

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-512921

(P2006-512921A)

(43) 公表日 平成18年4月20日(2006.4.20)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 1 2 N 15/00	4 B O 2 4
A O 1 K 67/027 (2006.01)	A O 1 K 67/027	4 H O 4 5
C O 7 K 16/18 (2006.01)	C O 7 K 16/18	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 135 頁)

(21) 出願番号 特願2004-567446 (P2004-567446) (86) (22) 出願日 平成15年12月24日 (2003.12.24) (85) 翻訳文提出日 平成17年9月21日 (2005.9.21) (86) 国際出願番号 PCT/US2003/041261 (87) 国際公開番号 W02004/067706 (87) 国際公開日 平成16年8月12日 (2004.8.12) (31) 優先権主張番号 60/441,377 (32) 優先日 平成15年1月21日 (2003.1.21) (33) 優先権主張国 米国 (US) (31) 優先権主張番号 60/441,381 (32) 優先日 平成15年1月21日 (2003.1.21) (33) 優先権主張国 米国 (US) (31) 優先権主張番号 60/441,392 (32) 優先日 平成15年1月21日 (2003.1.21) (33) 優先権主張国 米国 (US)	(71) 出願人 505002118 トランスジェンアールエックス、インコー ポレイテッド アメリカ合衆国 ルイジアナ 70894 バトン ルージュ ピー. オー. ボック ス 25088
--	---

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 多量体タンパク質の生産

(57) 【要約】

本発明は、個体において多量体タンパク質を生産する、新規、効果的、かつ効率的な方法を提供する。多量体タンパク質は、会合した多量体タンパク質（2つ以上が会合したポリペプチド）および多価多量体タンパク質（2つ以上の目的遺伝子によってコードされた単一ポリペプチド）を含む。個体における多量体タンパク質の発現および／または形成は、その個体に、多量体タンパク質の部分をコードする目的遺伝子を含有するポリヌクレオチドカセットを投与することにより達成される。ポリヌクレオチドカセットは、1つ以上のプロ配列、プレプロ配列、セクロピンプレプロ配列、および／または切断部位配列を、別に含有してもよい。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

各目的遺伝子がプロヌクレオチド配列に操作可能に結合され、かつ 2 つ以上の目的遺伝子のそれぞれが同じであるかまたは異なる、2 つ以上の目的遺伝子および 2 つ以上のプロヌクレオチド配列を含む、単離されたポリヌクレオチド。

【請求項 2】

前記 2 つ以上のプロヌクレオチド配列の最も 5' 側のプロヌクレオチド配列が、プレプロヌクレオチド配列の一部である、請求項 1 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 3】

2 つの目的遺伝子および 2 つのプロヌクレオチド配列が、プレプロヌクレオチド配列；
第一の目的遺伝子；プロヌクレオチド配列；および第二の目的遺伝子、の順に配置された、請求項 1 に記載のポリヌクレオチド。 10

【請求項 4】

前記プレプロヌクレオチド配列がセクロピンプレプロヌクレオチド配列であり、かつ前記プロヌクレオチド配列はセクロピンプロ配列である、請求項 3 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 5】

前記プレプロヌクレオチド配列が配列番号 3 または配列番号 4 で示される配列を含み、かつ前記プロヌクレオチド配列が配列番号 1 または配列番号 2 で示される配列を含む、請求項 3 に記載のポリヌクレオチド。 20

【請求項 6】

第一の目的遺伝子が抗体の重鎖をコードし、かつ第二の目的遺伝子が抗体の軽鎖をコードする、請求項 1 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 7】

個体において多量体タンパク質を生産する方法であって、2 つ以上の目的遺伝子を含むポリヌクレオチドを前記個体に投与することを含み、各目的遺伝子が前記多量体タンパク質の一部をコードし、各目的遺伝子がプロヌクレオチド配列に操作可能に結合され、かつ 2 つ以上の目的遺伝子のそれぞれが同じであっても異なってもよい、個体において多量体タンパク質を生産する方法。

【請求項 8】

前記多量体タンパク質が会合した多量体タンパク質である、請求項 7 に記載の方法。 30

【請求項 9】

前記多量体タンパク質が多価多量体タンパク質である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 10】

前記 2 つ以上のプロ配列の最も 5' 側のプロヌクレオチド配列が、プレプロヌクレオチド配列の一部である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 11】

前記ポリヌクレオチドが、プレプロヌクレオチド配列；第一の目的遺伝子；プロヌクレオチド配列；および第二の目的遺伝子、の順に配置された 2 つの目的遺伝子および 2 つのプロヌクレオチド配列を含む、請求項 7 に記載の方法。 40

【請求項 12】

第一の目的遺伝子が抗体の重鎖をコードし、かつ第二の目的遺伝子が抗体の軽鎖をコードする、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 13】

個体においてタンパク質を生産する方法であって、1 つ以上の目的遺伝子に操作可能に結合されたセクロピンプレプロヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドを、個体に投与することを含み、各目的遺伝子が多量体タンパク質をコードする、個体においてタンパク質を生産する方法。

【請求項 14】

第一の目的遺伝子が抗体の重鎖であり、かつ第二の目的遺伝子が抗体の軽鎖である、請 50

求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記タンパク質が多量体タンパク質であり、かつ前記セクロピンプレプロヌクレオチド配列が 2 つ以上の目的遺伝子に操作可能に結合され、各目的遺伝子が前記多量体タンパク質の一部をコードする、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記多量体タンパク質が会合した多量体タンパク質である、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記多量体タンパク質が多価多量体タンパク質である、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 8】

個体において多量体タンパク質を生産する方法であって、2 つ以上の目的遺伝子を含むポリヌクレオチドを個体に投与することを含み、各目的遺伝子が前記多量体タンパク質の一部をコードし、かつ各目的遺伝子が切断部位をコードする遺伝子に操作可能に結合されている、個体において多量体タンパク質を生産する方法。

【請求項 1 9】

トランスポゾン系ベクターはポリヌクレオチドを含み、さらに第一のプロモータに操作可能に結合されたトランスポザーゼ遺伝子を含み、

a) 前記第一のプロモータが、A C C A T G を含む改変された K o z a k 配列を含み、

b) 前記 2 つ以上の目的遺伝子が、それぞれ 1 つ以上の別のプロモータに操作可能に結合され、そして

c) 前記 2 つ以上の目的遺伝子およびそれらの操作可能に結合されたプロモータが、トランスポザーゼ遺伝子によりコードされたトランスポザーゼにより認識されるトランスポザーゼ挿入配列で隣接されている、

請求項 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 0】

トランスポゾン系ベクターがポリヌクレオチドを含み、さらに第一のプロモータおよび鳥類に最適化されたポリ A 配列に操作可能に結合されたトランスポザーゼ遺伝子を含み、

a) 前記 2 つ以上の目的遺伝子が、それぞれ 1 つ以上の別のプロモータに操作可能に結合され、そして

b) 前記 2 つ以上の目的遺伝子およびそれらの操作可能に結合されたプロモータが、トランスポザーゼ遺伝子によりコードされたトランスポザーゼにより認識されるトランスポザーゼ挿入配列で隣接されている、

請求項 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記多量体タンパク質が会合した多量体タンパク質である、請求項 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記多量体タンパク質が多価多量体タンパク質である、請求項 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記ポリヌクレオチドがさらに、切断部位を含む、請求項 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 4】

請求項 1 に記載の前記単離されたポリヌクレオチドを含む動物。

【請求項 2 5】

前記動物が鳥である、請求項 2 4 に記載の動物。

【請求項 2 6】

請求項 2 5 に記載の動物により生産される卵。

【請求項 2 7】

前記卵が、前記単離されたポリヌクレオチドによりコードされる多量体タンパク質を含む、請求項 2 6 に記載の卵。

【請求項 2 8】

前記動物が哺乳動物である、請求項 2 4 に記載の動物。

10

20

30

40

50

【請求項 29】

請求項 28 に記載の哺乳動物により生産される乳。

【請求項 30】

前記乳が、前記単離されたポリヌクレオチドによりコードされる多量体タンパク質を含む、請求項 29 に記載の乳。

【請求項 31】

a) 許容可能な担体中に請求項 1 に記載の前記ポリヌクレオチドを含む組成物を、卵を産む動物に投与し、そして

b) 前記 1 つ以上の目的遺伝子を多量体タンパク質として発現させること、を含む、多量体タンパク質を生産する方法。

10

【請求項 32】

a) 前記卵を産む動物から卵を集め、

b) 前記多量体タンパク質を含有する卵白を回収し、そして

c) 前記多量体タンパク質を精製すること、

をさらに含む、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 33】

前記卵を産む動物が鳥である、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 34】

a) 許容可能な担体中に請求項 1 に記載の前記ポリヌクレオチドを含む組成物を、哺乳動物の乳房内の管系に投与し、そして

20

b) 前記 1 つ以上の目的遺伝子を多量体タンパク質として発現させること、を含む、多量体タンパク質を生産する方法。

【請求項 35】

a) 前記哺乳動物から前記多量体タンパク質を含む乳を集め、そして

b) 前記多量体タンパク質を精製すること、

をさらに含む、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 36】

前記プレプロヌクレオチド配列が、配列番号 3 または配列番号 4 で示される配列を含む、前述の請求項のいずれか 1 項に記載の単離されたポリヌクレオチド。

【請求項 37】

前記 2 つ以上のプロヌクレオチド配列が、それぞれ配列番号 1 または配列番号 2 で示される配列を含む、前述の請求項のいずれか 1 項に記載の単離されたポリヌクレオチド。

30

【請求項 38】

前記プレプロヌクレオチド配列がセクロピンプレプロヌクレオチド配列である、前述の請求項のいずれか 1 項に記載の単離されたポリヌクレオチド。

【請求項 39】

前記プロヌクレオチド配列がセクロピンプロヌクレオチド配列である、前述の請求項のいずれか 1 項に記載の単離されたポリヌクレオチド。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】**

40

【0001】

本発明は包括的に、多量体タンパク質をコードする遺伝子がシグナル配列またはシグナル配列の部分に操作可能に結合された、トランスジェニック個体における多量体タンパク質の生産に関する。

【0002】

米国政府は、本発明に一定の権利を有する。本発明の開発は、一部米国農務省からの H A T C H 助成金下で米国政府により資金提供され、一部米国農務省からのフォーミュラ 1 4 3 3 基金で米国政府により資金提供され、かつ一部陸軍により授与される契約 D A A D 1 9 - 0 2 0 1 6 下で米国政府により資金提供された。

【背景技術】

50

【0003】

トランスジェニック動物中で多量体タンパク質を生産する方法は、様々な理由（薬学的、診断的、および工業的に使用される多量体タンパク質を生産する生物学的工場としての、上記トランスジェニック動物の潜在能力を含む）のため望ましい。多量体タンパク質の組み換え生産に使用される設備の不十分な能力およびこれらの設備の使用に対する製薬工業からの高まる要求に起因して、この潜在能力は工業にとって魅力的である。トランスジェニック動物を生産する数々の試みは、遅い遺伝子取り込み速度および不安定な遺伝子取り込みを含む、いくつかの問題に直面してきた。したがって、多量体タンパク質を生産するトランスジェニック動物の開発には、改良された遺伝子技術が必要とされる。

【0004】

従来技術の遺伝子送達技術のいくつかは、潜在的に望ましくない副作用および安全性問題と関連があるウイルスを用いた。遺伝子療法に有用な最新の遺伝子送達技術はほとんどが、もはや複製しないよう弱毒化されたウイルス系の送達ベクター、例えばアデノおよびアデノ随伴ウイルス、レトロウイルスおよびその他のウイルスによる（Kay, M.A., et al. 2001. Nature Medicine 7: 33-40）。

【0005】

ウイルスベクターの使用に関連した多くの問題が存在する。第一に、ウイルスベクターは組織特異的ではない。実際、アデノウイルスを用いる遺伝子療法試験は、ベクターが患者の精子中に存在するため、近年中止された（療法が子供の遺伝子作製を変え得るという恐れにもかかわらず、続行される遺伝子試験。The New York Times, December 23, 2001）。第二に、ウイルスベクターは一時的に組み入れられると思われ、これは、特定時間間隔で患者を再治療する必要がある（Kay, M.A., et al. 2001. Nature Medicine 7: 33-40）。第三に、ウイルスベクターは、毒性形態に戻り、疾患を引き起こし得る、という問題が存在する。第四に、ウイルスベクターは、安定組込みのために分裂細胞を要する。第五に、ウイルスベクターは、種々の細胞中に無差別に組み込まれ、これが望ましくない生殖系列組込みを生じ得る。第六に、所望の作用を達成するために必要とされる必要高力価は一患者の死を生じ、それらは別個の試験における癌の誘導に関与すると考えられる（Science, News of the Week, October 4, 2002）。

【0006】

したがって必要なのは、これらの遺伝子を含有するベクターが疾患または他の不要な副作用を生じない、トランスジェニック動物およびヒトにおいて多量体タンパク質を生産する新規な方法である。また、動物およびヒトの組織内または細胞内（複製しない、休止状態の細胞を含む）に安定に取り込まれるDNA構築物に対する必要性もある。さらに、動物およびヒトの特異的な組織および細胞に遺伝子を送達することが可能なDNA構築物と、これらの動物およびヒトにおいて多量体タンパク質を生産する技術の必要性も認識されている。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明は、個体において多量体タンパク質を生産する、新規、効果的、かつ効率的な方法を提供する。多量体タンパク質は、会合した多量体タンパク質（2つ以上が会合したポリペプチド）および多価多量体タンパク質（2つ以上の目的遺伝子によってコードされた単一ポリペプチド）を含む。個体における多量体タンパク質の発現および／または形成は、その個体に、目的遺伝子を含有するポリヌクレオチドカセットを投与することにより達成される。ポリヌクレオチドカセットは、1つ以上のプロ配列、プレプロ配列、セクロピン(cecropin)プレプロ配列、および／または切断部位配列を、別に含有してもよい。

【0008】

本発明は、各目的遺伝子はポリヌクレオチド配列に操作可能に結合される、2つ以上の目的遺伝子および2つ以上のプロポリヌクレオチド配列を含有するポリヌクレオチドカセットを提供する。各目的遺伝子は、多量体タンパク質の一部を形成するポリペプチドをコ

10

20

30

40

50

ードする。本発明の1つの発見は、プレプロシグナル配列のプロ部分を使用すると、個体における多量体タンパク質の適切なプロセッシング、発現、および／または形成を容易にすることである。プロポリヌクレオチドが由来し得るまたはその一部であり得るプレプロポリヌクレオチドのいくつかの例は、セクロピンプレプロ、リゾチームプレプロ、オボムチンプレプロ、オボトランスフェリンプレプロ、腫瘍壊死因子受容体に対するシグナルペプチド（配列番号6）、配列番号7～54のうちの1つで提供されるポリヌクレオチド配列によりコードされるシグナルペプチド、および配列番号55で提供されるシグナルペプチドである。プレプロまたはプロポリヌクレオチドは、セクロピンA1、セクロピンA2、セクロピンB、セクロピンC、セクロピンD、セクロピンE、およびセクロピンFから成る群より選ばれるセクロピンプレプロまたはプロポリヌクレオチドであり得る。好ましい実施形態において、プロポリヌクレオチドは、配列番号1または配列番号2で示される配列を有するセクロピンBプロポリヌクレオチドである。好ましいプレプロポリヌクレオチドは、配列番号3または配列番号4で示される配列を有するセクロピンBポリヌクレオチドである。

【0009】

本発明の別の発見は、セクロピンプレプロ配列が、個体において、多量体タンパク質を含むタンパク質の適切なプロセッシング、発現、および／または形成を容易にすることである。したがって、本発明は、セクロピンプレプロ配列に操作可能に結合された1つ以上の目的遺伝子を含む、ポリヌクレオチドカセットを含む。一実施形態において、ポリヌクレオチドカセットは、セクロピンプレプロ配列に操作可能に結合された2つ以上の目的遺伝子を含む。好ましいセクロピンプレプロポリヌクレオチドは、配列番号3および配列番号4で提供される。本発明は、プロ配列は目的遺伝子の間に位置する、セクロピンプレプロポリヌクレオチドに操作可能に結合された2つ以上の目的遺伝子を含むポリヌクレオチドカセットも含む。

【0010】

これらのポリヌクレオチドカセットは、ポリペプチド配列の発現およびタンパク質、より好ましくは多量体タンパク質の形成のため、個体に投与される。好ましくは、個体は、上記タンパク質を回収することができる動物である。好ましい動物は、卵を産むまたは乳を生産する動物である。

【0011】

一実施形態において、卵を産むトランスジェニック動物は、鳥類（avian）である。本発明の方法は、走鳥類（Ratites）、オウム目、タカ目、キツツキ目、フクロウ目、スズメ目、ブッポウソウ目（Coraciiformes）、クイナ目（Ralliformes）、ホトトギス目、ハト目、キジ目、カモ目、およびサギ目（Herodiones）を含む鳥類において使用されてよい。好ましくは、上記卵を産むトランスジェニック動物は、家禽鳥である。より好ましくは、上記鳥は、ニワトリ、シチメンチョウ、アヒル、ガチョウまたはウズラである。別の好ましい鳥は、走鳥類、例えばエミュー、ダチョウ、レアまたはヒクイドリである。他の好ましい鳥類は、ヤマウズラ（partridge）、クジャク、キーウィ、オウム、インコ、コンゴウインコ、ハヤブサ、ワシ、タカ、ハト、バタインコ、鳴禽類（song birds）、カケス、クロウタドリ、フィンチ、ムシクイ（warbler）、カナリア、オオハシ、ハッカチョウ（mynah）、またはツバメである。

【0012】

いくつかの実施形態において、上記ポリヌクレオチドカセットは、個体のDNA中へのカセットの取り込みを可能にするトランスポゾン系ベクター（transposon-based vector）中に位置する。本発明のトランスポゾン系ベクターは、第一プロモータに操作可能に結合されたトランスポザーゼと第二プロモータに操作可能に結合された目的のタンパク質またはペプチドをコードする配列とを含み、上記目的のタンパク質またはペプチドをコードする配列およびその操作可能に結合されたプロモータは、トランスポザーゼにより認識されるトランスポザーゼ挿入配列で隣接される。また、上記トランスポゾン系ベクターは、以下の特性を含む：a）トランスポザーゼの発現を増強する、第一プロモータの3'末端

に A C C A T G (配列番号 5) を含む 1 つ以上の改変された K o z a k 配列 ; b) 対応するアミノ酸を変えることなく、各コドンの 3 番目の塩基位置のヌクレオチドが A から T に変わる、トランスポザーゼの N-末端の最初のいくつかのアミノ酸に対するコドンの改変 ; c) トランスポザーゼ合成の終了を増強する、1 つ以上の終止コドンの付加 ; および / または d) トランスポザーゼ遺伝子の発現をさらに増強するのにトランスポザーゼに操作可能に結合された効果的なポリ A 配列の付加。いくつかの実施形態において、効果的なポリ A 配列は、鳥類に最適化したポリ A 配列である。

【0013】

一実施形態において、上記トランスポゾン系ベクターは、鳥類に最適化したポリ A 配列を含むが、A C C A T G (配列番号 5) を有する改変された K o z a k 配列を含まない。かかるトランスポゾン系ベクターの一例は、p T n M C S ベクター (配列番号 56) である。別の実施形態において、上記トランスポゾン系ベクターは、a) トランスポザーゼの発現を増強する、第一プロモータの 3' 末端に A C C A T G (配列番号 5) を含む 1 つ以上の改変された K o z a k 配列 ; b) 対応するアミノ酸を変えることなく、各コドンの 3 番目の塩基が A から T に変わる、トランスポザーゼの N-末端の最初のいくつかのアミノ酸に対するコドンの改変 ; c) トランスポザーゼ合成の終了を増強する、1 つ以上の終止コドンの付加 ; および d) トランスポザーゼ遺伝子の発現をさらに増強するのにトランスポザーゼに操作可能に結合された効果的なポリ A 配列の付加、を含む。かかるトランスポゾン系ベクターの一例は、p T n M o d ベクター (配列番号 57) である。

【0014】

したがって本発明の目的は、個体において多量体タンパク質を生産する、改良された方法を提供することである。

【0015】

本発明の別の目的は、卵を産む動物または乳を生産する動物において、多量体タンパク質を生産する、改良された方法を提供することである。

【0016】

本発明のさらなる別の目的は、ニワトリまたはウズラにおいて、多量体タンパク質を生産する、改良された方法を提供することである。

【0017】

本発明の別の目的は、多量体タンパク質を含有する卵または乳を生産する方法を提供することである。

【0018】

本発明の利点は、従来技術の方法よりずっと効率的にかつ経済的にトランスジェニック動物から多量体タンパク質が生産されることにより、多量体タンパク質の大量生産に関する手段を提供する、ことである。

【0019】

本発明のこれらのおよびその他の目的、特徴および利点は、開示される実施形態および特許請求の範囲の以下の詳細な説明の再検討後に明らかになるであろう。

【発明を実施するための最良の形態】

【0020】

本発明は、個体において多量体タンパク質を生産する、新規、効果的、かつ効率的な方法を提供する。多量体タンパク質は、会合した多量体タンパク質 (2 つ以上が会合したポリペプチド) および多価多量体タンパク質 (2 つ以上の目的遺伝子によってコードされた単一ポリペプチド) を含む。個体における多量体タンパク質の発現および / または形成は、その個体に、目的遺伝子を含有するポリヌクレオチドカセットを投与することにより達成される。ポリヌクレオチドカセットは、1 つ以上のプロ配列、プレプロ配列、セクロピンプレプロ配列、および / または切断部位配列を、別に含有してもよい。

【0021】

本発明は、各目的遺伝子はプロヌクレオチド配列に操作可能に結合される、2 つ以上の目的遺伝子および 2 つ以上のプロポリヌクレオチド配列を含有するポリヌクレオチドカセ

10

20

30

40

50

ットを提供する。各目的遺伝子は、多量体タンパク質の一部を形成するポリペプチドをコードする。これらのポリヌクレオチドカセットは、ポリペプチド配列の発現および多量体タンパク質の発現および／または形成のため、個体に投与される。好ましくは、上記個体は、上記多量体タンパク質を回収することができる動物である。好ましい動物は、卵を産むまたは乳を生産する動物である。いくつかの実施形態において、上記ポリヌクレオチドカセットは、個体のDNA中へのカセットの取り込みを可能にするトランスポゾン系ベクター中に位置する。

【0022】

目的遺伝子に操作可能に結合されるプロポリヌクレオチド配列は、自然において細胞から分泌されるタンパク質をコードするポリヌクレオチドと一般に会合したプレプロポリヌクレオチド配列のプロ部分を含む。プレポリヌクレオチド配列は、その結果得られたタンパク質を小胞体に向けるように機能し、そのタンパク質を含有する細胞の小胞体またはゴルジ複合体の中でプロ配列が切断されてもよい。プレプロポリヌクレオチド配列は自然では分泌されたポリペプチドと会合する一方、本発明の1つの発見は、プレプロシグナル配列のプロ部分を使用すると、多量体タンパク質、特に会合した多量体タンパク質、の適切なプロセッシング、発現、および／または形成を容易にすることである。本発明において、各目的遺伝子は、プロポリヌクレオチド配列と操作可能に結合される。図1は、2つの目的遺伝子を含有する1つのポリヌクレオチドカセットの概略図であり、各目的遺伝子は、プロポリヌクレオチド配列に操作可能に結合されている。第一の目的遺伝子は、プレプロポリヌクレオチド配列の一部であるプロポリヌクレオチド配列に操作可能に結合され、一方、第二の目的遺伝子は、プレプロポリヌクレオチド配列の一部ではないプロポリヌクレオチド配列に操作可能に結合されるが、プレプロポリヌクレオチド配列から由来してもよい。したがって、「プロ配列」という用語は、プレプロ配列の一部であるプロ配列およびプレプロ配列の一部ではないプロ配列を包含するが、プレプロ配列から由来してもよい。好ましい実施形態において、ポリヌクレオチドカセット中で最も5'側のプロポリヌクレオチド配列は、プレプロポリヌクレオチド配列の一部である。

【0023】

プロポリヌクレオチドが由来し得るかまたはその一部である、プレプロポリヌクレオチドのいくつかの例は、セクロピンプレプロ、リゾチームプレプロ、オボムチンプレプロ、オボトランスフェリンプレプロ、腫瘍壊死因子受容体に対するシグナルペプチド（配列番号6）、配列番号7～54のうち1つで提供されるポリヌクレオチド配列によりコードされるシグナルペプチド、および配列番号55に提供されるシグナルペプチドである。プレプロおよびプロポリヌクレオチドは、セクロピンA1、セクロピンA2、セクロピンB、セクロピンC、セクロピンD、セクロピンEおよびセクロピンFから成る群より選ばれる、セクロピンプレプロまたはプロポリヌクレオチドであり得る。好ましい実施形態において、プロポリヌクレオチドは、配列番号1または配列番号2で示される配列を有するセクロピンBプロポリヌクレオチドである。好ましいプレプロポリヌクレオチドは、配列番号3または配列番号4で示される配列を有するセクロピンBポリヌクレオチドである。

【0024】

図1は、本発明の一実施形態を提供し、ここでポリヌクレオチドカセットは、プレプロポリヌクレオチド、第一の目的遺伝子、プロポリヌクレオチドおよび第二の目的遺伝子の順で配置された2つの目的遺伝子および2つのプロポリヌクレオチド配列を含む。好ましくは、配列は、ポリヌクレオチドカセットの5'末端から出発して、上述の順番で配置される。図2は、本発明のより具体的な実施形態を提供し、第一および第二の目的遺伝子は抗体の重鎖および軽鎖をコードするポリヌクレオチドである。しかし、本発明は、少なくとも2つの目的遺伝子を含有するポリヌクレオチドカセットを含む。各目的遺伝子は、プロポリヌクレオチドに操作可能に結合される。これらの各プロポリヌクレオチドは、同じか、またはそれぞれ異なってもよい。一実施形態において、ポリヌクレオチドカセット中の全てのプロポリヌクレオチドは、同じであり、かつセクロピンプロポリヌクレオチドである。図3に示されるように、最も5'側のセクロピンプロポリヌクレオチドは、好まし

くはセクロピンプレプロポリペプチドの一部である。

【0025】

本発明のポリヌクレオチドカセットは、個体における多量体タンパク質の生産用に個体に投与されてよい。したがって、本発明は、個体において多量体タンパク質を生産する方法を含み、この方法は、少なくとも2つの目的遺伝子（それぞれは多量体タンパク質の一部をコードし、各目的遺伝子はプロポリヌクレオチド配列に操作可能に結合される）を含むポリヌクレオチドカセットを個体に投与することを含む。また、本発明は、個体において多量体タンパク質を生産する方法を含み、2つ以上の目的遺伝子（各目的遺伝子は多量体タンパク質の一部をコードする）に操作可能に結合されたセクロピンプレプロ配列を含むポリヌクレオチドカセットを個体に投与することを含む。この第二の方法では、ポリヌクレオチドカセット中でのセクロピンプレプロ配列自体の使用が多量体タンパク質のプロセッシング、発現、および／または形成を容易にするため、各目的遺伝子へのプロポリヌクレオチドの結合は必要ない。セクロピンプレプロポリヌクレオチドを含有するポリヌクレオチドカセットは、少なくとも2つの目的遺伝子を含有し得る。好ましくは、セクロピンプレプロポリヌクレオチドは、ポリヌクレオチドカセット中の目的遺伝子の5'側に位置する。図3に、1つの代表的なポリヌクレオチドカセットを示す。好ましい実施例において、プレプロ配列は、配列番号3または配列番号4で示される配列を含む。図3に示されるように、セクロピンプレプロポリヌクレオチドを含有するポリヌクレオチドカセットは、それぞれの2つの目的遺伝子の間に切断部位を含有することが好ましい。このような切断部位（単数または複数）は、酵素切断部位、プロポリヌクレオチド、および感光性切断部位、化学切断部位、および自己スプライシング切断部位（即ちインティン）を含む任意の切断部位をコードするヌクレオチドであってよいが、これらに限定されない。以下に、切断部位をより詳細に説明する。

【0026】

本発明のポリヌクレオチドカセットは、個体における多量体タンパク質の生産に特に好適である。個体は、ヒトおよび動物の両方を含む。好ましい動物は、卵を産む動物および乳を生産する動物である。本明細書中で使用される場合、「卵を産む動物」という用語は、羊膜類全て、例えば鳥、亀、トカゲおよび単孔類を含む。単孔類は卵を産む哺乳動物であり、カモノハシおよびハリモグラを含む。「鳥」または「家禽」という用語は、本明細書中で使用される場合、鳥綱の動物の一員として定義され、これは温血性の、卵を産む、最初に飛ぶことに適合した脊椎動物に特徴付けられる。鳥類は、走鳥類、オウム目、タカ目、キツツキ目、フクロウ目、スズメ目、ブッポウソウ目、クイナ目、ホトトギス目、ハト目、キジ目、カモ目およびサギ目を含むが、制限は無い。「走鳥類」という用語は、本明細書中で使用される場合、いくつかの目から成る、飛べない、たいていは大型の走る鳥群として定義され、エミュー、ダチョウ、キーウィおよびヒクイドリを含む。「オウム目」という用語は、本明細書中で使用される場合、オウムを含み、対指足類（zygodactylism）を示し、かつ強いかぎ形のくちばしを有する、単一の科から成る（monofamilial）目の鳥を示す。「オウム」とは、インコ科（オウム目の単一科）鳥類の任意の一員として定義され、短い、頑丈な、強いかぎ形のくちばしにより識別される。好ましい鳥類は、ニワトリ、ウズラ、シチメンチョウ、ガチョウおよびアヒルを含む家禽鳥である。「ニワトリ」という用語は本明細書中で使用される場合、食用卵の生産に使用されるニワトリ、例えば卵型ニワトリ、大衆の肉の消費用に育てられたニワトリ、またはブロイラー、並びに卵および肉の生産用に育てられたニワトリ（「兼用」ニワトリ）等を意味する。「ニワトリ」という用語は、第一次飼育会社により生産されたニワトリ、または大衆の食用卵、肉、若しくは食用卵および肉の消費用に育てられたニワトリの親、祖父母、曾祖父母等であるニワトリを意味する。

【0027】

本発明のポリヌクレオチドカセットが卵を産むまたは乳を生産する動物に投与されると、ポリヌクレオチドカセットを含有するトランスジェニック動物が創出され、この動物はトランスジェニックな多量体タンパク質を生産する。その結果得られた多量体タンパク質

が、卵中または乳中に蓄積されることが好ましい。卵中または乳中での多量体タンパク質の蓄積を達成するのに、多種の異なるシグナル配列およびプロモータが使用されてよく、以下にこれらをより詳細に説明する。本発明のポリヌクレオチドカセットを含有するトランスジェニック動物を達成するため、上記ポリヌクレオチドカセットを、任意のベクター、裸のDNAとして用いて個体に投与する、すなわち任意のベクター、裸のDNAとしてまたは任意の送達構築物若しくは溶液中に含有させることができる。個体中へのポリヌクレオチドカセットの取り込みに好ましいベクターは、以下に説明するトランスポゾン系ベクターである。

【0028】

定義

本明細書中並びに特許請求の範囲で用いる場合、「一つの（a）」または「一つの（an）」は、それが用いられる状況によって、1つまたは複数を意味し得る、と理解されるべきである。したがって例えば「一つの（a）細胞」という言及は、少なくとも1つの細胞が利用され得ることを意味し得る。

【0029】

「抗体」という用語は、「免疫グロブリン」という用語と互換的に用いられ、かつ一般的に「抗原」または「免疫原」と呼ばれる外来物質の存在に応じて動物または免疫系の細胞により合成されるタンパク質と本明細書中では定義される。抗体という用語は、抗体のフラグメントを包含する。抗体は、抗原上の部位に対する特異的親和性により特性化され、この場合、部位は「抗原決定基」または「エпитープ」と呼ばれる。抗原は、天然であるかまたは人工的に工学処理される。人工的工学処理抗原としては、ハプテン、例えば高分子、例えばタンパク質、核酸または多糖に結合される小分子、例えば小ペプチドが挙げられるが、これらに限定されない。天然抗体の人工的に設計されるかまたは工学処理された変異体、並びに天然には生じない人工的に設計されるかまたは工学処理された抗体は全て、本定義に含まれる。このような変異体としては、同類置換アミノ酸、並びにタンパク質およびポリペプチドに関する節に記載されるようなその他の形態の置換を包含する。

【0030】

「卵」という用語は、鳥類および爬虫類により生産される多孔性石灰質のまたは堅い殻に取り囲まれた大型雌性細胞を包含する、と本明細書中で定義される。「卵子」という用語は、雌性配偶子と定義され、卵としても既知である。したがって鳥類および爬虫類以外の全ての動物における卵生産は、本明細書中で用いる場合、卵巣からの卵子の生産および排出、あるいは「排卵」と定義される。したがって、「卵」という用語は、本明細書中で用いる場合、鳥類または爬虫類がそれを生産する場合は、多孔性石灰質のまたは堅い殻に取り囲まれた大型雌性細胞と定義され、または、それが他の全ての動物により生産される場合、それは卵子である、と理解されるべきである。

【0031】

「遺伝子」という用語は本明細書中で、介在配列、例えばイントロンを含むか若しくは含まない、タンパク質、ペプチドまたはポリペプチドをコードする領域を含むポリヌクレオチドを含むと定義される。

【0032】

「多量体タンパク質」という用語は本明細書中で、ジスルフィド結合を含む任意の手段により会合または接合された、1つ以上のポリペプチドを含むと定義される。この型の多量体タンパク質の例は、ジスルフィド結合により会合された重鎖と軽鎖の両方を含有する抗体である。これらの多量体タンパク質は本明細書中で、「会合した多量体タンパク質」と称される。「多量体タンパク質」という用語はまた、2つ以上の目的遺伝子によりコードされるポリペプチドも含む。この型の多量体タンパク質の例は、重鎖ポリペプチド（第一の目的ポリペプチド）および軽鎖ポリペプチド（第二の目的ポリペプチド）を含有する単一ポリペプチドである。これらの実施形態において、種々の目的ポリペプチドは、他のポリペプチド配列、例えばスペーサーポリペプチドおよび切断部位ポリペプチドにより分離されてもよい。これらの型の多量体タンパク質は本明細書中で、「多価多量体タンパク

10

20

30

40

50

質」と称される。

【0033】

「乳を生産する動物」という用語は、本明細書中では哺乳動物を指し、例としてはウシ、ヒツジ、ブタ、ウマおよび霊長類が挙げられるが、これらに限定されない。乳を生産する動物としては、ウシ、ラマ、ラクダ、ヤギ、トナカイ、コブウシ、スイギュウ、ヤク、ウマ、ブタ、ウサギ、非ヒト霊長類およびヒトが挙げられるが、これらに限定されない。

【0034】

「トランスジェニック動物」という用語は、そのDNA中に組み入れられたトランスポゾン系ベクターDNAの少なくとも一部を有する動物を指す。トランスジェニック動物としてはトランスポゾン系ベクターDNAが生殖系列DNA中に組み入れられる動物を包含するが、しかしトランスジェニック動物は、任意の期間中、トランスポゾン系ベクターDNAの一部を含有する1つまたは複数の体細胞中のDNAを有する動物も包含する。好ましい実施形態では、トランスポゾン系ベクターの一部は目的遺伝子を含む。さらに好ましくは目的遺伝子は、少なくとも5日間、さらに好ましくは動物の繁殖期間中、最も好ましくは動物の一生の間、動物のDNA中に組み入れられる。さらに好ましい実施形態では、動物は鳥類である。

10

【0035】

「ベクター」という用語は、「構築物」、「DNA構築物」および「遺伝子構築物」という用語と互換的に用いられて、遺伝子物質の操作、例えば細胞、組織または生物体、例えば鳥中への外因性遺伝子物質のクローニング、サブクローニング、シーケンシングまたは導入（これらに限定されない）のために用いられる合成ヌクレオチド配列を意味する。ベクターは合成DNA配列、天然DNA配列またはその両方を含有し得る、と当業者に理解される。本発明のベクターは、本明細書中に記載されているようなトランスポゾン系ベクターである。

20

【0036】

2つのヌクレオチド配列に言及する場合、一方は調節配列であり、「操作可能に結合される」という用語は、2つの配列が調節配列を他方のヌクレオチド配列の発現に影響を及ぼさせるように会合される、ということの意味するよう本明細書中で定義される。操作可能に結合された配列は介在配列（単数または複数）を持たずに互いに直接隣接する、ということとは必要でない。

30

【0037】

「調節配列」という用語は、プロモータ、エンハンサーおよびその他の発現制御要素、例えばポリアデニル化配列、マトリックス結合部位、単一構築物上の多遺伝子の発現のためのインシュレーター領域、リボソーム進入／結合領域、発現を増強し得るイントロン、並びにサイレンサーを包含する、と本明細書中で定義される。

【0038】

トランスポゾン系ベクター

以下の記述に縛られる必要はないが、しかしDNA構築物の性質はトランスジェニック動物を首尾よく生産するのに重要な因子であると考えられる。全ての種、特に鳥類におけるトランスジェニック作業のためにほとんど普遍的に従来用いられてきた「標準」型のプラスミドおよびウイルスベクターは低効率性を有し、かつ従来観察された低率の形質転換の主な理由を構成し得る。従来用いられたDNA（またはRNA）構築物はしばしば、宿主DNA中に組み込まず、または低頻度でのみ組み込む。その他の因子は、標的細胞中へのベクターの不十分な進入といったような役割も演じてきたことであろう。本発明は、低トランス遺伝子組込み頻度に関する従来技術の問題を克服する動物に投与され得るトランスポゾン系ベクターを提供する。トランスポザーゼ、目的遺伝子およびその他のポリヌクレオチド配列が導入され得る本発明の2つの好ましいトランスポゾン系ベクターは、pTnMCS（配列番号56）およびpTnMod（配列番号57）と呼ばれる。

40

【0039】

本発明のトランスポゾン系ベクターは、従来ベクターで達成されたよりも大きい大き

50

さのオーダーの組込み頻度を生じる。特に従来技術のトランスポゾン系ベクターを用いて実施される精巢内注射（米国特許第5,719,055号に記載されている）は、41%の精子陽性雄鶏を生じ、一方、本発明の新規のトランスポゾン系ベクターを用いて実施された精巢内注射は77%の精子陽性雄鶏を生じた。組込みの実際の頻度は、精子からのPCRシグナルの比較強度並びに定量的PCRによる精巢および精子の組織学的評価のいずれかまたは両方により概算された。

【0040】

本発明のトランスポゾン系ベクターは、第一プロモータに操作可能に連結されたトランスポザーゼ遺伝子を含み、第二プロモータに操作可能に結合された所望のタンパク質またはペプチドのコード配列を含み、所望のタンパク質またはペプチドのコード配列およびその操作可能に連結されたプロモータは、トランスポザーゼにより認識されるトランスポザーゼ挿入配列で隣接される。また、トランスポゾン系ベクターは、以下の1つ以上の特性を含む：a) トランスポザーゼの発現を増強する、第一プロモータの3'末端にACCATG（配列番号5）を含む1つ以上の改変されたKozak配列；b) 対応するアミノ酸を変えずに各コドンの3番目の塩基がAからTに変わる、トランスポザーゼのN-末端の最初のいくつかのアミノ酸配列に対する1つ以上のコドンの改変；c) トランスポザーゼ合成の終了を増強する1つ以上の終止コドンの付加；および／またはd) トランスポザーゼ遺伝子の発現をさらに増強する、トランスポザーゼに操作可能に連結された有効なポリAの付加。一実施形態において、トランスポゾン系ベクターは、鳥類に最適化したポリA配列を含み、ACCATG（配列番号5）を含む改変されたKozak配列を含まない。かかるトランスポゾン系ベクターの一例としては、pTnMCSベクター（配列番号56）がある。別の実施形態において、トランスポゾン系ベクターは、a) トランスポザーゼの発現を増強する、第一プロモータの3'末端にACCATG（配列番号5）を含む1つ以上の改変されたKozak配列；b) 対応するアミノ酸を変えずに各コドンの3番目の塩基がAからTに変わる、トランスポザーゼのN-末端の最初のいくつかのアミノ酸配列に対する1つ以上のコドンの改変；c) トランスポザーゼ合成の終了を増強する1つ以上の終止コドンの付加；およびd) トランスポザーゼ遺伝子の発現をさらに増強する、トランスポザーゼに操作可能に連結される有効なポリA配列の付加、を含む。かかるトランスポゾン系ベクターの一例としては、pTnModベクター（配列番号57）がある。トランスポゾン系ベクターは、別にまたは代替的に、トランスポザーゼに操作可能に連結されたプロモータを含む、任意のプロモータの3'末端に以下の1つ以上のKozak配列を含む：ACCATGG（配列番号58）、AAGATGT（配列番号59）、ACGATGA（配列番号60）、AAGATGG（配列番号61）、GACATGA（配列番号62）、ACCATGA（配列番号63）、ACCATGA（配列番号64）、およびACCATGT（配列番号65）。

【0041】

トランスポザーゼおよび挿入配列

本発明のさらなる実施形態では、トランスポゾン系ベクター中に見出されるトランスポザーゼは、変更標的部位（ATS）トランスポザーゼであり、挿入配列はATSトランスポザーゼにより認識されるものである。しかしながらトランスポゾン系ベクター中に位置するトランスポザーゼは改変ATSトランスポザーゼに限定されず、任意のトランスポザーゼに由来し得る。従来技術で既知のトランスポザーゼとしては、AC7、Tn5SEQ1、Tn916、Tn951、Tn1721、Tn2410、Tn1681、Tn1、Tn2、Tn3、Tn4、Tn5、Tn6、Tn9、Tn10、Tn30、Tn101、Tn903、Tn501、Tn1000（γδ）、Tn1681、Tn2901、ACトランスポゾン、Mpトランスポゾン、Spmトランスポゾン、Entトランスポゾン、点状トランスポゾン、Muトランスポゾン、Dsトランスポゾン、dSpmトランスポゾンおよびIトランスポゾンに見出されるものが挙げられる。本発明に従って、これらのトランスポザーゼおよびそれらの調節配列は、以下の機能改善のために改変される：a) トランスポザーゼに操作可能に結合されるプロモータの3'末端にACCATG（配列番号5）を

含む1つまたは複数の改変されたコザック配列の付加；b) トランスポザーゼの最初のいくつかのアミノ酸に関するコドンの変更（この場合、各コドンのうち1つまたは複数の第三塩基は対応するアミノ酸を変更することなくAまたはTに変更される）；c) トランスポザーゼ合成の停止を増強するための1つまたは複数の終止コドンの付加；および／またはd) トランスポザーゼ遺伝子の発現をさらに増強するためにトランスポザーゼに操作可能に結合される有効ポリA配列の付加。

【0042】

以下の記述に縛られる必要はないが、しかしトランスポザーゼ遺伝子の最初のいくつかのN末端コドンの改変は、一部は二本鎖解離を増大することにより、トランスポザーゼ遺伝子の転写を容易にする、と考えられる。コードされたアミノ酸を変えることなく、各コドンの第三塩基がAまたはTに変更されるよう、トランスポザーゼの最初のN末端コドンの約1～20、さらに好ましくは3～15、最も好ましくは4～12のうち1つまたは複数が改変されるのが好ましい。一実施形態では、トランスポザーゼ遺伝子の最初の10個のN末端コドンがこのようにして改変される。米国特許第5,719,055号で考察されているように、トランスポザーゼが、それを好ましい挿入部位に低特異性にし、したがってトランス遺伝子の挿入の割合を増大する突然変異を含有するのも好ましい。

10

【0043】

いくつかの実施形態では、トランスポゾン系ベクターは、ベクターDNAのメチル化パターンを変更することにより、特定の宿主中での発現に関して最適化される。例えば原核生物メチル化は、トランスポゾン系ベクターの生産のためにメチル化欠損生物を用いて低減され得る。トランスポゾン系ベクターは、真核生物宿主中での発現に関して真核生物DNAに似せるためにもメチル化され得る。

20

【0044】

同じく改変され、用いられ得る他の類似の真核生物トランスポゾン系ベクターからのトランスポザーゼおよび挿入配列は、例えば米国特許第6,291,243号に開示されたショウジョウバエP因子(P element)由来ベクター、；Sherman et al. (1998)に記載されたショウジョウバエマリナー因子；あるいはSleeping beautyトランスポゾンである。Hackett et al. (1999)；D. Lampe et al., 1999. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96: 11428-11433；S. Fischer et al., 2001. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 98: 6759-6764；L. Zagoraïou et al., 2001. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 98: 11474-11478；およびD. Berg et al. (Eds.), Mobile DNA, Amer. Soc. Microbiol. (Washington, D.C., 1989)も参照されたい。しかしながら、レシピエント種における真核生物トランスポザーゼはトランス遺伝子のまわりにある原核生物挿入配列を認識する可能性が低いので、細菌トランスポゾン系要素が好ましい、ということに留意すべきである。

30

【0045】

多数のトランスポザーゼは異なる挿入配列を認識し、したがってトランスポゾン系ベクターは、トランスポゾン系ベクター中にも見出される特定のトランスポザーゼにより認識される挿入配列を含有する、と理解されるべきである。本発明の好ましい実施形態では、挿入配列は、100を十分に上回る塩基対を有する挿入配列を典型的に含有する野生型トランスポゾンに見出されるものと比較して、約70塩基対の長さに短縮されている。

40

【0046】

以下に提供される例は、挿入事象後に破壊される「切断および挿入」Tn10系ベクターを組入れるが、しかし本発明は、「回転複製」型トランスポゾン系ベクターの使用も包含する。回転複製型トランスポゾンの使用は、トランスポゾン／トランス遺伝子の多コピーを単一トランス遺伝子構築物および挿入されたコピーから作製させる。この型のトランスポゾンベース系はそれにより単一ゲノム中へのトランス遺伝子の多コピーの挿入を提供する。回転複製型トランスポゾン系ベクターは、目的遺伝子に操作可能に結合されるプロモータが宿主細胞に対して内因性であり、かつ高コピー数で存在するかまたは高度に発現される場合に、選択され得る。しかしながら回転複製系の使用は、挿入事象を非致死レベルに限定するための厳しい制御を必要とし得る。Tn1、Tn2、Tn3、Tn4、Tn

50

5、Tn9、Tn21、Tn501、Tn551、Tn951、Tn1721、Tn2410およびTn2603は回転複製型トランスポゾンの例であるが、しかしTn5は回転複製並びに切断および挿入型トランスポゾンの両方であり得る。

【0047】

終止コドンおよびポリA配列

一実施形態では、トランスポゾン系ベクターは、トランスポザーゼにおよび／または目的遺伝子に操作可能に結合される2つの終止コドンを含む。代替的实施形態では、UAAまたはUGAのうちの1終止コドンがトランスポザーゼにおよび／または目的遺伝子に操作可能に結合される。以下の記述に縛られることは望ましくないが、終止コドンUGAは、翻訳停止において効果的ではないため、本明細書中に記載される構築物において望ましくないと考えられる。 10

【0048】

本明細書中で用いる場合、「有効ポリA配列」は、アデニン塩基を含む多数のおよび連続したヌクレオチド（Aポリヌクレオチド鎖）を含むし、そしてそれが操作可能に結合される遺伝子の発現を増大する合成または非合成配列を指す。ポリA配列は、トランスポゾン系ベクター中の任意の遺伝子、例えばトランスポザーゼ遺伝子および目的遺伝子（これらに限定されない）に操作可能に結合され得る。好ましいポリA配列は、宿主動物またはヒトに用いるために最適化される。一実施形態では、ポリA配列は、鳥類種、特にニワトリにおける使用のために最適化される。鳥類に最適化したポリA配列は一般に、Aポリヌクレオチド鎖に先行し、それによりAポリヌクレオチド鎖から終止コドンを分離する 20 最低40の塩基対、好ましくは約40～数百の塩基対、さらに好ましくは約75の塩基対を含む。本発明の一実施形態では、ポリA配列は、配列番号66で提供されるような、そしてGenBank寄託番号Y00407、塩基対10651～11058から得られるようなコナルブミンポリA配列を含む。別の実施形態では、ポリA配列は、配列番号67で示される合成ポリヌクレオチド配列を含む。さらに別の実施形態では、ポリA配列は、配列番号68で提供される鳥類に最適化したポリA配列を含む。ニワトリ最適化ポリA配列は、合成ポリA配列と比較して、CTリピート数の低減も示し得る。

【0049】

このような鳥類に最適化したポリA配列は、非鳥類に最適化したポリA配列と比較して、鳥類においてそれが操作可能に結合されるポリヌクレオチドの発現を増大する、という 30 ことは、本発明の意外な発見である。したがって本発明は、目的遺伝子の組入れの方法またはその増大を包含し、この場合、目的遺伝子はトランスポザーゼ遺伝子を含むトランスポゾン系ベクター中に存在し、そしてトランスポザーゼ遺伝子は鳥類に最適化したポリA配列に操作可能に結合される。本発明は、鳥類における目的遺伝子の発現の増大方法であって、鳥類に目的遺伝子を投与することを包含する方法も含み、この場合、目的遺伝子は鳥類に最適化したポリA配列に操作可能に結合される。鳥類最適化ポリAヌクレオチド鎖は、Aポリヌクレオチド鎖、並びにAポリヌクレオチド鎖に先行する最低40の塩基対、好ましくは約40～数百の塩基対、さらに好ましくは約75の塩基対を含むポリヌクレオチドと本明細書中で定義される。本発明はさらに、鳥類に最適化したポリA配列に操作可能に結合される目的遺伝子またはトランスポザーゼ遺伝子を含むトランスポ 40 ゾン系ベクターを提供する。

【0050】

プロモータおよびエンハンサー

トランスポザーゼ遺伝子に操作可能に結合される第一のプロモータ、並びに目的遺伝子に操作可能に結合される第二のプロモータは、構成性プロモータまたは誘導性プロモータであり得る。構成性プロモータとしては、最初期サイトメガロウイルス（CMV）プロモータ、単純ヘルペスウイルス1型（HSV1）最初期プロモータ、SV40プロモータ、ライソザイムプロモータ、初期および後期CMVプロモータ、初期および後期HSVプロモータ、β-アクチンプロモータ、チューブリンプロモータ、ラウス肉腫ウイルス（RSV）プロモータ、並びに熱ショックタンパク質（HSP）プロモータが挙げられるが、こ 50

れらに限定されない。誘導性プロモータとしては、組織特異的プロモータ、発生的調節プロモータおよび化学的誘導性プロモータが挙げられる。組織特異的プロモータの例としては、グルコース 6 ホスフェート (G 6 P) プロモータ、ビテロゲニンプロモータ、オボアルブミンプロモータ、オボムコイドプロモータ、コナルブミンプロモータ、オボトランスフェリンプロモータ、プロラクチンプロモータ、腎臓ウロモジュリンプロモータおよび胎盤ラクトゲンプロモータが挙げられる。一実施形態では、ビテロゲニンプロモータは、配列番号 6 9 のポリヌクレオチド配列を包含する。G 6 P プロモータ配列は、GenBank 寄託番号 U 5 7 5 5 2. 1 で提供されるラット G 6 P 遺伝子非翻訳上流領域に起源を有し得る。発生調節プロモータの例としては、ホメオボックスプロモータおよびいくつかのホルモン誘導性プロモータが挙げられる。化学的誘導性プロモータの例としては、生殖ホルモン誘導性プロモータおよび抗生物質誘導性プロモータ、例えばテトラサイクリン誘導性プロモータおよび亜鉛誘導性メタロチオニンプロモータが挙げられる。

【0051】

その他の誘導性プロモータ系としては、I P T G (イソプロピル β -D-チオガラクトシド) により誘導可能である L a c オペレーターリプレッサー系 (Cronin, A. et al. 2001. Genes and Development, v. 15)、エクジソンベースの誘導系 (Hoppe, U.C. et al. 2000. Mol. Ther. 1: 159-164) ; エストロゲンベースの誘導系 (Brasemann, S. et al. 1993. Proc. Natl. Acad. Sci. 90: 1657-1661) ; G A L 4 結合ドメインおよび単純ヘルペスウイルス転写活性化ドメイン V P 1 6、並びにリガンドを結合する能力を保持し、そして R U 4 8 6 により作動され得る切頭化形態のヒトプロゲステロン受容体から成るハイブリッドタンパク質であるキメラレギュレーター G L V P を用いたプロゲステロンベースの誘導系 (Wang, et al. 1994. Proc. Natl. Acad. Sci. 91: 8180-8184) ; 遺伝子発現を調節するための二量体化の化学的誘導物質 (C I D) を用いた C I D ベースの誘導系、例えばラパマイシンが細胞タンパク質 F K B 1 2 および F R A P の二量体化を誘導する系 (Belshaw, P.J. et al. 1996. J. Chem. Biol. 3: 731-738; Fan, L. et al. 1999. Hum. Gene Ther. 10: 2273-2285; Shariat, S.F. et al. 2001. Cancer Res. 61: 2562-2571; Spencer, D.M. 1996. Curr. Biol. 6: 839-847) が挙げられる。化学的に誘導可能なプロモータを活性化する化学物質は、当業者に既知の任意の方法により目的トランス遺伝子を含む動物に投与され得る。

【0052】

細胞または組織特異的並びに構成性プロモータのその他の例としては、平滑筋 S M 2 2 プロモータ、例えばキメラ S M 2 2 α /テロキンプロモータ (Hoggatt A.M. et al., 2002. Circ Res. 91(12): 1151-9) ; ユビキチン C プロモータ (Biochim Biophys Acta, 2003. Jan. 3; 1625 (1): 52-63) ; H s f 2 プロモータ; マウス C O M P (軟骨オリゴママトリックスタンパク質) プロモータ; 初期 B 細胞特異的 m b - 1 プロモータ (Sigvardsson M., et al., 2002. Mol. Cell Biol. 22(24): 8539-51) ; 前立腺特異的抗原 (P S A) プロモータ (Yoshimura I. et al., 2002, J. Urol. 168(6): 2659-64) ; エクソロドプシンプロモータおよび松果体発現促進要素 (Asaoka Y., et al., 2002. Proc. Natl. Acad. Sci. 99(24): 15456-61) ; 神経および肝臓セラミダーゼ遺伝子プロモータ (Okino N. et al., 2002. Biochem. Biophys. Res. Commun. 299(1): 160-6) ; P S P 9 4 遺伝子プロモータ/エンハンサー (Gabril M.Y. et al., 2002. Gene Ther. 9(23): 1589-99) ; ヒト F A T / C D 3 6 遺伝子のプロモータ (Kuriki C., et al., 2002. Biol. Pharm. Bull. 25(11): 1476-8) ; V L 3 0 プロモータ (Staplin W.R. et al., 2002. Blood October 24, 2002) ; 並びに I L - 1 0 プロモータ (Brenner S., et al., 2002. J. Biol. Chem. December 18, 2002) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0053】

鳥類プロモータの例としては、卵白タンパク質、例えばオボアルブミン、オボトランスフェリン (コナルブミン)、オボムコイド、ライソザイム、オボムチン、g 2 オボグロブリン、g 3 オボグロブリン、オボフラボプロテイン、オボスタチン (オボマクログロビン)、シスタチン、アビジン、チアミン結合タンパク質、グルタミルアミノペプチダーゼ小

糖タンパク質1型、小糖タンパク質2型の発現を制御するプロモータ；並びに卵黄タンパク質、例えばビテロゲニン、極低密度リポタンパク質、低密度リポタンパク質、コバラミン結合タンパク質、リボフラビン結合タンパク質、ビオチン結合タンパク質の発現を制御するプロモータが挙げられるが、これらに限定されない（Awade, 1996. Z. Lebensm. Unters. Forsch. 202: 1-14）。ビテロゲニンプロモータを用いる利点は、それが動物の生活環境の産卵状態中に活性であり、このことが目的タンパク質が適切なターゲティング配列に装備される場合に卵黄中への目的タンパク質の移入に目的タンパク質の生産を一時的に結合させるという点である。いくつかの実施形態では、鳥類プロモータは卵管特異的プロモータである。本明細書中で用いる場合、「卵管特異的プロモータ」という用語は、オボアルブミン、オボトランスフェリン（コナルブミン）、オボムコイド、ライソザイム、オボムチン、g2オボグロブリン、g3オボグロブリン、オボフラボプロテイン、並びにオボスタチン（オボマクログロビン）プロモータを包含するが、しかしこれらに限定されない。

10

20

30

40

50

【0054】

本発明の肝臓特異的プロモータとしては、以下のプロモータが挙げられるが、これらに限定されない：ビテロゲニンプロモータ、G6Pプロモータ、コレステロール7- α -ヒドロキシラーゼ（CYP7A）プロモータ、フェニルアラニンヒドロキシラーゼ（PAH）プロモータ、プロテインC遺伝子プロモータ、インスリン様成長因子I（IGF-I）プロモータ、ビリルビンUDP-グルクロノシルトランスフェラーゼプロモータ、アルドラーゼBプロモータ、フリンプロモータ、メタロチオネインプロモータ、アルブミンプロモータおよびインスリンプロモータ。

【0055】

乳を生産する動物の乳中への目的タンパク質の発現を標的化するために用いられ得るプロモータも、本発明に含まれ、例としては β ラクトグロビンプロモータ、乳清酸性タンパク質プロモータ、ラクトアルブミンプロモータおよびカゼインプロモータが挙げられるが、これらに限定されない。

【0056】

免疫系の細胞に関連したプロモータも用いられ得る。急性期プロモータ、例えばインターロイキン（IL）-1およびIL-2が用いられ得る。重鎖および軽鎖Igのためのプロモータも用いられ得る。T細胞受容体構成成分CD4およびCD8のプロモータ、B細胞プロモータ並びにCR2（2型補体受容体）のプロモータも用いられ得る。免疫系プロモータは、好ましくは、所望のタンパク質が抗体タンパク質である場合に用いられる。

【0057】

単一プロモータの要素が重複され、改変され、またはその他の方法で変更される改変プロモータ／エンハンサーも、本発明に含まれる。一実施形態では、オボアルブミンプロモータのステロイドホルモン結合ドメインが、約-6.5 kbから目的遺伝子の最初の約1000塩基対内まで移動される。プロモータ中に天然では見いだされないプロモータ／エンハンサー要素による既存のプロモータの改変、並びに完全合成プロモータの構築、あるいは非天然主鎖上での一斉の種々の遺伝子からのプロモータ／エンハンサー要素の複製（drawing）は、全て本発明に包含される。

【0058】

したがって、本発明のトランスポゾン系ベクター内に含入されるプロモータは完全プロモータ配列またはプロモータ配列のフラグメントであり得る、と理解されるべきである。例えば一実施形態では、目的遺伝子に操作可能に結合されるプロモータは、ニワトリオボアルブミンプロモータの約900塩基対フラグメントである（配列番号70）。トランスポゾン系ベクター内に含入される構成性および誘導性プロモータは、ACCATG（配列番号5）の1つまたは複数の改変されたコザック（Kozak）配列の付加によっても改変され得る。

【0059】

上記のように、本発明は、1つまたは複数のエンハンサーを含有するトランスポゾン系

ベクターを含む。これらのエンハンサーは、それらのネイティブプロモータに操作可能に結合され得ることもそうでないこともあり、そしてそれらの操作可能に結合されるプロモータから任意の距離に置かれ得る。エンハンサーに操作可能に結合されるプロモータは、本明細書中では、「増強プロモータ」と呼ばれる。トランスポゾン系ベクター内に含入されるエンハンサーは、好ましくは鳥類に見出されるエンハンサーであり、さらに好ましくはオボアルブミンエンハンサーであるが、しかしこれらの種類のエンハンサーに限定されない。一実施形態では、オボアルブミンプロモータの約 675 塩基対エンハンサー要素がエンハンサーおよびプロモータを分離する 300 塩基対のスペーサー DNA と共にオボアルブミンプロモータの上流にクローン化される。一実施形態では、本発明の一部として用いられるエンハンサーは、GenBank 寄託番号 S82527.1 からのニワトリオボアルブミンエンハンサーの塩基対 1～675 を含む。このエンハンサーのポリヌクレオチド配列は、配列番号 71 で提示される。

10

【0060】

キャップ部位およびキャップ部位のフラグメントも、本発明のトランスポゾン系ベクターのうちのいくつかに含まれる。一実施形態では、キャップ部位が存在する約 50 塩基対の 5' 非翻訳領域が、増強プロモータまたはプロモータの 3' 末端に付加される。5' 非翻訳領域の例は、配列番号 72 で提示される。この 5' 非翻訳領域に存在する推定キャップ部位は、好ましくは配列番号 73 で提示されるポリヌクレオチド配列を含む。

【0061】

本発明の一実施形態では、トランスポザーゼ遺伝子に操作可能に結合される第一プロモータは構成性プロモータであり、そして目的遺伝子に操作可能に結合される第二プロモータは組織特異的プロモータである。第二の実施形態では、第一構成性プロモータの使用は、トランスポザーゼ遺伝子の構成性活性化並びに事実上全ての細胞型、例えばレシピエント動物の生殖系列への目的遺伝子の組入れを可能にする。目的遺伝子は、一般的に生殖系列中に組入れられるが、組織特異的方式で発現されるに過ぎない。トランスポザーゼ遺伝子に操作可能に結合される構成性プロモータを有するトランスポゾン系ベクターは任意の経路により投与され、一実施形態では、ベクターは卵巣に、または卵巣に通じる動脈に投与される。別の実施形態では、ベクターは卵管の管腔に、または卵管に供給する動脈に投与される。

20

【0062】

本明細書中に記載したような細胞または組織特異的発現は、好ましい細胞または組織以外の細胞または組織中に発現が全く存在しないことを必要としない、ということに留意すべきである。代わりに、「細胞特異的」または「組織特異的」発現は、それぞれ好ましい細胞または組織中での特定の目的遺伝子の発現の大多数を指す。

30

【0063】

生殖系列中への目的遺伝子の組入れが好ましくない場合、トランスポザーゼ遺伝子に操作可能に結合される第一プロモータは組織特異的プロモータであり得る。例えば卵管特異的プロモータ、例えばオボアルブミンプロモータに操作可能に結合されるトランスポザーゼ遺伝子を含むトランスポゾン系ベクターのトランスフェクションは、卵管の細胞中でのトランスポザーゼ遺伝子の活性化並びに目的遺伝子の組入れを提供するが、しかし一般的に生殖系列およびその他の細胞中での活性化および組入れは提供しない。この実施形態では、目的遺伝子に操作可能に結合される第二プロモータは、構成性プロモータまたは誘導性プロモータであり得る。好ましい実施形態では、第一プロモータおよび第二プロモータは共にオボアルブミンプロモータである。組織特異的発現または組入れが望ましい実施形態では、トランスポゾン系ベクターは目的組織に、または目的組織に通じる動脈に直接投与されることが好ましい。好ましい実施形態では、目的組織は卵管であり、そして投与は卵管の管腔または卵管に通じる動脈への直接注射により達成される。さらなる好ましい実施形態では、投与は、卵管の筒状部または漏斗の管腔中への直接注射により達成される。

40

【0064】

50

したがって細胞特異的プロモータは、選定された組織中での転写を増強するために用いられ得る。例えば鳥類では、ファロピウス管の細胞中に見出されるプロモータ、例えばオボアルブミン、コナルブミン、オボムコイドおよび／またはライソザイムは、ファロピウス管の上皮細胞および管状腺細胞中の目的遺伝子の転写を保証して、遺伝子によりコードされる所望のタンパク質の合成並びに卵白中への蓄積を生じさせるためにベクターの中で用いられ得る。哺乳動物では、乳腺の腺胞の上皮細胞に特異的なプロモータ、例えばプロラクチン、インスリン、 β ラクトグロビン、乳清酸性タンパク質、ラクトアルブミン、カゼインおよび／または胎盤ラクトゲンが、乳中への蓄積のための所望のタンパク質の生産のためのこれらの細胞のトランスフェクションに用いられるベクターの設計に用いられる。肝細胞では、タンパク質生産のための目的遺伝子の転写を駆動するために、G 6 P プロモータが用いられ得る。鳥類の肝臓中で製造されるタンパク質は、卵黄に送達され得る。

10

【0065】

トランスポザーゼ遺伝子のより高度のまたはより効率的な発現を達成するために、トランスポザーゼ遺伝子に操作可能に結合されるプロモータおよびその他の調節配列は、宿主由来のものであり得る。これらの宿主特異的調節配列は、上記のように組織特異的であり得るし、あるいは構成性のものであり得る。例えば鳥類アクチンプロモータおよびその関連ポリA配列は、鳥類へのトランスフェクションのためのトランスポゾン系ベクター中のトランスポザーゼに操作可能に結合され得る。トランスポザーゼに操作可能に結合され得るその他の宿主特異的プロモータの例としては、ミオシンおよびDNAまたはRNAポリメラーゼプロモータが挙げられる。

20

【0066】

指示配列 (Directing Sequences)

本発明のいくつかの実施形態では、目的遺伝子は、指示配列または目的遺伝子によりコードされる所望のタンパク質に適正立体配座を提供する配列に操作可能に結合される。本明細書中で用いる場合、「指示配列」という用語は、シグナル配列およびターゲッティング配列の両方を指す。卵指示配列としては、オボムコイドシグナル配列、オボアルブミンシグナル配列、セクロピンプレプロシグナル配列、およびビテロゲニンターゲッティング配列が挙げられるが、これらに限定されない。「シグナル配列」という用語は、それが真核生物中の小胞体、さらに好ましくは小胞体中の転移孔、または原核生物中の形質膜、または例えばミトコンドリア性疾患のための遺伝子療法のためにミトコンドリアに結合されるタンパク質を生産させる (direct) アミノ酸配列、またはアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチド配列、その一部若しくはその全体を指す。シグナルおよびターゲッティング配列は、例えばトランスポゾン系ベクターが乳を生産する動物に投与される場合、乳中に所望のタンパク質を生産させるために用いられ得る。

30

【0067】

シグナル配列は、例えばトランスポゾン系ベクターが鳥類またはその他の卵を産む動物に投与される場合、卵黄または卵白中への組入れのための分泌経路中に所望のタンパク質を生産させるためにも用いられ得る。本発明は、シグナル配列を含有する二次遺伝子に操作可能に結合される目的遺伝子も包含する。このような実施形態の一例は、この場合、目的遺伝子はオボアルブミンシグナル配列を含有するオボアルブミン遺伝子に操作可能に結合される。トランスポゾン系ベクター中に含まれ得るその他のシグナル配列としては、オボトランスフェリンおよびライソザイムシグナル配列が挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態では、シグナル配列はオボアルブミンシグナル配列、例えば配列番号74で示される配列である。別の実施形態では、シグナル配列は、配列番号75または配列番号76で示される配列を含む短かい (shortened) オボアルブミンシグナル配列である。

40

【0068】

本明細書中でさらにまた用いる場合、「ターゲッティング配列」という用語は、アミノ酸配列またはアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチド配列を指し、このアミノ酸配列は細胞の外側に位置する受容体により認識される。受容体とターゲッティング配列との結合は、細胞によるターゲッティング配列に操作可能に結合されたタンパク質またはペプチ

50

ドの取込みを生じる。ターゲッティング配列の一例は、卵母細胞の外側上のビテロゲニン受容体（または低密度リポタンパク質受容体）により認識されるビテロゲニンターゲッティング配列である。一実施形態では、ビテロゲニンターゲッティング配列としては配列番号77のポリヌクレオチド配列が挙げられる。別の実施形態では、ビテロゲニンターゲッティング配列としては、ビテロゲニン遺伝子の全部または一部が挙げられる。その他のターゲッティング配列としては、VLDLおよびApo Eが挙げられ、これらもビテロゲニン受容体と結合し得る。Apo Eタンパク質は鳥類では内因的に発現されないため、その存在は本発明のトランスポゾン系ベクターを保有する鳥を同定するために有益に用いられ得る。

【0069】

10

目的遺伝子

ポリヌクレオチドカセットの目的遺伝子は、いかなる遺伝子でもよく、好ましくは多量体タンパク質の部分をコードする遺伝子である。目的遺伝子は、目的遺伝子の最初のいくつかのN-末端アミノ酸配列におけるコドンの改変を含んでよく、対応するアミノ酸を変えずに各コドンの3番目の塩基がAからTに変わる、目的の遺伝子の最初のいくつかのN-末端のアミノ酸配列に対するコドンの改変を含有してもよい。一実施形態において、目的遺伝子は、抗体遺伝子または抗体遺伝子の部分である。図2は、2つの目的遺伝子として抗体の重鎖および抗体の軽鎖を含むポリヌクレオチドカセットの概略図を示す。本発明のポリヌクレオチドカセットに使用されるまたは本発明のポリヌクレオチドカセットによりコードされる抗体は、これらに限定されないが、IgG、IgM、IgA、IgD、IgE、IgY、λ鎖、κ鎖、二重特異性抗体、およびそれらのフラグメント、scFvフラグメント、Fcフラグメント、およびFabフラグメント、並びに二量体、三量体、オリゴ体型の抗体フラグメントが挙げられる。所望の抗体は、これらに限定されないが、自然に生じる抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、自己抗体およびハイブリッド抗体が挙げられる。自然に生じる抗体の改変された変種またはそれらのフラグメントをコードする遺伝子および人工的に設計された抗体またはそれらのフラグメントをコードする遺伝子は、本発明のトランスポゾン系ベクターに組み込まれ得る。また、所望の抗体は、特異的リガンドに結合する能力のある抗体、例えば癌関連分子と会合するタンパク質に対する抗体（抗HER2または抗CA125等）が挙げられる。したがって、本発明は、免疫グロブリン（Ig）の重鎖およびIgの軽鎖をコードする1つまたは複数の遺伝子を含む、本明細書に記載されるようなポリヌクレオチドカセットを包含する。

20

30

【0070】

本発明を用いて生産され得る抗体は、これらに限定されないが、特異的抗原に対する癌免疫療法に使用するための、または感染性疾患または毒物に対する動物またはヒトに受動免疫を与えるための、抗体が挙げられる。本発明の方法を用いて調製される抗体は、当業者に既知の手段により検出されてもよい特異的な標識を有するように設計されてもよい。例えば、抗体は、特異的波長に暴露されて検出されるように結合された、蛍光標識で標識されてもよい。かかる標識抗体は、特異的抗原に向けられた一次抗体、例えばローダミン標識ウサギ抗成長ホルモンでよく、または標識二次抗体、例えば蛍光標識ヤギ抗ニワトリIgGでもよい。かかる標識抗体は当業者に既知である。抗体は、当業者に既知の手段により精製に有用な特異的配列を有するように設計されてもよい。また、抗体への結合に有用な標識も、当業者に既知である。これらの標識には、「Handbook of Fluorescent Probes and Research Products」, ninth edition, Richard P. Haugland (ed) Molecular Probes, Inc. Eugene, OR)（これは全体が本明細書により援用される）に記載される。本発明を用いて生産される抗体は、放射免疫測定、ウェスタンブロット、ドットブロット、ELISA、免疫親和性カラムおよび当業者に既知の抗体を必要とする他の手法を含む非常に多くの用途に、実験用試薬として使用されてもよい。かかる抗体は、標識されていてもまたは標識されていなくてもよい、一次抗体、二次抗体、および三次抗体が挙げられる。

40

【0071】

本発明を実施することにより作成され得るさらなる抗体には、一次抗体、二次抗体、デ

50

ザイナー抗体、抗タンパク質抗体、抗ペプチド抗体、抗DNA抗体、抗RNA抗体、抗ホルモン抗体、抗下垂体刺激ペプチド、非天然抗原に対する抗体、抗脳下垂体前葉ホルモン抗体、抗脳下垂体後葉ホルモン抗体、抗毒液抗体、抗腫瘍マーカー抗体、並びに抗ウィルス、抗菌、抗原生動物、抗真菌、駆虫性、抗受容体、抗脂質、抗リン脂質、抗成長因子、抗サイトカイン、抗モノカイン、抗イディオタイプ、および抗アクセサリー（提示）タンパク質抗体を含む、感染症に関連するエピトープに対する抗体が含まれるが、それらに限定されない。軽鎖であれ、重鎖であれ、本発明により作成される抗体を用いて、酵素活性を阻害してもよい。

【0072】

本発明を用いて生成され得る抗体には、以下のタンパク質に対して作成された抗体が含まれるが、それらに限定されない。ウシγグロブリン、血清；ウシIgG、血漿；ニワトリγグロブリン、血清；ヒトγグロブリン、血清；ヒトIgA、血漿；ヒトIgA₁、ミエローマ；ヒトIgA₂、ミエローマ；ヒトIgA₂、血漿；ヒトIgD、血漿；ヒトIgE、ミエローマ；ヒトIgG、血漿；ヒトIgG、Fabフラグメント、血漿；ヒトIgG、F(ab')₂フラグメント、血漿；ヒトIgG、Fcフラグメント、血漿；ヒトIgG₁、ミエローマ；ヒトIgG₂、ミエローマ；ヒトIgG₃、ミエローマ；ヒトIgG₄、ミエローマ；ヒトIgM、ミエローマ；ヒトIgM、血漿；ヒトイムノグロブリン、軽鎖κ、尿；ヒトイムノグロブリン、軽鎖κおよびλ、血漿；マウスγグロブリン、血清；マウスIgG、血清；マウスIgM、ミエローマ；ウサギγグロブリン、血清；ウサギIgG、血漿；およびラットγグロブリン血清。一実施形態では、トランス
ポゾン系ベクターは、ヒトセミノプロテインに対して特異性を示すマウスモノクローナル抗体の軽鎖および重鎖のコード配列（軽鎖および重鎖に対して、それぞれGenBank寄託番号AY129006およびAY129304）を有する。

【0073】

他の抗体を認識し、かつ本発明を用いて生成され得る抗体のさらなる非限定的なリストは以下の通りである。抗ニワトリIgG、重（H）および軽（L）鎖特異的（ヒツジ）；抗ヤギγグロブリン（ロバ）；抗ヤギIgG、Fcフラグメント特異的（ウサギ）；抗モルモットγグロブリン（ヤギ）；抗ヒトIg、軽鎖、タイプκ特異的；抗ヒトIg、軽鎖、タイプλ特異的；抗ヒトIgA、α鎖特異的（ヤギ）；抗ヒトIgA、Fabフラグメント特異的；抗ヒトIgA、Fcフラグメント特異的；抗ヒトIgA、分泌性；抗ヒトIgE、ε鎖特異的（ヤギ）；抗ヒトIgE、Fcフラグメント特異的；抗ヒトIgG、Fcフラグメント特異的（ヤギ）；抗ヒトIgG、γ鎖特異的（ヤギ）；抗ヒトIgG、Fcフラグメント特異的；抗ヒトIgG、Fdフラグメント特異的；抗ヒトIgG、HおよびL鎖特異的（ヤギ）；抗ヒトIgG₁、Fcフラグメント特異的；抗ヒトIgG₂、Fcフラグメント特異的；抗ヒトIgG₂、Fdフラグメント特異的；抗ヒトIgG₃、ヒンジ特異的；抗ヒトIgG₄、Fcフラグメント特異的；抗ヒトIgM、Fcフラグメント特異的；抗ヒトIgM、μ鎖特異的；抗マウスIgE、ε鎖特異的；抗マウスγグロブリン（ヤギ）；抗マウスIgG、γ鎖特異的（ヤギ）；抗マウスIgG、γ鎖特異的（ヤギ）F(ab')₂フラグメント；抗マウスIgG、HおよびL鎖特異的（ヤギ）；抗マウスIgM、μ鎖特異的（ヤギ）；抗マウスIgM、HおよびL鎖特異的（ヤギ）；抗
ウサギγグロブリン（ヤギ）；抗ウサギIgG、Fcフラグメント特異的（ヤギ）；抗ウサギIgG、HおよびL鎖特異的（ヤギ）；抗ラットγグロブリン（ヤギ）；抗ラットIgG、HおよびL鎖特異的；抗アカゲザルγグロブリン（ヤギ）；および抗ヒツジIgG、HおよびL鎖特異的。

【0074】

特定のリガンドと結合する抗体も生成され得る。例示的なリガンドは以下の通りである。アデノメジュリン、アミリン、カルシトニン、アミロイド、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、コレシストキニン、ガストリン、胃酸分泌抑制ペプチド、ガストリン放出ペプチド、インターロイキン、インターフェロン、コルチスタチン、ソマトスタチン、エンドセリン、サラフォトキシン、グルカゴン、グルカゴン様ペプチド、インスリン、心房性ナト

リウム利尿ペプチド、BNP、CNP、ニューロキニン、サブスタンスP、レプチン、神経ペプチドY、メラニン凝集ホルモン、メラニン細胞刺激ホルモン、オルファニン、エンドルフィン、ダイノルフィン、エンケファリン、エンケファリン、ロイモルフィン、ペプチドF、PACAP、PACAP関連ペプチド、上皮小体ホルモン、ウロコルチン、コルチコトリピン放出ホルモン、PHM、PHI、血管活性腸管ポリペプチド、セクレチン、ACTH、アンジオテンシン、アンジオスタチン、ボンベシン、エンドスタチン、ブラジキニン、FMRFアミド、ガラニン、ゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）関連ペプチド、GnRH、成長ホルモン放出ホルモン、インヒピン、顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）、モチリン、ニューロテンシン、オキシトシン、バソプレッシン、オステオカルシン、パングレアスタチン、膵臓ポリペプチド、ペプチドYY、プロオピオメラノコルチン、形質転換成長因子、血管内皮増殖因子、小胞性モノアミン輸送体、小胞性アセチルコリン輸送体、グレリン、NPW、NPB、C3d、プロキネチカン、甲状腺刺激ホルモン、黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン、プロラクチン、成長ホルモン、 β -リポトリピン、メラトニン、カリクライン、キニン、プロスタグランジン、エリスロポエチン、p146（配列番号78、アミノ酸配列、配列番号79、ヌクレオチド配列）、エストロゲン、テストステロン、コルチコステロイド、鉱質コルチコステロイド、甲状腺ホルモン、胸腺ホルモン、結合組織タンパク質、核タンパク質、アクチン、アビジン、アクチビン、アグリニン、アルブミン、並びにそれらのプロホルモン、プロペプチド、スプライス変異体、フラグメントおよび類似体。

【0075】

以下は、本発明の方法により生成され得るさらに別の非限定的な抗体である。アブシキシマブ（Reopro）、アブシキシマブ抗血小板凝集モノクローナル抗体、抗CD11a（hu1124）、抗CD18抗体、抗CD20抗体、抗サイトメガロウィルス（CMV）抗体、抗ジゴキシン抗体、抗B型肝炎抗体、抗HER-2抗体、GD3糖脂質に対する抗イディオタイプ抗体、抗IgE抗体、抗IL-2R抗体、転移抑制ガン抗体（mAb17-1A）、抗狂犬病抗体、抗呼吸器合胞体ウィルス（RSV）抗体、抗Rh抗体、抗TCR、抗TNF抗体、抗VEGF抗体およびそのFab断面、ガラガラヘビ毒液抗体、クロゲケグモ毒液抗体、サンゴヘビ毒液抗体、超後期抗原-4（VLA-4）に対する抗体、EGF受容体に対するC225ヒト化抗体、TNF α に対するキメラ（ヒトおよびマウス）抗体、ヒト血小板上のGPIIb/IIIaに対する抗体、ガンマグロブリン、抗B型肝炎イムノグロブリン、ヒト抗Dイムノグロブリン、黄色ブドウ球菌に対するヒト抗体、ヒト破傷風イムノグロブリン、上皮成長受容体-2に対するヒト化抗体、インターロイキン-2受容体の α サブユニットに対するヒト化抗体、ヒト化抗体CTLA4IG、IL-2R α -鎖に対するヒト化抗体、ヒト化抗CD40-リガンドモノクローナル抗体（5c8）、上皮成長受容体-2に対するヒト化mAb、ラウス肉腫ウィルスに対するヒト化mAb、呼吸器合胞体ウィルス（RSV）に対するヒト化組み換え抗体（IgG1k）、リンパ球イムノグロブリン（抗胸腺細胞抗体）、リンパ球イムノグロブリン、因子VIIに対するmAb、HER-2に対するMDX-210二重特異性抗体、MDX-22、腫瘍上のTAG-72に対するMDX-220二重特異性抗体、Fc γ R1受容体に対するMDX-33抗体、EGF受容体に対するMDX-447二重特異性抗体、EGF受容体に対するMDX-447二重特異性ヒト化抗体、MDX-RA免疫毒素（リシンA結合）抗体、T細胞上のCD2受容体に対するMedi-507抗体（BTI-322のヒト化形態）、モノクローナル抗体LDP-02、ムロモナブ-CD3（OKT3）抗体、OKT3（「ムロモナブ-CD3」）抗体、PRO542抗体、Reopro（「アブシキシマブ」）抗体、およびTNF-IgG融合タンパク質。

【0076】

本発明の使用により製造され得る抗体の別の非限定的リストは、Phoenix Pharmaceuticals, Inc. (www.phoenixpeptide.com; 530 Harbor Boulevard, Belmont, CA)、Peninsula Labs (San Carlos CA)、SIGMA (St. Louis, MO www.sigma-aldrich.com)、Cappel ICN (Irvine, California, www.icnbiomed.com) およびCalbiochem (La Jolla, California,

www.calbiochem.com) といった会社の製品カタログに提示されており、それらは全て、全体の参照により本明細書に援用される。これらの抗体をコードするポリヌクレオチド配列は、科学文献、特許、およびデータベース、例えばGenBankから得ることができる。あるいは当業者は、所望の抗体中の各アミノ酸をコードするコドンを選択することにより、抗体ポリヌクレオチド配列を設計してもよい。

【0077】

タンパク質およびペプチドホルモンをコードする遺伝子は、本発明における目的遺伝子の好ましいクラスである。かかるタンパク質およびペプチドホルモンは、エンドクリン系により合成され、限定されないが、視床下部ホルモンおよび脳下垂体刺激ホルモン、下垂体の前葉、中葉および後葉ホルモン、膵島ホルモン、胃腸で生産されるホルモン、腎臓ホルモン、胸腺ホルモン、甲状腺ホルモン、副腎皮質および髄質ホルモンが挙げられる。具体的には、本発明を用いて生産されることが可能なホルモンは、限定されないが、絨毛性ゴナドトロピン、コルチコトロピン、エリトロポイエチン、グルカゴン、IGF-1、オキシトシン、血小板由来増殖因子、カルシトニン、卵胞刺激ホルモン、黄体ホルモン、甲状腺刺激ホルモン、インスリン、ゴナドトロピン放出ホルモンおよびそれらの類似体、バソプレシン、オクトレオチド、ソマトスタチン、プロラクチン、副腎皮質刺激ホルモン、抗利尿ホルモン、甲状腺刺激放出ホルモン (TRH)、成長ホルモン放出ホルモン (GHRH)、ドーパミン、メラトニン、サイロキシン (T_4)、上皮小体ホルモン (PTH)、グルココルチコイド (例えばコルチゾール)、ミネラルコルチコイド (例えばアルドステロン)、アンドロゲン (例えばテストステロン)、アドレナリン (エピネフリン)、ノルアドレナリン (ノルエピネフリン)、エストロゲン (例えばエストラジオール、プロゲステロン)、グルカゴン、カルシトロール、カルシフェロール、心房性ナトリウム利尿ペプチド、ガストリン、セクレチン、コレシストキニン (CCK)、神経ペプチドY、グレリン、 PYY_{3-36} 、アンジオテンシノーゲン、トロンボポイエチンおよびレプチンが挙げられる。適切なポリヌクレオチド配列を用いることにより、種特異的ホルモンがトランスジェニック動物により生産され得る。

【0078】

本発明の一実施形態において、目的遺伝子はプロインスリン遺伝子であり、所望の分子はインスリンである。プロインスリンは、3つの部分、すなわちCペプチドおよび共に連結してインスリン分子を形成する2本のアミノ酸鎖 (α と β 鎖) からなる。これらの実施形態において、プロインスリンは、卵管の管状腺細胞に発現し、その後卵白に沈着する。プロインスリンポリヌクレオチド配列の一例としては、配列番号80に示され、Cペプチド切断部位は31位のArgから65位のArgまでにわたる。

【0079】

さらに、免疫系により合成されるタンパク質およびペプチド、例えば胸腺、リンパ節、脾臓および胃腸関連リンパ組織 (GALT) 系により合成されるものをコードする目的遺伝子が、本発明に包含される。本発明のポリヌクレオチドカセットを用いてトランスジェニック動物中で製造され得る免疫系タンパク質およびペプチドタンパク質としては、 α -インターフェロン、 β -インターフェロン、 γ -インターフェロン、 α -インターフェロンA、 α -インターフェロン1、G-CSF、GM-CSF、インターロイキン-1 (IL-1)、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、TNF- α および TNF- β が挙げられるが、これらに限定されない。本発明に含まれるその他のサイトカインとしては、カルジオトロフィン、ストロマ細胞由来因子、マクロファージ由来ケモカイン (MDC)、メラノーマ成長刺激活性 (MGSA)、マクロファージ炎症タンパク質1 α (MIP-1 α)、2、3 α 、3 β 、4および5が挙げられる。

【0080】

また、細胞を溶解するペプチド (例えばp146) をコードする遺伝子は、本発明の目的遺伝子に含まれる。一実施形態において、p146ペプチドは、配列番号78のアミノ酸配列を含む。また、本発明は、配列番号79の配列を有するp146核酸を含むポリヌ

クレオチドカセットを包含する。

【0081】

酵素は、本発明のポリヌクレオチドカセットによりコードされ得る別のクラスのタンパク質である。かかる酵素としては、アデノシンデアミナーゼ、 α -ガラクトシダーゼ、セルラーゼ、コラゲナーゼ、デオキシリボヌクレアーゼ I、ヒアルロニダーゼ、ラクターゼ、L-アスパラギナーゼ、パンクレアチン、パパイン、ストレプトキナーゼ B、サブチリシン、スーパーオキシドジスムターゼ、トロンビン、トリプシン、ウロキナーゼ、フィブリノリジン、グルコセレブロシダーゼおよびプラスミノゲン活性因子が挙げられるが、これらに限定されない。酵素が有害作用を有し得るいくつかの実施形態では、機能性酵素の発現を防止するために、付加的アミノ酸およびプロテアーゼ切断部位が目的の酵素のカルボキシ末端に付加される。プロテアーゼによる酵素のその後の消化は、酵素の活性化を生じる。

10

【0082】

細胞外マトリックスタンパク質は、本発明のポリヌクレオチドカセットによりコードされ得る所望のタンパク質のクラスである。例としては、コラーゲン、フィブリン、エラスチン、ラミニンおよびフィブロネクチン並びにそれらのサブタイプが挙げられるが、これらに限定されない。細胞内タンパク質および構造タンパク質は、本発明におけるその他のクラスの所望のタンパク質である。

【0083】

成長因子は本発明のポリヌクレオチドカセットによりコードされ得る別の所望クラスのタンパク質であり、例としては、形質転換増殖因子- α （「TGF- α 」）、形質転換増殖因子- β （TGF- β ）、血小板由来増殖因子（PDGF）、繊維芽細胞増殖因子（FGF）、例えば FGF 酸性アイソフォーム 1 および 2、FGF 塩基性型 2、並びに FGF 4、8、9 および 10、神経成長因子（NGF）、例えば NGF 2.5 s、NGF 7.0 s および β NGF、並びにニューロトロフィン、脳由来神経栄養因子、軟骨由来因子、赤血球の生産の刺激のための増殖因子、白血球の生産の刺激のための増殖因子、骨成長因子（BGF）、塩基性繊維芽細胞増殖因子、血管内皮増殖因子（VEGF）、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）、インスリン様成長因子（IGF）I および II、肝細胞増殖因子、神経膠細胞神経栄養増殖因子（GDNF）、幹細胞因子（SCF）、ケラチノサイト増殖因子（KGF）、形質転換増殖因子（TGF）、例えば TGF α 、 β 、 β 1、 β 2、 β 3、骨格成長因子、骨マトリックス由来増殖因子、骨由来増殖因子、エリスロポエチン（EPO）およびそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

【0084】

製造され得る別の望ましいクラスのタンパク質は本発明のポリヌクレオチドカセットによりコードされ、レプチン、白血病抑制因子（LIF）、腫瘍壊死因子 α および β 、ENBREL、アンジオスタチン、エンドスタチン、トロンボスポンジン、骨形成タンパク質-1、骨形態形成タンパク質 2 および 7、オステオネクチン、ソマトメジン様ペプチド、並びにオステオカルシンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0085】

目的遺伝子によりコードされるタンパク質のさらに別の所望のクラスは、アルブミン、プレカリクレイン、高分子量キニノゲン（HMWK）（接触活性化コファクター；フィッツジェラルド（Fitzgerald）、Flaujeac Williams 因子）、因子 I（フィブリノゲン）、因子 II（プロトロンビン）、因子 III（組織因子）、因子 IV（カルシウム）、因子 V（プロアクセレリン、不安定因子、促進性（Ac-）グロブリン）、因子 VI（Va）（アクセレリン）、因子 VII（プロコンベルチン）、血清プロトロンビン変換促進因子（SPCA）、（コトロンボプラスチン）、因子 VIII（抗血友病因子 A、抗血友病グロブリン（AHG））、因子 IX（クリスマス因子、抗血友病因子 B、血漿トロンボプラスチン成分（PTC））、因子 X（スチュアート-ローワー因子）、因子 XI（血漿トロンボプラスチン前駆体（PTA））、因子 XII（ハーゲマン因子）、因子 XIII（ロトランスグルタミナーゼ、フィブリン安定因子（FSF）、フィブリ

40

50

ノリガーゼ)、フォン・ウィルブランド因子、タンパク質C、タンパク質S、トロンボモジュリン、アンチトロンビンI I Iを含む、血液タンパク質または凝固カスケードタンパク質である。

【0086】

本発明のポリヌクレオチドカセットによりコードされ得るペプチドおよびタンパク質の非限定的一覧表は、Phoenix Pharmaceuticals, Inc. (www.phoenixpeptide.com; 530 Harbor Boulevard, Belmont, CA)、Peninsula Labs (San Carlos CA)、SIGMA (St.Louis, MO www.sigma-aldrich.com)、Cappel ICN (Irvine, California, www.icnbiomed.com) およびCalbiochem (La Jolla, California, www.calbiochem.com) といった会社の製品カタログに提示されている。これらの目的タンパク質およびペプチドをコードするポリヌクレオチド配列は、科学文献、特許、およびデータベース、例えばGenBankから得られる。あるいは当業者は、所望のタンパク質またはペプチド中の各アミノ酸をコードするコドンを選択することにより、ゲノム中に組入れられるべきポリヌクレオチド配列を設計してもよい。

10

【0087】

本発明のポリヌクレオチドカセットによりコードこれら所望のタンパク質またはペプチドの中には、以下のものが含まれるがそれらに限定されない。アドレノメジュリン、アミリン、カルシトニン、アミロイド、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、コレシストキニン、ガストリン、胃酸分泌抑制ペプチド、ガストリン放出ペプチド、インターロイキン、インターフェロン、コルチスタチン、ソマトスタチン、エンドセリン、サラフォトキシ、グルカゴン、グルカゴン様ペプチド、インシュリン、心房性ナトリウム利尿ペプチド、BNP、CNP、ニューロキニン、サブスタンスP、レプチン、ニューロペプチドY、メラニン凝集ホルモン、メラニン細胞刺激ホルモン、オルファニン、エンドルフィン、ダイノルフィン、エンケファリン、ロイモルフィン、ペプチドF、PACAP、PACAP関連ペプチド、上皮小体ホルモン、ウロコルチン、コルチコトロピン放出ホルモン、PHM、PHI、血管活性腸管ポリペプチド、セクレチン、ACTH、アンジオテンシン、アンジオスタチン、ボンベシン、エンドスタチン、ブラジキニン、FMRFAミド、ガラニン、ゴナドトロピン放出ホルモン(GnRH)関連ペプチド、GnRH、成長ホルモン放出ホルモン、インヒビン、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、モチリン、ニューロテンシン、オキシトシン、バソプレシン、オステオカルシン、パンクレアスタチン、膵臓ポリペプチド、ペプチドYY、プロオピオメラノコルチン、形質転換成長因子、血管内皮成長因子、水疱性モノアミントランスポーター、水疱性アセチルコリン受容体、グレリン、NPW、NPB、C3d、プロキネチカン、甲状腺刺激ホルモン、黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン、プロラクチン、成長ホルモン、ベーターリポトロピン、メラトニン、カリクレイン、キニン、プロスタグランジン、エリスロポイエチン、p146(配列番号78、アミノ酸配列、配列番号79、ヌクレオチド配列)、胸腺ホルモン、結合組織タンパク質、核タンパク質、アクチン、アビジン、アクチビン、アグリニン、アルブミン、アポリポタンパク質、アポリポタンパクA、アポリポタンパクB、並びにそれらのプロホルモン、プロペプチド、スプライスバリエント、フラグメント、および類似体。

20

30

40

【0088】

本発明のポリヌクレオチドカセットによりコードされ得る他の所望のタンパク質には、バシトラシン、ポリミキシンb、バンコマイシン、シクロスポリン、抗RSV抗体、アルファ1抗トリプシン(AAT)、抗サイトメガロウィルス抗体、抗肝炎抗体、抗阻害剤凝固剤複合体、抗狂犬病抗体、抗Rh(D)抗体、アデノシンデアミナーゼ、抗ジゴキシン抗体、抗ガラガラヘビ科毒素(ガラガラヘビ毒液抗体)、抗ゴケグモ属毒素(クロゴケグモ毒液抗体)、抗ミクルルス属(micrurus)毒素(サンゴヘビ毒液抗体)、アプロチニン、コルチコトロピン(ACTH)、ジフテリア抗毒素、リンパ球免疫グロブリン(抗胸腺細胞抗体)、プロタミン、チロトロピン、カプレオマイシン、α-ガラクトシダーゼ、グラミシジン、ストレプトキナーゼ、破傷風トキソイド、チロトリシン、IGF-1、水

50

疱ワクチンのタンパク質、抗TNF抗体、抗IL-2r抗体、抗HER-2抗体、OKT3（「ムロモナブ-CD3」）抗体、TNF-IgG融合タンパク質、ReoPro（「アブシキシマブ」）抗体、ACTHフラグメント1-24、デスモプレッシン、ゴナドトロピン放出ホルモン、ヒストレリン、ロイプロリド、リプレシン、ナファレリン、GP1Ib/GP1IIaを血小板に結合させるペプチド（インテグリン）、ゴセレリン、カプレオマイシン、コリスチン、抗呼吸器合胞体ウィルス、リンパ球免疫グロブリン（チモグロビン、アトガム）、パノレックス、アルファアンチトリプシン、ボツリニン、肺胞界面活性剤タンパク質、腫瘍壊死受容体-IgG融合タンパク質（エンブレル）、ゴナドレリン、インフルエンザワクチンのタンパク質、ロタウィルスワクチンのタンパク質、ヘモフィルスb共役ワクチンのタンパク質、ポリオウィルスワクチンのタンパク質、肺炎球菌共役ワクチンのタンパク質、髄膜炎菌性Cワクチンのタンパク質、インフルエンザワクチンのタンパク質、巨大核細胞成長および発達因子（MGDF）、ニューロイムノフィリンリガンドA（NIL-A）、脳由来神経栄養因子（BDNF）、グリア細胞株由来神経栄養因子（GDNF）、レプチン（原生）、レプチンB、レプチンC、IL-1RA（インターロイキン-1RA）、R-568、新規赤血球生成促進タンパク質（NESP）、ラウス肉腫ウィルスに対するヒト化mAb（MED1-493）、グルタミルトリプトファンジペプチドIM862、LFA-3TIP免疫抑制薬、ヒト化抗CD40-リガンドモノクローナル抗体（5c8）、ゲルソニン酵素、組織因子経路阻害剤（TFPI）、髄膜炎Bワクチンのタンパク質、転移抑制ガン抗体（mAb17-1A）、TNFαに対するキメラ（ヒトおよびマウス）mAb、因子VIIに対するmAb、リラキシン、カプレオマイシン、グリコペプチド（LY333328）、組み換えヒト活性化タンパク質C（rhAPC）、上皮成長受容体-2に対するヒト化mAb、アルテパーゼ、抗CD20抗体、C2B8抗体、インシュリン様成長因子-1、心房性ナトリウム利尿ペプチド（アナリタイド）、テネクタプラーゼ、抗CD11a抗体（hu1124）、抗CD18抗体、mAbLDP-02、抗VEGF抗体、抗VEGFAbのFabフラグメント、APO2リガンド（腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘発因子）、 γ TGF- β （形質転換成長因子- β ）、アルファアンチトリプシン、アナニン（パイナップル酵素）、ヒト化mAbCTLA4IG、PRO542（mAb）、D2E7（mAb）、子ウシ腸アルカリホスファターゼ、 α -L-イズロニダーゼ、 α -L-ガラクトシダーゼ（ヒトグルタミン酸デカルボキシラーゼ、酸スフィンゴミエリナーゼ、骨形成タンパク質-2（rhBMP-2）、HIVワクチンのタンパク質、T細胞受容体（TCR）ペプチドワクチン、TCRペプチド、Vベータ3およびVベータ13.1（IR502）、（IR501）、超後期抗原-4（VLA-4）に対するBI1050/1272mAb、EGF受容体に対するC225ヒト化mAb、GD3糖脂質に対する抗イディオタイプ抗体、ピロリ菌に対する抗菌性ポリペプチド、EGF受容体に対するMDX-447二重特異性ヒト化mAb、抗サイトメガロウィルス（CMV）、Medi-491 B19パルボウィルスワクチン、呼吸器合胞体ウィルス（RSV）に対するヒト化組み換えmAb（IgG1k）、尿路感染ワクチン（大腸菌株の「線毛」に対する）、ボレリア・ブルグドルフェリタンパク質に対するライム病ワクチンのタンパク質（DbpA）、Medi-501ヒト乳頭腫ウィルス-11ワクチン（HPV）のタンパク質、肺炎連鎖球菌ワクチン、T細胞上のCD2受容体に対するMedi-507 mAb（BTI-322のヒト化形態）、Fc γ R1受容体に対するMDX-33 mAb、MDX-RA免疫毒素（リシンA結合）mAb、HER-2に対するMDX-210二重特異性mAb、EGF受容体に対するMDX-447二重特異性mAb、MDX-22、腫瘍上のTAG-72に対するMDX-220二重特異性mAb、コロニー刺激因子（CSF）（モルグラモスチム）、IL-2R α -鎖に対するヒト化mAb（バシリキシマブ）、IGEに対するmAb（IGE025A）、ミエリン塩基性タンパク変性ペプチド（MSP771A）、上皮成長受容体-2に対するヒト化mAb、インターロイキン-2受容体の α サブユニットに対するヒト化mAb、低分子量ヘパリン、抗血友病因子、および殺細菌性透過性増大作用タンパク質（r-BPI）。

【0089】

本発明を用いて生産され得る他の多量体タンパク質は、以下の通りである：DNAの合成または複製に関与する因子（例えばDNAポリメラーゼ α およびDNAポリメラーゼ δ ）；mRNAの生産に関与するタンパク質（例えばTFIID、TFIIH）；細胞、核または他の、膜会合タンパク質（例えばホルモンおよび他のシグナル伝達受容体、活性輸送タンパク質およびイオンチャネル、ヘモグロビン、フィブリノゲンおよびフォン・ヴィレブランド因子を含む血液中の多量体タンパク質）；細胞内で構造を形成するタンパク質（例えばアクチン、ミオシンおよびチューブリン、および他の細胞骨格タンパク質）；細胞外環境で構造を形成するタンパク質（例えばコラーゲン、エラスチンおよびフィブロネクチン）；細胞内外輸送に関与するタンパク質（例えばキネシン、ダイニン、SNAREファミリーのタンパク質（可溶性NSF結合タンパク質受容体）およびクラスリン；クロマチン構造の制御を助長するタンパク質（例えばヒストンおよびプロタミン、Swi3p、Rsc8pおよびモイラ（moira））；多量体転写因子（例えば、Fos、JunおよびCBTF（CCAATボックス転写因子））；多量体酵素（アセチルコリンエステラーゼおよびアルコールデヒドロゲナーゼ）；シャペロンタンパク質（例えばGroE、GroEL（シャペロニン60）およびGroES（シャペロニン10））；抗毒素（例えばヘビ毒液（venom）、ボツリヌス毒、黄色ブドウ球菌スーパー抗原；リシン（バクテリオファージおよびウイルス由来の酵素）；並びにアロステリックタンパク質。

【0090】

本発明を用いて製造される多量体タンパク質は、当業者に既知の標識および技術を用いて標識され得る。これらの標識のいくつかは、"Handbook of Fluorescent Probes and Research Products", ninth edition, Richard P. Haugland (ed) Molecular Probes, Inc. Eugene, OR（この記載内容は、全体として参照により本明細書中で援用される）に記載されている。これらの標識のいくつかは、選択された多量体タンパク質の発現のためにポリヌクレオチド配列中に遺伝子工学処理され得る。ペプチドおよびタンパク質は、そうでなければ標識することが困難であるかまたは不可能であるタンパク質の標識を可能にするために組み入れられる標識を組み入れる「ハンドル」も有し得る。

【0091】

種々のクラスの所望のペプチドおよびタンパク質、並びにこの節に記載された特定のペプチドおよびタンパク質は、トランスジェニック動物中に組み入れられた遺伝子中に所望のアミノ酸置換のために選択されたコドン挿入することにより、下記のように改変され得る、と理解されるべきである。

【0092】

本発明は、タンパク質およびペプチド以外の所望の分子を生産するためにも用いられ、例としてはリポタンパク質、例えば高密度リポタンパク質（HDL）、HDL-ミラノ、および低密度リポタンパク質、脂質、炭水化物、siRNAおよびリボザイムが挙げられるが、これらに限定されない。これらの実施形態では、目的遺伝子は、所望の分子の生産に向けられる核酸分子またはタンパク質をコードする。

【0093】

本発明はさらに、内因性（即ち非ベクター）タンパク質生産を抑制するための抑制分子の使用を包含する。これらの抑制分子としては、アンチセンス核酸、siRNAおよび抑制タンパク質が挙げられる。好ましい実施形態では、その発現が抑制される内因性タンパク質は卵白タンパク質であり、例としては、オボアルブミン、オボトランスフェリンおよびオボムチン、オボムコイド、オボインヒビター、シスタチン、オボスタチン、リゾチーム、オボグロブリンG2、オボグロブリンG3、アビジン、およびチアミン結合タンパク質が挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態では、転写時に二本鎖RNA分子を形成するオボアルブミンDNA配列を含有するポリヌクレオチドカセットは、動物、例えば鳥中にトランスフェクトされ、鳥での内因性オボアルブミンタンパク質の生産は、RNA干渉メカニズム（RNAi）により低減される。その他の実施形態では、ポリヌクレオチドカセットは、1つより多い卵白タンパク質の発現を抑制する抑制RNA分子をコー

ドする。さらに、内因性タンパク質生産の低減または抑制を達成するために、内因性タンパク質の誘導性ノックアウトまたはノックダウンが作製され得る。内因性卵白生産は、鳥類においていかなる時期でも抑制され得るが、しかし好ましくは卵の回収に先立って、または直前に抑制される。

【0094】

改変された所望のタンパク質およびペプチド

「タンパク質」、「ペプチド」、「ポリペプチド」および「オリゴペプチド」は、その α 炭素が、一アミノ酸の α 炭素のカルボキシル基ともう一つのアミノ酸の α 炭素のアミノ基との間の縮合反応により形成されるペプチド結合を介して結合されるアミノ酸（典型的にはL-アミノ酸）の鎖である。鎖の一端の末端アミノ酸（即ちアミノ末端）は遊離アミノ基を有する一方、鎖のもう一つの端の末端アミノ酸（即ちカルボキシ末端）は、遊離カルボキシル基を有する。このように、「アミノ末端」（略してN末端）という用語は、タンパク質のアミノ末端のアミノ酸上の遊離 α アミノ基を指すか、あるいはタンパク質内の任意の他の位置のアミノ酸の α アミノ基（ペプチド結合に関与する場合にはイミノ基）を指す。同様に、「カルボキシ末端」（略してC末端）という用語は、タンパク質のカルボキシ末端のアミノ酸上の遊離カルボキシル基を指すか、あるいはタンパク質内の任意の他の位置のアミノ酸のカルボキシル基を指す。

10

【0095】

典型的には、タンパク質を作り上げているアミノ酸は、アミノ末端から出発して、タンパク質のカルボキシ末端方向に漸増して、順に番号を付される。したがってあるアミノ酸が別のアミノ酸の「後ろにある」と言われる場合、そのアミノ酸は先行アミノ酸よりタンパク質のカルボキシ末端に近い方に位置する。

20

【0096】

「残基」という用語は、アミド結合によりタンパク質に組み込まれる、アミノ酸（DまたはL）またはアミノ酸擬似体を指すのに本明細書中で使用される。したがって、残基は、天然に存在するアミノ酸であってもよく、あるいは特に限定されない限りは、天然に存在するアミノ酸に類似した様式で機能する天然アミノ酸の既知の類似体（すなわち、アミノ酸擬似体）を包含し得る。さらに、アミド結合擬似体として、当業者に既知のペプチド骨格改変が含まれる。

【0097】

さらに、当業者は、コードされた配列における、単一アミノ酸または少数のアミノ酸（典型的には5%未満、より典型的には1%未満）を変更、付加または欠失する、個々の置換、欠失または付加は、保存的に改変された変化であり、ここでこの変化は、アミノ酸の、化学的に類似したアミノ酸での置換をもたらしことを理解するであろう。機能的に類似したアミノ酸を提供する同類置換された表が当該技術分野で既知である。以下の6つの群はそれぞれ、互いに同類置換であるアミノ酸を含有する：

30

- 1) アラニン (A)、セリン (S)、スレオニン (T)、
- 2) アスパラギン酸 (D)、グルタミン酸 (E)、
- 3) アスパラギン (N)、グルタミン (Q)、
- 4) アルギニン (R)、リシン (K)、
- 5) イソロイシン (I)、ロイシン (L)、メチオニン (M)、バリン (V)、および
- 6) フェニルアラニン (F)、チロシン (Y)、トリプトファン (W)。

40

【0098】

同類置換は、置換するアミノ酸（天然または改変）が置換されているアミノ酸に構造的に関連する、即ち置換されているアミノ酸とほぼ同一のサイズおよび電子特性を有する置換である。したがって置換するアミノ酸は、元のアミノ酸と同一または類似の側鎖中の官能基を有する。「同類置換」は、側鎖中の官能基が適切な保護基で保護される点を除いて、置換されているアミノ酸と同一である置換するアミノ酸を利用することも指す。

【0099】

適切な保護基は、Green and Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis", John

50

Wiley and Sons, Chapters 5 and 7, 1991 (この教示内容は、参照により本明細書中で援用される) に記載されている。好ましい保護基は、例えばペプチドの親水性を低減しかつ親油性を増大することにより、膜を介してのペプチドの輸送を促し、そして加水分解によりまたは酵素的に切断され得るものである (Ditter et al., 1968. J. Pharm. Sci. 57: 783; Ditter et al., 1968. J. Pharm. Sci. 57: 828; Ditter et al., 1969. J. Pharm. Sci. 58: 557; King et al., 1987. Biochemistry 26: 2294; Lindberg et al., 1989. Drug Metabolism and Disposition 17: 311; Tunek et al., 1988. Biochem. Pharm. 37: 3867; Anderson et al., 1985 Arch. Biochem. Biophys. 239: 538; および Singhal et al., 1987. FASEB J. 1: 220)。好適なヒドロキシル保護基としては、エステル、カルボネートおよびカルバメート保護基が挙げられる。好適なアミン保護基としては、N 末端保護基に関して上記されたように、アシル基およびアルコキシまたはアリールオキシカルボニル基が挙げられる。好適なカルボン酸保護基としては、C 末端保護基に関して以下に記載されるように、脂肪族、ベンジルおよびアリールエステルが挙げられる。一実施形態では、本発明のペプチド中の 1 つまたは複数のグルタミン酸またはアスパラギン酸残基の側鎖中のカルボン酸基は、好ましくはメチル、エチル、ベンジルまたは置換ベンジルエステルとして、さらに好ましくはベンジルエステルとして保護される。

10

【0100】

以下に提示されるのは、グループ中の各アミノ酸が同様の電子および立体特性を有する天然および改変アミノ酸のグループである。したがって同類置換は、一アミノ酸を、同一グループの別のアミノ酸で置換することにより成され得る。これらのグループは非限定的であり、即ち各グループに包含され得る付加的改変アミノ酸が存在する、と理解されるべきである。

20

【0101】

グループ I はロイシン、イソロイシン、バリン、メチオニン、および以下の側鎖、すなわちエチル、n-プロピル、n-ブチルを有する改変アミノ酸を含む。好ましくは、グループ I はロイシン、イソロイシン、バリン、およびメチオニンを含む。

【0102】

グループ II はグリシン、アラニン、バリン、およびエチル側鎖を有する変性アミノ酸を含む。好ましくは、グループ II はグリシンおよびアラニンを含む。

【0103】

グループ III はフェニルアラニン、フェニルグリシン、チロシン、トリプトファン、シクロヘキシルメチルグリシン、および置換されたベンジルまたはフェニル側鎖を有する変性アミノ酸残基を含む。好ましい置換基には、以下の 1 つまたは複数が含まれる：ハロゲン、メチル、エチル、ニトロ、 $-NH_2$ 、メトキシ、エトキシ、および CN。好ましくは、グループ III はフェニルアラニン、チロシン、およびトリプトファンを含む。

30

【0104】

グループ IV はグルタミン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸またはアスパラギン酸の置換または無置換の脂肪族、芳香族、またはベンジル型エステル (たとえば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、シクロヘキシル、ベンジル、または置換ベンジル)、グルタミン、アスパラギン、 $-CO-NH-$ アルキル化グルタミンまたはアスパラギン (たとえば、メチル、エチル、n-プロピルおよびイソプロピル)、並びに側鎖 $-(CH_2)_3-COOH$ を有する変性アミノ酸、そのエステル (置換または無置換の脂肪族、芳香族、またはベンジル型エステル)、そのアミド、およびその置換または無置換の N-アルキル化アミドを含む。好ましくは、グループ IV はグルタミン酸、アスパラギン酸、アスパラギン酸メチル、アスパラギン酸エチル、アスパラギン酸ベンジルおよびグルタミン酸メチル、グルタミン酸エチルおよびグルタミン酸ベンジル、グルタミンおよびアスパラギンを含む。

40

【0105】

グループ V はヒスチジン、リシン、オルニチン、アルギニン、N-ニトロアルギニン、 β -シクロアルギニン、 γ -ヒドロキシアルギニン、N-アミジノシトルリン、2-アミ

50

ノー４－グアニジノ酪酸、リシンの相同体、アルギニンの相同体、およびオルニチンの相同体を含む。好ましくは、グループVはヒスチジン、リシン、アルギニン、およびオルニチンを含む。アミノ酸の相同体は1個～約3個のメチレンユニットが側鎖に追加されるか、そこから取り除かれる。

【0106】

グループVIはセリン、スレオニン、システイン、およびOHまたはSHで置換されたC1～C5の直鎖または分岐状アルキル側鎖（たとえば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、または $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OHCH}_3$ ）を有する改変アミノ酸を含む。好ましくは、グループVIはセリン、システイン、またはスレオニンを含む。

【0107】

別の態様では、アミノ酸残基に関する好適な置換としては、「厳密な」置換が挙げられる。「厳密な置換」は、置換されるアミノ酸と比較して、置換するアミノ酸（天然または改変）が有意に異なるサイズおよび／または電子特性を有する置換である。したがって置換するアミノ酸の側鎖は置換されるアミノ酸の側鎖より有意に大きく（または小さく）てもよく、かつ／または置換されるアミノ酸と有意に異なる電子特性を伴う官能基を有し得る。この型の厳密な置換の例としては、アラニンに代わるフェニルアラニンまたはシクロヘキシルメチルグリシンの、グリシンに代わるイソロイシンの、対応するLアミノ酸に代わるDアミノ酸、あるいはアスパラギン酸に代わる $-\text{NH}-\text{CH}[(\text{CH}_2)_5-\text{COOH}]-\text{CO}-$ の置換が挙げられる。代替的には官能基は、側鎖に付加されるか、側鎖から欠失されるか、または別の官能基と交換され得る。この型の厳密な置換の例としては、バリン、ロイシンまたはイソロイシンの付加、アミンによるアスパラギン酸またはグルタミン酸の側鎖中のカルボン酸の交換、またはリシンまたはオルニチンの側鎖中のアミン基の欠失が挙げられる。さらに別の代替では、置換するアミノ酸の側鎖は、置換されるアミノ酸の官能基と有意に異なる立体および電子特性を有し得る。このような改変の例としては、グリシンに代わるトリプトファン、アスパラギン酸に代わるリシン、およびセリンの側鎖に代わる $-(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$ が挙げられる。これらの例は限定的であることを意味しない。

【0108】

別の実施形態では、たとえば長さが26アミノ酸のペプチドを合成する際、個々のアミノ酸は以下の方法に応じて置換されてもよい。

AA₁はセリン、グリシン、アラニン、システイン、またはスレオニンであり、

AA₂はアラニン、スレオニン、グリシン、システイン、またはセリンであり、

AA₃はバリン、アルギニン、ロイシン、イソロイシン、メチオニン、オルニチン、リシン、N-ニトロアルギニン、β-シクロアルギニン、γ-ヒドロキシアルギニン、N-アミジノシトルリン、または2-アミノ-4-グアニジノ酪酸であり、

AA₄はプロリン、ロイシン、バリン、イソロイシン、またはメチオニンであり、

AA₅はトリプトファン、アラニン、フェニルアラニン、チロシン、またはグリシンであり、

AA₆はセリン、グリシン、アラニン、システイン、またはスレオニンであり、

AA₇はプロリン、ロイシン、バリン、イソロイシン、またはメチオニンであり、

AA₈はアラニン、スレオニン、グリシン、システイン、またはセリンであり、

AA₉はアラニン、スレオニン、グリシン、システイン、またはセリンであり、

AA₁₀はロイシン、イソロイシン、メチオニン、またはバリンであり、

AA₁₁はセリン、グリシン、アラニン、システイン、またはスレオニンであり、

AA₁₂はロイシン、イソロイシン、メチオニン、またはバリンであり、

AA₁₃はロイシン、イソロイシン、メチオニン、またはバリンであり、

AA₁₄はグルタミン、グルタミン酸、アスパラギン酸、アスパラギン、またはグルタミン酸若しくはアスパラギン酸の置換若しくは無置換の脂肪族若しくはアリールエステルであり、

AA₁₅はアルギニン、N-ニトロアルギニン、β-シクロアルギニン、γ-ヒドロキシ

アルギニン、N-アミジノシトルリン、または2-アミノ-4-グアニジノ酪酸であり、
 A A₁₆はプロリン、ロイシン、バリン、イソロイシン、またはメチオニンであり、
 A A₁₇はセリン、グリシン、アラニン、システイン、またはスレオニンであり、
 A A₁₈はグルタミン酸、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン、またはグルタミン酸若しくはアスパラギン酸の置換若しくは無置換の脂肪族若しくはアリールエステルであり、

A A₁₉はアスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸、グルタミン、ロイシン、バリン、イソロイシン、メチオニン、またはグルタミン酸若しくはアスパラギン酸の置換若しくは無置換の脂肪族若しくはアリールエステルであり、

A A₂₀はバリン、アルギニン、ロイシン、イソロイシン、メチオニン、オルニチン、リシン、N-ニトロアルギニン、β-シクロアルギニン、γ-ヒドロキシアルギニン、N-アミジノシトルリン、または2-アミノ-4-グアニジノ酪酸であり、 10

A A₂₁はアラニン、スレオニン、グリシン、システイン、またはセリンであり、

A A₂₂はアラニン、スレオニン、グリシン、システイン、またはセリンであり、

A A₂₃はヒスチジン、セリン、スレオニン、システイン、リシン、またはオルニチンであり、

A A₂₄はスレオニン、アスパラギン酸、セリン、グルタミン酸、またはグルタミン酸若しくはアスパラギン酸の置換若しくは無置換の脂肪族若しくはアリールエステルであり、

A A₂₅はアスパラギン、アスパラギン酸、グルタミン酸、グルタミン、ロイシン、バリン、イソロイシン、メチオニン、またはグルタミン酸若しくはアスパラギン酸の置換若しくは無置換の脂肪族若しくはアリールエステルであり、 20

A A₂₆はシステイン、ヒスチジン、セリン、スレオニン、リシン、またはオルニチンである。

【0109】

これらのアミノ酸置換は、上記の先行例における26merより長いまたは短いペプチドに関して、並びにタンパク質に関して創出され得る、と理解されるべきである。

【0110】

本発明の一実施形態では、対応するアミノ酸を変えることなく各コドンの第三塩基がAまたはTに変更されるよう、トランスポザーゼの最初の数個のN末端アミノ酸のコドンが改変される。対応するアミノ酸を変えることなく各コドンの第三塩基がAまたはTに変更されるよう、目的遺伝子の最初のコドンの約1~20個、さらに好ましくは3~15個、最も好ましくは4~12個が改変されるのが好ましい。一実施形態では、目的遺伝子の最初の10個のN末端コドンはこのようにして改変される。 30

【0111】

数個の所望のタンパク質、タンパク質フラグメントまたはペプチドが、多価多量体タンパク質と同様に、ゲノム中に組入れられるべき目的遺伝子中でコードされる場合、タンパク質、タンパク質フラグメントまたはペプチドは、1つまたは複数のアミノ酸から成るスペーサー分子、例えばペプチドにより分離され得る、と当業者は理解する。一般にスペーサーは、所望のタンパク質、タンパク質フラグメントまたはペプチドと一緒に結びつけること、またはそれらの間の何らかの最小距離またはその他の空間的関係を保存すること以外の特定の生物学的活性を有さない。しかしながらスペーサーの構成アミノ酸は、分子の何らかの特性、例えばフォールディング、正味電荷または疎水性に影響を及ぼすよう選択され得る。スペーサーはまた、精製ハンドルを用いてヌクレオチド配列内に含入されるか、または切断部位、例えばタンパク質分解的切断部位により隣接され得る。 40

【0112】

かかるポリペプチドスペーサーは、約1~約100アミノ酸、好ましくは3~20アミノ酸、さらに好ましくは4~15アミノ酸を有し得る。ポリペプチド中のスペーサーは独立して選択されるが、好ましくは全て同一である。スペーサーは、空間中の動きの柔軟性を可能にすべきであり、したがって典型的には小さいアミノ酸、例えばグリシン、セリン、プロリンまたはアラニンに富んでいる。好ましくはペプチドスペーサーは、少なくとも 50

60%、さらに好ましくは少なくとも80%のグリシンまたはアラニンを含有する。さらに、ペプチドスペーサーは一般に、生物学的および抗原性活性をほとんどまたは全く有さない。好ましいスペーサーは、 $(\text{Gly-Pro-Gly-Gly})_x$ (配列番号81) および $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_y$ であり、ここで、 x は約3~約9の整数であり、 y は約1~約8の整数である。適切なスペーサーの具体的な例としては、以下のものが挙げられる：

$(\text{Gly-Pro-Gly-Gly})_3$

配列番号82 $\text{GlyProGlyGlyGlyProGlyGlyGlyProGlyGly}$

$(\text{Gly}_4\text{-Ser})_3$

配列番号83 $\text{GlyGlyGlyGlySerGlyGlyGlyGlySerGlyGlyGlyGlySer}$ 、または 10

$(\text{Gly}_4\text{-Ser})_4$

配列番号84 $\text{GlyGlyGlyGlySerGlyGlyGlyGlySerGlyGlyGlyGlySerGlyGlyGlyGlySer}$

【0113】

スペーサーを含有する多価多量体タンパク質の一例は、黄体ホルモン (LH) であり、通常別々の α と β 鎖として作成され、Galet et. al, Mol. Cell Endocrinology, 2001, 174 (1-2):31-40に記載されるような単一ポリペプチドとして作成される。したがって、多量体タンパク質の生産は、切断部位を含有しても含有しなくてもよいスペーサー配列を用いて簡素化され得る。免疫グロブリンの場合では、例えば、プロセッシング時に、自然免疫グロブリンを生産させるための同様な重鎖と軽鎖の付加を促して、近接な結合で重鎖と軽鎖の連結を生産するように、トランスジェニック動物に自然に存在するプロテアーゼ部位を有するスペーサー配列を用いて単一ポリペプチドとして重鎖および軽鎖が合成され得る。このモデルでは、スペーサー配列の除去は必要とされてもよく、または必要とされなくてもよい。他の多量体タンパク質は、生体工学化された生体内に同様の方法で作製されてもよい。 20

【0114】

発現組み換えタンパク質の精製に有用であり得る残基の生成をコードするヌクレオチド配列も、ベクター中で構築され得る。このような配列は当該技術分野で既知であり、例としてはグルタチオンSトランスフェラーゼによるグルタチオン結合ドメイン、ポリリジン、ヘキサヒスチジンまたはその他の陽イオン性アミノ酸、チオレドキシン、ヘマグルチン抗原、およびマルトース結合タンパク質が挙げられる。 30

【0115】

さらに、タンパク質またはペプチドがタンパク質分解的切断に関するシグナルを生じる1個~約6個のアミノ酸を含み得るよう、組入れられるべき目的遺伝子中にヌクレオチド配列が挿入され得る。このようにして、遺伝子がトランスジェニック動物中に1つまたは複数の目的ペプチドまたはタンパク質を作成するよう設計される場合、酵素により認識されるアミノ酸をコードする特定のヌクレオチド配列が遺伝子中に組入れられて、所望のペプチドまたはタンパク質またはその両方への大型タンパク質またはペプチド配列の切断を促す。例えば、シグナル配列が目的遺伝子によりコードされるタンパク質またはペプチドから切断され得るよう、タンパク質分解的切断部位をコードするヌクレオチドが目的遺伝子中に導入され得る。pH感受性、化学的感受性、または感光性 (photolability) を示すその他のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列もベクターに付加されて、目的ペプチドまたはタンパク質からのシグナル配列の分離を促し得る。 40

【0116】

タンパク質分解的切断部位としては、エキソペプチダーゼ、例えばカルボキシペプチダーゼA、カルボキシペプチダーゼB、アミノペプチダーゼIおよびジペプチジルアミノペプチダーゼ；エンドペプチダーゼ、例えばトリプシン、V8-プロテアーゼ、エンテロキナーゼ、Xa因子、コラゲナーゼ、エンドプロテイナーゼ、ズブチリシンおよびトロンビン；並びにプロテアーゼ、例えばプロテアーゼ3C、IgAプロテアーゼ (Iガーゼ)、 50

ライノウイルス 3 C (プレ分離) プロテアーゼにより認識される切断部位が挙げられる。化学的切断部位も、本明細書中で用いられるような切断の定義に含まれる。化学的切断部位としては、臭化シアン、ヒドロキシルアミン、蟻酸および酢酸により切断される部位が挙げられるが、これらに限定されない。自己スプライミング切断部位 (例えばインティン) も、本発明に含まれる。

【0117】

いくつかの実施形態において、1つまたは複数の切断部位は、多数の目的遺伝子を含むポリヌクレオチドカセットに組み込まれる。図4は、切断部位を間に含有する2つの目的遺伝子を含むポリヌクレオチドカセットの一例を描く。目的遺伝子は、異なるタンパク質またはペプチドをコードしてもよく、同じタンパク質またはペプチドをコードしてもよく、または同じタンパク質またはペプチドの改変された変種をコードしてもよい。図4は、2つの目的遺伝子を含むポリヌクレオチドカセットを示すが、本発明は目的遺伝子のいかなる数をも含むポリヌクレオチドカセットを包含する。目的遺伝子間に位置付けられている切断部位は、いかなる手段でも切断される任意のアミノ酸配列をコードすることができる。以上述べたように、切断部位は、プロテアーゼおよび化学反応により切断されるアミノ酸配列をコードすることができ、感光部位でもよくプロポリヌクレオチドでもよい。

10

【0118】

本発明は、反復ポリペプチド鎖 (ここでは以下に提示した構造式にPとして指定された、2つ以上のペプチド、ポリペプチドまたはタンパク質が、Bとして指定されたペプチドスペーサーまたは切断部位によりそれぞれ分離される) をコードするポリヌクレオチドカセットを含む。ポリペプチド多価リガンド (多価タンパク質ともいう) は、本発明のポリヌクレオチドカセットによりコードされる多量体タンパク質の形態であり、構造式 I、I I および I I I により表示される。それぞれのペプチドまたはタンパク質は、ペプチド結合を介して別のペプチドまたはタンパク質、リンカーグループ、スペーサー、または切断部位、に結合される。それぞれのペプチド、ポリペプチドまたはタンパク質は、同じでもよくまたは異なってもよく、それぞれのリンカー、スペーサー、切断部位または共有結合は、独立に選択される。

20

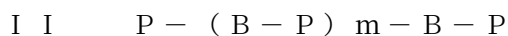
【0119】

「ポリペプチド多価タンパク質」は、2つ以上のペプチドPがそれぞれペプチドリリンカーグループ、スペーサーまたは切断部位により分離される複数の反復ポリペプチド鎖である。ポリペプチド多価リガンドは、構造式 I I および I I I に提示される。

30



式中、Bはペプチドスペーサーまたは切断部位であり、nは2～約20の整数である。それぞれLは、共有結合、結合基、または、存在または未存在の切断部位である。また、それぞれPは、約4～約200アミノ酸残基を有するペプチドである。



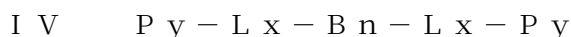
式中、mは0～約20の整数である。



式中、nは1～20の整数であり、好ましくは2～10、より好ましくは3～7、さらに式中aは1である。

40

多価タンパク質の別の例を以下に挙げる：



本発明のポリヌクレオチドカセットによりコードされる、前記の構造式 I V と V のポリペプチド多価リガンドにおいて、各Pは約4～約200アミノ酸残基を有するペプチドであり、yは1であり、xは1～3の整数であり、かつnは1～20の整数で、好ましくは2～10、より好ましくは3～7である。各Bは、ペプチドスペーサーまたは少なくとも2つのアミノ酸または切断部位を含む切断部位である。各ペプチドPと各Bは独立して選択され、同じでもよくまたは異なってもよい。

50

【0120】

適したリンカー（L）は互いにペプチドとタンパク質を結合することができるグループである。一例では、リンカーは不活側鎖を有するアミノ酸からなる約1～約10アミノ酸のオリゴペプチドである。適したオリゴペプチドとしては、ポリグリシン、ポリセリン、ポリプロリン、ポリアラニン並びにアラニルおよび／またはセルニルおよび／またはプロリニルおよび／またはグリシルアミノ酸残基からなるオリゴペプチドが挙げられる。構造式I Iにおいて、mは0～約20の整数である。

【0121】

多価タンパク質におけるペプチド、ポリペプチドおよびタンパク質は、共有結合、リンカーグループ、スペーサー、または切断グループ、またはそれらの組み合わせ、により互いに結合することができる。リンカーグループは同じでも異なっても良い。

【0122】

構造式（I I）で示されたポリペプチドスペーサーは、約5～約40アミノ酸残基を有するペプチドである。ポリペプチド多価リガンドにおけるスペーサーは、独立に選択され、同じでもよくまたは異なってもよい。スペーサーは、フランキングペプチド、ポリペプチドおよびタンパク質Pの空隙で柔軟な動きを可能にするはずであり、したがって通常、小さなアミノ酸、例えばグリシン、セリン、ピロリンまたはアラニンリッチとなる。好ましくは、ペプチドスペーサーは、少なくとも60%、より好ましくは少なくとも80%のグリシンまたはアラニンを含有する。また、ペプチドスペーサーは、概して生物学的活性および抗原活性をほとんど有さないかまたは全く有さない。好ましいスペーサーは、 $(Gly-Pro-Gly-Gly)_x$ （配列番号81）および $(Gly_4-Ser)_y$ であり、ここでxは約3～約9の整数であり、yは約1～約8の整数である。適したスペーサーの具体的な例としては、 $(Gly_4-Ser)_3$ （配列番号82）が挙げられる。また、スペーサーは、タンパク質分解的切断のシグナルを創出する1～約4つのアミノ酸を含み得る。

【0123】

本発明の別の実施形態において、TAG配列は目的遺伝子に連結される。TAG配列は3つの目的のために役立つ：1）自然タンパク質またはシグナル配列、すなわちビテロゲンニンからの障害がないように、TAGは単離されるべきペプチドまたはタンパク質の自由なローテーションを可能にし、2）アフィニティ精製を用いてタンパク質を単離する「精製処理」を提供し、かつ3）シグナル配列および精製配列から所望のタンパク質を除去する切断部位を含む。したがって、本明細書中で用いる場合、TAG配列は、スペーサー配列、精製処理および切断部位を含む。TAGタンパク質のスペーサー配列は、配列番号85に示されているように、1つまたは複数の反復を含有する。好ましいスペーサー配列は、配列番号86で提供される配列を含む。精製処理の一例は、HIV-1由来のgp41ヘアピンループである。代表的なgp41ポリヌクレオチドおよびポリペプチド配列は、配列番号87および配列番号88でそれぞれ提供される。しかしながら、gp41の任意の抗原領域を含む、任意の抗原領域またはそうでなければいかなる会合領域（例えばアビジン／ビオチン）が、精製処理として使用されてもよいということが理解されよう。好ましい精製処理は、高特異的抗体を顕在化させるものである。加えて、切断部位は、当業者に既知の任意のタンパク質切断部位でもよく、AspAspAspAspLys配列（配列番号89）を含むエンテロキナーゼ切断部位およびfurin切断部位を含む。本発明の一実施形態において、TAG配列は配列番号90のポリヌクレオチド配列を含む。

【0124】

ポリヌクレオチドカセットの投与方法

上記したポリヌクレオチドカセットに加えて、本発明は、動物へのポリヌクレオチドカセットの投与方法、目的遺伝子は動物の生殖細胞系に組み込まれるトランスジェニック動物の生産方法、および目的遺伝子は動物の生殖細胞系ではない細胞に組み込まれるトランスジェニック動物の生産方法も含む。ポリヌクレオチドカセットは、投与される場合に任意のベクターまたは送達溶液中に存在してもよく、または裸のDNAであってもよい。

実施形態において、トランスポザーゼにより認識される2つの挿入配列間にポリヌクレオチドカセットを含有するトランスポゾン系ベクターは、動物に投与される。本発明のポリヌクレオチドカセットは、当業者に既知の任意の方法（これらに限定されないが、体腔内、精巣内、卵管内（intraoviduct）、卵巣内、乳腺の管系、腹腔内、動脈内、静脈内、局所、経口、経鼻および前核への注入投与法、およびその任意の組み合わせを含む）を介して、動物に投与されてもよい。また、ポリヌクレオチドカセットは、器官の内腔内、器官内、体腔内、脳脊髄液内に、泌尿器系、性尿器系、生殖器系、または所望の細胞に到達する任意の経路を通して、投与されてもよい。

【0125】

ポリヌクレオチドカセットは、血管により供給される細胞に分配されるべき血管系を通して送達されてもよい。例えば、組成物は、組織の細胞をトランスフェクトするのに、卵巣を供給するまたは卵管を供給する動脈に入れてもよい。この方法では、卵胞は生殖細胞系トランスジェニック動物を創出するのにトランスフェクトされ得る。代替的には、卵管に導く動脈を通して組成物を供給することは、管状腺および上皮細胞を好ましくトランスフェクトする。かかるトランスフェクトされた細胞は、卵白に沈着する所望のタンパク質またはペプチドを製造する。門脈を通る、組成物の投与は、肝細胞の取り込みと形質転換を目的とする。尿道を通る膀胱内への投与は、膀胱の移行上皮を標的とする。膣と子宮頸部による投与は、子宮の内面およびファローピウス管の上皮細胞を標的とする。内乳動脈または乳腺の管系による投与は、乳中に所望のタンパク質またはペプチドを合成しかつ分泌するように所望の機能を行うのに、泌乳腺の分泌細胞をトランスフェクトする。

【0126】

ポリヌクレオチドカセットは単一投与、複数投与、連続的に、または断続的に投与されてもよい。ポリヌクレオチドカセットは、カテーテル、浸透性ミニポンプまたは任意の別の方法を介して、注入により投与されてもよい。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドカセットは、複数の投与（それぞれポリヌクレオチドカセットおよび異なるトランスフェクト用の試薬を含有する投与）で動物に投与される。

【0127】

好ましい実施形態において、動物は卵を産む動物、より好ましくは鳥類である。一実施形態において、ポリヌクレオチドカセットを含有するトランスポゾン系ベクターの約1～150 μg 、1～100 μg 、1～50 μg 、好ましくは1～20 μg 、より好ましくは5～10 μg が、鳥の卵管に投与される。ニワトリでは、約1～100 μg または5～50 μg が投与されることが好ましい。ウズラでは、約5～10 μg が投与されることが好ましい。最適な範囲は鳥の種類と鳥の性的成熟段階に依存する。本発明のトランスポゾン系ベクターの卵管内投与は、輸卵管組織でPCR陽性シグナルをもたらす。一方、血管内投与は肝臓でPCR陽性シグナルをもたらす。他の実施形態において、ポリヌクレオチドカセットは、輸卵管または肝臓に供給する動脈に投与される。これらの投与方法は、トランスフェクションを促進する任意の方法（制限はないが、エレクトロポレーション、遺伝子銃、裸のDNAの注入およびジメチルスルホキシド（DMSO）の使用を含む）の組み合わせであってもよい。

【0128】

トランスポゾン系ベクターは、動物の生存期間の任意の時点で動物に投与されてもよいが、性的成熟期に達する前の動物に投与されるのが好ましい。トランスポゾン系ベクターは、標準的家禽飼育法が使用される場合には、約14～16週齢のニワトリおよび約5～10週齢、より好ましくは5～8週齢、最も好ましくは5～6週齢のウズラの輸卵管に投与されるのが好ましい。ベクターは、鳥で早い性的成熟を誘導する外因性ホルモンが使用される時は、より早い週齢で投与されてもよい。いくつかの実施形態において、トランスポゾン系ベクターは、輸卵管上皮細胞および／または管状腺細胞増殖の増加の後に動物の輸卵管に投与されてもよい。かかる増殖の増加は、通常、輸卵管部分（area）への生殖ホルモンの流入に続く。動物が鳥類の場合、トランスポゾン系ベクターは、輸卵管上皮細胞の増殖の増加に続いて、鳥類が卵白構成成分を生産し始める前に鳥類の輸卵管に投与され

る。

【0129】

また、本発明は、以下のステップ：1) その卵内の胚が上死点 (top dead center) に移動するのを可能にするのに室温で2時間片側上の卵をインキュベートすること；2) 下にある卵殻膜を貫通せずに殻を貫いて穴を開けること；3) 胚に溶液中のトランスポゾン系ベクターを注入すること；4) 卵の穴を封入すること；および5) 孵化するために卵をインキュベーターに置くことを含む鳥類の胚へのポリヌクレオチドカセットを含有するトランスポゾン系ベクターの胚体内投与を含む。トランスポゾン系ベクター系ベクターの投与は、卵が産卵の直後（胚がステージXである時）～孵化中にいつでも行うことができる。好ましくは、トランスポゾン系ベクターは、卵の産卵の1～7日後に投与され、より好ましくは卵の産卵の1～2日後である。トランスポゾン系ベクターは、約5.0 μg ～10 pg、好ましくは1.0 μg ～100 pgの範囲の量で導入されてもよい。加えて、トランスポゾン系ベクター溶液の容量は、ウズラで約1 μl ～75 μl 、ニワトリで約1 μl ～500 μl でよい。

【0130】

また、本発明は、鳥にトランスポゾン系ベクター、適切な担体および適切なトランスフェクション試薬を含む組成物の注入を含む、ポリヌクレオチドカセットを含有するトランスポゾン系ベクターの精巣内投与方法を含む。一実施形態において、鳥には性的成熟前に注入され、好ましくは約4～14週齢、より好ましくは約6～14週齢、最も好ましくは8～12週齢である。別の実施形態において、成体鳥はトランスポゾン系ベクター、適切な担体および適切なトランスフェクション試薬が注入される。成体鳥は任意の鳥でよいが、一例として成体鳥はウズラである。

【0131】

鳥は血液精巣隔壁の発達前に注入されるのが好ましい（これは、トランスポゾン系ベクターの細精管への進入を促し、かつ精原細胞または他の生殖細胞のトランスフェクションを促進する）。4, 6, 8, 10および12週に、およびその間のニワトリの精巣がトランスフェクションには最もふさわしいように思われる。この齢の範囲では、血液精巣隔壁はまだ形成されておらず、別のタイプの細胞数（例えば精子等、J. Kumaran et al., 1949. Poultry Sci., 29:511-520を参照。またE. Oakberg, 1956. Am. J. Anatomy, 99:507-515;およびP. Kluin et al., 1984. Anat. Embryol., 169:73-78も参照）に対して精原細胞数が比較的多い。

【0132】

トランスポゾン系ベクターは、約0.1 μg ～10 μg 、好ましくは1 μg ～10 μg 、より好ましくは3 μg ～10 μg の範囲量で精巣に導入されてもよい。ウズラでは、約5 μg の量が好ましい。ニワトリでは、1つの精巣あたり約5 μg ～10 μg が好ましい。ベクターDNAのこれらの量は、一回投与または複数の投与でおよび精巣の一箇所または複数箇所に注入されてもよい。好ましい実施形態において、ベクターDNAは、単一の精巣において複数の部位で投与され、両精巣はこの方法で注入される。一実施形態において、注入は3箇所の注入部位に広がり、両末端に一箇所ずつ、中央に一箇所である。加えて、トランスポゾン系ベクター溶液の容量は、ウズラでは約1 μl ～75 μl およびニワトリでは約1 μl ～500 μl でよい。好ましい実施形態において、トランスポゾン系ベクター溶液の容量は、ウズラでは約20 μl ～60 μl 、ニワトリでは約50 μl ～250 μl でよい。それぞれの精巣に注入されるベクターDNAの容量および総量の両方は鳥の齢および大きさに基づいて決められてよい。

【0133】

本発明によれば、ポリヌクレオチドカセットが許容可能な担体および／またはトランスフェクション試薬とともに投与される。許容可能な担体としては、水、生理食塩水、ハンクス平衡塩溶液 (HBSS)、トリス-EDTA (TE) およびリオトロピック液晶が挙げられるが、これらに限定されない。用いられ得る、一般的な当業者に既知のトランスフェクション試薬としては、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない：陽イオン

性脂質トランスフェクション試薬、陽イオン性脂質混合物、ポリアミン試薬、リポソームおよびそれらの組合せ；SUPERFECT（登録商標）、Cytofectete、BioPORTER（登録商標）、GenePORTER（登録商標）、NeuroPORTER（登録商標）およびパーフェクチン（Gene Therapy Systems）；リポフェクタミン、セルフェクチン、DMRIE-CオリゴフェクタミンおよびPLUS試薬（Invitrogen）；Xtreme遺伝子、フゲン、DOSPERおよびDOTAP（Rohe）；LipotaxiおよびGenejammer（Stratagene）；並びにEscort（SIGMA）。一実施形態では、ポリヌクレオチドカセットを含有するトランスフェクション試薬はSUPERFECT（登録商標）である。DNA対トランスフェクション試薬の割合は、投与方法に基づいて変わり得る。一実施形態では、トランスポゾン系ベクターは卵管に投与され、そしてDNA対トランスフェクション試薬の比は1：1.5～1：15、好ましくは1：2～1：10（全て重量／容積として表す）であり得る。トランスフェクションは、一般的な当業者に既知のその他の手段、例えば電気穿孔、遺伝子銃、裸のDNAの注入、およびジメチルスルホキシド（DMSO）の使用を用いても成し遂げられ得るが、これらに限定されない。

【0134】

トランスフェクションのための標的にされる細胞または組織型によっては、トランスポゾン系ベクターの形態は重要であり得る。細菌から回収されるプラスミドは一般に閉環スーパーコイル分子であり、そしてこれは、調製が容易であるため、遺伝子送達のためのベクターの好ましい状態である。いくつかの場合には、トランスポザーゼの発現および挿入は、弛緩型閉環立体形状において、または線状立体構造においてより効率的であり得る。さらにその他の場合には、精製トランスポザーゼタンパク質は、より即時的な挿入のために目的遺伝子を含有するトランスポゾン系ベクターと同時に注入され得る。これは、精製トランスポザーゼタンパク質およびトランスポゾン系ベクターの両方と複合されたトランスフェクション試薬を用いることにより成し遂げられ得る。

【0135】

トランス遺伝子を保有する動物に関する試験および繁殖

動物へのトランスポゾン系ベクターの投与後、DNAを動物から抽出して、目的遺伝子の組込みを確認する。本発明により提供される利点としては、卵管内または卵巣内経路により鳥に投与され（例えば卵管または卵巣に通じる動脈への動脈内投与）、トランスポゾン系ベクター内に含有された場合の、目的遺伝子の高率の組込みまたは組入れおよび転写が挙げられる。

【0136】

組込みの実頻度は、PCRシグナルの比較強度により、又定量的PCRによる組織の組織学的評価により概算され得る。トランス遺伝子挿入率を概算するための別の方法は、いわゆるプライムド *in situ* ハイブリダイゼーション技法（PRINS）である。この方法は、どの細胞が目的トランス遺伝子を保有するかどうかだけでなく、遺伝子が挿入された染色体はどれか、そして染色体のどの部分かも確定する。要するに、標識化プライマーが1回のPCRにより染色体展開物（スライドガラスに固着）とアニーリングされて、次にスライドは標準 *in situ* ハイブリダイゼーション手法により現像される。この技法は、*in situ* PCRおよび蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション（FISH）の最良特徴を組合せて、問題となっている別個の染色体位置および目的遺伝子のコピー数を提供する。28S rRNA遺伝子は、この手法が正常に機能していることを確認するための精原細胞の陽性コントロールとして使用される。トランス遺伝子および28S遺伝子に対して異なる蛍光標識を用いることで、2種類の異なる色タグで蛍光を発するトランス遺伝子を含有する細胞が生じる。

【0137】

トランス遺伝子の生殖系列伝達が起きたか否かを確定するために、繁殖実験も実行される。本発明に従って実施される一般鳥類繁殖実験では、各雄鳥は2～3羽の異なる雌成鳥に各々3～4日間曝露された。この手法は、合計6～12週間の間、異なる雌を用いて継

続された。トランスジェニック雄への最終曝露後14日までの間、卵は毎日収集され、各卵は標準的なインキュベーター中で孵化される。その結果生じる胚は、PCRを用いて3または4日目にトランス遺伝子の存在に関して検査される。

【0138】

トランス遺伝子胚を生産する任意のオスをさらにメスと交配させる。これらのメス由来の卵は、インキュベートされ、孵化され、かつヒヨコは外因性DNAに対して試験される。死んだ胚は検視され、かつトランス遺伝子またはトランス遺伝子によりコードされたタンパク質に対して蛍光またはPCRにより直接試験される。孵化し、かつ外因性DNAに対して陽性になることが見出された子孫は、成熟期まで育てられる。トランスジェニック生産の効率および生殖細胞系中へのトランス遺伝子の安定な組み込みを検証するのに、これらの鳥を交配しトランスジェニックトリのさらなる世代を産出させる。得られた胚は、PCRを用いて3または4日目にトランス遺伝子の存在に対して試験された。

10

【0139】

上記の手法は鳥以外の動物に合わせて変更され得るし、そして選択繁殖技法は遺伝子コピー数およびタンパク質産出量を増幅するために実施され得る、と理解されるべきである。

【0140】

卵白中の所望の多量体タンパク質の生産

一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドを含有するトランスポゾン系ベクターは、卵白中の所望のタンパク質またはペプチドの生産のために、鳥に投与され得る。これらのトランスポゾン系ベクターは、好ましくは1つまたは複数のオボアルブミンプロモータ、オボムコイドプロモータ、オボアルブミンシグナル配列およびオボムコイドシグナル配列を含有する。卵管特異的オボアルブミンプロモータは、B. O'Malley et al., 1987. EMBO J., vol. 6, pp. 2305-12; A. Qiu et al., 1994. Proc. Nat. Acad. Sci. (USA), vol. 91, pp. 4451-4455; D. Monroe et al., 2000. Biochim. Biophys. Acta, 1517 (1): 27-32; H. Park et al., 2000. Biochem., 39: 8537-8545; およびT. Muramatsu et al., 1996. Poult. Avian Biol. Rev., 6: 107-123に記載されている。

20

【0141】

卵黄中での所望の多量体タンパク質の生産

本発明は、卵黄中での低溶解性の組み換えペプチドおよびタンパク質の生産に特に有益である。かかるタンパク質としては、膜会合または膜結合タンパク質、親油性化合物; 付着因子、受容体および二次メッセンジャー形質導入機構の構成成分が挙げられるが、これらに限定されない。低溶解性ペプチドおよびタンパク質は、水ベースの親水性環境中で凝集するため、慣用的組み換えタンパク質生産技法(細胞および組織培養)を用いて生産するのに特に誘発性である。かかる凝集は、組み換えにより生産されたタンパク質の変性および再フォールディングを必要とし、これはそれらの構造および機能に有害に作用し得る。さらに高可溶性組み換えペプチドおよびタンパク質でさえ、組み換えタンパク質生産系中で十分に多い量で生産される場合、沈殿し、そして変性および復元を要し得る。本発明は、大量の組み換えタンパク質の生産中のタンパク質およびペプチド溶解性の問題の有益な解決を提供する。

30

【0142】

本発明の一実施形態では、卵黄中への所望のタンパク質の蓄積は、所望のタンパク質をコードする目的遺伝子に対する卵黄ビテロゲニン受容体と結合し得るタンパク質をコードする配列を結合することにより、成し遂げられる。このポリヌクレオチドカセットは、卵母細胞による所望のタンパク質の受容体媒介性取り込みのために用いられ得る。好ましい実施形態では、ビテロゲニン受容体との結合を保証する配列は、ビテロゲニンタンパク質のターゲッティング配列である。本発明は、種々のビテロゲニンタンパク質およびそれらのターゲッティング配列を包含する。好ましい実施形態では、ニワトリビテロゲニンタンパク質ターゲッティング配列が用いられるが、しかしながらビテロゲニンタンパク質配列間の高度の保存、およびそれらの卵黄受容体とのビテロゲニンターゲッティング配列の既知の種間反応性のため、その他のビテロゲニンターゲッティング配列は置換され得る。本

40

50

発明のトランスポゾン系ベクター中に用いるための、そして卵黄中のインスリタンパク質の蓄積のための構築物の一例は、ビテロゲニンプロモータ、ビテロゲニントーゲッティング配列、T A G 配列、プロインスリン配列および合成ポリ A 配列を含有するトランスポゾン系ベクターである。本発明は、ビテロゲニンの N 末端ドメイン中に、特にリポビテリン I 中に存在するビテロゲニントーゲッティング配列を包含するが、これに限定されない。一実施形態では、ビテロゲニントーゲッティング配列は、配列番号 77 のポリヌクレオチド配列を含有する。

【0143】

好ましい実施形態では、トランスポゾン系ベクターは、構成性プロモータに操作可能に結合されたトランスポザーゼ遺伝子、および肝臓特異的プロモータに操作可能に結合された目的遺伝子、並びにビテロゲニントーゲッティング配列を含有する。 10

【0144】

所望の多量体タンパク質の単離および精製

タンパク質の大規模生産のために、トランス遺伝子に関して同系接合性である動物繁殖ストックが選択される。このような同系接合性個体は、例えば標準動物繁殖手法または PCR プロトコールにより生成され、同定される。

【0145】

一旦発現されると、ペプチド、ポリペプチドおよびタンパク質は、当業者に既知の標準手法、例えば硫酸アンモニウム沈降、アフィニティーカラム、カラムクロマトグラフィー、ゲル電気泳動、高速液体クロマトグラフィー、免疫沈降法等に従って精製され得る。約 50 ~ 99 % 均質性の実質的に純粋な組成物が好ましく、80 ~ 95 % またはそれ以上の均質性が治療薬として用いるために最も好ましい。 20

【0146】

本発明の一実施形態では、所望のタンパク質が生産される動物は、卵を産む動物である。本発明の好ましい実施形態では、動物は鳥類であり、そして所望のペプチド、ポリペプチドまたはタンパク質は卵白から単離される。外因性タンパク質またはペプチドを含有する卵白は、卵工業で既知の種々の方法のいずれかにより工業規模で、卵黄およびその他の卵構成要素から分離される（例えば W. Stadelman et al. (Eds.), Egg Science & Technology, Haworth Press, Binghamton, NY (1995) 参照）。その他の卵白構成要素からの外因性ペプチドまたはタンパク質の単離は、当業者に既知の多数のポリペプチド単離および精製方法のいずれかにより成し遂げられる。これらの技法としては、例えばクロマトグラフィー法、例えば、単独でのまたは組合せた、ゲル浸透、イオン交換、アフィニティー分離、金属キレート化、HPLC 等が挙げられる。クロマトグラフィー分離法の代わりにまたはそれに加えて、単離または精製のために用いられ得る別の手段としては、電気泳動が挙げられる。良好な単離および精製は、標準分析技法により、例えば HPLC、質量分光分析および分光測光法により確証される。分離の第一段階が卵白の内因性オボアルブミン分画の除去である場合、そうすることはさらに精製されるべき総タンパク質含量を約 50 % 低減するので、しばしばこれらの分離方法は促進される。 30

【0147】

所望のタンパク質またはペプチドの容易なまたは可能な精製には、ポリヌクレオチドカセットとして 1 つまたは複数の別のエピトープまたはドメインを含む。かかるエピトープまたはドメインとしては、酵素的、化学的または感光的切断部位（限定されないが、エンテロキナーゼ切断部位）をコードする DNA 配列；グルタチオン S-トランスフェラーゼ由来のグルタチオン結合ドメイン；ポリリシン；ヘキサヒスチジンまたは他の陽イオン性アミノ酸、および臭化シアン、ヒドロキシルアミン、ギ酸および酢酸により切断される部位；チオレドキシン；ヘマグリチニン抗原；マルトース結合タンパク質；HIV 由来の gp41 フラグメント、および当業者に一般に既知の他の精製エピトープまたはドメインが挙げられる。ポリヌクレオチドカセットに含まれ得る他のタンパク質分解的切断部位は、エキソペプチダーゼ（例えばカルボキシペプチダーゼ A、カルボキシペプチダーゼ B、アミノペプチダーゼ I およびジペプチジルアミノペプチダーゼ）、エンドペプチダーゼ（例 40 50

例えばトリプシン、V8プロテアーゼ、エンテロキナーゼ、Xa因子、コラゲナーゼ、エンドプロテイナーゼ、サブチリシンおよびトロンビン)、およびプロテアーゼ(例えばプロテアーゼ3C I g Aプロテアーゼ(I g a s e)ライノウイルス3C(プレシジョン)プロテアーゼ)により認識される切断部位である。また、自己スプライシング切断部位(例えばインティン)も、本発明のポリヌクレオチドカセットに含まれてもよい。

【0148】

代表的実施形態では、卵白からの所望のタンパク質の精製は、オボアルブミン担体タンパク質の抗原性、並びにオボアルブミンおよび所望のタンパク質に及ぶT A Gリンカー配列の特定の属性を利用する。T A G配列は、それが1) 高度抗原性エピトープ、H I Vからのg p 4 1フラグメント(緊縮アフィニティー精製を可能にする)、並びに2) 所望のタンパク質に直接的に並置されるプロテアーゼのエンテロキナーゼに関する認識部位を含有するため、この方法において特に有用である。好ましい実施形態では、T A G配列は約50アミノ酸を含む。代表的T A G配列を以下に提示する。

【0149】

【表1】

Pro Ala Asp Asp Ala Pro Ala Asp Asp Ala Pro Ala Asp Asp
Ala Pro Ala Asp Asp Ala Pro Ala Asp Asp Ala Thr Thr Cys Ile Leu Lys Gly Ser Cys
Gly Trp Ile Gly Leu Leu Asp Asp Asp Asp Lys (配列番号:90)

【0150】

下線を付した配列は、H I V g p - 4 1のヘアピンループドメインから得られた(配列番号87)。イタリック体の配列は、エンテロキナーゼによる切断部位を表す(配列番号89)。ループドメインの上流のスペーサー配列は、(P r o A l a A s p A s p A l a)(配列番号85)の反復から作製されて、自由回転を提示し、そしてオボアルブミン担体タンパク質からのヘアピンループの表面有用性を促進する。

【0151】

所望のタンパク質の単離および精製は、以下のように実施される：

1. オボアルブミンおよびトランスジェニックオボアルブミンT A Gー所望のタンパク質を含有する卵白タンパク質の濃縮。
2. 狭範囲の分子量内のタンパク質のみを単離するためのサイズ排除クロマトグラフィー(過程1のさらなる濃縮)。
3. オボアルブミンアフィニティークロマトグラフィー。オボアルブミンに対する高特異的抗体は、オボアルブミンおよびトランスジェニックオボアルブミンT A Gー所望タンパク質以外の全ての外来性卵白タンパク質を事実上排除する。
4. 抗g p 4 1抗体を用いるg p 4 1アフィニティークロマトグラフィー。この過程のストリンジェントな適用は、事実上純粋なトランスジェニックオボアルブミンT A Gー所望のタンパク質を生じる。
5. トランス遺伝子産物の切断は2つの方法のうちの少なくとも1つで成し遂げられ得る：

a. トランスジェニックオボアルブミンT A Gー所望タンパク質は過程4からのg p 4 1アフィニティー樹脂(ビーズ)に付着されたままであり、そしてプロテアーゼエンテロキナーゼが付加される。これはg p 4 1アフィニティー樹脂からトランス遺伝子標的タンパク質を遊離するが、一方、オボアルブミンT A G配列は保持される。遠心分離(バッチ法)またはフロースルー(カラム精製)による分離は、所望のタンパク質をエンテロキナーゼと一緒に溶液中に残す。エンテロキナーゼは回収され、再使用される。

b. あるいはエンテロキナーゼは、プロテアーゼの非触媒領域へのポリリジン部分の付加により、樹脂(ビーズ)上に固定される。過程4のアフィニティークラムから溶離されたトランスジェニックオボアルブミンT A Gー所望タンパク質は次に、プロテアーゼ樹脂に適用される。プロテアーゼ作用は所望タンパク質からオボアルブミンT A G配列を

10

20

30

40

50

切断して、両存在物を溶液中に残す。固定化エンテロキナーゼ樹脂は再装填され、再使用される。

c. これらの代替物の選択は、トランス遺伝子標的タンパク質のサイズおよび化学組成によってなされる。

6. これら2つの(5aまたは5b)タンパク質混合物の最終分離は、サイズ排除またはエンテロキナーゼアフィニティークロマトグラフィーを用いてなされる。この過程は、必要に応じて、脱塩、緩衝液交換および／またはポリッシングを可能にする。

【0152】

エンテロキナーゼによるトランス遺伝子産物(オボアルブミンTAG-所望タンパク質)の切断は次に、2つの生成物:オボアルブミンTAGおよび所望タンパク質を生じる。TAG標識を用いた単離のためのさらなる特定の手法は、実施例に提示される。いくつかの所望のタンパク質は、当業者に既知のような上記のアプローチの付加または改変を必要とし得る。主に適用される技術がこれらの設定の各々において良好に実証されるという理由から、手法は、実験室作業台から試験的および生産設備まで規模を拡大できる。

【0153】

本発明のトランスジェニック動物により生産される典型的鶏卵は、少なくとも0.001mg、約0.001~1.0mg、または約0.001~100.0mgの外因性タンパク質、ペプチドまたはポリペプチドを、卵白の正常構成要素のほかに(またはおそらくは後者の小分画を置き換えて)含有する、と考えられる。

【0154】

生物学的発現または精製後、所望のタンパク質、そのフラグメントおよびペプチドはタンパク質、そのフラグメントおよびペプチドのネイティブ立体配座とは実質的に異なる立体配座を保有し得る、と当業者は認識する。この場合、タンパク質を変性し、還元し、そして次にタンパク質を好ましい立体配座に再フォールディングさせることがしばしば必要である。タンパク質を還元し、変性し、そして再フォールディングを誘導する方法は、当業者には既知である。

【0155】

乳中の多量体タンパク質の生産

トランスジェニックタンパク質またはペプチドを含有する卵の生産方法のほかに、本発明は、トランスジェニックタンパク質またはペプチドを含有する乳の生産方法を包含する。これらの方法は、哺乳動物への上記のトランスポゾン系ベクターの投与を包含する。一実施形態では、トランスポゾン系ベクターは、構成性プロモータに操作可能に結合されるトランスポザーゼ、および乳腺特異的プロモータに操作可能に結合される目的遺伝子を含む。目的遺伝子としては、抗ウイルスおよび抗細菌タンパク質および免疫グロブリンが挙げられ得るが、これらに限定されない。

【0156】

以下の実施例は、本発明をさらに説明するために役立つが、しかしながら同時に、いかなる点でも本発明を限定するものでない。それどころか、本発明の精神を逸脱しない限り、本明細書中の記述を読めば当業者には明らかになる種々の実施形態、修正および等価物を用いることができることは、明らかに理解されるべきである。

【実施例1】

【0157】

トランスポゾン系ベクターpTnModの調製

真核生物細胞のゲノム中に所望のコード配列を挿入するためにベクターを設計し、配列番号57として以下に示した。pTnModと呼ばれる配列番号57のベクターを構築し、その配列を立証した。

【0158】

このベクターは、サイトメガロウイルス(CMV)プロモータを用いた。改変されたコザック配列(ACCATG)(配列番号5)をプロモータに付加した。トランスポザーゼの最初の10個のアミノ酸をコードするヌクレオチド三つ組コドン中のゆらぎ位置のヌク

10

20

30

40

50

レオチドをアデニン（A）またはチミン（T）に変えたが、これは、このコドンによりコードされるアミノ酸を変えなかった。2つの終止コドンが付加し、合成ポリAを用いて、強力な終結配列を提供した。このベクターは、安定組込みの可能性を増大するために（任意の誘導を伴わずに）細胞の進入後直ぐに活性であるよう設計されたプロモータを用いる。付加的終止コドンおよび合成ポリAは、下流の潜在的遺伝子まで通して読取ることなく、適正な終結を保証する。

【0159】

このベクターの構築の第一段階は、所望の変化を有するようトランスポザーゼを改変することであった。トランスポザーゼに対する改変は、プライマー高効率正プライマー（Hef）変更トランスポザーゼ（ATS）—Hef 5' ATCTCGAGACCATGTGTG 10
TGAACCTTGATATTTTACATGATCTCTCTTTACCC3'（配列番号91）および変更トランスポザーゼ—高効率逆プライマー（Her）5' GATTGATCA 20
ATTATCATATAATTTCCCCAAAGCGTAACCC3'（配列番号92、逆相補プライマー）を用いて成し遂げた。5' 正プライマーATS—Hefでは、配列CTCGAG（配列番号93）は、制限酵素XhoIに関する認識部位であり、これは増幅遺伝子の方向性クローニングを可能にする。配列ACCATG（配列番号5）は、コザック配列およびトランスポザーゼに関する開始コドンを含み、そして下線を付した塩基は最初の10個のアミノ酸に関するコドンのAまたはTへのゆらぎ位置における変化を表す（コドンによりコードされるアミノ酸の変化を伴わない）。プライマーATS—Her（配列番号92）は、ネイティブ終止コドンTGAのほかに付加的終止コドンTAAを含み、20
そしてBclI制限部位TGATCA（配列番号94）を付加して、方向性クローニングを可能にする。これらのプライマーを、トランスポザーゼおよびFail Safe（商標）PCR系（酵素、緩衝液、dNTP's、MgCl₂およびPCRエンハンサーを含む；Epicentre Technologies, Madison, WI）のための鋳型として、pTnLac（pはプラスミドを意味し、tnはトランスポゾンを意味し、そしてlacはラクトース遺伝子のβフラグメントを意味する。これはマルチクローニングサイトを含有する）を用いるPCR反応に用いた。増幅PCR産物を1%アガロースゲル上で電気泳動処理し、臭化エチジウムで染色して、紫外線トランスイルミネーターで可視化した。予測サイズに対応する帯域をゲルから切り出して、ザイモ・クリーンゲル回収キット（Zymo Clean Gel Recovery Kit）（Zymo Research, Orange, CA）を用いてアガロースから精製した。メーカーのプロ 30
トコールに従って、精製DNAを制限酵素XhoI（5'）およびBclI（3'）（New England Biolabs, Beverly, MA）で消化した。ザイモDNAクリーンおよびコンセントレイターキット（Zymo Research）を用いて、消化DNAを制限酵素から精製した。

【0160】

プラスミドgWhiz（Gene Therapy Systems, San Diego, CA）を、XhoIおよびBclIと互換性を有するがそれらが結合すると制限部位が破壊されるSalIおよびBamHI（New England Biolabs）により消化した。消化gWhizをアガロースゲル上で分離し、所望の帯域を切り出して、上記と同様に精製した。このようにしてベクターを切断して、CMVプロモータおよび合成ポリA間の改変トランスポザーゼ（mATS）の方向性クローニングを促した。 40

【0161】

gWhiz中のCMVプロモータおよび合成ポリA間にmATSを挿入するために、Stratagene T4リガーゼキット（Stratagene, Inc. La Jolla, CA）を用い、そしてメーカーのプロトコールに従って、連結を行った。Invitrogenのプロトコールに従って化学的形質転換を用いて、連結生成物を大腸菌Top10コンピテント細胞（Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA）中で形質転換した。形質転換細胞を1mlのSOC（Gibco BRL、カタログ番号#15544-042）培地中で37℃で1時間インキュベートした後、100μg/mlのアンプシリンを補足したLB（ルリア・ベルタニ培地（ブロスまたは寒天））プレート（LB/ampプレート）に展開させた。これらのプレートを37℃で一晩インキュベートし、その結果生じたコロニーをLB/ampブロスに 50

37℃で一晩増殖させた。アルカリ性溶解プロトコル (Sambrook et al., 1989) の変法を用いてプラスミドDNAを単離し、1%アガロースゲル上で電気泳動処理して、臭化エチジウムで染色後に、UVトランスイルミネーターで可視化した。予測サイズ (約6.4 kbp) のプラスミドを生産するコロニーを少なくとも250 mlのLB/ampブロス中で培養して、メーカーのプロトコル (Qiagen, Inc., Chatsworth, CA) に従って、Qiagenマキシプレップキット (カラム精製) を用いて、プラスミドDNAを回収した。カラム精製DNAをシーケンシングのための鋳型として用いて、トランスポザーゼ中に作製された変化が所望の変化であり、そしてPCR増幅に起因するさらなる変化または突然変異は起きなかった、ということを立て証した。シーケンシングのために、Perkin-Elmerのビッグダイシーケンシングキット (Big Dye Sequencing Kit) を用いた。パーキン・エルマー377型自動シーケンサーでのシーケンシングのために、全ての試料を、Gene Probes and Expression Laboratory (LEU School of Veterinary Medicine) に送った。

【0162】

一旦クローンが正しい配向で所望のmATSを含有すると同定されたら、プライマーCMVf-NgOM IV (5' TTG C C G G C A T C A G A T T G G C T A T (配列番号95) ; 下線を付した塩基はNgOM IV認識部位を意味する) およびSyn-ポリA-BstE II (5' A G A G G T C A C C G G G T C A A T T C T T C A G C A C C T G G T A (配列番号96) ; 下線を付した塩基はBstE II認識部位を意味する) を用いて、pTnLac中のトランスポゾンの上流でのクローニングのために、全CMVプロモータ、mATSおよび合成ポリAをPCR増幅した。上記と同様にFail Safe (商標) を用いてPCRを実行し、ザイモ・クリーンおよびコンセントレイターキットを用いて精製し、末端をNgOM IVおよびBstE II (New England Biolabs) で消化して、ザイモキットで再び精製し、以下のようにpTnLac中のトランスポゾンの上流でクローン化した。

【0163】

プラスミドpTnLacをNgOM IVおよびBstE IIで消化して、ptacプロモータを除去して、トランスポザーゼおよびフラグメントをアガロースゲル上で分離した。ベクターおよびトランスポゾンに対応する帯域を切り出して、アガロースから精製し、ウシ小腸アルカリホスファターゼ (New England Biolabs) で脱リン酸化して、自己アニーリングを防止した。ザイモDNAクリーンおよびコンセントレイター-5を用いて、ベクターから酵素を除去した。精製ベクターおよびCMVp/mATS/ポリAを、Stratagene T4リガーゼキットを用いて一緒に連結し、上記と同様に大腸菌中で形質転換した。

【0164】

この形質転換に起因するコロニーを上記と同様にスクリーニングし (ミニプッレプ) 、正しいサイズであるクローンを、上記と同様にDNA配列分析により立証した。ベクターはpTnMod (配列番号57) の名称を与えられ、以下の構成成分を含む：

塩基対1~130は、pBluescript II sk (-) (Stratagene) からのF1 (-) onの残部であり、pBluescript II sk (-) の塩基対1~130に対応する；

塩基対131~132は、ベクターを構築するために用いられた制限酵素部位の連結の残基である；

塩基対133~1777は、ベクターpGWiz (Gene Therapy Systems) から得られたCMVプロモータ/エンハンサーであり、pGWizのbp229~1873に対応する。CMVプロモータは、ATGの上流のACC配列の付加により改変された；

塩基対1778~1779は、ベクターを構築するために用いられた制限酵素部位の連結の残基である；

塩基対1780~2987は、トランスポザーゼmRNAの安定性のために、そしてタンパク質の発現のためにコドンをも最適化することにより、Tn10 (GenBank寄託番号J01829) から改変されたトランスポザーゼに関するコード配列である。特に、トラ

10

20

30

40

50

ンスボザーゼの最初の10個のアミノ酸に関するコドンの各々において、このような置換がコードされたアミノ酸を変えない場合、GまたはCをAまたはTに変更した；

塩基対2988～2993は、2つの工学処理終止コドンである；

塩基対2994は、ベクターを構築するために用いられた制限酵素部位の連結の残基である；

塩基対2995～3410は、pGWizベクター（Gene Therapy Systems）から得られた合成ポリA配列であり、10 pGWizのbp1922～2337に対応する；

塩基対3415～3718は、ベクターpNK2859の残余である非コードDNAである；

塩基対3719～3761は、pNK2859の残余である非コードλDNAである 10

；
塩基対3762～3831は、トランスポゾンTn10により認識される70bpの左挿入配列である；

塩基対3832～3837は、ベクターを構築するために用いられた制限酵素部位の連結の残基である；

塩基対3838～4527は、pBluescriptII sk（20）からのマルチクロニングサイトであり、pBluescriptII sk（-）のbp924～235に対応する。このマルチクロニングサイトを用いて、任意の目的コード配列をベクター中に挿入し得る；

塩基対4528～4532は、ベクターを構築するために用いられた制限酵素部位の 20
連結の残基である；

塩基対4533～4602は、トランスポゾンTn10により認識される70bpの右挿入配列である；

塩基対4603～4644は、pNK2859の残余である非コードλDNAである；

塩基対4645～5488は、pNK2859の残余である非コードDNAである；

塩基対5489～7689は、pBluescriptII sk（-）塩基ベクター（Stratagene, Inc.）に由来し、pBluescriptII sk（-）のbp761～2961に対応する。

【0165】

完成pTnModは、colE1複製起点および抗生物質耐性マーカー（アンピシリン）を含有するpBluescript主鎖である。

【0166】

上記の全ての非コードDNA配列は、任意のその他の非コードDNA配列（単数または複数）で置き換えられ得る、ということに留意すべきである。上記構築物中のヌクレオチド配列がないことは、制限部位レムナントを表す。

【0167】

標準手法により、全てのプラスミドDNAを単離した。要するに、プラスミドを含有する大腸菌を、LBブロス（適切な抗生物質を補足）の500mLアリコート中で、振盪しながら37℃で一晩増殖させた。メーカーのプロトコールに従って、Qiagenマキシプレ 40
プキット（Qiagen, Inc., Chatsworth, CA）を用いて、細菌からプラスミドDNAを回収した。プラスミドDNAを500μLのPCR等級水中に再懸濁して、使用されるまで-20℃で保存した。

【実施例2】

【0168】

トランスポゾン系ベクターpTnMCS

真核生物細胞のゲノム中に所望のコード配列を挿入するために、別のトランスポゾン系ベクターを設計した。このベクターをpTnMCSと命名し、その構成要素を以下に提示する。pTnMCSベクターの配列は、配列番号56で提示される。pTnMCSベクターは、トランスボザーゼ遺伝子に操作可能に結合される鳥類に最適化したポリA配列を含 50

有する。鳥類に最適化したポリA配列は、Aヌクレオチド鎖に先行する約75ヌクレオチドを含有する。

Bp1～130：pBluescriptII sk(－) (Stratagene) b p 1～130のF1(－)oriの残部。

Bp133～1777：ベクターpGWiz (Gene Therapy Systems) b p 229～1873から得られたCMVプロモータ／エンハンサー。

Bp1783～2991：Tn10 (GenBank寄託番号J01829) b p 108～1316からのトランスポザゼ。

Bp2992～3344：ベクターpNK2859からの非コードDNA。

Bp3345～3387：pNK2859からのλDNA。

Bp3388～3457：Tn10からの70bpの左側IS10。

Bp3464～3670：pBluescriptII sk(－) からXmaI部位b p 924～718までのマルチクロニングサイト。

Bp3671～3715：pBluescriptII sk(－) から、XmaI部位から、XhoI部位までのマルチクロニングサイト。これらの塩基対は、pTnMC S b p 717～673中にクロニングする場合、通常は失われる。

Bp3716～4153：pBluescriptII sk(－) から、XhoI部位b p 672～235からのマルチクロニングサイト。

Bp4159～4228：Tn10からの70bpのIS10右。

Bp4229～4270：pNK2859からのλDNA。

Bp4271～5114：pNK2859からの非コードDNA。

Bp5115～7315：pBluescriptII sk(－) 塩基ベクター(Stratagene, Inc.) b p 761～2961。

【実施例3】

【0169】

卵白における抗体生産

CMVプロモータ／セクロピンプロ／抗体重鎖／セクロピンプロ／抗体軽鎖／コンアルブミンポリA (配列番号97) を含有するトランスポゾン系ベクターを、ウズラおよびニワトリの卵管内に注入した。全20個体の鳥(10個体はニワトリおよび10個体はウズラ)に注入し、かつ卵が生まれ次第、卵を鳥から回収した。次に、部分的に精製した卵白タンパク質(EW)を、両還元下および非還元下でゲルに流した。図5は、ゲルの写真である。レーン1および18：分子量マーカー、レーン2および3：EW1番、それぞれ非還元、還元；レーン4および5：EW2番、それぞれ非還元、還元、レーン6および7：EW3番、それぞれ非還元、還元、レーン8および9：EW4番、それぞれ非還元、還元；レーン10および11：EW5番、それぞれ非還元、還元；レーン12および13：EW6番、それぞれ非還元、還元；レーン14および15：EW7番、それぞれ非還元、還元；レーン16および17：EW8番、コントロール、それぞれ非還元、還元。ゲルの結果に基づくと、処理されたニワトリおよびウズラ中の卵白が上記のトランスポゾン系ベクターにより生産された抗体を含有する可能性は排除することができない。

【実施例4】

【0170】

動物への投与のための付加的トランスポゾン系ベクター

以下の例は、本発明の種々のトランスポゾン系ベクターおよび本発明のトランスポゾン系ベクター中への挿入のためのいくつかの構築物の説明を提供する。これらの例は、いかなる点においても限定的であることを意味しない。トランスポゾン系ベクター中への挿入のための構築物は、上記のクロニングベクターpTnMC S 中またはpTnMOD中の両方に提供される。

【0171】

pTnMOD (CMV－prepro－HCPro－Lys－CPA) (配列番号97)

10

20

30

40

50

B p 1 ~ 4 0 9 0 : ベクター p T n M o d、b p 1 - 4 0 9 0 由来。

B p 4 0 9 6 ~ 5 7 3 9 : ベクター p G W I Z (Gene Therapy Systems)、b p 2 3 0 - 1 8 6 4 から得られた C M V プロモータ／エンハンサー。

B p 5 7 4 6 ~ 5 9 1 6 : GenBank 寄託番号 X 0 7 4 0 4、b p 5 6 3 - 7 3 3 から得られた キャップ部位／プレプロ。

B p 5 9 2 3 ~ 7 2 8 7 : Mark Glassy (Shantha West, Inc) により提供された抗体 R M 2 から得られた重鎖遺伝子構築物。

B p 7 2 8 8 ~ 7 3 0 2 : GenBank 寄託番号 X 0 7 4 0 4、b p 7 1 9 - 7 3 3 (リシンを含む) から得られたプロ。

B p 7 3 0 9 ~ 7 9 5 3 : Mark Glassy (Shantha West, Inc) により提供された抗体 R M 2 から得られた軽鎖遺伝子構築物。 10

B p 7 9 6 0 ~ 8 3 7 2 : GenBank 寄託番号 Y 0 0 4 0 7、b p 1 0 6 5 1 - 1 1 0 5 8 から得られたコンアルブミンポリ A。

B p 8 3 7 4 ~ 1 1 9 7 3 : クローニングベクター p T n M o d、b p 4 0 9 1 - 7 6 9 0 由来。

【0172】

p T n M C S (C H O V e p - p r e p r o - H C P r o - C P A) (配列番号 9 8)

B p 1 ~ 3 7 1 5 : ベクター p T n M C S、b p 1 - 3 7 1 5 由来。

B p 3 7 2 1 ~ 4 3 9 5 : GenBank 寄託番号 S 8 2 5 2 7. 1、b p 1 - 6 7 5 から得られたニワトリオボアルブミンエンハンサー。 20

B p 4 4 0 2 ~ 5 7 3 8 : GenBank 寄託番号 J 0 0 8 9 9 - M 2 4 9 9 9、b p 1 - 1 3 3 6 から得られたニワトリオボアルブミンプロモータ。

B p 5 7 4 5 ~ 5 9 1 5 : GenBank 寄託番号 X 0 7 4 0 4、b p 5 6 3 - 7 3 3 から得られた キャップ部位／プレプロ。

B p 5 9 2 2 ~ 7 2 8 6 : Mark Glassy (Shantha West, Inc) により提供された抗体 R M 2 から得られた重鎖遺伝子構築物。

B p 7 2 8 7 ~ 7 2 9 8 : GenBank 寄託番号 X 0 7 4 0 4、b p 7 1 9 - 7 3 0 (リシンを含まない) から得られたプロ。

B p 7 3 0 5 ~ 7 9 4 9 : Mark Glassy (Shantha West, Inc) により提供された抗体 R M 2 から得られた軽鎖遺伝子構築物。 30

B p 7 9 5 6 ~ 8 3 6 3 : GenBank 寄託番号 Y 0 0 4 0 7、b p 1 0 6 5 1 - 1 1 0 5 8 から得られたコンアルブミンポリ A。

B p 8 3 6 5 ~ 1 1 9 6 4 : クローニングベクター p T n M C S、b p 3 7 1 6 - 7 3 1 5 由来。

【0173】

p T n M C S (C H O v e p - p r e p r o - H C P r o - L y s - C P A) (配列番号 9 9)

B p 1 ~ 3 7 1 5 : ベクター p T n M C S、b p 1 - 3 7 1 5 由来。

B p 3 7 2 1 ~ 4 3 9 5 : GenBank 寄託番号 S 8 2 5 2 7. 1、b p 1 - 6 7 5 から得られたニワトリオボアルブミンエンハンサー。 40

B p 4 4 0 2 ~ 5 7 3 8 : GenBank 寄託番号 J 0 0 8 9 9 - M 2 4 9 9 9、b p 1 - 1 3 3 6 から得られたニワトリオボアルブミンプロモータ。

B p 5 7 4 5 ~ 5 9 1 5 : GenBank 寄託番号 X 0 7 4 0 4、b p 5 6 3 - 7 3 3 から得られた キャップ部位／プレプロ。

B p 5 9 2 2 ~ 7 2 8 6 : Mark Glassy (Shantha West, Inc) により提供された抗体 R M 2 から得られた重鎖遺伝子構築物。

B p 7 2 8 7 ~ 7 3 0 1 : GenBank 寄託番号 X 0 7 4 0 4、b p 7 1 9 - 7 3 3 (リシンを含む) から得られたプロ。

B p 7 3 0 8 ~ 7 9 5 2 : Mark Glassy (Shantha West, Inc) により提供された抗体 R M 2 から得られた軽鎖遺伝子構築物。 50

B p 7 9 5 9 ~ 8 3 6 6 : GenBank寄託番号 Y 0 0 4 0 7、b p 1 0 6 5 1 - 1 1 0 5 8 から得られたコンアルブミンポリ A。

B p 8 3 6 8 ~ 1 1 9 6 7 : クローニングベクター p T n M C S、b p 3 7 1 6 - 7 3 1 5 由来。

【0174】

p T n M C S (C M V - p r e p r o - H C P r o - C P A) (配列番号 1 0 0)

B p 1 ~ 3 7 1 5 : ベクター p T n M C S、b p 1 - 3 7 1 5 由来。

B p 3 7 2 1 ~ 5 3 6 4 : ベクター p G W I Z (Gene Therapy Systems)、b p 2 3 0 - 1 8 6 4 から得られた C M V プロモータ/エンハンサー。

B p 5 3 7 1 ~ 5 5 4 1 : GenBank寄託番号 X 0 7 4 0 4、b p 5 6 3 - 7 3 3 から得られたキャップ部位/プレプロ。 10

B p 5 5 4 8 ~ 6 9 1 2 : Mark Glassy(Shantha West, Inc)により提供された抗体 R M 2 から得られた重鎖遺伝子構築物。

B p 6 9 1 3 ~ 6 9 2 4 : GenBank寄託番号 X 0 7 4 0 4、b p 7 1 9 - 7 3 0 (リシンを含まない) から得られたプロ。

B p 6 9 3 1 ~ 7 5 7 5 : Mark Glassy(Shantha West, Inc)により提供された抗体 R M 2 から得られた軽鎖遺伝子構築物。

B p 7 5 8 2 ~ 7 9 8 9 : GenBank寄託番号 Y 0 0 4 0 7、b p 1 0 6 5 1 - 1 1 0 5 8 から得られたコンアルブミンポリ A。

B p 7 9 9 1 ~ 1 1 5 9 0 : クローニングベクター p T n M C S、b p 3 7 1 6 - 7 3 1 5 由来。 20

【0175】

p T n M C S (C M V - p r e p r o - H C P r o - L y s - C P A) (配列番号 1 0 1)

B p 1 ~ 3 7 1 5 : ベクター p T n M C S、b p 1 - 3 7 1 5 由来。

B p 3 7 2 1 ~ 5 3 6 4 : ベクター p G W I Z (Gene Therapy Systems)、b p 2 3 0 - 1 8 6 4 から得られた C M V プロモータ/エンハンサー。

B p 5 3 7 1 ~ 5 5 4 1 : GenBank寄託番号 X 0 7 4 0 4、b p 5 6 3 - 7 3 3 から得られたキャップ部位/プレプロ。

B p 5 5 4 8 ~ 6 9 1 2 : Mark Glassy(Shantha West, Inc)により提供された抗体 R M 2 から得られた重鎖遺伝子構築物。 30

B p 6 9 1 3 ~ 6 9 2 7 : GenBank寄託番号 X 0 7 4 0 4、b p 7 1 9 - 7 3 3 (リシンを含む) から得られたプロ。

B p 6 9 3 4 ~ 7 5 7 8 : Mark Glassy(Shantha West, Inc)により提供された抗体 R M 2 から得られた軽鎖遺伝子構築物。

B p 7 5 8 5 ~ 7 9 9 2 : GenBank寄託番号 Y 0 0 4 0 7、b p 1 0 6 5 1 - 1 1 0 5 8 から得られたコンアルブミンポリ A。

B p 7 9 9 4 ~ 1 1 5 9 3 : クローニングベクター p T n M C S、b p 3 7 1 6 - 7 3 1 5 由来。

【0176】

p T n M o d (C H O v e p - p r e p r o - H C P r o - C P A) (配列番号 1 0 2)

B p 1 ~ 4 0 9 0 : ベクター p T n M o d、b p 1 - 4 0 9 0 由来。

B p 4 0 9 6 ~ 4 7 7 0 : GenBank寄託番号 S 8 2 5 2 7. 1、b p 1 - 6 7 5 から得られたニワトリオボアルブミンエンハンサー。

B p 4 7 7 7 ~ 6 1 1 3 : GenBank寄託番号 J 0 0 8 9 9 - M 2 4 9 9 9、b p 1 - 1 3 3 6 から得られたニワトリオボアルブミンプロモータ。

B p 6 1 2 0 ~ 6 2 9 0 : GenBank寄託番号 X 0 7 4 0 4、b p 5 6 3 - 7 3 3 から得られたキャップ部位/プレプロ。

B p 6 2 9 7 ~ 7 6 6 1 : Mark Glassy (Shantha West, Inc)により提供された抗体 50

R M 2 から得られた重鎖遺伝子構築物。

B p 7 6 6 2 ~ 7 6 7 3 : GenBank 寄託番号 X 0 7 4 0 4、b p 7 1 9 - 7 3 0 (リシンを含まない) から得られたプロ。

B p 7 6 8 0 ~ 8 3 2 4 : Mark Glassy (Shantha West, Inc) により提供された抗体 R M 2 から得られた軽鎖遺伝子構築物。

B p 8 3 3 1 ~ 8 7 3 8 : GenBank 寄託番号 Y 0 0 4 0 7、b p 1 0 6 5 1 - 1 1 0 5 8 から得られたコンアルブミンポリ A。

B p 8 7 4 0 ~ 1 2 3 3 9 : クローニングベクター p T n M o d、b p 3 7 1 6 - 7 3 1 5 由来。

【0177】

p T n M o d (C H O v e p - p r e p r o - H C P r o - L Y S - C P A) (配列番号 1 0 3)

B p 1 ~ 4 0 9 0 : ベクター p T n M o d、b p 1 - 4 0 9 0 由来。

B p 4 0 9 6 ~ 4 7 7 0 : GenBank 寄託番号 S 8 2 5 2 7. 1、b p 1 - 6 7 5 から得られたニワトリオボアルブミンエンハンサー。

B p 4 7 7 7 ~ 6 1 1 3 : GenBank 寄託番号 J 0 0 8 9 9 - M 2 4 9 9 9、b p 1 - 1 3 3 6 から得られたニワトリオボアルブミンプロモータ。

B p 6 1 2 0 ~ 6 2 9 0 : GenBank 寄託番号 X 0 7 4 0 4、b p 5 6 3 - 7 3 3 から得られたキャップ部位／プレプロ。

B p 6 2 9 7 ~ 7 6 6 1 : Mark Glassy (Shantha West, Inc) により提供された抗体 R M 2 から得られた重鎖遺伝子構築物。

B p 7 6 6 2 ~ 7 6 7 6 : GenBank 寄託番号 X 0 7 4 0 4、b p 7 1 9 - 7 3 3 (リシンを含む) から得られたプロ。

B p 7 6 8 3 ~ 8 3 2 7 : Mark Glassy (Shantha West, Inc) により提供された抗体 R M 2 から得られた軽鎖遺伝子構築物。

B p 8 3 3 4 ~ 8 7 4 1 : GenBank 寄託番号 Y 0 0 4 0 7、b p 1 0 6 5 1 - 1 1 0 5 8 から得られたコンアルブミンポリ A。

B p 8 7 4 3 ~ 1 2 3 4 2 : クローニングベクター p T n M o d、b p 3 7 1 6 - 7 3 1 5 由来。

【0178】

p T n M o d (C M V - p r e p r o - H C P r o - C P A) (配列番号 1 0 4)

B p 1 ~ 4 0 9 0 : ベクター p T n M o d、b p 1 - 4 0 9 0 由来。

B p 4 0 9 6 ~ 5 7 3 9 : ベクター p G W I Z (Gene Therapy Systems)、b p 2 3 0 - 1 8 6 4 から得られた C M V プロモータ／エンハンサー。

B p 5 7 4 6 ~ 5 9 1 6 : GenBank 寄託番号 X 0 7 4 0 4、b p 5 6 3 - 7 3 3 から得られたキャップ部位／プレプロ。

B p 5 9 2 3 ~ 7 2 8 7 : Mark Glassy (Shantha West, Inc) により提供された抗体 R M 2 から得られた重鎖遺伝子構築物。

B p 7 2 8 8 ~ 7 2 9 9 : GenBank 寄託番号 X 0 7 4 0 4、b p 7 1 9 - 7 3 0 (リシンを含まない) から得られたプロ。

B p 7 3 0 6 ~ 7 9 5 0 : Mark Glassy (Shantha West, Inc) により提供された抗体 R M 2 から得られた軽鎖遺伝子構築物。

B p 7 5 5 7 ~ 7 9 6 9 : GenBank 寄託番号 Y 0 0 4 0 7、b p 1 0 6 5 1 - 1 1 0 5 8 から得られたコンアルブミンポリ A。

B p 7 9 7 1 ~ 1 1 9 7 0 : クローニングベクター p T n M o d、b p 3 7 1 6 - 7 3 1 5 由来。

【0179】

上記で引用した特許、出版物および抄録は全て、それらの記載内容が参照により本明細書中で援用される。上記は本発明の好ましい実施形態に関するに過ぎず、特許請求の範囲に明示したような本発明の精神および範囲を逸脱しない限り、多数の変更または代替は本

10

20

30

40

50

明細書中で成され得る、と理解されるべきである。

【表 2 - 1】

SEQ ID NO:1 (cecropin pro)
GCG CCA GAG CCG AAA

SEQ ID NO:2 (cecropin pro extended)
GCG CCA GAG CCG AAA TGG AAA GTC TTC AAG

SEQ ID NO:3 (cecropin prepro)
AAT TTC TCA AGG ATA TTT TTC TTC GTG TTC GCT TTG GTT CTG GCT TTG TCA
ACA GTT TCG GCT GCG CCA GAG CCG AAA

SEQ ID NO:4 (cecropin prepro extended)
AAT TTC TCA AGG ATA TTT TTC TTC GTG TTC GCT TTG GTT CTG GCT TTG TCA
ACA GTT TCG GCT GCG CCA GAG CCG AAA TGG AAA GTC TTC AAG

10

SEQ ID NO:5 (modified Kozak sequence)
ACCATG

SEQ ID NO:6
atg ctg ggc atc tgg acc ctc cta cct ctg gtt ctt acg tct gtt gct aga
tta

SEQ ID NO:7
atg att cct gcc aga ttt gcc ggg gtg ctg ctt gct ctg gcc ctc att ttg
cca ggg acc ctt tgt

20

SEQ ID NO:8
atgg gcagagcaat ggtggccagg ctggggctgg ggctgctgct gctggcactg
ctcctaccca cgcagattta ttcc

SEQ ID NO:9
atgaatctat cgaacatttc tgcggtaaaa gtattaacac tgggtggtag cgctgccatc gct

SEQ ID NO:10

atgaccatcc ttttccttac tatggttatc tcatacttca gttgcatgaa agctgccccg
atgaaagaag ctagtgttaag aggacatggc agcttggtt acccaggtct tcggaccac
gggactcttg aaagcctaac tgggccaat gctggttcaa gaggactgac atcactggcg
gacacttttg aacacgtgat agaggagctt ctatagtaag atcaggacat ccagcccagt
gaggaaaaca aggatgcgga cttgtacaca tcccgagtca tgctgagcag tcaagtgcct
ttggaacccc cactgctctt tctgctcgag gactacaaa actacctgga tgctgcaaac
atgtccatga gagtcggcg tcactctgac

30

SEQ ID NO:11
cgtctttttc tcttatcttt tctcgctttc gctcttttct cgtcggcgat tgctttctcc
gacgacgac cggtgatccg acaagttgta tcgggaaacg atgacaacca tatgttaaac
gccgagcatc acttttcaact tttt

SEQ ID NO:12
atg tccatcttgt tttatgtgat atttcttgca tatcttcgtg gcattcagtc aactaatatg
gatcaaagga gtttgccaga agattcaatg aattctctca ttattaaact cattcgggca
gacatcttga aaaacaagct ttctaagcag gtgatggatg tcaaggaaaa ctatcaaac
atagtgcaga aagtagagga ccaccaggag atggatggag atgaaaatgt gaaatcagac
ttcggggcag ttatttcaat ggatacagac ctctaaggc agcagagacg ctacaactct
tc tccataagtga caacacacca ctggaaccac caccactgta cctcacagag
tg gaagttcagt ggtattaaac agaactctc gaaggaaaag gt

40

【表 2 - 2】

SEQ ID NO:13

atggtgcac tgcactcctga ggagaagtct gccgttactg ccctgtgggg caaggtgaac
 gtggatgaag ttggtgggtga ggccctgggc aggtctgtgg tggcttacc ttggaccag
 aggttctttg agtccttttg ggatctgtcc actcctgatg ctgttatggg caaccctaag
 gtgaaggctc atggcaagaa agtgctcggg gcctttagt atggcctggc tcacctggac
 aacctcaagg gcacctttgc cacactgagt gagctgcact gtgacaagct gcacgtggat
 cctgagaact tcaggctcct gggcaacgtg ctgggtctgtg tgctggccca tcactttggc
 aaagaattca cccaccagt gcaggctgcc tatcagaaag tgggtggctgg tgtggcta
 gccctggccc acaagtatca ctaagctcgc tttcttgctg tccaatttct attaaagggt
 cctttgttcc ctaagtocaa ctactaaact gggggatatt atgaaggggc ttgagcatct
 ggattctgcc taataaaaaa catttatttt cattgc

10

SEQ ID NO:14

gcatggggac ggcgcttctc cagcgcgggg gctgctttct cctgtgcctt tcgctgctgc
 tcctgggctg ctgggaggag ctgggcagcggg

SEQ ID NO:15

cgaacgatt caaacctct ttactgccgt tatttgctgg atttttatt ctgttttatt
 tggttctggc aggac

SEQ ID NO:16

ggagtctggg ggaggcttag tgcagcctgg agagtccctg aaactctcct gtgaatccaa
 tgaatacgaa ttcccttccc atgacatgtc ttgggtccgc aagactccgg agaagaggct
 ggagttggtc gcagccatta atagtgtgg tggtagcacc tactatccag acaccatgga
 gagacgattc atcatctcca gagacaatac caagaagacc ctgtacctgc aaatgagcag
 tctgaggtct gaggacacag ccttgtatta ctgtgcaaga cacacgatga gcaaaagtta
 ctgtgagctc aaactaaaaa ctctgcaga gcatccagga ccagcagggg gcgcggagag
 acacagagtt gtgaaat

20

SEQ ID NO:17

acatccattc ttctgtgagt ttactcgaa gagcagcgtg tctctcgga caagccagcc
 agctcaccat ggctggacct cccagggtac cagacctctg ggaactggcc ctgagcctca
 cttcacggac acaggctgcc cgccaaagtg ggtctcagag caacagtgtg tgcatgtctc
 gtcacatctt cctcttgctt tgcagtactg actacacca agaagtgtgc cctggggagg
 aaagcatatt tggcaaccag atcataataa aatcagaaat gcagcaaacc tttaaaatat
 ccagacttgg

30

SEQ ID NO:18

tgggaagcaag agggagtatg ctaacttcat g

SEQ ID NO:19

atcaattaca agaggg

SEQ ID NO:20

atgaagttmg catactccct cttgcttcca ttggcaggag tcagtgttc agtkatcaat
 tacaagaga

SEQ ID NO:21

aattcttaat taattattgt ggtgtcacia taacttttc

40

SEQ ID NO:22

ccccccggat ccatggccgc taaattcgtc gtggttctgg ccgcttgctg cgccctgagc
 cactcggcta tgggtgcgcg caagaagaac ggctac

SEQ ID NO:23

ccccccggat ccatgaaact cctggctgtg ttgcctatgt gctgcccgc tgccagcgt

【表 2 - 3】

SEQ ID NO:24

cagtgtacgg cggctcgagg cagaagtcgg gacgcata

SEQ ID NO:25

gaattcatta tcagcacgga ccagatttct ggatcaggat agaagtcga cgtttacggg
 tttcgaagca cagaacgcat tcgttagcgt aagtgtcacc gtcggtagcg caaacgggac
 ggtattccag agtgcaaccg ttcagttcgt tgtagcattt agcttcacga cccagagagt
 ccatggatcc ccttccgct gtcttctcag ttccaagcat tgcgattttg ttaagcaacg
 cactctcgat tcgtagagcc tcgttgcggt tgtttgcacg aaccatattg

SEQ ID NO:26

ttcacaggca ggtttttgta gagaggggca tgtcatagtc ctactgtgg

SEQ ID NO:27

aagcttctcg tgaaaaccaa cccaattagt tagtattgca ttctgtgtac tatagtttgg
 aatattaaaa atattttaaa atacctccat tttgcttacc ctttttagtga agatgatacc
 tgcaaaagac atggctaaag ttatgattgt catgttgga atttgttttc ttacaaaatc
 ggatgggaaa tctgttaagt aagtactgtt ttgccttgga attggatttt taatgttgac
 tttatcattt cgaagtgggg agctaattggg aagtggccct ctctgtttct cttcttccca
 ggaagagat

SEQ ID NO:28

atggctacag gctcccgac gtccctgctc ctggcttttg gctgctctg cctgccctgg
 cttcaagagg gcagtgc

SEQ ID NO:29

atgaggtct ttgctaattc tgggtgcttg
 ctctctgcc ctggctgctc tgggg

SEQ ID NO:30

atgc acctgagaat ccacgcgaga cggaaccctc ctgcggggc ggcctggacg
 ctgggatct ggtccctttt ctggggatgt atcgtcagct ct

SEQ ID NO:31

atg gccattagt gagtccctgt gctaggattt tcatcatag ctgtgctgat gagegctcag
 gaatcatggg ctatcaaaga agaactgtg atcatccagg ccgagttcta tctgaatcct
 gaccaatcag gcgagtttat gtttgac

SEQ ID NO:32

agggggggatc cccggagacc ttcgggtagc aactgtcacc ttgatgctgg cgatcctgag
 ctctcactg gctgagggc

SEQ ID NO:33

atg gtgtgtctga ggctccctgg aggtcctgctc atggcagttc tgacagtgac
 actgatgggtg ctgagctccc cactggcttt ggct

SEQ ID NO:34

1 gaacgattta aggagcgaat actactggta aactaatgga agaaatctgc tgcaccactg
 61 gatattggga gtgtgtggca tgcattctca tcatcaggaa actctaaaaa agaaccgagt
 121 ggtgctagcc aaacagctgt tgttgagcga attgttagaa catcttctgg agaaggacat
 181 catcaccttg gaaatgaggg agctcatcca ggccaaagtg ggcagtttca gccagaatgt
 241 ggaactctc aacttgcctc ctaagagggg tcccaagct ttgatgcct tctgtgaagc
 301 actgagggag accaagcaag gccacctgga ggatatgttg ctaccaccc tttctgggct
 361 tcagcatgta ctccaccgt tgagctgtga ctacgacttg agtctccctt ttccgggtg
 421 tgagtcctgt cccctttaca agaagctccg cctgtcgaca gatactgtgg aacactccct
 481 agacaataaa gatggctctg tctgccttca ggtgaagcct tgcactcctg aattttatca

10

20

30

40

【表 2 - 4】

541 aacacacttc cagctggcat ataggttgca gtctcggcct cgtggcctag cactgggtgtt
 601 gagcaatgtg cacttcactg gagagaaaga actggaattt cgtctcggag gggatgtgga
 661 ccacagtact ctagtccccc tcttcaagct ttggggctat gacgtccatg ttctatgtga
 721 ccagactgca caggaaatgc aagagaaact gcagaatttt gcacagttac ctgcacaccg
 781 agtcacggac tcttgcatcg tggcactcct ctgcgatggg gtggagggcg ccatctatgg
 841 tgtggatggg aaactgctcc agctccaaga gggttttcag ctctttgaca acgccaactg
 901 cccaagccta cagaacaaac caaaaatgtt cttcatccag gcctgccgtg gaggtgctat
 961 tggatccctt gggcacctcc tttgtttcac tgctgccacc gcctctcttg ctctatgaga
 1021 ctgatcgtgg gggtgaccaa caagatggaa agaaccacgc aggatccctt
 ggggtgcgagg
 1081 agagtgatgc cggtaaagaa aagttgccga agatgagact gcccacgcgc
 tcagacatga
 1141 tatgcggtta tgctgcctc aaagggactg ccgccatgcg gaacacccaa
 cgaggttctt
 1201 ggtacatcga ggctcttgct caagtgtttt ctgagcgggc ttgtgatatg
 cacgtggccg
 1261 acatgctggg taaggtgaac gcacttatca aggatcggga aggttatgct
 cctggcacag
 1321 aattccaccg gtgcaaggag atgtctgaat actgcagcac tctgtgccgc
 cacctctacc
 1381 tgttccccag acacctccc acatgatgtc acctcccat catccacgcc
 aagtggaaagc
 1441 cactggacca caggaggtgt gatagagcct ttgatcttca ggatgcacgg
 tttctgttct
 1501 gccccctcag ggatgtggga atctcccaga cttgtttcct gtgcccata
 tctctgcctt
 1561 tgagtgtggg actccaggcc agctcctttt ctgtgaagcc ctttgcctgt
 agagccagcc
 1621 ttggttgga cttattgccag gaatgtttca gctgcagttg aagagcctga
 caagtgaagt
 1681 tgtaaacaca gtgtggttat ggggagaggg catataaatt ccccatattt
 gtgttcagtt
 1741 ccagcttttg tagatggcac tttagtattt gcttttatta cattagttaa
 gatgtctgag
 1801 agaccatctc ctatctttta tttcattcat atcctccgcc ctttttgtcc
 tagagtgaga
 1861 gtttggaagg tgtccaaatt taatgtagac attatctttt ggctctgaag
 aagcaaacat
 1921 gactagagac gcaccttgct gcagtgtcca gaagcggcct gtgogttccc
 ttcagtactg
 1981 cagcgccacc cagtggagg acactcttgg ctggtttggg ctcaaggcac
 cgcagcctgt
 2041 cagccaacat tgccttgcat ttgtacotta ttgatctttg cccatggaag
 tctcaaagat
 2101 ctttcgttgg ttgtttctct gagctttgtt actgaaatga gcctcgtggg
 gagcatcaga
 2161 gaaggccagg aagaatggtg tgtttcccta gactctgtaa ccacctctct
 gtctttttcc
 2221 ttcctgagaa acgtccatct ctctccotta ctattccac tttcattcaa
 tcaacctgca
 2281 cttcatatct agatttctag aaaagcttcc tagcttatct cctgcttca
 tatctctccc
 2341 ttctttacct tcatttcac ctggtggctg ctgccaccaa atctgtctag
 aatcctgctt
 2401 tacaggatca tgtaaatgct caaagatgta atgtagttct ttgttcctgc
 tttctctttc
 2461 agtattaaac tctccttga tattatgtgg cttttatbbc agtgccatac
 atgttattgt
 2521 tttcaacctt gaaaccttta tccctgctta tctgaaactt cccaacttcc
 ctgttcttta

10

20

30

40

【表 2 - 5】

2581 agactttttt tttttttttt tttttttttg agacagagtc tcgctctgtc
 gccaggtg
 2641 gagggcagtg gcacgatctc agctcactgc aagctccaac tcccgggttc
 acgccattct
 2701 cctgcctcag ccttccaagt agctgggact acaggtgccc gccaccgtgc
 ccggctaatt
 2761 tttttgtatt tttagtagag acaggggttc accatgttag ccgggatggt
 cttgatctcc
 2821 tgacctcatg atccaccac ctcagcctcc caaagtgttg ggattacagg
 cgtgagccac
 2881 tgcgcccggg caagacctt ttttaaaaaa aaaaaaaaaa aaacttccat
 tctttcttcc
 2941 tccagtctgt tctcacataa cagagtagtt ttgggtttta attttttttg
 gttgtttgct
 3001 gttttttgtt ttttaagggt agttctcact atgtttctca gactggtctc
 gaactcctgg
 3061 cctcaagcca tcttcccgcc tcagcctctc aaatagctgg gcttacaggc
 atgagccacc
 3121 acacctggcc aggatttggg tgtttaaata taaatctgat cccccctg
 cttagaacct
 3181 ttctgtcttc tattaccct catttaaaat gtaactctt caccttgggt
 tatgagaact
 3241 ggttcttgc ttccttga acctcattaa atgggtgattt cttgctaagc
 tccagccga
 3301 gtggtctcct ctcagettct aattttgtgc tctttctgc cttttctgc
 ggccttctca
 3361 gctctccacc cccaccactc ttgactcagg tgggtgcctt cttctcaag
 tcttgacaat
 3421 tccggggccc ttcagtcctt gagcagtcta cttctgtgtc tgtcaccaca
 tcttgctttt
 3481 tccctcatt gcatttattg cagtttatat atatgctact tttacttgtt
 catttctgtc
 3541 tccctacca ggctgtaa at gagggcagaa acctgtttg tttattcac
 catcatgtac
 3601 caagtgttg gcacatagtg ggccttcatt aaatgtttgt tgaataaaag
 aggaagaag
 3661 gcaagccaac cttagctaca atcctacctt ttgataaaat gttccttttg
 acaatataca
 3721 cggattatta tttgtacttt gtttttccat gtgttttgct tttatccact
 ggcattttta
 3781 gctccttgaa gacatatcat gtgtgagata acttcttca catctccat
 ggtccctagc
 3841 aaaatgctag gcctgtagta gtcaagggtgc tcaataaata tttgtttggg
 tggtttgtga
 3901 gccttgctgc caagtcctgc ctttgggtcg acatagtatg gaagtatttg
 agagagagaa
 3961 cctttccact cccactgccg ggattttgta ttgccatcgg gtgccaata
 aatgctcata
 4021 tttattaaaa aaaaaaaaaa aaaaa

10

20

30

SEQ ID NO:35

1 tccagatcat ctgtcctcac caccaaggcc atgggtgtctt cagcgactat ctgcagtttg
 61 ctactcctca gcatgctctg gatggacatg gccatggcag gttccagctt cttgagccca
 121 gagcaccaga aagcccagca gagaaaaggaa tccaagaagc caccagctaa actgcagcca
 181 cgagctctgg aaggctgggt ccaccagag gacagaggac aagcagaaga ggcagaggag
 241 gagctggaaa tcaggttcaa tgcctccttc gatgttggca tcaagctgtc aggagctcag
 301 taccagcagc atggccgggc cctgggaaag tttcttcagg atatcctctg ggaagaggtc
 361 aaagaggcgc cagctaaca gtaaccactg acaggactgg tccctgtact ttcctcctaa
 421 gcaagaactc acatccagct tctgcctcct ctgcaactcc cagcactctc ctgctgactt
 481 acaataaat gttcaagctg t

40

【表 2 - 6】

SEQ ID NO:36

atgaagctgc ttgcaatggt tgcactgctg gtcaccatct gtagcctaga aggagctttg
gttcggagac

SEQ ID NO:37

atgaagctgc ttgcaatggt tgcactgctg gtcaccatct gtagcctaga aggagctttg
gttcggagac

SEQ ID NO:38

atggcctt gccaacggct cgacccctgt tggggctctg tgggaacccc gccctcggca
gcctcctggt cctgctcttc agcctcggat gggcgagcc c

10

SEQ ID NO:39

atgccgcgcc tgttctccta cctcctaggt gtctggctgc tcttgagcca acttcccaga
gaaatcccag gc

SEQ ID NO:40

atgacagc atcactgtc gttttaccat cgctttggtt aatattaatt atttttactg
caccctatac tcaactgt

SEQ ID NO:41

atgaaagtc ctgctttgtg acctgctgct gtcagtcctc ttctccagtg tgttcagcag
ttgtcagagg gactgtctca catgccagga gaagctccac ccagccctgg acagcttcca
cctggagggtg tgcctcctcg agtgccaaga gaaggctctc ccagccccc tctggactcc
atgcaccaag gtcattggcca ggagctcttg gcagctcagc cctgccgccc cagagcatgt
ggcggtgct ctctaccagc cgagagcttc ggagatgcag catctgcggc gaatgccccg
agtccggagc ttgttccagg agcaggaaga gcccgagcct ggcattggagg aggtggtga
gatggagcag aagcagctgc agaagagat

20

SEQ ID NO:42

aattcatgaa gtgggttact ttcattctct tgtgttctct gttctctctc gcttactcta
gaggtgtttt cagacg

SEQ ID NO:43

atgaagtggg ttactttcat ctctttgttg ttcttgttct cttctgctta ctctagaggt
gttttcagac gc

30

SEQ ID NO:44

1 gaattctcaa tggcaaaggc aagtgtacat tataaatagc aaaacagctg gcttggacca
61 tgttgcgggc cagtcaccca gttgagggat ttgaatgaca tcataaccct caagagggta
121 ttgctagcca gctggtgtta tttagaatac acaaaaatca gagaaagaaa acacactctg
181 gcacacagac tccctctgtc atacacacac acacacacac acacacacac acacacacac
241 agagggttga gttatatgga aaattcaaac aacaggaaaa ttgtttgccc ccaggtacc
301 cttctcccag agtgggtggg tggggagggg acagtgcagc gcagcctagt agaagaataa
361 agaaaaatgt tctatttcag ttgggtttta cagctcggca tagtctttgc ctcatcgag
421 gagaaaaagt atgagacagt gccctaaagg gaccaatcca atgctgcctg cccctccata
481 cgttctagga aatgagatca caccctcac ttggcaactg ggacaagggg tcaccgaggt
541 gctgtcttcc aatctacttt accccagtc cttcagggtt aaaattgtag agtttgctgg
601 agagggtctt atcgtccttt ctttcttttt ttgtttttaa taatgcattt gctctagaat
661 ctaaaattgc tctcccatcc cccatattcc tttaatactg gtaagggtga ttagcagacg
721 ttgtgtctt catgccagc agaaagttaa tcagaaaaca gatccttatt ttctatggca
781 gcataagtat tttaattgtc gcgaaccttg tcagtaaacac acattctttt aagggaaaaa
841 aatgcttctg tgctctagtt ttaaaatgca aaggatgat gttatttgc accatgcccc
901 aaaaagtcct tactcaataa ctttgccaga agagggagag agagagaagg caaatgttcc
961 ccagctgtt tctgtctac agtgtctgtg tttttagat aaatgtgagg attttgtga

40

【表 2 - 7】

1021 aatccctctt ctgtttgcta aatctcactg tcaactgctaa attcagagca
 gatagagcct
 1081 ggcgaatgga ataaagtcct caaaattgaa atgtgacatt gctctcaaca
 tctcccatct
 1141 ctctggattt ctttttgett cattattcct gctaaccaat tcattttcag
 actttgtact
 1201 tcagaagcaa tgggaaaaat cagcagtcct ccaacceaat tatttaagt
 ctgcttttgt
 1261 gatttcttga aggtaaatat ttcttactct ttgaagtcac tggggaattc
 ggatcccact
 1321 gtaataatag catctttcat ttccgtagta aacgtttcta gatattttgt
 ctcaattcat
 1381 tgaaatagga acccataaag aaaggggttc agggaggact cctccaaaga
 tccacagtag
 1441 ccaggggaat aaacacaggt tgttgatgc cgagacacgc tccatccaca
 actccctgct
 1501 gggttctcat gtactctatt ggcttctgtg ctgggtagtc ctgattaatg
 acagtcgtgg
 1561 aatcgtggga gtcaatgcac ttctgtcca cccactccc cttgcaagga
 tcaaggagga
 1621 aacctgaacc tccctctgtt tcttgggcag gtgaagatgc acaccatgtc
 ctctctgcat
 1681 ctcttctacc tggcgtgtg cctgctcacc ttcaccagct ctgccacggc t

10

20

SEQ ID NO:45

atgaag ccaattcaaa aactcctagc tggccttatt ctactgactt cgtgcgtgga
 aggtgctcc agccagcact ggtcctatgg actgcgcctt ggaggaaaga gagatgccga
 aaattt

SEQ ID NO:46

atgagatt tcttcaatt tttactgcag tttatttcgc agcatcctcc gcattagctg
 ctccagtcac cactacaaca gaagatgaaa cggcacaat tccggctgaa gctgtcatcg
 gttacttaga tttagaaggg gatttcgatg ttgctgtttt gccattttcc aacagcaca
 ataacgggtt attgtttata aatactacta ttgccagcat tgctgctaaa gaagaagggg
 tatctttgga taaaagagag gctgaagctt

30

SEQ ID NO:47

atgaa gtgggtaacc tttatttccc ttctttttct ctttagctcg gcttattcca
 ggggtgtgtt tcgtcgaga

SEQ ID NO:48

1 atgaagatgg tctctctctc gcgcctcgc tgctcctcg tgctcctgct gtccctgacc
 61 gcctccatca gctgctcctt cgcgggacag agagactcca aactcgcct gctgctgac
 121 cggtagccgc tgcagggctc caaacaggac atgactcgtc cgccttggc cgagctgctc
 181 ctgtoggacc tctgcaggg ggagaacgag gctctggagg aggagaactt cctctggcc
 241 gaaggaggac ccaggagcgc ccacgccgac ctagagcggg ccgccagcgg gggcctctg
 301 ctogcccccc gggagagaaa ggcgggtgc aagaacttct tctggaaaac cttcacctcc
 361 tgctga

40

SEQ ID NO:49

atggccgggg gagggggcag cgcgctgctg gctctgtgcg gggcactggc tgctgctggg
 tggctcctgg gcgcgaagc ccaggagccc ggggcgccc cggcgggcat gaggcggcgc
 cggcggctgc agcaagagga cggcatctcc ttcgagtacc accgctacc cgagctgcgc
 gaggcgctcg tgtcgtgtg gctgcagtgc accgccatca gcaggattta cacggtgggg
 cgcagcttcg agggcgggga gctcctggtc atcgagctgt ccgacaaccc tggcgtccat
 gagcctggtg agcctgaatt taaatacatt ggaatatgc atgggaatga ggctgttgga

【表 2 - 8】

cgagaactgc tcattttctt ggcccagtac ctatgcaacg aataccagaa ggggaacgag
 acaattgtca acctgatcca cagtaccgcg attcacatca tgccttccct gaaccagat
 ggctttgaga aggcagcgtc tcagcctggg gaactcaagg actggtttgt gggtcgaagc
 aatgcccagg gaatagatct gaaccggaac tttccagacc tggataggat agtgtacgtg
 aatgagaaag aaggtgggtcc aaataatcat ctggtgaaaa atatgaagaa aattgtggat
 caaaacacaa agcttgctcc tgagaccaag gctgtcattc attggattat ggatattcct
 tttgtgcttt ctgccaatct ccatggagga gaccttgggg ccaattatcc atatgatgag
 acgcgaggtg gtagtgctca cgaatacagc tctcccccag atgacgcat tttccaaagc
 ttggcccggg catactcttc tttcaaccgg gccatgtctg accccaatcg gccaccatgt
 cgcaagaatg atgatgacag cagctttgta gatggaacca ccaacgggtg tgcttgggtac
 agcgtacctg gagggatgca agacttcaat taccttagca gcaactgttt tgagatcacc
 gtggagctta gctgtgagaa gttcccacct gaagagactc tgaagaccta ctgggaggat
 aacaaaaact cctcatttag ctaccttgag cagatacacc gaggagttaa aggatttgtc
 cgagaccttc aaggaaccc aattgcgaat gccaccatct ccgtggaagg aatagaccac
 gatgttacat ccgcaaagga tgggtgattac tggagattgc ttataacctg aaactataaa
 cttacagcct cagctccagg ctatctggca ataacaaaga aagtggcagt tccttacagc
 cctgtgctg ggggtgattt tgaactggag tcattttctg aaaggaaaga agaggagaag
 gaagaattga tggaatggtg gaaaatgatg tcagaaactt taaatttt

SEQ ID NO:50

atggctctct cactcttcac tggtggacaa ttaattttct tattttggac actcagaatc
 actgaagcc

SEQ ID NO:51

atgaacaaa ctagcaattc tcgctatcat cgctatggtg cttttcagcg caaacgcctt
 cagactccaa agcagattga gatcaaatat ggaagcttct gccagag

SEQ ID NO:52

a tggtcagtg gtgcaggtc ttgctgggtg ctgccttget gctgtggttg caagcacagc
 tgcctttctc tcagcactgg tctcatggct ggtaccctgg aggaagaga gaaatcgact
 cctacagctc accagagata tctggggaga ttaactgtg tgaagcgga gaatgcagct
 atctcagggc actgaggacc aacatcctaa agagcatcct gattgacacc cttgcaagga
 aattccaaaa gaggaatga.

SEQ ID NO:53

1 tgtgttttgt agataaatgt gaggattttc tctaaatccc tcttctgctt gctaaatctc
 61 actgtcgtcg cttaattcag agcagataga gcctgcgcaa tcgaaataaa gtcctcaaaa
 121 ttgaaatgtg actttgctct aacatctccc atctctctgg atttcttttt gcctcattat
 181 tcttgcccac caattcattt ccagactttg tacttcagaa gcgatggga aatcagcag
 241 tcttccaact caattattta agatctgect ctgtgacttc ttgaagataa agatacacat
 301 catg

SEQ ID NO:54

atgtc aggcccgagg acgtgcttct gtctaccgtc ggctcttgta ctagtactgc
 tgagtctcag cacttcggca ctaggg

SEQ ID NO:55

mnpaaqlaka aarstcmtrl psgirvatap snshfaavgv yvdagpiyet sidrgvshfv
 sslafksthg atesqvlktm aglgnlfcct atresilyqg svlhhdiprt vqlldttlr
 palteeaiae rratiafeae dlhsrpdafi gemmhavafg grglgsifc epqrarnmts
 dtireyfaty lhpsermvag tgvahaelvd lvskafvps trapssvths dietayvggs
 hqlvipkppp thpnyeqtlc hvqvafpvpp fthpdmfpvs tlqvlmgggg afsagppgkg
 mysrlytnvl nryrwmesca afqhayssts lfgisascvp sfnpnlcnvl agefvhmarn
 lsdeevarak nqlkssllmn lesqvited igrqvlaqnq rleplelvnn isavtrddlv
 rvaalvakp ptmvavgedl tkldiketl aafnasgeal qpvgagsfg rvtm

SEQ ID NO:56 (pTnMCS)

1 ctgacgcgcc ctgtagcggc gcattaagcg cggcgggtgt ggtgggttac cgcagcgtga
 61 ccgtacact tgcacgcgcc ctacgcgcc ctcctttcgc tttcttccct tcctttctgc

10

20

30

40

【表 2 - 9】

```

121 ccacgttcgc cggcatcaga ttggtctattg gccattgcat acgtttgtatc catatcataa
181 tatgtacatt tataattggct catgtccaac attaccgcca tgttgacatt gattatttgac
241 tagttattaa tagtaatcaa ttacgggggtc attagttcat agcccatata tggagttccg
301 cgttacataa cttacggtaa atggcccgc tggctgaccg cccaacgacc ccgcccatt
361 gacgtcaata atgacgtatg ttcccatagt aacgccaata gggactttcc attgacgtca
421 atgggtggag tatttacggt aaactgccc cttggcagta catcaagtgt atcatatgcc
481 aagtaacgcc cctattgacg tcaatgacgg taaatggccc gcctggcatt atgcccagta
541 catgacctta tgggactttc ctacttgcca gtacatctac gtattagtca tcgctattac
601 catgggtgatg cggttttggc agtacatcaa tgggcgtgga tagcggtttg actcacgggg
661 atttccaagt ctccaccca ttgacgtcaa tgggagtttg ttttggcacc aaaatcaacg
721 ggactttcca aaatgtcgta acaactccgc cccattgacg caaatgggcg gtaggcgtgt
781 acgggtggag gtctatataa gcagagctcg tttagtgaac cgtcagatcg cctggagacg
841 ccatccacgc tgttttgacc tccatagaag acaccgggac cgtaccagcc tccgcgccg
901 ggaacgggtgc attggaacgc ggattccccg tgccaagagt gacgtaagta ccgctatag
961 actctatagg cacaccctt ttggtcttat gcatgtata ctgtttttgg cttggggcct
1021 atacaccccc gcttccttat gctatagggt atggtatagc tttagctata ggtgtgggtt
1081 attgaccatt attgaccact cccctattgg tgacgatact ttccattact aatccataac
1141 attggtctctt gccacaacta tctctattgg ctatatgcca atactctgtc cttcagagac
1201 tgacacggac tctgtatttt tacaggatgg ggtcccattht attatttaca aattcacata
1261 tacaacaacg ccgtcccccg tgcccgcagt ttttattaaa catagcgttg gatctccacg
1321 cgaatctcgg gtacgtgttc cggacatggg ctcttctccg gttagcggcg agcttccaca
1381 tccgagccct ggtcccattg ctccagcggc tcatggctcg tggcagctc cttgtccta
1441 acagctggag ccagacttag gcacagcaca atgcccacca ccaccagtgt gccgcacaag
1501 gccgtggcgg tagggtatgt gtctgaaaat gagcgtggag attgggctcg cacggctgac
1561 gcagatggaa gacttaaggc agcggcagaa gaagatgcag gcagctgagt tgttgtattc
1621 tgataagagt cagaggtaac tcccgttgcg gtgctgttaa cgggtggaggg cagtgtagtc
1681 tgagcagtag ctgtgtgtgc cgcgcgcgcc accagacata atagctgaca gactaacaga
1741 ctgttctctt ccatgggtct tttctgcagt cacogtccga ccatgtcgca actcgatatt
1801 ttacacgact ctctttacca attctgcccc gaattacact taaaacgact caacagctta
1861 acgttggcct gccacgcatt acttgactgt aaaactctca ctctaccga acttggccgt
1921 aacctgcca ccaaagcgag aacaaaacat aacatcaaac gaatcgaccg attgttaggt
1981 aatcgctcac tccacaaga gcgactcgct gbataccgtt ggcatgctag ctttatctgt
2041 tccggcaata cgatgccat tgtacttgt gactggctcg atattctgta gcaaaaacga
2101 cttatggtat tgcgagcttc agtgcacta cacggctcgt ctgttactct ttatgagaaa
2161 gcgttcccgc tttcagagca atgttcaaa aaagctcatg accaatttct agcgcacctt
2221 gcgagcattc taccagtaa caccacaccg ctcatgttca gtgatgctgg ctttaaaagt
2281 ccatgggtata aatccgttga gaagctgggt tggactgggt taagtgcagt aagaggaaaa
2341 gtacaatatg cagacctagg agcggaaaa cggaaaccta tcagcaactt acatgatatt
2401 tcatctagtc actcaagac tttaggctat aagaggctga ctaaaagcaa tccaatctca
2461 tgccaaattc tattgtataa atctcgtctt aaaggccgaa aaaatcagcg ctgcacacgg
2521 atcattgtc accaccogtc acctaaaatc tactcagcgt cggcaaagga gccatgggtt
2581 ctgacaacta acttacctgt tgaaattcga acacccaaac aacttgttaa tatctattcg
2641 aagcgaatgc agattgaaga aaccttccga gacttgaaaa gtcctgccta cggactaggg
2701 ctagcccata gccgaacgag cagctcagag cgttttgata tcatgtgtct aatcgccctg
2761 atgcttcaac taacatgttg gcttgcgggc gttcatgtct agaaacaagg ttgggacaag
2821 cacttccagg ctaacacagt cagaaatcga aacgtactct caacagttcg cttaggcatg
2881 gaagtttttg ggcatttctgg ctacacaata acaagggaag acttactcgt ggctgcaacc
2941 ctactagctc aaaatttatt cacacatggt tacgctttgg ggaattatg aggggatcgc
3001 tctagagcga tccgggatct cgggaaaagc gttggtgacc aaaggtgcct tttatcatca
3061 ctttaaaaat aaaaaacaat tactcagtcg ctgttataag cagcaattaa ttatgattga
3121 tgcttacatc acaacaaaaa ctgatttaac aaatgggttg tctgccttag aaagtatatt
3181 tgaacattat cttgattata ttattgataa taataaaaac cttatcccta tccaagaagt
3241 gatgcctatc attggttggg atgaacttga aaaaaattag cttgaatac attactggta
3301 aggtaaacgc cattgtcagc aaattgatcc aagagaacca acttaaagct ttctgacgg
3361 aatgttaatt ctggttgacc ctgagcactg atgaatcccc taatgatttt ggtaaaaatc
3421 attaaagtaa ggtggatata catcttctga tatgatcccg gtaatgtgag tttagctcact
3481 cattaggcac cccaggcttt acactttatg cttccggctc gtatgttgtg tggaattgtg
3541 agcggataac aatttcacac aggaacacgc tatgaccatg attacgcca ggcgcgaatt
3601 aacctcact aaagggaaca aaagctggag ctccaccgag gtggcgccg ctctagaact
3661 agtggatccc ccgggctgca ggaattcgat atcaagctta tcgataccgc tgacctcgag
3721 gggggggccc gtacccaatt cgcctatag tgagtcgtat tacgcgcgct cactggccgt
3781 cgtttttcaa cgtctgtact gggaaaaccc tggcgttacc caacttaatc gccttgacg
3841 acatccccct ttccgcagct ggcgtaatag cgaagaggcc cgcaccgatc gcccttccca
3901 acagttgcgc agcctgaatg gcgaatggaa attgtaagcg ttaatatatt gttaaaaatc
3961 gcgttaaatt tttgttaa atcagctcatt ttaaccaat aggccgaaat cggcaaaatc
4021 ccttataaat caaagaata gaccagata ggggttagtg ttgttccagt ttggaacaag
4081 agtccactat taaagaacgt ggactccaac gtcaaggggc gaaaaaccgt ctatcagggc
4141 gatggccac tactccggga tcatatgaca agatgtgtat ccacottaac ttaatgattt

```

10

20

30

40

【表 2 - 1 0】

```

4201 ttacccaaat cattagggga ttcacagtg ctcaggggtca acgagaatta acattccgtc
4261 agggaaagctt atgatgatga tgtgcttaaa aacttactca atggctgggt atgcataatcg
4321 caatacatgc gaaaaaccta aaagagcttg ccgataaaaa aggccaatat attgctattt
4381 accgcggctt tttattgagc ttgaaagata aataaaatag atagggttta tttgaagcta
4441 aatcttcttt atogtaaaaa atgcccctct ggggttatcaa gaggggtcatt atatttcgcg
4501 gaataacatc atttggtgac gaaataacta agcacttggt ccctgtttac tccctgagc
4561 ttgaggggtt aacatgaagg tcatcgatag caggataata atacagtaaa acgctaacc
4621 aataatcoaa atccagccat cccaaattgg tagtgaatga ttataaataa cagcaaacag
4681 taatgggcca ataacaccgg ttgcatgggt aaggctcacc aataatccct gtaaaagcacc
4741 ttgctgatga ctctttgttt ggatagacat cactccctgt aatgcaggta aagcgatccc
4801 accaccagcc aataaaatta aaacaggga aactaaacca ccttcagata taaacgctaa
4861 aaaggcaaat gcaactactat ctgcaataaa tccgagcagt actgccgttt tttcgcccat
4921 ttagtggtta ttcttctctg cacaaggct tggaatactg agtgtaaaag accaagaccc
4981 gtaatgaaaa gccaaaccatc atgctattca tcatcacgat ttctgtaata gcaccacacc
5041 gtgctggatt ggctatcaat gcgctgaaat aataatcaac aaatggcatc gttaaataag
5101 tgatgtatac agctcagctt ttgttccctt tagtgagggt taattgcgcg cttggcgtaa
5161 tcatggctat agctgtttcc tgtgtgaaat tgttatccgc tcacaattcc acacaacata
5221 cgagccggaa gcataaagt taaagcctgg ggtgcctaag gtagtgagta actcacatta
5281 attgcttgc gctcactgcc cgctttccag tcgggaaacc tgcgtgcca gctgcattaa
5341 tgaatcgcc aacgcgcggg gagaggcggg ttgctattg ggctctctc cgcttctcgc
5401 ctcaactgact cgctgcgctc ggtcgttcgg ctgcgcgag cggtatcagc tcaactcaag
5461 gcggtaatac ggttatccac agaactcagg gataacgcag gaaagaacat gtgagcaaaa
5521 ggccagcaaa aggccaggaa ccgtaaaaag gccgcgttgc tggcggtttt ccataggctc
5581 cgccccctcg acgagcatca caaaaatcga cgctcaagtc agagggtggcg aaacccgaca
5641 ggactataaa gataccagc gtttccctcc ggaagctccc tcgtgcgctc tctgttccg
5701 accctgcgcg tatccggata cctgtccgcc ttttccctc cgggaagcgt ggcgtttct
5761 catagctcac gctgtaggta tctcagttcg gtgtaggctc ttgcctcaa gctgggctgt
5821 gtgcacgaac ccccgcttca gcccgaccgc tgcgccttat ccggttaacta tcgtcttgag
5881 tccaaaccgg taagacacga cttatcgcca ctggcagcag ccactggtaa caggattagc
5941 agagcagagg atgtaggcgg tgctacagag ttcttgaagt ggtggcctaa ctacggctac
6001 actgaaggga cagtatttgg tatctgcgct ctgctgaagc cagttacctt cggaaaaaga
6061 gttggttagct cttgatccgg caaacaacc accgctggtg gcggtggttt tttgtttgc
6121 aagcagcaga ttacgcgcag aaaaaaaggg totcaagaag atcctttgat ctttctacg
6181 ggtctctgac ctcagtggaa cgaaaactca cgtaaggga ttttggctat gagattatca
6241 aaaaggatct tcaactagat ccttttaaat taaaaatgaa gttttaaatc aatctaaagt
6301 atatagagt aaacttggtc tgacagttac caatgcttaa tcagtgggc acctatctca
6361 gcgatctgtc tatttctgtc atccatagtt gcctgactcc ccgtcgtgta gataactacg
6421 atacgggagg gcttaccatc tggccccagt gctgcaatga taccgcgaga cccacgctca
6481 ccggctccag atttatcagc aataaaccag ccagccggaa gggccgagcg cagaagtggg
6541 cctgcaactt tatccgctc catccagctc attaatgtgt gcggggaagc tagagtaagt
6601 agttcgccag ttaatagttt gcgcaacggt gttgccattg ctacaggcat cgtggtgtca
6661 cgctcgtcgt ttggtatggc ttcatcagc tccggttccc aacgatcaag gcgagttaca
6721 tgatcccca tgttgtgcaa aaaagcgggt agctccttcg gtccctcgat cgttgcaga
6781 agtaagttgg ccgcagtgtt atcactcatg gttatggcag cactgcataa ttctcttact
6841 gtcatgccat ccgttaagatg ctttctgtg actggtgagt actcaacca cttattctga
6901 gaatagtgta tgcggcgacc gagttgctct tgcccggcgt caatacggga taataccgcg
6961 ccacatagca gaactttaaa agtgctcatc attggaaaac gttcttcggg gcgaaaactc
7021 tcaaggatct taccgctgtt gagatccagt tcgatgtaac ccactcgtgc acccaactga
7081 tottcagcat cttttacttt caccagcgtt tctgggtgag caaaaacagg aaggcaaat
7141 gccgcaaaaa agggaataag ggcgacacgg aaatgtgaa tactcatact cttcctttt
7201 caatattatt gaagcattta tcagggttat tgtctcatga gcggatacat atttgaatgt
7261 atttagaaaa ataaacaaat aggggttccg cgcacatttc cccgaaaagt gccac

```

SEQ ID NO:57 (pTnMod)

```

CTGACGCGCC CTGTAGCGGC GCATTAAGCG CGGCGGGTGT GGTGGTTACG 50
CGCAGCGTGA CCGCTACACT TGCCAGCGCC CTAGCGCCCG CTCCTTTCGC 100
TTTCTTCCCT TCCTTTCTCG CCACGTTCCG CGGCATCAGA TTGGCTATTG 150
GCCATTGCAT ACGTTGTATC CATATCATAA TATGTACATT TATATTGGCT 200
CATGTCCAAC ATTACCGCCA TGTTGACATT GATTATTGAC TAGTTATTAA 250
TAGTAATCAA TTACGGGGTC ATTAGTTCAT AGCCCATATA TGGAGTTCCG 300
CGTTACATAA CTTACGGTAA ATGGCCCGCC TGGCTGACCG CCCAACGACC 350
CCCGCCCAT ATTGACGTCA ATGGGTGGAG TATTTACGGT AAACGCCAATA 400
GGGACTTTCC ATTGACGTCA ATGGGTGGAG TATTTACGGT AAACGCCAATA 450
CTTGCCAGTA CATCAAGTGT ATCATATGCC AAGTACGCCC CCTATTGACG 500

```

【表 2 - 1 1】

TCAATGACGG	TAAATGGCCC	GCCTGGCATT	ATGCCCAGTA	CATGACCTTA	550
TGGGACTTTC	CTACTTGGCA	GTACATCTAC	GTATTAGTCA	TCGCTATTAC	600
CATGGTGATG	CGGTTTGGC	AGTACATCAA	TGGGCGTGGA	TAGCGGTTTG	650
ACTCACGGGG	ATTTCCAAGT	CTCCACCCCA	TTGACGTCAA	TGGGAGTTTG	700
TTTTGGCACC	AAAATCAACG	GGACTTTCCA	AAATGTCGTA	ACAACTCCGC	750
CCCATTTGACG	CAAAATGGGCG	GTAGGCGTGT	ACGGTGGGAG	GTCTATATAA	800
GCAGAGCTCG	TTTAGTGAAC	CGTCAGATCG	CCTGGAGACG	CCATCCACGC	850
TGTTTTGACC	TCCATAGAAG	ACACCGGGAC	CGATCCAGCC	TCCGCGGCCG	900
GGAACGGTGC	ATTGGAACGC	GGATTCCCCG	TGCCAAGAGT	GACGTAAGTA	950
CCGCTTATAG	ACTCTATAGG	CACACCCCTT	TGGCTCTTAT	GCATGCTATA	1000
CTGTTTTTGG	CTTGGGGCCT	ATACACCCCC	GCTTCCTTAT	GCTATAGGTG	1050
ATGGTATAGC	TTAGCCTATA	GGTGTGGGTT	ATTGACCATT	ATTGACCATT	1100
CCCCATTGG	TGACGATACT	TTCCATTACT	AATCCATAAC	ATGGCTCTTT	1150
GCCACAATA	TCTCTATTGG	CTATATGCCA	ATACTCTGTC	CTTCAGAGAC	1200
TGACACGGAC	TCTGTATTTT	TACAGGATGG	GGTCCCATTT	ATTATTTACA	1250
AATTCACATA	TACAAACAACG	CCGTCCCCCG	TGCCCCGAGT	TTTTATTAAA	1300
CATAGCGTGG	GATCTCCACG	CGAATCTCGG	GTACGTGTTC	CGGACATGGG	1350
CTCTTCTCCG	GTAGCGGCGG	AGCTTCCACA	TCCGAGCCCT	GGTCCCATGC	1400
CTCCAGCGGC	TCATGGTCGC	TCCGCAGCTC	CTTGCTCCTA	ACAGTGGAGG	1450
CCAGACTTAG	GCACAGCACA	ATGCCACCA	CCACCAGTGT	GCCGCACAAG	1500
GCCGTGGCGG	TAGGGTATGT	GTCTGAAAAT	GAGCGTGGAG	ATTGGGCTCG	1550
CACGGCTGAC	GCAGATGGAA	GACTTAAGGC	AGCGGCAGAA	GAAGATGCAG	1600
GCAGCTGAGT	TGTTGTATTC	TGATAAGAGT	CAGAGGTAAC	TCCCGTTGCG	1650
GTGCTGTAA	CGGTGGAGGG	CAGTGTAGTC	TGAGCAGTAC	TCGTTGCTGC	1700
CGCGCGCGCC	ACCAGACATA	ATAGCTGACA	GACTAACAGA	CTGTTCTTTT	1750
CCATGGGTCT	TTTCTGCAGT	CACCGTCGGA	CCATGTGTGA	ACTTGATATT	1800
TTACATGATT	CTCTTTACCA	ATTCTGCCCC	GAATTACACT	TAAAACGACT	1850
CAACAGCTTA	ACGTTGGCTT	GCCACGCATT	ACTTGACTGT	AAAACCTCTA	1900
CTCTTACCGA	ACTTGGCCGT	AACCTGCCAA	CCAAAGCGAG	AACAAAACAT	1950
AACATCAAAC	GAATCGACCG	ATTGTTAGGT	AATCGTCACC	TCCACAAAGA	2000
GCGACTCGCT	GTATACCGTT	GGCATGCTAG	CTTTATCTGT	TCGGGAATAC	2050
GATGCCCAT	GTACTTGTGG	ACTGGTCTGA	TATTCGTGAG	CAAAAACGAC	2100
TTATGGTATT	GCGAGCTTCA	GTCGCACACT	ACGGTCTGTT	TGTTACTCTT	2150
TATGAGAAAG	CGTCCCCGCT	TTGAGAGCAA	TGTTCAAAGA	AAGCTCATGA	2200
CCAATTTCTA	GCCGACCTTG	CGAGCATTTCT	ACCGAGTAAC	ACCACACCGC	2250
TCATTTGTCAG	TGATGCTGGC	TTTAAAGTGC	CATGGTATAA	ATCCGTTGAG	2300
AAGCTGGGTT	GGTACTGGTT	AAGTCGAGTA	AGAGGAAAAG	TACAATATGC	2350
AGACCTAGGA	GCGGAAAAC	GGAAACCTAT	CAGCAACTTA	CATGATATGT	2400
CATCTAGTCA	CTCAAAGACT	TTAGGCTATA	AGAGGCTGAC	TAAAAGCAAT	2450
CCAATCTCAT	GCCAAATTCT	ATTGTATATA	TCTCGCTCTA	AAGGCCGAAA	2500
AAATCAGCGC	TCGACACGGA	CTCATTGTCA	CCACCCGTCA	CCTAAAATCT	2550
ACTCAGCGTC	GGCAAAGGAG	CCATGGGTTT	TAGCAACTAA	CTTACCTGTT	2600
GAAATTGCGA	CACCCAAACA	ACTTGTTAAT	ATCTATTCTA	AGCGAATGCA	2650
GATTGAAGAA	ACCTTCCGAG	ACTTGAAAAG	TCCTGCCTAC	GGACTAGGCC	2700
TACGCCATAG	CCGAACGAGC	AGCTCAGAGC	GTTTTGATAT	CATGCTGCTA	2750
ATCGCCCTGA	TGCTTCAACT	AACATGTTGG	CTTGCGGGCG	TTCATGCTCA	2800
GAAACAAGGT	TGGGACAAGC	ACTTCCAGGC	TAACACAGTC	AGAAATCGAA	2850
ACGTACTCTC	AACAGTTCCG	TTAGGCATGG	AAGTTTTGCG	GCATTCTGGC	2900
TACACAATAA	CAAGGGAAGA	CTTACTCGTG	GCTGCAACCC	TACTAGCTCA	2950
AAATTTATTC	ACACATGGTT	ACGCTTTGGG	GAAATTATGA	TAATGATCCA	3000
GATCACTTCT	GGCTAATAAA	AGATCAGAGC	TCTAGAGATC	TGTTGTTTGG	3050
TTTTTTGTGG	ATCTGCTGTG	CCTTCTAGTT	GCCAGCCATC	TGTTGTTTGC	3100
CCCTCCCCCG	TGCCTTCCCT	GACCCTGGAA	GGTGCCACTC	CCACTGTCCT	3150
TTCTTAATAA	AATGAGGAAA	TTGCATCGCA	TTGTCTGAGT	AGGTGTCATT	3200
CTATTCTGGG	GGGTGGGGTG	GGGCAGCACA	GCAAGGGGGA	GGATTGGGAA	3250
GACAATAGCA	GGCATGCTGG	GGATGCGGTG	GGCTCTATGG	GTACCTCTCT	3300
CTCTCTCTCT	CTCTCTCTCT	CTCTCTCTCT	CTCTCGGTAC	CTCTCTCTCT	3350
CTCTCTCTCT	CTCTCTCTCT	CTCTCTCTCT	CGGTACCAGG	TGCTGAAGAA	3400
TTGACCCGGT	GACCAAAGGT	GCCTTTTATC	ATCACTTTAA	AAATAAAAAA	3450
CAATTACTCA	GTGCCTGTTA	TAAGCAGCAA	TTAATTATGA	TTGATGCCTA	3500
CATCACAACA	AAAATGATT	TAACAAATGG	TTGGTCTGCC	TTAGAAAGTA	3550

10

20

30

40

【表 2 - 1 2】

TATTTGAACA	TTATCTTGAT	TATATTATG	ATAATAATAA	AAACCTTATC	3600
CCTATCCAAG	AAGTGATGCC	TATCATTTGGT	TGGAATGAAC	TTGAAAAAAA	3650
TTAGCCTTGA	ATACATTACT	GGTAAGGTAA	ACGCCATTGT	CAGCAAATTG	3700
ATCCAAGAGA	ACCAACTTAA	AGCTTTCCTG	ACGGAATGTT	AATTCTCGTT	3750
GACCCTGAGC	ACTGATGAAT	CCCCTAATGA	TTTTGGTAAA	AATCATTAAG	3800
TTAAGGTGGA	TACACATCTT	GTCATATGAT	CCCGGTAATG	TGAGTTAGCT	3850
CACTCATTAG	GCACCCAGG	CTTACACTT	TATGCTTCCG	GCTCGTATGT	3900
TGTGTGGAAT	TGTGAGCGGA	TAACAATTTT	ACACAGGAAA	CAGCTATGAC	3950
CATGATTACG	CCAAGCGCGC	AATTAACCCCT	CACTAAAGGG	AACAAAAGCT	4000
GGAGCTCCAC	CGCGGTGGCG	GCCGCTCTAG	AACTAGTGGA	TCCCCCGGGC	4050
TGCAGGAATT	CGATATCAAG	CTTATCGATA	CCGCTGACCT	CGAGGGGGGG	4100
CCCGGTACCC	AATTCGCCCT	ATAGTGAGTC	GTATTACGCG	CGCTCACTGG	4150
CCGTCGTTTT	ACAACGTCGT	GACTGGGAAA	ACCCTGGCGT	TACCCAACCT	4200
AATCGCCTTG	CAGCACATCC	CCCTTTCGCC	AGCTGGCGTA	ATAGCGAAGA	4250
GGCCCCCACC	GATCGCCCTT	CCCAACAGTT	GCGCAGCCTG	AATGGCGAAT	4300
GGAAATTGTA	AGCGTTAATA	TTTTGTAAAA	ATTCGCGTTA	AATTTTTGTT	4350
AAATCAGCTC	ATTTTTTAAC	CAATAGGCCG	AAATCGGCAA	AATCCCTTAT	4400
AAATCAAAAG	AATAGACCGA	GATAGGGTTG	AGTGTTGTTC	CAGTTTGGA	4450
CAAGAGTCCA	CTATTAAAGA	ACGTGGACTC	CAACGTCAAA	GGGCGAAAAA	4500
CCGTCTATCA	GGGCGATGGC	CCACTACTCC	GGGATCATAT	GACAAGATGT	4550
GTATCCACCT	TAACCTAATG	ATTTTTACCA	AAATCATTAG	GGGATTCATC	4600
AGTGCTCAGG	GTCACAGAGA	ATTAACATTG	CGTCAGGAAA	GCTTATGATG	4650
ATGATGTGCT	TAAAAACTTA	CTCAATGGCT	GGTTATGCAT	ATCGCAATAC	4700
ATGCGAAAAA	CCTAAAAGAG	CTTGCCGATA	AAAAAGGCCA	ATTTATTGCT	4750
ATTTACCGCG	GCTTTTTATT	GAGCTTGAAA	GATAAATAAA	ATAGATAGGT	4800
TTTATTTGAA	GCTAAATCTT	CTTTATCGTA	AAAAATGCCC	TCTTGGGTTA	4850
TCAAGAGGGT	CATTATATTT	CGCGGAATAA	CATCATTTGG	TGACGAAATA	4900
ACTAAGCACT	TGCTCCTGT	TTACTCCCCT	GAGCTTGAGG	GGTTAACATG	4950
AAGGTCATCG	ATAGCAGGAT	AATAATACAG	TAAAACGCTA	AACCAATAAT	5000
CCAAATCCAG	CCATCCCAAA	TTGGTAGTGA	ATGATTATAA	ATAACAGCAA	5050
ACAGTAATGG	CCCAATAACA	CCGGTTGCAT	TGGAAGGCT	CACCAATAAT	5100
CCCTGTAAAG	CACCTTGCTG	ATGACTCTTT	GTTTGGATAG	ACATCACTCC	5150
CTGTAATGCA	GGTAAAGCGA	TCCCACCACC	AGCCAATAAA	ATTAAAACAG	5200
GGAAAACATA	CCAACCTTCA	GATATAAACG	CTAAAAGGC	AAATGCACTA	5250
CTATCTGCAA	TAAATCCGAG	CAGTACTGCC	GTTTTTTCGC	CCATTTAGTG	5300
GCTATTCTTC	CTGCCACAAA	GGCTTGGAAT	ACTGAGTGTA	AAAGACCAAG	5350
ACCCGTAATG	AAAAGCCAAC	CATCATGCTA	TTCATCATCA	CGATTTCTGT	5400
AATAGCACCA	CACCGTGCTG	GATTGGCTAT	CAATGCGCTG	AAATAATAAT	5450
CAACAAATGG	CATCGTTAAA	TAAGTGATGT	ATACCGATCA	GCTTTTGTTC	5500
CCTTTAGTGA	GGGTTAATTG	CGCGCTTGGC	GTAATCATGG	TCATAGCTGT	5550
TTCTGTGTG	AAATTGTTAT	CCGCTCACAA	TTCCACACAA	CATACGAGCC	5600
GGAAGCATAA	AGTGTAAGC	CTGGGGTGCC	TAATGAGTGA	GCTAACTCAC	5650
ATTAATTTGCG	TTGCGCTCAC	TGCCCGCTTT	CCAGTCGGGA	AACCTGTCGT	5700
GCCAGCTGCA	TTAATGAATC	GGCCAACGCG	CGGGGAGAGG	CGGTTTGCGT	5750
ATTGGGCGCT	CTTCCGCTTC	CTCGCTCACT	GACTCGCTGC	GCTCGGTCGT	5800
TCGGCTGCGG	CGAGCGGTAT	CAGCTCACTC	AAAGGCGGTA	ATACGGTTAT	5850
CCACAGAATC	AGGGGATAAC	GCAGGAAAGA	ACATGTGAGC	AAAAGGCCAG	5900
CAAAAGGCCA	GGAACCGTAA	AAAGGCCGCG	TTGCTGGCGT	TTTTCCATAG	5950
GCTCCGCCCC	CCTGACGAGC	ATCACAAAAA	TCGACGCTCA	AGTCAGAGGT	6000
GGCGAAACCC	GACAGGACTA	TAAAGATACC	AGGCGTTTCC	CCCTGGAAGC	6050
TCCCTCGTGC	GCTCTCCTGT	TCCGACCCTG	CCGCTTACCG	GATACCTGTC	6100
CGCCTTTCTC	CCTTCGGGAA	GCGTGGCGCT	TTCTCATAGC	TCACGCTGTA	6150
GGTATCTCAG	TTGCGGTGTAG	GTCGTTGCT	CCAAGCTGGG	CTGTGTGCAC	6200
GAACCCCCCG	TTCAGCCCGA	CCGCTGCGCC	TTATCCGGTA	ACTATCGTCT	6250
TGAGTCCAAC	CCGCTAAGAC	ACGACTTATC	GCCACTGGCA	GCAGCCACTG	6300
GTAACAGGAT	TAGCAGAGCG	AGGTATGTAG	GCGGTGCTAC	AGAGTTCTTG	6350
AAGTGGTGGC	CTAACTACGG	CTACACTAGA	AGGACAGTAT	TTGGTATCTG	6400
CGCTCTGCTG	AAGCCAGTTA	CCTTCGGAAA	AAGAGTTGGT	AGCTCTTGAT	6450
CCGGCAAACA	AACCACCGCT	GGTAGCGGTG	GTTTTTTTGT	TTGCAAGCAG	6500
CAGATTACGC	GCAGAAAAAA	AGGATCTCAA	GAAGATCCTT	TGATCTTTTC	6550
TACGGGGTCT	GACGCTCAGT	GGAACGAAAA	CTCACGTTAA	GGGATTTTGG	6600

10

20

30

40

【表 2 - 1 3】

TCATGAGATT ATCAAAAAGG ATCTTCACCT AGATCCTTTT AAATTAATAA 6650
 TGAAGTTTTA AATCAATCTA AAGTATATAT GAGTAAACTT GGTCTGACAG 6700
 TTACCAATGC TTAATCAGTG AGGCACCTAT CTCAGCGATC TGTCTATTTC 6750
 GTTCATCCAT AGTTGCCTGA CTCCCCGTCG TGTAGATAAC TACGATACGG 6800
 GAGGGCTTAC CATCTGGCCC CAGTGCTGCA ATGATACCGC GAGACCCACG 6850
 CTCACCGGCT CCAGATTTAT CAGCAATAAA CCAGCCAGCC GGAAGGGCCG 6900
 AGCGCAGAAG TGGTCTGCA ACTTTATCCG CCTCCATCCA GTCTATTAAAT 6950
 TGTTGCCGGG AAGCTAGAGT AAGTAGTTCG CCAGTTAATA GTTTGCGCAA 7000
 CGTTGTTGCC ATTGCTACAG GCATCGTGGT GTCACGCTCG TCGTTTGGTA 7050
 TGGCTTCATT CAGCTCCGGT TCCCAACGAT CAAGGCGAGT TACATGATCC 7100
 CCCATGTTGT GCAAAAAAGC GGTTAGCTCC TTCGGTCCTC CGATCGTTGT 7150
 CAGAAGTAAG TTGGCCGAG TGTTATCACT CATGGTTATG GCAGCACTGC 7200
 ATAATTCTCT TACTGTCATG CCATCCGTAA GATGCTTTTC TGTGACTGGT 7250
 GAGTACTCAA CCAAGTCATT CTGAGAATAG TGTATGCGGC GACCGAGTTG 7300
 CTCTTGCCCG GCGTCAATAC GGGATAATAC CGCGCCACAT AGCAGAACTT 7350
 TAAAAGTGCT CATCATTGGA AAACGTTCTT CGGGGCGAAA ACTCTCAAGG 7400
 ATCTTACCGC TGTTGAGATC CAGTTCGATG TAACCCACTC GTGCACCCAA 7450
 CTGATCTTCA GCATCTTTTA CTTTCACCAG CGTTTCTGGG TGAGCAAAAA 7500
 CAGGAAGGCA AAATGCCGCA AAAAAGGGAA TAAGGGCGAC ACGGAAATGT 7550
 TGAATACTCA TACTCTTCCT TTTTCAATAT TATTGAAGCA TTTATCAGGG 7600
 TTATTGTCTC ATGAGCGGAT ACATATTTGA ATGTATTTAG AAAAATAAAC 7650
 AAATAGGGGT TCCGCGACA TTTCCCGGAA AAGTGCCAC 7689

SEQ ID NO:58 (a Kozak sequence)
 ACCATGG

SEQ ID NO:59 (a Kozak sequence)
 ACCATGT

SEQ ID NO:60 (a Kozak sequence)
 AAGATGT

SEQ ID NO:61 (a Kozak sequence)
 ACGATGA

SEQ ID NO:62 (a Kozak sequence)
 AAGATGG

SEQ ID NO:63 (a Kozak sequence)
 GACATGA

SEQ ID NO:64 (a Kozak sequence)
 ACCATGA

SEQ ID NO:65 (a Kozak sequence)
 ACCATGT

SEQ ID NO:66 (conalbumin polyA)
 tctgccattg ctgcttcttc tgcccttcct cgctcactctg aatgtggctt cttcgctact
 gccacagcaa gaaataaaat ctcaacatct aaatgggttt cctgaggttt ttcaagagtc
 gttaagcaca ttccttcccc agcaccctt gctgcaggcc agtgccagge accaacttgg
 ctactgctgc ccatgagaga aatccagttc aatattttcc aaagcaaat ggattacata
 tgccctagat cctgattaac aggcgtttgt attatctagt gctttcgctt caccagatt
 atcccattgc ctccc

SEQ ID NO:67 (synthetic polyA)
 GGCGCTGGATCCAGATCACTTCTGGCTAATAAAAGATCAGAGCTCTAGAGATCTGTGTGTTGGTTTTT
 TGTGGATCTGCTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGGCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACC

10

20

30

40

CTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCTTTCTTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGG
TGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGCACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGG
CATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGGTACCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTC
TCTCGGTACCTCTCTC

gggggatcgc tctagagcga tccgggatct cgggaaaagc gttggtgacc aaaggtgocct
tttatcatca ctttaaaaat aaaaaacaat tactcagtgcc ctgttataag cagcaatttaa
ttatgattga tgcctacatt acaacaaaaa ctgattttaac aaatgggttg tctgccttag
aaagtatatt tgaacattat cttgattata ttattgataa taataaaaaa cttatcccta
tccaagaagt tgcgcctatc attggttgga atgaacttga aaaaaattag ccttgaatac
attactggta aggtaaacgc cattgtcagc aaattgatcc aagagaacca a

TGAATGTGTT	CTTGtGTTAT	CAATATAAAT	CACAGTTAGT	GATGAAGTTG	GCTGCAAGCC
TGCATCAGTT	CAGCTACTTG	GCTGCATTTT	GTATTTGGTT	CTGTAGGAAA	TGCAAAAGGT
TCTAGGCTGA	CCTGCAC TTC	TATCCCTCTT	GCCTTACTGC	TGAGAATCTC	TGCAGGTTTT
AATTGTTTAC	ATTTTGCTCC	CATTTACTTT	GGAAGATAAA	ATATTTACAG	AATGCTTATG
AAACCTTTGT	TCATTTAAAA	ATATTCCTGG	TCAGCGTGAC	CGGAGCTGAA	AGAACACATT
GATCCCGTGA	TTTCAATAAA	TACATATGTT	CCATATATTG	TTTCTCAGTA	GCCTCTTAAA
TCATGTGCGT	TGGTGACAT	ATGAATACAT	GAATAGCAAA	GGTTTATCTG	GATTACGCTC
TGGCCTGCAG	GAATGGCCAT	AAACCAAAGC	TGAGGGAAGA	GGGAGAGTAT	AGTCAATGTA
GATTATACTG	ATTGCTGATT	GGGTTATTAT	CAGCTAGATA	ACAAC TTGGG	TCAGGTGCCA
GGTCAACATA	ACCTGGGCAA	AACCA GTCTC	ATCTGTGGCA	GGACCATGTA	CCAGCAGCCA
GCCGTGACCC	AATCTAGGAA	AGCAAGTAGC	ACATCAATTT	TAAATTTATT	GTAAATGCCG
TAGTAGAAGT	GTTTTACTGT	GATACATTGA	AAC TTCTGGT	CAATCAGAAA	AAGGTTTTTT
ATCAGAGATG	CCAAGGTATT	ATTTGATTTT	CTTTATTTCGC	CGTGAAGAGA	ATTTATGATT
GCAAAAAGAG	GAGTGTTTAC	ATAAACTGAT	AAAAAACTTG	AGGAATT CAG	CAGAAAA CAG
CCACGTG TTC	CTGAACATTC	TTCATAAAA	GTCTCACCAT	GCCTGGCAGA	GCCCTATTCA
CCTTCGCT					

GAGGTCAGAAT GGTTCCTTFA CTGTTTGTCA ATTCTATTAT TTCAATACAG
 AACAAATAGCT TCTATAACTG AAATATATTT GCTATTGTAT ATTATGATTG
 TCCCTCGAAC CATGAACACT CCTCCAGCTG AATTTTCAAA TTCTCTGTCT
 ATCTGCCAGG CCATTAAAGTT ATTCATGGAA GATCTTTGAG GAACACTGCA
 AGTTCATATC ATAAACACAT TTGAAATTGA GTATTGTTTT GCATTGTATG
 GAGCTATGTT TTGCTGTATC CTCGAAAAA AAGTTTGGTA TAAAGCATTG
 ACACCCATAA AAAGATAGAT TTAAATATTC CAGCTATAGG AAAGAAAGTG
 CGTCTGCTCT TCACTCTAGT CTCAGTTGSC TCCTTCACAT GCATGCTTCT
 TTATTTCTCC TATTTTGTCA AGAAAATAAT AGGTCACGTC TTGTTCTCAC
 TTATGTCCTG CCTAGCATGG CTCAGATGCA CGTTGTAGAT ACAAGAAGGA
 TCAAATGAAA CAGACTTCTG GTCTGTTACT ACAACCATAG TAATAAGCAC
 ACTAACTAAT AATTGCTAAT TATGTTTTCC ATCTCTAAGG TTCCACATT
 TTTCTGTTTT CTTAAAGATC CCATTATCTG GTTGTAAGTG AAGCTCAATG
 GAACATGAGC AATATTTCCC AGTCTTCTCT CCCATCCAAC AGTCTTGATG
 GATTAGCACA ACAGGCCAGAA AACCAATTGT TACCCAGAAT TAAAACTAA
 TTTTGTCTCT CATTCAATC CAAATGGAC CTATTGAAAC TAAATCTAA
 CCCAATCCCA TTAAATGATT TCTATGGCGT CAAAGGTCAA ACTTCTGAAG
 GGAACCTGTG GGTGGGTGAC AATTCAGGCT ATATATTCCC CAGGGCTCAG

ccgggctgca gaaaaatgcc aggtggacta tgaactcaca tccaaaggag
cttgacttga tacctgattt tcttcaaact ggggaacaa cacaatccca caaaacagct
cagagagaaa ccatcactga tggctacagc accaaggat gcaatggcaa tccattcgac
attcatctgt gacctgagca aaatgattta tctctccatg aatgggtgct tctttccctc

【表 2 - 1 5】

```

atgaaaaggc aattttccaca ctcacaatat gcaacaaaga caaacagaga acaattaatg
tgctccttcc taatgtcaaa attgtagtgg caaagaggag aacaaaatct caagttctga
gtaggtttta gtgattggat aagaggcttt gacctgtgag ctcacctgga cttcatatcc
ttttggataa aaagtgtctt tataactttc aggtctccga gtctttattc atgagactgt
tggtttaggg acagaccac aatgaaatgc ctggcatagg aaagggcagc agagccttag
ctgacctttt cttgggacaa gcattgtcaa acaatgtgtg acaaaaactat ttgtactgct
ttgcacagct gtgctgggca gggcaatcca ttgccaccta tcccaggtaa ccttccaact
gcaagaagat tgttgcttac tctctctaga

```

SEQ ID NO:72 (5' untranslated region)

GTGGATCAACATACAGCTAGAAAGCTGTATTGCCTTTAGCACTCAAGCTCAAAAGACAACCTCAGAGTTC
ACC

10

SEQ ID NO:73 (putative cap site)

ACATACAGCTAG AAAGCTGTAT TGCCTTTAGC ACTCAAGCTC AAAAGACAAC TCAGAGTTCA

SEQ ID NO:74 (Chicken Ovalbumin Signal Sequence)

```

ATG GGCTCCATCG GCGCAGCAAG CATGGAATTT TGTTTTGATG TATTCAAGGA GCTCAAAGTC
CACCATGCCA ATGAGAACAT CTTCTACTGC CCCATTGCCA TCATGTCAGC TCTAGCCATG
GTATACCTGG GTGCAAAAGA CAGCACCAGG ACACAGATAA ATAAGGTTGT TCGCTTTGAT
AAACTTCCAG GATTCGAGA CAGTATTGAA GCTCAGTGTG GCACATCTGT AAACGTTTAC
TCTTCACTTA GAGACATCCT CAACCAAATC ACCAAACCAA ATGATGTTTA TTCGTTTCAGC
CTTGCCAGTA GACTTTATGC TGAAGAGAGA TACCCAATCC TGCCAGAATA CTTGCAGTGT
GTGAAGGAAC TGTATAGAGG AGGCTTGGA CCTATCAACT TTCAAACAGC TGCAGATCAA
GCCAGAGAGC TCATCAATTC CTGGGTAGAA AGTCAGACAA ATGGAATTAT CAGAAATGTC
CTTCAGCCAA GCTCCGTGGA TTCTCAAAC GCAATGGTTC TGGTTAATGC CATTGTCTTC
AAAGGACTGT GGGAGAAAAC ATTTAAGGAT GAAGACACAC AAGCAATGCC TTTCAGAGTG
ACTGAGCAAG AAAGCAAACC TGTGCAGATG ATGTACCAGA TTGGTTTATT TAGAGTGGCA
TCAATGGCTT CTGAGAAAAT GAAGATCCTG GAGCTTCCAT TTGCCAGTGG GACAATGAGC
ATGTTGGTGC TGTTGCCTGA TGAAGTCTCA GGCCTTGAGC AGCTTGAGAG TATAATCAAC
TTTGAAAAAC TGAATGAATG GACCAGTTCT AATGTTATGG AAGAGAGGAA GATCAAAGTG
TACTTACCTC GCATGAAGAT GGAGGAAAAA TACAACCTCA CATCTGTCTT AATGGCTATG
GGCATTACTG ACGTGTTTAG CTCTTCAGCC AATCTGTCTG GCATCTCTTC AGCAGAGAGC
CTGAAGATAT CTCAAGCTGT CCATGCAGCA CATGCAGAAA TCAATGAAGC AGGCAGAGAG
GTGGTAGGGT CAGCAGAGGC TGGAGTGGAT GCTGCAAGCG TCTCTGAAGA ATTTAGGGCT
GACCATCCAT TCCTCTTCTG TATCAAGCAC ATCGCAACCA ACGCCGTCTT CTTCTTTGGC
AGATGTGTTT CCCCT

```

20

30

SEQ ID NO:75 (Chicken Ovalbumin Signal Sequence-shortened approx.
50bp)

ATG GGCTCCATCG GCGCAGCAAG CATGGAATTT TGTTTTGATG TATTCAAG

SEQ ID NO:76 (Chicken Ovalbumin Signal Sequence-shortened approx.
100bp)

ATG GGCTCCATCG GCGCAGCAAG CATGGAATTT TGTTTTGATG TATTCAAGGA GCTCAAAGTC
CACCATGCCA ATGAGAACAT CTTCTACTGC CCCATTGCCA TC

40

SEQ ID NO:77 (vitellogenin targeting sequence)

ATGAGGGGGATCATACTGGCATTAGTGCTCACCCTTGAGGCAGCCAGAAGTTTGACATTGGT

SEQ ID NO:78 (p146 protein)

KYKKALKKLAKLL

SEQ ID NO:79 (p146 coding sequence)

【表 2 - 1 6】

AAATACAAAAAGCACTGAAAAAAGCTGGCAAAAGCTGCTG

SEQ ID NO:80 (pro-insulin sequence)

TTTGTGAACCAACACCTGTGCGGCTCACACCTGGTGGGAAGCTCTCTACCTAGTGTGCGGGGAACGAGGC
TTCTTCTACACACCAAGACCCGCCGGGAGGCAGAGGACCTGCAGGTGGGGCAGGTGGAGCTGGGCGGG
GGCCCTGGTGCAGGCAGCCTGCAGCCCTTGGCCCTGGAGGGGTCCCTGCAGAAGCGTGGCATTGTGGA
CAATGCTGTACCAGCATCTGCTCCCTCTACCAGCTGGAGAAGTCTGCAACTAG

SEQ ID NO:81 (spacer)

(GPGG)_x

10

SEQ ID NO:82 (spacer)

GPGGGPGGP

SEQ ID NO:83 (spacer)

GGGGSGGGSGGGGS

SEQ ID NO:84 (spacer)

GGGGSGGGSGGGSGGGGS

SEQ ID NO:85 (repeat domain in TAG spacer sequence)

Pro Ala Asp Asp Ala

20

SEQ ID NO:86 (TAG spacer sequence)

Pro Ala Asp Asp Ala Pro Ala Asp Asp Ala Pro Ala Asp Asp Ala Pro Ala Asp Asp
Ala Pro Ala Asp Asp Ala Pro Ala Asp Asp

SEQ ID NO:87 (gp41 epitope)

Ala Thr Thr Cys Ile Leu Lys Gly Ser Cys Gly Trp Ile Gly Leu Leu

SEQ ID NO:88 (polynucleotide sequence encoding gp41 epitope)

Pro Ala Asp Asp Ala Pro Ala Asp Asp Ala Thr Thr Cys Ile Leu Lys Gly
Ser Cys Gly Trp Ile Gly Leu Leu Asp Asp Asp Asp Lys

30

SEQ ID NO:89 (enterokinase cleavage site)

DDDDK

SEQ ID NO:90 (TAG sequence)

Pro Ala Asp Asp Ala Pro Ala Asp Asp Ala Pro Ala Asp Asp Ala Pro Ala Asp Asp
Ala Pro Ala Asp Asp Ala Pro Ala Asp Asp Ala Thr Thr Cys Ile Leu Lys Gly Ser Cys
Gly Trp Ile Gly Leu Leu Asp Asp Asp Asp Lys

40

SEQ ID NO:91 (altered transposase Hef forward primer)

ATCTCGAGACCATGTGTGAACTTGATATTTACATGATTCTCTTACC

【表 2 - 1 7】

SEQ ID NO:92 (altered transposase Her reverse primer)
GATTGATCATTATCATAATTTCCCAAGCGTAACC

SEQ ID NO:93 (Xho I restriction site)
CTCGAG

SEQ ID NO:94 (Bcl I restriction site)
TGATCA

SEQ ID NO:95 (CMVf-NgoM IV primer)
TTGCCGGCATCAGATTGGCTAT

SEQ ID NO:96 (Syn-polyAr-BstE II primer)
AGAGGTCACCGGTCAATTCTTCAGCACCTGGTA

SEQ ID NO:97 (pTnMOD (CMV-prepro-HCPro-Lys-CPA)

```

1  ctgacgcgcc ctgtacggcg gcattaagcg cggcgggtgt ggtggttacg cgcagcgtga
61  ccgctacact tgcacgcgcc ctacgcggcg ctcttttcgc tttcttcctt tcctttctcg
121  ccacgttcgc cggcatcaga ttggtctatt gccattgcat acggttgatc catatcataa
181  tatgtacatt tatattggct catgtccaac attacgcgca tgttgacatt gattattgac
241  tagttattaa tagtaatcaa ttacggggtc attagtccat agcccatata tggagttccg
301  cgttacataa cttacggtaa atggcccgcc tggctgaccg cccaacgacc cccgcccatt
361  gacgtcaata atgacgtatg ttcccatagt aacgccaata gggactttcc attgacgtca
421  atgggtggag tatttacggt aaactgcccc ctctggcagta catcaagtgt atcatatgcc
481  aagtacgccc cctattgaag tcaatgacgg taaatggccc gcctggcatt atgcccagta
541  catgacctta tgggactttc ctacttggca gtacatctac gtattagtca tcgtattac
601  catggtgatg cggttttggc agtacatcaa tgggcgtgga tagcggtttg actcacgggg
661  atttccaagt ctccacccca ttgacgtcaa tgggagtttg ttttggcacc aaaatcaacg
721  ggactttcca aaatgtcgta acaactccgc cccattgacg caaatgggcg gtaggcgtgt
781  acggtgggag gtctatatata gcagagctcg tttagtgaac cgtcagatcg cctggagacg
841  ccatccacgc tgttttgacc tccatagaag acaccgggac ccatccagcc tccgcccagc
901  ggaacggtgc attggaacgc ggattccccg tgccaagagt gaogtaagta ccgcctatag
961  actctatagg cacacccttt tggctcttat gcatctata ctgttttttg cttggggcct
1021  atacaccccc gcttccttat gctatagggt atggtatagc ttagcctata ggtgtgggtt
1081  attgaccatt attgaccact cccctatttg tgacgatact ttccattact aatccataac
1141  atggctcttt gccacaacta tctctatttg ctatatgcca atactctgtc cttcagagac
1201  tgacacggac tctgtatatt tacaggatgg ggtcccattt attatttaca aattcacata
1261  tacaacaacg ccgtcccccg tgcgcgcagt ttttattaaa catagcgtgg gatctccaag
1321  ogaatctcgg gtacgtgttc cggacatggg ctcttctccg gtacgcggcg agcttccaca
1381  tccgagccct ggtcccatgc ctccagcgcc tcatggtcgc toggcagctc cttgctcta
1441  acagtggagg ccagacttag gcacagcaca atgcccacca ccaccagtgt gccgcacaag
1501  gccgtggcgg tagggatatg gtctgaaaat gagcgtggag attgggctcg cacggctgac
1561  gcagatggaa gacttaaggc agcggcagaa gaagatgcag gcagctgagt tgttgtatc
1621  tgataagagt cagaggtaac tcccggttcg gtgctgttaa cgggtggagg cagtgtagtc
1681  tgagcagtag tcgttgctgc cgcgcgcgc accagacata atagctgaca gactaacaga
1741  ctgttccttt ccatgggtct tttctgcagt caccgtcgga ccatgtgtga acttgatatt
1801  ttacatgatt ctctttacca attctgcccc gaattacact taaaacgact caacagctta
1861  acgttggctt gccacgcatt acttgactgt aaaactctca ctcttaccga acttggccgt
1921  aacctgcca ccaagcgag aacaaaacat aacatcaaac gaatcgaccg attgttaggt
1981  aatcgtcacc tccacaaaga ggcactcgct gtataccggt ggcatgctag ctttatctgt
2041  tcgggcaata cgatgcccat tgtacttgtt gactgggtct atattcgtga gcaaaaacga
2101  cttatgggtat tgcgagcttc agtcgcacta cacggctcgt ctgttactct ttatgagaaa
2161  gcgttccgcg tttcagagca atgttcaaag aaagctcatg accaatttct agccagacct
2221  gcgagcattc taccgagtaa caccacaccg ctcatgttca gtgatgctgg ctttaaagtg
2281  ccatgggtata aatccgttga gaagctgggt tggtagctgt taagtgcagt aagaggaaaa
2341  gtacaatatg cagacctagg agcggaaaac tggaaacctc tcagcaactt acatgatatg
2401  tcatctagtc actcaaagac tttaggctat aagaggctga ctaaaagcaa tccaatctca
2461  tgccaaattc tattgtataa atctcgctct aaaggccgaa aaaatcagcg ctcgacacgg
2521  actcattgtc accacccgct acctaaaatc tactcagcgt cggcaaaagg gccatgggtt
2581  ctagcaacta acttacctgt tgaaattoga acacccaaac aacttgtaa tatctattcg

```

10

20

30

40

【表 2 - 18】

2641	aagcgaatgc	agattgaaga	aaccttccga	gacttgaaaa	gtcctgccta	cggactaggc
2701	ctacgccata	gccgaacgag	cagctcagag	cgttttgata	tcatgctgct	aatcgccctg
2761	atgcttcaac	taacatgttg	gcttgccggc	gttcatgctc	agaaacaagg	ttgggacaag
2821	cacttccagg	ctaacacagt	cagaaatcga	aacgtactct	caacagttcg	cttaggcatg
2881	gaagttttgc	ggcatttctg	ctacacaata	acaagggaag	acttactcgt	ggctgcaacc
2941	ctactagctc	aaaattttatt	cacacatggg	tacgcttttg	ggaaattatg	ataatgatcc
3001	agatcacttc	tggctaataa	aagatcagag	ctctagagat	ctgtgtgttg	gttttttgtg
3061	gatctgctgt	gccttctagt	tgcagcccat	ctgtgtgttg	ccccccccc	gtgccttctc
3121	tgaccttgga	agggtgccact	cccactgtcc	tttcttaata	aaatgaggaa	attgcatcgc
3181	attgtctgag	taggtgtcat	tctattcttg	gggggtgggg	ggggcagcac	agcaaggggg
3241	aggattggga	agacaatagc	aggcatgctg	gggatgccgt	gggctctatg	ggtaacctct
3301	tctctctctc	tctctctctc	tctctctctc	tctctcggta	cctctctctc	tctctctctc
3361	tctctctctc	tctctctctc	tccgtaccag	gtgctgaaga	attgaccggg	tgaccaaggg
3421	tgcccttttat	catcacttta	aaaataaaaa	acaattactc	agtgcctgtt	ataagcagca
3481	attaatttat	attgatgcct	acatcacaa	aaaaactgat	ttacaaaatg	gttgggtctg
3541	cttagaaagt	atatttgaa	attatcttga	ttatatttatt	gataataata	aaaaccttat
3601	ccctatccaa	gaagtgatgc	ctatcattgg	ttggaatgaa	cttgaaaaaa	attagccttg
3661	aatacattac	tggtaaggta	aacgccattg	tcagcaaat	gatccaagag	aaccaactta
3721	aagccttctc	gacggaatgt	taattctcgt	tgacctgag	cactgatgaa	tccccaatg
3781	atthttggtaa	aaatcattaa	gttaagggtg	atacacatct	tgtcatatga	tcccggtaat
3841	gtgagtttag	tcactcatta	ggcaccccag	gctttacact	ttatgcttcc	ggctcgtatg
3901	ttgtgtggaa	ttgtgagcgg	ataacaattt	cacacaggaa	acagctatga	ccatgattac
3961	gccaaagcgg	caattaaccc	tcactaaagg	gaacaaaagc	tgagagctca	ccgcgggtgg
4021	ggccgctcta	gaactagtgg	atccccggg	ctgcaggaat	tcgatataca	gcttatcgat
4081	accgctgacc	tcgagcatca	gattggctat	tgccatttgc	atacgttgta	tccatatcat
4141	aatatgtaca	tttatatttg	ctcatgtcca	acattacccg	catggtgaca	ttgattattg
4201	actagtattt	aatagtaatc	aattacgggg	tcattagtct	atagcccata	tatggagtct
4261	cgcgctacat	aacttacggg	aaatggcccg	cctggctgac	cgcccaacga	cccccgccca
4321	ttgacgtcaa	taatgacgta	tgttcccata	gtaacgccaa	tagggacttt	ccattgacgt
4381	caatgggtgg	agtatttacg	gtaaaactgc	cacttggcag	tacatcaagt	gtatcatatg
4441	tcaagtacgc	cccctattga	cgtaaatgac	ggtaaatggc	cgcctggca	ttatgccca
4501	tacatgacct	tatgggactt	tcctacttgg	cagtacatct	acgtattagt	catcgctatt
4561	accatgggtga	tgcgggtttg	gcagtacatc	aatgggcgtg	gatagcgggt	tgactcacgg
4621	ggatttccaa	gtcttccccc	cattgacgtc	aatgggagtt	tgttttggca	ccaaaatcaa
4681	cggttacttc	caaaatgtcg	taacaactcc	gccccattga	cgcaaatggg	cggtaggcgt
4741	gtacggtggg	aggtctatat	aagcagagct	cgtttagtga	accgtcagat	cgctggaga
4801	cgccatccac	gctgttttga	cctccataga	agacaccggg	accgatccag	cctccgcggc
4861	cgggaaacgg	gcattggaac	gcggattccc	cggtccaaaga	gtgacgtaag	taccgcctat
4921	agactctata	ggcacacccc	tttggctcct	atgcatgcta	tactgttttt	ggcttggggc
4981	ctatacacc	ccgcttccct	atgctatagg	tgatgggtata	gcttagccta	taggtgtggg
5041	ttattgacca	ttattgacca	ctccccattt	ggtgacgata	ctttccatta	ctaatacata
5101	acatggctct	ttgccacaac	tatctctatt	ggctatatgc	caatactctg	tccttcagag
5161	actgacacgg	actctgtatt	tttacaggat	gggtcccat	ttattattta	caaatccaca
5221	tatacaacaa	cgccgtcccc	cggtcccgca	gtttttatta	aacatagcgt	gggatctcca
5281	cgcaatctc	gggtacgtgt	tcgggacatg	ggctctctct	cggtagcggc	ggagcttcca
5341	catcogagcc	ctgggtcccat	gcctccagcg	gctcatgggt	gctcggcagc	tccttgctcc
5401	taacagtggg	ggccagactt	aggcacagca	caatgccac	caccaccagt	gtgccgcaca
5461	aggcogtggc	ggtaggggtat	gtgtctgaaa	atgagcgtgg	agattgggct	cgcacggctg
5521	acgcagatgg	aagacttaag	gcagcggcag	aagaagatgc	aggcagctga	gttgttgtat
5581	tctgataaga	gtcagaggta	actccggttg	cggtgctgtt	aacggtggag	ggcagtgtag
5641	tctgagcagt	actcgttgc	gccgcgcgcg	ccaccagaca	taatagctga	cagactaaca
5701	gactgttctc	ttccatgggt	cttttctgca	gtcaccgtcg	gatcaatcat	tcactctcgt
5761	acttcttctg	gtgtggtgtt	tacctatata	tctaaattta	atatttctgt	tattaaaatt
5821	taatatattt	cgacgatgaa	ttctcaagg	atattttct	togtgttcgc	tttggttctg
5881	gctttgtcaa	cagtttcggc	tgcgccagag	ccgaaaggta	cccaggtgca	gctgcaggag
5941	toggggggag	gcttgggtaaa	gccggggggg	tccttagag	tctcctgtgc	agcctctgga
6001	ttcactttca	gaaacgcctg	gatgagctgg	gtccgccagg	ctccaggga	ggggctggag
6061	tggttcggcc	gtattaaaag	caaaattgat	ggtagggaca	cagactatgc	tgccaccgtg
6121	aaaggcagat	taccatctc	aagagatgat	tcaaaaaaca	cgttatatct	gcaaatgaat
6181	agcctgaaag	ccgaggacac	agccgtatat	tactgtacca	cggggatttat	gataacattt
6241	gggggagtta	tccctccccc	gaattggggc	cagggaaccc	tggtcacctg	ctcctcagcc
6301	tccaccaagg	gcccacgggt	cttccccctg	gcaccctcct	ccaagagcac	ctctgggggc
6361	acagcggccc	tgggctgcct	ggtcaaggac	tacttccccg	aaccggtgac	ggtgtcgtgg
6421	aactcaggcg	cctgaccag	cggcggtgac	acctttccgg	ctgtcctaca	gtcctcagga
6481	ctctacttcc	ttagcaacgt	ggtgaccgtg	ccctccagca	gcttggggc	ccagacctac
6541	atctgcaacg	tgaatcaca	gccaggaac	accaagggtg	acaagaaagt	tgagcccaa
6601	tcttgtgaca	aaactcacac	atgcccaccg	tgcccagcac	ctgaactcct	ggggggacog
6661	tcagtcttcc	tcttcccccc	aaaacccaag	gaacacctca	tgatctcccg	gaacctctgag

10

20

30

40

【表 2 - 19】

6721	gtcacatgcg	tgggtgggtgga	cgtgagccac	gaagaccctg	agggtcaagtt	caactgggtac
6781	gtggacggcg	tggaggtgca	taatgccaag	acaaagccgc	gggaggagca	gtacaacagc
6841	acgtaccgtg	tggtcagcgt	cctcaccgtc	ctgcaccagg	actggctgaa	tggcaaggag
6901	tacaagtgca	agggtctccaa	caaagccctc	ccagccccca	tcgagaaaac	catctccaaa
6961	gccaaagggc	agccccgaga	accacaggtg	tacaccctgc	ccccatcccg	ggatgagctg
7021	accaagaacc	agggtcagcct	gacctgacctg	gtcaaaggct	totatcccag	cgacatcgcc
7081	gtggagtggg	agagcaatgg	gcagccggag	acaaactaca	agaccacgcc	tcccgtgctg
7141	gactccgacg	gctccttctt	cctctacagc	aagctcacccg	tggacaagag	cagggtggcag
7201	cagggggaacg	tcttctcatg	ctccgtgatg	catgaggctc	tgcacaacca	ctacacgcag
7261	aagagccctct	ccctgtctcc	gggtaaagcg	ccagagccga	aaaagctttc	ctatgagctg
7321	acacagccac	cctcgggtgtc	agtgtcccca	ggacaaacgg	ccaggatcac	ctgctctgga
7381	gatgcattgc	cagaaaaata	tgtttattgg	taccagcaga	agtccaggcca	ggccccctgtg
7441	gtggctcatc	atgaggacag	caaacgaccc	tccgggatcc	ctgagagatt	ctctggctcc
7501	agctcaggga	caatggccac	cttgactatc	agtggggccc	agggtggaaga	tgaagggtgac
7561	tactactgtt	actcaactga	cagcagtggt	tatcataggg	agggtgttcag	cggaggggacc
7621	aagctgaccg	tcctaggtca	gcccaaggct	gccccctcgg	tcactctgtt	cccaccctcc
7681	tctgaggagc	ttcaagccaa	caaggccaca	ctggtgtgtc	tcataagtga	ctcctaccgg
7741	ggagccgtga	cagtggcctg	gaaggcagat	agcagccccc	tcaaggcggg	agtggaagac
7801	accacaccct	ccaaacaaag	caacaacaag	tacgcggcca	gcagctacct	gagcctgacg
7861	cttgagcagt	ggaagtccca	caaaagctac	agctgccagg	tcacgcctga	agggagcacc
7921	gtggagaaga	cagtggcccc	tgcagaatgt	tcaccgcggg	gggagggaag	ggccccctttt
7981	gaatggggag	gaaacttcgc	gccatgactc	ctctcgtgcc	ccccgcacgg	aacactgatg
8041	tgcaagagggc	cctctgcatc	tgtctgctcc	tctgcccttc	ctcgtcactc	tgaatgtggc
8101	ttctttgcta	ctgccacagc	aagaaataaa	atctcaacat	ctaaatgggt	ttcctgagat
8161	ttttcaagag	tcgttaagca	cattccttcc	ccagcacccc	ttgctgcagg	ccagtgcacg
8221	gcaccaactt	ggctactgct	gcccattgaga	gaaatccagt	tcaatatttt	ccaaagcaaa
8281	gaatgggaaat	tatgccctag	atcctgatta	acagggtgtt	tgtattatct	gtgctttcgc
8341	ttcacccaca	ttatcccat	gcctccctcc	gactcgaggg	ggggcccggt	acccaattcg
8401	ccctatagtg	agtcgtatta	cgcgcgctca	ctggccgctc	ttttacaacg	tcgtgactgg
8461	gaaaaccctg	gcgttaccca	acttaatcgc	cttcgagcac	atcccccttt	cgccagctgg
8521	cgtaatagcg	aagaggcccg	caccgatcgc	ccttcccaac	agttgcgcag	cctgaatggc
8581	gaatgggaaat	tgtaagcggt	aatattttgt	taaaattcgc	gttaaatttt	tgttaaataca
8641	gctcattttt	taaccaatag	gccgaaatcg	gcaaaatccc	ttataaatca	aaagaataga
8701	ccgagatagg	gttgagtgtt	gttccagttt	ggaaacaagag	tccactatta	aagaacgtgg
8761	actccaacgt	caaaggcgga	aaaaccgtct	atcaggggcg	tggccacta	ctccgggatc
8821	atatgacaag	atggttatcc	accttaactt	aatgattttt	accaaataca	ttaggggatt
8881	catcagtgct	cagggtcaac	gagaattaac	attccgtcag	gaaagcttat	gatgatgatg
8941	tgcttaaaaa	cttactcaat	ggctgggttat	gcataatcgca	atacatcgca	aaaacctaaa
9001	agagcttgcc	gataaaaaag	gccaatttat	tgctattttac	cgcggctttt	tattgagctt
9061	gaaagataaa	taaaatagat	aggttttatt	tgaagctaaa	tcttctttat	cgtaaaaaat
9121	gccctcttgg	ggttcattat	atcttcgcca	ataacatcat	ataacatcat	ttgggtgacga
9181	aataactaag	cacttgcttc	ctgtttactc	ccctgagctt	gaggggttaa	catgaaggtc
9241	atcgatagca	ggataataat	acagtaaaac	gctaaccaca	taatccaaat	ccagccatcc
9301	caaatttggt	gtgaatgatt	ataaataaca	gcaaacagta	atggggcaat	aacaccgggt
9361	gcattggtaa	ggctcaccaa	taatccctgt	aaagcacctt	gctgatgact	ctttgttttg
9421	gaagacatca	ctccctgtaa	tcaggtataa	gcgactccac	caccagccaa	taaaattaaa
9481	acagggaaaa	ctaaccaacc	ttcagatata	aacgctaaaa	aggcaaatgc	actactatct
9541	gcaataaatc	cgagcagtac	tgcctgtttt	tcgcccattt	agtggctatt	cttcttgcca
9601	caaaggcttg	gaatactgag	tgtaaaagac	caagaccctg	aatgaaaagc	caaccatcat
9661	gctattcatc	atcacgattt	ctgtaatagc	accacaccgt	gctggattgg	ctatcaatgc
9721	gctgaaataa	taatacaaca	atggcatcgt	taaaataagt	atgtataccg	atcagctttt
9781	gttcccttta	gtgagggtta	attgcgcgct	tggcgtaatc	atggctatag	ctgtttcctg
9841	tgtgaaattg	ttatccgctc	acaattccac	acaacatacg	agccgggaagc	ataaagtgt
9901	aagcctgggg	tgcctaata	gtgagctaac	tcacattaat	tgcgttgccg	tcaotgccc
9961	ctttccagtc	gggaacacct	tcgtgccagc	tgcattaatg	aatcgggcaa	cgcgogggga
10021	gaggcggttt	gcgtattggg	cgctcttccg	cttctctcgt	cactgactcg	ctgcgctcgg
10081	tcgttcggct	gcggcgagcg	gtatcagctc	actcaaaggc	ggtaataacg	ttatccacag
10141	aatcagggga	taacgcagga	aagaacatgt	gagcaaaagg	ccagcaaaag	gccaggaaac
10201	gtaaaaaggg	cgcgttgctg	gcgtttttcc	ataggctccg	ccccctgac	gagcatcaca
10261	aaaatcgacg	ctcaagtcag	aggtggcgaa	accgcacagg	actataaaga	taccaggcgt
10321	ttccccctgg	aatctccctc	gtgcgctctc	ctgttccgac	cctgcgcgct	accggatacc
10381	tgtccgcctt	tctcccttcg	ggaagcgtgg	cgctttctca	tagctcacgc	tgtaggatc
10441	tcagttcggt	gtaggctcgt	cgctccaagc	tgggtgtgtg	gcacgaaccc	cccgttcagc
10501	ccgaccgctg	cgctttatcc	ggttaactatc	gtcttgagtc	caaccgggta	agacacgact
10561	tatcgccact	ggcagcagcc	actggtaaca	ggattagcag	agcgagggtat	gtaggcgggtg
10621	ctacagagtt	cttgagtggt	tggcctaact	acggctacac	tagaagggaca	gtatttggtg
10681	tctgogctct	gctgaagcca	gttaccttcg	gaaaaagagt	tggtagctct	tgatccggca
10741	aacaaaccac	cgctggtagc	gggtggtttt	ttgtttgcaa	gcagcagatt	acgcgcagaa

10

20

30

40

【表 2 - 20】

```

10801 aaaaaggatc tcaagaagat cctttgatct tttctacggg gtctgacgct cagtgggaacg
10861 aaaactcacg ttaagggatt ttgggtcatga gattatcaaa aaggatcttc acctagatcc
10921 ttttaaattra aaaatgaagt tttaaatcaa tctaaagtat atatgagtaa acttgggtctg
10981 acagttaacca atgcttaatc agtgaggcac ctatctcagc gatctgtcta tttcgttcat
11041 ccatagtttgc ctgactcccc gtctgttaga taactacgat acgggagggc ttacctctg
11101 gccccagtgcc tgcaatgata ccgcgagacc cagctccacc ggctccagat ttatcagcaa
11161 taaaccagcc agccggaagg gccgagcgca gaagtgggcc tgcaacttta tccgcctcca
11221 tccagttctat taattgttgc cgggaagcta gagtaagtag ttccgagttt aatagtttgc
11281 gcaacgttgt tgccattgct acaggcatcg ttgggtcacg ctctgtcttt ggtatggctt
11341 cattcagctc cggttcccaa cgatcaaggc gagttacatg atccccatg ttgtgcaaaa
11401 aagcgggttag ctccctcggt cctccgatcg ttgtcagaag taagttggcc gcagtgttat
11461 cactcatggg tatggcagca ctgcataatt ctcttactgt catgccatcc gtaagatgct
11521 tttctgtgtac ttggtagtac tcaaccaagt cattctgaga atagtgtatg cggcgaccga
11581 gttgtctctt ccggcggtca atacgggata ataccgccc acatagcaga actttaaaag
11641 tgctcatcat tggaaaacgt tcttcggggc gaaaactctc aaggatctta ccgctgttga
11701 gatccagttc gatgtaacct actcgtgac ccaactgac ttcagcatct ttactttca
11761 acacgcttcc ttgggtgagca aaacaggaa ggcaaaaatgc cgcaaaaaag ggaataaggc
11821 cgacacggaa atgttgataa ctcatactct tctcttttca atattattga agcatttatc
11881 agggttattg tctcatgagc ggatacatat ttgaatgtat ttagaaaaat aaacaaatag
11941 ggggtccgcg cacatttccc cgaaggatgc cac

```

SEQ ID NO:98 (pTnMCS (CHOVep-prepro-HCPro-CPA))

```

1 ctgacgcgcc ctgtagcggc gcattaagcg cggcgggtgt ggtgggttacg cgcagcgtga
61 cgcgtacact tgccagcgcc ctgacgcgcc ctcccttccg tttcttccct tcccttctcg
121 ccacgttcgc cggcatcaga ttgggtattg gccattgcat acgttgtatc catatcataa
181 tatgtacatt tatattggct catgtccaac attaccgcca tgttgacatt gattattgac
241 tagttattaa tagtaatcaa ttacggggtc attagtctat agcccatata tggagttccg
301 cgttacataa cttacggtaa atggcccgcg ttggtgaccg cccacagacc cccgccattt
361 gacgtcaata atgacgtatg ttcccatagt aacgccaata gggactttcc attgacgtca
421 atgggtggag tatttacggt aaactgccca ctgggcagta catcaagtgat atcatatgcc
481 aagtacgccc cctattgacg tcaatgacgg taaatggccc gcctggcatt atgcccagta
541 catgacctta ttggactttc ctacttggca gtacatctac gtattagtca tgcgtattac
601 catgggtgatg cgggttttggc agtacatcaa tgggcgtgga tagcggtttg actcacgggg
661 atttccaagt ctccacccca ttgacgtcaa tgggagtttg ttttggcacc aaaatcaacg
721 ggactttcca aaatgtcgta acaactccgc cccattgacg caaatggggc gtagggcgtg
781 acgggtggag gtctatataa gcagagctcg tttagtgaac cgtcagatcg cctggagacg
841 ccatccacgc tgttttgacc tccatagaag acaccgggac cgtccagccg tcccgcccg
901 ggaacgggtgc attggaacgc ggattccccg tgccaagagt gacgtaagta ccgcctatag
961 actctatagg cacaccocct ttggctcttat gcattgctata ctgttttttg ctggggcct
1021 atacaccccc gcttccttat gctatagggt atgggtatagc tttagcctata ggtgtgggtt
1081 attgaccatt attgaccact cccctatttg tgacgatac ttccattact aatccataac
1141 atggctcttt gccacaacta tctctatttg ctatatgcca atactctgt cttcagagac
1201 tgacacggac tctgtatttt tacaggatgg ggtcccattt attatttaca aattcacata
1261 tacaacaacg ccgtcccccg tgcccgcagt ttttattaaa catagcgtgg gatctccacg
1321 cgaatctcgg gtacgtgttc cggacatggg ctcttctccg gtagecggcg agcttccaca
1381 tccgagccct gggtccatgc ctccagcgcc tcatggctcg cggcagctc cttgctccta
1441 acagtggagg ccagacttag gcacagcaca atgccacca ccaccagtgt gccgcacaag
1501 gcogtggcgg tagggatagt gtctgaaaat gagcgtggag attgggctcg cacggctgac
1561 gcagatggaa gacttaaggc agcggcagaa gaagatgcag gcagctgagt tgttgtattc
1621 tgataagagt cagaggtaac tcccggttgc gtgtgttaa cgggtggagg cagtgtatgc
1681 tgagcagtag tctgtgtctg cgcgcgcgcc accagacata atagctgaca gactaacaga
1741 ctgttccctt ccattgggtct tttctgcagt caccgtcgga ccatgtgcca actcgatatt
1801 ttacacgact ctctttacca attctgcccc gaattacact taaaacgact caacagctta
1861 acgttggtct gccacgcatt acttgactgt aaaaactctc ctcttacoga acttggcgtg
1921 aacctgccaa ccaaaagcag aacaaaacat aacatcaaac gaatcgaccg attgttaggt
1981 aatcgtcacc tccacaaga ggcactcgct gtataccgtt ggcatgctag ctttatctgt
2041 tccggcaata cgtatcccat tgtacttgtt gactggctcg atattcgtga gcaaaaacga
2101 cttatgggtat tgcgagcttc agtcgcacta cacggctgtt ctgttactct ttatgagaaa
2161 gcgttccgcg tttcagagca atgttcaaa aaagctcatg accaatttct agccgacctt
2221 gcagcattc taccaggtaa caccacaccg ctcatgttca gtgatgctgg ctttaaatgt
2281 ccatgggtata aatccgttga gaagctgggt ttggtactgt taagtgcagt aagaggaaa
2341 gtacaatatg cagacctagg agcggaaaac tggaaaacct tcagcaactt acatgatag
2401 tcatctagtc actcaaagac tttaggctat aagaggctga ctaaaagcaa tccaatctca
2461 tgccaaattc tattgtataa atctcgtct aaaggccgaa aaaatcagcg ctgcacacgg
2521 actcattgtc accaccgctc acctaaaatc tactcagcgt cggcaaaagg gccattgggtt
2581 ctacgacgaa acttaacctg tgaatttcca acaccaaac aacttgttta tatctattc
2641 aagcgaatgc agattgaaga aaccttccga gacttgaaaa gtctgtccta cggactaggc
2701 ctacgcacata gccgaacgag cagctcagag cgttttgata tcatgctgct aatcgccctg

```

【表 2 - 2 1】

2761	atgcttcaac	taacatgttg	gcttgcgggc	gttcattgctc	agaaacaagg	ttgggacaag
2821	cacttccagg	ctaaccacagt	cagaaatcga	aacgtactct	caacagttcg	cttaggcattg
2881	gaagttttgc	ggcattcttg	ctacacaata	acaaggggaag	acttactcgt	ggctgcaacc
2941	ctactagctc	aaaattttatt	cacacatggg	tacgctttgg	ggaaattatg	aggggatcgc
3001	tctagagcga	tccgggatct	cgggaaaagc	gttggtgacc	aaaggtgcct	tttatcatca
3061	ctttaaaaat	aaaaaacaat	tactcagtg	ctgttataag	cagcaattaa	ttatgattga
3121	tgcctacatc	acaacaaaaa	ctgattttaac	aaatgggttg	tctgccttag	aaagtatat
3181	tgaacattat	cttgattata	ttattgataa	taataaaaac	cttatcccta	tccaagaagt
3241	gatgcctatc	attgggttga	atgaacttga	aaaaaattag	ccttgaatac	attactggta
3301	aggtaaacgc	cattgtcagc	aaattgatcc	aagagaacca	acttaaagct	ttcctgacgg
3361	aatgttaatt	ctcgttgacc	ctgagcactg	atgaatcccc	taatgatttt	ggtaaaaatc
3421	attaagttaa	ggtggatata	catcttgtca	tatgatcccg	gtaatgtgag	ttagctcact
3481	cattaggcac	cccaggcttt	acactttatg	cttccggctc	gtatgttggt	tgggaattgtg
3541	agcggataac	aatttccacac	aggaacagc	tatgaccatg	attacgcca	gcgcgcaatt
3601	aacctcact	aaaggggaaca	aaagctggag	ctccaccgcg	gtggcgccg	ctctagaact
3661	agtggatccc	ccgggctgca	ggaattcgat	atcaagctta	tcgataccgc	tgacctcgag
3721	ctgcagaaaa	atgcagggtg	gactatgaac	tcacatccaa	aggagcttga	ctgataacct
3781	gattttcttc	aaacagggga	aacaacacaa	tcccacaaaa	cagctcagag	agaaaccatc
3841	actgatggct	acagcaccac	ggtatgcaat	ggcaatccat	tcgacattca	tctgtgacct
3901	gagcaaaatg	atcttctctc	ccatgaatgg	ttgcttcttt	ccctcatgaa	aaggcaattt
3961	ccacactcac	aatatgcgac	aaagacaaac	agagaacaat	taatgtgctc	cttcctaattg
4021	tcaaaattgt	agtggcaag	aggagaacaa	aatctcaagt	tctgagtagg	ttttagtgat
4081	tggataagag	gctttgacct	gtgagctcac	ctggacttca	tatccttttg	gataaaaagt
4141	gcttttataa	ctttcaggct	tccgagctct	tattcatgag	actggttggt	tagggacaga
4201	cccacaatga	aatgcctggc	ataggaaagg	gcagcagagc	cttagctgac	cttttcttgg
4261	agtgagcatt	gtcacaacat	gtgtgacaaa	actatttgta	ctgctttgca	cagctgtgct
4321	gggcaggggc	atccattgcc	acctatccca	ggtaaccttc	caactgcaag	aagattggtg
4381	cttactctct	ctagaaagct	tctgcagact	gacatgcatt	tcataggtag	agataacatt
4441	tactgggaag	cacatctatc	atcacaaaaa	gcaggcaaga	ttttcagact	ttcttagtgg
4501	ctgaaataga	agcaaaagac	gtaattaaaa	acaaaatgaa	acaaaaaaaa	tcagttgata
4561	cctgtggtgt	agacatccag	caaaaaaata	ttatttgcac	taccatcttg	tcttaagtcc
4621	tcagacttag	caaggagaat	gtagatttcc	acagtatata	tgttttcaca	aaagggaagg
4681	gagaacaaca	agaaaatggc	actgactaaa	cttcagctag	tggatatagga	aagtaattct
4741	gcttaacaga	gattgcagtg	atctctatgt	atgtcctgaa	gaattatggt	gtactttttt
4801	ccccattttt	taaatcaaac	agtgccttac	agaggtcaga	atgggttctt	tactgtttgt
4861	caattctatt	atctcaatc	agaacaatag	cttctataac	tgaatatata	ttgctattgt
4921	atattatgat	tgtccctcga	accatgaaca	ctcctccagc	tgaatttcac	aattcctctg
4981	tcattctgcca	ggccatttaag	ttattcatgg	aagatctttg	aggaacactg	caagtccata
5041	tcataaacac	atctgaaatt	gagtattggg	ttgcattgta	tggagctatg	ttttgctgta
5101	ctctcagaaa	aaaagtttgt	tataaagcat	tcacacccat	aaaaagatag	atttaaatat
5161	tccagctata	ggaaagaaag	tgcgtctgct	cttcaactca	gtctcagttg	gctccttcac
5221	atgcatgctt	ctttattttct	cctattttgt	caagaaaata	ataggtcacg	tcttgttctc
5281	acttatgtcc	tgcctagcat	ggctcagatg	cacgttgtag	atacaagaag	gatcaaatga
5341	aacagacttc	tggctctgta	cctacaacca	tagtaataag	cacactaaat	aataattgct
5401	aattatgttt	tccatctcta	aggttcccat	atctttctgt	tttcttaaac	atccattat
5461	ctgggtgtaa	ctgaagctca	atggaacatg	agcaatat	cccagctctc	tctcccatcc
5521	aacagtcctg	atggattagc	agaacaggca	gaaaacacat	tgttacccag	aattaaaaac
5581	taattatttg	tctccattca	atccaaaatg	gacctattga	aactaaaaatc	taaccacaatc
5641	ccattaaatg	atcttctatg	tgtcaaagg	caaacttctg	aagggaacct	gtgggtgggt
5701	cacaattcag	gctatatatt	cccagggtc	cagccagtg	atcaatcatt	catctcgtga
5761	cttctctcgt	tgtggtgttt	acctatatat	ctaaatttaa	tatttctgtt	attaaaattt
5821	aatatatatt	gacgatgaat	ttctcaagga	tatttttctt	cgtgttcgct	ttggttctgg
5881	ctttgtcaac	agtttcggct	gcgccagagc	cgaagggtac	ccaggtgcag	ctgcaggagt
5941	tcagtgagg	cttggtaaag	ccgggggggt	cccttagagt	ctcctgtgca	gcctctggat
6001	ccactttcag	aaacgcctgg	ctgagctggg	tccgcccagg	tccaggtgag	gggctggagt
6061	gggtcggcgg	tattaaaaag	aaaattgatg	gtgggacaac	agactatgct	gcaccgtga
6121	aaggcagatt	caccatctca	agagatgatt	caaaaaacac	gttatatctg	caaatgaata
6181	gcctgaaagc	cgaggacaca	gccgtatatt	actgtaccac	ggggattatg	ataacatttg
6241	ggggagttat	ccctccccgc	aattggggcc	agggaaacct	ggtcacccg	tctcagcct
6301	ccaccaaggg	cccatcggct	ttccccctgg	caccctcctc	caagagcaac	tctgggggca
6361	cagcggccct	gggtgcctg	gtcaaggact	acttccccga	acgggtgacg	gtgtcgtgga
6421	actcagggcg	cctgaccagc	ggcgtgcaca	ccttccgggc	tgtcctacag	tctcaggac
6481	tctacttctc	tagcaacgtg	gtgaccgtgc	cctccagcag	cttgggcacc	cagacctaca
6541	tctgcaacgt	gaatcacaa	cccagcaaca	ccaaggtgga	caagaaagtt	gagcccaaat
6601	cttgtgacaa	aacacacaca	tgcccacogt	gccacgacac	tgaactcctg	gggggacogt
6661	cagtcttctc	cttcccccca	aaacccaagg	acacctcat	gatctcccg	acccctgagg
6721	tcacatgcgt	ggtgggtggc	gtgagccacg	aagacctga	ggtcaagttc	aactggtacg
6781	tggacggcgt	ggaggtgcat	aatgccaa	caaagccg	ggaggagcag	tacaacagca

10

20

30

40

【表 2 - 2 2】

6841	cgtaccgtgt	ggtcagcgtc	ctcaccgtcc	tgcaccagga	ctggctgaat	ggcaaggagt
6901	acaagtgc	ggctctccaac	aaagccctcc	cagcccccat	cgagaaaacc	atctccaaag
6961	ccaaaggcca	gccccgagaa	ccacaggtgt	acaccctgcc	cccatcccg	gatgagctga
7021	ccaagaacca	ggtcagcctg	acctgcctgg	tcaaaggctt	ctatcccagc	gacatcgccg
7081	tggagtgga	gagcaatggg	cagccggaga	acaactacaa	gaccacgcct	cccgtgctgg
7141	actccgacgg	ctccttcttc	ctctacagca	agctcacctg	ggacaagagc	aggtggcagc
7201	aggggaacgt	cttctcatgc	tccgtgatgc	atgaggctct	gcacaaccac	tacacgcaga
7261	agagcctctc	cctgtctccg	ggtaaacgcg	cagagccgaa	gctttcctat	gagctgacac
7321	agccaccctc	gggtgcagtg	tccccaggac	aaacggccag	gatcacctgc	tctggagatg
7381	cattgcccaga	aaaatatgtt	tattggtacc	agcagaagtc	aggccaggcc	cctgtggtgg
7441	tcattctatga	ggacagcaaa	cgaccctccg	ggatccctga	gagattctct	ggctccagct
7501	cagggacaat	ggccaccctt	actatcagtg	gggcccagg	ggaagatgaa	ggtgactact
7561	actgttactc	aactgacagc	agtggttatc	atagggaggt	gttcagcgga	gggaccagc
7621	tgaccgtcct	aggtcagccc	aagggtgccc	cctcgggtcac	tctgttccca	ccctcctctg
7681	aggagcttca	agccaacaag	gccacactgg	tgtgtctcat	aagtgactcc	taccggggag
7741	cgtgacagt	ggcctggaag	gcagatagca	gccccgtcaa	ggcgggagtg	gagaccacca
7801	caccctccaa	acaaagcaac	aacaagtacg	cggccagcag	ctacctgagc	ctgacgcttg
7861	agcagtgga	gtccccaaaa	agctacagct	gccaggtcac	gcataagggg	agcaccgtgg
7921	agaagacagt	ggccccctgca	gaatgttcac	cgcggaggga	gggaaggggc	ctttttgaag
7981	ggggaggaaa	cttcgcgcga	tgactcctct	cgtgcccccc	gcacggaaca	ctgatgtgca
8041	gagggccctc	tgccattgct	gcttctctct	cccttctctg	tcactctgaa	tgtggcttct
8101	tgctactgc	caacagcaaa	aataaaatct	caacacttaa	atgggtttcc	tgagattttt
8161	caagagtctg	taagcacatt	ccttccccag	caccccttgc	tgcaggccag	tgccaggcac
8221	caacttggct	actgctgccc	atgagagaaa	tccagttcaa	tattttccaa	agcaaaatgg
8281	attacatatg	ccctagatcc	tgattaacag	gtgttttgta	ttatctgtgc	tttcgcttca
8341	cccacattat	cccattgccc	cccctcgagg	gggggcccgg	tacccaattc	gccctatagt
8401	gagtcgtatt	acgcgcgctc	actggccgtc	gttttacaac	gtcgtgactg	ggaaaaccct
8461	ggcgttacc	aacttaatcg	ccttgcagca	catccccctt	tcgcccagctg	gcgtaatagc
8521	gaagaggccc	gcaccgatcg	cccttcccaa	cagttgcgca	gcctgaatgg	cgaatggaaa
8581	ttgtaagcgt	taatatattt	ttaaaattcg	cgttaaattt	ttgttaaatt	agctcatttt
8641	ttaaccaata	ggccgaaatc	ggcaaaatcc	cttataaatc	aaaagaatag	accgagatag
8701	ggttgagtgt	tgttccagtt	tggaacaaga	gtccactatt	aaagaacgtg	gactccacg
8761	tcaaaggcg	aaaaaccgtc	tatcaggcg	atggccact	actccgggat	catatgacaa
8821	gatgtgtatc	caccttaact	taatgatttt	tacaaaaatc	attaggggat	tcatcagtgc
8881	tcagggtcaa	cgagaattaa	cattccgtca	ggaaagctta	tgatgatgat	gtgcttaaaa
8941	acttactcaa	tggttggtta	tgcatatcgc	aatacatgag	aaaaacctaa	aagagcttgc
9001	cgataaaaaa	ggccaattta	ttgctattta	cgcgcgcttt	ttattgagct	tgaaagataa
9061	ataaaataga	taggttttat	ttgaagctaa	atcttcttta	tcgtaaaaaa	tgccctcttg
9121	ggttatcaag	aggttcatta	tatttcgagg	aataacatca	tttggtgacg	aaataactaa
9181	gcacttgtct	cctgtttact	ccctcgagct	tgaggggtta	acatgaaggt	catcgatagc
9241	aggtaataaa	tacagtaaaa	cgctaaacaa	ataatccaaa	tccagccatc	ccaaattggg
9301	agtgaatgat	tataaataac	agcaaacagt	aatgggcca	taaacaccgt	tgcatgggta
9361	aggctcacca	ataatccctg	taaagcacct	tgctgatgac	tctttgtttg	gatagacatc
9421	actccctgta	atgcaggtaa	agcgatocca	ccaccagcca	ataaaattaa	aacaggga
9481	actaaccaac	cttcagatat	aaacgctaaa	aaggcaaatg	cactactatc	tgcaataaat
9541	ccgagcagta	ctgcctgttt	ttcgccctat	tagtggctat	tcttctctgc	acaaaggctt
9601	ggaatactga	gtgtaaaaa	ccaagaccgg	taatagaaag	ccaaccatca	tgctattcat
9661	catcacgatt	tctgtaatat	caccacacgg	tgctggattg	gctatcaatg	cgctgaaata
9721	ataatcaaca	aattggcatcg	ttaaataagt	gatgtatacc	gatcagcttt	tggtcccttt
9781	agtgagggtt	aattgcgcgc	ttggcgtaat	catggctcata	gctgtttcct	gtgtgaaatt
9841	gttatccgct	cacaattcca	cacaacatac	gagccggaag	cataaagtgt	aaagcctggg
9901	gtgcctaagt	agtgagctaa	ctcacattaa	ttgcgttgcc	ctcactgccc	gctttccagt
9961	cgggaaacct	gtcgtgccc	ctgcattaat	gaatcgcca	acgcgcgggg	agaggcgggt
10021	tcggtattgg	gagctctctc	gcttctctgc	tcactgactc	gctgcgctcg	gtcgttcggc
10081	tgccggcagc	gggtatcagct	cactcaagg	cggtataacg	gttatccaca	gaatcagggg
10141	ataacgcagg	aaagaacatg	tgagcaaaa	gccagcaaaa	ggccaggga	cgtaaaaagg
10201	cgcggttgct	ggcggttttc	cataggctcc	gccccctga	cgagcatcac	aaaaatcgac
10261	gtcacaagtc	gaggtggcga	aaccgcagag	gactataaag	ataccaggcg	tttccccctg
10321	gaagctccct	cgtgcgctct	cctgttccga	ccctgcccgt	taccggatac	ctgtccgcct
10381	ttctcccttc	gggaagcgtg	gcgctttctc	atagctcacg	ctgtagggtat	ctcagttcgg
10441	tcgtaggtcgt	tcgctccaag	ctgggctgtg	tgacagcaac	cccgttcag	cccagccgct
10501	gcgccttctc	cggtaactat	cgtcttgagt	ccaaccgggt	aagacacgac	ttatcgccac
10561	tgccagcagc	cactggtaac	aggattagca	gagcgaggta	tgtaggcggg	gctacagagt
10621	tcttgaaagt	gtggcctaac	tacggctaca	ctagaaggac	agtatttggt	atctgcgctc
10681	tgctgaagcc	agttaccttc	ggaaaaagag	ttggtagctc	ttgatccggc	aaacaaaacca
10741	ccgctggtag	cggctgggttt	ttgtttgca	agcagcagat	tacgcgcaga	aaaaaaggat
10801	ctcaagaaga	tcctttgatc	ttttctacgg	ggtctgacgc	tcagtggaac	gaaaactcac
10861	gttaagggat	tttggctcat	agattatcaa	aaaggatctt	cacctagatc	cttttaaat

10

20

30

40

【表 2 - 2 3】

```

10921 aaaaaatgaag ttttaaatca atctaaagta tatatgagta aacttggtct gacagtacc
10981 aatgcttaaat cagtgaaggca cctatctcag cgtctgtct atttcgttca tccatagttg
11041 cctgactccc cgtcgtgtag ataactacga tacgggaggg cttaccatct ggcccagtg
11101 ctgcaatgat accgcgagac ccacgctcac cggctccaga tttatcagca ataaaccagc
11161 cagccggaag ggccgagcgc agaagtggc ctgcaacttt atccgcctcc atccagtcta
11221 ttaattggtg cggggaagct agagtaagta gttcgcaggt taatagtttg cgcaacggtg
11281 ttgccattgc tacaggcatc gtggtgtcac gctcgtcgt ttggtatggc tcatcagct
11341 ccggttccca acgatcaagg cgagttacat gatcccccgt gttgtgcaaa aaagcgggtta
11401 gctccttcgg tctccgacg gttgtcagaa gtaagtggc cgcagtggt tcatcagtg
11461 ttatggcagc actgcataat tctcttactg tcatgccatc cgtaagatgc ttttctgtga
11521 ctggtgagta ctcaaccaag tcattctgag aatagtgtat gcggcgaccg agttgctctt
11581 gcccgcgctc aatacgggat aataccgccc cacatagcag aactttaaaa gtgctcatca
11641 ttggaaaaacg ttcttcgggg cgaaaaactct caaggatctt accgctgttg agatccagtt
11701 cgatgtaacc cactcgtgca cccaactgat cttcagcctc ttttactttc accagcgttt
11761 ctgggtgagc aaaaacagga aggcataatg ccgcaaaaaa gggaataagg gcgacacgga
11821 aatgttgaat actcatactc ttcctttttc aatattattg aagcatttat cagggttatt
11881 gtctcatgag cggatacata tttgaatgta tttagaaaaa taaacaaata ggggttccgc
11941 gcacatttcc ccgaaaagtg ccac

```

10

SEQ ID NO:99 (pTnMCS(CHOvep-prepro-HCPro-Lys-CPA))

```

1 ctgacgcgc ctgtagcggc gcattaagcg cggcgggtgt ggtgggttacg cgcagcgtga
61 ccgctacact tgccagcgc ctgacgcgc ctcctttcgc tttcttccct tccctttctg
121 ccacgttcgc cggcatcaga ttggctattg gccattgcat acgttgatc catatcataa
181 tatgtacatt tatattggct catgtccaac attaccgcca tgttgacatt gattattgac
241 tagttattaa tagtaataaa ttacggggtc attagtctat agcccatata tggagttccg
301 cgttacataa cttaacgtaa atggccgcgc tggctgaccg cccaacgacc cccgcccatt
361 gacgtcaata atgacgtatg ttcccatagt aacgccaata gggagcttcc attgacgtca
421 atgggtggag tatttacggt aaactgcccc cttggcagta catcaagtgt atcatatgcc
481 aagtaacccc cctattgacg tcaatgacgg taaatggccc gcttggtcatt atgcccagta
541 catgacctta tgggactttc ctacttgcca gtacatctac gtattagtca tgcctattac
601 catgggtgat cggttttggc agtacatcaa tgggcgttga tagcgggttg actcacgggg
661 atttccaaag tccaccacca ttgacgtcaa tgggagtttg ttttggcacc aaaatcaacg
721 ggactttcca aaatgtcgtg acaactccgc ccattgacg caaatgggag gtaggcgtgt
781 acgggtggag gtctatataa gcagagctcg tttagtgaac cgtcagatcg cctggagacg
841 ccatccaacg tgttttgacc tccatagaag acaccgggac cgatccagcc tccgcggcgc
901 ggaacgggtg attggaacgc ggattccccg tgccaagagt gacgtaagta ccgcctatag
961 actctatagg cacacccttt tggctcttat gcatgctata ctgttttttg cttggggcct
1021 atacaccccc gcttccctat gctatagggt atgggtatagc ttacgctata ggtgtgggtt
1081 attgaccatt attgaccact cccctattgg tgacgatact ttccattact aatccataac
1141 atggctcttt gccacaacta tctctattgg ctatatgcca atactctgtc cttcagagac
1201 tgacacggac ctgttatatt tacaggatgg ggtccatttt attatttaca aattccacata
1261 tacaacaacg cgtcccccg tgccgcagct ttttattaaa catagcgttg gatctccacg
1321 cgaatctcgg gtacgtgttc cggacatggg cttcttctcg gtacggcgg agcttccaca
1381 tccgagccct ggtcccatgc ctccagcggc toatggtcgc tggcgagctc cttgtccta
1441 acagtggagg ccagacttag gcacagcaca atgcccacca ccaccagtgt gccgcacaag
1501 gccgtggcgg taggggtatg gtctgaaaat gagcgtggag attgggctcg caccgctgac
1561 gcagatggaa gacttaaggc agcggcagaa gaagatgcag gcagctgagt tgtgtatttc
1621 tgataagagt cagaggtaac tcccgttgcg gtgctgttaa cgggtggagg cagtgtagtc
1681 tgagcagtag tegtgtctgc cgcgogcgc accagacata atagctgaca gactaacaga
1741 ctgttccctt ccatgggtct tttctgcagt caccgtcgga ccatgtgcga actcgatatt
1801 ttacacgact ctctttacca attctgcccc gaattacact taaaacgact caacagctta
1861 acgttggtct gccacgcatt acttgactgt aaaactctca ctcttaccga acttggcgtg
1921 aacctgccaa ccaaagcgag aacaaaacat aacatcaaac gaatcgaccg attgttaggt
1981 aatcgtcacc tccacaaaga gcgactcgct gtataccgtt ggcatgctag ctttatctgt
2041 tccgggcaata cgatgcccat tgtacttgtt gactggtctg atattcgtga gcaaaaaagc
2101 cttatggtat tgcgagcttc agtcgcaact caccgtcggt ctgttactct ttatgagaaa
2161 gcgttccgcg tttcagagca atgttcaaa aaagctcatg accaatttct agccgacctt
2221 gcgagcattc tacagagtaa caccacacgc ctcatgttca gtgatgctgg ctttaaagtg
2281 ccattggtata aatccgttga gaagctgggt tgggtactgg taagtgcagt aagaggaaaa
2341 ctacaatatg cagacctagg agcggaaaac tcagcaactt acatgatatg
2401 tcatctagtc actcaaagac tttaggctat aagaggctga ctaaaagcaa tccaatctoa
2461 tgccaaattc tattgtataa atctcgtct aaaggccgaa aaaatcagcg ctcgacacgg
2521 actcattgtc accacccgtc acctaaaatc tactcagcgt cggcaaaagg gccatgggtt
2581 ctagcaacta acttacctgt tgaattctga acaccacaa aacttggtta tatctattcg
2641 aagcgaatgc agattgaaga aaccttccga gacttgaaa gtccctgcta cggactaggc
2701 ctacgccata gccgaacgag cagctcagag cgttttgata tcatgctgct aatcgccctg
2761 atgcttcaac taacatgttg gcttgcgggc gttcatgctc agaaacaagg ttgggacaag

```

20

30

40

【表 2 - 2 4】

2821	cacttccagg	ctaacacagt	cagaaatcga	aacgtactct	caacagttcg	cttaggcag
2881	gaagtgttgc	ggcatttctg	ctacacaata	acaaggggag	acttactcgt	ggctgcaacc
2941	ctactagctc	aaaatttatt	cacacatggg	tacgctttgg	ggaaattatg	aggggatcgc
3001	tctagagcga	tccgggatct	cgggaaaagc	gttgggtgac	aaaggtgcct	tttatcatca
3061	ctttaaaaat	aaaaaacaat	tactcagtg	ctgttataag	cagcaattaa	ttatgattga
3121	tgccctacac	acaacaaaaa	ctgatttaac	aaatgggttg	tctgccttag	aaagtatat
3181	tgaacattat	cttgattata	ttattgataa	taataaaaa	cttatcccta	tccaagaagt
3241	gatgcctatc	attgggttga	atgaacttga	aaaaaattag	ccttgaatac	attactggta
3301	aggtaaacgc	cattgtcagc	aaattgatcc	aagagaacca	acttaaagct	ttcctgacgg
3361	aatgttaatt	ctcgttgacc	ctgagcactg	atgaatcccc	taattgattt	ggtaaaaaat
3421	attaagttaa	gggtgatata	catcttgtca	tatgatcccg	gtaattgtg	ttagctcact
3481	cattaggcac	ccagggtttt	acactttatg	ctccgggtc	gtatgttgtg	tggaattgtg
3541	agcggataac	aatttcacac	aggaacacgc	tatgacctg	attacgcca	gcgcgcaatt
3601	aaccctcact	aaagggaaca	aaagctggag	ctccaccgcg	gtggcgcccg	ctctagaact
3661	agtggatccc	ccgggctgca	gggaattcgat	atcaagctta	tccgataccg	tgacctcgag
3721	ctgcagaaaa	atgccagggtg	gactatgaac	tcacatccaa	aggagcttga	cctgatacct
3781	gattttcttc	aaacagggga	aacaacacaa	tcccacaaaa	cagctcagag	agaaaccatc
3841	actgatggct	acagcaccaa	gggatgcaat	ggcaatccat	tccgacattc	tctgtgacct
3901	gagcaaaatg	atttctctct	ccatgaatgg	ttgcttcttt	ccctcatgaa	aaggcaattt
3961	ccacactcac	aatatgcgac	aaagacaaac	agagaacaat	taattgtgct	cttcctaatt
4021	tcaaaattgt	agtggcagaag	aggagaacaa	aatctcaagt	tctgagtagg	ttttagtgat
4081	tggtataagag	gctttgacct	gtgagctcac	ctggacttca	tatccttttg	gataaaaaat
4141	gcttttataa	ctttcaggtc	tccgagtctt	tattcatgag	actgttgggt	tagggacaga
4201	cccacaaatg	aatgcctggc	ataggaaagg	gcagcagagc	cttagctgac	cttttcttgg
4261	gacaagcatt	gtcaaaacaat	gtgtgacaaa	actatttcta	ctgctttgca	cagctgtgct
4321	gggcaggggc	atccattggc	acctatcccc	ggtaaccttc	caactgcaag	aagattgttg
4381	cttactctct	cttcagaaagt	tctgcagact	gacatgcatt	tcataggtag	agataacatt
4441	tactgggaag	cacatctatc	atcacaaaaa	gcaggcaaga	ttttcagact	ttcttagtgg
4501	ctgaaataga	agcaaaagac	gtaattaaaa	acaaaatgaa	acaaaaaaaa	tcagttgata
4561	cctgtggtgt	agacatccag	caaaaaaata	ttatttgcac	taccatcttg	tcttaagtcc
4621	tcagacttag	caaggagaat	gtagatttcc	acagtatata	tgttttcaca	aaaggaagga
4681	gagaaacaaa	agaaaaatgg	actgactaaa	cttcagctag	tggatatagg	aagtaattct
4741	gcttaacaga	gattgcagtg	atctctatgt	atgtcctgaa	gaattatgtt	gtactttttt
4801	ccccattttt	taaatcaaac	agtgtcttac	agaggtcaga	atggtttctt	tactgtttgt
4861	caattctatt	tttcaaatc	agaacaatag	cttctataac	tgaatatata	ttgctattgt
4921	attctatgat	tgtccctcga	accatgaaca	ctcctccagc	tgaatttcac	aattcctctg
4981	tcactctgca	ggccattaag	ttattcatgg	aagatctttg	aggaaactg	caagttcata
5041	tcataaacac	atttgaaatt	gagtattggg	ttgcattgta	tggagctatg	ttttgctgta
5101	tcctcagaaa	aaaagtttgt	tataaagcat	tcacacccat	aaaaagatag	atttaaatat
5161	tccagctata	ggaagaaag	tgcgtctgct	cttcactcta	gtctcagttg	gtcctctcac
5221	atgcattgct	ctttatttct	octattttgt	caagaaaata	ataggtcacg	tcttgtttct
5281	acttatgtcc	tgccatagcat	ggctcagatg	cacgttgtag	atacaagaag	gatcaaatga
5341	aacagacttc	tggctctgta	cctacaacca	tagtaataag	cacactaact	aataattgct
5401	aattatgttt	tcctctctta	aggttcccat	atttttctgt	tttcttaag	atccatttat
5461	ctgggtgtta	ctgaagctca	atggaacatg	agcaataatt	cccagttctc	tctcccatcc
5521	aacagtcctg	atgatttagc	agaacaggca	gaaaacacat	tgttaccag	aattaaaaac
5581	taataattgc	tctccattca	atccaaaatg	gacctattga	aactaaaaat	taaccacaat
5641	ccattaaatg	atttctatgg	tgtcaaaagg	caaacttctg	aagggaacct	gtgggtgggt
5701	cacaattcag	gctatatatt	ccccagggct	cagccagtg	atcaatcatt	catctcgtga
5761	cttctctcgt	tgtgggtgtt	acctatata	ctaaatttaa	tatttctgtt	attaaaaatt
5821	aatatatttc	gacgatgaat	ttctcaagga	tatttttctt	cgtgttcgct	ttggttctgg
5881	ctttgtcaac	agtttccggc	gcgccagagc	cgaaaggta	ccaggtgcag	ctgcaggagt
5941	cggggggagg	cttgggtaa	ccgggggggt	cccttagagt	ctcctgtgca	gcctctggat
6001	tcactttcag	aaacgcctgg	atgagctggg	tcggccaggc	tccagggaag	gggctggagt
6061	gggtcggcgc	tattaaaagc	aaaattgatg	gtgggacaac	agactatgct	gcacccgtga
6121	aaggcgagatt	caccatctca	agagatgatt	caaaaaacac	gttatatctg	caaatgaata
6181	gcctgaaagc	cgaggacaca	gccgtatatt	actgtaccac	ggggattatg	ataacatttg
6241	ggggagttat	ccctccccgc	aattggggcc	agggaaacct	ggtcaccgtc	tcctcagcct
6301	ccaccaagg	cccatcggtc	ttccccctgg	caccctcttc	caagagcacc	tctgggggca
6361	cagcggccct	gggtgcctg	gtcaaggact	acttcccoga	accgggtgac	gtgtcgtgga
6421	actcaggcgc	ctgcaccagc	ggcgtgcaca	cctttccggc	tgtcctacag	tcctcaggac
6481	tctacttctc	tagcaacgtg	gtgaccgtgc	cctccagcag	cttgggcacc	cagacctaca
6541	tctgcaacgt	gaatcacaa	cccagcaaca	ccaaggtgga	caagaaagtt	gagcccaaat
6601	cttgtgacaa	aactcacaca	tgcccaccgt	gcccagcacc	tgaactcctg	gggggaccgt
6661	cagtcttctc	cttcccccca	aaacccaagg	acaccctcat	gatctcccgg	acccctgagg
6721	tcacatgcgt	gggtgtggac	gtgagccacg	aagaccctga	ggtcaagttc	aactggtacg
6781	tggacggcgt	ggaggtgcat	aatgccaaga	caaagccgcg	ggaggagcag	tacaacagca
6841	cgtaccgtgt	ggtcagcgtc	ctcaccgtcc	tgcaccaggga	ctggctgaat	ggcaaggagt

10

20

30

40

【表 2 - 2 5】

6901	acaagtgc	ggctctcc	aaagccct	cagccccc	cgagaaaa	atctccaa
6961	ccaaaggg	gccccgag	ccacaggt	acaccctg	ccatcccc	gatgagct
7021	ccaagaac	ggctcagc	acctgctg	tcaaaggc	ctatcccag	gacatcgcc
7081	tggagtgg	gagcaatg	cagccggg	acaactac	gaccacgc	cccggtct
7141	actccgag	ctccttct	ctctacag	agctcacc	ggacaagag	aggtggcag
7201	aggggaac	cttctcat	tccgtgat	atgaggtc	gcacaacc	tacacgcag
7261	agagcctc	cctgtctc	ggtaaagc	cagagccg	aaagcttt	tatgagct
7321	cacagccac	ctcgggtg	gtgtcccc	gacaaacg	caggatcac	tgctctgg
7381	atgcattg	agaaaaat	gtttattg	accagcag	gtcaggcc	gccccgtg
7441	tggctcat	tgaggacag	aaacgacc	ccgggatcc	tgagagatt	tctggctcc
7501	gctcaggg	aatggccac	ttgactat	gtggggccc	ggtggaag	gaaggtgac
7561	actactgt	ctcaactg	agcagtgt	atcatagg	ggtgttcag	ggagggacc
7621	agctgacc	cctaggtc	cccaaggc	ccccctcg	cactctgt	cccccctc
7681	ctgaggag	tcaagcca	aaggccac	tggtgtgt	cataagtga	tcctacccg
7741	gagcgtga	agtggcct	aaggcagat	gcagcccc	caaggcgg	gtggagacc
7801	ccacaccct	caaaacaa	aacaacaag	acgcggcc	cagctacct	agcctgacg
7861	ttgagcag	gaagtccc	aaaagctac	gctgccagg	cacgcattg	gggagcacc
7921	tggagaag	agtggcccc	gcagaatgt	caccgcgg	ggagggaag	gcccttttt
7981	aagggggag	aaacttcg	ccatgact	tctcgtgc	cccgcacgg	acactgatg
8041	gcagaggg	ctctgccat	gctgcttc	ctgcccct	tcgtcact	gaatgtgg
8101	tctttgct	tgccacag	agaaataaa	tctcaacat	taaatgggt	tcctgagat
8161	tttcaagag	tttcaagc	attccttcc	cagcaccct	tgctgcagg	cagtgccag
8221	caccaact	gctactgt	cccatgag	aaatccagt	caatatttt	caaagcaaa
8281	tggattac	atgccctag	tcttgatt	caggtgttt	gtattatct	tgctttcgt
8341	tcaccacat	tatcccat	cctccccct	aggggggg	cggtaccca	ttcgccctat
8401	agtgcctg	attacgcg	ctcactgg	gtcgtttac	aacgtcgtg	ctgggaaaa
8461	cctggcgt	cccaactt	tcgccttg	gcacatccc	ctttcgccg	ctggcgtat
8521	agcgaagag	ccgcaccca	tcgcccct	caacagttg	gcagcctga	tgccgaatg
8581	aaattgta	cgtaatat	ttgttaaa	tcgcgttaa	tttttgtta	atcagctcat
8641	tttttaacca	ataggccga	atcgcaaaa	tccttataa	atcaaaaga	tagaccgaga
8701	tagggttg	ttgtgtcca	gtttggaac	agagtccat	attaaaga	gtggactcca
8761	acgtcaaag	gcgaaaaac	gttatcagg	gcgatggcc	actactcgg	gacatatag
8821	caagatgt	atccaccta	acttaatga	ttttaccaa	atcattagg	gattcatcag
8881	tgctcaggt	caacgaga	taacattcc	tcaggaaa	ttatgatga	gatgtgcta
8941	aaaacttat	caatggct	ttatgcata	cgcaataca	gcgaaaaac	taaaagagc
9001	tgccgata	aaaggcca	ttattgcta	ttacgcgg	tttttattg	gcttgaaaga
9061	taataaaat	agataggt	tatttgaag	taaatctct	ttatcgtaa	aaatgcctc
9121	ttgggttat	aagagggt	ttatatctg	cggaataac	tcatttggg	acgaaataa
9181	taagcact	tctcctgt	actcccctg	gcttgaggg	ttacattga	ggtcatcgat
9241	agcaggata	taatacag	aaacgcata	ccaataatc	aaatccagc	atcccaaat
9301	ggtagtga	gattataat	aacagcaaa	agtaatggg	caataacac	ggttgcatg
9361	gtaaggct	ccaataatc	ctgtaaagc	ccttgctga	gactctttg	ttggatagac
9421	atcactccc	gtaatgcag	taaagcgat	ccaccaccg	ccaataaaa	taaaacaggg
9481	aaaactaac	aaccttcag	tataaacgt	aaaaggcaa	atgcactact	atctgcaata
9541	aatccgag	gactgccc	tttttcgccc	atttagtg	tattcttct	gccacaaag
9601	cttggaata	tgagtgtaa	agaccagac	ccgtaatga	aagccaaac	tcatgctatt
9661	catcatcac	atctctgta	tagcaccac	ccgtgctga	ttggctatc	atgcgctgaa
9721	ataataatc	acaaatgg	tcgttaata	agtgatgat	accgatcag	ttttgttcc
9781	tttagtgag	gttaattgg	cgcttgccg	aatcatggt	atagctgtt	cctgtgtgaa
9841	attgttatc	gctcacaat	ccacacaac	tacgagccg	aagcataag	tgtaaagcct
9901	ggggtgcct	atgagtga	taactcacat	taattgcgt	gcgctcact	cccgctttc
9961	agtcgggaa	cctgtcgtg	cagctgcatt	aatgaatcg	ccaacgcgg	gggagaggc
10021	gtttgcgt	tgggcgctc	tccgcttcc	cgctcactg	ctcgctgcg	toggctgtt
10081	gggtgcgg	agcggtatc	gctcactca	aggcggtat	acggttatc	acagaatcag
10141	gggataac	aggaaaga	atgtgacaa	aaggccagc	aaaggccag	aaccgtaaaa
10201	aggccgcgt	gctggcggt	ttccatagg	tccgcccc	tgacgagcat	cacaaaaatc
10261	gacgtcaca	tcagaggtg	cgaaaccga	caggactata	aagataccg	gcgtttcccc
10321	ctggaagct	cctcgtgcg	tctcctgtt	cgaccctgc	gcttacggg	tacctgtccg
10381	cctttctccc	ttcgggaag	gtggcgctt	ctcatagct	acgctgtag	tatctcagtt
10441	cggtgtag	ogttcgctc	aagctgggt	gtgtgcacg	accccggtt	cagccgacc
10501	gctgogcct	atccggtaac	tatcgtttg	agtccaacc	ggtaagacac	gacttatcgc
10561	cactggcag	agccactgg	aacaggatta	gcagagcgag	gtatgtagg	ggtgctacag
10621	agttcctga	gtgggtgct	aactacggt	acactagaag	gacagtatt	ggtatctgcg
10681	ctcgtgctg	gccagttacc	ttcggaaaa	gagttggtg	ctcttgatc	ggcaaaaaa
10741	ccacgcgtg	tagcgggtg	ttttttgtt	gcaagcagc	gattacgcg	agaaaaaaag
10801	gatctcaaga	agatcctttg	atcttttcta	cggggtctga	cgctcagtg	aacgaaaaact
10861	cacgttaagg	gattttgggt	atgagattat	caaaaaggat	cttcacctag	atccttttaa
10921	attaaaaatg	aagttttaaa	tcaatctaaa	gtatatatga	gtaaaactgg	tctgacagtt

10

20

30

40

【表 2 - 2 6】

```

10981 accaatgctt aatcagtgag gcacctatct cagcgatctg tctatttcgt tcatccatag
11041 ttgcttgact ccccgctcgt tagataacta cgatacggga gggcttaacca tctggcccca
11101 gtgctgcaat gatacgcga gaccacgct caccggctcc agatttatca gcaataaacc
11161 agccagccgg aagggccgag cgcagaagtg gtctcgcaac tttatccgcc tccatccagt
11221 ctatttaattg ttgcccggaa gctagagtaa gtagttcgcc agttaatagt ttgcgcaacg
11281 ttgttgccat tgctacaggg atcggtggtg cagcgtcgtc gtttggtatg gcttcattca
11341 gctccgggtc ccaacgatca aggcgagtta catgatcccc catgttgtgc aaaaaagcgg
11401 ttagctcctt cggctcctcg atcgttgtca gaagtaagtt ggccgcagtg ttatcactca
11461 tgggttatggc agcactgcat aattctctta ctgtcatgcc atccgtaaga tgctttcttg
11521 tgactgggtga gtactcaacc aagtcattct gagaatagtg tatgcggcga ccgagttgct
11581 cttgcccggc gtcaatacgg gataataccg cgcacatag cagaacttta aaagtgtca
11641 tcattggaaa acgttcttcg gggcgaaaaa tctcaaggat cttaccgctg ttgagatcca
11701 gttcgatgta acccactcgt gcaccaact gatcttcagc atcttttact ttcaccagcg
11761 tttctgggtg agcaaaaaca ggaaggcaaa atgccgcaaa aaagggaata agggcgacac
11821 ggaatgttg aatactcata ctcttctctt ttaaatatta ttgaagcatt tatcagggtt
11881 attgtctcat gagcggatag atatttgaat gtatttagaa aaataaaca ataggggttc
11941 cgcgcacatt tcccggaaaa gtgccac

```

10

20

30

40

SEQ ID NO:100 (pTnMCS (CMV-prepro-HCPro-CPA))

```

1 ctgacgcgcc ctgtagcggc gcattaaagc cggcgggtgt ggtggttacg cgcagcgtga
61 ccgtacact tgccagcgcc ctagegcgcc ctcttttcgc tttcttccct tcttttctcg
121 ccagcttcgc cggcatcaga ttggctattg gccattgcat acgttgtatc catatcataa
181 tatgtacatt tataattggc catgtccaac attaccgcca tgttgacatt gattattgac
241 tagttattaa tagtaataca ttacggggtc attagttcat agcccatata tggagttccg
301 cgttacataa cttacggtaa atggcccggc tggctgaccg cccaacgacc cccgccattt
361 gacgtcaata atgacgtatg ttcccatagt aacgcccaata gggactttcc attgacgtca
421 atgggtggag ttttacggg aaactgccc cttggcagta catcaagtgt atcatatgcc
481 aagtagcggc cctattgacg tcaatgacgg taaatggccc gcctggcatt atgccagta
541 catgacctta tgggactttc ctacttggca gtacatctac gtattagta tcgctattac
601 catgggtgat cggttttggc agtacatcaa tgggcgtgga tagcggtttg actcacgggg
661 atttccaagt ctccacccca ttgacgtcaa tgggagtttg ttttggcacc aaaatcaacg
721 ggactttcca aaatgtcgta acaactccgc cccattgaag caaatggggc gtaggcgtgt
781 acgggtgggag gtctatataa gcagagctcg tttagtgaac cgtcagatcg cctggagacg
841 ccatccacgc tgttttgacc tccatagaag acaccgggac cgtaccagcc tccgcggccg
901 ggaacgggtc attggaacgc ggattccccc tgccaagagt gacgtaagta ccgcctatag
961 actctatagg cacacccctt tggctcttat gcatgctata ctgttttttg cttggggcct
1021 atacaccccc gcttcttat gctatagggt atggtatage ttacgtata ggtgtgggtt
1081 attgaccatt attgaccact cccctattgg tgacgatact ttccattact aatccataac
1141 atggctcttt gccacaacta tctctattgg ctatatgcca atactctgtc cttcagagac
1201 tgacacggac tctgtatttt tacaggatgg ggtcccattt attatttaca aattcacata
1261 tacaacaacg ccgtccccc tggccgcagt ttttattaaa catagcgtgg gatctccacg
1321 cgaatctcgg gtacgtgttc cggacatggg ctcttctccg gtacggcgcc agcttccaca
1381 tcogagccct ggtcccatgc ctccagcgcc tcatggctgc tccgagctc cttgtctcta
1441 acagtggagg ccagacttag gcacagcaca atgcccacca ccaccagtgt gccgcacaag
1501 gccgtggcgg taggggtatg gtctgaaaat gagcgtggag attgggctcg caccgctgac
1561 gcagatggaa gacttaaggc agcggcagaa gaagatggag gcagctgagt tgttgtatc
1621 tgataagagc cagaggtaac tcccgttgcg gtgctgttaa cgggtggagg cagtgtagtc
1681 tgagcagtac tegtgtctgc cggcgccgcc accagacata atagctgaca gactaacaga
1741 ctgttctctt ccatgggtct tttctgcagt caccgtcggg ccatgtgcga actcgatatt
1801 ttacacgact ctctttacca attctgcccc gaattacact taaaacgact caacagctta
1861 acgttggctt gccacgcatt acttgactgt aaaactctca ctcttacga acttggccgt
1921 aacctgccaa ccaaagcgag aacaaaacat aacatcaaac gaatogaccg attgttaggt
1981 aatcgtcacc tccacaaaga ggcactcgct gtataccgtt ggcagctag ctttatctgt
2041 tcgggcaata cgtgcccatt tgtacttgtt gactggctctg atattcgtga gcaaaaacga
2101 cttatggtat tgcgagcttc agtcgcacta cacggctggt ctgttaactc ttatgagaaa
2161 gcgttccgcg tttcagagca atgttcaaag aaagctcatg accaatctt agccgaacct
2221 gcgagcattc taccgagtaa caccacaccg ctcatgttca gtgatgctgg ctttaaagtg
2281 ccatgggtata aatccgttga gaagctgggt tggtagtgg taagtgcagt aagaggaaaa
2341 gtacaatatg cagacctagg agcggaaaac tggaaacctc tcagcaactt acatgatatg
2401 tcatctagtc actcaaagac tttaggctat aagaggctga ctaaaagcaa tccaatctca
2461 tgccaaatc tattgtataa atctcgtctc aaaggccgaa aaaatcagcg ctgcacacgg
2521 actcattgtc accaccgtc acctaaaatc tactcagcgt cggcaaggga gccatgggtt
2581 ctagcaacta acttacctgt tgaaattcga acaccaaac aacttggtta tatctattcg
2641 aagcgaatgc agattgaaga aacctccga gacttgaaaa gtccctgccta cggactaggc
2701 ctacgccata gccgaacgag cagctcagag cgttttgata tcatgctgct aatcgccctg
2761 atgcttcaac taacatgttg gcttgccggc gttcatgctc agaacaagg ttgggacaa
2821 cacttccagg ctacacagc cagaatcga aacgtactct caacagttcg cttaggcatg
2881 gaagttttgc ggcattctgg ctacacaata acaagggaag acttactcgt ggctgcaacc

```

【表 2 - 2 7】

2941	ctactagctc	aaaatttatt	cacacatggt	tacgctttgg	ggaaattatg	aggggatcgc
3001	tctagagcga	tcggggatct	cgggaaaagc	gttgggtgac	aaaggtgcct	tttatcatca
3061	ctttaaaaaat	aaaaacaat	tactcagtg	ctgttataag	cagcaattaa	ttatgattga
3121	tgccctacatc	acaacaaaaa	ctgatttaac	aaatggttgg	tctgccttag	aaagtatatt
3181	tgaacattat	cttgattata	ttattgataa	taataaaaaa	cttatcccta	tccaagaagt
3241	gatgcctatc	attggttgga	atgaacttga	aaaaaattag	cottgaatac	attactggta
3301	aggtaaacgc	cattgtcagc	aaattgatcc	aagagaacca	acttaagct	ttcctgacgg
3361	aatgttaatt	ctcgttgacc	ctgagcactg	atgaatcccc	taatgatttt	ggtaaaaaatc
3421	attaagttaa	gggtggataca	catcttgcca	tatgatcccg	gtaatgtgag	ttagctcact
3481	cattaggcac	cccaggcttt	acactttatg	cttcgggctc	gtatgttggtg	tggaaattgtg
3541	agcgggataac	aatttcacac	aggaaacagc	tatgaccatg	attacgcaa	gcgcgcaatt
3601	aaccctcact	aaaggggaaca	aaagctggag	ctccaccgcg	gtggcgggcg	ctctagaact
3661	agtggatccc	cggggctgca	ggaattcgat	atcaagctta	tcgataccgc	tgacctcgag
3721	catcagattg	gctattggcc	attgcatacg	ttgtatccat	atcataatat	gtacatttat
3781	attggctcat	gtccaacatt	accgccatgt	tgacattgat	tattgactag	ttattaatag
3841	taatcaatta	cggggtcatt	agttcatagc	ccatataatg	agttccgctg	tacataactt
3901	acggtaaatg	gcccgcctgg	ctgaccgccc	aacgaccccc	gcccattgac	gtcaataatg
3961	acgtatgttc	ccatagtaac	gccaataggg	actttccatt	gacgtcaatg	gggtggagtat
4021	ttacgggtaaa	ctgcccactt	ggcagtagat	caagtgtatc	atatgtcaag	tacgccccct
4081	attgacgtca	atgacggtaa	atggcccgcg	tggcattatg	cccagtagat	gaccttatgg
4141	gacttttcccta	cttggcagta	catctacgta	ttagtcatcg	ctattacat	gggtgatgcgg
4201	ttttggcag	acatcaatgg	gcgtggatag	cggtttgact	cacggggatt	tccaagcttt
4261	caccgccattg	acgtcaatgg	gagtttgatt	tggcaccaaa	atcaacggga	ctttccaaaa
4321	tgctcgtaaca	actccgcccc	attgacgcaa	atgggcggta	ggcgtgtacg	gtgggaggtc
4381	tataataagca	gagctcgttt	agtgaaccgt	cagatcgctc	ggagacgcca	tccacgctgt
4441	tttgacctcc	atagaagaca	ccgggaccga	tccagcctcc	gcggccggga	acgggtgcatt
4501	ggaacgcgga	ttccccgtgc	caagagtgc	gtaagtaccg	cctatagact	ctataggcac
4561	accctcttgg	ctcttatgca	tgctatactg	tttttggctt	ggggcctata	cacccccgct
4621	tccttatgtct	ataggtgatg	gtatagctta	gcttataggt	gtgggttatt	gaccattatt
4681	gaccactccc	ctattgggtga	cgatactttc	cattactaat	ccataacatg	gctctttgcc
4741	acaactatct	ctattggcta	tatgccaata	ctctgtcctt	cagagactga	cacggactct
4801	gtatttttac	aggatggggg	cccattttat	atttacaat	tcacatatat	aacaacgcgg
4861	tcocccgtgc	cgcgagtttt	tattaaacat	agcgtgggat	ctccacgcga	atctcgggta
4921	cgtgttccgg	acatgggctc	ttctccggta	gcggcgaggc	ttccacatcc	gagccctggg
4981	cccattgcctc	cagcggctca	tggtcgctcg	gcagctcctt	gctcctaaca	gtggaggcca
5041	gacttaggca	cagcacaatg	cccaccacca	ccagtgtgcc	gcacaaggcc	gtggcggtag
5101	ggtagtgtgc	tgaanaatgag	cgtggagatt	gggctcgcac	ggctgacgca	gatggaagac
5161	tttaaggcagc	ggcagaagaa	gatgcaggca	gctgagttgt	tgattcttga	taagagtccg
5221	aggtaactcc	cgttgccgtg	ctgttaacgg	tggagggcag	tgtagtctga	gcagtagctg
5281	ttgctgcgcg	gcgcgccacc	agacataata	gctgacagac	taacagactg	ttcctttcca
5341	tgggtctttt	ctgcagtcac	cgtcggatca	atcattcatc	tcgtgacttc	ttcgtgtgtg
5401	gtgttttacct	atatacttaa	attttaatatt	tcgtttatta	aaatttaata	tatttcgacg
5461	atgaatttct	caaggatat	ttctctcgtg	ttcgtcttgg	ttctggcttt	gtcaacagtt
5521	tcggctgcgc	cagagccgaa	aggtagccag	gtgcagctgc	aggagtccgg	gggaggcttg
5581	gtaaagccgg	gggggtccct	tagagtctcc	tgtgcagcct	ctggattcac	tttcagaaac
5641	gcctggatga	gctgggtccg	ccaggctcca	gggaaggggc	tggagtgggt	cggccgtatt
5701	aaaagcaaaa	ttgatgttgg	gacaacagac	tatgctgcac	ccgtgaaagg	cagattcacc
5761	atctcaagag	atgattcaaa	aaacacgtta	tatctgcaaa	tgaatagcct	gaaagccgag
5821	gacacagccg	tatattactg	taccacgggg	attatgataa	catttggggg	agttatccct
5881	ccccgaatt	ggggccaggg	aacctgggtc	accgtctcct	cagcctccac	caaggggcca
5941	tcgggtcttc	ccctggcacc	ctcctccaag	agcactctcg	ggggcacagc	ggccctgggg
6001	tgccctgttc	aggactactt	ccccgaaccg	gtgacgggtg	cgtggaaactc	aggccctctg
6061	accagcggcg	tgcacacctt	tccggctgtc	ctacagtcct	caggactcta	cttccttagc
6121	aacgtgggtga	cogtgccttc	cagcagcttg	ggcacccaga	cctacatctg	caacgtgaat
6181	cacaagccca	gcaacaccaa	ggtggacaag	aaagttagag	ccaaatcttg	tgacaaaact
6241	cacacatgcc	caccgtgccc	agcacctgaa	ctcctggggg	gaccgtcagt	cttcctcttc
6301	cccccaaaac	ccaaggacac	cctcatgac	tcccggaccc	ctgaggtcac	atgcgtgggtg
6361	gtggacgtga	gccacgaaga	ccctgaggtc	aagttcaact	ggtagctgga	cggcgtggag
6421	gtgcataatg	ccaagacaaa	gccgcgggag	gagcagtaca	acagcacgta	ccgtgtggtc
6481	agcgtcctca	ccgtcctgca	ccaggactgg	ctgaatggca	aggagtacaa	gtgcaagggtc
6541	tccaacaaag	ccctcccagc	cccctatcag	aaaaccatct	ccaaagccaa	agggcagccc
6601	cgagaaccac	aggtgtacac	cctgccccca	tcccgggag	agctgaccaa	gaaccagggtc
6661	agcctgacct	gocctggtaa	aggtctctat	cccagcgaca	tcgccgtgga	gtgggagagc
6721	aatgggcagc	cggagaacaa	ctacaagacc	acgcctcccg	tgctggactc	cgaaggctcc
6781	ttcttctctt	acagcaagct	caccgtggac	aagagcaggt	ggcagcaggg	gaacgtcttc
6841	tcattgctccg	tgatgcata	ggctctgcac	aaccactaca	cgcagaagag	cctctccctg
6901	tctccgggta	aagcgcagaa	gcccgaagctt	tccatagagc	tgacacagcc	accctcgggtg
6961	tcagtgtccc	caggacaaac	ggccaggatc	acctgctctg	gagatgcatt	gccagaaaaa

10

20

30

40

【表 2 - 28】

7021	tatgtttatt	ggtaccagca	gaagtccaggc	caggccctcg	tgggtggcat	ctatgaggac
7081	agcaaacgac	cctccgggat	ccctgagaga	ttctctggct	ccagctcagg	gacaatggcc
7141	accttgacta	tcagtggggc	ccaggtggaa	gatgaagggtg	actactactg	ttactcaact
7201	gacagcagtg	gttatcatag	ggaggtgttc	agcggaggga	ccaagctgac	cgctcctaggt
7261	cagcccaagg	ctgccccctc	ggtcaactctg	ttcccaccct	cctctgagga	gcttcaagcc
7321	aacaaggcca	cactgggtgtg	tctcataagt	gactcctacc	cgggagccgt	gacagtggcc
7381	tgggaaggcag	atagcagccc	cgtcaaggcg	ggagtggaga	ccaccacacc	ctccaaacaa
7441	agcaacaaca	agtacgcggc	cagcagctac	ctgagcctga	cgcttgagca	gtggaagtcc
7501	cacaaaagct	acagctgcca	ggtcacgcat	gaagggagca	ccgtggagaa	gacagtggcc
7561	cctgcagaat	gttcaccgcg	gaggggaggga	agggcccttt	ttgaaggggg	aggaaacttc
7621	gocgccatgac	tcctctcggtg	ccccccgcac	ggaacactga	tgtgcagagg	gccctctgcc
7681	attgctgctt	cctctgcctt	tcctcgtcac	tctgaatgtg	gcttctttgc	tactgccaca
7741	gcaagaaata	aaatctcaac	atctaaatgg	gtttcctgag	atttttcaag	agtogttaag
7801	cacattcctt	cccagcacc	ccttgctgca	ggccagtggc	aggcaccac	ttggctactg
7861	ctgcccatga	gagaaatcca	gttcaatatt	ttccaaagca	aaatggatta	catatgccct
7921	agatcctgat	taacagggtgt	tttgtattat	ctgtgcttct	gcttcaccca	cattatccca
7981	ttgcctcccc	tcgagggggg	gcccgggtacc	caattcggcc	tatagttagt	cgtattacgc
8041	gcgctcactg	gccgtcgttt	tacaacgtcg	tgactgggaa	aaccctggcg	ttacccaact
8101	taatcgctt	gcagcacatc	cccctttcgc	cagctggcgt	aatagcgaag	aggcccgac
8161	cgatcgccct	tcccacagt	tgccgcagcct	gaatggcgaa	tggaaattgt	aagcgttaat
8221	atcttggttaa	aatttcgctt	aaatttttgt	ttaatcagct	cattttttta	ccaataggcc
8281	gaaatcggca	aaatccctta	taaatcaaaa	gaatagaccg	agatagggtt	gagtgttgtt
8341	ccagtttggg	acaagagctc	actattaag	aacgtggact	ccaacgtcaa	aggcgaaaa
8401	accgtctatc	agggcgatgg	cccactactc	cgggatcata	tgacaagatg	tgtatccacc
8461	ttaaactta	gattttttac	aaaatcatta	ggggattcat	cagtgtctcag	ggtcaacgag
8521	aattaacatt	ccgtcaggaa	agcttatgat	gatgatgtgc	ttaaaaactt	actcaatggc
8581	tggttatgca	tatcgcaata	catgcgaaaa	acctaaaaga	gcttgccgat	aaaaaaggcc
8641	aattttattgc	tattttaccgc	ggctttttat	tgagcttgaa	agataaataa	gatagatagg
8701	ttttatttga	agctaaatct	tctttatcgt	aaaaaatgcc	ctcttgggtt	atcaagaggg
8761	ctattatatt	tcgcggaata	acatcatttg	gtgacgaaat	aactaagcac	ttgtctctg
8821	tttactcccc	tgagcttgag	gggttaacat	gaaggctatc	gatagcagga	taataataca
8881	gtaaaacgct	aaaccaataa	tccaaatcca	gccatcccaa	attggtagtg	aatgattata
8941	aataacagca	aacagtaatg	ggccaataac	accggttgca	ttggtaaggc	tcaccaataa
9001	tcctgtgtaa	gcaccttgct	gatgactctt	tggttgata	gacatcactc	cctgtaatgc
9061	aggtaaaagc	atcccaccac	cagccaataa	aattaaaaca	gggaaaacta	accaaccttc
9121	agatataaac	gctaaaaagg	caaatgcact	actatctgca	ataaatccga	gcagtactgc
9181	cgttttttcg	ccatttttagt	ggctattctt	cctgccacaa	aggcttgga	tactgagtgt
9241	aaaagaccaa	gaccogtaat	gaaaagccaa	ccatcatgct	attcatcatc	acgatttctg
9301	taatagcacc	acaccgtgct	ggattggcta	tcaatgcgct	gaaataataa	tcaacaaatg
9361	gcacgtgtta	ctaagtgtatg	tataccgatc	agcttttgtt	cccttttagtg	agggttaatt
9421	gcgcgcttgg	cgtaatcatg	gtcatagctg	tttctgtgtg	gaaattgtta	tccgctcaca
9481	attccacaca	acatacagac	cggagcata	aagtgtaaag	cctgggggtgc	ctaagtgtg
9541	agctaactca	cattaattgc	gttgcgctca	ctgcccgtt	tccagtcggg	aaacctgtcg
9601	tgccagctgc	attaatgaat	cggccaacgc	gocgggagag	gcgggtttgcg	tattgggcgc
9661	tcttcgcttc	cctcgctcac	tgactcgctg	cgctcggtcg	ttcggctcg	gcgagcggta
9721	tcagctcact	caaaaggcgt	aatacggtta	tccacagaat	caggggataa	cgcaggaaag
9781	aacatgtgag	caaaaggcca	gcaaaaggcc	aggaaccgta	aaaaggccgc	gttgcgtggc
9841	tttttccata	ggctccgccc	ccttgacgag	catcacaaaa	atcgacgctc	aagtcagagg
9901	tggcgaaacc	cgacaggact	ataaagatac	caggcgtttc	cccctggaag	ctccctcgtg
9961	cgctctctgt	ttccgaccct	gcgcttacc	ggatacctgt	ccgcctttct	cccttcggga
10021	agcgtggcgc	tttctcatag	ctcacgctgt	aggatctca	gttcgggtgta	ggctcgttcgc
10081	tccaagctgg	gctgtgtgca	cgaaccccc	gttcagcccg	accgctgccc	cttatccggt
10141	aactatcgtc	ttgagtccaa	cccggtaaga	cacgacttat	cgcactggc	agcagccact
10201	ggtaacagga	ttagcagagc	gaggatgtga	ggcgggtgcta	cagagttctt	gaagtgggtg
10261	cctaactacg	gtacacactg	aaggacagta	tttggtatct	gcgctctgct	gaagccagtt
10321	accttcggaa	aaagagttgg	tagctcttga	tccggcaaac	aaaccaccgc	tggtagcggg
10381	ggtttttttg	tttgcaagca	gcagattacg	cgcagaaaaa	aaggatctca	agaagatcct
10441	ttgatctttt	ctacgggggtc	tgacgctcag	tggaaacgaaa	actcacgtta	agggattttt
10501	gtcatgagat	tatcaaaaag	gatcttcacc	tagatccttt	taaatataaa	atgaagtttt
10561	aaatcaatct	aaagtatata	tgagtaaaact	tggtctgaca	gttaccaatg	cttaatcagt
10621	gaggcaccta	tctcagcgat	ctgtctatct	cgttcaccca	tagttgcctg	actccccgtc
10681	gtgtagataa	ctacgatacg	ggagggtcta	ccatctggcc	ccagtgtctgc	aatgataccg
10741	cgagaccac	gctcaccggc	tccagattta	tcagcaataa	accagccagc	cggaaaggcc
10801	gagcgagaa	gtggctctgc	aactttatcc	gocctccatcc	agtctattaa	ttgttgccgg
10861	gaagctagag	taagtgttcc	gcagtttaac	agtttgcgca	acgttggttc	cattgtctaca
10921	ggcatcgtgg	tgtcacgctc	gtcgtttggg	atggcttcat	tcagctccgg	ttcccaacga
10981	tcaaggcgag	ttacatgatc	cccctgttg	tgcaaaaaag	cgggttagctc	cttcgggtcct
11041	ccgatcgttg	tcagaagtaa	gttgcccgca	gtgttatcac	tcatgggttat	ggcagcactg

10

20

30

40

【表 2 - 2 9】

```

11101 cataattctc ttactgtcat gccatccgta agatgctttt ctgtgactgg tgagtactca
11161 accaagtcac tctgagaata gtgtatgcgg cgaccgagtt gctcttgccc ggcgtaataa
11221 cgggataata ccgcccaca tagcagaact ttaaaagtgc tcatcattgg aaaacgttct
11281 tcggggcgaa aactctcaag gatcttaccg ctgttgagat ccagttcgat gtaaccactc
11341 cgtgcaccca actgatcttc agcatctttt actttcacca gcgtttctgg gtgagcaaaa
11401 acaggaaggg aaaaatgccg aaaaaagga ataaggcgga cacggaaatg ttgaatactc
11461 atactcttcc tttttcaata ttattgaagc atttatcagg gttattgtct catgagcgga
11521 tacatatttg aatgtattta gaaaaataaa caaatagggg ttccgcgcac atttccccga
11581 aaagtgcac

```

SEQ ID NO:101 (pTnMCS (CMV-prepro-HCPro-Lys-CPA))

```

1 ctgacgcgcc ctgtagcgcc gcattaagcg cggcggtgtg ggtggttacg cgcagcgtga
61 ccgctacact tgcagcgccc ctgacgccc ctccttctgc tttcttccct tcctttctcg
121 ccacgttcgc cggcatcaga ttggctattg gccattgcat acgttgatc catatcataa
181 tatgtacatt tatattggct catgtccaac attacgcga ttgtgacatt gattattgac
241 tagttattaa tagtaataa ttacgggttc attagtcat agcccatata tggagttcgc
301 cgttacataa cttacggtaa atggcccgcc tggctgaccg cccaacgacc cccgcccatt
361 gacgtcaata atgacgtatg ttcccatagt aacgccaata gggactttcc attgacgtca
421 atgggtggag tatttacggt aaactgcccc cttggcagta catcaagtgt atcatatgcc
481 aagtaacgcc cctattgacg tcaatgacgg taaatggccc gcctggcatt atgcccagta
541 catgacctta tgggactttc ctacttggca gtacatctac gtattagtca tgcctattac
601 catggtgatg cgggttttggc agtacatcaa tgggcgtgga tagcgggttg actcacgggg
661 atttccaagt ctccacccca ttgacgtcaa tgggagtttg ttttggcacc aaaatcaacg
721 ggactttcca aaatgtcgt acaactccgc cccattgacg caaatggcg gttagcggtg
781 acgggtggag gtcctatata gcagagctcg tttagtgaac cgtcagatcg cctggagacg
841 ccatccacgc tgttttgacc tccatagaag acacggggac cgtccagcc tccgcggcgc
901 ggaacggtgc attggaacgc ggattccccg tgccaagagt gacgtaagta ccgctatag
961 actctatagg cacaccctt tggctcttat gcatctata ctgtttttgg cttggggcct
1021 atacacccc gcttcttat gctatagggt atggtatagc ttagcctata ggtgtgggtt
1081 attgaccatt attgaccact cccctattgg tgacgatact ttccattact aatccataac
1141 atggctcttt gccacaacta tctctattgg ctatatgcca atactctgtc cttcagagac
1201 tgacacggac tctgtatttt tacaggatgg ggtcccattt attatttaca aattcacata
1261 tacaacaacg ccgtcccccg tgcccgcagt ttttattaaa catagcgtgg gatctccacg
1321 cgaatctcgg gtagctgttc cggacatggg ctcttctccg gtacggcgcg agcttccaca
1381 tccgagccct gttcccctgc ctccagcggc tcatggctgc tggcgagctc cttgctcta
1441 acagtggagg ccagacttag gcacagcaca atgcccacca ccaccagtgt gccgcacaag
1501 gccgtggcgg tagggatatg gtctgaaaat gagcgtggag attgggctcg cacggctgac
1561 gcagatggaa gacttaaggg agcggcagaa gaagatgcag gcagctgagt tgttgtattc
1621 tgataagagt cagaggtaac tccggttgcg gtgctgttaa cgggtggaggg cagtgtagtc
1681 tgagcagtag tctgtgtgc cgcgcgcgcc accagacata atagctgaca gactaacaga
1741 ctgttccctt ccatgggtct tttctgcagt caccgtcgga ccatgtgoga actcgatatt
1801 ttacacgact ctctttacca attctgcccc gaattacact taaaacgact caacagctta
1861 acgttggctt gccacgcatt acttgactgt aaaactctca ctcttacga acttggccgt
1921 aacctgccc acaaacgcgag aacaaaacat aacatcaaac gaatcgaccg attggttaggt
1981 aatcgtcacc tccacaagaa gcgactcgct gtataccgtt ggcctgctag ctttatctgt
2041 tcgggcaata cgtatgccc tgtacttgtt gactggctcg atattcgtga gcaaaaacga
2101 cttatgggtat tgcgagcttc agtcgcacta caccgtcggt ctgttactct ttatgagaaa
2161 gcgttcccgc tttcagagca atgttcaaag aaagctcatg accaatttct agccgacctt
2221 cggagcattc taccagtaaa caccacacgc ctcatgtca gtgatgctgg ctttaaagtg
2281 ccatgggtata aatccgttga gaagctgggt tggtagctgt taagtcgagt aagaggaaaa
2341 gtacaatatg cagacctagg agcggaaaac tggaaacctt tcagcaactt acatgatag
2401 tcatctagtc actcaagac tttaggctat aagaggctga ctaaaagcaa tccaatctca
2461 tgccaaatct tatgtataa atctcgctct aaaggccgaa aaaatcagcg ctgcacacgg
2521 actcattgtc accaccgctc acctaaaac tactcagcgt cggcaaaagg gccatgggtt
2581 ctagcaacta acttacctgt tgaaattcga acacccaaac aacttgtaa tatctattcg
2641 aagcgaatgc agattgaaga aaccttcoga gacttgaaaa gtctgctcta cggactaggc
2701 ctacgccata gccgaacgag cagctcagag cgttttgata tcatgctgct aatcgccctg
2761 atgcttcaac taacatggtt gcttgcgggc gttcatgctc agaaaacagg ttgggacaag
2821 cacttccagg ctaacacagt cagaaatcga aacgtactct caacagttcg cttaggcatg
2881 gaagttttgc ggcattcttg ctacacaata acaagggaag acttactcgt ggctgcaacc
2941 ctactagctc aaaatttatt cacacatggt tacgcttttg ggaaattatg aggggatcgc
3001 tctagagcga tccgggactc cgggaaaagc gttgggtgac aaagtgccct tttatcatca
3061 ctttaaaaat aaaaaacaat tactcagtcg ctgttataag cagcaattaa ttatgattga
3121 tgcctacatc acaacaacaa ctgatttaac aaatgggttg tctgccttag aaagtatatt
3181 tgaacattat cttgattata ttattgataa taataaaaaa cttatcccta tccaagaagt
3241 gatgcctatc attggttgga atgaacttga aaaaaattag ccttgaatac attactggta
3301 aggtaaacgc cattgtcagc aaattgatcc aagagaacca acttaagctt ttcctgacgg
3361 aatgttaatt ctgcttgacc ctgagcactg atgaatcccc taatgatttt ggtaaaaaac

```

10

20

30

40

【表 2 - 3 0】

3421	attaaggttaa	ggtggatata	catcttgtca	tatgatcccg	gtaatgtgag	ttagctcact
3481	cattaggcac	cccaggcttt	acactttatg	cttcgggctc	gtatgttgtg	tgggaattgtg
3541	agcggataac	aatttcacac	aggaaacagc	tatgaccatg	attacgcca	gcgcgcaatt
3601	aacctcact	aaaggggaaca	aaagctggag	ctccaccgcg	gtggcggccg	ctctagaact
3661	agtggatccc	ccgggctgca	ggaattcgat	atcaagctta	tcgataccgc	tgacctcgag
3721	catcagattg	gctattggcc	attgcatacg	ttgtatccat	atcataatat	gtacatttat
3781	attggctcat	gtccaacatt	acggccatgt	tgacattgat	tattgactag	ttattaatag
3841	taatcaatta	cggggtcatt	agttcatagc	ccatataatg	agttccgcgt	tacataactt
3901	acggtaaatg	gcccgcctgg	ctgaccgccc	aacgaccccc	gcccattgac	gtcaataatg
3961	acgtatgttc	ccatagtaac	gccaataggg	actttccatt	gaogtcaatg	gggtggagat
4021	ttacggtaaa	ctgcccactt	ggcagtagac	caagtgtatc	atatgtcaag	tacgccccct
4081	attgacgtca	atgacggtaa	atggcccggc	tggcattatg	ccagtagcat	gaccttatgg
4141	gactttcccta	cttggcagta	catctacgta	ttagtcatcg	ctattaccat	gggtgatgcg
4201	ttttggcag	acatcaatgg	gcgtggatag	cggtttgact	cacggggatt	tccaagtctt
4261	caccocattg	acgtcaatgg	gagtttgttt	tggcaccaaa	atcaacggga	ctttccaaaa
4321	tgctgtaaca	actccgcccc	attgacgcaa	atggggggta	ggcgtgtacg	gtgggaggtc
4381	tatataagca	gagctcggtt	agtgaaccgt	cagatcgcc	ggagacgcca	tccacgctgt
4441	tttgacctcc	atagaagaca	cggggaccga	tccagcctcc	gcggccggga	acggtgcatt
4501	ggaaacggga	ttcccgcgtg	caagagtac	gtaagtaccg	cctatagact	ctataggcac
4561	accccttttg	ctcttatgca	tgtctacttg	tttttggctt	ggggcctata	cacccccgct
4621	tccttatgct	ataggtgatg	gtatagctta	gcctataggt	gtgggttatt	gacctattt
4681	gacctctcc	ctattggtga	cgatactttc	cattactaat	ccataacatg	gctctttgcc
4741	acaactatct	ctattggcta	tatggcaata	ctctgtcctt	cagagactga	cacggactct
4801	gtatttttac	aggatgggg	ccattttatt	atttcaaaat	tcacataatc	aacaacgccc
4861	tcctccgtgc	ccgcagtttt	tattaaacat	agcgtgggat	ctccacgcca	atctcgggta
4921	cgtgttccgg	acatggcttc	ttctccggtc	gcggcgggag	ttccacatcc	gagccctgg
4981	cccatgcctc	cagcggctca	tggctgcctc	gcagctcctt	gctcctaaca	gtggaggcca
5041	gacttaggca	cagcacatg	cccaccacca	ccagtgtgct	gcacaaggcc	gtggcggtag
5101	ggatatgtgc	tgaaaatgag	cgtggagatt	gggctcgcac	ggctgacgca	gatgggaagac
5161	ttaaaggcag	ggcagaagaa	gatgcaggca	gctgagttgt	tgtattctga	taagagtcat
5221	aggtaactcc	cgttcgggtg	ctgttaacgg	tggagggcag	tgtagtctga	gcagtactcg
5281	ttgctgcctc	gcgcgccacc	agacataata	gctgacagac	taacagactg	ttcctttcca
5341	tgggtctttt	ctgcagtcac	cgtcggatca	atcattcatc	tcgtgacttc	ttcgtgtgtg
5401	gtgtttacct	atatatctaa	atttaatat	tcgtttatta	aaatttaata	tatttcgacg
5461	atgaatttct	caaggtatatt	ttctctcgtg	ttcgttttgg	ttctggcttt	gtcaacagtt
5521	tcggctgcgc	cagagccgaa	aggtaccacg	gtgcagctgc	aggagtccgg	gggaggtctg
5581	gtaaagccgg	gggggtccct	tagagtctcc	tgtgcagcct	ctggattcac	tttcagaaac
5641	gcctggatga	gctgggtccg	ccaggctcca	gggaaggggc	tggagtgggt	cggccgtatt
5701	aaaagcaaaa	ttgatggtgg	gacaacagac	tatgtgcac	ccgtgaaagg	cagattccac
5761	atctcaagag	atgattcaaa	aaacacgtta	tatctgcaaa	tgaatagcct	gaaagccgag
5821	gacacagccg	tatattactg	taccacgggg	attatgataa	catttggggg	agttatccct
5881	cccccgat	ggggccagg	aacctgtgtc	accgtctcct	cagcctccac	caaggggcca
5941	tcgggtctcc	ccctggcacc	ctcctccaag	agcacctctg	ggggcacagc	ggccctgggc
6001	tgcctggta	aggactactt	ccccgaaccg	gtgacggtgt	cgtggaactc	aggcgcctctg
6061	accagcggcg	tgccacactt	tcggctgttc	ctacagtcct	caggactcta	cttccttagt
6121	aacgtgggta	ccgtgccctc	cagcagcttg	ggcaccacga	cctacatctg	caacgtgaat
6181	cacaagccca	gcaacaccaa	ggtggacaag	aaagttagag	ccaaatcttg	tgacaaaact
6241	cacacatgcc	caccgtgccc	agcacctgaa	ctcctggggg	gaccgtcagt	cttctctctc
6301	cccccaaaac	ccaaggacac	cctcatgatc	tcccggaccc	ctgaggtcac	atgcgtgggtg
6361	gtggacgtga	gccacgaaga	ccttgagggtc	aagttcaact	ggtagctgga	cggcgtggag
6421	gtgcataatg	ccaagacaaa	gcccggggag	gagcagtaca	acagcacgta	ccgtgtgggtc
6481	agcgtcctca	ccgtcctgca	ccaggactgg	ctgaatggca	aggagtacaa	gtgcaagggtc
6541	tccaacaaag	ccctcccagc	ccccatcgag	aaaaccatct	ccaaagccaa	agggcagccc
6601	cgagaaccac	aggtgtacac	cctgccccca	tcccgggatg	agctgaccga	gaaccagggtc
6661	agcctgacct	gcctgggtcaa	aggcttctat	cccagcgaca	tcgcccgtga	gtgggagagc
6721	aatgggagc	cggagaacaa	ctacaagacc	acgcctcccg	tgtgtgactc	cgcgggtctc
6781	ttcttctctc	acagcaagct	caccgtggac	aagagcaggt	ggcagcaggg	gaacgtcttc
6841	tcattgctccg	tgtatgcata	ggctctgcac	aaccactaca	cgcagaagag	cctctccctg
6901	tctccgggta	aagcggcaga	gcogaaaaag	ctttcctatg	agctgacaca	gccaccctcg
6961	gtgtcagtg	ccccaggaca	aacggccagg	atcacctgct	ctggagatgc	attgccagaa
7021	aaatatgttt	attggtacca	gcagaagtca	ggccaggccc	ctgtgggtgt	catctatgag
7081	gacagcaaac	gacctccgg	gatccctgag	agattctctg	gctccagctc	agggacaatg
7141	gccacottga	ctatcagtg	ggcccagggtg	gaagatgaag	gtgactacta	ctgttactca
7201	actgacagca	gtggttatca	tagggagggtg	ttcagcggag	ggaccaagct	gaccgtccta
7261	gctcagccca	aggtgcctcc	ctcgttccac	ctgttccctg	cctcctctga	ggagcttcaa
7321	gccaacaagg	ccacactgg	gtgtctcata	agtgactcct	acccggggag	cgtgacagtg
7381	gcctggaagg	cagatagcag	ccccgtcaag	gcgggagtg	agaccaccac	acccctccaaa
7441	caaagcaaca	acaagtagcg	ggccagcagc	tacctgagcc	tgacgcttga	gcagtggaa

10

20

30

40

【表 2 - 3 1】

7501	tcccacaaaa	gctacagctg	ccaggtcacg	catgaaggga	gcaccgtgga	gaagacagtg
7561	gccctctgcag	aatgtttcacc	gctgagggag	ggaagggccc	tttttgaagg	gggaggaaac
7621	ttcgcgccat	gactcctctc	gtgccccccg	cacgggaacac	tgatgtgcag	agggccctct
7681	gccattgctg	cttccctctgc	ccttccctcgt	cactctgaat	gtggcttctt	tgctactgcc
7741	acagcaagaa	ataaaatctc	aacatctaaa	tgggtttcct	gagatttttc	aagagtcgtt
7801	aagcacattc	cttccccagc	accccttgcg	gcaggccagt	gccaggcacc	aacttggcta
7861	ctgctgcccc	tgagagaaat	ccagttcaat	attttccaaa	gcaaaatgga	ttacatatgc
7921	cctagatcct	gattaacagg	tgttttgtat	tatctgtgct	ttcgcttcac	ccacattatc
7981	ccattgcctc	ccctcgaggg	ggggcccggt	acccaattcg	ccctatagtg	agtcgtatta
8041	cgcgcgctca	ctggcgcgtc	ttttacaacg	tctgtactgg	gaaaaccctg	gcgttaccca
8101	acttaatcgc	cttgccagc	atcccccttt	cgccagctgg	cgtaatagcg	aagaggcccg
8161	caccgagtcg	ccttcccaac	agttgcgcag	cctgaatggc	gaatggaaat	tgtaagcgtt
8221	aatattttgt	taaaattcgc	gttaaatctt	tgtaaatca	gctcattttt	taaccaatag
8281	gccgaaatcg	gcaaaatccc	ttataaatca	aaagaataga	ccgagatagg	gttgagtgtt
8341	gttccagttt	ggacaagag	tccactatta	aagaacgtgg	actccaacgt	caaagggcga
8401	aaaaccgtct	atcagggcga	tggcccacta	ctccggggtc	atatgacaag	atgtgtatcc
8461	accttaactt	aatgattttt	accaaaatca	ttaggggatt	catcagtgtc	cagggtcaac
8521	gagaattaac	attccgtcag	gaaagcttat	gatgatgatg	tgcttaaaaa	cttactcaat
8581	ggctgggttat	gcatactgca	atacatgcga	aaaaccta	agagcttgcc	gataaaaaag
8641	gccaatattt	tgctattttac	cgcggttttt	tattgagctt	gaaagataaa	taaaatagat
8701	aggtttttat	tgaagctaaa	tcttctttat	cgtaaaaaat	gcccctcttg	ggtatcaaga
8761	gggtcattat	atttcgcgga	ataacatcat	ttgggtgacg	aataactaag	cacttgcctc
8821	ctgtttactc	ccctgagctt	gaggggttaa	catgaaggct	atcgatagca	ggataataat
8881	acagtaaaac	gctaaaccaa	taatccaaat	ccagccatcc	caaattggta	gtgaatgatt
8941	ataaataaca	gcaaacagta	atgggccaat	aacaccggtt	gcattggtaa	ggctcaccaa
9001	taateccctgt	aaagcacctt	gctgatgact	ctttgttttg	atagacatca	ctccctgtaa
9061	tgcaggtaaa	gcgatccccc	caccagccaa	taaaattaaa	acagggaaaa	ctaaccaccc
9121	ttcagatata	aacgctaaaa	aggcaaatgc	actactatct	gcaataaatc	cgagcagtac
9181	tgccgttttt	tcgcccattt	agtggctatt	cttccctgca	caaaggcttg	gaatactgag
9241	tgtaaaagac	caagaccggt	aatgaaaagc	caaccatcat	gctattcatc	atcacgattt
9301	ctgtaaatagc	accacaccgt	gctggattgg	ctatcaatgc	gctgaaataa	taatacaaaa
9361	atggcatcgt	taataaagtg	atgtataccg	atcagctttt	gttcccttta	gtgagggtta
9421	attgcgcgct	tggcgtaatc	atggctcatg	ctgtttcctg	tgtgaaattg	ttatccgctc
9481	acaattccac	acaacatacg	agccgggaagc	ataaagtgtg	aagcctgggg	tgccctaata
9541	gtgagctaac	tcacattaat	tgcgttgccg	tcactgcccg	ctttccagtc	gggaaacctg
9601	tcgtgcccagc	tgcattaatg	aatcgcccaa	cgcgccggga	gaggcggttt	gcgtattggg
9661	cgctcttccg	cttccctcgt	cactgactcg	ctgctgctcg	tcgttcgggt	gcggcgagcg
9721	gtatcagctc	actcaaaaggc	ggtaatacgg	ttatccacag	aatcagggga	taacgcagga
9781	aagaacatgt	gagcaaaaag	ccagcaaaaag	gccagggaacc	gtaaaaaggc	cgcttgctg
9841	gcgtttttcc	ataggctccg	ccccctgcag	gagcatcaca	aaaactcgag	ctcaagtcag
9901	aggtggcgaa	accgcacagg	actataaaga	taccaggcgt	ttccccctgg	aagctccctc
9961	gtgcgctctc	ctgttccgac	cctgccgctt	accggatacc	tgtccgcctt	tctcccttcg
10021	ggaagcgtgg	cgctttctca	tagctcacgc	tgtaggtatc	tcagttcggt	gtaggtcggt
10081	cgctccaagc	tgggctgtgt	gcacgaaccc	cccgttcagc	ccgaccgctg	cgccctatcc
10141	ggtaactatc	gtcttgagtc	caaccgggta	agacacgact	tatcgccact	ggcagcagcc
10201	actggtaaca	ggtattagcag	agcgagggtat	gtaggcggtg	ctacagagtt	cttgaagtgg
10261	tggcctaact	acggctacac	tagaaggaca	gtatttggtg	tctgcgctct	gctgaagcca
10321	gttacctctg	gaaaaagagt	tggtagctct	tgatccggca	aaacaaaccac	cgctggtagc
10381	ggtgggtttt	ttgtttgcaa	gcagcagatt	acgcgcagaa	aaaaaggatc	tcaagaagat
10441	ccttttgatct	ttctacggg	gtctgacgct	cagtggaaag	aaaactcaag	ttaagggaat
10501	ttggctcatga	gattatcaaa	aaggatcttc	acctagatcc	ttttaaatga	aaaatgaagt
10561	tttaaatcaa	tctaaagtat	atatgagtaa	acttggcttg	acagttacca	atgcttaatc
10621	agttaggcac	ctatctcagc	gatctgtcta	tttcgttcat	ccatagttgc	ctgactcccc
10681	gtcgtgtaga	taactacgat	acgggagggc	ttaccatctg	gccccagtg	tgcaatgata
10741	ccgcgagacc	cacgtccacc	ggctccagat	ttatcagcaa	taaaccagcc	agccgggaagg
10801	gcgcgagcga	gaagtggctc	tgcaacttta	tcgcgctcca	tcagtcctat	taattgttgc
10861	cggggaagcta	gagtaagtag	ttcgccagtt	aatagtttgc	gcaacgttgt	tgccattgct
10921	acaggcatcg	tgggtgtcag	ctcgtcgttt	gggtatggct	cattcagctc	cggttcccaa
10981	cgatcaaggc	gagttacatg	atcccccatg	ttgtgcaaaa	aagcggttag	ctccttcggg
11041	cctccgatcg	ttgtcagaag	taagttggcc	gcagtgttat	caatcatggt	tatggcagca
11101	ctgcataatt	ctcttactgt	catgccatcc	gtaagatgct	tttctgtgac	tggtgagtac
11161	tcaaccaagt	cattctgaga	atagtgatg	cgccgaccca	gttgctcttg	ccggcgctca
11221	atacgggata	ataccgcgcc	acatagcaga	actttaaaag	tgctcatcat	tggaaaacgt
11281	tcttcggggc	gaaaactctc	aaggatctta	ccgctgttga	gatccagttc	gatgtaaccc
11341	actcgtgcac	ccaactgac	tcagcatctc	tttactttca	ccagcgtttc	tgggtgagca
11401	aaaacaggaa	ggcaaaatgc	cgcaaaaag	ggaataaggg	cgacacggaa	atgttgata
11461	ctcatactct	tcctttttca	atattattga	agcattttatc	agggttattg	tctcatgagc
11521	ggatacatat	ttgaatgtat	ttagaaaaat	aaacaaatag	gggttccgcg	cacatttccc

10

20

30

40

【表 2 - 3 2】

11581 cgaaaagtgc cac

SEQ ID NO:102 (pTnMod (CHOvop-prepro-HCPro-CPA))

```

1  ctgacgcgcc ctgtagcggc gcattaagcg cggcgggtgt ggtggttacg cgcagcgtga
61  ccgctacact tgcagcgcc ctacgcccgc ctcccttcgc tttcttccct tcccttctcg
121  ccacgttcgc cggcatcaga ttggctattg gccattgcat acgttgtatc catatcataa
181  tatgtacatt tatattggct catgtccaac attaccgcca tgttgacatt gattattgac
241  tagttattaa tagtaataaa ttacgggggc attagtccat agcccatata tggagttccg
301  cgttacataa cttacggtaa atggcccgcc tggctgacgg cccaacgacc cccgcccatt
361  gacgtcaata atgacgtatg ttcccatagt aacgccaata gggactttcc attgacgtca
421  atgggtggag tatttacggg aaactgcccc cttggcagta catcaagtgt atcatatgcc
481  aagtacgccc cctattgacg tcaatgacgg taaatggccc gcttggcatt atgccagta
541  catgacctta tgggactttc ctacttggca gtacatctac gtattagtca tcgctattac
601  catggtgatg cgggttttggc agtacatcaa tgggcgtgga tagcggtttg actcacgggg
661  atttccaagt ctccacccca ttgacgtcaa tgggagtttg ttttggcacc aaaatcaacg
721  ggactttcca aaatgtcgta acaactccgc cccattgacg caaatgggcg gtaggcgtgt
781  acgggtggag gtctatataa gcagagctcg tttagtgaac cgtcagatcg cctggagacg
841  ccatccacgc tgttttgacc tccatagaag acaccgggac cgtaccagcc tccgcgcccg
901  ggaacggtgc attggaacgc ggattccccg tgccaagagt gacgtaagta cgcctatag
961  actctatagg cacacccctt tggctcttat gcattgtata ctgtttttgg cttggggcct
1021  atacaccccc gcttccttat gctatagggt atgggtatagc ttagcctata ggtgtgggtt
1081  attgaccatt attgaccact cccctattgg tgacgatact ttcctattac aatccataac
1141  atggctctctt gccacaacta tctctattgg ctatatgcca atactctgtc cttcagagac
1201  tgacacggac tctgtatttt tacaggatgg ggtccatttt attatttaca aattcacata
1261  tacaacaacg ccgtcccccg tgcccgcagt ttttattaaa catagcgtgg gatctccacg
1321  cgaatctcgg gtacgtgttc cggacatggg ctcttctccg gtacggcgcg agcttccaca
1381  tccgcgcctt ggtcccatgc ctccagcgcc tcatggctgc tcggcagctc cttgctccta
1441  acagtggagg ccagacttag gcacagcaca atgcccacca ccaccagtgt gccgcacaag
1501  gccgtggcgg tagggtatgt gtctgaaat gagcgtggag attgggctcg cacggctgac
1561  gcagatggaa gacttaaggc agcggcagaa gaagatgcag gcagctgagt tgttgatttc
1621  tgataagagt cagaggtaac tcccgttgcg gtgctgttaa cgggtggagg cagtgtagtc
1681  tgagcagtac tcgttgctgc cgcgcgcgcc accagacata atagctgaca gactaacaga
1741  ctgttctctt ccatgggtct tttctgcagt caccgtcgga ccatgtgtga acttgatatt
1801  ttacatgatt ctctttacca attctgcccc gaattacact taaaacgact caacagctta
1861  acgttggctt gccacgcatt acttgactgt aaaactctca ctcttaccga acttggccgt
1921  aacctgccaa ccaaagcgag aacaaaacat aacatcaaac gaatcgaccg attgttaggt
1981  aatcgttcacc tccacaaaga gcgactcgct gtataccgtt ggcattgctag ctttatctgt
2041  tcgggcaata cgatgcccat tgtacttgtt gactggctgt atattcgtga gcaaaaaacg
2101  cttatggtat tgcgagcttc agtcgcaacta cagggtcgtt ctgttactct ttatgagaaa
2161  gcgttccgcg tttcagagca atgttcaaag aaagctcatg accaatttct agccgacctt
2221  gcgagcattc taccgagtaa caccacaccg ctcatgttca gtgatgttg ctttaaagtg
2281  ccatgggtata aatccgttga gaagctgggt tgggtactgg taagtgcagt aagaggaata
2341  gtacaatatg cagacctagg agcggaaaac tggaaacctc tcagcaactt acatgatatt
2401  tcatctagtc actcaaagac ttttagctat aagaggctga ctaaaagcaa tccaatctca
2461  tgccaaatgc tattgtataa atctcgctct aaaggccgaa aaaatcagcg ctccgacagg
2521  actcattgtc accaccgtc acctaaaatc tactcagcgt cggcaaagga gccatgggtt
2581  ctagcaacta acttacctgt tgaaattcga acacccaaac aacttggtta tatctattcg
2641  aagogaatgc agattgaaga aaccttcga gacttgaaaa gtctgccta cggactaggc
2701  ctacgccata gccgaacgag cagctcagag cgttttgata tcatgtgtgt aatcgccctg
2761  atgcttcaac taacatgttg gcttcggggc gttcatgtct agaaacaagg ttgggacaag
2821  cacttccagg ctaacacagt cagaaatcga aacgtactct caacagttcg cttaggcatg
2881  gaagttttgc ggcattctgg ctacacaata acaagggaag acttactcgt ggtgcaacc
2941  ctactagctc aaaatttatt cacacatggt tacgcttttg ggaattatg ataatgatcc
3001  agatcacttc tggctaataa aagatcagag ctctagagat ctgtgtgttg gttttttgtg
3061  gatctgctgt gccttctagt tgccagccat ctgttgtttg cccctccccg gtgccttctc
3121  tgaccctgga aggtgcoact cccactgtcc tttcctaata aaatgaggaa attgcatcgc
3181  attgtctgag taggtgtcat tctattctgg ggggtggggg ggggcagcac agcaaggggg
3241  aggattggga agacaatagc aggcattgct gggatgcggg gggctctatg ggtacctctc
3301  tctctctctc tctctctctc tctctctctc tctctctctc cctctctctc tctctctctc
3361  tctctctctc tctctctctc tgggtaccag gtgctgaaga attgaccggg tgaccaaaag
3421  tgccttttat catcacttta aaaaataaaa acaattactc agtgccgtgt ataagcagca
3481  attaatattg attgatgcct acatcacaa ccaaaactgat ttaacaaatg gttggtctgc
3541  cttagaagt atatttgaa attatcttga ttatattatt gataataata aaaacottat
3601  ccctatccaa gaagtgatgc ctatcattgg ttggaatgaa cttgaaaaaa attagccttg
3661  aatacattac tggtaaggta aacgccattg tcagcaaat gatccaagag aaccaactta
3721  aagctttcct gacggaatgt taattctcgt tgacctgag cactgatgaa tccccaatg
3781  attttggtaa aaatcattaa gtttaagggtg atacacatct tgtcatatga tcccggtaat
3841  gtgagttagc tcaactatta ggcaccccg gctttacact ttatgcttcc ggtcgtatg

```

10

20

30

40

【表 2 - 3 3】

3901	ttgtgtggaa	ttgtgagcgg	ataacaattt	cacacaggaa	acagctatga	ccatgattac
3961	gccacgcgog	caattaaccc	tcactaaagg	gaacaaaagc	tggagctcca	ccgcggtggc
4021	ggccgctctc	gaactagtgg	atcccccg	ctgcagggaat	tcgatatcaa	gcttatcgat
4081	accgctgacc	tcgagctgca	gaaaaatgcc	aggtggacta	tgaactcaca	tccaaaggag
4141	cttgacctga	tacctgattt	tcttcaaaca	ggggaaacaa	cacaatccca	caaaaagcgt
4201	cagagagaaa	ccatcactga	tggctacagc	accaagggtat	gcaatggcaa	tccattcgac
4261	attcatctgt	gacctgagca	aaatgatttc	tctctccatg	aatgggttgc	tctttccctc
4321	atgaaaaggg	aatttccaca	ctcacaatat	gcgacaaaga	caaacagaga	acaattaatg
4381	tgctecttcc	taatgtcaaa	attgtagtgg	caaagaggag	aacaaaatct	caagttctga
4441	gtaggtttta	gtgattggat	aagaggcttt	gacctgtgag	ctcacctgga	cttcataatc
4501	ttttggataa	aaagtgtctt	tataactttc	aggtctccga	gtctttattc	atgagactgt
4561	tggtttaggg	acagaccac	aatgaaatgc	ctggcatagg	aaagggcagc	agagccttag
4621	ctgacctttt	cttgggacaa	gcattgtcaa	acaatgtgtg	acaaaactat	ttgtactgct
4681	ttgcacagct	gtgctgggca	gggcgatcca	ttgccacctc	tccagggtaa	ccttccaaat
4741	gcaagaagat	tggtgtctac	tctctctaga	aagcttctgc	agactgacat	gcatttcata
4801	ggtagagata	acatttactg	ggaagccat	ctatcatcac	aaaaagcagg	caagattttc
4861	agactttctt	agtggctgaa	atagaagcaa	aagacgtaat	taaaaacaaa	atgaacaaa
4921	aaaaatcagt	ctgtacctgt	gggtgtagaca	tccagcaaaa	aatattattt	tgactacca
4981	tcttgtctta	agtcctcaga	cttagcaagg	agaatgtaga	ttccacagt	atatatgttt
5041	tcacaaaagg	aaggagagaa	acaaaagaaa	atggcactga	ctaaacttca	gctagtggta
5101	taggaaagta	attctgttta	acagagattg	cagtgtatctc	tatgtatgtc	ctgaagaatt
5161	atgttgtact	tttttcccc	atttttaaat	caaacagtg	tttacagagg	tcagaatggt
5221	ttctttactg	tttgtcaatt	ctattatttc	aatacagaac	aatagcttct	ataactgaaa
5281	tatatttgct	attgtatatt	atgattgtcc	ctcgaacct	gaacactcct	ccagctgaat
5341	ttcacaaatc	ctctgtcatc	tgccaggcca	ttaagttatt	catggaagat	ctttgaggaa
5401	cactgcaagt	tcatatcata	aacacatttg	aaattgagta	ttgggttgca	ttgtatggag
5461	ctatgttttg	ctgtatcctc	agaaaaaaag	tttgttataa	agcattcaca	cccataaaaa
5521	gatagattta	aatattccag	ctataggaaa	gaaagtggct	ctgctcttca	ctctagtctc
5581	agttggctcc	ttcacatgca	tgcttcttta	tttctcctat	tttgtcaaga	aaataatagg
5641	tcacgtcttg	ttctcactta	tgctctgctc	agcatggctc	agatgcacgt	tgtagataca
5701	agaaggatca	aatgaaacag	acttctggtc	tgttacctac	aacctatagta	ataagcacac
5761	taactaataa	ttgcttaatta	tgttttccat	ctctaagggt	cccataattt	tctgttttct
5821	taaagatccc	attatctggt	tgtaactgaa	gctcaatgga	acatgagcaa	tatttccag
5881	tcttctctoc	catccaacag	tcttgatgga	ttagcagaac	aggcagaaaa	cacattgtta
5941	cccagaatta	aaaactaata	tttgctctcc	attcaatcca	aatggacct	attgaaacta
6001	aaatctaacc	caatcccat	aaatgatttc	tatgggtgtc	aaggtcaaac	ttctgaagg
6061	aacctgtggg	tggttcacaa	ttcaggctat	atattcccca	gggctcagcc	agtggatcaa
6121	tcattcatct	cgtgacttct	tcgtgtgtgg	tgtttaccta	tatatctaaa	tttaatat
6181	cgtttattaa	aattttaat	atttcgaoga	tgaatttctc	aaggatattt	ttcttctgt
6241	tcgctttgg	tctggctttg	tcaacagttt	cggctgcg	agagccgaaa	ggtacctcag
6301	tgacgctgca	ggagtcggg	ggaggcttgg	ttaaagccgg	ggggctccct	agagtctcct
6361	gtgcagcctc	tggtatcact	ttcagaaaac	cctggatgag	ctgggtccgc	caggctccag
6421	ggaaggggct	ggagtgggtc	ggccgtatta	aaagcaaaat	tgatgggtgg	acaacagact
6481	atgctgcacc	cgtgaaaggg	agattcacca	tctcaagaga	tgattcaaaa	aacacggtat
6541	atctgcaaat	gaatagcctg	aaagccgagg	acacagccgt	atattactgt	accacgggga
6601	ttatgataac	atttggggga	gttatccctc	ccccgaattg	gggocaggga	accctgggtc
6661	cgctctctc	agcctccacc	aagggcccat	cggtcttccc	cctggcaccc	tcctccaga
6721	gcacctctgg	gggcacagcg	gocctgggct	gcctgggtcaa	ggactacttc	cccgaacggg
6781	tgacggtgtc	gtggaactca	ggcgccctga	ccagcggtgt	gcacaccttt	ccggctgtcc
6841	tacagtctc	aggactctac	ttccttagca	acgtggtgac	cgtgccccct	agcagcttgg
6901	gcacccagac	ctacatctgc	aacgtgaatc	acaagcccag	caacaccaag	gtggacaaga
6961	aagttgagcc	caaactctgt	gacaaaactc	acacatgccc	accgtgcccc	gcacctgaac
7021	tcttgggggg	accgtcagtc	ttcctcttcc	ccccaaaacc	caaggacacc	ctcatgatct
7081	ccgggacccc	tgaggtcaca	tgctgtgtgg	tgacgtgag	ccacgaagac	cctgaggtca
7141	agttcaactg	gtacgtggac	ggcgtggagg	tgcataatgc	caagacaaaag	ccgcgggagg
7201	agcagtacaa	cagcacgtac	cgtgtgtgta	gcgtctcac	cgtcctgcac	caggactggc
7261	tgaatggcaa	ggagtacaag	tgcaagggtc	ccaacaaagc	cctcccagcc	cccatcgaga
7321	aaaccatctc	caaagccaaa	gggcagcccc	gagaaccaca	ggtgtacacc	ctgcccccat
7381	ccgggatga	gctgaccaag	aaccaggtca	gcctgacctg	cctgggtcaa	ggcttctatc
7441	ccagcgacat	cgcggtggag	tgggagagca	atgggcagcc	ggagaacaac	tacaagacca
7501	cgctctccgt	gctggactcc	gacggctcct	tcttctctca	cagcaagctc	accgtggaca
7561	agagcaggtg	gcagcagggg	aacgtcttct	catgctccgt	gatgcatgag	gctctgcaca
7621	accactacac	gcagaagagc	ctctccctgt	ctccgggtaa	agcgccagag	ccgaagcttt
7681	cctatgagct	gacacagcca	ccctcggtgt	cagtgtcccc	aggacaaaag	gccaggtatc
7741	cctgctctgg	agatgcattg	ccagaaaaat	atgtttattg	gtaccagcag	aagtgcaggcc
7801	aggccctctg	gggtgtcctc	tatagggaca	gcaaagcacc	ctccggggtc	cctgagagat
7861	tctctggctc	cagctcaggg	acaatggcca	ccttgactat	cagtggggcc	caggtggaag
7921	atgaagggtga	ctactactgt	tactcaactg	acagcagtg	ttatcatagg	gaggtgttca

10

20

30

40

【表 2 - 3 4】

7981	gcggaaggac	caagctgacc	gtcctaggtc	agcccaaggc	tgccccctcg	gtcactctgt
8041	tcccacccctc	ctctgaggag	cttcaagcca	acaaggccac	actgggtgtg	ctcataaagt
8101	actcctaccc	gggagccgtg	acagtggcct	ggaaggcaga	tagcagcccc	gtcaaggcgg
8161	gagtgagac	caccacaccc	tccaaacaaa	gcaacaacaa	gtacgcggcc	agcagctacc
8221	tgagcctgac	gcttgagcag	tggaagtccc	acaaaagcta	cagctgccag	gtcacgcgatg
8281	aaggagcac	cgtggagaag	acagtggccc	ctgcagaatg	ttcacccggg	agggagggaa
8341	gggcccctttt	tgaaggggga	ggaaacttcg	cgccatgact	cctctcgtgc	ccccgcacg
8401	gaacactgat	gtgcagaggg	ccctctgcca	ttgctgcttc	ctctgcccct	cctcgtcact
8461	ctgaatgtgg	cttctttgct	actgocacag	caagaaataa	aatctcaaca	tataaatggg
8521	tttcttgaga	tttttcaaga	gtcgttaagc	acattccttc	cccagcacc	cttgcctgag
8581	ggcagtgcca	ggcaccaact	tggctactgc	tgcccatgag	agaaatccag	ttcaatattt
8641	tccaaagcaa	aatggattac	atatgcccta	gatcctgatt	aacagggtgt	ttgtattatc
8701	tgtgctttcg	cttoacccac	attatcccat	tgcctccctt	cgaggggggg	cccggtagcc
8761	aattcgccct	atagttagtc	gtattacggg	cgctcactgg	ccgtcgtttt	acaacgtcgt
8821	gactgggaaa	accctggcgt	taccacaact	aatcgccctg	cagcacatcc	ccctttcgcc
8881	agctggcgta	atagcggaag	ggcccgccac	gatcgccctt	cccaacagtt	gcgcagctcg
8941	aatggcgaat	ggaaattgta	agcgttaata	ttttgttaaa	attcgcggtt	aatttttgtt
9001	aatcagctc	attttttaac	caataggccg	aatcgccaa	aatcccttat	aatcaaaag
9061	aatagaccga	gatagggttg	agtgttgttc	cagtttggaa	caagagtcca	ctattaaaga
9121	tgcgtgactc	caacgtcaaa	gggcgaaaaa	ccgtctatca	ggcgatggc	ccactactcc
9181	gggatcatat	gataaagtgt	gtatccacct	taacttaatg	atttttacca	aatcatttag
9241	gggatcctac	agtgtcagg	gtcaacgaga	attaacatto	cgtcaggaaa	gcttatgatg
9301	atgatgtgct	taaaaactta	ctcaatggct	ggttatgcat	atcgcaatac	atgcgaaaaa
9361	cctaaaagag	cttgccgata	aaaaaggcca	atttattgct	atttaccgcg	gctttttatt
9421	gagcttgaaa	gataaataaa	atagatagg	tttatttgaa	gctaatactt	ctttatcgta
9481	aaaaatgccc	tcttgggtta	tcaagagggt	cattatattt	cgcggaataa	catcatttgg
9541	tgacgaataa	actaagcact	tgtctcctgt	ttactccctt	gagcttgagg	ggttaacatg
9601	aaggctcatcg	atagcaggat	aataatacag	taaaacgcta	aaccaataat	ccaaatccag
9661	ccatcccaaa	ttggtagtga	atgattataa	ataacagcaa	acagtaatgg	gccataaaca
9721	ccggttgcat	tggtaagggt	caccaataat	ccctgtaaag	cacottgctg	atgactcttt
9781	gtttggatag	acatcactcc	ctgtaatgca	ggtaaagcga	tcccaccacc	agccaataaa
9841	attaaacag	ggaaaactaa	ccaaccttca	gatataaacg	ctaaaaaggc	aaatgcacta
9901	ctatctgcaa	taaatccgag	cagtactgcc	gttttttgcg	ccatttagtg	gctattcttc
9961	ctgccacaaa	ggcttggaat	actgagtgtg	aaagaccaag	accogtaatg	aaaagccaac
10021	catcatgcta	ttcatcatca	cgatttctgt	aatagacca	caccgtgctg	gattggctat
10081	caatgcgctg	aaataataat	caacaaatgg	catcggttaa	taagtgatgt	ataccgatca
10141	gcttttggttc	ccttttagtga	gggttaattg	cgcgcttggc	gtaatcatgg	tcatagctgt
10201	ttcctgtgtg	aaattgttat	ccgctcacaa	ttccacacaa	catacgagcc	ggaagcataa
10261	agtgtaaagc	ctgggggtgc	taatgagtga	gctaactcac	attaattgctg	ttgcgctcac
10321	tgcccgcttt	ccagtcggga	aacctgtcgt	gccagctgca	ttaatgaatc	ggccaagcgc
10381	cggggagagg	cggtttgctg	attgggcgct	cttcgcgttc	ctcgctcact	gactcgctgc
10441	gctcggtcgt	tcgggtgctg	cgagcgggtat	cagctcactc	aaaaggcggt	atacggttat
10501	ccacagaatc	aggggataac	gcaggaaaaga	acatgtgagc	aaaaggccag	caaaaggcca
10561	gcaacogtaa	aaaggccgcg	tttcccatag	ttttccatag	gctccgcccc	cctgacgagc
10621	atcacaaaaa	tcgacgctca	agtcagagg	ggcgaacccc	gacaggacta	taaagatacc
10681	aggcgctttc	ccctgggaagc	tccctcgtgc	gctctcctgt	tccgaccctg	ccgcttaccg
10741	gatacctgtc	cgccctttctc	ccttcgggaa	gcgtgggtgt	ttctcatagc	tcacgctgta
10801	ggatctctag	ttcggtgtag	gtcgttcgct	ccaagctggg	ctgtgtgac	gaaccccccg
10861	ttcagccgga	ccgctgcgcc	ttatccggtg	actatcgtct	tgagtcacac	ccggtaaagc
10921	acgacttatc	gocactggca	gcagccactg	gtaacaggat	tagcagagcg	aggatgtag
10981	gcgggtgctac	agagttcttg	aagtgggtgg	ctaactacgg	ctacactaga	aggacagtat
11041	ttggtatctg	cgctctgctg	aagccaggtta	ccttcgggaa	aagagttggt	agctcttgat
11101	ccggcaaaaa	aaaccaccgt	ggtagcgggtg	gtttttttgt	ttgcaagcag	cagattacgc
11161	gcagaaaaaa	aggatctcaa	gaagatcctt	tgatcttttc	tacgggggtc	gacgctcagc
11221	ggaacgaaaa	ctcacgttaa	gggatttttg	tcatgagatt	atcaaaaagg	atcttcacct
11281	agatcctttt	aaattaaaaa	tgaagtttta	aatcaatcta	aagtatatat	gagtaaactt
11341	ggtctgacag	ttaccaatgc	ttaatcagtg	aggcaccctat	ctcagcgatc	tgtctatttc
11401	gttcatccat	agttgcttga	ctcccgcgtg	tgtagataac	tacgatacgg	gagggtttac
11461	catctggccc	cagtgctgca	atgataccgc	gagaccacog	ctcaccggct	ccagatttat
11521	cagcaataaa	ccagccagcc	ggaaggggcg	agcgcagaag	tggtcctgca	actttatccg
11581	cctccatcca	gtctatatta	tgttgccggg	aagctagagt	aagtagttcg	ccagttaata
11641	gtttgcgcaa	cggtgttgcc	attgctacag	gcacgtggtg	gtcacgctcg	tcgtttggta
11701	tggcttcatt	cagctccggg	tcccaacgat	caaggcgagt	tacatgatcc	cccatgttgt
11761	gcaaaaaagg	ggttagctcc	ttcggtcctc	cgatcggtgt	cagaagtaag	ttggccgcag
11821	tgttatcact	catggttatg	gcagcactgc	ataattctct	tactgtcatg	ccatccgtaa
11881	gatgcttttc	tgtgactggg	gagtaactca	ccaagtcatt	ctgagaatag	tgtatgcggc
11941	gaccgagttg	ctcttgcccg	gcgtcaatac	gggataatac	cgcgccacat	agcagaactt
12001	taaaagtgtc	catcattgga	aaacgttctt	cggggcgaaa	actctcaagg	atcttaccgc

10

20

30

40

【表 2 - 3 5】

12061	tggttgagatc	cagttcgcgtg	taacccactc	gtgcacccaa	ctgatcttca	gcattctttta
12121	ctttaccag	cgtttctggg	tgagcaaaaa	caggaaggca	aaatgcgcga	aaaaagggaa
12181	taagggcgac	acggaaatgt	tgaatactca	tactcttcct	ttttcaatat	tattgaagca
12241	tttatcaggg	ttattgtctc	atgagcggat	acatatttga	atgtatttag	aaaaataaac
12301	aaataggggt	tccgcgcaca	tttccccgaa	aagtgccac		

SEQ ID NO:103 (pTnMod (CHOvcp-prepro-HCPro-LYS-CPA))

1	ctgacgcgcc	ctgtagcggc	gcattaagcg	cgccgggtgt	gggtggttacg	cgcagcgtga
61	ccgctacact	tgccagcgcc	ctagcgcgcc	ctcctttcgc	tttcttccct	tcctttctcg
121	ccacgttcgc	cggcatcaga	ttggctattg	gccattgcat	acgttgatc	catatcataa
181	tatgtacatt	tatttggtc	catgtccaac	attaccgcca	tggtgacatt	gattattgac
241	tagttattaa	tagtaatcaa	ttacggggtc	attagtccat	agcccatata	tggaagtccg
301	cgttacataa	cttacggtaa	atggcccgcc	tggtgaccg	cccaacgacc	cccgccatt
361	gacgtcaata	atgacgtatg	ttcccatagt	aacgccaata	gggactttcc	attgacgtca
421	atgggtggag	tatttacggg	aaactgcccc	cttggcagta	catcaagtgt	atcatatgcc
481	aagtacgccc	cgtattgacg	tcaatgacgg	taaatggccc	gcctggcatt	atgccagta
541	catgacctta	tgggactttc	ctacttggca	gtacatctac	gtattagtca	tcgctattac
601	catggtgatg	cgggttttgg	agtacatcaa	tgggcgtgga	tagcggtttg	actcacgggg
661	atttccaaag	ctccacccca	ttgacgtcaa	tgggagtttg	ttttggcacc	aaaatcaacg
721	ggactttcca	aaatgtcgta	acaactccgc	ccatttgacg	caaatgggcy	gtaggcgtgt
781	acgggtggag	gtctatataa	gcagagctcg	tttagtgaac	cgtcagatcg	ccggagacg
841	ccatccacgc	tggtttgacc	tcctagaaag	acaccgggac	cgatccagcc	tccgcggccg
901	ggaacgggtg	atgggaacgc	ggattccccc	tgccaagagt	gacgtaagta	ccgcctatag
961	actctatagg	cacacccctt	tggctcttat	gcatgctata	ctgttttttg	cttggggcct
1021	atacaccocc	gcttccctat	gctatagggt	atgggtatagc	ttagcctata	gggtgtgggt
1081	attgaccatt	atggaccatt	ccctatttgg	tgacgatact	ttccattact	aatccataac
1141	atggctcttt	gccacaacta	tctctatttg	ctatatgcca	atactctgtc	cttcagagac
1201	tgacacggac	tctgtatttt	tacaggatgg	gggtcccattt	attatattaca	aattcacata
1261	tacaacaacg	ccgtcccccg	tgcccgagct	ttttattaaa	catagcgtgg	gatctccacg
1321	ogaatctcgg	gtacgtgttc	cggacatggg	ctcttctccg	gtagcggcgg	agcttccaca
1381	tccgagccct	gggtcccatg	ctccagcggc	tcattggtcgc	tccgcagctc	cttgcctcta
1441	acagtggagg	ccagacttag	gcacagcaca	atgccaccca	ccaccagtgt	gccgcacaag
1501	gccgtggcgg	taggggtatg	gtctgaaaat	gagcgtggag	attgggctcg	cacggctgac
1561	gcagatggaa	gacttaaggc	agcggcagaa	gaagatgcag	gcagctgagt	tggtgtattc
1621	tgataagagt	cagaggtaac	tccggttgcg	gtgctgttaa	cggtggaggg	cagtgtagtc
1681	tgagcagtag	tcgttgctgc	cgcgcgcgcc	accagacata	atagctgaca	gactaacaga
1741	ctgttccctt	ccatgggtct	tttctgcagt	caccgtcgga	ccatgtgtga	acttgatatt
1801	ttacatgatt	ctctttacca	attctgcccc	gaattacact	taaaacgact	caacagctta
1861	acgttggtct	gccacgcatt	acttgactgt	aaaactctca	ctcttaccca	acttggccgt
1921	aacctgcaca	ccaaagcgag	aacaaaacat	aacatcaaac	gaatcgaccg	attgttaggt
1981	aatcgtcacc	tccacaaaga	gcgactcgct	gtataccgtt	ggcatgctag	ctttatctgt
2041	tcgggcaata	cgatgcccac	tgtacttgtt	gactgggtctg	atattcgtga	gcaaaaacga
2101	cttatgggtat	tgcgagcttc	agtgcgacta	cacggctogtt	ctgttactct	ttatgagaaa
2161	gcgttccccg	tttcagagca	atgttcaaag	aaagctcatg	accaatttct	agccgacctt
2221	gacgtgattc	taccagtaga	caccacacgc	ctcattgtca	gtgatgctgg	ctttaaagt
2281	ccatgggtata	aatccgttga	gaagctgggt	tggtactggg	taagtgcagt	aaggagaaa
2341	gtacaatatg	cagacctagg	agcggaaaac	tggaaccta	tcagcaactt	acatgatatg
2401	tcactagtag	actcaaagac	tttaggctat	aagaggctga	ctaaaagcaa	tccaatctca
2461	tgccaaattc	tattgtataa	atctcgctct	aaaggccgaa	aaaatcagcg	ctcgacacgg
2521	actcattgtc	accacccgtc	acctaataatc	tactcagcgt	cggcaaaagg	gccatgggtt
2581	ctagcaacta	acttacctgt	tgaatttcga	acacccaaac	aacttggtta	tatctattcg
2641	aagcgaatgc	agattgaaga	aaccttccga	gacttgaaaa	gtcctgccta	cggactaggc
2701	ctacgccata	gccgaacgag	cagctcagag	cgttttgata	tcattgctgt	aatcgccctg
2761	atgctccaac	taacatgttg	gcttgcgggc	gttcatgctc	agaaacaagg	ttgggacaag
2821	cacttccagg	ctaacacagt	cagaaatcga	aacgtactct	caacagttcg	cttaggcattg
2881	gaagttttgc	ggcattctgg	ctacacaata	acaagggaag	acttactcgt	ggctgcaacc
2941	ctactagctc	aaaattttat	cacacatggt	tacgctttgg	ggaaattatg	ataatgatcc
3001	agatcacttc	tggctaataa	aagatcagag	ctctagagat	ctgtgtgttg	gttttttgtg
3061	gatctgctgt	gccttctagt	tgccagccat	ctgttgtttg	ccccccccc	gtgccttctc
3121	tgacctggga	aggtgcccct	cccatgttcc	tttccataata	aaatgaggaa	attgcatcgc
3181	attgtctgag	taggtgtcat	tctattctgg	gggtgggggt	ggggcagcac	agcaaggggg
3241	aggattggga	agacaatagc	aggcatgctg	gggatgcggt	gggtctctatg	ggtacctctc
3301	tctctctctc	tctctctctc	tctctctctc	tctctcggta	cctctctctc	tctctctctc
3361	tctctctctc	tctctctctc	tgggtaccag	gtgctgaaga	attgaccggg	tgaccaagg
3421	tgcccttttat	catcacttta	aaaataaaaa	acaattactc	agtgccgtgt	ataagcagca
3481	attaattatg	attgatgcct	acatcacaaac	aaaaactgat	ttaacaaatg	gttgggtctgc
3541	cttagaaagt	atatttgaaac	attatcttga	ttatattatt	gataataata	aaaaocttat
3601	ccctatccaa	gaagtgtatg	ctatcattgg	ttggaatgaa	cttgaaaaaa	attagccttg

10

20

30

40

【表 2 - 3 6】

3661	aatacattac	tggtaaggtg	aacgccattg	tcagcaaatt	gatccaagag	aaccaactta
3721	aagctttcct	gacggaatgt	taattctcgt	tgacctgag	cactgatgaa	ccccctaatg
3781	atttttggtaa	aaatcattaa	gttaagggtg	atacacatct	tgtcatatga	tcccggtaat
3841	gtgagttagc	tcactcatta	ggcaccocag	gctttacact	ttatgcttcc	ggctcgtatg
3901	ttgtgtggaa	ttgtgagcgg	ataacaattt	cacacaggaa	acagctatga	ccatgattac
3961	gccaagcgcg	caatttaacc	tcactaaagg	gaacaaaagc	tggagctcca	ccgcggtggc
4021	ggccgctcta	gaactagtgg	atccccggg	ctgcagggaat	tcgatatcaa	gcttatcgat
4081	accgctgacc	tcgagctgca	gaaaaatgcc	aggtggacta	tgaactcaca	tccaaaggag
4141	cttgacctga	tacctgattt	tcttcaaaca	ggggaaacaa	cacaatccca	caaaacagct
4201	cagagagaaa	ccatcactga	tggctacagc	accaagggtat	gcaatggcaa	tccattcgac
4261	attcatctgt	gacctgagca	aaatgatttc	tctctccatg	aatggttgct	tctttccctc
4321	atgaaaaggc	aattttccaca	ctcacaatat	gcgacaaaga	caaacagaga	acaattaatg
4381	tgctccttcc	taatgtcaaa	attgtagtgg	caaagaggag	aacaaaatct	caagttctga
4441	gtaggtttta	gtgattggat	aagaggcttt	gacctgtgag	ctcacctgga	cttcatatcc
4501	tttttgataa	aaagtgcctt	tataactttc	aggtctccga	gtctttattc	atgagactgt
4561	tggtttaggg	acagaccac	aatgaaatgc	ctggcatagg	aaagggcagc	agagccttag
4621	ctgacctttt	cttgggacaa	gcattgtcaa	acaatgtgtg	acaaaactat	ttgtactgct
4681	ttgcacagct	gtgctgggca	gggcatcca	tgccaccta	tcccaggtaa	ccttccaact
4741	gcaagaagat	tgttgcctac	tctctctaga	aagcttctgc	agactgacat	gcatttcata
4801	ggtagagata	acattttactg	ggaagcacat	ctatcatcac	aaaaagcagg	caagattttc
4861	agactttcct	agtgggtgaa	atagaagcaa	aagacgtaat	taaaaacaaa	atgaaacaaa
4921	aaaaatcagt	tgatacctgt	gggtgtagaca	tccagcaaaa	aaatattatt	tgactacca
4981	tcttgtctta	agtcctcaga	cttagcaagg	agaatgtaga	tttccacagt	atatatgttt
5041	tcacaaaagg	aaggagagaa	acaaaagaaa	atggcactga	ctaaacttca	gctagtggta
5101	taggaaagta	attctgctta	acagagattg	cagtgatctc	tatgtatgtc	ctgaagaatt
5161	atgttgtact	tttttcccc	atttttaaat	caaacagtgc	tttacagagg	tcagaatggg
5221	ttctttactg	tttgtcaatt	ctattatttc	aatacagaac	aatagcttct	ataactgaaa
5281	tatatgtgct	attgtatat	atgattgtcc	ctogaacct	gaacactcct	ccagctgaat
5341	ttcacaatte	ctctgtcatc	tgccaggcca	ttaagttatt	catggaagat	ctttgaggaa
5401	cactgcaagt	tcatatcata	aacacatttg	aaattgagta	ttggtttgca	ttgtatggag
5461	ctatgttttg	ctgtatcctc	agaaaaaag	ttgtttataa	agcattcaca	ccataaaaa
5521	gatagattta	aatattccag	ctataggaaa	gaaagtgcgt	ctgctcttca	ctctagtctc
5581	agttggctcc	ttcacatgca	tgcttcttta	tttctcctat	tttgtcaaga	aaataatagg
5641	tcacgtcttg	ttctcactta	tgctcctgct	agcatggctc	agatgcacgt	tgtagataca
5701	agaaggatca	aatgaaacag	acttctggtc	tgttacctac	aaccatagta	ataagcacac
5761	taactaataa	ttgctaatta	tgttttccat	ctctaagggt	cccatatttt	tctgtttctc
5821	taaagatccc	attatctggt	tgtaactgaa	gctcaatgga	acatgagcaa	tatttcccag
5881	tcttctctcc	catccaacag	tcctgatgga	ttagcagaac	aggcagaaaa	cacattgtta
5941	cccagaatta	aaaactaata	tttgctctcc	attcaatcca	aaatggacct	attgaaacta
6001	aaactaacc	caatcccatt	aaatgatttc	tatgggtgtca	aaggtcaaac	ttctgaaggg
6061	aacctgtggg	tgggtcacia	ttcaggctat	atattcccca	gggctcagcc	agtgatcaa
6121	tcattcatct	cgtgacttct	tcgtgtgtgg	tgtttaccta	tatatctaaa	tttaatat
6181	cgtttattaa	aatttaatat	atctcgacga	tgaatttctc	aaggatattt	ttcttcgtgt
6241	tcgctttggt	tctggctttg	tcaacagttt	cggctgcgcc	agagccgaaa	ggtaccagg
6301	tgcagctgca	ggagtcgggg	ggaggcttgg	taaagccggg	ggggtccctt	agagtctcct
6361	gtgcagcctc	tggattcact	ttcagaaacg	cctggatgag	ctgggtccgc	caggctccag
6421	ggaaggggct	ggagtgggtc	ggccgtatta	aaagcaaat	tgatgggtgg	acaacagact
6481	atgctgcacc	cgtgaaaggc	agattcacca	tctcaagaga	tgattcaaaa	aaacggttat
6541	atctgcaaat	gaatagcctg	aaagccgagg	acacagccgt	atattactgt	accacgggga
6601	ttatgataac	atctggggga	gttatccctc	ccccgaattg	gggccaggga	accctggtca
6661	ccgtctcctc	agcctccacc	aagggcccat	cggctcttccc	cctggcacc	tcctccaaga
6721	gcacctctgg	gggcacagcg	gcccctgggt	gcctggtcaa	ggactacttc	cccgaaccgg
6781	tgacggtgtc	gtggaactca	ggcgccctga	ccagcgcggt	gcacaccttt	coggctgtcc
6841	tacagtcctc	aggactctac	ttccttagca	acgttggtgac	cgtgccctcc	agcagcttgg
6901	gcaccagac	ctacatctgc	aacgtgaatc	acaagccag	caacaccaag	gtggacaaga
6961	aagttgagcc	caaactctgt	gacaaaactc	acacatgccc	accgtgccc	gcacctgaac
7021	tcctgggggg	accgtcagtc	ttcctcttcc	ccccaaaacc	caaggacacc	ctcatgatct
7081	ccgggacccc	tgaggtcaca	tgctgtgtgg	tgacgtgag	ccacgaagac	cctgaggtca
7141	agttcaactg	gtacgtggac	ggcgtggagg	tgcataatgc	caagacaaag	ccgcgggagg
7201	agcagtacaa	cagcacgtac	cgtgtggtca	gcgtcctcac	cgtcctgcac	caggactggc
7261	tgaatggcaa	ggagtacaag	tgcaagggtc	ccaacaaagc	cctcccagcc	cccatcgaga
7321	aaacctcttc	caaagccaaa	gggcagcccc	gagaaccaca	ggtgtacacc	ctgccccat
7381	ccggggatga	gctgaccaag	aaccagggtc	gcctgacctg	cctggtcaaa	ggcttctatc
7441	ccagcgacat	cgcctgggag	tgggagagca	atgggcagcc	ggagaacaac	tacaagacca
7501	cgctcccggt	gctggactcc	gacggctcct	tcttctctca	cagcaagctc	accgtggaca
7561	agagcagggt	gcagcagggg	aacgtcttct	catgctccgt	gatgcatgag	gctctgcaca
7621	accactacac	gcagaagagc	ctctccctgt	ctccgggtaa	agcgccagag	ccgaaaaagc
7681	tttctctatga	gctgacacag	ccacctcgg	tgtcagtgtc	cccaggacaa	acggccagga

10

20

30

40

【表 2 - 3 7】

7741	tcacctgctc	tggagatgca	ttgccagaaa	aatatgttta	ttggtaccag	cagaagtcag
7801	gccaggcccc	tgtggtgggtc	atctatgagg	acagcaaacg	acctccggg	atccctgaga
7861	gattctcttg	ctccagctca	gggacaatgg	ccaccttgac	tatcagtggg	gcccaggtgg
7921	aagatgaagg	tgactactac	tggtactcaa	ctgacagcag	tggttatcat	agggaggtgt
7981	tcagcggagg	gaccaagctg	accgtccctag	gtcagcccaa	ggctgcccc	tcgggtcactc
8041	tgttcccacc	ctcctctgag	gagcttcaag	ccaacaaggc	cacactgggtg	tgtctcataa
8101	gtgactccta	cccgggagcc	gtgacagtgg	cctggaaggc	agatagcagc	cccgctcaagg
8161	cgggagtggg	gaccaccaca	ccctccaaac	aaagcaacaa	caagtacgcy	gccagcagct
8221	acctgagcct	gacgcttgag	cagtgggaagt	cccacaaaag	ctacagctgc	caggtcacgc
8281	atgaagggag	caccgtggag	aagacagtgg	cccctgcaga	atgttcaccg	cggaggggag
8341	gaagggccct	ttttgaaggg	ggaggaaact	tcgcgcctg	actcctctcg	tgccccccgc
8401	acggaacact	gatgtgcaga	gggcccctcg	ccatttgctgc	ttcctctgccc	cttccctcgtc
8461	actctgaatg	tggctctctt	gctactgccca	cagcaagaaa	taaaaatctca	acatctaaat
8521	gggtttccctg	agatttttca	agagtcgtta	agcacattcc	ttcccagca	cccttgctg
8581	caggccagtg	ccaggcacca	acttggttac	tgctgcccac	gagagaaatc	cagttcaata
8641	ttttccaaag	caaaatggat	tacatatgcc	ctagatcctg	attaacaggt	gttttgtatt
8701	atctgtgctt	tcgcttcacc	cacattatcc	cattgcctcc	cctcgagggg	gggcccggta
8761	cccaattcgc	cctatagtga	gtcgtattac	gcgcgctcac	tggcgcgtcg	tttacaacgt
8821	cgtgactggg	aaaacccctg	cggtacccaa	cttaatcgcc	ttgcagcaca	tccccccttc
8881	gccagctggc	gtaatagcga	agaggcccg	accgatcgcc	cttcccaaca	gttgccgcagc
8941	ctgaatggcg	aatggaaaatt	gtaagcgtta	atattttgg	aaaattcgcg	ttaaatTTTT
9001	gttaaatcag	ctcatttttt	aaaccaatgg	ccgaaatcgg	caaaatccct	tataaatcaa
9061	aagaatagac	cgagataggg	ttgagtgttg	ttccagtttg	gaacaagagt	ccactattaa
9121	agaacgtgga	ctccaacgctc	aaagggcgaa	aaaccgtcta	tcaggggcgat	ggcccactac
9181	tcggggatca	tatgacaaga	tgtgtatcca	ccttaactta	atgattttta	ccaaaatcat
9241	taggggattc	atcagtgctc	agggctcaacg	agaattaaca	ttccgtcagg	aaagcttatg
9301	atgatgatgt	gcttaaaaac	ttactcaatg	gctggttatg	catatcgcaa	tacatgcgaa
9361	aaacctaaaa	gagcttgccg	ataaaaaagg	ccaatttatt	gctatttacc	gcggcttttt
9421	attgagcttg	aaagataaat	aaaatagata	ggttttattt	gaagctaaat	cttctttatc
9481	gtaaaaaatg	ccctcttggg	ttatcaagag	ggtcattata	tttcgcgaa	taacatcatt
9541	tgggtgacgaa	ataactaagg	acttgctccc	tgtttactcc	octgagcttg	aggggttaac
9601	atgaaggtca	tcgatagcag	gataataata	cagtaaaacg	ctaaccat	aatccaaatc
9661	cagccatccc	aaattggtag	tgaatgatta	taaataacag	caaacagtaa	tgggccaata
9721	acaccgggtg	cattggtaag	gctcaccaat	aatccctgta	aagcaccttg	ctgatgactc
9781	tttgttttgg	tagacatcac	tcctgtaat	gcaggtaaaag	cgatcccacc	accagccaat
9841	aaaattaaaa	cagggaacac	taaccaacct	tcagatataa	acgctaataa	ggcaaatgca
9901	ctactatctg	caataaatcc	gagcagtact	gccgtttttt	cggccattta	gtggctattc
9961	ttcctgccac	aaaggccttg	aatactgagt	gtaaaagacc	aagaccctga	atgaaaagcc
10021	aacctcatg	ctattcatca	tcacgatttc	tgtaatagca	ccacaccgtg	ctggattggc
10081	tctcaatgcy	ctgaaataat	aatcaacaaa	tggcatcggt	aaataagtga	tgtataccga
10141	tcagcttttg	ttcccttttag	tgagggttaa	ttgcgcgctt	ggcgtaatca	tggctatagc
10201	tgtttccctg	gtgaaattgt	tatccgctca	caattccaca	caacatacga	gccggaagca
10261	taaagtgtaa	agcctggggg	gcctaattgag	tgagctaaat	cacattaatt	gcgttgcgct
10321	caactgcccgc	tttccagctg	ggaaaacctgt	cgtgccagct	gcattaatga	atcgccaac
10381	gcgcggggag	agggcgtttg	cgtattgggc	gctcttcgcg	ttcctcgctc	octgactcgc
10441	tgcgctcggg	cgttcggctg	cggcgagcgg	tatcagctca	ctcaaaggcg	gtaatacggg
10501	tatccacaga	atcaggggat	aacgcaggaa	agaacatgtg	agcaaaaggc	cagcaaaagg
10561	ccaggaaccg	taaaaaggcc	gcgttgctgg	cgtttttcca	taggctccgc	ccccctgacg
10621	agcatcacaa	aaatcgacgc	tcaagtcaga	ggggcgaaa	ccgcagagga	ctataaagat
10681	accaggcggt	tcctccctgga	agctccctcg	tgcgctctcc	tggtccgacc	ctgcgctta
10741	ccggatacct	gtccgccttt	ctcccttcgg	gaagcgtggc	gctttctcat	agctcacgct
10801	gtaggatatc	cagttcgggtg	taggtcgttc	gctccaagct	gggctgtgtg	cacgaacccc
10861	ccgttcagcc	cgaccgctgc	gccttatccg	gtaactatcg	tcttgagtc	aaccggta
10921	gacacgactg	tacgccactg	gcagcagcca	ctggtaacag	gattagcaga	gcgaggtatg
10981	taggcgggtg	atcagagttc	ttgaagtggg	ggcctaacta	cggctacact	agaaggacag
11041	tattttggtat	ctgcgctctg	ctgaagccag	ttaccttcgg	aaaaagaggt	ggtagctctt
11101	gatccggcaa	acaaaccac	gctggttagcg	gtgggttttt	tggttgcaag	cagcagatta
11161	cgcgcagaaa	aaaaggcatc	caagaagatc	ctttgatctt	ttctacgggg	tctgacgctc
11221	agtggaaacga	aaactcacgt	taagggaattt	tggctcatgag	attatcaaaa	aggatcttca
11281	cctagatcct	tttaaaattaa	aaatgaagtt	ttaaatcaat	ctaaagtata	tatgagtaaa
11341	cttggctctga	cagttaccaa	tgcttaatca	gtgaggcacc	tatctcagcg	atctgtctat
11401	ttcggttcac	catagttgcc	tgactccccg	tcgtgtagat	aactacgata	cgggagggct
11461	taccatctgg	ccccagtgct	gcaatgatac	cgcgagaccc	acgctcacgc	gctccagatt
11521	tatcagcaat	aaaccagcca	gccggaaggg	ccgagcgcag	aagtggctct	gcaactttat
11581	ccgcctccat	ccagctatct	aattggttgc	gggaagctag	agtaagtagt	tcgccagtta
11641	atagtttgcg	caacgttggt	gccattgcta	caggcatcgt	gggtgcacgc	tcgtcggttg
11701	gtatggcttc	atccagctcc	ggttcccaac	gatcaaggcg	agttacatga	tcctccatgt
11761	tgtgcaaaaa	agcgggttagc	tccttcgggtc	ctccgatcgt	tgtcagaagt	aagttggcgc

10

20

30

40

【表 2 - 3 8】

```

11821 cagtgttacc actcatgggt atggcagcac tgcataatcc tcttactgtc atgcccaccg
11881 taagatgctt ttctgtgact ggtgagtact caaccaagtc attctgagaa tagtgtatgc
11941 ggcgaccgag ttgtctttgc ccggcgctcaa tacgggataa taccgcgcca catagcagaa
12001 cttttaaagt gctcatcatt ggaaaaagctt ctccggggcg aaaactctca aggatcttac
12061 cgtgtgttag atccagttcg atgtaaccca ctctgtgacc caactgatct tcagcatctt
12121 ttactttcac cagcgtttct ggggtagcaa aaacaggaag gcaaaatgcc gcaaaaaagg
12181 gaataagggc gacacggaaa tgttgaatac tcatactctt cctttttcaa tattattgaa
12241 gcatttatca ggggtattgt ctcattgagc gatacatatt tgaatgtatt tagaaaaata
12301 aacaaatagg ggttcgcgcg acatttcccc gaaaagtgcc ac

```

SEQ ID NO:104 (pTnMOD (CMV-prepro-HCPro-CPA))

```

1 ctgacgcgcc ctgtagcggc gcattaaagg cggcgggtgt ggtggttacg cgcagcgtga
61 ccgctacact tgcagcgccc ctacgcggcg ctcccttcgc tttcttccct tcctttctcg
121 ccagcttcgc cggcatcaga ttggctattg gccattgcat acgttgtatc catatcataa
181 tatgtacatt tatattggct catgtccaac attaccgcca tgttgacatt gattattgac
241 tagttattaa tagtaatcaa ttacgggggtc attagttcat agcccatata tggagttccg
301 cgttacataa cttacggtaa atggcccgcc tggctgaccg cccaacgacc ccgcccatt
361 gacgtcaata atgacgtatg ttcccatagt aacgcgaata gggactttcc attgacgtca
421 atgggtggag tatttacggc aaactgccca ctggcgagta catcaagtgt atcatatgcc
481 aagtacgccc cctattgacg tcaatgacgg taaatggccc gcctggcatt atgcccagta
541 catgacctta tgggactttc ctacttggca gtacatctac gtattagtca tcgctattac
601 catggtgatg cgggttttggc agtacatcaa tgggctgtga tagcggtttg actcacgggg
661 atttccaagt ctccacccca ttgacgtcaa tgggagtttg ttttggcacc aaaatcaaac
721 ggactttcca aaatgtcgtg acaactccgc ccatttgacg caaatggggc gtaggcgtgt
781 acgggtggag gtctatataa gcagagctcg tttagtgaac cgtcagatcg cctggagacg
841 ccactccacg tgttttgacc tccatagaag acaccgggac cgatccagcc tccgcccggc
901 ggaacgggtc attggaacgc ggattccccc tgccaagagt gacgtaagta ccgctatag
961 actctatagg cacacccctt tggctcttat gcatgctata ctgttttttg cttggggcct
1021 atacaccccc gcttccctat gctatagggt atgggtatagc ttagcctata ggtgtgggtt
1081 attgaccact attgaccact cccctatttg tgacgatact ttccattact aatccataac
1141 atgggtcctt gccacaacta tctctattgg ctatatgcca atactctgtc cttcagagac
1201 tgacacggac tctgtatttt tacaggatgg ggtcccatct attatttaca aattcacata
1261 tacaacaacg ccgtcccccg tgcgcgcagt ttttattaaa catagcgttg gatctccacg
1321 cgaatctcgg gtacgtgttc cggacatggg ctcttctccg gtacggcggt agcttccaca
1381 tcogagccct ggtcccatgc ctccagcgcc tcatggtcgc tggcgagctc cttgtccta
1441 acagtggagg ccagacttag gcacagcaca atgcccacca ccaccagtgt gccgcacaag
1501 gccgtggcgg taggggtatgt gtctgaaat gagcgtggag attgggctcg caccgctgac
1561 gcagatggaa gacttaaggc agcggcagaa gaagatgcag gcagctgagt tgttgtattc
1621 tgataagagt cagaggtaac tccggttgcg gtgctgttaa cgggtggagg cagtgtagtc
1681 tgagcagtag tctgtgtgc cgcgcgcgcc accagacata atagctgaca gactaacaga
1741 ctgttccctt ccattgggtc tttctgcagt caccgtcggg ccattgtgta acttgatatt
1801 ttacatgatt ctctttacca attctgcccc gaattacact taaaacgact caacagctta
1861 acgttggtct gccacgcatt acttgactgt aaaactctca ctcttaccga acttggcgtg
1921 aacctgccaa ccaaagcgag aacaaaaaat aacatcaaac gaatcgacgg attgttaggt
1981 aatcgtcacc tccacaaaga ggcactcgct gtataccggt ggcagctag ctttatctgt
2041 tcgggcaata cactgcccct tgtacttgtt gactggtctg atattcgtga gccaaaaacg
2101 cttatggtat tgcgagcttc agtcgcacta caccggtcgt ctgttactct ttatgagaaa
2161 gcgttccccc tttcagagca atgttcaaag aaagctcatg accaatttct agccgacctt
2221 gcgagcattc taccgagtaa caccacaccg ctcatgttca gtgatgctgg ctttaaagtg
2281 ccattggtata aatccgttga gaagctgggt tggtagctgt taagtgcagt aagaggaaaa
2341 gtacaatatg cagacatagg agcggaaaaa tggaaacctc tcagcaactt acatgatag
2401 tcacttagtc actcaaagac tttaggctat aagaggctga ctaaaagcaa tccaatctca
2461 tgccaaatcc tattgtataa atctcgctct aaaggccgaa aaaatcagcg ctcgacacgg
2521 actcattgtc accaccgtc acctaaaaat tactcagcgt cggcaaaagg gccatgggtt
2581 ctagcaacta acttaccgtg tgaaattcga acacccaac aacttgtaa tatctattcg
2641 aagcgaatgc agattgaaga aaccttcoga gacttgaaaa gtccctgccta cggactaggg
2701 ctacgccata gccgaacgag cagctcagag cgttttgata tcatgctgct aatcgccctg
2761 atgcttcaac taacatgttg gcttgccggc gttcatgctc agaaacaagg ttgggacaag
2821 cacttccagg ctaacacagt cagaaatoga aacgtactct caacagttcg cttaggcatg
2881 gaagttttgc ggcattctgg ctacacaata acaagggaag acttactcgt ggtgcaacc
2941 ctactagctc aaaatttatt cacacatggc tacgctttgg ggaaattatg ataattgatc
3001 agatcacttc tggctaataa aagatcagag ctctagagat ctgtgtgttg gtttttttg
3061 gatctgtctg gcttcttagt tgccagccat ctgtgtgttg cccctccccg gtgccttctc
3121 tgacctgga aggtgccact cccactgtcc tttcctaata aaatgaggaa attgcatcgc
3181 attgtctgag taggtgtcat tctattctgg ggggtggggg ggggcagcac agcaaggggg
3241 aggattggga agacaatagc aggcattgct gggatgcggg gggctctatg ggtacctctc
3301 tctctctctc tctctctctc tctctctctc tctctcggta cctctctctc tctctctctc
3361 tctctctctc tctctctctc tccgtaccag gtgctgaaga attgaccggg tgaccaaagg

```

10

20

30

40

【表 2 - 3 9】

3421	tgccttttat	catcacttta	aaaataaaaa	acaattactc	agtgcctggt	ataagcagca
3481	attaatattg	attgatgcct	acatcacaac	aaaaactgat	ttaacaaatg	gttgggtctgc
3541	cttagaaagt	atatttgaac	attatcttga	ttatatttatt	gataataata	aaaaccttat
3601	ccctatccaa	gaagtgatgc	ctatcattgg	ttggaatgaa	cttgaaaaaa	attagccttg
3661	aatacattac	tggttaaggta	aacgccattg	tcagcaaatt	gatccaagag	aaccaactta
3721	aagctttcct	gacggaatgt	taattctctgt	tgacctgag	cactgatgaa	tccccaatg
3781	attttggtaa	aaatcattaa	gttaagggtg	atacacatct	tgtcatatga	tcccggtaat
3841	gtgagttagc	tcactcatta	ggcaccocag	gctttacact	ttatgcttcc	ggctcgtatg
3901	ttgtgtggaa	ttgtgacggg	ataacaattt	cacacaggaa	acagctatga	ccatgattac
3961	gccaaagcgg	caattaaccc	tcactaaagg	gaacaaaagc	tggaagctcca	ccgcgggtggc
4021	ggccgctcta	gaactagtgg	atcccccggg	ctgcaggaat	tcgatatcaa	gcttatcgat
4081	accgctgacc	tcgagcatca	gattggctat	tgggcattg	atacgttgta	tccatcatcat
4141	aatatgtaca	tttatattgg	ctcatgtcca	acattacccg	catgttgaca	ttgattattg
4201	actagtattt	aatagtaatc	aattacgggg	tcattagtct	atagccata	tatggagttc
4261	cgcgttacat	aacttacggt	aaatggcccg	cctggctgac	cgcccaacga	cccccgcca
4321	ttgacgtcaa	taatgacgta	tgttcccata	gtaacgccaa	tagggacttt	ccattgacgt
4381	caatgggtgg	agtattttacg	gtaaaactgcc	cacttggcag	tacatcaagt	gtatcatatg
4441	tcaagtacgc	ccccatttga	cgtaaatgac	ggtaaatggc	ccgcctggca	ttatgcccag
4501	tcatgacctt	tatgggactt	tcctacttgg	cagtacatct	acgtattagt	catcgtattt
4561	accatgggtga	tgccggttttg	gcagtacatc	aatgggctgt	gatagcgttt	tgactcacgg
4621	ggatttccaa	gtcttcaccc	cattgacgtc	aatgggagtt	tgttttggca	ccaaaatcaa
4681	cgggactttt	caaaatgtcg	taacaaactcc	gccccattga	cgcaaatggg	cggtaggcgt
4741	gtacggtggg	aggtctatat	aagcagagct	cgtttagtga	accgtcagat	cgcttgagga
4801	cgccatccac	gctgttttga	cctccataga	agacaccggg	accgatccag	cctccgcggc
4861	cggaacgggt	gcattggaac	gccgattccc	cgtgccaga	gtgacgtaag	taccgcctat
4921	agactctata	ggcacacccc	tttggctctt	atgcatgcta	tactgttttt	ggcttggggc
4981	ctatacacc	ccgcttccct	atgctatagg	tgatggtata	gcttagccta	taggtgtggg
5041	ttattgacca	ttattgacca	ctccctattt	ggtagcagata	ctttccatta	ctaattccata
5101	acatggctct	ttgccacaac	tatctctatt	ggctatatgc	caataactctg	tccttcagag
5161	actgacacgg	actctgtatt	tttacaggat	gggtcccat	ttattattta	caaattcaca
5221	tatacaacaa	cgccgtcccc	cgtgcccgca	gtttttatta	aacatagcgt	gggatctcca
5281	cgcgaatctc	gggtacgtgt	tccggacatg	ggctcttctc	cggtagcggc	ggagcttcca
5341	catccgagcc	ctgggtcccat	gcctccagcg	gctcatggtc	gctcggcage	tccttgcctc
5401	taacagtggg	ggccagactt	aggcacagca	caatgcccac	caccaccagt	gtgcgcgaca
5461	aggccgtggc	ggtagggtat	gtgtctgaaa	atgagcgtgg	agattgggct	cgcacggctg
5521	acgcagatgg	aagacttaag	gcagcggcag	aagaagatgc	aggcagctga	gttgttgtat
5581	tctgataaga	gtcagaggta	actcccggtt	cgggtgctgt	aacgggtggg	ggcagtgtag
5641	tctgagcagt	actcgttgct	gccgcgcgcg	ccaccagaca	taatagctga	cagactaaca
5701	gactgttctt	ttccatgggt	ctttctctga	gtcacgcgtg	gatcaatcat	tcactcgtg
5761	acttcttctg	gtgtggtggt	tacctatata	tctaaattta	atatttctgt	tattaaaatt
5821	taatatattt	cgacgatgaa	tttctcaagg	atatttttct	togtgttcgc	tttggttctg
5881	gctttgtcaa	cagtttcggc	tgccgacag	ccgaaaggta	cccagggtga	gctgcaggag
5941	tcggggggag	gcttggtaaa	gccggggggg	tcccttagag	tctcctgtgc	agcctctgga
6001	ttcactttca	gaaacgcctg	gatgagctgg	gtccgcccag	ctccagggaa	ggggctggag
6061	tggttcggcc	gtattaaaag	caaaattgat	ggtgggacaa	cagactatgc	tgaccccggt
6121	aaaggcagat	tcaccatctc	aagagatgat	tcaaaaaaca	cgttatatct	gcaaatgaat
6181	agcctgaaag	ccgaggacac	agccgtatat	tactgtacca	cggggattat	gataacattt
6241	ggggggagtt	tcctccccc	gaattggggc	cagggaaccc	tggtcacctg	ctcctcagcc
6301	tccaccaagg	gcccacgggt	cttccccctg	gcacctcct	ccaagagcac	ctctgggggc
6361	acagcggccc	tggtgtgcct	ggtcaaggac	tacttccccg	aaccgggtgac	ggtgtcgtgg
6421	aactcaggcg	ccctgaccag	cggcgtgcac	acctttccgg	ctgtcctaca	gtcctcagga
6481	ctctacttcc	ttagcaacgt	ggtgaccgtg	ccctccagca	gcttggggac	ccagacctac
6541	atctgcaacg	tgaatcacaa	gccagcaaac	accaagggtg	acaagaaagt	tgagcccaaa
6601	tcttgtgaca	aaactcacac	atgcccaccg	tgcccagcac	ctgaactcct	gggggggaccg
6661	tcagtcttcc	tcttcccccc	aaaaccacaag	gacaccctca	tgatctcccg	gacctctgag
6721	gtcacatgcg	tggtggtgga	cgtgagccac	gaagaccctg	agggtcaagt	caactggtac
6781	gtggacggcg	tggaagtgca	taatgccaa	acaaagccgc	gggaggagca	gtacaacagc
6841	acgtaccgtg	tggtcagcgt	cctcacccgtc	ctgcaccagg	actggctgaa	tggaaggag
6901	tacaagtga	aggtctccaa	caaagccctc	ccagcccca	tcgagaaaac	catctccaaa
6961	gccaaaaggc	agccccgaga	accacaggtg	tacacctg	ccccatcccg	ggatgagctg
7021	accaagaacc	aggtcagcct	gacctgcctg	gtcaaaaggct	tctatcccg	cgacatcgcc
7081	gtggagtggg	agagcaatgg	gcagccggag	aacaactaca	agaccacg	tcccggtgctg
7141	gctcogacg	gctcctctct	cctctacagc	aagctcacccg	tggaacaagag	caggtggcag
7201	caggggaacg	tcttctcatg	ctccgtgatg	catgaggtc	tgacaacca	ctacacgag
7261	aagagcctct	ccctgtctcc	gggtaaagcg	ccagagccga	agctttccta	tgagctgaca
7321	cagccaccct	cgggtgtcagt	gtccccagga	caaacggcca	ggatcacctg	ctctggagat
7381	gcattgccag	aaaaatatgt	ttattggtac	cagcagaagt	caggccaggc	ccctgtgggtg
7441	gtcatctatg	aggacagcaa	acgaccctcc	gggatccctg	agagattctc	tggctccagc

10

20

30

40

【表 2 - 4 0】

7501	tcaggggacaa	tggccacctt	gactatcagt	ggggcccagg	tggagatga	aggtgactac
7561	tactgttact	caactgacag	cagtgggttat	catagggagg	tggtcagcgg	agggaccaag
7621	ctgaccgtcc	taggtcagcc	caagggtgcc	ccctcggtca	ctctgttccc	accctcctct
7681	gaggagcttc	aagccaacaa	ggccacactg	gtgtgtctca	taagtgactc	ctaccgggga
7741	gccgtgacag	tggcctggaa	ggcagatagc	agccccgtca	aggcgggagt	ggagaccacc
7801	acaccctcca	aacaaagcaa	caacaagtac	gogggccagca	gctacctgag	cctgacgctt
7861	gagcagtggg	agtcccacaa	aagctacagc	tgccagggtca	cgcatgaagg	gagcacogtg
7921	gagaagacag	tggccctctgc	agaatgttca	ccgcggagg	aggggaagggc	ccttttttgaa
7981	ggggggaggaa	acttcgcgcc	atgactcctc	tcgtgcccc	cgcacggaac	actgatgtgc
8041	agagggccct	ctgccattgc	tgcttcctct	gcccttctc	gtcactctga	atgtggcttc
8101	tttgctactg	ccacagcaag	aaataaaatc	tcaacatcta	aatgggtttc	ctgagatttt
8161	tcaagagtgc	ttaagcacat	tccttcccca	gcaccccttg	ctgcaggcca	gtgccaggca
8221	ccaacttggc	tactgctgcc	catgagagaa	atccagttca	atattttcca	aagcaaaatg
8281	gattacatat	gccctagatc	ctgattaaca	ggtgttttgt	attatctgtg	ctttcgcttc
8341	accacatta	tcccattgcc	tccctcgac	tcgagggggg	gcccggtagc	caattcgccc
8401	tatagttagt	cgtattacgc	gogctcactg	gccgtcgttt	tacaacgctc	tgactgggaa
8461	aaccttgccg	ttacccaact	taatcgctt	gcagcacatc	cccctttcgc	cagctggcgt
8521	aatagcgaag	aggcccgac	cgatcgccct	tcccaacagt	tgccgagcct	gaatggcgaa
8581	tggaaattgt	aagcgttaat	atttgttaa	aattcgctt	aaattttgt	taaatcagct
8641	cattttttta	ccaataggcc	gaaatcggca	aaatccctta	taaatcaaaa	gaatagaccg
8701	agatagggtt	gagtgttgtt	ccagtttgga	acaagagtcc	actattaaag	aacgtggact
8761	ccaacgtcaa	aggcgaaaa	accgtctatc	agggcgatgg	cccactactc	cgggatacata
8821	tgacaagatg	tgtatccacc	ttaacttaat	gatttttacc	aaaatcatta	ggggattcat
8881	cagtgtctag	ggtcaacgag	aattaacatt	ccgtcaggaa	agcttatgat	gatgatgtgc
8941	ttaaaaactt	actcaatggc	tggttatgca	tatcgcaata	catgcgaaaa	acctaaga
9001	gcttgcgat	aaaaaaggcc	aatttattgc	tatttaccgc	ggctttttat	tgagcttgaa
9061	agataaataa	aatagatagg	ttttatttga	agctaaatct	tctttatcgt	aaaaaatgcc
9121	ctcttgggtt	atcaagagg	tcattatatt	tcgoggaata	acatcatttg	gtgacgaaat
9181	aactaagcac	ttgtctcctg	tttactccc	tgagcttgag	gggttaacat	gaaggtcatc
9241	gatagcagga	taataatata	gtaaaacgct	aaaccaataa	tccaaatcca	gccatcccaa
9301	attggttagt	aatgattata	aataacagca	aacagtaatg	ggccaataac	accggttgca
9361	ttggttaagg	tcaccaataa	tcctgtataa	gcaccttgct	gatgactctt	tgtttggata
9421	gacatcactc	cctgtaatgc	aggtaaagcg	atcccaccac	cagccaataa	aattaaaaca
9481	gggaaaacta	accaaccttc	agatataaac	gctaaaaagg	caaatgcact	actatctgca
9541	ataaatccga	gcagtagtgc	cgttttttcg	cccatttagt	gggtattctt	cctgccacaa
9601	aggcttggaa	tactgagtgt	aaaagaccaa	gaccogtaat	gaaaagccaa	ccatcatgct
9661	attcatcatc	acgatttctg	taatagcacc	acaccgtgct	ggatttgcta	tcaatgcgct
9721	gaaataataa	tcaacaaaatg	gcacgtttaa	ataagttagt	tataccgata	agcttttgtt
9781	cccttttagt	agggttaatt	gcgcgcttgg	cgtaatcatg	gtcatagctg	tttctgtgt
9841	gaaattgtta	tccgttcaca	attccacaca	acatacgagc	cggaagcata	aagtgtaaag
9901	cctgggggtg	ctaattgagt	agctaactca	cattaattgc	ggtgcgctca	ctgcccgtt
9961	tccagtcggg	aaactgttgc	tgccagctgc	attaatgaat	cgcccaacgc	gcggggagag
10021	gcggttttgc	tattggggcg	tcttcgctt	cctcgctcac	tgactcgctg	cgctcgctcg
10081	ttcggtcgcg	gcgagcggta	tcagctcact	caaaggcggt	aatacgggta	tccacagaat
10141	caggggataa	cgagggaaag	aacatgtgag	caaaaggcca	gcaaaaggcc	aggaaccgta
10201	aaaaggccgc	ggtgttggcg	tttttccata	ggctccgccc	ccctgacgag	catcacaaaa
10261	atcgacgctc	aagtcagagg	tggcgaaacc	cgacaggact	ataaagatac	caggcgtttc
10321	cccttggaag	ctccctcgct	cgctctcctg	ttccgacctt	gcogcttacc	ggatacctgt
10381	ccgctttctt	cccttcggga	agcgtggcgc	tttctcatag	ctcacgctgt	aggtatctca
10441	ggtcgggtga	ggtcgttcgc	tccaagctgg	gctgtgtgca	cgaaccccc	gttcagcccg
10501	accgctgogc	cttatccggt	aactatcgct	ttgagtccaa	cccggtaaga	cacgacttat
10561	cgccactggc	agcagccact	ggtaacagga	ttagcagagc	gagggtatgta	ggcgggtgta
10621	cagagtctct	gaagtgggtg	cctaactacg	gctacactag	aaggacagta	tttgggtatc
10681	gcgctctgct	gaagccagtt	acottcgga	aaagagttag	tagctcttga	tccggcaaac
10741	aaaccaccgc	tggtagcggg	ggtttttttg	tttgcaagca	gcagattacg	cgcagaaaaa
10801	aaggatctca	agaagatcct	ttgatctttt	ctacgggggtc	tgacgctcag	tggaacgaaa
10861	actcacgtta	agggattttg	gtcatgagat	tatcaaaaag	gatcttcacc	tagatccttt
10921	taaattaaaa	atgaagtttt	aatcaatct	aaagtatata	tgagtaaac	tggtctgaca
10981	gttaccaatg	cttaatcagt	gaggcaccta	tctcagcgat	ctgtctattt	cgttcatcca
11041	tagttgcctg	actcccgcgc	gtgtagataa	ctacgatacg	ggagggttta	ccatctggcc
11101	ccagtgcctg	aatgataccg	cgagaccac	gctcacggcg	tccagattta	tcagcaataa
11161	accagccagc	cggaaggggc	gagcgagaa	gtggctcctgc	aactttatcc	gcctccatcc
11221	agtctattaa	ttgttgccgg	gaagctagag	taagtgttgc	gccagttaat	agtttgcgca
11281	acgttggtgc	cattgtctaca	ggcatcgtgg	tgctacgctc	gtcgtttggg	atgggttcat
11341	tcagctccgg	ttcccaacga	tcaaggcgag	ttacatgata	ccccatgttg	tgcaaaaaag
11401	cgggttagctc	cttcggctct	ccgatcgttg	tcagaagtaa	gttggccgca	gtgttatcac
11461	tcattgggtat	ggcagcactg	cataattctc	ttactgtcat	gccatccgta	agatgctttt
11521	ctgtgactgg	tgagtactca	accaagtcat	tctgagaata	gtgtatggcg	cgaccgagtt

10

20

30

40

【表 2 - 4 1】

```

11581 gctcttgccc ggcgtcaata cgggataata ccgcgccaca tagcagaact ttaaaagtgc
11641 tcattcattgg aaaacgttct tcggggcgaa aactctcaag gatcttaccg ctggtgagat
11701 ccagttcgat gtaacccact cgtgcacca actgatcttc agcatctttt actttcacca
11761 gcgtttcttg gtgagcaaaa acaggaagggc aaaatgccgc aaaaaaggga ataaggcgga
11821 cacggaaatg ttgaatactc atactcttcc tttttcaata ttattgaagc atttatcagg
11881 gttattgtct catgagcgga tacatatattg aatgtattta gaaaaataaa caaatagggg
11941 ttccgcgcac atttccccga aaagtgccac

```

【図面の簡単な説明】

【0180】

【図 1】 2つのプロポリヌクレオチドに操作可能に結合された2つの目的遺伝子を含有するポリヌクレオチドカセットを描く概略図であり、ここで第一のプロポリヌクレオチドはプレプロポリヌクレオチドの一部である。「Prom」はプロモータを表わす。 10

【図 2】 抗体の重鎖および軽鎖をコードするポリヌクレオチドを含有するポリヌクレオチドカセットを描く概略図である。「Oval prom」は、オボアルブミンプロモータを表わす。上記ポリヌクレオチドカセットは、プロおよびプレプロ配列を含有し、トランスポザーゼにより認識される挿入配列（IS）で隣接されている。

【図 3】 2つの目的遺伝子に操作可能に結合されたセクロピンプレプロ配列を含有するポリヌクレオチドカセットを描く概略図である。目的遺伝子の間に、「CS」で表わされる切断部位が存在する。

【図 4】 2つの目的遺伝子、プロモータ（prom）、シグナル配列（SS）、および切断部位（CS）を含有するポリヌクレオチドカセットを描く概略図である。ポリヌクレオチドカセットは、トランスポザーゼにより認識される挿入配列（IS）で隣接されている。 20

【図 5】 減圧条件および非減圧条件下で実施された、部分的に精製されたトランスジェニック鳥類由来の卵白を示すゲルの写真である。

【配列表】

Appendix A

5 SEQ ID NO:1 (cecropin pro)
GCG CCA GAG CCG AAA

SEQ ID NO:2(cecropin pro extended)
GCG CCA GAG CCG AAA TGG AAA GTC TTC AAG

10 SEQ ID NO:3 (cecropin prepro)
AAT TTC TCA AGG ATA TTT TTC TTC GTG TTC GCT TTG GTT CTG GCT TTG TCA
ACA GTT TCG GCT GCG CCA GAG CCG AAA

15 SEQ ID NO:4 (cecropin prepro extended)
AAT TTC TCA AGG ATA TTT TTC TTC GTG TTC GCT TTG GTT CTG GCT TTG TCA
ACA GTT TCG GCT GCG CCA GAG CCG AAA TGG AAA GTC TTC AAG

20 SEQ ID NO:5(modified Kozak sequence)
ACCATG

SEQ ID NO:6
atg ctg ggc atc tgg acc ctc cta cct ctg gtt ctt acg tct gtt gct aga

25 tta

SEQ ID NO:7
atg att cct gcc aga ttt gcc ggg gtg ctg ctt gct ctg gcc ctc att ttg
cca ggg acc ctt tgt

30 SEQ ID NO:8
atgg gcagagcaat ggtggccagg ctggggctgg ggctgctgct gctggcactg
ctcctaacca cgcagattta ttcc

35 SEQ ID NO:9
atgaatctat cgaacatttc tgcggtaaaa gtattaacac tgggtggtag cgctgccatc gct

SEQ ID NO:10

40 atgacccatcc ttttctttac tatgggtatc tcatacttca gttgcatgaa agctgcccog
atgaaagaag ctagtgttaag aggacatggc agcttggctt acccaggtct tcggaccac
gggactcttg aaagcctaac tgggccaat gctggttcaa gaggactgac atcactggcg
gacacttttg aacacgtgat agaggagctt ctatgtgaag atcaggacat ccagcccagt
gaggaaaaca aggatgcgga cttgtacaca tcccgagtca tgcctgagcag tcaagtgcct

45 ttggaacccc cactgctctt tctgctcgag gactacaaa actacctgga tgcctgcaaac
atgtccatga ggtccggcg tcactctgac

SEQ ID NO:11

50 cgtctttttc tcttatcttt tctcgttttc gctcttttct cgtcggcgat tgcctttctc
gacgacgac cgttgatccg acaagttgta tcgggaaacg atgacaacca tatgttaaac
gccgagcatc acttttctact tttt

SEQ ID NO:12

55 atg tccatcttgt tttatgtgat atttcttgca tatcttcgtg gcattcagtc aactaatatg
gatcaaagga gtttgccaga agattcaatg aattctctca ttattaaaat cattcgggca
gacatcttga aaaacaagct ttctaagcag gtgatggatg tcaaggaaaa ctatcaaac
atagtgcaga aagtagagga ccaccaggag atggatggag atgaaaatgt gaaatcagac
tcccttcag ttatttcaat ggatacagac ctcttaaggc agcagagacg ctacaactct
tc tccctaagtga caacacacca ctggaaccac caccactgta cctcacagag
tg gaagttcagt ggtattaaac agaacctctc gaaggaaaag gt

SEQ ID NO:13
 atgggtgcatc tgactcctga ggagaagtct gccgttactg cctgtggtgg caaggtgaac
 gtggatgaag ttgggtggtga ggccttggtc aggtctgctg ttggtctacc ttggaccag
 5 aggttctttg agtcccttgg ggatctgtcc actcctgatg ctgttatggg caaccctaag
 gtgaaggctc atggcaagaa agtgctcgtt gcccttagtg atggcctggc tcacctggac
 aacctcaagg gcacctttgc cacactgagt gagctgcact gtgacaagct gcacgtggat
 cctgagaact tcaggctcct gggcaacgtg ctggtctgtg tgctggccca tcactttggc
 10 aaagaattca cccaccagt gcaggtgccc tatcagaaag ttgtggctgg tgtggcta
 gccctggccc acaagtatca ctaagctcgc ttctctgctg tccaatttct attaaagggt
 cctttgttcc ctaagtccaa ctactaaact gggggatatt atgaagggcc ttgagcatct
 ggattctgcc taataaaaaa catttatbtt cattgc

15 SEQ ID NO:14
 gcatggggac ggcgtttctc cagcgcgggg gctgctttct cctgtgcctt tcgctgctgc
 tcctgggctg ctgggcggag ctgggcagcggg

20 SEQ ID NO:15
 cgaaacgatt caaaacctct ttactgccgt tatttgctgg atttttattg ctgttttatt
 tggttctggc aggac

25 SEQ ID NO:16
 ggagtctggg ggaggcttag tgcagcctgg agagtccctg aaactctcct gtgaatccaa
 tgaatacga ttccttccc atgacatgtc ttgggtccgc aagactccgg agaagaggct
 ggagtgtgtc gcagccatta atagtgtatg ttgtagcacc tactatccag acaccatgga
 gagacgattc atcatctcca gagacaatac caagaagacc ctgtacctgc aaatgagcag
 30 tctgaggtct gaggacacag ccttgtatta ctgtgcaaga cacacgatga gcaaaagtta
 ctgtgagctc aaactaaaac ctctgcaga gcatccagga ccagcagggg gcgcggagag
 acacagagtt gtgaaat

35 SEQ ID NO:17
 acatccattc ttctgtgagt ttactcgaa gacgagctg tcaactggga caagccagcc
 agctcaccat ggctggacct cccagggtac cagacctctg ggaactggcc ctgagcctca
 cttcacggac acaggctgcc cgcctaaagt ggtctcagag caacagtgtg tgcattgtct
 gtcacatctt cctcttgcct tgcagtactg actacacca agaagtgtgc cctggggagg
 40 aaagcatatt tggcaaccag atcataataa aatcagaat gcagcaaac tttaaaatat
 ccagacttgg

45 SEQ ID NO:18
 tggaaagcaag agggagtatg ctaacttcat g

50 SEQ ID NO:19
 atcaattaca agaggg

55 SEQ ID NO:20
 atgaagttmg catactccct ottgcttcca ttggcaggag tcagtgtctc agtkatcaat
 tacaagaga

60 SEQ ID NO:21
 aattcttaatt taattattgt ggtgtcacia taacttttc

65 SEQ ID NO:22
 cccccggat ccatggccgc taaattcgtc gtggttctgg ccgcttgctg cgcctgagc
 cactcggcta tgggtgcgcg caagaagaac ggctac

70 SEQ ID NO:23
 cccccggat ccatgaaact cctggtcgtt ttgccatgt gcgtgcccgc tgccagcgt

SEQ ID NO:24
cagtgtacgg cggctcgagg cagaagtcog gacgcata

5
SEQ ID NO:25
gaattcatta tcagcacgga ccagatttct ggatcaggat agaagtctga cgtttacggt
tttcgaagca cagaacgcat tcgttagcgt aagtgtcacc gtcggtagcg caaaccggac
ggatttcag agtgcaacog ttcagttcgt tgtagcattt agcttcacga cccagagagt
10 ccatggatcc cccctccgct gtcttctcag ttccaagcat tgcgattttg ttaagcaacg
cactctcgat tcgtagagoc tcgttgogtt tgtttgcacg aaccatatg

SEQ ID NO:26
15 ttcacaggca ggtttttgta gagaggggca tgtcatagtc ctactgtgg

SEQ ID NO:27
aagcttctcg tgaaaaacaa cccaattagt tagtattgca ttctgtgtac tatagtttgg
aatattaaaa atattttaaa atacctccat tttgcttacc cttttagtga agatgatacc
tgcaaaagac atggctaaag ttatgattgt catgttggca atttgttttc ttacaaaatc
20 ggatgggaaa tctgttaagt aagtactgtt ttgccttggg attggatttt taatgttgac
tttatcattt cgaagtgggg agctaattgg aagtggccct ctctgtttct cttcttccca
ggaagagat

SEQ ID NO:28
25 atggctacag gctcccgac gtccctgctc ctggcttttg gcctgctctg cctgccctgg
cttcaagagg gcagtgcc

SEQ ID NO:29
atgaggtct ttgctaattc tgggtctttg
30 cttcctgccc ctggctgctc tgggg

SEQ ID NO:30
atgc acctgagaat ccacgcgaga cggaaacctc ctgcgcggcc ggcctggacg
cttgggatct ggtccctttt ctggggatgt atcgtcagct ct

35
SEQ ID NO:31
atg gccattagt gagtccctgt gctaggattt ttcattcatag ctgtgctgat gagcgctcag
gaatcatggg ctatcaaaga agaactgtg atcatccagg ccgagttcta tctgaatcct
gaccaatcag gcgagtttat gtttgac

40
SEQ ID NO:32
aggggggatc cccggagacc ttggggtagc aactgtcacc ttgatgctgg cgatcctgag
ctcctcactg gctgagggc

45
SEQ ID NO:33
atg gtgtgtctga ggtccctgg aggtccctgc atggcagttc tgacagtgc
actgatggtg ctgagctccc cactggcttt ggt

50
SEQ ID NO:34
1 gaacgattta aggagcgaat actactggta aactaatgga agaaatctgc tgcaccactg
61 gatattggga gtgtgtggca tgcattctca tcatcaggaa actctaaaaa agaaccgagt
121 ggtgctagcc aaacagctgt tgttgagcga attgttagaa catcttcttg agaaggacat
181 catcaccttg gaaatgaggg agctcatcca ggccaaagtg ggcagtttca gccagaatgt
241 ggaactctc aacttgctgc ctaagagggg tccccaagct tttgatgctt tctgtgaagc
301 actgagggag accaagcaag gccacctgga ggatatgttg ctaccaccc tttctgggct
361 tcagcatgta ctcccacctg tgagctgtga ctacgacttg agtctccctt ttccggtgtg
421 tgagtctgt cccctttaca agaagctccg cctgtcgaca gatactgtgg aacactccct
481 agacaataaa gatggctcctg tctgccttca ggtgaagcct tgcactcctg aattttatca

541 aacacacttc cagctggcat atagggttga gtctcgccct cgtggcctag cactgggtgtt
 601 gagcaatgtg cacttcactg gagagaaaga actggaatth cgtctcggag gggatgtgga
 661 ccacagtact ctagtcaacc tcttcaagct ttggggctat gacgtccatg ttctatgtga
 721 ccagactgca caggaaatgc aagagaaact gcagaattht gcacagttac ctgcacaccg
 781 agtcacggac tctgcatcg tggcactcct ctgcacatgt gtggaggggc ccatctatgg
 841 tgtggatggg aaactgtctc agctccaaga ggtttttcag ctctttgaca acgccaactg
 901 cccaagccta cagaacaaac caaaaatgtt ctccatccag gcctgcctgt gaggtgctat
 961 tggatccctt gggcacctcc ttctgttcac tgcctgccac gcctctcttg ctctatgaga
 1021 ctgatcgtgg ggttgacca caagatggaa agaaccacgc aggatccctt
 1081 agagtgtatg cggtaaagaa aagttgccga agatgagact gccacggcgc
 1141 tatgctgcta tgccctgctc aaagggaact cgcctatgag gaacacaaaa
 1201 ggtacatcga ggtctctgct caagtgtttt ctgagcgggc ttgtgatatg
 1261 acatgctggt taagtggaac gcacttatca aggatcggga aggttatgct
 1321 aattccaccg gtgcaaggag atgtctgaat actgcagcac tctgtgccgc
 1381 tgttcccagg acaccctccc acatgatgtc acctcccat catccacgcc
 1441 cactggacca caggaggtgt gatagagcct ttgatcttca ggatgcacgg
 1501 gcccctcag ggtatgtgga atctccaga ctgtttctct gtgcccacat
 1561 tgagtgtggg actccaggcc agctcctttt ctgtgaagcc ctttgcctgt
 1621 ttggttgga cttattgccag gaatgtttca gctgcagttg aagagcctga
 1681 tgtaaacaca gtgtggttat ggggagaggg catataaatt ccccatattt
 1741 ccagcttttg tagatggcac ttttagtgatt gcttttatta cattagttaa
 1801 agaccatctc ctatctttta tttcattcat atcctccgcc ctttttgtcc
 1861 gtttggaaag tgtccaaatt taatgtagac attatctttt ggtctgaag
 1921 gactagagac gcaccttgct gcagtgtcca gaagcggcct gtgcgttccc
 1981 cagcgccacc cagtggagg acactcttgg ctgctttggg ctcaaggcac
 2041 cagccaacat tgccctgcat ttgtacctta ttgatctttg cccatggaag
 2101 ctttctgttg ttgtttctct gagctttgtt actgaaatga gcctcgtggg
 2161 gaaggccagg aagaatggtg tgtttcccta gactctgtaa ccacctctct
 2221 ttctgagaa acgtccatct ctctccctta ctattccac ttctattcaa
 2281 ctcatatct agatttctag aaaagcttcc tagcttatct cctgtctca
 2341 ttctttacct tcatcttcat ctgttggtgt ctgccaccaa atctgtctag
 2401 tacaggatca tgtaaatgct caaagatgta atgtagttct ttgttctctg
 2461 agtattaaac tctccttga tattatgtgg cttttatttc agtgccatac
 2521 tttcaacctt gaaaccttta tccctgctta tctgaaactt cccaacttcc
 ctgttcttta

2581 agactttttt tttttttttt tttttttttg agacagagtc tgcctctgtc
 gccaggtg
 2641 gagggcagtg gcacgatctc agctcactgc aagctccaac tcccgggttc
 acgccattct
 5 2701 cctgcctcag ccttccaagt agctgggact acaggtgccc gccaccgtgc
 ccggctaatt
 2761 tttttgtatt ttttagtagag acaggggttc accatgttag ccgggatggg
 cttgatctcc
 10 2821 tgacctcatg atccaccac ctcagcctcc caaagtgttg ggattacagg
 cgtgagccac
 2881 tgcgccggg caagacctt ttttaaaaa aaaaaaaa aaacttccat
 tctttcttcc
 2941 tccagtctgt tctcacataa cagagtagtt ttggttttta attttttttg
 gttgtttgct
 15 3001 gttttttgtt ttttaagggt agttctcact atgtttctca gactgggtctc
 gaactcctgg
 3061 cctcaagcca tcttcccgc tcagcctctc aaatagctgg gcttacaggc
 atgagccacc
 20 3121 acacctgggc aggatttggg tgtttaaata taaatctgat cccccctg
 cttagaacc
 3181 ttctgctttc tattaccct catttaaaat gtaaactctt cacttgggt
 tatgagaact
 3241 ggttcttgcc tccccctga acctcattaa atggtgattt cttgctaagc
 tccagcccga
 25 3301 gtggtctct ctcagcttct aattttgtgc tcttctctgc cttttctctg
 ggcttctca
 3361 gctctccacc cccaccctc ttgactcagg tgggtctctt cttctcaag
 tcttgacaat
 3421 tcccggggcc ttccagtcct gagcagtcta cttctgtgtc tgtcaccaca
 tcttgtcttt
 30 3481 tcccctcatt gcatttattg cagtttatat atatgctact tttacttgtt
 cattctgtc
 3541 tcccctacca ggctgtaaat gagggcagaa acctgtttg ttttattcac
 catcatgtac
 35 3601 caagtgttg gcacatagtg ggcttcatt aaatgtttgt tgaataaaag
 aggaagaag
 3661 gcaagccaac cttagctaca atcctacctt ttgataaaat gttccttttg
 acaatataca
 3721 cggattatta tttgtacttt gtttttccat gtgttttgc tttatccact
 ggcattttta
 40 3781 gctccttgaa gacatatcat gtgtgagata acttcttca catctccat
 ggtccctagc
 3841 aaaatgctag gcctgtagta gtcaagggtgc tcaataaata tttgtttggg
 tggtttgtga
 45 3901 gccttgctgc caagtctgc ctttgggtgc acatagtatg gaagtatttg
 agagagagaa
 3961 cctttccact cccactgccg ggattttgta ttgccatcgg gtgcaaaata
 aatgctcata
 4021 tttattaaaa aaaaaaaaaa aaaaa
 50

10

20

30

SEQ ID NO:35
 1 tccagatcat ctgtctcac cccaaggcc atggtgtctt cagcgactat ctgcagtttg
 61 ctactcctca gcatgctctg gatggacatg gccatggcag gttccagctt cttgagccca
 55 121 gagcaccaga aagcccagca gagaaggaa tccaagaagc caccagctaa actgcagcca
 181 cgagctctgg aaggctggct ccaccagag gacagaggac aagcagaaga ggcagaggag
 241 gagctggaaa tcaggttcaa tgctccttc gatgttggca tcaagctgtc aggagctcag
 301 taccagcagc atggccgggc cctgggaaag tttcttcagg atatcctctg ggaagaggtc
 361 aaagagggc cagctaacaa gtaaccactg acaggactgg tccctgtact ttctcctaa
 60 421 gcaagaactc acatccagct tctgctcct ctgcaactcc cagcactctc ctgctgactt
 481 acaataaat gttcaagctg t

40

SEQ ID NO:36
 5 atgaagctgc ttgcaatggg tgcactgctg gtcaccatct gtagcctaga aggagctttg
 gttcggagac

SEQ ID NO:37
 10 atgaagctgc ttgcaatggg tgcactgctg gtcaccatct gtagcctaga aggagctttg
 gttcggagac

SEQ ID NO:38
 15 atggcctt gccaaaggct cgaccctgt tggggctctg tgggaccccc gccctcggca
 gcctcctgtt cctgctcttc agcctcggat ggggtgcagcc c

SEQ ID NO:39
 20 atgcgcgcgc tgttctcta cctcctaggt gtctggctgc tcttgagcca acttcccaga
 gaaatcccag gc

SEQ ID NO:40
 atgacagc atcacttgct gttttaccat cgctttgggt aatattaatt atttttactg
 caccctatac tcaactgt

SEQ ID NO:41
 25 atgaaagtc ctgctttgtg acctgctgct gctcagtctc ttctccagtg tgttcagcag
 ttgtcagagg gactgtctca catgccagga gaagctccac ccagccctgg acagcttoga
 cctggagggtg tgcctcctcg agtgcgaaga gaaggtcttc ccagccccc tctggactcc
 atgcaccaag gtcattggcca ggagctcttg gcagctcagc cctgcgcgcc cagagcatgt
 30 ggcggtgct ctctaccagc cgagagcttc ggagatgcag catctgcggc gaatgccccg
 agtccggagc ttgttccagg agcagggaaga gcccagacct ggcattggagg aggtcgtgta
 gatggagcag aagcagctgc agaagagat

SEQ ID NO:42
 35 aattcatgaa gtgggttact ttcattcttt tgttgttctt gttctcttct gcttactcta
 gaggtgtttt cagacg

SEQ ID NO:43
 40 atgaagtggg ttactttcat ctctttgttg ttcttgttct cttctgctta ctctagagg
 gttttcagac gc

SEQ ID NO:44
 1 gaatttctaa tggcaaaagg aagtgtacat tataaatagc aaaacagctg gcttggacca
 61 tgttgccggc cagtcaccca gttgagggat ttgaatgaca tcataaccct caagagggta
 121 ttgctagcca gctggtgtta tttagaatac acaaaaatca gagaaagaaa acacactctg
 181 gcacacagac tccctctgtc atacacacac acacacacac acacacacac acacacacac
 241 agagggtttga gttatatgga aaattcaaac aacaggaaaa ttgtttgccc ccagggtacc
 301 cttctcccag agtgggtggg tggggagggg acagtgcagc gcagcctagt agaagaataa
 361 agaaaaatgt tctatttcoag ttgggtttta cagctcggca tagtctttgc ctcatcgag
 421 gagaaaaagt atgagacagt gccctaaagg gaccaatcca atgctgcctg cccctccata
 481 cgttctagga aatgagatca caccctcac ttggcaactg ggacaagggg tcacccgagt
 541 gctgtcttcc aatctacttt accccagtca ctccagggtt aaaattgtag agtttgcctg
 601 agaggggtct atcgtccttt cttctttttt ttgtttttaa taatgcattt gctctagaat
 661 ctaaaattgc tctcccatcc cccatattcc tttaatactg gtaagggtgta ttacgagacg
 721 tttgtgtctt catgcccagc agaaagttaa tcagaaaaca gatccttatt ttctatggca
 781 gcataagtat tttaattgtc gcgaaccctg tcagtaacac acattctttt aagggaaaaa
 841 aatgcttctg tgctctagtt ttaaaatgca aaggtatgat gttatttgc accatgcccc
 901 aaaaagtcct tactcaataa ctttgccaga agagggagag agagagaagg caaatgttcc
 961 cccagctgtt tccgtctac agtgtctgtg tttttagat aaatgtgagg attttgtgta

1021 aatccctctt ctgtttgcta aatctcactg tcaactgctaa attcagagca
 gatagagcct
 1081 gcgcaatgga ataaagtcct caaaattgaa atgtgacatt gctctcaaca
 tctcccatct
 5 1141 ctctggattt ctttttgctt cattattcct gctaaccaat tcattttcag
 actttgtact
 1201 tcagaagcaa tgggaaaaat cagcagtcct ccaaccaat tatttaagt
 ctgcttttgt
 1261 gatttcttga aggtaaatat ttcttactct ttgaagtcac tggggaattc
 10 ggatccact
 1321 gtaataatag catctttcat ttccgtagta aacgtttcta gatattttgt
 ctcaattcat
 1381 tgaatatgga acccataaag aaaggggttc agggaggact cctccaaaga
 tccacagtag
 15 1441 ccaggggaat aaacacaggt tgttggatgc cgagacacgc tccatccaca
 actccctgct
 1501 gggttctcat gtactctatt ggcttctgtg ctgggtagtc ctgattaatg
 acagtgtgg
 1561 aatcgtggga gtcaatgcac ttctgtccca cccactccc cttgcaagga
 20 tcaaggagga
 1621 aacctgaacc tccctctgtt tcttgggcag gtgaagatgc acaccatgtc
 ctccctgcat
 1681 ctctctacc tggcgctgtg cctgtcacc ttcaccagct ctgccacggc t
 25
 SEQ ID NO:45
 30 atgaag ccaattcaaa aactcctagc tggccttatt ctactgactt cgtgcgtgga
 aggtgctcc agccagcact ggtcctatgg actgcgccct ggaggaaaga gagatgccga
 aaattt
 SEQ ID NO:46
 35 atgagatt tccctcaatt tttactgcag ttttattcgc agcatcctcc gcattagctg
 ctccagtcac cactacaaca gaagatgaaa cggcacaat tccggtgaa gctgtcatcg
 gttacttaga tttagaagg gatttcgatg ttgctgtttt gccattttcc aacagcaca
 ataacgggtt attgtttata aatactacta ttgccagcat tgctgctaaa gaagaagggg
 tatcttttga taaaagagag gctgaagctt
 40
 SEQ ID NO:47
 atgaa gtgggtaacc tttatttccc ttctttttct cttagctcg gcttattcca
 ggggtgtgtt tctcgaga
 45
 SEQ ID NO:48
 1 atgaagatgg tctctcctc gcgcctccgc tgcctcctcg tgctcctgct gtccctgacc
 61 gcctccatca gctgctcctt cgcgggacag agagactcca aactcgcct gctgctgcac
 121 cggtaaccgc tgcagggtc caaacaggac atgactcgtc cgccttggc cgagctgctc
 181 ctgtcggacc tctgacagg ggagaaagag gctctggagg aggagaactt cctctggcc
 241 gaaggaggac ccgaggacgc ccacgcccac cttagagcgg ccgcccagcg gggcctctg
 301 ctgcctccc gggagagaaa ggcgggctgc aagaacttct tctggaaaac cttacctcc
 361 tgctga
 50
 SEQ ID NO:49
 55 atggccgggc gagggggcag cgcgctgctg gctctgtgag gggcactggc tgctgccccg
 tggctcctgg gcgccgaagc ccaggagccc gggcgcccc cggcgggcat gaggcggcgc
 cggcggctgc agcaagagga cggcatctcc ttcgagtacc accgctaccc cgagctgcgc
 gaggcgctcg tgtccgtgtg gctgcagtgc accgccatca gcaggattta cacggtgggg
 cgcagcttcg agggccggga gctcctggtc atcgagctgt ccgacaaccc tggcgtccat
 60 gagcctgggt agcctgaatt taaatacatt gggaatatgc atgggaatga ggctgttggga

- 5 cgagaaactgc tcaattttctt ggcccagtag ctatgcaacg aataccagaa ggggaacgag
 acaattgtca acctgatcca cagtaccgc attcacatca tgccttccct gaaccagat
 ggctttgaga aggcagcgtc tcagcctggt gaactcaagg actggtttgt gggtcgaagc
 aatgccagg gaatagatct gaaccggaac ttccagacc tggataggat agtgtacgtg
 aatgagaaaag aagtggttcc aaataatcat ctgttgaaaa atatgaagaa aattgtggat
 caaaaacacaa agcttgctcc tgagaccaag gctgtcattc attggattat ggatatttct
 tttgtgcttt ctgccaatct ccatggagga gaccttctgg ccaattatcc atatgatgag
 acgaggagtg gtagtgctca cgaatacagc tccctcccag atgacgcat ttccaaagc
 ttggcccggt cactactctt ttccaaccog gccatgtctg accccaatcg gccaccatgt
 10 cgcaagaatg atgatgacag cagctttgta gatggaacca ccaacggtgg tgcctggtag
 agcgtacctg gagggatgca agacttcaat taccttagca gcaactgttt tgagatcacc
 gtggagctta gctgtgagaa gttcccact gaagagactc tgaagacctc ctgggaggat
 aacaaaaact cctcatttag ctaccttgag cagatacacc gaggagttaa aggatttctc
 cgagaccttc aaggtaaccc aattgcgaat gccaccatct ccgtggaagg aatagaccac
 15 gatgttcatc ccgcaaagga tgggtattac tggagattgc ttatactgg aaactataaa
 ctacagcct cagctccagg ctatctggca ataacaaga aagtggcagt tcttacagc
 cctgctgctg ggggtgattt tgaactggag tcattttctg aaaggaaaga agaggagaag
 gaagaattga tggatggtg gaaaatgatg tcagaaactc taaatttt
- 20 SEQ ID NO:50
 atggctctct cactcttcac tgttggaaca ttaattttct tattttggac actcagaatc
 actgaagcc
- 25 SEQ ID NO:51
 atgaacaaa ctagcaattc tcgctatcat cgctatggtc cttttcagcg caaacgcctt
 cagactccaa agcagattga gatcaaatat ggaagcttct gccagag
- 30 SEQ ID NO:52
 a tggtcagtg gtgcaggctc ttgctggttg ctgccttgct gctgtgtttg caagcacagc
 tctctttctc tcagcactgg tctcatggct ggtaccctgg aggaagaga gaaatcgact
 cctacagctc accagagata tctggggaga ttaaactgtg tgaagcggga gaatcgagct
 atctcaggcc actgaggacc aacatcctaa agagcatcct gattgacacc ctgcaagga
 aattccaaaa gaggaattga
- 35 SEQ ID NO:53
 1 tgtgttttct agataaatgt gaggattttc tctaaatccc tcttctgctt gctaaatctc
 61 actgtcgtg ctaaattcag agcagataga gctgcgcaa tcgaaataaa gtctcaaaa
 121 ttgaaatgtg actttgctct aacatctccc atctctctgg atttcttttt gctcattat
 181 tcttgcctac caattcattt ccagactttg tacttcagaa gcgatgggga aaatcagcag
 40 241 tcttccaact caattattta agatctgctt ctgtgacttc ttgaagataa agatacacat
 301 catg
- 45 SEQ ID NO:54
 atgtc agggccgagg acgtgcttct gtctaccgct ggctcttgta ctagtactgc
 tgagtctcag cacttcggca ctaggg
- 50 SEQ ID NO:55
 mspaaqlaka aarstcmtrl psgirvatap snshfaavgv yvdagpiyet sidrgvshfv
 sslafksthg atesqvlktm aglgnlftc atresilygg svlhhdprt vqlldttlr
 50 palteeeiae rratiafeae dlhrpdafi gemmhavafg grglgnsifc epqrarnmts
 dtireyfaty lhpsrmvavg tgvahaelvd lvskafvpss trapssvthe dietayvggs
 hqlvipkppp thpnyeqtlc hvqvafpvpv fthpdmfpva tlqvlmgggg afsaggpgkg
 mysrlytnvl nryrwmesca afqhayssts lfgisascvp sfnpnlcnvl agefvhmarn
 lsdeevarak nqlkssllmn lesqvltved igrqvlagng rleplelvnn isavtrddlv
 55 rvaalvakp ptmvavgedl tkldiketl aafnasgeal qpvgagsfg rvtm
- 60 SEQ ID NO:56 (pTnMCS)
 1 ctgacgcgcc ctgtagcggc gcattaagcg cggcgggtgt ggtggttacg cgcagcgtga
 61 ccgctacact tgcacgcgcc ctgacgcgcc ctctttcgc tttcttccct tcttttctcg

121 ccacgttcgc cggcatcaga ttggctattg gccattgcat aogttgtatc catatcataa
 181 tatgtacatt tatattggct catgtccaac attaccgcca tgttgacatt gattattgac
 241 tagttattaa tagtaataaa ttacgggggc attagttcat agcccatata tggagttccg
 301 cgttacataa cttaacggtaa atggcccgcc tggctgaocg ccaacacgac cccgcccatt
 361 gaogtcaata atgacgtatg ttcccatagt aacgccaata gggactttcc attgacgtca
 421 atgggtggag tatttaccgt aaactgcccc ctgggacgta catcaagtgt atcatatgcc
 481 aagtagcgcc ctatttgacg tcaatgacgg taaatggccc gcttggcatt atgcccagta
 541 catgacctta tgggactttc ctacttggca gtacatctac gtattagtca tggctattac
 601 catgggtgatg cggttttggc agtacatcaa tgggctgga tagcggtttg actcacgggg
 661 atttccaagt ctccacccca ttgacgtcaa tgggagtttg ttttggcacc aaaatcaacg
 721 ggactttcca aaatgtcgt acaactccgc cccattgaoc caaatgggog gtaggogtgt
 781 acgggtggag gtctatatata gcagagctcg tttagtgaac cgtcagatcg cctggagacg
 841 ccatccacgc tgttttgacc tccatagaag acaccgggac cgtccagcc tccgcgccg
 901 ggaacggtgc attggaacgc ggaattcccg tgccaagagt gacgtaahta ccgctatag
 961 actctatagg cacacccctt tggctcttat gcattgctata ctgttttttg cttggggcct
 1021 atacaccccc gcttctctat gctatagggt atgggtatag ttagoctata ggtgtgggtt
 1081 attgaccatt attgaccact cccctatttg tgaogatact ttccattact aatccataac
 1141 atggctcttt gccacaacta tctctatttg ctatatgcca atactctgtc cttcagagac
 1201 tgacacggac tctgtatttt tacaggatgg ggtccattt attatttaca aattcacata
 1261 tacaacaaag cgtcccccg tggcccgagt ttttattaaa catagcgtgg gatctccacg
 1321 cgaatctcgg gtacgtgttc cggacatggg ctctctctcg gtagcgggcg agcttccaca
 1381 tccgagccct ggtcccatgc ctccagcggc tcatggctgc tggcgagctc cttgctcta
 1441 acagtggagg ccagacttag gcacagcaca atgcccacca ccaccagtgt gccgcacaag
 1501 gccgtggcgg tagggtatgt gtctgaaaat gagcgtggag attgggctcg cagcgctgac
 1561 gcagatggaa gacttaaggg agcggcagaa gaagatgacg gcagctgagt tgtgtattc
 1621 tgataagagt cagaggtaac tccogttgog gtgctgttaa cgggtggagg cagtgtagtc
 1681 tgagcagtag cgttgtgctc cggcgccgoc accagacata atagctgaca gactaacaga
 1741 ctgttctctt ccatgggtct tttctgcagt cacogtcgga ccatgtgcga actcgatatt
 1801 ttacacgact ctctttacca attctgcccc gaattacact taaaacgact caacagctta
 1861 acgttggctt gccacgcat acttgactgt aaaaactctca ctcttaccga acttggcgt
 1921 aacctgcca ccaaacgcag aacaaaacat aacatcaaac gaatcgaccg attgttaggt
 1981 aatcgtcacc tccacaaaga gcgactcgct gtataccgtt ggcctgctag ctttatctgt
 2041 tccgggaata cgtatcccat tgaacttgtt gactgtgctg atattcgtga gcaaaaacga
 2101 cttatgggat tgcagcttc agtcgcacta cagcgctcgt ctgttactct ttagagaaa
 2161 gcgttcccg tttcagagca atgttcaag aaagctcatg accaatttct agcgcacctt
 2221 gcgagcattc taccgagtaa caacacacgc ctcatgtgca gtgatgctgg ctttaagtg
 2281 ccatgggata aatccgttga gaagctgggt tggctactgt taagtcgagt aagaggaaa
 2341 gtacaatatg cagacctagg agcggaaaac tggaaaacca tcagcaactt acatgatatg
 2401 tcatctagtc actcaagac tttaggctat aagagctgta ctaaaagcaa tccaatctca
 2461 tgcacaaattc tattgtataa atctcgctct aaaggccgaa aaaatcagcg ctgcacacgg
 2521 actcattgtc accaccogtc acctaaaatc tactcagcgt cggcaaaagg ggcattgggt
 2581 ctagcaacta acttacctgt tgaatttcga acacccaaac aacttgttaa tatctattcg
 2641 aagcgaatgc agattgaaga aacottcoga gacttgaaaa gtccctgccta cggactaggc
 2701 ctacgcata gccgaacgag cagctcagag cgttttgata tcatgctgct aatcgccctg
 2761 atgcttcaac taacatgttg gcttgcgggc gttcatgctc agaaaacaag tggggaacag
 2821 caactccagg ctaacacagt cagaaatoga aacgtactct caacagttcg cttaggcatg
 2881 gaagtgtttg ggcattctgg ctacacaata acaagggaag acttactcgt ggcgtgaacc
 2941 ctactagctc aaaatttatt cacacatgggt tacgcttttg ggaattatg aggggatcgc
 3001 tctagagcga tccgggatct cgggaaaagc gttgtgtgac aaaggtgctt tttatcatca
 3061 ctttaaaaat aaaaaacaat tactcagtgc ctgttataag cagcaattaa ttatgattga
 3121 tgcctacatc acaacaaaaa ctgatttaac aaatgggttg tctgccttag aaagtataat
 3181 tgaacattat cttgattata ttattgataa taataaaaaa cttatcccta tccaagaagt
 3241 gatgcctatc attggttggg atgaacttga aaaaaattag ctttgaatac attactggta
 3301 aggtaaacgc cattgtcagc aaattgatcc aagagaacca acttaagctt tctctgacgg
 3361 aatgttaatt ctogttgacc ctgagcactg atgaatcccc taatgatttt ggtaaaaaatc
 3421 attaaagttaa ggtggataca catcttgtca tatgatcccg gtaatgtgag ttagctcact
 3481 cattaggcag cccaggcttt acactttatg cttccggctc gtatgtgtg tggaaattgtg
 3541 agcggataac aatttcaac agyaaacagc tatgaccatg attacgcaa ggcgcgaatt
 3601 aaccctcact aaagggaaca aaagctggag ctccaccccg gtggcgcccg ctctagaact
 3661 agtggatccc cgggctgca ggaattcgat atcaagctta tcataccgc tgacctcgag
 3721 gggggggccc gtacccaatt cgcctatag tgagtcgtat tacgogcgt cactggccgt
 3781 cgttttcaaa cgtcgtgact gggaaaaccc tggcgttacc caacttaac gccttgacg
 3841 acatccccc ttcgocagct ggcgtaatag cgaagaggcc cgcacccatc gcccttccca
 3901 acagttgcgc agcctgaatg gogaatggaa attgtaagcg ttaataatctt gttaaaaatc
 3961 gcgttaaat tttgttaaat cagctcattt ttttaaccaat aggcgaat cggcaaaatc
 4021 ccttataaat caaaagaata gaccgagata gggttgagtg tbtctcagtt ttggaacaag
 4081 agtccactat taaagaacgt ggaactccaac gtcaaaaggg gaaaacccgt ctatcagggc
 4141 gatggccac tactccggga tcatatgaca agatgtgtat ccacttaac ttaatgattt

4201 ttacaaaaat cattagggga ttcacagtg ctcaggggtca acgagaatta acattccgtc
 4261 aggaagagctt atgatgatga tgtgottaaa aacttactca atggctgggtt atgcataatc
 4321 caatacatgc gaaaaacctt aaagagcttg ccgataaaaa agggcaattt attgctattt
 4381 accgcggtt tttattgagc ttgaaagata aataaaatag atagggttcta tttgaagcta
 5 4441 aatcttcttt atcgtaaaaa atgcctctct gggttatcaa gagggtcatt atatttcgog
 4501 gaataacatc atttgggtgac gaaataacta agcacttgct tcctgtttac tcccttgagc
 4561 ttgaggggtt aacatgaagg tcatcgatag caggataata atacagtaaa acgctaaacc
 4621 aataatccaa atccagccat cccaaattgg tagtgaatga ttataataa cagcaaacag
 4681 taatggggca ataacaccgg ttgcattggg aaggctcacc aataatccct gtaagcacc
 10 4741 ttgctgatga ctctttgttt ggatagacat cactccctgt aatgcaggta aagcgatccc
 4801 accaccagcc aataaaatta aaacagggaa aactaaccaa ccttcagata taaacgctaa
 4861 aaaggcaaat gcactactat ctgcaataaa tccgagcagt actgocgttt tttgcctat
 4921 ttatgggcta ttcttctctc cacaaggctt tggaaactg agtgtaaaag accaagaccc
 4981 gtaataaaaa gccaacccatc atgctattca tcatcagat ttctgttaata gacacaccc
 15 5041 tggctggatt ggctatcaat gcgctgaat aataatcaac aaatggcatt gttaaataag
 5101 tgatgtatc cgtacagctt ttgttccctt tagtgagggg taattgcgog cttggcgtaa
 5161 tcatgggtcat agctgtttcc tgtgtgaaat tgttatccgc tcacaattcc acacaacata
 5221 cggcgcgga gcataaagg taaagcctgg ggtgcctaag gagtgaagta actcacata
 5281 attgogttgc gctcactgac cgtttccag tgggaaacc tgtcgtgcca gctgcattaa
 20 5341 tgaatcggtc aacgcgcggg gagagggcgt ttgctgattg ggctgtcttc cgttccctcg
 5401 ctactgaact cgtcgcgtc ggtcgttcgg ctgcgcgag cgttatcagc tcaactcaag
 5461 gcggtatata ggttatccac agaatcaggg gataacgcag gaaagaacat gtgagcaaaa
 5521 ggcagcaaaa aggcaggga cgttaaaaag gccgcgttgc tggcggtttt ccataggctc
 5581 cgcctccctg acgagcataa caaaaatcga cgtcgaagtc agagggtggg aaaccogaca
 25 5641 ggactataaa gataccaggc gtttccctcc ggaagctccc tctgctgctc tctgttccg
 5701 accctgcccgc ttaccggata cctgtccccc tttctccctt cgggaagcgt ggctgtttct
 5761 catagctcac gctgtaggta tctcagttcg gttgaggtcg ttctgtccaa gctgggctgt
 5821 gtgcacgaac ccccgcttca gcccgaccgc tgcgcttat ccggtacta tctgtctgag
 5881 tcaacccggg taagacacga cttatcgcca ctggcagcag cactgggtaa caggattagc
 5941 agagcggagt atgtaggcgg tctacagag ttcttgaaat ggtggcctaa ctacggctac
 30 6001 actagaagga cagtatttgg tatctgcgtc ctgctgaagc cagttaacct cggaaaaaga
 6061 gttggtagct cttgatccgg caaacaaaac accgctggtg goggtgggtt tttgtttgc
 6121 aagcagcaga ttacgcgcag aaaaaaggga tctcaagaag atctttgat cttttctacg
 6181 ggtgtctgag ctcagtgga cgaataacta cgttaaggga ttttggtcat gagattatca
 35 6241 aaaaggatct tcacctagat ctttttaaat taaaaatgaa gtttttaact aactaaagt
 6301 atatattgagt aaacttggtc tgacagttac caatgcttaa tcaagtgggc acctatctca
 6361 gcatctctgc tatttctgtc atccatagtt gcctgactcc cgtcgtgta gataactagc
 6421 ataccggagg gcttaccatc tggccccagt gctgcaatga taccgcgaga cccacgctca
 6481 ccggtccagc atttatcagc aataaaccag ccagccggaa gggccgagc cagaagtggg
 40 6541 cctgcaactt tatccgcctc catccagctc attaatgttt gccgggaagc tagagtaagt
 6601 agttcgcagc ttaatagttt gcgcaacgtt gttgccattg ctacaggcat cgtggtgtca
 6661 cgtcgtcgtc ttggtatggc ttcattcagc tccggttccc aacgatcaag gcgagttaca
 6721 tgatcccccga tgttgtgcaa aaaagcgggt agctccttcg gtccctcagc cgttgtcaga
 6781 agtaagttgg ccgcagtggt atcactcatg gttatggcag cactgcataa ttctcttact
 45 6841 gtcagccat ccgtaagatg cttttctgtg actggtgagt actcaaccaa gtcattctga
 6901 gaatagtgtg tgogggcagc gagttgctc tgcgccggct caatacggga taataccgog
 6961 ccacatagca gaactttaaa agtgcctc attggaatac gttcttcggg gcgaaaaact
 7021 tcaaggatct taccgctggt gagatccagt tcatgttaac ccaactcgtc acccaactga
 50 7081 tcttcagcat cttttacttt caccagcgtt tctgggtgag caaaaaacag aaggcaaat
 7141 gccgcaaaaa aggggaataag ggcgacacgg aaatgttgaa tactoatact cttctttttt
 7201 caatattatt gaagcattta tcaagggtat tgtctcatga gcgatacat atttgaatgt
 7261 atttagaaaa ataaacaaat aggggttccg cgcacatttc ccgaaaagt gccac

55 SEQ ID NO:57 (pTnMod)

CTGACGCGCC CTGTAGCGGC GCATTAAGCG CGGCGGGTGT GGTGGTTACG 50
 CGCAGCGTGA CCGCTACACT TGCCAGCGCC CTAGCGCCCG CTCCTTTTCG 100
 60 TTTCTTCCCT TCCTTTCTCG CCACGTTCCG CGGCATCAGA TTGGCTATTG 150
 GCCATTGCAT ACGTTGTATC CATATCATAA TATGTACATT TATATTGGCT 200
 CATGTCCAAC ATTACGCCA TGTGACATT GATTATGAC TAGTTATTAA 250
 TAGTAATCAA TTACGGGGTC ATTAGTTCAT AGCCCATATA TGGAGTTCCG 300
 CGTTACATAA CTTACGGTAA ATGGCCCGCC TGGCTGACCG CCAACGAC 350
 CCGCCCATTT GACGTCAATA ATGACGTATG TTCCCATAGT AACGCCAATA 400
 65 GGGACTTTCC ATTGACGTCA ATGGGTGGAG TATTTACGGT AAACGCCCCA 450
 CTTGAGCAGT CATCAAGTGT ATCATATGCC AAGTACGCC CCTATTGACG 500

TCAATGACGG TAAATGGCCC GCCTGGCATT ATGCCCAGTA CATGACCTTA 550
 TGGGACTTTC CTACTTGGCA GTACATCTAC GTATTAGTCA TCGCTATTAC 600
 CATGGTGATG CGGTTTGGC AGTACATCAA TGGGCGTGA TAGCGGTTTG 650
 ACTCACGGGG ATTTCCAAAGT CTCCACCCCA TTGACGTCOA TGGGAGTTTG 700
 5 TTTTGGCACC AAAATCAACG GGACTTTCCA AAATGTGTA ACAACTCCGC 750
 CCCATTGACG CAAATGGGCG GTAGGCGTGT ACGGTGGGAG GTCTATATAA 800
 GCAGAGCTCG TTAGTGAAC CGTCAGATCG CCTGGAGACG CCATCCACGC 850
 TGTTTTGACC TCCATAGAAG ACACCGGGAC CGATCCAGCC TCCGCGGCCG 900
 GGAACGGTGC ATTGGAACGC GGATTCCCCG TGCCAAGAGT GACGTAAGTA 950
 10 CCGCTATAG ACTCTATAG CACACCCCTT TGGCTCTTAT GCATGCTATA 1000
 CTGTTTTTGG CTGGGGCCCT ATACACCCCC GCTTCCTTAT GCTATAGGTG 1050
 AATTGATAGC TTAGCCTATA GGTGTGGGT ATTGACCATT ATTGACCACT 1100
 CCCCTATTGG TGACGATACT TTCCATTACT AATCCATAAC ATGGCTCTTT 1150
 GCCACAAC TACTCTATTGG CTATATGCCA ATACTCTGTC CTTTCAGAGAC 1200
 15 TGACACGGAC TCTGTATTTT TACAGGATGG GGTCCCATT ATTATTTACA 1250
 AATTGACATA TACAACAACG CCGTCCCCCG TGCCCGCAGT TTTTATTAAA 1300
 CATAGCGTGG GATCTCCACG CGAATCTCGG GTACGTGTTT CGGACATGGG 1350
 CTCTTCTCGG GTAGCGGCGG AGCTTCCACA TCCGAGCCCT GGTCCCATGC 1400
 CTCACGCGGC TCATGGTCCG TCGGCAGCTC CTGCTCCTA ACAGTGGAGG 1450
 20 CCAGACTTAG GCACAGCACA ATGCCACCA CCACCAAGT GCGGCACAAG 1500
 GCGGTGGCGG TAGGGTATGT GTCTGAAAT GAGCGTGGAG ATTGGGCTCG 1550
 CACGGCTGAC GCAGATGGAA GACTTAAGGC AGCGGCAGAA GAAATGTCAG 1600
 GCAGCTGAGT TGTGTATTTC TGATAAGAGT CAGAGGTAAC TCCGCTGGC 1650
 GTGCTGTAA CGGTGGAGGG CAGTGTAGTC TGAGCAGTAC TCGTTGCTGC 1700
 25 CGCGCGCGCC ACCAGACATA ATAGCTGACA GACTAACAGA CTGTTCCCTT 1750
 CCATGGGTCT TTTCTGCACT CACCGTCGGA CCATGTGTGA ACTTGATATT 1800
 TTACATGATT CTCTTTACCA ATTCTGCCCC GAATTACACT TAAAACGACT 1850
 CAACAGCTTA ACGTTGGCTT GCCACGCATT ACTGACTGT AAAACTCTCA 1900
 CTCATTACCA ACTTGGCCGT AACCTGCCAA CCAAGCGAG AACAAAACAT 1950
 30 AACATCAAC GAATCGACCG ATTGTAGGT AATCGTCACC TCCACAAGA 2000
 GCGACTCGCT GTATACCGTT GGCATGCTAG CTTTATCTGT TCGGGAATAC 2050
 GATGCCCAT GTACTTGTG ACTGCTCTGA TATCTGTGAG CAAAACGAC 2100
 TTATGGTATT GCGAGCTTCA GTGCGACTAC ACGGTCTGTC TGTACTCTT 2150
 35 TATGAGAAAG GTTCCCGCT TTCAGAGCAA TGTCAAAGA AAGCTCATGA 2200
 CCAATTTCTA GCGACCTTG CGAGCATTCT ACCGAGTAAC ACCACACCGC 2250
 TCATTGTGAG TGATGCTGGC TTTAAAGTGC CATGGTATAA ATCCGTTGAG 2300
 AAGCTGGGT GGTACTGGTT AAGTCGAGTA AGAGGAAAAG TACAATATGC 2350
 AGACCTAGGA GCGGAAACT GGAAACCTAT CAGCAACTTA CATGATATGT 2400
 CATCTAGTCA CTCAAAGACT TTAGGCTATA AGAGGCTGAC TAAAAGCAAT 2450
 40 CCAATCTCAT GCCAAATCT ATTGTATAAA TCTCGCTCTA AAGGCCGAAA 2500
 AAATCAGCGC TCGACACGGA CTCATTGTCA CCACCCGTCA CCTAAAATCT 2550
 ACTCAGCGTC GGCAAAGGAG CCATGGGTTT TAGCACTAA CTTACCTGTT 2600
 GAAATTCGAA CACCCAAACA ACTTGTTAAT ATCTATTGCA AGCGAATGCA 2650
 GATTGAAGAA ACCTTCCGAG ACTTGAAAAG TCCTGCCCTAC GGACTAGGCC 2700
 45 TACGCCATAG CCGAACGAGC AGCTCAGAGC GTTTTGATAT CATGCTGCTA 2750
 ATCGCCCTGA TGCTTCAACT AACATGTTGG CTGCGGGCG TTCATGCTCA 2800
 GAAACAAGGT TGGGACAAGC ACTTCCAGGC TAACACAGTC AGAAATCGAA 2850
 ACGTACTCTC AACAGTTCCG TTAGGCATGG AAGTTTTGCG GCATTCTGGC 2900
 TACACAATA CAAGGAAGA CTTACTCGTG GCTGCAACCC TACTAGCTCA 2950
 50 AAATTATTCT ACACATGGTT ACGCTTGGG GAAATTATGA TAATGATCCA 3000
 GATCACTTCT GGCTAATAAA AGATCAGAGC TCTAGAGATC TGTGTGTTGG 3050
 TTTTTTGTGG ATCTGCTGTG CTTTCTAGTT GCCAGCCATC TGTGTTTGG 3100
 CCCTCCCCCG TGCTTCTCTT GACCTTGGAA GGTGCCACTC CCACTGTCTT 3150
 55 TTCTTAATAA AATGAGGAAA TTGATCGCA TTGCTGAGT AGGTGTCATT 3200
 CTATTCTGGG GGTGGGGTGG GGGCAGCACA GCAAGGGGGA GGATTGGGAA 3250
 GACAATAGCA GGCATGCTGG GGATGCGGTG GGCTCTATGG GTACCTCTCT 3300
 CTCTCTCTCT CTCTCTCTCT CTCTCTCTCT CTCTCTCTCT CTCTCTCTCT 3350
 CTCTCTCTCT CTCTCTCTCT CTCTCTCTCT CCGTACCAGG TGCTGAAGAA 3400
 60 TTGACCCGGT GACCAAAGGT GCCTTTTATC ATCACTTTAA AAATAAAAAA 3450
 CAATTACTCA GTGCCCTGTA TAAGCAGCAA TTAATTATGA TTGATGCCTA 3500
 CATCACAACA AAAACTGATT TAACAAATGG TTGCTCTGCC TTAGAAAGTA 3550

TATTTGAACA TTATCTTGAT TATATTATTG ATAATAATAA AAACCTTATC 3600
 CCTATCCAAG AAGTGATGCC TATCATTGGT TGGAAATGAAC TTGAAAAAAA 3650
 TTAGCCCTGA ATACATTACT GGTAAAGGTAA ACGCCATTGT CAGCAAAATG 3700
 ATCCAAGAGA ACCAACTTAA AGCTTTCTCTG ACGGAATGTT AATTCTCGTT 3750
 5 GACCCCTGAGC ACTGATGAAT CCCCTAATGA TTTTGGTAAA AATCATTAAAG 3800
 TTAAGGTGGA TACACATCTT GTCATATGAT CCCGGTAATG TGAGTTAGCT 3850
 CACTCATTAG GCACCCAGG CTTTACACTT TATGCTTCCG GCTCGTATGT 3900
 TGTGTGGAAT TGTGAGCGGA TAACAATTTC ACACAGGAAA CAGCTATGAC 3950
 CATGATTACG CCAAGCGCGC AATTAACCCCT CACTAAAGGG AACAAAAAGCT 4000
 10 GGAGCTCCAC CGCGGTGGCG GCCGCTCTAG AACTAGTGGG TCCCCGGGGC 4050
 TGAGGAATT CGATATCAAG CTATATCGATA CCGCTGACCT CGAGGGGGGG 4100
 CCCGGTACCC AATTCGCCCT ATAGTGAGTC GTATTACGCG CGTCACTGG 4150
 CCGTCTGTTT ACAACGTCGT GACTGGGAAA ACCCTGGCGT TACCCAACCT 4200
 AATCGCCTTG CAGCACATCC CCTTTTCGCC AGCTGGCGTA ATAGCGAAGA 4250
 15 GGCCCGCACC GATCGCCCTT CCCAACAGTT GCGCAGCCTG AATGGCGAAT 4300
 GGAATATTGA AGCGTTAATA TTTTGTAAA ATTTCGGTTA AATTTTGT 4350
 AAATCAGCTC ATTTTAAAC CAATAGGCCG AAATCGGCAA AATCCCTTAT 4400
 AAATCAAAAG AATAGACCGA GATAGGGTTG AGTGTGTTC CAGTTTGGAA 4450
 CAAGAGTCCA CTATTAAAGA ACGTGGACTC CAACGTCAAA GGGCGAAAAA 4500
 20 CCGTCTATCA GGGCGATGGC CCACTACTCC GGGATCATAT GACAAGATGT 4550
 GTATCCACCT TAACCTAATG ATTTTACCA AAATCATTAG GGGATTCATC 4600
 AGTCTCAGG GTCAACGAGA ATTAACATTC CGTCAGGAAA GCTTATGATG 4650
 ATGATGTGCT TAAAACTTA CTCAATGGCT GGTATGCGT ATCGCAATAC 4700
 ATGCGAAAAA CCTAAAGAG CTTGCCGATA AAAAAAGCCA ATTTATTGCT 4750
 25 ATTTACCCGG GCTTTTATT GAGCTTGAAA GATAAATAAA ATAGATAGGT 4800
 TTTATTGAA GCTAAATCTT CTTTATCGTA AAAAAAGCCC TCTTGGGTTA 4850
 TCAAGAGGGT CATTATATT CGCGGAATAA CATCATTTGG TGACGAAATA 4900
 ACTAAGCACT TGTCTCCTGT TTAATCCCTT GAGCTTGAGG GGTAAACATG 4950
 AAGTTCATCG ATAGCAGGAT AATAATACAG TAAACGCTA AACCAATAAT 5000
 30 CCAAATCCAG CCATCCCAA TTTGGTAGTGA ATGATTATAA ATAACAGCAA 5050
 ACAGTAATGG GCCAATAACA CCGGTTGCAT TGTAAGGCT CACCAATAAT 5100
 CCCGTAAAG CACCTGCTG ATGACTCTTT GTTTGGATAG ACATCACTCC 5150
 CTGTAATGCA GGTAAAGCGA TCCCACCACC AGCCAATAAA ATTAAACAG 5200
 35 GGAAGCACTA CCAACCTTCA GATATAAAGC CTAAAAAGGC AAATGCACTA 5250
 CTATCTGCAA TAAATCCGAG CAGTACTGCC GTTTTTTCGC CCATTAGTG 5300
 GCTATTCTTC CTGCCACAAA GGCTTGGAACT ACTGAGTGA AAAGACCAAG 5350
 ACCCGTAATG AAAAGCCAAC CATCATGCTA TTCATCATCA CGATTCTGT 5400
 AATAGCACCA CACCGTCTG GATTGGCTAT CAATGCGCTG AAATAATAAT 5450
 CAACAAATGG CATCGTTAAA TAAGTGATGT ATACCGATCA GCTTTTGTTC 5500
 40 CCTTTAGTGA GGGTTAATTG CGCGCTTGGC GTAATCATGG TCATAGCTGT 5550
 TTTCTGTGTG AAATTGTTAT CCGCTCACAA TTCCACACAA CATAAGAGCC 5600
 GGAAGCATAA AGTGTAAAGC CTGGGGTGCC TAATGAGTGA GCTAACTCAC 5650
 ATTAATTGCG TTGCGCTCAC TGCCCGCTTT CCAGTCCGGA AACCTGTCTG 5700
 45 GCCAGCTGCA TTAATGAATC GGCCAACGCG CGGGGAGAGG CGGTTTGCCT 5750
 ATTGGGCGCT CTTCCGCTTC CTCGCTCACT GACTCGCTGC GCTCGGTCTG 5800
 TCGGCTGCGG CGAGCGGTAT CAGCTCACTC AAAGGCGGTA ATACGGTTAT 5850
 CCACAGAATC AGGGGATAAC GCAGGAAAGA ACATGTGAGC AAAAGGCCAG 5900
 CAAAAGGCCA GGAACCGTAA AAAGGCCGCG TTGCTGGCGT TTTTCCATAG 5950
 50 GCTCCGCCCC CCGACGAGC ATCACAATAA TCGACGCTCA AGTCAGAGGT 6000
 GGCGAAACCC GACAGGACTA TAAAGATACC AGGCGTTTCC CCCTGGAAGC 6050
 TCCCTCGTGC GCTCTCTCTG TCCGACCTTG CCGCTTACCG GATACCTGTC 6100
 CGCCTTTCTC CCTTCGGGAA GCGTGGCGCT TTCTCATAGC TCACGCTGTA 6150
 GGTATCTCAG TTGCGTGTAG GTCGTTGCGT CCAAGCTGGG CTGTGTGCAC 6200
 GAACCCCCCG TTGAGCCCGA CCGCTGCGCC TTATCCGGTA ACTATCGTCT 6250
 55 TGAGTCCAAC CCGGTAAGAC ACGACTTATC GCCACTGGCA GCAGCCACTG 6300
 GTAACAGGAT TAGCAGAGCG AGGTATGTAG GCGGTGCTAC AGAGTTCTTG 6350
 AAGTGTGGC CTAACACGCG CTACACTAGA AGGACAGTAT TTGGTATCTG 6400
 CGCTCTGCTG AAGCCAGTTA CCTTCGGAAA AAGAGTTGGT AGCTCTTGAT 6450
 60 CCGGCAAAAC AACCAACGCT GTAGCGGTG GTTTTTTGT TTGCAAGCAG 6500
 CAGATTACGC GCAGAAAAA AGGATCTCAA GAAGATCCTT TGATCTTTTC 6550
 TACGGGGTCT GACGCTCAGT GGAACGAAAA CTCACGTTAA GGGATTTTGG 6600

TCATGAGATT ATCAAAAAGG ATCTTCACCT AGATCCTTTT AAATTAAAAA 6650
 TGAAGTTTTA AATCAATCTA AAGTATATAT GAGTAAACTT GGTCTGACAG 6700
 TTACCAATGC TTAATCAGTG AGGCACCTAT CTCAGCGATC TGTCTATTTT 6750
 GTTCATCCAT AGTTGCCTGA CTCCCGTCTG TGTAGATAAC TACGATACGG 6800
 5 GAGGSCCTTAC CATCTGCCCC CAGTGCTGCA ATGATACCGC GAGACCCACG 6850
 CTCACCGGCT CCAGATTAT CAGCAATAAA CCAGCCAGCC GGAAGGGCCG 6900
 AGCGCAGAAG TGGTCTGCA ACTTTATCCG CCTCCATCCA GTCTATTAAT 6950
 TGTTCGCGG AAGCTAGAGT AAGTAGTTTC CCAGTTAATA GTTTGCGCAA 7000
 CGTTTGTGCC ATTGCTACAG GCATCGTGGT GTCACGCTCG TCGTTTGGTA 7050
 10 TGGCTTCATT CAGCTCCGGT TCCCAACGAT CAAGGCGAGT TACATGATCC 7100
 CCCATGTTGT GCAAAAAGC GGTAGCTCC TCCGGTCTC CGATCGTTGT 7150
 CAGAAGTAAG TTGGCCGCG TGTATCACT CATGGTTATG GCAGCACTGC 7200
 ATAATTCTCT TACTGTCTATG CCATCCGTAA GATGCTTTT TGTGACTGGT 7250
 GAGTACTCAA CCAAGTCATT CTGAGAATAG TGTATGCGGC GACCGAGTTG 7300
 15 CTCTTGCCCG GCCTCAATAC GGGATAATAC CGCGCCACAT AGCAGAACTT 7350
 TAAAGTGTCT CATCATTTGA AAACGTTCTT CGGGGCGAAA ACTCTCAAGG 7400
 ATCTTACCGC TGTGAGATC CAGTTCGATG TAACCCACTC GTGCACCCAA 7450
 CTGATCTTCA GCATCTTTA CTTTACCAG CGTTTCTGGG TGAGCAAAAA 7500
 CAGGAAGGCA AAATGCGCA AAAAAGGGAA TAAGGGCGAC ACGGAATGT 7550
 20 TGAATACTCA TACTCTTCT TTTTCAATAT TATTGAAGCA TTATCAGGG 7600
 TTATTGTCTC ATGAGCGGAT ACATATTTGA ATGTATTTAG AAAAATAAAC 7650
 AAATAGGGGT TCCGCGACA TTTCCCGAA AAGTGCCAC 7689

SEQ ID NO:58 (a Kozak sequence)
 25 ACCATGG

SEQ ID NO:59 (a Kozak sequence)
 ACCATGT

30 SEQ ID NO:60 (a Kozak sequence)
 AAGATGT

SEQ ID NO:61 (a Kozak sequence)
 35 ACCATGA

SEQ ID NO:62 (a Kozak sequence)
 AAGATGG

SEQ ID NO:63 (a Kozak sequence)
 40 GACATGA

SEQ ID NO:64 (a Kozak sequence)
 ACCATGA

45 SEQ ID NO:65 (a Kozak sequence)
 ACCATGT

SEQ ID NO:66 (conalbumin polyA)
 50 tctgccattg ctgcttctc tgcccttct cgtcactctg aatgtggctt cttcgctact
 gccacagcaa gaaataaaat ctcaacatct aaatgggttt cctgaggttt ttcaagagtc
 gttaagcaca ttcccttccc agcaccctt gctgcaggcc agtgccaggc accaacttgg
 ctactgctgc ccatgagaga aatccagttc aatattttcc aaagcaaat ggattacata
 tgccctagat cctgattaac aggggtttgt attatctagt gctttcgctt caccagatt
 55 atccattgc ctccc

SEQ ID NO:67 (synthetic polyA)
 GCGCGCTGGATCCAGATCACTTCTGGCTAATAAAGATCAGAGCTCTAGAGATCTGTGTGTTGTTTTT
 TGTGGATCTGCTGTGCTTCTAGTTGCCAGCATCTGTTGTTTGGCCCTCCCGTGCCTTCCTTGACC

CTGSAAGGTGCCACTCCCACTGTCTTTCTTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGG
TGTCAATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGCACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGG
CATGCTGGGAATCGGGTGGGCTCTATGGGTACCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT
TCTCGGTACCTCTCTC

5

SEQ ID NO:68 (avian optimized polyA)

10 ggggatcgc tctagagcga tccgggatct cgggaaaage gttggtgacc aaaggtgcat
tttatcatca tcttaaaaaat aaaaaacaat tactcagtcg ctgtttaaag cagcaattaa
tttatgatga gttctatcatc acaacaaaaa ctgatttaac aaatggtttg tctgcctctt
aaagtatatat tgaacattat ctgattata tttatgtata taataaaaaa cttatcccta
tccaagaagt gatgcctatc attggtttga atgaacttga aaaaaaattag ctttgaatac
ttccatggta aggttaaacgc cattgtgcgc aaattgatcc aagagaacca a

15

SEQ ID NO:69 (vitellogenin promoter)

20	TGAATGTGTT	CTTGTGTTAT	CAATATAAAT	CACAGTTAGT	GATGAAGTTG	GCTGCAAGCC
	TGCATCAGTT	CAGCTACTTG	GCTGCAATTT	GTATTGTGGT	CTGAGAAGAA	TGCAAAAGGT
	TCTAGGCTGA	CTGCACTTTC	TATCCCTCTT	GCCTTACTGC	TGAGATATCT	TGCAGGTTT
	AATTGTTTAC	ATTTTGCTCC	CATTTACTTT	GGAAGATAAA	ATATTTACAG	AATGCTTATG
25	AAACCTTTGT	TCATTTAAAA	ATATTCTGCG	TCACGCTGAC	CGGAGCTGAA	AGAACACATT
	GATCCCGTGA	TTTCAATAAA	TACATATGTT	CCATATATTG	TTTCTCAGTA	GCCTCTTAAA
	TCATGTGCGT	TGGTGACAT	ATGAATACAT	GAATAGCAAA	GGTTTATCTG	GATTACGCTC
	TGGCGTCGAG	GAATGCCCC	AAACCAAGC	TGAGGGAAGA	GGGAGAGATT	AGTCAATGTA
30	GATTATACGT	ATTGCTGATT	GGGTTAATG	CAGCTAGATA	ACAACCTGGG	TCAAGTGCCA
	GGTCAACATA	ACCTGGGCAA	AACCAAGTCT	ATCTGTGGCA	GGACCATGTA	CCAGCAGCCA
	GCCGTGACCC	AATCTAGGAA	AGCAAGTAGC	ACATCAATTT	TAAATTTATT	GTAATTCGCC
	TAGTAGAAGT	GTTTACTGT	GATACATTGA	AACTTCTGGT	CAATCAGAAA	AAAGTTTTTT
	ATCAGAGAAT	CCAAGGTATT	ATTGTGATTT	CTTTATTCCG	CTGGAAGAGA	ATTTATGATT
	GCAAAAAGAG	GAGTGTTTAC	ATAAACTGAT	AAAAAACTTG	AGGAATTTCAG	CAGAAAACAG
CCACGTGTTC	CTGAACATT	TTCATATAAA	GTCTCACCAT	GCCTGGCAGA	GCCCTATTCA	
	CCCTCGCT					

35

SEQ ID NO:70 (fragment of ovalbumin promoter - chicken)

	AACAATAGCT	TCTATAACTG	AAATATATTT	GCTATTGTAT	ATTATGATTG
	TCCCTCGAAC	CATGAACACT	CCTCCAGCTG	AAATTCACAA	TTCCCTCTGT
40	ATCTGCCAGG	CCATTAAAGT	ATTCAATGAA	GATCTTTTGG	GAAACATGCA
	AGTTCATATC	ATAAACACAT	TGAAATTTGA	GATTGTGTTT	GCATTGTATG
	GAGCTATGTT	TTGCTGTATC	CTCAGAAAAA	AAGTTTGTTA	TAAAGCATTC
	ACACCCATAA	AAAGATAGAT	TTAAATATTC	CAGCTATAGG	AAAGAAAGTG
	CGCTGCTCT	TCACCTTAGT	CTCAGTTGGC	TCCTTCACAT	GCATGCTTCT
45	TTATTTCTCC	TATTTTGTCA	AGAAAATAAT	AGGTCACGTC	TTGTTCTCAC
	TATTGTCTTG	CCTAGCATGG	CTCAGATGCA	CGTTGTAGAT	ACAAGAAAGGA
	TCAAATGAAA	CAGACTCTTG	GTCGTGTTAT	ACAACCATAG	TAAATAGCAC
	ACTAACTAAT	AATTGCTAAT	TATGTTTTCC	ATCTCTAAGG	TTCCCACATT
	TTTCTGTTTT	CTTAAAGATC	CCATATTCTG	GTTGTAAC TG	AAGCTCAATG
50	GAACATGAGC	AAATTTTCCC	AGTCTTCTCT	CCCATCCAAT	AGTCTCTGAT
	GATTAGCAGA	ACAGGCAGAA	AACACATTGT	TACCCAGAAT	TAAAAACTAA
	TATTTGCTCT	CCATTCAATC	CAAAATGGAC	CTATTGAAAC	TAAAACTTAA
	CCCAATGCCA	TTAAATGATT	TCTATGGCGT	CAAAGGTCAA	ACTTCTGAAG
	GGAACTGTGA	GGTGGGTCAC	AATTGAGCGT	ATATATTCCC	CAGGCGTCAG

55

SEQ ID NO:71 (chicken ovalbumin ehancer)

60 cccggcgctgca gaaaaatgcc aggtggacta tgaactcaca tccaaaaggag
cttgacctga tacctgattt tcttcaaact ggggaaacaa cacaatccca caaaaagct
cagagagaaa ccatactgag ttgctacagc accaagggtat gcaatgggcaa tccattccga
attcatctgt gacctgaqca aaatgatatta tctctccatg aatgggtgct tctttcgcac

- atgaaaaaggc aatttccaca ctcacaatat gcaacaaaga caaacagaga acaattaatg
tgctccttcc taatgtcaaa attgtagtgg caaagaggag aacaaatct caagttctga
gtagggtttta gtgattggat aagaggcttt gacctgtgag ctacacctgga cttcatatcc
5 ttttggataa aaagtgtttt tataactttc aggtctccga gtctttatcc atgagactgt
tggttttaggg acagaccac aatgaaatgc ctggcatagg aaagggcagc agagccttag
ctgacctttt cttgggacaa gcattgtcaa acaatgtgtg acaaaactat ttgtactgct
ttgcacagct gtgctgggca gggcaatcca ttgccaccta tcccaggtaa ccttccaact
gcaagaagat tgttgcctac tctctctaga
- 10 SEQ ID NO:72 (5' untranslated region)
GTGGATCAACATACAGCTAGAAAGCTGTATTGCCTTTAGCACTCAAGCTCAAAGACAACCTCAGAGTTC
ACC
- 15 SEQ ID NO:73 (putative cap site)
ACATACAGCTAG AAAGCTGTAT TGCCTTTAGC ACTCAAGCTC AAAAGACAAC TCAGAGTTCA
- 20 SEQ ID NO:74 (Chicken Ovalbumin Signal Sequence)
ATG GGCTCCATCG GCGCAGCAAG CATGGAATTT TGTTTTGATG TATTCAAGGA GCTCAAAGTC
CACCATGCCA ATGAGAACAT CTCTACTGCG CCCATTGCCA TCATGTCAGC TCTAGCCATG
GTATACCTGG GTGCAAAAGA CAGCACCAGG ACACAGATAA ATAAGGTTGT TCGCTTTGAT
AAACTTCCAG GATTCGGAGA CAGTATTGAA GCTCAGTGTG GCACATCTGT AAACGTTTCAC
25 TCTTCACTTA GAGACATCCT CAACCAAATC ACCAAACCAA ATGATGTTTA TTCGTTTCAGC
CTTGCCAGTA GACTTTATGC TGAAGAGAGA TACCCAATCC TGCCAGAATA CTTGCAGTGT
GTGAAGGAAC TGTATAGAGG AGGCTTGGAA CCTATCAACT TTCAAACAGC TGCAGATCAA
GCCAGAGAGC TCATCAATTC CTGGGTAGAA AGTCAGACAA ATGGAATTAT CAGAAATGTC
CTTCAGCCAA GCTCCGTGGA TTCTCAAACT GCAATGGTTC TGGTTAATGC CATTTGCTTC
30 AAAGGACTGT GGGAGAAAAC ATTTAAGGAT GAAGACACAC AAGCAATGCC TTTCAGAGTG
ACTGAGCAAG AAAGCAAACC TGTGCAGATG ATGTACCAGA TTGGTTTATT TAGAGTGGCA
TCAATGGCTT CTGAGAAAAT GAAGATCCTG GAGCTTCCAT TTGCCAGTGG GACAATGAGC
ATGTTGGTGC TGTTCCTGA TGAAGTCTCA GGCCTTGAGC AGCTTGAGAG TATAATCAAC
TTTGAAAAAC TGACTGAATG GACCACTTCT AATGTTATGG AAGAGAGGAA GATCAAAGTG
35 TACTTACCTC GCATGAAGAT GGAGGAAAAA TACAACCTCA CATCTGTCTT AATGGCTATG
GGCATFACTG ACCTGTTTAT CTCTTCAGCC AATCTGTCTG GCATCTCCTC AGCAGAGAGC
CTGAAGATAT CTCAGCTGT CCATGCAGCA CATGCAGAAA TCAATGAAGC AGGCAGAGAG
GTGGTAGGGT CAGCAGAGGC TGGAGTGGAT GCTGCAAGCG TCTCTGAAGA ATTTAGGGCT
GACCATCCAT TCCTCTTCTG TATCAAGCAC ATCGCAACCA ACGCCGTCTT CTCTTTGGC
40 AGATGTGTTT CCCCT
- SEQ ID NO:75 (Chicken Ovalbumin Signal Sequence-shortened approx.
50bp)
45 ATG GGCTCCATCG GCGCAGCAAG CATGGAATTT TGTTTTGATG TATTCAAG
- SEQ ID NO:76 (Chicken Ovalbumin Signal Sequence-shortened approx.
100bp)
50 ATG GGCTCCATCG GCGCAGCAAG CATGGAATTT TGTTTTGATG TATTCAAGGA GCTCAAAGTC
CACCATGCCA ATGAGAACAT CTCTACTGCG CCCATTGCCA TC
- SEQ ID NO:77 (vitellogenin targeting sequence)
55 ATGAGGGGATCATACTGGCATTAGTGTACCCCTTGTAGGCAGCCAGAAGTTTGACATTGGT
- SEQ ID NO:78 (p146 protein)
KYKKALKKLAKLL
- 60 SEQ ID NO:79 (p146 coding sequence)

AAATACAAAAAGCACTGAAAAAACTGGCAAACTGCTG

- 5 SEQ ID NO:80 (pro-insulin sequence)
TTTGTGAACCAACACCTGTGCGGCTCACACCTGGTGAAGCTCTCTACCTAGTGTGCGGGGAACGAGGC
TTCTTCTACACACCAAGACCCGCGGGAGGCAGAGGACCTGCAGGTGGGGCAGGTGGAGCTGGGCGGG
GGCCCTGGTGCAGGCAGCCTGCAGCCCTTGGCCCTGGAGGGTCCCTGCAGAAGCGTGGCATTGTGGAA
CAATGCTGTACCAGCATCTGCTCCCTCTACCAGCTGGAGAACTCTGCAACTAG
- 10 SEQ ID NO:81 (spacer)
(GPGG)_x
- 15 SEQ ID NO:82 (spacer)
GPGGGPGGPGG 10
- 20 SEQ ID NO:83 (spacer)
GGGGSGGGSGGGGS
- 25 SEQ ID NO:84 (spacer)
GGGGSGGGSGGGSGGGGS
- 30 SEQ ID NO:85 (repeat domain in TAG spacer sequence)
Pro Ala Asp Asp Ala 20
- 35 SEQ ID NO:86 (TAG spacer sequence)
Pro Ala Asp Asp Ala Pro Ala Asp Asp Ala Pro Ala Asp Asp
Ala Pro Ala Asp Asp Ala Pro Ala Asp Asp 20
- 40 SEQ ID NO:87 (gp41 epitope)
Ala Thr Thr Cys Ile Leu Lys Gly Ser Cys Gly Trp Ile Gly Leu Leu
- 45 SEQ ID NO:88 (polynucleotide sequence encoding gp41 epitope)
Pro Ala Asp Asp Ala Pro Ala Asp Asp Ala Thr Thr Cys Ile Leu Lys Gly
Ser Cys Gly Trp Ile Gly Leu Leu Asp Asp Asp Lys
- 50 SEQ ID NO:89 (enterokinase cleavage site)
DDDDK
- 55 SEQ ID NO:90 (TAG sequence) 30
Pro Ala Asp Asp Ala Pro Ala Asp Asp Ala Pro Ala Asp Asp
Ala Pro Ala Asp Asp Ala Pro Ala Asp Asp Ala Thr Thr Cys Ile Leu Lys Gly Ser Cys
Gly Trp Ile Gly Leu Leu Asp Asp Asp Lys
- SEQ ID NO:91 (altered transposase Hef forward primer)
ATCTCGAGACCATGTGTGAAGTGGATATTTACATGATTCTCTTACC

SEQ ID NO:92 (altered transposase Her reverse primer)
GATTGATCATTATCATAATTTCCCCAAGCGTAACC

5 SEQ ID NO:93 (Xho I restriction site)
CTCGAG

10 SEQ ID NO:94 (Bcl I restriction site)
TGATCA

15 SEQ ID NO:95 (CMVf-NgoM IV primer)
TTGCCGGCATCAGATTGGCTAT

SEQ ID NO:96 (Syn-polyAr-BstE II primer)
AGAGGTCACGGGTCAATTCTTCAGCACCTGGTA

20 SEQ ID NO:97 (pTnMOD (CMV-prepro-HCPro-Lys-CPA)

1 ctgacgcgcc ctgtagcggc gcattaaagcg cggcgggtgt ggtggttacg cgcagcgtga
61 ccggtacact tgcacgcgcc ctacgcgccg ctcccttcgc tttcttcocet tcccttctcg
121 ccaacgttcgc cggcatcaga ttggtatttg gccattgcat acgttgtatc catatcataa
181 tatgtacatt tatattggct catgtccaac attaccgccca tgttgacatt gattattgac
241 tagttattaa tagtaataca ttacgggggc attagttcat agcccatata tggagttccg
301 cgttacataa cttacggtaa atggcccgcc tggctgaccg cccaacgacc cccgccatt
361 gacgtcaata atgacgtatg tccccatagt aacgcccaata gggactttcc attgacgtca
421 atgggtggag tatttacggt aaactgccca cttggcagta catcaagtgt atcatatgcc
481 aagtagcccc cctattgacg tcaatgacgg taaatggccc gcctggcatt atgccagta
541 catgacctta tgggactttc ctacttggca gtacatctac gtattagtca togtattac
601 catggtgatg cggttttggc agtacatcaa tgggcgtgga tagcggtttg actcacgggg
661 atttccaaat ctcaccccca ttgacgtcaa tgggagtttg ttttggcacc aaaatcaacg
721 ggactttcca aaatgtcgt acaactccgc cccattgacg caaatgggcy gtaggcgtgt
781 acggtgggag gtctatataa gcagagctcg tttagtgaac cgtcagatcg cctggagagc
841 ccatccacgc tgttttgacc tccatagaag acacggggac cgtccagcc tcccgggccg
901 ggaacggtgc attggaacgc ggattcccg tgcgaagagt gaogtaagta ccgctatag
961 actctatagg cacacccctt tggctcttat gcatgctata ctgttttttg cttggggcct
1021 atacaccccc gcttccttat gctataggfg atggtatagc tttagctata ggttggggtt
1081 attgaccatt attgaccact oocctattgg tgacgatact ttccattact aatccataac
1141 atgggtcttt gccacaacta tctctatttg ctatatgcca atactctgtc cttcagagac
1201 tgacacggac tctgtatttt tacaggatgg ggtccatttt attatttaca aattcacata
1261 tacaacaacg cgtcccccgc tgcccgagc ttttattaaa catagcgtgg gatctccacg
1321 cgaatctcgg gtacgtgttc cggacatggg ctcttctcgc gtagcggcgg agcttccaca
1381 tccgagccct ggtcccatgc ctccagcgcc tcatggctgc toggcagctc cttgtcccta
1441 acagtggagg ccagacttag gcacagcaca atgccacca ccaccagtgt gccgcacaag
1501 gccgtggcgg taggggtatgt gtctgaaaat gagcgtggag attgggctcg caccgctgac
1561 gcagatggaa gacttaagcg agcggcagaa gaagatgcag gcagctgagt tgttgtattc
1621 tgataagagt cagaggtaac tccggttgcg gtgctgttaa cgttggaggg cagtgtagtc
1681 tgagcagtac tctgttctgc cgcgcgcgcc accagacata atagctgaca gactaacaga
1741 ctgttctctt ccatgggtct tttctgcagt caccgtcgga ccatgtgtga acttgatatt
1801 ttacatgatt ctctttacca attctgcccc gaattacact taaaaagact caacagctta
1861 acgttggcct gccacgcatt acttgactgt aaaactctca ctcttaccga acttggcgt
1921 aaactgocaa ccaagcggag aacaaaacat aacatcaaac gaatcgaccg attgttaggt
1981 aatcgtcacc tccacaaaga gcgactcgct gtataccggt ggcagctag ctttatctgt
2041 tccgggaata cgtatgccat tctacttgtt gactggtctg atattcgtga gcaaaaaaga
2101 cttatggtat tgcgagcttc agtgcacta caccggtcgt ctgttactct ttatgagaaa
2161 gcgttccgc tttcagagca atgttcaaag aaagctcatg accaatttct agccgacctt
2221 gcgagcattc taccgagtaa caccacacgc ctcatgttca gtgatgctgg ctttaaagtg
2281 ccatggataa aatccgttga gaagctgggt tggctactgt taagtcgagt aagaggaaaa
2341 gtacaatatg cagacotagg agcggaaaac tggaaaccta tcagcaactt acatgatatg
2401 tcatctagtc actcaaagac tttaggctat aagaggctga ctaaaagcaa tccaatctca
2461 tgcacaaattc tattgtataa atctcgtctc aaaggccgaa aaaatcagcg ctgcacacgg
2521 actcattgtc accacccgct acctaaaatc tactcagcgt cggcaaggga gccatgggtt
2581 ctagcaacta acttacctgt tgaattcga acacccaaac aacttggtta tatctattcg

2641	aagcgaatgc	agattgaaga	aacottccga	gacttgaaaa	gtcctgccta	cggaactaggc
2701	ctacgccata	gccgaacgag	cagctcagag	cgttttgata	tcatgtctgt	aatgcgccctg
2761	atgottcaac	taacatgttg	gcttgccggc	gttcctgctc	agaaacaagg	ttgggacaag
2821	cacttccagg	ctaacacagt	cagaaatcga	aacgtactct	caacagttcg	cttaggcatg
2881	gaagttttgc	ggcattcttg	ctacacaata	acaagggaag	acttactcgt	ggctgcaacc
2941	ctactagctc	aaaattttatt	cacacatggt	tacgcttttg	ggaaattatg	ataatgatcc
3001	agatcacttc	tggcttaata	aagatcagag	ctctagagat	ctgtgtgttg	gttttttttg
3061	gatctgctgt	gccttctagt	tgccagccat	ctgttgtttg	ccccccccc	gtgccttctc
3121	tgacccctga	agggtgccat	cccactgtcc	tttccctaata	aaatgaggaa	attgcatcgc
3181	attgtctgag	taggtgtcat	tctattcttg	gggggtgggt	ggggcagcac	agcaaggggg
3241	aggattggga	agacaatagc	aggcatgctg	gggatgcggt	gggtctctatg	ggtaacctctc
3301	tctctctctc	tctctctctc	tctctctctc	tctctctctc	ctctctctctc	tctctctctc
3361	tctctctctc	tctctctctc	tgggtaccag	gtgctgaaga	attgaccccg	tgaccaaaagg
3421	tgcccttttat	catcacttta	aaaataaaaa	acaattactc	agtgcctgtt	ataagcgcca
3481	attcaattatg	attgatgcct	acatcacaaac	aaaaactgat	ttacaataatg	gttggtctgc
3541	cttagaaagt	atatttgaa	attatcttga	ttatattatt	gataataat	aaaaccttat
3601	ccctatccaa	gaagtgtatg	ctatcattgg	ttggaatgaa	cttgaaaaaa	attagcccttg
3661	aatacattac	tggtaaggta	aacgccattg	tcagcaaat	gatccaagag	aaccaactta
3721	aaagctttcct	gacggaatgt	taattctcgt	tgaccctgag	cactgatgaa	tccctaatatg
3781	attttggtaa	aaatcattaa	gttaagggtg	atacacatct	tgtcatatga	tcccggtaat
3841	gtgagttatg	tcactcatta	ggcaccocag	gctttacact	ttatgcttcc	ggctcgtatg
3901	ttgtgtggaa	ttgtgagcgg	ataacaattt	cacacaggaa	acagctatga	ccatgattac
3961	gccaaagcgg	caattaaccc	tcactaaagg	gaacaaaagc	tggagctcca	ccgcggtggc
4021	ggccgctcta	gaactagtgg	atcccccg	ctgcaggaat	tcgatataca	gcttatcgat
4081	accgctgacc	tcgagcatca	gattggctat	tggccattgc	atacgttgta	tccatctcat
4141	aatatgtaca	tttatatttg	ctcatgtcca	acattaccgc	catgttgaca	tgattatttg
4201	actagttatt	aatagtaatc	aattacgggg	tcattagtgc	atagcccata	tatggagtcc
4261	cgcggttacc	aacttacggg	aaatggcccg	cctggctgac	cgcccaacga	ccccgcacca
4321	ttgacgtcaa	taatgacgta	tgttcccata	gtaacgccaa	tagggacttt	ccattgaagt
4381	caatgggttg	agtattttacg	gtaaaactgcc	cacttggcag	tacatcaagt	gtatcatatg
4441	tcaggtacgc	cccctattga	cgtcaatgac	ggtaaatggc	ccgcctggca	ttatgccccag
4501	tacatgacct	tatgggactt	tcctactctg	cagtacatct	acgtatttagt	catcgctatt
4561	accatgggtg	tgccgttttg	gcagtacatc	aatgggcgtg	gatagcgggt	tgactcacgg
4621	ggatttccaa	gtcttcaccc	cattgacgtc	aatgggagtt	tgttttggca	ccaaaatcaa
4681	cgggactttc	caaaatgtcg	taacaaactcc	gccccattga	cgcaaatggg	cggtaggcgt
4741	gtacgggtgg	aggctctatat	aagcagagct	cgtttagtga	accgtcagat	cgcttggaga
4801	cgccatccac	gctgttttga	ccctcataga	agacaccggg	accgatccag	cctccgcggc
4861	cgggaaacgg	gcattgggac	gcggattccc	cgtgccaaag	gtgacgttag	tacgccttat
4921	agactctata	ggcacacccc	tttggctott	atgcattgta	tactgttttt	ggcttggggc
4981	ctatacacc	ccgcttccct	atgctatagg	tgatggtata	gcttagccta	taggtgtggg
5041	ttattgacca	ttattgacca	ctccccatt	ggtagcagata	ctttccatta	ctaatacata
5101	acatggctct	ttgocacaa	tatctctatt	ggctatatgc	caatactctg	tccttcagag
5161	actgacaagg	actctgtatt	tttacaggat	ggggtcccat	ttattattta	caaattcaca
5221	tatacaacaa	cgccgtcccc	cgtgcccgca	gtttttatta	aacatagcgt	gggatctcca
5281	cgcgaaatct	gggtacgtgt	tcgggacatg	ggctcttctc	cggtagcggc	ggagacttca
5341	catccgagcc	ctggctccat	gcctccagcg	gctcatgggt	gctcggcagc	tccttgcctc
5401	taacagtggg	ggccagacgt	aggcacagca	caatgcccac	caccaccagt	gtgcgcgaca
5461	aggccgtggc	ggtaggggtat	gtgtctgaaa	atgagcgtgg	agattgggct	cgcacggctg
5521	acgcagatgg	aagacttaag	gcagcggcag	aagaagatgc	aggcagctga	gttgttgtat
5581	tctgataaga	gtcagaggta	actcccgctt	cggtgctgtt	aacgggtggg	ggcagtgtag
5641	tctgagcagt	actcgttctg	gcgcgcgcgc	ccaccagaca	taatatgctga	cagactaaca
5701	gactgttctc	ttccatgggt	cttttctgca	gtcacccgtg	gatcaatcat	tcctctcgtg
5761	acttctctct	gtgtgggtgt	tacatataata	atatttttct	tcgtgttctg	tttgggtctg
5821	taatatattt	cgacgatgaa	tttctcaagg	atatttttct	tcgtgttctg	tttgggtctg
5881	gctttgtcaa	cagtttccgc	tgccgacag	ccgaaaaggt	cccaggtgca	gctgcaggag
5941	tccggggggg	gcttgggttaa	gccggggggg	tcctctagag	ctcctgtgca	agcctctgga
6001	ttcactttca	gaaacgcctg	gatgagctgg	gtccgcaggg	ctccagggaa	ggggtctggg
6061	tgggtcggcc	gtattaaaag	caaaattgat	ggtgggacaa	cagactatgc	tgcaccctgt
6121	aaagggcagat	tcacatctc	aagagatgat	tcaaaaaaca	cgttatatct	gcaaatgaat
6181	agcctgaaag	ccgaggacac	agcogtatat	tactgtacca	cggggattat	gataaacatt
6241	ggggggagta	tccctccccc	gaattggggc	caggggaacc	tggtcaccgt	ctcctcagcc
6301	tcaccaaaag	gcccatcggg	cttccccctg	gcacctctct	ccaagagcac	ctctgggggg
6361	acagcggccc	tgggctgctc	ggtcaaggac	tacttccccg	aaccgggtgac	gggtctgttg
6421	aactcaggcg	ccctgaccag	cggcgtgcac	acotttccgg	ctgtcctaca	gtcctcagga
6481	ctctacttcc	ttagcaacgt	ggtgaccgtg	ccctccagca	gcttggggc	ccagacctac
6541	atctgcaacg	tgaatcaca	gcccgacac	accaagggtg	acaagaaagt	tgagcccaaa
6601	tcttgtgaca	aaactcacac	atgccaccg	tgcccgacac	ctgaactcct	gggggggacc
6661	tcagttctcc	tcttcccccc	aaaaccaca	gacaccccca	tgatctcccg	gaocccctgag

6721	gtcacatgcg	tggtgggtgga	cgtgagccac	gaagaccctg	agggtcaagtt	caactggtae
6781	gtggagcgcg	tgagggtgca	taatgccaag	acaaagccgc	gggaggagca	gtacaacagc
6841	acgtaccgtg	tggtcagcgt	cctcaccgtc	ctgcaccagg	actggctgaa	tggaagaggag
6901	tacaagtgcg	agggtctccaa	caaagccctc	ccagcccca	tccagaaaac	catctccaaa
6961	gccaaaagggc	agcccccaga	accacagggtg	tacacccctgc	cccatcccg	ggatgagctg
7021	accaagaacc	agggtcagcct	gacctgcctg	gtcaaaggct	tctatcccag	cgaatcgcc
7081	gtggagtggtg	agagcaatgg	gcagccggag	aacaactaca	agaccaagcc	tcccgctgtg
7141	gactccgacg	gctcctctct	cctctacagc	aagctcaccg	tggaCaagag	caggtggcag
7201	caggggaacg	tcttctcatg	ctccgtgatg	catgaggctc	tgoacaacca	ctacacgcag
7261	aagagcctct	cctctgtctcc	gggtaaagcg	ccagagccga	aaaagctttc	ctatgagctg
7321	acacagccac	cctcggtgtc	agtgtcccca	ggacaaacgg	ccaggatcac	ctgctctgga
7381	gatgcattgc	cagaaaaata	tgtttattgg	taccagcaga	agtcaggcca	ggccocctgtg
7441	gtggctcatc	atgaggacag	caaacgaccc	tccgggatcc	ctgagagatt	ctctggctcc
7501	agctcaggga	caatggccac	cttgactatc	agtggggccc	agggtggaaga	tgaaggtagc
7561	tactactgtt	actcaactga	cagcagtggt	tatcataggg	agggtgttcag	cggagggaacc
7621	aagctgacgc	tccataggta	gcccagggtc	gccccctcgg	tcaactctgtt	cccaccctcc
7681	tctgaggagc	ttcaagccaa	caaggccaca	ctgggtgtgc	tcataagtg	ctcctaccgc
7741	ggagccgtga	cagtggcctg	gaaggcagat	agcagccccc	tcaaggcggg	agtgaggacc
7801	accacacccct	ccaaacaaag	caacaacaag	tacggcggca	gcagctacct	gagcctgacg
7861	cttgagcagt	gggaagtcaca	caaaagctac	agctgccagg	tcacgcatga	agggagcacc
7921	gtggagaaga	cagtggcccc	tgcaaatgt	tcaccgcgga	gggagggaag	ggcccttttt
7981	gaagggggag	gaaacttcgc	gcatgactc	ctctogtgcc	ccccgcacgg	aacactgatg
8041	tgcagagggc	cctctgcat	tgctgcttc	tctgcccctc	ctcgtcactc	tgaatgtggc
8101	ttcttttgta	ctgcccagca	aagaaataaa	atctcaaat	ctaaatgggt	ttcctgagac
8161	ttttcaagag	tgttaagca	cattccttc	ccagcaccct	ttgctgcagg	ccagtgccag
8221	gcaccaactt	ggctactgct	gcccagtaga	gaaatccagt	tcaatatttt	ccaaagcaaa
8281	atggattaca	tatgcccctag	atcctgatta	acagggtgtt	tgtattatct	gtggtttcgc
8341	ttcaccaca	ttatccatt	gctccctc	gactcgaggg	ggggcccggt	acccaattcg
8401	ccctatagt	agtcgtatta	cgcgcgctca	ctggccgctc	ttttacaacg	tctgtactgg
8461	gaaaaccctg	gogttaccaca	acttaatcgc	cttgccagac	atcccccttt	cgcagctggg
8521	ogtaatagcg	aagaggcccg	cacgatcgc	ccttcccaac	agttgcgag	octgaatggc
8581	gaatggaaat	tgttaagcgt	aatattttgt	taaaattcgc	gttaaatttt	tgttaaatca
8641	gctcattttt	taaccaatag	gcccgaatcg	gcaaatccc	ttataaatca	aaagaataga
8701	ccgagatagg	gttgagtggt	gttccagttt	ggaacaagag	tccactatta	aagaacgtgg
8761	actccaacgt	caaagggcga	aaaacccgtc	atcaggggca	tgccccaacta	ctccgggatac
8821	atatgacaag	atgtgtatcc	accttaactt	aatgattttt	accaaataca	ttaggggatt
8881	catcagtgct	cagggtcaac	gagaattaac	attccgtcag	gaaagcttat	gatgatgatg
8941	tgcttaaaaa	cttactcaat	ggctggttat	gcatatcgca	atacatcgca	aaaacctaaa
9001	agagcttgcc	gataaaaaag	gccaatttat	tgctatttac	cgcggctttt	tattgagctt
9061	gaaaagataaa	taaaataagat	aggtttttat	tgaagctaaa	tcttttttat	ogtaaaaaat
9121	gcctctctgg	gttatcaaga	gggtcattat	atttcgcgga	ataacatcat	ttggtgacga
9181	aataaactaag	cacttgtctc	ctgtttactc	cctgagctt	gaggggttaa	catgaaggtc
9241	atcgatagca	ggataataat	acagtaaaac	gctaaaccaa	taattccaat	ccagccatcc
9301	caaatgtgta	gtgaatgatt	ataaataaca	gcaaacagta	atggggcaat	aacacccggt
9361	gcatttggtaa	ggctcaccaa	taatccctgt	aaagcacctt	gctgatgact	ctttgtttgg
9421	atagacatca	ctccctgtaa	tgccaggtaaa	gcgatccca	caccagccaa	taaaaattaaa
9481	acagggaaaa	ctaaccaccc	ttcagatata	aacgctaaaa	aggcaaatgc	actactatct
9541	ccgataaatac	cgagcagtag	tgccgttttt	tcgcccattt	agtggtctatt	cttctcgcca
9601	caaaggccttg	gaatactgag	tgtaaaagac	caagaccctg	aatgaaaagc	caaccatcat
9661	gctatttcac	atcacgattt	ctgtaatagc	accacaccgt	gctggattgg	ctatcaatgc
9721	gctgaaataa	taatacaaaa	atggcatcgt	taataaagtg	atgtataccg	atcagctttt
9781	gttcccttta	gtgagggtta	attgcgcgct	tggtgtaatc	atggtcatag	ctgtttccctg
9841	tgtgaaattg	ttatccgctc	acaattccac	acaacatacg	agccgggaagc	ataaagtgtg
9901	aagccctgggg	tgccctaatga	gtgagctaac	tcacattaat	tgctgttcgc	tcactgcccgc
9961	ctttccagtc	gggaaacctg	togtgccagc	tgcattaatg	aatcgggccaa	cgcgcgggga
10021	gaggcggttt	gcgtattggg	cgctctcccg	cttccctcgt	cactgactcg	ctgocctcgg
10081	tcgttcggct	gcggcgagcg	gtatcagctc	actcaaaggc	ggtaatacgg	ttatccacag
10141	aatcagggga	taacgcagga	aagaacatgt	gagcaaaagg	ccagcaaaag	gccagggaac
10201	gtaaaaaggc	cgcgttgctg	gcgtttttcc	ataggctccg	ccccctgac	gagcatcaca
10261	aaaatcgacg	ctcaagtcag	agggtggcgaa	accgcacagg	actataaaga	taccaggcgt
10321	ttccccctgg	aagctccctc	gtgcgctctc	ctgttccgac	cctgcgcgtt	accggatacc
10381	tgtccgcctt	tctcccttcg	ggaagcgtgg	cgttttctca	tagctcacgc	tgtaggatc
10441	tcagttcggt	gtaggtcgtt	cgctccaaag	tggtgtgtgt	gcacgaaccc	cccgttcagc
10501	ccgaccgctg	cgccttatcc	ggttaactatc	gtcttgagtc	caaccgggta	agacacgact
10561	tatcgccact	ggcagcagcc	actggtaaca	ggattagcag	agcgaggat	gtaggcgggtg
10621	ctacagagtt	cttgaagtgg	tggtccaaact	acggctacac	tagaaggaca	gtatttggtg
10681	tctgcgctct	gctgaagcca	gttaaccttcg	gaaaaagagt	tggtagctct	tgtatccggca
10741	aacaaaccac	cgctggtagc	ggtgggtttt	ttgtttgcaa	gcagcagatt	acggcgagaa

10801 aaaaaggatc tcaagaagat cctttgatct tttctacggg gtctgacgct cagtggaaag
 10861 aaaaactcacg ttaaggatct ttggatcatga gattatcaaa aaggatcttc acctagatcc
 10921 ttttaaatca aasatgaagt tttaaatcaa tctaaagtat atatgagtaa acttgggtctg
 10981 acagttacca atgcttaatc agtgaggcac ctatctcagc gatctgtcta tttcgttcat
 11041 ccatagttgc ctgactcccc gtctgttaga taactacgat acgggagggc ttaccatctg
 11101 gccccagtgc tgcaatgata ccgcgagacc cagctcacc ggctccagat ttatcagcaa
 11161 taaaccagcc agccgggaag gccgagcgca gaagtgggtcc tgcaacttta tccgcctcca
 11221 tccagttctat taattgttgc cgggaagcta gagtaagtag ttccgagttt aatagtttgc
 11281 gcaacgttgt tgccattgct acaggcatcg ttgggtcacg ctctgtgttt ggtatggctt
 11341 cattcagctc cgtttcccaa ccatcaagcc gagttacatg atcccccatg ttgtgcaaaa
 11401 aagcgtttag ctccctcgtt cctccgatcg ttgtcagaag taagttggcc gcagtgttat
 11461 cactcatggt tatggcagca ctgcataatt ctctactgt catgccatcc gtaagatgct
 11521 tttctgtgac tgggtgagac tcaaccaagt cattctgaga atagtgtatg ccggcagcca
 11581 gttgtctctg ccggcggtca atacgggata ataccgcgcc acatagcaga actttaaaag
 11641 tgctcatcat tggaaaaagt tcttcggggc gaaaaacttc aaggatctta ccgctgttga
 11701 gatccagttc gatgtaaccc actcgtgcac ccaactgac ttccagatct tttactttca
 11761 ccagcgtttc tgggtgagca aaaaacaggaa ggcaaaaatg cgcaaaaaag ggaataaggg
 11821 cgacacggaa atgttgata ctcatactct tcttttttca atattattga agcatttatc
 11881 agggttattg tctcatgagc ggatacatat ttgaatgtat ttgaaaaaat aaacaatatg
 11941 ggggtccgag cacatttccc cgaagaagtc cac

SEQ ID NO: 98 (pTnMCS (CHOVep-prepro-HCPro-CPA))

1 ctgacggccc ctgtagcgcc gcattaagcg cggcgggtgt ggtgggttacg cgcagcgtga
 61 ccgctacact tgcacgccc ctacggcccgt ctcccttcgc tttcttccct tctttctcgt
 121 ccacgttcgc cggcatcaga ttggctattg gccattgcat acgttgtatc catatcaata
 181 tatgtacatt tatattggct catgtccaac attaccgcca tgttgacatt gattattgac
 241 tagttattaa tagtaataa ttaacgggtc attagttcat agcccatata tggagttccg
 301 cgttacataa cttacggtaa atggcccgc ttggctgacg cccaacgaac cccgccatt
 361 gacgtcaata atgacgtatg ttcccatagt aacgccaata gggactttcc attgacgtca
 421 atgggtggag tatttcaggt aaactgccc cttggcagta catcaagtgt atcatatgcc
 481 aagtcacccc cctattgacg tcaatgacgg taaatggccc gcttggtcatt atgcccagta
 541 catgacctta tgggactttc ctacttgcca gtacatctac gtattagta tgcgtattac
 601 catggtgatg cgtttttggc agtacatcaa tgggcgtgga tagcgttttg actcagggg
 661 atttccaagt ctccaccca ttgacgtcaa tgggagtttg ttttgccacc aaaaacaaag
 721 ggactttcca aaatgtcgta acaactccgc cccattgacg caaatggcgc gtaggcgtgt
 781 acggtgggag gtctatataa gcagagctcg tttagtgaac cgtcagatcg cctggagacg
 841 ccatccaacg tgttttgacc tccatagaag acacggggac cgtccagac tccgcccgcg
 901 ggaacggtgc attggaacgc ggattccgc tgccaagagt gacgtagta ccgctatatg
 961 actctatagg caaccccct ttggctcttat gcattgctata ctgtttttgg cttggggcct
 1021 atacaccccc gcttccctat gctataggtg atggtatagc tttagctata ggtgtgggtt
 1081 attgaccatt attgacact cccctattgg tgacgatact ttccattact aatccataac
 1141 atggctcttt gccacaacta tctctattgg ctatatgcca atactctgtc cttcagagac
 1201 tgacacggac tctgtatttt tacaggatgg ggtcccatct attatttaca aattcacata
 1261 taacaacaac cgttccccgc tgcgccgagt ttttattaaa catagcgttg gatctccag
 1321 cgaatctcgc gtacgtgttc cggacatggg ctcttctccg gtacggcggg agcttccaca
 1381 tccagacccg ggtcccatgc ctccagcgcc tcatggtcgc tccgcagctc cttgctccta
 1441 acagtggagg ccagacttag gcacagcaca atgcccacca ccacagtggt gccgcacaag
 1501 gccgtggcgc taggggtatg gtctgaaaat gagcgtggag attgggctcg caccgctgac
 1561 gcagatggaa gaactaaggc agcggcagaa gaagatgcag gcagctgagt tgttgtattc
 1621 tgataaagat cagaggtaac tcccgtttgc gtgtgtgtta cgttggaggg cagtgtatgc
 1681 tgagcagtag tctgttgcgc cgcgcgcgcc accagacata atagctgaca gactaacaga
 1741 ctgttccctt ccatgggtct tttctgcagt caccgttgga ccatgtgcga actcgatatt
 1801 ttacacgact ctctttacca atttctgccc gaattacact taaaacgact caacagctta
 1861 acgttggctt gccacgcatt acttgactgt aaaaactctc ctcttacoga acttggccgt
 1921 aacctgcoaa ccaagcgag aacaaaacat aacatcaaac gaatcgaccg attgttaggt
 1981 aatcgtcacc tccacaaga gcgactcgct gtatacgggt ggcagctag ctttatctgt
 2041 tccggcaata cgtatcccat tgtacttgtt gactggctcg atattcgtga gcaaaaacga
 2101 cttatggtat tgcgagcttc agtcgcacta caccgtcggt ctgttactct ttatgagaaa
 2161 gcgttcccgc tttcagagca atgttcaaa aaagctcatg accaatttct agccgacctt
 2221 gcgagcattc taccagtaa caccacacgc ctctattgca gtgatgctgg ctttaaagtg
 2281 ccatggtata aatccgttga gaagctgggt tggtaactgt taagtccagt aagaggaaaa
 2341 ttaacaatag cagacctagg agcggaaaac tggaaacctc tcagcaactt acatgatatg
 2401 ctactatgac actcaagac tttaggctat aagaggctga ctaaaagcaa tccaatctca
 2461 tgcacaaattc tattgtataa atctcgctct aaaggccgaa aaaaacagcg ctogacacgg
 2521 actcattgtc accacccgct acctaaaatc tactcagcgt cggcaaaagg gccatgggtt
 2581 ctgacaccta acttacctgt tgaatttoga acacccaaac aacttgttaa tatctattcg
 2641 aagcgaatgc agattgaaga aaccttccga gacttgaaaa gtcttgctca cggactaggc
 2701 ctacgocata gccgaacgag cagctcagag cgttttgata tcatgctgct aatcgccctg

20

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

2761 atgcttcaac taacatgttg gcttgcgggc gttcatgctc agaaacaagg ttgggacaag
 2821 cacttccagg ctaacacagt cagaaatcga aacgtactct caacagttcg cttaggcatg
 2881 gaagttttgc ggcattcttg ctacacaata acaagggaag acttactcgt ggctgcaacc
 2941 ctactagctc aaaattttatt cacacatggg tacgcttttg ggaattatg aggggatcgc
 3001 tctagagcga tccgggatct cgggaaaagc gttggtgacc aaaggtgcct tttatcatca
 3061 ctttaaaaat aaaaaacaat tactcagtg cgtttataag cagcaattaa ttatgattga
 3121 tgectacatc acaacaaaaa ctgatttaac aaatggttgg tctgccttag aaagtatatt
 3181 tgaacattat cttgattata ttattgataa taataaaaaa cttatcccta tccaagaagt
 3241 gatgcctatc attggttgga atgaacttga aaaaaattag ccttgaatac attactggta
 3301 aggtaaacgc cattgtcagc aaattgatcc aagagaacca acttaaaagt tctcgaagg
 3361 aatgttaatt ctogttgacc ctgagcactg atgaatcccc taatgatttt ggtaaaaaatc
 3421 attaaattaa ggtggataca catcttctca tatgatcccg gtaattgtgag ttagctcact
 3481 cattaggcac cccaggcttt acactttatg ctcccggtc gtagtbtgtg tggaaattgtg
 3541 agcggataac aatttcacac aggaacagc tatgaccatg attacggcaa gcgcgaact
 3601 aaccctcact aaagggaaca aaagctggag ctccaccgag gtggcgccg ctttagaact
 3661 agtggatccc cgggctgca ggaattcgat atcaagctta tccatcccg tgacctcgag
 3721 ctgcagaaaa atgccagggt gactatgaac tcacatccaa aggagcttga cctgatacct
 3781 gatctttctc aaacagggtg aacaacacaa tcccacaaaa cagctcagag agaaacctc
 3841 actgatggct acagcaccaa ggtatgcaat ggcaatccat tccgacattca tctgtgacct
 3901 gagcaaaatg atttctctct ccatgaatgg ttgcttctt cctcctgaa aaggcaattt
 3961 ccacactcac aatatgcgac aaagacaaa agagaacaa taatgtgtct cttcctaagt
 4021 tcaaaattgt agtggcaag aggagaacaa aatctcaagt tctgagtagg ttttagtgat
 4081 tggataagag gctttgacct gtgagctcac ctggacttca tatcctttg gataaaaagt
 4141 gcttttataa ctttcaggct tccgagctct tattcatgag actgttgggt tagggacaga
 4201 cccacaatga aatgcctggc ataggaagg gcagcagagc cttagctgac cttttcttgg
 4261 gaccaagcatt gtcaaacaa gtgtgacaaa actatttga ctgctttgca cagctgtgct
 4321 gggcaggcgc atccattgcc acctatccca ggtaaccttc caactgcaag aagattgttg
 4381 ctactctct ctgaaaagct tctgcagact gacatgcatt tcataggtag agataacatt
 4441 tcttgggaag cacatctatc atcacaaaaa gcaggcaaga ttttcagact tcttagtgg
 4501 ctgaaataga agcaaaagac gtaattaaaa acaaaatgaa acaaaaaaaa tcaagtgtga
 4561 cctgtgtgtg agacatccag caaaaaaata ttatttgcac taccatcttg tottaagtcc
 4621 tcagacttag caaggagaat gtatatttcc acagtatata tgttttcaca aaagggaagg
 4681 gagaaacaaa agaaaatggc actgactaaa ctccagctag tggatagga aagtaattct
 4741 gcttaacaga gattgcagtg atctctatgt atgtcctgaa gaattatggt gtactttttt
 4801 ccccatcttt taatcaaac agtgctttac agaggtcaga atggtttctt tactgttctg
 4861 caattctatt atttcaatc agaacaatag ctctatatac tgaaatata tttgtattgt
 4921 atattatgat tgtccctcga accatgaaca ctccctcagc tgaatttcac aattcctctg
 4981 tcatctgcca ggcattaaag ttattctatg aagatcttgg aggaacactg caagtctcag
 5041 tcataaacac atttgaattt gagtattgggt ttgcattgta tggagctatg ttttgcgtga
 5101 tccctcagaaa aaaagtthgt tataaagcat tcacacccat aaaaagatag atttaaatat
 5161 tccagctata ggaagaaag tgcgtctgct ctctactcta gtctcagttg gctcctcac
 5221 atgcactgct ctttattttct cctattttgt caagaaaaa ataggtcacg tctgttctc
 5281 acttatgtcc tgcctagcat ggctcagatg cagctttag atacaagaag gatcaaatga
 5341 aacagacttc tggctctgta cctacaacca tagtaataag cacactaact aataattgct
 5401 aattatgttt tocatctota aggttcccat atttttctgt tttcttaaa atcccatctt
 5461 ctggttgtaa ctgaagctca atggaacatg agcaatattt cccagttctc tctccatcc
 5521 aacagtcctg atggattagc agaacaggca gaaaacacat tgttaccagc aattaaaaac
 5581 taataatttg tctccattca atccaaaatg gacctattga aactaaaac taaccaatc
 5641 ccattaaatg atttctatgg tgcaaaagg caaactcttg aagggaacct gtgggtgggt
 5701 cacaattcag gctatatatt cccagggtct cagccagtgg atcaatcatt catotogtga
 5761 cttctctgtg tgtggtgttt acctatatat ctaaaattaa tatttoggtt attaaaaatt
 5821 aatatatttc gaogatgaat ttctcaagga tatttttctt cgtgttctgt ttggttctg
 5881 ctttgtcaac agtttctggt gcgcccagagc cgaagggtac ccagggtcag ctgcaggagt
 5941 cggggggagg cttggtaaa cggggggggg ccttagagt ctctctgtga gctctggat
 6001 tcactttcag aaacgcctgg atgagctggg tccgcccaggc tccagggaaag gggctggagt
 6061 gggctcggccg tattaaaagc aaaattgatg gtgggacaac agactatgct gcacccgtga
 6121 aaggcagatt caccatctca agagatgatt caaaaaacac gttatatctg caaatgaata
 6181 gcctgaaagc caggacacac gccgtatatt actgtaccac ggggattatg ataactttg
 6241 ggggagttat cctcccccgc aattgggggc agggaaacct ggtcaccgtc tctcagcct
 6301 ccaccaaggc cccatoggtc tccccctgg caccctctc caagagcacc tctgggggca
 6361 cagcggccct gggctgcctg gtcaaggact acttcccga accggtgagc gtgtctgga
 6421 actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ctttccggc tgtctacag tctcaggac
 6481 tctacttctc tagcaacgtg gtgaccgtgc cctccagcag ctggggcacc cagacctaca
 6541 tctgcaacgt gaatcacaag cccagcaaca ccaagggtga caagaaagt gagcccaat
 6601 cttgtgacaa aactcacaca tgcaccagc gccacgacc tgaactcctg gggggacgt
 6661 cagtcttctc cttccccca aaaccaagg acacctcat gatctccgg acccgtgag
 6721 tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccagc aagacctga ggtcaagttc aactggtacg
 6781 tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca

	6841	cgtaccgtgt	ggtcagcgto	ctcaccgtcc	tgcaccagga	ctggctgaat	ggcaaggagt
	6901	acaaagtcaa	ggtctccaac	aaagccctcc	cagcccccac	cgagaaaacc	atctccaaag
	6961	ccaaagggca	gccccagaaa	ccacaggtgt	acacccctgc	cccatcccg	gatgagctga
	7021	ccaaagaacca	ggtcagcctg	acctgcctgg	tcaaaaggctt	ctatccacag	gacatccgag
5	7081	tgaggtggga	gagcaatggg	cagccggaga	acaactacaa	gaccacgcct	cccgctctgg
	7141	actccgacgg	ctccttcttc	ctctacagca	agctcaccgt	ggacaagagc	aggtggcagc
	7201	aggggaacgt	cttctcatcg	tcogtgatgc	atgaggctct	gcacaaccac	tacacgcaga
	7261	agagcctctc	cctgtctccg	ggtaaaagcg	cagagccgaa	gctttcctat	gagctgcacac
10	7321	agccaccctc	ggtgtcagtg	ccccaggagc	aaacggccag	gatcacctgc	tctggagatg
	7381	cattgccaag	aaaatatgtt	tattggtacc	agcagaagtc	aggccaggcc	cctgtgggtg
	7441	tcactcatga	ggacagcaaa	cgacccctcg	ggatccctga	gagattctct	ggctccagct
	7501	cagggacaat	ggccaccctg	actatcagtg	gggcccaggt	ggaagatgaa	ggtgactact
	7561	actgttactc	aactgacagc	agtgggtatc	atagggaggt	gttcagcgga	gggaccaaag
15	7621	tgacgttctc	agggtcagcc	aaggctgccc	cctcggtcac	tctgttccca	ccctcctctg
	7681	aggagcttca	agccacaacg	gccacactgg	tgtgtctcat	aagtgaactc	taccggggag
	7741	ccgtgacagt	ggcctggaa	gcagatagca	gccccgtcaa	ggcgggagtg	gagaccacca
	7801	cacccctccaa	acaaagcaac	aacaagtacg	cggccagcag	ctacctgagc	ctgacgcttg
	7861	agcagtgga	gtccacacaa	agctacagct	gccaggtcac	gcatgaagg	agcacccgtg
20	7921	agaagacagt	ggccctcgca	gaatgtttac	cgcggaggga	gggaaggggc	ctttttgaag
	7981	ggggaggaaa	cttcgogcca	tgactcctct	cgtgcccccc	gcacggaaac	ctgactgtga
	8041	gagggccctc	tgccattgct	gcttctctctg	cccttctctg	tcactctgaa	tgtggttctt
	8101	ttgctactgc	cacagcaaga	aataaaatct	caacatctaa	atgggtttcc	tgagattttt
	8161	taagagtctg	taagcacatt	ccttccccag	caccccctgc	tgccaggccag	tgccaggccag
25	8221	caacttggct	actgctgccc	atgagagaaa	tcaggttcaa	tattttccaa	agcaaaatgg
	8281	atcacatag	ccctagatcc	tgatataacg	gtgttttgta	ttatctgtgc	ttctgcttca
	8341	cccacattat	cccattgctt	cccctcgagg	gggggcccgg	tacccaattc	gccctatagt
	8401	gagtgctatt	acgcgcgctc	actggcgcgc	gttttacaac	gtcgtgactg	ggaaaacccct
	8461	ggcgtttacc	aacttaatcg	ccttgacgca	catccccctt	tcgccagctg	gcgttaatagc
30	8521	gaagaggccc	gcaccgatcg	cccttcccaa	cagttgcgca	gcctgaatgg	cgaatggaaa
	8581	ttgtaagcgt	taatatcttg	ttaaaattcg	cgttaaaatt	ttgttaaatc	agctcatttt
	8641	ttaaaccaata	ggcogaatac	ggcaaaatcc	cttataaatc	aaaagaatag	acccagatag
	8701	ggttgagtgt	tgttccagtt	tggaaacaaga	gtccactatt	aaagaacgtg	gactcccaag
	8761	tcaaaagggc	aaaaaccgtc	tatcaggggc	atggcccaact	actccgggat	catatgacaa
35	8821	gatgtgtatc	caccttaact	taatgatttt	taccaaatac	attaggggat	tcatcagtcg
	8881	tcaggggtcaa	cgagaattaa	cattccgtca	ggaaagctta	tgatgatgat	gtgcttaaaa
	8941	acttactcaa	tggctgggta	tgcatatcgc	aatacatgcg	aaaaaccctaa	aagagcttgc
	9001	cgataaaaaa	ggccaattta	ttgctattta	cgcgggcttt	ttattgagct	tgaaaagataa
	9061	ataaaataga	tagggttttat	ttgaagctaa	atcttcttta	tcgttaaaaa	tgccctcttg
40	9121	ggttatcaag	agggtcatta	tatttccggt	aataacatca	tttggtgacg	aaataactaa
	9181	gcacttctct	cctgtttact	cccctgagct	tgaggggtta	acatgaaggt	catcgatagc
	9241	aggataataa	tacagtataa	cgctaaacca	ataatccaaa	tcagccatc	ccaaatttggt
	9301	agtgaatgat	tataaataac	agcaaacagt	aatggggcaa	taacaccggg	tgcatttggt
	9361	aggctcacca	ataatccctg	taaaagcaact	tgctgatgac	tctttgtttg	gatagacatc
45	9421	actccctgta	atgcaggtaa	agcgatccca	ccaccagcca	ataaaattaa	aacagggaaa
	9481	actaaccac	cttcagatat	aaaacgctaa	aaggcaaatg	cactactatc	tgcaataaat
	9541	cagagcagta	ctgcgctttt	ttcgccatt	tagtggctat	tcttctctgc	acaaaggctt
	9601	ggaatactga	gtgtaaaaga	ccaagaccgc	taatgaaaag	ccaaccatca	tgctattcat
	9661	actcacgatt	tctgtaatag	caccacacgc	tgctggattg	gotatcaatg	cgtgaaataa
50	9721	ataatcaaca	aatggcatcg	ttaaataagt	gatgtatacc	gatcagcttt	tgttcccttt
	9781	agtgaggggt	aattgcgcgc	ttggcgtaat	catggctata	gctgtttcct	gtgtgaaatt
	9841	gttatccgct	cacaattoca	cacaacatag	gagccggag	cataaagtgt	aaagcctggg
	9901	gtgcctaatg	agtgaagctaa	ctcacattaa	ttgcgttgcg	ctcactgcgc	gctttccagt
	9961	cgggaaacct	gtcgtgocag	ctgcattaat	gaatcggcca	acgcgcgggg	agaggcggtt
55	10021	tgogtatggg	gogctcttcc	gcttctctgc	tcactgaact	gctgcgctcg	gtogttcggc
	10081	tgccggcagc	ggtatcagct	cactcaaaag	cggtaatacg	gttatccaca	gaatcagggg
	10141	ataacgcagg	aaaggaacatg	tgagcaaaag	gccagcaaaa	ggocagggaac	cgtaaaaagg
	10201	cgcggttgc	ggcggttttc	cataggtctc	gccccctga	cgagcatcac	aaaaatcgac
	10261	gctcaagtca	gaggtggcga	aaacccgacg	gactataaag	ataccaggcg	tttccccctg
60	10321	gaagctocct	cgtgcgctct	cctgttccga	ccctgcgcgt	taocggatag	ctgtccgcct
	10381	ttctcccttc	gggaagcgtg	gcgctttctc	atagctcacg	ctgtagggtat	ctcagttcgg
	10441	tgtaggctcg	tcgctccaag	ctgggctgtg	tgacgaacc	ccccgttcag	cccgacccgt
	10501	gcgccttatc	cgttaactat	cgtcttgagt	ccaacccggg	aagacacgac	ttatcgccac
	10561	tgccagcagc	cactggtaac	aggattagca	gagcgaggta	tgtaggcggt	gctacagagt
	10621	tcttgaagtg	gtggcctaac	tacggctaca	ctagaaggac	agtatttggt	atctgogctc
65	10681	tcgtgaagcc	agttaccttc	ggaaaaagag	ttggtagctc	ttgatccggc	aaacaaaaca
	10741	cgtgtgtag	cgtgtgtag	tttgtttgca	agcagcagat	tacgcgcaga	aaaaaaggat
	10801	ctcaagaaga	tcctttgatc	ttttctacgg	ggtctgacgc	tcagtggaac	gaaaaactcac
	10861	gttaagggat	tttgtctatg	agattatcaa	aaaggatctt	cacctagatc	cttttaaat

10921 aaaaatgaag ttttaaatca atctaaagta tatatgagta aaotttggtct gacagttacc
 10981 aatgcttaat cagtgaaggc cctatctcag cgatctgtct atttcgttca tccatagttg
 11041 cctgaactccc cgtcgtgtag ataactacga tacgggagggg cttaccatct gggcccagtg
 11101 ctgcaatgat accgcgagac ccacgcctcac cggctccaga tttatcagca ataaaccagc
 11161 cagccggaag ggcgcgagcg agaagtgggc ctgcaacttt atccgcctcc atccagttca
 11221 ttaattgttg ccgggaagct agagtaagta gttccgcagt taatagtttg cgcaacgttg
 11281 ttgccattgc tacaggcctc gtggtgtcac gctcgtcgtt tggtagtggt tcattcagct
 11341 cgggttccca acgatcaagg cgagttacat gatccccc atgtgtgcaaa aaagcggtta
 11401 gctccttcgg tctcccgatc gttgtcagaa gtaagttggc cgcagtggtta tcaactatgg
 11461 ttatggcagc actgcataat tctcttactg tcatgtccatc cgttaagatgc ttttctgtga
 11521 ctggtgagta ctcaaccaag tcattctgag aatagtgat ggcgcgacog agttgtctct
 11581 gcccggtcgc aatacgggat aataccgcgc cacatagcag aactttaaaa gtgctcatca
 11641 ttggaaaaacg tttctcgggg cgaaaactct caaggtactt accgctgttg agatccagtt
 11701 cactcgtgca cccaactgat cttcagcatc ttttactttc accagcgttt
 11761 ctgggtgagc aaaaacagga aggcaaaatg ccgcaaaaaa gggaataaag gcgacacgga
 11821 aatgttgaat actcatactc ttcctttttc aatattattg aagcatttat cagggttatt
 11881 gtctcatgag cggatacata tttgaatgta tttagaaaaa taacaaataa ggggttcccg
 11941 gcacatttcc cggaaaagtg ccac

20

SEQ ID NO:99 (pTnMCS (CHOvop-prepro-HCPro-Lys-CPA))

1 ctgacgcgcc ctgtacggc gcatlaagcg cggcgggtgt ggtgtttacg cgcagcgtga
 61 cggctacact tgcagcgccc ctacgcggcg ctcttttgcg tttcttccct tctttttctg
 121 ccacgtttgc cggcatcaga ttggctattg gccattgcat acgttgtatc catatcataa
 181 tatgtacatt tatattggct catgtccaac attacgcgca tgttgacatt gattattgac
 241 tagttattaa tagtaataca ttacgggggc attagttcat agcccatata tggagttccg
 301 cgttacataa cttacggtaa atggcccgcc tggctgacog ccaacgcacc ccgcgccatt
 361 gacgtcaata atgacgtatg ttcccatagt aacgccaata gggactttcc attgacgtca
 421 atgggtggag tatttacggt aaactgcccc ctggcgagta catcaagtgt atcatatgcc
 481 aagtagccgc cctattgacg tcaatgacgg taaatggccc gcctggcatt atgcccagta
 541 catgacctta tgggactttc ctacttgcca gtacatctac gtattagtoa tegtatttac
 601 catggtgatg cggttttggc agtacatcaa tggcggtgga tagcggtttg actcaogggg
 661 atttccaaat ctcaccccca ttgacgtcaa tgggagtttg ttttggcacc aaaatcaacg
 721 ggacttttcca aaatgtcgta acaactccgc cccattgacg caaatgggog gtaggggtgt
 781 accgtgggag gtctatataa gcagagctcg tttagtgaac cgtcagatcg cctggagacg
 841 ccatccacgc tgttttgacc tccatagaag acaccgggac cgtaccagcc tccgcggccg
 901 ggaaagggtg attggaacgc ggattccccc tgcgaagagt gacgtaagta ccgcctatag
 961 actctatagg cacacccctt tggctcttat gcattgctata ctgtttttgg cttggggcct
 1021 atacaccccc gcttccctat gctataggtg atggtatagc tttagcctata ggtgtgggtt
 1081 attgacctt attgacctt cccctatttg tgacgatact ttccattact aatccataac
 1141 atgggtcttt gccacaacta tctctatttg ctatatgcca atactctgtc cttcagagac
 1201 tgacacggac tctgtatttt tacaggatgg ggtcccaatt attatttaca aattcaacata
 1261 tacaacaacg ccgtcccccgc tgcgcgcagt ttttattaaa catagcgttg gatctccacg
 1321 cgaattctcg gtacgtgttc cggacatggg ctcttctccg gtacggcggg agcttccaca
 1381 tccgagccct ggtcccatgc ctccagcgcc tcatggtcgc tggcagctc cttgtccta
 1441 acagtggagg ccagacttag gcacagcaca atgcccacca ccaccagtgt gcgcacaaag
 1501 gcgcgtggcg tagggatagt gtctgaaaat gagcgtggag attgggctcg caccgctgac
 1561 gcagatggaa gacttaaggc agcggcagaa gaagatgcag gcagctgagt tgttgattc
 1621 tgataagagt cagaggtaac tcccggttgc gtgctgttaa cgggtggagg cagtgtagtc
 1681 tgagcagtac tctgtgttgc cgcgcgcgcc accagacata atagctgaca gactaacaga
 1741 ctgttccctt ccatgggtct tttctgcagt caccgtcgga ccatgtgcga actcgatatt
 1801 ttacacgact ctctttacca attctgcccc gaattacact taaaacgact caacagctta
 1861 acgttggtct gccacgcatt acttgactgt aaaaactcca ctcttaccga acttggccgt
 1921 aacctgocaa ccaaaagcag aacaaaacat aacatcaaac gaatcgacog attgttaggt
 1981 aatcgtcacc tccacaaaga gcgactcgct gtataccgtt ggcattgctag ctttatctgt
 2041 tggggcaata cgtatgccat tgtacttgtt gactggctgt atattctgtg gcaaaaacga
 2101 cttatgggtat tgcgagcttc agtcgcacta caccgtcgtt ctgttactct ttatgagaaa
 2161 cggttcccg cttcagagca atgttcaaa agactcatg accaatttct agccgacctt
 2221 gcgagcattc tacgcagtaa caccacacog ctcatgttca gtgatgctgg ctttaaagtg
 2281 ccatgggtata aatccgttga gaagctgggt tggtaactgg taagtccagt aagagggaaa
 2341 gtacaatatg cagacctagg agcggaaaac tggaaaaccta tcagcaactt acatgatatg
 2401 tcatctatgc actcaagac ttttaggctat aagaggctga ctaaaagcaa tocaatctca
 2461 tgccaaattc tattgtataa atctcgtctt aaaggccgaa aaaatcagcg ctgcacacgg
 2521 actcattgtc accaccgctc acctaaaatc tactcagcgt cggcaaaagg gccatgggtt
 2581 ctacgcaacta acttaactgt tgaaattcga acacccaac aactgtttaa tatctattcg
 2641 aagcgaatgc agattgaaga aacottccga gacttgaaaa gtcttgctta cggactaggg
 2701 ctacgacata gccgaacgag cagctcagag cgttttgata tcatgctgct aatcgccctg
 2761 atgcttcaac taacatgttg gcttgcgggc gttcatgctc agaacaagg ttgggacaaag

50

55

60

65

10

20

30

40

2821 cacttccagg ctaacacagt cagaaatcga aacgtactct caacagttcg cttaggcatg
 2881 gaagttttgc ggcatttctg ctacacaata acaaggggaag acttactcgt ggctcgcaac
 2941 ctactagctc aaaatttatt cacacatggg tacgctttgg ggaattatg aggggacgc
 3001 tctagagcga tccgggactc cgggaaagc gttggtgacc aaaggtgcoct tttatcatca
 3061 ctttaaaaat aaaaaaCaat tactcagtgc ctgttataag cagcaattaa ttatgattga
 3121 tgcctacatc acaacaaaaa ctgatttaac aaatgggtgg tctgcocttag aaagtattat
 3181 tgaacattat cttgattata ttattgataa taataaaaao cttatcccta tccaaagaag
 3241 gatgctatc attggttggg atgaacttga aaaaaattag ccttgaatac attactggta
 3301 aggtaaacgc cattgtcagc aaattgtatc aagagaacca acttaaaagct ttcctgacgg
 3361 aatgtttaatt ctctgtgacc ctgagcactg atgaatcccc taatgatttt ggtaaaaaatc
 3421 attaaagttaa ggtggataca catcttgtca tatgatcccg gtaatgtgag ttactgactc
 3481 cattaggcac cccaggcttt acactttatg cttccggctc gtatgtgtg tggaaattgtg
 3541 agcggataac aatttcacac aggaacacgc tatgaccatg attacgcaa gcgcgcaatt
 3601 aaccctcact aaagggaaca aaagctggag ctccaccgag gtggcgcccg ctctagaact
 3661 agtggatccc cggggctgca ggaattcgat atcaagctta tccgataccgc tgacctcgag
 3721 ctgcagaaaa atgcccagggt gactatgaac tcacatccaa agggagcttga cctgataacct
 3781 gatctttctc aaacagggga aacaacacaa tccacaaaaa cagctcagag agaaacatc
 3841 actgatggct acagcaccaa ggtatgcaat ggcaatccat tccgacattca tctgtgacct
 3901 gagcaaaatg atttctctct ccatgaatgg ttgcttcttt cctcatgaa aaggcaattt
 3961 cacactcac aatattgcgac aaagacaaac agagaacaa taatgtgtct cttcctaag
 4021 tcaaaattgt agtggcaag aggagaacaa aatctcaagt tctgagtagg ttttagtgat
 4081 tggataagag gctttgacct gtgagctcac ctggacttca tatccttttg gataaaaaatg
 4141 gcttttataa ctttcagggtc tccgagctct tattcatgag actgttgggt tagggacaga
 4201 cccacaaatg aatgcctggc ataggaaagg gcagcagagc cttagctgac cttttcttgg
 4261 gacaagcatt gtcaaaacat gtgtgacaaa actatttgtg ctgctttgca cagctgtgct
 4321 gggcagggcg atccattgccc acctatoccc ggtaaccttc caactgcaag aagattgttg
 4381 cttactctct ctagaaagct tctgcagact gacatgcatt tcataggtag agtaaacatt
 4441 tactgggaag cacatctatc atcaaaaaa gcaggcaaga ttttcagact tcttagtggt
 4501 ctgaaataga agcaaaagac gtaattaaaa acaaaatgaa acaaaaaaaa tcagttgata
 4561 cctgtggtgt agacatccag caaaaaata ttatttgac taccatcttg tcttaagtc
 4621 tcagacttag caaggagaat gtatgtttcc acagtatata tgttttcaaa aaaggaagga
 4681 gagaacaaaa agaaaatggc actgactaaa cttcagctag tggatagga aagtaattct
 4741 gcttaacaga gattgcagtg atctctatgt atgtcctgaa gaattatggt gtactttttt
 4801 ccccatcttt taaatcaaac agtgcctttac agaggctaga atggtttctt tactgtttgt
 4861 caattctatt atttcaatc agaaatag cttctataac tgaatatat ttgctattgt
 4921 atattatgat tgtccctcga acctgaaca ctccctcagc tgaatttcac aattcctctg
 4981 tcatctgcca ggccattaa ttattcatgg aagatctttg aggaacactg caagttcata
 5041 tcataaacac atttgaaatt gagtatttgg ttgcattgta tggagctatg ttttgctgta
 5101 tcttcagaaa aaaagtttgt tataaagcat tcacacccat aaaaagatag atttaaatat
 5161 tcagctataa ggaagaaagg tgcgtctgct cttcactcta gtctcagttg gctcctcac
 5221 atgcatgctt ctttatttct cctattttgt caagaaaaa ataggtcagc tctgttctc
 5281 acttatgtcc tgcctagcat ggctcagatg cagctttag atacaagaag gatcaaatga
 5341 aacagaactc tgggtctgta cctacaacca tagtaataag cacactaact aataattgct
 5401 aattatgttt tcatctctca aggttcccat atttttctgt tttcttaag atccattat
 5461 ctgggttga ctgaagctca atggaacatg agcaatattt cccagctctc tctcccatcc
 5521 aacagtctcg atggattagc agaacaggca gaaaacacat tgttaccag aattaaaaac
 5581 taatatttgc tctccattca atccaaaatg gacctattga aactaaaao taacccaatc
 5641 ccatataatg atttctatgg tgtcaaaagg caaactctg aagggaacct gtgggtgggt
 5701 cacaattcag gctatatatt ccccagggct cagccagtg atcaatcatt catctcgtga
 5761 cttctctctg tgtggtgttt acctatatat ctaaaattaa tatttctgtt attaaaaatt
 5821 aatataattc gaogatgaat ttctcaagga tatttttctt cgtgttctgt ttggtctgtg
 5881 ctttgtcaac agtttctggc gcgccagagc cgaagggtac ccagggtgag ctgcaggagt
 5941 cggggggagg cttggtaaaag cggggggggt ccttagaggt ctctgtgca gcctctggat
 6001 tcaactttcag aaacgccttg atgagctggg tccgccaggc tccagggaag gggctggagt
 6061 gggctggcgg tattaaaagc aaaattgatg gtgggacaa agactatgct gcacccgtga
 6121 aaggcagatt caccatctca agagatgatt caaaaaacac gttatatctg caaatgaata
 6181 gctgaaaagc cgaggacaca gccgtatatt actgtaccac ggggattatg ataacatttg
 6241 ggggagttat cctccccccg aattggggcc agggaaacct ggtcacctgc tctcagcct
 6301 ccccaagggg cccatcggtc ttccccctgg caccctctc caagagcacc tctgggggca
 6361 cagcggccct gggctgctcg gtcaaggact acttccccga accggtgacg gtgtcgtgga
 6421 actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ctttccggc tgtcctacag tctcaggac
 6481 tctacttctc tagcaacgtg gtgacogtgc cctccagcag cttgggcacc cagacctaca
 6541 tctgcaacgt gaatcacaag cccagcaaca ccaagggtga caagaaagtt gagcccaat
 6601 cttgtgacaa aactcacaca tgcacccgt gccagcacc tgaactcctg gggggacctg
 6661 cagtcttctc cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctccgg acccctgagg
 6721 tccatgcgt ggtggtggac gtgagccagc aagacccctga ggtcaagttc aactgggtacg
 6781 tggcggcgt ggaggtgcat aatgccaaag caaagcccg ggaggagcag tacaacagca
 6841 cgtacogtgt ggtcagcgtc ctcacccgtc tgcaccagga ctggctgaat ggcaggaggt

	6901	acaagtgc	aaagccctcc	cagcccccat	cgagaaaaacc	atctccaaag
	6961	ccaaagggca	gcccgcagaa	ccacaggtgt	acaccctggc	cccatcccg
	7021	ccaagaaaca	ggtoagcctg	acctgectgg	tcaagggctt	ctatcccgag
	7081	tggagtgagg	gagcaatggg	cagccggaga	acaactacaa	gaaccaagc
5	7141	actccgacgg	ctccttcttc	ctctacagca	agctcacogt	ggacaagagc
	7201	aggggaacgt	cttctcatgc	tccgtgatgc	atgaggctct	gcacaaacac
	7261	agagcctctc	cctgtctccg	ggtaagcgcc	cagagccgaa	aaagctttcc
	7321	cacagccacc	ctcgggtgtc	gtgtccccc	gacaaaacgg	caggatcacc
10	7381	atgcattggc	agaaaaatat	gtttattggg	accagcagaa	gtcaggccag
	7441	tgggtcatcta	tgaggacagc	aaacgacctt	ccgggatccc	tgagagattc
	7501	gctcaggggc	aatggccacc	ttgactatca	gtggggccca	ggtggaagat
	7561	actactgtta	ctcaactgac	agcagtggtt	atcataggga	ggtgttcagc
	7621	agctgacogt	cctaggtcag	cccaaggttg	ccccctcgg	cactctgttc
	7681	ctgaggagct	tcaagccaac	aaggccacac	tgggtgtgtc	cataagtgc
15	7741	gagccgtgac	agtggcctgg	aaggcagata	gcagccccgt	caaggcggga
	7801	ccacaccctc	caaacaagc	aaacaaagt	acggggccag	cagctacctg
	7861	ttgagcagtg	gaagtcccac	aaaagctaca	gctgccagg	cacgcattga
	7921	tggagaagac	agtggccctc	gcagaatgtt	caacggcgag	ggagggaagg
	7981	aagggggagg	aaacttcggg	ccatgactcc	tctcgtggcc	cccgacggga
20	8041	gcagagggcc	ctctgccatt	gctgcttctc	ctgccccttc	tcgtcaactc
	8101	tctttgtctac	tgccaagca	agaaataaaa	tctcaacatc	taaatgggtt
	8161	tttcaagagt	cgttaagcac	attccttccc	cagcaccctc	tgctgcaggc
	8221	caccaacttg	gctactgctg	cccactgag	aaatccagtt	caatatcttc
	8281	tggattacat	atgccctaga	tccgtattaa	caggtgtttt	gtattatctg
25	8341	tcacccacat	tatcccattg	cctcccctcg	agggggggcc	cggtacccaa
	8401	agtgtgtcgt	attacgcggc	ctcactggcc	gtcgttttac	aaactcgtga
	8461	cctggcgcta	cccacttaaa	tgccttgca	gcacatcccc	ctttcccgag
	8521	agcgaagagg	cccgaccgca	tgcctcttcc	caacagttgc	gcagccctga
	8581	aaattgttaag	cgttaataatt	ttgttaaaat	tccggttaaa	tttttgttaa
30	8641	tttttaaccca	ataggccgaa	atccgcaaaa	tcccttataa	atcaaaagaa
	8701	taggggttag	tgtttgtcca	gtttggaaca	agagtccact	attaaagaac
	8761	acgtcaaaag	gcgaaaaaac	gtctatcagg	gcgatggccc	actactccgg
	8821	caagatgtgt	atccaccctta	acttaattgat	ttttaccaaa	atcattaggg
	8881	tgctcagggt	caacgagaat	taacattccg	tcaggaaaag	ttatgtatgt
35	8941	aaaacttact	caatggcttg	ttatgcatac	cgcaatacat	gcgaaaaaac
	9001	tgccgataaa	aaaggccaat	ttattgctat	ttacccggcg	tttttatatga
	9061	taaaataaaat	agatagggtt	tatttgaagc	taaatctctc	ttatcgtaaa
	9121	ttgggttatc	aagaggggtc	ttatatcttc	cggaataaca	tcatttgggtg
40	9181	taagcacttg	tctcctgttt	actcccctga	gcttgagggg	ttacatgaa
	9241	agcaggataa	taatacagta	aaacgctaaa	ccaataatcc	aaatccagcc
	9301	ggtagtgaat	gattataaat	aacagcaaac	agtaattggc	caataacacc
	9361	gtaaggctca	ccaataatcc	ctgtaagca	ccttgctgat	gactctttgt
	9421	atcactccct	gtaattgcagg	taaagcgatc	ccaccaccag	ccaataaaat
	9481	aaaactaacc	aaacttcaga	tataaacgct	aaaaaggcaa	atgcactact
45	9541	aatccgagca	gtactgcctg	tttttcgccc	atttagtggc	tattcttctc
	9601	cttgggaatac	tgagtgtaaa	agaccagac	ccgtaatgaa	aagccaaacca
	9661	catcatcacg	atttctgttaa	tagcaccaca	cgtgtctgga	ttggctatca
	9721	ataataatca	caaaatggca	tcgttaataa	agtgtgtat	accgatcagc
50	9781	tttagtgagg	gttaattggc	cgcttggcgt	aatcatggtc	atagctgttt
	9841	attgttatcc	gctcaccaatt	ccacacaaca	tacgagccgg	aagcataaag
	9901	gggggtgccta	atgagtgcag	taactcaaat	taattgogtt	gcgctcactg
	9961	agtcgggaaa	cctgtcgtgc	cagctgcatt	aatgaatcgg	ccaacggcgg
55	10021	gtttgcgtat	tgggcgctct	tccgcttctc	cgctcactga	ctcgtcgcgc
	10081	ggctgcggcg	agcgggtatc	gctcactcaa	aggcggtaat	acgggttatcc
	10141	gggataacgc	aggaaagaac	atgtgagcaa	aaggccagca	aaaggccagg
	10201	agggccgctt	gctggcgctt	ttccataggc	tccgcccccc	tgacgagcat
	10261	gacgctcaag	tcagagggtg	cgaaaaccca	caggactata	aagataccag
	10321	ctgggaagctc	cctcgtgcgc	tctcctgttc	cgaccctgcc	gcttacogga
	10381	cctttctctcc	ttgggaagc	gtggcgcttt	ctcatagctc	acgctgtagg
60	10441	cggtgttaggt	cgctcgtctc	aaagctgggt	gtgtgcacga	accccccgtt
	10501	gctgcgcctt	atccggtaac	tatcgtcttg	agtcacaacc	ggtaagacac
	10561	cactggcagc	agccactggg	aacaggatta	gcagagcgag	gtatgtaggc
	10621	agttctttgaa	gtgggtggcct	aactacggct	acactagaag	gacagtattt
	10681	ctctgctgaa	gccagttacc	ttcggaaaaa	gagttggtag	ctcttgatcc
65	10741	ccacogctgg	tagcgggtgg	ttttttgttt	gcaagcagca	gattacgcgc
	10801	gatctcaaga	agatcctttg	atcttttcta	cggggtctga	cgctcagttg
	10861	caggttaagg	gatttttggtc	atgagattat	caaaaaggat	cttcacctag
	10921	attaaaaatg	aggtttttaa	tcaatctaaa	gtatatatga	gtaaaacttg

10981 accaatgctt aatcagtgag gcacctatct cagcgatctg tctatttctg tcatccatag
 11041 ttgcttgact ccccgctgtg tagataacta cgatacggga gggcttaccg tctggcccca
 11101 gtgctgcaat gataccgcga gaccacgcct caccggctcc agatttatca gcaataaacc
 11161 agccagccgg aaggggcgag cgcagaagtg gtccgtgcaac tttatccgcc tccatccagt
 11221 ctatttaattg ttgcccggaa gctagagtaa gtatgtcgcc agttaatagt ttgcccgaacg
 11281 ttgttgccat tgctacaggc atcgtggtgt caogctcgtc gtttggtatg gcttcattca
 11341 gctccgggtc ccaacgatca aggcagtgta catgatcccc catggtgtgc aaaaaagcgg
 11401 ttagctcctt cggctcctcg atogttgtca gaagtaagtt ggcgcgagtg ttatccactca
 11461 tgggttatggc agcactgcat aattctctta ctgtcatgcc atccgtaaga tgctttcttg
 11521 tgactgggtg gtactcaacc aagtcattct gagaatagtg tatgcggcga ccgagttgct
 11581 cttgcccggc gtcaatacgg gataataccg cgcacatag cagaacttta aaagtgtctca
 11641 tcatgggaaa acgttctctg gggcgaaaac tctcaaggat cttaccgctg ttgagatcca
 11701 gttogagta acccaactcg gcaccaact gatcttcagc atcttttact ttcaccagcg
 11761 ctttgggtg agcaaaaaa ggaaggcaaa atgcccgaaa aaagggaata agggcgacac
 11821 ggaatgttg aatactcata ctcttctctt ttaaatatta ttgaagcatt tatcagggtt
 11881 attgtctcat gagcggatc atatttgaat gtatttagaa aataaaca ataggggttc
 11941 cgcgcacatt tcccgaaaa gtgccac

SEQ ID NO:100 (pTnMCS (CMV-prepro-HCPro-CPA))
 1 ctgacgcgcc ctgtagcgcc gcattaagcg cggcgggtgt ggtggttacg cgcagcgtga
 61 cccgtacact tgcacgcgcc ctgacgcgcc ctctttctgc tttcttccct tcttttctcg
 121 ccacgtttgc cggcatcaga ttggtatttg gccattgcat acgttgatc catatcataa
 181 tatgtacatt tatattggct catgtccaac attaccgcca tgttgacatt gattattgac
 241 tggttattaa tagtaataca ttacgggttc attagtcat agcccatata tggagttcgg
 301 cgtttacataa cttacggtaa atggccgcgc tggctgacgc cccaacgacc ccgcgccatt
 361 gacgtcaata atgacgtatg ttcccatagt aacgccaata gggactttcc attgacgtca
 421 atgggtggag tatttaaggt aaactgccc ctgtgcagta catcaagtgt atcatatgcc
 481 aagtaacggc cctattgacg tcaatgacgg taaatggccc gccctggcatt atgcgccagta
 541 catgacctta tgggaacttc ctacttggca gtacatctac gtattagtca tgcctattac
 601 catggtgatg cggttttggc agtacatcaa tgggcgttga tagcgttttg actcaacggg
 661 atttccaggt ctcacaccca ttgacgtcaa tgggagtttg ttttggcacc aaaaacacg
 721 ggacttccca aaatgtcgta acaactccgc cccattgacg caaatggggc gtaggcgtgt
 781 acggtggag gtctatataa gcagagctcg tttagtgaac cgtcagatcg cctggagacg
 841 ccatccacgc tgttttgacc tccatagaag acacggggac cgtatccagcc tccgcccgcg
 901 ggaacgggtg atttgaacgc ggattccccc tgcgaagagt gacgtaagta ccgcctatag
 961 actctatagg cacaccctt tggctcttat gcctgtata ctgttttttg cttggggcct
 1021 atacaccccc gcttctctat gctataggtg atggtatagc ttgacctata ggtgtgggtt
 1081 attgaccatt attgaccact cccctatttg tgacgatact ttccattact aatccataac
 1141 atggctcttt gccacaacta tctctatttg ctatatgcca atactctgtc cttcagagac
 1201 tgacacggac tctgtatttt tacaggatgg ggtcccattt attatttaca aattcacata
 1261 tacaacaacg ccgtcccccgc tgcgcgcagt ttttattaaa catagcgttg gatctccagc
 1321 cgaatctcgg gtacgtgttc cggacatggg ctcttctcgc gtacgcggcg agcttccaca
 1381 tccagccctt ggtcccatgc ctccagcgcc toatgggtgc tccgcagctc cttgtccta
 1441 acagtgaggc ccagacttag gcacagcaca atgcccacca ccaccagtgt gccgcacaa
 1501 gccttgccgg tagggatagt gtctgaaaat gagcgtggag attgggctcg caccgctgac
 1561 gcagatggaa gacttaaggg agcggcagaa gaagatgcag gcagctgagt tgtgtattc
 1621 tgataagagt cagaggtaac tcccgttgcg gtgtgtttaa cgggtggagg cagtgtatg
 1681 tgagcagtag tegtgtctgc cgcgcgcgcg accagacata atagctgaca gactaacaga
 1741 ctgttctctt ccatgggtct tttctgcagt caccgtcgga ccatgtgcga actcgatatt
 1801 ttacacgact ctctttacca attctgcccc gaattacact taaaaagact caacagctta
 1861 acgttgggtt gccacgcatt acttgactgt aaaaacttca ctcttaccga acttggcgtt
 1921 aacctgccaa ccaagcgag aacaaaacat aacatcaaac gaatcgacgg attgttaggt
 1981 aatcgtcacc tccacaaaga gcgactcgct gtataccggt ggcattgctag ctttatctgt
 2041 tccggcaata cgtatgccat tgtacttgtt gactggctcg atattcgtga gcaaaaacga
 2101 cttatgggat tgcagccttc agtcgcacta caccgtcgtt ctgttactct ttatgagaaa
 2161 cgttccgcg tttcagagca atgttcaaa aaagctcatg accaatctct agccgacctt
 2221 gcgagcattc taccgagtaa caccacaccg ctcatgttca gtgatgctgg ctttaagtg
 2281 ccatgggtata aatccgttga gaagctgggt tggtagctgt taagtgcagt aagaggaaaa
 2341 gtacaatatg cagacctagg agcggaaaaa tggaaacctc tcagcaactt acatgatag
 2401 tcatctagtc actcaagac tttaggttat aagaggtgta ctaaaaagaa tccaatctca
 2461 tgccaaattc tattgtataa atctcgtctt aaaggccgaa aaaatcagcg ctgcacacgg
 2521 actcattgtc accaccgctc acctaaaatc tactcagcgt cggcaaggga gccatgggtt
 2581 ctagcaacta acttaactgt tgaattcga acacccaaac aacttgttaa tatctattcg
 2641 aagcgaatgc agattgaaga aaccttccga gacttgaaaa gtccctgcta cggactaggc
 2701 ctacgccata gccgaacgag cagctcagag cgttttgata tcatgctgct aatcgccctg
 2761 atgcttcaac taacatgttg gcttgcgggc gttcatgctc agaacaagg ttgggacaag
 2821 cacttccagg ctaacacagt cagaatacga aacgtactct caacagttcg cttaggcatg
 2881 gaagttttgc ggcattctgg ctacacaata acaagggaag acttactcgt gctgcaacc

2941	ctactagctc	aaaatttatt	cacacatggt	tacgctttgg	ggaaattatg	aggggatcgc
3001	tctagagcga	tccgggatct	cgggaaaagc	gttgggtgac	aaaggtgcct	tttatcatca
3061	ctttaaaaaat	aaaaacaat	tactcagtg	ctgttataag	cagcaattaa	ttatgattga
3121	tgcoctacatc	acaacaaaaa	ctgattttaac	aaatgggttg	tctgccttag	aaagtatatt
3181	tgaaacattat	cttgattata	ttatttgataa	taataaaaaac	cttatcccta	tccaagaagt
3241	gatgcctatc	attgggttga	atgaacttga	aaaaaattag	ccttgaatac	attactggta
3301	aggtaaacgc	cattgtcagc	aaatttgatcc	aagagaacca	acttaaaagt	ttcctgacgg
3361	aatgtttaatt	ctcgttgacc	ctgagcactg	atgaatcccc	taatgatttt	ggtaaaaaac
3421	attaagttaa	gggtgataca	catcttgta	tatgatcccc	gtaattgtgag	ttagctcact
3481	cattaggcac	cccaggcttt	acactttatg	cttccggctc	gtatgtttgt	tggaattgtg
3541	agcggataac	aatttcacac	aggaacacgc	tatgacccatg	attacgcca	gcgcgcaatt
3601	aacctcact	aaaggggaaca	aaagctggag	ctccaccgcg	gtggcggcgg	ctctagaact
3661	agtgatccc	cogggctgca	ggaattcgat	atcaagctta	tccataccgc	tgacctcgag
3721	catcagattg	gctatttgcc	attgcatacg	ttgtatccat	atcataatat	gtacatttat
3781	attggctcat	gtccaacatt	accgccatgt	tgacattgat	tattgactag	ttattaatag
3841	taatcaatta	cggggctcatt	agttcatagc	ccatatatgg	agttccgctg	tacataaact
3901	acggtaaatg	gcccgcctgg	ctgaccgccc	aacgaccccc	gcccattgac	gtcaataatg
3961	acgttatgttc	ccatagtaac	gccaataggg	actttccatt	gacgtcaatg	gggtggagtat
4021	ttacggtaaa	ctgcccactt	ggcagtcacat	caagtgtatc	atatgtcaag	tacgccccct
4081	attgacgtca	atgacggtaa	atggccccgc	tggtcattatg	cccagtcacat	gaccttatgg
4141	gacttttcta	cttgccagta	catctaatga	ttagtcatcg	ctattaccat	gggtgatggg
4201	ttttggcagt	acatcaatgg	gcgtggatag	cggtttgact	cacggggatt	tccaagctctt
4261	caccccatg	acgtcaatgg	gagtttgggt	tggtcacaaa	atcaacggga	ctttccaaaa
4321	tgctgtaaca	actccgcccc	attgacgcaa	atgggcggta	ggcgtgtaac	gtgggaggtc
4381	tataaagca	gagctcgttt	agtgaaccgt	cagatcgctc	ggagacgcca	tccaogctgt
4441	tttgacctcc	atagaagaca	cogggaccga	tccagcctcc	gcccgcggga	acgggtgcatt
4501	ggaaacggga	ttcccctgct	caagagtgac	gtaagtaccg	cctatagact	ctataggcac
4561	acccctttgg	ctcttatgca	tgctatactg	tttttggctt	ggggccctata	cacccccgct
4621	tccttatgct	ataggtgatg	gtatagctta	gcctatagg	gtgggttatt	gacctattat
4681	gacctatccc	ctattgggtg	cgatactttc	cattactaat	ccataacatg	gctctttgcc
4741	acaaactatc	ctattggcta	tatcccaata	ctctgtcctt	cagagactga	cacggactct
4801	gtatttttac	aggatggggt	cccatttatt	atttcaaat	tcacatatac	aacaacgcgg
4861	ttcccctgct	cgcaggtttt	tattaaacat	agcgtgggat	ctccacgcga	atctcgggta
4921	cgtgttcctg	acatgggctc	ttctccggta	gcggcgggag	ttccacatcc	gagccctggg
4981	cccatgcttc	cagcggctca	tggtcgcctg	gcagctcctt	gctcctaaca	gtggaggcca
5041	gacttaggca	cagcaaatg	cccaccacca	ccagtgtgct	gcacaaggcc	gtggcggtag
5101	gggtatgtgc	tgaaaatgag	cgtggagatt	gggctcgac	ggctgacgca	gatgggaagac
5161	ttaaaggcag	gycagaagaa	gatgcaggca	gctgagttgt	tgtattctga	taagagttag
5221	aggttaactc	cgttgcgtg	ctgttaacgg	tggaaggcag	tgtagtctga	gcagttactg
5281	ttgctgccc	gcgcgccacc	agacataata	gctgacagac	taacagactg	ttcctttcca
5341	tggttctttt	ctgcagtcac	cgtcggatca	atcattcctc	tctgtacttc	ttcgtgtgtg
5401	gtgttttaact	atatactaa	atttaatttt	tcgtttatta	aaatttaata	tatttcgacg
5461	atgaatttct	caaggatatt	tttcttcgtg	ttcgttttgg	ttctggcttt	gtcaaacagt
5521	tcggctgctc	cagagccgaa	aggtaccacg	gtgcagctgc	aggagtccgg	gggaggtttg
5581	gtaaagccgg	gggggtccct	tagagtctcc	tgtgcagcct	ctggattcac	tttcagaaac
5641	gctcggatga	gctgggtccg	ccaggtctca	gggaaggggc	tgaggtgggt	cggcgttatt
5701	aaaagcaaaa	ttgatgggtg	gacaacagac	tatgctgcac	ccgtgaaagg	cagattcacc
5761	atctcaagag	atgattcaaa	aaacacgtta	tatctgcaca	tgaatagcct	gaaagccgag
5821	gacacagccg	tatattactg	taccacgggg	attatgataa	catttggggg	agttatccct
5881	ccccgaatt	ggggccaggg	aacctgggtc	acgtctcctc	cagcctccac	caagggccca
5941	tcgggtcttc	cctcggcacc	ctcctccaag	agcacctctg	ggggcacagc	ggccctgggc
6001	tgcttggtca	aggactactt	cccgaaacgg	gtgaoggtgt	cgtggaactc	aggcgccttg
6061	accagcggcg	tgacacactt	tcgggtctgc	ctacagctct	caggactcta	cttctcttag
6121	aacgtgggtg	cgtgcccctc	cagcagcttg	ggcacccaga	cctacatctg	caacgtgaat
6181	cacaagccca	gcaacaccaa	ggtggacaag	aaagttgagc	ccaaatcttg	tgaacaaact
6241	cacacatgco	caccgtgccc	agcacctgaa	ctcctggggg	gaccgtcagt	cttctctctc
6301	cccccaaaa	ccaaggacac	cctcatgata	tcccggaccc	ctgaggtcac	atgctgtgtg
6361	gtggacgtga	gccacgaaga	cctgaggttc	aaagttcaact	ggtacgtgga	cggcgtggag
6421	gtgcataatg	ccaagacaaa	gcgcggggag	gagcagtaca	acagcacgta	cctgtgtgtc
6481	agcgtcctca	cgtcctgca	ccaggactgg	ctgaatggca	aggagtacaa	gtgcaagggtc
6541	tccaacaaa	ccctcccagc	cccatcgag	aaaaccatct	ccaaagccaa	agggcagccc
6601	cgagaaccac	agggtgacac	cctgccccca	tccggggatg	agctgaccaa	gaaccagggtc
6661	agcctgacct	gcctgggtcaa	aggcttctat	cccagcgaca	tgcctgtgga	gtgggagagc
6721	aatgggcagc	cgggagacaa	ctacaagacc	acgcctcccg	tgtcggactc	cgaaggctcc
6781	ttcttctctc	acagcaagct	cacgtggac	aagagcaggt	ggcagcaggg	gaacgtcttc
6841	tcatgctccg	tgatgcatga	ggctctgcac	aaccactaca	cgagagaagag	cctctccctg
6901	tctcggggtg	aagcgccaga	gcggaagctt	tcctatgagc	tgaacagacc	accctgggtg
6961	tcagtgctcc	caggacaaac	ggccaggatc	acctgctctg	gagatgcatt	gccagaaaaa

	7021	tatggtttatt	ggtaccagca	gaagtcaggc	caggccctctg	tggtggtcat	ctatgaggac
	7081	agcaaacgac	cctccgggat	ccctgagaga	ttctctggct	ccagctcagg	gacaaaggcc
	7141	accttgacta	tcagtggggc	ccaggtggaa	gatgaagggtg	actactactg	ttactcaact
5	7201	gacagcagtg	gttatcatag	ggaggtgttc	agcggaggga	ccaagctgac	cgtcctagggt
	7261	cagcccaagg	ctgccccctc	ggtcaactctg	ttccccccct	cctctgagga	gcttcaagcc
	7321	aacaaggcca	cactggtgtg	tctcataagt	gactcctacc	cgggagccgt	gacagtggcc
	7381	tggaaggcag	atagcagccc	cgtcaaggcg	ggagtggaga	ccaccacacc	ctccaaacaa
	7441	agcaacaaca	agtaacgggc	cagcagctac	ctgagcctga	cgtctgagca	gtggaagtcc
	7501	cacaaaagct	acagctgcca	ggtcacgcat	gaagggagca	ccgtggagaa	gacagtggcc
10	7561	cctgcagaat	gttcaccgog	gaggagggga	agggcccttt	ttgaaggggg	aggaacttc
	7621	gogccatgac	tcctctcgtg	ccccccgac	ggaacactga	tgtgcagagg	gcccctctgcc
	7681	attgctgctt	cctctgccc	tcctctgccc	tcctgaatgtg	gottcttttg	tactgcca
	7741	gcaagaaata	aatctcaac	atctaaatgg	gtttcctgag	atttttcaag	agtggttaag
	7801	cacattcctt	ccccagcacc	ccttgctgca	ggccagtggc	agggaccaac	ttggctactg
15	7861	cgcccatga	gagaaatcca	gttcaatatt	ttccaaagca	aaatggatta	catatgccc
	7921	agatcctgat	taacagggtg	tttgtattat	ctgtgctttc	gcttcaacca	cattatccca
	7981	ttgctctccc	tcgagggggg	gcccgggtacc	caattcgccc	tatagtgtgt	cgtattacgc
	8041	gogctcactg	gcccgtggtt	tacaacgtcg	tgactgggaa	aacctctggc	ttacccaact
	8101	taactgcctt	gcagcacatc	cccccttgcg	cagctggcgt	aatagcgaag	agggccgcac
20	8161	cgatcgccct	tcaccaacagt	tgccgagcct	gaatggcgaa	tggaatttgt	aagcgttaat
	8221	attttgttaa	aattcgcggt	aaatttttgt	taaatcagct	cattttttta	ccaataggcc
	8281	gaaatcgga	aaatccctta	taaatcaaaa	gaatagaccg	agatagggtt	gagtgttgtt
	8341	ccagtttggg	acaagagtc	actattaaag	aacgtggact	ccaacgtcaa	agggcgaaaa
	8401	acogtctatc	agggcgatgg	cccactactc	cgggatcata	tgacaagatg	tgatccacc
25	8461	ttacactaat	gattttttacc	aaaatcatta	ggggattcat	cagtgtctag	ggtcaacag
	8521	aattacactt	ccgtcaggaa	agcttatgat	gatgatgtgc	ttaaaaactt	actcaatggc
	8581	tggttatgca	tatcgcaata	catgcgaaaa	acctaaaaga	gottgctgat	aaaaaaggcc
	8641	aatttattgc	tattttaccg	ggctttttat	tgagcttgaa	agataaataa	aatagatagg
	8701	ttttatttga	agctaaatct	tctttatcgt	aaaaaatgoc	ctcttggttt	atcaggagg
30	8761	tcattatatt	tcgcggaata	acatcatttg	gtgacgaat	aactaagcac	ttgtctcctg
	8821	tttactcccc	tgagcttgag	gggttaacat	gaaggtcatc	gatagcagga	taataatata
	8881	gtaaaaacgt	aaaccaataa	tcaccaatcca	gccatcccaa	attggtagt	aatgattata
	8941	aataacagca	aacagtaatg	ggccaataac	acgggttgca	ttggttaagg	tcaccaataa
35	9001	tcctgtataa	gcacottgct	gatgactcct	tgtttggata	gacatcactc	cctgtaatgc
	9061	aggtaaagcg	atccccacc	cagccaataa	aattaaaaca	gggaaaaacta	accaaccttc
	9121	agatataaac	gctaaaaagg	caaatgcact	actatctgca	ataaatccga	gcagtactgc
	9181	cgttttttcg	cccatttagt	ggctatctct	cctgcccaca	aggcttgga	tactgaggtg
	9241	aaaagaccaa	gaccogtaat	gaaaagccaa	ccatcatgct	attcatcatc	acgatttctg
40	9301	taatagcacc	acacogtgct	ggattggcta	tcaatgcgct	gaaataataa	tcaacaaatg
	9361	gcactgtaaa	ataagtgtatg	tatacogatc	agcttttgg	cccttttagt	agggttaatt
	9421	gogcgcttgg	cgtaatcatg	gtcatagctg	ttctctgtgt	gaaattgtta	tcgcctcaca
	9481	attccacaca	acatacagc	oggaagcata	aagtgtaaag	cctgggggtg	ctaagtgtg
45	9541	agctaactca	cattaattgc	gttgcgctca	ctgcccgtct	tcacgtcggt	aaacctgtog
	9601	tgccagctgc	attaatgaat	cggccaacgc	goggggagag	goggtttgog	tattgggggc
	9661	tcttccgctt	cctcgctcac	tgactcgctg	cgctcggtcg	ttcggtcgcg	gcgagcggta
	9721	tcagctcact	caaaaggcgt	aatacggcta	tcacagaaat	cagggggataa	cgcaggaaag
	9781	aaactgtgag	caaaaggcca	gcaaaaggcc	aggaaccgta	aaaaggccgc	gttgctggcg
	9841	tttttccata	ggctccgccc	ccctgacgag	catcacaaaa	atcgacgctc	aagtccagagg
50	9901	tgccgaaacc	cgacaggact	ataaagatac	caggcggttc	ccccgggaag	ctccctcggt
	9961	cgctctcctg	ttccgacct	gcccgttacc	ggatacctgt	ccgcctttct	cccttcggga
	10021	agcgtggcgc	ttttctcatg	ctcacgctgt	aggtatctca	gttcggtgta	ggtcgttcgc
	10081	tcacagctgg	gctgtgtgca	cgaacccccc	gttcagcccg	acccgtcgcg	cttatccgg
	10141	aaactatcgt	ttgagtcaca	cccggttaaga	cacgacttat	cgccactggc	agcagccact
55	10201	ggtaacagga	ttagcagagc	gaggatgtga	ggcggtgtga	cagagttctt	gaagtgggtg
	10261	cctaactacg	gctacactag	aaggacagta	tttggtatct	gcgctctgct	gaagccagtt
	10321	accttcggaa	aaagagttgg	tagctcttga	tcgggcaaac	aaaccacccg	tggttagcgtt
	10381	ggtttttttg	tttgcaagca	gcagattacg	cgcagaaaaa	aaggatctca	agaagatcct
	10441	ttgatctttt	ctacggggct	tgacgctcag	tggaacgaaa	actcacgtta	agggattttg
60	10501	gtcatgagat	tatcaaaaag	gatcttccac	tagatccttt	taaattaaaa	atgaagtttt
	10561	aaatcaatct	aaagtatata	tgagtaact	tggtctgaca	gttaccaatg	cttaatcagt
	10621	gaggcaccta	tctcagcgat	ctgtctatct	ogttcatcca	tagttgctcg	actcccgcgc
	10681	gtgtagataa	ctacgatacg	ggagggctta	ccatctggcc	ccagtgtctg	aatgatccg
	10741	cgagacccac	gctcaccggc	tcagatttta	tcagcaataa	accagccagc	cgggaaggcc
65	10801	gagcgagaa	gtggtctcgc	aaactttatc	gcctccatcc	agttctattaa	ttgttgccgg
	10861	gaagctagag	taagtgttgc	gocagttaat	agtttgccga	acgttggtgc	cattgtcaca
	10921	ggcatcgtgg	tgctacgctc	gtcgttttgt	atggcttcat	tcagctccgg	ttcccaacga
	10981	toaaggcgag	ttacatgatc	ccccatgttg	tgcaaaaaag	cggttagctc	cttcgggtct
	11041	cgatcgttg	tcagaagtaa	gttgccgca	gtgttatcac	tcagtgttat	ggcagcactg

11101 cataattctc ttactgtcat gccatccgta agatgctttt ctgtgactgg tgagtactca
 11161 accaagtcac tctgagaata gtgtatgcgg cgaccgagtt gctcttgccc gggttcaata
 11221 cgggataata ccgcgccaca tagcagaact ttaaaagtgc tcatcattgg aaacggttct
 11281 tcggggcgaa aactctcaag gatcttaccg ctgttgagat ccagttcgat gtaaccacct
 11341 cgtgcaccca actgatcttc agcatctttt actttcacca gogtttctgg gtgagcaaaa
 11401 acagggaaggc aaaatgcgcg aaaaaaggga ataaggcgga caccgaaatg ttgaatactc
 11461 atactcttcc tttttcaata ttattgaagc atttatcagg gttattgtct catgagcgga
 11521 tacatatattg aatgtattta gaaaaataaa caaatagggg ttccgcgcac atttccccga
 11581 aaagtgcac

SEQ ID NO:101 (pTnMCS (CMV-prepro-HCPro-Lys-CPA))
 1 ctgacgcgcc ctgtagcggc gcattaagcg cggcgggtgt ggtgggttaog cgcagcgtga
 61 ccgctacact tgcacgcgcc ctgacgcggc ctcccttgcg tttcttccct tcccttctcg
 121 ccacgttcgc cggcatcaga ttggctattg gccattgcac acgtttgtatc catatcataa
 181 tatgtacatt tatattggct catgtccaac attaccgcca tgttgacatt gattattgac
 241 tagttattaa tagtaataaa ttacggggtc attagtctat agcccatata tggagttcog
 301 cgttacataa cttacggtaa atggcccgcc tggctgacgg cccaacgacc cccgccatt
 361 gacgtcaata atgacgtatg ttcccatagt aacgccataa gggactttcc attgacgtca
 421 atgggtggag tatttacggg aaactggcca cttggcagta catcaagtgt atcatatgco
 481 aagtaacgccc cctattgacg tcaatgacgg taaatggccc gcttgccatt atgcccagta
 541 catgacctta tgggactttc ctacttggca gtacatctac gtattagtca tgcctattac
 601 catgggtgatg cggttttggc agtacatcaa tgggcgtgga tagcggtttg actcaggggg
 661 atttccaagt ctccacccca ttgacgtcaa tgggagtttg ttttggcacc aaaatcaacg
 721 ggaactttcca aaatgtcgta acaactccgc cccattgacg caaatgggag gtaggcgtgt
 781 acgggtggag gtctatataa gcagagctcg tttagtgaac cgtcagatcg cctggagacg
 841 ccatccacgc tgttttgacc tccatagaag acacggggac cgtccagccc tccggcgccg
 901 ggaacgggtgc attggaacgc ggattccccc tggcaagagt gacgttaagta cccgctatag
 961 actctatagg cacacccctt tggctcttat gcatgctata ctgttttttg cttggggcct
 1021 atacacccccc gcttccctat gctataggtg atggtatagc tttagcctata ggtgtgggtt
 1081 attgaccatt attgaccact cccctatttg tgacgatact ttccattact aatccataac
 1141 atggctctttt gccaacaaata tctctatttg ctatagccca atactctgtc ctccagagac
 1201 tgacacggac tctgtatttt tacaggtatg ggtcccattt attatttaca aattcacata
 1261 tacaacaaacg ccgtcccccg tgcgcgcagt ttttattaaa catagcgttg gatctccacg
 1321 cgaatctcgg gtacgtgttc cggacatggg ctcttctccg gtacggcgcc agcttccaca
 1381 tccgagccct ggtcccatgc ctccagcgcc tcatgttgcc tggcgagctc cttgtctcta
 1441 acagtgaggg ccagacttag gcacagcaca atgcccacca ccaacagtgt gccgcacaag
 1501 gccgtggcgg taggggtatg gtctgaaaaa gagcgtggag attgggctcg caccgctgac
 1561 gcagatggaa gacttaaggc agcggcagaa gaagatgcag gcagctgagt tgtgtatttc
 1621 tgataagagt cagaggtaac tcccggttgc gtgctgttaa cgggtggagg cagtgtatgtc
 1681 tgagcagtac togttgcgtc cgcgcgcgcc accagacata atagctgaca gactaacaga
 1741 ctgttctctt ccatgggtct tttctgcagt caccgtcgga ccatgtgcga actcgataat
 1801 ttacacgact ctctttacca attctgcccc gaattacact taaaacgact caacagctta
 1861 acgttggctt gccacgcatt acttgactgt aaaaactcca ctcttacoga acttggccgt
 1921 aacctgcccc ccaaaagcag aacaaaacat aacatcaaac gaatcgacgg atgtttaggt
 1981 aatcgtcacc tccacaaaga gcgactcgct gtataccggt ggcagctag ctttatctgt
 2041 tccggcacaata cgtatcccat tgtacttgtt gactggtctg atattcgtga gcaaaaaoga
 2101 cttatgggtat tgcgagcttc agtgcgacta caccgtcgtt ctgttactct ttatgagaaa
 2161 gcgttccccc tttcagagca atgttcaaaag aaagctcatg accaatctct agccgacctt
 2221 ccgagcattc taccgagtaa caccacaccc ctcatgttca gtgtgctgg ctttaaagt
 2281 ccatgggtata aatccgttga gaagctgggt tgggtactgt taagtcgagt aagaggaana
 2341 gtacaatatg cagacatagg agcgggaaaac tggaaaocct tcagcaactt acatgatatg
 2401 tcatctagtc actcaaaagc tttaggctat aagaggtcga ctaaaagcaa tccaatctca
 2461 tgccaaatct tattgtataa atctgcgtct aaaggccgaa aaaatcagcg ctgcacacgg
 2521 actcattgtc accaccgctc acctaaatc tactcagcgt cggcaaggga gccatgggtt
 2581 ctgcaacta acttacctgt tgaaattcga acaccacaaac aactgtttaa tatctattcg
 2641 aagcgaatgc agattgaaga aaccttcoga gacttgaaaa gtcttcgcta cggactaggg
 2701 ctacgccata gccgaacgag cagctcagag cgttttgata tcatgctgtt aatcgccctg
 2761 atgcttcaac taacatgttg gcttgccggc gttcatgtct agaaaacagg ttgggacaag
 2821 cacttccagg ctaacacagt cagaaatcga aacgtactct caacagttcg cttaggcatg
 2881 gaagtgttgc ggcattctgg ctacacaata acaagggaag acttactcgt ggtgcaacc
 2941 ctactagctc aaaatttatt cacacatggg tacgcttttg ggaattatg aggggatcgc
 3001 tctagagcga tccgggatct cgggaaaagc gttggtgacc aaaggtgcct tttatcatca
 3061 ctttaaaaat aaaaaacaat tactcagttc ctgttataag cagcaattaa ttatgattga
 3121 tgctacatc acaacaaaaa ctgatttaac aaatggttgg tctgccttag aaagtattat
 3181 tgacatttat cttgattata ttattgataa taataaaaaa cttatcccta tccaagaagt
 3241 gatgcctatc attggttggg atgaacttga aaaaaattag ctttgaatac attactggta
 3301 aggtaaaacg cattgtcagc aaattgatcc aagagaacca acttaagct ttcctgacgg
 3361 aatgttaatt ctgcgttacc ctgagcactg atgaatcccc taatgatttt ggtaaaaatc

	3421	attaaggttaa	gggtggatata	catcttctgtca	tatgatcccg	gtaatgtgag	ttagctcaact
	3481	cattagggaac	cccaggcttt	acactttatg	cttcoggctc	gtatgtgtg	tgggaattgtg
	3541	agoggataac	aatttcacac	aggaaacagc	tatgaccatg	attacgcca	gocggaatt
5	3601	aacctcact	aaaggggaaca	aaagctggag	ctccaccgcg	gtggcggcg	ctctagaact
	3661	agtggatccc	ccgggctgca	ggaattcgat	atcaagctta	tcgataccgc	tgacctcgag
	3721	catcagattg	gctattggcc	attgcatacg	ttgtatccat	atcataatat	gtacatttat
	3781	attggctcat	gtccaaacatt	accgcatgt	tgacattgat	tattgactag	ttattaatag
	3841	taataaatta	cggggtcatt	agttcatagc	ccatatatgg	agttcccgct	tacataactt
10	3901	acggtaaatg	gcccgcctgg	ctgaccgccc	aacgacccc	gcccattgac	gtcaataatg
	3961	acgtatgttc	ccatagtaac	gccaataggg	actttccatt	gaogtcaatg	gggtggagtat
	4021	ttaccgttaa	ctgcccactt	ggcagtaacat	caagtgtatc	atatgtcaag	tacgcccctt
	4081	attgaogtca	atgacggtaa	atggcccgc	tgccattatg	cccagtaacat	gaccttatgg
	4141	gactttcccta	cttggcagta	catctacgta	ttagtcatog	ctattaccat	gggtgatggg
	4201	ttcttggcagt	acatcaatgg	gcgtggatag	cggtttgact	cacggggatt	tccaagtctt
15	4261	cacccatttg	acgtcaatgg	gagtttgggt	tgccacccaa	atcaacggga	ctttcccaaa
	4321	tgctgtaaca	actccgcccc	attgacgcaa	atggggggta	ggcgtgtacg	gtgggagggtc
	4381	tataataaga	gagctcgttt	agtgaaccgt	cagatcgctt	gggagcggca	tccacgctgt
	4441	tttgacotcc	atagaagaca	ccgggacoga	tcacagctcc	cgcccgggga	acgggtgatt
	4501	ggaacgcgga	ttcccctgtc	caagagtgc	gtaagtacgc	cctatagact	ctataggcac
20	4561	acccccttgg	ctcttatgta	tgctatactg	tttttggctt	ggggcctata	caccccgcct
	4621	tccttatgct	ataggtgatg	gtatagctta	gcctataggt	gtgggttatt	gaccattatt
	4681	gaccactccc	ctatttggtg	cgatactttc	cattactaat	ccataacatg	gctctttgct
	4741	acaactatct	ctattggcta	tatggccaata	ctctgtcctt	cagagactga	cacggactct
	4801	gtatttttac	aggatggggg	ccattttatt	atttacaat	tcacatatac	aacaaacgct
25	4861	tccccctgct	ccgcagtttt	tattaaacat	agcgtgggat	ctccacggga	atctcgggtg
	4921	cgtgttccgg	acatgggctc	ttctccggta	gocggcgagc	ttccacatcc	gagccctggg
	4981	cccatgcttc	cagcggctca	tggtcgctcg	gcagctcctt	gctcctaaca	gtggaggcca
	5041	gacttaggca	cagcacaatg	cccaccacca	ccagtgtgct	gcacaaaggc	gtggcggtag
30	5101	ggtatgtgtc	tgaaaatgag	cgtggagatt	gggctcgca	ggctgacgca	gatggaagac
	5161	ttaaaggcag	ggcagaagaa	gatgcaggca	gctgagttgt	tgatctctga	taagagtcag
	5221	aggtaactcc	cgttgccgtg	ctgttaacgg	tggaaggcag	tgtagtctga	gcagtactcg
	5281	ttgctgcggc	gcgcgcaccc	agacataata	gctgacagac	taacagactg	ttcctttcca
	5341	tgggctcttt	ctgcagtcac	cgtcggatca	atcattcatc	tcgtgacttc	ttcgtgtgtg
35	5401	gtggtttact	atatatctaa	atttaatat	tcgtttatta	aaatttaata	tatttgcagc
	5461	atgaattttc	caaggatatt	tttcttcgtg	ttcgtcttgg	ttcgtgcttt	gtcaacagtt
	5521	tcggctgcgc	cagagccgaa	aggtaccacg	gtgcagctgc	aggagtcggg	gggaggcttg
	5581	gtaaagccgg	gggggtccct	tagagtctcc	tgtagcagct	ctggattcac	tttcagaaac
	5641	gcctggatga	gctgggtccg	ccaggctcca	gggaaggggc	tggaagtggt	cgcccgcttt
40	5701	aaaagcaaaa	ttgatggtgg	gacaaacagac	tatgctgcac	cogtgaaaag	cagatctacc
	5761	atctcaagag	atgattcaaa	aaacacgtta	tatctgcaaa	tgaatagcct	gaaagccgag
	5821	gcacacagcg	tataattactg	taocacgggg	attatgataa	catttggggg	agttatccct
	5881	cccccgcaat	gggggcaggg	aacctgggtc	accgtctcct	cagcctccac	caaggggcca
	5941	tcggctcttc	ccctggcacc	ctcctccaag	agcacctctg	ggggcacagc	ggccctgggc
45	6001	tgccctggta	aggactactt	cccgaacccg	gtgacgggtg	cgtggaaact	aggcgccctg
	6061	accgagcgcg	tgacacactt	tcgggctgct	ctacagtcct	caggactcta	cttctcttgc
	6121	aacgtggtga	cogtgccttc	cagcagcttg	ggcaccacga	cctacatctg	caacgtgaat
	6181	cacaagccca	gcaacaccaa	gggtggacaag	aaagttgagc	ccaaatcttg	tgacaaaaat
	6241	cacacatgcc	caccgtgccc	agcactgaa	ctcctggggg	gaccgtcagt	cttctcttgc
50	6301	cccccaaaac	ccaaggacac	cctcatgatc	tcocggaccc	ctgaggtcac	atgcgtgggt
	6361	gtggacgtga	gccaagcaaa	ccctgaggtc	aagttcaact	ggtagcgtga	cggcgtggag
	6421	gtgcataatg	ccaagacaaa	gocgggggag	gagcagtaac	acagcacgta	ccgtgtgggt
	6481	agcgtcctca	ccgtcctgca	ccaggactgg	ctgaatggca	aggagtacaa	gtgcaagggt
	6541	tccaacaaag	ccctcccagc	cccatcgag	aaaacatct	ccaaagccaa	agggcagccc
55	6601	cgagaaccac	aggtgtacac	cctgcccaca	tcocgggatg	agctgaccaa	gaaccagggt
	6661	agcctgaact	gcctggtcaa	aggcttctat	cccagcgaca	tcgctcggtg	gtgggagagc
	6721	aatgggcagc	cggagaacaa	ctacaagacc	acgctcccg	tgctggactc	cgaoggtctc
	6781	ttcttctctc	acagcaagct	cacogtggac	aagagcaggt	ggcagcaggg	gaacgtcttc
	6841	tcattgctcc	tgatgcacga	ggctctgcac	aacctactac	cgcagaagag	cctctccctg
	6901	tcctccgggt	aagcgcagaa	gcccgaaaa	cttctctatg	agctgacaca	gccaccctcg
60	6961	gtgtcagtg	cccagagaca	aacggccagg	atcacctgct	ctggagatgc	attgccagaa
	7021	aaatatgttt	attggtacca	gcagaagtca	ggccaggccc	ctgtggtggt	catctatgag
	7081	gacagcaaac	gacctccgg	gatccctgag	agattctctg	gctccagctc	agggacaatg
	7141	gcccacttga	ctatcagtg	ggcccagggt	gaagatgaag	gtgactacta	ctgttactca
	7201	actgacagca	gtggttatca	tagggaggtg	ttcagcggag	ggaccaagct	gacogtctca
65	7261	ggtcagccca	aggctgcacc	ctcggtcact	ctgttccca	cctcctctga	ggagcttcaa
	7321	gccaacaagg	ccacactgg	gtgtctcata	agtgactcct	acccgggagc	cgtgacagtg
	7381	gocctggaag	cagatagcag	cccgtcagg	gcgggagtg	agaccaccac	acocccaaa
	7441	caaagcaaca	acaagtaogc	ggccagcagc	taoctgagcc	tgacgcttga	gcagtggaag

7501 tccccacaaa gctacagctg ccaggtcacg catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg
 7561 gccccctgcag aatgttcacc ggcggaggag ggaaggggcc tttttgaagg gggaggaaac
 7621 ttccggccat gactcctctc gtgcccccg caccggaacac tgatgtgcag agggccctct
 7681 gccattgtctg ctctcctctg ccttctctgt cactctgaat gtgggtctct tgctactgcc
 7741 acagcaagaa ataaaatctc aacatctaaa tgggtttcct gagatttttc aagagtctgt
 7801 aagcacattc ctccccagc accccttgct gcaggccagt gccaggcacc aacttggtta
 7861 ctgctgcca tgagagaaat ccagttcaat attttccaaa gcaaaatgga ttacatatgc
 7921 cctagatcct gattaacagg tgttttctat tatctgtgct ttccgttcac ccacattatc
 7981 ccattgctc cctcogagg ggggcccgt acccaattcg cccatagtg agtctatta
 8041 cgcgcgctca ctggcgtctg ttttacaacg tctgtactgg gaaaaacctg gcgttaccac
 8101 acttaatcgc ctgcagcac atccccctt cgcagctgg cgtaatagcg aagaggcccg
 8161 caccgatcgc cttcccaac agttgcgcag cctgaatggc gaatggaaat tghtaagcgtt
 8221 aatattttgt taaaattcgc gttaaatctt tgttaaatca gctcattttt taaccaatag
 8281 gccgaatatc gcaaaatccc ttataaatca aaagaataga ccgagatagg gttgagtggt
 8341 gttccagttt ggaacaagag tccactatta aagaacgtgg actccaacgt caaaggcgga
 8401 aaaaacgtct atcaggcgga tggcccaact ctccgggac atagtacaag atgtgtatcc
 8461 accttaactt aatgattttt accaaaatca ttaggggatt catcagtgtc cagggtcaac
 8521 gagaattaac attcogttag gaaagcttat gatgatgatg tgcttaaaaa cttactcaat
 8581 ggctggttat gcatatcgga atacatcgga aaaacctaaa agagcttgcc gataaaaaag
 8641 gccaatttat tgetattttac cgcggctttt tattgagctt gaaagataaa taaaatagat
 8701 aggtttttat tgaagctaaa tcttctttat cgtaaaaaat gccctcttgg gttatcaaga
 8761 gggtcattat atttcgcgga ataacatcat ttggtgacga aataactaag cacttgtctc
 8821 ctgtttactc ccttgagctt gagggtttaa catgaaggto atcgatagca ggataaata
 8881 acagtaaac gctaaaccaa taatccaaat ccagccatcc caaatttgta gtgaatgatt
 8941 ataaataaca gcaaacagta atgggccaat aacaccgggt gcattggtta ggtccaccaa
 9001 taatccctgt aaagcacctt gctgatgact ctttgttttg atagacatca ctccctgtta
 9061 tgcaggtaaa gogattccac caccagccaa taaaattaaa acagggaataa ctaaccaacc
 9121 ttccagatata aacgttaaaa aggcgaatgc actactatct gcaataaata ccagcagtac
 9181 tgcgtttttt tgcgccattt agtggctatt ctccctgcca caaaggcttg gaatactgag
 9241 tgtaaaagac caagaccctg aatgaaaagc caaccatcat gctatttcat atccagttt
 9301 ctgtaatagc accacaccgt gctggtttgg ctatcaatgc gctgaaataa taatcaacaa
 9361 atggcctcgt taaataagtg atgtataccg atcagctttt gtcccttta gtgagggtta
 9421 attgcgcgct tggcgtaatc atggtcatag ctgtttctgt tgtgaaattg ttatccgctc
 9481 acaattccac acaacatcag agcgggaagc ataaagtgt aagcctgggg tgctaatga
 9541 tgcagctaac tcacattaat tgcgttgcgc tcaactgccc ctttccagtc gggaaacctg
 9601 tctgcccagc tgcattaatg aatcggccaa cgcgcgggga gaggcgggtt gcgtattggg
 9661 cgtctcttcg ctctcctcgt cactgactcg ctgcgtcggc tctgtcggct gcggcgagcg
 9721 gtatcagctc actcaaaagg ggttaatcgg ttatccacag aatcagggga taacgcagga
 9781 aagaacatgt gagcaaaagg ccagcaaaag gccaggaaac gtaaaaaggc cgcgttgctg
 9841 gcgtttttcc ataggctcgc ccccccgtac gagcatcaca aaaatcgagc ctcaagtcag
 9901 aggtggcgaa acccgacagg actataaaga taaccaggct ttcccccctg aagctccctc
 9961 gtgcgctctc ctgttccgac cctgcgcgtt accggatacc tgcctgcctt tctccctcgt
 10021 ggaagcgtgg cgttttctca tagctcagc tgtaggtatc tcagttcggt gtaggtcgtt
 10081 cgtccaagc tgggctgtgt gcacgaaccc cccgttcagc ccgaccgtg cgccttatcc
 10141 ggttaactatc gtcttgagtc caaccgggta agacacgact tatcgccact ggcagagcc
 10201 actggttaaca ggattagcag agcaggttat gtaggcgtgt ctacagagtt cttgaagtgg
 10261 tggcctaact acggctaacc tagaaggaca gtatttggta tctgcgtctc gctgaagcca
 10321 gttaccttcg gaaaaagagt tggtagctct tgatccggca aacaaaccac cgttggttagc
 10381 ggtggttttt ttgtttgcaa gcagcagatt acgcgcagaa aaaaaggatc tcaagaagat
 10441 cctttgatct tttctacggg gtctgacgct cagtggaaag aaaactcacg ttaagggtat
 10501 ttggctcatga gattatcaaa aaggatcttc acctagatcc ttttaaatca aaaatgaagt
 10561 tttaaatcaa tctaaagtat atatgagtaa acttggtctg acagttacca atgcttaac
 10621 agtgaggcac ctatctcagc gatctgtcta tttogttcat ccatagttgc ctgactcccc
 10681 gtctgttaga taactacgat acgggagggg ttaccatctg gccccagtg tgcaatgata
 10741 ccgcgagacc cagctcacc ggctccagat ttatcagcaa taacacagcc agcgggaagg
 10801 gccgagcgca gaagtggctc tgcaacttta tccgcctcca tccagcttat taattgttgc
 10861 cgggaagcta gagtaagttag ttogccagtt aatagtttgc gcaacgttgt tgccattgct
 10921 acaggcatcg tgggtgcaag ctctgctgtt ggtatggctt cattcagctc cggttcccaa
 10981 cgatcaaggc gagttacatg atccccatg ttgtgcaaaa aagcgggttag ctccctcggg
 11041 cctccgatcg ttgtcagaag taagtgggac gcagtggtat cactcatggt tatggcagga
 11101 ctgcataatt ctcttaactgt catgcatcc gtaagatgct tttctgtgac tggtagtagc
 11161 tcaaccaagt cattctgaga atagtgtatg cggcgacoga gttgctcttg cccggcgcta
 11221 atacgggata ataccgccc acatagcaga actttaaaag tgctcatcat tggaaaacgt
 11281 tcttcggggc gaaaactctc aaggatctta ccgctgttga gatccagttc gatgtaaccc
 11341 actcgtgcac ccaactgate ttacagatct tttactttca ccagcgttcc tgggtgagga
 11401 aaaacaggaa ggcaaaatgc cgcaaaaaag ggaataaggc gcacacggaa atgttgaata
 11461 ctccatactct tcttttttca atattatga agcatttacc aggggttatg tctcatgagc
 11521 ggatacatat ttgaatgtat ttagaataat aaacaaatag ggggtccgag cactttccc

11581 cgaaaagtgc cac

SEQ ID NO:102 (pTnMod (CHOvep-prepro-HCPro-CPA))

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

1 ctgacgcgcc ctgtacggcc gcattaagcg cggcgggtgt ggtggttacg cgcagcgtga
61 ccgctacact tgcacgcgcc ctacgcgccg ctcccttcgc tttcttccct tcccttctcg
121 ccacgttccg cggcgtacga ttggctattg gccattgcat acgttgatgc catatcataa
181 tatgtacatt tatattggtc catgtccaac attaccgcca tgttgacatt gattattgac
241 tagttattaa tagtaataaa ttacgggggc attagttcat agcccatata tggagttccg
301 cgttacataa cttacggtaa atggcccgcc tggctgaccg cccaacgacc cccgcccatt
361 gacgtcaata atgacgtatg ttcccatagt aacgccaaata gggactttcc attgacgtca
421 atgggtggag tatttacggt aaactgocca cttggcagta catcaagtgt atcatatgcc
481 aagtacgcc cctattgacg tcaatgacgg taaatggccc gcctggcatt atgcccagta
541 catgacctta tgggactttc ctacttggca gtacatctac gtattagtca tgcgtattac
601 catgggtgat cgggttttggc agtacctcaa tggcggtgga tagcgggttg actcacgggg
661 atttccaagt ctccaccoca ttgacgtcaa tgggagtttg ttttggcacc aaaatcaacg
721 ggactttoca aaatgtcgt acaactccgc cccattgacg caaatggggc gtaggcgtgt
781 acgggtggag gtctatataa gcagagctcg tttagtgaac cgtcagatcg cctggagacg
841 ccataccagc tgttttgacc tccatagaag acaccgggac cgtaccagcc tccgcccggc
901 ggaaagggtg attggaaagc ggattccccc tgccaagagt gacgtaagta ccgctatag
961 actctatagg cacaccctt tggctcttat gcattgtata ctgtttttgg cttggggcct
1021 atacaccccc gcttccttat gctatagggt atggatatag ttagcctata ggtgtgggtt
1081 attgaccatt attgaccatt cccctatttg tgaogatact ttccattact aatccataac
1141 atggctcttt gccacaacta tctctatttg ctatatgcca atactctgtc cttcagagac
1201 tgacaaggac tctgtatttt tacaggatgg ggtccatttt attattttaca aattcacata
1261 tacaacaacg ccgtcccccg tgcccgagtg ttttattaaa catagcgtgg gatctccacg
1321 cgaatctcgg gtacgtgttc cggacatggg ctcttctccg gtacggggcg agcttccaca
1381 tccgagccct ggtcccatgc ctccagcgcc tcatggctgc tccggcagctc cttgctcta
1441 acagtgaggg ccagacttag gcacagcaca atgcccacca ccaccagtg gccgcacaag
1501 gccgtggggg taggggtatgt gctgaaaaat gagcgtggag attgggtcgc cacggctgac
1561 gcagatggaa gacttaaggc agcggcagaa gaagatgcag gcagctgagt tgttgtatc
1621 tgataagagt cagaggtaac tcccggttgc gtgctgttaa cgggtggagg cagtgtatgc
1681 tgagcagtag tctgttgcgc cgcgcgcgcc accagacata atagctgaca gactaacaga
1741 ctggttccctt ccattgggtc tttctgcagt caccgtcgga ccattgtgta acttgatatt
1801 ttacatgatt ctctttacca attctgcccc gaattacact taaaacgact caacagctta
1861 acgttggctt gccacgcatt acttgactgt aaaactctca ctcttaccga acttggcgt
1921 aacctgccaa ccaaacgag aacaaaaacat aacatcaaac gaatcgaccg attgttaggt
1981 aatcgtcacc tccacaaaga gcgactcgct gtataccgtt ggcattgctag ctttatctgt
2041 tccggcaata cgaatgccat tctacttgtt gactggcttg atattctgta gcaaaaacga
2101 cttatgggtat tgcgagcttc agtcgcaata cagcgtcgtt ctgttactct ttatgagaaa
2161 cggctcccgcc tttcagagca atgttcaaag aaagctcatg accaatttct agccgacct
2221 gogagcattc taccagagta caccacaccc ctcatgttca gtgatgtctg ctttaaagt
2281 catcgggata aatccgttga gaagctgggt tgggtactgt taagtctagt aagaggaaaa
2341 gtacaatatg cagacctagg agcggaaaac tggaaaacct tcagcaactt acatgatatg
2401 tcatctagtc actcaaagac ttttaggtat aagaggctga ctaaaagcaa tccaatctca
2461 tgccaaaatto tattgtataa atctcgtctc aaaggccgaa aaaatcagcg ctcgacacgg
2521 actcattgtc accaccgcgc acctaaaatc tactcagcgt cggcaaaagg gccatgggtt
2581 ctagcaacta acttacctgt tgaaattcga acacccaaac aacttgttaa tatctattcg
2641 aagcgaatgc agattgaaga aaccttccga gacttgeaaa gtccctgcta cggactaggc
2701 ctacgccata gccgaacgag cagctcagag cgttttgata tcatgctgct aatcgccctg
2761 atgcttcaac taacatgttg gcttgcgggc gttcatgctc agaaacaagg ttgggacaag
2821 cacttccagg ctaacacagt cagaaatoga aacgtactct caacagttcg cttaggcatg
2881 gaagttttgc ggcattctcg ctacacaata acaaggggaag acttactcgt ggcgtgaacc
2941 ctactagctc aaaatttatt cacacatggt tacgctttgg ggaattatg ataatgatcc
3001 agatcacttc tggctaataa aagatcagag ctctagagat ctgtgtgttg gttttttgtg
3061 gatctgctgt gccttctagt tgcagcccat ctgttgtttg cccctccccc gtgccttctc
3121 tgacccctga aggtgccact cccaatgtcc tttcctaata aaatgaggaa attgcatcgc
3181 atktgtctgag taggtgtcat tctattcttg ggggtggggg ggggcagcac agcaaggggg
3241 aggattggga agacaatagc aggcattgct gggatgcggg gggctctatg ggtacctctc
3301 tctctctctc tctctctctc tctctctctc tctctcggta cctctctctc tctctctctc
3361 tctctctctc tctctctctc tccgtaccag gtgctgaaga attgaccngg tgaccaagg
3421 tgccttttat catcacttta aaaataaaaa acaattactc agtgctgtt ataagcagca
3481 attaattatg attgatgcct acatocaaac aaaaactgat ttaacaaatg gttggctctg
3541 cttagaaagt atatttgaac attatcttga ttatattatt gataataata aaaaccttat
3601 cccatocaa gaagtgatgc ctatcatttg ttggaatgaa cttgaaaaaa attagccttg
3661 aatacattac tggtaaggta aacgccattg tcagcaaat gatccaagag aaccaactta
3721 aagcttctct gacgggaatgt taattctcgt tgaacctgag cactgatgaa tccctaatg
3781 attttggtaa aaatcattaa gtttaagggt atacacatct tgtcatatga tcccggtatg
3841 gtgagtttag tcaactcatt gccaccccag gctttacact ttatgcttcc ggcctgtatg

32

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

3901	ttgtgtggaa	ttgtgagcgg	ataacaattt	cacacaggaa	acagctatga	ccatgattac
3961	gccaaagcgg	caattaaacc	tcactaaagg	gaacaaagc	tggagctcca	cgcgggtggc
4021	ggcgcgtcta	gaactagtgg	atccccggg	ctgcagggaat	tggatatcaa	gcttatcgat
4081	accgctgacc	togagctgca	gaaaaatgcc	aggtggacta	tgaactcaca	tccaaaggag
4141	cttgacctga	tacctgattt	tcttcaaaca	ggggaaacaa	cacaatccca	caaaaagcgt
4201	cagagagaaa	ccatcactga	tggctacagc	accaaggtat	gcaatggcaa	tccattcgac
4261	attcatctgt	gacctgagca	aaatgatttc	tctctccatg	aatgggttgc	tctttccctc
4321	atgaaaagcc	aatttccaca	ctcacaatat	gcgacaaaga	caaacagaga	acaattaatg
4381	tgctccttcc	taattgtcaa	attgtagtgg	caaagaggag	aacaaaaatc	caagttctga
4441	gtagggttta	gtgattggat	aagaggcttt	gacctgtgag	ctcacctgga	cttcatatcc
4501	ttttggataa	aaagtgcctt	tataactttc	aggtctccga	gtctttattc	atgagactgt
4561	tggttttaggg	acagacccac	aatgaaatgc	ctggcatagg	aaagggcagc	agagccttag
4621	ctgacctttt	cttggggacaa	gcatttgtcaa	acaatgtgtg	acaaaaactat	ttgtatgct
4681	ctgcacagct	gtgctgggca	ggggcgatcca	ttgccaccta	tcccaggtaa	ccttccaaat
4741	gcaagaagat	tgttgcttac	tctctctaga	aagcttctgc	agactgacat	gcatttcata
4801	ggtagagata	acatttactg	ggaagcacat	ctatcatcac	aaaaagcagg	caagattttc
4861	agacttttct	agtggctgaa	atagaagcaa	aagacgtaat	taaaaacaaa	atgaaacaaa
4921	aaaaatcagt	tgtactcgtg	ggtgtagaca	tccagcaaaa	aatatttatt	tgcactacca
4981	tcttgtctta	agtcctcaga	cttagcaagg	agaatgtaga	tttccacagt	atatattgtt
5041	tcacaaaagg	aaggagagaa	acaaaagaaa	atggcactga	ctaaacttca	gotagtggta
5101	taggaaagta	attctgctta	acagagattg	cagtgtatctc	tatgtatgtc	ctgaagaatt
5161	atgttgtact	tttttccccc	atttttaaak	caaacagtgc	tttacagagg	tcagaatggt
5221	ttctttactg	tttgtcaatt	ctattatttc	aatacagaac	aatagcttct	ataactgaaa
5281	tatatattgt	attgtatatt	atgattgtcc	ctcgaaacct	gaacactcct	ccagctgaat
5341	ttcacaaatc	ctctgtcatc	tgccaggcca	ttaagttatt	catggaagat	ctttgaggaa
5401	cactgcaagt	tcatatcata	aacacatttg	aaattgagta	ctgggtttgca	ttgtatggag
5461	ctatgttttg	ctgtatcttc	agaaaaaaag	tttgtataaa	agcatttcaca	cccatcaaaa
5521	gtatagattta	aatattccag	ctataggaaa	gaaagtgcgt	ctgctcttca	ctctagtctc
5581	agttggctcc	ttcacatgca	tgcttcttta	tttctcctat	tttgtcaaga	aaataatagg
5641	tcacgtcttg	ttctcaacta	tgtctgtcct	agcatggctc	agatgcacgt	tgtatagata
5701	agaaggatca	aatgaaacag	acttctgtgc	tgttacotac	aaccatagta	ataagccacac
5761	taactaataa	ttgctaatta	tgttttccat	ctctaagggt	cccatatttt	tctgttttct
5821	taaagatccc	attatctggt	tgtaactgaa	gtcfaatgga	acatgagcaa	tatttccag
5881	tcttctctcc	catccaacag	tctgtatgga	ttagcagaac	aggcagaaaa	cacattgtta
5941	ccagaaatta	aaaactaata	tttgcctccc	attcaatcca	aatggacct	attgaaacta
6001	aaatctaacc	caatcccatt	aaatgatttc	tatgggtgca	aagggtcaaac	ttctgaaggg
6061	aacctgtggg	tgggtccaaa	ttcaggctat	atattcccca	gggctcagcc	agtggtacaa
6121	tcattcatct	cgtgacttct	tctgtgtgtg	tgtttaccta	tatatctaaa	tttaatat
6181	cgtttattaa	aatttaatat	atttcgacga	tgaatttctc	aaggatattt	ttcttctgtg
6241	tcgctttggg	tctggctttg	tcaacagttt	cggctgcgcc	agagccgaaa	ggtaaccagg
6301	tgacgtgca	ggagtcgggg	ggaggtctgg	taaagccggg	ggggtccctt	agagtctcct
6361	gtgcagctc	tggattcact	ttcagaacac	cctggatgag	ctgggtccgc	caggctccag
6421	ggaagggggg	ggagtggggc	ggccgtatta	aaagcaaaat	tgtatgggtg	acaacagact
6481	atgctgcacc	cgtgaaaggg	agattcccca	tctcaagaga	tgaattcaaaa	aacaggttat
6541	atctgcaaat	gaatagcctg	aaagccggag	acacagccgt	atattactgt	accacgggga
6601	ttatgataac	atttggggga	gttatccctc	cccccgaatt	ggggccaggga	acccbtggta
6661	ccgtctctcc	agcctccacc	aaggggccat	cggctctccc	cctggcacc	tcttccaaga
6721	gcacctctgg	gggacacagc	gocctgggct	gocctggtaa	ggaactactc	cccgaacogg
6781	tgacgggtgc	gtggaactca	ggcgccctga	ccagcggcgt	gcacaccttt	ccggctgtcc
6841	tacagtcctc	aggactctac	ttctttagca	acgtgtgtac	cgtgcctccc	agcagcttgg
6901	gcacccagac	ctacatctgc	aacgtgaatc	acaagccag	caacaccaa	gtggacaaga
6961	aagttgagcc	caaatcttgt	gacaaaactc	acacatgccc	acogtgccca	gcacctgaac
7021	tctctggggg	accgtcagtc	ttctctctcc	ccccaaaa	caaggacacc	ctcatgatct
7081	cccggaaccc	tgaggtcaca	tgcgtgtgtg	tggacgtgag	ccacgaagac	cctgaggtca
7141	agttcaactg	gtacgtggac	ggcgtggagg	tgcatatg	caagacaaag	ccgcggggag
7201	agcagtacaa	cagcacgtac	cgtgtgtgca	gcgtcctcac	cgtcctgcac	caggactggc
7261	tgaatggcaa	ggagtacaag	tgcaaggtct	ccaacaaaag	cctcccagcc	cccatcgaga
7321	aaacctctc	caaaagccaa	gggcagcccc	gagaaccaca	ggtgtacacc	ctgcccccat
7381	ccgggagatg	gctgaccaag	aaccaggtca	gcctgacctg	cctggtcaaa	ggcttctatc
7441	ccagcgacat	cgccgtggag	tgggagagca	atgggcagcc	ggagaaacac	tacaagacca
7501	cgctccctgt	gctggactcc	gaoggtccct	tcttctctca	cagcaagctc	accgtggaca
7561	agagcagggt	gcagcagggg	aacgtcttct	catgctccgt	gatgcactgag	gctctgcaca
7621	accactacac	gcagaagagc	ctctccctgt	ctccgggtta	agcgccagag	ccgaagcttt
7681	cctatgagct	gacacagcca	ccctcggtgt	cagtgctccc	aggacaaaag	gccaggatca
7741	cctgctctgg	agatgcattg	coagaaaaat	atggttattg	gtaccagcag	aagtcaggcc
7801	agggccctgt	ggtggtcatc	tatgaggaca	gcaaacgacc	ctccggggtc	cctgagagat
7861	tctctggctc	cagctcaggg	acaatggcca	ccttgactat	cagtgggggc	caggtggaa
7921	atgaaggtga	ctactactgt	tactcaactg	acagcagtg	ttatcatagg	gaggtgttca

	7981	gcggaaggac	caagctgacc	gtcctaggtc	agcccaaggc	tgccccctcg	gtcactctgt
	8041	tccccccctc	ctctgaggag	cttcaagcca	acaaggccac	actgggtgtg	ctcataagtg
	8101	actctcacc	gggagccgtg	acagtgccct	ggaaggcaga	tagcagcccc	gtcaaggcgg
5	8161	gagtgaggac	caccacaccc	tccaaacaaa	gcaacacaaa	gtacgcggcc	agcagctacc
	8221	tgagctgac	gcttgagcag	tggaagtccc	acaaaagcta	cagctgcccag	gtcagcagtg
	8281	aagggagcac	cgtggggaag	acagtgcccc	ctgcagaatg	ttcacccggg	agggaggggaa
	8341	ggggcccttt	tgaaggggga	ggaaacttcg	cgccatgact	cctctcgtgc	ccccgcacg
	8401	gaacactgat	gtgcagaggg	cctctgcca	ttgctgcttc	ctctgcccct	cctcgtcact
10	8461	ctgaatgtgg	cttctttgct	actgccacag	caagaataaa	aatctcaaca	tctaaatggg
	8521	tttcttgaga	tttttcaaga	gtcgttaagc	acattccttc	cccagcacc	cttgcgtcag
	8581	gccagtgcga	ggcaccact	tggtactgc	tgcccatgag	agaaatccag	ttcaatattt
	8641	tccaaagcaa	aatggattac	atatgcccta	gatcctgatt	aacaggtgtt	ttgtattatc
	8701	tgtgctttcg	cttcaccacc	attatcccat	tgccctccct	cagggggggg	cccggtaccc
	8761	aattgcgcct	atagttagtc	gtattacggc	cgctcactgg	ccgtcgtttt	acaacgtcgt
15	8821	gactgggaaa	acccctggcg	taccacactt	aatcgccctg	cagcacatcc	ccctttcgcc
	8881	agctggcgta	atagcgaaga	ggcccgccac	gatcgccctt	cccacagtt	ggcgagcctg
	8941	aatggcgcaat	ggaaattgta	agcgttaata	ttttgttaaa	attcgcgtta	aatttttgggt
	9001	aaatcagctc	attttttaac	caataggccg	aaatcgccaa	aatcccttat	aaatcaaaag
20	9061	aatagaccga	gataggggtg	agtgtgtgtc	cagtttggaa	caagagtcca	ctattaaaga
	9121	acgtggactc	caacgtcaaa	ggcgcaaaaa	ccgtctatca	ggcgcatggc	ccactactcc
	9181	gggagtcatat	gacaagatgt	gtatccacct	taacttaatg	atttttacca	aaatcattag
	9241	gggattcatc	agtgtcagg	gtcaacgaga	attaacatto	cgtcaggaaa	gcttatgatg
	9301	atgagtgtgt	taaaaactta	ctcaatgggt	ggttatgcat	atcgcaatcc	atgcgaaaaa
	9361	cctaaagag	cttgccgata	aaaaaggcca	atttattgct	atttaccggc	gctttttatt
25	9421	gagcttgaaa	gataaataaa	atagataggt	tttatttgaa	gctaatactt	ctttatcgta
	9481	aaaaatgcc	tcttgggtta	tcaagagggt	catttatatt	cgcggaataa	catcatttgg
	9541	tgacgaaata	actaagcact	tgtctcctgt	ttactccctt	gagcttgagg	gggttaacatg
	9601	aaggtcctcg	atagcaggat	aataatacag	taaaacgcta	aaccaataat	ccaaatccag
30	9661	ccatcccaaa	ttggtagtga	atgattataa	ataacagcaa	acagtaatgg	gccaataaca
	9721	ccggttgcat	tggttaaggct	caccaataat	ccctgtaaag	caccttgctg	atgactcttt
	9781	gtttggatag	acatcactcc	ctgtaatgca	ggtaaaagca	tcccaccacc	agccaataaa
	9841	attaaacacg	ggaaaactaa	ccaaccttca	gatataaacg	ctaaaaaggc	aatgcacta
	9901	ctatctgcaa	taaatccgag	cagtactgcc	gttttttgcg	ccattttagt	gctattcttc
	9961	ctgcccacaaa	ggcttggaat	actgagtgtg	aaagaccag	accgtaatg	aaaagccaac
35	10021	catcatgcta	ttcatcatca	cgatttctgt	aatagcacca	cacgtgctg	gattgggtat
	10081	caatgcgctg	aaataataat	caacaaatgg	catcgttaaa	taagtgtatg	ataccgatca
	10141	gcttttggct	ccttttagtga	gggttaattg	cgcgcttggc	gtaatcatgg	tcacagctgt
	10201	ttcctgtgtg	aaattgttat	ccgctcacia	ttccacacaa	catacgagcc	gggaagcata
40	10261	agtgtaaagc	ctgggggtgc	taatgagtga	gctaactcac	attaattgog	ttgcgctcac
	10321	tgcccgcttt	ccagtcggga	aacctgtcgt	gcccagtgca	ttaatgaatc	ggccaacggc
	10381	cggggagagg	cggtttgctg	attggggcgt	cttcgcgttc	ctcgcctcact	gactcgtatc
	10441	gctcgtgtgt	tcggctggcg	cgagcgggtat	cagctcactc	aaagggcggt	atacgggtat
	10501	ccacagaaatc	aggggataac	gcaggaaaga	acatgtgagc	aaaaggccag	caaaaggcca
	10561	ggaaacgtaaa	aaaggccggc	ttgctggcgt	ttttccatag	gctccgcccc	cctgacgagc
45	10621	atcacaaaaa	tcgacgctca	agtcagaggt	ggcgaaaccc	gacagggacta	taaaagatacc
	10681	aggcgtttcc	ccctggaagc	tccctcgtgc	gctctcctgt	cccagacctg	ccgcttacog
	10741	gatactctgt	cgccctttct	ccttcgggaa	gcgtgggtgt	ttctcatagc	tcacgctgtg
	10801	ggatatctcag	ttcgggtgtg	gtcgttcgct	ccaagctggg	ctgtgtgcac	gaaccccccg
50	10861	ttcagccoga	ccgctgcgcc	ttatccggta	actatcgtct	tgagtccaac	ccggttaagac
	10921	acgacttatc	gccactggca	gcagccactg	gtaacaggat	tagcagagcg	aggatatgtg
	10981	gcgggtgctac	agagttcctg	aagtgggtgg	ctaactacgg	ctacactaga	aggacagtat
	11041	ttgggtatctg	cgctctgctg	aagccagtta	ccttcggaaa	aagagttggg	agctcttgat
	11101	ccggcaaaaa	aaccaccgct	ggttagcggg	gttttttgg	ttgcaagcag	cagattacgc
	11161	gcagaaaaaa	aggatctcaa	gaagatcctt	tgatcttttc	tacgggggtct	gacgctcagt
55	11221	ggaaacgaaaa	ctcacgttaa	gggattttgg	tcattgagatt	atcaaaaaag	atcttccact
	11281	agatcccttt	aaattaaaaa	tgaagtttta	aatcaatcta	aagtatatat	gagtaaaact
	11341	ggctctgacag	ttaccaaatgc	ttaatcagtg	aggcaacctat	ctcagcgatc	tgtctatttc
	11401	gttcatccat	agttgcctga	ctcccgctcg	tgtagataac	tacgatacgg	gagggcttac
60	11461	catctggccc	cagtgtgtga	atgataccgc	gagacccacg	ctcaccggct	ccagatttat
	11521	cagcaataaaa	ccagccagcc	gggaagggcg	agcgagaaag	tggtcctgca	actttatccg
	11581	cctccatcca	gtctattaat	tggtgcccgg	aagctagagt	aagtagttcg	ccagtttaata
	11641	gtttgcgcaa	cgttgttgcc	attgtctacag	gcacgtgtgt	gtcacgctcg	tcgtttggta
	11701	tggtctcatt	cagctccggg	tcccaacgat	caaggcgagt	tacatgatcc	cccatgttgt
65	11761	gcaaaaaagc	ggtttagctcc	ttcggtcctc	cgatcgttgt	cagaagtaag	ttggcccgag
	11821	tgttatcact	catggttatg	gcagcactgc	ataattctct	tactgtcatg	ccatccgtaa
	11881	gatgcttttc	tgtgactggg	gagtactcaa	ccaagtcatt	ctgagaatag	tgtatgcggc
	11941	gaccgagttg	ctcttgcccg	gcgtcaatac	gggataatac	cgccccacat	agcagaactt
	12001	taaaagtgtc	catcattgga	aaacgttctt	cgggcgcaaa	actctcaagg	atcttaccgc

12061 tgttgagatc cagttcgatg taaccactc gtgcacccaa ctgatcttca gcatctttta
 12121 ctttaccag cgtttctggg tgagcaaaaa cagggaaggca aaatgcgcga aaaaaggga
 12181 taaggcgag acggaatgt tgaatactca tactcttct ttttcaatat tattgaagca
 12241 tttatcaggg tttatgtctc atgagcgatg acatatcttg atgtattttag aaaaaataac
 12301 aaatagggt tccgcgcaca tttcccgaa aagtgcac

5

SEQ ID NO:103 (pTnMod (CHOVep-prepro-HCPro-LYS-CPA))

1 ctgacgcgc ctgtagcggc gcattaagcg cggcggtgt ggtggttacg cgcagcgtga
 61 ccgctacact tgcagcgcgc ctgacgcgcg ctcctttcgc tttcttccct tctttctcgc
 121 ccagcttcgc cggcatcaga ttggctattg gccattgcat acgtttgtac catatcataa
 181 tatgtacatt tatattggct catgtccaac attaccgcca tgttgacatt gattattgac
 241 tagttattaa tagtaataca ttacgggggc attagttcat agcccatata tggagttcgc
 302 cgttacataa cttaacggtaa atggcccgcc tggctgaccg cccaacgacc cccgcccatt
 361 gacgtcaata atgacgtatg ttcccatagt aacgccaata gggactttcc attgaogtca
 421 atgggtggag tatttacggt aaactgocca ctgggagta catcaagtgt atcatatgcc
 481 aagtaacgccc cctattgacg tcaatgaagg taaatggccc gcctggcatt atgcccagta
 541 catgacctta tgggactttc ctacttgcca gtacatctac gtattagtca tgcctattac
 601 catgggtgag cgggttttggc agtacctcaa tggcggtgga tagcggtttg actcacgggg
 661 atttccaagt ctccacccca ttgacgtcaa tgggagtttg ttttggcacc aaaaacacg
 721 ggactttcca aaatgtcgt acaactccgc cccattgacg caaatggcg gtaggcgtgt
 781 acggtgggag gtctatataa gcagagctcg tttagtgaac cgtcagatcg cctggagacg
 841 ccacccacgc tgttttgacc tccatagaag acaccgggac cgtaccagcc tccgcgccg
 901 ggaacggtgc attggaacgc ggtatcccg tggcaagagt gacgtaagta ccgctatag
 961 actctatagg cacacccctt tggctcttat gcattgctata ctgttttttg cttggggcct
 1021 atacaccccc gcttctctat gctatagtg atggtatagc ttagcctata ggtgtgggtt
 1081 attgaccatt attgaccact cccctattgg tgacgatact ttccattact aatccataac
 1141 atggctcttt gccacaacta tctctatttg ctatatgcca atactctgtc cttcagagac
 1201 tgacacggac tctgtatttt tacaggatgg ggtcccatct attatttaaa aattcacata
 1261 tacaacaaag cgttccccgc tgcgcgcagt ttttattaaa catagcgtgg gatctccacg
 1321 cgaatctcgg gtacgtgttc cggacatggg cttctctcgc gtacggcggg agcttccaca
 1381 tcgagccctt ggtccatgc ctccagcgcc tcatggtcgc tcggcagctc cttgctcta
 1441 acggtggagg ccagacttag gcacagcaca atgcccacca ccaacaggtg gccgcacaag
 1501 gcogtggcgg taggggtatg gtctgaaat gagcgtggag attgggctcg cagggctgac
 1561 gacgtggaa gacttaaggc agcggcgaga gaagatcgag gcagctgagt cgttatttc
 1621 tgataagagt cagaggtaac tccogttcgc gtgctgttaa cgggtggagg caggttagtc
 1681 tgagcagtag tctgtgtcgc cgcgcgcgcc accagacata atagctgaca gactacaga
 1741 ctgttctctt ccatgggtct tttctgcagt caocgtogga ccatgtgtga acttgataat
 1801 ttacatgatt ctctttacca attctgcccc gaattacact taaaacgact caacagctta
 1861 acgttggcct gccacgcatt acttgactgt aaaactctca cttttaccga acttggccgt
 1921 aacctgccaa ccaaacgcag aacaaaacat aacatcaaac gaatcgacgg attgttaggt
 1981 aatcgtcacc tccacaaaga gcgactcgct gtataccgtt ggcatgctag ctttatctgt
 2041 tcgggcaata cgtagcccat tgtactgttt gactgtgtct atattcgtga gcaaaaaaga
 2101 ctatgggtat tgcgagcttc agtcgcacta caggtcggt ctgttaactc ttatgagaaa
 2161 gcgttccgcg tttcagagca atgttcaaa aaagctcatg accaatttct agccgacctt
 2221 gcgagcattc taccagtaga caccacacgc ctoattgtca gtgatgctgg ctttaaagtg
 2281 ccatgggtata aatccgttga gaagctgggt tggtagtgt taagttaggt aagaggaaaa
 2341 gtacaatatg cagacctagg agcggaaaaa tggaaaaacta tcagcaactt acatgatatg
 2401 tcatctagtc actcaaagac tttaggctat aagaggctga ctaaaagcaa tccaatctca
 2461 tgcacaaatc tattgtataa atctcgctct aaaggccgaa aaaatcagcg ctgcacacgg
 2521 actcattgtc accacccgct acctaaaatc tactcagcgt cggcaaaagg gccatgggtt
 2581 ctagcaacta acttaoctgt tgaaattcga acacccaaac aacttggtta tatctattcg
 2641 aagcgaatgc agattgaaga aaccttcoga gacttgaaaa gtctgtccta cggactaggc
 2701 ctacgocata gccgaacgag cagctcagag cgttttgata tcatgctgct aatgcctctg
 2761 atgcttcaac taacatgttg gcttgcgggc gttcatgctc agaaaacaag ttgggacaag
 2821 cacttccagg ctaacacagt cagaaatcga aacgtactct caacagttcg cttaggcatg
 2881 gaagttttgc ggcattcttg ctacacata acaagggaag acttactcgt ggctgcaacc
 2941 ctactagctc aaaattttat cacacatggt tacgcttttg ggaaattatg ataattgatc
 3001 agatcacttc tggctaataa aagatcagag ctctagagat ctgtgtgttg gtttttttg
 3061 gatctgctgt gccttctagt tgcagccat ctgtgtttg cccctcccc gtgocctct
 3121 tgaccctgga aggtgccact cccactgtcc tttcctaata aaatgaggaa attgcatcgc
 3181 attgtctgag taggtgtcat tctattctgg ggggtggggg ggggcagcac agcaaggggg
 3241 aggttggga agacaatagc aggcagctg gggatgcggt gggctctatg ggtactctc
 3301 tctctctctc tctctctctc tctctctctc tctctctctc cctctctctc tctctctctc
 3361 tctctctctc tctctctctc tgggtacagc gtgctgaaga attgacccgg tgacaaaagg
 3421 tgccttttat catcacttta aaaataaaaa acaattactc agtgccgtgt ataagcagca
 3481 attaatatg attgatgctt acatcacac aaaaactgat ttaacaaatg gttggtctgc
 3541 cttagaaagt atatttgaa attatcttga ctatattatt gataataata aaaaccttat
 3601 ccctatccaa gaagtgtatg ctatcattgg ttggaatgaa cttgaaaaaa attagccttg

35

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

10

20

30

40

3661 aatacattac tggtaaggtg aacgccaatt tcagcaaatt gatccaagag aaccaactta
 3721 aagctttcct gacggaatgt taattctcgt tgacctgag cactgatgaa tccctaatg
 3781 atttttggtgaa aaatcattaa gttaaggtgg atacacatct tgcctatga tcccggtaat
 3841 gtgagtttag tcaactcatta ggcaccccgag gctttacact ttatgcttcc ggctcgtatg
 3901 ttgtgtggaa ttgtgagcgg ataacaattt cacacaggaa acagctatga ccatgtattac
 3961 gccaaagcgcg caattaaacc tcaactaaagg gaacaaaagc tggagctcca ccgcggtggc
 4021 ggcgcgtcta gaactagtgg atcccccggg ctgcaggaat tcgatatcaa gcttatcgat
 4081 accgctgaco tgcagctgca gaaaaatgcc aggtggacta tgaactcaca tccaaaggag
 4141 cttgacctga tacctgattt tcttcaaaac ggggaacaa cacaatccca caaacagct
 4201 cagagagaaa ccatcactga tggctacagc accaaggtat gcaatggcaa tccattcgac
 4261 attcatotgt gacctgagca aaatgatttc tcttccatg aatgggttgc tcttccctc
 4321 atgaaaaggc aatttccaca ctccacaat ggcacaaaga caaacagaga acaattaatg
 4381 tgcctcctcc taatgtcaaa attgtagtgg caaagaggag aacaaatct caagttcga
 4441 gtgagtttta gtgattggat aagaggcttt gacctgtgag ctccactgga cttcatatcc
 4501 ttttggtataa aaagtgtttt tataactttc aggtctccga gtctttatc atgagactgt
 4561 tgggttaggg acagaccac aatgaaatgc ctggcatagg aaagggcagc agagccttag
 4621 ctgacctttt cttggggaca gcatgttcaa acaatgtgtg acaaaactat ttgtactgct
 4681 ttgcacagct gtgctgggca gggcgatcca ttgccacct accccggtaa ccttccactg
 4741 gcaagaagat tgttgcctac tctctctaga aagcttctgc agactgacat gcaattcata
 4801 ggtagagata acatttactg ggaagcacat ctatcatcac aaaaagcagg caagattttc
 4861 agactttctt agtggtgtaa atagaagcaa aagacgtaat taaaaacaaa atgaaacaaa
 4921 aaaaatcagt tgatacctgt ggtgtagaca tccagcaaaa aaatattatt tgcactacca
 4981 tcttgtctta agtctcaga cttagcaagg agaattgtaga ttccacagt atatatgtt
 5041 tcacaaaagg aaggagagaa acaaaagaaa atggcactga ctaaaactta gctagtgtta
 5101 taggaaagta atctcgtcta acagagattg cagtgtatct tatgtatgtc ctgagaatt
 5161 atgttgtact tttttccccc atttttaaat caaacagtgc tttacagagg tcagaaatgt
 5221 ttctttactg tttgtcaatt ctattatttc aatacagaac aatagcttct ataactgaaa
 5281 tatatttctt attgtatatt atgattgtcc ctgcacacct gaacactcct ccagctgatt
 5341 ttcaaatctc ctctgtctac tggcaggcca ttaagtattt catggaagat ctttgaggaa
 5401 cactgcaagt tcatatcata aacacatttg aaattgagta ttgggttgca ttgtatggag
 5461 ctatgttttg ctgtatcttc agaaaaaag; ttgttataa agcattcaca cccataaaaa
 5521 gatagattta aatattccag ctataggaaa gaaagtgcgt ctgctcttca ctctagtctc
 5581 agttggctcc ttcacatgca tgcctcttta tttctcctat ttgtcaaga aaataatagg
 5641 tcacgtcttg tctcacttta tgtcctgctc agcatggctc agatgcacgt tgtagataca
 5701 agaaggatca aatgaacag acttctggctc tgttacctac aacctagta ataagcacac
 5761 taactaataa ttgctaatta tgttttccat ctctaagggt cccatatttt tctgtttct
 5821 taaagatccc attatctggt tgttaactgaa gctcaatgga acatgagcaa tatttcccag
 5881 tcttctctcc catccaacag tctgtatgga ttgacagaac aggcagaaaa cacattgtta
 5941 cccagaatta aaaaactata tttgctctcc attcaatcca aaatggacct attgaaacta
 6001 aaatctaacc caatccattt aaatgatctc tatgggtgca aaggtcaaac tctgaaggg
 6061 aacctgtggg tgggtcacaa ttcaggctat atattcccca gggctcagcc agtggatcaa
 6121 tcattcatct cgtgacttct tctgtgtggt tgtttacct aatatctaaa ttaatatatt
 6181 cgtttattaa aatttaatat atttcgacga tgaatttctc aaggatattt ttctctgtgt
 6241 tgccttttgt tctggctttg tcaacagttt cggctgcgcc agagccgaaa ggtacccagg
 6301 tgcagctgca ggagtcgggg ggaggtcttg taaagccggg ggggtccctt agagctcctc
 6361 gtgcagcttc tggattcact ttcagaaacg cctggatgag ctgggtccgc caggctccag
 6421 ggaagggggt gtagtgggtc ggcogtatta aaagcaaaat tgatgggtggg acaacagact
 6481 atgctgcacc cgtgaaaggc agattcacca tctcaagaga tgattcaaaa aacacgttat
 6541 atctgcaaat gaatagcctg aaagccgagg acacagccgt atattactgt accacgggga
 6601 ttatgataac atttggggga gttatccctc cccogaattg gggccaggga accctggtca
 6661 cgtctcctcc agcctccacc aaggggccat cgtctctccc cgtgcttccc tctccaaaga
 6721 gcacctctgg gggcacagcg gccctgggct gctgtgtcaa ggactacttc cccgaacogg
 6781 tgcaggtgtc gtggaactca ggcgcctgga ccagcggcgt gcacacctt cgggtgtcc
 6841 tacagctctc aggactctac ttccttagca acgtgggtgac cgtgacctcc agcagcttgg
 6901 gcaaccagac ctacatctgc aacgtgaatc acaagccag caacaccaag gtggacaaga
 6961 aagttgagcc caaatcttgt gacaaaactc acacatgcgc accgtgcccc gcaactgaac
 7021 tcttgggggg accgtcagtc tctctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct
 7081 cccggacccc ttaggtcaca tgcgtgtgtg tggacgtgag ccaagaaag cctgaggtca
 7141 agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgaggagg
 7201 agcagtacaa cagcagctac cgtgtgttca gcttctcac cgtcctgcac caggactggc
 7261 tgaatggcaa gtagtacaag tgcaggtctt ccaacaaagc cctccagcc cccatcgaga
 7321 aaacatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat
 7381 cccgggatga gctgaccaag aaccaggtca gctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc
 7441 ccagcgacat cgcctgtggg tgggagagca atgggcagcc ggagaacaa tacaaagaca
 7501 ccctcccggt gctggactcc gaaggctcct tcttctctca cagcaagctc accgtggaca
 7561 agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctcgt gatgcatgag gctctgcaca
 7621 accactacac gcgaagagc ctctccctgt ctccgggtta agcccgagag ccgaaaaagc
 7681 tttctatgca gctgacacag ccaccctcgg tgcagtgct cccaggacaa accggccagg

7741	tcacctgctc	tggagatgca	ttgccagaaa	aatatgttta	ttggtaccag	cagaagtccg
7801	gccaggcccc	tgtgggtggtc	atctatgagg	acagcaaacg	accctccggg	atccctgaga
7861	gattctctgg	ctccagctca	gggacaatgg	ccaccttgac	tatcagtggtg	gccagggtgg
7921	aaagtgaagg	tgactactac	tggtactcaa	ctgacagcag	tggttatcat	aggagggtgt
7981	tcagcggagg	gaccaagctg	accgtcctag	gtcagcccaa	ggctgcccc	tcggctcactc
8041	tgttcccccc	ctcctctgag	gagcttcaag	ccaacaaggc	cacactgggtg	tgtctcataa
8101	gtgactccta	cccgggagcc	gtgacagtgg	cctgggaaggc	agatagcagc	cccgtaagg
8161	cgggagtggg	gaccaccaca	ccctccaaac	aaagcaacaa	caagtacggc	gccagcagct
8221	acctgagcct	gacgcttgag	cagtgggaagt	cccacaaaag	ctacagctgc	caggtcacgc
8281	atgaaggagg	caccgtggag	aagacagtgg	cccttgccaga	atgttcaccg	cgaggggagg
8341	gaagggccct	ttttgaaggg	ggaggaaact	tcgcgccatg	actcctctcg	tgcccccgcc
8401	acggaacact	gatgtgcaga	gggcccctcg	ccattgctgc	ttcctctgcc	cttccctgctc
8461	actctgaatg	tggcttcttt	gctactgcca	cagcaagaaa	taaaatctca	acatctaaat
8521	gggtttcctg	agatttttca	agagtctgta	agcacattcc	ttccccagca	ccccttgctg
8581	caggccagtg	ccaggcacca	acttggtctac	tgctgcccac	gagagaaatc	cagttcaata
8641	ttttccaaag	caaaatggat	tacatatgcc	ctagatccctg	atlaacaggt	gttttgtatt
8701	atctgtgctt	tcgcttcacc	cacattatcc	cattgcctcc	cctcgagggg	gggcccggta
8761	cccaattcgc	cctatagtga	gtcgtattac	gcgcgctcac	tgcccgctcg	tttcaaacgt
8821	cgtgactggg	aaaaccctgg	cgttacccaa	cttaatcgcc	ttgcagcaca	tccccctttc
8881	gccagctggc	gtaatatgca	agaggcccg	accgatcgcc	cttcccaaca	gttgccgagc
8941	ctgaatggcg	aatggaaatt	gtaagcgtta	atattttgtt	aaaattcgcg	ttaaaattttt
9001	gttaaatcag	ctcaattttt	aaccaatagg	cggaaatcgg	caaaatccct	tataaatcaa
9061	aagaatagac	cgagataggg	ttgagtgttg	ttccagtttg	gaacaagagt	ccaatattaa
9121	agaacgtgga	ctocaacgtc	aaaggggcgaa	aaacgctcta	tcaggggcgat	ggcccactac
9181	tcgggatcca	tatgacaaga	tgtgtatcca	ccttaactta	atgattttta	ccaaaatcat
9241	taggggattc	atcagtgctc	agggtaacgc	agaattaaca	ttccgtcagg	aaagcttatg
9301	atgatgatgt	gcttaaaaac	ttactcaatg	gctgggttatg	catatcgcaa	tacatgcgaa
9361	aaacctaaaa	gagcttgccg	ataaaaaagg	ccaatttatt	gctattttacc	gcggctttttt
9421	attgagcttg	aaagataaat	aaaatagata	ggtttttatt	gaagctaaat	cttctttatc
9481	gtaaaaaatg	ccctcttggg	ttatcaagag	ggctattata	tttcgcgaa	taacatcatt
9541	tggtagcga	ataactaagc	acttgtctcc	tgtttactcc	cctgagcttg	aggggttaac
9601	atgaaggtca	tcgatagcag	gataataata	cagtaaaacg	ctaaaccaat	aatccaaatc
9661	cagccatccc	aaattggtag	tgaatgatta	taaataaacg	caaacagtaa	tgggccaata
9721	acacoggttg	cattggtaag	gctcaccat	aatccctgta	aagcaccttg	ctgatgactc
9781	tttgtttgga	tagacatcac	tcctctgaat	gcaggtaaa	cgatcccccc	accagccaat
9841	aaaattaaaa	caggggaaaac	taaccaacct	tcagatatata	acgtataaaa	ggcaaatgca
9901	ctactatctg	caataaatcc	gagcagtact	gccgtttttt	cgcccattta	gtggtatttc
9961	ttcctgccac	aaaggcttgg	aatactgagt	gtaaaagacc	aagacccgta	atgaaaagcc
10021	aaccatcatg	ctattcatca	tcacgatttc	tgtaatagca	ccacacccgtg	ctggtattgc
10081	tatcaatcgc	ctgaaatcat	aatcaacaaa	tggcatcggt	aaataagtga	tgtatccga
10141	tcagcttttg	ttccctttag	tgagggttaa	ttgcgcgctt	ggcgtaatca	tggtcatagc
10201	tgttttctgt	gtgaaattgt	tatccgctca	caattccaca	caacatacga	gccgggaagca
10261	taaagtgtaa	agcctggggg	gcctaagtag	tgagctaact	cacatttaatt	gctgtgcgct
10321	caactgccgc	tttccagtcg	ggaacctgt	cgtgccagct	gcattaatga	atcgcccaac
10381	gcgcggggg	aggcgggttg	cgtattgggc	gctcttccgc	ttcctcgctc	actgaactgc
10441	tcgcgtcggg	cgttcggctg	cggcgagcgg	tatcagctca	ctcaaaggcg	gtaatacggg
10501	tatccacaga	atcaggggat	aacgcaggaa	agaacatgtg	agcaaaaaggc	cagcaaaaagg
10561	ccaggaaacc	taaaaaggcc	gcgttgctgg	cgtttttcca	taggctccgc	ccccctgacg
10621	agcatcacaa	aaatcgacgc	tcaagtcaga	ggtggcgaaa	cccgacagga	ctataaagat
10681	accaggcggt	ttcccttgga	agctccctcg	tgcgctctcc	tggtccgacc	ctgcgcgtta
10741	ccggatacct	gtccgccttt	ctcccttcgg	gaagcgtggc	gctttctcat	agctcacgct
10801	gtaggatatc	cagttccggtg	taggtcgctc	gctccaagct	gggctgtgtg	cacgaaccoc
10861	ccgttcagcc	cgacgcgtgc	gccttatccg	gtaactatcg	tcttgagtc	aaccgggtaa
10921	gacacgactt	atcgccactg	gcagcagcca	ctggtaacag	gattagcaga	gcgagggtatg
10981	tagggcggtg	tacagagtcc	ttgaagtggg	ggcctaacta	cggctcacct	agaaggacag
11041	tatttggtat	ctgcgctctg	ctgaagccag	ttaccttcgg	aaaaagagtt	ggtagctctt
11101	gatccggcaa	acaaaccacc	gctggtagog	gtgggttttt	tgtttgcaag	cagcagatta
11161	cgcgcagaaa	aaaaggatct	caagaagatc	ctttgatctt	ttctacgggg	cttgacgctc
11221	agtggaaaga	aaactcacgt	taagggtatt	tggtcatgag	attatcaaaa	aggatcttca
11281	cctagatcct	tttaaatata	aaatgaagtt	ttaaatcaat	ctaaagtata	tatgagtata
11341	cttgggtctga	cagttaccac	tgcttaatac	gtgaggcacc	tatctcagcg	atctgtctat
11401	ttcgttcatc	catagtggcc	tgactccocg	tcgtgtagat	aactacgata	cgggaggggct
11461	taccatctgg	cccagtgct	gcaatgatac	cgcgagaccc	acgctcacgc	gctccagatt
11521	tatcagcaat	aaaccagcca	gcccgaaggg	cgcgagcgag	aagtggctcct	gcaactttat
11581	ccgectccat	ccagctctatt	aattgttgcc	gggaagctag	agtaagtagt	tcgccaggtta
11641	atagtttgctg	caacgttggt	gcaattgcta	caggcatcgt	gggtgcacgc	tcgtcgtttg
11701	gtatggcttc	attcagctcc	ggttcccaac	gatcaaggcg	agttacatga	tccccatctg
11761	tgtgcaaaaa	agcgggttagc	tccttcgggtc	ctccgatcgt	tgtcagaagt	aagttggcg

11821 cagtggtatc actcatgggt atggcagcac tgcataatc tcttactgtc atgccatccg
 11881 taagatgctt ttctgtgact ggtgagtact caaccaagtc attctgagaa tagtgtatgc
 11941 ggcgaccgag ttgctcttgc ccggcgctcaa tacgggataa taccgcgcga catagcagaa
 12001 ccttaaaagt gctcatcatt ggaaaaagtt cttgggggog aaaactctca aggatcttac
 12061 cgtgtgtgag atccagttcg atgtaaccca ctcgtgcacc caactgatct tcagcatott
 12121 ttactttcac cagcgtttct ggtgagcaaa aaacaggaag gcaaaatgcc gcaaaaaagg
 12181 gaataagggc gacacggaaa tgttgaatac tcatactctt cctttttcaa tattattgaa
 12241 gcatttatca ggggtattgt cctcatgagc gatacatatt tgaatgtatt tagaaaaata
 12301 aacaaatagg ggttccgcgc acatttcccc gaaaagtgcc ac
 SEQ ID NO:104 (pInMOD (CMV-prepro-HCPro-CPA))
 1 ctgacgcgcc ctgtagcgcc gcattaaagc cggcggtgt ggtggttac gcgagcgtga
 61 ccgctacact tgcacgcgcc cttagcgccc ctcctttcgc tttcttccct tcttctctcg
 121 ccacgttcgc cggcatcaga ttggtatttg gccattgcat acggttgatc catatcataa
 181 tatgtacatt tatattggct catgtccaac attacgcga tggtagactt gattattgac
 241 tagttattaa tagtaataaa ttacgggggc attagttcat agcccatata tggagttcog
 301 cgttacataa cttacggtaa atggcccgcc tggctgacgc cccaaagacc cccgccatt
 361 gacgtcaata atgacgtatg ttcccatagt aacgcgaata gggactttcc attgacgtca
 421 atgggtggag tatttacggg aaactgcaca cttggcagta catcaagtg atcatatgcc
 481 aagtacgccc cctattgacg tcaatgacgg taaatggccc gcctggcatt atgcccagta
 541 catgacctta tgggaacttc ctacttgcca gtacatctac gtattagtca tgcgtattac
 601 atgggtggag cgtttttggc agtacatcaa tgggcgtgga tagcggtttg actcacgggg
 661 atttccaaag ctcaccccca ttgacgtcaa tgggagtttg ttttggcacc aaaatcaacg
 721 ggaactttcca aaatgtgta acaactccgc ccattgacg caaatgggog gtaggcgtgt
 781 aggggtggag gtctatataa gcagagctcg tttagtgaac cgtcagatcg cctggagacg
 841 ccatccacgc tgttttgacc tccatagaag acacggggac cgtatccagc tccggcgccg
 901 ggaacgggtg attggaacgc ggtttcccg tgccaagagt gacgtaaagta cgcctatag
 961 actctatagg cacacccctt tggctcttat gcattgctata ctggttttgg cttggggcct
 1021 atacaccccc gcttccctat gctataggtg atggtatagc ttacgtcata ggtgtgggtt
 1081 attgaccatt attgaccact cccctatttg tgacgatact ttccattact aatccataac
 1141 atggctcttt gccacaacta tctctatttg ctatatgcca atactctgtc cttcagagac
 1201 tgacacggac tctgtatttt tacaggatgg ggtccatttt attatttaca aattcacata
 1261 tacaacaacg cgttcccccg tgcccgagc ttttattaaa catagcgtgg gatctccacg
 1321 cgaatctcgg gtaagtgttc cggacatggg ctcttctcog gtacggcgog agcttcacac
 1381 tccgagccct ggtcccatgc ctccagcgcc tcatggtcgc tggcgagtc cttgctccta
 1441 acagtgaggc ccagacttag gcacagacaa atgcccacca ccaccagtg gccgcacaag
 1501 gccgtggcgg taggttatgt gtctgaaaat gagcgtggag attgggctcg cacggctgac
 1561 gcagatggaa gacttaaggc agcggcagaa gaagatgcag gcagctgagt tgtgtattc
 1621 tgataagagt cagaggtaac tcccggtgcg gtgctgttaa cgggtggaggg cagtgtagtc
 1681 tgagcagtag cgtgtgtcgc cgcgcgcgcc accagacata atagctgaca gactaacaga
 1741 ctgttctctt ccatgggtct tttctgcagt caccgtcgga ccatgtgtga acttgatatt
 1801 ttacatgatt ctctttacca attctgcccc gaattacact taaaacgact caacagctta
 1861 acgttggtctt gccacgcatt acttgactgt aaaactctca ctottaocga acttggcgt
 1921 aacctgcca ccaaaagcag aacaaaacat aacatcaaac gaatcgacog attgttaggt
 1981 aatcgtcacc tccacaaaaga ggcactcgct gtatccggtt ggcactgctag ctttatctgt
 2041 tccgggcaata cgtatcccat tgtacttggt gactggtctg atattcgtga gcaaaaaaga
 2101 cttatgggtat tgcgagcttc agtcgcacta caccgtcgtt ctgttactct ttatgagaaa
 2161 gcggtcccgcc tttcagagca atgttcaaa aaagctcatg accaatttct agcogacott
 2221 gcgagcattc taocagataa caccacaccc ctcatgtgca gtgatgctgg ctttaaagtg
 2281 ccatgggtata aatccggtga gaagctgggt tggtagtggt taagtogagt aagaggaaaa
 2341 gtacaatatg cagacctagg agcggaaaac tggaaaacta tcagcaactt acatgatatg
 2401 tcatctagtc actcaaaagc tttaggctat aagaggtgga ctaaaagcaa tccaatctca
 2461 tgccaaattc tattgtataa atctcgctct aaaggccgaa aaaatcagcg ctgcacacgg
 2521 actcatgtgc accacccgtc acctaaaatc tactcagcgt cggcaaaagg gccatgggtt
 2581 ctagcaacta acttacctgt tgaatttcga acacccaaac aacttggtta tatctattcg
 2641 aagcgaatgc agattgaaga aaccttccga gacttgaaaa gtccctgccta cggactaggc
 2701 ctacgccata gccgaacgag cagctcagag cgttttgata tcatgctgct aatcgccctg
 2761 atgcttcaac taacatgttg gcttgccggc gttcatgctc agaaaacagg ttgggacaag
 2821 cacttccagg ctaacacagt cagaaatcga aacgtactct caacagttcg cttaggcoat
 2881 gaagttttgc ggcattcttg ctacacataa acaagggaag acttactcgt ggctgcaacc
 2941 ctactagctc aaaattttat cacacatggt tacgcttttg ggaaattatg ataattgatc
 3001 agatcacttc tggctaataa aagatocagag ctctagagat ctgtgtgttg gttttttgtg
 3061 gatctgctgt gccttctagt tgcagcccat ctgttggttg cccctccccc gtgccttctc
 3121 tgaccctgga aggtgocact cccactgtcc tttcctaata aaatgaggaa attgcacgc
 3181 attgtctgag taggtgtcat tctattcttg ggggtggggg ggggcagcac agcaaggggg
 3241 aggattggga agacaatagc aggcattgct gggatgcggt gggctctatg ggtacctctc
 3301 tctctctctc tctctctctc tctctctctc tctctctctc cctctctctc tctctctctc
 3361 tctctctctc tctctctctc tctctctctc tctctctctc tctctctctc tctctctctc

3421 tgccttttat catcacttta aaaataaaaa acaattactc agtgccctgtt ataagcagca
 3481 attaattatg attgatgcct acatcacaac aaaaactgat ttaacaaatg gttgggtctgc
 3541 cttagaaagt atattttgaac attatcttga ttatatattt gataataata aaaaccttat
 3601 ccoctatcaa gaagtgtatgc ctatcattgg ttggaatgaa cttgaaaaaa attagccttg
 3661 aatacattac tggtaaggta aacgccattg tcagcaaatg gatccaagag aaccaactta
 3721 aagctcttctt gacggaatgt taattctcgt tgaccctgag cactgatgaa tccctaatg
 3781 attttggtaa aaatcattaa gttaagggtg atacacatct tgtcatatga tcccggtatg
 3841 gtgagtttagc tcactcatta ggcacccag gctttacact ttatgcttcc ggctcgtatg
 3901 ttgtgtggaa ttgtgagcgg ataacaattt cacacaggaa acagctatga ccatgatcac
 3961 gccaaagcgc caattaaacc tcactaaagg gaacaaaagc tggagctcca ccgcggtggc
 4021 ggcgcgtcta gaactagtgg atcccccggt ctgcaggaaat tcgatataaa gcttatcgat
 4081 accgctgacc tcgagcatca gattggctat tggccattgc atagcttcta tccatcatct
 4141 aatatgtaca ttatatattg ctcatgtcca acattaccgc catgttgaca ttgattattg
 4201 actagtattt aatagtaatc aattacgggg tcattagtgc atagcccata tatggagtgc
 4261 cgcgttacat aacttacggg aaatggcccg cctggctgac cgcccaacga ccccgccca
 4321 ttgacgtcaa taatgacgta tgttcccata gtaacgcca tagggacttt ccattgaagt
 4381 caatgggtgg agtatttacg gtaaaactgc cacttgccag tacatcaagt gtatcatatg
 4441 tcaagtacgc cccctattga cgtcaatgac ggtaaatggc ccgcctggca ttatgcccag
 4501 tacatgacct tatgggactt tcctacttgg cagtacatct acgtattagt catcgctatt
 4561 accatggtga tgcgggtttg gcagtacatc aatgggctg gatagcgggt tgactcacgg
 4621 ggtattccaa gtcttccccc cattgacgtc aatgggagtt tgttttgga ccaaaatcaa
 4681 cgggactttc caaaatgcg taacaactcc gccccattga cgcaaatggg cggtagcggt
 4741 gtacgggtgg aggtctatat aagcagagct cgtttagtga accgtcagat cgcctggaga
 4801 cgcctatcac gctgttttga cctccataga agacacgggg accgatccag cctccgoggc
 4861 cgggaacggg gcatgtgaac gcggattccc cgtgccaaga gtgacgtaag taocgcctat
 4921 agactctata ggcacacccc ttgtgctctt atgcatgcta tactgttttt ggcttggggc
 4981 ctatacacc cgccttctt atgctatagg tgatggata gcttagccta taggtgtggg
 5041 ttattgacca ttattgacca ctccctattt ggtgacgata ctttccatta ctaatccata
 5101 acatggctct ttgcacacac tatctctatt ggtatattgc caatactctg tccttcagag
 5161 actgacacgg actctgtatt ttacacggat ggggtcccat ttattattta caaatcaaa
 5221 tatacaacaa gcgcgtcccc cgtgcccga gtttttatta aacatagcgt gggatctcca
 5281 cgcgaatctc gggtagctgt tccggacatg ggtctctctc cggtagcggc ggagcttcca
 5341 catccgagcc ctggtcccat gcctccagcg gctcatggtc gctcggcagc tccctgtctc
 5401 taacagtggg ggcacagact aggcacagca caatgcccac caccaccagt gtgcgcgaca
 5461 aggcgtggc ggtagggtat ggtctgtaaa atgagcgtgg agattgggct cgcacggctg
 5521 acgcagatgg aagacttaag gcagcggcag aagaagatgc aggcagctga gttgttgtat
 5581 tctgataaga gtcagaggta actcccgctg cgggtgctgt aacgggtggg ggcagtgtag
 5641 tctgagcagt actcgttctg gccgcgcgcg ccaccagaca taatagctga cagactaaca
 5701 gactgttctt ttccatgggt cttttctgca gtcaccgtcg gatcaatcat tcatctcgtg
 5761 acttcttctg gtgtggtgtt tacctatata tctaaattta atatttctgt tattaaaaat
 5821 taatatattt cgacgatgaa ttcttcaagg atattttctt tctgttctgc tttgggtctg
 5881 gctttgtcaa cagtttctgg tcgcccagag ccgaaaggta cccaggtgca gctcaggag
 5941 tcggggggag gcttggtaaa gccggggggg tcccttagag tctctgtgc agcctctgga
 6001 ttcactttea gaaacgcctg gatgagctgg gtcgcccagg ctccagggaa ggggctggag
 6061 tgggtcggcc gtattaaaag caaaattgat ggtgggacaa cagactatgc tgcacccgtg
 6121 aaaggcagat tcacatctc aagagatgat tcaaaaaaca cgttatatct gcaaatgaat
 6181 agcctgaaa cagaggacac agccgtatat tactgtacca cggggattat gataaacatt
 6241 gggggagtta tccctcccc gaattggggc cagggaaacc tggtaaccgt ctctcagcc
 6301 tccaaccaag gcccatcggt cttcccccgt gcaacctct ccaagagcac ctctgggggc
 6361 acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttcccg aaccggtgac ggtgtctg
 6421 aactcaggcg cccctgaccg cggcgtgcac acccttccgg ctgtcctaca gtcctcagga
 6481 ctctacttcc tttagcaact ggtgaccgtg cctccagca gcttgggac ccagacctac
 6541 atctgcaacg tgaatcaca gccacagca accaagggtg acaagaaagt tgagcccaaa
 6601 tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg tgcacagcac ctgaactcct ggggggaccc
 6661 tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacacctca tgatctcccg gaacctgag
 6721 gtcacatgct tgggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac
 6781 gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaagccgc gggaggagca gtacaacagc
 6841 acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag
 6901 tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa
 6961 gccaaagggc agcccccaga accacagggtg tacacctctg ccccatcccg ggtagagctg
 7021 accaagaacc aggtcagcct gacctgctg gtcaaaagg tctatcccg cgacatcgcc
 7081 gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccggtctg
 7141 gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag
 7201 caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggtc tgcacaacca ctacaocag
 7261 aagagcctct cctgtctccc ggttaaagcg ccagagccga agcttctcta tgagctgaca
 7321 cagccacctc cgggtgtcagt gtccccagga caaacggcca ggatcaactg ctctggagat
 7381 gcatggccag aaaaatatgt ttattggtac cagcagaagt caggccaggc cctgtgtgtg
 7441 gtcactatag aggcacagaa acgacctcc gggatccctg agagattctc tggctccagc

5	7501	tcaggggacaa	tggccacctt	gactatcagt	ggggcccagg	tggaaagatga	agggtgactac
	7561	tactgttact	caactgacag	cagtgggtat	catagggagg	tgttcagcgg	agggaccaag
	7621	ctgaccgtcc	taggtcagcc	caaggctgcc	ccctcgggtca	ctctgttccc	accctcctct
	7681	gaggagcttc	aagccaaaca	ggccacactg	gtgtgtctca	taagtgtactc	ctaccoggga
	7741	gcgctgacag	tggcctggaa	ggcagatagc	agcccccgtca	aggcgggagt	ggagaccacc
	7801	acacccctcca	aacaaagcaa	caacaagtac	gcggccagca	gctacctgag	cctgacgctt
	7861	gagcagtggg	agtcccacaa	aagctacagc	tggcagggtca	cgcatgaagg	gagcaccgtg
	7921	gagaagacag	tggccctctgc	agaatgtttca	ccgcggagg	agggaaggcc	cctttttgaa
	7981	ggggggaggaa	acttcgogcc	atgactcctc	tcgtgcccc	cgcaaggaa	actgatgtgc
10	8041	agagggccct	ctgcccattgc	tgttctctct	gcccttctct	gtcactctga	atgttgcttc
	8101	tttgcactgc	ccacagcaag	aaataaaaatc	tcaacatcta	aatgggtttc	ctgagatttt
	8161	tcaagagtgc	ttaagcacat	tccttcccca	gcaccccttg	ctgcaggcca	gtgccaggca
	8221	ccaacttggc	tactgtgtgc	catgagagaa	atccagttca	atatttttcca	aagcaaaatg
	8281	gattacatat	gccctagatc	ctgattaaca	gggtgtttgt	attatctgtg	ctttcgcttc
15	8341	accacacatta	tcccattgcc	tcccctcgac	tcgagggggg	gcccggtacc	caattcgccc
	8401	tatagttagt	cgtattacgc	gcgctcactg	gccgtcgttt	tacaacgtcg	tgactgggaa
	8461	aacccctggg	ttacccaact	taatcgccct	gcagcacatc	cccttctgc	cagctggcgt
	8521	aataagcgag	aggccgcac	cgatcgccct	tcccacagt	tgccgagcct	gaatggcgaa
	8581	tggaaatgt	aagcgttaat	attttgttaa	aattcgctt	aaatttttgt	taaatcagct
20	8641	catttttttaa	ccaataggcc	gaaatcggca	aaatccctta	taaatcaaaa	gaatagaccg
	8701	agataggggt	gagtgttgtt	ccagtttggg	acaagagtcc	actattaaag	aacgtggact
	8761	ccaacgtcaa	aggcgcaaaa	accgtctatc	aggcgatagg	cccactactc	cgggatcata
	8821	tgacaagatg	tgtatccacc	ttaacttaat	gattttttacc	aaaatcatta	ggggatttacc
	8881	cagtgtctag	ggccaacgag	aatttaacatt	ccgtcaggaa	agcttatgat	gatgtgtgc
25	8941	ttaaaaactt	actcaatggc	tggttatgca	tatcgcaata	catcgcaaaa	accataaaga
	9001	gcttgccgat	aaaaaaggcc	aattttattgc	tattttaccgc	ggcttttttat	tgagcttgaa
	9061	agataaaata	aatagatagg	ttttatttga	agctaaatct	tctttatcgt	aaaaaatgcc
	9121	ctcttggggt	atcaagagg	tcattatatt	tcggggaata	acatcatttg	gtgacgaat
	9181	aactaagcac	ttgtctcctg	tttactcccc	tgagcttgag	gggttaacat	gaaggtcatc
30	9241	gatagcagga	taataatata	gtaaaaagct	aaaccaataa	tccaaatcca	gccatcccaa
	9301	attggttagt	aatgattata	aataacagca	aacagtaagt	ggccaataac	accggttgca
	9361	ttggtaaggc	tcaccaataa	tcctgttaaa	gcaccttgct	gatgactctt	tgtttggaata
	9421	gacatcactc	cctgtaatgc	aggtaaaagc	atcccaccac	cagccaataa	aattaaaaca
	9481	gggaaaaacta	accaaccctc	agatataaac	gctaaaaagg	caaatgcact	actatctgca
35	9541	ataaatccga	gcagtaactg	cgttttttgc	cccatattag	ggctatttct	cctgcacaaa
	9601	aggcttgga	tactgagtgt	aaaagaccaa	gacccgtaat	gaaaagccaa	ccatcatgct
	9661	atccatcatc	acgatttctg	taatagcacc	acacgctgct	ggatttgcta	tcaatgcgct
	9721	gaaataataa	tcaccaaatg	gcatoogtaa	ataagttagt	tataccgata	agcttttgggt
	9781	cccttttagt	agggttaatt	gcgcgcttgg	cgtaatcatg	gtcatagctg	tttctgtgt
40	9841	gaaattgtta	tcgctcaca	attccacaca	acatcagagc	cggaagcata	aagtgttaag
	9901	cctgggggtg	ctaattgagc	agctaaactc	cattaattgc	gttgcgctca	ctgcgcgctt
	9961	tccagtcggg	aaacctgtgc	tgccagctgc	attaatgaat	cggccaacgc	gcggggagag
	10021	gcgggtttgc	tattgggggc	tcttccgctt	cctcgctcac	tgactcgtcg	cgtcggtgc
45	10081	ctcggctgcg	gcgagcggta	tcagctcact	caaaaggcgt	aatacggtta	tccacagaat
	10141	caggggataa	cgcaggaaag	aacatgttag	caaaaggcca	gcaaaaggcc	aggaaaccgt
	10201	aaaaggccgc	gttgctggcg	tttttccata	ggctccgccc	ccctgacgag	catcacaaaa
	10261	atcgacgctc	aagtccagag	tggcgaaaac	cgacaggact	ataaagatac	caggcgtttc
	10321	ccctcggga	ctccctcgtg	cgctctcctg	ttccgacctc	gcogcttacc	ggatacctgt
	10381	ccgcctttct	cccttcggga	agcgtggcgc	tttctcatag	ctcacgctgt	aggatatctc
50	10441	gttcggtgta	ggctcgttgc	tccaagctgg	gctgtgtgca	cgaacccccc	gttcagcccg
	10501	acogctgogc	cttatccggt	aactatcgtc	ttgagttcaa	cccggttaag	cacgacttat
	10561	cgccactggc	agcagccact	ggtaacagga	ttagcagagc	gaggtatgta	ggcgggtgcta
	10621	cagagttctt	gaagtgggtg	cctaactacg	gctacactag	aaggacagta	tttggtatct
	10681	gcgctctgct	gaagccaggt	accttcggaa	aaagagttgg	tagctcttga	tccggcgaac
55	10741	aaaaccacgc	tggtagcggg	ggtttttttg	tttgcaagca	gcagattacg	cgcagaaaaa
	10801	aaggatctca	agaagatcct	ttgatctttt	ctacggggtc	tgacgctcag	tggaaacgaa
	10861	actcacgtta	agggtatttg	gtcatgagat	tatcaaaaag	gatcttcacc	tagatccttt
	10921	taaatcaaaa	atgaagtgtt	aaatcaatct	aaagtatata	tgagtaaaat	tggtctgaca
	10981	gttaccaatg	cttaatcagt	gaggcaccta	tctcagcgat	ctgtctatct	cgttcaccca
60	11041	tagttgcttg	actccccgtc	gtgtagataa	ctacgatacg	ggaggggtta	ccatctggcc
	11101	ccagtgtgct	aatgataacc	cgagacccac	gctcaccggc	tccagattta	tcagcaataa
	11161	accagccagc	cggaaagggc	gagcgcagaa	gtggtcctgc	aaactttatc	gctcccatcc
	11221	agtcctattaa	ttgttgccgg	gaagctagag	taagtgttcc	gccagttaat	agtttgccga
	11281	acgttggtgc	cattgtctaca	ggcatcgtgg	gttcacgctc	gtcgtttggg	atggcttcat
65	11341	tcagctccgg	ttcccaacga	tcaggcagag	ttacatgatc	cccocatgtt	tgcaaaaaag
	11401	cggttagctc	cttcggctcct	ccgatcgttg	tcagaagtaa	gttggccgca	gtgttatcac
	11461	tcattggttat	ggcagcactg	cataattctc	ttactgtcat	gccatccgta	agatgctttt
	11521	ctgtgactgg	tgagtactca	accaagtcat	tctgagaata	gtgtatgcgg	cgacogagtt

5

11581 gctcttgccc ggcgtaata cgggataata cgcgcgcaca tagcagaact ttaaaagtgc
11641 tcatcattgg aaaacgttct tcggggcgaa aactctcaag gatcttaccg ctgttgagat
11701 ccagttcgat gtaacccact cgtgcaccca actgatcttc agcatctttt actttcacca
11761 gcgtttctgg gtgagcaaaa acaggaaggc aaaatgcgcg aaaaaaggga ataagggcga
11821 caoggaaatg ttgaatactc atactcttcc tttttcaata ttattgaagc atttatcagg
11881 gttattgtct catgagcggg tacatatttg aatgtattta gaaaaataaa caaatagggg
11941 ttccgcgcac atttccccga aaagtgcac

10

20

30

41

40

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

【図 1】

Prom	ブレプロ	目的遺伝子	プロ	目的遺伝子	ポリA
------	------	-------	----	-------	-----

【図 2】

IS	Oval Prom	ブレプロ	重鎖	プロ	軽鎖	ポリA	IS
----	-----------	------	----	----	----	-----	----

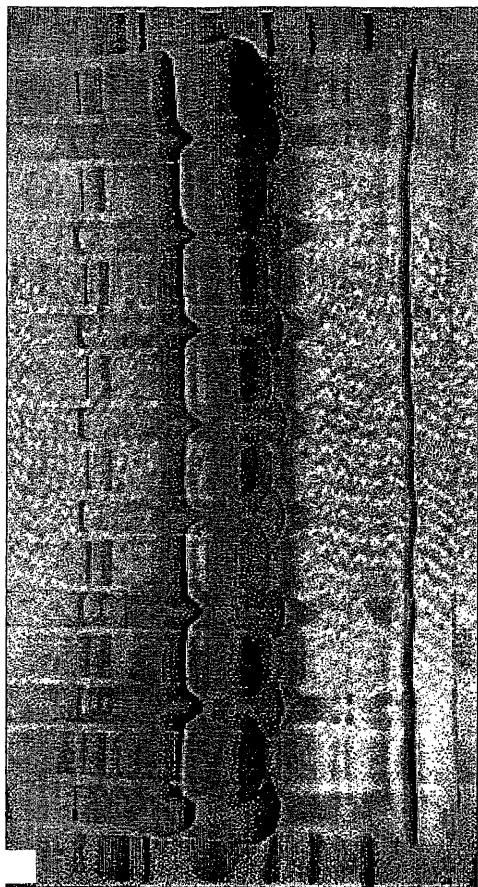
【図 3】

プロモータ	セクロピン ブレプロ	目的遺伝子	CS	目的遺伝子	ポリA
-------	---------------	-------	----	-------	-----

【図 4】

IS	Prom	SS	目的遺伝子	CS	目的遺伝子	ポリA	IS
----	------	----	-------	----	-------	-----	----

【図 5】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US03/41261

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : C12P 21/00; A01K 67/027, 67/033; C07H 21/04; C12N 15/00

US CL : 536/23.1; 800/4,7,14,19,21

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)
U.S. : 536/23.1; 800/4,7,14,19,21

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)
Please See Continuation Sheet

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6,759,573 (OLHOFT et al.) 6 Jul. 2004 (6.7.2004), see entire document	1-3
Y	US 5,998,698 (COOPER et al.) 7 Dec 1999 (7.12.1999), see entire document	1-35
Y	KANDA, M. Genetic Fusion of an alpha-Subunit Gene to the Follicle-Stimulating Hormone and Chorionic Gonadotropin-beta Subunit Genes; Production of a Bifunctional Protein. Mol. Endocrinology. November 1999, vol 13, No. 11, pages 1873-1881, see entire document	1-35
Y	HOUEBINE, L.M., Transgenic animal Bioreactors. Transgenic Research. October 2000, Vol 9, No. 4-5, pages 305-320, see entire document	24-35
Y	IZSVAK, Z., Sleeping Beauty, a wide Host-range Transposon Vector for genetic Transformation in vertebrates. J. Mol. Biol. September 2000, Vol 302, No 1, pages 93-102, see entire document	19,20

☐ 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 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

22 September 2004 (22.09.2004)

Date of mailing of the international search report

03 NOV 2004

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

Amy J. Nelson

Telephone No. (571) 272-0547

PCT/US03/41261

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Continuation of B, FIELDS SEARCHED Item 3:
EAST, STN:FILE MEDICINE, MEDLINE
Cecropin B, transposons, multimeric proteins, transgenic animals

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/US03/41261
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)	
This international report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:	
1.	☐ Claim Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2.	☐ Claim Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.	☒ Claim Nos.: 36-39 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)	
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:	
1.	☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.	☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.	☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.	☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Remark on Protest	☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(31)優先権主張番号 60/441,405

(32)優先日 平成15年1月21日(2003.1.21)

(33)優先権主張国 米国(US)

(31)優先権主張番号 60/441,447

(32)優先日 平成15年1月21日(2003.1.21)

(33)優先権主張国 米国(US)

(31)優先権主張番号 60/441,502

(32)優先日 平成15年1月21日(2003.1.21)

(33)優先権主張国 米国(US)

(31)優先権主張番号 10/609,019

(32)優先日 平成15年6月26日(2003.6.26)

(33)優先権主張国 米国(US)

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(71)出願人 591062227

ザ・ボード・オブ・スーパーバイザーズ・オブ・ルイジアナ・ステート・ユニバーシティ・アンド
・アグリカルチュラル・アンド・メカニカル・カレッジ

LOUISIANA STATE UNIVERSITY AGRICULTURAL AND
MECHANICAL COLLEGE

アメリカ合衆国 ルイジアナ州 70803 ベイトン ルージュ (番地なし)

(74)代理人 100100549

弁理士 川口 嘉之

(74)代理人 100090516

弁理士 松倉 秀実

(74)代理人 100106622

弁理士 和久田 純一

(74)代理人 100089244

弁理士 遠山 勉

(72)発明者 クーパー, リチャード ケイ.

アメリカ合衆国 ルイジアナ 70810 ベイトン ルージュ ウッドビュー コート 622

(72)発明者 フィオレッティ, ウィリアム シー.

アメリカ合衆国 テキサス 76051 グレープバイン レークリッジ ロード ドライブ 2
225

(72)発明者 カッド, ゲイリー ジー.

アメリカ合衆国 テキサス 76051 グレープバイン アpartment 1111 ターナー
ロード 501

Fターム(参考) 4B024 AA01 AA11 BA43 BA44 CA04 DA02 EA04 FA02 GA11

4H045 AA11 AA20 BA10 CA40 DA75 EA20 EA50 FA74