(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-537165
(P2024-537165A)
(43)公表日　令和6年10月10日(2024.10.10)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ｃ１２Ｎ　15/63　(2006.01)		Ｃ１２Ｎ	15/63	ＺＺＮＡ　４Ｂ０６５
Ｃ１２Ｎ　15/864　(2006.01)		Ｃ１２Ｎ	15/864	１００Ｚ
Ｃ１２Ｎ　5/10　(2006.01)		Ｃ１２Ｎ	5/10	
Ｃ１２Ｎ　15/35　(2006.01)		Ｃ１２Ｎ	15/35	
Ｃ１２Ｎ　15/12　(2006.01)		Ｃ１２Ｎ	15/12	

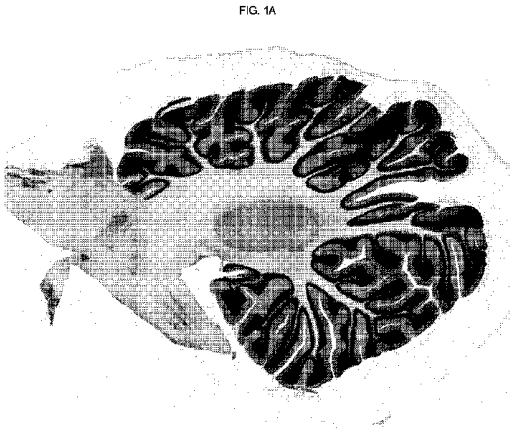
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全90頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-520839(P2024-520839)
(86)(22)出願日　令和4年10月5日(2022.10.5)
(85)翻訳文提出日　令和6年6月3日(2024.6.3)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/077586
(87)国際公開番号　WO2023/060112
(87)国際公開日　令和5年4月13日(2023.4.13)
(31)優先権主張番号　63/252,520
(32)優先日　令和3年10月5日(2021.10.5)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　520046421
アレン インスティテュート
アメリカ合衆国 ９８１０９ ワシントン，シアトル，ウエストレイク アヴェニュー ノース ６１５
(74)代理人　100077012
弁理士　岩谷 龍
(72)発明者　デイグル，タニア
アメリカ合衆国 ９８１０９ ワシントン，シアトル，ウェストレイク アヴェニュー ノース ６１５
(72)発明者　レイン，エドワード セバスティアン
アメリカ合衆国 ９８１０９ ワシントン，シアトル，ウェストレイク アヴェニュー ノース ６１５
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　小脳と第２の種類の細胞において遺伝子発現を調節するための人工発現コンストラクト

(57)【要約】
標的とする特定の種類の中枢神経系細胞において遺伝子発現を調節するための人工発現コンストラクトについて述べる。本発明の人工発現コンストラクトは、小脳の細胞と第２の種類の細胞における合成遺伝子の発現または遺伝子発現の調節に使用することができる。



【特許請求の範囲】
【請求項１】
インビボまたはインビトロで、小脳の深部小脳核（ＤＣＮ）細胞内と新皮質第５層の脳外投射型（extraencephalic）グルタミン酸作動性（Ｌ５ ＥＴ）ニューロン内において異種遺伝子を発現させる方法であって、
小脳のＤＣＮ細胞と新皮質のＬ５ ＥＴニューロンとを含む試料または対象に、（ｉ）ｅＨＧＴ_４５３ｍエンハンサーと（ii）プロモーターと（iii）異種コード配列とを含む人工発現コンストラクトを含む投与可能な組成物を、十分な用量と十分な期間で提供することによって、前記小脳のＤＣＮ細胞内と前記新皮質のＬ５ ＥＴニューロン内において異種遺伝子を発現させる工程を含む、方法。
【請求項２】
前記人工発現コンストラクトが、血液脳関門を通過するカプシドに関連している、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記カプシドが、ＰＨＰ.ｅＢ、ＡＡＶ-ＢＲ１、ＡＡＶ-ＰＨＰ.Ｓ、ＡＡＶ-ＰＨＰ.ＢまたはＡＡＶ-ＰＰＳである、請求項３に記載の方法。
【請求項４】
ｅＨＧＴ_４５３ｍエンハンサーのコア、ｅＨＧＴ_０２３ｈ ｖ３エンハンサーのコア、ｅＨＧＴ_３８７ｍエンハンサーのコアおよび／またはＭＧＴ_Ｅ１１６エンハンサーのコアを含む、コンカテマー化されたコア。
【請求項５】
配列番号１０３に示される配列、配列番号２５に示される配列、配列番号１０５に示される配列および／もしくは配列番号１２１に示される配列、または配列番号１０３に示される配列、配列番号２５に示される配列、配列番号１０５に示される配列および／もしくは配列番号１２１に示される配列と少なくとも９０％の配列同一性を有する配列を含む、請求項４に記載のコンカテマー化されたコア。
【請求項６】
ｅＨＧＴ_４５３ｍのコア、ｅＨＧＴ_０２３ｈ ｖ３のコア、ｅＨＧＴ_３８７ｍのコアおよび／またはＭＧＴ_Ｅ１１６のコアを、２コピー、３コピー、４コピー、５コピー、６コピー、７コピー、８コピー、９コピーまたは１０コピー含む、請求項４に記載のコンカテマー化されたコア。
【請求項７】
配列番号１０３に示される配列、配列番号２５に示される配列、配列番号１０５に示される配列および／もしくは配列番号１２１に示される配列、または配列番号１０３に示される配列、配列番号２５に示される配列、配列番号１０５に示される配列および／もしくは配列番号１２１に示される配列と少なくとも９０％の配列同一性を有する配列を、２コピー、３コピー、４コピー、５コピー、６コピー、７コピー、８コピー、９コピーまたは１０コピー含む、請求項４に記載のコンカテマー化されたコア。
【請求項８】
配列番号１０３に示される配列を、２コピー、３コピー、４コピー、５コピー、６コピー、７コピー、８コピー、９コピーまたは１０コピー有する、請求項４に記載のコンカテマー化されたコア。
【請求項９】
配列番号２５に示される配列を、２コピー、３コピー、４コピー、５コピー、６コピー、７コピー、８コピー、９コピーまたは１０コピー有する、請求項４に記載のコンカテマー化されたコア。
【請求項１０】
配列番号１０５に示される配列を、２コピー、３コピー、４コピー、５コピー、６コピー、７コピー、８コピー、９コピーまたは１０コピー有する、請求項４に記載のコンカテマー化されたコア。
【請求項１１】

配列番号121に示される配列を、2コピー、3コピー、4コピー、5コピー、6コピー、7コピー、8コピー、9コピーまたは10コピー有する、請求項４に記載のコンカテマー化されたコア。
【請求項１２】
配列番号103に示される配列を3コピー有する、請求項８に記載のコンカテマー化されたコア。
【請求項１３】
配列番号25に示される配列を3コピー有する、請求項９に記載のコンカテマー化されたコア。
【請求項１４】
配列番号105に示される配列を3コピー有する、請求項１０に記載のコンカテマー化されたコア。
【請求項１５】
配列番号121に示される配列を3コピー有する、請求項１１に記載のコンカテマー化されたコア。
【請求項１６】
配列番号104に示される配列を有する、請求項１２に記載のコンカテマー化されたコア。
【請求項１７】
配列番号26に示される配列を有する、請求項１３に記載のコンカテマー化されたコア。
【請求項１８】
配列番号106に示される配列を有する、請求項１４に記載のコンカテマー化されたコア。
【請求項１９】
配列番号122に示される配列を有する、請求項１５に記載のコンカテマー化されたコア。
【請求項２０】
人工発現コンストラクトであって、
（ｉ）3xcore3_eHGT_453m、eHGT_023m、3xCore-eHGT_023h v3、eHGT_181h、eHGT_023h v2、eHGT_356h、eHGT_467m、eHGT_483m、eHGT_796h、eHGT_588m、eHGT_007m、eHGT_589m、eHGT_963m、3xcore2_eHGT_387m、eHGT_882m、MGT_E122、MGT_E146、3xcore_MGT_E116、MGT_E150、eHGT_1032h、eHGT_1027hおよび／またはeHGT_1027mから選択されるエンハンサーと、
（ii）プロモーターと、
（iii）異種コード配列と
を含む、人工発現コンストラクト。
【請求項２１】
前記異種コード配列が、エフェクターエレメントまたは発現可能なエレメントをコードする、請求項２０に記載の人工発現コンストラクト。
【請求項２２】
前記エフェクターエレメントが、レポータータンパク質または機能性分子を含む、請求項２１に記載の人工発現コンストラクト。
【請求項２３】
前記レポータータンパク質が、蛍光タンパク質である、請求項２２に記載の人工発現コンストラクト。
【請求項２４】
前記機能性分子が、機能性イオントランスポーター、機能性酵素、機能性転写因子、機能性受容体、機能性膜タンパク質、機能性細胞輸送タンパク質、機能性シグナル伝達分子、機能性神経伝達物質、機能性カルシウムレポーター、機能性チャネルロドプシン、機能

性CRISPR/Cas分子、機能性editase、機能性ガイドRNA分子、機能性マイクロRNA、機能性相同組換えドナーカセット、またはデザイナー薬剤のみで活性化される機能性デザイナー受容体（DREADD）である、請求項２２に記載の人工発現コンストラクト。

【請求項２５】

前記発現可能なエレメントが、非機能性分子を含む、請求項１９に記載の人工発現コンストラクト。

【請求項２６】

前記非機能性分子が、非機能性イオントランスポーター、非機能性酵素、非機能性転写因子、非機能性受容体、非機能性膜タンパク質、非機能性細胞輸送タンパク質、非機能性シグナル伝達分子、非機能性神経伝達物質、非機能性カルシウムレポーター、非機能性チャネルロドプシン、非機能性CRISPR/Cas分子、非機能性editase、非機能性ガイドRNA分子、非機能性マイクロRNA、非機能性相同組換えドナーカセット、またはデザイナー薬剤のみで活性化される非機能性デザイナー受容体（DREADD）である、請求項２５に記載の人工発現コンストラクト。

【請求項２７】

血液脳関門を通過するカプシドに関連している、請求項２０に記載の人工発現コンストラクト。

【請求項２８】

前記カプシドが、PHP.eB、AAV-BR1、AAV-PHP.S、AAV-PHP.BまたはAAV-PPSである、請求項２７に記載の人工発現コンストラクト。

【請求項２９】

スキッピングエレメントを含むか、またはスキッピングエレメントをコードする、請求項２０に記載の人工発現コンストラクト。

【請求項３０】

前記スキッピングエレメントが、2Aペプチドまたは内部リボソーム導入部位（IRES）である、請求項２９に記載の人工発現コンストラクト。

【請求項３１】

前記2Aペプチドが、T2A、P2A、E2AまたはF2Aである、請求項３０に記載の人工発現コンストラクト。

【請求項３２】

3xcore3_eHGT_453m、eHGT_023m、3xCore-eHGT_023h v3、eHGT_181h、eHGT_023h v2、eHGT_356h、eHGT_467m、eHGT_483m、eHGT_796h、eHGT_588m、eHGT_007m、eHGT_589m、eHGT_963m、3xcore2_eHGT_387m、eHGT_882m、MGT_E122、MGT_E146、3xcore_MGT_E116、MGT_E150、eHGT_1032h、eHGT_1027h、eHGT_1027m、AAV、scAAV、rAAV、pAAV、minBglobin、CMV、minCMV、minCMV*、minRho、minRho*、蛍光タンパク質、10aa、H2B、H2Bmod、H2B*、hsA2、Cre、iCre、dgCre、FlpO、tTA2、SP10、タグカセット、核移行タンパク質、自己切断ペプチド、WPRE、WPRE3、hGHpAおよび／もしくはBGHpAから選択される一連の特徴を含むか、またはこれらから選択される一連の特徴をコードする、請求項２０に記載の人工発現コンストラクト。

【請求項３３】

eHGT_023m-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
hsA2-3xCore-eHGT_023h v3-minRho-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
hsA2-eHGT_181h-minRho-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
hsA2-eHGT_023h v2-minRho-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
eHGT_356h-minRho*-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
eHGT_467m-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
eHGT_483m-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
eHGT_796h-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
eHGT_588m-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；

eHGT_007m-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
eHGT_589m-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
eHGT_963m-minBG-[異種コード配列]-P2A-3XFLAG-10aa-H2B-WPRE3-BGHpA；
eHGT_963m-minBG-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
3xcore3_eHGT_453m-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
3xcore2_eHGT_387m-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
eHGT_882m-minBglobin-[異種コード配列]-P2A-3XFLAG-10aa-H2B-WPRE3-BGHpA；
eHGT_882m-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
MGT_E122-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-bGHpA；
MGT_E146-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-bGHpA；
3xCore_MGT_E116-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-bGHpA；
MGT_E150-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-bGHpA；
eHGT_1032h-minBglobin-[異種コード配列]-P2A-3XFLAG-10aa-H2B-WPRE3-BGHpA；
eHGT_1032h-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
eHGT_1027h-minBglobin-[異種コード配列]-P2A-3XFLAG-10aa-H2B*-WPRE3-BGHpA；
eHGT_1027h-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
eHGT_1027m-minBglobin-[異種コード配列]-P2A-3XFLAG-10aa-H2B*-WPRE3-BGHpA；
eHGT_1027m-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
eHGT_023m-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
hsA2-3xCore-eHGT_023h v3-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
hsA2-eHGT_181h-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
hsA2-eHGT_023h v2-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
eHGT_356h-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
eHGT_467m-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
eHGT_483m-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
eHGT_796h-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
eHGT_588m-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
eHGT_007m-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
eHGT_589m-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
eHGT_963m-minBG-[異種コード配列]-P2A-3XFLAG-10aa-H2B-[転写後調節エレメント]；
eHGT_963m-minBG-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
3xcore3_eHGT_453m-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
3xcore2_eHGT_387m-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
eHGT_882m-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-P2A-3XFLAG-10aa-H2B-[転写後調節エレメント]；
eHGT_882m-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
MGT_E122-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
MGT_E146-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
3xCore_MGT_E116-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
MGT_E150-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；

eHGT_1032h-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-P2A-3XFLAG-10aa-H2B-[転写後調節エレメント]；
eHGT_1032h-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
eHGT_1027h-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-P2A-3XFLAG-10aa-H2B*-[転写後調節エレメント]；
eHGT_1027h-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
eHGT_1027m-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-P2A-3XFLAG-10aa-H2B*-[転写後調節エレメント]；および
eHGT_1027m-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]
から選択される一連の特徴を含むか、またはこれらから選択される一連の特徴をコードする、請求項２０に記載の人工発現コンストラクト。

【請求項３４】

請求項２０に記載の人工発現コンストラクトを含むベクター。

【請求項３５】

ウイルスベクターである、請求項３４に記載のベクター。

【請求項３６】

前記ウイルスベクターが、組換えアデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターである、請求項３５に記載のベクター。

【請求項３７】

請求項２０に記載の人工発現コンストラクトを含むトランスジェニック細胞。

【請求項３８】

小脳の細胞、GABA作働性ニューロン、グルタミン酸作動性ニューロン、非神経細胞、コリン作動性介在ニューロン、中型有棘ニューロン（MSN）および／または脊髄運動ニューロンを含む、請求項３７に記載のトランスジェニック細胞。

【請求項３９】

前記小脳の細胞が、プルキンエ細胞、分子層介在ニューロン（MLI）細胞、深部小脳核（DCN）細胞、バーグマングリア、顆粒細胞、苔状線維（MF）細胞、葉状白質部（WM）および／またはオリゴデンドロサイトを含む、請求項３８に記載のトランスジェニック細胞。

【請求項４０】

前記GABA作働性ニューロンが、Pvalbニューロン、Sstニューロン、Lamp5ニューロン、Vipニューロン、内側基底核原基（MGE）（Sst/Pvalb）細胞および／またはGABA作働性ニューロン全体を含む、請求項３８に記載のトランスジェニック細胞。

【請求項４１】

前記Pvalbニューロンが、シャンデリア細胞を含む、請求項４０に記載のトランスジェニック細胞。

【請求項４２】

前記Sstニューロンが、Sst Chodl細胞を含む、請求項４０に記載のトランスジェニック細胞。

【請求項４３】

前記グルタミン酸作動性ニューロンが、グルタミン酸作動性ニューロン全体、第５層の脳外投射型（extraencephalic）グルタミン酸作動性（L5 ET）ニューロン、第５層の近傍投射型（NP）ニューロン、第５層の終脳内投射型（IT）ニューロン、および／または視床のグルタミン酸作動性ニューロンを含む、請求項３８に記載のトランスジェニック細胞。

【請求項４４】

前記非神経細胞が、アストロサイト、オリゴデンドロサイト、周皮細胞または特殊平滑筋細胞（SMC）を含む、請求項３８に記載のトランスジェニック細胞。

【請求項４５】

マウス細胞、ヒト細胞または非ヒト霊長類細胞である、請求項３７に記載のトランスジ

ェニック細胞。
【請求項４６】
請求項２０に記載の人工発現コンストラクトを含む非ヒトトランスジェニック動物。
【請求項４７】
マウスまたは非ヒト霊長類である、請求項４６に記載の非ヒトトランスジェニック動物。
【請求項４８】
請求項２０に記載の人工発現コンストラクトを含む投与可能な組成物。
【請求項４９】
請求項１８に記載の人工発現コンストラクトを含むキット。
【請求項５０】
インビボまたはインビトロで、小脳の細胞の集団と第２の種類の細胞の集団において遺伝子を発現させる方法であって、小脳の細胞の集団と第２の種類の細胞の集団を含む試料または対象に、請求項４８に記載の投与可能な組成物を十分な用量と十分な期間で提供することによって、前記細胞集団において遺伝子を発現させる工程を含む、方法。
【請求項５１】
インビボまたはインビトロで、小脳の細胞の集団と第２の種類の細胞の集団において異種遺伝子を発現させる方法であって、
小脳の細胞の集団と第２の種類の細胞の集団を含む試料または対象に、投与可能な組成物を十分な用量と十分な期間で提供することによって、前記細胞集団において異種遺伝子を発現させる工程を含み、
前記組成物が、人工発現コンストラクトを含み、該人工発現コンストラクトが、（ｉ）3xcore3_eHGT_453m、eHGT_023m、3xCore-eHGT_023h v3、eHGT_181h、eHGT_023h v2、eHGT_356h、eHGT_467m、eHGT_483m、eHGT_796h、eHGT_588m、eHGT_007m、eHGT_589m、eHGT_963m、3xcore2_eHGT_387m、eHGT_882m、MGT_E122、MGT_E146、3xcore_MGT_E116、MGT_E150、eHGT_1032h、eHGT_1027hおよび／またはeHGT_1027mから選択されるエンハンサーと、（ii）プロモーターと、（iii）異種コード配列とを含む、方法。
【請求項５２】
前記人工発現コンストラクトが、血液脳関門を通過するカプシドに関連している、請求項５１に記載の方法。
【請求項５３】
前記カプシドが、PHP.eB、AAV-BR1、AAV-PHP.S、AAV-PHP.BまたはAAV-PPSである、請求項５２に記載の方法。
【請求項５４】
前記提供工程が、ピペッティングを含む、請求項５１に記載の方法。
【請求項５５】
前記ピペッティングが脳切片に対して行われる、請求項５４に記載の方法。
【請求項５６】
前記脳切片が、小脳の細胞および／または第２の種類の細胞を含む、請求項５５に記載の方法。
【請求項５７】
前記小脳の細胞が、プルキンエ細胞、分子層介在ニューロン（MLI）細胞、深部小脳核（DCN）細胞、バーグマングリア、顆粒細胞、苔状線維（MF）細胞、葉状白質部（WM）および／またはオリゴデンドロサイトを含む、請求項５６に記載の方法。
【請求項５８】
第２の種類の細胞が、GABA作働性ニューロン、グルタミン酸作動性ニューロン、非神経細胞、コリン作動性介在ニューロン、中型有棘ニューロン（MSN）または脊髄運動ニューロンを含む、請求項５６に記載の方法。
【請求項５９】

前記GABA作働性ニューロンが、Pvalbニューロン、Sstニューロン、Lamp5ニューロン、Vipニューロン、内側基底核原基（ＭＧＥ）（Sst/Pvalb）細胞および／またはGABA作働性ニューロン全体を含む、請求項５８に記載の方法。

【請求項６０】

前記Pvalbニューロンが、シャンデリア細胞を含む、請求項５９に記載の方法。

【請求項６１】

前記Sstニューロンが、Sst Chodl細胞を含む、請求項５９に記載の方法。

【請求項６２】

前記グルタミン酸作動性ニューロンが、グルタミン酸作動性ニューロン全体、L5 ETニューロン、L5 NPニューロン、L5 ITニューロンおよび／または視床のグルタミン酸作動性ニューロンを含む、請求項５８に記載の方法。

【請求項６３】

前記非神経細胞が、アストロサイト、オリゴデンドロサイト、周皮細胞または特殊平滑筋細胞（ＳＭＣ）を含む、請求項５８に記載の方法。

【請求項６４】

前記小脳の細胞が、プルキンエ細胞を含み、前記エンハンサーが、eHGT_023m、3xCore-eHGT_023h v3、eHGT_023h v2、eHGT_467m、eHGT_796h、eHGT_588mまたはMGT_E150である、請求項５６に記載の方法。

【請求項６５】

前記小脳の細胞が、分子層介在ニューロン（ＭＬＩ）細胞を含み、前記エンハンサーが、3xCore-eHGT_023h v3、eHGT_181h、eHGT_023h v2、eHGT_588m、eHGT_007m、eHGT_963m、MGT_E146、eHGT_1032h、eHGT_1027hまたはeHGT_1027mである、請求項５６に記載の方法。

【請求項６６】

前記分子層介在ニューロン（ＭＬＩ）細胞が、バスケット細胞および／または星状細胞である、請求項５６に記載の方法。

【請求項６７】

前記小脳の細胞が、深部小脳核（ＤＣＮ）細胞を含み、前記エンハンサーが、3xcore3_eHGT_453m、eHGT_356h、eHGT_589m、eHGT_963m、eHGT_882mまたは3xcore_MGT_E116である、請求項５６に記載の方法。

【請求項６８】

前記小脳の細胞が、バーグマングリアを含み、前記エンハンサーが、3xcore2_eHGT_387mまたはMGT_E122である、請求項５６に記載の方法。

【請求項６９】

前記小脳の細胞が、顆粒細胞および苔状線維（ＭＦ）細胞を含み、前記エンハンサーがeHGT_483mである、請求項５６に記載の方法。

【請求項７０】

第２の種類の細胞が、新皮質のPvalb介在ニューロンであり、前記エンハンサーが、eHGT_023m、3xCore-eHGT_023h v3、eHGT_023h v2またはeHGT_589mである、請求項５６に記載の方法。

【請求項７１】

第２の種類の細胞が、新皮質の内側基底核原基（ＭＧＥ）細胞であり、前記エンハンサーがeHGT_588mである、請求項５６に記載の方法。

【請求項７２】

第２の種類の細胞が、新皮質のSst/Choldニューロンであり、前記エンハンサーがeHGT_467mである、請求項５６に記載の方法。

【請求項７３】

第２の種類の細胞が、新皮質のVip介在ニューロンであり、前記エンハンサーが、eHGT_356h、eHGT_483mまたはeHGT_007mである、請求項５６に記載の方法。

【請求項７４】

第２の種類の細胞が、新皮質のLamp5介在ニューロンであり、前記エンハンサーがeHGT_181hである、請求項５６に記載の方法。
【請求項７５】
第２の種類の細胞が、新皮質のGABA作働性ニューロン全体であり、前記エンハンサーがeHGT_796hである、請求項５６に記載の方法。
【請求項７６】
第２の種類の細胞が、新皮質のL5 NPニューロンであり、前記エンハンサーが3xcore_MGT_E116である、請求項５６に記載の方法。
【請求項７７】
第２の種類の細胞が、新皮質のアストロサイトであり、前記エンハンサーが、3xcore2_eHGT_387mまたはMGT_E122である、請求項５６に記載の方法。
【請求項７８】
第２の種類の細胞が、新皮質の周皮細胞であり、前記エンハンサーがMGT_E146である、請求項５６に記載の方法。
【請求項７９】
第２の種類の細胞が、新皮質の特殊平滑筋細胞（SMC）であり、前記エンハンサーがMGT_E150である、請求項５６に記載の方法。
【請求項８０】
第２の種類の細胞が、線条体の中型有棘ニューロン（MSN）であり、前記エンハンサーがeHGT_882mである、請求項５６に記載の方法。
【請求項８１】
第２の種類の細胞が、脳全体のGABA作働性ニューロン全体であり、前記エンハンサーが、eHGT_1032h、eHGT_1027hまたはeHGT_1027mである、請求項５６に記載の方法。
【請求項８２】
第２の種類の細胞が、脳全体の神経細胞全体である、請求項５６に記載の方法。
【請求項８３】
第２の種類の細胞が、脊髄運動ニューロンである、請求項５６に記載の方法。
【請求項８４】
前記脳切片が、マウス、ヒトまたは非ヒト霊長類の脳切片である、請求項５５に記載の方法。
【請求項８５】
前記提供工程が、生体対象への投与を含む、請求項５４に記載の方法。
【請求項８６】
前記生体対象が、ヒト、非ヒト霊長類またはマウスである、請求項８６に記載の方法。
【請求項８７】
前記生体対象への投与が、注射により行われる、請求項８６に記載の方法。
【請求項８８】
前記注射が、静脈内注射、脳組織への脳実質内注射、脳室内（ICV）注射、大槽内（ICM）注射または髄腔内注射である、請求項８８に記載の方法。
【請求項８９】
CN1280、CN1521、CN1674、CN1932、CN2043、CN2316、CN2431、CN2663、CN2838、CN1415、CN2839、CN3301、CN3019、CN3569、CN3453、AiP1351、AiP1375、AiP1530、AiP1379、CN3916、CN3869もしくはCN3870からなるか、または実質的にこれらのうちのいずれかからなる人工発現コンストラクト。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照

本出願は、2021年10月5日に出願された米国仮特許出願第63/252,520号の優先権を主張するものであり、この出願の内容は、本明細書に記載されているかのように、その全体が参照により本明細書に援用される。

【０００２】

<u>連邦政府の助成による研究開発に関する陳述</u>

本発明は、米国国立衛生研究所（NIH）によって付与された助成金番号MH114126およびMH120095による政府支援を受けてなされたものである。米国政府は、本発明に関し一定の権利を保有する。

【０００３】

<u>配列表の参照</u>

本願に付随する配列表は、ハードコピーではなくXMLフォーマットで提供され、この配列表は参照により本明細書に組み込まれる。この配列表を含むXMLファイルの名称は、A166-0031PCT.xmlである。このXMLファイルのサイズは291KBであり、2022年10月4日に作成されたものであり、Patent Centerを経由して電子的に提出されたものである。

【０００４】

本開示は、小脳と第２の種類の細胞において遺伝子発現を調節するための人工発現コンストラクトを提供する。小脳における遺伝子発現は、プルキンエ細胞、顆粒細胞、バーグマングリア、深部小脳核（DCN）細胞、分子層介在ニューロン（MLI）、苔状線維（MF）細胞、葉状白質部（WM）またはオリゴデンドロサイトにおいて調節することができる。第２の種類の細胞における遺伝子発現は、（脳全体の）アストロサイト、オリゴデンドロサイトもしくは神経細胞；視床のグルタミン酸作動性ニューロン；新皮質のGABA作働性ニューロン、グルタミン酸作動性ニューロン、アストロサイト、周皮細胞もしくは特殊平滑筋細胞（SMC）；線条体のコリン作動性介在ニューロンもしくは中型有棘ニューロン（MSN）；または脊髄運動ニューロンにおいて調節することができる。

【背景技術】

【０００５】

脳の生物学を完全に理解するには、様々な種類の細胞を区別してそれらを定義し、詳しく調査する必要があるとともに、それらの細胞を標識して摂動させることができる人工発現コンストラクトを同定する必要がある。マウスでは、リコンビナーゼを発現するドライバー株を用いて、マーカー遺伝子発現を共有する細胞集団の標識に成功を収めている。しかし、特定の種類の細胞を高い特異性で標識することが可能なそのような株の作製、維持および使用には、コストがかかり、３種間でのトランスジェニック動物の交配が必要とされることが多く、所望の実験動物を低頻度でしか得ることができない。さらに、これらのツールは生殖細胞系トランスジェニック動物が必要とされることから、ヒトに応用することはできない。

【０００６】

過去の報告において、（脳全体の）アストロサイトもしくはオリゴデンドロサイト、視床もしくは新皮質のグルタミン酸作動性ニューロン、新皮質のGABA作働性ニューロン、または線条体のコリン作動性介在ニューロンにおいて遺伝子発現を誘導する人工発現コンストラクトが述べられている。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００７】

本開示は、小脳と第２の種類の細胞において遺伝子発現を誘導するための人工発現コンストラクトを提供する。小脳における遺伝子発現は、プルキンエ細胞、顆粒細胞、バーグマングリア、深部小脳核（DCN）細胞、分子層介在ニューロン（MLI）、苔状線維（MF）細胞、葉状白質部（WM）またはオリゴデンドロサイトにおいて調節することができる。第２の種類の細胞における遺伝子発現は、（脳全体の）アストロサイト、オリゴデンドロサイトもしくは神経細胞；視床のグルタミン酸作動性ニューロン；新皮質のGABA作働

性ニューロン（例えば、Pvalbニューロン（例えば、シャンデリア細胞）、SSTニューロン（例えば、Chodlニューロン）、LAMP5ニューロン、VIPニューロン、内側基底核原基（MGE）細胞）、グルタミン酸作動性ニューロン（例えば、L5 ETニューロン、L5 NPニューロン、L5 ITニューロン）、アストロサイト、周皮細胞、または特殊平滑筋細胞（SMC）；線条体のコリン作動性介在ニューロンもしくは中型有棘ニューロン（MSN）；または脊髄運動ニューロンにおいて調節することができる。

【０００８】

本発明の人工発現コンストラクトの特定の実施形態では、以下のエンハンサーを利用して、小脳の細胞内と第２の種類の細胞内において遺伝子発現を誘導する。このエンハンサーと小脳の細胞および第２の種類の細胞との組み合わせを、エンハンサー／小脳の細胞と第２の種類の細胞の順で以下に示す。

eHGT_023h v1／小脳のプルキンエ細胞と新皮質のPvalb介在ニューロン；
eHGT_023m／小脳のプルキンエ細胞と新皮質のPvalb介在ニューロン；
eHGT_082h／小脳のDCN細胞と新皮質のPvalb介在ニューロン；
eHGT_087h／小脳のプルキンエ細胞と新皮質のSst介在ニューロン；
eHGT_128h／小脳のDCN細胞と新皮質のPvalb介在ニューロン；
eHGT_181h／小脳のMLI細胞と新皮質のLamp5介在ニューロン；
eHGT_260h／小脳のプルキンエ細胞と新皮質のグルタミン酸作動性ニューロン全体；
eHGT_023h v2／小脳のプルキンエ細胞およびMLI細胞と新皮質のPvalb介在ニューロン；
eHGT_356h／小脳のDCN細胞と新皮質のVip介在ニューロン；
eHGT_359h／小脳のプルキンエ細胞と新皮質のPvalb介在ニューロン；
eHGT_375m／小脳のバーグマングリアと脳全体のアストロサイト；
eHGT_387m／小脳のバーグマングリアと脳全体のアストロサイト；
eHGT_395h／小脳のオリゴデンドロサイト、DCN細胞および葉状白質部（WM）と、脳全体のオリゴデンドロサイト；
eHGT_453m／小脳のDCN細胞と新皮質のL5 ETニューロン；
eHGT_470m／小脳のDCN細胞と新皮質のSst/Chodlニューロン；
eHGT_479m／小脳のプルキンエ細胞およびMLI細胞と、新皮質のシャンデリア細胞；
eHGT_494m／小脳のプルキンエ細胞と新皮質のVip細胞およびシャンデリア細胞；
eHGT_467m／小脳のプルキンエ細胞と新皮質のSst/Chodlニューロン；
eHGT_483m／小脳の顆粒細胞および苔状線維（MF）細胞と、新皮質のVip介在ニューロン；
eHGT_606h／小脳のプルキンエ細胞と視床のグルタミン酸作動性ニューロン；
eHGT_738m／小脳のMLI細胞と線条体のコリン作動性介在ニューロン；
eHGT_796h／小脳のプルキンエ細胞と新皮質のGABA作働性ニューロン全体；
eHGT_710m／小脳のMLI細胞と新皮質のシャンデリア細胞；
eHGT_588m／小脳のプルキンエ細胞およびMLI細胞と、新皮質のMGE細胞；
eHGT_007m／小脳のMLI細胞と新皮質のVip介在ニューロン；
eHGT_703m／小脳のMLI細胞と新皮質のシャンデリア細胞；
eHGT_589m／小脳のDCN細胞と新皮質のPvalb介在ニューロン；
eHGT_086h／小脳のMLI（バスケット）細胞と新皮質のPvalb介在ニューロン；
eHGT_963m／小脳のMLI細胞およびDCN細胞と、新皮質のL5 NPニューロン；
eHGT_534h／小脳のプルキンエ細胞と脳全体の神経細胞全体；
eHGT_830h／小脳のMLI細胞と視床のグルタミン酸作動性ニューロン；
eHGT_540h／小脳のプルキンエ細胞と脳全体の神経細胞全体；
eHGT_882m／小脳のDCN細胞と線条体のMSN細胞；
eHGT_1137m／小脳のDCN細胞と脊髄運動ニューロン；
eHGT_381h／小脳のバーグマングリアと新皮質のアストロサイト；
MGT_E118／小脳のDCN細胞と新皮質のアストロサイト；

MGT_E122／小脳のバーグマングリアと新皮質のアストロサイト；
MGT_E146／小脳のMLI細胞と新皮質の周皮細胞；
MGT_E16／小脳のMLI細胞と新皮質のL5 ITニューロン；
MGT_E150／小脳のプルキンエ細胞と新皮質の特殊平滑筋細胞（SMC）；
eHGT_1032h／小脳のMLI細胞と脳全体のGABA作働性ニューロン全体；
eHGT_1027h／小脳のMLI細胞と脳全体のGABA作働性ニューロン全体；
eHGT_1027m／小脳のMLI細胞と脳全体のGABA作働性ニューロン全体；
3xCore-eHGT_023h v3（3xPVALBCore）を含む、コンカテマー化された複数コピーのエンハンサーまたはコンカテマー化された複数コピーのエンハンサーコア／小脳のプルキンエ細胞およびMLI細胞と新皮質のPvalb介在ニューロン；
3x(CoreB)eHGT_121h／小脳のMLI細胞と新皮質のPvalb介在ニューロン；
3xcore3_eHGT_453m／小脳のDCN細胞；
3xcore2_eHGT_387m／小脳のバーグマングリアと新皮質のアストロサイト；
3xcore2_eHGT_475m／小脳のプルキンエ細胞と新皮質のシャンデリア細胞；
3xcore2_eHGT_351h／小脳のDCN細胞と線条体のMSN細胞全体；ならびに
3xcore_MGT_E116／小脳のDCN細胞と新皮質のL5 NPニューロン。

【０００９】

特定の実施形態において、本発明の人工エンハンサーエレメントは、エンハンサーのコアまたはコンカテマー化されたエンハンサーのコアを含む。一例として、eHGT_023h v3、eHGT_121h、eHGT_453m、eHGT_387m、eHGT_475m、eHGT_351hおよび／または MGT_E116のコアを含むコンカテマー化されたコアが挙げられる。このような人工エンハンサーエレメントを用いることによって、元の（天然の）エンハンサーの全長を単独で使用する場合よりも、導入遺伝子を急速に発現させて高発現を得ることができる。

【００１０】

特定の実施形態において、エンハンサーコアは、配列番号25、配列番号27、配列番号103、配列番号105、配列番号108、配列番号112および配列番号121のいずれかに示される配列を含む。特定の実施形態において、これらのエンハンサーコアはコンカテマー化されており、2コピー、3コピー、4コピー、5コピー、6コピー、7コピー、8コピー、9コピーまたは10コピーのコア配列を有している。特定の実施形態において、配列番号26は、3コピーのcore-eHGT_023h v3コアからなるコンカテマーを提供するものである。特定の実施形態において、配列番号28は、3コピーの(coreB)eHGT_121hからなるコンカテマーを提供するものである。特定の実施形態において、配列番号104は、3コピーのcore3_eHGT_453mからなるコンカテマーを提供するものである。特定の実施形態において、配列番号106は、3コピーのcore2_eHGT_387mからなるコンカテマーを提供するものである。特定の実施形態において、配列番号109は、3コピーのcore2_eHGT_475mからなるコンカテマーを提供するものである。特定の実施形態において、配列番号113は、3コピーのcore2_eHGT_351hからなるコンカテマーを提供するものである。特定の実施形態において、配列番号122は、3コピーのcore_MGT_E116からなるコンカテマーを提供するものである。特定の実施形態において、エンハンサーは、エンハンサーコアと追加の配列を含む。

【００１１】

特定の実施形態において、本明細書に記載の特徴を含む人工発現コンストラクト、および／または本明細書に記載のベクターの使用が提供され、本明細書に記載のベクターとして、CN1259、CN1280、CN1521、CN1528、CN1533、CN1621、CN1674、CN1778、CN1932、CN2043、CN2045、CN2085、CN2102、CN2157、CN2216、CN2251、CN2257、CN2258、CN2267、CN2316、CN2339、CN2431、CN2436、CN2643、CN2663、CN2717、CN2838、CN1415、CN2710、CN2839、CN2674、CN3301、CN3019、CN3569、CN2374、CN3584、CN3003、CN2379、CN3566、CN3453、HCT1、CN2146、AiP1347、AiP1351、AiP1375、

AiP1307、AiP1530、AiP1379、CN3916、CN3869および／またはCN3870が挙げられる。

【図面の簡単な説明】

【００１２】

本願で提出された図面の一部は、カラーの方が理解しやすいと考えられる。本出願人らは、これらの図面のカラー版も原出願の一部と見なしており、後の手続きにおいて、図面のカラー画像を提出できる権利を保有している。

【００１３】

【図１Ａ－１Ｃ】CN2251ベクターは、霊長類の深部小脳核ニューロンにおいてレポーター導入遺伝子の発現を誘導する。（1A）抗NeuN抗体でアカゲザルの小脳を染色することにより、構造の詳細とニューロンが示された落射蛍光顕微鏡画像を示す。（1B）血清型PHP.eBとパッケージしたエンハンサーeHGT_453mを含むAAVベクターCN2251を定位固定法により脳実質内にウイルス注射した際の標的である深部小脳核ニューロンにおける抗GFPシグナルの落射蛍光顕微鏡画像を示す。（1C）深部小脳核のニューロンにおける抗GFPシグナルを強調表示した四角枠内の拡大画像を示す。

【００１４】

【図２Ａ－２Ｉ】ベクター：CN2045、エンハンサー：eHGT_359h。（2A～2E）動物：マウス200910-08。（2A）マウスの脳全体の矢状断面および（2B）マウスの小脳の矢状断面ならびに（2C）マウスの小脳の高倍率拡大画像における天然のSYFP2の蛍光モンタージュ画像を示し、プルキンエ細胞形態を有する細胞において標的であるSYFP2が発現されていることを示している。（2D）プルキンエ細胞が標識されていることが示された、小脳の矢状断面における天然SYFP2の蛍光シグナルと、（2E）この天然SYFP2の蛍光シグナルにPvalb mRNAの発現（矢印）を重ね合わせた画像を示す。PHP.eBカプシドをパッケージしたCN2045ウイルスを血管内（IV）注射（後眼窩）することによって、成体マウスにウイルスを投与した。（2F、2G）動物：ラット585761。（2F）ラットの脳全体の矢状断面における天然のSYFP2の蛍光モンタージュ画像と、（2G）このラットの小脳の拡大画像を示し、プルキンエ細胞形態を有する細胞において標的であるSYFP2が発現されていることを示している。PHP.eBカプシドをパッケージしたCN2045ウイルスを脳室内（ICV）注射することによって、出生翌日の新生仔ラットにウイルスを投与した。（2H、2I）動物：サルQ21.26.022。（2H）アカゲザルの小脳の矢状断面における天然のSYFP2の蛍光モンタージュ画像と、（2I）このアカゲザルの小脳の拡大画像を示し、プルキンエ細胞形態を有する細胞において標的であるSYFP2が発現されていることを示している。PHP.eBカプシドをパッケージしたCN2045ウイルスを脳実質内注射することによって、ウイルスを投与した。

【００１５】

【図３Ａ－３Ｉ】ベクター：CN1259、エンハンサー：eHGT_023h v1。（3A～3C）動物：マウス190329-06。（3A）マウスの脳全体の矢状断面および（3B）マウスの小脳の矢状断面ならびに（3C）マウスの小脳の高倍率拡大画像における天然のSYFP2の蛍光モンタージュ画像を示し、プルキンエ細胞形態を有する細胞において標的であるSYFP2が発現されていることを示している。PHP.eBカプシドをパッケージしたCN1259ウイルスを血管内（IV）注射（後眼窩）することによって、成体マウスにウイルスを投与した。（3D～3I）血管内（IV）注射（後眼窩）により成体マウスに投与したCN1259によって形質導入したマウス190329-06の小脳を示す。（3D）小脳全体の重ね合わせた画像（Merge）と、（3E）高倍率でのプルキンエ細胞を示す。（3F～3I）（3F）SYFP2の蛍光、（3G）DAPI染色、（3H）Gad1のmFISHおよび（3I）PvalbのmFISHを含む個々のチャネルを示す。各画像はモンタージュ画像である。すべてのSYFP2細胞は、Pvalb mRNAおよびGad1 mRNAとオーバーラップしていることから、プルキンエ細胞としてのアイデンティティと一致していることには留意されたい。

【００１６】

【図４Ａ－４Ｉ】ベクター：CN1528、エンハンサー：eHGT_082h、および動物：マ

ウス190425-01。（4A）マウスの脳全体の矢状断面および（4B）マウスの小脳の矢状断面ならびに（4C）マウスの小脳の高倍率拡大画像における天然のSYFP2の蛍光モンタージュ画像を示し、深部小脳核の細胞において標的であるSYFP2が発現されていることを示している。PHP.eBカプシドをパッケージしたCN1528ウイルスを血管内（IV）注射（後眼窩）することによって、成体マウスにウイルスを投与した。（4D～4I）血管内（IV）注射（後眼窩）により成体マウスに投与したCN1528によって形質導入したマウスの小脳を示す。（4D）深部小脳核の重ね合わせた画像（Merge）と、（4E）深部小脳核細胞の高倍率画像を示す。（4F～4I）（4F）SYFP2の蛍光、（4G）DAPI染色、（4H）Gad1のmFISHおよび（4I）PvalbのmFISHを含む個々のチャネルを示す。各画像はモンタージュ画像である。すべてのSYFP2細胞は、Pvalbとオーバーラップしているが、そのうちの一部のみがGad1を発現していることには留意されたい。

【００１７】

【図５Ａ－５Ｃ】ベクター：CN2102、エンハンサー：eHGT_387m、および動物：マウス：200113-05（5A）、200910-05（5B～5C）。（5A）マウスの脳全体の矢状断面および（5B）マウスの小脳の矢状断面ならびに（5C）マウスの小脳の高倍率拡大画像における天然のSYFP2の蛍光モンタージュ画像を示し、バーグマングリアの形態を有する細胞において標的であるSYFP2が発現されていることを示している。PHP.eBカプシドをパッケージしたCN2102ウイルスを血管内（IV）注射（後眼窩）することによって、成体マウスにウイルスを投与した。

【００１８】

【図６Ａ－６Ｂ】ベクター：CN2717、エンハンサー：eHGT_710m、および動物：マウスC57BL6J-560070。（6A）マウスの小脳の矢状断面および（6B）マウスの小脳の拡大画像における天然のSYFP2の蛍光モンタージュ画像を示し、分子層の小型介在ニューロンの形態の細胞において標的であるSYFP2が発現されていることを示している。PHP.eBカプシドをパッケージしたCN2717ウイルスを血管内（IV）注射（後眼窩）することによって、成体マウスにウイルスを投与した。

【００１９】

【図７Ａ－７Ｂ】ベクター：CN2251、エンハンサー：eHGT_453m、および動物：マウス。（7A）マウスの小脳の冠状断面および（7B）マウスの小脳の拡大画像における天然のSYFP2の蛍光モンタージュ画像を示し、深部小脳核の細胞において標的であるSYFP2が発現されていることを示している。PHP.eBカプシドをパッケージしたCN2251ウイルスを血管内（IV）注射（後眼窩）することによって、成体マウスにウイルスを投与した。

【００２０】

【図８】本開示を支持する配列を示す。これらの配列には、eHGT_023h v1（配列番号1）；eHGT_023m（配列番号2）；eHGT_359h（配列番号3）；eHGT_023h v2（配列番号4）；eHGT_082h（配列番号5）；eHGT_703m（配列番号6）；eHGT_087h（配列番号7）；eHGT_128h（配列番号98）；eHGT_181h（配列番号8）；eHGT_260h（配列番号9）；eHGT_356h（配列番号10）；eHGT_375m（配列番号11）；eHGT_387m（配列番号12）；eHGT_395h（配列番号99）；eHGT_007m（配列番号13）；eHGT_453m（配列番号14）；eHGT_470m（配列番号15）；eHGT_479m（配列番号16）；eHGT_494m（配列番号17）；eHGT_467m（配列番号18）；eHGT_483m（配列番号19）；eHGT_606h（配列番号20）；eHGT_738m（配列番号21）；eHGT_796h（配列番号22）；eHGT_710m（配列番号23）；eHGT_588m（配列番号24）；Core-eHGT_023h v3（配列番号25）；3xCore-eHGT_023h v3（配列番号26）；(CoreB)eHGT_121h（配列番号27）；3x(CoreB)eHGT_121h（配列番号28）；eHGT_589m（配列番号100）；eHGT_086h（配列番号101）；eHGT_963m（配列番号102）；core3_eHGT_453m（配列番号103）；3xcore3_eHGT_453m（配列番号104）；core2_eHGT_387m（配列番号105）；3xcore2_eHGT_387m（配列番号106）；eHGT_534h（配列番号107）；core2_eHGT_475

m（配列番号108）；3xcore2_eHGT_475m（配列番号109）；eHGT_830h（配列番号110）；eHGT_540h（配列番号111）；core2_eHGT_351h（配列番号112）；3xcore2_eHGT_351h（配列番号113）；eHGT_882m（配列番号114）；eHGT_1137m（配列番号115）；eHGT_381h（配列番号116）；MGT_E118（配列番号117）；MGT_E122（配列番号118）；MGT_E146（配列番号119）；MGT_E16（配列番号120）；core_MGT_E116（配列番号121）；3xcore_MGT_E116（配列番号122）；MGT_E150（配列番号123）；eHGT_1032h（配列番号124）；eHGT_1027h（配列番号125）；eHGT_1027m（配列番号126）；β－グロビン最小プロモーター（配列番号29）；minCMVプロモーター（配列番号30）；変異型minCMVプロモーター（配列番号31）；minRhoプロモーター（配列番号32）；minRho*プロモーター（配列番号33）；Hsp68最小プロモーター（配列番号34）；SYFP2（配列番号35）；EGFP（配列番号36）；最適化されたFlpリコンビナーゼ（配列番号37）；10aa（配列番号38）；H2Bmod（配列番号39）；hsA2（配列番号40）；改良されたCreリコンビナーゼ（配列番号41）；SP10インスレーター（配列番号42）；3xSP10ins（配列番号43）；Flagのコード配列（配列番号163）；3×FLAG（配列番号164）；H2B（配列番号165）；H2B*（配列番号166）；WPRE3（配列番号44）；WPRE（配列番号45）；BGHpA（配列番号46）；HGHpA（配列番号47）；P2A（配列番号48）；T2A（配列番号49）；E2A（配列番号50）；F2A（配列番号51）；例示的なプラスミド骨格１－左側のITR（配列番号52）；例示的なプラスミド骨格１－右側のITR（配列番号53）；例示的なプラスミド骨格２－左側のITR（配列番号54）；例示的なプラスミド骨格２－右側のITR（配列番号55）；PHP.eBカプシド（配列番号56）；AAV9 VP1カプシドタンパク質（配列番号57）；tetトランス活性化因子バージョン２（配列番号58）；GTPase HRas [Homo sapiens]（配列番号59）；Protachykinin-1の58～68番目の残基からなるサブスタンスP [Homo sapiens]（配列番号60）；オキシトシン－ニューロフィジン１の20～28番目の残基からなるオキシトシン [Homo sapiens]（配列番号61）；GCaMP6m（配列番号62）；GCaMP6s（配列番号63）；GCaMP6f（配列番号64）；CN1259（配列番号65）；CN1621（配列番号127）；CN2157（配列番号128）；CN2339（配列番号66）；CN1280（配列番号67）；CN2045（配列番号68）；CN1932（配列番号69）；CN1528（配列番号70）；CN2710（配列番号71）；CN1533（配列番号72）；CN1674（配列番号73）；CN1778（配列番号74）；CN2043（配列番号75）；CN2085（配列番号76）；CN2102（配列番号77）；CN1415（配列番号78）；CN2251（配列番号79）；CN2257（配列番号80）；CN2258（配列番号81）；CN2267（配列番号82）；CN2316（配列番号83）；CN2431（配列番号84）；CN2436（配列番号85）；CN2643（配列番号86）；CN2663（配列番号87）；CN2717（配列番号88）；CN2838（配列番号89）；CN1521（配列番号90）；CN2216（配列番号91）；CN2839（配列番号129）；CN2674（配列番号130）；CN3301（配列番号131）；CN3019（配列番号132）；CN3569（配列番号133）；CN2374（配列番号134）；CN3584（配列番号135）；CN3003（配列番号136）；CN2379（配列番号137）；CN3566（配列番号138）；CN3453（配列番号139）；HCT1（配列番号140）；CN2146（配列番号141）；AiP1347（配列番号142）；AiP1351（配列番号143）；AiP1375（配列番号144）；AiP1307（配列番号145）；AiP1530（配列番号146）；AiP1379（配列番号147）；CN3916（配列番号148）；CN3869（配列番号149）；およびCN3870（配列番号150）が含まれる。

【発明を実施するための形態】

【００２１】

脳の生物学を完全に理解するには、様々な種類の細胞を区別してそれらを定義し、詳しく調査する必要があるとともに、それらの細胞を標識して摂動させることができる人工発現コンストラクトを同定する必要がある（Tasic, Curr. Opin. Neurobiol. 50, 242-249 (2018); Zeng & Sanes, Nat. Rev. Neurosci. 18, 530-546 (2017)）。

マウスでは、リコンビナーゼを発現するドライバー株を用いて、マーカー遺伝子発現を共有する細胞集団の標識に成功を収めている（Daigle et al., Cell 174, 465-480.e22 (2018); Taniguchi, et al., Neuron 71, 995-1013 (2011); Gong et al., J. Neurosci. 27, 9817-9823 (2007)）。しかし、特定の種類の細胞を高い特異性で標識することが可能なそのような株の作製、維持および使用には、コストがかかり、３種間でのトランスジェニック動物の交配が必要とされることが多く、所望の実験動物を低頻度でしか得ることができない。さらに、これらのツールは生殖細胞系トランスジェニック動物が必要とされることから、ヒトに応用することはできない。

【００２２】

本開示は、小脳と第２の種類の細胞において遺伝子発現を誘導するための人工発現コンストラクトを提供する。小脳における遺伝子発現は、プルキンエ細胞、顆粒細胞、バーグマングリア、深部小脳核（DCN）細胞、分子層介在ニューロン（MLI）、苔状線維（MF）細胞、葉状白質部（WM）またはオリゴデンドロサイトにおいて調節することができる。第２の種類の細胞における遺伝子発現は、（脳全体の）アストロサイト、オリゴデンドロサイトもしくは神経細胞；視床のグルタミン酸作動性ニューロン；新皮質のGABA作働性ニューロン（例えば、Pvalbニューロン（例えば、シャンデリア細胞）、SSTニューロン（例えば、Chodlニューロン）、LAMP5ニューロン、VIPニューロン、内側基底核原基（MGE）細胞）、グルタミン酸作動性ニューロン（例えば、L5 ETニューロン、L5 NPニューロン、L5 ITニューロン）、アストロサイト、周皮細胞もしくは特殊平滑筋細胞（SMC）；線条体のコリン作動性介在ニューロンもしくは中型有棘ニューロン（MSN）；または脊髄運動ニューロンにおいて調節することができる。

【００２３】

本開示は、小脳の細胞と第２の種類の細胞において遺伝子発現を誘導することが可能な、エンハンサーとこれに関連する人工発現コンストラクトを提供する。このエンハンサーと小脳の細胞と第２の種類の細胞を以下に示す。

eHGT_023h v1／小脳のプルキンエ細胞と新皮質のPvalb介在ニューロン；
eHGT_023m／小脳のプルキンエ細胞と新皮質のPvalb介在ニューロン；
eHGT_082h／小脳のDCN細胞と新皮質のPvalb介在ニューロン；
eHGT_087h／小脳のプルキンエ細胞と新皮質のSst介在ニューロン；
eHGT_128h／小脳のDCN細胞と新皮質のPvalb介在ニューロン；
eHGT_181h／小脳のMLI細胞と新皮質のLamp5介在ニューロン；
eHGT_260h／小脳のプルキンエ細胞と新皮質のグルタミン酸作動性ニューロン全体；
eHGT_023h v2／小脳のプルキンエ細胞およびMLI細胞と新皮質のPvalb介在ニューロン；
eHGT_356h／小脳のDCN細胞と新皮質のVip介在ニューロン；
eHGT_359h／小脳のプルキンエ細胞と新皮質のPvalb介在ニューロン；
eHGT_375m／小脳のバーグマングリアと脳全体のアストロサイト；
eHGT_387m／小脳のバーグマングリアと脳全体のアストロサイト；
eHGT_395h／小脳のオリゴデンドロサイト、DCN細胞および葉状白質部（WM）と、脳全体のオリゴデンドロサイト；
eHGT_453m／小脳のDCN細胞と新皮質のL5 ETニューロン；
eHGT_470m／小脳のDCN細胞と新皮質のSst/Chodlニューロン；
eHGT_479m／小脳のプルキンエ細胞およびMLI細胞と、新皮質のシャンデリア細胞；
eHGT_494m／小脳のプルキンエ細胞と新皮質のVip細胞およびシャンデリア細胞；
eHGT_467m／小脳のプルキンエ細胞と新皮質のSst/Chodlニューロン；
eHGT_483m／小脳の顆粒細胞および苔状線維（MF）細胞と新皮質のVip介在ニューロン；
eHGT_606h／小脳のプルキンエ細胞と視床のグルタミン酸作動性ニューロン；
eHGT_738m／小脳のMLI細胞と線条体のコリン作動性介在ニューロン；
eHGT_796h／小脳のプルキンエ細胞と新皮質のGABA作働性ニューロン全体；

eHGT_710m／小脳のMLI細胞と新皮質のシャンデリア細胞；
eHGT_588m／小脳のプルキンエ細胞およびMLI細胞と、新皮質のMGE細胞；
eHGT_007m／小脳のMLI細胞と新皮質のVip介在ニューロン；
eHGT_703m／小脳のMLI細胞と新皮質のシャンデリア細胞；
eHGT_589m／小脳のDCN細胞と新皮質のPvalb介在ニューロン；
eHGT_086h／小脳のMLI（バスケット）細胞と新皮質のPvalb介在ニューロン；
eHGT_963m／小脳のMLI細胞およびDCN細胞と、新皮質のL5 NPニューロン；
eHGT_534h／小脳のプルキンエ細胞と脳全体の神経細胞全体；
eHGT_830h／小脳のMLI細胞と視床のグルタミン酸作動性ニューロン；
eHGT_540h／小脳のプルキンエ細胞と脳全体の神経細胞全体；
eHGT_882m／小脳のDCN細胞と線条体のMSN細胞；
eHGT_1137m／小脳のDCN細胞と脊髄運動ニューロン；
eHGT_381h／小脳のバーグマングリアと新皮質のアストロサイト；
MGT_E118／小脳のDCN細胞と新皮質のアストロサイト；
MGT_E122／小脳のバーグマングリアと新皮質のアストロサイト；
MGT_E146／小脳のMLI細胞と新皮質の周皮細胞；
MGT_E16／小脳のMLI細胞と新皮質のL5 ITニューロン；
MGT_E150／小脳のプルキンエ細胞と新皮質の特殊平滑筋細胞（SMC）；
eHGT_1032h／小脳のMLI細胞と脳全体のGABA作働性ニューロン全体；
eHGT_1027h／小脳のMLI細胞と脳全体のGABA作働性ニューロン全体；
eHGT_1027m／小脳のMLI細胞と脳全体のGABA作働性ニューロン全体；
3xCore-eHGT_023h v3／小脳のプルキンエ細胞およびMLI細胞と新皮質のPvalb介在ニューロン；
3x(CoreB)eHGT_121h／小脳のMLI細胞と新皮質のPvalb介在ニューロン；
3xcore3_eHGT_453m／小脳のDCN細胞；
3xcore2_eHGT_387m／小脳のバーグマングリアと新皮質のアストロサイト；
3xcore2_eHGT_475m／小脳のプルキンエ細胞と新皮質のシャンデリア細胞；
3xcore2_eHGT_351h／小脳のDCN細胞と線条体のMSN細胞全体；ならびに
3xcore_MGT_E116／小脳のDCN細胞と新皮質のL5 NPニューロン。

【００２４】

特定の実施形態において、本発明の人工エンハンサーエレメントは、エンハンサーのコアまたはコンカテマー化されたエンハンサーのコアを含む。一例として、eHGT_023h v3、eHGT_121h、eHGT_453m、eHGT_387m、eHGT_475m、eHGT_351hおよび／または MGT_E116のコアを含むコンカテマー化されたコアが挙げられる。このような人工エンハンサーエレメントを用いることによって、元の（天然の）エンハンサーの全長を単独で使用する場合よりも、導入遺伝子を急速に発現させて高発現を得ることができる。

【００２５】

特定の実施形態において、エンハンサーコアは、配列番号25、配列番号27、配列番号103、配列番号105、配列番号108、配列番号112および配列番号121のいずれかに示される配列を含む。特定の実施形態において、これらのエンハンサーコアはコンカテマー化されており、2コピー、3コピー、4コピー、5コピー、6コピー、7コピー、8コピー、9コピーまたは10コピーのコア配列を有している。特定の実施形態において、配列番号26は、3コピーのCore-eHGT_023h v3コアからなるコンカテマーを提供するものである。特定の実施形態において、配列番号28は、3コピーの(coreB)eHGT_121hからなるコンカテマーを提供するものである。特定の実施形態において、配列番号104は、3コピーのcore3_eHGT_453mからなるコンカテマーを提供するものである。特定の実施形態において、配列番号106は、3コピーのcore2_eHGT_387mからなるコンカテマーを提供するものである。特定の実施形態において、配列番号109は、3コピーのcore2_eHGT_475mからなるコンカテマーを提供するものである。特定の実施形態において、

配列番号113は、3コピーのcore2_eHGT_351hからなるコンカテマーを提供するものである。特定の実施形態において、配列番号122は、3コピーのcore_MGT_E116からなるコンカテマーを提供するものである。特定の実施形態において、エンハンサーは、エンハンサーコアと追加の配列を含む。

【００２６】

特定の実施形態において、本明細書に記載の特徴を含む人工発現コンストラクト、および／または本明細書に記載のベクターの使用が提供され、本明細書に記載のベクターとして、CN1259、CN1280、CN1521、CN1528、CN1533、CN1621、CN1674、CN1778、CN1932、CN2043、CN2045、CN2085、CN2102、CN2157、CN2216、CN2251、CN2257、CN2258、CN2267、CN2316、CN2339、CN2431、CN2436、CN2643、CN2663、CN2717、CN2838、CN1415、CN2710、CN2839、CN2674、CN3301、CN3019、CN3569、CN2374、CN3584、CN3003、CN2379、CN3566、CN3453、HCT1、CN2146、AiP1347、AiP1351、AiP1375、AiP1307、AiP1530、AiP1379、CN3916、CN3869および／またはCN3870が挙げられる。これらのベクターを利用して、小脳の細胞と第２の種類の細胞において遺伝子発現を誘導することができる。本発明で使用されるベクターと小脳の細胞と第２の種類の細胞の組み合わせを、ベクター／小脳の細胞と第２の種類の細胞の順で以下に示す。

CN1259／小脳のプルキンエ細胞と新皮質のPvalb介在ニューロン；
CN1280／小脳のプルキンエ細胞と新皮質のPvalb介在ニューロン；
CN1521／小脳のプルキンエ細胞およびMLI細胞と新皮質のPvalb介在ニューロン；
CN1528／小脳のDCN細胞と新皮質のPvalb介在ニューロン；
CN1533／小脳のプルキンエ細胞と新皮質のSst介在ニューロン；
CN1621／小脳のDCN細胞と新皮質のPvalb介在ニューロン；
CN1674／小脳のMLI細胞と新皮質のLamp5介在ニューロン；
CN1778／小脳のプルキンエ細胞と新皮質のグルタミン酸作動性ニューロン全体；
CN1932／小脳のプルキンエ細胞およびMLI細胞と新皮質のPvalb介在ニューロン；
CN2043／小脳のDCN細胞と新皮質のVip介在ニューロン；
CN2045／小脳のプルキンエ細胞と新皮質のPvalb介在ニューロン；
CN2085／小脳のバーグマングリアと脳全体のアストロサイト；
CN2102／小脳のバーグマングリアと脳全体のアストロサイト；
CN2157／小脳のオリゴデンドロサイト、DCN細胞および葉状白質部（ＷＭ）と、脳全体のオリゴデンドロサイト；
CN2216／小脳のMLI細胞と新皮質のPvalb介在ニューロン；
CN2251／小脳のDCN細胞と新皮質のL5 ETニューロン；
CN2257／小脳のDCN細胞と新皮質のSst/Chodlニューロン；
CN2258／小脳のプルキンエ細胞およびMLI細胞と、新皮質のシャンデリア細胞；
CN2267／小脳のプルキンエ細胞と新皮質のVip細胞およびシャンデリア細胞；
CN2316／小脳のプルキンエ細胞と新皮質のSst/Chodlニューロン；
CN2339／小脳のプルキンエ細胞と新皮質のPvalb介在ニューロン；
CN2431／小脳の顆粒細胞および苔状線維（ＭＦ）細胞と新皮質のVip介在ニューロン；
CN2436／小脳のプルキンエ細胞と視床のグルタミン酸作動性ニューロン；
CN2643／小脳のMLI細胞と線条体のコリン作動性介在ニューロン；
CN2663／小脳のプルキンエ細胞と新皮質のGABA作働性ニューロン全体；
CN2717／小脳のMLI細胞と新皮質のシャンデリア細胞；
CN2838／小脳のプルキンエ細胞およびMLI細胞と、新皮質のMGE細胞；
CN1415／小脳のMLI細胞と新皮質のVip介在ニューロン；
CN2710／小脳のMLI細胞と新皮質のシャンデリア細胞；
CN2839／小脳のDCN細胞と新皮質のPvalb介在ニューロン；
CN2674／小脳のMLI（バスケット）細胞と新皮質のPvalb介在ニューロン；
CN3301／小脳のMLI細胞およびDCN細胞と、新皮質のL5 NPニューロン；

CN3019／小脳のDCN細胞；
CN3569／小脳のバーグマングリアと新皮質のアストロサイト；
CN2374／小脳のプルキンエ細胞と脳全体の神経細胞全体；
CN3584／小脳のプルキンエ細胞と新皮質のシャンデリア細胞；
CN3003／小脳のMLI細胞と視床のグルタミン酸作動性ニューロン；
CN2379／小脳のプルキンエ細胞と脳全体の神経細胞全体；
CN3566／小脳のDCN細胞と線条体のMSN細胞全体；
CN3453／小脳のDCN細胞と線条体のMSN細胞；
HCT1／小脳のDCN細胞と脊髄運動ニューロン；
CN2146／小脳のバーグマングリアと新皮質のアストロサイト；
AiP1347／小脳のDCN細胞と新皮質のアストロサイト；
AiP1351／小脳のバーグマングリアと新皮質のアストロサイト；
AiP1375／小脳のMLI細胞と新皮質の周皮細胞；
AiP1307／小脳のMLI細胞と新皮質のL5 ITニューロン；
AiP1530（3xcore_E116）／小脳のDCN細胞と新皮質のL5 NPニューロン；
AiP1379／小脳のプルキンエ細胞と新皮質の特殊平滑筋細胞（SMC）；
CN3916／小脳のMLI細胞と脳全体のGABA作働性ニューロン全体；
CN3869／小脳のMLI細胞と脳全体のGABA作働性ニューロン全体；ならびに
CN3870／小脳のMLI細胞と脳全体のGABA作働性ニューロン全体。

【００２７】

本開示の様々な態様について、さらなる選択肢とともにさらに詳しく以下で説明する。本開示の様々な態様は、以下の項目、すなわち、（ｉ）標的細胞における遺伝子の標的発現のための人工発現コンストラクトおよびベクター；（ii）投与用組成物；（iii）人工発現コンストラクトを含む細胞株；（iv）トランスジェニック動物；（ｖ）使用方法；（vi）キットおよび市販用パッケージ；（vii）代表的な実施形態；および（viii）結語に沿って説明する。

【００２８】

（ｉ）標的細胞における遺伝子の標的発現のための人工発現コンストラクトおよびベクター

本明細書に開示する人工発現コンストラクトは、（ｉ）標的とする中枢神経系細胞においてコード配列の標的発現を誘導するエンハンサー配列と、（ii）発現されるコード配列と、（iii）プロモーターとを含む。本発明の人工発現コンストラクトは、必要に応じて、または有益である場合、その他の調節エレメントをさらに含んでいてもよい。

【００２９】

特定の実施形態において、「エンハンサー」または「エンハンサーエレメント」は、シス作用性配列であり、プロモーターに関連する転写量を増加させ、プロモーターおよび転写されるコード配列に対して正方向でも逆方向でも機能することができ、プロモーターまたは転写されるコード配列に対して上流または下流に配置することができる。当技術分野において、エンハンサーエレメント配列の機能を測定する方法または技術として様々なものが知られている。本明細書に開示する人工発現コンストラクトにおいて使用されるエンハンサー配列の具体例として、eHGT_023h v1、eHGT_023m、3xCore-eHGT_023h v3、eHGT_082h、eHGT_087h、eHGT_128h、eHGT_181h、eHGT_260h、eHGT_023h v2、eHGT_356h、eHGT_359h、eHGT_375m、eHGT_387m、eHGT_395h、3x(CoreB)eHGT_121h、eHGT_453m、eHGT_470m、eHGT_479m、eHGT_494m、eHGT_467m、eHGT_483m、eHGT_606h、eHGT_738m、eHGT_796h、eHGT_710m、eHGT_588m、eHGT_007m、eHGT_703m、eHGT_589m、eHGT_086h、eHGT_963m、3xcore3_eHGT_453m、3xcore2_eHGT_387m、eHGT_534h、3xcore2_eHGT_475m、eHGT_830h、eHGT_540h、3xcore2_eHGT_351h、eHGT_882m、eHGT_1137m、eHGT_381h、MGT_E118、MGT_E122、MGT_E146、MGT_E16、3xcore_MGT_E116、MGT_E150、eHGT_1

032h、eHGT_1027hおよび／またはeHGT_1027mが挙げられる。

【００３０】

特定の実施形態において、標的とする中枢神経系細胞に使用されるエンハンサーは、標的とする中枢神経系細胞のみで利用されているエンハンサーであるか、または標的とする中枢神経系細胞で主に利用されているエンハンサーである。標的とする中枢神経系細胞において使用されるエンハンサーは、標的とする中枢神経系において遺伝子の発現を増強するエンハンサーである。特定の実施形態において、標的とする中枢神経系細胞において使用されるエンハンサーは、標的とする中枢神経系における遺伝子の発現を増強するが、その他の非標的細胞では遺伝子の発現を実質的に誘導せず、したがって、細胞の種類に特異的な転写活性を有する標的中枢神経系エンハンサーでもある。

【００３１】

本明細書に開示したエンハンサーに作動可能に連結された異種コード配列が、標的とする細胞において発現される場合、この投与された異種コード配列は、意図した種類の細胞において発現される。

【００３２】

異種コード配列が、選択された細胞において選択的に発現される場合、意図した種類の細胞において投与した異種コード配列が発現されるが、その他の種類の細胞では実質的に発現されない。これについては以下でさらに詳しく説明する。特定の実施形態において、その他の種類の細胞において実質的に発現されないとは、標的細胞と比較して参照細胞における発現が50％未満であること；標的細胞と比較して参照細胞における発現が40％未満であること；標的細胞と比較して参照細胞における発現が30％未満であること；標的細胞と比較して参照細胞における発現が20％未満であること；または標的細胞と比較して参照細胞における発現が10％未満であることを意味する。特定の実施形態において、「参照細胞」とは、非標的細胞を指す。非標的細胞は、標的細胞と同じ解剖学的構造内に存在するものであってもよく、かつ／または共通の解剖学的領域に投射するものであってもよい。特定の実施形態において、参照細胞は、標的細胞が含まれる解剖学的構造に隣接した解剖学的構造内に存在する。特定の実施形態では、参照細胞は、標的細胞とは異なる遺伝子発現プロファイルを有する非標的細胞である。

【００３３】

特定の実施形態において、コード配列の転写産物は、選択されていない細胞において低発現されてもよく、例えば、選択された細胞における転写産物の発現量の1％未満または1％、2％、3％、5％、10％、15％もしくは20％の発現量で発現されてもよい。特定の実施形態では、標的となる中枢神経系細胞は、本明細書に開示したエンハンサーに結合して遺伝子発現を誘導することができる様々な転写因子の正しい組み合わせを発現することができる唯一の種類の細胞である。したがって、特定の実施形態では、発現は、標的となる種類の細胞のみでしか起こらない。

【００３４】

特定の実施形態において、標的細胞（例えば、ニューロン細胞および／または非ニューロン細胞）は、Tasic et al., Nature 563, 72-78 (2018)およびHodge et al., Nature 573, 61-68 (2019)などに記載の転写プロファイルに基づいて同定することができる。参考のため、様々な種類の細胞とその顕著な特徴を以下で説明する。

【００３５】

<u>新皮質のGABA作働性ニューロンの下位分類：</u>

・全体：GABA合成遺伝子であるGad1/GAD1および／またはGad2/GAD2を発現する。

・Lamp5、Sncg、Serpinf1およびVip陽性のGABA作働性ニューロン：発達段階で、尾側基底核原基（CGE）または視索前野（POA）に由来する神経前駆細胞から発生したニューロン。

・SstおよびPvalb陽性のGABA作働性ニューロン：発達段階で、内側基底核原基（MGE）に由来する神経前駆細胞から発生したニューロン。

・Lamp5陽性GABA作働性ニューロン：多数の新皮質層、特に上層（L1～L2/3）に見

られ、主にニューログリアフォーム細胞形態およびシングルブーケ細胞形態を有する。
・Lamp5_Lhx6陽性GABA作働性ニューロン：Lamp5とLhx6を共発現するLamp5陽性GABA作働性ニューロンのサブセット。
・Sncg陽性GABA作働性ニューロン：多数の新皮質層に見られ、Lamp5陽性細胞とVip陽性細胞に共通する分子を有するが、Lamp5やVipの発現は一貫せず、Sncgの発現が一貫して見られる。
・Serpinf1陽性GABA作働性ニューロン：多数の新皮質層に見られ、Sncg陽性細胞とVip陽性細胞に共通する分子を有するが、SncgやVipの発現は一貫せず、Serpinf1の発現が一貫して見られる。
・Vip陽性GABA作働性ニューロン：多数の新皮質層に見られるが、上層（L1～L4）において特に頻度が高く、神経伝達物質である血管作動性腸管ペプチド（Vip）を高発現する。
・Sst陽性GABA作働性ニューロン：多数の新皮質層に見られるが、特に下層（L5～L6）における頻度が高い。神経伝達物質であるソマトスタチン（Sst）を高発現し、シナプス後ニューロンへの樹状突起の入力を頻繁に遮断する。この下位分類には、（Nos1とTacr1をさらに発現する）睡眠活性Sst Chodlニューロンが含まれ、このニューロンは、その他のSstニューロンとは大きく異なるが、Sstなどのいくつかの共有のマーカー遺伝子を発現する。ヒトにおけるSST遺伝子の発現は、第１層のLAMP5+GABA作働性ニューロンの亜型においてしばしば検出される。
・Pvalb陽性GABA作働性ニューロン：多数の新皮質層に見られるが、特に下層（L5～L6）における頻度が高い。このニューロンは、カルシウム結合タンパク質であるパルブアルブミン（Pvalb）を高発現し、神経ペプチドであるTac1を発現し、シナプス後ニューロンの出力を弱めることが多い。早い発火特性を有するGABA作働性ニューロンの大半はPvalbを高発現する。この下位分類には、シャンデリア細胞が含まれ、この細胞は、特徴的なシャンデリア様の形態を有し、マウスではCpne5マーカーとVipr2マーカーを発現し、ヒトではNOGマーカーとUNC5Bマーカーを発現する。
・Meis2：Meis2遺伝子を発現する新皮質GABA作働性ニューロンという１種類の細胞によって定義される特徴的な下位分類であり、その他の新皮質GABA作働性ニューロンにより発現されるその他のいくつかの遺伝子（例えばThy1やScn2bなど）を発現しない。この細胞は、L6bと皮質下白質に見られる。
・白質（ＷＭ）－介在ニューロン：GABAおよびその他のニューロンマーカーを発現する間質神経細胞の下位群である。

【００３６】

<u>新皮質のグルタミン酸作動性ニューロンの下位分類：</u>

・全体：グルタミン酸伝達物質であるSlc17a6および／またはSlc17a7を発現する。これらのニューロンはいずれもSnap25を発現し、Gad1/Gad2の発現を欠失している。
・L2/3 ITグルタミン酸作動性ニューロン：主に第２層および第３層に存在し、主に終脳内（皮質間）投射する。
・L4 ITグルタミン酸作動性ニューロン：主に第４層に存在し、主に局所投射または終脳内（皮質間）投射する。
・L5 ITグルタミン酸作動性ニューロン：主に第５層に存在し、主に終脳内（皮質間）投射する。L5aとも呼ばれる。
・L5 PTグルタミン酸作動性ニューロン：主に第５層に存在し、主に皮質－皮質下（錐体路または皮質遠心性）投射する。L5bまたはL5 CF（皮質遠心性）またはL5 ET（終脳外投射型；extratelencephalic）とも呼ばれる。この下位分類には、一次運動皮質と隣接領域に存在する細胞が含まれ、この細胞は、運動ニューロン／運動障害（ALSなど）に関連している皮質脊髄投射型ニューロンである。また、この下位分類には、厚い房状の錐体ニューロンが含まれ、これには、例えば、ベッツ細胞、マイネルト細胞、フォン・エコノモ細胞などの、特定の領域のみに見られる特殊な亜型が含まれる。
・L5 NPグルタミン酸作動性ニューロン：主に第５層に存在し、主に近傍に投射する。

・L6 CTグルタミン酸作動性ニューロン：主に第６層に存在し、主に皮質－視床投射する。
・L6 ITグルタミン酸作動性ニューロン：主に第６層に存在し、主に終脳内（皮質間）投射する。
・L6 IT Car3グルタミン酸作動性ニューロン：前障およびendopyriform nucleusに最も稠密に存在し、一次視覚皮質を含む多数の皮質野のL6の全体にまばらに存在する。これらのニューロンは、主に終脳内（皮質間）投射する。前障に多く含まれるニューロンの別のマーカー遺伝子として、Gnb4およびNtng2が挙げられる。
・L6b グルタミン酸作動性ニューロン：主に新皮質サブプレート（L6b）に存在し、局所（細胞体近傍）に投射し、一部は、VISpから前方帯状束に皮質間投射し、視床へと皮質－皮質下投射する。
・CRニューロン：L1に見られる単一の種類によって定義される特徴的な下位分類である。カハール・レチウス細胞は、特徴的な分子マーカーであるLhx5およびTrp73を発現する。

【００３７】

線条体細胞の分類および下位分類：

・中型有棘ニューロン（全体）：線条体ニューロンの95％を占め、GABA合成遺伝子であるGad1/GAD1およびGad2/GAD2と、Ppp1r1b/PPP1R1Bを発現することが知られている。本明細書では、Drd3を発現する中型有棘ニューロンをDrd3+中型有棘ニューロンと呼ぶ。
・中型有棘ニューロン、直接路投射型：線条体ニューロンの50％近くを占め、Drd1/DRD1、Pdyn/PDYNおよびSlc35d3/SLC35D3の発現が濃縮している。直接路型中型有棘ニューロンからの主な軸索投射先は、黒質網様部（SNr）または淡蒼球内節（GPi）である。
・中型有棘ニューロン、間接路投射型：線条体ニューロンの50％近くを占め、Drd2/DRD2、Adora2a/ADORA2A、Gpr6/GPR6およびPenk/PENKの発現が濃縮している。間接路型中型有棘ニューロンからの主な軸索投射先は、淡蒼球外節（GPe）である。
・線条体介在ニューロン－コリン作動性：線条体ニューロンの1％を占めるまれな介在ニューロン集団である。これらの局所的な介在ニューロンは、大型の細胞体を持ち、樹状突起上の棘突起が乏しく、Chat/CHATを発現し、神経伝達物質であるアセチルコリンを放出することが知られている。

【００３８】

小脳の下位分類：

・プルキンエ細胞：小脳から出力する唯一の投射ニューロンである大型GABA作働性ニューロン。小脳プルキンエ細胞の細胞体は単層のいわゆる「プルキンエ細胞層」を形成し、パルブアルブミンを発現する。その他の公知のマーカー遺伝子として、Gad1、Pcp2およびCalb1がある。
・深部小脳核（DCN）ニューロン：深部小脳核構造に存在するニューロン。DCNニューロンには、興奮性細胞と抑制性細胞が含まれ、そのうちの一部はPvalb遺伝子を発現する。興奮性DCN細胞は、Gad1の発現の欠損により同定することができる。グルタミン酸作動性の興奮性細胞はSlc17a6を発現しており、グリシン作動性の興奮性細胞はSlc6a5を発現している。抑制性DCN細胞はGad1を発現しており、グリシン作動性の抑制性細胞はSlc6a5をさらに発現している。
・分子層介在ニューロン（MLI）：抑制性のシナプス伝達を介してプルキンエ細胞活性を制御する。分子層介在ニューロンには、星状細胞とバスケット細胞が含まれる。典型的なマーカー遺伝子として、Gad1、Pvalb、KitおよびSorcs3が挙げられる。星状細胞とバスケット細胞は、小脳の分子層内においてPvalbの発現を特徴とするGABA作働性介在ニューロンである。
・バーグマングリア細胞：グルタミン酸の取り込みと細胞外のカリウムイオン（K^+）の恒常性を主に担う電気的に非興奮性の細胞。典型的なマーカー遺伝子として、Gpr37l1

、Gdf10、Id4およびNpyが挙げられる。
・顆粒細胞：小脳皮質の顆粒細胞は、小脳皮質分子層へと上行する特化した軸索である平行線維を生じる。典型的なマーカー遺伝子として、Slc17a7、Calb2、Gabra6およびFat2が挙げられる。
【００３９】
線条体のコリン作動性介在ニューロンは、線条体におけるアセチルコリンの主な産生源であり、大脳基底核の生理機能および病態生理にとって重要である。
【００４０】
脊髄運動ニューロン：
運動ニューロンは、脊髄と脳に局在し、中枢神経系と感覚系からのシグナルを統合して随意運動と不随意運動を制御する特化したニューロンである。脊髄の運動ニューロンは、皮質内ニューロンからの入力を受信し、受け取った情報を中継して、体全体の筋肉を制御する。
【００４１】
ニューロン以外の細胞の下位分類：
・アストロサイト：神経外胚葉由来のグリア細胞であり、Aqp4マーカーを発現し、GFAPマーカーもしばしば発現するが、ニューロンマーカーであるSNAP25は発現しない。アストロサイトは、特徴的な星形の形態を有することがあり、脳内のその他の細胞の代謝の支援に関与する。マウスおよびヒトにおいて、多数の種類のアストロサイト形態が観察される。
・オリゴデンドロサイト：Sox10マーカーを発現する神経外胚葉由来のグリア細胞である。この分類には、オリゴデンドロサイト前駆細胞（OPC）が含まれる。オリゴデンドロサイトは、ニューロンの髄鞘形成を主に担う下位分類である。
・VLMC：血管軟髄膜細胞（VLMC）。皮質の外側層を取り囲む髄膜の一部であり、マーカー遺伝子としてLumおよびCol1a1を発現する。
・周皮細胞：マーカー遺伝子としてKcnj8およびAbcc9を発現する血管関連細胞である。周皮細胞は、内皮細胞の周囲を取り囲み、毛細血管の血流の調節に重要であり、血液脳関門通過性に関与する。
・平滑筋細胞（SMC）：特化した平滑筋細胞であり、Acta2マーカー遺伝子を発現する血管関連細胞である。平滑筋細胞は、脳内の細動脈を覆っており、血液脳関門通過性に関与する。
・内皮細胞：脳内の血管を裏打ちする細胞である。内皮細胞は、TekマーカーおよびPDGF-Bマーカーを発現する。
・ミクログリア：造血細胞に由来する免疫細胞であり、脳組織に局在するマクロファージであり、血液から移行して脳組織に関連することがあり、かつ脳切開処置の副産物として見られることがある血管周囲マクロファージ（PVM）である。ミクログリアは、Cx3cr1、Tmem119およびPTPRC（CD45）を発現することが知られている。
【００４２】
特定の実施形態において、コード配列は、エフェクターエレメントをコードする異種コード配列である。エフェクターエレメントは、意図した効果を得るために発現される配列であり、このエフェクターエレメントによって意図した効果が実際に達成される。エフェクターエレメントの例として、レポーター遺伝子／タンパク質および機能性遺伝子／タンパク質が挙げられる。
【００４３】
代表的なレポーター遺伝子／タンパク質として、Addgene社のID No.83894（pAAV-hDlx-Flex-dTomato-Fishell_7）、ID No.83895（pAAV-hDlx-Flex-GFP-Fishell_6）、ID No.83896（pAAV-hDlx-GiDREADD-dTomato-Fishell-5）、ID No.83898（pAAV-mDlx-ChR2-mCherry-Fishell-3）、ID No.83899（pAAV-mDlx-GCaMP6f-Fishell-2）、ID No.83900（pAAV-mDlx-GFP-Fishell-1）、およびID No.89897（pcDNA3-FLAG-mTET2（N500））によって発現されるものが挙

げられる。代表的なレポーター遺伝子として、特に、発現可能な蛍光タンパク質もしくは発現可能なビオチン；青色蛍光タンパク質（例えば、eBFP、eBFP2、Azurite、mKalama1、GFPuv、Sapphire、T-sapphire）；シアン蛍光タンパク質（例えば、eCFP、Cerulean、CyPet、AmCyanl、Midoriishi-Cyan、mTurquoise）；緑色蛍光タンパク質（例えば、GFP、GFP-2、tagGFP、turboGFP、EGFP、Emerald、Azami Green、Monomeric Azami Green（mAzamigreen）、CopGFP、AceGFP、avGFP、ZsGreen1、オレゴングリーン™（サーモフィッシャーサイエンティフィック社））；ルシフェラーゼ；橙色蛍光タンパク質（mOrange、mKO、Kusabira-Orange、Monomeric Kusabira-Orange、mTangerine、tdTomato、dTomato）；赤色蛍光タンパク質（mKate、mKate2、mPlum、DsRed monomer、mCherry、mRuby、mRFP1、DsRed-Express、DsRed2、DsRed-Monomer、HcRed-Tandem、HcRedl、AsRed2、eqFP611、mRaspberry、mStrawberry、Jred、テキサスレッド™（サーモフィッシャーサイエンティフィック社））；遠赤外蛍光タンパク質（例えば、mPlumおよびmNeptune）；黄色蛍光タンパク質（例えば、YFP、eYFP、Citrine、SYFP2、Venus、YPet、PhiYFP、ZsYellow1）；またはタンデムに連結された複合体をコードするレポーター遺伝子が挙げられる。

【００４４】

GFPは、238個のアミノ酸（26.9kDa）から構成されており、青色光に暴露すると緑色の蛍光を発するAequorea victoria／Aequorea aequorea／Aequorea forskaleaという学名のクラゲから初めて単離された。A. victoriaから単離されたGFPは、395nmの波長に主要な励起ピークを有し、475nmに小さな励起ピークを有する。その発光ピークは509nmにあり、可視スペクトルの緑色光の低波長域にある。ウミシイタケ（Renilla reniformis）から得られるGFPは、498nmに主要な励起ピークを１つ有する。広範な用途に使用することができ、研究者からさらなる改良が求められていることから、様々なGFP変異体が作製された。最初の主な改良は、1995年にRoger TsienによりNatureで報告された単一の点変異（S65T）であった。この変異によって、GFPのスペクトル特性が劇的に改善し、蛍光と光安定性が増加し、発光ピークを509nmに維持したまま、主要な励起ピークを488nmにシフトさせることができた。37℃での折り畳み効率を改善する点変異（F64L）をGFPに付加することによって、増強されたGFP（EGFP）が得られた。EGFPは、55,000L/mol・cmの吸光係数（εで示す）を有し、これは、分子１個あたり$9.13\times10^{-21}m^2$の光学断面積としても知られている。また、折り畳みが不十分なペプチドに融合した場合でも、急速に折り畳まれて成熟することが可能な一連のGFP変異体として、Superfolder GFPが2006年に報告されている。

【００４５】

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

【００４６】

代表的な機能性分子として、それぞれ機能性を持つ、イオントランスポーター、細胞輸送タンパク質、酵素、転写因子、神経伝達物質、カルシウムレポーター、チャネルロドプシン、ガイドRNA、ヌクレアーゼ、マイクロRNA、またはデザイナードラッグのみで活性化されるデザイナー受容体（DREADD）が挙げられる。

【００４７】

イオントランスポーターは、細胞膜を横切ってイオンの輸送を担う膜貫通タンパク質である。イオントランスポーターは、大半の細胞に見られ、細胞の興奮性と恒常性の調節に重要である。イオントランスポーターは、活動電位、シナプス伝達、ホルモン分泌、筋収縮などの多数の細胞プロセスに関与している。生きた細胞に重要な多数の生物学的プロセスには、イオンチャネルを介したカルシウムイオン（Ca^{2+}）、カリウムイオン（K^{+}）、ナトリウムイオン（Na^{+}）などのカチオンの輸送が関与している。特定の実施形態において、イオントランスポーターとして、電位依存性ナトリウムチャネル（例えばSCN1A）

、カリウムチャネル（例えばKCNQ2）、およびカルシウムチャネル（例えばCACNA1C）が挙げられる。

【００４８】

代表的な酵素、転写因子、受容体、膜タンパク質、細胞輸送タンパク質、シグナル伝達分子および神経伝達物質として、ラクターゼ、リパーゼ、ヘリカーゼ、α－グルコシダーゼ、アミラーゼなどの酵素；SP1、AP-1、熱ショック因子タンパク質１、C/EBP（CCAAT／エンハンサー結合タンパク質）、Oct-1などの転写因子；トランスフォーミング増殖因子受容体β１、血小板由来成長因子受容体、上皮成長因子受容体、血管内皮増殖因子受容体、インターロイキン８受容体αなどの受容体；クラスリン、ダイナミン、カベオリン、Rab4A、Rab-11Aなどの膜タンパク質および細胞輸送タンパク質；神経成長因子（NGF）、血小板由来成長因子（PDGF）、トランスフォーミング増殖因子β（TGFβ）、上皮成長因子（EGF）、GTPアーゼ、HRasなどのシグナル伝達分子；ならびにコカイン・アンフェタミン調節転写産物、サブスタンスP、オキシトシン、ソマトスタチンなどの神経伝達物質が挙げられる。

【００４９】

特定の実施形態において、機能性分子として、細胞の機能および状態を示すレポーターが挙げられ、例えば、カルシウムレポーターが挙げられる。細胞内カルシウム濃度は、神経細胞の活性化、筋細胞の収縮、セカンドメッセンジャーによるシグナル伝達などの多数の細胞活動の重要な予測因子である。細胞内カルシウム濃度をモニターするための高感度で簡便な技術として、遺伝子にコードされたカルシウム指示薬（GECI）を用いる方法がある。GECIの中でも、GCaMPという名称の、緑色蛍光タンパク質（GFP）を用いたカルシウムセンサーは効率が高く、広く利用されている。GCaMPは、循環置換型GFPのN末端およびC末端にM13とカルモジュリンタンパク質を融合させることによって形成される。いくつかの種類のGCaMPは、特徴的な蛍光発光スペクトルを示す（Zhao et al., Science, 2011, 333(6051): 1888-1891）。緑色蛍光を示す代表的なGECIとして、GCaMP3、GCaMP5G、GCaMP6s、GCaMP6m、GCaMP6f、jGCaMP7s、jGCaMP7c、jGCaMP7b、jGCaMP7f、jGCaMP8s、jGCaMP8mおよびjGCaMP8fが挙げられる。さらに、赤色蛍光を示すGECIとして、jRGECO1aおよびjRGECO1bが挙げられる。GECIを含むAAV製品は市販されている。例えば、Vigene Biosciences社から、AAV8-CAG-GCaMP3（カタログNo.BS4-CX3AAV8）、AAV8-Syn-FLEX-GCaMP6s-WPRE（カタログNo.BS1-NXSAAV8）、AAV8-Syn-FLEX-GCaMP6s-WPRE（カタログNo.BS1-NXSAAV8）、AAV9-CAG-FLEX-GCaMP6m-WPRE（カタログNo.BS2-CXMAAV9）、AAV9-Syn-FLEX-jGCaMP7s-WPRE（カタログNo.BS12-NXSAAV9）、AAV9-CAG-FLEX-jGCaMP7f-WPRE（カタログNo.BS12-CXFAAV9）、AAV9-Syn-FLEX-jGCaMP7b-WPRE（カタログNo.BS12-NXBAAV9）、AAV9-Syn-FLEX-jGCaMP7c-WPRE（カタログNo.BS12-NXCAAV9）、AAV9-Syn-FLEX-NES-jRGECO1a-WPRE（カタログNo.BS8-NXAAAV9）、 AAV8-Syn-FLEX-NES-jRCaMP1b-WPRE（カタログNo.BS7-NXBAAV8）などのAAV製品が提供されている。

【００５０】

特定の実施形態において、カルシウムレポーターとして、遺伝子にコードされたカルシウム指示薬（GECI）であるNTnC；ミオシン軽鎖キナーゼとGFPとカルモジュリンを融合させたキメラ；カルシウム指示薬であるTN-XXL；BRET-based auto-luminescent calcium indicator；および／またはカルシウム指示薬タンパク質であるOeNL(Ca2+)-18μが挙げられる。

【００５１】

特定の実施形態において、機能性分子として、ニューロン活性様チャネルロドプシンのモジュレーター（例えば、チャネルロドプシン１、チャネルロドプシン２およびこれらのバリアント）が挙げられる。チャネルロドプシンは、光によって開くイオンチャネルとして機能するレチニリデンタンパク質（ロドプシン）のサブファミリーである。チャネルロドプシン１（ChR1）とチャネルロドプシン２（ChR2）に加えて、いくつかのチャネル

ロドプシンバリアントが開発されている。例えば、Linら（Biophys J, 2009, 96(5): 1803-14）は、部位特異的変異導入を併用したChR1およびChR2の膜貫通ドメインのキメラの作製について述べている。Zhangら（Nat Neurosci, 2008, 11(6): 631-3）は、赤色光にシフトしたチャネルロドプシンバリアントであるVChR1について述べている。VChR1は感光性が低く、膜輸送と発現が低下している。その他の公知のチャネルロドプシンバリアントとして、Nagel, et al., Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(24): 13940-5に記載のChR2バリアント、ChR2/H134R（Nagel, G., et al., Curr Biol, 2005, 15(24): 2279-84）およびChD/ChEF/ChIEF（Lin, J. Y., et al., Biophys J, 2009, 96(5): 1803-14）が挙げられ、これらはいずれも青色光（470nm）によって活性化されるが、橙色光／赤色光には感受性を示さない。その他のバリアントは、Lin, Experimental Physiology, 2010, 96.1: 19-25; Knopfel et al., The Journal of Neuroscience, 2010, 30(45): 14998-15004；およびMardinly et al., Nat Neurosci. 2018, 21(6):881-893に記載されている。

【００５２】

特定の実施形態において、機能性分子として、CRISPR/Cas（例えば、ガイドRNAと、Cas、Cas9、cpf1などのヌクレアーゼ）などの、DNAおよびRNAの編集ツールが挙げられる。さらに、機能性分子として、米国特許公開第2018/0030425号、米国特許公開第2016/0208243号、WO/2017/184768およびZetsche et al. (2015) Cell 163: 759-771に記載の組換えCpf1；単鎖gRNA（例えば、Jinek et al. (2012) Science 337:816-821; Jinek et al. (2013) eLife 2:e00471; Segal (2013) eLife 2:e00563を参照されたい）、editase、ガイドRNA分子、マイクロRNA、または相同組換えドナーカセットが挙げられる。

【００５３】

特定の実施形態において、機能性分子として、局在化カセットが挙げられる。特定の実施形態において、局在化カセットは、ニューロンの細胞体、軸索、樹状突起などの細胞単位以下の特定のコンパートメントに、分子（例えば、ベクター、タンパク質、センサー）を局在化するために用いられる。特定の実施形態において、局在化カセットとして、細胞体に局在させるための細胞体タグ（例えば細胞体（EE-RR））；軸索タグ（例えば、GAP43に由来するもの）もしくは軸索に局在化させるためのシナプトフィジン（sy）；細胞膜に局在化させるための疎水性テール；および小胞体に局在化させるための疎水性鎖またはアルキル鎖が挙げられる。特定の実施形態において、局在化カセットは、GECIなどのセンサー分子に融合される。特定の実施形態において、局在化カセットとGECIの融合タンパク質として、細胞体－jGCaMP8s、軸索－jRGECO1a、syGCaMP5Gおよび細胞体－jGCaMP7sが挙げられる。

【００５４】

特定の実施形態において、機能性分子としてタグカセットが挙げられる。タグカセットとしては、Hisタグ（HHHHHH；配列番号151）、Flagタグ（DYKDDDDK；配列番号152）、Xpressタグ（DLYDDDDK；配列番号153）、Aviタグ（GLNDIFEAQKIEWHE；配列番号154）、カルモジュリンタグ（KRRWKKNFIAVSAANRFKKISSSGAL；配列番号155）、ポリグルタミン酸タグ、HAタグ（YPYDVPDYA；配列番号156）、Mycタグ（EQKLISEEDL；配列番号157）、Strepタグ（オリジナルのSTREP（登録商標）タグを意味する）（WRHPQFGG；配列番号158）、STREPタグII（WSHPQFEK；配列番号159；（Institut fur Bioanalytik（IBA）社、ドイツ）；例えば、米国特許公開第7,981,632号を参照されたい）、Softag 1（SLAELLNAGLGGS；配列番号160）、Softag 3（TQDPSRVG；配列番号161）、およびV5タグ（GKPIPNPLLGLDST；配列番号162）が挙げられる。特定の実施形態において、タグカセットとして、3XFLAGなどの融合タグカセットが挙げられる。特定の実施形態において、3XFLAGとして、配列番号164に示される配列が挙げられる。特定の実施形態において、本発明の人工発現コンストラクトは10aa（配列番号38）を含む。

【００５５】

前述の機能性分子の配列は公表されている。例えば、ラクターゼ（例えばGenBank：EAX11622.1）、リパーゼ（例えばGenBank：AAA60129.1）、ヘリカーゼ（例えばGenBank：AMD82207.1）、アミラーゼ（例えばGenBank：AAA51724.1）、α－グルコシダーゼ（例えばGenBank：ABI53718.1）、転写因子SP1（例えばUniProtKB/Swiss-Prot：P08047.3）、転写因子AP-1（例えばNP_002219.1）、熱ショック因子タンパク質１（例えばUniProtKB/Swiss-Prot：Q00613.1）、CCAAT／エンハンサー結合タンパク質（C/EBP）βアイソフォームａ（例えばNP_005185.2）、Oct-1（例えばUniProtKB/Swiss-Prot：P14859.2）、TGFβ（例えばGenBank：CAF02096.2）、グリア細胞株由来神経栄養因子（GDNF）（例えばNP_001177397.1）、血小板由来成長因子受容体（例えばGenBank：AAA60049.1）、上皮成長因子受容体（例えばGenBank：CAA25240.1）、血管内皮増殖因子受容体（例えばGenBank：AAC16449.2）、インターロイキン８受容体α（例えばGenBank：AAB59436.1）、カベオリン（例えばGenBank：CAA79476.1）、ダイナミン（例えばGenBank：AAA88025.1）、クラスリン重鎖１アイソフォーム１（例えばNP_004850.1）、クラスリン重鎖２アイソフォーム１（例えばNP_009029.3）、クラスリン軽鎖Ａアイソフォームａ（例えばNP_001824.1）、クラスリン軽鎖Ｂアイソフォームａ（例えばNP_001825.1）、ras関連タンパク質Rab-4Aアイソフォーム１（例えばNP_004569.2）、ras関連タンパク質Rab-11A（例えばUniProtKB/Swiss-Prot：P62491.3）、血小板由来成長因子（例えばGenBank：AAA60552.1）、トランスフォーミング増殖因子β３（例えばGenBank：AAA61161.1）、神経成長因子（例えばGenBank：CAA37703.1）、EGF（例えばGenBank：CAA34902.2）、コカイン・アンフェタミン調節転写産物（Ａ鎖）（例えばPDB：1HY9_A）、protachykinin-1（例えばUniProtKB-P20366）、オキシトシンニューロフィジン１（例えばUniProtKB-P01178）、ソマトスタチン（例えばGenBank：AAH32625.1）、遺伝的子にコードされた緑色カルシウム指示薬NTnC（Ａ鎖）［合成コンストラクト］（例えばPDB：5MWC_A）、カルシウム指示薬TN-XXL［合成コンストラクト］（例えばGenBank：ACF93133.1）、BRET-based auto-luminescent calcium indicator［合成コンストラクト］（例えばGenBank：ADF42668.1）、カルシウム指示薬タンパク質OeNL(Ca2+)-18μ［合成コンストラクト］（例えばGenBank：BBB18812.1）、ミオシン軽鎖キナーゼ、緑色蛍光タンパク質、カルモジュリンキメラ（Ａ鎖）［合成コンストラクト］（例えばPDB：3EKJ_A）、channelopsin 1（例えばUniProtKB-F8UVI5）、channelopsin 1（例えばGenBank：AER58217.1）、チャネルロドプシン２（例えばUniProtKB-B4Y105）、チャネルロドプシン２［合成コンストラクト］（例えばGenBank：ABO64386.1）、CRISPR関連タンパク質（Cas）（例えばGenBank：AKG27598.1）、Cas9［合成コンストラクト］（例えばGenBank：AST09977.1）、CRISPR関連エンドヌクレアーゼCpf1（例えばUniProtKB/Swiss-Prot：U2UMQ6.1）、リボヌクレアーゼ４またはリボヌクレアーゼＬ（例えばUniProtKB/Swiss-Prot：Q05823.2）、デオキシリボヌクレアーゼIIβ（例えばGenBank：AAF76893.1）、ナトリウムチャネルタンパク質１型サブユニットα（例えばUniProtKB-P35498）、電位依存性カリウムチャネルサブファミリーKQTのメンバー２（例えばUniProtKB-O43526）および電位依存性Ｌ型カルシウムチャネルサブユニットα-1C（例えばUniProtKB-Q13936）が挙げられる。

【００５６】

さらなるエフェクターエレメントとして、Cre、iCre、dgCre、FlpOおよびtTA2が挙げられる。iCreは、コドンが改良されたCreを指す。dgCreは、大腸菌K12株染色体のジヒドロ葉酸還元酵素遺伝子（DHFRまたはfolA）の最初の159個のアミノ酸がN末端に融合されたことによって増強されたGFP/Creリコンビナーゼ融合遺伝子であり、G67S変異を有し、組換えにより不安定化ドメイン変異R12Y/Y100Iを有している。FlpOは、FLPeのコドン最適化形態であり、マウス細胞におけるタンパク質発現とFRT組換え効率が大幅に向上している。FLP/FRT系は、Cre/LoxP系と同様に、遺伝子発現に広く用

いられている（FLP/FRT系を利用した条件付きノックアウトマウスの作製も広く行われている）。tTA2は、テトラサイクリントランス活性化因子を指す。

【００５７】

代表的な発現可能なエレメントとして、エフェクターエレメントを含まない発現産物が挙げられ、例えば、非機能性タンパク質または欠陥タンパク質が挙げられる。特定の実施形態において、このような発現可能なエレメントを利用することによって、それに対応する機能性分子の効果を試験する方法を実施することができる。特定の実施形態において、発現可能なエレメントは、それらの機能を無効化する組換え変異によって機能性が失われたものまたは欠陥が起こったものである。これらの態様において、発現可能ではないエレメントは、それに対応する機能性分子と構造が可能な限り類似している。

【００５８】

代表的な自己切断ペプチドとして、１つのmRNAから２つのタンパク質を産生させる2Aペプチドが挙げられる。2A配列は短い配列（例えば20アミノ酸長）であり、サイズ制限のあるコンストラクトにおいてよく利用されている。具体的な例として、P2A、T2A、E2AおよびF2Aが挙げられる。特定の実施形態において、人工発現コンストラクトは内部リボソーム導入部位（IRES）配列を含む。IRESは、mRNA分子上の第２の内部部位からのリボソームによる翻訳を開始させることができ、１つのmRNAから２つのタンパク質を産生させることができる。

【００５９】

人工発現コンストラクトは、ヒストンH1、ヒストンH2A、ヒストンH2B、ヒストンH3、ヒストンH4、ヒストン様タンパク質HPhA、H2Bmod、H2B*などの核移行タンパク質をコードしてもよい。

【００６０】

本明細書に記載の分子（例えば、RNAやタンパク質）をコードするコード配列は、公的に利用可能なデータベースや刊行物から入手することができる。コード配列には、様々な配列多型、変異および／または配列バリアントがさらに含まれていてもよく、このような変化は、コードされている分子の機能に影響を与えない。「コードする」は、ベクター、プラスミド、遺伝子、cDNA、mRNAなどの核酸配列が、タンパク質などのその他の分子の合成のための鋳型として機能するという特性を指す。

【００６１】

「遺伝子」という用語は、コード配列だけでなく、プロモーター、エンハンサー、インスレーターおよび／または転写後調節エレメント（例えば末端領域）などの調節領域を含んでいてもよい。さらに、この用語は、mRNA転写産物からスプライシングされたあらゆるイントロンおよびその他のDNA配列、ならびに選択的スプライス部位から生じたバリアントを含んでいてもよい。これらの配列は、特定の種類の生物または細胞においてコドン選択性を付与するために導入してもよい配列または参照配列の縮重コドンをさらに含んでいてもよい。

【００６２】

プロモーターとして、一般的なプロモーター、組織特異的プロモーター、細胞特異的プロモーターおよび／または細胞質特異的プロモーターが挙げられる。プロモーターとして、強力なプロモーター、弱いプロモーター、構成的発現プロモーターおよび／または誘導型プロモーターを挙げることもできる。誘導型プロモーターは、特定の条件、シグナルまたは細胞事象に応答して発現を誘導する。例えば、プロモーターは、プロモーターからの転写の誘導に特定のリガンド、低分子、転写因子またはホルモンタンパク質を必要とする誘導型プロモーターであってもよい。プロモーターの具体例として、minBglobin（minBGpromとも呼ばれる）、CMV、minCMV、minCMV*（minCMV*は、SacI制限部位が除去されたminCMVである）、minRho、minRho*（minRho*は、SacI制限部位が除去されたminRhoである）、SV40最初期プロモーター、Hsp68最小プロモーター（proHSP68）、およびラウス肉腫ウイルス（RSV）長鎖末端反復配列（LTR）プロモーターが挙げられる。最小プロモーターは、それ自身では単独で遺伝子発現を誘導する活

性を有していないが、近傍のエンハンサーエレメントと連結された場合に、活性化されて遺伝子発現を誘導することができる。

【００６３】

特定の実施形態において、発現コンストラクトは、ベクターに組み込まれて提供される。「ベクター」は、発現コンストラクトなどの別の核酸分子を移入または輸送することができる核酸分子を指す。移入される核酸は、通常、ベクターの核酸分子に連結され、例えば、ベクターの核酸分子に挿入される。ベクターは、細胞の自己複製を誘導する配列を含んでいてもよく、宿主細胞のDNAへの組み込みを可能とする配列を含んでいてもよい。有用なベクターとして、例えば、プラスミド（例えば、DNAプラスミドやRNAプラスミド）、トランスポゾン、コスミド、細菌人工染色体およびウイルスベクターが挙げられる。

【００６４】

「ウイルスベクター」という用語は、細胞において非天然核酸分子の移入および発現を容易とするウイルス由来の成分を含む核酸分子を指すために広く用いられる。「アデノ随伴ウイルスベクター」は、主にAAVに由来する構造エレメントおよび機能性遺伝子エレメントまたはその一部を含むウイルスベクターまたはプラスミドを指す。「レトロウイルスベクター」は、主にレトロウイルスに由来する構造エレメントおよび機能性遺伝子エレメントまたはその一部を含むウイルスベクターまたはプラスミドを指す。「レンチウイルスベクター」は、主にレンチウイルスなどに由来する構造エレメントおよび機能性遺伝子エレメントまたはその一部を含むウイルスベクターまたはプラスミドを指す。「ハイブリッドベクター」は、２種以上のウイルスに由来する構造エレメントおよび／または機能性遺伝子エレメントを含むベクターを指す。

【００６５】

「アデノウイルスベクター」は、（ａ）人工発現コンストラクトのパッケージングを促すのに十分であり、かつ（ｂ）センス方向またはアンチセンス方向にクローニングされたコード配列を発現するのに十分なアデノウイルス配列を含むコンストラクトを指す。組換えアデノウイルスベクターとして、アデノウイルスの遺伝子組換え形態が挙げられる。アデノウイルスの遺伝子構成は、36kbの線状二本鎖DNAウイルスであることから、最大で7kbの外来配列でアデノウイルスDNAの大部分を置換することができる。アデノウイルスDNAは、遺伝毒性を起こすことなく、エピソームを利用して複製できることから、レトロウイルスとは異なり、宿主細胞にアデノウイルスを感染させても染色体には組み込まれない。さらに、アデノウイルスは構造的に安定であり、広範な増幅後にゲノムの再構成は検出されない。

【００６６】

アデノウイルスは、中程度のゲノムサイズ、操作の容易さ、高力価、広い標的細胞範囲および高い感染性を有することから、遺伝子移入ベクターとしての使用に特に適している。アデノウイルスのゲノムの両端には、100～200塩基対長の逆方向反復配列（ITR）が含まれ、ITRは、ウイルスのDNAの複製およびパッケージングに必要なシスエレメントである。アデノウイルスのゲノムの初期（E）領域および後期（L）領域は、ウイルスのDNA複製の開始により分割される様々な転写単位を含んでいる。E1領域（E1AおよびE1B）は、アデノウイルスゲノムおよびいくつかの細胞遺伝子の転写の調節を担うタンパク質をコードする。E2領域（E2AおよびE2B）の発現により、ウイルスDNAの複製のためのタンパク質が合成される。これらのタンパク質は、DNAの複製、後期遺伝子の発現および宿主細胞のタンパク質生合成の抑制（shut-off）に関与する。アデノウイルスのカプシドタンパク質の大半を含む後期遺伝子産物は、主要後期プロモーター（MLP）により誘導された単一の一次転写産物の顕著なプロセシング後にのみ発現される。MLPは、感染の後期において特に効率的であり、このプロモーターにより誘導されたmRNAはいずれも３個に分割された５’－リーダー（TPL）配列を持ち、翻訳用のmRNAにより優先的に選択される。

【００６７】

アデノウイルスベクターが複製欠損型または少なくとも条件付き欠損型であるという要件以外のアデノウイルスベクターの特性は、本明細書に開示された特定の実施形態を確実に実施するに当たってはそれほど重要ではないと考えられる。アデノウイルスは、公知の42種類の血清型またはＡ～Ｆの亜属のうち、どのようなものであってもよい。５型アデノウイルスは、多くの生化学的情報および遺伝子情報が公知のヒトアデノウイルスであり、アデノウイルスをベクターとして使用した構築の大半において歴史的に使用されていることから、特定の実施形態において、特定の実施形態での使用のための、条件的な複製欠損アデノウイルスベクターを得るには、Ｃ亜属の血清型５型のアデノウイルスが出発原料として好ましい。

【００６８】

本明細書で述べるように、通常のベクターは複製欠損型であり、アデノウイルスのE1領域を欠損している。したがって、目的の遺伝子をコードするポリヌクレオチドを、E1領域のコード配列が除去された位置に導入することが最も簡便である。しかし、アデノウイルス配列内のコンストラクトの挿入位置はそれほど重要ではない。目的の遺伝子をコードするポリヌクレオチドは、E3置換ベクターの欠失させたE3領域に挿入してもよく、E4領域に挿入してもよく、E4領域の欠損は、ヘルパー細胞株またはヘルパーウイルスにより補完される。

【００６９】

アデノ随伴ウイルス（AAV）は、アデノウイルスのストックの汚染物として見出されたパルボウイルスである。AAVは普遍的なウイルスであり（米国人口の85％が抗AAV抗体を保有している）、疾患を引き起こさない。さらに、AAVの複製はヘルパーウイルス（例えばアデノウイルス）の存在に依存することから、AAVはディペンドウイルスとしても分類される。様々な血清型が単離されており、そのうちでも、AAV-2が最も詳しく特性評価されている。AAVは、一本鎖線状DNAを有し、このDNAが、カプシドタンパク質VP1、VP2およびVP3で封入されて、直径20～24nmの正二十面体ビリオンを形成している。

【００７０】

AAVのDNAの長さは、4.7キロベースである。AAVのDNAは、２つのオープンリーディングフレームを含み、２つのITRによって挟まれている。AAVゲノムには、repおよびcapという主に２種類の遺伝子が存在する。rep遺伝子は、AAVウイルスの複製を担うタンパク質をコードし、cap遺伝子は、カプシドタンパク質VP1～3をコードする。各ITRは、Ｔ字形のヘアピン構造を形成している。これらの末端反復配列は、染色体の組み込みに必要とされるAAVの唯一のシス成分である。したがって、AAVは、ウイルスのコード配列をすべて除去して送達用の遺伝子カセットで置換することが可能なベクターとして使用することができる。３つのAAVウイルスプロモーターが同定されており、そのマップ上の位置からそれぞれp5、p19およびp40と命名されている。p5およびp19からの転写は、repタンパク質の産生をもたらし、p40からの転写はカプシドタンパク質を産生する。

【００７１】

AAVは、安全性プロファイルが優れており、カプシドおよびゲノムを変更することにより標的細胞集団において発現させることができることから、本開示における使用に対して傑出している。scAAVは、自己相補型AAVを指す。pAAVは、プラスミドアデノ随伴ウイルスを指す。rAAVは、組換えアデノ随伴ウイルスを指す。

【００７２】

その他のウイルスベクターを使用してもよい。例えば、ワクシニアウイルス、ポリオウイルスまたはヘルペスウイルスなどのウイルスに由来するベクターを使用してもよい。これらのベクターは、様々な哺乳動物細胞に対して有益な特徴を提供する。

【００７３】

レトロウイルスは、遺伝子送達用ツールとしてよく使用されている。「レトロウイルス」は、RNAウイルスであり、そのゲノムRNAが逆転写されて、二本鎖の線状DNAコピー

を産生し、共有結合を介してゲノムDNAを宿主ゲノムに組み込む。宿主ゲノムに組み込まれたレトロウイルスは、「プロウイルス」と呼ばれる。プロウイルスは、RNAポリメラーゼIIの鋳型として機能し、新たなウイルス粒子の産生に必要とされる構造タンパク質と酵素をコードするRNA分子の発現を誘導する。

【００７４】

特定の実施形態での使用に適したレトロウイルスの例として、モロニーマウス白血病ウイルス（M-MuLV）、モロニーマウス肉腫ウイルス（MoMSV）、ハーベイマウス肉腫ウイルス（HaMuSV）、マウス乳癌ウイルス（MuMTV）、テナガザル白血病ウイルス（GaLV）、ネコ白血病ウイルス（FLV）、スプーマウイルス、フレンドマウス白血病ウイルス、マウス幹細胞ウイルス（MSCV）、ラウス肉腫ウイルス（RSV）およびレンチウイルスが挙げられる。

【００７５】

「レンチウイルス」は、複雑レトロウイルス群（または複雑レトロウイルス属）を指す。レンチウイルスの例として、HIV（ヒト免疫不全ウイルス；HIV1型およびHIV2型を含む）；ビスナ・マエディウイルス（VMV）；ヤギ関節炎・脳脊髄炎ウイルス（CAEV）；ウマ伝染性貧血ウイルス（EIAV）；ネコ免疫不全ウイルス（FIV）；ウシ免疫不全ウイルス（BIV）；およびサル免疫不全ウイルス（SIV）が挙げられる。特定の実施形態において、HIVに基づくベクター骨格（すなわち、HIVのシス作用性配列エレメント）を用いることができる。

【００７６】

ベクターを使用する際、一部の種類では、ウイルス粒子の産生においてウイルスゲノムの転写を誘導する5'LTRのU3領域を異種プロモーターで置換することによって、安全性を向上させることができる。この目的で使用可能な異種プロモーターの例として、例えば、シミアンウイルス40（SV40）（例えば初期または後期）プロモーター、サイトメガロウイルス（CMV）（例えば最初期）プロモーター、モロニーマウス白血病ウイルス（MoMLV）プロモーター、ラウス肉腫ウイルス（RSV）プロモーターおよび単純ヘルペスウイルス（HSV）（チミジンキナーゼ）プロモーターが挙げられる。通常のプロモーターは、Tatとは無関係に高レベルな転写を誘導することができる。異種プロモーターによるU3領域の置換によって、ウイルス産生系から完全なU3配列が欠失するため、複製可能なウイルスが産生される組換えが起こる可能性が低下する。特定の実施形態において、異種プロモーターは、ウイルスゲノムが転写される方法を制御できるという別の利点がある。例えば、異種プロモーターは、誘導因子が存在する場合にのみ、ウイルスゲノムの全体またはその一部が転写されるような、誘導型プロモーターであってもよい。誘導因子として、１種以上の化合物または生理学的条件が挙げられ、例えば、宿主細胞の培養温度または培養pHが挙げられる。

【００７７】

特定の実施形態において、ウイルスベクターはTARエレメントを含む。「TAR」は、レンチウイルスのLTRのR領域に存在する「トランス活性化応答」遺伝子エレメントを指す。このエレメントは、レンチウイルスのトランスアクチベーター（tat）遺伝子エレメントと相互作用して、ウイルスの複製を増強する。しかしながら、このエレメントは、5'LTRのU3領域を異種プロモーターで置換する実施形態では必要とされない。

【００７８】

「R領域」は、キャップ部位の開始点（すなわち転写開始点）からポリ（A）鎖の開始点の直前までの、レトロウイルスのLTR内の領域を指す。R領域は、U3領域とU5領域に挟まれた領域としても定義される。R領域は、逆転写の際にゲノムの一端から他端へと新生DNAを移動させるという役割を果たしている。

【００７９】

特定の実施形態において、転写後調節エレメントと効率的なポリアデニル化部位をウイルスベクターに組み込むことによって、ウイルスベクターにおける異種配列の発現を増加させることができ、この際に、転写終結シグナルをさらにウイルスベクターに組み込んで

もよい。様々な転写後調節エレメントによって、異種核酸の発現を増加させることができる。転写後調節エレメントの例として、ウッドチャック肝炎ウイルスの転写後調節エレメント（WPRE；Zufferey et al., 1999, J. Virol., 73:2886）；B型肝炎ウイルスの転写後調節エレメント（HPRE）（Smith et al., Nucleic Acids Res. 26(21):4818-4827, 1998）；およびその他の転写後調節エレメント（Liu et al., 1995, Genes Dev., 9:1766）が挙げられる。特定の実施形態において、ベクターは、WPREやHPREなどの転写後調節エレメントを含む。特定の実施形態において、ベクターは、WPREやHPREなどの転写後調節エレメントを欠失しているか、含んでいない。

【００８０】

異種核酸転写産物の効率的な転写終結とポリアデニル化を誘導することができるエレメントによって、異種遺伝子の発現を増加させることができる。転写終結シグナルは、通常、ポリアデニル化シグナルの下流に見られる。特定の実施形態において、ベクターは、発現される分子（例えばタンパク質）をコードするポリヌクレオチドの３’末端にポリアデニル化シグナルを含む。「ポリ（Ａ）部位」または「ポリ（Ａ）配列」は、RNAポリメラーゼIIにより転写された新生RNA転写産物の転写終結とポリアデニル化の両方を誘導するDNA配列を指す。ポリアデニル化配列は、コード配列の３’末端にポリ（Ａ）テールを付加することによって、mRNAの安定性を向上させることができ、これによって、翻訳効率の向上に寄与する。特定の実施形態では、BGHpA、hGHpAまたはSV40pAを利用してもよい。特定の実施形態において、発現コンストラクトの好ましい一実施形態にはターミネーターエレメントが含まれる。ターミネーターエレメントは、転写量を増加させ、かつリードスルーによるコンストラクトから別のプラスミド配列への転写を最小限に抑えることができる。

【００８１】

特定の実施形態において、ウイルスベクターは１つ以上のインスレーターエレメントをさらに含む。インスレーターエレメントは、例えば、エフェクターエレメントや発現可能なエレメントなどの、ウイルスベクターから発現される配列を組み込み部位効果から保護してもよい。組み込み部位効果は、ゲノムDNA内のシス作用性エレメントを介して起こり、移入配列が発現したり、発現されなかったりすることを意味する（すなわち位置効果；例えば、Burgess-Beusse et al., PNAS., USA, 99:16433, 2002；およびZhan et al., Hum. Genet., 109:471, 2001を参照されたい）。特定の実施形態において、ウイルス移入ベクターは、3'LTRに１つ以上のインスレーターエレメントを含み、宿主ゲノムにプロウイルスが組み込まれると、3'LTRの複製時にこのインスレーターが5'LTRと3'LTRの両方に組み込まれる。特定の実施形態での使用に適しているインスレーターとして、ニワトリβ－グロビンインスレーター（Chung et al., Cell 74:505, 1993; Chung et al., PNAS USA 94:575, 1997；およびBell et al., Cell 98:387, 1999を参照されたい）、SP10インスレーター（Abhyankar et al., JBC 282:36143, 2007）、またはエンハンサー遮断インスレーターとして機能するその他の小型のCTCF認識配列（Liu et al., Nature Biotechnology, 33:198, 2015）が挙げられる。

【００８２】

上記で説明したもの以外にも、様々な種類の適切な発現ベクターも、当業者に知られている。これらの公知の発現ベクターとして、全般的な組換え操作用に設計された市販の発現ベクターが挙げられ、例えば、１つ以上のレポーター遺伝子と、該レポーター遺伝子を細胞で発現させる際に必要とされる調節エレメントとを含むプラスミドが挙げられる。例えば、インビトロジェン社、ストラタジーン社、クロンテック社などから多数のベクターが市販されており、様々な付随のガイドブックにおいて説明されている。特定の実施形態において、適切な発現ベクターとして、コードされた遺伝子を哺乳動物細胞において発現させることができるあらゆるプラスミド、コスミドまたはファージコンストラクトが挙げられ、このようなものとして、pUCプラスミド系やBluescriptプラスミド系がある。

【００８３】

本明細書に開示されたベクターの特定の実施形態には、以下の表に記載のものが含まれ

る。

【表１】

発現コンストラクトの名称	特徴
CN1259	scAAV-eHGT_023h v1-minBglobin-SYFP2-WPRE3-BGHpA
CN1280	scAAV-eHGT_023m-minBglobin-SYFP2-WPRE3-BGHpA
CN1521	rAAV-hsA2-3xCore-eHGT_023h v3-minRho-SYFP2-WPRE3-BGHpA
CN1528	rAAV-hsA2-eHGT_082h-minRho-SYFP2-WPRE3-BGHpA
CN1533	rAAV-hsA2-eHGT_087h-minRho-SYFP2-WPRE3-BGHpA
CN1621	rAAV-hsA2-eHGT_128h-minRho-SYFP2-WPRE3-BGHpA
CN1674	rAAV-hsA2-eHGT_181h-minRho-SYFP2-WPRE3-BGHpA
CN1778	rAAV-hsA2-eHGT_260h-minRho-SYFP2-WPRE3-BGHpA
CN1932	rAAV-hsA2-eHGT_023h v2-minRho-SYFP2-WPRE3-BGHpA
CN2043	rAAV-3xSP10ins-eHGT_356h-minRho*-SYFP2-WPRE3-BGHpA
CN2045	rAAV-3xSP10ins-eHGT_359h-minRho*-SYFP2-WPRE3-BGHpA
CN2085	rAAV-eHGT_375m-minBglobin-SYFP2-WPRE3-BGHpA
CN2102	rAAV-eHGT_387m-minBglobin-SYFP2-WPRE3-BGHpA
CN2157	rAAV-eHGT_395h-minBglobin-SYFP2-WPRE3-BGHpA
CN2216	rAAV-3x(coreB)eHGT121h-minCMV*-SYFP2-WPRE3-BGHpA
CN2251	rAAV-eHGT_453m-minBglobin-SYFP2-WPRE3-BGHpA
CN2257	rAAV-eHGT_470m-minBglobin-SYFP2-WPRE3-BGHpA
CN2258	rAAV-eHGT_479m-minBglobin-SYFP2-WPRE3-BGHpA
CN2267	rAAV-eHGT_494m-minBglobin-SYFP2-WPRE3-BGHpA
CN2316	rAAV-eHGT_467m-minBglobin-SYFP2-WPRE3-BGHpA
CN2339	rAAV-eHGT_023h v1-minRho*-SYFP2-10aa-H2Bmod-WPRE3-BGHpA
CN2431	rAAV-eHGT_483m-minBglobin-SYFP2-WPRE3-BGHpA
CN2436	rAAV-eHGT_606h-minBglobin-SYFP2-WPRE3-BGHpA
CN2643	rAAV-eHGT_738m-minBglobin-SYFP2-WPRE3-BGHpA
CN2663	rAAV-eHGT_796h-minBglobin-SYFP2-WPRE3-BGHpA
CN2717	rAAV-eHGT_710m-minBglobin-SYFP2-WPRE3-BGHpA
CN2838	rAAV-eHGT_588m-minBglobin-SYFP2-WPRE3-BGHpA
CN1415	rAAV-eHGT_007m-minBglobin-SYFP2-WPRE3-BGHpA
CN2710	rAAV-eHGT_703m-minBglobin-SYFP2-WPRE3-BGHpA
CN2839	rAAV-eHGT_589m-minBglobin-SYFP2-WPRE3-BGHpA
CN2674	rAAV-eHGT_086h-minBglobin-SYFP2-WPRE3-BGHpA
CN3301	rAAV-eHGT_963m-minBG-SYFP2-P2A-3XFLAG-10aa-H2B-WPRE3-BGHpA
CN3019	rAAV-3xcore3_eHGT_453m-minBglobin-SYFP2-WPRE3-BGHpA
CN3569	rAAV-3xcore2_eHGT_387m-minBglobin-SYFP2-WPRE3-BGHpA
CN2374	rAAV-eHGT_534h-minBglobin-SYFP2-WPRE3-BGHpA
CN3584	rAAV-3xcore2_eHGT_475m-minBglobin-SYFP2-WPRE3-BGHpA
CN3003	rAAV-eHGT_830h-minBglobin-SYFP2-P2A-3XFLAG-10aa-H2B-WPRE3-BGHpA
CN2379	rAAV-eHGT_540h-minBglobin-SYFP2-WPRE3-BGHpA
CN3566	rAAV-3xSP10ins-3xcore2_eHGT_351h-minRho*-SYFP2-WPRE3-BGHpA
CN3453	rAAV-eHGT_882m-minBglobin-SYFP2-P2A-3XFLAG-10aa-H2B-WPRE3-BGHpA
HCT1	rAAV-eHGT_1137m-minBglobin-SYFP2-WPRE3-bGHpA
CN2146	rAAV-eHGT_381h-minBglobin-SYFP2-WPRE3-BGHpA
AiP1347	pAAV-MGT_E118-minBglobin-SYFP2-WPRE3-bGHpA
AiP1351	pAAV-MGT_E122-minBglobin-SYFP2-WPRE3-bGHpA
AiP1375	pAAV-MGT_E146-minBglobin-SYFP2-WPRE3-bGHpA
AiP1307	pAAV-MGT_E16-minBglobin-SYFP2-WPRE3-bGHpA
AiP1530	pAAV-3xCore_MGT_E116-minBglobin-SYFP2-WPRE3-bGHpA
AiP1379	pAAV-MGT_E150-minBglobin-SYFP2-WPRE3-bGHpA
CN3916	rAAV-eHGT_1032h-minBglobin-SYFP2-P2A-3XFLAG-10aa-H2B-WPRE3-BGHpA
CN3869	rAAV-eHGT_1027h-minBglobin-SYFP2-P2A-3XFLAG-10aa-H2B*-WPRE3-BGHpA
CN3870	rAAV-eHGT_1027m-minBglobin-SYFP2-P2A-3XFLAG-10aa-H2B*-WPRE3-BGHpA

【００８４】
大型のベクター配列内のサブコンポーネント配列は、当業者であれば、本開示の記載に基づいて容易に同定することができる（図8参照）。上記表に記載の特定可能なサブコンポーネント間のヌクレオチドは、コンストラクトの組み立て（クローニング）に使用される制限酵素認識部位であり、場合に応じて、同定可能な機能を持たない付加ヌクレオチドである。完全なベクター配列のこれらのセグメントは、様々なクローニング技術および／または様々なベクターを用いて調節することができる。通常、６塩基の短い回文配列は、ベクターの機能にとって重要ではないベクター構築時のアーチファクトを意味する。
【００８５】
特定の実施形態において、血液脳関門（BBB）を通過することができるカプシドを有するベクター（例えばAAV）が選択される。特定の実施形態において、ベクターは、血液脳関門を通過するカプシドを含むように組換えられる。血液脳関門を通過するウイルスカプシドを有するAAVの例として、AAV9（Gombash et al., Front Mol Neurosci. 2014; 7:81）、AAVrh.10（Yang, et al., Mol Ther. 2014; 22(7): 1299-1309）、AAV1R6、AAV1R7（Albright et al., Mol Ther. 2018; 26(2): 510）、rAAVrh.8（Yangら、前掲）、AAV-BR1（Marchio et al., EMBO Mol Med. 2016; 8(6): 592）、AAV-PHP.S（Chan et al., Nat Neurosci. 2017; 20(8): 1172）、AAV-PHP.B（Deverman et al., Nat Biotechnol. 2016; 34(2): 204）、AAV-PPS（Chen et al., Nat Med. 2009; 15: 1215）およびPHP.eBが挙げられる。特定の実施形態において、PHP.eBのカプシドは、AAV9を参照として比較すると、586番目以降のアミノ酸残基であるS-AQ-A（配列番号92）がS-DGTLAVPFK-A（配列番号93）に変更されているという点でAAV9とは異なっている。特定の実施形態において、PHP.ebは配列番号56の配列を指す。
【００８６】
AAV9は、天然のAAV血清型であり、その他の多くの天然の血清型とは異なり、静脈内注射により血液脳関門（BBB）を通過することができる。AAV9は、中枢神経系（CNS）の広い領域に形質導入することから、最小限の侵襲により治療を行うことができる（Naso et al., BioDrugs. 2017; 31(4): 317）。このような事例は、例えば、AveXis社による脊髄性筋萎縮症（SMA）症候群の治療のための臨床試験（AVXS-101、NCT03505099）や、CLN3遺伝子関連神経セロイドリポフスチン症の治療のための臨床試験（NCT03770572）に関連して報告されている。
【００８７】
AAVrh.10は、アカゲザルから最初に単離されたAAVであり、遺伝子送達用途に使用されるその他の一般的な血清型と比較してヒト血清反応性が弱陽性であり（Selot et al., Front Pharmacol. 2017; 8: 441）、いくつかの臨床試験（LYS-SAF302、LYSOGENEおよびNCT03612869）において評価されている。
【００８８】
AAV1R6およびAAV1R7は、キメラAAVベクターのライブラリーから単離された２種のバリアント（AAVrh.10のカプシドドメインをAAV1のカプシドドメインで置換したもの）であり、BBBを通過して中枢神経系に形質導入する能力を保持しているが、肝臓内皮および血管内皮への形質導入が有意に抑制されている。
【００８９】
rAAVrh.8も、アカゲザルから単離されたAAVであり、末梢投与により、臨床的に意義のある領域のグリア細胞および神経細胞への広汎な形質導入を示し、その他のベクターと比べて、末梢組織指向性が抑制されている。
【００９０】
AAV-BR1は、NRGTEWDエピトープ（配列番号94）を提示するAAV2バリアントであり、ランダムAAVディスプレイペプチドライブラリーのインビボスクリーニング中に単離されたものである。AAV-BR1は、脳において導入遺伝子を高発現して高い特異性を示すとともに、オフターゲットな親和性（肝臓に対する親和性を含む）が最小限に抑えら

れている（Korbelin et al., EMBO Mol Med. 2016; 8(6): 609）。

【００９１】

AAV-PHP.S（Addgene社、マサチューセッツ州ウォータータウン）は、CREATE法により作製されたAAV9のバリアントであり、7merの配列QAVRTSL（配列番号95）をコードし、腸神経系のニューロンに形質導入し、脊髄および脳幹に投射する末梢感覚求心神経に強く形質導入する。

【００９２】

AAV-PHP.B（Addgene社、マサチューセッツ州ウォータータウン）は、CREATE法で作製されたAAV9のバリアントであり、7merの配列TLAVPFK（配列番号96）をコードする。AAV-PHP.Bは、AAV9よりも高効率に中枢神経系全体に遺伝子を移入し、複数の中枢神経系領域のアストロサイトおよびニューロンの大部分に形質導入を行う。

【００９３】

AAV-PPSは、AAV2のカプシドにDSPAHPSエピトープ（配列番号97）を挿入することによって作製されたAAV2バリアントであり、AAV2と比べて劇的に改善した脳指向性を示す。

【００９４】

血液脳関門を通過するカプシドに関するさらなる情報は、Chan et al., Nat. Neurosci. 2017 Aug: 20(8): 1172-1179を参照されたい。

【００９５】

（ii）投与用組成物

本開示の人工発現コンストラクトおよびベクター（本明細書において生理活性成分と呼ぶ）は、細胞、組織切片、動物（例えば、マウスや非ヒト霊長類）またはヒトへの投与に適している担体を用いて製剤化することができる。本明細書に記載の組成物中に含まれる生理活性成分は、中性型として調製することができ、遊離塩基として調製することができ、または薬理学的に許容される塩として調製することもできる。

【００９６】

薬学的に許容される塩として、（タンパク質の遊離アミノ基から形成される）酸付加塩が挙げられ、この酸付加塩は、例えば、塩酸やリン酸などの無機酸、または酢酸、シュウ酸、酒石酸、マンデル酸などの有機酸を用いて形成される。また、遊離カルボキシル基で形成される塩は、例えば、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、鉄水酸化物などの無機塩基、またはイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ヒスチジン、プロカインなどの有機塩基から誘導することができる。

【００９７】

生理活性成分の担体として、溶媒、分散媒、ビヒクル、コーティング剤、希釈剤、等張化剤、吸収遅延剤、緩衝剤、溶液、懸濁液、コロイドなどが挙げられる。生理活性成分に対するこのような担体の使用は当技術分野でよく知られている。従来の媒体または薬剤が本発明の生理活性成分と適合性がない場合を除いて、従来の媒体または薬剤を本明細書に記載の組成物と組み合わせて使用することができる。

【００９８】

「薬学的に許容される担体」は、ヒトに投与した場合に、特定の実施形態では、静脈内（例えば後眼窩叢）に投与した場合に、アレルギーやこれに類似する不都合な反応を起こさない担体を指す。

【００９９】

特定の実施形態において、本発明の組成物は、静脈内用、脳実質内用、眼内用、硝子体内用、非経口用、皮下用、脳室内用、筋肉内用、髄腔内用、脊髄内用、腹腔内用、経口用もしくは鼻孔吸入用、または１個以上の細胞、組織もしくは臓器への直接注射もしくは直接投与用に製剤化することができる。

【０１００】

本発明の組成物は、リポソーム、脂質、脂質複合体、ミクロスフェア、微粒子、ナノスフェアおよび／またはナノ粒子を含んでいてもよい。

【０１０１】
リポソームの形成とその使用は、当業者に広く知られている。リポソームは、血清中での安定性と血液中での半減期を向上させるために開発されたものである（例えば、米国特許第5,741,516号を参照されたい）。さらに、リポソームおよびリポソーム様調製物を薬物担体候補として使用する様々な方法が報告されている（例えば、米国特許第5,567,434号；米国特許第5,552,157号；米国特許第5,565,213号；米国特許第5,738,868号；および米国特許第5,795,587号を参照されたい）。
【０１０２】
本開示では、本発明の生理活性成分の薬学的に許容されるナノカプセル製剤も提供される。一般に、ナノカプセル製剤は、安定で再現可能な方法で化合物を封入することができる（Quintanar-Guerrero et al., Drug Dev Ind Pharm 24(12):1113-1128, 1998; Quintanar-Guerrero et al., Pharm Res. 15(7):1056-1062, 1998; Quintanar-Guerrero et al., J. Microencapsul. 15(1):107-119, 1998; Douglas et al., Crit Rev Ther Drug Carrier Syst 3(3):233-261, 1987）。細胞内に高分子が多量に取り込まれることによる副作用を回避するため、そのような超微粒子は、インビボで分解することができるポリマーを用いて設計することができる。このような要件を満たす生分解性のポリアルキルシアノアクリレートナノ粒子を、本開示において使用することも想定されている。このような微粒子は容易に作製することができ、これについては、例えば、Couvreur et al., J Pharm Sci 69(2):199-202, 1980; Couvreur et al., Crit Rev Ther Drug Carrier Syst. 5(1)1-20, 1988; zur Muhlen et al., Eur J Pharm Biopharm, 45(2):149-155, 1998; Zambaux et al., J Control Release 50(1-3):31-40, 1998；および米国特許第 5,145,684号において述べられている。
【０１０３】
注射用組成物としては、滅菌注射溶液または滅菌分散液を即時調製するための、滅菌水溶液または滅菌分散液および滅菌粉末が挙げられる（米国特許第5,466,468号）。注射により送達される注射用組成物は、注射器を用いて送達できる程度の滅菌流体の形態である。特定の実施形態において、注射用組成物は、通常、製造工程および保存中に安定であり、細菌や真菌などの微生物による汚染作用を防ぐための１種以上の保存剤化合物を含んでいてもよい。担体は、溶媒または分散媒であってもよく、この溶媒または分散媒は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液状ポリエチレングリコールなど）およびこれらの適切な混合物、ならびに／または植物油を含む。適切な流動性を維持するため、例えば、レシチンなどのコーティング剤を使用したり、分散液の場合は粒径を必要とされる大きさに維持したり、かつ／または界面活性剤を使用したりすることができる。微生物の作用を防ぐには、例えば、パラベン類、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサールなどの、様々な抗細菌剤および／または抗真菌剤を使用することができる。様々な実施形態において、注射用組成物は、例えば、糖類や塩化ナトリウムなどの等張化剤を含む。注射用組成物の持続吸収は、例えば、モノステアリン酸アルミニウムやゼラチンなどの、吸収を遅延させる薬剤を注射用組成物に組み込むことによって達成することができる。必要に応じて、注射用組成物に適切な緩衝剤を加えてもよく、希釈された液体は、最初に十分な生理食塩水またはグルコースを用いて等張化される。
【０１０４】
グリセロール、液状ポリエチレングリコールもしくはその混合物または油剤を用いて分散液を調製してもよい。本明細書で述べるように、通常の保存条件および使用条件では、このような調製物は、微生物の増殖を防ぐために保存剤を含んでいてもよい。
【０１０５】
滅菌組成物は、適正量の溶媒中で生理活性成分をその他の任意の成分（例えば、前述の成分）と混合し、滅菌濾過することによって調製することができる。分散液は、通常、基本的な分散媒とその他の必要な原料（例えば、前述の原料など）を含む滅菌溶媒に様々な

滅菌生理活性成分を分散させることによって調製される。滅菌注射溶液を調製するための滅菌粉末の場合は、生理活性成分と所望のその他の原料を含む溶液をあらかじめ滅菌濾過し、この溶液を真空乾燥または凍結乾燥することによって、生理活性成分と所望のその他の原料を含む粉末を調製する方法が好ましい。

【０１０６】

経口組成物は、例えば、溶剤、シロップ剤または懸濁剤などの液状形態であってもよく、使用前に水またはその他の適切な溶媒で再構築される薬剤製品として提供してもよい。このような液状製剤は、薬学的に許容される添加物を用いた従来の方法によって調製してもよく、このような薬学的に許容される添加物として、例えば、懸濁化剤（例えば、ソルビトールシロップ、セルロース誘導体または硬化食用脂）；乳化剤（例えば、レシチンやアラビアゴム）；非水性溶媒（例えば、アーモンド油、エステル油または分別植物油）；および保存剤（例えば、ｐ－ヒドロキシ安息香酸メチル、ｐ－ヒドロキシ安息香酸プロピルまたはソルビン酸）が挙げられる。本発明の組成物は、例えば、薬学的に許容される賦形剤を用いた従来の方法によって、錠剤またはカプセル剤の形態で調製してもよく、このような薬学的に許容される賦形剤として、例えば、結合剤（例えば、アルファー化トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）；充填剤（例えば、ラクトース、微結晶セルロースまたはリン酸水素カルシウム）；滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはシリカ）；崩壊剤（例えば、バレイショデンプンまたはデンプングリコール酸ナトリウム）；および湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）が挙げられる。錠剤は、当技術分野で公知の方法でコーティングしてもよい。

【０１０７】

吸入用組成物は、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素またはその他の適切な気体などの適切な噴射剤を用いて、加圧パックまたはネブライザーから噴射されるエアロゾルスプレー剤の形態で送達することができる。加圧エアロゾル剤の場合、投与単位は、定量を送達するバルブを提供することによって決定してもよい。吸入器または噴霧器で使用されるカプセル剤またはカートリッジ（例えば、ゼラチンカプセル剤やゼラチンカートリッジ）に製剤化してもよく、このようなカプセル剤およびカートリッジは、本明細書に記載の組成物と、ラクトースやデンプンなどの適切な粉末基剤とからなる混合粉末を含む。

【０１０８】

さらに、本発明の組成物として、マイクロチップデバイス（米国特許第5,797,898号）、眼科用製剤（Bourlais et al., Prog Retin Eye Res, 17(1):33-58, 1998）、経皮マトリックス（米国特許第5,770,219号および米国特許第5,783,208号）ならびにフィードバック制御送達（米国特許第5,697,899号）が挙げられる。

【０１０９】

また、補助的な有効成分を本発明の組成物に含有させることもできる。

【０１１０】

通常、本発明の組成物は、少なくとも0.1％以上の生理活性成分を含んでいてもよいが、言うまでもなく、生理活性成分の割合は様々に変更してもよく、簡便に、本発明の組成物の総重量または総体積に対して、1％または2％～70％または80％以上の範囲であってもよく、0.5～99％の範囲であってもよい。当然のことながら、生理学的に有益な各組成物中の生理活性成分の量は、前記化合物の所定の単位用量により適切な用量が得られるように調整してもよい。溶解度、バイオアベイラビリティ、生物学的半減期、投与経路、製品の保存期間などの要因およびその他の薬理学的考慮事項は、このような医薬製剤の調製を担当する当業者により検討され、したがって、様々な組成物および用量が望ましいと考えられる。

【０１１１】

特定の実施形態において、ヒトへの投与に際して、本発明の組成物は、米国食品医薬品局（FDA）または他国のその他の担当規制当局の要求に従って、無菌性、発熱性、一般

的安全性および純度に関する基準を満たす必要がある。

【０１１２】

（iii）人工発現コンストラクトを含む細胞株

本開示は、本明細書に記載の人工発現コンストラクトを含む細胞を含む。人工発現コンストラクトで形質転換された細胞は、神経解剖学的研究、機能性タンパク質および／または非機能性タンパク質の評価、エンハンサーの調節特性を評価するための薬物スクリーニングなどの様々な目的に使用することができる。

【０１１３】

様々な宿主細胞株を用いることができるが、特定の実施形態では、宿主細胞は哺乳動物細胞である。特定の実施形態において、人工発現コンストラクトは、eHGT_023h v1、eHGT_023m、3xCore-eHGT_023h v3、eHGT_082h、eHGT_087h、eHGT_128h、eHGT_181h、eHGT_260h、eHGT_023h v2、eHGT_356h、eHGT_359h、eHGT_375m、eHGT_387m、eHGT_395h、3x(CoreB)eHGT_121h、eHGT_453m、eHGT_470m、eHGT_479m、eHGT_494m、eHGT_467m、eHGT_483m、eHGT_606h、eHGT_738m、eHGT_796h、eHGT_710m、eHGT_588m、eHGT_007m、eHGT_703m、eHGT_589m、eHGT_086h、eHGT_963m、3xcore3_eHGT_453m、3xcore2_eHGT_387m、eHGT_534h、3xcore2_eHGT_475m、eHGT_830h、eHGT_540h、3xcore2_eHGT_351h、eHGT_882m、eHGT_1137m、eHGT_381h、MGT_E118、MGT_E122、MGT_E146、MGT_E16、3xcore_MGT_E116、MGT_E150、eHGT_1032h、eHGT_1027hおよび／もしくはeHGT_1027m、ならびに／またはCN1259、CN1280、CN1521、CN1528、CN1533、CN1621、CN1674、CN1778、CN1932、CN2043、CN2045、CN2085、CN2102、CN2157、CN2216、CN2251、CN2257、CN2258、CN2267、CN2316、CN2339、CN2431、CN2436、CN2643、CN2663、CN2717、CN2838、CN1415、CN2710、CN2839、CN2674、CN3301、CN3019、CN3569、CN2374、CN3584、CN3003、CN2379、CN3566、CN3453、HCT1、CN2146、AiP1347、AiP1351、AiP1375、AiP1307、AiP1530、AiP1379、CN3916、CN3869および／もしくはCN3870から選択されるエンハンサーおよび／またはベクター配列を含み、宿主細胞株は、ヒト細胞、霊長類細胞またはマウス細胞である。さらに、本開示において遺伝子導入に利用することができる細胞株として、ラットやマウスの脳などの生きた組織に由来する初代細胞株や、ラット、マウス、非ヒト霊長類またはヒトの神経外科学的組織のような、動物由来の脳切片などの器官型細胞培養が挙げられる。PC12細胞株（American Type Culture Collection（ATCC）（バージニア州マナッサス）から入手可能）は、神経成長因子（NGF）に応答して多くのニューロンマーカータンパク質を発現することが示されている。PC12細胞株は、神経細胞株であると考えられており、本開示の使用に適用可能である。JAR細胞（ATCCから入手可能）は、セロトニントランスポーター遺伝子などのいくつかのニューロン遺伝子を発現する血小板由来細胞株であり、本明細書に記載の実施形態において使用してもよい。

【０１１４】

WO91/13150では、神経細胞株を含む様々な細胞株と、それらの製造方法について述べられている。同様に、WO97/39117でも、神経細胞株と、そのような細胞株の製造方法について述べられている。これらの特許出願において開示されている神経細胞株は、本開示の使用に適用可能である。

【０１１５】

特定の実施形態において、「神経細胞」という用語は、何らかの神経細胞、神経細胞に関連するものまたは神経細胞を含むものについて説明する際に使用される。神経細胞は、軸索と樹状突起を有するという特徴により定義される。「神経細胞特異的」という用語は、神経細胞またはこれに由来する細胞において見られるが、神経細胞に由来しない細胞や非神経細胞（例えば、アストロサイトやオリゴデンドロサイトなどのグリア細胞）では見られなかったり、実質的に見られない何らかのもの；あるいは神経細胞またはこれに由来

する細胞において起こるが、神経細胞に由来しない細胞や非神経細胞（例えば、アストロサイトやオリゴデンドロサイトなどのグリア細胞）では起こらなかったり、実質的に起こらない活動を指す。

【０１１６】

特定の実施形態において、マウス胚性幹細胞などの非神経細胞株を使用してもよい。培養されたマウス胚性幹細胞にプラスミドコンストラクトを一時的にトランスフェクトさせて、遺伝子コンストラクトの発現を分析することができる。マウス胚性幹細胞は、多能性の未分化細胞である。マウス胚性幹細胞は、白血病抑制因子（LIF）により未分化状態を維持することができる。LIFを除去することによって、マウス胚性幹細胞の分化を誘導することができる。マウス胚性幹細胞は、培養により様々な種類の分化細胞を形成する。マウス胚性幹細胞の分化は、組織特異的転写因子の発現により起こり、これによって、エンハンサー配列の機能の評価が可能となる（例えば、Fiskerstrand et al., FEBS Lett 458: 171-174, 1999を参照されたい）。

【０１１７】

幹細胞を神経細胞に分化させる方法は、幹細胞培養培地から、塩基性線維芽細胞成長因子（bFGF）、ヘパリン、N2サプリメント（例えば、トランスフェリン、インスリン、プロゲステロン、プトレスシンおよびセレナイト）、ラミニンならびにポリオルニチンを含む培地に交換することを含む。髄鞘を形成するオリゴデンドロサイトを幹細胞から製造する方法は、Hu, et al., 2009, Nat. Protoc. 4:1614-22に記載されている。Bibel, et al., 2007, Nat. Protoc. 2:1034-43には、幹細胞からグルタミン酸作動性ニューロンを製造するプロトコールが記載されており、Chatzi, et al., 2009, Exp. Neurol. 217:407-16には、GABA作働性ニューロンを製造する操作が記載されている。この操作は、オールトランスレチノイン酸に幹細胞を３日間暴露することを含む。次に、B27、bFGFおよびEGFを添加した神経基礎培地などの無血清神経細胞誘導培地において培養することによって、全細胞の95％を占めるGABA作動性ニューロンが得られる。

【０１１８】

米国特許公開第2012/0329714号では、神経幹細胞数を増加させるためにプロラクチンを使用することが述べられており、米国特許公開第2012/0308530号では、ニューロン、アストロサイトおよびオリゴデンドロサイトへの神経細胞の分化を促すアミノ基を有する培養表面が述べられている。このように、神経幹細胞の運命は、様々な細胞外因子によって制御することができる。よく使用される細胞外因子として、脳由来成長因子（BDNF；Shetty and Turner, 1998, J. Neurobiol. 35:395-425）；線維芽細胞増殖因子（bFGF；米国特許第5,766,948号；FGF-1、FGF-2）；ニューロトロフィン３（nt-3）およびニューロトロフィン４（nt-4）（Caldwell, et al., 2001, Nat. Biotechnol. 1;19:475-9）；毛様体神経栄養因子（CNTF）；BMP-2（米国特許第5,948,428号および米国特許第6,001,654号）；イソブチル－３－メチルキサンチン；白血病増殖阻害因子（LIF；米国特許第6,103,530号）；ソマトスタチン；アンフィレグリン；ニューロトロフィン（例えば、環状アデノシン一リン酸）；上皮成長因子（EGF）；デキサメタゾン（糖質コルチコイドホルモン）；フォルスコリン；GDNFファミリー受容体のリガンド；カリウム；レチノイン酸（米国特許第6,395,546号）；破傷風毒素；ならびにトランスフォーミング増殖因子αおよびTGF-β（米国特許第5,851,832号および米国特許第5,753,506号）が挙げられる。

【０１１９】

特定の実施形態において、酵母ワンハイブリッドシステムを用いて、特異的なタンパク質－DNA間相互作用を抑制する化合物を同定してもよく、このような化合物として、例えば、eHGT_023h v1、eHGT_023m、3xCore-eHGT_023h v3、eHGT_082h、eHGT_087h、eHGT_128h、eHGT_181h、eHGT_260h、eHGT_023h v2、eHGT_356h、eHGT_359h、eHGT_375m、eHGT_387m、eHGT_395h、3x(CoreB) eHGT_121h、eHGT_453m、eHGT_470m、eHGT_479m、eHGT_494m、eHGT_467m、eHGT_483m、eHGT_606h、eHGT_738m、eHGT_796h、eHGT_710m

、eHGT_588m、eHGT_007m、eHGT_703m、eHGT_589m、eHGT_086h、eHGT_963m、3xcore3_eHGT_453m、3xcore2_eHGT_387m、eHGT_534h、3xcore2_eHGT_475m、eHGT_830h、eHGT_540h、3xcore2_eHGT_351h、eHGT_882m、eHGT_1137m、eHGT_381h、MGT_E118、MGT_E122、MGT_E146、MGT_E16、3xcore_MGT_E116、MGT_E150、eHGT_1032h、eHGT_1027hおよび／またはeHGT_1027mの転写因子が挙げられる。

【０１２０】

トランスジェニック動物については以下で述べる。細胞株は、そのようなトランスジェニック動物に由来するものであってもよい。例えば、（例えば、後述するような）トランスジェニックマウス由来の初代組織培養から、人工発現コンストラクトがゲノムに組み込まれた細胞株を得ることができる（例えば、MacKenzie & Quinn, Proc Natl Acad Sci USA 96: 15251-15255, 1999を参照されたい）。

【０１２１】

（iv）トランスジェニック動物

本開示の別の一態様は、異種コード配列に作動可能に連結された、eHGT_023h v1、eHGT_023m、3xCore-eHGT_023h v3、eHGT_082h、eHGT_087h、eHGT_128h、eHGT_181h、eHGT_260h、eHGT_023h v2、eHGT_356h、eHGT_359h、eHGT_375m、eHGT_387m、eHGT_395h、3x(CoreB)eHGT_121h、eHGT_453m、eHGT_470m、eHGT_479m、eHGT_494m、eHGT_467m、eHGT_483m、eHGT_606h、eHGT_738m、eHGT_796h、eHGT_710m、eHGT_588m、eHGT_007m、eHGT_703m、eHGT_589m、eHGT_086h、eHGT_963m、3xcore3_eHGT_453m、3xcore2_eHGT_387m、eHGT_534h、3xcore2_eHGT_475m、eHGT_830h、eHGT_540h、3xcore2_eHGT_351h、eHGT_882m、eHGT_1137m、eHGT_381h、MGT_E118、MGT_E122、MGT_E146、MGT_E16、3xcore_MGT_E116、MGT_E150、eHGT_1032h、eHGT_1027hおよび／またはeHGT_1027mを含む人工発現コンストラクトをゲノムに含むトランスジェニック動物を含む。特定の実施形態において、トランスジェニック動物のゲノムは、CN1259、CN1280、CN1521、CN1528、CN1533、CN1621、CN1674、CN1778、CN1932、CN2043、CN2045、CN2085、CN2102、CN2157、CN2216、CN2251、CN2257、CN2258、CN2267、CN2316、CN2339、CN2431、CN2436、CN2643、CN2663、CN2717、CN2838、CN1415、CN2710、CN2839、CN2674、CN3301、CN3019、CN3569、CN2374、CN3584、CN3003、CN2379、CN3566、CN3453、HCT1、CN2146、AiP1347、AiP1351、AiP1375、AiP1307、AiP1530、AiP1379、CN3916、CN3869および／またはCN3870を含む。特定の実施形態において、非組込み型ベクターを利用する場合、トランスジェニック動物は、eHGT_023h v1、eHGT_023m、3xCore-eHGT_023h v3、eHGT_082h、eHGT_087h、eHGT_128h、eHGT_181h、eHGT_260h、eHGT_023h v2、eHGT_356h、eHGT_359h、eHGT_375m、eHGT_387m、eHGT_395h、3x(CoreB)eHGT_121h、eHGT_453m、eHGT_470m、eHGT_479m、eHGT_494m、eHGT_467m、eHGT_483m、eHGT_606h、eHGT_738m、eHGT_796h、eHGT_710m、eHGT_588m、eHGT_007m、eHGT_703m、eHGT_589m、eHGT_086h、eHGT_963m、3xcore3_eHGT_453m、3xcore2_eHGT_387m、eHGT_534h、3xcore2_eHGT_475m、eHGT_830h、eHGT_540h、3xcore2_eHGT_351h、eHGT_882m、eHGT_1137m、eHGT_381h、MGT_E118、MGT_E122、MGT_E146、MGT_E16、3xcore_MGT_E116、MGT_E150、eHGT_1032h、eHGT_1027hおよび／もしくはeHGT_1027m、ならびに／またはCN1259、CN1280、CN1521、CN1528、CN1533、CN1621、CN1674、CN1778、CN1932、CN2043、CN2045、CN2085、CN2102、CN2157、CN2216、CN2251、CN2257、CN2258、CN2267、CN2316、CN2339、CN2431、CN2436、CN2643、CN2663、CN2717、CN2838、CN1415、CN2710、CN2839、CN2674、CN3301、CN3019、CN3569、CN2374、CN3584、CN300

3、CN2379、CN3566、CN3453、HCT1、CN2146、AiP1347、AiP1351、AiP1375、AiP1307、AiP1530、AiP1379、CN3916、CN3869および／もしくはCN3870を含む人工発現コンストラクトを１個以上の細胞に含む。

【０１２２】

トランスジェニック動物の製造方法に関する詳細な説明は、米国特許第4,736,866号に記載されている。トランスジェニック動物は、どのような非ヒト生物種であってもよいが、非ヒト霊長類（NHP）、ヒツジ、ウマ、ウシ、ブタ、ヤギ、イヌ、ネコ、ウサギ、ニワトリ；またはモルモット、ハムスター、スナネズミ、ラット、マウス、フェレットなどのげっ歯類などであることが好ましい。

【０１２３】

特定の実施形態において、トランスジェニック動物を作製することによって、あらゆる細胞の同じゲノム組み込み部位に組換えコンストラクトが導入された生物が得られる。したがって、そのようなトランスジェニック動物に由来する細胞株は、あらゆる細胞の同じゲノム組み込み部位に組換えコンストラクトを有するという点で一貫した特徴を有し、したがって、これらの細胞はいずれも同じ斑入り位置効果を受ける。これに対して、細胞株または初代細胞培養に遺伝子を導入した場合には、コンストラクトの異種発現が得られる。この方法には、導入されたDNAの発現が、宿主動物の特定の遺伝的背景による影響を受けるという欠点がある。

【０１２４】

細胞株に関連して前述したように、本開示の人工発現コンストラクトは、当技術分野で公知の技術を用いて、マウス胚性幹細胞の遺伝子組換えに使用することができる。通常、人工発現コンストラクトは、培養されたマウス胚性幹細胞に導入される。次に、形質転換されたES細胞を宿主母体由来の胚盤胞に注射し、宿主母体に宿主胚を再移植する。この操作によって、培養細胞株内に存在する胚性幹細胞と宿主胚内に存在する胚性幹細胞の両方に由来する細胞で構成された組織を有するキメラマウスが得られる。通常、遺伝子導入に使用される培養ES細胞を単離するためのマウスは、形質転換細胞が胚に注射される宿主マウスとは異なる毛色のマウスが選択される。したがって、キメラマウスは混色の毛色を有する。生殖細胞系組織の少なくとも一部が遺伝子組換え細胞に由来している場合、次にキメラマウスを適切な系統と交配することによって、導入遺伝子を有する子孫を得ることができる。

【０１２５】

前述の送達方法に加えて、標的細胞もしくは標的組織または動物の臓器、具体的には、哺乳脊椎動物の細胞、臓器または組織に人工発現コンストラクトを送達する別の方法として、ソノフォレーシス（例えば、米国特許第5,656,016号に記載されている超音波）；骨内注射（米国特許第5,779,708号）；マイクロチップデバイス（米国特許第5,797,898号）；眼科用製剤（Bourlais et al., Prog Retin Eye Res, 17(1):33-58, 1998）；経皮マトリックス（米国特許第5,770,219号および米国特許第5,783,208号）；フィードバック制御送達（米国特許第5,697,899号）、ならびに利用可能なその他の送達方法および／または本開示に別記するその他の送達方法が想定されている。

【０１２６】

（ｖ）使用方法

特定の実施形態において、本明細書に記載の生理活性成分を含む組成物は、対象に投与されて生理的作用をもたらす。

【０１２７】

特定の実施形態において、本開示は、組換え配列のエンハンサーの下流の位置にその一部または全体がコードされた異種遺伝子の発現を調節するための、本明細書に記載の人工発現コンストラクトの使用を含む。したがって、本明細書において、疾患、機能不全または障害の症状の予防、治療または緩和のための医薬品の調査、研究および将来的な開発において、本開示の人工発現コンストラクトを使用する方法が提供される。

【０１２８】

特定の実施形態は、人工発現コンストラクトを対象に投与することによって、標的細胞において遺伝子の発現を誘導する方法であって、前記人工発現コンストラクトが、本明細書に記載の、eHGT_023h v1、eHGT_023m、3xCore-eHGT_023h v3、eHGT_082h、eHGT_087h、eHGT_128h、eHGT_181h、eHGT_260h、eHGT_023h v2、eHGT_356h、eHGT_359h、eHGT_375m、eHGT_387m、eHGT_395h、3x(CoreB)eHGT_121h、eHGT_453m、eHGT_470m、eHGT_479m、eHGT_494m、eHGT_467m、eHGT_483m、eHGT_606h、eHGT_738m、eHGT_796h、eHGT_710m、eHGT_588m、eHGT_007m、eHGT_703m、eHGT_589m、eHGT_086h、eHGT_963m、3xcore3_eHGT_453m、3xcore2_eHGT_387m、eHGT_534h、3xcore2_eHGT_475m、eHGT_830h、eHGT_540h、3xcore2_eHGT_351h、eHGT_882m、eHGT_1137m、eHGT_381h、MGT_E118、MGT_E122、MGT_E146、MGT_E16、3xcore_MGT_E116、MGT_E150、eHGT_1032h、eHGT_1027hおよび／もしくはeHGT_1027m、ならびに／またはCN1259、CN1280、CN1521、CN1528、CN1533、CN1621、CN1674、CN1778、CN1932、CN2043、CN2045、CN2085、CN2102、CN2157、CN2216、CN2251、CN2257、CN2258、CN2267、CN2316、CN2339、CN2431、CN2436、CN2643、CN2663、CN2717、CN2838、CN1415、CN2710、CN2839、CN2674、CN3301、CN3019、CN3569、CN2374、CN3584、CN3003、CN2379、CN3566、CN3453、HCT1、CN2146、AiP1347、AiP1351、AiP1375、AiP1307、AiP1530、AiP1379、CN3916、CN3869および／もしくはCN3870を含むことを特徴とする方法を含む。前記対象は、単離された細胞、細胞のネットワーク、組織切片、実験動物、獣医学動物またはヒトであってもよい。

【０１２９】

医学分野においてよく知られているように、対象に投与される用量は、対象の身体の大きさ、表面積および年齢、投与される特定の化合物、性別、投与期間および投与経路、全般的な健康状態、併用投与中のその他の薬剤などの様々な要因に左右される。本開示の化合物の用量は様々に変動するが、特定の実施形態では、本開示の人工発現コンストラクトの用量は、10^5～10^{100}コピーであってもよい。特定の実施形態において、静脈内投与、脳実質内投与、脊髄内投与、後眼窩投与または髄腔内投与を受ける患者に対して、10^6～10^{22}コピーの人工発現コンストラクトを注入することができる。

【０１３０】

「有効量」は、対象において所望の生理的変化を起こさせるのに必要な組成物の量である。有効量は、研究目的で投与されることが多い。本明細書に開示された有効量は、動物モデル、ヒトでの研究、インビボアッセイまたはインビトロアッセイにおいて、統計学的に有意な効果を引き起こすことができる量である。

【０１３１】

発現コンストラクトの用量およびそのような組成物の投与期間は、本発明の教示の利点を理解している当業者によって決定される。しかし、本開示の組成物の有効量の投与は、単回投与により行ってもよいと考えられ、例えば、対象に効果を付与するのに十分な数の感染性粒子の単回注射により行ってもよい。別の方法として、状況によっては、比較的短期間または比較的長期間にわたって、人工発現コンストラクト組成物またはその他の遺伝子コンストラクトを複数回投与または連続投与することが望ましい場合があり、このような投与を行うかどうかの判断は、そのような組成物の投与を監視する担当者によって決定してもよい。例えば、哺乳動物に投与される感染性粒子の数は、意図した効果を達成するのに必要な、10^7個/ml、10^8個/ml、10^9個/ml、10^{10}個/ml、10^{11}個/ml、10^{12}個/ml、10^{13}個/mlまたはそれ以上の用量の単回投与または２回以上の分割投与であってもよい。特定の実施形態において、実際には、所望の効果を得るために、２種以上の発現コンストラクトを組み合わせて投与することが望ましい場合もある。

【０１３２】

特定の状況では、人工発現コンストラクトは、ピペットを用いて、あるいは後眼窩注射

、皮下投与、眼内投与、硝子体内投与、非経口投与、皮下投与、静脈内投与、脳実質内投与、脳室内投与、筋肉内投与、鞘内投与、脊髄内投与、腹腔内投与、経口投与、鼻孔吸入、または１個以上の細胞、組織もしくは臓器への直接投与もしくは直接注射によって、適切に製剤化された本明細書に開示の組成物の形態で送達することが望ましい。投与方法は、米国特許第5,543,158号；米国特許第5,641,515号および米国特許第5,399,363号に記載されている方法を含んでいてもよい。

【０１３３】

（ｖｉ）キットおよび市販用パッケージ

キットおよび市販用パッケージには、本明細書に記載の人工発現コンストラクトが含まれる。この人工発現コンストラクトは、単離することができる。特定の実施形態では、発現産物の各成分を互いに分離することができる。特定の実施形態では、発現産物は、ベクター内、ウイルスベクター内、細胞内、組織切片または組織試料内、および／またはトランスジェニック動物内に認められる。このようなキットは、１つ以上の試薬、制限酵素、ペプチド、治療薬、医薬品化合物、または本発明の組成物を送達するための手段（例えば、注射器や注射剤など）をさらに含んでいてもよい。

【０１３４】

キットまたは市販用パッケージの実施形態は、例えば、基礎研究、電気生理学的研究、神経解剖学的研究、ならびに／または障害、疾患もしくは病態の研究および／もしくは治療における、キットまたは市販用パッケージに含まれる成分の使用に関する説明書をさらに含む。

【０１３５】

以下の代表的な実施形態は、本開示の特定の実施形態を示すために記載されている。本開示を参照した当業者であれば、本明細書に開示された特定の実施形態に様々な変更を加えることができることを理解し、このような変更を加えたとしても、本開示の要旨および範囲から逸脱することなく、同様の結果または類似した結果が得られることも理解できるであろう。

【０１３６】

（ｖｉｉ）代表的な実施形態

1．eHGT_023h v3エンハンサーのコア、eHGT_121hエンハンサーのコア、eHGT_453mエンハンサーのコア、eHGT_387mエンハンサーのコア、eHGT_475mエンハンサーのコア、eHGT_351hエンハンサーのコアおよび／またはMGT_E116エンハンサーのコアを含む、コンカテマー化されたコア。

2．配列番号25、配列番号27、配列番号103、配列番号105、配列番号108、配列番号112および／もしくは配列番号121に示される配列、または配列番号25、配列番号27、配列番号103、配列番号105、配列番号108、配列番号112および／もしくは配列番号121に示される配列と少なくとも90％の配列同一性を有する配列を含む、実施形態2に記載のコンカテマー化されたコア。

3．eHGT_023h v3のコア、eHGT_121hのコア、eHGT_453mのコア、eHGT_387mのコア、eHGT_475mのコア、eHGT_351hのコアおよび／またはMGT_E116のコアを、2コピー、3コピー、4コピー、5コピー、6コピー、7コピー、8コピー、9コピーまたは10コピー含む、実施形態2に記載のコンカテマー化されたコア。

4．配列番号25、配列番号27、配列番号103、配列番号105、配列番号108、配列番号112および／もしくは配列番号121に示される配列、または配列番号25、配列番号27、配列番号103、配列番号105、配列番号108、配列番号112および／もしくは配列番号121に示される配列と少なくとも90％の配列同一性を有する配列を、2コピー、3コピー、4コピー、5コピー、6コピー、7コピー、8コピー、9コピーまたは10コピー含む、実施形態2または3に記載のコンカテマー化されたコア。

5．配列番号25に示される配列を、2コピー、3コピー、4コピー、5コピー、6コピー、7コピー、8コピー、9コピーまたは10コピー有する、実施形態2～4のいずれか１つに記載のコンカテマー化されたコア。

6．配列番号27に示される配列を、2コピー、3コピー、4コピー、5コピー、6コピー、7コピー、8コピー、9コピーまたは10コピー有する、実施形態2～5のいずれか１つに記載のコンカテマー化されたコア。
7．配列番号103に示される配列を、2コピー、3コピー、4コピー、5コピー、6コピー、7コピー、8コピー、9コピーまたは10コピー有する、実施形態2～6のいずれか１つに記載のコンカテマー化されたコア。
8．配列番号105に示される配列を、2コピー、3コピー、4コピー、5コピー、6コピー、7コピー、8コピー、9コピーまたは10コピー有する、実施形態2～7のいずれか１つに記載のコンカテマー化されたコア。
9．配列番号108に示される配列を、2コピー、3コピー、4コピー、5コピー、6コピー、7コピー、8コピー、9コピーまたは10コピー有する、実施形態2～8のいずれか１つに記載のコンカテマー化されたコア。
10．配列番号112に示される配列を、2コピー、3コピー、4コピー、5コピー、6コピー、7コピー、8コピー、9コピーまたは10コピー有する、実施形態2～9のいずれか１つに記載のコンカテマー化されたコア。
11．配列番号121に示される配列を、2コピー、3コピー、4コピー、5コピー、6コピー、7コピー、8コピー、9コピーまたは10コピー有する、実施形態2～10のいずれか１つに記載のコンカテマー化されたコア。
12．配列番号25に示される配列を3コピー有する、実施形態5に記載のコンカテマー化されたコア。
13．配列番号27に示される配列を3コピー有する、実施形態6に記載のコンカテマー化されたコア。
14．配列番号103に示される配列を3コピー有する、実施形態7に記載のコンカテマー化されたコア。
15．配列番号105に示される配列を3コピー有する、実施形態8に記載のコンカテマー化されたコア。
16．配列番号108に示される配列を3コピー有する、実施形態9に記載のコンカテマー化されたコア。
17．配列番号112に示される配列を3コピー有する、実施形態10に記載のコンカテマー化されたコア。
18．配列番号121に示される配列を3コピー有する、実施形態11に記載のコンカテマー化されたコア。
19．配列番号26に示される配列を有する、実施形態12に記載のコンカテマー化されたコア。
20．配列番号28に示される配列を有する、実施形態13に記載のコンカテマー化されたコア。
21．配列番号104に示される配列を有する、実施形態14に記載のコンカテマー化されたコア。
22．配列番号106に示される配列を有する、実施形態15に記載のコンカテマー化されたコア。
23．配列番号109に示される配列を有する、実施形態16に記載のコンカテマー化されたコア。
24．配列番号113に示される配列を有する、実施形態17に記載のコンカテマー化されたコア。
25．配列番号122に示される配列を有する、実施形態18に記載のコンカテマー化されたコア。
26．人工発現コンストラクトであって、（ｉ）eHGT_023h v1、eHGT_023m、3xCore-eHGT_023h v3、eHGT_082h、eHGT_087h、eHGT_128h、eHGT_181h、eHGT_260h、eHGT_023h v2、eHGT_356h、eHGT_359h、eHGT_375m、eHGT_387m、eHGT_395h、3x(CoreB)eHGT_121h、eHGT_453m、eHGT_470m、

eHGT_479m、eHGT_494m、eHGT_467m、eHGT_483m、eHGT_606h、eHGT_738m、eHGT_796h、eHGT_710m、eHGT_588m、eHGT_007m、eHGT_703m、eHGT_589m、eHGT_086h、eHGT_963m、3xcore3_eHGT_453m、3xcore2_eHGT_387m、eHGT_534h、3xcore2_eHGT_475m、eHGT_830h、eHGT_540h、3xcore2_eHGT_351h、eHGT_882m、eHGT_1137m、eHGT_381h、MGT_E118、MGT_E122、MGT_E146、MGT_E16、3xcore_MGT_E116、MGT_E150、eHGT_1032h、eHGT_1027hおよび／またはeHGT_1027mから選択されるエンハンサーと、（ii）プロモーターと、（iii）異種コード配列とを含む、人工発現コンストラクト。

27. 前記異種コード配列が、エフェクターエレメントまたは発現可能なエレメントをコードする、実施形態26に記載の人工発現コンストラクト。

28. 前記エフェクターエレメントが、レポータータンパク質または機能性分子を含む、実施形態27に記載の人工発現コンストラクト。

29. 前記レポータータンパク質が、蛍光タンパク質である、実施形態28に記載の人工発現コンストラクト。

30. 前記機能性分子が、機能性イオントランスポーター、機能性酵素、機能性転写因子、機能性受容体、機能性膜タンパク質、機能性細胞輸送タンパク質、機能性シグナル伝達分子、機能性神経伝達物質、機能性カルシウムレポーター、機能性チャネルロドプシン、機能性CRISPR/Cas分子、機能性editase、機能性ガイドRNA分子、機能性マイクロRNA、機能性相同組換えドナーカセット、またはデザイナー薬剤のみで活性化される機能性デザイナー受容体（DREADD）である、実施形態28に記載の人工発現コンストラクト。

31. 前記発現可能なエレメントが、非機能性分子を含む、実施形態27に記載の人工発現コンストラクト。

32. 前記非機能性分子が、非機能性イオントランスポーター、非機能性酵素、非機能性転写因子、非機能性受容体、非機能性膜タンパク質、非機能性細胞輸送タンパク質、非機能性シグナル伝達分子、非機能性神経伝達物質、非機能性カルシウムレポーター、非機能性チャネルロドプシン、非機能性CRISPR/Cas分子、非機能性editase、非機能性ガイドRNA分子、非機能性マイクロRNA、非機能性相同組換えドナーカセット、またはデザイナー薬剤のみで活性化される非機能性デザイナー受容体（DREADD）である、実施形態31に記載の人工発現コンストラクト。

33. 血液脳関門を通過するカプシドに関連している、実施形態26～32のいずれか１つに記載の人工発現コンストラクト。

34. 前記カプシドが、PHP.eB、AAV-BR1、AAV-PHP.S、AAV-PHP.BまたはAAV-PPSである、実施形態33に記載の人工発現コンストラクト。

35. スキッピングエレメントを含むか、またはスキッピングエレメントをコードする、実施形態26～34のいずれか１つに記載の人工発現コンストラクト。

36. 前記スキッピングエレメントが、2Aペプチドまたは内部リボソーム導入部位（IRES）である、実施形態35に記載の人工発現コンストラクト。

37. 前記2Aペプチドが、T2A、P2A、E2AまたはF2Aである、実施形態36に記載の人工発現コンストラクト。

38. eHGT_023h v1、eHGT_023m、3xCore-eHGT_023h v3、eHGT_082h、eHGT_087h、eHGT_128h、eHGT_181h、eHGT_260h、eHGT_023h v2、eHGT_356h、eHGT_359h、eHGT_375m、eHGT_387m、eHGT_395h、3x(CoreB)eHGT_121h、eHGT_453m、eHGT_470m、eHGT_479m、eHGT_494m、eHGT_467m、eHGT_483m、eHGT_606h、eHGT_738m、eHGT_796h、eHGT_710m、eHGT_588m、eHGT_007m、eHGT_703m、eHGT_589m、eHGT_086h、eHGT_963m、3xcore3_eHGT_453m、3xcore2_eHGT_387m、eHGT_534h、3xcore2_eHGT_475m、eHGT_830h、eHGT_540h、3xcore2_eHGT_351h、eHGT_882m、eHGT_1137m、eHGT_381h、MGT_E118、MGT_E122、MGT_E146、MGT_E16、3xcore_MGT_E116、MGT_E150、eHGT_1032h、eHGT_1027h、e

HGT_1027m、AAV、scAAV、rAAV、pAAV、minBglobin、CMV、minCMV、miｎCMV*、minRho、minRho*、蛍光タンパク質、10aa、H2B、H2Bmod、H2B*、hsA2、Cre、iCre、dgCre、FlpO、tTA2、SP10、タグカセット、核移行タンパク質、自己切断ペプチド、WPRE、WPRE3、hGHpAおよび／またはBGHpAから選択される一連の特徴を含むか、これらから選択される一連の特徴をコードする、実施形態26～37のいずれか１つに記載の人工発現コンストラクト。

39．eHGT_023h v1-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
eHGT_023m-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
hsA2-3xCore-eHGT_023h v3-minRho-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
hsA2-eHGT_082h-minRho-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
hsA2-eHGT_087h-minRho-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
hsA2-eHGT_128h-minRho-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
hsA2-eHGT_181h-minRho-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
hsA2-eHGT_260h-minRho-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
hsA2-eHGT_023h v2-minRho-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
eHGT_356h-minRho*-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
eHGT_359h-minRho*-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
eHGT_375m-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
eHGT_387m-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
eHGT_395h-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
3x(coreB)eHGT121h-minCMV*-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
eHGT_453m-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
eHGT_470m-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
eHGT_479m-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
eHGT_494m-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
eHGT_467m-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
eHGT_023h v1-minRho*-[異種コード配列]-10aa-H2Bmod-WPRE3-BGHpA；
eHGT_023h v1-minRho*-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
eHGT_483m-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
eHGT_606h-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
eHGT_738m-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
eHGT_796h-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
eHGT_710m-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
eHGT_588m-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
eHGT_007m-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
eHGT_703m-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
eHGT_589m-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
eHGT_086h-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
eHGT_963m-minBG-[異種コード配列]-P2A-3XFLAG-10aa-H2B-WPRE3-BGHpA；
eHGT_963m-minBG-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
3xcore3_eHGT_453m-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
3xcore2_eHGT_387m-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
eHGT_534h-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
3xcore2_eHGT_475m-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
eHGT_830h-minBglobin-[異種コード配列]-P2A-3XFLAG-10aa-H2B-WPRE3-BGHpA；
eHGT_830h-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
eHGT_540h-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
3xcore2_eHGT_351h-minRho*-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；

eHGT_882m-minBglobin-[異種コード配列]-P2A-3XFLAG-10aa-H2B-WPRE3-BGHpA；
eHGT_882m-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
eHGT_1137m-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-bGHpA；
eHGT_381h-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
MGT_E118-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-bGHpA；
MGT_E122-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-bGHpA；
MGT_E146-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-bGHpA；
MGT_E16-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-bGHpA；
3xCore_MGT_E116-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-bGHpA；
MGT_E150-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-bGHpA；
eHGT_1032h-minBglobin-[異種コード配列]-P2A-3XFLAG-10aa-H2B-WPRE3-BGHpA；
eHGT_1032h-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
eHGT_1027h-minBglobin-[異種コード配列]-P2A-3XFLAG-10aa-H2B*-WPRE3-BGHpA；
eHGT_1027h-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
eHGT_1027m-minBglobin-[異種コード配列]-P2A-3XFLAG-10aa-H2B*-WPRE3-BGHpA；
eHGT_1027m-minBglobin-[異種コード配列]-WPRE3-BGHpA；
eHGT_023h v1-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
eHGT_023m-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
hsA2-3xCore-eHGT_023h v3-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
hsA2-eHGT_082h-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
hsA2-eHGT_087h-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
hsA2-eHGT_128h-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
hsA2-eHGT_181h-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
hsA2-eHGT_260h-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
hsA2-eHGT_023h v2-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
eHGT_356h-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
eHGT_359h-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
eHGT_375m-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
eHGT_387m-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
eHGT_395h-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
3x(coreB)eHGT121h-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
eHGT_453m-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
eHGT_470m-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
eHGT_479m-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
eHGT_494m-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
eHGT_467m-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
eHGT_023h v1-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-10aa-H2Bmod-[転写後調節エレメント]；
eHGT_483m-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
eHGT_606h-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
eHGT_738m-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
eHGT_796h-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
eHGT_710m-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；

eHGT_588m-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
eHGT_007m-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
eHGT_703m-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
eHGT_589m-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
eHGT_086h-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
eHGT_963m-minBG-[異種コード配列]-P2A-3XFLAG-10aa-H2B-[転写後調節エレメント]；
eHGT_963m-minBG-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
3xcore3_eHGT_453m-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
3xcore2_eHGT_387m-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
eHGT_534h-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
3xcore2_eHGT_475m-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
eHGT_830h-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-P2A-3XFLAG-10aa-H2B-[転写後調節エレメント]；
eHGT_830h-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
eHGT_540h-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
3xcore2_eHGT_351h-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
eHGT_882m-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-P2A-3XFLAG-10aa-H2B-[転写後調節エレメント]；
eHGT_882m-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
eHGT_1137m-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
eHGT_381h-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
MGT_E118-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
MGT_E122-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
MGT_E146-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
MGT_E16-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
3xCore_MGT_E116-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
MGT_E150-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
eHGT_1032h-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-P2A-3XFLAG-10aa-H2B-[転写後調節エレメント]；
eHGT_1032h-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
eHGT_1027h-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-P2A-3XFLAG-10aa-H2B*-[転写後調節エレメント]；
eHGT_1027h-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]；
eHGT_1027m-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-P2A-3XFLAG-10aa-H2B*-[転写後調節エレメント]；および
eHGT_1027m-[最小プロモーター]-[異種コード配列]-[転写後調節エレメント]
から選択される一連の特徴を含むか、またはこれらから選択される一連の特徴をコードする、実施形態26～38のいずれか１つに記載の人工発現コンストラクト。
40．実施形態26～39のいずれか１つに記載の人工発現コンストラクトを含むベクター。
41．ウイルスベクターである、実施形態40に記載のベクター。
42．前記ウイルスベクターが、組換えアデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターである、実施形態41に記載のベクター。
43．少なくとも１つの異種コード配列を含むアデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターであって、前記異種コード配列が、eHGT_023h v1、eHGT_023m、3xCore-eHGT_023h v3、eHGT_082h、eHGT_087h、eHGT_128h、eHGT_181h、eHGT_260h、e

HGT_023h v2、eHGT_356h、eHGT_359h、eHGT_375m、eHGT_387m、eHGT_395h、3x(CoreB)eHGT_121h、eHGT_453m、eHGT_470m、eHGT_479m、eHGT_494m、eHGT_467m、eHGT_483m、eHGT_606h、eHGT_738m、eHGT_796h、eHGT_710m、eHGT_588m、eHGT_007m、eHGT_703m、eHGT_589m、eHGT_086h、eHGT_963m、3xcore3_eHGT_453m、3xcore2_eHGT_387m、eHGT_534h、3xcore2_eHGT_475m、eHGT_830h、eHGT_540h、3xcore2_eHGT_351h、eHGT_882m、eHGT_1137m、eHGT_381h、MGT_E118、MGT_E122、MGT_E146、MGT_E16、3xcore_MGT_E116、MGT_E150、eHGT_1032h、eHGT_1027hおよびeHGT_1027mから選択されるエンハンサーとプロモーターの転写調節下にある、AAVベクター。

44. 前記異種コード配列が、エフェクターエレメントまたは発現可能なエレメントをコードする、実施形態43に記載のAAVベクター。

45. 前記エフェクターエレメントが、レポータータンパク質または機能性分子を含む、実施形態44に記載のAAVベクター。

46. 前記レポータータンパク質が、蛍光タンパク質である、実施形態45に記載のAAVベクター。

47. 前記機能性分子が、機能性イオントランスポーター、機能性酵素、機能性転写因子、機能性受容体、機能性膜タンパク質、機能性細胞輸送タンパク質、機能性シグナル伝達分子、機能性神経伝達物質、機能性カルシウムレポーター、機能性チャネルロドプシン、機能性CRISPR/Cas分子、機能性editase、機能性ガイドRNA分子、機能性マイクロRNA、機能性相同組換えドナーカセット、またはデザイナー薬剤のみで活性化される機能性デザイナー受容体（DREADD）である、実施形態45に記載のAAVベクター。

48. 前記発現可能なエレメントが、非機能性分子を含む、実施形態44に記載のAAVベクター。

49. 前記非機能性分子が、非機能性イオントランスポーター、非機能性酵素、非機能性転写因子、非機能性受容体、非機能性膜タンパク質、非機能性細胞輸送タンパク質、非機能性シグナル伝達分子、非機能性神経伝達物質、非機能性カルシウムレポーター、非機能性チャネルロドプシン、非機能性CRISPR/Cas分子、非機能性editase、非機能性ガイドRNA分子、非機能性マイクロRNA、非機能性相同組換えドナーカセット、またはデザイナー薬剤のみで活性化される非機能性デザイナー受容体（DREADD）である、実施形態48に記載のAAVベクター。

50. 先行する実施形態のいずれか１つに記載の人工発現コンストラクトまたはベクターを含むトランスジェニック細胞。

51. 小脳の細胞、GABA作働性ニューロン、グルタミン酸作動性ニューロン、非神経細胞、コリン作動性介在ニューロン、中型有棘ニューロン（MSN）および／または脊髄運動ニューロンを含む、実施形態50に記載のトランスジェニック細胞。

52. 前記小脳の細胞が、プルキンエ細胞、分子層介在ニューロン（MLI）細胞、深部小脳核（DCN）細胞、バーグマングリア、顆粒細胞、苔状線維（MF）細胞、葉状白質部（WM）および／またはオリゴデンドロサイトを含む、実施形態51に記載のトランスジェニック細胞。

53. 前記GABA作働性ニューロンが、Pvalbニューロン、Sstニューロン、Lamp5ニューロン、Vipニューロン、内側基底核原基（MGE）（Sst/Pvalb）細胞および／またはGABA作働性ニューロン全体を含む、実施形態51または52に記載のトランスジェニック細胞。

54. 前記Pvalbニューロンが、シャンデリア細胞を含む、実施形態53に記載のトランスジェニック細胞。

55. 前記Sstニューロンが、Sst Chodl細胞を含む、実施形態53に記載のトランスジェニック細胞。

56. 前記グルタミン酸作動性ニューロンが、グルタミン酸作動性ニューロン全体、第５層の脳外投射型（extraencephalic）グルタミン酸作動性（L5 ET）ニューロン、第５

層の近傍投射型（NP）ニューロン、第５層の終脳内投射型（IT）ニューロン、および／または視床のグルタミン酸作動性ニューロンを含む、実施形態51～55のいずれか１つに記載のトランスジェニック細胞。
57．前記非神経細胞が、アストロサイト、オリゴデンドロサイト、周皮細胞または特殊平滑筋細胞（SMC）を含む、実施形態51～56のいずれか１つに記載のトランスジェニック細胞。
58．マウス細胞、ヒト細胞または非ヒト霊長類細胞である、実施形態50～57のいずれか１つに記載のトランスジェニック細胞。
59．先行する実施形態のいずれか１つに記載の人工発現コンストラクト、ベクターまたはトランスジェニック細胞を含む非ヒトトランスジェニック動物。
60．マウスまたは非ヒト霊長類である、実施形態59に記載の非ヒトトランスジェニック動物。
61．先行する実施形態のいずれか１つに記載の人工発現コンストラクト、ベクターおよび／またはトランスジェニック細胞を含む投与可能な組成物。
62．先行する実施形態のいずれか１つに記載の人工発現コンストラクト、ベクター、トランスジェニック細胞、非ヒトトランスジェニック動物および／または投与可能な組成物を含むキット。
63．インビボまたはインビトロで、小脳の細胞の集団と第２の種類の細胞の集団において遺伝子を発現させる方法であって、
小脳の細胞の集団と第２の種類の細胞の集団を含む試料または対象に、実施形態61に記載の投与可能な組成物を十分な用量と十分な期間で提供することによって、前記細胞集団において遺伝子を発現させる工程を含む、方法。
64．インビボまたはインビトロで、小脳の細胞の集団と第２の種類の細胞の集団において異種遺伝子を発現させる方法であって、
小脳の細胞の集団と第２の種類の細胞の集団を含む試料または対象に、投与可能な組成物を十分な用量と十分な期間で提供することによって、前記細胞集団において異種遺伝子を発現させる工程を含み、
前記組成物が、人工発現コンストラクトを含み、該人工発現コンストラクトが、（ｉ）eHGT_023h v1、eHGT_023m、3xCore-eHGT_023h v3、eHGT_082h、eHGT_087h、eHGT_128h、eHGT_181h、eHGT_260h、eHGT_023h v2、eHGT_356h、eHGT_359h、eHGT_375m、eHGT_387m、eHGT_395h、3x(CoreB)eHGT_121h、eHGT_453m、eHGT_470m、eHGT_479m、eHGT_494m、eHGT_467m、eHGT_483m、eHGT_606h、eHGT_738m、eHGT_796h、eHGT_710m、eHGT_588m、eHGT_007m、eHGT_703m、eHGT_589m、eHGT_086h、eHGT_963m、3xcore3_eHGT_453m、3xcore2_eHGT_387m、eHGT_534h、3xcore2_eHGT_475m、eHGT_830h、eHGT_540h、3xcore2_eHGT_351h、eHGT_882m、eHGT_1137m、eHGT_381h、MGT_E118、MGT_E122、MGT_E146、MGT_E16、3xcore_MGT_E116、MGT_E150、eHGT_1032h、eHGT_1027hおよび／または eHGT_1027mから選択されるエンハンサーと、（ii）プロモーターと、（iii）異種コード配列とを含む、方法。
65．前記人工発現コンストラクトが、血液脳関門を通過するカプシドに関連している、実施形態64に記載の方法。
66．前記カプシドが、PHP.eB、AAV-BR1、AAV-PHP.S、AAV-PHP.BまたはAAV-PPSである、実施形態65に記載の方法。
67．前記人工発現コンストラクトが、スキッピングエレメントを含むか、またはスキッピングエレメントをコードする、実施形態64～66のいずれか１つに記載の方法。
68．前記スキッピングエレメントが、2Aペプチドおよび／または内部リボソーム導入部位（IRES）である、実施形態67に記載の方法。
69．前記2Aペプチドが、T2A、P2A、E2AまたはF2Aである、実施形態68に記載の方法。

70．前記人工発現コンストラクトが、eHGT_023h v1、eHGT_023m、3xCore-eHGT_023h v3、eHGT_082h、eHGT_087h、eHGT_128h、eHGT_181h、eHGT_260h、eHGT_023h v2、eHGT_356h、eHGT_359h、eHGT_375m、eHGT_387m、eHGT_395h、3x(CoreB)eHGT_121h、eHGT_453m、eHGT_470m、eHGT_479m、eHGT_494m、eHGT_467m、eHGT_483m、eHGT_606h、eHGT_738m、eHGT_796h、eHGT_710m、eHGT_588m、eHGT_007m、eHGT_703m、eHGT_589m、eHGT_086h、eHGT_963m、3xcore3_eHGT_453m、3xcore2_eHGT_387m、eHGT_534h、3xcore2_eHGT_475m、eHGT_830h、eHGT_540h、3xcore2_eHGT_351h、eHGT_882m、eHGT_1137m、eHGT_381h、MGT_E118、MGT_E122、MGT_E146、MGT_E16、3xcore_MGT_E116、MGT_E150、eHGT_1032h、eHGT_1027h、eHGT_1027m、hsA2、AAV、scAAV、rAAV、minBglobin、CMV、minCMV、minCMV*、minRho、minRho*、蛍光タンパク質（例えば、EGFP、SYFP、GFP）、Cre、iCre、dgCre、FlpO、tTA2、SP10（例えば、3xSP10）、10aa、H2B、H2Bmod、H2B*、WPRE、WPRE3、hGHpAおよび／またはBGHpAから選択される一連の特徴を含むか、またはこれらから選択される一連の特徴をコードする、実施形態64～69のいずれか１つに記載の方法。

71．前記遺伝子が、エフェクターエレメントまたは発現可能なエレメントをコードする、実施形態64～70のいずれか１つに記載の方法。

72．前記エフェクターエレメントが、レポータータンパク質または機能性分子を含む、実施形態71に記載の方法。

73．前記レポータータンパク質が、蛍光タンパク質である、実施形態72に記載の方法。

74．前記機能性分子が、機能性イオントランスポーター、機能性酵素、機能性転写因子、機能性受容体、機能性膜タンパク質、機能性細胞輸送タンパク質、機能性シグナル伝達分子、機能性神経伝達物質、機能性カルシウムレポーター、機能性チャネルロドプシン、機能性CRISPR/Cas分子、機能性editase、機能性ガイドRNA分子、機能性マイクロRNA、機能性相同組換えドナーカセット、またはデザイナー薬剤のみで活性化される機能性デザイナー受容体（DREADD）である、実施形態72に記載の方法。

75．前記発現可能なエレメントが、非機能性分子を含む、実施形態71に記載の方法。

76．前記非機能性分子が、非機能性イオントランスポーター、非機能性酵素、非機能性転写因子、非機能性受容体、非機能性膜タンパク質、非機能性細胞輸送タンパク質、非機能性シグナル伝達分子、非機能性神経伝達物質、非機能性カルシウムレポーター、非機能性チャネルロドプシン、非機能性CRISPR/Cas分子、非機能性editase、非機能性ガイドRNA分子、非機能性マイクロRNA、非機能性相同組換えドナーカセット、またはデザイナー薬剤のみで活性化される非機能性デザイナー受容体（DREADD）である、実施形態75に記載の方法。

77．前記提供工程が、ピペッティングを含む、実施形態64～76のいずれか１つに記載の方法。

78．前記ピペッティングが脳切片に対して行われる、実施形態77に記載の方法。

79．前記脳切片が、小脳の細胞および／または第２の種類の細胞を含む、実施形態78に記載の方法。

80．前記小脳の細胞が、プルキンエ細胞、分子層介在ニューロン（MLI）細胞、深部小脳核（DCN）細胞、バーグマングリア、顆粒細胞、苔状線維（MF）細胞、葉状白質部（WM）および／またはオリゴデンドロサイトを含む、実施形態79に記載の方法。

81．第２の種類の細胞が、GABA作働性ニューロン、グルタミン酸作動性ニューロン、非神経細胞、コリン作動性介在ニューロン、中型有棘ニューロン（MSN）または脊髄運動ニューロンを含む、実施形態79に記載の方法。

82．前記GABA作働性ニューロンが、Pvalbニューロン、Sstニューロン、Lamp5ニューロン、Vipニューロン、内側基底核原基（MGE）（Sst/Pvalb）細胞および／またはGABA作働性ニューロン全体を含む、実施形態81に記載の方法。

83．前記Pvalbニューロンが、シャンデリア細胞を含む、実施形態82に記載の方法。

84. 前記Sstニューロンが、Sst Chodl細胞を含む、実施形態82に記載の方法。
85. 前記グルタミン酸作動性ニューロンが、グルタミン酸作動性ニューロン全体、L5 ETニューロン、L5 NPニューロン、L5 ITニューロンおよび／または視床のグルタミン酸作動性ニューロンを含む、実施形態81に記載の方法。
86. 前記非神経細胞が、アストロサイト、オリゴデンドロサイト、周皮細胞または特殊平滑筋細胞（SMC）を含む、実施形態81に記載の方法。
87. 前記小脳の細胞が、プルキンエ細胞を含み、前記エンハンサーが、eHGT_023h v1、eHGT_023m、3xCore-eHGT_023h v3、eHGT_087h、eHGT_260h、eHGT_023h v2、eHGT_359h、eHGT_479m、eHGT_494m、eHGT_467m、eHGT_606h、eHGT_796h、eHGT_588m、eHGT_534h、3xcore2_eHGT_475m、eHGT_540hまたはMGT_E150である、実施形態79～86のいずれか１つに記載の方法。
88. 前記小脳の細胞が、分子層介在ニューロン（MLI）細胞を含み、前記エンハンサーが、3xCore-eHGT_023h v3、eHGT_181h、eHGT_023h v2、3x(CoreB)eHGT_121h、eHGT_479m、eHGT_738m、eHGT_710m、eHGT_588m、eHGT_007m、eHGT_703m、eHGT_086h、eHGT_963m、eHGT_830h、MGT_E146、MGT_E16、eHGT_1032h、eHGT_1027hまたは eHGT_1027mである、実施形態79～87のいずれか１つに記載の方法。
89. 前記分子層介在ニューロン（MLI）細胞がバスケット細胞であり、前記エンハンサーがeHGT_086hである、実施形態88に記載の方法。
90. 前記小脳の細胞が深部小脳核（DCN）細胞を含み、前記エンハンサーが、eHGT_082h、eHGT_128h、eHGT_356h、eHGT_395h、eHGT_453m、eHGT_470m、eHGT_589m、eHGT_963m、3xcore3_eHGT_453m、3xcore2_eHGT_351h、eHGT_882m、eHGT_1137m、MGT_E118または 3xcore_MGT_E116である、実施形態79～89のいずれか１つに記載の方法。
91. 前記小脳の細胞がバーグマングリアを含み、前記エンハンサーが、eHGT_375m、eHGT_387m、3xcore2_eHGT_387m、eHGT_381hまたはMGT_E122である、実施形態79～90のいずれか１つに記載の方法。
92. 前記小脳の細胞が、顆粒細胞および苔状線維（MF）細胞を含み、前記エンハンサーがeHGT_483mである、実施形態79～91のいずれか１つに記載の方法。
93. 前記小脳の細胞が、オリゴデンドロサイト、深部小脳核（DCN）細胞および／または葉状白質部（WM）を含み、前記エンハンサーがeHGT_395hである、実施形態79～92のいずれか１つに記載の方法。
94. 第２の種類の細胞が、新皮質のPvalb介在ニューロンであり、前記エンハンサーが、eHGT_023h v1、eHGT_023m、3xCore-eHGT_023h v3、eHGT_082h、eHGT_128h、eHGT_023h v2、eHGT_359h、3x(CoreB)eHGT_121h、eHGT_589mまたはeHGT_086hである、実施形態79～93のいずれか１つに記載の方法。
95. 第２の種類の細胞が、新皮質の内側基底核原基（MGE）細胞であり、前記エンハンサーがeHGT_588mである、実施形態79～94のいずれか１つに記載の方法。
96. 第２の種類の細胞が、新皮質のSst/Choldニューロンであり、前記エンハンサーがeHGT_470mまたはeHGT_467mである、実施形態79～95のいずれか１つに記載の方法。
97. 第２の種類の細胞が、新皮質のVip介在ニューロンであり、前記エンハンサーが、eHGT_356h、eHGT_483m、eHGT_007mまたは eHGT_494mである、実施形態79～96のいずれか１つに記載の方法。
98. 第２の種類の細胞が、新皮質のSst介在ニューロンであり、前記エンハンサーがeHGT_087hである、実施形態79～97のいずれか１つに記載の方法。
99. 第２の種類の細胞が、新皮質のLamp5介在ニューロンであり、前記エンハンサーがeHGT_181hである、実施形態79～98のいずれか１つに記載の方法。
100. 第２の種類の細胞が、新皮質のGABA作働性ニューロン全体であり、前記エンハンサーがeHGT_796hである、実施形態79～99のいずれか１つに記載の方法。

101. 第２の種類の細胞が、新皮質のL5 ETニューロンであり、前記エンハンサーがeHGT_453mである、実施形態79～100のいずれか１つに記載の方法。
102. 第２の種類の細胞が、新皮質のL5 NPニューロンであり、前記エンハンサーが3xcore_MGT_E116である、実施形態79～101のいずれか１つに記載の方法。
103. 第２の種類の細胞が、新皮質のL5 ITニューロンであり、前記エンハンサーがMGT_E16である、実施形態79～102のいずれか１つに記載の方法。
104. 第２の種類の細胞が、新皮質のグルタミン酸作動性ニューロン全体であり、前記エンハンサーがeHGT_260hである、実施形態79～103のいずれか１つに記載の方法。
105. 第２の種類の細胞が、新皮質のシャンデリア細胞であり、前記エンハンサーが、eHGT_479m、eHGT_494m、3xcore2_eHGT_475m、eHGT_710mまたはeHGT_703mである、実施形態79～104のいずれか１つに記載の方法。
106. 第２の種類の細胞が、新皮質のアストロサイトであり、前記エンハンサーが、3xcore2_eHGT_387m、eHGT_381h、MGT_E118または MGT_E122である、実施形態79～105のいずれか１つに記載の方法。
107. 第２の種類の細胞が、新皮質の周皮細胞であり、前記エンハンサーがMGT_E146である、実施形態79～106のいずれか１つに記載の方法。
108. 第２の種類の細胞が、新皮質の特殊平滑筋細胞（SMC）であり、前記エンハンサーがMGT_E150である、実施形態79～107のいずれか１つに記載の方法。
109. 第２の種類の細胞が、線条体のコリン作動性介在ニューロンであり、前記エンハンサーがeHGT_738mである、実施形態79～108のいずれか１つに記載の方法。
110. 第２の種類の細胞が、線条体の中型有棘ニューロン（MSN）であり、前記エンハンサーがeHGT_882mである、実施形態79～109のいずれか１つに記載の方法。
111. 第２の種類の細胞が、線条体の中型有棘ニューロン（MSN）細胞全体であり、前記エンハンサーが3xcore2_eHGT_351hである、実施形態79～110のいずれか１つに記載の方法。
112. 第２の種類の細胞が、視床のグルタミン酸作動性ニューロンであり、前記エンハンサーが、eHGT_606hまたはeHGT_830hである、実施形態79～111のいずれか１つに記載の方法。
113. 第２の種類の細胞が、脳全体のアストロサイトであり、前記エンハンサーが、eHGT_375mまたはeHGT_387mである、実施形態79～112のいずれか１つに記載の方法。
114. 第２の種類の細胞が、脳全体のオリゴデンドロサイトであり、前記エンハンサーがeHGT_395hである、実施形態79～113のいずれか１つに記載の方法。
115. 第２の種類の細胞が、脳全体のGABA作働性ニューロン全体であり、前記エンハンサーが、eHGT_1032h、eHGT_1027hまたはeHGT_1027mである、実施形態79～114のいずれか１つに記載の方法。
116. 第２の種類の細胞が、脳全体の神経細胞全体であり、前記エンハンサーが、eHGT_534hまたはeHGT_540hである、実施形態79～115のいずれか１つに記載の方法。
117. 第２の種類の細胞が、脊髄運動ニューロンであり、前記エンハンサーがeHGT_1137mである、実施形態79～116のいずれか１つに記載の方法。
118. 前記脳切片が、マウス、ヒトまたは非ヒト霊長類の脳切片である、実施形態78～117のいずれか１つに記載の方法。
119. 前記提供工程が、生体対象への投与を含む、実施形態77～118のいずれか１つに記載の方法。
120. 前記生体対象が、ヒト、非ヒト霊長類またはマウスである、実施形態119に記載の方法。
121. 前記生体対象への投与が、注射により行われる、実施形態119または120に記載の方法。
122. 前記注射が、静脈内注射、脳組織への脳実質内注射、脳室内（ICV）注射、大槽内（ICM）注射または髄腔内注射である、実施形態121に記載の方法。

123. 人工発現コンストラクトであって、CN1259、CN1280、CN1521、CN1528、CN1533、CN1621、CN1674、CN1778、CN1932、CN2043、CN2045、CN2085、CN2102、CN2157、CN2216、CN2251、CN2257、CN2258、CN2267、CN2316、CN2339、CN2431、CN2436、CN2643、CN2663、CN2717、CN2838、CN1415、CN2710、CN2839、CN2674、CN3301、CN3019、CN3569、CN2374、CN3584、CN3003、CN2379、CN3566、CN3453、HCT1、CN2146、AiP1347、AiP1351、AiP1375、AiP1307、AiP1530、AiP1379、CN3916、CN3869またはCN3870を含む、人工発現コンストラクト。

【０１３７】

（viii）結語

本明細書に開示された配列および引用された配列のバリアントも本願に含まれる。生物学的活性を失うことなく、どのアミノ酸残基を置換、挿入あるいは欠失できるのかということを判断するための指標は、当技術分野でよく知られているコンピュータプログラム、例えば、DNASTAR^{TM}ソフトウェア（米国ウィスコンシン州マディソン）を使用して見出すことができる。本明細書に開示されたタンパク質バリアントのアミノ酸変化は保存的アミノ酸変化であることが好ましく、すなわち、電荷が同程度のアミノ酸同士の置換または非電荷のアミノ酸同士の置換であることが好ましい。保存的アミノ酸変化には、側鎖が関連するアミノ酸ファミリーのメンバーによる置換が含まれる。

【０１３８】

ペプチドまたはタンパク質におけるアミノ酸の適切な保存的置換は当業者に公知であり、通常、最終的に得られる分子の生物学的活性を変えることなく、このような保存的置換を行うことができる。当業者であれば、通常、ポリペプチドの重要でない領域の１個のアミノ酸を置換しても、生物学的活性は実質的に変化しないことを熟知しているであろう（例えば、Watson et al. Molecular Biology of the Gene, 4th Edition, 1987, The Benjamin/Cummings Pub. Co., p. 224を参照されたい）。天然のアミノ酸は、通常、保存的置換ファミリーに分類され、具体的には、第１群：アラニン（Ala）、グリシン（Gly）、セリン（Ser）およびトレオニン（Thr）；第２群：（酸性）：アスパラギン酸（Asp）およびグルタミン酸（Glu）；第３群：（酸性；極性を持つ負電荷残基およびそれらのアミドとしても分類される）：アスパラギン（Asn）、グルタミン（Gln）、AspおよびGlu；第４群：GlnおよびAsn；第５群：（塩基性；極性を持つ正電荷残基としても分類される）：アルギニン（Arg）、リシン（Lys）およびヒスチジン（His）；第６群（大型脂肪族非極性残基）：イソロイシン（Ile）、ロイシン（Leu）、メチオニン（Met）、バリン（Val）およびシステイン（Cys）；第７群（極性無電荷）：チロシン（Tyr）、Gly、Asn、Gln、Cys、SerおよびThr；第８群（大型芳香族残基）：フェニルアラニン（Phe）、トリプトファン（Trp）およびTyr；第９群（非極性）：プロリン（Pro）、Ala、Val、Leu、Ile、Phe、MetおよびTrp；第11群（脂肪族）：Gly、Ala、Val、LeuおよびIle；第10群（非極性の小型脂肪族残基またはわずかに極性を持つ小型脂肪族残基）：Ala、Ser、Thr、ProおよびGly；ならびに第12群（硫黄含有残基）：MetおよびCysに分類される。さらなる情報は、Creighton (1984) Proteins, W.H. Freeman and Companyに記載されている。

【０１３９】

そのような変化を加える際に、アミノ酸の疎水性指標を考慮に入れてもよい。タンパク質上で相互に作用する生物学的機能を付与する際に、アミノ酸の疎水性指標が重要であることは、当技術分野で広く理解されている（Kyte and Doolittle, 1982, J. Mol. Biol. 157(1), 105-32）。各アミノ酸は、その疎水性と電荷特性に基づいて疎水性指標が割り当てられている（KyteおよびDoolittle、1982）。各アミノ酸の疎水性指標は、Ile（+4.5）；Val（+4.2）；Leu（+3.8）；Phe（+2.8）；Cys（+2.5）；Met（+1.9）；Ala（+1.8）；Gly（-0.4）；Thr（-0.7）；Ser（-0.8）；Trp（-0.9）；Tyr（-1.3）；Pro（-1.6）；His（-3.2）；グルタミン酸（-3.5）；Gln（-3.5）；アスパラギン酸（-3.5）；Asn（-3.5）；Lys（-3.9）；およびArg（-4.5）となっ

ている。

【０１４０】

同程度の疎水性指標または疎水度を有する別のアミノ酸で特定のアミノ酸を置換しても、類似した生物学的活性を有するタンパク質が得られ、すなわち、生物学的に同等の機能性を有するタンパク質が得られることは当技術分野でよく知られている。そのような変化を加える場合、疎水性指標が±2の範囲内のアミノ酸同士の置換が好ましく、疎水性指標が±1の範囲内のアミノ酸同士の置換が特に好ましく、疎水性指標が±0.5の範囲内のアミノ酸同士の置換がさらに特に好ましい。さらに、類似のアミノ酸同士の置換は、親水性に基づいて効果的に行えることも当技術分野でよく知られている。

【０１４１】

米国特許第4,554,101号に詳しく述べられているように、各アミノ酸残基には親水性値が割り当てられており、各アミノ酸残基の親水性値は、Arg（+3.0）；Lys（+3.0）；アスパラギン酸（+3.0±1）；グルタミン酸（+3.0±1）；Ser（+0.3）；Asn（+0.2）；Gln（+0.2）；Gly（0）；Thr（-0.4）；Pro（-0.5±1）；Ala（-0.5）；His（-0.5）；Cys（-1.0）；Met（-1.3）；Val（-1.5）；Leu（-1.8）；Ile（-1.8）；Tyr（-2.3）；Phe（-2.5）；Trp（-3.4）となっている。同程度の親水性値を有する別のアミノ酸で特定のアミノ酸を置換することができ、このような置換を行っても、生物学的に同等のタンパク質が得られ、特に、免疫学的に同等のタンパク質が得られることはよく知られている。そのような変化を加える場合、親水性値が±2の範囲内のアミノ酸同士の置換が好ましく、親水性値が±1の範囲内のアミノ酸同士の置換が特に好ましく、親水性値が±0.5の範囲内のアミノ酸同士の置換がさらに特に好ましい。

【０１４２】

先に概説したように、アミノ酸置換は、アミノ酸側鎖の置換基の相対的な類似性、例えば、それらの疎水性、親水性、電荷、大きさなどに基づいて行ってもよい。

【０１４３】

本明細書に別記するように、遺伝子配列のバリアントには、コドン最適化バリアント、配列多型、スプライスバリアント、および／またはコードされた産物の機能に統計学的に有意な影響を与えない変異が含まれる。

【０１４４】

本明細書に開示したタンパク質、核酸および遺伝子配列のバリアントには、本明細書に開示されたタンパク質、核酸または遺伝子配列と少なくとも70％の配列同一性、少なくとも80％の配列同一性、少なくとも85％の配列同一性、少なくとも90％の配列同一性、少なくとも95％の配列同一性、少なくとも96％の配列同一性、少なくとも97％の配列同一性、少なくとも98％の配列同一性または少なくとも99％の配列同一性を有する配列も含まれる。

【０１４５】

「配列同一性（％）」は、配列同士を比較することによって測定された２つ以上の配列の関係性を指す。当技術分野において、「同一性」は、タンパク質配列鎖間、核酸配列鎖間または遺伝子配列鎖間のマッチングによって測定された、タンパク質配列同士、核酸配列同士または遺伝子配列同士の関連性の程度も意味する。「同一性」（「類似性」と呼ぶことも多い）は、公知の方法により容易に計算することができ、このような方法として、Computational Molecular Biology (Lesk, A. M., ed.) Oxford University Press, NY (1988)；Biocomputing: Informatics and Genome Projects (Smith, D. W., ed.) Academic Press, NY (1994)；Computer Analysis of Sequence Data, Part I (Griffin, A. M., and Griffin, H. G., eds.) Humana Press, NJ (1994)；Sequence Analysis in Molecular Biology (Von Heijne, G., ed.) Academic Press (1987)；およびSequence Analysis Primer (Gribskov, M. and Devereux, J., eds.) Oxford University Press, NY (1992)に記載のものが挙げられる。同一性の測定方法としては、試験した配列間でベストマッチが得られるように設計されたものが好ましい。同一性および類似性の測定方法は、公的に利用可能なコンピ

ュータプログラムにおいて体系化されている。配列アラインメントと同一性の計算は、バイオインフォマティクス計算ソフトウェアであるLASERGENEスイートに含まれるMegalignプログラム（DNASTAR社、ウィスコンシン州マディソン）を用いて行ってもよい。配列のマルチプルアラインメントは、Clustal形式のアライメント法を用いて行うこともできる（Higgins and Sharp CABIOS, 5, 151-153 (1989)、デフォルトパラメータ（ギャップペナルティ=10、ギャップ長ペナルティ=10）を使用）。関連するプログラムとして、さらに、GCGプログラムスイート（Wisconsinパッケージバージョン9.0、Genetics Computer Group（GCG）、ウィスコンシン州マディソン）；BLASTP、BLASTN、BLASTX（Altschul, et al., J. Mol. Biol. 215:403-410 (1990)）；DNASTAR（DNASTAR社、ウィスコンシン州マディソン）；およびSmith-Waterm anアルゴリズムが組み込まれたFASTAプログラム（Pearson, Comput. Methods Genome Res., [Proc. Int. Symp.] (1994), Meeting Date 1992, 111-20. Editor(s): Suhai, Sandor. Publisher: Plenum, New York, N.Y.）が挙げられる。本開示において、配列分析ソフトウェアを分析に使用した場合、分析結果は、プログラムの基準となる「デフォルト値」に基づくと解釈される。本明細書において、「デフォルト値」は、ソフトウェアの初期化時に、ソフトウェアにあらかじめ登録されている一連の数値またはパラメータを意味する。

【０１４６】

バリアントには、ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件下で、本明細書に開示された配列にハイブリダイズし、参照配列と同じ機能を持つ核酸分子も含まれる。代表的なストリンジェントなハイブリダイゼーション条件には、５０％ホルムアミド、５×SSC（７５０mM NaCl、７５mMクエン酸三ナトリウム）、５０mMリン酸ナトリウム（pH７.６）、５×デンハルト溶液、１０％硫酸デキストランおよび断片処理済み２０μg/ml変性サケ精子DNAを含む溶液中において４２℃で一晩インキュベーションした後に、０.１×SSCを用いて５０℃でフィルターを洗浄することが含まれる。ハイブリダイゼーションのストリンジェンシーの変更およびシグナル検出の変更は、主に、ホルムアミドの濃度（ホルムアミドの割合を低くすると、ストリンジェンシーが低くなる）、塩条件または温度を調節することによって行われる。例えば、中程度に高いストリンジェントな条件には、６×SSPE（２０×SSPE=３M NaCl；０.２M NaH_2PO_4；０.０２M EDTA、pH ７.４）、０.５％SDS、３０％ホルムアミド、１００μg/mlブロッキング用サケ精子DNAを含む溶液中において３７℃で一晩インキュベーションした後に、１×SSPEと０.１％SDSを用いて５０℃で洗浄することが含まれる。さらに、さらに低いストリンジェンシーは、ストリンジェントなハイブリダイゼーション後の洗浄を高い塩濃度（例えば５×SSC）で行うことによって達成される。前述の条件は、ハイブリダイゼーション実験のバックグラウンドを低下させるために使用される別のブロッキング試薬を添加し、かつ／またはこのような別のブロッキング試薬に置き換えることによって様々に変更することができる。一般的なブロッキング試薬として、デンハルト試薬、BLOTTO、ヘパリン、変性サケ精子DNAおよび市販の専売製剤が挙げられる。特定のブロッキング試薬を添加する場合、適合性の問題により、前述のハイブリダイゼーション条件を一部変更することが必要になる場合がある。

【０１４７】

「コンカテマー化する」という用語は、広い意味で使用され、鎖状に連結することまたは一続きに連結することを意味する。この用語は、複数のヌクレオチド配列を連結して単一のヌクレオチド配列を得ること、または複数のアミノ酸配列を連結して単一のアミノ酸配列を得ることについて述べる際に使用される。また、「コンカテメライズ」は、「コンカテマー化」を指すと解釈される。

【０１４８】

当業者であれば理解できるように、本明細書に開示された各実施形態は、記載された特定の構成要素、工程、材料または成分を含むか、実質的にこれらからなるか、またはこれらからなる。したがって、「含む」または「含んでいる」という用語は、「含むか、実質的に～からなるか、または～からなる」という意味を有すると解釈すべきである。「含む

」という移行句は、その量が多くても、記載されていない構成要素、工程、材料または成分が含まれていることを意味するが、これに限定されない。「からなる」という移行句は、記載されていないあらゆる構成要素、工程、材料または成分を除外する。「実質的に～からなる」という移行句は、記載された構成要素、工程、材料または成分、および実施形態に重大な影響を及ぼさない構成要素、工程、材料または成分に実施形態の範囲を限定する。重大な影響とは、標的細胞集団において、scRNA-Seqによって測定された標的とする発現が統計学的に有意に低下する影響であり、エンハンサー／標的細胞集団および小脳細胞の下位分類の組み合わせとして、
eHGT_023h v1／小脳のプルキンエ細胞と新皮質のPvalb介在ニューロン；
eHGT_023m／小脳のプルキンエ細胞と新皮質のPvalb介在ニューロン；
eHGT_082h／小脳のDCN細胞と新皮質のPvalb介在ニューロン；
eHGT_087h／小脳のプルキンエ細胞と新皮質のSst介在ニューロン；
eHGT_128h／小脳のDCN細胞と新皮質のPvalb介在ニューロン；
eHGT_181h／小脳のMLI細胞と新皮質のLamp5介在ニューロン；
eHGT_260h／小脳のプルキンエ細胞と新皮質のグルタミン酸作動性ニューロン全体；
eHGT_023h v2／小脳のプルキンエ細胞およびMLI細胞と新皮質のPvalb介在ニューロン；
eHGT_356h／小脳のDCN細胞と新皮質のVip介在ニューロン；
eHGT_359h／小脳のプルキンエ細胞と新皮質のPvalb介在ニューロン；
eHGT_375m／小脳のバーグマングリアと脳全体のアストロサイト；
eHGT_387m／小脳のバーグマングリアと脳全体のアストロサイト；
eHGT_395h／小脳のオリゴデンドロサイト、DCN細胞および葉状白質部（WM）と、脳全体のオリゴデンドロサイト；
eHGT_453m／小脳のDCN細胞と新皮質のL5 ETニューロン；
eHGT_470m／小脳のDCN細胞と新皮質のSst/Chodlニューロン；
eHGT_479m／小脳のプルキンエ細胞およびMLI細胞と、新皮質のシャンデリア細胞；
eHGT_494m／小脳のプルキンエ細胞と新皮質のVip細胞およびシャンデリア細胞；
eHGT_467m／小脳のプルキンエ細胞と新皮質のSst/Chodlニューロン；
eHGT_483m／小脳の顆粒細胞および苔状線維（MF）細胞と新皮質のVip介在ニューロン；
eHGT_606h／小脳のプルキンエ細胞と視床のグルタミン酸作動性ニューロン；
eHGT_738m／小脳のMLI細胞と線条体のコリン作動性介在ニューロン；
eHGT_796h／小脳のプルキンエ細胞と新皮質のGABA作働性ニューロン全体；
eHGT_710m／小脳のMLI細胞と新皮質のシャンデリア細胞；
eHGT_588m／小脳のプルキンエ細胞およびMLI細胞と、新皮質のMGE細胞；
eHGT_007m／小脳のMLI細胞と新皮質のVip介在ニューロン；
eHGT_703m／小脳のMLI細胞と新皮質のシャンデリア細胞；
eHGT_589m／小脳のDCN細胞と新皮質のPvalb介在ニューロン；
eHGT_086h／小脳のMLI（バスケット）細胞と新皮質のPvalb介在ニューロン；
eHGT_963m／小脳のMLI細胞およびDCN細胞と、新皮質のL5 NPニューロン；
eHGT_534h／小脳のプルキンエ細胞と脳全体の神経細胞全体；
eHGT_830h／小脳のMLI細胞と視床のグルタミン酸作動性ニューロン；
eHGT_540h／小脳のプルキンエ細胞と脳全体の神経細胞全体；
eHGT_882m／小脳のDCN細胞と線条体のMSN細胞；
eHGT_1137m／小脳のDCN細胞と脊髄運動ニューロン；
eHGT_381h／小脳のバーグマングリアと新皮質のアストロサイト；
MGT_E118／小脳のDCN細胞と新皮質のアストロサイト；
MGT_E122／小脳のバーグマングリアと新皮質のアストロサイト；
MGT_E146／小脳のMLI細胞と新皮質の周皮細胞；
MGT_E16／小脳のMLI細胞と新皮質のL5 ITニューロン；

MGT_E150／小脳のプルキンエ細胞と新皮質の特殊平滑筋細胞（SMC）；
eHGT_1032h／小脳のMLI細胞と脳全体のGABA作働性ニューロン全体；
eHGT_1027h／小脳のMLI細胞と脳全体のGABA作働性ニューロン全体；
eHGT_1027m／小脳のMLI細胞と脳全体のGABA作働性ニューロン全体；
3xCore-eHGT_023h v3を含む、コンカテマー化された複数コピーのエンハンサーまたはコンカテマー化された複数コピーのエンハンサーコア／小脳のプルキンエ細胞およびMLI細胞と新皮質のPvalb介在ニューロン；
3x(CoreB)eHGT_121h／小脳のMLI細胞と新皮質のPvalb介在ニューロン；
3xcore3_eHGT_453m／小脳のDCN細胞；
3xcore2_eHGT_387m／小脳のバーグマングリアと新皮質のアストロサイト；
3xcore2_eHGT_475m／小脳のプルキンエ細胞と新皮質のシャンデリア細胞；
3xcore2_eHGT_351h／小脳のDCN細胞と線条体のMSN細胞全体；ならびに
3xcore_MGT_E116／小脳のDCN細胞と新皮質のL5 NPニューロン
が挙げられる。

【０１４９】

特定の実施形態において、「人工」は天然物でないことを意味する。

【０１５０】

別段の記載がない限り、本明細書および請求項において、分子量や反応条件などの、材料の量や特性を表すあらゆる数値は、あらゆる場合において、「約」という用語で修飾されていると解釈される。したがって、別段の記載がない限り、本明細書および添付の請求項に記載の数値パラメータは、本発明により得ようとする所望の特性に応じて変動する近似値である。請求項に記載の範囲と等価の原則の適用範囲を限定するものではないが、各数値パラメータは、少なくとも、報告された有効数字の数値に照らして、かつ通常の端数処理を行うことによって解釈されるべきである。さらに明確に述べれば、「約」という用語は、記載の数値または範囲とともに使用された場合、当業者によって合理的に解釈される意味を有し、すなわち、記載の数値の±20％の範囲；記載の数値の±19％の範囲；記載の数値の±18％の範囲；記載の数値の±17％の範囲；記載の数値の±16％の範囲；記載の数値の±15％の範囲；記載の数値の±14％の範囲；記載の数値の±13％の範囲；記載の数値の±12％の範囲；記載の数値の±11％の範囲；記載の数値の±10％の範囲；記載の数値の±9％の範囲；記載の数値の±8％の範囲；記載の数値の±7％の範囲；記載の数値の±6％の範囲；記載の数値の±5％の範囲；記載の数値の±4％の範囲；記載の数値の±3％の範囲；記載の数値の±2％の範囲；または記載の数値の±1％の範囲で、記載の数値または範囲よりもある程度多いまたは少ないことを示す。

【０１５１】

広範な本発明の範囲を示す数値範囲およびパラメータは、近似値および近似範囲であるものの、具体例に記載された数値は、可能な限り正確に報告している。しかし、すべての数値は、各試験用測定に付随する標準偏差により必然的に生じる特定の誤差を本質的に含んでいる。

【０１５２】

本発明の説明において（特に以下の請求項の説明において）使用されている「a」、「an」、「the」およびこれらに類似した指示語は、別段の記載がない限り、または文脈上別の意味が明示されていない限り、単数ものも複数のものも包含すると解釈される。本明細書に記載の数値範囲は、その数値範囲に含まれる各数値を個別に指す簡略的な方法であることを意図している。別段の記載がない限り、各数値は、あたかも個別に本明細書に記載されているかのように、本明細書に記載されている。別段の記載がない限り、または文脈上別の意味が明示されていない限り、本明細書に記載の方法はいずれも任意の適切な順序で実施することができる。本明細書で提供されるあらゆる例示の使用、または例示を示す言語（例えば「など」）は、本発明を詳しく説明することのみを目的としたものであり、請求項に記載の本発明の範囲を限定するものではない。本明細書に記載の用語は、本発明の実施に必須の、請求項に記載されていない構成要素を示していると解釈すべきでは

ない。

【０１５３】

本明細書に開示された本発明のその他の構成要素の群分けまたは本発明の様々な実施形態の群分けは、本発明を限定するものであると解釈すべきではない。各群のメンバーは、本明細書または請求項に個別に記載されていてもよく、本明細書に記載の群のその他のメンバーまたはその他の構成要素と組み合わせて本明細書または請求項に記載されていてもよい。便宜上および／または特許性の理由で、ある群の１つ以上のメンバーを別の群に加えてもよく、あるいは、ある群から１つ以上のメンバーを削除してもよいことが予想される。そのような付加や削除を行う場合、本明細書は、添付の請求項に記載のすべてのマーカッシュ群の説明を充足するように構成された群を含む。

【０１５４】

本発明の特定の実施形態を本明細書に記載しており、これには、本発明の実施に際して本発明者らが最良の形態であると認識している実施形態が含まれている。当然のことながら、当業者であれば、前述の詳細な説明を熟読することにより、本明細書に記載の実施形態を様々に変更できることを容易に理解できるであろう。本発明者らは、当業者がこのような変形例を適宜採用することができると予想しており、本明細書に具体的に記載された態様以外の態様で本発明が実施されることも意図している。したがって、本発明は、準拠法の範囲内で可能な限り、添付の請求項に記載の本発明の主題からのあらゆる変更および本発明の主題のあらゆる等価物を含む。さらに、別段の記載がない限り、または文脈上別の意味が明示されていない限り、あらゆる変形例における前述の構成要素のあらゆる組み合わせも本発明に含まれる。

【０１５５】

さらに、本明細書を通して、様々な特許、刊行物、雑誌記事およびその他の文書（本明細書の引用文献）を引用している。本明細書において引用された各文献は、本明細書の一部を構成するものとして、その引用された教示が引用により本明細書に個別に援用される。

【０１５６】

最後に、本明細書に開示された本発明の実施形態は、本発明の原理を説明するものであると解釈される。本発明の範囲内で、その他の変更を採用してもよい。したがって、一例として、本明細書の教示に従って、本発明の別の構成を使用してもよいが、これに限定されない。したがって、本発明は、本明細書の明示および記載に厳密に限定されるものではない。

【０１５７】

本明細書に記載の詳細は一例であり、本発明の好ましい実施形態を例示することのみを目的としており、最も有用なものであると考えられるものを提供するため、かつ本発明の様々な実施形態の原理と概念上の態様を容易に理解できるものするために提示している。この点に関して、本発明の基本的な理解に必要な情報よりも詳しく本発明の構造の詳細を説明することはしておらず、当業者であれば、図面および／または実施例を参照しながら本発明の説明を熟読することによって、本発明のいくつかの形態をどのようにして実際に具現化すればよいのかを容易に理解できるであろう。

【０１５８】

本開示において用いられる定義および説明は、以下の実施例において明白かつ明確な変更が加えられない限り、あるいは用語の意味によって解釈が意味をなさなくなったり、実質的に意味なさなくなる場合を除いて、将来的な解釈を制御することが意図されている。用語の解釈から用語の定義が意味をなしていなかったり、実質的に意味をなしていない場合は、ウェブスター辞典（第３版）またはOxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology（Ed. Anthony Smith, Oxford University Press, Oxford, 2004）などの当業者に公知の辞書から用語の定義を引用されたい。

【図面】

【図１Ａ】



FIG. 1A

【図１Ｂ】

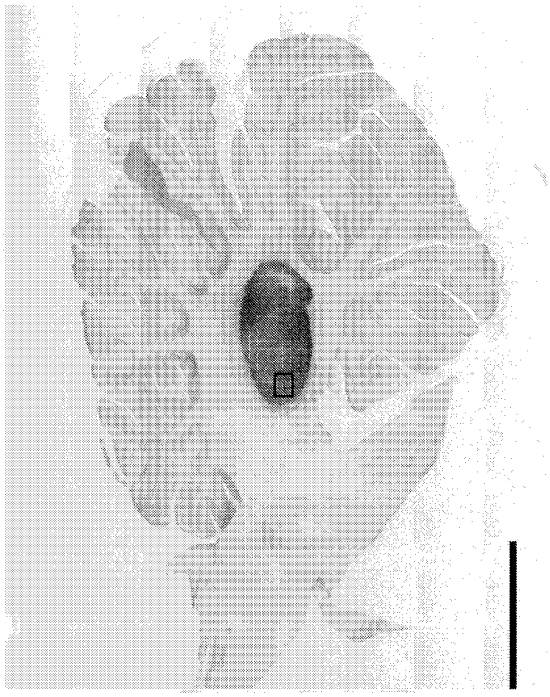


FIG. 1B

【図１Ｃ】

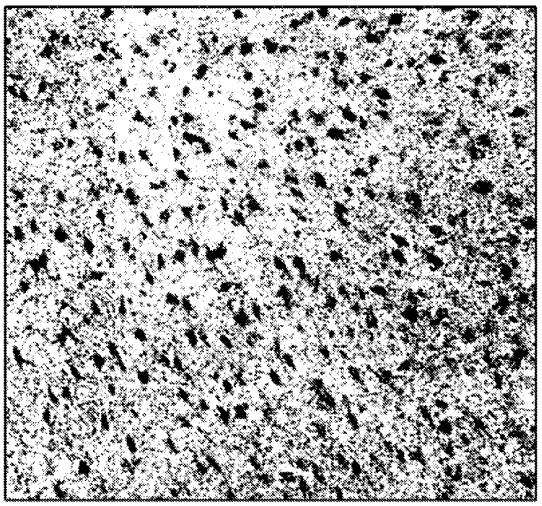


FIG. 1C

【図２Ａ】



FIG. 2A

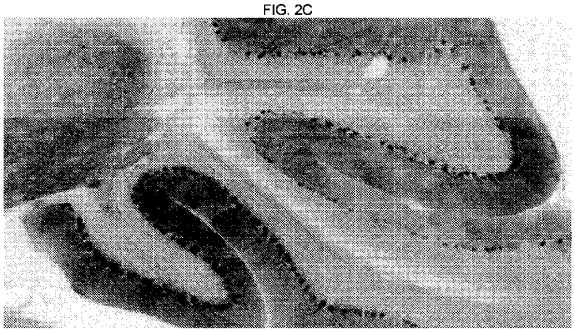
【図２Ｂ】

FIG. 2B



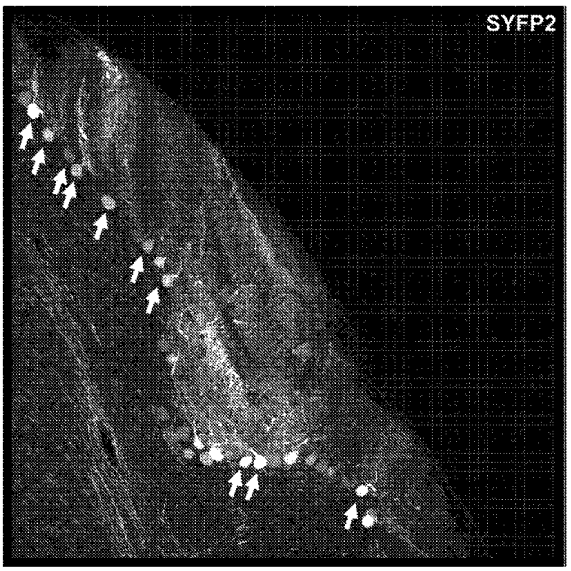
【図２Ｃ】

FIG. 2C



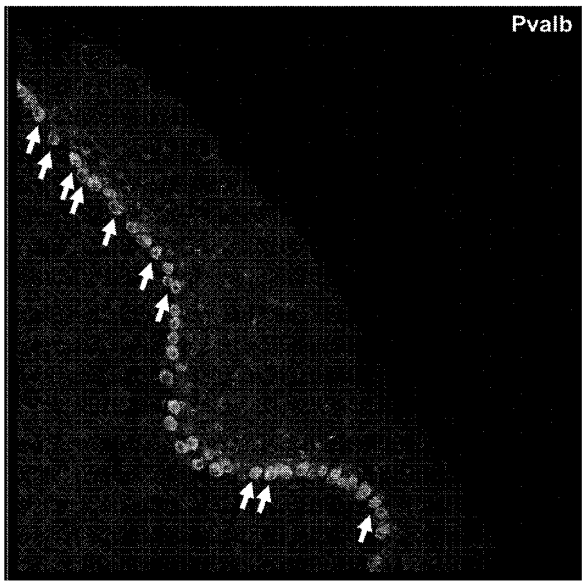
【図２Ｄ】

FIG. 2D

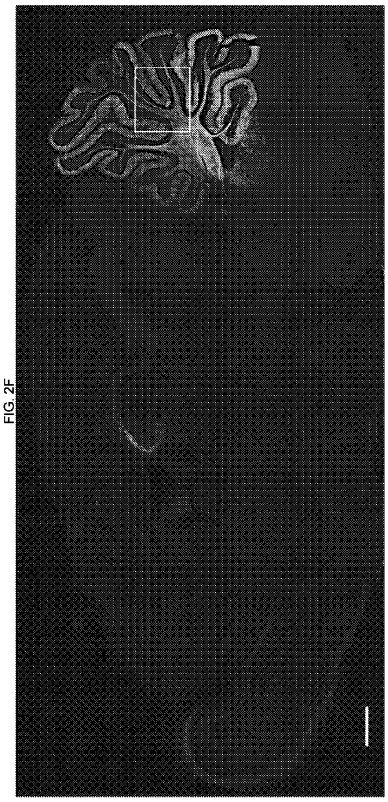


【図２Ｅ】

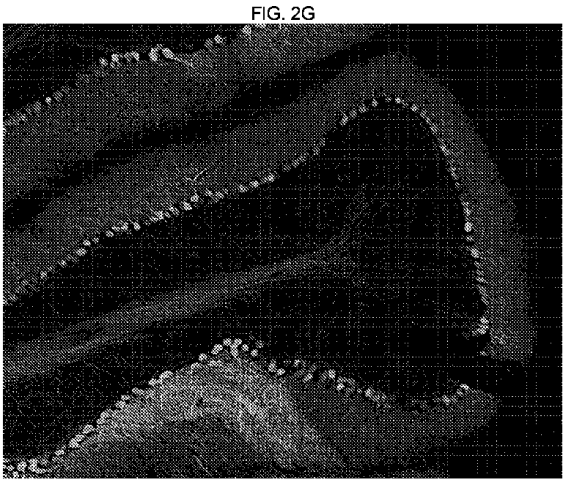
FIG. 2E



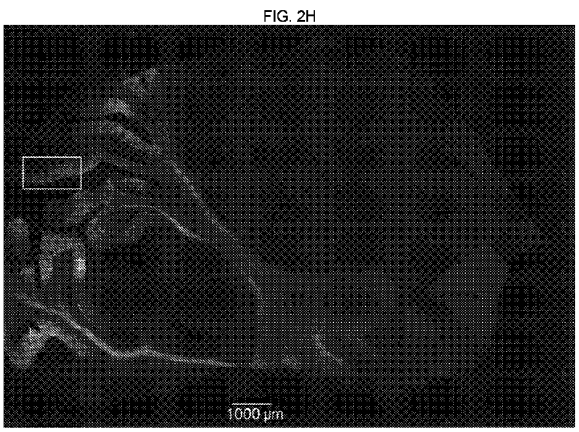
【図２Ｆ】



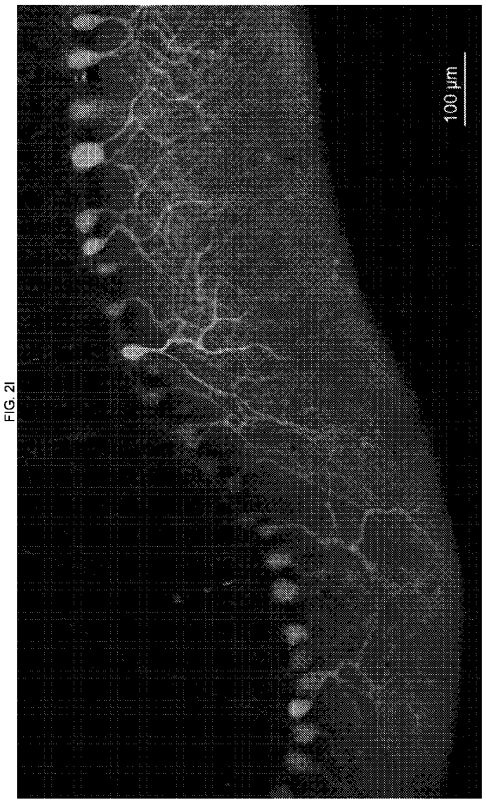
【図２Ｇ】



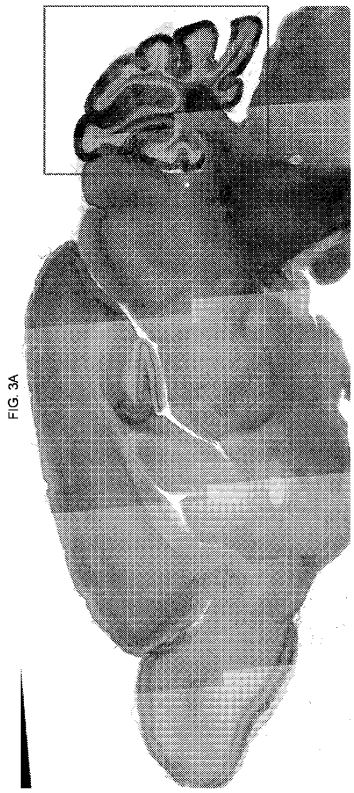
【図２Ｈ】



【図２Ｉ】



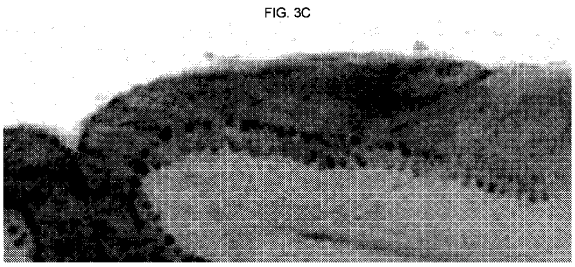
【図３Ａ】



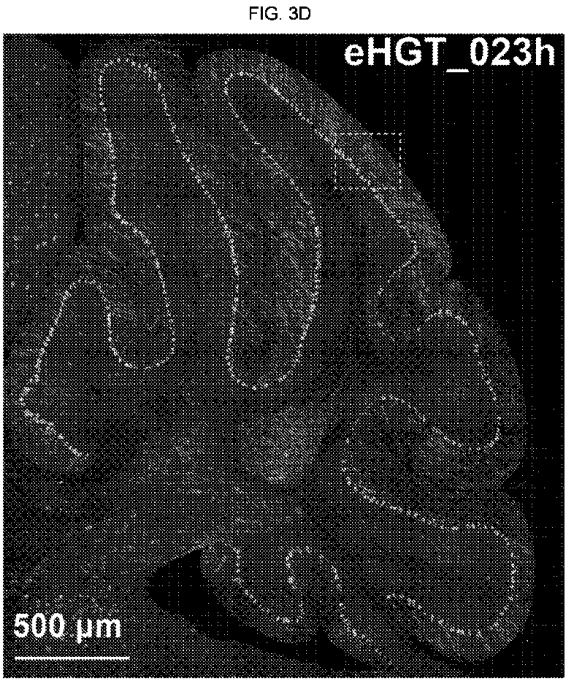
【図３Ｂ】



【図３Ｃ】

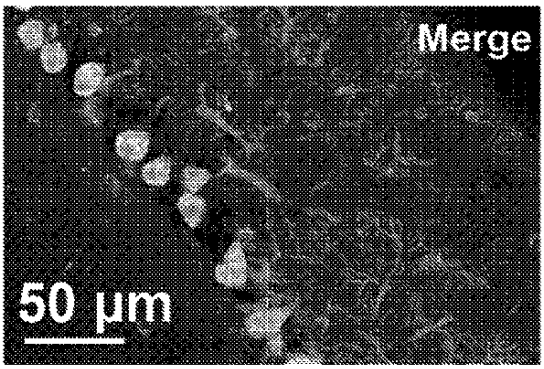


【図３Ｄ】



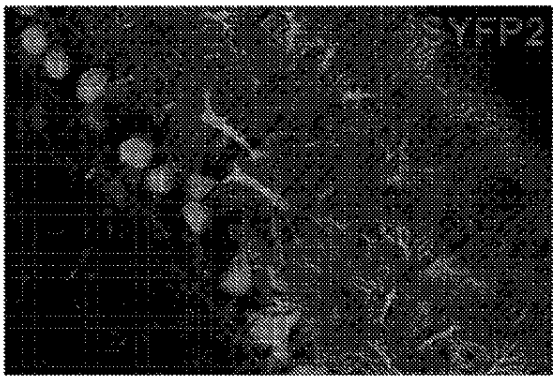
【図３Ｅ】

FIG. 3E



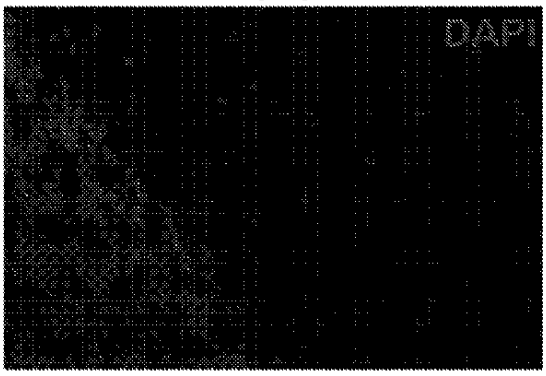
【図３Ｆ】

FIG. 3F



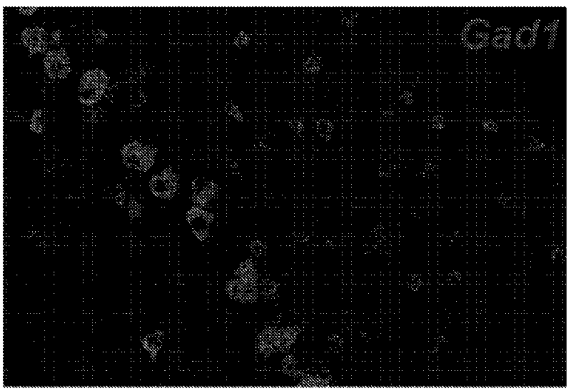
【図３Ｇ】

FIG. 3G



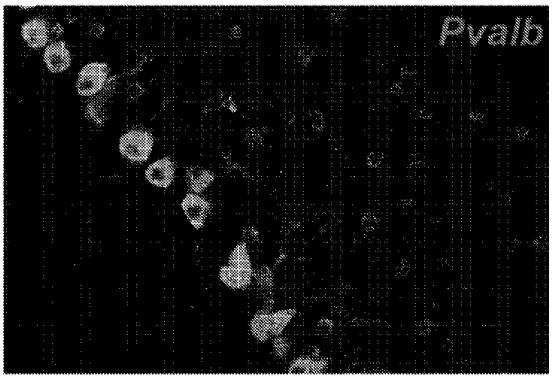
【図３Ｈ】

FIG. 3H

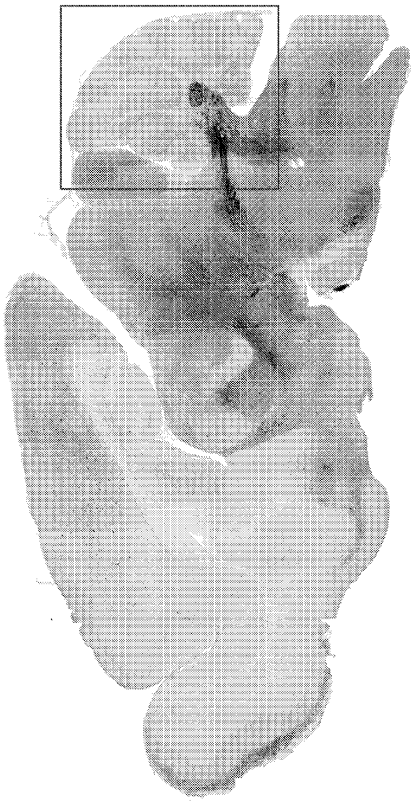


【図３Ｉ】

FIG. 3I

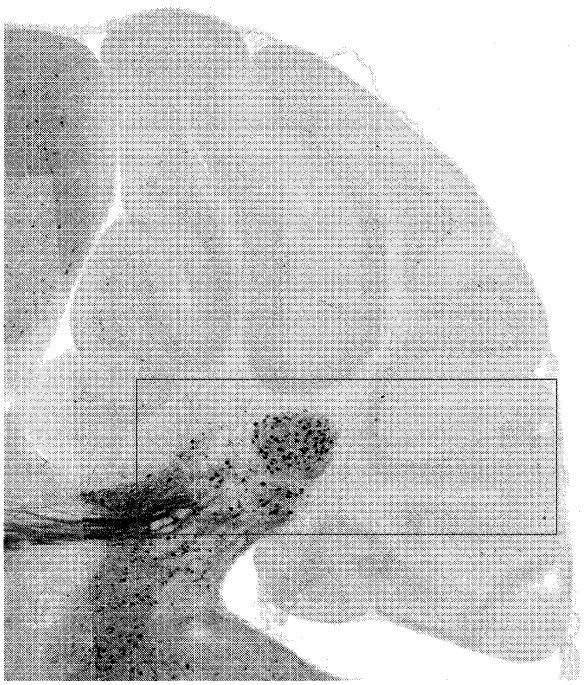


【図４Ａ】

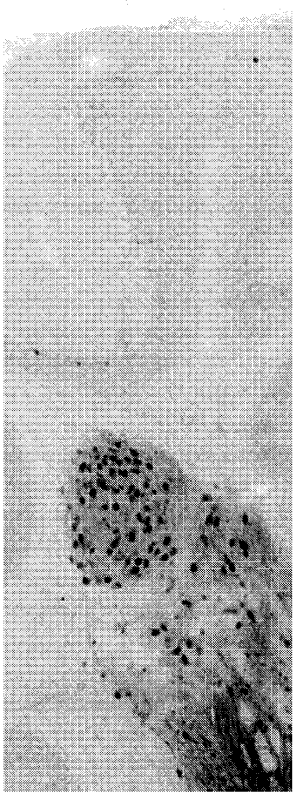


【図４Ｂ】

FIG. 4B

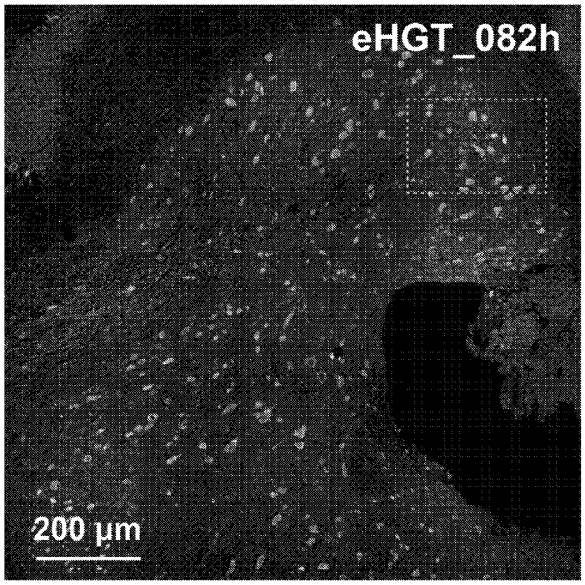


【図４Ｃ】



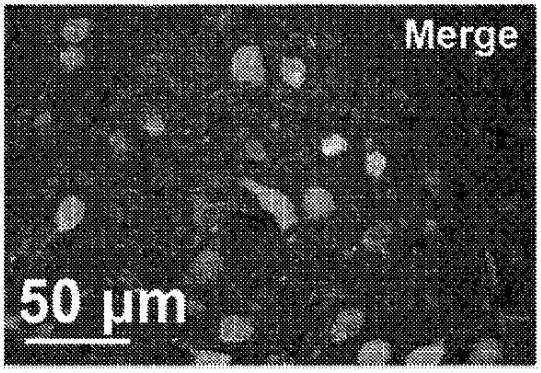
【図４Ｄ】

FIG. 4D



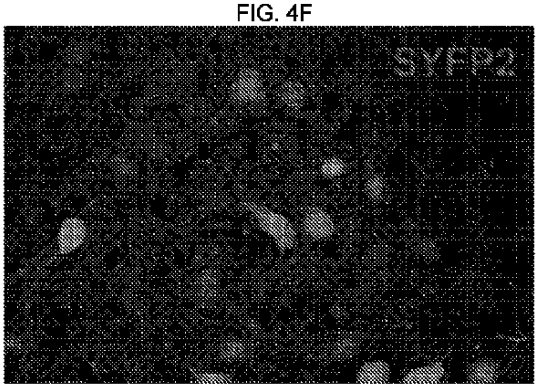
【図４Ｅ】

FIG. 4E



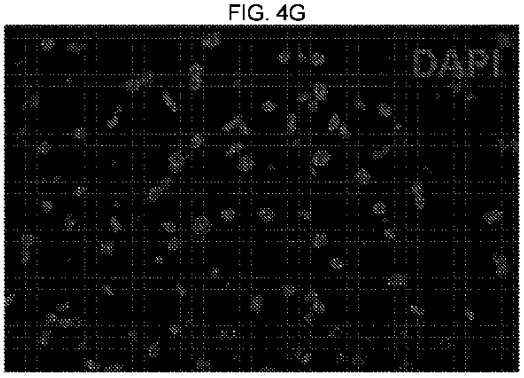
【図４Ｆ】

FIG. 4F



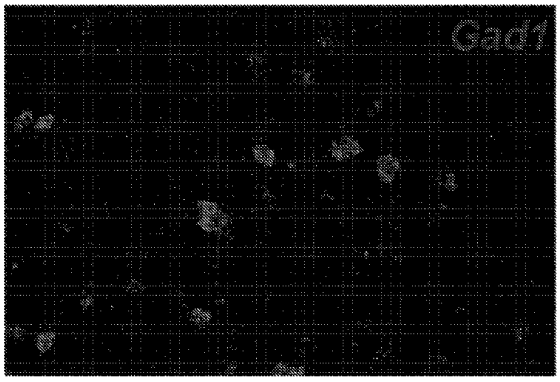
【図４Ｇ】

FIG. 4G



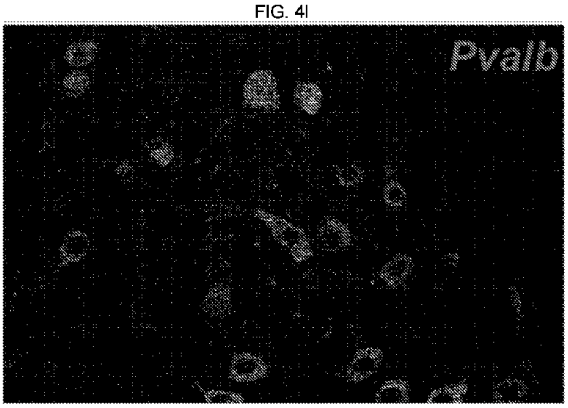
【図４Ｈ】

FIG. 4H



【図４Ｉ】

FIG. 4I



【図５Ａ】

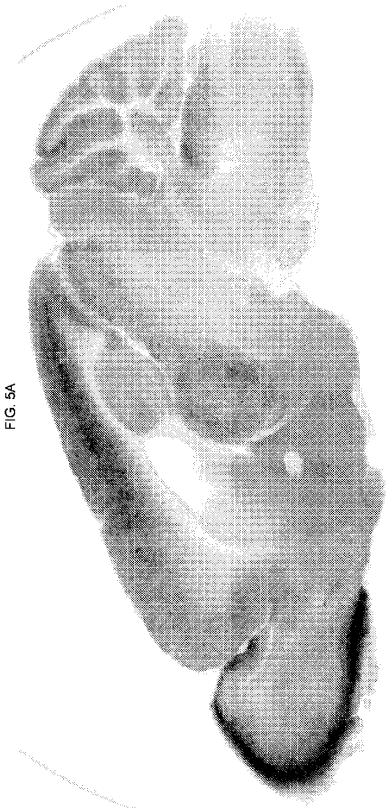


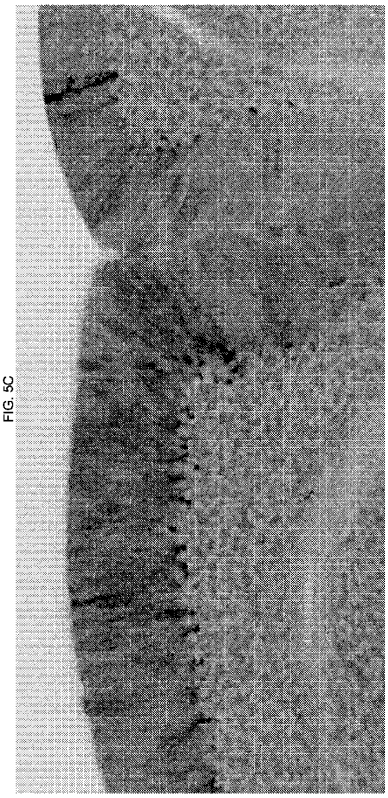
FIG. 5A

【図５Ｂ】

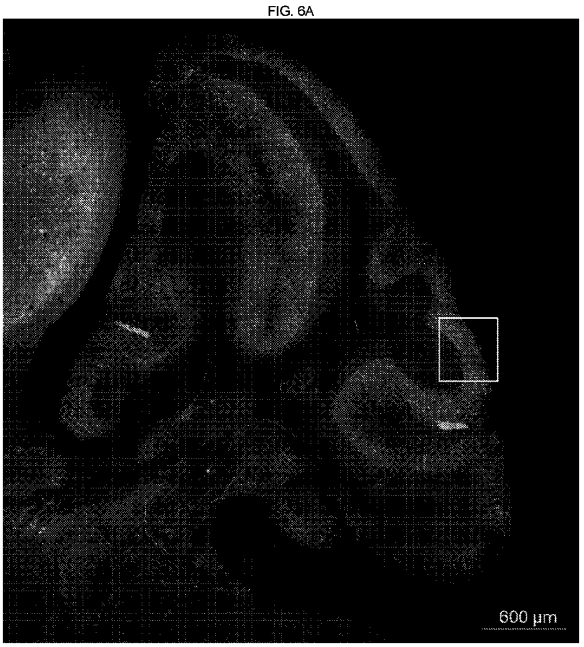
FIG. 5B



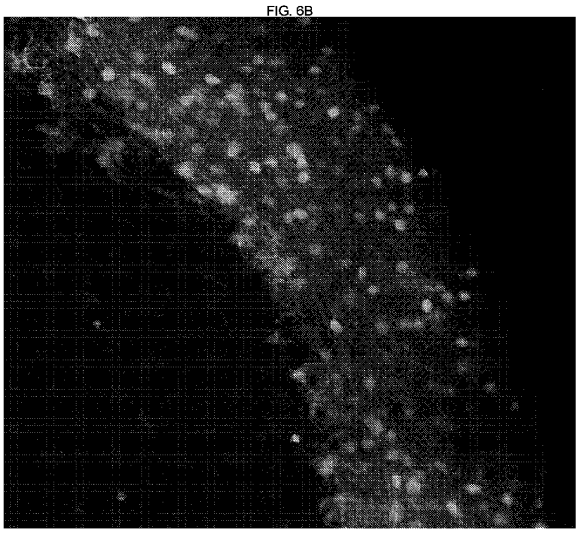
【図５Ｃ】



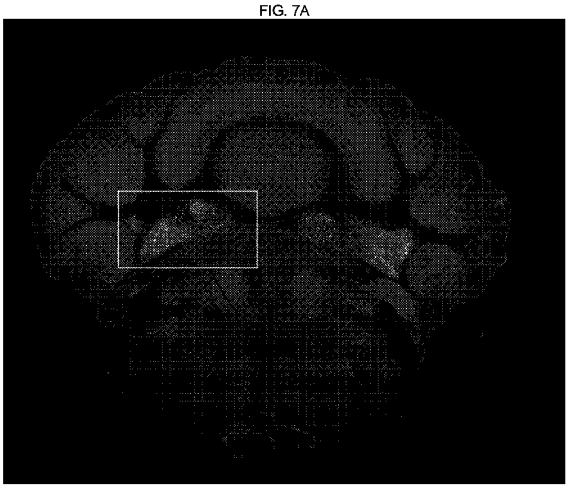
【図６Ａ】



【図６Ｂ】

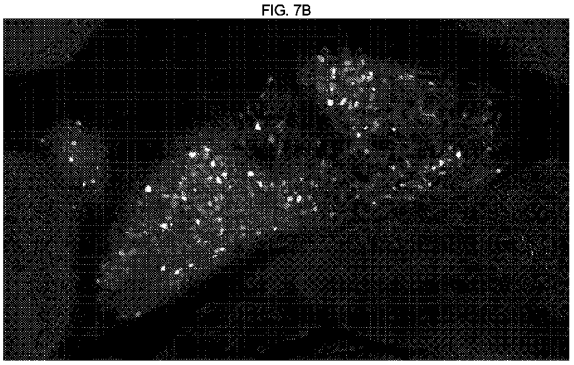


【図７Ａ】



【図７Ｂ】

FIG. 7B



【図８－１】

FIG. 8

eHGT_023h v1 (629 bp):
CCCTAAGCTGAGCTGAGACGTTTTAGTTATAAATGGCTTCTGTGCTTAGCAATCTGCTCTTT
TTATTCCCGTGTGGACTTTCCCTAGCTCTGGCCTTATGCTGCACTAGAAAAGATTTAGCAAG
GGGAGAGGAAGCAGCCTTCCTTACATAACTGGCCTCTTGTGAAAGGGAGCAGCTGCTTGG
TGGAAAAAGACATTCCCCTCCATGCATCCCTCTCCTTCTGCCTCTGGGGGTTGCAGCTTGA
GTCAGAACCAGGACCATTTAACTCCAACCTTTGAGGAAGAGACGCACCCTGGCCCCAGCC
ACGCCTGTTAGAATCTTCCTAGCTGAGTGACACAGTGACACTCAGCCTCAGTTTCTCTGTA
AACAAAATGAAGATAAGAGAGCTGACGAGGATGAAATGGAATAACACACCGTGCGGTGCC
TGGTACAGAGTGAGCCCCAGAACTGTTGACGCGGCCTCCTTGTGGCTGTCTGGCTTGACC
CGGAGTGACTCTGCCTCCCAGTTCTCCGGGATGGGAAGGTGATCCCTGTTTGAGATACCA
ATTTATAAGAAACCGAGCCCGGGAGCTATTTAGAGGTGAGGTGATAAACCAGGAGGCCGG
CTCCTTCATCCCGGTCATCACGA (SEQ ID NO: 1)

eHGT_023m (603 bp):
GAAGCCGAGCTGAGCATTTGGAGTTTGAAATGTTTCCGTACTTAGCAATCTGCTCCTCTATT
CCCGGGCGGACTTCCGCTAGCTCCGGCCTTATGCTGCACTAGATAAGATGGAGCAGGGA
GAGGACACGGCACTACTTATGTAACCGGCCTCTTGAAAAATGGAGCAGCGGTCAGGGCGG
AACAAGACGTCCTCTCTCTACGCATCCCTCTCCTTTCCCTGCTAAGGCTGCAGCTGGAGTC
AGAGGCAGGGCTGTTCCAATCTGTCTTTGATCAGTAACGCAGCCAGCCTCCAGCCTCCGT
CAGCCTCCTCATGGCTGAGACCCGGCCTCAGTTTCCCCCACTTACATCCCGAGGATCAGA
GCCTGTGAGGATGAAATGGGATAAGGTAGCTGGAACCGTCTGGCAGAGAGCGAGTCCTCA
GGACTGTTGATGCCTGTGGCTGCCTGGCTTGACCCCAAGTGACCCCGCCTCCTCATCCTG
CAGCAGGAGAAAGTGATCCTGTTTGCGGCACCCATCTATAAGAAACTGAGCCCTGGAGCT
ATTTTGAGGCGAGGTGAGGTGATAAACCAGGAGCTGGGCCCTTGCTATGGTCATCAGAAC
G (SEQ ID NO: 2)

eHGT_359h (485 bp):
TCACAGCTCCTTGGTCTGAACTGGTACCCAGGATCAAGATGTCCCTCCCATGATTCTAATC
TCCAGCCCCCTTACACCATAGTCACTTCCAAACTCTGGATTTCTTAACATTGCAGTTTGCTT
CCAAAAAAAAATTAAAAAAAAAACCTCATCTGGGCATTAGAAGTCATTCTGAAGAGGCTGTC
CTATATCTCAGTGCAATTTCCTACTTATCCACTCCCGACTATACCCTGCTTTCATCAGATTG
CAACTGACCTAATTTGTAAAGACTTCAGTGAAAAGAGCCTCATTAAAAGCCTTCATCTCTTT
TGCAGCCTCTCTTTCCTCCCTCAAATGATCCAGGTCAGAATGGCCCAATAAAAATAGCTGG
GAAAATTACAAAGTCACTCAAGACTCTGCCAGGAGTAGAGATTTTAAGAATTAGTGACAGA
CATATACTGTCTAGGAGTAGGGTGGGAGTGGGTTGCATGGCTTAGGGACATAGA (SEQ ID
NO: 3)

eHGT_023h v2 (633 bp):
GCGTCCCTAAGCTGAGCTGAGACGTTTTAGTTATAAATGGCTTCTGTGCTTAGCAATCTGC
TCTTTTTATTCCCGTGTGGACTTTCCCTAGCTCTGGCCTTATGCTGCACTAGAAAAGATTTA
GCAAGGGGAGAGGAAGCAGCCTTCCTTACATAACTGGCCTCTTGTGAAAGGGAGCAGCTG
CTTGGTGGAAAAAGACATTCCCCTCCATGCATCCCTCTCCTTCTGCCTCTGGGGGTTGCAG
CTTGAGTCAGAACCAGGACCATTTAACTCCAACCTTTGAGGAAGAGACGCACCCTGGCCC
CAGCCACGCCTGTTAGAATCTTCCTAGCTGAGTGACACAGTGACACTCAGCCTCAGTTTCT
CTGTAAACAAAATGAAGATAAGAGAGCCGACGAGGATGAAATGGAATAACACACCGTGCG
GTGCCTGGTACAGAGTGAGCCCCAGAACTGTTGACGCGGCCTCCTTGTGGCTGTCTGGCT
TGACCCGGAGTGACTCTGCCTCCCAGTTCTCCGGGATGGGAAGGTGATCCCTGTTTGAGA
TACCAATTTATAAGAAACCGAGCCCGGGAGCTATTTAGAGGTGAGGTGATAAACCAGGAG
GCCGGCTCCTTCATCCCGGTCATCACGA (SEQ ID NO: 4)

【図８－２】

FIG. 8 cont'd

eHGT_082h (698 bp):
CCTTTGGCCGGCAGGAGCAGCCTGATTTTAGTGACTCGTTCAGAAGGGAGGTGCAGCTGG
AAGGTTGTGTTTATTAAAGCCCAAGTGACTGGAGGTAAATGCAGGTGTGTTCAGGAAATGT
AGCTGGTTCACCTCTCAGTAGGCACAAGGCCAAAGTCAGCCGACTTGCAGATTGTAATGC
CGGTTCTCCCACCCAGAGGTTATTTGAGTTCATCCAGCACTGCAGCTGAGCAGAATGCTGC
AGTCAGGGTGACACAATGCAAACTGGAGCCATGTCCTCAAGGGCATGCCAATCAAACCAA
CTTTAACCTTCGCTGGTTTGTGGCTGCTGACCTAGAGAGGAATTTGTTATATGGCTGAGGT
CCTGTCCTACCTAAGCCAGACTCCAGTGCAAAAAAAAAATCCTGTCAGATGCGCCTCTTCTT
CTCTGTCTCCATCTCCCTCTCTGCCTCCCGTTTCCCCTTTACTCTTTACTGTTAGTTGGCCT
GGGGTTCCTGGGCTGAAGTGGAGTTTCCTCCTGTCTCCGTGTGTTTGCTGCTCTGGTTTGC
TCTTCTTCCAGGGCCCCTTGGTAAAAGAAGAGCTGCTGACAGGGTAGAGTGGAGGTGGGG
AAGTGACCACCAGACTGGGAGTGATGTAGGTTGTGGTCATCAATGATGTAGGTTGCTGTCA
CCAGGACACTCAAATCAGCTGTGACCAGAG (SEQ ID NO: 5)

eHGT_703m (322 bp):
TGGGCTTGATAGACAGACAGCTTCAGGTTTCCCGGGTTCCAGCAGACTTCCAGCCCCTAC
CTGGCCTACTCTGTGATGACACAGAGCTGTAAAAGGCTGATGCAAGTTGGAAGAAGGGAA
TGAAACAGACTCTGTGGGGCAGATGGAGCTGCTGCCGGCCCCGTGGGACACAGGTCCCT
GTTCCACCTGCCTGTTTGCACCTGCTGATGTAATCACCCGGCCGCCTTGGCTCAGGGCTG
GGCCTGCTCACCTGGTTTTCTAAGGGAGCTGCAGGTGGCGGGTGAGAGGGCAGGAGGGC
AGGGGATGACACAAGTGTCCCAGG (SEQ ID NO: 6)

eHGT_087h (573 bp):
AATGGGGCCTCAGTTTCTCCCTTGGGATTAAGTGGGTACCAGGCAGGACAAAATAAGCCA
CCTGTGCCATTCTACCCTTTCCATCCTGCTGTTTTTCCACCCTGCAGCTGCTTTCTCAAAGA
ATCCCTGAATCTCCTCTCTAAATAGTGCAAGCTTGCTGTTGGGAACACCCACAGATGCACT
CTACAAATACACAACTCACTTTGAGTAATCATATTGATTCGGAATTATCGGCCATTCAAATAC
CTCATTGAAGATGCCATCTGGGATGTTATTGCTCTTCAGAGGTAGATCATATTCTGAGAAAA
TCTGTCAAAATGTAGAAATAACTCATCAAAATGGCCATTGCAGAATCTAGCTGCACTTCTTA
AGGAAGCAGACTCTGATGCTGCGGGTTTCATTGCCCCTAAGTGAGATGCTGAAGGAAGAA
GGGCTGTTTCTTTTCTGTTTTCAAGTGTCATGAGAAATTTAAAGTTCAGGAATGTGCAAGTT
CAGAGTGCTCCTGGACTCCTTTGCTCATTCAGAGACATCTCACTGAAAACAAACATTCCTCA
AGGTTATCTCTGGTCCTGG (SEQ ID NO: 7)

eHGT_128h (531 bp):
CATCAAGGTCAGGGGCCTTACCTCTCCTAGTATCATGAGGAGGATCTCAAAGCAGGGAAG
GGAAGCCAGCTGAGGGACCCCTGAGAGGAGATCAGGGGATAAATACTTTGCAACAGAATC
CCCATGGGAAACATGACAAAATTAGTAACAGGAATGGAGCCTCCCTCAGAGGATACATGAA
TCGTTGAGTTGAAAATAACCACAAGGTCATCAAATCCAGCTGCCACCAACTGCCTGAATATT
TTCAACAAATTTTTGAACAAGCAGTCCTCCAGCCTCCTCCAGCTGCATCCAGCAGCTCAGT
GCTCCACCTGACAGCCTCTTCTGATAGCGTGAAGGCTCAGAAAGCCCCTGTGGGGCCCAG
CACATCCTGGGGCAGGCCTCTAGTGGGCAGAGGGCAGCATACTGGGGTCTGGATCTAAC
ACACTCCTCCATCCAGGTGGTATATTTATAGCCCTGTGCTTTACAGAAAAGACTTCTGATGA
GATCAAGACTTTAGGCTGTTTATGTGGCTTCTTTCATGAGCCAACT (SEQ ID NO: 98)

eHGT_181h (263 bp):
TGTTGGGCTTTCTCTTGGGTTTATGACATGTGCTCCATTGTACTAATCCATTTCTCACAGTT
CCATCTCTCATAGCAATTCATGTAATTGCTGCAATTTTAACATTTTGGAACGTATGTAGTGG
GGGAGGGGTGCAAGAAGATCTGGCAGTTTCTGCTACAGCTAGCTAATGGCTAATGGGGGT

【図８－３】

FIG. 8 cont'd
GCCCCATAGATCTTTGTGGCAAAACAAAGAGTTAGACAGTGCAAAACAAGCTCTGGAAGGA
ACAGGGTCTGGCAGGAGA (SEQ ID NO: 8)

eHGT_260h (705 bp):
GCCTGTGGGACTCTGTGTGAGTATCCTCTCTGGAGCAATGCCTCTGTGCAATCTCTAGAAA
ACTCCCTATGTTAGTCTCGAACCCACATGGATTGAAGGATTCTCCTGTAGCTAAGATTTTAA
AAGACCATGGCAGCACTGGGGAGCCCTGGAAGTCTCCCTCTTATCCTATACCATGTCTGG
GAGCTTCTCTTGGCTCCCTGCCAACCCTAGCCAAGCAGGAGGTCTTGCTTCCCTCTCCTTA
CTAGCTGTCGGTGCTTCCCTTCACTTCTGTGTTGAATCCCAGTGTCTCTCCTAGACAATCTA
TTTTAAGTGTGAATATCTACTTGCTATTTTGGTTCCTCTCTGTGGAGGAGTGTACTAGCTGC
ATCTAGTCAGCCATCTTGAATCTTCCCCCGCTTTTGTAAAGTGTTTCTTAATTTAGGTTTCCC
TGATGTTTCTTTATGATTCTGTTCAGGTTATGCTTCTGTGGCAGGAATATCACAGGAGCATT
GTTGTTCTCTTCTCATTGCATTAGATTAGGTGACACATGATTTGGATTTGTCCTATTATCGGT
GATGTTAACTTTGATCATTTGATCAAGGTGATATCTGCCAGGTTTCTGCACTGTTAAGTTAC
TGTTTTCTCTTTTGCAATTAATATATGTTTTGTGGGGAAATTTTTCAAGACTGTTTAAAATATC
CCCGTTGTCATAAAACTTTCACA (SEQ ID NO: 9)

eHGT_356h (564 bp):
AGGTGGAGTGAAGACTGAGAGGGGTGGTAGGGGGAGATGAGGCCGGGAGGAGGAGAGT
ACACCCTCAGGGATGGAGAGCCAACAAAGATTCTAAACGAGGAGTTCTGCAGTGAGACTG
GCATTTTGGAACAATCGTCCTGGTTTTGGTTGAGAGCACAACTTAGAGAACAGAGGCTAGA
GGTGGCAGGCTGGAGTGACAGCCTACTGCAGCTGTCCAGCCAATTAAGCCCTGTAGGAAG
AATGGCTGATGCCGCAGTCTATGTGATGCTGAACTGCGGTAGCCAGGCTGACCTGGCCCC
AATCCCGGGCTGTGACTGACCTTCAGATGCAGGCAGCAGAGAGAAGGACAAAAGTGCA
CCGCTGGGGAAAGGCAAGCAGCTGGCACCCAGGGCACCAAAGACCCGCACAGTGAGCAT
CAAGGCCAGCAAGGGCACAAAGCCAGCTGTCACCTGTCCTCTGGGCCAAGCCAAGGGGG
GCTGGCCTCCTGGCCACCTCCTTGGGGGAGCAGTACCCCCATTGTCATGACTTGTTCACA
GATTCCCAGACCTCCCAGTGCTATCAA (SEQ ID NO: 10)

eHGT_375m (322 bp):
TGCAGAGGGAAGATGAAGTCTTTGATGATAGCCAACTTAGTGTCAATAAGTGGCTTTCTTT
GAGACATATTCAGATGGGAACGTCTTGCTTGCCAATTGCCATAGAAATCTTAACACACCAT
GAAGATTGTCCAAGCGCCAAGCCTTCCGTTCTGGACTAAATTACTTTGAAGTGGCTCAGGA
CGAGCAGTGGTCAATTTTAACTCTATAGACTGGACAGAAGAGGCTGGGAGTGGGAGATTG
TGCGTTTTAAAGCAGAAAATAAGAAGGGGAAACTTGTTTTATACACTCTATACAAGCTTCTG
CTCATTGTCAGATATCT (SEQ ID NO: 11)

eHGT_387m (492 bp):
TGGCTCTGGCAAAGGATGGAGATTTTTTTTTTAACCTATTCTTTTGAGAATAAGGAGGGTCT
TTGTTTCTCTTCCCTGGGAACCGAGCAGCCCCTTTCTCTGAGGGTAGAGTTGGGGCATGG
CTCAGCAGAACGACAGTCATCCTGGCTAGTAAGACTCAGAGGCTGGCCTTCAAAGGCTTG
AGCTCCTGGGTGACTGAGCAGTGGAGAAACAGAATCCTGCCCTTGAATTGCTCCCCAGGC
GGGCTTTATGCAGTCTGGGGAAGCAAGGGATGCCCTGTGATTCTTAAAGAAACTGGTATAA
TTTTGCACTGCATAGCAGACTCCCAAGACACACAGCCTTTTCCAGGAGGAGTTCCTTAGAG
GGGAAGGGGATAGGTTGCAATGGTCTGCTTAGCCTCCCGAAGGCTGCAGAAGCTGCTAAG
ACAGGGGTAACTGAAAGATAGACTCTGTGAGGTTGAACAGCAATCTTTATGACCTGACCCC
CTAGGCA (SEQ ID NO: 12)

【図８－４】

FIG. 8 cont'd

eHGT_395h (624 bp):
CTGGCCTTGGTCTCTCCTGGGCTAGAACAGGCCCCTTGTCTGCCTCCCTGAATCACTCTTG
AGGCTGGGCATGCACCTTCCCCCACTCCAGATGTGCTGACAGCAGAAATGCCAACCCCTC
CCTTGAGGGCCAGTGAATTCAGCAGTGACAGGTCACTCTCTGAGCGAGACTGGTTCTCCC
TTCATCCGCTTGTAAAGGGAAAAACAGCCTCGGCCTCTGAGCCTGGCACCACCAGGTTTG
GCCAGTCTTGGTTGTTTGCCTAAGTCCCAGTGCCTTCAGTTCCCATCCCTCTTCTCTGACC
CCCAACTCCTGAGCCCCTTGCCTGTCACCCTCCCCCACCCCAGCTGCTGCATGTGCCAAC
CCCCCACCCAGGAGAAAACGAGGCTCTTGGAAGGGAATAAATGGAGGCTCTGTGCAGGCT
TGCAGCTGAAATGGCCCTGTGCGCGGCCACAGATGGGCCTCCTCTCCCCCTCCACATTTC
TGCATCAACAAAGCGTGACCTTGTTTGGATGACAGTCGCCCCATGTTTTCCCCATGACAAT
GCTTGCCTTGCCTTTGCCTCCCAGCGGGCTGTCTCAGGACATCTCTGTTCCCTGAAATTGG
GAAAGGGTGGTGGGGTGGAA (SEQ ID NO: 99)

eHGT_007m (508 bp):
CTGGTAGAGTGGCAGAGAGAGAGAGAGAAAAGGAAACGCTAGAAAAGCTGAGCTGCAAG
CCCAGGCTGCCATTTGAAAGAGCAGTTGAGGAAGATCTGAATGAAAAACTCTGCAAATTTA
TGCTAATTGTGTTCAGTTCCATGAGTTTCATCCCATTGAGTGGGAGCCAGGCCACCTGATT
GCTTCTCCTTTTGGTAAAGAACATCTCAGATGAACCAGCTGTCATGGACATGGTTCAGAAA
ATTGGCCCTAAAAAGAAACCTGGGCCATCTGTGTGTGCTGTTCTATTCATAGGATGCCCTC
CAAATCACATATTTCTATTAGGAACCTCACAGCAAGGGCCTCTACCATGGGAGCAATAGAG
AACATTGGTCATCATCATCTATTGCACTCCCTTGGGGTGGGAGTGCTGTGATTTCTAGCAA
AGAGAACTCAGGGCTGAGGTAGATAACAAAGACAACTTGGAATGTCTAACGTGAGGAAGC
ATCCTTCTCTTCCTTTTGCTTTG (SEQ ID NO: 13)

eHGT_453m (721 bp):
TCACAAATCAGTAAGAATTACACTCCAAAAATAAAACAGGGAAGGGTATTAGTATGTGATAC
GCATGGATAAAGTAGAAGAGGCCAAAAATACAAAGAACCGTAAACTCACTAGTGATGGAAG
AAACGCTAATTAAAATAATGAGCTTTCCTGACCCTTTATCACATGGGCACATTTTCAAAGGA
CAAGACTCTGCTGAGGAGAACACAGAACAGGATCCTTCAGACAAGCTTCAGCAACCAATTT
TAGGATGTTCTTAAATAGATCGATTCTTCTACTTTTTTTAAAAATAACATAGATCTGAAAAGC
TTTATAACTTTTGGTTTTTTTTTAAGGACCATATTAACAGCATCTTCCAGTTTTTCTAGAGTAA
ATGAATATGTATCCCTTTTATAATTAACAATATACATATTTCATTTTGTAAAAAGACTATAAA
AATAGAAGAGAAAATGAAGAGATGTTTATTTCTTTTACACGCATCAGACTAAGGCCTTCAGC
TCAGCAGGGGGCAGAGTTTATCATCTGTACTCTCTGAAGTGTCACACTGCCCTGCCTTTGT
GTGCCCTTGCCTGTCCCTCTGTGACGGTCACCCTTTCGGTTCTGGCTTGGAGCCTGGTCA
TCAGTGCCTGGCGGCCTGTGCCTGGGCTGTGCTGAGCTCATTTGGTCGTTGTCCTAGTGA
TGTGACCCTACCTTAGACTTCCCCATCTCTTGAGGTGGCTA (SEQ ID NO: 14)

eHGT_470m (611 bp):
GGAGGGGCATAGTGTCCACACTTCAGTCTTCATTCTTCTTGAGTTTCATGTGTTTAGCAAAT
GAAAACTTTTATATTTCTGTCTTTGATAGGCTTACCAAATCCAAAGTGCTCCCCCTCCCCCA
ACTATTTCAGGTTGAATATCTGTTCTCTGAAATGTTTGGTCTGAAAAGCATATCCAAATTTGG
AAGATCTGCATATATGTAATGAGACCTCTTGGGATGCATCTCAAGTCCAAACACAAAAGTCA
TTTATGTTTCATGCACACTTGACACACCTAGCCTGAAGCTAATTTGATACCATGTCTTTAGT
GCACCTGTGTTCTGACTGCAAACCACTATAAGGAGTCAGGTGTGGAATTTTCCATTTACAG
CATCGAGTCACTGTTCCAAAATGTTCAGCTTTTAGAGTGCTCTGTGATTTGTATTTTTGGAT
CAGGAATGCTCAACCTGTATTTTAATGCTTTGGCCTGAAACCTTCCCCTCAGAAGGAAATGT
TTGATTGCAGACTGGCATTTTTGCCTCCTGGGATAGTGAGTTGTGTTTTGACTTTTTTCATTT
ATTTATTTATTTTATATTCATGCCTGATTGAGGGAGGCTTTTAGACCATGGT (SEQ ID NO:
15)

【図８－５】

FIG. 8 cont'd

eHGT_479m (808 bp):
NCCTGCGGCCGCACGCGTTCCCTAACCTAGAAAAACCCACCATCAACTATTGAGGTAATGT
TCCNTAGATGCAGGGTCATCAGTGGGCATTGTTACTTACTGGAAGAATGCTCTCTGGCGGA
TGGGGGAGGGAAGCAGGAAAACTCTGCGTTAAGCAGGGCATAATCTCTTCAGGGACCTGC
TTCAGTTTCAATCCGACTCAAGTCGTGCTTTGCAGCTGGCCCCAGTTTTGGCTGCTCTGAG
AGTCAGTTGTTGGTTATGCACTGCCTGGGGTGAGGGCCAACCAGGGAGGGGGTTGGAGA
AGGATGCGAATAGTCAGAGCAGCTGGGAGCAAATGTATCCAGTTAAGGGGATCAAAACAG
AACGTCAGCAACCCCCGTAATGCCCCAAATCTTGCATAACTCTGTGTTATCTAGGCCATCT
CCCCCAACCCCACCCCGCTTCTCATTTGGAACAAGGTCTTTCTATGTATGTAGCTAAAGTT
GACCTTGAACTCATGATCTTCCCTGCCCAGCCTCTGAGTGCTAGGGTAAAATAGGCGTGCA
CCATCCTGCCGGGCTTCACCCACTCCCTTTCATTTCTGAGACACTTCCAGTTATTCTTCCTC
ATTCTTACTCCATTCACTCATACTGACCACTTCAAAATTCTGGAACTTTCCAGCATGCACTG
GCTGCAGATGAATTGTGCTTTTCTGCTCCCTCATCTGACTCTCCTTCTCGTCTGACTACTTA
GCTCTCATCTTCCTCTACGGAGTCACCAGTCTTTTTTTTTTTTTTTTCAAGACAGAGTTTCTC
TGAATAGCCCTGGC (SEQ ID NO: 16)

eHGT_494m (654 bp):
AGCAAAGTTGAATGACATAGTTTTGATGAGATATTAGGTAGATTTCAGCTCATTTAGAGAAA
AGAATATATTGTTCTGCCAAAGAATTCTGTGTCCGCTTTTCTGGCCTGGGTTCATTGTGTGT
CACGCTACAGAACTGGTATTCAAGAAAGGAGCCTGGATTTCTAATCATGTTGATATTTCCCA
TGTAGCTTTTTTTCTCAGCTCCTTGGACTCTTCACACAAAACTATAAAAGGTCATTAATTATA
GGGTCCTTATGTAAATACTGGCCTGTTTTGTGATTCTATTCTGAGCAACGGTTATATACATC
TGCTCAAATAAATTAATTTTCTTGTCCCAAATGACTCATTCACTGGAACTAGAAGTTCCCATG
CCAGATCAAATAGAGAAAGGGAGAGAGGACACAGCACAATGCTGCGGATGGGAACTTATT
CTGCCCTATACCAATTTATGAGTACTGGCACAAAATTTTAACGGGAAAAGCTCTAAGGGAAT
ATGTTTGTGTGTTTGTGTATGTGTGTAGGAGAGAGAAGGGGAGAGAGAGAATTATGAATCT
TGTCTTCTCATGTGTAATACAGCCATGTTTGAGATATGAATGTAATTCAGACATACTTGCCTT
TGAGTATTTTCTCTATATTTAATGAGCTGTTCTG (SEQ ID NO: 17)

eHGT_467m (605 bp):
TGTAGAAGGCCATGCTCACACTTTGGGCATTTTCCCTCAGCTCCTCCATAGCCTTAAGTTTC
AGATCCCAGCTTCACCTGCTGTTACCTATTTTATCTGCTTTCTTCCTTAAGCTGGAAAGCTC
TCTGTCACAGCAGGCACAGAATTGCTGATGACTTCATGGCAGAGGCAAAAATGGTAATTTT
CTTTCCTTTTGTTCAAAGCACTGTGCATGAGAATATAGTTCTAAGTTACTGACTCAGAGATG
ATAGAAGATTTTGAAGAAAATGATGACAAGCAGTGGTTTTAAAGGTGAATTAGATCATAGAC
AGGTGTTTGGAGGAAAAAGCAGGGGAAGGGAATTTTCTAAATAGAGGTCGGTCACCAAGA
CATATTGAAGCAGTACAAATGACATTAGAGAGAACAAGGTGCAAACGAGTAAAAGGCCAGT
CCTGGGGGAACTGAGTGCTTTCTAAGCAGATGATTATGAGAACAAGGAACAAATGTCCCTG
AAACCAATTAGGAAATGGGACTTGAGATGAGAAAACCTGTTCTGGGATACACAGTGATCTA
TTTTAGAGTCTGAATAATGTTGTCCTATCTAGAGTTGAAAATGATAGGTCCCT (SEQ ID NO:
18)

eHGT_483m (716 bp):
GTGGAGGTTGGGTGTTTCCATCACCTGGCTAACAGAGATCACAATCTCCTTTTGTTCATCTT
AGGGATAAGGTTTGTCCACATAGCTCGACTTGTCTGGATTTCTCTGTCCATCACATGCCTATGT
ACGCTCCCCACACCTCTCTCCTAGTGGCTCCTTGGTTTAAAATGCCCCAGATCTGCAGCTC
ACAGAAGAACATTTGGCTACTCCCGTTTTTAATCTACTACTTCTGTAATGGGGCTCGGGAG
CTGGGCTGGGTCCCCCGAACCTGTGGGCAGCTGGCAGCCTGACCCTGGGCTGAGTACCA
GGCATGGGGAGGCCAGAAGGAAGGGGCAGATTGAGCCAGAGAGGTAAGACTGCAGAGAG
CCAAATAGGAGGGGAGGAGGCCAGAGCCTGAGGGTCCAGATGGGGCTGGCTGGGCACA
GGAGGGCATCTGATGCAATCCGCCAGGAGAGATGCCAGCCGGCCGGGTGCTGCAGAGGC

【図８－６】

FIG. 8 cont'd

TCTGTTCTTGAAGAGTCTAGTGCCTGCTCTATTAATTCTGGCTCTGTGGGAATTGGGGAAG
ATTTCCCTATGAGGTCTCCTGAGCCCCAGCAACCTCCCCAAAGGCCTTAGCTCATAAAAGC
ACCTGTGTCTGAACAAGCAGGGGGTGGGGACATAGAACACCTGGGTTGGTGGCTGCCTG
GGGAAGGGCAAGCTGAAGTATCTTGTCAGTATAAACACAGTACCTCAGCCCTGC (SEQ ID
NO: 19)

eHGT_606h (824 bp):
GGGAAGAATAGTGAGTTCTGGGGTGGAGGGTTTTGATTTTTTAAAGTGGAAAGTCAAGAAA
TGCACCACGGAGAAGGTGGCATTGAGTGAAAACCTCAAAGTGGTTTGAGAGAAAGTGGTG
CAGATATGCGGACAGCGCTTCAGGCAGAGAAAATAACCTGGGATGTCTGAGAAAAGCAAA
GAAGCTGGGGCTACTGCAGTAAGAGCAAGAGAGTTAAGAATAGGTGTAGCCAGAGAGTTA
TCAGAATATAAGATTGCATAGGGCATTTTTAGGCCAATATAAGGACTGGCATTTTTAGGTCA
TGATGAGAACTGGCATTTACTCTGCCTAAAATAGGAAACCACTGGAGCATTTTGAGCAGAG
GAGTTGAACTGTCTGATTTAAAATTTTAAAAGGTTCTGGCTACCTTGTGAGAAGAGACTGAA
GTAAGATATGCATGGAAGTAGGTCATCAGTTATTAGGTTATTGCAATAATCTAGGCAAGAGA
GATGGATCAGGGTGATAACAGTAAACTTCATGAGAGCATTTCAGTTGCAAATATATTCCAGA
TTTGCTGACCAGATTTGATAAGGAATATAGAAAAAGAGGAAAGAACAAGAGATAACAGAGT
GTAGGCAGAAAAGAGAAAAGGTTCAAAGACTGAGCCCTGCAGTATTTCAACATTAAGAGCT
TGAATTGCAGAATAGGAACCATCTCAAGGCTTTAAATACAAGTGCTGAACACTCTCAAATTT
ATATTTGTATCCCAGACTTCTCTAAAATTCAAGTTCTAAAATCCAGTTGGTTACTTTATGTCT
CCACTTGGAAACAAGTCTTGAAGCAGT (SEQ ID NO: 20)

eHGT_738m (897 bp):
GAATGTATTGGATTATAACATGCACTAGTATTAAGTATAAAAGTATGTTCAAGAAAATTTAAA
GTTATTTTAAAGACTGATGTAAGGAAAGAAGGAGGAAGTTAGTCCATTAAATCACACTGAGC
AAGAGCTAACTTCTACAGAGTAGTCATTAAGAGGTAATTTTACAATCTAAATTTTTTTTTTTA
AAGGATGCTTTCCTTTGTTGTGGTGTCAAGGTGAGAAACTATGTAGATTTGATTCCGTAAAT
ATCTATGGTAAGGCAAGTGACAGGGTGAACTCAGCTGAGCTGATGGAAATAGTTAGAACAT
AGAAACAGTCAATAACTATTCATTTTGTAAAAAAAAAAAATAATAATAAAATAGCTCCTTCAA
GTCCTGAAGCGTAATAAAATATTAGAAAACACAATGGAAAAATGAGGCACTCACAGAAGAA
ATACAGTTGGCTCTAAAGCATAGAAAGTCTCAATTATTTCAAAATAATAGAAAGGTACTTTAA
GACAGTGAACCCGGAGTGGTCTCTGGGAACAGGCAGCTTGGTCCTCAATCTGGCAGTCAG
TGCTAACTACACTGTGATCCTGGAAAAGATATGCTTTACTTCCTCATTCAAAAACTCAGAAT
TATAGTGCTGCCTGTGCCCTGATCTACCTGATGCCCCGCCCTACCTGCCTTTGGGGGTTG
CAGGTAAGGTGGTGTGGAATCAGGTGAGAAATGTCACAGCAAGCACCTCTGAAAGCTGCT
GCAAGCTCCTTTAATACGCTCACCCGTGTCCCATTGGTCCCAAGAAAGCATCTCTTCTAAG
CAGCAGTTCCTGATTGGCTGGCATTGTCTGTGTCAGCAATCCTTGGTCTCTTAGGCAGTCC
TCAATTAGGTCCTCCTGTAGAAGGTGACTTTGCC (SEQ ID NO: 21)

eHGT_796h (551 bp):
TGCTCAGCCTCTATTTCCCGTTGAACTGGTTTTGGTAAGATATTTTACAGGCTAACTGTGTA
TTTCATCTAGCAGCCAGCAAGCGTTTGCACATCGTTATAAATTATGTCTTGTTATAAACTTGT
TCTAACAACAATTCACTCTGAGCAGGCATTCCGCATGCTCATTACATAATATTTTTGTCTCT
GTGCAGCTGCACATCTGCACCGTAGTGTAGCTCCCTGTCCCCGGGTGACCGATTGGAACT
AGGTTTCTCCATCCCCAATAGGCCTCACTGTGTCTCATCACACCAAAGTATTTTTAAAAAGG
CTTAATGAAGACAGCATCCTCTGTATCATCCCCCGGGAAGGCTGAGCAGGTTGCGCACCA
TAAATACACTTCAACGTTCCTATCTGCCTAAGCCTTGAATCCCCTCCTCTATGATATAGCAA
GGTAAATGCCTGCATCCTGACTGCATTTAATGGACCACGGGCCCTGGGTTGGGGTTGCAG
CACCCAGTGAGCTATGAGAGCAGCCCCCAGCTGCTCCGTCTGACAGATTGAAGCCAGGCT
(SEQ ID NO: 22)

【図８－７】

FIG. 8 cont'd

eHGT_710m (382 bp):
AGTGACTTGGTGCTATGAGCCATATTTTGCTGTTGCTGTTGTTACTGGTAGTTTTTGTAATT
CTGGGGCTAAAACTTGGGGTCTGGTATGCTGTCATTTACCAGTGAGCTATACCCTGGATAT
TATGATTTAGATGAATGTGAAATATCACCCCAGACATATACTAAACACTTGGCCTTTG
GCCCATGATGCTAAATGGAGGAGATAGAAGCTTTTGGGGCACAGCCTAGTGGAAGGAAAT
GAGGTCAAATGACATGTACTCTGAAAGGAATATGGGTATTCTGGGCTTGCGTTATTCTCTCT
CTCCCTCTCTCTCCCTCTCTCTCCCTCTCCTCTCTTTCTCCTTTTCTCTTTCTCTCCTCG
CCTTGTTTTCCA (SEQ ID NO: 23)

eHGT_588m (655 bp):
TGGCATTCTTGGATGTGTTAGGCCTCTTGCTGCTGCTCAATTTCTTTCCGTTTGACACATCT
CCAAACCATCATGTAGAATCTCATGGCTGAATTCATGCCCCGGCTCCATCTAATATTGTGTC
TTGACACCATCAAGGGCACCATCTAGGCTTTCCAACCCATTTATAAATGATACGCCCACATC
CCACAAGGGCTTATGACTTTTGTAGGCATCAATAGTTCTGATTCCCTACGATAATGGTTCAT
TTTTCTTAGTAATAGAGAGCAGATCTTTTTCCTTGGGCTAATTTTAAGCTTGTGATTGTAGAA
CTATATGAAGACGAGGCTCTTAATCATCAAGGCATTTTTTCCCCTAAACACTTAGGCTGATG
CAATTTTCTGAAATTTAGAAAACAAATTTTGCAATCACTTTTCTTCTTGATTGAAAAGAAGGT
AAAAGGACAGATCAAAAAGGCATAATTGCATGGTACATCTAGTCAACAACTGTACAGGCAG
AGTGTCAAAAGTGTGCATCTTAAACTGCCTCAAGACTTATTATGATGTCAATTTGCCTCCAG
AGGATCCATATGTATTAGGAGGGTGGCAGGATGCCCTAGTTCACAGCTTAACCTCTGCTTC
CTAGCCTAGATTCCAACTCTGTTTCATCTACCCGA (SEQ ID NO: 24)

Core-eHGT_023h v3 used in 3xPVALBCore enhancer (260 bp):
GGTCCTGGTTCTGACTCAAGCTGCAACCCCCAGAGGCAGAAGGAGAGGGATGCATGGAG
GGGAATGTCTTTTTCCACCAAGCAGCTGCTCCCTTTCACAAGAGGCCAGTTATGTAAGGAA
GGCTGCTTCCTCTCCCCTTGCTAAATCTTTTCTAGTGCAGCATAAGGCCAGAGCTAGGGAA
AGTCCACACGGGAATAAAAAGAGCAGATTGCTAAGCACAGAAGCCATTTATAACTAAAACG
TCTCAGCTCAGCTTAGGG (SEQ ID NO: 25)

3xCore-eHGT_023h v3 (3xPVALBCore) (1000 bp):
GGTCCTGGTTCTGACTCAAGCTGCAACCCCCAGAGGCAGAAGGAGAGGGATGCATGGAG
GGGAATGTCTTTTTCCACCAAGCAGCTGCTCCCTTTCACAAGAGGCCAGTTATGTAAGGAA
GGCTGCTTCCTCTCCCCTTGCTAAATCTTTTCTAGTGCAGCATAAGGCCAGAGCTAGGGAA
AGTCCACACGGGAATAAAAAGAGCAGATTGCTAAGCACAGAAGCCATTTATAACTAAAACG
TCTCAGCTCAGCTTAGGGACGCGTCCTAGGTCACGACTCCACCCCTCCAGGAACCCCTAG
TGAGGGAGTGGTGGGAGCAGAGCCCTCATCACACAGACTTGGTCCTGGTTCTGACTCAAG
CTGCAACCCCCAGAGGCAGAAGGAGAGGGATGCATGGAGGGGAATGTCTTTTTCCACCAA
GCAGCTGCTCCCTTTCACAAGAGGCCAGTTATGTAAGGAAGGCTGCTTCCTCTCCCCTTGC
TAAATCTTTTCTAGTGCAGCATAAGGCCAGAGCTAGGGAAAGTCCACACGGGAATAAAAAG
AGCAGATTGCTAAGCACAGAAGCCATTTATAACTAAAACGTCTCAGCTCAGCTTAGGGACG
CGTCCTAGGTCACGACTCCACCCCTCCAGGAACCCCTAGTGAGGGAGTGGTGGTGGGTG
AGTAAGAGTAGGTGGCAACTGGTCCTGGTTCTGACTCAAGCTGCAACCCCCAGAGGCAGA
AGGAGAGGGATGCATGGAGGGGAATGTCTTTTTCCACCAAGCAGCTGCTCCCTTTCACAA
GAGGCCAGTTATGTAAGGAAGGCTGCTTCCTCTCCCCTTGCTAAATCTTTTCTAGTGCAGC
ATAAGGCCAGAGCTAGGGAAAGTCCACACGGGAATAAAAAGAGCAGATTGCTAAGCACAG
AAGCCATTTATAACTAAAACGTCTCAGCTCAGCTTAGGGACGCGTCCTAGGTCACGACTCC
ACCCCTCCAGGAACCCCTAGTGAGGGAGTGGTGG (SEQ ID NO: 26)

【図８－８】

FIG. 8 cont'd

(CoreB)eHGT_121h enhancer (150 bp):
ATGAGAGGCTAGAGTTGGAGAGCACAGTTCCTGCTTCCAAATTGGCTTGAAGTGGGGACA
TCTGCTCTGCATGAAGCCTGGGTCAGGCTGCCCCTCTCATCTGTGACCTCCTGTGGTCGG
GAGGGACTTGCTCTGGATTATATAAAGGCT (SEQ ID NO: 27)

3x(CoreB)eHGT_121h (450 bp):
ATGAGAGGCTAGAGTTGGAGAGCACAGTTCCTGCTTCCAAATTGGCTTGAAGTGGGGACA
TCTGCTCTGCATGAAGCCTGGGTCAGGCTGCCCCTCTCATCTGTGACCTCCTGTGGTCGG
GAGGGACTTGCTCTGGATTATATAAAGGCTATGAGAGGCTAGAGTTGGAGAGCACAGTTC
CTGCTTCCAAATTGGCTTGAAGTGGGGACATCTGCTCTGCATGAAGCCTGGGTCAGGCTG
CCCCTCTCATCTGTGACCTCCTGTGGTCGGGAGGGACTTGCTCTGGATTATATAAAGGCTA
TGAGAGGCTAGAGTTGGAGAGCACAGTTCCTGCTTCCAAATTGGCTTGAAGTGGGGACAT
CTGCTCTGCATGAAGCCTGGGTCAGGCTGCCCCTCTCATCTGTGACCTCCTGTGGTCGGG
AGGGACTTGCTCTGGATTATATAAAGGCT (SEQ ID NO: 28)

eHGT_589m (558 bp):
TGGAAGGAGATGCATTTGTATTGAAATTTTCTGTTTCATTTAAAGTTTGTTTTTTTCTTTAAAT
ACTGGGATATATTTTCTTCCTGTACAGCCTTGCCTCCTTCCAATTTATGTTCAGGATAAAGA
TTACATTTAGGCCATTTATAAATGGTTAGAGTCAATCAACACGGTAAACATTCGTATAGCAA
TTATTGCAAATTAACCACTTGGATGTTAATCATTTCTGTTTGTGCTTTTTTTTTTCCCCTCTA
ATGTTGATTTCTGAGGCCTTTAAAGATGGTAACTTTATTATCCTTATAAGATGCCAACATTTG
AGTCATCAACATTGGTTAAAAATAAAGGGGGATCACCTTGAGCTGCAGACATGCAAATCAA
CTGGAAAAACACCAGCTGGCCTTAATCTTTCACCATTGCAGTTTTGTCTGCCTCCTGTCAG
CAGGCTAGCAGGTAGGCTTTTTATAGAAACAGGGACTTAGCAGATGTAGCTGCTGTTTCCT
TCTTGTCAACACTGAAATTCTCCTTTTTAGCCCCTCTGACACACACAGACACCAACCGAA
(SEQ ID NO: 100)

eHGT_086h (452 bp):
ACAGCCTTTTCCTCCTCTGACATTCCTGACCTCCCCGTGGCCTGCCTTCCCCTGTCTCCTT
GGCCGAGCCATCCTCTGTCACCTTCACTGTTTCCACTAGGTTATTGAGGCCTTTTGGTCAT
GAGCTCCTGCCACCAAATCAGTGCCTGAGGCTGCTGCATAACAATCTCCTTCCTTGATTAG
AGCATCTTAATTATGCTCCAGGAATTTGCTTAAACAGATTAATCATTCTGGAGGACAGATTT
AGAAGCTGTGCTAGCTGAGGGATCTGCTCTGAGTGTCCCCGGGGAGATTCTGGTGACAAC
CGCCTGTTGGGCCTTTGCCAAGGCCTTGGGTGCCTCGGAGACTCGGACACTGGCTGGAA
GCTCTACGCACCCCCGAAGGCTTCTCTTTGCTCCTCTGGGCCTGTAGAGCAGGCTCTGAA
ACTCTTGGATGTGAAACGTGGCAGGAGT (SEQ ID NO: 101)

eHGT_963m (431 bp):
ATCTTCAGGGTCACAGGCACATAAAGGTGGAAGGGGAGAACATATGCAGTCCATCTGTCT
GTCTGTCTTTGCACATAGGCCTCTTTACCAAGCCACCCTCGGCTCGATCTCCCTGCACGCA
ACCTACCCCACTTAGTAGATCTTCAACCCTGATGGCATCATCACGGTTTCTGTCCCCTGAC
CTCTGCTCCGAGCTTACCCCACTTGTCTCCATTGCAGTGCCTACAGCGCTCAGCCCGTATG
TGCCTTGCACAGCCTCTGTGTGCCGTGCGCAGCATCAGTGTGCCGTGCGCAGCCTCTGTC
CACGTTTACAGTGGGTGTTACCAGCATTCCTCCTGCTTTATCATCCTCTGTGTTGATGCGG
AGGTCAACACATCCTTGGCTGCTATGAGAACAGAAGGACACAGTCAGTGGACTTTGTGGG
ACTTGGA (SEQ ID NO: 102)

【図８－９】

FIG. 8 cont'd

core3_eHGT_453m (250 bp):
AAGAGAAAATGAAGAGATGTTTATTTCTTTTACACGCATCAGACTAAGGCCTTCAGCTCAGC
AGGGGGCAGAGTTTATCATCTGTACTCTCTGAAGTGTCACACTGCCCTGCCTTTGTGTGCC
CTTGCCTGTCCCTCTGTGACGGTCACCCTTTCGGTTCTGGCTTGGAGCCTGGTCATCAGTG
CCTGGCGGCCTGTGCCTGGGCTGTGCTGAGCTCATTTGGTCGTTGTCCTAGTGATGTGAC
CCTACG (SEQ ID NO: 103)

3xcore3_eHGT_453m (750 bp):
GAAGAGAAAATGAAGAGATGTTTATTTCTTTTACACGCATCAGACTAAGGCCTTCAGCTCAG
CAGGGGGCAGAGTTTATCATCTGTACTCTCTGAAGTGTCACACTGCCCTGCCTTTGTGTGC
CCTTGCCTGTCCCTCTGTGACGGTCACCCTTTCGGTTCTGGCTTGGAGCCTGGTCATCAGT
GCCTGGCGGCCTGTGCCTGGGCTGTGCTGAGCTCATTTGGTCGTTGTCCTAGTGATGTGA
CCCTACGAAGAGAAAATGAAGAGATGTTTATTTCTTTTACACGCATCAGACTAAGGCCTTCA
GCTCAGCAGGGGGCAGAGTTTATCATCTGTACTCTCTGAAGTGTCACACTGCCCTGCCTTT
GTGTGCCCTTGCCTGTCCCTCTGTGACGGTCACCCTTTCGGTTCTGGCTTGGAGCCTGGT
CATCAGTGCCTGGCGGCCTGTGCCTGGGCTGTGCTGAGCTCATTTGGTCGTTGTCCTAGT
GATGTGACCCTACGAAGAGAAAATGAAGAGATGTTTATTTCTTTTACACGCATCAGACTAAG
GCCTTCAGCTCAGCAGGGGGCAGAGTTTATCATCTGTACTCTCTGAAGTGTCACACTGCCC
TGCCTTTGTGTGCCCTTGCCTGTCCCTCTGTGACGGTCACCCTTTCGGTTCTGGCTTGGAG
CCTGGTCATCAGTGCCTGGCGGCCTGTGCCTGGGCTGTGCTGAGCTCATTTGGTCGTTGT
CCTAGTGATGTGACCCTAC (SEQ ID NO: 104)

core2_eHGT_387m (184 bp):
GCTCCTGGGTGACTGAGCAGTGGAGAAACAGAATCCTGCCCTTGAATTGCTCCCCAGGCG
GGCTTTATGCAGTCTGGGGAAGCAAGGGATGCCCTGTGATTCTTAAAGAAACTGGTATAAT
TTTGCACTGCATAGCAGACTCCCAAGACACACAGCCTTTTCCAGGAGGAGTTCCTTAGAGG
GG (SEQ ID NO: 105)

3xcore2_eHGT_387m (552 bp):
GCTCCTGGGTGACTGAGCAGTGGAGAAACAGAATCCTGCCCTTGAATTGCTCCCCAGGCG
GGCTTTATGCAGTCTGGGGAAGCAAGGGATGCCCTGTGATTCTTAAAGAAACTGGTATAAT
TTTGCACTGCATAGCAGACTCCCAAGACACACAGCCTTTTCCAGGAGGAGTTCCTTAGAGG
GGGCTCCTGGGTGACTGAGCAGTGGAGAAACAGAATCCTGCCCTTGAATTGCTCCCCAGG
CGGGCTTTATGCAGTCTGGGGAAGCAAGGGATGCCCTGTGATTCTTAAAGAAACTGGTATA
ATTTTGCACTGCATAGCAGACTCCCAAGACACACAGCCTTTTCCAGGAGGAGTTCCTTAGA
GGGGGCTCCTGGGTGACTGAGCAGTGGAGAAACAGAATCCTGCCCTTGAATTGCTCCCCA
GGCGGGCTTTATGCAGTCTGGGGAAGCAAGGGATGCCCTGTGATTCTTAAAGAAACTGGT
ATAATTTTGCACTGCATAGCAGACTCCCAAGACACACAGCCTTTTCCAGGAGGAGTTCCTT
AGAGGGG (SEQ ID NO: 106)

eHGT_534h (813 bp):
TCGGATTCATTTTGCATAATTTTGCTTTTTGGTTAAAAATGCTAACATACATATAAAATCAAG
AGTACCGATACTTGTTTCAGGTTGCATTTAACCAGGAAAAATCTTGTGTTCTGTGAGATTGA
ACAGCTTCCTCGCACTCACGCTGAAATGTGCAGTTCATTGCATTTGCTTTCTAAATGAGAAC
CACATTTAATGAAACCCTGACCATGTAATCAAGATAATGAGGGATTTTTAATTTGGGTGAGT
GACTCAGTTGTGGAGTACACACTTTGACTTGTGTTCGGATGGGAGGTTGAGAAATTATCAC
TGCCTTGGTGTACATGAGACACAAAGCAGAAAACAAAATCAGCATGCGCTGTGTCATATTT
GTACTGAGATAACACCGAGGAACAGCTGTGACTCTTTCAAATGACTCCATTTGTTTGATAAT
TGCTGGGTAAAAATAGTGCCACTATTGGCTATTTCAGGAAGACAGATGGCGTTCTAGATTA
TGTTCCTTTCCTTGTACCCAAAAAGAACAGGACCAAGTCTTTCTGAAAATTACTGTCTGTGT

【図８－１０】

FIG. 8 cont'd

GTGTGAAATAGCATCGGGGAAGGGGACAGCGCATTTCAAGCTTTTGCCCCGCAGGTAGGT
AGGAAGCAGGGGCTGAGCCGTAAAGGAAACAGGGAATTCAATTATTCCAGCCTGAGCTAG
GGTGGGAAATCAAGGCATCTGTCTGTTGCTTAGGAACAGAAATATCTTGTGCTTCAGCTAC
AGTTGGAGAAACCAGGTCATTTACTTTGAGAGTTCACCTACTGGTTATCCAAACAGAGCTG
AAGGAGAAAGCACCT (SEQ ID NO: 107)

core2_eHGT_475m (226 bp):
TATAACAAATTATTTCCTATTCTTTCCTTCACTATTCAGGAACATCTGTCCACCACTTACATG
ATCACTTATCTTGCTATTGTGTCATTTTGATGAAAAAGAATTTTTTCTAAATATCTAAATACAA
GGCCCCATATTAACAGTGCTTTTTAAATCCCCACAGATGTGGGAGATGACCCCTTTCCATC
CCTGAAGATTGTAATTGGGCCAGTCTTTAGTACAGTTT (SEQ ID NO: 108)

3xcore2_eHGT_475m (678 bp):
TATAACAAATTATTTCCTATTCTTTCCTTCACTATTCAGGAACATCTGTCCACCACTTACATG
ATCACTTATCTTGCTATTGTGTCATTTTGATGAAAAAGAATTTTTTCTAAATATCTAAATACAA
GGCCCCATATTAACAGTGCTTTTTAAATCCCCACAGATGTGGGAGATGACCCCTTTCCATC
CCTGAAGATTGTAATTGGGCCAGTCTTTAGTACAGTTTTATAACAAATTATTTCCTATTCTTT
CCTTCACTATTCAGGAACATCTGTCCACCACTTACATGATCACTTATCTTGCTATTGTGTCAT
TTTGATGAAAAAGAATTTTTTCTAAATATCTAAATACAAGGCCCCATATTAACAGTGCTTTTT
AAATCCCCACAGATGTGGGAGATGACCCCTTTCCATCCCTGAAGATTGTAATTGGGCCAGT
CTTTAGTACAGTTTTATAACAAATTATTTCCTATTCTTTCCTTCACTATTCAGGAACATCTGTC
CACCACTTACATGATCACTTATCTTGCTATTGTGTCATTTTGATGAAAAAGAATTTTTTCTAA
ATATCTAAATACAAGGCCCCATATTAACAGTGCTTTTTAAATCCCCACAGATGTGGGAGATG
ACCCCTTTCCATCCCTGAAGATTGTAATTGGGCCAGTCTTTAGTACAGTTT (SEQ ID NO:
109)

eHGT_830h (719 bp):
TATTGTCTTTACCAGCCCCCGTGGGGACCCAGCTCATATCCCACCTCCTCTGGGATGTCAT
CTCTGAAGATACCCTCCCTCAGGACTGTTGATTCATTCAGCAAGCACATAAGGGGAACTGC
TTCATGCCAGCTGCTGCCCTAGCTCCAATTACAGTACTTATAAAAATACACTGTGATGATGT
GGTTCCTGCCTCTCCTCTCCCCAAAAACCTCACTCAGTACCAAGATCTTTAAAGGCTGGGG
TCATGCCTTATTCCATCTTGTATTCCCTGCATGGGACACTGGGCCCTGACACACAGCAGGA
CTCAGAAAATATTTGCTGAATGAATAAATGGACAAAAGAAAATGGGATTCATTTTATCTTCAT
GTCATGGGGTCAAATTCTCATTTTGTGGTATTTTGGGAGAACACTTCTGAAGAATGTCCAG
GTCATACTGTGTCTCTGTGACTGTAAATAGGGCTCTGCCCTAATTAACTACTAGCTAGAGG
GTGAGAGAGCCCCAGGTGCGCACAGGGCAGTGTGTGGTTTGAAGCCGGTCCATGGAGTA
GCGTCCACGCAGGACAGCCTTGCTGGAAATCTGCGGATGCTAACGTGGTCCCACACTGTT
CTTCCCCAGCCTGAGATCCTGATTAGGAAGTAGCAGCTTCTTCCTTTAAAACAACAAAACTG
TCCTGTCTTCATAGGAAAATGGGAATCCTAGCTGAAGACAGAAGGGG (SEQ ID NO: 110)

eHGT_540h (261 bp):
CCTCCACGGCCACTTCAGTGCCCTTTATCTTCCCCCTGGGGGTTACCCCAGACCCCCAGT
CAAGCAGCCGCTGCGGGGCCGCCTCCCCGCGGCCGCGACCTAGTTCCCTGCCGTTATTT
TTAGGGCGCGGGATGGCACCTGCCCACGTGCCGGGCCCCGCCCGGAGAGTGGGTGGGG
GGAGCTGCGTCTGCTCAAGGGAGGCGAGGCCCTGTCCCCCGAAGCACCCCCTTCATCCC
ACCCACGCAATCCCCCAGTTTTTGT (SEQ ID NO: 111)

core2_eHGT_351h (176 bp):
GCCCTTCTTTCTGTGAAGGGTGACACACCTCCTAGAAAGAAATCTGACTCCCCTCATTGTG
TTTTTAAAATAACTCTCATTATTCCTCCTCTGAAGGTTATTTTCAAACTCTTTATAACTCGATT

【図８－１１】

FIG. 8 cont'd

TTTTTTTAAATGCAAAGACAAGGAATCAAATCTGCCAACTTTCTATCAGAG (SEQ ID NO:
112)

3xcore2_eHGT_351h (528 bp):
GCCCTTCTTTCTGTGAAGGGTGACACACCTCCTAGAAAGAAATCTGACTCCCCTCATTGTG
TTTTTAAAATAACTCTCATTATTCCTCCTCTGAAGGTTATTTTCAAACTCTTTATAACTCGATT
TTTTTTTAAATGCAAAGACAAGGAATCAAATCTGCCAACTTTCTATCAGAGGCCCTTCTTTCT
GTGAAGGGTGACACACCTCCTAGAAAGAAATCTGACTCCCCTCATTGTGTTTTTTAAAATAAC
TCTCATTATTCCTCCTCTGAAGGTTATTTTCAAACTCTTTATAACTCGATTTTTTTTTAAATGC
AAAGACAAGGAATCAAATCTGCCAACTTTCTATCAGAGGCCCTTCTTTCTGTGAAGGGTGA
CACACCTCCTAGAAAGAAATCTGACTCCCCTCATTGTGTTTTTAAAATAACTCTCATTATTCC
TCCTCTGAAGGTTATTTTCAAACTCTTTATAACTCGATTTTTTTTTAAATGCAAAGACAAGGA
ATCAAATCTGCCAACTTTCTATCAGAG (SEQ ID NO: 113)

eHGT_882m (696 bp):
CCTTAATAGTCTTAATATAAGGTACGATTTTATTTATGTCTTTCTGACAAAGGGTTCAGACCC
CTGGAGGCCTCTGTTAACACAGTACTCTCAGATGTAAGATTTTTAACACAAATTCCCAACCC
CTTGTTAGACTCCTGGTTTCTTCATCAGGCACAGCACAGAGAGAAGCTCTAGATTAACGAT
ATAGGCAGGAAAGTTGGGGGAGAAATGAAAACCTGTCACCCGTGTCATTATTTCCGCATTA
AGCCTGAAGGAGTAGGAGAGGTGTCACTCTCAGCGTCTCTGCGGTTGCCTGAGCTGCATC
AGTGTCTGCAGCTGCATGATACAGTCATCAGAGCTCTCTGAAGCACTCACCTCCCCCCCCC
CCACCTGTGCACCTCTCTCCGTGGAAACAAGGCAATGTTTGTTCAAGCTCAATGGAAAATA
GTAGCAAGCGTGATCTCACTTTGCTTTTTCTTTTTAAGGTAACAGCTGATCGCTGGCTTGAG
CACTTGGCAAAGAACGAGGTGCCACCCCGAGCTCTGAGCATTTCATTGAACCTTCATAGCA
ACGGTCCTAGGAGGTGGCAGCTATTATTATCTGCATTTTACAGGTAAAGTATCTGACGCTC
TGAGGTTACAGCATCTGCCCAACTAGCAAGAAAGAACTGGAGTTCAAAAGGAAGTCAGGC
CATTGACACAAAACGGCCTGTCC (SEQ ID NO: 114)

eHGT_1137m (723 bp):
GGGAGTCTGGAGAGAGGGTGGGAGCAGCCATTCTGCAGCAGTGCCTTCTTGGGGTCATG
GGTCTGTAGGTGCTGCTGTGGAGGGAGAGATCAGCCTATTCTGGCTTCATTTCTGAGCTG
CAAACTGCCTGGGTGTCTGGAGAAGCAGGTTGGCGTGGTGGTTAGCAGTGCGTGGGCGG
GGTTGCCCGCTCTTGATTTATGATTTCTTTGTCTCTGTGGAAGCACTTAAGTGCAGGCTTTA
GTTCCAATGACACTCAGGAGCCTCTGGATTCCAGCACTGGGGATGGGGGTGGGGTAGAAC
GTTCTCAGGCCTCACCAACCCCTCCCCTGTGTGCTGCCTTTGGGAGAGTCCCAAGGCTTC
AGCATTACTTAATTAATTAGGCCTCTACTGCTACATAGGCTCAGATTCAAAAGAACAGAGTG
GCCCACGTCAGCCATTCCCGGAAAAGTCTGATGGCTGGAAGCCAGAGGACTATGTGTCTG
CCTTGCTGCCCTTGGCCAGCCCATCCTGAATGCCCAGACTCGGACAATGGAGTAGGTACA
GAAGGGTAAAGACAGTGTCTTCTGTACCAGTAAGTGGGCCCTGATCTGCTCTCTACAGCTT
CCAGAGAAAGGGCCTGGCCAATGAGCGGCCTTTTGAGTAGCAGATACCTCACATGCATTC
TGATAGAAAGCCTGGCCCCAGATCACTGTGACTTTAGCCCTCAGGTTTCTTTTGCACTTC
(SEQ ID NO: 115)

eHGT_381h (232 bp):
GGGCTTTCTAAACTGGCCTGGAACACTGTTAGTTAATAAACATTCCTTTCAGGGTTGTTCTC
TTTGCTTCTGATCTCATTGATGATGATTTGTTGGACAAATAAGGAAGTAAACAGTGCAGAGT
TTTTTGGCTTCTGCTCTATTAAAAACATAGCAGAGAAGGACAAGAAGTTCCTGCCTGCTAAA
TAGGAAGATCTAGGGAATCAAAAGAGTCTCTGTCAAGCTTCTTGTA (SEQ ID NO: 116)

【図８－１２】

FIG. 8 cont'd

MGT_E118 (1184 bp):
CCAATGTCCCAGGTGAAAATGAACACTTGCAGGTTTCTTCTTCCAGTCCCAGCCCTCTGGC
CCACACCCCACTGCTGACCACAGGAGCCTCTCACAGTGCTCACTCAGGGCTTCAAAACTC
TCTCCCTGGCAGCTTCTTTCTATTCTGAAGTCTCCCAGTCCAGCACAAATTAGTCCCCTCTC
CTGGACTCCTACTGCGCCGCCTTGGTACATCACAGAGCACTGGCTGAGAAAATCGCCCTT
TAGTCCCCGCAAATCACTCTCTTACCTGCTCCACTGACTAGGCCTGTGCCATTATTTATTAG
GGAATGAGCGCTAGCTGTTGAGGGTCAATTATTCCATTGACCAGGCATTACAATAATTCCT
GGTAATTAAAAGAGGTACTTATGTGAATCTGGATGCGTATTGAAAGAAACATTAGTCCTTTT
GTCAGCTTGGCAAGTCTATTGTTCTGAGCCAGGCCCAACCAATTAACATCTTTTGCCAATC
CCTGTCAGCAGGGGCTTGCAAGGAGGAGAGAAAGGGGGGCCGGTCAGATGCTAATTTAG
ATACAATTGTGTCAGGGTGCATGGGAGGGGTAACTCTGAAGAAGAGACTCCAGTTTAATGA
AGCAAACAGCTTGGGTCCCAGTGACCCTGCAGGGGTAATTTTAAAAGGCCCCTCTGTGTTC
CTGTGCCAAATTGCAGAGGGCCAGCAACAAGAAGCCCTTCAAAAAAAAAAAAAGAGGGAG
CAGGATAATCATCCACTTAATCTGCTCATTAAACAAATCTCTCAGGCGGACTTAACGTGAAT
TAGCACTTCTCTGAAAGGGGCAGCCTTGATGAGCAGCAGACAGCTCAGATCATTTGGAAG
GTCACAGTTTTTTTTTTATTATTATATAAGCCCAGTTGTTATTAATGTATTCATATTTGAAGAA
ACTGAGCAGAGACCTGCTTTCATTCAATCTAGTGAGCAAAACAGTACGTTTTCCTAACTGGA
AAACAAAACATAAATGCTAATCAGGTCCCAGCAGAGATCAAATCAAGCTAAATATAGCAGG
CACCCTTTGTGGTTTTTTTTGTTTTGTTTTGTTTTGTTTTTTGTTTTTTTTTAATACAGAAATTA
AGGAAAGAAAAAAAACCATTGAATTAATTGTCTTCCTCTGTGCTTCGCACCTGACACCAGC
GAGGCTCACACAAGGGCCG (SEQ ID NO: 117)

MGT_E122 (1146 bp):
AAGGCTATAGTCCTTGGTGTTGAAAGACTCATTCATTTCTCTCTTATCTTCAATGTTAGGGA
CTGATTCAAAACAGCATAATCAAAACAAAGCAGAGCACAGCATAATTAAAATCATGTCTTCT
GAATAGGTAATTACAAAACTAATTGGATATTGGTAATTATTTTCTTTTTACCTGTTCCTGGCT
CCTTTCTCAGTTAATATGTAGTGCTATGTACAGATGAAGTTCAGATGCAATTATGTACAGGG
TCTATCTCACCACCAGGAAGCAGGACTTTTCTGTGTGATCTTCCATTTCCTGCAAGGACTAC
AGAATTGAGGTACAAGTGCCTTTTGTTTTCCTCAAGTTGAGTCCTTCTGTTTTCTTTGTCACT
GGCTTTCATCCTCTGTCCCACTGGCTGTGGCTCAGTGTTTATTTATTGGCTGTTTAGTATGG
AGAAACATCCAGTCTTTCAACATTGACAACAAATCCAAATAATGAGCCTGCCCATCACGCTA
CACTGGGTATCATCTTTGCCTGTTAGGCTCTTGGCTGGTTTTTTGCTGTATTTGACTATCCT
CAAAGTTTGGGAGTTCTGACTGCGGGTTGTTATTTTCCAATTCTTATTAACACTTGCCAAAT
CTTTTGTCATGCATCTTTATACTCATGACAGCTTCTAGGTCAAATTTTAGTTTTGATCACTGG
ATCTTTAGAAGGAAAGCTAAGGAACTGACAGACATAGCCAGCTCCTTTTTTTATGCTGGCAA
TGGATACTGATTAGCTGTGTGCTAGTTGTTGAAGTCATAGCAACAAGTCCTACTTACTATCT
TTTAGGCATCTCAATTAAGTTTCTTTGGTCTTTGGAAATATAACTACAATTAAGTTTCATCTC
CTGGAGAAAATGAGTATGTTCAGGAGAACAACTTCATAGAGTTAATTAAGAACTCTTTTCTA
GAGTTCATTTTTAAACTGGTAAGTTATTTGTACTCCTTCATTTTCCTTTTGTTTCCAGGTTTTA
TAATAGGCTTTTGATGGATTTAATCTTTTAATTTCAAACTGACTATTTGCCAAGATTCTGGAT
GCCTTTGCTGAGGCTACCAAGTTAAGTATATGCATCAGCAACCAGAGGAAAAACACTAACG
TTGGGCAGAGAAGCAATGAATACC (SEQ ID NO: 118)

MGT_E146 (689 bp):
ACTCAGCTGCTTTTCCTGAAGGCAGCTTCAGCTTTTCCAAAGCCAGGGTGCTGCTGTGGTC
AGCTAGTGCTGCACTAAATATCCTCTTCCAAGGGGCTCTGATCCTGGCTCCAGCCCCTCTG
GCCTCTGGGACTGGTTTTCTCTATTTCCTTTCCTTCTCCAAGGTTAGCTTTTCAGACTCAAC
AACATAAATCAAGAGCCTCTAGGGAGGTGAACAGAACTGGCCGGAGAGGAAGCACTGCTT
CAGTGGGGGAAGGGGAATGTCCTGGACTAGCAGGCCCCAGTAGGGGTGGAGTGTGGGG
GTATGGTGCATACTCAGATGTCTCCTTGGAAGGAGTGGGTGGCAAGGATTCTTCCATAAAC

【図８－１３】

FIG. 8 cont'd

TGATAAGCCGGGACACAGAGTCCCATCCCCCATCCCCACCCTGTTACACTGCTATAAACAG
AGAGGGCTGAAGGCAAAAGGACCCTGCTTGCTGCTGCAGCTGGTCCAGTCTAGGGGGCT
CTTCAGTAGAGGACAGCTCTCTTCTTGTCACGTGCTTTCCTCTCTGAACAGAGCTGGTTGT
TTTGGGGCACTTGGGCTCCTGTGGACTAATGGGGTCAAGGACCAGGCCAGACACACACTA
AGGCCTGGAGTCCCTGGGGACTAGTGGTTCCAGTTCACTAACCTCTGCCCTTCAAATCTG
GGCTCTGGCTCTCCCAATTGCTTCC (SEQ ID NO: 119)

MGT_E16 (599 bp):
AGGGTGCAGGAGAAATGTGACCTCAAAGTCTTGTTCTATAACTGTTGGACCTTAGGAGAGA
TCTGTGCTCAGCAATTTACCAGGACACCCCCACCCCACATGTCTTGACCACTGTCTGGATA
ACTGGTATGCAGGACCACACTAGGCTTACTCACAGTGTAAACTCTCATAACCATCACTGGA
GCCCATCCTGCCTGGTAGACAAGGATTCAACCATGACTCATTGTACTTTAGTGGTGCCATG
CTTAGTCATCAGGTGCCCTGTGCTCTGACAGCCGAGGGTCAGAGCTGGAATCACACTCTT
GTTGTCTTTTAATCTCTCCCTCCCTTTCTTCCTTCTTTCTTCACTCTGTTGTGATTGCTCATG
GAACAGATCCTAGCTGGTCTCCCTGGCAACCTACATGATTTGAGCCCAACAGATGGATAAT
GGGGACATCGACTTCCAATGTCATTCAACAGAATCATTGCCAAGGGAGTCTGATGAGCAG
GCAACTGAGATGACACCCTTATCAATATAGCTTCATTTTGGCAATCTGGAGTAGGTGTTTCA
AAAGGAGAGCCCCCACTGATGCCAGCAATACAGAACGTTCATGGGCAAG (SEQ ID NO:
120)

core_MGT_E116 (219 bp):
CCTGGGCCTGAGAGAGACTCCGAGCAGCTGCCTGTGCAGCAGTGTGAGCCTGCCAGGTT
GTGCTTGGGGACACCAGTGACACCAGCTGCTCCTCATATCTCCACACGAGGCTATTTTAAG
AAACTCCGCACTTGATCAGGGAGCATGTGGGGTTAAGCCTTATGTTTTCCACTTTGGTTTTT
AGATCCTAAGCAGGTGCTGCAGTTAAAAGTTCAAAAT (SEQ ID NO: 121)

3xcore_MGT_E116 (598 bp):
TCACACCTGGACGACACCTGTGAAGGTCACTGTCCTTCACTCACACCTGGACACCTGTGAA
GGTTACTGTCCTCCACTCACACCTGAATGACACCTGTGAAAGTCAAGGTCACACAAAAAGG
CACTTTTGTGCTTATGCTTCTGTTTTAATCTGGGAACCCAGATGTTCTATCAGCATGCTTTAT
TCTGAGGCCCCCGCACATCCTTCATGTATGCAAGCCTTCTCTTATGTAACCTTTTGGCTTTC
TGTGGCCAGATGGCTTCCTCTTTCATTCATCCCTATGTGAACCAACTATGACTCCAAAATAT
CTGGCCTTTGTGTATCACATATACTCCAGCTTTCTGGTCTTTTTTAGGTTCCTTGAAATATGC
CAGGCTGTTTCCTCTTCCTGGGGCTTCACAGTAGCAGTCTGGTATACCTGGGATATTTTTT
CTCTTATCCTCATTATATGTGTTCCTTTCTAAATGTCACTTCTCATGGAATCCACTTTACCTA
ATTTGTGTAGATTTTCAGAATTTATGCCCATGCCAAAGATCTTTACCATAACTGGATCTAATC
ACCTTTATGAAGGTAAGAAAAGATCCCAAATTTATTTAG (SEQ ID NO: 122)

MGT_E150 (583 bp):
CGCTTTACCCAGCCGTATCTCATTTTTAGACATTTAAGTTACTTCCAACTTTTCCTGCTTATC
AGTTACGTCAGCATGGCTATTTTTATACCTAGATGGCCTGTGTTCCTGACTGCTTGGAAGTA
GACTTACTGGGTCAAAGGGGATGCCAGTGTGATTTTCAGAAAACGATGCCCGTTTCTGTTC
ACAGCTGGTTTCTATAAAGCATGGGAACGGCGCAGGCACTATTTATGTGCCCTGCTGAATT
CTCAGCTCCCTGCTTCATCTGACCTTCCGCCACTACTCAGAATCGGCTCTGTTCTTCCTCCT
GGGCTCCCGATGGGAGCCAAGCTGGACTTGTGTCAGTGTATTAAGAAGTGCTCGTTATAG
CTCATTGCCCATGGGATGTCGACTGCTGCTGATTTCTCAGGGCTGGAGATGACACATTTTC
TCACATTCTTCAAAAGTCTTAAGGTTCAGCAGGAGAGAAGGAAGGTCCGAGCCAAGGAGA

【図８－１４】

FIG. 8 cont'd

GCTGCGGCCATACCGACAGGGAGGGCACTCTCTCTTTCTCTAGCTCTCCCCCCCCCCCCT
TGAAAAGGGGAGAAAAGCTCCCTCCCTGCCTCCT (SEQ ID NO: 123)

eHGT_1032h (300 bp):
CAGCTCACGTCTGAATCCCTCGGCGCCCCCTTTCTCTTCTCCTAGCCCCTTCCTCACGTCC
CCTGCCTCCGGGTATTTCCTCTCTCCAATCCCCCACCCCCGCACCCGCCTGATTCCGAGGG
GCGGGAGCGCATTGGGCTGCGCACGGGTGGGGGCGCCGCCGCCAGCTTCGCGTAGCTGC
TCTGACGCCGCTGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCCTCCGCAGCCCAGCTCGCGCCC
CGCGGCAGCTCCGCAGTGCACTAGCCACCACCGCCGCCGCCGCCGCTCCGCCAGACCTG
CTGC (SEQ ID NO: 124)

eHGT_1027h (466 bp):
GATTCTAGATTTTGAGAGACAGCTACGTCTTTGCTTCTCTGGTAGTTCCCTATTATTAATTAT
TGGGGTTTTGACGGCGTTCTGGCCTCCGTTTTTGTTGATTTCATTTTAGTGCTGCGTTTCTC
CTGACTATGTTGATGATTTGCTGCTTATATAAGGGAAAGGATGTATTGAGGTGGACTGATG
CTTGGGGTTTTGAGATCGGCTACTGAGATTGGGTGGCGGTTGGTGTGTTTGTCGATGTGC
ATGGTAGGAAGGTCTTTTCTTTTGGGTGGTAGGGGATGAGAGAATGGTGGGAGAACGGTA
GATGAGATGCTACAGCAAACGGGGATGTGGGGGGAGACGGAGGTGAGGTTGGAAGTCAC
CGGTTTGCAGAATTTCTATTCTGCACCCCCCTTTCTCTCGCTCCTGGAAAAAAAATCCATTA
TCTATAAAAACACATTATTCTTCAATTGGCCTTTTAGAG (SEQ ID NO: 125)

eHGT_1027m (455 bp):
TTCGAGAGACTACTACGTCTTTGCTTCTCTGGTAGCTCCCTAATATTTATTACTGGGGGGAC
TGATGGGGTCTGGCCTCCGTTTTTCTTGGTTTCTTTTTAGTGCTGCGTTCCTATGTTGATGG
TTGCTGCTTATATAAGGAAGGGATGGATCGAGGTGGGTTGATGCTTGAGGTTTTGAGATCG
GCTACTGAGATTGGGTGGCGGTTGGTGTGTTTGTCGATGTGCATGGTAGGAAGGTCTTTTC
TTTTGGATGGTGGGGGACAAGGGAATGGTCGGAGAATGGTAGATGAGATGCTCCAGTGAA
TGGGGACGTGAGGGGACACAGAGGTGAGGTTGGAAGTCACCGATTTGCAGAATTTCTGTC
CTGTATCCCCCCTTTCTCTCGCTCCTTGAAAAAAAAAATCCATTATCTCTAAAAACACATTAT
TCTTCAATTGGCCTTTTAGAGAAGAG (SEQ ID NO: 126)

Beta-Globin Minimal Promoter (pBGmin/minBGlobin/minBGprom):
GGGCTGGGCATAAAAGTCAGGGCAGAGCCATCTATTGCTTACATTTGCTTCTG (SEQ ID NO: 29)

minCMV Promoter:
GAGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGGCCTATATAAGCAGAGCTCGTTTAGTGAACCGTCAGA TCGCCTGG (SEQ ID NO: 30)

Mutated minCMV Promoter (SacI RE site removed; CMV*):
GAGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGGCCTATATAAGCAGAGCTGGTTTAGTGAACCGTCAGA TCGCCTGG (SEQ ID NO: 31)

minRho Promoter:
GATTCAGCCGGGAGCTTAGGGAGGGGAGGTCACTTCATAAGGGCCTGGGGGGGGAGTTG GAGCCACGAGTCGTCCAGCCGGAGCCCCGTGTGGCTGAGCTCCGGCCTCAGAAGCATCC CC (SEQ ID NO: 32)

【図８－１５】

FIG. 8 cont'd

minRho* Promoter:
GATTCAGCCGGGAGCTTAGGGAGGGGAGGTCACTTCATAAGGGCTTGGGGGGGGAGTTG GAGCCACGAGTCGTCCAGCCGGAGCCCCGTGTGGCTGTGCTCCGGCCTCAGAAGCATCC CC (SEQ ID NO: 33)

Hsp68 minimal Promoter (proHsp68):
CAGGAACATCCAAACTGAGCAGCCGGGGTCCCCCCCACCCCCCACCCCCGCCCCACGCGG CAACTTTGAGCCTGTGCTGGGACAGAGCCTCTAGTTCCTAAATTAGTCCATGAGGTCAGAG GCAGCACTGCCATTGTAACGCGATTGGAGAGGATCACGTCACCGGACACGCCCCCAGGC ATCTCCCTGGGTCTCCTAAACTTGGCGGGGAGAAGTTTTAGCCCTTAAGTTTTAGCCTTTAA CCCCCATATTCAGAACTGTGCGAGTTGGCGAAACCCCACAAATCACAACAAACTGTACACA ACACCGAGCTAGAGGTGATCTTTCTTGTCCATTCCACACAGGCCTTAGTAATGCGTCGCCA TAGCAACAGTGTCACTAGTAGCACCAGCACTTCCCCACACCCTCCCCCTCAGGAATCCGTA CTCTCCAGTGAACCCAGAAACCTCTGGAGAGTTCTGGACAAGGGCGGAACCCACAACTC CGATTACTCAAGGGAGGCGGGGAAGCTCCACCAGACGCGAAACTGCTGGAAGATTCCTG GCCCCAAGGCCTCCTCCGGCTCGCTGATTGGCCCAGCGGAGAGTGGGCGGGGCGCGGTG AAGACTCCTTAAAGGCGCAGGGCGGCGAGCAGGTCACCAGACGCTGACAGCTACTCAGA ACCAAATCTGGTTCCATCCAGAGACAAGCGAAGACAAGAGAAGCAGAGCGAGCGGCGCGT TCCCGATCCTCGGCCAGGACCAGCCTTCCCCAGAGCATCCCTGCCGCGGAGCGCAACCT TCCCAGGAGCATCCCTGCCGCGGAGCGCAACTTTCCCCGGAGCATCCACGCCGCGGAGC GCAGCCTTCCAGAAGCAGAGCGCGGCGCC (SEQ ID NO: 34)

SYFP2:
ATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGA CGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCT ACGGCAAGCTGACCCTGAAGTTCATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCA CCCTCGTGACCACCCTGACCTACGGCGTGCAGTGCTTCAGCCGCTACCCCGACCACATGA AGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCT TCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACA CCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGG GGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAACGTCTATATCACCGCCGACAAGCAG AAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCGGCGTGCA GCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCG ACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCAAGCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATC ACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGT ACAAGTAA (SEQ ID NO: 35)

EGFP:
ATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGA CGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCT ACGGCAAGCTGACCCTGAAGTTCATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCA CCCTCGTGACCACCCTGACCTACGGCGTGCAGTGCTTCAGCCGCTACCCCGACCACATGA AGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCT TCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACC CTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGG GCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAACGTCTATATCATGGCCGACAAGCAGAA GAACGGCATCAAGGTGAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCAGCGTGCAGCT CGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACA ACCACTACCTGAGCACCCAGTCCGCCCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACA TGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACA AGTAA (SEQ ID NO: 36)

【図８－１６】

FIG. 8 cont'd

Optimized Flp recombinase (FlpO):
ATGGCTCCTAAGAAGAAGAGGAAGGTGATGAGCCAGTTCGACATCCTGTGCAAGACCCCC
CCCAAGGTGCTGGTGCGGCAGTTCGTGGAGAGATTCGAGAGGCCCAGCGGCGAGAAGAT
CGCCAGCTGTGCCGCCGAGCTGACCTACCTGTGCTGGATGATCACCCACAACGGCACCG
CCATCAAGAGGGCCACCTTCATGAGCTACAACACCATCATCAGCAACAGCCTGAGCTTCGA
CATCGTGAACAAGAGCCTGCAGTTCAAGTACAAGACCCAGAAGGCCACCATCCTGGAGGC
CAGCCTGAAGAAGCTGATCCCCGCCTGGGAGTTCACCATCATCCCTTACAACGGCCAGAA
GCACCAGAGCGACATCACCGACATCGTGTCCAGCCTGCAGCTGCAGTTCGAGAGCAGCG
AGGAGGCCGACAAGGGCAACAGCCACAGCAAGAAGATGCTGAAGGCCCTGCTGTCCGAG
GGCGAGAGCATCTGGGAGATCACCGAGAAGATCCTGAACAGCTTCGAGTACACCAGCAGG
TTCACCAAGACCAAGACCCTGTACCAGTTCCTGTTCCTGGCCACATTCATCAACTGCGGCA
GGTTCAGCGACATCAAGAACGTGGACCCCAAGAGCTTCAAGCTGGTGCAGAACAAGTACC
TGGGCGTGATCATTCAGTGCCTGGTGACCGAGACCAAGACAAGCGTGTCCAGGCACATCT
ACTTTTTCAGCGCCAGAGGCAGGATCGACCCCCTGGTGTACCTGGACGAGTTCCTGAGGA
ACAGCGAGCCCGTGCTGAAGAGAGTGAACAGGACCGGCAACAGCAGCAGCAACAAGCAG
GAGTACCAGCTGCTGAAGGACAACCTGGTGCGCAGCTACAACAAGGCCCTGAAGAAGAAC
GCCCCCTACCCCATCTTCGCTATCAAGAACGGCCCTAAGAGCCACATCGGCAGGCACCTG
ATGACCAGCTTTCTGAGCATGAAGGGCCTGACCGAGCTGACAAACGTGGTGGGCAACTGG
AGCGACAAGAGGGCCTCCGCCGTGGCCAGGACCACCTACACCCACCAGATCACCGCCAT
CCCCGACCACTACTTCGCCCTGGTGTCCAGGTACTACGCCTACGACCCCATCAGCAAGGA
GATGATCGCCCTGAAGGACGAGACCAACCCCATCGAGGAGTGGCAGCACATCGAGCAGC
TGAAGGGCAGCGCCGAGGGCAGCATCAGATACCCCGCCTGGAACGGCATCATCAGCCAG
GAGGTGCTGGACTACCTGAGCAGCTACATCAACAGGCGGATCTGA (SEQ ID NO: 37)

10aa:
TCCGGACTCAGATCTGGAGGCTCCGGAGGC (SEQ ID NO: 38)

H2Bmod:
CCAGAGCCAGCGAAGTCTGCTCCCGCCCCGAAAAAGGGCTCCAAGAAGGCGGTGACTAA
GGCGCAGAAGAAAGGCGGCAAGAAGCGCAAGCGCAGCCGCAAGGAGAGCTATTCCATCT
ATGTGTATAAGGTTCTGAAGCAGGTCCACCCTGACACCGGCATTTCGTCCAAGGCCATGG
GCATCATGAACTCGTTTGTGAACGACATTTTCGAGCGCATCGCAGGTGAGGCTTCCCGCCT
GGCGCATTACAACAAGCGCTCGACCATCACCTCCAGGGAGATCCAGACGGCCGTGCGCC
TGCTGCTGCCTGGGGAGTTGGCCAAGCACGCCGTGTCCGAGGGTACTAAGGCCATCACC
AAGTACACCAGCGCTAAGTAATGAGTCGACGGCGCGCCCCTGCAGGGAATTCGATATC
(SEQ ID NO: 39)

hsA2:
TTAGAACAATGGCTGGCCCATAGTAAATGCCGTGTTAGTGTGTTAGTTGCTGTTCTTCCAC
GTCAGAAGAGGCACAGACAAATTACCACCAGGTGGCGCTCAGAGTCTGCGGAGGCATCAC
AACAGCCCTGAATTTGAATCCTGCTCTGCCACTGCCTAGTTGAGACCTTTTACTACCTGACT
AGCT (SEQ ID NO: 40)

Improved Cre recombinase (iCre):
ATGGTGCCCAAGAAGAAGAGGAAAGTCTCCAACCTGCTGACTGTGCACCAAAACCTGCCT
GCCCTCCCTGTGGATGCCACCTCTGATGAAGTCAGGAAGAACCTGATGGACATGTTCAGG
GACAGGCAGGCCTTCTCTGAACACACCTGGAAGATGCTCCTGTCTGTGTGCAGATCCTGG
GCTGCCTGGTGCAAGCTGAACAACAGGAAATGGTTCCCTGCTGAACCTGAGGATGTGAGG
GACTACCTCCTGTACCTGCAAGCCAGAGGCCTGGCTGTGAAGACCATCCAACAGCACCTG
GGCCAGCTCAACATGCTGCACAGGAGATCTGGCCTGCCTCGCCCTTCTGACTCCAATGCT

【図８－１７】

FIG. 8 cont'd
GTGTCCCTGGTGATGAGGAGAATCAGAAAGGAGAATGTGGATGCTGGGGAGAGAGCCAA
GCAGGCCCTGGCCTTTGAACGCACTGACTTTGACCAAGTCAGATCCCTGATGGAGAACTC
TGACAGATGCCAGGACATCAGGAACCTGGCCTTCCTGGGCATTGCCTACAACACCCTGCT
GCGCATTGCCGAAATTGCCAGAATCAGAGTGAAGGACATCTCCCGCACCGATGGTGGGAG
AATGCTGATCCACATTGGCAGGACCAAGACCCTGGTGTCCACAGCTGGTGTGGAGAAGGC
CCTGTCCCTGGGGGTTACCAAGCTGGTGGAGAGATGGATCTCTGTGTCTGGTGTGGCTGA
TGACCCCAACAACTACCTGTTCTGCCGGGTCAGAAAGAATGGTGTGGCTGCCCCTTCTGC
CACCTCCCAACTGTCCACCCGGGCCCTGGAAGGGATCTTTGAGGCCACCCACCGCCTGAT
CTATGGTGCCAAGGATGACTCTGGGCAGAGATACCTGGCCTGGTCTGGCCACTCTGCCAG
AGTGGGTGCTGCCAGGGACATGGCCAGGGCTGGTGTGTCCATCCCTGAAATCATGCAGG
CTGGTGGCTGGACCAATGTGAACATTGTGATGAACTACATCAGAAACCTGGACTCTGAGAC
TGGGGCCATGGTGAGGCTGCTCGAGGATGGGGACTAA (SEQ ID NO: 41)

SP10 insulator (SP10ins):
GAAGCTACCCCTAACACACTATTCTACACACAGAAAATGCTCTTCACTAG (SEQ ID NO: 42)

3xSP10ins:
GAAGCTACCCCTAACACACTATTCTACACACAGAAAATGCTCTTCACTAGGAAGCTACCCC
TAACACACTATTCTACACACAGAAAATGCTCTTCACTAGGAAGCTACCCCTAACACACTATT
CTACACACAGAAAATGCTCTTCACTAG (SEQ ID NO: 43)

Flag encoding sequence:
GACTATAAAGACGATGACGATAAA (SEQ ID NO: 163)

3XFLAG:
GACTACAAAGACCATGACGGAGATTATAAAGATCATGACATCGATTACAAGGATGACGATG
ACAAG (SEQ ID NO: 164)

H2B:
CCAGAGCCAGCGAAGTCTGCTCCCGCCCCGAAAAAGGGCTCCAAGAAGGCGGTGACTAA
GGCGCAGAAGAAAGGCGGCAAGAAGCGCAAGCGCAGCCGCAAGGAGAGCTATTCCATCT
ATGTGTACAAGGTTCTGAAGCAGGTCCACCCTGACACCGGCATTTCGTCCAAGGCCATGG
GCATCATGAATTCGTTTGTGAACGACATTTTCGAGCGCATCGCAGGAGAGGCTTCCCGCCT
GGCGCATTACAACAAGCGCTCGACCATCACCTCCCGGGAGATCCAGACGGCCGTGCGCC
TGCTGCTGCCTGGGGAGTTGGCCAAGCACGCCGTGTCCGAGGGTACTAAGGCCATCACC
AAGTACACCAGCGCTAAGTAA (SEQ ID NO: 165)

H2B*:
CCAGAGCCAGCGAAGTCTGCTCCCGCCCCGAAAAAGGGCTCCAAGAAGGCGGTGACTAA
GGCGCAGAAGAAAGGCGGCAAGAAGCGCAAGCGCAGCCGCAAGGAGAGCTATTCCATCT
ATGTGTATAAGGTTCTGAAGCAGGTCCACCCTGACACCGGCATTTCGTCCAAGGCCATGG
GCATCATGAACTCGTTTGTGAACGACATTTTCGAGCGCATCGCAGGTGAGGCTTCCCGCCT
GGCGCATTACAACAAGCGCTCGACCATCACCTCCAGGGAGATCCAGACGGCCGTGCGCC
TGCTGCTGCCTGGGGAGTTGGCCAAGCACGCCGTGTCCGAGGGTACTAAGGCCATCACC
AAGTACACCAGCGCTAA (SEQ ID NO: 166)

WPRE3:
ATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTC
CTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATG
GCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCCACGGCGGAACTCATCGC

【図８－１８】

FIG. 8 cont'd
CGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGG
(SEQ ID NO: 44)

WPRE:
GCTTATCGATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTA
TGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTT
CCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTATGAGGAG
TTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGCTGACGCAACCCCC
ACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTTCGCTTTCCCCCTCC
CTATTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGG
CTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGTGTTGTCGGGGAAATCATCGTCCTTTCCTTGGCTGC
TCGCCTATGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGACGTCCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCC
TCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCTCTTCCGCGTC
TTCGCCTTCGCCCTCAGACGAGTCGGATCTCCCTTTGGGCCGCCTCCCCGCATCGATACC
G (SEQ ID NO: 45)

BGHpA:
CGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGAC
CCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGT
CTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGA
TTGGGAAGACAATAGCAGGCATG (SEQ ID NO: 46)

HGHpA:
ACGGGTGGCATCCCTGTGACCCCTCCCCAGTGCCTCTCCTGGCCCTGGAAGTTGCCACTC
CAGTGCCCACCAGCCTTGTCCTAATAAAATTAAGTTGCATCATTTTGTCTGACTAGGTGTCC
TTCTATAATATTATGGGGTGGAGGGGGGTGGTATGGAGCAAGGGGCAAGTTGGGAAGACA
ACCTGTAGGGCCTGCGGGGTCTATTGGGAACCAAGCTGGAGTGCAGTGGCACAATCTTGG
CTCACTGCAATCTCCGCCTCCTGGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCGAGTTGT
TGGGATTCCAGGCATGCATGACCAGGCTCAGCTAATTTTTGTTTTTTTGGTAGAGACGGGG
TTTCACCATATTGGCCAGGCTGGTCTCCAACTCCTAATCTCAGGTGATCTACCCACCTTGG
CCTCCCAAATTGCTGGGATTACAGGCGTGAACCACTGCTCCCTTCCCTGTCCTT (SEQ ID
NO: 47)

P2A:
GGCAGCGGCGCCACCAACTTCAGCCTGCTGAAGCAGGCCGGCGACGTGGAGGAGAACCC
CGGCCCCGGAGCTAGCGGA (SEQ ID NO: 48)

T2A:
(GSG)EGRGSLLTCGDVEENPGPP (SEQ ID NO: 49)

E2A:
(GSG)QCTNYALLKLAGDVESNPGPP (SEQ ID NO: 50)

F2A:
(GSG)VKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP (SEQ ID NO: 51)

Exemplary Plasmid Backbone 1 – Left ITR:
CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCG
TCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTG
GCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCT (SEQ ID NO: 52)

【図８－１９】

FIG. 8 cont'd

Exemplary Plasmid Backbone 1 – Right ITR:
CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCG
TCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTG
GCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCT (SEQ ID NO: 53)

Exemplary Plasmid Backbone 2 – Left ITR:
CATGTCCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCG
GGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGG
AGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCT (SEQ ID NO: 54)

Exemplary Plasmid Backbone 2 – Right ITR:
AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGG
CCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGA
GCGAGCGCGCAGCTGCCTGCAGGGGCGCCTG (SEQ ID NO: 55)

PHP.eB capsid:
MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWALKPGAPQPKANQQHQDNARGLVLPGYKYLGPGNGLDK
GEPVNAADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFQAKK
RLLEPLGLVEEAAKTAPGKKRPVEQSPQEPDSSAGIGKSGAQPAKKRLNFGQTGDTESVPDP
QPIGEPPAAPSGVGSLTMASGGGAPVADNNEGADGVGSSSGNWHCDSQWLGDRVITTSTRT
WALPTYNNHLYKQISNSTSGGSSNDNAYFGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDWQRLINNNWG
FRPKRLNFKLFNIQVKEVTDNNGVKTIANNLTSTVQVFTDSDYQLPYVLGSAHEGCLPPFPADV
FMIPQYGYLTLNDGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFQFSYEFENVPFHSSYAHSQSLD
RLMNPLIDQYLYYLSKTINGSGQNQQTLKFSVAGPSNMAVQGRNYIPGPSYRQQRVSTTVTQN
NNSEFAWPGASSWALNGRNSLMNPGPAMASHKEGEDRFFPLSGSLIFGKQGTGRDNVDADK
VMITNEEEIKTTNPVATESYGQVATNHQSDGTLAVPFKAQAQTGWVQNQGILPGMVWQDRDV
YLQGPIWAKIPHTDGNFHPSPLMGGFGMKHPPPQILIKNTPVPADPPTAFNKDKLNSFITQYST
GQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYYKSNNVEFAVNTEGVYSEPRPIGTRYLTRNL
(SEQ ID NO: 56)

AAV9 VP1 capsid protein:
MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWALKPGAPQPKANQQHQDNARGLVLPGYKYLGPGNGLDK
GEPVNAADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFQAKK
RLLEPLGLVEEAAKTAPGKKRPVEQSPQEPDSSAGIGKSGAQPAKKRLNFGQTGDTESVPDP
QPIGEPPAAPSGVGSLTMASGGGAPVADNNEGADGVGSSSGNWHCDSQWLGDRVITTSTRT
WALPTYNNHLYKQISNSTSGGSSNDNAYFGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDWQRLINNNWG
FRPKRLNFKLFNIQVKEVTDNNGVKTIANNLTSTVQVFTDSDYQLPYVLGSAHEGCLPPFPADV
FMIPQYGYLTLNDGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFQFSYEFENVPFHSSYAHSQSLD
RLMNPLIDQYLYYLSKTINGSGQNQQTLKFSVAGPSNMAVQGRNYIPGPSYRQQRVSTTVTQN
NNSEFAWPGASSWALNGRNSLMNPGPAMASHKEGEDRFFPLSGSLIFGKQGTGRDNVDADK
VMITNEEEIKTTNPVATESYGQVATNHQSAQAQAQTGWVQNQGILPGMVWQDRDVYLQGPIW
AKIPHTDGNFHPSPLMGGFGMKHPPPQILIKNTPVPADPPTAFNKDKLNSFITQYSTGQVSVEIE
WELQKENSKRWNPEIQYTSNYYKSNNVEFAVNTEGVYSEPRPIGTRYLTRNL (SEQ ID NO:
57)

tet-Transactivator version 2 (tTA2):
ATGTCTAGACTGGACAAGAGCAAAGTCATAAACTCTGCTCTGGAATTACTCAATGAAGTCG
GTATCGAAGGCCTGACGACAAGGAAACTCGCTCAAAAGCTGGGAGTTGAGCAGCCTACCC
TGTACTGGCACGTGAAGAACAAGCGGGCCCTGCTCGATGCCCTGGCAATCGAGATGCTGG
ACAGGCATCATACCCACTTCTGCCCCCTGGAAGGCGAGTCATGGCAAGACTTTCTGCGGA
ACAACGCCAAGTCATTCCGCTGTGCTCTCCTCTCACATCGCGACGGGGCTAAAGTGCATCT

【図８－２０】

FIG. 8 cont'd

CGGCACCCGCCCAACAGAGAAACAGTACGAAACCCTGGAAAATCAGCTCGCGTTCCTGTG
TCAGCAAGGCTTCTCCCTGGAGAACGCACTGTACGCTCTGTCCGCCGTGGGCCACTTTAC
ACTGGGCTGCGTATTGGAGGATCAGGAGCATCAAGTAGCAAAAGAGGAAAGAGAGACACC
TACCACCGATTCTATGCCCCCACTTCTGAGACAAGCAATTGAGCTGTTCGACCATCAGGGA
GCCGAACCTGCCTTCCTTTTCGGCCTGGAACTAATCATATGTGGCCTGGAGAAACAGCTAA
AGTGCGAAAGCGGCGGGCCGGCCGACGCCCTTGACGATTTTGACTTAGACATGCTCCCAG
CCGATGCCCTTGACGACTTTGACCTTGATATGCTGCCTGCTGACGCTCTTGACGATTTTGA
CCTTGACATGCTCCCCGGGTAA (SEQ ID NO: 58)

GTPase HRas [Homo sapiens]:
MTEYKLVVVGAGGVGKSALTIQLIQNHFVDEYDPTIEDSYRKQVVIDGETCLLDILDTAGQEEYS
AMRDQYMRTGEGFLCVFAINNTKSFEDIHQYREQIKRVKDSDDVPMVLVGNKCDLAARTVESR
QAQDLARSYGIPYIETSAKTRQGVEDAFYTLVREIRQHKLRKLNPPDESGPGCMSCKCVLS
(SEQ ID NO: 59)

Substance P is position 58-68 of Protachykinin-1 [Homo sapiens]:
RPKPQQFFGLM (SEQ ID NO: 60)

Oxytocin is position 20-28 of Oxytocin-neurophysin 1 [Homo sapiens]:
CYIQNCPLG (SEQ ID NO: 61)

GCaMP6m:
ATGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGCAAATGG
GTCGGGATCTGTACGACGATGACGATAAGGATCTCGCCACCATGGTCGACTCATCACGTC
GTAAGTGGAATAAGACAGGTCACGCAGTCAGAGCTATAGGTCGGCTGAGCTCACTCGAGA
ACGTCTATATCAAGGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCGAACTTCAAGATCCGCC
ACAACATCGAGGACGGCGGCGTGCAGCTCGCCTACCACTACCAGCAGAACACCCCCATC
GGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCGTGCAGTCCAAACTTTCG
AAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGG
GATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGGGCGGTACCGGAGGGAGCATGGTGAGCA
AGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTA
AACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGTGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCT
GACCCTGAAGTTCATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGAC
CACCCTGACCTACGGCGTGCAGTGCTTCAGCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGA
CTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACATCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGAC
GACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCG
CATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGG
AGTACAACCTGCCGGACCAACTGACTGAAGAGCAGATCGCAGAATTTAAAGAGGCTTTCTC
CCTATTTGACAAGGACGGGGATGGGACAATAACAACCAAGGAGCTGGGGACGGTGATGC
GGTCTCTGGGGCAGAACCCCACAGAAGCAGAGCTGCAGGACATGATCAATGAAGTAGATG
CCGACGGTGACGGCACAATCGACTTCCCTGAGTTCCTGACAATGATGGCAAGAAAAGGGA
GCTACAGGGACACGGAAGAAGAAATTAGAGAAGCGTTCGGTGTGTTTGATAAGGATGGCA
ATGGCTACATCAGTGCAGCAGAGCTTCGCCACGTGATGACAAACCTTGGAGAGAAGTTAA
CAGATGAAGAGGTTGATGAAATGATCAGGGAAGCAGACATCGATGGGGATGGTCAGGTAA
ACTACGAAGAGTTTGTACAAATGATGACAGCGAAGTGA (SEQ ID NO: 62)

GCaMP6s:
ATGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGCAAATGG
GTCGGGATCTGTACGACGATGACGATAAGGATCTCGCCACCATGGTCGACTCATCACGTC
GTAAGTGGAATAAGACAGGTCACGCAGTCAGAGCTATAGGTCGGCTGAGCTCACTCGAGA
ACGTCTATATCAAGGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCGAACTTCCACATCCGCC

【図８－２１】

FIG. 8 cont'd

ACAACATCGAGGACGGCGGCGTGCAGCTCGCCTACCACTACCAGCAGAACACCCCCATC
GGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCGTGCAGTCCAAACTTTCG
AAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGG
GATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGGGCGGTACCGGAGGGAGCATGGTGAGCA
AGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTA
AACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGTGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCT
GACCCTGAAGTTCATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGAC
CACCCTGACCTACGGCGTGCAGTGCTTCAGCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGA
CTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACATCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGAC
GACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCG
CATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGG
AGTACAACCTGCCGGACCAACTGACTGAAGAGCAGATCGCAGAATTTAAAGAGGAATTCTC
CCTATTTGACAAGGACGGGGATGGGACAATAACAACCAAGGAGCTGGGGACGGTGATGC
GGTCTCTGGGGCAGAACCCCACAGAAGCAGAGCTGCAGGACATGATCAATGAAGTAGATG
CCGACGGTGACGGCACAATCGACTTCCCTGAGTTCCTGACAATGATGGCAAGAAAAGGGA
AATACAGGGACACGGAAGAAGAAATTAGAGAAGCGTTCGGTGTGTTTGATAAGGATGGCA
ATGGCTACATCAGTGCAGCAGAGCTTCGCCACGTGATGACAAACCTTGGAGAGAAGTTAA
CAGATGAAGAGGTTGATGAAATGATCAGGGAAGCAGACATCGATGGGGATGGTCAGGTAA
ACTACGAAGAGTTTGTACAAATGATGACAGCGAAGTGA (SEQ ID NO: 64)

CN1259 (1956 bp between ITRs):
CCTAGGACGCGTCCCTAAGCTGAGCTGAGACGTTTTAGTTATAAATGGCTTCTGTGCTTAG
CAATCTGCTCTTTTTATTCCCGTGTGGACTTTCCCTAGCTCTGGCCTTATGCTGCACTAGAA
AAGATTTAGCAAGGGGAGAGGAAGCAGCCTTCCTTACATAACTGGCCTCTTGTGAAAGGG
AGCAGCTGCTTGGTGGAAAAAGACATTCCCCTCCATGCATCCCTCTCCTTCTGCCTCTGGG
GGTTGCAGCTTGAGTCAGAACCAGGACCATTTAACTCCAACCTTTGAGGAAGAGACGCAC

【図８－２２】

FIG. 8 cont'd

CCTGGCCCCAGCCACGCCTGTTAGAATCTTCCTAGCTGAGTGACACAGTGACACTCAGCC
TCAGTTTCTCTGTAAACAAAATGAAGATAAGAGAGCTGACGAGGATGAAATGGAATAACAC
ACCGTGCGGTGCCTGGTACAGAGTGAGCCCCAGAACTGTTGACGCGGCCTCCTTGTGGCT
GTCTGGCTTGACCCGGAGTGACTCTGCCTCCCAGTTCTCCGGGATGGGAAGGTGATCCCT
GTTTGAGATACCAATTTATAAGAAACCGAGCCCGGGAGCTATTTAGAGGTGAGGTGATAAA
CCAGGAGGCCGGCTCCTTCATCCCGGTCATCACGAGAGCTCGGGCTGGGCATAAAAGTCA
GGGCAGAGCCATCTATTGCTTACATTTGCTTCTGGGATCCAGATCTTTCGAAGCTAGCGCT
ACCGGTCGCCACCATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCC
TGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAG
GGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCACCACCGGCAAGCTGCC
CGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCGTGCAGTGCTTCGCCCGCT
ACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCC
AGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGT
TCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGAC
GGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAACGTCTATATCACC
GCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGAC
GGCGGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGT
GCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCAAGCTGAGCAAAGACCCCAACGA
GAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCA
TGGACGAGCTGTACAAGTAAGTCGACGGCCGCGGTCGTGAGGCACTTCTTAAGTCGCCA
CCTGCATGTGTCAGAGGTTTTCACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGGCAGCTGCGGTAA
TACATCCTAAACTCGCCTTGCAGCACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGA
GGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGA
TGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTCACACCGCATATGGTGCACTCTCA
GTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTG
ACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCT
CCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTCACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGGCAGCTGC
GGTAATACAGCTCCAAGCTGGCCGCATGCAGATCCGCGGTACATTAGGAAATGCTTGCAT
GCCTGCAGGTCGACTCTAGAGGATCCCCGGGTACCGAGCTCGAATTCACTGGCCGTCGTT
TTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCCTGGCGTTACCCAACTTAATCGCCTTGCAGCACAT
CCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACAG
TTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGC
GGTATTTCACACCGCATATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAA
GCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGG
CATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTCAC
CGTCATCACCGAAACGCGCGAGGCAGCTGCGGTAATACATCCTAAACTCGCCTTGCAGCA
CATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAA
CAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTG
TGCGGTATTTCACACCGCATATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAG
TTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTC
CCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTT
TCACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGGCAGCTGCGGTAATACAGCTCCAAGCTGGCCGCA
TGCAGATCCGCGGTACATTAGGAAATGCTTGCATGCCTGCAGGTCGACTCTAGT (SEQ ID NO: 65)

CN1621 (2170 bp between ITRs):
GCGGCCGCAACGCGTTTAGAACAATGGCTGGCCCATAGTAAATGCCGTGTTAGTGTGTTA
GTTGCTGTTCTTCCACGTCAGAAGAGGCACAGACAAATTACCACCAGGTGGCGCTCAGAG
TCTGCGGAGGCATCACAACAGCCCTGAATTTGAATCCTGCTCTGCCACTGCCTAGTTGAGA
CCTTTTACTACCTGACTAGCTGTTTGTGTATTTTAGGTGTTTGTTTCATCAAGGTCAGGGGC
CTTACCTCTCCTAGTATCATGAGGAGGATCTCAAAGCAGGGAAGGGAAGCCAGCTGAGGG
ACCCCTGAGAGGAGATCAGGGGATAAATACTTTGCAACAGAATCCCCATGGGAAACATGA
CAAAATTAGTAACAGGAATGGAGCCTCCCTCAGAGGATACATGAATCGTTGAGTTGAAAAT
AACCACAAGGTCATCAAATCCAGCTGCCACCAACTGCCTGAATATTTTCAACAAATTTTTGA
ACAAGCAGTCCTCCAGCCTCCTCCAGCTGCATCCAGCAGCTCAGTGCTCCACCTGACAGC
CTCTTCTGATAGCGTGAAGGCTCAGAAAGCCCCTGTGGGGCCCAGCACATCCTGGGGCAG
GCCTCTAGTGGGCAGAGGGCAGCATACTGGGGTCTGGATCTAACACACTCCTCCATCCAG
GTGGTATATTTATAGCCCTGTGCTTTACAGAAAAGACTTCTGATGAGATCAAGACTTTAGGC
TGTTTATGTGGCTTCTTTCATGAGCCAACTGAATTCGATATCATAATCAACCATAGGTACCG
AGCTCGGGATTCAGCCGGGAGCTTAGGGAGGGGAGGTCACTTCATAAGGGCCTGGGGGG
GGAGTTGGAGCCACGAGTCGTCCAGCCGGAGCCCCGTGTGGCTGAGCTCCGGCCTCAGA
AGCATCCCCGGGTTGGATCCTTCGAAGCTAGCGCTACCGGTCGCCACCATGGTGAGCAAG
GGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAA
CGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGA
CCCTGAAGCTGATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACC
ACCCTGGGCTACGGCGTGCAGTGCTTCGCCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGA
CTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGA

【図８－２３】

FIG. 8 cont'd

CGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACC
GCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTG
GAGTACAACTACAACAGCCACAACGTCTATATCACCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATC
AAGGCCAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCGGCGTGCAGCTCGCCGACCA
CTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCT
GAGCTACCAGTCCAAGCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCT
GGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAAGTCGA
CATCATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTT
GCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCG
TATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCCACGGCGGAACTCA
TCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCC
GTGGCTCGAGAGATCTTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCC
CCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGG
AAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGG
ACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCACGTGCGGACCGAGCGGCC
GC (SEQ ID NO: 127)

CN2157 (1982 bp between ITRs):
GCGGCCGCACGCGTCTGGCCTTGGTCTCTCCTGGGCTAGAACAGGCCCCTTGTCTGCCTC
CCTGAATCACTCTTGAGGCTGGGCATGCACCTTCCCCCACTCCAGATGTGCTGACAGCAG
AAATGCCAACCCCTCCCTTGAGGGCCAGTGAATTCAGCAGTGACAGGTCACTCTCTGAGC
GAGACTGGTTCTCCCTTCATCCGCTTGTAAAGGGAAAAACAGCCTCGGCCTCTGAGCCTG
GCACCACCAGGTTTGGCCAGTCTTGGTTGTTTGCCTAAGTCCCAGTGCCTTCAGTTCCCAT
CCCTCTTCTCTGACCCCCAACTCCTGAGCCCCTTGCCTGTCACCCTCCCCACCCACGCT
GCTGCATGTGCCAACCCCCCACCCAGGAGAAAACGAGGCTCTTGGAAGGGAATAAATGGA
GGCTCTGTGCAGGCTTGCAGCTGAAATGGCCCTGTGCGCGGCCACAGATGGGCCTCCTC
TCCCCCTCCACATTTCTGCATCAACAAAGCGTGACCTTGTTTGGATGACAGTCGCCCCATG
TTTTCCCCATGACAATGCTTGCCTTGCCTTTGCCTCCCAGCGGGCTGTCTCAGGACATCTC
TGTTCCCTGAAATTGGGAAAGGGTGGTGGGGTGGAAGAGCTCGGGCTGGGCATAAAAGTC
AGGGCAGAGCCATCTATTGCTTACATTTGCTTCTGGGATCCAGATCTTTCGAAGCTAGCGC
TACCGGTCGCCACCATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATC
CTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGA
GGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCACCACCGGCAAGCTGC
CCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCGTGCAGTGCTTCGCCCGC
TACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTC
CAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAA
GTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGG
ACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAACGTCTATATCA
CCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGG
ACGGCGGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCC
GTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCAAGCTGAGCAAAGACCCCAAC
GAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGG
CATGGACGAGCTGTACAAGTAAGTCGACGGCCGCGGTCGTGAGGCACTTCTTAAGTCGCCA
TCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTT
TACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTT
TCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGCC
TGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGCTCG
AGAGATCTTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCC
TTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCAT
CGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAG

【図８－２４】

FIG. 8 cont'd

GGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGAGATCTCACGTGCGGACCGAGCGGCCGC (SEQ ID NO: 128)

CN2339 (2450 bp between ITRs):

GCGGCCGCACGCGTCCCTAAGCTGAGCTGAGACGTTTTAGTTATAAATGGCTTCTGTGCTT
AGCAATCTGCTCTTTTTATTCCCGTGTGGACTTTCCCTAGCTCTGGCCTTATGCTGCACTAG
AAAAGATTTAGCAAGGGGAGAGGAAGCAGCCTTCCTTACATAACTGGCCTCTTGTGAAAGG
GAGCAGCTGCTTGGTGGAAAAAGACATTCCCCTCCATGCATCCCTCTCCTTCTGCCTCTGG
GGGTTGCAGCTTGAGTCAGAACCAGGACCATTTAACTCCAACCTTTGAGGAAGAGACGCA
CCCTGGCCCCAGCCACGCCTGTTAGAATCTTCCTAGCTGAGTGACACAGTGACACTCAGC
CTCAGTTTCTCTGTAAACAAAATGAAGATAAGAGAGCTGACGAGGATGAAATGGAATAACA
CACCGTGCGGTGCCTGGTACAGAGTGAGCCCCAGAACTGTTGACGCGGCCTCCTTGTGG
CTGTCTGGCTTGACCCGGAGTGACTCTGCCTCCCAGTTCTCCGGGATGGGAAGGTGATCC
CTGTTTGAGATACCAATTTATAAGAAACCGAGCCCGGGAGCTATTTAGAGGTGAGGTGATA
AACCAGGAGGCCGGCTCCTTCATCCCGGTCATCACGAGAGCTCGATTCAGCCGGGAGCTT
AGGGAGGGGAGGTCACTTCATAAGGGCTTGGGGGGGGAGTTGGAGCCACGAGTCGTCCA
GCCGGAGCCCCGTGTGGCTGTGCTCCGGCCTCAGAAGCATCCCCGGATCCTTCGAAGCT
AGCGCTACCGGTCGCCACCATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGC
CCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAG
GGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCACCACCGGCAA
GCTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCGTGCAGTGCTTCG
CCCGCTACCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCT
ACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAG
GTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAG
GAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAACGTCTAT
ATCACCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCACAACATC
GAGGACGGCGGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGG
CCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCAAGCTGAGCAAAGACCC
CAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCT
CGGCATGGACGAGCTGTACAAGTCCGGACTCAGATCTGGAGGCTCCGGAGGCCCAGAGC
CAGCGAAGTCTGCTCCCGCCCCGAAAAAGGGCTCCAAGAAGGCGGTGACTAAGGCGCAG
AAGAAAGGCGGCAAGAAGCGCAAGCGCAGCCGCAAGGAGAGCTATTCCATCTATGTGTAT
AAGGTTCTGAAGCAGGTCCACCCTGACACCGGCATTTCGTCCAAGGCCATGGGCATCAGTT
AACTCGTTTGTGAACGACATTTTCGAGCGCATCGCAGGTGAGGCTTCCCGCCTGGCGCAT
TACAACAAGGCGCTCGACCATCACCTCCAGGGAGATCCAGACGGCCGTGCGCCTGCTGCTG
CCTGGGGAGTTGGCCAAGCACGCCGTGTCCGAGGGTACTAAGGCCATCACCAAGTACAC
CAGCGCTAAGTAATGAGTCGACGGCGCGCCCCTGCAGGGAATTCGATATCATAATCAACC
TCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCT
ATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTT
CTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTT
GCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGCTCGAGAGAT
CTTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTT
GACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCAT
TGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGA
GGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCACGTGCGGACCGAGCGGCCGC (SEQ ID NO: 66)

CN1280 (1930 bp between ITRs):

CCTAGGACGCGTGAAGCCGAGCTGAGCATTTGGAGTTTGAAATGTTTCCGTACTTAGCAAT
CTGCTCCTCTATTCCCGGGCGGACTTCCGCCTAGCTCCGGCCTTATGCTGCACCTAGATAAGA
TGGAGCAGGGAGAGGACACGGCACTACTTATGTAACCGGCCTCTTGAAAAATGGAGCAGC
GGTCAGGGCGGAACAAGACGTCCTCTCTCTACGCATCCCTCTCCTTTCCCTGCTAAGGCT

【図８－２５】

FIG. 8 cont'd

GCAGCTGGAGTCAGAGGCAGGGCTGTTCCAATCTGTCTTTGATCAGTAACGCAGCCAGCC
TCCAGCCTCCGTCAGCCTCCTCATGGCTGAGACCCGGCCTCAGTTTCCCCCACTTACATC
CCGAGGATCAGAGCCTGTGAGGATGAAATGGGATAAGGTAGCTGGAACCGTCTGGCAGA
GAGCGAGTCCTCAGGACTGTTGATGCCTGTGGCTGCCTGGCTTGACCCCAAGTGACCCCG
CCTCCTCATCCTGCAGCAGGAGAAAGTGATCCTGTTTGCGGCACCCATCTATAAGAAACTG
AGCCCTGGAGCTATTTTGAGGCGAGGTGAGGTGATAAACCAGGAGCTGGGCCCTTGCTAT
GGTCATCAGAACGGAGCTCGGGCTGGGCATAAAAGTCAGGGCAGAGCCATCTATTGCTTA
CATTTGCTTCTGGGATCCAGATCTTTCGAAGCTAGCGCTACCGGTCGCCACCATGGTGAG
CAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACG
TAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAG
CTGACCCTGAAGCTGATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGT
GACCACCCTGGGCTACGGCGTGCAGTGCTTCGCCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGC
ACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAA
GGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGA
ACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAG
CTGGAGTACAACTACAACAGCCACAACGTCTATATCACCGCCGACAAGCAGAAGAACGGC
ATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCGGCGTGCAGCTCGCCGA
CCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACT
ACCTGAGCTACCAGTCCAAGCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCC
TGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAAG
TCGACGGCGCGCCGCGGCCGCGAATTCGATATCATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTG
TGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTT
TAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAAT
CCTGGTTAGTTCTTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAG
GGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGCTCGAGCGACTGTGCCTTCTAGTTGCC
AGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCA
CTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATT
CTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGC
ATGACTAGT (SEQ ID NO: 67)

CN2045 (2073 bp between ITRs):

GCGGCCGCACGCGCCGGTACCGAAGCTACCCCTAACACACTATTCTACACACAGAAAATG
CTCTTCACTAGGAAGCTACCCCTAACACACTATTCTACACACAGAAAATGCTCTTCACTAGG
AAGCTACCCCTAACACACTATTCTACACACAGAAAATGCTCTTCACTAGACGCGTTCACAG
CTCCTTGGTCTGAACTGGTACCCAGGATCAAGATGTCCCTCCCATGATTCTAATCTCCAGC
CCCCTTACACCATAGTCACTTCCAAACTCTGGATTTCTTAACATTGCAGTTTGCTTCCAAAA
AAAAATTAAAAAAAAAACCTCATCTGGGCATTAGAAGTCATTCTGAAGAGGCTGTCCTATAT
CTCAGTGCAATTTCCTACTTATCCACTCCCGACTATACCCTGCTTTCATCAGATTGCAACTG
ACCTAATTTGTAAAGACTTCAGTGAAAAGAGCCTCATTAAAAGCCTTCATCTCTTTTGCAGC
CTCTCTTTCCTCCCTCAAATGATCCAGGTCAGAATGGCCCAATAAAAATAGCTGGGAAAATT
ACAAAGTCACTCAAGACTCTGCCAGGAGTAGAGATTTTAAGAATTAGTGACAGACATATACT
GTCTAGGAGTAGGGTGGGAGTGGGTTGCATGGCTTAGGGACATAGAGAGCTCGATTCAGC
CGGGAGCTTAGGGAGGGGAGGTCACTTCATAAGGGCTTGGGGGGGGAGTTGGAGCCACG
AGTCGTCCAGCCGGAGCCCCGTGTGGCTGTGCTCCGGCCTCAGAAGCATCCCCGGATCC
AGATCTTTCGAAGCTAGCGCTACCGGTCGCCACCATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTT
CACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCA
GCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATC
TGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGGGCTACGG
CGTGCAGTGCTTCGCCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGC
CATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAA
GACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGG

【図８－２６】

FIG. 8 cont'd

GCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACA
GCCACAACGTCTATATCACCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGA
TCCGCCACAACATCGAGGACGGCGGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACC
CCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCAA
GCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGC
CGCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAAGTCGACGGCGCGCCGCGGC
CGCGAATTCGATATCATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATT
CTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCT
ATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCCAC
GGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCA
CTGACAATTCCGTGGCTCGAGAGATCTTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTG
TTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTA
ATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGGTGGG
GTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGAGATCTCACG
TGCGGACCGAGCGGCCGC (SEQ ID NO: 68)

CN1932 (2272 bp between ITRs):

GCGGCCGCAACGCGTTTAGAACAATGGCTGGCCCATAGTAAATGCCGTGTTAGTGTGTTA
GTTGCTGTTCTTCCACGTCAGAAGAGGCACAGACAAATTACCACCAGGTGGCGCTCAGAG
TCTGCGGAGGCATCACAACAGCCCTGAATTTGAATCCTGCTCTGCCACTGCCTAGTTGAGA
CCTTTTACTACCTGACTAGCTGTTTGTGTATTTTAGGTGTTTGTTTGCGTCCCTAAGCTGAG
CTGAGACGTTTTAGTTATAAATGGCTTCTGTGCTTAGCAATCTGCTCTTTTTATTCCCGTGT
GGACTTTCCCTAGCTCTGGCCTTATGCTGCACTAGAAAAGATTTAGCAAGGGGAGAGGAA
GCAGCCTTCCTTACATAACTGGCCTCTTGTGAAAGGGAGCAGCTGCTTGGTGGAAAAAGA
CATTCCCCTCCATGCATCCCTCTCCTTCTGCCTCTGGGGGTTGCAGCTTGAGTCAGAACCA
GGACCATTTAACTCCAACCTTTGAGGAAGAGACGCACCCTGGCCCCAGCCACGCCTGTTA
GAATCTTCCTAGCTGAGTGACACAGTGACACTCAGCCTCAGTTTCTCTGTAAACAAAATGAA
GATAAGAGAGCCGACGAGGATGAAATGGAATAACACACCGTGCGGTGCCTGGTACAGAGT
GAGCCCCAGAACTGTTGACGCGGCCTCCTTGTGGCTGTCTGGCTTGACCCGGAGTGACTC
TGCCTCCCAGTTCTCCGGGATGGGAAGGTGATCCCTGTTTGAGATACCAATTTATAAGAAA
CCGAGCCCGGGAGCTATTTAGAGGTGAGGTGATAAACCAGGAGCCGGCTCCTTCATCCC
GGTCATCACGAGAATTCGATATCATAATCAACCATAGGTACCGAGCTCGGGATTCAGCCGG
GAGCTTAGGGAGGGGAGGTCACTTCATAAGGGCCTGGGGGGGGAGTTGGAGCCACGAGT
CGTCCAGCCGGAGCCCCGTGTGGCTGAGCTCCGGCCTCAGAAGCATCCCCGGGTTGGAT
CCTTCGAAGCTAGCGCTACCGGTCGCCACCATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCAC
CGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCG
TGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCTGC
ACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCGT
GCAGTGCTTCGCCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCAT
GCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGAC
CCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCA
TCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCC
ACAACGTCTATATCACCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCC
GCCACAACATCGAGGACGGCGGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCC
ATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCAAGCTG
AGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGC
CGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAAGTCGACATCATAATCAACCTCTGG
ATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTG
GATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCT
CCTTGTATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCG
CTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGCTCGAGAGATCTTCGA

【図８－２７】

FIG. 8 cont'd

CTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCT
GGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTG
AGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTG
GGAAGACAATAGCAGGCATGCACGTGCGGACCGAGCGGCCGC (SEQ ID NO: 69)

CN1528 (2359 bp between ITRs):

GCGGCCGCAACGCGTTTAGAACAATGGCTGGCCCATAGTAAATGCCGTGTTAGTGTGTTA
GTTGCTGTTCTTCCACGTCAGAAGAGGCACAGACAAATTACCACCAGGTGGCGCTCAGAG
TCTGCGGAGGCATCACAACAGCCCTGAATTTGAATCCTGCTCTGCCACTGCCTAGTTGAGA
CCTTTTACTACCTGACTAGCTGTTTGTGTATTTTAGGTGTTTGTTTGCGTCCCTTAGCCGG
CAGGAGCAGCCTGATTTTAGTGACTCGTTCAGAAGGGAGGTGCAGCTGGAAGGTTGTGTT
TATTAAAGCCCAAGTGACTGGAGGTAAATGCAGGTGTGTTCAGGAAATGTAGCTGGTTCAC
CTCTCAGTAGGCACAAGGCCAAAGTCAGCCGACTTGCAGATTGTAATGCCGGTTCTCCCA
CCCAGAGGTTATTTGAGTTCATCCAGCACTGCAGCTGAGCAGAATGCTGCAGTCAGGGTG
ACACAATGCAAACTGGAGCCATGTCCTCAAGGGCATGCCAATCAAACCAACTTTAACCTTC
GCTGGTTTGTGGCTGCTGACCTAGAGAGGAATTTGTTATATGGCTGAGGTCCTGTCCTACC
TAAGCCAGACTCCAGTGCAAAAAAAAATCCTGTCAGATGCGCCTTCTTCTCTGTCTCCAT
CTCCCTCTCTGCCTCCCGTTTCCCCTTTACTCTTTACTGTTAGTTGGCCTGGGGTTCCTGG
GCTGAAGTGGAGTTTCCTCCTGTCTCCGTGTGTTTGCTGCTCTGGTTTGCTCTTCTTCCAG
GGCCCCTTGGTAAAAGAAGAGCTGCTGACAGGGTAGAGTGGAGGTGGGGAAGTGACCAC
CAGACTGGGAGTGATGTAGGTTGTGGTCATCAATGATGTAGGTTGCTGTCACCAGGACACT
CAAATCAGCTGTGACCAGAGCCTGCAATGACAACGTGGAATTCGATATCATAATCAACCAT
AGGTACCGAGCTCGGGATTCAGCCGGGAGCTTAGGGAGGGGAGGTCACTTCATAAGGGC
CTGGGGGGGGAGTTGGAGCCACGAGTCGTCCAGCCGGAGCCCCGTGTGGCTGAGCTCC
GGCCTCAGAAGCATCCCCGGGTTGGATCCTTCGAAGCTAGCGCTACCGGTCGCCACCATG
GTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGG
CGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACG
GCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCACC
CTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCGTGCAGTGCTTCGCCCGCTACCCCGACCACATGAA
GCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTT
CTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCC
TGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGG
CACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAACGTCTATATCACCGCCGACAAGCAGAAG
AACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCGGCGTGCAGCTC
GCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAA
CCACTACCTGAGCTACCAGTCCAAGCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACAT
GGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACA
AGTAAGTCGACATCATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTC
TTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTA
TTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCCACG
GCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCAC
TGACAATTCCGTGGCTCGAGAGATCTTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGT
TTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAA
TAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGG
TGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCACGTGCGGAC
CGAGCGGCCGC (SEQ ID NO: 70)

CN2710 (1680 bp between ITRs):

GCGGCCGCACGCGTTGGGCTTGATAGACAGACAGCTTCAGGTTTCCCGGGTTCCAGCAGA
CTTCCAGCCCCTACCTGGCCTACTCTGTGATGACACAGAGCTGATGAAAGGCTGATGCAAGT
TGGAAGAAGGGAATGAAACAGACTCTGTGGGGCAGATGGAGCTGCTGCCGGCCCCGTGG

【図８－２８】

FIG. 8 cont'd

GACACAGGTCCCTGTTCCACCTGCCTGTTTGCACCTGCTGATGTAATCACCCGGCCGCCTT
GGCTCAGGGCTGGGCCTGCTCACCTGGTTTTCTAAGGGAGCTGCAGGTGGCGGGTGAGA
GGGCAGGAGGGCAGGGGATGACACAAGTGTCCCAGGGAGCTCGGGCTGGGCATAAAAGT
CAGGGCAGAGCCATCTATTGCTTACATTTGCTTCTGGGATCCAGATCTTTCGAAGCTAGCG
CTACCGGTCGCCACCATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCAT
CCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCG
AGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCACCACCGGCAAGCTG
CCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCGTGCAGTGCTTCGCCCG
CTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGT
CCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAA
GTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGG
ACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAACGTCTATATCA
CCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGG
ACGGCGGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCC
GTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCGCCCTGAGCAAAGACCCCAAC
GAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGG
CATGGACGAGCTGTACAAGTAAGTCGACGGCGCGCCGCGGCCGCGAATTCGATATCATAA
TCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTT
TACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTT
TCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGCC
TGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGCTCG
AGAGATCTTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCC
TTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCAT
CGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAG
GGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGAGATCTCACGTGCGGACCGAGCGGCCGC
(SEQ ID NO: 71)

CN1533 (2212 bp between ITRs):

GCGGCCGCAACGCGTTTAGAACAATGGCTGGCCCATAGTAAATGCCGTGTTAGTGTGTTA
GTTGCTGTTCTTCCACGTCAGAAGAGGCACAGACAAATTACCACCAGGTGGCGCTCAGAG
TCTGCGGAGGCATCACAACAGCCCTGAATTTGAATCCTGCTCTGCCACTGCCTAGTTGAGA
CCTTTTACTACCTGACTAGCTGTTTGTGTATTTTAGGTGTTTGTTTAATGGGGCCTCAGTTT
CTCCCTTGGGATTAAGTGGGTACCAGGCAGGACAAAATAAGCCACCTGTGCCATTCTACCC
TTTCCATCCTGCTGTTTTTCCACCCTGCAGCTGCTTTCTCAAAGAATCCCTGAATCTCCTCT
CTAAATAGTGCAAGCTTGCTGTTGGGAACACCCACAGATGCACTCTACAAATACACAACTC
ACTTTGAGTAATCATATTGATTCGGAATTATCGGCCATTCAAATACCTCATTGAAGATGCCA
TCTGGGATGTTATTGCTCTTCAGAGGTAGATCATATTCTGAGAAAATCTGTCAAAATGTAGA
AATAACTCATCAAAATGGCCATTGCAGAATCTAGCTGCACTTCTTAAGGAAGCAGACTCTGA
TGCTGCGGGTTTCATTGCCCCTAAGTGAGATGCTGAAGGAAGAAGGGCTGTTTCTTTTCTG
TTTTCAAGTGTCATGAGAAATTTAAAGTTCAGGAATGTGCAAGTTCAGAGTGCTCCTGGACT
CCTTTGCTCATTCAGAGACATCTCACTGAAAACAAACATTCCTCAAGGTTATCTCTGGTCCT
GGGAATTCGATATCATAATCAACCATAGGTACCGAGCTCGGGATTCAGCCGGGAGCTTAG
GGAGGGGAGGTCACTTCATAAGGGCCTGGGGGGGGAGTTGGAGCCACGAGTCGTCCAGC
CGGAGCCCCGTGTGGCTGAGCTCCGGCCTCAGAAGCATCCCCGGGTTGGATCCTTCGAA
GCTAGCGCTACCGGTCGCCACCATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGG
TGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGC
GAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCACCACCGG
CAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCGTGCAGTGCT
TCGCCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAG
GCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCG
AGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCA

【図８－２９】

FIG. 8 cont'd

AGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAACGTCT
ATATCACCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCACAACA
TCGAGGACGGCGGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGAC
GGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCAAGCTGAGCAAAGAC
CCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCAC
TCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAAGTCGACATCATAATCAACCTCTGGATTACAAAA
TTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCT
GCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTAT
AAATCCTGGTTAGTTCTTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGG
ACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGCTCGAGAGATCTTCGACTGTGCC
TTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGT
GCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGT
GTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGAC
AATAGCAGGCATGCACGTGCGGACCGAGCGGCCGC (SEQ ID NO: 72)

CN1674 (1902 bp between ITRs):

GCGGCCGCAACGCGTTTAGAACAATGGCTGGCCCATAGTAAATGCCGTGTTAGTGT
GTTAGTTGCTGTTCTTCCACGTCAGAAGAGGCACAGACAAATTACCACCAGGTGGCGCTCA
GAGTCTGCGGAGGCATCACAACAGCCCTGAATTTGAATCCTGCTCTGCCACTGCCTAGTTG
AGACCTTTTACTACCTGACTAGCTGTTTGTGTATTTTAGGTGTTTGTTTAATGGGGCTTCTC
TTGGGTTTATGACATGTGCTCCATTGTACTAATCCATTTCTCACAGTTCCATCTCTCATAGC
AATTCATGTAATTGCTGCAATTTTAACATTTTGGAACGTATGTAGTGGGGGAGGGGTGCAA
GAAGATCTGGCAGTTTCTGCTACAGCTAGCTAATGGCTAATGGGGGTGCCCCATAGATCTT
TGTGGCAAAACAAAGAGTTAGACAGTGCAAAACAAGCTCTGGAAGGAACAGGGTCTGGCA
GGAGAGAATTCGATATCATAATCAACCATAGGTACCGAGCTCGGGATTCAGCCGGGAGCT
TAGGGAGGGGAGGTCACTTCATAAGGGCCTGGGGGGGGAGTTGGAGCCACGAGTCGTCC
AGCCGGAGCCCCGTGTGGCTGAGCTCCGGCCTCAGAAGCATCCCCGGGTTGGATCCTTC
GAAGCTAGCGCTACCGGTCGCCACCATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGG
TGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCC
GGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCACCAC
CGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCGTGCAGT
GCTTCGCCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCG
AAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCG
CCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGAC
TTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAAC
GTCTATATCACCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCACA
ACATCGAGGACGGCGGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGC
GACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCAAGCTGAGCAAA
GACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGAT
CACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAAGTCGACATCATAATCAACCTCTGGATTACA
AAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATAC
GCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTG
TATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCT
GGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGCTCGAGAGATCTTCGACTGTG
CCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAG
GTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAG
GTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAG
ACAATAGCAGGCATGCACGTGCGGACCGAGCGGCCGC (SEQ ID NO: 74)

CN2043 (2152 bp between ITRs):

GCGGCCGCACGCGCCGGTACCGAAGCTACCCCTAACACACTATTCTACACACAGAAAATG
CTCTTCACTAGGAAGCTACCCCTAACACACTATTCTACACACAGAAAATGCTCTTCACTAGG
AAGCTACCCCTAACACACTATTCTACACACAGAAAATGCTCTTCACTAGACGCGTAGGTGG
AGTGAAGACTGAGAGGGGTGGTAGGGGGAGATGAGGCCGGGAGGAGGAGATACACCC
TCAGGGATGGAGAGCCAACAAAGATTCTAAACGAGGAGTTCTGCAGTGAGACTGGCATTTT
GGAACAATCGTCCTGGTTTTGGTTGAGAGCACAACTTAGAGAACAGAGGCTAGAGGTGGC
AGGCTGGAGTGACAGCCTACTTGCAGCTGTCCAGCCAATTAAGCCCTGTAGGAAGAATGGC
TGATGCCGCAGTCTATGTGATGCTGAACTGCGGTAGCCAGGCTGACCTGGCCCCAATCCC
GGGCTGTGACTGACCTTCAGATGCAGGCAGCAGAGAGAAGAGGACAAAGTGCACCCGCT
GGGGAAAGGCAAGCAGCTGGCACCCAGGGCACCAAAGACCCGCACAGTGAGCATCAAGG

【図８－３０】

FIG. 8 cont'd

GCGGCCGCAACGCGTTTAGAACAATGGCTGGCCCATAGTAAATGCCGTGTTAGTGTGTTA
GTTGCTGTTCTTCCACGTCAGAAGAGGCACAGACAAATTACCACCAGGTGGCGCTCAGAG
TCTGCGGAGGCATCACAACAGCCCTGAATTTGAATCCTGCTCTGCCACTGCCTAGTTGAGA
CCTTTTACTACCTGACTAGCTGTTTGTGTATTTTAGGTGTTTGTTTGCCTGTGGGACTCTGT
GTGAGTATCCTCTCTGGAGCAATGCCTCTGTGCAATCTCTAGAAAACTCCCTATGTTAGTCT
CGAACCCACATGGATTGAAGGATTCTCCTGTAGCTAAGATTTTAAAAGACCATGGCAGCAC
TGGGGAGCCCTGGAAGTCTCCCTCTTATCCTATACCATGTCTGGGAGCTTCTCTTGGCTCC
CTGCCAACCCTAGCCAAGCAGGAGGTCTTGCTTCCCTCTCCTTACTAGCCGGGTAGCTTC
CCTTCACTTCTGTGTTGAATCCCAGTGTCTCTCCTAGACAATCTATTTTAAGTGTGAATATCT
ACTTGCTATTTTGGTTCCTCTCTGTGGAGGAGTGTACTAGCTGCATCTAGTCAGCCATCTTG
AATCTTCCCCCGCTTTTGTAAAGTGTTTCTTAATTTAGGTTTCCCTGATGTTTCTTTATGATT
CTGTTCAGGTTATGCTTCTGTGGCAGGAATATCACAGGAGCATTGTTGTTCTCTTCTCATTG
CATTAGATTAGGTGACACATGATTTGGATTTGTCCTATTATCGGTGATGTTAACTTTGATCAT
TTGATCAAGGTGATATCTGCCAGGTTTCTGCACTGTTAAGTTACTGTTTTCTCTTTTGCAATT
AATATATGTTTTGTGGGGAAATTTTTCAAGACTGTTTAAAATATCCCCGTTGTCATAAAACTT
TCACAGAATTCGATATCATAATCAACCATAGGTACCGAGCTCGGGATTCAGCCGGGAGCTT
AGGGAGGGGAGGTCACTTCATAAGGGCCTGGGGGGGGAGTTGGAGCCACGAGTCGTCCAGA
GCCGGAGCCCCGTGTGGCTGAGCTCCGGCCTCAGAAGCATCCCCGGGTTGGATCCTTCG
AAGCTAGCGCTACCGGTCGCCACCATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGT
GGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCG
GCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCACCACC
GGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCGTGCAGTGC
TTCGCCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAA
GGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGC
CGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACT
TCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAACG
TCTATATCACCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCACA
ACATCGAGGACGGCGGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGC
GACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCAAGCTGAGCAAA
GACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGAT
CACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAAGTCGACATCATAATCAACCTCTGGATTACA
AAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATAC
GCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTG
TATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCT
GGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGCTCGAGAGATCTTCGACTGTG
CCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAG
GTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAG
GTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAG
ACAATAGCAGGCATGCACGTGCGGACCGAGCGGCCGC (SEQ ID NO: 75)

CN2085 (1680 bp between ITRs):

GCGGCCGCACGCGTTGCAGAGGGAAGATGAAGTCTTTGATGATAGCCAACTTAGTGTCAA
TAAGTGGCTTTCTTTGAGACATATTCAGATGGGAACGTCTTGCTTGCCAATTGCCATAGAAA
TCTTAACACACCATGAAGATTGTCCAAGCGCCAAGCCTTCCGTTCTGGACTAAATTACTTTG
AAGTGGCTCAGGACGAGCAGTGGTCAATTTTAACTCTATAGACTGGACAGAAGAGGCTGG
GAGTGGGAGATTGTGCGTTTTAAAGCAGAAAATAAGAAGGGGAAACTTGTTTTATACACTC
TATACAAGCTTCTGCTCATTGTCAGATATCTGAGCTCGGGCTGGGCATAAAAGTCAGGGCA
GAGCCATCTATTGCTTACATTTGCTTCTGGGATCCAGATCTTTCGAAGCTAGCGCTACCGG
TCGCCACCATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTC
GAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCG
ATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGC
CCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCGTGCAGTGCTTCGCCCGCTACCCC
GACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAG
CGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAG
GGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAA
CATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAACGTCTATATCACCGCCGA
CAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCG
GCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTG
CTGCCCGACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCAAGCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAG
CGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGA
CGAGCTGTACAAGTAAGTCGACGGCGCGCCGCGGCCGCGAATTCGATATCATAATCAACC
TCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCT
ATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTT
CTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTT
GCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGCTCGAGAGAT
CTTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTT
GACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCAT
TGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGA
GGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGAGATCTCACGTGCGGACCGAGCGGCCGC (SEQ
ID NO: 76)

CN2085 (1680 bp between ITRs):

GCGGCCGCACGCGTTGCAGAGGGAAGATGAAGTCTTTGATGATAGCCAACTTAGTGTCAA
TAAGTGGCTTTCTTTGAGACATATTCAGATGGGAACGTCTTGCTTGCCAATTGCCATAGAAA
TCTTAACACACCATGAAGATTGTCCAAGCGCCAAGCCTTCCGTTCTGGACTAAATTACTTTG
AAGTGGCTCAGGACGAGCAGTGGTCAATTTTAACTCTATAGACTGGACAGAAGAGGCTGG
GAGTGGGAGATTGTGCGTTTTAAAGCAGAAAATAAGAAGGGGAAACTTGTTTTATACACTC
TATACAAGCTTCTGCTCATTGTCAGATATCTGAGCTCGGGCTGGGCATAAAAGTCAGGGCA
GAGCCATCTATTGCTTACATTTGCTTCTGGGATCCAGATCTTTCGAAGCTAGCGCTACCGG
TCGCCACCATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTC
GAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCG
ATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGC
CCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCGTGCAGTGCTTCGCCCGCTACCCC
GACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAG
CGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAG
GGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAA
CATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAACGTCTATATCACCGCCGA
CAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCG
GCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTG
CTGCCCGACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCAAGCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGC
GCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGAC
GAGCTGTACAAGTAAGTCGACGGCGCGCCGCGGCCGCGAATTCGATATCATAATCAACCT
CTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTA
TGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTT

【図８－３２】

FIG. 8 cont'd

CTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTT
GCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGCTCGAGAGAT
CTTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTT
GACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCAT
TGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGA
GGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGAGATCTCACGTGCGGACCGAGCGGCCGC (SEQ
ID NO: 76)

CN2102 (1850 bp between ITRs):

GCGGCCGCACGCGTTGGCTCTGGCAAAGGATGGAGATTTTTTTTTTAACCTATTCTTTTGA
GAATAAGGAGGGTCTTTGTTTCTCTTCCCTGGGAACCGAGCAGCCCCTTTCTCTGAGGGTA
GAGTTGGGGCATGGCTCAGCAGAACGACAGTCATCCTGGCTAGTAAGACTCAGAGGCTGG
CCTTCAAAGGCTTGAGCTCCTGGGTGACTGAGCAGTGGAGAAACAGAATCCTGCCCTTGA
ATTGCTCCCCAGGCGGGCTTTATGCAGTCTGGGGAAGCAAGGGATGCCCTGTGATTCTTA
AAGAAACTGGTATAATTTTGCACTGCATAGCAGACTCCCAAGACACACAGCCTTTTCCAGG
AGGAGTTCCTTAGAGGGGAAGGGGATAGGTTGCAATGGTCTGCTTAGCCTCCCGAAGGCT
GCAGAAGCTGCTAAGACAGGGGTAACTGAAAGATAGACTCTGTGAGGTTGAACAGCAATC
TTTATGACCTGACCCCCTAGGCAGAGCTCGGGCTGGGCATAAAAGTCAGGGCAGAGCCAT
CTATTGCTTACATTTGCTTCTGGGATCCAGATCTTTCGAAGCTAGCGCTACCGGTCGCCAC
CATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGG
ACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCC
TACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCC
CACCCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCGTGCAGTGCTTCGCCCGCTACCCCGACCACAT
GAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCAT
CTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACA
CCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTG
GGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAACGTCTATATCACCGCCGACAAGCAG
AAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCGGCGTGCA
GCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCG
ACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCAAGCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATC
ACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGT
ACAAGTAAGTCGACGGCGCGCCGCGGCCGCGAATTCGATATCATAATCAACCTCTGGATT
ACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGAT
ACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCT
TGTATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTG
CTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGCTCGAGAGATCTTCGACTG
TGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGA
AGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTA
GGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAA
GACAATAGCAGGCATGAGATCTCACGTGCGGACCGAGCGGCCGC (SEQ ID NO: 77)

CN1415 (1860 bp between ITRs):

GCGGCCGCACGCGTCTGGTAGAGTGGCAGAGAGAGAGAGAGAAAAGGAAACGCTAGAAA
AGCTGAGCTGCAAGCCCAGGCTGCCATTTGAAAGAGCAGTTGAGGAAGATCTGAATGAAA
AACTCTGCAAATTTATGCTAATTGTGTTCAGTTCCATGAGTTTCATCCCATTGAGTGGGAGC
CAGGCCACCTGATTGCTTCTCCTTTTGGTAAAGAACATCTCAGATGAACCAGCTGTCATGG
ACATGGTTCAGAAAATTGGCCCTAAAAAGAAACCTGGGCCATCTGTGTGTGCTGTTCTATT
CATAGGATGCCCTCCAAATCACATATTTCTATTAGGAACCTCACAGCAAGGGCCTCTACCA
TGGGAGCAATAGAGAACATTGGTCATCATCATCTATTGCACTCCCTTGGGGTGGGAGTGCT
GTGATTTCTAGCAAAGAGAACTCAGGGCTGAGGTAGATAACAAAGACAACTTGGAATGTCT
AACGTGAGGAAGCATCCTTCTCTTCCTTTTGCTTTGGAGCTCGGGCTGGGCATAAAAGTCA

【図８－３３】

FIG. 8 cont'd

GGGCAGAGCCATCTATTGCTTACATTTGCTTCTGGGATCCAGATCTTTCGAAGCTAGCGCT
ACCGGTCGCCACCATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCC
TGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAG
GGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCACCACCGGCAAGCTGCC
CGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCGTGCAGTGCTTCGCCCGCT
ACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCC
AGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGT
TCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGAC
GGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAACGTCTATATCACC
GCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGAC
GGCGGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGT
GCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCAAGCTGAGCAAAGACCCCAACGA
GAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCAT
GGACGAGCTGTACAAGTAAGTCGACGGCGCGCCGCGGCCGCGAATTCGATATCATAATCA
ACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTAC
GCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCA
TTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTG
CCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGCTCGAG
AGATCTTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTT
CCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATC
GCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGG
GGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCACGTGCGGACCGAGCGGCCGC (SEQ ID
NO: 78)

CN2251 (2079 bp between ITRs):

GCGGCCGCACGCGTTCACAAATCAGTAAGAATTACACTCCAAAAATAAAACAGGGAAGGGT
ATTAGTATGTGATACGCATGGATAAAGTAGAAGAGGCCAAAAATACAAAGAACCGTAAACT
CACTAGTGATGGAAGAAACGCTAATTAAAATAATGAGCTTTCCTGACCCTTTATCACATGGG
CACATTTTCAAAGGACAAGACTCTGCTGAGGAGAACACAGAACAGGATTCCTTCAGACAAGC
TTCAGCAACCAATTTTAGGATGTTCTTAAATAGATCGATTCTTCTACTTTTTTTAAAAATAACA
TAGATCTGAAAAGCTTTATAACTTTTGGTTTTTTTTAAGGACCATATTAACAGCATCTTCCA
GTTTTTCTAGAGTAAATGAATATGTATCCCTTTTATAATTAACAATATACATATATTCATTTTG
TAAAAAGACTATAAAAATAGAAGAGAAAATGAAGAGATGTTTATTTCTTTTACACGCATCAGA
CTAAGGCCTTCAGCTCAGCAGGGGGCAGAGTTTATCATCTGTACTCTCTGAAGTGTCACAC
TGCCCTGCCTTTGTGTGCCCTTGCCTGTCCCTCTGTGACGGTCACCCTTTCGGTTCTGGCT
TGGAGCCTGGTCATCAGTGCCTGGCGGCCTGTGCCTGGGCTGTGCTGAGCTCATTTGGTC
GTTGTCCTAGTGATGTGACCCTACCTTAGACTTCCCCATCTCTTGAGGTGGCTAGAGCTCG
GGCTGGGCATAAAAGTCAGGGCAGAGCCATCTATTGCTTACATTTGCTTCTGGGATCCAGA
TCTTTCGAAGCTAGCGCTACCGGTCGCCACCATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCAC
CGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCG
TGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCTGC
ACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCGT
GCAGTGCTTCGCCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCAT
GCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGAC
CCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCA
TCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCC
ACAACGTCTATATCACCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCC
GCCACAACATCGAGGACGGCGGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCC
ATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCAAGCTG
AGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGC
CGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAAGTCGACGGCGCGCCGCGGCCGC

【図８－３４】

FIG. 8 cont'd

GAATTCGATATCATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTA
ACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATT
GCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCCACGGC
GGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTG
ACAATTCCGTGGCTCGAGAGATCTTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTT
GCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATA
AAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTG
GGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGAGATCTCACGTGC
GGACCGAGCGGCCGC (SEQ ID NO: 79)

CN2257 (1969 bp between ITRs):

GCGGCCGCACGCGTGGAGGGGCATAGTGTCCACACTTCAGTCTTCATTCTTCTTGAGTTTC
ATGTGTTTAGCAAATGAAAACTTTTATATTTCTGTCTTTGATAGGCTTACCAAATCCAAAGTG
CTCCCCCTCCCCCAACTATTTCAGGTTGAATATCTGTTCTCTGAAATGTTTGGTCTGAAAAG
CATATCCAAATTTGGAAGATCTGCATATATGTAATGAGACCTCTTGGGATGCATCTCAAGTC
CAAACACAAAAGTCATTTATGTTTCATGCACACTTGACACACCTAGCCTGAAGCTAATTTGA
TACCATGTCTTTAGTGCACCTGTGTTCTGACTGCAAACCACTATAAGGAGTCAGGTCATGGA
ATTTTCCATTTACAGCATCGAGTCACTGTTCCAAAATGTTCAGCTTTTAGAGTGCTCTGTGA
TTTGTATTTTTGGATCAGGAATGCTCAACCTGTATTTTAATGCTTTGGCCTGAAACCTTCCC
CTCAGAAGGAAATGTTTGATTGCAGACTGGCATTTTTGCCTCCTGGGATAGTGAGTTGTGT
TTTGACTTTTTTCATTTATTTATTTATTTTATATTCATGCCTGATTGAGGGAGGCTTTTAGACC
ATGGTGAGCTCGGGCTGGGCATAAAAGTCAGGGCAGAGCCATCTATTGCTTACATTTGCTT
CTGGGATCCAGATCTTTCGAAGCTAGCGCTACCGGTCGCCACCATGGTGAGCAAGGGCGA
GGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCC
ACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTG
AAGCTGATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCT
GGGCTACGGCGTGCAGTGCTTCGCCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTT
CAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGG
CAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCG
AGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTAC
AACTACAACAGCCACAACGTCTATATCACCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCC
AACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCGGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAG
CAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCTA
CCAGTCCAAGCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTT
CGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAAGTCGACGGCG
CGCCGCGGCCGCGAATTCGATATCATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATT
GACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTT
TGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTAG
TTCTTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGG
CTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGCTCGAGAGATCTTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAG
CCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTG
TCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTG
GGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATG
AGATCTCACGTGCGGACCGAGCGGCCGC (SEQ ID NO: 80)

CN2258 (2166 bp between ITRs):

GCGGCCGCACGCGTNCCTGCGGCCGCACGCGTTCCCTAACCTAGAAAAACCCACCATCAA
CTATTGAGGTAATGTTCCNTAGATGCAGGGTCATCAGTGGGCATTGTTACTTACTGGAAGA
ATGCTCTCTGGCGGATGGGGGAGGGAAGCAGGAAAACTCTGCGTTAAGCAGGGCATAATC
TCTTCAGGGACCTGCTTCAGTTTCAATCCGACTCAAGTCGTGCTTTGCAGCTGGCCCCAGT
TTTGGCTGCTCTGAGAGTCAGTTGTTGGTTATGCACTGCCTGGGGTGAGGGCCAACCAGG

【図８－３５】

FIG. 8 cont'd

GAGGGGGTTGGAGAAGGATGCGAATAGTCAGAGCAGCTGGGAGCAAATGTATCCAGTTAA
GGGGATCAAAACAGAACGTCAGCAACCCCCGTAATGCCCCAAATCTTGCATAACTCTGTGT
TATCTAGGCCATCTCCCCCAACCCCACCCTGCTTCTCATTTGGAACAAGGTCTTTCTATGTA
TGTAGCTAAAGTTGACCTTGAACTCATGATCTTCCCTGCCCAGCCTCTGAGTGCTAGGGTA
AAATAGGCGTGCACCATCCTGCCGGGCTTCACCCACTCCCTTTCATTTCTGAGACACTTCC
AGTTATTCTTCCTCATTCTTACTCCATTCACTCATACTGACCACTTCAAAATTCTGGAACTTT
CCAGCATGCACTGGCTGCAGATGAATTGTGCTTTTCTGCTCCCTCATCTGACTCTCCTTCT
CGTCTGACTACTTAGCTCTCATCTTCCTCTACGGAGTCACCAGTCTTTTTTTTTTTTTTCA
AGACAGAGTTTCTCTGAATAGCCCTGGCGAGCTCGGGCTGGGCATAAAAGTCAGGGCAGA
GCCATCTATTGCTTACATTTGCTTCTGGGATCCAGATCTTTCGAAGCTAGCGCTACCGGTC
GCCACCATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGA
GCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGAT
GCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCC
CTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCGTGCAGTGCTTCGCCCGCTACCCCG
ACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGC
GCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGG
GCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAAC
ATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAACGTCTATATCACCGCCGAC
AAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCGGC
GTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCT
GCCCGACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCAAGCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCG
CGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGA
GCTGTACAAGTAAGTCGACGGCGCGCCGCGGCCGCGAATTCGATATCATAATCAACCTCT
GGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATG
TGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTC
CTCCTTGTATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCC
CGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGCTCGAGAGATCTTC
GACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACC
CTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTC
TGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGAT
TGGGAAGACAATAGCAGGCATGAGATCTCACGTGCGGACCGAGCGGCCGC (SEQ ID NO:
81)

CN2267 (2012 bp between ITRs):

GCGGCCGCACGCGTAGCAAAGTTGAATGACATAGTTTTGATGAGATATTAGGTAGATTTCA
GCTCATTTAGAGAAAAGAATATATTGTTCTGCCAAAGAATTCTGTGTCCGCTTTTCTGGCCT
GGGTTCATTGTGTGTCACGCTACAGAACTGGTATTCAAGAAAGGAGCCTGGATTTCTAATC
ATGTTGATATTTCCCATGTAGCTTTTTTTTCTCAGCTCCTTGGACTCTTCACACAAAACTATAA
AAGGTCATTAATTATAGGGTCCTTATGTAAATACTGGCCTGTTTTGTGATTCATTCTGAGC
AACGGTTATATACATCTGCTCAAATAAATTAATTTTCTTGTCCCAAATGACTCATTCACTGGA
ACTAGAAGTTCCCATGCCAGATCAAATAGAGAAAGGGAGAGAGGACACAGCACAATGCTG
CGGATGGGAACTTATTCTGCCCTATACCAATTTATGAGTACTGGCACAAAATTTTAACGGGA
AAAGCTCTAAGGGAATATGTTTGTGTGTTTGTGTATGTGTGTAGGAGAGAGAAGGGGAGAG
AGAGAATTATGAATCTTGTCTTCTCATGTGTAATACAGCCATGTTTGAGATATGAATGTAATT
CAGACATACTTGCCTTTGAGTATTTTCTCTATATTTAATGAGCTGTTCTGGAGCTCGGGCTG
GGCATAAAAGTCAGGGCAGAGCCATCTATTGCTTACATTTGCTTCTGGGATCCAGATCTTT
CGAAGCTAGCGCTACCGGTCGCCACCATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGG
GTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTC
CGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCACCA
CCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCGTGCAG
TGCTTCGCCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCC

【図８－３６】

FIG. 8 cont'd

GAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGC
GCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGA
CTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAA
CGTCTATATCACCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCA
CAACATCGAGGACGGCGGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCG
GCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCAAGCTGAGC
AAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGG
GATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAAGTCGACGGCGCGCCGCGGCCGCGAA
TTCGATATCATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACT
ATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTT
CCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCCACGGCGGAA
CTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAA
TTCCGTGGCTCGAGAGATCTTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCC
CTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAAT
GAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGGTGGGGTGGGG
CAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGAGATCTCACGTGCGGA
CCGAGCGGCCGC (SEQ ID NO: 82)

CN2316 (1963 bp between ITRs):

GCGGCCGCACGCGTTGTAGAAGGCCATGCTCACACTTTGGGCATTTTCCCTCAGCTCCTC
CATAGCCTTAAGTTTCAGATCCCAGCTTCACCTGCTGTTACCTATTTTATCTGCTTTCTTCCT
TAAGCTGGAAAGCTCTCTGTCACAGCAGGCACAGAATTGCTGATGACTTCATGGCAGAGG
CAAAAATGGTAATTTTCTTTCCTTTTGTTCAAAGCACTGTGCATGAGAATATAGTTCTAAGTT
ACTGACTCAGAGATGATAGAAGATTTTGAAGAAAATGATGACAAGCAGTGGTTTTAAAGGT
GAATTAGATCATAGACAGGTGTTTGGAGGAAAAAGCAGGGGAAGGGAATTTTCTAAATAGA
GGTCGGTCACCAAGACATATTGAAGCAGTACAAATGACATTAGAGAGAACAAGGTGCAAAC
GAGTAAAAGGCCAGTCCTGGGGGAACTGAGTGCTTTCTAAGCAGATGATTATGAGAACAA
GGAACAAATGTCCCTGAAACCAATTAGGAAATGGGACTTGAGATGAGAAAACCTGTTCTGG
GATACACAGTGATCTATTTTAGAGTCTGAATAATGTTGTCCTATCTAGAGTTGAAAATGATA
GGTCCCTGAGCTCGGGCTGGGCATAAAAGTCAGGGCAGAGCCATCTATTGCTTACATTTG
CTTCTGGGATCCAGATCTTTCGAAGCTAGCGCTACCGGTCGCCACCATGGTGAGCAAGGG
CGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACG
GCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACC
CTGAAGCTGATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCAC
CCTGGGCTACGGCGTGCAGTGCTTCGCCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTT
CTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGA
CGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCA
TCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAG
TACAACTACAACAGCCACAACGTCTATATCACCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAG
GCCAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCGGCGTGCAGCTCGCCGACCACTA
CCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGA
GCTACCAGTCCAAGCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGG
AGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAAGTCGACG
GCGCGCCGCGGCCGCGAATTCGATATCATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAG
ATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGC
CTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGT
TAGTTCTTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTC
GGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGCTCGAGAGATCTTCGACTGTGCCTTCTAGTTGC
CAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCC
ACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTAT

【図８－３７】

FIG. 8 cont'd

TCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGG
CATGAGATCTCACGTGCGGACCGAGCGGCCGC (SEQ ID NO: 83)

CN2431 (2074 bp between ITRs):

GCGGCCGCACGCGTGTGGAGGTTGGGTGTTTCCATCACCTGGCTAACAGAGATCACAATC
TCCTTTTGTTCATCTTAGGGATAAGGTTTGTCCATAGCTCGACTTGTCTGGATTTCTCTGTC
CATCACATGCCTATGTACGCTCCCCACACCTCTCTCCTAGTGGCTCCTTGGTTTAAAATGC
CCCAGATCTGCAGCTCACAGAAGAACATTTGGCTACTCCCGTTTTTAATCTACTACTTCTGT
AATGGGGCTCGGGAGCTGGGCTGGGTCCCCCGAACCTGTGGGCAGCTGGCAGCCTGACC
CTGGGCTGAGTACCAGGCATGGGGAGGCCAGAAGGAAGGGGCAGATTGAGCCAGAGAG
GTAAGACTGCAGAGAGCCAAATAGGAGGGGAGGAGGCCAGAGCCTGAGGGTCCAGATGG
GGCTGGCTGGGCACAGGAGGGCATCTGATGCAATCCGCCAGGAGAGATGCCAGCCGGCC
GGGTGCTGCAGAGGCTCTGTTCTTGAAGAGTCTAGTGCCTGCTCTATTAATTCTGGCTCTG
TGGGAATTGGGGAAGATTTCCCTATGAGGTCTCCTGAGCCCCAGCAACCTCCCCAAAGGC
CTTAGCTCATAAAAGCACCTGTGTCTGAACAAGCAGGGGGTGGGGACATAGAACACCTGG
GTTGGTGGCTGCCTGGGGAAGGGCAAGCTGAAGTATCTTGTCAGTATAAACACAGTACCT
CAGCCCTGCGAGCTCGGGCTGGGCATAAAAGTCAGGGCAGAGCCATCTATTGCTTACATT
TGCTTCTGGGATCCAGATCTTTCGAAGCTAGCGCTACCGGTCGCCACCATGGTGAGCAAG
GGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAA
CGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGA
CCCTGAAGCTGATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACC
ACCCTGGGCTACGGCGTGCAGTGCTTCGCCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGA
CTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGA
CGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACC
GCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTG
GAGTACAACTACAACAGCCACAACGTCTATATCACCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATC
AAGGCCAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCGGCGTGCAGCTCGCCGACCA
CTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCT
GAGCTACCAGTCCAAGCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCT
GGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAAGTCGA
CGGCGCGCCGCGGCCGCGAATTCGATATCATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAA
AGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAAT
GCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTG
GTTAGTTCTTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGG
CTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGCTCGAGAGATCTTCGACTGTGCCTTCTAGTT
GCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTC
CCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCT
ATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCA
GGCATGAGATCTCACGTGCGGACCGAGCGGCCGC (SEQ ID NO: 84)

CN2436 (2182 bp between ITRs):

GCGGCCGCACGCGTGGGAAGAATAGTGAGTTCTGGGGTGGAGGGTTTTGATTTTTTAAAG
TGGAAAGTCAAGAAATGCACCACGGAGAAGGTGGCATTGAGTGAAAACCTCAAAGTGGTTT
GAGAGAAAGTGGTGCAGATATGCGGACAGCGCTTCAGGCAGAGAAAATAACCTGGGATGT
CTGAGAAAAGCAAAGAAGCTGGGGCTACTGCAGTAAGAGCAAGAGAGTTAAGAATAGGTG
TAGCCAGAGAGTTATCAGAATATAAGATTGCATAGGGCATTTTTAGGCCAATATAAGGACTG
GCATTTTTAGGTCATGATGAGAACTGGCATTTACTCTGCCTAAAATAGGAAACCACTGGAG
CATTTTGAGCAGAGGAGTTGAACTGTCTGATTTAAAATTTTAAAAGGTTCTGGCTACCTTGT
GAGAAGAGACTGAAGTAAGATATGCATGGAAGTAGGTCATCAGTTATTAGGTTATTGCAAT
AATCTAGGCAAGAGAGATGGATCAGGGTGATAACAGTAAACTTCATGAGAGCATTTCAGTT
GCAAATATATTCCAGATTTGCTGACCAGATTTGATAAGGAATATAGAAAAAGAGGAAAGAAC

【図８－３８】

FIG. 8 cont'd

AAGAGATAACAGAGTGTAGGCAGAAAAGAGAAAAGGTTCAAAGACTGAGCCCTGCAGTATT
TCAACATTAAGAGCTTGAATTGCAGAATAGGAACCATCTCAAGGCTTTAAATACAAGTGCTG
AACACTCTCAAATTTATATTTGTATCCCAGACTTCTCTAAAATTCAAGTTCTAAAATCCAGTT
GGTTACTTTATGTCTCCACTTGGAAACAAGTCTTGAAGCAGTGAGCTCGGGCTGGGCATAA
AAGTCAGGGCAGAGCCATCTATTGCTTACATTTGCTTCTGGGATCCAGATCTTTCGAAGCT
AGCGCTACCGGTCGCCACCATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGC
CCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAG
GGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCACCACCGGCAA
GCTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCGTGCAGTGCTTCG
CCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCT
ACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAG
GTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAG
GAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAACGTCTAT
ATCACCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCACAACATC
GAGGACGGCGGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGG
CCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCAAGCTGAGCAAAGACCC
CAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCT
CGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAAGTCGACGGCGCGCCGCGGCCGCGAATTCGATATC
ATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTC
CTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATG
GCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCCACGGCGGAACTCATCGC
CGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGG
CTCGAGAGATCTTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCG
TGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAAT
TGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAG
CAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGAGATCTCACGTGCGGACCGAGCGG
CCGC (SEQ ID NO: 85)

CN2643 (2255 bp between ITRs):

GCGGCCGCACGCGTGAATGTATTGGATTATAACATGCACTAGTATTAAGTATAAAAGTATGT
TCAAGAAAATTTAAAGTTATTTTAAAGACTGATGTAAGGAAAGAAGGAGGAAGTTAGTCCAT
TAAATCACACTGAGCAAGAGCTAACTTCTACAGAGTAGTCATTAAGAGGTAATTTTACAATC
TAAATTTTTTTTTTTTTAAAGGATGCTTTCCTTTGTTGTGGTGTCAAGGTGAGAAACTATGTAG
ATTTGATTCCGTAAATATCTATGGTAAGGCAAGTGACAGGGTGAACTCAGCTGAGCTGATG
GAAATAGTTAGAACATAGAAACAGTCAATAACTATTCATTTTGTAAAAAAAAAAATAATAAT
AAAATAGCTCCTTCAAGTCCTGAAGCGTAATAAAATATTAGAAAACACAATGGAAAAATGAG
GCACTCACAGAAGAAATACAGTTGGCTCTAAAGCATAGAAAGTCTCAATTATTTCAAAATAA
TAGAAAGGTACTTTAAGACAGTGAACCCGGAGTGGTCTCTGGGAACAGGCAGCTTGGTCC
TCAATCTGGCAGTCAGTGCTAACTACACTGTGATCCTGGAAAAGATATGCTTTACTTCCTCA
TTCAAAAACTCAGAATTATAGTGCTGCCTGTGCCCTGATCTACCTGATGCCCCGCCCTACC
TGCCTTTGGGGGTTGCAGGTAAGGTGGTGTGGAATCAGGTGAGAAATGTCACAGCAAGCA
CCTCTGAAAGCTGCTGCAAGCTCCTTTAATACGCTCACCCGTGTCCCATTGGTCCCAAGAA
AGCATCTCTTCTAAGCAGCAGTTCCTGATTGGCTGGCATTGTCTGTCAGCAATCCTTGG
TCTCTTAGGCAGTCCTCAATTAGGTCCTCCTGTAGAAGGTGACTTTGCCGAGCTCGGGCTG
GGCATAAAAGTCAGGGCAGAGCCATCTATTGCTTACATTTGCTTCTGGGATCCAGATCTTT
CGAAGCTAGCGCTACCGGTCGCCACCATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGG
GTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTC
CGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCACCA
CCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCGTGCAG
TGCTTCGCCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCC
GAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGC

【図８－３９】

FIG. 8 cont'd

GCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGA
CTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAA
CGTCTATATCACCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCA
CAACATCGAGGACGGCGGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCG
GCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCAAGCTGAGC
AAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGG
GATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAAGTCGACGGCGCGCCGCGGCCGCGAA
TTCGATATCATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACT
ATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTT
CCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCCACGGCGGAA
CTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAA
TTCCGTGGCTCGAGAGATCTTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCC
CTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAAT
GAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGGTGGGGTGGGG
CAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGAGATCTCACGTGCGGA
CCGAGCGGCCGC (SEQ ID NO: 86)

CN2663 (1909 bp between ITRs):

GCGGCCGCACGCGTTGCTCAGCCTCTATTTCCCGTTGAACTGGTTTTGGTAAGATATTTTA
CAGGCTAACTGTGTATTTCATCTAGCAGCCAGCAAGCGTTTGCACATCGTTATAAATTATGT
CTTGTTATAAACTTGTTCTAACAACAATTCACTCTGAGCAGGCATTCCGCATGCTCATTACA
TAATATTTTTGTCTCTGTGCAGCTGCACATCTGCACCGTAGTGTAGCTCCCTGTCCCCGGG
TGACCGATTGGAACTAGGTTTCTCCATCCCCAATAGGCCTCACTGTGTCTCATCACACCAA
AGTATTTTTAAAAAGGCTTAATGAAGACAGCATCCTCTGTATCATCCCCCGGGAAGGCTGA
GCAGGTTGCGCACCATAAATACACTTCAACGTTCCTATCTGCCTAAGCCTTGAATCCCCTC
CTCTATGATATAGCAAGGTAAATGCCTGCATCCTGACTGCATTTAATGGACCACGGGCCCT
GGGTTGGGGTTGCAGCACCCAGTGAGCTATGAGAGCAGCCCCCAGCTGCTCCGTCTGAC
AGATTGAAGCCAGGCTGAGCTCGGGCTGGGCATAAAAGTCAGGGCAGAGCCATCTATTGC
TTACATTTGCTTCTGGGATCCAGATCTTTCGAAGCTAGCGCTACCGGTCGCCACCATGGTG
AGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGA
CGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCA
AGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTC
GTGACCACCCTGGGCTACGGCGTGCAGTGCTTCGCCCGCTACCCCGACCACATGAAGCA
GCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTT
CAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGG
TGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCAC
AAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAACGTCTATATCACCGCCGACAAGCAGAAGAAC
GGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCGGCGTGCAGCTCGC
CGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACC
ACTACCTGAGCTACCAGTCCAAGCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGG
TCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGT
AAGTCGACGGCGCGCCGCGGCCGCGAATTCGATATCATAATCAACCTCTGGATTACAAAAT
TTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTG
CTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATA
AATCCTGGTTAGTTCTTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGA
CAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGCTCGAGAGATCTTCGACTGTGCCT
TCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTG
CCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGT
CATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAA
TAGCAGGCATGAGATCTCACGTGCGGACCGAGCGGCCGC (SEQ ID NO: 87)

【図８－４０】

FIG. 8 cont'd

CN2717 (1740 bp between ITRs):

GCGGCCGCACGCGTAGTGACTTGGTGCTATGAGCCATATTTTGCTGTTGCTGTTGTTACTG
GTAGTTTTTGTAATTCTGGGGCTAAAACTTGGGGTCTGGTATGCTGTCATTTACCAGTGAG
CTATACCCTGGATATTATGATTTAGATGAATGTGAAATATCACCCCAGACATACATATACTAA
ACACTTGGCCCTTGGCCCATGATGCTAAATGGAGGAGATAGAAGCTTTTGGGGCACAGCC
TAGTGGAAGGAAATGAGGTCAAATGACATGTACTCTGAAAGGAATATGGGTATTCTGGGCT
TGCGTTATTCTCTCTCTCCCTCTCTCTCCCTCTCTCTCCCTCTCTCTTTCTCCTTTT
CTCTTTCTCTCCTCGCCTTGTTTTCCAGAGCTCGGGCTGGGCATAAAAGTCAGGGCAGAGC
CATCTATTGCTTACATTTGCTTCTGGGATCCAGATCTTTCGAAGCTAGCGCTACCGGTCGC
CACCATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGC
TGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCC
ACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTG
GCCCACCCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCGTGCAGTGCTTCGCCCGCTACCCCGACC
ACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCA
CCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCG
ACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCC
TGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAACGTCTATATCACCGCCGACAAGC
AGAAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCGGCGTG
CAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCC
CGACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCAAGCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGA
TCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCT
GTACAAGTAAGTCGACGGCGCCGCGGCCGCGAATTCGATATCAATCAACCTCTGGA
TTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGG
ATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTC
CTTGTATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGC
TGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGCTCGAGAGGATCTTCGAC
TGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTG
GAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGA
GTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGG
GAAGACAATAGCAGGCATGAGATCTCACGTGCGGACCGAGCGGCCGC (SEQ ID NO: 88)

CN2838 (2013 bp between ITRs):

GCGGCCGCACGCGTTGGCATTCTTGGATGTGTTAGGCCTCTTGCTGCTGCTCAATTTCTTT
CCGTTTGACACATCTCCAAACCATCATGTAGAATCTCATGGCTGAATTCATGCCCCGGCTC
CATCTAATATTGTGTCTTGACACCATCAAGGGCACCATCTAGGCTTTCCAACCCATTTATAA
ATGATACGCCCACATCCCACAAGGGCTTATGACTTTTGTAGGCATCAATAGTTCTGATTCCC
TACGATAATGGTTCATTTTTCTTAGTAATAGAGAGCAGATCTTTTTCCTTGGGCTAATTTTAA
GCTTGTGATTGTAGAACTATATGAAGACGAGGCTCTTAATCATCAAGGCATTTTTTCCCCTA
AACACTTAGGCTGATGCAATTTTCTGAAATTTAGAAAACAAATTTTGCAATCACTTTTCTTCT
TGATTGAAAAGAAGGTAAAAGGACAGATCAAAAAGGCATAATTGCATGGTACATCTAGTCA
ACAACTGTACAGGCAGAGTGTCAAAAGTGTGCATCTTAAACTGCCTCAAGACTTATTATGAT
GTCAATTTGCCTCCAGAGGATCCATATGTATTAGGAGGGTGGCAGGATGCCCTAGTTCACA
GCTTAACCTCTGCTTCCTAGCCTAGATTCCAACTCTGTTTCATCTACCCGAGAGCTCGGGC
TGGGCATAAAAGTCAGGGCAGAGCCATCTATTGCTTACATTTGCTTCTGGGATCCAGATCT
TTCGAAGCTAGCGCTACCGGTCGCCACCATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCG
GGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTG
TCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCAC
CACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCGTGC
AGTGCTTCGCCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGC
CCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCC
GCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATC

【図８－４１】

FIG. 8 cont'd

GACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCAC
AACGTCTATATCACCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGC
CACAACATCGAGGACGGCGGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCAT
CGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCAAGCTGA
GCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCC
GGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAAGTCGACGGCGCGCCGCGGCCGCG
AATTCGATATCATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAA
CTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTG
CTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCCACGGCG
GAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGA
CAATTCCGTGGCTCGAGAGATCTTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTG
CCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAA
AATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTG
GGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGAGATCTCACGTGC
GGACCGAGCGGCCGC (SEQ ID NO: 89)

CN1521 (2640 bp between ITRs):

GCGGCCGCAACGCGTTTAGAACAATGGCTGGCCCATAGTAAATGCCGTGTTAGTGTGTTA
GTTGCTGTTCTTCCACGTCAGAAGAGGCACAGACAAATTACCACCAGGTGGCGCTCAGAG
TCTGCGGAGGCATCACAACAGCCCTGAATTTGAATCCTGCTCTGCCACTCTGCCTAGTTGAGA
CCTTTTACTACCTGACTAGCTGTTTGTGTATTTTAGGTGTTTGTTTTGGTCCTGGTTCTGACT
CAAGCTGCAACCCCCAGAGGCAGAAGGAGAGGGATGCATGGAGGGGAATGTCTTTTTCCA
CCAAGCAGCTGCTCCCTTTCACAAGAGGCCAGTTATGTAAGGAAGGCTGCTTCCTCTCCCC
TTGCTAAATCTTTTCTAGTGCAGCATAAGGCCAGAGCTAGGGAAAGTCCCACACGGGAATAA
AAAGAGCAGATTGCTAAGCACAGAAGCCATTTATAACTAAAACGTCTCAGCTCAGCTTAGG
GACGCGTCCTAGGTCACGACTCCACCCCTCCAGGAACCCCTAGTGAGGGAGTGGTGGGA
GCAGAGCCCTCATCACACAGACTTGGTCCTGGTTCTGACTCAAGCTGCAACCCCCAGAGG
CAGAAGGAGAGGGATGCATGGAGGGGAATGTCTTTTTCCACCAAGCAGCTGCTCCCTTTC
ACAAGAGGCCAGTTATGTAAGGAAGGCTGCTTCCTCTCCCCTTGCTAAATCTTTTCTAGTG
CAGCATAAGGCCAGAGCTAGGGAAAGTCCACACGGGAATAAAAAGAGCAGATTGCTAAGC
ACAGAAGCCATTTATAACTAAAACGTCTCAGCTCAGCTTAGGGACGCGTCCTAGGTCACGA
CTCCACCCCTCCAGGAACCCCTAGTGAGGGAGTGGTGGTGGGTGAGTAAGAGTAGGTGG
CAACTGGTCCTGGTTCTGACTCAAGCTGCAACCCCCAGAGGCAGAAGGAGATGCATGGAG
GGAGGGGAATGTCTTTTTCCACCAAGCAGCTGCTCCCTTTCACAAGAGGCCAGTTATGTAA
GGAAGGCTGCTTCCTCTCCCCTTGCTAAATCTTTTCTAGTGCAGCATAAGGCCAGAGCTAG
GGAAAGTCCACACGGGAATAAAAAGAGCAGATTGCTAAGCACAGAAGCCATTTATAACTAA
AACGTCTCAGCTCAGCTTAGGGACGCGTCCTAGGTCACGACTCCACCCCTCCAGGAACCC
CTAGTGAGGGAGTGGTGGGAATTCGATATCATAATCAACCATAGGTACCGGAGTCTCGGGATT
CAGCCGGGAGCTTAGGGAGGGGAGGTCACTTCATAAGGGCCTGGGGGGGGAGTTGGAG
CCACGAGTCGTCCAGCCGGAGCCCCGTGTGGCTGAGCTCCGGCCTCAGAAGCATCCCCG
GGTTGGATCCTTCGAAGCTAGCGCTACCGGTCGCCACCATGGTGAGCAAGGGCGAGGAG
CTGTTCACCGGGGTGGTCCCAGCCGGAGCCCCGTGTGGCTGAGCTCGGCCTCAGAAGCATCCCCG
GTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGC
TGATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGGGC
TACGGCGTGCAGTGCTTCGCCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAG
TCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAAC
TACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCT
GAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTA
CAACAGCCACAACGTCTATATCACCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCAACTT
CAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCGGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGA
ACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCTACCAGT

【図８－４２】

FIG. 8 cont'd

CCAAGCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGA
CCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAAGTCGACATCATAATCA
ACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTAC
GCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCA
TTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTG
CCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGCTCGAG
AGATCTTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTT
CCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATC
GCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGG
GGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCACGTGCGGACCGAGCGGCCGC (SEQ ID
NO: 90)

CN2216 (1818 bp between ITRs):

GCGGCCGCACGCGTATGAGAGGCTAGAGTTGGAGAGCACAGTTCCTGCTTCCAAATTGGC
TTGAAGTGGGGACATCTGCTCTGCATGAAGCCTGGGTCAGGCTCGCCCTCTCATCTGTGA
CCTCCTGTGGTCGGGAGGGACTTGCTCTGGATTATATAAAGGCTATGAGAGGCTAGAGTT
GGAGAGCACAGTTCCTGCTTCCAAATTGGCTTGAAGTGGGGACATCTGCTCTGCATGAAG
CCTGGGTCAGGCTGCCCCTCTCATCTGTGACCTCCTGTGGTCGGGAGGGACTTGCTCTGG
ATTATATAAAGGCTATGAGAGGCTAGAGTTGGAGAGCACAGTTCCTGCTTCCAAATTGGCT
TGAAGTGGGGACATCTGCTCTGCATGAAGCCTGGGTCAGGCTGCCCCTCTCATCTGTGAC
CTCCTGTGGTCGGGAGGGACTTGCTCTGGATTATATAAAGGCTGAGCTCAGAGGTAGGCG
TGTACGGTGGGAGGCCTATATAAGCAGAGCTGGTTTAGTGAACCGTCAGATCGCCTGGGG
ATCCAGATCTTTCGAAGCTAGCGCTACCGGTCGCCACCATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGC
TGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAG
TTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGCT
GATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGGGCT
ACGGCGTGCAGTGCTTCGCCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGT
CCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACT
ACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTG
AAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTAC
AACAGCCACAACGTCTATATCACCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCAACTTC
AAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCGGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAA
CACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCTACCAGT
CCAAGCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGA
CCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAAGTCGACGGCGCGCCG
CGGCCGCGAATTCGATATCATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGG
TATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCA
TGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTAGTTCTTGC
CACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGG
GCACTGACAATTCCGTGGCTCGAGAGATCTTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTG
TTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTC
CTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGT
GGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCACGTG
CGGACCGAGCGGCCGC (SEQ ID NO: 91)

CN2839 (1916 bp between ITRs):

GCGGCCGCACGCGTTGGAAGGAGATGCATTTGTATTGAAATTTTCTGTTTCATTTAAAGTTT
GTTTTTTTCTTTAAATACTGGGATATATTTTCTTCCTGTACAGCCTTGCCTCCTTCCAATTTAT
GTTCAGGATAAAGATTACATTTAGGCCATTTATAAATGGTTAGAGTCAATCAACACGGTAAA
CATTCGTATAGCAATTATTGCAAATTAACCACTTGGATGTTAATCATTTCTGTTTGTGCTTTT

【図８－４３】

FIG. 8 cont'd

TTTTTTTCCCCTCTAATGTTGATTTCTGAGGCCTTTAAAGATGGTAACTTTATTATCCTTATAA
GATGCCAACATTTGAGTCATCAACATTGGTTAAAAATAAAGGGGGATCACCTTGAGCTGCA
GACATGCAAATCAACTGGAAAAACACCAGCTGGCCTTAATCTTTCACCATTGCAGTTTTGTC
TGCCTCCTGTCAGCAGGCTAGCAGGTAGGCTTTTTATAGAAACAGGGACTTAGCAGATGTA
GCTGCTGTTTCCTTCTTGTCAACACTGAAATTCTCCTTTTTAGCCCCTCTGACACACACAGA
CACCAACCGAAGAGCTGGGCTGGGCATAAAAGTCAGGGCAGAGCCATCTATTGCTTACA
TTTGCTTCTGGGATCCAGATCTTTCGAAGCTAGCGCTACCGGTCGCCACCATGGTGAGCAA
GGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAA
ACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTG
ACCCTGAAGCTGATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGAC
CACCCTGGGCTACGGCGTGCAGTGCTTCGCCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACG
ACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGG
ACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAAC
CGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCT
GGAGTACAACTACAACAGCCACAACGTCTATATCACCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCAT
CAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCGGCGTGCAGCTCGCCGACC
ACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTAC
CTGAGCTACCAGTCCAAGCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTG
CTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAAGTC
GACGGCGCGCCGCGGCCGCGAATTCGATATCATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTG
AAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTA
ATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCC
TGGTTAGTTCTTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGG
GCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGCTCGAGAGATCTTCGACTGTGCCTTCTAG
TTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGAAGGTGCCACT
CCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTC
TATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCA
GGCATGAGATCTCACGTGCGGACCGAGCGGCCGC (SEQ ID NO: 129)

CN2674 (1810 bp between ITRs):

GCGGCCGCACGCGTACAGCCTTTTCCTCCTCTGACATTCCTGACCTCCCCGTGGCCTGCC
TTCCCCTGTCTCCTTGGCCGAGCCATCCTCTGTCACCTTCACTGTTTCCACTAGGTTATTGA
GGCCTTTTGGTCATGAGCTCCTGCCACCAAATCAGTGCCTGAGGCTGCTGCATAACAATCT
CCTTCCTTGATTAGAGCATCTTAATTATGCTCCAGGAATTTGCTTAAACAGATTACATTCT
GGAGGACAGATTTAGAAGCTGTGCTAGCTGAGGGATCTGCTCTGAGTGTCCCCGGGGAGA
TTCTGGTGACAACCGCCTGTTGGGCCTTTGCCAAGGCCTTGGGTGCCTCGGAGACTCGGA
CACTGGCTGGAAGCTCTACGCACCCCCGAAGGCTTCTCTTTGCTCCTCTGGGCCTGTAGA
GCAGGCTCTGAAACTCTTGGATGTGAAACGTGGCAGGAGTGAGCTCGGGCTGGGCATAAA
AGTCAGGGCAGAGCCATCTATTGCTTACATTTGCTTCTGGGATCCAGATCTTTCGAAGCTA
GCGCTACCGGTCGCCACCATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCC
CATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGG
GCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCACCACCGGCAAG
CTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCGTGCAGTGCTTCGC
CCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTA
CGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGT
GAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGG
AGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAACGTCTATA
TCACCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCACAACATCG
AGGACGGCGGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGC
CCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCAAGCTGAGCAAAGACCCC

【図８－４４】

FIG. 8 cont'd

AACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGCGGGATCACTCTC
GGCATGGACGAGCTGTACAAGTAAGTCGACGGCGCGCCGCGGCCGCGAATTCGATATCA
TAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCC
TTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGG
CTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCCACGGCGGAACTCATCGCC
GCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGC
TCGAGAGATCTTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGT
GCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATT
GCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGC
AAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGAGATCTCACGTGCGGACCGAGCGGC
CGC (SEQ ID NO: 130)

CN3301 (2335 bp between ITRs):

GCGGCCGCACGCGTATCTTCAGGGTCACAGGCACATAAAGGTGGAAGGGGAGAAACATAT
GCAGTCCATCTGTCTGTCTGTCTTTGCACATAGGCCTCTTTACCAAGCCACCCTCGGCTCG
ATCTCCCTGCACGCAACCTACCCCACTTAGTAGATCTTCAACCCTGATGGCATCATCACGG
TTTCTGTCCCCTGACCTCTGCTCCGAGCTTACCCCACTTGTCTCCATTGCAGTGCCTACAG
CGCTCAGCCCGTATGTGCCTTGCACAGCCTCTGTGTGCCGTGCGCAGCATCAGTGTGCCG
TGCGCAGCCTCTGTCCACGTTTACAGTGGGTGTTACCAGCATTCCTCCTGCTTTATCATCC
TCTGTGTTGATGCGGAGGTCAACACATCCTTGGCTGCTATGAGAACAGAAGGACACAGTCA
GTGGACTTTGTGGGACTTGGAGAGCTCGGGCTGGGCATAAAAGTCAGGGCAGAGCCATCT
ATTGCTTACATTTGCTTCTGGGATCCAGATCTTTCGAAGCTAGCGCTACCGGTCGCCACCA
TGGTCTCCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGAC
GGCGATGTCAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTA
CGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCA
CCCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCGTGCAGTGCTTCGCCCGCTACCCCGACCACATG
AAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATC
TTCTTCAAAGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACC
CTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGG
GCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAACGTCTATATCACCGCCGACAAGCAGAA
GAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCGGCGTGCAGCC
TCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGAC
AACCACTACCTGAGCTACCAGTCCAAGCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCAC
ATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTAC
AAGGGCTCTGGTGCTACCAACTTCTCACTGTTGAAACAGGCAGGGGATGTAGAGGAGAAT
CCAGGGCCTGGTGCTAGTGGAGACTACAAAGACCATGACGGAGATTATAAAGATCATGAC
ATCGATTACAAGGATGACGATGACAAGTCCGGACTCAGATCTGGAGGCTCCGGAGGCCCA
GAGCCAGCGAAGTCTGCTCCCGCCCCGAAAAAGGGCTCCAAGAAGGCGGTGACTAAGGC
GCAGAAGAAAGGCGGCAAGAAGCGCAAGCGCAGCCGCAAGGAGAGCTATTCCATCTATGT
GTACAAGGTTCTGAAGCAGGTCCACCCTGACACCGGCATTTCGTCCAAGGCATGGGCAT
CATGAATTCGTTTGTGAACGACATTTTCGAGCGCATCGCAGGAGAGGCTTCCCGCCTGGC
GCATTACAACAAGCGCTCGACCATCACCTCCCGGGAGATCCAGACGGCCGTGCGCCTGCT
GCTGCCTGGGGAGTTGGCCAAGCACGCCGTGTCCGAGGGTACTAAGGCCATCACCAAGT
ACACCAGCGCTAAGTAATGAGGCGCGCCGCGGCCGCGAATTCGATATCATAATCAACCTC
TGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTAT
GTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTC
TCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTG
CCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGCTCGAGAGATC
TTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTG
ACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATT

【図８－４５】

FIG. 8 cont'd

GTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAG
GATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGAGATCTCACGTGCGGACCGAGCGGCCGC (SEQ ID
NO: 131)

CN3019 (2102 bp between ITRs):

GCGGCCGCACGCGTGAAGAGAAAATGAAGAGATGTTTATTTCTTTTACACGCATCAGACTA
AGGCCTTCAGCTCAGCAGGGGGCAGAGTTTATCATCTGTACTCTCTGAAGTGTCACACTGC
CCTGCCTTTGTGTGCCCTTGCCTGTCCCTCTGTGACGGTCACCCTTTCGGTTCTGGCTTGG
AGCCTGGTCATCAGTGCCTGGCGGCCTGTGCCTGGGCTGTGCTGAGCTCATTTGGTCGTT
GTCCTAGTGATGTGACCCTACGAAGAGAAAATGAAGAGATGTTTATTTCTTTTACACGCATC
AGACTAAGGCCTTCAGCTCAGCAGGGGGCAGAGTTTATCATCTGTACTCTCTGAAGTGTCA
CACTGCCCTGCCTTTGTGTGCCCTTGCCTGTCCCTCTGTGACGGTCACCCTTTCGGTTCTG
GCTTGGAGCCTGGTCATCAGTGCCTGGCGGCCTGTGCCTGGGCTGTGCTGAGCTCATTTG
GTCGTTGTCCTAGTGATGTGACCCTACGAAGAGAAAATGAAGAGATGTTTATTTCTTTTACA
CGCATCAGACTAAGGCCTTCAGCTCAGCAGGGGGCAGAGTTTATCATCTGTACTCTCTGAA
GTGTCACACTGCCCTGCCTTTGTGTGCCCTTGCCTGTCCCTCTGTGACGGTCACCCTTTCG
GTTCTGGCTTGGAGCCTGGTCATCAGTGCCTGGCGGCCTGTGCCTGGGCTGTGCTGAGCT
CATTTGGTCGTTGTCCTAGTGATGTGACCCTACGAGCTCGGGCTGGGCATAAAAGTCAGG
GCAGAGCCATCTATTGCTTACATTTGCTTCTGGGATCCAGATCTTTCGAAGCTAGCGCTAC
CGGTCGCCACCATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTG
GTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGG
GCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCC
GTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCGTGCAGTGCTTCGCCCGCTA
CCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCA
GGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTT
CGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACG
GCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAACGTCTATATCACCG
CCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACG
GCGGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTG
CTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCAAGCTGAGCAAAGACCCCAACGAG
AAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCATG
GACGAGCTGTACAAGTAAGTCGACGGCGCGCCGCGGCCGCGAATTCGATATCATAATCAA
CCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACG
CTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCAT
TTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGC
CTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGCTCGAGA
GATCTTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTC
CTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCG
CATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGG
GGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCACGTGCGGACCGAGCGGCCGC (SEQ ID
NO: 132)

CN3569 (1910 bp between ITRs):

GCGGCCGCACGCGTGCTCCTGGGTGACTGAGCAGTGGAGAAACAGAATCCTGCCCTTGA
ATTGCTCCCCAGGCGGGCTTTATGCAGTCTGGGGAAGCAAGGGATGCCCTGTGATTCTTA
AAGAAACTGGTATAATTTTGCACTGCATAGCAGACTCCCAAGACACACAGCCTTTTCCAGG
AGGAGTTCCTTAGAGGGGGCTCCTGGGTGACTGAGCAGTGGAGAAACAGAATCCTGCCCT
TGAATTGCTCCCCAGGCGGGCTTTATGCAGTCTGGGGAAGCAAGGGATGCCCTGTGATTCTTA
TTAAAGAAACTGGTATAATTTTGCACTGCATAGCAGACTCCCAAGACACACAGCCTTTTCCA
GGAGGAGTTCCTTAGAGGGGGCTCCTGGGTGACTGAGCAGTGGAGAAACAGAATCCTGC

【図８－４６】

FIG. 8 cont'd

CCTTGAATTGCTCCCCAGGCGGGCTTTATGCAGTCTGGGGAAGCAAGGGATGCCCTGTGA
TTCTTAAAGAAACTGGTATAATTTTGCACTGCATAGCAGACTCCCAAGACACACAGCCTTTT
CCAGGAGGAGTTCCTTAGAGGGGGAGCTCGGGCTGGGCATAAAAGTCAGGGCAGAGCCA
TCTATTGCTTACATTTGCTTCTGGGATCCAGATCTTTCGAAGCTAGCGCTACCGGTCGCCA
CCATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTG
GACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCAC
CTACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGC
CCACCCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCGTGCAGTGCTTCGCCCGCTACCCCGACCAC
ATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACC
ATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGAC
ACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTG
GGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAACGTCTATATCACCGCCGACAAGCAG
AAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCGGCGTGCA
GCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCG
ACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCAAGCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATC
ACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGT
ACAAGTAAGTCGACGGCGCGCCGCGGCCGCGAATTCGATATCATAATCAACCTCTGGATT
ACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGAT
ACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCT
TGTATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTG
CTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGCTCGAGAGATCTTCGACTG
TGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGA
AGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTA
GGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAA
GACAATAGCAGGCATGAGATCTCACGTGCGGACCGAGCGGCCGC (SEQ ID NO: 133)

CN2374 (2171 bp between ITRs):

GCGGCCGCACGCGTTCGGATTCATTTTGCATAATTTTGCTTTTTGGTTAAAAATGCTAACAT
ACATATAAAATCAAGAGTACCGATACTTGTTTCAGGTTGCATTTAACCAGGAAAAATCTTGT
GTTCTGTGAGATTGAACAGCTTCCTCGCACTCACGCTGAAATGTGCAGTTCATTGCATTTG
CTTTCTAAATGAGAACCACATTTAATGAAACCCTGACCATGTAATCAAGATAATGAGGGATT
TTTAATTTGGGTGAGTGACTCAGTTGTGGAGTACACACTTTGACTTGTGTTCGGATGGGAG
GTTGAGAAATTATCACTGCCTTGGTGTACATGAGACACAAAGCAGAAAACAAAATCAGCAT
GCGCTGTGTCATATTTGTACTGAGATAACACCGAGGAACAGCTGTGACTCTTTCAAATGAC
TCCATTTGTTTGATAATTGCTGGGTAAAAATAGTGCCACTATTGGCTATTTCAGGAAGACAG
ATGGCGTTCTAGATTATGTTCCTTTCCTTGTACCCAAAAAGAACAGGACCAAGTCTTTCTGA
AAATTACTGTCTGTGTGTGTGAAATAGCATCGGGGAAGGGGACAGCGCATTTCAAGCTTTT
GCCCCGCAGGTAGGTAGGAAGCAGGGGCTGAGCCGTAAAGGAAACAGGGAATTCAATTAT
TCCAGCCTGAGCTAGGGTGGGAAATCAAGGCATCTGTCTGTTGCTTAGGAACAGAAATATC
TTGTGCTTCAGCTACAGTTGGAGAAACCAGGTCATTTACTTTGAGAGTTCACCTACTGGTTA
TCCAAACAGAGCTGAAGGAGAAAGCACCTGAGCTCGGGCTGGGCATAAAAGTCAGGGCA
GAGCCATCTATTGCTTACATTTGCTTCTGGGATCCAGATCTTTCGAAGCTAGCGCTACCGG
TCGCCACCATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTC
GAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCG
ATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGC
CCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCGTGCAGTGCTTCGCCCGCTACCCC
GACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAG
CGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAG
GGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAA
CATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAACGTCTATATCACCGCCGA

【図８－４７】

FIG. 8 cont'd

CAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCGG
CGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGC
TGCCCGACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCAAGCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGC
GCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGAC
GAGCTGTACAAGTAAGTCGACGGCGCGCCGCGGCCGCGAATTCGATATCATAATCAACCT
CTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTA
TGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTT
CTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTT
GCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGCTCGAGAGAT
CTTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTT
GACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCAT
TGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGA
GGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGAGATCTCACGTGCGGACCGAGCGGCCGC (SEQ
ID NO: 134)

CN3584 (2036 bp between ITRs):

GCGGCCGCACGCGTTATAACAAATTATTTCCTATTCTTTCCTTCACTATTCAGGAACATCTG
TCCACCACTTACATGATCACTTATCTTGCTATTGTGTCATTTTGATGAAAAAGAATTTTTTCT
AAATATCTAAATACAAGGCCCCATATTAACAGTGCTTTTTAAATCCCCACAGATGTGGGAGA
TGACCCCTTTCCATCCCTGAAGATTGTAATTGGGCCAGTCTTTAGTACAGTTTTATAACAAA
TTATTTCCTATTCTTTCCTTCACTATTCAGGAACATCTGTCCACCACTTACATGATCACTTAT
CTTGCTATTGTGTCATTTTGATGAAAAAGAATTTTTTCTAAATATCTAAATACAAGGCCCCAT
ATTAACAGTGCTTTTTAAATCCCCACAGATGTGGGAGATGACCCCTTTCCATCCCTGAAGAT
TGTAATTGGGCCAGTCTTTAGTACAGTTTTATAACAAATTATTTCCTATTCTTTCCTTCACTAT
TCAGGAACATCTGTCCACCACTTACATGATCACTTATCTTGCTATTGTGTCATTTTGATGAAA
AAGAATTTTTTCTAAATATCTAAATACAAGGCCCCATATTAACAGTGCTTTTTAAATCCCCAC
AGATGTGGGAGATGACCCCTTTCCATCCCTGAAGATTGTAATTGGGCCAGTCTTTAGTACA
GTTTGAGCTCGGGCTGGGCATAAAAGTCAGGGCAGAGCCATCTATTGCTTACATTTGCTTC
TGGGATCCAGATCTTTCGAAGCTAGCGCTACCGGTCGCCACCATGGTGAGCAAGGGCGAG
GAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCA
CAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGA
AGCTGATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTG
GGCTACGGCGTGCAGTGCTTCGCCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTC
AAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGC
AACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGA
GCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACA
ACTACAACAGCCACAACGTCTATATCACCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCA
ACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCGGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAG
CAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCTA
CCAGTCCAAGCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTT
CGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAAGTCGACGGCG
CGCCGCGGCCGCGAATTCGATATCATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATT
GACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTT
TGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTAG
TTCTTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGG
CTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGCTCGAGAGATCTTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCA
CCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTG
TCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTG
GGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATG
AGATCTCACGTGCGGACCGAGCGGCCGC (SEQ ID NO: 135)

【図８－４８】

FIG. 8 cont'd

CN3003 (2623 bp between ITRs):

GCGGCCGCACGCGTTATTGTCTTTACCAGCCCCCGTGGGGACCCAGCTCATATCCCACCT
CCTCTGGGATGTCATCTCTGAAGATACCCTCCCTCAGGACTGTTGATTCATTCAGCAAGCA
CATAAGGGGAACTGCTTCATGCCAGCTGCTGCCCTAGCTCCAATTACAGTACTTATAAAAA
TACACTGTGATGATGTGGTTCCTGCCTCTCCTCTCCCCAAAAACCTCACTCAGTACCAAGA
TCTTTAAAGGCTGGGGTCATGCCTTATTCCATCTTGTATTCCCTGCATGGGACACTGGGCC
CTGACACACAGCAGGACTCAGAAAATATTTGCTGAATGAATAAATGGACAAAAGAAAATGG
GATTCATTTTATCTTCATGTCATGGGGTCAAATTCTCATTTTGTGGTATTTTGGGAGAACACT
TCTGAAGAATGTCCAGGTCATACTGTGTCTCTGTGACTGTAAATAGGGCTCTGCCCTAATTA
ACTACTAGCTAGAGGGTGAGAGAGCCCCAGGTGCGCACAGGGCAGTGTGTGGTTTGAAG
CCGGTCCATGGAGTAGCGTCCACGCAGGACAGCCTTGCTGGAAATCTGCGGATGCTAACG
TGGTCCCACACTGTTCTTCCCCAGCCTGAGATCCTGATTAGGAAGTAGCAGCTTCTTCCTT
TAAAACAACAAAACTGTCCTGTCTTCATAGGAAAATGGGAATCCTAGCTGAAGACAGAAGG
GGGAGCTCGGGGCTGGGCATAAAAGTCAGGGCAGAGCCATCTATTGCTTACATTTGCTTCT
GGGATCCAGATCTTTCGAAGCTAGCGCTACCGGTCGCCACCATGGTCTCCAAGGGCGAGG
AGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGATGTCAACGGCCAC
AAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAA
GCTGATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGG
GCTACGGCGTGCAGTGCTTCGCCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCA
AGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAAGACGACGGCA
ACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAG
CTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAAC
TACAACAGCCACAACGTCTATATCACCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCAAC
TTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCGGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCA
GAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCTACC
AGTCCAAGCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCG
TGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGGGCTCTGGTGCTACC
AACTTCTCACTGTTGAAACAGGCAGGGGATGTAGAGGAGAATCCAGGGCCTGGTGCTAGT
GGAGACTACAAAGACCATGACGGAGATTATAAAGATCATGACATCGATTACAAGGATGACG
ATGACAAGTCCGGACTCAGATCTGGAGGCTCCGGAGGCCCAGAGCCAGCGAAGTCTGCT
CCCGCCCGAAAAAGGGCTCCAAGAAGGCGGTGACTAAGGCGCAGAAGAAAGCGCGGCAA
GAAGCGCAAGCGCAGCCGCAAGGAGAGCTATTCCATCTATGTGTACAAGGTTCTGAAGCA
GGTCCACCCTGACACCGGCATTTCGTCCAAGGCCATGGGCATCATGAATTCGTTTGTGAAC
GACATTTTCGAGCGCATCGCAGGAGAGGCTTCCCGCCTGGCGCATTACAACAAGCGCTCG
ACCATCACCTCCCGGGAGATCCAGACGGCCGTGCGCCTGCCTTGCCCTGCTGGGAGTTGGC
CAAGCACGCCGTGTCCGAGGGTACTAAGGCCATCACCAAGTACACCAGCGCTAAGTAATG
AGGCGCGCCGCGGCCGCGAATTCGATATCATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAA
AGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAAT
GCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTG
GTTAGTTCTTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGC
CTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGCTCGAGAGATCTTCGACTGTGCCTTCTAGTT
GCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTC
CCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCT
ATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCA
GGCATGAGATCTCACGTGCGGACCGAGCGGCCGC (SEQ ID NO: 136)

CN2379 (1619 bp between ITRs):

GCGGCCGCACGCGTCCTCCACGGCCACTTCAGTGCCCTTTATCTTCCCCCTGGGGGTTAC
CCCAGACCCCCAGTCAAGCAGCCGCTGCGGGGCCGCCTCCCCGCGGCCGCGACCTAGTT

【図８－４９】

FIG. 8 cont'd

CCCTGCCGTTATTTTTAGGGCGCGGGATGGCACCTGCCCACGTGCCGGGCCCCGCCCGG
AGAGTGGGTGGGGGGAGCTGCGTCTGCTCAAGGGAGGCGAGGCCCTGTCCCCCGAAGC
ACCCCCTTCATCCCACCCACGCAATCCCCCAGTTTTTGTGAGCTCGGGCTGGGCATAAAA
GTCAGGGCAGAGCCATCTATTGCTTACATTTGCTTCTGGGATCCAGATCTTTCGAAGCTAG
CGCTACCGGTCGCCACCATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCC
ATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGG
CGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCACCACCGGCAAGC
TGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCGTGCAGTGCTTCGCC
CGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTAC
GTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGT
GAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGG
AGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAACGTCTATA
TCACCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCACAACATCG
AGGACGGCGGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGC
CCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCAAGCTGAGCAAAGACCC
CAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTC
GGCATGGACGAGCTGTACAAGTAAGTCGACGGCGCGCCGCGGCCGCGAATTCGATATCA
TAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCC
TTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGG
CTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCCACGGCGGAACTCATCGCC
GCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGC
TCGAGAGATCTTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGT
GCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATT
GCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGC
AAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGAGATCTCACGTGCGGACCGAGCGGC
CGC (SEQ ID NO: 137)

CN3566 (2116 bp between ITRs):

GCGGCCGCACGCGCCGGTACCGAAGCTACCCCTAACACACTATTCTACACACAGAAAATG
CTCTTCACTAGGAAGCTACCCCTAACACACTATTCTACACACAGAAAATGCTCTTCACTAGG
AAGCTACCCCTAACACACTATTCTACACACAGAAAATGCTCTTCACTAGACGCGTGCCCTT
CTTTCTGTGAAGGGTGACACACCTCCTAGAAAGAAATCTGACTCCCCTCATTGTGTTTTTAA
AATAACTCTCATTATTCCTCCTCTGAAGGTTATTTTCAAACTCTTTATAACTCGATTTTTTTTT
AAATGCAAAGACAAGGAATCAAATCTGCCAACTTTCTATCAGAGGCCCTTCTTTTCTGTGAAG
GGTGACACACCTCCTAGAAAGAAATCTGACTCCCCTCATTGTGTTTTTAAAATAACTCTCAT
TATTCCTCCTCTGAAGGTTATTTTCAAACTCTTTATAACTCGATTTTTTTTTAAATGCAAAGAC
AAGGAATCAAATCTGCCAACTTTCTATCAGAGGCCCTTCTTTTCTGTGAAGGGTGACACACC
TCCTAGAAAGAAATCTGACTCCCCTCATTGTGTTTTTAAAATAACTCTCATTATTCCTCCTCT
GAAGGTTATTTTCAAACTCTTTATAACTCGATTTTTTTTTAAATGCAAAGACAAGGAATCAAA
TCTGCCAACTTTCTATCAGAGGAGCTCGATTCAGCCGGGAGCTTAGGGAGGGGAGGTCAC
TTCATAAGGGCTTGGGGGGGGAGTTGGAGCCACGAGTCGTCCAGCCGGAGCCCCCGTGTG
GCTGTGCTCCGGCCTCAGAAGCATCCCCGGATCCAGATCTTTCGAAGCTAGCGCTACCGG
TCGCCACCATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTC
GAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCG
ATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGC
CCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCGTGCAGTGCTTCGCCCGCTACCCC
GACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAG
CGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAG
GGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAAC
ATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAACGTCTATATCACCGCCGA

【図８－５０】

FIG. 8 cont'd

CAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCGG
CGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGC
TGCCCGACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCAAGCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGC
GCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGAC
GAGCTGTACAAGTAAGTCGACGGCGCGCCGCGGCCGCGAATTCGATATCATAATCAACCT
CTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTA
TGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTT
CTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTT
GCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGCTCGAGAGAT
CTTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTT
GACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCAT
TGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGA
GGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGAGATCTCACGTGCGGACCGAGCGGCCGC (SEQ
ID NO: 138)

CN3453 (2600 bp between ITRs):

GCGGCCGCACGCGTCCTTAATAGTCTTAATATAAGGTACGATTTTATTTATGTCTTTCTGAC
AAAGGGTTCAGACCCCTGGAGGCCTCTGTTAACACAGTACTCTCAGATGTAAGATTTTTAA
CACAAATTCCCAACCCCTTGTTAGACTCCTGGTTTCTTCATCAGGCACAGCACAGAGAGAA
GCTCTAGATTAACGATATAGGCAGGAAAGTTGGGGGAGAAATGAAAACCTGTCACCCGTGT
CATTATTTCCGCATTAAGCCTGAAGGAGTAGGAGAGGTGTCACTCTCAGCGTCTCTGCGGT
TGCCTGAGCTGCATCAGTGTCTGCAGCTGCATGATACAGTCATCAGAGCTCTCTGAAGCAC
TCACCTCCCCCCCCCCCCACCTGTGCACCTCTCTCCGTGGAAACAAGGCAATGTTTGTTCAA
GCTCAATGGAAAATAGTAGCAAGCGTGATCTCACTTTGCTTTTTCTTTTTAAGGTAACAGCT
GATCGCTGGCTTGAGCACTTGGCAAAGAACGAGGTGCCACCCCGAGCTCTGAGCATTTCA
TTGAACCTTCATAGCAACGGTCCTAGGAGGTGGCAGCTATTATTATCTGCATTTTACAGGTA
AAGTATCTGACGCTCTGAGGTTACAGCATCTGCCCAACTAGCAAGAAAGAACTGGAGTTCA
AAAGGAAGTCAGGCCATTGACACAAAACGGCCTGTCCGAGCTCGGGCTGGGCATAAAAGT
CAGGGCAGAGCCATCTATTGCTTACATTTGCTTCTGGGATCCAGATCTTTCGAAGCTAGCG
CTACCGGTCGCCACCATGGTCTCCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCAT
CCTGGTCGAGCTGGACGGCGATGTCAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCG
AGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCACCACCGGCAAGCTG
CCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCGTGCAGTGCTTCGCCCG
CTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGT
CCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAA
GTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGG
ACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAACGTCTATATCA
CCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGG
ACGGCGGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCC
GTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCAAGCTGAGCAAAGACCCCAAC
GAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGG
CATGGACGAGCTGTACAAGGGCTCTGGTGCTACCAACTTCTCACTGTTGAAACAGGCAGG
GGATGTAGAGGAGAATCCAGGGCCTGGTGCTAGTGGAGACTACAAAGACCATGACGGAGA
TTATAAAGATCATGACATCGATTACAAGGATGACGATGACAAGTCCGGACTCAGATCTGGA
GGCTCCGGAGGCCCAGAGCCAGCGAAGTCTGCTCCCGCCCGAAAAAGGGCTCCAAGAA
GGCGGTGACTAAGGCGCAGAAGAAAGGCGGCAAGAAGCGCAAGCGCAGCCGCAAGGAG
AGCTATTCCATCTATGTGTACAAGGTTCTGAAGCAGGTCCACCCTGACACCGGCATTTCGT
CCAAGGCCATGGGCATCATGAATTCGTTTGTGAACGACATTTTCGAGCGCATCGCAGGAG
AGGCTTCCCGCCTGGCGCATTACAACAAGCGCTCGACCATCACCTCCCGGGAGATCCAGA
CGGCCGTGCGCCTGCTGCTGCCTGGGGAGTTGGCCAAGCACGCCGTGTCCGAGGGTACT

【図８－５１】

FIG. 8 cont'd

AAGGCCATCACCAAGTACACCAGCGCTAAGTAATGAGGCGCGCCGCGGCCGCGAATTCG
ATATCATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGT
TGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCC
GTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCCACGGCGGAACTC
ATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTC
CGTGGCTCGAGAGATCTTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTC
CCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAG
GAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAG
GACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGAGATCTCACGTGCGGACCG
AGCGGCCGC (SEQ ID NO: 139)

HCT1 (2097 bp between ITRs):

GCGGCCGCACGCGTGGGAGTCTGGAGAGAGGGTGGGAGCAGCCATTCTGCAGCAGTGC
CTTCTTGGGGTCATGGGTCTGTAGGTGCTGCTGTGGAGGGAGAGATCAGCCTATTCTGGC
TTCATTTCTGAGCTGCAAACTGCCTGGGTGTCTGGAGAAGCAGGTTGGCGTGGTGGTTAG
CAGTGCGTGGGCGGGGTTGCCCGCTCTTGATTTATGATTTCTTTGTCTCTGTGGAAGCACT
TAAGTGCAGGCTTTAGTTCCAATGACACTCAGGAGCCTCTGGATTCCAGCACTGGGGATG
GGGGTGGGGTAGAACGTTCTCAGGCCTCACCAACCCCTCCCCTGTGTGCTGCCTTTGGGA
GAGTCCCAAGGCTTCAGCATTACTTAATTAATTAGGCCTCTACTGCTACATAGGCTCAGATT
CAAAAGAACAGAGTGGCCCACGTCAGCCATTCCCGGAAAAGTCTGATGGCTGGAAGCCAG
AGGACTATGTGTCTGCCTTGCTGCCCTTGGCCAGCCCATCCTGAATGCCCAGACTCGGAC
AATGGAGTAGGTACAGAAGGGTAAAGACAGTGTCTTCTGTACCAGTAAGTGGGCCCTGAT
CTGCTCTCTACAGCTTCCAGAGAAAGGGCCTGGCCAATGAGCGGCCTTTTGAGTAGCAGA
TACCTCACATGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGG
TTTCTTTTGCACTTCCTATTTCACTGAGTTTGAGCTCGGGCTGGGCATAAAAGTCAGGGCA
GAGCCATCTATTGCTTACATTTGCTTCTGGGATCCAGATCTTTCGAAGCTAGCGCTACCGG
TCGCCACCATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTC
GAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCG
ATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGC
CCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCGTGCAGTGCTTCGCCCGCTACCCC
GACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAG
CGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAG
GGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAAC
ATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAACGTCTATATCACCGCCGA
CAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCGG
CGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGC
TGCCCGACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCAAGCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGC
GCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGAC
GAGCTGTACAAGTAAGTCGACGGCGCGCCGCGGCCGCGAATTCGATATCATAATCAACCT
CTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTA
TGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTT
CTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTT
GCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGCTCGAGAGAT
CTTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTT
GACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCAT
TGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGA
GGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGAGATCTCACGTGCGGACCGAGCGGCCGC (SEQ
ID NO: 140)

【図８－５２】

FIG. 8 cont'd

CN2146 (1590 bp between ITRs):

GCGGCCGCACGCGTGGGCTTTCTAAACTGGCCTGGAACACTGTTAGTTAATAAACATTCCT
TTCAGGGTTGTTCTCTTTGCTTCTGATCTCATTGATGATGATTTGTTGGACAAATAAGGAAG
TAAACAGTGCAGAGTTTTTTTGGCTTCTGCTCTATTAAAAACATAGCAGAGAAGGACAAGAAG
TTCCTGCCTGCTAAATAGGAAGATCTAGGGAATCAAAAGAGTCTCTGTCAAGCTTCTTGTA
GAGCTCGGGCTGGGCATAAAAGTCAGGGCAGAGCCATCTATTGCTTACATTTGCTTCTGG
GATCCAGATCTTTCGAAGCTAGCGCTACCGGTCGCCACCATGGTGAGCAAGGGCGAGGA
GCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACA
AGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAG
CTGATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGGG
CTACGGCGTGCAGTGCTTCGCCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAA
GTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAA
CTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGC
TGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACT
ACAACAGCCACAACGTCTATATCACCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCAACT
TCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCGGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAG
AACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCTACCA
GTCCAAGCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGT
GACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAAGTCGACGGCGCGC
CGCGGCCGCGAATTCGATATCATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACT
GGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTAT
CATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTAGTTCTT
GCCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTT
GGGCACTGACAATTCCGTGGCTCGAGAGATCTTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCAT
CTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCT
TTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGG
GTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGAGATC
TCACGTGCGGACCGAGCGGCCGC (SEQ ID NO: 141)

AiP1347 (2543 bp between ITRs):

GCGGCCGCACGCGTCCAATGTCCCAGGTGAAAATGAACACTTGCAGGTTTCTTCTTCCAGT
CCCAGCCCTCTGGCCCACACCCCACTGCTGACCACAGGAGCCTCTCACAGTGCTCACTCA
GGGCTTCAAAACTCTCTCCCTGGCAGCTTCTTTCTATTCTGAAGTCTCCCAGTCCAGCACA
AATTAGTCCCCTCTCCTGGACTCCTACTGCGCCGCCTTGGTACATCACAGAGCACTGGCTG
AGAAAATCGCCCTTTAGTCCCCGCAAATCACTCTCTTACCTGCTCCACTGACTAGGCCTGT
GCCATTATTTATTAGGGAATGAGCGCTAGCTGTTGAGGGTCAATTATTCCATTGACCAGGC
ATTACAATAATTCCTGGTAATTAAAAGAGGTACTTATGTGAATCTGGATGCGTATTGAAAGA
AACATTAGTCCTTTTGTCAGCTTGGCAAGTCTATTGTTCTGAGCCAGGCCCAACCAATTAAC
ATCTTTTGCCAATCCCTGTCAGCAGGGGCTTGCAAGGAGGAGAAAGGGGGGCCGGTC
AGATGCTAATTTAGATACAATTGTGTCAGGGTGCATGGGAGGGGTAACTCTGAAGAAGAGA
CTCCAGTTTAATGAAGCAAACAGCTTGGGTCCCAGTGACCCTGCAGGGGTAATTTTAAAAG
GCCCCTCTGTGTTCCTGTGCCAAATTGCAGAGGGCCAGCAACAAGAAGCCCTTCAAAAAAA
AAAAAAGAGGAGCAGGATAATCATCCACTTAATCTGCTCATTAAACAAATCTCTCAGGCG
GACTTAACGTGAATTAGCACTTCTCTGAAAGGGGCAGCCTTGATGAGCAGCAGACAGCTCA
GATCATTTGGAAGGTCACAGTTTTTTTTTTATTATTATATAAGCCCAGTTGTTATTAATGTATT
CATATTTGAAGAAACTGAGCAGAGACCTGCTTTCATTCAATCTAGTGAGCAAAACAGTACGT
TTTCCTAACTGGAAAACAAAACATAAATGCTAATCAGGTCCCAGCAGAGATCAAATCAAGCT
AAATATAGCAGGCACCCTTTGTGGTTTTTTTGTTTTGTTTTGTTTTGTTTTTTTTTTTT
AATACAGAAATTAAGGAAAGAAAAAAAACCATTGAATTAATTGTCTTCCTCTGTGCTTCGCA
CCTGACACCAGCGAGGCTCACACAAGGGCCGGAGCTCGGGCTGGGCATAAAAGTCAGGG

【図８－５３】

FIG. 8 cont'd

CAGAGCCATCTATTGCTTACATTTGCTTCTGGGATCCAGATCTTTCGAAGCTAGCGCTACC
GGTCGCCACCATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGG
TCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGC
GATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTG
CCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCGTGCAGTGCTTCGCCCGCTACCC
CGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGA
GCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGA
GGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCA
ACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAACGTCTATATCACCGCCG
ACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCG
GCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTG
CTGCCCGACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCAAGCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAG
CGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGA
CGAGCTGTACAAGTAAGTCGACGGCGCGCCGCGGCCGCGAATTCGATATCATAATCAACC
TCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCT
ATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTT
CTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTT
GCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGCTCGAGAGAT
CTTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTT
GACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCAT
TGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGA
GGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGAGATCTCACGTGCGGACCGAGCGGCCGCA (SEQ
ID NO: 142)

AiP1351 (2504 bp between ITRs):

GCGGCCGCACGCGTAAGGCTATAGTCCTTGGTGTTGAAAGACTCATTCATTTCTCTCTTAT
CTTCAATGTTAGGGACTGATTCAAAACAGCATAATCAAAACAAAGCAGGACAGCATAATT
AAAATCATGTCTTCTGAATAGGTAATTACAAAACTAATTGGATATTGGTAATTATTTTCTTTTT
ACCTGTTCCTGGCTCCTTTCTCAGTTAATATGTAGTGCTATGTACAGATGAAGTTCAGATGC
AATTATGTACAGGGTCTATCTCACCACCAGGAAGCAGGACTTTTCTGTGTGATCTTCCATTT
CCTGCAAGGACTACAGAATTGAGGTACAAGTGCCTTTTGTTTTCCTCAAGTTGAGTCCTTCT
GTTTTCTTTGTCACTGGCTTTCATCCTCTGTCCCACTGGCTGTGGCTCAGTGTTTATTTATT
GGCTGTTTAGTATGGAGAAACATCCAGTCTTTCAACATTGACAACAAATCCAAATAATGAGC
CTGCCCATCACGCTACACTGGGTATCATCTTTGCCTGTTAGGCTCTTGGCTGGTTTTTTGCT
GTATTTGACTATCCTCAAAGTTTGGGAGTTCTGACTGCGGGTTGTTATTTTTCCAATTCTTATT
AACACTTGCCAAATCTTTTGTCATGCATCTTTATACTCATGACAGCTTCTAGGTCAAATTTTA
GTTTTGATCACTGGATCTTTAGAAGGAAAGCTAAGGAACTGACAGACATAGCCAGCTCCTT
TTTTTATGCTGGCAATGGATACTGATTAGCTGTGTGCTAGTTGTTGAAGTCATAGCAACAAG
TCCTACTTACTATCTTTTAGGCATCTCAATTAAGTTTCTTTGGTCTTTGGAAATATAACTACA
ATTAAGTTTCATCTCCTGGAGAAAATGAGTATGTTCAGGAGAACAACTTCATAGAGTTAATT
AAGAACTCTTTTCTAGAGTTCATTTTTAAACTGGTAAGTTATTTGTACTCCTTCATTTTCCTTT
TGTTTCCAGGTTTTATAATAGGCTTTTGATGGATTTAATCTTTTAATTTCAAACTGACTATTTG
CCAAGATTCTGGATGCCTTTGCTGAGGCTACCAAGTTAAGTATATGCATCAGCAACCAGAG
GAAAAACACTAACGTTGGGCAGAGAAGCAATGAATACCGAGCTCGGGCTGGGCATAAAAG
TCAGGGCAGAGCCATCTATTGCTTACATTTGCTTCTGGGATCCAGATCTTTCGAAGCTAGC
GCTACCGGTCGCCACCATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCA
TCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGC
GAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCACCACCGGCAAGCT
GCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCGTGCAGTGCTTCGCCC
GCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACG

【図８－５４】

FIG. 8 cont'd

TCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGA
AGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAG
GACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAACGTCTATATC
ACCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAG
GACGGCGGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCC
CGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCAAGCTGAGCAAAGACCCCAA
CGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCG
GCATGGACGAGCTGTACAAGTAAGTCGACGGCGCGCCGCCGGCCGCGAATTCGATATCATA
ATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTT
TTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCT
TTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGC
CTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGCTC
GAGAGATCTTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGC
CTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGC
ATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAA
GGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGAGATCTCACGTGCGGACCGAGCGGCCG
C (SEQ ID NO: 143)

AiP1375 (2047 bp between ITRs):

GCGGCCGCACGCGTACTCAGCTGCTTTTCCTGAAGGCAGCTTCAGCTTTTCCAAAGCCAG
GGTGCTGCTGTGGTCAGCTAGTGCTGCACTAAATATCCTCTTCCAAGGGGCTCTGATCCTG
GCTCCAGCCCCTCTGGCCTCTGGGACTGGTTTTCTCTATTTCCTTTCCTTCTCCAAGGTTA
GCTTTTCAGACTCAACAACATAAATCAAGAGCCTCTAGGGAGGTGAACAGAACTGGCCGGA
GAGGAAGCACTGCTTCAGTGGGGGAAGGGGAATGTCCTGGACTAGCAGGCCCAGTAGG
GGTGGAGTGTGGGGGTATGGTGCATACTCAGATGTCCTTGGAAGGAGTGGGTGGCAA
GGATTCTTCCATAAACTGATAAGCCGGGACACAGAGTCCCATCCCCCATCCCCACCCTGTT
ACACTGCTATAAACAGAGAGGGCTGAAGGCAAAAGGACCCTGCTTGCTGCTGCAGCTGGT
CCAGTCTAGGGGGCTCTTCAGTAGAGGACAGCTCTCTTCTTGTCACGTGCTTTCCTCTCTG
AACAGAGCTGGTTGTTTTGGGGCACTTGGGCTCCTGTGGACTAATGGGGTCAAGGACCAG
GCCAGACACACACTAAGGCCTGGAGTCCCTGGGGACTAGTGGTTCCAGTTCACTAACCTC
TGCCCTTCAAATCTGGGCTCTGGCTCTCCCAATTGCTTCCGAGCTCGGGCTGGGCATAAAA
GTCAGGGCAGAGCCATCTATTGCTTACATTTGCTTCTGGGATCCAGATCTTTCGAAGCTAG
CGCTACCGGTCGCCACCATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCC
ATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGG
CGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCACCACCGGCAAGC
TGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCGTGCAGTGCTTCGCC
CGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTAC
GTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGT
GAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGG
AGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAACGTCTATA
TCACCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCACAACATCG
AGGACGGCGGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGC
CCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCAAGCTGAGCAAAGACCCC
AACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTC
GGCATGGACGAGCTGTACAAGTAAGTCGACGGCGCGCCGCGGCCGCGAATTCGATATCA
TAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCC
TTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGG
CTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCCACGGCGGAACTCATCGCC
GCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGC
TCGAGAGATCTTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGT

【図８－５５】

FIG. 8 cont'd

GCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATT
GCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGC
AAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGAGATCTCACGTGCGGACCGAGCGGC
CGC (SEQ ID NO: 144)

AiP1307 (1957 bp between ITRs):

GCGGCCGCACGCGTAGGGTGCAGGAGAAATGTGACCTCAAAGTCTTGTTCTATAACTGTT
GGACCTTAGGAGAGATCTGTGCTCAGCAATTTACCAGGACACCCCCACCCCACATGTCTTG
ACCACTGTCTGGATAACTGGTATGCAGGACCACACTAGGCTTACTCACAGTGTAAACTCTC
ATAACCATCACTGGAGCCCATCCTGCCTGGTAGACAAGGATTCAACCATGACTCATTGTAC
TTTAGTGGTGCCATGCTTAGTCATCAGGTGCCCTGTGCTCTGACAGCCGAGGGTCAGAGC
TGGAATCACACTCTTGTTGTCTTTTAATCTCTCCCTCCTTTCTTCCTTCTTTCTTTCACTCTG
TTGTGATTGCTCATGGAACAGATCCTAGCTGGTCTCCCTGGCAACCTACATGATTTGAGCC
CAACAGATGGATAATGGGGACATCGACTTCCAATGTCATTCAACAGAATCATTGCCAAGGG
AGTCTGATGAGCAGGCAACTGAGATGACACCCTTATCAATATAGCTTCATTTTGGCAATCTG
GAGTAGGTGTTTCAAAAGGAGAGCCCCCACTGATGCCAGCAATACAGAACGTTCATGGGC
AAGGAGCTCGGGCTGGGCATAAAAGTCAGGGCAGAGCCATCTATTGCTTACATTTGCTTCT
GGGATCCAGATCTTTCGAAGCTAGCGCTACCGGTCGCCACCATGGTGAGCAAGGGCGAG
GAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCA
CAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGA
AGCTGATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTG
GGCTACGGCGTGCAGTGCTTCGCCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTC
AAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGC
AACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGA
GCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACA
ACTACAACAGCCACAACGTCTATATCACCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCA
ACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCGGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAG
CAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCTA
CCAGTCCAAGCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTT
CGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAAGTCGACGGCG
CGCCGCGGCCGCGAATTCGATATCAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATT
GACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTT
TGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTAG
TTCTTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGG
CTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGCTCGAGAGATCTTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAG
CCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTG
TCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTG
GGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATG
AGATCTCACGTGCGGACCGAGCGGCCGC (SEQ ID NO: 145)

AiP1530 (3xcore_E116) (2046 bp between ITRs):

GCGGCCGCACGCGTTGTAAGAGTAATAATCGCCGCGGCGCCTGGGCCTGAGAGAGACTCCG
AGCAGCTGCCTGTGCAGCAGTGTGAGCCTGCCAGGTTGTGCTTGGGGACACCAGTGACA
CCAGCTGCTCCTCATATCTCCACACGAGGCTATTTTAAGAAACTCCGCACTTGATCAGGGA
GCATGTGGGGTTAAGCCTTATGTTTTCCACTTTGGTTTTTAGATCCTAAGCAGGTGCTGCA
GTTAAAAGTTCAAAATCCTGGGCCTGAGAGAGACTCCGAGCAGCTGCCTGTGCAGCAGTG
TGAGCCTGCCAGGTTGTGCTTGGGGACACCAGTGACACCAGCTGCTCCTCATATCTCCAC
ACGAGGCTATTTTAAGAAACTCCGCACTTGATCAGGGAGCATGTGGGGTTAAGCCTTATGT
TTTCCACTTTGGTTTTTAGATCCTAAGCAGGTGCTGCAGTTAAAAGTTCAAAATCCTGGGCC
TGAGAGAGACTCCGAGCAGCTGCCTGTGCAGCAGTGTGAGCCTGCCAGGTTGTGCTTGG

50

【図８－５６】

FIG. 8 cont'd

GGACACCAGTGACACCAGCTGCTCCTCATATCTCCACACGAGGCTATTTTAAGAAACTCCG
CACTTGATCAGGGAGCATGTGGGGTTAAGCCTTATGTTTCCACTTTGGTTTTTAGATCCTA
AGCAGGTGCTGCAGTTAAAAGTTCAAAATCGCCGGCGGAGCTCGGGCTGGGCATAAAAGT
CAGGGCAGAGCCATCTATTGCTTACATTTGCTTCTGGGATCCAGATCTTTCGAAGCTAGCG
CTACCGGTCGCCACCATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCAT
CCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCG
AGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCACCACCGGCAAGCTG
CCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCGTGCAGTGCTTCGCCCG
CTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGT
CCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAA
GTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGG
ACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAACGTCTATATCA
CCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGG
ACGGCGGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCC
GTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCAAGCTGAGCAAAGACCCCAAC
GAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGG
CATGGACGAGCTGTACAAGTAAGTCGACGGCGCGCCGCGGCCGCGAATTCGATATCATAA
TCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTT
TACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTT
TCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGCC
TGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGCTCG
AGAGATCTTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCC
TTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCAT
CGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAG
GGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGAGATCTCACGTGCGGACCGAGCGGCCGC
(SEQ ID NO: 146)

AiP1379 (1941 bp between ITRs):

GCGGCCGCACGCGTCGCTTTACCCAGCCGTATCTCATTTTTAGACATTTAAGTTACTTCCA
ACTTTTCCTGCTTATCAGTTACGTCAGCATGGCTATTTTTATACCTAGATGGCCTGTGTTCC
TGACTGCTTGGAAGTAGACTTACTGGGTCAAAGGGGATGCCAGTGTGATTTTCAGAAAACG
ATGCCCGTTTCTGTTCACAGCTGGTTTCTATAAAGCATGGGAACGGCGCAGGCACTATTTA
TGTGCCCTGCTGAATTCTCAGCTCCCTGCTTCATCTGACCTTCCGCCACTACTCAGAATCG
GCTCTGTTCTTCTCCTGGGCTCCCGATGGGAGCCAAGCTGGACTTGTGTCAGTGTATTAAG
AAGTGCTCGTTATAGCTCATTGCCCATGGGATGTCGACTGCTGCTGATTTCTCAGGGCTGG
AGATGACACATTTTCTCACATTCTTCAAAAGTCTTAAGGTTCAAGGAGAAGAAGGAAGGT
CCGAGCCAAGGAGAGCTGCGGCCATACCGACAGGGAGGGCACTCTCTCTTTCTCTAGCTC
TCCCCCCCCCCCTTGAAAAGGGGAGAAAAGCTCCCTCCCTGCCTCCTGAGCTCGGGCTG
GGCATAAAAGTCAGGGCAGAGCCATCTATTGCTTACATTTGCTTCTGGGATCCAGATCTTT
CGAAGCTAGCGCTACCGGTCGCCACCATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGG
GTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTC
CGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCACCA
CCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCGTGCAG
TGCTTCGCCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCC
GAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGC
GCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGA
CTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACA
CGTCTATATCACCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCA
CAACATCGAGGACGGCGGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCG
GCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCAAGCTGAGC

【図８－５７】

FIG. 8 cont'd

AAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGG
GATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAAGTCGACGGCGCCGCGGCCGCGAA
TTCGATATCATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACT
ATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTT
CCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCCACGGCGGAA
CTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAA
TTCCGTGGCTCGAGAGATCTTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCC
CTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAAT
GAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGG
CAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGAGATCTCACGTGCGGA
CCGAGCGGCCGC (SEQ ID NO: 147)

CN3916 (2204 bp between ITRs):

GCGGCCGCACGCGTCAGCTCACGTCTGAATCCCTCGGCGCCCCCTTTCTCTTCTCCTAGC
CCCTTCCTCACGTCCCCTGCCTCCGGGTATTTCCTCTCTCCAATCCCCCACCCCCGCACC
GCCTGATTCCGAGGGGCGGGAGCGCATTGGGCTGCGCACGGGTGGGGGCGCCGCGCCA
GCTTCGCGTAGCTGCTCTGACGCCCGCTGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCCTCCGCA
GCCCAGCTCGCGCCCCGCGGCAGCTCCGCAGTGCACTAGCCACCACCGCCGCCGCCGC
CGCTCCGCCAGACCTGCTGCGAGCTCGGGCTGGGCATAAAAGTCAGGGCAGAGCCATCT
ATTGCTTACATTTGCTTCTGGGATCCAGATCTTTCGAAGCTAGCGCTACCGGTCGCCACCA
TGGTCTCCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGAC
GGCGATGTCAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTA
CGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCA
CCCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCGTGCAGTGCTTCGCCCGCTACCCCGACCACATG
AAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATC
TTCTTCAAAGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACC
CTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGG
GCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAACGTCTATATCACCGCCGACAAGCAGAA
GAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCGGCGTGCAGC
TCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGAC
AACCACTACCTGAGCTACCAGTCCAAGCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCAC
ATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTAC
AAGGGCTCTGGTGCTACCAACTTCTCACTGTTGAAACAGGCAGGGGATGTAGAGGAGAAT
CCAGGGCCTGGTGCTAGTGGAGACTACAAAGACCATGACGGAGATTATAAAGATCATGAC
ATCGATTACAAGGATGACGATGACAAGTCCGGACTCAGATCTGGAGGCTCCGGAGGCCCA
GAGCCAGCGAAGTCTGCTCCCGCCCCGAAAAAGGGCTCCAAGAAGGCGGTGACTAAGGC
GCAGAAGAAAGGCGGCAAGAAGCGCAAGCGCAGCCGCAAGGAGAGCTATTCCATCTATGT
GTACAAGGTTCTGAAGCAGGTCCACCCTGACACCGGCATTTCGTCCAAGGCCATGGGCAT
CATGAATTCGTTTGTGAACGACATTTTCGAGCGCATCGCAGGAGAGGCTTCCCGCCTGGC
GCATTACAACAAGCGCTCGACCATCACCTCCGGGAGATCCAGACGGCCGTGCGCCTGCT
GCTGCCTGGGGAGTTGGCCAAGCACGCCGTGTCCGAGGGTACTAAGGCCATCACCAAGT
ACACCAGCGCTAAGTAATGAGGCGCGCCGCGGCCGCGAATTCGATATCATAATCAACCTC
TGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTAT
GTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTC
TCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTG
CCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGCTCGAGAGATC
TTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTG
ACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGT
GTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAG

【図８－５８】

FIG. 8 cont'd

GATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGAGATCTCACGTGCGGACCGAGCGGCCGC (SEQ ID NO: 148)

CN3869 (2370 bp between ITRs):

GCGGCCGCACGCGTGATTCTAGATTTTGAGAGACAGCTACGTCTTTGCTTCTCTGGTAGTT
CCCTATTATTAATTATTGGGGTTTTGACGGCGTTCTGGCCTCCGTTTTTGTTGATTTCATTTT
AGTGCTGCGTTTCTCCTGACTATGTTGATGATTTGCTGCTTATATAAGGGAAAGGATGTATT
GAGGTGGACTGATGCTTGGGGTTTTGAGATCGGCTACTGAGATTGGGTGGCGGTTGGTGT
GTTTGTCGATGTGCATGGTAGGAAGGTCTTTTCTTTTGGGTGGTAGGGGATGAGAGAATGG
TGGGAGAACGGTAGATGAGATGCTACAGCAAACGGGGATGTGGGGGGAGACGGAGGTGA
GGTTGGAAGTCACCGGTTTGCAGAATTTCTATTCTGCACCCCCCTTTCTCTCGCTCCTGGA
AAAAAAATCCATTATCTATAAAAACACATTATTCTTCAATTGGCCTTTTAGAGGAGCTCGGG
CTGGGCATAAAAGTCAGGGCAGAGCCATCTATTGCTTACATTTGCTTCTGGGATCCAGATC
TTTCGAAGCTAGCGCTACCGGTCGCCACCATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCG
GGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGATGTCAACGGCCACAAGTTCAGCGTG
TCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCAC
CACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCGTGC
AGTGCTTCGCCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGC
CCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAAGACGACGGCAACTACAAGACCC
GCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATC
GACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCAC
AACGTCTATATCACCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGC
CACAACATCGAGGACGGCGGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCAT
CGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCAAGCTGA
GCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCC
GGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGGGCTCTGGTGCTACCAACTTCTCACTG
TTGAAACAGGCAGGGGATGTAGAGGAGAATCCAGGGCCTGGTGCTAGTGGAGACTACAAA
GACCATGACGGAGATTATAAAGATCATGACATCGATTACAAGGATGACGATGACAAGTCCG
GACTCAGATCTGGAGGCTCCGGAGGCCCAGAGCCAGCGAAGTCTGCTCCCGCCCCGAAA
AAGGGCTCCAAGAAGGCGGTGACTAAGGCGCAGAAGAAAGGCGGCAAGAAGCGCAAGCG
CAGCCGCAAGGAGAGCTATTCCATCTATGTGTATAAGGTTCTGAAGCAGGTCCACCCTGAC
ACCGGCATTTCGTCCAAGGCCATGGGCATCATGAACTCGTTTGTGAACGACATTTTCGAGC
GCATCGCAGGTGAGGCTTCCCGCCTGGCGCATTACAACAAGCGCTCGACCATCACCTCCA
GGGAGATCCAGACGGCCGTGCGCCTGCTGCTGCCTGGGGAGTTGGCCAAGCACGCCGTG
TCCGAGGGTACTAAGGCCATCACCAAGTACACCAGCGCTAAGTAATGAGGCGCGCCGCG
GCCGCGAATTCGATATCATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTA
TTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATG
CTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCCA
CGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGC
ACTGACAATTCCGTGGCTCGAGAGATCTTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTT
GTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCT
AATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGG
GGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGAGATCTCAC
GTGCGGACCGAGCGGCCGC (SEQ ID NO: 149)

CN3870 (2359 bp between ITRs):

GCGGCCGCACGCGTTTCGAGAGACTACTACGTCTTTGCTTCTCTGGTAGCTCCCTAATATT
TATTACTGGGGGGACTGATGGGGTCTGGCCTCCGTTTTTCTTGGTTTCTTTTAGTGCTGC
GTTCCTATGTTGATGGTTGCTGCTTATATAAGGAAGGGATGGATCGAGGTGGGTTGATGCT
TGAGGTTTTGAGATCGGCTACTGAGATTGGGTGGCGGTTGGTGTGTTTGTCGATGTGCAT

【図８－５９】

FIG. 8 cont'd

GGTAGGAAGGTCTTTTCTTTTGGATGGTGGGGGACAAGGGAATGGTCGGAGAATGGTAGA
TGAGATGCTCCAGTGAATGGGGACGTGAGGGGACACAGAGGTGAGGTTGGAAGTCACCG
ATTTGCAGAATTTCGTCCTGTATCCCCCCTTTCTCTCGCTCCTTGAAAAAAAAATCCATTA
TCTCTAAAAACACATTATTCTTCAATTGGCCTTTTAGAGAAGAGGAGCTCGGGCTGGGCAT
AAAAGTCAGGGCAGAGCCATCTATTGCTTACATTTGCTTCTGGGATCCAGATCTTTCGAAG
CTAGCGCTACCGGTCGCCACCATGGTCTCCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGT
GCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGATGTCAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCG
AGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGCTGATCTGCACCACCGGC
AAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGGGCTACGGCGTGCAGTGCTT
CGCCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGG
CTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAAGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGA
GGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAA
GGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAACGTCTA
TATCACCGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGCCAACTTCAAGATCCGCCACAACAT
CGAGGACGGCGGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACG
GCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCAAGCTGAGCAAAGACC
CCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACT
CTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGGGCTCTGGTGCTACCAACTTCTCACTGTTGAAACAG
GCAGGGGATGTAGAGGAGAATCCAGGGCCTGGTGCTAGTGGAGACTACAAAGACCATGA
CGGAGATTATAAAGATCATGACATCGATTACAAGGATGACGATGACAAGTCCGGACTCAGA
TCTGGAGGCTCCGGAGGCCCAGAGCCAGCGAAGTCTGCTCCCGCCCCGAAAAAGGGCTC
CAAGAAGGCGGTGACTAAGGCGCAGAAGAAAGGCGGCAAGAAGCGCAAGCGCAGCCGCA
AGGAGAGCTATTCCATCTATGTGTATAAGGTTCTGAAGCAGGTCCACCCTGACACCGGCAT
TTCGTCCAAGGCCATGGGCATCATGAACTCGTTTGTGAACGACATTTTCGAGCGCATCGCA
GGTGAGGCTTCCCGCCTGGCGCATTACAACAAGCGCTCGACCATCACCTCCAGGGAGATC
CAGACGGCCGTGCGCCTGCTGCTGCCTGGGGAGTTGGCCAAGCACGCCGTGTCCGAGG
GTACTAAGGCCATCACCAAGTACACCAGCGCTAAGTAATGAGGCGCGCCGCGGCCGCGA
ATTCGATATCATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAAC
TATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCT
TCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCCACGGCGGA
ACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACA
ATTCCGTGGCTCGAGAGATCTTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCC
CCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAA
TGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGG
GCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGAGATCTCACGTGCGG
ACCGAGCGGCCGC (SEQ ID NO: 150)

【配列表】
2024537165000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/77586

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - INV. C12N 15/63, C12N 15/67, A61K 35/76 (2023.01)
ADD. A61K 48/00, C12N 15/09 (2023.01)
CPC - INV. A61K 48/0066, C07K 14/4705
ADD. C12N 2750/14143, C12N 15/11, C12N 15/86
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)
See Search History document

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X --- Y	GRAYBUCK et al., Enhancer viruses for combinatorial cell-subclass-specific labeling. Neuron. 05 May 2021; Vol 109, No 9, pp: 1449-1464. Full document, especially abstract; p. 1450, col 2, para 3; p. 1451, col 1, para 1; p. 1458, col 1, para 2 to col 2, para 1; p. e5; Figure 1; p. e9, para 4	1 --- 2, 3
Y	WO 2020/168279 A2 (ALLEN INSTITUTE) 20 August 2020 (20.08.2020) para [0005]-[0006]; [0032]-[0033]; [0086]-[0094]; [0130]	2, 3
X, P	WO 2021/216778 A2 (ALLEN INSTITUTE) 28 October 2021 (28.10.2021) full document	1-3
X, P	WO 2022/246276 A2 (ALLEN INSTITUTE) 24 November 2022 (24.11.2022) full document	1-3

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

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
24 January 2023	FEB 24 2023
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. 571-273-8300	Authorized officer Kari Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/77586

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

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. ☒ forming part of the international application as fi led.

   b. ☐ furnished subsequent to the international fi ling date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)).

      ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

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

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/77586

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

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

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

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

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

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

--continued on extra sheet--

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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

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.:
1-3, limited to in vivo, DCN cells, L5 ET neurons, eHGT_453m (SEQ ID NO: 103)

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/77586

--continued from Box III: Unity of invention is lacking--

Group I+, claims 1-3, 51-88, directed to a method for expressing a heterologous gene within a population of cerebellar cell types and a population of secondary cell types in vivo or in vitro comprising providing an administrable composition. The method will be searched to the extent that the providing encompasses in vivo providing, the cerebellar cell type encompasses DCN cells, the secondary cell type encompasses L5 ET neurons, and the enhancer encompasses eHGT_453m and the corresponding sequence SEQ ID NO: 103 (note, the capsid comprises PHP.eB (claim 3)). The first named invention was determined based on in vivo being the first listed type of provision (claim 1), DCN cells being the first listed cerebellar cell type (claim 1), L5 ET neurons being the first listed secondary cell type (claim 1), and eHGT_453m being the first listed enhancer, comprising sequence SEQ ID NO: 103 (claim 1). This first named invention has been selected based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines. It is believed that claims 1-3 encompass this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that the composition is provided in vivo, the cerebellar cell type is DCN cells, the secondary cell type is L5 ET neurons, and the enhancer is eHGT_453m (capsid PHP.eB). Additional types of provision method(s), cerebellar cell type(s), secondary cell type(s), and/or enhancer(s) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected provision method(s), cerebellar cell type(s), secondary cell type(s), and/or enhancer(s). Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. An exemplary election would be where the providing is in vitro, the cerebellar cell type is DCN cells, the secondary cell type is L5 ET neurons, and the enhancer is 3xcore3_eHGT_453m (SEQ ID NO: 104), (claims 1-3, 51-58, 62, 67, 84). [note, pipetting claims (i.e. claims 54-55) are not included in the first embodiment of Group I+ because pipetting is not a method of providing an expression construct to cells in vivo]

Group II+, claims 4-19, directed to a concatenated core of an eHGT_453m, eHGT_023h v3, eHGT_387m, and/or MGT_E116 enhancer. Group II+ will be searched upon payment of additional fees. The concatenated core may be searched, for example, to encompass a concatenated core of an eHGT_453m enhancer (SEQ ID NO: 103, and 3X SEQ ID NO: 104) for an additional fee and election as such. It is believed that claims 4-8, 12, 16 read on this exemplary invention. Additional enhancer(s) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected enhancer(s). Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the"+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Another exemplary election would be a concatenated core of an eHGT_023h v3 enhancer (SEQ ID NO: 25, and 3X SEQ ID NO: 26) (claims 4-7, 9, 13, 17).

Group III, claims 20-50, 89, directed to an artificial expression construct comprising an enhancer, or a vector, cell, animal, composition, or kit comprising the construct, or a method of use of said composition.

The inventions listed as Groups I+, II+ and III do not relate to a single special technical feature under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special technical features

Group I+ has the special technical feature of a method for expressing a heterologous gene within deep cerebellar nucleus (DCN) cells in the cerebellum and layer 5 glutamatergic extraencephalic (L5 ET) neurons in the neocortex in vivo or in vitro, that is not required by Group II+ or III.

Group II+ has the special technical feature of a composition comprising or consisting of a concatenated core of an eHGT_453m, eHGT_023h v3, eHGT_387m, and/or MGT_E116 enhancer, that is not required by Group I+ or III.

Group III has the special technical feature of a composition comprising or consisting of an artificial expression construct comprising an enhancer, or a vector, cell, animal, composition, or kit comprising the construct, or a method of use of said composition, that is not required by Group I+ or II+.

The inventions of Group I+ each include the special technical feature of a different method of providing an administrable composition, a different cerebellar cell type(s), secondary cell type(s), and/or enhancer, and is considered a distinct technical feature.

The inventions of Group II+ each include the special technical feature of a different eHGT_453m enhancer in the concatenated core, and is considered a distinct technical feature.

Common technical features

The inventions of Groups I+, II+ and III share the common technical feature of an eHGT_453m, eHGT_023h v3, eHGT_387m, and/or MGT_E116 enhancer.

The inventions of Groups I+ and II+ further share the common technical feature of a method for expressing a gene within a population of cerebellar cell types and a population of secondary cell types in vivo or in vitro, the method comprising providing the administrable composition in a sufficient dosage and for a sufficient time to a sample or subject comprising the population of cells thereby expressing the gene within the population of cells.

The inventions of Group I+ further share the common technical feature of a method for expressing a heterologous gene within deep cerebellar nucleus (DCN) cells in the cerebellum and layer 5 glutamatergic extraencephalic (L5 ET) neurons in the neocortex in vivo or in vitro, the method comprising providing an administrable composition in a sufficient dosage and for a sufficient time to a sample or subject comprising the DCN cells in the cerebellum and L5 ET neurons in the neocortex thereby expressing the gene within the DCN cells in the cerebellum and L5 ET neurons in the neocortex wherein the composition comprises an artificial expression construct comprising (i) an eHGT_453m enhancer; (ii) a promoter; and (iii) a heterologous coding sequence.

--continued on next sheet--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/77586

--continued from previous sheet--

No technical features are shared between the enhancer amino acid sequences of Group II+ and accordingly these groups lack unity a priori.

Additionally, even if the inventions listed as Group II+ were considered to further share the technical features of including: a concatenated core of an eHGT_453m, eHGT_023h v3, eHGT_387m, and/or MGT_E116 enhancer, this shared technical feature is previously disclosed by the prior art, as further discussed below.

The feature shared by Groups I+, II+ and III and the feature shared by the inventions listed as Group I+ and II+ are made obvious by the article entitled "Enhancer viruses for combinatorial cell-subclass-specific labeling" by Graybuck et al. (Neuron. 2021 May 5;109(9):1449-64), (hereinafter "Graybuck").

Graybuck teaches a method for expressing a heterologous gene within cells in the cerebellum and layer 5 glutamatergic extraencephalic (L5 ET) neurons in the neocortex in vivo or in vitro, the method comprising providing an administrable composition in a sufficient dosage and for a sufficient time to a sample or subject comprising the cells in the cerebellum and L5 ET neurons in the neocortex thereby expressing the gene within the cells in the cerebellum and L5 ET neurons in the neocortex (abstract; p. 1458, col 1, para 2 to col 2, para 1 "To determine if distinct cell types could be labeled simultaneously with Ai213, we RO co-injected three subclass-specific enhancer-driven recombinase viruses into an adult Ai213 mouse (Figure 7E): rAAV-mscRE4-FlpO, which targets FlpO to L5 PT cells (magenta, mOrange2); rAAV-mscRE16-oNigri, which targets oNigri expression to L5 IT cells (red, mKate2); and rAAV-hi56i-iCre-4X2C, which targets iCre expression to GABAergic cells"; p. 1450, col 2, para 3 "Pyramidal tract (PT; also called extra-telencephalic or subcerebral projection neurons) neurons reside in L5 and project subcortically to the thalamus (TH) and tectum...cells labeled by injections into TH (Figure 2E) and SC (Figure 2F) clustered with cells labeled as L6 CT and L5 PT subclasses (Figure 2G), whereas injections into VISp-c (Figure 2H) labeled cells in the L2/3 IT, L4 IT, and L5 IT subclasses (Figure 2I)"; p. 1451, col 1, para 1 "cells labeled by injections into TH (Figure 2E) and SC (Figure 2F) clustered with cells labeled as L6 CT and L5 PT subclasses (Figure 2G), whereas injections into VISp-c (Figure 2H) labeled cells in the L2/3 IT, L4 IT, and L5 IT subclasses (Figure 2I)"; Figure 4) wherein the composition comprises an artificial expression construct comprising (i) an eHGT_453m enhancer; (ii) a promoter; and (iii) a heterologous coding sequence (Abstract "When cloned into recombinant adeno-associated viruses (AAVs) and delivered to the brain, these enhancers drive transgene expression in specific cortical cell subclasses"; see Figure 1; p. e9, para 4 (p. 51 of PDF) "Recombinant viral genome construction Enhancers were...inserted into an rAAV or scAAV backbone that contained a minimal beta-globin promoter or minimal CMV promoter, gene, a bovine growth hormone polyA (BGHpA), and a woodchuck post-transcriptional regulatory element (WPRE or WPRE3) using standard molecular cloning approaches. Viral genome construct details are available in Table S7"; p. e5 (p. 43 of PDF) - Key resources table, REAGENT or RESOURCE: (Recombinant DNA) CN2251-rAAV-eHGT_453m-minBglobin-SYFP2-WPRE3-BGHpA). Graybuck does not specifically teach the cells in the cerebellum are deep cerebellar nucleus (DCN). However, since Graybuck teaches screening many putative enhancers for desired expression patterns in the brain (Figure 1 "Putative enhancers differentially accessible in scATAC-seq clusters were identified, cloned into recombinant AAVs, and screened for desired expression patterns"), it would have been obvious to one of ordinary skill in the art to determine additional specific types of brain cells that the genes are expressed in using the methods and different enhancers taught by Graybuck, during the ordinary course of experimentation, in order to determine the full effect of transgenic expression using said enhancers in an animal administered the same.

Graybuck further teaches a concatenated core of an enhancer (Figure 4H "(H) Schematics of viral genomes constructed to evaluate concatenation of mscRE4"; p. 1455, col 1, para 2 "we selected a short "core" sequence (155 bp) from the mscRE4 enhancer and inserted three copies in a construct driving SYFP2 ("3xCore"; Figure 4H)"). Though Graybuck does not specifically teach a concatenated core of eHGT_453m, eHGT_023h v3, eHGT_387m, or MGT_E116, since Graybuck teaches the eHGT_453m enhancer (p. e5 (p. 43 of PDF)), and the benefits of using a concatenated core of an enhancer (p. 1455, col 1, para 2 "we sought to enhance the efficacy of RO injection-based labeling by optimizing the design of viral genomes using complementary approaches...multiple enhancer copies"), it would have been obvious to one of ordinary skill in the art to have made a concatenated core of eHGT_453m to enhance transgene expression using said enhancer.

As the technical features were known in the art at the time of the invention, they cannot be considered special technical features that would otherwise unify the groups.

Therefore, Groups I+, II+ and III inventions lack unity under PCT Rule 13 because they do not share the same or corresponding special technical feature.

NOTE, claim 85 is objected to for lack of antecedent basis. As drafted, claim 85 depends from claim 54, which is to "wherein the providing comprises pipetting". However, claim 85 is for "wherein the providing comprises administering to a living subject", and pipetting is not a method of providing an expression construct to cells in vivo. For the purposes of this application, claim 85 is construed as though depending from claim 53.

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C12N 15/113 (2010.01)		C12N	15/113	Z	
C12N 5/079 (2010.01)		C12N	5/079		

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

(72)発明者 レヴィ，ボアズ ピー．
アメリカ合衆国 ９８１０９ ワシントン，シアトル，ウェストレイク アヴェニュー ノース ６１５
(72)発明者 タシック，ボシリカ
アメリカ合衆国 ９８１０９ ワシントン，シアトル，ウェストレイク アヴェニュー ノース ６１５
(72)発明者 ティン，ジョナサン
アメリカ合衆国 ９８１０９ ワシントン，シアトル，ウェストレイク アヴェニュー ノース ６１５
(72)発明者 ゼン，ホンクイ
アメリカ合衆国 ９８１０９ ワシントン，シアトル，ウェストレイク アヴェニュー ノース ６１５
(72)発明者 ミック，ジョン ケー．
アメリカ合衆国 ９８１０９ ワシントン，シアトル，ウェストレイク アヴェニュー ノース ６１５

Fターム（参考） 4B065 AA90X AA90Y AA95Y AB01 AC14 BA02 CA24 CA44