

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2023-500116
(P2023-500116A)

(43)公表日 令和5年1月4日(2023.1.4)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 1 2 N	15/11 (2006.01)	C 1 2 N	15/11	Z Z N A	4 B 0 6 3
C 1 2 Q	1/6869(2018.01)	C 1 2 Q	1/6869	Z	4 B 0 6 4
C 1 2 P	19/34 (2006.01)	C 1 2 P	19/34	A	4 B 0 6 5
C 1 2 N	5/10 (2006.01)	C 1 2 N	5/10		4 C 0 8 4
C 1 2 N	15/67 (2006.01)	C 1 2 N	15/67	Z	4 C 0 8 6
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全186頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2022-525706(P2022-525706)			(71)出願人	519077469
(86)(22)出願日	令和2年11月4日(2020.11.4)				フラッグシップ パイオニアリング, イ
(85)翻訳文提出日	令和4年6月29日(2022.6.29)				ンコーポレイテッド
(86)国際出願番号	PCT/US2020/058948				アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2
(87)国際公開番号	WO2021/092064				1 4 2, ケンブリッジ, ケンブリッジ
(87)国際公開日	令和3年5月14日(2021.5.14)				パークウェイ 5 5, スイート 8 0 0
(31)優先権主張番号	62/930,361				イー
(32)優先日	令和1年11月4日(2019.11.4)			(74)代理人	100078282
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)				弁理士 山本 秀策
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く			(74)代理人	100113413
					弁理士 森下 夏樹
				(74)代理人	100181674
					弁理士 飯田 貴敏
				(74)代理人	100181641
					弁理士 石川 大輔
					最終頁に続く

(54)【発明の名称】 c o n－希少コドンのためのT R E M組成物及び関連する使用

(57)【要約】
本発明は一般に、c o n－希少コドンに対応するt R N A系エフェクター分子（T R E M）の使用及びそれを作製する方法に関する。本発明は例えば、標的細胞又は組織においてR N A、又はR N Aによってコードされるタンパク質の生成パラメーターを調節する方法であって、有効量のt R N Aエフェクター分子（T R E M）（例えば、T R E Mを含むT R E M組成物）を前記標的細胞又は組織に提供するか、例えば、投与するか、又は前記標的細胞又は組織をそれと接触させ、ここでT R E Mは、前記R N Aの文脈上希少なコドン（「c o n－希少コドン」）に対応しており、それにより前記標的細胞又は組織において、前記R N A、又は前記R N Aによってコードされるタンパク質の前記生成パラメーターを調節することを含む方法、を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

標的細胞又は組織において RNA、又は RNA によってコードされるタンパク質の生成パラメーターを調節する方法であって、

有効量の tRNA エフェクター分子 (TREM) (例えば、TREM を含む TREM 組成物) を前記標的細胞又は組織に提供するか、例えば、投与するか、又は前記標的細胞又は組織をそれと接触させ、ここで TREM は、前記 RNA の文脈上希少なコドン (「con-希少コドン」) に対応しており、

それにより前記標的細胞又は組織において、前記 RNA、又は前記 RNA によってコードされるタンパク質の前記生成パラメーターを調節することを含む方法。

10

【請求項 2】

前記標的細胞又は組織が、対象から得られる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記 TREM 組成物を対象に投与することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記 TREM 組成物を前記標的組織又は細胞とエキスピボで接触させることを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

エキスピボで接触された前記標的組織又は細胞を対象、例えば、同種異系又は自系の対象に導入することを含む、請求項 4 に記載の方法。

20

【請求項 6】

前記標的細胞又は組織が、特定の又は選択された標的細胞又は組織、例えば、特定の発生段階における細胞又は組織型；特定の疾患状態における細胞又は組織型；又は特定の細胞外環境に存在する細胞である、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記生成パラメーターが、例えば、本明細書に記載されるとおりの発現パラメーター又はシグナル伝達パラメーターを含む、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記 RNA、例えば、ポリペプチドに翻訳され得る RNA、例えば、メッセンジャー RNA の前記生成パラメーターが、調節される、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 9】

前記 RNA の前記生成パラメーターが、増加されるか又は減少される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 10】

前記 RNA によってコードされる前記タンパク質の前記生成パラメーターが、調節される、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記タンパク質の前記生成パラメーターが、増加されるか又は減少される、請求項 10 に記載の方法。

40

【請求項 12】

文脈上希少なコドンを有する核酸配列、例えば、DNA 又は RNA (「con-希少コドン核酸配列」) の存在を決定する方法であって、

対象由来の試料、例えば、標的細胞又は組織試料において前記 con-希少コドン核酸配列の存在の情報を取得することを含み、

前記 con-希少コドン核酸配列の存在の情報の取得に応じて：

(1) 前記対象が、前記核酸配列の文脈上希少なコドン (「con-希少コドン」) に対応する tRNA エフェクター分子 (TREM) を含む有効量の組成物の投与を受ける候補であると分類されるか；又は

(2) 前記対象が、前記 TREM を含む前記組成物を含む治療に応答する可能性がある

50

と同定される、方法。

【請求項 13】

文脈上希少なコドン（「c o n－希少コドン」）と関連する疾患を有する対象を治療する方法であって、

前記対象由来の標的細胞又は組織試料において前記 c o n－希少コドンを含む核酸配列、例えば、DNA又はRNA（「c o n－希少コドン核酸配列」）の存在の情報を取得すること；及び

前記核酸配列の前記 c o n－希少コドンに対応する tRNAエフェクター分子（TREM）を含む有効量の組成物を前記対象に投与し、
それにより前記対象における前記疾患を治療することを含む、方法。

10

【請求項 14】

tRNAエフェクター分子（TREM）を対象に提供する方法であって、
前記対象に有効量の TREM、例えば、TREMを含む TREM組成物を提供し、例えば、投与し、ここで TREMは、前記対象の標的細胞又は組織における核酸配列に関する文脈上希少なコドン（「c o n－希少コドン」）に対応しており、
それにより前記対象に TREMを提供することを含む、方法。

【請求項 15】

tRNAエフェクター分子（TREM）組成物を製造する方法であって、

文脈上希少な（c o n－希少）コドンに対応する TREMを同定すること；

前記 TREMを成分、例えば、担体又は賦形剤と合わせ、それにより TREM組成物を製造すること
を含む、方法。

20

【請求項 16】

前記方法が、前記核酸配列、例えば、DNA又はRNAにおいて c o n－希少コドンに関する値を、例えば、以下の因子の1つ以上を評価するか又は決定することによって取得することを含み、前記値が、以下の因子：

（1）前記コドンの前記配列；

（2）標的細胞又は組織におけるその c o n－希少コドンに関する対応する tRNA、例えば、負荷された tRNA、例えば、1つ以上のイソアクセプター tRNA分子の利用可能性；

30

（3）前記標的細胞又は組織の発現プロファイル（又はプロテオミクス特性）（例えば、前記 c o n－希少コドンを含む他のタンパク質の発現の存在量）；

（4）負荷される前記 c o n－希少コドンに対応する前記 tRNAの割合；及び

（5）前記 c o n－希少コドンに対応する前記 tRNAのイソデコーダーアイソタイプ；

の1つ以上に応じて変化するものである、請求項1～15のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

（1）が、c o n－希少コドンの有無を決定することを含む、請求項16に記載の方法。

。

【請求項 18】

40

tRNAの利用可能性の決定が、以下のパラメーター：

（a）異なるコドンに対応する tRNAと比較した前記 c o n－希少コドン（「c o n－希少コドン tRNA」）に対応する tRNAのレベル；

（b）異なるコドンに対応する tRNAと比較した c o n－希少コドン tRNAの機能、例えば、ポリペプチド鎖伸長機能；

（c）異なるコドンに対応する tRNAと比較した c o n－希少コドン tRNAの修飾、例えば、アミノアシル化若しくは転写後修飾；及び／又は

（d）c o n－希少コドン tRNAの配列

の1つ、2つ、3つ若しくは全ての尺度を取得することを含む、請求項17に記載の方法。

。

50

【請求項 19】

c o n－希少コドン t R N A の利用可能性（例えば、レベル）の尺度が、（１）負荷されない前記 c o n－希少コドン t R N A の割合；又は（２）異なるコドンに対応する負荷された t R N A の割合と比較して、負荷される、例えば、アミノアシル化される前記 c o n－希少コドン t R N A の尺度を含む、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

前記 T R E M 組成物中の前記 T R E M の少なくとも 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、85 %、90 %、95 %、99 %、又は 100 %（重量又は数）が、c o n－希少コドンに対応する、請求項 1～19 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 21】

前記 T R E M 組成物が、複数の c o n－希少コドンに対応する T R E M を含む、請求項 1～20 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 22】

前記 T R E M 組成物が、第 1 の c o n－希少コドンに対応する第 1 の T R E M；及び異なる c o n－希少コドンに対応する追加の T R E M を含む、請求項 1～21 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 23】

前記 T R E M 組成物が、

（a）T R E M をコードする外来核酸、例えば、D N A 又は R N A を含む宿主細胞を、前記 T R E M を発現するのに十分な条件下で提供すること；及び

（b）発現された前記 T R E M を前記宿主細胞培養物から精製して、T R E M 組成物を生成し、それにより T R E M 組成物を作製すること

を含む方法によって作製される、請求項 1～22 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 24】

前記 T R E M 組成物が、T R E M を含む医薬組成物である、請求項 1～23 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 25】

前記 T R E M 組成物が、医薬賦形剤を含む、請求項 1～24 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 26】

前記 T R E M 組成物が、例えば、本明細書に記載されるとおりの T R E M 断片を含む、請求項 1～25 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 27】

前記 T R E M 組成物が、1 種以上、例えば、複数の T R E M を含む、請求項 1～26 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

40

本出願は、2019 年 11 月 4 日に提出された米国仮特許出願第 62／930,361 号に対する優先権を主張するものであり、その全内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

トランスファー RNA（tRNA）は、タンパク質の開始及び伸長を含むいくつかの機能を有する分子である。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0003】

50

本発明者らは、TREM組成物を使用して、RNA、又はRNA（RNAは、文脈上希少なコドン（「con-希少コドン」）を有する）によってコードされるタンパク質の生成パラメーターを調節することができることを発見した。ある態様では、標的細胞又は組織において、RNA、又はRNAによってコードされるタンパク質の生成パラメーターを調節する方法であって、有効量のtRNAエフェクター分子（TREM）（例えば、TREMを含むTREM組成物）を提供し、例えば、標的細胞又は組織に投与するか、又は標的細胞又は組織とそれを接触させ、ここでTREMは、RNAの文脈上希少なコドン（「con-希少コドン」）に対応しており、それにより標的細胞又は組織において、RNA、又はRNAによってコードされるタンパク質の生成パラメーターを調節することを含む方法が本明細書において提供される。

10

【0004】

ある実施形態では、標的細胞又は組織は、対象から得られる。ある実施形態では、方法は、TREM組成物を対象に投与することを含む。ある実施形態では、方法は、TREM組成物をエキスピボで標的組織又は細胞と接触させることを含む。ある実施形態では、方法は、エキスピボで接触された標的組織又は細胞を対象、例えば、同種異系又は自系の対象に導入することを含む。

【0005】

ある実施形態では、生成パラメーターは、例えば、本明細書に記載されるとおりの発現パラメーター又はシグナル伝達パラメーターを含む。ある実施形態では、RNA、例えば、ポリペプチドに翻訳され得るRNA、例えば、メッセンジャーRNAの生成パラメーターが調節される。ある実施形態では、RNAの生成パラメーターが、増加されるか又は減少される。ある実施形態では、RNAによってコードされるタンパク質の生成パラメーターが、調節される。ある実施形態では、タンパク質の生成パラメーターが、増加されるか又は減少される。

20

【0006】

ある実施形態では、標的細胞又は組織は、望まれない特徴又は選択された特徴を含むか、それと関連するか、又はそれと相関する（負又は正に）。ある実施形態では、標的細胞又は組織は、疾患又は障害を含むか、それと関連するか、又はそれと相関する（負又は正に）。ある実施形態では、疾患又は障害は、癌を含む。ある実施形態では、標的細胞又は組織は、望まれない増殖、例えば、良性又は悪性の増殖によって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、標的細胞又は組織は、癌細胞である。

30

【0007】

ある実施形態では、疾患又は障害は、ハプロ不全障害、例えば、遺伝子のアレルが機能喪失破壊、例えば、機能の全体的な喪失の破壊を有する疾患を含む。例示的なハプロ不全障害としては、GLUT1欠損症1、GLUT1欠損症2、GATA2変異によって引き起こされる障害（例えば、GATA2欠損症；単球、B及びNKリンパ球欠損症；エンバーガー症候群；単球減少症及び非定型抗酸菌複合体／樹状細胞）、コフィン・シリス症候群2、シャルコー・マリー・トゥース病、ロビノウ症候群、武内・小崎症候群、染色体1p35欠失症候群、染色体2p12-p11.2欠失症候群、WHIM症候群、モワット・ウィルソン症候群、及びドラーベ症候群が挙げられる。

40

【0008】

ある実施形態では、標的細胞又は組織は、代謝状態又は状況を含む。

【0009】

ある実施形態では、標的細胞又は組織は、遺伝的事象、例えば、変異、例えば、点変異、再編成、転座、挿入、又は欠失を含むか又はそれと関連する。ある実施形態では、遺伝的事象は、一塩基多型（SNP）又は他のマーカーを含む。ある実施形態では、遺伝的事象は、疾患若しくは障害又は疾患若しくは障害への素因と関連するか、又はそれと相関する（負又は正に）。ある実施形態では、標的細胞又は組織は、遺伝子発現のパターン、例えば、遺伝子の望まれない発現又は不十分な発現を含むか若しくはそれと関連するか、又はそれと相関する（負又は正に）。

50

【0010】

ある実施形態では、標的細胞又は組織は、後成的事象、例えば、ヒストン修飾、例えば、疾患若しくは障害又は疾患若しくは障害への素因と相関する（負又は正に）後成的事象を含むか又はそれと関連する。

【0011】

ある実施形態では、標的細胞又は組織は、障害又は疾患と関連するか、又はそれと相関する（負又は正に）産物、例えば、核酸（例えば、RNA）、タンパク質、脂質、又は糖を含む。ある実施形態では、細胞又は組織は、産物、例えば、核酸（例えば、RNA）、タンパク質、脂質、又は糖を生成し、その存在は、望まれない状態、例えば、疾患又は障害と関連するか、又はそれと相関する（負又は正に）。

10

【0012】

ある実施形態では、細胞又は組織は、産物、例えば、核酸（例えば、RNA）、タンパク質、脂質、又は糖を生成できないか、又はその十分な量を生成できず、そのような産物の欠如又は不十分な量は、望まれない状態、例えば、疾患又は障害と関連するか、又はそれと相関する（負又は正に）。

【0013】

ある実施形態では、標的細胞又は組織は、ある特定の発生段階、例えば、胚性期、胎生期、未成熟期、成熟期、又は老化期を含む。ある実施形態では、標的細胞又は標的組織中の細胞は、細胞周期、例えば、G0、G1、S、G2、又はMのある段階を含む。ある実施形態では、標的細胞又は組織は、非増殖性又は静止状態である。ある実施形態では、標的細胞又は組織は、増殖性である。ある実施形態では、細胞又は組織は、造血細胞又は組織、例えば、線維芽細胞を含む。ある実施形態では、細胞又は組織は、肝細胞又は組織を含む。ある実施形態では、細胞又は組織は、腎細胞又は組織を含む。ある実施形態では、細胞又は組織は、神経細胞又は組織、例えば、ニューロンを含む。ある実施形態では、細胞又は組織は、筋肉細胞又は組織を含む。ある実施形態では、細胞又は組織は、皮膚細胞又は組織を含む。

20

【0014】

別の態様では、本開示は、文脈上希少なコドンを含む核酸配列、例えば、DNA又はRNA（「con-希少コドン核酸配列」）の存在を決定する方法であって、対象由来の試料、例えば、標的細胞又は組織試料においてcon-希少コドン核酸配列の存在の情報を取得することを含み、con-希少コドン核酸配列の存在の情報の取得に応じて：（1）対象が、核酸配列の文脈上希少なコドン（「con-希少コドン」）に対応するtRNAエフェクター分子（TREM）を含む有効量の組成物の投与を受ける候補であると分類されるか；又は（2）対象が、TREMを含む組成物を含む治療に応答する可能性があると同定される方法を提供する。

30

【0015】

さらに別の態様では、本明細書において、文脈上希少なコドン（「con-希少コドン」）と関連する疾患を有する対象を治療する方法であって、対象由来の標的細胞又は組織試料においてcon-希少コドンを含む核酸配列、例えば、DNA又はRNA（「con-希少コドン核酸配列」）の存在の情報を取得すること；及び核酸配列のcon-希少コドンに対応するtRNAエフェクター分子（TREM）を含む有効量の組成物を対象に投与し、それにより対象における疾患を治療することを含む方法が提供される。

40

【0016】

ある実施形態では、投与することは、有効量のtRNAエフェクター分子（TREM）（例えば、TREMを含むTREM組成物）を標的細胞又は組織に提供すること、又は標的細胞又は組織をそれと接触させることを含み、ここでTREMは、RNAの文脈上希少なコドン（「con-希少コドン」）に対応する。

【0017】

ある態様では、本開示は、tRNAエフェクター分子（TREM）を対象に提供する方

50

法であって、対象に有効量の T R E M、例えば、T R E Mを含む T R E M組成物を提供し、例えば、投与し、それにより対象に T R E Mを提供することを含み、ここで T R E Mは、対象の標的細胞又は組織における核酸配列に関する文脈上希少なコドン（「c o n－希少コドン」）に対応する、方法を提供する。

【0018】

ある実施形態では、投与することは、有効量の t R N Aエフェクター分子（T R E M）（例えば、T R E Mを含む T R E M組成物）を標的細胞又は組織に提供すること、又は標的細胞又は組織をそれと接触させることを含み、ここで T R E Mは、R N Aの文脈上希少なコドン（「c o n－希少コドン」）に対応する。

【0019】

別の態様では、本明細書において、t R N Aエフェクター分子（T R E M）組成物を製造する方法であって、

文脈上希少な（c o n－希少）コドンに対応する T R E Mを同定すること；

T R E Mを成分、例えば、担体又は賦形剤と合わせ、それにより T R E M組成物を製造すること

を含む方法が提供される。

【0020】

本明細書で提供される方法のいずれかの実施形態では、方法は、核酸配列、例えば、D N A又は R N Aにおいて c o n－希少コドンに関する値を、例えば、以下の因子の1つ以上を評価するか又は決定することによって取得することを含み、値は、以下の因子の1つ以上に応じて変化するものである：

（1）コドンの配列；

（2）標的細胞又は組織におけるその c o n－希少コドンに関する対応する t R N A、例えば、負荷された t R N A、例えば、1つ以上のイソアクセプター t R N A分子の利用可能性；

（3）標的細胞又は組織の発現プロファイル（又はプロテオミクス特性）（例えば、c o n－希少コドンを含む他のタンパク質の発現の存在量）；

（4）負荷される c o n－希少コドンに対応する t R N Aの割合；

（5）c o n－希少コドンに対応する t R N Aのイソデコーダーアイソタイプ；及び

（6）

（i）望まれない特徴（例えば、標的細胞又は組織は、障害又は疾患と関連する）の有無；

（i i）標的細胞又は組織における望まれない増殖の有無；

（i i i）標的細胞又は組織の核酸において前選択した遺伝的事象、例えば、障害又は疾患と関連する事象の有無

から選択される標的細胞又は組織の特徴付け。

【0021】

ある実施形態では、（1）は、c o n－希少コドンの有無を決定することを含む。

【0022】

ある実施形態では、t R N Aの利用可能性の決定は、以下のパラメーターの1つ、2つ、3つ又は全ての尺度を取得することを含む：

（a）異なるコドンに対応する t R N Aと比較した c o n－希少コドン（「c o n－希少コドン t R N A」）に対応する t R N Aのレベル；

（b）異なるコドンに対応する t R N Aと比較した c o n－希少コドン t R N Aの機能、例えば、ポリペプチド鎖伸長機能；

（c）異なるコドンに対応する t R N Aと比較した c o n－希少コドン t R N Aの修飾、例えば、アミノアシル化又は転写後修飾；

（d）c o n－希少コドン t R N Aの配列；及び／又は

（e）プロテオームコドン数－t R N A頻度（P C C－t F）に関する値。

【0023】

10

20

30

40

50

ある実施形態では、c o n－希少コドン t R N A の利用可能性（例えば、レベル）の尺度は、（１）負荷されない c o n－希少コドン t R N A の割合；又は（２）異なるコドンに対応する負荷された t R N A の割合と比較して、負荷される、例えば、アミノアシル化される c o n－希少コドン t R N A の尺度を含む。

【 0 0 2 4 】

本明細書で提供される方法のいずれかの実施形態では、T R E M 組成物中の T R E M の少なくとも 1 0 %、2 0 %、3 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、7 0 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 9 %、又は 1 0 0 %（重量又は数）は、c o n－希少コドンに対応する。ある実施形態では、T R E M 組成物は、複数の c o n－希少コドンに対応する T R E M を含む。ある実施形態では、T R E M 組成物は、第 1 の c o n－希少コドンに対応する第 1 の T R E M；及び異なる c o n－希少コドンに対応する追加の T R E M を含む。

10

【 0 0 2 5 】

本明細書で提供される方法のいずれかの実施形態では、T R E M 組成物（例えば、c o n－希少コドンに対応する T R E M を含む組成物）は、

（a）T R E M をコードする外来核酸、例えば、D N A 又は R N A を含む宿主細胞を、T R E M を発現するのに十分な条件下で提供すること；及び

（b）発現された T R E M を宿主細胞培養物から精製して、T R E M 組成物を生成し、それにより T R E M 組成物を作製することを含む方法によって作製される。

【 0 0 2 6 】

ある実施形態では、T R E M 組成物（例えば、c o n－希少コドンに対応する T R E M を含む組成物）は、T R E M を含む医薬組成物である。

20

【 0 0 2 7 】

ある実施形態では、T R E M 組成物（例えば、c o n－希少コドンに対応する T R E M を含む組成物）は、医薬賦形剤を含む。ある実施形態では、T R E M 組成物は、例えば、本明細書に記載されるとおりの T R E M 断片を含む。

【 0 0 2 8 】

ある実施形態では、T R E M 組成物（例えば、c o n－希少コドンに対応する T R E M を含む組成物）は、1 種以上、例えば、複数の T R E M を含む。

【 0 0 2 9 】

本明細書では、とりわけ、文脈上希少なコドン（c o n－希少コドン）を有する標的細胞又は組織において R N A 又は R N A によってコードされるタンパク質の発現を調節する方法、及び c o n－希少コドンを同定する方法が開示される。c o n－希少コドンを有する R N A は、発現の低減、例えば、前記 R N A によってコードされるタンパク質の発現の低減を、例えば、c o n－希少コドンを有しない R N A と比較して有し得る。ある実施形態では、核酸、例えば、R N A、又は前記核酸、例えば、c o n－希少コドンを有する R N A によってコードされるタンパク質の発現（標的細胞又は組織における）は、前記標的細胞又は組織に、有効量の t R N A エフェクター分子（T R E M）、例えば、T R E M（T R E M は、核酸、例えば、R N A の c o n－希少コドンに対応する）を含む T R E M 組成物を提供することによって調節される。ある実施形態では、c o n－希少コドンに対応する T R E M 組成物を提供すること（例えば、投与すること）は、c o n－希少コドンを有する核酸、例えば、R N A、又は前記核酸、例えば、R N A によってコードされるタンパク質の生成パラメーター、例えば、発現パラメーター又はシグナル伝達パラメーターの増大をもたらし得る。

30

40

【 0 0 3 0 】

本明細書で開示される方法は、c o n－希少コドンを同定することを含む。ある実施形態では、c o n－希少コドンは、前記 c o n－希少コドンを有する核酸配列に関する又は核酸の産物、例えば、R N A 又はタンパク質に関する生成パラメーター、例えば、発現パラメーター又はシグナル伝達パラメーターに対する制約であるコドンである。ある実施形態では、c o n－希少コドンの同定は、正規化されたプロテオームコドン数及び特定の又は選択された標的組織又は細胞における t R N A の利用可能性に応じて変化するものであ

50

る文脈上の希少さ（c o n - 希少性）を評価することを含む。特定の又は選択された標的組織又は細胞は、例えば、特定の発生段階における細胞又は組織型、特定の疾患状態における細胞又は組織型、特定の細胞外環境に存在する細胞、変化（例えば、分化、増殖又は活性化）を経た細胞；有限の増殖能を有する細胞（例えば、初代細胞）；無制限の増殖能を有する細胞（例えば、不死化細胞）；分化ポテンシャルを有する細胞（例えば、全能性細胞、多分化能細胞又は多能性細胞）；分化細胞；体細胞；生殖系列細胞；又は前選択したレベルのRNA若しくはタンパク質発現を有する細胞であり得る特定の文脈において存在する。例えば、特定の又は選択された標的組織又は細胞は、特定の組織、例えば、胚葉、例えば、中胚葉、外胚葉又は内胚葉によって形成される組織に特異的である。

【0031】

10

ある実施形態では、文脈上の希少さ（c o n - 希少性）は、特定の又は選択された標的組織又は細胞におけるtRNAの利用可能性又は活性レベルに文脈的に依存する尺度である。正規化されたプロテオームコドン数は、核酸配列、例えば、遺伝子当たりのコドン数、及び標的組織又は細胞の発現プロファイル（又はプロテオミクス特性）の関数である。ある実施形態では、c o n - 希少コドンに対応するtRNAは、核酸配列、例えば、遺伝子当たりのコドン数に基づく前記tRNAの需要と比較して量又は活性においてより少ない利用可能性であり、したがって、前記tRNAに対応するコドンは、c o n - 希少コドンとして分類され得る。

【0032】

20

例えば、細胞のプロテオームと関連する100個のコドン毎にコドンXが（平均して）Y回出現する特定の又は選択された細胞において、コドンXは、その同じ細胞において現存している機能的に利用可能、時間的に利用可能、又は翻訳的に能力のあるtRNAのうち10Y、5Y、Y、0.5Y、0.2Y、又は0.1Y%未満がコドンXに対応する場合、c o n - 希少コドンである。ある実施形態では、レベルは、Yである。別の例として、細胞のプロテオームと関連する100個のコドン毎にコドンXが（平均して）3回出現する特定の又は選択された細胞において、コドンXは、その同じ細胞において現存している機能的に利用可能、時間的に利用可能、又は翻訳的に能力のあるtRNAの3%未満がコドンXに対応する場合、c o n - 希少コドンである。

【0033】

30

ある実施形態では、c o n - 希少性は、特定の又は選択された細胞又は組織の文脈においてコドンに対応するtRNAの供給及びその供給に課される需要の両方を考慮に入れる。

【0034】

本明細書で開示される方法は、c o n - 希少コドンに対応するTREMを有するTREM組成物、及びその使用を含む。そのようなTREM組成物は、特定の又は選択された標的又は細胞における生成パラメーター、例えば、タンパク質の生成を調節するために使用され得る。

【0035】

40

本明細書に記載される方法は、対象における、又は標的組織若しくは細胞におけるRNA又はRNA（異種又は内在性）によってコードされるタンパク質の生成パラメーターをインビボで調節するためのc o n - 希少コドンに対応するTREMを有するTREM組成物の投与を可能にする。本明細書に記載される方法はまた、c o n - 希少コドンを有するRNA、又はRNAによってコードされるタンパク質の生成パラメーターをインビトロで調節するためのc o n - 希少コドンに対応するTREM組成物の投与を可能にする。

【0036】

その手法は、標的組織又は細胞におけるc o n - 希少コドンに対応するtRNAの利用可能性、例えば、存在量；又は標的組織若しくは細胞において他の発現される核酸配列（生成パラメーターが調節されるRNA以外）のコドンによってtRNAに課される需要を含むいくつかの因子を考慮し得る。例えば、TREMの選択は、c o n - 希少コドンを有する核酸配列の標的細胞又は組織における発現プロファイル（又はプロテオミクス特性）

50

、及び c o n - 希少コドンを含む核酸配列における c o n - 希少コドンの出現の頻度又は割合を考慮し得る。

【0037】

本明細書で開示されるとおり、tRNA系エフェクター分子（TREM）は、様々な細胞プロセスを媒介できる複合体分子である。TREMを含む組成物又はTREMを含む医薬組成物を、細胞、組織又は対象に投与して、例えば、インビトロ又はインビボでRNA、又はRNAによってコードされるタンパク質の生成パラメーターを調節することができる。また、本明細書では、障害、又は障害（例えば、c o n - 希少コドンと関連する障害）の症状を、TREMを含む組成物又はTREMを含む医薬組成物を投与することによって治療するか又は予防する方法が開示される。さらに、本明細書では、TREMを含む組成物、又はTREMを含む医薬組成物、調製物、及びそれを作製する方法が開示される。

10

【0038】

前述の組成物（例えば、TREM組成物又はTREMを含む医薬組成物）のいずれかの追加の特徴；前記組成物を使用する方法及び／又はそれを作製する方法は、以下の列挙される実施形態のうちの1つ以上を含む。

【0039】

当業者は、通例の実験だけを使用して、本明細書に記載される本発明の特定の実施形態に対する多数の均等物を認識することになるか、又は確認することができるであろう。そのような均等物は、以下に列挙される実施形態によって包含されることが意図される。

【0040】

列挙される実施形態

20

E1. 標的細胞又は組織においてRNA、又はRNAによってコードされるタンパク質の生成パラメーターを調節する方法であって、

有効量のtRNAエフェクター分子（TREM）（例えば、TREMを含むTREM組成物）を標的細胞又は組織に提供するか、例えば、投与するか、又は標的細胞又は組織をそれと接触させ、ここでTREMは、RNAの文脈上希少なコドン（「c o n - 希少コドン」）に対応しており、

それにより標的細胞又は組織においてRNA、又はRNAによってコードされるタンパク質の生成パラメーターを調節することを含む方法。

【0041】

30

E2. 標的細胞又は組織が、対象から得られる、実施形態E1に記載の方法。

【0042】

E3. TREM組成物を対象に投与することを含む、実施形態E1に記載の方法。

【0043】

E4. TREM組成物を、エクスピボで標的組織又は細胞と接触させることを含む、実施形態E1に記載の方法。

【0044】

E5. エクスピボで接触された標的組織又は細胞を対象、例えば、同種異系又は自系の対象に導入することを含む、実施形態E4に記載の方法。

【0045】

40

E6. 標的細胞又は組織が、特定の又は選択された標的細胞又は組織、例えば、特定の発生段階における細胞又は組織型；特定の疾患状態における細胞又は組織型；又は特定の細胞外環境に存在する細胞である、実施形態E1～E5のいずれか1項に記載の方法。

【0046】

E7. 標的細胞又は組織が、望まれない特徴又は選択された特徴を含むか若しくはそれと関連するか、又はそれと相関する（負又は正に）、実施形態E1～E6のいずれか1項に記載の方法。

【0047】

E8. 標的細胞又は組織が、疾患又は障害を含むか若しくはそれと関連するか、又はそれと相関する（負又は正に）、実施形態E1～E7のいずれか1項に記載の方法。

50

【 0 0 4 8 】

E 9 . 疾患又は障害が、癌又はハプロ不全障害を含む、実施形態 E 8 に記載の方法。

【 0 0 4 9 】

E 1 0 . 標的細胞又は組織が、望まれない増殖、例えば、良性又は悪性の増殖によって特徴付けられる、実施形態 E 1 ～ E 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【 0 0 5 0 】

E 1 1 . 標的細胞又は組織が、遺伝的事象、例えば、変異、例えば、点変異、再編成、転座、挿入、又は欠失を含むか又はそれと関連する、実施形態 E 1 ～ E 1 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【 0 0 5 1 】

E 1 2 . 標的細胞又は組織が、後成的事象、例えば、ヒストン修飾、例えば、疾患若しくは障害又は疾患若しくは障害への素因と相関する（負又は正に）後成的事象を含むか又はそれと関連する、実施形態 E 1 ～ E 1 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【 0 0 5 2 】

E 1 3 . 標的細胞又は組織が、障害又は疾患と関連するか、又はそれと相関する（負又は正に）産物、例えば、核酸（例えば、RNA）、タンパク質、脂質、又は糖を含む、実施形態 E 1 ～ E 1 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【 0 0 5 3 】

E 1 4 . 疾患又は障害が、癌又はハプロ不全障害を含む、E 1 2 又は E 1 3 の実施形態の方法。

【 0 0 5 4 】

E 1 5 . 生成パラメーターが、例えば、本明細書に記載されるとおりの発現パラメーター又はシグナル伝達パラメーターを含む、実施形態 E 1 ～ E 1 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【 0 0 5 5 】

E 1 6 . RNA、例えば、ポリペプチドに翻訳され得る RNA、例えば、メッセンジャー RNA の生成パラメーターが、調節される、実施形態 E 1 ～ E 1 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【 0 0 5 6 】

E 1 7 . RNA の生成パラメーターが、増加されるか又は減少される、実施形態 E 7 に記載の方法。

【 0 0 5 7 】

E 1 8 . RNA によってコードされるタンパク質の生成パラメーターが、調節される、実施形態 E 1 ～ E 1 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【 0 0 5 8 】

E 1 9 . タンパク質の生成パラメーターが、増加される、実施形態 E 1 8 に記載の方法。

【 0 0 5 9 】

E 2 0 . タンパク質の生成パラメーターが、減少される、実施形態 E 1 8 に記載の方法。

【 0 0 6 0 】

E 2 1 . 文脈上希少なコドンを含む核酸配列、例えば、DNA 又は RNA（「c o n - 希少コドン核酸配列」）の存在を決定する方法であって、

対象由来の試料、例えば、標的細胞又は組織試料において c o n - 希少コドン核酸配列の存在の情報を取得することを含み、

c o n - 希少コドン核酸配列の存在の情報の取得に応じて：

（１）対象が、核酸配列の文脈上希少なコドン（「c o n - 希少コドン」）に対応する tRNA エフェクター分子（TREM）を含む有効量の組成物の投与を受ける候補であると分類されるか；又は

（２）対象が、TREM を含む組成物を含む治療に応答する可能性があると同定される方

10

20

30

40

50

法。

【0061】

E22. 文脈上希少なコドン（「con-希少コドン」）と関連する疾患を有する対象を治療する方法であって、

対象由来の標的細胞又は組織試料においてcon-希少コドンを有する核酸配列、例えば、DNA又はRNA（「con-希少コドン核酸配列」）の存在の情報を取得すること；及び

核酸配列のcon-希少コドンに対応するtRNAエフェクター分子（TREM）を含む有効量の組成物を対象に投与し、

それにより対象における疾患を治療すること

10

を含む方法。

【0062】

E23. tRNAエフェクター分子（TREM）を対象に提供する方法であって、

対象に有効量のTREM、例えば、TREMを含むTREM組成物を提供し、例えば、投与し、ここでTREMは、対象の標的細胞又は組織における核酸配列に関する文脈上希少なコドン（「con-希少コドン」）に対応しており、

それにより対象にTREMを提供することを含む方法。

【0063】

E24. tRNAエフェクター分子（TREM）組成物を製造する方法であって、

文脈上希少な（con-希少）コドンに対応するTREMを同定すること；

20

TREMを成分、例えば、担体又は賦形剤と合わせ、

それによりTREM組成物を製造すること

を含む方法。

【0064】

E25. 方法が、核酸配列、例えば、DNA又はRNAにおいてcon-希少コドンに関する値を、例えば、以下の因子の1つ以上を評価するか又は決定することによって取得することを含み、値が、以下の因子：

（1）コドンの配列；

（2）標的細胞又は組織におけるそのcon-希少コドンに関する対応するtRNA、例えば、負荷されたtRNA、例えば、1つ以上のイソアクセプターtRNA分子の利用可能性；

30

（3）標的細胞又は組織の発現プロファイル（又はプロテオミクス特性）（例えば、con-希少コドンを含む他のタンパク質の発現の存在量）；

（4）負荷されるcon-希少コドンに対応するtRNAの割合；及び

（5）con-希少コドンに対応するtRNAのイソデコーダーアイソタイプ
の1つ以上に応じて変化するものである、実施形態E1～E24のいずれか1項に記載の方法。

【0065】

E26. （1）が、con-希少コドンの有無を決定することを含む、実施形態E25に記載の方法。

40

【0066】

E27. tRNAの利用可能性の決定が、以下のパラメーターの1つ、2つ、3つ又は全ての尺度を取得することを含む：

（a）異なるコドンに対応するtRNAと比較したcon-希少コドン（「con-希少コドンtRNA」）に対応するtRNAのレベル；

（b）異なるコドンに対応するtRNAと比較したcon-希少コドンtRNAの機能、例えば、ポリペプチド鎖伸長機能；

（c）異なるコドンに対応するtRNAと比較したcon-希少コドンtRNAの修飾、例えば、アミノアシル化又は転写後修飾；及び／又は

（d）con-希少コドンtRNAの配列

50

実施形態 E 2 5 に記載の方法。

【0067】

E 2 8. *con*-希少コドン *tRNA* の利用可能性（例えば、レベル）の尺度が、（1）負荷されない *con*-希少コドン *tRNA* の割合；又は（2）異なるコドンに対応する負荷された *tRNA* の割合と比較して、負荷される、例えば、アミノアシル化される *con*-希少コドン *tRNA* の尺度を含む、実施形態 E 2 7 に記載の方法。

【0068】

E 2 9. 前記値に応じて、標的細胞、又は組織が、*con*-希少コドン を有する核酸配列（「*con*-希少コドン核酸配列」）又は *con*-希少コドン を有する *RNA*（「*con*-希少コドン *RNA*」）を有すると同定される、実施形態 E 2 5 ～ E 2 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【0069】

E 3 0. 前記値に応じて、*RNA* が、*con*-希少コドン を有する *RNA* であると同定される、実施形態 E 2 5 ～ E 2 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【0070】

E 3 1. 標的細胞又は組織が、*con*-希少コドン を有する *RNA* を有すると同定される、実施形態 E 1 ～ E 2 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【0071】

E 3 2. 核酸配列、例えば、*DNA* 又は *RNA* が、*con*-希少コドン を有する核酸配列（「*con*-希少コドン核酸配列」）又は *con*-希少コドン を有する *RNA*（「*con*-希少コドン *RNA*」）であると同定される、実施形態 E 1 ～ E 2 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【0072】

E 3 3. 核酸配列（例えば、*DNA* 又は *RNA*）が、複数の *con*-希少コドン を有する核酸配列（例えば、*DNA* 又は *RNA*）であるか、又はそれであると同定される、実施形態 E 1 ～ E 3 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【0073】

E 3 4. 核酸配列（例えば、*DNA* 又は *RNA*）が、*con*-希少コドンの複数の存在を有する核酸配列（例えば、*DNA* 又は *RNA*）であるか、又はそれであると同定される、実施形態 E 1 ～ E 3 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【0074】

E 3 5. 核酸、例えば、*RNA* が、第 1 の *con*-希少コドンに対応する第 1 の *tRNA* を有する核酸、例えば、*RNA*；及び異なる、例えば、第 2 の *con*-希少コドンに対応する追加の *tRNA*、例えば、第 2 の *tRNA* であるか、又はそれらであると同定される、実施形態 E 1 ～ E 3 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【0075】

E 3 6. 核酸配列（例えば、*DNA* 又は *RNA*）が、第 1 の *con*-希少コドンに対応する第 1 の *tRNA* の複数の存在を有する核酸配列（例えば、*DNA* 又は *RNA*）であるか、又はそれであると同定される、実施形態 E 1 ～ E 3 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【0076】

E 3 7. 核酸配列（例えば、*DNA* 又は *RNA*）が、異なる、例えば、第 2 の *con*-希少コドンに対応する追加の *tRNA*、例えば、第 2 の *tRNA* の複数の存在を有する核酸配列（例えば、*DNA* 又は *RNA*）であるか、又はそれであると同定される、実施形態 E 3 5 又は E 3 6 に記載の方法。

40

【0077】

E 3 8. *con*-希少コドン *RNA* の生成パラメーターの調節が、*con*-希少コドン *RNA* によってコードされるタンパク質の生成パラメーター、例えば、発現パラメーター又はシグナル伝達パラメーターを増大させること、例えば、*con*-希少コドン *RNA* によってコードされるタンパク質の発現レベルを増大させることを含む、実施形態 E 1 ～ E 3 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

50

【0078】

E39. *con*-希少コドンRNAの生成パラメーターの調節が、*con*-希少コドンRNAによってコードされるタンパク質の生成パラメーター、例えば、発現パラメーター又はシグナル伝達パラメーターを低減すること、例えば、*con*-希少コドンRNAによってコードされるタンパク質の発現レベルを低減することを含む、実施形態E1～E38のいずれか1項に記載の方法。

【0079】

E40. 標的細胞又は組織の発現プロファイル（又はプロテオームコドン数）の決定が、
(a) 標的細胞又は組織におけるタンパク質の存在量（例えば、発現）；及び
(b) 標的細胞又は組織において発現されるタンパク質に関するタンパク質コドン数の測定を含む、実施形態E25～E28のいずれか1項に記載の方法。

【0080】

E41. *con*-希少コドンが、開始メチオニンコドン（*Met*）以外である、実施形態E1～E40のいずれか1項に記載の方法。

【0081】

E42. 標的細胞又は組織が、*con*-希少コドン核酸、例えばRNAを含むと同定される、実施形態E1～E41のいずれか1項に記載の方法。

【0082】

E43. *con*-希少コドンが、以下：
(1) コドンの配列；
(2) 標的細胞又は組織におけるその*con*-希少コドンに関する対応するtRNA、例えば、負荷されたtRNA、例えば、1つ以上のイソアクセプターtRNA分子の利用可能性；
(3) 標的細胞又は組織の発現プロファイル（又はプロテオミクス特性）（例えば、*con*-希少コドンを含む他のタンパク質の発現の存在量）；
(4) 負荷される*con*-希少コドンに対応するtRNAの割合；及び
(5) *con*-希少コドンに対応するtRNAのイソデコーダーアイソタイプ
の1つ以上に関する基準値を満たす、実施形態E1～E42のいずれか1項に記載の方法。

【0083】

E44. *con*-希少コドンが、(1)～(5)のうちの2つに関する基準値を満たす、実施形態E43に記載の方法。

【0084】

E45. *con*-希少コドンが、(1)～(5)のうちの3つに関する基準値を満たす、実施形態E43に記載の方法。

【0085】

E46. *con*-希少コドンが、(1)～(5)のうちの4つに関する基準値を満たす、実施形態E43に記載の方法。

【0086】

E47. *con*-希少コドンが、(1)～(5)のうちの全てに関する基準値を満たす、実施形態E43に記載の方法。

【0087】

E48. *con*-希少コドンが、(1)に関する基準値を満たす、実施形態E43に記載の方法。

【0088】

E49. *con*-希少コドンが、(2)に関する基準値を満たす、実施形態E43に記載の方法。

【0089】

E50. *con*-希少コドンが、(3)に関する基準値を満たす、実施形態E43に記載

10

20

30

40

50

載の方法。

【0090】

E 5 1. c o n - 希少コドンが、(4)に関する基準値を満たす、実施形態 E 4 3 に記載の方法。

【0091】

E 5 2. c o n - 希少コドンが、(5)に関する基準値を満たす、実施形態 E 4 3 に記載の方法。

【0092】

E 5 3. 基準値が、既定の又は前選択した基準値である、実施形態 E 4 3 に記載の方法。

【0093】

E 5 4. 基準値が、本明細書に記載される方法に従って決定される、実施形態 E 4 3 に記載の方法。

【0094】

E 5 5. T R E M 組成物中の T R E M の少なくとも 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、85 %、90 %、95 %、99 %、又は 100 % (重量又は数) が、c o n - 希少コドンに対応する、実施形態 E 1 ~ E 5 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【0095】

E 5 6. T R E M 組成物が、複数の c o n - 希少コドンに対応する T R E M を含む、実施形態 E 1 ~ E 5 5 のいずれかに記載の方法。

【0096】

E 5 7. T R E M 組成物が、第 1 の c o n - 希少コドンに対応する第 1 の T R E M ; 及び異なる c o n - 希少コドンに対応する追加の T R E M を含む、実施形態 E 1 ~ E 5 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【0097】

E 5 8. T R E M 組成物が、第 1 の c o n - 希少コドンに対応する第 1 の T R E M ; 及び第 2 の c o n - 希少コドンに対応する第 2 の T R E M を含む、実施形態 E 1 ~ E 5 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【0098】

E 5 9. T R E M 組成物が、第 1 の c o n - 希少コドンに対応する第 1 の T R E M ; 第 2 の c o n - 希少コドンに対応する第 2 の T R E M ; 及び第 3 の c o n - 希少コドンに対応する第 3 の T R E M を含む、実施形態 E 1 ~ E 5 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【0099】

E 6 0. T R E M 組成物が、第 1 の c o n - 希少コドンに対応する第 1 の T R E M ; 第 2 の c o n - 希少コドンに対応する第 2 の T R E M ; 第 3 の c o n - 希少コドンに対応する第 3 の T R E M ; 及び第 4 の c o n - 希少コドンに対応する第 4 の T R E M を含む、実施形態 E 1 ~ E 5 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【0100】

E 6 1. T R E M 組成物が、第 1 の c o n - 希少コドンに対応する第 1 の T R E M ; 第 2 の c o n - 希少コドンに対応する第 2 の T R E M ; 第 3 の c o n - 希少コドンに対応する第 3 の T R E M ; 第 4 の c o n - 希少コドンに対応する第 4 の T R E M ; 及び第 5 の c o n - 希少コドンに対応する第 5 の T R E M を含む、実施形態 E 1 ~ E 6 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【0101】

E 6 2. T R E M 組成物中の T R E M の少なくとも 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、85 %、90 %、95 %、99 %、又は 100 % (重量又は数) が、第 1 の c o n - 希少コドンに対応する、実施形態 E 5 6 ~ E 6 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【0102】

10

20

30

40

50

E 6 3 . T R E M 組成物中の T R E M の少なくとも 1 0 %、2 0 %、3 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、7 0 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 9 %、又は 1 0 0 %（重量又は数）が、追加の、例えば、第 2 の、第 3 の、第 4 の又は第 5 の c o n - 希少コドンに対応する、実施形態 E 5 6 ~ E 6 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【 0 1 0 3 】

E 6 4 . 組成物中の T R E M の少なくとも 1 0 %、2 0 %、3 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、7 0 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 9 %、又は 1 0 0 %（重量又は数）が、負荷される、実施形態 E 1 ~ E 6 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【 0 1 0 4 】

E 6 5 . T R E M 組成物が、第 1 の c o n - 希少コドンに対応する第 1 の T R E M 及び追加の T R E M、例えば、異なる、例えば、第 2 の、第 3 の、第 4 の、又は第 5 の c o n - 希少コドンに対応する第 2 の、第 3 の、第 4 の、又は第 5 の T R E M を含み、且つ組成物中の第 1 の T R E M の少なくとも 1 0 %、2 0 %、3 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、7 0 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 9 %、又は 1 0 0 %（重量又は数）が、負荷される、実施形態 E 1 ~ E 6 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【 0 1 0 5 】

E 6 6 . 組成物中の追加の T R E M、例えば、第 2 の、第 3 の、第 4 の、又は第 5 の T R E M の少なくとも 1 0 %、2 0 %、3 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、7 0 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 9 %、又は 1 0 0 %（重量又は数）が、負荷される、実施形態 E 6 5 に記載の方法。

【 0 1 0 6 】

E 6 7 . 調製物中の T R E M の少なくとも 1 0 %、2 0 %、3 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、7 0 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 9 %、又は 1 0 0 %（重量又は数）が、同じイソデコーダーアイソタイプのものである、実施形態 E 1 ~ E 6 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【 0 1 0 7 】

E 6 8 . T R E M 組成物が、第 1 の c o n - 希少コドンに対応する第 1 の T R E M ; 及び第 1 の c o n - 希少コドンに対応する追加の T R E M、例えば、第 1 の T R E M を含み、追加の T R E M が、同じイソデコーダーアイソタイプのものである、実施形態 E 1 ~ E 5 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【 0 1 0 8 】

E 6 9 . T R E M 組成物が、第 1 の c o n - 希少コドンに対応する第 1 の T R E M ; 及び第 1 の c o n - 希少コドンに対応する第 2 の T R E M、例えば、第 1 の T R E M を含み、第 2 の T R E M が、同じイソデコーダーアイソタイプのものである、実施形態 E 1 ~ E 5 6 又は E 6 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【 0 1 0 9 】

E 7 0 . T R E M 組成物中の T R E M の少なくとも 1 0 %、2 0 %、3 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、7 0 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 9 %、又は 1 0 0 %（重量又は数）が、第 1 の c o n - 希少コドンに対応する、実施形態 E 1 ~ E 5 6 又は E 6 8 又は E 6 9 に記載の方法。

【 0 1 1 0 】

E 7 1 . T R E M 組成物中の T R E M の少なくとも 1 0 %、2 0 %、3 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、7 0 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 9 %、又は 1 0 0 %（重量又は数）が、追加の、例えば、第 2 の又は第 3 の c o n - 希少コドン、例えば、第 1 の T R E M に対応し、追加の T R E M が、同じイソデコーダーアイソタイプのものである、実施形態 E 1 ~ E 5 6 又は E 6 8 ~ E 7 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【 0 1 1 1 】

E 7 2 . 組成物中の T R E M の少なくとも 1 0 %、2 0 %、3 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、7 0 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 9 %、又は 1 0 0 %（重量又は数）が、負荷される、実施形態 E 1 ~ E 5 6 又は E 6 8 ~ E 7 1 のいずれか 1 項に記載の方

10

20

30

40

50

法。

【0112】

E73. TREM組成物が、第1のcon-希少コドンに対応する第1のTREM、及び追加のTREM、例えば、第1のcon-希少コドンに対応する第2の又は第3のTREMを含み、且つ組成物中の第1のTREMの少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%、又は100%（重量又は数）が、負荷される、実施形態E1～E56又はE68～E72のいずれか1項に記載の方法。

【0113】

E74. 組成物中の追加のTREM、例えば、第2の又は第3のTREMの少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%、又は100%（重量又は数）が、負荷される、実施形態E73に記載の方法。

【0114】

E75. 細胞が、宿主細胞である、実施形態E1～E74のいずれか1項に記載の方法。

【0115】

E76. 細胞が、哺乳動物細胞、例えば、ヒト細胞、マウス細胞、又は齧歯類細胞である、実施形態E1～E75のいずれか1項に記載の方法。

【0116】

E77. 細胞が、非哺乳動物細胞、例えば、細菌細胞、昆虫細胞又は酵母細胞である、実施形態E1～E76のいずれか1項に記載の方法。

【0117】

E78. 細胞が、HeLa細胞、HEK293T細胞（例えば、Freestyle 293-F細胞）、HT-1080細胞、PER.C6細胞、HKB-11細胞、CAP細胞、HuH-7細胞、BHK 21細胞、MRC-S細胞、MDCK細胞、VERO細胞、WI-38細胞、又はチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞から選択される宿主細胞である、実施形態E1～E77のいずれか1項に記載の方法。

【0118】

E79. 細胞が、外来核酸配列を含む、実施形態E1～E78のいずれか1項に記載の方法。

【0119】

E80. 細胞が、外来核酸配列に対して自系のものである、実施形態E1～E79のいずれか1項に記載の方法。

【0120】

E81. 細胞が、外来核酸配列に対して同種異系のものである、実施形態E1～E80のいずれか1項に記載の方法。

【0121】

E82. 外来核酸配列（例えば、DNA又はRNA）が、con-希少コドンを含む、実施形態E79～E81のいずれか1項に記載の方法。

【0122】

E83. con-希少コドンに対応するTREM組成物の細胞への投与が、外来核酸配列の産物、例えば、RNA又はポリペプチドの生成パラメーター、例えば、発現パラメーター又はシグナル伝達パラメーターを調節する、実施形態E79～E82のいずれか1項に記載の方法。

【0123】

E84. con-希少コドンに対応するTREM組成物の細胞への投与が、外来核酸配列の産物、例えば、RNA又はポリペプチドの生成パラメーター、例えば、発現パラメーター又はシグナル伝達パラメーターを増大させる、実施形態E79～E83のいずれか1項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【0124】

E 85. c o n -希少コドンに対応するT R E M組成物の細胞への投与が、外来核酸配列の産物、例えば、RNA又はポリペプチドの生成パラメーター、例えば、発現パラメーター又はシグナル伝達パラメーターを低減する、実施形態E 79～E 84のいずれか1項に記載の方法。

【0125】

E 86. 生成パラメーターの調節、増大又は低減が、(1) T R E M組成物と接触されないか；(2) 外来核酸配列を含まないか；又は(3) c o n -希少コドンを含まない外来核酸配列を含む、他の点で同様の細胞と比較される、実施形態E 1～E 85のいずれか1項に記載の方法。

10

【0126】

E 87. 細胞においてRNA、又はRNAによってコードされるタンパク質の生成パラメーターを調節する方法であって、任意選択により、細胞において文脈上希少なコドンを含むRNA (「c o n -希少コドンRNA」)の存在の情報を取得すること、細胞に有効量のc o n -希少コドンRNAに対応するtRNAを提供し、それにより細胞においてRNA、又はRNAによってコードされるタンパク質の生成パラメーターを調節することを含む方法。

【0127】

E 88. 細胞においてRNA、又はRNAによってコードされるタンパク質の生成パラメーターを調節する方法であって、任意選択により、細胞において文脈上希少なコドンを含むRNA (「c o n -希少コドンRNA」)の存在の情報を取得すること、RNA又はRNAによってコードされるタンパク質の生成パラメーターが調節されるように培養パラメーターを調節することを含む方法。

20

【0128】

E 89. c o n -希少コドンRNAの情報を取得することが、RNAにおいてc o n -希少コドンに関する値を、例えば、以下の因子の1つ以上を評価するか又は決定することによって取得することを含み、値が、以下の因子：

30

(1) コドンの配列；

(2) 標的細胞又は組織におけるそのc o n -希少コドンに関する対応するtRNA、例えば、負荷されたtRNA、例えば、1つ以上のイソアクセプターtRNA分子の利用可能性；

(3) 標的細胞又は組織の発現プロファイル (又はプロテオミクス特性) (例えば、c o n -希少コドンを含む他のタンパク質の発現の存在量)；

(4) 負荷されるc o n -希少コドンに対応するtRNAの割合；

(5) c o n -希少コドンに対応するtRNAのイソデコーダーアイソタイプ
の1つ以上に応じて変化するものである、実施形態E 87又はE 88に記載の方法。

【0129】

E 90. 培養パラメーターを調節することが、以下：

40

(i) 細胞が培養される時間を変化させること、例えば、時間を増加させるか又は減少させること；

(i i) 培養物中の細胞の密度を変化させること、例えば、細胞密度を増加させるか又は減少させること；

(i i i) 培養物の成分を変化させること、例えば、培地成分、栄養分、栄養補助剤、pH調節剤を加えるか若しくは除去するか又はその濃度を変化させること；

(i v) 1つ以上の追加の成分、例えば、細胞又は精製された細胞成分 (例えば、tRNA)、細胞ライセートとともに細胞を培養すること；

(v) 細胞が培養される温度を変化させること、例えば、温度を上昇させるか又は低下させること；又は

50

(v i) 細胞が培養される容器のサイズを変化させること、例えば、容器のサイズを拡大するか又は縮小すること

のいずれか1つ又は全てを含む、実施形態 E 8 7 ~ E 8 9 のいずれか1項に記載の方法。

【0130】

E 9 1 . 細胞が、宿主細胞である、実施形態 E 8 7 ~ E 9 0 のいずれか1項に記載の方法。

【0131】

E 9 2 . 細胞が、哺乳動物細胞、例えば、ヒト細胞、マウス細胞、又は齧歯類細胞である、実施形態 E 8 7 ~ E 9 1 のいずれか1項に記載の方法。

【0132】

E 9 3 . 細胞が、非哺乳動物細胞、例えば、細菌細胞、昆虫細胞又は酵母細胞である、実施形態 E 8 7 ~ E 9 2 のいずれか1項に記載の方法。

【0133】

E 9 4 . 細胞が、H e L a 細胞、H E K 2 9 3 T 細胞（例えば、F r e e s t y l e 2 9 3 - F 細胞）、H T - 1 0 8 0 細胞、P E R . C 6 細胞、H K B - 1 1 細胞、C A P 細胞、H u H - 7 細胞、B H K 2 1 細胞、M R C - S 細胞、M D C K 細胞、V E R O 細胞、W I - 3 8 細胞、又はチャイニーズハムスター卵巣（C H O）細胞から選択される宿主細胞である、実施形態 E 8 7 ~ E 9 3 のいずれか1項に記載の方法。

【0134】

E 9 5 . 細胞が、外来核酸配列を含む、実施形態 E 8 7 ~ E 9 4 のいずれか1項に記載の方法。

【0135】

E 9 6 . 細胞が、外来核酸配列に対して自系のものである、実施形態 E 8 7 ~ E 9 5 のいずれか1項に記載の方法。

【0136】

E 9 7 . 細胞が、外来核酸配列に対して同種異系のものである、実施形態 E 8 7 ~ E 9 5 のいずれか1項に記載の方法。

【0137】

E 9 8 . 外来核酸配列が、c o n - 希少コドンを含む、実施形態 E 8 7 ~ E 9 7 のいずれか1項に記載の方法。

【0138】

E 9 9 . T R E M 組成物が、

(a) T R E M をコードする外来核酸、例えば、D N A 又は R N A を含む宿主細胞を、T R E M を発現するのに十分な条件下で提供すること；及び

(b) 発現された T R E M を宿主細胞培養物から精製して、T R E M 組成物を生成し、それにより T R E M 組成物を作製することを含む方法によって作製された、実施形態 E 1 ~ E 9 8 のいずれか1項に記載の方法。

【0139】

E 1 0 0 . T R E M 組成物を、

(a) T R E M をコードする外来核酸、例えば、D N A 又は R N A を含む宿主細胞を、T R E M を発現するのに十分な条件下で提供すること；及び

(b) 発現された T R E M を宿主細胞培養物から精製して、T R E M 組成物を生成し、それにより T R E M 組成物を作製することを含む方法によって作製することをさらに含む、実施形態 E 9 9 に記載の方法。

【0140】

E 1 0 1 . T R E M 組成物が、T R E M を含む医薬組成物である、実施形態 E 1 ~ E 1 0 0 のいずれか1項に記載の方法。

【0141】

E 1 0 2 . T R E M 組成物が、医薬賦形剤を含む、実施形態 E 1 ~ E 1 0 1 のいずれか1項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【0142】

E103. 外来DNA又はRNAを哺乳動物宿主細胞に導入することを含む、実施形態E100～E102のいずれか1項に記載の方法。

【0143】

E104. 核酸が、転写時にTREMを発現するDNAを含む、実施形態E100～E103のいずれか1項に記載の方法。

【0144】

E105. 核酸が、逆転写時に、TREMを提供するように転写され得るDNAをもたらしRNAを含む、実施形態E100～E103のいずれか1項に記載の方法。

【0145】

E106. TREM組成物が、例えば、本明細書に記載されるとおりのTREM断片を含む、実施形態E1～E105のいずれか1項に記載の方法。

【0146】

E107. 宿主細胞が、哺乳動物細胞である、実施形態E100～E106のいずれか1項に記載の方法。

【0147】

E108. 宿主細胞が、HEK293T細胞（例えば、Freestyle 293-F細胞）、HT-1080細胞、PER.C6細胞、HKB-11細胞、CAP細胞、HuH-7細胞、BHK 21細胞、MRC-S細胞、MDCK細胞、VERO細胞、WI-38細胞、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞、又はMCF7細胞から選択される細胞を含む、実施形態E100～E107のいずれか1項に記載の方法。

【0148】

E109. 宿主細胞が、非哺乳動物細胞、例えば、細菌細胞、酵母細胞又は昆虫細胞である、実施形態E100～E106のいずれか1項に記載の方法。

【0149】

E110. TREMが、表1に列挙されるDNA配列によってコードされるRNA配列と少なくとも80%同一なRNA配列、又はその断片若しくは機能性断片を含む組換えTREM（例えば、cGMP、及び／又は同様の要件に従って作製されるTREM組成物）を含むGMPグレードの組成物である、実施形態E1～E109のいずれか1項に記載の方法。

【0150】

E111. TREMが、表2に列挙される1つ以上の転写後修飾を含む、実施形態E1～E110のいずれか1項に記載の方法。

【0151】

E112. 組換えTREMを含む組成物が、少なくとも0.5g、1g、2g、3g、4g、5g、6g、7g、8g、9g、10g、15g、20g、30g、40g、50g、100g、200g、300g、400g又は500gである、実施形態E110又はE111に記載の方法。

【0152】

E113. 組換えTREMを含む組成物が、0.5g～500g、0.5g～400g、0.5g～300g、0.5g～200g、0.5g～100g、0.5g～50g、0.5g～40g、0.5g～30g、0.5g～20g、0.5g～10g、0.5g～9g、0.5g～8g、0.5g～7g、0.5g～6g、0.5g～5g、0.5g～4g、0.5g～3g、0.5g～2g、0.5g～1g、1g～500g、2g～500g、5g～500g、10g～500g、20g～500g、30g～500g、40g～500g、50g～500g、100g～500g、200g～500g、300g～500g、又は400g～500gである、実施形態E110又はE111に記載の方法。

【0153】

E114. TREM組成物が、1種以上、例えば、複数のTREMを含む、実施形態E

10

20

30

40

50

1～E113のいずれか1項に記載の方法。

【0154】

E115. TREM組成物（又はTREM組成物の生成における中間体）が、以下の特徴：

(i) 少なくとも30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%の純度；

(ii) 0.1 ng/ml、1 ng/ml、5 ng/ml、10 ng/ml、15 ng/ml、20 ng/ml、25 ng/ml、30 ng/ml、35 ng/ml、40 ng/ml、50 ng/ml、60 ng/ml、70 ng/ml、80 ng/ml、90 ng/ml、又は100 ng/ml未満の宿主細胞タンパク質（HCP）混入；

(iii) TREM組成物の1ミリグラム（mg）当たり0.1 ng、1 ng、5 ng、10 ng、15 ng、20 ng、25 ng、30 ng、35 ng、40 ng、50 ng、60 ng、70 ng、80 ng、90 ng、又は100 ng未満の宿主細胞タンパク質（HCP）混入；

(iv) 1 ng/ml、5 ng/ml、10 ng/ml、15 ng/ml、20 ng/ml、25 ng/ml、30 ng/ml、35 ng/ml、40 ng/ml、50 ng/ml、60 ng/ml、70 ng/ml、80 ng/ml、90 ng/ml、又は100 ng/ml未満のDNA、例えば、宿主細胞DNA；

(v) 0.1%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%又は10%未満の断片；

(vi) 例えば、リムルスアメボサイトライゼート（LAL）試験によって測定されたとおりの内毒素の低レベル又は欠如；

(vii) 例えば、実施例8に記載されるアッセイによって測定されたとおりのインビトロ翻訳活性；

(viii) 少なくとも0.1 ng/mL、0.5 ng/mL、1 ng/mL、5 ng/mL、10 ng/mL、50 ng/mL、0.1 µg/mL、0.5 µg/mL、1 µg/mL、2 µg/mL、5 µg/mL、10 µg/mL、20 µg/mL、30 µg/mL、40 µg/mL、50 µg/mL、60 µg/mL、70 µg/mL、80 µg/mL、100 µg/mL、200 µg/mL、300 µg/mL、500 µg/mL、1000 µg/mL、5000 µg/mL、10,000 µg/mL、又は100,000 µg/mLのTREM濃度；

(ix) 例えば、無菌製剤に関するcGMPガイドラインに従う無菌性（例えば、組成物又は調製物は、無菌的条件下で試験された場合に100未満の生存可能な微生物の増殖を裏付け、組成物又は調製物は、USP<71>の規格を満たし、且つ／又は組成物又は調製物は、USP<85>の規格を満たす）；又は

(x) 例えば、組成物又は調製物は、ウイルス混入の欠如、又は検出不可能なレベルのウイルス混入を有する、ウイルス混入

のうちの1つ以上を含む、実施形態E1～E114のいずれか1項に記載の方法。

【0155】

E116. TREM組成物が、標的細胞又は組織とインビトロで接触される、実施形態E1～E115のいずれか1項に記載の方法。

【0156】

E117. TREM組成物が、標的細胞又は組織とエキスピボで接触され、且つ任意選択により、接触された細胞又は組織が、対象、例えば、細胞又は組織が由来する対象、又は異なる対象に導入される、例えば、投与される、実施形態E1～E116のいずれか1項に記載の方法。

【0157】

E118. 方法が、インピボでの方法であり、例えば、対象、又は対象の組織若しくは細胞が、インピボでTREM組成物と接触される、実施形態E1～E117のいずれか1

10

20

30

40

50

項に記載の方法。

【0158】

E119. TREM組成物が、送達剤、例えば、リボソーム、ポリマー（例えば、ポリマーコンジュゲート）、粒子、マイクロスフェア、微粒子、又はナノ粒子とともに投与される、実施形態E1～E118のいずれか1項に記載の方法。

【0159】

E120. TREMが、

(a) 生成物、例えば、タンパク質の安定性、及び／又は

(b) 生成物のリボソーム占有を高める、実施形態E1～E119のいずれか1項に記載の方法。

10

【0160】

E121. TREMが、

リボソーム占有を調節するか；

タンパク質翻訳又は安定性を調節するか；

mRNA安定性を調節するか；

タンパク質フォールディング又は構造を調節するか；

タンパク質形質導入又は区画化を調節するか；

コドン使用頻度を調節するか；

細胞運命を調節するか；又は

シグナル経路、例えば、細胞性シグナル経路を調節する、実施形態E1～E120のいずれか1項に記載の方法。

20

【0161】

E122. TREMが、表2の転写後修飾を含む、実施形態E1～E121のいずれか1項に記載の方法。

【0162】

E123. TREMが、同族アダプター機能を含み、且つTREMが、ペプチド鎖の開始又は伸長におけるTREMのアンチコドンと天然で結合されるアミノ酸の受け入れ及び組み込みを媒介する、実施形態E1～E122のいずれか1項に記載の方法。

【0163】

E124. TREMが、天然に存在するtRNAのRNA配列と少なくとも80%同一なRNA配列を含む、実施形態E1～E123のいずれか1項に記載の方法。

30

【0164】

E125. TREMが、表1に列挙されるDNA配列によってコードされるRNA、又はその断片若しくは機能性断片と少なくとも80%同一なRNA配列を含む、実施形態E1～E124のいずれか1項に記載の方法。

【0165】

E126. TREMが、表1に列挙されるDNA配列によってコードされるRNA配列、又はその断片を含む、実施形態E1～E125のいずれか1項に記載の方法。

【0166】

E127. TREMが、表1に列挙されるDNA配列によってコードされるRNA配列、又はその断片と少なくともXX%同一なRNA配列を含み、XXが、80、85、90、95、96、97、98、又は99から選択される、実施形態E1～E126のいずれか1項に記載の方法。

40

【0167】

E128. XXが、80である、実施形態E127に記載の方法。

【0168】

E129. XXが、85である、実施形態E127に記載の方法。

【0169】

E130. XXが、90である、実施形態E127に記載の方法。

【0170】

50

【 0 1 7 4 】

50

50

50

50

断片、又は配列番号 4 3 1 若しくはその断片、又は配列番号 4 3 2 若しくはその断片、又は配列番号 4 3 3 若しくはその断片、又は配列番号 4 3 4 若しくはその断片、又は配列番号 4 3 5 若しくはその断片、又は配列番号 4 3 6 若しくはその断片、又は配列番号 4 3 7 若しくはその断片、又は配列番号 4 3 8 若しくはその断片、又は配列番号 4 3 9 若しくはその断片、又は配列番号 4 4 0 若しくはその断片、又は配列番号 4 4 1 若しくはその断片、又は配列番号 4 4 2 若しくはその断片、又は配列番号 4 4 3 若しくはその断片、又は配列番号 4 4 4 若しくはその断片、又は配列番号 4 4 5 若しくはその断片、又は配列番号 4 4 6 若しくはその断片、又は配列番号 4 4 7 若しくはその断片、又は配列番号 4 4 8 若しくはその断片、又は配列番号 4 4 9 若しくはその断片、又は配列番号 4 5 0 若しくはその断片、又は配列番号 4 5 1 若しくはその断片である、実施形態 E 1 2 7 ~ E 1 3 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【0175】

E 1 3 6 . T R E M が、式 I z z z 、

R₀ - R₁ - R₂ - R₃ - R₄ - R₅ - R₆ - R₇ - R₈ - R₉ - R₁₀ - R₁₁ - R₁₂ - R₁₃ - R₁₄ - R₁₅ - R₁₆ - R₁₇ - R₁₈ - R₁₉ - R₂₀ - R₂₁ - R₂₂ - R₂₃ - R₂₄ - R₂₅ - R₂₆ - R₂₇ - R₂₈ - R₂₉ - R₃₀ - R₃₁ - R₃₂ - R₃₃ - R₃₄ - R₃₅ - R₃₆ - R₃₇ - R₃₈ - R₃₉ - R₄₀ - R₄₁ - R₄₂ - R₄₃ - R₄₄ - R₄₅ - R₄₆ - [R₄₇] x₁ - R₄₈ - R₄₉ - R₅₀ - R₅₁ - R₅₂ - R₅₃ - R₅₄ - R₅₅ - R₅₆ - R₅₇ - R₅₈ - R₅₉ - R₆₀ - R₆₁ - R₆₂ - R₆₃ - R₆₄ - R₆₅ - R₆₆ - R₆₇ - R₆₈ - R₆₉ - R₇₀ - R₇₁ - R₇₂

20

(式中：

(i) z z z は、20 種のアミノ酸のいずれかを示し；

(i i) 式 I は、全ての種に対応し；且つ

(i i i) x = 1 ~ 2 7 1 (例えば、x = 1 ~ 2 5 0、x = 1 ~ 2 2 5、x = 1 ~ 2 0 0、x = 1 ~ 1 7 5、x = 1 ~ 1 5 0、x = 1 ~ 1 2 5、x = 1 ~ 1 0 0、x = 1 ~ 7 5、x = 1 ~ 5 0、x = 1 ~ 4 0、x = 1 ~ 3 0、x = 1 ~ 2 9、x = 1 ~ 2 8、x = 1 ~ 2 7、x = 1 ~ 2 6、x = 1 ~ 2 5、x = 1 ~ 2 4、x = 1 ~ 2 3、x = 1 ~ 2 2、x = 1 ~ 2 1、x = 1 ~ 2 0、x = 1 ~ 1 9、x = 1 ~ 1 8、x = 1 ~ 1 7、x = 1 ~ 1 6、x = 1 ~ 1 5、x = 1 ~ 1 4、x = 1 ~ 1 3、x = 1 ~ 1 2、x = 1 ~ 1 1、x = 1 ~ 1 0、x = 1 0 ~ 2 7 1、x = 2 0 ~ 2 7 1、x = 3 0 ~ 2 7 1、x = 4 0 ~ 2 7 1、x = 5 0 ~ 2 7 1、x = 6 0 ~ 2 7 1、x = 7 0 ~ 2 7 1、x = 8 0 ~ 2 7 1、x = 1 0 0 ~ 2 7 1、x = 1 2 5 ~ 2 7 1、x = 1 5 0 ~ 2 7 1、x = 1 7 5 ~ 2 7 1、x = 2 0 0 ~ 2 7 1、x = 2 2 5 ~ 2 7 1、x = 1、x = 2、x = 3、x = 4、x = 5、x = 6、x = 7、x = 8、x = 9、x = 1 0、x = 1 1、x = 1 2、x = 1 3、x = 1 4、x = 1 5、x = 1 6、x = 1 7、x = 1 8、x = 1 9、x = 2 0、x = 2 1、x = 2 2、x = 2 3、x = 2 4、x = 2 5、x = 2 6、x = 2 7、x = 2 8、x = 2 9、x = 3 0、x = 4 0、x = 5 0、x = 6 0、x = 7 0、x = 8 0、x = 9 0、x = 1 0 0、x = 1 1 0、x = 1 2 5、x = 1 5 0、x = 1 7 5、x = 2 0 0、x = 2 2 5、x = 2 5 0、又は x = 2 7 1 である) のコンセンサス配列を含む、実施形態 E 1 ~ E 1 3 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

40

【0176】

E 1 3 7 . T R E M が、式 I I z z z 、

R₀ - R₁ - R₂ - R₃ - R₄ - R₅ - R₆ - R₇ - R₈ - R₉ - R₁₀ - R₁₁ - R₁₂ - R₁₃ - R₁₄ - R₁₅ - R₁₆ - R₁₇ - R₁₈ - R₁₉ - R₂₀ - R₂₁ - R₂₂ - R₂₃ - R₂₄ - R₂₅ - R₂₆ - R₂₇ - R₂₈ - R₂₉ - R₃₀ - R₃₁ - R₃₂ - R₃₃ - R₃₄ - R₃₅ - R₃₆ - R₃₇ - R₃₈ - R₃₉ - R₄₀ - R₄₁ - R₄₂ - R₄₃ - R₄₄ - R₄₅ - R₄₆ - [R₄₇] x₁ - R₄₈ - R₄₉ - R₅₀ - R₅₁ - R₅₂ - R₅₃ - R₅₄ - R₅₅ - R₅₆ - R₅₇ - R₅₈ - R₅₉ - R₆₀ - R₆₁ - R₆₂ - R₆₃ - R₆₄ - R₆₅ - R₆₆ - R₆₇ - R₆₈ - R₆₉ - R₇₀ - R₇₁ - R₇₂

(式中：

50

(i) zzz は、20 種のアミノ酸のいずれかを示し；

(ii) 式 I I は、哺乳動物に対応し；且つ

(iii) $x = 1 \sim 271$ (例えば、 $x = 1 \sim 250$ 、 $x = 1 \sim 225$ 、 $x = 1 \sim 200$ 、 $x = 1 \sim 175$ 、 $x = 1 \sim 150$ 、 $x = 1 \sim 125$ 、 $x = 1 \sim 100$ 、 $x = 1 \sim 75$ 、 $x = 1 \sim 50$ 、 $x = 1 \sim 40$ 、 $x = 1 \sim 30$ 、 $x = 1 \sim 29$ 、 $x = 1 \sim 28$ 、 $x = 1 \sim 27$ 、 $x = 1 \sim 26$ 、 $x = 1 \sim 25$ 、 $x = 1 \sim 24$ 、 $x = 1 \sim 23$ 、 $x = 1 \sim 22$ 、 $x = 1 \sim 21$ 、 $x = 1 \sim 20$ 、 $x = 1 \sim 19$ 、 $x = 1 \sim 18$ 、 $x = 1 \sim 17$ 、 $x = 1 \sim 16$ 、 $x = 1 \sim 15$ 、 $x = 1 \sim 14$ 、 $x = 1 \sim 13$ 、 $x = 1 \sim 12$ 、 $x = 1 \sim 11$ 、 $x = 1 \sim 10$ 、 $x = 10 \sim 271$ 、 $x = 20 \sim 271$ 、 $x = 30 \sim 271$ 、 $x = 40 \sim 271$ 、 $x = 50 \sim 271$ 、 $x = 60 \sim 271$ 、 $x = 70 \sim 271$ 、 $x = 80 \sim 271$ 、 $x = 100 \sim 271$ 、 $x = 125 \sim 271$ 、 $x = 150 \sim 271$ 、 $x = 175 \sim 271$ 、 $x = 200 \sim 271$ 、 $x = 225 \sim 271$ 、 $x = 1$ 、 $x = 2$ 、 $x = 3$ 、 $x = 4$ 、 $x = 5$ 、 $x = 6$ 、 $x = 7$ 、 $x = 8$ 、 $x = 9$ 、 $x = 10$ 、 $x = 11$ 、 $x = 12$ 、 $x = 13$ 、 $x = 14$ 、 $x = 15$ 、 $x = 16$ 、 $x = 17$ 、 $x = 18$ 、 $x = 19$ 、 $x = 20$ 、 $x = 21$ 、 $x = 22$ 、 $x = 23$ 、 $x = 24$ 、 $x = 25$ 、 $x = 26$ 、 $x = 27$ 、 $x = 28$ 、 $x = 29$ 、 $x = 30$ 、 $x = 40$ 、 $x = 50$ 、 $x = 60$ 、 $x = 70$ 、 $x = 80$ 、 $x = 90$ 、 $x = 100$ 、 $x = 110$ 、 $x = 125$ 、 $x = 150$ 、 $x = 175$ 、 $x = 200$ 、 $x = 225$ 、 $x = 250$ 、又は $x = 271$ である) のコンセンサス配列を含む、実施形態 E 1 ~ E 135 のいずれか 1 項に記載の方法。

【0177】

E 138. TREM が、式 I I I I zzz 、

$R_0 - R_1 - R_2 - R_3 - R_4 - R_5 - R_6 - R_7 - R_8 - R_9 - R_{10} - R_{11} - R_{12} - R_{13} - R_{14} - R_{15} - R_{16} - R_{17} - R_{18} - R_{19} - R_{20} - R_{21} - R_{22} - R_{23} - R_{24} - R_{25} - R_{26} - R_{27} - R_{28} - R_{29} - R_{30} - R_{31} - R_{32} - R_{33} - R_{34} - R_{35} - R_{36} - R_{37} - R_{38} - R_{39} - R_{40} - R_{41} - R_{42} - R_{43} - R_{44} - R_{45} - R_{46} - [R_{47}]_x - R_{48} - R_{49} - R_{50} - R_{51} - R_{52} - R_{53} - R_{54} - R_{55} - R_{56} - R_{57} - R_{58} - R_{59} - R_{60} - R_{61} - R_{62} - R_{63} - R_{64} - R_{65} - R_{66} - R_{67} - R_{68} - R_{69} - R_{70} - R_{71} - R_{72}$

(式中：

(i) zzz は、20 種のアミノ酸のいずれかを示し；

(ii) 式 I I I は、ヒトに対応し；且つ

(iii) $x = 1 \sim 271$ (例えば、 $x = 1 \sim 250$ 、 $x = 1 \sim 225$ 、 $x = 1 \sim 200$ 、 $x = 1 \sim 175$ 、 $x = 1 \sim 150$ 、 $x = 1 \sim 125$ 、 $x = 1 \sim 100$ 、 $x = 1 \sim 75$ 、 $x = 1 \sim 50$ 、 $x = 1 \sim 40$ 、 $x = 1 \sim 30$ 、 $x = 1 \sim 29$ 、 $x = 1 \sim 28$ 、 $x = 1 \sim 27$ 、 $x = 1 \sim 26$ 、 $x = 1 \sim 25$ 、 $x = 1 \sim 24$ 、 $x = 1 \sim 23$ 、 $x = 1 \sim 22$ 、 $x = 1 \sim 21$ 、 $x = 1 \sim 20$ 、 $x = 1 \sim 19$ 、 $x = 1 \sim 18$ 、 $x = 1 \sim 17$ 、 $x = 1 \sim 16$ 、 $x = 1 \sim 15$ 、 $x = 1 \sim 14$ 、 $x = 1 \sim 13$ 、 $x = 1 \sim 12$ 、 $x = 1 \sim 11$ 、 $x = 1 \sim 10$ 、 $x = 10 \sim 271$ 、 $x = 20 \sim 271$ 、 $x = 30 \sim 271$ 、 $x = 40 \sim 271$ 、 $x = 50 \sim 271$ 、 $x = 60 \sim 271$ 、 $x = 70 \sim 271$ 、 $x = 80 \sim 271$ 、 $x = 100 \sim 271$ 、 $x = 125 \sim 271$ 、 $x = 150 \sim 271$ 、 $x = 175 \sim 271$ 、 $x = 200 \sim 271$ 、 $x = 225 \sim 271$ 、 $x = 1$ 、 $x = 2$ 、 $x = 3$ 、 $x = 4$ 、 $x = 5$ 、 $x = 6$ 、 $x = 7$ 、 $x = 8$ 、 $x = 9$ 、 $x = 10$ 、 $x = 11$ 、 $x = 12$ 、 $x = 13$ 、 $x = 14$ 、 $x = 15$ 、 $x = 16$ 、 $x = 17$ 、 $x = 18$ 、 $x = 19$ 、 $x = 20$ 、 $x = 21$ 、 $x = 22$ 、 $x = 23$ 、 $x = 24$ 、 $x = 25$ 、 $x = 26$ 、 $x = 27$ 、 $x = 28$ 、 $x = 29$ 、 $x = 30$ 、 $x = 40$ 、 $x = 50$ 、 $x = 60$ 、 $x = 70$ 、 $x = 80$ 、 $x = 90$ 、 $x = 100$ 、 $x = 110$ 、 $x = 125$ 、 $x = 150$ 、 $x = 175$ 、 $x = 200$ 、 $x = 225$ 、 $x = 250$ 、又は $x = 271$ である) のコンセンサス配列を含む、実施形態 E 1 ~ E 135 のいずれか 1 項に記載の方法。

【0178】

E 139. zzz が、以下のアミノ酸：アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパ

ラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、メチオニン、ロイシン、リジン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシン、又はバリンのいずれかを示す、実施形態 E 1 3 6 ~ E 1 3 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【0179】

E 1 4 0 . 以下：

- a) 生理的条件下で、残基 R₀ は、リンカー領域、例えば、リンカー 1 領域を形成するか；
- b) 生理的条件下で、残基 R₁ - R₂ - R₃ - R₄ - R₅ - R₆ - R₇ 及び残基 R₆₅ - R₆₆ - R₆₇ - R₆₈ - R₆₉ - R₇₀ - R₇₁ は、ステム領域、例えば、A S t D ステム領域を形成するか；
- c) 生理的条件下で、残基 R₈ - R₉ は、リンカー領域、例えば、リンカー 2 領域を形成するか；
- d) 生理的条件下で、残基 - R₁₀ - R₁₁ - R₁₂ - R₁₃ - R₁₄ R₁₅ - R₁₆ - R₁₇ - R₁₈ - R₁₉ - R₂₀ - R₂₁ - R₂₂ - R₂₃ - R₂₄ - R₂₅ - R₂₆ - R₂₇ - R₂₈ は、ステムループ領域、例えば、D アーム領域を形成するか；
- e) 生理的条件下で、残基 - R₂₉ は、リンカー領域、例えば、リンカー 3 領域を形成するか；
- f) 生理的条件下で、残基 - R₃₀ - R₃₁ - R₃₂ - R₃₃ - R₃₄ - R₃₅ - R₃₆ - R₃₇ - R₃₈ - R₃₉ - R₄₀ - R₄₁ - R₄₂ - R₄₃ - R₄₄ - R₄₅ - R₄₆ は、ステムループ領域、例えば、A C アーム領域を形成するか；
- g) 生理的条件下で、残基 - [R₄₇]_{x1} は、可変領域を含むか；
- h) 生理的条件下で、残基 - R₄₈ - R₄₉ - R₅₀ - R₅₁ - R₅₂ - R₅₃ - R₅₄ - R₅₅ - R₅₆ - R₅₇ - R₅₈ - R₅₉ - R₆₀ - R₆₁ - R₆₂ - R₆₃ - R₆₄ は、ステムループ領域、例えば、T アーム領域を形成するか；又は
- i) 生理的条件下で、残基 R₇₂ は、リンカー領域、例えば、リンカー 4 領域を形成するから選択される特性を含む、実施形態 E 1 3 6 ~ E 1 3 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【0180】

E 1 4 1 . 特性 (a) ~ (i) のいずれか 1 つを含む、実施形態 E 1 4 0 に記載の方法。

【0181】

E 1 4 2 . 特性 (a) ~ (i) のいずれか 2 つを含む、実施形態 E 1 4 0 に記載の方法。

【0182】

E 1 4 3 . 特性 (a) ~ (i) のいずれか 3 つを含む、実施形態 E 1 4 0 に記載の方法。

【0183】

E 1 4 4 . 特性 (a) ~ (i) のいずれか 4 つを含む、実施形態 E 1 4 0 に記載の方法。

【0184】

E 1 4 5 . 特性 (a) ~ (i) のいずれか 5 つを含む、実施形態 E 1 4 0 に記載の方法。

【0185】

E 1 4 6 . 特性 (a) ~ (i) のいずれか 6 つを含む、実施形態 E 1 4 0 に記載の方法。

【0186】

E 1 4 7 . 特性 (a) ~ (i) のいずれか 7 つを含む、実施形態 E 1 4 0 に記載の方法。

【0187】

E 1 4 8 . 特性 (a) ~ (i) の全てを含む、実施形態 E 1 4 0 に記載の方法。

【0188】

E149. TREMが、位置47で可変領域を含む、実施形態E140に記載の方法。

【0189】

E150. 可変領域が、1～271個の残基の長さ（例えば、1～250、1～225、1～200、1～175、1～150、1～125、1～100、1～75、1～50、1～40、1～30、1～29、1～28、1～27、1～26、1～25、1～24、1～23、1～22、1～21、1～20、1～19、1～18、1～17、1～16、1～15、1～14、1～13、1～12、1～11、1～10、10～271、20～271、30～271、40～271、50～271、60～271、70～271、80～271、100～271、125～271、150～271、175～271、200～271、225～271、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、40、50、60、70、80、90、100、110、125、150、175、200、225、250、又は271個の残基）である、実施形態E140に記載の方法。

10

【0190】

E151. 可変領域可変領域が、アデニン、シトシン、グアニン又はウラシルのいずれか1つ、全て又は組み合わせを含む、実施形態E140に記載の方法。

【0191】

E152. 可変領域が、表3で開示されるデオキシリボ核酸（DNA）配列、例えば、表3で開示される配列番号452～561のいずれか1つによってコードされるリボ核酸（RNA）配列を含む、実施形態E140に記載の方法。

20

【0192】

E153. tRNAエフェクター分子（TREM）を作製する方法であって、

（a）TREMをコードする外来核酸、例えば、DNA又はRNAを含む宿主細胞を、TREMを発現するのに十分な条件下で提供すること、及び

（b）発現されたTREMを宿主細胞培養物から精製して、TREM組成物を生成し、それによりTREM組成物を作製すること

を含む方法。

【0193】

E154. TREM組成物が、例えば、本明細書に記載されるとおりのTREM断片を含む、実施形態E153に記載の方法。

30

【0194】

E155. TREM断片が、宿主細胞においてインビボで生成される、実施形態E154に記載の方法。

【0195】

E156. TREM断片が、発現されるTREMを細胞によるTREMの生成後に断片化することによって生成される、例えば、宿主細胞により生成されるTREMが、宿主細胞からの放出又は精製後に断片化される、例えば、TREMが、エクスビボで断片化される、実施形態E154に記載の方法。

40

【0196】

E157. 方法が、例えば、参照細胞、例えば、TREMを発現するように操作されていないか又は改変されていない同様の細胞と比較して、増加、例えば、宿主細胞中の全内在性tRNA及びTREMの生成における少なくとも2.2、2.5、3、4、5、6、7、8、9、10、又は20倍の増加（例えば、実施例9～13のいずれかに記載されるアッセイによって測定されるとおり）をもたらす、実施形態E153～E156のいずれか1項に記載の方法。

【0197】

E158. 方法が、TREM生成及び／又はtRNA生成の2.2～20倍、2.2～15倍、2.2～10倍、2.2～9倍、2.2～8倍、2.2～7倍、2.2～6倍、

50

2.2～5倍、2.2～4倍、2.2～3倍、2.2～2.5倍、2.5～20倍、3～20倍、4～20倍、5～20倍、6～20倍、7～20倍、8～20倍、9～20倍、10～20倍、又は15～20倍の増加をもたらす、実施形態E157に記載の方法。

【0198】

E159. 方法が、例えば、実施例9～13のいずれかに記載されるアッセイによって測定されたとおり、宿主細胞中において検出可能なレベルのTREMをもたらす、実施形態E153～E158のいずれか1項に記載の方法。

【0199】

E160. 宿主細胞が、TREMの転写後修飾の能力がある、実施形態E153～E159のいずれか1項に記載の方法。

【0200】

E161. 宿主細胞が、TREMの転写後修飾、例えば、表2から選択される転写後修飾の能力がある、実施形態E153～E160のいずれか1項に記載の方法。

【0201】

E162. 宿主細胞が、TREMの転写後修飾、例えば、表2から選択される転写後修飾をもたらすその能力を調節する、例えば、増加させるように改変されている、例えば、宿主細胞が、遺伝子、例えば、表2からの酵素をコードする遺伝子、又はヌクレアーゼ活性（例えば、エンドヌクレアーゼ活性又はリボヌクレアーゼ活性）を有する酵素をコードする遺伝子、例えば、又はダイサー、アンジオゲニン、RNaseA、RNaseP、RNaseZ、Rny1若しくはPrnCのうちの1つ以上の発現の増加、又は減少を可能にするように改変されている、実施形態E153～E161のいずれか1項に記載の方法。

【0202】

E163. 宿主細胞が、TREMの転写後修飾、例えば、表2から選択される転写後修飾の能力がある哺乳動物細胞である、実施形態E153～E162のいずれか1項に記載の方法。

【0203】

E164. 宿主細胞が、HeLa細胞、HEK293細胞、HT-1080細胞、PER.C6細胞、HKB-11細胞、CAP細胞又はHuH-7細胞を含む、実施形態E153～E163のいずれか1項に記載の方法。

【0204】

E165. 宿主細胞が、癌遺伝子、例えば、Ras、c-myc又はc-junの発現の増加を有する、実施形態E153～E164のいずれか1項に記載の方法。

【0205】

E166. 宿主細胞が、腫瘍抑制因子、例えば、p53又はRbの発現の減少を有する、実施形態E153～E165のいずれか1項に記載の方法。

【0206】

E167. 宿主細胞が、RNAポリメラーゼIII（RNAPolIII）の発現の増加を有する、実施形態E153～E166のいずれか1項に記載の方法。

【0207】

E168. 宿主細胞が、非哺乳動物宿主細胞である、実施形態E153～E167のいずれか1項に記載の方法。

【0208】

E169. 宿主細胞が、細菌細胞、例えば、E.コリ（E.coli）細胞、又は酵母細胞である、実施形態E153～E168のいずれか1項に記載の方法。

【0209】

E170. TREM組成物（又はTREM組成物の生成における中間体）の以下の特徴：

(i) 少なくとも30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%の純度

10

20

30

40

50

;

(i i) 0.1 ng/ml、1 ng/ml、5 ng/ml、10 ng/ml、15 ng/ml、20 ng/ml、25 ng/ml、30 ng/ml、35 ng/ml、40 ng/ml、50 ng/ml、60 ng/ml、70 ng/ml、80 ng/ml、90 ng/ml、又は100 ng/ml未満の宿主細胞タンパク質 (HCP) 混入;

(i i i) TREM組成物の1ミリグラム (mg) 当たり0.1 ng、1 ng、5 ng、10 ng、15 ng、20 ng、25 ng、30 ng、35 ng、40 ng、50 ng、60 ng、70 ng、80 ng、90 ng、又は100 ng未満の宿主細胞タンパク質 (HCP) 混入;

(i v) 1 ng/ml、5 ng/ml、10 ng/ml、15 ng/ml、20 ng/ml、25 ng/ml、30 ng/ml、35 ng/ml、40 ng/ml、50 ng/ml、60 ng/ml、70 ng/ml、80 ng/ml、90 ng/ml、又は100 ng/ml未満のDNA、例えば、宿主細胞DNA;

(v) 0.1%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%又は10%未満の断片;

(v i) 例えば、リムルスアメボサイトライゼート (LAL) 試験によって測定されたとおりの内毒素の低レベル又は欠如;

(v i i) 例えば、実施例8に記載されるアッセイによって測定されたとおりのインビトロ翻訳活性;

(v i i i) 少なくとも0.1 ng/mL、0.5 ng/mL、1 ng/mL、5 ng/mL、10 ng/mL、50 ng/mL、0.1 ug/mL、0.5 ug/mL、1 ug/mL、2 ug/mL、5 ug/mL、10 ug/mL、20 ug/mL、30 ug/mL、40 ug/mL、50 ug/mL、60 ug/mL、70 ug/mL、80 ug/mL、100 ug/mL、200 ug/mL、300 ug/mL、500 ug/mL、1000 ug/mL、5000 ug/mL、10,000 ug/mL、又は100,000 ug/mLのTREM濃度;

(i x) 例えば、無菌製剤に関するcGMPガイドラインに従う無菌性 (例えば、組成物又は調製物は、無菌的条件下で試験された場合に100未満の生存可能な微生物の増殖を裏付け、組成物又は調製物は、USP<71>の規格を満たし、且つ/又は組成物又は調製物は、USP<85>の規格を満たす); 又は

(x) 例えば、組成物又は調製物は、ウイルス混入の欠如、又は検出不可能なレベルのウイルス混入を有する、ウイルス混入のうちの1つ以上を測定することをさらに含む、実施形態E153~E169のいずれか1項に記載の方法。

【0210】

E171. 測定値を基準値又は標準と比較することをさらに含む、実施形態E170に記載の方法。

【0211】

E172. 比較に応じて、TREM組成物を調節して、

(i) 組成物の純度を増大させるか;

(i i) 組成物中のHCPの量を減少させるか;

(i i i) 組成物中のDNAの量を減少させるか;

(i v) 組成物中の断片の量を減少させるか;

(v) 組成物中の内毒素の量を減少させるか;

(v i) 組成物のインビトロ翻訳活性を増大させるか;

(v i i) 組成物のTREM濃度を増大させるか; 又は

(v i i i) 組成物の無菌性を増大させることをさらに含む、実施形態E170に記載の方法。

【0212】

E173. TREMが、バイオリアクター中で培養された宿主細胞から精製された、実

10

20

30

40

50

施形態 E 1 5 3 ~ E 1 7 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【0213】

E 1 7 4 .

(i) 少なくとも 1×10^7 、 1×10^8 、 1×10^9 、 1×10^{10} 、 1×10^{11} 、 1×10^{12} 、 1×10^{13} 、又は 1×10^{14} 個の宿主細胞を含むか；

(i i) 100 mL ~ 100 リットルの培養培地、例えば、少なくとも 100 mL、250 mL、500 mL、750 mL、1 リットル、2 リットル、3 リットル、4 リットル、5 リットル、6 リットル、7 リットル、8 リットル、9 リットル、10 リットル、15 リットル、20 リットル、25 リットル、30 リットル、40 リットル、50 リットル、60 リットル、70 リットル、80 リットル、90 リットル、又は 100 リットルの培養培地を含むか；

(i i i) バイオリアクターが、連続フローバイオリアクター、バッチプロセスバイオリアクター、灌流バイオリアクター、及びフェドバッチバイオリアクターから選択されるか；又は

(i v) バイオリアクターが、TREM を発現するのに十分な条件下で保持される、実施形態 E 1 7 3 に記載のバイオリアクター。

【0214】

E 1 7 5 . TREM が、

(i) 制御領域配列；

(i i) 修飾された TREM をコードする配列；

(i i i) 2 種以上の TREM をコードする配列；又は

(i v) tRNA^{Met} 配列以外の配列

を含む核酸配列によってコードされるか、又はそれから発現される、実施形態 E 1 5 3 ~ E 1 7 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【0215】

E 1 7 6 . 核酸配列が、プロモーター配列を含む、実施形態 E 1 7 5 に記載の方法。

【0216】

E 1 7 7 . 核酸配列が、RNA ポリメラーゼ III (Pol III) 認識部位、例えば、Pol III 結合部位、例えば、U6 プロモーター配列又はその断片を含むプロモーター配列を含む、実施形態

E 1 7 5 又は E 1 7 6 に記載の方法。

【0217】

本発明の他の特徴、目的、及び利点は、明細書及び特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【0218】

別途定義しない限り、本明細書に使用される全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する分野の当業者によって一般的に理解される意味と同じ意味を有する。本明細書で言及される全ての刊行物、特許出願、特許、及び他の参考文献は、それらの全体として参照により組み込まれる。さらに、材料、方法、及び実施例は、例示に過ぎず、限定を意図するものではない。

【0219】

本開示の以下の詳細な説明は、添付した図面とともに読む場合により十分に理解され得る。しかしながら、本開示は、図面に示される実施形態の正確な配置及び手段に限定されないことが理解されるべきである。

【図面の簡単な説明】

【0220】

【図 1 A】 [図 1 A - 1 B] 実施例 1 に記載されるとおりの Oxford ナノポアシークエンシングによって定量化されるとおりの HEK293T 細胞における tRNA レベルを示す画像である。図 1 A は、ナノポアシークエンシングによる tRNA プロファイリングを示し、グラフ中の各線は、異なる試料調製方法を示す。図 1 B は、iMet tRNA

10

20

30

40

50

を過剰発現する細胞と比較した正常細胞における tRNA のレベルを示す。

【図 1 B】 同上。

【図 2】 HEK293T 細胞における tRNA の文脈上の希少性を示す。x 軸は、tRNA 定量化によって決定されるとおりの HEK293T 細胞における tRNA 頻度を示し、y 軸は、タンパク質の対応する存在量によって乗じられた全てのタンパク質コドン数の合計によって決定されるとおりの HEK293T プロテオームコドン数を示す。

【図 3 A - 3 B】 TREM 精製の例示的な方法を示す。図 3 A は、細胞からの tRNA 濃縮及び単離のために使用される tRNA 単離方法を示す。フェノールクロロホルム (P/C) 抽出を最初に使用して、細胞性物質を除去する。RNA 画分は、miRNeasy カラムなどのカラムを通して流されて、200 ヌクレオチドを超える RNA について濃縮され、LiCl 沈殿によって大きい RNA を除去する。次に、材料を G25 カラムに流して、最終的な濃縮された tRNA 画分を得る。図 3 B は、図 3 A に記載される精製方法が、トリゾール RNA 抽出精製方法より少ない RNA 夾雑物を含有する tRNA 画分をもたらすことを示す。

10

【図 4 A - 4 B】 tRNA 精製方法の結果が、tRNA 精製方法が異なるサイズの RNA を混入しない tRNA 溶出 (レーン 3) をもたらすことを示す。加えて、図 4 は、開始メチオニンを過剰発現する 293T 細胞を操作することが、インプットにおいてより多くの tRNA 発現をもたらす (レーン 1 ~ 4 と比較して) ことを示す。293T iMet は、開始メチオニン遺伝子を含むプラスミドを過剰発現するように操作された 293T 細胞である。レーン 1: 293T 親細胞精製からのインプット、2: 293T 親細胞精製からのフロースルー、3: 293T 親細胞精製からの溶出、4: 293T iMet 細胞精製からのインプット 5: 293T iMet 細胞精製からのフロースルー 6: 293T iMet 細胞精製からの溶出。

20

【図 5】 2 つの Cy3 標識 TREM (Cy3-iMet-1 及び Cy3-iMet-2) が、細胞、すなわち、U2OS、HeLa、及び H2199 細胞株にリボソームトランスフェクションを介して送達され得ることを示す画像のセットである。

【図 6 A - 6 C】 実施例 9 に記載されるとおりの開始メチオニン (iMet) に対応する TREM によるトランスフェクション後の 3 つの細胞株における細胞増殖の増大を示すグラフである。図 6 A は、Cy3-標識 iMet-CAT-TREM でトランスフェクトされたか又は Cy3-標識非タグ化対照でトランスフェクトされた U2OS 細胞の % 細胞培養密度 (細胞増殖の尺度) の増大を示すグラフである。図 6 B は、Cy3-標識 iMet-CAT-TREM でトランスフェクトされたか又は Cy3-標識非タグ化対照でトランスフェクトされた H1299 細胞の % 細胞培養密度 (細胞増殖の尺度) の増大を示すグラフである。図 6 C は、Cy3-標識 iMet-CAT-TREM でトランスフェクトされたか又は Cy3-標識非タグ化対照でトランスフェクトされた HeLa 細胞の % 細胞培養密度 (細胞増殖の尺度) の増大を示すグラフである。

30

【図 7】 例示的な TREM が、TGA 終止コドンを含む NanoLuc レポーターをコードする哺乳動物細胞において用量を増加させてトランスフェクトされ、終止コドンリードスルーの読み出し情報として生物発光の増加をもたらす翻訳抑制アッセイの結果を示すグラフである。

40

【発明を実施するための形態】

【0221】

本開示は、とりわけ、細胞又は対象において tRNA プールを調節する tRNA 系エフェクター分子 (TREM) を使用する方法を特徴とする。また、本明細書では、TREM 又は TREM を含む医薬組成物を含む TREM 組成物を投与することによって、障害を治療するか又は障害の症状を寛解させる方法が開示される。本明細書で開示されるとおり、tRNA 系エフェクター分子 (TREM) は、様々な細胞プロセスを媒介できる複合体分子である。TREM を含む医薬組成物は、これらの機能を調節するために細胞、組織、又は対象に投与され得る。

【0222】

50

定義

本明細書で使用する場合、冠詞「1つの(a)」及び「1つの(an)」は、冠詞の文法的目的語の1つ又は2つ以上(例えば、少なくとも1つ)を指す。

【0223】

「文脈上希少なコドン」又は「con-希少コドン」は、それらの用語が本明細書で利用される場合、標的細胞又は組織において、例えば、con-希少コドンに対応するtRNAの利用可能性が生成パラメーターに対する制約であるため、con-希少コドンを有する核酸配列(「con-希少コドン核酸配列」)についての生成パラメーター、例えば、発現パラメーターに対する制約であるコドンを指す。文脈上の希少さ又はcon-希少性は、con-希少コドンに対応するtRNAの追加が、核酸配列、例えば、遺伝子に関する生成パラメーターを調節する、典型的には増大させるかどうかを決定することによって同定され得るか又は評価され得る。文脈上の希少さ又はcon-希少性は、コドンが、プロテオームコドン数-tRNA頻度(PCC-tF、本明細書に記載されるとおり)に関する基準値を満足させるかどうかによって同定され得るか又は評価され得る。一例として、実施例3の方法は、con-希少性を評価するために使用され得るか、又は使用されるように適合させられ得る。コドンの特性としてのcon-希少性は、以下の因子の1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、又は全てに応じて変化するものであるか、それらに基づいて同定され得るか又は評価され得る：

(1) con-希少コドン、又はcon-希少コドン候補の配列；

(2) 標的細胞又は組織におけるcon-希少コドン、又はcon-希少コドン候補のための対応するtRNAの利用可能性。パラメーターとしての利用可能性は、con-希少コドンに対応するtRNAの観測されるか若しくは予測される存在量又は利用可能性の一方又は両方を含み得るか又はそれに応じて変化するものであり得る。ある実施形態では、存在量は、標的細胞又は組織において存在するtRNAを定量化することによって評価され得る。例えば、実施例1を参照されたい；

(3) tRNA、例えば、con-希少tRNA、又はcon-希少tRNA候補に関する文脈上の需要(標的細胞又は組織における需要)。これは、パラメーター、標的組織又は細胞におけるcon-希少コドンを有する核酸配列、例えば、con-希少コドンを有する標的細胞又は組織における他の核酸配列の1つ、いくつか、又は全てによるcon-希少tRNAの需要又は使用頻度を含むか、又はそれに応じて変化するものである文脈上の需要-パラメーターの使用によって同定され得るか又は評価され得る。需要パラメーターは、

(a) con-希少コドンを有する標的細胞又は組織における核酸配列の1つ、いくつか、又は全て(例えば、標的細胞又は組織において発現されるcon-希少コドン核酸配列の1つ以上、そのサブセット、又は全てに関する)の標的細胞又は組織における発現プロファイル(又はプロテオーム特性)(例えば、発現の存在量)。ある実施形態では、発現プロファイル(又はプロテオーム特性)は、標的細胞又は組織によって発現されるタンパク質を評価することによって評価され得る。例えば、実施例2を参照されたい；

(b) 発現される核酸配列(例えば、標的細胞又は組織において発現されるcon-希少コドン核酸配列の1つ以上、そのサブセット、又は全てに関する)におけるcon-希少コドンの出現の頻度又は割合を含むか、又はそれに応じて変化するものである尺度；又は

(c) (3)(a)及び(3)(b)に応じて変化するものであるパラメーターの1つ以上、又は全てを含み得るか、又はそれに応じて変化するものであり得る；

(4) con-希少コドン核酸配列におけるcon-希少コドン使用頻度に関連するパラメーター(又は使用-パラメーター)であって、

(a) con-希少コドン、又はcon-希少コドンを有する候補核酸配列を有する標的細胞又は組織における核酸配列の1つ、いくつか、又は全て(例えば、標的細胞又は組織において発現されるcon-希少コドン核酸配列の1つ以上、そのサブセット、又は全てに関する)の標的細胞又は組織における発現プロファイル(又はプロテオーム特性)(

10

20

30

40

50

例えば、発現の存在量)。ある実施形態では、発現プロファイル(又はプロテオーム特性)は、標的細胞又は組織によって発現されるタンパク質を評価することによって評価され得る。例えば、実施例2を参照されたい;

(b) con-希少コドンを含む核酸配列(例えば、標的細胞又は組織において発現されるcon-希少コドン核酸配列の1つ以上、そのサブセット、又は全てに関する)におけるcon-希少コドンの出現の頻度又は割合を含むか、又はそれに応じて変化するものである尺度;又は

(c) (4) (a) 及び (4) (b) に応じて変化するものであるパラメーターの1つ以上を含み得る;

(5) 負荷されるcon-希少コドンに対応するtRNAの割合;

(6) con-希少コドンに対応するtRNAのイソデコーダーアイソタイプ;及び

(7) con-希少tRNA、又はcon-希少tRNA候補の1つ以上の転写後修飾。

【0224】

ある実施形態では、con-最適化(con-optimized)核酸配列は、参照配列、例えば、親配列、天然に存在する配列、野生型配列、又は従来法で最適化された配列より1つ少ないか又は1つ多いcon-希少コドンを含む。

【0225】

ある実施形態では、con-希少性は、(i) con-希少コドン又はcon-希少コドン候補が、例えば、実施例3のものと同様のアッセイにおける生成パラメーターに対する制約であるかどうかの直接的な決定;(ii) con-希少又はcon-希少コドン候補が、因子(1)~(7)の1つ以上、又は全ての既定値、例えば、標準又は基準値(例えば、本明細書に記載されるとおりの)を満たすかどうか;又は(i)及び(ii)によって同定され得るか又は評価され得る。

【0226】

ある実施形態では、con-希少性は、例えば、本明細書に記載されるとおりの生成パラメーター、例えば、発現パラメーター又はシグナル伝達パラメーターによって同定され得るか又は評価され得る。

【0227】

ある実施形態では、con-希少性は、標的組織又は細胞における正規化されたプロテオームコドン数及びtRNA存在量に応じて変化するものである。ある実施形態では、con-希少性は、標的組織又は細胞におけるtRNA存在量レベルに文脈的に依存するコドン頻度の尺度である。

【0228】

したがって、con-希少コドンとしてのコドンの同定は、(1)~(7)の多パラメーター関数を含み得る。ある実施形態では、con-希少コドンは、(1)~(7)の少なくとも1つに対する基準値を満たす。ある実施形態では、con-希少コドンは、(1)~(7)の少なくとも1つに対する基準値を満たす。ある実施形態では、con-希少コドンは、(1)~(7)の少なくとも2つに対する基準値を満たす。ある実施形態では、con-希少コドンは、(1)~(7)の少なくとも3つに対する基準値を満たす。ある実施形態では、con-希少コドンは、(1)~(7)の少なくとも4つに対する基準値を満たす。ある実施形態では、con-希少コドンは、(1)~(7)の少なくとも5つに対する基準値を満たす。ある実施形態では、con-希少コドンは、(1)~(7)の少なくとも6つに対する基準値を満たす。ある実施形態では、con-希少コドンは、(1)~(7)の全てに対する基準値を満たす。ある実施形態では、基準値は、例えば、本明細書に記載されるとおりの既定の又は前選択した値である。

【0229】

ある実施形態では、con-希少コドンの同一性は、核酸配列、例えば、遺伝子におけるコドンをコードするDNA配列である。

【0230】

ある実施形態では、con-希少コドンは、iMetコドン以外である。

10

20

30

40

50

【0231】

例えば、本明細書で提供される実施例における本明細書で開示される方法は、c o n - 希少コドン候補を同定し、試験するために使用され得る。

【0232】

ある実施形態では、c o n - 希少コドンは、生物体、例えば、プロテオーム中のタンパク質コード遺伝子のオープンリーディングフレーム（O R F）におけるコドンの普及に応じて変化するものである。

【0233】

c o n - 希少コドンに対応するt R N Aの利用可能性、例えば、存在量は、当該技術分野で知られるか又は本明細書に記載されるとおりのアッセイ、例えば、実施例1に記載されるとおりの、例えば、ナノポアシーケンシングを使用して測定され得る。ある実施形態では、c o n - 希少コドン核酸配列は、例えば、異なる／第2のコドンに対応するt R N Aの存在量と比較して、低い存在量のc o n - 希少コドンに対応するt R N Aを有する。

10

【0234】

標的細胞又は組織の発現プロファイル又はプロテオーム特性は、標的細胞又は組織におけるタンパク質コード遺伝子の全てに由来するタンパク質発現、例えば、タンパク質発現のレベルを指す。標的細胞又は組織の発現プロファイル又はプロテオーム特性は、当該技術分野で知られるか又は本明細書に記載されるとおりのアッセイ、例えば、質量分析に基づく方法、例えば、実施例2に記載されるとおりのS I L A Cに基づく方法を使用して測定され得る。ある実施形態では、標的細胞又は組織におけるタンパク質コード遺伝子は、組織又は細胞型特異的調節、例えば、プロモーターエレメント、エンハンサーエレメント、後成的調節、及び／又は転写因子制御に応じて変化するものである。

20

【0235】

「文脈上改変された核酸配列」（「c o n - 改変核酸配列」と本明細書で称されることもある）は、c o n - 改変核酸配列のコドンのc o n - 希少性が改変されている核酸配列を指す。例えば、c o n - 希少コドンは、c o n - 豊富なコドンと置き換えられ、且つ／又はc o n - 豊富なコドンは、c o n - 希少コドンと置き換えられる。ある実施形態では、c o n - 改変核酸配列は、参照核酸配列より1つ多いか又は1つ少ない、例えば、2つ多いか又は2つ少ないc o n - 希少コドンを有する。ある実施形態では、c o n - 改変核酸配列は、参照核酸配列における対応するコドンのc o n - 希少性とは異なるc o n - 希少性を有するコドンを有する。

30

【0236】

参照核酸配列は、例えば、同じポリペプチド、又は従来法でコドン最適化された配列をコードする対応するコドン、野生型又は天然に存在する配列で同じアミノ酸をコードする任意の選択された配列、親配列、開始配列、野生型又は天然に存在する配列であり得る。ある実施形態では、参照核酸配列は、c o n - 改変核酸配列と同じポリペプチド配列をコードする。ある実施形態では、参照核酸配列は、c o n - 希少改変配列以外の位置でc o n - 改変核酸配列とは異なるポリペプチド配列をコードする。ある実施形態では、c o n - 改変核酸配列は、参照核酸配列の発現で見られるものと比較して、異なる生成パラメーター、例えば、発現パラメーター又はシグナル伝達パラメーターをもたらす。

40

【0237】

ある実施形態では、c o n - 改変核酸配列は、参照配列より1つ多いか又は1つ少ない、例えば、2つ多いか又は2つ少ないc o n - 希少コドンを有する核酸配列を指し、c o n - 改変核酸配列は、参照配列を含むポリペプチドをコードする。

【0238】

「文脈上希少なt R N A」又は「c o n - 希少t R N A」は、c o n - 希少コドンに対応するt R N Aである。

【0239】

「文脈上豊富なコドン」又は「c o n - 豊富なコドン」は、それらの用語が本明細書で

50

使用される場合、c o n -希少コドン以外のコドンを目指す。

【0240】

「c o n -希少コドン核酸配列」、又は「c o n -希少コドンを有する核酸配列」は、それらの用語が本明細書で使用される場合、c o n -希少コドンを含む核酸配列、例えば、DNA、又はRNA、又は遺伝子を指す。ある実施形態では、そのようなc o n -希少コドン核酸配列において、生成パラメーター、例えば、発現パラメーター又はシグナル伝達パラメーターの調節は、利用可能性、例えば、c o n -希少tRNAの存在量を変化させることによって媒介され得る。ある実施形態では、c o n -希少コドンは、例えば、オープンリーディングフレーム（ORF）又はコード配列（CDS）において、c o n -希少コドン核酸配列の翻訳される領域中にある。

10

【0241】

「c o n -希少コドンRNA」は、その用語が本明細書で使用される場合、c o n -希少コドンを含むRNA配列を指す。ある実施形態では、c o n -希少コドンRNAは、ポリペプチド又はタンパク質に翻訳され得るメッセンジャーRNA又はRNAを含む。ある実施形態では、c o n -希少コドンRNAは、前記c o n -希少コドンを含む相補的DNA配列から転写される。ある実施形態では、c o n -希少コドンRNAは、インビボで転写される。ある実施形態では、c o n -希少コドンRNAは、インビトロで転写される。

【0242】

「コドン値」は、その用語が本明細書で使用される場合、配列における配列コドンのc o n -希少性に応じて変化するものである。コドンのc o n -希少性は、上の「c o n -希少コドン」の定義に記載されるとおりの1つ以上の因子に応じて変化するものである。ある実施形態では、コドン値は、コドン、例えば、配列コドンを置き換えるために選択される置換コドンの同一性である。ある実施形態では、置換コドンが、c o n -豊富なコドンであるとき、配列コドンは、c o n -希少コドンである。ある実施形態では、置換コドンが、c o n -希少コドンであるとき、配列コドンは、c o n -豊富なコドンである。

20

【0243】

「配列コドン」は、その用語が本明細書で使用される場合、コドン値が取得される核酸配列におけるコドンを目指す。

【0244】

「生成パラメーター」は、発現パラメーター及び／又はシグナル伝達パラメーターを指す。ある実施形態では、生成パラメーターは、発現パラメーターである。発現パラメーターは、c o n -希少コドン核酸配列によってコードされるポリペプチド又はタンパク質の発現パラメーター；又はRNA、例えば、c o n -希少コドン核酸配列によってコードされるメッセンジャーRNAの発現パラメーターを含む。ある実施形態では、発現パラメーターは、

30

(a) タンパク質翻訳；

(b) 発現レベル（例えば、ポリペプチド若しくはタンパク質、又はmRNAの）；

(c) ポリペプチド又はタンパク質の翻訳後修飾；

(d) フォールディング（例えば、ポリペプチド若しくはタンパク質、又はmRNAの）

40

、

(e) 構造（例えば、ポリペプチド若しくはタンパク質、又はmRNAの）、

(f) 伝達（例えば、ポリペプチド又はタンパク質の）、

(g) 区画化（例えば、ポリペプチド若しくはタンパク質、又はmRNAの）、

(h) 超分子構造への組み込み（例えば、ポリペプチド若しくはタンパク質、又はmRNAの）、例えば、膜、プロテアソーム、又はリボソームへの組み込み、

(i) 多量体ポリペプチド、例えば、ホモ又はヘテロ二量体への組み込み、及び／又は

(j) 安定性

を含み得る。

【0245】

50

ある実施形態では、生成パラメーターは、シグナル伝達パラメーターである。シグナル伝達パラメーターは、

- (1) シグナル伝達経路、例えば、c o n -希少コドン核酸配列によってコードされるタンパク質の下流又は上流にある細胞性シグナル伝達経路の調節；
- (2) 細胞運命の調節；
- (3) リボソーム占有の調節；
- (4) タンパク質翻訳調節；
- (5) m R N A 安定性の調節；
- (6) タンパク質フォールディング及び構造の調節；
- (7) タンパク質伝達又は区画化の調節；及び／又は
- (8) タンパク質安定性の調節

を含み得る。

【0246】

「取得する」又は「取得すること」は、その用語が本明細書で使用される場合、物理的実体又は値を「直接的に取得すること」又は「間接的に取得すること」によって、値、例えば、数値の所有を得ることを指す。「直接的に取得すること」は、値を得るためのプロセスを実施すること（例えば、分析法を実施すること）を指す。「間接的に取得すること」は、別の団体又は供給源（例えば、値を直接的に取得した第三者の研究所）から値を受け取ることを指す。

【0247】

「同族アダプター機能 T R E M」は、その用語が本明細書で使用される場合、T R E M のアンチコドンと天然で結合される A A（同族 A A）による開始又は伸長を媒介する T R E M を指す。

【0248】

「発現の減少」は、その用語が本明細書で使用される場合、参照と比較した減少を指し、例えば、対照領域の改変、又は薬剤の添加が、対象産物の発現の減少をもたらす場合、それが改変又は添加を伴わない他の同様の細胞と比較して減少される。

【0249】

「外来核酸」は、その用語が本明細書で使用される場合、参照細胞、例えば、外来核酸が導入される細胞における最も近い配列中に存在しないか、又はそれから少なくとも1つのヌクレオチドが異なる核酸配列を指す。ある実施形態では、外来核酸は、T R E M をコードする核酸を含む。

【0250】

「外来 T R E M」は、その用語が本明細書で使用される場合、
(a) 参照細胞、例えば、外来核酸が導入される細胞における最も近い配列の t R N A から少なくとも1つのヌクレオチド又は1つの転写後修飾が異なるか；
(b) それが転写された細胞以外の細胞に導入されているか；
(c) それが天然に存在するもの以外の細胞において存在するか；又は
(d) 野生型ではない発現プロファイル、例えば、レベル又は分布を有する（例えば、それが野生型より高いレベルで発現される）T R E M を指す。ある実施形態では、発現プロファイルは、発現を調節する核酸に導入される変化又は R N A 分子の発現を調節する薬剤の添加によって媒介され得る。ある実施形態では、外来 T R E M は、特性 (a) ~ (d) のうちの1、2、3又は4つを含む。

【0251】

「G M P -グレード組成物」は、その用語が本明細書で使用される場合、現行の優良医薬品製造基準 (c G M P) ガイドライン、又は他の同様の要件に従う組成物を指す。ある実施形態では、G M P -グレード組成物は、医薬品として使用され得る。

【0252】

本明細書で使用する場合、用語「増加」及び「減少」は、それぞれ参照に対して機能、発現、又は活性の特定の指標の量の増加又は減少をもたらす調節を指す。例えば、本明細

10

20

30

40

50

書に記載される T R E M の細胞、組織又は対象への投与の後、本明細書に記載されるとおりの指標のマーカー（例えば、タンパク質翻訳、m R N A 安定性、タンパク質フォールディング）の量は、投与の前のマーカーの量に対して又は陰性対照薬剤の影響に対して、少なくとも 5 %、10 %、15 %、20 %、25 %、30 %、35 %、40 %、45 %、50 %、55 %、60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、95 % 又は 98 %、2 X、3 X、5 X、10 X 以上増加され得るか又は減少され得る。指標は、投与の後に投与が列挙された影響を有した時点で、例えば、治療が開始されてから少なくとも 12 時間後、24 時間後、1 週間後、1 ヶ月後、3 ヶ月後、又は 6 ヶ月後に測定され得る。

【0253】

「発現の増加」は、その用語が本明細書で使用される場合、参照と比較した増加を指し、例えば、対照領域の改変、又は薬剤の添加が、対象産物の発現の増加をもたらす場合、それが改変又は添加を伴わない他の同様の細胞と比較して増加される。

【0254】

「イソアクセプター」は、その用語が本明細書で使用される場合、複数の t R N A 分子又は T R E M を指し、その複数の分子の各々は、異なる天然に存在するアンチコドン配列を含み、その複数の分子の各々は、同じアミノ酸の組み込みを媒介し、そのアミノ酸は、複数のアンチコドンに自然に対応するアミノ酸である。

【0255】

「非同族アダプター機能 T R E M」は、その用語が本明細書で使用される場合、T R E M のアンチコドンと天然で結合される A A 以外の A A（非同族 A A）による開始又は伸長を媒介する T R E M を指す。ある実施形態では、非同族アダプター機能 T R E M はまた、ミスチャージされた T R E M（m T R E M）とも呼ばれる。

【0256】

「天然に存在しない配列」は、その用語が本明細書で使用される場合、アデニンがアデニンの類似体以外の残基によって置き換えられ、シトシンがシトシンの類似体以外の残基によって置き換えられ、グアニンがグアニンの類似体以外の残基によって置き換えられ、且つウラシルがウラシルの類似体以外の残基によって置き換えられている配列を指す。類似体は、リボヌクレオチド、A、G、C 又は U の任意の可能な誘導体を指す。ある実施形態では、リボヌクレオチド、A、G、C 又は U のいずれか 1 つの誘導体を有する配列は、天然に存在しない配列である。

【0257】

「癌遺伝子」は、その用語が本明細書で使用される場合、細胞運命の決定、細胞生存及びゲノム維持を含む 1 つ以上の細胞プロセスを調節する遺伝子を指す。ある実施形態では、癌遺伝子は、それが存在する細胞に選択的な増殖優位性、例えば、調節解除、例えば、遺伝的調節解除（例えば、変異又は増幅）又は後成的調節解除をもたらす。例示的な癌遺伝子としては、M y c（例えば、c - M y c、N - M y c 又は L - M y c）、c - J u n、W n t、又は R A S が挙げられる。

【0258】

「医薬組成物」は、その用語が本明細書で使用される場合、医薬としての使用に好適な組成物を指す。通常、医薬組成物は、医薬賦形剤を含む。ある実施形態では、医薬組成物は、T R E M（T R E M を含む医薬組成物）を含み得る。ある実施形態では、T R E M は、T R E M を含む医薬組成物における唯一の活性成分であろう。実施形態において、医薬組成物、例えば、T R E M を含む医薬組成物は、宿主細胞タンパク質、D N A、例えば、宿主細胞 D N A、内毒素、及び細菌を含まないか、実質的に含まないか、又は薬学的に許容される量未満のそれらを有する。ある実施形態では、医薬組成物、例えば、T R E M を含む医薬組成物は、現行の優良医薬品製造基準（c G M P）ガイドライン、又は他の同様の要件に従う G M P - グレード組成物である。ある実施形態では、医薬組成物、例えば、T R E M を含む医薬組成物は、無菌であり、例えば、組成物又は調製物は、無菌的条件下で試験された場合に 100 未満の生存可能な微生物の増殖を裏付け、組成物又は調製物は

10

20

30

40

50

、USP<71>の規格を満たし、且つ／又は組成物又は調製物は、USP<85>の規格を満たす。

【0259】

「転写後プロセッシング」は、対象分子、例えば、TREM、RNA又はtRNAに関してその用語が本明細書で使用される場合、対象分子の共有結合性の修飾を指す。ある実施形態では、共有結合性の修飾は、転写後に起こる。ある実施形態では、共有結合性の修飾は、転写と同時に起こる。ある実施形態では、修飾は、インビボで、例えば、TREMを生成するために使用される細胞中でなされる。ある実施形態では、修飾は、エクスビボでなされ、例えば、それは、TREMを生成した細胞から単離されたか又は得られたTREMに対してなされる。ある実施形態では、転写後修飾は、表2に列挙される転写後修飾から選択される。

10

【0260】

「組換えTREM」は、その用語が本明細書で使用される場合、ヒトの介入によって修飾された細胞であって、TREMの生成を媒介する修飾（例えば、細胞は、TREMをコードする外来配列を含む）、又は発現、例えば、TREMの転写発現又は転写後修飾を媒介する修飾を有する細胞中で発現されたTREMを指す。組換えTREMは、参照tRNA、例えば、天然tRNAと同じ、又は異なる配列、転写後修飾のセット、若しくは三次構造を有し得る。

【0261】

「合成TREM」は、その用語が本明細書で使用される場合、TREMをコードする内在性核酸を有する細胞以外で、例えば、無細胞固相合成によって合成されたTREMを指す。合成TREMは、天然tRNAと同じ、又は異なる配列、転写後修飾のセット、若しくは三次構造を有し得る。

20

【0262】

「異種細胞において発現されたTREM」は、その用語が本明細書で使用される場合、非天然条件下で作製されたTREMを指す。例えば、i)天然に存在する細胞から、例えば、遺伝的に、代謝的に異なる（例えば、異なるプロファイルの遺伝子発現を有するか又は異なるレベルの細胞成分、例えば、吸収される栄養分を有する）、又は後成的に異なる細胞において作製されるか；ii)天然の条件（天然の条件は、細胞が天然でtRNAを作製する条件である）と異なる条件、例えば、栄養、pH、温度、細胞密度、又はストレス条件下で培養される細胞において作製されるか；又はiii)参照と異なるレベル、比率、若しくは濃度、又は区画若しくは位置に局在させられた、例えば、天然条件下で起こるものと異なるレベル、比率、若しくは濃度、又は区画若しくは位置に局在させられた細胞において作製されるTREM。異種細胞において発現されるTREMは、天然tRNAと同じ、又は異なる配列、転写後修飾のセット、若しくは三次構造を有し得る。

30

【0263】

「tRNA」は、その用語が本明細書で使用される場合、その天然の状態において天然に存在する転移リボ核酸を指す。

【0264】

「tRNA系エフェクター分子」又は「TREM」は、その用語が本明細書で使用される場合、下の(a)～(v)の構造又は特性を含むRNA分子を指し、これは、組換えTREM、合成TREM、又は異種細胞から発現されるTREMである。TREMは、(a)～(v)のうちの複数（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9）の構造及び機能を有し得る。

40

【0265】

ある実施形態では、TREMは、構造又はそれが作製された方法によって評価されたとおり、非天然である。

【0266】

ある実施形態では、TREMは、以下の構造又は特性のうちの1つ以上を含む：

(a')「コンセンサス配列」区間において提供されるコンセンサス配列の任意選択のリ

50

ンカー領域、例えば、リンカー 1 領域；

(a) アミノ酸に結合するアミノ酸結合ドメイン、例えば、アクセプターステムドメイン (A S t D) (A S t D は、例えば、他の野生型 t R N A 中に存在するとき、アミノ酸、例えば、その同族アミノ酸又は非同族アミノ酸の受け入れ及びポリペプチド鎖の開始又は伸長におけるアミノ酸 (A A) の転移を媒介するのに十分な R N A 配列を含む)。通常、A S t D は、シンテターゼ認識の一部であるアクセプターステム負荷のための 3' 末端アデノシン (C C A) を含む。ある実施形態では、A S t D は、天然に存在する A S t D、例えば、表 1 における核酸によってコードされる A S t D と少なくとも 75、80、85、85、90、95、又は 100% の同一性を有する。ある実施形態では、T R E M は、A S t D、例えば、表 1 における核酸によってコードされる A S t D の断片又は類似体を含んでもよく、実施形態における断片は A S t D 活性を有し、他の実施形態においては A S t D 活性を有しない。(当業者は、表 1 における核酸によってコードされる配列に由来する本明細書に記載されるドメイン、ステム、ループ、又は他の配列特徴のいずれかに関して適切に対応する配列を決定することができる。例えば、当業者は、表 1 における核酸によってコードされる t R N A 配列に由来する A S t D に対応する配列を決定することができる)。

ある実施形態では、A S t D は、「コンセンサス配列」区間において提供されるコンセンサス配列の対応する配列の下にあるか、又は 1、2、5、又は 10 カ所以下でコンセンサス配列と異なる；

ある実施形態では、A S t D は、式 I Z Z Z の残基 R₁ - R₂ - R₃ - R₄ - R₅ - R₆ - R₇ 及び残基 R₆₅ - R₆₆ - R₆₇ - R₆₈ - R₆₉ - R₇₀ - R₇₁ を含み、Z Z Z は、20 種のアミノ酸のいずれかを示す；

ある実施形態では、A S t D は、式 I I Z Z Z の残基 R₁ - R₂ - R₃ - R₄ - R₅ - R₆ - R₇ 及び残基 R₆₅ - R₆₆ - R₆₇ - R₆₈ - R₆₉ - R₇₀ - R₇₁ を含み、Z Z Z は、20 種のアミノ酸のいずれかを示す；

ある実施形態では、A S t D は、式 I I I I Z Z Z の残基 R₁ - R₂ - R₃ - R₄ - R₅ - R₆ - R₇ 及び残基 R₆₅ - R₆₆ - R₆₇ - R₆₈ - R₆₉ - R₇₀ - R₇₁ を含み、Z Z Z は、20 種のアミノ酸のいずれかを示す；

(a' - 1) 「コンセンサス配列」区間において提供されるコンセンサス配列の残基 R₈ - R₉ を含むリンカー、例えば、リンカー 2 領域；

(b) ジヒドロウリジンヘアピンドメイン (D H D) (D H D は、例えば、他の野生型 t R N A 中に存在するとき、アミノアシル - t R N A シンテターゼの認識を媒介する、例えば、T R E M のアミノ酸負荷のためのアミノアシル - t R N A シンテターゼに関する認識部位として作用するのに十分な R N A 配列を含む)。実施形態において、D H D は、T R E M の三次構造の安定化を媒介する。ある実施形態では、D H D は、天然に存在する D H D、例えば、表 1 における核酸によってコードされる D H D と少なくとも 75、80、85、85、90、95、又は 100% の同一性を有する。ある実施形態では、T R E M は、D H D、例えば、表 1 における核酸によってコードされる D H D の断片又は類似体を含んでもよく、実施形態における断片は D H D 活性を有し、他の実施形態においては D H D 活性を有しない。

ある実施形態では、D H D は、「コンセンサス配列」区間において提供されるコンセンサス配列の対応する配列の下にあるか、又は 1、2、5、又は 10 カ所以下でコンセンサス配列と異なる；

ある実施形態では、D H D は、式 I Z Z Z の残基 R₁₀ - R₁₁ - R₁₂ - R₁₃ - R₁₄ - R₁₅ - R₁₆ - R₁₇ - R₁₈ - R₁₉ - R₂₀ - R₂₁ - R₂₂ - R₂₃ - R₂₄ - R₂₅ - R₂₆ - R₂₇ - R₂₈ を含み、Z Z Z は、20 種のアミノ酸のいずれかを示す；

ある実施形態では、D H D は、式 I I Z Z Z の残基 R₁₀ - R₁₁ - R₁₂ - R₁₃ - R₁₄ - R₁₅ - R₁₆ - R₁₇ - R₁₈ - R₁₉ - R₂₀ - R₂₁ - R₂₂ - R₂₃ - R₂₄ - R₂₅ - R₂₆ - R₂₇ - R₂₈ を含み、Z Z Z は、20 種のアミノ酸のいずれかを示す；

ある実施形態では、D H D は、式 I I I I Z Z Z の残基 R₁₀ - R₁₁ - R₁₂ - R₁₃ -

$R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}$ を含み、 ZZZ は、20種のアミノ酸のいずれかを示す；

(b'-1)「コンセンサス配列」区間において提供されるコンセンサス配列の残基 R_9 を含むリンカー、例えば、リンカー3領域；

(c) mRNAにおけるそれぞれのコドンに結合するアンチコドン、例えば、アンチコドンヘアピンドメイン(ACHD)(ACHDは、例えば、他の野生型tRNA中に存在するとき、コドンとの対形成(ゆらぎを伴うか又は伴わない)を媒介するのに十分な配列、例えば、アンチコドントリプレットを含む；ある実施形態では、ACHDは、天然に存在するACHD、例えば、表1における核酸によってコードされるACHDと少なくとも75、80、85、85、90、95、又は100%の同一性を有する)。ある実施形態では、TREMは、ACHD、例えば、表1における核酸によってコードされるACHDの断片又は類似体を含んでもよく、実施形態における断片はACHD活性を有し、他の実施形態においてはACHD活性を有しない。

ある実施形態では、ACHDは、「コンセンサス配列」区間において提供されるコンセンサス配列の対応する配列の下にあるか、又は1、2、5、又は10カ所以下でコンセンサス配列と異なる。

ある実施形態では、ACHDは、式 I_{ZZZ} の残基 $-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}$ を含み、 ZZZ は、20種のアミノ酸のいずれかを示す；

ある実施形態では、ACHDは、式 II_{ZZZ} の残基 $-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}$ を含み、 ZZZ は、20種のアミノ酸のいずれかを示す；

ある実施形態では、ACHDは、式 III_{ZZZ} の残基 $-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}$ を含み、 ZZZ は、20種のアミノ酸のいずれかを示す；

(d) 可変ループドメイン(VLD)(VLDは、例えば、他の野生型tRNA中に存在するとき、アミノアシル-tRNAシンテターゼの認識を媒介する、例えば、TREMのアミノ酸負荷のためのアミノアシル-tRNAシンテターゼに関する認識部位として作用するのに十分なRNA配列を含む)。実施形態において、VLDは、TREMの三次構造の安定化を媒介する。ある実施形態では、VLDは、例えば、その同族アミノ酸に関するTREMの特異性を調節する、例えば、増大させる、例えば、VLDは、TREMの同族アダプター機能を調節する。ある実施形態では、VLDは、天然に存在するVLD、例えば、表1における核酸によってコードされるVLDと少なくとも75、80、85、85、90、95、又は100%の同一性を有する。ある実施形態では、TREMは、VLD、例えば、表1における核酸によってコードされるVLDの断片又は類似体を含んでもよく、実施形態における断片はVLD活性を有し、他の実施形態においてはVLD活性を有しない。

ある実施形態では、VLDは、「コンセンサス配列」区間において提供されるコンセンサス配列の対応する配列の下にある。

ある実施形態では、VLDは、「コンセンサス配列」区間において提供されるコンセンサス配列の残基 $-[R_{47}]_{x1}$ を含み、 $x=1\sim 271$ (例えば、 $x=1\sim 250$ 、 $x=1\sim 225$ 、 $x=1\sim 200$ 、 $x=1\sim 175$ 、 $x=1\sim 150$ 、 $x=1\sim 125$ 、 $x=1\sim 100$ 、 $x=1\sim 75$ 、 $x=1\sim 50$ 、 $x=1\sim 40$ 、 $x=1\sim 30$ 、 $x=1\sim 29$ 、 $x=1\sim 28$ 、 $x=1\sim 27$ 、 $x=1\sim 26$ 、 $x=1\sim 25$ 、 $x=1\sim 24$ 、 $x=1\sim 23$ 、 $x=1\sim 22$ 、 $x=1\sim 21$ 、 $x=1\sim 20$ 、 $x=1\sim 19$ 、 $x=1\sim 18$ 、 $x=1\sim 17$ 、 $x=1\sim 16$ 、 $x=1\sim 15$ 、 $x=1\sim 14$ 、 $x=1\sim 13$ 、 $x=1\sim 12$ 、 $x=1\sim 11$ 、 $x=1\sim 10$ 、 $x=10\sim 271$ 、 $x=20\sim 271$ 、 $x=30\sim 271$ 、 $x=40\sim 271$ 、 $x=50\sim 271$ 、 $x=60\sim 271$ 、 $x=70\sim 271$ 、 $x=80\sim 271$ 、 $x=100\sim 271$ 、 $x=125\sim 271$ 、 $x=150\sim 271$ 、 $x=17$

5 ~ 2 7 1、 $x = 2 0 0 \sim 2 7 1$ 、 $x = 2 2 5 \sim 2 7 1$ 、 $x = 1$ 、 $x = 2$ 、 $x = 3$ 、 $x = 4$ 、 $x = 5$ 、 $x = 6$ 、 $x = 7$ 、 $x = 8$ 、 $x = 9$ 、 $x = 1 0$ 、 $x = 1 1$ 、 $x = 1 2$ 、 $x = 1 3$ 、 $x = 1 4$ 、 $x = 1 5$ 、 $x = 1 6$ 、 $x = 1 7$ 、 $x = 1 8$ 、 $x = 1 9$ 、 $x = 2 0$ 、 $x = 2 1$ 、 $x = 2 2$ 、 $x = 2 3$ 、 $x = 2 4$ 、 $x = 2 5$ 、 $x = 2 6$ 、 $x = 2 7$ 、 $x = 2 8$ 、 $x = 2 9$ 、 $x = 3 0$ 、 $x = 4 0$ 、 $x = 5 0$ 、 $x = 6 0$ 、 $x = 7 0$ 、 $x = 8 0$ 、 $x = 9 0$ 、 $x = 1 0 0$ 、 $x = 1 1 0$ 、 $x = 1 2 5$ 、 $x = 1 5 0$ 、 $x = 1 7 5$ 、 $x = 2 0 0$ 、 $x = 2 2 5$ 、 $x = 2 5 0$ 、又は $x = 2 7 1$ である)；

(e) チミンヘアピンドメイン (THD) (THDは、例えば、他の野生型 tRNA 中に存在するとき、リボソームの認識を媒介する、例えば、翻訳中の TREM-リボソーム複合体を形成するためのリボソームに関する認識部位として作用するのに十分な RNA 配列を含む)。ある実施形態では、THDは、天然に存在する THD、例えば、表 1 における核酸によってコードされる THD と少なくとも 75、80、85、85、90、95、又は 100% の同一性を有する。ある実施形態では、TREMは、THD、例えば、表 1 における核酸によってコードされる THD の断片又は類似体を含んでもよく、実施形態における断片は THD 活性を有し、他の実施形態においては THD 活性を有しない。

ある実施形態では、THDは、「コンセンサス配列」区間において提供されるコンセンサス配列の対応する配列の下にあるか、又は 1、2、5、又は 10 カ所以下でコンセンサス配列と異なる；

ある実施形態では、THDは、式 I Z Z Z の残基 $-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}$ を含み、Z Z Z は、20 種のアミノ酸のいずれかを示す；

ある実施形態では、THDは、式 I I Z Z Z の残基 $-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}$ を含み、Z Z Z は、20 種のアミノ酸のいずれかを示す；

ある実施形態では、THDは、式 I I I Z Z Z の残基 $-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}$ を含み、Z Z Z は、20 種のアミノ酸のいずれかを示す；

(e' 1) 「コンセンサス配列」区間において提供されるコンセンサス配列の残基 R_{72} を含むリンカー、例えば、リンカー 4 領域；

(f) 生理的条件下で、それは、ステム構造及び 1 つ又は複数のループ構造、例えば、1、2、又は 3 つのループを含む。ループは、本明細書に記載されるドメイン、例えば、(a) ~ (e) から選択されるドメインを含み得る。ループは、1 つ又は複数のドメインを含み得る。ある実施形態では、ステム又はループ構造は、天然に存在するステム又はループ構造、例えば、表 1 における核酸によってコードされるステム又はループ構造と少なくとも 75、80、85、85、90、95、又は 100% の同一性を有する。ある実施形態では、TREMは、ステム又はループ構造、例えば、表 1 における核酸によってコードされるステム又はループ構造の断片又は類似体を含んでもよく、実施形態における断片は、ステム又はループ構造の活性を有し、他の実施形態においてはステム又はループ構造の活性を有しない；

(g) 三次構造、例えば、L 型三次構造；

(h) アダプター機能、すなわち、TREMは、アミノ酸、例えば、その同族アミノ酸の受け入れを媒介し、且つポリペプチド鎖の開始又は伸長における AA の転移を媒介する；

(i) 同族アダプター機能 (TREMは、ポリペプチド鎖を開始するか又は伸長する TREM のアンチコドンと天然で結合されるアミノ酸 (例えば、同族アミノ酸) の受け入れ及び取り込みを媒介する)；

(j) 非同族アダプター機能 (TREMは、ポリペプチド鎖の開始又は伸長において TREM のアンチコドンと天然で結合されるアミノ酸以外のアミノ酸 (例えば、非同族アミノ酸) の受け入れ及び取り込みを媒介する)；

(k) 調節機能、例えば、後成的機能 (例えば、遺伝子サイレンシング機能又はシグナル経路調節機能)、細胞運命調節機能、mRNA 安定性調節機能、タンパク質安定性調節機

10

20

30

40

50

能、タンパク質形質導入調節機能、又はタンパク質区画化機能；

(l) リボソーム結合を可能にする構造；

(m) 転写後修飾（例えば、それは、表 2 の 1 つ以上の修飾、例えば、表 2 に列挙される 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、又は 15 種の修飾を含む）；

(n) tRNA の機能特性、例えば、tRNA によって保有される特性 (h) ~ (k) のいずれかを阻害する能力；

(o) 細胞運命を調節する能力；

(p) リボソーム占有を調節する能力；

(q) タンパク質翻訳を調節する能力；

(r) mRNA 安定性を調節する能力；

(s) タンパク質フォールディング及び構造を調節する能力；

(t) タンパク質形質導入又は区画化を調節する能力；

(u) タンパク質安定性を調節する能力；又は

(v) シグナル経路、例えば、細胞性シグナル経路を調節する能力。

【0267】

ある実施形態では、TREM は、全長 tRNA 分子又はその断片を含む。

【0268】

ある実施形態では、TREM は、次の特性：(a) ~ (e) を含む。

【0269】

ある実施形態では、TREM は、次の特性：(a) 及び (c) を含む。

【0270】

ある実施形態では、TREM は、次の特性：(a)、(c) 及び (h) を含む。

【0271】

ある実施形態では、TREM は、次の特性：(a)、(c)、(h) 及び (b) を含む。

【0272】

ある実施形態では、TREM は、次の特性：(a)、(c)、(h) 及び (e) を含む。

【0273】

ある実施形態では、TREM は、次の特性：(a)、(c)、(h)、(b) 及び (e) を含む。

【0274】

ある実施形態では、TREM は、次の特性：(a)、(c)、(h)、(b)、(e) 及び (g) を含む。

【0275】

ある実施形態では、TREM は、次の特性：(a)、(c)、(h) 及び (m) を含む。

【0276】

ある実施形態では、TREM は、次の特性：(a)、(c)、(h)、(m) 及び (g) を含む。

【0277】

ある実施形態では、TREM は、次の特性：(a)、(c)、(h)、(m) 及び (b) を含む。

【0278】

ある実施形態では、TREM は、次の特性：(a)、(c)、(h)、(m) 及び (e) を含む。

【0279】

ある実施形態では、TREM は、次の特性：(a)、(c)、(h)、(m)、(g)、(b) 及び (e) を含む。

10

20

30

40

50

【0280】

ある実施形態では、TREMは、次の特性：(a)、(c)、(h)、(m)、(g)、(b)、(e)及び(q)を含む。

【0281】

ある実施形態では、TREMは、

(i) アミノ酸に結合するアミノ酸結合ドメイン（例えば、本明細書の(a)に記載されるとおりのAstD）；及び

(ii) mRNAにおけるそれぞれのコドンに結合するアンチコドン（例えば、本明細書の(c)に記載されるとおりのACHD）を含む。

【0282】

ある実施形態では、TREMは、(i)～(ii)の共有結合を提供する可動性RNAリンカーを含む。

【0283】

ある実施形態では、TREMは、タンパク質翻訳を媒介する。

【0284】

ある実施形態では、TREMは、第1及び第2の構造又はドメインの間の共有結合を提供するリンカー、例えば、RNAリンカー、例えば、可動性RNAリンカーを含む。ある実施形態では、RNAリンカーは、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14又は15個のリボヌクレオチドを含む。TREMは、1つ又は複数のリンカーを含んでもよく、例えば、実施形態において、(a)、(b)、(c)、(d)及び(e)を含むTREMは、第1及び第2のドメインの間の第1のリンカー、並びに第3のドメイン及び別のドメインの間の第2のリンカーを有してもよい。

【0285】

ある実施形態では、TREMは、表1に列挙されるDNA配列によってコードされるRNA配列、又はその断片若しくは機能性断片と少なくとも60、65、70、75、80、85、90、95、96、97、98又は99%同一であるか、又はそれから1、2、3、4、5、10、15、20、25、又は30個以下のリボヌクレオチドが異なるRNA配列を含む。ある実施形態では、TREMは、表1に列挙されるDNA配列によってコードされるRNA配列、又はその断片若しくは機能性断片を含む。ある実施形態では、TREMは、表1に列挙されるDNA配列と少なくとも60、65、70、75、80、85、90、95、96、97、98又は99%同一なDNA配列によってコードされるRNA配列、又はその断片若しくは機能性断片を含む。ある実施形態では、TREMは、表1に列挙されるDNA配列によってコードされるRNA、又はその断片若しくは機能性断片と少なくとも60、65、70、75、80、85、90、95、96、97、98又は99%同一であるか、又はそれから1、2、3、4、5、10、又は15個以下のリボヌクレオチドが異なるものを含むTREMドメイン、例えば、本明細書に記載されるドメインを含む。ある実施形態では、TREMは、表1に列挙されるDNA配列によってコードされるRNA配列、又はその断片若しくは機能性断片を含むTREMドメイン、例えば、本明細書に記載されるドメインを含む。ある実施形態では、TREMは、表1に列挙されるDNA配列と少なくとも60、65、70、75、80、85、90、95、96、97、98又は99%同一なDNA配列によってコードされるRNA配列、又はその断片若しくは機能性断片を含むTREMドメイン、例えば、本明細書に記載されるドメインを含む。

【0286】

ある実施形態では、TREMは、76～90ヌクレオチド長である。実施形態において、TREM又はその断片若しくは機能性断片は、10～90ヌクレオチド、10～80ヌクレオチド、10～70ヌクレオチド、10～60ヌクレオチド、10～50ヌクレオチド、10～40ヌクレオチド、10～30ヌクレオチド、10～20ヌクレオチド、20～90ヌクレオチド、20～80ヌクレオチド、20～70ヌクレオチド、20～60ヌクレオチド、20～50ヌクレオチド、20～40ヌクレオチド、30～90ヌクレオチド、

ド、30～80ヌクレオチド、30～70ヌクレオチド、30～60ヌクレオチド、又は30～50ヌクレオチドである。

【0287】

ある実施形態では、TREMは、アミノアシル化され、例えば、アミノアシル tRNA シンテターゼによってアミノ酸が負荷される。

【0288】

ある実施形態では、TREMは、アミノ酸が負荷されず、例えば、未負荷 TREM (u TREM) である。

【0289】

ある実施形態では、TREMは、全長より短い tRNA を含む。実施形態において、TREMは、tRNAの天然に存在する断片、又は天然に存在しない断片に対応し得る。例示的な断片としては、TREM半分（例えば、ACHD、例えば、アンチコドン配列における切断に由来する、例えば、5' 半分又は3' 半分）；5' 断片（例えば、DHD又はACHDにおける切断に由来する、例えば、5' 末端を含む断片）；3' 断片（例えば、THDにおける切断に由来する、例えば、3' 末端を含む断片）；又は内部断片（例えば、ACHD、DHD又はTHDの1つ以上における切断に由来する）が挙げられる。

【0290】

「TREM組成物」は、その用語が本明細書で使用される場合、複数のTREMを含む組成物を指す。TREM組成物は、1つ以上の種のTREMを含み得る。ある実施形態では、組成物は、単一の種のみTREMを含む。ある実施形態では、TREM組成物は、第1のTREM種及び第2のTREM種を含む。ある実施形態では、TREM組成物は、XのTREM種を含む（X=2、3、4、5、6、7、8、9、又は10）。ある実施形態では、TREMは、表1における核酸によってコードされる配列と少なくとも70、75、80、85、90、若しくは95、又は100%の同一性を有する。TREM組成物は、1つ以上の種のTREMを含み得る。ある実施形態では、TREM組成物は、細胞培養物から精製される。ある実施形態では、TREMが精製される細胞培養物は、少なくとも 1×10^7 個の宿主細胞、 1×10^8 個の宿主細胞、 1×10^9 個の宿主細胞、 1×10^{10} 個の宿主細胞、 1×10^{11} 個の宿主細胞、 1×10^{12} 個の宿主細胞、 1×10^{13} 個の宿主細胞、又は 1×10^{14} 個の宿主細胞を含む。ある実施形態では、TREM組成物は、少なくとも10、20、30、40、50、60、70、80、90、95又は99%の乾燥重量TREMである（液体組成物に関して、乾燥重量は、実質的に全ての液体の除去後、例えば、凍結乾燥後の重量を指す）。ある実施形態では、組成物は、液体である。ある実施形態では、組成物は、乾性、例えば、凍結乾燥物質である。ある実施形態では、組成物は、凍結された組成物である。ある実施形態では、組成物は、無菌である。ある実施形態では、組成物は、少なくとも0.5 g、1.0 g、5.0 g、10 g、15 g、25 g、50 g、100 g、200 g、400 g、又は500 g（例えば、乾燥重量によって測定される場合）のTREMを含む。

【0291】

「腫瘍抑制因子」は、その用語が本明細書で使用される場合、細胞運命の決定、細胞生存及びゲノム維持を含む1つ以上の細胞プロセスを調節する遺伝子を指す。ある実施形態では、腫瘍抑制因子は、それが調節解除される、例えば、遺伝的に調節解除されるか（例えば、変異されるか又は欠失される）又は後成的に調節解除される細胞に選択的な増殖優位性をもたらす。例示的な腫瘍抑制因子は、p53又はRbを含む。

【0292】

「～と対形成する」又は「対形成」は、それらの用語が本明細書で使用される場合、アンチコドンとコドンの対応を指し、完全に相補的なコドン：アンチコドン対及び3番目の位置が相補的である必要がない「ゆらぎ」対形成を含む。完全に相補的な対形成は、ワトソン-クリック塩基対形成に従う対応するアンチコドンとコドンの3つ全ての位置の対形成を指す。ゆらぎ対形成は、ワトソン-クリック塩基対形成に従う対応するアンチコドンとコドンの1番目及び2番目の位置の相補的な対形成、並びに対応するアンチコドンとコ

10

20

30

40

50

ドン の 3 番 目 の 位 置 で の 可 動 性 の 対 形 成 を 指 す。

【 0 2 9 3 】

修飾された、置き換える、由来するという用語及び同様の用語は、生成物に関して使用されるか又は適用されるとき、最終生成物又は最終生成物の構造のみを指し、本開示でそのように明示的に示されない限り、製品を作製するか又は製造するいずれかの方法によって制限されない。

【 0 2 9 4 】

見出し、タイトル、サブタイトル、付番又は他のアルファベット／数字の階層は、単に読みやすさのために含まれており、反対の明示的な文言がない限り、性能の順序、重要性の順序、大きさ又は他の価値を示すものではない。

【 0 2 9 5 】

文脈上希少なコドン（「c o n－希少コドン」）

本明細書では、RNA、又はc o n－希少コドンを有するRNAによってコードされるタンパク質の生成パラメーターが、前記c o n－希少コドンに対応するTREMを含むTREM組成物の投与によって調節され得るという観察が開示される。したがって、本開示は、とりわけ、文脈上希少なコドン（「c o n－希少コドン」）を同定する方法、c o n－希少コドンに対応するTREMの組成物及び前記TREM組成物の使用を提供する。

【 0 2 9 6 】

c o n－希少コドンは、核酸配列、例えば、DNA若しくはRNA、又は核酸配列、例えば、DNA若しくはRNAによってコードされるタンパク質に関する生成パラメーター、例えば、発現パラメーター又はシグナル伝達パラメーターに対する制約であるコドンである。文脈上の希少さ又はc o n－希少性は、c o n－希少コドンに対応するtRNAの追加が、標的核酸配列、例えば、標的、例えば、遺伝子に関する生成パラメーターを調節する、典型的には増大させるかどうかを決定することによって同定され得るか又は評価され得る。ある実施形態では、コドンの特性としてのc o n－希少性は、以下の因子：

（ 1 ） コドンの配列；

（ 2 ） 標的細胞又は組織におけるそのc o n－希少コドンに関する対応するtRNA、例えば、負荷されたtRNA、例えば、1つ以上のイソアクセプターtRNA分子の利用可能性；

（ 3 ） 標的細胞又は組織の発現プロファイル（又はプロテオミクス特性）（例えば、c o n－希少コドンを含む他のタンパク質の発現の存在量）；

（ 4 ） 負荷されるc o n－希少コドンに対応するtRNAの割合；及び

（ 5 ） c o n－希少コドンに対応するtRNAのイソデコーダーアイソタイプ
の1つ、2つ、3つ、4つ、全てに応じて変化するものである。

【 0 2 9 7 】

ある実施形態では、c o n－希少性は、標的組織又は細胞における正規化されたプロテオームコドン数及びtRNA存在量の関数である。ある実施形態では、c o n－希少性は、標的組織又は細胞におけるtRNA存在量レベルに文脈的に依存するコドン頻度の尺度である。ある実施形態では、c o n－希少性は、例えば、本明細書に記載されるとおりの生成パラメーター、例えば、発現パラメーター又はシグナル伝達パラメーターによって同定され得るか又は評価され得る。

【 0 2 9 8 】

c o n－希少性を評価する例示的な方法及びc o n－希少コドンを同定する例示的な方法は、実施例3、又は例えば、図2において提供される。

【 0 2 9 9 】

c o n－希少性を評価するための例示的な基準値

ある実施形態では、文脈上の希少さ又はc o n－希少性は、コドンが、プロテオームコドン数－tRNA頻度（PCC－tF、本明細書に記載されるとおり）に関する基準値を満足させるかどうかによって同定され得るか又は評価され得る。

【 0 3 0 0 】

10

20

30

40

50

ある実施形態では、`con` - 希少性は、例えば、本明細書に記載されるとおりの正規化されたプロテオームコドン数及び `tRNA` プロファイルの関数である。ある実施形態では、`con` - 希少性は、正規化されたプロテオームコドン数を、ナノポア又は他の `tRNA` シークエンシング実験によって決定される `tRNA` プロファイルによって割ることによって決定される。これは、`tRNA` プロファイル、例えば、`tRNA` 存在量レベルに文脈的に依存するコドン使用頻度の尺度を提供する。

【0301】

ある実施形態では、コドンは、`con` - 希少性が、例えば、本明細書に記載されるとおりの基準値、例えば、既定の又は前選択した基準値、例えば、閾値、例えば、内部閾値を満たす場合、文脈上希少 (`con` - 希少) であると判断される。ある実施形態では、基準値は、例えば、当該コドン頻度に対する正規分布の $1.5 \times$ シグマ未満の値である。

10

【0302】

ある実施形態では、コドンは、正規化されたプロテオームコドン数を特定の `tRNA` に関する `tRNA` プロファイル値によって割った値が、基準値、例えば、既定の又は前選択した基準値、例えば、閾値、例えば、内部閾値を満たす場合、`con` - 希少である。

【0303】

ある実施形態では、コドンは、正規化されたプロテオームコドン数を特定の `tRNA` に関する `tRNA` プロファイル値によって割った値が、測定される全てのコドン (例えば、64 個の全てのコドンが測定される) に関して正規化されたプロテオームコドン数を `tRNA` プロファイル値で割った値の上位 5%、10%、20%、30%、又は 40% にある場合、`con` - 希少である。ある実施形態では、コドンは、正規化されたプロテオームコドン数を特定の `tRNA` に関する `tRNA` プロファイル値によって割った値が、測定される全てのコドンに関して正規化されたプロテオームコドン数を `tRNA` プロファイル値で割った値の上位 5% にある場合、`con` - 希少である。ある実施形態では、コドンは、正規化されたプロテオームコドン数を特定の `tRNA` に関する `tRNA` プロファイル値によって割った値が、測定される全てのコドンに関して正規化されたプロテオームコドン数を `tRNA` プロファイル値で割った値の上位 10% にある場合、`con` - 希少である。ある実施形態では、コドンは、正規化されたプロテオームコドン数を特定の `tRNA` に関する `tRNA` プロファイル値によって割った値が、測定される全てのコドンに関して正規化されたプロテオームコドン数を `tRNA` プロファイル値で割った値の上位 20% にある場合、`con` - 希少である。ある実施形態では、コドンは、正規化されたプロテオームコドン数を特定の `tRNA` に関する `tRNA` プロファイル値によって割った値が、測定される全てのコドンに関して正規化されたプロテオームコドン数を `tRNA` プロファイル値で割った値の上位 30% にある場合、`con` - 希少である。ある実施形態では、コドンは、正規化されたプロテオームコドン数を特定の `tRNA` に関する `tRNA` プロファイル値によって割った値が、測定される全てのコドンに関して正規化されたプロテオームコドン数を `tRNA` プロファイル値で割った値の上位 40% にある場合、`con` - 希少である。

20

30

【0304】

ある実施形態では、コドンは、正規化されたプロテオームコドン数を特定の `tRNA` に関する `tRNA` プロファイル値によって割った値に関して、正規化されたプロテオームコドン数に関する値が、測定される全てのコドンに関する値未満であり、且つ `tRNA` プロファイルに関する値が、測定される全てのコドン (例えば、64 個の全てのコドンが測定される) に関する値を超える場合、`con` - 希少である。

40

【0305】

ある実施形態では、コドンは、それが、各象限において同数のコドンを有する (例えば、64 個の全てのコドンが測定される) `tRNA` プロファイル (x 軸) に対する正規化されたプロテオームコドン数 (y 軸) のプロットの左上象限にある場合、`con` - 希少コドンである。

【0306】

ある実施形態では、コドンは、それが、各象限において同数のコドンを有する (例えば

50

、64個の全てのコドンが測定される) tRNAプロファイル(x軸)に対する正規化されたプロテオームコドン数(y軸)のプロットの右下象限以外にある場合、con-希少コドンである。

【0307】

プロテオームコドン数-tRNA頻度(PCC-tF)

別の態様では、プロテオームコドン数(選択されたコドンに関する)を、tRNA頻度(選択されたコドンを有するtRNA)と組み合わせて使用して、選択されたコドンに関するcon-希少性の尺度を提供することができる。このパラメーターは、本明細書においてプロテオームコドン数-tRNA頻度、又はPCC-tFと称される。プロテオームコドン数は、選択されたコドンを有するtRNAに関する「需要」の尺度として役立つことができ、tRNA頻度は、選択されたコドンを有するtRNAに関する「供給」の尺度として役立つことができる。

10

【0308】

プロテオームコドン数は、本明細書で使用する場合、そのコドンが参照セットのタンパク質において使用される回数に当該タンパク質の存在量の値を乗じたものの合計(標的細胞(又は組織)における参照タンパク質のセットのタンパク質の全てに関する)を指す。プロテオームコドン数は、 $\sum (\text{タンパク質存在量} \times \text{タンパク質コドン数})_{R1-Rn}$ (式中、Rは、タンパク質のセットである)として表され得る。通常、参照セットは、標的細胞(又は組織)において発現されるタンパク質の全て又は標的細胞において発現されるタンパク質の一部であり、例えば、タンパク質の存在量が、標的細胞(又は組織)において発現される全てのタンパク質又はプロテオーム定量化を決定する方法、例えば、質量分析によって検出可能なタンパク質の全ての数又は分子量の1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%以上である全てのタンパク質である。

20

【0309】

選択された標的細胞(又は組織)に関するtRNA頻度は、一例として、シーケンシング法によって決定され得る。

【0310】

コドンに関するcon-希少性(又はcon-希少性の要素、他の要素は、con-希少性の全体的な決定に寄与する)は、標的細胞(又は組織)におけるコドンのプロテオームコドン数及びその同族tRNA頻度の関数、例えば、一方と他方の比の関数(PCC-tF)によって定義され得るか又は評価され得る。ある実施形態では、その関数は、tRNA頻度とプロテオームコドン数の比である。tRNA頻度の増加をX軸に、プロテオームコドン数の増加をY軸にプロットする場合(例えば、図2を参照のこと)、ある実施形態では、左上の象限に向かう傾向は相対的に高いcon-希少性と関連し、右下の象限に向かう傾向は相対的に低いcon-希少性と関連する。

30

【0311】

コドンに関するcon-希少性(又はcon-希少性の要素)は、プロテオームコドン数に関する基準値を満たし且つ標的細胞(又は組織)におけるtRNA頻度に関する基準値を満たすコドン、又はPCC-tFに関する基準値を満たすためのコドンによって定義され得るか又は評価され得る。

40

【0312】

参照タンパク質のセットに関するプロテオームコドン数に関する値の範囲は、部分範囲、例えば、四分位数、五分位数、十分位数、又は百分位数に分割され得る。同様に、tRNA頻度(選択されたコドンに関する)に関する値の範囲は、部分範囲、例えば、四分位数、五分位数、十分位数、又は百分位数に分割され得る。ある実施形態では、con-希少性(又はcon-希少性の要素)は、プロテオームコドン数に関して選択された基準を満たし且つtRNA頻度に関して選択された基準を満たすコドンとして定義され得るか又は評価され得る。

【0313】

50

ある実施形態では、コドンは、コドンが、プロテオームコドン数に関する選択された部分範囲又は部分範囲のセット内に入り、且つ基準値未満のコドン頻度を有するか若しくは頻度に関する選択された部分範囲又は部分範囲のセットに入るか、又はそのような選択された部分範囲又は部分範囲のセットを満たすことに対応する P C C - t F に関する値を有する場合、c o n - 希少である（又は c o n - 希少性の要素を満たす）。

【0314】

ある実施形態では、コドンは、それがプロテオームコドン数に関して10段階中5段階以上にあり、t R N A 頻度に関して10段階中5段階以下にあるか、又はそのような選択された部分範囲又は部分範囲のセットを満たすことに対応する P C C - t F に関する値を有する場合、c o n - 希少である（又は c o n - 希少性の要素を満たす）。

10

【0315】

ある実施形態では、コドンは、それがプロテオームコドン数に関して10段階中4段階以上にあり、t R N A 頻度に関して10段階中4段階以下にあるか、又はそのような選択された部分範囲又は部分範囲のセットを満たすことに対応する P C C - t F に関する値を有する場合、c o n - 希少である（又は c o n - 希少性の要素を満たす）。

【0316】

ある実施形態では、コドンは、それがプロテオームコドン数に関して10段階中3段階以上にあり、t R N A 頻度に関して10段階中3段階以下にあるか、又はそのような選択された部分範囲又は部分範囲のセットを満たすことに対応する P C C - t F に関する値を有する場合、c o n - 希少である（又は c o n - 希少性の要素を満たす）。

20

【0317】

ある実施形態では、コドンは、それがプロテオームコドン数に関して10段階中2段階以上にあり、t R N A 頻度に関して10段階中2段階以下にあるか、又はそのような選択された部分範囲又は部分範囲のセットを満たすことに対応する P C C - t F に関する値を有する場合、c o n - 希少である（又は c o n - 希少性の要素を満たす）。

【0318】

ある実施形態では、コドンは、それがプロテオームコドン数に関して10段階中1段階以上にあり、t R N A 頻度に関して10段階中1段階以下にあるか、又はそのような選択された部分範囲又は部分範囲のセットを満たすことに対応する P C C - t F に関する値を有する場合、c o n - 希少である（又は c o n - 希少性の要素を満たす）。

30

【0319】

T R E M 組成物により R N A、又は c o n - 希少コドンを有する R N A によってコードされるタンパク質の生成パラメーターを調節する方法
R N A、又は c o n - 希少コドンを有する R N A によってコードされるタンパク質の生成パラメーターは、前記 c o n - 希少コドンに対応する T R E M を含む T R E M 組成物の投与によって調節され得る。

【0320】

ある態様において、本明細書では、標的細胞又は組織において R N A、又は R N A によってコードされるタンパク質の生成パラメーターを調節する方法の方法であって、

有効量の t R N A エフェクター分子（T R E M）（例えば、T R E M を含む T R E M 組成物）を標的細胞又は組織に提供するか、例えば、投与するか、又は標的細胞又は組織をそれと接触させ、ここで T R E M は、R N A の文脈上希少なコドン（「c o n - 希少コドン」）に対応しており、

40

それにより標的細胞又は組織において R N A、又は R N A によってコードされるタンパク質の生成パラメーターを調節することを含む方法が提供される。

【0321】

T R E M 組成物は対象に投与され得るか、又は標的細胞又は組織は T R E M 組成物とエキスピボで接触され得る。ある実施形態では、T R E M 組成物とエキスピボで接触された標的細胞又は組織は、対象、例えば、同種異系の対象又は自系の対象に導入され得る。

【0322】

50

TREM組成物（例えば、con-希少コドンに対応するTREMを含む）の投与によるRNA、又はcon-希少コドンを有するRNAによってコードされるタンパク質の生成パラメーターの調節は、例えば、本明細書に記載されるとおりの発現パラメーター又はシグナル伝達パラメーターの調節を含む。

【0323】

例えば、標的細胞又は組織へのTREM組成物の投与は、con-希少コドンRNAに関する以下の発現パラメーター：

- (a) タンパク質翻訳；
- (b) 発現レベル（例えば、ポリペプチド若しくはタンパク質、又はmRNAの）；
- (c) ポリペプチド又はタンパク質の翻訳後修飾；
- (d) フォールディング（例えば、ポリペプチド若しくはタンパク質、又はmRNAの）

10

- (e) 構造（例えば、ポリペプチド若しくはタンパク質、又はmRNAの）、
- (f) 伝達（例えば、ポリペプチド又はタンパク質の）、
- (g) 区画化（例えば、ポリペプチド若しくはタンパク質、又はmRNAの）、
- (h) 超分子構造への組み込み（例えば、ポリペプチド若しくはタンパク質、又はmRNAの）、例えば、膜、プロテアソーム、又はリボソームへの組み込み、
- (i) 多量体ポリペプチド、例えば、ホモ又はヘテロ二量体への組み込み、及び／又は
- (j) 安定性

のいずれか1つ以上における増大又は低減をもたらし得る。

20

【0324】

別の例として、標的細胞又は組織へのTREM組成物の投与は、con-希少コドンRNAに関する以下のシグナル伝達パラメーター：

- (1) シグナル伝達経路、例えば、con-希少コドンRNAによってコードされるタンパク質の下流又は上流にある細胞性シグナル伝達経路の調節；
- (2) 細胞運命の調節；
- (3) リボソーム占有の調節；
- (4) タンパク質翻訳調節；
- (5) mRNA安定性の調節；
- (6) タンパク質フォールディング及び構造の調節；
- (7) タンパク質伝達又は区画化の調節；及び／又は
- (8) タンパク質安定性の調節

30

のいずれか1つ以上における増大又は低減をもたらし得る。

【0325】

生成パラメーター（例えば、発現パラメーター及び／又はシグナル伝達パラメーター）は、参照核酸配列、例えば、親、野生型又は従来法で最適化された核酸配列と比較して、例えば、少なくとも5%（例えば、少なくとも10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、150%、200%以上）調節され得る。

【0326】

40

宿主細胞

宿主細胞は、TREMの発現及び／又は精製のために使用され得る細胞（例えば、培養細胞）である。ある実施形態では、宿主細胞は、哺乳動物細胞又は非哺乳動物細胞を含む。ある実施形態では、宿主細胞は、哺乳動物細胞、例えば、ヒト細胞、又は齧歯類細胞を含む。ある実施形態では、宿主細胞は、HeLa細胞、HEK293T細胞（例えば、Freestyle 293-F細胞）、HT-1080細胞、PER.C6細胞、HKB-11細胞、CAP細胞、HuH-7細胞、BHK 21細胞、MRC-S細胞、MDCK細胞、VERO細胞、WI-38細胞、又はチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を含む。ある実施形態では、宿主細胞は、癌細胞、例えば、固形腫瘍細胞（例えば、乳癌細胞（例えば、MCF7細胞）、膵臓細胞株（例えば、MIA PaCa-2細胞）、肺

50

癌細胞、又は前立腺癌細胞、又は血液癌細胞）を含む。ある実施形態では、宿主細胞は、初代細胞、例えば、不死化されていない細胞又は有限の増殖能を有する細胞である。ある実施形態では、宿主細胞は、対象、例えば、患者に由来する細胞である。

【0327】

ある実施形態では、宿主細胞は、非哺乳動物細胞、例えば、細菌細胞、酵母細胞又は昆虫細胞を含む。ある実施形態では、宿主細胞は、細菌細胞、例えば、E. コリ (E. coli) 細胞を含む。ある実施形態では、宿主細胞は、酵母細胞、例えば、S. セレビシエ (S. cerevisiae) 細胞を含む。ある実施形態では、宿主細胞は、昆虫細胞、例えば、Sf-9細胞又はHi5細胞を含む。

【0328】

ある実施形態では、宿主細胞は、1つ以上の組織特異的 tRNA を発現する細胞を含む。例えば、宿主細胞は、tRNA、例えば、組織特異的 tRNA の発現と関連する組織に由来する細胞を含み得る。ある実施形態では、組織特異的 tRNA を発現する宿主細胞は、TREM、又はその断片を発現するように改変される。

【0329】

ある実施形態では、宿主細胞は、TREM の発現を可能にする条件下で維持され得る細胞である。

【0330】

ある実施形態では、宿主細胞は、TREM を転写後修飾することができ、例えば、表2から選択される転写後修飾を付加することができる。ある実施形態では、宿主細胞は、表2に列挙される酵素を（例えば、天然に又は異種性に）発現する。ある実施形態では、宿主細胞は、酵素、例えば、ヌクレアーゼ活性（例えば、エンドヌクレアーゼ活性又はリボヌクレアーゼ活性）を有する酵素、例えば、又はダイサー、アンジオゲニン、RNase A、RNase P、RNase Z、Rny1 又は Pr r C のうちの1つ以上を（例えば、天然に又は異種性に）発現する。

【0331】

宿主細胞を培養する方法

宿主細胞は、増殖、例えば、宿主細胞の増殖又は過剰増殖を促進する培地中で培養され得る。宿主細胞は、好適な培地、例えば、以下の培地：DMEM、MEM、MEM アルファ、RPMI、F-10 培地、F-12 培地、DMEM/F-12 培地、IMDM、培地 199、リーボビッツ L-15、マッコイ 5A、MDCB 培地、又は CMRL 培地のいずれかにおいて培養され得る。ある実施形態では、培地は、グルタミンを補充される。ある実施形態では、培地は、グルタミンを補充されない。ある実施形態では、宿主細胞は、過剰な栄養分を有する、例えば、栄養分の制限がない培地において培養される。

【0332】

宿主細胞は、増殖因子、サイトカイン又はホルモンの1つ又は組み合わせ、例えば、血清（例えば、ウシ胎仔血清 (FBS)）、HEPES、線維芽細胞増殖因子 (FGF)、上皮増殖因子 (EGF)、インスリン様増殖因子 (IGF)、トランスフォーミング増殖因子ベータ (TGFβ)、血小板由来増殖因子 (PDGF)、肝細胞増殖因子 (HGF)、又は腫瘍壊死因子 (TNF) の1つ又は組み合わせを含むか又はそれが補充された培地中で培養され得る。

【0333】

宿主細胞、例えば、非哺乳動物宿主細胞は、以下の培地：ルリアブロス、YPD 培地又はグレース培地のいずれかにおいて培養され得る。

【0334】

宿主細胞はまた、ストレス、例えば、細胞ストレス、浸透圧ストレス、翻訳ストレス、又は癌化ストレスを誘導する条件下で培養され得る。ある実施形態では、ストレス（例えば、本明細書に記載されるとおり）を誘導する条件下で培養された TREM を発現する宿主細胞は、例えば、本明細書に記載されるとおりの TREM の断片をもたらす。

【0335】

10

20

30

40

50

宿主細胞は、栄養制限条件下で培養されてもよく、例えば、宿主細胞は、1つ以上の栄養分の量が制限された培地中で培養される。制限できる栄養分の例は、アミノ酸、脂質、炭水化物、ホルモン、増殖因子又はビタミンである。ある実施形態では、1つ以上の栄養分の量が制限された培地、例えば、栄養が欠乏している培地中で培養されたTREMを発現する宿主細胞は、例えば、本明細書に記載されるとおりのTREMの断片をもたらす。ある実施形態では、1つ以上の栄養分の量が制限された培地、例えば、栄養が欠乏している培地中で培養されたTREMを発現する宿主細胞は、未負荷であるTREM（例えば、uTREM）をもたらす。

【0336】

宿主細胞は、不死化細胞、例えば、不死化に關与する1つ以上の酵素、例えば、TERTを発現する細胞を含み得る。ある実施形態では、宿主細胞は、無期限に増殖され得る。

【0337】

宿主細胞は、懸濁液中で又は単層として培養され得る。宿主細胞培養は、細胞培養容器又はバイオリアクター中で実施され得る。細胞培養容器は、細胞培養ディッシュ、プレート又はフラスコを含む。例示的な細胞培養容器としては、35mm、60mm、100mm、又は150mmディッシュ、マルチウェルプレート（例えば、6ウェル、12ウェル、24ウェル、48ウェル又は96ウェルプレート）、又はT-25、T-75若しくはT-160フラスコが挙げられる。

【0338】

ある実施形態では、宿主細胞は、バイオリアクター中で培養され得る。バイオリアクターは、例えば、連続フローバッチバイオリアクター、灌流バイオリアクター、バッチプロセスバイオリアクター又はフェドバッチバイオリアクターであり得る。バイオリアクターは、TREMを発現するのに十分な条件下で維持され得る。培養条件は、TREMの収量、純度又は構造を最適化するように調節され得る。ある実施形態では、バイオリアクターは、少なくとも 1×10^7 、 1×10^8 、 1×10^9 、 1×10^{10} 、 1×10^{11} 、 1×10^{12} 、 1×10^{13} 、又は 1×10^{14} 個の宿主細胞を含む。

【0339】

ある実施形態では、バイオリアクターは、 1×10^5 宿主細胞/mL $\sim$ 1×10^9 宿主細胞/mL、 5×10^5 宿主細胞/mL $\sim$ 1×10^9 宿主細胞/mL、 1×10^6 宿主細胞/mL $\sim$ 1×10^9 宿主細胞/mL； 5×10^6 宿主細胞/mL $\sim$ 1×10^9 宿主細胞/mL、 1×10^7 宿主細胞/mL $\sim$ 1×10^9 宿主細胞/mL、 5×10^7 宿主細胞/mL $\sim$ 1×10^9 宿主細胞/mL、 1×10^8 宿主細胞/mL $\sim$ 1×10^9 宿主細胞/mL、 5×10^8 宿主細胞/mL $\sim$ 1×10^9 宿主細胞/mL、 1×10^5 宿主細胞/mL $\sim$ 5×10^8 宿主細胞/mL、 1×10^5 宿主細胞/mL $\sim$ 1×10^8 宿主細胞/mL、 1×10^5 宿主細胞/mL $\sim$ 5×10^7 宿主細胞/mL、 1×10^5 宿主細胞/mL $\sim$ 1×10^7 宿主細胞/mL、 1×10^5 宿主細胞/mL $\sim$ 5×10^6 宿主細胞/mL、 1×10^5 宿主細胞/mL $\sim$ 1×10^6 宿主細胞/mL、又は 1×10^5 宿主細胞/mL $\sim$ 5×10^5 宿主細胞/mLを含む。

【0340】

ある実施形態では、バイオリアクターは、宿主細胞の増殖を促進する条件下、例えば、宿主細胞の増殖に許容的な温度（例えば、37℃）及び気体濃度（例えば、5%、CO₂）で維持される。

【0341】

例えば、いくつかの態様では、バイオリアクターユニットは、以下のうちの1つ以上、又は全てを実施できる：栄養分及び／若しくは炭素源の給送、好適な気体（例えば、酸素）の注入、発酵若しくは細胞培養培地の流入及び流出、気相及び液相の分離、温度の維持、酸素及びCO₂レベルの維持、pHレベルの維持、かき混ぜ（例えば、攪拌）、並びに／又は浄化／滅菌。例示的なバイオリアクターユニットは、ユニット内に複数のリアクターを含有してもよく、例えば、ユニットは、各ユニット中に1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、又は100

個、又はそれ以上のバイオリアクターを有することができ、且つ／又は設備は、設備内に単一又は複数のリアクターを有する複数のユニットを含有してもよい。任意の好適なバイオリアクター直径が使用され得る。

【0342】

ある実施形態では、バイオリアクターは、約100mL～約100Lの体積を有し得る。非限定的な例としては、100mL、250mL、500mL、750mL、1リットル、2リットル、3リットル、4リットル、5リットル、6リットル、7リットル、8リットル、9リットル、10リットル、15リットル、20リットル、25リットル、30リットル、40リットル、50リットル、60リットル、70リットル、80リットル、90リットル、100リットルの体積が挙げられる。さらに、好適なリアクターは、複数回使用、単回使用、使い捨て、又は使い捨てではない場合があり、ステンレス鋼（例えば、316L又は任意の他の好適なステンレス鋼）及びインコネルなどの金属合金、プラスチック、及び／又はガラスを含む任意の好適な材料で形成され得る。いくつかの実施形態では、好適なリアクターは、円形、例えば、円柱状であり得る。いくつかの実施形態では、好適なリアクターは、四角形、例えば、長方形であり得る。四角形のリアクターは、いくつかの場合において、使用の容易さ（例えば、当業者による負荷及び設置）、リアクター内容物のより良好な混合及び均一性、並びにより小さい床の底面積など、円形リアクターを超える利点を提供する。

10

【0343】

宿主細胞を改変する方法

宿主細胞は、TREMの生成を最適化する、例えば、最適化されたTREM収量、純度、構造（例えば、フォールディング）、又は安定性を有するように改変され得る。ある実施形態では、宿主細胞は、所望の分子、例えば、TREMの生成を最適化する、例えば、TREMの収量、純度、構造又は安定性を最適化する遺伝子の発現を増加させるか又は減少させるように（例えば、本明細書に記載される方法を使用して）改変され得る。ある実施形態では、宿主細胞は、生成を最適化する所望の遺伝子の発現を増加させるか又は減少させるように、例えば、本明細書に記載される方法を使用して、後成的に改変され得る。

20

【0344】

ある実施形態では、宿主細胞は、癌遺伝子（例えば、本明細書に記載されるとおり）、腫瘍抑制因子（例えば、本明細書に記載されるとおり）又はtRNA若しくはTREM調節に関与する分子（例えば、tRNA又はTREM転写、プロセッシング、調節、安定性又はフォールディングに関与する遺伝子）の発現を増加させるか又は減少させるように改変され得る。例示的な癌遺伝子としては、Myc（例えば、c-Myc、N-Myc又はL-Myc）、c-Jun、Wnt、又はRASが挙げられる。例示的な腫瘍抑制因子は、p53又はRbを含む。tRNA又はTREM調節に関与する例示的な分子としては、RNAポリメラーゼIII（PolIII）及びPolIIアクセサリ分子（例えば、TFIIB）；Maf1、Trm1、Mck1若しくはKns1；tRNA又はTREM調節に関与する酵素、例えば、表2に列挙される遺伝子；又はヌクレアーゼ活性を有する分子、例えば、又はダイサー、アンジオゲニン、RNaseA、RNaseP、RNaseZ、Rny1又はPrnCのうちの1つ以上が挙げられる。

30

40

【0345】

ある実施形態では、宿主細胞は、トランスフェクション（例えば、一過性トランスフェクション又は安定トランスフェクション）；形質導入（例えば、ウイルス形質導入、例えば、レンチウイルス、アデノウイルス又はレトロウイルス形質導入）；エレクトロポレーション；薬剤の脂質系送達（例えば、リポソーム）、薬剤のナノ粒子系送達；又は当該技術分野で知られる他の方法によって改変され得る。

【0346】

ある実施形態では、宿主細胞は、所望の分子、例えば、遺伝子（例えば、癌遺伝子、又はtRNA若しくはTREM調節に関与する遺伝子（例えば、表2に列挙される酵素をコードする遺伝子、又はヌクレアーゼ活性（例えばエンドヌクレアーゼ活性又はリボヌクレ

50

アーゼ活性)を有する酵素をコードする遺伝子、例えば、又はダイサー、アンジオゲニン、RNase A、RNase P、RNase Z、Rny 1又はPr r Cのうちの1つ以上の発現を増加させる、例えば、過剰発現するように改変され得る。遺伝子の発現を増加させる例示的な方法としては、(a) 宿主細胞を、遺伝子をコードする核酸(例えば、DNA又はRNA)と接触させること；(b) 宿主細胞を、標的タンパク質を発現するペプチドと接触させること；(c) 宿主細胞を、標的遺伝子の発現を調節する、例えば、増加させる分子(例えば、小さいRNA(例えば、マイクロRNA、又は低分子干渉RNA)又は低分子量化合物)と接触させること；又は(d) 宿主細胞を、標的遺伝子の負の調節因子の発現を阻害する(例えば、変異させるか又はノックアウトする)遺伝子編集部分(例えば、ジungkフィンガーヌクレアーゼ(ZFN)又はCas 9/CRI SPR分子)と接触させることが挙げられる。ある実施形態では、遺伝子をコードする核酸、又は遺伝子をコードする核酸を含有するプラスミドは、トランスフェクション又はエレクトロポレーションによって宿主細胞に導入され得る。ある実施形態では、遺伝子をコードする核酸は、宿主細胞を、遺伝子が発現するウイルス(例えば、レンチウイルス、アデノウイルス又はレトロウイルス)と接触させることによって宿主細胞に導入され得る。

10

【0347】

ある実施形態では、宿主細胞は、所望の分子、例えば、遺伝子(例えば、腫瘍抑制因子、又はtRNA若しくはTREM調節に関与する遺伝子)の発現を減少させる、例えば、その発現を最小化するように改変され得る。遺伝子の発現を減少させる例示的な方法としては、(a) 宿主細胞を、遺伝子の阻害剤(例えば、優性阻害のバリエーション又は遺伝子によってコードされる遺伝子若しくはタンパク質の負の調節因子)をコードする核酸(例えば、DNA又はRNA)と接触させること；(b) 宿主細胞を、標的タンパク質を阻害するペプチドと接触させること；(c) 宿主細胞を、標的遺伝子の発現を調節する、例えば、阻害する分子(例えば、小さいRNA(例えば、マイクロRNA、又は低分子干渉RNA)又は低分子量化合物)と接触させること；又は(d) 宿主細胞を、標的遺伝子の発現を阻害する(例えば、変異させるか又はノックアウトする)遺伝子編集部分(例えば、ジungkフィンガーヌクレアーゼ(ZFN)又はCas 9/CRI SPR分子)と接触させることが挙げられる。ある実施形態では、遺伝子の阻害剤をコードする核酸、又は遺伝子の阻害剤をコードする核酸を含有するプラスミドは、トランスフェクション又はエレクトロポレーションによって宿主細胞に導入され得る。ある実施形態では、遺伝子の阻害剤をコードする核酸は、宿主細胞を、遺伝子の阻害剤を発現するウイルス(例えば、レンチウイルス、アデノウイルス又はレトロウイルス)と接触させることによって宿主細胞に導入され得る。

20

30

【0348】

ある実施形態では、宿主細胞(例えば、本明細書に記載される宿主細胞)は、癌遺伝子、例えば、本明細書に記載される癌遺伝子、例えば、c-Mycを発現する、例えば、過剰発現するように(例えば、核酸によるトランスフェクションによって)改変される。

【0349】

ある実施形態では、宿主細胞(例えば、本明細書に記載される宿主細胞)は、腫瘍抑制因子、例えば、本明細書に記載される腫瘍抑制因子、例えば、p53又はRbの発現を抑制する、例えば、下方制御するように(例えば、核酸によるトランスフェクションによって)改変される。

40

【0350】

ある実施形態では、宿主細胞(例えば、HEK293T細胞)は、tRNA又はTREM、例えば、Maf1を調節する遺伝子の発現を阻害する、例えば、ノックアウトするように(例えば、CRI SPR/Cas 9分子を使用して)改変される。ある実施形態では、宿主細胞(例えば、HEK293T細胞)は、tRNA又はTREM、例えば、Trm1を調節する遺伝子を過剰発現するように改変される。

【0351】

ある実施形態では、宿主細胞(例えば、HEK293T細胞)は、tRNA又はTREM

50

M、例えば、T r m 1を調節する遺伝子を過剰発現し、且つ癌遺伝子、例えば、本明細書に記載される癌遺伝子、例えば、c - M y cを過剰発現するように改変される。

【0352】

T R E M

「tRNA系エフェクター分子」又は「T R E M」は、本明細書に記載される特性の1つ以上を含むRNA分子を指す。T R E Mは、アミノ酸、例えば、同族アミノ酸で負荷される場合があるか；非同族アミノ酸で負荷される場合があるか（例えば、誤負荷T R E M（mT R E M））；又はアミノ酸で負荷されない場合がある（例えば、未負荷T R E M（uT R E M））。

【0353】

ある実施形態では、本明細書に記載されるT R E Mは、核酸配列、例えば、DNA又はRNAにおけるcon-希少コドンに対応するT R E Mである。con-希少コドンを有する核酸配列又はcon-希少コドンを有するRNAは、本明細書で開示される方法のいずれかによって同定され得る。con-希少コドン（con-希少tRNA）に対応するtRNA及び／又はcon-希少コドンに対応するT R E Mはまた、本明細書で開示される方法のいずれかによって決定され得る。

【0354】

ある実施形態では、T R E M（例えば、con-希少コドンに対応するT R E M）は、表1で開示されるデオキシリボ核酸（DNA）配列、例えば、表1で開示される配列番号1～451のいずれか1つによってコードされるリボ核酸（RNA）配列を含む。ある実施形態では、T R E Mは、表1で提供されるDNA配列、例えば、表1で開示される配列番号1～451のいずれか1つによってコードされるRNA配列に対して少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、82%、85%、87%、88%、90%、92%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一なRNA配列を含む。ある実施形態では、T R E Mは、表1で提供されるDNA配列、例えば、表1で開示される配列番号1～451のいずれか1つに対して少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、82%、85%、87%、88%、90%、92%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一なDNA配列によってコードされるRNA配列を含む。

【0355】

ある実施形態では、T R E M（例えば、con-希少コドンに対応するT R E M）は、表1で開示されるDNA配列によってコードされるRNA配列の少なくとも30個の連続したヌクレオチド、例えば、表1で開示される配列番号1～451のいずれか1つによってコードされるRNA配列の少なくとも30個の連続したヌクレオチドを含む。ある実施形態では、T R E Mは、表1で提供されるDNA配列、例えば、表1で開示される配列番号1～451のいずれか1つによってコードされるRNA配列に対して少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、82%、85%、87%、88%、90%、92%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一なRNA配列の少なくとも30個の連続したヌクレオチドを含む。ある実施形態では、T R E Mは、表1で提供されるDNA配列、例えば、表1で開示される配列番号1～451のいずれか1つに対して少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、82%、85%、87%、88%、90%、92%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一なDNA配列によってコードされるRNA配列の少なくとも30個の連続したヌクレオチドを含む。

【0356】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

表 1: tRNA 配列のリスト

配列 番号	tRNA 名称	tRNA 配列
1	Ala_AGC_chr6:28763741-28763812 (-)	GGGGTATAGCTCAGTGGTAGAGCGCGTGTCTTAGCATGCACGAGGTCC TGGGTTCGATCCCCAGTACCTCCA
2	Ala_AGC_chr6:26687485-26687557 (+)	GGGGAATTAGCTCAAGTGGTAGAGCGCTTGCTTAGCACGCAAGAGGTA GTGGGATCGATGCCACACATTCTCCA
3	Ala_AGC_chr6:26572092-26572164 (-)	GGGGAATTAGCTCAAAATGGTAGAGCGCTCGCTTAGCATGCGAGAGGTA GCGGATCGATGCCCGCATTTCTCCA
4	Ala_AGC_chr6:26682715-26682787 (+)	GGGGAATTAGCTCAAGTGGTAGAGCGCTTGCTTAGCATGCAAGAGGTA GTGGGATCGATGCCACACATTCTCCA
5	Ala_AGC_chr6:26705606-26705678 (+)	GGGGAATTAGCTCAAGCGGTAGAGCGCTTGCTTAGCATGCAAGAGGTA GTGGGATCGATGCCACACATTCTCCA
6	Ala_AGC_chr6:26673590-26673662 (+)	GGGGAATTAGCTCAAGTGGTAGAGCGCTTGCTTAGCATGCAAGAGGTA GTGGGATCAATGCCACACATTCTCCA
7	Ala_AGC_chr14:89445442-89445514 (+)	GGGGAATTAGCTCAAGTGGTAGAGCGCTCGCTTAGCATGCGAGAGGTA GTGGGATCGATGCCCGCATTTCTCCA
8	Ala_AGC_chr6:58196623-58196695 (-)	GGGGAATTAGCCCAAGTGGTAGAGCGCTTGCTTAGCATGCAAGAGGTA GTGGGATCGATGCCACACATTCTCCA
9	Ala_AGC_chr6:28806221-28806292 (-)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCGTGTCTTAGCATGCACGAGGCC CGGGTTCAATCCCCGGCACCTCCA
10	Ala_AGC_chr6:28574933-28575004 (+)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCGTGTCTTAGCATGTACGAGGTCC CGGGTTCAATCCCCGGCACCTCCA
11	Ala_AGC_chr6:28626014-28626085 (-)	GGGGAATTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGTCTTAGCATGCAAGAGGTTCC CGGGTTCGATCCCCAGCATCTCCA
12	Ala_AGC_chr6:28678366-28678437 (+)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCGTGTCTTAGCATGCACGAGGCC TGGGTTCAATCCCCAGCACCTCCA
13	Ala_AGC_chr6:28779849-28779920 (-)	GGGGGTATAGCTCAGCGGTAGAGCGCGTGTCTTAGCATGCACGAGGTCC TGGGTTCAATCCCCAATACCTCCA

【 0 3 5 7 】

10

20

30

40

【表 1 - 2】

14	Ala_AGC_chr6:28687481-28687552 (+)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCGTGTGCTTAGCATGCACGAGGCCCGGGTTCAATCCCTGGCACCTCCA
15	Ala_AGC_chr2:27274082-27274154 (+)	GGGGATTAGCTCAAAATGGTAGAGCGCTCGCTTAGCATGCGAGAGGTA GCGGGATCGATGCCCCGCATCTCCA
16	Ala_AGC_chr6:26730737-26730809 (+)	GGGGAATTAGCTCAGGCGGTAGAGCGCTCGCTTAGCATGCGAGAGGTA GCGGGATCGAGCGCCGCATCTCCA
17	Ala_CGC_chr6:26553731-26553802 (+)	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTTCGCATGTATGAGGTCC CGGGTTCGATCCCCGGCATCTCCA
18	Ala_CGC_chr6:28641613-28641684 (-)	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTTCGCATGTATGAGGCCCGGGTTCGATCCCCGGCATCTCCA
19	Ala_CGC_chr2:157257281-157257352 (+)	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCGGCTTCGCATGTGTGAGGTCC CGGGTTCAAATCCCCGGCATCTCCA
20	Ala_CGC_chr6:28697092-28697163 (+)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCGTGTGCTTCGCATGTACGAGGCCCGGGTTCGACCCCGGCTCTCCA
21	Ala_TGC_chr6:28757547-28757618 (-)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTTTGCATGTATGAGGTCC CGGGTTCGATCCCCGGCATCTCCA
22	Ala_TGC_chr6:28611222-28611293 (+)	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTTTGCATGTATGAGGTCC CGGGTTCGATCCCCGGCATCTCCA
23	Ala_TGC_chr5:180633868-180633939 (+)	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTTTGCATGTATGAGGCCCGGGTTCGATCCCCGGCATCTCCA
24	Ala_TGC_chr12:125424512-125424583 (+)	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTTTGCACGTATGAGGCCCGGGTTCAAATCCCCGGCATCTCCA
25	Ala_TGC_chr6:28785012-28785083 (-)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTTTGCATGTATGAGGCCTCGGGTTCGATCCCCGCACACCTCCA
26	Ala_TGC_chr6:28726141-28726212 (-)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCACATGCTTTGCATGTGTGAGGCCCGGGTTCGATCCCCGGCATCTCCA
27	Ala_TGC_chr6:28770577-28770647 (-)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTTTGCATGTATGAGGCCTCGGGTTCGATCCCCGCACACCTCCA
28	Arg_ACG_chr6:26328368-26328440 (+)	GGCCAGTGGCGCAATGGATAACGCGTCTGACTACGGATCAGAAAGATT CCAGGTTCGACTCTGGCTGGCTCG
29	Arg_ACG_chr3:45730491-45730563 (-)	GGCCAGTGGCGCAATGGATAACGCGTCTGACTACGGATCAGAAAGATT CTAGGTTCGACTCTCTGGCTGGCTCG

【 0 3 5 8 】

10

20

30

40

【表 1 - 3】

30	Arg_CCG_chr6:28710729-28710801 (-)	GGCCGCTGGCCCTAATGGATAAAGCGTCTGATTCCGGATCAGAAAGATT GAGGGTTCGAGTCCCTTCGTGGTCG
31	Arg_CCG_chr17:66016013-66016085 (-)	GACCCAGTGGCCCTAATGGATAAAGCATCAGCCTCCGGAGCTGGGGATT GTGGGTTTCGAGTCCCATCTGGGTCG
32	Arg_CCT_chr17:73030001-73030073 (+)	GCCCCAGTGGCCCTAATGGATAAAGCAGTGGCCTCCTAAGCCAGGGATT GTGGGTTTCGAGTCCACCTGGGGTA
33	Arg_CCT_chr17:73030526-73030598 (-)	GCCCCAGTGGCCCTAATGGATAAAGCAGTGGCCTCCTAAGCCAGGGATT GTGGGTTTCGAGTCCACCTGGGGTG
34	Arg_CCT_chr16:3202901-3202973 (+)	GCCCCGCTGGCCCTAATGGATAAAGCATTTGGCCTCCTAAGCCAGGGATT GTGGGTTTCGAGTCCACCCCGGGTA
35	Arg_CCT_chr7:139025446-139025518 (+)	GCCCCAGTGGCCCTAATGGATAAAGCATTTGGCCTCCTAAGCCAGGGATT GTGGGTTTCGAGTCCCATCTGGGGTG
36	Arg_CCT_chr16:3243918-3243990 (+)	GCCCCAGTGGCCCTGATGGATAAAGTACTGGCCTCCTAAGCCAGGGATT GTGGGTTTCGAGTCCACCTGGGGTA
37	Arg_TCG_chr15:89878304-89878376 (+)	GGCCGCTGGCCCTAATGGATAAAGCGTCTGACTTCGGATCAGAAAGATT GCAGGTTTCGAGTCCCTGCCCGGGTCG
38	Arg_TCG_chr6:26323046-26323118 (+)	GACCACGTGGCCCTAATGGATAAAGCGTCTGACTTCGGATCAGAAAGATT GAGGGTTCGAATCCCTCCGTGGTTA
39	Arg_TCG_chr17:73031208-73031280 (+)	GACCAGTGGCCCTAATGGATAAAGCGTCTGACTTCGGATCAGAAAGATT GAGGGTTTCGAGTCCCTTCGTGGTCG
40	Arg_TCG_chr6:26299905-26299977 (+)	GACCAGTGGCCCTAATGGATAAAGCGTCTGACTTCGGATCAGAAAGATT GAGGGTTCGAATCCCTTCGTGGTTA
41	Arg_TCG_chr6:28510891-28510963 (-)	GACCACGTGGCCCTAATGGATAAAGCGTCTGACTTCGGATCAGAAAGATT GAGGGTTTCGAATCCCTTCGTGGTTG
42	Arg_TCG_chr9:112960803-112960875 (+)	GGCCGTGTGGCCCTAATGGATAAAGCGTCTGACTTCGGATCAAAAAGATT GCAGGTTTGAGTTCTGCCACGGTCG
43	Arg_TCT_chr1:94313129-94313213 (+)	GGTCCGTGGCGCAATGGATAGCGCATTTGGACTTCTAGAGGCTGAAGG CATTCAAAAGGTTCCGGGTTTCGAGTCCCGCGGAGTCG
44	Arg_TCT_chr17:8024243-8024330 (+)	GGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCGCATTTGGACTTCTAGTGACGAATAG AGCAATTCAAAGGTTGTGGGTTCGAATCCCAACAGATCG
45	Arg_TCT_chr9:131102355-131102445 (-)	GGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCGCATTTGGACTTCTAGCTGAGCCTAG TGTGGTCATTCAAAGGTTGTGGGTTTCGAGTCCCAACAGAGTCG

【表 1 - 4】

46	Arg_TCT_chr11:59318767-59318852 (+)	GGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCGCATTTGGACTTCTAGATAGTTAGAG AAATTCAAAAGGTTGTGGGTTTCAGTCCCAACAGAGTCG
47	Arg_TCT_chr1:159111401-159111474 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATGGACGAGCGCTGGACTTCTAATCCAGAGGT TCCGGGTTTCGAGTCCCGGCAGAGATG
48	Arg_TCT_chr6:27529963-27530049 (+)	GGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCGCATTTGGACTTCTAGCCTAAATCAA GAGATTCAAAAGGTTGCGGGTTTCGAGTCCCTCCAGAGTCG
49	Asn_GTT_chr1:161510031-161510104 (+)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGGTTTCGGCTGTTAACCCGAAAAGGT TGGTGGTTTCGATCCCAACCCAGGGACG
50	Asn_GTT_chr1:143879832-143879905 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGCTAGCGGTTTGGCTGTTAACTAAAAAGGTT GGCGGTTTCGAAACCCACCCAGAGGCG
51	Asn_GTT_chr1:144301611-144301684 (+)	GTCTCTGTGGTGCAATCGGTTAGCGGTTTCCGCTGTTAACCCGAAAAGGTT GGTGGTTTCGAGGCCACCCAGGGATG
52	Asn_GTT_chr1:149326272-149326345 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGCTAGCGGTTTGGCTGTTAACTAAAAAGTT GGTGGTTTCGAAACACACCCAGAGGCG
53	Asn_GTT_chr1:148248115-148248188 (+)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGGTTTCCGGCTGTTAACCCGAAAAGGT TGGTGGTTTCGAGGCCACCCAGGGACG
54	Asn_GTT_chr1:148598314-148598387 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGCATTCGGCTGTTAACCCGAAAAGGT TGGTGGTTTCGAGGCCACCCAGGGACG
55	Asn_GTT_chr1:17216172-17216245 (+)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGGTTTCCGGCTGTTAACCCGAAAAGAT TGGTGGTTTCGAGGCCACCCAGGGACG
56	Asn_GTT_chr1:16847080-16847153 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGGTTTCCGGCTGTTAACTGAAAAGTT GGTGGTTTCGAGGCCACCCAGGGACG
57	Asn_GTT_chr1:149230570-149230643 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATGGGTTAGCGGTTTCCGGCTGTTAACCCGAAAAGGT TGGTGGTTTCGAGGCCATCCAGGGACG
58	Asn_GTT_chr1:148000805-148000878 (+)	GTCTCTGTGGCGTAGTCGGTTAGCGGTTTCCGGCTGTTAACCCGAAAAGTT GGTGGTTTCGAGGCCACCCAGGAACG
59	Asn_GTT_chr1:149711798-149711871 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGCTAGCGGTTTGGCTGTTAACTAAAAAGGTT GGTGGTTTCGAAACCCACCCAGAGGCG
60	Asn_GTT_chr1:145979034-145979107 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGGTTTCCGGCTGTTAACTGAAAAGTT AGTGGTTTCGAGGCCACCCGGGGACG
61	Asp_GTC_chr12:98897281-98897352 (+)	TCCTCGTTAGTATAGTGGTTAGTATCCCCCGCCTGTACGCGGGGAGACCG GGGTTCAATTCCCCGACGGGGAG

【 0 3 6 0 】

10

20

30

40

【表 1 - 5】

62	Asp_GTC_chr1:161410615-161410686 (-)	TCCTCGTTAGTATAGTGGTGAATATCCCGCCTGTCAACGCGGGGAGACC GGGGTTCGATTCCCCGACGGGGAG
63	Asp_GTC_chr6:27551236-27551307 (-)	TCCTCGTTAGTATAGTGGTGAATATCCCGCCTGTCAACGCGGGGAGACC GGGGTTCGATTCCCCGACGGGGAG
64	Cys_GCA_chr7:149007281-149007352 (+)	GGGGGCATAGCTCAGTGGTAGAGCATTTGACTGCAGATCAAGAGAGGTCC CTGGTTCAAAATCCAGGTGCCCT
65	Cys_GCA_chr7:149074601-149074672 (-)	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTTGACTGCAGATCAAGAGAGGTCC CTGGTTCAAAATCCAGGTGCCCT
66	Cys_GCA_chr7:149112229-149112300 (-)	GGGGGTATAGCTTAGCGGTAGAGCATTTGACTGCAGATCAAGAGAGGTCC CCGGTTCAAAATCCGGGTGCCCT
67	Cys_GCA_chr7:149344046-149344117 (-)	GGGGGTATAGCTTAGGGGTAGAGCATTTGACTGCAGATCAAAAGAGGTCC CTGGTTCAAAATCCAGGTGCCCT
68	Cys_GCA_chr7:149052766-149052837 (-)	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTTGACTGCAGATCAAGAGAGGTCC CCAGTTCAAAATCTGGGTGCCCT
69	Cys_GCA_chr17:37017937-37018008 (-)	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTTGACTGCAGATCAAGAGAGGTCC CCGGTTCAAAATCCGGGTGCCCT
70	Cys_GCA_chr7:149281816-149281887 (+)	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTTGACTGCAGATCAAGAGAGGTCT CTGGTTCAAAATCCAGGTGCCCT
71	Cys_GCA_chr7:149243631-149243702 (+)	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTTGACTGCAGATCAAGAGAGGTCC TTGGTTCAAAATCCAGGTGCCCT
72	Cys_GCA_chr7:149388272-149388343 (-)	GGGGATATAGCTCAGGGGTAGAGCATTTGACTGCAGATCAAGAGAGGTCC CCGGTTCAAAATCCGGGTGCCCT
73	Cys_GCA_chr7:149072850-149072921 (-)	GGGGGTATAGTTCAAGGGGTAGAGCATTTGACTGCAGATCAAGAGAGGTCC CTGGTTCAAAATCCAGGTGCCCT
74	Cys_GCA_chr7:149310156-149310227 (-)	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTTGACTGCAAAATCAAGAGAGGTCC CTGATTCAAAATCCAGGTGCCCT
75	Cys_GCA_chr4:124430005-124430076 (-)	GGGGGTATAGCTCAGTGGTAGAGCATTTGACTGCAGATCAAGAGAGGTCC CCGGTTCAAAATCCGGGTGCCCT
76	Cys_GCA_chr7:149295046-149295117 (+)	GGGCGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTTGACTGCAGATCAAGAGAGGTCC CCAGTTCAAAATCTGGGTGCCCT
77	Cys_GCA_chr7:149361915-149361986 (+)	GGGGGTATAGCTCACAGGTAGAGCATTTGACTGCAGATCAAGAGAGGTCC CCGGTTCAAAATCTGGGTGCCCT

【 0 3 6 1 】

10

20

30

40

【表 1 - 6】

78	Cys_GCA_chr7:149253802-149253871 (+)	GGCGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCAATTGACTGCAGATCAAGAGGTCC CCAGTTCAAATCTGGGTGCCCA
79	Cys_GCA_chr7:149292305-149292376 (-)	GGGGGTATAGCTCACAGGTAGAGCAATTGACTGCAGATCAAGAGGTCC CCGGTTCAAATCCGGTTACTCCCT
80	Cys_GCA_chr7:149286164-149286235 (-)	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCACTTGACTGCAGATCAAGAGGTCC CTGGTTCAAATCCAGGTGCCCCCT
81	Cys_GCA_chr17:37025545-37025616 (-)	GGGGGTATAGCTCAGTGGTAGAGCAATTGACTGCAGATCAAGAGGTCC CTGGTTCAAATCCGGGTGCCCCCT
82	Cys_GCA_chr15:80036997-80037069 (+)	GGGGGTATAGCTCAGTGGGTAGAGCAATTGACTGCAGATCAAGAGGTCC CCCGGTTCAAATCCGGGTGCCCCCT
83	Cys_GCA_chr3:131947944-131948015 (-)	GGGGGTATAGCTCAGTGGGTAGAGCAATTGACTGCAGATCAAGAGGTCC CTGGTTCAAATCCAGGTGCCCCCT
84	Cys_GCA_chr1:93981834-93981906 (-)	GGGGGTATAGCTCAGGTGGTAGAGCAATTGACTGCAGATCAAGAGGTCC CCCGGTTCAAATCCGGGTGCCCCCT
85	Cys_GCA_chr14:73429679-73429750 (+)	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCAATTGACTGCAGATCAAGAGGTCC CCGGTTCAAATCCGGGTGCCCCCT
86	Cys_GCA_chr3:131950642-131950713 (-)	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCAATTGACTGCAGATCAAGAGGTCC CTGGTTCAAATCCAGGTGCCCCCT
87	Gln_CTG_chr6:18836402-18836473 (+)	GGTTCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACTCTGAAATCCAGCGATCC GAGTTCAAATCTCGGTGGAACCT
88	Gln_CTG_chr6:27515531-27515602 (-)	GGTTCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACTCTGAAATCCAGCGATCC GAGTTCAAAGTCTCGGTGGAACCT
89	Gln_CTG_chr1:145963304-145963375 (+)	GGTTCCATGGTGTAAATGGTAGCACTCTGGACTCTGAAATCCAGCGATC CGAGTTCGAGTCTCGGTGGAACCT
90	Gln_CTG_chr1:147737382-147737453 (-)	GGTTCCATGGTGTAAATGGTAAGCACTCTGGACTCTGAAATCCAGCGATC CGAGTTCGAGTCTCGGTGGAACCT
91	Gln_CTG_chr6:27263212-27263283 (+)	GGTTCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACTCTGAAATCCGGTAAATCC GAGTTCAAATCTCGGTGGAACCT
92	Gln_CTG_chr6:27759135-27759206 (-)	GGCCCATGGTGTAAATGGTCAGCACTCTGGACTCTGAAATCCAGCGATC CGAGTTCAAATCTCGGTGGAACCT
93	Gln_CTG_chr1:147800937-147801008 (+)	GGTTCCATGGTGTAAATGGTAAGCACTCTGGACTCTGAAATCCAGCGATCT GAGTTCGAGTCTCTGTGGAACCT

【 0 3 6 2 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 7】

94	Gln_TTG_chr17:47269890-47269961 (+)	GGTCCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACTTTGAAATCCAGCGATCC GAGTTCAAATCTCGGTGGGACCT
95	Gln_TTG_chr6:28557156-28557227 (+)	GGTCCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACTTTGAAATCCAGCAATCC GAGTTCGAATCTCGGTGGGACCT
96	Gln_TTG_chr6:26311424-26311495 (-)	GGCCCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACTTTGAAATCCAGCGATC CGAGTTCAAATCTCGGTGGGACCT
97	Gln_TTG_chr6:145503859-145503930 (+)	GGTCCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGGGCTTTGAAATCCAGCAATCC GAGTTCGAATCTTGGTGGGACCT
98	Glu_CTC_chr1:145399233-145399304 (-)	TCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGATTTCGGCGCTCTCACCGCCGCGGGCCC GGGTTCGATTCCCGGTCAGGGAA
99	Glu_CTC_chr1:249168447-249168518 (+)	TCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGATTTCGGCGCTCTCACCGCCGCGGGCCC GGGTTCGATTCCCGGTCAGGGAA
100	Glu_TTC_chr2:131094701-131094772 (-)	TCCCATATGGTCTAGCGGTTAGGATTCCCTGGTTTTCACCCACAGGTGGCCCC GGGTTCGACTCCCGGTATGGGAA
101	Glu_TTC_chr13:45492062-45492133 (-)	TCCACATGGTCTAGCGGTTAGGATTCCCTGGTTTTCACCCACAGCGGGCCCC GGGTTCGACTCCCGGTGTGGAA
102	Glu_TTC_chr1:17199078-17199149 (+)	TCCCTGGTGGTCTAGTGGCTAGGATTTCGGCGCTTTTCACCGCCGCGGGCCCC GGGTTCGATTCCCGGCCAGGGAA
103	Glu_TTC_chr1:16861774-16861845 (-)	TCCCTGGTGGTCTAGTGGCTAGGATTTCGGCGCTTTTCACCGCCGCGGGCCCC GGGTTCGATTCCCGGTCAGGGAA
104	Gly_CCC_chr1:16872434-16872504 (-)	GCAATTGGTGGTTTCAGTGGTAGAAATTCCTGCCTCCCACGCGGGGAGACCCC GGGTTCAAATCCCGGCCAAATGCA
105	Gly_CCC_chr2:70476123-70476193 (-)	GCGCCGCTGGTGTAGTGGTATCATGCAAGATTCCCAATCTTTCGCAACCCG GGTTCGATTCCCGGGCGGCGCA
106	Gly_CCC_chr17:19764175-19764245 (+)	GCAATTGGTGGTTCAATGGTAGAAATTCCTGCCTCCCACGCGAGGAGACCC AGGTTCGATTCTCGCCAATGCA
107	Gly_GCC_chr1:161413094-161413164 (+)	GCAATGGGTGGTTTCAGTGGTAGAAATTCCTGCCTGCCACGCGGGGAGGGCCC GGGTTCGATTCCCGGCCCATGCA
108	Gly_GCC_chr1:161493637-161493707 (-)	GCAATTGGTGGTTTCAGTGGTAGAAATTCCTGCCTGCCACGCGGGGAGGGCCC GGGTTCGATTCCCGGCCAAATGCA
109	Gly_GCC_chr16:70812114-70812184 (-)	GCAATTGGTGGTTTCAGTGGTAGAAATTCCTGCCTGCCACGCGGGGAGGGCCC GGGTTCGATTCCCGGCCAGTGCA

【 0 3 6 3 】

【表 1 - 8】

110	Gly_GCC_chr1:161450356-161450426 (+)	GCAATAGGTGGTTCACTAGTGGTAGAAATCTTGCCTGCCACGCAGGAGGCC AGGTTTGATTCTCGCCCATGCA
111	Gly_GCC_chr16:70822597-70822667 (+)	GCAATGGTGGTTCACTAGTGGTAGAAATCTCGCCTGCCATGCGGGCGGCCG GGCTTCGATTCTCGCCCAATGCA
112	Gly_TCC_chr19:4724082-4724153 (+)	GCGTTGGTGGTATAGTGGTTAGCATAGCTGCCTTCCAAAGCAGTTGACC CGGTTTCGATTCCCGGCCAACGCA
113	Gly_TCC_chr1:145397864-145397935 (-)	GCGTTGGTGGTATAGTGGTGAGCATAGCTGCCTTCCAAAGCAGTTGACC CGGTTTCGATTCCCGGCCAACGCA
114	Gly_TCC_chr17:8124866-8124937 (+)	GCGTTGGTGGTATAGTGGTGAGCATAGCTGCCTTCCAAAGCAGTTGACC CGGTTTCGATTCCCGGCCAACGCA
115	Gly_TCC_chr1:161409961-161410032 (-)	GCGTTGGTGGTATAGTGGTGAGCATAGTTGCCTTCCAAAGCAGTTGACC CGGGCTCGATTCCCGGCCAACGCA
116	His_GTG_chr1:145396881-145396952 (-)	GCGTGATCGTATAGTGGTTAGTACTCTGCGTTGTGGCCGCAGCAACCT CGGTTTCGAAATCCGAGTCAAGGCA
117	His_GTG_chr1:149155828-149155899 (-)	GCCATGATCGTATAGTGGTTAGTACTCTGCGCTGTGGCCGCAGCAACC TCGGTTCGAAATCCGAGTCAAGGCA
118	Ile_AAT_chr6:58149254-58149327 (+)	GGCCGGTTAGTCACTAGTTGGTTAGAGCGTGGCGCTAATAACGCCAAGGT CGCGGGTTCGATCCCCGTACGGGCCA
119	Ile_AAT_chr6:27655967-27656040 (+)	GGCCGGTTAGTCACTAGTTGGTTAGAGCGTGGTGTCTAATAACGCCAAGGT CGCGGGTTCGATCCCCGTACTGGCCA
120	Ile_AAT_chr6:27242990-27243063 (-)	GGCTGGTTAGTCACTAGTTGGTTAGAGCGTGGTGTCTAATAACGCCAAGGT CGCGGGTTCGATCCCCGTACTGGCCA
121	Ile_AAT_chr17:8130309-8130382 (-)	GGCCGGTTAGTCACTAGTTGGTTAGAGCGTGGTGTCTAATAACGCCAAGGT CGCGGGTTCGAAACCCCGTACGGGCCA
122	Ile_AAT_chr6:26554350-26554423 (+)	GGCCGGTTAGTCACTAGTTGGTTAGAGCGTGGTGTCTAATAACGCCAAGGT CGCGGGTTCGATCCCCGTACGGGCCA
123	Ile_AAT_chr6:26745255-26745328 (-)	GGCCGGTTAGTCACTAGTTGGTTAGAGCGTGGTGTCTAATAACGCTAAGGT CGCGGGTTCGATCCCCGTACTGGCCA
124	Ile_AAT_chr6:26721221-26721294 (-)	GGCCGGTTAGTCACTAGTTGGTTCAGAGCGTGGTGTCTAATAACGCCAAGGT CGCGGGTTCGATCCCCGTACGGGCCA
125	Ile_AAT_chr6:27636362-27636435 (+)	GGCCGGTTAGTCACTAGTCCGGCTAGAGCGTGGTGTCTAATAACGCCAAGGT CGCGGGTTCGATCCCCGTACGGGCCA

【 0 3 6 4 】

10

20

30

40

【表 1 - 9】

126	Ile_AAT_chr6:27241739-27241812 (+)	GGCTGGTTAGTTCAGTTGGTTAGAGCGTGGTGCTAATAACGCCAAGGT CGTGGGTTCCATCCCAATATCGGCCA
127	Ile_GAT_chrX:3756418-3756491 (-)	GGCCGGTTAGTTCAGTTGGTTAGAGCGTGGTGCTGATAACACCAAGGT CGCGGGCTCGACTCCCGCACCGGCCA
128	Ile_TAT_chr19:39902808-39902900 (-)	GCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGGGGTACTTATATGACAGTGGC AGCGGAGCAATGCCGAGGTTGTGAGTTCGATCCTCACCTGGAGCA
129	Ile_TAT_chr2:43037676-43037768 (+)	GCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGGGGTACTTATACAGCAGTACA TGCAGAGCAATGCCGAGGTTGTGAGTTCGAGCCTCACCTGGAGCA
130	Ile_TAT_chr6:26988125-26988218 (+)	GCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGGGGTACTTATATGCGAGTATG TGTCGAGTGTATGCCGAGGTTGTGAGTTCGAGCCTCACCTGGAGCA
131	Ile_TAT_chr6:27599200-27599293 (+)	GCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGGGGTACTTATACACAGTATA TGTGCGGTTGATGCCGAGGTTGTGAGTTCGAGCCTCACCTGGAGCA
132	Ile_TAT_chr6:28505367-28505460 (+)	GCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGGGGTACTTATAAGACAGTGCA CCTGTGAGCAATGCCGAGGTTGTGAGTTCAGCCTCACCTGGAGCA
133	Leu_AAG_chr5:180524474-180524555 (-)	GGTAGCGTGGCGGAGCGGTCTAAGGCGCTGGATTAAGGCTCCAGTCTC TTCGGAGGCGTGGGTTTCGAATCCCACCGCTGCCA
134	Leu_AAG_chr5:180614701-180614782 (+)	GGTAGCGTGGCGGAGCGGTCTAAGGCGCTGGATTAAGGCTCCAGTCTC TTCGGGGGCGTGGGTTTCGAATCCCACCGCTGCCA
135	Leu_AAG_chr6:28956779-28956860 (+)	GGTAGCGTGGCGGAGCGGTCTAAGGCGCTGGATTAAGGCTCCAGTCTC TTCGGGGGCGTGGGTTTCGAATCCCACCGCTGCCA
136	Leu_AAG_chr6:28446400-28446481 (-)	GGTAGCGTGGCGGAGTGGTCTAAGACGCTGGATTAAGGCTCCAGTCTC TTCGGGGGCGTGGGTTTGAATCCCACCGCTGCCA
137	Leu_CAA_chr6:28864000-28864105 (-)	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGGGCCAGACTCAAAGCTAAGCTTCC TCCGCGGTGGGGATTCTGGTCTCCCAATGGAGGCGTGGGTTCGAAATCCC ACTTCTGACA
138	Leu_CAA_chr6:28908830-28908934 (+)	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGGGCCAGACTCAAAGCTTGGCTTCC TCGTGTGAGGATTCTGGTCTCCCAATGGAGGCGTGGGTTCGAAATCCCA CTTCTGACA
139	Leu_CAA_chr6:27573417-27573524 (-)	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGGGCCAGACTCAAAGCTTACTGCTT CCTGTGTCCGGTCTTCTGGTCTCCGTATGGAGGCGTGGGTTCGAATCC CACTTCTGACA

【 0 3 6 5 】

10

20

30

40

【表 1 - 1 0】

140	Leu_CAA_chr6:27570348-27570454 (-)	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAAGGCCGACACTCAAGTTGCTACTTC CCAGGTTTGGGCTTCTGGTCTCCGCATGGAGGCGTGGGTTCGAATCC CACTTCTGACA
141	Leu_CAA_chr1:249168054-249168159 (+)	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAAGGCCGACACTCAAGGTAAGCACCT TGCCTGCGGGCTTCTGGTCTCCGGATGGAGGCGTGGGTTCGAATCCC ACTTCTGACA
142	Leu_CAA_chr11:9296790-9296863 (+)	GCCTCCTTAGTGCAGTAGGTAGCGCATCAGTCTCAAAAATCTGAATGGT CCTGAGTTCAAGCCTCAGAGGGGCA
143	Leu_CAA_chr1:161581736-161581819 (-)	GTCAGGATGGCCGAGCAGTCTTAAAGGCGCTGCGTTCAAATCGCACCCCT CCGCTGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACTTTTGACA
144	Leu_CAG_chr1:161411323-161411405 (+)	GTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAAGGCGCTGCGTTCAGGTCGCAGTCTC CCCTGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACTCCTGACA
145	Leu_CAG_chr16:57333863-57333945 (+)	GTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAAGGCGCTGCGTTCAGGTCGCAGTCTC CCCTGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACTTCTGACA
146	Leu_TAA_chr6:144537684-144537766 (+)	ACCAGGATGGCCGAGTGGTTAAAGGCGTTGGACTTAAAGATCCAATGGAC ATATGCCGCGTGGGTTCGAACCCCACTCCTGGTA
147	Leu_TAA_chr6:27688898-27688980 (-)	ACCGGATGGCCGAGTGGTTAAAGGCGTTGGACTTAAAGATCCAATGGGC TGGTGCCCGCTGGGTTCGAACCCCACTCTCGGTA
148	Leu_TAA_chr11:59319228-59319310 (+)	ACCAGAAATGGCCGAGTGGTTAAAGGCGTTGGACTTAAAGATCCAATGGAT TCATATCCGCGTGGGTTCGAACCCCACTTCTGGTA
149	Leu_TAA_chr6:27198334-27198416 (-)	ACCGGATGGCTGAGTGGTTAAAGGCGTTGGACTTAAAGATCCAATGGAC AGGTGTCGCGTGGGTTCGAGCCCCACTCCCCGGTA

【 0 3 6 6】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

150	Leu_TAG_chr17:8023632-8023713 (-)	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGGATTTAGGCTCCAGTCTC TTCGGAGGCGTGGGTTTCGAATCCACCGCTGCCA
151	Leu_TAG_chr14:21093529-21093610 (+)	GGTAGTGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGGATTTAGGCTCCAGTCTC TTCGGGGCGTGGGTTTCGAATCCACCACTGCCA
152	Leu_TAG_chr16:22207032-22207113 (-)	GGTAGCGTGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCTGGATTTAGGCTCCAGTCTC TTCGATGGCGTGGGTTTCGAATCCACCGCTGCCA
153	Lys_CTT_chr14:58706613-58706685 (-)	GCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGGGACTCTTAATCCCAGGGTC GTGGGTTTCGAGCCCCACGTTGGGCG
154	Lys_CTT_chr19:36066750-36066822 (+)	GCCAGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATAGACTCTTAATCTCAGGGTT GTGGATTTCGTGCCCCATGCTGGGTG
155	Lys_CTT_chr19:52425393-52425466 (-)	GCAGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGAGACTCTTAATCTCAGGGTCTC GGTTCGTGCCCCATGTTGGTGCCA
156	Lys_CTT_chr1:145395522-145395594 (-)	GCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGAGACTCTTAATCTCAGGGTC GTGGGTTTCGAGCCCCACGTTGGGCG
157	Lys_CTT_chr16:3207406-3207478 (-)	GCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGAGACCCTTAATCTCAGGGTC GTGGGTTTCGAGCCCCACGTTGGGCG

【 0 3 6 7 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

158	Lys_CTT_chr16:3241501-3241573 (+)	GCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGGGACTCTTAAATCTCAGGGGTC GTGGGTTTCGAGCCCCACGTTGGGCG
159	Lys_CTT_chr16:3230555-3230627 (-)	GCCCGGCTAGCTCAGTCGATAGAGCATGAGACTCTTAAATCTCAGGGGTC GTGGGTTTCGAGCCGACGTTGGGCG
160	Lys_CTT_chr1:55423542-55423614 (-)	GCCAGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGAGACTCTTAAATCTCAGGGGTC ATGGGTTTGAGCCCCACGTTTGGTG
161	Lys_CTT_chr16:3214939-3215011 (+)	GCCTGGCTAGCTCAGTCGGCAAGCATGAGACTCTTAAATCTCAGGGGTC GTGGGCTCGAGCTCCATGTTGGCG
162	Lys_CTT_chr5:26198539-26198611 (-)	GCCCGACTACCTCAGTCGGTGGAGCATGGGACTCTTCAATCCAGGGGTT GTGGGTTTCGAGCCCCACATGGGCA
163	Lys_TTT_chr16:73512216-73512288 (-)	GCCTGGATAGCTCAGTTGGTAGAGCATCAGACTTTTAAATCTGAGGGGTC CAGGGTTCAAGTCCCTGTTCAAGCA
164	Lys_TTT_chr12:27843306-27843378 (+)	ACCCAGATAGCTCAGTCACTAGTAGAGCATCAGACTTTTAAATCTGAGGGGTC CAAGGTTTCATGTCCCTTTTGGTG
165	Lys_TTT_chr11:122430655-122430727 (+)	GCCTGGATAGCTCAGTTGGTAGAGCATCAGACTTTTAAATCTGAGGGGTC CAGGGTTCAAGTCCCTGTTCAAGCG
166	Lys_TTT_chr1:204475655-204475727 (+)	GCCCGGATAGCTCAGTCGGTAGAGCATCAGACTTTTAAATCTGAGGGGTC CAGGGTTCAAGTCCCTGTTCCGGCG
167	Lys_TTT_chr6:27559593-27559665 (-)	GCCTGGATAGCTCAGTCGGTAGAGCATCAGACTTTTAAATCTGAGGGGTC CAGGGTTCAAGTCCCTGTTCAAGCG
168	Lys_TTT_chr11:59323902-59323974 (+)	GCCCGGATAGCTCAGTCGGTAGAGCATCAGACTTTTAAATCTGAGGGGTC CGGGGTTCAAGTCCCTGTTCCGGCG
169	Lys_TTT_chr6:27302769-27302841 (-)	GCCTGGGATAGCTCAGTCGGTAGAGCATCAGACTTTTAAATCTGAGGGGTC CAGGGTTCAAGTCCCTGTCCAGCG
170	Lys_TTT_chr6:28715521-28715593 (+)	GCCTGGATAGCTCAGTTGGTAGAACATCAGACTTTTAAATCTGACGGGTG CAGGGTTCAAGTCCCTGTTCAAGCG
171	Met_CAT_chr8:124169470-124169542 (-)	GCCTGTTTAGCGCAGTAGGTAGCGCGTCAGTCTCATAAATCTGAAGGTC GTGAGTTCGATCCTCACCGGGCA
172	Met_CAT_chr16:71460396-71460468 (+)	GCCCTCTTAGCGCAGTGGGACGCGTCAGTCTCATAAATCTGAAGGTC CTGAGTTCGAGCCTCAGAGAGGGCA
173	Met_CAT_chr6:28912352-28912424 (+)	GCCTCCTTAGCGCAGTAGGCAGCGGTCAGTCTCATAAATCTGAAGGTC CTGAGTTCGAACCTCAGAGGGGGCA

【表 1 - 1 3】

174	Met_CAT_chr6:26735574-26735646 (-)	GCCCTCTTAGCGCAGCGGGCAGCGCTCAGTCTCATAATCTGAAGGTC CTGAGTTCGAGCCTCAGAGAGGCA
175	Met_CAT_chr6:26701712-26701784 (+)	GCCCTCTTAGCGCAGCTGGCAGCGCTCAGTCTCATAATCTGAAGGTC CTGAGTTCAGCCTCAGAGAGGCA
176	Met_CAT_chr16:87417628-87417700 (-)	GCCTCGTTAGCGCAGTAGGCAGCGCTCAGTCTCATAATCTGAAGGTC GTGAGTTCGAGCCTCACACGGGGCA
177	Met_CAT_chr6:58168492-58168564 (-)	GCCCTCTTAGTGCAGCTGGCAGCGCTCAGTTTCATAAATCTGAAAAGTCC TGAGTTCAAGCCTCAGAGAGGCA
178	Phe_GAA_chr6:28758499-28758571 (-)	GCCGAAATAGCTCAGTTGGGAGAGCGTTAGACTGAAGATCTAAAAGGTC CCTGGTTCGATCCCGGGTTTCGGCA
179	Phe_GAA_chr11:59333853-59333925 (-)	GCCGAAATAGCTCAGTTGGGAGAGCGTTAGACTGAAGATCTAAAAGGTC CCTGGTTCAAATCCCGGGTTTCGGCA
180	Phe_GAA_chr6:28775610-28775682 (-)	GCCGAGATAGCTCAGTTGGGAGAGCGTTAGACTGAAGATCTAAAAGGTC CCTGGTTCAAATCCCGGGTTTCGGCA
181	Phe_GAA_chr6:28791093-28791166 (-)	GCCGAAATAGCTCAGTTGGGAGAGCGTTAGACCCGGAAGATCTTAAAGGT CCCTGGTTCAATCCCGGGTTTCGGCA
182	Phe_GAA_chr6:28731374-28731447 (-)	GCTGAAATAGCTCAGTTGGGAGAGCGTTAGACTGAAGATCTTAAAGTT CCCTGGTTCAACCTGGGTTTCAGCC
183	Pro_AGG_chr16:3241989-3242060 (+)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCTTAGGATGCGAGAGGTCC CGGGTTCAAAATCCCGGACGAGCCC
184	Pro_AGG_chr1:167684725-167684796 (-)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCTTAGGGTGCAGAGAGGTCC CGGGTTCAAAATCCCGGACGAGCCC
185	Pro_CGG_chr1:167683962-167684033 (+)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCTTCGGGTGCGAGAGGTCC CGGGTTCAAAATCCCGGACGAGCCC
186	Pro_CGG_chr6:27059521-27059592 (+)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCTTCGGGTGTGAGAGGTCCC GGGTTCAAATCCCGGACGAGCCC
187	Pro_TGG_chr14:21101165-21101236 (+)	GGCTCGTTGGTCTAGTGGTATGATTCTCGCTTTGGGTGCGAGAGGTCCC GGGTTCAAATCCCGGACGAGCCC
188	Pro_TGG_chr11:75946869-75946940 (-)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGGTTTGGGTCCGAGAGGTCCC GGGTTCAAATCCCGGACGAGCCC
189	Pro_TGG_chr5:180615854-180615925 (-)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCTTTGGGTGCGAGAGGTCCC GGGTTCAAATCCCGGACGAGCCC

【 0 3 6 9】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

190	SeC_TCA_chr19:45981859-45981945 (-)	GCCCCGATGATCCTCAGTGGTCTGGGGTGCAGGCTTCAAAACCTGTAGC TGCTAGCGACAGAGTGGTTCAATTCCACCTTTCGGGCG
191	SeC_TCA_chr22:44546537-44546620 (+)	GCTCGGATGATCCTCAGTGGTCTGGGGTGCAGGCTTCAAAACCTGTAGC TGCTAGTGACAGAGTGGTTCAATTCCACCTTTGTA
192	Ser_AGA_chr6:27509554-27509635 (-)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGAGTCCATTGGGG TTTCCCCGCGCAGGTTTCCGAATCCTGCCGACTACG
193	Ser_AGA_chr6:26327817-26327898 (+)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGAGTCCATTGGGG TCTCCCCGCGCAGGTTTCCGAATCCTGCCGACTACG
194	Ser_AGA_chr6:27499987-27500068 (+)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGAGTCCATTGGGG TTTCCCCACGCAGGTTTCCGAATCCTGCCGACTACG
195	Ser_AGA_chr6:27521192-27521273 (-)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGTGATGGAGTCCATTGGGG TCTCCCCGCGCAGGTTTCCGAATCCTGCCGACTACG
196	Ser_CGA_chr17:8042199-8042280 (-)	GCTGTGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTCGAAAATCCAATGGGG TCTCCCCGCGCAGGTTTCCGAATCCTGCTCACAGCG
197	Ser_CGA_chr6:27177628-27177709 (+)	GCTGTGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTCGAAAATCCAATGGGG TCTCCCCGCGCAGGTTTCAAAATCCTGCTCACAGCG
198	Ser_CGA_chr6:27640229-27640310 (-)	GCTGTGATGGCCGAGTGGTTAAGGTGTTGGACTCGAAAATCCAATGGGG GTTCCCCGCGCAGGTTTCAAAATCCTGCTCACAGCG
199	Ser_CGA_chr12:56584148-56584229 (+)	GTCACGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTCGAAAATCCAATGGGG TTTCCCCGCACAGGTTTCCGAATCCTGTTCTGTGACG
200	Ser_GCT_chr6:27065085-27065166 (+)	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGAGTCTAAATCCAATTGTGC TCTGCACGCGTGGGTTCCGAATCCCACCCCTCGTCG
201	Ser_GCT_chr6:27265775-27265856 (+)	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGAGTCTAAATCCAATTGTGC TCTGCACGCGTGGGTTCCGAATCCCACCCCTCGTCG
202	Ser_GCT_chr11:66115591-66115672 (+)	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGAGTCTAAATCCAATTGTGC TTTGCACGCGTGGGTTCCGAATCCCACCCCTCGTCG
203	Ser_GCT_chr6:28565117-28565198 (-)	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGAGTCTAAATCCAATTGTGC TCTGCACGCGTGGGTTCCGAATCCCACCCCTCGTCG
204	Ser_GCT_chr6:28180815-28180896 (+)	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGAGTCTAAATCCAATTGTGC TCTGCACACGTTGGGTTCCGAATCCCACCCCTCGTCG
205	Ser_GCT_chr6:26305718-26305801 (-)	GGAGAGGCCTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGAGTCTAAATCCAATTGT GCTCTGCACGCGTGGGTTCCGAATCCCACCCCTCGTCG

【 0 3 7 0 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 5】

206	Ser_TGA_chr10:69524261-69524342 (+)	GCAGCGATGGCCGAGTGGTTAAGCGTTGGACTTGAAAATCCAATGGGG TCTCCCCGCGCAGGTTCGAACCTGCTCGCTGCG
207	Ser_TGA_chr6:27513468-27513549 (+)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGCGATGGACTTGAAAATCCAATTGGGG TTTCCCCGCGCAGGTTCGAATCCTGCCGACTACG
208	Ser_TGA_chr6:26312824-26312905 (-)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGCGATGGACTTGAAAATCCAATTGGGG TCTCCCCGCGCAGGTTCGAATCCTGCCGACTACG
209	Ser_TGA_chr6:27473607-27473688 (-)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGCGATGGACTTGAAAATCCAATTGGGG TTTCCCCGCGCAGGTTCGAATCCTGTCGGCTACG
210	Thr_AGT_chr17:8090478-8090551 (+)	GGCGCGTGGCTTAGTTGGTTAAAGCGCCTGTCTAGTAAACACAGGAGAT CCTGGGTTTCGAATCCACGCGGTGCCT
211	Thr_AGT_chr6:26533145-26533218 (-)	GGCTCCGTGGCTTAGCTGGTTAAAGCGCCTGTCTAGTAAACACAGGAGAT CCTGGGTTTCGAATCCACGCGGGGCCT
212	Thr_AGT_chr6:28693795-28693868 (+)	GGCTCCGTAGCTTAGTTGGTTAAAGCGCCTGTCTAGTAAACACAGGAGAT CCTGGGTTTCGACTCCACGCGGGGCCT
213	Thr_AGT_chr6:27694473-27694546 (+)	GGCTTCGTGGCTTAGCTGGTTAAAGCGCCTGTCTAGTAAACACAGGAGAT CCTGGGTTTCGAATCCACGCGAGGCCT
214	Thr_AGT_chr17:8042770-8042843 (-)	GGCGCGTGGCTTAGCTGGTTAAAGCGCCTGTCTAGTAAACACAGGAGAT CCTGGGTTTCGAATCCACGCGGTGCCT
215	Thr_AGT_chr6:27130050-27130123 (+)	GGCCCTGTGGCTTAGCTGGTCAAAGCGCCTGTCTAGTAAACACAGGAGAT CCTGGGTTTCGAATCCACGCGGGGCCT
216	Thr_CGT_chr6:28456770-28456843 (-)	GGCTCTATGGCTTAGTTGGTTAAAGCGCCTGTCTCGTAAACACAGGAGAT CCTGGGTTTCGACTCCACGAGTGGGGCCT
217	Thr_CGT_chr16:14379750-14379821 (+)	GGCGCGTGGCCAAAGTGGTAAAGCGCTCGGTCTCGTAAACCCGAAGATCA CGGGTTCGAACCCCGTCCGTGCCT
218	Thr_CGT_chr6:28615984-28616057 (-)	GGCTCTGTGGCTTAGTTGGTAAAGCGCCTGTCTCGTAAACACAGGAGAT CCTGGGTTTCGAATCCACGCGGGGCCT
219	Thr_CGT_chr17:29877093-29877164 (+)	GGCGCGTGGCCAAAGTGGTAAAGCGCTCGGTCTCGTAAACCCGAAGATCG CGGGTTCGAACCCCGTCCGTGCCT
220	Thr_CGT_chr6:27586135-27586208 (+)	GGCCCTGTAGCTCAGCGGTTGGAGCGCTGGTCTCGTAAACCTAGGGGT CGTGAGTTCAAATCTACACGGGCCT
221	Thr_TGT_chr6:28442329-28442402 (-)	GGCTCTATGGCTTAGTTGGTTAAAGCGCCTGTCTTGTAAACACAGGAGAT CCTGGGTTTCGAATCCACGATAGAGCCT

【 0 3 7 1】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 6】

222	Thr_TGT_chr1:222638347-222638419 (+)	GGCTCCATAGCTCAGTGGTTAGAGCACTGGTCTTGTAAACACAGGGGTC GCGAGTTCGATCCTCGCTGGGGCCT
223	Thr_TGT_chr14:21081949-21082021 (-)	GGCTCCATAGCTCAGGGGTTAGAGCGCTGGTCTTGTAAACACAGGGGTC GCGAGTTCAAATTCCTCGCTGGGGCCT
224	Thr_TGT_chr14:21099319-21099391 (-)	GGCTCCATAGCTCAGGGGTTAGAGCACTGGTCTTGTAAACACAGGGGTC GCGAGTTCAAATTCCTCGCTGGGGCCT
225	Thr_TGT_chr14:21149849-21149921 (+)	GGCCCTATAGCTCAGGGGTTAGAGCACTGGTCTTGTAAACACAGGGGTC GCGAGTTCAAATTCCTCGCTGGGGCCT
226	Thr_TGT_chr5:180618687-180618758 (-)	GGCTCCATAGCTCAGGGGTTAGAGCACTGGTCTTGTAAACACAGGGGTCG CGAGTTCAAATTCCTCGCTGGGGCCT
227	Trp_CCA_chr17:8124187-8124258 (-)	GGCTCGTGGCGCAAACGGTAGCGGCTCTGACTCCAGATCAGAAAGGTTG CGTGTTCAAATCACGTCGGGGTCA
228	Trp_CCA_chr17:19411494-19411565 (+)	GACCTCGTGGCGCAAATGGTAGCGGCTCTGACTCCAGATCAGAAAGGTTG CGTGTTCAAAGTCACGTCGGGGTCA
229	Trp_CCA_chr6:26319330-26319401 (-)	GACCTCGTGGCGCAAACGGTAGCGGCTCTGACTCCAGATCAGAAAGGTTG CGTGTTCAAATCACGTCGGGGTCA
230	Trp_CCA_chr12:98898030-98898101 (+)	GACCTCGTGGCGCAAACGGTAGCGGCTCTGACTCCAGATCAGAAAGGCTG CGTGTTCGAAATCACGTCGGGGTCA
231	Trp_CCA_chr7:99067307-99067378 (+)	GACCTCGTGGCGCAAACGGCAGCGGCTCTGACTCCAGATCAGAAAGGTTG CGTGTTCAAATCACGTCGGGGTCA
232	Tyr_ATA_chr2:219110549-219110641 (+)	CCTTCAATAGTTCAGCTGGTAGAGCAGAGGACTATAGCTACTTCCTCA GTAGGAGACGTCCTTAGGTTGCTGGTTCGATCCAGCTTGAAGGA
233	Tyr_GTA_chr6:26569086-26569176 (+)	CCTTCGATAGCTCAGTGGTAGAGCGGAGGACTGTAGTTGGCTGTGTC CTTAGACATCCTTAGGTCGCTGGTTCGAAATCCGGCTCGAAGGA
234	Tyr_GTA_chr2:27273650-27273738 (+)	CCTTCGATAGCTCAGTGGTAGAGCGGAGGACTGTAGTGGATAGGGCG TGGCAATCCTTAGGTCGCTGGTTCGATTCGGGCTCGAAGGA
235	Tyr_GTA_chr6:26577332-26577420 (+)	CCTTCGATAGCTCAGTGGTAGAGCGGAGGACTGTAGGCTCATTAAGC AAGGTATCCTTAGGTCGCTGGTTCGAAATCCGGCTCGGAGGA
236	Tyr_GTA_chr14:21125623-21125716 (-)	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTGTAGATTGTATAGAC ATTTGCGGACATCCTTAGGTCGCTGGTTCGATTCAGCTCGAAGGA
237	Tyr_GTA_chr8:67025602-67025694 (+)	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTGTAGCTACTTCCTCA GCAGGAGACATCCTTAGGTCGCTGGTTCGATTCGGGCTCGAAGGA

【 0 3 7 2】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 7】

238	Tyr_GTA_chr8:67026223-67026311 (+)	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTGTAGGCGCGGCCCG TGGCCATCCTTAGGTCGCTGGTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
239	Tyr_GTA_chr14:21121258-21121351 (-)	CC TTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTGTAGCCTGTAGAAAC ATTGTGGACATCCTTAGTCCGCTGGTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
240	Tyr_GTA_chr14:21131351-21131444 (-)	CC TTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTGTAGATTGTACAGAC ATTGCGGACATCCTTAGTCCGCTGGTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
241	Tyr_GTA_chr14:21151432-21151520 (+)	CC TTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTGTAGTACTTAATGTG TGGTCATCCTTAGGTCGCTGGTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
242	Tyr_GTA_chr6:26595102-26595190 (+)	CC TTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTGTAGGGGTTTGAATG TGGTCATCCTTAGGTCGCTGGTTCGAAATCCGGCTCGGAGGA
243	Tyr_GTA_chr14:21128117-21128210 (-)	CC TTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTGTAGACTGCGGAAAC GTTTGTGGACATCCTTAGTCCGCTGGTTCGAAATCCGGCTCGAAGGA
244	Tyr_GTA_chr6:26575798-26575887 (+)	CTTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAGCGGAGGACTGTAGGTTTCATTAAC TAAGGCATCCTTAGGTCGCTGGTTCGAAATCCGGCTCGAAGGA
245	Tyr_GTA_chr8:66609532-66609619 (-)	TCTTCAATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTGTAGGTGCACGCCCG TGGCCATCCTTAGGTCGCTGGTTCGAAATCCGGCTCGGAGAG
246	Val_AAC_chr3:169490018-169490090 (+)	GTTTCCGTAAGTGTAGTGGTTATCACGTTCCGCTAACACGCGAAAGGTCC CCGGTTCGAAACCGGCGGAAACA
247	Val_AAC_chr5:180615416-180615488 (-)	GTTTCCGTAAGTGTAGTGGTCATCACGTTCCGCTAACACGCGAAAGGTC CCCGGTTTCGAAACCGGCGGAAACA
248	Val_AAC_chr6:27618707-27618779 (-)	GTTTCCGTAAGTGTAGTGGTTATCACGTTCCGCTAACACGCGAAAGGTCC CTGGATCAAAACCGGCGGAAACA
249	Val_AAC_chr6:27648885-27648957 (-)	GTTTCCGTAAGTGTAGTGGTTATCACGTTCCGCTAACACGCGAAAGGTCC GCGGTTTCGAAACCGGCGGAAACA
250	Val_AAC_chr6:27203288-27203360 (+)	GTTTCCGTAAGTGTAGTGGTTATCACGTTTGCCTAACACGCGAAAGGTCC CCGGTTTCGAAACCGGCGAGAAACA
251	Val_AAC_chr6:28703206-28703277 (-)	GGGGGTGAGCTCAGTGGTAGAGCGGTATGCTTAACATTTCATGAGGCTC TGGGTTTCGATCCCCAGCACTTCCA
252	Val_CAC_chr1:161369490-161369562 (-)	GTTTCCGTAAGTGTAGTGGTTATCACGTTCCGCTCACACGCGAAAGGTCC CCGGTTTCGAAACCGGCGGAAACA
253	Val_CAC_chr6:27248049-27248121 (-)	GCTTCTGTAAGTGTAGTGGTTATCACGTTCCGCTCACACGCGAAAGGTCC CCGGTTCGAAACCGGCGAGAAACA

【 0 3 7 3 】

10

20

30

40

【表 1 - 1 8】

254	Val_CAC_chrl9:4724647-4724719 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGCGGTTATCACATTTCGCCTCACACGCGGAAAGGTCC CCGGTTCGATCCCGGCGGAAACA
255	Val_CAC_chrl1:149298555-149298627 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTTCGCCTCACACGCGGAAAGGTCC CCGGTTCGAAACTGGGCGGAAACA
256	Val_CAC_chrl1:149684088-149684161 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTTCGCCTCACACGCGTAAAGGTC CCCGGTTCGAAACCGGCGGAAACA
257	Val_CAC_chr6:27173867-27173939 (-)	GTTTCCGTAGTGGAGTGGTTATCACGTTTCGCCTCACACGCGGAAAGGTC CCCGGTTTGAAACCGAGCGGAAACA
258	Val_TAC_chrl1:59318102-59318174 (-)	GTTTCCATAGTGTAGTGGTTATCACGTTCTGCTTTACACGCGAAGAGGTCC TGGGTTTCGAGCCCCAGTGGAACCA
259	Val_TAC_chrl1:59318460-59318532 (-)	GTTTCCATAGTGTAGCGGTTATCACGTTCTGCTTTACACGCGAAGAGGTCC TGGGTTTCGAGCCCCAGTGGAACCA
260	Val_TAC_chrl0:5895674-5895746 (-)	GTTTCCATAGTGTAGTGGTTATCACATCTGCTTTACACGCGAAGAGGTCC TGGGTTCAAGCCCCAGTGGAACCA
261	Val_TAC_chr6:27258405-27258477 (+)	GTTTCCGTGGTGTAGTGGTTATCACATTCGCCTTACACGCGAAGAGGTCC TCGGTTCGAAACCGAGCGGAAACA
262	iMet_CAT_chrl1:153643726-153643797 (+)	AGCAGAGTGGCGCAGCGGAAGCGTGTGGGCCCATAAACCCAGAGGTC GATGGATCGAAACCATCCTCTGCTA
263	iMet_CAT_chr6:27745664-27745735 (+)	AGCAGAGTGGCGCAGCGGAAGCGTGTGGGCCCATAAACCCAGAGGTC GATGGATCTAAACCATCCTCTGCTA
264	Glu_TTC_chrl1:16861773-16861845 (-)	TCCCTGGTGGTCTAGTGGCTAGGATTTCGGCGCTTTCACCGCCGCGGCC GGGTTTCGATTCCCGGTCAGGGAAT
265	Gly_CCC_chrl1:17004765-17004836 (-)	GCGTTGGTGGTTTAGTGGTAGAATTCTCGCCTCCCATGGGGGAGACCC GGGTTCAATTCCCGGCCACTGCAC
266	Gly_CCC_chrl1:17053779-17053850 (+)	GGCCTTGGTGGTGCAAGTGGTAGAAATTCTCGCCTCCCCACGTGGGAGACC CGGGTTCAATTCCCGGCCAATGCA
267	Glu_TTC_chrl1:17199077-17199149 (+)	GTCCTGGTGGTCTAGTGGCTAGGATTTCGGCGCTTTCACCGCCGCGGCC CGGGTTTCGATTCCCGGCCAGGGAA
268	Asn_GTT_chrl1:17216171-17216245 (+)	TGTCCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGGTTTCGGCTGTAAACCGGAAAGA TTGGTGGTTTCGAGCCCCACCCAGGGACG
269	Arg_TCT_chrl1:94313128-94313213 (+)	TGGCTCCGTGGCGCAATGGATAGCGCAATTGGACTTCTAGAGGCTGAAG GCATTCAAAGGTTCCGGGTTTCGAGTCCCGGCGGAGTCG

【 0 3 7 4】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 9】

270	Lys_CTT_chrl:145395521-145395594 (-)	GCCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGAGACTCTTAAATCTCAGGGTC GTGGGTTTCGAGCCCCACGTTGGGCGC
271	His_GTG_chrl:145396880-145396952 (-)	GCCGTGATCGTATAGTGGTTAGTACTCTGCGTTGTGGCCGCAGCAACCT CGGTTCGAATCCGAGTCAACGGCAG
272	Gly_TCC_chrl:145397863-145397935 (-)	GCGTTGGTGGTATAGTGGTGAGCATAGCTGCCTTCCAAGCAGTTGACC CGGGTTCGATTCCCGGCCAACGCAG
273	Glu_CTC_chrl:145399232-145399304 (-)	TCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGATTCCGGCGCTCTCACCGCCGCGGGCCC GGGTTTCGATTCCCGGTCAGGGAAA
274	Gln_CTG_chrl:145963303-145963375 (+)	AGGTTCCATGGTGTAATGTTGAGCACACTCTGGACTCTGAATCCAGCGGAT CCGAGTTCGAGTCTCGGTGGAAACCT
275	Asn_GTT_chrl:148000804-148000878 (+)	TGTCCTCTGTGGCGTAGTCGGTTAGCGGTTTCGGCTGTAAACCGAAAAAGT TGGTGGTTCGAGCCCCACCCAGGAACG
276	Asn_GTT_chrl:148248114-148248188 (+)	TGTCCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGTTTCGGCTGTAAACCGAAAAAGG TTGGTGGTTCGAGCCCCACCCAGGGACG
277	Asn_GTT_chrl:148598313-148598387 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGCATTCGGCTGTAAACCGAAAAAGGT TGGTGGTTCGAGCCCCACCCAGGGACGC
278	Asn_GTT_chrl:149230569-149230643 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATGGGTTAGCGGTTTCGGCTGTAAACCGAAAAAGGT TGGTGGTTCGAGCCCCATCCAGGGACGC
279	Val_CAC_chrl:149294665-149294736 (-)	GCACTGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCGCGCTCACACGCGGGGACACCC GGGTTCAATTCCCGGTCAAGGCAA
280	Val_CAC_chrl:149298554-149298627 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCAGCTTCGCCCTCACACGCGAAAGGTCC CCGGTTCGAAACTGGCGCGAAACAG
281	Gly_CCC_chrl:149680209-149680280 (-)	GCACTGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCGCGCTCCCCACGCGGGGAGACCC GGGTTTAAATCCCGGTCAAGATAA
282	Val_CAC_chrl:149684087-149684161 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCAGCTTCGCCCTCACACGCGTAAAGGTC CCCGGTTTCGAAACCGGGCGGAAACAT
283	Met_CAT_chrl:153643725-153643797 (+)	TAGCAGAGTGGCGCAGCGGAAGCGTGTGGGCCCATAAACCCAGAGGT CGATGGATCGAAACCATCTCTGTCTA
284	Val_CAC_chrl:161369489-161369562 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCAGCTTCGCCCTCACACGCGAAAGGTCC CCGGTTCGAAACCGGGCGGAAACAA
285	Asp_GTC_chrl:161410614-161410686 (-)	TCCTCGTTAGTATAGTGGTAGTATCCCCCGCCTGTCAACGCGGGGAGACC GGGGTTCGATTCCCCCGACGGGGAGG

【表 1 - 2 0】

286	Gly_GCC_chr1:161413093-161413164 (+)	TGCATGGGTGGTTACAGTGGTAGAAATTCTCGCCTGCCACGCGGGAGGCC CGGGTTCGATTCCCGGCCCATGCA
287	Glu_CTC_chr1:161417017-161417089 (-)	TCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGATTCCGGCGCTCTCACCGCGCGGGCCCC GGGTCGATTCCCGGTACAGGGAAG
288	Asp_GTC_chr1:161492934-161493006 (+)	ATCCTTGTTACTATAGTGGTGAATATCTCTGCCTGTCTCATGCGTGAAGAGA GGGGTCGATTCCCCGACGGGGAG
289	Gly_GCC_chr1:161493636-161493707 (-)	GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTCGCCTGCCACGCGGGAGGGCCCC GGGTCGATTCCCGGCCAATGCAC
290	Leu_CAG_chr1:161500131-161500214 (-)	GTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGCGTTCAGGTCGCAGTCTC CCCTGGAGGCGTGGGTTCCGAATCCCACTCCCTGACAA
291	Gly_TCC_chr1:161500902-161500974 (+)	CGCGTTGGTGGTATAGTGGTAGCATAGCTGCCTTCCCAAGCAGTTGAC CCGGGTCGATTCCCGGCCAACGCA
292	Asn_GTT_chr1:161510030-161510104 (+)	CGTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGTTCGGCTGTAAACCCGAAAGG TTGGTGGTTCGATCCCAACCCAGGGACG
293	Glu_TTC_chr1:161582507-161582579 (+)	CGCGTTGGTGGTGTAGTGGTAGCACAGCTGCCTTTCAAGCAGTTAAC GCGGGTTCGATTCCCGGGTAACGAA
294	Pro_CGG_chr1:167683961-167684033 (+)	CGGTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCTTCGGGTGCGGAGAGGTTC CCGGGTTCAAATCCCGGACGAGCCC
295	Pro_AGG_chr1:167684724-167684796 (-)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCTTAGGGTGCAGAGAGGTCC CGGGTTCAAATCCCGGACGAGCCCT
296	Lys_TTT_chr1:204475654-204475727 (+)	CGCCCGGATAGCTCAGTCGGTAGAGCATCAGACTTTTAAATCTGAGGGT CCAGGGTTCAAAGTCCCTGTTCCGGCG
297	Lys_TTT_chr1:204476157-204476230 (-)	GCCCGGATAGCTCAGTCGGTAGAGCATCAGACTTTTAAATCTGAGGGTC CAGGGTTCAAAGTCCCTGTTCCGGCGT
298	Leu_CAA_chr1:249168053-249168159 (+)	TGTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTCAAAGGTAAGCACCC TTGCCTGCGGGCTTCTGGTCTCCGGATGGAGGCGTGGGTTCCGAATCCC ACTTCGACA
299	Glu_CTC_chr1:249168446-249168518 (+)	TTCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGATTCCGGCGCTCTCACCGCCCGGGCC CGGGTTCGATTCCCGGTACAGGAAA
300	Tyr_GTA_chr2:27273649-27273738 (+)	GCCTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAGCGGAGGACTGTAGTGGATAGGGC GTGGCAAATCCTTAGGTGCTGGTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
301	Ala_AGC_chr2:27274081-27274154 (+)	CGGGGGATTAGCTCAAATGGTAGAGCGCTCGCTTAGCATGCGAGAGGT AGCGGGATCGATGCCCGCATCCCTCCA

【 0 3 7 6 】

10

20

30

40

302	Ile_TAT_chr2:43037675-43037768 (+)	AGCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGGGTACTTTATACAGCAGTAC ATGCAGAGCAATGCCAGGTTGTGAGTTCGAGCCTCACCTGGAGCA
303	Gly_CCC_chr2:70476122-70476193 (-)	GCGCCGCTGGTGTAGTGGTATCATGCAAGATTCCCAATCTTGCGAACCCG GGTTCGATTCCCGGGCGGCGCAT
304	Glu_TTC_chr2:131094700-131094772 (-)	TCCCATATGGTCTAGCGGTTAGGATTCTGGTTTTTACCCACAGGTGGCCC GGGTTGCACTCCCGGTATGGGAAC
305	Ala_CGC_chr2:157257280-157257352 (+)	GGGGATGTAGTCTAGTGGTAGAGCGGCGGCTTCGCATGTGTGAGGTC CCGGGTTCAATCCCCGGCATCTCCA
306	Gly_GCC_chr2:157257658-157257729 (-)	GCATTGGTGGTTTCAGTGGTAGAATTCTCGCCTGCCACGCGGGGAGGGCCC GGGTTGCAATCCCGGCCAATGCAA
307	Arg_ACG_chr3:45730490-45730563 (-)	GGCCAGTGGCGCAATGGATAACGCGTCTGACTACGGATCAGAAAGATT CTAGGTTGCACTCCTGGCTGGCTGCG
308	Val_AAC_chr3:169490017-169490090 (+)	GGTTCCGTAAGTGTAGTGGTTATCACGTTGCGCTAACACGCGAAAGGT CCCCGGTTCGAAACCGGGCGGGAACA
309	Val_AAC_chr5:180596609-180596682 (+)	AGTTCCGTAAGTGTAGTGGTTATCACGTTGCGCTAACACGCGAAAGGT CCCCGGTTCGAAACCGGGCGGGAACA
310	Leu_AAG_chr5:180614700-180614782 (+)	AGTAGCGTGGCGGAGCGGTCTAAGCGCGTGGATTAAAGGCTCCAGTCT CTTCGGGGCGTGGGTTGGAATCCCAACCGCTGCCA
311	Val_AAC_chr5:180615415-180615488 (-)	GTTTCCGTAAGTGTAGTGGTATCACGTTGCGCTAACACGCGAAAGGT CCCCGGTTCGAAACCGGGCGGGAACAT
312	Pro_TGG_chr5:180615853-180615925 (-)	GGTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCTTGGGTGCGAGAGGTCCC GGTTCAAATCCCGGACGAGCCCA
313	Thr_TGT_chr5:180618686-180618758 (-)	GGTCCATAGCTCAGGGGTAGAGCACTGGTCTTGTAACCCAGGGTCG CGAGTTCAAATCTCGCTGGGGCTG
314	Ala_TGC_chr5:180633867-180633939 (+)	TGGGATGTAGTCTAGTGGTAGAGCGCATGCTTTGCAATGTATGAGGCC CCGGGTTGATCCCCGGCATCTCCA
315	Lys_CTT_chr5:180634754-180634827 (+)	CGCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGAGACTCTTAATCTCAGGGT CGTGGGTTGAGAGCCCCACGTTGGGCG
316	Val_AAC_chr5:180645269-180645342 (-)	GTTTCCGTAAGTGTAGTGGTTATCACGTTGCGCTAACACGCGAAAGGTCC CCGGTTCGAAACCGGGCGGGAACA
317	Lys_CTT_chr5:180648978-180649051 (-)	GCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGAGACTCTTAATCTCAGGGTC GTGGGTTGAGCCCCACGTTGGGCGT

【表 1 - 2 2】

318	Val_CAC_chr5:180649394-180649467 (-)	GTTTCCGTAAGTGTAGTGGTTATCACGTTTCGCCTCACACGCGAAAGGTCC CCGGTTCGAAACCGGGCGGAACAC
319	Met_CAT_chr6:26286753-26286825 (+)	CAGCAGAGTGGCGCAGCGGAAGCGTGCTGGGCCCATAAACCCAGAGGT CGATGGATCGAAACCATCCTCTGCTA
320	Ser_GCT_chr6:26305717-26305801 (-)	GGAGAGCCTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGGACTGGCTAATCCATTGT GCTCTGCACGCGTGGGTTTCAATCCCATCCCTCGTCGC
321	Gln_TTG_chr6:26311423-26311495 (-)	GGCCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGGACTTTTGAATCCAGCGATC CGAGTTCAAATCTCGGTGGGACCTG
322	Gln_TTG_chr6:26311974-26312046 (-)	GGCCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGGACTTTTGAATCCAGCGATC CGAGTTCAAATCTCGGTGGGACCTA
323	Ser_TGA_chr6:26312823-26312905 (-)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTTGAAATCCATTGGGG TCTCCCCGCGCAGGTTTCGAATCCTGCCGACTACGG
324	Met_CAT_chr6:26313351-26313423 (-)	AGCAGAGTGGCGCAGCGGAAGCGTGCTGGGCCCATAAACCCAGAGGTC GATGGATCGAAACCATCCTCTGCTAT
325	Arg_TCG_chr6:26323045-26323118 (+)	GGACCAGTGGCCCTAATGGATAAGGCGTCTGACTTCGGGATCAGAAAGAT TGAGGGTTCGAATCCCTCCGTGGTTA
326	Ser_AGA_chr6:26327816-26327898 (+)	TGTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTAGAAATCCATTGGG GTCTCCCCGCGCAGGTTTCGAATCCTGCCGACTACG
327	Met_CAT_chr6:26330528-26330600 (-)	AGCAGAGTGGCGCAGCGGAAGCGTGCTGGGCCCATAAACCCAGAGGTC GATGGATCGAAACCATCCTCTGCTAG
328	Leu_CAG_chr6:26521435-26521518 (+)	CGTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGCGTTCAAGTCGCAGTCT CCCCCTGGAGGCGTGGGTTTCGAATCCCACTCCTGACA
329	Thr_AGT_chr6:26533144-26533218 (-)	GGCTCCGTGGCTTAGCTGGTTAAAGCGCCTGTCTAGTAAACACAGGAGAT CCTGGGTTTCGAATCCACAGCGGGGCTG
330	Arg_ACG_chr6:26537725-26537798 (+)	AGGGCCAGTGGCGCAATGGATAACGCGTCTGACTACGGATCAGAAAGA TTCCAGGTTTCGACTCCTGGCTGGCTCG
331	Val_CAC_chr6:26538281-26538354 (+)	GGTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTTCGCCTCACACGCGGAAAGGTC CCCCGTTTCGAACCCGGCGGAAACA
332	Ala_CGC_chr6:26553730-26553802 (+)	AGGGGATGTAGTCACTCAGTGGTAGAGCGCATGCTTCGCATGTATGAGGTC CCGGGTTTCGATCCCGGCATCTCCA
333	Ile_AAT_chr6:26554349-26554423 (+)	TGGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAGCGTGGTGCTAATAACGCCCAAGG TCGCGGGGTTTCGATCCCCCGTACGGGCCA

【 0 3 7 8】

10

20

30

40

【表 1 - 2 3】

334	Pro_AGG_chr6:26555497-26555569 (+)	CGGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCTTAGGGTGCAGAGGGTC CCGGTTCAAATCCCGACGAGCCC
335	Lys_CTT_chr6:26556773-26556846 (+)	AGCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGAGACTCTTAATCTCAGGGT CGTGGTTTCGAGCCCCACGTTGGCG
336	Tyr_GTA_chr6:26569085-26569176 (+)	TCC TTCGATAGCTCAGTTCGTTAGAGCGGAGGACTGTAGTTGGCTGTGT CCTTAGACATCCTTAGTTCGCTGGTTCCGAATCCGGCTCGAAGGA
337	Ala_AGC_chr6:26572091-26572164 (-)	GGGGAATTAGTCAAATGGTAGAGCGCTCGCTTAGCATGCGAGAGGTA GCGGGATCGATGCCCGCATTTCTCCAG
338	Met_CAT_chr6:26766443-26766516 (+)	CGCCCTCTTAGCGCAGCGGGCAGCGCTCAGTCTCATAAATCTGAAGGT CCTGAGTTTCGAGCCTCAGAGAGGGCA
339	Ile_TAT_chr6:26988124-26988218 (+)	TGCTCCAGTGGCGCAAATCGGTTAGCGCGGGTACTTATATGGCAGTAT GTGTGCGAGTGATGCCGAGGTTGTGAGTTTCGAGCCTCACCTGGAGCA
340	His_GTG_chr6:27125905-27125977 (+)	TGCCGTGATCGTATAGTGGTTAGTACTCTGCGTTGTGGCCGCGACGCAACC TCGGTTCGAATCCGAGTCAACGGCA
341	Ile_AAT_chr6:27144993-27145067 (-)	GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAGCGTGGTGCTAATAACGCCAAGGT CGCGGGTTCGATCCCCGTACGGGCCAC
342	Val_AAC_chr6:27203287-27203360 (+)	AGTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCAGCTTTGCCCTAACACGCGGAAAAGGTC CCCGTTTCGAAACCGGGCAGAAACA
343	Val_CAC_chr6:27248048-27248121 (-)	GCCTCTGTAGTGTAGTGGTTATCAGCTTCGCCCTCACACGCGAAAGGTCC CCGGTTCGAAACCGGGCAGAAAGCA
344	Asp_GTC_chr6:27447452-27447524 (+)	TTCCCTCGTTAGTATAGTGGTGAGTATCCCCGCCCTGTACGCGGGAGACC GGGGTTCGATTCCCCGACGGGGAG
345	Ser_TGA_chr6:27473606-27473688 (-)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGGACTTGAAAAATCCATTGGGG TTTCCCCGCGCAGGTCGAAATCCGTGCGGCTACGG
346	Gln_CTG_chr6:27487307-27487379 (+)	AGGTTCCATGGTGTAATGGTTAGCAGCTCTGGACTCTGAAATCCAGCGAT CCGAGTTCAAATCTCGGTGGAACCT
347	Asp_GTC_chr6:27551235-27551307 (-)	TCCTCGTTAGTATAGTGGTGAGTGTCCCCCGTCTGTACGCGGGAGACC GGGGTTCGATTCCCCGACGGGGAGA
348	Val_AAC_chr6:27618706-27618779 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCAGCTTCGCCCTAACACGCGGAAAAGGTCC CTGGATCAAAACGAGCGGGAACAA
349	Ile_AAT_chr6:27655966-27656040 (+)	CGGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAGCGTGGTGCTAATAACGCCAAGG TCGCGGGTTCGATCCCCCGTACTGGCCA

【 0 3 7 9】

10

20

30

40

【表 1 - 2 4】

350	Gln_CTG_chr6:27759134-27759206 (-)	GGCCCCATGGTGTAAATGGTCAGCACTCTGGACTCTGAATCCAGCGATC CGAGTTCAAATCTCGGTGGGACCCA
351	Gln_TTG_chr6:27763639-27763711 (-)	GGCCCCATGGTGTAAATGGTTAGCACCTCTGGACTTTTGAATCCAGCGATC CGAGTTCAAATCTCGGTGGGACCTT
352	Ala_AGC_chr6:28574932-28575004 (+)	TGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCGTGTAGCATGTACGAGGTC CCGGTTCAAATCCCCGGCACCTCCA
353	Ala_AGC_chr6:28626013-28626085 (-)	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTTAGCATGCATGAGGTCC CGGGTTCGATCCCCAGCATCTCCAG
354	Ala_CGC_chr6:28697091-28697163 (+)	AGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCGTGTTCGCATGTACGAGGCC CCGGTTCCGACCCCCGGCTCCTCCA
355	Ala_AGC_chr6:28806220-28806292 (-)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCGTGTAGCATGCACGAGGCC CGGGTTCAATCCCCGGCACCTCCAT
356	Ala_AGC_chr6:28831461-28831533 (-)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCGTGTAGCATGCACGAGGCC CGGGTTCAATCCCCGGCACCTCCAG
357	Leu_CAA_chr6:28863999-28864105 (-)	GTACGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTCAAAGCTAAGCTTCC TCCGCGGTGGGATTCTGGTCTCCAATGGAGCGTGGGTTCGAATCCC ACTTCTGACAC
358	Leu_CAA_chr6:28908829-28908934 (+)	TGTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTCAAAGCTTGGCTTC CTCGTGTGAGGATCTGGTCTCCAATGGAGCGTGGGTTCGAATCCC ACTTCTGACA
359	Gln_CTG_chr6:28909377-28909449 (-)	GGTTCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACTCTGAATCCAGCGATCC GAGTTCAAATCTCGGTGGAAACCTT
360	Leu_AAG_chr6:28911398-28911480 (-)	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGGATTAAAGGCTCCAGTCTC TTCGGGGCGGTGGGTTCGAATCCCACCGCTGCCAG
361	Met_CAT_chr6:28912351-28912424 (+)	TGCCTCCTTAGCGCAGTAGGCAGCGCGTCACTCTCATAAATCTGAAGGT CCTGAGTTCGAACCTCAGAGGGGGCA
362	Lys_TTT_chr6:28918805-28918878 (+)	AGCCCCGATAGCTCAGTCCGTAGAGCATCAGACTTTTAAATCTGAGGGT CCAGGGTTCAAGTCCCTGTTCCGGCG
363	Met_CAT_chr6:28921041-28921114 (-)	GCCTCCTTAGCGCAGTAGGCAGCGCGTCACTCTCATAAATCTGAAGGTC CTGAGTTCGAACCTCAGAGGGGGCAG
364	Glu_CTC_chr6:28949975-28950047 (+)	TTCCCTGGTGGTCTAGTGGTAGGATTCCGGCGCTCTCACCGCCCGCGGCC CGGGTTCGATCCCCGGTCAGGGAA
365	Leu_TAA_chr6:144537683-144537766 (+)	CACCAAGGATGGCCGAGTGGTTAAGCGCTTGGACTTAAGATCCCAATGGA CATATGTCCGCGTGGGTTCGAACCCCACTCCTGGTA

【 0 3 8 0 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 5】

366	Pro_AGG_chr7:128423503-128423575 (+)	TGGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCTTAGGGTGCAGAGGGTC CCGGTTCAAAATCCCGACGAGCCC
367	Arg_CCT_chr7:139025445-139025518 (+)	AGCCCCAGTGGCCTAATGGATAAGGCATTGGCCCTCCTAAGCCAGGGAT TGTGGTTTCGAGTCCCATCTGGGGTG
368	Cys_GCA_chr7:149388271-149388343 (-)	GGGGATATAGCTCAGGGGTAGAGCATTTGACTGCAGATCAAGAGGTCC CCGGTTCAAATCCGGGTGCCCCCCC
369	Tyr_GTA_chr8:67025601-67025694 (+)	CCCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGCGGAGGACTGTAGTACTTCTCTC AGCAGGAGACATCCTTAGGTCGTTGCTCGATTCCGGCTCGAAGGA
370	Tyr_GTA_chr8:67026222-67026311 (+)	CCCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTGTAGGCGCGGCC GTGGCCATCCTTAGGTCGTTGTTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
371	Ala_AGC_chr8:67026423-67026496 (+)	TGGGGATTAGCTCAAATGGTAGAGCGCTCGCTTAGCATGCGAGAGGT AGCGGGATCGATGCCCCGCATCCTCCA
372	Ser_AGA_chr8:96281884-96281966 (-)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGCGGATGGACTAGAAAATCCATTGGGG TCTCCCCGCGCAGGTTTCGAAATCCTGCCGACTACGG
373	Met_CAT_chr8:124169469-124169542 (-)	GCCTCGTTAGCGCAGTAGGTAGCGCGTCAGTCTCATAATCTGAAGGTC GTGAGTTCGATCCTCACACGGGGCAC
374	Arg_TCT_chr9:131102354-131102445 (-)	GGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCGCATTTGGACTTCTAGCTGAGCCTAG TGTGGTCATTCAAAGGTTGTGGTTTCGAGTCCCACACAGAGTCGA
375	Asn_GTT_chr10:22518437-22518511 (-)	GTCCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGTTCGGCTGTAAACCCGAAAGGT TGGTGGTTCGAGCCCCACCCAGGGACGC
376	Ser_TGA_chr10:69524260-69524342 (+)	GGCAGCATGGCCGAGTGGTTAAGCGCTTGGACTTGAAAATCCCAATGGG GTCCTCCCGCGCAGGTTTCGAACCCCTGCTCGCTGCG
377	Val_TAC_chr11:59318101-59318174 (-)	GGTTCATAGTGTAGTGGTTATCACGCTCTGCTTTACACGCAGAAGGTCC TGGGTTTCGAGCCCCAGTGGAAACCAT
378	Val_TAC_chr11:59318459-59318532 (-)	GGTTCATAGTGTAGCGGTTATCACGCTCTGCTTTACACGCAGAAGGTCC TGGGTTTCGAGCCCCAGTGGAAACCA
379	Arg_TCT_chr11:59318766-59318852 (+)	TGGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCGCATTTGGACTTCTAGATAGTTAGA GAAATTCAAAGGTTGTGGGTTTCGAGTCCCACACAGAGTCG
380	Leu_TAA_chr11:59319227-59319310 (+)	TACCAGAAATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTTAAGATCCAATGGA TTCAATATCCGCGTGGGTTCGAAACCCCACTTCTGGTA
381	Lys_TTT_chr11:59323901-59323974 (+)	GGCCCGGATAGCTCAGTCGGTAGAGCATCAGACTTTTAAATCTGAGGGT CCGGGGTTCAAAGTCCCTGTTCCGGCG

【 0 3 8 1】

10

20

30

40

【表 1 - 2 6】

382	Phe_GAA_chr11:59324969-59325042 (-)	GCCGAAATAGCTCAGTTGGGAGAGCGTTAGACTGAAGATCTAAAGGTC CCTGGTTCGATCCCGGTTTCGGCAG
383	Lys_TTT_chr11:59327807-59327880 (-)	GCCCGATAGCTCAGTCGGTAGAGCATCAGACTTTTAATCTGAGGGTC CAGGGTTCAAGTCCCTGTTCCGGCGG
384	Phe_GAA_chr11:59333852-59333925 (-)	GCCGAAATAGCTCAGTTGGGAGAGCGTTAGACTGAAGATCTAAAGGTC CCTGGTTCAATCCCGGTTTCGGCAG
385	Ser_GCT_chr11:66115590-66115672 (+)	GGACGAGTGGCCGAGTGGTTAAGCGATGGACTGGCTAATCCATTGTG CTTTGCACGCGTGGGTTCGAATCCCATCCTCGTCG
386	Pro_TGG_chr11:75946868-75946940 (-)	GGTCTGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGGTTTGGGTCCGAGAGGTTCCC GGGTTCAAATCCCGGACGAGCCCC
387	Ser_CGA_chr12:56584147-56584229 (+)	AGTACGGTGGCCGAGTGGTTAAGCGGTTGGACTCGAAATCCAATGGG GTTTCCCCGCACAGGTTCGAATCCTGTTCTGTGACG
388	Asp_GTC_chr12:98897280-98897352 (+)	CTCCTCGTTAGTATAGTTAGTTAGTATCCCCCGCTGTACGCGGGGAGACC GGGGTTCAAATCCCCGACGGGGAG
389	Trp_CCA_chr12:98898029-98898101 (+)	GGACCTCGTGGCGCAACGGTAGCGGCTGTGACTCCAGATCAGAAAGGCT GCGTGTTCGAATCACGTCGGGGTCA
390	Ala_TGC_chr12:125406300-125406372 (-)	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTTTGCATGTATGAGGCCC CGGGTTCGATCCCCGGCATCTCCAT
391	Phe_GAA_chr12:125412388-125412461 (-)	GCCGAAATAGCTCAGTTGGGAGAGCGGTTAGACTGAAGATCTAAAGGTC CCTGGTTCGATCCCGGTTTCGGCAC
392	Ala_TGC_chr12:125424511-125424583 (+)	AGGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTTTCACGATGAGGGCC CCGGGTTCAATCCCCGGCATCTCCA
393	Asn_GTT_chr13:31248100-31248174 (-)	GTCTCTGTGGCGCAAATCGGTTAGCGGTTTCGGCTGTTAACCGAAAGGT TGGTGGTTCGAGCCCCACCCAGGGACGG
394	Glu_TTC_chr13:45492061-45492133 (-)	TCCACATGGTCTAGCGGTTAGGATTCTCTGGTTTTCACCCAGGCGGCCCC GGGTTCGACTCCCGGTGTGGGAAC
395	Thr_TGT_chr14:21081948-21082021 (-)	GGCTCCATAGCTCAGGGGTTAGAGCGCTGGTCTTGTAAACCAGGGGGTC GCGAGTTCAAATTCTCGCTGGGGCCTG
396	Leu_TAG_chr14:21093528-21093610 (+)	TGGTAGTGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGGATTAGGCTCCAGTCT CTTCGGGGGCGTGGGTTTCGAATCCCACTGCCA
397	Thr_TGT_chr14:21099318-21099391 (-)	GGCTCCATAGCTCAGGGGTTAGAGCACTGGTCTTGTAAACCAGGGGGTC GCGAGTTCAAATCTCGCTGGGGCCTC

【表 1 - 2 7】

398	Pro_TGG_chr14:21101164-21101236 (+)	TGGTCGTTGGTCTAGTGGTATGATTCTCGCTTTGGGTGCGAGAGGTCC CGGGTTCAAATCCCGGACGAGCCC
399	Tyr_GTA_chr14:21131350-21131444 (-)	CTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTGTAGATTGTACAGAC ATTGCGGACATCCTTAGTCTGCTGGTTCGATTCGGCTCGAAGGAA
400	Thr_TGT_chr14:21149848-21149921 (+)	AGGCCCTATAGCTCAGGGGTAGAGCACTGGTCTTTGTAACCAGGGGT CGCGAGTCAAATCTCGCTGGGGCCT
401	Tyr_GTA_chr14:21151431-21151520 (+)	TCCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTGTAGTACTTAATGT GTGTCATCCTTAGTCTGCTGGTTCGATTCGGCTCGAAGGA
402	Pro_TGG_chr14:21152174-21152246 (+)	TGGTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCTTTGGGTGCGAGAGGTCC CGGGTTCAAATCCCGGACGAGCCC
403	Lys_CTT_chr14:58706612-58706685 (-)	GCCCGGTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGGGACTCTTAAATCCCAGGGTC GTGGGTTCGAGCCCCACGTTGGGCGC
404	Ile_AAT_chr14:102783428-102783502 (+)	CGGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAGCGTGGTGCTAATAACGCCAAGG TCGCGGGTTCGATCCCGGTACGGGGCCA
405	Glu_TTC_chr15:26327380-26327452 (-)	TCCCACATGGTCTAGCGGTTAGGATTCCTGGTTTTCACCCAGGCGGGCCC GGGTTCGACTCCCGGTGTGGGAAT
406	Ser_GCT_chr15:40886022-40886104 (-)	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTGCTAATCCATTGTGC TCTGCACGCGTGGGTTCGAATCCCATCCTCGTCGA
407	His_GTG_chr15:45490803-45490875 (-)	GCCGTGATCGTATAGTGGTTAGTACTCTGCGTTGTGGCCGCGAGCAACCT CGGTTCGAATCCGAGTCACGGCAT
408	His_GTG_chr15:45493348-45493420 (+)	CGCCGTGATCGTATAGTGGTTAGTACTCTGCGTTGTGGCCGCGAGCAAC CTCGGTTCGAATCCCGAGTCACGGCA
409	Gln_CTG_chr15:66161399-66161471 (-)	GTTCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACTCTGAATCCAGCGATCC GAGTTCAAATCTCGGTGGAACTG
410	Lys_CTT_chr15:79152903-79152976 (+)	TGCCCCGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGGGACTCTTAAATCCCAGGGT CGTGGGTTTCGAGCCCCACGTTGGGCG
411	Arg_TCG_chr15:89878303-89878376 (+)	GGCCCGCGTGGCCTAATGGATAAGGCGTCTGACTTCGGATCAGAAGAT TGCAGGTTTCGAGTCTGCCGCGGTCCG
412	Gly_CCC_chr16:686735-686806 (-)	GCGCCCGCTGGTGTAGTGGTATCATGCAAGATTCCCATTTCTTGGCACCCG GGTTCGATTCCCGGGCGGCGCAC
413	Arg_CCG_chr16:3200674-3200747 (+)	GGGCCGCGTGGCCTAATGGATAAGGCGTCTGATTCGGGATCAGAAGAT TGAGGGTTCGAGTCCCTTCGTGGTCG

【 0 3 8 3 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 8】

414	Arg_CCT_chr16:3202900-3202973 (+)	CGCCCCGGTGGCCCTAATGGATAAGGCAATTGGCCTCCTAAGCCAGGGAT TGTGGGTTCCGAGTCCACCCGGGGTA
415	Lys_CTT_chr16:3207405-3207478 (-)	GCCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGAGACCCTTAATCTCAGGGTC GTGGGTTCCGAGCCCCACGTTGGGCGT
416	Thr_CGT_chr16:14379749-14379821 (+)	AGGCGCGGTGGCCCAAGTGGTAAGGCGTCGGTCTCGTAAACCCGAAGATC ACGGGTTCGAACCCCGTCCGTGCCT
417	Leu_TAG_chr16:22207031-22207113 (-)	GGTAGCGTGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCTGGATTTAGGCTCCAGTCAT TTCGATGGCGTGGGTTCGAATCCCACCGCTGCCAC
418	Leu_AAG_chr16:22308460-22308542 (+)	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGGATTAAGGCTCCAGTCT CTTCGGGGCGGTGGGTTCGAATCCCACCGTGGCCA
419	Leu_CAG_chr16:57333862-57333945 (+)	AGTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAAGGCGCTGCTTCAGGTCGCAGTCT CCCCGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCTTCTTGACA
420	Leu_CAG_chr16:57334391-57334474 (-)	GTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGCGTTCAGGTCGCAGTCTC CCCTGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCTTCTGACAG
421	Met_CAT_chr16:87417627-87417700 (-)	GCCTCGTTAGCGCAGTAGGCAGCGCTCAGTCTCATAAATCTGAAGGTC GTAGTTCGAGCGCTCACACGGGGCAG
422	Leu_TAG_chr17:8023631-8023713 (-)	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGGATTTAGGCTCCAGTCTC TTCGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCGCTGCCAG
423	Arg_TCT_chr17:8024242-8024330 (+)	TGGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCGCATTGGACTTCTAGTGACGAATA GAGCAATTCAAAGGTTGTGGGTTCGAATCCCACAGAGTCG
424	Gly_GCC_chr17:8029063-8029134 (+)	CGCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAAATTCGCGCTGCCACGGCGGGAGGCC CGGGTTCGATTCCCGGCCAATGCA
425	Ser_CGA_chr17:8042198-8042280 (-)	GCTGTGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTCGAAATCCAAATGGGG TCTCCCCCGCAGGTTCGAATCCTGCTCACAGCGT
426	Thr_AGT_chr17:8042769-8042843 (-)	GGCGCGTGGCTTAGCTGGTTAAAGCGCTGTCTAGTAAACAGGAGAT CCTGGGTTCGAATCCCAGCGGTGCCTG
427	Trp_CCA_chr17:8089675-8089747 (+)	CGACCTCGTGGCGCAACGGTAGCGCTGCTGACTCCAGATCAGAAAGGTT GCGTGTTCAAAATCACGTCGGGGTCA
428	Ser_GCT_chr17:8090183-8090265 (+)	AGACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTGCTAATCCATTGTG CTCTGCACGCTGGGTTCGAATCCCACCTCTCGTCG
429	Thr_AGT_chr17:8090477-8090551 (+)	CGGCGCGTGGCTTAGTTGGTTAAAGCGCCTGTCTAGTAAACAGGAGA TCCTGGGTTTCGAATCCCAGCGGTGCCT

【 0 3 8 4】

10

20

30

40

50

430	Trp_CCA_chr17:8124186-8124258 (-)	GGCTCGTGGCGCAACGGTAGCGCGTCTGACTCCAGATCAGAAGGTTG CGTGTCAAAATCACGTCGGGTCAA
431	Gly_TCC_chr17:8124865-8124937 (+)	AGCGTTGGTGGTATAGTGAAGCATAGCTGCCTTCCAAGCAGTTGAC CCGGGTTGATTCCTCCGGCCAAACGCA
432	Asp_GTC_chr17:8125555-8125627 (-)	TCCTCGTTAGTATAGTGGTGAATATCCCGCCTGTCTACGCGGGAGACC GGGGTTCGATTCCTCCGACGCGGGAGA
433	Pro_CGG_chr17:8126150-8126222 (-)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCTTCGGGTGCGAGAGGTCC CGGGTTCAAATCCCGGACGAGCCCT
434	Thr_AGT_chr17:8129552-8129626 (-)	GGCGCGTGGCTTAGTTGGTTAAAGCGCCTGTCTAGTAAACAGGAGAT CCTGGGTTCGAAATCCAGCGGTGCCTT
435	Ser_AGA_chr17:8129927-8130009 (-)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTAGAAAATCCATTGGGG TCTCCCCGCGCAGGTTCGAATCCTGCCGACTACGT
436	Trp_CCA_chr17:19411493-19411565 (+)	TGACCTCGTGGCGCAATGGTAGCGCGTCTGACTCCAGATCAGAAGGTT GCGTGTCAAAGTCACGTCGGGGTCA
437	Thr_CGT_chr17:29877092-29877164 (+)	AGCGCGGTGGCCAAAGTGGTAAGGCGTCGGTCTCGTAAACCCGAAGATC GCGGGTTCGAACCCCGTCCGTGCCCT
438	Cys_GCA_chr17:37023897-37023969 (+)	AGGGGTATAGTCACTAGTGGTAGAGCATTTGACTGCAGATCAAGAGGTC CCCCGTCAAATCCGGGTGCCCCCT
439	Cys_GCA_chr17:37025544-37025616 (-)	GGGGGTATAGTCACTAGTGGTAGAGCATTTGACTGCAGATCAAGAGGTCC CTGGTCAAATCCGGGTGCCCCCTC
440	Cys_GCA_chr17:37309986-37310058 (-)	GGGGGTATAGTCACTAGTGGTAGAGCATTTGACTGCAGATCAAGAGGTCC CCGGTCAAATCCGGGTGCCCCCTC
441	Gln_TTG_chr17:47269889-47269961 (+)	AGGTCCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACTTTGAATCCAGCGAT CCGAGTTCAAATCTCGGTGGGACCT
442	Arg_CCG_chr17:66016012-66016085 (-)	GACCCAGTGGCCTAATGGATAAAGGCATCAGCCTCCGGAGCTGGGGATT GTGGGTTCCGAGTCCCATCTGGGTCCG
443	Arg_CCT_chr17:73030000-73030073 (+)	AGCCCCAGTGGCCTAATGGATAAAGGCATCGGCCTCCCTAAGCCAGGGAT TGTGGGTTCCGAGTCCCACTGGGGTA
444	Arg_CCT_chr17:73030525-73030598 (-)	GCCCCAGTGGCCTAATGGATAAAGGCATCGGCCTCCCTAAGCCAGGGATT GTGGGTTCCGAGTCCCACTGGGGTGT
445	Arg_TCG_chr17:73031207-73031280 (+)	AGACCCGTGGCCTAATGGATAAAGGCCTGACTTCGGATCAGAAGAT TGAGGGTTCGAGTCCCTTCGTGGTCG

【表 1 - 3 0】

446	Asn_GTT_chr19:1383561-1383635 (+)	CGTCTCTGTGGCGCAAATCGGTTAGCGGTTTCGGGCTGTTAACCCGAAAGG TTGGTGGTTCGAGCCCAACCCAGGGACG
447	Gly_TCC_chr19:4724081-4724153 (+)	GGCGTTGGTGGTATAGTGGTTAGCATAGCTGCCCTTCCAAAGCAGTTTGAC CCGGGTTTCGATTCCCGGCCAACGCA
448	Val_CAC_chr19:4724646-4724719 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGCGGTTATCACATTTCGCCCTCACACGCGGAAAGGTCC CCGGTTCGATCCCGGGCGGAAACAG
449	Thr_AGT_chr19:33667962-33668036 (+)	TGGCGCCGTGGCTTAGTTGGTTAAAGCGCCTGTCTAGTAAACACAGGAGA TCCTGGGTTTCGAATCCCAAGCGGTGCCT
450	Ile_TAT_chr19:39902807-39902900 (-)	GCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGCGGTACTTATATGACAGTGCG AGCGGAGCAATGCCGAGGTTGTGAGTTCGATCCTCACCTGGAGCAC
451	Gly_GCC_chr21:18827106-18827177 (-)	GCATGGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTCGCCTGCCACACGCGGGAGGCCCC GGGTTTCGATTCCCGGCCCATGCAG

【 0 3 8 6 】

ある実施形態では、TREM（例えば、con-希少コドンに対応するTREM）、例えば、外来TREMは、以下の特性の1つ、2つ、3つ、又は4つを含む：

- (a) 参照細胞、例えば、外来核酸が導入される細胞における最も近い配列のtRNAから少なくとも1つのヌクレオチド又は1つの転写後修飾が異なるか；
- (b) それが転写された細胞以外の細胞に導入されているか；
- (c) それが天然に存在するもの以外の細胞において存在するか；又は
- (d) 野生型ではない発現プロファイル、例えば、レベル又は分布を有する（例えば、それが野生型より高いレベルで発現される）。

【0387】

ある実施形態では、発現プロファイルは、発現を調節する核酸に導入される変化、又はRNA分子の発現を調節する薬剤の添加によって媒介され得る。

【0388】

ある実施形態では、TREM（例えば、con-希少コドンに対応するTREM）、例えば、外来TREMは、（a）、（b）、（c）及び（d）を含む。

【0389】

ある実施形態では、TREM（例えば、con-希少コドンに対応するTREM）、例えば、外来TREMは、（a）、（b）、及び（c）を含む。

【0390】

ある実施形態では、TREM（例えば、con-希少コドンに対応するTREM）、例えば、外来TREMは、（a）、（b）、及び（d）を含む。

【0391】

ある実施形態では、TREM（例えば、con-希少コドンに対応するTREM）、例えば、外来TREMは、（a）、（c）、及び（d）を含む。

【0392】

ある実施形態では、TREM（例えば、con-希少コドンに対応するTREM）、例えば、外来TREMは、（b）、（c）、及び（d）を含む。

【0393】

ある実施形態では、TREM（例えば、con-希少コドンに対応するTREM）、例えば、外来TREMは、（a）及び（d）を含む。

【0394】

ある実施形態では、TREM（例えば、con-希少コドンに対応するTREM）、例えば、外来TREMは、（c）及び（d）を含む。

【0395】

TREM断片

ある実施形態では、TREM（例えば、con-希少コドンに対応するTREM）は、断片（TREM断片と本明細書で呼ばれる場合がある）、例えば、表1で開示されるデオキシリボ核酸配列によってコードされるRNAの断片を含む。例えば、TREMは、完全配列未満のtRNA、例えば、同じアンチコドン、治療されている対象と同じ種に由来するアンチコドン、又はその両方を有する完全配列未満のtRNAを含む。ある実施形態では、例えば、全長TREM又はより長い断片に由来するTREM断片の生成は、酵素、例えば、ヌクレアーゼ活性（例えば、エンドヌクレアーゼ活性又はリボヌクレアーゼ活性）を有する酵素、例えば、ダイサー、アンジオゲニン、RNase P、RNase Z、Rny1、又はPrnCによって触媒され得る。

【0396】

ある実施形態では、TREM断片（例えば、con-希少コドンに対応するTREM断片）は、インビボ、エクスピボ又はインビトロで生成され得る。ある実施形態では、TREM断片は、宿主細胞においてインビボで生成される。ある実施形態では、TREM断片は、エクスピボで生成される。ある実施形態では、TREM断片は、インビトロで、例えば、実施例6に記載されるとおりに生成される。ある実施形態では、TREM断片は、発現されるTREMを細胞によるTREMの生成後に断片化することによって生成される、例えば、宿主細胞により生成されるTREMは、宿主細胞からの放出又は精製後に断片化される、例えば、TREMは、エクスピボ又はインビトロで断片化される。

【0397】

例示的なTREM断片としては、TREM半分（例えば、ACHDにおける切断に由来する、例えば、5' TREM半分又は3' TREM半分）、5'断片（例えば、DHD又はACHDにおける切断に由来する、例えば、5'末端を含む断片）、3'断片（例えば、THDにおける切断に由来する、例えば、TREMの3'末端を含む断片）、又は内部断片（例えば、ACHD、DHD又はTHDの1つ以上における切断に由来する）が挙げられ

10

20

30

40

50

る。

【0398】

ある実施形態では、TREM断片（例えば、con-希少コドンに対応するTREM断片）は、表1で提供されるDNA配列、例えば、表1で開示される配列番号1～451のいずれか1つによってコードされるRNA配列の少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%又は99%を含む。ある実施形態では、TREM断片は、表1で提供されるDNA配列、例えば、表1で開示される配列番号1～451のいずれか1つによってコードされるRNA配列に対して少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一なRNA配列の少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%又は99%を含む。ある実施形態では、TREM断片は、表1で提供されるDNA配列、例えば、表1で開示される配列番号1～451のいずれか1つに対して少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一なDNA配列によってコードされるRNA配列の少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%又は99%を含む。

10

【0399】

ある実施形態では、TREM断片（例えば、con-希少コドンに対応するTREM）は、表1で開示されるDNA配列、例えば、表1で開示される配列番号1～451のいずれか1つによってコードされるRNA配列の少なくとも5リボヌクレオチド（nt）、10nt、15nt、20nt、25nt、30nt、35nt、40nt、45nt、50nt、55nt又は60nt（ただし全長未満）を含む。ある実施形態では、TREM断片は、表1で提供されるDNA配列、例えば、表1で開示される配列番号1～451のいずれか1つによってコードされるRNA配列に対して少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%又は100%同一なRNA配列の少なくとも5リボヌクレオチド（nt）、10nt、15nt、20nt、25nt、30nt、35nt、40nt、45nt、50nt、55nt又は60nt（ただし全長未満）を含む。ある実施形態では、TREM断片は、表1で提供されるDNA配列、例えば、表1で開示される配列番号1～451のいずれか1つに対して少なくとも80%、82%、85%、87%、88%、90%、92%、95%、96%、97%、98%、99%又は100%の同一性を有するDNA配列によってコードされるRNA配列の少なくとも5リボヌクレオチド（nt）、10nt、15nt、20nt、25nt、30nt、35nt、40nt、45nt、50nt、55nt又は60nt（ただし全長未満）を含む。

20

30

【0400】

ある実施形態では、TREM断片（例えば、con-希少コドンに対応するTREM）は、10～90リボヌクレオチド（rnt）、10～80rnt、10～70rnt、10～60rnt、10～50rnt、10～40rnt、10～30rnt、10～20rnt、20～90rnt、20～80rnt、20～70rnt、20～60rnt、20～50rnt、20～40rnt、30～90rnt、30～80rnt、30～70rnt、30～60rnt、又は30～50rntの長さの配列を含む。

40

【0401】

ある実施形態では、TREM断片（例えば、con-希少コドンに対応するTREM）は、例えば、本明細書で上に記載されるとおりのTREM構造、ドメイン、又は活性を含む。ある実施形態では、TREM断片は、例えば、本明細書に記載されるとおりのアダプター機能を含む。ある実施形態では、TREM断片は、例えば、本明細書に記載されるとおりの非同族アダプター機能を含む。ある実施形態では、TREM断片は、例えば、本明細書に記載されるとおりの調節機能を含む。

50

【0402】

ある実施形態では、TREM断片（例えば、con-希少コドンに対応するTREM）は、翻訳阻害機能、例えば、開始因子、例えば、eIF4Gの転置を含む。

【0403】

ある実施形態では、TREM断片（例えば、con-希少コドンに対応するTREM）は、後成的機能、例えば、障害、例えば、代謝障害の後成的遺伝を含む。いくつかの実施形態では、後成的遺伝機能は、例えば、体細胞の後成的調節と比較して、世代の影響を有し得る。

【0404】

ある実施形態では、TREM断片（例えば、con-希少コドンに対応するTREM）は、レトロウイルス調節機能、例えば、レトロウイルス逆転写の調節、例えば、HERV調節を含む。

10

【0405】

ある実施形態では、TREM断片（例えば、con-希少コドンに対応するTREM）は、例えば、AGO及び／又はPIWIに結合することによる遺伝子サイレンシング機能を含む。

【0406】

ある実施形態では、TREM断片（例えば、con-希少コドンに対応するTREM）は、例えば、細胞ストレス下で、例えば、運動ニューロン生存を促進する、例えば、ストレス顆粒における翻訳開始因子の隔離による神経保護機能を含む。

20

【0407】

ある実施形態では、TREM断片（例えば、con-希少コドンに対応するTREM）は、例えば、転移性転写安定化タンパク質の結合及び／又は隔離を介して、例えば、癌の進行を防ぐことによる抗癌機能を含む。

【0408】

ある実施形態では、TREM断片（例えば、con-希少コドンに対応するTREM）は、細胞生存機能、例えば、チトクロムc及び／又はcyt cリボ核タンパク質複合体に結合することによる、例えば、細胞生存の増加を含む。

【0409】

ある実施形態では、TREM断片（例えば、con-希少コドンに対応するTREM）は、リボソーム新生機能を含み、例えば、TREM断片は、例えば、リボソームタンパク質をコードするmRNAに対する結合、例えば、その調節によってリボソーム新生を調節することができる。

30

【0410】

TREM修飾

本明細書に記載されるTREM（例えば、con-希少コドンに対応するTREM）は、多くの場合本明細書で修飾と呼ばれる部分、例えば、表2に記載される部分を含み得る。本明細書で使用されるとおりの修飾という用語は、一般に、任意の特定のプロセスの産物であると解釈されるべきではないが、実施形態において、修飾の形成は、表2における酵素によって媒介され得る。実施形態において、修飾は、転写後に形成される。実施形態において、修飾は、転写と同時に形成される。ある実施形態では、修飾は、インピボ、例えば、宿主細胞において生じる。

40

【0411】

ある実施形態では、修飾は、表2の列1～62のいずれかに列挙される修飾である。ある実施形態では、修飾は、表2の列1～62のいずれかに列挙される修飾であり、且つ修飾の形成は、表2における酵素によって媒介される。ある実施形態では、修飾は、表2の列から選択され、且つ修飾の形成は、表2における同じ列からの酵素によって媒介される。

【0412】

50

【表 2 - 1】

表 2: tRNA 修飾及び関連する酵素のリスト。

	略称	修飾	酵素リスト
1	m1Am	1,2'-O-ジメチルアデノシン	METTL3
2	imG	ワイオシン	Trm5, Tyw1, Tyw2, Tyw3, 及び Tyw4
3	m5s2U	5-メチル-2-チオウリジン	TrmU
4	m6t6A	N6-メチル-N6-スレオニルカルバモイルアデノシン	TRMO, TrmO
5	QtRNA	キューオシン	TGTase
6	OHyW	ヒドロキシワイプトシン	Trm5, TYW1, TYW2, TYW3, TYW4
7	io6A	N6-(cis-ヒドロキシイソペンテニル)アデノシン	TRIT1
8	Gr(p)	2'-O-リボシルグアノシン (ホスフェート)	
9	ho5U	5-ヒドロキシウリジン	
10	mcm5Um	5-カルバモイルメチル-2'-O-メチルウリジン	ELP1, ELP2, ELP3, ELP4, ELP5, ELP6, KTI111, KTI112, KTI113, Uba4, Urm1, Tum1, Ncs6, Ncs2, Trm9, Sit4, Isu1, Isu2, Sap185, Sap190
11	OHyW*	ヒドロキシワイプトシン	ワイプトシンヒドロキシラーゼ
12	acp3U	3-(3-アミノ-3-カルボキシプロピル)ウリジン	
13	mcm5s2U	5-メトキシカルボニルメチル-2-チオウリジン	ALKBH8, Ncs6, Trm9, Ncs2, TrmU, CTU1, CTU2, ELP1, ELP2, ELP3, ELP4, ELP5, ELP6
14	m5U	5-メチルウリジン	Trm2
15	D	ジヒドロウリジン	DUS1, DUS2, DUS3, DUS4
16	mcm5Um	5-メトキシカルボニルメチル-2'-O-メチルウリジン	ELP1, ELP2, ELP3, ELP4, ELP5, ELP6, Trm9, ALKBH-MT, ?
17	m5C	5-メチルシチジン	Dnmt2, Dnmt2, EfmM, Nop2, Rcm1, RlmI, RlmO, RsmB, RsmF, Trm4, nsun2
18	ac4C	N4-アセチルシチジン	NAT10, Rra1, TmcA

【0 4 1 3】

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

19	m1A	1-メチルアデノシン	Bmt2, KamB, NpmA, Rrp8, TRMT10C, Trm61, TrmI, TrmK, Trmt61A, Trmt61B
20	tm5U	5-タウリノメチルウリジン	MTU1
21	m1G	1-メチルグアノシン	AviRa, RlmA(I), RlmA(II), TRM5, TRMT10A, TRMT10B, TRMT10C, Taw22, Trm10, Trm5, Trmb, TrmD
22	Cm	2-O-メチルシチジン	
23	m1I	1-メチルイノシン	
24	Ar(p)	2'-O-リボシルアデノシン (ホスフェート)	
25	galQtRNA	ガラクトシル-キューオシン	
26	mcm5U	5-メトキシカルボニルメチルウリジン	ALKBH8, Trm9, ELP1, ELP2, ELP3, ELP4, ELP5, ELP6
27	m1Y	1-メチルシュードウリジン	
28	Gm	2'-O-メチルグアノシン	MRM1, Mrm1, Nop1, RNMTL1, RlmB, Spb1, Trm3, Trm7, TrmH
29	manQtRNA	マンノシル-キューオシン	Man/Gal-Q-トランスフェラーゼ
30	yW	ワイプトシン	TYW1, 2, 3, 4
31	f5C	5-ホルミルシチジン	MTU1
32	tm5s2U	5-タウリノメチル-2-チオウリジン	TrmU
33	m2,2G	N2,N2-ジメチルグアノシン	Trm1
34	chm5U	5-カルボキシヒドロキシメチルウリジン	
35	s2U	2-チオウリジン	MnmA, Mtu1, Ncs2, Ncs6, TrmU
36	mnm5s2U	5-メチルアミノメチル-2-チオウリジン	MnmCD, MnmD, MnmA, Mtu1, TrmU
37	m6A	N6-メチルアデノシン	ErmAM, ErmBC, ErmC', Ime4, METTL14, METTL3, RlmF, RlmJ, RsmA, TrmM
38	mchm5U	5-(カルボキシヒドロキシメチル)ウリジンメチルエステル	ALKBH8
39	m2G	N2-メチルグアノシン	Trm112, Trm11
40	cmnm5U	5-カルボキシメチルアミノメチルウリジン	tRNA (シチジン(34)-2'-O)-メチルトランスフェラーゼ

【 0 4 1 4 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

41	Ym	2'O-メチルシュードウリジン	NEP1
42	f5Cm	5-ホルミル-2'-O-メチルシチジン	
43	ncm5U	5-カルバモイルメチルウリジン	ELP1, ELP2, ELP3, ELP4, ELP5, ELP6
44	I	イノシン	Tad1, Tad2, Tad3, TadA
45	g6A	N6-グリシニルカルバモイルアデノシン	METTL8
46	cmnm5s2 U	5-カルボキシメチルアミノメチル-2-チオウリジン	MnmA, Mtu1, TrmU, MnmE, MnmG, Mss1, Mto1
47	Um	2'O-メチルウリジン	AviRb, MRM2, Mrm2, Nop1, RlmE, Spb1, Trm44, TrmJ, TrmL, aTrm56
48	Y	シュードウリジン	Cbf5, Pus1, Pus10, Pus2, Pus3, Pus4, Pus5, Pus6, Pus7, Pus8, Pus9, RluA, RluB, RluC, RluD, RluE, RluF, TruA, TruB, TruC, TruD
49	ms2i6A	2-メチルチオ-N6-イソペンテニルアデノシン	MiaA
50	m3C	3-メチルシチジン	Trm140, METTL2 及び METTL6
51	o2yW	パーオキシワイプトシン	TRM5, TYW1, TYW2, TYW3, TYW4, TYW5, TRM4
52	m5Um	5,2'O-ジメチルウリジン	
53	ms2t6A	2-メチルチオ-N6-スレオニルカルバモイルアデノ シン	Yrdc/Sua5, MtaB/e-MtaB, SAM, "S"
54	i6A	N6-イソペンテニルアデノシン	MiaA, Mod5
55	ms2io6A	2-メチルチオ-N6-(cis-ヒドロキシイソペンテニル) アデノシン	MiaE
56	Am	2_-O-メチルアデノシン	(2'-O-メチルアデノシン-N6-)-メチルトランス フェラーゼ
57	m7G	7-メチルグアノシン	Abd1, ArmA, Bud23, RlmKL, RmtB, RsmG, Sgm, TRMB, Trm8, TrmB, WDR4
58	t6A	N6-スレオニルカルバモイルアデノシン	Bud32, Gon7, Cgi121
59		N1-メチルグアニン	Trm10
60		N7-メチルグアニン	Trm8, Trm82
61		2'-O メチルリボース	Trm3, Trm13, Trm44, Trm7, Trm732, Rtt10
62		リボース 2'-O-リボシル ホスフェート	Rit1

10

20

30

40

【0415】

TREM 融合

ある実施形態では、本明細書で開示される TREM（例えば、c o n -希少コドンに対応する TREM）は、追加の部分、例えば、融合部分を含む。ある実施形態では、融合部分を、精製のために使用して、TREM のフォールディングを改変してもよいし、標的化部分として使用してもよい。ある実施形態では、融合部分は、タグ、リンカーを含み得るか、切断可能であり得るか又は酵素のための結合部位を含み得る。ある実施形態では、融合部分は、TREM の N 末端又は TREM の C 末端に配置され得る。ある実施形態では、融合部分は、TREM をコードする同じ又は異なる核酸分子によってコードされ得る。

50

【0416】

TREMコンセンサス配列

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREM（例えば、con-希少コドンに対応するTREM）は、本明細書で提供されるコンセンサス配列を含む。

【0417】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREM（例えば、con-希少コドンに対応するTREM）は、式I_{zzz}のコンセンサス配列（zzzは、20種のアミノ酸のいずれかを示し、式Iは、全ての種に対応する）を含む。

【0418】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREM（例えば、con-希少コドンに対応するTREM）は、式II_{zzz}のコンセンサス配列（zzzは、20種のアミノ酸のいずれかを示し、式IIは、哺乳動物に対応する）を含む。

10

【0419】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREM（例えば、con-希少コドンに対応するTREM）は、式III_{zzz}のコンセンサス配列（zzzは、20種のアミノ酸のいずれかを示し、式IIIは、ヒトに対応する）を含む。

【0420】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREM（例えば、con-希少コドンに対応するTREM）は、以下：

- a) 生理的条件下で、残基R₀は、リンカー領域、例えば、リンカー1領域を形成するか；
- b) 生理的条件下で、残基R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇及び残基R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁は、ステム領域、例えば、AStDステム領域を形成するか；
- c) 生理的条件下で、残基R₈-R₉は、リンカー領域、例えば、リンカー2領域を形成するか；
- d) 生理的条件下で、残基-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄ R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈は、ステムループ領域、例えば、Dアーム領域を形成するか；
- e) 生理的条件下で、残基-R₂₉は、リンカー領域、例えば、リンカー3領域を形成するか；
- f) 生理的条件下で、残基-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆は、ステムループ領域、例えば、ACアーム領域を形成するか；
- g) 生理的条件下で、残基-[R₄₇]_{x1}は、例えば、本明細書に記載されるとおりの可変領域を含むか；
- h) 生理的条件下で、残基-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄は、ステムループ領域、例えば、Tアーム領域を形成するか；又は
- i) 生理的条件下で、残基R₇₂は、リンカー領域、例えば、リンカー4領域を形成するかから選択される特性を含む。

20

30

40

【0421】

アラニンTREMコンセンサス配列

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式I_{ALA}の配列、

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_{x1}-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄

50

4-R65-R66-R67-R68-R69-R70-R71-R72

(式中、A l aに関するコンセンサスは、

R₀=非存在であり；

R₁₄、R₅₇=独立してA又は非存在であり；

R₂₆=A、C、G又は非存在であり；

R₅、R₆、R₁₅、R₁₆、R₂₁、R₃₀、R₃₁、R₃₂、R₃₄、R₃₇、R₄₁、
R₄₂、R₄₃、R₄₄、R₄₅、R₄₈、R₄₉、R₅₀、R₅₈、R₅₉、R₆₃、R₆₄、
R₆₆、R₆₇=独立してN又は非存在であり；

R₁₁、R₃₅、R₆₅=独立してA、C、U又は非存在であり；

R₁、R₉、R₂₀、R₃₈、R₄₀、R₅₁、R₅₂、R₅₆=独立してA、G又は非存在であり；

R₇、R₂₂、R₂₅、R₂₇、R₂₉、R₄₆、R₅₃、R₇₂=独立してA、G、U又は非存在であり；

R₂₄、R₆₉=独立してA、U又は非存在であり；

R₇₀、R₇₁=独立してC又は非存在であり；

R₃、R₄=独立してC、G又は非存在であり；

R₁₂、R₃₃、R₃₆、R₆₂、R₆₈=独立してC、G、U又は非存在であり；

R₁₃、R₁₇、R₂₈、R₃₉、R₅₅、R₆₀、R₆₁=独立してC、U又は非存在であり；

R₁₀、R₁₉、R₂₃=独立してG又は非存在であり；

R₂=G、U又は非存在であり；

R₈、R₁₈、R₅₄=独立してU又は非存在であり；

[R₄₇]_{x1}=N又は非存在であり；

例えば、x=1~271（例えば、x=1~250、x=1~225、x=1~200、
x=1~175、x=1~150、x=1~125、x=1~100、x=1~75、x
=1~50、x=1~40、x=1~30、x=1~29、x=1~28、x=1~27
、x=1~26、x=1~25、x=1~24、x=1~23、x=1~22、x=1~
21、x=1~20、x=1~19、x=1~18、x=1~17、x=1~16、x=
1~15、x=1~14、x=1~13、x=1~12、x=1~11、x=1~10、
x=10~271、x=20~271、x=30~271、x=40~271、x=50
~271、x=60~271、x=70~271、x=80~271、x=100~27
1、x=125~271、x=150~271、x=175~271、x=200~27
1、x=225~271、x=1、x=2、x=3、x=4、x=5、x=6、x=7、
x=8、x=9、x=10、x=11、x=12、x=13、x=14、x=15、x=
16、x=17、x=18、x=19、x=20、x=21、x=22、x=23、x=
24、x=25、x=26、x=27、x=28、x=29、x=30、x=40、x=
50、x=60、x=70、x=80、x=90、x=100、x=110、x=125
、x=150、x=175、x=200、x=225、x=250、又はx=271であ
る）

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0422】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IIALAの配列、

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-
R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-
R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-
R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-
R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_{x1}-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-
R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-
R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

(式中、A l aに関するコンセンサスは、

R₀、R₁₈＝非存在であり；

R₁₄、R₂₄、R₅₇＝独立してA又は非存在であり；

R₁₅、R₂₆、R₆₄＝独立してA、C、G又は非存在であり；

R₁₆、R₃₁、R₅₀、R₅₉＝独立してN又は非存在であり；

R₁₁、R₃₂、R₃₇、R₄₁、R₄₃、R₄₅、R₄₉、R₆₅、R₆₆＝独立してA、C、U又は非存在であり；

R₁、R₅、R₉、R₂₅、R₂₇、R₃₈、R₄₀、R₄₆、R₅₁、R₅₆＝独立してA、G又は非存在であり；

R₇、R₂₂、R₂₉、R₄₂、R₄₄、R₅₃、R₆₃、R₇₂＝独立してA、G、U又は非存在であり；

R₆、R₃₅、R₆₉＝独立してA、U又は非存在であり；

R₅₅、R₆₀、R₇₀、R₇₁＝独立してC又は非存在であり；

R₃＝C、G又は非存在であり；

R₁₂、R₃₆、R₄₈＝独立してC、G、U又は非存在であり；

R₁₃、R₁₇、R₂₈、R₃₀、R₃₄、R₃₉、R₅₈、R₆₁、R₆₂、R₆₇、R₆₈＝独立してC、U又は非存在であり；

R₄、R₁₀、R₁₉、R₂₀、R₂₃、R₅₂＝独立してG又は非存在であり；

R₂、R₈、R₃₃＝独立してG、U又は非存在であり；

R₂₁、R₅₄＝独立してU又は非存在であり；

[R₄₇]_{x1}＝N又は非存在であり；

例えば、x＝1～271（例えば、x＝1～250、x＝1～225、x＝1～200、x＝1～175、x＝1～150、x＝1～125、x＝1～100、x＝1～75、x＝1～50、x＝1～40、x＝1～30、x＝1～29、x＝1～28、x＝1～27、x＝1～26、x＝1～25、x＝1～24、x＝1～23、x＝1～22、x＝1～21、x＝1～20、x＝1～19、x＝1～18、x＝1～17、x＝1～16、x＝1～15、x＝1～14、x＝1～13、x＝1～12、x＝1～11、x＝1～10、x＝10～271、x＝20～271、x＝30～271、x＝40～271、x＝50～271、x＝60～271、x＝70～271、x＝80～271、x＝100～271、x＝125～271、x＝150～271、x＝175～271、x＝200～271、x＝225～271、x＝1、x＝2、x＝3、x＝4、x＝5、x＝6、x＝7、x＝8、x＝9、x＝10、x＝11、x＝12、x＝13、x＝14、x＝15、x＝16、x＝17、x＝18、x＝19、x＝20、x＝21、x＝22、x＝23、x＝24、x＝25、x＝26、x＝27、x＝28、x＝29、x＝30、x＝40、x＝50、x＝60、x＝70、x＝80、x＝90、x＝100、x＝110、x＝125、x＝150、x＝175、x＝200、x＝225、x＝250、又はx＝271である）

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0423】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IIIALAの配列、

R₀－R₁－R₂－R₃－R₄－R₅－R₆－R₇－R₈－R₉－R₁₀－R₁₁－R₁₂－R₁₃－R₁₄－R₁₅－R₁₆－R₁₇－R₁₈－R₁₉－R₂₀－R₂₁－R₂₂－R₂₃－R₂₄－R₂₅－R₂₆－R₂₇－R₂₈－R₂₉－R₃₀－R₃₁－R₃₂－R₃₃－R₃₄－R₃₅－R₃₆－R₃₇－R₃₈－R₃₉－R₄₀－R₄₁－R₄₂－R₄₃－R₄₄－R₄₅－R₄₆－[R₄₇]_{x1}－R₄₈－R₄₉－R₅₀－R₅₁－R₅₂－R₅₃－R₅₄－R₅₅－R₅₆－R₅₇－R₅₈－R₅₉－R₆₀－R₆₁－R₆₂－R₆₃－R₆₄－R₆₅－R₆₆－R₆₇－R₆₈－R₆₉－R₇₀－R₇₁－R₇₂

(式中、A l aに関するコンセンサスは、

R₀、R₁₈＝非存在であり；

R_{14} 、 R_{24} 、 R_{57} 、 R_{72} ＝独立してA又は非存在であり；
 R_{15} 、 R_{26} 、 R_{64} ＝独立してA、C、G又は非存在であり；
 R_{16} 、 R_{31} 、 R_{50} ＝独立してN又は非存在であり；
 R_{11} 、 R_{32} 、 R_{37} 、 R_{41} 、 R_{43} 、 R_{45} 、 R_{49} 、 R_{65} 、 R_{66} ＝独立してA、C、U又は非存在であり；
 R_5 、 R_9 、 R_{25} 、 R_{27} 、 R_{38} 、 R_{40} 、 R_{46} 、 R_{51} 、 R_{56} ＝独立してA、G又は非存在であり；
 R_7 、 R_{22} 、 R_{29} 、 R_{42} 、 R_{44} 、 R_{53} 、 R_{63} ＝独立してA、G、U又は非存在であり；
 R_6 、 R_{35} ＝独立してA、U又は非存在であり；
 R_{55} 、 R_{60} 、 R_{61} 、 R_{70} 、 R_{71} ＝独立してC又は非存在であり；
 R_{12} 、 R_{48} 、 R_{59} ＝独立してC、G、U又は非存在であり；
 R_{13} 、 R_{17} 、 R_{28} 、 R_{30} 、 R_{34} 、 R_{39} 、 R_{58} 、 R_{62} 、 R_{67} 、 R_{68} ＝独立してC、U又は非存在であり；
 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_{10} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{23} 、 R_{52} ＝独立してG又は非存在であり；
 R_{33} 、 R_{36} ＝独立してG、U又は非存在であり；
 R_8 、 R_{21} 、 R_{54} 、 R_{69} ＝独立してU又は非存在であり；
 $[R_{47}]_{x1}$ ＝N又は非存在であり；

例えば、 $x=1\sim 271$ （例えば、 $x=1\sim 250$ 、 $x=1\sim 225$ 、 $x=1\sim 200$ 、 $x=1\sim 175$ 、 $x=1\sim 150$ 、 $x=1\sim 125$ 、 $x=1\sim 100$ 、 $x=1\sim 75$ 、 $x=1\sim 50$ 、 $x=1\sim 40$ 、 $x=1\sim 30$ 、 $x=1\sim 29$ 、 $x=1\sim 28$ 、 $x=1\sim 27$ 、 $x=1\sim 26$ 、 $x=1\sim 25$ 、 $x=1\sim 24$ 、 $x=1\sim 23$ 、 $x=1\sim 22$ 、 $x=1\sim 21$ 、 $x=1\sim 20$ 、 $x=1\sim 19$ 、 $x=1\sim 18$ 、 $x=1\sim 17$ 、 $x=1\sim 16$ 、 $x=1\sim 15$ 、 $x=1\sim 14$ 、 $x=1\sim 13$ 、 $x=1\sim 12$ 、 $x=1\sim 11$ 、 $x=1\sim 10$ 、 $x=10\sim 271$ 、 $x=20\sim 271$ 、 $x=30\sim 271$ 、 $x=40\sim 271$ 、 $x=50\sim 271$ 、 $x=60\sim 271$ 、 $x=70\sim 271$ 、 $x=80\sim 271$ 、 $x=100\sim 271$ 、 $x=125\sim 271$ 、 $x=150\sim 271$ 、 $x=175\sim 271$ 、 $x=200\sim 271$ 、 $x=225\sim 271$ 、 $x=1$ 、 $x=2$ 、 $x=3$ 、 $x=4$ 、 $x=5$ 、 $x=6$ 、 $x=7$ 、 $x=8$ 、 $x=9$ 、 $x=10$ 、 $x=11$ 、 $x=12$ 、 $x=13$ 、 $x=14$ 、 $x=15$ 、 $x=16$ 、 $x=17$ 、 $x=18$ 、 $x=19$ 、 $x=20$ 、 $x=21$ 、 $x=22$ 、 $x=23$ 、 $x=24$ 、 $x=25$ 、 $x=26$ 、 $x=27$ 、 $x=28$ 、 $x=29$ 、 $x=30$ 、 $x=40$ 、 $x=50$ 、 $x=60$ 、 $x=70$ 、 $x=80$ 、 $x=90$ 、 $x=100$ 、 $x=110$ 、 $x=125$ 、 $x=150$ 、 $x=175$ 、 $x=200$ 、 $x=225$ 、 $x=250$ 、又は $x=271$ である）

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0424】

アルギニンTREMコンセンサス配列

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IARGの配列、

$R_0 - R_1 - R_2 - R_3 - R_4 - R_5 - R_6 - R_7 - R_8 - R_9 - R_{10} - R_{11} - R_{12} - R_{13} - R_{14} - R_{15} - R_{16} - R_{17} - R_{18} - R_{19} - R_{20} - R_{21} - R_{22} - R_{23} - R_{24} - R_{25} - R_{26} - R_{27} - R_{28} - R_{29} - R_{30} - R_{31} - R_{32} - R_{33} - R_{34} - R_{35} - R_{36} - R_{37} - R_{38} - R_{39} - R_{40} - R_{41} - R_{42} - R_{43} - R_{44} - R_{45} - R_{46} - [R_{47}]_{x1} - R_{48} - R_{49} - R_{50} - R_{51} - R_{52} - R_{53} - R_{54} - R_{55} - R_{56} - R_{57} - R_{58} - R_{59} - R_{60} - R_{61} - R_{62} - R_{63} - R_{64} - R_{65} - R_{66} - R_{67} - R_{68} - R_{69} - R_{70} - R_{71} - R_{72}$

（式中、Argに関するコンセンサスは、

R_{57} ＝A又は非存在であり；

R_9 、 R_{72} ＝独立してA、C、G又は非存在であり；

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₁₁、R₁₂、R₁₆、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₅、R₂₆、R₂₉、R₃₀、R₃₁、R₃₂、R₃₃、R₃₄、R₃₇、R₄₂、R₄₄、R₄₅、R₄₆、R₄₈、R₄₉、R₅₀、R₅₁、R₅₈、R₆₂、R₆₃、R₆₄、R₆₅、R₆₆、R₆₇、R₆₈、R₆₉、R₇₀、R₇₁=独立してN又は非存在であり；

R₁₃、R₁₇、R₄₁=独立してA、C、U又は非存在であり；

R₁₉、R₂₀、R₂₄、R₄₀、R₅₆=独立してA、G又は非存在であり；

R₁₄、R₁₅、R₇₂=独立してA、G、U又は非存在であり；

R₁₈=A、U又は非存在であり；

R₃₈=C又は非存在であり；

R₃₅、R₄₃、R₆₁=独立してC、G、U又は非存在であり；

R₂₈、R₅₅、R₅₉、R₆₀=独立してC、U又は非存在であり；

R₀、R₁₀、R₅₂=独立してG又は非存在であり；

R₈、R₃₉=独立してG、U又は非存在であり；

R₃₆、R₅₃、R₅₄=独立してU又は非存在であり；

[R₄₇]_{x1}=N又は非存在であり；

例えば、x=1~271（例えば、x=1~250、x=1~225、x=1~200、x=1~175、x=1~150、x=1~125、x=1~100、x=1~75、x=1~50、x=1~40、x=1~30、x=1~29、x=1~28、x=1~27、x=1~26、x=1~25、x=1~24、x=1~23、x=1~22、x=1~21、x=1~20、x=1~19、x=1~18、x=1~17、x=1~16、x=1~15、x=1~14、x=1~13、x=1~12、x=1~11、x=1~10、x=10~271、x=20~271、x=30~271、x=40~271、x=50~271、x=60~271、x=70~271、x=80~271、x=100~271、x=125~271、x=150~271、x=175~271、x=200~271、x=225~271、x=1、x=2、x=3、x=4、x=5、x=6、x=7、x=8、x=9、x=10、x=11、x=12、x=13、x=14、x=15、x=16、x=17、x=18、x=19、x=20、x=21、x=22、x=23、x=24、x=25、x=26、x=27、x=28、x=29、x=30、x=40、x=50、x=60、x=70、x=80、x=90、x=100、x=110、x=125、x=150、x=175、x=200、x=225、x=250、又はx=271である）

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0425】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IIARGの配列、

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_{x1}-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

（式中、Argに関するコンセンサスは、

R₁₈=非存在であり；

R₂₄、R₅₇=独立してA又は非存在であり；

R₄₁=A、C又は非存在であり；

R₃、R₇、R₃₄、R₅₀=独立してA、C、G又は非存在であり；

R₂、R₅、R₆、R₁₂、R₂₆、R₃₂、R₃₇、R₄₄、R₅₈、R₆₆、R₆₇、R₆₈、R₇₀=独立してN又は非存在であり；

R_{49} 、 R_{71} ＝独立してA、C、U又は非存在であり；
 R_1 、 R_{15} 、 R_{19} 、 R_{25} 、 R_{27} 、 R_{40} 、 R_{45} 、 R_{46} 、 R_{56} 、 R_{72} ＝独立してA、G又は非存在であり；
 R_{14} 、 R_{29} 、 R_{63} ＝独立してA、G、U又は非存在であり；
 R_{16} 、 R_{21} ＝独立してA、U又は非存在であり；
 R_{38} 、 R_{61} ＝独立してC又は非存在であり；
 R_{33} 、 R_{48} ＝独立してC、G又は非存在であり；
 R_4 、 R_9 、 R_{11} 、 R_{43} 、 R_{62} 、 R_{64} 、 R_{69} ＝独立してC、G、U又は非存在であり；
 R_{13} 、 R_{22} 、 R_{28} 、 R_{30} 、 R_{31} 、 R_{35} 、 R_{55} 、 R_{60} 、 R_{65} ＝独立してC、U又は非存在であり；
 R_0 、 R_{10} 、 R_{20} 、 R_{23} 、 R_{51} 、 R_{52} ＝独立してG又は非存在であり；
 R_8 、 R_{39} 、 R_{42} ＝独立してG、U又は非存在であり；
 R_{17} 、 R_{36} 、 R_{53} 、 R_{54} 、 R_{59} ＝独立してU又は非存在であり；
 $[R_{47}]_{x1}$ ＝N又は非存在であり；

例えば、 $x = 1 \sim 271$ （例えば、 $x = 1 \sim 250$ 、 $x = 1 \sim 225$ 、 $x = 1 \sim 200$ 、 $x = 1 \sim 175$ 、 $x = 1 \sim 150$ 、 $x = 1 \sim 125$ 、 $x = 1 \sim 100$ 、 $x = 1 \sim 75$ 、 $x = 1 \sim 50$ 、 $x = 1 \sim 40$ 、 $x = 1 \sim 30$ 、 $x = 1 \sim 29$ 、 $x = 1 \sim 28$ 、 $x = 1 \sim 27$ 、 $x = 1 \sim 26$ 、 $x = 1 \sim 25$ 、 $x = 1 \sim 24$ 、 $x = 1 \sim 23$ 、 $x = 1 \sim 22$ 、 $x = 1 \sim 21$ 、 $x = 1 \sim 20$ 、 $x = 1 \sim 19$ 、 $x = 1 \sim 18$ 、 $x = 1 \sim 17$ 、 $x = 1 \sim 16$ 、 $x = 1 \sim 15$ 、 $x = 1 \sim 14$ 、 $x = 1 \sim 13$ 、 $x = 1 \sim 12$ 、 $x = 1 \sim 11$ 、 $x = 1 \sim 10$ 、 $x = 10 \sim 271$ 、 $x = 20 \sim 271$ 、 $x = 30 \sim 271$ 、 $x = 40 \sim 271$ 、 $x = 50 \sim 271$ 、 $x = 60 \sim 271$ 、 $x = 70 \sim 271$ 、 $x = 80 \sim 271$ 、 $x = 100 \sim 271$ 、 $x = 125 \sim 271$ 、 $x = 150 \sim 271$ 、 $x = 175 \sim 271$ 、 $x = 200 \sim 271$ 、 $x = 225 \sim 271$ 、 $x = 1$ 、 $x = 2$ 、 $x = 3$ 、 $x = 4$ 、 $x = 5$ 、 $x = 6$ 、 $x = 7$ 、 $x = 8$ 、 $x = 9$ 、 $x = 10$ 、 $x = 11$ 、 $x = 12$ 、 $x = 13$ 、 $x = 14$ 、 $x = 15$ 、 $x = 16$ 、 $x = 17$ 、 $x = 18$ 、 $x = 19$ 、 $x = 20$ 、 $x = 21$ 、 $x = 22$ 、 $x = 23$ 、 $x = 24$ 、 $x = 25$ 、 $x = 26$ 、 $x = 27$ 、 $x = 28$ 、 $x = 29$ 、 $x = 30$ 、 $x = 40$ 、 $x = 50$ 、 $x = 60$ 、 $x = 70$ 、 $x = 80$ 、 $x = 90$ 、 $x = 100$ 、 $x = 110$ 、 $x = 125$ 、 $x = 150$ 、 $x = 175$ 、 $x = 200$ 、 $x = 225$ 、 $x = 250$ 、又は $x = 271$ である）

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0426】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IIIA_{RG}の配列、

$R_0 - R_1 - R_2 - R_3 - R_4 - R_5 - R_6 - R_7 - R_8 - R_9 - R_{10} - R_{11} - R_{12} - R_{13} - R_{14} - R_{15} - R_{16} - R_{17} - R_{18} - R_{19} - R_{20} - R_{21} - R_{22} - R_{23} - R_{24} - R_{25} - R_{26} - R_{27} - R_{28} - R_{29} - R_{30} - R_{31} - R_{32} - R_{33} - R_{34} - R_{35} - R_{36} - R_{37} - R_{38} - R_{39} - R_{40} - R_{41} - R_{42} - R_{43} - R_{44} - R_{45} - R_{46} - [R_{47}]_{x1} - R_{48} - R_{49} - R_{50} - R_{51} - R_{52} - R_{53} - R_{54} - R_{55} - R_{56} - R_{57} - R_{58} - R_{59} - R_{60} - R_{61} - R_{62} - R_{63} - R_{64} - R_{65} - R_{66} - R_{67} - R_{68} - R_{69} - R_{70} - R_{71} - R_{72}$

（式中、Argに関するコンセンサスは、

R_{18} ＝非存在であり；
 R_{15} 、 R_{21} 、 R_{24} 、 R_{41} 、 R_{57} ＝独立してA又は非存在であり；
 R_{34} 、 R_{44} ＝独立してA、C又は非存在であり；
 R_3 、 R_5 、 R_{58} ＝独立してA、C、G又は非存在であり；
 R_2 、 R_6 、 R_{66} 、 R_{70} ＝独立してN又は非存在であり；
 R_{37} 、 R_{49} ＝独立してA、C、U又は非存在であり；
 R_1 、 R_{25} 、 R_{29} 、 R_{40} 、 R_{45} 、 R_{46} 、 R_{50} ＝独立してA、G又は非存在であ

り；

R₁₄、R₆₃、R₆₈＝独立してA、G、U又は非存在であり；

R₁₆＝A、U又は非存在であり；

R₃₈、R₆₁＝独立してC又は非存在であり；

R₇、R₁₁、R₁₂、R₂₆、R₄₈＝独立してC、G又は非存在であり；

R₆₄、R₆₇、R₆₉＝独立してC、G、U又は非存在であり；

R₄、R₁₃、R₂₂、R₂₈、R₃₀、R₃₁、R₃₅、R₄₃、R₅₅、R₆₀、R₆₂、R₆₅、R₇₁＝独立してC、U又は非存在であり；

R₀、R₁₀、R₁₉、R₂₀、R₂₃、R₂₇、R₃₃、R₅₁、R₅₂、R₅₆、R₇₂＝独立してG又は非存在であり；

R₈、R₉、R₃₂、R₃₉、R₄₂＝独立してG、U又は非存在であり；

R₁₇、R₃₆、R₅₃、R₅₄、R₅₉＝独立してU又は非存在であり；

[R₄₇]_{x1}＝N又は非存在であり；

例えば、x＝1～271（例えば、x＝1～250、x＝1～225、x＝1～200、x＝1～175、x＝1～150、x＝1～125、x＝1～100、x＝1～75、x＝1～50、x＝1～40、x＝1～30、x＝1～29、x＝1～28、x＝1～27、x＝1～26、x＝1～25、x＝1～24、x＝1～23、x＝1～22、x＝1～21、x＝1～20、x＝1～19、x＝1～18、x＝1～17、x＝1～16、x＝1～15、x＝1～14、x＝1～13、x＝1～12、x＝1～11、x＝1～10、x＝10～271、x＝20～271、x＝30～271、x＝40～271、x＝50～271、x＝60～271、x＝70～271、x＝80～271、x＝100～271、x＝125～271、x＝150～271、x＝175～271、x＝200～271、x＝225～271、x＝1、x＝2、x＝3、x＝4、x＝5、x＝6、x＝7、x＝8、x＝9、x＝10、x＝11、x＝12、x＝13、x＝14、x＝15、x＝16、x＝17、x＝18、x＝19、x＝20、x＝21、x＝22、x＝23、x＝24、x＝25、x＝26、x＝27、x＝28、x＝29、x＝30、x＝40、x＝50、x＝60、x＝70、x＝80、x＝90、x＝100、x＝110、x＝125、x＝150、x＝175、x＝200、x＝225、x＝250、又はx＝271である）

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0427】

アスパラギンTREMコンセンサス配列

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式I_{ASN}の配列、

R₀－R₁－R₂－R₃－R₄－R₅－R₆－R₇－R₈－R₉－R₁₀－R₁₁－R₁₂－R₁₃－R₁₄－R₁₅－R₁₆－R₁₇－R₁₈－R₁₉－R₂₀－R₂₁－R₂₂－R₂₃－R₂₄－R₂₅－R₂₆－R₂₇－R₂₈－R₂₉－R₃₀－R₃₁－R₃₂－R₃₃－R₃₄－R₃₅－R₃₆－R₃₇－R₃₈－R₃₉－R₄₀－R₄₁－R₄₂－R₄₃－R₄₄－R₄₅－R₄₆－[R₄₇]_{x1}－R₄₈－R₄₉－R₅₀－R₅₁－R₅₂－R₅₃－R₅₄－R₅₅－R₅₆－R₅₇－R₅₈－R₅₉－R₆₀－R₆₁－R₆₂－R₆₃－R₆₄－R₆₅－R₆₆－R₆₇－R₆₈－R₆₉－R₇₀－R₇₁－R₇₂

（式中、A_{sn}に関するコンセンサスは、

R₀、R₁₈＝非存在であり；

R₄₁＝A又は非存在であり；

R₁₄、R₄₈、R₅₆＝独立してA、C、G又は非存在であり；

R₂、R₄、R₅、R₆、R₁₂、R₁₇、R₂₆、R₂₉、R₃₀、R₃₁、R₄₄、R₄₅、R₄₆、R₄₉、R₅₀、R₅₈、R₆₂、R₆₃、R₆₅、R₆₆、R₆₇、R₆₈、R₇₀、R₇₁＝独立してN又は非存在であり；

R₁₁、R₁₃、R₂₂、R₄₂、R₅₅、R₅₉＝独立してA、C、U又は非存在であり；

；

R₉、R₁₅、R₂₄、R₂₇、R₃₄、R₃₇、R₅₁、R₇₂=独立してA、G又は非存在であり；

R₁、R₇、R₂₅、R₆₉=独立してA、G、U又は非存在であり；

R₄₀、R₅₇=独立してA、U又は非存在であり；

R₆₀=C又は非存在であり；

R₃₃=C、G又は非存在であり；

R₂₁、R₃₂、R₄₃、R₆₄=独立してC、G、U又は非存在であり；

R₃、R₁₆、R₂₈、R₃₅、R₃₆、R₆₁=独立してC、U又は非存在であり；

R₁₀、R₁₉、R₂₀、R₅₂=独立してG又は非存在であり；

R₅₄=G、U又は非存在であり；

R₈、R₂₃、R₃₈、R₃₉、R₅₃=独立してU又は非存在であり；

[R₄₇]_{x1}=N又は非存在であり；

例えば、x=1~271（例えば、x=1~250、x=1~225、x=1~200、x=1~175、x=1~150、x=1~125、x=1~100、x=1~75、x=1~50、x=1~40、x=1~30、x=1~29、x=1~28、x=1~27、x=1~26、x=1~25、x=1~24、x=1~23、x=1~22、x=1~21、x=1~20、x=1~19、x=1~18、x=1~17、x=1~16、x=1~15、x=1~14、x=1~13、x=1~12、x=1~11、x=1~10、x=10~271、x=20~271、x=30~271、x=40~271、x=50~271、x=60~271、x=70~271、x=80~271、x=100~271、x=125~271、x=150~271、x=175~271、x=200~271、x=225~271、x=1、x=2、x=3、x=4、x=5、x=6、x=7、x=8、x=9、x=10、x=11、x=12、x=13、x=14、x=15、x=16、x=17、x=18、x=19、x=20、x=21、x=22、x=23、x=24、x=25、x=26、x=27、x=28、x=29、x=30、x=40、x=50、x=60、x=70、x=80、x=90、x=100、x=110、x=125、x=150、x=175、x=200、x=225、x=250、又はx=271である）

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0428】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IIASNの配列、

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_{x1}-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

（式中、ASNに関するコンセンサスは、

R₀、R₁₈=非存在であり；

R₂₄、R₄₁、R₄₆、R₆₂=独立してA又は非存在であり；

R₅₉=A、C又は非存在であり；

R₁₄、R₅₆、R₆₆=独立してA、C、G又は非存在であり；

R₁₇、R₂₉=独立してN又は非存在であり；

R₁₁、R₂₆、R₄₂、R₅₅=独立してA、C、U又は非存在であり；

R₁、R₉、R₁₂、R₁₅、R₂₅、R₃₄、R₃₇、R₄₈、R₅₁、R₆₇、R₆₈、R₆₉、R₇₀、R₇₂=独立してA、G又は非存在であり；

R₄₄、R₄₅、R₅₈=独立してA、G、U又は非存在であり；

R₄₀、R₅₇=独立してA、U又は非存在であり；

R_5 、 R_{28} 、 R_{60} ＝独立してC又は非存在であり；
 R_{33} 、 R_{65} ＝独立してC、G又は非存在であり；
 R_{21} 、 R_{43} 、 R_{71} ＝独立してC、G、U又は非存在であり；
 R_3 、 R_6 、 R_{13} 、 R_{22} 、 R_{32} 、 R_{35} 、 R_{36} 、 R_{61} 、 R_{63} 、 R_{64} ＝独立してC、U又は非存在であり；
 R_7 、 R_{10} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{27} 、 R_{49} 、 R_{52} ＝独立してG又は非存在であり；
 R_{54} ＝G、U又は非存在であり；
 R_2 、 R_4 、 R_8 、 R_{16} 、 R_{23} 、 R_{30} 、 R_{31} 、 R_{38} 、 R_{39} 、 R_{50} 、 R_{53} ＝独立してU又は非存在であり；

$[R_{47}]_{x1}$ ＝N又は非存在であり；

例えば、 $x=1\sim 271$ （例えば、 $x=1\sim 250$ 、 $x=1\sim 225$ 、 $x=1\sim 200$ 、 $x=1\sim 175$ 、 $x=1\sim 150$ 、 $x=1\sim 125$ 、 $x=1\sim 100$ 、 $x=1\sim 75$ 、 $x=1\sim 50$ 、 $x=1\sim 40$ 、 $x=1\sim 30$ 、 $x=1\sim 29$ 、 $x=1\sim 28$ 、 $x=1\sim 27$ 、 $x=1\sim 26$ 、 $x=1\sim 25$ 、 $x=1\sim 24$ 、 $x=1\sim 23$ 、 $x=1\sim 22$ 、 $x=1\sim 21$ 、 $x=1\sim 20$ 、 $x=1\sim 19$ 、 $x=1\sim 18$ 、 $x=1\sim 17$ 、 $x=1\sim 16$ 、 $x=1\sim 15$ 、 $x=1\sim 14$ 、 $x=1\sim 13$ 、 $x=1\sim 12$ 、 $x=1\sim 11$ 、 $x=1\sim 10$ 、 $x=10\sim 271$ 、 $x=20\sim 271$ 、 $x=30\sim 271$ 、 $x=40\sim 271$ 、 $x=50\sim 271$ 、 $x=60\sim 271$ 、 $x=70\sim 271$ 、 $x=80\sim 271$ 、 $x=100\sim 271$ 、 $x=125\sim 271$ 、 $x=150\sim 271$ 、 $x=175\sim 271$ 、 $x=200\sim 271$ 、 $x=225\sim 271$ 、 $x=1$ 、 $x=2$ 、 $x=3$ 、 $x=4$ 、 $x=5$ 、 $x=6$ 、 $x=7$ 、 $x=8$ 、 $x=9$ 、 $x=10$ 、 $x=11$ 、 $x=12$ 、 $x=13$ 、 $x=14$ 、 $x=15$ 、 $x=16$ 、 $x=17$ 、 $x=18$ 、 $x=19$ 、 $x=20$ 、 $x=21$ 、 $x=22$ 、 $x=23$ 、 $x=24$ 、 $x=25$ 、 $x=26$ 、 $x=27$ 、 $x=28$ 、 $x=29$ 、 $x=30$ 、 $x=40$ 、 $x=50$ 、 $x=60$ 、 $x=70$ 、 $x=80$ 、 $x=90$ 、 $x=100$ 、 $x=110$ 、 $x=125$ 、 $x=150$ 、 $x=175$ 、 $x=200$ 、 $x=225$ 、 $x=250$ 、又は $x=271$ である）

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの方又は両方を有することを条件とする。

$[0429]$

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IIIASNの配列、

$R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_{x1}-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$

（式中、ASNに関するコンセンサスは、

R_0 、 R_{18} ＝非存在であり；

R_{24} 、 R_{40} 、 R_{41} 、 R_{46} 、 R_{62} ＝独立してA又は非存在であり；

R_{59} ＝A、C又は非存在であり；

R_{14} 、 R_{56} 、 R_{66} ＝独立してA、C、G又は非存在であり；

R_{11} 、 R_{26} 、 R_{42} 、 R_{55} ＝独立してA、C、U又は非存在であり；

R_1 、 R_9 、 R_{12} 、 R_{15} 、 R_{34} 、 R_{37} 、 R_{48} 、 R_{51} 、 R_{67} 、 R_{68} 、 R_{69} 、 R_{70} ＝独立してA、G又は非存在であり；

R_{44} 、 R_{45} 、 R_{58} ＝独立してA、G、U又は非存在であり；

R_{57} ＝A、U又は非存在であり；

R_5 、 R_{28} 、 R_{60} ＝独立してC又は非存在であり；

R_{33} 、 R_{65} ＝独立してC、G又は非存在であり；

R_{17} 、 R_{21} 、 R_{29} ＝独立してC、G、U又は非存在であり；

R₃、R₆、R₁₃、R₂₂、R₃₂、R₃₅、R₃₆、R₄₃、R₆₁、R₆₃、R₆₄、
R₇₁=独立してC、U又は非存在であり；

R₇、R₁₀、R₁₉、R₂₀、R₂₅、R₂₇、R₄₉、R₅₂、R₇₂=独立してG又は
非存在であり；

R₅₄=G、U又は非存在であり；

R₂、R₄、R₈、R₁₆、R₂₃、R₃₀、R₃₁、R₃₈、R₃₉、R₅₀、R₅₃=独
立してU又は非存在であり；

[R₄₇]_{x1}=N又は非存在であり；

例えば、x=1~271（例えば、x=1~250、x=1~225、x=1~200、
x=1~175、x=1~150、x=1~125、x=1~100、x=1~75、x
=1~50、x=1~40、x=1~30、x=1~29、x=1~28、x=1~27
、x=1~26、x=1~25、x=1~24、x=1~23、x=1~22、x=1~
21、x=1~20、x=1~19、x=1~18、x=1~17、x=1~16、x=
1~15、x=1~14、x=1~13、x=1~12、x=1~11、x=1~10、
x=10~271、x=20~271、x=30~271、x=40~271、x=50
~271、x=60~271、x=70~271、x=80~271、x=100~27
1、x=125~271、x=150~271、x=175~271、x=200~27
1、x=225~271、x=1、x=2、x=3、x=4、x=5、x=6、x=7、
x=8、x=9、x=10、x=11、x=12、x=13、x=14、x=15、x=
16、x=17、x=18、x=19、x=20、x=21、x=22、x=23、x=
24、x=25、x=26、x=27、x=28、x=29、x=30、x=40、x=
50、x=60、x=70、x=80、x=90、x=100、x=110、x=125
、x=150、x=175、x=200、x=225、x=250、又はx=271であ
る）

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基
は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0430】

アスパラギン酸TREMコンセンサス配列

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IASPの配列、

R₀—R₁—R₂—R₃—R₄—R₅—R₆—R₇—R₈—R₉—R₁₀—R₁₁—R₁₂—
R₁₃—R₁₄—R₁₅—R₁₆—R₁₇—R₁₈—R₁₉—R₂₀—R₂₁—R₂₂—R₂
3—R₂₄—R₂₅—R₂₆—R₂₇—R₂₈—R₂₉—R₃₀—R₃₁—R₃₂—R₃₃—
R₃₄—R₃₅—R₃₆—R₃₇—R₃₈—R₃₉—R₄₀—R₄₁—R₄₂—R₄₃—R₄
4—R₄₅—R₄₆—[R₄₇]_{x1}—R₄₈—R₄₉—R₅₀—R₅₁—R₅₂—R₅₃—
R₅₄—R₅₅—R₅₆—R₅₇—R₅₈—R₅₉—R₆₀—R₆₁—R₆₂—R₆₃—R₆
4—R₆₅—R₆₆—R₆₇—R₆₈—R₆₉—R₇₀—R₇₁—R₇₂

（式中、ASPに関するコンセンサスは、

R₀=非存在であり；

R₂₄、R₇₁=独立してA、C又は非存在であり；

R₃₃、R₄₆=独立してA、C、G又は非存在であり；

R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₁₂、R₁₆、R₂₂、R₂₆、R₂₉、R₃₁、R₃₂
、R₄₄、R₄₈、R₄₉、R₅₈、R₆₃、R₆₄、R₆₆、R₆₇、R₆₈、R₆₉=独
立してN又は非存在であり；

R₁₃、R₂₁、R₃₄、R₄₁、R₅₇、R₆₅=独立してA、C、U又は非存在であり
；

R₉、R₁₀、R₁₄、R₁₅、R₂₀、R₂₇、R₃₇、R₄₀、R₅₁、R₅₆、R₇₂
=独立してA、G又は非存在であり；

R₇、R₂₅、R₄₂=独立してA、G、U又は非存在であり；

R₃₉=C又は非存在であり；

R₅₀、R₆₂=独立してC、G又は非存在であり；

R₃₀、R₄₃、R₄₅、R₅₅、R₇₀＝独立してC、G、U又は非存在であり；
 R₈、R₁₁、R₁₇、R₁₈、R₂₈、R₃₅、R₅₃、R₅₉、R₆₀、R₆₁＝独立してC、U又は非存在であり；
 R₁₉、R₅₂＝独立してG又は非存在であり；
 R₁＝G、U又は非存在であり；
 R₂₃、R₃₆、R₃₈、R₅₄＝独立してU又は非存在であり；
 [R₄₇]_{x1}＝N又は非存在であり；

例えば、x＝1～271（例えば、x＝1～250、x＝1～225、x＝1～200、x＝1～175、x＝1～150、x＝1～125、x＝1～100、x＝1～75、x＝1～50、x＝1～40、x＝1～30、x＝1～29、x＝1～28、x＝1～27、x＝1～26、x＝1～25、x＝1～24、x＝1～23、x＝1～22、x＝1～21、x＝1～20、x＝1～19、x＝1～18、x＝1～17、x＝1～16、x＝1～15、x＝1～14、x＝1～13、x＝1～12、x＝1～11、x＝1～10、x＝10～271、x＝20～271、x＝30～271、x＝40～271、x＝50～271、x＝60～271、x＝70～271、x＝80～271、x＝100～271、x＝125～271、x＝150～271、x＝175～271、x＝200～271、x＝225～271、x＝1、x＝2、x＝3、x＝4、x＝5、x＝6、x＝7、x＝8、x＝9、x＝10、x＝11、x＝12、x＝13、x＝14、x＝15、x＝16、x＝17、x＝18、x＝19、x＝20、x＝21、x＝22、x＝23、x＝24、x＝25、x＝26、x＝27、x＝28、x＝29、x＝30、x＝40、x＝50、x＝60、x＝70、x＝80、x＝90、x＝100、x＝110、x＝125、x＝150、x＝175、x＝200、x＝225、x＝250、又はx＝271である）

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0431】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IIA_{SP}の配列、

R₀－R₁－R₂－R₃－R₄－R₅－R₆－R₇－R₈－R₉－R₁₀－R₁₁－R₁₂－
 R₁₃－R₁₄－R₁₅－R₁₆－R₁₇－R₁₈－R₁₉－R₂₀－R₂₁－R₂₂－R₂₃－
 R₂₄－R₂₅－R₂₆－R₂₇－R₂₈－R₂₉－R₃₀－R₃₁－R₃₂－R₃₃－
 R₃₄－R₃₅－R₃₆－R₃₇－R₃₈－R₃₉－R₄₀－R₄₁－R₄₂－R₄₃－R₄₄－
 R₄₅－R₄₆－[R₄₇]_{x1}－R₄₈－R₄₉－R₅₀－R₅₁－R₅₂－R₅₃－
 R₅₄－R₅₅－R₅₆－R₅₇－R₅₈－R₅₉－R₆₀－R₆₁－R₆₂－R₆₃－R₆₄－
 R₆₅－R₆₆－R₆₇－R₆₈－R₆₉－R₇₀－R₇₁－R₇₂

（式中、A_{SP}に関するコンセンサスは、

R₀、R₁₇、R₁₈、R₂₃＝独立して非存在であり；
 R₉、R₄₀＝独立してA又は非存在であり；
 R₂₄、R₇₁＝独立してA、C又は非存在であり；
 R₆₇、R₆₈＝独立してA、C、G又は非存在であり；
 R₂、R₆、R₆₆＝独立してN又は非存在であり；
 R₅₇、R₆₃＝独立してA、C、U又は非存在であり；
 R₁₀、R₁₄、R₂₇、R₃₃、R₃₇、R₄₄、R₄₆、R₅₁、R₅₆、R₆₄、R₇₂＝独立してA、G又は非存在であり；
 R₇、R₁₂、R₂₆、R₆₅＝独立してA、U又は非存在であり；
 R₃₉、R₆₁、R₆₂＝独立してC又は非存在であり；
 R₃、R₃₁、R₄₅、R₇₀＝独立してC、G又は非存在であり；
 R₄、R₅、R₂₉、R₄₃、R₅₅＝独立してC、G、U又は非存在であり；
 R₈、R₁₁、R₁₃、R₃₀、R₃₂、R₃₄、R₃₅、R₄₁、R₄₈、R₅₃、R₅₉、R₆₀＝独立してC、U又は非存在であり；
 R₁₅、R₁₉、R₂₀、R₂₅、R₄₂、R₅₀、R₅₂＝独立してG又は非存在であり；

R₁、R₂₂、R₄₉、R₅₈、R₆₉=独立してG、U又は非存在であり；
 R₁₆、R₂₁、R₂₈、R₃₆、R₃₈、R₅₄=独立してU又は非存在であり；
 [R₄₇]_{x1}=N又は非存在であり；

例えば、x=1~271（例えば、x=1~250、x=1~225、x=1~200、
 x=1~175、x=1~150、x=1~125、x=1~100、x=1~75、x
 =1~50、x=1~40、x=1~30、x=1~29、x=1~28、x=1~27
 、x=1~26、x=1~25、x=1~24、x=1~23、x=1~22、x=1~
 21、x=1~20、x=1~19、x=1~18、x=1~17、x=1~16、x=
 1~15、x=1~14、x=1~13、x=1~12、x=1~11、x=1~10、
 x=10~271、x=20~271、x=30~271、x=40~271、x=50
 ~271、x=60~271、x=70~271、x=80~271、x=100~27
 1、x=125~271、x=150~271、x=175~271、x=200~27
 1、x=225~271、x=1、x=2、x=3、x=4、x=5、x=6、x=7、
 x=8、x=9、x=10、x=11、x=12、x=13、x=14、x=15、x=
 16、x=17、x=18、x=19、x=20、x=21、x=22、x=23、x=
 24、x=25、x=26、x=27、x=28、x=29、x=30、x=40、x=
 50、x=60、x=70、x=80、x=90、x=100、x=110、x=125
 、x=150、x=175、x=200、x=225、x=250、又はx=271である）

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基
 は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

[0432]

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IIIA_{SP}の配列、

R₀—R₁—R₂—R₃—R₄—R₅—R₆—R₇—R₈—R₉—R₁₀—R₁₁—R₁₂—
 R₁₃—R₁₄—R₁₅—R₁₆—R₁₇—R₁₈—R₁₉—R₂₀—R₂₁—R₂₂—R₂
 3—R₂₄—R₂₅—R₂₆—R₂₇—R₂₈—R₂₉—R₃₀—R₃₁—R₃₂—R₃₃—
 R₃₄—R₃₅—R₃₆—R₃₇—R₃₈—R₃₉—R₄₀—R₄₁—R₄₂—R₄₃—R₄
 4—R₄₅—R₄₆—[R₄₇]_{x1}—R₄₈—R₄₉—R₅₀—R₅₁—R₅₂—R₅₃—
 R₅₄—R₅₅—R₅₆—R₅₇—R₅₈—R₅₉—R₆₀—R₆₁—R₆₂—R₆₃—R₆
 4—R₆₅—R₆₆—R₆₇—R₆₈—R₆₉—R₇₀—R₇₁—R₇₂

（式中、A_{SP}に関するコンセンサスは、

R₀、R₁₇、R₁₈、R₂₃=非存在であり；
 R₉、R₁₂、R₄₀、R₆₅、R₇₁=独立してA又は非存在であり；
 R₂、R₂₄、R₅₇=独立してA、C又は非存在であり；
 R₆、R₁₄、R₂₇、R₄₆、R₅₁、R₅₆、R₆₄、R₆₇、R₆₈=独立してA、G
 又は非存在であり；
 R₃、R₃₁、R₃₅、R₃₉、R₆₁、R₆₂=独立してC又は非存在であり；
 R₆₆=C、G又は非存在であり；
 R₅、R₈、R₂₉、R₃₀、R₃₂、R₃₄、R₄₁、R₄₃、R₄₈、R₅₅、R₅₉、
 R₆₀、R₆₃=独立してC、U又は非存在であり；
 R₁₀、R₁₅、R₁₉、R₂₀、R₂₅、R₃₃、R₃₇、R₄₂、R₄₄、R₄₅、R₄
 9、R₅₀、R₅₂、R₆₉、R₇₀、R₇₂=独立してG又は非存在であり；
 R₂₂、R₅₈=独立してG、U又は非存在であり；
 R₁、R₄、R₇、R₁₁、R₁₃、R₁₆、R₂₁、R₂₆、R₂₈、R₃₆、R₃₈、R
 53、R₅₄=独立してU又は非存在であり；

[R₄₇]_{x1}=N又は非存在であり；

例えば、x=1~271（例えば、x=1~250、x=1~225、x=1~200、
 x=1~175、x=1~150、x=1~125、x=1~100、x=1~75、x
 =1~50、x=1~40、x=1~30、x=1~29、x=1~28、x=1~27
 、x=1~26、x=1~25、x=1~24、x=1~23、x=1~22、x=1~

21、 $x=1\sim 20$ 、 $x=1\sim 19$ 、 $x=1\sim 18$ 、 $x=1\sim 17$ 、 $x=1\sim 16$ 、 $x=1\sim 15$ 、 $x=1\sim 14$ 、 $x=1\sim 13$ 、 $x=1\sim 12$ 、 $x=1\sim 11$ 、 $x=1\sim 10$ 、 $x=10\sim 271$ 、 $x=20\sim 271$ 、 $x=30\sim 271$ 、 $x=40\sim 271$ 、 $x=50\sim 271$ 、 $x=60\sim 271$ 、 $x=70\sim 271$ 、 $x=80\sim 271$ 、 $x=100\sim 271$ 、 $x=125\sim 271$ 、 $x=150\sim 271$ 、 $x=175\sim 271$ 、 $x=200\sim 271$ 、 $x=225\sim 271$ 、 $x=1$ 、 $x=2$ 、 $x=3$ 、 $x=4$ 、 $x=5$ 、 $x=6$ 、 $x=7$ 、 $x=8$ 、 $x=9$ 、 $x=10$ 、 $x=11$ 、 $x=12$ 、 $x=13$ 、 $x=14$ 、 $x=15$ 、 $x=16$ 、 $x=17$ 、 $x=18$ 、 $x=19$ 、 $x=20$ 、 $x=21$ 、 $x=22$ 、 $x=23$ 、 $x=24$ 、 $x=25$ 、 $x=26$ 、 $x=27$ 、 $x=28$ 、 $x=29$ 、 $x=30$ 、 $x=40$ 、 $x=50$ 、 $x=60$ 、 $x=70$ 、 $x=80$ 、 $x=90$ 、 $x=100$ 、 $x=110$ 、 $x=125$ 、 $x=150$ 、 $x=175$ 、 $x=200$ 、 $x=225$ 、 $x=250$ 、又は $x=271$ である)

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0433】

システインTREMコンセンサス配列

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式ICYSの配列、

$R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_{x1}-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$

(式中、Cysに関するコンセンサスは、

R_0 = 非存在であり

R_{14} 、 R_{39} 、 R_{57} = 独立してA又は非存在であり；

R_{41} = A、C又は非存在であり；

R_{10} 、 R_{15} 、 R_{27} 、 R_{33} 、 R_{62} = 独立してA、C、G又は非存在であり；

R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{16} 、 R_{24} 、 R_{26} 、 R_{29} 、 R_{30} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{34} 、 R_{42} 、 R_{44} 、 R_{45} 、 R_{46} 、 R_{48} 、 R_{49} 、 R_{58} 、 R_{63} 、 R_{64} 、 R_{66} 、 R_{67} 、 R_{68} 、 R_{69} 、 R_{70} = 独立してN又は非存在であり；

R_{65} = A、C、U又は非存在であり；

R_9 、 R_{25} 、 R_{37} 、 R_{40} 、 R_{52} 、 R_{56} = 独立してA、G又は非存在であり；

R_7 、 R_{20} 、 R_{51} = 独立してA、G、U又は非存在であり；

R_{18} 、 R_{38} 、 R_{55} = 独立してC又は非存在であり；

R_2 = C、G又は非存在であり；

R_{21} 、 R_{28} 、 R_{43} 、 R_{50} = 独立してC、G、U又は非存在であり；

R_{11} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{35} 、 R_{36} 、 R_{59} 、 R_{60} 、 R_{61} 、 R_{71} 、 R_{72} = 独立してC、U又は非存在であり；

R_1 、 R_{19} = 独立してG又は非存在であり；

R_{17} = G、U又は非存在であり；

R_8 、 R_{53} 、 R_{54} = 独立してU又は非存在であり；

$[R_{47}]_{x1}$ = N又は非存在であり；

例えば、 $x=1\sim 271$ （例えば、 $x=1\sim 250$ 、 $x=1\sim 225$ 、 $x=1\sim 200$ 、 $x=1\sim 175$ 、 $x=1\sim 150$ 、 $x=1\sim 125$ 、 $x=1\sim 100$ 、 $x=1\sim 75$ 、 $x=1\sim 50$ 、 $x=1\sim 40$ 、 $x=1\sim 30$ 、 $x=1\sim 29$ 、 $x=1\sim 28$ 、 $x=1\sim 27$ 、 $x=1\sim 26$ 、 $x=1\sim 25$ 、 $x=1\sim 24$ 、 $x=1\sim 23$ 、 $x=1\sim 22$ 、 $x=1\sim 21$ 、 $x=1\sim 20$ 、 $x=1\sim 19$ 、 $x=1\sim 18$ 、 $x=1\sim 17$ 、 $x=1\sim 16$ 、 $x=1\sim 15$ 、 $x=1\sim 14$ 、 $x=1\sim 13$ 、 $x=1\sim 12$ 、 $x=1\sim 11$ 、 $x=1\sim 10$ 、

x = 10 ~ 271、x = 20 ~ 271、x = 30 ~ 271、x = 40 ~ 271、x = 50 ~ 271、x = 60 ~ 271、x = 70 ~ 271、x = 80 ~ 271、x = 100 ~ 271、x = 125 ~ 271、x = 150 ~ 271、x = 175 ~ 271、x = 200 ~ 271、x = 225 ~ 271、x = 1、x = 2、x = 3、x = 4、x = 5、x = 6、x = 7、x = 8、x = 9、x = 10、x = 11、x = 12、x = 13、x = 14、x = 15、x = 16、x = 17、x = 18、x = 19、x = 20、x = 21、x = 22、x = 23、x = 24、x = 25、x = 26、x = 27、x = 28、x = 29、x = 30、x = 40、x = 50、x = 60、x = 70、x = 80、x = 90、x = 100、x = 110、x = 125、x = 150、x = 175、x = 200、x = 225、x = 250、又は x = 271 である)

10

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0434】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IIcysの配列、

R₀ - R₁ - R₂ - R₃ - R₄ - R₅ - R₆ - R₇ - R₈ - R₉ - R₁₀ - R₁₁ - R₁₂ - R₁₃ - R₁₄ - R₁₅ - R₁₆ - R₁₇ - R₁₈ - R₁₉ - R₂₀ - R₂₁ - R₂₂ - R₂₃ - R₂₄ - R₂₅ - R₂₆ - R₂₇ - R₂₈ - R₂₉ - R₃₀ - R₃₁ - R₃₂ - R₃₃ - R₃₄ - R₃₅ - R₃₆ - R₃₇ - R₃₈ - R₃₉ - R₄₀ - R₄₁ - R₄₂ - R₄₃ - R₄₄ - R₄₅ - R₄₆ - [R₄₇] x₁ - R₄₈ - R₄₉ - R₅₀ - R₅₁ - R₅₂ - R₅₃ - R₅₄ - R₅₅ - R₅₆ - R₅₇ - R₅₈ - R₅₉ - R₆₀ - R₆₁ - R₆₂ - R₆₃ - R₆₄ - R₆₅ - R₆₆ - R₆₇ - R₆₈ - R₆₉ - R₇₀ - R₇₁ - R₇₂

20

(式中、Cysに関するコンセンサスは、

R₀、R₁₈、R₂₃ = 非存在であり；

R₁₄、R₂₄、R₂₆、R₂₉、R₃₉、R₄₁、R₄₅、R₅₇ = 独立してA又は非存在であり；

R₄₄ = A、C又は非存在であり；

R₂₇、R₆₂ = 独立してA、C、G又は非存在であり；

R₁₆ = A、C、G、U又は非存在であり；

R₃₀、R₇₀ = 独立してA、C、U又は非存在であり；

R₅、R₇、R₉、R₂₅、R₃₄、R₃₇、R₄₀、R₄₆、R₅₂、R₅₆、R₅₈、R₆₆ = 独立してA、G又は非存在であり；

30

R₂₀、R₅₁ = 独立してA、G、U又は非存在であり；

R₃₅、R₃₈、R₄₃、R₅₅、R₆₉ = 独立してC又は非存在であり；

R₂、R₄、R₁₅ = 独立してC、G又は非存在であり；

R₁₃ = C、G、U又は非存在であり；

R₆、R₁₁、R₂₈、R₃₆、R₄₈、R₄₉、R₅₀、R₆₀、R₆₁、R₆₇、R₆₈、R₇₁、R₇₂ = 独立してC、U又は非存在であり；

R₁、R₃、R₁₀、R₁₉、R₃₃、R₆₃ = 独立してG又は非存在であり；

R₈、R₁₇、R₂₁、R₆₄ = 独立してG、U又は非存在であり；

R₁₂、R₂₂、R₃₁、R₃₂、R₄₂、R₅₃、R₅₄、R₆₅ = 独立してU又は非存在であり；

40

R₅₉ = U又は非存在であり；

[R₄₇] x₁ = N又は非存在であり；

例えば、x = 1 ~ 271 (例えば、x = 1 ~ 250、x = 1 ~ 225、x = 1 ~ 200、x = 1 ~ 175、x = 1 ~ 150、x = 1 ~ 125、x = 1 ~ 100、x = 1 ~ 75、x = 1 ~ 50、x = 1 ~ 40、x = 1 ~ 30、x = 1 ~ 29、x = 1 ~ 28、x = 1 ~ 27、x = 1 ~ 26、x = 1 ~ 25、x = 1 ~ 24、x = 1 ~ 23、x = 1 ~ 22、x = 1 ~ 21、x = 1 ~ 20、x = 1 ~ 19、x = 1 ~ 18、x = 1 ~ 17、x = 1 ~ 16、x = 1 ~ 15、x = 1 ~ 14、x = 1 ~ 13、x = 1 ~ 12、x = 1 ~ 11、x = 1 ~ 10、x = 10 ~ 271、x = 20 ~ 271、x = 30 ~ 271、x = 40 ~ 271、x = 50

50

～271、 $x=60\sim 271$ 、 $x=70\sim 271$ 、 $x=80\sim 271$ 、 $x=100\sim 271$ 、 $x=125\sim 271$ 、 $x=150\sim 271$ 、 $x=175\sim 271$ 、 $x=200\sim 271$ 、 $x=225\sim 271$ 、 $x=1$ 、 $x=2$ 、 $x=3$ 、 $x=4$ 、 $x=5$ 、 $x=6$ 、 $x=7$ 、 $x=8$ 、 $x=9$ 、 $x=10$ 、 $x=11$ 、 $x=12$ 、 $x=13$ 、 $x=14$ 、 $x=15$ 、 $x=16$ 、 $x=17$ 、 $x=18$ 、 $x=19$ 、 $x=20$ 、 $x=21$ 、 $x=22$ 、 $x=23$ 、 $x=24$ 、 $x=25$ 、 $x=26$ 、 $x=27$ 、 $x=28$ 、 $x=29$ 、 $x=30$ 、 $x=40$ 、 $x=50$ 、 $x=60$ 、 $x=70$ 、 $x=80$ 、 $x=90$ 、 $x=100$ 、 $x=110$ 、 $x=125$ 、 $x=150$ 、 $x=175$ 、 $x=200$ 、 $x=225$ 、 $x=250$ 、又は $x=271$ である)

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

10

【0435】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IIICYSの配列、

$R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_{x1}-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$

20

(式中、Cysに関するコンセンサスは、

R_0 、 R_{18} 、 R_{23} =非存在であり；

R_{14} 、 R_{24} 、 R_{26} 、 R_{29} 、 R_{34} 、 R_{39} 、 R_{41} 、 R_{45} 、 R_{57} 、 R_{58} =独立してA又は非存在であり；

R_{44} 、 R_{70} =独立してA、C又は非存在であり；

R_{62} =A、C、G又は非存在であり；

R_{16} =N又は非存在であり；

R_5 、 R_7 、 R_9 、 R_{20} 、 R_{40} 、 R_{46} 、 R_{51} 、 R_{52} 、 R_{56} 、 R_{66} =独立してA、G又は非存在であり；

R_{28} 、 R_{35} 、 R_{38} 、 R_{43} 、 R_{55} 、 R_{67} 、 R_{69} =独立してC又は非存在であり；

30

R_4 、 R_{15} =独立してC、G又は非存在であり；

R_6 、 R_{11} 、 R_{13} 、 R_{30} 、 R_{48} 、 R_{49} 、 R_{50} 、 R_{60} 、 R_{61} 、 R_{68} 、 R_{71} 、 R_{72} =独立してC、U又は非存在であり；

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_{10} 、 R_{19} 、 R_{25} 、 R_{27} 、 R_{33} 、 R_{37} 、 R_{63} =独立してG又は非存在であり；

R_8 、 R_{21} 、 R_{64} =独立してG、U又は非存在であり；

R_{12} 、 R_{17} 、 R_{22} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{36} 、 R_{42} 、 R_{53} 、 R_{54} 、 R_{59} 、 R_{65} =独立してU又は非存在であり；

$[R_{47}]_{x1}$ =N又は非存在であり；

例えば、 $x=1\sim 271$ （例えば、 $x=1\sim 250$ 、 $x=1\sim 225$ 、 $x=1\sim 200$ 、 $x=1\sim 175$ 、 $x=1\sim 150$ 、 $x=1\sim 125$ 、 $x=1\sim 100$ 、 $x=1\sim 75$ 、 $x=1\sim 50$ 、 $x=1\sim 40$ 、 $x=1\sim 30$ 、 $x=1\sim 29$ 、 $x=1\sim 28$ 、 $x=1\sim 27$ 、 $x=1\sim 26$ 、 $x=1\sim 25$ 、 $x=1\sim 24$ 、 $x=1\sim 23$ 、 $x=1\sim 22$ 、 $x=1\sim 21$ 、 $x=1\sim 20$ 、 $x=1\sim 19$ 、 $x=1\sim 18$ 、 $x=1\sim 17$ 、 $x=1\sim 16$ 、 $x=1\sim 15$ 、 $x=1\sim 14$ 、 $x=1\sim 13$ 、 $x=1\sim 12$ 、 $x=1\sim 11$ 、 $x=1\sim 10$ 、 $x=10\sim 271$ 、 $x=20\sim 271$ 、 $x=30\sim 271$ 、 $x=40\sim 271$ 、 $x=50\sim 271$ 、 $x=60\sim 271$ 、 $x=70\sim 271$ 、 $x=80\sim 271$ 、 $x=100\sim 271$ 、 $x=125\sim 271$ 、 $x=150\sim 271$ 、 $x=175\sim 271$ 、 $x=200\sim 271$ 、 $x=225\sim 271$ 、 $x=1$ 、 $x=2$ 、 $x=3$ 、 $x=4$ 、 $x=5$ 、 $x=6$ 、 $x=7$ 、 $x=8$ 、 $x=9$ 、 $x=10$ 、 $x=11$ 、 $x=12$ 、 $x=13$ 、 $x=14$ 、 $x=15$ 、 $x=$

40

50

16、x=17、x=18、x=19、x=20、x=21、x=22、x=23、x=24、x=25、x=26、x=27、x=28、x=29、x=30、x=40、x=50、x=60、x=70、x=80、x=90、x=100、x=110、x=125、x=150、x=175、x=200、x=225、x=250、又はx=271である)

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0436】

グルタミンTREMコンセンサス配列

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式I_{GLN}の配列、

R₀ - R₁ - R₂ - R₃ - R₄ - R₅ - R₆ - R₇ - R₈ - R₉ - R₁₀ - R₁₁ - R₁₂ - R₁₃ - R₁₄ - R₁₅ - R₁₆ - R₁₇ - R₁₈ - R₁₉ - R₂₀ - R₂₁ - R₂₂ - R₂₃ - R₂₄ - R₂₅ - R₂₆ - R₂₇ - R₂₈ - R₂₉ - R₃₀ - R₃₁ - R₃₂ - R₃₃ - R₃₄ - R₃₅ - R₃₆ - R₃₇ - R₃₈ - R₃₉ - R₄₀ - R₄₁ - R₄₂ - R₄₃ - R₄₄ - R₄₅ - R₄₆ - [R₄₇]_{x1} - R₄₈ - R₄₉ - R₅₀ - R₅₁ - R₅₂ - R₅₃ - R₅₄ - R₅₅ - R₅₆ - R₅₇ - R₅₈ - R₅₉ - R₆₀ - R₆₁ - R₆₂ - R₆₃ - R₆₄ - R₆₅ - R₆₆ - R₆₇ - R₆₈ - R₆₉ - R₇₀ - R₇₁ - R₇₂

(式中、G_{Ln}に関するコンセンサスは、

R₀、R₁₈=非存在であり；

R₁₄、R₂₄、R₅₇=独立してA又は非存在であり；

R₉、R₂₆、R₂₇、R₃₃、R₅₆=独立してA、C、G又は非存在であり；

R₂、R₄、R₅、R₆、R₁₂、R₁₃、R₁₆、R₂₁、R₂₂、R₂₅、R₂₉、R₃₀、R₃₁、R₃₂、R₃₄、R₄₁、R₄₂、R₄₄、R₄₅、R₄₆、R₄₈、R₄₉、R₅₀、R₅₈、R₆₂、R₆₃、R₆₆、R₆₇、R₆₈、R₆₉、R₇₀=独立してN又は非存在であり；

R₁₇、R₂₃、R₄₃、R₆₅、R₇₁=独立してA、C、U又は非存在であり；

R₁₅、R₄₀、R₅₁、R₅₂=独立してA、G又は非存在であり；

R₁、R₇、R₇₂=独立してA、G、U又は非存在であり；

R₃、R₁₁、R₃₇、R₆₀、R₆₄=独立してC、G、U又は非存在であり；

R₂₈、R₃₅、R₅₅、R₅₉、R₆₁=独立してC、U又は非存在であり；

R₁₀、R₁₉、R₂₀=独立してG又は非存在であり；

R₃₉=G、U又は非存在であり；

R₈、R₃₆、R₃₈、R₅₃、R₅₄=独立してU又は非存在であり；

[R₄₇]_{x1}=N又は非存在であり；

例えば、x=1~271（例えば、x=1~250、x=1~225、x=1~200、x=1~175、x=1~150、x=1~125、x=1~100、x=1~75、x=1~50、x=1~40、x=1~30、x=1~29、x=1~28、x=1~27、x=1~26、x=1~25、x=1~24、x=1~23、x=1~22、x=1~21、x=1~20、x=1~19、x=1~18、x=1~17、x=1~16、x=1~15、x=1~14、x=1~13、x=1~12、x=1~11、x=1~10、x=10~271、x=20~271、x=30~271、x=40~271、x=50~271、x=60~271、x=70~271、x=80~271、x=100~271、x=125~271、x=150~271、x=175~271、x=200~271、x=225~271、x=1、x=2、x=3、x=4、x=5、x=6、x=7、x=8、x=9、x=10、x=11、x=12、x=13、x=14、x=15、x=16、x=17、x=18、x=19、x=20、x=21、x=22、x=23、x=24、x=25、x=26、x=27、x=28、x=29、x=30、x=40、x=50、x=60、x=70、x=80、x=90、x=100、x=110、x=125、x=150、x=175、x=200、x=225、x=250、又はx=271である)

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0437】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式I I G L Nの配列、

R₀ - R₁ - R₂ - R₃ - R₄ - R₅ - R₆ - R₇ - R₈ - R₉ - R₁₀ - R₁₁ - R₁₂ -
R₁₃ - R₁₄ - R₁₅ - R₁₆ - R₁₇ - R₁₈ - R₁₉ - R₂₀ - R₂₁ - R₂₂ - R₂
3 - R₂₄ - R₂₅ - R₂₆ - R₂₇ - R₂₈ - R₂₉ - R₃₀ - R₃₁ - R₃₂ - R₃₃ -
R₃₄ - R₃₅ - R₃₆ - R₃₇ - R₃₈ - R₃₉ - R₄₀ - R₄₁ - R₄₂ - R₄₃ - R₄
4 - R₄₅ - R₄₆ - [R₄₇] x₁ - R₄₈ - R₄₉ - R₅₀ - R₅₁ - R₅₂ - R₅₃ -
R₅₄ - R₅₅ - R₅₆ - R₅₇ - R₅₈ - R₅₉ - R₆₀ - R₆₁ - R₆₂ - R₆₃ - R₆
4 - R₆₅ - R₆₆ - R₆₇ - R₆₈ - R₆₉ - R₇₀ - R₇₁ - R₇₂

10

(式中、Glnに関するコンセンサスは、

R₀、R₁₈、R₂₃=非存在であり；

R₁₄、R₂₄、R₅₇=独立してA又は非存在であり；

R₁₇、R₇₁=独立してA、C又は非存在であり；

R₂₅、R₂₆、R₃₃、R₄₄、R₄₆、R₅₆、R₆₉=独立してA、C、G又は非存在であり；

R₄、R₅、R₁₂、R₂₂、R₂₉、R₃₀、R₄₈、R₄₉、R₆₃、R₆₇、R₆₈=独立してN又は非存在であり；

20

R₃₁、R₄₃、R₆₂、R₆₅、R₇₀=独立してA、C、U又は非存在であり；

R₁₅、R₂₇、R₃₄、R₄₀、R₄₁、R₅₁、R₅₂=独立してA、G又は非存在であり；

R₂、R₇、R₂₁、R₄₅、R₅₀、R₅₈、R₆₆、R₇₂=独立してA、G、U又は非存在であり；

R₃、R₁₃、R₃₂、R₃₇、R₄₂、R₆₀、R₆₄=独立してC、G、U又は非存在であり；

R₆、R₁₁、R₂₈、R₃₅、R₅₅、R₅₉、R₆₁=独立してC、U又は非存在であり；

R₉、R₁₀、R₁₉、R₂₀=独立してG又は非存在であり；

R₁、R₁₆、R₃₉=独立してG、U又は非存在であり；

30

R₈、R₃₆、R₃₈、R₅₃、R₅₄=独立してU又は非存在であり；

[R₄₇] x₁=N又は非存在であり；

例えば、x=1~271（例えば、x=1~250、x=1~225、x=1~200、
x=1~175、x=1~150、x=1~125、x=1~100、x=1~75、x
=1~50、x=1~40、x=1~30、x=1~29、x=1~28、x=1~27
、x=1~26、x=1~25、x=1~24、x=1~23、x=1~22、x=1~
21、x=1~20、x=1~19、x=1~18、x=1~17、x=1~16、x=
1~15、x=1~14、x=1~13、x=1~12、x=1~11、x=1~10、
x=10~271、x=20~271、x=30~271、x=40~271、x=50
~271、x=60~271、x=70~271、x=80~271、x=100~27
1、x=125~271、x=150~271、x=175~271、x=200~27
1、x=225~271、x=1、x=2、x=3、x=4、x=5、x=6、x=7、
x=8、x=9、x=10、x=11、x=12、x=13、x=14、x=15、x=
16、x=17、x=18、x=19、x=20、x=21、x=22、x=23、x=
24、x=25、x=26、x=27、x=28、x=29、x=30、x=40、x=
50、x=60、x=70、x=80、x=90、x=100、x=110、x=125
、x=150、x=175、x=200、x=225、x=250、又はx=271である）

40

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

50

【0438】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IIIGLNの配列、

R₀ - R₁ - R₂ - R₃ - R₄ - R₅ - R₆ - R₇ - R₈ - R₉ - R₁₀ - R₁₁ - R₁₂ -
R₁₃ - R₁₄ - R₁₅ - R₁₆ - R₁₇ - R₁₈ - R₁₉ - R₂₀ - R₂₁ - R₂₂ - R₂
3 - R₂₄ - R₂₅ - R₂₆ - R₂₇ - R₂₈ - R₂₉ - R₃₀ - R₃₁ - R₃₂ - R₃₃ -
R₃₄ - R₃₅ - R₃₆ - R₃₇ - R₃₈ - R₃₉ - R₄₀ - R₄₁ - R₄₂ - R₄₃ - R₄
4 - R₄₅ - R₄₆ - [R₄₇] x₁ - R₄₈ - R₄₉ - R₅₀ - R₅₁ - R₅₂ - R₅₃ -
R₅₄ - R₅₅ - R₅₆ - R₅₇ - R₅₈ - R₅₉ - R₆₀ - R₆₁ - R₆₂ - R₆₃ - R₆
4 - R₆₅ - R₆₆ - R₆₇ - R₆₈ - R₆₉ - R₇₀ - R₇₁ - R₇₂

(式中、Glnに関するコンセンサスは、

R₀、R₁₈、R₂₃=非存在であり；

R₁₄、R₂₄、R₄₁、R₅₇=独立してA又は非存在であり；

R₁₇、R₇₁=独立してA、C又は非存在であり；

R₅、R₂₅、R₂₆、R₄₆、R₅₆、R₆₉=独立してA、C、G又は非存在であり；

R₄、R₂₂、R₂₉、R₃₀、R₄₈、R₄₉、R₆₃、R₆₈=独立してN又は非存在
であり；

R₄₃、R₆₂、R₆₅、R₇₀=独立してA、C、U又は非存在であり；

R₁₅、R₂₇、R₃₃、R₃₄、R₄₀、R₅₁、R₅₂=独立してA、G又は非存在で
あり；

R₂、R₇、R₁₂、R₄₅、R₅₀、R₅₈、R₆₆=独立してA、G、U又は非存在で
あり；

R₃₁=A、U又は非存在であり；

R₃₂、R₄₄、R₆₀=独立してC、G又は非存在であり；

R₃、R₁₃、R₃₇、R₄₂、R₆₄、R₆₇=独立してC、G、U又は非存在であり；

R₆、R₁₁、R₂₈、R₃₅、R₅₅、R₅₉、R₆₁=独立してC、U又は非存在で
あり；

R₉、R₁₀、R₁₉、R₂₀=独立してG又は非存在であり；

R₁、R₂₁、R₃₉、R₇₂=独立してG、U又は非存在であり；

R₈、R₁₆、R₃₆、R₃₈、R₅₃、R₅₄=独立してU又は非存在であり；

[R₄₇] x₁=N又は非存在であり；

例えば、x=1~271（例えば、x=1~250、x=1~225、x=1~200、
x=1~175、x=1~150、x=1~125、x=1~100、x=1~75、x
=1~50、x=1~40、x=1~30、x=1~29、x=1~28、x=1~27
、x=1~26、x=1~25、x=1~24、x=1~23、x=1~22、x=1~
21、x=1~20、x=1~19、x=1~18、x=1~17、x=1~16、x=
1~15、x=1~14、x=1~13、x=1~12、x=1~11、x=1~10、
x=10~271、x=20~271、x=30~271、x=40~271、x=50
~271、x=60~271、x=70~271、x=80~271、x=100~27
1、x=125~271、x=150~271、x=175~271、x=200~27
1、x=225~271、x=1、x=2、x=3、x=4、x=5、x=6、x=7、
x=8、x=9、x=10、x=11、x=12、x=13、x=14、x=15、x=
16、x=17、x=18、x=19、x=20、x=21、x=22、x=23、x=
24、x=25、x=26、x=27、x=28、x=29、x=30、x=40、x=
50、x=60、x=70、x=80、x=90、x=100、x=110、x=125
、x=150、x=175、x=200、x=225、x=250、又はx=271であ
る）

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基
は非存在であることの方又は両方を有することを条件とする。

【0439】

グルタミン酸TREMコンセンサス配列

10

20

30

40

50

ある実施形態では、本明細書で開示される T R E M は、式 I G L U の配列、

R₀ - R₁ - R₂ - R₃ - R₄ - R₅ - R₆ - R₇ - R₈ - R₉ - R₁₀ - R₁₁ - R₁₂ -
R₁₃ - R₁₄ - R₁₅ - R₁₆ - R₁₇ - R₁₈ - R₁₉ - R₂₀ - R₂₁ - R₂₂ - R₂
3 - R₂₄ - R₂₅ - R₂₆ - R₂₇ - R₂₈ - R₂₉ - R₃₀ - R₃₁ - R₃₂ - R₃₃ -
R₃₄ - R₃₅ - R₃₆ - R₃₇ - R₃₈ - R₃₉ - R₄₀ - R₄₁ - R₄₂ - R₄₃ - R₄
4 - R₄₅ - R₄₆ - [R₄₇] x₁ - R₄₈ - R₄₉ - R₅₀ - R₅₁ - R₅₂ - R₅₃ -
R₅₄ - R₅₅ - R₅₆ - R₅₇ - R₅₈ - R₅₉ - R₆₀ - R₆₁ - R₆₂ - R₆₃ - R₆
4 - R₆₅ - R₆₆ - R₆₇ - R₆₈ - R₆₉ - R₇₀ - R₇₁ - R₇₂

(式中、G L U に関するコンセンサスは、

R₀ = 非存在であり；

R₃₄、R₄₃、R₆₈、R₆₉ = 独立して A、C、G 又は非存在であり；

R₁、R₂、R₅、R₆、R₉、R₁₂、R₁₆、R₂₀、R₂₁、R₂₆、R₂₇、R₂₉
、R₃₀、R₃₁、R₃₂、R₃₃、R₄₁、R₄₄、R₄₅、R₄₆、R₄₈、R₅₀、R
51、R₅₈、R₆₃、R₆₄、R₆₅、R₆₆、R₇₀、R₇₁ = 独立して N 又は非存在で
あり；

R₁₃、R₁₇、R₂₃、R₆₁ = 独立して A、C、U 又は非存在であり；

R₁₀、R₁₄、R₂₄、R₄₀、R₅₂、R₅₆ = 独立して A、G 又は非存在であり；

R₇、R₁₅、R₂₅、R₆₇、R₇₂ = 独立して A、G、U 又は非存在であり；

R₁₁、R₅₇ = 独立して A、U 又は非存在であり；

R₃₉ = C、G 又は非存在であり；

R₃、R₄、R₂₂、R₄₂、R₄₉、R₅₅、R₆₂ = 独立して C、G、U 又は非存在で
あり；

R₁₈、R₂₈、R₃₅、R₃₇、R₅₃、R₅₉、R₆₀ = 独立して C、U 又は非存在で
あり；

R₁₉ = G 又は非存在であり；

R₈、R₃₆、R₃₈、R₅₄ = 独立して U 又は非存在であり；

[R₄₇] x₁ = N 又は非存在であり；

例えば、x = 1 ~ 271 (例えば、x = 1 ~ 250、x = 1 ~ 225、x = 1 ~ 200、
x = 1 ~ 175、x = 1 ~ 150、x = 1 ~ 125、x = 1 ~ 100、x = 1 ~ 75、x
= 1 ~ 50、x = 1 ~ 40、x = 1 ~ 30、x = 1 ~ 29、x = 1 ~ 28、x = 1 ~ 27
、x = 1 ~ 26、x = 1 ~ 25、x = 1 ~ 24、x = 1 ~ 23、x = 1 ~ 22、x = 1 ~
21、x = 1 ~ 20、x = 1 ~ 19、x = 1 ~ 18、x = 1 ~ 17、x = 1 ~ 16、x =
1 ~ 15、x = 1 ~ 14、x = 1 ~ 13、x = 1 ~ 12、x = 1 ~ 11、x = 1 ~ 10、
x = 10 ~ 271、x = 20 ~ 271、x = 30 ~ 271、x = 40 ~ 271、x = 50
~ 271、x = 60 ~ 271、x = 70 ~ 271、x = 80 ~ 271、x = 100 ~ 27
1、x = 125 ~ 271、x = 150 ~ 271、x = 175 ~ 271、x = 200 ~ 27
1、x = 225 ~ 271、x = 1、x = 2、x = 3、x = 4、x = 5、x = 6、x = 7、
x = 8、x = 9、x = 10、x = 11、x = 12、x = 13、x = 14、x = 15、x =
16、x = 17、x = 18、x = 19、x = 20、x = 21、x = 22、x = 23、x =
24、x = 25、x = 26、x = 27、x = 28、x = 29、x = 30、x = 40、x =
50、x = 60、x = 70、x = 80、x = 90、x = 100、x = 110、x = 125
、x = 150、x = 175、x = 200、x = 225、x = 250、又は x = 271 であ
る)

を含み、T R E M は、以下の特性：15% 以下の残基は N であるか；又は 20 以下の残基
は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0440】

ある実施形態では、本明細書で開示される T R E M は、式 I I G L U の配列、

R₀ - R₁ - R₂ - R₃ - R₄ - R₅ - R₆ - R₇ - R₈ - R₉ - R₁₀ - R₁₁ - R₁₂ -
R₁₃ - R₁₄ - R₁₅ - R₁₆ - R₁₇ - R₁₈ - R₁₉ - R₂₀ - R₂₁ - R₂₂ - R₂
3 - R₂₄ - R₂₅ - R₂₆ - R₂₇ - R₂₈ - R₂₉ - R₃₀ - R₃₁ - R₃₂ - R₃₃ -

R₃₄ - R₃₅ - R₃₆ - R₃₇ - R₃₈ - R₃₉ - R₄₀ - R₄₁ - R₄₂ - R₄₃ - R₄₄ - R₄₅ - R₄₆ - [R₄₇] x₁ - R₄₈ - R₄₉ - R₅₀ - R₅₁ - R₅₂ - R₅₃ - R₅₄ - R₅₅ - R₅₆ - R₅₇ - R₅₈ - R₅₉ - R₆₀ - R₆₁ - R₆₂ - R₆₃ - R₆₄ - R₆₅ - R₆₆ - R₆₇ - R₆₈ - R₆₉ - R₇₀ - R₇₁ - R₇₂

(式中、G l uに関するコンセンサスは、

R₀、R₁₈、R₂₃ = 非存在であり；

R₁₇、R₄₀ = 独立してA又は非存在であり；

R₂₆、R₂₇、R₃₄、R₄₃、R₆₈、R₆₉、R₇₁ = 独立してA、C、G又は非存在であり；

R₁、R₂、R₅、R₁₂、R₂₁、R₃₁、R₃₃、R₄₁、R₄₅、R₄₈、R₅₁、R₅₈、R₆₆、R₇₀ = 独立してN又は非存在であり；

R₄₄、R₆₁ = 独立してA、C、U又は非存在であり；

R₉、R₁₄、R₂₄、R₂₅、R₅₂、R₅₆、R₆₃ = 独立してA、G又は非存在であり；

R₇、R₁₅、R₄₆、R₅₀、R₆₇、R₇₂ = 独立してA、G、U又は非存在であり；

R₂₉、R₅₇ = 独立してA、U又は非存在であり；

R₆₀ = C又は非存在であり；

R₃₉ = C、G又は非存在であり；

R₃、R₆、R₂₀、R₃₀、R₃₂、R₄₂、R₅₅、R₆₂、R₆₅ = 独立してC、G、U又は非存在であり；

R₄、R₈、R₁₆、R₂₈、R₃₅、R₃₇、R₄₉、R₅₃、R₅₉ = 独立してC、U又は非存在であり；

R₁₀、R₁₉ = 独立してG又は非存在であり；

R₂₂、R₆₄ = 独立してG、U又は非存在であり；

R₁₁、R₁₃、R₃₆、R₃₈、R₅₄ = 独立してU又は非存在であり；

[R₄₇] x₁ = N又は非存在であり；

例えば、x = 1 ~ 271 (例えば、x = 1 ~ 250、x = 1 ~ 225、x = 1 ~ 200、x = 1 ~ 175、x = 1 ~ 150、x = 1 ~ 125、x = 1 ~ 100、x = 1 ~ 75、x = 1 ~ 50、x = 1 ~ 40、x = 1 ~ 30、x = 1 ~ 29、x = 1 ~ 28、x = 1 ~ 27、x = 1 ~ 26、x = 1 ~ 25、x = 1 ~ 24、x = 1 ~ 23、x = 1 ~ 22、x = 1 ~ 21、x = 1 ~ 20、x = 1 ~ 19、x = 1 ~ 18、x = 1 ~ 17、x = 1 ~ 16、x = 1 ~ 15、x = 1 ~ 14、x = 1 ~ 13、x = 1 ~ 12、x = 1 ~ 11、x = 1 ~ 10、x = 10 ~ 271、x = 20 ~ 271、x = 30 ~ 271、x = 40 ~ 271、x = 50 ~ 271、x = 60 ~ 271、x = 70 ~ 271、x = 80 ~ 271、x = 100 ~ 271、x = 125 ~ 271、x = 150 ~ 271、x = 175 ~ 271、x = 200 ~ 271、x = 225 ~ 271、x = 1、x = 2、x = 3、x = 4、x = 5、x = 6、x = 7、x = 8、x = 9、x = 10、x = 11、x = 12、x = 13、x = 14、x = 15、x = 16、x = 17、x = 18、x = 19、x = 20、x = 21、x = 22、x = 23、x = 24、x = 25、x = 26、x = 27、x = 28、x = 29、x = 30、x = 40、x = 50、x = 60、x = 70、x = 80、x = 90、x = 100、x = 110、x = 125、x = 150、x = 175、x = 200、x = 225、x = 250、又はx = 271である)

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0441】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IIIGLUの配列、

R₀ - R₁ - R₂ - R₃ - R₄ - R₅ - R₆ - R₇ - R₈ - R₉ - R₁₀ - R₁₁ - R₁₂ - R₁₃ - R₁₄ - R₁₅ - R₁₆ - R₁₇ - R₁₈ - R₁₉ - R₂₀ - R₂₁ - R₂₂ - R₂₃ - R₂₄ - R₂₅ - R₂₆ - R₂₇ - R₂₈ - R₂₉ - R₃₀ - R₃₁ - R₃₂ - R₃₃ - R₃₄ - R₃₅ - R₃₆ - R₃₇ - R₃₈ - R₃₉ - R₄₀ - R₄₁ - R₄₂ - R₄₃ - R₄₄

4-R45-R46-[R47]x1-R48-R49-R50-R51-R52-R53-R54-R55-R56-R57-R58-R59-R60-R61-R62-R63-R64-R65-R66-R67-R68-R69-R70-R71-R72

(式中、Gluに関するコンセンサスは、

R0、R17、R18、R23=非存在であり；

R14、R27、R40、R71=独立してA又は非存在であり；

R44=A、C又は非存在であり；

R43=A、C、G又は非存在であり；

R1、R31、R33、R45、R51、R66=独立してN又は非存在であり；

R21、R41=独立してA、C、U又は非存在であり；

R7、R24、R25、R50、R52、R56、R63、R68、R70=独立してA、G又は非存在であり；

R5、R46=独立してA、G、U又は非存在であり；

R29、R57、R67、R72=独立してA、U又は非存在であり；

R2、R39、R60=独立してC又は非存在であり；

R3、R12、R20、R26、R34、R69=独立してC、G又は非存在であり；

R6、R30、R42、R48、R65=独立してC、G、U又は非存在であり；

R4、R16、R28、R35、R37、R49、R53、R55、R58、R61、R62=独立してC、U又は非存在であり；

R9、R10、R19、R64=独立してG又は非存在であり；

R15、R22、R32=独立してG、U又は非存在であり；

R8、R11、R13、R36、R38、R54、R59=独立してU又は非存在であり；

[R47]x1=N又は非存在であり；

例えば、x=1~271（例えば、x=1~250、x=1~225、x=1~200、x=1~175、x=1~150、x=1~125、x=1~100、x=1~75、x=1~50、x=1~40、x=1~30、x=1~29、x=1~28、x=1~27、x=1~26、x=1~25、x=1~24、x=1~23、x=1~22、x=1~21、x=1~20、x=1~19、x=1~18、x=1~17、x=1~16、x=1~15、x=1~14、x=1~13、x=1~12、x=1~11、x=1~10、x=10~271、x=20~271、x=30~271、x=40~271、x=50~271、x=60~271、x=70~271、x=80~271、x=100~271、x=125~271、x=150~271、x=175~271、x=200~271、x=225~271、x=1、x=2、x=3、x=4、x=5、x=6、x=7、x=8、x=9、x=10、x=11、x=12、x=13、x=14、x=15、x=16、x=17、x=18、x=19、x=20、x=21、x=22、x=23、x=24、x=25、x=26、x=27、x=28、x=29、x=30、x=40、x=50、x=60、x=70、x=80、x=90、x=100、x=110、x=125、x=150、x=175、x=200、x=225、x=250、又はx=271である）

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0442】

グリシンTREMコンセンサス配列

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IGLYの配列、

R0-R1-R2-R3-R4-R5-R6-R7-R8-R9-R10-R11-R12-R13-R14-R15-R16-R17-R18-R19-R20-R21-R22-R23-R24-R25-R26-R27-R28-R29-R30-R31-R32-R33-R34-R35-R36-R37-R38-R39-R40-R41-R42-R43-R44-R45-R46-[R47]x1-R48-R49-R50-R51-R52-R53-R54-R55-R56-R57-R58-R59-R60-R61-R62-R63-R6

4-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

(式中、Glyに関するコンセンサスは、

R₀=非存在であり；

R₂₄=A又は非存在であり；

R₃、R₉、R₄₀、R₅₀、R₅₁=独立してA、C、G又は非存在であり；

R₄、R₅、R₆、R₇、R₁₂、R₁₆、R₂₁、R₂₂、R₂₆、R₂₉、R₃₀、R₃₁、R₃₂、R₃₄、R₄₁、R₄₂、R₄₃、R₄₄、R₄₅、R₄₆、R₄₈、R₄₉、R₅₈、R₆₃、R₆₄、R₆₅、R₆₆、R₆₇、R₆₈=独立してN又は非存在であり；
R₅₉=A、C、U又は非存在であり；

R₁、R₁₀、R₁₄、R₁₅、R₂₇、R₅₆=独立してA、G又は非存在であり；

R₂₀、R₂₅=独立してA、G、U又は非存在であり；

R₅₇、R₇₂=独立してA、U又は非存在であり；

R₃₈、R₃₉、R₆₀=独立してC又は非存在であり；

R₅₂=C、G又は非存在であり；

R₂、R₁₉、R₃₇、R₅₄、R₅₅、R₆₁、R₆₂、R₆₉、R₇₀=独立してC、G、U又は非存在であり；

R₁₁、R₁₃、R₁₇、R₂₈、R₃₅、R₃₆、R₇₁=独立してC、U又は非存在であり；

R₈、R₁₈、R₂₃、R₅₃=独立してU又は非存在であり；

[R₄₇]_{x1}=N又は非存在であり；

例えば、x=1~271（例えば、x=1~250、x=1~225、x=1~200、x=1~175、x=1~150、x=1~125、x=1~100、x=1~75、x=1~50、x=1~40、x=1~30、x=1~29、x=1~28、x=1~27、x=1~26、x=1~25、x=1~24、x=1~23、x=1~22、x=1~21、x=1~20、x=1~19、x=1~18、x=1~17、x=1~16、x=1~15、x=1~14、x=1~13、x=1~12、x=1~11、x=1~10、x=10~271、x=20~271、x=30~271、x=40~271、x=50~271、x=60~271、x=70~271、x=80~271、x=100~271、x=125~271、x=150~271、x=175~271、x=200~271、x=225~271、x=1、x=2、x=3、x=4、x=5、x=6、x=7、x=8、x=9、x=10、x=11、x=12、x=13、x=14、x=15、x=16、x=17、x=18、x=19、x=20、x=21、x=22、x=23、x=24、x=25、x=26、x=27、x=28、x=29、x=30、x=40、x=50、x=60、x=70、x=80、x=90、x=100、x=110、x=125、x=150、x=175、x=200、x=225、x=250、又はx=271である）

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0443】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式II GLYの配列、

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_{x1}-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

(式中、Glyに関するコンセンサスは、

R₀、R₁₈、R₂₃=非存在であり；

R₂₄、R₂₇、R₄₀、R₇₂=独立してA又は非存在であり；

R₂₆ = A、C 又は非存在であり；

R₃、R₇、R₆₈ = 独立して A、C、G 又は非存在であり；

R₅、R₃₀、R₄₁、R₄₂、R₄₄、R₄₉、R₆₇ = 独立して A、C、G、U 又は非存在であり；

R₃₁、R₃₂、R₃₄ = 独立して A、C、U 又は非存在であり；

R₉、R₁₀、R₁₄、R₁₅、R₃₃、R₅₀、R₅₆ = 独立して A、G 又は非存在であり；

R₁₂、R₁₆、R₂₂、R₂₅、R₂₉、R₄₆ = 独立して A、G、U 又は非存在であり；

R₅₇ = A、U 又は非存在であり；

R₁₇、R₃₈、R₃₉、R₆₀、R₆₁、R₇₁ = 独立して C 又は非存在であり；

R₆、R₅₂、R₆₄、R₆₆ = 独立して C、G 又は非存在であり；

R₂、R₄、R₃₇、R₄₈、R₅₅、R₆₅ = 独立して C、G、U 又は非存在であり；

R₁₃、R₃₅、R₄₃、R₆₂、R₆₉ = 独立して C、U 又は非存在であり；

R₁、R₁₉、R₂₀、R₅₁、R₇₀ = 独立して G 又は非存在であり；

R₂₁、R₄₅、R₆₃ = 独立して G、U 又は非存在であり；

R₈、R₁₁、R₂₈、R₃₆、R₅₃、R₅₄、R₅₈、R₅₉ = 独立して U 又は非存在であり；

[R₄₇]_{x1} = N 又は非存在であり；

例えば、x = 1 ~ 271（例えば、x = 1 ~ 250、x = 1 ~ 225、x = 1 ~ 200、x = 1 ~ 175、x = 1 ~ 150、x = 1 ~ 125、x = 1 ~ 100、x = 1 ~ 75、x = 1 ~ 50、x = 1 ~ 40、x = 1 ~ 30、x = 1 ~ 29、x = 1 ~ 28、x = 1 ~ 27、x = 1 ~ 26、x = 1 ~ 25、x = 1 ~ 24、x = 1 ~ 23、x = 1 ~ 22、x = 1 ~ 21、x = 1 ~ 20、x = 1 ~ 19、x = 1 ~ 18、x = 1 ~ 17、x = 1 ~ 16、x = 1 ~ 15、x = 1 ~ 14、x = 1 ~ 13、x = 1 ~ 12、x = 1 ~ 11、x = 1 ~ 10、x = 10 ~ 271、x = 20 ~ 271、x = 30 ~ 271、x = 40 ~ 271、x = 50 ~ 271、x = 60 ~ 271、x = 70 ~ 271、x = 80 ~ 271、x = 100 ~ 271、x = 125 ~ 271、x = 150 ~ 271、x = 175 ~ 271、x = 200 ~ 271、x = 225 ~ 271、x = 1、x = 2、x = 3、x = 4、x = 5、x = 6、x = 7、x = 8、x = 9、x = 10、x = 11、x = 12、x = 13、x = 14、x = 15、x = 16、x = 17、x = 18、x = 19、x = 20、x = 21、x = 22、x = 23、x = 24、x = 25、x = 26、x = 27、x = 28、x = 29、x = 30、x = 40、x = 50、x = 60、x = 70、x = 80、x = 90、x = 100、x = 110、x = 125、x = 150、x = 175、x = 200、x = 225、x = 250、又は x = 271 である）

を含み、TREM は、以下の特性：15% 以下の残基は N であるか；又は 20 以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0444】

ある実施形態では、本明細書で開示される TREM は、式 I I I G L Y の配列、

R₀ - R₁ - R₂ - R₃ - R₄ - R₅ - R₆ - R₇ - R₈ - R₉ - R₁₀ - R₁₁ - R₁₂ - R₁₃ - R₁₄ - R₁₅ - R₁₆ - R₁₇ - R₁₈ - R₁₉ - R₂₀ - R₂₁ - R₂₂ - R₂₃ - R₂₄ - R₂₅ - R₂₆ - R₂₇ - R₂₈ - R₂₉ - R₃₀ - R₃₁ - R₃₂ - R₃₃ - R₃₄ - R₃₅ - R₃₆ - R₃₇ - R₃₈ - R₃₉ - R₄₀ - R₄₁ - R₄₂ - R₄₃ - R₄₄ - R₄₅ - R₄₆ - [R₄₇]_{x1} - R₄₈ - R₄₉ - R₅₀ - R₅₁ - R₅₂ - R₅₃ - R₅₄ - R₅₅ - R₅₆ - R₅₇ - R₅₈ - R₅₉ - R₆₀ - R₆₁ - R₆₂ - R₆₃ - R₆₄ - R₆₅ - R₆₆ - R₆₇ - R₆₈ - R₆₉ - R₇₀ - R₇₁ - R₇₂

（式中、G L Y に関するコンセンサスは、

R₀、R₁₈、R₂₃ = 非存在であり；

R₂₄、R₂₇、R₄₀、R₇₂ = 独立して A 又は非存在であり；

R₂₆ = A、C 又は非存在であり；

R_3 、 R_7 、 R_{49} 、 R_{68} ＝独立してA、C、G又は非存在であり；
 R_5 、 R_{30} 、 R_{41} 、 R_{44} 、 R_{67} ＝独立してN又は非存在であり；
 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{34} ＝独立してA、C、U又は非存在であり；
 R_9 、 R_{10} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{33} 、 R_{50} 、 R_{56} ＝独立してA、G又は非存在であり；
 R_{12} 、 R_{25} 、 R_{29} 、 R_{42} 、 R_{46} ＝独立してA、G、U又は非存在であり；
 R_{16} 、 R_{57} ＝独立してA、U又は非存在であり；
 R_{17} 、 R_{38} 、 R_{39} 、 R_{60} 、 R_{61} 、 R_{71} ＝独立してC又は非存在であり；
 R_6 、 R_{52} 、 R_{64} 、 R_{66} ＝独立してC、G又は非存在であり；
 R_{37} 、 R_{48} 、 R_{65} ＝独立してC、G、U又は非存在であり；
 R_2 、 R_4 、 R_{13} 、 R_{35} 、 R_{43} 、 R_{55} 、 R_{62} 、 R_{69} ＝独立してC、U又は非存在であり；
 R_1 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{51} 、 R_{70} ＝独立してG又は非存在であり；
 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{45} 、 R_{63} ＝独立してG、U又は非存在であり；
 R_8 、 R_{11} 、 R_{28} 、 R_{36} 、 R_{53} 、 R_{54} 、 R_{58} 、 R_{59} ＝独立してU又は非存在であり；

〔 R_{47} 〕 x_1 ＝N又は非存在であり；

例えば、 $x = 1 \sim 271$ （例えば、 $x = 1 \sim 250$ 、 $x = 1 \sim 225$ 、 $x = 1 \sim 200$ 、
 $x = 1 \sim 175$ 、 $x = 1 \sim 150$ 、 $x = 1 \sim 125$ 、 $x = 1 \sim 100$ 、 $x = 1 \sim 75$ 、 $x = 1 \sim 50$ 、
 $x = 1 \sim 40$ 、 $x = 1 \sim 30$ 、 $x = 1 \sim 29$ 、 $x = 1 \sim 28$ 、 $x = 1 \sim 27$ 、
 $x = 1 \sim 26$ 、 $x = 1 \sim 25$ 、 $x = 1 \sim 24$ 、 $x = 1 \sim 23$ 、 $x = 1 \sim 22$ 、 $x = 1 \sim 21$ 、
 $x = 1 \sim 20$ 、 $x = 1 \sim 19$ 、 $x = 1 \sim 18$ 、 $x = 1 \sim 17$ 、 $x = 1 \sim 16$ 、 $x = 1 \sim 15$ 、
 $x = 1 \sim 14$ 、 $x = 1 \sim 13$ 、 $x = 1 \sim 12$ 、 $x = 1 \sim 11$ 、 $x = 1 \sim 10$ 、
 $x = 10 \sim 271$ 、 $x = 20 \sim 271$ 、 $x = 30 \sim 271$ 、 $x = 40 \sim 271$ 、 $x = 50 \sim 271$ 、
 $x = 60 \sim 271$ 、 $x = 70 \sim 271$ 、 $x = 80 \sim 271$ 、 $x = 100 \sim 271$ 、 $x = 125 \sim 271$ 、
 $x = 150 \sim 271$ 、 $x = 175 \sim 271$ 、 $x = 200 \sim 271$ 、 $x = 225 \sim 271$ 、 $x = 1$ 、 $x = 2$ 、 $x = 3$ 、 $x = 4$ 、 $x = 5$ 、
 $x = 6$ 、 $x = 7$ 、 $x = 8$ 、 $x = 9$ 、 $x = 10$ 、 $x = 11$ 、 $x = 12$ 、 $x = 13$ 、 $x = 14$ 、 $x = 15$ 、
 $x = 16$ 、 $x = 17$ 、 $x = 18$ 、 $x = 19$ 、 $x = 20$ 、 $x = 21$ 、 $x = 22$ 、 $x = 23$ 、 $x = 24$ 、
 $x = 25$ 、 $x = 26$ 、 $x = 27$ 、 $x = 28$ 、 $x = 29$ 、 $x = 30$ 、 $x = 40$ 、 $x = 50$ 、
 $x = 60$ 、 $x = 70$ 、 $x = 80$ 、 $x = 90$ 、 $x = 100$ 、 $x = 110$ 、 $x = 125$ 、
 $x = 150$ 、 $x = 175$ 、 $x = 200$ 、 $x = 225$ 、 $x = 250$ 、又は $x = 271$ である）

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

〔0445〕

ヒスチジンTREMコンセンサス配列

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IHISの配列、

$R_0 - R_1 - R_2 - R_3 - R_4 - R_5 - R_6 - R_7 - R_8 - R_9 - R_{10} - R_{11} - R_{12} - R_{13} - R_{14} - R_{15} - R_{16} - R_{17} - R_{18} - R_{19} - R_{20} - R_{21} - R_{22} - R_{23} - R_{24} - R_{25} - R_{26} - R_{27} - R_{28} - R_{29} - R_{30} - R_{31} - R_{32} - R_{33} - R_{34} - R_{35} - R_{36} - R_{37} - R_{38} - R_{39} - R_{40} - R_{41} - R_{42} - R_{43} - R_{44} - R_{45} - R_{46} - [R_{47}]x_1 - R_{48} - R_{49} - R_{50} - R_{51} - R_{52} - R_{53} - R_{54} - R_{55} - R_{56} - R_{57} - R_{58} - R_{59} - R_{60} - R_{61} - R_{62} - R_{63} - R_{64} - R_{65} - R_{66} - R_{67} - R_{68} - R_{69} - R_{70} - R_{71} - R_{72}$

（式中、Hisに関するコンセンサスは、

R_{23} ＝非存在であり；

R_{14} 、 R_{24} 、 R_{57} ＝独立してA又は非存在であり；

R_{72} ＝A、C又は非存在であり；

R_9 、 R_{27} 、 R_{43} 、 R_{48} 、 R_{69} ＝独立してA、C、G又は非存在であり；

R₃、R₄、R₅、R₆、R₁₂、R₂₅、R₂₆、R₂₉、R₃₀、R₃₁、R₃₄、R₄₂、R₄₅、R₄₆、R₄₉、R₅₀、R₅₈、R₆₂、R₆₃、R₆₆、R₆₇、R₆₈＝独立してN又は非存在であり；

R₁₃、R₂₁、R₄₁、R₄₄、R₆₅＝独立してA、C、U又は非存在であり；

R₄₀、R₅₁、R₅₆、R₇₀＝独立してA、G又は非存在であり；

R₇、R₃₂＝独立してA、G、U又は非存在であり；

R₅₅、R₆₀＝独立してC又は非存在であり；

R₁₁、R₁₆、R₃₃、R₆₄＝独立してC、G、U又は非存在であり；

R₂、R₁₇、R₂₂、R₂₈、R₃₅、R₅₃、R₅₉、R₆₁、R₇₁＝独立してC、U又は非存在であり；

R₁、R₁₀、R₁₅、R₁₉、R₂₀、R₃₇、R₃₉、R₅₂＝独立してG又は非存在であり；

R₀＝G、U又は非存在であり；

R₈、R₁₈、R₃₆、R₃₈、R₅₄＝独立してU又は非存在であり；

[R₄₇]_{x1}＝N又は非存在であり；

例えば、x＝1～271（例えば、x＝1～250、x＝1～225、x＝1～200、x＝1～175、x＝1～150、x＝1～125、x＝1～100、x＝1～75、x＝1～50、x＝1～40、x＝1～30、x＝1～29、x＝1～28、x＝1～27、x＝1～26、x＝1～25、x＝1～24、x＝1～23、x＝1～22、x＝1～21、x＝1～20、x＝1～19、x＝1～18、x＝1～17、x＝1～16、x＝1～15、x＝1～14、x＝1～13、x＝1～12、x＝1～11、x＝1～10、x＝10～271、x＝20～271、x＝30～271、x＝40～271、x＝50～271、x＝60～271、x＝70～271、x＝80～271、x＝100～271、x＝125～271、x＝150～271、x＝175～271、x＝200～271、x＝225～271、x＝1、x＝2、x＝3、x＝4、x＝5、x＝6、x＝7、x＝8、x＝9、x＝10、x＝11、x＝12、x＝13、x＝14、x＝15、x＝16、x＝17、x＝18、x＝19、x＝20、x＝21、x＝22、x＝23、x＝24、x＝25、x＝26、x＝27、x＝28、x＝29、x＝30、x＝40、x＝50、x＝60、x＝70、x＝80、x＝90、x＝100、x＝110、x＝125、x＝150、x＝175、x＝200、x＝225、x＝250、又はx＝271である）

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0446】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式I I H I Sの配列、

R₀－R₁－R₂－R₃－R₄－R₅－R₆－R₇－R₈－R₉－R₁₀－R₁₁－R₁₂－R₁₃－R₁₄－R₁₅－R₁₆－R₁₇－R₁₈－R₁₉－R₂₀－R₂₁－R₂₂－R₂₃－R₂₄－R₂₅－R₂₆－R₂₇－R₂₈－R₂₉－R₃₀－R₃₁－R₃₂－R₃₃－R₃₄－R₃₅－R₃₆－R₃₇－R₃₈－R₃₉－R₄₀－R₄₁－R₄₂－R₄₃－R₄₄－R₄₅－R₄₆－[R₄₇]_{x1}－R₄₈－R₄₉－R₅₀－R₅₁－R₅₂－R₅₃－R₅₄－R₅₅－R₅₆－R₅₇－R₅₈－R₅₉－R₆₀－R₆₁－R₆₂－R₆₃－R₆₄－R₆₅－R₆₆－R₆₇－R₆₈－R₆₉－R₇₀－R₇₁－R₇₂

（式中、H i sに関するコンセンサスは、

R₀、R₁₇、R₁₈、R₂₃＝非存在であり；

R₇、R₁₂、R₁₄、R₂₄、R₂₇、R₄₅、R₅₇、R₅₈、R₆₃、R₆₇、R₇₂＝独立してA又は非存在であり；

R₃＝A、C、U又は非存在であり；

R₄、R₄₃、R₅₆、R₇₀＝独立してA、G又は非存在であり；

R₄₉＝A、U又は非存在であり；

R₂、R₂₈、R₃₀、R₄₁、R₄₂、R₄₄、R₄₈、R₅₅、R₆₀、R₆₆、R₇₁

= 独立して C 又は非存在であり；

R₂₅ = C、G 又は非存在であり；

R₉ = C、G、U 又は非存在であり；

R₈、R₁₃、R₂₆、R₃₃、R₃₅、R₅₀、R₅₃、R₆₁、R₆₈ = 独立して C、U 又は非存在であり；

R₁、R₆、R₁₀、R₁₅、R₁₉、R₂₀、R₃₂、R₃₄、R₃₇、R₃₉、R₄₀、R₄₆、R₅₁、R₅₂、R₆₂、R₆₄、R₆₉ = 独立して G 又は非存在であり；

R₁₆ = G、U 又は非存在であり；

R₅、R₁₁、R₂₁、R₂₂、R₂₉、R₃₁、R₃₆、R₃₈、R₅₄、R₅₉、R₆₅ = 独立して U 又は非存在であり；

[R₄₇] x₁ = N 又は非存在であり；

例えば、x = 1 ~ 271（例えば、x = 1 ~ 250、x = 1 ~ 225、x = 1 ~ 200、x = 1 ~ 175、x = 1 ~ 150、x = 1 ~ 125、x = 1 ~ 100、x = 1 ~ 75、x = 1 ~ 50、x = 1 ~ 40、x = 1 ~ 30、x = 1 ~ 29、x = 1 ~ 28、x = 1 ~ 27、x = 1 ~ 26、x = 1 ~ 25、x = 1 ~ 24、x = 1 ~ 23、x = 1 ~ 22、x = 1 ~ 21、x = 1 ~ 20、x = 1 ~ 19、x = 1 ~ 18、x = 1 ~ 17、x = 1 ~ 16、x = 1 ~ 15、x = 1 ~ 14、x = 1 ~ 13、x = 1 ~ 12、x = 1 ~ 11、x = 1 ~ 10、x = 10 ~ 271、x = 20 ~ 271、x = 30 ~ 271、x = 40 ~ 271、x = 50 ~ 271、x = 60 ~ 271、x = 70 ~ 271、x = 80 ~ 271、x = 100 ~ 271、x = 125 ~ 271、x = 150 ~ 271、x = 175 ~ 271、x = 200 ~ 271、x = 225 ~ 271、x = 1、x = 2、x = 3、x = 4、x = 5、x = 6、x = 7、x = 8、x = 9、x = 10、x = 11、x = 12、x = 13、x = 14、x = 15、x = 16、x = 17、x = 18、x = 19、x = 20、x = 21、x = 22、x = 23、x = 24、x = 25、x = 26、x = 27、x = 28、x = 29、x = 30、x = 40、x = 50、x = 60、x = 70、x = 80、x = 90、x = 100、x = 110、x = 125、x = 150、x = 175、x = 200、x = 225、x = 250、又は x = 271 である）

を含み、TREM は、以下の特性：15% 以下の残基は N であるか；又は 20 以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0447】

ある実施形態では、本明細書で開示される TREM は、式 I I I_{HIS} の配列、

R₀ - R₁ - R₂ - R₃ - R₄ - R₅ - R₆ - R₇ - R₈ - R₉ - R₁₀ - R₁₁ - R₁₂ - R₁₃ - R₁₄ - R₁₅ - R₁₆ - R₁₇ - R₁₈ - R₁₉ - R₂₀ - R₂₁ - R₂₂ - R₂₃ - R₂₄ - R₂₅ - R₂₆ - R₂₇ - R₂₈ - R₂₉ - R₃₀ - R₃₁ - R₃₂ - R₃₃ - R₃₄ - R₃₅ - R₃₆ - R₃₇ - R₃₈ - R₃₉ - R₄₀ - R₄₁ - R₄₂ - R₄₃ - R₄₄ - R₄₅ - R₄₆ - [R₄₇] x₁ - R₄₈ - R₄₉ - R₅₀ - R₅₁ - R₅₂ - R₅₃ - R₅₄ - R₅₅ - R₅₆ - R₅₇ - R₅₈ - R₅₉ - R₆₀ - R₆₁ - R₆₂ - R₆₃ - R₆₄ - R₆₅ - R₆₆ - R₆₇ - R₆₈ - R₆₉ - R₇₀ - R₇₁ - R₇₂

（式中、H_is に関するコンセンサスは、

R₀、R₁₇、R₁₈、R₂₃ = 非存在であり；

R₇、R₁₂、R₁₄、R₂₄、R₂₇、R₄₅、R₅₇、R₅₈、R₆₃、R₆₇、R₇₂ = 独立して A 又は非存在であり；

R₃ = A、C 又は非存在であり；

R₄、R₄₃、R₅₆、R₇₀ = 独立して A、G 又は非存在であり；

R₄₉ = A、U 又は非存在であり；

R₂、R₂₈、R₃₀、R₄₁、R₄₂、R₄₄、R₄₈、R₅₅、R₆₀、R₆₆、R₇₁ = 独立して C 又は非存在であり；

R₈、R₉、R₂₆、R₃₃、R₃₅、R₅₀、R₆₁、R₆₈ = 独立して C、U 又は非存在であり；

R₁、R₆、R₁₀、R₁₅、R₁₉、R₂₀、R₂₅、R₃₂、R₃₄、R₃₇、R₃₉、

R₄₀、R₄₆、R₅₁、R₅₂、R₆₂、R₆₄、R₆₉＝独立してG又は非存在であり；
 R₅、R₁₁、R₁₃、R₁₆、R₂₁、R₂₂、R₂₉、R₃₁、R₃₆、R₃₈、R₅₃、
 R₅₄、R₅₉、R₆₅＝独立してU又は非存在であり；

〔R₄₇〕 x₁＝N又は非存在であり；

例えば、x＝1～271（例えば、x＝1～250、x＝1～225、x＝1～200、
 x＝1～175、x＝1～150、x＝1～125、x＝1～100、x＝1～75、x
 ＝1～50、x＝1～40、x＝1～30、x＝1～29、x＝1～28、x＝1～27
 、x＝1～26、x＝1～25、x＝1～24、x＝1～23、x＝1～22、x＝1～
 21、x＝1～20、x＝1～19、x＝1～18、x＝1～17、x＝1～16、x＝
 1～15、x＝1～14、x＝1～13、x＝1～12、x＝1～11、x＝1～10、
 x＝10～271、x＝20～271、x＝30～271、x＝40～271、x＝50
 ～271、x＝60～271、x＝70～271、x＝80～271、x＝100～27
 1、x＝125～271、x＝150～271、x＝175～271、x＝200～27
 1、x＝225～271、x＝1、x＝2、x＝3、x＝4、x＝5、x＝6、x＝7、
 x＝8、x＝9、x＝10、x＝11、x＝12、x＝13、x＝14、x＝15、x＝
 16、x＝17、x＝18、x＝19、x＝20、x＝21、x＝22、x＝23、x＝
 24、x＝25、x＝26、x＝27、x＝28、x＝29、x＝30、x＝40、x＝
 50、x＝60、x＝70、x＝80、x＝90、x＝100、x＝110、x＝125
 、x＝150、x＝175、x＝200、x＝225、x＝250、又はx＝271であ
 る）

を含み、TREMは、以下の特性：15％以下の残基はNであるか；又は20以下の残基
 は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

〔0448〕

イソロイシンTREMコンセンサス配列

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式I_{ILE}の配列、

R₀－R₁－R₂－R₃－R₄－R₅－R₆－R₇－R₈－R₉－R₁₀－R₁₁－R₁₂－
 R₁₃－R₁₄－R₁₅－R₁₆－R₁₇－R₁₈－R₁₉－R₂₀－R₂₁－R₂₂－R₂
 3－R₂₄－R₂₅－R₂₆－R₂₇－R₂₈－R₂₉－R₃₀－R₃₁－R₃₂－R₃₃－
 R₃₄－R₃₅－R₃₆－R₃₇－R₃₈－R₃₉－R₄₀－R₄₁－R₄₂－R₄₃－R₄
 4－R₄₅－R₄₆－〔R₄₇〕 x₁－R₄₈－R₄₉－R₅₀－R₅₁－R₅₂－R₅₃－
 R₅₄－R₅₅－R₅₆－R₅₇－R₅₈－R₅₉－R₆₀－R₆₁－R₆₂－R₆₃－R₆
 4－R₆₅－R₆₆－R₆₇－R₆₈－R₆₉－R₇₀－R₇₁－R₇₂

（式中、I_{le}に関するコンセンサスは、

R₂₃＝非存在であり；

R₃₈、R₄₁、R₅₇、R₇₂＝独立してA又は非存在であり；

R₁、R₂₆＝独立してA、C、G又は非存在であり；

R₃、R₄、R₆、R₁₆、R₃₁、R₃₂、R₃₄、R₃₇、R₄₂、R₄₃、R₄₄、R
 45、R₄₆、R₄₈、R₄₉、R₅₀、R₅₈、R₅₉、R₆₂、R₆₃、R₆₄、R₆₆
 、R₆₇、R₆₈、R₆₉＝独立してN又は非存在であり；

R₂₂、R₆₁、R₆₅＝独立してA、C、U又は非存在であり；

R₉、R₁₄、R₁₅、R₂₄、R₂₇、R₄₀＝独立してA、G又は非存在であり；

R₇、R₂₅、R₂₉、R₅₁、R₅₆＝独立してA、G、U又は非存在であり；

R₁₈、R₅₄＝独立してA、U又は非存在であり；

R₆₀＝C又は非存在であり；

R₂、R₅₂、R₇₀＝独立してC、G又は非存在であり；

R₅、R₁₂、R₂₁、R₃₀、R₃₃、R₇₁＝独立してC、G、U又は非存在であり；

R₁₁、R₁₃、R₁₇、R₂₈、R₃₅、R₅₃、R₅₅＝独立してC、U又は非存在で
 あり；

R₁₀、R₁₉、R₂₀＝独立してG又は非存在であり；

R₈、R₃₆、R₃₉＝独立してU又は非存在であり；

〔R₄₇〕_{x1} = N 又は非存在であり；

例えば、 $x = 1 \sim 271$ （例えば、 $x = 1 \sim 250$ 、 $x = 1 \sim 225$ 、 $x = 1 \sim 200$ 、 $x = 1 \sim 175$ 、 $x = 1 \sim 150$ 、 $x = 1 \sim 125$ 、 $x = 1 \sim 100$ 、 $x = 1 \sim 75$ 、 $x = 1 \sim 50$ 、 $x = 1 \sim 40$ 、 $x = 1 \sim 30$ 、 $x = 1 \sim 29$ 、 $x = 1 \sim 28$ 、 $x = 1 \sim 27$ 、 $x = 1 \sim 26$ 、 $x = 1 \sim 25$ 、 $x = 1 \sim 24$ 、 $x = 1 \sim 23$ 、 $x = 1 \sim 22$ 、 $x = 1 \sim 21$ 、 $x = 1 \sim 20$ 、 $x = 1 \sim 19$ 、 $x = 1 \sim 18$ 、 $x = 1 \sim 17$ 、 $x = 1 \sim 16$ 、 $x = 1 \sim 15$ 、 $x = 1 \sim 14$ 、 $x = 1 \sim 13$ 、 $x = 1 \sim 12$ 、 $x = 1 \sim 11$ 、 $x = 1 \sim 10$ 、 $x = 10 \sim 271$ 、 $x = 20 \sim 271$ 、 $x = 30 \sim 271$ 、 $x = 40 \sim 271$ 、 $x = 50 \sim 271$ 、 $x = 60 \sim 271$ 、 $x = 70 \sim 271$ 、 $x = 80 \sim 271$ 、 $x = 100 \sim 271$ 、 $x = 125 \sim 271$ 、 $x = 150 \sim 271$ 、 $x = 175 \sim 271$ 、 $x = 200 \sim 271$ 、 $x = 225 \sim 271$ 、 $x = 1$ 、 $x = 2$ 、 $x = 3$ 、 $x = 4$ 、 $x = 5$ 、 $x = 6$ 、 $x = 7$ 、 $x = 8$ 、 $x = 9$ 、 $x = 10$ 、 $x = 11$ 、 $x = 12$ 、 $x = 13$ 、 $x = 14$ 、 $x = 15$ 、 $x = 16$ 、 $x = 17$ 、 $x = 18$ 、 $x = 19$ 、 $x = 20$ 、 $x = 21$ 、 $x = 22$ 、 $x = 23$ 、 $x = 24$ 、 $x = 25$ 、 $x = 26$ 、 $x = 27$ 、 $x = 28$ 、 $x = 29$ 、 $x = 30$ 、 $x = 40$ 、 $x = 50$ 、 $x = 60$ 、 $x = 70$ 、 $x = 80$ 、 $x = 90$ 、 $x = 100$ 、 $x = 110$ 、 $x = 125$ 、 $x = 150$ 、 $x = 175$ 、 $x = 200$ 、 $x = 225$ 、 $x = 250$ 、又は $x = 271$ である）

10

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

20

〔0449〕

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IILEの配列、

R₀ - R₁ - R₂ - R₃ - R₄ - R₅ - R₆ - R₇ - R₈ - R₉ - R₁₀ - R₁₁ - R₁₂ - R₁₃ - R₁₄ - R₁₅ - R₁₆ - R₁₇ - R₁₈ - R₁₉ - R₂₀ - R₂₁ - R₂₂ - R₂₃ - R₂₄ - R₂₅ - R₂₆ - R₂₇ - R₂₈ - R₂₉ - R₃₀ - R₃₁ - R₃₂ - R₃₃ - R₃₄ - R₃₅ - R₃₆ - R₃₇ - R₃₈ - R₃₉ - R₄₀ - R₄₁ - R₄₂ - R₄₃ - R₄₄ - R₄₅ - R₄₆ - 〔R₄₇〕_{x1} - R₄₈ - R₄₉ - R₅₀ - R₅₁ - R₅₂ - R₅₃ - R₅₄ - R₅₅ - R₅₆ - R₅₇ - R₅₈ - R₅₉ - R₆₀ - R₆₁ - R₆₂ - R₆₃ - R₆₄ - R₆₅ - R₆₆ - R₆₇ - R₆₈ - R₆₉ - R₇₀ - R₇₁ - R₇₂

（式中、Ileに関するコンセンサスは、

30

R₀、R₁₈、R₂₃ = 非存在であり；

R₂₄、R₃₈、R₄₀、R₄₁、R₅₇、R₇₂ = 独立してA又は非存在であり；

R₂₆、R₆₅ = 独立してA、C又は非存在であり；

R₅₈、R₅₉、R₆₇ = 独立してN又は非存在であり；

R₂₂ = A、C、U又は非存在であり；

R₆、R₉、R₁₄、R₁₅、R₂₉、R₃₄、R₄₃、R₄₆、R₄₈、R₅₀、R₅₁、R₆₃、R₆₉ = 独立してA、G又は非存在であり；

R₃₇、R₅₆ = 独立してA、G、U又は非存在であり；

R₅₄ = A、U又は非存在であり；

R₂₈、R₃₅、R₆₀、R₆₂、R₇₁ = 独立してC又は非存在であり；

R₂、R₅₂、R₇₀ = 独立してC、G又は非存在であり；

40

R₅ = C、G、U又は非存在であり；

R₃、R₄、R₁₁、R₁₃、R₁₇、R₂₁、R₃₀、R₄₂、R₄₄、R₄₅、R₄₉、R₅₃、R₅₅、R₆₁、R₆₄、R₆₆ = 独立してC、U又は非存在であり；

R₁、R₁₀、R₁₉、R₂₀、R₂₅、R₂₇、R₃₁、R₆₈ = 独立してG又は非存在であり；

R₇、R₁₂、R₃₂ = 独立してG、U又は非存在であり；

R₈、R₁₆、R₃₃、R₃₆、R₃₉ = 独立してU又は非存在であり；

〔R₄₇〕_{x1} = N 又は非存在であり；

例えば、 $x = 1 \sim 271$ （例えば、 $x = 1 \sim 250$ 、 $x = 1 \sim 225$ 、 $x = 1 \sim 200$ 、 $x = 1 \sim 175$ 、 $x = 1 \sim 150$ 、 $x = 1 \sim 125$ 、 $x = 1 \sim 100$ 、 $x = 1 \sim 75$ 、 x

50

= 1 ~ 50、x = 1 ~ 40、x = 1 ~ 30、x = 1 ~ 29、x = 1 ~ 28、x = 1 ~ 27、
 x = 1 ~ 26、x = 1 ~ 25、x = 1 ~ 24、x = 1 ~ 23、x = 1 ~ 22、x = 1 ~
 21、x = 1 ~ 20、x = 1 ~ 19、x = 1 ~ 18、x = 1 ~ 17、x = 1 ~ 16、x =
 1 ~ 15、x = 1 ~ 14、x = 1 ~ 13、x = 1 ~ 12、x = 1 ~ 11、x = 1 ~ 10、
 x = 10 ~ 271、x = 20 ~ 271、x = 30 ~ 271、x = 40 ~ 271、x = 50
 ~ 271、x = 60 ~ 271、x = 70 ~ 271、x = 80 ~ 271、x = 100 ~ 27
 1、x = 125 ~ 271、x = 150 ~ 271、x = 175 ~ 271、x = 200 ~ 27
 1、x = 225 ~ 271、x = 1、x = 2、x = 3、x = 4、x = 5、x = 6、x = 7、
 x = 8、x = 9、x = 10、x = 11、x = 12、x = 13、x = 14、x = 15、x =
 16、x = 17、x = 18、x = 19、x = 20、x = 21、x = 22、x = 23、x =
 24、x = 25、x = 26、x = 27、x = 28、x = 29、x = 30、x = 40、x =
 50、x = 60、x = 70、x = 80、x = 90、x = 100、x = 110、x = 125
 、x = 150、x = 175、x = 200、x = 225、x = 250、又は x = 271 であ
 る)

10

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基
 は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0450】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IIILEの配列、

R₀ - R₁ - R₂ - R₃ - R₄ - R₅ - R₆ - R₇ - R₈ - R₉ - R₁₀ - R₁₁ - R₁₂ -
 R₁₃ - R₁₄ - R₁₅ - R₁₆ - R₁₇ - R₁₈ - R₁₉ - R₂₀ - R₂₁ - R₂₂ - R₂
 3 - R₂₄ - R₂₅ - R₂₆ - R₂₇ - R₂₈ - R₂₉ - R₃₀ - R₃₁ - R₃₂ - R₃₃ -
 R₃₄ - R₃₅ - R₃₆ - R₃₇ - R₃₈ - R₃₉ - R₄₀ - R₄₁ - R₄₂ - R₄₃ - R₄
 4 - R₄₅ - R₄₆ - [R₄₇] x₁ - R₄₈ - R₄₉ - R₅₀ - R₅₁ - R₅₂ - R₅₃ -
 R₅₄ - R₅₅ - R₅₆ - R₅₇ - R₅₈ - R₅₉ - R₆₀ - R₆₁ - R₆₂ - R₆₃ - R₆
 4 - R₆₅ - R₆₆ - R₆₇ - R₆₈ - R₆₉ - R₇₀ - R₇₁ - R₇₂

20

(式中、Ileに関するコンセンサスは、

R₀、R₁₈、R₂₃ = 非存在であり；

R₁₄、R₂₄、R₃₈、R₄₀、R₄₁、R₅₇、R₇₂ = 独立してA又は非存在であり；

R₂₆、R₆₅ = 独立してA、C又は非存在であり；

R₂₂、R₅₉ = 独立してA、C、U又は非存在であり；

30

R₆、R₉、R₁₅、R₃₄、R₄₃、R₄₆、R₅₁、R₅₆、R₆₃、R₆₉ = 独立して
 A、G又は非存在であり；

R₃₇ = A、G、U又は非存在であり；

R₁₃、R₂₈、R₃₅、R₄₄、R₅₅、R₆₀、R₆₂、R₇₁ = 独立してC又は非存在
 であり；

R₂、R₅、R₇₀ = 独立してC、G又は非存在であり；

R₅₈、R₆₇ = 独立してC、G、U又は非存在であり；

R₃、R₄、R₁₁、R₁₇、R₂₁、R₃₀、R₄₂、R₄₅、R₄₉、R₅₃、R₆₁、
 R₆₄、R₆₆ = 独立してC、U又は非存在であり；

R₁、R₁₀、R₁₉、R₂₀、R₂₅、R₂₇、R₂₉、R₃₁、R₃₂、R₄₈、R₅₀
 、R₅₂、R₆₈ = 独立してG又は非存在であり；

40

R₇、R₁₂ = 独立してG、U又は非存在であり；

R₈、R₁₆、R₃₃、R₃₆、R₃₉、R₅₄ = 独立してU又は非存在であり；

[R₄₇] x₁ = N又は非存在であり；

例えば、x = 1 ~ 271 (例えば、x = 1 ~ 250、x = 1 ~ 225、x = 1 ~ 200、
 x = 1 ~ 175、x = 1 ~ 150、x = 1 ~ 125、x = 1 ~ 100、x = 1 ~ 75、x
 = 1 ~ 50、x = 1 ~ 40、x = 1 ~ 30、x = 1 ~ 29、x = 1 ~ 28、x = 1 ~ 27
 、x = 1 ~ 26、x = 1 ~ 25、x = 1 ~ 24、x = 1 ~ 23、x = 1 ~ 22、x = 1 ~
 21、x = 1 ~ 20、x = 1 ~ 19、x = 1 ~ 18、x = 1 ~ 17、x = 1 ~ 16、x =
 1 ~ 15、x = 1 ~ 14、x = 1 ~ 13、x = 1 ~ 12、x = 1 ~ 11、x = 1 ~ 10、

50

$x = 10 \sim 271$ 、 $x = 20 \sim 271$ 、 $x = 30 \sim 271$ 、 $x = 40 \sim 271$ 、 $x = 50 \sim 271$ 、 $x = 60 \sim 271$ 、 $x = 70 \sim 271$ 、 $x = 80 \sim 271$ 、 $x = 100 \sim 271$ 、 $x = 125 \sim 271$ 、 $x = 150 \sim 271$ 、 $x = 175 \sim 271$ 、 $x = 200 \sim 271$ 、 $x = 225 \sim 271$ 、 $x = 1$ 、 $x = 2$ 、 $x = 3$ 、 $x = 4$ 、 $x = 5$ 、 $x = 6$ 、 $x = 7$ 、 $x = 8$ 、 $x = 9$ 、 $x = 10$ 、 $x = 11$ 、 $x = 12$ 、 $x = 13$ 、 $x = 14$ 、 $x = 15$ 、 $x = 16$ 、 $x = 17$ 、 $x = 18$ 、 $x = 19$ 、 $x = 20$ 、 $x = 21$ 、 $x = 22$ 、 $x = 23$ 、 $x = 24$ 、 $x = 25$ 、 $x = 26$ 、 $x = 27$ 、 $x = 28$ 、 $x = 29$ 、 $x = 30$ 、 $x = 40$ 、 $x = 50$ 、 $x = 60$ 、 $x = 70$ 、 $x = 80$ 、 $x = 90$ 、 $x = 100$ 、 $x = 110$ 、 $x = 125$ 、 $x = 150$ 、 $x = 175$ 、 $x = 200$ 、 $x = 225$ 、 $x = 250$ 、又は $x = 271$ である)

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0451】

メチオニンTREMコンセンサス配列

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式I_{MET}の配列、

$R_0 - R_1 - R_2 - R_3 - R_4 - R_5 - R_6 - R_7 - R_8 - R_9 - R_{10} - R_{11} - R_{12} - R_{13} - R_{14} - R_{15} - R_{16} - R_{17} - R_{18} - R_{19} - R_{20} - R_{21} - R_{22} - R_{23} - R_{24} - R_{25} - R_{26} - R_{27} - R_{28} - R_{29} - R_{30} - R_{31} - R_{32} - R_{33} - R_{34} - R_{35} - R_{36} - R_{37} - R_{38} - R_{39} - R_{40} - R_{41} - R_{42} - R_{43} - R_{44} - R_{45} - R_{46} - [R_{47}]_{x1} - R_{48} - R_{49} - R_{50} - R_{51} - R_{52} - R_{53} - R_{54} - R_{55} - R_{56} - R_{57} - R_{58} - R_{59} - R_{60} - R_{61} - R_{62} - R_{63} - R_{64} - R_{65} - R_{66} - R_{67} - R_{68} - R_{69} - R_{70} - R_{71} - R_{72}$

(式中、Metに関するコンセンサスは、

R_0 、 R_{23} = 非存在であり；

R_{14} 、 R_{38} 、 R_{40} 、 R_{57} = 独立してA又は非存在であり；

R_{60} = A、C又は非存在であり；

R_{33} 、 R_{48} 、 R_{70} = 独立してA、C、G又は非存在であり；

R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{26} 、 R_{27} 、 R_{29} 、 R_{30} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{42} 、 R_{44} 、 R_{45} 、 R_{46} 、 R_{49} 、 R_{50} 、 R_{58} 、 R_{62} 、 R_{63} 、 R_{66} 、 R_{67} 、 R_{68} 、 R_{69} 、 R_{71} = 独立してN又は非存在であり；

R_{18} 、 R_{35} 、 R_{41} 、 R_{59} 、 R_{65} = 独立してA、C、U又は非存在であり；

R_9 、 R_{15} 、 R_{51} = 独立してA、G又は非存在であり；

R_7 、 R_{24} 、 R_{25} 、 R_{34} 、 R_{53} 、 R_{56} = 独立してA、G、U又は非存在であり；

R_{72} = A、U又は非存在であり；

R_{37} = C又は非存在であり；

R_{10} 、 R_{55} = 独立してC、G又は非存在であり；

R_2 、 R_{13} 、 R_{28} 、 R_{43} 、 R_{64} = 独立してC、G、U又は非存在であり；

R_{36} 、 R_{61} = 独立してC、U又は非存在であり；

R_{19} 、 R_{20} 、 R_{52} = 独立してG又は非存在であり；

R_8 、 R_{39} 、 R_{54} = 独立してU又は非存在であり；

$[R_{47}]_{x1}$ = N又は非存在であり；

例えば、 $x = 1 \sim 271$ （例えば、 $x = 1 \sim 250$ 、 $x = 1 \sim 225$ 、 $x = 1 \sim 200$ 、 $x = 1 \sim 175$ 、 $x = 1 \sim 150$ 、 $x = 1 \sim 125$ 、 $x = 1 \sim 100$ 、 $x = 1 \sim 75$ 、 $x = 1 \sim 50$ 、 $x = 1 \sim 40$ 、 $x = 1 \sim 30$ 、 $x = 1 \sim 29$ 、 $x = 1 \sim 28$ 、 $x = 1 \sim 27$ 、 $x = 1 \sim 26$ 、 $x = 1 \sim 25$ 、 $x = 1 \sim 24$ 、 $x = 1 \sim 23$ 、 $x = 1 \sim 22$ 、 $x = 1 \sim 21$ 、 $x = 1 \sim 20$ 、 $x = 1 \sim 19$ 、 $x = 1 \sim 18$ 、 $x = 1 \sim 17$ 、 $x = 1 \sim 16$ 、 $x = 1 \sim 15$ 、 $x = 1 \sim 14$ 、 $x = 1 \sim 13$ 、 $x = 1 \sim 12$ 、 $x = 1 \sim 11$ 、 $x = 1 \sim 10$ 、 $x = 10 \sim 271$ 、 $x = 20 \sim 271$ 、 $x = 30 \sim 271$ 、 $x = 40 \sim 271$ 、 $x = 50 \sim 271$ 、 $x = 60 \sim 271$ 、 $x = 70 \sim 271$ 、 $x = 80 \sim 271$ 、 $x = 100 \sim 271$ 、 $x = 110 \sim 271$ 、 $x = 125 \sim 271$ 、 $x = 150 \sim 271$ 、 $x = 175 \sim 271$ 、 $x = 200 \sim 271$ 、 $x = 225 \sim 271$ 、 $x = 250 \sim 271$ 、又は $x = 271$ である)

1、 $x = 125 \sim 271$ 、 $x = 150 \sim 271$ 、 $x = 175 \sim 271$ 、 $x = 200 \sim 271$ 、 $x = 225 \sim 271$ 、 $x = 1$ 、 $x = 2$ 、 $x = 3$ 、 $x = 4$ 、 $x = 5$ 、 $x = 6$ 、 $x = 7$ 、 $x = 8$ 、 $x = 9$ 、 $x = 10$ 、 $x = 11$ 、 $x = 12$ 、 $x = 13$ 、 $x = 14$ 、 $x = 15$ 、 $x = 16$ 、 $x = 17$ 、 $x = 18$ 、 $x = 19$ 、 $x = 20$ 、 $x = 21$ 、 $x = 22$ 、 $x = 23$ 、 $x = 24$ 、 $x = 25$ 、 $x = 26$ 、 $x = 27$ 、 $x = 28$ 、 $x = 29$ 、 $x = 30$ 、 $x = 40$ 、 $x = 50$ 、 $x = 60$ 、 $x = 70$ 、 $x = 80$ 、 $x = 90$ 、 $x = 100$ 、 $x = 110$ 、 $x = 125$ 、 $x = 150$ 、 $x = 175$ 、 $x = 200$ 、 $x = 225$ 、 $x = 250$ 、又は $x = 271$ である)

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0452】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IIMETの配列、

$R_0 - R_1 - R_2 - R_3 - R_4 - R_5 - R_6 - R_7 - R_8 - R_9 - R_{10} - R_{11} - R_{12} - R_{13} - R_{14} - R_{15} - R_{16} - R_{17} - R_{18} - R_{19} - R_{20} - R_{21} - R_{22} - R_{23} - R_{24} - R_{25} - R_{26} - R_{27} - R_{28} - R_{29} - R_{30} - R_{31} - R_{32} - R_{33} - R_{34} - R_{35} - R_{36} - R_{37} - R_{38} - R_{39} - R_{40} - R_{41} - R_{42} - R_{43} - R_{44} - R_{45} - R_{46} - [R_{47}]_{x1} - R_{48} - R_{49} - R_{50} - R_{51} - R_{52} - R_{53} - R_{54} - R_{55} - R_{56} - R_{57} - R_{58} - R_{59} - R_{60} - R_{61} - R_{62} - R_{63} - R_{64} - R_{65} - R_{66} - R_{67} - R_{68} - R_{69} - R_{70} - R_{71} - R_{72}$

(式中、Metに関するコンセンサスは、

R_0 、 R_{18} 、 R_{22} 、 R_{23} = 非存在であり；

R_{14} 、 R_{24} 、 R_{38} 、 R_{40} 、 R_{41} 、 R_{57} 、 R_{72} = 独立してA又は非存在であり；

R_{59} 、 R_{60} 、 R_{62} 、 R_{65} = 独立してA、C又は非存在であり；

R_6 、 R_{45} 、 R_{67} = 独立してA、C、G又は非存在であり；

R_4 = N又は非存在であり；

R_{21} 、 R_{42} = 独立してA、C、U又は非存在であり；

R_1 、 R_9 、 R_{27} 、 R_{32} 、 R_{46} 、 R_{51} = 独立してA、G又は非存在であり；

R_{17} 、 R_{49} 、 R_{53} 、 R_{56} 、 R_{58} = 独立してA、G、U又は非存在であり；

R_{63} = A、U又は非存在であり；

R_3 、 R_{13} 、 R_{37} = 独立してC又は非存在であり；

R_{48} 、 R_{55} 、 R_{64} 、 R_{70} = 独立してC、G又は非存在であり；

R_2 、 R_5 、 R_{66} 、 R_{68} = 独立してC、G、U又は非存在であり；

R_{11} 、 R_{16} 、 R_{26} 、 R_{28} 、 R_{30} 、 R_{31} 、 R_{35} 、 R_{36} 、 R_{43} 、 R_{44} 、 R_{61} 、 R_{71} = 独立してC、U又は非存在であり；

R_{10} 、 R_{12} 、 R_{15} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{25} 、 R_{33} 、 R_{52} 、 R_{69} = 独立してG又は非存在であり；

R_7 、 R_{34} 、 R_{50} = 独立してG、U又は非存在であり；

R_8 、 R_{39} 、 R_{54} = 独立してU又は非存在であり；

$[R_{47}]_{x1}$ = N又は非存在であり；

例えば、 $x = 1 \sim 271$ （例えば、 $x = 1 \sim 250$ 、 $x = 1 \sim 225$ 、 $x = 1 \sim 200$ 、 $x = 1 \sim 175$ 、 $x = 1 \sim 150$ 、 $x = 1 \sim 125$ 、 $x = 1 \sim 100$ 、 $x = 1 \sim 75$ 、 $x = 1 \sim 50$ 、 $x = 1 \sim 40$ 、 $x = 1 \sim 30$ 、 $x = 1 \sim 29$ 、 $x = 1 \sim 28$ 、 $x = 1 \sim 27$ 、 $x = 1 \sim 26$ 、 $x = 1 \sim 25$ 、 $x = 1 \sim 24$ 、 $x = 1 \sim 23$ 、 $x = 1 \sim 22$ 、 $x = 1 \sim 21$ 、 $x = 1 \sim 20$ 、 $x = 1 \sim 19$ 、 $x = 1 \sim 18$ 、 $x = 1 \sim 17$ 、 $x = 1 \sim 16$ 、 $x = 1 \sim 15$ 、 $x = 1 \sim 14$ 、 $x = 1 \sim 13$ 、 $x = 1 \sim 12$ 、 $x = 1 \sim 11$ 、 $x = 1 \sim 10$ 、 $x = 10 \sim 271$ 、 $x = 20 \sim 271$ 、 $x = 30 \sim 271$ 、 $x = 40 \sim 271$ 、 $x = 50 \sim 271$ 、 $x = 60 \sim 271$ 、 $x = 70 \sim 271$ 、 $x = 80 \sim 271$ 、 $x = 100 \sim 271$ 、 $x = 125 \sim 271$ 、 $x = 150 \sim 271$ 、 $x = 175 \sim 271$ 、 $x = 200 \sim 271$ 、 $x = 225 \sim 271$ 、 $x = 1$ 、 $x = 2$ 、 $x = 3$ 、 $x = 4$ 、 $x = 5$ 、 $x = 6$ 、 $x = 7$ 、 $x = 8$ 、 $x = 9$ 、 $x = 10$ 、 $x = 11$ 、 $x = 12$ 、 $x = 13$ 、 $x = 14$ 、 $x = 15$ 、 $x =$

16、 $x=17$ 、 $x=18$ 、 $x=19$ 、 $x=20$ 、 $x=21$ 、 $x=22$ 、 $x=23$ 、 $x=24$ 、 $x=25$ 、 $x=26$ 、 $x=27$ 、 $x=28$ 、 $x=29$ 、 $x=30$ 、 $x=40$ 、 $x=50$ 、 $x=60$ 、 $x=70$ 、 $x=80$ 、 $x=90$ 、 $x=100$ 、 $x=110$ 、 $x=125$ 、 $x=150$ 、 $x=175$ 、 $x=200$ 、 $x=225$ 、 $x=250$ 、又は $x=271$ である)

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0453】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IIIMETの配列、

$R_0 - R_1 - R_2 - R_3 - R_4 - R_5 - R_6 - R_7 - R_8 - R_9 - R_{10} - R_{11} - R_{12} - R_{13} - R_{14} - R_{15} - R_{16} - R_{17} - R_{18} - R_{19} - R_{20} - R_{21} - R_{22} - R_{23} - R_{24} - R_{25} - R_{26} - R_{27} - R_{28} - R_{29} - R_{30} - R_{31} - R_{32} - R_{33} - R_{34} - R_{35} - R_{36} - R_{37} - R_{38} - R_{39} - R_{40} - R_{41} - R_{42} - R_{43} - R_{44} - R_{45} - R_{46} - [R_{47}]_{x1} - R_{48} - R_{49} - R_{50} - R_{51} - R_{52} - R_{53} - R_{54} - R_{55} - R_{56} - R_{57} - R_{58} - R_{59} - R_{60} - R_{61} - R_{62} - R_{63} - R_{64} - R_{65} - R_{66} - R_{67} - R_{68} - R_{69} - R_{70} - R_{71} - R_{72}$

(式中、Metに関するコンセンサスは、

R_0 、 R_{18} 、 R_{22} 、 R_{23} = 非存在であり；

R_{14} 、 R_{24} 、 R_{38} 、 R_{40} 、 R_{41} 、 R_{57} 、 R_{72} = 独立してA又は非存在であり；

R_{59} 、 R_{62} 、 R_{65} = 独立してA、C又は非存在であり；

R_6 、 R_{67} = 独立してA、C、G又は非存在であり；

R_4 、 R_{21} = 独立してA、C、U又は非存在であり；

R_1 、 R_9 、 R_{27} 、 R_{29} 、 R_{32} 、 R_{45} 、 R_{46} 、 R_{51} = 独立してA、G又は非存在であり；

R_{17} 、 R_{56} 、 R_{58} = 独立してA、G、U又は非存在であり；

R_{49} 、 R_{53} 、 R_{63} = 独立してA、U又は非存在であり；

R_3 、 R_{13} 、 R_{26} 、 R_{37} 、 R_{43} 、 R_{60} = 独立してC又は非存在であり；

R_2 、 R_{48} 、 R_{55} 、 R_{64} 、 R_{70} = 独立してC、G又は非存在であり；

R_5 、 R_{66} = 独立してC、G、U又は非存在であり；

R_{11} 、 R_{16} 、 R_{28} 、 R_{30} 、 R_{31} 、 R_{35} 、 R_{36} 、 R_{42} 、 R_{44} 、 R_{61} 、 R_{71} = 独立してC、U又は非存在であり；

R_{10} 、 R_{12} 、 R_{15} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{25} 、 R_{33} 、 R_{52} 、 R_{69} = 独立してG又は非存在であり；

R_7 、 R_{34} 、 R_{50} 、 R_{68} = 独立してG、U又は非存在であり；

R_8 、 R_{39} 、 R_{54} = 独立してU又は非存在であり；

$[R_{47}]_{x1} = N$ 又は非存在であり；

例えば、 $x=1 \sim 271$ (例えば、 $x=1 \sim 250$ 、 $x=1 \sim 225$ 、 $x=1 \sim 200$ 、 $x=1 \sim 175$ 、 $x=1 \sim 150$ 、 $x=1 \sim 125$ 、 $x=1 \sim 100$ 、 $x=1 \sim 75$ 、 $x=1 \sim 50$ 、 $x=1 \sim 40$ 、 $x=1 \sim 30$ 、 $x=1 \sim 29$ 、 $x=1 \sim 28$ 、 $x=1 \sim 27$ 、 $x=1 \sim 26$ 、 $x=1 \sim 25$ 、 $x=1 \sim 24$ 、 $x=1 \sim 23$ 、 $x=1 \sim 22$ 、 $x=1 \sim 21$ 、 $x=1 \sim 20$ 、 $x=1 \sim 19$ 、 $x=1 \sim 18$ 、 $x=1 \sim 17$ 、 $x=1 \sim 16$ 、 $x=1 \sim 15$ 、 $x=1 \sim 14$ 、 $x=1 \sim 13$ 、 $x=1 \sim 12$ 、 $x=1 \sim 11$ 、 $x=1 \sim 10$ 、 $x=10 \sim 271$ 、 $x=20 \sim 271$ 、 $x=30 \sim 271$ 、 $x=40 \sim 271$ 、 $x=50 \sim 271$ 、 $x=60 \sim 271$ 、 $x=70 \sim 271$ 、 $x=80 \sim 271$ 、 $x=100 \sim 271$ 、 $x=125 \sim 271$ 、 $x=150 \sim 271$ 、 $x=175 \sim 271$ 、 $x=200 \sim 271$ 、 $x=225 \sim 271$ 、 $x=1$ 、 $x=2$ 、 $x=3$ 、 $x=4$ 、 $x=5$ 、 $x=6$ 、 $x=7$ 、 $x=8$ 、 $x=9$ 、 $x=10$ 、 $x=11$ 、 $x=12$ 、 $x=13$ 、 $x=14$ 、 $x=15$ 、 $x=16$ 、 $x=17$ 、 $x=18$ 、 $x=19$ 、 $x=20$ 、 $x=21$ 、 $x=22$ 、 $x=23$ 、 $x=24$ 、 $x=25$ 、 $x=26$ 、 $x=27$ 、 $x=28$ 、 $x=29$ 、 $x=30$ 、 $x=40$ 、 $x=50$ 、 $x=60$ 、 $x=70$ 、 $x=80$ 、 $x=90$ 、 $x=100$ 、 $x=110$ 、 $x=125$

、 $x = 150$ 、 $x = 175$ 、 $x = 200$ 、 $x = 225$ 、 $x = 250$ 、又は $x = 271$ である)

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0454】

ロイシンTREMコンセンサス配列

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式ILEUの配列、

$R_0 - R_1 - R_2 - R_3 - R_4 - R_5 - R_6 - R_7 - R_8 - R_9 - R_{10} - R_{11} - R_{12} - R_{13} - R_{14} - R_{15} - R_{16} - R_{17} - R_{18} - R_{19} - R_{20} - R_{21} - R_{22} - R_{23} - R_{24} - R_{25} - R_{26} - R_{27} - R_{28} - R_{29} - R_{30} - R_{31} - R_{32} - R_{33} - R_{34} - R_{35} - R_{36} - R_{37} - R_{38} - R_{39} - R_{40} - R_{41} - R_{42} - R_{43} - R_{44} - R_{45} - R_{46} - [R_{47}]_{x1} - R_{48} - R_{49} - R_{50} - R_{51} - R_{52} - R_{53} - R_{54} - R_{55} - R_{56} - R_{57} - R_{58} - R_{59} - R_{60} - R_{61} - R_{62} - R_{63} - R_{64} - R_{65} - R_{66} - R_{67} - R_{68} - R_{69} - R_{70} - R_{71} - R_{72}$

10

(式中、Leuに関するコンセンサスは、

R_0 = 非存在であり；

R_{38} 、 R_{57} = 独立してA又は非存在であり；

R_{60} = A、C又は非存在であり；

R_1 、 R_{13} 、 R_{27} 、 R_{48} 、 R_{51} 、 R_{56} = 独立してA、C、G又は非存在であり；

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{16} 、 R_{23} 、 R_{26} 、 R_{28} 、 R_{29} 、 R_{30} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{37} 、 R_{41} 、 R_{42} 、 R_{43} 、 R_{44} 、 R_{45} 、 R_{46} 、 R_{49} 、 R_{50} 、 R_{58} 、 R_{62} 、 R_{63} 、 R_{65} 、 R_{66} 、 R_{67} 、 R_{68} 、 R_{69} 、 R_{70} = 独立してN又は非存在であり；

20

R_{17} 、 R_{18} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{25} 、 R_{35} 、 R_{55} = 独立してA、C、U又は非存在であり；

R_{14} 、 R_{15} 、 R_{39} 、 R_{72} = 独立してA、G又は非存在であり；

R_{24} 、 R_{40} = 独立してA、G、U又は非存在であり；

R_{52} 、 R_{61} 、 R_{64} 、 R_{71} = 独立してC、G、U又は非存在であり；

R_{36} 、 R_{53} 、 R_{59} = 独立してC、U又は非存在であり；

R_{19} = G又は非存在であり；

30

R_{20} = G、U又は非存在であり；

R_8 、 R_{54} = 独立してU又は非存在であり；

$[R_{47}]_{x1}$ = N又は非存在であり；

例えば、 $x = 1 \sim 271$ （例えば、 $x = 1 \sim 250$ 、 $x = 1 \sim 225$ 、 $x = 1 \sim 200$ 、 $x = 1 \sim 175$ 、 $x = 1 \sim 150$ 、 $x = 1 \sim 125$ 、 $x = 1 \sim 100$ 、 $x = 1 \sim 75$ 、 $x = 1 \sim 50$ 、 $x = 1 \sim 40$ 、 $x = 1 \sim 30$ 、 $x = 1 \sim 29$ 、 $x = 1 \sim 28$ 、 $x = 1 \sim 27$ 、 $x = 1 \sim 26$ 、 $x = 1 \sim 25$ 、 $x = 1 \sim 24$ 、 $x = 1 \sim 23$ 、 $x = 1 \sim 22$ 、 $x = 1 \sim 21$ 、 $x = 1 \sim 20$ 、 $x = 1 \sim 19$ 、 $x = 1 \sim 18$ 、 $x = 1 \sim 17$ 、 $x = 1 \sim 16$ 、 $x = 1 \sim 15$ 、 $x = 1 \sim 14$ 、 $x = 1 \sim 13$ 、 $x = 1 \sim 12$ 、 $x = 1 \sim 11$ 、 $x = 1 \sim 10$ 、 $x = 10 \sim 271$ 、 $x = 20 \sim 271$ 、 $x = 30 \sim 271$ 、 $x = 40 \sim 271$ 、 $x = 50 \sim 271$ 、 $x = 60 \sim 271$ 、 $x = 70 \sim 271$ 、 $x = 80 \sim 271$ 、 $x = 100 \sim 271$ 、 $x = 125 \sim 271$ 、 $x = 150 \sim 271$ 、 $x = 175 \sim 271$ 、 $x = 200 \sim 271$ 、 $x = 225 \sim 271$ 、 $x = 1$ 、 $x = 2$ 、 $x = 3$ 、 $x = 4$ 、 $x = 5$ 、 $x = 6$ 、 $x = 7$ 、 $x = 8$ 、 $x = 9$ 、 $x = 10$ 、 $x = 11$ 、 $x = 12$ 、 $x = 13$ 、 $x = 14$ 、 $x = 15$ 、 $x = 16$ 、 $x = 17$ 、 $x = 18$ 、 $x = 19$ 、 $x = 20$ 、 $x = 21$ 、 $x = 22$ 、 $x = 23$ 、 $x = 24$ 、 $x = 25$ 、 $x = 26$ 、 $x = 27$ 、 $x = 28$ 、 $x = 29$ 、 $x = 30$ 、 $x = 40$ 、 $x = 50$ 、 $x = 60$ 、 $x = 70$ 、 $x = 80$ 、 $x = 90$ 、 $x = 100$ 、 $x = 110$ 、 $x = 125$ 、 $x = 150$ 、 $x = 175$ 、 $x = 200$ 、 $x = 225$ 、 $x = 250$ 、又は $x = 271$ である)

40

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基

50

は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0455】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IILEUの配列、

R₀ - R₁ - R₂ - R₃ - R₄ - R₅ - R₆ - R₇ - R₈ - R₉ - R₁₀ - R₁₁ - R₁₂ -
R₁₃ - R₁₄ - R₁₅ - R₁₆ - R₁₇ - R₁₈ - R₁₉ - R₂₀ - R₂₁ - R₂₂ - R₂
3 - R₂₄ - R₂₅ - R₂₆ - R₂₇ - R₂₈ - R₂₉ - R₃₀ - R₃₁ - R₃₂ - R₃₃ -
R₃₄ - R₃₅ - R₃₆ - R₃₇ - R₃₈ - R₃₉ - R₄₀ - R₄₁ - R₄₂ - R₄₃ - R₄
4 - R₄₅ - R₄₆ - [R₄₇]_{x1} - R₄₈ - R₄₉ - R₅₀ - R₅₁ - R₅₂ - R₅₃ -
R₅₄ - R₅₅ - R₅₆ - R₅₇ - R₅₈ - R₅₉ - R₆₀ - R₆₁ - R₆₂ - R₆₃ - R₆
4 - R₆₅ - R₆₆ - R₆₇ - R₆₈ - R₆₉ - R₇₀ - R₇₁ - R₇₂

10

(式中、Leuに関するコンセンサスは、

R₀ = 非存在であり

R₃₈、R₅₇、R₇₂ = 独立してA又は非存在であり；

R₆₀ = A、C又は非存在であり；

R₄、R₅、R₄₈、R₅₀、R₅₆、R₆₉ = 独立してA、C、G又は非存在であり；

R₆、R₃₃、R₄₁、R₄₃、R₄₆、R₄₉、R₅₈、R₆₃、R₆₆、R₇₀ = 独立し
てN又は非存在であり；

R₁₁、R₁₂、R₁₇、R₂₁、R₂₂、R₂₈、R₃₁、R₃₇、R₄₄、R₅₅ = 独立
してA、C、U又は非存在であり；

R₁、R₉、R₁₄、R₁₅、R₂₄、R₂₇、R₃₄、R₃₉ = 独立してA、G又は非存
在であり；

20

R₇、R₂₉、R₃₂、R₄₀、R₄₅ = 独立してA、G、U又は非存在であり；

R₂₅ = A、U又は非存在であり；

R₁₃ = C、G又は非存在であり；

R₂、R₃、R₁₆、R₂₆、R₃₀、R₅₂、R₆₂、R₆₄、R₆₅、R₆₇、R₆₈ =
独立してC、G、U又は非存在であり；

R₁₈、R₃₅、R₄₂、R₅₃、R₅₉、R₆₁、R₇₁ = 独立してC、U又は非存在で
あり；

R₁₉、R₅₁ = 独立してG又は非存在であり；

R₁₀、R₂₀ = 独立してG、U又は非存在であり；

30

R₈、R₂₃、R₃₆、R₅₄ = 独立してU又は非存在であり；

[R₄₇]_{x1} = N又は非存在であり；

例えば、x = 1 ~ 271 (例えば、x = 1 ~ 250、x = 1 ~ 225、x = 1 ~ 200、
x = 1 ~ 175、x = 1 ~ 150、x = 1 ~ 125、x = 1 ~ 100、x = 1 ~ 75、x
= 1 ~ 50、x = 1 ~ 40、x = 1 ~ 30、x = 1 ~ 29、x = 1 ~ 28、x = 1 ~ 27
、x = 1 ~ 26、x = 1 ~ 25、x = 1 ~ 24、x = 1 ~ 23、x = 1 ~ 22、x = 1 ~
21、x = 1 ~ 20、x = 1 ~ 19、x = 1 ~ 18、x = 1 ~ 17、x = 1 ~ 16、x =
1 ~ 15、x = 1 ~ 14、x = 1 ~ 13、x = 1 ~ 12、x = 1 ~ 11、x = 1 ~ 10、
x = 10 ~ 271、x = 20 ~ 271、x = 30 ~ 271、x = 40 ~ 271、x = 50
~ 271、x = 60 ~ 271、x = 70 ~ 271、x = 80 ~ 271、x = 100 ~ 27
1、x = 125 ~ 271、x = 150 ~ 271、x = 175 ~ 271、x = 200 ~ 27
1、x = 225 ~ 271、x = 1、x = 2、x = 3、x = 4、x = 5、x = 6、x = 7、
x = 8、x = 9、x = 10、x = 11、x = 12、x = 13、x = 14、x = 15、x =
16、x = 17、x = 18、x = 19、x = 20、x = 21、x = 22、x = 23、x =
24、x = 25、x = 26、x = 27、x = 28、x = 29、x = 30、x = 40、x =
50、x = 60、x = 70、x = 80、x = 90、x = 100、x = 110、x = 125
、x = 150、x = 175、x = 200、x = 225、x = 250、又はx = 271であ
る)

40

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基
は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

50

【 0 4 5 6 】

ある実施形態では、本明細書で開示される T R E M は、式 I I I L E U の配列、

R₀ - R₁ - R₂ - R₃ - R₄ - R₅ - R₆ - R₇ - R₈ - R₉ - R₁₀ - R₁₁ - R₁₂ -
R₁₃ - R₁₄ - R₁₅ - R₁₆ - R₁₇ - R₁₈ - R₁₉ - R₂₀ - R₂₁ - R₂₂ - R₂
3 - R₂₄ - R₂₅ - R₂₆ - R₂₇ - R₂₈ - R₂₉ - R₃₀ - R₃₁ - R₃₂ - R₃₃ -
R₃₄ - R₃₅ - R₃₆ - R₃₇ - R₃₈ - R₃₉ - R₄₀ - R₄₁ - R₄₂ - R₄₃ - R₄
4 - R₄₅ - R₄₆ - [R₄₇]_{x1} - R₄₈ - R₄₉ - R₅₀ - R₅₁ - R₅₂ - R₅₃ -
R₅₄ - R₅₅ - R₅₆ - R₅₇ - R₅₈ - R₅₉ - R₆₀ - R₆₁ - R₆₂ - R₆₃ - R₆
4 - R₆₅ - R₆₆ - R₆₇ - R₆₈ - R₆₉ - R₇₀ - R₇₁ - R₇₂

(式中、L e u に関するコンセンサスは、

R₀ = 非存在であり

R₃₈、R₅₇、R₇₂ = 独立して A 又は非存在であり；

R₆₀ = A、C 又は非存在であり；

R₄、R₅、R₄₈、R₅₀、R₅₆、R₅₈、R₆₉ = 独立して A、C、G 又は非存在で
あり；

R₆、R₃₃、R₄₃、R₄₆、R₄₉、R₆₃、R₆₆、R₇₀ = 独立して N 又は非存在
であり；

R₁₁、R₁₂、R₁₇、R₂₁、R₂₂、R₂₈、R₃₁、R₃₇、R₄₁、R₄₄、R₅
5 = 独立して A、C、U 又は非存在であり；

R₁、R₉、R₁₄、R₁₅、R₂₄、R₂₇、R₃₄、R₃₉ = 独立して A、G 又は非存
在であり；

R₇、R₂₉、R₃₂、R₄₀、R₄₅ = 独立して A、G、U 又は非存在であり；

R₂₅ = A、U 又は非存在であり；

R₁₃ = C、G 又は非存在であり；

R₂、R₃、R₁₆、R₃₀、R₅₂、R₆₂、R₆₄、R₆₇、R₆₈ = 独立して C、G、
U 又は非存在であり；

R₁₈、R₃₅、R₄₂、R₅₃、R₅₉、R₆₁、R₆₅ R₇₁ = 独立して C、U 又は非存
在であり；

R₁₉、R₅₁ = 独立して G 又は非存在であり；

R₁₀、R₂₀、R₂₆ = 独立して G、U 又は非存在であり；

R₈、R₂₃、R₃₆、R₅₄ = 独立して U 又は非存在であり；

[R₄₇]_{x1} = N 又は非存在であり；

例えば、x = 1 ~ 271 (例えば、x = 1 ~ 250、x = 1 ~ 225、x = 1 ~ 200、
x = 1 ~ 175、x = 1 ~ 150、x = 1 ~ 125、x = 1 ~ 100、x = 1 ~ 75、x
= 1 ~ 50、x = 1 ~ 40、x = 1 ~ 30、x = 1 ~ 29、x = 1 ~ 28、x = 1 ~ 27
、x = 1 ~ 26、x = 1 ~ 25、x = 1 ~ 24、x = 1 ~ 23、x = 1 ~ 22、x = 1 ~
21、x = 1 ~ 20、x = 1 ~ 19、x = 1 ~ 18、x = 1 ~ 17、x = 1 ~ 16、x =
1 ~ 15、x = 1 ~ 14、x = 1 ~ 13、x = 1 ~ 12、x = 1 ~ 11、x = 1 ~ 10、
x = 10 ~ 271、x = 20 ~ 271、x = 30 ~ 271、x = 40 ~ 271、x = 50
~ 271、x = 60 ~ 271、x = 70 ~ 271、x = 80 ~ 271、x = 100 ~ 27
1、x = 125 ~ 271、x = 150 ~ 271、x = 175 ~ 271、x = 200 ~ 27
1、x = 225 ~ 271、x = 1、x = 2、x = 3、x = 4、x = 5、x = 6、x = 7、
x = 8、x = 9、x = 10、x = 11、x = 12、x = 13、x = 14、x = 15、x =
16、x = 17、x = 18、x = 19、x = 20、x = 21、x = 22、x = 23、x =
24、x = 25、x = 26、x = 27、x = 28、x = 29、x = 30、x = 40、x =
50、x = 60、x = 70、x = 80、x = 90、x = 100、x = 110、x = 125
、x = 150、x = 175、x = 200、x = 225、x = 250、又は x = 271 であ
る)

を含み、T R E M は、以下の特性：15%以下の残基は N であるか；又は20以下の残基
は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0457】

リジンTREMコンセンサス配列

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式I_{LYS}の配列、

R₀ - R₁ - R₂ - R₃ - R₄ - R₅ - R₆ - R₇ - R₈ - R₉ - R₁₀ - R₁₁ - R₁₂ -
R₁₃ - R₁₄ - R₁₅ - R₁₆ - R₁₇ - R₁₈ - R₁₉ - R₂₀ - R₂₁ - R₂₂ - R₂
3 - R₂₄ - R₂₅ - R₂₆ - R₂₇ - R₂₈ - R₂₉ - R₃₀ - R₃₁ - R₃₂ - R₃₃ -
R₃₄ - R₃₅ - R₃₆ - R₃₇ - R₃₈ - R₃₉ - R₄₀ - R₄₁ - R₄₂ - R₄₃ - R₄
4 - R₄₅ - R₄₆ - [R₄₇] x₁ - R₄₈ - R₄₉ - R₅₀ - R₅₁ - R₅₂ - R₅₃ -
R₅₄ - R₅₅ - R₅₆ - R₅₇ - R₅₈ - R₅₉ - R₆₀ - R₆₁ - R₆₂ - R₆₃ - R₆
4 - R₆₅ - R₆₆ - R₆₇ - R₆₈ - R₆₉ - R₇₀ - R₇₁ - R₇₂

(式中、L_{ys}に関するコンセンサスは、

R₀ = 非存在であり

R₁₄ = A 又は 非存在であり；

R₄₀、R₄₁ = 独立して A、C 又は 非存在であり；

R₃₄、R₄₃、R₅₁ = 独立して A、C、G 又は 非存在であり；

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₁₁、R₁₂、R₁₆、R₂₁、R₂₆、R₃₀、R₃₁、R₃₂、R₄₄、R₄₅、R₄₆、R₄₈、R₄₉、R₅₀、R₅₈、R₆₂、R₆₃、R₆₅、R₆₆、R₆₇、R₆₈、R₆₉、R₇₀ = 独立して N 又は 非存在であり；

R₁₃、R₁₇、R₅₉、R₇₁ = 独立して A、C、U 又は 非存在であり；

R₉、R₁₅、R₁₉、R₂₀、R₂₅、R₂₇、R₅₂、R₅₆ = 独立して A、G 又は 非存在であり；

R₂₄、R₂₉、R₇₂ = 独立して A、G、U 又は 非存在であり；

R₁₈、R₅₇ = 独立して A、U 又は 非存在であり；

R₁₀、R₃₃ = 独立して C、G 又は 非存在であり；

R₄₂、R₆₁、R₆₄ = 独立して C、G、U 又は 非存在であり；

R₂₈、R₃₅、R₃₆、R₃₇、R₅₃、R₅₅、R₆₀ = 独立して C、U 又は 非存在であり；

R₈、R₂₂、R₂₃、R₃₈、R₃₉、R₅₄ = 独立して U 又は 非存在であり；

[R₄₇] x₁ = N 又は 非存在であり；

例えば、x = 1 ~ 271 (例えば、x = 1 ~ 250、x = 1 ~ 225、x = 1 ~ 200、x = 1 ~ 175、x = 1 ~ 150、x = 1 ~ 125、x = 1 ~ 100、x = 1 ~ 75、x = 1 ~ 50、x = 1 ~ 40、x = 1 ~ 30、x = 1 ~ 29、x = 1 ~ 28、x = 1 ~ 27、x = 1 ~ 26、x = 1 ~ 25、x = 1 ~ 24、x = 1 ~ 23、x = 1 ~ 22、x = 1 ~ 21、x = 1 ~ 20、x = 1 ~ 19、x = 1 ~ 18、x = 1 ~ 17、x = 1 ~ 16、x = 1 ~ 15、x = 1 ~ 14、x = 1 ~ 13、x = 1 ~ 12、x = 1 ~ 11、x = 1 ~ 10、x = 10 ~ 271、x = 20 ~ 271、x = 30 ~ 271、x = 40 ~ 271、x = 50 ~ 271、x = 60 ~ 271、x = 70 ~ 271、x = 80 ~ 271、x = 100 ~ 271、x = 125 ~ 271、x = 150 ~ 271、x = 175 ~ 271、x = 200 ~ 271、x = 225 ~ 271、x = 1、x = 2、x = 3、x = 4、x = 5、x = 6、x = 7、x = 8、x = 9、x = 10、x = 11、x = 12、x = 13、x = 14、x = 15、x = 16、x = 17、x = 18、x = 19、x = 20、x = 21、x = 22、x = 23、x = 24、x = 25、x = 26、x = 27、x = 28、x = 29、x = 30、x = 40、x = 50、x = 60、x = 70、x = 80、x = 90、x = 100、x = 110、x = 125、x = 150、x = 175、x = 200、x = 225、x = 250、又は x = 271 である)

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0458】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式II_{LYS}の配列、

$R_0 - R_1 - R_2 - R_3 - R_4 - R_5 - R_6 - R_7 - R_8 - R_9 - R_{10} - R_{11} - R_{12} - R_{13} - R_{14} - R_{15} - R_{16} - R_{17} - R_{18} - R_{19} - R_{20} - R_{21} - R_{22} - R_{23} - R_{24} - R_{25} - R_{26} - R_{27} - R_{28} - R_{29} - R_{30} - R_{31} - R_{32} - R_{33} - R_{34} - R_{35} - R_{36} - R_{37} - R_{38} - R_{39} - R_{40} - R_{41} - R_{42} - R_{43} - R_{44} - R_{45} - R_{46} - [R_{47}]_{x1} - R_{48} - R_{49} - R_{50} - R_{51} - R_{52} - R_{53} - R_{54} - R_{55} - R_{56} - R_{57} - R_{58} - R_{59} - R_{60} - R_{61} - R_{62} - R_{63} - R_{64} - R_{65} - R_{66} - R_{67} - R_{68} - R_{69} - R_{70} - R_{71} - R_{72}$

(式中、Lysに関するコンセンサスは、

R_0 、 R_{18} 、 R_{23} ＝非存在であり；

R_{14} ＝A又は非存在であり；

R_{40} 、 R_{41} 、 R_{43} ＝独立してA、C又は非存在であり；

R_3 、 R_7 ＝独立してA、C、G又は非存在であり；

R_1 、 R_6 、 R_{11} 、 R_{31} 、 R_{45} 、 R_{48} 、 R_{49} 、 R_{63} 、 R_{65} 、 R_{66} 、 R_{68} ＝独立してN又は非存在であり；

R_2 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{17} 、 R_{44} 、 R_{67} 、 R_{71} ＝独立してA、C、U又は非存在であり；

R_9 、 R_{15} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{25} 、 R_{27} 、 R_{34} 、 R_{50} 、 R_{52} 、 R_{56} 、 R_{70} 、 R_{72} ＝独立してA、G又は非存在であり；

R_5 、 R_{24} 、 R_{26} 、 R_{29} 、 R_{32} 、 R_{46} 、 R_{69} ＝独立してA、G、U又は非存在であり；

R_{57} ＝A、U又は非存在であり；

R_{10} 、 R_{61} ＝独立してC、G又は非存在であり；

R_4 、 R_{16} 、 R_{21} 、 R_{30} 、 R_{58} 、 R_{64} ＝独立してC、G、U又は非存在であり；

R_{28} 、 R_{35} 、 R_{36} 、 R_{37} 、 R_{42} 、 R_{53} 、 R_{55} 、 R_{59} 、 R_{60} 、 R_{62} ＝独立してC、U又は非存在であり；

R_{33} 、 R_{51} ＝独立してG又は非存在であり；

R_8 ＝G、U又は非存在であり；

R_{22} 、 R_{38} 、 R_{39} 、 R_{54} ＝独立してU又は非存在であり；

$[R_{47}]_{x1}$ ＝N又は非存在であり；

例えば、 $x = 1 \sim 271$ （例えば、 $x = 1 \sim 250$ 、 $x = 1 \sim 225$ 、 $x = 1 \sim 200$ 、 $x = 1 \sim 175$ 、 $x = 1 \sim 150$ 、 $x = 1 \sim 125$ 、 $x = 1 \sim 100$ 、 $x = 1 \sim 75$ 、 $x = 1 \sim 50$ 、 $x = 1 \sim 40$ 、 $x = 1 \sim 30$ 、 $x = 1 \sim 29$ 、 $x = 1 \sim 28$ 、 $x = 1 \sim 27$ 、 $x = 1 \sim 26$ 、 $x = 1 \sim 25$ 、 $x = 1 \sim 24$ 、 $x = 1 \sim 23$ 、 $x = 1 \sim 22$ 、 $x = 1 \sim 21$ 、 $x = 1 \sim 20$ 、 $x = 1 \sim 19$ 、 $x = 1 \sim 18$ 、 $x = 1 \sim 17$ 、 $x = 1 \sim 16$ 、 $x = 1 \sim 15$ 、 $x = 1 \sim 14$ 、 $x = 1 \sim 13$ 、 $x = 1 \sim 12$ 、 $x = 1 \sim 11$ 、 $x = 1 \sim 10$ 、 $x = 10 \sim 271$ 、 $x = 20 \sim 271$ 、 $x = 30 \sim 271$ 、 $x = 40 \sim 271$ 、 $x = 50 \sim 271$ 、 $x = 60 \sim 271$ 、 $x = 70 \sim 271$ 、 $x = 80 \sim 271$ 、 $x = 100 \sim 271$ 、 $x = 125 \sim 271$ 、 $x = 150 \sim 271$ 、 $x = 175 \sim 271$ 、 $x = 200 \sim 271$ 、 $x = 225 \sim 271$ 、 $x = 1$ 、 $x = 2$ 、 $x = 3$ 、 $x = 4$ 、 $x = 5$ 、 $x = 6$ 、 $x = 7$ 、 $x = 8$ 、 $x = 9$ 、 $x = 10$ 、 $x = 11$ 、 $x = 12$ 、 $x = 13$ 、 $x = 14$ 、 $x = 15$ 、 $x = 16$ 、 $x = 17$ 、 $x = 18$ 、 $x = 19$ 、 $x = 20$ 、 $x = 21$ 、 $x = 22$ 、 $x = 23$ 、 $x = 24$ 、 $x = 25$ 、 $x = 26$ 、 $x = 27$ 、 $x = 28$ 、 $x = 29$ 、 $x = 30$ 、 $x = 40$ 、 $x = 50$ 、 $x = 60$ 、 $x = 70$ 、 $x = 80$ 、 $x = 90$ 、 $x = 100$ 、 $x = 110$ 、 $x = 125$ 、 $x = 150$ 、 $x = 175$ 、 $x = 200$ 、 $x = 225$ 、 $x = 250$ 、又は $x = 271$ である）

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0459】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IIILYSの配列、

$R_0 - R_1 - R_2 - R_3 - R_4 - R_5 - R_6 - R_7 - R_8 - R_9 - R_{10} - R_{11} - R_{12} -$

R₁₃ - R₁₄ - R₁₅ - R₁₆ - R₁₇ - R₁₈ - R₁₉ - R₂₀ - R₂₁ - R₂₂ - R₂₃ - R₂₄ - R₂₅ - R₂₆ - R₂₇ - R₂₈ - R₂₉ - R₃₀ - R₃₁ - R₃₂ - R₃₃ - R₃₄ - R₃₅ - R₃₆ - R₃₇ - R₃₈ - R₃₉ - R₄₀ - R₄₁ - R₄₂ - R₄₃ - R₄₄ - R₄₅ - R₄₆ - [R₄₇] x₁ - R₄₈ - R₄₉ - R₅₀ - R₅₁ - R₅₂ - R₅₃ - R₅₄ - R₅₅ - R₅₆ - R₅₇ - R₅₈ - R₅₉ - R₆₀ - R₆₁ - R₆₂ - R₆₃ - R₆₄ - R₆₅ - R₆₆ - R₆₇ - R₆₈ - R₆₉ - R₇₀ - R₇₁ - R₇₂

(式中、Lysに関するコンセンサスは、

R₀、R₁₈、R₂₃=非存在であり；

R₉、R₁₄、R₃₄、R₄₁=独立してA又は非存在であり；

R₄₀=A、C又は非存在であり；

R₁、R₃、R₇、R₃₁=独立してA、C、G又は非存在であり；

R₄₈、R₆₅、R₆₈=独立してN又は非存在であり；

R₂、R₁₃、R₁₇、R₄₄、R₆₃、R₆₆=独立してA、C、U又は非存在であり；

R₅、R₁₅、R₁₉、R₂₀、R₂₅、R₂₇、R₂₉、R₅₀、R₅₂、R₅₆、R₇₀、R₇₂=独立してA、G又は非存在であり；

R₆、R₂₄、R₃₂、R₄₉=独立してA、G、U又は非存在であり；

R₁₂、R₂₆、R₄₆、R₅₇=独立してA、U又は非存在であり；

R₁₁、R₂₈、R₃₅、R₄₃=独立してC又は非存在であり；

R₁₀、R₄₅、R₆₁=独立してC、G又は非存在であり；

R₄、R₂₁、R₆₄=独立してC、G、U又は非存在であり；

R₃₇、R₅₃、R₅₅、R₅₉、R₆₀、R₆₂、R₆₇、R₇₁=独立してC、U又は非存在であり；

R₃₃、R₅₁=独立してG又は非存在であり；

R₈、R₃₀、R₅₈、R₆₉=独立してG、U又は非存在であり；

R₁₆、R₂₂、R₃₆、R₃₈、R₃₉、R₄₂、R₅₄=独立してU又は非存在であり；

[R₄₇] x₁=N又は非存在であり；

例えば、x=1~271（例えば、x=1~250、x=1~225、x=1~200、x=1~175、x=1~150、x=1~125、x=1~100、x=1~75、x=1~50、x=1~40、x=1~30、x=1~29、x=1~28、x=1~27、x=1~26、x=1~25、x=1~24、x=1~23、x=1~22、x=1~21、x=1~20、x=1~19、x=1~18、x=1~17、x=1~16、x=1~15、x=1~14、x=1~13、x=1~12、x=1~11、x=1~10、x=10~271、x=20~271、x=30~271、x=40~271、x=50~271、x=60~271、x=70~271、x=80~271、x=100~271、x=125~271、x=150~271、x=175~271、x=200~271、x=225~271、x=1、x=2、x=3、x=4、x=5、x=6、x=7、x=8、x=9、x=10、x=11、x=12、x=13、x=14、x=15、x=16、x=17、x=18、x=19、x=20、x=21、x=22、x=23、x=24、x=25、x=26、x=27、x=28、x=29、x=30、x=40、x=50、x=60、x=70、x=80、x=90、x=100、x=110、x=125、x=150、x=175、x=200、x=225、x=250、又はx=271である）

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0460】

フェニルアラニンTREMコンセンサス配列

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式I_{PH}Eの配列、

R₀ - R₁ - R₂ - R₃ - R₄ - R₅ - R₆ - R₇ - R₈ - R₉ - R₁₀ - R₁₁ - R₁₂ - R₁₃ - R₁₄ - R₁₅ - R₁₆ - R₁₇ - R₁₈ - R₁₉ - R₂₀ - R₂₁ - R₂₂ - R₂₃ - R₂₄ - R₂₅ - R₂₆ - R₂₇ - R₂₈ - R₂₉ - R₃₀ - R₃₁ - R₃₂ - R₃₃ -

R₃₄ - R₃₅ - R₃₆ - R₃₇ - R₃₈ - R₃₉ - R₄₀ - R₄₁ - R₄₂ - R₄₃ - R₄₄ - R₄₅ - R₄₆ - [R₄₇] x₁ - R₄₈ - R₄₉ - R₅₀ - R₅₁ - R₅₂ - R₅₃ - R₅₄ - R₅₅ - R₅₆ - R₅₇ - R₅₈ - R₅₉ - R₆₀ - R₆₁ - R₆₂ - R₆₃ - R₆₄ - R₆₅ - R₆₆ - R₆₇ - R₆₈ - R₆₉ - R₇₀ - R₇₁ - R₇₂

(式中、Pheに関するコンセンサスは、

R₀、R₂₃ = 非存在であり；

R₉、R₁₄、R₃₈、R₃₉、R₅₇、R₇₂ = 独立してA又は非存在であり；

R₇₁ = A、C又は非存在であり；

R₄₁、R₇₀ = 独立してA、C、G又は非存在であり；

R₄、R₅、R₆、R₃₀、R₃₁、R₃₂、R₃₄、R₄₂、R₄₄、R₄₅、R₄₆、R₄₈、R₄₉、R₅₈、R₆₂、R₆₃、R₆₆、R₆₇、R₆₈、R₆₉ = 独立してN又は非存在であり；

R₁₆、R₆₁、R₆₅ = 独立してA、C、U又は非存在であり；

R₁₅、R₂₆、R₂₇、R₂₉、R₄₀、R₅₆ = 独立してA、G又は非存在であり；

R₇、R₅₁ = 独立してA、G、U又は非存在であり；

R₂₂、R₂₄ = 独立してA、U又は非存在であり；

R₅₅、R₆₀ = 独立してC又は非存在であり；

R₂、R₃、R₂₁、R₃₃、R₄₃、R₅₀、R₆₄ = 独立してC、G、U又は非存在であり；

R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₇、R₂₈、R₃₅、R₃₆、R₅₉ = 独立してC、U又は非存在であり；

R₁₀、R₁₉、R₂₀、R₂₅、R₃₇、R₅₂ = 独立してG又は非存在であり；

R₁ = G、U又は非存在であり；

R₈、R₁₈、R₅₃、R₅₄ = 独立してU又は非存在であり；

[R₄₇] x₁ = N又は非存在であり；

例えば、x = 1 ~ 271 (例えば、x = 1 ~ 250、x = 1 ~ 225、x = 1 ~ 200、x = 1 ~ 175、x = 1 ~ 150、x = 1 ~ 125、x = 1 ~ 100、x = 1 ~ 75、x = 1 ~ 50、x = 1 ~ 40、x = 1 ~ 30、x = 1 ~ 29、x = 1 ~ 28、x = 1 ~ 27、x = 1 ~ 26、x = 1 ~ 25、x = 1 ~ 24、x = 1 ~ 23、x = 1 ~ 22、x = 1 ~ 21、x = 1 ~ 20、x = 1 ~ 19、x = 1 ~ 18、x = 1 ~ 17、x = 1 ~ 16、x = 1 ~ 15、x = 1 ~ 14、x = 1 ~ 13、x = 1 ~ 12、x = 1 ~ 11、x = 1 ~ 10、x = 10 ~ 271、x = 20 ~ 271、x = 30 ~ 271、x = 40 ~ 271、x = 50 ~ 271、x = 60 ~ 271、x = 70 ~ 271、x = 80 ~ 271、x = 100 ~ 271、x = 125 ~ 271、x = 150 ~ 271、x = 175 ~ 271、x = 200 ~ 271、x = 225 ~ 271、x = 1、x = 2、x = 3、x = 4、x = 5、x = 6、x = 7、x = 8、x = 9、x = 10、x = 11、x = 12、x = 13、x = 14、x = 15、x = 16、x = 17、x = 18、x = 19、x = 20、x = 21、x = 22、x = 23、x = 24、x = 25、x = 26、x = 27、x = 28、x = 29、x = 30、x = 40、x = 50、x = 60、x = 70、x = 80、x = 90、x = 100、x = 110、x = 125、x = 150、x = 175、x = 200、x = 225、x = 250、又はx = 271である)

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0461】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IIPHEの配列、

R₀ - R₁ - R₂ - R₃ - R₄ - R₅ - R₆ - R₇ - R₈ - R₉ - R₁₀ - R₁₁ - R₁₂ - R₁₃ - R₁₄ - R₁₅ - R₁₆ - R₁₇ - R₁₈ - R₁₉ - R₂₀ - R₂₁ - R₂₂ - R₂₃ - R₂₄ - R₂₅ - R₂₆ - R₂₇ - R₂₈ - R₂₉ - R₃₀ - R₃₁ - R₃₂ - R₃₃ - R₃₄ - R₃₅ - R₃₆ - R₃₇ - R₃₈ - R₃₉ - R₄₀ - R₄₁ - R₄₂ - R₄₃ - R₄₄ - R₄₅ - R₄₆ - [R₄₇] x₁ - R₄₈ - R₄₉ - R₅₀ - R₅₁ - R₅₂ - R₅₃ -

R 5 4 - R 5 5 - R 5 6 - R 5 7 - R 5 8 - R 5 9 - R 6 0 - R 6 1 - R 6 2 - R 6 3 - R 6 4 - R 6 5 - R 6 6 - R 6 7 - R 6 8 - R 6 9 - R 7 0 - R 7 1 - R 7 2

(式中、P h eに関するコンセンサスは、

R 0、R 1 8、R 2 3 = 非存在であり；

R 1 4、R 2 4、R 3 8、R 3 9、R 5 7、R 7 2 = 独立してA又は非存在であり；

R 4 6、R 7 1 = 独立してA、C又は非存在であり；

R 4、R 7 0 = 独立してA、C、G又は非存在であり；

R 4 5 = A、C、U又は非存在であり；

R 6、R 7、R 1 5、R 2 6、R 2 7、R 3 2、R 3 4、R 4 0、R 4 1、R 5 6、R 6 9 = 独立してA、G又は非存在であり；

R 2 9 = A、G、U又は非存在であり；

R 5、R 9、R 6 7 = 独立してA、U又は非存在であり；

R 3 5、R 4 9、R 5 5、R 6 0 = 独立してC又は非存在であり；

R 2 1、R 4 3、R 6 2 = 独立してC、G又は非存在であり；

R 2、R 3 3、R 6 8 = 独立してC、G、U若しくはN又は非存在であり；

R 3、R 1 1、R 1 2、R 1 3、R 2 8、R 3 0、R 3 6、R 4 2、R 4 4、R 4 8、R 5 8、R 5 9、R 6 1、R 6 6 = 独立してC、U又は非存在であり；

R 1 0、R 1 9、R 2 0、R 2 5、R 3 7、R 5 1、R 5 2、R 6 3、R 6 4 = 独立してG又は非存在であり；

R 1、R 3 1、R 5 0 = 独立してG、U又は非存在であり；

R 8、R 1 6、R 1 7、R 2 2、R 5 3、R 5 4、R 6 5 = 独立してU又は非存在であり；

[R 4 7] x 1 = N又は非存在であり；

例えば、x = 1 ~ 2 7 1 (例えば、x = 1 ~ 2 5 0、x = 1 ~ 2 2 5、x = 1 ~ 2 0 0、x = 1 ~ 1 7 5、x = 1 ~ 1 5 0、x = 1 ~ 1 2 5、x = 1 ~ 1 0 0、x = 1 ~ 7 5、x = 1 ~ 5 0、x = 1 ~ 4 0、x = 1 ~ 3 0、x = 1 ~ 2 9、x = 1 ~ 2 8、x = 1 ~ 2 7、x = 1 ~ 2 6、x = 1 ~ 2 5、x = 1 ~ 2 4、x = 1 ~ 2 3、x = 1 ~ 2 2、x = 1 ~ 2 1、x = 1 ~ 2 0、x = 1 ~ 1 9、x = 1 ~ 1 8、x = 1 ~ 1 7、x = 1 ~ 1 6、x = 1 ~ 1 5、x = 1 ~ 1 4、x = 1 ~ 1 3、x = 1 ~ 1 2、x = 1 ~ 1 1、x = 1 ~ 1 0、x = 1 0 ~ 2 7 1、x = 2 0 ~ 2 7 1、x = 3 0 ~ 2 7 1、x = 4 0 ~ 2 7 1、x = 5 0 ~ 2 7 1、x = 6 0 ~ 2 7 1、x = 7 0 ~ 2 7 1、x = 8 0 ~ 2 7 1、x = 1 0 0 ~ 2 7 1、x = 1 2 5 ~ 2 7 1、x = 1 5 0 ~ 2 7 1、x = 1 7 5 ~ 2 7 1、x = 2 0 0 ~ 2 7 1、x = 2 2 5 ~ 2 7 1、x = 1、x = 2、x = 3、x = 4、x = 5、x = 6、x = 7、x = 8、x = 9、x = 1 0、x = 1 1、x = 1 2、x = 1 3、x = 1 4、x = 1 5、x = 1 6、x = 1 7、x = 1 8、x = 1 9、x = 2 0、x = 2 1、x = 2 2、x = 2 3、x = 2 4、x = 2 5、x = 2 6、x = 2 7、x = 2 8、x = 2 9、x = 3 0、x = 4 0、x = 5 0、x = 6 0、x = 7 0、x = 8 0、x = 9 0、x = 1 0 0、x = 1 1 0、x = 1 2 5、x = 1 5 0、x = 1 7 5、x = 2 0 0、x = 2 2 5、x = 2 5 0、又はx = 2 7 1である)

を含み、T R E Mは、以下の特性：1 5 %以下の残基はNであるか；又は2 0以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

[0 4 6 2]

ある実施形態では、本明細書で開示されるT R E Mは、式I I I P H Eの配列、

R 0 - R 1 - R 2 - R 3 - R 4 - R 5 - R 6 - R 7 - R 8 - R 9 - R 1 0 - R 1 1 - R 1 2 - R 1 3 - R 1 4 - R 1 5 - R 1 6 - R 1 7 - R 1 8 - R 1 9 - R 2 0 - R 2 1 - R 2 2 - R 2 3 - R 2 4 - R 2 5 - R 2 6 - R 2 7 - R 2 8 - R 2 9 - R 3 0 - R 3 1 - R 3 2 - R 3 3 - R 3 4 - R 3 5 - R 3 6 - R 3 7 - R 3 8 - R 3 9 - R 4 0 - R 4 1 - R 4 2 - R 4 3 - R 4 4 - R 4 5 - R 4 6 - [R 4 7] x 1 - R 4 8 - R 4 9 - R 5 0 - R 5 1 - R 5 2 - R 5 3 - R 5 4 - R 5 5 - R 5 6 - R 5 7 - R 5 8 - R 5 9 - R 6 0 - R 6 1 - R 6 2 - R 6 3 - R 6 4 - R 6 5 - R 6 6 - R 6 7 - R 6 8 - R 6 9 - R 7 0 - R 7 1 - R 7 2

(式中、P h eに関するコンセンサスは、

10

20

30

40

50

R_0 、 R_{18} 、 R_{22} 、 R_{23} = 非存在であり；
 R_5 、 R_7 、 R_{14} 、 R_{24} 、 R_{26} 、 R_{32} 、 R_{34} 、 R_{38} 、 R_{39} 、 R_{41} 、 R_{57} 、 R_{72} = 独立して A 又は非存在であり；
 R_{46} = A、C 又は非存在であり；
 R_{70} = A、C、G 又は非存在であり；
 R_4 、 R_6 、 R_{15} 、 R_{56} 、 R_{69} = 独立して A、G 又は非存在であり；
 R_9 、 R_{45} = 独立して A、U 又は非存在であり；
 R_2 、 R_{11} 、 R_{13} 、 R_{35} 、 R_{43} 、 R_{49} 、 R_{55} 、 R_{60} 、 R_{68} 、 R_{71} = 独立して C 又は非存在であり；
 R_{33} = C、G 又は非存在であり；
 R_3 、 R_{28} 、 R_{36} 、 R_{48} 、 R_{58} 、 R_{59} 、 R_{61} = 独立して C、U 又は非存在であり；
 R_1 、 R_{10} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{25} 、 R_{27} 、 R_{29} 、 R_{37} 、 R_{40} 、 R_{51} 、 R_{52} 、 R_{63} 、 R_{64} = 独立して G 又は非存在であり；
 R_8 、 R_{12} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{30} 、 R_{31} 、 R_{42} 、 R_{44} 、 R_{50} 、 R_{53} 、 R_{54} 、 R_{65} 、 R_{66} 、 R_{67} = 独立して U 又は非存在であり；
 $[R_{47}]_{x1}$ = N 又は非存在であり；

例えば、 $x = 1 \sim 271$ （例えば、 $x = 1 \sim 250$ 、 $x = 1 \sim 225$ 、 $x = 1 \sim 200$ 、 $x = 1 \sim 175$ 、 $x = 1 \sim 150$ 、 $x = 1 \sim 125$ 、 $x = 1 \sim 100$ 、 $x = 1 \sim 75$ 、 $x = 1 \sim 50$ 、 $x = 1 \sim 40$ 、 $x = 1 \sim 30$ 、 $x = 1 \sim 29$ 、 $x = 1 \sim 28$ 、 $x = 1 \sim 27$ 、 $x = 1 \sim 26$ 、 $x = 1 \sim 25$ 、 $x = 1 \sim 24$ 、 $x = 1 \sim 23$ 、 $x = 1 \sim 22$ 、 $x = 1 \sim 21$ 、 $x = 1 \sim 20$ 、 $x = 1 \sim 19$ 、 $x = 1 \sim 18$ 、 $x = 1 \sim 17$ 、 $x = 1 \sim 16$ 、 $x = 1 \sim 15$ 、 $x = 1 \sim 14$ 、 $x = 1 \sim 13$ 、 $x = 1 \sim 12$ 、 $x = 1 \sim 11$ 、 $x = 1 \sim 10$ 、 $x = 10 \sim 271$ 、 $x = 20 \sim 271$ 、 $x = 30 \sim 271$ 、 $x = 40 \sim 271$ 、 $x = 50 \sim 271$ 、 $x = 60 \sim 271$ 、 $x = 70 \sim 271$ 、 $x = 80 \sim 271$ 、 $x = 100 \sim 271$ 、 $x = 125 \sim 271$ 、 $x = 150 \sim 271$ 、 $x = 175 \sim 271$ 、 $x = 200 \sim 271$ 、 $x = 225 \sim 271$ 、 $x = 1$ 、 $x = 2$ 、 $x = 3$ 、 $x = 4$ 、 $x = 5$ 、 $x = 6$ 、 $x = 7$ 、 $x = 8$ 、 $x = 9$ 、 $x = 10$ 、 $x = 11$ 、 $x = 12$ 、 $x = 13$ 、 $x = 14$ 、 $x = 15$ 、 $x = 16$ 、 $x = 17$ 、 $x = 18$ 、 $x = 19$ 、 $x = 20$ 、 $x = 21$ 、 $x = 22$ 、 $x = 23$ 、 $x = 24$ 、 $x = 25$ 、 $x = 26$ 、 $x = 27$ 、 $x = 28$ 、 $x = 29$ 、 $x = 30$ 、 $x = 40$ 、 $x = 50$ 、 $x = 60$ 、 $x = 70$ 、 $x = 80$ 、 $x = 90$ 、 $x = 100$ 、 $x = 110$ 、 $x = 125$ 、 $x = 150$ 、 $x = 175$ 、 $x = 200$ 、 $x = 225$ 、 $x = 250$ 、又は $x = 271$ である）

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0463】

プロリンTREMコンセンサス配列

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IPROの配列、

$R_0 - R_1 - R_2 - R_3 - R_4 - R_5 - R_6 - R_7 - R_8 - R_9 - R_{10} - R_{11} - R_{12} - R_{13} - R_{14} - R_{15} - R_{16} - R_{17} - R_{18} - R_{19} - R_{20} - R_{21} - R_{22} - R_{23} - R_{24} - R_{25} - R_{26} - R_{27} - R_{28} - R_{29} - R_{30} - R_{31} - R_{32} - R_{33} - R_{34} - R_{35} - R_{36} - R_{37} - R_{38} - R_{39} - R_{40} - R_{41} - R_{42} - R_{43} - R_{44} - R_{45} - R_{46} - [R_{47}]_{x1} - R_{48} - R_{49} - R_{50} - R_{51} - R_{52} - R_{53} - R_{54} - R_{55} - R_{56} - R_{57} - R_{58} - R_{59} - R_{60} - R_{61} - R_{62} - R_{63} - R_{64} - R_{65} - R_{66} - R_{67} - R_{68} - R_{69} - R_{70} - R_{71} - R_{72}$

（式中、Proに関するコンセンサスは、

R_0 = 非存在であり

R_{14} 、 R_{57} = 独立して A 又は非存在であり；

R_{70} 、 R_{72} = 独立して A、C 又は非存在であり；

R_9 、 R_{26} 、 R_{27} = 独立して A、C、G 又は非存在であり；

R₄、R₅、R₆、R₁₆、R₂₁、R₂₉、R₃₀、R₃₁、R₃₂、R₃₃、R₃₄、R₃₇、R₄₁、R₄₂、R₄₃、R₄₄、R₄₅、R₄₆、R₄₈、R₄₉、R₅₀、R₅₈、R₆₁、R₆₂、R₆₃、R₆₄、R₆₆、R₆₇、R₆₈=独立してN又は非存在であり；

R₃₅、R₆₅=独立してA、C、U又は非存在であり；

R₂₄、R₄₀、R₅₆=独立してA、G又は非存在であり；

R₇、R₂₅、R₅₁=独立してA、G、U又は非存在であり；

R₅₅、R₆₀=独立してC又は非存在であり；

R₁、R₃、R₇₁=独立してC、G又は非存在であり；

R₁₁、R₁₂、R₂₀、R₆₉=独立してC、G、U又は非存在であり；

R₁₃、R₁₇、R₁₈、R₂₂、R₂₃、R₂₈、R₅₉=独立してC、U又は非存在であり；

R₁₀、R₁₅、R₁₉、R₃₈、R₃₉、R₅₂=独立してG又は非存在であり；

R₂=独立してG、U又は非存在であり；

R₈、R₃₆、R₅₃、R₅₄=独立してU又は非存在であり；

[R₄₇]_{x1}=N又は非存在であり；

例えば、x=1~271（例えば、x=1~250、x=1~225、x=1~200、x=1~175、x=1~150、x=1~125、x=1~100、x=1~75、x=1~50、x=1~40、x=1~30、x=1~29、x=1~28、x=1~27、x=1~26、x=1~25、x=1~24、x=1~23、x=1~22、x=1~21、x=1~20、x=1~19、x=1~18、x=1~17、x=1~16、x=1~15、x=1~14、x=1~13、x=1~12、x=1~11、x=1~10、x=10~271、x=20~271、x=30~271、x=40~271、x=50~271、x=60~271、x=70~271、x=80~271、x=100~271、x=125~271、x=150~271、x=175~271、x=200~271、x=225~271、x=1、x=2、x=3、x=4、x=5、x=6、x=7、x=8、x=9、x=10、x=11、x=12、x=13、x=14、x=15、x=16、x=17、x=18、x=19、x=20、x=21、x=22、x=23、x=24、x=25、x=26、x=27、x=28、x=29、x=30、x=40、x=50、x=60、x=70、x=80、x=90、x=100、x=110、x=125、x=150、x=175、x=200、x=225、x=250、又はx=271である）

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0464】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IIPROの配列、

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_{x1}-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

（式中、Proに関するコンセンサスは、

R₀、R₁₇、R₁₈、R₂₂、R₂₃=非存在であり；

R₁₄、R₄₅、R₅₆、R₅₇、R₅₈、R₆₅、R₆₈=独立してA又は非存在であり；

R₆₁=A、C、G又は非存在であり；

R₄₃=N又は非存在であり；

R₃₇=A、C、U又は非存在であり；

R₂₄、R₂₇、R₃₃、R₄₀、R₄₄、R₆₃=独立してA、G又は非存在であり；

R₃、R₁₂、R₃₀、R₃₂、R₄₈、R₅₅、R₆₀、R₇₀、R₇₁、R₇₂=独立してC又は非存在であり；

R₅、R₃₄、R₄₂、R₆₆=独立してC、G又は非存在であり；

R₂₀=C、G、U又は非存在であり；

R₃₅、R₄₁、R₄₉、R₆₂=独立してC、U又は非存在であり；

R₁、R₂、R₆、R₉、R₁₀、R₁₅、R₁₉、R₂₆、R₃₈、R₃₉、R₄₆、R₅₀、R₅₁、R₅₂、R₆₄、R₆₇、R₆₉=独立してG又は非存在であり；

R₁₁、R₁₆=独立してG、U又は非存在であり；

R₄、R₇、R₈、R₁₃、R₂₁、R₂₅、R₂₈、R₂₉、R₃₁、R₃₆、R₅₃、R₅₄、R₅₉=独立してU又は非存在であり；

[R₄₇]_{x1}=N又は非存在であり；

例えば、x=1~271（例えば、x=1~250、x=1~225、x=1~200、x=1~175、x=1~150、x=1~125、x=1~100、x=1~75、x=1~50、x=1~40、x=1~30、x=1~29、x=1~28、x=1~27、x=1~26、x=1~25、x=1~24、x=1~23、x=1~22、x=1~21、x=1~20、x=1~19、x=1~18、x=1~17、x=1~16、x=1~15、x=1~14、x=1~13、x=1~12、x=1~11、x=1~10、x=10~271、x=20~271、x=30~271、x=40~271、x=50~271、x=60~271、x=70~271、x=80~271、x=100~271、x=125~271、x=150~271、x=175~271、x=200~271、x=225~271、x=1、x=2、x=3、x=4、x=5、x=6、x=7、x=8、x=9、x=10、x=11、x=12、x=13、x=14、x=15、x=16、x=17、x=18、x=19、x=20、x=21、x=22、x=23、x=24、x=25、x=26、x=27、x=28、x=29、x=30、x=40、x=50、x=60、x=70、x=80、x=90、x=100、x=110、x=125、x=150、x=175、x=200、x=225、x=250、又はx=271である）

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0465】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IIIPROの配列、

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_{x1}-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

（式中、Proに関するコンセンサスは、

R₀、R₁₇、R₁₈、R₂₂、R₂₃=非存在であり；

R₁₄、R₄₅、R₅₆、R₅₇、R₅₈、R₆₅、R₆₈=独立してA又は非存在であり；

R₃₇=A、C、U又は非存在であり；

R₂₄、R₂₇、R₄₀=独立してA、G又は非存在であり；

R₃、R₅、R₁₂、R₃₀、R₃₂、R₄₈、R₄₉、R₅₅、R₆₀、R₆₁、R₆₂、R₆₆、R₇₀、R₇₁、R₇₂=独立してC又は非存在であり；

R₃₄、R₄₂=独立してC、G又は非存在であり；

R₄₃=C、G、U又は非存在であり；

R₄₁=C、U又は非存在であり；

R₁、R₂、R₆、R₉、R₁₀、R₁₅、R₁₉、R₂₀、R₂₆、R₃₃、R₃₈、R₃₉、R₄₄、R₄₆、R₅₀、R₅₁、R₅₂、R₆₃、R₆₄、R₆₇、R₆₉=独立して

G又は非存在であり；

R₁₆ = G、U又は非存在であり；

R₄、R₇、R₈、R₁₁、R₁₃、R₂₁、R₂₅、R₂₈、R₂₉、R₃₁、R₃₅、R₃₆、R₅₃、R₅₄、R₅₉ = 独立してU又は非存在であり；

[R₄₇] x₁ = N又は非存在であり；

例えば、x = 1 ~ 271（例えば、x = 1 ~ 250、x = 1 ~ 225、x = 1 ~ 200、x = 1 ~ 175、x = 1 ~ 150、x = 1 ~ 125、x = 1 ~ 100、x = 1 ~ 75、x = 1 ~ 50、x = 1 ~ 40、x = 1 ~ 30、x = 1 ~ 29、x = 1 ~ 28、x = 1 ~ 27、x = 1 ~ 26、x = 1 ~ 25、x = 1 ~ 24、x = 1 ~ 23、x = 1 ~ 22、x = 1 ~ 21、x = 1 ~ 20、x = 1 ~ 19、x = 1 ~ 18、x = 1 ~ 17、x = 1 ~ 16、x = 1 ~ 15、x = 1 ~ 14、x = 1 ~ 13、x = 1 ~ 12、x = 1 ~ 11、x = 1 ~ 10、x = 10 ~ 271、x = 20 ~ 271、x = 30 ~ 271、x = 40 ~ 271、x = 50 ~ 271、x = 60 ~ 271、x = 70 ~ 271、x = 80 ~ 271、x = 100 ~ 271、x = 125 ~ 271、x = 150 ~ 271、x = 175 ~ 271、x = 200 ~ 271、x = 225 ~ 271、x = 1、x = 2、x = 3、x = 4、x = 5、x = 6、x = 7、x = 8、x = 9、x = 10、x = 11、x = 12、x = 13、x = 14、x = 15、x = 16、x = 17、x = 18、x = 19、x = 20、x = 21、x = 22、x = 23、x = 24、x = 25、x = 26、x = 27、x = 28、x = 29、x = 30、x = 40、x = 50、x = 60、x = 70、x = 80、x = 90、x = 100、x = 110、x = 125、x = 150、x = 175、x = 200、x = 225、x = 250、又はx = 271である）

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの方又は両方を有することを条件とする。

【0466】

セリンTREMコンセンサス配列

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式I_{SER}の配列、

R₀ - R₁ - R₂ - R₃ - R₄ - R₅ - R₆ - R₇ - R₈ - R₉ - R₁₀ - R₁₁ - R₁₂ - R₁₃ - R₁₄ - R₁₅ - R₁₆ - R₁₇ - R₁₈ - R₁₉ - R₂₀ - R₂₁ - R₂₂ - R₂₃ - R₂₄ - R₂₅ - R₂₆ - R₂₇ - R₂₈ - R₂₉ - R₃₀ - R₃₁ - R₃₂ - R₃₃ - R₃₄ - R₃₅ - R₃₆ - R₃₇ - R₃₈ - R₃₉ - R₄₀ - R₄₁ - R₄₂ - R₄₃ - R₄₄ - R₄₅ - R₄₆ - [R₄₇] x₁ - R₄₈ - R₄₉ - R₅₀ - R₅₁ - R₅₂ - R₅₃ - R₅₄ - R₅₅ - R₅₆ - R₅₇ - R₅₈ - R₅₉ - R₆₀ - R₆₁ - R₆₂ - R₆₃ - R₆₄ - R₆₅ - R₆₆ - R₆₇ - R₆₈ - R₆₉ - R₇₀ - R₇₁ - R₇₂

（式中、Serに関するコンセンサスは、

R₀ = 非存在であり；

R₁₄、R₂₄、R₅₇ = 独立してA又は非存在であり；

R₄₁ = A、C又は非存在であり；

R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₆、R₂₁、R₂₅、R₂₆、R₂₇、R₂₈、R₃₀、R₃₁、R₃₂、R₃₃、R₃₄、R₃₇、R₄₂、R₄₃、R₄₄、R₄₅、R₄₆、R₄₈、R₄₉、R₅₀、R₆₂、R₆₃、R₆₄、R₆₅、R₆₆、R₆₇、R₆₈、R₆₉、R₇₀ = 独立してN又は非存在であり；

R₁₈ = A、C、U又は非存在であり；

R₁₅、R₄₀、R₅₁、R₅₆ = 独立してA、G又は非存在であり；

R₁、R₂₉、R₅₈、R₇₂ = 独立してA、G、U又は非存在であり；

R₃₉ = A、U又は非存在であり；

R₆₀ = C又は非存在であり；

R₃₈ = C、G又は非存在であり；

R₁₇、R₂₂、R₂₃、R₇₁ = 独立してC、G、U又は非存在であり；

R₈、R₃₅、R₃₆、R₅₅、R₅₉、R₆₁ = 独立してC、U又は非存在であり；

R₁₉、R₂₀ = 独立してG又は非存在であり；

10

20

30

40

50

R₅₂ = G、U又は非存在であり；

R₅₃、R₅₄ = 独立してU又は非存在であり；

[R₄₇]_{x1} = N又は非存在であり；

例えば、x = 1 ~ 271（例えば、x = 1 ~ 250、x = 1 ~ 225、x = 1 ~ 200、x = 1 ~ 175、x = 1 ~ 150、x = 1 ~ 125、x = 1 ~ 100、x = 1 ~ 75、x = 1 ~ 50、x = 1 ~ 40、x = 1 ~ 30、x = 1 ~ 29、x = 1 ~ 28、x = 1 ~ 27、x = 1 ~ 26、x = 1 ~ 25、x = 1 ~ 24、x = 1 ~ 23、x = 1 ~ 22、x = 1 ~ 21、x = 1 ~ 20、x = 1 ~ 19、x = 1 ~ 18、x = 1 ~ 17、x = 1 ~ 16、x = 1 ~ 15、x = 1 ~ 14、x = 1 ~ 13、x = 1 ~ 12、x = 1 ~ 11、x = 1 ~ 10、x = 10 ~ 271、x = 20 ~ 271、x = 30 ~ 271、x = 40 ~ 271、x = 50 ~ 271、x = 60 ~ 271、x = 70 ~ 271、x = 80 ~ 271、x = 100 ~ 271、x = 125 ~ 271、x = 150 ~ 271、x = 175 ~ 271、x = 200 ~ 271、x = 225 ~ 271、x = 1、x = 2、x = 3、x = 4、x = 5、x = 6、x = 7、x = 8、x = 9、x = 10、x = 11、x = 12、x = 13、x = 14、x = 15、x = 16、x = 17、x = 18、x = 19、x = 20、x = 21、x = 22、x = 23、x = 24、x = 25、x = 26、x = 27、x = 28、x = 29、x = 30、x = 40、x = 50、x = 60、x = 70、x = 80、x = 90、x = 100、x = 110、x = 125、x = 150、x = 175、x = 200、x = 225、x = 250、又はx = 271である）

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

[0467]

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式II_{SER}の配列、

R₀ - R₁ - R₂ - R₃ - R₄ - R₅ - R₆ - R₇ - R₈ - R₉ - R₁₀ - R₁₁ - R₁₂ - R₁₃ - R₁₄ - R₁₅ - R₁₆ - R₁₇ - R₁₈ - R₁₉ - R₂₀ - R₂₁ - R₂₂ - R₂₃ - R₂₄ - R₂₅ - R₂₆ - R₂₇ - R₂₈ - R₂₉ - R₃₀ - R₃₁ - R₃₂ - R₃₃ - R₃₄ - R₃₅ - R₃₆ - R₃₇ - R₃₈ - R₃₉ - R₄₀ - R₄₁ - R₄₂ - R₄₃ - R₄₄ - R₄₅ - R₄₆ - [R₄₇]_{x1} - R₄₈ - R₄₉ - R₅₀ - R₅₁ - R₅₂ - R₅₃ - R₅₄ - R₅₅ - R₅₆ - R₅₇ - R₅₈ - R₅₉ - R₆₀ - R₆₁ - R₆₂ - R₆₃ - R₆₄ - R₆₅ - R₆₆ - R₆₇ - R₆₈ - R₆₉ - R₇₀ - R₇₁ - R₇₂

（式中、Serに関するコンセンサスは、

R₀、R₂₃ = 非存在であり；

R₁₄、R₂₄、R₄₁、R₅₇ = 独立してA又は非存在であり；

R₄₄ = A、C又は非存在であり；

R₂₅、R₄₅、R₄₈ = 独立してA、C、G又は非存在であり；

R₂、R₃、R₄、R₅、R₃₇、R₅₀、R₆₂、R₆₆、R₆₇、R₆₉、R₇₀ = 独立してN又は非存在であり；

R₁₂、R₂₈、R₆₅ = 独立してA、C、U又は非存在であり；

R₉、R₁₅、R₂₉、R₃₄、R₄₀、R₅₆、R₆₃ = 独立してA、G又は非存在であり；

R₇、R₂₆、R₃₀、R₃₃、R₄₆、R₅₈、R₇₂ = 独立してA、G、U又は非存在であり；

R₃₉ = A、U又は非存在であり；

R₁₁、R₃₅、R₆₀、R₆₁ = 独立してC又は非存在であり；

R₁₃、R₃₈ = 独立してC、G又は非存在であり；

R₆、R₁₇、R₃₁、R₄₃、R₆₄、R₆₈ = 独立してC、G、U又は非存在であり；

R₃₆、R₄₂、R₄₉、R₅₅、R₅₉、R₇₁ = 独立してC、U又は非存在であり；

R₁₀、R₁₉、R₂₀、R₂₇、R₅₁ = 独立してG又は非存在であり；

R₁、R₁₆、R₃₂、R₅₂ = 独立してG、U又は非存在であり；

R₈、R₁₈、R₂₁、R₂₂、R₅₃、R₅₄ = 独立してU又は非存在であり；

〔R₄₇〕_{x1} = N 又は非存在であり；

例えば、 $x = 1 \sim 271$ （例えば、 $x = 1 \sim 250$ 、 $x = 1 \sim 225$ 、 $x = 1 \sim 200$ 、 $x = 1 \sim 175$ 、 $x = 1 \sim 150$ 、 $x = 1 \sim 125$ 、 $x = 1 \sim 100$ 、 $x = 1 \sim 75$ 、 $x = 1 \sim 50$ 、 $x = 1 \sim 40$ 、 $x = 1 \sim 30$ 、 $x = 1 \sim 29$ 、 $x = 1 \sim 28$ 、 $x = 1 \sim 27$ 、 $x = 1 \sim 26$ 、 $x = 1 \sim 25$ 、 $x = 1 \sim 24$ 、 $x = 1 \sim 23$ 、 $x = 1 \sim 22$ 、 $x = 1 \sim 21$ 、 $x = 1 \sim 20$ 、 $x = 1 \sim 19$ 、 $x = 1 \sim 18$ 、 $x = 1 \sim 17$ 、 $x = 1 \sim 16$ 、 $x = 1 \sim 15$ 、 $x = 1 \sim 14$ 、 $x = 1 \sim 13$ 、 $x = 1 \sim 12$ 、 $x = 1 \sim 11$ 、 $x = 1 \sim 10$ 、 $x = 10 \sim 271$ 、 $x = 20 \sim 271$ 、 $x = 30 \sim 271$ 、 $x = 40 \sim 271$ 、 $x = 50 \sim 271$ 、 $x = 60 \sim 271$ 、 $x = 70 \sim 271$ 、 $x = 80 \sim 271$ 、 $x = 100 \sim 271$ 、 $x = 125 \sim 271$ 、 $x = 150 \sim 271$ 、 $x = 175 \sim 271$ 、 $x = 200 \sim 271$ 、 $x = 225 \sim 271$ 、 $x = 1$ 、 $x = 2$ 、 $x = 3$ 、 $x = 4$ 、 $x = 5$ 、 $x = 6$ 、 $x = 7$ 、 $x = 8$ 、 $x = 9$ 、 $x = 10$ 、 $x = 11$ 、 $x = 12$ 、 $x = 13$ 、 $x = 14$ 、 $x = 15$ 、 $x = 16$ 、 $x = 17$ 、 $x = 18$ 、 $x = 19$ 、 $x = 20$ 、 $x = 21$ 、 $x = 22$ 、 $x = 23$ 、 $x = 24$ 、 $x = 25$ 、 $x = 26$ 、 $x = 27$ 、 $x = 28$ 、 $x = 29$ 、 $x = 30$ 、 $x = 40$ 、 $x = 50$ 、 $x = 60$ 、 $x = 70$ 、 $x = 80$ 、 $x = 90$ 、 $x = 100$ 、 $x = 110$ 、 $x = 125$ 、 $x = 150$ 、 $x = 175$ 、 $x = 200$ 、 $x = 225$ 、 $x = 250$ 、又は $x = 271$ である）

10

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

20

〔0468〕

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IIISERの配列、

R₀ - R₁ - R₂ - R₃ - R₄ - R₅ - R₆ - R₇ - R₈ - R₉ - R₁₀ - R₁₁ - R₁₂ - R₁₃ - R₁₄ - R₁₅ - R₁₆ - R₁₇ - R₁₈ - R₁₉ - R₂₀ - R₂₁ - R₂₂ - R₂₃ - R₂₄ - R₂₅ - R₂₆ - R₂₇ - R₂₈ - R₂₉ - R₃₀ - R₃₁ - R₃₂ - R₃₃ - R₃₄ - R₃₅ - R₃₆ - R₃₇ - R₃₈ - R₃₉ - R₄₀ - R₄₁ - R₄₂ - R₄₃ - R₄₄ - R₄₅ - R₄₆ - 〔R₄₇〕_{x1} - R₄₈ - R₄₉ - R₅₀ - R₅₁ - R₅₂ - R₅₃ - R₅₄ - R₅₅ - R₅₆ - R₅₇ - R₅₈ - R₅₉ - R₆₀ - R₆₁ - R₆₂ - R₆₃ - R₆₄ - R₆₅ - R₆₆ - R₆₇ - R₆₈ - R₆₉ - R₇₀ - R₇₁ - R₇₂

（式中、Serに関するコンセンサスは、

30

R₀、R₂₃ = 非存在であり；

R₁₄、R₂₄、R₄₁、R₅₇、R₅₈ = 独立してA又は非存在であり；

R₄₄ = A、C又は非存在であり；

R₂₅、R₄₈ = 独立してA、C、G又は非存在であり；

R₂、R₃、R₅、R₃₇、R₆₆、R₆₇、R₆₉、R₇₀ = 独立してN又は非存在であり；

R₁₂、R₂₈、R₆₂ = 独立してA、C、U又は非存在であり；

R₇、R₉、R₁₅、R₂₉、R₃₃、R₃₄、R₄₀、R₄₅、R₅₆、R₆₃ = 独立してA、G又は非存在であり；

R₇、R₂₆、R₄₆、R₅₀ = 独立してA、G、U又は非存在であり；

R₃₀、R₃₉ = 独立してA、U又は非存在であり；

40

R₁₁、R₁₇、R₃₅、R₆₀、R₆₁ = 独立してC又は非存在であり；

R₁₃、R₃₈ = 独立してC、G又は非存在であり；

R₆、R₆₄ = 独立してC、G、U又は非存在であり；

R₃₁、R₄₂、R₄₃、R₄₉、R₅₅、R₅₉、R₆₅、R₆₈、R₇₁ = 独立してC、U又は非存在であり；

R₁₀、R₁₉、R₂₀、R₂₇、R₅₁、R₅₂ = 独立してG又は非存在であり；

R₁、R₁₆、R₃₂、R₇₂ = 独立してG、U又は非存在であり；

R₈、R₁₈、R₂₁、R₂₂、R₃₆、R₅₃、R₅₄ = 独立してU又は非存在であり；

〔R₄₇〕_{x1} = N 又は非存在であり；

例えば、 $x = 1 \sim 271$ （例えば、 $x = 1 \sim 250$ 、 $x = 1 \sim 225$ 、 $x = 1 \sim 200$ 、

50

$x = 1 \sim 175$ 、 $x = 1 \sim 150$ 、 $x = 1 \sim 125$ 、 $x = 1 \sim 100$ 、 $x = 1 \sim 75$ 、 $x = 1 \sim 50$ 、 $x = 1 \sim 40$ 、 $x = 1 \sim 30$ 、 $x = 1 \sim 29$ 、 $x = 1 \sim 28$ 、 $x = 1 \sim 27$ 、 $x = 1 \sim 26$ 、 $x = 1 \sim 25$ 、 $x = 1 \sim 24$ 、 $x = 1 \sim 23$ 、 $x = 1 \sim 22$ 、 $x = 1 \sim 21$ 、 $x = 1 \sim 20$ 、 $x = 1 \sim 19$ 、 $x = 1 \sim 18$ 、 $x = 1 \sim 17$ 、 $x = 1 \sim 16$ 、 $x = 1 \sim 15$ 、 $x = 1 \sim 14$ 、 $x = 1 \sim 13$ 、 $x = 1 \sim 12$ 、 $x = 1 \sim 11$ 、 $x = 1 \sim 10$ 、 $x = 10 \sim 271$ 、 $x = 20 \sim 271$ 、 $x = 30 \sim 271$ 、 $x = 40 \sim 271$ 、 $x = 50 \sim 271$ 、 $x = 60 \sim 271$ 、 $x = 70 \sim 271$ 、 $x = 80 \sim 271$ 、 $x = 100 \sim 271$ 、 $x = 125 \sim 271$ 、 $x = 150 \sim 271$ 、 $x = 175 \sim 271$ 、 $x = 200 \sim 271$ 、 $x = 225 \sim 271$ 、 $x = 1$ 、 $x = 2$ 、 $x = 3$ 、 $x = 4$ 、 $x = 5$ 、 $x = 6$ 、 $x = 7$ 、 $x = 8$ 、 $x = 9$ 、 $x = 10$ 、 $x = 11$ 、 $x = 12$ 、 $x = 13$ 、 $x = 14$ 、 $x = 15$ 、 $x = 16$ 、 $x = 17$ 、 $x = 18$ 、 $x = 19$ 、 $x = 20$ 、 $x = 21$ 、 $x = 22$ 、 $x = 23$ 、 $x = 24$ 、 $x = 25$ 、 $x = 26$ 、 $x = 27$ 、 $x = 28$ 、 $x = 29$ 、 $x = 30$ 、 $x = 40$ 、 $x = 50$ 、 $x = 60$ 、 $x = 70$ 、 $x = 80$ 、 $x = 90$ 、 $x = 100$ 、 $x = 110$ 、 $x = 125$ 、 $x = 150$ 、 $x = 175$ 、 $x = 200$ 、 $x = 225$ 、 $x = 250$ 、又は $x = 271$ である)

10

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0469】

スレオニンTREMコンセンサス配列

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式ITHRの配列、

20

$R_0 - R_1 - R_2 - R_3 - R_4 - R_5 - R_6 - R_7 - R_8 - R_9 - R_{10} - R_{11} - R_{12} - R_{13} - R_{14} - R_{15} - R_{16} - R_{17} - R_{18} - R_{19} - R_{20} - R_{21} - R_{22} - R_{23} - R_{24} - R_{25} - R_{26} - R_{27} - R_{28} - R_{29} - R_{30} - R_{31} - R_{32} - R_{33} - R_{34} - R_{35} - R_{36} - R_{37} - R_{38} - R_{39} - R_{40} - R_{41} - R_{42} - R_{43} - R_{44} - R_{45} - R_{46} - [R_{47}]_{x1} - R_{48} - R_{49} - R_{50} - R_{51} - R_{52} - R_{53} - R_{54} - R_{55} - R_{56} - R_{57} - R_{58} - R_{59} - R_{60} - R_{61} - R_{62} - R_{63} - R_{64} - R_{65} - R_{66} - R_{67} - R_{68} - R_{69} - R_{70} - R_{71} - R_{72}$

(式中、Thrに関するコンセンサスは、

R_0 、 R_{23} = 非存在であり；

R_{14} 、 R_{41} 、 R_{57} = 独立してA又は非存在であり；

30

R_{56} 、 R_{70} = 独立してA、C、G又は非存在であり；

R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_{12} 、 R_{16} 、 R_{26} 、 R_{30} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{34} 、 R_{37} 、 R_{42} 、 R_{44} 、 R_{45} 、 R_{46} 、 R_{48} 、 R_{49} 、 R_{50} 、 R_{58} 、 R_{62} 、 R_{63} 、 R_{64} 、 R_{65} 、 R_{66} 、 R_{67} 、 R_{68} 、 R_{72} = 独立してN又は非存在であり；

R_{13} 、 R_{17} 、 R_{21} 、 R_{35} 、 R_{61} = 独立してA、C、U又は非存在であり；

R_1 、 R_9 、 R_{24} 、 R_{27} 、 R_{29} 、 R_{69} = 独立してA、G又は非存在であり；

R_{15} 、 R_{25} 、 R_{51} = 独立してA、G、U又は非存在であり；

R_{40} 、 R_{53} = 独立してA、U又は非存在であり；

R_{33} 、 R_{43} = 独立してC、G又は非存在であり；

R_2 、 R_3 、 R_{59} = 独立してC、G、U又は非存在であり；

40

R_{11} 、 R_{18} 、 R_{22} 、 R_{28} 、 R_{36} 、 R_{54} 、 R_{55} 、 R_{60} 、 R_{71} = 独立してC、U又は非存在であり；

R_{10} 、 R_{20} 、 R_{38} 、 R_{52} = 独立してG又は非存在であり；

R_{19} = G、U又は非存在であり；

R_8 、 R_{39} = 独立してU又は非存在であり；

$[R_{47}]_{x1}$ = N又は非存在であり；

例えば、 $x = 1 \sim 271$ （例えば、 $x = 1 \sim 250$ 、 $x = 1 \sim 225$ 、 $x = 1 \sim 200$ 、 $x = 1 \sim 175$ 、 $x = 1 \sim 150$ 、 $x = 1 \sim 125$ 、 $x = 1 \sim 100$ 、 $x = 1 \sim 75$ 、 $x = 1 \sim 50$ 、 $x = 1 \sim 40$ 、 $x = 1 \sim 30$ 、 $x = 1 \sim 29$ 、 $x = 1 \sim 28$ 、 $x = 1 \sim 27$ 、 $x = 1 \sim 26$ 、 $x = 1 \sim 25$ 、 $x = 1 \sim 24$ 、 $x = 1 \sim 23$ 、 $x = 1 \sim 22$ 、 $x = 1 \sim$

50

21、 $x=1\sim 20$ 、 $x=1\sim 19$ 、 $x=1\sim 18$ 、 $x=1\sim 17$ 、 $x=1\sim 16$ 、 $x=1\sim 15$ 、 $x=1\sim 14$ 、 $x=1\sim 13$ 、 $x=1\sim 12$ 、 $x=1\sim 11$ 、 $x=1\sim 10$ 、 $x=10\sim 271$ 、 $x=20\sim 271$ 、 $x=30\sim 271$ 、 $x=40\sim 271$ 、 $x=50\sim 271$ 、 $x=60\sim 271$ 、 $x=70\sim 271$ 、 $x=80\sim 271$ 、 $x=100\sim 271$ 、 $x=125\sim 271$ 、 $x=150\sim 271$ 、 $x=175\sim 271$ 、 $x=200\sim 271$ 、 $x=225\sim 271$ 、 $x=1$ 、 $x=2$ 、 $x=3$ 、 $x=4$ 、 $x=5$ 、 $x=6$ 、 $x=7$ 、 $x=8$ 、 $x=9$ 、 $x=10$ 、 $x=11$ 、 $x=12$ 、 $x=13$ 、 $x=14$ 、 $x=15$ 、 $x=16$ 、 $x=17$ 、 $x=18$ 、 $x=19$ 、 $x=20$ 、 $x=21$ 、 $x=22$ 、 $x=23$ 、 $x=24$ 、 $x=25$ 、 $x=26$ 、 $x=27$ 、 $x=28$ 、 $x=29$ 、 $x=30$ 、 $x=40$ 、 $x=50$ 、 $x=60$ 、 $x=70$ 、 $x=80$ 、 $x=90$ 、 $x=100$ 、 $x=110$ 、 $x=125$ 、 $x=150$ 、 $x=175$ 、 $x=200$ 、 $x=225$ 、 $x=250$ 、又は $x=271$ である)

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0470】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IITHRの配列、

$R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_{x1}-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$

(式中、Thrに関するコンセンサスは、

R_0 、 R_{18} 、 R_{23} =非存在であり；

R_{14} 、 R_{41} 、 R_{57} =独立してA又は非存在であり；

R_9 、 R_{42} 、 R_{44} 、 R_{48} 、 R_{56} 、 R_{70} =独立してA、C、G又は非存在であり；

R_4 、 R_6 、 R_{12} 、 R_{26} 、 R_{49} 、 R_{58} 、 R_{63} 、 R_{64} 、 R_{66} 、 R_{68} =独立してN又は非存在であり；

R_{13} 、 R_{21} 、 R_{31} 、 R_{37} 、 R_{62} =独立してA、C、U又は非存在であり；

R_1 、 R_{15} 、 R_{24} 、 R_{27} 、 R_{29} 、 R_{46} 、 R_{51} 、 R_{69} =独立してA、G又は非存在であり；

R_7 、 R_{25} 、 R_{45} 、 R_{50} 、 R_{67} =独立してA、G、U又は非存在であり；

R_{40} 、 R_{53} =独立してA、U又は非存在であり；

R_{35} =C又は非存在であり；

R_{33} 、 R_{43} =独立してC、G又は非存在であり；

R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_{16} 、 R_{32} 、 R_{34} 、 R_{59} 、 R_{65} 、 R_{72} =独立してC、G、U又は非存在であり；

R_{11} 、 R_{17} 、 R_{22} 、 R_{28} 、 R_{30} 、 R_{36} 、 R_{55} 、 R_{60} 、 R_{61} 、 R_{71} =独立してC、U又は非存在であり；

R_{10} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{38} 、 R_{52} =独立してG又は非存在であり；

R_8 、 R_{39} 、 R_{54} =独立してU又は非存在であり；

$[R_{47}]_{x1}$ =N又は非存在であり；

例えば、 $x=1\sim 271$ （例えば、 $x=1\sim 250$ 、 $x=1\sim 225$ 、 $x=1\sim 200$ 、 $x=1\sim 175$ 、 $x=1\sim 150$ 、 $x=1\sim 125$ 、 $x=1\sim 100$ 、 $x=1\sim 75$ 、 $x=1\sim 50$ 、 $x=1\sim 40$ 、 $x=1\sim 30$ 、 $x=1\sim 29$ 、 $x=1\sim 28$ 、 $x=1\sim 27$ 、 $x=1\sim 26$ 、 $x=1\sim 25$ 、 $x=1\sim 24$ 、 $x=1\sim 23$ 、 $x=1\sim 22$ 、 $x=1\sim 21$ 、 $x=1\sim 20$ 、 $x=1\sim 19$ 、 $x=1\sim 18$ 、 $x=1\sim 17$ 、 $x=1\sim 16$ 、 $x=1\sim 15$ 、 $x=1\sim 14$ 、 $x=1\sim 13$ 、 $x=1\sim 12$ 、 $x=1\sim 11$ 、 $x=1\sim 10$ 、 $x=10\sim 271$ 、 $x=20\sim 271$ 、 $x=30\sim 271$ 、 $x=40\sim 271$ 、 $x=50$

～271、 $x=60\sim 271$ 、 $x=70\sim 271$ 、 $x=80\sim 271$ 、 $x=100\sim 271$ 、 $x=125\sim 271$ 、 $x=150\sim 271$ 、 $x=175\sim 271$ 、 $x=200\sim 271$ 、 $x=225\sim 271$ 、 $x=1$ 、 $x=2$ 、 $x=3$ 、 $x=4$ 、 $x=5$ 、 $x=6$ 、 $x=7$ 、 $x=8$ 、 $x=9$ 、 $x=10$ 、 $x=11$ 、 $x=12$ 、 $x=13$ 、 $x=14$ 、 $x=15$ 、 $x=16$ 、 $x=17$ 、 $x=18$ 、 $x=19$ 、 $x=20$ 、 $x=21$ 、 $x=22$ 、 $x=23$ 、 $x=24$ 、 $x=25$ 、 $x=26$ 、 $x=27$ 、 $x=28$ 、 $x=29$ 、 $x=30$ 、 $x=40$ 、 $x=50$ 、 $x=60$ 、 $x=70$ 、 $x=80$ 、 $x=90$ 、 $x=100$ 、 $x=110$ 、 $x=125$ 、 $x=150$ 、 $x=175$ 、 $x=200$ 、 $x=225$ 、 $x=250$ 、又は $x=271$ である)

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

10

【0471】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IIITHRの配列、

$R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_{x1}-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$

20

(式中、Thrに関するコンセンサスは、

R_0 、 R_{18} 、 R_{23} =非存在であり；

R_{14} 、 R_{40} 、 R_{41} 、 R_{57} =独立してA又は非存在であり；

R_{44} =A、C又は非存在であり；

R_9 、 R_{42} 、 R_{48} 、 R_{56} =独立してA、C、G又は非存在であり；

R_4 、 R_6 、 R_{12} 、 R_{26} 、 R_{58} 、 R_{64} 、 R_{66} 、 R_{68} =独立してN又は非存在であり；

R_{13} 、 R_{21} 、 R_{31} 、 R_{37} 、 R_{49} 、 R_{62} =独立してA、C、U又は非存在であり；

R_1 、 R_{15} 、 R_{24} 、 R_{27} 、 R_{29} 、 R_{46} 、 R_{51} 、 R_{69} =独立してA、G又は非存在であり；

30

R_7 、 R_{25} 、 R_{45} 、 R_{50} 、 R_{63} 、 R_{67} =独立してA、G、U又は非存在であり；
 R_{53} =A、U又は非存在であり；

R_{35} =C又は非存在であり；

R_2 、 R_{33} 、 R_{43} 、 R_{70} =独立してC、G又は非存在であり；

R_5 、 R_{16} 、 R_{34} 、 R_{59} 、 R_{65} =独立してC、G、U又は非存在であり；

R_3 、 R_{11} 、 R_{22} 、 R_{28} 、 R_{30} 、 R_{36} 、 R_{55} 、 R_{60} 、 R_{61} 、 R_{71} =独立してC、U又は非存在であり；

R_{10} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{38} 、 R_{52} =独立してG又は非存在であり；

R_{32} =G、U又は非存在であり；

40

R_8 、 R_{17} 、 R_{39} 、 R_{54} 、 R_{72} =独立してU又は非存在であり；

$[R_{47}]_{x1}$ =N又は非存在であり；

例えば、 $x=1\sim 271$ （例えば、 $x=1\sim 250$ 、 $x=1\sim 225$ 、 $x=1\sim 200$ 、 $x=1\sim 175$ 、 $x=1\sim 150$ 、 $x=1\sim 125$ 、 $x=1\sim 100$ 、 $x=1\sim 75$ 、 $x=1\sim 50$ 、 $x=1\sim 40$ 、 $x=1\sim 30$ 、 $x=1\sim 29$ 、 $x=1\sim 28$ 、 $x=1\sim 27$ 、 $x=1\sim 26$ 、 $x=1\sim 25$ 、 $x=1\sim 24$ 、 $x=1\sim 23$ 、 $x=1\sim 22$ 、 $x=1\sim 21$ 、 $x=1\sim 20$ 、 $x=1\sim 19$ 、 $x=1\sim 18$ 、 $x=1\sim 17$ 、 $x=1\sim 16$ 、 $x=1\sim 15$ 、 $x=1\sim 14$ 、 $x=1\sim 13$ 、 $x=1\sim 12$ 、 $x=1\sim 11$ 、 $x=1\sim 10$ 、 $x=10\sim 271$ 、 $x=20\sim 271$ 、 $x=30\sim 271$ 、 $x=40\sim 271$ 、 $x=50\sim 271$ 、 $x=60\sim 271$ 、 $x=70\sim 271$ 、 $x=80\sim 271$ 、 $x=100\sim 271$ 、

50

1、 $x=125\sim271$ 、 $x=150\sim271$ 、 $x=175\sim271$ 、 $x=200\sim271$ 、 $x=225\sim271$ 、 $x=1$ 、 $x=2$ 、 $x=3$ 、 $x=4$ 、 $x=5$ 、 $x=6$ 、 $x=7$ 、 $x=8$ 、 $x=9$ 、 $x=10$ 、 $x=11$ 、 $x=12$ 、 $x=13$ 、 $x=14$ 、 $x=15$ 、 $x=16$ 、 $x=17$ 、 $x=18$ 、 $x=19$ 、 $x=20$ 、 $x=21$ 、 $x=22$ 、 $x=23$ 、 $x=24$ 、 $x=25$ 、 $x=26$ 、 $x=27$ 、 $x=28$ 、 $x=29$ 、 $x=30$ 、 $x=40$ 、 $x=50$ 、 $x=60$ 、 $x=70$ 、 $x=80$ 、 $x=90$ 、 $x=100$ 、 $x=110$ 、 $x=125$ 、 $x=150$ 、 $x=175$ 、 $x=200$ 、 $x=225$ 、 $x=250$ 、又は $x=271$ である)

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0472】

トリプトファンTREMコンセンサス配列

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式I_{TRP}の配列、

$R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_{x1}-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$

(式中、Trpに関するコンセンサスは、

R_0 = 非存在であり；

R_{24} 、 R_{39} 、 R_{41} 、 R_{57} = 独立してA又は非存在であり；

R_2 、 R_3 、 R_{26} 、 R_{27} 、 R_{40} 、 R_{48} = 独立してA、C、G又は非存在であり；

R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_{29} 、 R_{30} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{34} 、 R_{42} 、 R_{44} 、 R_{45} 、 R_{46} 、 R_{49} 、 R_{51} 、 R_{58} 、 R_{63} 、 R_{66} 、 R_{67} 、 R_{68} = 独立してN又は非存在であり；

R_{13} 、 R_{14} 、 R_{16} 、 R_{18} 、 R_{21} 、 R_{61} 、 R_{65} 、 R_{71} = 独立してA、C、U又は非存在であり；

R_1 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{15} 、 R_{33} 、 R_{50} 、 R_{56} = 独立してA、G又は非存在であり；

R_7 、 R_{25} 、 R_{72} = 独立してA、G、U又は非存在であり；

R_{37} 、 R_{38} 、 R_{55} 、 R_{60} = 独立してC又は非存在であり；

R_{12} 、 R_{35} 、 R_{43} 、 R_{64} 、 R_{69} 、 R_{70} = 独立してC、G、U又は非存在であり；

R_{11} 、 R_{17} 、 R_{22} 、 R_{28} 、 R_{59} 、 R_{62} = 独立してC、U又は非存在であり；

R_{19} 、 R_{20} 、 R_{52} = 独立してG又は非存在であり；

R_8 、 R_{23} 、 R_{36} 、 R_{53} 、 R_{54} = 独立してU又は非存在であり；

$[R_{47}]_{x1}$ = N又は非存在であり；

例えば、 $x=1\sim271$ （例えば、 $x=1\sim250$ 、 $x=1\sim225$ 、 $x=1\sim200$ 、 $x=1\sim175$ 、 $x=1\sim150$ 、 $x=1\sim125$ 、 $x=1\sim100$ 、 $x=1\sim75$ 、 $x=1\sim50$ 、 $x=1\sim40$ 、 $x=1\sim30$ 、 $x=1\sim29$ 、 $x=1\sim28$ 、 $x=1\sim27$ 、 $x=1\sim26$ 、 $x=1\sim25$ 、 $x=1\sim24$ 、 $x=1\sim23$ 、 $x=1\sim22$ 、 $x=1\sim21$ 、 $x=1\sim20$ 、 $x=1\sim19$ 、 $x=1\sim18$ 、 $x=1\sim17$ 、 $x=1\sim16$ 、 $x=1\sim15$ 、 $x=1\sim14$ 、 $x=1\sim13$ 、 $x=1\sim12$ 、 $x=1\sim11$ 、 $x=1\sim10$ 、 $x=10\sim271$ 、 $x=20\sim271$ 、 $x=30\sim271$ 、 $x=40\sim271$ 、 $x=50\sim271$ 、 $x=60\sim271$ 、 $x=70\sim271$ 、 $x=80\sim271$ 、 $x=100\sim271$ 、 $x=125\sim271$ 、 $x=150\sim271$ 、 $x=175\sim271$ 、 $x=200\sim271$ 、 $x=225\sim271$ 、 $x=1$ 、 $x=2$ 、 $x=3$ 、 $x=4$ 、 $x=5$ 、 $x=6$ 、 $x=7$ 、 $x=8$ 、 $x=9$ 、 $x=10$ 、 $x=11$ 、 $x=12$ 、 $x=13$ 、 $x=14$ 、 $x=15$ 、 $x=$

16、 $x=17$ 、 $x=18$ 、 $x=19$ 、 $x=20$ 、 $x=21$ 、 $x=22$ 、 $x=23$ 、 $x=24$ 、 $x=25$ 、 $x=26$ 、 $x=27$ 、 $x=28$ 、 $x=29$ 、 $x=30$ 、 $x=40$ 、 $x=50$ 、 $x=60$ 、 $x=70$ 、 $x=80$ 、 $x=90$ 、 $x=100$ 、 $x=110$ 、 $x=125$ 、 $x=150$ 、 $x=175$ 、 $x=200$ 、 $x=225$ 、 $x=250$ 、又は $x=271$ である)

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0473】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式II TRPの配列、

$R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_{x1}-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$

(式中、Trpに関するコンセンサスは、

R_0 、 R_{18} 、 R_{22} 、 R_{23} =非存在であり；

R_{14} 、 R_{24} 、 R_{39} 、 R_{41} 、 R_{57} 、 R_{72} =独立してA又は非存在であり；

R_3 、 R_4 、 R_{13} 、 R_{61} 、 R_{71} =独立してA、C又は非存在であり；

R_6 、 R_{44} =独立してA、C、G又は非存在であり；

R_{21} =A、C、U又は非存在であり；

R_2 、 R_7 、 R_{15} 、 R_{25} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{45} 、 R_{56} 、 R_{63} =独立してA、G又は非存在であり；

R_{58} =A、G、U又は非存在であり；

R_{46} =A、U又は非存在であり；

R_{37} 、 R_{38} 、 R_{55} 、 R_{60} 、 R_{62} =独立してC又は非存在であり；

R_{12} 、 R_{26} 、 R_{27} 、 R_{35} 、 R_{40} 、 R_{48} 、 R_{67} =独立してC、G又は非存在であり；

R_{32} 、 R_{43} 、 R_{68} =独立してC、G、U又は非存在であり；

R_{11} 、 R_{16} 、 R_{28} 、 R_{31} 、 R_{49} 、 R_{59} 、 R_{65} 、 R_{70} =独立してC、U又は非存在であり；

R_1 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{50} 、 R_{52} 、 R_{69} =独立してG又は非存在であり；

R_2 、 R_8 、 R_{29} 、 R_{30} 、 R_{42} 、 R_{51} 、 R_{64} 、 R_{66} =独立してG、U又は非存在であり；

R_{17} 、 R_{36} 、 R_{53} 、 R_{54} =独立してU又は非存在であり；

【 R_{47} 】 $_{x1}$ =N又は非存在であり；

例えば、 $x=1\sim 271$ （例えば、 $x=1\sim 250$ 、 $x=1\sim 225$ 、 $x=1\sim 200$ 、 $x=1\sim 175$ 、 $x=1\sim 150$ 、 $x=1\sim 125$ 、 $x=1\sim 100$ 、 $x=1\sim 75$ 、 $x=1\sim 50$ 、 $x=1\sim 40$ 、 $x=1\sim 30$ 、 $x=1\sim 29$ 、 $x=1\sim 28$ 、 $x=1\sim 27$ 、 $x=1\sim 26$ 、 $x=1\sim 25$ 、 $x=1\sim 24$ 、 $x=1\sim 23$ 、 $x=1\sim 22$ 、 $x=1\sim 21$ 、 $x=1\sim 20$ 、 $x=1\sim 19$ 、 $x=1\sim 18$ 、 $x=1\sim 17$ 、 $x=1\sim 16$ 、 $x=1\sim 15$ 、 $x=1\sim 14$ 、 $x=1\sim 13$ 、 $x=1\sim 12$ 、 $x=1\sim 11$ 、 $x=1\sim 10$ 、 $x=10\sim 271$ 、 $x=20\sim 271$ 、 $x=30\sim 271$ 、 $x=40\sim 271$ 、 $x=50\sim 271$ 、 $x=60\sim 271$ 、 $x=70\sim 271$ 、 $x=80\sim 271$ 、 $x=100\sim 271$ 、 $x=125\sim 271$ 、 $x=150\sim 271$ 、 $x=175\sim 271$ 、 $x=200\sim 271$ 、 $x=225\sim 271$ 、 $x=1$ 、 $x=2$ 、 $x=3$ 、 $x=4$ 、 $x=5$ 、 $x=6$ 、 $x=7$ 、 $x=8$ 、 $x=9$ 、 $x=10$ 、 $x=11$ 、 $x=12$ 、 $x=13$ 、 $x=14$ 、 $x=15$ 、 $x=16$ 、 $x=17$ 、 $x=18$ 、 $x=19$ 、 $x=20$ 、 $x=21$ 、 $x=22$ 、 $x=23$ 、 $x=$

24、 $x=25$ 、 $x=26$ 、 $x=27$ 、 $x=28$ 、 $x=29$ 、 $x=30$ 、 $x=40$ 、 $x=50$ 、 $x=60$ 、 $x=70$ 、 $x=80$ 、 $x=90$ 、 $x=100$ 、 $x=110$ 、 $x=125$ 、 $x=150$ 、 $x=175$ 、 $x=200$ 、 $x=225$ 、 $x=250$ 、又は $x=271$ である)

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0474】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IIITRPの配列、

$R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_{x1}-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$

10

(式中、Trpに関するコンセンサスは、

R_0 、 R_{18} 、 R_{22} 、 R_{23} =非存在であり；

R_{14} 、 R_{24} 、 R_{39} 、 R_{41} 、 R_{57} 、 R_{72} =独立してA又は非存在であり；

R_3 、 R_4 、 R_{13} 、 R_{61} 、 R_{71} =独立してA、C又は非存在であり；

R_6 、 R_{44} =独立してA、C、G又は非存在であり；

20

R_{21} =A、C、U又は非存在であり；

R_2 、 R_7 、 R_{15} 、 R_{25} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{45} 、 R_{56} 、 R_{63} =独立してA、G又は非存在であり；

R_{58} =A、G、U又は非存在であり；

R_{46} =A、U又は非存在であり；

R_{37} 、 R_{38} 、 R_{55} 、 R_{60} 、 R_{62} =独立してC又は非存在であり；

R_{12} 、 R_{26} 、 R_{27} 、 R_{35} 、 R_{40} 、 R_{48} 、 R_{67} =独立してC、G又は非存在であり；

R_{32} 、 R_{43} 、 R_{68} =独立してC、G、U又は非存在であり；

R_{11} 、 R_{16} 、 R_{28} 、 R_{31} 、 R_{49} 、 R_{59} 、 R_{65} 、 R_{70} =独立してC、U又は非存在であり；

30

R_1 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{50} 、 R_{52} 、 R_{69} =独立してG又は非存在であり；

R_2 、 R_8 、 R_{29} 、 R_{30} 、 R_{42} 、 R_{51} 、 R_{64} 、 R_{66} =独立してG、U又は非存在であり；

R_{17} 、 R_{36} 、 R_{53} 、 R_{54} =独立してU又は非存在であり；

$[R_{47}]_{x1}=N$ 又は非存在であり；

例えば、 $x=1\sim 271$ （例えば、 $x=1\sim 250$ 、 $x=1\sim 225$ 、 $x=1\sim 200$ 、 $x=1\sim 175$ 、 $x=1\sim 150$ 、 $x=1\sim 125$ 、 $x=1\sim 100$ 、 $x=1\sim 75$ 、 $x=1\sim 50$ 、 $x=1\sim 40$ 、 $x=1\sim 30$ 、 $x=1\sim 29$ 、 $x=1\sim 28$ 、 $x=1\sim 27$ 、 $x=1\sim 26$ 、 $x=1\sim 25$ 、 $x=1\sim 24$ 、 $x=1\sim 23$ 、 $x=1\sim 22$ 、 $x=1\sim 21$ 、 $x=1\sim 20$ 、 $x=1\sim 19$ 、 $x=1\sim 18$ 、 $x=1\sim 17$ 、 $x=1\sim 16$ 、 $x=1\sim 15$ 、 $x=1\sim 14$ 、 $x=1\sim 13$ 、 $x=1\sim 12$ 、 $x=1\sim 11$ 、 $x=1\sim 10$ 、 $x=10\sim 271$ 、 $x=20\sim 271$ 、 $x=30\sim 271$ 、 $x=40\sim 271$ 、 $x=50\sim 271$ 、 $x=60\sim 271$ 、 $x=70\sim 271$ 、 $x=80\sim 271$ 、 $x=100\sim 271$ 、 $x=125\sim 271$ 、 $x=150\sim 271$ 、 $x=175\sim 271$ 、 $x=200\sim 271$ 、 $x=225\sim 271$ 、 $x=1$ 、 $x=2$ 、 $x=3$ 、 $x=4$ 、 $x=5$ 、 $x=6$ 、 $x=7$ 、 $x=8$ 、 $x=9$ 、 $x=10$ 、 $x=11$ 、 $x=12$ 、 $x=13$ 、 $x=14$ 、 $x=15$ 、 $x=16$ 、 $x=17$ 、 $x=18$ 、 $x=19$ 、 $x=20$ 、 $x=21$ 、 $x=22$ 、 $x=23$ 、 $x=24$ 、 $x=25$ 、 $x=26$ 、 $x=27$ 、 $x=28$ 、 $x=29$ 、 $x=30$ 、 $x=40$ 、 $x=50$ 、 $x=60$ 、 $x=70$ 、 $x=80$ 、 $x=90$ 、 $x=100$ 、 $x=110$ 、 $x=125$ 、 $x=150$ 、 $x=175$ 、 $x=200$ 、 $x=225$ 、 $x=250$ 、又は $x=271$ である)

40

50

50、x=60、x=70、x=80、x=90、x=100、x=110、x=125、x=150、x=175、x=200、x=225、x=250、又はx=271である)

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0475】

チロシンTREMコンセンサス配列

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式ITYRの配列、

R₀ - R₁ - R₂ - R₃ - R₄ - R₅ - R₆ - R₇ - R₈ - R₉ - R₁₀ - R₁₁ - R₁₂ -
R₁₃ - R₁₄ - R₁₅ - R₁₆ - R₁₇ - R₁₈ - R₁₉ - R₂₀ - R₂₁ - R₂₂ - R₂
3 - R₂₄ - R₂₅ - R₂₆ - R₂₇ - R₂₈ - R₂₉ - R₃₀ - R₃₁ - R₃₂ - R₃₃ -
R₃₄ - R₃₅ - R₃₆ - R₃₇ - R₃₈ - R₃₉ - R₄₀ - R₄₁ - R₄₂ - R₄₃ - R₄
4 - R₄₅ - R₄₆ - [R₄₇] x₁ - R₄₈ - R₄₉ - R₅₀ - R₅₁ - R₅₂ - R₅₃ -
R₅₄ - R₅₅ - R₅₆ - R₅₇ - R₅₈ - R₅₉ - R₆₀ - R₆₁ - R₆₂ - R₆₃ - R₆
4 - R₆₅ - R₆₆ - R₆₇ - R₆₈ - R₆₉ - R₇₀ - R₇₁ - R₇₂

(式中、Tyrに関するコンセンサスは、

R₀ = 非存在であり

R₁₄、R₃₉、R₅₇ = 独立してA又は非存在であり；

R₄₁、R₄₈、R₅₁、R₇₁ = 独立してA、C、G又は非存在であり；

R₃、R₄、R₅、R₆、R₉、R₁₀、R₁₂、R₁₃、R₁₆、R₂₅、R₂₆、R₃₀
、R₃₁、R₃₂、R₄₂、R₄₄、R₄₅、R₄₆、R₄₉、R₅₀、R₅₈、R₆₂、R
63、R₆₆、R₆₇、R₆₈、R₆₉、R₇₀ = 独立してN又は非存在であり；

R₂₂、R₆₅ = 独立してA、C、U又は非存在であり；

R₁₅、R₂₄、R₂₇、R₃₃、R₃₇、R₄₀、R₅₆ = 独立してA、G又は非存在で
あり；

R₇、R₂₉、R₃₄、R₇₂ = 独立してA、G、U又は非存在であり；

R₂₃、R₅₃ = 独立してA、U又は非存在であり；

R₃₅、R₆₀ = 独立してC又は非存在であり；

R₂₀ = C、G又は非存在であり；

R₁、R₂、R₂₈、R₆₁、R₆₄ = 独立してC、G、U又は非存在であり；

R₁₁、R₁₇、R₂₁、R₄₃、R₅₅ = 独立してC、U又は非存在であり；

R₁₉、R₅₂ = 独立してG又は非存在であり；

R₈、R₁₈、R₃₆、R₃₈、R₅₄、R₅₉ = 独立してU又は非存在であり；

[R₄₇] x₁ = N又は非存在であり；

例えば、x=1~271（例えば、x=1~250、x=1~225、x=1~200、
x=1~175、x=1~150、x=1~125、x=1~100、x=1~75、x
=1~50、x=1~40、x=1~30、x=1~29、x=1~28、x=1~27
、x=1~26、x=1~25、x=1~24、x=1~23、x=1~22、x=1~
21、x=1~20、x=1~19、x=1~18、x=1~17、x=1~16、x=
1~15、x=1~14、x=1~13、x=1~12、x=1~11、x=1~10、
x=10~271、x=20~271、x=30~271、x=40~271、x=50
~271、x=60~271、x=70~271、x=80~271、x=100~27
1、x=125~271、x=150~271、x=175~271、x=200~27
1、x=225~271、x=1、x=2、x=3、x=4、x=5、x=6、x=7、
x=8、x=9、x=10、x=11、x=12、x=13、x=14、x=15、x=
16、x=17、x=18、x=19、x=20、x=21、x=22、x=23、x=
24、x=25、x=26、x=27、x=28、x=29、x=30、x=40、x=
50、x=60、x=70、x=80、x=90、x=100、x=110、x=125
、x=150、x=175、x=200、x=225、x=250、又はx=271であ
る)

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0476】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式II TYRの配列、

R₀ - R₁ - R₂ - R₃ - R₄ - R₅ - R₆ - R₇ - R₈ - R₉ - R₁₀ - R₁₁ - R₁₂ -
R₁₃ - R₁₄ - R₁₅ - R₁₆ - R₁₇ - R₁₈ - R₁₉ - R₂₀ - R₂₁ - R₂₂ - R₂
3 - R₂₄ - R₂₅ - R₂₆ - R₂₇ - R₂₈ - R₂₉ - R₃₀ - R₃₁ - R₃₂ - R₃₃ -
R₃₄ - R₃₅ - R₃₆ - R₃₇ - R₃₈ - R₃₉ - R₄₀ - R₄₁ - R₄₂ - R₄₃ - R₄
4 - R₄₅ - R₄₆ - [R₄₇] x₁ - R₄₈ - R₄₉ - R₅₀ - R₅₁ - R₅₂ - R₅₃ -
R₅₄ - R₅₅ - R₅₆ - R₅₇ - R₅₈ - R₅₉ - R₆₀ - R₆₁ - R₆₂ - R₆₃ - R₆
4 - R₆₅ - R₆₆ - R₆₇ - R₆₈ - R₆₉ - R₇₀ - R₇₁ - R₇₂

10

(式中、Tyrに関するコンセンサスは、

R₀、R₁₈、R₂₃ = 非存在であり；

R₇、R₉、R₁₄、R₂₄、R₂₆、R₃₄、R₃₉、R₅₇ = 独立してA又は非存在であり；

R₄₄、R₆₉ = 独立してA、C又は非存在であり；

R₇₁ = A、C、G又は非存在であり；

R₆₈ = N又は非存在であり；

R₅₈ = A、C、U又は非存在であり；

R₃₃、R₃₇、R₄₁、R₅₆、R₆₂、R₆₃ = 独立してA、G又は非存在であり；

20

R₆、R₂₉、R₇₂ = 独立してA、G、U又は非存在であり；

R₃₁、R₄₅、R₅₃ = 独立してA、U又は非存在であり；

R₁₃、R₃₅、R₄₉、R₆₀ = 独立してC又は非存在であり；

R₂₀、R₄₈、R₆₄、R₆₇、R₇₀ = 独立してC、G又は非存在であり；

R₁、R₂、R₅、R₁₆、R₆₆ = 独立してC、G、U又は非存在であり；

R₁₁、R₂₁、R₂₈、R₄₃、R₅₅、R₆₁ = 独立してC、U又は非存在であり；

R₁₀、R₁₅、R₁₉、R₂₅、R₂₇、R₄₀、R₅₁、R₅₂ = 独立してG又は非存在であり；

R₃、R₄、R₃₀、R₃₂、R₄₂、R₄₆ = 独立してG、U又は非存在であり；

R₈、R₁₂、R₁₇、R₂₂、R₃₆、R₃₈、R₅₀、R₅₄、R₅₉、R₆₅ = 独立してU又は非存在であり；

30

[R₄₇] x₁ = N又は非存在であり；

例えば、x = 1 ~ 271 (例えば、x = 1 ~ 250、x = 1 ~ 225、x = 1 ~ 200、
x = 1 ~ 175、x = 1 ~ 150、x = 1 ~ 125、x = 1 ~ 100、x = 1 ~ 75、x
= 1 ~ 50、x = 1 ~ 40、x = 1 ~ 30、x = 1 ~ 29、x = 1 ~ 28、x = 1 ~ 27
、x = 1 ~ 26、x = 1 ~ 25、x = 1 ~ 24、x = 1 ~ 23、x = 1 ~ 22、x = 1 ~
21、x = 1 ~ 20、x = 1 ~ 19、x = 1 ~ 18、x = 1 ~ 17、x = 1 ~ 16、x =
1 ~ 15、x = 1 ~ 14、x = 1 ~ 13、x = 1 ~ 12、x = 1 ~ 11、x = 1 ~ 10、
x = 10 ~ 271、x = 20 ~ 271、x = 30 ~ 271、x = 40 ~ 271、x = 50
~ 271、x = 60 ~ 271、x = 70 ~ 271、x = 80 ~ 271、x = 100 ~ 27
1、x = 125 ~ 271、x = 150 ~ 271、x = 175 ~ 271、x = 200 ~ 27
1、x = 225 ~ 271、x = 1、x = 2、x = 3、x = 4、x = 5、x = 6、x = 7、
x = 8、x = 9、x = 10、x = 11、x = 12、x = 13、x = 14、x = 15、x =
16、x = 17、x = 18、x = 19、x = 20、x = 21、x = 22、x = 23、x =
24、x = 25、x = 26、x = 27、x = 28、x = 29、x = 30、x = 40、x =
50、x = 60、x = 70、x = 80、x = 90、x = 100、x = 110、x = 125
、x = 150、x = 175、x = 200、x = 225、x = 250、又はx = 271である)

40

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

50

【0477】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IIITYRの配列、

R₀ - R₁ - R₂ - R₃ - R₄ - R₅ - R₆ - R₇ - R₈ - R₉ - R₁₀ - R₁₁ - R₁₂ -
R₁₃ - R₁₄ - R₁₅ - R₁₆ - R₁₇ - R₁₈ - R₁₉ - R₂₀ - R₂₁ - R₂₂ - R₂
3 - R₂₄ - R₂₅ - R₂₆ - R₂₇ - R₂₈ - R₂₉ - R₃₀ - R₃₁ - R₃₂ - R₃₃ -
R₃₄ - R₃₅ - R₃₆ - R₃₇ - R₃₈ - R₃₉ - R₄₀ - R₄₁ - R₄₂ - R₄₃ - R₄
4 - R₄₅ - R₄₆ - [R₄₇] x₁ - R₄₈ - R₄₉ - R₅₀ - R₅₁ - R₅₂ - R₅₃ -
R₅₄ - R₅₅ - R₅₆ - R₅₇ - R₅₈ - R₅₉ - R₆₀ - R₆₁ - R₆₂ - R₆₃ - R₆
4 - R₆₅ - R₆₆ - R₆₇ - R₆₈ - R₆₉ - R₇₀ - R₇₁ - R₇₂

(式中、Ty_rに関するコンセンサスは、

R₀、R₁₈、R₂₃ = 非存在であり；
R₇、R₉、R₁₄、R₂₄、R₂₆、R₃₄、R₃₉、R₅₇、R₇₂ = 独立してA又は非
存在であり；

R₄₄、R₆₉ = 独立してA、C又は非存在であり；

R₇₁ = A、C、G又は非存在であり；

R₃₇、R₄₁、R₅₆、R₆₂、R₆₃ = 独立してA、G又は非存在であり；

R₆、R₂₉、R₆₈ = 独立してA、G、U又は非存在であり；

R₃₁、R₄₅、R₅₈ = 独立してA、U又は非存在であり；

R₁₃、R₂₈、R₃₅、R₄₉、R₆₀、R₆₁ = 独立してC又は非存在であり；

R₅、R₄₈、R₆₄、R₆₇、R₇₀ = 独立してC、G又は非存在であり；

R₁、R₂ = 独立してC、G、U又は非存在であり；

R₁₁、R₁₆、R₂₁、R₄₃、R₅₅、R₆₆ = 独立してC、U又は非存在であり；

R₁₀、R₁₅、R₁₉、R₂₀、R₂₅、R₂₇、R₃₃、R₄₀、R₅₁、R₅₂ = 独立
してG又は非存在であり；

R₃、R₄、R₃₀、R₃₂、R₄₂、R₄₆ = 独立してG、U又は非存在であり；

R₈、R₁₂、R₁₇、R₂₂、R₃₆、R₃₈、R₅₀、R₅₃、R₅₄、R₅₉、R₆₅
= 独立してU又は非存在であり；

[R₄₇] x₁ = N又は非存在であり；

例えば、x = 1 ~ 271 (例えば、x = 1 ~ 250、x = 1 ~ 225、x = 1 ~ 200、
x = 1 ~ 175、x = 1 ~ 150、x = 1 ~ 125、x = 1 ~ 100、x = 1 ~ 75、x
= 1 ~ 50、x = 1 ~ 40、x = 1 ~ 30、x = 1 ~ 29、x = 1 ~ 28、x = 1 ~ 27
、x = 1 ~ 26、x = 1 ~ 25、x = 1 ~ 24、x = 1 ~ 23、x = 1 ~ 22、x = 1 ~
21、x = 1 ~ 20、x = 1 ~ 19、x = 1 ~ 18、x = 1 ~ 17、x = 1 ~ 16、x =
1 ~ 15、x = 1 ~ 14、x = 1 ~ 13、x = 1 ~ 12、x = 1 ~ 11、x = 1 ~ 10、
x = 10 ~ 271、x = 20 ~ 271、x = 30 ~ 271、x = 40 ~ 271、x = 50
~ 271、x = 60 ~ 271、x = 70 ~ 271、x = 80 ~ 271、x = 100 ~ 27
1、x = 125 ~ 271、x = 150 ~ 271、x = 175 ~ 271、x = 200 ~ 27
1、x = 225 ~ 271、x = 1、x = 2、x = 3、x = 4、x = 5、x = 6、x = 7、
x = 8、x = 9、x = 10、x = 11、x = 12、x = 13、x = 14、x = 15、x =
16、x = 17、x = 18、x = 19、x = 20、x = 21、x = 22、x = 23、x =
24、x = 25、x = 26、x = 27、x = 28、x = 29、x = 30、x = 40、x =
50、x = 60、x = 70、x = 80、x = 90、x = 100、x = 110、x = 125
、x = 150、x = 175、x = 200、x = 225、x = 250、又はx = 271であ
る)

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基
は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0478】

バリンTREMコンセンサス配列

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IVALの配列、

R₀ - R₁ - R₂ - R₃ - R₄ - R₅ - R₆ - R₇ - R₈ - R₉ - R₁₀ - R₁₁ - R₁₂ -

R₁₃ - R₁₄ - R₁₅ - R₁₆ - R₁₇ - R₁₈ - R₁₉ - R₂₀ - R₂₁ - R₂₂ - R₂₃ - R₂₄ - R₂₅ - R₂₆ - R₂₇ - R₂₈ - R₂₉ - R₃₀ - R₃₁ - R₃₂ - R₃₃ - R₃₄ - R₃₅ - R₃₆ - R₃₇ - R₃₈ - R₃₉ - R₄₀ - R₄₁ - R₄₂ - R₄₃ - R₄₄ - R₄₅ - R₄₆ - [R₄₇] x₁ - R₄₈ - R₄₉ - R₅₀ - R₅₁ - R₅₂ - R₅₃ - R₅₄ - R₅₅ - R₅₆ - R₅₇ - R₅₈ - R₅₉ - R₆₀ - R₆₁ - R₆₂ - R₆₃ - R₆₄ - R₆₅ - R₆₆ - R₆₇ - R₆₈ - R₆₉ - R₇₀ - R₇₁ - R₇₂

(式中、Valに関するコンセンサスは、

R₀、R₂₃ = 非存在であり；

R₂₄、R₃₈、R₅₇ = 独立してA又は非存在であり；

R₉、R₇₂ = 独立してA、C、G又は非存在であり；

R₂、R₄、R₅、R₆、R₇、R₁₂、R₁₅、R₁₆、R₂₁、R₂₅、R₂₆、R₂₉、R₃₁、R₃₂、R₃₃、R₃₄、R₃₇、R₄₁、R₄₂、R₄₃、R₄₄、R₄₅、R₄₆、R₄₈、R₄₉、R₅₀、R₅₈、R₆₁、R₆₂、R₆₃、R₆₄、R₆₅、R₆₆、R₆₇、R₆₈、R₆₉、R₇₀ = 独立してN又は非存在であり；

R₁₇、R₃₅、R₅₉ = 独立してA、C、U又は非存在であり；

R₁₀、R₁₄、R₂₇、R₄₀、R₅₂、R₅₆ = 独立してA、G又は非存在であり；

R₁、R₃、R₅₁、R₅₃ = 独立してA、G、U又は非存在であり；

R₃₉ = C又は非存在であり；

R₁₃、R₃₀、R₅₅ = 独立してC、G、U又は非存在であり；

R₁₁、R₂₂、R₂₈、R₆₀、R₇₁ = 独立してC、U又は非存在であり；

R₁₉ = G又は非存在であり；

R₂₀ = G、U又は非存在であり；

R₈、R₁₈、R₃₆、R₅₄ = 独立してU又は非存在であり；

[R₄₇] x₁ = N又は非存在であり；

例えば、x = 1 ~ 271 (例えば、x = 1 ~ 250、x = 1 ~ 225、x = 1 ~ 200、x = 1 ~ 175、x = 1 ~ 150、x = 1 ~ 125、x = 1 ~ 100、x = 1 ~ 75、x = 1 ~ 50、x = 1 ~ 40、x = 1 ~ 30、x = 1 ~ 29、x = 1 ~ 28、x = 1 ~ 27、x = 1 ~ 26、x = 1 ~ 25、x = 1 ~ 24、x = 1 ~ 23、x = 1 ~ 22、x = 1 ~ 21、x = 1 ~ 20、x = 1 ~ 19、x = 1 ~ 18、x = 1 ~ 17、x = 1 ~ 16、x = 1 ~ 15、x = 1 ~ 14、x = 1 ~ 13、x = 1 ~ 12、x = 1 ~ 11、x = 1 ~ 10、x = 10 ~ 271、x = 20 ~ 271、x = 30 ~ 271、x = 40 ~ 271、x = 50 ~ 271、x = 60 ~ 271、x = 70 ~ 271、x = 80 ~ 271、x = 100 ~ 271、x = 125 ~ 271、x = 150 ~ 271、x = 175 ~ 271、x = 200 ~ 271、x = 225 ~ 271、x = 1、x = 2、x = 3、x = 4、x = 5、x = 6、x = 7、x = 8、x = 9、x = 10、x = 11、x = 12、x = 13、x = 14、x = 15、x = 16、x = 17、x = 18、x = 19、x = 20、x = 21、x = 22、x = 23、x = 24、x = 25、x = 26、x = 27、x = 28、x = 29、x = 30、x = 40、x = 50、x = 60、x = 70、x = 80、x = 90、x = 100、x = 110、x = 125、x = 150、x = 175、x = 200、x = 225、x = 250、又はx = 271である)

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの方又は両方を有することを条件とする。

【0479】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式II VALの配列、

R₀ - R₁ - R₂ - R₃ - R₄ - R₅ - R₆ - R₇ - R₈ - R₉ - R₁₀ - R₁₁ - R₁₂ - R₁₃ - R₁₄ - R₁₅ - R₁₆ - R₁₇ - R₁₈ - R₁₉ - R₂₀ - R₂₁ - R₂₂ - R₂₃ - R₂₄ - R₂₅ - R₂₆ - R₂₇ - R₂₈ - R₂₉ - R₃₀ - R₃₁ - R₃₂ - R₃₃ - R₃₄ - R₃₅ - R₃₆ - R₃₇ - R₃₈ - R₃₉ - R₄₀ - R₄₁ - R₄₂ - R₄₃ - R₄₄ - R₄₅ - R₄₆ - [R₄₇] x₁ - R₄₈ - R₄₉ - R₅₀ - R₅₁ - R₅₂ - R₅₃ - R₅₄ - R₅₅ - R₅₆ - R₅₇ - R₅₈ - R₅₉ - R₆₀ - R₆₁ - R₆₂ - R₆₃ - R₆₄ - R₆₅ - R₆₆ - R₆₇ - R₆₈ - R₆₉ - R₇₀ - R₇₁ - R₇₂

4-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

(式中、V a lに関するコンセンサスは、

R₀、R₁₈、R₂₃=非存在であり；

R₂₄、R₃₈、R₅₇=独立してA又は非存在であり；

R₆₄、R₇₀、R₇₂=独立してA、C、G又は非存在であり；

R₁₅、R₁₆、R₂₆、R₂₉、R₃₁、R₃₂、R₄₃、R₄₄、R₄₅、R₄₉、R₅₀、R₅₈、R₆₂、R₆₅=独立してN又は非存在であり；

R₆、R₁₇、R₃₄、R₃₇、R₄₁、R₅₉=独立してA、C、U又は非存在であり；

R₉、R₁₀、R₁₄、R₂₇、R₄₀、R₄₆、R₅₁、R₅₂、R₅₆=独立してA、G又は非存在であり；

R₇、R₁₂、R₂₅、R₃₃、R₅₃、R₆₃、R₆₆、R₆₈=独立してA、G、U又は非存在であり；

R₆₉=A、U又は非存在であり；

R₃₉=C又は非存在であり；

R₅、R₆₇=独立してC、G又は非存在であり；

R₂、R₄、R₁₃、R₄₈、R₅₅、R₆₁=独立してC、G、U又は非存在であり；

R₁₁、R₂₂、R₂₈、R₃₀、R₃₅、R₆₀、R₇₁=独立してC、U又は非存在であり；

R₁₉=G又は非存在であり；

R₁、R₃、R₂₀、R₄₂=独立してG、U又は非存在であり；

R₈、R₂₁、R₃₆、R₅₄=独立してU又は非存在であり；

[R₄₇]_{x1}=N又は非存在であり；

例えば、x=1~271（例えば、x=1~250、x=1~225、x=1~200、x=1~175、x=1~150、x=1~125、x=1~100、x=1~75、x=1~50、x=1~40、x=1~30、x=1~29、x=1~28、x=1~27、x=1~26、x=1~25、x=1~24、x=1~23、x=1~22、x=1~21、x=1~20、x=1~19、x=1~18、x=1~17、x=1~16、x=1~15、x=1~14、x=1~13、x=1~12、x=1~11、x=1~10、x=10~271、x=20~271、x=30~271、x=40~271、x=50~271、x=60~271、x=70~271、x=80~271、x=100~271、x=125~271、x=150~271、x=175~271、x=200~271、x=225~271、x=1、x=2、x=3、x=4、x=5、x=6、x=7、x=8、x=9、x=10、x=11、x=12、x=13、x=14、x=15、x=16、x=17、x=18、x=19、x=20、x=21、x=22、x=23、x=24、x=25、x=26、x=27、x=28、x=29、x=30、x=40、x=50、x=60、x=70、x=80、x=90、x=100、x=110、x=125、x=150、x=175、x=200、x=225、x=250、又はx=271である）

を含み、TREMは、以下の特性：15%以下の残基はNであるか；又は20以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0480】

ある実施形態では、本明細書で開示されるTREMは、式IIIVALの配列、

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_{x1}-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

(式中、V a lに関するコンセンサスは、

10

20

30

40

50

R_{0} 、 R_{18} 、 R_{23} = 非存在であり；
 R_{24} 、 R_{38} 、 R_{40} 、 R_{57} 、 R_{72} = 独立して A 又は非存在であり；
 R_{29} 、 R_{64} 、 R_{70} = 独立して A、C、G 又は非存在であり；
 R_{49} 、 R_{50} 、 R_{62} = 独立して N 又は非存在であり；
 R_{16} 、 R_{26} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{37} 、 R_{41} 、 R_{43} 、 R_{59} 、 R_{65} = 独立して A、C、U 又は非存在であり；
 R_9 、 R_{14} 、 R_{27} 、 R_{46} 、 R_{52} 、 R_{56} 、 R_{66} = 独立して A、G 又は非存在であり；
 R_7 、 R_{12} 、 R_{25} 、 R_{33} 、 R_{44} 、 R_{45} 、 R_{53} 、 R_{58} 、 R_{63} 、 R_{68} = 独立して A、G、U 又は非存在であり；
 R_{69} = A、U 又は非存在であり；
 R_{39} = C 又は非存在であり；
 R_5 、 R_{67} = 独立して C、G 又は非存在であり；
 R_2 、 R_4 、 R_{13} 、 R_{15} 、 R_{48} 、 R_{55} = 独立して C、G、U 又は非存在であり；
 R_6 、 R_{11} 、 R_{22} 、 R_{28} 、 R_{30} 、 R_{34} 、 R_{35} 、 R_{60} 、 R_{61} 、 R_{71} = 独立して C、U 又は非存在であり；
 R_{10} 、 R_{19} 、 R_{51} = 独立して G 又は非存在であり；
 R_1 、 R_3 、 R_{20} 、 R_{42} = 独立して G、U 又は非存在であり；
 R_8 、 R_{17} 、 R_{21} 、 R_{36} 、 R_{54} = 独立して U 又は非存在であり；
 $[R_{47}]_{x1}$ = N 又は非存在であり；

例えば、 $x = 1 \sim 271$ （例えば、 $x = 1 \sim 250$ 、 $x = 1 \sim 225$ 、 $x = 1 \sim 200$ 、 $x = 1 \sim 175$ 、 $x = 1 \sim 150$ 、 $x = 1 \sim 125$ 、 $x = 1 \sim 100$ 、 $x = 1 \sim 75$ 、 $x = 1 \sim 50$ 、 $x = 1 \sim 40$ 、 $x = 1 \sim 30$ 、 $x = 1 \sim 29$ 、 $x = 1 \sim 28$ 、 $x = 1 \sim 27$ 、 $x = 1 \sim 26$ 、 $x = 1 \sim 25$ 、 $x = 1 \sim 24$ 、 $x = 1 \sim 23$ 、 $x = 1 \sim 22$ 、 $x = 1 \sim 21$ 、 $x = 1 \sim 20$ 、 $x = 1 \sim 19$ 、 $x = 1 \sim 18$ 、 $x = 1 \sim 17$ 、 $x = 1 \sim 16$ 、 $x = 1 \sim 15$ 、 $x = 1 \sim 14$ 、 $x = 1 \sim 13$ 、 $x = 1 \sim 12$ 、 $x = 1 \sim 11$ 、 $x = 1 \sim 10$ 、 $x = 10 \sim 271$ 、 $x = 20 \sim 271$ 、 $x = 30 \sim 271$ 、 $x = 40 \sim 271$ 、 $x = 50 \sim 271$ 、 $x = 60 \sim 271$ 、 $x = 70 \sim 271$ 、 $x = 80 \sim 271$ 、 $x = 100 \sim 271$ 、 $x = 125 \sim 271$ 、 $x = 150 \sim 271$ 、 $x = 175 \sim 271$ 、 $x = 200 \sim 271$ 、 $x = 225 \sim 271$ 、 $x = 1$ 、 $x = 2$ 、 $x = 3$ 、 $x = 4$ 、 $x = 5$ 、 $x = 6$ 、 $x = 7$ 、 $x = 8$ 、 $x = 9$ 、 $x = 10$ 、 $x = 11$ 、 $x = 12$ 、 $x = 13$ 、 $x = 14$ 、 $x = 15$ 、 $x = 16$ 、 $x = 17$ 、 $x = 18$ 、 $x = 19$ 、 $x = 20$ 、 $x = 21$ 、 $x = 22$ 、 $x = 23$ 、 $x = 24$ 、 $x = 25$ 、 $x = 26$ 、 $x = 27$ 、 $x = 28$ 、 $x = 29$ 、 $x = 30$ 、 $x = 40$ 、 $x = 50$ 、 $x = 60$ 、 $x = 70$ 、 $x = 80$ 、 $x = 90$ 、 $x = 100$ 、 $x = 110$ 、 $x = 125$ 、 $x = 150$ 、 $x = 175$ 、 $x = 200$ 、 $x = 225$ 、 $x = 250$ 、又は $x = 271$ である）

を含み、TREM は、以下の特性：15% 以下の残基は N であるか；又は 20 以下の残基は非存在であることの一方又は両方を有することを条件とする。

【0481】

可変領域コンセンサス配列

ある実施形態では、本明細書で開示される TREM は、 R_{47} 位で可変領域を含む。ある実施形態では、可変領域は、1～271 個のリボヌクレオチドの長さ（例えば、1～250、1～225、1～200、1～175、1～150、1～125、1～100、1～75、1～50、1～40、1～30、1～29、1～28、1～27、1～26、1～25、1～24、1～23、1～22、1～21、1～20、1～19、1～18、1～17、1～16、1～15、1～14、1～13、1～12、1～11、1～10、10～271、20～271、30～271、40～271、50～271、60～271、70～271、80～271、100～271、125～271、150～271、175～271、200～271、225～271、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、40、50、60、70、80、90、100、110、125、150、175、200、225、250、又は271個のリボヌクレオチド)である。ある実施形態では、可変領域は、アデニン、シトシン、グアニン又はウラシルのいずれか1つ、全て又は組み合わせを含む。

【0482】

ある実施形態では、可変領域は、表3で開示されるデオキシリボ核酸(DNA)配列、例えば、表3で開示される配列番号452～561のいずれか1つによってコードされるリボ核酸(RNA)配列を含む。

【0483】

【表3-1】

10

表3: 例示的な可変領域配列。

	配列番号	配列
1	452	AAAATATAAATATATTTTC
2	453	AAGCT
3	454	AAGTT
4	455	AATTCTTCGGAATGT
5	456	AGA
6	457	AGTCC
7	458	CAACC
8	459	CAATC
9	460	CAGC
10	461	CAGGCGGGTTCTGCCCCGCGC
11	462	CATACCTGCAAGGGTATC
12	463	CGACCGCAAGGTTGT
13	464	CGACCTTGCGGTCAT
14	465	CGATGCTAATCACATCGT
15	466	CGATGGTGACATCAT
16	467	CGATGGTTTACATCGT
17	468	CGCCGTAAGGTGT
18	469	CGCCTTAGGTGT
19	470	CGCCTTTCGACGCGT
20	471	CGCTTCACGGCGT
21	472	CGGCAGCAATGCTGT
22	473	CGGCTCCGCCTTC
23	474	CGGGTATCACAGGGTC
24	475	CGGTGCGCAAGCGCTGT
25	476	CGTACGGGTGACCGTACC
26	477	CGTCAAAGACTTC

20

30

40

【0484】

50

【表 3 - 2】

27	478	CGTCGTAAGACTT
28	479	CGTTGAATAAACGT
29	480	CTGTC
30	481	GGCC
31	482	GGGGATT
32	483	GGTC
33	484	GGTTT
34	485	GTAG
35	486	TAAC TAGATACTTTCAGAT
36	487	TACTCGTATGGGTGC
37	488	TACTTTGCGGTGT
38	489	TAGGCGAGTAACATCGTGC
39	490	TAGGCGTGAATAGCGCCTC
40	491	TAGGTCGCGAGAGCGGCGC
41	492	TAGGTCGCGTAAGCGGCGC
42	493	TAGGTGGTTATCCACGC
43	494	TAGTC
44	495	TAGTT
45	496	TATACGTGAAAGCGTATC
46	497	TATAGGGTCAAAAACCTCTATC
47	498	TATGCAGAAATACCTGCATC
48	499	TCCCCATACGGGGGC
49	500	TCCCGAAGGGGTTC
50	501	TCTACGTATGTGGGC
51	502	TCTCATAGGAGTTC
52	503	TCTCCTCTGGAGGC
53	504	TCTTAGCAATAAGGT
54	505	TCTTGTAGGAGTTC
55	506	TGAACGTAAGTTTCGC
56	507	TGAACTGCGAGGTTC
57	508	TGAC
58	509	TGACCGAAAGGTCGT
59	510	TGACCGCAAGGTCGT
60	511	TGAGCTCTGCTCTC
61	512	TGAGGCCTCACGGCCTAC
62	513	TGAGGGCAACTTCGT
63	514	TGAGGGTCATACCTCC
64	515	TGAGGGTGCAAATCCTCC
65	516	TGCCGAAAGGCGT
66	517	TGCCGTAAAGGCGT
67	518	TGCGGTCTCCGCGC
68	519	TGCTAGAGCAT
69	520	TGCTCGTATAGAGCTC

10

20

30

40

【 0 4 8 5 】

50

【表 3 - 3】

70	521	TGGACAATTGTCTGC
71	522	TGGACAGATGTCCGT
72	523	TGGACAGGTGTCCGC
73	524	TGGACGGTTGTCCGC
74	525	TGGACTTGTGGTC
75	526	TGGAGATTCTCTCCGC
76	527	TGGCATAGGCCTGC
77	528	TGGCTTATGTCTAC
78	529	TGGGAGTTAATCCCGT
79	530	TGGGATCTTCCCGC
80	531	TGGGCAGAAATGTCTC
81	532	TGGGCGTTCGCCCCGC
82	533	TGGGCTTCGCCCCGC
83	534	TGGGGGATAACCCCGT
84	535	TGGGGGTTTCCCGT
85	536	TGGT
86	537	TGGTGGCAACACCGT
87	538	TGGTTTATAGCCGT
88	539	TGTACGGTAATACCGTACC
89	540	TGTCCGCAAGGACGT
90	541	TGTCCTAACGGACGT
91	542	TGTCCTATTAACGGACGT
92	543	TGTCCTTCACGGGCGT
93	544	TGTCTTAGGACGT
94	545	TGTGCGTTAACGCGTACC
95	546	TGTGTCGCAAGGCACC
96	547	TGTTTCGTAAGGACTT
97	548	TTCACAGAAATGTGTC
98	549	TTCCCTCGTGGAGT
99	550	TTCCCTCTGGGAGC
100	551	TTCCCTTGTGGATC
101	552	TTCCCTTCGGGAGC
102	553	TTCTAGCAATAGAGT
103	554	TTCTCCACTGGGGAGC
104	555	TTCTCGAGAGGGAGC
105	556	TTCTCGTATGAGAGC
106	557	TTTAAGGTTTTCCCTTAAC
107	558	TTTCATTGTGGAGT
108	559	TTTCGAAGGAATCC
109	560	TTTCTTCGGAAGC
110	561	TTTGGGGCAACTCAAC

10

20

30

40

【0486】

TREMを作製する方法

発現ベクターを設計し、構築し且つ標的（例えば、本明細書で開示されるTREM又は酵素）の生成のための宿主細胞を改変するための方法は、当該技術分野で知られる技術を使用する。例えば、細胞は、適切なプロモーターの制御下にある培養哺乳動物細胞（例えば、培養ヒト細胞）、昆虫細胞、酵母、細菌、又は他の細胞を使用して外来TREMを発現するように遺伝子改変される。一般に、組換え法が使用され得る。一般に、Pharmaceutical Biotechnology: Fundamentals and Applications, Springer (2013); Green and Sa

50

mbrook (Eds.), Molecular Cloning: A Laboratory Manual (Fourth Edition), Cold Spring Harbor Laboratory Press (2012) を参照されたい。例えば、哺乳動物発現ベクターは、複製開始点、好適なプロモーター及びエンハンサー、並びに他の 5' 又は 3' 隣接非転写配列などの非転写エレメントを含み得る。SV40 ウイルスゲノムに由来する DNA 配列、例えば、SV40 開始点、初期プロモーター、エンハンサー、スプライス、及びポリアデニル化部位は、異種 DNA 配列の発現に必要となる他の遺伝要素を提供するために使用され得る。

【0487】

本明細書で開示される TREM 又は TREM 組成物を作製する方法は、TREM を発現する宿主細胞、例えば、改変された宿主細胞の使用を含む。 10

【0488】

改変された宿主細胞は、TREM の発現を可能にする条件下で培養される。ある実施形態では、培養条件は、TREM の発現を増加させるように調節され得る。TREM を作製する方法はさらに、TREM 組成物を生成するために宿主細胞培養物から発現された TREM を精製することを含む。ある実施形態では、TREM は、TREM 断片、例えば、表 1 で開示されるデオキシリボ核酸配列によってコードされる tRNA の断片である。例えば、TREM は、完全配列未満の tRNA、例えば、同じアンチコドン、治療されている対象と同じ種に由来するアンチコドン、又はその両方を有する完全配列未満の tRNA を含む。ある実施形態では、例えば、全長 TREM 又はより長い断片に由来する TREM 断片の生成は、酵素、例えば、ヌクレアーゼ活性（例えば、エンドヌクレアーゼ活性又はリボヌクレアーゼ活性）を有する酵素、例えば、RNase A、ダイサー、アンジオゲニン、RNase P、RNase Z、Rny1 又は Pr r C によって触媒され得る。 20

【0489】

ある実施形態では、本明細書に記載される TREM を作製する方法は、宿主細胞（例えば、本明細書に記載されるとおりの、例えば、改変された宿主細胞）を、TREM を発現するのに十分な条件下で TREM をコードする本明細書に記載される外来核酸、例えば、DNA 又は RNA と接触させる（例えば、形質導入するか又はトランスフェクトする）ことを含む。ある実施形態では、外来核酸は、表 1 で開示される DNA 配列によってコードされる RNA のリボ核酸（RNA）配列を含む RNA（又は RNA をコードする DNA）を含む。ある実施形態では、外来核酸は、表 1 で提供される DNA 配列によってコードされる RNA 配列に対して少なくとも 60%、65%、70%、75%、80%、82%、85%、87%、88%、90%、92%、95%、96%、97%、98%、99% 又は 100% 同一である RNA 配列（又は RNA 配列をコードする DNA）を含む。ある実施形態では、外来核酸は、表 1 で開示されるデオキシリボ核酸（DNA）配列によってコードされるリボ核酸（RNA）配列の少なくとも 30 個の連続したヌクレオチドを含む RNA 配列（又は RNA 配列をコードする DNA）を含む。ある実施形態では、外来核酸は、表 1 で提供される DNA 配列によってコードされる RNA 配列に対して少なくとも 60%、65%、70%、75%、80%、82%、85%、87%、88%、90%、92%、95%、96%、97%、98%、99% 又は 100% 同一である RNA 配列の少なくとも 30 個の連続したヌクレオチドを含む RNA 配列（又は RNA 配列をコードする DNA）を含む。 30 40

【0490】

ある実施形態では、宿主細胞は、例えば、実施例 2 に記載されるとおりの TREM を発現するウイルス（例えば、レンチウイルス、アデノウイルス又はレトロウイルス）で形質導入される。

【0491】

発現された TREM は、例えば、本明細書に記載されるとおりの TREM 組成物を生成する宿主細胞又は宿主細胞培養物から精製され得る。TREM の精製は、例えば、特定の tRNA 分子プロトコルの MACS 単離において記載されるとおりのアフィニティー精製 50

、又は当該技術分野で知られる他の方法によって実施され得る。ある実施形態では、TREMは、実施例1に記載される方法によって精製される。

【0492】

ある実施形態では、TREM、例えば、TREM組成物を作製する方法は、TREMを、試薬、例えば、TREMと相補的な核酸配列を含む捕捉試薬と接触させることを含む。単一の捕捉試薬又は複数の捕捉試薬を使用して、TREM、例えば、TREM組成物を作製することができる。単一の捕捉試薬が使用されるとき、捕捉試薬は、TREMと少なくとも50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、又は95%相補的な配列を有し得る。複数の捕捉試薬が使用されるとき、複数の異なるTREMを有するTREMの組成物が作製され得る。ある実施形態では、捕捉試薬は、薬剤、例えば、ビオチンにコンジュゲートされ得る。

10

【0493】

ある実施形態では、方法は、例えば、捕捉試薬とのハイブリダイゼーションの前にTREMを変性させることを含む。ある実施形態では、方法は、ハイブリダイゼーション及び／又は捕捉試薬からの放出の後に、TREMを再生することを含む。

【0494】

ある実施形態では、TREM、例えば、TREM組成物を作製する方法は、TREMを、試薬、例えば、分離試薬、例えば、クロマトグラフィー試薬と接触させることを含む。ある実施形態では、クロマトグラフィー試薬としては、カラムクロマトグラフィー試薬、平面クロマトグラフィー試薬、置換クロマトグラフィー試薬、ガスクロマトグラフィー試薬、液体クロマトグラフィー試薬、アフィニティークロマトグラフィー試薬、イオン交換クロマトグラフィー試薬、又はサイズ排除クロマトグラフィー試薬が挙げられる。

20

【0495】

ある実施形態では、本明細書に記載される方法のいずれかによって作製されるTREMは、(i) アミノ酸、例えば、同族アミノ酸で負荷される場合があるか；(ii) 非同族アミノ酸で負荷される場合があるか（例えば、誤負荷TREM (mTREM)）；又は(iii) アミノ酸で負荷されない場合がある（例えば、未負荷TREM (uTREM)）。

【0496】

ある実施形態では、本明細書に記載される方法のいずれかによって作製されるTREMは、未負荷TREM (uTREM) である。ある実施形態では、uTREMを作製する方法は、制限された量の1種以上の栄養分を有する培地（例えば、培地は、栄養が欠乏している）中で宿主細胞を培養することを含む。

30

【0497】

ある実施形態では、負荷TREM、例えば、同族AA又は非同族AAで負荷されたTREMは、例えば、AAを解離することによって、例えば、高温でTREMをインキュベートすることによって、負荷がなくなり得る。

【0498】

TREM又はTREM断片をコードする外来核酸

ある実施形態では、TREM（例えば、con-希少コドンに対応するTREM）をコードする外来核酸、例えば、DNA又はRNAは、表1で開示されるDNA配列、例えば、表1で開示されるとおりの配列番号1～451のいずれか1つによってコードされるRNA配列の1つ又は複数の核酸配列を含む核酸配列を含む。ある実施形態では、TREMをコードする外来核酸、例えば、DNA又はRNAは、表1で開示されるDNA配列、例えば、表1で開示されるとおりの配列番号1～451のいずれか1つによってコードされるRNA配列に対して少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一な核酸配列を含む。

40

【0499】

ある実施形態では、TREM（例えば、con-希少コドンに対応するTREM）をコードする外来核酸、例えば、DNA又はRNAは、表1で開示されるDNA配列、例えば

50

、表 1 で開示されるとおりの配列番号 1 ～ 4 5 1 のいずれか 1 つによってコードされる RNA 配列の核酸配列を含む。ある実施形態では、TREM をコードする外来核酸、例えば、DNA 又は RNA は、表 1 で開示される DNA 配列、例えば、表 1 で開示されるとおりの配列番号 1 ～ 4 5 1 のいずれか 1 つによってコードされる複数の RNA 配列に対して少なくとも 60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、又は 100 % 同一な核酸配列を含む。ある実施形態では、TREM をコードする外来核酸は、表 1 で開示される DNA 配列、例えば、表 1 で開示されるとおりの配列番号 1 ～ 4 5 1 のいずれか 1 つに対して少なくとも 60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % 同一な DNA 配列によってコードされる RNA 配列を含む。

10

【0500】

ある実施形態では、TREM（例えば、con-希少コドンに対応する TREM）をコードする外来核酸、例えば、DNA 又は RNA は、TREM 断片、例えば、本明細書に記載されるとおりの表 1 で開示される DNA 配列、例えば、表 1 で開示されるとおりの配列番号 1 ～ 4 5 1 のいずれか 1 つの断片によってコードされる、例えば、RNA の断片の 1 つ又は複数の RNA 配列を含む。ある実施形態では、TREM 断片は、表 1 で提供される DNA 配列、例えば、表 1 で開示されるとおりの配列番号 1 ～ 4 5 1 のいずれか 1 つによってコードされる RNA の核酸配列の少なくとも 5 %、10 %、15 %、20 %、25 %、30 %、35 %、40 %、50 %、55 %、60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 % 又は 99 % を含む。ある実施形態では、TREM 断片は、表 1 で提供される DNA 配列によってコードされる RNA に対して少なくとも 60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % 同一な核酸配列の少なくとも 5 %、10 %、15 %、20 %、25 %、30 %、35 %、40 %、50 %、55 %、60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 % 又は 99 % を含む。ある実施形態では、TREM 断片は、表 1 で提供される DNA 配列、例えば、表 1 で開示されるとおりの配列番号 1 ～ 4 5 1 のいずれか 1 つに対して少なくとも 60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % 同一な DNA 配列によってコードされる核酸配列の少なくとも 5 %、10 %、15 %、20 %、25 %、30 %、35 %、40 %、50 %、55 %、60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 % 又は 99 % を含む。

20

30

【0501】

ある実施形態では、TREM 断片（例えば、con-希少コドンに対応する TREM 断片）は、表 1 で開示される DNA 配列、例えば、表 1 で開示されるとおりの配列番号 1 ～ 4 5 1 のいずれか 1 つによってコードされる RNA 配列の少なくとも 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 又は 30 個の連続したヌクレオチドを含む。ある実施形態では、TREM 断片は、表 1 で提供される DNA 配列、例えば、表 1 で開示されるとおりの配列番号 1 ～ 4 5 1 のいずれか 1 つに対して少なくとも 60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、82 %、85 %、87 %、88 %、90 %、92 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % 同一な RNA 配列の少なくとも 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 又は 30 個の連続したヌクレオチドを含む。ある実施形態では、TREM 断片は、表 1 で提供される DNA 配列、例えば、表 1 で開示されるとおりの配列番号 1 ～ 4 5 1 のいずれか 1 つに対して少なくとも 60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、82 %、85 %、87 %、88 %、90 %、92 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % 同一な DNA 配列によってコードされる RNA 配列の少なくとも 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 又は 30 個の連続したヌクレオチドを含む。

40

50

【0502】

ある実施形態では、外来核酸は、転写時に T R E M を発現する D N A を含む。

【0503】

ある実施形態では、外来核酸は、逆転写時に、T R E M を提供するように転写され得る D N A をもたらす R N A を含む。

【0504】

ある実施形態では、T R E M をコードする外来核酸は、(i) 制御領域配列；(i i) 修飾された T R E M をコードする配列；(i i i) 2 つ以上の T R E M をコードする配列；又は(i v) t R N A M E T 配列以外の配列を含む。

【0505】

ある実施形態では、T R E M をコードする外来核酸は、プロモーター配列を含む。ある実施形態では、外来核酸は、R N A ポリメラーゼ I I I (P o l I I I) 認識配列、例えば、P o l I I I 結合配列を含む。ある実施形態では、プロモーター配列は、U 6 プロモーター配列又はその断片を含む。ある実施形態では、核酸配列は、変異、例えば、プロモーター向上変異、例えば、転写開始を増加させる変異、例えば、T F I I I B 結合を増加させる変異を含むプロモーター配列を含む。ある実施形態では、核酸配列は、P o l I I I 結合を増加させ、且つ t R N A 生成、例えば、T R E M 生成の増加をもたらすプロモーター配列を含む。

【0506】

また、T R E M をコードする外来核酸を含むプラスミドも本明細書で開示される。ある実施形態では、プラスミドは、例えば、本明細書に記載されるとおりのプロモーター配列を含む。

【0507】

T R E M 組成物

ある実施形態では、T R E M 組成物、例えば、T R E M を含む組成物、例えば、T R E M を含む医薬組成物は、薬学的に許容される賦形剤を含む。例示的な賦形剤としては、F D A の不活性成分データベース (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ig/index.cfm>) において提供されるものが挙げられる。

【0508】

ある実施形態では、T R E M 組成物、例えば、T R E M を含む組成物、例えば、T R E M を含む医薬組成物は、少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90、100 又は 150 グラムの T R E M を含む。ある実施形態では、T R E M 組成物、例えば、T R E M を含む組成物、例えば、T R E M を含む医薬組成物は、少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50 又は 100 ミリグラムの T R E M を含む。

【0509】

ある実施形態では、T R E M 組成物、例えば、T R E M を含む組成物、例えば、T R E M を含む医薬組成物は、少なくとも 10、20、30、40、50、60、70、80、90、95 又は 99 % の乾燥重量の T R E M である。

【0510】

ある実施形態では、本明細書で開示される作製する方法のいずれかによって生成される T R E M 組成物、例えば、T R E M を含む組成物は、実施例 14 で開示されるか、又は当該技術分野で知られるとおりのインビトロ負荷反応を使用してアミノ酸で負荷され得る。

【0511】

ある実施形態では、T R E M 組成物、例えば、T R E M を含む組成物は、少なくとも 1×10^6 個の T R E M 分子、少なくとも 1×10^7 個の T R E M 分子、少なくとも 1×10^8 個の T R E M 分子又は少なくとも 1×10^9 個の T R E M 分子を含む。

【0512】

T R E M 精製

TREM組成物、例えば、TREMを含む組成物、例えば、TREMを含む医薬組成物は、ヌクレオチド精製技術によって宿主細胞から精製され得る。一実施形態では、TREM組成物、例えば、TREMを含む組成物は、例えば、特定のtRNA分子プロトコルのMACS単離において記載されるとおりのアフィニティー精製、又は実施例1に記載される方法によって精製される。一実施形態では、TREM組成物、例えば、TREMを含む組成物は、液体クロマトグラフィー、例えば、逆相イオン対クロマトグラフィー（IPRP）、イオン交換クロマトグラフィー（IE）、アフィニティークロマトグラフィー（AC）、サイズ排除クロマトグラフィー（SEC）、及びその組み合わせによって精製される。例えば、Baronti et al. Analytical and Bioanalytical Chemistry (2018) 410:3239-3252を参照されたい。

10

【0513】

TREMの品質管理及び生成評価

本明細書で開示される方法のいずれかによって生成されるTREM、又はTREM組成物、例えば、TREMを含む組成物、例えば、TREMを含む医薬組成物は、純度、宿主細胞タンパク質若しくはDNA含量、内毒素レベル、無菌性、TREM濃度、TREM構造、又はTREMの機能活性などのTREM又はTREM調製物に関連する特徴について評価され得る。上記の特徴のいずれかは、特徴についての値を提供することによって、例えば、TREM、TREM組成物、又はTREMを含む組成物の生成における中間体を評価するか又は試験することによって評価され得る。値はまた、標準値又は基準値と比較され得る。評価に応じて、TREM組成物は、例えば、発売の準備ができているか、ヒト治療のための生成基準を満たすか、ISO標準に従うか、cGMP標準に従うか、又は他の医薬標準に従うかに分類され得る。評価に応じて、TREM組成物は、さらなる処理にかけられてもよく、例えば、それは、一定分量に、例えば、単一又は複数投与量に分けられてもよいし、容器、例えば、最終的に使用するバイアル内に配置されてもよいし、包装されてもよいし、輸送されてもよいし、又は市販されてもよい。実施形態において、評価に応じて、特徴の1つ以上が、TREM組成物を最適化するために調節されてもよいし、加工されてもよいし、再加工されてもよい。例えば、TREM組成物は、(i) TREM組成物の純度を上げるか；(ii) 組成物中のHCPの量を減少させるか；(iii) 組成物中のDNAの量を減少させるか；(iv) 組成物中の断片の量を減少させるか；(v) 組成物中の内毒素の量を減少させるか；(vi) 組成物のインビトロ翻訳活性を増大させるか；(vii) 組成物のTREM濃度を増大させるか；又は(viii) 組成物中に存在する任意のウイルス混入物を不活性するか若しくは除去する（例えば、組成物のpHを下げるか又は濾過によって）ために調節されてもよいし、加工されてもよいし、再加工されてもよい。

20

30

【0514】

ある実施形態では、TREM（例えば、TREM組成物又はTREM組成物の生成における中間体）は、すなわち、質量によって、少なくとも30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%の純度を有する。

40

【0515】

ある実施形態では、TREM（例えば、TREM組成物又はTREM組成物の生成における中間体）は、0.1 ng/ml、1 ng/ml、5 ng/ml、10 ng/ml、15 ng/ml、20 ng/ml、25 ng/ml、30 ng/ml、35 ng/ml、40 ng/ml、50 ng/ml、60 ng/ml、70 ng/ml、80 ng/ml、90 ng/ml、100 ng/ml、200 ng/ml、300 ng/ml、400 ng/ml、又は500 ng/ml未満の宿主細胞タンパク質（HCP）混入を有する。

【0516】

ある実施形態では、TREM（例えば、TREM組成物又はTREM組成物の生成における中間体）は、組成物の1ミリグラム（mg）当たり0.1 ng、1 ng、5 ng、1

50

0 ng、15 ng、20 ng、25 ng、30 ng、35 ng、40 ng、50 ng、60 ng、70 ng、80 ng、90 ng、100 ng、200 ng、300 ng、400 ng、又は500 ng未満の宿主細胞タンパク質（HCP）混入を有する。

【0517】

ある実施形態では、TREM（例えば、TREM組成物又はTREM組成物の生成における中間体）は、1 ng/ml、5 ng/ml、10 ng/ml、15 ng/ml、20 ng/ml、25 ng/ml、30 ng/ml、35 ng/ml、40 ng/ml、50 ng/ml、60 ng/ml、70 ng/ml、80 ng/ml、90 ng/ml、100 ng/ml、200 ng/ml、300 ng/ml、400 ng/ml、又は500 ng/ml未満のDNA含量、例えば、宿主細胞DNA含量を有する。

10

【0518】

ある実施形態では、TREM（例えば、TREM組成物又はTREM組成物の生成における中間体）は、0.1%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%未満のTREM断片を有する。

【0519】

ある実施形態では、TREM（例えば、TREM組成物又はTREM組成物の生成における中間体）は、例えば、リムルスアメボサイトライゼート（LAL）試験によって測定されたとおりの内毒素の低レベル又は欠如を有する。

【0520】

ある実施形態では、TREM（例えば、TREM組成物又はTREM組成物の生成における中間体）は、例えば、実施例9に記載されるアッセイによって測定されたとおりのインビトロ翻訳活性を有する。

20

【0521】

ある実施形態では、TREM（例えば、TREM組成物又はTREM組成物の生成における中間体）は、少なくとも0.1 ng/mL、0.5 ng/mL、1 ng/mL、5 ng/mL、10 ng/mL、50 ng/mL、0.1 µg/mL、0.5 µg/mL、1 µg/mL、2 µg/mL、5 µg/mL、10 µg/mL、20 µg/mL、30 µg/mL、40 µg/mL、50 µg/mL、60 µg/mL、70 µg/mL、80 µg/mL、100 µg/mL、200 µg/mL、300 µg/mL、500 µg/mL、1000 µg/mL、5000 µg/mL、10,000 µg/mL、又は100,000 µg/mLのTREM濃度を有する。

30

【0522】

ある実施形態では、TREM（例えば、TREM組成物又はTREM組成物の生成における中間体）は、無菌性であり、例えば、組成物又は調製物は、無菌的条件下で試験された場合に100未満の生存可能な微生物の増殖を裏付け、組成物又は調製物は、USP<71>の規格を満たし、且つ/又は組成物又は調製物は、USP<85>の規格を満たす。

【0523】

ある実施形態では、TREM（例えば、TREM組成物又はTREM組成物の生成における中間体）は、ウイルス混入物の欠如、又は検出不可能なレベルのウイルス混入物を有し、例えば、ウイルス混入物を有しない。ある実施形態では、組成物中に存在するウイルス混入物、例えば、いずれの残留ウイルスも、不活性化されるか又は除去される。ある実施形態では、ウイルス混入物、例えば、いずれの残留ウイルスも、例えば、組成物のpHを下げることによって、不活性化される。ある実施形態では、ウイルス混入物、例えば、いずれの残留ウイルスも、例えば、濾過又は当該分野で知られる他の方法によって、除去される。

40

【0524】

TREM投与

TREM組成物、例えば、TREMを含む組成物、又は本明細書に記載されるTREMを含む医薬組成物は、例えば、インビトロ、エキスピボ又はインピボでの標的細胞、組織

50

及び／又は器官への直接的な投与によって、標的細胞、組織又は対象（例えば、c o n－希少コドンを含む核酸配列を含む標的細胞又は組織）に投与され得る。インビボ投与は、例えば、局所、全身及び／又は非経口経路による、例えば、静脈内、皮下、腹腔内、髄腔内、筋肉内、眼球、経鼻、泌尿生殖器、皮内、経皮、経腸、硝子体内、脳内、髄腔内、又は硬膜外を介するものであり得る。

【0525】

ある実施形態では、T R E M組成物、例えば、T R E Mを含む組成物、又は本明細書で開示されるT R E Mを含む医薬組成物は、本明細書で開示される症状又は障害、例えば、c o n－希少コドンに関連する障害を有する対象に投与される。ある実施形態では、T R E M組成物、例えば、T R E Mを含む組成物、又は本明細書で開示されるT R E Mを含む医薬組成物は、症状又は障害、例えば、c o n－希少コドンに関連する障害を予防するか又は治療するために投与される。ある実施形態では、T R E M組成物、例えば、T R E Mを含む組成物又はT R E Mを含む医薬組成物の投与は、症状又は障害の治療又は予防をもたらす。ある実施形態では、T R E M組成物、例えば、T R E Mを含む組成物又はT R E Mを含む医薬組成物の投与は、対象におけるt R N Aプールを調節し、例えば、症状又は障害の治療をもたらす。

10

【0526】

ある実施形態では、本明細書で開示されるT R E M組成物、例えば、T R E Mを含む組成物又はT R E Mを含む医薬組成物は、本明細書で開示される症状又は障害、例えば、c o n－希少コドンに関連する障害を有する対象に由来する細胞に投与される。ある実施形態では、T R E M組成物、例えば、T R E Mを含む組成物、又はT R E Mを含む医薬組成物の投与は、c o n－希少コドンを含むRNA、又はRNAによってコードされるタンパク質の生成パラメーターを調節する。ある実施形態では、T R E M組成物、例えば、T R E Mを含む組成物又はT R E Mを含む医薬組成物は、インビボ、インビトロ又はエクスピボで細胞に投与され得る。

20

【0527】

ある実施形態では、本明細書で開示されるT R E M組成物又はT R E Mを含む医薬組成物は、本明細書で開示される症状又は障害、例えば、c o n－希少コドンに関連する障害を有する対象における組織に投与される。

【0528】

ベクター及び担体

30

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるT R E M、又はT R E M組成物、又はT R E Mを含む医薬組成物は、ベクターを使用して、細胞、例えば、哺乳動物細胞又はヒト細胞に送達される。ベクターは、例えば、プラスミド又はウイルスであり得る。いくつかの実施形態では、送達は、インビボ、インビトロ、エクスピボ、又はインサイチュである。いくつかの実施形態では、ウイルスは、アデノ随伴ウイルス（A A V）、レンチウイルス、アデノウイルスである。いくつかの実施形態では、系又は系の成分は、ウイルス様粒子又はピロソームで細胞に送達される。いくつかの実施形態では、送達は、2つ以上のウイルス、ウイルス様粒子又はピロソームを使用する。

【0529】

担体

40

本明細書に記載されるT R E M、T R E M組成物、又はT R E Mを含む医薬組成物は、担体を含み得るか、担体とともに製剤化され得るか、又は担体中において送達され得る。

【0530】

ウイルスベクター

担体は、ウイルスベクター（例えば、T R E Mをコードする配列を含むウイルスベクター）であり得る。ウイルスベクターを、細胞又は対象（例えば、ヒト対象又は動物モデル）に投与して、T R E M、T R E M組成物又はT R E Mを含む医薬組成物を送達してもよい。ウイルスベクターは、全身的に又は局所的に投与され（例えば、注射され）得る。

【0531】

50

ウイルスゲノムは、外来遺伝子の哺乳動物細胞への効率的な送達のために使用され得るベクターの豊富な供給源を提供する。ウイルスゲノムは、そのようなゲノム内に含有されるポリヌクレオチドが通常、普遍形質導入又は特殊形質導入によって哺乳動物細胞の核ゲノムに組み込まれるため、送達に有用なベクターとして当該技術分野で知られる。これらのプロセスは、天然のウイルス複製サイクルの一部として起こり、遺伝子組込みを誘導するために追加のタンパク質又は試薬を必要としない。ウイルスベクターの例としては、レトロウイルス（例えば、レトロウイルス科ファミリーウイルスベクター）、アデノウイルス（例えば、Ad5、Ad26、Ad34、Ad35、及びAd48）、パルボウイルス（例えば、アデノ随伴ウイルス）、コロナウイルス、オルソミクソウイルス（例えば、インフルエンザウイルス）などのマイナス鎖RNAウイルス、ラブドウイルス（例えば、狂犬病及び水疱性口内炎ウイルス）、パラミクソウイルス（例えば、麻疹及びセンダイ）、ピコルナウイルス及びアルファウイルスなどのプラス鎖RNAウイルス、並びにアデノウイルス、ヘルペスウイルス（例えば、単純ヘルペスウイルス1型及び2型、エプスタイン・バーウイルス、サイトメガロウイルス、複製欠損ヘルペスウイルス）、及びポックスウイルス（例えば、ワクシニア、改変ワクシニアアンカラ（MVA）、鶏痘及びカナリア痘）を含む二本鎖DNAウイルスが挙げられる。他のウイルスとしては、例えば、ノーウォークウイルス、トガウイルス、フラビウイルス、レオウイルス、パポバウイルス、ヘパドナウイルス、ヒトパピローマウイルス、ヒト泡沫状ウイルス、及び肝炎ウイルスが挙げられる。レトロウイルスの例としては、トリ白血病肉腫、トリC型ウイルス、哺乳動物C型、B型ウイルス、D型ウイルス、オンコレトロウイルス、HTLV-BLV群、レンチウイルス、アルファレトロウイルス、ガンマレトロウイルス、スプーマウイルス（Coffin, J. M., *Retroviridae: The viruses and their replication*, Virology (Third Edition) Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996）が挙げられる。他の例としては、マウス白血病ウイルス、マウス肉腫ウイルス、マウス哺乳動物腫瘍ウイルス、ウシ白血病ウイルス、ネコ白血病ウイルス、ネコ肉腫ウイルス、トリ白血病ウイルス、ヒトT細胞白血病ウイルス、ヒビ内在性ウイルス、テナガザル白血病ウイルス、マソン・ファイザー・サルウイルス、サル免疫不全ウイルス、サル肉腫ウイルス、ラウス肉腫ウイルス及びレンチウイルスが挙げられる。ベクターの他の例は、例えば、教示が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第5,801,030号明細書において記載される。いくつかの実施形態では、系又は系の成分は、ウイルス様粒子又はピロソームで細胞に送達される。

10

20

30

40

50

【0532】

細胞及び小胞系担体

本明細書に記載されるTREM、TREM組成物又はTREMを含む医薬組成物は、小胞又は他の膜系担体において細胞に投与され得る。

【0533】

実施形態において、本明細書に記載されるTREM、TREM組成物又はTREMを含む医薬組成物は、細胞、小胞若しくは他の膜系担体において又はそれを介して投与される。一実施形態では、TREM、TREM組成物又はTREMを含む医薬組成物は、リポソーム又は他の同様の小胞において製剤化され得る。リポソームは、内部水性区画の周囲にある単層又は多層状脂質二重層及び相対的に不透過性の外側の親油性リン脂質二重層で構成される球状小胞構造である。リポソームは、アニオン性、中性又はカチオン性であり得る。リポソームは、生体適合性、無毒性であり、親水性及び親油性薬物分子の両方を送達することができ、それらの積荷を血漿酵素によって分解から保護することができ、且つ生体膜及び血液脳関門（BBB）を通して積荷を輸送できる（例えば、概説についてはSpuch and Navarro, *Journal of Drug Delivery*, vol. 2011, 記事ID 469679, 12ページ, 2011. doi:10.1155/2011/469679を参照のこと）。

【0534】

小胞は、いくつかの異なる型の脂質から作られ得るが；リン脂質が、薬物担体としてのリポソームを生成するために最も一般的に使用される。多層状小胞脂質の調製のための方法は、当該技術分野で知られている（例えば、多層状小胞脂質の調製に関する教示が、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第6,693,086号明細書を参照されたい）。小胞形成は、脂質フィルムが水溶液と混合されるときに自然に起こり得るが、それはまた、ホモジナイザー、ソニケーター、又は押し出し装置を使用することによる振盪の形態で力がかかることによって促進され得る（例えば、概説に関しては Spuch and Navarro, Journal of Drug Delivery, vol. 2011, 記事ID 469679, 12ページ, 2011. doi:10.1155/2011/469679を参照のこと）。押し出された脂質は、押し出された脂質の調製に関する教示が、参照により本明細書に組み込まれる Templeton et al., Nature Biotech, 15:647-652, 1997において記載されるとおり、サイズを低減するフィルターに通して押し出すことによって調製され得る。

10

【0535】

脂質ナノ粒子は、担体の別の例であり、本明細書に記載されるTREM、TREM組成物又はTREMを含む医薬組成物のための生体適合性及び生分解性の送達系を提供する。ナノ構造脂質担体(NLC)は、SLNの特徴を保持し、薬物安定性及び負荷能を向上させ、且つ薬物漏出を防ぐ修飾された固体脂質ナノ粒子(SLN)である。ポリマーナノ粒子(PNP)は、薬物送達の重要な成分である。これらのナノ粒子は、特定の標的に対する薬物送達を効率的に方向づけすることができ、且つ薬物安定性及び制御された薬物放出を向上させることができる。リポソームとポリマーを組み合わせる新規の種類の担体である脂質-ポリマーナノ粒子(PLN)もまた、利用され得る。これらのナノ粒子は、PNP及びリポソームの補完的な利点を有する。PLNは、コア-シェル構造で構成され；ポリマーコアは、安定した構造をもたらし、且つリン脂質シェルは、良好な生体適合性を提供する。そのため、2つの成分は、薬物のカプセル封入効率を増大させ、表面修飾を容易にし、且つ水溶性薬物の漏出を防ぐ。概説に関して、例えば、Li et al., 2017, Nanomaterials 7, 122; doi:10.3390/nano7060122を参照されたい。

20

【0536】

エキソソームはまた、本明細書に記載されるTREM、又はTREM組成物、又はTREMを含む医薬組成物のための薬物送達媒体として使用され得る。概説に関して、Hae et al., July 2016, Acta Pharmaceutica Sinica B, 6巻, 4号, 287-296ページ; https://doi.org/10.1016/j.apsb.2016.02.001を参照されたい。

30

【0537】

エクスピボで分化した赤血球もまた、本明細書に記載されるTREM、TREM組成物又はTREMを含む医薬組成物のための担体として使用され得る。例えば、国際公開第2015073587号パンフレット；国際公開第2017123646号パンフレット；国際公開第2017123644号パンフレット；国際公開第2018102740号パンフレット；国際公開第2016183482号パンフレット；国際公開第2015153102号パンフレット；国際公開第2018151829号パンフレット；国際公開第2018009838号パンフレット；Shi et al., 2014, Proc Natl Acad Sci USA, 111(28):10131-10136；米国特許第9,644,180号明細書；Huang et al., 2017, Nature Communications 8:423；Shi et al., 2014, Proc Natl Acad Sci USA, 111(28):10131-10136を参照されたい。

40

【0538】

例えば、国際公開第2018208728号パンフレットに記載されるとおりのフソーム(Fusosome)組成物もまた、本明細書に記載されるTREM、TREM組成

50

物、又はTREMを含む医薬組成物を送達する担体として使用され得る。

【0539】

本明細書で引用される全ての参考文献及び刊行物は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0540】

以下の実施例は、本発明のいくつかの実施形態をさらに説明するために提供されているが、本発明の範囲を限定することを意図したものではなく；当業者に知られる他の手順、方法論、又は技術が代替的に使用され得ることが、それらの例示的な性質によって理解されるであろう。

【実施例】

【0541】

実施例に関する内容の表

【0542】

【表4】

Con-希少コドンの同定	
実施例 1a	Oxford ナノポアシーケンシングによる定量的 tRNA プロファイリング
実施例 1b	次世代シーケンシングによる定量的 tRNA プロファイリング
実施例 2	細胞株又は組織型全体にわたるタンパク質発現レベルの定量化
実施例 3	文脈上の希少性の評価及び文脈上希少なコドンの同定
実施例 4	con-希少コドン(A)を有する核酸配列の同定
実施例 5	con-希少コドン(B)を有する核酸配列の同定
実施例 6	con-希少コドンを含む例示的な核酸配列
実施例 7	核酸配列を改変するコドンに関する例示的な計算パイプライン
タンパク質発現に対する TREM 投与の効果の決定	

【0543】

10

20

30

40

50

【表 5】

実施例 8	TREM の投与が con-希少コドンに有する核酸配列によってコードされるタンパク質の発現に影響することの決定
TREM の製造及び調製	
実施例 9	哺乳動物生産宿主細胞における TREM の製造、及び細胞機能を調節するその使用
実施例 10	哺乳動物生産宿主細胞における TREM の製造、及び細胞機能を調節するその使用
実施例 11	癌遺伝子を発現する改変された哺乳動物生産宿主細胞における TREM の製造
実施例 12	tRNA 合成のリプレッサーを阻害するように改変された TREM 生産宿主細胞の調製
実施例 13	癌遺伝子及び tRNA 修飾酵素を過剰発現する改変された哺乳動物生産宿主細胞における TREM の製造
TREM 活性を分析するアッセイ	
実施例 14	TREM 翻訳活性アッセイ
TREM の生成	
実施例 15	哺乳動物細胞の精製を介する con-希少コドンに相補的な TREM 候補の生成
実施例 16	細菌細胞の精製を介する con-希少コドンに相補的な TREM 候補の生成
実施例 17	化学合成を介する con-希少コドンに相補的な TREM 候補の生成
実施例 18	インビトロ転写を介する con-希少コドンに相補的な TREM 候補の生成

【0544】

実施例 1a : O x f o r d ナノポアシーケンシングによる定量的 tRNA プロファイリング

この実施例は、con-希少コドン及び con-希少コドン候補を同定するのに有用な細胞株又は組織型における tRNA レベルの定量化を記載する。

トランスファー RNA レベルは、Sadaoka et al., Nature Communications (2019) 10, 754 において以前に記載されるとおり、O x f o r d ナノポア直接 RNA シーケンシングを使用して決定される。

【0545】

簡潔に述べると、tRNA 分子でトランスフェクトされた細胞を溶解させ、全 RNA を、フェノールクロロホルムなどの方法を使用して精製する。200ヌクレオチド未満の RNA を、製造業者の指示書に従って小 RNA 単離キットを使用してライセートから分離して、小 RNA (sRNA) 画分を作製する。

【0546】

sRNA 画分を、100mM T r i s - H C l (pH 9.0) を使用して 37℃で 3

0 分間脱アシル化する。溶液を、等体積の 100 mM 酢酸 Na / 酢酸 (pH 4.8) 及び 100 mM NaCl の添加により中和した後、エタノール沈殿を行う。脱アシル化 sRNA を水中で溶解させ、その完全性をアガロースゲル電気泳動により検証する。次に、脱アシル化 sRNA を、製造業者の指示書に従って酵母ポリ (A) テーリングキットを使用してポリアデニル化して、sRNA のポリアデニル化されたプールを作製する。ポリアデニル化の後、SuperScript III 逆転写酵素 (Thermo Fisher Scientific) 又は RNA 構造及び修飾に対してより感受性が小さい熱安定性群 II イントロン RT (TGIRT, InGex LLC) を使用して逆転写反応を実施して、cDNA を作製する。シーケンシングアダプターを、Oxford ナノポアに関する標準的なプロトコルに従って cDNA 混合物を RNA アダプター、T4 リガーゼ及びライゲーション緩衝液とインキュベートすることによって cDNA 混合物にライゲートして、cDNA ライブラリーを得る。次に、ナノポアシーケンシングをライブラリーに対して実施し、配列をゲノムデータベース (この実施例において、ゲノム tRNA データベース、GtRNA db) にマッピングする。この実施例に記載される方法は、細胞株又は組織型全体にわたって tRNA プールを評価するための使用のために採用され得る。

10

【0547】

実施例 1b: 次世代シーケンシングによる定量的 tRNA プロファイリング

この実施例は、細胞株又は組織型における tRNA レベルの定量化を記載する。

トランスファー RNA レベルは、Pinkard et al., Nature Communications (2020) 11, 4104 において以前に記載されるとおり、次世代シーケンシングを使用して決定される。

20

【0548】

簡潔に述べると、tRNA 分子でトランスフェクトされた細胞を溶解させ、全 RNA を、フェノールクロロホルムなどの方法を使用して精製する。200 ヌクレオチド未満の RNA を、製造業者の指示書に従って小 RNA 単離キットを使用してライセートから分離して、小 RNA (sRNA) 画分を作製する。

【0549】

sRNA 画分を、100 mM Tris-HCl (pH 9.0) を使用して 37°C で 45 分間脱アシル化する。溶液を、等体積の 100 mM 酢酸 Na / 酢酸 (pH 4.8) 及び 100 mM NaCl の添加により中和した後、エタノール沈殿を行う。脱アシル化 sRNA を、3' アダプター、4 本のスプリント鎖及びアニーリング緩衝液の混合物との反応において 37°C で 15 分間の後、RNL2 リガーゼ反応緩衝液混合物を添加して 37°C で 1 時間、続いて 4°C で 1 時間スプリントライゲーションを行う。脱アシル化され、スプリントライゲーションされた sRNA を、フェノールクロロホルム抽出などの方法を使用して沈殿させる。

30

【0550】

脱アシル化され、スプリントライゲーションされた sRNA は、SuperScript IV などの RT 酵素を使用して 55°C で 1 時間逆転写される。反応産物を、製造業者の指示書に従って microbio0sepin P30 中で脱塩し、試料を変性ポリアクリルアミドゲル上に流す。65~200 nt のゲルバンドを切除し、sRNA を抽出した。sRNA を、circ ligase を使用して環状化し、精製した。精製された環状化 RNA を PCR 増幅し、産物を e-gel ex 上で流した。100~250 nt のバンドを切除し、製造業者の指示書に従って qiagquick ゲル抽出キットを使用して精製し、RNA を沈殿させた。次に、次世代シーケンシングをライブラリーに対して実施し、配列をゲノムデータベース (この実施例において、ゲノム tRNA データベース、GtRNA db) にマッピングする。この実施例に記載される方法は、細胞株又は組織型全体にわたって tRNA プールを評価するための使用のために採用され得る。

40

【0551】

実施例 2: 細胞株又は組織型全体にわたるタンパク質発現レベルの定量化

この実施例は、con-希少コドン及び con-希少コドン候補を同定するのに有用な

50

細胞株又は組織型全体にわたるタンパク質発現レベルの定量化を記載する。

【0552】

細胞培養／試料調製

タンパク質発現レベルは、Geiger et al., Molecular and Cellular Proteomics (2012) 10, 754において以前に記載されたとおり、SILAC系質量分析プロテオミクスを使用してモニターされる。

【0553】

簡潔に述べると、細胞の集団は、Lys 8 (例えば、 $^{13}\text{C}6^{15}\text{N}2$ -リジン) 及び Arg 10 (例えば、 $^{13}\text{C}6^{15}\text{N}4$ -アルギニン) などの同位体標識アミノ酸を含有する培地；又は中性アミノ酸を含有する培地のいずれかにおいて培養される。培地にさらに、10% 透析血清を補充する。同位体標識アミノ酸を含有する培地で培養した細胞は、前記同位体標識アミノ酸とのインキュベーション後に翻訳される全てのタンパク質に同位体標識アミノ酸を取り込む。例えば、単一のアルギニンを含有する全てのペプチドは、中性アミノ酸とともに培養される細胞と比較して、代替りの同位体標識アミノ酸の存在下で培養される細胞において6 Da重くなる。培養物を溶解させ、超音波処理する。細胞ライセート (例えば、約100 g) を、0.1 M Tris-HCl 中の8 M 尿素中で希釈した後、FASPプロトコルに従ってトリプシンでタンパク質消化を行う (Wisniewski, J. R., et al. (2009) Universal sample preparation method for proteome analysis. Nat. Methods 6, 359-362)。一晩の消化の後、ペプチドを、25 mM 炭酸水素アンモニウム緩衝液でフィルターから溶出する。各試料から、約40 µgのペプチドを、以前に記載されたとおりの強アニオン交換によって6つの画分に分離する (Wisniewski, J. R., et al. (2009) Combination of FASP and StageTip-based fractionation allows in-depth analysis of the hippocampal membrane proteome. J. Proteome Res. 8, 5674-5678)。

【0554】

溶出されたペプチドを濃縮し、例えば、Rappsilber et al., Nature Protocols (2007)に記載されたとおり、C18 StageTips上で精製する。

【0555】

LC-MS／MS分析

ペプチドを、nano-flow HPLC (Easy nanoLC, Thermo Fisher Scientific) を使用する逆相クロマトグラフィーによって分離する。高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を、LTQ-Orbitrap Velos 質量分析計 (Thermo Fisher Scientific) に結合する。ペプチドを、緩衝液A (0.5% 酢酸) とともにカラムにロードし、2~30% 緩衝液B (80% アセトニトリル、0.5% 酢酸) の200分の直線勾配で溶出する。勾配の後、カラムを、90% 緩衝液Bで洗浄し、緩衝Aで再平衡化する。

【0556】

質量スペクトルを、top 10法を使用するMSとMS／MSスキンの間の自動的な切り替えを伴うデータに依存的な方法で取得する。MSスペクトルを、300~1650 Thの質量範囲及び106イオンの標的値によりOrbitrap分析計において取得する。ペプチド断片化を、HCD法で実施し、MS／MSスペクトルを、Orbitrap分析計において40,000イオンの標的値を用いて取得する。イオン選択の閾値を、5000カウントに設定する。データセットのうちの2つを、分解能がMSスキンに関して30,000 (400 m/z) の代わりに60,000である高電界Orbitrapセルで取得する。高電界Orbitrapによる2つの複製物のうちの第1のものにおいて、MS／MSスキンを、15,000分解能で取得し、第2のものは7500分解能

で取得し、これは標準的なOrbitrapの場合と同じであるが、より短いトランジェントを有する。

【0557】

データ分析

生のMSファイルを、例えば、Tyanova Set al. (2016) Nat. Protocols 11 (12) pp. 2301-19の表2において記載されるとおり、標準的な測定基準を使用してMaxQuantによって分析する。分類上のアノテーションは、ジーンオントロジー (GO) 生物学的プロセス、分子機能、及び細胞成分、TRANSFACデータベース並びにCORUMによって定義されるとおりのタンパク質複合体におけるKEGG経路及び帰属における関与の形態で与えられる。

10

【0558】

この実施例に記載される方法は、細胞株又は組織型全体にわたってタンパク質発現レベルを評価するための使用のために採用され得る。

【0559】

実施例3：文脈上の希少性の評価及び文脈上希少なコドンの同定

この実施例は、con-希少コドン又はcon-希少コドン候補に関する文脈上の希少性 (con-希少性) の成分を決定するために使用される方法を記載する。この方法は、実施例2に記載されるか又は文献から得られるプロテオミクスによって決定される細胞株又は組織タンパク質発現レベルを利用する。この方法はまた、実施例1に記載されるか又は文献から得られるナノポア又は他のtRNAシーケンシングプラットフォームによって決定されるtRNAプロファイルを利用する。

20

【0560】

核酸配列当たりのコドン数

国立バイオテクノロジー情報センター (National Center for Biotechnology Information) (NCBI <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) 又は他のデータベースを使用して定義されるコードDNA配列 (CDS) を使用して、タンパク質コード配列をコドンに分割し、コドン毎に合計して、タンパク質コード配列においてコードされる各コドンに関して核酸配列当たりのコドン数を得る。

【0561】

30

正規化されたプロテオームコドン数

次に、核酸配列当たりのコドン数が、プロテオミクスによって決定される対応する細胞株又は組織タンパク質発現レベルと掛け合わせられて、細胞株又は組織全体にわたる細胞型で正規化されたプロテオームコドン数を得る。

【0562】

con-希少性

con-希少性は、正規化されたプロテオームコドン数及びtRNA発現レベルの関数である。ある実施形態では、con-希少性は、正規化されたプロテオームコドン数を、ナノポア又は他のtRNAシーケンシング実験によって決定されるtRNA発現レベルによって割ることによって決定される。これは、tRNAプロファイル、例えば、tRNA存在量レベルに文脈的に依存するコドン使用頻度の尺度を提供する。コドンは、con-希少性が基準値、例えば、既定の又は前選択した基準値、例えば、閾値を満たす場合、文脈上希少 (con-希少) であると判断される。ある実施形態では、コドンは、正規化されたプロテオームコドン数を特定のtRNAに関するtRNA発現レベルによって割った値が、既定の基準を満たす場合、con-希少である。ある実施形態では、基準値は、例えば、当該コドン頻度に対する正規分布の1.5Xシグマ未満の値である。例えば、図2を参照されたい。

40

【0563】

実施例4：con-希少コドン (A) を有する核酸配列の同定

この実施例は、con-希少コドン又はcon-希少コドンに関する候補を有する核酸

50

配列の同定を記載する。con-希少コドンは、実施例3に記載されるとおりに同定される。

【0564】

核酸配列当たりのコドン数

国立バイオテクノロジー情報センター（NCBI <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>）又は他のデータベースを使用して定義されるコードDNA配列（CDS）を使用して、全てのヒト遺伝子配列をコドンに分割し、コドン毎に合計して、核酸配列、例えば、遺伝子当たりのコドン数を得る。

【0565】

核酸配列当たりのcon-希少数

核酸配列当たりの各コドンを、con-希少コドン又はcon-豊富なコドンとして分類される。各核酸配列に関する全てのcon-希少コドンについての数が合計され、配列長に正規化される。

【0566】

con-希少コドンを有する核酸配列の決定

con-希少コドン数を、標準正規分布にフィッティングする。基準値、例えば、既定の基準値を満たす核酸配列を、con-希少コドンを有する核酸配列として分類する。ある実施形態では、核酸配列は、それが基準値を超える場合、例えば、標準正規分布の上位3シグマにある場合、con-希少コドンを有すると分類される。ある実施形態では、con-希少コドンを有する核酸配列は、1個、2個、又はそれ以上（例えば、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、50、100、200、500）の同じcon-希少コドン又は異なるcon-希少コドンを有し得る。

【0567】

実施例5：con-希少コドン（B）を有する核酸配列の同定

この実施例は、con-希少コドン又はcon-希少コドン候補を有する核酸配列の同定を記載する。con-希少コドンは、実施例3に記載されるとおりに同定される。

【0568】

核酸配列当たりのコドン数

国立バイオテクノロジー情報センター（NCBI <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>）又は他のデータベースを使用して定義されるコードDNA配列（CDS）を使用して、全てのヒト遺伝子配列をコドンに分割し、コドン毎に合計して、核酸配列、例えば、遺伝子当たりのコドン数を得る。

【0569】

con-希少コドンを有する核酸配列の決定

核酸配列当たりの各コドンを、con-希少コドン又はcon-豊富なコドンとして分類される。各con-希少コドンに関して、核酸配列当たりのその数を、標準正規分布にフィッティングする。基準値、例えば、既定の基準値を満たす核酸配列を、con-希少コドンを有する核酸配列として分類する。ある実施形態では、核酸配列は、それが、例えば、標準正規分布の上位3シグマにある場合、con-希少コドン、例えば、指定のcon-希少コドンを有すると分類される。ある実施形態では、con-希少コドンを有する核酸配列は、1個、2個、又はそれ以上（例えば、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、50、100、200、500）の同じcon-希少コドン又は異なるcon-希少コドンを有し得る。

【0570】

実施例6：con-希少コドンを有する例示的な核酸配列

この実施例は、con-希少コドン又はcon-希少コドン候補を有する例示的な核酸配列を記載する。

【0571】

GRK2核酸配列は、GRK2タンパク質（Gタンパク質共役型受容体キナーゼ2）をコードする。実施例4又は5の方法を使用して、GRK2核酸配列がcon-希少コドン

10

20

30

40

50

を有すると同定した。GRK2 核酸配列は、con-希少コドン A G G 及び C T G を有するコード配列を有する。A A G コドンは、リジンをコードし、C T G コドンは、ロイシンをコードする。ある特定の細胞条件下で、GRK2 タンパク質の発現は、GRK2 核酸配列中の 1 つ以上の con-希少コドンに対応する tRNA、例えば、con-希少コドン A A G に対応する C U U-tRNA、及び／又は con-希少コドン C T G に対応する C A G-tRNA の頻度によって影響され得る。

【0572】

実施例 7：核酸配列を改変するコドンに関する例示的な計算パイプライン

この実施例は、核酸配列をコドン改変するために利用され得る計算パイプラインを記載する。

【0573】

con-希少コドンのマッピング

con-希少性（実施例 3 に記載される方法を使用して決定される）がアルゴリズムに読み込まれる。con-希少コドンは、実施例 3 に記載されるとおりに同定される。例えば、コドンは、con-希少性が基準値、例えば、既定の又は前選択した基準値、例えば、閾値を満たす場合、文脈上希少（con-希少）であると判断される。対応する文脈上豊富な（con-豊富な）コドンは、con-希少コドンとして同じアミノ酸をコードする最も文脈上高頻度のコドン（例えば、イソアクセプター又はイソデコーダー）として同定される。ある実施形態では、con-希少コドンは、2 個以上の対応する con-豊富なコドンを有し得る。ある実施形態では、対応する con-豊富なコドンは、con-希少コドンを置き換えるために利用され得る。

【0574】

con-希少コドン改変

改変されることになる各配列は、コドンにおいて読まれ、分割される。次に、各コドンは、それが con-希少コドンであるかどうかを決定するために評価される。コドンが con-希少コドンとして同定される場合、コドンを、例えば、対応する con-豊富なコドンと置き換える。con-豊富なコドンは、con-希少コドン以外のコドンである。このプロセスは、配列に見出される con-希少コドンのうちの 2 つ、3 つ、4 つ、若しくは一部、又は全てに関して繰り返され得る。次に、結果として生じる con-希少な改変された配列（例えば、文脈上改変された核酸配列とも称される）が、出力される。

【0575】

実施例 8：TREM の投与が con-希少コドンを有する核酸配列によってコードされるタンパク質の発現に影響することの決定

この実施例は、コード配列（CDS）中に con-希少コドンを有する核酸配列によってコードされるタンパク質の発現レベルを調節するための TREM の投与を記載する。

【0576】

CDS 中に con-希少コドンを有する核酸配列によってコードされるタンパク質のタンパク質発現レベルに対する TREM 投与の効果を試験する系を作製するために、GRK2 遺伝子（GRK2-CCDS8156.1 配列）に関する配列がプラスミドに挿入される。プラスミドは、正常ヒト肝細胞細胞株 THLE-3 においてトランスフェクトされる。

【0577】

TREM は、CCDS8156.1 含有細胞に送達される。対照として、TREM の送達の前細胞の集団が除外される。この実施例において、A A G コドンと塩基対形成する C U U アンチコドンを含有する tRNA-Lys^{C U U}（すなわち、配列 G C C C G G C U A G C U C A G U C G G U A G A G C A U G G G A C U C U U A A U C C C A G G G U C G U G G G U U C G A G C C C C A C G U U G G G C G を有する）が使用される。30 分～6 時間の範囲の時間経過が、1 時間間隔の時点で実施される。各時点で、TREM が送達された細胞の集団、及び TREM に曝されていない細胞の集団は、トリプシン処理され、洗浄され、溶解される。細胞ライセートは、ウェスタンブロッティングにより分析さ

10

20

30

40

50

れ、プロットは、GRK2に対する抗体で探索される。GAPDH、アクチン又はチューブリンなどの全タンパク質の負荷対照も使用される。

【0578】

この実施例に記載される方法は、内在的にCCDS8156.1を発現する細胞においてGRK2タンパク質の発現レベルを評価するために採用され得る。

【0579】

実施例9：哺乳動物生産宿主細胞におけるTREMの製造、及び細胞機能を調節するその使用

この実施例は、哺乳動物宿主細胞において生成されるTREMの製造を記載する。

【0580】

プラスミド作製

tRNA遺伝子を含むTREMを含むプラスミドを作製するために、この実施例において、tRNA^{iMet}、tRNA遺伝子（ゲノム位置6p22.2及び配列AGCAGAGTGCGCGCAGCGGAAGCGTGCTGGGCCCCATAACCCAGAGGTCGATGGATCGAAACCATCCTCTGCTAを有するchr6.tRNA^{iMet}(CAT))を含有するDNA断片を、以下のプライマー対を使用してヒトゲノムDNAからPCR増幅する：5'-TGAGTTGGCAACCTGTGGTA及び5'-TTGGGTGTCCATGAAAATCA。この断片は、製造業者の指示書に従って、U6プロモーター（又は任意の他のRNAポリメラーゼIII動員プロモーター）を有するpLKO.1puro骨格プラスミドにクローン化される。

【0581】

トランスフェクション

上記の1mgのプラスミドを使用して、 1×10^5 細胞/mLの1Lの培養物の懸濁液に適応させたHEK293T細胞(Freestyle 293-F細胞)をトランスフェクトする。細胞を、トランスフェクションの24、48、72、又は96時間後に収集して、ノーザンブロットによって、又は定量的PCR(q-PCR)によって決定されたとおりのTREM発現のための最適化された時点を決定する。

【0582】

精製

最適化された収集細胞密度の時点で、TREMは、以前にCayama et al., Nucleic Acids Research, 28(12), e64(2000)に記載されるとおりに精製される。簡潔に述べると、短いRNA（例えば、tRNA）は、フェノール抽出によって細胞から回収され、エタノール沈殿によって濃縮される。次に、沈殿物中の全tRNAが、段階的なイソプロパノール沈殿による高塩条件下でより大きい核酸(rRNA及びDNAを含む)から分離される。TREMを含有する溶出画分はさらに、プローブ結合を介して精製される。TREM画分は、アニーリング緩衝液及び精製されているTREMの固有の領域に相補的なDNAプローブ又は2'-OMe核酸に対応するビオチン化捕捉プローブとともにインキュベートされ、この実施例において、配列UAGCAGAGGAUGGUUUCGAUCCAUCAを有する3'末端でビオチンにコンジュゲートされたプローブが、tRNA^{Lys}-UUUを含むTREMを精製するために使用される。混合物は、90℃で2~3分間インキュベートされ、45℃まで急速に冷却され、45℃で一晩インキュベートされる。次に、混合物は、45℃まで事前に加熱された結合緩衝液及びストレプトアビジンがコンジュゲートされたRNase-free磁性ビーズとともに3時間インキュベートされて、DNA-tRNA複合体のビーズへの結合が可能になる。次に、混合物を、磁界分離器ラック中の事前に平衡化されたカラムに加え、4回洗浄する。ビーズ上に保持されたTREMを、80℃まで事前に加熱された溶出緩衝液を加えることによって3回溶出し、続いて薬学的に許容される賦形剤と混合して、試験TREM生成物を作製する。

【0583】

使用

1 マイクログラムの試験 T R E M 調製物及び対照薬剤を、H E P - 3 B 又は H E K 2 9 3 T などの培養細胞株、組織又は対象と、対照薬剤と比較して T R E M 調製物が細胞の翻訳レベル又は活性を調節するのに十分な時間トランスフェクション、エレクトロポレーション又はリポソーム送達によって接触させる。

【0584】

実施例 10：哺乳動物生産宿主細胞における T R E M の製造、及び細胞機能を調節するその使用

この実施例は、哺乳動物宿主細胞において生成される T R E M の製造を記載する。

【0585】

プラスミド作製

tRNA 遺伝子を含む T R E M を含むプラスミドを作製するために、この実施例において、tRNA - iMet - CAT、配列 A G C A G A G T G G C G C A G C G G A A G C G T G C T G G G C C C A T A A C C C A G A G G T C G A T G G A T C G A A A C C A T C C T C T G C T A を有する tRNA 遺伝子の少なくとも 1 つのコピーを含有する DNA 断片が合成され、製造業者の指示書及び標準的な分子クローニング技術に従って、U6 プロモーター（又は任意の他の RNA ポリメラーゼ I I I 動員プロモーター）を有する p L K O . 1 p u r o 骨格プラスミドにクローン化される。

【0586】

トランスフェクション

上記の 1 m g のプラスミドを使用して、 1×10^5 細胞 / m L の 1 L の培養物の懸濁液に適応させた H E K 2 9 3 T 細胞（F r e e s t y l e 2 9 3 - F 細胞）をトランスフェクトする。細胞を、トランスフェクションの 24、48、72、又は 96 時間後に収集して、ノーザンブロットによって、又は定量的 PCR（q - PCR）若しくはナノポアシーケンシングによって決定されるとおりの T R E M 発現のための最適化された時点を決

【0587】

精製

最適化された収集時点で、細胞を溶解し、200 ヌクレオチドより小さい RNA のライセートからの分離を、製造業者の指示書に従って小さい RNA 単離キットを使用して実施して、小さい RNA（sRNA）画分を作製する。

【0588】

アフィニティー精製試薬を調製するため、ストレプトアビジンがコンジュゲートされた R N a s e - フリー磁性ビーズが、精製されている T R E M の固有の領域に相補的な DNA プロブ又は 2' - OMe 核酸に対応する 200 m M のビオチン化オリゴヌクレオチドとともに室温で 30 分間インキュベートされる。この実施例において、配列 5' ビオチン - T A G C A G A G G A T G G T T T C G A T C C A T C A を有するプロブを使用して、tRNA - iMet（CAT）を含む T R E M を精製する。ビーズを洗浄し、75℃で 10 分間加熱する。

【0589】

sRNA 画分を 75℃で 10 分間加熱し、続いて上記のアフィニティー精製試薬と混合する。混合物を室温で 3 時間インキュベートして、配列特異的な様式における T R E M のビーズ結合 DNA プロブへの結合を可能にする。次に、ビーズを、260 nm での洗浄溶液の吸光度がゼロに近くなるまで洗浄する。或いは、ビーズを 3 回洗浄し、最終洗浄液は、最終洗浄液中に存在する核酸の量を測定するために UV 分光法によって調べられる。ビーズ上に保持された T R E M を、80℃まで事前に加熱され得る R N a s e - フリー水を使用して 3 回溶出し、続いて薬学的に許容される賦形剤と混合して、試験 T R E M 生成物を作製する。

【0590】

使用

1 マイクログラムの試験 T R E M 調製物及び対照薬剤を、H e L a、H E P - 3 B 又は

10

20

30

40

50

HEK293Tなどの培養細胞株、組織又は対象と、対照薬剤と比較してTREM調製物が細胞の翻訳レベル又は活性を調節するのに十分な時間、トランスフェクション、エレクトロポレーション又はリボソーム送達によって接触させる。

【0591】

実施例11：癌遺伝子を発現する改変された哺乳動物生産宿主細胞におけるTREMの製造

この実施例は、Mycを過剰発現するように改変された哺乳動物宿主細胞におけるTREMの製造を記載する。

【0592】

プラスミド作製及び宿主細胞改変

この実施例のための生産宿主細胞を作製するため、HeLa細胞(ATCC(登録商標) CCL-2(商標))又はHEP-3B細胞(ATCC(登録商標) HB-8064(商標))が、通例の分子生物学の技術を使用して、c-myc癌遺伝子タンパク質をコードする遺伝子配列を含有するプラスミド(例えば、pcDNA3-cmyc(Addgeneプラスミド#16011))でトランスフェクトされる。得られた細胞株は、本明細書でHeLamyc+宿主細胞又はHEP-3Bmyc+宿主細胞と呼ばれる。

【0593】

TREM発現レンチウイルスの調製

TREM発現レンチウイルスを調製するため、HEK293T細胞が、製造業者の指示書に従ってリポフェクタミン2000を使用して、3µgの各パッケージングベクター(pRSV-Rev、pCMV-VSVG-G及びpCgpV)及び実施例9に記載されるとおりのTREMを含む9µgのプラスミドでコトランスフェクトされる。24時間後、培地を、新鮮な抗生物質を含まない培地と置き換え、48時間後、ウイルス含有上清を回収し、2000rpmで10分間遠心分離した後、0.45µmフィルターに通して濾過する。

【0594】

TREM発現レンチウイルスによる宿主細胞の形質導入

上記のとおり調製される2mLのウイルスを使用して、8µg/mLのポリブレンの存在下で100,000個のHeLamyc+宿主細胞又はHEP-3Bmyc+宿主細胞を形質導入する。形質導入の48時間後、ピューロマイシン(2µg/mL)抗生物質選択が、形質導入されていない対照細胞の集団とともに2~7日間実施される。

【0595】

TREMは、実施例9又は10に記載されるとおりに単離され、精製され、且つ製剤化されて、TREMを含む組成物又はTREMを含む調製物が得られる。

【0596】

実施例12：tRNA合成のリプレッサーを阻害するように改変されたTREM生産宿主細胞の調製

この実施例は、TREMの生成のためのHeK293Maf-/TRM1細胞の調製を記載する。

【0597】

Maf1は、tRNA合成のリプレッサーである。Maf1ノックアウトHEK293T細胞株は、標準的なCRISPR/Casノックアウト技術(例えば、CRISPR/Casシステムは、Maf1の発現レベル及び/又は活性の低減を有するHeK293Maf-細胞株を生成するために、Maf1の発現を低減するか又はMaf1発現をノックアウトするようにMaf1のコーディングエクソンにおけるフレームシフト変異を導入するように設計され得る)を使用して作製される。次に、この細胞株は、pCMV6-XL4-Trm1などの酵素Trm1(tRNA(グアニン26-N2)-ジメチルトランスフェラーゼ)を改変するための発現プラスミドでトランスフェクトされ、選択マーカー、例えば、ネオマイシンで選択されて、Trm1を過剰発現する安定な細胞株(HeK293Maf-/TRM1細胞)を生成する。

10

20

30

40

50

【0598】

Hek293Maf—/TRM1細胞は、実施例9～11のいずれかに記載されるとおりのTREEMの調製のための生産宿主細胞として使用され得る。

【0599】

実施例13：癌遺伝子及びtRNA修飾酵素を過剰発現する改変された哺乳動物生産宿主細胞におけるTREEMの製造

この実施例は、Myc及びTrm1を過剰発現するように改変された哺乳動物宿主細胞におけるTREEMの製造を記載する。

【0600】

プラスミド作製

この実施例において、TREEMを含むプラスミドは、実施例9又は10に記載されるとおりに作製される。

【0601】

宿主細胞改変、形質導入及び精製

Myc癌遺伝子を安定に過剰発現するHEK293Tなどのヒト細胞株は、pBABEpuro-c-myc^{T58A}プラスミドからHEK293T細胞へのmyc癌遺伝子を発現するレトロウイルスの形質導入によって作製される。myc発現レトロウイルスを作製するため、HEK293T細胞は、ヒトc-mycレトロウイルスベクター、pBABEpuro-c-myc^{T58A}及びパッケージングベクター、 ψ 2ベクターによりリン酸カルシウム法を使用してトランスフェクトされる。6時間後、トランスフェクション培地を除去し、新鮮な培地と置き換える。24時間のインキュベーションの後、培地を回収し、0.45 μ mフィルターに通して濾過する。レトロウイルス感染のために、HEK293T細胞は、2500rpmにて18℃で1時間スピニングを使用して、レトロウイルス及びポリブレン(8 μ g/ml)で感染される。24時間後、細胞培養培地を、新鮮な培地と置き換え、24時間後、細胞は、2 μ g/mlピューロマイシンで選択される。癌遺伝子mycを安定に過剰発現する細胞が確立されると、それらは、pCMV6-XL4-Trm1プラスミドなどのTrm1プラスミドでトランスフェクトされ、この場合ネオマイシンを用いて選択マーカーで選択され、Mycに加えてTrm1を過剰発現する安定な細胞株を生成する。並行して、TREEMを過剰発現するレンチウイルスが、HEK293T細胞及びPLKO.1-tRNAベクターにより実施例3に記載されるとおりに作製される。

【0602】

Myc及びTrm1を過剰発現する 1×10^5 個の細胞が、8 μ g/mlポリブレンの存在下でTREEMウイルスにより形質導入される。培地を24時間後に置き換える。形質導入の48時間後、抗生物質選択が、形質導入されていない対照細胞の集団とともに2 μ g/mlのピューロマイシンにより2～7日間実施される。TREEMは、実施例9又は10に記載されるとおりの方法を使用して単離され、精製され、且つ製剤化されて、TREEM調製物を生成する。

【0603】

実施例14：TREEM翻訳活性アッセイ

この実施例は、新生のポリペプチド鎖に組み込まれることになるTREEMの能力を評価するためのアッセイを記載する。

【0604】

FLAG-AA-Hisペプチド配列の翻訳

試験TREEMは、ペプチドFLAG-XXX-His6x(XXXは、試験TREEMアンチコドンに対応する3つの連続したコドンである)をコードするmRNAとのインビトロ翻訳反応においてアッセイされる。

【0605】

tRNAが枯渇したウサギ網状赤血球ライセート又はヒト細胞ライセート(Jackson et al., 2001, RNA 7:765-773)は、FLAG及びHisタ

10

20

30

40

50

グ翻訳に必要となる10～25 ug/mLのtRNAに加えて10～25 ug/mLの試験TREMとともに30℃で1時間インキュベートされる。HEK293Tヒト細胞に由来するライセートなどの異なる哺乳動物ライセートもまた、このアッセイにおいて使用され得る。この実施例において、使用されるTREMは、tRNA-Ile-GATであり、したがって、使用されるペプチドは、FLAG-LLL-His6xであり、加えられるtRNAは、以下：tRNA-Asp-GAC、tRNA-Tyr-TAC、tRNA-Lys-AAA、tRNA-Lys-AAAG、tRNA-Asp-GAT、tRNA-His-CATに加えて、ペプチドFLAG及びHISタグを翻訳するために加えられるtRNA-Ile-GATである。試験TREMが、新生のペプチドに機能的に組み込まれることが可能かどうかを判断するため、ELISA捕捉アッセイが実施される。簡潔に述べると、固定化された抗His6X抗体を使用して、反応混合物からFLAG-LLL-His6xペプチドを捕捉する。次に、反応混合物が洗い落とされ、ペプチドが、ELISA検出工程において基質に対して反応する酵素がコンジュゲートされた抗FLAG抗体により検出される。生成されるTREMが機能的である場合、FLAG-LLL-His6ペプチドが生成され、検出はELISA捕捉アッセイによって行われる。この実施例に記載される方法は、TREMの機能性を評価するための使用のために採用され得る。

10

【0606】

翻訳抑制アッセイ

このアッセイは、抑制変異をレスキューし且つ完全なタンパク質の翻訳を可能にすることによって、翻訳アダプター分子機能を有する試験TREMを説明する。この実施例において、試験TREM、tRNA-Ile-GATは、それが、tRNA-Ile-GAT本体の配列を含有するが、GATの代わりにCUAに対応するアンチコドンを含むように生成される。HeLa細胞は、50 ngのTREM及びGeslain et al., 2010, J Mol Biol, 396:821-831に記載されるとおりのS29位でUAG終止コドンを含む変異体GFPをコードする200 ngのDNAプラスミドでコトランスフェクトされる。GFPプラスミド単独でトランスフェクトされたHeLa細胞は、陰性対照として機能する。24時間後、細胞は、回収され、フローサイトメトリーによって蛍光回復について分析される。蛍光は、509 nmでの発光ピーク（395 nmでの励起）により読み取られる。この実施例に記載される方法は、TREMの機能性又はTREMがGFP分子における停止変異をレスキューすることができ且つ全長蛍光タンパク質を生成することができるかを評価するための使用のために採用され得る。

20

30

【0607】

インビトロ翻訳アッセイ

このアッセイは、インビトロ翻訳反応において新生のポリペプチド鎖に順調に組み込まれることによって、翻訳アダプター分子機能を有する試験TREMを説明する。第一に、(i) アンチコドンと可変ループの間の配列を標的化するか；又は(ii) アンチコドンと可変ループの間の領域に結合するアンチセンス又は相補的オリゴヌクレオチドを使用して内在性tRNAが枯渇したウサギ網状赤血球ライセートが作製される（例えば、Cui et al., 2018, Nucleic Acids Res., 46(12):6387-6400を参照のこと）。10～25 ug/mLの試験TREMが、2 ug/uLのGFPをコードするmRNAに加えて、枯渇ライセートに加えられる。加えられる試験TREMを伴うか又は伴わない、GFP mRNAを有する非枯渇ライセートは、陽性対照として使用される。GFP mRNAを有するが加えられる試験TREMを伴わない枯渇ライセートは、陰性対照として使用される。GFP mRNA翻訳の進行は、 $\lambda_{ex} 485$ / $\lambda_{em} 528$ を使用して37℃で3～5時間マイクロプレートリーダー上での蛍光の増加によってモニターされる。この実施例に記載される方法は、試験TREMが枯渇ライセートを補完することができ、したがって、機能的である可能性があるかどうかを評価するための使用のために採用され得る。

40

【0608】

実施例15：哺乳動物細胞の精製を介するcon-希少コドンに相補的なTREM候補の

50

生成

この実施例は、哺乳動物宿主細胞におけるTREMの生成を記載する。

【0609】

プラスミド作製

tRNA遺伝子を含むTREMを含むプラスミドを作製するために、この実施例において、tRNA-Ser-AGA、配列GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTAGAAATCCATTGGGGTTTCCCCGCGCAGGTTCGAATCCTGCCGACTACGを有するtRNA遺伝子の少なくとも1つのコピーを含有するDNA断片が合成され、製造業者の指示書及び標準的な分子クローニング技術に従って、U6プロモーター（又は任意の他のRNAポリメラーゼIII動員プロモーター）を有するpLKO.1 puro骨格プラスミドにクローン化される。

10

【0610】

トランスフェクション

上記の1mgのプラスミドを使用して、 1×10^5 細胞/mLの1Lの培養物の懸濁液に適応させたHEK293T細胞（Freestyle 293-F細胞）をトランスフェクトする。細胞を、トランスフェクションの24、48、72、又は96時間後に収集して、ノーザンブロット、定量的PCR（q-PCR）又はナノポアシーケンシングなどの定量化方法によって決定されるとおりのTREM発現のための最適化された時点を決する。

20

【0611】

精製

最適化された収集時点で、細胞を溶解させ、全RNAを、フェノールクロロホルムなどの方法を使用して精製される。200ヌクレオチド未満のRNAを、製造業者の指示書に従って小RNA単離キットを使用してライセートから分離して、小RNA（sRNA）画分を作製する。

【0612】

sRNA画分は、アニーリング緩衝液及び精製されているTREMの固有の領域に相補的なDNAプローブに対応するビオチン化捕捉プローブとともにインキュベートされ、この実施例において、配列3'ビオチン-CCAATGGATTCTATCCATCGCCCTTAACCACTCGGCCACGACTACAAAAを有するプローブが、tRNA-Ser-AGAを含むTREMを精製するために使用される。混合物は、90℃で2～3分間インキュベートされ、45℃まで急速に冷却され、45℃で一晩インキュベートされる。次に、混合物は、45℃まで事前に加熱された結合緩衝液及びストレプトアビジンがコンジュゲートされたRNAse-フリー磁性ビーズとともに3時間インキュベートされて、DNA-tRNA複合体のビーズへの結合が可能になる。次に、混合物を、磁界分離器ラック中の事前に平衡化されたカラムに加え、4回洗浄する。ビーズ上に保持されたTREMを、80℃まで事前に加熱された溶出緩衝液を加えることによって3回溶出し、続いて薬学的に許容される賦形剤と混合して、試験TREM生成物を作製する。

30

【0613】

実施例16：細菌細胞の精製を介するcon-希少コドンに相補的なTREM候補の生成
この実施例は、細菌宿主細胞におけるTREMの生成を記載する。

40

【0614】

プラスミド作製

細菌においてTREMを生成するプラスミドを作製するために、tRNA遺伝子、この実施例において、配列GCCCGGATAGCTCAGTCGGTAGAGCATCAGACTTTTAATCTGAGGGTCCAGGGTTCAAGTCCCTGTTCGGGCGを有するtRNA-Lys-UUU遺伝子の少なくとも1つのコピーを含有するDNA断片が合成され、Ponchon et al., Nat Protoc 4, 947-959 (2009)において以前に記載されるとおりの細菌tRNA発現ベクターにクローン化される。

50

【0615】

形質転換

TREM発現プラスミドで形質転換されたコンピテント細菌から増殖した 1×10^9 個の細菌は、ノーザンブロット、定量的PCR (q-PCR) 又はナノポアシーケンシングなどの定量法によって決定されるとおりのTREM発現の最適点を決定するために異なる細胞密度点 (この実施例において、 $OD(600) = 0.5$ 、 $OD(600) = 0.7$ 、 $OD(600) = 0.9$) で収集されることになる。

【0616】

精製

最適化された収集細胞密度の時点で、TREMは、以前にCayama et al., Nucleic Acids Research, 28 (12), e64 (2000) に記載されるとおりに精製される。簡潔に述べると、短いRNA (例えば、tRNA) は、フェノール抽出によって細胞から回収され、エタノール沈殿によって濃縮される。次に、沈殿物中の全tRNAが、段階的なイソプロパノール沈殿による高塩条件下でより大きい核酸 (rRNA及びDNAを含む) から分離される。TREMを含有する溶出画分はさらに、プローブ結合を介して精製される。TREM画分は、アニーリング緩衝液及び精製されているTREMの固有の領域に相補的なDNAプローブに対応するビオチン化捕捉プローブとともにインキュベートされ、この実施例において、配列CAGAUUAAAAGUCUGを有する3'末端でビオチンにコンジュゲートされたプローブが、tRNA-Lys-UUUを含むTREMを精製するために使用される。混合物は、 90°C で2~3分間インキュベートされ、 45°C まで急速に冷却され、 45°C で一晩インキュベートされる。次に、混合物は、 45°C まで事前に加熱された結合緩衝液及びストレプトアビジンがコンジュゲートされたRNase-フリー磁性ビーズとともに3時間インキュベートされて、DNA-tRNA複合体のビーズへの結合が可能になる。次に、混合物を、磁界分離器ラック中の事前に平衡化されたカラムに加え、4回洗浄する。ビーズ上に保持されたTREMを、 80°C まで事前に加熱された溶出緩衝液を加えることによって3回溶出し、続いて薬学的に許容される賦形剤と混合して、試験TREM生成物を作製する。

【0617】

実施例17: 化学合成を介するcon-希少コドンに相補的なTREM候補の生成

この実施例は、化学合成を使用するTREMの生成を記載する。

【0618】

TREM、この実施例において、tRNA-Thr-CGTは、配列GGCUCUAU GGC UUA GUUG GUU AAA GCG CCG UGU CUC GUA AAC AGG GAG AU CCUG GGUUC GAC UCC CAG UGG GGC CUC AAを有して化学的に合成される。このTREMは、例えば、Zlatev et al. (2012) Current Protocols, 50 (1), 1.28.1-1.28.16において以前に記載されるとおりのホスホロアミダイト (phosphoroamidite) 化学反応を使用する固相化学合成によって生成される。簡潔に述べると、保護されたRNAホスホロアミダイト (phosphoroamidite) を、所望の順序で固体支持体 (例えば、コントロールドポアガラス) 上に固定化された成長鎖に逐次的に付加する。付加の各サイクルは、(i) 成長鎖の5'-ヒドロキシルを保護するDMT基をデブロッキングすること、(ii) 成長鎖に入ってくるホスホロアミダイト構成要素にカップリングすること、(iii) 依然として5'-ヒドロキシル基を備えるいずれかの鎖分子、すなわち、入ってくる所望の構成要素をカップリングできなかったものにキャップ付加すること、及び(iv) 新たに形成された三配位した亜リン酸エステル結合の酸化を含む複数の工程を有する。最後の構成要素がカップリングされ、酸化された後、鎖は固体支持体から切断され、5'-ヒドロキシルを保護するDMT基を除く全ての保護基が除去される。次に、鎖を、RP-HPLCにより精製し (例えば、DMT-on精製)、鎖を含有する画分を、酸性条件下でのDMT基の脱保護にかけて、最終的なTREMを得る。TREMは、5'-リン酸及び3'-OHを備えることになる。次に、TREMを、薬学的に許容される賦形

10

20

30

40

50

剤と混合して、試験 T R E M 生成物を作製する。

【0619】

T R E M が負荷される必要がある場合、化学合成反応によって生成された T R E M を、Stanley, Methods Enzymol 29:530-547 (1974) において以前に記載されるとおりのアミノアシル tRNA シンテターゼを使用してインビトロでアミノアシル化する。簡潔に述べると、T R E M を、そのシンテターゼ及びその同族アミノ、この実施例においては、それぞれスレオニル-tRNA シンテターゼ及びスレオニンと 37℃ で 30 分間インキュベートし、続いてフェノール抽出し、Nuc-trap カラムを使用して濾過し、エタノール沈殿させる。次に、T R E M を、薬学的に許容される賦形剤と混合して、試験 T R E M 生成物を作製する。

10

【0620】

実施例 18：インビトロ転写を介する con-希少コドンに相補的な T R E M 候補の生成
この実施例は、インビトロ転写 (I V T) を使用する T R E M の生成を記載する。

【0621】

T R E M、この実施例において、tRNA-Leu-CAA は、Pestova et al., RNA 7(10):1496-505 (2001) において以前に記載されるとおり、配列 GUCAGGAUGGCCGAGUGGUCUAAGGCGCCAGACUCAAGUUCUGGUCUCCGUAUGGAGGCGUGGGUUCGAAUCCCA CUUCUGACA を有してインビトロ転写を使用して生成される。簡潔に述べると、バクテリオファージ T7 プロモーターに続いて tRNA-Leu-CAA 遺伝子配列を含む DNA プラスミドを線状化し、T7 RNA ポリメラーゼにより 37℃ で 45 分間インビトロにて転写し、続いてフェノール抽出し、Nuc-trap カラムを使用して濾過し、エタノール沈殿させる。次に、T R E M を、薬学的に許容される賦形剤と混合して、試験 T R E M 生成物を作製する。任意選択により、薬学的に許容される賦形剤と混合する前に、T R E M を加熱し、冷却して T R E M をリフォールディングする。

20

【0622】

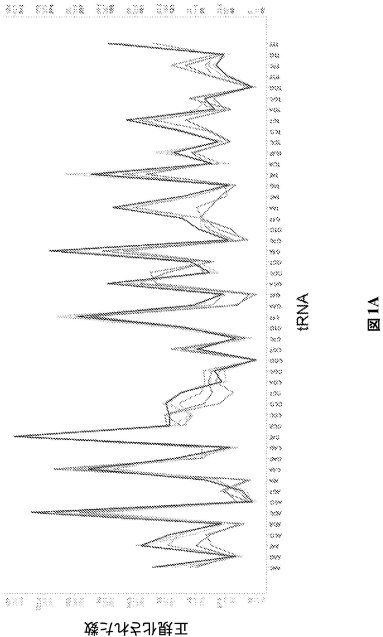
T R E M が負荷される必要がある場合、I V T 反応によって生成された T R E M を、Stanley, Methods Enzymol 29:530-547 (1974) において以前に記載されるとおりのアミノアシル tRNA シンテターゼを使用してインビトロでアミノアシル化する。簡潔に述べると、T R E M を、そのシンテターゼ及びその同族アミノ、この実施例においては、それぞれロイシル-tRNA シンテターゼ及びロイシンと 37℃ で 30 分間インキュベートし、続いてフェノール抽出し、Nuc-trap カラムを使用して濾過し、エタノール沈殿させる。次に、T R E M を、薬学的に許容される賦形剤と混合して、試験 T R E M 生成物を作製する。

30

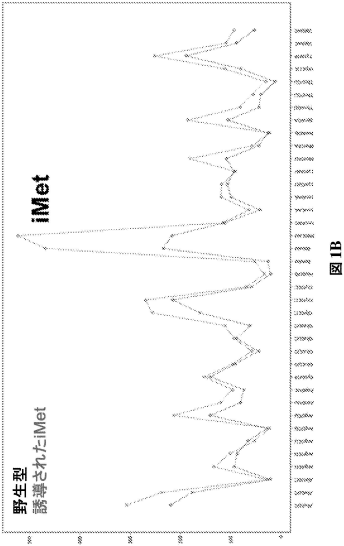
40

50

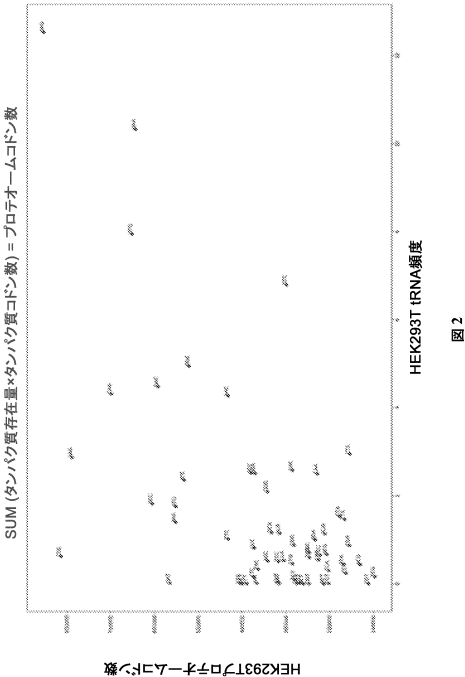
【図面】
【図 1 A】



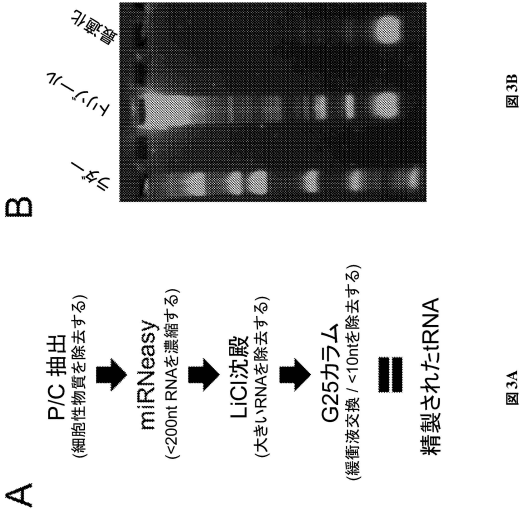
【図 1 B】



【図 2】



【図 3 A - 3 B】



10

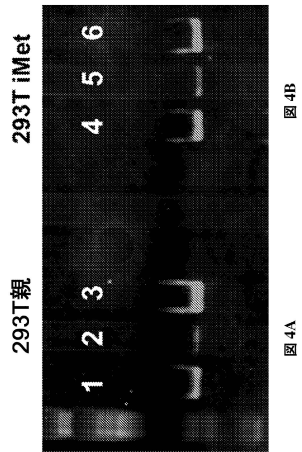
20

30

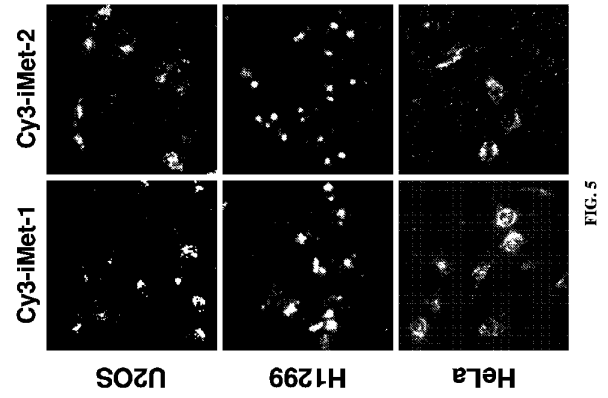
40

50

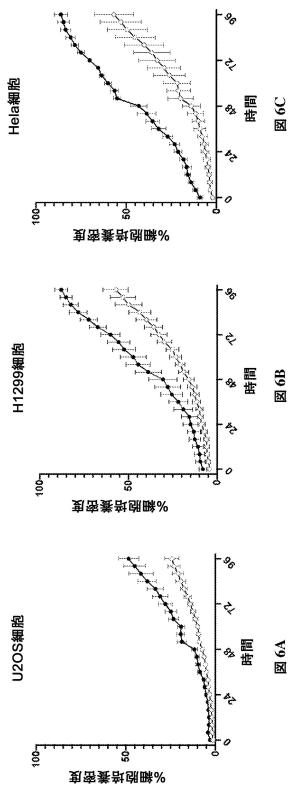
【図 4 A - 4 B】



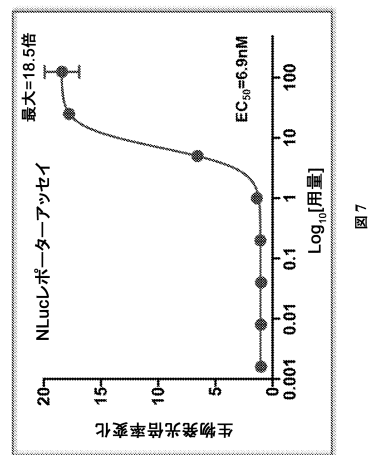
【図 5】



【図 6 A - 6 C】



【図 7】



【配列表】

2023500116000001.app

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/058948

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C12N15/11 C12N15/67 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 C40B		
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, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, Sequence Search, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2012/006551 A2 (BRIGHAM & WOMENS HOSPITAL [US]; ANDERSON PAUL [US] ET AL.) 12 January 2012 (2012-01-12) page 12, line 9 - page 19, line 2; sequence 204 page 22, line 17 - page 24, line 26 -----	1-27
X	ZAHN: "Overexpression of an mRNA dependent on rare codons inhibits protein synthesis and cell growth.", JOURNAL OF BACTERIOLOGY, vol. 178, no. 10, 1 May 1996 (1996-05-01), pages 2926-2933, XP055059438, ISSN: 0021-9193, DOI: 10.1128/jb.178.10.2926-2933.1996 page 296, left-hand column, paragraph 4 - right-hand column, paragraph 1 page 2929, right-hand column, paragraph 4 ----- -/--	1-27
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "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
2 March 2021		12/03/2021
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Petri, Bernhard

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/058948

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/083094 A1 (UNIV DUNDEE [GB]; MCLEAN WILLIAM HENRY IRWIN [GB] ET AL.) 26 July 2007 (2007-07-26) figure 4	1-27
A	----- PARMLEY JOANNA L. ET AL: "Clustering of Codons with Rare Cognate tRNAs in Human Genes Suggests an Extra Level of Expression Regulation", PLOS GENETICS, vol. 5, no. 7, 1 January 2009 (2009-01-01) , page e1000548, XP055778002, ISSN: 1553-7390, DOI: 10.1371/journal.pgen.1000548 page 7, left-hand column, paragraph 1	1-27
A	----- BORDEIRA-CARRIÇO RENATA ET AL: "Cancer syndromes and therapy by stop-codon readthrough", TRENDS IN MOLECULAR MEDICINE FEB 2010,, vol. 18, no. 11, 1 November 2012 (2012-11-01), pages 667-678, XP002794329, ISSN: 1471-499X the whole document	1-27
A	----- BALI VEDRANA ET AL: "Decoding mechanisms by which silent codon changes influence protein biogenesis and function", INTERNATIONAL JOURNAL OF BIOCHEMISTRY AND CELL BIOLOGY, PERGAMON, GB, vol. 64, 26 March 2015 (2015-03-26), pages 58-74, XP029228367, ISSN: 1357-2725, DOI: 10.1016/J.BIOCEL.2015.03.011 page 66, paragraph 6.1 - page 68	1-27
A	----- MORRILL SUMMER A. ET AL: "Why haploinsufficiency persists", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, 29 May 2019 (2019-05-29), XP055778088, US ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/pnas.1900437116 Retrieved from the Internet: URL:https://www.pnas.org/content/pnas/116/ 24/11866.full.pdf> the whole document	1-27
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/058948

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	P. P. CHAN ET AL: "GtRNAdb: a database of transfer RNA genes detected in genomic sequence", NUCLEIC ACIDS RESEARCH, vol. 37, no. Database, 1 January 2009 (2009-01-01), pages D93-D97, XP055406955, GB ISSN: 0305-1048, DOI: 10.1093/nar/gkn787 the whole document	1-27
X,P	----- WO 2020/150608 A1 (FLAGSHIP PIONEERING INC [US]) 23 July 2020 (2020-07-23) the whole document	1-27
E	----- WO 2020/243560 A1 (FLAGSHIP PIONEERING INC [US]) 3 December 2020 (2020-12-03) the whole document	1-27
X,P	----- WO 2020/069199 A1 (UNIV CASE WESTERN RESERVE [US]; WHITEHEAD INST BIOMEDICAL RES [US]) 2 April 2020 (2020-04-02) the whole document	1-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2020/058948

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

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

a. ☐ forming part of the international application as filed:

☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

☐ on paper or in the form of an image file.

b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

c. ☒ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).

☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2020/058948

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012006551 A2	12-01-2012	US 2013197067 A1 US 2017292126 A1 US 2020010832 A1 WO 2012006551 A2	01-08-2013 12-10-2017 09-01-2020 12-01-2012
WO 2007083094 A1	26-07-2007	CN 101400697 A EP 1976870 A1 JP 5188396 B2 JP 2009523775 A US 2010210578 A1 WO 2007083094 A1	01-04-2009 08-10-2008 24-04-2013 25-06-2009 19-08-2010 26-07-2007
WO 2020150608 A1	23-07-2020	NONE	
WO 2020243560 A1	03-12-2020	NONE	
WO 2020069199 A1	02-04-2020	NONE	

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類 F I テーマコード (参考)

A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 K 48/00 (2006.01) A 6 1 K 48/00
 A 6 1 K 31/7088(2006.01) A 6 1 K 31/7088

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

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ハイディン, クリスティーン エリザベス

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 4 2, ケンブリッジ, ケンブリッジ パークウェイ
 5 5, 8 ティーエイチ フロア, スイート 8 0 0 イー

(72)発明者 ベリー, デイビッド アーサー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 4 2, ケンブリッジ, ケンブリッジ パークウェイ
 5 5, 8 ティーエイチ フロア, スイート 8 0 0 イー

(72)発明者 アナスタシアディス, テオニー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 4 2, ケンブリッジ, ケンブリッジ パークウェイ
 5 5, 8 ティーエイチ フロア, スイート 8 0 0 イー

(72)発明者 アフェヤン, ヌーバー ボゴス

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 4 2, ケンブリッジ, ケンブリッジ パークウェイ
 5 5, 8 ティーエイチ フロア, スイート 8 0 0 イー

F ターム (参考) 4B063 QA05 QA13 QA19 QQ08 QQ43 QQ52 QQ53 QR32 QR35 QR36
 QR77 QX02

4B064 AF27 CA19 CC24 DA01

4B065 AB01 AC14 BA01 CA23 CA24

4C084 AA13 NA14 ZC411 ZC412

4C086 AA01 AA02 EA16 MA01 MA04 NA14 ZC41