(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-516294
(P2025-516294A)
(43)公表日　令和7年5月27日(2025.5.27)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
C12N	*15/09*	*(2006.01)*	C12N	15/09	110	4B065
C12N	*15/12*	*(2006.01)*	C12N	15/12	ZNA	4C076
C12N	*15/54*	*(2006.01)*	C12N	15/54		4C084
C12N	*15/62*	*(2006.01)*	C12N	15/62	Z	4C086
C07K	*19/00*	*(2006.01)*	C07K	19/00		4H045

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全221頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-564785(P2024-564785)
(86)(22)出願日　令和5年5月1日(2023.5.1)
(85)翻訳文提出日　令和6年12月27日(2024.12.27)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/066436
(87)国際公開番号　WO2023/215711
(87)国際公開日　令和5年11月9日(2023.11.9)
(31)優先権主張番号　63/337,164
(32)優先日　令和4年5月1日(2022.5.1)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/337,167
(32)優先日　令和4年5月1日(2022.5.1)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/355,083
最終頁に続く

(71)出願人　523239620
エヌクロマ・バイオ，インコーポレーテッド
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２２１５，ボストン，ブルックライン・アベニュー　２０１，スイート　１１０１
(74)代理人　110002572
弁理士法人平木国際特許事務所
(72)発明者　アブバッカー，ノールサハール
アメリカ合衆国　０２２１５　マサチューセッツ州，ボストン，ブルックライン　アベニュー　２０１，スイート　１１０１，クロマ　メディシン，インコーポレーテッド
(72)発明者　フリードランド，アリ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＰＣＳＫ９発現のエピジェネティック調節のための組成物及び方法

(57)【要約】
本出願は、PCSK9のエピジェネティック改変のためのエピジェネティックエディターを含む組成物及び方法、並びにそれをコードする核酸及びベクターに関する。また、エピジェネティックエディターによってエピジェネティックに改変される細胞を開示する。
【選択図】図５

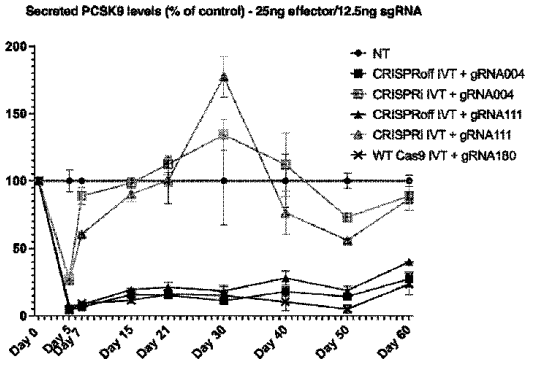


FIG. 5

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ヒト細胞、場合によりヒト肝細胞におけるヒトPCSK9遺伝子の転写を抑制するためのシステムであって、
a)DNAメチルトランスフェラーゼ(DNMT)ドメイン及び/又はDNMTを動員するドメインであって、場合により、DNMTドメイン及び/若しくはリクルータードメインがDNMT3Aドメイン及び/若しくはDNMT3Lドメインを含み、場合により、動員されるDNMTがDNMT3Aである、ドメイン、並びに
転写リプレッサードメイン
を集合的に含み、
それぞれのドメインが、ヒトPCSK9遺伝子における標的領域に結合するDNA結合ドメインに連結されている、1つ以上の融合タンパク質、又は
b)1つ以上の融合タンパク質をコードする1つ以上の核酸分子
を含む、システム。
【請求項２】
DNA結合ドメインが、配列番号1488又は1489における標的配列に結合する、請求項1に記載のシステム。
【請求項３】
DNA結合ドメインが、融合タンパク質を、配列番号700～747及び1036～1261から選択されるPCSK9遺伝子における1つ以上の配列へと標的化する、請求項1又は2に記載のシステム。
【請求項４】
DNA結合ドメインが、デッドCRISPR Cas(dCas)ドメイン、ZFPドメイン、又はTALEドメインを含む、請求項1から3のいずれか一項に記載のシステム。
【請求項５】
DNA結合ドメインが、dCas9ドメインを含み、システムが、(i)配列番号1262～1487のうちのいずれか1つを含む1つ以上のガイドRNA、又は(ii)1つ以上のガイドRNAをコードする核酸分子をさらに含む、請求項4に記載のシステム。
【請求項６】
dCasドメインが、dCas9配列、場合により、配列番号12又は13に対して少なくとも90%の同一性を有する配列を含む、請求項4又は5に記載のシステム。
【請求項７】
ZFPドメインが、配列番号700～747から選択されるヌクレオチド配列を標的とする、請求項4に記載のシステム。
【請求項８】
ZFPドメインが、表1に示されるZF001～ZF048のうちのいずれか1つのF1～F6アミノ酸配列を含む、請求項7に記載のシステム。
【請求項９】
DNMT3Aドメインが、配列番号574又は575に対して少なくとも90%の同一性を有する配列を含む、請求項1から8のいずれか一項に記載のシステム。
【請求項１０】
DNMT3Lドメインが、配列番号578～581から選択される配列に対して少なくとも90%の同一性を有する配列を含む、請求項1から9のいずれか一項に記載のシステム。
【請求項１１】
DNMT3Lドメインが、配列番号582～603から選択される配列に対して少なくとも90%の同一性を有する配列を含む、請求項1から9のいずれか一項に記載のシステム。
【請求項１２】
DNMTドメインが、配列番号601～603から選択される配列に対して少なくとも90%の同一性を有する配列を含む、請求項1から8のいずれか一項に記載のシステム。
【請求項１３】

転写リプレッサードメインが、配列番号33～570から選択される配列に対して少なくとも90%の同一性を有する配列を含む、請求項1から12のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項１４】

転写リプレッサードメインが、KOX1、ZIM3、ZFP28、又はZN627に由来するKRABドメインを含む、請求項1から12のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項１５】

KRABドメインが、配列番号89、116、245、及び255から選択される配列に対して少なくとも90%の同一性を有する配列を含む、請求項14に記載のシステム。

【請求項１６】

転写リプレッサードメインが、ZIM3及びKOX1 KRABのN末端領域及びC末端領域の融合体を含み、場合により、配列番号571又は572のアミノ酸配列を含む、請求項1から12のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項１７】

転写リプレッサードメインが、KAP1、MECP2、HP1a/CBX5、HP1b、CBX8、CDYL2、TOX、TOX3、TOX4、EED、EZH2、RBBP4、RCOR1、又はSCML2に由来する、請求項1から12のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項１８】

システムが、

a)DNMT3Aドメイン、DNMT3Lドメイン、転写リプレッサードメイン、及びDNA結合ドメインを含み、

場合により、DNMT3Aドメイン及びDNMT3Lドメインの一方若しくは両方が、ヒトであり、

場合により、DNA結合ドメインが、デッドCRISPR Casドメイン若しくはZFPドメインを含む、融合タンパク質、又は

b)融合タンパク質をコードする核酸分子

を含む、請求項1から17のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項１９】

融合タンパク質が、N末端からC末端へ、DNMT3Aドメイン、第1のペプチドリンカー、DNMT3Lドメイン、第2のペプチドリンカー、DNA結合ドメイン、第3のペプチドリンカー、及び転写リプレッサードメインを含む、請求項18に記載のシステム。

【請求項２０】

融合タンパク質が、N末端からC末端へ、DNMT3Aドメイン、第1のペプチドリンカー、DNMT3Lドメイン、第2のペプチドリンカー、第1の核局在化シグナル(NLS)、DNA結合ドメイン、第2のNLS、第3のペプチドリンカー、及び転写リプレッサードメインを含む、請求項19に記載のシステム。

【請求項２１】

融合タンパク質が、N末端からC末端へ、第1の核局在化シグナル(NLS)、DNMT3Aドメイン、第1のペプチドリンカー、DNMT3Lドメイン、第2のペプチドリンカー、DNA結合ドメイン、第3のペプチドリンカー、転写リプレッサードメイン、及び第2のNLSを含む、請求項18に記載のシステム。

【請求項２２】

融合タンパク質が、N末端からC末端へ、第1及び第2の核局在化シグナル(NLS)、DNMT3Aドメイン、第1のペプチドリンカー、DNMT3Lドメイン、第2のペプチドリンカー、DNA結合ドメイン、第3のペプチドリンカー、転写リプレッサードメイン、並びに第3及び第4のNLSを含む、請求項18に記載のシステム。

【請求項２３】

転写リプレッサードメインが、KRABドメインであり、場合により、ヒトKOX1、ZFP28、ZN627、又はZIM3 KRABドメインである、請求項18から22のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項２４】
第2及び第3のペプチドリンカーのうちの一方若しくは両方が、XTENリンカー、場合によりXTEN80及びXTEN16から選択されるXTENリンカーであり、さらに場合により、第2のペプチドリンカーがXTEN80であり、第3のペプチドリンカーがXTEN16である、請求項19から23のいずれか一項に記載のシステム。
【請求項２５】
融合タンパク質が、N末端からC末端へ、ヒトDNMT3Aドメイン、第1のペプチドリンカー、ヒトDNMT3Lドメイン、XTEN80ペプチドリンカー、第1のNLS、dSpCas9ドメイン、第2のNLS、XTEN16ペプチドリンカー、及びヒトKOX1 KRABドメインを含む、請求項18に記載のシステム。
【請求項２６】
融合タンパク質が、配列番号658若しくはそれに対して少なくとも90%同一である配列、又は配列番号1495若しくはそれに対して少なくとも90%同一である配列を含む、請求項25に記載のシステム。
【請求項２７】
融合タンパク質が、N末端からC末端へ、ヒトDNMT3Aドメイン、第1のペプチドリンカー、ヒトDNMT3Lドメイン、XTEN80ペプチドリンカー、第1のNLS、ZFPドメイン、第2のNLS、XTEN16リンカー、及びヒトKOX1 KRABドメインを含む、請求項18に記載のシステム。
【請求項２８】
融合タンパク質が、配列番号659若しくはそれに対して少なくとも90%同一である配列、又は配列番号1496若しくはそれに対して少なくとも90%同一である配列を含み、場合により、ZFPが、表1に示されるZF001～ZF048のいずれか1つのF1～F6アミノ酸配列を含む、請求項27に記載のシステム。
【請求項２９】
融合タンパク質が、N末端からC末端へ、第1及び第2のNLS、ヒトDNMT3Aドメイン、第1のペプチドリンカー、ヒトDNMT3Lドメイン、XTEN80ペプチドリンカー、dSpCas9ドメイン、XTEN16ペプチドリンカー、ヒトKOX1 KRABドメイン、並びに第3及び第4のNLSを含む、請求項18に記載のシステム。
【請求項３０】
融合タンパク質が、配列番号660又はそれに対して少なくとも90%同一である配列を含む、請求項29に記載のシステム。
【請求項３１】
融合タンパク質が、N末端からC末端へ、第1及び第2のNLS、ヒトDNMT3Aドメイン、第1のペプチドリンカー、ヒトDNMT3Lドメイン、XTEN80ペプチドリンカー、ZFPドメイン、XTEN16ペプチドリンカー、ヒトKOX1 KRABドメイン、並びに第3及び第4のNLSを含み、場合により、融合タンパク質が、配列番号1514若しくはそれに対して少なくとも90%同一である配列、又は配列番号1523若しくはそれに対して少なくとも90%同一である配列を含む、請求項18に記載のシステム。
【請求項３２】
融合タンパク質が、N末端からC末端へ、第1及び第2のNLS、ヒトDNMT3Aドメイン、第1のペプチドリンカー、ヒトDNMT3Lドメイン、XTEN80ペプチドリンカー、dSpCas9ドメイン、XTEN16ペプチドリンカー、ヒトZFP28 KRABドメイン、並びに第3及び第4のNLSを含む、請求項18に記載のシステム。
【請求項３３】
融合タンパク質が、配列番号661若しくはそれに対して少なくとも90%同一である配列、又は配列番号1516若しくはそれに対して少なくとも90%同一である配列を含む、請求項32に記載のシステム。
【請求項３４】
融合タンパク質が、N末端からC末端へ、第1及び第2のNLS、ヒトDNMT3Aドメイン

、第1のペプチドリンカー、ヒトDNMT3Lドメイン、XTEN80ペプチドリンカー、ZFPドメイン、XTEN16ペプチドリンカー、ヒトZFP28 KRABドメイン、並びに第3及び第4のNLSを含む、請求項18に記載のシステム。

【請求項３５】

融合タンパク質が、N末端からC末端へ、第1及び第2のNLS、ヒトDNMT3Aドメイン、第1のペプチドリンカー、ヒトDNMT3Lドメイン、XTEN80ペプチドリンカー、dSpCas9ドメイン、XTEN16ペプチドリンカー、ヒトZN627 KRABドメイン、並びに第3及び第4のNLSを含む、請求項18に記載のシステム。

【請求項３６】

融合タンパク質が、配列番号662若しくはそれに対して少なくとも90%同一である配列、又は配列番号1520若しくはそれに対して少なくとも90%同一である配列を含む、請求項35に記載のシステム。

【請求項３７】

融合タンパク質が、N末端からC末端へ、第1及び第2のNLS、ヒトDNMT3Aドメイン、第1のペプチドリンカー、ヒトDNMT3Lドメイン、XTEN80ペプチドリンカー、ZFPドメイン、XTEN16ペプチドリンカー、ヒトZN627 KRABドメイン、並びに第3及び第4のNLSを含む、請求項18に記載のシステム。

【請求項３８】

融合タンパク質が、N末端からC末端へ、第1及び第2のNLS、ヒトDNMT3Aドメイン、第1のペプチドリンカー、ヒトDNMT3Lドメイン、XTEN80ペプチドリンカー、dSpCas9ドメイン、XTEN16ペプチドリンカー、ヒトZIM3 KRABドメイン、並びに第3及び第4のNLSを含む、請求項18に記載のシステム。

【請求項３９】

融合タンパク質が、配列番号663若しくはそれに対して少なくとも90%同一である配列、又は配列番号1518若しくはそれに対して少なくとも90%同一である配列を含む、請求項38に記載のシステム。

【請求項４０】

融合タンパク質が、N末端からC末端へ、第1及び第2のNLS、ヒトDNMT3Aドメイン、第1のペプチドリンカー、ヒトDNMT3Lドメイン、XTEN80ペプチドリンカー、ZFPドメイン、XTEN16ペプチドリンカー、ヒトZIM3 KRABドメイン、並びに第3及び第4のNLSを含む、請求項18に記載のシステム。

【請求項４１】

NLSの少なくとも1つが、SV40 NLSである、請求項20から40のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項４２】

システムが、

a)第1のDNA結合ドメインを含み、DNMT3Aドメインを含むか若しくは動員する、第1の融合タンパク質、

第2のDNA結合ドメインを含み、DNMT3Lドメインを含むか若しくは動員する、第2の融合タンパク質、

第3のDNA結合ドメインを含み、転写リプレッサードメインを含むか若しくは動員する、第3の融合タンパク質、又は

b)融合タンパク質をコードする1つ以上の核酸分子

を含む、請求項1から17のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項４３】

請求項1から42のいずれか一項に記載のシステムを含む、ヒト細胞又は細胞の子孫であって、場合により細胞が肝細胞である、ヒト細胞又は細胞の子孫。

【請求項４４】

請求項1から42のいずれか一項に記載のシステムと、薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物であって、場合により、

組成物がシステムを含む脂質ナノ粒子(LNP)を含み、及び/又は
DNA結合ドメインがdCasドメインであり、LNPが1つ以上のgRNAをさらに含む、
医薬組成物。
【請求項４５】
処置を必要とする患者を処置する方法であって、請求項1から42のいずれか一項に記載のシステム又は請求項44に記載の医薬組成物を、患者に、場合により静脈内に、投与するステップを含む、方法。
【請求項４６】
患者が、
心疾患を有する、
低密度リポタンパク質コレステロール(LDL-C)の上昇若しくは高コレステロール血症を有する、
心筋梗塞、卒中、若しくは不安定な狭心症を発症する危険性にある、及び/又は
原発性高脂血症、場合によりヘテロ接合性家族性高コレステロール血症(HeFH)若しくはホモ接合性家族性高コレステロール血症(HoFH)を有する、
請求項45に記載の方法。
【請求項４７】
処置を必要とする患者を処置することにおける、場合により請求項45又は46に記載の方法における使用のための、請求項1から42のいずれか一項に記載のシステム又は請求項44に記載の医薬組成物。
【請求項４８】
処置を必要とする患者を処置するため、場合により請求項45又は46の方法において処置するための医薬の製造における、請求項1から42のいずれか一項に記載のシステムの使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、米国特許法第119条(e)の下に、2022年5月1日に出願された「COMPOSITIONS AND METHODS FOR EPIGENETIC REGULATION OF PCSK9 EXPRESSION」と題される米国仮特許出願第63/337,164号、2022年5月1日に出願された「COMPOSITIONS AND METHODS FOR EPIGENETIC REGULATION OF PCSK9 EXPRESSION」と題される米国仮特許出願第63/337,167号、及び2022年6月23日に出願された「COMPOSITIONS AND METHODS FOR EPIGENETIC REGULATION OF PCSK9 EXPRESSION」と題される米国仮特許出願第63/355,083号の利益を主張し、これらのそれぞれの全開示は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。
【０００２】
電子配列表の参照
電子配列表(C169870034WO00-SEQ-AXW.xml、サイズ:1,831,551バイト、及び作成日:2023年5月1日)の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。
【背景技術】
【０００３】
ゲノム編集は、10年以上、遺伝子疾患の処置の有望な治療的アプローチと考えられている。しかしながら、従来的な遺伝子エディターを使用したDNAレベルでの操作は、望ましくない二本鎖DNA切断、不均一な修復(意図される部位における大小の挿入及び欠失を含む)、並びに毒性の可能性を考えると、依然として危険を伴う。対照的に、標的化されたエピジェネティック改変は、二本鎖切断に誘導される遺伝子毒性をもたらすことなく、遺伝子発現を変更する能力を提供する。
【０００４】
エピジェネティックサイレンシングのための1つの有望な候補は、プロタンパク質転換

酵素サブチリシン/ケキシン9型(PCSK9)遺伝子である。PCSK9は、世界での死亡の主因である心疾患の処置における重要な標的である((Berberich et al.,Nature Rev Cardiol. (2019) 16(1):9-20)。第1染色体に位置するヒトPCSK9遺伝子は、そのカニクイザル及びマウス対応物と、それぞれおよそ94%及び80%の相同性を有する。この遺伝子は、プロモーター領域にCpGアイランドを有し、他の遺伝子及びシス調節性特性から遠位にある。PCSK9タンパク質は、主として肝臓によって産生される。

【０００５】

ヒトにおいて、PCSK9は、LDL受容体(LDLR)への結合の結果として、低密度リポタンパク質(LDL)粒子の循環レベルを調節することにおいて重要な役割を果たす。LDLRは、細胞におけるLDL粒子のエンドサイトーシス及び分解を媒介することによって、LDL粒子の循環濃度を低減させる。PCSK9の不在下、又はPCSK9とLDLRとの相互作用が遮断される場合、細胞表面へのLDLRのリサイクリング率が増加し、リサイクルされたLDLRタンパク質がLDL粒子を細胞外液から除去し続ける(Tombling et al.,Atherosclerosis (2021) 330:52-60)。対照的に、エンドサイトーシスされたLDLRがPCSK9に結合している場合、LDLRは、そのパッセンジャーLDL粒子とともに分解される。臨床研究及び遺伝子研究により、循環LDLは、アテローム動脈硬化性心臓血管疾患を引き起こすことが確立されている(Ference et al.,Eur Heart J (2017) 38:2459-72)。加えて、PCSK9における機能喪失突然変異は、低LDLレベルと関連付けられる(Zhao et al.,Am J Hum Genet. (2006) 79(3):514-23)。PCSK9の遺伝子的又は薬理学的低減により、心臓血管事象が減少する(Ference et al.,N Engl J Med. (2016) 375(22):2144-53、Sabatine et al.,N Engl J Med. (2017) 376(18):1713-22)。PCSK9発現を低減させることは、LDLRのリサイクルを増加させることに役立ち得、これにより、低い血中LDL粒子濃度がもたらされるであろう。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００６】

高コレステロール血症及び心臓血管疾患の発病機序におけるPCSK9の極めて重要な役割を踏まえ、PCSK9の発現を標的とする新規な改善された治療法が必要とされる。

【０００７】

本開示は、エピジェネティック改変のためのシステム及び組成物(本明細書において「エピジェネティックエディター」又は「エピジェネティック編集システム」)、並びにそれを使用して宿主細胞及び生物を含むPCSK9にエピジェネティック改変を生成する方法を提供する。

【課題を解決するための手段】

【０００８】

いくつかの態様において、本開示は、ヒト細胞、場合によりヒト肝細胞におけるヒトPCSK9遺伝子の転写を抑制するためのシステムであって、

a)DNAメチルトランスフェラーゼ(DNMT)ドメイン及び/又はDNMTを動員するドメインであって、場合により、DNMTドメイン及び/若しくはリクルータードメインがDNMT3Aドメイン及び/若しくはDNMT3Lドメインを含み、場合により、動員されるDNMTがDNMT3Aである、ドメイン、並びに

転写リプレッサードメイン

を集合的に含み、

それぞれのドメインが、ヒトPCSK9遺伝子における標的領域に結合するDNA結合ドメインに連結されている、1つ以上の融合タンパク質、又は

b)1つ以上の融合タンパク質をコードする1つ以上の核酸分子

を含む、システムを提供する。

【０００９】

いくつかの実施形態において、DNA結合ドメインは、配列番号1488又は1489における標的配列に結合する。ある特定の実施形態において、DNA結合ドメインは、融合タン

パク質を、配列番号700～747及び1036～1261から選択されるPCSK9遺伝子における1つ以上の配列へと標的化する。

【００１０】

いくつかの実施形態において、DNA結合ドメインは、デッドCRISPR Cas(dCas)ドメイン、ZFPドメイン、又はTALEドメインを含む。例えば、DNA結合ドメインは、dCas9ドメインを含み得、システムは、(i)1つ以上のガイドRNA(例えば、配列番号1262～1487のうちのいずれか1つを含む)、又は(ii)1つ以上のガイドRNAをコードする核酸分子をさらに含み得る。ある特定の実施形態において、dCasドメインは、dCas9配列、例えば、配列番号12又は13に対して少なくとも90%の同一性を有する配列を含む。

【００１１】

いくつかの実施形態において、融合タンパク質は、デッドCRISPR Cas(dCas)ドメインを含み、システムは、本明細書に提供される1つ以上のPCSK9結合ガイドRNA(gRNA)を含む。いくつかの実施形態において、システムは、単一のgRNAを含む。いくつかの実施形態において、システムは、2つのgRNAを含む。いくつかの実施形態において、システムは、3つのgRNAを含む。いくつかの実施形態において、システムは、4つのgRNAを含む。いくつかの実施形態において、システムは、5つ以上のgRNAを含む。いくつかの実施形態において、システムは、表2に提供されるgRNAから選択されるgRNAを含む。いくつかの実施形態において、システムは、表7に提供されるgRNAから選択されるgRNAを含む。いくつかの実施形態において、システムは、表8に提供されるgRNAから選択されるgRNAを含む。いくつかの実施形態において、システムは、表10に提供されるgRNAから選択されるsgRNAを含む。いくつかの実施形態において、システムは、表12に提供されるgRNAから選択されるgRNAを含む。

【００１２】

いくつかの実施形態において、システムは、表10のgRNA009のgRNA標的化配列を含むgRNA、又はgRNA009と同じ標的ドメイン配列に結合するgRNAを含む。いくつかの実施形態において、システムは、表10のgRNA003のgRNA標的化配列を含むgRNA、又はgRNA003と同じ標的ドメイン配列に結合するgRNAを含む。いくつかの実施形態において、システムは、表10のgRNA093のgRNA標的化配列を含むgRNA、又はgRNA093と同じ標的ドメイン配列に結合するgRNAを含む。いくつかの実施形態において、システムは、表10のgRNA011のgRNA標的化配列を含むgRNA、又はgRNA011と同じ標的ドメイン配列に結合するgRNAを含む。いくつかの実施形態において、システムは、表10のgRNA007のgRNA標的化配列を含むgRNA、又はgRNA007と同じ標的ドメイン配列に結合するgRNAを含む。いくつかの実施形態において、システムは、表10のgRNA077のgRNA標的化配列を含むgRNA、又はgRNA077と同じ標的ドメイン配列に結合するgRNAを含む。いくつかの実施形態において、システムは、表10のgRNA113のgRNA標的化配列を含むgRNA、又はgRNA113と同じ標的ドメイン配列に結合するgRNAを含む。いくつかの実施形態において、システムは、表10のgRNA004のgRNA標的化配列を含むgRNA、又はgRNA004と同じ標的ドメイン配列に結合するgRNAを含む。いくつかの実施形態において、システムは、表10のgRNA008のgRNA標的化配列を含むgRNA、又はgRNA008と同じ標的ドメイン配列に結合するgRNAを含む。いくつかの実施形態において、システムは、表10のgRNA012のgRNA標的化配列を含むgRNA、又はgRNA012と同じ標的ドメイン配列に結合するgRNAを含む。いくつかの実施形態において、システムは、表10のgRNA111のgRNA標的化配列を含むgRNA、又はgRNA111と同じ標的ドメイン配列に結合するgRNAを含む。いくつかの実施形態において、システムは、表10のgRNA005のgRNA標的化配列を含むgRNA、又はgRNA005と同じ標的ドメイン配列に結合するgRNAを含む。いくつかの実施形態において、システムは、表10のgRNA013のgRNA標的化配列を含むgRNA、又はgRNA013と同じ標的ドメイン配列に結合するgRNAを含む。

【００１３】

いくつかの実施形態において、システムは、融合タンパク質9バリアント1(実施例12)

及びgRNA g041を含む。いくつかの実施形態において、システムは、融合タンパク質9バリアント2(実施例12)及びgRNA g041を含む。いくつかの実施形態において、システムは、融合タンパク質10(実施例12)及びgRNA g041を含む。いくつかの実施形態において、システムは、融合タンパク質11(実施例12)及びgRNA g041を含む。いくつかの実施形態において、システムは、融合タンパク質12(実施例12)及びgRNA g041を含む。いくつかの実施形態において、システムは、融合タンパク質13(実施例12)及びgRNA g041を含む。いくつかの実施形態において、システムは、融合タンパク質14(実施例12)及びgRNA g041を含む。いくつかの実施形態において、システムは、融合タンパク質15(実施例12)及びgRNA g041を含む。いくつかの実施形態において、システムは、融合タンパク質9バリアント1(実施例12)及びgRNA g049を含む。いくつかの実施形態において、システムは、融合タンパク質9バリアント2(実施例12)及びgRNA g049を含む。いくつかの実施形態において、システムは、融合タンパク質10(実施例12)及びgRNA g049を含む。いくつかの実施形態において、システムは、融合タンパク質11(実施例12)及びgRNA g049を含む。いくつかの実施形態において、システムは、融合タンパク質12(実施例12)及びgRNA g049を含む。いくつかの実施形態において、システムは、融合タンパク質13(実施例12)及びgRNA g049を含む。いくつかの実施形態において、システムは、融合タンパク質14(実施例12)及びgRNA g049を含む。いくつかの実施形態において、システムは、融合タンパク質15(実施例12)及びgRNA g049を含む。いくつかの実施形態において、システムは、融合タンパク質9バリアント1(実施例12)、並びにgRNA g041及びg049を含む。いくつかの実施形態において、システムは、融合タンパク質9バリアント2(実施例12)、並びにgRNA g041及びg049を含む。いくつかの実施形態において、システムは、融合タンパク質10(実施例12)、並びにgRNA g041及びg049を含む。いくつかの実施形態において、システムは、融合タンパク質11(実施例12)、並びにgRNA g041及びg049を含む。いくつかの実施形態において、システムは、融合タンパク質12(実施例12)、並びにgRNA g041及びg049を含む。いくつかの実施形態において、システムは、融合タンパク質13(実施例12)、並びにgRNA g041及びg049を含む。いくつかの実施形態において、システムは、融合タンパク質14(実施例12)、並びにgRNA g041及びg049を含む。いくつかの実施形態において、システムは、融合タンパク質15(実施例12)、並びにgRNA g041及びg049を含む。

【００１４】

いくつかの実施形態において、DNA結合ドメインは、配列番号700～747から選択されるヌクレオチド配列を標的とするZFPドメインを含む。ある特定の実施形態において、ZFPドメインは、表1に示されるZF001～ZF048のうちのいずれか1つのF1～F6アミノ酸配列を順番に含む。

【００１５】

いくつかの実施形態において、DNMT3Aドメインは、配列番号574又は575に対して少なくとも90%の同一性を有する配列を含む。

【００１６】

DNMT3Lドメインは、例えば、配列番号578～581から選択される配列に対して少なくとも90%の同一性を有する配列を含み得る。いくつかの実施形態において、DNMT3Lドメインは、配列番号582～603から選択される配列に対して少なくとも90%の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態において、DNMT3Lドメインは、配列番号601～603から選択される配列に対して少なくとも90%の同一性を有する配列を含む。

【００１７】

いくつかの実施形態において、転写リプレッサードメインは、配列番号33～570から選択される配列に対して少なくとも90%の同一性を有する配列を含む。ある特定の実施形態において、転写リプレッサードメインは、KOX1、ZIM3、ZFP28、又はZN627に由来するKRABドメインである。KRABドメインは、例えば、配列番号89、116、245、及び255から選択される配列に対して少なくとも90%の同一性を有する配列を含み得る。いくつかの実施形態において、転写リプレッサードメインは、ZIM3及びKOX1 KR

ABのN末端領域及びC末端領域の融合体を含み、場合により、配列番号571又は572のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態において、転写リプレッサードメインは、KAP1、MECP2、HP1a/CBX5、HP1b、CBX8、CDYL2、TOX、TOX3、TOX4、EED、EZH2、RBBP4、RCOR1、又はSCML2に由来する。

【００１８】

いくつかの実施形態において、システムは、

a)DNMT3Aドメイン、DNMT3Lドメイン、転写リプレッサードメイン、及びDNA結合ドメインを含み、

場合により、DNMT3Aドメイン及びDNMT3Lドメインの一方若しくは両方が、ヒトであり、

場合により、DNA結合ドメインが、デッドCRISPR Casドメイン若しくはZFPドメインを含む、

融合タンパク質、又は

b)融合タンパク質をコードする核酸分子

を含む。

【００１９】

ある特定の実施形態において、融合タンパク質は、N末端からC末端へ、DNMT3Aドメイン、第1のペプチドリンカー、DNMT3Lドメイン、第2のペプチドリンカー、DNA結合ドメイン、第3のペプチドリンカー、及び転写リプレッサードメインを含む。例えば、融合タンパク質は、N末端からC末端へ、DNMT3Aドメイン、第1のペプチドリンカー、DNMT3Lドメイン、第2のペプチドリンカー、第1の核局在化シグナル(NLS)、DNA結合ドメイン、第2のNLS、第3のペプチドリンカー、及び転写リプレッサードメインを含み得る。融合タンパク質は、N末端からC末端へ、第1のNLS、DNMT3Aドメイン、第1のペプチドリンカー、DNMT3Lドメイン、第2のペプチドリンカー、DNA結合ドメイン、第3のペプチドリンカー、転写リプレッサードメイン、及び第2のNLSを含み得る。融合タンパク質は、N末端からC末端へ、第1及び第2のNLS、DNMT3Aドメイン、第1のペプチドリンカー、DNMT3Lドメイン、第2のペプチドリンカー、DNA結合ドメイン、第3のペプチドリンカー、転写リプレッサードメイン、並びに第3及び第4のNLSを含み得る。特定の実施形態において、転写リプレッサードメインは、KRABドメイン、例えば、ヒトKOX1、ZFP28、ZN627、又はZIM3 KRABドメインである。特定の実施形態において、第2及び第3のペプチドリンカーの一方又は両方は、XTENリンカーであり、これは、XTEN80(例えば、配列番号643)及びXTEN16(例えば、配列番号638)から選択され得、例えば、第2のペプチドリンカーはXTEN80であり、第3のペプチドリンカーはXTEN16である。

【００２０】

いくつかの実施形態において、融合タンパク質は、N末端からC末端へ、ヒトDNMT3Aドメイン、第1のペプチドリンカー、ヒトDNMT3Lドメイン、XTEN80ペプチドリンカー、第1のNLS、dSpCas9ドメイン、第2のNLS、XTEN16ペプチドリンカー、及びヒトKOX1 KRABドメインを含み得る。ある特定の実施形態において、融合タンパク質は、配列番号658又はそれに対して少なくとも90%同一である配列を含む。ある特定の実施形態において、融合タンパク質は、配列番号1495又はそれに対して少なくとも90%同一である配列を含む。

【００２１】

いくつかの実施形態において、融合タンパク質は、N末端からC末端へ、ヒトDNMT3Aドメイン、第1のペプチドリンカー、ヒトDNMT3Lドメイン、XTEN80ペプチドリンカー、第1のNLS、ZFPドメイン、第2のNLS、XTEN16リンカー、及びヒトKOX1 KRABドメインを含む。ある特定の実施形態において、融合タンパク質は、配列番号659又はそれに対して少なくとも90%同一である配列を含み、場合により、ZFPは、表1に示されるZF001～ZF048のうちのいずれか1つのF1～F6アミノ酸配列を順番に含む。ある特定の実施形態において、融合タンパク質は、配列番号1496又はそれに対して少なくと

も９０％同一である配列を含み、場合により、ＺＦＰは、表１に示されるＺＦ００１～ＺＦ０４８のうちのいずれか１つのＦ１～Ｆ６アミノ酸配列を順番に含む。

【００２２】

いくつかの実施形態において、融合タンパク質は、Ｎ末端からＣ末端へ、第１及び第２のＮＬＳ、ヒトＤＮＭＴ３Ａドメイン、第１のペプチドリンカー、ヒトＤＮＭＴ３Ｌドメイン、ＸＴＥＮ８０ペプチドリンカー、ｄＳｐＣａｓ９ドメイン、ＸＴＥＮ１６ペプチドリンカー、ヒトＫＯＸ１ ＫＲＡＢドメイン、並びに第３及び第４のＮＬＳを含む。特定の実施形態において、融合タンパク質は、配列番号６６０のアミノ酸配列又はそれに対して少なくとも９０％同一である配列を含み得る。

【００２３】

いくつかの実施形態において、融合タンパク質は、Ｎ末端からＣ末端へ、第１及び第２のＮＬＳ、ヒトＤＮＭＴ３Ａドメイン、第１のペプチドリンカー、ヒトＤＮＭＴ３Ｌドメイン、ＸＴＥＮ８０ペプチドリンカー、ＺＦＰドメイン、ＸＴＥＮ１６ペプチドリンカー、ヒトＫＯＸ１ ＫＲＡＢドメイン、並びに第３及び第４のＮＬＳを含む。

【００２４】

いくつかの実施形態において、融合タンパク質は、Ｎ末端からＣ末端へ、第１及び第２のＮＬＳ、ヒトＤＮＭＴ３Ａドメイン、第１のペプチドリンカー、ヒトＤＮＭＴ３Ｌドメイン、ＸＴＥＮ８０ペプチドリンカー、ｄＳｐＣａｓ９ドメイン、ＸＴＥＮ１６ペプチドリンカー、ヒトＺＦＰ２８ ＫＲＡＢドメイン、並びに第３及び第４のＮＬＳを含む。特定の実施形態において、融合タンパク質は、配列番号６６１のアミノ酸配列又はそれに対して少なくとも９０％同一である配列を含み得る。

【００２５】

いくつかの実施形態において、融合タンパク質は、Ｎ末端からＣ末端へ、第１及び第２のＮＬＳ、ヒトＤＮＭＴ３Ａドメイン、第１のペプチドリンカー、ヒトＤＮＭＴ３Ｌドメイン、ＸＴＥＮ８０ペプチドリンカー、ＺＦＰドメイン、ＸＴＥＮ１６ペプチドリンカー、ヒトＺＦＰ２８ ＫＲＡＢドメイン、並びに第３及び第４のＮＬＳを含む。

【００２６】

いくつかの実施形態において、融合タンパク質は、Ｎ末端からＣ末端へ、第１及び第２のＮＬＳ、ヒトＤＮＭＴ３Ａドメイン、第１のペプチドリンカー、ヒトＤＮＭＴ３Ｌドメイン、ＸＴＥＮ８０ペプチドリンカー、ｄＳｐＣａｓ９ドメイン、ＸＴＥＮ１６ペプチドリンカー、ヒトＺＮ６２７ ＫＲＡＢドメイン、並びに第３及び第４のＮＬＳを含む。特定の実施形態において、融合タンパク質は、配列番号６６２のアミノ酸配列又はそれに対して少なくとも９０％同一である配列を含み得る。

【００２７】

いくつかの実施形態において、融合タンパク質は、Ｎ末端からＣ末端へ、第１及び第２のＮＬＳ、ヒトＤＮＭＴ３Ａドメイン、第１のペプチドリンカー、ヒトＤＮＭＴ３Ｌドメイン、ＸＴＥＮ８０ペプチドリンカー、ＺＦＰドメイン、ＸＴＥＮ１６ペプチドリンカー、ヒトＺＮ６２７ ＫＲＡＢドメイン、並びに第３及び第４のＮＬＳを含む。

【００２８】

いくつかの実施形態において、融合タンパク質は、Ｎ末端からＣ末端へ、第１及び第２のＮＬＳ、ヒトＤＮＭＴ３Ａドメイン、第１のペプチドリンカー、ヒトＤＮＭＴ３Ｌドメイン、ＸＴＥＮ８０ペプチドリンカー、ｄＳｐＣａｓ９ドメイン、ＸＴＥＮ１６ペプチドリンカー、ヒトＺＩＭ３ ＫＲＡＢドメイン、並びに第３及び第４のＮＬＳを含む。特定の実施形態において、融合タンパク質は、配列番号６６３のアミノ酸配列又はそれに対して少なくとも９０％同一である配列を含み得る。

【００２９】

いくつかの実施形態において、融合タンパク質は、Ｎ末端からＣ末端へ、第１及び第２のＮＬＳ、ヒトＤＮＭＴ３Ａドメイン、第１のペプチドリンカー、ヒトＤＮＭＴ３Ｌドメイン、ＸＴＥＮ８０ペプチドリンカー、ＺＦＰドメイン、ＸＴＥＮ１６ペプチドリンカー、ヒトＺＩＭ３ ＫＲＡＢドメイン、並びに第３及び第４のＮＬＳを含む。

【００３０】
いくつかの実施形態において、本明細書に記載される融合タンパク質におけるNLSのうちの少なくとも1つは、SV40 NLS(例えば、配列番号644)である。
【００３１】
いくつかの実施形態において、システムは、
a)第1のDNA結合ドメインを含み、DNMT3Aドメインを含むか若しくは動員する、第1の融合タンパク質、
第2のDNA結合ドメインを含み、DNMT3Lドメインを含むか若しくは動員する、第2の融合タンパク質、
第3のDNA結合ドメインを含み、転写リプレッサードメインを含むか若しくは動員する、第3の融合タンパク質、又は
b)融合タンパク質をコードする1つ以上の核酸分子
を含む。
【００３２】
本開示はまた、本明細書に記載されるシステムを含むヒト細胞、又はその細胞の子孫を提供する。いくつかの実施形態において、細胞は、肝細胞である。
【００３３】
本開示はまた、本明細書に記載されるシステムと、薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態において、組成物は、システムを含む脂質ナノ粒子(LNP)を含み、及び/又はDNA結合ドメインはdCasドメインであり、LNPは1つ以上のgRNAをさらに含む。
【００３４】
本開示はまた、処置を必要とする患者を処置する方法であって、本明細書に記載されるシステム又は医薬組成物を患者に(例えば、静脈内)投与するステップを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態において、患者は、心疾患を有する；低密度リポタンパク質コレステロール(LDL-C)の上昇若しくは高コレステロール血症を有する；心筋梗塞、卒中、若しくは不安定な狭心症を発症する危険性にある；及び/又は原発性高脂血症(例えば、ヘテロ接合性家族性高コレステロール血症(HeFH)若しくはホモ接合性家族性高コレステロール血症(HoFH))を有する。
【００３５】
本開示はまた、処置を必要とする患者を処置することにおける、例えば本明細書に記載される方法における使用のための、本明細書に記載されるシステム又は医薬組成物を提供する。
【００３６】
本開示はまた、処置を必要とする患者を処置するため、例えば、本明細書に記載される方法において処置するための医薬の製造における、本明細書に記載されるシステムの使用を提供する。
【００３７】
本開示はまた、本明細書に記載されるシステムを含む物品及びキットを提供する。
【００３８】
開示される方法及び組成物の他の特性、目的、及び利点は、以下の詳細な説明において明らかである。しかしながら、詳細な説明が、実施形態並びに開示される方法及び組成物の実施形態を示すと同時に、制限ではなく例示のみを目的として提供されていることを理解されたい。本開示の範囲内の様々な変更及び改変は、詳細な説明から当業者には明らかであろう。
【図面の簡単な説明】
【００３９】
【図１】PCSK9遺伝子上のZFタンパク質及び計算により設計したgRNAの予測結合位置を示す図である。
【図２】7日目における、CRISPR-off(DNMT3A-3L-dCas9-KRAB)で処置した細胞に

おける相対PCSK9発現(y軸)を示す散布図である。gRNA標的部位からPCSK9 TSSまでのゲノム距離を、x軸に示す。
【図３】上位40個のgRNAのPCSK9遺伝子との重複を示す図である。
【図４Ａ】示されるgRNAでの処置後7日目及び28日目における分泌されたPCSK9のレベルを示す棒グラフである。破線は、野生型(WT)Cas9によって達成されたサイレンシングを示す。
【図４Ｂ】gRNAでの処置後の細胞におけるPCSK9 mRNA発現とPCSK9タンパク質分泌との相関を示す散布図である。CRISPRi(dCas9-KRAB)は、dCas9-KRAB融合タンパク質を表す。
【図５】CRISPRi(dCas9-KRAB)、CRISPR-off(DNMT3A-3L-dCas9-KRAB)、及び示されるgRNAでの処置後のPCSK9のサイレンシングを示す線グラフである。
【図６】CRISPRoffシステム単独で処置した細胞と比較したCRISPRoff及びシンバスタチンで処置した細胞におけるPCSK9分泌を示す棒グラフである。
【図７】CRISPRoff及び所与のgRNAで処置したHuh7ヘパトーマ細胞におけるPCSK9分泌の低減を示す棒グラフである。
【図８】247個のPCSK9標的化ZFタンパクZの活性及び毒性を示す散布図である。相対PCSK9発現をx軸に示し、pUC及びオフターゲット対照と比べた対応する細胞カウントをy軸に示す。対角線は、相対PCSK9発現と細胞カウントとの間の1:1相関を表す。
【図９】ZF-off(DNMT3A-3L-ZF-KRAB)コンストラクトで処置した細胞による相対PCSK9発現(y軸)、及びPCSK9転写開始部位(TSS)に対する対応する標的化ゲノム距離(x軸)を示す散布図である。
【図１０】トランスジェニックマウスに導入されそこで発現された、それぞれ上流及び下流のゲノム領域(67.5kb)の35.5kb及び7kbに隣接しているヒトPCSK9遺伝子座全体を示す図である。トランスジェニックマウス系は、ヒトPCSK9をそれ自体の(ヒト)内因性プロモーターの制御下において発現する。
【図１１】図11Aは、バリアントNLS構成を有する融合タンパク質コンストラクトの概略図を示す。図11Bは、バリアントKRABドメインを有する追加の融合タンパク質コンストラクトの概略図を示す。
【図１２Ａ】図12A～12Bは、6.25ngのRNA(図12A)又は2.5ngのRNA(図12B)を使用したHeLa細胞における様々なNLS配置を有する融合タンパク質コンストラクトでの処置後に測定した、PCSK9タンパク質レベルのパーセンテージを示すグラフである。ヒト及びマウスDNMT3L配列は、それぞれ、h3L及びm3Lとして示される。
【図１２Ｂ】図12A～12Bは、6.25ngのRNA(図12A)又は2.5ngのRNA(図12B)を使用したHeLa細胞における様々なNLS配置を有する融合タンパク質コンストラクトでの処置後に測定した、PCSK9タンパク質レベルのパーセンテージを示すグラフである。ヒト及びマウスDNMT3L配列は、それぞれ、h3L及びm3Lとして示される。
【図１３】2X NLSを有するコンストラクトがHepa1-6細胞においてmPcsk9をサイレンシングすることにおいて、CRISPR-offよりも3倍効率的であることを示すグラフである。
【図１４Ａ】図14Aは、2X NLSを有するコンストラクトが、Huh7細胞においてmPcsk9をサイレンシングすることにおいて、CRISPR-offよりも効率的であることを示すグラフである。
【図１４Ｂ】図14B～14Cは、2X NLSを有するコンストラクトがまた、5日目(図14B)及び15日目(図14C)の両方の時点で、異なる用量で、Huh7細胞においてmPcsk9をサイレンシングすることにおいて、CRISPR-offよりも効率的であることを示すグラフである。
【図１４Ｃ】図14B～14Cは、2X NLSを有するコンストラクトがまた、5日目(図14B)及び15日目(図14C)の両方の時点で、異なる用量で、Huh7細胞においてmPcsk9をサイレンシングすることにおいて、CRISPR-offよりも効率的であることを示すグラフである。

【図１５】Huh7細胞において、dCas9がジンクフィンガーと置き換えられたCRISPR-off様形式では、2X NLSが複数のZFにわたって改善を提供することを示すグラフである。
【図１６】細菌DNMTタンパク質でのCLTA4プロモーターのメチル化が、遺伝子座のエピジェネティックサイレンシングを誘導し得ることを示すグラフのセットである。
【図１７】30日目における、dCas9に融合された細菌DNAメチルトランスフェラーゼを有する異なるコンストラクトで処置した細胞のVIM3遺伝子座におけるメチル化プロファイルを示すグラフのセットである。M.SssIで処置した試料は、20%メチル化される。
【図１８】29日目における、dCas9融合体においてM.SssIをマウスDNMT3A/3Lと比較した、細胞のCLTA遺伝子座におけるハイブリダイゼーション捕捉によるメチル化プロファイルを示すグラフのセットである。
【図１９Ａ】CLTA-GFPをマーカーとして使用し0.5ngのエフェクターDNAを使用した場合(図19A)、GFPをマーカーとして使用し3ngのエフェクターDNAを使用した場合(図19B)、及びGFPをマーカーとして使用し0.5ngのエフェクターDNAを使用した場合(図19C)の、CRISPR-offに対するエピサイレンシング活性に関して試験した代替的なKRABドメインを示すグラフのセットである。
【図１９Ｂ】CLTA-GFPをマーカーとして使用し0.5ngのエフェクターDNAを使用した場合(図19A)、GFPをマーカーとして使用し3ngのエフェクターDNAを使用した場合(図19B)、及びGFPをマーカーとして使用し0.5ngのエフェクターDNAを使用した場合(図19C)の、CRISPR-offに対するエピサイレンシング活性に関して試験した代替的なKRABドメインを示すグラフのセットである。
【図１９Ｃ】CLTA-GFPをマーカーとして使用し0.5ngのエフェクターDNAを使用した場合(図19A)、GFPをマーカーとして使用し3ngのエフェクターDNAを使用した場合(図19B)、及びGFPをマーカーとして使用し0.5ngのエフェクターDNAを使用した場合(図19C)の、CRISPR-offに対するエピサイレンシング活性に関して試験した代替的なKRABドメインを示すグラフのセットである。
【図１９Ｄ】図19Dは、様々なナノグラム量のエフェクターDNAを使用した、30日後の結果を示す。
【発明を実施するための形態】
【００４０】
本開示は、PCSK9遺伝子の発現を調節するためのエピジェネティックエディターを提供する。PCSK9の発現を変更することによって、本明細書に記載されるシステム、組成物、及び方法は、状態、例えば、高コレステロール血症(例えば、ヘテロ接合性家族性高コレステロール血症(HeFH)、ホモ接合性家族性高コレステロール血症(HoFH)、家族性高コレステロール血症(HF)、若しくは確立されたアテローム動脈硬化性心臓血管疾患(ASCVD))、又は腎機能不全(RI)を処置するために使用することができる。別途示されない限り、「PCSK9」は、本明細書において、ヒトPCSK9を指す。ヒトPCSK9遺伝子配列は、Ensemblアクセッション番号ENSG00000169174に見出すことができる。本エピジェネティックエディターは、可逆性、転座の危険性の減少、及び持続的で受け継ぎ可能なサイレンシングを含め、他のゲノム操作方法と比較していくつかの利点を有する。
【００４１】
いくつかの実施形態において、エピジェネティック調節の標的となるヒトPCSK9遺伝子の領域は、約2kbの長さであり、PCSK9 TSSから±およそ1kbである。ある特定の実施形態において、この領域は、配列番号1488のヌクレオチド配列を有する。いくつかの実施形態において、標的化されるPCSK9領域は、約1069bpの長さであり、PCSK9 TSSからおよそ±500bpである。ある特定の実施形態において、標的化される領域は、配列番号1489のヌクレオチド配列を有する。PCSK9のTSSは、ゲノムGRCh38の#chr1:55039548にある。
【００４２】
いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるエピジェネティックエディターは、1つ以上の融合タンパク質を含み、それぞれの融合タンパク質は、エピジェネティック

改変のための1つ以上のエフェクタードメインに連結されたDNA結合ドメインを含む。ある特定の実施形態において、DNA結合ドメインが、ポリヌクレオチドにガイドされるDNA結合ドメインである場合、エピジェネティックエディターは、1つ以上のガイドポリヌクレオチドをさらに含み得る。本明細書に記載されるエピジェネティックエディターのDNA結合ドメイン、エフェクタードメイン、及びガイドポリヌクレオチドは、例えば、以下に記載されるものから、任意の機能的な組合せで選択され得る。

【００４３】

本明細書に記載されるエピジェネティックエディターは、宿主細胞において一過的に発現され得るか、又は宿主細胞のゲノムに組み込まれてもよく、そのような細胞及びそれらの子孫もまた、本開示によって企図される。一過的に発現されるエピジェネティックエディター及び組み込まれたエピジェネティックエディター又はその成分のいずれも、安定なエピジェネティック改変をもたらし得る。例えば、本明細書に記載されるエピジェネティックエディターを宿主細胞に導入した後、宿主細胞における標的遺伝子は、安定に又は恒久的に抑制又はサイレンシングされ得る。いくつかの実施形態において、標的遺伝子の発現は、少なくとも1週間、少なくとも2週間、少なくとも3週間、少なくとも4週間、少なくとも5週間、少なくとも6週間、少なくとも7週間、少なくとも2ヶ月間、少なくとも3ヶ月間、少なくとも4ヶ月間、少なくとも5ヶ月間、少なくとも6ヶ月間、少なくとも1年間、少なくとも2年間、又は細胞若しくは細胞を保持する対象の全寿命の間、エピジェネティックエディターの不在下における発現レベルと比較して、低減又はサイレンシングされる。エピジェネティック改変は、エピジェネティックエディターが導入された宿主細胞の子孫によって受け継がれ得る。

【００４４】

本エピジェネティックエディターは、それを必要とする患者(例えば、ヒト患者)、例えば、患者の肝細胞、胆管上皮細胞(胆管細胞)、星細胞、クッパー細胞、及び肝類洞内皮細胞に導入され得る。

【００４５】

I.DNA結合ドメイン

本明細書に記載されるエピジェネティックエディターは、エピジェネティックエディターのエフェクタードメインをPCSK9遺伝子座内又はその近傍の標的配列へと指向させる、1つ以上のDNA結合ドメインを含み得る。本明細書に記載されるDNA結合ドメインは、例えば、ポリヌクレオチドにガイドされるDNA結合ドメイン、ジンクフィンガータンパク質(ZFP)ドメイン、転写活性化因子様エフェクター(TALE)ドメイン、メガヌクレアーゼDNA結合ドメインなどであり得る。DNA結合ドメインの例は、米国特許第11,162,114号に見出すことができ、これは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【００４６】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるDNA結合ドメインは、その天然のコード配列によってコードされる。他の実施形態において、DNA結合ドメインは、ヒト細胞における最適な発現のためにコドン最適化されているヌクレオチド配列によってコードされる。

【００４７】

A.ポリヌクレオチドにガイドされるDNA結合ドメイン

いくつかの実施形態において、本明細書におけるDNA結合ドメインは、ガイド核酸配列(例えば、ガイドRNA配列)によってPCSK9遺伝子座における標的部位へと指向されるタンパク質ドメインであり得る。ある特定の実施形態において、タンパク質ドメインは、CRISPR関連ヌクレアーゼ、例えば、クラスI又はIIのCRISPR関連ヌクレアーゼに由来し得る。いくつかの実施形態において、タンパク質ドメインは、Casヌクレアーゼ、例えば、II型、IIA型、IIB型、IIC型、V型、VI型Casヌクレアーゼに由来し得る。ある特定の実施形態において、タンパク質ドメインは、Cas1、Cas1B、Cas2、Cas3、Cas4、Cas5、Cas6、Cas7、Cas8、Cas9、Cas10、Cas14a、Cas14b、Cas14c、CasX、CasY、CasPhi、C2c4、C2c8、C2c9、C2c10、Csy1、Csy2、Csy3、Cse1、C

se2、Csc1、Csc2、Csa5、Csn2、Csm2、Csm3、Csm4、Csm5、Csm6、Cmr1、Cmr3、Cmr4、Cmr5、Cmr6、Csb1、Csb2、Csb3、Csx17、Csx14、Csx10、Csx16、CsaX、Csx3、Csx1、Csx1S、Csf1、Csf2、CsO、Csf4、並びにそれらのホモログ及び改変バージョンから選択されるクラスIIのCasヌクレアーゼに由来し得る。「由来する」とは、タンパク質ドメインが、親タンパク質の全長ポリペプチド配列を含むか、又はそのバリアント(例えば、アミノ酸残基の欠失、挿入、及び/若しくは置換を有する)を含むことを意味して使用される。バリアントは、親タンパク質の所望される機能(例えば、ガイド核酸配列及び標的DNAと複合体を形成する能力)を保持する。

【００４８】

いくつかの実施形態において、CRISPR関連タンパク質ドメインは、本明細書に記載されるCas9ドメインであり得る。Cas9は、例えば、本明細書に記載される野生型Cas9ポリペプチドに対して少なくとも約85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、又は100%の配列同一性及び/又は配列類似性を有するポリペプチドを指し得る。いくつかの実施形態において、前記野生型ポリペプチドは、ストレプトコッカス・ピオゲネス(Streptococcus pyogenes)に由来するCas9である(NCBI参照番号NC_002737.2(配列番号1))及び/又はUniProt参照番号Q99ZW2(配列番号2)。いくつかの実施形態において、前記野生型ポリペプチドは、スタフィロコッカス・アウレウス(Staphylococcus aureus)に由来するCas9である(配列番号3)。いくつかの実施形態において、CRISPR関連タンパク質ドメインは、Cpf1ドメイン若しくはタンパク質、又は本明細書に記載される野生型Cpf1ポリペプチドに対して(例えば、フランシセラ・ノビシダ(Francisella novicida)に由来するCpf1(UniProt参照番号U2UMQ6若しくは配列番号4)に対して少なくとも約85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、若しくは100%の配列同一性及び/若しくは配列類似性を有するポリペプチドである。ある特定の実施形態において、CRISPR関連タンパク質ドメインは、1つ以上のアミノ酸残基の変更、例えば、欠失、挿入、若しくは置換を含む野生型タンパク質の改変された形態、融合体若しくはキメラ、又はこれらの任意の組合せであり得る。

【００４９】

Cas9配列及びバリアントCas9オルソログの構造は、様々な生物について説明されている。本明細書におけるCas9ドメインが由来し得る例示的な生物としては、ストレプトコッカス・ピオゲネス、ストレプトコッカス・サーモフィルス(Streptococcus thermophilus)、ストレプトコッカス種(Streptococcus sp.)、スタフィロコッカス・アウレウス、リステリア・イノクア(Listeria innocua)、ラクトバチルス・ガセリ(Lactobacillus gasseri)、フランシセラ・ノビシダ、ウォリネラ・スクシノゲネス(Wolinella succinogenes)、ステレラ・ワズワースエンシス(Sutterella wadsworthensis)、ガンマプロテオバクテリウム(Gamma proteobacterium)、ナイセリア・メニンギティディス(Neisseria meningitidis)、カンピロバクター・ジェジュニ(Campylobacter jejuni)、パスツレラ・ムルトシダ(Pasteurella multocida)、フィブロバクター・スクシノゲネス(Fibrobacter succinogene)、ロドスピリラム・ラブラム(Rhodospirillum rubrum)、ノカルジオプシス・ダッソンビレイ(Nocardiopsis dassonvillei)、ストレプトマイセス・プリスチネスピラス(Streptomyces pristinaespiralis)、ストレプトマイセス・ビリドクロモゲネス(Streptomyces viridochromogenes)、ストレプトマイセス・ビリドクロモゲネス(Streptomyces viridochromogenes)、ストレプトスポランジウム・ロゼウム(Streptosporangium roseum)、アリシクロバチルス・アシドカルダリウス(Alicyclobacillus acidocaldarius)、バチルス・シュードマイコイデス(Bacillus pseudomycoides)、バチルス・セレニチレダセンス(Bacillus selenitireducens)、エキシグオバクテリウム・シビリカム(Exiguobacterium sibiricum)、ラクトバチルス・デルブルエッキイー(Lactobacillus delbrueckii)、ラクトバチルス・サリバリウス(Lactobacillus salivarius)、ラクトバチルス・ブフネリ(Lactobacillus buchneri)、トレポネーマ・デンチコラ(Treponema denticol

a)、ミクロシラ・マリナ(Microscilla marina)、バークホルデリア菌(Burkholderiales bacterium)、ポラロモナス・ナフタレニボランス(Polaromonas naphthalenivorans)、ポラロモナス種(Polaromonas sp.)、クロコスフェラ・ワッソニ(Crocosphaera watsonii)、シアノテセ種(Cyanothece sp.)、ミクロシスティス・アルギノサ(Microcystis aeruginosa)、シネココッカス種(Synechococcus sp.)、アセトハロビウム・ラバチカム(Acetohalobium arabaticum)、アモニフェクス・デジェンシー(Ammonifex degensii)、カルジセルロシルプトル・ベクシ(Caldicelulosiruptor becscii)、カンジダ・デスルフォルディス(Candidatus Desulforudis)、クロストリジウム・ボツリヌス(Clostridium botulinum)、クロストリジウム・ディフィシル(Clostridium difficile)、フィネゴルディア・マグナ(Finegoldia magna)、ナトラナエロビウス・サーモフィルス(Natranaerobius thermophilus)、ペロトマキュラム・サーモプロピオニカム(Pelotomaculum thermopropionium)、アシディチオバチルス・カルダス(Acidithiobacillus caldus)、アシディチオバチルス・フェロオキシダンス(Acidithiobacillus ferrooxidans)、アロクロマチウム・ビノスム(Allochromatium vinosum)、マリノバクター種(Marinobacter sp.)、ニトロソコッカス・ハロフィルス(Nitrosococcus halophilus)、ニトロソコッカス・ワッソニ(Nitrosococcus watsoni)、シュードアルテロモナス・ハロプランクティス(Pseudoalteromonas haloplanktis)、クテドノバクテル・ラセミファー(Ktedonobacter racemifer)、メタノハロビウム・エベスチガタム(Methanohalobium evestigatum)、アナベナ・バリアビリス(Anabaena variabilis)、ノジュラリア・スプミゲナ(Nodularia spumigena)、ノストック種(Nostoc sp.)、アルスロスピラ・マキシマ(Arthrospira maxima)、アルスロスピラ・プラテンシス(Arthrospira platensis)、アルスロスピラ種(Arthrospira sp.)、リングビア種(Lyngbya sp.)、ミクロコレス・クソノプラステス(Microcoleus chthonoplastes)、オシラトリア種(Oscillatoria sp.)、ペトロトガ・モビリス(Petrotoga mobilis)、サーモシホ・アフリカヌス(Thermosipho africanus)、ストレプトコッカス・パステウリアヌス(Streptococcus pasteurianus)、ナイセリア・シネレア(Neisseria cinerea)、カンピロバクター・ラリ(Campylobacter lari)、パルビバクルム・ラヴァメンティボランス(Parvibaculum lavamentivorans)、コリネバクテリウム・ジフテリア(Corynebacterium diphtheria)、及びアカリオクロリス・マリーナ(Acaryochloris marina)が挙げられるが、これらに限定されない。Cas9配列はまた、Chylinski et al.,RNA Biol. (2013) 10(5):726-37によって開示される生物及び遺伝子座に由来するものを含む。

【００５０】

いくつかの実施形態において、Cas9ドメインは、ストレプトコッカス・ピオゲネスに由来する(SpCas9)。いくつかの実施形態において、Cas9ドメインは、スタフィロコッカス・アウレウスに由来する(SaCas9)。

【００５１】

他のCasドメインもまた、本明細書におけるエピジェネティックエディターにおける使用が企図される。これらとしては、例えば、CasX(Cas12E)(例えば、配列番号5)、CasY(Cas12d)(例えば、配列番号6)、Casφ(CasPhi)(例えば、配列番号7)、Cas12f1(Cas14a)(例えば、配列番号8)、Cas12f2(Cas14b)(例えば、配列番号9)、Cas12f3(Cas14c)(例えば、配列番号10)、及びC2c8(例えば、配列番号11)に由来するものが挙げられる。

【００５２】

エピジェネティック編集に関して、ヌクレアーゼに由来するタンパク質ドメイン(例えば、Cas9又はCpf1ドメイン)は、タンパク質ドメインがDNAを切断しない又は低減されたDNA切断活性を有すると同時に、ガイド核酸配列(例えば、ガイドRNA)及び標的DNAと複合体を形成する能力を保持するように、突然変異を通じてヌクレアーゼ活性が低減されていてもよく、又はそれを有さなくてもよい。例えば、ヌクレアーゼ活性は、野生型ドメインと比較して、少なくとも30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、

70%、75%、80%、85%、90%、95%、又は99%低減されていてもよい。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるCRISPR関連タンパク質ドメインは、触媒的に不活性(「デッド」)である。そのようなドメインの例としては、例えば、dCas9(「デッド」Cas9)、dCpf1、ddCpf1、dCasPhi、ddCas12a、dLbCpf1、及びdFnCpf1が挙げられる。dCas9タンパク質ドメインは、例えば、野生型Cas9と比較して、そのヌクレアーゼ活性を抑止する1つ、2つ、又はそれ以上の突然変異を含み得る。Cas9のDNA切断ドメインは、HNHヌクレアーゼサブドメイン及びRuvC1サブドメインという2つのサブドメインを含むことが知られている。HNHサブドメインは、gRNAに相補的な鎖を切断し、一方でRuvC1サブドメインは、非相補的な鎖を切断する。これらのサブドメイン内の突然変異は、Cas9のヌクレアーゼ活性をサイレンシングし得る。例えば、突然変異D10A(RuvC1の場合)及びH840A(HNHの場合)は、SpCas9のヌクレアーゼ活性を完全に不活性化する。SaCas9も同様に、突然変異D10A及びN580Aによって不活性化され得る。いくつかの実施形態において、dCas9は、HNHサブドメイン及び/又はRuvC1サブドメインに、ヌクレアーゼ活性を低減又は抑止する少なくとも1つの突然変異を含む。いくつかの実施形態において、dCas9は、RuvC1サブドメインのみを含むか、又はHNHサブドメインのみを含む。RuvC1及び/又はHNHドメインを不活性化する任意の突然変異、例えば、RuvC1ドメイン及び/又はHNHドメインにおける挿入、欠失、又は単一若しくは複数のアミノ酸置換が、本明細書におけるdCas9に含まれ得ることを理解されたい。

【００５３】

いくつかの実施形態において、本明細書におけるdCas9タンパク質は、UniProtアクセッション番号Q99ZW2(配列番号2)で提供される配列において番号付けして、野生型SpCas9配列のD10位(例えば、D10A)、H840位(例えば、H840A)、又はその両方に対応する位置に、突然変異を含む。特定の実施形態において、dCas9は、dSpCas9のアミノ酸配列(D10A及びH840A)(配列番号12)を含む。

【００５４】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるdCas9タンパク質は、野生型SaCas9配列(例えば、配列番号3)のD10位(例えば、D10A)、N580位(例えば、N580A)、又はその両方に対応する位置に、突然変異を含む。特定の実施形態において、dCas9は、dSaCas9のアミノ酸配列(D10A及びN580A)(配列番号13)を含む。

【００５５】

Cas9を不活性化する追加の好適な突然変異は、本開示及び当該技術分野における知識に基づいて当業者には明らかであり、本開示の範囲内である。そのような突然変異としては、SpCas9におけるD839A、N863A、及び/又はK603Rを挙げることができるが、これらに限定されない。本開示は、本明細書に記載される任意のCas9のヌクレアーゼ活性を低減又は抑止する任意の突然変異(例えば、本明細書に記載されるCas9突然変異のうちのいずれかに対応する突然変異)を企図する。

【００５６】

dCpf1タンパク質ドメインは、野生型Cpf1と比較して、そのヌクレアーゼ活性を低減又は抑止する1つ、2つ、又はそれ以上の突然変異を含み得る。Cpf1タンパク質は、Cas9のRuvCドメインに類似であるRuvC様エンドヌクレアーゼドメインを有するが、HNHエンドヌクレアーゼドメインを有さず、Cpf1のN末端は、Cas9のアルファヘリックス認識ローブを有さない。いくつかの実施形態において、dCpf1は、フランシセラ・ノビシダCpf1タンパク質の配列(FnCpf1、配列番号4)において番号付けされるD917A、E1006A、又はD1255Aに対応する1つ以上の突然変異を含む。ある特定の実施形態において、dCpf1タンパク質は、D917A位、E1006A位、D1255A位、D917A/E1006A位、D917A/D1255A位、E1006A/D1255A位、若しくはD917A/E1006A/D1255A位に対応する突然変異、又は本明細書に記載されるCpf1アミノ酸配列のうちのいずれかにおける対応する突然変異を含む。いくつかの実施形態において、dCpf1は、D917A突然変異を含む。特定の実施形態において、dCpf1は、dFnCpf1のアミノ酸配列(配列番

号14)を含む。
【００５７】
本明細書に企図されるさらなるヌクレアーゼ不活性CRISPR関連タンパク質ドメインとしては、例えば、dNmeCas9(例えば、配列番号15)、dCjCas9(例えば、配列番号16)、dSt1Cas9(例えば、配列番号17)、dSt3Cas9(例えば、配列番号18)、dLbCpf1(例えば、配列番号19)、dAsCpf1(例えば、配列番号20)、denAsCpf1(例えば、配列番号21)、dHFAsCpf1(例えば、配列番号22)、dRVRAsCpf1(例えば、配列番号23)、dRRAsCpf1(例えば、配列番号24)、dCasX(例えば、配列番号25)、及びdCasPhi(例えば、配列番号26)に由来するものが挙げられる。
【００５８】
いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるCas9ドメインは、例えば、増加した標的結合特異性を付与するようにCas9ドメインとDNAの糖-リン酸骨格との間の静電相互作用を減少させる1つ以上の突然変異を含む、高忠実度Cas9ドメインであり得る。ある特定の実施形態において、高忠実度Cas9ドメインは、本明細書に記載されるようにヌクレアーゼ不活性であり得る。
【００５９】
本明細書に記載されるCRISPR関連タンパク質ドメインは、標的遺伝子におけるプロトスペーサー隣接モチーフ(PAM)配列を認識し得る。「PAM」配列は、典型的には、CRISPR関連タンパク質ドメインによって標的化される配列の直後にある2～6bpのDNA配列である。PAM配列は、CRISPRタンパク質結合及び切断に必要とされるが、標的配列の一部ではない。CRISPR関連タンパク質ドメインは、天然に存在する若しくはカノニカルPAM配列を認識し得るか、又は変更されたPAM特異性を有し得るかのいずれかである。非カノニカルPAM配列に結合するCRISPR関連タンパク質ドメインは、当該技術分野において説明されている。例えば、非カノニカルPAM配列に結合するCas9ドメインは、Kleinstiver et al.,Nature (2015) 523(7561):481-5及びKleinstiver et al.,Nat Biotechnol. (2015) 33:1293-8に記載されている。そのようなCas9ドメインとしては、例えば、「VRER」SpCas9、「EQR」SpCas9、「VQR」SpCas9、「SpG Cas9」、「SpRYCas9」、及び「KKH」SaCas9に由来するものを挙げることができる。これらのCas9ドメインのヌクレアーゼ不活性バージョン、例えば、ヌクレアーゼ不活性VRER SpCas9(例えば、配列番号27)、ヌクレアーゼ不活性EQR SpCas9(例えば、配列番号28)、ヌクレアーゼ不活性VQR SpCas9(例えば、配列番号29)、ヌクレアーゼ不活性SpG Cas9(例えば、配列番号30)、ヌクレアーゼ不活性SpRY Cas9(例えば、配列番号31)、及びヌクレアーゼ不活性KKH SaCas9(例えば、配列番号32)もまた、企図される。別の例は、5'-YG-3'(ここで、「Y」はピリミジンである)を認識するように操作されたフランシセラ・ノビシダのCas9である。
【００６０】
追加の好適なCRISPR関連タンパク質、オルソログ、並びにヌクレアーゼ不活性バリアント及び配列を含むバリアントは、本開示に基づいて当業者には明らかであろう。
【００６１】
本明細書におけるCRISPR関連タンパク質ドメインとともに使用することができるガイドRNAは、以下の節IIにさらに説明されている。
【００６２】
B.ジンクフィンガータンパク質ドメイン
いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるエピジェネティックエディターのDNA結合ドメインは、ジンクフィンガータンパク質(ZFP)ドメイン(又は本明細書において使用される「ZFドメイン」)を含む。ZFPは、少なくとも1つのジンクフィンガーを有するタンパク質であり、配列特異的様式でDNAに結合する。「ジンクフィンガー」(ZF)又は「ジンクフィンガーモチーフ」(ZFモチーフ)とは、亜鉛イオンによって安定化されるベータ-ベータ-アルファ(ββα)型タンパク質フォールドを含むポリペプチドドメインを指す。ZFは、2～4つのヌクレオチド塩基対、典型的には3又は4つの塩基対(連続又非

連続)に結合する。それぞれのZFは、典型的には、およそ30個のアミノ酸を含む。ZFPドメインは、それらの標的核酸配列とのタンデム接触をなす複数のZFを含み得る。ZFのタンデムアレイは、所望される核酸標的に結合する人工的なZFPを生成するように操作されていてもよい。ZFPは、それぞれのトリプレット又はクアドルプレットヌクレオチド配列が、特定のトリプレット又はクアドルプレット配列に結合するZFの1つ以上のアミノ酸配列と関連付けられている、トリプレット(又はクアドルプレット)ヌクレオチド配列及び個々のZFアミノ酸配列を含むデータベースを使用することによって合理的に設計され得る。例えば、米国特許第6,453,242号、同第6,534,261号、及び同第8,772,453号を参照されたい。

【００６３】

ZFPは、真核生物細胞に広く存在し、例えば、C2H2クラス、CCHCクラス、PHDクラス、又はRINGクラスに属し得る。これらのタンパク質の1つのクラス(C2H2クラス)を特徴付ける例示的なモチーフは、$-Cys-(X)_{2-4}-Cys-(X)_{12}-His-(X)_{3-5}-His-$(配列番号657)であり、ここで、Xは、任意の独立して選択されるアミノ酸である。いくつかの実施形態において、本明細書におけるZFPドメインは、それぞれが3つ又はそれ以上の連続するヌクレオチドと接触する連続するC2H2-ZFを含むZFアレイを含み得る。

【００６４】

本明細書に記載されるエピジェネティックエディターのZFPドメインは、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、又はそれ以上のZFを含み得る。ZFPドメインは、2フィンガー又は3フィンガーユニット、例えば、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、若しくは10個、又はそれ以上のユニットのアレイを含み得、ここで、それぞれのユニットは、標的配列におけるサブ部位に結合する。いくつかの実施形態において、少なくとも3つのZFを含むZFPドメインは、9個又は10個のヌクレオチドの標的DNA配列を認識する。いくつかの実施形態において、少なくとも4つのZFを含むZFPドメインは、12～14個のヌクレオチドの標的DNA配列を認識する。いくつかの実施形態において、少なくとも6つのZFを含むZFPドメインは、18～21個のヌクレオチドの標的DNA配列を認識する。

【００６５】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるZFPドメインにおけるZFは、ペプチドリンカーを介して接続されている。ペプチドリンカーは、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個、又はそれ以上のアミノ酸の長さのものであり得る。いくつかの実施形態において、リンカーは、5個以上のアミノ酸を含む。いくつかの実施形態において、リンカーは、7～17個のアミノ酸を含む。リンカーは、可動性であっても堅固性であってもよい。

【００６６】

いくつかの実施形態において、ジンクフィンガーアレイは、配列:
SRPGERPFQCRICMRNFSXXXXXXXHXXTHTGEKPFQCRICMRNFSXXXXXXXHXXTH[リンカー]FQCRICMRNFSXXXXXXXHXXTHTGEKPFQCRICMRNFSXXXXXXXHXXTH[リンカー]PFQCRICMRNFSXXXXXXXHXXTHTGEKPFQCRICMRNFSXXXXXXXXHXXTHLRGS(配列番号650)
又はそれに対して少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、若しくは99%同一である配列を有し得、ここで、「XXXXXXX」は、ジンクフィンガーにDNA結合特異性を付与するZF認識ヘリックスのアミノ酸を表し、それぞれのXは独立して選択され得る。上記の配列において、斜体で示される「XX」は、TR、LR、又はLKであり得、「[リンカー]」は、リンカー配列を表す。いくつかの実施形態において、リンカー配列は、TGSQKP(配列番号651)であり、このリンカーは、ZFによって標的化されるサブ部位が隣接している場合に使用することができる。いくつかの実施形態において、リンカー配列は、TGGGGSQKP(配列番号652)であり、このリンカーは、ジンクフィンガーによって標的化されるサブ部位間に塩基が存在する場合に使用することができ

る。2つの示されるリンカーは、同じであってもよく、又は異なってもよい。

【００６７】

本明細書におけるZFPドメインは、互いに直接的に隣接する(例えば、短い(カノニカル)リンカー配列によって分離される)、又は長い可動性若しくは構造化ポリペプチド配列によって分離される、2つ又はそれ以上の隣接するZFのアレイを含み得る。いくつかの実施形態において、直接的に隣接するフィンガーは、連続する核酸配列、すなわち、隣接するトリヌクレオチド/トリプレットに結合する。いくつかの実施形態において、隣接するフィンガーは、互いのそれぞれの標的トリプレット間で交差結合し、これは、標的配列の認識を強化又は増強するのに役立ち得、重複する配列の結合をもたらす。いくつかの実施形態において、ZFPドメイン内の遠位ZFは、非連続的なヌクレオチド配列を認識し得る(又はそれに結合し得る)。

【００６８】

本明細書における例示的なZFPドメインのZF DNA認識ヘリックスのアミノ酸配列及びそれらのPCSK9標的配列は、以下の表1に示されており、ここで、括弧内の数字は、配列番号である。

【００６９】

【表１】

表 1. *PCSK9* を標的とする例示的な ZFP ドメインの ZF 配列

ZF 番号	DNA 標的	F1	F2	F3	F4	F5	F6
ZF001	CCGGCAGAACT TGGAGTC (700)	DHSSLKR (748)	QSPHLQR (749)	YKHVLVN (750)	QMSNLDR (751)	QAETLKR (752)	RNYDLGI (753)
ZF002	GGTGGGGAGGA CTGTGCA (701)	QSTTLKR (754)	QAHGLTA (755)	DAANLRR (756)	RRDNLLR (757)	RNTHLAR (758)	EAHHLSR (759)
ZF003	GGTGGGGAGGA CTGTGCA (702)	QSTTLKR (760)	GAHGLAG (761)	DQTNLRR (762)	RQDNLQR (763)	KGDHLRR (764)	EAHHLSR (765)
ZF004	GATGGGGCTCT GGTGGCG (703)	RTDTLAR (766)	RKTALNR (767)	RNESLKV (768)	VKNTLTR (769)	RREHLVR (770)	ISHNLAR (771)
ZF005	GATGGGGCTCT GGTGGCG (704)	RRLTLDR (772)	RRDLLHN (773)	RNESLKV (774)	VGASLKR (775)	RREHLVR (776)	LEHNLGR (777)
ZF006	GATGGGGCTCT GGTGGCG (705)	RNHTLQR (778)	RREVLEN (779)	RHESLIV (780)	VGASLKR (781)	KKDHLHR (782)	LMHNLTR (783)
ZF007	GCAGGAGGATG AAAAGGG (706)	KRERLER (784)	QKGNLVV (785)	QKTHLAV (786)	QGGHLKR (787)	QRPHLTN (788)	QAATLQR (789)
ZF008	GGAGCCGCTGC TGCAACG (707)	RSQTLAQ (790)	QSTTLKR (791)	LRDSLKR (792)	LGHTLNR (793)	DPSVLTR (794)	QNSHLRR (795)
ZF009	GACTGTGCAGG AGCTGAA (708)	QRGNLAR (796)	VSNTLTR (797)	QRPHLTN (798)	QAATLQR (799)	RRQHLEL (800)	DRGNLTR (801)
ZF010	GGGGAGGACTG TGCAGGA (709)	QSAHLKR (802)	QDVSLVR (803)	RKQHLQL (804)	DRGNLTR (805)	RDDNLQR (806)	RMEHLPR (807)
ZF011	GGTGGGGAGGA CTGTGCA (710)	QSTTLKR (808)	QPHGLGA (809)	LVENLRR (810)	RVENLHR (811)	RREHLVR (812)	LSQGLAR (813)
ZF012	GGTGGGGAGGA CTGTGCA (711)	QSTTLKR (814)	QAHGLTA (815)	DGSNLAR (816)	RRDNLLR (817)	RREHLVR (818)	VDHHLRR (819)
ZF013	TGCGGTGGGGA GGACTGT (712)	RKQHLQL (820)	DRGNLTR (821)	RPDNLVR (822)	RIDKLGG (823)	EAHHLSR (824)	QGRSLRA (825)
ZF014	GTGGAAGGTGG CTGTGGT (713)	EAHHLSR (826)	QPHGLRA (827)	LKEHLTR (828)	MGHHLKR (829)	QRGNLLR (830)	RPDALPR (831)
ZF015	GCGGTGGAAGG TGGCTGT (714)	RRQHLQY (832)	LKEHLTR (833)	SKQKLQV (834)	QQTNLTR (835)	RREVLEN (836)	RPDGLAR (837)
ZF016	GCGGTGGAAGG TGGCTGT (715)	RRQHLTL (838)	DNSHLQR (839)	LPHHLQR (840)	QSNNLTR (841)	RNFILQR (842)	RKDDLKR (843)
ZF017	GCGGCGGGGGA GGACGGG (716)	RQEHLVR (844)	EGGNLMR (845)	RPDNLVR (846)	RIDKLGG (847)	RRDDLTR (848)	RKDLLHR (849)
ZF018	GCGGCGGGGGA GGACGGG (717)	RREHLVR (850)	DMGNLGR (851)	RDDNLQR (852)	RMEHLPR (853)	RKEDLAR (854)	RLDMLAR (855)

ZF 番号	DNA 標的	F1	F2	F3	F4	F5	F6
ZF019	TAGGGATGGGA GGCCGGG (718)	RREHLVR (856)	EHRGLKR (857)	RGDNLGR (858)	RSDHLSL (859)	QQAHLVR (860)	RDDNLRT (861)
ZF020	GGCGCCGCCGG CGTGGAC (719)	DDANLRR (862)	RREVLEN (863)	LKEHLTR (864)	DPSNLRR (865)	DSSVLRR (866)	ENSKLNR (867)
ZF021	GGCGCCGCCGG CGTGGAC (720)	DRANLRR (868)	RPDALSR (869)	LKEHLTR (870)	DPSNLRR (871)	DSSVLRR (872)	ENSKLNR (873)
ZF022	GTCGTTGCAGC AGCGGCT (721)	LSQTLKR (874)	RTDTLAR (875)	QMETLKR (876)	QGGTLRR (877)	HKSSLTR (878)	DRTPLQR (879)
ZF023	GATGGGGCTCT GGTGGCG (722)	RTDTLAR (880)	RKTALNR (881)	RNESLKV (882)	VKNTLTR (883)	RREHLVR (884)	LTHNLRR (885)
ZF024	TCGGTGGGCAG CGAGGAG (723)	RLDNLDR (886)	RADNLRR (887)	SHWKLHT (888)	EKGHLNR (889)	RREVLEN (890)	RADGLQL (891)
ZF025	GGGGAGGACTG TGCAGGA (724)	QSPHLKR (892)	QSTSLQR (893)	RKQHLTL (894)	DRGNLTR (895)	RPHNLLR (896)	RREHLVR (897)
ZF026	GGGGAGGACTG TGCAGGA (725)	QQAHLVR (898)	QAETLKR (899)	RKQHLTL (900)	DRGNLTR (901)	RNTNLTR (902)	RREHLVR (903)
ZF027	GCGGCGGGGGA GGACGGG (726)	RREHLVR (904)	DPSNLQR (905)	RNTNLTR (906)	RREHLVR (907)	RTDTLAR (908)	RVDDLGR (909)
ZF028	GAGGAGTGAGC CAGGCAGT (727)	QSHSLKS (910)	ESGHLKR (911)	DLSTLRR (912)	QNEHLKV (913)	RPENLNR (914)	RRDNLNR (915)
ZF029	GGTGTGGGTGC TTGACGCC (728)	ERRGLDR (916)	DRGNLTR (917)	LSQTLNR (918)	IKHHLGR (919)	RNFILQR (920)	ERHQLVR (921)
ZF030	TCTGAGCCTGG AGGAGTGA (729)	QREHLVT (922)	RIDNLGR (923)	RMSNLVR (924)	RNESLKV (925)	RADNLGR (926)	ARNTLKG (927)
ZF031	GAGGAGTGAGC CAGGCAGT (730)	QSHSLKS (928)	EKSHLTR (929)	DSPTLRR (930)	QKVHLQV (931)	RAENLAR (932)	RRDNLLR (933)
ZF032	GAGGGCCAGGG GAGAGGTT (731)	HKSSLTR (934)	RPDNLPR (935)	QGTHLRN (936)	RTHHLIT (937)	TPSKLDR (938)	RQDNLGR (939)
ZF033	GCAGGAGGACG AGGACGGC (732)	ERAKLIR (940)	DPSNLRR (941)	RQDNLGR (942)	DQGNLGR (943)	QSAHLKR (944)	QDVSLVR (945)
ZF034	GCAGGAGGACG AGGACGGC (733)	TPSKLDR (946)	LAENLRR (947)	RQDNLGR (948)	DGGNLGR (949)	QSPHLKR (950)	QSTSLQR (951)
ZF035	GCAGGAGGACG AGGACGGC (734)	TPSKLDR (952)	DSSNLRR (953)	RQDNLGR (954)	EGGNLMR (955)	QQAHLVR (956)	QAETLKR (957)
ZF036	TGGGGAGGACT GTGCAGGA (735)	QRPHLTN (958)	QAATLQR (959)	RKECLVV (960)	QNPHLLR (961)	QSAHLKR (962)	RSDHLSL (963)
ZF037	GTTGCAGGCGG GCGCCGCC (736)	DPSVLTR (964)	EHRGLKR (965)	VPSKLKR (966)	RDDTLVR (967)	QKETLNR (968)	VRSSLRR (969)

ZF 番号	DNA 標的	F1	F2	F3	F4	F5	F6
ZF038	GTTGCAGGCGG GCGCCGCC (737)	DPSVLTR (970)	EHRGLKR (971)	KTDHLAR (972)	DKAHLVR (973)	QKETLNR (974)	VRSSLRR (975)
ZF039	GCTGTTTGGGG AGGGCGAG (738)	RADNLGR (976)	KQVTLRN (977)	KHSNLTR (978)	RREHLVR (979)	VKSSLTR (980)	VSNSLNR (981)
ZF040	GCTGTTTGGGG AGGGCGAG (739)	RDDNLQR (982)	KNVTLTN (983)	QSAHLKR (984)	RSDHLSL (985)	VKSSLTR (986)	VSNSLNR (987)
ZF041	GCAGAGGCCGG AGGGGGTC (740)	DPSVLKR (988)	RTEHLAR (989)	QSPHLKR (990)	DQTTLRR (991)	KHSNLTR (992)	QMETLKR (993)
ZF042	TGGGGAGGGCG AGGCCGAA (741)	QNQNLAR (994)	DKSVLAR (995)	RDDNLQR (996)	KNVTLTN (997)	QSAHLKR (998)	RSDHLSL (999)
ZF043	GCGGGTGTAGG GATGGGAG (742)	KHSNLTR (1000)	RREHLTI (1001)	KKDHLHR (1002)	QTTTLKR (1003)	EEHHLTR (1004)	REDVLGR (1005)
ZF044	GCGGGTGTAGG GATGGGAG (743)	KHSNLTR (1006)	RREHLTI (1007)	KKDHLHR (1008)	QTTTLKR (1009)	EAHHLSR (1010)	RTDDLGR (1011)
ZF045	GGAGCTGGGAG CCGCTGCT (744)	LRQTLAR (1012)	VAHSLKR (1013)	DRSVLVR (1014)	QNSHLRR (1015)	VKHSLQR (1016)	QTTHLSR (1017)
ZF046	GCAAGGCGGCG GGGGAGGA (745)	QSAHLKR (1018)	QMSHLKR (1019)	RGNHLRR (1020)	LKEHLTR (1021)	RNEHLKV (1022)	QSTTLKR (1023)
ZF047	GCTGTTTGGGG AGGGCGAGG (746)	RKPHLDN (1024)	RPDVLMR (1025)	RDDNLQR (1026)	RMEHLPR (1027)	HQSSLTR (1028)	VSNSLAR (1029)
ZF048	GCTGTTTGGGG AGGGCGAGG (747)	RNIHLQT (1030)	RKDTLAR (1031)	RADNLGR (1032)	RMEHLPR (1033)	HQSSLTR (1034)	VSNSLAR (1035)

【００７０】

いくつかの実施形態において、本エピジェネティックエディターのZFPドメインは、配列番号700～747のうちのいずれか1つから選択される標的配列に結合する。さらなる実施形態において、ZFPドメインは、表1に示されるZF001～ZF048のうちのいずれか1つのF1～F6アミノ酸配列を順番に含む。F1～F6アミノ酸配列は、配列番号650のZFフレームワーク配列内、又は当該技術分野において公知の任意の他のZFフレームワーク内に置かれてもよい。

【００７１】

C.TALE

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるエピジェネティックエディターのDNA結合ドメインは、転写活性化因子様エフェクター(TALE)ドメインを含む。TALEのDNA結合ドメインは、約33～34個のアミノ酸の高度に保存された配列を含み、12位及び13位に特定のヌクレオチドの認識の中心となるリピート可変2残基(RVD)(repeat variable di-residue)を有する。TALEは、事実上あらゆる所望されるDNA配列に結合するように操作することができる。TALEをプログラミングする方法は、当該技術分野において公知である。例えば、そのような方法は、Carroll et al.,Genet Soc Amer. (2011) 188(4):773-82、Miller et al.,Nat Biotechnol. (2007) 25(7):778-85、Christian et al.,Genetics (2008) 186(2):757-61、Li et al.,Nucl Acids Res. (2010) 39(1):359-72、及びMoscou et al.,Science (2009) 326(5959):150

1に記載されている。

【００７２】

D.他のDNA結合ドメイン

他のDNA結合ドメインが、本明細書に記載されるエピジェネティックエディターに企図される。いくつかの実施形態において、DNA結合ドメインは、アルゴノートタンパク質ドメイン、例えば、ナトロノバクテリウム・グレゴリイ(Natronobacterium gregoryi)(NgAgo)に由来するものを含む。NgAgoは、5'リン酸化ssDNA(gDNA)によってその標的部位へとガイドされ、そこで二本鎖切断をもたらす、ssDNAにガイドされるエンドヌクレアーゼである。Cas9とは対照的に、NgAgo-gDNAシステムは、プロトスペーサー隣接モチーフ(PAM)を必要としない。したがって、ヌクレアーゼ不活性NgAgo(dNgAgo)を使用することにより、標的化することができる塩基が大幅に拡大され得る。NgAgoの特徴付け及び使用は、例えば、Gao et al.,Nat Biotechnol. (2016) 34(7):768-73、Swarts et al.,Nature (2014) 507(7491):258-61、及びSwarts et al.,Nucl Acids Res. (2015) 43(10):5120-9に記載されている。

【００７３】

いくつかの実施形態において、DNA結合ドメインは、不活性化ヌクレアーゼ、例えば、不活性化メガヌクレアーゼを含む。DNA結合ドメインの追加の非限定的な例としては、テトラサイクリン制御型リプレッサー(tetR)DNA結合ドメイン、ロイシンジッパー、ヘリックス-ループ-ヘリックス(HLH)ドメイン、ヘリックス-ターン-ヘリックスドメイン、β-シートモチーフ、ステロイド受容体モチーフ、bZIPドメイン、ホメオドメイン、及びATフックが挙げられる。

【００７４】

II.ガイドポリヌクレオチド

ポリヌクレオチドにガイドされるDNA結合ドメインを含む本明細書に記載されるエピジェネティックエディターはまた、DNA結合ドメインと複合体を形成することができるガイドポリヌクレオチドを含み得る。ガイドポリヌクレオチドは、RNA、DNA、又は両方の混合物を含み得る。例えば、ポリヌクレオチドにガイドされるDNA結合ドメインが、CRISPR関連タンパク質ドメインである場合、ガイドポリヌクレオチドは、ガイドRNA(gRNA)であり得る。「ガイドRNA」又は「gRNA」は、標的配列にハイブリダイズし、CRISPR-Cas複合体の標的配列への結合を誘導することができる、核酸を指す。ガイドポリヌクレオチド配列をプログラム可能なDNA結合タンパク質(例えば、CRISPR関連タンパク質ドメイン)とともに部位特異的DNA標的化(例えば、ゲノムを改変させるため)に使用する方法は、当該技術分野において公知である。

【００７５】

ガイドポリヌクレオチド配列(例えば、gRNA配列)は、1)標的核酸配列(「標的配列」)、例えば、ゲノム標的部位に含まれる核酸配列に相補的である「標的化配列」を含むヌクレオチド配列、及び2)ポリヌクレオチドにガイドされるDNA結合ドメイン(例えば、CRISPR-Casタンパク質ドメイン)に結合するヌクレオチド配列の2つの部分を含み得る。1)のヌクレオチド配列は、ゲノム核酸配列、例えば、ゲノム標的部位に含まれる核酸配列に100%相補的である標的化配列を含み得、したがって、標的核酸配列にハイブリダイズし得る。1)のヌクレオチド配列は、例えば、crispr RNA又はcrRNAと称され得る。2)のヌクレオチド配列は、ガイド核酸のスキャフォールド配列、例えば、tracrRNA、又はガイド核酸の活性化領域と称され得、ステム-ループ構造を含み得る。上述の部分1)及び2)は、融合して、1つの単一のガイド(例えば、単一のガイドRNA若しくはsgRNA)を形成してもよく、又は2つの別個の核酸分子上にあってもよい。いくつかの実施形態において、ガイドポリヌクレオチドは、リンカーによって接続された部分1)及び2)を含む。いくつかの実施形態において、ガイドポリヌクレオチドは、非核酸リンカー、例えば、ペプチドリンカー又は化学的リンカーによって接続された部分1)及び2)を含む。

【００７６】

本明細書に記載されるガイドポリヌクレオチドの部分2(スキャフォールド配列)は、例

えば、Jinek et al.,Science (2012) 337:816-21、米国特許出願公開第2016/0208288号、又は米国特許出願公開第2016/0200779号に記載されるものであり得る。部分2)のバリアントもまた、本開示によって企図される。例えば、gRNAスキャフォールド(tracrRNA)配列のテトラループ及びステムループは、特定のタンパク質ドメインによって結合され得るRNAアプタマーを含めるように改変されていてもよい。いくつかの実施形態において、そのような改変されたgRNAは、タンパク質と相互作用するRNAアプタマーに融合された抑制又は活性化ドメインの動員を促進するために使用することができる。

【００７７】

本明細書に提供されるgRNAは、典型的には、標的化ドメイン及び結合ドメインを含む。標的化ドメイン(「標的化配列」とも称される)は、標的部位、例えば、細胞内のゲノム核酸分子に結合する核酸配列を含み得る。標的部位は、PAM配列、並びにPAM配列と同じ鎖上にそれと直接的に隣接して位置する標的配列を含む、二本鎖DNA配列であり得る。gRNAの標的化ドメインは、標的配列に対応するRNA配列を含み得る、すなわち、それは、標的ドメインの配列に類似しており、1つ以上のミスマッチを有することがあるが、典型的にはDNA配列の代わりにRNA配列を含む。gRNAの標的化ドメインは、したがって、標的配列に相補的である二本鎖標的部位の配列と、したがってPAM配列を含む鎖に相補的な鎖と、(完全又は部分的な相補性で)塩基対合し得る。gRNAの標的化ドメインは、典型的には、PAM配列に類似する配列を含まないことが理解されるであろう。PAMの位置は、利用されるヌクレアーゼに応じて、標的配列の5'であっても3'であってもよいことが、さらに理解されるであろう。例えば、PAMは、典型的には、Cas9ヌクレアーゼについては標的配列の3'にあり、Cas12aヌクレアーゼについては標的配列の5'にある。PAMの位置及びgRNAが標的部位に結合する機序の例示については、例えば、Vanegas et al.,Fungal Biol Biotechnol. (2019) 6:6の図1を参照されたく、これは、参照により本明細書に組み込まれる。RNAにガイドされるヌクレアーゼの標的部位へのgRNA標的化の機序の追加の例示及び説明については、Fu et al.,Nat Biotechnol (2014) 32(3):279-84及びSternberg et al.,Nature (2014) 507(7490):62-7を参照されたく、これらはそれぞれ、参照により本明細書に組み込まれる。

【００７８】

いくつかの実施形態において、標的化ドメイン配列は、17～30個のヌクレオチドを含み、標的配列に完全に対応する(すなわち、いずれのミスマッチヌクレオチドも有さない)。いくつかの実施形態においては、しかしながら、標的化ドメイン配列は、1つ以上、典型的には4つ以下のミスマッチ、例えば、1つ、2つ、3つ、又は4つのミスマッチを含み得る。標的化ドメインはgRNAの一部であり、これはRNA分子であるため、典型的にはリボヌクレオチドを含むことになるが、DNA標的化ドメインはデオキシリボヌクレオチドを含むであろう。

【００７９】

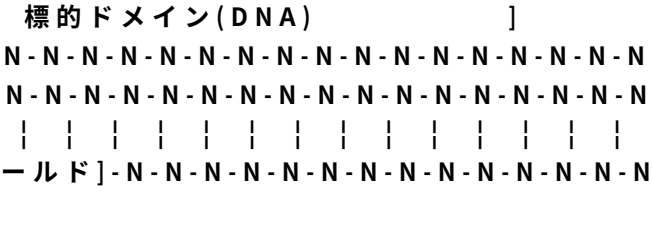
22個のヌクレオチドの標的ドメイン及びNGG PAM配列を含むCas9標的部位、並びに標的配列に完全に対応する(したがって、標的配列及びPAMを含む鎖に相補的なDNA鎖と完全な相補性で塩基対合する)標的化ドメインを含むgRNAの例示的な図示を、以下に提供する。

```
[        標的ドメイン(DNA)        ]          [PAM]
5'-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-G-G-3' (DNA)
3'-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-C-C-5' (DNA)
   ┆ ┆ ┆ ┆ ┆ ┆ ┆ ┆ ┆ ┆ ┆ ┆ ┆ ┆ ┆ ┆ ┆ ┆ ┆ ┆ ┆ ┆ ┆ ┆ ┆
5'-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-[gRNAスキャフォールド]-3' (RNA)
[        標的化ドメイン(RNA)        ]          [結合ドメイン]
```

【００８０】

22個のヌクレオチドの標的ドメイン及びTTN PAM配列を含むCasl2a標的部位、並び

に標的配列に完全に対応する(したがって、標的配列及びPAMを含む鎖に相補的なDNA鎖と完全な相補性で塩基対合する)標的化ドメインを含むgRNAの例示的な図示を、以下に提供する。



【００８１】

理論によって拘束されることを望むものではないが、少なくともいくつかの実施形態において、標的化ドメインの長さ及び標的配列との相補性が、gRNA/Cas9分子複合体と標的核酸との相互作用の特異性に寄与すると考えられる。いくつかの実施形態において、本明細書に提供されるgRNAの標的化ドメインは、5～50個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、標的化ドメインは、15～25個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、標的化ドメインは、18～22個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、標的化ドメインは、19～21個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、標的化ドメインは、15個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、標的化ドメインは、16個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、標的化ドメインは、17個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、標的化ドメインは、18個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、標的化ドメインは、19個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、標的化ドメインは、20個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、標的化ドメインは、21個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、標的化ドメインは、22個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、標的化ドメインは、23個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、標的化ドメインは、24個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、標的化ドメインは、25個のヌクレオチドの長さである。ある特定の実施形態において、標的化ドメインは、ミスマッチを有さずに、本明細書に提供される標的配列又はその一部に完全に対応する。いくつかの実施形態において、本明細書に提供されるgRNAの標的化ドメインは、本明細書に提供される標的配列に対して1つのミスマッチを含む。いくつかの実施形態において、標的化ドメインは、標的配列に対して2つのミスマッチを含む。いくつかの実施形態において、標的ドメインは、標的配列に対して3つのミスマッチを含む。

【００８２】

gRNAを設計し、選択し、検証する方法は、本明細書に記載されており、当該技術分野において公知である。ソフトウェアツールを使用して、標的DNA配列に対応するgRNAを最適化すること、例えば、ゲノム全体にわたる総オフターゲット活性を最小限に抑えることができる。例えば、DNA配列検索アルゴリズムを使用して、Cas9での使用のためのgRNAのcrRNA内の標的配列を特定することができる。例示的なgRNA設計ツールとしては、Bae et al.,Bioinformatics (2014) 30:1473-5に記載されるものが挙げられる。

【００８３】

本明細書に記載されるガイドポリヌクレオチド(例えば、gRNA)は、様々な長さのものであり得る。いくつかの実施形態において、スペーサー又は標的化配列の長さは、使用されるエピジェネティックエディターシステムのCRISPR関連タンパク質成分に依存する。例えば、異なる細菌種に由来するCasタンパク質は、様々な最適な標的化配列の長さを有する。したがって、スペーサー配列は、例えば、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個、21個、22個、23個、24個、25個、26個、27個、28個、29個、30個、31個、32個、33個、34個

、35個、36個、37個、38個、39個、40個、41個、42個、43個、44個、45個、46個、47個、48個、49個、50個、又は50個を上回るヌクレオチドの長さを含み得る。いくつかの実施形態において、スペーサーは、10～24個、11～20個、11～16個、18～24個、19～21個、又は20個のヌクレオチドの長さを含む。いくつかの実施形態において、ガイドポリヌクレオチド(例えば、gRNA)は、15～100個(例えば、15個、16個、17個、18個、19個、20個、21個、22個、23個、24個、25個、26個、27個、28個、29個、30個、31個、32個、33個、34個、35個、36個、37個、38個、39個、40個、41個、42個、43個、44個、45個、46個、47個、48個、49個、又は50個)のヌクレオチドの長さであり、標的配列に相補的な少なくとも10個(例えば、15個、16個、17個、18個、19個、20個、21個、22個、23個、24個、25個、26個、27個、28個、29個、30個、31個、32個、33個、34個、35個、36個、37個、38個、39個、40個、41個、42個、43個、44個、45個、46個、47個、48個、49個、又は50個)の連続するヌクレオチドのスペーサー配列を含む。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるガイドポリヌクレオチドは、例えば、1個、2個、3個、4個、5個、10個、15個、20個、25個、30個、40個、50個、又はそれ以上のヌクレオチドが切断（トランケート）されていてもよい。

【００８４】

ある特定の実施形態において、PCSK9標的配列の3'末端は、PAM配列(例えば、カノニカルPAM配列、例えば、SpCas9についてはNGG)に直接的に隣接している。ガイドポリヌクレオチドの標的化配列(例えば、gRNAのスペーサー配列)と標的配列との間の相補性の程度は、少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、又は100%であり得る。特定の実施形態において、標的化配列及び標的配列は、100%相補的であり得る。他の実施形態において、標的化配列及び標的配列は、例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、又は10個のミスマッチを含み得る。

【００８５】

ガイドポリヌクレオチド(例えば、gRNA)は、例えば、化学的変更及び合成による改変で改変されていてもよい。改変されたgRNAは、例えば、ホスホジエステル骨格連結における非連結リン酸酸素のうちの一方若しくは両方及び/又は連結リン酸酸素のうちの1つ以上の変更又は置き換え、リボース糖(例えば、リボース糖の2'ヒドロキシル)の変更、リン酸部分の変更、天然に存在する核酸塩基の改変又は置き換え、リボース-リン酸骨格の改変又は置き換え、オリゴヌクレオチドの3'末端及び/又は5'末端の改変、末端リン酸基の置き換え、或いは部分、キャップ、又はリンカーのコンジュゲーション、或いはこれらの任意の組合せを含み得る。

【００８６】

いくつかの実施形態において、gRNAの1つ以上のリボース基は、改変されていてもよい。リボース基に対する化学的改変の例としては、2'-O-メチル(2'-OMe)、2'-フルオロ(2'-F)、2'-デオキシ、2'-O-(2-メトキシエチル)(2'-MOE)、2'-NH2、2'-O-アリル、2'-O-エチルアミン、2'-O-シアノエチル、2'-O-アセタールエステル、又は二環式ヌクレオチド、例えば、ロックド核酸(LNA)、2'-(5-拘束エチル(S-cEt))、拘束MOE、又は2'-0,4'-C-アミノメチレン架橋核酸(2',4'-BNANC)が挙げられるが、これらに限定されない。2'-O-メチル改変及び/又は2'-フルオロ改変は、gRNAオリゴヌクレオチドの結合親和性及び/又はヌクレアーゼ安定性を増加させ得る。

【００８７】

いくつかの実施形態において、gRNAの1つ以上のリン酸基は、化学的に改変されていてもよい。リン酸基に対する化学的改変の例としては、ホスホロチオエート(PS)、ホスホノアセテート(PACE)、チオホスホノアセテート(チオPACE)、アミド、トリアゾール、ホスホネート、及びホスホトリエステル改変が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるガイドポリヌクレオチドは、5'末端及び/又は3'末端又はその近傍に、1つ、2つ、3つ、又はそれ以上のPS連結を含み得、PS連結は、連続していてもよく、又は非連続であってもよい。

【００８８】
いくつかの実施形態において、本明細書におけるgRNAは、リボヌクレオチド及びデオキシリボヌクレオチドの混合物、並びに/又は1つ以上のPS連結を含む。
【００８９】
いくつかの実施形態において、gRNAの1つ以上の核酸塩基は、化学的に改変されていてもよい。化学的に改変された核酸塩基の例としては、2-チオウリジン、4-チオウリジン、N6-メチルアデノシン、シュードウリジン、2,6-ジアミノプリン、イノシン、チミジン、5-メチルシトシン、5-置換ピリミジン、イソグアニン、イソシトシン、及びハロゲン化芳香族基を有する核酸塩基が挙げられるが、これらに限定されない。化学的改変は、スペーサー領域、tracr RNA領域、ステムループ、又はこれらの任意の組合せに行われ得る。
【００９０】
以下の表2は、ヒトPCSK9のエピジェネティック改変のための例示的なgRNA標的配列、並びにヒト第1染色体における標的化される部位の開始位置及び終了位置の座標を列挙する(SEQ:配列番号)。この表はまた、PCSK9遺伝子の開始座標からTSS座標までの距離も示す。
【００９１】

【表２】

表 2. *PCSK9* を標的とする gRNA の例示的な標的配列

gRNA 番号	第 1 染色体鎖	開始	終了	gRNA 標的配列 (DNA、5'から 3')	SEQ	TSS 距離
gRNA001	+	55039960	55039979	GGTGCTAGCCTTGCGTTCCG	1036	431
gRNA002	+	55039991	55040010	CTGGCCGAAGCACCCGAGCA	1037	462
gRNA003	-	55039529	55039548	TGCGGAAACCTTCTAGGGTG	1038	0
gRNA004	-	55039528	55039547	GCGGAAACCTTCTAGGGTGT	1039	-1
gRNA005	+	55039518	55039537	TCAAGCACCCACACCCTAGA	1040	-11
gRNA006	-	55039514	55039533	GGGTGTGGGTGCTTGACGCC	1041	-15
gRNA007	-	55039513	55039532	GGTGTGGGTGCTTGACGCCT	1042	-16
gRNA008	-	55039512	55039531	GTGTGGGTGCTTGACGCCTG	1043	-17
gRNA009	-	55039610	55039629	ACTGCCTGGCTCACTCCTCC	1044	81
gRNA010	-	55039481	55039500	TCACGCCACCAGAGCCCCAT	1045	-48
gRNA011	+	55039473	55039492	ATCGTCCGATGGGGCTCTGG	1046	-56
gRNA012	+	55039470	55039489	AGGATCGTCCGATGGGGCTC	1047	-59
gRNA013	+	55039464	55039483	TCAGATAGGATCGTCCGATG	1048	-65
gRNA014	+	55039669	55039688	GCGGCTCCCAGCTCCCAGCC	1049	140
gRNA015	-	55039678	55039697	CGGAATCCTGGCTGGGAGCT	1050	149
gRNA016	-	55039679	55039698	GCGGAATCCTGGCTGGGAGC	1051	150
gRNA017	-	55039685	55039704	GGGCGCGCGGAATCCTGGCT	1052	156
gRNA018	-	55039686	55039705	GGGGCGCGCGGAATCCTGGC	1053	157
gRNA019	+	55038610	55038629	TGAGGTCTTTGCAAACAAAG	1054	-919
gRNA020	+	55038654	55038673	CCAGCACCTAGATTCAGAGC	1055	-875
gRNA021	-	55038657	55038676	CCTGCTCTGAATCTAGGTGC	1056	-872
gRNA022	-	55038731	55038750	TCGATACTGGGAAGAAACAA	1057	-798
gRNA023	-	55038743	55038762	CTGGAAGGGCTGTCGATACT	1058	-786
gRNA024	-	55038744	55038763	TCTGGAAGGGCTGTCGATAC	1059	-785
gRNA025	-	55038757	55038776	GAGGCTTGCTCTTTCTGGAA	1060	-772
gRNA026	-	55038758	55038777	TGAGGCTTGCTCTTTCTGGA	1061	-771
gRNA027	-	55038762	55038781	GACATGAGGCTTGCTCTTTC	1062	-767
gRNA028	-	55038776	55038795	TGTACATGTGGCATGACATG	1063	-753
gRNA029	+	55038781	55038800	CATGCCACATGTACAATCTG	1064	-748
gRNA030	+	55038786	55038805	CACATGTACAATCTGAGGCC	1065	-743
gRNA031	-	55038788	55038807	CTGGCCTCAGATTGTACATG	1066	-741
gRNA032	-	55038807	55038826	AAAAGGGGAAAGAGAGCTCC	1067	-722
gRNA033	-	55038822	55038841	CCAGGCAGGAGGATGAAAAG	1068	-707
gRNA034	-	55038823	55038842	ACCAGGCAGGAGGATGAAAA	1069	-706
gRNA035	-	55038824	55038843	TACCAGGCAGGAGGATGAAA	1070	-705
gRNA036	+	55038830	55038849	CCTCCTGCCTGGTACACAAT	1071	-699
gRNA037	-	55038833	55038852	CCTATTGTGTACCAGGCAGG	1072	-696
gRNA038	-	55038836	55038855	ACACCTATTGTGTACCAGGC	1073	-693
gRNA039	+	55038840	55038859	GGTACACAATAGGTGTTTAC	1074	-689
gRNA040	-	55038840	55038859	GTAAACACCTATTGTGTACC	1075	-689
gRNA041	+	55038870	55038889	TCCAGTTGATTTCTTGAACA	1076	-659
gRNA042	-	55038874	55038893	ACCATGTTCAAGAAATCAAC	1077	-655
gRNA043	+	55038881	55038900	TCTTGAACATGGTGTGTAAA	1078	-648
gRNA044	+	55038906	55038925	TCTTTGCAAATTGAATCTTC	1079	-623
gRNA045	-	55038970	55038989	AGTTTGCAAAGACGTCATAT	1080	-559
gRNA046	-	55038998	55039017	GATTTATACTACAAAGATTC	1081	-531
gRNA047	+	55039075	55039094	AGTTGGTAAGGTCAGTGTGC	1082	-454
gRNA048	+	55039076	55039095	GTTGGTAAGGTCAGTGTGCA	1083	-453

gRNA 番号	第 1 染色体鎖	開始	終了	gRNA 標的配列 (DNA、5'から 3')	SEQ	TSS 距離
gRNA049	+	55039093	55039112	GCAGGGTGCATAAAGGGCAG	1084	-436
gRNA050	+	55039097	55039116	GGTGCATAAAGGGCAGAGGC	1085	-432
gRNA051	+	55039100	55039119	GCATAAAGGGCAGAGGCCGG	1086	-429
gRNA052	+	55039137	55039156	TTTAGAAGGCTGCCAGGTTA	1087	-392
gRNA053	-	55039163	55039182	GCCCACCGAATTCTTTCCAC	1088	-366
gRNA054	+	55039167	55039186	AAAGAATTCGGTGGGCAGCG	1089	-362
gRNA055	-	55039196	55039215	CTTCTGAATCAATCCTACTG	1090	-333
gRNA056	+	55039221	55039240	CTGGTCAGCAGGAGACAAGG	1091	-308
gRNA057	+	55039202	55039221	GATTGATTCAGAAGTCTCAC	1092	-327
gRNA058	+	55039210	55039229	CAGAAGTCTCACTGGTCAGC	1093	-319
gRNA059	+	55039218	55039237	TCACTGGTCAGCAGGAGACA	1094	-311
gRNA060	+	55039228	55039247	GCAGGAGACAAGGTGGACCC	1095	-301
gRNA061	+	55039242	55039261	GGACCCAGGAAACACTGAAA	1096	-287
gRNA062	+	55039245	55039264	CCCAGGAAACACTGAAAAGG	1097	-284
gRNA063	+	55039246	55039265	CCAGGAAACACTGAAAAGGT	1098	-283
gRNA064	+	55039251	55039270	AAACACTGAAAAGGTGGGCC	1099	-278
gRNA065	+	55039281	55039300	TGGAGTCTGGCATCCCACGC	1100	-248
gRNA066	+	55039282	55039301	GGAGTCTGGCATCCCACGCA	1101	-247
gRNA067	+	55039312	55039331	CGGGAGAGGAGGAGCCCCTA	1102	-217
gRNA068	+	55039318	55039337	AGGAGGAGCCCCTAGGGCGC	1103	-211
gRNA069	-	55039329	55039348	AAGGCAGGCCGGCGCCCTAG	1104	-200
gRNA070	-	55039330	55039349	GAAGGCAGGCCGGCGCCCTA	1105	-199
gRNA071	-	55039331	55039350	GGAAGGCAGGCCGGCGCCCT	1106	-198
gRNA072	-	55039340	55039359	AACTGGGCTGGAAGGCAGGC	1107	-189
gRNA073	+	55039340	55039359	GCCTGCCTTCCAGCCCAGTT	1108	-189
gRNA074	-	55039344	55039363	TCCTAACTGGGCTGGAAGGC	1109	-185
gRNA075	+	55039346	55039365	CTTCCAGCCCAGTTAGGATT	1110	-183
gRNA076	+	55039347	55039366	TTCCAGCCCAGTTAGGATTT	1111	-182
gRNA077	-	55039348	55039367	CAAATCCTAACTGGGCTGGA	1112	-181
gRNA078	-	55039352	55039371	CTCCCAAATCCTAACTGGGC	1113	-177
gRNA079	-	55039356	55039375	AAAACTCCCAAATCCTAACT	1114	-173
gRNA080	-	55039357	55039376	AAAAACTCCCAAATCCTAAC	1115	-172
gRNA081	-	55039384	55039403	AGCGTCAGATTACGCGCAGA	1116	-145
gRNA082	-	55039385	55039404	CAGCGTCAGATTACGCGCAG	1117	-144
gRNA083	+	55039387	55039406	GCGCGTAATCTGACGCTGTT	1118	-142
gRNA084	+	55039388	55039407	CGCGTAATCTGACGCTGTTT	1119	-141
gRNA085	+	55039389	55039408	GCGTAATCTGACGCTGTTTG	1120	-140
gRNA086	+	55039392	55039411	TAATCTGACGCTGTTTGGGG	1121	-137
gRNA087	+	55039393	55039412	AATCTGACGCTGTTTGGGGA	1122	-136
gRNA088	+	55039398	55039417	GACGCTGTTTGGGGAGGGCG	1123	-131
gRNA089	+	55039422	55039441	CGAAACCTGATCCTCCAGTC	1124	-107
gRNA090	+	55039423	55039442	GAAACCTGATCCTCCAGTCC	1125	-106
gRNA091	+	55039424	55039443	AAACCTGATCCTCCAGTCCG	1126	-105
gRNA092	-	55039424	55039443	CGGACTGGAGGATCAGGTTT	1127	-105
gRNA093	+	55039425	55039444	AACCTGATCCTCCAGTCCGG	1128	-104
gRNA094	-	55039430	55039449	AACCCCCGGACTGGAGGATC	1129	-99
gRNA095	-	55039436	55039455	TAACGGAACCCCCGGACTGG	1130	-93
gRNA096	-	55039439	55039458	CATTAACGGAACCCCCGGAC	1131	-90
gRNA097	-	55039444	55039463	TTAAACATTAACGGAACCCC	1132	-85
gRNA098	+	55039450	55039469	CCGTTAATGTTTAATCAGAT	1133	-79
gRNA099	-	55039453	55039472	CCTATCTGATTAAACATTAA	1134	-76
gRNA100	+	55039462	55039481	AATCAGATAGGATCGTCCGA	1135	-67

gRNA 番号	第 1 染色体鎖	開始	終了	gRNA 標的配列 (DNA、5'から 3')	SEQ	TSS 距離
gRNA101	+	55039463	55039482	ATCAGATAGGATCGTCCGAT	1136	-66
gRNA102	+	55039493	55039512	TGGCGTGATCTGCGCGCCCC	1137	-36
gRNA103	-	55039534	55039553	GTCGCTGCGGAAACCTTCTA	1138	5
gRNA104	-	55039535	55039554	CGTCGCTGCGGAAACCTTCT	1139	6
gRNA105	+	55039538	55039557	AGGTTTCCGCAGCGACGTCG	1140	9
gRNA106	+	55039547	55039566	CAGCGACGTCGAGGCGCTCA	1141	18
gRNA107	-	55039547	55039566	TGAGCGCCTCGACGTCGCTG	1142	18
gRNA108	+	55039554	55039573	GTCGAGGCGCTCATGGTTGC	1143	25
gRNA109	+	55039557	55039576	GAGGCGCTCATGGTTGCAGG	1144	28
gRNA110	+	55039558	55039577	AGGCGCTCATGGTTGCAGGC	1145	29
gRNA111	+	55039592	55039611	AGTTCAGGGTCTGAGCCTGG	1146	63
gRNA112	+	55039577	55039596	CGGGCGCCGCCGTTCAGTTC	1147	48
gRNA113	+	55039578	55039597	GGGCGCCGCCGTTCAGTTCA	1148	49
gRNA114	-	55039586	55039605	TCAGACCCTGAACTGAACGG	1149	57
gRNA115	-	55039589	55039608	GGCTCAGACCCTGAACTGAA	1150	60
gRNA116	+	55039589	55039608	TTCAGTTCAGGGTCTGAGCC	1151	60
gRNA117	+	55039603	55039622	TGAGCCTGGAGGAGTGAGCC	1152	74
gRNA118	+	55039615	55039634	AGTGAGCCAGGCAGTGAGAC	1153	86
gRNA119	+	55039620	55039639	GCCAGGCAGTGAGACTGGCT	1154	91
gRNA120	+	55039621	55039640	CCAGGCAGTGAGACTGGCTC	1155	92
gRNA121	-	55039624	55039643	CCCGAGCCAGTCTCACTGCC	1156	95
gRNA122	+	55039624	55039643	GGCAGTGAGACTGGCTCGGG	1157	95
gRNA123	+	55039625	55039644	GCAGTGAGACTGGCTCGGGC	1158	96
gRNA124	+	55039629	55039648	TGAGACTGGCTCGGGCGGGC	1159	100
gRNA125	+	55039630	55039649	GAGACTGGCTCGGGCGGGCC	1160	101
gRNA126	+	55039650	55039669	GGGACGCGTCGTTGCAGCAG	1161	121
gRNA127	-	55039651	55039670	GCTGCTGCAACGACGCGTCC	1162	122
gRNA128	-	55039690	55039709	TGAAGGGGCGCGCGGAATCC	1163	161
gRNA129	-	55039698	55039717	AGGGCGCGTGAAGGGGCGCG	1164	169
gRNA130	-	55039705	55039724	CAGGAGCAGGGCGCGTGAAG	1165	176
gRNA131	-	55039706	55039725	TCAGGAGCAGGGCGCGTGAA	1166	177
gRNA132	-	55039707	55039726	TTCAGGAGCAGGGCGCGTGA	1167	178
gRNA133	-	55039717	55039736	GGAGCTGAAGTTCAGGAGCA	1168	188
gRNA134	-	55039718	55039737	AGGAGCTGAAGTTCAGGAGC	1169	189
gRNA135	-	55039724	55039743	CTGTGCAGGAGCTGAAGTTC	1170	195
gRNA136	+	55039738	55039757	GCACAGTCCTCCCCACCGCA	1171	209
gRNA137	-	55039738	55039757	TGCGGTGGGGAGGACTGTGC	1172	209
gRNA138	+	55039745	55039764	CCTCCCCACCGCAAGGCTCA	1173	216
gRNA139	-	55039748	55039767	CCTTGAGCCTTGCGGTGGGG	1174	219
gRNA140	-	55039751	55039770	GCGCCTTGAGCCTTGCGGTG	1175	222
gRNA141	-	55039752	55039771	GGCGCCTTGAGCCTTGCGGT	1176	223
gRNA142	-	55039753	55039772	CGGCGCCTTGAGCCTTGCGG	1177	224
gRNA143	+	55039754	55039773	CGCAAGGCTCAAGGCGCCGC	1178	225
gRNA144	+	55039759	55039778	GGCTCAAGGCGCCGCCGGCG	1179	230
gRNA145	-	55039776	55039795	AGGCCGTGCGCGGTCCACGC	1180	247
gRNA146	+	55039778	55039797	GTGGACCGCGCACGGCCTCT	1181	249
gRNA147	-	55039786	55039805	GGAGACCTAGAGGCCGTGCG	1182	257
gRNA148	+	55039810	55039829	CAGGACAGCAACCTCTCCCC	1183	281
gRNA149	+	55039839	55039858	TGGGCACCGTCAGCTCCAGG	1184	310
gRNA150	+	55039845	55039864	CCGTCAGCTCCAGGCGGTCC	1185	316
gRNA151	-	55039848	55039867	CCAGGACCGCCTGGAGCTGA	1186	319
gRNA152	+	55039848	55039867	TCAGCTCCAGGCGGTCCTGG	1187	319

gRNA 番号	第 1 染色体鎖	開始	終了	gRNA 標的配列 (DNA、5'から 3')	SEQ	TSS 距離
gRNA153	-	55039857	55039876	CAGCGGCCACCAGGACCGCC	1188	328
gRNA154	+	55039895	55039914	CTGCTGCTCCTGGGTCCCGC	1189	366
gRNA155	-	55039906	55039925	CACGGGCGCCCGCGGGACCC	1190	377
gRNA156	+	55039909	55039928	TCCCGCGGGCGCCCGTGCGC	1191	380
gRNA157	+	55039912	55039931	CGCGGGCGCCCGTGCGCAGG	1192	383
gRNA158	-	55039913	55039932	TCCTGCGCACGGGCGCCCGC	1193	384
gRNA159	-	55039914	55039933	CTCCTGCGCACGGGCGCCCG	1194	385
gRNA160	+	55039918	55039937	CGCCCGTGCGCAGGAGGACG	1195	389
gRNA161	+	55039922	55039941	CGTGCGCAGGAGGACGAGGA	1196	393
gRNA162	-	55039923	55039942	GTCCTCGTCCTCCTGCGCAC	1197	394
gRNA163	-	55039924	55039943	CGTCCTCGTCCTCCTGCGCA	1198	395
gRNA164	+	55039933	55039952	GGACGAGGACGGCGACTACG	1199	404
gRNA165	+	55039939	55039958	GGACGGCGACTACGAGGAGC	1200	410
gRNA166	+	55039963	55039982	GCTAGCCTTGCGTTCCGAGG	1201	434
gRNA167	+	55039967	55039986	GCCTTGCGTTCCGAGGAGGA	1202	438
gRNA168	-	55039971	55039990	GCCGTCCTCCTCGGAACGCA	1203	442
gRNA169	+	55039972	55039991	GCGTTCCGAGGAGGACGGCC	1204	443
gRNA170	-	55039980	55039999	TTCGGCCAGGCCGTCCTCCT	1205	451
gRNA171	-	55039993	55040012	CGTGCTCGGGTGCTTCGGCC	1206	464
gRNA172	-	55040006	55040025	GTGGCTGTGGTTCCGTGCTC	1207	477
gRNA173	-	55040007	55040026	GGTGGCTGTGGTTCCGTGCT	1208	478
gRNA174	-	55040019	55040038	GCAGCGGTGGAAGGTGGCTG	1209	490
gRNA175	+	55040023	55040042	CACCTTCCACCGCTGCGCCA	1210	494
gRNA176	-	55040025	55040044	CTTGGCGCAGCGGTGGAAGG	1211	496
gRNA177	-	55040028	55040047	CACCTTGGCGCAGCGGTGGA	1212	499
gRNA178	+	55040028	55040047	TCCACCGCTGCGCCAAGGTG	1213	499
gRNA179	+	55040029	55040048	CCACCGCTGCGCCAAGGTGC	1214	500
gRNA180	-	55040032	55040051	CCCGCACCTTGGCGCAGCGG	1215	503
gRNA181	+	55040070	55040089	GGGCGAACCCGCAGCCGGGA	1216	541
gRNA182	-	55040070	55040089	TCCCGGCTGCGGGTTCGCCC	1217	541
gRNA183	-	55040080	55040099	CACCGCACCGTCCCGGCTGC	1218	551
gRNA184	-	55040081	55040100	GCACCGCACCGTCCCGGCTG	1219	552
gRNA185	-	55040087	55040106	GAAACAGCACCGCACCGTCC	1220	558
gRNA186	+	55040091	55040110	GGTGCGGTGCTGTTTCCTCT	1221	562
gRNA187	+	55040092	55040111	GTGCGGTGCTGTTTCCTCTC	1222	563
gRNA188	-	55040109	55040128	GGGGGAAACTGAGGCCCGAG	1223	580
gRNA189	+	55040119	55040138	AGTTTCCCCCCATGTAAGAG	1224	590
gRNA190	+	55040125	55040144	CCCCCATGTAAGAGAGGAAG	1225	596
gRNA191	-	55040127	55040146	CACTTCCTCTCTTACATGGG	1226	598
gRNA192	-	55040128	55040147	CCACTTCCTCTCTTACATGG	1227	599
gRNA193	+	55040133	55040152	TAAGAGAGGAAGTGGAGTGC	1228	604
gRNA194	+	55040155	55040174	GTCGCCGAGGGCTCTTCGCT	1229	626
gRNA195	-	55040162	55040181	CGTGCCAAGCGAAGAGCCCT	1230	633
gRNA196	+	55040166	55040185	CTCTTCGCTTGGCACGATCT	1231	637
gRNA197	+	55040167	55040186	TCTTCGCTTGGCACGATCTT	1232	638
gRNA198	+	55040168	55040187	CTTCGCTTGGCACGATCTTG	1233	639
gRNA199	+	55040176	55040195	GGCACGATCTTGGGGACTGC	1234	647
gRNA200	+	55040181	55040200	GATCTTGGGGACTGCAGGCA	1235	652
gRNA201	+	55040184	55040203	CTTGGGGACTGCAGGCAAGG	1236	655
gRNA202	+	55040189	55040208	GGACTGCAGGCAAGGCGGCG	1237	660
gRNA203	+	55040190	55040209	GACTGCAGGCAAGGCGGCGG	1238	661
gRNA204	+	55040193	55040212	TGCAGGCAAGGCGGCGGGGG	1239	664

gRNA 番号	第１染色体鎖	開始	終了	gRNA 標的配列 (DNA、5'から 3')	SEQ	TSS 距離
gRNA205	+	55040197	55040216	GGCAAGGCGGCGGGGGAGGA	1240	668
gRNA206	+	55040198	55040217	GCAAGGCGGCGGGGGAGGAC	1241	669
gRNA207	+	55040223	55040242	GTGGGGAGCACGGTGGAGAG	1242	694
gRNA208	+	55040224	55040243	TGGGGAGCACGGTGGAGAGC	1243	695
gRNA209	+	55040225	55040244	GGGGAGCACGGTGGAGAGCG	1244	696
gRNA210	+	55040229	55040248	AGCACGGTGGAGAGCGGGGA	1245	700
gRNA211	+	55040233	55040252	CGGTGGAGAGCGGGGACGGC	1246	704
gRNA212	+	55040277	55040296	CGTGCGGCTGCGCTATTCAG	1247	748
gRNA213	+	55040278	55040297	GTGCGGCTGCGCTATTCAGT	1248	749
gRNA214	+	55040282	55040301	GGCTGCGCTATTCAGTGGGA	1249	753
gRNA215	+	55040289	55040308	CTATTCAGTGGGAAGGTTCG	1250	760
gRNA216	+	55040290	55040309	TATTCAGTGGGAAGGTTCGC	1251	761
gRNA217	+	55040291	55040310	ATTCAGTGGGAAGGTTCGCG	1252	762
gRNA218	+	55040295	55040314	AGTGGGAAGGTTCGCGGGGT	1253	766
gRNA219	+	55040296	55040315	GTGGGAAGGTTCGCGGGGTT	1254	767
gRNA220	+	55040337	55040356	AGGGCGAGCAGAGCACTGCC	1255	808
gRNA221	+	55040382	55040401	TTTCTGCCTCGCCGCGGCAC	1256	853
gRNA222	+	55040385	55040404	CTGCCTCGCCGCGGCACAGG	1257	856
gRNA223	+	55040386	55040405	TGCCTCGCCGCGGCACAGGT	1258	857
gRNA224	-	55040391	55040410	CACCCACCTGTGCCGCGGCG	1259	862
gRNA225	-	55040396	55040415	TCCTTCACCCACCTGTGCCG	1260	867
gRNA226	+	55040405	55040424	TGGGTGAAGGAGTGAATGCC	1261	876

【００９２】

いくつかの実施形態において、本明細書におけるｇＲＮＡは、配列ＣＣＣＧＣＡＣＣＵＵＧＧＣＧＣＡＧＣＧＧ(配列番号１４９０)を含まない。

【００９３】

当該技術分野において公知の任意のｔｒａｃｒ配列が、本明細書に記載されるｇＲＮＡに企図される。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるｇＲＮＡは、以下の表３に示されるｔｒａｃｒ配列、又は以下に示されるｔｒａｃｒ配列に対して少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、若しくは９９％同一であるｔｒａｃｒ配列を有する(ＳＥＱ:配列番号)。

【００９４】

【表３】

表 3. 例示的な TRACR 配列

SEQ	配列(5'から 3')
653	GUUUAAGAGCUAUGCUGGAAACAGCAUAGCAAGUUUAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACU UGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUUUUU
654	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUG GCACCGAGUCGGUGCUUUU
655	GUUUAAGAGCUAAGCUGGAAACAGCAUAGCAAGUUUAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACU UGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUUUU
656	GUUUAAGAGCUAAGCUGGAAACAGCAUAGCAAGUUUAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACU UGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUUUUU

【００９５】

いくつかの実施形態において、本明細書におけるｇＲＮＡは、細胞に直接的に(例えば、ＣＲＩＳＰＲ関連タンパク質ドメインと一緒にＲＮＰ複合体を通じて)提供される。いくつかの実

施形態において、gRNAは、細胞に導入される発現ベクター(例えば、プラスミドベクター又はウイルスベクター)を通じて細胞に提供され、細胞は、次いで、発現ベクターからgRNAを発現する。gRNA及び発現ベクターを細胞に導入する方法は、当該技術分野において周知である。

【００９６】

III.エフェクタードメイン

本明細書に記載されるエピジェネティックエディターは、標的遺伝子のエピジェネティック改変をもたらす1つ以上のエフェクタータンパク質ドメイン(また、本明細書において使用される場合、「エピジェネティックエフェクタードメイン」又は「エフェクタードメイン」とも)を含む。1つ以上のエフェクタードメインを有するエピジェネティックエディターは、標的遺伝子の核酸塩基配列を変更することなく、標的遺伝子の発現をモジュレートすることができる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるエフェクタードメインは、例えば、転写を抑制することによって、又はクロマチンを改変若しくはリモデリングすることによって、標的遺伝子、例えばPCSK9の発現の抑制又はサイレンシングを提供し得る。そのようなエフェクタードメインはまた本明細書において、「抑制ドメイン」、「リプレッサードメイン」、又は「エピジェネティックリプレッサードメイン」とも称される。エフェクタードメインによって媒介され得る化学的改変の非限定的な例としては、DNA又はヒストン残基のメチル化、脱メチル化、アセチル化、脱アセチル化、リン酸化、SUMO化、及び/又はユビキチン化が挙げられる。

【００９７】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるエピジェネティックエディターのエフェクタードメインは、例えば、ヒストンテールに活性マークを付加するか又はそれを除去することによって、ヒストンテール改変を行い得る。

【００９８】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるエピジェネティックエディターのエフェクタードメインは、転写関連タンパク質、例えば、転写リプレッサーを含み得るか、又はそれを動員し得る。転写関連タンパク質は、内因性であっても外因性であってもよい。

【００９９】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるエピジェネティックエディターのエフェクタードメインは、例えば、標的配列を有する目的の遺伝子への転写因子のアクセスを直接的又は間接的に遮断するタンパク質を含み得る。

【０１００】

エフェクタードメインは、エピジェネティックエフェクター機能を保持する全長タンパク質又はそのフラグメントであり得る(「機能性ドメイン」)。遺伝子発現をモジュレート(例えば、抑制)することができる機能性ドメインは、より大きなタンパク質に由来してもよい。例えば、標的遺伝子発現を低減させることができる機能性ドメインは、リプレッサータンパク質の配列に基づいて特定され得る。遺伝子発現をモジュレートするタンパク質のアミノ酸配列は、利用可能なゲノムブラウザ、例えば、UCSDゲノムブラウザ又はEnsemblゲノムブラウザから得ることができる。タンパク質アノテーションデータベース、例えば、UniProt又はPfamを使用して、全長タンパク質配列内の機能性ドメインを特定することができる。開始点として、異なるデータベースによって特定されたすべての領域を包含する最大の配列を、遺伝子発現のモジュレーション活性に関して試験することができる。次いで、様々なトランケート形態を試験して、最小限の機能性ユニットを特定することができる。

【０１０１】

本明細書に記載されるエフェクタードメインのバリアントもまた、本開示によって企図される。バリアントは、例えば、本明細書に記載される野生型エフェクタードメインに対して少なくとも約85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、又は100%の配列同一性及び/又は配列類似性を有するポリペプチドを指す。特定

の実施形態において、バリアントは、野生型エフェクタードメインのエピジェネティックエフェクター機能の少なくとも約85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、又は100%を保持する。

【０１０２】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるエフェクタードメインは、2つ又はそれ以上のエフェクタードメイン(例えば、KOX1 KRAB及びZIM3)の融合体を含み得る。エフェクタードメインは、例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10個のエフェクタードメイン、例えば、本明細書に記載されるエフェクタードメインの融合体を含み得る。ある特定の実施形態において、エフェクタードメインは、あるエフェクタードメインのトランケート形態及び第2のエフェクタードメインの融合体を含む。ある特定の実施形態において、エフェクタードメインは、2つのエフェクタードメインのトランケート形態の融合体(例えば、2つのエフェクタードメインのN末端部分及びC末端部分の融合体)を含む。

【０１０３】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるエピジェネティックエディターは、1つのエフェクタードメイン、2つのエフェクタードメイン、3つのエフェクタードメイン、4つのエフェクタードメイン、5つのエフェクタードメイン、6つのエフェクタードメイン、7つのエフェクタードメイン、8つのエフェクタードメイン、9つのエフェクタードメイン、10個のエフェクタードメイン、又はそれ以上を含み得る。ある特定の実施形態において、エピジェネティックエディターは、それぞれがDNA結合ドメインに連結された1つ以上のエフェクタードメイン(例えば、1つ、2つ、又は3つのエフェクタードメイン)を有する1つ以上の融合タンパク質(例えば、1つ、2つ、又は3つの融合タンパク質)を含む。いくつかの実施形態において、エフェクタードメインは、エピジェネティック改変の組合せ、例えば、転写抑制及びDNAメチル化、DNAメチル化及びヒストン脱アセチル化、DNAメチル化及びヒストン脱メチル化、DNAメチル化及びヒストンメチル化、DNAメチル化及びヒストンリン酸化、DNAメチル化及びヒストンユビキチン化、DNAメチル化及びヒストンSUMO化を誘導し得る。

【０１０４】

ある特定の実施形態において、本明細書に記載されるエフェクタードメイン(例えば、DNMT3A及び/又はDNMT3L)は、そのエフェクタードメインについて天然のゲノム(例えば、ヒト又はマウス)において見出されるヌクレオチド配列によってコードされる。他の実施形態において、本明細書に記載されるエフェクタードメインは、ヒト細胞における最適な発現のためにコドン最適化されているヌクレオチド配列によってコードされる。

【０１０５】

本明細書に記載されるエフェクタードメインは、例えば、以下にさらに詳述されるように、転写リプレッサー、DNAメチルトランスフェラーゼ、及び/又はヒストン改変因子を含み得る。

【０１０６】

A.転写リプレッサー

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるエピジェネティックエフェクタードメインは、標的遺伝子の発現(例えば、転写)の抑制を媒介する。エフェクタードメインは、例えば、Kruppel関連ボックス(KRAB)リプレッサードメイン、リプレッサーエレメントサイレンシング転写因子(REST)リプレッサードメイン、KRAB関連タンパク質1(KAP1)ドメイン、MADドメイン、FKHR(横紋筋肉腫(rhabdosarcoma)におけるフォークヘッド遺伝子)リプレッサードメイン、EGR-1(早期成長応答遺伝子産物-1)リプレッサードメイン、ets2リプレッサー因子リプレッサードメイン(ERD)、MAD smSIN3相互作用ドメイン(SID)、ヘアリー関連塩基性ヘリックス-ループ-ヘリックス(bHLH)リプレッサータンパク質のWRPWモチーフ、HP1アルファクロモシャドウリプレッサードメイン、HP1ベータリプレッサードメイン、又はこれらの任意の組合せを含み得る。エフェクタードメインは、例えば、スキャフォールドタンパク質を通じて、標的遺伝子の発現

を抑制する1つ以上のタンパク質ドメインを動員し得る。いくつかの実施形態において、エフェクタードメインは、PRMTタンパク質、HDACタンパク質、SETDB1タンパク質、又はNuRDタンパク質ドメインを動員するスキャフォールドタンパク質ドメインを動員し得るか、又はそれと相互作用し得る。

【０１０７】

いくつかの実施形態において、エフェクタードメインは、ジンクフィンガーリプレッサータンパク質に由来する機能性ドメイン、例えば、KRABドメインを含む。KRABドメインは、およそ400個のヒトZFPベースの転写因子において見出される。KRABドメインの説明は、例えば、Ecco et al.,Development (2017) 144(15):2719-29及びLambert et al.,Cell (2018) 172:650-65において見出すことができる。

【０１０８】

ある特定の実施形態において、エフェクタードメインは、KOX1/ZNF10、KOX8/ZNF708、ZNF43、ZNF184、ZNF91、HPF4、HTF10、又はHTF34に由来するリプレッサードメイン(例えば、KRAB)を含む。いくつかの実施形態において、エフェクタードメインは、ZIM3、ZNF436、ZNF257、ZNF675、ZNF490、ZNF320、ZNF331、ZNF816、ZNF680、ZNF41、ZNF189、ZNF528、ZNF543、ZNF554、ZNF140、ZNF610、ZNF264、ZNF350、ZNF8、ZNF582、ZNF30、ZNF324、ZNF98、ZNF669、ZNF677、ZNF596、ZNF214、ZNF37、ZNF34、ZNF250、ZNF547、ZNF273、ZNF354、ZFP82、ZNF224、ZNF33、ZNF45、ZNF175、ZNF595、ZNF184、ZNF419、ZFP28-1、ZFP28-2、ZNF18、ZNF213、ZNF394、ZFP1、ZFP14、ZNF416、ZNF557、ZNF566、ZNF729、ZIM2、ZNF254、ZNF764、ZNF785、又はこれらの任意の組合せに由来するリプレッサードメイン(例えば、KRAB)を含む。例えば、リプレッサードメインは、KOX1、ZIM3、ZFP28、又はZN627に由来するKRABドメインであり得る。特定の実施形態において、リプレッサードメインは、ZIM3 KRABドメインである。さらなる実施形態において、エフェクタードメインは、ヒトタンパク質、例えば、ヒトZIM3、ヒトKOX1、ヒトZFP28、又はヒトZN627に由来する。

【０１０９】

標的遺伝子発現を低減若しくはサイレンシングすることができる例示的なエフェクタードメインの配列、又はそれらを含むタンパク質配列を、以下の表4に提供する(SEQ:配列番号)。リプレッサー及び転写リプレッサードメインのさらなる例は、例えば、PCT特許出願公開第2021/226077号及びTycko et al.,Cell (2020) 183(7):2020-35において見出すことができ、これらのそれぞれは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０１１０】

【表４】

表 4. 遺伝子発現を低減又はサイレンシングすることができる例示的なエフェクタードメイン

タンパク質	SEQ
ZIM3	33
ZNF436	34
ZNF257	35
ZNF675	36
ZNF490	37
ZNF320	38
ZNF331	39
ZNF816	40
ZNF680	41
ZNF41	42
ZNF189	43
ZNF528	44
ZNF543	45
ZNF554	46
ZNF140	47
ZNF610	48
ZNF264	49
ZNF350	50
ZNF8	51
ZNF582	52
ZNF30	53
ZNF324	54
ZNF98	55
ZNF669	56
ZNF677	57
ZNF596	58
ZNF214	59
ZNF37A	60
ZNF34	61
ZNF250	62
ZNF547	63
ZNF273	64
ZNF354A	65
ZFP82	66
ZNF224	67
ZNF33A	68
ZNF45	69
ZNF175	70
ZNF595	71
ZNF184	72
ZNF419	73
ZFP28-1	74
ZFP28-2	75
ZNF18	76
ZNF213	77

タンパク質	SEQ
ZN440_HUMAN	299
ZN583_HUMAN	300
ZN441_HUMAN	301
ZNF43_HUMAN	302
CBX5_HUMAN	303
ZN589_HUMAN	304
ZNF10_HUMAN	305
ZN563_HUMAN	306
ZN561_HUMAN	307
ZN136_HUMAN	308
ZN630_HUMAN	309
ZN527_HUMAN	310
ZN333_HUMAN	311
Z324B_HUMAN	312
ZN786_HUMAN	313
ZN709_HUMAN	314
ZN792_HUMAN	315
ZN599_HUMAN	316
ZN613_HUMAN	317
ZF69B_HUMAN	318
ZN799_HUMAN	319
ZN569_HUMAN	320
ZN564_HUMAN	321
ZN546_HUMAN	322
ZFP92_HUMAN	323
YAF2_HUMAN	324
ZN723_HUMAN	325
ZNF34_HUMAN	326
ZN439_HUMAN	327
ZFP57_HUMAN	328
ZNF19_HUMAN	329
ZN404_HUMAN	330
ZN274_HUMAN	331
CBX3_HUMAN	332
ZNF30_HUMAN	333
ZN250_HUMAN	334
ZN570_HUMAN	335
ZN675_HUMAN	336
ZN695_HUMAN	337
ZN548_HUMAN	338
ZN132_HUMAN	339
ZN738_HUMAN	340
ZN420_HUMAN	341
ZN626_HUMAN	342
ZN559_HUMAN	343

タンパク質	SEQ
ZNF394	78
ZFP1	79
ZFP14	80
ZNF416	81
ZNF557	82
ZNF566	83
ZNF729	84
ZIM2	85
ZNF254	86
ZNF764	87
ZNF785	88
ZNF10 (KOX1)	89
CBX5 (クロモシャドウドメイン)	90
RYBP (PRC1 の YAF2_RYBP 成分)	91
YAF2 (PRC1 の YAF2_RYBP 成分)	92
MGA (PRC1.6 の成分)	93
CBX1 (クロモシャドウ)	94
SCMH1 (SAM_1/SPM)	95
MPP8 (クロモドメイン)	96
SUMO3 (Rad60-SLD)	97
HERC2 (Cyt-b5)	98
BIN1 (SH3_9)	99
PCGF2 (RING フィンガータンパク質ドメイン)	100
TOX (HMG ボックス)	101
FOXA1 (HNF3A C 末端ドメイン)	102
FOXA2 (HNF3B C 末端ドメイン)	103
IRF2BP1 (IRF-2BP1_2 N 末端ドメイン)	104
IRF2BP2 (IRF-2BP1_2 N 末端ドメイン)	105
IRF2BPL IRF-2BP1_2 N 末端ドメイン	106
HOXA13 (ホメオドメイン)	107
HOXB13 (ホメオドメイン)	108
HOXC13 (ホメオドメイン)	109
HOXA11 (ホメオドメイン)	110
HOXC11 (ホメオドメイン)	111
HOXC10 (ホメオドメイン)	112
HOXA10 (ホメオドメイン)	113

タンパク質	SEQ
ZN460_HUMAN	344
ZN268_HUMAN	345
ZN304_HUMAN	346
ZIM2_HUMAN	347
ZN605_HUMAN	348
ZN844_HUMAN	349
SUMO5_HUMAN	350
ZN101_HUMAN	351
ZN783_HUMAN	352
ZN417_HUMAN	353
ZN182_HUMAN	354
ZN823_HUMAN	355
ZN177_HUMAN	356
ZN197_HUMAN	357
ZN717_HUMAN	358
ZN669_HUMAN	359
ZN256_HUMAN	360
ZN251_HUMAN	361
CBX4_HUMAN	362
PCGF2_HUMAN	363
CDY2_HUMAN	364
CDYL2_HUMAN	365
HERC2_HUMAN	366
ZN562_HUMAN	367
ZN461_HUMAN	368
Z324A_HUMAN	369
ZN766_HUMAN	370
ID2_HUMAN	371
TOX_HUMAN	372
ZN274_HUMAN	373
SCMH1_HUMAN	374
ZN214_HUMAN	375
CBX7_HUMAN	376
ID1_HUMAN	377
CREM_HUMAN	378
SCX_HUMAN	379

タンパク質	SEQ
HOXB9 (ホメオドメイン)	114
HOXA9 (ホメオドメイン)	115
ZFP28_HUMAN	116
ZN334_HUMAN	117
ZN568_HUMAN	118
ZN37A_HUMAN	119
ZN181_HUMAN	120
ZN510_HUMAN	121
ZN862_HUMAN	122
ZN140_HUMAN	123
ZN208_HUMAN	124
ZN248_HUMAN	125
ZN571_HUMAN	126
ZN699_HUMAN	127
ZN726_HUMAN	128
ZIK1_HUMAN	129
ZNF2_HUMAN	130
Z705F_HUMAN	131
ZNF14_HUMAN	132
ZN471_HUMAN	133
ZN624_HUMAN	134
ZNF84_HUMAN	135
ZNF7_HUMAN	136
ZN891_HUMAN	137
ZN337_HUMAN	138
Z705G_HUMAN	139
ZN529_HUMAN	140
ZN729_HUMAN	141
ZN419_HUMAN	142
Z705A_HUMAN	143
ZNF45_HUMAN	144
ZN302_HUMAN	145
ZN486_HUMAN	146
ZN621_HUMAN	147
ZN688_HUMAN	148
ZN33A_HUMAN	149
ZN554_HUMAN	150
ZN878_HUMAN	151
ZN772_HUMAN	152
ZN224_HUMAN	153
ZN184_HUMAN	154
ZN544_HUMAN	155
ZNF57_HUMAN	156
ZN283_HUMAN	157
ZN549_HUMAN	158
ZN211_HUMAN	159
ZN615_HUMAN	160
ZN253_HUMAN	161

タンパク質	SEQ
ASCL1_HUMAN	380
ZN764_HUMAN	381
SCML2_HUMAN	382
TWST1_HUMAN	383
CREB1_HUMAN	384
TERF1_HUMAN	385
ID3_HUMAN	386
CBX8_HUMAN	387
CBX4_HUMAN	388
GSX1_HUMAN	389
NKX22_HUMAN	390
ATF1_HUMAN	391
TWST2_HUMAN	392
ZNF17_HUMAN	393
TOX3_HUMAN	394
TOX4_HUMAN	395
ZMYM3_HUMAN	396
I2BP1_HUMAN	397
RHXF1_HUMAN	398
SSX2_HUMAN	399
I2BPL_HUMAN	400
ZN680_HUMAN	401
CBX1_HUMAN	402
TRI68_HUMAN	403
HXA13_HUMAN	404
PHC3_HUMAN	405
TCF24_HUMAN	406
CBX3_HUMAN	407
HXB13_HUMAN	408
HEY1_HUMAN	409
PHC2_HUMAN	410
ZNF81_HUMAN	411
FIGLA_HUMAN	412
SAM11_HUMAN	413
KMT2B_HUMAN	414
HEY2_HUMAN	415
JDP2_HUMAN	416
HXC13_HUMAN	417
ASCL4_HUMAN	418
HHEX_HUMAN	419
HERC2_HUMAN	420
GSX2_HUMAN	421
BIN1_HUMAN	422
ETV7_HUMAN	423
ASCL3_HUMAN	424
PHC1_HUMAN	425
OTP_HUMAN	426
I2BP2_HUMAN	427

タンパク質	SEQ
ZN226_HUMAN	162
ZN730_HUMAN	163
Z585A_HUMAN	164
ZN732_HUMAN	165
ZN681_HUMAN	166
ZN667_HUMAN	167
ZN649_HUMAN	168
ZN470_HUMAN	169
ZN484_HUMAN	170
ZN431_HUMAN	171
ZN382_HUMAN	172
ZN254_HUMAN	173
ZN124_HUMAN	174
ZN607_HUMAN	175
ZN317_HUMAN	176
ZN620_HUMAN	177
ZN141_HUMAN	178
ZN584_HUMAN	179
ZN540_HUMAN	180
ZN75D_HUMAN	181
ZN555_HUMAN	182
ZN658_HUMAN	183
ZN684_HUMAN	184
RBAK_HUMAN	185
ZN829_HUMAN	186
ZN582_HUMAN	187
ZN112_HUMAN	188
ZN716_HUMAN	189
HKR1_HUMAN	190
ZN350_HUMAN	191
ZN480_HUMAN	192
ZN416_HUMAN	193
ZNF92_HUMAN	194
ZN100_HUMAN	195
ZN736_HUMAN	196
ZNF74_HUMAN	197
CBX1_HUMAN	198
ZN443_HUMAN	199
ZN195_HUMAN	200
ZN530_HUMAN	201
ZN782_HUMAN	202
ZN791_HUMAN	203
ZN331_HUMAN	204
Z354C_HUMAN	205
ZN157_HUMAN	206
ZN727_HUMAN	207
ZN550_HUMAN	208
ZN793_HUMAN	209

タンパク質	SEQ
VGLL2_HUMAN	428
HXA11_HUMAN	429
PDLI4_HUMAN	430
ASCL2_HUMAN	431
CDX4_HUMAN	432
ZN860_HUMAN	433
LMBL4_HUMAN	434
PDIP3_HUMAN	435
NKX25_HUMAN	436
CEBPB_HUMAN	437
ISL1_HUMAN	438
CDX2_HUMAN	439
PROP1_HUMAN	440
SIN3B_HUMAN	441
SMBT1_HUMAN	442
HXC11_HUMAN	443
HXC10_HUMAN	444
PRS6A_HUMAN	445
VSX1_HUMAN	446
NKX23_HUMAN	447
MTG16_HUMAN	448
HMX3_HUMAN	449
HMX1_HUMAN	450
KIF22_HUMAN	451
CSTF2_HUMAN	452
CEBPE_HUMAN	453
DLX2_HUMAN	454
ZMYM3_HUMAN	455
PPARG_HUMAN	456
PRIC1_HUMAN	457
UNC4_HUMAN	458
BARX2_HUMAN	459
ALX3_HUMAN	460
TCF15_HUMAN	461
TERA_HUMAN	462
VSX2_HUMAN	463
HXD12_HUMAN	464
CDX1_HUMAN	465
TCF23_HUMAN	466
ALX1_HUMAN	467
HXA10_HUMAN	468
RX_HUMAN	469
CXXC5_HUMAN	470
SCML1_HUMAN	471
NFIL3_HUMAN	472
DLX6_HUMAN	473
MTG8_HUMAN	474
CBX8_HUMAN	475

タンパク質	SEQ
ZN235_HUMAN	210
ZNF8_HUMAN	211
ZN724_HUMAN	212
ZN573_HUMAN	213
ZN577_HUMAN	214
ZN789_HUMAN	215
ZN718_HUMAN	216
ZN300_HUMAN	217
ZN383_HUMAN	218
ZN429_HUMAN	219
ZN677_HUMAN	220
ZN850_HUMAN	221
ZN454_HUMAN	222
ZN257_HUMAN	223
ZN264_HUMAN	224
ZFP82_HUMAN	225
ZFP14_HUMAN	226
ZN485_HUMAN	227
ZN737_HUMAN	228
ZNF44_HUMAN	229
ZN596_HUMAN	230
ZN565_HUMAN	231
ZN543_HUMAN	232
ZFP69_HUMAN	233
SUMO1_HUMAN	234
ZNF12_HUMAN	235
ZN169_HUMAN	236
ZN433_HUMAN	237
SUMO3_HUMAN	238
ZNF98_HUMAN	239
ZN175_HUMAN	240
ZN347_HUMAN	241
ZNF25_HUMAN	242
ZN519_HUMAN	243
Z585B_HUMAN	244
ZIM3_HUMAN	245
ZN517_HUMAN	246
ZN846_HUMAN	247
ZN230_HUMAN	248
ZNF66_HUMAN	249
ZFP1_HUMAN	250
ZN713_HUMAN	251
ZN816_HUMAN	252
ZN426_HUMAN	253
ZN674_HUMAN	254
ZN627_HUMAN	255
ZNF20_HUMAN	256
Z587B_HUMAN	257

タンパク質	SEQ
CEBPD_HUMAN	476
SEC13_HUMAN	477
FIP1_HUMAN	478
ALX4_HUMAN	479
LHX3_HUMAN	480
PRIC2_HUMAN	481
MAGI3_HUMAN	482
NELL1_HUMAN	483
PRRX1_HUMAN	484
MTG8R_HUMAN	485
RAX2_HUMAN	486
DLX3_HUMAN	487
DLX1_HUMAN	488
NKX26_HUMAN	489
NAB1_HUMAN	490
SAMD7_HUMAN	491
PITX3_HUMAN	492
WDR5_HUMAN	493
MEOX2_HUMAN	494
NAB2_HUMAN	495
DHX8_HUMAN	496
FOXA2_HUMAN	497
CBX6_HUMAN	498
EMX2_HUMAN	499
CPSF6_HUMAN	500
HXC12_HUMAN	501
KDM4B_HUMAN	502
LMBL3_HUMAN	503
PHX2A_HUMAN	504
EMX1_HUMAN	505
NC2B_HUMAN	506
DLX4_HUMAN	507
SRY_HUMAN	508
ZN777_HUMAN	509
NELL1_HUMAN	510
ZN398_HUMAN	511
GATA3_HUMAN	512
BSH_HUMAN	513
SF3B4_HUMAN	514
TEAD1_HUMAN	515
TEAD3_HUMAN	516
RGAP1_HUMAN	517
PHF1_HUMAN	518
FOXA1_HUMAN	519
GATA2_HUMAN	520
FOXO3_HUMAN	521
ZN212_HUMAN	522
IRX4_HUMAN	523

タンパク質	SEQ
ZN316_HUMAN	258
ZN233_HUMAN	259
ZN611_HUMAN	260
ZN556_HUMAN	261
ZN234_HUMAN	262
ZN560_HUMAN	263
ZNF77_HUMAN	264
ZN682_HUMAN	265
ZN614_HUMAN	266
ZN785_HUMAN	267
ZN445_HUMAN	268
ZFP30_HUMAN	269
ZN225_HUMAN	270
ZN551_HUMAN	271
ZN610_HUMAN	272
ZN528_HUMAN	273
ZN284_HUMAN	274
ZN418_HUMAN	275
MPP8_HUMAN	276
ZN490_HUMAN	277
ZN805_HUMAN	278
Z780B_HUMAN	279
ZN763_HUMAN	280
ZN285_HUMAN	281
ZNF85_HUMAN	282
ZN223_HUMAN	283
ZNF90_HUMAN	284
ZN557_HUMAN	285
ZN425_HUMAN	286
ZN229_HUMAN	287
ZN606_HUMAN	288
ZN155_HUMAN	289
ZN222_HUMAN	290
ZN442_HUMAN	291
ZNF91_HUMAN	292
ZN135_HUMAN	293
ZN778_HUMAN	294
RYBP_HUMAN	295
ZN534_HUMAN	296
ZN586_HUMAN	297
ZN567_HUMAN	298

タンパク質	SEQ
ZBED6_HUMAN	524
LHX4_HUMAN	525
SIN3A_HUMAN	526
RBBP7_HUMAN	527
NKX61_HUMAN	528
TRI68_HUMAN	529
R51A1_HUMAN	530
MB3L1_HUMAN	531
DLX5_HUMAN	532
NOTC1_HUMAN	533
TERF2_HUMAN	534
ZN282_HUMAN	535
RGS12_HUMAN	536
ZN840_HUMAN	537
SPI2B_HUMAN_1	538
PAX7_HUMAN	539
NKX62_HUMAN	540
ASXL2_HUMAN	541
FOXO1_HUMAN	542
GATA3_HUMAN	543
GATA1_HUMAN	544
ZMYM5_HUMAN	545
ZN783_HUMAN	546
SPI2B_HUMAN_2	547
LRP1_HUMAN	548
MIXL1_HUMAN	549
SGT1_HUMAN	550
LMCD1_HUMAN	551
CEBPA_HUMAN	552
GATA2_HUMAN	553
SOX14_HUMAN	554
WTIP_HUMAN	555
PRP19_HUMAN	556
CBX6_HUMAN	557
NKX11_HUMAN	558
RBBP4_HUMAN	559
DMRT2_HUMAN	560
SMCA2_HUMAN	561
ZNF10_HUMAN	562
EED_HUMAN	563
RCOR1_HUMAN	564

【０１１１】

上記に列挙されたタンパク質のうちのいずれか1つの機能性アナログ、すなわち、同じか又は実質的に同じ生物学的機能を有する(例えば、タンパク質の転写因子機能の７０％以上、８０％以上、９０％以上、９５％以上、若しくは９８％以上)を保持する)分子は、本開示によって包含される。例えば、機能性アナログは、例えば、追加のアミノ酸残基を有するか若しくは有さない上記のタンパク質の一部分を含む、及び/又は上記のタンパク質に対する突然変異を含む、上記に列挙されたタンパク質のアイソフォーム又はバリアントであり得る。いくつかの実施形態において、機能性アナログは、表4に列挙される配列のうちの1つに対して少なくとも７５、８０、８５、９０、９５、９８、又は９９％の配列同一性を有する

。上記に列挙されたタンパク質のホモログ、オルソログ、及び突然変異体もまた、企図される。

【０１１２】

ある特定の実施形態において、本明細書に記載されるエピジェネティックエディターは、ＫＯＸ１、ＺＩＭ３、ＺＦＰ２８、若しくはＺＮ６２７に由来するＫＲＡＢドメイン、及び/又はＫＡＰ１、ＭＥＣＰ２、ＨＰ１ａ、ＨＰ１ｂ、ＣＢＸ８、ＣＤＹＬ２、ＴＯＸ、ＴＯＸ３、ＴＯＸ４、ＥＥＤ、ＥＺＨ２、ＲＢＢＰ４、ＲＣＯＲ１、若しくはＳＣＭＬ２に由来するエフェクタードメインを含み、場合により、親タンパク質はヒトタンパク質である。特定の実施形態において、本明細書に記載されるエピジェネティックエディターは、ＫＯＸ１、ＺＩＭ３、ＺＦＰ２８、及び/又はＺＮ６２７に由来するドメインを含み、場合により、親タンパク質はヒトタンパク質である。ある特定の実施形態において、エピジェネティックエディターは、ＫＯＸ１(ＺＮＦ１０)、例えば、ヒトＫＯＸ１に由来するＫＲＡＢドメインを含み得る。ある特定の実施形態において、エピジェネティックエディターは、ＺＩＭ３(ＺＮＦ６５７又はＺＮＦ２６４)、例えば、ヒトＺＩＭ３に由来するＫＲＡＢドメインを含み得る。ある特定の実施形態において、エピジェネティックエディターは、ＺＦＰ２８、例えば、ヒトＺＦＰ２８に由来するＫＲＡＢドメインを含み得る。ある特定の実施形態において、エピジェネティックエディターは、ＺＮ６２７、例えば、ヒトＺＮ６２７に由来するＫＲＡＢドメインを含み得る。ある特定の実施形態において、本明細書に記載されるエピジェネティックエディターは、ＣＤＹＬ２、例えばヒトＣＤＹＬ２及び/又はＴＯＸドメイン(例えば、ヒトＴＯＸドメイン)を、ＫＯＸ１ ＫＲＡＢドメイン(例えば、ヒトＫＯＸ１ ＫＲＡＢドメイン)と組み合わせて含み得る。

【０１１３】

ある特定の実施形態において、本明細書に記載されるエピジェネティックエフェクターは、ＫＯＸ１/ＺＮＦ１０に由来するリプレッサードメイン(配列番号８９)を含む。例えば、リプレッサードメインは、配列番号８９の配列、又は配列番号８９に対して少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、若しくは９９％同一である配列を含み得る。

【０１１４】

ある特定の実施形態において、本明細書に記載されるエピジェネティックエフェクターは、以下の表５に示されるように、ＫＯＸ１/ＺＮＦ１０に由来するリプレッサードメインを含む。

【０１１５】

【表５】

表 5. KOX1/ZNF10 に由来する例示的なエフェクタードメイン

タンパク質	タンパク質配列
KOX1/ZNF10 KRAB 1	配列番号 565
KOX1/ZNF10 KRAB 2	配列番号 566
KOX1/ZNF10 KRAB 3	配列番号 567
KOX1/ZNF10 (aa 11-72)	配列番号 568
KOX1/ZNF10 (aa 11-108)	配列番号 569
KOX1/ZNF10 バリアント	配列番号 570
KOX1 KRAB-ZIM3 キメラ	配列番号 571
ZIM3-KOX1 KRAB キメラ	配列番号 572

【０１１６】

特定の実施形態において、リプレッサードメインは、配列番号５６５のアミノ酸配列、又は配列番号５６５に対して少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、若しくは９９％同一である配列を含み得る。

【０１１７】

特定の実施形態において、リプレッサードメインは、配列番号566のアミノ酸配列、又は配列番号566に対して少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、若しくは99%同一である配列を含み得る。

【0118】

特定の実施形態において、リプレッサードメインは、配列番号567のアミノ酸配列、又は配列番号567に対して少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、若しくは99%同一である配列を含み得る。

【0119】

特定の実施形態において、リプレッサードメインは、配列番号568のアミノ酸配列、又は配列番号568に対して少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、若しくは99%同一である配列を含み得る。

【0120】

特定の実施形態において、リプレッサードメインは、配列番号569のアミノ酸配列、又は配列番号569に対して少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、若しくは99%同一である配列を含み得る。

【0121】

特定の実施形態において、リプレッサードメインは、配列番号570のアミノ酸配列、又は配列番号570に対して少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、若しくは99%同一である配列を含み得る。

【0122】

特定の実施形態において、リプレッサードメインは、配列番号571のアミノ酸配列、又は配列番号571に対して少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、若しくは99%同一である配列を含み得る。

【0123】

特定の実施形態において、リプレッサードメインは、配列番号572のアミノ酸配列、又は配列番号572に対して少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、若しくは99%同一である配列を含み得る。

【0124】

B.DNAメチルトランスフェラーゼ

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるエピジェネティックエディターのエフェクタードメインは、DNA改変、例えば、メチル化を通じて標的遺伝子発現を変更する。DNAの高度にメチル化された領域（area）は、あまりメチル化されていない領域よりも、転写活性が低い傾向にある。DNAメチル化は、主として、CpG部位(「C-リン酸-G-」又は「シトシン-リン酸-グアニン」部位のトランケート形)において生じる。多数の哺乳動物遺伝子は、CpGアイランド(高頻度のCpGジヌクレオチドを有する核酸領域)の近傍又はそれを含むプロモーター領域を有する。

【0125】

本明細書に記載されるエフェクタードメインは、例えば、DNAメチルトランスフェラーゼ(DNMT)若しくはその触媒ドメインであり得るか、又はDNAメチルトランスフェラーゼを動員することが可能であり得る。DNMTは、DNAヌクレオチドへのメチル基の移行を触媒する酵素、例えば、ゲノムDNAへのメチル基の付加を触媒するカノニカルシトシン-5 DNMT(例えば、DNMT1、DNMT3A、DNMT3B、及びDNMT3C)を包含する。この用語はまた、それ自体はメチル化を触媒しないが、触媒的に活性なDNMTを動員する(活性化することを含む)非カノニカルファミリーメンバーも包含し、そのようなDNMTの非限定的な例は、DNMT3Lである。例えば、Lyko,Nat Review (2018) 19:81-92を参照されたい。別途示されない限り、DNMTドメインは、触媒的に活性なDNMT(例えば、DNMT1、DNMT3A、及びDNMT3B)又は触媒的に不活性なDNMT(例えば、DNMT3L)に由来するポリペプチドドメインを指し得る。DNMTは、抑制性調節タンパク質の動員を通じて標的遺伝子の発現を抑制し得る。いくつかの実施形態において、メチル化は、CG(又はCpG)ジヌクレオチド配列におけるものである。いくつかの実施形態にお

いて、メチル化は、CHG又はCHH配列におけるものであり、ここで、Hは、A、T、又はCのうちのいずれか1つである。

【０１２６】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるDNMTは、動物DNMT(例えば、哺乳動物DNMT)、植物DNMT、真菌DNMT、又は細菌DNMTであり得る。細菌DNMTは、細菌種(例えば、球菌、桿菌、らせん状細菌、又は細胞内グラム陽性若しくはグラム陰性菌から得ることができる。ある特定の実施形態において、細菌種は、マイコプラズマターレス・バクテリウム(Mycoplasmatales bacterium)、マイコプラズマ・マリヌム(Mycoplasma marinum)、又はスピロプラズマ・チネンセ(Spiroplasma chinense)である。ある特定の実施形態において、細菌種は、M.ペネトランス(M. penetrans)、S.モンビエ(S. monbiae)、H.パラインフルエンザ(H. parainfluenzae)、A.ルテウス(A. luteus)、H.アエギプチウス(H. aegyptius)、H.ヘモリティカス(H. haemolyticus)、モラクセラ(Moraxella)、大腸菌(E. coli)、T.アクアティカス(T. aquaticus)、C.クレセンタス(C. crescentus)、又はC.ディフィシル(C. difficile)ではない。ある特定の実施形態において、本明細書に記載されるエピジェネティックエディターは、配列番号601、又は配列番号601に対して少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、若しくは99%同一である配列を含むDNMTドメインを含む。ある特定の実施形態において、本明細書に記載されるエピジェネティックエディターは、配列番号602、又は配列番号602に対して少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、若しくは99%同一である配列を含むDNMTドメインを含む。ある特定の実施形態において、本明細書に記載されるエピジェネティックエディターは、配列番号603、又は配列番号603に対して少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、若しくは99%同一である配列を含むDNMTドメインを含む。

【０１２７】

ある特定の実施形態において、本明細書に記載されるエピジェネティックエディターにおけるDNMTは、例えば、DNMT1、DNMT3A、DNMT3B、及び/又はDNMT3Cを含み得る。いくつかの実施形態において、DNMTは、哺乳動物(例えば、ヒト又はマウス)DNMTである。特定の実施形態において、DNMTは、DNMT3A(例えば、ヒトDNMT3A)である。ある特定の実施形態において、本明細書に記載されるエピジェネティックエディターは、配列番号574、又は配列番号574に対して少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、若しくは99%同一である配列を含むDNMT3Aドメインを含む。ある特定の実施形態において、本明細書に記載されるエピジェネティックエディターは、配列番号575、又は配列番号575に対して少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、若しくは99%同一である配列を含むDNMT3Aドメインを含む。いくつかの実施形態において、DNMT3Aドメインは、例えば、H739位(例えば、H739A若しくはH739E)、R771位(例えば、R771L)、及び/又はR836位(例えば、R836A若しくはR836Q)、又はこれらの任意の組合せに突然変異を有し得る(番号付けは配列番号574に従う)。

【０１２８】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるエフェクタードメインは、DNMT様ドメインであり得る。本明細書において使用される場合、「DNMT様ドメイン」とは、他のDNMTドメインを活性化又は動員することができるが、それ自体はメチル化活性を有さないDNMTの調節因子である。いくつかの実施形態において、DNMT様ドメインは、哺乳動物(例えば、ヒト又はマウス)DNMT様ドメインである。ある特定の実施形態において、DNMT様ドメインは、DNMT3Lであり、これは、例えば、ヒトDNMT3L又はマウスDNMT3Lであり得る。ある特定の実施形態において、本明細書に記載されるエピジェネティックエディターは、配列番号578、又は配列番号578に対して少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、若しくは99%同一である配列を含むDNMT3Lドメインを含む。ある特定の実施形態において

、本明細書におけるエピジェネティックエディターは、配列番号579、又は配列番号579に対して少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、若しくは99%同一である配列を含むDNMT3Lドメインを含む。ある特定の実施形態において、本明細書に記載されるエピジェネティックエディターは、配列番号580、又は配列番号580に対して少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、若しくは99%同一である配列を含むDNMT3Lドメインを含む。ある特定の実施形態において、本明細書に記載されるエピジェネティックエディターは、配列番号581、又は配列番号581に対して少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、若しくは99%同一である配列を含むDNMT3Lドメインを含む。いくつかの実施形態において、DNMT3Lドメインは、例えば、D226位(例えばD226V)、Q268位(例えばQ268K)、又はその両方におけるものに対応する突然変異を有し得る(番号付けは配列番号578に従う)。

【０１２９】

ある特定の実施形態において、本明細書におけるエピジェネティックエディターは、DNMT及びDNMT様の両方のエフェクタードメインを含み得る。例えば、エピジェネティックエディターは、DNMT3A-3Lドメインを含み得、DNMT3A及びDNMT3Lは、共有結合で連結されていてもよい。他の実施形態において、本明細書に記載されるエピジェネティックエディターは、DNMT3Aドメイン(例えば、ヒトDNMT3A)のみ、又はDNMT様ドメイン(例えば、DNMT3L、これはヒト若しくはマウスDNMT3Lであり得る)のみを含むエフェクタードメインを含み得る。

【０１３０】

以下の表6は、本明細書に記載されるエピジェネティックエフェクタードメインの一部であり得るか、又は本明細書に記載されるエピジェネティックエディターのエフェクタードメインが由来し得る、例示的なDNMTを提供する。

【０１３１】

【表６】

表 6. 例示的な DNMT 配列

タンパク質の名称	種	標的	タンパク質配列
DNMT1	ヒト	5mC	配列番号 573
DNMT3A (h3A)	ヒト	5mC	配列番号 574
DNMT3A (触媒ドメイン) (h3As)	ヒト	5mC	配列番号 575
DNMT3B	ヒト	5mC	配列番号 576
DNMT3C	マウス	5mC	配列番号 577
DNMT3L (h3L)	ヒト	5mC	配列番号 578
DNMT3L (触媒ドメイン) (h3Ls)	ヒト	5mC	配列番号 579
DNMT3L (m3L)	マウス	5mC	配列番号 580
DNMT3L (触媒ドメイン) (m3Ls)	マウス	5mC	配列番号 581
DNMT3L	*ジャイアントパンダ (Ailuropoda melanoleuca)*	5mC	配列番号 582
DNMT3L (触媒ドメイン)	*ジャイアントパンダ*	5mC	配列番号 583
DNMT3L	*フィリピンメガネザル (Carlito syrichta)*	5mC	配列番号 584
DNMT3L (触媒ドメイン)	*フィリピンメガネザル*	5mC	配列番号 585
DNMT3L	*スナネズミ(Meriones unguiculatus)*	5mC	配列番号 586
DNMT3L (触媒ドメイン)	*スナネズミ*	5mC	配列番号 587
DNMT3L	*オクトーナ・プリンセプス (Ochotona princeps)*	5mC	配列番号 588
DNMT3L (触媒ドメイン)	*オクトーナ・プリンセプス*	5mC	配列番号 589
DNMT3L	*ネオサイウルス・キャロライネンシス(Neosciurus carolinensis)*	5mC	配列番号 590
DNMT3L (触媒ドメイン)	*ネオサイウルス・キャロライネンシス*	5mC	配列番号 591
DNMT3L	*アメリカバイソン(Bison bison)*	5mC	配列番号 592
DNMT3L (触媒ドメイン)	*アメリカバイソン*	5mC	配列番号 593
DNMT3L	*モウコノウマ(Equus przewalskii)*	5mC	配列番号 594
DNMT3L (触媒ドメイン)	*モウコノウマ*	5mC	配列番号 595

タンパク質の名称	種	標的	タンパク質配列
DNMT3L	*オキナワハツカネズミ(Mus caroli)*	5mC	配列番号 596
DNMT3L (触媒ドメイン)	*オキナワハツカネズミ*	5mC	配列番号 597
DNMT3L	*チンパンジー(Pan troglodytes)*	5mC	配列番号 598
DNMT3L (触媒ドメイン)	*チンパンジー*	5mC	配列番号 599
TRDMT1 (DNMT2)	ヒト	tRNA 5mC	配列番号 600
DNA シトシンメチルトランスフェラーゼ	*マイコプラズマターレス・バクテリウム*	5mC	配列番号 601
DNA シトシンメチルトランスフェラーゼ	*マイコプラズマ・マリヌム*	5mC	配列番号 602
DNA (シトシン-5-)-メチルトランスフェラーゼ	*スピロプラズマ・チネンセ*	5mC	配列番号 603
M.MpeI	*マイコプラズマ・ペネトランス*	5mC	配列番号 604
M.SssI	*スピロプラズマ・モンビエ*	5mC	配列番号 605
M.HpaII	*ヘモフィルス・パラインフルエンザ*	5mC (CCGG)	配列番号 606
M.AluI	*アルスロバクター・ルテウス*	5mC (AGCT)	配列番号 607
M.HaeIII	*ヘモフィルス・アエギプチウス*	5mC (GGCC)	配列番号 608
M.HhaI	*ヘモフィルス・ヘモリティカス*	5mC (GCGC)	配列番号 609
M.MspI	*モラクセラ*	5mC (CCGG)	配列番号 610
Masc1	*アスコボラス(Ascobolus)*	5mC	配列番号 611
MET1	*アラビドプシス*	5mC	配列番号 612
Masc2	*アスコボラス*	5mC	配列番号 613
Dim-2	*ニューロスポラ(Neurospora)*	5mC	配列番号 614
dDnmt2	*ショウジョウバエ(Drosophila)*	5mC	配列番号 615
Pmt1	*S.ポンベ*	5mC	配列番号 616
DRM1	*アラビドプシス*	5mC	配列番号 617
DRM2	*アラビドプシス*	5mC	配列番号 618
CMT1	*アラビドプシス*	5mC	配列番号 619
CMT2	*アラビドプシス*	5mC	配列番号 620
CMT3	*アラビドプシス*	5mC	配列番号 621

タンパク質の名称	種	標的	タンパク質配列
Rid	*ニューロスポラ*	5mC	配列番号 622
hsdM 遺伝子	細菌(大腸菌、株 12)	m6A	配列番号 623
hsdS 遺伝子	細菌(大腸菌、株 12)	m6A	配列番号 624
M.TaqI	細菌(サーマス・アクアティカス)	m6A	配列番号 625
M.EcoDam	*大腸菌*	m6A	配列番号 626
M.CcrMI	*カウロバクター・クレセンタス*	m6A	配列番号 627
CamA	*クロストリジオイデス・ディフィシル*	m6A	配列番号 628

【０１３２】

上記に列挙されたタンパク質のうちのいずれか1つの機能性アナログ、すなわち、同じか又は実質的に同じ生物学的機能を有する(例えば、タンパク質のＤＮＡメチル化機能又は動員機能の70％以上、80％以上、90％以上、95％以上、若しくは98％以上)を保持する)分子は、本開示によって包含される。例えば、機能性アナログは、例えば、追加のアミノ酸残基を有するか若しくは有さない上記のタンパク質の一部分を含む、及び/又は上記のタンパク質に対する突然変異を含む、上記に列挙されたタンパク質のアイソフォーム又はバリアントであり得る。いくつかの実施形態において、機能性アナログは、表6に列挙される配列のうちの1つに対して少なくとも75、80、85、90、95、98、又は99％の配列同一性を有する。いくつかの実施形態において、本明細書におけるエフェクタードメインは、上記に列挙されるタンパク質の機能性ドメイン(又はその機能性アナログ)、例えば、触媒ドメイン又は動員ドメインのみを含む。いくつかの実施形態において、本明細書におけるエフェクタードメインは、表6から選択される1つ以上のエピジェネティックエフェクタードメイン、又はその機能性ホモログ、オルソログ、若しくはバリアントを含む。

【０１３３】

本明細書において使用される場合、ＤＮＭＴドメイン(例えば、ＤＮＭＴ3Ａドメイン又はＤＮＭＴ3Ｌドメイン)は、親タンパク質(例えば、ヒト若しくはマウスＤＮＭＴ3Ａ若しくはＤＮＭＴ3Ｌ)又はその機能性アナログ(例えば、親タンパク質の機能性フラグメント、例えば、触媒フラグメント若しくは動員フラグメントを有する、及び/又はＤＮＭＴタンパク質の活性を改善する突然変異を有する)に対して同一であるタンパク質ドメインを指す。

【０１３４】

本明細書におけるエピジェネティックエディターは、標的遺伝子又は染色体内の、例えば、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個、30個、40個、50個、60個、70個、80個、90個、100個、200個、300個、400個、500個、600個、700個、800個、900個、若しくは1000個、又はそれ以上のＣｐＧジヌクレオチド配列において、メチル化をもたらし得る。ＣｐＧジヌクレオチド配列は、ＣｐＧアイランドにおける標的遺伝子内若しくはその近傍に位置してもよく、又はＣｐＧアイランドではない領域に位置してもよい。ＣｐＧアイランドは、一般に、高頻度のＣｐＧジヌクレオチドを含む核酸配列又は染色体領域を指す。例えば、ＣｐＧアイランドは、少なくとも50％のＧＣ含量を含み得る。ＣｐＧアイランドは、高い観察対予測ＣｐＧ比、例えば、少なくとも60％の観察対予測ＣｐＧ比を有し得る。本明細書において使用される場合、観察対予測ＣｐＧ比は、ＣｐＧの数×(配列の長さ)/(Ｃの数×Ｇの数)によって決定される。いくつかの実施形態において、ＣｐＧアイランドは、少なくとも60％、70％、80％、90％、又はそれ以上の観察対予測ＣｐＧ比を有する。ＣｐＧアイランドは、例えば、少なくとも200個、250個、300個、350個、400個

、４５０個、５００個、５５０個、６００個、６５０個、７００個、７５０個、又は８００個のヌクレオチドの配列又は領域であり得る。いくつかの実施形態において、１個のみ、又は２個未満、３個未満、４個未満、５個未満、６個未満、７個未満、８個未満、９個未満、１０個未満、１１個未満、１２個未満、１３個未満、１４個未満、１５個未満、１６個未満、１７個未満、１８個未満、１９個未満、２０個未満、３０個未満、４０個未満、又は５０個未満のＣｐＧジヌクレオチドが、エピジェネティックエディターによってメチル化される。

【０１３５】

いくつかの実施形態において、本明細書におけるエピジェネティックエディターは、低メチル化核酸配列、すなわち、(例えば、ＣｐＧにおける)5-メチルシトシンヌクレオチド上のメチル基が標準対照と比較して欠如している可能性のある配列において、メチル化をもたらす。低メチル化は、例えば、それぞれ若齢細胞又は非がん細胞と比べて、老齢細胞又はがん(例えば、新生物の初期段階)において生じ得る。

【０１３６】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるエピジェネティックエディターは、高メチル化された核酸配列においてメチル化を誘導する。

【０１３７】

いくつかの実施形態において、メチル化は、ＣｐＧジヌクレオチド以外の部位において、エピジェネティックエディターによって導入され得る。例えば、標的遺伝子配列は、ＣｐＡ、ＣｐＴ、又はＣｐＣ配列のＣヌクレオチドにおいてメチル化され得る。いくつかの実施形態において、エピジェネティックエディターは、ＤＮＭＴ３Ａドメインを含み、ＣｐＧ、ＣｐＡ、ＣｐＴ、ＣｐＣ配列、又はこれらの任意の組合せにおいてメチル化をもたらす。いくつかの実施形態において、エピジェネティックエディターは、調節サブドメインが欠如しており、触媒ドメインだけを維持する、ＤＮＭＴ３Ａドメインを含む。いくつかの実施形態において、ＤＮＭＴ３Ａ触媒ドメインを含むエピジェネティックエディターは、ＣｐＧ配列において排他的にメチル化をもたらす。いくつかの実施形態において、突然変異、例えば、Ｒ８３６Ａ又はＲ８３６Ｑ突然変異(番号付けは配列番号５７４に従う)を含むＤＮＭＴ３Ａドメインを含むエピジェネティックエディターは、野生型ＤＮＭＴ３Ａドメインを含むエピジェネティックエディターと比較して、ＣｐＡ、ＣｐＣ、及び/又はＣｐＴ配列において高いメチル化活性を有する。

【０１３８】

C.ヒストン改変因子

いくつかの実施形態において、本明細書におけるエピジェネティックエディターのエフェクタードメインは、ヒストン改変を媒介する。ヒストン改変は、遺伝子転写において、例えば、ヒストンに結合し遺伝子転写を防止するヌクレオソーム構造の形成又は破壊によって、構造的及び生化学的役割を果たす。ヒストン改変としては、例えば、例としてそれらのＮ末端(「ヒストンテール」)におけるアセチル化、脱アセチル化、メチル化、リン酸化、ユビキチン化、ＳＵＭＯ化などを挙げることができる。これらの改変は、クロマチン構造を維持するか又は特異的に変換し、それによって、染色体ＤＮＡ上で生じる応答、例えば、遺伝子発現、ＤＮＡ複製、ＤＮＡ修復などを制御する。ヒストンの翻訳後改変は、エピジェネティックな調節機序であり、真核生物細胞の遺伝子調節に必須であると考えられる。近年の研究により、ヌクレオソーム構造を改変することによってＤＮＡへの転写因子のアクセスを促進するクロマチンリモデリング因子、例えば、ＳＷＩ/ＳＮＦ、ＲＳＣ、ＮＵＲＦ、ＮＲＤなど、ヒストンのアセチル化状態を調節するヒストンアセチルトランスフェラーゼ(ＨＡＴ)、及びヒストンデアセチラーゼ(ＨＤＡＣ)が、重要な調節因子として作用することが明らかとなった。

【０１３９】

特に、ヒストンの非構造化Ｎ末端は、アセチル化、脱アセチル化、メチル化、ユビキチン化、リン酸化、ＳＵＭＯ化、リボシル化、シトルリン化、Ｏ-ＧｌｃＮアシル化、若しくはクロトニル化、又はこれらの任意の組合せによって改変され得る。例えば、ヒストンアセチルトランスフェラーゼ(ＨＡＴ)は、アセチル-ＣｏＡを補因子として利用し、リジン側鎖のイ

プシロンアミノ基へのアセチル基の移行を触媒する。これは、リジンの正電荷を中和し、ヒストンとDNAとの間の相互作用を弱め、それによって、転写因子が結合する染色体を開いて転写を開始させる。ヒストンアセチルトランスフェラーゼ酵素によるヒストンH3のK14及びK9リジンのアセチル化は、ヒトにおける転写コンピテンスに関連付けられ得る。リジンアセチル化は、直接的又は間接的に、転写活性化を調節するクロマチン改変酵素の結合部位を作出し得る。一方で、ヒストンH3のリジン9のヒストンメチル化は、ヘテロクロマチン、又は転写的にサイレントなクロマチンと関連付けられ得る。

【０１４０】

ある特定の実施形態において、本明細書に記載されるエピジェネティックエディターのエフェクタードメインは、ヒストンメチルトランスフェラーゼドメインを含む。エフェクタードメインは、例えば、DOT1Lドメイン、SETドメイン、SUV39H1ドメイン、G9a/EHMT2タンパク質ドメイン、EZH1ドメイン、EZH2ドメイン、SETDB1ドメイン、又はこれらの任意の組合せを含み得る。特定の実施形態において、エフェクタードメインは、ヒストン-リジン-N-メチルトランスフェラーゼSETDB1ドメインを含む。

【０１４１】

いくつかの実施形態において、エフェクタードメインは、ヒストンデアセチラーゼタンパク質ドメインを含む。ある特定の実施形態において、エフェクタードメインは、HDACファミリータンパク質ドメイン、例えば、HDAC1、HDAC3、HDAC5、HDAC7、又はHDAC9タンパク質ドメインを含む。特定の実施形態において、エフェクタードメインは、ヌクレオソームリモデリング及びデアセチラーゼ複合体(NURD)を含み、これは、ヒストンからアセチル基を除去する。

【０１４２】

D.他のエフェクタードメイン

いくつかの実施形態において、エフェクタードメインは、三要素(tripartite)モチーフ含有タンパク質(TRIM28、TIF1-ベータ、又はKAP1)を含む。ある特定の実施形態において、エフェクタードメインは、1つ以上のKAP1タンパク質を含む。本明細書におけるエピジェネティックエディターにおけるKAP1タンパク質は、エピジェネティックエディターの1つ以上の他のエフェクタードメイン、又は細胞環境内の遺伝子発現のモジュレーションに関与する1つ以上のタンパク質と複合体を形成する。例えば、KAP1は、転写リプレッサーのKRABドメインによって動員され得る。KAP1タンパク質ドメインは、遺伝子発現を低減又はサイレンシングする1つ以上のタンパク質複合体と相互作用し得るか、又はそれを動員し得る。いくつかの実施形態において、KAP1は、ヒストンデアセチラーゼタンパク質、ヒストン-リジンメチルトランスフェラーゼタンパク質、クロマチンリモデリングタンパク質、及び/又はヘテロクロマチンタンパク質と相互作用するか、又はそれを動員する。例えば、KAP1タンパク質ドメインは、ヘテロクロマチンタンパク質1(HP1)タンパク質、SETDB1タンパク質、HDACタンパク質、及び/又はNuRDタンパク質複合体成分と相互作用し得るか、又はそれを動員し得る。いくつかの実施形態において、KAP1タンパク質ドメインは、ZFP90タンパク質(例えば、ZFP90のアイソフォーム2)及び/又はFOXP3タンパク質と相互作用するか、又はそれを動員する。例示的なKAP1アミノ酸配列は、配列番号629に示される。

【０１４３】

いくつかの実施形態において、エフェクタードメインは、1つ以上のDNAエピジェネティックマークと相互作用するか又はそれによって動員されるタンパク質ドメインを含む。例えば、エフェクタードメインは、標的遺伝子(標的遺伝子のCpGアイランドにおけるものであってもよく、又はそうでなくてもよい)内のメチル化されたDNAヌクレオチドと相互作用するメチルCpG結合タンパク質2(MECP2)タンパク質を含み得る。本明細書に記載されるエピジェネティックエディターにおけるMECP2タンパク質ドメインは、凝縮されたクロマチン構造を誘導し得、それによって標的遺伝子の発現を低減又はサイレンシングし得る。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるエピジェネティックエディターにおけるMECP2タンパク質ドメインは、ヒストンデアセチラーゼ(例えば、HDA

C)と相互作用し得、それによって、標的遺伝子の発現を抑制又はサイレンシングし得る。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるエピジェネティックエディターにおけるMECP2タンパク質ドメインは、標的配列への転写因子又は転写活性化因子のアクセスを遮断し得、それによって、標的遺伝子の発現を抑制又はサイレンシングし得る。例示的なMECP2アミノ酸配列は、配列番号630に示される。

【０１４４】

本明細書に記載されるエピジェネティックエディターのエフェクタードメインとして、例えば、クロモシャドウドメイン、ユビキチン-2様Rad60 SUMO様(Rad60-SLD/SUMO)ドメイン、クロマチン組織化改変因子ドメイン(Chromo)ドメイン、Yaf2/RYBP C末端結合モチーフドメイン(YAF2_RYBP)、CBXファミリーC末端モチーフドメイン(CBX7_C)、ジンクフィンガーC3HC4型(RINGフィンガー)ドメイン(ZF-C3HC4_2)、シトクロムb5ドメイン(Cyt-b5)、ヘリックス-ループ-ヘリックスドメイン(HLH)、ヘリックス-ヘパリン-ヘリックスモチーフドメイン(例えば、HHH_3)、高移動度群ボックスドメイン(HMG-ボックス)、塩基性ロイシンジッパードメイン(例えば、bZIP_1又はbZIP_2)、Myb_DNA結合ドメイン、ホメオドメイン、FCS配列ドメインを有するMYM型ジンクフィンガードメイン(ZF-FCS)、インターフェロン調節因子2-結合タンパク質ジンクフィンガードメイン(IRF-2BP1_2)、SSXリプレッサードメイン(SSXRD)、B-ボックス型ジンクフィンガードメイン(ZF-B_box)、CXXCジンクフィンガードメイン(ZF-CXXC)、染色体凝縮の調節因子1ドメイン(RCC1)、SRC相同性3ドメイン(SH3_9)、滅菌アルファモチーフドメイン(SAM_1)、滅菌アルファモチーフドメイン(SAM_2)、滅菌アルファモチーフ/ポインテッドドメイン(SAM_PNT)、Vestigial/Tonduファミリードメイン(Vg_Tdu)、LIMドメイン、RNA認識モチーフドメイン(RRM_1)、対合型両親媒性ヘリックスドメイン(PAH)、プロテアソームATPase OB C末端ドメイン(Prot_ATP_ID_OB)、nervy相同性2ドメイン(NHR2)、切断刺激因子サブユニット2のヒンジドメイン(CSTF2_ヒンジ)、PPARガンマN末端領域ドメイン(PPARgamma_N)、CDC48 N末端ドメイン(CDC48_2)、WD40リピートドメイン(WD40)、Fip1モチーフドメイン(Fip1)、PDZドメイン(PDZ_6)、フォン・ヴィレブランド因子C型ドメイン(VWC)、NAB保存領域1ドメイン(NCD1)、S1 RNA結合ドメイン(S1)、HNF3 C末端ドメイン(HNF_C)、テューダードメイン(Tudor_2)、ヒストン様転写因子(CBF/NF-Y)及び古細菌ヒストンドメイン(CBFD_NFYB_HMF)、ジンクフィンガータンパク質ドメイン(DUF3669)、EGF様ドメイン(cEGF)、GATAジンクフィンガードメイン(GATA)、TEA/ATTSドメイン(TEA)、ホルボールエステル/ジアシルグリセロール結合ドメイン(C1-1)、ポリコーム様MTF2因子2ドメイン(Mtf2_C)、FOXOタンパク質ファミリーのトランス活性化ドメイン(FOXO-TAD)、ホメオボックスKNドメイン(Homeobox_KN)、BEDジンクフィンガードメイン(ZF-BED)、C3HC4型RINGドメインのジンクフィンガー(ZF-C3HC4_4)、RAD51相互作用モチーフドメイン(RAD51_interact)、メチル(nethyl)-CpG-結合ドメインタンパク質MBDのp55結合領域(MBDa)、ノッチドメイン、Raf様Ras結合ドメイン(RBD)、Spin/Sstyファミリードメイン(Spin-Ssty)、PHDフィンガードメイン(PHD_3)、低密度リポタンパク質受容体ドメインクラスA(Ldl_recept_a)、CSドメイン、DM DNA結合ドメイン、及びQLQドメインもまた、企図される。

【０１４５】

いくつかの実施形態において、エフェクタードメインは、YAF2_RYBPドメイン、又はそのホメオドメイン若しくはその任意の組合せを含む、タンパク質ドメインである。ある特定の実施形態において、YAF2_RYBPドメインのホメオドメインは、PRDドメイン、NKLドメイン、HOXLドメイン、又はLIMドメインである。特定の実施形態において、YAF2_RYBPドメインは、32個のアミノ酸のYaf2/RYBP C末端結合モチーフドメイン(32 aa RYBP)を含み得る。

【０１４６】

いくつかの実施形態において、エフェクタードメインは、SUMO3ドメイン、M期リン酸タンパク質8(MPP8)に由来するクロモドメイン、クロモボックス1(CBX1)に由来す

るクロモシャドウドメイン、及びScmポリコーム群タンパク質ホモログ1(SCMH1)に由来するSAM_1/SPMドメインからなる群から選択されるタンパク質ドメインを含む。

【０１４７】

いくつかの実施形態において、エフェクタードメインは、HNF3 C末端ドメイン(HNF_C)を含む。HNF_Cドメインは、FOXA1又はFOXA2に由来し得る。ある特定の実施形態において、HNF_Cドメインは、EH1(エングレイルド(engrailed)相同性1)モチーフを含む。

【０１４８】

いくつかの実施形態において、エフェクタードメインは、インターフェロン調節因子2結合タンパク質ジンクフィンガードメイン(IRF-2BP1_2)、DNA修復因子HERC2 E3リガーゼに由来するCyt-b5ドメイン、ブリッジングインテグレーター(Bridging Integrator)1(BIN1)に由来するバリアントSH3ドメイン(SH3_9)、転写因子TOXに由来するHMGボックスドメイン、又はポリコーム成分PCGF2に由来するZF-C3HC4_2 RINGフィンガードメイン、クロモドメイン-ヘリカーゼ-DNA結合タンパク質3(CHD3)ドメイン、又はZNF783ドメインを含み得る。

【０１４９】

IV.エピジェネティックエディター

例えば、本明細書に記載される1つ以上のDNA結合ドメイン及び本明細書に記載される1つ以上のエフェクタードメイン(例えば、エピジェネティックリプレッサードメイン)を任意の組合せで使用して、目的の遺伝子における標的配列へとエピジェネティック改変を指向させるエピジェネティックエディター(すなわち、エピジェネティック編集システム)が、本明細書に提供される。DNA結合ドメイン(ガイドポリヌクレオチド、例えば、本明細書に記載されるものと協同し、ここでDNA結合ドメインはポリヌクレオチドにガイドされるDNA結合ドメインである)は、標的配列をエピジェネティックに改変するようにエフェクタードメインを指向させ、持続的で細胞の世代を越えて受け継がれ得る遺伝子抑制又はサイレンシングをもたらす。いくつかの態様において、本明細書に記載されるエピジェネティックエディターは、細胞において可逆的又は不可逆的に遺伝子を抑制又はサイレンシングすることができる。

【０１５０】

特定の実施形態において、本明細書に記載されるエピジェネティックエディターは、それぞれが(1)DNA結合ドメイン及び(2)エフェクタードメインを含む1つ以上の融合タンパク質を含む。エフェクタードメインは、エピジェネティックエディターによって含まれる1つ以上の融合タンパク質上にあり得る。例えば、単一の融合タンパク質が、DNA結合ドメインを有するすべてのエフェクタードメインを含み得る。或いは、エフェクタードメイン又はそのサブセットは、それぞれがDNA結合ドメインを有する(同じであっても異なってもよい)別個の融合タンパク質上にあってもよい。本明細書に記載される融合タンパク質は、1つ以上のリンカー(例えば、ペプチドリンカー)、検出可能なタグ、核局在化シグナル(NLS)、又はこれらの任意の組合せをさらに含み得る。本明細書において使用される場合、「融合タンパク質」は、2つ以上のコード配列(例えば、DNA結合ドメイン及び/又はエフェクタードメインの)が共有結合又は非共有結合で直接的又は間接的に連接された、キメラタンパク質を指す。

【０１５１】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるエピジェネティックエディターは、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10個、又はそれ以上のエフェクター(例えば、抑制/リプレッサー)ドメインを含み、これらは、同一であっても異なってもよい。ある特定の実施形態において、前記エフェクタードメインのうちの2つ又はそれ以上は、相乗的に機能する。エフェクタードメインの組合せは、DNAメチル化ドメイン、ヒストン脱アセチル化ドメイン、ヒストンメチル化ドメイン、及び/又は上記のうちのいずれかを動員するスキャフォールドドメインを含み得る。例えば、本明細書に記載されるエピジェネティックエディターは、1つ以上の転写リプレッサードメイン(例えば、KRABド

メイン、例えば、KOX1、ZIM3、ZFP28、又はZN627 KRAB)を、1つ以上のDNAメチル化ドメイン(例えば、DNMTドメイン)及び/又はリクルータードメイン(例えば、DNMT3Lドメイン)と組み合わせて含み得る。そのようなエピジェネティックエディターは、例えば、KRABドメイン、DNMT3Aドメイン、及びDNMT3Lドメインを含み得る。いくつかの実施形態において、エピジェネティックエディターは、追加のエフェクタードメイン(例えば、KAP1、MECP2、HP1b、CBX8、CDYL2、TOX、TOX3、TOX4、EED、RBBP4、RCOR1、又はSCML2ドメイン)をさらに含む。いくつかの実施形態において、追加のエフェクタードメインは、CDYL2、TOX、TOX3、TOX4、又はHP1aドメインである。例えば、本明細書に記載されるエピジェネティックエディターは、CDYL2及び/又はTOXドメインを、KRABドメイン(例えば、KOX1 KRABドメイン)と組み合わせて含み得る。

【０１５２】

A.リンカー

本明細書に記載される融合タンパク質は、エピジェネティックエディターの成分を接続する1つ以上のリンカーを含み得る。リンカーは、ペプチドリンカーであってもよく、又は非ペプチドリンカーであってもよい。

【０１５３】

いくつかの実施形態において、本明細書に提供されるエピジェネティックエディターにおいて利用される1つ以上のリンカーは、ペプチドリンカー、すなわち、ペプチド部分を含むリンカーである。ペプチドリンカーは、本明細書に記載されるエピジェネティックエディター融合タンパク質に適用可能な任意の長さであり得る。いくつかの実施形態において、リンカーは、1～200個(例えば、1～80個)のアミノ酸のペプチドを含み得る。いくつかの実施形態において、リンカーは、1～5個、1～10個、1～20個、1～30個、1～40個、1～50個、1～60個、1～80個、1～100個、1～150個、1～200個、5～10個、5～20個、5～30個、5～40個、5～60個、5～80個、5～100個、5～150個、5～200個、10～20個、10～30個、10～40個、10～50個、10～60個、10～80個、10～100個、10～150個、10～200個、20～30個、20～40個、20～50個、20～60個、20～80個、20～100個、20～150個、20～200個、30～40個、30～50個、30～60個、30～80個、30～100個、30～150個、30～200個、40～50個、40～60個、40～80個、40～100個、40～150個、40～200個、50～60個、50～80個、50～100個、50～150個、50～200個、60～80個、60～100個、60～150個、60～200個、80～100個、80～150個、80～200個、100～150個、100～200個、又は150～200個のアミノ酸の長さを含む。より長いか又は短いリンカーもまた、企図される。いくつかの実施形態において、ペプチドリンカーは、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個、25個、30個、25個、40個、45個、50個、55個、60個、65個、70個、75個、80個、85個、90個、95個、又は100個のアミノ酸の長さである。例えば、ペプチドリンカーは、4個、5個、16個、20個、24個、27個、32個、40個、64個、92個、又は104個のアミノ酸の長さであり得る。ペプチドリンカーは、可動性リンカーであっても堅固性リンカーであってもよい。特定の実施形態において、ペプチドリンカーは、配列番号631～637及び664～665のうちのいずれか1つのアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、若しくは99%同一である配列を含む。

【０１５４】

ある特定の実施形態において、ペプチドリンカーは、XTENリンカーである。そのようなリンカーは、残基G、S、P、T、E、及びAのみからなる非構造化親水性ポリペプチドであるXTEN配列の一部を含み得る(Schellenberger et al.,Nat Biotechnol (2009) 27(1):1186-90)。本明細書において使用される場合、「XTEN」という用語は、疎水性アミノ酸残基が欠如している組換えペプチド又はポリペプチドを指す。XTENリンカーは、典型的に、非構造化であり、天然のアミノ酸の限定的なセットを含む。タンパク質

へのXTENの融合は、その流体力学的特性を変更させ、融合タンパク質のクリアランス及び分解の速度を低減させる。これらのXTEN融合タンパク質は、化学的改変を必要とすることなく、組換え技術を使用して産生され、天然の経路によって分解される。XTENリンカーは、例えば、5個、10個、16個、20個、26個、又は80個のアミノ酸の長さであり得る。いくつかの実施形態において、XTENリンカーは、16個のアミノ酸の長さである。いくつかの実施形態において、XTENリンカーは、80個のアミノ酸の長さである。ある特定の実施形態において、XTENリンカーは、XTEN10、XTEN16、XTEN20、又はXTEN80であり得る。ある特定の実施形態において、XTENリンカーは、配列番号638～643のうちのいずれか1つのアミノ酸配列、又はそれに対して少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、若しくは99%同一である配列を含み得る。特定の実施形態において、XTENリンカーは、配列番号638のアミノ酸配列を含む。特定の実施形態において、XTENリンカーは、配列番号643のアミノ酸配列を含む。

【0155】

いくつかの実施形態において、本明細書に提供されるエピジェネティックエディターにおいて利用される1つ以上のリンカーは、非ペプチドリンカーである。例えば、リンカーは、炭素結合、ジスルフィド結合、又は炭素-ヘテロ原子結合であり得る。ある特定の実施形態において、リンカーは、アミド連結の炭素-窒素結合である。ある特定の実施形態において、リンカーは、環式若しくは非環式、置換若しくは非置換、又は分岐状若しくは非分岐状の脂肪族又はヘテロ脂肪族リンカーである。

【0156】

いくつかの実施形態において、本明細書に提供されるエピジェネティックエディターにおいて利用される1つ以上のリンカーは、ポリマー(例えば、ポリエチレン、ポリエチレングリコール、ポリアミド、ポリエステルなど)である。リンカーは、例えば、アミノアルカン酸のモノマー、ダイマー、若しくはポリマー、アミノアルカン酸(例えば、グリシン、エタン酸、アラニン、ベータ-アラニン、3-アミノプロパン酸、4-アミノブタン酸、5-ペンタン酸など)、アミノヘキサン酸(Ahx)のモノマー、ダイマー、若しくはポリマー、又はポリエチレングリコール部分(PEG)、又はアリール若しくはヘテロアリール部分を含み得る。ある特定の実施形態において、リンカーは、炭素環部分(例えば、シクロペンタン若しくはシクロヘキサン)又はフェニル環に基づき得る。リンカーは、求核剤(例えば、チオール、アミノ)のペプチドからリンカーへの結合を促進する官能化部分を含み得る。任意の求電子剤が、リンカーの部分として使用されてもよい。例示的な求電子剤としては、活性化エステル、活性化アミド、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アリール、ハロゲン化アシル、及びイソチオシアネートが挙げられるが、これらに限定されない。

【0157】

様々なリンカーの長さ及び可動性を、エピジェネティックエディターの任意の2つの成分の間(例えば、エフェクタードメイン(例えば、リプレッサードメイン)とDNA結合ドメイン(例えば、Cas9ドメイン)との間、第1のエフェクタードメインと第2のエフェクタードメインとの間など)に利用することができる。リンカーは、具体的な適用に関してエフェクタードメイン活性に最適な長さを達成するために、非常に可動性のリンカー、例えば、グリシン/セリンリッチリンカーから、より堅固なリンカーまでの範囲に及んでもよい。いくつかの実施形態において、より可動性のリンカーは、グリシン/セリンリッチリンカー(GSリッチリンカー)であり、45%を上回る(例えば、48%を上回る、50%を上回る、55%を上回る、60%を上回る、70%を上回る、80%を上回る、又は90%を上回る)残基がグリシン又はセリン残基である。GSリッチリンカーの非限定的な例は、(GGGGS)n(配列番号664)、(G)n、及びWリンカー(配列番号637)である。いくつかの実施形態において、より堅固なリンカーは、形式(EAAAK)n(配列番号665)、(SGGS)n(配列番号631及び(XP)n)の形式である。可動性リンカー及び堅固性リンカーの上記の式において、nは、1～30の任意の整数であり得る。いくつかの実施形態において、nは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、又は15である。いくつかの実施形態にお

いて、リンカーは、(GGS)nモチーフを含み、ここで、nは、1、3、又は7である。いくつかの実施形態において、リンカーは、(GGGGS)nモチーフを含み、ここで、nは、4である(配列番号636)。

【０１５８】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるエピジェネティックエディターにおけるリンカーは、例えば、配列番号644～649のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を有する核局在化シグナルを含む。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるエピジェネティックエディターにおけるリンカーは、発現タグ、例えば検出可能なタグ、例えば緑色蛍光タンパク質を含む。

【０１５９】

B.核局在化シグナル

本明細書に記載される融合タンパク質は、1つ以上の核局在化シグナルを含み得、ある特定の実施形態において、2つ以上の核局在化シグナルを含み得る。例えば、融合タンパク質は、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10個、又はそれ以上の核局在化シグナルを含み得る。本明細書において使用される場合、「核局在化シグナル」(NLS)は、タンパク質を核へと指向させるアミノ酸配列である。ある特定の実施形態において、NLSは、SV40 NLS(例えば、配列番号644のアミノ酸配列を有する)であり得る。融合タンパク質は、そのN末端、C末端、若しくはその両方にNLSを含んでもよく、及び/又はNLSは、融合タンパク質の中央(例えば、DNA結合ドメイン若しくはエフェクタードメインのN末端若しくはC末端)に埋め込まれていてもよい。

【０１６０】

いくつかの実施形態において、融合タンパク質は、2つのNLSを含み得る。融合タンパク質は、そのN末端又はC末端に、2つのNLSを含み得る。融合タンパク質は、そのN末端に位置する1つのNLS及び融合タンパク質の中央に埋め込まれた1つのNLSを含み得るか、又はそのC末端に位置する1つのNLS及び融合タンパク質の中央に埋め込まれた1つのNLSを含み得る。融合タンパク質は、融合タンパク質の中央に埋め込まれた2つのNLSを含み得る。

【０１６１】

いくつかの実施形態において、融合タンパク質は、4つのNLSを含み得る。融合タンパク質は、そのN末端又はC末端に、少なくとも2つ(例えば、2つ、3つ、又は4つ)のNLSを含み得る。融合タンパク質は、融合タンパク質の中央に埋め込まれた少なくとも1つ(例えば、1つ、2つ、3つ、又は4つ)のNLSを含み得る。特定の実施形態において、融合タンパク質は、そのN末端に2つのNLS及びそのC末端に2つのNLSを含み得る。

【０１６２】

本明細書に記載されるNLSは、内因性NLS配列であり得る。ある特定の実施形態において、本明細書に記載されるNLSは、配列番号644～649のうちのいずれか1つのアミノ酸配列、又は選択された配列に対して少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、若しくは99%同一である配列を含む。特定の実施形態において、NLSは、配列番号644のアミノ酸配列を含む。追加のNLSは、当該技術分野において公知である。

【０１６３】

いくつかの実施形態において、N末端に少なくとも1つのNLS及びC末端に少なくとも1つのNLSを含む融合タンパク質を含むエピジェネティックエディターは、N末端に少なくとも1つのNLS及びC末端に少なくとも1つのNLSを有さない対応する融合タンパク質を有するエピジェネティックエディターと比較して、エピジェネティックエディターの効率性を少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも100%、少なくとも200%、少なくとも300%、少なくとも400%、少なくとも500%、少なくとも600%、少なくとも700%、少なくとも800%、少なくとも900%、少なくとも1,000%、少なくとも5,000%、少なくとも10,

000%、少なくとも50,000%、少なくとも100,000%、又はそれ以上増加させ得る。
【0164】
いくつかの実施形態において、N末端に2つのNLS及びC末端に2つのNLSを含む融合タンパク質を含むエピジェネティックエディターは、N末端に2つのNLS及びC末端に2つのNLSを有さない対応する融合タンパク質を有するエピジェネティックエディターと比較して、エピジェネティックエディターの効率性を少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも100%、少なくとも200%、少なくとも300%、少なくとも400%、少なくとも500%、少なくとも600%、少なくとも700%、少なくとも800%、少なくとも900%、少なくとも1,000%、少なくとも5,000%、少なくとも10,000%、少なくとも50,000%、少なくとも100,000%、又はそれ以上増加させ得る。
【0165】
C.タグ
本明細書に提供されるエピジェネティックエディターは、エディターの追跡、検出、及び局在化のための1つ以上の追加の配列(タグ)を含み得る。いくつかの実施形態において、エピジェネティックエディターは、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10個、又はそれ以上の検出可能なタグを含む。検出可能なタグのそれぞれは、同じであっても異なってもよい。
【0166】
例えば、エピジェネティックエディター融合タンパク質は、細胞質局在化配列、外部輸送配列、例えば核外輸送配列、又は他の局在化配列、並びに融合タンパク質の可溶化、精製、若しくは検出に有用である配列タグを含み得る。本明細書に提供される好適なタンパク質タグとしては、ビオチンカルボキシラーゼキャリアタンパク質(BCCP)タグ、mycタグ、カルモジュリンタグ、FLAGタグ、ヘマグルチニン(HA)タグ、ポリヒスチジンタグ(ヒスチジンタグ又はHisタグとも称される)、マルトース結合タンパク質(MBP)タグ、nusタグ、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ(GST)タグ、緑色蛍光タンパク質(GFP)タグ、チオレドキシンタグ、Sタグ、Softag(例えば、Softag 1又はSoftag 3)、strepタグ、ビオチンリガーゼタグ、FlAsHタグ、V5タグ、及びSBPタグが挙げられるが、これらに限定されない。追加の好適な配列は、当業者には明らかであろう。
【0167】
D.融合タンパク質の構成
本明細書に記載されるエピジェネティックエディターの融合タンパク質は、その成分が異なる構成で構造化されていてもよい。例えば、DNA結合ドメインは、C末端にあってもよく、N末端にあってもよく、又は2つ若しくはそれ以上のエピジェネティックエフェクタードメイン若しくは追加のドメインの間にあってもよい。いくつかの実施形態において、DNA結合ドメインは、エピジェネティックエディターのC末端にある。いくつかの実施形態において、DNA結合ドメインは、エピジェネティックエディターのN末端にある。いくつかの実施形態において、DNA結合ドメインは、1つ以上の核局在化シグナルに連結される。いくつかの実施形態において、DNA結合ドメインは、両側が、エピジェネティックエフェクタードメイン又は追加のドメインに隣接している。いくつかの実施形態において、「DBD」がDNA結合ドメインを示し、「ED」がエフェクタードメインを示す場合、エピジェネティックエディターは、
-N']-[ED1]-[DBD]-[ED2]-[C'
-N']-[ED1]-[DBD]-[ED2]-[ED3]-[C'
-N']-[ED1]-[ED2]-[DBD]-[ED3]-[C'
又は
-N']-[ED1]-[ED2]-DBD]-[ED3]-[ED4]-[C'
の構成を含む。
【0168】

いくつかの実施形態において、エピジェネティックエディターは、DNA結合ドメイン(DBD)、DNAメチルトランスフェラーゼ(DNMT)ドメイン、及び標的遺伝子の発現を抑制又はサイレンシングする転写リプレッサー(「リプレッサー」)ドメインを含む。DBD、DNMT、及び転写リプレッサードメインは、任意の組合せの本明細書に記載される任意のものであり得る。DBD、DNMTドメイン、及びリプレッサードメインは、融合タンパク質のN末端、C末端、又は中央に前記ドメインのうちのいずれかを有する任意の構成にあってもよい。いくつかの実施形態において、エピジェネティックエディターは、

N']-[DNMTドメイン]-[DBD]-[リプレッサードメイン]-[C'

N']-[リプレッサードメイン]-[DBD]-[DNMTドメイン]-[C'

N']-[DNMTドメイン]-[リプレッサードメイン]-[DBD]-[C'

又は

N']-[リプレッサードメイン]-[DNMTドメイン]-[DBD]-[C'

の構成を有する融合タンパク質を含む。

【0169】

いくつかの実施形態において、エピジェネティックエディター構造のうちのいずれか1つにおける接続構造「]-[」は、リンカー、例えば、ペプチドリンカー、検出可能なタグ、ペプチド結合、核局在化シグナル、及び/又はプロモーター若しくは調節配列である。エピジェネティックエディター構造において、複数の接続構造「]-[」は、同じであってもよく、又はそれぞれが異なるリンカー、タグ、NLS、若しくはペプチド結合であってもよい。いくつかの実施形態において、DNMTドメインは、表6におけるドメインのうちのいずれか1つ、又はそれらの任意の組合せ若しくはホモログを含み得る。特定の実施形態において、DNMTドメインは、DNMT3A若しくはそのトランケートバージョン、DNMT3L若しくはそのトランケートバージョン、又は両方を含む。特定の実施形態において、DBDは、触媒的に不活性なポリヌクレオチドにガイドされるDNA結合ドメイン(例えば、dCas9)又はZFPドメインである。ある特定の実施形態において、リプレッサードメインは、表4若しくは5に示されるドメインのうちのいずれか1つ、又はそれらの任意の組合せ若しくはホモログを含む。例えば、リプレッサードメインは、KRABドメインであり得る。ある特定の実施形態において、リプレッサードメインは、ZFP28、ZN627、KAP1、MeCP2、HP1b、CBX8、CDYL2、TOX、Tox3、Tox4、EED、RBBP4、RCOR1、若しくはSCML2ドメイン、又は前記ドメインのうちの2つの融合体(例えば、ZIM3及びKOX1 KRABのN末端領域及びC末端領域の融合体)である。特定の実施形態において、リプレッサードメインは、ZFP28、ZN627、ZIM3、又はKOX1に由来するKRABドメインである。

【0170】

いくつかの実施形態において、エピジェネティックエディターは、

N']-[DNMT3A-DNMT3L]-[DBD]-[リプレッサー]-[C'

N']-[リプレッサー]-[DBD]-[DNMT3A-DNMT3L]-[C'

N']-[リプレッサー]-[DBD]-[DNMT3A]-[C'

N']-[DNMT3A]-[DBD]-[リプレッサー]-[C'

N']-[リプレッサー]-[DBD]-[DNMT3A]-[DNMT3L]-[C'

N']-[DNMT3A]-[DNMT3L]-[DBD]-[リプレッサー]-[C'

N']-[DNMT3A]-[DBD]-[C'

N']-[DBD]-[DNMT3A]-[C'

N']-[DNMT3L]-[DBD]-[C'

N']-[DBD]-[DNMT3L]-[C'

から選択される構成を含み、ここで、[DNMT3A-DNMT3L]は、DNMT3A及びDNMT3Lドメインがペプチド結合を介して直接的に融合されていることを示し、接続構造]-[は、本明細書に記載されるリンカーのうちのいずれか1つ、検出可能なタグ、親和性ドメイン、ペプチド結合、核局在化シグナル、プロモーター、及び/又は調節配列である。DBD、リプレッサー、DNMT3A、及びDNMT3Lドメインは、任意の組合せの本明細書に記

載される任意のものであり得る。例えば、DNMT3A及びDNMT3Lドメインは、表6におけるものから選択され得る。特定の実施形態において、DBDはCRISPR関連タンパク質ドメイン(例えば、dCas9)又はZFPドメインであり、リプレッサードメインはKOX1、ZIM3、ZFP28、又はZN627に由来するKRABドメインであり、DNMT3AドメインはヒトDNMT3Aドメインであり、DNMT3Lドメインはヒト又はマウスDNMT3Lドメインであり、これらの成分の任意の組合せもまた、本開示によって企図される。

【０１７１】

いくつかの実施形態において、エピジェネティックエディターは、

N']-[DNMT3A]-[DBD]-[SETDB1]-[C'

N']-[DNMT3A]-[DNMT3L]-[DBD]-[SETDB1]-[C'

N']-[DNMT3A-DNMT3L]-[DBD]-[SETDB1]-[C'

N']-[SETDB1]-[DBD]-[DNMT3A]-[DNMT3L]-[C'

N']-[SETDB1]-[DBD]-[DNMT3A]-[C'

から選択される構成を含み、

ここで、[DNMT3A-DNMT3L]は、DNMT3A及びDNMT3Lドメインがペプチド結合を介して直接的に融合されていることを示し、接続構造]-[は、本明細書に記載されるリンカーのうちのいずれか1つ、検出可能なタグ、親和性ドメイン、ペプチド結合、核局在化シグナル、プロモーター、及び/又は調節配列である。DBD、SETDB1、DNMT3A、及びDNMT3Lドメインは、任意の組合せの本明細書に記載される任意のものであり得る。特定の実施形態において、DBDはCRISPR関連タンパク質ドメイン(例えば、dCas9)又はZFPドメインであり、SETDB1ドメインはヒトSETDB1、ZIM3、ZFP28、又はZN627に由来し、DNMT3AドメインはヒトDNMT3Aドメインであり、DNMT3Lドメインはヒト又はマウスDNMT3Lドメインであり、これらの成分の任意の組合せもまた、本開示によって企図される。

【０１７２】

本明細書に企図される特定のコンストラクトとしては、

DNMT3A-DNMT3L-XTEN80-NLS-dCas9-NLS-XTEN16-KOX1 KRAB(構成1)、

DNMT3A-DNMT3L-XTEN80-NLS-ZFPドメイン-NLS-XTEN16-KOX1 KRAB(構成2)、

NLS-DNMT3A-DNMT3L-XTEN80-dCas9-XTEN16-KOX1 KRAB-NLS(構成3)、

NLS-DNMT3A-DNMT3L-XTEN80-ZFPドメイン-XTEN16-KOX1 KRAB-NLS(構成4)、

NLS-NLS-DNMT3A-DNMT3L-XTEN80-dCas9-XTEN16-KOX1 KRAB-NLS-NLS(構成5)、及び

NLS-NLS-DNMT3A-DNMT3L-XTEN80-ZFPドメイン-XTEN16-KOX1 KRAB-NLS-NLS(構成6)

が挙げられる。

DNMT3L及びDNMT3Aは、ヒト親タンパク質、マウス親タンパク質、又はこれらの任意の組合せに由来し得る。ある特定の実施形態において、DNMT3L及びDNMT3Aは、それぞれ、マウス及びヒト親タンパク質(mDNMT3L及びhDNMT3A)に由来する。ある特定の実施形態において、DNMT3L及びDNMT3Aは、いずれも、ヒト親タンパク質(hDNMT3L及びhDNMT3A)に由来する。いくつかの実施形態において、dCas9は、dSpCas9である。いくつかの実施形態において、KOX1は、ヒトKOX1である。KOX1 KRABドメインがZFP28、ZN627、又はZIM3 KRABドメインによって置き換えられた構成1～6のうちのいずれかもまた、企図される。いくつかの実施形態において、ZFP28、ZN627、及びZIM3は、それぞれ、ヒトZFP28、ZN627、及びZIM3である。特定の実施形態において、融合コンストラクトは、構成:

NLS-NLS-hDNMT3A-hDNMT3L-XTEN80-dCas9-XTEN16-KOX1 KRAB-NLS-NLS(構成7)、

NLS-NLS-DNMT3A-DNMT3L-XTEN80-ZFPドメイン-XTEN16-KOX1 KRAB-NLS-

NLS(構成８)、
NLS-NLS-hDNMT3A-hDNMT3L-XTEN80-dCas9-XTEN16-ZFP28 KRAB-NLS-NLS(構成９)、
NLS-NLS-DNMT3A-DNMT3L-XTEN80-ZFPドメイン-XTEN16-ZFP28 KRAB-NLS-NLS(構成１０)、
NLS-NLS-hDNMT3A-hDNMT3L-XTEN80-dCas9-XTEN16-ZN627 KRAB-NLS-NLS(構成１１)、
NLS-NLS-DNMT3A-DNMT3L-XTEN80-ZFPドメイン-XTEN16-ZN627 KRAB-NLS-NLS(構成１２)、
NLS-NLS-hDNMT3A-hDNMT3L-XTEN80-dCas9-XTEN16-ZIM3 KRAB-NLS-NLS(構成１３)、又は
NLS-NLS-DNMT3A-DNMT3L-XTEN80-ZFPドメイン-XTEN16-ZIM3 KRAB-NLS-NLS(構成１４)
を有し得る。

【０１７３】

特定の実施形態において、本明細書に記載される融合コンストラクトは、構成1を有し得、配列番号658、又はそれに対して少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、若しくは99%同一である配列を含み得る。以下の配列番号658において、XTENリンカーは下線で示され、Wリンカーは太字、下線、及び斜体で示され、NLS配列は太字で示され、DNMT3A配列は斜体で示され、DNMT3L配列は下線及び斜体で示され、dCas9ドメインは太字及び斜体で示され、KOX1 KRABドメインは下線及び太字で示される。

MNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLGIQVDRYIASEVCE
DSITVGMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIVNPARKGLY
EGTGRLFFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPVMID
AKEVSAAHRARYFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSN
SIKQGKDQHFPVFMNEKEDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSV
*PVIRHLFAPLKEYFACV**SSGNSNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSH**MGPMEIYKTVSAW*
KRQPVRVLSLFRNIDKVLKSLGFLESGSGSGGGTLKYVEDVTNVVRRDVEKWGPFDL
VYGSTQPLGSSCDRCPGWYMFQFHRILQYALPRQESQRPFFWIFMDNLLLTEDDQET
TTRFLQTEAVTLQDVRGRDYQNAMRVWSNIPGLKSKHAPLTPKEEEYLQAQVRSRSK
*LDAPKVDLLVKNCLLPLREYFKYFSQNSLPL*GGPSSGAPPPSGGSPAGSPTSTEEGT
SESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSE**PKK**
KRKVY***MDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALL***
FDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEE
DKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRG
HFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLE
NLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLA
QIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKA
LVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLN
REDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYY
VGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVL
PKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLK
EDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLT
LTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTI
LDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKG
ILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGS
QILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDD
SIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGG
LSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVS

DFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKM
IAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGR
DFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFD
SPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKK
DLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSP
EDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQA
ENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLS
*QLGGD*PKKKRKV<u>SGSETPGTSESATPES</u>TG<u>RTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTAQQI</u>
<u>VYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEP</u>

(配列番号658)

【0174】

特定の実施形態において、本明細書に記載される融合コンストラクトは、以下に提供される配列(配列番号1495)、又はそれに対して少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、若しくは99%同一である配列を含み得る。以下の配列番号1495において、XTENリンカーは下線で示され、Wリンカーは太字、下線、及び斜体で示され、NLS配列は太字で示され、DNMT3A配列は斜体で示され、DNMT3L配列は下線及び斜体で示され、dCas9ドメインは太字及び斜体で示され、KOX1 KRABドメインは下線及び太字で示される。

MNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLGIQVDRYIASEVCE
DSITVGMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIVNPARKGLY
EGTGRLFFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPVMID
AKEVSAAHRARYFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSN
SIKQGKDQHFPVFMNEKEDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSV
*PVIRHLFAPLKEYFACV**<u>SSGNSNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSH</u>**<u>MNPLEMFETVPVW</u>*
<u>RRQPVRVLSLFEDIKKELTSLGFLESGSDPGQLKHVVDVTDTVRKDVEEWGPFDLVY</u>
<u>GATPPLGHTCDRPPSWYLFQFHRLLQYARPKPGSPRPFFWMFVDNLVLNKEDLDVAS</u>
<u>RFLEMEPVTIPDVHGGSLQNAVRVWSNIPAIRSRHWALVSEEELSLLAQNKQSSKLA</u>
<u>AKWPTKLVKNCFLPLREYFKYFSTELTSSL</u><u>GGPSSGAPPPSGGSPAGSPTSTEEGTS</u>
<u>ESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSE</u>**PKKK**
RKVY***MDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLF***
DSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEED
KKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGH
FLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLEN
LIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQ
IGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKAL
VRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNR
EDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYV
GPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLP
KHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKE
DYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTL
TLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTIL
DFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGI
LQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQ
ILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDDS
IDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGL
SELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSD
FRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMI

AKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRD
FATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDS
PTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKD
LIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPE
DNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAE
NIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQ
*LGGD*PKKKRKVSGSETPGTSESATPESTGRTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTAQQIV
YRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEP

(配列番号1495)

【０１７５】

特定の実施形態において、本明細書に記載される融合コンストラクトは、構成2を有し得、配列番号659、又はそれに対して少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、若しくは99%同一である配列を含み得る。以下の配列番号659において、XTENリンカーは下線で示され、Wリンカーは太字、下線、及び斜体で示され、NLS配列は太字及び下線で示され、DNMT3A配列は斜体で示され、DNMT3L配列は下線及び斜体で示され、ZFPドメインは太字で示され、KOX1 KRABドメインは下線及び太字で示される。Xによって表される可変アミノ酸は、ジンクフィンガーのDNA認識ヘリックスのアミノ酸であり、斜体のXXは、TR、LR、又はLKのいずれかであり得る。

MNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLGIQVDRYIASEVCE
DSITVGMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIVNPARKGLY
EGTGRLFFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPVMID
AKEVSAAHRARYFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSN
SIKQGKDQHFPVFMNEKEDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSV
*PVIRHLFAPLKEYFACV****SSGNSNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSH***MGPMEIYKTVSAW
KRQPVRVLSLFRNIDKVLKSLGFLESGSGSGGGTLKYVEDVTNVVRRDVEKWGPFDL
VYGSTQPLGSSCDRCPGWYMFQFHRILQYALPRQESQRPFFWIFMDNLLLTEDDQET
TTRFLQTEAVTLQDVRGRDYQNAMRVWSNIPGLKSKHAPLTPKEEEYLQAQVRSRSK
LDAPKVDLLVKNCLLPLREYFKYFSQNSLPLGGPSSGAPPPSGGSPAGSPTSTEEGT
SESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSE**PKK**
KRKVYSRPGERPFQCRICMRNFSXXXXXXXHXXTHTGEKPFQCRICMRNFSXXXXXX
XHXXTH[linker]PFQCRICMRNFSXXXXXXXHXXTHTGEKPFQCRICMRNFSXXX
XXXXHXXTH[linker]PFQCRICMRNFSXXXXXXXHXXTHTGEKPFQCRICMRNFS
XXXXXXXHXXTHLRGSPKKKRKVSGSETPGTSESATPESTGRTLVTFKDVFVDFTRE
EWKLLDTAQQIVYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEP

(配列番号659)

ある特定の実施形態において、配列番号659における6つの「XXXXXXX」領域は、ZF001～ZF048のうちのいずれか1つについて表1に示されるF1～F6アミノ酸配列を順番に含む。[リンカー]は、リンカー配列を表す。いくつかの実施形態において、一方又は両方のリンカー配列は、TGSQKP(配列番号651)であり得る。いくつかの実施形態において、一方又は両方のリンカー配列は、TGGGGSQKP(配列番号652)であり得る。いくつかの実施形態において、一方のリンカー配列は、配列番号651のアミノ酸配列を有し得、他方のリンカー配列は、配列番号652のアミノ酸配列を有し得る。

【０１７６】

特定の実施形態において、本明細書に記載される融合コンストラクトは、以下に提供される配列(配列番号1496)、又はそれに対して少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、若しくは99%同一である配列を含

み得る。以下の配列番号1496において、XTENリンカーは下線で示され、Wリンカーは太字、下線、及び斜体で示され、NLS配列は太字及び下線で示され、DNMT3A配列は斜体で示され、DNMT3L配列は下線及び斜体で示され、ZFPドメインは太字で示され、KOX1 KRABドメインは下線及び太字で示される。Xによって表される可変アミノ酸は、ジンクフィンガーのDNA認識ヘリックスのアミノ酸であり、斜体のXXは、TR、LR、又はLKのいずれかであり得る。

MNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLGIQVDRYIASEVCE
DSITVGMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIVNPARKGLY
EGTGRLFFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPVMID
AKEVSAAHRARYFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSN
SIKQGKDQHFPVFMNEKEDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSV
*PVIRHLFAPLKEYFACV**SSGNSNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSH**MNPLEMFETVPVW*
RRQPVRVLSLFEDIKKELTSLGFLESGSDPGQLKHVVDVTDTVRKDVEEWGPFDLVY
GATPPLGHTCDRPPSWYLFQFHRLLQYARPKPGSPRPFFWMFVDNLVLNKEDLDVAS
RFLEMEPVTIPDVHGGSLQNAVRVWSNIPAIRSRHWALVSEEELSLLAQNKQSSKLA
*AKWPTKLVKNCFLPLREYFKYFSTELTSSL*GGPSSGAPPPSGGSPAGSPTSTEEGTS
ESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSE**PKKK**
RKVYSRPGERPFQCRICMRNFSXXXXXXXHXXTHTGEKPFQCRICMRNFSXXXXXXX
HXXTH[linker]PFQCRICMRNFSXXXXXXXHXXTHTGEKPFQCRICMRNFSXXXX
XXXHXXTH[linker]PFQCRICMRNFSXXXXXXXHXXTHTGEKPFQCRICMRNFSX
XXXXXXHXXTHLRGS**PKKKRKV**SGSETPGTSESATPES**TG**RTLVTFKDVFVDFTREE
WKLLDTAQQIVYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEP

(配列番号1496)

【0177】

ある特定の実施形態において、配列番号1496における6つの「XXXXXXX」領域は、ZF001～ZF048のうちのいずれか1つについて表1に示されるF1～F6アミノ酸配列を順番に含む。[リンカー]は、リンカー配列を表す。いくつかの実施形態において、一方又は両方のリンカー配列は、TGSQKP(配列番号651)であり得る。いくつかの実施形態において、一方又は両方のリンカー配列は、TGGGGSQKP(配列番号652)であり得る。いくつかの実施形態において、一方のリンカー配列は、配列番号651のアミノ酸配列を有し得、他方のリンカー配列は、配列番号652のアミノ酸配列を有し得る。

【0178】

いくつかの実施形態において、融合タンパク質は、例えば上記に開示される配列番号658、659、1495、又は1496に開示されるDnmt3Aドメイン配列の下流に、Dnmt3A ADDドメインをさらに含み得る。いくつかの実施形態において、ADD配列は、融合タンパク質のDnmt3A及びDnmt3L配列の間に位置している。いくつかの実施形態において、ADD配列は、Dnmt3AドメインのC末端にある。いくつかの実施形態において、Dnmt3A配列及びADD配列は、リンカー、例えば、本明細書に開示されるリンカーによって分離されている。いくつかの実施形態において、ADD配列及びDnmt3L配列は、リンカー、例えば、本明細書に開示されるリンカーによって分離されている。いくつかの実施形態において、ADDドメインは、配列:

MAAIPALDPEAEPSMDVILVGSSELSSSVSPGTGRDLIAYEVKANQRNIEDICICCGSL
QVHTQHPLFEGGICAPCKDKFLDALFLYDDDGYQSYCSICCSGETLLICGNPDCTRCY
CFECVDSLVGPGTSGKVHAMSNWVCYLCLPSSRSGLLQRRRKWRSQLKAFYDRESE
NPLEMFETVPVWRRQPVRVLSLFEDIKKELTSLGFLESGSDPGQLKHVVDVTDTVRK
DVEEWGPFDLVYGATPPLGHTCDRPPSWYLFQFHRLLQYARPKPGSPRPFFWMFV
DNLVLNKEDLDVASRFLEMEPVTIPDVHGGSLQNAVRVWSNIPAIRSRHWALVSEE
ELSLLAQNKQSSKLAAKWPTKLVKNCFLPLREYFKYFSTELTSSL

(配列番号1497)

を含む。
【０１７９】
特定の実施形態において、本明細書に記載される融合コンストラクトは、構成7を有し得、配列番号660、又はそれに対して少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、若しくは99%同一である配列を含み得る。
【０１８０】
特定の実施形態において、本明細書に記載される融合コンストラクトは、構成9を有し得、配列番号661、又はそれに対して少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、若しくは99%同一である配列を含み得る。
【０１８１】
特定の実施形態において、本明細書に記載される融合コンストラクトは、構成11を有し得、配列番号662、又はそれに対して少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、若しくは99%同一である配列を含み得る。
【０１８２】
特定の実施形態において、本明細書に記載される融合コンストラクトは、構成13を有し得、配列番号663、又はそれに対して少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、若しくは99%同一である配列を含み得る。
【０１８３】
いくつかの実施形態において、本明細書に記載される融合コンストラクト(例えば、構成1～14のうちのいずれか1つの融合コンストラクト)は、WPRE配列、ポリアデニル化部位、又はその両方を含む発現コンストラクト内にある。ある特定の実施形態において、WPRE配列は、3'非コード領域にある。ある特定の実施形態において、WPRE配列は、ポリ-アデニル化部位から上流にある。特定の実施形態において、発現コンストラクトは、融合コンストラクト(例えば、構成1～14のうちのいずれか1つのもの)、及びポリアデニル化部位から上流の3'非コード領域にあるWPRE配列を含む。
【０１８４】
いくつかの実施形態において、本明細書に記載される融合コンストラクトは、実施例12に示される融合タンパク質1～12のうちのいずれか1つの配列を有し得る。
【０１８５】
複数の融合タンパク質を使用して、標的遺伝子又は複数の標的遺伝子の活性化又は抑制をもたらすことができる。例えば、DNA結合ドメイン(例えば、dCas9ドメイン)及びエフェクタードメインを含むエピジェネティックエディター融合タンパク質は、それぞれが異なる標的DNA配列を標的とする2つ又はそれ以上のガイドポリヌクレオチド(例えば、gRNA)と共送達されてもよい。DNA結合ドメインのうちの2つの標的部位は、同じであり得るか若しくは互いの近傍にあってもよく、又は例えば、約100塩基対、約200塩基対、約300塩基対、約400塩基対、約500塩基対、約600塩基対、若しくはそれ以上離れていてもよい。加えて、二本鎖DNA、例えば、内因性遺伝子座を標的とする場合、ガイドポリヌクレオチドは、同じ鎖又は異なる鎖(1つ以上のプラス鎖及び/若しくは1つ以上のマイナス鎖)を標的としてもよい。
【０１８６】
V.標的配列
本明細書におけるエピジェネティックエディターは、PCSK9遺伝子のエピジェネティック改変をもたらすように、PCSK9における標的配列へと指向され得る。本明細書において使用される場合、「標的配列」、「標的部位」、又は「標的領域」は、目的の遺伝子に存在する核酸配列であり、いくつかの事例において、標的配列は、目的の遺伝子の外側であるがその近傍にあってもよく、ここで、標的配列のメチル化又はリプレッサーによる標的配列の結合により、遺伝子の発現が抑制される。いくつかの実施形態において、標的配列は、低メチル化又は高メチル化された核酸配列であり得る。

【０１８７】
標的配列は、標的遺伝子の任意の部分にあり得る。いくつかの実施形態において、標的配列は、遺伝子の非コード配列の一部であるか、又はその近傍にある。いくつかの実施形態において、標的配列は、遺伝子のエクソンの一部である。いくつかの実施形態において、標的配列は、遺伝子の転写調節配列、例えば、プロモーター又はエンハンサーの一部であるか、又はその近傍にある。いくつかの実施形態において、標的配列は、CpGアイランドに隣接するか、それと重複するか、又はそれを包含する。ある特定の実施形態において、標的配列は、PCSK9 TSSに隣接する約3000、2900、2800、2700、2600、2500、2400、2300、2200、2100、2000、1900、1800、1700、1600、1500、1400、1300、1200、1100、1000、900、800、700、600、500、400、300、200、又は100塩基対(bp)以内にある。ある特定の実施形態において、標的配列は、PCSK9 TSSに隣接する500bp以内にある。ある特定の実施形態において、標的配列は、PCSK9 TSSに隣接する1000bp以内にある。

【０１８８】
いくつかの実施形態において、標的配列は、ポリヌクレオチドにガイドされるDNA結合ドメイン(例えば、CRISPRタンパク質、例えばdCas9)及びエフェクタードメインを含む融合タンパク質と複合体を形成したガイドポリヌクレオチド配列(例えば、gRNA)にハイブリダイズし得る。ガイドポリヌクレオチド配列は、標的配列に対する相補性又は標的配列の対向する鎖に対する同一性を有するように設計され得る。いくつかの実施形態において、ガイドポリヌクレオチドは、標的配列におけるプロトスペーサー配列に対して約80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一であるスペーサー配列を含む。特定の実施形態において、ガイドポリヌクレオチドは、標的配列におけるプロトスペーサー配列に対して100%同一であるスペーサー配列を含む。

【０１８９】
いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるエピジェネティックエディターのDNA結合ドメインがジンクフィンガーアレイである場合、標的配列は、前記ジンクフィンガーアレイによって認識され得る。

【０１９０】
いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるエピジェネティックエディターのDNA結合ドメインがTALEである場合、標的配列は、前記TALEによって認識され得る。

【０１９１】
本明細書に記載される標的配列は、標的遺伝子の1つのコピーに対して特異的であり得るか、又は標的遺伝子の1つの対立遺伝子に対して特異的であり得る。したがって、その発現のエピジェネティック改変及びモジュレーションは、標的遺伝子の1つのコピー又は1つの対立遺伝子に特異的であり得る。例えば、エピジェネティックエディターは、DNA結合ドメインによって認識される標的配列を有する特定のコピー(例えば、疾患若しくは状態と関連するコピー、又は疾患若しくは状態と関連する突然変異を有するもの)の発現を抑制し得る。

【０１９２】
いくつかの実施形態において、標的PCSK9ゲノム領域は、末端のAあり又はなしで、以下に示される配列(chr1:55038548-55040548)内に含まれ得る:
TACCTCATGGAGTCACTGTCAACCCACTGGTTGCACTGTCTTTGTGCACTGGCTCTC
TGGAGTGAGGTCTTTGCAAACAAAGTGGAAAGAGCATCAACTTTGGACTCCAGCAC
CTAGATTCAGAGCAGGCCATTTCACTCGGAATCTGCTGTGCATCTGCAAGGGAGGA
TCATAAATTCGCCTTTGTTTCTTCCCAGTATCGACAGCCCTTCCAGAAAGAGCAAG
CCTCATGTCATGCCACATGTACAATCTGAGGCCAGGAGCTCTCTTTCCCCTTTTCAT
CCTCCTGCCTGGTACACAATAGGTGTTTACTGGATGCTTGTCCAGTTGATTTCTTGA
ACATGGTGTGTAAAAGGAATCTTTGCAAATTGAATCTTCTGGAAAGCTGAGCTTGT
GCCTACCATAGAATTCTGAATGTACCTATATGACGTCTTTGCAAACTTAAAACCTG

AATCTTTGTAGTATAAATCCCTTGAAATGCATGTAGGCTGGACATCAAAAGCAAGC
AATCTCTTCAAGGAGCAGCTAGTTGGTAAGGTCAGTGTGCAGGGTGCATAAAGGGC
AGAGGCCGGAGGGGGTCCAGGCTAAGTTTAGAAGGCTGCCAGGTTAAGGCCAGTGG
AAAGAATTCGGTGGGCAGCGAGGAGTCCACAGTAGGATTGATTCAGAAGTCTCACT
GGTCAGCAGGAGACAAGGTGGACCCAGGAAACACTGAAAAGGTGGGCCCGGCAGAA
CTTGGAGTCTGGCATCCCACGCAGGGTGAGAGGCGGGAGAGGAGGAGCCCCTAGGG
CGCCGGCCTGCCTTCCAGCCCAGTTAGGATTTGGGAGTTTTTTCTTCCCTCTGCGCG
TAATCTGACGCTGTTTGGGGAGGGCGAGGCCGAAACCTGATCCTCCAGTCCGGGGG
TTCCGTTAATGTTTAATCAGATAGGATCGTCCGATGGGGCTCTGGTGGCGTGATCT
GCGCGCCCCAGGCGTCAAGCACCCACACCCTAGAAGGTTTCCGCAGCGACGTCGAG
GCGCTCATGGTTGCAGGCGGGCGCCGCCGTTCAGTTCAGGGTCTGAGCCTGGAGGA
GTGAGCCAGGCAGTGAGACTGGCTCGGGCGGGCCGGGACGCGTCGTTGCAGCAGCG
GCTCCCAGCTCCCAGCCAGGATTCCGCGCGCCCCTTCACGCGCCCTGCTCCTGAAC
TTCAGCTCCTGCACAGTCCTCCCCACCGCAAGGCTCAAGGCGCCGCCGGCGTGGAC
CGCGCACGGCCTCTAGGTCTCCTCGCCAGGACAGCAACCTCTCCCCTGGCCCTCAT
GGGCACCGTCAGCTCCAGGCGGTCCTGGTGGCCGCTGCCACTGCTGCTGCTGCTGC
TGCTGCTCCTGGGTCCCGCGGGCGCCCGTGCGCAGGAGGACGAGGACGGCGACTAC
GAGGAGCTGGTGCTAGCCTTGCGTTCCGAGGAGGACGGCCTGGCCGAAGCACCCGA
GCACGGAACCACAGCCACCTTCCACCGCTGCGCCAAGGTGCGGGTGTAGGGATGGG
AGGCCGGGGCGAACCCGCAGCCGGGACGGTGCGGTGCTGTTTCCTCTCGGGCCTCA
GTTTCCCCCCATGTAAGAGAGGAAGTGGAGTGCAGGTCGCCGAGGGCTCTTCGCTT
GGCACGATCTTGGGGACTGCAGGCAAGGCGGCGGGGGAGGACGGGTAGTGGGGAGC
ACGGTGGAGAGCGGGGACGGCCGGCTCTTTGGGGACTTGCTGGGGCGTGCGGCTGC
GCTATTCAGTGGGAAGGTTCGCGGGGTTGGGAGACCCGGAGGCCGAGGAAGGGCGA
GCAGAGCACTGCCAGGATATCCTGCCCAGATTTCCCAGTTTCTGCCTCGCCGCGGC
ACAGGTGGGTGAAGGAGTGAATGCCTGGAACGTACTGGGAACTGCACCAGGCACAG
AGAAAGCGGGCTTGCCATTATAGTGGGTTCCGATTTGGTTTGGAAAACATGGGCAG
CGGAGGGTGGAGGGCCTGGAGAGAAGGCCCTACCCGA

(配列番号1488)

【０１９３】

いくつかの実施形態において、標的配列は、以下に示されるGRCh38 Chr1:55039228-55040296であり得る:

GCAGGAGACAAGGTGGACCCAGGAAACACTGAAAAGGTGGGCCCGGCAGAACTTGG
AGTCTGGCATCCCACGCAGGGTGAGAGGCGGGAGAGGAGGAGCCCCTAGGGCGCCG
GCCTGCCTTCCAGCCCAGTTAGGATTTGGGAGTTTTTTCTTCCCTCTGCGCGTAATC
TGACGCTGTTTGGGGAGGGCGAGGCCGAAACCTGATCCTCCAGTCCGGGGGTTCCG
TTAATGTTTAATCAGATAGGATCGTCCGATGGGGCTCTGGTGGCGTGATCTGCGCG
CCCCAGGCGTCAAGCACCCACACCCTAGAAGGTTTCCGCAGCGACGTCGAGGCGCT
CATGGTTGCAGGCGGGCGCCGCCGTTCAGTTCAGGGTCTGAGCCTGGAGGAGTGAG
CCAGGCAGTGAGACTGGCTCGGGCGGGCCGGGACGCGTCGTTGCAGCAGCGGCTCC
CAGCTCCCAGCCAGGATTCCGCGCGCCCCTTCACGCGCCCTGCTCCTGAACTTCAG
CTCCTGCACAGTCCTCCCCACCGCAAGGCTCAAGGCGCCGCCGGCGTGGACCGCGC
ACGGCCTCTAGGTCTCCTCGCCAGGACAGCAACCTCTCCCCTGGCCCTCATGGGCA
CCGTCAGCTCCAGGCGGTCCTGGTGGCCGCTGCCACTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG
CTCCTGGGTCCCGCGGGCGCCCGTGCGCAGGAGGACGAGGACGGCGACTACGAGGA
GCTGGTGCTAGCCTTGCGTTCCGAGGAGGACGGCCTGGCCGAAGCACCCGAGCACG
GAACCACAGCCACCTTCCACCGCTGCGCCAAGGTGCGGGTGTAGGGATGGGAGGCC
GGGGCGAACCCGCAGCCGGGACGGTGCGGTGCTGTTTCCTCTCGGGCCTCAGTTTC
CCCCCATGTAAGAGAGGAAGTGGAGTGCAGGTCGCCGAGGGCTCTTCGCTTGGCAC
GATCTTGGGGACTGCAGGCAAGGCGGCGGGGGAGGACGGGTAGTGGGGAGCACGGT

GGAGAGCGGGGACGGCCGGCTCTTTGGGGACTTGCTGGGGCGTGCGGCTGCGCTATTCAG
(配列番号1489)
【０１９４】
VI.エピジェネティック改変
本明細書に記載されるエピジェネティックエディターは、標的配列を有する標的遺伝子の配列特異的エピジェネティック改変(例えば、化学的改変の変更)を行い得る。そのようなエピジェネティックモジュレーションは、例えば、DNA二本鎖切断の生成を用いた遺伝子編集に起因するモジュレーションよりも安全であり得、より容易に可逆であり得る。いくつかの実施形態において、エピジェネティックモジュレーションは、標的遺伝子を低減又はサイレンシングし得る。いくつかの実施形態において、改変は、標的配列の特定の部位におけるものである。いくつかの実施形態において、改変は、標的遺伝子の特定の対立遺伝子におけるものである。したがって、エピジェネティック改変は、特定の対立遺伝子を有する標的遺伝子の1つのコピーの発現のモジュレーション(例えば、低減)をもたらし得、標的遺伝子の他のコピーについてはもたらさない。いくつかの実施形態において、特定の対立遺伝子は、疾患、状態、又は障害と関連する。
【０１９５】
いくつかの実施形態において、エピジェネティック改変は、標的配列を有する標的遺伝子の転写を低減又は停止させる。いくつかの実施形態において、エピジェネティック改変は、エピジェネティックエディターによって認識される特定の対立遺伝子を有する標的遺伝子のコピーの転写を低減又は停止させる。いくつかの実施形態において、エピジェネティックエディターは、標的遺伝子によってコードされるタンパク質の発現レベルを低減させるか、又はその発現を排除する。いくつかの実施形態において、エピジェネティックエディターは、エピジェネティックエディターによって認識される特定の対立遺伝子を有する標的遺伝子のコピーによってコードされるタンパク質の発現レベルを低減させるか、又はその発現を排除する。標的PCSK9遺伝子は、インビトロ、エキソビボ、又はインビボでエピジェネティックに改変され得る。
【０１９６】
本明細書に記載されるエピジェネティックエディターのエフェクタードメインは、標的遺伝子のヌクレオチド又は標的遺伝子と会合したヒストンにおける化学的改変を変更(例えば、設置又は除去)し得る。化学的改変は、単一のヌクレオチド若しくは単一のヒストンにおいて変更され得るか、又は2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個、30個、40個、50個、60個、70個、80個、90個、100個、200個、300個、400個、500個、600個、700個、800個、900個、1000個、1500個、2000個、2500個、3000個、若しくはそれ以上のヌクレオチドにおいて変更され得る。
【０１９７】
いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるエピジェネティックエディターのエフェクタードメインは、標的遺伝子内のCpGジヌクレオチドを変更し得る。いくつかの実施形態において、標的配列に隣接する2000bp以内、1500bp以内、1000bp以内、500bp以内、又は200bp以内(例えば、本明細書に記載される変更部位内)のすべてのCpGジヌクレオチドは、遺伝子のもともとの状態又はエピジェネティックエディターと接触していない同等の細胞における遺伝子と比較して、本明細書に記載される改変タイプに従って変更される。いくつかの実施形態において、CpGジヌクレオチドのうちの少なくとも1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個、25個、30個、35個、40個、45個、50個、60個、70個、80個、90個、100個、150個、200個、250個、300個、350個、400個、450個、500個、550個、600個、650個、700個、又はそれ以上は、遺伝子のもともとの状態又はエピジェネティックエディターと接触していない同等の細胞における遺伝子と比較して、変更される。いくつかの実施形態において、CpGジヌク

レオチドのうちの少なくとも5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、又は99%は、遺伝子のもともとの状態又はエピジェネティックエディターと接触していない同等の細胞における遺伝子と比較して、変更される。いくつかの実施形態において、1つの単一のCpGジヌクレオチドは、遺伝子のもともとの状態又はエピジェネティックエディターと接触していない同等の細胞における遺伝子と比較して、変更される。

【0198】

本明細書に記載されるエピジェネティックエディターのエフェクタードメインは、標的遺伝子と会合又は結合したヒストンのヒストン改変状態を変更し得る。例えば、エフェクタードメインは、標的遺伝子と会合したヒストンのヒストンテールの1つ以上のリジン残基に改変を設置し得る。いくつかの実施形態において、エフェクタードメインは、標的遺伝子と会合したヒストンの1つ以上のヒストンテールの脱アセチル化をもたらし得、それによって、標的遺伝子の発現を低減又はサイレンシングし得る。いくつかの実施形態において、ヒストン改変状態は、メチル化状態である。例えば、エフェクタードメインは、標的遺伝子と会合した1つ以上のヒストンテールにおいて、H3K9、H3K27、又はH4K20メチル化(例えば、H3K9me2、H3K9me3、H3K27me2、H3K27me3、及びH4K20me3メチル化のうちの1つ以上)をもたらし得、それによって、標的遺伝子の発現を低減又はサイレンシングし得る。

【0199】

いくつかの実施形態において、標的配列に隣接する2000bp以内、1500bp以内、1000bp以内、500bp以内、又は200bp以内のDNAヌクレオチドに結合したヒストンのすべてのヒストンテールは、染色体のもともとの状態又はエピジェネティックエディターと接触していない同等の細胞における染色体と比較して、本明細書に記載される改変タイプに従って変更される。いくつかの実施形態において、結合したヒストンの少なくとも1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個、25個、30個、35個、40個、45個、50個、55個、60個、65個、70個、75個、80個、85個、90個、95個、100個、105個、110個、115個、120個、又はそれ以上のヒストンテールは、染色体のもともとの状態又はエピジェネティックエディターと接触していない同等の細胞における染色体と比較して、変更される。いくつかの実施形態において、結合したヒストンのヒストンテールの少なくとも5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、又は99%は、染色体のもともとの状態又はエピジェネティックエディターと接触していない同等の細胞における染色体と比較して、変更される。例えば、結合したヒストンの1つの単一のヒストンテールは、染色体のもともとの状態又はエピジェネティックエディターと接触していない同等の細胞における染色体と比較して、変更され得る。別の例として、1つの単一の結合したヒストンオクタマーは、染色体のもともとの状態又はエピジェネティックエディターと接触していない同等の細胞における染色体と比較して、変更され得る。

【0200】

標的遺伝子DNAヌクレオチド又はヒストン残基に設置される化学的改変は、標的遺伝子における標的配列又はその近傍におけるものであり得る。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるエピジェネティックエディターのエフェクタードメインは、標的遺伝子における標的配列に対してヌクレオチド100～200個分、200～300個分、300～400個分、400～55個分、500～600個分、600～700個分、又は700～800個分5'側又は3'側のヌクレオチド又はヌクレオチドに結合したヒストンテールの化学的改変状態を変更する。いくつかの実施形態において、エフェクタードメインは、標的配列に隣接するヌクレオチド10個以内、20個以内、30個以内、40個以内、50個以内、60個以内、70個以内、80個以内、90個以内、100個以内、200個以内、300個以内、400個以

内、５００個以内、６００個以内、７００個以内、８００個以内、９００個以内、１０００個以内、１１００個以内、１２００個以内、１３００個以内、１４００個以内、１５００個以内、１６００個以内、１７００個以内、１８００個以内、１９００個以内、又は２０００個以内の１つのヌクレオチド又はヌクレオチドに結合したヒストンテールの化学的改変状態を変更する。本明細書において使用される場合、「に隣接する」とは、特定の配列、例えば、標的配列の5'側から5'末端及び3'側から3'末端までのヌクレオチド位置を指す。

【０２０１】

いくつかの実施形態において、エフェクタードメインは、標的配列から遠位のヌクレオチド又はヌクレオチドに結合したヒストンテールの化学的改変の変化を媒介又は誘導する。そのような改変は、標的配列の近傍で開始され得、続いて、標的配列から遠位の標的遺伝子における1つ以上のヌクレオチドへと拡がり得る。例えば、エフェクタードメインは、標的配列に隣接するヌクレオチド10個以内、20個以内、30個以内、40個以内、50個以内、60個以内、70個以内、80個以内、90個以内、100個以内、200個以内、300個以内、400個以内、500個以内の1つ以上のヌクレオチド又は1つ以上のヌクレオチドに結合した1つ以上のヒストン残基の化学的改変状態の変更を開始させ得、化学的改変状態の変更は、標的遺伝子内の標的配列から、標的配列の少なくともヌクレオチド100個分、200個分、300個分、400個分、500個分、600個分、700個分、800個分、900個分、1000個分、1100個分、1200個分、1300個分、1400個分、1500個分、1600個分、1700個分、1800個分、1900個分、2000個分、2500個分、3000個分、又はそれ以上上流又は下流いずれかの、1つ以上のヌクレオチドへと拡がり得る。ある特定の実施形態において、化学的改変は、標的遺伝子における2個未満、3個未満、5個未満、10個未満、20個未満、30個未満、40個未満、50個未満、又は100個未満のヌクレオチドにおいて開始され得、標的遺伝子における少なくとも100個、200個、300個、400個、500個、600個、700個、800個、900個、1000個、2000個、又はそれ以上のヌクレオチドへと拡がり得る。いくつかの実施形態において、化学的改変は、標的遺伝子全体のヌクレオチドへと拡がる。追加のタンパク質又は転写因子、例えば、転写リプレッサー、メチルトランスフェラーゼ、又は転写調節スキャフォールドタンパク質が、化学的改変の拡大に関与し得る。或いは、エピジェネティックエディター単独が関与し得る。

【０２０２】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるエピジェネティックエディターは、細胞、組織、又は対象における標的遺伝子の転写によって測定した場合に、標的遺伝子の発現を、対照細胞、対照組織、又は対照対象(例えば、エピジェネティックエディターの不在下)と比較して、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約99%、又はそれ以上低減させる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるエピジェネティックエディターは、細胞、組織、又は対象における標的遺伝子のコピーの転写によって測定した場合に、標的遺伝子のコピーの発現を、対照細胞、対照組織、又は対照対象と比較して、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約99%、又はそれ以上低減させる。ある特定の実施形態において、標的遺伝子のコピーは、エピジェネティックエディターによって認識される特定の配列又は対立遺伝子を有する。特定の実施形態において、エピジェネティックに改変されたコピーは、機能性タンパク質をコードし、したがって、本明細書に開示されるエピジェネティックエディターは、タンパク質の発現及び/又は機能を低減又は停止させ得る。例えば、本明細書に記載されるエピジェネティックエディターは、標的遺伝子によってコードされるタンパク質の発現及び/又は機能を、細胞、組織、又は対象において、対照細胞、対照組織、又は対照対象と比較して、少なくとも3分の1、少なくとも4分の1、少なくとも5分の1、少なくとも6分の1、少なくとも7分の1、少なくとも8分の1、少なくとも9分の1、少なくとも10分の1、少なくとも11分の1、少なくとも12分の1、少なくとも13分の1、少なくとも14分の1

、少なくとも15分の1、少なくとも20分の1、少なくとも25分の1、少なくとも30分の1、少なくとも35分の1、少なくとも40分の1、少なくとも45分の1、少なくとも50分の1、少なくとも60分の1、少なくとも70分の1、少なくとも80分の1、少なくとも90分の1、又は少なくとも100分の1に低減させ得る。

【０２０３】

標的遺伝子発現のモジュレーションは、標的遺伝子の発現によって間接的又は直接的に影響を受ける任意のパラメーターを判定することによって、アッセイすることができる。そのようなパラメーターとしては、例えば、RNA若しくはタンパク質レベルにおける変化、タンパク質活性における変化、産物レベルにおける変化、下流遺伝子発現における変化、レポーター遺伝子、例えばルシフェラーゼ、CAT、ベータ-ガラクトシダーゼ、若しくはGFPなどの転写若しくは活性における変化、シグナル伝達における変化、リン酸化及び脱リン酸化における変化、受容体-リガンド相互作用における変化、第2のメッセンジャー、例えばcGMP、cAMP、IP3、及び$Ca2^{+}$の濃度における変化、細胞成長における変化、血管新生における変化、並びに/又は遺伝子発現の任意の機能的作用における変化が挙げられる。測定は、インビトロ、インビボ、及び/又はエキソビボで行われ得、従来的な方法、例えば、RNA若しくはタンパク質レベルの測定、RNA安定性の測定、及び/又は下流若しくはレポーター遺伝子発現の特定によって行われ得る。リードアウトは、例えば、化学発光、蛍光、比色反応、抗体結合、誘導性マーカー、リガンド結合アッセイ、細胞内の第2のメッセンジャー、例えばcGMP及びイノシトール三リン酸(IP3)における変化、細胞内カルシウムレベルにおける変化、サイトカイン放出などによるものであり得る。

【０２０４】

遺伝子、例えば、エピジェネティックエディターの標的の発現レベルを判定する方法には、例えば、逆転写PCR、定量的RT-PCR、液滴デジタルPCR(ddPCR)、ノーザンブロット、RNAシーケンシング、DNAシーケンシング(例えば、RNAから得られた相補的デオキシリボ核酸(cDNA)のシーケンシング)、次世代(Next-Gen)シーケンシング、ナノポアシーケンシング、ピロシーケンシング、又はナノストリングシーケンシングによって遺伝子の転写産物レベルを判定することが含まれ得る。遺伝子から発現されるタンパク質のレベルは、例えば、ウエスタンブロッティング、酵素連結免疫吸着アッセイ、質量分析、免疫組織化学、又はフローサイトメトリー分析によって判定することができる。遺伝子発現産物のレベルは、内部標準、例えば、総メッセンジャーリボ核酸(mRNA)、又は特定の遺伝子、例えばハウスキーピング遺伝子の発現レベルに対して、正規化してもよい。

【０２０５】

いくつかの実施形態において、標的遺伝子発現をモジュレートすることにおけるエピジェネティックエディターの作用は、レポーターシステムを使用して試験することができる。例えば、エピジェネティックエディターは、レポータータンパク質、例えば、蛍光タンパク質をコードするレポーター遺伝子を標的とするように設計してもよい。そのようなモデルシステムにおけるレポーター遺伝子の発現は、例えば、フローサイトメトリー、蛍光活性化細胞分取(FACS)、又は蛍光顕微鏡法によってモニタリングすることができる。いくつかの実施形態において、細胞集団に、レポーター遺伝子を有するベクターがトランスフェクトされ得る。ベクターは、ベクターを細胞にトランスフェクトした場合にレポーター遺伝子が発現されるように構築することができる。好適なレポーター遺伝子としては、蛍光タンパク質、例えば、緑色、黄色、チェリー、シアン、又はオレンジ色の蛍光タンパク質をコードする遺伝子が挙げられる。レポーターシステムを有する細胞集団に、レポーター遺伝子を標的とするエピジェネティックエディターをコードするDNA、mRNA、又はベクターがトランスフェクトされ得る。

【０２０６】

VII.医薬組成物

一態様において、本開示は、活性成分(又は単独の活性成分)として本明細書に記載される1つ以上のエピジェネティックエディター若しくはその成分(例えば、融合タンパク質

及び/若しくはガイドポリヌクレオチド)、又は前記エピジェネティックエディター若しくはその成分をコードする核酸分子を含む、医薬組成物を提供する。例えば、医薬組成物は、本明細書に記載されるエピジェネティックエディターの融合タンパク質(及び該当する場合はガイドポリヌクレオチド)をコードする核酸分子を含み得る。いくつかの実施形態において、別個の医薬組成物が、融合タンパク質及びガイドポリヌクレオチドを含む。医薬組成物はまた、本明細書に提供されるエピジェネティックエディターによって媒介又は誘導されるエピジェネティック改変を受けている細胞を含んでもよい。

【０２０７】

一般的に、本開示の本明細書に記載されるエピジェネティックエディター若しくはその成分、又は前記エピジェネティックエディター若しくはその成分をコードする核酸分子は、例えば以下に記載される1つ以上の薬学的に許容される賦形剤とともに製剤として投与するのに好適である。

【０２０８】

「賦形剤」という用語は、本開示の化合物以外の任意の成分を説明して本明細書において使用される。賦形剤の選択は、大部分が因子、例えば、具体的な投与様式、可溶性及び安定性に対する賦形剤の作用、並びに剤形の性質に依存するであろう。本明細書において使用される場合、「薬学的に許容される賦形剤」としては、生理学的に適合性のあるありとあらゆる溶媒、分散媒、コーティング剤、抗菌剤及び抗真菌剤、等張剤及び吸収遅延剤などが挙げられる。薬学的に許容される賦形剤のいくつかの例は、水、生理食塩水、リン酸緩衝生理食塩水、デキストロース、グリセロール、エタノールなど、並びにこれらの組合せである。多くの場合、組成物中に、等張剤、例えば糖、多価アルコール、例えばマンニトール、ソルビトール、又は塩化ナトリウムを含めることが好ましいであろう。薬学的に許容される物質の追加の例は、湿潤剤又は微量の補助物質、例えば、湿潤剤若しくは乳化剤、保存剤、又は緩衝化剤であり、これらは、抗体の保管寿命又は有効性を増強させる。

【０２０９】

非経口投与に好適な医薬組成物の製剤は、典型的に、薬学的に許容される担体、例えば、滅菌水又は滅菌等張生理食塩水と組み合わせた活性成分を含む。そのような製剤は、ボーラス投与又は連続投与に好適な形態で調製、パッケージング、又は販売され得る。

【０２１０】

VIII.送達方法

いくつかの実施形態において、エピジェネティックエディター又はその成分は、エピジェネティックエディター又はその成分をコードする核酸分子の形態で、標的細胞に導入され、したがって、本明細書における医薬組成物は、核酸分子を含む。そのような核酸分子は、例えば、DNA、RNA、若しくはmRNA、及び/又は改変された核酸配列(例えば、化学的改変、5'キャップ、若しくは1つ以上の3'改変を有する)であり得る。いくつかの実施形態において、核酸分子は、例えばトランスフェクション若しくはエレクトロポレーションを用いてネイキッドDNA若しくはRNAとして送達されてもよく、又は標的細胞による取り込みを促進する分子(例えば、N-アセチルガラクトサミン)にコンジュゲートされてもよい。いくつかの実施形態において、核酸分子は、核酸発現ベクターに含まれてもよく、これは、発現制御配列、例えば、プロモーター、エンハンサー、転写シグナル配列、転写終結配列、イントロン、ポリアデニル化シグナル、コザックコンセンサス配列、内部リボソーム進入部位(IRES)などを含み得る。そのような発現制御配列は、当該技術分野において周知である。ベクターはまた、タンパク質をコードする配列と会合した(例えば、そこに挿入又は融合された)シグナルペプチドをコードする配列(例えば、核局在化、核小体局在化、又はミトコンドリア局在化のためのもの)も含み得る。

【０２１１】

ベクターの例としては、プラスミドベクター、ワクシニアウイルス、ポリオウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、SV40、単純ヘルペスウイルス、ヒト免疫不全ウイルス、レトロウイルス(例えば、マウス白血病ウイルス若しくは脾臓壊死ウイルス、ラ

ウス肉腫ウイルス、ハーベイ肉腫ウイルス、トリ白血病ウイルス、レンチウイルス、ヒト免疫不全ウイルス、骨髄増殖性肉腫ウイルス、及び乳腺腫瘍ウイルスなどのレトロウイルスに由来するベクター)に基づくウイルスベクター、並びに他の組換えベクターが挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、ベクターは、プラスミド又はウイルスベクターである。ウイルス粒子又はウイルス様粒子(VLP)もまた、本明細書に記載されるエピジェネティックエディター又はその成分をコードする核酸分子を送達するために使用することができる。例えば、「空の」ウイルス粒子は、任意の好適なカーゴを含むようにアセンブルすることができる。ウイルスベクター及びウイルス粒子はまた、標的化リガンドを組み込んで、標的組織特異性を変更するように操作することもできる。

【０２１２】

ある特定の実施形態において、本明細書に記載されるエピジェネティックエディター又はその成分は、1つ以上のウイルスベクター又は任意のウイルスベクターの好適なキャプシドタンパク質に存在する核酸配列によってコードされる。ウイルスベクターの例としては、アデノ随伴ウイルスベクター(例えば、AAV3、AAV3b、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAVrh8、AAV10、及び/又はそのバリアントに由来する)、レトロウイルスベクター(例えば、マロニーマウス白血病ウイルス、MML-V)、アデノウイルスベクター(例えば、AD100)、レンチウイルスベクター(例えば、HIV及びFIVに基づくベクター)、並びにヘルペスウイルスベクター(例えば、HSV-2)が挙げられる。

【０２１３】

いくつかの実施形態において、送達は、アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターを含む。AAVベクター送達は、エピジェネティックエディター融合タンパク質のDNA結合ドメインがジンクフィンガーアレイである場合に特に有用であり得る。いずれの理論によっても拘束されることを望むものではないが、大型のDNA結合ドメイン、例えば、Casタンパク質ドメインと比較してジンクフィンガーアレイのサイズが小さいことにより、そのような融合タンパク質をウイルスベクター、例えば、AAVベクターに便宜的に充填することが可能となり得る。

【０２１４】

任意のAAV血清型、例えば、ヒトAAV血清型を、本明細書に記載されるAAVベクターに使用することができ、これには、AAV血清型1(AAV1)、AAV血清型2(AAV2)、AAV血清型3(AAV3)、AAV血清型4(AAV4)、AAV血清型5(AAV5)、AAV血清型6(AAV6)、AAV血清型7(AAV7)、AAV血清型8(AAV8)、AAV血清型9(AAV9)、AAV血清型10(AAV10)、及びAAV血清型11(AAV11)、並びにこれらのバリアントが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、AAVバリアントは、野生型AAVに対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%のアミノ酸配列同一性を有する。ある特定の実施形態において、AAVバリアントは、そのキャプシドタンパク質がヒトにおいて低減された免疫原性又は増強された形質導入能力を有するように操作されてもよい。いくつかの事例において、少なくとも2つの異なるAAV血清型ウイルスの1つ以上の領域をシャッフルし、再アセンブルして、キメラバリアントが生成される。例えば、キメラAAVは、キャプシドの血清型と比較して異種である血清型のものである末端逆位反復配列(ITR)を含み得る。結果として得られるキメラAAVは、その親血清型と比較して、異なる抗原反応性又は認識を有し得る。いくつかの実施形態において、AAVのキメラバリアントは、2つ、3つ、4つ、5つ、又はそれ以上の異なるAAV血清型に由来するアミノ酸配列を含む。

【０２１５】

非ウイルスシステムもまた、本明細書に記載される送達に企図される。非ウイルスシステムとしては、エレクトロポレーション、ソノポレーション、リン酸カルシウムトランスフェクション、マイクロインジェクション、DNA遺伝子銃、脂質に媒介されるトランスフェクション、熱ショックを通じたトランスフェクション、小型DNAに媒介されるトランスフェクション、リポフェクション、カチオン性薬剤に媒介されるトランスフェクショ

ン、及びリポソーム、イムノリポソーム、エクソソーム、又はカチオン性表面両親媒性物質(CFA、cationic facial amphiphiles)でのトランスフェクションを含む核酸トランスフェクション方法が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、本明細書に記載されるエピジェネティックエディター融合タンパク質をコードする1つ以上のmRNAは、本明細書に記載される1つ以上のガイドポリヌクレオチド(例えば、gRNA)とコエレクトロポレーションされ得る。非ウイルス核酸ベクターの1つの重要なカテゴリーは、ナノ粒子であり、これは有機(例えば、脂質)であってもよく、又は無機(例えば、金)であってもよい。例えば、有機(例えば脂質及び/又はポリマー)ナノ粒子は、本開示のある特定の実施形態において送達ビヒクルとして使用するのに好適であり得る。

【０２１６】

いくつかの実施形態において、送達は、脂質ナノ粒子(LNP)を使用して達成される。LNP組成物は、典型的に、マイクロメートル単位又はそれよりも小さいサイズであり、脂質二重層を含み得る。いくつかの実施形態において、LNPは、１０００nm未満、５００nm未満、２５０nm未満、２００nm未満、１５０nm未満、１００nm未満、７５nm未満、５０nm未満、又は25nm未満の直径を有する任意の粒子を指す。いくつかの実施形態において、ナノ粒子は、1～1000nm、1～500nm、1～250nm、25～200nm、25～100nm、35～75nm、又は25～60nmのサイズの範囲であり得る。ナノ粒子組成物は、脂質ナノ粒子(LNP)、リポソーム(例えば、脂質小胞)、及びリポプレックスを包含する。

【０２１７】

本明細書に記載されるLNPは、カチオン性、アニオン性、又は中性脂質から作製され得る。いくつかの実施形態において、LNPは、トランスフェクション活性及びナノ粒子安定性を増強させるためのヘルパー脂質として、中性脂質、例えば、融合性リン脂質である1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン(DOPE)又は膜成分であるコレステロールを含み得る。いくつかの実施形態において、LNPは、疎水性脂質、親水性脂質、又は疎水性及び親水性の両方の脂質を含み得る。当該技術分野において公知である任意の脂質又は脂質の組合せを使用して、LNPを産生させることができる。脂質は、LNPを産生させるために任意のモル比で組み合わせることができる。いくつかの実施形態において、LNPは、肝臓標的化(例えば、肝臓を優先的又は特異的に標的化する)LNPである。

【０２１８】

任意のタイプの細胞を、本明細書に記載されるエピジェネティックエディター又はその成分の送達の標的とすることができる。例えば、細胞は、真核生物細胞であっても原核生物細胞であってもよい。いくつかの実施形態において、細胞は、哺乳動物(例えば、ヒト)細胞である。ヒト細胞としては、例えば、肝細胞、胆管上皮細胞(胆管細胞)、星細胞、クッパー細胞、及び肝類洞内皮細胞を挙げることができる。

【０２１９】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるエピジェネティックエディター又はその成分は、一過的発現のために、例えば一過的発現ベクターを介して、宿主細胞へと送達される。エピジェネティックエディター又はその成分の一過的発現は、標的遺伝子の長期又は恒久的なエピジェネティック改変をもたらし得る。例えば、エピジェネティック改変は、エピジェネティックエディターを宿主細胞に導入した後、少なくとも1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、若しくは12週間以上、又は3ヶ月間、4ヶ月間、5ヶ月間、6ヶ月間、7ヶ月間、8ヶ月間、9ヶ月間、10ヶ月間、11ヶ月間、若しくは12ヶ月間、若しくはそれ以上の間、安定であり得る。エピジェネティック改変は、宿主細胞の1回以上の有糸分裂及び/又は減数分裂事象の後に、維持され得る。特定の実施形態において、エピジェネティック改変は、宿主細胞から発生するか又はそれに由来する子孫において世代を越えて維持される。

【０２２０】

IX.エピジェネティックエディターの治療的使用

本開示はまた、対象における状態を処置又は予防する方法であって、対象に、本明細書

に記載されるエピジェネティックエディター又は医薬組成物を投与するステップを含む、方法を提供する。エピジェネティックエディターは、対象における疾患、状態、又は障害と関連する標的遺伝子内の標的ポリヌクレオチド配列のエピジェネティック改変をもたらし得、それによって、疾患、状態、又は障害を処置又は予防するように標的遺伝子の発現をモジュレートし得る。いくつかの実施形態において、エピジェネティックエディターは、所望される作用、例えば、治療的に関連する作用、例えば、疾患、状態、又は障害の予防又は処置を達成するのに十分な程度まで、標的遺伝子の発現を低減させる。

【０２２１】

いくつかの実施形態において、対象に、PCSK9の発現をモジュレート(例えば、抑制)するためのシステムを投与し、ここで、システムは、(1)本明細書に記載されるエピジェネティックエディターの融合タンパク質及び関連する場合にはガイドポリヌクレオチド、又は(2)前記融合タンパク質及び関連する場合にはガイドポリヌクレオチドをコードする核酸分子を含む。

【０２２２】

「処置する」、「処置すること」、及び「処置」とは、生物学的障害及び/又はその付随する症状のうちの少なくとも1つを緩和又は抑止する方法を指す。本明細書において使用される場合、疾患、障害、又は状態を「緩和する」こととは、疾患、障害、又は状態の重症度及び/又は症状の発生頻度を低減させることを意味する。さらに、本明細書における「処置」への参照には、治癒的、一時緩和的、及び予防的処置への参照が含まれる。いくつかの実施形態において、同等の未処置対照と比較して、症状を緩和することは、任意の標準的な技法によって測定して少なくとも3%、5%、10%、20%、40%、50%、60%、80%、90%、95%、98%、99%、99.5%、99.9%、又は100%の症状の低減を含み得る。

【０２２３】

いくつかの実施形態において、対象は、哺乳動物、例えばヒトであり得る。いくつかの実施形態において、対象は、非ヒト霊長類、例えば、チンパンジー、カニクイザル、マカク、並びに他の類人猿及びサル種から選択される。

【０２２４】

いくつかの実施形態において、ヒト患者は、高コレステロール血症(例えば、家族性高コレステロール血症、例えば、ヘテロ接合性家族性高コレステロール血症(HeFH)若しくはホモ接合性家族性高コレステロール血症(HoFH)、又は確立されたアテローム動脈硬化性心臓血管疾患(ASCVD))、又は腎機能不全(RI)から選択される状態を有する。

【０２２５】

いくつかの実施形態において、本開示のエピジェネティックエディターで処置しようとする患者は、処置しようとする状態(例えば、高コレステロール血症(例えば、HeFH、HoFH、HF、若しくは確立されたASCVD)又はRI)の先行処置を受けている。他の実施形態において、患者は、そのような先行処置を受けていない。いくつかの実施形態において、患者は、状態の先行処置(例えば、先行高コレステロール血症処置)に失敗している。

【０２２６】

本開示のエピジェネティックエディターは、治療有効量で本明細書に記載される状態を有する患者に投与され得る。本明細書において使用される場合、「治療有効量」とは、処置されている障害の症状のうちの1つ以上をある程度軽減し、及び/又は医療従事者によって所望される臨床エンドポイントをもたらすであろう、投与されている治療剤の量を指す。治療法の有効量は、患者において疾患進行を安定化させ、及び/又は症状を緩和し、好ましくは、疾患進行を逆転させるその能力によって測定され得る。PCSK9発現を低減又はサイレンシングする本開示のエピジェネティックエディターの能力は、例えば本明細書に記載されるインビトロアッセイによって、並びにヒトにおける有効性を予測する好適な動物モデルにおいて、評価することができる。好適な投薬量レジメンは、それぞれの具体的な状況において最適な治療応答を提供するために選択され、例えば単回ボーラス又は連続注入として投与され、それぞれの事例の緊急性によって示されるように投薬量の調整

の可能性を伴う。

【０２２７】

本開示のエピジェネティックエディターは、追加の治療的処置なしで、すなわち、スタンドアロン療法(単独療法)として投与され得る。或いは、本開示のエピジェネティックエディターでの処置は、少なくとも1つの追加の治療的処置を含みうる(組合せ療法)。いくつかの実施形態において、追加の治療剤は、高コレステロール血症又はRIを処置するための当該技術分野において公知の任意のものである。治療剤としては、スタチン、フィブレート薬、HMG-CoA還元酵素阻害剤、ナイアシン、胆汁酸モジュレーター又は封鎖剤、コレステロール吸収阻害剤又はモジュレーター、CETP阻害剤、MTTP阻害剤、及びPPARアゴニストが挙げられるが、これらに限定されない。

【０２２８】

本開示のエピジェネティックエディター又はその成分(又はエピジェネティックエディター若しくはその成分をコードする核酸分子)は、当該技術分野において許容される任意の方法によって、例えば、皮下、皮内、腫瘍内、結節内、筋肉内、静脈内、リンパ内、又は腹腔内に投与され得る。特定の実施形態において、本開示の医薬組成物は、対象に静脈内投与される。

【０２２９】

X.定義

本明細書において使用される場合、「核酸」という用語は、一本鎖又は二本鎖のいずれかの形態でヌクレオチド(例えば、デオキシリボヌクレオチド又はリボヌクレオチド)を含む任意のオリゴヌクレオチド又はポリヌクレオチドを指し、これにはDNA及びRNAが含まれる。「ヌクレオチド」は、糖デオキシリボース(DNA)又はリボース(RNA)、塩基、及びリン酸基を含み、リン酸基を通じて連結されている。「塩基」には、天然の化合物、例えば、アデニン、チミン、グアニン、シトシン、ウラシル、イノシン、及び天然のアナログを含むプリン及びピリミジン、並びに新しい反応性基、例えば、アミン、アルコール、チオール、カルボン酸、ハロゲン化アルキルなどを配置した改変されたバージョンが含まれるがこれらに限定されないプリン及びピリミジンの合成誘導体が含まれる。核酸は、公知のヌクレオチドアナログ及び/又は改変された骨格残基若しくは連結を含み得、これは、合成であってもよく、天然に存在してもよく、天然に存在しないものであってもよい。そのようなヌクレオチドアナログ、改変された残基、及び改変された連結は、当該技術分野において周知であり、細胞取り込みの増強、免疫原性の低減、及び/又はヌクレアーゼの存在下における安定性の増加を有する核酸分子をもたらし得る。

【０２３０】

本明細書において使用される場合、「単離された」又は「精製された」核酸分子は、その生来の環境から離れて存在する核酸分子である。例えば、「単離された」又は「精製された」核酸分子は、(1)その起源であるゲノムDNA若しくは細胞RNAの核酸から分離されている、及び/又は(2)自然界に存在しない。いくつかの実施形態において、「単離された」又は「精製された」核酸分子は、組換え核酸分子である。

【０２３１】

本明細書において言及される特定のタンパク質及び核酸分子に加えて、本開示はまた、それらのバリアント、誘導体、ホモログ、及びフラグメントの使用も企図することが理解されるであろう。任意の所与の配列のバリアントは、問題のポリペプチド又はポリヌクレオチドがその内因性機能のうちの少なくとも1つを実質的に保持するような様式で改変されている残基(アミノ酸残基か核酸残基か)の特定の配列を有し得る。バリアント配列は、天然に存在する配列に存在する少なくとも1つの残基(いくつかの実施形態において、1つ以下、2つ以下、3つ以下、4つ以下、5つ以下、6つ以下、7つ以下、8つ以下、9つ以下、10個以下、15個以下、又は20個以下の残基)の付加、欠失、置換、改変、置き換え、及び/又は変動によって得ることができる。本明細書に記載される特定のタンパク質(例えば、本明細書に記載されるKRAB、dCas9、DNMT3A、及びDNMT3Lタンパク質)について、本開示はまた、タンパク質の天然に存在する形態、又はその内因性機能のうちの

少なくとも1つ(例えば、記載される特定のタンパク質と比較して、その機能の少なくとも50%、60%、70%、80%、90%、85%、96%、97%、98%、若しくは99%)を保持するバリアント若しくはホモログのうちのいずれかも企図する。

【0232】

本開示によって包含されるいくつかの例示的な融合タンパク質が、本明細書に提供される。これらの例示的なタンパク質が非限定的な例であること、及び追加のタンパク質が本開示の範囲内に含まれることが、当業者には理解されるであろう。例えば、特定のドメイン、例えば、哺乳動物DNMT3A、DNMT3L、及び/若しくはKRABドメイン、例えば、ヒト若しくはマウスDNMT3A、DNMT3L、及び/若しくはKRABドメインを含む例示的な融合タンパク質が提供される場合、当業者であれば、いくつかの実施形態において、同じ構成を有するが、哺乳動物ドメインのうちの1つ以上が別の哺乳動物に由来する相同性ドメインと置換された、例えば、1つ以上のマウスドメインが1つ以上のヒトドメインと置換された、融合タンパク質もまた本開示によって包含されることを確認することができるであろう。例えば、マウスDNMT3Lドメインを含む例示的な融合タンパク質が提供される場合、同じアーキテクチャであるが、マウスDNMT3LがヒトDNMT3Lドメインと置換されている融合タンパク質もまた、包含される。

【0233】

本明細書において使用される場合、本明細書に企図される任意のポリペプチド又は核酸配列のホモログは、野生型アミノ酸及び核酸配列とのある特定の相同性を有する配列を含む。相同性配列は、対象配列に対して少なくとも50%、55%、65%、75%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%同一であり得る配列、例えば、アミノ酸配列を含み得る。アミノ酸又はヌクレオチド配列の文脈における「～パーセント同一である」という用語は、最大の一致に関してアライメントした場合に、2つの配列における同じである残基のパーセントを指す。いくつかの実施形態において、比較目的でアライメントされる参照配列の長さは、参照配列の少なくとも30%(例えば、少なくとも40、50、60、70、80、若しくは90%、又は100%)である。配列同一性は、配列分析ソフトウェア(例えば、Genetics Computer GroupのSequence Analysis Software Package、University of Wisconsin Biotechnology Center、1710 University Avenue、Madison、Wis. 53705、BLAST、BESTFIT、GAP、又はPILEUP/PRETTYBOXプログラム)を、測定することができる。そのようなソフトウェアは、様々な置換、欠失、及び/又は他の改変に、相同性の程度を割り当てることによって、同一又は類似の配列を対応させる。同一性の程度を判定するための例示的なアプローチにおいて、BLASTプログラムが使用され得、確率スコアe-3～e-100は、緊密に関連する配列を示す。

【0234】

2つのヌクレオチド又はポリペプチド配列の同一性パーセントは、例えば、BLAST(登録商標)をデフォルトのパラメーターで使用して、判定される(U.S. National Library of Medicine's National Center for Biotechnology Informationのウェブサイトで入手可能)。いくつかの実施形態において、比較目的でアライメントされる参照配列の長さは、参照配列の少なくとも30%(例えば、少なくとも40、50、60、70、80、又は90%)である。

【0235】

ポリペプチド配列における特定の位置又は残基の番号付けは、使用される具体的なタンパク質及び番号付けスキームに依存することが、理解されるであろう。番号付けは、例えば、成熟タンパク質の前駆体と成熟タンパク質自体とでは、異なる場合があり、種間の配列の差は、番号付けに影響を及ぼし得る。当業者であれば、当該技術分野において周知の方法、例えば、配列アライメント及び相同性残基の判定によって、任意の相同性タンパク質及びそれぞれのコードする核酸におけるそれぞれの残基を特定することができるであろう。

【0236】

「モジュレートする」又は「変更する」という用語は、機能の量、程度、又は範囲における変化を指す。例えば、本明細書に記載されるエピジェネティックエディターは、プロモーター内のモチーフに結合することによってプロモーター配列の活性をモジュレートし得、それによって、プロモーター配列に作動可能に連結された遺伝子の転写を誘導、増強、又は抑止することができる。他の例として、本明細書に記載されるエピジェネティックエディターは、RNAポリメラーゼが遺伝子を転写することを遮断し得るか、又はmRNA転写産物の翻訳を阻害し得る。「阻害する」、「抑制する」、「抑止する」、「サイレンシングする」などの用語は、本明細書に記載されるエピジェネティックエディター又はその成分を参照して使用される場合、エピジェネティックエディター又はその成分の不在下における核酸配列又はタンパク質の活性と比べて、核酸配列(例えば、標的遺伝子)又はタンパク質の活性(例えば、転写)を減少又は予防することを指す。この用語は、部分的又は完全に活性を遮断すること、又は活性を予防若しくは遅延させることを含み得る。阻害された活性は、例えば、対照のものよりも10%低い、20%低い、30%低い、40%低い、50%低い、60%低い、70%低い、75%低い、80%低い、85%低い、90%低い、91%低い、92%低い、93%低い、94%低い、95%低い、96%低い、97%低い、98%低い、若しくは99%低い場合があるか、又は例えば、対照のものの少なくとも1.5分の1、2分の1、3分の1、4分の1、5分の1、若しくは10分の1であり得る。

【０２３７】

「約」又は「およそ」という用語は、当業者によって判定される、特定の値に対する許容可能な誤差の範囲内であることを意味し、これは、その値がどのように測定又は判定されるか、例えば、測定システムの制限に部分的に依存するであろう。例えば、「約」は、所与の値における慣例に従い、1又は1を上回る標準偏差以内を意味し得る。特定の値が、本出願及び特許請求の範囲において記載される場合、別途示されない限り、「約」という用語は、その特定の値の許容可能な誤差の範囲内を意味することを想定すべきである。本明細書に提供される範囲は、範囲内の値のすべてのトランケート形であることが理解される。例えば、1～50という範囲は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、又は50、並びに前述の整数の間のすべての介在する小数値、例えば、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、及び1.9などからなる群からの任意の数字、数字の組合せ、又は部分範囲を含むことが理解される。部分範囲に関して、範囲のいずれかの端点から拡張された「入れ子の部分範囲(nested sub-ranges)」が、具体的に企図される。例えば、1～50という例示的な範囲の入れ子の部分範囲は、一方の方向では1～10、1～20、1～30、及び1～40、又は他方の方向では50～40、50～30、50～20、及び50～10を含み得る。

【０２３８】

本明細書において別途定義されない限り、本開示と関連して使用される科学用語及び技術用語は、当業者によって一般に理解されている意味を有するものとする。例示的な方法及び材料が以下に記載されているが、本明細書に記載されるものに類似するか又はそれと同等の方法及び材料もまた、本開示の実施又は試験において使用することができる。矛盾が生じた場合には、定義を含め、本明細書が優先される。さらに、文脈によって別途必要とされない限り、単数形の用語は、複数形を含むものとし、複数形の用語は、単数形を含むものとする。本明細書及び実施形態全体を通じて、「有する(have)」及び「含む(comprise)」という語句又は「有する(has)」、「有する(having)」、「含む(comprises)」、若しくは「含んでいる(comprising)」などの変化形は、示された整数又は整数の群の包含を意味するが、任意の他の整数又は整数の群の除外を意味するものではないことが理解されるであろう。別途示されない限り、本明細書における要素のリストの記述は、要素のうちの任意のものを単独又は任意の組合せで含む。本明細書における実施形態の記述は、その実施形態を、単一の実施形態として、又は本明細書における任意の他の実施形態との組合せで含む。本明細書において記載されるすべての刊行物、特許、特許出願、及び

他の参考文献は、参照によりその全体が組み込まれる。参照によって組み込まれる参考文献が本明細書に含まれる本開示と相反する限りにおいて、本明細書が、任意のそのような相反する材料よりも優先される、及び/又は優位となることが意図される。いくつかの文書が本明細書に引用されているが、この引用は、これらの文書のうちのいずれかが当該技術分野における共通の一般知識の一部を形成するという認識を構築するものではない。

【０２３９】

本開示によると、従属請求項における後方参照は、後方参照によって示されるそれぞれの個々の請求項の組合せの直接的及び明確な開示のための略記を意味する。さらに、本明細書における見出しは、構成の容易さのために作成されており、決して特許請求の範囲に記載される組成物及び方法の範囲を制限することを意図するものではない。

【０２４０】

本明細書に提供されるいくつかのタンパク質配列、例えば、いくつかの融合タンパク質配列は、ペプチドタグ、例えば、His6タグ、又はDYKDDDDK(配列番号1528)タグを含み、これらは、タグ付けされたタンパク質の検出及び/又は精製に有用であるが、タンパク質の機能に影響を及ぼさない。これらのペプチドタグ及び追加の好適なペプチドタグは、当業者に周知である。開示されるタグが他の好適なペプチドタグと置換され得ること、及び配列が同じか又は高度に類似であるがそのようなペプチドタグを含まない融合タンパク質、例えば、ペプチドタグが切断されているか又はペプチドタグなしで作出されたものが、本開示の実施形態を行うのに同様に好適であることが、当業者には明らかであろう。

【０２４１】

本開示をより良好に理解することができるように、以下の実施例を記載する。これらの実施例は、例示目的のものに過ぎず、決して本開示の範囲を制限すると解釈されるものではない。

【０２４２】

[実施例]

[実施例1]

融合タンパク質の設計及び合成

dCas9、DNMT3A、DNMT3L、及びKOX1 KRABを含む融合タンパク質(「CRISPR-off」)を設計し、構築した。N末端からC末端へ、このタンパク質は、ドメインDNMT3A-リンカー-DNMT3L-XTEN80-NLS-dSpCas9-NLS-XTEN16-KOX1 KRAB(配列番号658及び1495)を有する。CRISPR-offプラスミドコンストラクトは、Nunez(Nunez et al.,Cell (2021) 184(9):2503-19)に記載されており、Twist Biosciencesからオーダーした。

【０２４３】

DNMT3A、3L、及びKOX1 KRABを含むZF融合タンパク質(「ZF-off」)もまた構築した。このコンストラクトは、一般構造DNMT3A-リンカー-DNMT3L-XTEN80-NLS-ZFPドメイン-NLS-XTEN16-KOX1Krab(配列番号659及び1496)を有する。

【０２４４】

[実施例2]

gRNAエピジェネティックサイレンシングのための標的PCSK9配列の選択

PCSK9 TSSから±1kbを標的とするgRNAを、ヒト(GRCh38)、マウス(mm10)、及びカニクイザル(Macaca fascicularis)(5.0)PCSK9について、Benchling gRNAプラットフォーム(Benchling (2021)、benchling.comから入手)を使用してコンピュータ計算により設計した。ポリ-TTTT配列を含むgRNAは、最初に破棄した。本発明者らは、CasOFFinder(Bae et al.,Bioinformatics (2014) 30(10):1473-5)を使用してgRNAオフターゲット分析を行った。gRNAは、それぞれ独立した種について構築したそれぞれのゲノムにわたって複数の位置に一致した場合、破棄した。

【０２４５】

カニクイザル又はマウスgRNA配列との配列ミスマッチをアノテーションするために、

交差反応性配列分析をヒトPCSK9 gRNAに行った。具体的には、gRNA配列アライメントを行って、最大で0個、1個、又は2個のヌクレオチドミスマッチを含むガイドのアノテーションを含め、それぞれのヌクレオチドにおけるDNA類似性の程度を特定した。最終的な226個のgRNA配列のセットを、HeLa細胞におけるPCSK9一次スクリーニングに選択した。

【０２４６】

[実施例3]

エピジェネティックサイレンシングのためのZF標的部位の選択及びZFタンパク質の設計

それぞれが6bpのDNA部位を認識する2フィンガーのZFP(2Fユニット)のライブラリーを使用して、18bpのDNA結合部位を標的とするより大きな6フィンガーのZFPアレイを設計した。2Fユニットの供給源は、細菌-2-ハイブリッド(B2H)選択システムを使用して特定の標的部位に結合するように選択されている3フィンガーのジンクフィンガータンパク質のセットであった(Hurt et al.,PNAS (2003) 100:12271-6、Maeder et al.,Mol Cell (2008) 31(2):294-301)。ライブラリーにおいて表される6bpの結合部位のすべての可能なトリプレットの組合せを生成し、6bpの標的部位の間に0又は1bpのいずれかを許容することによって、標的とすることができるDNA部位のリストを作成した。PCSK9内のジンクフィンガー標的部位を特定するために、TSS(ヒト(GRCh38))から±1kbの配列を、このリストに対して照合した。それぞれの特定されたZF標的部位について、複数のZFタンパク質を設計することができた。2フィンガーのユニットを選択し、いくつかの因子、例えば、ジンクフィンガータンパク質の公知の結合優先性、1位、2位、3位、及び6位のアミノ酸がB2H選択システムにおいて所望される標的塩基に結合するのに選択されている頻度、B2Hにおいて複数の異なる塩基に結合するのに選択されている1位、2位、3位、及び6位のアミノ酸の回避、並びに可能な場合には一致する隣接塩基によるコンテキスト依存性の維持を考慮することによって、完全なタンパク質を生成するために使用される6つの認識ヘリックスの設計を行った。完全なZF配列は、天然に存在するZif268タンパク質に由来し、選択された認識ヘリックスは、B2Hにおいて選択された配列コンテキストで維持した(Zif268のフィンガー1～2又はフィンガー2～3)。2フィンガーのユニットを、6bpの結合部位が連続しているリンカーTGSQKP(配列番号651)によって、6bpの結合部位が1bp離間している場合にはリンカーTGGGGSQKP(配列番号652)によって、連続させた。49個の異なる結合部位へと標的化される最終的な209個のZFPのセットを、HeLa細胞におけるPCSK9一次スクリーニングに選択した。

【０２４７】

図1は、PCSK9標的領域にマッピングしたgRNA及びジンクフィンガータンパク質の重複を示す。

【０２４８】

[実施例4]

HeLa細胞におけるガイドRNAのスクリーニング

PCSK9を標的とするgRNAの一次スクリーニングを、HeLa細胞において行った。gRNA配列は、gRNAコード配列の前にu6プロモーター配列を有するDNAフラグメントとしてTwist Biosciencesからオーダーした。

【０２４９】

HeLa細胞に、gRNA及びCRISPR-offをDNA形式でトランスフェクトした。6つの96ウェルプレート(Sigma-Aldrichカタログ番号M2936)に、10%ウシ胎児血清(Thermo Fisherカタログ番号A4766)体積/体積、1×GlutaMAX(商標)(Thermo Fisherカタログ番号35050061)、及び1×ペニシリン-ストレプトマイシン(Thermo Fisherカタログ番号15140122)を補充したDMEM(Thermo Fisherカタログ番号11-965-092)を含む標準的な培養培地において、1ウェル当たり12,000個のHeLa細胞(ATCCカタログ番号CCL-2)を播種した。プレーティングした後、細胞を、37℃、5% CO_2のインキュベーターにおいて24時間成長させた。25ngのそれぞれのgRNAフラグメント及び50ngのCRISPR-offプラスミド(配列番号658)を、7.5ng/μLの濃度までDPBS緩衝液(Th

ermo Fisherカタログ番号14190144)中に再懸濁させた。加えて、10ngのEF1a:ピューロマイシン耐性プラスミドもまた、トランスフェクションミックスに添加して、85ngのDNAの合計ペイロードを達成した。再懸濁させたDNA成分をMirus(登録商標)TransIT(登録商標)-LT1トランスフェクション試薬(Mirusカタログ番号MIR2300)に製造業者の説明書に従って添加することによって、トランスフェクション混合物を作出した。10μLのそれぞれのトランスフェクション混合物を、合計6つのスクリーニングプレート全体に二連に添加した。使用した陽性対照は、TSSに近接する2つのgRNA標的化部位を有するCRISPRi(dCas9-KRAB)であった。使用した2つのCRISPRi陽性対照gRNAは、gRNA配列の表においてアノテーションされているgRNA004及びgRNA005であった。これらの対照条件は、一次スクリーニングデータの表において、それぞれ、「CRISPRi-1」及び「CRISPRi-2」と称される。陰性対照は、gRNAなしのCRISPR-off、非PCSK9遺伝子座(CD151)を標的とするgRNAを有するCRISPR-off、及び空のベクター(pUC19、NEBカタログ番号N3041S)であった。

【0250】

トランスフェクションの24時間後に、ピューロマイシン耐性選択を行った。細胞培地を完全に吸引し、すべてのウェルをDPBS緩衝液(Thermo Fisherカタログ番号14190144)で3回洗浄し、200μLの1μg/μLピューロマイシンをすべてのスクリーニングプレートのウェルに添加した。

【0251】

トランスフェクションの48時間後に、細胞を継代させた。細胞培地を完全に吸引し、すべてのウェルをDPBS緩衝液(Thermo Fisherカタログ番号14190144)で3回洗浄した。37℃のインキュベーターにおいて5分間、25μLのトリプシン-EDTA(0.25%)(Thermo Fisherカタログ番号25200056)を添加することによって、細胞を酵素的にリフトさせた。トリプシン処理した細胞を、新しい標準培養培地中に1:8で再懸濁させ、培地を変更した72時間後に1:4の比で再プレーティングした。

【0252】

分泌されたPCSK9タンパク質のレベルを測定するために、培地交換の24時間後に培地を採取し、細胞プレートを、Promega Cell Titer Glo(商標)プロトコール(カタログ番号G7570)を製造業者の推奨に従って使用して相対細胞カウントについてアッセイした。BioLegendからのLEGEND MAX(商標)ヒトPCSK9 ELISAキット(カタログ番号443107)を使用して、PCSK9タンパク質レベルを評価した。採取した培地をプレーティングし、すべての後続のステップを、製造業者の推奨に厳密に従って行った。Perkin Elmer(登録商標)VICTOR(登録商標)Nivo(商標)F機器において、450nmでの最終的なプレートの読み取りを行った。GraphPad Prismソフトウェアを使用して、標準曲線に関数を当てはめ、未知数を補間した。任意のウェルごとの細胞数の変動性を補正するために、PCSK9 ELISAの結果を、Cell Titer Glo(登録商標)アッセイ(Promegaカタログ番号G7571)結果によって正規化した。

【0253】

200個を上回るgRNAを試験し、そのうちの40個を、上位配列として特定した(図2、上位配列は濃色の円として表記される)。試験したgRNAの配列及び有効性を、表7に示す(SEQ:配列番号)。相対PCSK9分泌(「対照に対するPCSK9%」)は、すべての非標的化gRNA(CD151)陰性対照条件にわたる平均に対するパーセントとして表される、処置試料の平均PCSK9タンパク質レベルを表す。PCSK9の強力なサイレンシング(陰性対照レベルに対して30～40%)が、いくつかのgRNA候補処置で処置した細胞において観察された。最も良好なPCSK9タンパク質ノックダウンを有する上位40個のgRNAを、さらなるフォローアップ研究のためにsgRNAとしてオーダーするように選択した。

【0254】

【表７】

表 7. 試験した gRNA の標的化配列

gRNA 番号又は条件	SEQ	標的化配列	TSS までの bp	GRCh38 配列開始座標	対照に対する PCSK9%
CD151 gRNA	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	100
gRNA なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	72.51
pUC	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	119.55
CRISPRi-1	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	86.89
CRISPRi-2	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	64.09
gRNA001	1262	GGUGCUAGCCUUGCGUUCCG	431	55039960	43.85
gRNA002	1263	CUGGCCGAAGCACCCGAGCA	462	55039991	74.87
gRNA003	1264	UGCGGAAACCUUCUAGGGUG	0	55039529	27.33
gRNA004	1265	GCGGAAACCUUCUAGGGUGU	-1	55039528	34.93
gRNA005	1266	UCAAGCACCCACACCCUAGA	-11	55039518	41.44
gRNA006	1267	GGGUGUGGGUGCUUGACGCC	-15	55039514	42.41
gRNA007	1268	GGUGUGGGUGCUUGACGCCU	-16	55039513	31.11
gRNA008	1269	GUGUGGGUGCUUGACGCCUG	-17	55039512	36.13
gRNA009	1270	ACUGCCUGGCUCACUCCUCC	81	55039610	21.34
gRNA010	1271	UCACGCCACCAGAGCCCCAU	-48	55039481	52.20
gRNA011	1272	AUCGUCCGAUGGGGCUCUGG	-56	55039473	31.00
gRNA012	1273	AGGAUCGUCCGAUGGGGCUC	-59	55039470	38.05
gRNA013	1274	UCAGAUAGGAUCGUCCGAUG	-65	55039464	41.70
gRNA014	1275	GCGGCUCCCAGCUCCCAGCC	140	55039669	85.56
gRNA015	1276	CGGAAUCCUGGCUGGGAGCU	149	55039678	43.48
gRNA016	1277	GCGGAAUCCUGGCUGGGAGC	150	55039679	75.20
gRNA017	1278	GGGCGCGCGGAAUCCUGGCU	156	55039685	53.76
gRNA018	1279	GGGGCGCGCGGAAUCCUGGC	157	55039686	56.46
gRNA019	1280	UGAGGUCUUUGCAAACAAAG	-919	55038610	76.59
gRNA020	1281	CCAGCACCUAGAUUCAGAGC	-875	55038654	60.05
gRNA021	1282	CCUGCUCUGAAUCUAGGUGC	-872	55038657	56.48
gRNA022	1283	UCGAUACUGGGAAGAAACAA	-798	55038731	67.82
gRNA023	1284	CUGGAAGGGCUGUCGAUACU	-786	55038743	59.17
gRNA024	1285	UCUGGAAGGGCUGUCGAUAC	-785	55038744	63.62
gRNA025	1286	GAGGCUUGCUCUUUCUGGAA	-772	55038757	58.91
gRNA026	1287	UGAGGCUUGCUCUUUCUGGA	-771	55038758	74.33
gRNA027	1288	GACAUGAGGCUUGCUCUUUC	-767	55038762	87.93
gRNA028	1289	UGUACAUGUGGCAUGACAUG	-753	55038776	68.47
gRNA029	1290	CAUGCCACAUGUACAAUCUG	-748	55038781	88.26
gRNA030	1291	CACAUGUACAAUCUGAGGCC	-743	55038786	79.41
gRNA031	1292	CUGGCCUCAGAUUGUACAUG	-741	55038788	106.36
gRNA032	1293	AAAAGGGGAAAGAGAGCUCC	-722	55038807	91.18
gRNA033	1294	CCAGGCAGGAGGAUGAAAAG	-707	55038822	89.34

gRNA 番号又は条件	SEQ	標的化配列	TSS までの bp	GRCh38 配列開始座標	対照に対する PCSK9%
gRNA034	1295	ACCAGGCAGGAGGAUGAAAA	-706	55038823	79.11
gRNA035	1296	UACCAGGCAGGAGGAUGAAA	-705	55038824	82.01
gRNA036	1297	CCUCCUGCCUGGUACACAAU	-699	55038830	69.28
gRNA037	1298	CCUAUUGUGUACCAGGCAGG	-696	55038833	82.57
gRNA038	1299	ACACCUAUUGUGUACCAGGC	-693	55038836	58.95
gRNA039	1300	GGUACACAAUAGGUGUUUAC	-689	55038840	81.55
gRNA040	1301	GUAAACACCUAUUGUGUACC	-689	55038840	89.49
gRNA041	1302	UCCAGUUGAUUUCUUGAACA	-659	55038870	69.65
gRNA042	1303	ACCAUGUUCAAGAAAUCAAC	-655	55038874	73.51
gRNA043	1304	UCUUGAACAUGGUGUGUAAA	-648	55038881	86.96
gRNA044	1305	UCUUUGCAAAUUGAAUCUUC	-623	55038906	80.70
gRNA045	1306	AGUUUGCAAAGACGUCAUAU	-559	55038970	85.13
gRNA046	1307	GAUUUAUACUACAAAGAUUC	-531	55038998	74.88
gRNA047	1308	AGUUGGUAAGGUCAGUGUGC	-454	55039075	66.05
gRNA048	1309	GUUGGUAAGGUCAGUGUGCA	-453	55039076	60.64
gRNA049	1310	GCAGGGUGCAUAAAGGGCAG	-436	55039093	60.72
gRNA050	1311	GGUGCAUAAAGGGCAGAGGC	-432	55039097	92.12
gRNA051	1312	GCAUAAAGGGCAGAGGCCGG	-429	55039100	53.71
gRNA052	1313	UUUAGAAGGCUGCCAGGUUA	-392	55039137	56.64
gRNA053	1314	GCCCACCGAAUUCUUUCCAC	-366	55039163	62.84
gRNA054	1315	AAAGAAUUCGGUGGGCAGCG	-362	55039167	78.78
gRNA055	1316	CUUCUGAAUCAAUCCUACUG	-333	55039196	52.04
gRNA056	1317	CUGGUCAGCAGGAGACAAGG	-328	55039200	90.01
gRNA057	1318	GAUUGAUUCAGAAGUCUCAC	-327	55039202	64.68
gRNA058	1319	CAGAAGUCUCACUGGUCAGC	-319	55039210	101.68
gRNA059	1320	UCACUGGUCAGCAGGAGACA	-311	55039218	75.12
gRNA060	1321	GCAGGAGACAAGGUGGACCC	-301	55039228	43.48
gRNA061	1322	GGACCCAGGAAACACUGAAA	-287	55039242	50.45
gRNA062	1323	CCCAGGAAACACUGAAAAGG	-284	55039245	104.49
gRNA063	1324	CCAGGAAACACUGAAAAGGU	-283	55039246	74.99
gRNA064	1325	AAACACUGAAAAGGUGGGCC	-278	55039251	78.05
gRNA065	1326	UGGAGUCUGGCAUCCCACGC	-248	55039281	86.50
gRNA066	1327	GGAGUCUGGCAUCCCACGCA	-247	55039282	64.96
gRNA067	1328	CGGGAGAGGAGGAGCCCCUA	-217	55039312	51.16
gRNA068	1329	AGGAGGAGCCCCUAGGGCGC	-211	55039318	49.85
gRNA069	1330	AAGGCAGGCCGGCGCCCUAG	-200	55039329	57.25
gRNA070	1331	GAAGGCAGGCCGGCGCCCUA	-199	55039330	71.39
gRNA071	1332	GGAAGGCAGGCCGGCGCCCU	-198	55039331	55.58
gRNA072	1333	AACUGGGCUGGAAGGCAGGC	-189	55039340	81.36
gRNA073	1334	GCCUGCCUUCCAGCCCAGUU	-189	55039340	68.77
gRNA074	1335	UCCUAACUGGGCUGGAAGGC	-185	55039344	67.81
gRNA075	1336	CUUCCAGCCCAGUUAGGAUU	-183	55039346	58.27
gRNA076	1337	UUCCAGCCCAGUUAGGAUUU	-182	55039347	53.06
gRNA077	1338	CAAAUCCUAACUGGGCUGGA	-181	55039348	31.55
gRNA078	1339	CUCCCAAAUCCUAACUGGGC	-177	55039352	52.30
gRNA079	1340	AAAACUCCCAAAUCCUAACU	-173	55039356	52.38

gRNA 番号又は条件	SEQ	標的化配列	TSS までの bp	GRCh38 配列開始座標	対照に対する PCSK9%
gRNA080	1341	AAAAACUCCCAAAUCCUAAC	-172	55039357	67.62
gRNA081	1342	AGCGUCAGAUUACGCGCAGA	-145	55039384	58.52
gRNA082	1343	CAGCGUCAGAUUACGCGCAG	-144	55039385	76.23
gRNA083	1344	GCGCGUAAUCUGACGCUGUU	-142	55039387	73.94
gRNA084	1345	CGCGUAAUCUGACGCUGUUU	-141	55039388	71.95
gRNA085	1346	GCGUAAUCUGACGCUGUUUG	-140	55039389	77.63
gRNA086	1347	UAAUCUGACGCUGUUUGGGG	-137	55039392	70.70
gRNA087	1348	AAUCUGACGCUGUUUGGGGA	-136	55039393	48.40
gRNA088	1349	GACGCUGUUUGGGGAGGGCG	-131	55039398	64.83
gRNA089	1350	CGAAACCUGAUCCUCCAGUC	-107	55039422	56.51
gRNA090	1351	GAAACCUGAUCCUCCAGUCC	-106	55039423	45.68
gRNA091	1352	AAACCUGAUCCUCCAGUCCG	-105	55039424	50.44
gRNA092	1353	CGGACUGGAGGAUCAGGUUU	-105	55039424	30.88
gRNA093	1354	AACCUGAUCCUCCAGUCCGG	-104	55039425	29.56
gRNA094	1355	AACCCCCGGACUGGAGGAUC	-99	55039430	33.66
gRNA095	1356	UAACGGAACCCCCGGACUGG	-93	55039436	35.57
gRNA096	1357	CAUUAACGGAACCCCCGGAC	-90	55039439	30.87
gRNA097	1358	UUAAACAUUAACGGAACCCC	-85	55039444	58.22
gRNA098	1359	CCGUUAAUGUUUAAUCAGAU	-79	55039450	58.99
gRNA099	1360	CCUAUCUGAUUAAACAUUAA	-76	55039453	45.83
gRNA100	1361	AAUCAGAUAGGAUCGUCCGA	-67	55039462	47.05
gRNA101	1362	AUCAGAUAGGAUCGUCCGAU	-66	55039463	57.76
gRNA102	1363	UGGCGUGAUCUGCGCGCCCC	-36	55039493	41.66
gRNA103	1364	GUCGCUGCGGAAACCUUCUA	5	55039534	52.14
gRNA104	1365	CGUCGCUGCGGAAACCUUCU	6	55039535	54.97
gRNA105	1366	AGGUUUCCGCAGCGACGUCG	9	55039538	61.69
gRNA106	1367	CAGCGACGUCGAGGCGCUCA	18	55039547	54.52
gRNA107	1368	UGAGCGCCUCGACGUCGCUG	18	55039547	35.11
gRNA108	1369	GUCGAGGCGCUCAUGGUUGC	25	55039554	25.10
gRNA109	1370	GAGGCGCUCAUGGUUGCAGG	28	55039557	43.19
gRNA110	1371	AGGCGCUCAUGGUUGCAGGC	29	55039558	29.00
gRNA111	1372	AGUUCAGGGUCUGAGCCUGG	43	55039571	39.04
gRNA112	1373	CGGGCGCCGCCGUUCAGUUC	48	55039577	45.13
gRNA113	1374	GGGCGCCGCCGUUCAGUUCA	49	55039578	32.30
gRNA114	1375	UCAGACCCUGAACUGAACGG	57	55039586	55.95
gRNA115	1376	GGCUCAGACCCUGAACUGAA	60	55039589	48.59
gRNA116	1377	UUCAGUUCAGGGUCUGAGCC	60	55039589	57.38
gRNA117	1378	UGAGCCUGGAGGAGUGAGCC	74	55039603	45.58
gRNA118	1379	AGUGAGCCAGGCAGUGAGAC	86	55039615	46.98
gRNA119	1380	GCCAGGCAGUGAGACUGGCU	91	55039620	62.91
gRNA120	1381	CCAGGCAGUGAGACUGGCUC	92	55039621	54.17
gRNA121	1382	CCCGAGCCAGUCUCACUGCC	95	55039624	48.29
gRNA122	1383	GGCAGUGAGACUGGCUCGGG	95	55039624	34.80
gRNA123	1384	GCAGUGAGACUGGCUCGGGC	96	55039625	53.96
gRNA124	1385	UGAGACUGGCUCGGGCGGGC	100	55039629	59.99
gRNA125	1386	GAGACUGGCUCGGGCGGGCC	101	55039630	34.59

gRNA 番号又は条件	SEQ	標的化配列	TSS までの bp	GRCh38 配列開始座標	対照に対する PCSK9%
gRNA126	1387	GGGACGCGUCGUUGCAGCAG	121	55039650	38.46
gRNA127	1388	GCUGCUGCAACGACGCGUCC	122	55039651	44.41
gRNA128	1389	UGAAGGGGCGCGCGGAAUCC	161	55039690	28.00
gRNA129	1390	AGGGCGCGUGAAGGGGCGCG	169	55039698	64.66
gRNA130	1391	CAGGAGCAGGGCGCGUGAAG	176	55039705	52.46
gRNA131	1392	UCAGGAGCAGGGCGCGUGAA	177	55039706	61.68
gRNA132	1393	UUCAGGAGCAGGGCGCGUGA	178	55039707	48.06
gRNA133	1394	GGAGCUGAAGUUCAGGAGCA	188	55039717	62.68
gRNA134	1395	AGGAGCUGAAGUUCAGGAGC	189	55039718	66.77
gRNA135	1396	CUGUGCAGGAGCUGAAGUUC	195	55039724	47.35
gRNA136	1397	GCACAGUCCUCCCCACCGCA	209	55039738	40.95
gRNA137	1398	UGCGGUGGGGAGGACUGUGC	209	55039738	51.32
gRNA138	1399	CCUCCCCACCGCAAGGCUCA	216	55039745	76.44
gRNA139	1400	CCUUGAGCCUUGCGGUGGGG	219	55039748	71.95
gRNA140	1401	GCGCCUUGAGCCUUGCGGUG	222	55039751	63.12
gRNA141	1402	GGCGCCUUGAGCCUUGCGGU	223	55039752	64.08
gRNA142	1403	CGGCGCCUUGAGCCUUGCGG	224	55039753	68.16
gRNA143	1404	CGCAAGGCUCAAGGCGCCGC	225	55039754	58.50
gRNA144	1405	GGCUCAAGGCGCCGCCGGCG	230	55039759	41.31
gRNA145	1406	AGGCCGUGCGCGGUCCACGC	247	55039776	46.31
gRNA146	1407	GUGGACCGCGCACGGCCUCU	249	55039778	52.25
gRNA147	1408	GGAGACCUAGAGGCCGUGCG	257	55039786	62.38
gRNA148	1409	CAGGACAGCAACCUCUCCCC	281	55039810	59.44
gRNA149	1410	UGGGCACCGUCAGCUCCAGG	310	55039839	54.56
gRNA150	1411	CCGUCAGCUCCAGGCGGUCC	316	55039845	47.26
gRNA151	1412	CCAGGACCGCCUGGAGCUGA	319	55039848	71.17
gRNA152	1413	UCAGCUCCAGGCGGUCCUGG	319	55039848	46.68
gRNA153	1414	CAGCGGCCACCAGGACCGCC	328	55039857	67.26
gRNA154	1415	CUGCUGCUCCUGGGUCCCGC	366	55039895	54.47
gRNA155	1416	CACGGGCGCCCGCGGGACCC	377	55039906	48.18
gRNA156	1417	UCCCGCGGGCGCCCGUGCGC	380	55039909	53.18
gRNA157	1418	CGCGGGCGCCCGUGCGCAGG	383	55039912	61.58
gRNA158	1419	UCCUGCGCACGGGCGCCCGC	384	55039913	67.30
gRNA159	1420	CUCCUGCGCACGGGCGCCCG	385	55039914	48.64
gRNA160	1421	CGCCCGUGCGCAGGAGGACG	389	55039918	84.11
gRNA161	1422	CGUGCGCAGGAGGACGAGGA	393	55039922	86.55
gRNA162	1423	GUCCUCGUCCUCCUGCGCAC	394	55039923	54.45
gRNA163	1424	CGUCCUCGUCCUCCUGCGCA	395	55039924	80.30
gRNA164	1425	GGACGAGGACGGCGACUACG	404	55039933	69.15
gRNA165	1426	GGACGGCGACUACGAGGAGC	410	55039939	62.54
gRNA166	1427	GCUAGCCUUGCGUUCCGAGG	434	55039963	60.30
gRNA167	1428	GCCUUGCGUUCCGAGGAGGA	438	55039967	57.71
gRNA168	1429	GCCGUCCUCCUCGGAACGCA	442	55039971	62.04
gRNA169	1430	GCGUUCCGAGGAGGACGGCC	443	55039972	79.68
gRNA170	1431	UUCGGCCAGGCCGUCCUCCU	451	55039980	40.06
gRNA171	1432	CGUGCUCGGGUGCUUCGGCC	464	55039993	59.35

gRNA 番号又は条件	SEQ	標的化配列	TSS までの bp	GRCh38 配列開始座標	対照に対する PCSK9%
gRNA172	1433	GUGGCUGUGGUUCCGUGCUC	477	55040006	45.91
gRNA173	1434	GGUGGCUGUGGUUCCGUGCU	478	55040007	70.81
gRNA174	1435	GCAGCGGUGGAAGGUGGCUG	490	55040019	72.70
gRNA175	1436	CACCUUCCACCGCUGCGCCA	494	55040023	86.51
gRNA176	1437	CUUGGCGCAGCGGUGGAAGG	496	55040025	76.28
gRNA177	1438	CACCUUGGCGCAGCGGUGGA	499	55040028	66.94
gRNA178	1439	UCCACCGCUGCGCCAAGGUG	499	55040028	48.71
gRNA179	1440	CCACCGCUGCGCCAAGGUGC	500	55040029	60.24
gRNA180	1441	CCCGCACCUUGGCGCAGCGG	503	55040032	44.64
gRNA181	1442	GGGCGAACCCGCAGCCGGGA	541	55040070	46.89
gRNA182	1443	UCCCGGCUGCGGGUUCGCCC	541	55040070	57.20
gRNA183	1444	CACCGCACCGUCCCGGCUGC	551	55040080	76.92
gRNA184	1445	GCACCGCACCGUCCCGGCUG	552	55040081	85.00
gRNA185	1446	GAAACAGCACCGCACCGUCC	558	55040087	75.31
gRNA186	1447	GGUGCGGUGCUGUUUCCUCU	562	55040091	51.49
gRNA187	1448	GUGCGGUGCUGUUUCCUCUC	563	55040092	57.43
gRNA188	1449	GGGGGAAACUGAGGCCCGAG	577	55040105	55.16
gRNA189	1450	AGUUUCCCCCCAUGUAAGAG	590	55040119	45.91
gRNA190	1451	CCCCCAUGUAAGAGAGGAAG	596	55040125	63.89
gRNA191	1452	CACUUCCUCUCUUACAUGGG	598	55040127	63.57
gRNA192	1453	CCACUUCCUCUCUUACAUGG	599	55040128	66.47
gRNA193	1454	UAAGAGAGGAAGUGGAGUGC	604	55040133	63.94
gRNA194	1455	GUCGCCGAGGGCUCUUCGCU	626	55040155	55.19
gRNA195	1456	CGUGCCAAGCGAAGAGCCCU	633	55040162	66.66
gRNA196	1457	CUCUUCGCUUGGCACGAUCU	637	55040166	57.10
gRNA197	1458	UCUUCGCUUGGCACGAUCUU	638	55040167	44.24
gRNA198	1459	CUUCGCUUGGCACGAUCUUG	639	55040168	50.40
gRNA199	1460	GGCACGAUCUUGGGGACUGC	647	55040176	73.29
gRNA200	1461	GAUCUUGGGGACUGCAGGCA	652	55040181	56.39
gRNA201	1462	CUUGGGGACUGCAGGCAAGG	655	55040184	66.89
gRNA202	1463	GGACUGCAGGCAAGGCGGCG	660	55040189	61.44
gRNA203	1464	GACUGCAGGCAAGGCGGCGG	661	55040190	49.55
gRNA204	1465	UGCAGGCAAGGCGGCGGGGG	664	55040193	41.85
gRNA205	1466	GGCAAGGCGGCGGGGGAGGA	668	55040197	95.50
gRNA206	1467	GCAAGGCGGCGGGGGAGGAC	669	55040198	120.71
gRNA207	1468	GUGGGGAGCACGGUGGAGAG	694	55040223	73.17
gRNA208	1469	UGGGGAGCACGGUGGAGAGC	695	55040224	61.04
gRNA209	1470	GGGGAGCACGGUGGAGAGCG	696	55040225	79.49
gRNA210	1471	AGCACGGUGGAGAGCGGGGA	700	55040229	42.81
gRNA211	1472	CGGUGGAGAGCGGGGACGGC	704	55040233	79.46
gRNA212	1473	CGUGCGGCUGCGCUAUUCAG	748	55040277	39.48
gRNA213	1474	GUGCGGCUGCGCUAUUCAGU	749	55040278	56.25
gRNA214	1475	GGCUGCGCUAUUCAGUGGGA	753	55040282	82.51
gRNA215	1476	CUAUUCAGUGGGAAGGUUCG	760	55040289	77.53
gRNA216	1477	UAUUCAGUGGGAAGGUUCGC	761	55040290	71.30
gRNA217	1478	AUUCAGUGGGAAGGUUCGCG	762	55040291	68.82

gRNA 番号又は条件	SEQ	標的化配列	TSS までの bp	GRCh38 配列開始座標	対照に対するPCSK9%
gRNA218	1479	AGUGGGAAGGUUCGCGGGGU	766	55040295	73.55
gRNA219	1480	GUGGGAAGGUUCGCGGGGUU	767	55040296	66.13
gRNA220	1481	AGGGCGAGCAGAGCACUGCC	808	55040337	68.85
gRNA221	1482	UUUCUGCCUCGCCGCGGCAC	853	55040382	65.59
gRNA222	1483	CUGCCUCGCCGCGGCACAGG	856	55040385	76.58
gRNA223	1484	UGCCUCGCCGCGGCACAGGU	857	55040386	75.75
gRNA224	1485	CACCCACCUGUGCCGCGGCG	862	55040391	81.79
gRNA225	1486	UCCUUCACCCACCUGUGCCG	867	55040396	70.86
gRNA226	1487	UGGGUGAAGGAGUGAAUGCC	876	55040405	57.69

【０２５５】
最も良好に機能するgRNAは、PCSK9遺伝子転写開始部位に緊密にアライメントすることが見出された(図3)。
【０２５６】
この一次スクリーニングの後に、上位40個のgRNAをRNA形態で用いて二次スクリーニングを行った。上位40個のガイドを化学的に合成し、これを、CRISPR-off、CRISPRi、又は野生型Cas9コンストラクトをコードするインビトロ転写したmRNAと共トランスフェクトした。分泌されたPCSK9レベルを、トランスフェクションの7日後及び28日後に測定した。
【０２５７】
インビトロ転写したCRISPR-off、CRISPRi、及び野生型Cas9エフェクターmRNAを生成するために、これらのタンパク質をコードするプラスミドコンストラクトを、NEB(登録商標)(カタログ番号R3589S)からのMfeI制限酵素を使用して線形化した。1μgの線形化した鋳型を使用して、CellScriptからのT7 mScript(商標)標準mRNA産生システム(カタログ番号C-MSC100625)を製造業者の説明書に従って使用してインビトロ転写反応を設定した。結果として得られたRNAは、5'末端にキャップ1構造を有し、3'がポリアデニル化されていた。転写されたRNAを、QiagenからのRNeasy(登録商標)Miniキット(カタログ番号74104)を使用して精製した。
【０２５８】
標準的な脱塩を使用して精製した末端改変sgRNAを、Integrated DNA Technologiesから得た。それぞれのガイドの5'末端における3つのヌクレオチド及び3'末端における3つのヌクレオチドを、2'-O-メチル改変した。3'末端における3つのヌクレオシド間連結及び5'末端における3つのヌクレオシド間連結は、ホスホロチオエートヌクレオシド間連結であった(表8、SEQ:配列番号)。この表において、mX(すなわち、mA、mC、mG、又はmU)は、2'-O-メチル改変されたリボヌクレオシドを表し、rX(すなわち、rA、rC、rG、又はrU)は、天然のリボヌクレオシドを示し、*は、ホスホロチオエート連結を示す。ホスホロチオエート連結ではないすべてのヌクレオシド間連結は、リン酸連結である。
【０２５９】

【表 8】

表 8. 二次 HeLa 細胞スクリーニングから得られた上位 40 個の gRNA の標的化配列

gRNA 番号	SEQ	標的化配列	改変された gRNA 番号	全改変 RNA 標的化配列
gRNA 009	1270	ACUGCCUGGCU CACUCCUCC	modRNA009	mA*mC*mU*rGrCrCrUrGrGrCrUrCrAr CrUrCrCrUrCrCrGrUrUrUrArArGrArGr CrUrArArGrCrUrGrGrArArArCrArGrCr ArUrArGrCrArArGrUrUrUrArArArUrA rArGrGrCrUrArGrUrCrCrGrUrUrArUrC rArArCrUrUrGrArArArArArGrUrGrGr CrArCrCrGrArGrUrCrGrGrUrGrCrUrUr U*mU*mU*mU
gRNA 108	1369	GUCGAGGCGCU CAUGGUUGC	modRNA108	mG*mU*mC*rGrArGrGrCrGrCrUrCrA rUrGrGrUrUrGrCrGrUrUrUrArArGrAr GrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCrArG rCrArUrArArGrCrArArGrUrUrUrArArAr UrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGrUrUrA rUrCrArArCrUrUrGrArArArArArGrUr GrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGrGrUrGrCr UrUrU*mU*mU*mU
gRNA 003	1264	UGCGGAAACCU UCUAGGGUG	modRNA003	mU*mG*mC*rGrGrArArArCrCrUrUrC rUrArGrGrGrUrGrGrUrUrUrArArGrAr GrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCrArG rCrArUrArArGrCrArArGrUrUrUrArArAr UrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGrUrUrA rUrCrArArCrUrUrGrArArArArArGrUr GrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGrGrUrGrCr UrUrU*mU*mU*mU
gRNA 128	1389	UGAAGGGGCGC GCGGAAUCC	modRNA128	mU*mG*mA*rArGrGrGrGrCrGrCrGrC rGrGrArArUrCrCrGrUrUrUrArArGrAr GrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCrArG rCrArUrArArGrCrArArGrUrUrUrArArAr UrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGrUrUrA rUrCrArArCrUrUrGrArArArArArGrUr GrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGrGrUrGrCr UrUrU*mU*mU*mU
gRNA 110	1371	AGGCGCUCAUG GUUGCAGGC	modRNA110	mA*mG*mG*rCrGrCrUrCrArUrGrGrU rUrGrCrArGrGrCrGrUrUrUrArArGrAr GrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCrArG rCrArUrArArGrCrArArGrUrUrUrArArAr UrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGrUrUrA rUrCrArArCrUrUrGrArArArArArGrUr GrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGrGrUrGrCr UrUrU*mU*mU*mU
gRNA 093	1354	AACCUGAUCCU CCAGUCCGG	modRNA093	mA*mA*mC*rCrUrGrArUrCrCrUrCrCr ArGrUrCrCrGrGrGrUrUrUrArArGrArG rCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCrArGrC rArUrArGrCrArArGrUrUrUrArArArUr ArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGrUrUrArU rCrArArCrUrUrGrArArArArArGrUrGr GrCrArCrCrGrArGrUrCrGrGrUrGrCrUr UrU*mU*mU*mU

gRNA 番号	SEQ	標的化配列	改変された gRNA 番号	全改変 RNA 標的化配列
gRNA 096	1357	CAUUAACGGAA CCCCCGGAC	modRNA096	mC*mA*mU*rUrArArCrGrGrArArCrC rCrCrCrGrGrArCrGrUrUrUrArArGrArG rCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCrArGrC rArUrArGrCrArArGrUrUrUrArArArUr ArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGrUrUrArU rCrArArCrUrUrGrArArArArArGrUrGr GrCrArCrCrGrArGrUrCrGrGrUrGrCrUr UrU*mU*mU*mU
gRNA 092	1353	CGGACUGGAGG AUCAGGUUU	modRNA092	mC*mG*mG*rArCrUrGrGrArGrGrArU rCrArGrGrUrUrUrGrUrUrUrArArGrAr GrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCrArG rCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrArArAr UrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGrUrUrA rUrCrArArCrUrUrGrArArArArArGrUr GrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGrGrUrGrCr UrUrU*mU*mU*mU
gRNA 011	1272	AUCGUCCGAUG GGGCUCUGG	modRNA011	mA*mU*mC*rGrUrCrCrGrArUrGrGrG rGrCrUrCrUrGrGrGrUrUrUrArArGrAr GrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCrArG rCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrArArAr UrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGrUrUrA rUrCrArArCrUrUrGrArArArArArGrUr GrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGrGrUrGrCr UrUrU*mU*mU*mU
gRNA 007	1268	GGUGUGGGUGC UUGACGCCU	modRNA007	mG*mG*mU*rGrUrGrGrGrUrGrCrUrU rGrArCrGrCrCrUrGrUrUrUrArArGrAr GrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCrArG rCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrArArAr UrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGrUrUrA rUrCrArArCrUrUrGrArArArArArGrUr GrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGrGrUrGrCr UrUrU*mU*mU*mU
gRNA 077	1338	CAAAUCCUAAC UGGGCUGGA	modRNA077	mC*mA*mA*rArUrCrCrUrArArCrUrG rGrGrCrUrGrGrArGrUrUrUrArArGrAr GrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCrArG rCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrArArAr UrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGrUrUrA rUrCrArArCrUrUrGrArArArArArGrUr GrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGrGrUrGrCr UrUrU*mU*mU*mU
gRNA 113	1374	GGGCGCCGCCG UUCAGUUCA	modRNA113	mG*mG*mG*rCrGrCrCrGrCrCrGrUrUr CrArGrUrUrCrArGrUrUrUrArArGrArG rCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCrArGrC rArUrArGrCrArArGrUrUrUrArArArUr ArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGrUrUrArU rCrArArCrUrUrGrArArArArArGrUrGr GrCrArCrCrGrArGrUrCrGrGrUrGrCrUr UrU*mU*mU*mU

gRNA 番号	SEQ	標的化配列	改変された gRNA 番号	全改変 RNA 標的化配列
gRNA 094	1355	AACCCCCGGACU GGAGGAUC	modRNA094	mA*mA*mC*rCrCrCrCrGrGrArCrUrGr GrArGrGrArUrCrGrUrUrUrArArGrArG rCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCrArGrC rArUrArGrCrArArGrUrUrUrArArArUr ArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGrUrUrArU rCrArArCrUrUrGrArArArArArGrUrGr GrCrArCrCrGrArGrUrCrGrGrUrGrCrUr UrU*mU*mU*mU
gRNA 125	1386	GAGACUGGCUC GGGCGGGCC	modRNA125	mG*mA*mG*rArCrUrGrGrCrUrCrGrG rGrCrGrGrGrCrCrGrUrUrUrArArGrAr GrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCrArG rCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrArArAr UrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGrUrUrA rUrCrArArCrUrUrGrArArArArArGrUr GrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGrGrUrGrCr UrUrU*mU*mU*mU
gRNA 122	1383	GGCAGUGAGAC UGGCUCGGG	modRNA122	mG*mG*mC*rArGrUrGrArGrArCrUrG rGrCrUrCrGrGrGrGrUrUrUrArArGrAr GrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCrArG rCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrArArAr UrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGrUrUrA rUrCrArArCrUrUrGrArArArArArGrUr GrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGrGrUrGrCr UrUrU*mU*mU*mU
gRNA 004	1265	GCGGAAACCUU CUAGGGUGU	modRNA004	mG*mC*mG*rGrArArArCrCrUrUrCrU rArGrGrGrUrGrUrGrUrUrUrArArGrAr GrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCrArG rCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrArArAr UrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGrUrUrA rUrCrArArCrUrUrGrArArArArArGrUr GrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGrGrUrGrCr UrUrU*mU*mU*mU
gRNA 107	1368	UGAGCGCCUCG ACGUCGCUG	modRNA107	mU*mG*mA*rGrCrGrCrCrUrCrGrArCr GrUrCrGrCrUrGrGrUrUrUrArArGrArG rCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCrArGrC rArUrArGrCrArArGrUrUrUrArArArUr ArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGrUrUrArU rCrArArCrUrUrGrArArArArArGrUrGr GrCrArCrCrGrArGrUrCrGrGrUrGrCrUr UrU*mU*mU*mU
gRNA 095	1356	UAACGGAACCC CCGGACUGG	modRNA095	mU*mA*mA*rCrGrGrArArCrCrCrCrCr GrGrArCrUrGrGrGrUrUrUrArArGrArG rCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCrArGrC rArUrArGrCrArArGrUrUrUrArArArUr ArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGrUrUrArU rCrArArCrUrUrGrArArArArArGrUrGr GrCrArCrCrGrArGrUrCrGrGrUrGrCrUr UrU*mU*mU*mU

gRNA 番号	SEQ	標的化配列	改変された gRNA 番号	全改変 RNA 標的化配列
gRNA 008	1269	GUGUGGGUGCU UGACGCCUG	modRNA008	mG*mU*mG*rUrGrGrGrUrGrCrUrUrG rArCrGrCrCrUrGrGrUrUrUrArArGrAr GrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCrArG rCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrArArAr UrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGrUrUrA rUrCrArArCrUrUrGrArArArArArGrUr GrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGrGrUrGrCr UrUrU*mU*mU*mU
gRNA 012	1273	AGGAUCGUCCG AUGGGGCUC	modRNA012	mA*mG*mG*rArUrCrGrUrCrCrGrArU rGrGrGrGrCrUrCrGrUrUrUrArArGrAr GrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCrArG rCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrArArAr UrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGrUrUrA rUrCrArArCrUrUrGrArArArArArGrUr GrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGrGrUrGrCr UrUrU*mU*mU*mU
gRNA 126	1387	GGGACGCGUCG UUGCAGCAG	modRNA126	mG*mG*mG*rArCrGrCrGrUrCrGrUrU rGrCrArGrCrArGrGrUrUrUrArArGrAr GrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCrArG rCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrArArAr UrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGrUrUrA rUrCrArArCrUrUrGrArArArArArGrUr GrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGrGrUrGrCr UrUrU*mU*mU*mU
gRNA 111	1372	AGUUCAGGGUC UGAGCCUGG	modRNA111	mA*mG*mU*rUrCrArGrGrGrUrCrUrG rArGrCrCrUrGrGrGrUrUrUrArArGrAr GrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCrArG rCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrArArAr UrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGrUrUrA rUrCrArArCrUrUrGrArArArArArGrUr GrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGrGrUrGrCr UrUrU*mU*mU*mU
gRNA 212	1473	CGUGCGGCUGC GCUAUUCAG	modRNA212	mC*mG*mU*rGrCrGrGrCrUrGrCrGrCr UrArUrUrCrArGrGrUrUrUrArArGrArG rCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCrArGrC rArUrArGrCrArArGrUrUrUrArArArUr ArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGrUrUrArU rCrArArCrUrUrGrArArArArArGrUrGr GrCrArCrCrGrArGrUrCrGrGrUrGrCrUr UrU*mU*mU*mU
gRNA 170	1431	UUCGGCCAGGC CGUCCUCCU	modRNA170	mU*mU*mC*rGrGrCrCrArGrGrCrCrGr UrCrCrUrCrCrUrGrUrUrUrArArGrArGr CrUrArArGrCrUrGrGrArArArCrArGrCr ArUrArGrCrArArGrUrUrUrArArArUrA rArGrGrCrUrArGrUrCrCrGrUrUrArUrC rArArCrUrUrGrArArArArArGrUrGrGr CrArCrCrGrArGrUrCrGrGrUrGrCrUrUr U*mU*mU*mU

gRNA 番号	SEQ	標的化配列	改変された gRNA 番号	全改変 RNA 標的化配列
gRNA 136	1397	GCACAGUCCUCCCCACCGCA	modRNA136	mG*mC*mA*rCrArGrUrCrCrUrCrCrCrCrArCrCrGrCrArGrUrUrUrArArGrArGrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCrArGrCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrArArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGrUrUrArUrCrArArCrUrUrGrArArArArArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGrGrUrGrCrUrUrU*mU*mU*mU
gRNA 144	1405	GGCUCAAGGCGCCGCCGGCG	modRNA144	mG*mG*mC*rUrCrArArGrGrCrGrCrCrGrCrCrGrGrCrGrGrUrUrUrArArGrArGrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCrArGrCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrArArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGrUrUrArUrCrArArCrUrUrGrArArArArArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGrGrUrGrCrUrUrU*mU*mU*mU
gRNA 005	1266	UCAAGCACCCACACCCUAGA	modRNA005	mU*mC*mA*rArGrCrArCrCrCrArCrArCrCrCrUrArGrArGrUrUrUrArArGrArGrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCrArGrCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrArArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGrUrUrArUrCrArArCrUrUrGrArArArArArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGrGrUrGrCrUrUrU*mU*mU*mU
gRNA 102	1363	UGGCGUGAUCUGCGCGCCCC	modRNA102	mU*mG*mG*rCrGrUrGrArUrCrUrGrCrGrCrGrCrCrCrGrUrUrUrArArGrArGrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCrArGrCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrArArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGrUrUrArUrCrArArCrUrUrGrArArArArArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGrGrUrGrCrUrUrU*mU*mU*mU
gRNA 013	1274	UCAGAUAGGAUCGUCCGAUG	modRNA013	mU*mC*mA*rGrArUrArGrGrArUrCrGrUrCrCrGrArUrGrGrUrUrUrArArGrArGrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCrArGrCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrArArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGrUrUrArUrCrArArCrUrUrGrArArArArArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGrGrUrGrCrUrUrU*mU*mU*mU
gRNA 204	1465	UGCAGGCAAGGCGGCGGGGG	modRNA204	mU*mG*mC*rArGrGrCrArArGrGrCrGrGrCrGrGrGrGrUrUrUrArArGrArGrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCrArGrCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrArArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGrUrUrArUrCrArArCrUrUrGrArArArArArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGrGrUrGrCrUrUrU*mU*mU*mU

gRNA 番号	SEQ	標的化配列	改変された gRNA 番号	全改変 RNA 標的化配列
gRNA 006	1267	GGGUGUGGGUG CUUGACGCC	modRNA006	mG*mG*mG*rUrGrUrGrGrGrUrGrCrU rUrGrArCrGrCrCrGrUrUrUrArArGrAr GrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCrArG rCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrArArAr UrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGrUrUrA rUrCrArArCrUrUrGrArArArArArGrUr GrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGrGrUrGrCr UrUrU*mU*mU*mU
gRNA 210	1471	AGCACGGUGGA GAGCGGGGA	modRNA210	mA*mG*mC*rArCrGrGrUrGrGrArGrA rGrCrGrGrGrGrArGrUrUrUrArArGrAr GrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCrArG rCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrArArAr UrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGrUrUrA rUrCrArArCrUrUrGrArArArArArGrUr GrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGrGrUrGrCr UrUrU*mU*mU*mU
gRNA 109	1370	GAGGCGCUCAU GGUUGCAGG	modRNA109	mG*mA*mG*rGrCrGrCrUrCrArUrGrG rUrUrGrCrArGrGrGrUrUrUrArArGrAr GrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCrArG rCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrArArAr UrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGrUrUrA rUrCrArArCrUrUrGrArArArArArGrUr GrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGrGrUrGrCr UrUrU*mU*mU*mU
gRNA 060	1321	GCAGGAGACAA GGUGGACCC	modRNA060	mG*mC*mA*rGrGrArGrArCrArArGrG rUrGrGrArCrCrCrGrUrUrUrArArGrAr GrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCrArG rCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrArArAr UrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGrUrUrA rUrCrArArCrUrUrGrArArArArArGrUr GrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGrGrUrGrCr UrUrU*mU*mU*mU
gRNA 015	1276	CGGAAUCCUGG CUGGGAGCU	modRNA015	mC*mG*mG*rArArUrCrCrUrGrGrCrU rGrGrGrArGrCrUrGrUrUrUrArArGrAr GrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCrArG rCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrArArAr UrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGrUrUrA rUrCrArArCrUrUrGrArArArArArGrUr GrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGrGrUrGrCr UrUrU*mU*mU*mU
gRNA 001	1262	GGUGCUAGCCU UGCGUUCCG	modRNA001	mG*mG*mU*rGrCrUrArGrCrCrUrUrG rCrGrUrUrCrCrGrGrUrUrUrArArGrAr GrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCrArG rCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrArArAr UrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGrUrUrA rUrCrArArCrUrUrGrArArArArArGrUr GrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGrGrUrGrCr UrUrU*mU*mU*mU

gRNA 番号	SEQ	標的化配列	改変された gRNA 番号	全改変 RNA 標的化配列
gRNA 197	1458	UCUUCGCUUGG CACGAUCUU	modRNA197	mU*mC*mU*rUrCrGrCrUrUrGrGrCrA rCrGrArUrCrUrUrGrUrUrUrArArGrAr GrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCrArG rCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrArArAr UrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGrUrUrA rUrCrArArCrUrUrGrArArArArArGrUr GrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGrGrUrGrCr UrUrU*mU*mU*mU
gRNA 127	1388	GCUGCUGCAAC GACGCGUCC	modRNA127	mG*mC*mU*rGrCrUrGrCrArArCrGrA rCrGrCrGrUrCrCrGrUrUrUrArArGrArG rCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCrArGrC rArUrArGrCrArArGrUrUrUrArArArUr ArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGrUrUrArU rCrArArCrUrUrGrArArArArArGrUrGr GrCrArCrCrGrArGrUrCrGrGrUrGrCrUr UrU*mU*mU*mU
gRNA 180	1441	CCCGCACCUUGG CGCAGCGG	modRNA180	mC*mC*mC*rGrCrArCrCrUrUrGrGrCr GrCrArGrCrGrGrGrUrUrUrArArGrArG rCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCrArGrC rArUrArGrCrArArGrUrUrUrArArArUr ArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGrUrUrArU rCrArArCrUrUrGrArArArArArGrUrGr GrCrArCrCrGrArGrUrCrGrGrUrGrCrUr UrU*mU*mU*mU
gRNA 112	1373	CGGGCGCCGCCG UUCAGUUC	modRNA112	mC*mG*mG*rGrCrGrCrCrGrCrCrGrUr UrCrArGrUrUrCrGrUrUrUrArArGrArG rCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCrArGrC rArUrArGrCrArArGrUrUrUrArArArUr ArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGrUrUrArU rCrArArCrUrUrGrArArArArArGrUrGr GrCrArCrCrGrArGrUrCrGrGrUrGrCrUr UrU*mU*mU*mU

【０２６０】

MirusからのTransIT(登録商標)-X2トランスフェクション試薬(カタログ番号MIR6003)を使用して、96ウェルプレート形式で、HeLa細胞に25ngのエフェクター及び12.5ngのsgRNAを逆トランスフェクトした。条件培地を、最大で4週間毎週採取し、それを使用して、分泌されたPCSK9レベルをBioLegendからのLEGEND MAX(商標)ヒトPCSK9 ELISAキット(カタログ番号443107)を使用して測定した。ELISAデータを、PromegaからのCellTiter-Glo(登録商標)キット(カタログ番号G7571)を使用して、細胞数に対して正規化した。PCSK9サイレンシングは、CRISPRi(dCas9-KRAB)では一過的であり、28日目までにベースラインに戻ったが、CRISPR-off(DNMT3A-3L-dCas9-KRAB)コンストラクトを共トランスフェクトしたいくつかのsgRNAは、強力で持続的なサイレンシングを示した(図4A)。CRISPR-offを用いて試験した40個のガイドのうちの16個が、野生型Cas9を上回るサイレンシング効率を示した(表9)。

【０２６１】

【表９】

表 9. 改変された gRNA 及び CRISPR-off で処置した HeLa 細胞における相対 *PCSK9* 発現

条件	28 日目、対照に対する%(平均)
陰性対照	
トランスフェクション試薬のみ	100
CRISPRi IVT + modRNA009	108.1
CRISPRi IVT + modRNA004	88.1
陽性対照	
WT Cas9 IVT + modRNA180	10.5
実験条件(CRISPR-off 及び示される改変型 gRNA)	
modRNA009	5.7
modRNA108	12.9
modRNA003	7.5
modRNA128	16.2
modRNA110	5.7
modRNA093	11.7
modRNA096	20.7
modRNA092	12.7
modRNA011	9.6
modRNA007	11.6
modRNA077	4.2
modRNA113	4.7
modRNA094	12.0
modRNA125	67.4
modRNA122	9.5
modRNA004	1.0
modRNA107	7.7
modRNA095	30.5
modRNA008	4.7
modRNA012	6.0
modRNA126	6.1
modRNA111	4.0
modRNA212	25.7
modRNA170	14.8
modRNA136	17.2
modRNA144	35.0
modRNA005	7.9
modRNA102	25.7
modRNA013	5.2
modRNA204	64.4
modRNA006	36.6
modRNA210	30.0
modRNA109	25.3
modRNA060	33.3
modRNA015	19.4
modRNA001	18.2
modRNA197	45.1
modRNA127	13.4
modRNA180	30.2
modRNA112	6.1

【０２６２】

２週間の時点において、Zymo ResearchからのQuick-RNA 96キット(カタログ番号R1053)を使用してRNAを抽出した。QuantabioからのqScript XLT One-Step RT-qPCR ToughMix(カタログ番号95134-500)及びTaqManアッセイ(PCSK9:Hs00545399_m1、PPIA:Hs99999904_m1)を使用して、qPCRを行った。PCSK9レベルを

、PPIAで正規化した。デルタ-デルタCt法を使用して、相対的定量化を行った。

【０２６３】

PCSK9分泌の抑止は、14日目において、mRNAサイレンシングと相関することが見出された(図4B)。

【０２６４】

modRNA004及びmodRNA111を、HeLa細胞において、60日間にわたってPCSK9分泌を抑止することに関して試験した(図5)。野生型Cas9を、陽性対照としてmodRNA180と共トランスフェクトした。細胞を、25ngのエフェクター及び12.5ngのgRNAで処置した。modRNA004及びmodRNA111は、PCSK9の持続的なサイレンシングを媒介することが示され、これは、HeLa細胞において遺伝子編集を介して野生型Cas9によって達成されたものと同等であった。

【０２６５】

さらに、結果は、エピジェネティックサイレンシングがシンバスタチンで処置したHeLa細胞において維持されることを示唆する。スタチン処置は、転写機序を介してPCSK9分泌を増加させることが知られている。エピジェネティックにサイレンシングしたHeLa細胞において、スタチン処置は、PCSK9分泌を増加させないことが示された(図6)。

【０２６６】

[実施例5]

Huh7ヘパトーマ細胞系におけるガイドRNAアッセイ

Huh7ヘパトーマ細胞系は、高スループットなスクリーニング及びトランスフェクションに適している。カニクイザルPCSK9遺伝子との完全な相同性又は単一のミスマッチのいずれかを有する、HeLaスクリーニングから得られた上位13個のガイドを、Huh7ヘパトーマ細胞系において試験した。CRISPR-offコンストラクトでのエピジェネティックサイレンシングは、7日間にわたって安定であることが示された(図7)。

【０２６７】

[実施例6]

初代ヒト及びカニクイザル肝細胞におけるガイドRNAアッセイ

BioIVTからの初代ヒト及びカニクイザルHepatoPac(登録商標)培養物を使用して、初代肝細胞におけるgRNAの有効性を試験する。HepatoPac(登録商標)培養物を、製造業者の推奨に従って維持する。簡単に述べると、細胞到着から30分以内にHepatoPac(登録商標)維持培地を解凍し完成させた。培地交換の際、細胞は、37℃、10% CO_2のインキュベーターにおいて2日間順化させる。受取り後2日目に、製造業者の説明書に従って、SPARK(商標)(Precision Nanosystems)及びhepato9 mRNA LNP製剤化キット(カタログ番号NWS0016)を使用して、様々な濃度でCRISPR-off+sgRNA、GFP-mRNA、及び野生型CRISPR Cas9を有するLNPを製剤化する。続いて、LNPを、Quant-it(登録商標)RiboGreen RNAアッセイキットによって、封入効率及び総mRNAペイロード送達について特徴付ける。LNPを、次いで、臨床的に関連するレベルのPCSK9のサイレンシングを達成するために指定量の総mRNAで培地に添加する。培地を、最大で4週間の期間、1日おきに交換して、サイレンシングの持続性及び/又は受け継ぎ(inheritability)の可能性を評価する。PCSK9サイレンシングを、ELISAによって培地中に分泌されたPCSK9のレベルを測定して、7日ごとに評価する。PCSK9濃度は、ヒトアルブミンELISA(Thermo Fisher(登録商標))を使用して総肝細胞に対して制御する。データを、次いで、GFP-mRNA陰性対照に対するパーセントとして、総PCSK9分泌として提示する。磁気ビーズに基づく抗体アプローチ(Miltenyi Biotec)を使用して初代ヒト及びカニクイザル肝細胞をマウス線維芽細胞フィーダー層から単離することによって、特異性を評価することができる。初代肝細胞をフィーダー層から分離させた後、細胞を、RNAseq評価及び全ゲノムバイサルファイトシーケンシングのためにプロセシングする。

【０２６８】

RNA形式の上位13個のgRNAを、初代ヒト肝細胞(PHH)において試験するために選択する。上位gRNAは、(i)HeLa細胞におけるPCSK9サイレンシング効率及び持続性、(ii

)ヒトPCSK9遺伝子との完全なアライメント及び非ヒト霊長類PCSK9遺伝子と最大で1つのミスマッチを有するかどうかに基づいて選択する。gRNAの組合せもまた試験して、それらの有効性及び持続性を判定する。陰性対照は、CRISPR-offのみ、gRNAフラグメントのみ(modRNA003)、及びCRISPRiのみである。陽性対照は、modRNA004を共トランスフェクトしたCRISPRiである(表10、SEQ:配列番号、NHP:非ヒト霊長類)。試験したすべてのgRNAは、ヒト及び非ヒト霊長類の両方のPCSK9に結合することが予測される。

【０２６９】

【表１０】

表 10. 初代ヒト肝細胞においてスクリーニングした gRNA

gRNA 番号	SEQ	gRNA 標的化配列	TSS 距離	改変された RNA 番号	NHP に対する一致
gRNA009	1270	ACUGCCUGGCUCACUCCUCC	81	modRNA009	完全一致
gRNA003	1264	UGCGGAAACCUUCUAGGGUG	0	modRNA003	完全一致
gRNA093	1354	AACCUGAUCCUCCAGUCCGG	-104	modRNA093	完全一致
gRNA011	1272	AUCGUCCGAUGGGGCUCUGG	-56	modRNA011	完全一致
gRNA007	1268	GGUGUGGGUGCUUGACGCCU	-16	modRNA007	完全一致
gRNA077	1338	CAAAUCCUAACUGGGCUGGA	-181	modRNA077	1つのミスマッチ
gRNA113	1374	GGGCGCCGCCGUUCAGUUCA	49	modRNA113	1つのミスマッチ
gRNA004	1265	GCGGAAACCUUCUAGGGUGU	-1	modRNA004	完全一致
gRNA008	1269	GUGUGGGUGCUUGACGCCUG	-17	modRNA008	完全一致
gRNA012	1273	AGGAUCGUCCGAUGGGGCUC	-59	modRNA012	完全一致
gRNA111	1372	AGUUCAGGGUCUGAGCCUGG	43	modRNA111	1つのミスマッチ
gRNA005	1266	UCAAGCACCCACACCCUAGA	-11	modRNA005	完全一致
gRNA013	1274	UCAGAUAGGAUCGUCCGAUG	-65	modRNA013	完全一致

【０２７０】

強力なPCSK9サイレンシングが観察される。いくつかのgRNAについては、7日目において分泌されたPCSK9の70%を上回る低減が観察される(トランスフェクション効率に依存する)。

【０２７１】

[実施例7]

HeLa細胞におけるZFアッセイ

合計209個のジンクフィンガータンパク質(アーキテクチャは配列番号659に示される)を、49個のPCSK9標的部位(GRCh38第1染色体1、55038548～55040548から選択)に対するZFライブラリーから設計した。標的部位は、ヒトゲノム(GRCh38)において他の厳密な一致を有さなかった。

【０２７２】

HeLa細胞に、ZF-offコンストラクトをDNA形式でトランスフェクトした。6つの96ウェルプレート(Sigma-Aldrichカタログ番号M2936)に、10%ウシ胎児血清(Thermo Fisherカタログ番号A4766)体積/体積、1×GlutaMAX(商標)(Thermo Fisherカタログ番号35050061)、及び1×ペニシリン-ストレプトマイシン(Thermo Fisherカタログ番号15140122)を補充したDMEM(Thermo Fisherカタログ番号11-965-092)を含む標準的な培養培地において、1ウェル当たり12,000個のHeLa細胞(ATCCカタログ番号CCL-2)を播種した。プレーティングした後、細胞を、37℃のインキュベーター

において5% CO_2で、24時間成長させた。10ngのZF-offプラスミドを、7.5ng/μLの濃度までDPBS緩衝液(Thermo Fisherカタログ番号14190144)中に再懸濁させた。加えて、10ngのEF1a:ピューロマイシン耐性プラスミド及び65ngの空のベクター(pUC19)もまた、トランスフェクションミックスに添加して、85ngのDNAの合計ペイロードを達成した。再懸濁させたDNAを無血清OPTI-MEM培地(Thermo Fisher(登録商標)カタログ番号31985062)に添加し、Mirus(登録商標)TransIT(登録商標)-LT1トランスフェクション試薬(MIR2300)を製造業者の説明書に従って添加することによって、トランスフェクション混合物を作出した。10μLのトランスフェクション混合物を、合計6つのスクリーニングプレート全体に二連に添加した。陽性対照は、高性能gRNA(gRNA009)を有するCRISPR-off(配列番号658)であった。陰性対照は、非PCSK9遺伝子座標的(CLTA)を有するZF-off及び空のベクター(pUC19、NEBカタログ番号N3041S)であった。

【０２７３】

ZFスクリーニングにより、CRISPRと同等の活性を有するヒットが得られた(図8)。高いサイレンシング効率を有する候補を、フォローアップ実験へと進める。図9は、ZFスクリーニング結果をTSSまでの距離によって示す。合計で209個のZFをスクリーニングし、陰性対照と比べたそれらのPCSK9ノックダウン活性を以下の表11に示す。

【０２７４】

【表１１】

表 11. ZF−off コンストラクト活性

ZF 番号	対照に対する%	ZF 番号	対照に対する%	ZF 番号	対照に対する%
ZF028	37.43	ZF071	66.51	ZF141	104.50
ZF001	35.90	ZF072	62.59	ZF142	71.70
ZF047	32.08	ZF073	69.50	ZF143	49.70
ZF048	15.19	ZF074	55.74	ZF144	44.01
ZF029	40.42	ZF075	51.58	ZF145	60.80
ZF030	7.74	ZF076	58.82	ZF146	42.85
ZF031	29.80	ZF077	49.52	ZF147	58.42
ZF032	40.65	ZF078	52.50	ZF148	70.50
ZF033	30.71	ZF079	66.30	ZF149	95.42
ZF034	31.95	ZF080	51.52	ZF150	74.00
ZF035	38.29	ZF081	140.85	ZF151	61.01
ZF002	33.02	ZF082	105.84	ZF152	52.34
ZF003	29.17	ZF083	72.30	ZF153	80.11
ZF004	35.39	ZF084	95.05	ZF154	79.46
ZF005	37.90	ZF085	44.18	ZF155	50.09
ZF006	37.47	ZF086	88.95	ZF156	46.99
ZF036	35.19	ZF087	44.87	ZF157	89.03
ZF037	28.76	ZF088	56.44	ZF158	99.89
ZF038	21.11	ZF089	116.41	ZF159	101.66
ZF039	9.35	ZF090	51.30	ZF160	119.21
ZF040	5.20	ZF091	57.46	ZF161	49.64
ZF041	30.50	ZF092	46.82	ZF162	68.98
ZF007	36.13	ZF093	44.03	ZF163	89.71
ZF008	34.72	ZF094	65.55	ZF164	103.15
ZF009	28.91	ZF095	56.92	ZF165	48.37
ZF010	33.58	ZF096	93.13	ZF166	81.13
ZF011	41.01	ZF097	57.08	ZF167	67.29
ZF012	19.39	ZF098	57.03	ZF168	50.88
ZF013	40.46	ZF099	59.36	ZF169	77.25
ZF014	33.06	ZF100	95.34	ZF170	108.08
ZF015	22.48	ZF101	57.13	ZF171	57.10
ZF016	34.09	ZF102	145.81	ZF172	53.73
ZF017	24.71	ZF103	63.08	ZF173	62.61
ZF018	24.84	ZF104	50.06	ZF174	71.84
ZF019	14.70	ZF105	72.80	ZF175	68.12
ZF020	33.15	ZF106	75.56	ZF176	51.52
ZF021	33.87	ZF107	56.29	ZF177	48.59
ZF022	29.02	ZF108	103.79	ZF178	71.10
ZF023	30.45	ZF109	60.41	ZF179	53.08
ZF024	12.55	ZF110	53.71	ZF180	54.56
ZF042	41.13	ZF111	69.30	ZF181	78.86
ZF025	39.37	ZF112	94.36	ZF182	70.20
ZF026	28.27	ZF113	57.16	ZF183	69.07
ZF043	40.92	ZF114	51.72	ZF184	49.73

ZF 番号	対照に対する%
ZF044	37.27
ZF045	39.72
ZF027	38.67
ZF046	36.12
ZF049	43.53
ZF050	44.02
ZF051	46.90
ZF052	45.89
ZF053	42.71
ZF054	44.31
ZF055	44.57
ZF056	44.82
ZF057	46.52
ZF058	46.61
ZF059	47.62
ZF060	44.75
ZF061	59.99
ZF062	48.69
ZF063	50.63
ZF064	54.60
ZF065	54.25
ZF066	54.95
ZF067	69.99
ZF068	54.64
ZF069	55.99
ZF070	61.26

ZF 番号	対照に対する%
ZF115	78.55
ZF116	76.55
ZF117	66.49
ZF118	60.58
ZF119	78.70
ZF120	63.82
ZF121	117.94
ZF122	82.54
ZF123	84.94
ZF124	71.86
ZF125	76.73
ZF126	119.64
ZF127	144.15
ZF128	66.74
ZF129	86.03
ZF130	103.82
ZF131	116.46
ZF132	130.63
ZF133	100.63
ZF134	42.35
ZF135	61.14
ZF136	47.14
ZF137	101.88
ZF138	99.22
ZF139	69.52
ZF140	48.41

ZF 番号	対照に対する%
ZF185	69.04
ZF186	57.09
ZF187	64.90
ZF188	59.91
ZF189	59.92
ZF190	79.85
ZF191	71.95
ZF192	78.47
ZF193	74.79
ZF194	67.87
ZF195	83.86
ZF196	67.71
ZF197	64.36
ZF198	62.06
ZF199	59.08
ZF200	53.09
ZF201	57.39
ZF202	63.53
ZF203	69.94
ZF204	67.61
ZF205	58.51
ZF206	77.67
ZF207	72.94
ZF208	55.34
ZF209	64.42

【０２７５】

いくつかのZF-offコンストラクトは、PCSK9をサイレンシングすることについて、野生型Cas9及びgRNA003と組み合わせたCRISPR-offよりも有効であることが示された。これらのZF-offコンストラクトにおけるZFPドメインの標的部位及びZF配列(F1～F6)は、表1に示す通りである。

【０２７６】

[実施例8]

初代ヒト肝細胞におけるコンストラクトの完全な特異性スクリーニング

PCSK9をサイレンシングすることに関するCRISPR-off及びZF-offコンストラクトの特異性を、初代ヒト肝細胞において試験する。特異性を評価するためのリードアウトは、RNAseq、メチル化アレイ、及び全ゲノムバイサルファイトシーケンシングアッセイである。陰性対照と比較したエピジェネティック編集後のゲノム全体での発現及びメチル化の変化を、プロファイルする。

【０２７７】

[実施例9]

CpGメチル化パターン

CRISPR-off又はZF-offで処置したヒト肝細胞(例えば、初代細胞又は細胞系)におけるCpGメチル化パターンを調査する。ハイブリッド捕捉アッセイをバイサルファイト処置したDNAに行って、PCSK9 TSSの周囲1kbの領域でCRISPR-off又はZF-offによっ

て誘導されるCpG部位におけるメチル化パターンを調査する。

【０２７８】

[実施例１０]

野生型PCSK9を有するマウスにおけるエピジェネティック編集による安定なPCSK9サイレンシング

インビボで内因性PCSK9のエピジェネティックサイレンシングを媒介するCRISPR-off及びZF-offコンストラクトの能力を試験する。LNPに製剤化したmRNA(及びCRISPR-offサイレンシングについてはgRNA)の単回静脈内投与を使用して、コンストラクトを送達する。2～6ヶ月間の期間にわたって、野生型マウスにおいてサイレンシングを試験する。リードアウトは、血清PCSK9レベル及び血清コレステロールレベルである。それぞれのコホートのサブセットを、肝臓ヘマトキシリン及びエオシン(H&E)染色並びにRNAseq分析に選択する。いくつかのコンストラクトについて、強力な安定で受け継ぎ可能なPCSK9サイレンシングが観察される。

【０２７９】

[実施例１１]

トランスジェニックヒトPCSK9を発現するマウスにおけるエピジェネティック編集による安定なPCSK9サイレンシング

トランスジェニックヒトPCSK9を発現する3つの異なるマウス系統を使用する:hPCSK9-Tg(mPCSK9+/-)ヘテロ接合性マウス、hPCSK9-Tg(mPCSK9+/+)ホモ接合性マウス、及びhPCSK9-Tg(mPCSK9-/-)マウス。使用するhPCSK9-Tg(mPCSK9-/-)マウス系は、C57BL/6J-Pcsk9-/-Tg(RP11-55M23-AbsI)であり、これは、それ自体のプロモーターの制御下においてヒトPCSK9を発現する(図１０)。例えば、Weider et al.,J Biol Chem (2016) 291(32):16659-71を参照されたい。

【０２８０】

CRISPR-off及びZF-offコンストラクトを試験する。LNPに製剤化したmRNA/gRNAの単回静脈内投与によって、コンストラクトを送達する。リードアウトとは、肝臓H&E染色、RNAseqによるPCSK9 mRNAレベルの測定、及びAST/ASL測定である。血清PCSK9タンパク質レベルによって測定される3～4ヶ月間にわたるPCSK9サイレンシングの持続性を含め、有効性もまた試験する。血清PCSK9のレベルにおける持続的で有意な低減が、いくつかのコンストラクトについて観察される。

【０２８１】

持続性は、6～12ヶ月間にわたって試験する。リードアウトは、血清PCSK9レベル及び血清コレステロールレベルである。コホートのサブセットを、肝臓H&E及びRNAseq分析に選択する。

【０２８２】

[実施例１２]

バリアントNLS構成を有する融合タンパク質

より有意に高いエピサイレンシング活性を有するようにバリアント核局在化配列(NLS)構成を使用して、いくつかの改善された融合タンパク質コンストラクトを開発した。

【０２８３】

バリアントNLSドメイン構成を有するいくつかのコンストラクト(図１１A及び１１B)を構築し、HeLa細胞においてPCSK9遺伝子座で試験した(図１２A～１２B)。コンストラクトを、さらに、Hepa1-6(図１３)並びにHuH7(図１４A～１４C及び図１５)においてPCSK9遺伝子座で試験した。例示的な融合タンパク質コンストラクトのアミノ酸及びDNA配列を、以下に示す。

【０２８４】

【表１２】

融合タンパク質１、アミノ酸配列 NLS-3A-3L-dCas9-KRAB-NLS (配列番号１４９８)	MPKKKRKVPKKKRKVNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLGIQVD RYIASEVCEDSITVGMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIVNPAR KGLYEGTGRLFFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPVMIDA KEVSAAHRARYFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSIKQGK DQHFPVFMNEKEDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLFAPLK EYFACVSSGNSNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSHNPLEMFETVPVWRRQPVRVLSLFEDIKKE LTSLGFLESGSDPGQLKHVVDVTDTVRKDVEEWGPFDLVYGATPPLGHTCDRPPSWYLFQFH RLLQYARPKPGSPRPFFWMFVDNLVLNKEDLDVASRFLEMEPVTIPDVHGGSLQNAVRVWSN IPAIRSRHWALVSEEELSLLAQNKQSSKLAAKWPTKLVKNCFLPLREYFKYFSTELTSSLGG PSSGAPPPSGGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTST EPSEGSAPGTSTEPSEMDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKN LIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVE EDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLI EGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGE KKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAK NLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSK NGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGE LHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEE VVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSG EQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDK DFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKL INGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLA GSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKE LGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDDSI DNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKA GFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVR EINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFF YSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEV QTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKE LLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGN ELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADAN LDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLI HQSITGLYETRIDLSQLGGDSGSETPGTSESATPESTGRTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTA QQIVYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPPKKKRKVPKKKRKV
融合タンパク質１、DNA配列 (配列番号１４９９)	ATGCCAAAAAAGAAGAGAAAGGTACCGAAGAAAAAAAGAAAGGTCAACCATGATCAAGAATT CGACCCACCTAAAGTCTACCCACCTGTGCCCGCCGAAAAAAGGAAACCCATAAGGGTGCTGT CACTCTTTGATGGCATCGCCACTGGTCTCCTGGTTCTTAAGGATCTGGGAATTCAGGTCGAT CGGTACATTGCTAGCGAGGTTTGTGAGGATAGTATTACAGTGGGTATGGTGCGCCACCAGGG AAAGATCATGTATGTTGGTGACGTTAGGAGCGTCACCCAGAAACATATCCAGGAGTGGGGAC CCTTTGATTTGGTGATCGGAGGTAGTCCCTGCAATGACCTTTCCATCGTGAATCCAGCCAGG AAAGGGCTGTATGAAGGGACTGGTAGGCTCTTTTTTCGAGTTTTATCGCCTGCTTCACGACGC TAGACCTAAGGAAGGTGACGATAGGCCTTTCTTTTGGCTTTTTGAGAACGTCGTGGCAATGG GAGTCTCCGACAAAAGGGACATTTCTCGCTTTCTGGAATCTAACCCCGTTATGATCGATGCC AAGGAAGTTTCTGCCGCTCACAGGGCAAGGTACTTCTGGGGCAATCTGCCCGGAATGAATCG CCCACTGGCCAGTACCGTGAATGACAAACTGGAGCTGCAGGAGTGCCTGGAGCACGGAAGAA TCGCAAAGTTTTCTAAAGTCAGGACCATTACCACTCGCAGTAACTCCATAAAACAGGGTAAG GACCAGCATTTTCCCGTCTTCATGAATGAAAAGGAAGATATTCTGTGGTGCACTGAAATGGA GAGAGTTTTCGGGTTTCCCGTGCACTATACCGATGTTTCCAACATGTCCCGCCTTGCAAGAC AAAGGCTTTTGGGCCGCTCTTGGTCTGTGCCAGTGATCCGGCACTTGTTTGCTCCCCTCAAA GAGTACTTCGCTTGCGTCAGTTCCGGAAATTCAAACGCTAACTCTCGGGGTCCATCTTTCTC CAGTGGTCTCGTGCCACTGTCTCTCCGGGGCTCTCACAATCCCCTGGAGATGTTTGAGACAG TGCCAGTCTGGCGGAGGCAGCCCGTTCGCGTTCTCTCTCTGTTCGAAGATATTAAAAAGGAA CTCACCTCCCTTGGGTTCCTGGAGAGCGGGAGCGACCCCGGACAGCTTAAGCACGTGGTCGA CGTGACTGACACCGTCCGCAAAGACGTGGAGGAATGGGGCCCCTTCGATCTGGTCTATGGGG CAACCCCTCCCCTTGGGCATACATGTGATCGGCCTCCATCCTGGTACCTGTTCCAGTTTCAC AGACTCCTGCAGTATGCCAGGCCAAAGCCAGGGAGCCCAAGGCCCTTTTTCTGGATGTTCGT CGACAACCTGGTCCTGAACAAAGAAGATCTCGACGTTGCTAGTCGCTTTCTCGAAATGGAGC CCGTGACCATTCCCGACGTGCATGGCGGTTCCCTCCAGAATGCAGTCAGGGTTTGGAGCAAT ATCCCTGCCATCAGGTCAAGGCACTGGGCACTGGTTTCAGAGGAAGAGCTGTCCCTCCTTGC CCAGAACAAGCAGTCATCCAAACTGGCAGCCAAGTGGCCAACTAAGCTGGTCAAGAACTGCT

	TTCTTCCCCTCAGAGAATATTTTAAGTATTTCAGTACTGAACTGACTAGCAGTCTGGGAGGG CCGAGCTCTGGCGCACCCCCACCAAGTGGAGGGTCTCCTGCCGGGTCCCCAACATCTACTGA AGAAGGCACCAGCGAATCCGCAACGCCCGAGTCAGGCCCTGGTACCTCCACAGAACCATCTG AAGGTAGTGCGCCTGGTTCCCCAGCTGGAAGCCCTACTTCCACCGAAGAAGGCACGTCAACC GAACCAAGTGAAGGATCTGCCCCTGGGACCAGCACTGAACCATCTGAGATGGACAAGAAGTA CAGCATCGGCCTGGCCATCGGCACCAACTCTGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACA AGGTGCCCAGCAAGAAATTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACCGGCACAGCATCAAGAAGAAC CTGATCGGCGCCCTGCTGTTCGACAGCGGAGAAACAGCCGAGGCCACCCGGCTGAAGAGAAC CGCCAGAAGAAGATACACCAGACGGAAGAACCGGATCTGCTATCTGCAAGAGATCTTCAGCA ACGAGATGGCCAAGGTGGACGACAGCTTCTTCCACAGACTGGAAGAGTCCTTCCTGGTGGAA GAGGATAAGAAGCACGAGCGGCACCCCATCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCA CGAGAAGTACCCCACCATCTACCACCTGAGAAAGAAACTGGTGGACAGCACCGACAAGGCCG ACCTGCGGCTGATCTATCTGGCCCTGGCCCACATGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATC GAGGGCGACCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGGACAAGCTGTTCATCCAGCTGGTGCAGAC CTACAACCAGCTGTTCGAGGAAAACCCCATCAACGCCAGCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCC TGTCTGCCAGACTGAGCAAGAGCAGACGGCTGGAAAATCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAG AAGAAGAATGGCCTGTTCGGCAACCTGATTGCCCTGAGCCTGGGCCTGACCCCCAACTTCAA GAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGATGCCAAACTGCAGCTGAGCAAGGACACCTACGACGACG ACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACCAGTACGCCGACCTGTTTCTGGCCGCCAAG AACCTGTCCGACGCCATCCTGCTGAGCGACATCCTGAGAGTGAACACCGAGATCACCAAGGC CCCCCTGAGCGCCTCTATGATCAAGAGATACGACGAGCACCACCAGGACCTGACCCTGCTGA AAGCTCTCGTGCGGCAGCAGCTGCCTGAGAAGTACAAAGAGATTTTCTTCGACCAGAGCAAG AACGGCTACGCCGGCTACATCGATGGCGGAGCCAGCCAGGAAGAGTTCTACAAGTTCATCAA GCCCATCCTGGAAAAGATGGACGGCACCGAGGAACTGCTCGTGAAGCTGAACAGAGAGGACC TGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCGACAACGGCAGCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGAGAG CTGCACGCCATTCTGCGGCGGCAGGAAGATTTTTACCCATTCCTGAAGGACAACCGGGAAAA GATCGAGAAGATCCTGACCTTCCGCATCCCCTACTACGTGGGCCCTCTGGCCAGGGGAAACA GCAGATTCGCCTGGATGACCAGAAAGAGCGAGGAAACCATCACCCCCTGGAACTTCGAGGAA GTGGTGGACAAGGGCGCCAGCGCCCAGAGCTTCATCGAGCGGATGACCAACTTCGATAAGAA CCTGCCCAACGAGAAGGTGCTGCCCAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTACA ACGAGCTGACCAAAGTGAAATACGTGACCGAGGGAATGAGAAAGCCCGCCTTCCTGAGCGGC GAGCAGAAAAAAGCCATCGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAAGTGACCGTGAAGCA GCTGAAAGAGGACTACTTCAAGAAAATCGAGTGCTTCGACTCCGTGGAAATCTCCGGCGTGG AAGATCGGTTCAACGCCTCCCTGGGCACATACCACGATCTGCTGAAAATTATCAAGGACAAG GACTTCCTGGACAATGAGGAAAACGAGGACATTCTGGAAGATATCGTGCTGACCCTGACACT GTTTGAGGACAGAGAGATGATCGAGGAACGGCTGAAAACCTATGCCCACCTGTTCGACGACA AAGTGATGAAGCAGCTGAAGCGGCGGAGATACACCGGCTGGGGCAGGCTGAGCCGGAAGCTG ATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGTCCGGCAAGACAATCCTGGATTTCCTGAAGTCCGACGG CTTCGCCAACAGAAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTTAAAGAGGACA TCCAGAAAGCCCAGGTGTCCGGCCAGGGCGATAGCCTGCACGAGCACATTGCCAATCTGGCC GGCAGCCCCGCCATTAAGAAGGGCATCCTGCAGACAGTGAAGGTGGTGGACGAGCTCGTGAA AGTGATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACATCGTGATCGAAATGGCCAGAGAGAACCAGACCA CCCAGAAGGGACAGAAGAACAGCCGCGAGAGAATGAAGCGGATCGAAGAGGGCATCAAAGAG CTGGGCAGCCAGATCCTGAAAGAACACCCCGTGGAAAACACCCAGCTGCAGAACGAGAAGCT GTACCTGTACTACCTGCAGAATGGGCGGGATATGTACGTGGACCAGGAACTGGACATCAACC GGCTGTCCGACTACGATGTGGACGCTATCGTGCCTCAGAGCTTTCTGAAGGACGACTCCATC GATAACAAAGTGCTGACTCGGAGCGACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGTGCCCTCCGA AGAGGTCGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGCCAGCTGCTGAATGCCAAGCTGATTACCC AGAGGAAGTTCGACAATCTGACCAAGGCCGAGAGAGGCGGCCTGAGCGAACTGGATAAGGCC GGCTTCATCAAGAGACAGCTGGTGGAAACCCGGCAGATCACAAAGCACGTGGCACAGATCCT GGACTCCCGGATGAACACTAAGTACGACGAGAACGACAAACTGATCCGGGAAGTGAAAGTGA TCACCCTGAAGTCCAAGCTGGTGTCCGATTTCCGGAAGGATTTCCAGTTTTACAAAGTGCGC GAGATCAACAACTACCACCACGCCCACGACGCCTACCTGAACGCCGTCGTGGGAACCGCCCT GATCAAAAAGTACCCTAAGCTGGAAAGCGAGTTCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGACG TGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCGAGCAGGAAATCGGCAAGGCTACCGCCAAGTACTTCTTC TACAGCAACATCATGAACTTTTTCAAGACCGAGATTACCCTGGCCAACGGCGAGATCCGGAA GCGGCCTCTGATCGAGACAAACGGCGAAACAGGCGAGATCGTGTGGGATAAGGGCCGGGACT TTGCCACCGTGCGGAAAGTGCTGTCTATGCCCCAAGTGAATATCGTGAAAAAGACCGAGGTG CAGACAGGCGGCTTCAGCAAAGAGTCTATCCTGCCCAAGAGGAACAGCGACAAGCTGATCGC CAGAAAGAAGGACTGGGACCCTAAGAAGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCACCGTGGCCTATT CTGTGCTGGTGGTGGCCAAAGTGGAAAAGGGCAAGTCCAAGAAACTGAAGAGTGTGAAAGAG CTGCTGGGGATCACCATCATGGAAAGAAGCAGCTTCGAGAAGAATCCCATCGACTTTCTGGA

	AGCCAAGGGCTACAAAGAAGTGAAAAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCTAAGTACTCCCTGT TCGAGCTGGAAAACGGCCGGAAGAGAATGCTGGCCTCTGCCGGCGAACTGCAGAAGGGAAAC GAACTGGCCCTGCCCTCCAAATATGTGAACTTCCTGTACCTGGCCAGCCACTATGAGAAGCT GAAGGGCTCCCCCGAGGATAATGAGCAGAAACAGCTGTTTGTGGAACAGCACAAACACTACC TGGACGAGATCATCGAGCAGATCAGCGAGTTCTCCAAGAGAGTGATCCTGGCCGACGCTAAT CTGGACAAGGTGCTGAGCGCCTACAACAAGCACAGAGACAAGCCTATCAGAGAGCAGGCCGA GAATATCATCCACCTGTTTACCCTGACCAATCTGGGAGCCCCTGCCGCCTTCAAGTACTTTG ACACCACCATCGACCGGAAGAGGTACACCAGCACCAAAGAGGTGCTGGACGCCACCCTGATC CACCAGAGCATCACCGGCCTGTACGAGACACGGATCGACCTGTCTCAGCTGGGAGGCGACAG CGGAAGTGAGACCCCAGGTACATCCGAATCAGCAACGCCTGAAAGCACCGGTCGGACACTGG TGACCTTCAAGGATGTATTTGTGGACTTCACCAGGGAGGAGTGGAAGCTGCTGGACACTGCT CAGCAGATCGTGTACAGAAATGTGATGCTGGAGAACTATAAGAACCTGGTTTCCTTGGGTTA TCAGCTTACTAAGCCAGATGTGATCCTCCGGTTGGAGAAGGGAGAAGAGCCCCCAAAAAAGA AGAGAAAGGTACCGAAGAAAAAAAGAAAGGTC
融合タンパク質２、アミノ酸配列 3A-3L-NLS-dCas9-NLS-KRAB （配列番号１５００）	MNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLGIQVDRYIASEVCEDSITV GMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIVNPARKGLYEGTGRLFFEF YRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPVMIDAKEVSAAHRARYFWG NLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSIKQGKDQHFPVFMNEKEDI LWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLFAPLKEYFACVSSGNSNAN SRGPSFSSGLVPLSLRGSHNPLEMFETVPVWRRQPVRVLSLFEDIKKELTSLGFLESGSDPG QLKHVVDVTDTVRKDVEEWGPFDLVYGATPPLGHTCDRPPSWYLFQFHRLLQYARPKPGSPR PFFWMFVDNLVLNKEDLDVASRFLEMEPVTIPDVHGGSLQNAVRVWSNIPAIRSRHWALVSE EELSLLAQNKQSSKLAAKWPTKLVKNCFLPLREYFKYFSTELTSSLGGPSSGAPPPSGGSPA GSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTEP SEPKKKRKVMDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLF DSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHER HPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPD NSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFG NLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAIL LSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYI DGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRR QEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGAS AQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIV DLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEE NEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDK QSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKK GILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILK EHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDDSIDNKVLTR SDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQL VETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHH AHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNF FKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSK ESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIM ERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSK YVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSA YNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGL YETRIDLSQLGGDPKKKRKVSGSETPGTSESATPESTGRTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTA QQIVYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEP
融合タンパク質２、DNA配列 （配列番号１５０１）	ATGAACCACGACCAGGAATTTGACCCTCCAAAGGTTTACCCACCTGTCCCAGCTGAGAAGAG GAAGCCCATCCGGGTGCTGTCTCTCTTTGATGGAATCGCTACAGGGCTCCTGGTGCTGAAGG ACTTGGGCATTCAGGTGGACCGCTACATTGCCTCGGAGGTGTGTGAGGACTCCATCACGGTG GGCATGGTGCGGCACCAGGGGAAGATCATGTACGTCGGGGACGTCCGCAGCGTCACACAGAA GCATATCCAGGAGTGGGGCCCATTCGATCTGGTGATTGGGGGCAGTCCCTGCAATGACCTCT CCATCGTCAACCCTGCTCGCAAGGGCCTCTACGAGGGCACTGGCCGGCTCTTCTTTGAGTTC TACCGCCTCCTGCATGATGCGCGGCCCAAGGAGGGAGATGATCGCCCCTTCTTCTGGCTCTT TGAGAATGTGGTGGCCATGGGCGTTAGTGACAAGAGGGACATCTCGCGATTTCTCGAGTCCA ACCCTGTGATGATTGATGCCAAAGAAGTGTCAGCTGCACACAGGGCCCGCTACTTCTGGGGT AACCTTCCCGGTATGAACAGGCCGTTGGCATCCACTGTGAATGATAAGCTGGAGCTGCAGGA GTGTCTGGAGCATGGCAGGATAGCCAAGTTCAGCAAAGTGAGGACCATTACTACGAGGTCAA ACTCCATAAAGCAGGGCAAAGACCAGCATTTTCCTGTCTTCATGAATGAGAAAGAGGACATC TTATGGTGCACTGAAATGGAAAGGGTATTTGGTTTCCCAGTCCACTATACTGACGTCTCCAA CATGAGCCGCTTGGCGAGGCAGAGACTGCTGGGCCGGTCATGGAGCGTGCCAGTCATCCGCC

	ACCTCTTCGCTCCGCTGAAGGAGTATTTTGCGTGTGTGTCTAGCGGCAATAGTAACGCTAAC
	AGCCGCGGGCCGAGCTTCAGCAGCGGCCTGGTGCCGTTAAGCTTGCGCGGCAGCCATAATCC
	CCTTGAGATGTTCGAAACCGTGCCTGTGTGGAGGAGACAGCCAGTCCGGGTGCTGTCCCTTT
	TTGAAGACATCAAGAAAGAGCTGACGAGTTTGGGCTTTTTGGAAAGTGGTTCTGACCCGGGA
	CAACTGAAGCATGTGGTTGATGTCACAGACACAGTGAGGAAGGATGTGGAGGAGTGGGGACC
	CTTCGATCTTGTGTACGGCGCCACACCTCCCCTGGGCCACACCTGTGACCGTCCTCCCAGCT
	GGTACCTGTTCCAGTTCCACCGGCTCCTGCAGTACGCACGGCCCAAGCCAGGCAGCCCCAGG
	CCCTTCTTCTGGATGTTCGTGGACAATCTGGTGCTGAACAAGGAAGACCTGGACGTCGCATC
	TCGCTTCCTGGAGATGGAGCCAGTCACCATCCCAGATGTCCACGGCGGATCCTTGCAGAATG
	CTGTCCGCGTGTGGAGCAACATCCCAGCCATAAGGAGCAGGCACTGGGCTCTGGTTTCGGAA
	GAAGAATTGTCCCTGCTGGCCCAGAACAAGCAGAGCTCGAAGCTCGCGGCCAAGTGGCCCAC
	CAAGCTGGTGAAGAACTGCTTTCTCCCCCTAAGAGAATATTTCAAGTATTTTTCAACAGAAC
	TCACTTCCTCTTTAGGAGGGCCGAGCTCTGGCGCACCCCCACCAAGTGGAGGGTCTCCTGCC
	GGGTCCCCAACATCTACTGAAGAAGGCACCAGCGAATCCGCAACGCCCGAGTCAGGCCCTGG
	TACCTCCACAGAACCATCTGAAGGTAGTGCGCCTGGTTCCCCAGCTGGAAGCCCTACTTCCA
	CCGAAGAAGGCACGTCAACCGAACCAAGTGAAGGATCTGCCCCTGGGACCAGCACTGAACCA
	TCTGAGCCAAAAAAGAAGAGAAAGGTAATGGACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGCCATCGG
	CACCAACTCTGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACAAGGTGCCCAGCAAGAAATTCA
	AGGTGCTGGGCAACACCGACCGGCACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTTC
	GACAGCGGAGAAACAGCCGAGGCCACCCGGCTGAAGAGAACCGCCAGAAGAAGATACACCAG
	ACGGAAGAACCGGATCTGCTATCTGCAAGAGATCTTCAGCAACGAGATGGCCAAGGTGGACG
	ACAGCTTCTTCCACAGACTGGAAGAGTCCTTCCTGGTGGAAGAGGATAAGAAGCACGAGCGG
	CACCCCATCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTA
	CCACCTGAGAAAGAAACTGGTGGACAGCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTATCTGG
	CCCTGGCCCACATGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATCGAGGGCGACCTGAACCCCGAC
	AACAGCGACGTGGACAAGCTGTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGA
	AAACCCCATCAACGCCAGCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCCTGTCTGCCAGACTGAGCAAGA
	GCAGACGGCTGGAAAATCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAATGGCCTGTTCGGC
	AACCTGATTGCCCTGAGCCTGGGCCTGACCCCCAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCCGA
	GGATGCCAAACTGCAGCTGAGCAAGGACACCTACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCC
	AGATCGGCGACCAGTACGCCGACCTGTTTCTGGCCGCCAAGAACCTGTCCGACGCCATCCTG
	CTGAGCGACATCCTGAGAGTGAACACCGAGATCACCAAGGCCCCCCTGAGCGCCTCTATGAT
	CAAGAGATACGACGAGCACCACCAGGACCTGACCCTGCTGAAAGCTCTCGTGCGGCAGCAGC
	TGCCTGAGAAGTACAAAGAGATTTTCTTCGACCAGAGCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATC
	GATGGCGGAGCCAGCCAGGAAGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCTGGAAAAGATGGA
	CGGCACCGAGGAACTGCTCGTGAAGCTGAACAGAGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCT
	TCGACAACGGCAGCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGAGAGCTGCACGCCATTCTGCGGCGG
	CAGGAAGATTTTTACCCATTCCTGAAGGACAACCGGGAAAAGATCGAGAAGATCCTGACCTT
	CCGCATCCCCTACTACGTGGGCCCTCTGGCCAGGGGAAACAGCAGATTCGCCTGGATGACCA
	GAAAGAGCGAGGAAACCATCACCCCCTGGAACTTCGAGGAAGTGGTGGACAAGGGCGCCAGC
	GCCCAGAGCTTCATCGAGCGGATGACCAACTTCGATAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGCT
	GCCCAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTACAACGAGCTGACCAAAGTGAAAT
	ACGTGACCGAGGGAATGAGAAAGCCCGCCTTCCTGAGCGGCGAGCAGAAAAAAGCCATCGTG
	GACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAAGTGACCGTGAAGCAGCTGAAAGAGGACTACTTCAA
	GAAAATCGAGTGCTTCGACTCCGTGGAAATCTCCGGCGTGGAAGATCGGTTCAACGCCTCCC
	TGGGCACATACCACGATCTGCTGAAAATTATCAAGGACAAGGACTTCCTGGACAATGAGGAA
	AACGAGGACATTCTGGAAGATATCGTGCTGACCCTGACACTGTTTGAGGACAGAGAGATGAT
	CGAGGAACGGCTGAAAACCTATGCCCACCTGTTCGACGACAAAGTGATGAAGCAGCTGAAGC
	GGCGGAGATACACCGGCTGGGGCAGGCTGAGCCGGAAGCTGATCAACGGCATCCGGGACAAG
	CAGTCCGGCAAGACAATCCTGGATTTCCTGAAGTCCGACGGCTTCGCCAACAGAAACTTCAT
	GCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTTAAAGAGGACATCCAGAAAGCCCAGGTGTCCG
	GCCAGGGCGATAGCCTGCACGAGCACATTGCCAATCTGGCCGGCAGCCCCGCCATTAAGAAG
	GGCATCCTGCAGACAGTGAAGGTGGTGGACGAGCTCGTGAAAGTGATGGGCCGGCACAAGCC
	CGAGAACATCGTGATCGAAATGGCCAGAGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGACAGAAGAACA
	GCCGCGAGAGAATGAAGCGGATCGAAGAGGGCATCAAAGAGCTGGGCAGCCAGATCCTGAAA
	GAACACCCCGTGGAAAACACCCAGCTGCAGAACGAGAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAA
	TGGGCGGGATATGTACGTGGACCAGGAACTGGACATCAACCGGCTGTCCGACTACGATGTGG
	ACGCTATCGTGCCTCAGAGCTTTCTGAAGGACGACTCCATCGATAACAAAGTGCTGACTCGG
	AGCGACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGTGCCCTCCGAAGAGGTCGTGAAGAAGATGAA
	GAACTACTGGCGCCAGCTGCTGAATGCCAAGCTGATTACCCAGAGGAAGTTCGACAATCTGA
	CCAAGGCCGAGAGAGGCGGCCTGAGCGAACTGGATAAGGCCGGCTTCATCAAGAGACAGCTG
	GTGGAAACCCGGCAGATCACAAAGCACGTGGCACAGATCCTGGACTCCCGGATGAACACTAA

	GTACGACGAGAACGACAAACTGATCCGGGAAGTGAAAGTGATCACCCTGAAGTCCAAGCTGG TGTCCGATTTCCGGAAGGATTTCCAGTTTTACAAAGTGCGCGAGATCAACAACTACCACCAC GCCCACGACGCCTACCTGAACGCCGTCGTGGGAACCGCCCTGATCAAAAAGTACCCTAAGCT GGAAAGCGAGTTCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGA GCGAGCAGGAAATCGGCAAGGCTACCGCCAAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATGAACTTT TTCAAGACCGAGATTACCCTGGCCAACGGCGAGATCCGGAAGCGGCCTCTGATCGAGACAAA CGGCGAAACAGGCGAGATCGTGTGGGATAAGGGCCGGGACTTTGCCACCGTGCGGAAAGTGC TGTCTATGCCCCAAGTGAATATCGTGAAAAAGACCGAGGTGCAGACAGGCGGCTTCAGCAAA GAGTCTATCCTGCCCAAGAGGAACAGCGACAAGCTGATCGCCAGAAAGAAGGACTGGGACCC TAAGAAGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCACCGTGGCCTATTCTGTGCTGGTGGTGGCCAAAG TGGAAAAGGGCAAGTCCAAGAAACTGAAGAGTGTGAAAGAGCTGCTGGGGATCACCATCATG GAAAGAAGCAGCTTCGAGAAGAATCCCATCGACTTTCTGGAAGCCAAGGGCTACAAAGAAGT GAAAAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCTAAGTACTCCCTGTTCGAGCTGGAAAACGGCCGGA AGAGAATGCTGGCCTCTGCCGGCGAACTGCAGAAGGGAAACGAACTGGCCCTGCCCTCCAAA TATGTGAACTTCCTGTACCTGGCCAGCCACTATGAGAAGCTGAAGGGCTCCCCCGAGGATAA TGAGCAGAAACAGCTGTTTGTGGAACAGCACAAACACTACCTGGACGAGATCATCGAGCAGA TCAGCGAGTTCTCCAAGAGAGTGATCCTGGCCGACGCTAATCTGGACAAGGTGCTGAGCGCC TACAACAAGCACAGAGACAAGCCTATCAGAGAGCAGGCCGAGAATATCATCCACCTGTTTAC CCTGACCAATCTGGGAGCCCCTGCCGCCTTCAAGTACTTTGACACCACCATCGACCGGAAGA GGTACACCAGCACCAAAGAGGTGCTGGACGCCACCCTGATCCACCAGAGCATCACCGGCCTG TACGAGACACGGATCGACCTGTCTCAGCTGGGAGGCGACCCAAAAAAGAAGAGAAAGGTAAG CGGAAGTGAGACCCCAGGTACATCCGAATCAGCAACGCCTGAAAGCACCGGTCGGACACTGG TGACCTTCAAGGATGTATTTGTGGACTTCACCAGGGAGGAGTGGAAGCTGCTGGACACTGCT CAGCAGATCGTGTACAGAAATGTGATGCTGGAGAACTATAAGAACCTGGTTTCCTTGGGTTA TCAGCTTACTAAGCCAGATGTGATCCTCCGGTTGGAGAAGGGAGAAGAGCCC
融合タンパク質3、アミノ酸配列 3A-ADD-3L-NLS-dCas9-NLS-KRAB (配列番号1502)	MNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLGIQVDRYIASEVCEDSITV GMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIVNPARKGLYEGTGRLFFEF YRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPVMIDAKEVSAAHRARYFWG NLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSIKQGKDQHFPVFMNEKEDI LWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLFAPLKEYFACVSSGNSNAN SRGPSFSSGLVPLSLRGSHMEVKVNRRSIEDICLCCGTLQVYTRHPLFEGGLCAPCKDKFLE SLFLYDDDGHQSYCTICCSGGTLFICESPDCTRCYCFECVDILVGPGTSERINAMACWVCFL CLPFSRSGLLQRRKRWRHQLKAFHDQEGAGPMEIYKTVSAWKRQPVRVLSLFRNIDKVLKSL GFLESGSGSGGGTLKYVEDVTNVVRRDVEKWGPFDLVYGSTQPLGSSCDRCPGWYMFQFHRI LQYALPRQESQRPFFWIFMDNLLLTEDDQETTTRFLQTEAVTLQDVRGRDYQNAMRVWSNIP GLKSKHAPLTPKEEEYLQAQVRSRSKLDAPKVDLLVKNCLLPLREYFKYFSQNSLPLGGPSS GAPPPSGGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPS EGSAPGTSTEPSEPKKKRKVMDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHS IKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEES FLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRG HFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQ LPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLF LAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFF DQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQI HLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPW NFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPA FLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKI IKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRL SRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHI ANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEE GIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLK DDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSE LDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQF YKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATA KYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVK KTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLK SVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGEL QKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVIL ADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLD ATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGDPKKKRKVSGSETPGTSESATPESTGRTLVTFKDVFVDF TREEWKLLDTAQQIVYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEP

融合タンパク質 3、DNA 配列 (配列番号 1503)	ATGAACCATGACCAGGAATTTGACCCCCCAAAGGTTTACCCACCTGTGCCAGCTGAGAAGAG GAAGCCCATCCGCGTGCTGTCTCTCTTTGATGGGATTGCTACAGGGCTCCTGGTGCTGAAGG ACCTGGGCATCCAAGTGGACCGCTACATTGCCTCCGAGGTGTGTGAGGACTCCATCACGGTG GGCATGGTGCGGCACCAGGGAAAGATCATGTACGTCGGGGACGTCCGCAGCGTCACACAGAA GCATATCCAGGAGTGGGGCCCATTCGACCTGGTGATTGGAGGCAGTCCCTGCAATGACCTCT CCATTGTCAACCCTGCCCGCAAGGGACTTTATGAGGGTACTGGCCGCCTCTTCTTTGAGTTC TACCGCCTCCTGCATGATGCGCGGCCCAAGGAGGGAGATGATCGCCCCTTCTTCTGGCTCTT TGAGAATGTGGTGGCCATGGGCGTTAGTGACAAGAGGGACATCTCGCGATTTCTTGAGTCTA ACCCCGTGATGATTGACGCCAAAGAAGTGTCTGCTGCACACAGGGCCCGTTACTTCTGGGGT AACCTTCCTGGCATGAACAGGCCTTTGGCATCCACTGTGAATGATAAGCTGGAGCTGCAAGA GTGTCTGGAGCACGGCAGAATAGCCAAGTTCAGCAAAGTGAGGACCATTACCACCAGGTCAA ACTCTATAAAGCAGGGCAAAGACCAGCATTTCCCCGTCTTCATGAACGAGAAGGAGGACATC CTGTGGTGCACTGAAATGGAAAGGGTGTTTGGCTTCCCCGTCCACTACACAGACGTCTCCAA CATGAGCCGCTTGGCGAGGCAGAGACTGCTGGGCCGATCGTGGAGCGTGCCGGTCATCCGCC ACCTCTTCGCTCCGCTGAAGGAATATTTTGCTTGTGTGTCTAGCGGCAATAGTAACGCTAAC AGCCGCGGGCCGAGCTTCAGCAGCGGCCTGGTGCCGTTAAGCTTGCGCGGCAGCCATATGGA AGTCAAAGTGAACCGACGGAGCATTGAAGACATCTGCCTCTGCTGTGGAACTCTCCAGGTGT ACACTCGGCACCCCTTGTTTGAGGGAGGGTTATGTGCCCCATGTAAGGATAAGTTCCTGGAG TCCCTCTTCCTGTATGATGATGATGGACACCAGAGTTACTGCACCATCTGCTGTTCCGGGGG TACCCTGTTCATCTGTGAGAGCCCCGACTGTACCAGATGCTACTGTTTCGAGTGTGTGGACA TCCTGGTGGGCCCCGGGACCTCAGAGAGGATCAATGCCATGGCCTGCTGGGTTTGCTTCCTG TGCCTGCCCTTCTCACGGAGTGGACTGCTGCAGAGGCGCAAGAGGTGGCGGCACCAGCTGAA GGCCTTCCATGATCAAGAGGGAGCGGGCCCTATGGAGATATACAAGACAGTGTCTGCATGGA AGAGACAGCCAGTGCGGGTACTGAGCCTCTTCAGAAACATCGACAAGGTACTAAAGAGTTTG GGCTTCTTGGAAAGCGGTTCTGGTTCTGGGGGAGGAACGCTGAAGTACGTGGAAGATGTCAC AAATGTCGTGAGGAGAGACGTGGAGAAATGGGGCCCCTTTGACCTGGTGTACGGCTCGACGC AGCCCCTAGGCAGCTCTTGTGATCGCTGTCCCGGCTGGTACATGTTCCAGTTCCACCGGATC CTGCAGTATGCGCTGCCTCGCCAGGAGAGTCAGCGGCCCTTCTTCTGGATATTCATGGACAA TCTGCTGCTGACTGAGGATGACCAAGAGACAACTACCCGCTTCCTTCAGACAGAGGCTGTGA CCCTCCAGGATGTCCGTGGCAGAGACTACCAGAATGCTATGCGGGTGTGGAGCAACATTCCA GGGCTGAAGAGCAAGCATGCGCCCCTGACCCCAAAGGAAGAAGAGTATCTGCAAGCCCAAGT CAGAAGCAGGAGCAAGCTGGACGCCCCGAAAGTTGACCTCCTGGTGAAGAACTGCCTTCTCC CGCTGAGAGAGTACTTCAAGTATTTTTCTCAAAACTCACTTCCTCTTGGAGGGCCGAGCTCT GGCGCACCCCCACCAAGTGGAGGGTCTCCTGCCGGGTCCCCAACATCTACTGAAGAAGGCAC CAGCGAATCCGCAACGCCCGAGTCAGGCCCTGGTACCTCCACAGAACCATCTGAAGGTAGTG CGCCTGGTTCCCCAGCTGGAAGCCCTACTTCCACCGAAGAAGGCACGTCAACCGAACCAAGT GAAGGATCTGCCCCTGGGACCAGCACTGAACCATCTGAGCCAAAAAAGAAGAGAAAGGTAAT GGACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGCCATCGGCACCAACTCTGTGGGCTGGGCCGTGATCA CCGACGAGTACAAGGTGCCCAGCAAGAAATTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACCGGCACAGC ATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTTCGACAGCGGAGAAACAGCCGAGGCCACCCG GCTGAAGAGAACCGCCAGAAGAAGATACACCAGACGGAAGAACCGGATCTGCTATCTGCAAG AGATCTTCAGCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACAGCTTCTTCCACAGACTGGAAGAGTCC TTCCTGGTGGAAGAGGATAAGAAGCACGAGCGGCACCCCATCTTCGGCAACATCGTGGACGA GGTGGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTACCACCTGAGAAAGAAACTGGTGGACAGCA CCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTATCTGGCCCTGGCCCACATGATCAAGTTCCGGGGC CACTTCCTGATCGAGGGCGACCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGGACAAGCTGTTCATCCA GCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAAAACCCCATCAACGCCAGCGGCGTGGACG CCAAGGCCATCCTGTCTGCCAGACTGAGCAAGAGCAGACGGCTGGAAAATCTGATCGCCCAG CTGCCCGGCGAGAAGAAGAATGGCCTGTTCGGCAACCTGATTGCCCTGAGCCTGGGCCTGAC CCCCAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGATGCCAAACTGCAGCTGAGCAAGGACA CCTACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACCAGTACGCCGACCTGTTT CTGGCCGCCAAGAACCTGTCCGACGCCATCCTGCTGAGCGACATCCTGAGAGTGAACACCGA GATCACCAAGGCCCCCCTGAGCGCCTCTATGATCAAGAGATACGACGAGCACCACCAGGACC TGACCCTGCTGAAAGCTCTCGTGCGGCAGCAGCTGCCTGAGAAGTACAAAGAGATTTTCTTC GACCAGAGCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCGATGGCGGAGCCAGCCAGGAAGAGTTCTA CAAGTTCATCAAGCCCATCCTGGAAAAGATGGACGGCACCGAGGAACTGCTCGTGAAGCTGA ACAGAGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCGACAACGGCAGCATCCCCCACCAGATC CACCTGGGAGAGCTGCACGCCATTCTGCGGCGGCAGGAAGATTTTTACCCATTCCTGAAGGA CAACCGGGAAAAGATCGAGAAGATCCTGACCTTCCGCATCCCCTACTACGTGGGCCCTCTGG CCAGGGGAAACAGCAGATTCGCCTGGATGACCAGAAAGAGCGAGGAAACCATCACCCCCTGG AACTTCGAGGAAGTGGTGGACAAGGGCGCCAGCGCCCAGAGCTTCATCGAGCGGATGACCAA CTTCGATAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGCTGCCCAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTACT

	TCACCGTGTACAACGAGCTGACCAAAGTGAAATACGTGACCGAGGGAATGAGAAAGCCCGCC TTCCTGAGCGGCGAGCAGAAAAAAGCCATCGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAAGT GACCGTGAAGCAGCTGAAAGAGGACTACTTCAAGAAAATCGAGTGCTTCGACTCCGTGGAAA TCTCCGGCGTGGAAGATCGGTTCAACGCCTCCCTGGGCACATACCACGATCTGCTGAAAATT ATCAAGGACAAGGACTTCCTGGACAATGAGGAAAACGAGGACATTCTGGAAGATATCGTGCT GACCCTGACACTGTTTGAGGACAGAGAGATGATCGAGGAACGGCTGAAAACCTATGCCCACC TGTTCGACGACAAAGTGATGAAGCAGCTGAAGCGGCGGAGATACACCGGCTGGGGCAGGCTG AGCCGGAAGCTGATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGTCCGGCAAGACAATCCTGGATTTCCT GAAGTCCGACGGCTTCGCCAACAGAAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACCT TTAAAGAGGACATCCAGAAAGCCCAGGTGTCCGGCCAGGGCGATAGCCTGCACGAGCACATT GCCAATCTGGCCGGCAGCCCCGCCATTAAGAAGGGCATCCTGCAGACAGTGAAGGTGGTGGA CGAGCTCGTGAAAGTGATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACATCGTGATCGAAATGGCCAGAG AGAACCAGACCACCCAGAAGGGACAGAAGAACAGCCGCGAGAGAATGAAGCGGATCGAAGAG GGCATCAAAGAGCTGGGCAGCCAGATCCTGAAAGAACACCCCGTGGAAAACACCCAGCTGCA GAACGAGAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAATGGGCGGGATATGTACGTGGACCAGGAAC TGGACATCAACCGGCTGTCCGACTACGATGTGGACGCTATCGTGCCTCAGAGCTTTCTGAAG GACGACTCCATCGATAACAAAGTGCTGACTCGGAGCGACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAA CGTGCCCTCCGAAGAGGTCGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGCCAGCTGCTGAATGCCA AGCTGATTACCCAGAGGAAGTTCGACAATCTGACCAAGGCCGAGAGAGGCGGCCTGAGCGAA CTGGATAAGGCCGGCTTCATCAAGAGACAGCTGGTGGAAACCCGGCAGATCACAAAGCACGT GGCACAGATCCTGGACTCCCGGATGAACACTAAGTACGACGAGAACGACAAACTGATCCGGG AAGTGAAAGTGATCACCCTGAAGTCCAAGCTGGTGTCCGATTTCCGGAAGGATTTCCAGTTT TACAAAGTGCGCGAGATCAACAACTACCACCACGCCCACGACGCCTACCTGAACGCCGTCGT GGGAACCGCCCTGATCAAAAAGTACCCTAAGCTGGAAAGCGAGTTCGTGTACGGCGACTACA AGGTGTACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCGAGCAGGAAATCGGCAAGGCTACCGCC AAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATGAACTTTTTCAAGACCGAGATTACCCTGGCCAACGG CGAGATCCGGAAGCGGCCTCTGATCGAGACAAACGGCGAAACAGGCGAGATCGTGTGGGATA AGGGCCGGGACTTTGCCACCGTGCGGAAAGTGCTGTCTATGCCCCAAGTGAATATCGTGAAA AAGACCGAGGTGCAGACAGGCGGCTTCAGCAAAGAGTCTATCCTGCCCAAGAGGAACAGCGA CAAGCTGATCGCCAGAAAGAAGGACTGGGACCCTAAGAAGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCA CCGTGGCCTATTCTGTGCTGGTGGTGGCCAAAGTGGAAAAGGGCAAGTCCAAGAAACTGAAG AGTGTGAAAGAGCTGCTGGGGATCACCATCATGGAAAGAAGCAGCTTCGAGAAGAATCCCAT CGACTTTCTGGAAGCCAAGGGCTACAAAGAAGTGAAAAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCTA AGTACTCCCTGTTCGAGCTGGAAAACGGCCGGAAGAGAATGCTGGCCTCTGCCGGCGAACTG CAGAAGGGAAACGAACTGGCCCTGCCCTCCAAATATGTGAACTTCCTGTACCTGGCCAGCCA CTATGAGAAGCTGAAGGGCTCCCCCGAGGATAATGAGCAGAAACAGCTGTTTGTGGAACAGC ACAAACACTACCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCAGCGAGTTCTCCAAGAGAGTGATCCTG GCCGACGCTAATCTGGACAAGGTGCTGAGCGCCTACAACAAGCACAGAGACAAGCCTATCAG AGAGCAGGCCGAGAATATCATCCACCTGTTTACCCTGACCAATCTGGGAGCCCCTGCCGCCT TCAAGTACTTTGACACCACCATCGACCGGAAGAGGTACACCAGCACCAAAGAGGTGCTGGAC GCCACCCTGATCCACCAGAGCATCACCGGCCTGTACGAGACACGGATCGACCTGTCTCAGCT GGGAGGCGACCCAAAAAAGAAGAGAAAGGTAAGCGGAAGTGAGACCCCAGGTACATCCGAAT CAGCAACGCCTGAAAGCACCGGTCGGACACTGGTGACCTTCAAGGATGTATTTGTGGACTTC ACCAGGGAGGAGTGGAAGCTGCTGGACACTGCTCAGCAGATCGTGTACAGAAATGTGATGCT GGAGAACTATAAGAACCTGGTTTCCTTGGGTTATCAGCTTACTAAGCCAGATGTGATCCTCC GGTTGGAGAAGGGAGAAGAGCCC
融合タンパク質４、アミノ酸配列 3A-ADD-h3L-NLS-dCas9-NLS-KRAB （配列番号１５０４）	MNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLGIQVDRYIASEVCEDSITV GMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIVNPARKGLYEGTGRLFFEF YRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPVMIDAKEVSAAHRARYFWG NLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSIKQGKDQHFPVFMNEKEDI LWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLFAPLKEYFACVSSGNSNAN SRGPSFSSGLVPLSLRGSHMEVKANQRNIEDICICCGSLQVHTQHPLFEGGICAPCKDKFLD ALFLYDDDGYQSYCSICCSGETLLICGNPDCTRCYCFECVDSLVGPGTSGKVHAMSNWVCYL CLPSSRSGLLQRRRKWRSQLKAFYDRESENPLEMFETVPVWRRQPVRVLSLFEDIKKELTSL GFLESGSDPGQLKHVVDVTDTVRKDVEEWGPFDLVYGATPPLGHTCDRPPSWYLFQFHRLLQ YARPKPGSPRPFFWMFVDNLVLNKEDLDVASRFLEMEPVTIPDVHGGSLQNAVRVWSNIPAI RSRHWALVSEEELSLLAQNKQSSKLAAKWPTKLVKNCFLPLREYFKYFSTELTSSLGGPSSG APPPSGGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSE GSAPGTSTEPSEPKKKRKVMDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSI KKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESF LVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGH FLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQL

	PGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFL AAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFD QSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIH LGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWN FEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAF LSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKII KDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLS RKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIA NLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEG IKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKD DSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSEL DKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFY KVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAK YFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKK TEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKS VKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQ KGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILA DANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDA TLIHQSITGLYETRIDLSQLGGDPKKKRKVSGSETPGTSESATPESTGRTLVTFKDVFVDFT REEWKLLDTAQQIVYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEP
融合タンパク質 4、DNA 配列 (配列番号 1505)	ATGAACCATGATCAAGAATTCGACCCACCTAAAGTCTACCCACCTGTGCCCGCCGAAAAAAG GAAACCCATAAGGGTGCTGTCACTCTTTGATGGCATCGCCACTGGTCTCCTGGTTCTTAAGG ATCTGGGAATTCAGGTCGATCGGTACATTGCTAGCGAGGTTTGTGAGGATAGTATTACAGTG GGTATGGTGCGCCACCAGGGAAAGATCATGTATGTTGGTGACGTTAGGAGCGTCACCCAGAA ACATATCCAGGAGTGGGGACCCTTTGATTTGGTGATCGGAGGTAGTCCCTGCAATGACCTTT CCATCGTGAATCCAGCCAGGAAAGGGCTGTATGAAGGGACTGGTAGGCTCTTTTTCGAGTTT TATCGCCTGCTTCACGACGCTAGACCTAAGGAAGGTGACGATAGGCCTTTCTTTTGGCTTTT TGAGAACGTCGTGGCAATGGGAGTCTCCGACAAAAGGGACATTTCTCGCTTTCTGGAATCTA ACCCCGTTATGATCGATGCCAAGGAAGTTTCTGCCGCTCACAGGGCAAGGTACTTCTGGGGC AATCTGCCCGGAATGAATCGCCCACTGGCCAGTACCGTGAATGACAAACTGGAGCTGCAGGA GTGCCTGGAGCACGGAAGAATCGCAAAGTTTTCTAAAGTCAGGACCATTACCACTCGCAGTA ACTCCATAAAACAGGGTAAGGACCAGCATTTTCCCGTCTTCATGAATGAAAAGGAAGATATT CTGTGGTGCACTGAAATGGAGAGAGTTTTCGGGTTTCCCGTGCACTATACCGATGTTTCCAA CATGTCCCGCCTTGCAAGACAAAGGCTTTTGGGCCGCTCTTGGTCTGTGCCAGTGATCCGGC ACTTGTTTGCTCCCCTCAAAGAGTACTTCGCTTGCGTCAGTTCCGGAAATTCAAACGCTAAC TCTCGGGGTCCATCTTTCTCCAGTGGTCTCGTGCCACTGTCTCTCCGGGGCTCTCACATGGA AGTCAAGGCTAACCAGCGAAATATAGAAGACATCTGCATCTGCTGCGGAAGTCTCCAGGTTC ACACACAGCACCCTCTGTTTGAGGGAGGGATCTGCGCCCCATGTAAGGACAAGTTCCTGGAT GCCCTCTTCCTGTACGACGATGACGGGTACCAATCCTACTGCTCCATCTGCTGCTCCGGAGA GACGCTGCTCATCTGCGGAAACCCTGATTGCACCCGATGCTACTGCTTCGAGTGTGTGGATA GCCTGGTCGGCCCCGGGACCTCGGGGAAGGTGCACGCCATGAGCAACTGGGTGTGCTACCTG TGCCTGCCGTCCTCCCGAAGCGGGCTGCTGCAGCGTCGGAGGAAGTGGCGCAGCCAGCTCAA GGCCTTCTACGACCGAGAGTCGGAGAATCCCCTGGAGATGTTTGAGACAGTGCCAGTCTGGC GGAGGCAGCCCGTTCGCGTTCTCTCTCTGTTCGAAGATATTAAAAAGGAACTCACCTCCCTT GGGTTCCTGGAGAGCGGGAGCGACCCCGGACAGCTTAAGCACGTGGTCGACGTGACTGACAC CGTCCGCAAAGACGTGGAGGAATGGGGCCCCTTCGATCTGGTCTATGGGGCAACCCCTCCCC TTGGGCATACATGTGATCGGCCTCCATCCTGGTACCTGTTCCAGTTTCACAGACTCCTGCAG TATGCCAGGCCAAAGCCAGGGAGCCCAAGGCCCTTTTTCTGGATGTTCGTCGACAACCTGGT CCTGAACAAAGAAGATCTCGACGTTGCTAGTCGCTTTCTCGAAATGGAGCCCGTGACCATTC CCGACGTGCATGGCGGTTCCCTCCAGAATGCAGTCAGGGTTTGGAGCAATATCCCTGCCATC AGGTCAAGGCACTGGGCACTGGTTTCAGAGGAAGAGCTGTCCCTCCTTGCCCAGAACAAGCA GTCATCCAAACTGGCAGCCAAGTGGCCAACTAAGCTGGTCAAGAACTGCTTTCTTCCCCTCA GAGAATATTTTAAGTATTTCAGTACTGAACTGACTAGCAGTCTGGGAGGGCCGAGCTCTGGC GCACCCCCACCAAGTGGAGGGTCTCCTGCCGGGTCCCCAACATCTACTGAAGAAGGCACCAG CGAATCCGCAACGCCCGAGTCAGGCCCTGGTACCTCCACAGAACCATCTGAAGGTAGTGCGC CTGGTTCCCCAGCTGGAAGCCCTACTTCCACCGAAGAAGGCACGTCAACCGAACCAAGTGAA GGATCTGCCCCTGGGACCAGCACTGAACCATCTGAGCCAAAAAAGAAGAGAAAGGTAATGGA CAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGCCATCGGCACCAACTCTGTGGGCTGGGCCGTGATCACCG ACGAGTACAAGGTGCCCAGCAAGAAATTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACCGGCACAGCATC AAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTTCGACAGCGGAGAAACAGCCGAGGCCACCCGGCT GAAGAGAACCGCCAGAAGAAGATACACCAGACGGAAGAACCGGATCTGCTATCTGCAAGAGA TCTTCAGCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACAGCTTCTTCCACAGACTGGAAGAGTCCTTC

	CTGGTGGAAGAGGATAAGAAGCACGAGCGGCACCCCATCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGT GGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTACCACCTGAGAAAGAAACTGGTGGACAGCACCG ACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTATCTGGCCCTGGCCCACATGATCAAGTTCCGGGGCCAC TTCCTGATCGAGGGCGACCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGGACAAGCTGTTCATCCAGCT GGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAAAACCCCATCAACGCCAGCGGCGTGGACGCCA AGGCCATCCTGTCTGCCAGACTGAGCAAGAGCAGACGGCTGGAAAATCTGATCGCCCAGCTG CCCGGCGAGAAGAAGAATGGCCTGTTCGGCAACCTGATTGCCCTGAGCCTGGGCCTGACCCC CAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGATGCCAAACTGCAGCTGAGCAAGGACACCT ACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACCAGTACGCCGACCTGTTTCTG GCCGCCAAGAACCTGTCCGACGCCATCCTGCTGAGCGACATCCTGAGAGTGAACACCGAGAT CACCAAGGCCCCCCTGAGCGCCTCTATGATCAAGAGATACGACGAGCACCACCAGGACCTGA CCCTGCTGAAAGCTCTCGTGCGGCAGCAGCTGCCTGAGAAGTACAAAGAGATTTTCTTCGAC CAGAGCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCGATGGCGGAGCCAGCCAGGAAGAGTTCTACAA GTTCATCAAGCCCATCCTGGAAAAGATGGACGGCACCGAGGAACTGCTCGTGAAGCTGAACA GAGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCGACAACGGCAGCATCCCCCACCAGATCCAC CTGGGAGAGCTGCACGCCATTCTGCGGCGGCAGGAAGATTTTTACCCATTCCTGAAGGACAA CCGGGAAAAGATCGAGAAGATCCTGACCTTCCGCATCCCCTACTACGTGGGCCCTCTGGCCA GGGGAAACAGCAGATTCGCCTGGATGACCAGAAAGAGCGAGGAAACCATCACCCCCTGGAAC TTCGAGGAAGTGGTGGACAAGGGCGCCAGCGCCCAGAGCTTCATCGAGCGGATGACCAACTT CGATAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGCTGCCCAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTACTTCA CCGTGTACAACGAGCTGACCAAAGTGAAATACGTGACCGAGGGAATGAGAAAGCCCGCCTTC CTGAGCGGCGAGCAGAAAAAAGCCATCGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAAGTGAC CGTGAAGCAGCTGAAAGAGGACTACTTCAAGAAAATCGAGTGCTTCGACTCCGTGGAAATCT CCGGCGTGGAAGATCGGTTCAACGCCTCCCTGGGCACATACCACGATCTGCTGAAAATTATC AAGGACAAGGACTTCCTGGACAATGAGGAAAACGAGGACATTCTGGAAGATATCGTGCTGAC CCTGACACTGTTTGAGGACAGAGAGATGATCGAGGAACGGCTGAAAACCTATGCCCACCTGT TCGACGACAAAGTGATGAAGCAGCTGAAGCGGCGGAGATACACCGGCTGGGGCAGGCTGAGC CGGAAGCTGATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGTCCGGCAAGACAATCCTGGATTTCCTGAA GTCCGACGGCTTCGCCAACAGAAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTTA AAGAGGACATCCAGAAAGCCCAGGTGTCCGGCCAGGGCGATAGCCTGCACGAGCACATTGCC AATCTGGCCGGCAGCCCCGCCATTAAGAAGGGCATCCTGCAGACAGTGAAGGTGGTGGACGA GCTCGTGAAAGTGATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACATCGTGATCGAAATGGCCAGAGAGA ACCAGACCACCCAGAAGGGACAGAAGAACAGCCGCGAGAGAATGAAGCGGATCGAAGAGGGC ATCAAAGAGCTGGGCAGCCAGATCCTGAAAGAACACCCCGTGGAAAACACCCAGCTGCAGAA CGAGAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAATGGGCGGGATATGTACGTGGACCAGGAACTGG ACATCAACCGGCTGTCCGACTACGATGTGGACGCTATCGTGCCTCAGAGCTTTCTGAAGGAC GACTCCATCGATAACAAAGTGCTGACTCGGAGCGACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGT GCCCTCCGAAGAGGTCGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGCCAGCTGCTGAATGCCAAGC TGATTACCCAGAGGAAGTTCGACAATCTGACCAAGGCCGAGAGAGGCGGCCTGAGCGAACTG GATAAGGCCGGCTTCATCAAGAGACAGCTGGTGGAAACCCGGCAGATCACAAAGCACGTGGC ACAGATCCTGGACTCCCGGATGAACACTAAGTACGACGAGAACGACAAACTGATCCGGGAAG TGAAAGTGATCACCCTGAAGTCCAAGCTGGTGTCCGATTTCCGGAAGGATTTCCAGTTTTAC AAAGTGCGCGAGATCAACAACTACCACCACGCCCACGACGCCTACCTGAACGCCGTCGTGGG AACCGCCCTGATCAAAAAGTACCCTAAGCTGGAAAGCGAGTTCGTGTACGGCGACTACAAGG TGTACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCGAGCAGGAAATCGGCAAGGCTACCGCCAAG TACTTCTTCTACAGCAACATCATGAACTTTTTCAAGACCGAGATTACCCTGGCCAACGGCGA GATCCGGAAGCGGCCTCTGATCGAGACAAACGGCGAAACAGGCGAGATCGTGTGGGATAAGG GCCGGGACTTTGCCACCGTGCGGAAAGTGCTGTCTATGCCCCAAGTGAATATCGTGAAAAAG ACCGAGGTGCAGACAGGCGGCTTCAGCAAAGAGTCTATCCTGCCCAAGAGGAACAGCGACAA GCTGATCGCCAGAAAGAAGGACTGGGACCCTAAGAAGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCACCG TGGCCTATTCTGTGCTGGTGGTGGCCAAAGTGGAAAAGGGCAAGTCCAAGAAACTGAAGAGT GTGAAAGAGCTGCTGGGGATCACCATCATGGAAAGAAGCAGCTTCGAGAAGAATCCCATCGA CTTTCTGGAAGCCAAGGGCTACAAAGAAGTGAAAAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCTAAGT ACTCCCTGTTCGAGCTGGAAAACGGCCGGAAGAGAATGCTGGCCTCTGCCGGCGAACTGCAG AAGGGAAACGAACTGGCCCTGCCCTCCAAATATGTGAACTTCCTGTACCTGGCCAGCCACTA TGAGAAGCTGAAGGGCTCCCCCGAGGATAATGAGCAGAAACAGCTGTTTGTGGAACAGCACA AACACTACCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCAGCGAGTTCTCCAAGAGAGTGATCCTGGCC GACGCTAATCTGGACAAGGTGCTGAGCGCCTACAACAAGCACAGAGACAAGCCTATCAGAGA GCAGGCCGAGAATATCATCCACCTGTTTACCCTGACCAATCTGGGAGCCCCTGCCGCCTTCA AGTACTTTGACACCACCATCGACCGGAAGAGGTACACCAGCACCAAAGAGGTGCTGGACGCC ACCCTGATCCACCAGAGCATCACCGGCCTGTACGAGACACGGATCGACCTGTCTCAGCTGGG AGCCGACCCAAAAAAGAAGAGAAAGGTAAGCGGAAGTGAGACCCCAGGTACATCCGAATCAG

	CAACGCCTGAAAGCACCGGTCGGACACTGGTGACCTTCAAGGATGTATTTGTGGACTTCACC AGGGAGGAGTGGAAGCTGCTGGACACTGCTCAGCAGATCGTGTACAGAAATGTGATGCTGGA GAACTATAAGAACCTGGTTTCCTTGGGTTATCAGCTTACTAAGCCAGATGTGATCCTCCGGT TGGAGAAGGGAGAAGAGCCC
融合タンパク質5、アミノ酸配列 NLS-3A-3L-dCas9-KRAB-NLS (配列番号1506)	MPKKKRKVPKKKRKVNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLGIQVD RYIASEVCEDSITVGMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIVNPAR KGLYEGTGRLFFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPVMIDA KEVSAAHRARYFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSIKQGK DQHFPVFMNEKEDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLFAPLK EYFACVSSGNSNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSHNPLEMFETVPVWRRQPVRVLSLFEDIKKE LTSLGFLESGSDPGQLKHVVDVTDTVRKDVEEWGPFDLVYGATPPLGHTCDRPPSWYLFQFH RLLQYARPKPGSPRPFFWMFVDNLVLNKEDLDVASRFLEMEPVTIPDVHGGSLQNAVRVWSN IPAIRSRHWALVSEEELSLLAQNKQSSKLAAKWPTKLVKNCFLPLREYFKYFSTELTSSLGG PSSGAPPPSGGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTST EPSEGSAPGTSTEPSEMDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKN LIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVE EDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLI EGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGE KKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAK NLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSK NGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGE LHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEE VVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSG EQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDK DFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKL INGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLA GSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKE LGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDDSI DNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKA GFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVR EINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFF YSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEV QTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKE LLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGN ELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADAN LDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLI HQSITGLYETRIDLSQLGGDSGSETPGTSESATPESTGRTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTA QQIVYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPSADYKDDDDKAPKKKRKVPKKKRK V
融合タンパク質5、DNA配列 (配列番号1507)	ATGCCAAAAAAGAAGAGAAAGGTACCGAAGAAAAAAAGAAAGGTCAACCACGACCAGGAATT CGACCCTCCAAAGGTTTACCCACCTGTCCCAGCTGAGAAGAGGAAGCCCATCCGGGTGCTGT CTCTCTTTGATGGAATCGCTACAGGGCTCCTGGTGCTGAAGGACTTGGGCATTCAGGTGGAC CGCTACATTGCCTCGGAGGTGTGTGAGGACTCCATCACGGTGGGCATGGTGCGGCACCAGGG GAAGATCATGTACGTCGGGGACGTCCGCAGCGTCACACAGAAGCATATCCAGGAGTGGGGCC CATTCGATCTGGTGATTGGGGGCAGTCCCTGCAATGACCTCTCCATCGTCAACCCTGCTCGC AAGGGCCTCTACGAGGGCACTGGCCGGCTCTTCTTTGAGTTCTACCGCCTCCTGCATGATGC GCGGCCCAAGGAGGGAGATGATCGCCCCTTCTTCTGGCTCTTTGAGAATGTGGTGGCCATGG GCGTTAGTGACAAGAGGGACATCTCGCGATTTCTCGAGTCCAACCCTGTGATGATTGATGCC AAAGAAGTGTCAGCTGCACACAGGGCCCGCTACTTCTGGGGTAACCTTCCCGGTATGAACAG GCCGTTGGCATCCACTGTGAATGATAAGCTGGAGCTGCAGGAGTGTCTGGAGCATGGCAGGA TAGCCAAGTTCAGCAAAGTGAGGACCATTACTACGAGGTCAAACTCCATAAAGCAGGGCAAA GACCAGCATTTTCCTGTCTTCATGAATGAGAAAGAGGACATCTTATGGTGCACTGAAATGGA AAGGGTATTTGGTTTCCCAGTCCACTATACTGACGTCTCCAACATGAGCCGCTTGGCGAGGC AGAGACTGCTGGGCCGGTCATGGAGCGTGCCAGTCATCCGCCACCTCTTCGCTCCGCTGAAG GAGTATTTTGCGTGTGTGTCTAGCGGCAATAGTAACGCTAACAGCCGCGGGCCGAGCTTCAG CAGCGGCCTGGTGCCGTTAAGCTTGCGCGGCAGCCATAATCCCCTTGAGATGTTCGAAACCG TGCCTGTGTGGAGGAGACAGCCAGTCCGGGTGCTGTCCCTTTTTGAAGACATCAAGAAAGAG CTGACGAGTTTGGGCTTTTTGGAAAGTGGTTCTGACCCGGGACAACTGAAGCATGTGGTTGA TGTCACAGACACAGTGAGGAAGGATGTGGAGGAGTGGGGACCCTTCGATCTTGTGTACGGCG CCACACCTCCCCTGGGCCACACCTGTGACCGTCCTCCCAGCTGGTACCTGTTCCAGTTCCAC CGGCTCCTGCAGTACGCACGGCCCAAGCCAGGCAGCCCCAGGCCCTTCTTCTGGATGTTCGT GGACAATCTGGTGCTGAACAAGGAAGACCTGGACGTCGCATCTCGCTTCCTGGAGATGGAGC

	CAGTCACCATCCCAGATGTCCACGGCGGATCCTTGCAGAATGCTGTCCGCGTGTGGAGCAAC ATCCCAGCCATAAGGAGCAGGCACTGGGCTCTGGTTTCGGAAGAAGAATTGTCCCTGCTGGC CCAGAACAAGCAGAGCTCGAAGCTCGCGGCCAAGTGGCCCACCAAGCTGGTGAAGAACTGCT TTCTCCCCCTAAGAGAATATTTCAAGTATTTTTCAACAGAACTCACTTCCTCTTTAGGAGGG CCGAGCTCTGGCGCACCCCCACCAAGTGGAGGGTCTCCTGCCGGGTCCCCAACATCTACTGA AGAAGGCACCAGCGAATCCGCAACGCCCGAGTCAGGCCCTGGTACCTCCACAGAACCATCTG AAGGTAGTGCGCCTGGTTCCCCAGCTGGAAGCCCTACTTCCACCGAAGAAGGCACGTCAACC GAACCAAGTGAAGGATCTGCCCCTGGGACCAGCACTGAACCATCTGAGATGGACAAGAAGTA CAGCATCGGCCTGGCCATCGGCACCAACTCTGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACA AGGTGCCCAGCAAGAAATTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACCGGCACAGCATCAAGAAGAAC CTGATCGGCGCCCTGCTGTTCGACAGCGGAGAAACAGCCGAGGCCACCCGGCTGAAGAGAAC CGCCAGAAGAAGATACACCAGACGGAAGAACCGGATCTGCTATCTGCAAGAGATCTTCAGCA ACGAGATGGCCAAGGTGGACGACAGCTTCTTCCACAGACTGGAAGAGTCCTTCCTGGTGGAA GAGGATAAGAAGCACGAGCGGCACCCCATCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCA CGAGAAGTACCCCACCATCTACCACCTGAGAAAGAAACTGGTGGACAGCACCGACAAGGCCG ACCTGCGGCTGATCTATCTGGCCCTGGCCCACATGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATC GAGGGCGACCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGGACAAGCTGTTCATCCAGCTGGTGCAGAC CTACAACCAGCTGTTCGAGGAAAACCCCATCAACGCCAGCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCC TGTCTGCCAGACTGAGCAAGAGCAGACGGCTGGAAAATCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAG AAGAAGAATGGCCTGTTCGGCAACCTGATTGCCCTGAGCCTGGGCCTGACCCCCAACTTCAA GAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGATGCCAAACTGCAGCTGAGCAAGGACACCTACGACGACG ACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACCAGTACGCCGACCTGTTTCTGGCCGCCAAG AACCTGTCCGACGCCATCCTGCTGAGCGACATCCTGAGAGTGAACACCGAGATCACCAAGGC CCCCCTGAGCGCCTCTATGATCAAGAGATACGACGAGCACCACCAGGACCTGACCCTGCTGA AAGCTCTCGTGCGGCAGCAGCTGCCTGAGAAGTACAAAGAGATTTTCTTCGACCAGAGCAAG AACGGCTACGCCGGCTACATCGATGGCGGAGCCAGCCAGGAAGAGTTCTACAAGTTCATCAA GCCCATCCTGGAAAAGATGGACGGCACCGAGGAACTGCTCGTGAAGCTGAACAGAGAGGACC TGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCGACAACGGCAGCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGAGAG CTGCACGCCATTCTGCGGCGGCAGGAAGATTTTTACCCATTCCTGAAGGACAACCGGGAAAA GATCGAGAAGATCCTGACCTTCCGCATCCCCTACTACGTGGGCCCTCTGGCCAGGGGAAACA GCAGATTCGCCTGGATGACCAGAAAGAGCGAGGAAACCATCACCCCCTGGAACTTCGAGGAA GTGGTGGACAAGGGCGCCAGCGCCCAGAGCTTCATCGAGCGGATGACCAACTTCGATAAGAA CCTGCCCAACGAGAAGGTGCTGCCCAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTACA ACGAGCTGACCAAAGTGAAATACGTGACCGAGGGAATGAGAAAGCCCGCCTTCCTGAGCGGC GAGCAGAAAAAAGCCATCGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAAGTGACCGTGAAGCA GCTGAAAGAGGACTACTTCAAGAAAATCGAGTGCTTCGACTCCGTGGAAATCTCCGGCGTGG AAGATCGGTTCAACGCCTCCCTGGGCACATACCACGATCTGCTGAAAATTATCAAGGACAAG GACTTCCTGGACAATGAGGAAAACGAGGACATTCTGGAAGATATCGTGCTGACCCTGACACT GTTTGAGGACAGAGAGATGATCGAGGAACGGCTGAAAACCTATGCCCACCTGTTCGACGACA AAGTGATGAAGCAGCTGAAGCGGCGGAGATACACCGGCTGGGGCAGGCTGAGCCGGAAGCTG ATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGTCCGGCAAGACAATCCTGGATTTCCTGAAGTCCGACGG CTTCGCCAACAGAAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTTAAAGAGGACA TCCAGAAAGCCCAGGTGTCCGGCCAGGGCGATAGCCTGCACGAGCACATTGCCAATCTGGCC GGCAGCCCCGCCATTAAGAAGGGCATCCTGCAGACAGTGAAGGTGGTGGACGAGCTCGTGAA AGTGATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACATCGTGATCGAAATGGCCAGAGAGAACCAGACCA CCCAGAAGGGACAGAAGAACAGCCGCGAGAGAATGAAGCGGATCGAAGAGGGCATCAAAGAG CTGGGCAGCCAGATCCTGAAAGAACACCCCGTGGAAAACACCCAGCTGCAGAACGAGAAGCT GTACCTGTACTACCTGCAGAATGGGCGGGATATGTACGTGGACCAGGAACTGGACATCAACC GGCTGTCCGACTACGATGTGGACGCTATCGTGCCTCAGAGCTTTCTGAAGGACGACTCCATC GATAACAAAGTGCTGACTCGGAGCGACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGTGCCCTCCGA AGAGGTCGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGCCAGCTGCTGAATGCCAAGCTGATTACCC AGAGGAAGTTCGACAATCTGACCAAGGCCGAGAGAGGCGGCCTGAGCGAACTGGATAAGGCC GGCTTCATCAAGAGACAGCTGGTGGAAACCCGGCAGATCACAAAGCACGTGGCACAGATCCT GGACTCCCGGATGAACACTAAGTACGACGAGAACGACAAACTGATCCGGGAAGTGAAAGTGA TCACCCTGAAGTCCAAGCTGGTGTCCGATTTCCGGAAGGATTTCCAGTTTTACAAAGTGCGC GAGATCAACAACTACCACCACGCCCACGACGCCTACCTGAACGCCGTCGTGGGAACCGCCCT GATCAAAAAGTACCCTAAGCTGGAAAGCGAGTTCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGACG TGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCGAGCAGGAAATCGGCAAGGCTACCGCCAAGTACTTCTTC TACAGCAACATCATGAACTTTTTCAAGACCGAGATTACCCTGGCCAACGGCGAGATCCGGAA GCGGCCTCTGATCGAGACAAACGGCGAAACAGGCGAGATCGTGTGGGATAAGGGCCGGGACT TTGCCACCGTGCGGAAAGTGCTGTCTATGCCCCAAGTGAATATCGTGAAAAAGACCGAGGTG CAGACAGGCGGCTTCAGCAAAGAGTCTATCCTGCCCAAGAGGAACAGCGACAAGCTGATCGC

	CAGAAAGAAGGACTGGGACCCTAAGAAGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCACCGTGGCCTATT CTGTGCTGGTGGTGGCCAAAGTGGAAAAGGGCAAGTCCAAGAAACTGAAGAGTGTGAAAGAG CTGCTGGGGATCACCATCATGGAAAGAAGCAGCTTCGAGAAGAATCCCATCGACTTTCTGGA AGCCAAGGGCTACAAAGAAGTGAAAAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCTAAGTACTCCCTGT TCGAGCTGGAAAACGGCCGGAAGAGAATGCTGGCCTCTGCCGGCGAACTGCAGAAGGGAAAC GAACTGGCCCTGCCCTCCAAATATGTGAACTTCCTGTACCTGGCCAGCCACTATGAGAAGCT GAAGGGCTCCCCCGAGGATAATGAGCAGAAACAGCTGTTTGTGGAACAGCACAAACACTACC TGGACGAGATCATCGAGCAGATCAGCGAGTTCTCCAAGAGAGTGATCCTGGCCGACGCTAAT CTGGACAAGGTGCTGAGCGCCTACAACAAGCACAGAGACAAGCCTATCAGAGAGCAGGCCGA GAATATCATCCACCTGTTTACCCTGACCAATCTGGGAGCCCCTGCCGCCTTCAAGTACTTTG ACACCACCATCGACCGGAAGAGGTACACCAGCACCAAAGAGGTGCTGGACGCCACCCTGATC CACCAGAGCATCACCGGCCTGTACGAGACACGGATCGACCTGTCTCAGCTGGGAGGCGACAG CGGAAGTGAGACCCCAGGTACATCCGAATCAGCAACGCCTGAAAGCACCGGTCGGACACTGG TGACCTTCAAGGATGTATTTGTGGACTTCACCAGGGAGGAGTGGAAGCTGCTGGACACTGCT CAGCAGATCGTGTACAGAAATGTGATGCTGGAGAACTATAAGAACCTGGTTTCCTTGGGTTA TCAGCTTACTAAGCCAGATGTGATCCTCCGGTTGGAGAAGGGAGAAGAGCCCAGCGCTGATT ACAAAGATGATGACGATAAAGCCCCAAAAAAGAAGAGAAAGGTACCGAAGAAAAAAAGAAAG GTC
融合タンパク質 6、アミノ酸配列 NLS-3A-3L-dCas9-KRAB-NLS (配列番号 1508)	MPKKKRKVPKKKRKVNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLGIQVD RYIASEVCEDSITVGMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIVNPAR KGLYEGTGRLFFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPVMIDA KEVSAAHRARYFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSIKQGK DQHFPVFMNEKEDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLFAPLK EYFACVSSGNSNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSHMGPMEIYKTVSAWKRQPVRVLSLFRNIDK VLKSLGFLESGSGSGGGTLKYVEDVTNVVRRDVEKWGPFDLVYGSTQPLGSSCDRCPGWYMF QFHRILQYALPRQESQRPFFWIFMDNLLLTEDDQETTTRFLQTEAVTLQDVRGRDYQNAMRV WSNIPGLKSKHAPLTPKEEEYLQAQVRSRSKLDAPKVDLLVKNCLLPLREYFKYFSQNSLPL GGPSSGAPPPSGGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGT STEPSEGSAPGTSTEPSEMDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIK KNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFL VEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHF LIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLP GEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLA AKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQ SKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHL GELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNF EEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFL SGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIK DKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSR KLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIAN LAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGI KELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDD SIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELD KAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYK VREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKY FFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKT EVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSV KELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQK GNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILAD ANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDAT LIHQSITGLYETRIDLSQLGGDSGSETPGTSESATPESTGRTLVTFKDVFVDFTREEWKLLD TAQQIVYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPSADYKDDDDKAPKKKRKVPKKK RKV
融合タンパク質 6、DNA 配列 (配列番号 1509)	ATGCCAAAAAAGAAGAGAAAGGTACCGAAGAAAAAAAGAAAGGTATACAACCATGACCAGGA ATTCGACCCCCCAAAGGTTTACCCACCTGTGCCAGCTGAGAAGAGGAAGCCCATCCGCGTGC TGTCTCTCTTTGATGGGATTGCTACAGGGCTCCTGGTGCTGAAGGACCTGGGCATCCAAGTG GACCGCTACATTGCCTCCGAGGTGTGTGAGGACTCCATCACGGTGGGCATGGTGCGGCACCA GGGAAAGATCATGTACGTCGGGGACGTCCGCAGCGTCACACAGAAGCATATCCAGGAGTGGG GCCCATTCGACCTGGTGATTGGAGGCAGTCCCTGCAATGACCTCTCCATTGTCAACCCTGCC CGCAAGGGACTTTATGAGGGTACTGGCCGCCTCTTCTTTGAGTTCTACCGCCTCCTGCATGA TGCGCGGCCCAAGGAGGGAGATGATCGCCCCTTCTTCTGGCTCTTTGAGAATGTGGTGGCCA TGGGCGTTAGTGACAAGAGGGACATCTCGCGATTTCTTGAGTCTAACCCCGTGATGATTGAC

	GCCAAAGAAGTGTCTGCTGCACACAGGGCCCGTTACTTCTGGGGTAACCTTCCTGGCATGAA CAGGCCTTTGGCATCCACTGTGAATGATAAGCTGGAGCTGCAAGAGTGTCTGGAGCACGGCA GAATAGCCAAGTTCAGCAAAGTGAGGACCATTACCACCAGGTCAAACTCTATAAAGCAGGGC AAAGACCAGCATTTCCCCGTCTTCATGAACGAGAAGGAGGACATCCTGTGGTGCACTGAAAT GGAAAGGGTGTTTGGCTTCCCCGTCCACTACACAGACGTCTCCAACATGAGCCGCTTGGCGA GGCAGAGACTGCTGGGCCGATCGTGGAGCGTGCCGGTCATCCGCCACCTCTTCGCTCCGCTG AAGGAATATTTTGCTTGTGTGTCTAGCGGCAATAGTAACGCTAACAGCCGCGGGCCGAGCTT CAGCAGCGGCCTGGTGCCGTTAAGCTTGCGCGGCAGCCATATGGGCCCTATGGAGATATACA AGACAGTGTCTGCATGGAAGAGACAGCCAGTGCGGGTACTGAGCCTCTTCAGAAACATCGAC AAGGTACTAAAGAGTTTGGGCTTCTTGGAAAGCGGTTCTGGTTCTGGGGGAGGAACGCTGAA GTACGTGGAAGATGTCACAAATGTCGTGAGGAGAGACGTGGAGAAATGGGGCCCCTTTGACC TGGTGTACGGCTCGACGCAGCCCCTAGGCAGCTCTTGTGATCGCTGTCCCGGCTGGTACATG TTCCAGTTCCACCGGATCCTGCAGTATGCGCTGCCTCGCCAGGAGAGTCAGCGGCCCTTCTT CTGGATATTCATGGACAATCTGCTGCTGACTGAGGATGACCAAGAGACAACTACCCGCTTCC TTCAGACAGAGGCTGTGACCCTCCAGGATGTCCGTGGCAGAGACTACCAGAATGCTATGCGG GTGTGGAGCAACATTCCAGGGCTGAAGAGCAAGCATGCGCCCCTGACCCCAAAGGAAGAAGA GTATCTGCAAGCCCAAGTCAGAAGCAGGAGCAAGCTGGACGCCCCGAAAGTTGACCTCCTGG TGAAGAACTGCCTTCTCCCGCTGAGAGAGTACTTCAAGTATTTTTCTCAAAACTCACTTCCT CTTGGAGGGCCGAGCTCTGGCGCACCCCCACCAAGTGGAGGGTCTCCTGCCGGGTCCCCAAC ATCTACTGAAGAAGGCACCAGCGAATCCGCAACGCCCGAGTCAGGCCCTGGTACCTCCACAG AACCATCTGAAGGTAGTGCGCCTGGTTCCCCAGCTGGAAGCCCTACTTCCACCGAAGAAGGC ACGTCAACCGAACCAAGTGAAGGATCTGCCCCTGGGACCAGCACTGAACCATCTGAGATGGA CAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGCCATCGGCACCAACTCTGTGGGCTGGGCCGTGATCACCG ACGAGTACAAGGTGCCCAGCAAGAAATTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACCGGCACAGCATC AAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTTCGACAGCGGAGAAACAGCCGAGGCCACCCGGCT GAAGAGAACCGCCAGAAGAAGATACACCAGACGGAAGAACCGGATCTGCTATCTGCAAGAGA TCTTCAGCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACAGCTTCTTCCACAGACTGGAAGAGTCCTTC CTGGTGGAAGAGGATAAGAAGCACGAGCGGCACCCCATCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGT GGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTACCACCTGAGAAAGAAACTGGTGGACAGCACCG ACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTATCTGGCCCTGGCCCACATGATCAAGTTCCGGGGCCAC TTCCTGATCGAGGGCGACCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGGACAAGCTGTTCATCCAGCT GGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAAAACCCCATCAACGCCAGCGGCGTGGACGCCA AGGCCATCCTGTCTGCCAGACTGAGCAAGAGCAGACGGCTGGAAAATCTGATCGCCCAGCTG CCCGGCGAGAAGAAGAATGGCCTGTTCGGCAACCTGATTGCCCTGAGCCTGGGCCTGACCCC CAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGATGCCAAACTGCAGCTGAGCAAGGACACCT ACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACCAGTACGCCGACCTGTTTCTG GCCGCCAAGAACCTGTCCGACGCCATCCTGCTGAGCGACATCCTGAGAGTGAACACCGAGAT CACCAAGGCCCCCCTGAGCGCCTCTATGATCAAGAGATACGACGAGCACCACCAGGACCTGA CCCTGCTGAAAGCTCTCGTGCGGCAGCAGCTGCCTGAGAAGTACAAAGAGATTTTCTTCGAC CAGAGCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCGATGGCGGAGCCAGCCAGGAAGAGTTCTACAA GTTCATCAAGCCCATCCTGGAAAAGATGGACGGCACCGAGGAACTGCTCGTGAAGCTGAACA GAGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCGACAACGGCAGCATCCCCCACCAGATCCAC CTGGGAGAGCTGCACGCCATTCTGCGGCGGCAGGAAGATTTTTACCCATTCCTGAAGGACAA CCGGGAAAAGATCGAGAAGATCCTGACCTTCCGCATCCCCTACTACGTGGGCCCTCTGGCCA GGGGAAACAGCAGATTCGCCTGGATGACCAGAAAGAGCGAGGAAACCATCACCCCCTGGAAC TTCGAGGAAGTGGTGGACAAGGGCGCCAGCGCCCAGAGCTTCATCGAGCGGATGACCAACTT CGATAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGCTGCCCAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTACTTCA CCGTGTACAACGAGCTGACCAAAGTGAAATACGTGACCGAGGGAATGAGAAAGCCCGCCTTC CTGAGCGGCGAGCAGAAAAAAGCCATCGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAAGTGAC CGTGAAGCAGCTGAAAGAGGACTACTTCAAGAAAATCGAGTGCTTCGACTCCGTGGAAATCT CCGGCGTGGAAGATCGGTTCAACGCCTCCCTGGGCACATACCACGATCTGCTGAAAATTATC AAGGACAAGGACTTCCTGGACAATGAGGAAAACGAGGACATTCTGGAAGATATCGTGCTGAC CCTGACACTGTTTGAGGACAGAGAGATGATCGAGGAACGGCTGAAAACCTATGCCCACCTGT TCGACGACAAAGTGATGAAGCAGCTGAAGCGGCGGAGATACACCGGCTGGGGCAGGCTGAGC CGGAAGCTGATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGTCCGGCAAGACAATCCTGGATTTCCTGAA GTCCGACGGCTTCGCCAACAGAAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTTA AAGAGGACATCCAGAAAGCCCAGGTGTCCGGCCAGGGCGATAGCCTGCACGAGCACATTGCC AATCTGGCCGGCAGCCCCGCCATTAAGAAGGGCATCCTGCAGACAGTGAAGGTGGTGGACGA GCTCGTGAAAGTGATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACATCGTGATCGAAATGGCCAGAGAGA ACCAGACCACCCAGAAGGGACAGAAGAACAGCCGCGAGAGAATGAAGCGGATCGAAGAGGGC ATCAAAGAGCTGGGCAGCCAGATCCTGAAAGAACACCCCGTGGAAAACACCCAGCTGCAGAA CGAGAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAATGGGCGGGATATGTACGTGGACCAGGAACTGG

	ACATCAACCGGCTGTCCGACTACGATGTGGACGCTATCGTGCCTCAGAGCTTTCTGAAGGAC GACTCCATCGATAACAAAGTGCTGACTCGGAGCGACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGT GCCCTCCGAAGAGGTCGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGCCAGCTGCTGAATGCCAAGC TGATTACCCAGAGGAAGTTCGACAATCTGACCAAGGCCGAGAGAGGCGGCCTGAGCGAACTG GATAAGGCCGGCTTCATCAAGAGACAGCTGGTGGAAACCCGGCAGATCACAAAGCACGTGGC ACAGATCCTGGACTCCCGGATGAACACTAAGTACGACGAGAACGACAAACTGATCCGGGAAG TGAAAGTGATCACCCTGAAGTCCAAGCTGGTGTCCGATTTCCGGAAGGATTTCCAGTTTTAC AAAGTGCGCGAGATCAACAACTACCACCACGCCCACGACGCCTACCTGAACGCCGTCGTGGG AACCGCCCTGATCAAAAAGTACCCTAAGCTGGAAAGCGAGTTCGTGTACGGCGACTACAAGG TGTACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCGAGCAGGAAATCGGCAAGGCTACCGCCAAG TACTTCTTCTACAGCAACATCATGAACTTTTTCAAGACCGAGATTACCCTGGCCAACGGCGA GATCCGGAAGCGGCCTCTGATCGAGACAAACGGCGAAACAGGCGAGATCGTGTGGGATAAGG GCCGGGACTTTGCCACCGTGCGGAAAGTGCTGTCTATGCCCCAAGTGAATATCGTGAAAAAG ACCGAGGTGCAGACAGGCGGCTTCAGCAAAGAGTCTATCCTGCCCAAGAGGAACAGCGACAA GCTGATCGCCAGAAAGAAGGACTGGGACCCTAAGAAGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCACCG TGGCCTATTCTGTGCTGGTGGTGGCCAAAGTGGAAAAGGGCAAGTCCAAGAAACTGAAGAGT GTGAAAGAGCTGCTGGGGATCACCATCATGGAAAGAAGCAGCTTCGAGAAGAATCCCATCGA CTTTCTGGAAGCCAAGGGCTACAAAGAAGTGAAAAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCTAAGT ACTCCCTGTTCGAGCTGGAAAACGGCCGGAAGAGAATGCTGGCCTCTGCCGGCGAACTGCAG AAGGGAAACGAACTGGCCCTGCCCTCCAAATATGTGAACTTCCTGTACCTGGCCAGCCACTA TGAGAAGCTGAAGGGCTCCCCCGAGGATAATGAGCAGAAACAGCTGTTTGTGGAACAGCACA AACACTACCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCAGCGAGTTCTCCAAGAGAGTGATCCTGGCC GACGCTAATCTGGACAAGGTGCTGAGCGCCTACAACAAGCACAGAGACAAGCCTATCAGAGA GCAGGCCGAGAATATCATCCACCTGTTTACCCTGACCAATCTGGGAGCCCCTGCCGCCTTCA AGTACTTTGACACCACCATCGACCGGAAGAGGTACACCAGCACCAAAGAGGTGCTGGACGCC ACCCTGATCCACCAGAGCATCACCGGCCTGTACGAGACACGGATCGACCTGTCTCAGCTGGG AGGCGACAGCGGAAGTGAGACCCCAGGTACATCCGAATCAGCAACGCCTGAAAGCACCGGTC GGACACTGGTGACCTTCAAGGATGTATTTGTGGACTTCACCAGGGAGGAGTGGAAGCTGCTG GACACTGCTCAGCAGATCGTGTACAGAAATGTGATGCTGGAGAACTATAAGAACCTGGTTTC CTTGGGTTATCAGCTTACTAAGCCAGATGTGATCCTCCGGTTGGAGAAGGGAGAAGAGCCCA GCGCTGATTACAAAGATGATGACGATAAAGCCCCAAAAAAGAAGAGAAAGGTACCGAAGAAA AAAAGAAAGGTC
融合タンパク質７、アミノ酸配列 NLS-3A-3L-dCas9-ZIM-NLS (配列番号1510)	MPKKKRKVPKKKRKVNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLGIQVD RYIASEVCEDSITVGMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIVNPAR KGLYEGTGRLFFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPVMIDA KEVSAAHRARYFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSIKQGK DQHFPVFMNEKEDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLFAPLK EYFACVSSGNSNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSHMGPMEIYKTVSAWKRQPVRVLSLFRNIDK VLKSLGFLESGSGSGGGTLKYVEDVTNVVRRDVEKWGPFDLVYGSTQPLGSSCDRCPGWYMF QFHRILQYALPRQESQRPFFWIFMDNLLLTEDDQETTTRFLQTEAVTLQDVRGRDYQNAMRV WSNIPGLKSKHAPLTPKEEEYLQAQVRSRSKLDAPKVDLLVKNCLLPLREYFKYFSQNSLPL GGPSSGAPPPSGGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGT STEPSEGSAPGTSTEPSEMDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIK KNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFL VEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHF LIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLP GEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLA AKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQ SKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHL GELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNF EEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFL SGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIK DKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSR KLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIAN LAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGI KELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDD SIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELD KAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYK VREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKY FFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKT EVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSV KELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQK

	GNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILAD ANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDAT LIHQSITGLYETRIDLSQLGGDSGSETPGTSESATPESTGMNNSQGRVTFEDVTVNFTQGEW QRLNPEQRNLYRDVMLENYSNLVSVGQGETTKPDVILRLEQGKEPWLEEEEVLGSGRAEKNG DIGGQIWKPKDVKESLSADYKDDDDKAPKKKRKVPKKKRKV
融合タンパク質 7、DNA 配列 (配列番号 1511)	ATGCCAAAAAAGAAGAGAAAGGTACCGAAGAAAAAAAGAAAGGTATACAACCATGACCAGGA ATTCGACCCCCCAAAGGTTTACCCACCTGTGCCAGCTGAGAAGAGGAAGCCCATCCGCGTGC TGTCTCTCTTTGATGGGATTGCTACAGGGCTCCTGGTGCTGAAGGACCTGGGCATCCAAGTG GACCGCTACATTGCCTCCGAGGTGTGTGAGGACTCCATCACGGTGGGCATGGTGCGGCACCA GGGAAAGATCATGTACGTCGGGGACGTCCGCAGCGTCACACAGAAGCATATCCAGGAGTGGG GCCCATTCGACCTGGTGATTGGAGGCAGTCCCTGCAATGACCTCTCCATTGTCAACCCTGCC CGCAAGGGACTTTATGAGGGTACTGGCCGCCTCTTCTTTGAGTTCTACCGCCTCCTGCATGA TGCGCGGCCCAAGGAGGGAGATGATCGCCCCTTCTTCTGGCTCTTTGAGAATGTGGTGGCCA TGGGCGTTAGTGACAAGAGGGACATCTCGCGATTTCTTGAGTCTAACCCCGTGATGATTGAC GCCAAAGAAGTGTCTGCTGCACACAGGGCCCGTTACTTCTGGGGTAACCTTCCTGGCATGAA CAGGCCTTTGGCATCCACTGTGAATGATAAGCTGGAGCTGCAAGAGTGTCTGGAGCACGGCA GAATAGCCAAGTTCAGCAAAGTGAGGACCATTACCACCAGGTCAAACTCTATAAAGCAGGGC AAAGACCAGCATTTCCCCGTCTTCATGAACGAGAAGGAGGACATCCTGTGGTGCACTGAAAT GGAAAGGGTGTTTGGCTTCCCCGTCCACTACACAGACGTCTCCAACATGAGCCGCTTGGCGA GGCAGAGACTGCTGGGCCGATCGTGGAGCGTGCCGGTCATCCGCCACCTCTTCGCTCCGCTG AAGGAATATTTTGCTTGTGTGTCTAGCGGCAATAGTAACGCTAACAGCCGCGGGCCGAGCTT CAGCAGCGGCCTGGTGCCGTTAAGCTTGCGCGGCAGCCATATGGGCCCTATGGAGATATACA AGACAGTGTCTGCATGGAAGAGACAGCCAGTGCGGGTACTGAGCCTCTTCAGAAACATCGAC AAGGTACTAAAGAGTTTGGGCTTCTTGGAAAGCGGTTCTGGTTCTGGGGGAGGAACGCTGAA GTACGTGGAAGATGTCACAAATGTCGTGAGGAGAGACGTGGAGAAATGGGGCCCCTTTGACC TGGTGTACGGCTCGACGCAGCCCCTAGGCAGCTCTTGTGATCGCTGTCCCGGCTGGTACATG TTCCAGTTCCACCGGATCCTGCAGTATGCGCTGCCTCGCCAGGAGAGTCAGCGGCCCTTCTT CTGGATATTCATGGACAATCTGCTGCTGACTGAGGATGACCAAGAGACAACTACCCGCTTCC TTCAGACAGAGGCTGTGACCCTCCAGGATGTCCGTGGCAGAGACTACCAGAATGCTATGCGG GTGTGGAGCAACATTCCAGGGCTGAAGAGCAAGCATGCGCCCCTGACCCCAAAGGAAGAAGA GTATCTGCAAGCCCAAGTCAGAAGCAGGAGCAAGCTGGACGCCCCGAAAGTTGACCTCCTGG TGAAGAACTGCCTTCTCCCGCTGAGAGAGTACTTCAAGTATTTTTCTCAAAACTCACTTCCT CTTGGAGGGCCGAGCTCTGGCGCACCCCCACCAAGTGGAGGGTCTCCTGCCGGGTCCCCAAC ATCTACTGAAGAAGGCACCAGCGAATCCGCAACGCCCGAGTCAGGCCCTGGTACCTCCACAG AACCATCTGAAGGTAGTGCGCCTGGTTCCCCAGCTGGAAGCCCTACTTCCACCGAAGAAGGC ACGTCAACCGAACCAAGTGAAGGATCTGCCCCTGGGACCAGCACTGAACCATCTGAGATGGA CAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGCCATCGGCACCAACTCTGTGGGCTGGGCCGTGATCACCG ACGAGTACAAGGTGCCCAGCAAGAAATTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACCGGCACAGCATC AAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTTCGACAGCGGAGAAACAGCCGAGGCCACCCGGCT GAAGAGAACCGCCAGAAGAAGATACACCAGACGGAAGAACCGGATCTGCTATCTGCAAGAGA TCTTCAGCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACAGCTTCTTCCACAGACTGGAAGAGTCCTTC CTGGTGGAAGAGGATAAGAAGCACGAGCGGCACCCCATCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGT GGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTACCACCTGAGAAAGAAACTGGTGGACAGCACCG ACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTATCTGGCCCTGGCCCACATGATCAAGTTCCGGGGCCAC TTCCTGATCGAGGGCGACCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGGACAAGCTGTTCATCCAGCT GGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAAAACCCCATCAACGCCAGCGGCGTGGACGCCA AGGCCATCCTGTCTGCCAGACTGAGCAAGAGCAGACGGCTGGAAAATCTGATCGCCCAGCTG CCCGGCGAGAAGAAGAATGGCCTGTTCGGCAACCTGATTGCCCTGAGCCTGGGCCTGACCCC CAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGATGCCAAACTGCAGCTGAGCAAGGACACCT ACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACCAGTACGCCGACCTGTTTCTG GCCGCCAAGAACCTGTCCGACGCCATCCTGCTGAGCGACATCCTGAGAGTGAACACCGAGAT CACCAAGGCCCCCCTGAGCGCCTCTATGATCAAGAGATACGACGAGCACCACCAGGACCTGA CCCTGCTGAAAGCTCTCGTGCGGCAGCAGCTGCCTGAGAAGTACAAAGAGATTTTCTTCGAC CAGAGCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCGATGGCGGAGCCAGCCAGGAAGAGTTCTACAA GTTCATCAAGCCCATCCTGGAAAAGATGGACGGCACCGAGGAACTGCTCGTGAAGCTGAACA GAGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCGACAACGGCAGCATCCCCCACCAGATCCAC CTGGGAGAGCTGCACGCCATTCTGCGGCGGCAGGAAGATTTTTACCCATTCCTGAAGGACAA CCGGGAAAAGATCGAGAAGATCCTGACCTTCCGCATCCCCTACTACGTGGGCCCTCTGGCCA GGGGAAACAGCAGATTCGCCTGGATGACCAGAAAGAGCGAGGAAACCATCACCCCCTGGAAC TTCGAGGAAGTGGTGGACAAGGGCGCCAGCGCCCAGAGCTTCATCGAGCGGATGACCAACTT CGATAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGCTGCCCAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTACTTCA CCGTGTACAACGAGCTGACCAAAGTGAAATACGTGACCGAGGGAATGAGAAAGCCCGCCTTC

	CTGAGCGGCGAGCAGAAAAAAGCCATCGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAAGTGAC CGTGAAGCAGCTGAAAGAGGACTACTTCAAGAAAATCGAGTGCTTCGACTCCGTGGAAATCT CCGGCGTGGAAGATCGGTTCAACGCCTCCCTGGGCACATACCACGATCTGCTGAAAATTATC AAGGACAAGGACTTCCTGGACAATGAGGAAAACGAGGACATTCTGGAAGATATCGTGCTGAC CCTGACACTGTTTGAGGACAGAGAGATGATCGAGGAACGGCTGAAAACCTATGCCCACCTGT TCGACGACAAAGTGATGAAGCAGCTGAAGCGGCGGAGATACACCGGCTGGGGCAGGCTGAGC CGGAAGCTGATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGTCCGGCAAGACAATCCTGGATTTCCTGAA GTCCGACGGCTTCGCCAACAGAAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTTA AAGAGGACATCCAGAAAGCCCAGGTGTCCGGCCAGGGCGATAGCCTGCACGAGCACATTGCC AATCTGGCCGGCAGCCCCGCCATTAAGAAGGGCATCCTGCAGACAGTGAAGGTGGTGGACGA GCTCGTGAAAGTGATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACATCGTGATCGAAATGGCCAGAGAGA ACCAGACCACCCAGAAGGGACAGAAGAACAGCCGCGAGAGAATGAAGCGGATCGAAGAGGGC ATCAAAGAGCTGGGCAGCCAGATCCTGAAAGAACACCCCGTGGAAAACACCCAGCTGCAGAA CGAGAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAATGGGCGGGATATGTACGTGGACCAGGAACTGG ACATCAACCGGCTGTCCGACTACGATGTGGACGCTATCGTGCCTCAGAGCTTTCTGAAGGAC GACTCCATCGATAACAAAGTGCTGACTCGGAGCGACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGT GCCCTCCGAAGAGGTCGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGCCAGCTGCTGAATGCCAAGC TGATTACCCAGAGGAAGTTCGACAATCTGACCAAGGCCGAGAGAGGCGGCCTGAGCGAACTG GATAAGGCCGGCTTCATCAAGAGACAGCTGGTGGAAACCCGGCAGATCACAAAGCACGTGGC ACAGATCCTGGACTCCCGGATGAACACTAAGTACGACGAGAACGACAAACTGATCCGGGAAG TGAAAGTGATCACCCTGAAGTCCAAGCTGGTGTCCGATTTCCGGAAGGATTTCCAGTTTTAC AAAGTGCGCGAGATCAACAACTACCACCACGCCCACGACGCCTACCTGAACGCCGTCGTGGG AACCGCCCTGATCAAAAAGTACCCTAAGCTGGAAAGCGAGTTCGTGTACGGCGACTACAAGG TGTACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCGAGCAGGAAATCGGCAAGGCTACCGCCAAG TACTTCTTCTACAGCAACATCATGAACTTTTTCAAGACCGAGATTACCCTGGCCAACGGCGA GATCCGGAAGCGGCCTCTGATCGAGACAAACGGCGAAACAGGCGAGATCGTGTGGGATAAGG GCCGGGACTTTGCCACCGTGCGGAAAGTGCTGTCTATGCCCCAAGTGAATATCGTGAAAAAG ACCGAGGTGCAGACAGGCGGCTTCAGCAAAGAGTCTATCCTGCCCAAGAGGAACAGCGACAA GCTGATCGCCAGAAAGAAGGACTGGGACCCTAAGAAGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCACCG TGGCCTATTCTGTGCTGGTGGTGGCCAAAGTGGAAAAGGGCAAGTCCAAGAAACTGAAGAGT GTGAAAGAGCTGCTGGGGATCACCATCATGGAAAGAAGCAGCTTCGAGAAGAATCCCATCGA CTTTCTGGAAGCCAAGGGCTACAAAGAAGTGAAAAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCTAAGT ACTCCCTGTTCGAGCTGGAAAACGGCCGGAAGAGAATGCTGGCCTCTGCCGGCGAACTGCAG AAGGGAAACGAACTGGCCCTGCCCTCCAAATATGTGAACTTCCTGTACCTGGCCAGCCACTA TGAGAAGCTGAAGGGCTCCCCCGAGGATAATGAGCAGAAACAGCTGTTTGTGGAACAGCACA AACACTACCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCAGCGAGTTCTCCAAGAGAGTGATCCTGGCC GACGCTAATCTGGACAAGGTGCTGAGCGCCTACAACAAGCACAGAGACAAGCCTATCAGAGA GCAGGCCGAGAATATCATCCACCTGTTTACCCTGACCAATCTGGGAGCCCCTGCCGCCTTCA AGTACTTTGACACCACCATCGACCGGAAGAGGTACACCAGCACCAAAGAGGTGCTGGACGCC ACCCTGATCCACCAGAGCATCACCGGCCTGTACGAGACACGGATCGACCTGTCTCAGCTGGG AGGCGACAGCGGAAGTGAGACCCCAGGTACATCCGAATCAGCAACGCCTGAAAGCACCGGTA TGAACAATTCACAGGGGAGAGTGACATTCGAAGACGTGACCGTGAACTTCACCCAGGGAGAA TGGCAGCGCTTGAACCCAGAACAAAGGAACCTCTATCGGGACGTGATGCTGGAAAACTACTC AAATTTGGTGAGCGTTGGGCAGGGTGAGACCACTAAGCCTGACGTGATCCTGAGATTGGAAC AGGGCAAGGAGCCTTGGCTCGAGGAAGAGGAAGTCCTGGGCTCAGGGAGGGCCGAGAAAAAC GGTGATATAGGAGGCCAGATATGGAAGCCTAAGGACGTCAAGGAGAGCCTGAGCGCTGATTA CAAAGATGATGACGATAAAGCCCCAAAAAAGAAGAGAAAGGTACCGAAGAAAAAAAGAAAGG TC
融合タンパク質８、アミノ酸配列 NLS-3A-3L-dCas9-ZFP-NLS （配列番号１５１２）	MPKKKRKVPKKKRKVNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLGIQVD RYIASEVCEDSITVGMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIVNPAR KGLYEGTGRLFFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPVMIDA KEVSAAHRARYFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSIKQGK DQHFPVFMNEKEDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLFAPLK EYFACVSSGNSNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSHMGPMEIYKTVSAWKRQPVRVLSLFRNIDK VLKSLGFLESGSGSGGGTLKYVEDVTNVVRRDVEKWGPFDLVYGSTQPLGSSCDRCPGWYMF QFHRILQYALPRQESQRPFFWIFMDNLLLTEDDQETTTRFLQTEAVTLQDVRGRDYQNAMRV WSNIPGLKSKHAPLTPKEEEYLQAQVRSRSKLDAPKVDLLVKNCLLPLREYFKYFSQNSLPL GGPSSGAPPPSGGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGT STEPSEGSAPGTSTEPSEMDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIK KNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFL VEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHF LIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLP

	GEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLA AKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQ SKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHL GELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNF EEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFL SGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIK DKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSR KLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIAN LAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGI KELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDD SIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELD KAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYK VREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKY FFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKT EVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSV KELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQK GNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILAD ANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDAT LIHQSITGLYETRIDLSQLGGDSGSETPGTSESATPESTGNKKLEAVGTGIEPKAMSQGLVT FGDVAVDFSQEEWEWLNPIQRNLYRKVMLENYRNLASLGLCVSKPDVISSLEQGKEPWSADY KDDDDKAPKKKRKVPKKKRKV
融合タンパク質 8、DNA 配列 (配列番号 1513)	ATGCCAAAAAAGAAGAGAAAGGTACCGAAGAAAAAAAGAAAGGTATACAACCATGACCAGGA ATTCGACCCCCCAAAGGTTTACCCACCTGTGCCAGCTGAGAAGAGGAAGCCCATCCGCGTGC TGTCTCTCTTTGATGGGATTGCTACAGGGCTCCTGGTGCTGAAGGACCTGGGCATCCAAGTG GACCGCTACATTGCCTCCGAGGTGTGTGAGGACTCCATCACGGTGGGCATGGTGCGGCACCA GGGAAAGATCATGTACGTCGGGGACGTCCGCAGCGTCACACAGAAGCATATCCAGGAGTGGG GCCCATTCGACCTGGTGATTGGAGGCAGTCCCTGCAATGACCTCTCCATTGTCAACCCTGCC CGCAAGGGACTTTATGAGGGTACTGGCCGCCTCTTCTTTGAGTTCTACCGCCTCCTGCATGA TGCGCGGCCCAAGGAGGGAGATGATCGCCCCTTCTTCTGGCTCTTTGAGAATGTGGTGGCCA TGGGCGTTAGTGACAAGAGGGACATCTCGCGATTTCTTGAGTCTAACCCCGTGATGATTGAC GCCAAAGAAGTGTCTGCTGCACACAGGGCCCGTTACTTCTGGGGTAACCTTCCTGGCATGAA CAGGCCTTTGGCATCCACTGTGAATGATAAGCTGGAGCTGCAAGAGTGTCTGGAGCACGGCA GAATAGCCAAGTTCAGCAAAGTGAGGACCATTACCACCAGGTCAAACTCTATAAAGCAGGGC AAAGACCAGCATTTCCCCGTCTTCATGAACGAGAAGGAGGACATCCTGTGGTGCACTGAAAT GGAAAGGGTGTTTGGCTTCCCCGTCCACTACACAGACGTCTCCAACATGAGCCGCTTGGCGA GGCAGAGACTGCTGGGCCGATCGTGGAGCGTGCCGGTCATCCGCCACCTCTTCGCTCCGCTG AAGGAATATTTTGCTTGTGTGTCTAGCGGCAATAGTAACGCTAACAGCCGCGGGCCGAGCTT CAGCAGCGGCCTGGTGCCGTTAAGCTTGCGCGGCAGCCATATGGGCCCTATGGAGATATACA AGACAGTGTCTGCATGGAAGAGACAGCCAGTGCGGGTACTGAGCCTCTTCAGAAACATCGAC AAGGTACTAAAGAGTTTGGGCTTCTTGGAAAGCGGTTCTGGTTCTGGGGGAGGAACGCTGAA GTACGTGGAAGATGTCACAAATGTCGTGAGGAGAGACGTGGAGAAATGGGGCCCCTTTGACC TGGTGTACGGCTCGACGCAGCCCCTAGGCAGCTCTTGTGATCGCTGTCCCGGCTGGTACATG TTCCAGTTCCACCGGATCCTGCAGTATGCGCTGCCTCGCCAGGAGAGTCAGCGGCCCTTCTT CTGGATATTCATGGACAATCTGCTGCTGACTGAGGATGACCAAGAGACAACTACCCGCTTCC TTCAGACAGAGGCTGTGACCCTCCAGGATGTCCGTGGCAGAGACTACCAGAATGCTATGCGG GTGTGGAGCAACATTCCAGGGCTGAAGAGCAAGCATGCGCCCCTGACCCCAAAGGAAGAAGA GTATCTGCAAGCCCAAGTCAGAAGCAGGAGCAAGCTGGACGCCCCGAAAGTTGACCTCCTGG TGAAGAACTGCCTTCTCCCGCTGAGAGAGTACTTCAAGTATTTTTCTCAAAACTCACTTCCT CTTGGAGGGCCGAGCTCTGGCGCACCCCCACCAAGTGGAGGGTCTCCTGCCGGGTCCCCAAC ATCTACTGAAGAAGGCACCAGCGAATCCGCAACGCCCGAGTCAGGCCCTGGTACCTCCACAG AACCATCTGAAGGTAGTGCGCCTGGTTCCCCAGCTGGAAGCCCTACTTCCACCGAAGAAGGC ACGTCAACCGAACCAAGTGAAGGATCTGCCCCTGGGACCAGCACTGAACCATCTGAGATGGA CAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGCCATCGGCACCAACTCTGTGGGCTGGGCCGTGATCACCG ACGAGTACAAGGTGCCCAGCAAGAAATTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACCGGCACAGCATC AAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTTCGACAGCGGAGAAACAGCCGAGGCCACCCGGCT GAAGAGAACCGCCAGAAGAAGATACACCAGACGGAAGAACCGGATCTGCTATCTGCAAGAGA TCTTCAGCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACAGCTTCTTCCACAGACTGGAAGAGTCCTTC CTGGTGGAAGAGGATAAGAAGCACGAGCGGCACCCCATCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGT GGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTACCACCTGAGAAAGAAACTGGTGGACAGCACCG ACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTATCTGGCCCTGGCCCACATGATCAAGTTCCGGGGCCAC TTCCTGATCGAGGGCGACCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGGACAAGCTGTTCATCCAGCT GGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAAAACCCCATCAACGCCAGCGGCGTGGACGCCA

	AGGCCATCCTGTCTGCCAGACTGAGCAAGAGCAGACGGCTGGAAAATCTGATCGCCCAGCTG CCCGGCGAGAAGAAGAATGGCCTGTTCGGCAACCTGATTGCCCTGAGCCTGGGCCTGACCCC CAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGATGCCAAACTGCAGCTGAGCAAGGACACCT ACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACCAGTACGCCGACCTGTTTCTG GCCGCCAAGAACCTGTCCGACGCCATCCTGCTGAGCGACATCCTGAGAGTGAACACCGAGAT CACCAAGGCCCCCCTGAGCGCCTCTATGATCAAGAGATACGACGAGCACCACCAGGACCTGA CCCTGCTGAAAGCTCTCGTGCGGCAGCAGCTGCCTGAGAAGTACAAAGAGATTTTCTTCGAC CAGAGCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCGATGGCGGAGCCAGCCAGGAAGAGTTCTACAA GTTCATCAAGCCCATCCTGGAAAAGATGGACGGCACCGAGGAACTGCTCGTGAAGCTGAACA GAGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCGACAACGGCAGCATCCCCCACCAGATCCAC CTGGGAGAGCTGCACGCCATTCTGCGGCGGCAGGAAGATTTTTACCCATTCCTGAAGGACAA CCGGGAAAAGATCGAGAAGATCCTGACCTTCCGCATCCCCTACTACGTGGGCCCTCTGGCCA GGGGAAACAGCAGATTCGCCTGGATGACCAGAAAGAGCGAGGAAACCATCACCCCCTGGAAC TTCGAGGAAGTGGTGGACAAGGGCGCCAGCGCCCAGAGCTTCATCGAGCGGATGACCAACTT CGATAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGCTGCCCAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTACTTCA CCGTGTACAACGAGCTGACCAAAGTGAAATACGTGACCGAGGGAATGAGAAAGCCCGCCTTC CTGAGCGGCGAGCAGAAAAAAGCCATCGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAAGTGAC CGTGAAGCAGCTGAAAGAGGACTACTTCAAGAAAATCGAGTGCTTCGACTCCGTGGAAATCT CCGGCGTGGAAGATCGGTTCAACGCCTCCCTGGGCACATACCACGATCTGCTGAAAATTATC AAGGACAAGGACTTCCTGGACAATGAGGAAAACGAGGACATTCTGGAAGATATCGTGCTGAC CCTGACACTGTTTGAGGACAGAGAGATGATCGAGGAACGGCTGAAAACCTATGCCCACCTGT TCGACGACAAAGTGATGAAGCAGCTGAAGCGGCGGAGATACACCGGCTGGGGCAGGCTGAGC CGGAAGCTGATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGTCCGGCAAGACAATCCTGGATTTCCTGAA GTCCGACGGCTTCGCCAACAGAAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTTA AAGAGGACATCCAGAAAGCCCAGGTGTCCGGCCAGGGCGATAGCCTGCACGAGCACATTGCC AATCTGGCCGGCAGCCCCGCCATTAAGAAGGGCATCCTGCAGACAGTGAAGGTGGTGGACGA GCTCGTGAAAGTGATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACATCGTGATCGAAATGGCCAGAGAGA ACCAGACCACCCAGAAGGGACAGAAGAACAGCCGCGAGAGAATGAAGCGGATCGAAGAGGGC ATCAAAGAGCTGGGCAGCCAGATCCTGAAAGAACACCCCGTGGAAAACACCCAGCTGCAGAA CGAGAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAATGGGCGGGATATGTACGTGGACCAGGAACTGG ACATCAACCGGCTGTCCGACTACGATGTGGACGCTATCGTGCCTCAGAGCTTTCTGAAGGAC GACTCCATCGATAACAAAGTGCTGACTCGGAGCGACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGT GCCCTCCGAAGAGGTCGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGCCAGCTGCTGAATGCCAAGC TGATTACCCAGAGGAAGTTCGACAATCTGACCAAGGCCGAGAGAGGCGGCCTGAGCGAACTG GATAAGGCCGGCTTCATCAAGAGACAGCTGGTGGAAACCCGGCAGATCACAAAGCACGTGGC ACAGATCCTGGACTCCCGGATGAACACTAAGTACGACGAGAACGACAAACTGATCCGGGAAG TGAAAGTGATCACCCTGAAGTCCAAGCTGGTGTCCGATTTCCGGAAGGATTTCCAGTTTTAC AAAGTGCGCGAGATCAACAACTACCACCACGCCCACGACGCCTACCTGAACGCCGTCGTGGG AACCGCCCTGATCAAAAAGTACCCTAAGCTGGAAAGCGAGTTCGTGTACGGCGACTACAAGG TGTACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCGAGCAGGAAATCGGCAAGGCTACCGCCAAG TACTTCTTCTACAGCAACATCATGAACTTTTTCAAGACCGAGATTACCCTGGCCAACGGCGA GATCCGGAAGCGGCCTCTGATCGAGACAAACGGCGAAACAGGCGAGATCGTGTGGGATAAGG GCCGGGACTTTGCCACCGTGCGGAAAGTGCTGTCTATGCCCCAAGTGAATATCGTGAAAAAG ACCGAGGTGCAGACAGGCGGCTTCAGCAAAGAGTCTATCCTGCCCAAGAGGAACAGCGACAA GCTGATCGCCAGAAAGAAGGACTGGGACCCTAAGAAGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCACCG TGGCCTATTCTGTGCTGGTGGTGGCCAAAGTGGAAAAGGGCAAGTCCAAGAAACTGAAGAGT GTGAAAGAGCTGCTGGGGATCACCATCATGGAAAGAAGCAGCTTCGAGAAGAATCCCATCGA CTTTCTGGAAGCCAAGGGCTACAAAGAAGTGAAAAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCTAAGT ACTCCCTGTTCGAGCTGGAAAACGGCCGGAAGAGAATGCTGGCCTCTGCCGGCGAACTGCAG AAGGGAAACGAACTGGCCCTGCCCTCCAAATATGTGAACTTCCTGTACCTGGCCAGCCACTA TGAGAAGCTGAAGGGCTCCCCCGAGGATAATGAGCAGAAACAGCTGTTTGTGGAACAGCACA AACACTACCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCAGCGAGTTCTCCAAGAGAGTGATCCTGGCC GACGCTAATCTGGACAAGGTGCTGAGCGCCTACAACAAGCACAGAGACAAGCCTATCAGAGA GCAGGCCGAGAATATCATCCACCTGTTTACCCTGACCAATCTGGGAGCCCCTGCCGCCTTCA AGTACTTTGACACCACCATCGACCGGAAGAGGTACACCAGCACCAAAGAGGTGCTGGACGCC ACCCTGATCCACCAGAGCATCACCGGCCTGTACGAGACACGGATCGACCTGTCTCAGCTGGG AGGCGACAGCGGAAGTGAGACCCCAGGTACATCCGAATCAGCAACGCCTGAAAGCACCGGTA ACAAAAAGCTTGAGGCCGTCGGAACCGGAATCGAACCAAAAGCAATGTCCCAGGGTTTGGTG ACATTTGGCGACGTGGCTGTCGATTTTTCCCAGGAAGAGTGGGAGTGGCTCAATCCTATCCA GAGGAACTTGTACCGGAAGGTGATGCTGGAGAATTATAGAAATTTGGCATCACTGGGGTTGT GCGTTAGCAAACCAGATGTTATATCTTCCCTGGAACAGGGAAAGGAGCCCTGGAGCGCTGAT

	TACAAAGATGATGACGATAAAGCCCCAAAAAAGAAGAGAAAGGTACCGAAGAAAAAAAGAAA GGTC
融合タンパク質 9、 バリアント 1 アミノ酸配列 NLS-NLS-3A-h3L- dCas9-KOX1KRAB- NLS-NLS (配列番号 1514)	MGTMPKKKRKVPKKKRKVYNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLG IQVDRYIASEVCEDSITVGMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIV NPARKGLYEGTGRLFFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPV MIDAKEVSAAHRARYFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSI KQGKDQHFPVFMNEKEDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLF APLKEYFACVSSGNSNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSHMAAIPALDPEAEPSMDVILVGSSEL SSSVSPGTGRDLIAYEVKANQRNIEDICICCGSLQVHTQHPLFEGGICAPCKDKFLDALFLY DDDGYQSYCSICICCSGETLLICGNPDCTRCYCFECVDSLVGPGTSGKVHAMSNWVCYLCLPSS RSGLLQRRRKWRSQLKAFYDRESENPLEMFETVPVWRRQPVRVLSLFEDIKKELTSLGFLES GSDPGQLKHVVDVTDTVRKDVEEWGPFDLVYGATPPLGHTCDRPPSWYLFQFHRLLQYARPK PGSPRPFFWMFVDNLVLNKEDLDVASRFLEMEPVTIPDVHGGSLQNAVRVWSNIPAIRSRHW ALVSEEELSLLAQNKQSSKLAAKWPTKLVKNCFLPLREYFKYFSTELTSSLGGPSSGAPPPS GGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPG TSTEPSELEDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFD SGETAEATRLKRTARRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERH PIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDN SDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGN LIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILL SDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYID GGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQ EDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASA QSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVD LLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEEN EDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQ SGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKG ILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKE HPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDDSIDNKVLTRS DKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLV ETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHA HDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFF KTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKE SILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIME RSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKY VNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAY NKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLY ETRIDLSQLGGDSPKKKRKVGVDGSSGSETPGTSESATPESRTLVTFKDVFVDFTREEWKLL DTAQQIVYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPSADYKDDDDKAPKKKRKVPKK KRKV
融合タンパク質 9 バリアント 1 DNA 配列 (配列番号 1515)	ATGGGTACCATGCCAAAAAAGAAGAGAAAGGTACCGAAGAAAAAAAGAAAGGTATACAATCA CGATCAGGAGTTCGACCCCCCTAAGGTGTACCCACCAGTGCCTGCAGAGAAGAGGAAGCCAA TCCGGGTGCTGAGCCTGTTTGATGGCATCGCCACCGGCCTGCTGGTGCTGAAGGATCTGGGC ATCCAGGTGGACCGGTACATCGCCTCCGAGGTGTGCGAGGATTCTATCACCGTGGGCATGGT GCGCCACCAGGGCAAGATCATGTATGTGGGCGACGTGCGGTCCGTGACACAGAAGCACATCC AGGAGTGGGGCCCATTCGATCTGGTGATCGGCGGCAGCCCCTGTAATGACCTGTCCATCGTG AACCCTGCAAGGAAGGGACTGTACGAGGGAACCGGCCGGCTGTTCTTTGAGTTTTATAGACT GCTGCACGACGCCAGGCCTAAGGAGGGCGACGATAGACCATTCTTTTGGCTGTTCGAGAATG TGGTGGCTATGGGCGTGAGCGATAAGAGGGACATCTCCAGGTTTCTGGAGTCTAACCCCGTG ATGATCGATGCAAAGGAGGTGTCCGCCGCACACAGAGCCAGGTATTTCTGGGGCAATCTGCC AGGAATGAACAGGCCACTGGCAAGCACCGTGAATGACAAGCTGGAGCTGCAGGAGTGCCTGG AGCACGGAAGGATCGCCAAGTTTTCCAAGGTGCGCACAATCACCACACGGAGCAATTCCATC AAGCAGGGCAAGGATCAGCACTTCCCCGTGTTCATGAACGAGAAGGAGGACATCCTGTGGTG TACCGAGATGGAGAGAGTGTTCGGCTTTCCAGTGCACTACACAGACGTGTCTAACATGAGCA GGCTGGCAAGGCAGCGGCTGCTGGGCAGATCTTGGAGCGTGCCCGTGATCAGGCACCTGTTC GCCCCTCTGAAGGAGTATTTTGCCTGCGTGAGCAGCGGCAACTCCAATGCCAACAGCCGGGG CCCCTCTTTCAGCTCCGGATTGGTGCCTCTGAGCCTGAGGGGCTCCCACATGGCAGCAATCC CCGCCCTGGACCCCGAGGCCGAGCCTAGCATGGACGTGATCCTGGTGGGCTCTAGCGAGCTG TCCTCTAGCGTGTCTCCAGGAACCGGAAGGGATCTGATCGCATACGAGGTGAAGGCCAATCA GCGGAACATCGAGGACATCTGTATCTGCTGTGGCAGCCTGCAGGTGCACACACAGCACCCAC TGTTCGAGGGAGGAATCTGCGCACCCTGTAAGGATAAGTTCCTGGACGCCCTGTTTCTGTAC GACGATGACGGCTACCAGTCCTATTGCTCTATCTGCTGTTCCGGCGAGACCCTGCTGATCTG

	CGGCAATCCAGATTGTACAAGGTGCTATTGTTTTGAGTGCGTGGACTCTCTGGTGGGACCAG GCACCAGCGGAAAGGTGCACGCCATGTCCAACTGGGTGTGCTACCTGTGCCTGCCATCCTCT CGCAGCGGACTGCTGCAGCGGAGAAGGAAGTGGAGATCCCAGCTGAAGGCCTTCTATGATAG GGAGTCTGAGAACCCCCTGGAGATGTTTGAGACCGTGCCAGTGTGGCGCCGGCAGCCCGTGA GGGTGCTGAGCCTGTTCGAGGATATCAAGAAGGAGCTGACATCCCTGGGCTTTCTGGAGTCC GGCTCTGACCCCGGACAGCTGAAGCACGTGGTGGATGTGACCGACACAGTGCGGAAGGATGT GGAGGAGTGGGGCCCTTTCGACCTGGTGTACGGAGCAACCCCTCCACTGGGACACACATGCG ACAGACCCCCTTCTTGGTACCTGTTCCAGTTTCACCGCCTGCTGCAGTATGCAAGGCCAAAG CCAGGCAGCCCTAGACCATTCTTTTGGATGTTCGTGGATAATCTGGTGCTGAACAAGGAGGA TCTGGACGTGGCCAGCAGGTTTCTGGAGATGGAGCCAGTGACCATCCCAGACGTGCACGGCG GCTCCCTGCAGAATGCCGTGCGCGTGTGGTCTAACATCCCTGCCATCAGAAGCAGGCACTGG GCACTGGTGAGCGAGGAGGAGCTGTCCCTGCTGGCCCAGAATAAGCAGAGCAGCAAGCTGGC CGCCAAGTGGCCTACAAAGCTGGTGAAGAACTGCTTCCTGCCACTGCGGGAGTACTTCAAGT ATTTTTCCACCGAGCTGACATCTAGCCTGGGAGGACCCTCCTCTGGCGCCCCACCACCTAGC GGCGGCTCCCCTGCCGGCTCTCCAACCAGCACAGAGGAGGGCACCAGCGAGTCCGCCACACC AGAGTCTGGACCTGGCACCAGCACAGAGCCATCCGAGGGCTCTGCCCCAGGCTCTCCTGCAG GCAGCCCTACCTCCACCGAAGAGGGCACCAGCACAGAGCCTTCTGAGGGCAGCGCCCCAGGC ACCTCTACAGAGCCAAGCGAGCTCGAGGACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGCCATCGGCAC CAACTCTGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACAAGGTGCCCAGCAAGAAATTCAAGG TGCTGGGCAACACCGACCGGCACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGAGCCCTGCTGTTCGAC AGCGGCGAAACAGCCGAGGCCACCCGGCTGAAGAGAACCGCCAGAAGAAGATACACCAGACG GAAGAACCGGATCTGCTATCTGCAAGAGATCTTCAGCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACA GCTTCTTCCACAGACTGGAAGAGTCCTTCCTGGTGGAAGAGGATAAGAAGCACGAGCGGCAC CCCATCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTACCA CCTGAGAAAGAAACTGGTGGACAGCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTATCTGGCCC TGGCCCACATGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATCGAGGGCGACCTGAACCCCGACAAC AGCGACGTGGACAAGCTGTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAAAA CCCCATCAACGCCAGCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCCTGTCTGCCAGACTGAGCAAGAGCA GACGGCTGGAAAATCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAATGGCCTGTTCGGCAAC CTGATTGCCCTGAGCCTGGGCCTGACCCCCAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGA TGCCAAACTGCAGCTGAGCAAGGACACCTACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGA TCGGCGACCAGTACGCCGACCTGTTTCTGGCCGCCAAGAACCTGTCCGACGCCATCCTGCTG AGCGACATCCTGAGAGTGAACACCGAGATCACCAAGGCCCCCCTGAGCGCCTCTATGATCAA GAGATACGACGAGCACCACCAGGACCTGACCCTGCTGAAAGCTCTCGTGCGGCAGCAGCTGC CTGAGAAGTACAAAGAGATTTTCTTCGACCAGAGCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATTGAC GGCGGAGCCAGCCAGGAAGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCTGGAAAAGATGGACGG CACCGAGGAACTGCTCGTGAAGCTGAACAGAGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCG ACAACGGCAGCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGAGAGCTGCACGCCATTCTGCGGCGGCAG GAAGATTTTTACCCATTCCTGAAGGACAACCGGGAAAAGATCGAGAAGATCCTGACCTTCCG CATCCCCTACTACGTGGGCCCTCTGGCCAGGGGAAACAGCAGATTCGCCTGGATGACCAGAA AGAGCGAGGAAACCATCACCCCCTGGAACTTCGAGGAAGTGGTGGACAAGGGCGCTTCCGCC CAGAGCTTCATCGAGCGGATGACCAACTTCGATAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGCTGCC CAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTATAACGAGCTGACCAAAGTGAAATACG TGACCGAGGGAATGAGAAAGCCCGCCTTCCTGAGCGGCGAGCAGAAAAAGGCCATCGTGGAC CTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAAGTGACCGTGAAGCAGCTGAAAGAGGACTACTTCAAGAA AATCGAGTGCTTCGACTCCGTGGAAATCTCCGGCGTGGAAGATCGGTTCAACGCCTCCCTGG GCACATACCACGATCTGCTGAAAATTATCAAGGACAAGGACTTCCTGGACAATGAGGAAAAC GAGGACATTCTGGAAGATATCGTGCTGACCCTGACACTGTTTGAGGACAGAGAGATGATCGA GGAACGGCTGAAAACCTATGCCCACCTGTTCGACGACAAAGTGATGAAGCAGCTGAAGCGGC GGAGATACACCGGCTGGGGCAGGCTGAGCCGGAAGCTGATCAACGGCATCCGGGACAAGCAG TCCGGCAAGACAATCCTGGATTTCCTGAAGTCCGACGGCTTCGCCAACAGAAACTTCATGCA GCTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTTAAAGAGGACATCCAGAAAGCCCAGGTGTCCGGCC AGGGCGATAGCCTGCACGAGCACATTGCCAATCTGGCCGGCAGCCCCGCCATTAAGAAGGGC ATCCTGCAGACAGTGAAGGTGGTGGACGAGCTCGTGAAAGTGATGGGCCGGCACAAGCCCGA GAACATCGTGATCGAAATGGCCAGAGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGACAGAAGAACAGCC GCGAGAGAATGAAGCGGATCGAAGAGGGCATCAAAGAGCTGGGCAGCCAGATCCTGAAAGAA CACCCCGTGGAAAACACCCAGCTGCAGAACGAGAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAATGG GCGGGATATGTACGTGGACCAGGAACTGGACATCAACCGGCTGTCCGACTACGATGTGGACG CCATCGTGCCTCAGAGCTTTCTGAAGGACGACTCCATCGACAACAAGGTGCTGACCAGAAGC GACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGTGCCCTCCGAAGAGGTCGTGAAGAAGATGAAGAA CTACTGGCGGCAGCTGCTGAACGCCAAGCTGATTACCCAGAGAAAGTTCGACAATCTGACCA AGGCCGAGAGAGGCGGCCTGAGCGAACTGGATAAGGCCGGCTTCATCAAGAGACAGCTGGTG

	GAAACCCGGCAGATCACAAAGCACGTGGCACAGATCCTGGACTCCCGGATGAACACTAAGTA CGACGAGAATGACAAGCTGATCCGGGAAGTGAAAGTGATCACCCTGAAGTCCAAGCTGGTGT CCGATTTCCGGAAGGATTTCCAGTTTTACAAAGTGCGCGAGATCAACAACTACCACCACGCC CACGACGCCTACCTGAACGCCGTCGTGGGAACCGCCCTGATCAAAAAGTACCCTAAGCTGGA AAGCGAGTTCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCG AGCAGGAAATCGGCAAGGCTACCGCCAAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATGAACTTTTTC AAGACCGAGATTACCCTGGCCAACGGCGAGATCCGGAAGCGGCCTCTGATCGAGACAAACGG CGAAACCGGGGAGATCGTGTGGGATAAGGGCCGGGATTTTGCCACCGTGCGGAAAGTGCTGA GCATGCCCCAAGTGAATATCGTGAAAAAGACCGAGGTGCAGACAGGCGGCTTCAGCAAAGAG TCTATCCTGCCCAAGAGGAACAGCGATAAGCTGATCGCCAGAAAGAAGGACTGGGACCCTAA GAAGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCACCGTGGCCTATTCTGTGCTGGTGGTGGCCAAAGTGG AAAAGGGCAAGTCCAAGAAACTGAAGAGTGTGAAAGAGCTGCTGGGGATCACCATCATGGAA AGAAGCAGCTTCGAGAAGAATCCCATCGACTTTCTGGAAGCCAAGGGCTACAAAGAAGTGAA AAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCTAAGTACTCCCTGTTCGAGCTGGAAAACGGCCGGAAGA GAATGCTGGCCTCTGCCGGCGAACTGCAGAAGGGAAACGAACTGGCCCTGCCCTCCAAATAT GTGAACTTCCTGTACCTGGCCAGCCACTATGAGAAGCTGAAGGGCTCCCCCGAGGATAATGA GCAGAAACAGCTGTTTGTGGAACAGCACAAGCACTACCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCA GCGAGTTCTCCAAGAGAGTGATCCTGGCCGACGCTAATCTGGACAAAGTGCTGTCCGCCTAC AACAAGCACCGGGATAAGCCCATCAGAGAGCAGGCCGAGAATATCATCCACCTGTTTACCCT GACCAATCTGGGAGCCCCTGCCGCCTTCAAGTACTTTGACACCACCATCGACCGGAAGAGGT ACACCAGCACCAAAGAGGTGCTGGACGCCACCCTGATCCACCAGAGCATCACCGGCCTGTAC GAGACACGGATCGACCTGTCTCAGCTGGGAGGCGACAGCCCCAAGAAGAAGAGAAAGGTGGG AGTCGACGGATCCAGCGGCTCCGAGACCCCAGGCACATCTGAGAGCGCCACCCCTGAGTCCC GGACCCTGGTGACCTTCAAGGATGTATTTGTGGACTTCACCAGGGAGGAGTGGAAGCTGCTG GACACTGCTCAGCAGATCGTGTACAGAAATGTGATGCTGGAGAACTATAAGAACCTGGTTTC CTTGGGTTATCAGCTTACTAAGCCAGATGTGATCCTCCGGTTGGAGAAGGGAGAAGAGCCCA GCGCTGATTACAAAGATGATGACGATAAAGCCCCAAAAAAGAAGAGAAAGGTACCGAAGAAA AAAAGAAAGGTCTGA
融合タンパク質９、バリアント２アミノ酸配列 NLS-NLS-3A-h3L-dCas9-KOX1KRAB-NLS-NLS （配列番号1523）	MPKKKRKVPKKKRKVYNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLGIQV DRYIASEVCEDSITVGMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIVNPA RKGLYEGTGRLFFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPVMID AKEVSAAHRARYFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSIKQG KDQHFPVFMNEKEDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLFAPL KEYFACVSSGNSNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSHMAAIPALDPEAEPSMDVILVGSSELSSS VSPGTGRDLIAYEVKANQRNIEDICICCGSLQVHTQHPLFEGGICAPCKDKFLDALFLYDDD GYQSYCSICCSGETLLICGNPDCTRCYCFECVDSLVGPGTSGKVHAMSNWVCYLCLPSSRSG LLQRRRKWRSQLKAFYDRESENPLEMFETVPVWRRQPVRVLSLFEDIKKELTSLGFLESGSD PGQLKHVVDVTDTVRKDVEEWGPFDLVYGATPPLGHTCDRPPSWYLFQFHRLLQYARPKPGS PRPFFWMFVDNLVLNKEDLDVASRFLEMEPVTIPDVHGGSLQNAVRVWSNIPAIRSRHWALV SEEELSLLAQNKQSSKLAAKWPTKLVKNCFLPLREYFKYFSTELTSSPGGPSSGAPPPSGGS PAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTST EPSELEDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDSGE TAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIF GNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDV DKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIA LSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDI LRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGA SQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDF YPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSF IERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLF KTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDI LEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGK TILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQ TVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPV ENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKN RGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETR QITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDA YLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTE ITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESIL PKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSS FEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNF LYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKH

	RDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETR IDLSQLGGDSPKKKRKVGVDGSSGSETPGTSESATPESRTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTA QQIVYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPSADYKDDDDKAPKKKRKVPKKKRK V
融合タンパク質 9 バリアント 2 DNA 配列 (配列番号 1524)	ATGGGTACCATGCCAAAAAAGAAGAGAAAGGTACCGAAGAAAAAAAGAAAGGTATACAATCA CGATCAGGAGTTCGACCCCCCTAAGGTGTACCCACCAGTGCCTGCAGAGAAGAGGAAGCCAA TCCGGGTGCTGAGCCTGTTTGATGGCATCGCCACCGGCCTGCTGGTGCTGAAGGATCTGGGC ATCCAGGTGGACCGGTACATCGCCTCCGAGGTGTGCGAGGATTCTATCACCGTGGGCATGGT GCGCCACCAGGGCAAGATCATGTATGTGGGCGACGTGCGGTCCGTGACACAGAAGCACATCC AGGAGTGGGGCCCATTCGATCTGGTGATCGGCGGCAGCCCCTGTAATGACCTGTCCATCGTG AACCCTGCAAGGAAGGGACTGTACGAGGGAACCGGCCGGCTGTTCTTTGAGTTTTATAGACT GCTGCACGACGCCAGGCCTAAGGAGGGCGACGATAGACCATTCTTTTGGCTGTTCGAGAATG TGGTGGCTATGGGCGTGAGCGATAAGAGGGACATCTCCAGGTTTCTGGAGTCTAACCCCGTG ATGATCGATGCAAAGGAGGTGTCCGCCGCACACAGAGCCAGGTATTTCTGGGGCAATCTGCC AGGAATGAACAGGCCACTGGCAAGCACCGTGAATGACAAGCTGGAGCTGCAGGAGTGCCTGG AGCACGGAAGGATCGCCAAGTTTTCCAAGGTGCGCACAATCACCACACGGAGCAATTCCATC AAGCAGGGCAAGGATCAGCACTTCCCCGTGTTCATGAACGAGAAGGAGGACATCCTGTGGTG TACCGAGATGGAGAGAGTGTTCGGCTTTCCAGTGCACTACACAGACGTGTCTAACATGAGCA GGCTGGCAAGGCAGCGGCTGCTGGGCAGATCTTGGAGCGTGCCCGTGATCAGGCACCTGTTC GCCCCTCTGAAGGAGTATTTTGCCTGCGTGAGCAGCGGCAACTCCAATGCCAACAGCCGGGG CCCCTCTTTCAGCTCCGGATTGGTGCCTCTGAGCCTGAGGGGCTCCCACATGGCAGCAATCC CCGCCCTGGACCCCGAGGCCGAGCCTAGCATGGACGTGATCCTGGTGGGCTCTAGCGAGCTG TCCTCTAGCGTGTCTCCAGGAACCGGAAGGGATCTGATCGCATACGAGGTGAAGGCCAATCA GCGGAACATCGAGGACATCTGTATCTGCTGTGGCAGCCTGCAGGTGCACACACAGCACCCAC TGTTCGAGGGAGGAATCTGCGCACCCTGTAAGGATAAGTTCCTGGACGCCCTGTTTCTGTAC GACGATGACGGCTACCAGTCCTATTGCTCTATCTGCTGTTCCGGCGAGACCCTGCTGATCTG CGGCAATCCAGATTGTACAAGGTGCTATTGTTTTGAGTGCGTGGACTCTCTGGTGGGACCAG GCACCAGCGGAAAGGTGCACGCCATGTCCAACTGGGTGTGCTACCTGTGCCTGCCATCCTCT CGCAGCGGACTGCTGCAGCGGAGAAGGAAGTGGAGATCCCAGCTGAAGGCCTTCTATGATAG GGAGTCTGAGAACCCCCTGGAGATGTTTGAGACCGTGCCAGTGTGGCGCCGGCAGCCCGTGA GGGTGCTGAGCCTGTTCGAGGATATCAAGAAGGAGCTGACATCCCTGGGCTTTCTGGAGTCC GGCTCTGACCCCGGACAGCTGAAGCACGTGGTGGATGTGACCGACACAGTGCGGAAGGATGT GGAGGAGTGGGGCCCTTTCGACCTGGTGTACGGAGCAACCCCTCCACTGGGACACACATGCG ACAGACCCCCTTCTTGGTACCTGTTCCAGTTTCACCGCCTGCTGCAGTATGCAAGGCCAAAG CCAGGCAGCCCTAGACCATTCTTTTGGATGTTCGTGGATAATCTGGTGCTGAACAAGGAGGA TCTGGACGTGGCCAGCAGGTTTCTGGAGATGGAGCCAGTGACCATCCCAGACGTGCACGGCG GCTCCCTGCAGAATGCCGTGCGCGTGTGGTCTAACATCCCTGCCATCAGAAGCAGGCACTGG GCACTGGTGAGCGAGGAGGAGCTGTCCCTGCTGGCCCAGAATAAGCAGAGCAGCAAGCTGGC CGCCAAGTGGCCTACAAAGCTGGTGAAGAACTGCTTCCTGCCACTGCGGGAGTACTTCAAGT ATTTTTCCACCGAGCTGACATCTAGCCCCGGAGGACCCTCCTCTGGCGCCCCACCACCTAGC GGCGGCTCCCCTGCCGGCTCTCCAACCAGCACAGAGGAGGGCACCAGCGAGTCCGCCACACC AGAGTCTGGACCTGGCACCAGCACAGAGCCATCCGAGGGCTCTGCCCCAGGCTCTCCTGCAG GCAGCCCTACCTCCACCGAAGAGGGCACCAGCACAGAGCCTTCTGAGGGCAGCGCCCCAGGC ACCTCTACAGAGCCAAGCGAGCTCGAGGACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGCCATCGGCAC CAACTCTGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACAAGGTGCCCAGCAAGAAATTCAAGG TGCTGGGCAACACCGACCGGCACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGAGCCCTGCTGTTCGAC AGCGGCGAAACAGCCGAGGCCACCCGGCTGAAGAGAACCGCCAGAAGAAGATACACCAGACG GAAGAACCGGATCTGCTATCTGCAAGAGATCTTCAGCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACA GCTTCTTCCACAGACTGGAAGAGTCCTTCCTGGTGGAAGAGGATAAGAAGCACGAGCGGCAC CCCATCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTACCA CCTGAGAAAGAAACTGGTGGACAGCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTATCTGGCCC TGGCCCACATGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATCGAGGGCGACCTGAACCCCGACAAC AGCGACGTGGACAAGCTGTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAAAA CCCCATCAACGCCAGCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCCTGTCTGCCAGACTGAGCAAGAGCA GACGGCTGGAAAATCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAATGGCCTGTTCGGCAAC CTGATTGCCCTGAGCCTGGGCCTGACCCCCAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGA TGCCAAACTGCAGCTGAGCAAGGACACCTACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGA TCGGCGACCAGTACGCCGACCTGTTTCTGGCCGCCAAGAACCTGTCCGACGCCATCCTGCTG AGCGACATCCTGAGAGTGAACACCGAGATCACCAAGGCCCCCCTGAGCGCCTCTATGATCAA GAGATACGACGAGCACCACCAGGACCTGACCCTGCTGAAAGCTCTCGTGCGGCAGCAGCTGC CTGAGAAGTACAAAGAGATTTTCTTCGACCAGAGCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATTGAC GGCGGAGCCAGCCAGGAAGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCTGGAAAAGATGGACGG

	CACCGAGGAACTGCTCGTGAAGCTGAACAGAGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCG ACAACGGCAGCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGAGAGCTGCACGCCATTCTGCGGCGGCAG GAAGATTTTTACCCATTCCTGAAGGACAACCGGGAAAAGATCGAGAAGATCCTGACCTTCCG CATCCCCTACTACGTGGGCCCTCTGGCCAGGGGAAACAGCAGATTCGCCTGGATGACCAGAA AGAGCGAGGAAACCATCACCCCCTGGAACTTCGAGGAAGTGGTGGACAAGGGCGCTTCCGCC CAGAGCTTCATCGAGCGGATGACCAACTTCGATAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGCTGCC CAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTATAACGAGCTGACCAAAGTGAAATACG TGACCGAGGGAATGAGAAAGCCCGCCTTCCTGAGCGGCGAGCAGAAAAAGGCCATCGTGGAC CTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAAGTGACCGTGAAGCAGCTGAAAGAGGACTACTTCAAGAA AATCGAGTGCTTCGACTCCGTGGAAATCTCCGGCGTGGAAGATCGGTTCAACGCCTCCCTGG GCACATACCACGATCTGCTGAAAATTATCAAGGACAAGGACTTCCTGGACAATGAGGAAAAC GAGGACATTCTGGAAGATATCGTGCTGACCCTGACACTGTTTGAGGACAGAGAGATGATCGA GGAACGGCTGAAAACCTATGCCCACCTGTTCGACGACAAAGTGATGAAGCAGCTGAAGCGGC GGAGATACACCGGCTGGGGCAGGCTGAGCCGGAAGCTGATCAACGGCATCCGGGACAAGCAG TCCGGCAAGACAATCCTGGATTTCCTGAAGTCCGACGGCTTCGCCAACAGAAACTTCATGCA GCTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTTAAAGAGGACATCCAGAAAGCCCAGGTGTCCGGCC AGGGCGATAGCCTGCACGAGCACATTGCCAATCTGGCCGGCAGCCCCGCCATTAAGAAGGGC ATCCTGCAGACAGTGAAGGTGGTGGACGAGCTCGTGAAAGTGATGGGCCGGCACAAGCCCGA GAACATCGTGATCGAAATGGCCAGAGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGACAGAAGAACAGCC GCGAGAGAATGAAGCGGATCGAAGAGGGCATCAAAGAGCTGGGCAGCCAGATCCTGAAAGAA CACCCCGTGGAAAACACCCAGCTGCAGAACGAGAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAATGG GCGGGATATGTACGTGGACCAGGAACTGGACATCAACCGGCTGTCCGACTACGATGTGGACG CCATCGTGCCTCAGAGCTTTCTGAAGGACGACTCCATCGACAACAAGGTGCTGACCAGAAGC GACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGTGCCCTCCGAAGAGGTCGTGAAGAAGATGAAGAA CTACTGGCGGCAGCTGCTGAACGCCAAGCTGATTACCCAGAGAAAGTTCGACAATCTGACCA AGGCCGAGAGAGGCGGCCTGAGCGAACTGGATAAGGCCGGCTTCATCAAGAGACAGCTGGTG GAAACCCGGCAGATCACAAAGCACGTGGCACAGATCCTGGACTCCCGGATGAACACTAAGTA CGACGAGAATGACAAGCTGATCCGGGAAGTGAAAGTGATCACCCTGAAGTCCAAGCTGGTGT CCGATTTCCGGAAGGATTTCCAGTTTTACAAAGTGCGCGAGATCAACAACTACCACCACGCC CACGACGCCTACCTGAACGCCGTCGTGGGAACCGCCCTGATCAAAAAGTACCCTAAGCTGGA AAGCGAGTTCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCG AGCAGGAAATCGGCAAGGCTACCGCCAAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATGAACTTTTTC AAGACCGAGATTACCCTGGCCAACGGCGAGATCCGGAAGCGGCCTCTGATCGAGACAAACGG CGAAACCGGGGAGATCGTGTGGGATAAGGGCCGGGATTTTGCCACCGTGCGGAAAGTGCTGA GCATGCCCCAAGTGAATATCGTGAAAAAGACCGAGGTGCAGACAGGCGGCTTCAGCAAAGAG TCTATCCTGCCCAAGAGGAACAGCGATAAGCTGATCGCCAGAAAGAAGGACTGGGACCCTAA GAAGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCACCGTGGCCTATTCTGTGCTGGTGGTGGCCAAAGTGG AAAAGGGCAAGTCCAAGAAACTGAAGAGTGTGAAAGAGCTGCTGGGGATCACCATCATGGAA AGAAGCAGCTTCGAGAAGAATCCCATCGACTTTCTGGAAGCCAAGGGCTACAAAGAAGTGAA AAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCTAAGTACTCCCTGTTCGAGCTGGAAAACGGCCGGAAGA GAATGCTGGCCTCTGCCGGCGAACTGCAGAAGGGAAACGAACTGGCCCTGCCCTCCAAATAT GTGAACTTCCTGTACCTGGCCAGCCACTATGAGAAGCTGAAGGGCTCCCCCGAGGATAATGA GCAGAAACAGCTGTTTGTGGAACAGCACAAGCACTACCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCA GCGAGTTCTCCAAGAGAGTGATCCTGGCCGACGCTAATCTGGACAAAGTGCTGTCCGCCTAC AACAAGCACCGGGATAAGCCCATCAGAGAGCAGGCCGAGAATATCATCCACCTGTTTACCCT GACCAATCTGGGAGCCCCTGCCGCCTTCAAGTACTTTGACACCACCATCGACCGGAAGAGGT ACACCAGCACCAAAGAGGTGCTGGACGCCACCCTGATCCACCAGAGCATCACCGGCCTGTAC GAGACACGGATCGACCTGTCTCAGCTGGGAGGCGACAGCCCCAAGAAGAAGAGAAAGGTGGG AGTCGACGGATCCAGCGGCTCCGAGACCCCAGGCACATCTGAGAGCGCCACCCCTGAGTCCC GGACCCTGGTGACCTTCAAGGATGTATTTGTGGACTTCACCAGGGAGGAGTGGAAGCTGCTG GACACTGCTCAGCAGATCGTGTACAGAAATGTGATGCTGGAGAACTATAAGAACCTGGTTTC CTTGGGTTATCAGCTTACTAAGCCAGATGTGATCCTCCGGTTGGAGAAGGGAGAAGAGCCCA GCGCTGATTACAAAGATGATGACGATAAAGCCCCAAAAAAGAAGAGAAAGGTACCGAAGAAA AAAAGAAAGGTCTGA
融合タンパク質 10、アミノ酸配列 NLS-NLS-3A-h3L-dCas9-ZFP-28-NLS-NLS (配列番号1516)	MGTMPKKKRKVPKKKRKVYNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLG IQVDRYIASEVCEDSITVGMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIV NPARKGLYEGTGRLFFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPV MIDAKEVSAAHRARYFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSI KQGKDQHFPVFMNEKEDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLF APLKEYFACVSSGNSNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSHMAAIPALDPEAEPSMDVILVGSSEL SSSVSPGTGRDLIAYEVKANQRNIEDICICCGSLQVHTQHPLFEGGICAPCKDKFLDALFLY DDDGYQSYCSICCSGETLLICGNPDCTRCYCFECVDSLVGPGTSGKVHAMSNWVCYLCLPSS

	RSGLLQRRRKWRSQLKAFYDRESENPLEMFETVPVWRRQPVRVLSLFEDIKKELTSLGFLES GSDPGQLKHVVDVTDTVRKDVEEWGPFDLVYGATPPLGHTCDRPPSWYLFQFHRLLQYARPK PGSPRPFFWMFVDNLVLNKEDLDVASRFLEMEPVTIPDVHGGSLQNAVRVWSNIPAIRSRHW ALVSEEELSLLAQNKQSSKLAAKWPTKLVKNCFLPLREYFKYFSTELTSSLGGPSSGAPPPS GGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPG TSTEPSELEDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFD SGETAEATRLKRTARRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERH PIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDN SDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGN LIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILL SDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYID GGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQ EDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASA QSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVD LLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEEN EDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQ SGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKG ILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKE HPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDDSIDNKVLTRS DKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLV ETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHA HDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFF KTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKE SILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIME RSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKY VNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAY NKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLY ETRIDLSQLGGDSPKKKRKVGVDGSSGSETPGTSESATPESTGNKKLEAVGTGIEPKAMSQG LVTFGDVAVDFSQEEWEWLNPIQRNLYRKVMLENYRNLASLGLCVSKPDVISSLEQGKEPWS ADYKDDDDKAPKKKRKVPKKKRKV
融合タンパク質 10、DNA配列 (配列番号1517)	ATGGGTACCATGCCAAAAAAGAAGAGAAAGGTACCGAAGAAAAAAAGAAAGGTATACAATCA CGATCAGGAGTTCGACCCCCCTAAGGTGTACCCACCAGTGCCTGCAGAGAAGAGGAAGCCAA TCCGGGTGCTGAGCCTGTTTGATGGCATCGCCACCGGCCTGCTGGTGCTGAAGGATCTGGGC ATCCAGGTGGACCGGTACATCGCCTCCGAGGTGTGCGAGGATTCTATCACCGTGGGCATGGT GCGCCACCAGGGCAAGATCATGTATGTGGGCGACGTGCGGTCCGTGACACAGAAGCACATCC AGGAGTGGGGCCCATTCGATCTGGTGATCGGCGGCAGCCCCTGTAATGACCTGTCCATCGTG AACCCTGCAAGGAAGGGACTGTACGAGGGAACCGGCCGGCTGTTCTTTGAGTTTTATAGACT GCTGCACGACGCCAGGCCTAAGGAGGGCGACGATAGACCATTCTTTTGGCTGTTCGAGAATG TGGTGGCTATGGGCGTGAGCGATAAGAGGGACATCTCCAGGTTTCTGGAGTCTAACCCCGTG ATGATCGATGCAAAGGAGGTGTCCGCCGCACACAGAGCCAGGTATTTCTGGGGCAATCTGCC AGGAATGAACAGGCCACTGGCAAGCACCGTGAATGACAAGCTGGAGCTGCAGGAGTGCCTGG AGCACGGAAGGATCGCCAAGTTTTCCAAGGTGCGCACAATCACCACACGGAGCAATTCCATC AAGCAGGGCAAGGATCAGCACTTCCCCGTGTTCATGAACGAGAAGGAGGACATCCTGTGGTG TACCGAGATGGAGAGAGTGTTCGGCTTTCCAGTGCACTACACAGACGTGTCTAACATGAGCA GGCTGGCAAGGCAGCGGCTGCTGGGCAGATCTTGGAGCGTGCCCGTGATCAGGCACCTGTTC GCCCCTCTGAAGGAGTATTTTGCCTGCGTGAGCAGCGGCAACTCCAATGCCAACAGCCGGGG CCCCTCTTTCAGCTCCGGATTGGTGCCTCTGAGCCTGAGGGGCTCCCACATGGCAGCAATCC CCGCCCTGGACCCCGAGGCCGAGCCTAGCATGGACGTGATCCTGGTGGGCTCTAGCGAGCTG TCCTCTAGCGTGTCTCCAGGAACCGGAAGGGATCTGATCGCATACGAGGTGAAGGCCAATCA GCGGAACATCGAGGACATCTGTATCTGCTGTGGCAGCCTGCAGGTGCACACACAGCACCCAC TGTTCGAGGGAGGAATCTGCGCACCCTGTAAGGATAAGTTCCTGGACGCCCTGTTTCTGTAC GACGATGACGGCTACCAGTCCTATTGCTCTATCTGCTGTTCCGGCGAGACCCTGCTGATCTG CGGCAATCCAGATTGTACAAGGTGCTATTGTTTTGAGTGCGTGGACTCTCTGGTGGGACCAG GCACCAGCGGAAAGGTGCACGCCATGTCCAACTGGGTGTGCTACCTGTGCCTGCCATCCTCT CGCAGCGGACTGCTGCAGCGGAGAAGGAAGTGGAGATCCCAGCTGAAGGCCTTCTATGATAG GGAGTCTGAGAACCCCCTGGAGATGTTTGAGACCGTGCCAGTGTGGCGCCGGCAGCCCGTGA GGGTGCTGAGCCTGTTCGAGGATATCAAGAAGGAGCTGACATCCCTGGGCTTTCTGGAGTCC GGCTCTGACCCCGGACAGCTGAAGCACGTGGTGGATGTGACCGACACAGTGCGGAAGGATGT GGAGGAGTGGGGCCCTTTCGACCTGGTGTACGGAGCAACCCCTCCACTGGGACACACATGCG ACAGACCCCCTTCTTGGTACCTGTTCCAGTTTCACCGCCTGCTGCAGTATGCAAGGCCAAAG CCAGGCAGCCCTAGACCATTCTTTTGGATGTTCGTGGATAATCTGGTGCTGAACAAGGAGGA TCTGGACGTGGCCAGCAGGTTTCTGGAGATGGAGCCAGTGACCATCCCAGACGTGCACGGCG

	GCTCCCTGCAGAATGCCGTGCGCGTGTGGTCTAACATCCCTGCCATCAGAAGCAGGCACTGG GCACTGGTGAGCGAGGAGGAGCTGTCCCTGCTGGCCCAGAATAAGCAGAGCAGCAAGCTGGC CGCCAAGTGGCCTACAAAGCTGGTGAAGAACTGCTTCCTGCCACTGCGGGAGTACTTCAAGT ATTTTTCCACCGAGCTGACATCTAGCCTGGGAGGACCCTCCTCTGGCGCCCCACCACCTAGC GGCGGCTCCCCTGCCGGCTCTCCAACCAGCACAGAGGAGGGCACCAGCGAGTCCGCCACACC AGAGTCTGGACCTGGCACCAGCACAGAGCCATCCGAGGGCTCTGCCCCGGGCTCTCCTGCAG GCAGCCCTACCTCCACCGAAGAGGGCACCAGCACAGAGCCTTCTGAGGGCAGCGCCCCAGGC ACCTCTACAGAGCCAAGCGAGCTCGAGGACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGCCATCGGCAC CAACTCTGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACAAGGTGCCCAGCAAGAAATTCAAGG TGCTGGGCAACACCGACCGGCACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGAGCCCTGCTGTTCGAC AGCGGCGAAACAGCCGAGGCCACCCGGCTGAAGAGAACCGCCAGAAGAAGATACACCAGACG GAAGAACCGGATCTGCTATCTGCAAGAGATCTTCAGCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACA GCTTCTTCCACAGACTGGAAGAGTCCTTCCTGGTGGAAGAGGATAAGAAGCACGAGCGGCAC CCCATCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTACCA CCTGAGAAAGAAACTGGTGGACAGCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTATCTGGCCC TGGCCCACATGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATCGAGGGCGACCTGAACCCCGACAAC AGCGACGTGGACAAGCTGTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAAAA CCCCATCAACGCCAGCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCCTGTCTGCCAGACTGAGCAAGAGCA GACGGCTGGAAAATCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAATGGCCTGTTCGGCAAC CTGATTGCCCTGAGCCTGGGCCTGACCCCCAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGA TGCCAAACTGCAGCTGAGCAAGGACACCTACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGA TCGGCGACCAGTACGCCGACCTGTTTCTGGCCGCCAAGAACCTGTCCGACGCCATCCTGCTG AGCGACATCCTGAGAGTGAACACCGAGATCACCAAGGCCCCCCTGAGCGCCTCTATGATCAA GAGATACGACGAGCACCACCAGGACCTGACCCTGCTGAAAGCTCTCGTGCGGCAGCAGCTGC CTGAGAAGTACAAAGAGATTTTCTTCGACCAGAGCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATTGAC GGCGGAGCCAGCCAGGAAGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCTGGAAAAGATGGACGG CACCGAGGAACTGCTCGTGAAGCTGAACAGAGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCG ACAACGGCAGCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGAGAGCTGCACGCCATTCTGCGGCGGCAG GAAGATTTTTACCCATTCCTGAAGGACAACCGGGAAAAGATCGAGAAGATCCTGACCTTCCG CATCCCCTACTACGTGGGCCCTCTGGCCAGGGGAAACAGCAGATTCGCCTGGATGACCAGAA AGAGCGAGGAAACCATCACCCCCTGGAACTTCGAGGAAGTGGTGGACAAGGGCGCTTCCGCC CAGAGCTTCATCGAGCGGATGACCAACTTCGATAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGCTGCC CAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTATAACGAGCTGACCAAAGTGAAATACG TGACCGAGGGAATGAGAAAGCCCGCCTTCCTGAGCGGCGAGCAGAAAAAGGCCATCGTGGAC CTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAAGTGACCGTGAAGCAGCTGAAAGAGGACTACTTCAAGAA AATCGAGTGCTTCGACTCCGTGGAAATCTCCGGCGTGGAAGATCGGTTCAACGCCTCCCTGG GCACATACCACGATCTGCTGAAAATTATCAAGGACAAGGACTTCCTGGACAATGAGGAAAAC GAGGACATTCTGGAAGATATCGTGCTGACCCTGACACTGTTTGAGGACAGAGAGATGATCGA GGAACGGCTGAAAACCTATGCCCACCTGTTCGACGACAAAGTGATGAAGCAGCTGAAGCGGC GGAGATACACCGGCTGGGGCAGGCTGAGCCGGAAGCTGATCAACGGCATCCGGGACAAGCAG TCCGGCAAGACAATCCTGGATTTCCTGAAGTCCGACGGCTTCGCCAACAGAAACTTCATGCA GCTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTTAAAGAGGACATCCAGAAAGCCCAGGTGTCCGGCC AGGGCGATAGCCTGCACGAGCACATTGCCAATCTGGCCGGCAGCCCCGCCATTAAGAAGGGC ATCCTGCAGACAGTGAAGGTGGTGGACGAGCTCGTGAAAGTGATGGGCCGGCACAAGCCCGA GAACATCGTGATCGAAATGGCCAGAGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGACAGAAGAACAGCC GCGAGAGAATGAAGCGGATCGAAGAGGGCATCAAAGAGCTGGGCAGCCAGATCCTGAAAGAA CACCCCGTGGAAAACACCCAGCTGCAGAACGAGAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAATGG GCGGGATATGTACGTGGACCAGGAACTGGACATCAACCGGCTGTCCGACTACGATGTGGACG CCATCGTGCCTCAGAGCTTTCTGAAGGACGACTCCATCGACAACAAGGTGCTGACCAGAAGC GACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGTGCCCTCCGAAGAGGTCGTGAAGAAGATGAAGAA CTACTGGCGGCAGCTGCTGAACGCCAAGCTGATTACCCAGAGAAAGTTCGACAATCTGACCA AGGCCGAGAGAGGCGGCCTGAGCGAACTGGATAAGGCCGGCTTCATCAAGAGACAGCTGGTG GAAACCCGGCAGATCACAAAGCACGTGGCACAGATCCTGGACTCCCGGATGAACACTAAGTA CGACGAGAATGACAAGCTGATCCGGGAAGTGAAAGTGATCACCCTGAAGTCCAAGCTGGTGT CCGATTTCCGGAAGGATTTCCAGTTTTACAAAGTGCGCGAGATCAACAACTACCACCACGCC CACGACGCCTACCTGAACGCCGTCGTGGGAACCGCCCTGATCAAAAAGTACCCTAAGCTGGA AAGCGAGTTCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCG AGCAGGAAATCGGCAAGGCTACCGCCAAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATGAACTTTTTC AAGACCGAGATTACCCTGGCCAACGGCGAGATCCGGAAGCGGCCTCTGATCGAGACAAACGG CGAAACCGGGGAGATCGTGTGGGATAAGGGCCGGGATTTTGCCACCGTGCGGAAAGTGCTGA GCATGCCCCAAGTGAATATCGTGAAAAAGACCGAGGTGCAGACAGGCGGCTTCAGCAAAGAG TCTATCCTGCCCAAGAGGAACAGCGATAAGCTGATCGCCAGAAAGAAGGACTGGGACCCTAA

	GAAGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCACCGTGGCCTATTCTGTGCTGGTGGTGGCCAAAGTGG AAAAGGGCAAGTCCAAGAAACTGAAGAGTGTGAAAGAGCTGCTGGGGATCACCATCATGGAA AGAAGCAGCTTCGAGAAGAATCCCATCGACTTTCTGGAAGCCAAGGGCTACAAAGAAGTGAA AAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCTAAGTACTCCCTGTTCGAGCTGGAAAACGGCCGGAAGA GAATGCTGGCCTCTGCCGGCGAACTGCAGAAGGGAAACGAACTGGCCCTGCCCTCCAAATAT GTGAACTTCCTGTACCTGGCCAGCCACTATGAGAAGCTGAAGGGCTCCCCCGAGGATAATGA GCAGAAACAGCTGTTTGTGGAACAGCACAAGCACTACCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCA GCGAGTTCTCCAAGAGAGTGATCCTGGCCGACGCTAATCTGGACAAAGTGCTGTCCGCCTAC AACAAGCACCGGGATAAGCCCATCAGAGAGCAGGCCGAGAATATCATCCACCTGTTTACCCT GACCAATCTGGGAGCCCCTGCCGCCTTCAAGTACTTTGACACCACCATCGACCGGAAGAGGT ACACCAGCACCAAAGAGGTGCTGGACGCCACCCTGATCCACCAGAGCATCACCGGCCTGTAC GAGACACGGATCGACCTGTCTCAGCTGGGAGGCGACAGCCCCAAGAAGAAGAGAAAGGTGGG AGTCGACGGATCCAGCGGCTCCGAGACCCCAGGCACATCTGAGAGCGCCACCCCTGAGTCCA CCGGTAACAAAAAGCTTGAGGCCGTCGGAACCGGAATCGAACCAAAAGCAATGTCCCAGGGT TTGGTGACATTTGGCGACGTGGCTGTCGATTTTTCCCAGGAAGAGTGGGAGTGGCTCAATCC TATCCAGAGGAACTTGTACCGGAAGGTGATGCTGGAGAATTATAGAAATTTGGCATCACTGG GGTTGTGCGTTAGCAAACCAGATGTTATATCTTCCCTGGAACAGGGAAAGGAGCCCTGGAGC GCTGATTACAAAGATGATGACGATAAAGCCCCCAAGAAGAAAAGGAAGGTCCCAAAGAAAAA AAGAAAGGTGTGA
融合タンパク質 11、アミノ酸配列 NLS-NLS-3A-h3L-dCas9-ZIM3-NLS-NLS (配列番号 1518)	MGTMPKKKRKVPKKKRKVYNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLG IQVDRYIASEVCEDSITVGMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIV NPARKGLYEGTGRLFFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPV MIDAKEVSAAHRARYFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSI KQGKDQHFPVFMNEKEDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLF APLKEYFACVSSGNSNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSHMAAIPALDPEAEPSMDVILVGSSEL SSSVSPGTGRDLIAYEVKANQRNIEDICICCGSLQVHTQHPLFEGGICAPCKDKFLDALFLY DDDGYQSYCSICCSGETLLICGNPDCTRCYCFECVDSLVGPGTSGKVHAMSNWVCYLCLPSS RSGLLQRRRKWRSQLKAFYDRESENPLEMFETVPVWRRQPVRVLSLFEDIKKELTSLGFLES GSDPGQLKHVVDVTDTVRKDVEEWGPFDLVYGATPPLGHTCDRPPSWYLFQFHRLLQYARPK PGSPRPFFWMFVDNLVLNKEDLDVASRFLEMEPVTIPDVHGGSLQNAVRVWSNIPAIRSRHW ALVSEEELSLLAQNKQSSKLAAKWPTKLVKNCFLPLREYFKYFSTELTSSLGGPSSGAPPPS GGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPG TSTEPSELEDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFD SGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERH PIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDN SDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGN LIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILL SDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYID GGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQ EDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASA QSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVD LLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEEN EDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQ SGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKG ILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKE HPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDDSIDNKVLTRS DKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLV ETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHA HDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFF KTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKE SILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIME RSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKY VNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAY NKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLY ETRIDLSQLGGDSPKKKRKVGVDGSSGSETPGTSESATPESTGMNNSQGRVTFEDVTVNFTQ GEWQRLNPEQRNLYRDVMLENYSNLVSVGQGETTKPDVILRLEQGKEPWLEEEEVLGSGRAE KNGDIGGQIWKPKDVKESLSADYKDDDDKAPKKKRKVPKKKRKV
融合タンパク質 11、DNA 配列 (配列番号 1519)	ATGGGTACCATGCCAAAAAAGAAGAGAAAGGTACCGAAGAAAAAAAGAAAGGTATACAATCA CGATCAGGAGTTCGACCCCCCTAAGGTGTACCCACCAGTGCCTGCAGAGAAGAGGAAGCCAA TCCGGGTGCTGAGCCTGTTTGATGGCATCGCCACCGGCCTGCTGGTGCTGAAGGATCTGGGC ATCCAGGTGGACCGGTACATCGCCTCCGAGGTGTGCGAGGATTCTATCACCGTGGGCATGGT GCGCCACCAGGGCAAGATCATGTATGTGGGCGACGTGCGGTCCGTGACACAGAAGCACATCC

	AGGAGTGGGGCCCATTCGATCTGGTGATCGGCGGCAGCCCCTGTAATGACCTGTCCATCGTG AACCCTGCAAGGAAGGGACTGTACGAGGGAACCGGCCGGCTGTTCTTTGAGTTTTATAGACT GCTGCACGACGCCAGGCCTAAGGAGGGCGACGATAGACCATTCTTTTGGCTGTTCGAGAATG TGGTGGCTATGGGCGTGAGCGATAAGAGGGACATCTCCAGGTTTCTGGAGTCTAACCCCGTG ATGATCGATGCAAAGGAGGTGTCCGCCGCACACAGAGCCAGGTATTTCTGGGGCAATCTGCC AGGAATGAACAGGCCACTGGCAAGCACCGTGAATGACAAGCTGGAGCTGCAGGAGTGCCTGG AGCACGGAAGGATCGCCAAGTTTTCCAAGGTGCGCACAATCACCACACGGAGCAATTCCATC AAGCAGGGCAAGGATCAGCACTTCCCCGTGTTCATGAACGAGAAGGAGGACATCCTGTGGTG TACCGAGATGGAGAGAGTGTTCGGCTTTCCAGTGCACTACACAGACGTGTCTAACATGAGCA GGCTGGCAAGGCAGCGGCTGCTGGGCAGATCTTGGAGCGTGCCCGTGATCAGGCACCTGTTC GCCCCTCTGAAGGAGTATTTTGCCTGCGTGAGCAGCGGCAACTCCAATGCCAACAGCCGGGG CCCCTCTTTCAGCTCCGGATTGGTGCCTCTGAGCCTGAGGGGCTCCCACATGGCAGCAATCC CCGCCCTGGACCCCGAGGCCGAGCCTAGCATGGACGTGATCCTGGTGGGCTCTAGCGAGCTG TCCTCTAGCGTGTCTCCAGGAACCGGAAGGGATCTGATCGCATACGAGGTGAAGGCCAATCA GCGGAACATCGAGGACATCTGTATCTGCTGTGGCAGCCTGCAGGTGCACACACAGCACCCAC TGTTCGAGGGAGGAATCTGCGCACCCTGTAAGGATAAGTTCCTGGACGCCCTGTTTCTGTAC GACGATGACGGCTACCAGTCCTATTGCTCTATCTGCTGTTCCGGCGAGACCCTGCTGATCTG CGGCAATCCAGATTGTACAAGGTGCTATTGTTTTGAGTGCGTGGACTCTCTGGTGGGACCAG GCACCAGCGGAAAGGTGCACGCCATGTCCAACTGGGTGTGCTACCTGTGCCTGCCATCCTCT CGCAGCGGACTGCTGCAGCGGAGAAGGAAGTGGAGATCCCAGCTGAAGGCCTTCTATGATAG GGAGTCTGAGAACCCCCTGGAGATGTTTGAGACCGTGCCAGTGTGGCGCCGGCAGCCCGTGA GGGTGCTGAGCCTGTTCGAGGATATCAAGAAGGAGCTGACATCCCTGGGCTTTCTGGAGTCC GGCTCTGACCCCGGACAGCTGAAGCACGTGGTGGATGTGACCGACACAGTGCGGAAGGATGT GGAGGAGTGGGGCCCTTTCGACCTGGTGTACGGAGCAACCCCTCCACTGGGACACACATGCG ACAGACCCCCTTCTTGGTACCTGTTCCAGTTTCACCGCCTGCTGCAGTATGCAAGGCCAAAG CCAGGCAGCCCTAGACCATTCTTTTGGATGTTCGTGGATAATCTGGTGCTGAACAAGGAGGA TCTGGACGTGGCCAGCAGGTTTCTGGAGATGGAGCCAGTGACCATCCCAGACGTGCACGGCG GCTCCCTGCAGAATGCCGTGCGCGTGTGGTCTAACATCCCTGCCATCAGAAGCAGGCACTGG GCACTGGTGAGCGAGGAGGAGCTGTCCCTGCTGGCCCAGAATAAGCAGAGCAGCAAGCTGGC CGCCAAGTGGCCTACAAAGCTGGTGAAGAACTGCTTCCTGCCACTGCGGGAGTACTTCAAGT ATTTTTCCACCGAGCTGACATCTAGCCTGGGAGGACCCTCCTCTGGCGCCCCACCACCTAGC GGCGGCTCCCCTGCCGGCTCTCCAACCAGCACAGAGGAGGGCACCAGCGAGTCCGCCACACC AGAGTCTGGACCTGGCACCAGCACAGAGCCATCCGAGGGCTCTGCCCCAGGCTCTCCTGCAG GCAGCCCTACCTCCACCGAAGAGGGCACCAGCACAGAGCCTTCTGAGGGCAGCGCCCCAGGC ACCTCTACAGAGCCAAGCGAGCTCGAGGACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGCCATCGGCAC CAACTCTGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACAAGGTGCCCAGCAAGAAATTCAAGG TGCTGGGCAACACCGACCGGCACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGAGCCCTGCTGTTCGAC AGCGGCGAAACAGCCGAGGCCACCCGGCTGAAGAGAACCGCCAGAAGAAGATACCAGACG GAAGAACCGGATCTGCTATCTGCAAGAGATCTTCAGCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACA GCTTCTTCCACAGACTGGAAGAGTCCTTCCTGGTGGAAGAGGATAAGAAGCACGAGCGGCAC CCCATCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTACCA CCTGAGAAAGAAACTGGTGGACAGCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTATCTGGCCC TGGCCCACATGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATCGAGGGCGACCTGAACCCCGACAAC AGCGACGTGGACAAGCTGTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAAAA CCCCATCAACGCCAGCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCCTGTCTGCCAGACTGAGCAAGAGCA GACGGCTGGAAAATCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAATGGCCTGTTCGGCAAC CTGATTGCCCTGAGCCTGGGCCTGACCCCCAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGA TGCCAAACTGCAGCTGAGCAAGGACACCTACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGA TCGGCGACCAGTACGCCGACCTGTTTCTGGCCGCCAAGAACCTGTCCGACGCCATCCTGCTG AGCGACATCCTGAGAGTGAACACCGAGATCACCAAGGCCCCCCTGAGCGCCTCTATGATCAA GAGATACGACGAGCACCACCAGGACCTGACCCTGCTGAAAGCTCTCGTGCGGCAGCAGCTGC CTGAGAAGTACAAAGAGATTTTCTTCGACCAGAGCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATTGAC GGCGGAGCCAGCCAGGAAGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCTGGAAAAGATGGACGG CACCGAGGAACTGCTCGTGAAGCTGAACAGAGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCG ACAACGGCAGCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGAGAGCTGCACGCCATTCTGCGGCGGCAG GAAGATTTTTACCCATTCCTGAAGGACAACCGGGAAAAGATCGAGAAGATCCTGACCTTCCG CATCCCCTACTACGTGGGCCCTCTGGCCAGGGGAAACAGCAGATTCGCCTGGATGACCAGAA AGAGCGAGGAAACCATCACCCCCTGGAACTTCGAGGAAGTGGTGGACAAGGGCGCTTCCGCC CAGAGCTTCATCGAGCGGATGACCAACTTCGATAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGCTGCC CAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTATAACGAGCTGACCAAAGTGAAATACG TGACCGAGGGAATGAGAAAGCCCGCCTTCCTGAGCGGCGAGCAGAAAAAGGCCATCGTGGAC CTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAAGTGACCGTGAAGCAGCTGAAAGAGGACTACTTCAAGAA

	AATCGAGTGCTTCGACTCCGTGGAAATCTCCGGCGTGGAAGATCGGTTCAACGCCTCCCTGG GCACATACCACGATCTGCTGAAAATTATCAAGGACAAGGACTTCCTGGACAATGAGGAAAAC GAGGACATTCTGGAAGATATCGTGCTGACCCTGACACTGTTTGAGGACAGAGAGATGATCGA GGAACGGCTGAAAACCTATGCCCACCTGTTCGACGACAAAGTGATGAAGCAGCTGAAGCGGC GGAGATACACCGGCTGGGGCAGGCTGAGCCGGAAGCTGATCAACGGCATCCGGGACAAGCAG TCCGGCAAGACAATCCTGGATTTCCTGAAGTCCGACGGCTTCGCCAACAGAAACTTCATGCA GCTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTTAAAGAGGACATCCAGAAAGCCCAGGTGTCCGGCC AGGGCGATAGCCTGCACGAGCACATTGCCAATCTGGCCGGCAGCCCCGCCATTAAGAAGGGC ATCCTGCAGACAGTGAAGGTGGTGGACGAGCTCGTGAAAGTGATGGGCCGGCACAAGCCCGA GAACATCGTGATCGAAATGGCCAGAGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGACAGAAGAACAGCC GCGAGAGAATGAAGCGGATCGAAGAGGGCATCAAAGAGCTGGGCAGCCAGATCCTGAAAGAA CACCCCGTGGAAAACACCCAGCTGCAGAACGAGAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAATGG GCGGGATATGTACGTGGACCAGGAACTGGACATCAACCGGCTGTCCGACTACGATGTGGACG CCATCGTGCCTCAGAGCTTTCTGAAGGACGACTCCATCGACAACAAGGTGCTGACCAGAAGC GACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGTGCCCTCCGAAGAGGTCGTGAAGAAGATGAAGAA CTACTGGCGGCAGCTGCTGAACGCCAAGCTGATTACCCAGAGAAAGTTCGACAATCTGACCA AGGCCGAGAGAGGCGGCCTGAGCGAACTGGATAAGGCCGGCTTCATCAAGAGACAGCTGGTG GAAACCCGGCAGATCACAAAGCACGTGGCACAGATCCTGGACTCCCGGATGAACACTAAGTA CGACGAGAATGACAAGCTGATCCGGGAAGTGAAAGTGATCACCCTGAAGTCCAAGCTGGTGT CCGATTTCCGGAAGGATTTCCAGTTTTACAAAGTGCGCGAGATCAACAACTACCACCACGCC CACGACGCCTACCTGAACGCCGTCGTGGGAACCGCCCTGATCAAAAAGTACCCTAAGCTGGA AAGCGAGTTCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCG AGCAGGAAATCGGCAAGGCTACCGCCAAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATGAACTTTTTC AAGACCGAGATTACCCTGGCCAACGGCGAGATCCGGAAGCGGCCTCTGATCGAGACAAACGG CGAAACCGGGGAGATCGTGTGGGATAAGGGCCGGGATTTTGCCACCGTGCGGAAAGTGCTGA GCATGCCCCAAGTGAATATCGTGAAAAAGACCGAGGTGCAGACAGGCGGCTTCAGCAAAGAG TCTATCCTGCCCAAGAGGAACAGCGATAAGCTGATCGCCAGAAAGAAGGACTGGGACCCTAA GAAGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCACCGTGGCCTATTCTGTGCTGGTGGTGGCCAAAGTGG AAAAGGGCAAGTCCAAGAAACTGAAGAGTGTGAAAGAGCTGCTGGGGATCACCATCATGGAA AGAAGCAGCTTCGAGAAGAATCCCATCGACTTTCTGGAAGCCAAGGGCTACAAAGAAGTGAA AAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCTAAGTACTCCCTGTTCGAGCTGGAAAACGGCCGGAAGA GAATGCTGGCCTCTGCCGGCGAACTGCAGAAGGGAAACGAACTGGCCCTGCCCTCCAAATAT GTGAACTTCCTGTACCTGGCCAGCCACTATGAGAAGCTGAAGGGCTCCCCCGAGGATAATGA GCAGAAACAGCTGTTTGTGGAACAGCACAAGCACTACCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCA GCGAGTTCTCCAAGAGAGTGATCCTGGCCGACGCTAATCTGGACAAAGTGCTGTCCGCCTAC AACAAGCACCGGGATAAGCCCATCAGAGAGCAGGCCGAGAATATCATCCACCTGTTTACCCT GACCAATCTGGGAGCCCCTGCCGCCTTCAAGTACTTTGACACCACCATCGACCGGAAGAGGT ACACCAGCACCAAAGAGGTGCTGGACGCCACCCTGATCCACCAGAGCATCACCGGCCTGTAC GAGACACGGATCGACCTGTCTCAGCTGGGAGGCGACAGCCCCAAGAAGAAGAGAAAGGTGGG AGTCGACGGATCCAGCGGCTCCGAGACCCCAGGCACATCTGAGAGCGCCACCCCTGAGTCCA CCGGTATGAACAATTCACAGGGGAGAGTGACATTCGAAGACGTGACCGTGAACTTCACCCAG GGAGAATGGCAGCGCTTGAACCCAGAACAAAGGAACCTCTATCGGGACGTGATGCTGGAAAA CTACTCAAATTTGGTGAGCGTTGGGCAGGGTGAGACCACTAAGCCTGACGTGATCCTGAGAT TGGAACAGGGCAAGGAGCCTTGGCTCGAGGAAGAGGAAGTCCTGGGCTCAGGGAGGGCCGAG AAAAACGGTGATATAGGAGGCCAGATATGGAAGCCTAAGGACGTCAAGGAGAGCCTGAGCGC TGATTACAAAGATGATGACGATAAAGCCCCCAAGAAGAAAAGGAAGGTCCCAAAGAAAAAAA GAAAGGTGTGA
融合タンパク質12、アミノ酸配列 NLS-NLS-3A-h3L-dCas9-ZN627-NLS-NLS (配列番号1520)	MGTMPKKKRKVPKKKRKVYNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLG IQVDRYIASEVCEDSITVGMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIV NPARKGLYEGTGRLFFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPV MIDAKEVSAAHRARYFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSI KQGKDQHFPVFMNEKEDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLF APLKEYFACVSSGNSNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSHMAAIPALDPEAEPSMDVILVGSSEL SSSVSPGTGRDLIAYEVKANQRNIEDICICCGSLQVHTQHPLFEGGICAPCKDKFLDALFLY DDDGYQSYCSICCSGETLLICGNPDCTRCYCFECVDSLVGPGTSGKVHAMSNWVCYLCLPSS RSGLLQRRRKWRSQLKAFYDRESENPLEMFETVPVWRRQPVRVLSLFEDIKKELTSLGFLES GSDPGQLKHVVDVTDTVRKDVEEWGPFDLVYGATPPLGHTCDRPPSWYLFQFHRLLQYARPK PGSPRPFFWMFVDNLVLNKEDLDVASRFLEMEPVTIPDVHGGSLQNAVRVWSNIPAIRSRHW ALVSEEELSLLAQNKQSSKLAAKWPTKLVKNCFLPLREYFKYFSTELTSSLGGPSSGAPPPS GGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPG TSTEPSELEDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFD SGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERH

	PIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDN SDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGN LIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILL SDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYID GGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQ EDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASA QSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVD LLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEEN EDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQ SGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKG ILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKE HPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDDSIDNKVLTRS DKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLV ETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHA HDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFF KTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKE SILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIME RSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKY VNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAY NKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLY ETRIDLSQLGGDSPKKKRKVGVDGSSGSETPGTSESATPESTGDSVAFEDVAVNFTLEEWAL LDPSQKNLYRDVMRETFRNLASVGKQWEDQNIEDPFKIPRRNISHIPERLCESKEGGQGEES ADYKDDDDKAPKKKRKVPKKKRKV
融合タンパク質 12、DNA配列 (配列番号1521)	ATGGGTACCATGCCAAAAAAGAAGAGAAAGGTACCGAAGAAAAAAAGAAAGGTATACAATCA CGATCAGGAGTTCGACCCCCCTAAGGTGTACCCACCAGTGCCTGCAGAGAAGAGGAAGCCAA TCCGGGTGCTGAGCCTGTTTGATGGCATCGCCACCGGCCTGCTGGTGCTGAAGGATCTGGGC ATCCAGGTGGACCGGTACATCGCCTCCGAGGTGTGCGAGGATTCTATCACCGTGGGCATGGT GCGCCACCAGGGCAAGATCATGTATGTGGGCGACGTGCGGTCCGTGACACAGAAGCACATCC AGGAGTGGGGCCCATTCGATCTGGTGATCGGCGGCAGCCCCTGTAATGACCTGTCCATCGTG AACCCTGCAAGGAAGGGACTGTACGAGGGAACCGGCCGGCTGTTCTTTGAGTTTTATAGACT GCTGCACGACGCCAGGCCTAAGGAGGGCGACGATAGACCATTCTTTTGGCTGTTCGAGAATG TGGTGGCTATGGGCGTGAGCGATAAGAGGGACATCTCCAGGTTTCTGGAGTCTAACCCCGTG ATGATCGATGCAAAGGAGGTGTCCGCCGCACACAGAGCCAGGTATTTCTGGGGCAATCTGCC AGGAATGAACAGGCCACTGGCAAGCACCGTGAATGACAAGCTGGAGCTGCAGGAGTGCCTGG AGCACGGAAGGATCGCCAAGTTTTCCAAGGTGCGCACAATCACCACACGGAGCAATTCCATC AAGCAGGGCAAGGATCAGCACTTCCCCGTGTTCATGAACGAGAAGGAGGACATCCTGTGGTG TACCGAGATGGAGAGAGTGTTCGGCTTTCCAGTGCACTACACAGACGTGTCTAACATGAGCA GGCTGGCAAGGCAGCGGCTGCTGGGCAGATCTTGGAGCGTGCCCGTGATCAGGCACCTGTTC GCCCCTCTGAAGGAGTATTTTGCCTGCGTGAGCAGCGGCAACTCCAATGCCAACAGCCGGGG CCCCTCTTTCAGCTCCGGATTGGTGCCTCTGAGCCTGAGGGGCTCCCACATGGCAGCAATCC CCGCCCTGGACCCCGAGGCCGAGCCTAGCATGGACGTGATCCTGGTGGGCTCTAGCGAGCTG TCCTCTAGCGTGTCTCCAGGAACCGGAAGGGATCTGATCGCATACGAGGTGAAGGCCAATCA GCGGAACATCGAGGACATCTGTATCTGCTGTGGCAGCCTGCAGGTGCACACACAGCACCCAC TGTTCGAGGGAGGAATCTGCGCACCCTGTAAGGATAAGTTCCTGGACGCCCTGTTTCTGTAC GACGATGACGGCTACCAGTCCTATTGCTCTATCTGCTGTTCCGGCGAGACCCTGCTGATCTG CGGCAATCCAGATTGTACAAGGTGCTATTGTTTTGAGTGCGTGGACTCTCTGGTGGGACCAG GCACCAGCGGAAAGGTGCACGCCATGTCCAACTGGGTGTGCTACCTGTGCCTGCCATCCTCT CGCAGCGGACTGCTGCAGCGGAGAAGGAAGTGGAGATCCCAGCTGAAGGCCTTCTATGATAG GGAGTCTGAGAACCCCCTGGAGATGTTTGAGACCGTGCCAGTGTGGCGCCGGCAGCCCGTGA GGGTGCTGAGCCTGTTCGAGGATATCAAGAAGGAGCTGACATCCCTGGGCTTTCTGGAGTCC GGCTCTGACCCCGGACAGCTGAAGCACGTGGTGGATGTGACCGACACAGTGCGGAAGGATGT GGAGGAGTGGGGCCCTTTCGACCTGGTGTACGGAGCAACCCCTCCACTGGGACACACATGCG ACAGACCCCCTTCTTGGTACCTGTTCCAGTTTCACCGCCTGCTGCAGTATGCAAGGCCAAAG CCAGGCAGCCCTAGACCATTCTTTTGGATGTTCGTGGATAATCTGGTGCTGAACAAGGAGGA TCTGGACGTGGCCAGCAGGTTTCTGGAGATGGAGCCAGTGACCATCCCAGACGTGCACGGCG GCTCCCTGCAGAATGCCGTGCGCGTGTGGTCTAACATCCCTGCCATCAGAAGCAGGCACTGG GCACTGGTGAGCGAGGAGGAGCTGTCCCTGCTGGCCCAGAATAAGCAGAGCAGCAAGCTGGC CGCCAAGTGGCCTACAAAGCTGGTGAAGAACTGCTTCCTGCCACTGCGGGAGTACTTCAAGT ATTTTTCCACCGAGCTGACATCTAGCCTGGGAGGACCCTCCTCTGGCGCCCCACCACCTAGC GGCGGCTCCCCTGCCGGCTCTCCAACCAGCACAGAGGAGGGCACCAGCGAGTCCGCCACACC AGAGTCTGGACCTGGCACCAGCACAGAGCCATCCGAGGGCTCTGCCCCAGGCTCTCCTGCAG GCAGCCCTACCTCCACCGAAGAGGGCACCAGCACAGAGCCTTCTGAGGGCAGCGCCCCAGGC

	ACCTCTACAGAGCCAAGCGAGCTCGAGGACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGCCATCGGCAC
	CAACTCTGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACAAGGTGCCCAGCAAGAAATTCAAGG
	TGCTGGGCAACACCGACCGGCACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGAGCCCTGCTGTTCGAC
	AGCGGCGAAACAGCCGAGGCCACCCGGCTGAAGAGAACCGCCAGAAGAAGATACACCAGACG
	GAAGAACCGGATCTGCTATCTGCAAGAGATCTTCAGCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACA
	GCTTCTTCCACAGACTGGAAGAGTCCTTCCTGGTGGAAGAGGATAAGAAGCACGAGCGGCAC
	CCCATCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTACCA
	CCTGAGAAAGAAACTGGTGGACAGCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTATCTGGCCC
	TGGCCCACATGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATCGAGGGCGACCTGAACCCCGACAAC
	AGCGACGTGGACAAGCTGTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAAAA
	CCCCATCAACGCCAGCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCCTGTCTGCCAGACTGAGCAAGAGCA
	GACGGCTGGAAAATCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAATGGCCTGTTCGGCAAC
	CTGATTGCCCTGAGCCTGGGCCTGACCCCCAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGA
	TGCCAAACTGCAGCTGAGCAAGGACACCTACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGA
	TCGGCGACCAGTACGCCGACCTGTTTCTGGCCGCCAAGAACCTGTCCGACGCCATCCTGCTG
	AGCGACATCCTGAGAGTGAACACCGAGATCACCAAGGCCCCCCTGAGCGCCTCTATGATCAA
	GAGATACGACGAGCACCACCAGGACCTGACCCTGCTGAAAGCTCTCGTGCGGCAGCAGCTGC
	CTGAGAAGTACAAAGAGATTTTCTTCGACCAGAGCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATTGAC
	GGCGGAGCCAGCCAGGAAGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCTGGAAAAGATGGACGG
	CACCGAGGAACTGCTCGTGAAGCTGAACAGAGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCG
	ACAACGGCAGCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGAGAGCTGCACGCCATTCTGCGGCGGCAG
	GAAGATTTTTACCCATTCCTGAAGGACAACCGGGAAAAGATCGAGAAGATCCTGACCTTCCG
	CATCCCCTACTACGTGGGCCCTCTGGCCAGGGGAAACAGCAGATTCGCCTGGATGACCAGAA
	AGAGCGAGGAAACCATCACCCCCTGGAACTTCGAGGAAGTGGTGGACAAGGGCGCTTCCGCC
	CAGAGCTTCATCGAGCGGATGACCAACTTCGATAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGCTGCC
	CAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTATAACGAGCTGACCAAAGTGAAATACG
	TGACCGAGGGAATGAGAAAGCCCGCCTTCCTGAGCGGCGAGCAGAAAAAGGCCATCGTGGAC
	CTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAAGTGACCGTGAAGCAGCTGAAAGAGGACTACTTCAAGAA
	AATCGAGTGCTTCGACTCCGTGGAAATCTCCGGCGTGGAAGATCGGTTCAACGCCTCCCTGG
	GCACATACCACGATCTGCTGAAAATTATCAAGGACAAGGACTTCCTGGACAATGAGGAAAAC
	GAGGACATTCTGGAAGATATCGTGCTGACCCTGACACTGTTTGAGGACAGAGAGATGATCGA
	GGAACGGCTGAAAACCTATGCCCACCTGTTCGACGACAAAGTGATGAAGCAGCTGAAGCGGC
	GGAGATACACCGGCTGGGGCAGGCTGAGCCGGAAGCTGATCAACGGCATCCGGGACAAGCAG
	TCCGGCAAGACAATCCTGGATTTCCTGAAGTCCGACGGCTTCGCCAACAGAAACTTCATGCA
	GCTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTTAAAGAGGACATCCAGAAAGCCCAGGTGTCCGGCC
	AGGGCGATAGCCTGCACGAGCACATTGCCAATCTGGCCGGCAGCCCCGCCATTAAGAAGGGC
	ATCCTGCAGACAGTGAAGGTGGTGGACGAGCTCGTGAAAGTGATGGGCCGGCACAAGCCCGA
	GAACATCGTGATCGAAATGGCCAGAGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGACAGAAGAACAGCC
	GCGAGAGAATGAAGCGGATCGAAGAGGGCATCAAAGAGCTGGGCAGCCAGATCCTGAAAGAA
	CACCCCGTGGAAAACACCCAGCTGCAGAACGAGAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAATGG
	GCGGGATATGTACGTGGACCAGGAACTGGACATCAACCGGCTGTCCGACTACGATGTGGACG
	CCATCGTGCCTCAGAGCTTTCTGAAGGACGACTCCATCGACAACAAGGTGCTGACCAGAAGC
	GACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGTGCCCTCCGAAGAGGTCGTGAAGAAGATGAAGAA
	CTACTGGCGGCAGCTGCTGAACGCCAAGCTGATTACCCAGAGAAAGTTCGACAATCTGACCA
	AGGCCGAGAGAGGCGGCCTGAGCGAACTGGATAAGGCCGGCTTCATCAAGAGACAGCTGGTG
	GAAACCCGGCAGATCACAAAGCACGTGGCACAGATCCTGGACTCCCGGATGAACACTAAGTA
	CGACGAGAATGACAAGCTGATCCGGGAAGTGAAAGTGATCACCCTGAAGTCCAAGCTGGTGT
	CCGATTTCCGGAAGGATTTCCAGTTTTACAAAGTGCGCGAGATCAACAACTACCACCACGCC
	CACGACGCCTACCTGAACGCCGTCGTGGGAACCGCCCTGATCAAAAAGTACCCTAAGCTGGA
	AAGCGAGTTCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCG
	AGCAGGAAATCGGCAAGGCTACCGCCAAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATGAACTTTTTC
	AAGACCGAGATTACCCTGGCCAACGGCGAGATCCGGAAGCGGCCTCTGATCGAGACAAACGG
	CGAAACCGGGGAGATCGTGTGGGATAAGGGCCGGGATTTTGCCACCGTGCGGAAAGTGCTGA
	GCATGCCCCAAGTGAATATCGTGAAAAAGACCGAGGTGCAGACAGGCGGCTTCAGCAAAGAG
	TCTATCCTGCCCAAGAGGAACAGCGATAAGCTGATCGCCAGAAAGAAGGACTGGGACCCTAA
	GAAGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCACCGTGGCCTATTCTGTGCTGGTGGTGGCCAAAGTGG
	AAAAGGGCAAGTCCAAGAAACTGAAGAGTGTGAAAGAGCTGCTGGGGATCACCATCATGGAA
	AGAAGCAGCTTCGAGAAGAATCCCATCGACTTTCTGGAAGCCAAGGGCTACAAAGAAGTGAA
	AAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCTAAGTACTCCCTGTTCGAGCTGGAAAACGGCCGGAAGA
	GAATGCTGGCCTCTGCCGGCGAACTGCAGAAGGGAAACGAACTGGCCCTGCCCTCCAAATAT
	GTGAACTTCCTGTACCTGGCCAGCCACTATGAGAAGCTGAAGGGCTCCCCCGAGGATAATGA
	GCAGAAACAGCTGTTTGTGGAACAGCACAAGCACTACCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCA

	GCGAGTTCTCCAAGAGAGTGATCCTGGCCGACGCTAATCTGGACAAAGTGCTGTCCGCCTAC AACAAGCACCGGGATAAGCCCATCAGAGAGCAGGCCGAGAATATCATCCACCTGTTTACCCT GACCAATCTGGGAGCCCCTGCCGCCTTCAAGTACTTTGACACCACCATCGACCGGAAGAGGT ACACCAGCACCAAAGAGGTGCTGGACGCCACCCTGATCCACCAGAGCATCACCGGCCTGTAC GAGACACGGATCGACCTGTCTCAGCTGGGAGGCGACAGCCCCAAGAAGAAGAGAAAGGTGGG AGTCGACGGATCCAGCGGCTCCGAGACCCCAGGCACATCTGAGAGCGCCACCCCTGAGTCCA CCGGTGACTCCGTTGCTTTCGAGGACGTGGCCGTGAACTTCACACTTGAGGAATGGGCCTTG CTCGACCCAAGTCAGAAGAATCTGTACAGAGACGTGATGCGGGAGACATTCAGGAATCTCGC CAGTGTCGGAAAGCAGTGGGAAGACCAGAACATCGAAGATCCTTTCAAGATACCACGGCGCA ATATCTCCCACATTCCTGAGAGGCTGTGTGAATCTAAGGAAGGCGGACAAGGTGAGGAAAGC GCTGATTACAAAGATGATGACGATAAAGCCCCCAAGAAGAAAAGGAAGGTCCCAAAGAAAAA AAGAAAGGTGTGA
融合タンパク質 13、アミノ酸配列 3A-3L-NLS- dCas9-NLS- KOX1KRAB (配列番号1525)	MGTMNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLGIQVDRYIASEVCEDS ITVGMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIVNPARKGLYEGTGRLF FEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPVMIDAKEVSAAHRARY FWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTIITRSNSIKQGKDQHFPVFMNEK EDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLFAPLKEYFACVSSGNS NANSRGPSFSSGLVPLSLRGSHMGPMEIYKTVSAWKRQPVRVLSLFRNIDKVLKSLGFLESG SGSGGGTLKYVEDVTNVVRRDVEKWGPFDLVYGSTQPLGSSCDRCPGWYMFQFHRILQYALP RQESQRPFFWIFMDNLLLTEDDQETTTRFLQTEAVTLQDVRGRDYQNAMRVWSNIPGLKSKH APLTPKEEEYLQAQVRSRSKLDAPKVDLLVKNCLLPLREYFKYFSQNSLPLGGPSSGAPPPS GGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPG TSTEPSEPKKKRKVYMDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNL IGALLFDSGETAEATRLKRTARRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEE DKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIE GDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEK KNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKN LSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKN GYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGEL HAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEV VDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGE QKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKD FLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLI NGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAG SPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKEL GSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDDSID NKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAG FIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVRE INNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFY SNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQ TGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKEL LGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNE LALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANL DKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIH QSITGLYETRIDLSQLGGDPKKKRKVSGSETPGTSESATPESTGRTLVTFKDVFVDFTREEW KLLDTAQQIVYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEP
融合タンパク質 13、DNA配列 (配列番号1526)	ATGGGTACCATGAACCATGACCAGGAATTTGACCCCCCAAAGGTTTACCCACCTGTGCCAGC TGAGAAGAGGAAGCCCATCCGCGTGCTGTCTCTCTTTGATGGGATTGCTACAGGGCTCCTGG TGCTGAAGGACCTGGGCATCCAAGTGGACCGCTACATTGCCTCCGAGGTGTGTGAGGACTCC ATCACGGTGGGCATGGTGCGGCACCAGGGAAAGATCATGTACGTCGGGGACGTCCGCAGCGT CACACAGAAGCATATCCAGGAGTGGGGCCCATTCGACCTGGTGATTGGAGGCAGTCCCTGCA ATGACCTCTCCATTGTCAACCCTGCCCGCAAGGGACTTTATGAGGGTACTGGCCGCCTCTTC TTTGAGTTCTACCGCCTCCTGCATGATGCGCGGCCCAAGGAGGGAGATGATCGCCCCTTCTT CTGGCTCTTTGAGAATGTGGTGGCCATGGGCGTTAGTGACAAGAGGGACATCTCGCGATTTC TTGAGTCTAACCCCGTGATGATTGACGCCAAAGAAGTGTCTGCTGCACACAGGGCCCGTTAC TTCTGGGGTAACCTTCCTGGCATGAACAGGCCTTTGGCATCCACTGTGAATGATAAGCTGGA GCTGCAAGAGTGTCTGGAGCACGGCAGAATAGCCAAGTTCAGCAAAGTGAGGACCATTACCA CCAGGTCAAACTCTATAAAGCAGGGCAAAGACCAGCATTTCCCCGTCTTCATGAACGAGAAG GAGGACATCCTGTGGTGCACTGAAATGGAAAGGGTGTTTGGCTTCCCCGTCCACTACACAGA CGTCTCCAACATGAGCCGCTTGGCGAGGCAGAGACTGCTGGGCCGATCGTGGAGCGTGCCGG TCATCCGCCACCTCTTCGCTCCGCTGAAGGAATATTTTGCTTGTGTGTCTAGCGGCAATAGT AACGCTAACAGCCGCGGGCCGAGCTTCAGCAGCGGCCTGGTGCCGTTAAGCTTGCGCGGCAG

	CCATATGGGCCCTATGGAGATATACAAGACAGTGTCTGCATGGAAGAGACAGCCAGTGCGGG TACTGAGCCTCTTCAGAAACATCGACAAGGTACTAAAGAGTTTGGGCTTCTTGGAAAGCGGT TCTGGTTCTGGGGGAGGAACGCTGAAGTACGTGGAAGATGTCACAAATGTCGTGAGGAGAGA CGTGGAGAAATGGGGCCCCTTTGACCTGGTGTACGGCTCGACGCAGCCCCTAGGCAGCTCTT GTGATCGCTGTCCCGGCTGGTACATGTTCCAGTTCCACCGGATCCTGCAGTATGCGCTGCCT CGCCAGGAGAGTCAGCGGCCCTTCTTCTGGATATTCATGGACAATCTGCTGCTGACTGAGGA TGACCAAGAGACAACTACCCGCTTCCTTCAGACAGAGGCTGTGACCCTCCAGGATGTCCGTG GCAGAGACTACCAGAATGCTATGCGGGTGTGGAGCAACATTCCAGGGCTGAAGAGCAAGCAT GCGCCCCTGACCCCAAAGGAAGAAGAGTATCTGCAAGCCCAAGTCAGAAGCAGGAGCAAGCT GGACGCCCCGAAAGTTGACCTCCTGGTGAAGAACTGCCTTCTCCCGCTGAGAGAGTACTTCA AGTATTTTTCTCAAAACTCACTTCCTCTTGGAGGGCCGAGCTCTGGCGCACCCCCACCAAGT GGAGGGTCTCCTGCCGGGTCCCCAACATCTACTGAAGAAGGCACCAGCGAATCCGCAACGCC CGAGTCAGGCCCTGGTACCTCCACAGAACCATCTGAAGGTAGTGCGCCTGGTTCCCCAGCTG GAAGCCCTACTTCCACCGAAGAAGGCACGTCAACCGAACCAAGTGAAGGATCTGCCCCTGGG ACCAGCACTGAACCATCTGAGCCAAAAAAGAAGAGAAAGGTATACATGGACAAGAAGTACAG CATCGGCCTGGCCATCGGCACCAACTCTGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACAAGG TGCCCAGCAAGAAATTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACCGGCACAGCATCAAGAAGAACCTG ATCGGCGCCCTGCTGTTCGACAGCGGAGAAACAGCCGAGGCCACCCGGCTGAAGAGAACCGC CAGAAGAAGATACACCAGACGGAAGAACCGGATCTGCTATCTGCAAGAGATCTTCAGCAACG AGATGGCCAAGGTGGACGACAGCTTCTTCCACAGACTGGAAGAGTCCTTCCTGGTGGAAGAG GATAAGAAGCACGAGCGGCACCCCATCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCACGA GAAGTACCCCACCATCTACCACCTGAGAAAGAAACTGGTGGACAGCACCGACAAGGCCGACC TGCGGCTGATCTATCTGGCCCTGGCCCACATGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATCGAG GGCGACCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGGACAAGCTGTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTA CAACCAGCTGTTCGAGGAAAACCCCATCAACGCCAGCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCCTGT CTGCCAGACTGAGCAAGAGCAGACGGCTGGAAAATCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAG AAGAATGGCCTGTTCGGCAACCTGATTGCCCTGAGCCTGGGCCTGACCCCCAACTTCAAGAG CAACTTCGACCTGGCCGAGGATGCCAAACTGCAGCTGAGCAAGGACACCTACGACGACGACC TGGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACCAGTACGCCGACCTGTTTCTGGCCGCCAAGAAC CTGTCCGACGCCATCCTGCTGAGCGACATCCTGAGAGTGAACACCGAGATCACCAAGGCCCC CCTGAGCGCCTCTATGATCAAGAGATACGACGAGCACCACCAGGACCTGACCCTGCTGAAAG CTCTCGTGCGGCAGCAGCTGCCTGAGAAGTACAAAGAGATTTTCTTCGACCAGAGCAAGAAC GGCTACGCCGGCTACATCGATGGCGGAGCCAGCCAGGAAGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCC CATCCTGGAAAAGATGGACGGCACCGAGGAACTGCTCGTGAAGCTGAACAGAGAGGACCTGC TGCGGAAGCAGCGGACCTTCGACAACGGCAGCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGAGAGCTG CACGCCATTCTGCGGCGGCAGGAAGATTTTTACCCATTCCTGAAGGACAACCGGGAAAAGAT CGAGAAGATCCTGACCTTCCGCATCCCCTACTACGTGGGCCCTCTGGCCAGGGGAAACAGCA GATTCGCCTGGATGACCAGAAAGAGCGAGGAAACCATCACCCCCTGGAACTTCGAGGAAGTG GTGGACAAGGGCGCCAGCGCCCAGAGCTTCATCGAGCGGATGACCAACTTCGATAAGAACCT GCCCAACGAGAAGGTGCTGCCCAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTACAACG AGCTGACCAAAGTGAAATACGTGACCGAGGGAATGAGAAAGCCCGCCTTCCTGAGCGGCGAG CAGAAAAAAGCCATCGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAAGTGACCGTGAAGCAGCT GAAAGAGGACTACTTCAAGAAAATCGAGTGCTTCGACTCCGTGGAAATCTCCGGCGTGGAAG ATCGGTTCAACGCCTCCCTGGGCACATACCACGATCTGCTGAAAATTATCAAGGACAAGGAC TTCCTGGACAATGAGGAAAACGAGGACATTCTGGAAGATATCGTGCTGACCCTGACACTGTT TGAGGACAGAGAGATGATCGAGGAACGGCTGAAAACCTATGCCCACCTGTTCGACGACAAAG TGATGAAGCAGCTGAAGCGGCGGAGATACACCGGCTGGGGCAGGCTGAGCCGGAAGCTGATC AACGGCATCCGGGACAAGCAGTCCGGCAAGACAATCCTGGATTTCCTGAAGTCCGACGGCTT CGCCAACAGAAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTTAAAGAGGACATCC AGAAAGCCCAGGTGTCCGGCCAGGGCGATAGCCTGCACGAGCACATTGCCAATCTGGCCGGC AGCCCCGCCATTAAGAAGGGCATCCTGCAGACAGTGAAGGTGGTGGACGAGCTCGTGAAAGT GATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACATCGTGATCGAAATGGCCAGAGAGAACCAGACCACCC AGAAGGGACAGAAGAACAGCCGCGAGAGAATGAAGCGGATCGAAGAGGGCATCAAAGAGCTG GGCAGCCAGATCCTGAAAGAACACCCCGTGGAAAACACCCAGCTGCAGAACGAGAAGCTGTA CCTGTACTACCTGCAGAATGGGCGGGATATGTACGTGGACCAGGAACTGGACATCAACCGGC TGTCCGACTACGATGTGGACGCTATCGTGCCTCAGAGCTTTCTGAAGGACGACTCCATCGAT AACAAAGTGCTGACTCGGAGCGACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGTGCCCTCCGAAGA GGTCGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGCCAGCTGCTGAATGCCAAGCTGATTACCCAGA GGAAGTTCGACAATCTGACCAAGGCCGAGAGAGGCGGCCTGAGCGAACTGGATAAGGCCGGC TTCATCAAGAGACAGCTGGTGGAAACCCGGCAGATCACAAAGCACGTGGCACAGATCCTGGA CTCCCGGATGAACACTAAGTACGACGAGAACGACAAACTGATCCGGGAAGTGAAAGTGATCA CCCTGAAGTCCAAGCTGGTGTCCGATTTCCGGAAGGATTTCCAGTTTTACAAAGTGCGCGAG

	ATCAACAACTACCACCACGCCCACGACGCCTACCTGAACGCCGTCGTGGGAACCGCCCTGAT CAAAAAGTACCCTAAGCTGGAAAGCGAGTTCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGACGTGC GGAAGATGATCGCCAAGAGCGAGCAGGAAATCGGCAAGGCTACCGCCAAGTACTTCTTCTAC AGCAACATCATGAACTTTTTCAAGACCGAGATTACCCTGGCCAACGGCGAGATCCGGAAGCG GCCTCTGATCGAGACAAACGGCGAAACAGGCGAGATCGTGTGGGATAAGGGCCGGGACTTTG CCACCGTGCGGAAAGTGCTGTCTATGCCCCAAGTGAATATCGTGAAAAAGACCGAGGTGCAG ACAGGCGGCTTCAGCAAAGAGTCTATCCTGCCCAAGAGGAACAGCGACAAGCTGATCGCCAG AAAGAAGGACTGGGACCCTAAGAAGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCACCGTGGCCTATTCTG TGCTGGTGGTGGCCAAAGTGGAAAAGGGCAAGTCCAAGAAACTGAAGAGTGTGAAAGAGCTG CTGGGGATCACCATCATGGAAAGAAGCAGCTTCGAGAAGAATCCCATCGACTTTCTGGAAGC CAAGGGCTACAAAGAAGTGAAAAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCTAAGTACTCCCTGTTCG AGCTGGAAAACGGCCGGAAGAGAATGCTGGCCTCTGCCGGCGAACTGCAGAAGGGAAACGAA CTGGCCCTGCCCTCCAAATATGTGAACTTCCTGTACCTGGCCAGCCACTATGAGAAGCTGAA GGGCTCCCCCGAGGATAATGAGCAGAAACAGCTGTTTGTGGAACAGCACAAACACTACCTGG ACGAGATCATCGAGCAGATCAGCGAGTTCTCCAAGAGAGTGATCCTGGCCGACGCTAATCTG GACAAGGTGCTGAGCGCCTACAACAAGCACAGAGACAAGCCTATCAGAGAGCAGGCCGAGAA TATCATCCACCTGTTTACCCTGACCAATCTGGGAGCCCCTGCCGCCTTCAAGTACTTTGACA CCACCATCGACCGGAAGAGGTACACCAGCACCAAAGAGGTGCTGGACGCCACCCTGATCCAC CAGAGCATCACCGGCCTGTACGAGACACGGATCGACCTGTCTCAGCTGGGAGGCGACCCAAA AAAGAAGAGAAAGGTAAGCGGAAGTGAGACCCCAGGTACATCCGAATCAGCAACGCCTGAAA GCACCGGTCGGACACTGGTGACCTTCAAGGATGTATTTGTGGACTTCACCAGGGAGGAGTGG AAGCTGCTGGACACTGCTCAGCAGATCGTGTACAGAAATGTGATGCTGGAGAACTATAAGAA CCTGGTTTCCTTGGGTTATCAGCTTACTAAGCCAGATGTGATCCTCCGGTTGGAGAAGGGAG AAGAGCCCTGA
融合タンパク質 14、アミノ酸配列 NLS-NLS-3A-3L-dCas9-ZIM3-NLS-NLS (配列番号1527)	MGTMPKKKRKVPKKKRKVYNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLG IQVDRYIASEVCEDSITVGMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIV NPARKGLYEGTGRLFFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPV MIDAKEVSAAHRARYFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSI KQGKDQHFPVFMNEKEDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLF APLKEYFACVSSGNSNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSHMGPMEIYKTVSAWKRQPVRVLSLFR NIDKVLKSLGFLESGSGSGGGTLKYVEDVTNVVRRDVEKWGPFDLVYGSTQPLGSSCDRCPG WYMFQFHRILQYALPRQESQRPFFWIFMDNLLLTEDDQETTTRFLQTEAVTLQDVRGRDYQN AMRVWSNIPGLKSKHAPLTPKEEEYLQAQVRSRSKLDAPKVDLLVKNCLLPLREYFKYFSQN SLPLGGPSSGAPPPSGGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTST EEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEMDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDR HSIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLE ESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKF RGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLI AQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYAD LFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEI FFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPH QIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETIT PWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRK PAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLL KIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWG RLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHE HIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRI EEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSF LKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGL SELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDF QFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKA TAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNI VKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKK LKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAG ELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRV ILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEV LDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGDSGSETPGTSESATPESTGMNNSQGRVTFEDVTVNFT QGEWQRLNPEQRNLYRDVMLENYSNLVSVGQGETTKPDVILRLEQGKEPWLEEEEVLGSGRA EKNGDIGGQIWKPKDVKESLSADYKDDDDKAPKKKRKVPKKKRKV
融合タンパク質 14、DNA配列 (配列番号1528)	ATGGGTACCATGCCAAAAAAGAAGAGAAAGGTACCGAAGAAAAAAAGAAAGGTATACAACCA TGACCAGGAATTCGACCCCCCAAAGGTTTACCCACCTGTGCCAGCTGAGAAGAGGAAGCCCA TCCGCGTGCTGTCTCTCTTTGATGGGATTGCTACAGGGCTCCTGGTGCTGAAGGACCTGGGC

	ATCCAAGTGGACCGCTACATTGCCTCCGAGGTGTGTGAGGACTCCATCACGGTGGGCATGGT
	GCGGCACCAGGGAAAGATCATGTACGTCGGGGACGTCCGCAGCGTCACACAGAAGCATATCC
	AGGAGTGGGGCCCATTCGACCTGGTGATTGGAGGCAGTCCCTGCAATGACCTCTCCATTGTC
	AACCCTGCCCGCAAGGGACTTTATGAGGGTACTGGCCGCCTCTTCTTTGAGTTCTACCGCCT
	CCTGCATGATGCGCGGCCCAAGGAGGGAGATGATCGCCCCTTCTTCTGGCTCTTTGAGAATG
	TGGTGGCCATGGGCGTTAGTGACAAGAGGGACATCTCGCGATTTCTTGAGTCTAACCCCGTG
	ATGATTGACGCCAAAGAAGTGTCTGCTGCACACAGGGCCCGTTACTTCTGGGGTAACCTTCC
	TGGCATGAACAGGCCTTTGGCATCCACTGTGAATGATAAGCTGGAGCTGCAAGAGTGTCTGG
	AGCACGGCAGAATAGCCAAGTTCAGCAAAGTGAGGACCATTACCACCAGGTCAAACTCTATA
	AAGCAGGGCAAAGACCAGCATTTCCCCGTCTTCATGAACGAGAAGGAGGACATCCTGTGGTG
	CACTGAAATGGAAAGGGTGTTTGGCTTCCCCGTCCACTACACAGACGTCTCCAACATGAGCC
	GCTTGGCGAGGCAGAGACTGCTGGGCCGATCGTGGAGCGTGCCGGTCATCCGCCACCTCTTC
	GCTCCGCTGAAGGAATATTTTGCTTGTGTGTCTAGCGGCAATAGTAACGCTAACAGCCGCGG
	GCCGAGCTTCAGCAGCGGCCTGGTGCCGTTAAGCTTGCGCGGCAGCCATATGGGCCCTATGG
	AGATATACAAGACAGTGTCTGCATGGAAGAGACAGCCAGTGCGGGTACTGAGCCTCTTCAGA
	AACATCGACAAGGTACTAAAGAGTTTGGGCTTCTTGGAAAGCGGTTCTGGTTCTGGGGGAGG
	AACGCTGAAGTACGTGGAAGATGTCACAAATGTCGTGAGGAGAGACGTGGAGAAATGGGGCC
	CCTTTGACCTGGTGTACGGCTCGACGCAGCCCCTAGGCAGCTCTTGTGATCGCTGTCCCGGC
	TGGTACATGTTCCAGTTCCACCGGATCCTGCAGTATGCGCTGCCTCGCCAGGAGAGTCAGCG
	GCCCTTCTTCTGGATATTCATGGACAATCTGCTGCTGACTGAGGATGACCAAGAGACAACTA
	CCCGCTTCCTTCAGACAGAGGCTGTGACCCTCCAGGATGTCCGTGGCAGAGACTACCAGAAT
	GCTATGCGGGTGTGGAGCAACATTCCAGGGCTGAAGAGCAAGCATGCGCCCCTGACCCCAAA
	GGAAGAAGAGTATCTGCAAGCCCAAGTCAGAAGCAGGAGCAAGCTGGACGCCCCGAAAGTTG
	ACCTCCTGGTGAAGAACTGCCTTCTCCCGCTGAGAGAGTACTTCAAGTATTTTTCTCAAAAC
	TCACTTCCTCTTGGAGGGCCGAGCTCTGGCGCACCCCCACCAAGTGGAGGGTCTCCTGCCGG
	GTCCCCAACATCTACTGAAGAAGGCACCAGCGAATCCGCAACGCCCGAGTCAGGCCCTGGTA
	CCTCCACAGAACCATCTGAAGGTAGTGCGCCTGGTTCCCCAGCTGGAAGCCCTACTTCCACC
	GAAGAAGGCACGTCAACCGAACCAAGTGAAGGATCTGCCCCTGGGACCAGCACTGAACCATC
	TGAGATGGACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGCCATCGGCACCAACTCTGTGGGCTGGGCCG
	TGATCACCGACGAGTACAAGGTGCCCAGCAAGAAATTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACCGG
	CACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTTCGACAGCGGAGAAACAGCCGAGGC
	CACCCGGCTGAAGAGAACCGCCAGAAGAAGATACACCAGACGGAAGAACCGGATCTGCTATC
	TGCAAGAGATCTTCAGCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACAGCTTCTTCCACAGACTGGAA
	GAGTCCTTCCTGGTGGAAGAGGATAAGAAGCACGAGCGGCACCCCATCTTCGGCAACATCGT
	GGACGAGGTGGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTACCACCTGAGAAAGAAACTGGTGG
	ACAGCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTATCTGGCCCTGGCCCACATGATCAAGTTC
	CGGGGCCACTTCCTGATCGAGGGCGACCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGGACAAGCTGTT
	CATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAAAACCCCATCAACGCCAGCGGCG
	TGGACGCCAAGGCCATCCTGTCTGCCAGACTGAGCAAGAGCAGACGGCTGGAAAATCTGATC
	GCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAATGGCCTGTTCGGCAACCTGATTGCCCTGAGCCTGGG
	CCTGACCCCCAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGATGCCAAACTGCAGCTGAGCA
	AGGACACCTACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACCAGTACGCCGAC
	CTGTTTCTGGCCGCCAAGAACCTGTCCGACGCCATCCTGCTGAGCGACATCCTGAGAGTGAA
	CACCGAGATCACCAAGGCCCCCCTGAGCGCCTCTATGATCAAGAGATACGACGAGCACCACC
	AGGACCTGACCCTGCTGAAAGCTCTCGTGCGGCAGCAGCTGCCTGAGAAGTACAAAGAGATT
	TTCTTCGACCAGAGCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCGATGGCGGAGCCAGCCAGGAAGA
	GTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCTGGAAAAGATGGACGGCACCGAGGAACTGCTCGTGA
	AGCTGAACAGAGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCGACAACGGCAGCATCCCCCAC
	CAGATCCACCTGGGAGAGCTGCACGCCATTCTGCGGCGGCAGGAAGATTTTTACCCATTCCT
	GAAGGACAACCGGGAAAAGATCGAGAAGATCCTGACCTTCCGCATCCCCTACTACGTGGGCC
	CTCTGGCCAGGGGAAACAGCAGATTCGCCTGGATGACCAGAAAGAGCGAGGAAACCATCACC
	CCCTGGAACTTCGAGGAAGTGGTGGACAAGGGCGCCAGCGCCCAGAGCTTCATCGAGCGGAT
	GACCAACTTCGATAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGCTGCCCAAGCACAGCCTGCTGTACG
	AGTACTTCACCGTGTACAACGAGCTGACCAAAGTGAAATACGTGACCGAGGGAATGAGAAAG
	CCCGCCTTCCTGAGCGGCGAGCAGAAAAAAGCCATCGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCG
	GAAAGTGACCGTGAAGCAGCTGAAAGAGGACTACTTCAAGAAAATCGAGTGCTTCGACTCCG
	TGGAAATCTCCGGCGTGGAAGATCGGTTCAACGCCTCCCTGGGCACATACCACGATCTGCTG
	AAAATTATCAAGGACAAGGACTTCCTGGACAATGAGGAAAACGAGGACATTCTGGAAGATAT
	CGTGCTGACCCTGACACTGTTTGAGGACAGAGAGATGATCGAGGAACGGCTGAAAACCTATG
	CCCACCTGTTCGACGACAAAGTGATGAAGCAGCTGAAGCGGCGGAGATACACCGGCTGGGGC
	AGGCTGAGCCGGAAGCTGATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGTCCGGCAAGACAATCCTGGA
	TTTCCTGAAGTCCGACGGCTTCGCCAACAGAAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCC

	TGACCTTTAAAGAGGACATCCAGAAAGCCCAGGTGTCCGGCCAGGGCGATAGCCTGCACGAG CACATTGCCAATCTGGCCGGCAGCCCCGCCATTAAGAAGGGCATCCTGCAGACAGTGAAGGT GGTGGACGAGCTCGTGAAAGTGATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACATCGTGATCGAAATGG CCAGAGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGACAGAAGAACAGCCGCGAGAGAATGAAGCGGATC GAAGAGGGCATCAAAGAGCTGGGCAGCCAGATCCTGAAAGAACACCCCGTGGAAAACACCCA GCTGCAGAACGAGAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAATGGGCGGGATATGTACGTGGACC AGGAACTGGACATCAACCGGCTGTCCGACTACGATGTGGACGCTATCGTGCCTCAGAGCTTT CTGAAGGACGACTCCATCGATAACAAAGTGCTGACTCGGAGCGACAAGAACCGGGGCAAGAG CGACAACGTGCCCTCCGAAGAGGTCGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGCCAGCTGCTGA ATGCCAAGCTGATTACCCAGAGGAAGTTCGACAATCTGACCAAGGCCGAGAGAGGCGGCCTG AGCGAACTGGATAAGGCCGGCTTCATCAAGAGACAGCTGGTGGAAACCCGGCAGATCACAAA GCACGTGGCACAGATCCTGGACTCCCGGATGAACACTAAGTACGACGAGAACGACAAACTGA TCCGGGAAGTGAAAGTGATCACCCTGAAGTCCAAGCTGGTGTCCGATTTCCGGAAGGATTTC CAGTTTTACAAAGTGCGCGAGATCAACAACTACCACCACGCCCACGACGCCTACCTGAACGC CGTCGTGGGAACCGCCCTGATCAAAAAGTACCCTAAGCTGGAAAGCGAGTTCGTGTACGGCG ACTACAAGGTGTACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCGAGCAGGAAATCGGCAAGGCT ACCGCCAAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATGAACTTTTTCAAGACCGAGATTACCCTGGC CAACGGCGAGATCCGGAAGCGGCCTCTGATCGAGACAAACGGCGAAACAGGCGAGATCGTGT GGGATAAGGGCCGGGACTTTGCCACCGTGCGGAAAGTGCTGTCTATGCCCCAAGTGAATATC GTGAAAAAGACCGAGGTGCAGACAGGCGGCTTCAGCAAAGAGTCTATCCTGCCCAAGAGGAA CAGCGACAAGCTGATCGCCAGAAAGAAGGACTGGGACCCTAAGAAGTACGGCGGCTTCGACA GCCCCACCGTGGCCTATTCTGTGCTGGTGGTGGCCAAAGTGGAAAAGGGCAAGTCCAAGAAA CTGAAGAGTGTGAAAGAGCTGCTGGGGATCACCATCATGGAAAGAAGCAGCTTCGAGAAGAA TCCCATCGACTTTCTGGAAGCCAAGGGCTACAAAGAAGTGAAAAAGGACCTGATCATCAAGC TGCCTAAGTACTCCCTGTTCGAGCTGGAAAACGGCCGGAAGAGAATGCTGGCCTCTGCCGGC GAACTGCAGAAGGGAAACGAACTGGCCCTGCCCTCCAAATATGTGAACTTCCTGTACCTGGC CAGCCACTATGAGAAGCTGAAGGGCTCCCCCGAGGATAATGAGCAGAAACAGCTGTTTGTGG AACAGCACAAACACTACCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCAGCGAGTTCTCCAAGAGAGTG ATCCTGGCCGACGCTAATCTGGACAAGGTGCTGAGCGCCTACAACAAGCACAGAGACAAGCC TATCAGAGAGCAGGCCGAGAATATCATCCACCTGTTTACCCTGACCAATCTGGGAGCCCCTG CCGCCTTCAAGTACTTTGACACCACCATCGACCGGAAGAGGTACACCAGCACCAAAGAGGTG CTGGACGCCACCCTGATCCACCAGAGCATCACCGGCCTGTACGAGACACGGATCGACCTGTC TCAGCTGGGAGGCGACAGCGGAAGTGAGACCCCAGGTACATCCGAATCAGCAACGCCTGAAA GCACCGGTATGAACAATTCACAGGGGAGAGTGACATTCGAAGACGTGACCGTGAACTTCACC CAGGGAGAATGGCAGCGCTTGAACCCAGAACAAAGGAACCTCTATCGGGACGTGATGCTGGA AAACTACTCAAATTTGGTGAGCGTTGGGCAGGGTGAGACCACTAAGCCTGACGTGATCCTGA GATTGGAACAGGGCAAGGAGCCTTGGCTCGAGGAAGAGGAAGTCCTGGGCTCAGGGAGGGCC GAGAAAAACGGTGATATAGGAGGCCAGATATGGAAGCCTAAGGACGTCAAGGAGAGCCTGAG CGCTGATTACAAAGATGATGACGATAAAGCCCCAAAAAAGAAGAGAAAGGTACCGAAGAAAA AAAGAAAGGTCTGA

【０２８５】

図１４Ａからの配列は、以下に見出すことができる:

【０２８６】

【表１３】

説明	配列	配列番号
gRNA009	ACUGCCUGGCUCACUCCUCC	1270
gRNA003	UGCGGAAACCUUCUAGGGUG	1264
gRNA093	AACCUGAUCCUCCAGUCCGG	1354
gRNA011	AUCGUCCGAUGGGGCUCUGG	1272
gRNA007	GGUGUGGGUGCUUGACGCCU	1268
gRNA077	CAAAUCCUAACUGGGCUGGA	1338
gRNA113	GGGCGCCGCCGUUCAGUUCA	1374
gRNA004	GCGGAAACCUUCUAGGGUGU	1265
gRNA008	GUGUGGGUGCUUGACGCCUG	1269
gRNA012	AGGAUCGUCCGAUGGGGCUC	1273
gRNA111	AGUUCAGGGUCUGAGCCUGG	1372
gRNA005	UCAAGCACCCACACCCUAGA	1266
gRNA013	UCAGAUAGGAUCGUCCGAUG	1274

【０２８７】

図15からの配列は、以下に見出すことができる:

【０２８８】

【表１４】

ZFoff-15 標的配列	GATGGGGCTCTGGTGGCG (配列番号 676)
ZFoff-15 ZFP アミノ酸配列	SRPGERPFQCRICMRNFSRTDTLARHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSRKTALNRHLKTHTGSQKPFQCRICMRNFSRNESLKVHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSVKNTLTRHLKTHTGSQKPFQCRICMRNFSRREHLVRHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSLTHNLRRHLKTHLRGS (配列番号 677)
ZFoff-15 全長アミノ酸配列	MGTMYNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLGIQVDRYIASEVCEDSITVGMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIVNPARKGLYEGTGRLFFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPVMIDAKEVSAAHRARYFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSIKQGKDQHFPVFMNEKEDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLFAPLKEYFACVSSGNSNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSHMGPMEIYKTVSAWKRQPVRVLSLFRNIDKVLKSLGFLESGSGSGGGTLKYVEDVTNVVRRDVEKWGPFDLVYGSTQPLGSSCDRCPGWYMFQFHRILQYALPRQESQRPFFWIFMDNLLLTEDDQETTTRFLQTEAVTLQDVRGRDYQNAMRVWSNIPGLKSKHAPLTPKEEEYLQAQVRSRSKLDAPKVDLLVKNCLLPLREYFKYFSQNSLPLGGPSSGAPPPSGGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEPKKKRKVSRPGERPFQCRICMRNFSRTDTLARHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSRKTALNRHLKTHTGSQKPFQCRICMRNFSRNESLKVHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSVKNTLTRHLKTHTGSQKPFQCRICMRNFSRREHLVRHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSLTHNLRRHLKTHLRGSPKKKRKVSGSETPGTSESATPESTGRTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTAQQIVYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPSADYKDDDDKA (配列番号 678)
2xNLS を有する ZFoff-15	MGTMPKKKRKVPKKKRKVYNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLGIQVDRYIASEVCEDSITVGMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIVNPARKGLYEGTGRLFFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPVMIDAKEVSAAHRARYFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSIKQGKDQHFPVFMNEKEDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLFAPLKEYFACVSSGNSNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSHMGPMEIYKTVSAWKRQPVRVLSLFRNIDKVLKSLGFLESGSGSGGGTLKYVEDVTNVVRRDVEKWGPFDLVYGSTQPLGSSCDRCPGWYMFQFHRILQYALPRQESQRPFFWIFMDNLLLTEDDQETTTRFLQTEAVTLQDVRGRDYQNAMRVWSNIPGLKSKHAPLTPKEEEYLQAQVRSRSKLDAPKVDLLVKNCLLPLREYFKYFSQNSLPLGGPSSGAPPPSGGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSESRPGERPFQCRICMRNFSRTDTLARHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSRKTALNRHLKTHTGSQKPFQCRICMRNFSRNESLKVHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSVKNTLTRHLKTHTGSQKPFQCRICMRNFSRREHLVRHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSLTHNLRRHLKTHLRGSSGSETPGTSESATPESTGRTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTAQQIVYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPSADYKDDDDKAPKKKRKVPKKKRKV (配列番号 679)
ZFoff-60 標的配列	GCAGAGGCCGGAGGGGGTC (配列番号 740)
ZFoff-60 ZFP アミノ酸配列	SRPGERPFQCRICMRNFSDPSVLKRHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSRTEHLARHLKTHTGGGGSQKPFQCRICMRNFSQSPHLKRHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSDQTTLRRHLKTHTGSQKPFQCRICMRNFSKHSNLTRHTRTHTGEKPFQCRICMRNFSQMETLKRHLRTHLRGS (配列番号 680)
ZFoff-60 全長アミノ酸配列	MGTMYNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLGIQVDRYIASEVCEDSITVGMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIVNPARKGLYEGTGRLFFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPVMIDAKEVSAAHRARYFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSIKQGKDQHFPVFMNEKEDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLFAPLKEYFACVSSGNSNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSHMGPMEIYKTVSAWKRQPVRVLSLFRNIDKVLKSLGFLESGSGSGGGTLKYVEDVTNVVRRDVEKWGPFDLVYGSTQPLGSSCDRCPGWYMFQFHRILQYALPRQESQRPFFWIFMDNLLLTEDDQETTTRFLQTEAVTLQDVRGRDYQNAMRVWSNIPGLKSKHAPLTPKEEEYLQAQVRSRSKLDAPKVDLLVKNCLLPLREYFKYFSQNSLPLGGPSSGAPPPSGGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEPKKKRKVSRPGERPFQCRICMRNFSDPSVLKRHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSRTEHLARHLKTHTGGGSQKPFQCRICMRNFSQSPHLKRHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSDQTTLRRHLKTHTGSQKPFQCRICMRNFSKHSNLTRHTRTHTGEKPFQCRICMRNFSQMETLKRHLRTHLRGSPKKKRKVSGSETPGTSESATPESTGRTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTAQQIVYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPSADYKDDDDKA (配列番号 681)
2xNLS を有する ZFoff-60	MGTMPKKKRKVPKKKRKVYNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLGIQVDRYIASEVCEDSITVGMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIV

	NPARKGLYEGTGRLFFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPV MIDAKEVSAAHRARYFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSI KQGKDQHFPVFMNEKEDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLF APLKEYFACVSSGNSNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSHMGPMEIYKTVSAWKRQPVRVLSLFR NIDKVLKSLGFLESGSGSGGGTLKYVEDVTNVVRRDVEKWGPFDLVYGSTQPLGSSCDRCPG WYMFQFHRILQYALPRQESQRPFFWIFMDNLLLTEDDQETTTRFLQTEAVTLQDVRGRDYQN AMRVWSNIPGLKSKHAPLTPKEEEYLQAQVRSRSKLDAPKVDLLVKNCLLPLREYFKYFSQN SLPLGGPSSGAPPPSGGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTST EEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSESRPGERPFQCRICMRNFSDPSVLKRHLRTHTGEKPFQCRI CMRNFSRTEHLARHLKTHTGGGGSQKPFQCRICMRNFSQSPHLKRHLRTHTGEKPFQCRICM RNFSDQTTLRRHLKTHTGSQKPFQCRICMRNFSKHSNLTRHTRTHTGEKPFQCRICMRNFSQ METLKRHLRTHLRGSSGSETPGTSESATPESTGRTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTAQQIVY RNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPSADYKDDDDKAPKKKRKVPKKKRKV (配列番号 682)
ZFoff-137 標的配列	GGTGGGGAGGACTGTGCA (配列番号 683)
ZFoff-137 ZFP アミノ酸配列	SRPGERPFQCRICMRNFSQSTTLKRHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSGAHGLAGHLKTHTGSQ KPFQCRICMRNFSDQTNLRRHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSRQDNLQRHLKTHTGSQKPFQC RICMRNFSKGDHLRRHTRTHTGEKPFQCRICMRNFSEAHHLSRHLRTHLRGS (配列番号 684)
ZFoff-137 全長アミノ酸配列	MGTMYNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLGIQVDRYIASEVCED SITVGMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIVNPARKGLYEGTGRL FFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPVMIDAKEVSAAHRAR YFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSIKQGKDQHFPVFMNE KEDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLFAPLKEYFACVSSGN SNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSHMGPMEIYKTVSAWKRQPVRVLSLFRNIDKVLKSLGFLES GSGSGGGTLKYVEDVTNVVRRDVEKWGPFDLVYGSTQPLGSSCDRCPGWYMFQFHRILQYAL PRQESQRPFFWIFMDNLLLTEDDQETTTRFLQTEAVTLQDVRGRDYQNAMRVWSNIPGLKSK HAPLTPKEEEYLQAQVRSRSKLDAPKVDLLVKNCLLPLREYFKYFSQNSLPLGGPSSGAPPP SGGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAP GTSTEPSEPKKKRKVSRPGERPFQCRICMRNFSQSTTLKRHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSG AHGLAGHLKTHTGSQKPFQCRICMRNFSDQTNLRRHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSRQDNLQ RHLKTHTGSQKPFQCRICMRNFSKGDHLRRHTRTHTGEKPFQCRICMRNFSEAHHLSRHLRT HLRGSPKKKRKVSGSETPGTSESATPESTGRTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTAQQIVYRNV MLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPSADYKDDDDKA (配列番号 685)
2xNLS を有する ZFoff-137	MGTMPKKKRKVPKKKRKVYNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLG IQVDRYIASEVCEDSITVGMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIV NPARKGLYEGTGRLFFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPV MIDAKEVSAAHRARYFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSI KQGKDQHFPVFMNEKEDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLF APLKEYFACVSSGNSNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSHMGPMEIYKTVSAWKRQPVRVLSLFR NIDKVLKSLGFLESGSGSGGGTLKYVEDVTNVVRRDVEKWGPFDLVYGSTQPLGSSCDRCPG WYMFQFHRILQYALPRQESQRPFFWIFMDNLLLTEDDQETTTRFLQTEAVTLQDVRGRDYQN AMRVWSNIPGLKSKHAPLTPKEEEYLQAQVRSRSKLDAPKVDLLVKNCLLPLREYFKYFSQN SLPLGGPSSGAPPPSGGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTST EEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSESRPGERPFQCRICMRNFSQSTTLKRHLRTHTGEKPFQCRI CMRNFSGAHGLAGHLKTHTGSQKPFQCRICMRNFSDQTNLRRHLRTHTGEKPFQCRICMRNF SRQDNLQRHLKTHTGSQKPFQCRICMRNFSKGDHLRRHTRTHTGEKPFQCRICMRNFSEAHH LSRHLRTHLRGSSGSETPGTSESATPESTGRTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTAQQIVYRNV MLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPSADYKDDDDKAPKKKRKVPKKKRKV (配列番号 686)
ZFoff-152 標的配列	GCAGGAGGACGAGGACGGC (配列番号 687)
ZFoff-152 ZFP アミノ酸配列	SRPGERPFQCRICMRNFSTPSKLDRHTRTHTGEKPFQCRICMRNFSLAENLRRHLRTHTGSQ KPFQCRICMRNFSRQDNLGRHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSDGGNLGRHLKTHTGGGGSQKP FQCRICMRNFSQSPHLKRHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSQSTSLQRHLKTHLRGS (配列番号 688)
ZFoff-152 全長アミノ酸配列	MGTMYNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLGIQVDRYIASEVCED SITVGMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIVNPARKGLYEGTGRL FFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPVMIDAKEVSAAHRAR

	YFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSIKQGKDQHFPVFMNE KEDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLFAPLKEYFACVSSGN SNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSHMGPMEIYKTVSAWKRQPVRVLSLFRNIDKVLKSLGFLES GSGSGGGTLKYVEDVTNVVRRDVEKWGPFDLVYGSTQPLGSSCDRCPGWYMFQFHRILQYAL PRQESQRPFFWIFMDNLLLTEDDQETTTRFLQTEAVTLQDVRGRDYQNAMRVWSNIPGLKSK HAPLTPKEEEYLQAQVRSRSKLDAPKVDLLVKNCLLPLREYFKYFSQNSLPLGGPSSGAPPP SGGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAP GTSTEPSEPKKKRKVSRPGERPFQCRICMRNFSTPSKLDRHTRTHTGEKPFQCRICMRNFSL AENLRRHLRTHTGSQKPFQCRICMRNFSRQDNLGRHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSDGGNLG RHLKTHTGGGGSQKPFQCRICMRNFSQSPHLKRHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSQSTSLQRH LKTHLRGSPKKKRKVSGSETPGTSESATPESTGRTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTAQQIVY RNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPSADYKDDDDKA (配列番号 689)
2xNLS を有する ZFoff-152	MGTMPKKKRKVPKKKRKVYNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLG IQVDRYIASEVCEDSITVGMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIV NPARKGLYEGTGRLFFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPV MIDAKEVSAAHRARYFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSI KQGKDQHFPVFMNEKEDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLF APLKEYFACVSSGNSNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSHMGPMEIYKTVSAWKRQPVRVLSLFR NIDKVLKSLGFLESGSGSGGGTLKYVEDVTNVVRRDVEKWGPFDLVYGSTQPLGSSCDRCPG WYMFQFHRILQYALPRQESQRPFFWIFMDNLLLTEDDQETTTRFLQTEAVTLQDVRGRDYQN AMRVWSNIPGLKSKHAPLTPKEEEYLQAQVRSRSKLDAPKVDLLVKNCLLPLREYFKYFSQN SLPLGGPSSGAPPPSGGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTST EEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSESRPGERPFQCRICMRNFSTPSKLDRHTRTHTGEKPFQCRI CMRNFSLAENLRRHLRTHTGSQKPFQCRICMRNFSRQDNLGRHLRTHTGEKPFQCRICMRNF SDGGNLGRHLKTHTGGGGSQKPFQCRICMRNFSQSPHLKRHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSQ STSLQRHLKTHLRGSSGSETPGTSESATPESTGRTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTAQQIVY RNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPSADYKDDDDKAPKKKRKVPKKKRKV (配列番号 690)
ZFoff-153 標的配列	GCAGGAGGACGAGGACGGC (配列番号 691)
ZFoff-153 ZFP アミノ酸配列	SRPGERPFQCRICMRNFSERAKLIRHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSDPSNLRRHLKTHTGSQ KPFQCRICMRNFSRQDNLGRHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSDQGNLGRHLKTHTGGGGSQKP FQCRICMRNFSQSAHLKRHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSQDVSLVRHLKTHLRGS (配列番号 692)
ZFoff-153 全長アミノ酸配列	MGTMYNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLGIQVDRYIASEVCED SITVGMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIVNPARKGLYEGTGRL FFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPVMIDAKEVSAAHRAR YFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSIKQGKDQHFPVFMNE KEDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLFAPLKEYFACVSSGN SNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSHMGPMEIYKTVSAWKRQPVRVLSLFRNIDKVLKSLGFLES GSGSGGGTLKYVEDVTNVVRRDVEKWGPFDLVYGSTQPLGSSCDRCPGWYMFQFHRILQYAL PRQESQRPFFWIFMDNLLLTEDDQETTTRFLQTEAVTLQDVRGRDYQNAMRVWSNIPGLKSK HAPLTPKEEEYLQAQVRSRSKLDAPKVDLLVKNCLLPLREYFKYFSQNSLPLGGPSSGAPPP SGGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAP GTSTEPSEPKKKRKVSRPGERPFQCRICMRNFSERAKLIRHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSD PSNLRRHLKTHTGSQKPFQCRICMRNFSRQDNLGRHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSDQGNLG RHLKTHTGGGGSQKPFQCRICMRNFSQSAHLKRHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSQDVSLVRH LKTHLRGSPKKKRKVSGSETPGTSESATPESTGRTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTAQQIVY RNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPSADYKDDDDKA (配列番号 693)
2xNLS を有する ZFoff-153	MGTMPKKKRKVPKKKRKVYNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLG IQVDRYIASEVCEDSITVGMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIV NPARKGLYEGTGRLFFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPV MIDAKEVSAAHRARYFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSI KQGKDQHFPVFMNEKEDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLF APLKEYFACVSSGNSNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSHMGPMEIYKTVSAWKRQPVRVLSLFR NIDKVLKSLGFLESGSGSGGGTLKYVEDVTNVVRRDVEKWGPFDLVYGSTQPLGSSCDRCPG WYMFQFHRILQYALPRQESQRPFFWIFMDNLLLTEDDQETTTRFLQTEAVTLQDVRGRDYQN AMRVWSNIPGLKSKHAPLTPKEEEYLQAQVRSRSKLDAPKVDLLVKNCLLPLREYFKYFSQN SLPLGGPSSGAPPPSGGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTST EEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSESRPGERPFQCRICMRNFSERAKLIRHLRTHTGEKPFQCRI CMRNFSDPSNLRRHLKTHTGSQKPFQCRICMRNFSRQDNLGRHLRTHTGEKPFQCRICMRNF

	SDQGNLGRHLKTHTGGGGSQKPFQCRICMRNFSQSAHLKRHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSQ DVSLVRHLKTHLRGSSGSETPGTSESATPESTGRTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTAQQIVY RNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPSADYKDDDDKAPKKKRKVPKKKRKV (配列番号 694)

【０２８９】

細胞培養及びトランスフェクション

ＨｅＬａ(ＡＴＣＣ-ＣＲＭ-ＣＣＬ-２)、Ｈｅｐａ１-６(ＰＣＳＫ９-ＩＲＥＳ-ＴｄＴｏｍａｔｏ)、Ｈｕｈ７(Ｓｅｋｉｓ

ui XenoTech,LLC)、及びHEK293T Griptite(CLTA-GFP)細胞を、10% FBSを有するDMEMにおいて培養した。HeLa細胞及びHuh7細胞におけるすべての実験は、化学的に合成したガイドRNA及びインビトロ転写したエフェクターコンストラクトを使用して行った。HeLa細胞を、MirusからのTransIT-X2トランスフェクション試薬(カタログ番号MIR6003)を使用して逆トランスフェクトした。Huh7細胞を、InvitrogenからのMessengerMAX試薬(カタログ番号LMRNA003)を使用して逆トランスフェクトした。分泌されたPCSK9のレベルを、示される時点において、BiolegendからのLEGEND MAX(商標)ヒトPCSK9 ELISAキット(カタログ番号443107)を使用して測定した。すべてのELISAデータは、PromegaからのCellTiter-Gloキット(カタログ番号G7571)を使用して、細胞数に対して正規化した。

【０２９０】

GFPをインフレームCLTA融合体としてCLTA遺伝子座にノックインしたHEK293T Griptite細胞に、MirusからのTransIT-X2トランスフェクション試薬(カタログ番号MIR6003)を使用して、エフェクターコンストラクト及びヒトCLTAガイドRNAをコードするプラスミドを共トランスフェクトした。GFPを、CLTA発現の代理物として、GFP発現に関してFACSによって測定した。

【０２９１】

Hepa1-6細胞に、LonzaからのAmaxa 4DヌクレオフェクターデバイスにおいてSF Cell Line 96ウェルヌクレオフェクターキット(カタログ番号V4SC-2096、プログラムコード:CM-138)を使用して、エフェクターコンストラクト及びマウスPCSK9ガイドRNAをコードするプラスミドを共トランスフェクトした。示される時点において、細胞を、PCSK9レベルの代理物としてTdTomato発現に関してFACSで分析した。

【０２９２】

エフェクターコンストラクト及び合成gRNAのインビトロ転写

1μgの線形化エフェクター鋳型を使用して、CellScriptからのT7 mScript(商標)標準mRNA産生システム(カタログ番号C-MSC100625)を製造業者の説明書に従って使用してインビトロ転写反応を設定して、5'末端にキャップ1構造を有し、3'がポリアデニル化されているRNAを得た。5'末端及び3'末端の両方にホスホロチオエート連結を有する3つの2'O-メチル改変されたヌクレオチドを有する末端改変sgRNAを、Integrated DNA Technologiesから入手した。

【０２９３】

メチル化プロファイリング

ゲノムDNAを、DNAdvance DNA Extraction from Tissueキット(Beckman Coulter)を使用して96ウェルの培養プレートのそれぞれのウェルから抽出した。高感度DNA 1Xキット(Quant-IT)によるゲノムDNAの定量後に、それぞれのゲノムDNA試料を、EZ-96 DNA Methylation-Gold MagPrepキット(Zymo Research)を製造業者の説明書に従って使用して、バイサルファイト変換した。ハイブリダイゼーション捕捉実験については、xGen(商標)Methyl-Seq DNA Library Prepキット(IDT)を使用してDNAライブラリーを調製し、xGen(商標)DNAライブラリーのハイブリダイゼーション捕捉キット(IDT)を使用してハイブリッド捕捉を行った。アンプリコンシーケンシング実験については、xGen(商標)Methyl-Seq DNA Library Prepキット(IDT)を使用してDNAライブラリーを調製し、xGen(商標)DNAライブラリーのハイブリダイゼーション捕捉(IDT)を使用してハイブリッド捕捉を行った。それぞれの試料から得られたバイサルファイト変換したDNAを使用して、Platinum Taqキット(Invitrogen)を使用して2つのVIMアンプリコンのそれぞれに対応するPCRをシードした。プールした産物を、AMPure XPキット(Beckman Coulter)を使用して清浄し、市販サービス(Azenta)によるシーケンシングの前に、Tapestation 4200(Agilent)でD1000スクリーンテープによってフラグメントサイズの評価を行った。

【０２９４】

[実施例13]

細菌DNAメチルトランスフェラーゼ

この実験において、細菌タンパク質のパネルを、哺乳動物細胞におけるDNAメチルトランスフェラーゼ活性についてスクリーニングした。これらの細菌DNAメチルトランスフェラーゼ(表12)を、実施例1の実験手順を使用してN末端でdCas9ドメインに融合することによって、それらのエピジェネティックサイレンシング活性について試験した。これらのコンストラクトを、次いで、CLTA4の哺乳動物プロモーターの制御下において、GFPを発現するレポーター細胞系にトランスフェクトした。

【0295】

【表15】

表 12:細菌 DNA メチルトランスフェラーゼ

説明	配列
M.AluI メチルトランスフェラーゼ	MSKANAKYSFVDLFAGIGGFHAALAATGGVCEYAVEIDREAAAVYERNWNKPALGDITDDAN DEGVTLRGYDGPIDVLTGGFPCQPFSKSGAQHGMAETRGTLFWNIARIIEEREPTVLILENV RNLVGPRHRHEWLTIIETLRFFGYEVSGAPAIFSPHLLPAWMGGTPQVRERVFITATLVPER MRDERSTIRRATGRPLEGFPYWADSWTDFRELSRLVVIRGFQAPEREVVGDRKRYVARTDMP EGFVPASVTRPAIDETLPAWKQSHLRRNYDFFERHFAEVVAWAYRWGVYTDLFPASRRKLEW QAQDAPRLWDTVMHFRPSGIRAKRPTYLPALVAITQTSIVGPLERRLSPRETARLQGLPEWF DFGEQRAAATYKQMGNGVNVGVVRHILREHVRRDRALLKLTPAGQRIINAVLADEPDATVGA LGAAE (配列番号 675)
M.MspI メチルトランスフェラーゼ	MKPEILKLIRSKLDLTQKQASEIIEVSDKTWQQWESGKTEMHPAYYSFLQEKLKDKINFEEL SAQKTLQKKIFDKYNQNQITKNAEELAEITHIEERKDAYSSDFKFIDLFSGIGGIRQSFEVN GGKCVFSSEIDPFAKFTYYTNFGVVPFGDITKVEATTIPQHDILCAGFPCQPFSHIGKREGF EHPTQGTMFHEIVRIIETKKTPVLFLENVPGLINHDDGNTLKVIIETLEDMGYKVHHTVLDA SHFGIPQKRKRFYLVAFLNQNIHFEFPKPPMISKDIGEVLESDVTGYSISEHLQKSYLFKKD DGKPSLIDKNTTGAVKTLVSTYHKIQRLTGTFVKDGETGIRLLTTNECKAIMGFPKDFVIPV SRTQMYRQMGNSVVVPVVTKIAEQISLALKTVNQQSPQENFELELV (配列番号 610)
M.HaeIII メチルトランスフェラーゼ	MNLISLFSGAGGLDLGFQKAGFRIICANEYDKSIWKTYESNHSAKLIKGDISKISSDEFPKC DGIIGGPPCQSWSEGGSLRGIDDPRGKLFYEYIRILKQKKPIFFLAENVKGMMAQRHNKAVQ EFIQEFDNAGYDVHIILLNANDYGVAQDRKRVFYIGFRKELNINYLPPIPHLIKPTFKDVIW DLKDNPIPALDKNKTNGNKCIYPNHEYFIGSYSTIFMSRNRVRQWNEPAFTVQASGRQCQLH PQAPVMLKVSKNLNKFVEGKEHLYRRLTVRECARVQGFPDDFIFHYESLNDGYKMIGNAVPV NLAYEIAKTIKSALEICKGN (配列番号 608)
M. HhaI メチルトランスフェラーゼ	MIEIKDKQLTGLRFIDLFAGLGGFRLALESCGAECVYSNEWDKYAQEVYEMNFGEKPEGDIT QVNEKTIPDHDILCAGFPCQAFSISGKQKGFEDSRGTLFFDIARIVREKKPKVVFMENVKNF ASHDNGNTLEVVKNTMNELDYSFHAKVLNALDYGIPQKRERIYMICFRNDLNIQNFQFPKPF ELNTFVKDLLLPDSEVEHLVIDRKDLVMTNQEIEQTTPKTVRLGIVGKGGQGERIYSTRGIA ITLSAYGGGIFAKTGGYLVNGKTRKLHPRECARVMGYPDSYKVHPSTSQAYKQFGNSVVINV LQYIAYNIGSSLNFKPY (配列番号 609)
M. SssI メチルトランスフェラーゼ	MSKVENKTKKLRVFEAFAGIGAQRKALEKVRKDEYEIVGLAEWYVPAIVMYQAIHNNFHTKL EYKSVSREEMIDYLENKTLSWNSKNPVSNGYWKRKKDDELKIIYNAIKLSEKEGNIFDIRDL YKRTLKNIDLLTYSFPCQDLSQQGIQKGMKRGSGTRSGLLWEIERALDSTEKNDLPKYLLME NVGALLHKKNEEELNQWKQKLESLGYQNSIEVLNAADFGSSQARRRVFMISTLNEFVELPKG DKKPKSIKKVLNKIVSEKDILNNLLKYNLTEFKKTKSNINKASLIGYSKFNSEGYVYDPEFT GPTLTASGANSRIKIKDGSNIRKMNSDETFLYIGFDSQDGKRVNEIEFLTENQKIFVCGNSI SVEVLEAIIDKIGG (配列番号 605)

【0296】

M.SssI DNAメチルトランスフェラーゼは、哺乳動物細胞においてDNAを効率的にメチル化することができ(図16)、サイレンシングは最大30日間安定であった。図16からの配列は、以下に見出すことができる:

【0297】

【表１６】

説明	配列	配列番号
TAR087 標的 DNA 配列	GGCGGAAGTGCTGCCTGATA	667
TAR089 標的 DNA 配列	GCAACACCGCCTAGACCGAC	668
TAR090 標的 DNA 配列	GGAGGTTCAGAAAGCCTAAG	669
TAR091 標的 DNA 配列	GCAGCACTAGAGTCCCCTCA	670
TAR092 標的 DNA 配列	GAACAACTCGTGACTGGGGT	671
TAR093 標的 DNA 配列	GGGAGAGGAGGACAAGCGCC	672
TAR094 標的 DNA 配列	GGACCCACCGACACCACGCC	673
TAR114 標的 DNA 配列	CGCGGGAAAATGCAAGACGA	674

【０２９８】

また、29日目にこれらの細胞のメチル化プロファイルも分析し、標的遺伝子の20％のメチル化を確認した(図17～18)。

【０２９９】

M．SssIに緊密に関連することが予測される別の3つのオルソログDNAメチルトランスフェラーゼを特定し、実施例1の実験手順を使用してエピジェネティックサイレンシング活性について試験した(表13)。

【０３００】

【表１７】

表 13: 細菌メチルトランスフェラーゼ

説明	配列番号
DNA シトシンメチルトランスフェラーゼ、*マイコプラズマターレス・バクテリウム*	601
DNA シトシンメチルトランスフェラーゼ、*マイコプラズマ・マリヌム*	602
DNA (シトシン-5-)-メチルトランスフェラーゼ、*スピロプラズマ・チネンセ*	603

【０３０１】

表13のDNAメチルトランスフェラーゼは、M．SssIと類似又は改善された機能を有することが予測される。配列を、マウスDNMT3A/DNMT3Lの代わりにCRISPR-offの状況で試験し、それらの機能を、HeLa TdTomatoシステムにおいてPCSK9遺伝子座をサイレンシングすることにおけるM．SssI DNAメチルトランスフェラーゼの機能と比較して、新規な特徴及び改善された機能を特定する。

【０３０２】

[実施例14]

代替的なKRABドメイン

この実施例において、融合タンパク質を、代替的なKRABドメイン(表14)を用いて構築したが、これは、実施例1の実験手順を使用して試験した場合にCRISPR-offと比較して改善された活性を示した(図19A～19D)。

【０３０３】

【表１８】

表 14: 代替的な KRAB ドメイン

説明	配列
ZFP28	MKKLEAVGTGIEPKAMSQGLVTFGDVAVDFSQEEWEWLNPIQRNLYRKVMLENYRNLASLGL CVSKPDVISSLEQGKEPWTVKRKMTRAWCPDLKAVWKIKELPLKKDFCEG (配列番号 74)
ZN627	MDSVAFEDVAVNFTLEEWALLDPSQKNLYRDVMRETFRNLASVGKQWEDQNIEDPFKIPRRN ISHIPERLCESKEGGQGEETFSQIPDGILNKKTPGVKPCESSVCGEVGMGPSSLNRHIRDHT GREPNEYQEYGKKSYTRNQCGRALSYHRSFPVRERTHPGGKPYDCKECGETFISLVSIRRHM LTHRGGVPYKCKVCGKAFDYPSLFRIHERSHTGEKPYECKQCGKAFSCSSYIRIHERTHTGD KPYECKQCGKAFSCSKYIRIHERTHTGEKPYECKQCGKAFRCASSVRSHERTHTGEKLFECK ECGKALTCLASVRRHMIKHTGNGPYKCKVCGKAFDFPSSFRIHERTHTGEKPYDCKQCGKAF SCSSSFRKHERIHTGEKPYKCTKCGKAFSRSSYFRIHERTHTGEKPYECKQCGKAFSRSTYF RVHEKIHTGEKPYENPNPNASVVPVLS (配列番号 666)
KAP1	MAASAAAASAAAASAASGSPGPGEGSAGGEKRSTAPSAAASASASAAASSPAGGGAEALELL EHCGVCRERLRPEREPRLLPCLHSACSACLGPAAPAAANSSGDGGAAGDGTVVDCPVCKQQC FSKDIVENYFMRDSGSKAATDAQDANQCCTSCEDNAPATSYCVECSEPLCETCVEAHQRVKY TKDHTVRSTGPAKSRDGERTVYCNVHKHEPLVLFCESCDTLTCRDCQLNAHKDHQYQFLEDA VRNQRKLLASLVKRLGDKHATLQKSTKEVRSSIRQVSDVQKRVQVDVKMAILQIMKELNKRG RVLVNDAQKVTEGQQERLERQHWTMTKIQKHQEHILRFASWALESDNNTALLLSKKLIYFQL HRALKMIVDPVEPHGEMKFQWDLNAWTKSAEAFGKIVAERPGTNSTGPAPMAPPRAPGPLSK QGSGSSQPMEVQEGYGFGSGDDPYSSAEPHVSGVKRSRSGEGEVSGLMRKVPRVSLERLDLD LTADSQPPVFKVFPGSTTEDYNLIVIERGAAAAATGQPGTAPAGTPGAPPLAGMAIVKEEET EAAIGAPPTATEGPETKPVLMALAEGPGAEGPRLASPSGSTSSGLEVVAPEGTSAPGGGPGT LDDSATICRVCQKPGDLVMCNQCEFCFHLDCHLPALQDVPGEEWSCSLCHVLPDLKEEDGSL SLDGADSTGVVAKLSPANQRKCERVLLALFCHEPCRPLHQLATDSTFSLDQPGGTLDLTLIR ARLQEKLSPPYSSPQEFAQDVGRMFKQFNKLTEDKADVQSIIGLQRFFETRMNEAFGDTKFS AVLVEPPPMSLPGAGLSSQELSGGPGDGP (配列番号 629)
MeCP2	MVAGMLGLREEKSEDQDLQGLKDKPLKFKKVKKDKKEEKEGKHEPVQPSAHHSAEPAEAGKA ETSEGSGSAPAVPEASASPKQRRSIIRDRGPMYDDPTLPEGWTRKLKQRKSGRSAGKYDVYL INPQGKAFRSKVELIAYFEKVGDTSLDPNDFDFTVTGRGSPSRREQKPPKKPKSPKAPGTGR GRGRPKGSGTTRPKAATSEGVQVKRVLEKSPGKLLVKMPFQTSPGGKAEGGGATTSTQVMVI KRPGRKRKAEADPQAIPKKRGRKPGSVVAAAAAEAKKKAVKESSIRSVQETVLPIKKRKTRE TVSIEVKEVVKPLLVSTLGEKSGKGLKTCKSPGRKSKESSPKGRSSSASSPPKKEHHHHHHH SESPKAPVPLLPPLPPPPPEPESSEDPTSPPEPQDLSSSVCKEEKMPRGGSLESDGCPKEPA KTQPAVATAATAAEKYKHRGEGERKDIVSSSMPRPNREEPVDSRTPVTERVS (配列番号 630)
HP1b	MGKKQNKKKVEEVLEEEEEEYVVEKVLDRRVVKGKVEYLLKWKGFSDEDNTWEPEENLDCPD LIAEFLQSQKTAHETDKSEGGKRKADSDSEDKGEESKPKKKKEESEKPRGFARGLEPERIIG ATDSSGELMFLMKWKNSDEADLVPAKEANVKCPQVVISFYEERLTWHSYPSEDDDKKDDKN (配列番号 94)
CBX8	GSGPPSSGGGLYRDMGAQGGRPSLIARIPVARILGDPEEESWSPSLTNLEKVVVTDVTSNFL TVTIKESNTDQGFFKEKR (配列番号 387)
CDYL2	ASGDLYEVERIVDKRKNKKGKWEYLIRWKGYGSTEDTWEPEHHLLHCEEFIDEFNGLHMSKD KRIKSGKQSSTSKLLRDS (配列番号 365)
TOX	KDPNEPQKPVSAYALFFRDTQAAIKGQNPNATFGEVSKIVASMWDGLGEEQKQVYKKKTEAA KKEYLKQLAAYRASLVSK (配列番号 372)
TOX3	KDPNEPQKPVSAYALFFRDTQAAIKGQNPNATFGEVSKIVASMWDSLGEEQKQVYKRKTEAA KKEYLKALAAYRASLVSK (配列番号 394)
TOX4	KDPNEPQKPVSAYALFFRDTQAAIKGQNPNATFGEVSKIVASMWDSLGEEQKQVYKRKTEAA KKEYLKALAAYKDNQECQ (配列番号 1529)
EED	MSEREVSTAPAGTDMPAAKKQKLSSDENSNPDLSGDENDDAVSIESGTNTERPDTPTNTPNA PGRKSWGKGKWKSKKCKYSFKCVNSLKEDHNQPLFGVQFNWHSKEGDPLVFATVGSNRVTLY ECHSQGEIRLLQSYVDADADENFYTCAWTYDSNTSHPLLAVAGSRGIIRIINPITMQCIKHY VGHGNAINELKFHPRDPNLLLSVSKDHALRLWNIQTDTLVAIFGGVEGHRDEVLSADYDLLG EKIMSCGMDHSLKLWRINSKRMMNAIKESYDYNPNKTNRPFISQKIHFPDFSTRDIHRNYVD CVRWLGDLILSKSCENAIVCWKPGKMEDDIDKIKPSESNVTILGRFDYSQCDIWYMRFSMDF WQKMLALGNQVGKLYVWDLEVEDPHKAKCTTLTHHKCGAAIRQTSFSRDSSILIAVCDDASI WRWDRLR (配列番号 563)

RBBP4	VWDLSKIGEEQSPEDAEDGPPELLFIHGGHTAKISDFSWNPNEPWVICSVSEDNIMQVWQMA ENIYNDEDPEGSVDPEGQ (配列番号1530)
RCOR1	MPAMVEKGPEVSGKRRGRNNAAASASAAAASAAASAACASPAATAASGAAASSASAAAASAA AAPNNGQNKSLAAAAPNGNSSSNSWEEGSSGSSSDEEHGGGGMRVGPQYQAVVPDFDPAKLA RRSQERDNLGMLVWSPNQNLSEAKLDEYIAIAKEKHGYNMEQALGMLFWHKHNIEKSLADLP NFTPFPDEWTVEDKVLFEQAFSFHGKTFHRIQQMLPDKSIASLVKFYYSWKKTRTKTSVMDR HARKQKREREESEDELEEANGNNPIDIEVDQNKESKKEVPPTETVPQVKKEKHSTQAKNRAK RKPPKGMFLSQEDVEAVSANATAATTVLRQLDMELVSVKRQIQNIKQTNSALKEKLDGGIEP YRLPEVIQKCNARWTTEEQLLAVQAIRKYGRDFQAISDVIGNKSVVQVKNFFVNYRRRFNID EVLQEWEAEHGKEETNGPSNQKPVKSPDNSIKMPEEEDEAPVLDVRYASAS (配列番号559)
SCML2	KQGFSKDPSTWSVDEVIQFMKHTDPQISGPLADLFRQHEIDGKALFLLKSDVMMKYMGLKLG PALKLCYYIEKLKEGKYS (配列番号382)

【０３０４】

[実施例１５]

ＺＩＭ ３融合コンストラクト

ＺＩＭ３及びＫＯＸ１ＫＲＡＢの新規な融合体を生成する。ＺＩＭ３及びＫＯＸ１ＫＲＡＢのいずれも、広い相同性を有するＫＲＡＢファミリータンパク質である。ＺＩＭ３とＫＯＸ１ＫＲＡＢとの間の中間点を表す配列を設計する。これらのＫＯＸ１ＫＲＡＢ及びＺＩＭ３コンストラクトは、タンパク質のジンクフィンガードメインの周囲に集中するＫＯＸ１ＫＲＡＢ及びＺＩＭ３の小さな領域をコードする。ＫＯＸ１ＫＲＡＢ及びＺＩＭ３の使用される領域は、それらの配列の最初の約７５ｂｐ以内は非常に類似しているが、ＺＩＭ３はまた、Ｃ末端に、ＫＯＸ１ＫＲＡＢには存在しない小さなアルファヘリックス領域も有する。ＫＯＸ１ＫＲＡＢ-ＦＬ配列は、この余剰片に相当するＫＯＸ１ＫＲＡＢ配列を含み、一方でＺＩＭ３トランケート形態は、この余剰片がＺＩＭ３配列から除去されたものである。ＺＩＭ３/ＫＯＸ１ＫＲＡＢキメラは、２つのタンパク質のＮ末端片及びＣ末端片の融合体である。ＺＩＭ３様ＫＯＸ１ＫＲＡＢバリアントは、いずれも、第１に、非ヒト種に由来するＺＩＭ３又はＫＯＸ１ＫＲＡＢタンパク質のＢＬＡＳＴによってそれぞれの遺伝子の最も近い１００個のホモログ(「ファミリー」)をアセンブルし、第２に、ＺＩＭ３に最も類似するＫＯＸ１ＫＲＡＢファミリーの３つのメンバー及びＫＯＸ１ＫＲＡＢに最も類似するＺＩＭ３ファミリーの３つのメンバーを特定し、第３に、３つずつのそれぞれのセットに類似するようにＫＯＸ１ＫＲＡＢ-ＦＬ配列を論理的に改変することによってアセンブルした(表１５)。

【０３０５】

【表１９】

表 15: ZIM-KOX1KRAB キメラタンパク質

説明	配列
KOX1KRAB、残基 11～72	58
KOX1KRAB-FL、残基 11～108	59
ZIM3、残基 1～100	60
KOX1KRAB-ZIM3、キメラ 1 (KOX1KRAB の残基 11～72、ZIM3 の残基 68～100)	61
ZIM3-KOX1KRAB、キメラ 2 (ZIM3 の残基 1～67、KOX1KRAB の残基 73～108)	62
短縮型 ZIM3(ZIM3 の残基 1～75)	63
KOX1KRAB-FL Zim3 様(改変された残基 11～108)	64
KOX1KRAB 様 ZIM3 1	65
KOX1KRAB 様 ZIM3 2	66
KOX1KRAB 様 ZIM3 3	67
KOX1KRAB 様 ZIM3 4	68
ZIM 様 KOX1KRAB 1	69
ZIM 様 KOX1KRAB 2	70
ZIM 様 KOX1KRAB 3	71

【０３０６】

配列

本開示に記載されるヌクレオチド(nt)及びアミノ酸(aa)配列の配列番号(SEQ)を、以下に列挙する。

【０３０７】

【表２０】

配列番号	説明	配列
1	*S. ピオゲネス*野生型 Cas9 配列(nt)	ATGGATAAGAAATACTCAATAGGCTTAGATATCGGCACAAATAGC GTCGGATGGGCGGTGATCACTGATGAATATAAGGTTCCGTCTAAA AAGTTCAAGGTTCTGGGAAATACAGACCGCCACAGTATCAAAAAA AATCTTATAGGGGCTCTTTTATTTGACAGTGGAGAGACAGCGGAA GCGACTCGTCTCAAACGGACAGCTCGTAGAAGGTATACACGTCGG AAGAATCGTATTTGTTATCTACAGGAGATTTTTTCAAATGAGATG GCGAAAGTAGATGATAGTTTCTTTCATCGACTTGAAGAGTCTTTT TTGGTGGAAGAAGACAAGAAGCATGAACGTCATCCTATTTTTGGA AATATAGTAGATGAAGTTGCTTATCATGAGAAATATCCAACTATC TATCATCTGCGAAAAAAATTGGTAGATTCTACTGATAAAGCGGAT TTGCGCTTAATCTATTTGGCCTTAGCGCATATGATTAAGTTTCGT GGTCATTTTTTTGATTGAGGGAGATTTAAATCCTGATAATAGTGAT GTGGACAAACTATTTATCCAGTTGGTACAAACCTACAATCAATTA TTTGAAGAAAACCCTATTAACGCAAGTGGAGTAGATGCTAAAGCG ATTCTTTCTGCACGATTGAGTAAATCAAGACGATTAGAAAATCTC ATTGCTCAGCTCCCCGGTGAGAAGAAAAATGGCTTATTTGGGAAT CTCATTGCTTTGTCATTGGGTTTGACCCCTAATTTTAAATCAAAT TTTGATTTGGCAGAAGATGCTAAATTACAGCTTTCAAAAGATACT TACGATGATGATTTAGATAATTTATTGGCGCAAATTGGAGATCAA TATGCTGATTTGTTTTTGGCAGCTAAGAATTTATCAGATGCTATT TTACTTTCAGATATCCTAAGAGTAAATACTGAAATAACTAAGGCT CCCCTATCAGCTTCAATGATTAAACGCTACGATGAACATCATCAA GACTTGACTCTTTTAAAAGCTTTAGTTCGACAACAACTTCCAGAA AAGTATAAAGAAATCTTTTTTGATCAATCAAAAAACGGATATGCA GGTTATATTGATGGGGGAGCTAGCCAAGAAGAATTTTATAAATTT ATCAAACCAATTTTAGAAAAAATGGATGGTACTGAGGAATTATTG GTGAAACTAAATCGTGAAGATTTGCTGCGCAAGCAACGGACCTTT GACAACGGCTCTATTCCCCATCAAATTCACTTGGGTGAGCTGCAT GCTATTTTGAGAAGACAAGAAGACTTTTATCCATTTTTAAAAGAC AATCGTGAGAAGATTGAAAAAATCTTGACTTTTCGAATTCCTTAT TATGTTGGTCCATTGGCGCGTGGCAATAGTCGTTTTGCATGGATG ACTCGGAAGTCTGAAGAAACAATTACCCCATGGAATTTTGAAGAA GTTGTCGATAAAGGTGCTTCAGCTCAATCATTTATTGAACGCATG ACAAACTTTGATAAAAATCTTCCAAATGAAAAAGTACTACCAAAA CATAGTTTGCTTTATGAGTATTTTACGGTTTATAACGAATTGACA AAGGTCAAATATGTTACTGAAGGAATGCGAAAACCAGCATTTCTT TCAGGTGAACAGAAGAAAGCCATTGTTGATTTACTCTTCAAAACA AATCGAAAAGTAACCGTTAAGCAATTAAAAGAAGATTATTTCAAA AAAATAGAATGTTTTGATAGTGTTGAAATTTCAGGAGTTGAAGAT AGATTTAATGCTTCATTAGGTACCTACCATGATTTGCTAAAAATT ATTAAAGATAAAGATTTTTTGGATAATGAAGAAAATGAAGATATC TTAGAGGATATTGTTTTAACATTGACCTTATTTGAAGATAGGGAG ATGATTGAGGAAAGACTTAAAACATATGCTCACCTCTTTGATGAT AAGGTGATGAAACAGCTTAAACGTCGCCGTTATACTGGTTGGGGA CGTTTGTCTCGAAAATTGATTAATGGTATTAGGGATAAGCAATCT GGCAAAACAATATTAGATTTTTTGAAATCAGATGGTTTTGCCAAT CGCAATTTTATGCAGCTGATCCATGATGATAGTTTGACATTTAAA GAAGACATTCAAAAAGCACAAGTGTCTGGACAAGGCGATAGTTTA CATGAACATATTGCAAATTTAGCTGGTAGCCCTGCTATTAAAAAA GGTATTTTACAGACTGTAAAAGTTGTTGATGAATTGGTCAAAGTA ATGGGGCGGCATAAGCCAGAAAATATCGTTATTGAAATGGCACGT GAAAATCAGACAACTCAAAAGGGCCAGAAAAATTCGCGAGAGCGT

配列番号	説明	配列
		ATGAAACGAATCGAAGAAGGTATCAAAGAATTAGGAAGTCAGATT CTTAAAGAGCATCCTGTTGAAAATACTCAATTGCAAAATGAAAAG CTCTATCTCTATTATCTCCAAAATGGAAGAGACATGTATGTGGAC CAAGAATTAGATATTAATCGTTTAAGTGATTATGATGTCGATCAC ATTGTTCCACAAAGTTTCCTTAAAGACGATTCAATAGACAATAAG GTCTTAACGCGTTCTGATAAAAATCGTGGTAAATCGGATAACGTT CCAAGTGAAGAAGTAGTCAAAAAGATGAAAAACTATTGGAGACAA CTTCTAAACGCCAAGTTAATCACTCAACGTAAGTTTGATAATTTA ACGAAAGCTGAACGTGGAGGTTTGAGTGAACTTGATAAAGCTGGT TTTATCAAACGCCAATTGGTTGAAACTCGCCAAATCACTAAGCAT GTGGCACAAATTTTGGATAGTCGCATGAATACTAAATACGATGAA AATGATAAACTTATTCGAGAGGTTAAAGTGATTACCTTAAAATCT AAATTAGTTTCTGACTTCCGAAAAGATTTCCAATTCTATAAAGTA CGTGAGATTAACAATTACCATCATGCCCATGATGCGTATCTAAAT GCCGTCGTTGGAACTGCTTTGATTAAGAAATATCCAAAACTTGAA TCGGAGTTTGTCTATGGTGATTATAAAGTTTATGATGTTCGTAAA ATGATTGCTAAGTCTGAGCAAGAAATAGGCAAAGCAACCGCAAAA TATTTCTTTTACTCTAATATCATGAACTTCTTCAAAACAGAAATT ACACTTGCAAATGGAGAGATTCGCAAACGCCCTCTAATCGAAACT AATGGGGAAACTGGAGAAATTGTCTGGGATAAAGGGCGAGATTTT GCCACAGTGCGCAAAGTATTGTCCATGCCCCAAGTCAATATTGTC AAGAAAACAGAAGTACAGACAGGCGGATTCTCCAAGGAGTCAATT TTACCAAAAAGAAATTCGGACAAGCTTATTGCTCGTAAAAAAGAC TGGGATCCAAAAAAATATGGTGGTTTTGATAGTCCAACGGTAGCT TATTCAGTCCTAGTGGTTGCTAAGGTGGAAAAAGGGAAATCGAAG AAGTTAAAATCCGTTAAAGAGTTACTAGGGATCACAATTATGGAA AGAAGTTCCTTTGAAAAAAATCCGATTGACTTTTTAGAAGCTAAA GGATATAAGGAAGTTAAAAAAGACTTAATCATTAAACTACCTAAA TATAGTCTTTTTGAGTTAGAAAACGGTCGTAAACGGATGCTGGCT AGTGCCGGAGAATTACAAAAAGGAAATGAGCTGGCTCTGCCAAGC AAATATGTGAATTTTTTATATTTAGCTAGTCATTATGAAAAGTTG AAGGGTAGTCCAGAAGATAACGAACAAAAACAATTGTTTGTGGAG CAGCATAAGCATTATTTAGATGAGATTATTGAGCAAATCAGTGAA TTTTCTAAGCGTGTTATTTTAGCAGATGCCAATTTAGATAAAGTT CTTAGTGCATATAACAAACATAGAGACAAACCAATACGTGAACAA GCAGAAAATATTATTCATTTATTTACGTTGACGAATCTTGGAGCT CCCGCTGCTTTTAAATATTTTGATACAACAATTGATCGTAAACGA TATACGTCTACAAAAGAAGTTTTAGATGCCACTCTTATCCATCAA TCCATCACTGGTCTTTATGAAACACGCATTGATTTGAGTCAGCTA GGAGGTGACTGA
2	*S. ピオゲネス*野生型 Cas9 配列(aa)	MDKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKK NLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEM AKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTI YHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSD VDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENL IAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDT YDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKA PLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYA GYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTF DNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPY YVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERM TNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFL SGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVED RFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDRE

配列番号	説明	配列
		MIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQS GKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSL HEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMAR ENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEK LYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNK VLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNL TKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDE NDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLN AVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAK YFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDF ATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKD WDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIME RSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLA SAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVE QHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQ AENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQ SITGLYETRIDLSQLGGD
3	SaCas9	MKRNYILGLDIGITSVGYGIIDYETRDVIDAGVRLFKEANVENNE GRRSKRGARRLKRRRRHRIQRVKKLLFDYNLLTDHSELSGINPYE ARVKGLSQKLSEEEFSAALLHLAKRRGVHNVNEVEEDTGNELSTK EQISRNSKALEEKYVAELQLERLKKDGEVRGSINRFKTSDYVKEA KQLLKVQKAYHQLDQSFIDTYIDLLETRRTYYEGPGEGSPFGWKD IKEWYEMLMGHCTYFPEELRSVKYAYNADLYNALNDLNNLVITRD ENEKLEYYEKFQIIENVFKQKKKPTLKQIAKEILVNEEDIKGYRV TSTGKPEFTNLKVYHDIKDITARKEIIENAELLDQIAKILTIYQS SEDIQEELTNLNSELTQEEIEQISNLKGYTGTHNLSLKAINLILD ELWHTNDNQIAIFNRLKLVPKKVDLSQQKEIPTTLVDDFILSPVV KRSFIQSIKVINAIIKKYGLPNDIIIELAREKNSKDAQKMINEMQ KRNRQTNERIEEIIRTTGKENAKYLIEKIKLHDMQEGKCLYSLEA IPLEDLLNNPFNYEVDHIIPRSVSFDNSFNNKVLVKQEENSKKGN RTPFQYLSSSDSKISYETFKKHILNLAKGKGRISKTKKEYLLEER DINRFSVQKDFINRNLVDTRYATRGLMNLLRSYFRVNNLDVKVKS INGGFTSFLRRKWKFKKERNKGYKHHAEDALIIANADFIFKEWKK LDKAKKVMENQMFEEKQAESMPEIETEQEYKEIFITPHQIKHIKD FKDYKYSHRVDKKPNRELINDTLYSTRKDDKGNTLIVNNLNGLYD KDNDKLKKLINKSPEKLLMYHHDPQTYQKLKLIMEQYGDEKNPLY KYYEETGNYLTKYSKKDNGPVIKKIKYYGNKLNAHLDITDDYPNS RNKVVKLSLKPYRFDVYLDNGVYKFVTVKNLDVIKKENYYEVNSK CYEEAKKLKKISNQAEFIASFYNNDLIKINGELYRVIGVNNDLLN RIEVNMIDITYREYLENMNDKRPPRIIKTIASKTQSIKKYSTDIL GNLYEVKSKKHPQIIKKG
4	*F.ノビシダ*野生型 Cpf1	MSIYQEFVNKYSLSKTLRFELIPQGKTLENIKARGLILDDEKRAK DYKKAKQIIDKYHQFFIEEILSSVCISEDLLQNYSDVYFKLKKSD DDNLQKDFKSAKDTIKKQISEYIKDSEKFKNLFNQNLIDAKKGQE SDLILWLKQSKDNGIELFKANSDITDIDEALEIIKSFKGWTTYFK GFHENRKNVYSSNDIPTSIIYRIVDDNLPKFLENKAKYESLKDKA PEAINYEQIKKDLAEELTFDIDYKTSEVNQRVFSLDEVFEIANFN NYLNQSGITKFNTIIGGKFVNGENTKRKGINEYINLYSQQINDKT LKKYKMSVLFKQILSDTESKSFVIDKLEDDSDVVTTMQSFYEQIA AFKTVEEKSIKETLSLLFDDLKAQKLDLSKIYFKNDKSLTDLSQQ VFDDYSVIGTAVLEYITQQIAPKNLDNPSKKEQELIAKKTEKAKY LSLETIKLALEEFNKHRDIDKQCRFEEILANFAAIPMIFDEIAQN KDNLAQISIKYQNQGKKDLLQASAEDDVKAIKDLLDQTNNLLHKL KIFHISQSEDKANILDKDEHFYLVFEECYFELANIVPLYNKIRNY

配列番号	説明	配列
		ITQKPYSDEKFKLNFENSTLANGWDKNKEPDNTAILFIKDDKYYL GVMNKKNNKIFDDKAIKENKGEGYKKIVYKLLPGANKMLPKVFFS AKSIKFYNPSEDILRIRNHSTHTKNGSPQKGYEKFEFNIEDCRKF IDFYKQSISKHPEWKDFGFRFSDTQRYNSIDEFYREVENQGYKLT FENISESYIDSVVNQGKLYLFQIYNKDFSAYSKGRPNLHTLYWKA LFDERNLQDVVYKLNGEAELFYRKQSIPKKITHPAKEAIANKNKD NPKKESVFEYDLIKDKRFTEDKFFFHCPITINFKSSGANKFNDEI NLLLKEKANDVHILSIDRGERHLAYYTLVDGKGNIIKQDTFNIIG NDRMKTNYHDKLAAIEKDRDSARKDWKKINNIKEMKEGYLSQVVH EIAKLVIEYNAIVVFEDLNFGFKRGRFKVEKQVYQKLEKMLIEKL NYLVFKDNEFDKTGGVLRAYQLTAPFETFKKMGKQTGIIYYVPAG FTSKICPVTGFVNQLYPKYESVSKSQEFFSKFDKICYNLDKGYFE FSFDYKNFGDKAAKGKWTIASFGSRLINFRNSDKNHNWDTREVYP TKELEKLLKDYSIEYGHGECIKAAICGESDKKFFAKLTSVLNTIL QMRNSKTGTELDYLISPVADVNGNFFDSRQAPKNMPQDADANGAY HIGLKGLMLLGRIKNNQEGKKLNLVIKNEEYFEFVQNRNN
5	CasX	MEKRINKIRKKLSADNATKPVSRSGPMKTLLVRVMTDDLKKRLEK RRKKPEVMPQVISNNAANNLRMLLDDYTKMKEAILQVYWQEFKDD HVGLMCKFAQPASKKIDQNKLKPEMDEKGNLTTAGFACSQCGQPL FVYKLEQVSEKGKAYTNYFGRCNVAEHEKLILLAQLKPEKDSDEA VTYSLGKFGQRALDFYSIHVTKESTHPVKPLAQIAGNRYASGPVG KALSDACMGTIASFLSKYQDIIIEHQKVVKGNQKRLESLRELAGK ENLEYPSVTLPPQPHTKEGVDAYNEVIARVRMWVNLNLWQKLKLS RDDAKPLLRLKGFPSFPVVERRENEVDWWNTINEVKKLIDAKRDM GRVFWSGVTAEKRNTILEGYNYLPNENDHKKREGSLENPKKPAKR QFGDLLLYLEKKYAGDWGKVFDEAWERIDKKIAGLTSHIEREEAR NAEDAQSKAVLTDWLRAKASFVLERLKEMDEKEFYACEIQLQKWY GDLRGNPFAVEAENRVVDISGFSIGSDGHSIQYRNLLAWKYLENG KREFYLLMNYGKKGRIRFTDGTDIKKSGKWQGLLYGGGKAKVIDL TFDPDDEQLIILPLAFGTRQGREFIWNDLLSLETGLIKLANGRVI EKTIYNKKIGRDEPALFVALTFERREVVDPSNIKPVNLIGVDRGE NIPAVIALTDPEGCPLPEFKDSSGGPTDILRIGEGYKEKQRAIQA AKEVEQRRAGGYSRKFASKSRNLADDMVRNSARDLFYHAVTHDAV LVFENLSRGFGRQGKRTFMTERQYTKMEDWLTAKLAYEGLTSKTY LSKTLAQYTSKTCSNCGFTITTADYDGMLVRLKKTSDGWATTLNN KELKAEGQITYYNRYKRQTVEKELSAELDRLSEESGNNDISKWTK GRRDEALFLLKKRFSHRPVQEQFVCLDCGHEVHADEQAALNIARS WLFLNSNSTEFKSYKSGKQPFVGAWQAFYKRRLKEVWKPNA
6	CasY	MRKKLFKGYILHNKRLVYTGKAAIRSIKYPLVAPNKTALNNLSEK IIYDYEHLFGPLNVASYARNSNRYSLVDFWIDSLRAGVIWQSKST SLIDLISKLEGSKSPSEKIFEQIDFELKNKLDKEQFKDIILLNTG IRSSSNVRSLRGRFLKCFKEEFRDTEEVIACVDKWSKDLIVEGKS ILVSKQFLYWEEEFGIKIFPHFKDNHDLPKLTFFVEPSLEFSPHL PLANCLERLKKFDISRESLLGLDNNFSAFSNYFNELFNLLSRGEI KKIVTAVLAVSKSWENEPELEKRLHFLSEKAKLLGYPKLTSSWAD YRMIIGGKIKSWHSNYTEQLIKVREDLKKHQIALDKLQEDLKKVV DSSLREQIEAQREALLPLLDTMLKEKDFSDDLELYRFILSDFKSL LNGSYQRYIQTEEERKEDRDVTKKYKDLYSNLRNIPRFFGESKKE QFNKFINKSLPTIDVGLKILEDIRNALETVSVRKPPSITEEYVTK QLEKLSRKYKINAFNSNRFKQITEQVLRKYNNGELPKISEVFYRY PRESHVAIRILPVKISNPRKDISYLLDKYQISPDWKNSNPGEVVD LIEIYKLTLGWLLSCNKDFSMDFSSYDLKLFPEAASLIKNFGSCL SGYYLSKMIFNCITSEIKGMITLYTRDKFVVRYVTQMIGSNQKFP LLCLVGEKQTKNFSRNWGVLIEEKGDLGEEKNQEKCLIFKDKTDF

配列番号	説明	配列
		AKAKEVEIFKNNIWRIRTSKYQIQFLNRLFKKTKEWDLMNLVLSE PSLVLEEEWGVSWDKDKLLPLLKKEKSCEERLYYSLPLNLVPATD YKEQSAEIEQRNTYLGLDVGEFGVAYAVVRIVRDRIELLSWGFLK DPALRKIRERVQDMKKKQVMAVFSSSSTAVARVREMAIHSLRNQI HSIALAYKAKIIYEISISNFETGGNRMAKIYRSIKVSDVYRESGA DTLVSEMIWGKKNKQMGNHISSYATSYTCCNCARTPFELVIDNDK EYEKGGDEFIFNVGDEKKVRGFLQKSLLGKTIKGKEVLKSIKEYA RPPIREVLLEGEDVEQLLKRRGNSYIYRCPFCGYKTDADIQAALN IACRGYISDNAKDAVKEGERKLDYILEVRKLWEKNGAVLRSAKFL
7	CasPhi	MADTPTLFTQFLRHHLPGQRFRKDILKQAGRILANKGEDATIAFL RGKSEESPPDFQPPVKCPIIACSRPLTEWPIYQASVAIQGYVYGQ SLAEFEASDPGCSKDGLLGWFDKTGVCTDYFSVQGLNLIFQNARK RYIGVQTKVTNRNEKRHKKLKRINAKRIAEGLPELTSDEPESALD ETGHLIDPPGLNTNIYCYQQVSPKPLALSEVNQLPTAYAGYSTSG DDPIQPMVTKDRLSISKGQPGYIPEHQRALLSQKKHRRMRGYGLK ARALLVIVRIQDDWAVIDLRSLLRNAYWRRIVQTKEPSTITKLLK LVTGDPVLDATRMVATFTYKPGIVQVRSAKCLKNKQGSKLFSERY LNETVSVTSIDLGSNNLVAVATYRLVNGNTPELLQRFTLPSHLVK DFERYKQAHDTLEDSIQKTAVASLPQGQQTEIRMWSMYGFREAQE RVCQELGLADGSIPWNVMTATSTILTDLFLARGGDPKKCMFTSEP KKKKNSKQVLYKIRDRAWAKMYRTLLSKETREAWNKALWGLKRGS PDYARLSKRKEELARRCVNYTISTAEKRAQCGRTIVALEDLNIGF FHGRGKQEPGWVGLFTRKKENRWLMQALHKAFLELAHHRGYHVIE VNPAYTSQTCPVCRHCDPDNRDQHNREAFHCIGCGFRGNADLDVA THNIAMVAITGESLKRARGSVASKTPQPLAAE
8	Cas12f1 (Cas14a)	MIKVYRYEIVKPLDLDWKEFGTILRQLQQETRFALNKATQLAWEW MGFSSDYKDNHGEYPKSKDILGYTNVHGYAYHTIKTKAYRLNSGN LSQTIKRATDRFKAYQKEILRGDMSIPSYKRDIPLDLIKENISVN RMNHGDYIASLSLLSNPAKQEMNVKRKISVIIIVRGAGKTIMDRI LSGEYQVSASQIIHDDRKNKWYLNISYDFEPQTRVLDLNKIMGID LGVAVAVYMAFQHTPARYKLEGGEIENFRRQVESRRISMLRQGKY AGGARGGHGRDKRIKPIEQLRDKIANFRDTTNHRYSRYIVDMAIK EGCGTIQMEDLTNIRDIGSRFLQNWTYYDLQQKIIYKAEEAGIKV IKIDPQYTSQRCSECGNIDSGNRIGQAIFKCRACGYEANADYNAA RNIAIPNIDKIIAESIKSGGS
9	Cas12f2 (Cas14b)	NAMIAQKTIKIKLNPTKEQIIKLNSIIEEYIKVSNFTAKKIAEIQ ESFTDSGLTQGTCSECGKEKTYRKYHLLKKDNKLFCITCYKRKYS QFTLQKVEFQNKTGLRNVAKLPKTYYTNAIRFASDTFSGFDEIIK KKQNRLNSIQNRLNFWKELLYNPSNRNEIKIKVVKYAPKTDTREH PHYYSEAEIKGRIKRLEKQLKKFKMPKYPEFTSETISLQRELYSW KNPDELKISSITDKNESMNYYGKEYLKRYIDLINSQTPQILLEKE NNSFYLCFPITKNIEMPKIDDTFEPVGIDWGITRNIAVVSILDSK TKKPKFVKFYSAGYILGKRKHYKSLRKHFGQKKRQDKINKLGTKE DRFIDSNIHKLAFLIVKEIRNHSNKPIILMENITDNREEAEKSMR QNILLHSVKSRLQNYIAYKALWNNIPTNLVKPEHTSQICNRCGHQ DRENRPKGSKLFKCVKCNYMSNADFNASINIARKFYIGEYEPFYK DNEKMKSGVNSISM
10	Cas12f3 (Cas14c)	MEVQKTVMKTLSLRILRPLYSQEIEKEIKEEEKERRKQAGGTGEL DGGFYKKLEKKHSEMFSFDRLNLLLNQLQREIAKVYNHAISELYI ATIAQGNKSNKHYISSIVYNRAYGYFYNAYIALGICSKVEANFRS NELLTQQSALPTAKSDNFPIVLHKQKGAEGEDGGFRISTEGSDLI FEIPIPFYEYNGENRKEPYKWVKKGGQKPVLKLILSTFRRQRNKG WAKDEGTDAEIRKVTEGKYQVSQIEINRGKKLGEHQKWFANFSIE QPIYERKPNRSIVGGLDVGIRSPLVCAINNSFSRYSVDSNDVFKF

配列番号	説明	配列
		SKQVFAFRRRLLSKNSLKRKHGHAAHKLEPITEMTEKNDKFRKKI IERWAKEVTNFFVKNQVGIVQIEDLSTMKDREDHFFNQYLRGFWP YYQMQTLIENKLKEYGIEVKRVQAKYTSQLCSNPNCRYWNNYFNF EYRKVNKFPKFKCEKCNLEISADYNAARNLSTPDIEKFVAKATKG INLPEK
11	C2c8	MKVLEFKIHPTEEQVSKIDQSLAACKLLWNLSIALKEESKQRYYR KKHKFDEFSPEIWGLSYSGHYDEKEFKTLKDKEKKLLIGNPCCKI AYFKKTSNGKEYTPLNSIPIRRFMNAENIDKDAVNYLNRKKLAFY FRENTAKFIGEIETEFKKGFFKSVIKPAYDAAKKGIRGIPRFKGR RDKVETLVNGQPETIKIKSNGVIVSSKIGLLKIRGLDRLQGKAPR MAKITRKATGYYLQLTIETDDTIYKESDKCVGLDMGAVAIFTDDL GRQSEAKRYAKIQKKRLNRLQRQASRQKDNSNNQRKTYAKLARVH EKIARQRKGRNAQLAHKITSEYQSVILEDLNLKNMTAAAKPKERE DGDGYKQNGKKRKSGLNKALLDNAIGQLRTFIENKANERGRKIIR VNPKHTSQTCPNCGNIDKANRVSQSKFKCVSCGYEAHADQNAAAN ILIRGLRDEFLRAIGSLYKFPVSMIGKYPGLAGEFTPDLDANQES IGDAPIENAEHSISKQMKQEGNRTPTQPENGSQSLIFLSAPPQPC GDSHGTNNPKALPNKASKRSSKKPRGAIPENPDQLTIWDLLD
12	dSpCas9	MDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKK NLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEM AKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTI YHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSD VDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENL IAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDT YDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKA PLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYA GYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTF DNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPY YVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERM TNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFL SGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVED RFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDRE MIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQS GKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSL HEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMAR ENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEK LYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDDSIDNK VLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNL TKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDE NDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLN AVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAK YFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDF ATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKD WDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIME RSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLA SAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVE QHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQ AENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQ SITGLYETRIDLSQLGGD
13	dSaCas9	MKRNYILGLAIGITSVGYGIIDYETRDVIDAGVRLFKEANVENNE GRRSKRGARRLKRRRRHRIQRVKKLLFDYNLLTDHSELSGINPYE ARVKGLSQKLSEEEFSAALLHLAKRRGVHNVNEVEEDTGNELSTK EQISRNSKALEEKYVAELQLERLKKDGEVRGSINRFKTSDYVKEA KQLLKVQKAYHQLDQSFIDTYIDLLETRRTYYEGPGEGSPFGWKD

配列番号	説明	配列
		IKEWYEMLMGHCTYFPEELRSVKYAYNADLYNALNDLNNLVITRD ENEKLEYYEKFQIIENVFKQKKKPTLKQIAKEILVNEEDIKGYRV TSTGKPEFTNLKVYHDIKDITARKEIIENAELLDQIAKILTIYQS SEDIQEELTNLNSELTQEEIEQISNLKGYTGTHNLSLKAINLILD ELWHTNDNQIAIFNRLKLVPKKVDLSQQKEIPTTLVDDFILSPVV KRSFIQSIKVINAIIKKYGLPNDIIIELAREKNSKDAQKMINEMQ KRNRQTNERIEEIIRTTGKENAKYLIEKIKLHDMQEGKCLYSLEA IPLEDLLNNPFNYEVDHIIPRSVSFDNSFNNKVLVKQEEASKKGN RTPFQYLSSSDSKISYETFKKHILNLAKGKGRISKTKKEYLLEER DINRFSVQKDFINRNLVDTRYATRGLMNLLRSYFRVNNLDVKVKS INGGFTSFLRRKWKFKKERNKGYKHHAEDALIIANADFIFKEWKK LDKAKKVMENQMFEEKQAESMPEIETEQEYKEIFITPHQIKHIKD FKDYKYSHRVDKKPNRELINDTLYSTRKDDKGNTLIVNNLNGLYD KDNDKLKKLINKSPEKLLMYHHDPQTYQKLKLIMEQYGDEKNPLY KYYEETGNYLTKYSKKDNGPVIKKIKYYGNKLNAHLDITDDYPNS RNKVVKLSLKPYRFDVYLDNGVYKFVTVKNLDVIKKENYYEVNSK CYEEAKKLKKISNQAEFIASFYNNDLIKINGELYRVIGVNNDLLN RIEVNMIDITYREYLENMNDKRPPRIIKTIASKTQSIKKYSTDIL GNLYEVKSKKHPQIIKKG
14	不活性 FnCpf1	MSIYQEFVNKYSLSKTLRFELIPQGKTLENIKARGLILDDEKRAK DYKKAKQIIDKYHQFFIEEILSSVCISEDLLQNYSDVYFKLKKSD DDNLQKDFKSAKDTIKKQISEYIKDSEKFKNLFNQNLIDAKKGQE SDLILWLKQSKDNGIELFKANSDITDIDEALEIIKSFKGWTTYFK GFHENRKNVYSSNDIPTSIIYRIVDDNLPKFLENKAKYESLKDKA PEAINYEQIKKDLAEELTFDIDYKTSEVNQRVFSLDEVFEIANFN NYLNQSGITKFNTIIGGKFVNGENTKRKGINEYINLYSQQINDKT LKKYKMSVLFKQILSDTESKSFVIDKLEDDSDVVTTMQSFYEQIA AFKTVEEKSIKETLSLLFDDLKAQKLDLSKIYFKNDKSLTDLSQQ VFDDYSVIGTAVLEYITQQIAPKNLDNPSKKEQELIAKKTEKAKY LSLETIKLALEEFNKHRDIDKQCRFEEILANFAAIPMIFDEIAQN KDNLAQISIKYQNQGKKDLLQASAEDDVKAIKDLLDQTNNLLHKL KIFHISQSEDKANILDKDEHFYLVFEECYFELANIVPLYNKIRNY ITQKPYSDEKFKLNFENSTLANGWDKNKEPDNTAILFIKDDKYYL GVMNKKNNKIFDDKAIKENKGEGYKKIVYKLLPGANKMLPKVFFS AKSIKFYNPSEDILRIRNHSTHTKNGSPQKGYEKFEFNIEDCRKF IDFYKQSISKHPEWKDFGFRFSDTQRYNSIDEFYREVENQGYKLT FENISESYIDSVVNQGKLYLFQIYNKDFSAYSKGRPNLHTLYWKA LFDERNLQDVVYKLNGEAELFYRKQSIPKKITHPAKEAIANKNKD NPKKESVFEYDLIKDKRFTEDKFFFHCPITINFKSSGANKFNDEI NLLLKEKANDVHILSIARGERHLAYYTLVDGKGNIIKQDTFNIIG NDRMKTNYHDKLAAIEKDRDSARKDWKKINNIKEMKEGYLSQVVH EIAKLVIEYNAIVVFEDLNFGFKRGRFKVEKQVYQKLEKMLIEKL NYLVFKDNEFDKTGGVLRAYQLTAPFETFKKMGKQTGIIYYVPAG FTSKICPVTGFVNQLYPKYESVSKSQEFFSKFDKICYNLDKGYFE FSFDYKNFGDKAAKGKWTIASFGSRLINFRNSDKNHNWDTREVYP TKELEKLLKDYSIEYGHGECIKAAICGESDKKFFAKLTSVLNTIL QMRNSKTGTELDYLISPVADVNGNFFDSRQAPKNMPQDADANGAY HIGLKGLMLLGRIKNNQEGKKLNLVIKNEEYFEFVQNRNN
15	dNmeCas9	MAAFKPNSINYILGLAIGIASVGWAMVEIDEEENPIRLIDLGVRV FERAEVPKTGDSLAMARRLARSVRRLTRRRAHRLLRTRRLLKREG VLQAANFDENGLIKSLPNTPWQLRAAALDRKLTPLEWSAVLLHLI KHRGYLSQRKNEGETADKELGALLKGVAGNAHALQTGDFRTPAEL ALNKFEKESGHIRNQRSDYSHTFSRKDLQAELILLFEKQKEFGNP HVSGGLKEGIETLLMTQRPALSGDAVQKMLGHCTFEPAEPKAAKN

配列番号	説明	配列
		TYTAERFIWLTKLNNLRILEQGSERPLTDTERATLMDEPYRKSKL TYAQARKLLGLEDTAFFKGLRYGKDNAEASTLMEMKAYHAISRAL EKEGLKDKKSPLNLSPELQDEIGTAFSLFKTDEDITGRLKDRIQP EILEALLKHISFDKFVQISLKALRRIVPLMEQGKRYDEACAEIYG DHYGKKNTEEKIYLPPIPADEIRNPVVLRALSQARKVINGVVRRY GSPARIHIETAREVGKSFKDRKEIEKRQEENRKDREKAAAKFREY FPNFVGEPKSKDILKLRLYEQQHGKCLYSGKEINLGRLNEKGYVE IDAALPFSRTWDDSFNNKVLVLGSENQNKGNQTPYEYFNGKDNSR EWQEFKARVETSRFPRSKKQRILLQKFDEDGFKERNLNDTRYVNR FLCQFVADRMRLTGKGKKRVFASNGQITNLLRGFWGLRKVRAEND RHHALDAVVVACSTVAMQQKITRFVRYKEMNAFDGKTIDKETGEV LHQKTHFPQPWEFFAQEVMIRVFGKPDGKPEFEEADTLEKLRTLL AEKLSSRPEAVHEYVTPLFVSRAPNRKMSGQGHMETVKSAKRLDE GVSVLRVPLTQLKLKDLEKMVNREREPKLYEALKARLEAHKDDPA KAFAEPFYKYDKAGNRTQQVKAVRVEQVQKTGVWVRNHNGIADNA TMVRVDVFEKGDKYYLVPIYSWQVAKGILPDRAVVQGKDEEDWQL IDDSFNFKFSLHPNDLVEVITKKARMFGYFASCHRGTGNINIRIH DLDHKIGKNGILEGIGVKTALSFQKYQIDELGKEIRPCRLKKRPP VR
16	dCjCas9	MARILAFAIGISSIGWAFSENDELKDCGVRIFTKVENPKTGESLA LPRRLARSARKRLARRKARLNHLKHLIANEFKLNYEDYQSFDESL AKAYKGSLISPYELRFRALNELLSKQDFARVILHIAKRRGYDDIK NSDDKEKGAILKAIKQNEEKLANYQSVGEYLYKEYFQKFKENSKE FTNVRNKKESYERCIAQSFLKDELKLIFKKQREFGFSFSKKFEEE VLSVAFYKRALKDFSHLVGNCSFFTDEKRAPKNSPLAFMFVALTR IINLLNNLKNTEGILYTKDDLNALLNEVLKNGTLTYKQTKKLLGL SDDYEFKGEKGTYFIEFKKYKEFIKALGEHNLSQDDLNEIAKDIT LIKDEIKLKKALAKYDLNQNQIDSLSKLEFKDHLNISFKALKLVT PLMLEGKKYDEACNELNLKVAINEDKKDFLPAFNETYYKDEVTNP VVLRAIKEYRKVLNALLKKYGKVHKINIELAREVGKNHSQRAKIE KEQNENYKAKKDAELECEKLGLKINSKNILKLRLFKEQKEFCAYS GEKIKISDLQDEKMLEIDAIYPYSRSFDDSYMNKVLVFTKQNQEK LNQTPFEAFGNDSAKWQKIEVLAKNLPTKKQKRILDKNYKDKEQK NFKDRNLNDTRYIARLVLNYTKDYLDFLPLSDDENTKLNDTQKGS KVHVEAKSGMLTSALRHTWGFSAKDRNNHLHHAIDAVIIAYANNS IVKAFSDFKKEQESNSAELYAKKISELDYKNKRKFFEPFSGFRQK VLDKIDEIFVSKPERKKPSGALHEETFRKEEEFYQSYGGKEGVLK ALELGKIRKVNGKIVKNGDMFRVDIFKHKKTNKFYAVPIYTMDFA LKVLPNKAVARSKKGEIKDWILMDENYEFCFSLYKDSLILIQTKD MQEPEFVYYNAFTSSTVSLIVSKHDNKFETLSKNQKILFKNANEK EVIAKSIGIQNLKVFEKYIVSALGEVTKAEFRQREDFKK
17	dSt1Cas9	MGSDLVLGLAIGIGSVGVGILNKVTGEIIHKNSRIFPAAQAENNL VRRTNRQGRRLARRKKHRRVRLNRLFEESGLITDFTKISINLNPY QLRVKGLTDELSNEELFIALKNMVKHRGISYLDDASDDGNSSVGD YAQIVKENSKQLETKTPGQIQLERYQTYGQLRGDFTVEKDGKKHR LINVFPTSAYRSEALRILQTQQEFNPQITDEFINRYLEILTGKRK YYHGPGNEKSRTDYGRYRTSGETLDNIFGILIGKCTFYPDEFRAA KASYTAQEFNLLNDLNNLTVPTETKKLSKEQKNQIINYVKNEKAM GPAKLFKYIAKLLSCDVADIKGYRIDKSGKAEIHTFEAYRKMKTL ETLDIEQMDRETLDKLAYVLTLNTEREGIQEALEHEFADGSFSQK QVDELVQFRKANSSIFGKGWHNFSVKLMMELIPELYETSEEQMTI LTRLGKQKTTSSSNKTKYIDEKLLTEEIYNPVVAKSVRQAIKIVN AAIKEYGDFDNIVIEMARETNEDDEKKAIQKIQKANKDEKDAAML KAANQYNGKAELPHSVFHGHKQLATKIRLWHQQGERCLYTGKTIS

配列番号	説明	配列
		IHDLINNSNQFEVDAILPLSITFDDSLANKVLVYATANQEKGQRT PYQALDSMDDAWSFRELKAFVRESKTLSNKKKEYLLTEEDISKFD VRKKFIERNLVDTRYASRVVLNALQEHFRAHKIDTKVSVVRGQFT SQLRRHWGIEKTRDTYHHHAVDALIIAASSQLNLWKKQKNTLVSY SEDQLLDIETGELISDDEYKESVFKAPYQHFVDTLKSKEFEDSIL FSYQVDSKFNRKISDATIYATRQAKVGKDKADETYVLGKIKDIYT QDGYDAFMKIYKKDKSKFLMYRHDPQTFEKVIEPILENYPNKQIN EKGKEVPCNPFLKYKEEHGYIRKYSKKGNGPEIKSLKYYDSKLGN HIDITPKDSNNKVVLQSVSPWRADVYFNKTTGKYEILGLKYADLQ FEKGTGTYKISQEKYNDIKKKEGVDSDSEFKFTLYKNDLLLVKDT ETKEQQLFRFLSRTMPKQKHYVELKPYDKQKFEGGEALIKVLGNV ANSGQCKKGLGKSNISIYKVRTDVLGNQHIIKNEGDKPKLDF
18	dSt3Cas9	MTKPYSIGLAIGTNSVGWAVITDNYKVPSKKMKVLGNTSKKYIKK NLLGVLLFDSGITAEGRRLKRTARRRYTRRRNRILYLQEIFSTEM ATLDDAFFQRLDDSFLVPDDKRDSKYPIFGNLVEEKVYHDEFPTI YHLRKYLADSTKKADLRLVYLALAHMIKYRGHFLIEGEFNSKNND IQKNFQDFLDTYNAIFESDLSLENSKQLEEIVKDKISKLEKKDRI LKLFPGEKNSGIFSEFLKLIVGNQADFRKCFNLDEKASLHFSKES YDEDLETLLGYIGDDYSDVFLKAKKLYDAILLSGFLTVTDNETEA PLSSAMIKRYNEHKEDLALLKEYIRNISLKTYNEVFKDDTKNGYA GYIDGKTNQEDFYVYLKNLLAEFEGADYFLEKIDREDFLRKQRTF DNGSIPYQIHLQEMRAILDKQAKFYPFLAKNKERIEKILTFRIPY YVGPLARGNSDFAWSIRKRNEKITPWNFEDVIDKESSAEAFINRM TSFDLYLPEEKVLPKHSLLYETFNVYNELTKVRFIAESMRDYQFL DSKQKKDIVRLYFKDKRKVTDKDIIEYLHAIYGYDGIELKGIEKQ FNSSLSTYHDLLNIINDKEFLDDSSNEAIIEEIIHTLTIFEDREM IKQRLSKFENIFDKSVLKKLSRRHYTGWGKLSAKLINGIRDEKSG NTILDYLIDDGISNRNFMQLIHDDALSFKKKIQKAQIIGDEDKGN IKEVVKSLPGSPAIKKGILQSIKIVDELVKVMGGRKPESIVVEMA RENQYTNQGKSNSQQRLKRLEKSLKELGSKILKENIPAKLSKIDN NALQNDRLYLYYLQNGKDMYTGDDLDIDRLSNYDIDHIIPQAFLK DNSIDNKVLVSSASARGKSDDFPSLEVVKKRKTFWYQLLKSKLIS QRKFDNLTKAERGGLLPEDKAGFIQRQLVETRQITKHVARLLDEK FNNKKDENNRAVRTVKIITLKSTLVSQFRKDFELYKVREINDFHH AHDAYLNAVIASALLKKYPKLEPEFVYGDYPKYNSFRERKSATEK VYFYSNIMNIFKKSISLADGRVIERPLIEVNEETGESVWNKESDL ATVRRVLSYPQVNVVKKVEEQNHGLDRGKPKGLFNANLSSKPKPN SNENLVGAKEYLDPKKYGGYAGISNSFAVLVKGTIEKGAKKKITN VLEFQGISILDRINYRKDKLNFLLEKGYKDIELIIELPKYSLFEL SDGSRRMLASILSTNNKRGEIHKGNQIFLSQKFVKLLYHAKRISN TINENHRKYVENHKKEFEELFYYILEFNENYVGAKKNGKLLNSAF QSWQNHSIDELCSSFIGPTGSERKGLFELTSRGSAADFEFLGVKI PRYRDYTPSSLLKDATLIHQSVTGLYETRIDLAKLGEG
19	dLbCpf1	MSKLEKFTNCYSLSKTLRFKAIPVGKTQENIDNKRLLVEDEKRAE DYKGVKKLLDRYYLSFINDVLHSIKLKNLNNYISLFRKKTRTEKE NKELENLEINLRKEIAKAFKGNEGYKSLFKKDIIETILPEFLDDK DEIALVNSFNGFTTAFTGFFDNRENMFSEEAKSTSIAFRCINENL TRYISNMDIFEKVDAIFDKHEVQEIKEKILNSDYDVEDFFEGEFF NFVLTQEGIDVYNAIIGGFVTESGEKIKGLNEYINLYNQKTKQKL PKFKPLYKQVLSDRESLSFYGEGYTSDEEVLEVFRNTLNKNSEIF SSIKKLEKLFKNFDEYSSAGIFVKNGPAISTISKDIFGEWNVIRD KWNAEYDDIHLKKKAVVTEKYEDDRRKSFKKIGSFSLEQLQEYAD ADLSVVEKLKEIIIQKVDEIYKVYGSSEKLFDADFVLEKSLKKND AVVAIMKDLLDSVKSFENYIKAFFGEGKETNRDESFYGDFVLAYD

配列番号	説明	配列
		ILLKVDHIYDAIRNYVTQKPYSKDKFKLYFQNPQFMGGWDKDKET DYRATILRYGSKYYLAIMDKKYAKCLQKIDKDDVNGNYEKINYKL LPGPNKMLPKVFFSKKWMAYYNPSEDIQKIYKNGTFKKGDMFNLN DCHKLIDFFKDSISRYPKWSNAYDFNFSETEKYKDIAGFYREVEE QGYKVSFESASKKEVDKLVEEGKLYMFQIYNKDFSDKSHGTPNLH TMYFKLLFDENNHGQIRLSGGAELFMRRASLKKEELVVHPANSPI ANKNPDNPKKTTTLSYDVYKDKRFSEDQYELHIPIAINKCPKNIF KINTEVRVLLKHDDNPYVIGIARGERNLLYIVVVDGKGNIVEQYS LNEIINNFNGIRIKTDYHSLLDKKEKERFEARQNWTSIENIKELK AGYISQVVHKICELVEKYDAVIALEDLNSGFKNSRVKVEKQVYQK FEKMLIDKLNYMVDKKSNPCATGGALKGYQITNKFESFKSMSTQN GFIFYIPAWLTSKIDPSTGFVNLLKTKYTSIADSKKFISSFDRIM YVPEEDLFEFALDYKNFSRTDADYIKKWKLYSYGNRIRIFRNPKK NNVFDWEEVCLTSAYKELFNKYGINYQQGDIRALLCEQSDKAFYS SFMALMSLMLQMRNSITGRTDVDFLISPVKNSDGIFYDSRNYEAQ ENAILPKNADANGAYNIARKVLWAIGQFKKAEDEKLDKVKIAISN KEWLEYAQTSVKH
20	不活性 AsCpf1	MTQFEGFTNLYQVSKTLRFELIPQGKTLKHIQEQGFIEEDKARND HYKELKPIIDRIYKTYADQCLQLVQLDWENLSAAIDSYRKEKTEE TRNALIEEQATYRNAIHDYFIGRTDNLTDAINKRHAEIYKGLFKA ELFNGKVLKQLGTVTTTEHENALLRSFDKFTTYFSGFYENRKNVF SAEDISTAIPHRIVQDNFPKFKENCHIFTRLITAVPSLREHFENV KKAIGIFVSTSIEEVFSFPFYNQLLTQTQIDLYNQLLGGISREAG TEKIKGLNEVLNLAIQKNDETAHIIASLPHRFIPLFKQILSDRNT LSFILEEFKSDEEVIQSFCKYKTLLRNENVLETAEALFNELNSID LTHIFISHKKLETISSALCDHWDTLRNALYERRISELTGKITKSA KEKVQRSLKHEDINLQEIISAAGKELSEAFKQKTSEILSHAHAAL DQPLPTTLKKQEEKEILKSQLDSLLGLYHLLDWFAVDESNEVDPE FSARLTGIKLEMEPSLSFYNKARNYATKKPYSVEKFKLNFQMPTL ASGWDVNKEKNNGAILFVKNGLYYLGIMPKQKGRYKALSFEPTEK TSEGFDKMYYDYFPDAAKMIPKCSTQLKAVTAHFQTHTTPILLSN NFIEPLEITKEIYDLNNPEKEPKKFQTAYAKKTGDQKGYREALCK WIDFTRDFLSKYTKTTSIDLSSLRPSSQYKDLGEYYAELNPLLYH ISFQRIAEKEIMDAVETGKLYLFQIYNKDFAKGHHGKPNLHTLYW TGLFSPENLAKTSIKLNGQAELFYRPKSRMKRMAHRLGEKMLNKK LKDQKTPIPDTLYQELYDYVNHRLSHDLSDEARALLPNVITKEVS HEIIKDRRFTSDKFFFHVPITLNYQAANSPSKFNQRVNAYLKEHP ETPIIGIARGERNLIYITVIDSTGKILEQRSLNTIQQFDYQKKLD NREKERVAARQAWSVVGTIKDLKQGYLSQVIHEIVDLMIHYQAVV VLENLNFGFKSKRTGIAEKAVYQQFEKMLIDKLNCLVLKDYPAEK VGGVLNPYQLTDQFTSFAKMGTQSGFLFYVPAPYTSKIDPLTGFV DPFVWKTIKNHESRKHFLEGFDFLHYDVKTGDFILHFKMNRNLSF QRGLPGFMPAWDIVFEKNETQFDAKGTPFIAGKRIVPVIENHRFT GRYRDLYPANELIALLEEKGIVFRDGSNILPKLLENDDSHAIDTM VALIRSVLQMRNSNAATGEDYINSPVRDLNGVCFDSRFQNPEWPM DADANGAYHIALKGQLLLNHLKESKDLKLQNGISNQDWLAYIQEL RN
21	不活性 enAsCpf1	MTQFEGFTNLYQVSKTLRFELIPQGKTLKHIQEQGFIEEDKARND HYKELKPIIDRIYKTYADQCLQLVQLDWENLSAAIDSYRKEKTEE TRNALIEEQATYRNAIHDYFIGRTDNLTDAINKRHAEIYKGLFKA ELFNGKVLKQLGTVTTTEHENALLRSFDKFTTYFSGFYRNRKNVF SAEDISTAIPHRIVQDNFPKFKENCHIFTRLITAVPSLREHFENV KKAIGIFVSTSIEEVFSFPFYNQLLTQTQIDLYNQLLGGISREAG TEKIKGLNEVLNLAIQKNDETAHIIASLPHRFIPLFKQILSDRNT

配列番号	説明	配列
		LSFILEEFKSDEEVIQSFCKYKTLLRNENVLETAEALFNELNSID LTHIFISHKKLETISSALCDHWDTLRNALYERRISELTGKITKSA KEKVQRSLKHEDINLQEIISAAGKELSEAFKQKTSEILSHAHAAL DQPLPTTLKKQEEKEILKSQLDSLLGLYHLLDWFAVDESNEVDPE FSARLTGIKLEMEPSLSFYNKARNYATKKPYSVEKFKLNFQMPTL ARGWDVNREKNNGAILFVKNGLYYLGIMPKQKGRYKALSFEPTEK TSEGFDKMYYDYFPDAAKMIPKCSTQLKAVTAHFQTHTTPILLSN NFIEPLEITKEIYDLNNPEKEPKKFQTAYAKKTGDQKGYREALCK WIDFTRDFLSKYTKTTSIDLSSLRPSSQYKDLGEYYAELNPLLYH ISFQRIAEKEIMDAVETGKLYLFQIYNKDFAKGHHGKPNLHTLYW TGLFSPENLAKTSIKLNGQAELFYRPKSRMKRMAHRLGEKMLNKK LKDQKTPIPDTLYQELYDYVNHRLSHDLSDEARALLPNVITKEVS HEIIKDRRFTSDKFFFHVPITLNYQAANSPSKFNQRVNAYLKEHP ETPIIGIARGERNLIYITVIDSTGKILEQRSLNTIQQFDYQKKLD NREKERVAARQAWSVVGTIKDLKQGYLSQVIHEIVDLMIHYQAVV VLENLNFGFKSKRTGIAEKAVYQQFEKMLIDKLNCLVLKDYPAEK VGGVLNPYQLTDQFTSFAKMGTQSGFLFYVPAPYTSKIDPLTGFV DPFVWKTIKNHESRKHFLEGFDFLHYDVKTGDFILHFKMNRNLSF QRGLPGFMPAWDIVFEKNETQFDAKGTPFIAGKRIVPVIENHRFT GRYRDLYPANELIALLEEKGIVFRDGSNILPKLLENDDSHAIDTM VALIRSVLQMRNSNAATGEDYINSPVRDLNGVCFDSRFQNPEWPM DADANGAYHIALKGQLLLNHLKESKDLKLQNGISNQDWLAYIQEL RN
22	不活性 HFAsCpf1	MTQFEGFTNLYQVSKTLRFELIPQGKTLKHIQEQGFIEEDKARND HYKELKPIIDRIYKTYADQCLQLVQLDWENLSAAIDSYRKEKTEE TRNALIEEQATYRNAIHDYFIGRTDNLTDAINKRHAEIYKGLFKA ELFNGKVLKQLGTVTTTEHENALLRSFDKFTTYFSGFYRNRKNVF SAEDISTAIPHRIVQDNFPKFKENCHIFTRLITAVPSLREHFENV KKAIGIFVSTSIEEVFSFPFYNQLLTQTQIDLYNQLLGGISREAG TEKIKGLNEVLALAIQKNDETAHIIASLPHRFIPLFKQILSDRNT LSFILEEFKSDEEVIQSFCKYKTLLRNENVLETAEALFNELNSID LTHIFISHKKLETISSALCDHWDTLRNALYERRISELTGKITKSA KEKVQRSLKHEDINLQEIISAAGKELSEAFKQKTSEILSHAHAAL DQPLPTTLKKQEEKEILKSQLDSLLGLYHLLDWFAVDESNEVDPE FSARLTGIKLEMEPSLSFYNKARNYATKKPYSVEKFKLNFQMPTL ARGWDVNREKNNGAILFVKNGLYYLGIMPKQKGRYKALSFEPTEK TSEGFDKMYYDYFPDAAKMIPKCSTQLKAVTAHFQTHTTPILLSN NFIEPLEITKEIYDLNNPEKEPKKFQTAYAKKTGDQKGYREALCK WIDFTRDFLSKYTKTTSIDLSSLRPSSQYKDLGEYYAELNPLLYH ISFQRIAEKEIMDAVETGKLYLFQIYNKDFAKGHHGKPNLHTLYW TGLFSPENLAKTSIKLNGQAELFYRPKSRMKRMAHRLGEKMLNKK LKDQKTPIPDTLYQELYDYVNHRLSHDLSDEARALLPNVITKEVS HEIIKDRRFTSDKFFFHVPITLNYQAANSPSKFNQRVNAYLKEHP ETPIIGIARGERNLIYITVIDSTGKILEQRSLNTIQQFDYQKKLD NREKERVAARQAWSVVGTIKDLKQGYLSQVIHEIVDLMIHYQAVV VLENLNFGFKSKRTGIAEKAVYQQFEKMLIDKLNCLVLKDYPAEK VGGVLNPYQLTDQFTSFAKMGTQSGFLFYVPAPYTSKIDPLTGFV DPFVWKTIKNHESRKHFLEGFDFLHYDVKTGDFILHFKMNRNLSF QRGLPGFMPAWDIVFEKNETQFDAKGTPFIAGKRIVPVIENHRFT GRYRDLYPANELIALLEEKGIVFRDGSNILPKLLENDDSHAIDTM VALIRSVLQMRNSNAATGEDYINSPVRDLNGVCFDSRFQNPEWPM DADANGAYHIALKGQLLLNHLKESKDLKLQNGISNQDWLAYIQEL RN

配列番号	説明	配列
23	不活性 RVRAsCpf1	MTQFEGFTNLYQVSKTLRFELIPQGKTLKHIQEQGFIEEDKARND HYKELKPIIDRIYKTYADQCLQLVQLDWENLSAAIDSYRKEKTEE TRNALIEEQATYRNAIHDYFIGRTDNLTDAINKRHAEIYKGLFKA ELFNGKVLKQLGTVTTTEHENALLRSFDKFTTYFSGFYENRKNVF SAEDISTAIPHRIVQDNFPKFKENCHIFTRLITAVPSLREHFENV KKAIGIFVSTSIEEVFSFPFYNQLLTQTQIDLYNQLLGGISREAG TEKIKGLNEVLNLAIQKNDETAHIIASLPHRFIPLFKQILSDRNT LSFILEEFKSDEEVIQSFCKYKTLLRNENVLETAEALFNELNSID LTHIFISHKKLETISSALCDHWDTLRNALYERRISELTGKITKSA KEKVQRSLKHEDINLQEIISAAGKELSEAFKQKTSEILSHAHAAL DQPLPTTLKKQEEKEILKSQLDSLLGLYHLLDWFAVDESNEVDPE FSARLTGIKLEMEPSLSFYNKARNYATKKPYSVEKFKLNFQMPTL ARGWDVNVEKNRGAILFVKNGLYYLGIMPKQKGRYKALSFEPTEK TSEGFDKMYYDYFPDAAKMIPKCSTQLKAVTAHFQTHTTPILLSN NFIEPLEITKEIYDLNNPEKEPKKFQTAYAKKTGDQKGYREALCK WIDFTRDFLSKYTKTTSIDLSSLRPSSQYKDLGEYYAELNPLLYH ISFQRIAEKEIMDAVETGKLYLFQIYNKDFAKGHHGKPNLHTLYW TGLFSPENLAKTSIKLNGQAELFYRPKSRMKRMAHRLGEKMLNKK LKDQKTPIPDTLYQELYDYVNHRLSHDLSDEARALLPNVITKEVS HEIIKDRRFTSDKFFFHVPITLNYQAANSPSKFNQRVNAYLKEHP ETPIIGIARGERNLIYITVIDSTGKILEQRSLNTIQQFDYQKKLD NREKERVAARQAWSVVGTIKDLKQGYLSQVIHEIVDLMIHYQAVV VLENLNFGFKSKRTGIAEKAVYQQFEKMLIDKLNCLVLKDYPAEK VGGVLNPYQLTDQFTSFAKMGTQSGFLFYVPAPYTSKIDPLTGFV DPFVWKTIKNHESRKHFLEGFDFLHYDVKTGDFILHFKMNRNLSF QRGLPGFMPAWDIVFEKNETQFDAKGTPFIAGKRIVPVIENHRFT GRYRDLYPANELIALLEEKGIVFRDGSNILPKLLENDDSHAIDTM VALIRSVLQMRNSNAATGEDYINSPVRDLNGVCFDSRFQNPEWPM DADANGAYHIALKGQLLLNHLKESKDLKLQNGISNQDWLAYIQEL RN
24	不活性 RRAsCpf1	MTQFEGFTNLYQVSKTLRFELIPQGKTLKHIQEQGFIEEDKARND HYKELKPIIDRIYKTYADQCLQLVQLDWENLSAAIDSYRKEKTEE TRNALIEEQATYRNAIHDYFIGRTDNLTDAINKRHAEIYKGLFKA ELFNGKVLKQLGTVTTTEHENALLRSFDKFTTYFSGFYENRKNVF SAEDISTAIPHRIVQDNFPKFKENCHIFTRLITAVPSLREHFENV KKAIGIFVSTSIEEVFSFPFYNQLLTQTQIDLYNQLLGGISREAG TEKIKGLNEVLNLAIQKNDETAHIIASLPHRFIPLFKQILSDRNT LSFILEEFKSDEEVIQSFCKYKTLLRNENVLETAEALFNELNSID LTHIFISHKKLETISSALCDHWDTLRNALYERRISELTGKITKSA KEKVQRSLKHEDINLQEIISAAGKELSEAFKQKTSEILSHAHAAL DQPLPTTLKKQEEKEILKSQLDSLLGLYHLLDWFAVDESNEVDPE FSARLTGIKLEMEPSLSFYNKARNYATKKPYSVEKFKLNFQMPTL ARGWDVNKEKNNGAILFVKNGLYYLGIMPKQKGRYKALSFEPTEK TSEGFDKMYYDYFPDAAKMIPRCSTQLKAVTAHFQTHTTPILLSN NFIEPLEITKEIYDLNNPEKEPKKFQTAYAKKTGDQKGYREALCK WIDFTRDFLSKYTKTTSIDLSSLRPSSQYKDLGEYYAELNPLLYH ISFQRIAEKEIMDAVETGKLYLFQIYNKDFAKGHHGKPNLHTLYW TGLFSPENLAKTSIKLNGQAELFYRPKSRMKRMAHRLGEKMLNKK LKDQKTPIPDTLYQELYDYVNHRLSHDLSDEARALLPNVITKEVS HEIIKDRRFTSDKFFFHVPITLNYQAANSPSKFNQRVNAYLKEHP ETPIIGIARGERNLIYITVIDSTGKILEQRSLNTIQQFDYQKKLD NREKERVAARQAWSVVGTIKDLKQGYLSQVIHEIVDLMIHYQAVV VLENLNFGFKSKRTGIAEKAVYQQFEKMLIDKLNCLVLKDYPAEK VGGVLNPYQLTDQFTSFAKMGTQSGFLFYVPAPYTSKIDPLTGFV

配列番号	説明	配列
		DPFVWKTIKNHESRKHFLEGFDFLHYDVKTGDFILHFKMNRNLSF QRGLPGFMPAWDIVFEKNETQFDAKGTPFIAGKRIVPVIENHRFT GRYRDLYPANELIALLEEKGIVFRDGSNILPKLLENDDSHAIDTM VALIRSVLQMRNSNAATGEDYINSPVRDLNGVCFDSRFQNPEWPM DADANGAYHIALKGQLLLNHLKESKDLKLQNGISNQDWLAYIQEL RN
25	dCasX	MEKRINKIRKKLSADNATKPVSRSGPMKTLLVRVMTDDLKKRLEK RRKKPEVMPQVISNNAANNLRMLLDDYTKMKEAILQVYWQEFKDD HVGLMCKFAQPASKKIDQNKLKPEMDEKGNLTTAGFACSQCGQPL FVYKLEQVSEKGKAYTNYFGRCNVAEHEKLILLAQLKPEKDSDEA VTYSLGKFGQRALDFYSIHVTKESTHPVKPLAQIAGNRYASGPVG KALSDACMGTIASFLSKYQDIIIEHQKVVKGNQKRLESLRELAGK ENLEYPSVTLPPQPHTKEGVDAYNEVIARVRMWVNLNLWQKLKLS RDDAKPLLRLKGFPSFPVVERRENEVDWWNTINEVKKLIDAKRDM GRVFWSGVTAEKRNTILEGYNYLPNENDHKKREGSLENPKKPAKR QFGDLLLYLEKKYAGDWGKVFDEAWERIDKKIAGLTSHIEREEAR NAEDAQSKAVLTDWLRAKASFVLERLKEMDEKEFYACEIQLQKWY GDLRGNPFAVEAENRVVDISGFSIGSDGHSIQYRNLLAWKYLENG KREFYLLMNYGKKGRIRFTDGTDIKKSGKWQGLLYGGGKAKVIDL TFDPDDEQLIILPLAFGTRQGREFIWNDLLSLETGLIKLANGRVI EKTIYNKKIGRDEPALFVALTFERREVVDPSNIKPVNLIGVARGE NIPAVIALTDPEGCPLPEFKDSSGGPTDILRIGEGYKEKQRAIQA AKEVEQRRAGGYSRKFASKSRNLADDMVRNSARDLFYHAVTHDAV LVFANLSRGFGRQGKRTFMTERQYTKMEDWLTAKLAYEGLTSKTY LSKTLAQYTSKTCSNCGFTITTADYDGMLVRLKKTSDGWATTLNN KELKAEGQITYYNRYKRQTVEKELSAELDRLSEESGNNDISKWTK GRRDEALFLLKKRFSHRPVQEQFVCLDCGHEVHAAEQAALNIARS WLFLNSNSTEFKSYKSGKQPFVGAWQAFYKRRLKEVWKPNA
26	dCasPhi	MPKPAVESEFSKVLKKHFPGERFRSSYMKRGGKILAAQGEEAVVA YLQGKSEEEPPNFQPPAKCHVVTKSRDFAEWPIMKASEAIQRYIY ALSTTERAACKPGKSSESHAAWFAATGVSNHGYSHVQGLNLIFDH TLGRYDGVLKKVQLRNEKARARLESINASRADEGLPEIKAEEEEV ATNETGHLLQPPGINPSFYVYQTISPQAYRPRDEIVLPPEYAGYV RDPNAPIPLGVVRNRCDIQKGCPGYIPEWQREAGTAISPKTGKAV TVPGLSPKKNKRMRRYWRSEKEKAQDALLVTVRIGTDWVVIDVRG LLRNARWRTIAPKDISLNALLDLFTGDPVIDVRRNIVTFTYTLDA CGTYARKWTLKGKQTKATLDKLTATQTVALVAIALGQTNPISAGI SRVTQENGALQCEPLDRFTLPDDLLKDISAYRIAWDRNEEELRAR SVEALPEAQQAEVRALDGVSKETARTQLCADFGLDPKRLPWDKMS SNTTFISEALLSNSVSRDQVFFTPAPKKGAKKKAPVEVMRKDRTW ARAYKPRLSVEAQKLKNEALWALKRTSPEYLKLSRRKEELCRRSI NYVIEKTRRRTQCQIVIPVIEDLNVRFFHGSGKRLPGWDNFFTAK KENRWFIQGLHKAFSDLRTHRSFYVFEVRPERTSITCPKCGHCEV GNRDGEAFQCLSCGKTCNADLDVATHNLTQVALTGKTMPKREEPR DAQGTAPARKTKKASKSKAPPAEREDQTPAQEPSQTS
27	不活性 VRER SpCas9	MDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKK NLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEM AKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTI YHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSD VDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENL IAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDT YDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKA PLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYA GYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTF

配列番号	説明	配列
		DNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPY YVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERM TNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFL SGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVED RFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDRE MIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQS GKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSL HEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMAR ENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEK LYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDDSIDNK VLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNL TKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDE NDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLN AVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAK YFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDF ATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKD WDPKKYGGFVSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIME RSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLA SARELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVE QHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQ AENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKEYRSTKEVLDATLIHQ SITGLYETRIDLSQLGGD
28	不活性 EQR SpCas9	MDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKK NLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRYTRRKNRICYLQEIFSNEM AKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTI YHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSD VDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENL IAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDT YDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKA PLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYA GYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTF DNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPY YVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERM TNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFL SGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVED RFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDRE MIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQS GKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSL HEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMAR ENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEK LYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDDSIDNK VLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNL TKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDE NDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLN AVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAK YFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDF ATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKD WDPKKYGGFESPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIME RSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLA SAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVE QHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQ AENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKQYRSTKEVLDATLIHQ SITGLYETRIDLSQLGGD

配列番号	説明	配列
29	不活性 VQR SpCas9	MDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKK NLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEM AKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTI YHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSD VDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENL IAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDT YDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKA PLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYA GYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTF DNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPY YVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERM TNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFL SGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVED RFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDRE MIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQS GKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSL HEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMAR ENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEK LYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDDSIDNK VLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNL TKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDE NDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLN AVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAK YFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDF ATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKD WDPKKYGGFVSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIME RSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLA SAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVE QHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQ AENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKQYRSTKEVLDATLIHQ SITGLYETRIDLSQLGGD
30	不活性 SPG SpCas9	MDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKK NLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEM AKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTI YHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSD VDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENL IAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDT YDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKA PLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYA GYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTF DNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPY YVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERM TNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFL SGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVED RFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDRE MIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQS GKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSL HEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMAR ENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEK LYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDDSIDNK VLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNL TKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDE NDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLN AVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAK

配列番号	説明	配列
		YFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDF ATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKD WDPKKYGGFLWPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIME RSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLA SAKQLQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVE QHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQ AENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKQYRSTKEVLDATLIHQ SITGLYETRIDLSQLGGD
31	不活性 SpRY Cas9	MDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKK NLIGALLFDSGETAERTRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEM AKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTI YHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSD VDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENL IAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDT YDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKA PLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYA GYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTF DNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPY YVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERM TNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFL SGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVED RFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDRE MIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQS GKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSL HEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMAR ENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEK LYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDDSIDNK VLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNL TKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDE NDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLN AVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAK YFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDF ATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESIRPKRNSDKLIARKKD WDPKKYGGFLWPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIME RSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLA SAKQLQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVE QHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQ AENIIHLFTLTRLGAPRAFKYFDTTIDPKQYRSTKEVLDATLIHQ SITGLYETRIDLSQLGGD
32	不活性 KKH dSaCas9	MKRNYILGLAIGITSVGYGIIDYETRDVIDAGVRLFKEANVENNE GRRSKRGARRLKRRRRHRIQRVKKLLFDYNLLTDHSELSGINPYE ARVKGLSQKLSEEEFSAALLHLAKRRGVHNVNEVEEDTGNELSTK EQISRNSKALEEKYVAELQLERLKKDGEVRGSINRFKTSDYVKEA KQLLKVQKAYHQLDQSFIDTYIDLLETRRTYYEGPGEGSPFGWKD IKEWYEMLMGHCTYFPEELRSVKYAYNADLYNALNDLNNLVITRD ENEKLEYYEKFQIIENVFKQKKKPTLKQIAKEILVNEEDIKGYRV TSTGKPEFTNLKVYHDIKDITARKEIIENAELLDQIAKILTIYQS SEDIQEELTNLNSELTQEEIEQISNLKGYTGTHNLSLKAINLILD ELWHTNDNQIAIFNRLKLVPKKVDLSQQKEIPTTLVDDFILSPVV KRSFIQSIKVINAIIKKYGLPNDIIIELAREKNSKDAQKMINEMQ KRNRQTNERIEEIIRTTGKENAKYLIEKIKLHDMQEGKCLYSLEA IPLEDLLNNPFNYEVDHIIPRSVSFDNSFNNKVLVKQEEASKKGN RTPFQYLSSSDSKISYETFKKHILNLAKGKGRISKTKKEYLLEER DINRFSVQKDFINRNLVDTRYATRGLMNLLRSYFRVNNLDVKVKS

配列番号	説明	配列
		INGGFTSFLRRKWKFKKERNKGYKHHAEDALIIANADFIFKEWKK LDKAKKVMENQMFEEKQAESMPEIETEQEYKEIFITPHQIKHIKD FKDYKYSHRVDKKPNRKLINDTLYSTRKDDKGNTLIVNNLNGLYD KDNDKLKKLINKSPEKLLMYHHDPQTYQKLKLIMEQYGDEKNPLY KYYEETGNYLTKYSKKDNGPVIKKIKYYGNKLNAHLDITDDYPNS RNKVVKLSLKPYRFDVYLDNGVYKFVTVKNLDVIKKENYYEVNSK CYEEAKKLKKISNQAEFIASFYKNDLIKINGELYRVIGVNNDLLN RIEVNMIDITYREYLENMNDKRPPHIIKTIASKTQSIKKYSTDIL GNLYEVKSKKHPQIIKKG
33	ZIM3	MNNSQGRVTFEDVTVNFTQGEWQRLNPEQRNLYRDVMLENYSNLV SVGQGETTKPDVILRLEQGKEPWLEEEEVLGSGRAEKNGDIGGQI WKPKDVKESL
34	ZNF436	MAATLLMAGSQAPVTFEDMAMYLTREEWRPLDAAQRDLYRDVMQE NYGNVVSLDFEIRSENEVNPKQEISEDVQFGTTSERPAENAEENP ESEEGFESGDRSERQW
35	ZNF257	MLENYRNLVFLGIAVSKPDLITCLEQGKEPCNMKRHEMVAKPPVM CSHIAEDLCPERDIKYFFQKVILRRYDKCEHENLQLRKGCKSVDE CKVCK
36	ZNF675	MGLLTFRDVAIEFSLEEWQCLDTAQRNLYKNVILENYRNLVFLGI AVSKQDLITCLEQEKEPLTVKRHEMVNEPPVMCSHFAQEFWPEQN IKDSF
37	ZNF490	MLQMQNSEHHGQSIKTQTDSISLEDVAVNFTLEEWALLDPGQRNI YRDVMRATFKNLACIGEKWKDQDIEDEHKNQGRNLRSPMVEALCE NKEDCPCGKSTSQIPDLNTNLETPTG
38	ZNF320	MALSQGLLTFRDVAIEFSQEEWKCLDPAQRTLYRDVMLENYRNLV SLDISSKCMMNTLSSTGQGNTEVIHTGTLQRQASYHIGAFCSQEI EKDIHDFVFQ
39	ZNF331	MAQGLVTFADVAIDFSQEEWACLNSAQRDLYWDVMLENYSNLVSL DLESAYENKSLPTKKNIHEIRASKRNSDRRSKSLGRNWICEGTLE RPQRSRGR
40	ZNF816	MLREEATKKSKEKEPGMALPQGRLTFRDVAIEFSLEEWKCLNPAQ RALYRAVMLENYRNLEFVDSSLKSMMEFSSTRHSITGEVIHTGTL QRHKSHHIGDFCFPEMKKDIHHFEFQWQ
41	ZNF680	MPGPPGSLEMGPLTFRDVAIEFSLEEWQCLDTAQRNLYRKVMFEN YRNLVFLGIAVSKPHLITCLEQGKEPWNRKRQEMVAKPPVIYSHF TEDLWPEHSIKDSF
42	ZNF41	MSPPWSPALAAEGRGSSCEASVSFEDVTVDFSKEEWQHLDPAQRR LYWDVTLENYSHLLSVGYQIPKSEAAFKLEQGEGPWMLEGEAPHQ SCSGEAIGKMQQQGIPGGIFFHC
43	ZNF189	MASPSPPPESKEEWDYLDPAQRSLYKDVMMENYGNLVSLDVLNRD KDEEPTVKQEIEEIEEEVEPQGVIVTRIKSEIDQDPMGRETFELV GRLDKQRGIFLWEIPRESL
44	ZNF528	MALTQGPLKFMDVAIEFSQEEWKCLDPAQRTLYRDVMLENYRNLV SLGICLPDLSVTSMLEQKRDPWTLQSEEKIANDPDGRECIKGVNT ERSSKLGSN
45	ZNF543	MAASAQVSVTFEDVAVTFTQEEWGQLDAAQRTLYQEVMLETCGLL MSLGCPLFKPELIYQLDHRQELWMATKDLSQSSYPGDNTKPKTTE PTFSHLALPE
46	ZNF554	MFSQEERMAAGYLPRWSQELVTFEDVSMDFSQEEWELLEPAQKNL YREVMLENYRNVVSLEALKNQCTDVGIKEGPLSPAQTSQVTSLSS WTGYLLFQPVASSHLEQREALWIEEKGTPQASCSDWMTVLRNQDS TYKKVALQE

配列番号	説明	配列
47	ZNF140	MSQGSVTFRDVAIDFSQEEWKWLQPAQRDLYRCVMLENYGHLVSL GLSISKPDVVSLLEQGKEPWLGKREVKRDLFSVSESSGEIKDFSP KNVIYDD
48	ZNF610	MEEAQKRKAKESGMALPQGRLTFMDVAIEFSQEEWKSLDPGQRAL YRDVMLENYRNLVFLGRSCVLGSNAENKPIKNQLGLTLESHLSEL QLFQAGRKIYRSNQVEKFTNHR
49	ZNF264	MAAAVLTDRAQVSVTFDDVAVTFTKEEWGQLDLAQRTLYQEVMLE NCGLLVSLGCPVPKAELICHLEHGQEPWTRKEDLSQDTCPGDKGK PKTTEPTTCEPALSE
50	ZNF350	MIQAQESITLEDVAVDFTWEEWQLLGAAQKDLYRDVMLENYSNLV AVGYQASKPDALFKLEQGEQLWTIEDGIHSGACSDIWKVDHVLER LQSESLVNR
51	ZNF8	MEGVAGVMSVGPPAARLQEPVTFRDVAVDFTQEEWGQLDPTQRIL YRDVMLETFGHLLSIGPELPKPEVISQLEQGTELWVAERGTTQGC HPAWEPRSESQASRKEEGLPEE
52	ZNF582	MSLGSELFRDVAIVFSQEEWQWLAPAQRDLYRDVMLETYSNLVSL GLAVSKPDVISFLEQGKEPWMVERVVSGGLCPVLESRYDTKELFP KQHVYEV
53	ZNF30	MAHKYVGLQYHGSVTFEDVAIAFSQQEWESLDSSQRGLYRDVMLE NYRNLVSMAGHSRSKPHVIALLEQWKEPEVTVRKDGRRWCTDLQL EDDTIGCKEMPTSEN
54	ZNF324	MAFEDVAVYFSQEEWGLLDTAQRALYRRVMLDNFALVASLGLSTS RPRVVIQLERGEEPWVPSGTDTTLSRTTYRRRNPGSWSLTEDRDV SG
55	ZNF98	MLENYRNLVFVGIAASKPDLITCLEQGKEPWNVKRHEMVTEPPVV YSYFAQDLWPKQGKKNYFQKVILRTYKKCGRENLQLRKYCKSMDE CKVHKECYNGLNQC
56	ZNF669	MHFRRPDPCREPLASPIQDSVAFEDVAVNFTQEEWALLDSSQKNL YREVMQETCRNLASVGSQWKDQNIEDHFEKPGKDIRNHIVQRLCE SKEDGQYGEVVSQIPNLDLNENISTGLKPCECSICGK
57	ZNF677	MALSQGLFTFKDVAIEFSQEEWECLDPAQRALYRDVMLENYRNLL SLDEDNIPPEDDISVGFTSKGLSPKENNKEELYHLVILERKESHG INNFDLKEVWENMPKFDSLW
58	ZNF596	MTFEDIIVDFTQEEWALLDTSQRKLFQDVMLENISHLVSIGKQLC KSVVLSQLEQVEKLSTQRISLLQGREVGIKHQEIPFIHHIYQKGT STISTMRS
59	ZNF214	MAVTFEDVTIIFTWEEWKFLDSSQKRLYREVMWENYTNVMSVENW NESYKSQEEKFRYLEYENFSYWQGWWNAGAQMYENQNYGETVQGT DSKDLTQQDRSQC
60	ZNF37A	MITSQGSVSFRDVTVGFTQEEWQHLDPAQRTLYRDVMLENYSHLV SVGYCIPKPEVILKLEKGEEPWILEEKFPSQSHLELINTSRNYSI MKFNEFNKG
61	ZNF34	MFEDVAVYLSREEWGRLGPAQRGLYRDVMLETYGNLVSLGVGPAG PKPGVISQLERGDEPWVLDVQGTSGKEHLRVNSPALGTRTEYKEL TSQETFGEEDPQGSEPVEACDHIS
62	ZNF250	METYGNVVSLGLPGSKPDIISQLERGEDPWVLDRKGAKKSQGLWS DYSDNLKYDHTTACTQQDSLSCPWECETKGESQNTDLSPKPLISE QTVILGKTPLGRIDQENNETKQ
63	ZNF547	MAEMNPAQGHVVFEDVAIYFSQEEWGHLDEAQRLLYRDVMLENLA LLSSLGCCHGAEDEEAPLEPGVSVGVSQVMAPKPCLSTQNTQPCE TCSSLLKDILRL
64	ZNF273	MLDNYRNLVFLGIAVSKPDLITCLEQGKEPCNMKRHAMVAKPPVV CSHFAQDLWPKQGLKDS

配列番号	説明	配列
65	ZNF354A	MAAGQREARPQVSLTFEDVAVLFTRDEWRKLAPSQRNLYRDVMLE NYRNLVSLGLPFTKPKVISLLQQGEDPWEVEKDGSGVSSLGSKSS HKTTKSTQTQDSSFQ
66	ZFP82	MALRSVMFSDVSIDFSPEEWEYLDLEQKDLYRDVMLENYSNLVSL GCFISKPDVISSLEQGKEPWKVVRKGRRQYPDLETKYETKKLSLE NDIYEIN
67	ZNF224	MTTFKEAMTFKDVAVVFTEEELGLLDLAQRKLYRDVMLENFRNLL SVGHQAFHRDTFHFLREEKIWMMKTAIQREGNSGDKIQTEMETVS EAGTHQEW
68	ZNF33A	MFQVEQKSQESVSFKDVTVGFTQEEWQHLDPSQRALYRDVMLENY SNLVSVGYCVHKPEVIFRLQQGEEPWKQEEEFPSQSFPEVWTADH LKERSQENQSKHL
69	ZNF45	MTKSKEAVTFKDVAVVFSEEELQLLDLAQRKLYRDVMLENFRNVV SVGHQSTPDGLPQLEREEKLWMMKMATQRDNSSGAKNLKEMETLQ EVGLRYLP
70	ZNF175	MSQKPQVLGPEKQDGSCEASVSFEDVTVDFSREEWQQLDPAQRCL YRDVMLELYSHLFAVGYHIPNPEVIFRMLKEKEPRVEEAEVSHQR CQEREFGLEIPQKEISKKASFQ
71	ZNF595	MELVTFRDVAIEFSPEEWKCLDPAQQNLYRDVMLENYRNLVSLGF VISNPDLVTCLEQIKEPCNLKIHETAAKPPAICSPFSQDLSPVQG IEDSF
72	ZNF184	MSTLLQGGHNLLSSASFQESVTFKDVIVDFTQEEWKQLDPGQRDL FRDVTLENYTHLVSIGLQVSKPDVISQLEQGTEPWIMEPSIPVGT CADWETRLENSVSAPEPDISEE
73	ZNF419	MDPAQVPVAADLLTDHEEGYVTFEDVAVYFSQEEWRLLDDAQRLL YRNVMLENFTLLASLGLASSKTHEITQLESWEEPFMPAWEVVTSA IPRGCWHGAEAEEAPEQIASVG
74	ZFP28-1	MKKLEAVGTGIEPKAMSQGLVTFGDVAVDFSQEEWEWLNPIQRNL YRKVMLENYRNLASLGLCVSKPDVISSLEQGKEPWTVKRKMTRAW CPDLKAVWKIKELPLKKDFCEG
75	ZFP28-2	MSLLGEHWDYDALFETQPGLVTIKNLAVDFRQQLHPAQKNFCKNG IWENNSDLGSAGHCVAKPDLVSLLEQEKEPWMVKRELTGSLFSGQ RSVHETQELFPKQDSYAE
76	ZNF18	MLALAASQPARLEERLIRDRDLGASLLPAAPQEQWRQLDSTQKEQ YWDLILETYGKMVSGAGISHPKSDLTNSIEFGEELAGIYLHVNEK IPRPTCIGDRQENDKENLNLENH
77	ZNF213	MEGRPGETTDTCFVSGVHGPVALGDIPFYFSREEWGTLDPAQRDL FWDIKRENSRNTTLGFGLKGQSEKSLLQEMVPVVPGQTGSDVTVS WSPEEAEAWESENRPRAALGPVVGARRGRPPTRRRQFRDLA
78	ZNF394	MVAVVRALQRALDGTSSQGMVTFEDTAVSLTWEEWERLDPARRDF CRESAQKDSGSTVPPSLESRVENKELIPMQQILEEAEPQGQLQEA FQGKRPLFSKCGSTHEDRVEKQSGDP
79	ZFP1	MNKSQGSVSFTDVTVDFTQEEWEQLDPSQRILYMDVMLENYSNLL SVEVWKADDQMERDHRNPDEQARQFLILKNQTPIEERGDLFGKAL NLNTDFVSLRQVPYKYDLYEKTL
80	ZFP14	MAHGSVTFRDVAIDFSQEEWEFLDPAQRDLYRDVMWENYSNFISL GPSISKPDVITLLDEERKEPGMVVREGTRRYCPDLESRYRTNTLS PEKDIYEIYSFQWDIMER
81	ZNF416	MAAAVLRDSTSVPVTAEAKLMGFTQGCVTFEDVAIYFSQEEWGLL DEAQRLLYRDVMLENFALITALVCWHGMEDEETPEQSVSVEGVPQ VRTPEASPSTQKIQSCDMCVPFLTDILHLTDLPGQELYLTGACAV FHQDQK

配列番号	説明	配列
82	ZNF557	MLPPTAASQREGHTEGGELVNELLKSWLKGLVTFEDVAVEFTQEE WALLDPAQRTLYRDVMLENCRNLASLGNQVDKPRLISQLEQEDKV MTEERGILSGTCPDVENPFKAKGLTPKLHVFRKEQSRNMKMER
83	ZNF566	MAQESVMFSDVSVDFSQEEWECLNDDQRDLYRDVMLENYSNLVSM GHSISKPNVISYLEQGKEPWLADRELTRGQWPVLESRCETKKLFL KKEIYEIESTQWEIMEK
84	ZNF729	MPGAPGSLEMGPLTFRDVTIEFSLEEWQCLDTVQQNLYRDVMLEN YRNLVFLGMAVFKPDLITCLKQGKEPWNMKRHEMVTKPPVMRSHF TQDLWPDQSTKDSFQEVILRTYAR
85	ZIM2	MAGSQFPDFKHLGTFLVFEELVTFEDVLVDFSPEELSSLSAAQRN LYREVMLENYRNLVSLGHQFSKPDIISRLEEEESYAMETDSRHTV ICQGE
86	ZNF254	MPGPPRSLEMGLLTFRDVAIEFSLEEWQHLDIAQQNLYRNVMLEN YRNLAFLGIAVSKPDLITCLEQGKEPWNMKRHE
87	ZNF764	MAPPLAPLPPRDPNGAGPEWREPGAVSFADVAVYFCREEWGCLRP AQRALYRDVMRETYGHLSALGIGGNKPALISWVEEEAELWGPAAQ DPE
88	ZNF785	MGPPLAPRPAHVPGEAGPRRTRESRPGAVSFADVAVYFSPEEWEC LRPAQRALYRDVMRETFGHLGALGFSVPKPAFISWVEGEVEAWSP EAQDPDGESS
89	ZNF10 (KOX1)	MDAKSLTAWSRTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTAQQIVYRNVMLE NYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPWLVEREIHQETHPDSETA FEIKSSVSSRSIFKDKQSCDIKMEGMARNDLWYLSLEEVWKCRDQ LDKYQENPERHLRQVAFTQKKVLTQERVSESGKYGGNCLLPAQLV LREYFHKRDSHTKSLKHDLVLNGHQDSCASNSNECGQTFCQNIHL IQFARTHTGDKSYKCPDNDNSLTHGSSLGISKGIHREKPYECKEC GKFFSWRSNLTRHQLIHTGEKPYECKECGKSFSRSSHLIGHQKTH TGEEPYECKECGKSFSWFSHLVTHQRTHTGDKLYTCNQCGKSFVH SSRLIRHQRTHTGEKPYECPECGKSFRQSTHLILHQRTHVRVRPY ECNECGKSYSQRSHLVVHHRIHTGLKPFECKDCGKCFSRSSHLYS HQRTHTGEKPYECHDCGKSFSQSSALIVHQRIHTGEKPYECCQCG KAFIRKNDLIKHQRIHVGEETYKCNQCGIIFSQNSPFIVHQIAHT GEQFLTCNQCGTALVNTSNLIGYQTNHIRENAY
90	CBX5 (クロモシャドウドメイン)	MGKKTKRTADSSSSEDEEEYVVEKVLDRRVVKGQVEYLLKWKGFS EEHNTWEPEKNLDCPELISEFMKKYKKMKEGENNKPREKSESNKR KSNFSNSADDIKSKKKREQSNDIARGFERGLEPEKIIGATDSCGD LMFLMKWKDTDEADLVLAKEANVKCPQIVIAFYEERLTWHAYPED AENKEKETAKS
91	RYBP (PRC1 の YAF2_RYBP 成分)	MTMGDKKSPTRPKRQAKPAADEGFWDCSVCTFRNSAEAFKCSICD VRKGTSTRKPRINSQLVAQQVAQQYATPPPPKKEKKEKVEKQDKE KPEKDKEISPSVTKKNTNKKTKPKSDILKDPPSEANSIQSANATT KTSETNHTSRPRLKNVDRSTAQQLAVTVGNVTVIITDFKEKTRSS STSSSTVTSSAGSEQQNQSSSGSESTDKGSSRSSTPKGDMSAVND ESF
92	YAF2 (PRC1 の YAF2_RYBP 成分)	MGDKKSPTRPKRQPKPSSDEGYWDCSVCTFRNSAEAFKCMMCDVR KGTSTRKPRPVSQLVAQQVTQQFVPPTQSKKEKKDKVEKEKSEKE TTSKKNSHKKTRPRLKNVDRSSAQHLEVTVGDLTVIITDFKEKTK SPPASSAASADQHSQSGSSSDNTERGMSRSSSPRGEASSLNGESH
93	MGA (PRC1.6 の成分)	MEEKQQIILANQDGGTVAGAAPTFFVILKQPGNGKTDQGILVTNQ DACALASSVSSPVKSKGKICLPADCTVGGITVTLDNNSMWNEFYH RSTEMILTKQGRRMFPYCRYWITGLDSNLKYILVMDISPVDNHRY KWNGRWWEPSGKAEPHVLGRVFIHPESPSTGHYWMHQPVSFYKLK LTNNTLDQEGHIILHSMHRYLPRLHLVPAEKAVEVIQLNGPGVHT FTFPQTEFFAVTAYQNIQITQLKIDYNPFAKGFRDDGLNNKPQRD

配列番号	説明	配列
		GKQKNSSDQEGNNISSSSGHRVRLTEGQGSEIQPGDLDPLSRGHE TSGKGLEKTSLNIKRDFLGFMDTDSALSEVPQLKQEISECLIASS FEDDSRVASPLDQNGSFNVVIKEEPLDDYDYELGECPEGVTVKQE ETDEETDVYSNSDDDPILEKQLKRHNKVDNPEADHLSSKWLPSSP SGVAKAKMFKLDTGKMPVVYLEPCAVTRSTVKISELPDNMLSTSR KDKSSMLAELEYLPTYIENSNETAFCLGKESENGLRKHSPDLRVV QKYPLLKEPQWKYPDISDSISTERILDDSKDSVGDSLSGKEDLGR KRTTMLKIATAAKVVNANQNASPNVPGKRGRPRKLKLCKAGRPPK NTGKSLISTKNTPVSPGSTFPDVKPDLEDVDGVLFVSFESKEALD IHAVDGTTEESSSLQASTTNDSGYRARISQLEKELIEDLKTLRHK QVIHPGLQEVGLKLNSVDPTMSIDLKYLGVQLPLAPATSFPFWNL TGTNPASPDAGFPFVSRTGKTNDFTKIKGWRGKFHSASASRNEGG NSESSLKNRSAFCSDKLDEYLENEGKLMETSMGFSSNAPTSPVVY QLPTKSTSYVRTLDSVLKKQSTISPSTSYSLKPHSVPPVSRKAKS QNRQATFSGRTKSSYKSILPYPVSPKQKYSHVILGDKVTKNSSGI ISENQANNFVVPTLDENIFPKQISLRQAQQQQQQQQGSRPPGLSK SQVKLMDLEDCALWEGKPRTYITEERADVSLTTLLTAQASLKTKP IHTIIRKRAPPCNNDFCRLGCVCSSLALEKRQPAHCRRPDCMFGC TCLKRKVVLVKGGSKTKHFQRKAAHRDPVFYDTLGEEAREEEEGI REEEEQLKEKKKRKKLEYTICETEPEQPVRHYPLWVKVEGEVDPE PVYIPTPSVIEPMKPLLLPQPEVLSPTVKGKLLTGIKSPRSYTPK PNPVIREEDKDPVYLYFESMMTCARVRVYERKKEDQRQPSSSSSP SPSFQQQTSCHSSPENHNNAKEPDSEQQPLKQLTCDLEDDSDKLQ EKSWKSSCNEGESSSTSYMHQRSPGGPTKLIEIISDCNWEEDRNK ILSILSQHINSNMPQSLKVGSFIIELASQRKSRGEKNPPVYSSRV KISMPSCQDQDDMAEKSGSETPDGPLSPGKMEDISPVQTDALDSV RERLHGGKGLPFYAGLSPAGKLVAYKRKPSSSTSGLIQVASNAKV AASRKPRTLLPSTSNSKMASSSGTATNRPGKNLKAFVPAKRPIAA RPSPGGVFTQFVMSKVGALQQKIPGVSTPQTLAGTQKFSIRPSPV MVVTPVVSSEPVQVCSPVTAAVTTTTPQVFLENTTAVTPMTAISD VETKETTYSSGATTTGVVEVSETNTSTSVTSTQSTATVNLTKTTG ITTPVASVAFPKSLVASPSTITLPVASTASTSLVVVTAAASSSMV TTPTSSLGSVPIILSGINGSPPVSQRPENAAQIPVATPQVSPNTV KRAGPRLLLIPVQQGSPTLRPVSNTQLQGHRMVLQPVRSPSGMNL FRHPNGQIVQLLPLHQLRGSNTQPNLQPVMFRNPGSVMGIRLPAP SKPSETPPSSTSSSAFSVMNPVIQAVGSSSAVNVITQAPSLLSSG ASFVSQAGTLTLRISPPEPQSFASKTGSETKITYSSGGQPVGTAS LIPLQSGSFALLQLPGQKPVPSSILQHVASLQMKRESQNPDQKDE TNSIKREQETKKVLQSEGEAVDPEANVIKQNSGAATSEETLNDSL EDRGDHLDEECLPEEGCATVKPSEHSCITGSHTDQDYKDVNEEYG ARNRKSSKEKVAVLEVRTISEKASNKTVQNLSKVQHQKLGDVKVE QQKGFDNPEENSSEFPVTFKEESKFELSGSKVMEQQSNLQPEAKE KECGDSLEKDRERWRKHLKGPLTRKCVGASQECKKEADEQLIKET KTCQENSDVFQQEQGISDLLGKSGITEDARVLKTECDSWSRISNP SAFSIVPRRAAKSSRGNGHFQGHLLLPGEQIQPKQEKKGGRSSAD FTVLDLEEDDEDDNEKTDDSIDEIVDVVSDYQSEEVDDVEKNNCV EYIEDDEEHVDIETVEELSEEINVAHLKTTAAHTQSFKQPSCTHI SADEKAAERSRKAPPIPLKLKPDYWSDKLQKEAEAFAYYRRTHTA NERRRRGEMRDLFEKLKITLGLLHSSKVSKSLILTRAFSEIQGLT DQADKLIGQKNLLTRKRNILIRKVSSLSGKTEEVVLKKLEYIYAK QQALEAQKRKKKMGSDEFDISPRISKQQEGSSASSVDLGQMFINN RRGKPLILSRKKDQATENTSPLNTPHTSANLVMTPQGQLLTLKGP LFSGPVVAVSPDLLESDLKPQVAGSAVALPENDDLFMMPRIVNVT SLATEGGLVDMGGSKYPHEVPDSKPSDHLKDTVRNEDNSLEDKGR

配列番号	説明	配列
		ISSRGNRDGRVTLGPTQVFLANKDSGYPQIVDVSNMQKAQEFLPK KISGDMRGIQYKWKESESRGERVKSKDSSFHKLKMKDLKDSSIEM ELRKVTSAIEEAALDSSELLTNMEDEDDTDETLTSLLNEIAFLNQ QLNDDSVGLAELPSSMDTEFPGDARRAFISKVPPGSRATFQVEHL GTGLKELPDVQGESDSISPLLLHLEDDDFSENEKQLAEPASEPDV LKIVIDSEIKDSLLSNKKAIDGGKNTSGLPAEPESVSSPPTLHMK TGLENSNSTDTLWRPMPKLAPLGLKVANPSSDADGQSLKVMPCLA PIAAKVGSVGHKMNLTGNDQEGRESKVMPTLAPVVAKLGNSGASP SSAGK
94	CBX1 (クロモシャドウ)	MGKKQNKKKVEEVLEEEEEEYVVEKVLDRRVVKGKVEYLLKWKGF SDEDNTWEPEENLDCPDLIAEFLQSQKTAHETDKSEGGKRKADSD SEDKGEESKPKKKKEESEKPRGFARGLEPERIIGATDSSGELMFL MKWKNSDEADLVPAKEANVKCPQVVISFYEERLTWHSYPSEDDDK KDDKN
95	SCMH1 (SAM_1/SPM)	MLVCYSVLACEILWDLPCSIMGSPLGHFTWDKYLKETCSVPAPVH CFKQSYTPPSNEFKISMKLEAQDPRNTTSTCIATVVGLTGARLRL RLDGSDNKNDFWRLVDSAEIQPIGNCEKNGGMLQPPLGFRLNASS WPMFLLKTLNGAEMAPIRIFHKEPPSPSHNFFKMGMKLEAVDRKN PHFICPATIGEVRGSEVLVTFDGWRGAFDYWCRFDSRDIFPVGWC SLTGDNLQPPGTKVVIPKNPYPASDVNTEKPSIHSSTKTVLEHQP GQRGRKPGKKRGRTPKTLISHPISAPSKTAEPLKFPKKRGPKPGS KRKPRTLLNPPPASPTTSTPEPDTSTVPQDAATIPSSAMQAPTVC IYLNKNGSTGPHLDKKKVQQLPDHFGPARASVVLQQAVQACIDCA YHQKTVFSFLKQGHGGEVISAVFDREQHTLNLPAVNSITYVLRFL EKLCHNLRSDNLFGNQPFTQTHLSLTAIEYSHSHDRYLPGETFVL GNSLARSLEPHSDSMDSASNPTNLVSTSQRHRPLLSSCGLPPSTA SAVRRLCSRGVLKGSNERRDMESFWKLNRSPGSDRYLESRDASRL SGRDPSSWTVEDVMQFVREADPQLGPHADLFRKHEIDGKALLLLR SDMMMKYMGLKLGPALKLSYHIDRLKQGKF
96	MPP8 (クロモドメイン)	MEQVAEGARVTAVPVSAADSTEELAEVEEGVGVVGEDNDAAARGA EAFGDSEEDGEDVFEVEKILDMKTEGGKVLYKVRWKGYTSDDDTW EPEIHLEDCKEVLLEFRKKIAENKAKAVRKDIQRLSLNNDIFEAN SDSDQQSETKEDTSPKKKKKKLRQREEKSPDDLKKKKAKAGKLKD KSKPDLESSLESLVFDLRTKKRISEAKEELKESKKPKKDEVKETK ELKKVKKGEIRDLKTKTREDPKENRKTKKEKFVESQVESESSVLN DSPFPEDDSEGLHSDSREEKQNTKSARERAGQDMGLEHGFEKPLD SAMSAEEDTDVRGRRKKKTPRKAEDTRENRKLENKNAFLEKKTVP KKQRNQDRSKSAAELEKLMPVSAQTPKGRRLSGEERGLWSTDSAE EDKETKRNESKEKYQKRHDSDKEEKGRKEPKGLKTLKEIRNAFDL FKLTPEEKNDVSENNRKREEIPLDFKTIDDHKTKENKQSLKERRN TRDETDTWAYIAAEGDQEVLDSVCQADENSDGRQQILSLGMDLQL EWMKLEDFQKHLDGKDENFAATDAIPSNVLRDAVKNGDYITVKVA LNSNEEYNLDQEDSSGMTLVMLAAAGGQDDLLRLLITKGAKVNGR QKNGTTALIHAAEKNFLTTVAILLEAGAFVNVQQSNGETALMKAC KRGNSDIVRLVIECGADCNILSKHQNSALHFAKQSNNVLVYDLLK NHLETLSRVAEETIKDYFEARLALLEPVFPIACHRLCEGPDFSTD FNYKPPQNIPEGSGILLFIFHANFLGKEVIARLCGPCSVQAVVLN DKFQLPVFLDSHFVYSFSPVAGPNKLFIRLTEAPSAKVKLLIGAY RVQLQ
97	SUMO3 (Rad60-SLD)	MSEEKPKEGVKTENDHINLKVAGQDGSVVQFKIKRHTPLSKLMKA YCERQGLSMRQIRFRFDGQPINETDTPAQLEMEDEDTIDVFQQQT GGVPESSLAGHSF
98	HERC2 (Cyt-b5)	MPSESFCLAAQARLDSKWLKTDIQLAFTRDGLCGLWNEMVKDGEI VYTGTESTQNGELPPRKDDSVEPSGTKKEDLNDKEKKDEEETPAP

配列番号	説明	配列
		IYRAKSILDSWVWGKQPDVNELKECLSVLVKEQQALAVQSATTTL SALRLKQRLVILERYFIALNRTVFQENVKVKWKSSGISLPPVDKK SSRPAGKGVEGLARVGSRAALSFAFAFLRRAWRSGEDADLCSELL QESLDALRALPEASLFDESTVSSVWLEVVERATRFLRSVVTGDVH GTPATKGPGSIPLQDQHLALAILLELAVQRGTLSQMLSAILLLLQ LWDSGAQETDNERSAQGTSAPLLPLLQRFQSIICRKDAPHSEGDM HLLSGPLSPNESFLRYLTLPQDNELAIDLRQTAVVVMAHLDRLAT PCMPPLCSSPTSHKGSLQEVIGWGLIGWKYYANVIGPIQCEGLAN LGVTQIACAEKRFLILSRNGRVYTQAYNSDTLAPQLVQGLASRNI VKIAAHSDGHHYLALAATGEVYSWGCGDGGRLGHGDTVPLEEPKV ISAFSGKQAGKHVVHIACGSTYSAAITAEGELYTWGRGNYGRLGH GSSEDEAIPMLVAGLKGLKVIDVACGSGDAQTLAVTENGQVWSWG DGDYGKLGRGGSDGCKTPKLIEKLQDLDVVKVRCGSQFSIALTKD GQVYSWGKGDNQRLGHGTEEHVRYPKLLEGLQGKKVIDVAAGSTH CLALTEDSEVHSWGSNDQCQHFDTLRVTKPEPAALPGLDTKHIVG IACGPAQSFAWSSCSEWSIGLRVPFVVDICSMTFEQLDLLLRQVS EGMDGSADWPPPQEKECVAVATLNLLRLQLHAAISHQVDPEFLGL GLGSILLNSLKQTVVTLASSAGVLSTVQSAAQAVLQSGWSVLLPT AEERARALSALLPCAVSGNEVNISPGRRFMIDLLVGSLMADGGLE SALHAAITAEIQDIEAKKEAQKEKEIDEQEANASTFHRSRTPLDK DLINTGICESSGKQCLPLVQLIQQLLRNIASQTVARLKDVARRIS SCLDFEQHSRERSASLDLLLRFQRLLISKLYPGESIGQTSDISSP ELMGVGSLLKKYTALLCTHIGDILPVAASIASTSWRHFAEVAYIV EGDFTGVLLPELVVSIVLLLSKNAGLMQEAGAVPLLGGLLEHLDR FNHLAPGKERDDHEELAWPGIMESFFTGQNCRNNEEVTLIRKADL ENHNKDGGFWTVIDGKVYDIKDFQTQSLTGNSILAQFAGEDPVVA LEAALQFEDTRESMHAFCVGQYLEPDQEIVTIPDLGSLSSPLIDT ERNLGLLLGLHASYLAMSTPLSPVEIECAKWLQSSIFSGGLQTSQ IHYSYNEEKDEDHCSSPGGTPASKSRLCSHRRALGDHSQAFLQAI ADNNIQDHNVKDFLCQIERYCRQCHLTTPIMFPPEHPVEEVGRLL LCCLLKHEDLGHVALSLVHAGALGIEQVKHRTLPKSVVDVCRVVY QAKCSLIKTHQEQGRSYKEVCAPVIERLRFLFNELRPAVCNDLSI MSKFKLLSSLPRWRRIAQKIIRERRKKRVPKKPESTDDEEKIGNE ESDLEEACILPHSPINVDKRPIAIKSPKDKWQPLLSTVTGVHKYK WLKQNVQGLYPQSPLLSTIAEFALKEEPVDVEKMRKCLLKQLERA EVRLEGIDTILKLASKNFLLPSVQYAMFCGWQRLIPEGIDIGEPL TDCLKDVDLIPPFNRMLLEVTFGKLYAWAVQNIRNVLMDASAKFK ELGIQPVPLQTITNENPSGPSLGTIPQARFLLVMLSMLTLQHGAN NLDLLLNSGMLALTQTALRLIGPSCDNVEEDMNASAQGASATVLE ETRKETAPVQLPVSGPELAAMMKIGTRVMRGVDWKWGDQDGPPPG LGRVIGELGEDGWIRVQWDTGSTNSYRMGKEGKYDLKLAELPAAA QPSAEDSDTEDDSEAEQTERNIHPTAMMFTSTINLLQTLCLSAGV HAEIMQSEATKTLCGLLRMLVESGTTDKTSSPNRLVYREQHRSWC TLGFVRSIALTPQVCGALSSPQWITLLMKVVEGHAPFTATSLQRQ ILAVHLLQAVLPSWDKTERARDMKCLVEKLFDFLGSLLTTCSSDV PLLRESTLRRRRVRPQASLTATHSSTLAEEVVALLRTLHSLTQWN GLINKYINSQLRSITHSFVGRPSEGAQLEDYFPDSENPEVGGLMA VLAVIGGIDGRLRLGGQVMHDEFGEGTVTRITPKGKITVQFSDMR TCRVCPLNQLKPLPAVAFNVNNLPFTEPMLSVWAQLVNLAGSKLE KHKIKKSTKQAFAGQVDLDLLRCQQLKLYILKAGRALLSHQDKLR QILSQPAVQETGTVHTDDGAVVSPDLGDMSPEGPQPPMILLQQLL ASATQPSPVKAIFDKQELEAAALAVCQCLAVESTHPSSPGFEDCS SSEATTPVAVQHIRPARVKRRKQSPVPALPIVVQLMEMGFSRRNI EFALKSLTGASGNASSLPGVEALVGWLLDHSDIQVTELSDADTVS

配列番号	説明	配列
		DEYSDEEVVEDVDDAAYSMSTGAVVTESQTYKKRADFLSNDDYAV YVRENIQVGMMVRCCRAYEEVCEGDVGKVIKLDRDGLHDLNVQCD WQQKGGTYWVRYIHVELIGYPPPSSSSHIKIGDKVRVKASVTTPK YKWGSVTHQSVGVVKAFSANGKDIIVDFPQQSHWTGLLSEMELVP SIHPGVTCDGCQMFPINGSRFKCRNCDDFDFCETCFKTKKHNTRH TFGRINEPGQSAVFCGRSGKQLKRCHSSQPGMLLDSWSRMVKSLN VSSSVNQASRLIDGSEPCWQSSGSQGKHWIRLEIFPDVLVHRLKM IVDPADSSYMPSLVVVSGGNSLNNLIELKTININPSDTTVPLLND CTEYHRYIEIAIKQCRSSGIDCKIHGLILLGRIRAEEEDLAAVPF LASDNEEEEDEKGNSGSLIRKKAAGLESAATIRTKVFVWGLNDKD QLGGLKGSKIKVPSFSETLSALNVVQVAGGSKSLFAVTVEGKVYA CGEATNGRLGLGISSGTVPIPRQITALSSYVVKKVAVHSGGRHAT ALTVDGKVFSWGEGDDGKLGHFSRMNCDKPRLIEALKTKRIRDIA CGSSHSAALTSSGELYTWGLGEYGRLGHGDNTTQLKPKMVKVLLG HRVIQVACGSRDAQTLALTDEGLVFSWGDGDFGKLGRGGSEGCNI PQNIERLNGQGVCQIECGAQFSLALTKSGVVWTWGKGDYFRLGHG SDVHVRKPQVVEGLRGKKIVHVAVGALHCLAVTDSGQVYAWGDND HGQQGNGTTTVNRKPTLVQGLEGQKITRVACGSSHSVAWTTVDVA TPSVHEPVLFQTARDPLGASYLGVPSDADSSAASNKISGASNSKP NRPSLAKILLSLDGNLAKQQALSHILTALQIMYARDAVVGALMPA AMIAPVECPSFSSAAPSDASAMASPMNGEECMLAVDIEDRLSPNP WQEKREIVSSEDAVTPSAVTPSAPSASARPFIPVTDDLGAASIIA ETMTKTKEDVESQNKAAGPEPQALDEFTSLLIADDTRVVVDLLKL SVCSRAGDRGRDVLSAVLSGMGTAYPQVADMLLELCVTELEDVAT DSQSGRLSSQPVVVESSHPYTDDTSTSGTVKIPGAEGLRVEFDRQ CSTERRHDPLTVMDGVNRIVSVRSGREWSDWSSELRIPGDELKWK FISDGSVNGWGWRFTVYPIMPAAGPKELLSDRCVLSCPSMDLVTC LLDFRLNLASNRSIVPRLAASLAACAQLSALAASHRMWALQRLRK LLTTEFGQSININRLLGENDGETRALSFTGSALAALVKGLPEALQ RQFEYEDPIVRGGKQLLHSPFFKVLVALACDLELDTLPCCAETHK WAWFRRYCMASRVAVALDKRTPLPRLFLDEVAKKIRELMADSENM DVLHESHDIFKREQDEQLVQWMNRRPDDWTLSAGGSGTIYGWGHN HRGQLGGIEGAKVKVPTPCEALATLRPVQLIGGEQTLFAVTADGK LYATGYGAGGRLGIGGTESVSTPTLLESIQHVFIKKVAVNSGGKH CLALSSEGEVYSWGEAEDGKLGHGNRSPCDRPRVIESLRGIEVVD VAAGGAHSACVTAAGDLYTWGKGRYGRLGHSDSEDQLKPKLVEAL QGHRVVDIACGSGDAQTLCLTDDDTVWSWGDGDYGKLGRGGSDGC KVPMKIDSLTGLGVVKVECGSQFSVALTKSGAVYTWGKGDYHRLG HGSDDHVRRPRQVQGLQGKKVIAIATGSLHCVCCTEDGEVYTWGD NDEGQLGDGTTNAIQRPRLVAALQGKKVNRVACGSAHTLAWSTSK PASAGKLPAQVPMEYNHLQEIPIIALRNRLLLLHHLSELFCPCIP MFDLEGSLDETGLGPSVGFDTLRGILISQGKEAAFRKVVQATMVR DRQHGPVVELNRIQVKRSRSKGGLAGPDGTKSVFGQMCAKMSSFG PDSLLLPHRVWKVKFVGESVDDCGGGYSESIAEICEELQNGLTPL LIVTPNGRDESGANRDCYLLSPAARAPVHSSMFRFLGVLLGIAIR TGSPLSLNLAEPVWKQLAGMSLTIADLSEVDKDFIPGLMYIRDNE ATSEEFEAMSLPFTVPSASGQDIQLSSKHTHITLDNRAEYVRLAI NYRLHEFDEQVAAVREGMARVVPVPLLSLFTGYELETMVCGSPDI PLHLLKSVATYKGIEPSASLIQWFWEVMESFSNTERSLFLRFVWG RTRLPRTIADFRGRDFVIQVLDKYNPPDHFLPESYTCFFLLKLPR YSCKQVLEEKLKYAIHFCKSIDTDDYARIALTGEPAADDSSDDSD NEDVDSFASDSTQDYLTGH
99	BIN1 (SH3_9)	MAEMGSKGVTAGKIASNVQKKLTRAQEKVLQKLGKADETKDEQFE QCVQNFNKQLTEGTRLQKDLRTYLASVKAMHEASKKLNECLQEVY

配列番号	説明	配列
		EPDWPGRDEANKIAENNDLLWMDYHQKLVDQALLTMDTYLGQFPD IKSRIAKRGRKLVDYDSARHHYESLQTAKKKDEAKIAKPVSLLEK AAPQWCQGKLQAHLVAQTNLLRNQAEEELIKAQKVFEEMNVDLQE ELPSLWNSRVGFYVNTFQSIAGLEENFHKEMSKLNQNLNDVLVGL EKQHGSNTFTVKAQPSDNAPAKGNKSPSPPDGSPAATPEIRVNHE PEPAGGATPGATLPKSPSQLRKGPPVPPPPKHTPSKEVKQEQILS LFEDTFVPEISVTTPSQFEAPGPFSEQASLLDLDFDPLPPVTSPV KAPTPSGQSIPWDLWEPTESPAGSLPSGEPSAAEGTFAVSWPSQT AEPGPAQPAEASEVAGGTQPAAGAQEPGETAASEAASSSLPAVVV ETFPATVNGTVEGGSGAGRLDLPPGFMFKVQAQHDYTATDTDELQ LKAGDVVLVIPFQNPEEQDEGWLMGVKESDWNQHKELEKCRGVFP ENFTERVP
100	PCGF2 (RING フィンガータンパク質ドメイン)	MHRTTRIKITELNPHLMCALCGGYFIDATTIVECLHSFCKTCIVR YLETNKYCPMCDVQVHKTRPLLSIRSDKTLQDIVYKLVPGLFKDE MKRRRDFYAAYPLTEVPNGSNEDRGEVLEQEKGALSDDEIVSLSI EFYEGARDRDEKKGPLENGDGDKEKTGVRFLRCPAAMTVMHLAKF LRNKMDVPSKYKVEVLYEDEPLKEYYTLMDIAYIYPWRRNGPLPL KYRVQPACKRLTLATVPTPSEGTNTSGASECESVSDKAPSPATLP ATSSSLPSPATPSHGSPSSHGPPATHPTSPTPPSTASGATTAANG GSLNCLQTPSSTSRGRKMTVNGAPVPPLT
101	TOX (HMG ボックス)	MDVRFYPPPAQPAAAPDAPCLGPSPCLDPYYCNKFDGENMYMSMT EPSQDYVPASQSYPGPSLESEDFNIPPITPPSLPDHSLVHLNEVE SGYHSLCHPMNHNGLLPFHPQNMDLPEITVSNMLGQDGTLLSNSI SVMPDIRNPEGTQYSSHPQMAAMRPRGQPADIRQQPGMMPHGQLT TINQSQLSAQLGLNMGGSNVPHNSPSPPGSKSATPSPSSSVHEDE GDDTSKINGGEKRPASDMGKKPKTPKKKKKKDPNEPQKPVSAYAL FFRDTQAAIKGQNPNATFGEVSKIVASMWDGLGEEQKQVYKKKTE AAKKEYLKQLAAYRASLVSKSYSEPVDVKTSQPPQLINSKPSVFH GPSQAHSALYLSSHYHQQPGMNPHLTAMHPSLPRNIAPKPNNQMP VTVSIANMAVSPPPPLQISPPLHQHLNMQQHQPLTMQQPLGNQLP MQVQSALHSPTMQQGFTLQPDYQTIINPTSTAAQVVTQAMEYVRS GCRNPPPQPVDWNNDYCSSGGMQRDKALYLT
102	FOXA1 (HNF3A C 末端ドメイン)	MLGTVKMEGHETSDWNSYYADTQEAYSSVPVSNMNSGLGSMNSMN TYMTMNTMTTSGNMTPASFNMSYANPGLGAGLSPGAVAGMPGGSA GAMNSMTAAGVTAMGTALSPSGMGAMGAQQAASMNGLGPYAAAMN PCMSPMAYAPSNLGRSRAGGGGDAKTFKRSYPHAKPPYSYISLIT MAIQQAPSKMLTLSEIYQWIMDLFPYYRQNQQRWQNSIRHSLSFN DCFVKVARSPDKPGKGSYWTLHPDSGNMFENGCYLRRQKRFKCEK QPGAGGGGGSGSGGSGAKGGPESRKDPSGASNPSADSPLHRGVHG KTGQLEGAPAPGPAASPQTLDHSGATATGGASELKTPASSTAPPI SSGPGALASVPASHPAHGLAPHESQLHLKGDPHYSFNHPFSINNL MSSSEQQHKLDFKAYEQALQYSPYGSTLPASLPLGSASVTTRSPI EPSALEPAYYQGVYSRPVLNTS
103	FOXA2 (HNF3B C 末端ドメイン)	MLGAVKMEGHEPSDWSSYYAEPEGYSSVSNMNAGLGMNGMNTYMS MSAAAMGSGSGNMSAGSMNMSSYVGAGMSPSLAGMSPGAGAMAGM GGSAGAAGVAGMGPHLSPSLSPLGGQAAGAMGGLAPYANMNSMSP MYGQAGLSRARDPKTYRRSYTHAKPPYSYISLITMAIQQSPNKML TLSEIYQWIMDLFPFYRQNQQRWQNSIRHSLSFNDCFLKVPRSPD KPGKGSFWTLHPDSGNMFENGCYLRRQKRFKCEKQLALKEAAGAA GSGKKAAAGAQASQAQLGEAAGPASETPAGTESPHSSASPCQEHK RGGLGELKGTPAAALSPPEPAPSPGQQQQAAAHLLGPPHHPGLPP EAHLKPEHHYAFNHPFSINNLMSSEQQHHHSHHHHQPHKMDLKAY EQVMHYPGYGSPMPGSLAMGPVTNKTGLDASPLAADTSYYQGVYS RPIMNSS

配列番号	説明	配列
104	IRF2BP1 (IRF-2BP1_2 N 末端ドメイン)	MASVQASRRQWCYLCDLPKMPWAMVWDFSEAVCRGCVNFEGADRI ELLIDAARQLKRSHVLPEGRSPGPPALKHPATKDLAAAAAQGPQL PPPQAQPQPSGTGGGVSGQDRYDRATSSGRLPLPSPALEYTLGSR LANGLGREEAVAEGARRALLGSMPGLMPPGLLAAAVSGLGSRGLT LAPGLSPARPLFGSDFEKEKQQRNADCLAELNEAMRGRAEEWHGR PKAVREQLLALSACAPFNVRFKKDHGLVGRVFAFDATARPPGYEF ELKLFTEYPCGSGNVYAGVLAVARQMFHDALREPGKALASSGFKY LEYERRHGSGEWRQLGELLTDGVRSFREPAPAEALPQQYPEPAPA ALCGPPPRAPSRNLAPTPRRRKASPEPEGEAAGKMTTEEQQQRHW VAPGGPYSAETPGVPSPIAALKNVAEALGHSPKDPGGGGGPVRAG GASPAASSTAQPPTQHRLVARNGEAEVSPTAGAEAVSGGGSGTGA TPGAPLCCTLCRERLEDTHFVQCPSVPGHKFCFPCSREFIKAQGP AGEVYCPSGDKCPLVGSSVPWAFMQGEIATILAGDIKVKKERDP
105	IRF2BP2 (IRF-2BP1_2 N 末端ドメイン)	MAAAVAVAAASRRQSCYLCDLPRMPWAMIWDFTEPVCRGCVNYEG ADRVEFVIETARQLKRAHGCFPEGRSPPGAAASAAAKPPPLSAKD ILLQQQQQLGHGGPEAAPRAPQALERYPLAAAAERPPRLGSDFGS SRPAASLAQPPTPQPPPVNGILVPNGFSKLEEPPELNRQSPNPRR GHAVPPTLVPLMNGSATPLPTALGLGGRAAASLAAVSGTAAASLG SAQPTDLGAHKRPASVSSSAAVEHEQREAAAKEKQPPPPAHRGPA DSLSTAAGAAELSAEGAGKSRGSGEQDWVNRPKTVRDTLLALHQH GHSGPFESKFKKEPALTAGRLLGFEANGANGSKAVARTARKRKPS PEPEGEVGPPKINGEAQPWLSTSTEGLKIPMTPTSSFVSPPPPTA SPHSNRTTPPEAAQNGQSPMAALILVADNAGGSHASKDANQVHST TRRNSNSPPSPSSMNQRRLGPREVGGQGAGNTGGLEPVHPASLPD SSLATSAPLCCTLCHERLEDTHFVQCPSVPSHKFCFPCSRQSIKQ QGASGEVYCPSGEKCPLVGSNVPWAFMQGEIATILAGDVKVKKER DS
106	IRF2BPL IRF-2BP1_2 N 末端ドメイン	MSAAQVSSSRRQSCYLCDLPRMPWAMIWDFSEPVCRGCVNYEGAD RIEFVIETARQLKRAHGCFQDGRSPGPPPPVGVKTVALSAKEAAA AAAAAAAAAAAAQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQLNHVDGSS KPAVLAAPSGLERYGLSAAAAAAAAAAAAVEQRSRFEYPPPPVSL GSSSHTARLPNGLGGPNGFPKPTPEEGPPELNRQSPNSSSAAASV ASRRGTHGGLVTGLPNPGGGGGPQLTVPPNLLPQTLLNGPASAAV LPPPPPHALGSRGPPTPAPPGAPGGPACLGGTPGVSATSSSASSS TSSSVAEVGVGAGGKRPGSVSSTDQERELKEKQRNAEALAELSES LRNRAEEWASKPKMVRDTLLTLAGCTPYEVRFKKDHSLLGRVFAF DAVSKPGMDYELKLFIEYPTGSGNVYSSASGVAKQMYQDCMKDFG RGLSSGFKYLEYEKKHGSGDWRLLGDLLPEAVRFFKEGVPGADML PQPYLDASCPMLPTALVSLSRAPSAPPGTGALPPAAPSGRGAAAS LRKRKASPEPPDSAEGALKLGEEQQRQQWMANQSEALKLTMSAGG FAAPGHAAGGPPPPPPPLGPHSNRTTPPESAPQNGPSPMAALMSV ADTLGTAHSPKDGSSVHSTTASARRNSSSPVSPASVPGQRRLASR NGDLNLQVAPPPPSAHPGMDQVHPQNIPDSPMANSGPLCCTICHE RLEDTHFVQCPSVPSHKFCFPCSRESIKAQGATGEVYCPSGEKCP LVGSNVPWAFMQGEIATILAGDVKVKKERDP
107	HOXA13 (ホメオドメイン)	MTASVLLHPRWIEPTVMFLYDNGGGLVADELNKNMEGAAAAAAAA AAAAAAGAGGGGFPHPAAAAAGGNFSVAAAAAAAAAAAANQCRNL MAHPAPLAPGAASAYSSAPGEAPPSAAAAAAAAAAAAAAAAAASS SGGPGPAGPAGAEAAKQCSPCSAAAQSSSGPAALPYGYFGSGYYP CARMGPHPNAIKSCAQPASAAAAAAFADKYMDTAGPAAEEFSSRA KEFAFYHQGYAAGPYHHHQPMPGYLDMPVVPGLGGPGESRHEPLG LPMESYQPWALPNGWNGQMYCPKEQAQPPHLWKSTLPDVVSHPSD ASSYRRGRKKRVPYTKVQLKELEREYATNKFITKDKRRRISATTN LSERQVTIWFQNRRVKEKKVINKLKTTS

配列番号	説明	配列
108	HOXB13 (ホメオドメイン)	MEPGNYATLDGAKDIEGLLGAGGGRNLVAHSPLTSHPAAPTLMPA VNYAPLDLPGSAEPPKQCHPCPGVPQGTSPAPVPYGYFGGGYYSC RVSRSSLKPCAQAATLAAYPAETPTAGEEYPSRPTEFAFYPGYPG TYQPMASYLDVSVVQTLGAPGEPRHDSLLPVDSYQSWALAGGWNS QMCCQGEQNPPGPFWKAAFADSSGQHPPDACAFRRGRKKRIPYSK GQLRELEREYAANKFITKDKRRKISAATSLSERQITIWFQNRRVK EKKVLAKVKNSATP
109	HOXC13 (ホメオドメイン)	MTTSLLLHPRWPESLMYVYEDSAAESGIGGGGGGGGGGTGGAGGG CSGASPGKAPSMDGLGSSCPASHCRDLLPHPVLGRPPAPLGAPQG AVYTDIPAPEAARQCAPPPAPPTSSSATLGYGYPFGGSYYGCRLS HNVNLQQKPCAYHPGDKYPEPSGALPGDDLSSRAKEFAFYPSFAS SYQAMPGYLDVSVVPGISGHPEPRHDALIPVEGYQHWALSNGWDS QVYCSKEQSQSAHLWKSPFPDVVPLQPEVSSYRRGRKKRVPYTKV QLKELEKEYAASKFITKEKRRRISATTNLSERQVTIWFQNRRVKE KKVVSKSKAPHLHST
110	HOXA11 (ホメオドメイン)	MDFDERGPCSSNMYLPSCTYYVSGPDFSSLPSFLPQTPSSRPMTY SYSSNLPQVQPVREVTFREYAIEPATKWHPRGNLAHCYSAEELVH RDCLQAPSAAGVPGDVLAKSSANVYHHPTPAVSSNFYSTVGRNGV LPQAFDQFFETAYGTPENLASSDYPGDKSAEKGPPAATATSAAAA AAATGAPATSSSDSGGGGGCRETAAAAEEKERRRRPESSSSPESS SGHTEDKAGGSSGQRTRKKRCPYTKYQIRELEREFFFSVYINKEK RLQLSRMLNLTDRQVKIWFQNRRMKEKKINRDRLQYYSANPLL
111	HOXC11 (ホメオドメイン)	MFNSVNLGNFCSPSRKERGADFGERGSCASNLYLPSCTYYMPEFS TVSSFLPQAPSRQISYPYSAQVPPVREVSYGLEPSGKWHHRNSYS SCYAAADELMHRECLPPSTVTEILMKNEGSYGGHHHPSAPHATPA GFYSSVNKNSVLPQAFDRFFDNAYCGGGDPPAEPPCSGKGEAKGE PEAPPASGLASRAEAGAEAEAEEENTNPSSSGSAHSVAKEPAKGA APNAPRTRKKRCPYSKFQIRELEREFFFNVYINKEKRLQLSRMLN LTDRQVKIWFQNRRMKEKKLSRDRLQYFSGNPLL
112	HOXC10 (ホメオドメイン)	MTCPRNVTPNSYAEPLAAPGGGERYSRSAGMYMQSGSDFNCGVMR GCGLAPSLSKRDEGSSPSLALNTYPSYLSQLDSWGDPKAAYRLEQ PVGRPLSSCSYPPSVKEENVCCMYSAEKRAKSGPEAALYSHPLPE SCLGEHEVPVPSYYRASPSYSALDKTPHCSGANDFEAPFEQRASL NPRAEHLESPQLGGKVSFPETPKSDSQTPSPNEIKTEQSLAGPKG SPSESEKERAKAADSSPDTSDNEAKEEIKAENTTGNWLTAKSGRK KRCPYTKHQTLELEKEFLFNMYLTRERRLEISKTINLTDRQVKIW FQNRRMKLKKMNRENRIRELTSNFNFT
113	HOXA10 (ホメオドメイン)	MSARKGYLLPSPNYPTTMSCSESPAANSFLVDSLISSGRGEAGGG GGGAGGGGGGGYYAHGGVYLPPAADLPYGLQSCGLFPTLGGKRNE AASPGSGGGGGGLGPGAHGYGPSPIDLWLDAPRSCRMEPPDGPPP PPQQQPPPPPQPPQPAPQATSCSFAQNIKEESSYCLYDSADKCPK VSATAAELAPFPRGPPPDGCALGTSSGVPVPGYFRLSQAYGTAKG YGSGGGGAQQLGAGPFPAQPPGRGFDLPPALASGSADAARKERAL DSPPPPTLACGSGGGSQGDEEAHASSSAAEELSPAPSESSKASPE KDSLGNSKGENAANWLTAKSGRKKRCPYTKHQTLELEKEFLFNMY LTRERRLEISRSVHLTDRQVKIWFQNRRMKLKKMNRENRIRELTA NFNFS
114	HOXB9 (ホメオドメイン)	MSISGTLSSYYVDSIISHESEDAPPAKFPSGQYASSRQPGHAEHL EFPSCSFQPKAPVFGASWAPLSPHASGSLPSVYHPYIQPQGVPPA ESRYLRTWLEPAPRGEAAPGQGQAAVKAEPLLGAPGELLKQGTPE YSLETSAGREAVLSNQRPGYGDNKICEGSEDKERPDQTNPSANWL HARSSRKKRCPYTKYQTLELEKEFLFNMYLTRDRRHEVARLLNLS ERQVKIWFQNRRMKMKKMNKEQGKE

配列番号	説明	配列
115	HOXA9 (ホメオドメイン)	MATTGALGNYYVDSFLLGADAADELSVGRYAPGTLGQPPRQAATL AEHPDFSPCSFQSKATVFGASWNPVHAAGANAVPAAVYHHHHHHP YVHPQAPVAAAAPDGRYMRSWLEPTPGALSFAGLPSSRPYGIKPE PLSARRGDCPTLDTHTLSLTDYACGSPPVDREKQPSEGAFSENNA ENESGGDKPPIDPNNPAANWLHARSTRKKRCPYTKHQTLELEKEF LFNMYLTRDRRYEVARLLNLTERQVKIWFQNRRMKMKKINKDRAK DE
116	ZFP28_HUMAN	NKKLEAVGTGIEPKAMSQGLVTFGDVAVDFSQEEWEWLNPIQRNL YRKVMLENYRNLASLGLCVSKPDVISSLEQGKEPW
117	ZN334_HUMAN	KMKKFQIPVSFQDLTVNFTQEEWQQLDPAQRLLYRDVMLENYSNL VSVGYHVSKPDVIFKLEQGEEPWIVEEFSNQNYPD
118	ZN568_HUMAN	CSQESALSEEEEDTTRPLETVTFKDVAVDLTQEEWEQMKPAQRNL YRDVMLENYSNLVTVGCQVTKPDVIFKLEQEEEPW
119	ZN37A_HUMAN	ITSQGSVSFRDVTVGFTQEEWQHLDPAQRTLYRDVMLENYSHLVS VGYCIPKPEVILKLEKGEEPWILEEKFPSQSHLEL
120	ZN181_HUMAN	PQVTFNDVAIDFTHEEWGWLSSAQRDLYKDVMVQNYENLVSVAGL SVTKPYVITLLEDGKEPWMMEKKLSKGMIPDWESR
121	ZN510_HUMAN	PLRFSTLFQEQQKMNISQASVSFKDVTIEFTQEEWQQMAPVQKNL YRDVMLENYSNLVSVGYCCFKPEVIFKLEQGEEPW
122	ZN862_HUMAN	QDPSAEGLSEEVPVVFEELPVVFEDVAVYFTREEWGMLDKRQKEL YRDVMRMNYELLASLGPAAAKPDLISKLERRAAPW
123	ZN140_HUMAN	SQGSVTFRDVAIDFSQEEWKWLQPAQRDLYRCVMLENYGHLVSLG LSISKPDVVSLLEQGKEPWLGKREVKRDLFSVSES
124	ZN208_HUMAN	GSLTFRDVAIEFSLEEWQCLDTAQQNLYRNVMLENYRNLVFLGIA AFKPDLIIFLEEGKESWNMKRHEMVEESPVICSHF
125	ZN248_HUMAN	NKSQEQVSFKDVCVDFTQEEWYLLDPAQKILYRDVILENYSNLVS VGYCITKPEVIFKIEQGEEPWILEKGFPSQCHPER
126	ZN571_HUMAN	PHLLVTFRDVAIDFSQEEWECLDPAQRDLYRDVMLENYSNLISLD LESSCVTKKLSPEKEIYEMESLQWENMGKRINHHL
127	ZN699_HUMAN	EEERKTAELQKNRIQDSVVFEDVAVDFTQEEWALLDLAQRNLYRD VMLENFQNLASLGYPLHTPHLISQWEQEEDLQTVK
128	ZN726_HUMAN	GLLTFRDVAIEFSLEEWQCLDTAQKNLYRNVMLENYRNLAFLGIA VSKPDLIICLEKEKEPWNMKRDEMVDEPPGICPHF
129	ZIK1_HUMAN	RAPTQVTVSPETHMDLTKGCVTFEDIAIYFSQDEWGLLDEAQRLL YLEVMLENFALVASLGCGHGTEDEETPSDQNVSVG
130	ZNF2_HUMAN	AAVSPTTRCQESVTFEDVAVVFTDEEWSRLVPIQRDLYKEVMLEN YNSIVSLGLPVPQPDVIFQLKRGDKPWMVDLHGSE
131	Z705F_HUMAN	HSLEKVTFEDVAIDFTQEEWDMMDTSKRKLYRDVMLENISHLVSL GYQISKSYIILQLEQGKELWREGRVFLQDQNPDRE
132	ZNF14_HUMAN	DSVSFEDVAVNFTLEEWALLDSSQKKLYEDVMQETFKNLVCLGKK WEDQDIEDDHRNQGKNRRCHMVERLCESRRGSKCG
133	ZN471_HUMAN	NVEVVKVMPQDLVTFKDVAIDFSQEEWQWMNPAQKRLYRSMMLEN YQSLVSLGLCISKPYVISLLEQGREPWEMTSEMTR
134	ZN624_HUMAN	TQPDEDLHLQAEETQLVKESVTFKDVAIDFTLEEWRLMDPTQRNL HKDVMLENYRNLVSLGLAVSKPDMISHLENGKGPW
135	ZNF84_HUMAN	TMLQESFSFDDLSVDFTQKEWQLLDPSQKNLYKDVMLENYSSLVS LGYEVMKPDVIFKLEQGEEPWVGDGEIPSSDSPEV
136	ZNF7_HUMAN	EVVTFGDVAVHFSREEWQCLDPGQRALYREVMLENHSSVAGLAGF LVFKPELISRLEQGEEPWVLDLQGAEGTEAPRTSK
137	ZN891_HUMAN	RNAEEERMIAVFLTTWLQEPMTFKDVAVEFTQEEWMMLDSAQRSL YRDVMLENYRNLTSVEYQLYRLTVISPLDQEEIRN
138	ZN337_HUMAN	GPQGARRQAFLAFGDVTVDFTQKEWRLLSPAQRALYREVTLENYS HLVSLGILHSKPELIRRLEQGEVPWGEERRRRPGP

配列番号	説明	配列
139	Z705G_HUMAN	HSLKKLTFEDVAIDFTQEEWAMMDTSKRKLYRDVMLENISHLVSL GYQISKSYIILQLEQGKELWREGRVFLQDQNPNRE
140	ZN529_HUMAN	MPEVEFPDQFFTVLTMDHELVTLRDVVINFSQEEWEYLDSAQRNL YWDVMMENYSNLLSLDLESRNETKHLSVGKDIIQN
141	ZN729_HUMAN	PGAPGSLEMGPLTFRDVTIEFSLEEWQCLDTVQQNLYRDVMLENY RNLVFLGMAVFKPDLITCLKQGKEPWNMKRHEMVT
142	ZN419_HUMAN	RDPAQVPVAADLLTDHEEGYVTFEDVAVYFSQEEWRLLDDAQRLL YRNVMLENFTLLASLGLASSKTHEITQLESWEEPF
143	Z705A_HUMAN	HSLKKVTFEDVAIDFTQEEWAMMDTSKRKLYRDVMLENISHLVSL GYQISKSYIILQLEQGKELWREGREFLQDQNPDRE
144	ZNF45_HUMAN	TKSKEAVTFKDVAVVFSEEELQLLDLAQRKLYRDVMLENFRNVVS VGHQSTPDGLPQLEREEKLWMMKMATQRDNSSGAK
145	ZN302_HUMAN	SQVTFSDVAIDFSHEEWACLDSAQRDLYKDVMVQNYENLVSVGLS VTKPYVIMLLEDGKEPWMMEKKLSKAYPFPLSHSV
146	ZN486_HUMAN	PGPLRSLEMESLQFRDVAVEFSLEEWHCLDTAQQNLYRDVMLENY RHLVFLGIIVSKPDLITCLEQGIKPLTMKRHEMIA
147	ZN621_HUMAN	LQTTWPQESVTFEDVAVYFTQNQWASLDPAQRALYGEVMLENYAN VASLVAFPFPKPALISHLERGEAPWGPDPWDTEIL
148	ZN688_HUMAN	APLLAPRPGETRPGCRKPGTVSFADVAVYFSPEEWGCLRPAQRAL YRDVMQETYGHLGALGFPGPKPALISWMEQESEAW
149	ZN33A_HUMAN	NKVEQKSQESVSFKDVTVGFTQEEWQHLDPSQRALYRDVMLENYS NLVSVGYCVHKPEVIFRLQQGEEPWKQEEEFPSQS
150	ZN554_HUMAN	CFSQEERMAAGYLPRWSQELVTFEDVSMDFSQEEWELLEPAQKNL YREVMLENYRNVVSLEALKNQCTDVGIKEGPLSPA
151	ZN878_HUMAN	DSVAFEDVAVNFTQEEWALLDPSQKNLYREVMQETLRNLTSIGKK WNNQYIEDEHQNPRRNLRRLIGERLSESKESHQHG
152	ZN772_HUMAN	MGPAQVPMNSEVIVDPIQGQVNFEDVFVYFSQEEWVLLDEAQRLL YRDVMLENFALMASLGHTSFMSHIVASLVMGSEPW
153	ZN224_HUMAN	TTFKEAMTFKDVAVVFTEEELGLLDLAQRKLYRDVMLENFRNLLS VGHQAFHRDTFHFLREEKIWMMKTAIQREGNSGDK
154	ZN184_HUMAN	DSTLLQGGHNLLSSASFQEAVTFKDVIVDFTQEEWKQLDPGQRDL FRDVTLENYTHLVSIGLQVSKPDVISQLEQGTEPW
155	ZN544_HUMAN	EARSMLVPPQASVCFEDVAMAFTQEEWEQLDLAQRTLYREVTLET WEHIVSLGLFLSKSDVISQLEQEEDLCRAEQEAPR
156	ZNF57_HUMAN	DSVVFEDVAVDFTLEEWALLDSAQRDLYRDVMLETFRNLASVDDG TQFKANGSVSLQDMYGQEKSKEQTIPNFTGNNSCA
157	ZN283_HUMAN	EESHGALISSCNSRTMTDGLVTFRDVAIDFSQEEWECLDPAQRDL YVDVMLENYSNLVSLDLESKTYETKKIFSENDIFE
158	ZN549_HUMAN	VITPQIPMVTEEFVKPSQGHVTFEDIAVYFSQEEWGLLDEAQRCL YHDVMLENFSLMASVGCLHGIEAEEAPSEQTLSAQ
159	ZN211_HUMAN	VQLRPQTRMATALRDPASGSVTFEDVAVYFSWEEWDLLDEAQKHL YFDVMLENFALTSSLGCWCGVEHEETPSEQRISGE
160	ZN615_HUMAN	MQAQESLTLEDVAVDFTWEEWQFLSPAQKDLYRDVMLENYSNLVA VGYQASKPDALSKLERGEETCTTEDEIYSRICSEI
161	ZN253_HUMAN	GPLQFRDVAIEFSLEEWHCLDTAQRNLYRDVMLENYRNLVFLGIV VSKPDLVTCLEQGKKPLTMERHEMIAKPPVMSSHF
162	ZN226_HUMAN	NMFKEAVTFKDVAVAFTEEELGLLGPAQRKLYRDVMVENFRNLLS VGHPPFKQDVSPIERNEQLWIMTTATRRQGNLGEK
163	ZN730_HUMAN	GALTFRDVAIEFSLEEWQCLDTEQQNLYRNVMLDNYRNLVFLGIA VSKPDLITCLEQEKEPWNLKTHDMVAKPPVICSHI
164	Z585A_HUMAN	SPQKSSALAPEDHGSSYEGSVSFRDVAIDFSREEWRHLDPSQRNL YRDVMLETYSHLLSVGYQVPEAEVVMLEQGKEPWA

配列番号	説明	配列
165	ZN732_HUMAN	ELLTFRDVAIEFSPEEWKCLDPAQQNLYRDVMLENYRNLISLGVA ISNPDLVIYLEQRKEPYKVKIHETVAKHPAVCSHF
166	ZN681_HUMAN	EPLKFRDVAIEFSLEEWQCLDTIQQNLYRNVMLENYRNLVFLGIV VSKPDLITCLEQEKEPWTRKRHRMVAEPPVICSHF
167	ZN667_HUMAN	PSARGKSKSKAPITFGDLAIYFSQEEWEWLSPIQKDLYEDVMLEN YRNLVSLGLSFRRPNVITLLEKGKAPWMVEPVRRR
168	ZN649_HUMAN	TKAQESLTLEDVAVDFTWEEWQFLSPAQKDLYRDVMLENYSNLVS VGYQAGKPDALTKLEQGEPLWTLEDEIHSPAHPEI
169	ZN470_HUMAN	SQEEVEVAGIKLCKAMSLGSVTFTDVAIDFSQDEWEWLNLAQRSL YKKVMLENYRNLVSVGLCISKPDVISLLEQEKDPW
170	ZN484_HUMAN	TKSLESVSFKDVTVDFSRDEWQQLDLAQKSLYREVMLENYFNLIS VGCQVPKPEVIFSLEQEEPCMLDGEIPSQSRPDGD
171	ZN431_HUMAN	SGCPGAERNLLVYSYFEKETLTFRDVAIEFSLEEWECLNPAQQNL YMNVMLENYKNLVFLGVAVSKQDPVTCLEQEKEPW
172	ZN382_HUMAN	PLQGSVSFKDVTVDFTQEEWQQLDPAQKALYRDVMLENYCHFVSV GFHMAKPDMIRKLEQGEELWTQRIFPSYSYLEEDG
173	ZN254_HUMAN	PGPPRSLEMGLLTFRDVAIEFSLEEWQHLDIAQQNLYRNVMLENY RNLAFLGIAVSKPDLITCLEQGKEPWNMKRHEMVD
174	ZN124_HUMAN	SGHPGSWEMNSVAFEDVAVNFTQEEWALLDPSQKNLYRDVMQETF RNLASIGNKGEDQSIEDQYKNSSRNLRHIISHSGN
175	ZN607_HUMAN	SYGSITFGDVAIDFSHQEWEYLSLVQKTLYQEVMMENYDNLVSLA GHSVSKPDLITLLEQGKEPWMIVREETRGECTDLD
176	ZN317_HUMAN	DLFVCSGLEPHTPSVGSQESVTFQDVAVDFTEKEWPLLDSSQRKL YKDVMLENYSNLTSLGYQVGKPSLISHLEQEEEPR
177	ZN620_HUMAN	FQTAWRQEPVTFEDVAVYFTQNEWASLDSVQRALYREVMLENYAN VASLAFPFTTPVLVSQLEQGELPWGLDPWEPMGRE
178	ZN141_HUMAN	ELLTFRDVAIEFSPEEWKCLDPDQQNLYRDVMLENYRNLVSLGVA ISNPDLVTCLEQRKEPYNVKIHKIVARPPAMCSHF
179	ZN584_HUMAN	AGEAEAQLDPSLQGLVMFEDVTVYFSREEWGLLNVTQKGLYRDVM LENFALVSSLGLAPSRSPVFTQLEDDEQSWVPSWV
180	ZN540_HUMAN	AHALVTFRDVAIDFSQKEWECLDTTQRKLYRDVMLENYNNLVSLG YSGSKPDVITLLEQGKEPCVVARDVTGRQCPGLLS
181	ZN75D_HUMAN	KRIKHWKMASKLILPESLSLLTFEDVAVYFSEEEWQLLNPLEKTL YNDVMQDIYETVISLGLKLKNDTGNDHPISVSTSE
182	ZN555_HUMAN	DSVVFEDVAVDFTLEEWALLDSAQRDLYRDVMLETFQNLASVDDE TQFKASGSVSQQDIYGEKIPKESKIATFTRNVSWA
183	ZN658_HUMAN	NMSQASVSFQDVTVEFTREEWQHLGPVERTLYRDVMLENYSHLIS VGYCITKPKVISKLEKGEEPWSLEDEFLNQRYPGY
184	ZN684_HUMAN	ISFQESVTFQDVAVDFTAEEWQLLDCAERTLYWDVMLENYRNLIS VGCPITKTKVILKVEQGQEPWMVEGANPHESSPES
185	RBAK_HUMAN	NTLQGPVSFKDVAVDFTQEEWQQLDPDEKITYRDVMLENYSHLVS VGYDTTKPNVIIKLEQGEEPWIMGGEFPCQHSPEA
186	ZN829_HUMAN	HPEEEERMHDELLQAVSKGPVMFRDVSIDFSQEEWECLDADQMNL YKEVMLENFSNLVSVGLSNSKPAVISLLEQGKEPW
187	ZN582_HUMAN	SLGSELFRDVAIVFSQEEWQWLAPAQRDLYRDVMLETYSNLVSLG LAVSKPDVISFLEQGKEPWMVERVVSGGLCPVLES
188	ZN112_HUMAN	TKFQEMVTFKDVAVVFTEEELGLLDSVQRKLYRDVMLENFRNLLL VAHQPFKPDLISQLEREEKLLMVETETPRDGCSGR
189	ZN716_HUMAN	AKRPGPPGSREMGLLTFRDIAIEFSLAEWQCLDHAQQNLYRDVML ENYRNLVSLGIAVSKPDLITCLEQNKEPQNIKRNE
190	HKR1_HUMAN	TCMVHRQTMSCSGAGGITAFVAFRDVAVYFTQEEWRLLSPAQRTL HREVMLETYNHLVSLEIPSSKPKLIAQLERGEAPW

配列番号	説明	配列
191	ZN350_HUMAN	IQAQESITLEDVAVDFTWEEWQLLGAAQKDLYRDVMLENYSNLVA VGYQASKPDALFKLEQGEQLWTIEDGIHSGACSDI
192	ZN480_HUMAN	AQKRRKRKAKESGMALPQGHLTFRDVAIEFSQAEWKCLDPAQRAL YKDVMLENYRNLVSLGISLPDLNINSMLEQRREPW
193	ZN416_HUMAN	DSTSVPVTAEAKLMGFTQGCVTFEDVAIYFSQEEWGLLDEAQRLL YRDVMLENFALITALVCWHGMEDEETPEQSVSVEG
194	ZNF92_HUMAN	GPLTFRDVKIEFSLEEWQCLDTAQRNLYRDVMLENYRNLVFLGIA VSKPDLITWLEQGKEPWNLKRHEMVDKTPVMCSHF
195	ZN100_HUMAN	SGCPGAERSLLVQSYFEKGPLTFRDVAIEFSLEEWQCLDSAQQGL YRKVMLENYRNLVFLAGIALTKPDLITCLEQGKEP
196	ZN736_HUMAN	GVLTFRDVAVEFSPEEWECLDSAQQRLYRDVMLENYGNLVSLGLA IFKPDLMTCLEQRKEPWKVKRQEAVAKHPAGSFHF
197	ZNF74_HUMAN	KENLEDISGWGLPEARSKESVSFKDVAVDFTQEEWGQLDSPQRAL YRDVMLENYQNLLALGPPLHKPDVISHLERGEEPW
198	CBX1_HUMAN	EESEKPRGFARGLEPERIIGATDSSGELMFLMKWKNSDEADLVPA KEANVKCPQVVISFYEERLTWHSYPSEDDDKKDDK
199	ZN443_HUMAN	ASVALEDVAVNFTREEWALLGPCQKNLYKDVMQETIRNLDCVVMK WKDQNIEDQYRYPRKNLRCRMLERFVESKDGTQCG
200	ZN195_HUMAN	TLLTFRDVAIEFSLEEWKCLDLAQQNLYRDVMLENYRNLFSVGLT VCKPGLITCLEQRKEPWNVKRQEAADGHPEMGFHH
201	ZN530_HUMAN	AAALRAPTQQVFVAFEDVAIYFSQEEWELLDEMQRLLYRDVMLEN FAVMASLGCWCGAVDEGTPSAESVSVEELSQGRTP
202	ZN782_HUMAN	NTFQASVSFQDVTVEFSQEEWQHMGPVERTLYRDVMLENYSHLVS VGYCFTKPELIFTLEQGEDPWLLEKEKGFLSRNSP
203	ZN791_HUMAN	DSVAFEDVSVSFSQEEWALLAPSQKKLYRDVMQETFKNLASIGEK WEDPNVEDQHKNQGRNLRSHTGERLCEGKEGSQCA
204	ZN331_HUMAN	AQGLVTFADVAIDFSQEEWACLNSAQRDLYWDVMLENYSNLVSLD LESAYENKSLPTEKNIHEIRASKRNSDRRSKSLGR
205	Z354C_HUMAN	AVDLLSAQEPVTFRDVAVFFSQDEWLHLDSAQRALYREVMLENYS SLVSLGIPFSMPKLIHQLQQGEDPCMVEREVPSDT
206	ZN157_HUMAN	SPQRFPALIPGEPGRSFEGSVSFEDVAVDFTRQEWHRLDPAQRTM HKDVMLETYSNLASVGLCVAKPEMIFKLERGEELW
207	ZN727_HUMAN	RVLTFRDVAVEFSPEEWECLDSAQQRLYRDVMLENYGNLFSLGLA IFKPDLITYLEQRKEPWNARRQKTVAKHPAGSLHF
208	ZN550_HUMAN	AETKDAAQMLVTFKDVAVTFTREEWRQLDLAQRTLYREVMLETCG LLVSLGHRVPKPELVHLLEHGQELWIVKRGLSHAT
209	ZN793_HUMAN	IEYQIPVSFKDVVVGFTQEEWHRLSPAQRALYRDVMLETYSNLVS VGYEGTKPDVILRLEQEEAPWIGEAACPGCHCWED
210	ZN235_HUMAN	TKFQEAVTFKDVAVAFTEEELGLLDSAQRKLYRDVMLENFRNLVS VGHQSFKPDMISQLEREEKLWMKELQTQRGKHSGD
211	ZNF8_HUMAN	DEGVAGVMSVGPPAARLQEPVTFRDVAVDFTQEEWGQLDPTQRIL YRDVMLETFGHLLSIGPELPKPEVISQLEQGTELW
212	ZN724_HUMAN	GPLTFMDVAIEFSVEEWQCLDTAQQNLYRNVMLENYRNLVFLGIA VSKPDLITCLEQGKEPWNMERHEMVAKPPGMCCYF
213	ZN573_HUMAN	HQVGLIRSYNSKTMTCFQELVTFRDVAIDFSRQEWEYLDPNQRDL YRDVMLENYRNLVSLGGHSISKPVVVDLLERGKEP
214	ZN577_HUMAN	NATIVMSVRREQGSSSGEGSLSFEDVAVGFTREEWQFLDQSQKVL YKEVMLENYINLVSIGYRGTKPDSLFKLEQGEPPG
215	ZN789_HUMAN	FPPARGKELLSFEDVAMYFTREEWGHLNWGQKDLYRDVMLENYRN MVLLGFQFPKPEMICQLENWDEQWILDLPRTGNRK
216	ZN718_HUMAN	ELLTFKDVAIEFSPEEWKCLDTSQQNLYRDVMLENYRNLVSLGVS ISNPDLVTSLEQRKEPYNLKIHETAARPPAVCSHF

配列番号	説明	配列
217	ZN300_HUMAN	MKSQGLVSFKDVAVDFTQEEWQQLDPSQRTLYRDVMLENYSHLVS MGYPVSKPDVISKLEQGEEPWIIKGDISNWIYPDE
218	ZN383_HUMAN	AEGSVMFSDVSIDFSQEEWDCLDPVQRDLYRDVMLENYGNLVSMG LYTPKPQVISLLEQGKEPWMVGRELTRGLCSDLES
219	ZN429_HUMAN	GPLTFTDVAIEFSLEEWQCLDTAQQNLYRNVMLENYRNLVFLGIA VSKPDLITCLEKEKEPCKMKRHEMVDEPPVVCSHF
220	ZN677_HUMAN	ALSQGLFTFKDVAIEFSQEEWECLDPAQRALYRDVMLENYRNLLS LDEDNIPPEDDISVGFTSKGLSPKENNKEELYHLV
221	ZN850_HUMAN	NMEGLVMFQDLSIDFSQEEWECLDAAQKDLYRDVMMENYSSLVSL GLSIPKPDVISLLEQGKEPWMVSRDVLGGWCRDSE
222	ZN454_HUMAN	AVSHLPTMVQESVTFKDVAILFTQEEWGQLSPAQRALYRDVMLEN YSNLVSLGLLGPKPDTFSQLEKREVWMPEDTPGGF
223	ZN257_HUMAN	GPLTIRDVTVEFSLEEWHCLDTAQQNLYRDVMLENYRNLVFLGIA VSKPDLITCLEQGKEPCNMKRHEMVAKPPVMCSHI
224	ZN264_HUMAN	AAAVLTDRAQVSVTFDDVAVTFTKEEWGQLDLAQRTLYQEVMLEN CGLLVSLGCPVPKAELICHLEHGQEPWTRKEDLSQ
225	ZFP82_HUMAN	ALRSVMFSDVSIDFSPEEWEYLDLEQKDLYRDVMLENYSNLVSLG CFISKPDVISSLEQGKEPWKVVRKGRRQYPDLETK
226	ZFP14_HUMAN	AHGSVTFRDVAIDFSQEEWEFLDPAQRDLYRDVMWENYSNFISLG PSISKPDVITLLDEERKEPGMVVREGTRRYCPDLE
227	ZN485_HUMAN	APRAQIQGPLTFGDVAVAFTRIEWRHLDAAQRALYRDVMLENYGN LVSVGLLSSKPKLITQLEQGAEPWTEVREAPSGTH
228	ZN737_HUMAN	GPLQFRDVAIEFSLEEWHCLDTAQRNLYRNVMLENYRNLVFLGIV VSKPDLITCLEQGKKPLTMKKHEMVANPSVTCSHF
229	ZNF44_HUMAN	TLPRGQPEVLEWGLPKDQDSVAFEDVAVNFTHEEWALLGPSQKNL YRDVMRETIRNLNCIGMKWENQNIDDQHQNLRRNP
230	ZN596_HUMAN	PSPDSMTFEDIIVDFTQEEWALLDTSQRKLFQDVMLENISHLVSI GKQLCKSVVLSQLEQVEKLSTQRISLLQGREVGIK
231	ZN565_HUMAN	EESREIRAGQIVLKAMAQGLVTFRDVAIEFSLEEWKCLEPAQRDL YREVTLENFGHLASLGLSISKPDVVSLLEQGKEPW
232	ZN543_HUMAN	AASAQVSVTFEDVAVTFTQEEWGQLDAAQRTLYQEVMLETCGLLM SLGCPLFKPELIYQLDHRQELWMATKDLSQSSYPG
233	ZFP69_HUMAN	RESLEDEVTPGLPTAESQELLTFKDISIDFTQEEWGQLAPAHQNL YREVMLENYSNLVSVGYQLSKPSVISQLEKGEEPW
234	SUMO1_HUMAN	EGEYIKLKVIGQDSSEIHFKVKMTTHLKKLKESYCQRQGVPMNSL RFLFEGQRIADNHTPKELGMEEEDVIEVYQEQTGG
235	ZNF12_HUMAN	NKSLGPVSFKDVAVDFTQEEWQQLDPEQKITYRDVMLENYSNLVS VGYHIIKPDVISKLEQGEEPWIVEGEFLLQSYPDE
236	ZN169_HUMAN	SPGLLTTRKEALMAFRDVAVAFTQKEWKLLSSAQRTLYREVMLEN YSHLVSLGIAFSKPKLIEQLEQGDEPWREENEHLL
237	ZN433_HUMAN	MFQDSVAFEDVAVTFTQEEWALLDPSQKNLCRDVMQETFRNLASI GKKWKPQNIYVEYENLRRNLRIVGERLFESKEGHQ
238	SUMO3_HUMAN	ENDHINLKVAGQDGSVVQFKIKRHTPLSKLMKAYCERQGLSMRQI RFRFDGQPINETDTPAQLEMEDEDTIDVFQQQTGG
239	ZNF98_HUMAN	PGPLGSLEMGVLTFRDVALEFSLEEWQCLDTAQQNLYRNVMLENY RNLVFVGIAASKPDLITCLEQGKEPWNVKRHEMVT
240	ZN175_HUMAN	LSQKPQVLGPEKQDGSCEASVSFEDVTVDFSREEWQQLDPAQRCL YRDVMLELYSHLFAVGYHIPNPEVIFRMLKEKEPR
241	ZN347_HUMAN	ALTQGQVTFRDVAIEFSQEEWTCLDPAQRTLYRDVMLENYRNLAS LGISCFDLSIISMLEQGKEPFTLESQVQIAGNPDG
242	ZNF25_HUMAN	NKFQGPVTLKDVIVEFTKEEWKLLTPAQRTLYKDVMLENYSHLVS VGYHVNKPNAVFKLKQGKEPWILEVEFPHRGFPED

配列番号	説明	配列
243	ZN519_HUMAN	ELLTFRDVAIEFSPEEWKCLDPAQQNLYRDVMLENYRNLVSLAVY SYYNQGILPEQGIQDSFKKATLGRYGSCGLENICL
244	Z585B_HUMAN	SPQKSSALAPEDHGSSYEGSVSFRDVAIDFSREEWRHLDLSQRNL YRDVMLETYSHLLSVGYQVPKPEVVMLEQGKEPWA
245	ZIM3_HUMAN	NNSQGRVTFEDVTVNFTQGEWQRLNPEQRNLYRDVMLENYSNLVS VGQGETTKPDVILRLEQGKEPWLEEEEVLGSGRAE
246	ZN517_HUMAN	AMALPMPGPQEAVVFEDVAVYFTRIEWSCLAPDQQALYRDVMLEN YGNLASLGFLVAKPALISLLEQGEEPGALILQVAE
247	ZN846_HUMAN	DSSQHLVTFEDVAVDFTQEEWTLLDQAQRDLYRDVMLENYKNLII LAGSELFKRSLMSGLEQMEELRTGVTGVLQELDLQ
248	ZN230_HUMAN	TTFKEAVTFKDVAVFFTEEELGLLDPAQRKLYQDVMLENFTNLLS VGHQPFHPFHFLREEKFWMMETATQREGNSGGKTI
249	ZNF66_HUMAN	GPLQFRDVAIEFSLEEWHCLDMAQRNLYRDVMLENYRNLVFLGIV VSKPDLITHLEQGKKPSTMQRHEMVANPSVLCSHF
250	ZFP1_HUMAN	NKSQGSVSFTDVTVDFTQEEWEQLDPSQRILYMDVMLENYSNLLS VEVWKADDQMERDHRNPDEQARQFLILKNQTPIEE
251	ZN713_HUMAN	EEEEMNDGSQMVRSQESLTFQDVAVDFTREEWDQLYPAQKNLYRD VMLENYRNLVALGYQLCKPEVIAQLELEEEWVIER
252	ZN816_HUMAN	EEATKKSKEKEPGMALPQGRLTFRDVAIEFSLEEWKCLNPAQRAL YRAVMLENYRNLEFVDSSLKSMMEFSSTRHSITGE
253	ZN426_HUMAN	EKTPAGRIVADCLTDCYQDSVTFDDVAVDFTQEEWTLLDSTQRSL YSDVMLENYKNLATVGGQIIKPSLISWLEQEESRT
254	ZN674_HUMAN	AMSQESLTFKDVFVDFTLEEWQQLDSAQKNLYRDVMLENYSHLVS VGHLVGKPDVIFRLGPGDESWMADGGTPVRTCAGE
255	ZN627_HUMAN	DSVAFEDVAVNFTLEEWALLDPSQKNLYRDVMRETFRNLASVGKQ WEDQNIEDPFKIPRRNISHIPERLCESKEGGQGEE
256	ZNF20_HUMAN	MFQDSVAFEDVAVSFTQEEWALLDPSQKNLYRDVMQETFKNLTSV GKTWKVQNIEDEYKNPRRNLSLMREKLCESKESHH
257	Z587B_HUMAN	AVVATLRLSAQGTVTFEDVAVKFTQEEWNLLSEAQRCLYRDVTLE NLALMSSLGCWCGVEDEAAPSKQSIYIQRETQVRT
258	ZN316_HUMAN	EEEEEDEDEDDLLTAGCQELVTFEDVAVYFSLEEWERLEADQRGL YQEVMQENYGILVSLGYPIPKPDLIFRLEQGEEPW
259	ZN233_HUMAN	TKFQEMVTFKDVAVVFTREELGLLDLAQRKLYQDVMLENFRNLLS VGYQPFKLDVILQLGKEDKLRMMETEIQGDGCSGH
260	ZN611_HUMAN	EEAAQKRKGKEPGMALPQGRLTFRDVAIEFSLAEWKCLNPSQRAL YREVMLENYRNLEAVDISSKCMMKEVLSTGQGNTE
261	ZN556_HUMAN	DTVVFEDVVVDFTLEEWALLNPAQRKLYRDVMLETFKHLASVDNE AQLKASGSISQQDTSGEKLSLKQKIEKFTRKNIWA
262	ZN234_HUMAN	TTFKEGLTFKDVAVVFTEEELGLLDPVQRNLYQDVMLENFRNLLS VGHHPFKHDVFLLEKEKKLDIMKTATQRKGKSADK
263	ZN560_HUMAN	SALQQEFWKIQTSNGIQMDLVTFDSVAVEFTQEEWTLLDPAQRNL YSDVMLENYKNLSSVGYQLFKPSLISWLEEEEELS
264	ZNF77_HUMAN	DCVIFEEVAVNFTPEEWALLDHAQRSLYRDVMLETCRNLASLDCY IYVRTSGSSSQRDVFGNGISNDEEIVKFTGSDSWS
265	ZN682_HUMAN	ELLTFRDVTIEFSLEEWEFLNPAQQSLYRKVMLENYRNLVSLGLT VSKPELISRLEQRQEPWNVKRHETIAKPPAMSSHY
266	ZN614_HUMAN	IKTQESLTLEDVAVEFSWEEWQLLDTAQKNLYRDVMVENYNHLVS LGYQTSKPDVLSKLAHGQEPWTTDAKIQNKNCPGI
267	ZN785_HUMAN	PAHVPGEAGPRRTRESRPGAVSFADVAVYFSPEEWECLRPAQRAL YRDVMRETFGHLGALGFSVPKPAFISWVEGEVEAW
268	ZN445_HUMAN	GCPGDQVTPTRSLTAQLQETMTFKDVEVTFSQDEWGWLDSAQRNL YRDVMLENYRNMASLVGPFTKPALISWLEAREPWG

配列番号	説明	配列
269	ZFP30_HUMAN	ARDLVMFRDVAVDFSQEEWECLNSYQRNLYRDVILENYSNLVSLA GCSISKPDVITLLEQGKEPWMVVRDEKRRWTLDLE
270	ZN225_HUMAN	TTLKEAVTFKDVAVVFTEEELRLLDLAQRKLYREVMLENFRNLLS VGHQSLHRDTFHFLKEEKFWMMETATQREGNLGGK
271	ZN551_HUMAN	SPPSPRSSMAAVALRDSAQGMTFEDVAIYFSQEEWELLDESQRFL YCDVMLENFAHVTSLGYCHGMENEAIASEQSVSIQ
272	ZN610_HUMAN	DEEAQKRKAKESGMALPQGRLTFMDVAIEFSQEEWKSLDPGQRAL YRDVMLENYRNLVFLGICLPDLSIISMLKQRREPL
273	ZN528_HUMAN	ALTQGPLKFMDVAIEFSQEEWKCLDPAQRTLYRDVMLENYRNLVS LGICLPDLSVTSMLEQKRDPWTLQSEEKIANDPDG
274	ZN284_HUMAN	TMFKEAVTFKDVAVVFTEEELGLLDVSQRKLYRDVMLENFRNLLS VGHQLSHRDTFHFQREEKFWIMETATQREGNSGGK
275	ZN418_HUMAN	QGTVAFEDVAVNFSQEEWSLLSEVQRCLYHDVMLENWVLISSLGC WCGSEDEEAPSKKSISIQRVSQVSTPGAGVSPKKA
276	MPP8_HUMAN	AEAFGDSEEDGEDVFEVEKILDMKTEGGKVLYKVRWKGYTSDDDT WEPEIHLEDCKEVLLEFRKKIAENKAKAVRKDIQR
277	ZN490_HUMAN	VLQMQNSEHHGQSIKTQTDSISLEDVAVNFTLEEWALLDPGQRNI YRDVMRATFKNLACIGEKWKDQDIEDEHKNQGRNL
278	ZN805_HUMAN	AMALTDPAQVSVTFDDVAVTFTQEEWGQLDLAQRTLYQEVMLENC GLLVSLGCPVPRPELIYHLEHGQEPWTRKEDLSQG
279	Z780B_HUMAN	VHGSVTFRDVAIDFSQEEWECLQPDQRTLYRDVMLENYSHLISLG SSISKPDVITLLEQEKEPWIVVSKETSRWYPDLES
280	ZN763_HUMAN	DPVACEDVAVNFTQEEWALLDISQRKLYREVMLETFRNLTSIGKK WKDQNIEYEYQNPRRNFRSLIEGNVNEIKEDSHCG
281	ZN285_HUMAN	IKFQERVTFKDVAVVFTKEELALLDKAQINLYQDVMLENFRNLML VRDGIKNNILNLQAKGLSYLSQEVLHCWQIWKQRI
282	ZNF85_HUMAN	GPLTFRDVAIEFSLKEWQCLDTAQRNLYRNVMLENYRNLVFLGIT VSKPDLITCLEQGKEAWSMKRHEIMVAKPTVMCSH
283	ZN223_HUMAN	TMSKEAVTFKDVAVVFTEEELGLLDLAQRKLYRDVMLENFRNLLS VGHQPFHRDTFHFLREEKFWMMDIATQREGNSGGK
284	ZNF90_HUMAN	GPLEFRDVAIEFSLEEWHCLDTAQQNLYRDVMLENYRHLVFLGIV VTKPDLITCLEQGKKPFTVKRHEMIAKSPVMCFHF
285	ZN557_HUMAN	GHTEGGELVNELLKSWLKGLVTFEDVAVEFTQEEWALLDPAQRTL YRDVMLENCRNLASLGNQVDKPRLISQLEQEDKVM
286	ZN425_HUMAN	AEPASVTVTFDDVALYFSEQEWEILEKWQKQMYKQEMKTNYETLD SLGYAFSKPDLITWMEQGRMLLISEQGCLDKTRRT
287	ZN229_HUMAN	HSQASAISQDREEKIMSQEPLSFKDVAVVFTEEELELLDSTQRQL YQDVMQENFRNLLSVGERNPLGDKNGKDTEYIQDE
288	ZN606_HUMAN	GSLEEGRRATGLPAAQVQEPVTFKDVAVDFTQEEWGQLDLVQRTL YRDVMLETYGHLLSVGNQIAKPEVISLLEQGEEPW
289	ZN155_HUMAN	TTFKEAVTFKDVAVVFTEEELGLLDPAQRKLYRDVMLENFRNLLS VGHQPFHQDTCHFLREEKFWMMGTATQREGNSGGK
290	ZN222_HUMAN	AKLYEAVTFKDVAVIFTEEELGLLDPAQRKLYRDVMLENFRNLLS VGGKIQTEMETVPEAGTHEEFSCKQIWEQIASDLT
291	ZN442_HUMAN	RSDLFLPDSQTNEERKQYDSVAFEDVAVNFTQEEWALLGPSQKSL YRDVMWETIRNLDCIGMKWEDTNIEDQHRNPRRSL
292	ZNF91_HUMAN	PGTPGSLEMGLLTFRDVAIEFSPEEWQCLDTAQQNLYRNVMLENY RNLAFLGIALSKPDLITYLEQGKEPWNMKQHEMVD
293	ZN135_HUMAN	TPGVRVSTDPEQVTFEDVVVGFSQEEWGQLKPAQRTLYRDVMLDT FRLLVSVGHWLPKPNVISLLEQEAELWAVESRLPQ
294	ZN778_HUMAN	EQTQAAGMVAGWLINCYQDAVTFDDVAVDFTQEEWTLLDPSQRDL YRDVMLENYENLASVEWRLKTKGPALRQDRSWFRA

配列番号	説明	配列
295	RYBP_HUMAN	PSEANSIQSANATTKTSETNHTSRPRLKNVDRSTAQQLAVTVGNV TVIITDFKEKTRSSSTSSSTVTSSAGSEQQNQSSS
296	ZN534_HUMAN	ALTQGQLSFSDVAIEFSQEEWKCLDPGQKALYRDVMLENYRNLVS LGEDNVRPEACICSGICLPDLSVTSMLEQKRDPWT
297	ZN586_HUMAN	AAAAALRAPAQSSVTFEDVAVNFSLEEWSLLNEAQRCLYRDVMLE TLTLISSLGCWHGGEDEAAPSKQSTCIHIYKDQGG
298	ZN567_HUMAN	AQGSVSFNDVTVDFTQEEWQHLDHAQKTLYMDVMLENYCHLISVG CHMTKPDVILKLERGEEPWTSFAGHTCLEENWKAE
299	ZN440_HUMAN	DPVAFKDVAVNFTQEEWALLDISQRKLYREVMLETFRNLTSLGKR WKDQNIEYEHQNPRRNFRSLIEEKVNEIKDDSHCG
300	ZN583_HUMAN	SKDLVTFGDVAVNFSQEEWEWLNPAQRNLYRKVMLENYRSLVSLG VSVSKPDVISLLEQGKEPWMVKKEGTRGPCPDWEY
301	ZN441_HUMAN	DSVAFEDVAINFTCEEWALLGPSQKSLYRDVMQETIRNLDCIGMI WQNHDIEEDQYKDLRRNLRCHMVERACEIKDNSQC
302	ZNF43_HUMAN	GPLTFMDVAIEFCLEEWQCLDIAQQNLYRNVMLENYRNLVFLGIA VSKPDLITCLEQEKEPWEPMRRHEMVAKPPVMCSH
303	CBX5_HUMAN	QSNDIARGFERGLEPEKIIGATDSCGDLMFLMKWKDTDEADLVLA KEANVKCPQIVIAFYEERLTWHAYPEDAENKEKET
304	ZN589_HUMAN	ALPAKDSAWPWEEKPRYLGPVTFEDVAVLFTEAEWKRLSLEQRNL YKEVMLENLRNLVSLAESKPEVHTCPSCPLAFGSQ
305	ZNF10_HUMAN	DAKSLTAWSRTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTAQQIVYRNVMLEN YKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPWLVEREIHQ
306	ZN563_HUMAN	DAVAFEDVAVNFTQEEWALLGPSQKNLYRYVMQETIRNLDCIRMI WEEQNTEDQYKNPRRNLRCHMVERFSESKDSSQCG
307	ZN561_HUMAN	EKTKVERMVEDYLASGYQDSVTFDDVAVDFTPEEWALLDTTEKYL YRDVMLENYMNLASVEWEIQPRTKRSSLQQGFLKN
308	ZN136_HUMAN	DSVAFEDVDVNFTQEEWALLDPSQKNLYRDVMWETMRNLASIGKK WKDQNIKDHYKHRGRNLRSHMLERLYQTKDGSQRG
309	ZN630_HUMAN	IESQEPVTFEDVAVDFTQEEWQQLNPAQKTLHRDVMLETYNHLVS VGCSGIKPDVIFKLEHGKDPWIIESELSRWIYPDR
310	ZN527_HUMAN	AVGLCKAMSQGLVTFRDVALDFSQEEWEWLKPSQKDLYRDVMLEN YRNLVWLGLSISKPNMISLLEQGKEPWMVERKMSQ
311	ZN333_HUMAN	DKVEEEAMAPGLPTACSQEPVTFADVAVVFTPEEWVFLDSTQRSL YRDVMLENYRNLASVADQLCKPNALSYLEERGEQW
312	Z324B_HUMAN	TFEDVAVYFSQEEWGLLDTAQRALYRHVMLENFTLVTSLGLSTSR PRVVIQLERGEEPWVPSGKDMTLARNTYGRLNSGS
313	ZN786_HUMAN	AEPPRLPLTFEDVAIYFSEQEWQDLEAWQKELYKHVMRSNYETLV SLDDGLPKPELISWIEHGGEPFRKWRESQKSGNII
314	ZN709_HUMAN	DSVVFEDVAVNFTQEEWALLGPSQKKLYRDVMQETFVNLASIGEN WEEKNIEDHKNQGRKLRSHMVERLCERKEGSQFGE
315	ZN792_HUMAN	AAAALRDPAQGCVTFEDVTIYFSQEEWVLLDEAQRLLYCDVMLEN FALIASLGLISFRSHIVSQLEMGKEPWVPDSVDMT
316	ZN599_HUMAN	AAPALALVSFEDVVVTFTGEEWGHLDLAQRTLYQEVMLETCRLLV SLGHPVPKPELIYLLEHGQELWTVKRGLSQSTCAG
317	ZN613_HUMAN	IKSQESLTLEDVAVEFTWEEWQLLGPAQKDLYRDVMLENYSNLVS VGYQASKPDALFKLEQGEPWTVENEIHSQICPEIK
318	ZF69B_HUMAN	GESLESRVTLGSLTAESQELLTFKDVSVDFTQEEWGQLAPAHRNL YREVMLENYGNLVSVGCQLSKPGVISQLEKGEEPW
319	ZN799_HUMAN	ASVALEDVAVNFTREEWALLGPCQKNLYKDVMQETIRNLDCVGMK WKDQNIEDQYRYPRKNLRCRMLERFVESKDGTQCG
320	ZN569_HUMAN	TESQGTVTFKDVAIDFTQEEWKRLDPAQRKLYRNVMLENYNNLIT VGYPFTKPDVIFKLEQEEEPWVMEEEVLRRHWQGE

配列番号	説明	配列
321	ZN564_HUMAN	DSVASEDVAVNFTLEEWALLDPSQKKLYRDVMRETFRNLACVGKK WEDQSIEDWYKNQGRILRNHMEEGLSESKEYDQCG
322	ZN546_HUMAN	EETQGELTSSCGSKTMANVSLAFRDVSIDLSQEEWECLDAVQRDL YKDVMLENYSNLVSLGYTIPKPDVITLLEQEKEPW
323	ZFP92_HUMAN	AAILLTTRPKVPVSFEDVSVYFTKTEWKLLDLRQKVLYKRVMLEN YSHLVSLGFSFSKPHLISQLERGEGPWVADIPRTW
324	YAF2_HUMAN	KDKVEKEKSEKETTSKKNSHKKTRPRLKNVDRSSAQHLEVTVGDL TVIITDFKEKTKSPPASSAASADQHSQSGSSSDNT
325	ZN723_HUMAN	GPLTFTDVAIKFSLEEWQFLDTAQQNLYRDVMLENYRNLVFLGVG VSKPDLITCLEQGKEPWNMKRHKMVAKPPVVCSHF
326	ZNF34_HUMAN	RKPNPQAMAALFLSAPPQAEVTFEDVAVYLSREEWGRLGPAQRGL YRDVMLETYGNLVSLGVGPAGPKPGVISQLERGDE
327	ZN439_HUMAN	LSLSPILLYTCEMFQDPVAFKDVAVNFTQEEWALLDISQKNLYRE VMLETFWNLTSIGKKWKDQNIEYEYQNPRRNFRSV
328	ZFP57_HUMAN	AAGEPRSLLFFQKPVTFEDVAVNFTQEEWDCLDASQRVLYQDVMS ETFKNLTSVARIFLHKPELITKLEQEEEQWRETRV
329	ZNF19_HUMAN	AAMPLKAQYQEMVTFEDVAVHFTKTEWTGLSPAQRALYRSVMLEN FGNLTALGYPVPKPALISLLERGDMAWGLEAQDDP
330	ZN404_HUMAN	ARVPLTFSDVAIDFSQEEWEYLNSDQRDLYRDVMLENYTNLVSLD FNFTTESNKLSSEKRNYEVNAYHQETWKRNKTFNL
331	ZN274_HUMAN	ASRLPTAWSCEPVTFEDVTLGFTPEEWGLLDLKQKSLYREVMLEN YRNLVSVEHQLSKPDVVSQLEEAEDFWPVERGIPQ
332	CBX3_HUMAN	SKKKRDAADKPRGFARGLDPERIIGATDSSGELMFLMKWKDSDEA DLVLAKEANMKCPQIVIAFYEERLTWHSCPEDEAQ
333	ZNF30_HUMAN	AHKYVGLQYHGSVTFEDVAIAFSQQEWESLDSSQRGLYRDVMLEN YRNLVSMGHSRSKPHVIALLEQWKEPEVTVRKDGR
334	ZN250_HUMAN	AAARLLPVPAGPQPLSFQAKLTFEDVAVLLSQDEWDRLCPAQRGL YRNVMMETYGNVVSLGLPGSKPDIISQLERGEDPW
335	ZN570_HUMAN	AVGLLKAMYQELVTFRDVAVDFSQEEWDCLDSSQRHLYSNVMLEN YRILVSLGLCFSKPSVILLLEQGKAPWMVKRELTK
336	ZN675_HUMAN	GLLTFRDVAIEFSLEEWQCLDTAQRNLYKNVILENYRNLVFLGIA VSKQDLITCLEQEKEPLTVKRHEMVNEPPVMCSHF
337	ZN695_HUMAN	GLLAFRDVALEFSPEEWECLDPAQRSLYRDVMLENYRNLISLGED SFNMQFLFHSLAMSKPELIICLEARKEPWNVNTEK
338	ZN548_HUMAN	NLTEGRVVFEDVAIYFSQEEWGHLDEAQRLLYRDVMLENLALLSS LGSWHGAEDEEAPSQQGFSVGVSEVTASKPCLSSQ
339	ZN132_HUMAN	GPAQHTSWPCGSAVPTLKSMVTFEDVAVYFSQEEWELLDAAQRHL YHSVMLENLELVTSLGSWHGVEGEGAHPKQNVSVE
340	ZN738_HUMAN	SGYPGAERNLLEYSYFEKGPLTFRDVVIEFSQEEWQCLDTAQQDL YRKVMLENFRNLVFLGIDVSKPDLITCLEQGKDPW
341	ZN420_HUMAN	ARKLVMFRDVAIDFSQEEWECLDSAQRDLYRDVMLENYSNLVSLD LPSRCASKDLSPEKNTYETELSQWEMSDRLENCDL
342	ZN626_HUMAN	GPLQFRDVAIEFSLEEWHCLDTAQRNLYRNVMLENYSNLVFLGIT VSKPDLITCLEQGRKPLTMKRNEMIAKPSVMCSHF
343	ZN559_HUMAN	VAGWLTNYSQDSVTFEDVAVDFTQEEWTLLDQTQRNLYRDVMLEN YKNLVAVDWESHINTKWSAPQQNFLQGKTSSVVEM
344	ZN460_HUMAN	AAAWMAPAQESVTFEDVAVTFTQEEWGQLDVTQRALYVEVMLETC GLLVALGDSTKPETVEPIPSHLALPEEVSLQEQLA
345	ZN268_HUMAN	VLEWLFISQEQPKITKSWGPLSFMDVFVDFTWEEWQLLDPAQKCL YRSVMLENYSNLVSLGYQHTKPDIIFKLEQGEELC
346	ZN304_HUMAN	AAAVLMDRVQSCVTFEDVFVYFSREEWELLEEAQRFLYRDVMLEN FALVATLGFWCEAEHEAPSEQSVSVEGVSQVRTAE

配列番号	説明	配列
347	ZIM2_HUMAN	AGSQFPDFKHLGTFLVFEELVTFEDVLVDFSPEELSSLSAAQRNL YREVMLENYRNLVSLGHQFSKPDIISRLEEEESYA
348	ZN605_HUMAN	IQSQISFEDVAVDFTLEEWQLLNPTQKNLYRDVMLENYSNLVFLE VWLDNPKMWLRDNQDNLKSMERGHKYDVFGKIFNS
349	ZN844_HUMAN	DLVAFEDVAVNFTQEEWSLLDPSQKNLYREVMQETLRNLASIGEK WKDQNIEDQYKNPRNNLRSLLGERVDENTEENHCG
350	SUMO5_HUMAN	KDEDIKLRVIGQDSSEIHFKVKMTTPLKKLKKSYCQRQGVPVNSL RFLFEGQRIADNHTPEELGMEEEDVIEVYQEQIGG
351	ZN101_HUMAN	DSVAFEDVAVNFTQEEWALLSPSQKNLYRDVTLETFRNLASVGIQ WKDQDIENLYQNLGIKLRSLVERLCGRKEGNEHRE
352	ZN783_HUMAN	RNFWILRLPPGSKGEAPKVPVTFDDVAVYFSELEWGKLEDWQKEL YKHVMRGNYETLVSLDYAISKPDILTRIERGEEPC
353	ZN417_HUMAN	AAAAPRRPTQQGTVTFEDVAVNFSQEEWCLLSEAQRCLYRDVMLE NLALISSLGCWCGSKDEEAPCKQRISVQRESQSRT
354	ZN182_HUMAN	SGEDSGSFYSWQKAKREQGLVTFEDVAVDFTQEEWQYLNPPQRTL YRDVMLETYSNLVFVGQQVTKPNLILKLEVEECPA
355	ZN823_HUMAN	DSVAFEDVAVNFTQEEWALLGPSQKSLYRNVMQETIRNLDCIEMK WEDQNIGDQCQNAKRNLRSHTCEIKDDSQCGETFG
356	ZN177_HUMAN	AAGWLTTWSQNSVTFQEVAVDFSQEEWALLDPAQKNLYKDVMLEN FRNLASVGYQLCRHSLISKVDQEQLKTDERGILQG
357	ZN197_HUMAN	ENPRNQLMALMLLTAQPQELVMFEEVSVCFTSEEWACLGPIQRAL YWDVMLENYGNVTSLEWETMTENEEVTSKPSSSQR
358	ZN717_HUMAN	LETYNSLVSLQELVSFEEVAVHFTWEEWQDLDDAQRTLYRDVMLE TYSSLVSLGHCITKPEMIFKLEQGAEPWIVEETPN
359	ZN669_HUMAN	RHFRRPEPCREPLASPIQDSVAFEDVAVNFTQEEWALLDSSQKNL YREVMQETCRNLASVGSQWKDQNIEDHFEKPGKDI
360	ZN256_HUMAN	AAAELTAPAQGIVTFEDVAVYFSWKEWGLLDEAQKCLYHDVMLEN LTLTTSLGGSGAGDEEAPYQQSTSPQRVSQVRIPK
361	ZN251_HUMAN	AATFQLPGHQEMPLTFQDVAVYFSQAEGRQLGPQQRALYRDVMLE NYGNVASLGFPVPKPELISQLEQGKELWVLNLLGA
362	CBX4_HUMAN	RSEAGEPPSSLQVKPETPASAAVAVAAAAAPTTTAEKPPAEAQDE PAESLSEFKPFFGNIIITDVTANCLTVTFKEYVTV
363	PCGF2_HUMAN	HRTTRIKITELNPHLMCALCGGYFIDATTIVECLHSFCKTCIVRY LETNKYCPMCDVQVHKTRPLLSIRSDKTLQDIVYK
364	CDY2_HUMAN	ASQEFEVEAIVDKRQDKNGNTQYLVRWKGYDKQDDTWEPEQHLMN CEKCVHDFNRRQTEKQKKLTWTTTSRIFSNNARRR
365	CDYL2_HUMAN	ASGDLYEVERIVDKRKNKKGKWEYLIRWKGYGSTEDTWEPEHHLL HCEEFIDEFNGLHMSKDKRIKSGKQSSTSKLLRDS
366	HERC2_HUMAN	TLIRKADLENHNKDGGFWTVIDGKVYDIKDFQTQSLTGNSILAQF AGEDPVVALEAALQFEDTRESMHAFCVGQYLEPDQ
367	ZN562_HUMAN	EKTKIGTMVEDHRSNSYQDSVTFDDVAVEFTPEEWALLDTTQKYL YRDVMLENYMNLASVDFFFCLTSEWEIQPRTKRSS
368	ZN461_HUMAN	AHELVMFRDVAIDVSQEEWECLNPAQRNLYKEVMLENYSNLVSLG LSVSKPAVISSLEQGKEPWMVVREETGRWCPGTWK
369	Z324A_HUMAN	AFEDVAVYFSQEEWGLLDTAQRALYRRVMLDNFALVASLGLSTSR PRVVIQLERGEEPWVPSGTDTTLSRTTYRRRNPGS
370	ZN766_HUMAN	AQLRRGHLTFRDVAIEFSQEEWKCLDPVQKALYRDVMLENYRNLV SLGICLPDLSIISMMKQRTEPWTVENEMKVAKNPD
371	ID2_HUMAN	SDHSLGISRSKTPVDDPMSLLYNMNDCYSKLKELVPSIPQNKKVS KMEILQHVIDYILDLQIALDSHPTIVSLHHQRPGQ
372	TOX_HUMAN	KDPNEPQKPVSAYALFFRDTQAAIKGQNPNATFGEVSKIVASMWD GLGEEQKQVYKKKTEAAKKEYLKQLAAYRASLVSK

配列番号	説明	配列
373	ZN274_HUMAN	QEEKQEDAAICPVTVLPEEPVTFQDVAVDFSREEWGLLGPTQRTE YRDVMLETFGHLVSVGWETTLENKELAPNSDIPEE
374	SCMH1_HUMAN	DASRLSGRDPSSWTVEDVMQFVREADPQLGPHADLFRKHEIDGKA LLLLRSDMMMKYMGLKLGPALKLSYHIDRLKQGKF
375	ZN214_HUMAN	AVTFEDVTIIFTWEEWKFLDSSQKRLYREVMWENYTNVMSVENWN ESYKSQEEKFRYLEYENFSYWQGWWNAGAQMYENQ
376	CBX7_HUMAN	ELSAIGEQVFAVESIRKKRVRKGKVEYLVKWKGWPPKYSTWEPEE HILDPRLVMAYEEKEERDRASGYRKRGPKPKRLLL
377	ID1_HUMAN	GGAGARLPALLDEQQVNVLLYDMNGCYSRLKELVPTLPQNRKVSK VEILQHVIDYIRDLQLELNSESEVGTPGGRGLPVR
378	CREM_HUMAN	VVMAASPGSLHSPQQLAEEATRKRELRLMKNREAAKECRRRKKEY VKCLESRVAVLEVQNKKLIEELETLKDICSPKTDY
379	SCX_HUMAN	GGGPGGRPGREPRQRHTANARERDRTNSVNTAFTALRTLIPTEPA DRKLSKIETLRLASSYISHLGNVLLAGEACGDGQP
380	ASCL1_HUMAN	SGFGYSLPQQQPAAVARRNERERNRVKLVNLGFATLREHVPNGAA NKKMSKVETLRSAVEYIRALQQLLDEHDAVSAAFQ
381	ZN764_HUMAN	APLPPRDPNGAGPEWREPGAVSFADVAVYFCREEWGCLRPAQRAL YRDVMRETYGHLSALGIGGNKPALISWVEEEAELW
382	SCML2_HUMAN	KQGFSKDPSTWSVDEVIQFMKHTDPQISGPLADLFRQHEIDGKAL FLLKSDVMMKYMGLKLGPALKLCYYIEKLKEGKYS
383	TWST1_HUMAN	SGGGSPQSYEELQTQRVMANVRERQRTQSLNEAFAALRKIIPTLP SDKLSKIQTLKLAARYIDFLYQVLQSDELDSKMAS
384	CREB1_HUMAN	IAPGVVMASSPALPTQPAEEAARKREVRLMKNREAARECRRKKKE YVKCLENRVAVLENQNKTLIEELKALKDLYCHKSD
385	TERF1_HUMAN	SRIPVSKSQPVTPEKHRARKRQAWLWEEDKNLRSGVRKYGEGNWS KILLHYKFNNRTSVMLKDRWRTMKKLKLISSDSED
386	ID3_HUMAN	SLAIARGRGKGPAAEEPLSLLDDMNHCYSRLRELVPGVPRGTQLS QVEILQRVIDYILDLQVVLAEPAPGPPDGPHLPIQ
387	CBX8_HUMAN	GSGPPSSGGGLYRDMGAQGGRPSLIARIPVARILGDPEEESWSPS LTNLEKVVVTDVTSNFLTVTIKESNTDQGFFKEKR
388	CBX4_HUMAN	ELPAVGEHVFAVESIEKKRIRKGRVEYLVKWRGWSPKYNTWEPEE NILDPRLLIAFQNRERQEQLMGYRKRGPKPKPLVV
389	GSX1_HUMAN	VDSSSNQLPSSKRMRTAFTSTQLLELEREFASNMYLSRLRRIEIA TYLNLSEKQVKIWFQNRRVKHKKEGKGSNHRGGGG
390	NKX22_HUMAN	TPGGGGDAGKKRKRRVLFSKAQTYELERRFRQQRYLSAPEREHLA SLIRLTPTQVKIWFQNHRYKMKRARAEKGMEVTPL
391	ATF1_HUMAN	QTVVMTSPVTLTSQTTKTDDPQLKREIRLMKNREAARECRRKKKE YVKCLENRVAVLENQNKTLIEELKTLKDLYSNKSV
392	TWST2_HUMAN	KGSPSAQSFEELQSQRILANVRERQRTQSLNEAFAALRKIIPTLP SDKLSKIQTLKLAARYIDFLYQVLQSDEMDNKMTS
393	ZNF17_HUMAN	NLTEDYMVFEDVAIHFSQEEWGILNDVQRHLHSDVMLENFALLSS VGCWHGAKDEEAPSKQCVSVGVSQVTTLKPALSTQ
394	TOX3_HUMAN	KDPNEPQKPVSAYALFFRDTQAAIKGQNPNATFGEVSKIVASMWD SLGEEQKQVYKRKTEAAKKEYLKALAAYRASLVSK
395	TOX4_HUMAN	KDPNEPQKPVSAYALFFRDTQAAIKGQNPNATFGEVSKIVASMWD SLGEEQKQVYKRKTEAAKKEYLKALAAYKDNQECQ
396	ZMYM3_HUMAN	LDGSTWDFCSEDCKSKYLLWYCKAARCHACKRQGKLLETIHWRGQ IRHFCNQQCLLRFYSQQNQPNLDTQSGPESLLNSQ
397	I2BP1_HUMAN	ASVQASRRQWCYLCDLPKMPWAMVWDFSEAVCRGCVNFEGADRIE LLIDAARQLKRSHVLPEGRSPGPPALKHPATKDLA
398	RHXF1_HUMAN	MEGPQPENMQPRTRRTKFTLLQVEELESVFRHTQYPDVPTRRELA ENLGVTEDKVRVWFKNKRARCRRHQRELMLANELR

配列番号	説明	配列
399	SSX2_HUMAN	PKIMPKKPAEEGNDSEEVPEASGPQNDGKELCPPGKPTTSEKIHE RSGPKRGEHAWTHRLRERKQLVIYEEISDPEEDDE
400	I2BPL_HUMAN	SAAQVSSSRRQSCYLCDLPRMPWAMIWDFSEPVCRGCVNYEGADR IEFVIETARQLKRAHGCFQDGRSPGPPPPVGVKTV
401	ZN680_HUMAN	PGPPGSLEMGPLTFRDVAIEFSLEEWQCLDTAQRNLYRKVMFENY RNLVFLGIAVSKPHLITCLEQGKEPWNRKRQEMVA
402	CBX1_HUMAN	NKKKVEEVLEEEEEEYVVEKVLDRRVVKGKVEYLLKWKGFSDEDN TWEPEENLDCPDLIAEFLQSQKTAHETDKSEGGKR
403	TRI68_HUMAN	LANVVEKVRLLRLHPGMGLKGDLCERHGEKLKMFCKEDVLIMCEA CSQSPEHEAHSVVPMEDVAWEYKWELHEALEHLKK
404	HXA13_HUMAN	VVSHPSDASSYRRGRKKRVPYTKVQLKELEREYATNKFITKDKRR RISATTNLSERQVTIWFQNRRVKEKKVINKLKTTS
405	PHC3_HUMAN	ENSDLLPVAQTEPSIWTVDDVWAFIHSLPGCQDIADEFRAQEIDG QALLLLKEDHLMSAMNIKLGPALKICARINSLKES
406	TCF24_HUMAN	AGPGGGSRSGSGRPAAANAARERSRVQTLRHAFLELQRTLPSVPP DTKLSKLDVLLLATTYIAHLTRSLQDDAEAPADAG
407	CBX3_HUMAN	QNGKSKKVEEAEPEEFVVEKVLDRRVVNGKVEYFLKWKGFTDADN TWEPEENLDCPELIEAFLNSQKAGKEKDGTKRKSL
408	HXB13_HUMAN	QHPPDACAFRRGRKKRIPYSKGQLRELEREYAANKFITKDKRRKI SAATSLSERQITIWFQNRRVKEKKVLAKVKNSATP
409	HEY1_HUMAN	SMSPTTSSQILARKRRRGIIEKRRRDRINNSLSELRRLVPSAFEK QGSAKLEKAEILQMTVDHLKMLHTAGGKGYFDAHA
410	PHC2_HUMAN	LVGMGHHFLPSEPTKWNVEDVYEFIRSLPGCQEIAEEFRAQEIDG QALLLLKEDHLMSAMNIKLGPALKIYARISMLKDS
411	ZNF81_HUMAN	PANEDAPQPGEHGSACEVSVSFEDVTVDFSREEWQQLDSTQRRLY QDVMLENYSHLLSVGFEVPKPEVIFKLEQGEGPWT
412	FIGLA_HUMAN	GYSSTENLQLVLERRRVANAKERERIKNLNRGFARLKALVPFLPQ SRKPSKVDILKGATEYIQVLSDLLEGAKDSKKQDP
413	SAM11_HUMAN	EEAPAPEDVTKWTVDDVCSFVGGLSGCGEYTRVFREQGIDGETLP LLTEEHLLTNMGLKLGPALKIRAQVARRLGRVFYV
414	KMT2B_HUMAN	GGTLAHTPRRSLPSHHGKKMRMARCGHCRGCLRVQDCGSCVNCLD KPKFGGPNTKKQCCVYRKCDKIEARKMERLAKKGR
415	HEY2_HUMAN	LNSPTTTSQIMARKKRRGIIEKRRRDRINNSLSELRRLVPTAFEK QGSAKLEKAEILQMTVDHLKMLQATGGKGYFDAHA
416	JDP2_HUMAN	QPVKSELDEEEERRKRRREKNKVAAARCRNKKKERTEFLQRESER LELMNAELKTQIEELKQERQQLILMLNRHRPTCIV
417	HXC13_HUMAN	LQPEVSSYRRGRKKRVPYTKVQLKELEKEYAASKFITKEKRRRIS ATTNLSERQVTIWFQNRRVKEKKVVSKSKAPHLHS
418	ASCL4_HUMAN	LPVPLDSAFEPAFLRKRNERERQRVRCVNEGYARLRDHLPRELAD KRLSKVETLRAAIDYIKHLQELLERQAWGLEGAAG
419	HHEX_HUMAN	SPFLQRPLHKRKGGQVRFSNDQTIELEKKFETQKYLSPPERKRLA KMLQLSERQVKTWFQNRRAKWRRLKQENPQSNKKE
420	HERC2_HUMAN	IAIATGSLHCVCCTEDGEVYTWGDNDEGQLGDGTTNAIQRPRLVA ALQGKKVNRVACGSAHTLAWSTSKPASAGKLPAQV
421	GSX2_HUMAN	GGSDASQVPNGKRMRTAFTSTQLLELEREFSSNMYLSRLRRIEIA TYLNLSEKQVKIWFQNRRVKHKKEGKGTQRNSHAG
422	BIN1_HUMAN	RLDLPPGFMFKVQAQHDYTATDTDELQLKAGDVVLVIPFQNPEEQ DEGWLMGVKESDWNQHKELEKCRGVFPENFTERVP
423	ETV7_HUMAN	GICKLPGRLRIQPALWSREDVLHWLRWAEQEYSLPCTAEHGFEMN GRALCILTKDDFRHRAPSSGDVLYELLQYIKTQRR
424	ASCL3_HUMAN	PNYRGCEYSYGPAFTRKRNERERQRVKCVNEGYAQLRHHLPEEYL EKRLSKVETLRAAIKYINYLQSLLYPDKAETKNNP

配列番号	説明	配列
425	PHC1_HUMAN	LHGINPVFLSSNPSRWSVEEVYEFIASLQGCQEIAEEFRSQEIDG QALLLLKEEHLMSAMNIKLGPALKICAKINVLKET
426	OTP_HUMAN	QAGQQQGQQKQKRHRTRFTPAQLNELERSFAKTHYPDIFMREELA LRIGLTESRVQVWFQNRRAKWKKRKKTTNVFRAPG
427	I2BP2_HUMAN	AAAVAVAAASRRQSCYLCDLPRMPWAMIWDFTEPVCRGCVNYEGA DRVEFVIETARQLKRAHGCFPEGRSPPGAAASAAA
428	VGLL2_HUMAN	FSSQTPASIKEEEGSPEKERPPEAEYINSRCVLFTYFQGDISSVV DEHFSRALSQPSSYSPSCTSSKAPRSSGPWRDCSF
429	HXA11_HUMAN	DKAGGSSGQRTRKKRCPYTKYQIRELEREFFFSVYINKEKRLQLS RMLNLTDRQVKIWFQNRRMKEKKINRDRLQYYSAN
430	PDLI4_HUMAN	GAPLSGLQGLPECTRCGHGIVGTIVKARDKLYHPECFMCSDCGLN LKQRGYFFLDERLYCESHAKARVKPPEGYDVVAVY
431	ASCL2_HUMAN	RRPATAETGGGAAAVARRNERERNRVKLVNLGFQALRQHVPHGGA SKKLSKVETLRSAVEYIRALQRLLAEHDAVRNALA
432	CDX4_HUMAN	TVQVTGKTRTKEKYRVVYTDHQRLELEKEFHCNRYITIQRKSELA VNLGLSERQVKIWFQNRRAKERKMIKKKISQFENS
433	ZN860_HUMAN	EEAAQKRKEKEPGMALPQGHLTFRDVAIEFSLEEWKCLDPTQRAL YRAMMLENYRNLHSVDISSKCMMKKFSSTAQGNTE
434	LMBL4_HUMAN	DIRASQVARWTVDEVAEFVQSLLGCEEHAKCFKKEQIDGKAFLLL TQTDIVKVMKIKLGPALKIYNSILMFRHSQELPEE
435	PDIP3_HUMAN	LSPLEGTKMTVNNLHPRVTEEDIVELFCVCGALKRARLVHPGVAE VVFVKKDDAITAYKKYNNRCLDGQPMKCNLHMNGN
436	NKX25_HUMAN	DNAERPRARRRRKPRVLFSQAQVYELERRFKQQRYLSAPERDQLA SVLKLTSTQVKIWFQNRRYKCKRQRQDQTLELVGL
437	CEBPB_HUMAN	SQVKSKAKKTVDKHSDEYKIRRERNNIAVRKSRDKAKMRNLETQH KVLELTAENERLQKKVEQLSRELSTLRNLFKQLPE
438	ISL1_HUMAN	KRDYIRLYGIKCAKCSIGFSKNDFVMRARSKVYHIECFRCVACSR QLIPGDEFALREDGLFCRADHDVVERASLGAGDPL
439	CDX2_HUMAN	SLGSQVKTRTKDKYRVVYTDHQRLELEKEFHYSRYITIRRKAELA ATLGLSERQVKIWFQNRRAKERKINKKKLQQQQQQ
440	PROP1_HUMAN	QGGQRGRPHSRRRHRTTFSPVQLEQLESAFGRNQYPDIWARESLA RDTGLSEARIQVWFQNRRAKQRKQERSLLQPLAHL
441	SIN3B_HUMAN	DALTYLDQVKIRFGSDPATYNGFLEIMKEFKSQSIDTPGVIRRVS QLFHEHPDLIVGFNAFLPLGYRIDIPKNGKLNIQS
442	SMBT1_HUMAN	RLHLDSNPLKWSVADVVRFIRSTDCAPLARIFLDQEIDGQALLLL TLPTVQECMDLKLGPAIKLCHHIERIKFAFYEQFA
443	HXC11_HUMAN	AKGAAPNAPRTRKKRCPYSKFQIRELEREFFFNVYINKEKRLQLS RMLNLTDRQVKIWFQNRRMKEKKLSRDRLQYFSGN
444	HXC10_HUMAN	TTGNWLTAKSGRKKRCPYTKHQTLELEKEFLFNMYLTRERRLEIS KTINLTDRQVKIWFQNRRMKLKKMNRENRIRELTS
445	PRS6A_HUMAN	YLVSNVIELLDVDPNDQEEDGANIDLDSQRKGKCAVIKTSTRQTY FLPVIGLVDAEKLKPGDLVGVNKDSYLILETLPTE
446	VSX1_HUMAN	KASPTLGKRKKRRHRTVFTAHQLEELEKAFSEAHYPDVYAREMLA VKTELPEDRIQVWFQNRRAKWRKREKRWGGSSVMA
447	NKX23_HUMAN	EESERPKPRSRRKPRVLFSQAQVFELERRFKQQRYLSAPEREHLA SSLKLTSTQVKIWFQNRRYKCKRQRQDKSLELGAH
448	MTG16_HUMAN	VVPGSRQEEVIDHKLTEREWAEEWKHLNNLLNCIMDMVEKTRRSL TVLRRCQEADREELNHWARRYSDAEDTKKGPAPAA
449	HMX3_HUMAN	ESPEKKPACRKKKTRTVFSRSQVFQLESTFDMKRYLSSSERAGLA ASLHLTETQVKIWFQNRRNKWKRQLAAELEAANLS
450	HMX1_HUMAN	RGGVGVGGGRKKKTRTVFSRSQVFQLESTFDLKRYLSSAERAGLA ASLQLTETQVKIWFQNRRNKWKRQLAAELEAASLS

配列番号	説明	配列
451	KIF22_HUMAN	ELLAHGRQKILDLLNEGSARDLRSLQRIGPKKAQLIVGWRELHGP FSQVEDLERVEGITGKQMESFLKANILGLAAGQRC
452	CSTF2_HUMAN	ESPYGETISPEDAPESISKAVASLPPEQMFELMKQMKLCVQNSPQ EARNMLLQNPQLAYALLQAQVVMRIVDPEIALKIL
453	CEBPE_HUMAN	AGPLHKGKKAVNKDSLEYRLRRERNNIAVRKSRDKAKRRILETQQ KVLEYMAENERLRSRVEQLTQELDTLRNLFRQIPE
454	DLX2_HUMAN	IRIVNGKPKKVRKPRTIYSSFQLAALQRRFQKTQYLALPERAELA ASLGLTQTQVKIWFQNRRSKFKKMWKSGEIPSEQH
455	ZMYM3_HUMAN	TVYQFCSPSCWTKFQRTSPEGGIHLSCHYCHSLFSGKPEVLDWQD QVFQFCCRDCCEDFKRLRGVVSQCEHCRQEKLLHE
456	PPARG_HUMAN	TMVDTEMPFWPTNFGISSVDLSVMEDHSHSFDIKPFTTVDFSSIS TPHYEDIPFTRTDPVVADYKYDLKLQEYQSAIKVE
457	PRIC1_HUMAN	GRHHAELLKPRCSACDEIIFADECTEAEGRHWHMKHFCCLECETV LGGQRYIMKDGRPFCCGCFESLYAEYCETCGEHIG
458	UNC4_HUMAN	DPDKESPGCKRRRTRTNFTGWQLEELEKAFNESHYPDVFMREALA LRLDLVESRVQVWFQNRRAKWRKKENTKKGPGRPA
459	BARX2_HUMAN	TEQPTPRQKKPRRSRTIFTELQLMGLEKKFQKQKYLSTPDRLDLA QSLGLTQLQVKTWYQNRRMKWKKMVLKGGQEAPTK
460	ALX3_HUMAN	SMELAKNKSKKRRNRTTFSTFQLEELEKVFQKTHYPDVYAREQLA LRTDLTEARVQVWFQNRRAKWRKRERYGKIQEGRN
461	TCF15_HUMAN	GGGGGAGPVVVVRQRQAANARERDRTQSVNTAFTALRTLIPTEPV DRKLSKIETVRLASSYIAHLANVLLLGDSADDGQP
462	TERA_HUMAN	IDDTVEGITGNLFEVYLKPYFLEAYRPIRKGDIFLVRGGMRAVEF KVVETDPSPYCIVAPDTVIHCEGEPIKREDEEESL
463	VSX2_HUMAN	SALNQTKKRKKRRHRTIFTSYQLEELEKAFNEAHYPDVYAREMLA MKTELPEDRIQVWFQNRRAKWRKREKCWGRSSVMA
464	HXD12_HUMAN	DGLPWGAAPGRARKKRKPYTKQQIAELENEFLVNEFINRQKRKEL SNRLNLSDQQVKIWFQNRRMKKKRVVLREQALALY
465	CDX1_HUMAN	GGGGSGKTRTKDKYRVVYTDHQRLELEKEFHYSRYITIRRKSELA ANLGLTERQVKIWFQNRRAKERKVNKKKQQQQQPP
466	TCF23_HUMAN	TRAGGLALGRSEASPENAARERSRVRTLRQAFLALQAALPAVPPD TKLSKLDVLVLAASYIAHLTRTLGHELPGPAWPPF
467	ALX1_HUMAN	KCDSNVSSSKKRRHRTTFTSLQLEELEKVFQKTHYPDVYVREQLA LRTELTEARVQVWFQNRRAKWRKRERYGQIQQAKS
468	HXA10_HUMAN	NAANWLTAKSGRKKRCPYTKHQTLELEKEFLFNMYLTRERRLEIS RSVHLTDRQVKIWFQNRRMKLKKMNRENRIRELTA
469	RX_HUMAN	LSEEEQPKKKHRRNRTTFTTYQLHELERAFEKSHYPDVYSREELA GKVNLPEVRVQVWFQNRRAKWRRQEKLEVSSMKLQ
470	CXXC5_HUMAN	HMAGLAEYPMQGELASAISSGKKKRKRCGMCAPCRRRINCEQCSS CRNRKTGHQICKFRKCEELKKKPSAALEKVMLPTG
471	SCML1_HUMAN	SITKHPSTWSVEAVVLFLKQTDPLALCPLVDLFRSHEIDGKALLL LTSDVLLKHLGVKLGTAVKLCYYIDRLKQGKCFEN
472	NFIL3_HUMAN	ACRRKREFIPDEKKDAMYWEKRRKNNEAAKRSREKRRLNDLVLEN KLIALGEENATLKAELLSLKLKFGLISSTAYAQEI
473	DLX6_HUMAN	EIRFNGKGKKIRKPRTIYSSLQLQALNHRFQQTQYLALPERAELA ASLGLTQTQVKIWFQNKRSKFKKLLKQGSNPHESD
474	MTG8_HUMAN	GLHGTRQEEMIDHRLTDREWAEEWKHLDHLLNCIMDMVEKTRRSL TVLRRCQEADREELNYWIRRYSDAEDLKKGGGSSS
475	CBX8_HUMAN	ELSAVGERVFAAEALLKRRIRKGRMEYLVKWKGWSQKYSTWEPEE NILDARLLAAFEERELREMELYGPKKRGPKPKTFLL
476	CEBPD_HUMAN	AREKSAGKRGPDRGSPEYRQRRERNNIAVRKSRDKAKRRNQEMQQ KLVELSAENEKLHQRVEQLTRDLAGLRQFFKQLPS

配列番号	説明	配列
477	SEC13_HUMAN	SGGCDNLIKLWKEEEDGQWKEEQKLEAHSDWVRDVAWAPSIGLPT STIASCSQDGRVFIWTCDDASSNTWSPKLLHKFND
478	FIP1_HUMAN	VKGVDLDAPGSINGVPLLEVDLDSFEDKPWRKPGADLSDYFNYGF NEDTWKAYCEKQKRIRMGLEVIPVTSTTNKITAED
479	ALX4_HUMAN	KADSESNKGKKRRNRTTFTSYQLEELEKVFQKTHYPDVYAREQLA MRTDLTEARVQVWFQNRRAKWRKRERFGQMQQVRT
480	LHX3_HUMAN	TAKQREAEATAKRPRTTITAKQLETLKSAYNTSPKPARHVREQLS SETGLDMRVVQVWFQNRRAKEKRLKKDAGRQRWGQ
481	PRIC2_HUMAN	GRHHAECLKPRCAACDEIIFADECTEAEGRHWHMKHFCCFECETV LGGQRYIMKEGRPYCCHCFESLYAEYCDTCAQHIG
482	MAGI3_HUMAN	IIGGDRPDEFLQVKNVLKDGPAAQDGKIAPGDVIVDINGNCVLGH THADVVQMFQLVPVNQYVNLTLCRGYPLPDDSEDP
483	NELL1_HUMAN	CCPECDTRVTSQCLDQNGHKLYRSGDNWTHSCQQCRCLEGEVDCW PLTCPNLSCEYTAILEGECCPRCVSDPCLADNITY
484	PRRX1_HUMAN	LNSEEKKKRKQRRNRTTFNSSQLQALERVFERTHYPDAFVREDLA RRVNLTEARVQVWFQNRRAKFRRNERAMLANKNAS
485	MTG8R_HUMAN	GLNGGYQDELVDHRLTEREWADEWKHLDHALNCIMEMVEKTRRSM AVLRRCQESDREELNYWKRRYNENTELRKTGTELV
486	RAX2_HUMAN	GPGEEAPKKKHRRNRTTFTTYQLHQLERAFEASHYPDVYSREELA AKVHLPEVRVQVWFQNRRAKWRRQERLESGSGAVA
487	DLX3_HUMAN	VRMVNGKPKKVRKPRTIYSSYQLAALQRRFQKAQYLALPERAELA AQLGLTQTQVKIWFQNRRSKFKKLYKNGEVPLEHS
488	DLX1_HUMAN	EVRFNGKGKKIRKPRTIYSSLQLQALNRRFQQTQYLALPERAELA ASLGLTQTQVKIWFQNKRSKFKKLMKQGGAALEGS
489	NKX26_HUMAN	GRSEQPKARQRRKPRVLFSQAQVLALERRFKQQRYLSAPEREHLA SALQLTSTQVKIWFQNRRYKCKRQRQDKSLELAGH
490	NAB1_HUMAN	LPRTLGELQLYRILQKANLLSYFDAFIQQGGDDVQQLCEAGEEEF LEIMALVGMASKPLHVRRLQKALRDWVTNPGLFNQ
491	SAMD7_HUMAN	NLSLDEDIQKWTVDDVHSFIRSLPGCSDYAQVFKDHAIDGETLPL LTEEHLRGTMGLKLGPALKIQSQVSQHVGSMFYKK
492	PITX3_HUMAN	SPEDGSLKKKQRRQRTHFTSQQLQELEATFQRNRYPDMSTREEIA VWTNLTEARVRVWFKNRRAKWRKRERSQQAELCKG
493	WDR5_HUMAN	SNLLVSASDDKTLKIWDVSSGKCLKTLKGHSNYVFCCNFNPQSNL IVSGSFDESVRIWDVKTGKCLKTLPAHSDPVSAVH
494	MEOX2_HUMAN	GNYKSEVNSKPRKERTAFTKEQIRELEAEFAHHNYLTRLRRYEIA VNLDLTERQVKVWFQNRRMKWKRVKGGQQGAAARE
495	NAB2_HUMAN	LPRTLGELQLYRVLQRANLLSYYETFIQQGGDDVQQLCEAGEEEF LEIMALVGMATKPLHVRRLQKALREWATNPGLFSQ
496	DHX8_HUMAN	PEEPTIGDIYNGKVTSIMQFGCFVQLEGLRKRWEGLVHISELRRE GRVANVADVVSKGQRVKVKVLSFTGTKTSLSMKDV
497	FOXA2_HUMAN	YAFNHPFSINNLMSSEQQHHHSHHHHQPHKMDLKAYEQVMHYPGY GSPMPGSLAMGPVTNKTGLDASPLAADTSYYQGVY
498	CBX6_HUMAN	TAAAGPAPPTAPEPAGASSEPEAGDWRPEMSPCSNVVVTDVTSNL LTVTIKEFCNPEDFEKVAAGVAGAAGGGGSIGASK
499	EMX2_HUMAN	FLLHNALARKPKRIRTAFSPSQLLRLEHAFEKNHYVVGAERKQLA HSLSLTETQVKVWFQNRRTKFKRQKLEEEGSDSQQ
500	CPSF6_HUMAN	KRIALYIGNLTWWTTDEDLTEAVHSLGVNDILEIKFFENRANGQS KGFALVGVGSEASSKKLMDLLPKRELHGQNPVVTP
501	HXC12_HUMAN	SGAPWYPINSRSRKKRKPYSKLQLAELEGEFLVNEFITRQRRREL SDRLNLSDQQVKIWFQNRRMKKKRLLLREQALSFF
502	KDM4B_HUMAN	SDNLYPESITSRDCVQLGPPSEGELVELRWTDGNLYKAKFISSVT SHIYQVEFEDGSQLTVKRGDIFTLEEELPKRVRSR

配列番号	説明	配列
503	LMBL3_HUMAN	GIPASKVSKWSTDEVSEFIQSLPGCEEHGKVFKDEQIDGEAFLLM TQTDIVKIMSIKLGPALKIFNSILMFKAAEKNSHN
504	PHX2A_HUMAN	EPSGLHEKRKQRRIRTTFTSAQLKELERVFAETHYPDIYTREELA LKIDLTEARVQVWFQNRRAKFRKQERAASAKGAAG
505	EMX1_HUMAN	LLLHGPFARKPKRIRTAFSPSQLLRLERAFEKNHYVVGAERKQLA GSLSLSETQVKVWFQNRRTKYKRQKLEEEGPESEQ
506	NC2B_HUMAN	SSGNDDDLTIPRAAINKMIKETLPNVRVANDARELVVNCCTEFIH LISSEANEICNKSEKKTISPEHVIQALESLGFGSY
507	DLX4_HUMAN	ERRPQAPAKKLRKPRTIYSSLQLQHLNQRFQHTQYLALPERAQLA AQLGLTQTQVKIWFQNKRSKYKKLLKQNSGGQEGD
508	SRY_HUMAN	NVQDRVKRPMNAFIVWSRDQRRKMALENPRMRNSEISKQLGYQWK MLTEAEKWPFFQEAQKLQAMHREKYPNYKYRPRRK
509	ZN777_HUMAN	EITRLAVWAAVQAVERKLEAQAMRLLTLEGRTGTNEKKIADCEKT AVEFANHLESKWVVLGTLLQEYGLLQRRLENMENL
510	NELL1_HUMAN	CEKDIDECSEGIIECHNHSRCVNLPGWYHCECRSGFHDDGTYSLS GESCIDIDECALRTHTCWNDSACINLAGGFDCLCP
511	ZN398_HUMAN	AAISLWTVVAAVQAIERKVEIHSRRLLHLEGRTGTAEKKLASCEK TVTELGNQLEGKWAVLGTLLQEYGLLQRRLENLEN
512	GATA3_HUMAN	GQNRPLIKPKRRLSAARRAGTSCANCQTTTTTLWRRNANGDPVCN ACGLYYKLHNINRPLTMKKEGIQTRNRKMSSKSKK
513	BSH_HUMAN	HAELPGKHCRRRKARTVFSDSQLSGLEKRFEIQRYLSTPERVELA TALSLSETQVKTWFQNRRMKHKKQLRKSQDEPKAP
514	SF3B4_HUMAN	QDATVYVGGLDEKVSEPLLWELFLQAGPVVNTHMPKDRVTGQHQG YGFVEFLSEEDADYAIKIMNMIKLYGKPIRVNKAS
515	TEAD1_HUMAN	PIDNDAEGVWSPDIEQSFQEALAIYPPCGRRKIILSDEGKMYGRN ELIARYIKLRTGKTRTRKQVSSHIQVLARRKSRDF
516	TEAD3_HUMAN	GLDNDAEGVWSPDIEQSFQEALAIYPPCGRRKIILSDEGKMYGRN ELIARYIKLRTGKTRTRKQVSSHIQVLARKKVREY
517	RGAP1_HUMAN	DSVGTPQSNGGMRLHDFVSKTVIKPESCVPCGKRIKFGKLSLKCR DCRVVSHPECRDRCPLPCIPTLIGTPVKIGEGMLA
518	PHF1_HUMAN	SAPHSMTASSSSVSSPSPGLPRRSAPPSPLCRSLSPGTGGGVRGG VGYLSRGDPVRVLARRVRPDGSVQYLVEWGGGGIF
519	FOXA1_HUMAN	GDPHYSFNHPFSINNLMSSSEQQHKLDFKAYEQALQYSPYGSTLP ASLPLGSASVTTRSPIEPSALEPAYYQGVYSRPVL
520	GATA2_HUMAN	GQNRPLIKPKRRLSAARRAGTCCANCQTTTTTLWRRNANGDPVCN ACGLYYKLHNVNRPLTMKKEGIQTRNRKMSNKSKK
521	FOXO3_HUMAN	DSLSGSSLYSTSANLPVMGHEKFPSDLDLDMFNGSLECDMESIIR SELMDADGLDFNFDSLISTQNVVGLNVGNFTGAKQ
522	ZN212_HUMAN	TEISLWTVVAAIQAVEKKMESQAARLQSLEGRTGTAEKKLADCEK MAVEFGNQLEGKWAVLGTLLQEYGLLQRRLENVEN
523	IRX4_HUMAN	MDSGTRRKNATRETTSTLKAWLQEHRKNPYPTKGEKIMLAIITKM TLTQVSTWFANARRRLKKENKMTWPPRNKCADEKR
524	ZBED6_HUMAN	NIEKQIYLPSTRAKTSIVWHFFHVDPQYTWRAICNLCEKSVSRGK PGSHLGTSTLQRHLQARHSPHWTRANKFGVASGEE
525	LHX4_HUMAN	AKQNDDSEAGAKRPRTTITAKQLETLKNAYKNSPKPARHVREQLS SETGLDMRVVQVWFQNRRAKEKRLKKDAGRHRWGQ
526	SIN3A_HUMAN	DALSYLDQVKLQFGSQPQVYNDFLDIMKEFKSQSIDTPGVISRVS QLFKGHPDLIMGFNTFLPPGYKIEVQTNDMVNVTT
527	RBBP7_HUMAN	DDHTVCLWDINAGPKEGKIVDAKAIFTGHSAVVEDVAWHLLHESL FGSVADDQKLMIWDTRSNTTSKPSHLVDAHTAEVN
528	NKX61_HUMAN	GSILLDKDGKRKHTRPTFSGQQIFALEKTFEQTKYLAGPERARLA YSLGMTESQVKVWFQNRRTKWRKKHAAEMATAKKK

配列番号	説明	配列
529	TRI68_HUMAN	DPTALVEAIVEEVACPICMTFLREPMSIDCGHSFCHSCLSGLWEI PGESQNWGYTCPLCRAPVQPRNLRPNWQLANVVEK
530	R51A1_HUMAN	QSLPKKVSLSSDTTRKPLEIRSPSAESKKPKWVPPAASGGSRSSS SPLVVVSVKSPNQSLRLGLSRLARVKPLHPNATST
531	MB3L1_HUMAN	AKSSQRKQRDCVNQCKSKPGLSTSIPLRMSSYTFKRPVTRITPHP GNEVRYHQWEESLEKPQQVCWQRRLQGLQAYSSAG
532	DLX5_HUMAN	VRMVNGKPKKVRKPRTIYSSFQLAALQRRFQKTQYLALPERAELA ASLGLTQTQVKIWFQNKRSKIKKIMKNGEMPPEHS
533	NOTC1_HUMAN	LQCNNHACGWDGGDCSLNFNDPWKNCTQSLQCWKYFSDGHCDSQC NSAGCLFDGFDCQRAEGQCNPLYDQYCKDHFSDGH
534	TERF2_HUMAN	ETWVEEDELFQVQAAPDEDSTTNITKKQKWTVEESEWVKAGVQKY GEGNWAAISKNYPFVNRTAVMIKDRWRTMKRLGMN
535	ZN282_HUMAN	AEISLWTVVAAIQAVERKVDAQASQLLNLEGRTGTAEKKLADCEK TAVEFGNHMESKWAVLGTLLQEYGLLQRRLENLEN
536	RGS12_HUMAN	LEKRTLFRLDLVPINRSVGLKAKPTKPVTEVLRPVVARYGLDLSG LLVRLSGEKEPLDLGAPISSLDGQRVVLEEKDPSR
537	ZN840_HUMAN	PNCLSSSMQLPHGGGRHQELVRFRDVAVVFSPEEWDHLTPEQRNL YKDVMLDNCKYLASLGNWTYKAHVMSSLKQGKEPW
538	SPI2B_HUMAN	DDYKEGDLRIMPESSESPPTEREPGGVVDGLIGKHVEYTKEDGSK RIGMVIHQVEAKPSVYFIKFDDDFHIYVYDLVKKS
539	PAX7_HUMAN	SEPDLPLKRKQRRSRTTFTAEQLEELEKAFERTHYPDIYTREELA QRTKLTEARVQVWFSNRRARWRKQAGANQLAAFNH
540	NKX62_HUMAN	AGGVLDKDGKKKHSRPTFSGQQIFALEKTFEQTKYLAGPERARLA YSLGMTESQVKVWFQNRRTKWRKRHAVEMASAKKK
541	ASXL2_HUMAN	DVMSFSVTVTTIPASQAMNPSSHGQTIPVQAFSEENSIEGTPSKC YCRLKAMIMCKGCGAFCHDDCIGPSKLCVSCLVVR
542	FOXO1_HUMAN	GGYSSVSSCNGYGRMGLLHQEKLPSDLDGMFIERLDCDMESIIRN DLMDGDTLDFNFDNVLPNQSFPHSVKTTTHSWVSG
543	GATA3_HUMAN	GGSPTGFGCKSRPKARSSTGRECVNCGATSTPLWRRDGTGHYLCN ACGLYHKMNGQNRPLIKPKRRLSAARRAGTSCANC
544	GATA1_HUMAN	GQNRPLIRPKKRLIVSKRAGTQCTNCQTTTTTLWRRNASGDPVCN ACGLYYKLHQVNRPLTMRKDGIQTRNRKASGKGKK
545	ZMYM5_HUMAN	PVALLRKQNFQPTAQQQLTKPAKITCANCKKPLQKGQTAYQRKGS AHLFCSTTCLSSFSHKRTQNTRSIICKKDASTKKA
546	ZN783_HUMAN	TEITLWTVVAAIQALEKKVDSCLTRLLTLEGRTGTAEKKLADCEK TAVEFGNQLEGKWAVLGTLLQEYGLLQRRLENVEN
547	SPI2B_HUMAN	KKQRGRPSSQPRRNIVGCRISHGWKEGDEPITQWKGTVLDQVPIN PSLYLVKYDGIDCVYGLELHRDERVLSLKILSDRV
548	LRP1_HUMAN	WTCDLDDDCGDRSDESASCAYPTCFPLTQFTCNNGRCININWRCD NDNDCGDNSDEAGCSHSCSSTQFKCNSGRCIPEHW
549	MIXL1_HUMAN	PKGAAAPSASQRRKRTSFSAEQLQLLELVFRRTRYPDIHLRERLA ALTLLPESRIQVWFQNRRAKSRRQSGKSFQPLARP
550	SGT1_HUMAN	KIKYDWYQTESQVVITLMIKNVQKNDVNVEFSEKELSALVKLPSG EDYNLKLELLHPIIPEQSTFKVLSTKIEIKLKKPE
551	LMCD1_HUMAN	DPSKEVEYVCELCKGAAPPDSPVVYSDRAGYNKQWHPTCFVCAKC SEPLVDLIYFWKDGAPWCGRHYCESLRPRCSGCDE
552	CEBPA_HUMAN	GSGAGKAKKSVDKNSNEYRVRRERNNIAVRKSRDKAKQRNVETQQ KVLELTSDNDRLRKRVEQLSRELDTLRGIFRQLPE
553	GATA2_HUMAN	GPASSFTPKQRSKARSCSEGRECVNCGATATPLWRRDGTGHYLCN ACGLYHKMNGQNRPLIKPKRRLSAARRAGTCCANC
554	SOX14_HUMAN	KPSDHIKRPMNAFMVWSRGQRRKMAQENPKMHNSEISKRLGAEWK LLSEAEKRPYIDEAKRLRAQHMKEHPDYKYRPRRK

配列番号	説明	配列
555	WTIP_HUMAN	LYSGFQQTADKCSVCGHLIMEMILQALGKSYHPGCFRCSVCNECL DGVPFTVDVENNIYCVRDYHTVFAPKCASCARPIL
556	PRP19_HUMAN	HPSQDLVFSASPDATIRIWSVPNASCVQVVRAHESAVTGLSLHAT GDYLLSSSDDQYWAFSDIQTGRVLTKVTDETSGCS
557	CBX6_HUMAN	ELSAVGERVFAAESIIKRRIRKGRIEYLVKWKGWAIKYSTWEPEE NILDSRLIAAFEQKERERELYGPKKRGPKPKTFLL
558	NKX11_HUMAN	RTGSDSKSGKPRRARTAFTYEQLVALENKFKATRYLSVCERLNLA LSLSLTETQVKIWFQNRRTKWKKQNPGADTSAPTG
559	RBBP4_HUMAN	VWDLSKIGEEQSPEDAEDGPPELLFIHGGHTAKISDFSWNPNEPW VICSVSEDNIMQVWQMAENIYNDEDPEGSVDPEGQ
560	DMRT2_HUMAN	ERCTPAGGGAEPRKLSRTPKCARCRNHGVVSCLKGHKRFCRWRDC QCANCLLVVERQRVMAAQVALRRQQATEDKKGLSG
561	SMCA2_HUMAN	SQPGALIPGDPQAMSQPNRGPSPFSPVQLHQLRAQILAYKMLARG QPLPETLQLAVQGKRTLPGLQQQQQQQQQQQQQQQ
562	ZNF10	MDAKSLTAWSRTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTAQQIVYRNVMLE NYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPWLVEREIHQETHPDSETA FEIKSSVSSRSIFKDKQSCDIKMEGMARNDLWYLSLEEVWKCRDQ LDKYQENPERHLRQVAFTQKKVLTQERVSESGKYGGNCLLPAQLV LREYFHKRDSHTKSLKHDLVLNGHQDSCASNSNECGQTFCQNIHL IQFARTHTGDKSYKCPDNDNSLTHGSSLGISKGIHREKPYECKEC GKFFSWRSNLTRHQLIHTGEKPYECKECGKSFSRSSHLIGHQKTH TGEEPYECKECGKSFSWFSHLVTHQRTHTGDKLYTCNQCGKSFVH SSRLIRHQRTHTGEKPYECPECGKSFRQSTHLILHQRTHVRVRPY ECNECGKSYSQRSHLVVHHRIHTGLKPFECKDCGKCFSRSSHLYS HQRTHTGEKPYECHDCGKSFSQSSALIVHQRIHTGEKPYECCQCG KAFIRKNDLIKHQRIHVGEETYKCNQCGIIFSQNSPFIVHQIAHT GEQFLTCNQCGTALVNTSNLIGYQTNHIRENAY
563	EED_HUMAN	MSEREVSTAPAGTDMPAAKKQKLSSDENSNPDLSGDENDDAVSIE SGTNTERPDTPTNTPNAPGRKSWGKGKWKSKKCKYSFKCVNSLKE DHNQPLFGVQFNWHSKEGDPLVFATVGSNRVTLYECHSQGEIRLL QSYVDADADENFYTCAWTYDSNTSHPLLAVAGSRGIIRIINPITM QCIKHYVGHGNAINELKFHPRDPNLLLSVSKDHALRLWNIQTDTL VAIFGGVEGHRDEVLSADYDLLGEKIMSCGMDHSLKLWRINSKRM MNAIKESYDYNPNKTNRPFISQKIHFPDFSTRDIHRNYVDCVRWL GDLILSKSCENAIVCWKPGKMEDDIDKIKPSESNVTILGRFDYSQ CDIWYMRFSMDFWQKMLALGNQVGKLYVWDLEVEDPHKAKCTTLT HHKCGAAIRQTSFSRDSSILIAVCDDASIWRWDRLR
564	RCOR1_HUMAN	MPAMVEKGPEVSGKRRGRNNAAASASAAAASAAASAACASPAATA ASGAAASSASAAAASAAAAPNNGQNKSLAAAAPNGNSSSNSWEEG SSGSSSDEEHGGGGMRVGPQYQAVVPDFDPAKLARRSQERDNLGM LVWSPNQNLSEAKLDEYIAIAKEKHGYNMEQALGMLFWHKHNIEK SLADLPNFTPFPDEWTVEDKVLFEQAFSFHGKTFHRIQQMLPDKS IASLVKFYYSWKKTRTKTSVMDRHARKQKREREESEDELEEANGN NPIDIEVDQNKESKKEVPPTETVPQVKKEKHSTQAKNRAKRKPPK GMFLSQEDVEAVSANATAATTVLRQLDMELVSVKRQIQNIKQTNS ALKEKLDGGIEPYRLPEVIQKCNARWTTEEQLLAVQAIRKYGRDF QAISDVIGNKSVVQVKNFFVNYRRRFNIDEVLQEWEAEHGKEETN GPSNQKPVKSPDNSIKMPEEEDEAPVLDVRYASAS
565	KOX1/ZNF10 KRAB 1	TGRTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTAQQIVYRNVMLENYKNLVSL GYQLTKPDVILRLEKGEEPLEINLWITKFVKD
566	KOX1/ZNF10 KRAB 2	MYPYDVPDYASPKKKRKVGGGASMDAKSLTAWS*RTLVTFKDVFVD FTREEWKLLDTAQQIVYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLE KGEEPWLV*EREIHQETHPDSETAFEIKSSV

配列番号	説明	配列
567	KOX1/ZNF10 KRAB 3	ALSPQHSAVTQGSIIKNKEGMDAKSLTAWSRTLVTFKDVFVDFTR EEWKLLDTAQQIVYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGE EPWLVEREIHQETHPDSETAFEIKSSV
568	KOX1/ZNF10 (aa 11-72)	RTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTAQQIVYRNVMLENYKNLVSLGY QLTKPDVILRLEKGEEP
569	KOX1/ZNF10 (aa 11-108)	RTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTAQQIVYRNVMLENYKNLVSLGY QLTKPDVILRLEKGEEPWLVEREIHQETHPDSETAFEIKSSVSSR SIFKDKQS
570	KOX1/ZNF10 バリアント	RTLVTFKDVAVDFTQEEWQQLDPAQKIVYRDVMLENYSNLVSVGY QLTKPDVILRLEQKGEEPWLVEEEIHQETHPDSETAFEIKSSVSS RSIFKDKQS
571	KOX1 KRAB-ZIM3 キメラ	RTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTAQQIVYRNVMLENYKNLVSLGY QLTKPDVILRLEKGEEPWLEEEEVLGSGRAEKNGDIGGQIWKPKD VKESL
572	ZIM3-KOX1 KRAB キメラ	MNNSQGRVTFEDVTVNFTQGEWQRLNPEQRNLYRDVMLENYSNLV SVGQGETTKPDVILRLEQGKEPWLVEREIHQETHPDSETAFEIKS SVSSRSIFKDKQS
573	ヒト DNMT1	MPARTAPARVPTLAVPAISLPDDVRRRLKDLERDSLTEKECVKEK LNLLHEFLQTEIKNQLCDLETKLRKEELSEEGYLAKVKSLLNKDL SLENGAHAYNREVNGRLENGNQARSEARRVGMADANSPPKPLSKP RTPRRSKSDGEAKPEPSPSPRITRKSTRQTTITSHFAKGPAKRKP QEESERAKSDESIKEEDKDQDEKRRRVTSRERVARPLPAEEPERA KSGTRTEKEEERDEKEEKRLRSQTKEPTPKQKLKEEPDREARAGV QADEDEDGDEKDEKKHRSQPKDLAAKRRPEEKEPEKVNPQISDEK DEDEKEEKRRKTTPKEPTEKKMARAKTVMNSKTHPPKCIQCGQYL DDPLKYGQHPPDAVDEPQMLTNEKLSIFDANESGFESYEALPQHK LTCFSVYCKHGHLCPIDTGLIEKNIELFFSGSAKPIYDDDPSLEG GVNGKNLGPINEWWITGFDGGEKALIGFSTSFAEYILMDPSPEYA PIFGLMQEKIYISKIVVEFLQSNSDSTYEDLINKIETTVPPSGLN LNRFTEDSLLRHAQFVVEQVESYDEAGDSDEQPIFLTPCMRDLIK LAGVTLGQRRAQARRQTIRHSTREKDRGPTKATTTKLVYQIFDTF FAEQIEKDDREDKENAFKRRRCGVCEVCQQPECGKCKACKDMVKF GGSGRSKQACQERRCPNMAMKEADDDEEVDDNIPEMPSPKKMHQG KKKKQNKNRISWVGEAVKTDGKKSYYKKVCIDAETLEVGDCVSVI PDDSSKPLYLARVTALWEDSSNGQMFHAHWFCAGTDTVLGATSDP LELFLVDECEDMQLSYIHSKVKVIYKAPSENWAMEGGMDPESLLE GDDGKTYFYQLWYDQDYARFESPPKTQPTEDNKFKFCVSCARLAE MRQKEIPRVLEQLEDLDSRVLYYSATKNGILYRVGDGVYLPPEAF TFNIKLSSPVKRPRKEPVDEDLYPEHYRKYSDYIKGSNLDAPEPY RIGRIKEIFCPKKSNGRPNETDIKIRVNKFYRPENTHKSTPASYH ADINLLYWSDEEAVVDFKAVQGRCTVEYGEDLPECVQVYSMGGPN RFYFLEAYNAKSKSFEDPPNHARSPGNKGKGKGKGKGKPKSQACE PSEPEIEIKLPKLRTLDVFSGCGGLSEGFHQAGISDTLWAIEMWD PAAQAFRLNNPGSTVFTEDCNILLKLVMAGETTNSRGQRLPQKGD VEMLCGGPPCQGFSGMNRFNSRTYSKFKNSLVVSFLSYCDYYRPR FFLLENVRNFVSFKRSMVLKLTLRCLVRMGYQCTFGVLQAGQYGV AQTRRRAIILAAAPGEKLPLFPEPLHVFAPRACQLSVVVDDKKFV SNITRLSSGPFRTITVRDTMSDLPEVRNGASALEISYNGEPQSWF QRQLRGAQYQPILRDHICKDMSALVAARMRHIPLAPGSDWRDLPN IEVRLSDGTMARKLRYTHHDRKNGRSSSGALRGVCSCVEAGKACD PAARQFNTLIPWCLPHTGNRHNHWAGLYGRLEWDGFFSTTVTNPE PMGKQGRVLHPEQHRVVSVRECARSQGFPDTYRLFGNILDKHRQV GNAVPPPLAKAIGLEIKLCMLAKARESASAKIKEEEAAKD

配列番号	説明	配列
574	ヒト DNMT3A	MPAMPSSGPGDTSSSAAEREEDRKDGEEQEEPRGKEERQEPSTTA RKVGRPGRKRKHPPVESGDTPKDPAVISKSPSMAQDSGASELLPN GDLEKRSEPQPEEGSPAGGQKGGAPAEGEGAAETLPEASRAVENG CCTPKEGRGAPAEAGKEQKETNIESMKMEGSRGRLRGGLGWESSL RQRPMPRLTFQAGDPYYISKRKRDEWLARWKREAEKKAKVIAGMN AVEENQGPGESQKVEEASPPAVQQPTDPASPTVATTPEPVGSDAG DKNATKAGDDEPEYEDGRGFGIGELVWGKLRGFSWWPGRIVSWWM TGRSRAAEGTRWVMWFGDGKFSVVCVEKLMPLSSFCSAFHQATYN KQPMYRKAIYEVLQVASSRAGKLFPVCHDSDESDTAKAVEVQNKP MIEWALGGFQPSGPKGLEPPEEEKNPYKEVYTDMWVEPEAAAYAP PPPAKKPRKSTAEKPKVKEIIDERTRERLVYEVRQKCRNIEDICI SCGSLNVTLEHPLFVGGMCQNCKNCFLECAYQYDDDGYQSYCTIC CGGREVLMCGNNNCCRCFCVECVDLLVGPGAAQAAIKEDPWNCYM CGHKGTYGLLRRREDWPSRLQMFFANNHDQEFDPPKVYPPVPAEK RKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLGIQVDRYIASEVCEDSITVGMV RHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIVNPAR KGLYEGTGRLFFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSD KRDISRFLESNPVMIDAKEVSAAHRARYFWGNLPGMNRPLASTVN DKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSIKQGKDQHFPVFMNEK EDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRH LFAPLKEYFACV
575	ヒト DNMT3A 触媒ドメイン	NHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLGIQ VDRYIASEVCEDSITVGMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPF DLVIGGSPCNDLSIVNPARKGLYEGTGRLFFEFYRLLHDARPKEG DDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPVMIDAKEVSAAHRA RYFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTR SNSIKQGKDQHFPVFMNEKEDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMS RLARQRLLGRSWSVPVIRHLFAPLKEYFACV
576	ヒト DNMT3B	MKGDTRHLNGEEDAGGREDSILVNGACSDQSSDSPPILEAIRTPE IRGRRSSSRLSKREVSSLLSYTQDLTGDGDGEDGDGSDTPVMPKL FRETRTRSESPAVRTRNNNSVSSRERHRPSPRSTRGRQGRNHVDE SPVEFPATRSLRRRATASAGTPWPSPPSSYLTIDLTDDTEDTHGT PQSSSTPYARLAQDSQQGGMESPQVEADSGDGDSSEYQDGKEFGI GDLVWGKIKGFSWWPAMVVSWKATSKRQAMSGMRWVQWFGDGKFS EVSADKLVALGLFSQHFNLATFNKLVSYRKAMYHALEKARVRAGK TFPSSPGDSLEDQLKPMLEWAHGGFKPTGIEGLKPNNTQPVVNKS KVRRAGSRKLESRKYENKTRRRTADDSATSDYCPAPKRLKTNCYN NGKDRGDEDQSREQMASDVANNKSSLEDGCLSCGRKNPVSFHPLF EGGLCQTCRDRFLELFYMYDDDGYQSYCTVCCEGRELLLCSNTSC CRCFCVECLEVLVGTGTAAEAKLQEPWSCYMCLPQRCHGVLRRRK DWNVRLQAFFTSDTGLEYEAPKLYPAIPAARRRPIRVLSLFDGIA TGYLVLKELGIKVGKYVASEVCEESIAVGTVKHEGNIKYVNDVRN ITKKNIEEWGPFDLVIGGSPCNDLSNVNPARKGLYEGTGRLFFEF YHLLNYSRPKEGDDRPFFWMFENVVAMKVGDKRDISRFLECNPVM IDAIKVSAAHRARYFWGNLPGMNRPVIASKNDKLELQDCLEYNRI AKLKKVQTITTKSNSIKQGKNQLFPVVMNGKEDVLWCTELERIFG FPVHYTDVSNMGRGARQKLLGRSWSVPVIRHLFAPLKDYFACE
577	マウス DNMT3C	MRGGSRHLSNEEDVSGCEDCIIISGTCSDQSSDPKTVPLTQVLEA VCTVENRGCRTSSQPSKRKASSLISYVQDLTGDGDEDRDGEVGGS SGSGTPVMPQLFCETRIPSKTPAPLSWQANTSASTPWLSPASPYP IIDLTDEDVIPQSISTPSVDWSQDSHQEGMDTTQVDAESRDGGNI EYQVSADKLLLSQSCILAAFYKLVPYRESIYRTLEKARVRAGKAC PSSPGESLEDQLKPMLEWAHGGFKPTGIEGLKPNKKQPENKSRRR TTNDPAASESSPPKRLKTNSYGGKDRGEDEESREQMASDVTNNKG

配列番号	説明	配列
		NLEDHCLSCGRKDPVSFHPLFEGGLCQSCRDRFLELFYMYDEDGY QSYCTVCCEGRELLLCSNTSCCRCFCVECLEVLVGAGTAEDVKLQ EPWSCYMCLPQRCHGVLRRRKDWNMRLQDFFTTDPDLEEFEPPKL YPAIPAAKRRPIRVLSLFDGIATGYLVLKELGIKVEKYIASEVCA ESIAVGTVKHEGQIKYVDDIRNITKEHIDEWGPFDLVIGGSPCND LSCVNPVRKGLFEGTGRLFFEFYRLLNYSCPEEEDDRPFFWMFEN VVAMEVGDKRDISRFLECNPVMIDAIKVSAAHRARYFWGNLPGMN RPVMASKNDKLELQDCLEFSRTAKLKKVQTITTKSNSIRQGKNQL FPVVMNGKDDVLWCTELERIFGFPEHYTDVSNMGRGARQKLLGRS WSVPVIRHLFAPLKDHFACE
578	ヒト DNMT3L	MAAIPALDPEAEPSMDVILVGSSELSSSVSPGTGRDLIAYEVKAN QRNIEDICICCGSLQVHTQHPLFEGGICAPCKDKFLDALFLYDDD GYQSYCSICCSGETLLICGNPDCTRCYCFECVDSLVGPGTSGKVH AMSNWVCYLCLPSSRSGLLQRRRKWRSQLKAFYDRESENPLEMFE TVPVWRRQPVRVLSLFEDIKKELTSLGFLESGSDPGQLKHVVDVT DTVRKDVEEWGPFDLVYGATPPLGHTCDRPPSWYLFQFHRLLQYA RPKPGSPRPFFWMFVDNLVLNKEDLDVASRFLEMEPVTIPDVHGG SLQNAVRVWSNIPAIRSSRHWALVSEEELSLLAQNKQSSKLAAKW PTKLVKNCFLPLREYFKYFSTELTSSL
579	ヒト DNMT3L 触媒ドメイン	NPLEMFETVPVWRRQPVRVLSLFEDIKKELTSLGFLESGSDPGQL KHVVDVTDTVRKDVEEWGPFDLVYGATPPLGHTCDRPPSWYLFQF HRLLQYARPKPGSPRPFFWMFVDNLVLNKEDLDVASRFLEMEPVT IPDVHGGSLQNAVRVWSNIPAIRSRHWALVSEEELSLLAQNKQSS KLAAKWPTKLVKNCFLPLREYFKYFSTELTSSL
580	マウス DNMT3L	MGSRETPSSCSKTLETLDLETSDSSSPDADSPLEEQWLKSSPALK EDSVDVVLEDCKEPLSPSSPPTGREMIRYEVKVNRRSIEDICLCC GTLQVYTRHPLFEGGLCAPCKDKFLESLFLYDDDGHQSYCTICCS GGTLFICESPDCTRCYCFECVDILVGPGTSERINAMACWVCFLCL PFSRSGLLQRRKRWRHQLKAFHDQEGAGPMEIYKTVSAWKRQPVR VLSLFRNIDKVLKSLGFLESGSGSGGGTLKYVEDVTNVVRRDVEK WGPFDLVYGSTQPLGSSCDRCPGWYMFQFHRILQYALPRQESQRP FFWIFMDNLLLTEDDQETTTRFLQTEAVTLQDVRGRDYQNAMRVW SNIPGLKSKHAPLTPKEEEYLQAQVRSRSKLDAPKVDLLVKNCLL PLREYFKYFSQNSLPL
581	マウス DNMT3L 触媒ドメイン	GPMEIYKTVSAWKRQPVRVLSLFRNIDKVLKSLGFLESGSGSGGG TLKYVEDVTNVVRRDVEKWGPFDLVYGSTQPLGSSCDRCPGWYMF QFHRILQYALPRQESQRPFFWIFMDNLLLTEDDQETTTRFLQTEA VTLQDVRGRDYQNAMRVWSNIPGLKSKHAPLTPKEEEYLQAQVRS RSKLDAPKVDLLVKNCLLPLREYFKYFSQNSLPL
582	*ジャイアントパンダ*DNMT3L	MALSPTGTLSVETLDRSDPDPLDEGPWQATCEILLEPDAEHSTDV ILVGSSELSAPASPGPRRDLLAYEVKVNQRDIEDVCICCGSLRVH TQHPLFEGGMCAPCKDKFLDCLFLYDDDGYQSYCSICCAGETLLI CENPDCTRPSLMMKLRLFRECACLIFPSEGMLLQTVWFWKMTVVW QPGLRHLPQENPLETYKTVPVWKREPVRVLSLFGDIRRELMSLGF LESGSAPGRLKHLDDVTDVVRKDVEGWGPFDLVYGSTPPIGHACD HPPVWYLLQFHRILQYARPRPGSQQPFFWMFVDNLVLSQDDQTAA TRFLEADPVTIQDVCGRAVRNTVHVWSNIPAVRSRHSALALCEEL SLLAQDRQRTKPPAQGPAQLVKNCFLPLREYFKYFSTELTSSL
583	*ジャイアントパンダ*DNMT3L 触媒ドメイン	NPLETYKTVPVWKREPVRVLSLFGDIRRELMSLGFLESGSAPGRL KHLDDVTDVVRKDVEGWGPFDLVYGSTPPIGHACDHPPVWYLLQF HRILQYARPRPGSQQPFFWMFVDNLVLSQDDQTAATRFLEADPVT IQDVCGRAVRNTVHVWSNIPAVRSRHSALALCEELSLLAQDRQRT KPPAQGPAQLVKNCFLPLREYFKYFSTELTSSL

配列番号	説明	配列
584	*フィリピンメガネザル* DNMT3L	MALSCRRTLPLESLHSSNSDLASQLDKEQWRPPCETHGIPVAAAP VLDLEAECSLDVILVGSSELSTSSSPRLGRDHIAYEVKVNQRNIE DICLCCGSFLVHTQHPLFEGGMCAPCKDKFLDTLFLYDEDGYQSY CSICCSGETLLICENPDCTRCYCFECLDTLVSPGTSEKVHAMSNW VCFLCLPFTRSGLLQRRRKWRGQLKAFYDRESESSLEMYKTVPVW KREPVRVLSLFGDIKKELMSLGFVETGSDPGRLRHLDDTTNIVRR NVEEWGPFHLLYGATPPLGHTCDRPPGWYLFQFHRLLQYARPQPG SPQPFFWMFVDNVMLTREDRAIASRFLETEPVTIPDIHGRALQNA VCVWSNIPAVRSKHSALVSEEELSLLAQDRQRAKLPTQGPTKLVK NCFLPLREYFKYFSTELTSFL
585	*フィリピンメガネザル* DNMT3L 触媒ドメイン	SSLEMYKTVPVWKREPVRVLSLFGDIKKELMSLGFVETGSDPGRL RHLDDTTNIVRRNVEEWGPFHLLYGATPPLGHTCDRPPGWYLFQF HRLLQYARPQPGSPQPFFWMFVDNVMLTREDRAIASRFLETEPVT IPDIHGRALQNAVCVWSNIPAVRSKHSALVSEEELSLLAQDRQRA KLPTQGPTKLVKNCFLPLREYFKYFSTELTSFL
586	*スナネズミ* DNMT3L	MGSQETPSTRAKTPGTWNLESTDSSSPESLGHLEEQWANSSPDLK DEHSKDVEPEDSKELISSASPPSGREIIRYEISVNQRNIEDICLC CGTLQVYKQHPLFEGGICAPCKDKFLETFFLYDEDGHQSYCSICC SGGTLFICESPDCTRCYCFECVDILVGPGTSERINAMPCWVCFLC LPFTRSGLLQRRRKWRHQLKAFFDEGGASPLEMYKTVSAWKRKPM RVLSLFKNIDKELKNLGFLESGSGSEEERLKYLEDVTNVVRRDVE KWGPFDLVYGSTRPRGSSCDHCPAWYMFQFHRILQYARPPSGSEQ PFFWVFVDNLLMTEDDQITADRFLQMKAVTLQDVRGRVLQNAVRV WSNIPGVKSKHMALTEKEEQSLEAQAGTRTKLSAQKVDPLVKNCL LPLREYFKFFSQNSLPLDK
587	*スナネズミ* DNMT3L 触媒ドメイン	SPLEMYKTVSAWKRKPMRVLSLFKNIDKELKNLGFLESGSGSEEE RLKYLEDVTNVVRRDVEKWGPFDLVYGSTRPRGSSCDHCPAWYMF QFHRILQYARPPSGSEQPFFWVFVDNLLMTEDDQITADRFLQMKA VTLQDVRGRVLQNAVRVWSNIPGVKSKHMALTEKEEQSLEAQAGT RTKLSAQKVDPLVKNCLLPLREYFKFFSQNSLPLDK
588	*オクトーナ・プリンセプス* DNMT3L	MALPSPETLDSLDRVPASHPDEQHWTVCDNSDPILEVEAEGSMDV ILVDDSPAPSGRDRIELEVKVNQRSIEDLCLCCGSSQVHRQHPLF QGGLCAPCKDKFLEALFLYDEDGYQSYCSICGLGDTLLVCESPDC TRGYCFACVDGLVGAGSSGHMHTVSPWVCFLCVPGSRHGLLQRRR RWRTQLKVFHEQEAAQPLEIYETVPACRRKPLRVLSLFEHIEKEL ASLGFLETGSSPGRIRHLDDVTDVVRRDVEQWGPFDLVYGSTPPL GHASPRSPGWYLFQFHRMLQYTQPTASTQRPFFWMFVDNLLLTRD DLVTATRFLEVEPATLQDVRGRVLQGAMRVWSNIPAVNSRHTELA PEAETALLAQSCRRAKASGEGLARLLKSCFLPLREYFKYFPQSPL PLRK
589	*オクトーナ・プリンセプス* DNMT3L 触媒ドメイン	QPLEIYETVPACRRKPLRVLSLFEHIEKELASLGFLETGSSPGRI RHLDDVTDVVRRDVEQWGPFDLVYGSTPPLGHASPRSPGWYLFQF HRMLQYTQPTASTQRPFFWMFVDNLLLTRDDLVTATRFLEVEPAT LQDVRGRVLQGAMRVWSNIPAVNSRHTELAPEAETALLAQSCRRA KASGEGLARLLKSCFLPLREYFKYFPQSPLPLRK
590	*ネオサイウルス・キャロライネンシス* DNMT3L	MGGPRPAAVEESPHEIYKTVPAWKREPMRVLSLFGDIGKELTSLG FLETGSEAGRLKHLEDVTDTVRRDVEEWGPFDLVYGSTPALGHSC DRSPGWYLFQFHRLLQYARPRLGSPKPFFWMFVDNLLLTKDDQAI ASRFLEMEPVTLQDVHGRVLQNAVRVWTNVPAVKSRHSALASEEE LLLVQDGQRGRLPAQGPAALVKHCFLPLREYFKYFSQNTLPLYK
591	*ネオサイウルス・キャロライネンシス*	SPHEIYKTVPAWKREPMRVLSLFGDIGKELTSLGFLETGSEAGRL KHLEDVTDTVRRDVEEWGPFDLVYGSTPALGHSCDRSPGWYLFQF HRLLQYARPRLGSPKPFFWMFVDNLLLTKDDQAIASRFLEMEPVT

配列番号	説明	配列
	DNMT3L 触媒ドメイン	LQDVHGRVLQNAVRVWTNVPAVKSRHSALASEEELLLVQDGQRGR LPAQGPAALVKHCFLPLREYFKYFSQNTLPLYK
592	*アメリカバイソン*DNMT3L	MARSSPGTLNLEIMDGSDPDPALPPDREQWPPPCEILLDPEPEHS LDIILVGSSELSSPPSPGPRRDFIAYEVKVNQRDIEDVCICCGSL QLHTQHPLFEGGMCAPCKDKFLECLFLYDDDGYQSYCSICCAGET LLICENPDCTRCYCFECVDTLVGPGTSGKVHAMSNWVCFLCLPFP RSGLLQRRRKWRTWLKAFYDREAESPLVMYKTVPVWKREPIRVLS LFGDIKKELTSLGFLEDGSKPGRLKHLDDVTNIVRRDIDEWGPFD LTYGSTPTLGHTCDHPPGWYVYQFHRILQYARPLPGSPQPFFWMF VDNLVLTEEDLDVATRFLETDPVTIQDVRGRTVQNAVHVWSNIPA VKSRHSALVSQEELSLLAQDRQRVKSPVQGPATLVKNCFLPLREY FKYFSTELTSSL
593	*アメリカバイソン*DNMT3L 触媒ドメイン	SPLVMYKTVPVWKREPIRVLSLFGDIKKELTSLGFLEDGSKPGRL KHLDDVTNIVRRDIDEWGPFDLTYGSTPTLGHTCDHPPGWYVYQF HRILQYARPLPGSPQPFFWMFVDNLVLTEEDLDVATRFLETDPVT IQDVRGRTVQNAVHVWSNIPAVKSRHSALVSQEELSLLAQDRQRV KSPVQGPATLVKNCFLPLREYFKYFSTELTSSL
594	*モウコノウマ*DNMT3L	MALSSPGTLSLETLDSWDPDVAGQLDEERWQPSSEIVGRPMAAAP VLDLEEEPSMDIILVDSSELSSPPSPGPSRDMCICCGSFQVHTQH PLFEGGMCAACKDKFLSCLFLYDDDGNQSYCSICCSGETLLICEN PDCTRCYCFECVDTLVSPRTSEKVQAMSNWVCFLCLPFPRSGLLQ RRRKWRGWLKAFYDQEAVRSRSAWGRRMRSGPHLVGFLWLLVAKC PSALESPLEMYKTVPVWKREPVRVLSLFGDIKKELTTLGFLENGS DPGRLKHLDDVTNTVRRDVEEWGPFDLVYGSTPPLGHACDHPPGW YLFQFHRVLQYARPRPGSPQAFFWMFVDNLVLTEDDRAVATRFLE TDPVTIQDVCGRAVRNAVHVWSNIPAVKSRHSALFSQEESFLRAQ DRQRAKPPARGPAKLVKNCFLPLREYFKYFSTEFTSSL
595	*モウコノウマ*DNMT3L 触媒ドメイン	SPLEMYKTVPVWKREPVRVLSLFGDIKKELTTLGFLENGSDPGRL KHLDDVTNTVRRDVEEWGPFDLVYGSTPPLGHACDHPPGWYLFQF HRVLQYARPRPGSPQAFFWMFVDNLVLTEDDRAVATRFLETDPVT IQDVCGRAVRNAVHVWSNIPAVKSRHSALFSQEESFLRAQDRQRA KPPARGPAKLVKNCFLPLREYFKYFSTEFTSSL
596	*オキナワハツカネズミ*DNMT3L	MGSRETPSSFSKTLETLDLETSDSSSPDADSPLEEQWLKSSPALK EDNVDMVLEDCKEPLSPSSPPTGREMIRYEVKVNRRSIEDICLCC GTLQVYTQHPLFEGGICAPCKDKFLESLFLYDDDGHQSYCTICCS GGTLFICESPDCTRCYCFECVDILVGPGTSERINAMACWVCFLCL PFSRSGLLQRRKRWRHQLKAFHDQEGAGPMEIYKTVSTWKRQPVR VLSLFGNIDKVLKSLGFLESGSGSGGGTLKYVEDVTNVVRRDVEK WGPFDLVYGSTQPLGSSCDRCPGWYMFQFHRILQYALPRQESQRP FFWIFMDNLLMTEDDQETTARFLQTEAVTLQDVRGRDYQNVMRVW SNIPGLKSKHVPLTPKEEEYLQAQVRTRSKLDAQKVDLLVKNCLL PLREYFKYFS
597	*オキナワハツカネズミ*DNMT3L 触媒ドメイン	GPMEIYKTVSTWKRQPVRVLSLFGNIDKVLKSLGFLESGSGSGGG TLKYVEDVTNVVRRDVEKWGPFDLVYGSTQPLGSSCDRCPGWYMF QFHRILQYALPRQESQRPFFWIFMDNLLMTEDDQETTARFLQTEA VTLQDVRGRDYQNVMRVWSNIPGLKSKHVPLTPKEEEYLQAQVRT RSKLDAQKVDLLVKNCLLPLREYFKYFS
598	*チンパンジー*DNMT3L	MAAIPALDPEAEPSMDVILVGSSELSSSISPRTGRDLIAYEVKAN QRNIEDICICCGSLQVHTQHPLFEGGICAPCKDKSLDALFLYDDD GYQSYCSICCSGETLLICGNPDCTRCYCFECVDSLVGPGTSGKVH AMSNWVCYLCLPSSRSGLLQRRRKWRSQLKAFYDRESENPLEMFE TVPVWRRQPVRVLSLFEDIKKELTSLGFLESGSDPGQLKHVVDVT DTVRKDVEEWGPFDLVYGATPPLGHTCDRPPSWYLFQFHRLLQYA RPKPGSPRPFFWMFVDNLVLNKEDLDVASRFLEMEPVTIPDVHGG

配列番号	説明	配列
		SLQNAVRVWSNIPAIRSSRHWALVSEEELSLLAQNKQSSKLAAKW PTKLVKNCFLPLREYFKYFSTELTSSL
599	チンパンジー DNMT3L 触媒ドメイン	NPLEMFETVPVWRRQPVRVLSLFEDIKKELTSLGFLESGSDPGQL KHVVDVTDTVRKDVEEWGPFDLVYGATPPLGHTCDRPPSWYLFQF HRLLQYARPKPGSPRPFFWMFVDNLVLNKEDLDVASRFLEMEPVT IPDVHGGSLQNAVRVWSNIPAIRSSRHWALVSEEELSLLAQNKQS SKLAAKWPTKLVKNCFLPLREYFKYFSTELTSSL
600	ヒト TRDMT1 (DNMT2)	MEPLRVLELYSGVGGMHHALRESCIPAQVVAAIDVNTVANEVYKY NFPHTQLLAKTIEGITLEEFDRLSFDMILMSPPCQPFTRIGRQGD MTDSRTNSFLHILDILPRLQKLPKYILLENVKGFEVSSTRDLLIQ TIENCGFQYQEFLLSPTSLGIPNSRLRYFLIAKLQSEPLPFQAPG QVLMEFPKIESVHPQKYAMDVENKIQEKNVEPNISFDGSIQCSGK DAILFKLETAEEIHRKNQQDSDLSVKMLKDFLEDDTDVNQYLLPP KSLLRYALLLDIVQPTCRRSVCFTKGYGSYIEGTGSVLQTAEDVQ VENIYKSLTNLSQEEQITKLLILKLRYFTPKEIANLLGFPPEFGF PEKITVKQRYRLLGNSLNVHVVAKLIKILYE
601	*M.*バクテリウムメチルトランスフェラーゼ	MAEWYIPAIVSYQAIHNGFTLNKINHKIELQTMIDYLESKTLSMN SKEPVKRGFWYKKHLDEIRIVYTAVKMSEQEGNIFDVRTLFERGL SDIDLLTYSFPCQDLSQQGKQKGMGRDSQTRSGLLWEIEKALDTS KKEDLPKYLLMENVVALTHKVNAEELDEWMMKLESLGYKNDLRIL NAGDFGSSQARRRTFMISTLNEKVELPVGNKKPKSMNKILNDEPT RKDFLPALDKFDLTEYKWTKSNINKAKLINYSTFNSEAYVYDSNF TGPTLTASGANSRIKFEYNGKIRKIGAEEAYAYMGFKKSDYIKVN KLNYLNETKMIYTCGNSISVEVLRSIMTNINNNFKENK
602	*M.*マリヌムメチルトランスフェラーゼ	MLFLIGTFKYVLIYITKVIRIFEAFAGIGAQRKALRNIKSNYEVS GMAEWYIPAIVSYQAIHNGFTLSRVDKKTKLTEMIKYLESKTLSM DSKEPVRTGYWFKKHKDMVRIVYSAVKLSEAEGNIFDVRTLHERK LEDIDLLTYSFPCQDLSQQGKQRGMKKDSGTRSGLLWEIEKALEA TPKDKLPKYLLMENVVALTHKTNKKDLDNWKRKLRSLGYYNDINV LNAGDFGSSQARRRAFMISTLDSKVTLPLGDKKPQAISKILNKET RSQDFMPALDEYEKTDFKRTLSNIKKCKLIDYTSFNSEAYVYDPK YTGPTLTASGANSRIKFTHQGKMRKINAEEAYRYMGFSTNDYKKV NNLNFLSETKMIYTCGNSISVEVLEEIMLKIIREDNNG
603	*S.*チネンセメチルトランスフェラーゼ	MKKIRLFEAFAGIGSQRRALKSVVGNNFEIAGLAEWYVPAIVMYQ IINNDFSKKNVLDNVPRDEVIDYLNSKCLSWDSKKPVSKNFWNRK SQDILNVIYSAVKKSEEEGNIFDVRTLHERTLESIDILTYSFPCQ DLSQQGIQKGMKKNSGTRSGLLWEIEKAIDNTPKNNLPKILLMEN VPALLNKTNELELKEWLIKLENMGYKNSIGILNAADFGSPQARRR VFMISSRNKKIELPVGKSKPGKLNDILEKNVEDKFIMTNLEKYDF SEFSLTKSNIKKCSLINYTKFNSEAYVYDPDFTGPTLTASGANSR IKIYDKGFIRRMSPLESFRYMGFDDEDYKKIDEFEFLTDTQKIFV CGNSISIEVLKAIFERIDSNE
604	*M.*ペネトランス*M MpeI*	MNSNKDKIKVIKVFEAFAGIGSQFKALKNIARSKNWEIQHSGMVE WFVDAIVSYVAIHSKNFNPKIEQLDKDILSISNDSKMPISEYGIK KINNTIKASYLNYAKKHFNNLFDIKKVNKDNFPKNIDIFTYSFPC QDLSVQGLQKGIDKELNTRSGLLWEIERILEEIKNSFSKEEMPKY LLMENVKNLLSHKNKKNYNTWLKQLEKFGYKSKTYLLNSKNFDNC QNRERVFCLSIRDDYLEKTGFKFKELEKVKNPPKKIKDILVDSSN YKYLNLNKYETTTFRETKSNIISRSLKNYTTFNSENYVYNINGIG PTLTASGANSRIKIETQQGVRYLTPLECFKYMQFDVNDFKKVQST NLISENKMIYIAGNSIPVKILEAIFNTLEFVNNEE
605	*S.*モンビエ*M SssI*	MSKVENKTKKLRVFEAFAGIGAQRKALEKVRKDEYEIVGLAEWYV PAIVMYQAIHNNFHTKLEYKSVSREEMIDYLENKTLSWNSKNPVS NGYWKRKKDDELKIIYNAIKLSEKEGNIFDIRDLYKRTLKNIDLL

配列番号	説明	配列
		TYSFPCQDLSQQGIQKGMKRGSGTRSGLLWEIERALDSTEKNDLP KYLLMENVGALLHKKNEEELNQWKQKLESLGYQNSIEVLNAADFG SSQARRRVFMISTLNEFVELPKGDKKPKSIKKVLNKIVSEKDILN NLLKYNLTEFKKTKSNINKASLIGYSKFNSEGYVYDPEFTGPTLT ASGANSRIKIKDGSNIRKMNSDETFLYIGFDSQDGKRVNEIEFLT ENQKIFVCGNSISVEVLEAIIDKIGG
606	*H.パラインフルエンザM HpaII*	MKDVLDDNLLEEPAAQYSLFEPESNPNLREKFTFIDLFAGIGGFR IAMQNLGGKCIFSSEWDEQAQKTYEANFGDLPYGDITLEETKAFI PEKFDILCAGFPCQAFSIAGKRGGFEDTRGTLFFDVAEIIRRHQP KAFFLENVKGLKNHDKGRTLKTILNVLREDLGYFVPEPAIVNAKN FGVPQNRERIYIVGFHKSTGVNSFSYPEPLDKIVTFADIREEKTV PTKYYLSTQYIDTLRKHKERHESKGNGFGYEIIPDDGIANAIVVG GMGRERNLVIDHRITDFTPTTNIKGEVNREGIRKMTPREWARLQG FPDSYVIPVSDASAYKQFGNSVAVPAIQATGKKILEKLGNLYD
607	*A.ルテウスM AluI*	MSKANAKYSFVDLFAGIGGFHAALAATGGVCEYAVEIDREAAAVY ERNWNKPALGDITDDANDEGVTLRGYDGPIDVLTGGFPCQPFSKS GAQHGMAETRGTLFWNIARIIEEREPTVLILENVRNLVGPRHRHE WLTIIETLRFFGYEVSGAPAIFSPHLLPAWMGGTPQVRERVFITA TLVPERMRDERIPRTETGEIDAEAIGPKPVATMNDRFPIKKGGTE LFHPGDRKSGWNLLTSGIIREGDPEPSNVDLRLTETETLWIDAWD DLESTIRRATGRPLEGFPYWADSWTDFRELSRLVVIRGFQAPERE VVGDRKRYVARTDMPEGFVPASVTRPAIDETLPAWKQSHLRRNYD FFERHFAEVVAWAYRWGVYTDLFPASRRKLEWQAQDAPRLWDTVM HFRPSGIRAKRPTYLPALVAITQTSIVGPLERRLSPRETARLQGL PEWFDFGEQRAAATYKQMGNGVNVGVVRHILREHVRRDRALLKLT PAGQRIINAVLADEPDATVGALGAAE
608	*H. アエギプチウスM HaeIII*	MNLISLFSGAGGLDLGFQKAGFRIICANEYDKSIWKTYESNHSAK LIKGDISKISSDEFPKCDGIIGGPPCQSWSEGGSLRGIDDPRGKL FYEYIRILKQKKPIFFLAENVKGMMAQRHNKAVQEFIQEFDNAGY DVHIILLNANDYGVAQDRKRVFYIGFRKELNINYLPPIPHLIKPT FKDVIWDLKDNPIPALDKNKTNGNKCIYPNHEYFIGSYSTIFMSR NRVRQWNEPAFTVQASGRQCQLHPQAPVMLKVSKNLNKFVEGKEH LYRRLTVRECARVQGFPDDFIFHYESLNDGYKMIGNAVPVNLAYE IAKTIKSALEICKGN
609	*H.ヘモリティカスM HhaI*	MIEIKDKQLTGLRFIDLFAGLGGFRLALESCGAECVYSNEWDKYA QEVYEMNFGEKPEGDITQVNEKTIPDHDILCAGFPCQAFSISGKQ KGFEDSRGTLFFDIARIVREKKPKVVFMENVKNFASHDNGNTLEV VKNTMNELDYSFHAKVLNALDYGIPQKRERIYMICFRNDLNIQNF QFPKPFELNTFVKDLLLPDSEVEHLVIDRKDLVMTNQEIEQTTPK TVRLGIVGKGGQGERIYSTRGIAITLSAYGGGIFAKTGGYLVNGK TRKLHPRECARVMGYPDSYKVHPSTSQAYKQFGNSVVINVLQYIA YNIGSSLNFKPY
610	*モラクセラM MspI*	MKPEILKLIRSKLDLTQKQASEIIEVSDKTWQQWESGKTEMHPAY YSFLQEKLKDKINFEELSAQKTLQKKIFDKYNQNQITKNAEELAE ITHIEERKDAYSSDFKFIDLFSGIGGIRQSFEVNGGKCVFSSEID PFAKFTYYTNFGVVPFGDITKVEATTIPQHDILCAGFPCQPFSHI GKREGFEHPTQGTMFHEIVRIIETKKTPVLFLENVPGLINHDDGN TLKVIIETLEDMGYKVHHTVLDASHFGIPQKRKRFYLVAFLNQNI HFEFPKPPMISKDIGEVLESDVTGYSISEHLQKSYLFKKDDGKPS LIDKNTTGAVKTLVSTYHKIQRLTGTFVKDGETGIRLLTTNECKA IMGFPKDFVIPVSRTQMYRQMGNSVVVPVVTKIAEQISLALKTVN QQSPQENFELELV
611	*アスコボラス* Masc1	MSERRYEAGMTVALHEGSFLKIQRVYIRQYHADNRREHMLVGPLF RRTKYLKALSKKVNEVAIVHESIHVPVQDVIGVRELIITNRPFPE

配列番号	説明	配列
		CRKGDEHTGRLVCRWVYNLDERAKGREYKKQRYIRRITEAEADPE YRVEDRVLRRRWFQEGYIGDEISYKEHGNGDIVDIRSESPLQVLD GWGGDLVDLENGEETSIPGPCRSASSYGRLMKPPLAQAADSNTSR KYTFGDTFCGGGGVSLGARQAGLEVKWAFDMNPNAGANYRRNFPN TDFFLAEAEQFIQLSVGISQHVDILHLSPPCQTFSRAHTIAGKND ENNEASFFAVVNLIKAVRPRLFTVEETDGIMDRQSRQFIDTALMG ITELGYSFRICVLNAIEYGVCQNRKRLIIIGAAPGEELPPFPLPT HQDFFSKDPRRDLLPAVTLDDALSTITPESTDHHLNHVWQPAEWK TPYDAHRPFKNAIRAGGGEYDIYPDGRRKFTVRELACIQGFPDEY EFVGTLTDKRRIIGNAVPPPLSAAIMSTLRQWMTEKDFERME
612	*アラビドプシス* MET1	MVENGAKAAKRKKRPLPEIQEVEDVPRTRRPRRAAACTSFKEKSI RVCEKSATIEVKKQQIVEEEFLALRLTALETDVEDRPTRRLNDFV LFDSDGVPQPLEMLEIHDIFVSGAILPSDVCTDKEKEKGVRCTSF GRVEHWSISGYEDGSPVIWISTELADYDCRKPAASYRKVYDYFYE KARASVAVYKKLSKSSGGDPDIGLEELLAAVVRSMSSGSKYFSSG AAIIDFVISQGDFIYNQLAGLDETAKKHESSYVEIPVLVALREKS SKIDKPLQRERNPSNGVRIKEVSQVAESEALTSDQLVDGTDDDRR YAILLQDEENRKSMQQPRKNSSSGSASNMFYIKINEDEIANDYPL PSYYKTSEEETDELILYDASYEVQSEHLPHRMLHNWALYNSDLRF ISLELLPMKQCDDIDVNIFGSGVVTDDNGSWISLNDPDSGSQSHD PDGMCIFLSQIKEWMIEFGSDDIISISIRTDVAWYRLGKPSKLYA PWWKPVLKTARVGISILTFLRVESRVARLSFADVTKRLSGLQAND KAYISSDPLAVERYLVVHGQIILQLFAVYPDDNVKRCPFVVGLAS KLEDRHHTKWIIKKKKISLKELNLNPRAGMAPVASKRKAMQATTT RLVNRIWGEFYSNYSPEDPLQATAAENGEDEVEEEGGNGEEEVEE EGENGLTEDTVPEPVEVQKPHTPKKIRGSSGKREIKWDGESLGKT SAGEPLYQQALVGGEMVAVGGAVTLEVDDPDEMPAIYFVEYMFES TDHCKMLHGRFLQRGSMTVLGNAANERELFLTNECMTTQLKDIKG VASFEIRSRPWGHQYRKKNITADKLDWARALERKVKDLPTEYYCK SLYSPERGGFFSLPLSDIGRSSGFCTSCKIREDEEKRSTIKLNVS KTGFFINGIEYSVEDFVYVNPDSIGGLKEGSKTSFKSGRNIGLRA YVVCQLLEIVPKESRKADLGSFDVKVRRFYRPEDVSAEKAYASDI QELYFSQDTVVLPPGALEGKCEVRKKSDMPLSREYPISDHIFFCD LFFDTSKGSLKQLPANMKPKFSTIKDDTLLRKKKGKGVESEIESE IVKPVEPPKEIRLATLDIFAGCGGLSHGLKKAGVSDAKWAIEYEE PAGQAFKQNHPESTVFVDNCNVILRAIMEKGGDQDDCVSTTEANE LAAKLTEEQKSTLPLPGQVDFINGGPPCQGFSGMNRFNQSSWSKV QCEMILAFLSFADYFRPRYFLLENVRTFVSFNKGQTFQLTLASLL EMGYQVRFGILEAGAYGVSQSRKRAFIWAAAPEEVLPEWPEPMHV FGVPKLKISLSQGLHYAAVRSTALGAPFRPITVRDTIGDLPSVEN GDSRTNKEYKEVAVSWFQKEIRGNTIALTDHICKAMNELNLIRCK LIPTRPGADWHDLPKRKVTLSDGRVEEMIPFCLPNTAERHNGWKG LYGRLDWQGNFPTSVTDPQPMGKVGMCFHPEQHRILTVRECARSQ GFPDSYEFAGNINHKHRQIGNAVPPPLAFALGRKLKEALHLKKSP QHQP
613	*アスコボラス* Masc2	MELTPELSGVSTDLGGGGSIFAHWRMKEESPAPTEILDDLNVLEW EKTTRDYSKEDLRIADQLFSIEDEHQSLPFETADAEDGTPTEEEE EKELPMRTLDNFVLYDASDLELAALDLIGTELNIHAVGTVGPIYT EGEEDEQEDEDEDVSPPVRTGTQATSASVTQMTVELYIRNIVQYE FCFNDDGTVETWIQTTNAHYKLLQPAKCYTSLYRPVNDCLNVITA IITLAPESTTMSLKDLLKVMDDKAQAVSYEEVERMSEFIVQHLDQ WMETAPKKKSKLIEKSKVYIDLNNLAGIDMVSGVRPPPVRRVTGR SSAPKKRIVRNMNDAVLLHQNETTVTNWIHQLSAGMFGRALNVLG AETADVENLTCDPASAKFVVPQRRLHKRLKWETRGHIPVSEEEYK

配列番号	説明	配列
		HIYQGKKYAKFFEAVRAVDESKLTIKLGDLVYVLDQDPKVTQTQF ATAGREGRKKGAEKEKIQVRFGRVLSIRQPDSNSKDAQNVFIHVQ WLVLGCDTILQEMASRRELFLTDSCDTVFADVIYGVAKLTPLGAK DIPTVEFHESMATMMGENEFFVRFKYNYQDGSFTDLKDVDAEQIG TLQPRVNTHRNPGYCSNCRIKYDNERTGDKWIYENDTEGEPRLFR SSKGWCIYAQEFVYLQPVEKQPGTTFRVGYISEINKSSVIVELLA RVDDDDKSGHISYSDPRHLYFTGTDIKVTFDKIIRKCFVFHDSGD QKAKAPLMYGTLQRDLYYYRYEKRKGKAELVPVREIRSIHEQTLN DWESRTQIERHGAVSGKKLKGLDIFAGCGGLTLGLDLSGAVDTKW DIEFAPSAANTLALNFPDAQVFNQCANVLLSRAIQSEDEGSLDIE YDLQGRVLPDLPKKGEVDFIYGGPPCQGFSGVNRYKKGNDIKNSL VATFLSYVDHYKPRFVLLENVKGLITTKLGNSKNAEGKWEGGISN GVVKFIYRTLISMNYQCRIGLVQSGEYGVPQSRPRVIFLAARMGE RLPDLPEPMHAFEVLDSQYALPHIKRYHTTQNGVAPLPRITIGEA VSDLPKFQYANPGVWPRHDPYSSAKAQPSDKTIEKFSVSKATSFV GYLLQPYHSRPQSEFQRRLRTKLVPSDEPAEKTSLLTTKLVTAHV TRLFNKETTQRIVCVPMWPGADHRSLPKEMRPWCLVDPNSQAEKH RFWPGLFGRLGMEDFFSTALTDVQPCGKQGKVLHPTQRRVYTVRE LARAQGFPDWFAFTDGDADSGLGGVKKWHRNIGNAVPVPLGEQIG RCIGYSVWWKDDMIAQLREDGADEDEEMIDGNDQWVEELNTQMAA DMPGLPLLVTHLLNLCVYRRLYGPNAKEFLPARVYDKKLEGGRRR LVWAML
614	*ニューロスポラ* Dim2	MDSPDRSHGGMFIDVPAETMGFQEDYLDMFASVLSQGLAKEGDYA HHQPLPAGKEECLEPIAVATTITPSPDDPQLQLQLELEQQFQTES GLNGVDPAPAPESEDEADLPDGFSDESPDDDFVVQRSKHITVDLP VSTLINPRSTFQRIDENDNLVPPPQSTPERVAVEDLLKAAKAAGK NKEDYIEFELHDFNFYVNYAYHPQEMRPIQLVATKVLHDKYYFDG VLKYGNTKHYVTGMQVLELPVGNYGASLHSVKGQIWVRSKHNAKK EIYYLLKKPAFEYQRYYQPFLWIADLGKHVVDYCTRMVERKREVT LGCFKSDFIQWASKAHGKSKAFQNWRAQHPSDDFRTSVAANIGYI WKEINGVAGAKRAAGDQLFRELMIVKPGQYFRQEVPPGPVVTEGD RTVAATIVTPYIKECFGHMILGKVLRLAGEDAEKEKEVKLAKRLK IENKNATKADTKDDMKNDTATESLPTPLRSLPVQVLEATPIESDI VSIVSSDLPPSENNPPPLTNGSVKPKAKANPKPKPSTQPLHAAHV KYLSQELVNKIKVGDVISTPRDDSSNTDTKWKPTDTDDHRWFGLV QRVHTAKTKSSGRGLNSKSFDVIWFYRPEDTPCCAMKYKWRNELF LSNHCTCQEGHHARVKGNEVLAVHPVDWFGTPESNKGEFFVRQLY ESEQRRWITLQKDHLTCYHNQPPKPPTAPYKPGDTVLATLSPSDK FSDPYEVVEYFTQGEKETAFVRLRKLLRRRKVDRQDAPANELVYT EDLVDVRAERIVGKCIMRCFRPDERVPSPYDRGGTGNMFFITHRQ DHGRCVPLDTLPPTLRQGFNPLGNLGKPKLRGMDLYCGGGNFGRG LEEGGVVEMRWANDIWDKAIHTYMANTPDPNKTNPFLGSVDDLLR LALEGKFSDNVPRPGEVDFIAAGSPCPGFSLLTQDKKVLNQVKNQ SLVASFASFVDFYRPKYGVLENVSGIVQTFVNRKQDVLSQLFCAL VGMGYQAQLILGDAWAHGAPQSRERVFLYFAAPGLPLPDPPLPSH SHYRVKNRNIGFLCNGESYVQRSFIPTAFKFVSAGEGTADLPKIG DGKPDACVRFPDHRLASGITPYIRAQYACIPTHPYGMNFIKAWNN GNGVMSKSDRDLFPSEGKTRTSDASVGWKRLNPKTLFPTVTTTSN PSDARMGPGLHWDEDRPYTVQEMRRAQGYLDEEVLVGRTTDQWKL VGNSVSRHMALAIGLKFREAWLGTLYDESAVVATATATATTAAAV GVTVPVMEEPGIGTTESSRPSRSPVHTAVDLDDSKSERSRSTTPA TVLSTSSAAGDGSANAAGLEDDDNDDMEMMEVTRKRSSPAVDEEG MRPSKVQKVEVTVASPASRRSSRQASRNPTASPSSKASKATTHEA

配列番号	説明	配列
		PAPEELESDAESYSETYDKEGFDGDYHSGHEDQYSEEDEEEEYAE PETMTVNGMTIVKL
615	*ショウジョウバエ* dDnmt2	MVFRVLELFSGIGGMHYAFNYAQLDGQIVAALDVNTVANAVYAHN YGSNLVKTRNIQSLSVKEVTKLQANMLLMSPPCQPHTRQGLQRDT EDKRSDALTHLCGLIPECQELEYILMENVKGFESSQARNQFIESL ERSGFHWREFILTPTQFNVPNTRYRYYCIARKGADFPFAGGKIWE EMPGAIAQNQGLSQIAEIVEENVSPDFLVPDDVLTKRVLVMDIIH PAQSRSMCFTKGYTHYTEGTGSAYTPLSEDESHRIFELVKEIDTS NQDASKSEKILQQRLDLLHQVRLRYFTPREVARLMSFPENFEFPP ETTNRQKYRLLGNSINVKVVGELIKLLTIK
616	*S.ポンベ* Pmt1	MLSTKRLRVLELYSGIGGMHYALNLANIPADIVCAIDINPQANEI YNLNHGKLAKHMDISTLTAKDFDAFDCKLWTMSPSCQPFTRIGNR KDILDPRSQAFLNILNVLPHVNNLPEYILIENVQGFEESKAAEEC RKVLRNCGYNLIEGILSPNQFNIPNSRSRWYGLARLNFKGEWSID DVFQFSEVAQKEGEVKRIRDYLEIERDWSSYMVLESVLNKWGHQF DIVKPDSSSCCCFTRGYTHLVQGAGSILQMSDHENTHEQFERNRM ALQLRYFTAREVARLMGFPESLEWSKSNVTEKCMYRLLGNSINVK VVSYLISLLLEPLNF
617	*アラビドプシス* DRM1	MVMSHIFLISQIQEVEHGDSDDVNWNTDDDELAIDNFQFSPSPVH ISATSPNSIQNRISDETVASFVEMGFSTQMIARAIEETAGANMEP MMILETLFNYSASTEASSSKSKVINHFIAMGFPEEHVIKAMQEHG DEDVGEITNALLTYAEVDKLRESEDMNININDDDDDNLYSLSSDD EEDELNNSSNEDRILQALIKMGYLREDAAIAIERCGEDASMEEVV DFICAAQMARQFDEIYAEPDKKELMNNNKKRRTYTETPRKPNTDQ LISLPKEMIGFGVPNHPGLMMHRPVPIPDIARGPPFFYYENVAMT PKGVWAKISSHLYDIVPEFVDSKHFCAAARKRGYIHNLPIQNRFQ IQPPQHNTIQEAFPLTKRWWPSWDGRTKLNCLLTCIASSRLTEKI REALERYDGETPLDVQKWVMYECKKWNLVWVGKNKLAPLDADEME KLLGFPRDHTRGGGISTTDRYKSLGNSFQVDTVAYHLSVLKPLFP NGINVLSLFTGIGGGEVALHRLQIKMNVVVSVEISDANRNILRSF WEQTNQKGILREFKDVQKLDDNTIERLMDEYGGFDLVIGGSPCNN LAGGNRHHRVGLGGEHSSLFFDYCRILEAVRRKARHMRR
618	*アラビドプシス* *(Arabadopsis)* DRM2	MVIWNNDDDDFLEIDNFQSSPRSSPIHAMQCRVENLAGVAVTTSS LSSPTETTDLVQMGFSDEVFATLFDMGFPVEMISRAIKETGPNVE TSVIIDTISKYSSDCEAGSSKSKAIDHFLAMGFDEEKVVKAIQEH GEDNMEAIANALLSCPEAKKLPAAVEEEDGIDWSSSDDDTNYTDM LNSDDEKDPNSNENGSKIRSLVKMGFSELEASLAVERCGENVDIA ELTDFLCAAQMAREFSEFYTEHEEQKPRHNIKKRRFESKGEPRSS VDDEPIRLPNPMIGFGVPNEPGLITHRSLPELARGPPFFYYENVA LTPKGVWETISRHLFEIPPEFVDSKYFCVAARKRGYIHNLPINNR FQIQPPPKYTIHDAFPLSKRWWPEWDKRTKLNCILTCTGSAQLTN RIRVALEPYNEEPEPPKHVQRYVIDQCKKWNLVWVGKNKAAPLEP DEMESILGFPKNHTRGGGMSRTERFKSLGNSFQVDTVAYHLSVLK PIFPHGINVLSLFTGIGGGEVALHRLQIKMKLVVSVEISKVNRNI LKDFWEQTNQTGELIEFSDIQHLTNDTIEGLMEKYGGFDLVIGGS PCNNLAGGNRVSRVGLEGDQSSLFFEYCRILEVVRARMRGS
619	アラビドプシス CMT1	MAARNKQKKRAEPESDLCFAGKPMSVVESTIRWPHRYQSKKTKLQ APTKKPANKGGKKEDEEIIKQAKCHFDKALVDGVLINLNDDVYVT GLPGKLKFIAKVIELFEADDGVPYCRFRWYYRPEDTLIERFSHLV QPKRVFLSNDENDNPLTCIWSKVNIAKVPLPKITSRIEQRVIPPC DYYYDMKYEVPYLNFTSADDGSDASSSLSSDSALNCFENLHKDEK FLLDLYSGCGAMSTGFCMGASISGVKLITKWSVDINKFACDSLKL NHPETEVRNEAAEDFLALLKEWKRLCEKFSLVSSTEPVESISELE DEEVEENDDIDEASTGAELEPGEFEVEKFLGIMFGDPQGTGEKTL

配列番号	説明	配列
		QLMVRWKGYNSSYDTWEPYSGLGNCKEKLKEYVIDGFKSHLLPLP GTVYTVCGGPPCQGISGYNRYRNNEAPLEDQKNQQLLVFLDIIDF LKPNYVLMENVVDLLRFSKGFLARHAVASFVAMNYQTRLGMMAAG SYGLPQLRNRVFLWAAQPSEKLPPYPLPTHEVAKKFNTPKEFKDL QVGRIQMEFLKLDNALTLADAISDLPPVTNYVANDVMDYNDAAPK TEFENFISLKRSETLLPAFGGDPTRRLFDHQPLVLGDDDLERVSY IPKQKGANYRDMPGVLVHNNKAEINPRFRAKLKSGKNVVPAYAIS FIKGKSKKPFGRLWGDEIVNTVVTRAEPHNQCVIHPMQNRVLSVR ENARLQGFPDCYKLCGTIKEKYIQVGNAVAVPVGVALGYAFGMAS QGLTDDEPVIKLPFKYPECMQAKDQI
620	*アラビドプシス* CMT2	MLSPAKCESEEAQAPLDLHSSSRSEPECLSLVLWCPNPEEAAPSS TRELIKLPDNGEMSLRRSTTLNCNSPEENGGEGRVSQRKSSRGKS QPLLMLTNGCQLRRSPRFRALHANFDNVCSVPVTKGGVSQRKFSR GKSQPLLTLTNGCQLRRSPRFRAVDGNFDSVCSVPVTGKFGSRKR KSNSALDKKESSDSEGLTFKDIAVIAKSLEMEIISECQYKNNVAE GRSRLQDPAKRKVDSDTLLYSSINSSKQSLGSNKRMRRSQRFMKG TENEGEENLGKSKGKGMSLASCSFRRSTRLSGTVETGNTETLNRR KDCGPALCGAEQVRGTERLVQISKKDHCCEAMKKCEGDGLVSSKQ ELLVFPSGCIKKTVNGCRDRTLGKPRSSGLNTDDIHTSSLKISKN DTSNGLTMTTALVEQDAMESLLQGKTSACGAADKGKTREMHVNST VIYLSDSDEPSSIEYLNGDNLTQVESGSALSSGGNEGIVSLDLNN PTKSTKRKGKRVTRTAVQEQNKRSICFFIGEPLSCEEAQERWRWR YELKERKSKSRGQQSEDDEDKIVANVECHYSQAKVDGHTFSLGDF AYIKGEEEETHVGQIVEFFKTTDGESYFRVQWFYRATDTIMERQA TNHDKRRLFYSTVMNDNPVDCLISKVTVLQVSPRVGLKPNSIKSD YYFDMEYCVEYSTFQTLRNPKTSENKLECCADVVPTESTESILKK KSFSGELPVLDLYSGCGGMSTGLSLGAKISGVDVVTKWAVDQNTA ACKSLKLNHPNTQVRNDAAGDFLQLLKEWDKLCKRYVFNNDQRTD TLRSVNSTKETSGSSSSSDDDSDSEEYEVEKLVDICFGDHDKTGK NGLKFKVHWKGYRSDEDTWELAEELSNCQDAIREFVTSGFKSKIL PLPGRVGVICGGPPCQGISGYNRHRNVDSPLNDERNQQIIVFMDI VEYLKPSYVLMENVVDILRMDKGSLGRYALSRLVNMRYQARLGIM TAGCYGLSQFRSRVFMWGAVPNKNLPPFPLPTHDVIVRYGLPLEF ERNVVAYAEGQPRKLEKALVLKDAISDLPHVSNDEDREKLPYESL PKTDFQRYIRSTKRDLTGSAIDNCNKRTMLLHDHRPFHINEDDYA RVCQIPKRKGANFRDLPGLIVRNNTVCRDPSMEPVILPSGKPLVP GYVFTFQQGKSKRPFARLWWDETVPTVLTVPTCHSQALLHPEQDR VLTIRESARLQGFPDYFQFCGTIKERYCQIGNAVAVSVSRALGYS LGMAFRGLARDEHLIKLPQNFSHSTYPQLQETIPH
621	*アラビドプシス* CMT3	MAPKRKRPATKDDTTKSIPKPKKRAPKRAKTVKEEPVTVVEEGEK HVARFLDEPIPESEAKSTWPDRYKPIEVQPPKASSRKKTKDDEKV EIIRARCHYRRAIVDERQIYELNDDAYVQSGEGKDPFICKIIEMF EGANGKLYFTARWFYRPSDTVMKEFEILIKKKRVFFSEIQDTNEL GLLEKKLNILMIPLNENTKETIPATENCDFFCDMNYFLPYDTFEA IQQETMMAISESSTISSDTDIREGAAAISEIGECSQETEGHKKAT LLDLYSGCGAMSTGLCMGAQLSGLNLVTKWAVDMNAHACKSLQHN HPETNVRNMTAEDFLFLLKEWEKLCIHFSLRNSPNSEEYANLHGL NNVEDNEDVSEESENEDDGEVFTVDKIVGISFGVPKKLLKRGLYL KVRWLNYDDSHDTWEPIEGLSNCRGKIEEFVKLGYKSGILPLPGG VDVVCGGPPCQGISGHNRFRNLLDPLEDQKNKQLLVYMNIVEYLK PKFVLMENVVDMLKMAKGYLARFAVGRLLQMNYQVRNGMMAAGAY GLAQFRLRFFLWGALPSEIIPQFPLPTHDLVHRGNIVKEFQGNIV AYDEGHTVKLADKLLLKDVISDLPAVANSEKRDEITYDKDPTTPF QKFIRLRKDEASGSQSKSKSKKHVLYDHHPLNLNINDYERVCQVP

配列番号	説明	配列
		KRKGANFRDFPGVIVGPGNVVKLEEGKERVKLESGKTLVPDYALT YVDGKSCKPFGRLWWDEIVPTVVTRAEPHNQVIIHPEQNRVLSIR ENARLQGFPDDYKLFGPPKQKYIQVGNAVAVPVAKALGYALGTAF QGLAVGKDPLLTLPEGFAFMKPTLPSELA
622	*ニューロスポラ* Rid	MAEQNPFVIDDEDDVIQIHDEEEVEEEVAEVIDITEDDIEPSELD RAFGSRPKEETLPSLLLRDQGFIVRPGMTVELKAPIGRFAISFVR VNSIVKVRQAHVNNVTIRGHGFTRAKEMNGMLPKQLNECCLVASI DTRDPRP
623	*大腸菌*株 12 hsdM	MNNNDLVAKLWKLCDNLRDGGVSYQNYVNELASLLFLKMCKETGQ EAEYLPEGYRWDDLKSRIGQEQLQFYRKMLVHLGEDDKKLVQAVF HNVSTTITEPKQITALVSNMDSLDWYNGAHGKSRDDFGDMYEGLL QKNANETKSGAGQYFTPRPLIKTIIHLLKPQPREVVQDPAAGTAG FLIEADRYVKSQTNDLDDLDGDTQDFQIHRAFIGLELVPGTRRLA LMNCLLHDIEGNLDHGGAIRLGNTLGSDGENLPKAHIVATNPPFG SAAGTNITRTFVHPTSNKQLCFMQHIIETLHPGGRAAVVVPDNVL FEGGKGTDIRRDLMDKCHLHTILRLPTGIFYAQGVKTNVLFFTKG TVANPNQDKNCTDDVWVYDLRTNMPSFGKRTPFTDEHLQPFERVY GEDPHGLSPRTEGEWSFNAEETEVADSEENKNTDQHLATSRWRKF SREWIRTAKSDSLDISWLKDKDSIDADSLPEPDVLAAEAMGELVQ ALSELDALMRELGASDEADLQRQLLEEAFGGVKE
624	*大腸菌*株 12 hsdS	MSAGKLPEGWVIAPVSTVTTLIRGVTYKKEQAINYLKDDYLPLIR ANNIQNGKFDTTDLVFVPKNLVKESQKISPEDIVIAMSSGSKSVV GKSAHQHLPFECSFGAFCGVLRPEKLIFSGFIAHFTKSSLYRNKI SSLSAGANINNIKPASFDLINIPIPPLAEQKIIAEKLDTLLAQVD STKARFEQIPQILKRFRQAVLGGAVNGKLTEKWRNFEPQHSVFKK LNFESILTELRNGLSSKPNESGVGHPILRISSVRAGHVDQNDIRF LECSESELNRHKLQDGDLLFTRYNGSLEFVGVCGLLKKLQHQNLL YPDKLIRARLTKDALPEYIEIFFSSPSARNAMMNCVKTTSGQKGI SGKDIKSQVVLLPPVKEQAEIVRRVEQLFAYADTIEKQVNNALAR VNNLTQSILAKAFRGELTAQWRAENPDLISGENSAAALLEKIKAE RAASGGKKASRKKS
625	*T.アクアティカス* M TaqI	MGLPPLLSLPSNSAPRSLGRVETPPEVVDFMVSLAEAPRGGRVLE PACAHGPFLRAFREAHGTAYRFVGVEIDPKALDLPPWAEGILADF LLWEPGEAFDLILGNPPYGIVGEASKYPIHVFKAVKDLYKKAFST WKGKYNLYGAFLEKAVRLLKPGGVLVFVVPATWLVLEDFALLREF LAREGKTSVYYLGEVFPQKKVSAVVIRFQKSGKGLSLWDTQESES GFTPILWAEYPHWEGEIIRFETEETRKLEISGMPLGDLFHIRFAA RSPEFKKHPAVRKEPGPGLVPVLTGRNLKPGWVDYEKNHSGLWMP KERAKELRDFYATPHLVVAHTKGTRVVAAWDERAYPWREEFHLLP KEGVRLDPSSLVQWLNSEAMQKHVRTLYRDFVPHLTLRMLERLPV RREYGFHTSPESARNF
626	*大腸菌* M EcoDam	MKKNRAFLKWAGGKYPLLDDIKRHLPKGECLVEPFVGAGSVFLNT DFSRYILADINSDLISLYNIVKMRTDEYVQAARELFVPETNCAEV YYQFREEFNKSQDPFRRAVLFLYLNRYGYNGLCRYNLRGEFNVPF GRYKKPYFPEAELYHFAEKAQNAFFYCESYADSMARADDASVVYC DPPYAPLSATANFTAYHTNSFTLEQQAHLAEIAEGLVERHIPVLI SNHDTMLTREWYQRAKLHVVKVRRSISSNGGTRKKVDELLALYKP GVVSPAKK
627	*C.クレセンタス* M CcrMI	MKFGPETIIHGDCIEQMNALPEKSVDLIFADPPYNLQLGGDLLRP DNSKVDAVDDHWDQFESFAAYDKFTREWLKAARRVLKDDGAIWVI GSYHNIFRVGVAVQDLGFWILNDIVWRKSNPMPNFKGTRFANAHE TLIWASKSQNAKRYTFNYDALKMANDEVQMRSDWTIPLCTGEERI KGADGQKAHPTQKPEALLYRVILSTTKPGDVILDPFFGVGTTGAA AKRLGRKFIGIEREAEYLEHAKARIAKVVPIAPEDLDVMGSKRAE

配列番号	説明	配列
		PRVPFGTIVEAGLLSPGDTLYCSKGTHVAKVRPDGSITVGDLSGS IHKIGALVQSAPACNGWTYWHFKTDAGLAPIDVLRAQVRAGMN
628	*C.ディフィシル* CamA	MDDISQDNFLLSKEYENSLDVDTKKASGIYYTPKIIVDYIVKKTL KNHDIIKNPYPRILDISCGCGNFLLEVYDILYDLFEENIYELKKK YDENYWTVDNIHRHILNYCIYGADIDEKAISILKDSLTNKKVVND LDESDIKINLFCCDSLKKKWRYKFDYIVGNPPYIGHKKLEKKYKK FLLEKYSEVYKDKADLYFCFYKKIIDILKQGGIGSVITPRYFLES LSGKDLREYIKSNVNVQEIVDFLGANIFKNIGVSSCILTFDKKKT KETYIDVFKIKNEDICINKFETLEELLKSSKFEHFNINQRLLSDE WILVNKDDETFYNKIQEKCKYSLEDIAISFQGIITGCDKAFILSK DDVKLNLVDDKFLKCWIKSKNINKYIVDKSEYRLIYSNDIDNENT NKRILDEIIGLYKTKLENRRECKSGIRKWYELQWGREKLFFERKK IMYPYKSNENRFAIDYDNNFSSADVYSFFIKEEYLDKFSYEYLVG ILNSSVYDKYFKITAKKMSKNIYDYYPNKVMKIRIFRDNNYEEIE NLSKQIISILLNKSIDKGKVEKLQIKMDNLIMDSLGI
629	KAP1	MAASAAAASAAAASAASGSPGPGEGSAGGEKRSTAPSAAASASAS AAASSPAGGGAEALELLEHCGVCRERLRPEREPRLLPCLHSACSA CLGPAAPAAANSSGDGGAAGDGTVVDCPVCKQQCFSKDIVENYFM RDSGSKAATDAQDANQCCTSCEDNAPATSYCVECSEPLCETCVEA HQRVKYTKDHTVRSTGPAKSRDGERTVYCNVHKHEPLVLFCESCD TLTCRDCQLNAHKDHQYQFLEDAVRNQRKLLASLVKRLGDKHATL QKSTKEVRSSIRQVSDVQKRVQVDVKMAILQIMKELNKRGRVLVN DAQKVTEGQQERLERQHWTMTKIQKHQEHILRFASWALESDNNTA LLLSKKLIYFQLHRALKMIVDPVEPHGEMKFQWDLNAWTKSAEAF GKIVAERPGTNSTGPAPMAPPRAPGPLSKQGSGSSQPMEVQEGYG FGSGDDPYSSAEPHVSGVKRSRSGEGEVSGLMRKVPRVSLERLDL DLTADSQPPVFKVFPGSTTEDYNLIVIERGAAAAATGQPGTAPAG TPGAPPLAGMAIVKEEETEAAIGAPPTATEGPETKPVLMALAEGP GAEGPRLASPSGSTSSGLEVVAPEGTSAPGGGPGTLDDSATICRV CQKPGDLVMCNQCEFCFHLDCHLPALQDVPGEEWSCSLCHVLPDL KEEDGSLSLDGADSTGVVAKLSPANQRKCERVLLALFCHEPCRPL HQLATDSTFSLDQPGGTLDLTLIRARLQEKLSPPYSSPQEFAQDV GRMFKQFNKLTEDKADVQSIIGLQRFFETRMNEAFGDTKFSAVLV EPPPMSLPGAGLSSQELSGGPGDGP
630	MECP2	MVAGMLGLREEKSEDQDLQGLKDKPLKFKKVKKDKKEEKEGKHEP VQPSAHHSAEPAEAGKAETSEGSGSAPAVPEASASPKQRRSIIRD RGPMYDDPTLPEGWTRKLKQRKSGRSAGKYDVYLINPQGKAFRSK VELIAYFEKVGDTSLDPNDFDFTVTGRGSPSRREQKPPKKPKSPK APGTGRGRGRPKGSGTTRPKAATSEGVQVKRVLEKSPGKLLVKMP FQTSPGGKAEGGGATTSTQVMVIKRPGRKRKAEADPQAIPKKRGR KPGSVVAAAAAAEAKKKAVKESSIRSVQETVLPIKKRKTRETVSIE VKEVVKPLLVSTLGEKSGKGLKTCKSPGRKSKESSPKGRSSSASS PPKKEHHHHHHHSESPKAPVPLLPPLPPPPPEPESSEDPTSPPEP QDLSSSVCKEEKMPRGGSLESDGCPKEPAKTQPAVATAATAAEKY KHRGEGERKDIVSSSMPRPNREEPVDSRTPVTERVS
631	リンカー	SGGS
632	リンカー	SGGSSGSETPGTSESATPESSGGS
633	リンカー	SGGSSGGSSGSETPGTSESATPESSGGSSGGS
634	リンカー	GGSGGSPGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGS PAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESG PGSEPATSGGSGGS
635	G リンカー	GSGGG
636	GX4 リンカー	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS

配列番号	説明	配列
637	W リンカー	SSGNSNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSH
638	XTEN リンカー (XTEN16)	SGSETPGTSESATPES
639	XTEN リンカー	SGGSSGGSSGSETPGTSESATPES
640	XTEN リンカー	SGGSSGGSSGSETPGTSESATPESSGGSSGGSSGGSSGGS
641	XTEN リンカー	SGGSSGGSSGSETPGTSESATPESSGGSSGGSSGGSSGGSSGSET PGTSESATPESSGGSSGGS
642	XTEN リンカー	PGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPT STEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSEPA TS
643	XTEN リンカー (XTEN80)	GGPSSGAPPPSGGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEG SAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSE
644	NLS	PKKKRKV
645	NLS	AVKRPAATKKAGQAKKKKLD
646	NLS	MSRRRKANPTKLSENAKKLAKEVEN
647	NLS	PAAKRVKLD
648	NLS	KLKIKRPVK
649	NLS	MDSLLMNRRKFLYQFKNVRWAKGRRETYLC
660	融合タンパク質 (構成 7)	MGTMPKKKRKVPKKKRKVYNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVL SLFDGIATGLLVLKDLGIQVDRYIASEVCEDSITVGMVRHQGKIM YVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIVNPARKGLYEGT GRLFFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRF LESNPVMIDAKEVSAAHRARYFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQE CLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSIKQGKDQHFPVFMNEKEDILWCT EMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLFAPLKE YFACVSSGNSNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSHMAAIPALDPEAEP SMDVILVGSSELSSSVSPGTGRDLIAYEVKANQRNIEDICICCGS LQVHTQHPLFEGGICAPCKDKFLDALFLYDDDGYQSYCSICCSGE TLLICGNPDCTRCYCFECVDSLVGPGTSGKVHAMSNWVCYLCLPS SRSGLLQRRRKWRSQLKAFYDRESENPLEMFETVPVWRRQPVRVL SLFEDIKKELTSLGFLESGSDPGQLKHVVDVTDTVRKDVEEWGPF DLVYGATPPLGHTCDRPPSWYLFQFHRLLQYARPKPGSPRPFFWM FVDNLVLNKEDLDVASRFLEMEPVTIPDVHGGSLQNAVRVWSNIP AIRSRHWALVSEEELSLLAQNKQSSKLAAKWPTKLVKNCFLPLRE YFKYFSTELTSSLGGPSSGAPPPSGGSPAGSPTSTEEGTSESATP ESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTE PSELEDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRH SIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIF SNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEK YPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNP DNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRR LENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQL SKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTE ITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSK NGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRK QRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTF RIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSF IERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRK PAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEIS GVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLF EDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIR DKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQ

配列番号	説明	配列
		GDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVI EMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQL QNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDDS IDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRK FDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNT KYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHD AYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGK ATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDK GRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIA RKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGI TIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRK RMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQ LFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKP IREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDAT LIHQSITGLYETRIDLSQLGGDSPKKKRKVGVDGSSGSETPGTSE SATPESRTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTAQQIVYRNVMLENYKN LVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPSADYKDDDDKAPKKKRKVPKKK RKV
661	融合タンパク質 (構成 9)	MGTMPKKKRKVPKKKRKVYNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVL SLFDGIATGLLVLKDLGIQVDRYIASEVCEDSITVGMVRHQGKIM YVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIVNPARKGLYEGT GRLFFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRF LESNPVMIDAKEVSAAHRARYFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQE CLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSIKQGKDQHFPVFMNEKEDILWCT EMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLFAPLKE YFACVSSGNSNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSHMAAIPALDPEAEP SMDVILVGSSELSSSVSPGTGRDLIAYEVKANQRNIEDICICCGS LQVHTQHPLFEGGICAPCKDKFLDALFLYDDDGYQSYCSICCSGE TLLICGNPDCTRCYCFECVDSLVGPGTSGKVHAMSNWVCYLCLPS SRSGLLQRRRKWRSQLKAFYDRESENPLEMFETVPVWRRQPVRVL SLFEDIKKELTSLGFLESGSDPGQLKHVVDVTDTVRKDVEEWGPF DLVYGATPPLGHTCDRPPSWYLFQFHRLLQYARPKPGSPRPFFWM FVDNLVLNKEDLDVASRFLEMEPVTIPDVHGGSLQNAVRVWSNIP AIRSRHWALVSEEELSLLAQNKQSSKLAAKWPTKLVKNCFLPLRE YFKYFSTELTSSLGGPSSGAPPPSGGSPAGSPTSTEEGTSESATP ESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTE PSELEDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRH SIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIF SNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEK YPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNP DNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRR LENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQL SKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTE ITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSK NGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRK QRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTF RIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSF IERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRK PAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEIS GVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLF EDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIR DKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQ GDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVI EMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQL

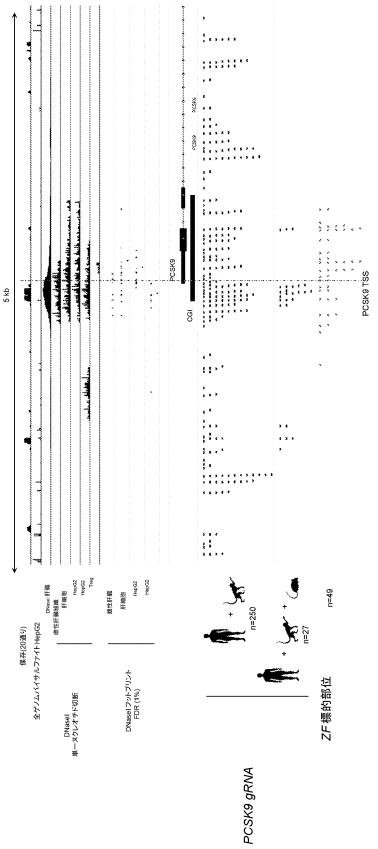
配列番号	説明	配列
		QNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDDS IDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRK FDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNT KYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHD AYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGK ATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDK GRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIA RKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGI TIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRK RMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQ LFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKP IREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDAT LIHQSITGLYETRIDLSQLGGDSPKKKRKVGVDGSSGSETPGTSE SATPESTGNKKLEAVGTGIEPKAMSQGLVTFGDVAVDFSQEEWEW LNPIQRNLYRKVMLENYRNLASLGLCVSKPDVISSLEQGKEPWSA DYKDDDDKAPKKKRKVPKKKRKV
662	融合タンパク質 (構成 11)	MGTMPKKKRKVPKKKRKVYNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVL SLFDGIATGLLVLKDLGIQVDRYIASEVCEDSITVGMVRHQGKIM YVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIVNPARKGLYEGT GRLFFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRF LESNPVMIDAKEVSAAHRARYFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQE CLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSIKQGKDQHFPVFMNEKEDILWCT EMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLFAPLKE YFACVSSGNSNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSHMAAIPALDPEAEP SMDVILVGSSELSSSVSPGTGRDLIAYEVKANQRNIEDICICCGS LQVHTQHPLFEGGICAPCKDKFLDALFLYDDDGYQSYCSICCSGE TLLICGNPDCTRCYCFECVDSLVGPGTSGKVHAMSNWVCYLCLPS SRSGLLQRRRKWRSQLKAFYDRESENPLEMFETVPVWRRQPVRVL SLFEDIKKELTSLGFLESGSDPGQLKHVVDVTDTVRKDVEEWGPF DLVYGATPPLGHTCDRPPSWYLFQFHRLLQYARPKPGSPRPFFWM FVDNLVLNKEDLDVASRFLEMEPVTIPDVHGGSLQNAVRVWSNIP AIRSRHWALVSEEELSLLAQNKQSSKLAAKWPTKLVKNCFLPLRE YFKYFSTELTSSLGGPSSGAPPPSGGSPAGSPTSTEEGTSESATP ESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTE PSELEDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRH SIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIF SNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEK YPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNP DNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRR LENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQL SKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTE ITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSK NGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRK QRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTF RIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSF IERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRK PAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEIS GVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLF EDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIR DKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQ GDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVI EMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQL QNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDDS IDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRK

配列番号	説明	配列
		FDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNT KYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHD AYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGK ATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDK GRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIA RKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGI TIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRK RMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQ LFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKP IREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDAT LIHQSITGLYETRIDLSQLGGDSPKKKRKVGVDGSSGSETPGTSE SATPESTGDSVAFEDVAVNFTLEEWALLDPSQKNLYRDVMRETFR NLASVGKQWEDQNIEDPFKIPRRNISHIPERLCESKEGGQGEESA DYKDDDDKAPKKKRKVPKKKRKV
663	融合タンパク質(構成 13)	MGTMPKKKRKVPKKKRKVYNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVL SLFDGIATGLLVLKDLGIQVDRYIASEVCEDSITVGMVRHQGKIM YVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIVNPARKGLYEGT GRLFFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRF LESNPVMIDAKEVSAAHRARYFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQE CLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSIKQGKDQHFPVFMNEKEDILWCT EMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLFAPLKE YFACVSSGNSNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSHMAAIPALDPEAEP SMDVILVGSSELSSSVSPGTGRDLIAYEVKANQRNIEDICICCGS LQVHTQHPLFEGGICAPCKDKFLDALFLYDDDGYQSYCSICCSGE TLLICGNPDCTRCYCFECVDSLVGPGTSGKVHAMSNWVCYLCLPS SRSGLLQRRRKWRSQLKAFYDRESENPLEMFETVPVWRRQPVRVL SLFEDIKKELTSLGFLESGSDPGQLKHVVDVTDTVRKDVEEWGPF DLVYGATPPLGHTCDRPPSWYLFQFHRLLQYARPKPGSPRPFFWM FVDNLVLNKEDLDVASRFLEMEPVTIPDVHGGSLQNAVRVWSNIP AIRSRHWALVSEEELSLLAQNKQSSKLAAKWPTKLVKNCFLPLRE YFKYFSTELTSSLGGPSSGAPPPSGGSPAGSPTSTEEGTSESATP ESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTE PSELEDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRH SIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIF SNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEK YPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNP DNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRR LENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQL SKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTE ITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSK NGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRK QRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTF RIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSF IERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRK PAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEIS GVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLF EDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIR DKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQ GDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVI EMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQL QNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDDS IDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRK FDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNT KYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHD

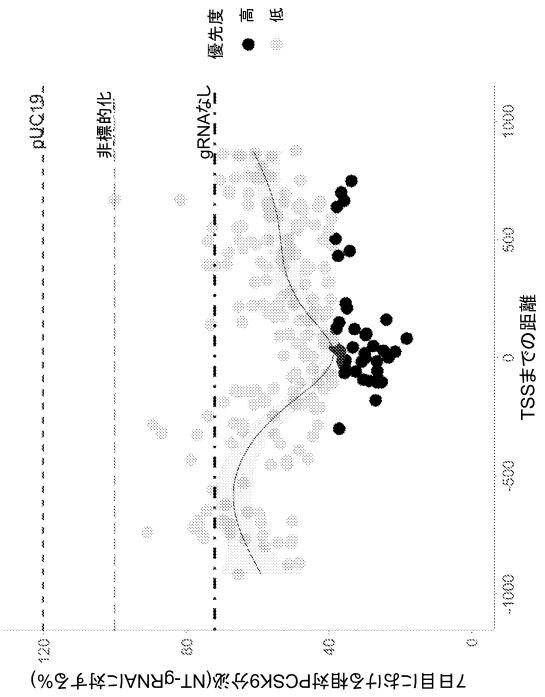
配列番号	説明	配列
		AYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGK ATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDK GRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIA RKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGI TIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRK RMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQ LFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKP IREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDAT LIHQSITGLYETRIDLSQLGGDSPKKKRKVGVDGSSGSETPGTSE SATPESTGMNNSQGRVTFEDVTVNFTQGEWQRLNPEQRNLYRDVM LENYSNLVSVGQGETTKPDVILRLEQGKEPWLEEEEVLGSGRAEK NGDIGGQIWKPKDVKESLSADYKDDDDKAPKKKRKVPKKKRKV
664	リンカー	GGGGS
665	リンカー	EAAAK
631	リンカー	SGGS

【図面】

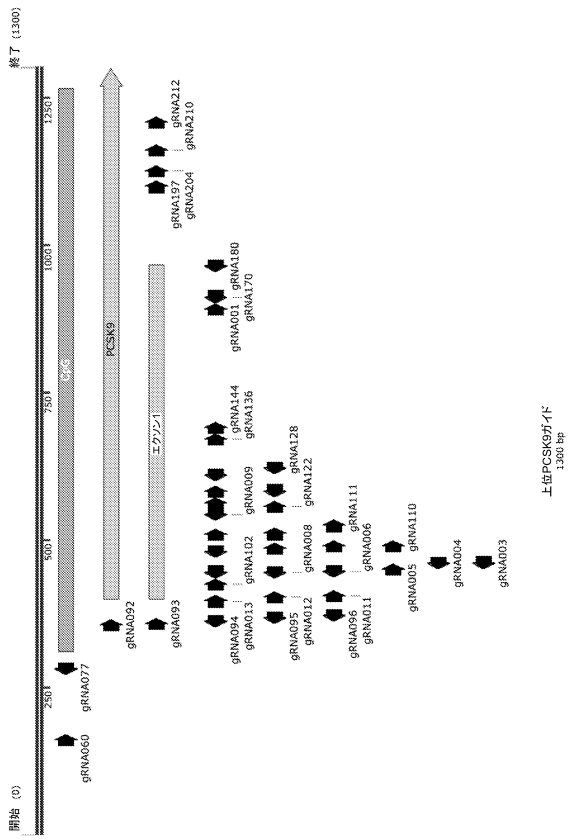
【図１】



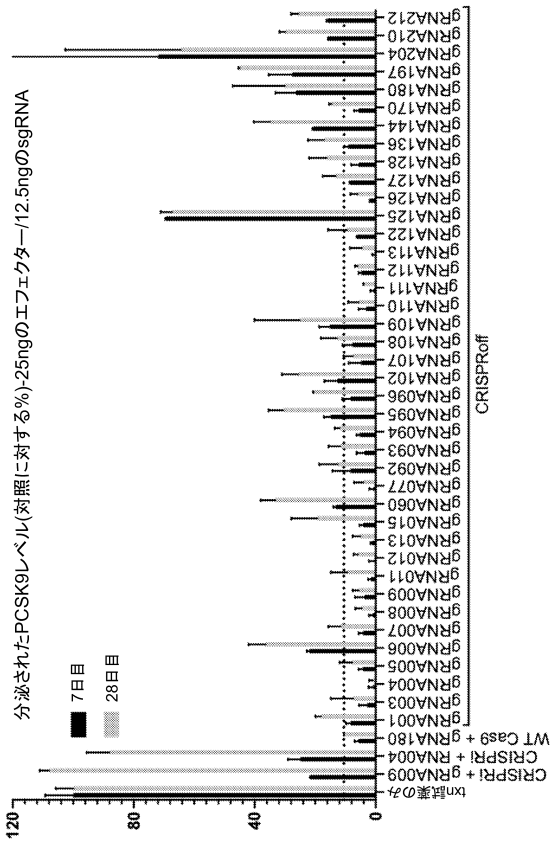
【図２】



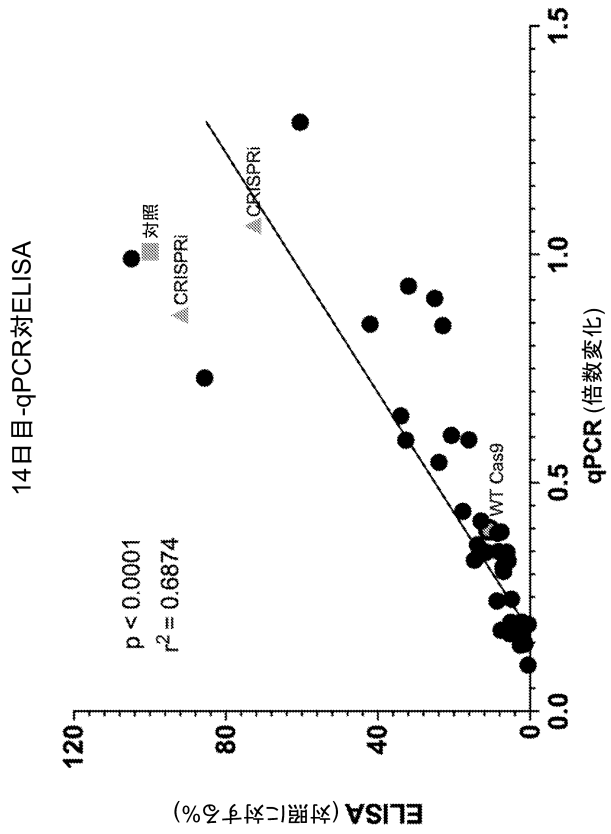
【図３】


開始 (0)
終了 (1300)
gRNA060
gRNA077
gRNA092
gRNA093
gRNA094
gRNA013
gRNA095
gRNA012
gRNA096
gRNA011
gRNA102
gRNA008
gRNA009
gRNA144
gRNA136
gRNA122
gRNA128
gRNA111
gRNA006
gRNA005
gRNA110
gRNA004
gRNA003
gRNA001
gRNA180
gRNA170
gRNA197
gRNA204
gRNA212
gRNA210
エクソン1
PCSK9
上位PCSK9ガイド
1300 bp

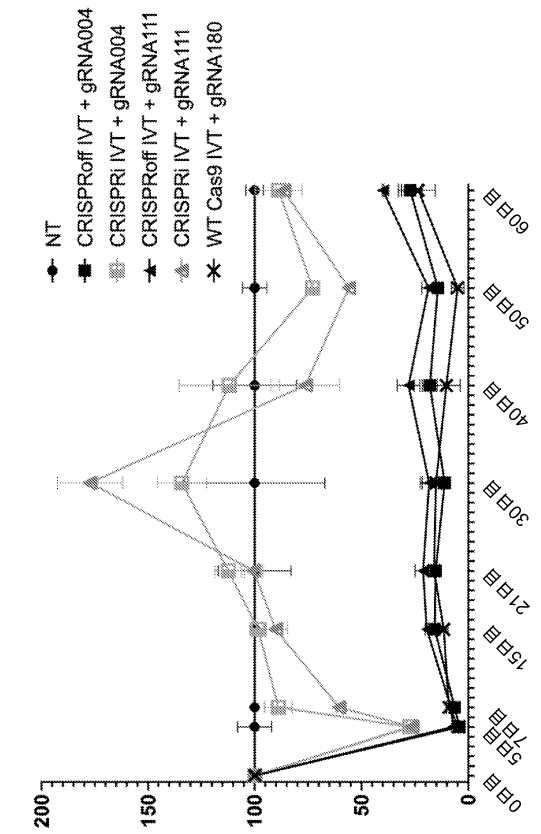
【図４Ａ】


分泌されたPCSK9レベル(対照に対する%)-25ngのエフェクター/12.5ngのsgRNA
7日目
28日目
CRISPRoff
CRISPRi + gRNA009
CRISPRi + RNA004
WT Cas9 + gRNA180
txn試薬のみ

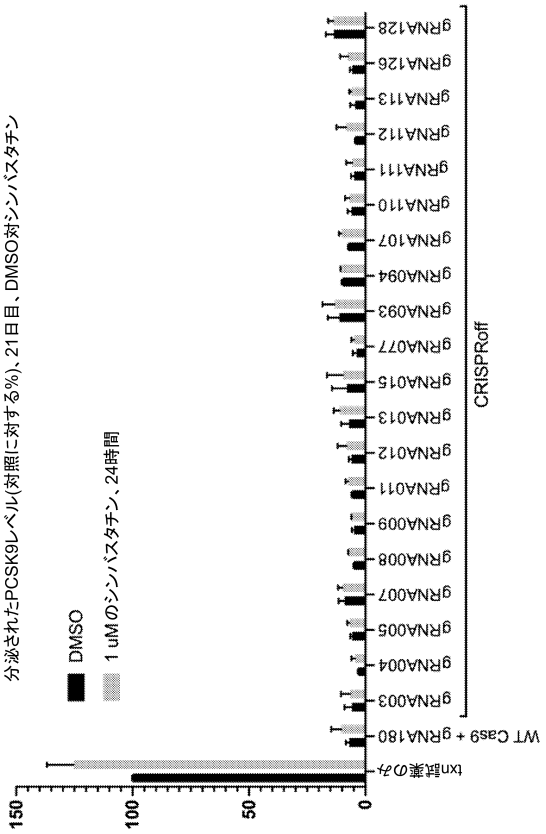
【図４Ｂ】


14日目-qPCR対ELISA
対照
CRISPRi
CRISPRi
WT Cas9
p < 0.0001
r2 = 0.6874
ELISA (対照に対する%)
qPCR (倍数変化)

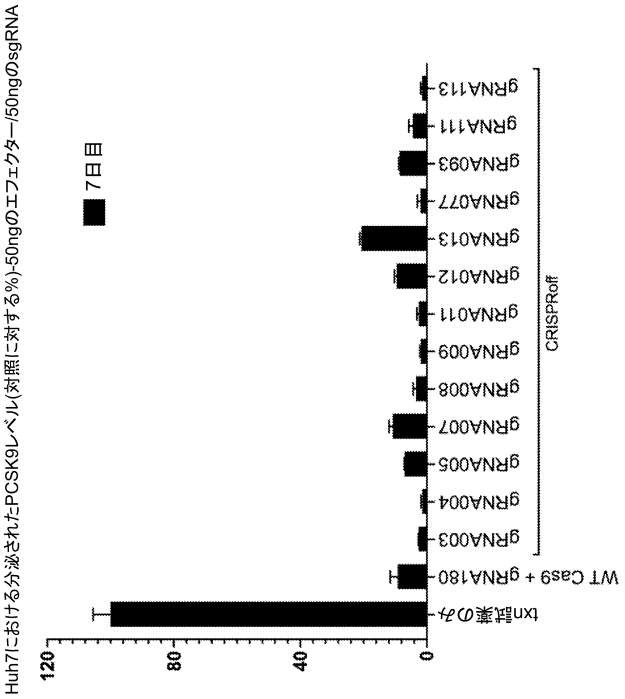
【図５】


分泌されたPCSK9レベル(対照に対する%)-25ngのエフェクター/12.5ngのsgRNA
NT
CRISPRoff IVT + gRNA004
CRISPRi IVT + gRNA004
CRISPRoff IVT + gRNA111
CRISPRi IVT + gRNA111
WT Cas9 IVT + gRNA180
0日目
7日目
15日目
21日目
30日目
40日目
50日目
60日目

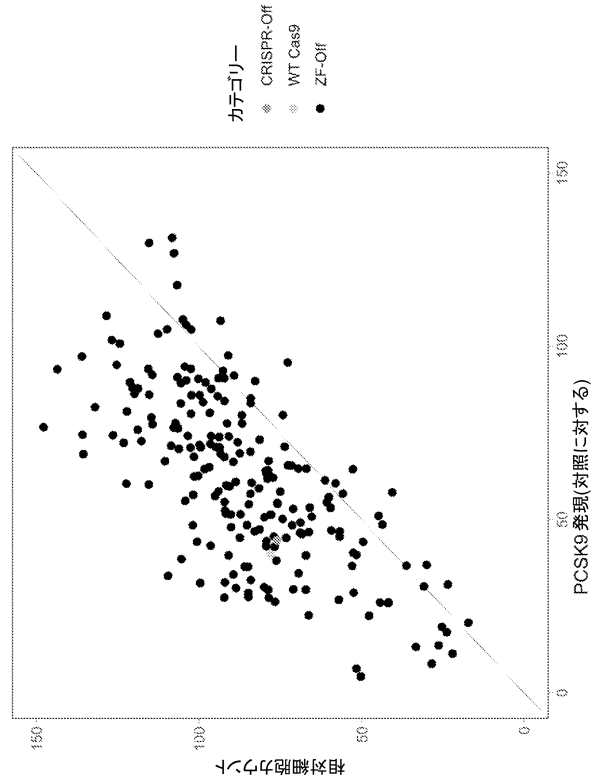
【図６】


分泌されたPCSK9レベル(対照に対する%)、21日目、DMSO対シンバスタチン
DMSO
1 uMのシンバスタチン、24時間
CRISPRoff
txn試薬のみ
WT Cas9 + gRNA180
gRNA003
gRNA004
gRNA005
gRNA007
gRNA008
gRNA009
gRNA011
gRNA012
gRNA013
gRNA015
gRNA077
gRNA093
gRNA094
gRNA107
gRNA110
gRNA111
gRNA112
gRNA113
gRNA126
gRNA128
150
100
50
0

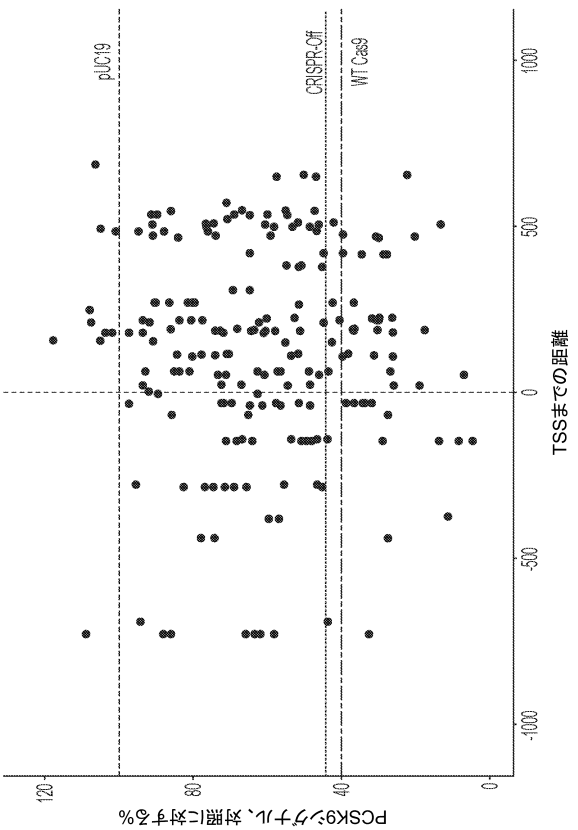
【図７】


Huh7における分泌されたPCSK9レベル(対照に対する%)-50ngのエフェクター/50ngのsgRNA
7日目
CRISPRoff
txn試薬のみ
WT Cas9 + gRNA180
gRNA003
gRNA004
gRNA005
gRNA007
gRNA008
gRNA009
gRNA011
gRNA012
gRNA013
gRNA077
gRNA093
gRNA111
gRNA113
120
80
40
0

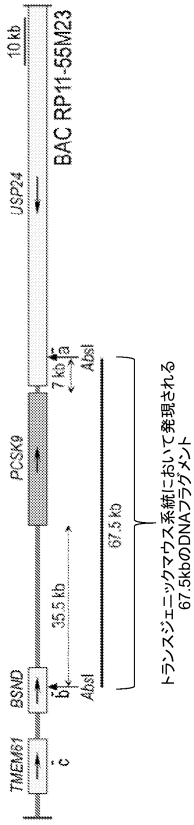
【図８】


カテゴリー
CRISPR-Off
WT Cas9
ZF-Off
相対細胞カウント
PCSK9発現(対照に対する)
150
100
50
0

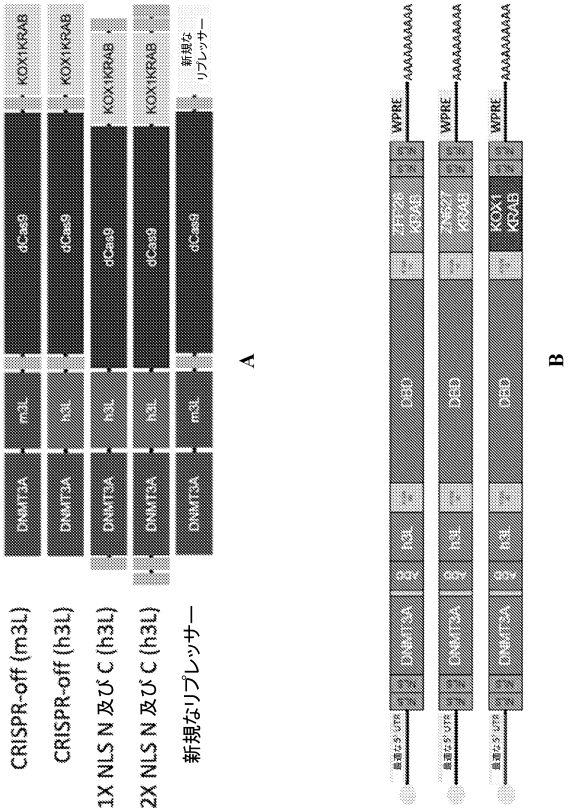
【図９】


pUC19
CRISPR-Off
WT Cas9
TSSまでの距離
PCSK9シグナル、対照に対する%
1000
500
0
-500
-1000
120
80
40
0

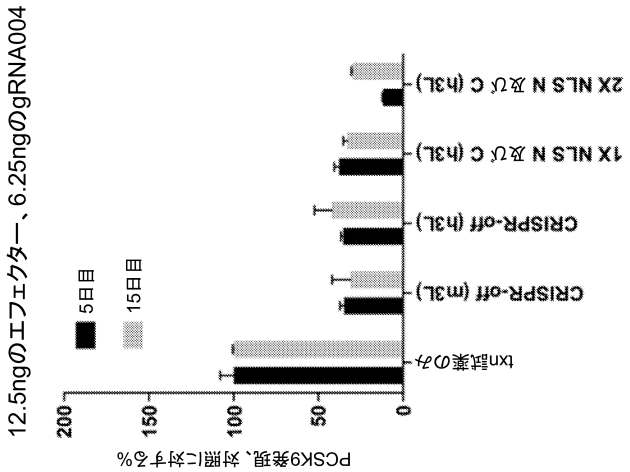
【図１０】



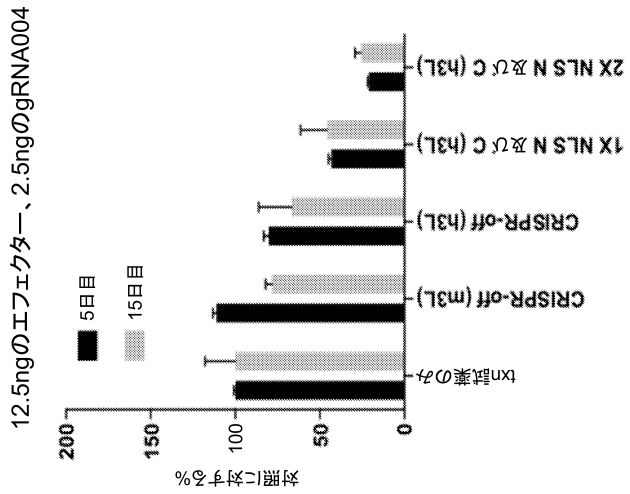
【図１１】



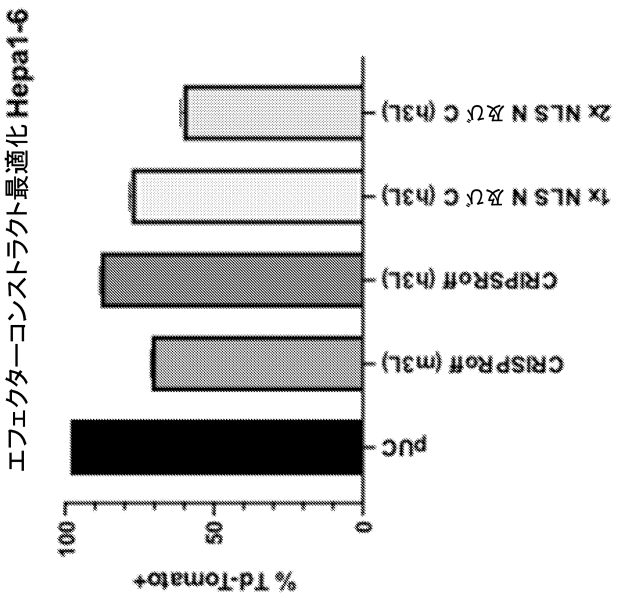
【図１２Ａ】



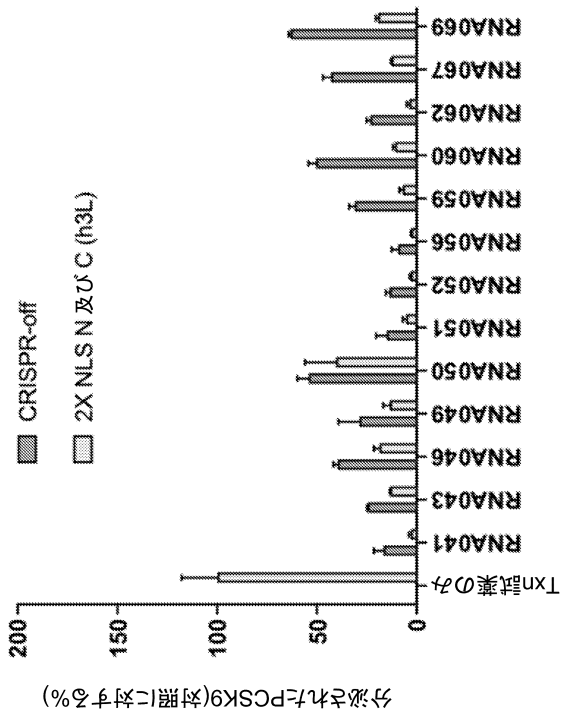
【図１２Ｂ】



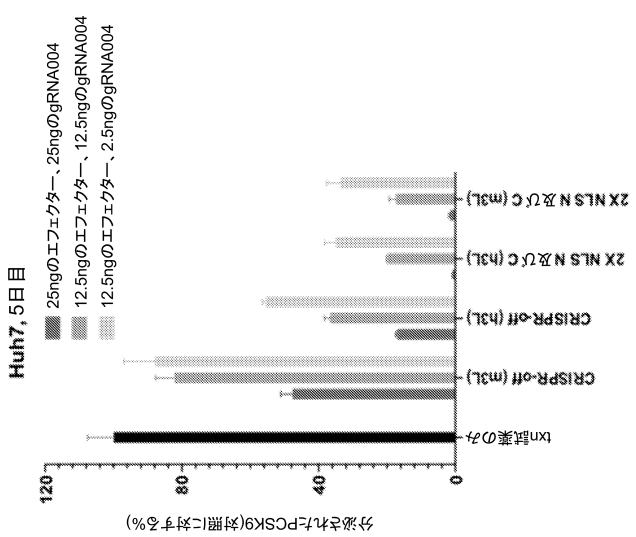
【図１３】



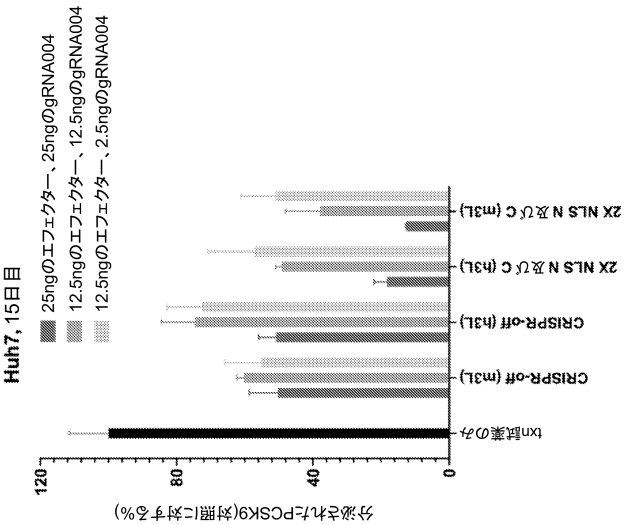
【図１４Ａ】



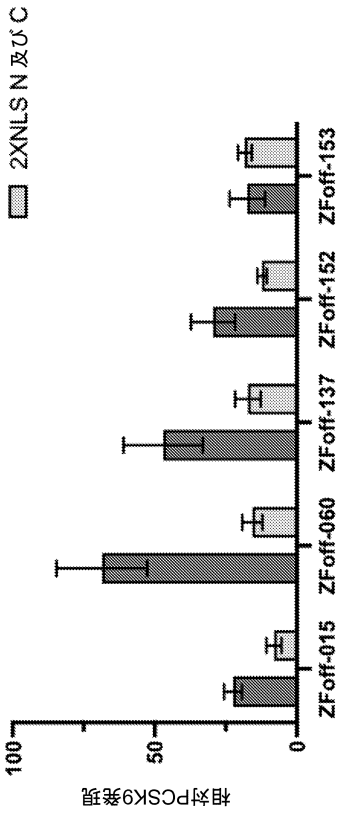
【図１４Ｂ】



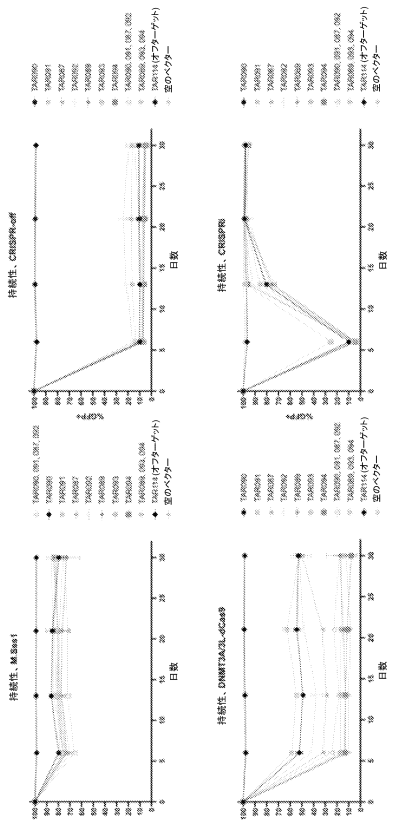
【図１４Ｃ】



【図１５】



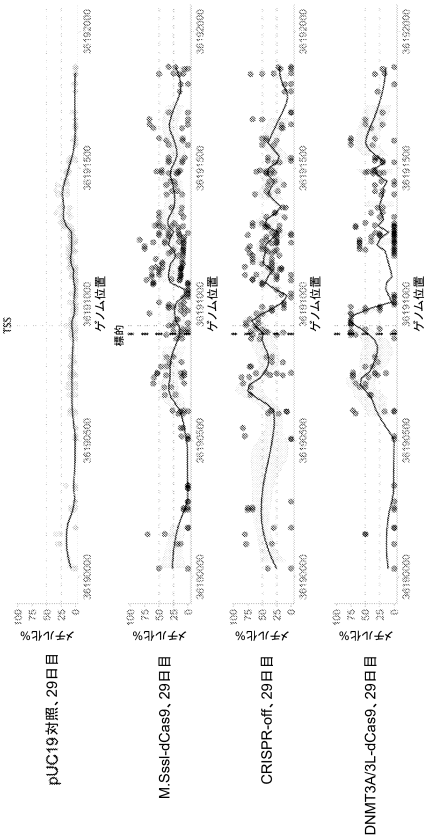
【図１６】



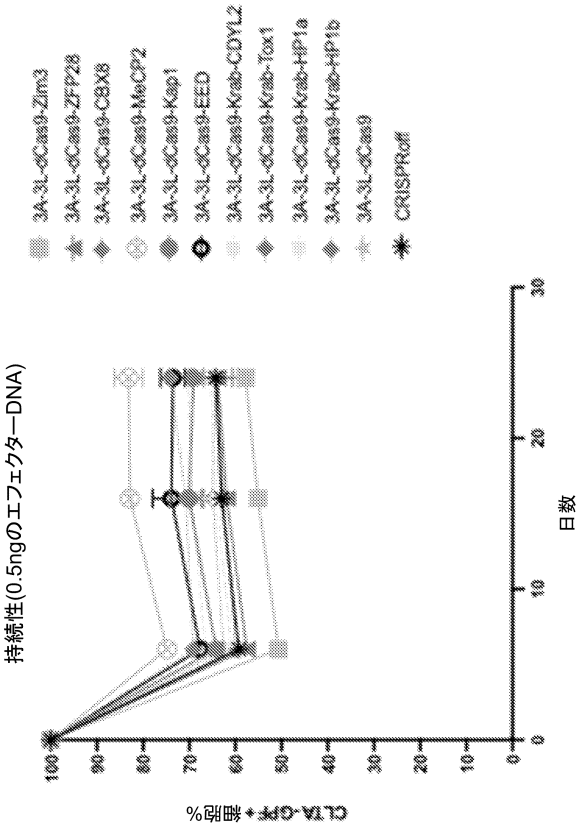
【図１７】



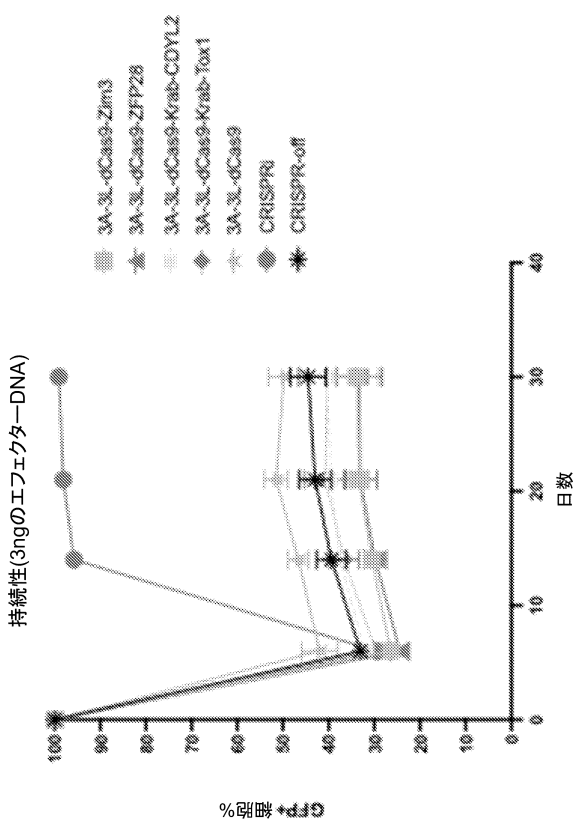
【図１８】



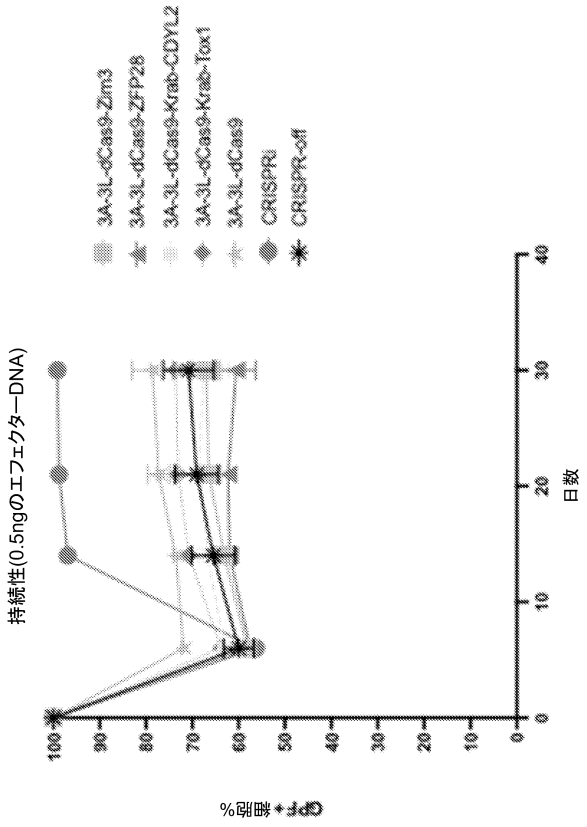
【図１９Ａ】



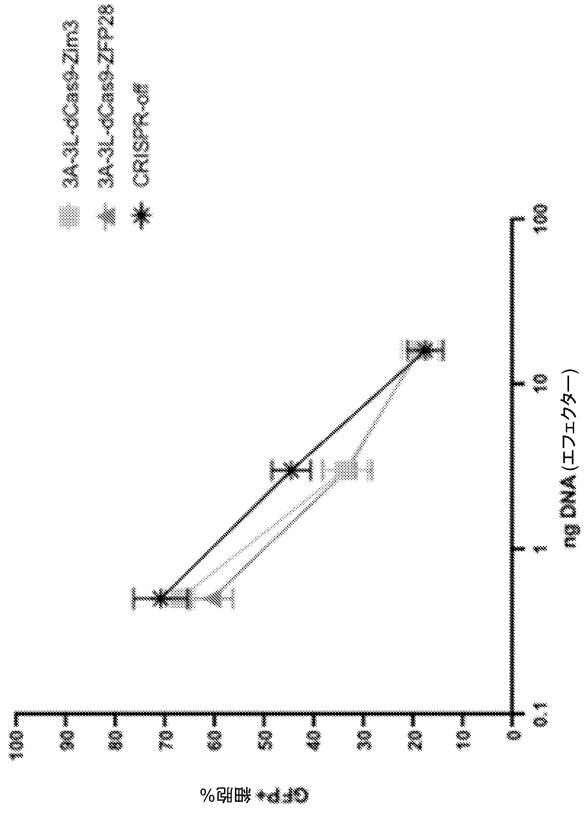
【図１９Ｂ】



【図１９Ｃ】



【図１９Ｄ】



【配列表】
20255162940000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/066436

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K14/47 A61K38/00 A61P3/06 C12N9/10 C12N9/22
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07K A61P A61K C12N

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2019/204766 A1 (UNIV CALIFORNIA [US]) 24 October 2019 (2019-10-24)	1-6, 9-15,18, 19,23, 24,26, 43,44
Y	[0010]-[0012], [0015], [0071], [0140], [0248], [0272], [0273], [0286], [0297], [0299]; Example 4; Table 3; Fig. 1A-1F, Fig. 4, Fig. 5; SEQ ID NOs: 1, 2, 15, 16, 23, 25-28, 32; claim 28	7,8,16, 17, 20-22, 25, 27-42, 45-48

Y	WO 2021/247570 A2 (THE REGENTS OF THE UNIV OFCALIFORNIA [US]) 9 December 2021 (2021-12-09) [0005]-[0007], [0029]-[0044], [0422]; SEQ ID NO: 99	1-48

	-/--	

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
9 August 2023	17/08/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Benzerari, Maëlis

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/066436

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	PRATIKSHA I THAKORE ET AL: "Editing the epigenome: technologies for programmable transcription and epigenetic modulation", NATURE METHODS, vol. 13, no. 2, 1 February 2016 (2016-02-01), pages 127-137, XP055623879, New York ISSN: 1548-7091, DOI: 10.1038/nmeth.3733 Abstract; page 127, left-hand column, first sentence; page 128, left-hand column; page130; left-hand column; Figure 2	1-48
Y	WO 2017/180915 A2 (UNIV DUKE [US]) 19 October 2017 (2017-10-19) claims 34,63,69,76,143; Examples, Section 3. Hypercholesterolemia; Section 4.2, results; p.59-63, p.94-123; Fig. 10-12	1-48
Y	THAKORE PRATIKSHA I. ET AL: "RNA-guided transcriptional silencing in vivo with S. aureus CRISPR-Cas9 repressors", NATURE COMMUNICATIONS, vol. 9, no. 1, 26 April 2018 (2018-04-26), XP093048361, DOI: 10.1038/s41467-018-04048-4 Retrieved from the Internet: URL:https://www.nature.com/articles/s41467-018-04048-4> the whole document	1-48
X,P	WO 2022/140577 A2 (CHROMA MEDICINE INC [US]) 30 June 2022 (2022-06-30) SEQ ID NO: 1020	1-48
E	WO 2023/093862 A1 (EPIGENIC THERAPEUTICS INC [CN]) 1 June 2023 (2023-06-01) SEQ ID NO: 97	1-48

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/066436

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

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

   a. [X] forming part of the international application as filed.

   b. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)).

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

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

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2023/066436

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2019204766 A1	24-10-2019	AU 2019255789 A1	22-10-2020
		BR 112020021229 A2	02-02-2021
		CA 3096713 A1	24-10-2019
		CN 112334577 A	05-02-2021
		EP 3781705 A1	24-02-2021
		GB 2587970 A	14-04-2021
		IL 277837 A	30-11-2020
		JP 2021521788 A	30-08-2021
		KR 20210003819 A	12-01-2021
		SG 11202009783W A	27-11-2020
		US 2021139918 A1	13-05-2021
		US 2023103909 A1	06-04-2023
		US 2023124253 A1	20-04-2023
		WO 2019204766 A1	24-10-2019
WO 2021247570 A2	09-12-2021	AU 2021283185 A1	05-01-2023
		CA 3184884 A1	09-12-2021
		EP 4158009 A2	05-04-2023
		IL 298434 A	01-01-2023
		JP 2023529611 A	11-07-2023
		KR 20230031832 A	07-03-2023
		WO 2021247570 A2	09-12-2021
WO 2017180915 A2	19-10-2017	EP 3443081 A2	20-02-2019
		US 2019127713 A1	02-05-2019
		WO 2017180915 A2	19-10-2017
WO 2022140577 A2	30-06-2022	AU 2021409729 A1	13-07-2023
		CA 3202977 A1	30-06-2022
		IL 303923 A	01-08-2023
		WO 2022140577 A2	30-06-2022
WO 2023093862 A1	01-06-2023	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

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）
C07K	*14/47 (2006.01)*	C07K	14/47	
C12N	*5/10 (2006.01)*	C12N	5/10	
C12N	*5/071(2010.01)*	C12N	5/071	
C12N	*15/88 (2006.01)*	C12N	15/88	Z
C07K	*14/195(2006.01)*	C07K	14/195	
C12N	*15/31 (2006.01)*	C12N	15/31	
A61P	*3/06 (2006.01)*	A61P	3/06	
A61K	*48/00 (2006.01)*	A61K	48/00	
A61K	*31/7088(2006.01)*	A61K	31/7088	
A61K	*9/127(2025.01)*	A61K	9/127	
A61K	*9/51 (2006.01)*	A61K	9/51	
A61P	*9/10 (2006.01)*	A61P	9/10	

(32)優先日　令和4年6月23日(2022.6.23)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

アメリカ合衆国 ０２２１５ マサチューセッツ州，ボストン，ブルックライン アベニュー ２０１，スイート １１０１，クロマ メディシン，インコーポレーテッド
(72)発明者　メーダー，モーガン
アメリカ合衆国 ０２２１５ マサチューセッツ州，ボストン，ブルックライン アベニュー ２０１，スイート １１０１，クロマ メディシン，インコーポレーテッド
(72)発明者　マイヤー，ヴィック
アメリカ合衆国 ０２２１５ マサチューセッツ州，ボストン，ブルックライン アベニュー ２０１，スイート １１０１，クロマ メディシン，インコーポレーテッド
(72)発明者　トレンブレー，フレデリック
アメリカ合衆国 ０２２１５ マサチューセッツ州，ボストン，ブルックライン アベニュー ２０１，スイート １１０１，クロマ メディシン，インコーポレーテッド
(72)発明者　モリソン，メアリー，シャーリー
アメリカ合衆国 ０２２１５ マサチューセッツ州，ボストン，ブルックライン アベニュー ２０１，スイート １１０１，クロマ メディシン，インコーポレーテッド

Ｆターム（参考）　4B065　AA93X AA93Y AB01 AC14 BA05 CA24 CA29 CA31 CA44
4C076　AA19 AA65 AA95 BB13 CC11 CC21
4C084　AA13 NA13 NA14 ZA36 ZA45 ZC33
4C086　AA01 AA02 EA16 MA01 MA02 MA04 MA05 NA13 NA14 ZA36 ZA45 ZC33
4H045　AA10 AA30 BA10 BA41 CA11 CA40 DA89 EA23 FA74