(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2020-513832
(P2020-513832A)
(43)公表日　令和2年5月21日(2020.5.21)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C12N 15/11	***(2006.01)***	C12N	15/11	ZNAZ	4B065
C12N 15/861	***(2006.01)***	C12N	15/861	Z	4C084
C12N 15/867	***(2006.01)***	C12N	15/867	Z	4C086
C12N 15/864	***(2006.01)***	C12N	15/864	100Z	4C087
C12N 5/10	***(2006.01)***	C12N	5/10		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 572 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2019-552145 (P2019-552145)
(86)(22)出願日　平成30年3月21日 (2018.3.21)
(85)翻訳文提出日　令和1年11月19日 (2019.11.19)
(86)国際出願番号　PCT/US2018/023631
(87)国際公開番号　WO2018/175636
(87)国際公開日　平成30年9月27日 (2018.9.27)
(31)優先権主張番号　62/475,024
(32)優先日　平成29年3月22日 (2017.3.22)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)

(71)出願人　504389991
ノバルティス　アーゲー
スイス国　バーゼル　リヒトシュトラーセ　３５
(71)出願人　518196169
インテリア　セラピューティクス，インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　マサチューセッツ州　０２１３９，ケンブリッジ，エリー　ストリート　４０，スイート　１３０
(74)代理人　100092783
弁理士　小林　浩
(74)代理人　100095360
弁理士　片山　英二

最終頁に続く

(54)【発明の名称】免疫腫瘍学のための組成物および方法

(57)【要約】
本開示は、免疫腫瘍学のための、ゲノム編集系、試薬、および方法を対象とする。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ｔｒａｃｒとｃｒＲＮＡとを含むｇＲＮＡ分子であって、前記ｃｒＲＮＡが、ＴＥＴ２イントロンおよびＴＥＴ２イントロン－エクソン接合部から選択される標的配列と相補的なターゲティングドメインを含む、ｇＲＮＡ分子。
【請求項２】
前記ターゲティングドメインが、ｃｈｒ４：１０５１４６９８０－１０５１９０３５９；ｃｈｒ４：１０５１９０５０６－１０５２３３８９６；ｃｈｒ４：１０５２３７３５２－１０５２４１３３８；ｃｈｒ４：１０５２４１４３０－１０５２４２８３３；ｃｈｒ４：１０５２４２９２８－１０５２４３５６９；ｃｈｒ４：１０５２４３７７９－１０５２５９６１８；ｃｈｒ４：１０５２５９７７０－１０５２６１７５８；ｃｈｒ４：１０５２６１８４９－１０５２６９６０９；ｃｈｒ４：１０５２６９７４８－１０５２７２５６３；およびｃｈｒ４：１０５２７２９１９－１０５２７５０４７から選択されるゲノム領域内の配列と相補的であり、前記ゲノム領域が、ヒト基準ゲノムであるｈｇ３８に従う、請求項１に記載のｇＲＮＡ分子。
【請求項３】
前記ゲノム領域が、ｃｈｒ４：１０５２６９７４８－１０５２７２５６３である、請求項２に記載のｇＲＮＡ分子。
【請求項４】
前記ターゲティングドメインが、ｃｈｒ４：１０５２７０６２４－１０５２７０６４３；ｃｈｒ４：１０５２７０６３０－１０５２７０６４９；ｃｈｒ４：１０５２７１８６３－１０５２７１８８３；ｃｈｒ４：１０５２７１３４０－１０５２７１３６０；ｃｈｒ４：１０５２７１２０４－１０５２７１２２３；ｃｈｒ４：１０５２７１５２６－１０５２７１５４６；ｃｈｒ４：１０５２７０３５０－１０５２７０３７０；ｃｈｒ４：１０５２７０２６８－１０５２７０２８８；ｃｈｒ４：１０５２７２１８２－１０５２７２２０２；ｃｈｒ４：１０５２７２４６５－１０５２７２４８５；ｃｈｒ４：１０５２７１３８７－１０５２７１４０７；ｃｈｒ４：１０５２７２４３６－１０５２７２４５６；ｃｈｒ４：１０５２７１９２４－１０５２７１９４４；ｃｈｒ４：１０５２７２３２３－１０５２７２３４３；ｃｈｒ４：１０５２７２０５７－１０５２７２０７７；ｃｈｒ４：１０５２７２３０９－１０５２７２３２９；ｃｈｒ４：１０５２７２３２４－１０５２７２３４４；ｃｈｒ４：１０５２７２３２４－１０５２７２３４４；ｃｈｒ４：１０５２７１１８４－１０５２７１２０４；ｃｈｒ４：１０５２７１１９０－１０５２７１２１０；ｃｈｒ４：１０５２７１２９５－１０５２７１３１５；ｃｈｒ４：１０５２７１２９２－１０５２７１３１２；ｃｈｒ４：１０５２７１４５８－１０５２７１４７８；ｃｈｒ４：１０５２７０６３５－１０５２７０６５５；ｃｈｒ４：１０５２７１１７３－１０５２７１１９２；ｃｈｒ４：１０５２７１２３２－１０５２７１２５２；ｃｈｒ４：１０５２７１８４５－１０５２７１８６５；ｃｈｒ４：１０５２７１８４９－１０５２７１８６９；およびｃｈｒ４：１０５２７１０５６－１０５２７１０７６から選択されるゲノム領域内の配列と相補的である、請求項１に記載のｇＲＮＡ分子。
【請求項５】
前記ターゲティングドメインが、ｃｈｒ４：１０５２７０６２４－１０５２７０６４３；ｃｈｒ４：１０５２７０６３０－１０５２７０６４９；ｃｈｒ４：１０５２７１３８７－１０５２７１４０７；ｃｈｒ４：１０５２７１９２４－１０５２７１９４４；ｃｈｒ４：１０５２７２３２３－１０５２７２３４３；ｃｈｒ４：１０５２７２０５７－１０５２７２０７７；ｃｈｒ４：１０５２７２３０９－１０５２７２３２９；ｃｈｒ４：１０５２７２３２４－１０５２７２３４４；ｃｈｒ４：１０５２７２３２４－１０５２７２３４４；ｃｈｒ４：１０５２７１１８４－１０５２７１２０４；ｃｈｒ４：１０５２７１１９０－１０５２７１２１０；ｃｈｒ４：１０５２７１２９５－１０５２７１３１５；ｃｈｒ４：１０５２７１２９２－１０５２７１３１２；ｃｈｒ４：１０５２７１４５８－１０５２７１４７８；ｃｈｒ４：１０５２７０６３５－１０５２７０６５５；ｃｈｒ４：１０５２

７１１７３－１０５２７１１９２；ｃｈｒ４：１０５２７１２３２－１０５２７１２５２；およびｃｈｒ４：１０５２７１０５６－１０５２７１０７６から選択されるゲノム領域内の配列と相補的である、請求項１に記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項６】

前記ターゲティングドメインが、ｃｈｒ４：１０５２７１８６３－１０５２７１８８３；ｃｈｒ４：１０５２７１３４０－１０５２７１３６０；ｃｈｒ４：１０５２７１２０４－１０５２７１２２３；ｃｈｒ４：１０５２７１５２６－１０５２７１５４６；ｃｈｒ４：１０５２７０３５０－１０５２７０３７０；ｃｈｒ４：１０５２７０２６８－１０５２７０２８８；ｃｈｒ４：１０５２７２１８２－１０５２７２２０２；およびｃｈｒ４：１０５２７２４６５－１０５２７２４８５から選択されるゲノム領域内の配列と相補的である、請求項１に記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項７】

前記ターゲティングドメインが、ｃｈｒ４：１０５２７１３４０－１０５２７１３６０；ｃｈｒ４：１０５２７１５２６－１０５２７１５４６；ｃｈｒ４：１０５２７０３５０－１０５２７０３７０；ｃｈｒ４：１０５２７０２６８－１０５２７０２８８；ｃｈｒ４：１０５２７２１８２－１０５２７２２０２；およびｃｈｒ４：１０５２７２４６５－１０５２７２４８５から選択されるゲノム領域内の配列と相補的である、請求項１に記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項８】

前記ターゲティングドメインが、ｃｈｒ４：１０５２７０６２４～１０５２７０６４３；ｃｈｒ４：１０５２７０６３０～１０５２７０６４９；およびｃｈｒ４：１０５２７１８６３～１０５２７１８８３から選択されるゲノム領域内の配列と相補的である、請求項１に記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項９】

前記ターゲティングドメインが、例えば、表１または表２の、配列番号１０００～配列番号１０５１４のうちのいずれか１つ、またはこの断片を含むか、またはこれらからなる、請求項１から２のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項１０】

前記ターゲティングドメインが、配列番号１０１０２～配列番号１０３２４のうちのいずれか１つ、またはこれらの断片を含む、請求項１から８のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項１１】

前記ターゲティングドメインが、表２に列挙されたターゲティングドメイン配列、またはこれらの断片を含む、請求項１から９のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項１２】

前記ターゲティングドメインが、配列番号１０１４８、配列番号１０１８４、配列番号１０１８５、配列番号１０１８８、配列番号１０２０９、配列番号１０２１２、配列番号１０３１７、配列番号１０３１８、配列番号１０１８７、配列番号１０２２４、配列番号１０２９２、配列番号１０１４９、配列番号１０１７７、配列番号１０１５１、配列番号１０２２５または配列番号１０５０９のうちのいずれか１つを含む、請求項１から１１のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項１３】

前記ターゲティングドメインが、配列番号１０１４８、１０１４９、１０２０６、１０１９１、１０５１５、１０２０３、１０２５９、１０１３６、１０３１４、１０２３４、１０２９０、１０２３３、１０２０９、１０２２４、１０２１２、１０３１７、１０３１８、１０２２５、１０１８４、１０１８５、１０１８８、１０１８７、１０２９２、１０１５１、１０５０９、１０２８１、１０２９９、１０３０１、または１０１７７のうちのいずれか１つを含む、請求項１から１１のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項１４】

前記ターゲティングドメインが、配列番号１０１４８、１０１４９、１０２９０、１０

２０９、１０２２４、１０２１２、１０３１７、１０３１８、１０２２５、１０１８４、１０１８５、１０１８８、１０１８７、１０２９２、１０１５１、１０５０９、１０２８１、または１０１７７のうちのいずれか１つを含む、請求項１から１１のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項１５】

前記ターゲティングドメインが、配列番号１０２０６、１０１９１、１０５１５、１０２０３、１０２５９、１０１３６、１０３１４、または１０２３４のうちのいずれか１つを含む、請求項１から１１のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項１６】

前記ターゲティングドメインが、配列番号１０１９１、１０２０３、１０２５９、１０１３６、１０３１４、または１０２３４のうちのいずれか１つを含む、請求項１から１１のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項１７】

前記ターゲティングドメインが、配列番号１０１４８、１０１４９、および１０２０６のうちのいずれか１つを含む、請求項１から１１のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項１８】

前記ターゲティングドメインが、列挙されたターゲティングドメイン配列のうちのいずれか１つの、１７、１８、１９、または２０の連続核酸を含む、請求項１から１７のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項１９】

前記ターゲティングドメインが、列挙されたターゲティングドメイン配列のうちのいずれか１つの、１７、１８、１９、または２０の連続核酸からなる、請求項１から１７のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項２０】

前記列挙されたターゲティングドメイン配列のうちのいずれか１つの、１７、１８、１９、または２０の連続核酸が、列挙されたターゲティングドメイン配列の３’末端部に配置された、１７、１８、１９、または２０の連続核酸である、請求項１８または１９に記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項２１】

前記列挙されたターゲティングドメイン配列のうちのいずれか１つの、１７、１８、１９、または２０の連続核酸が、列挙されたターゲティングドメイン配列の５’末端部に配置された、１７、１８、１９、または２０の連続核酸である、請求項１８または９９に記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項２２】

前記列挙されたターゲティングドメイン配列のうちのいずれか１つの、１７、１８、１９、または２０の連続核酸が、列挙されたターゲティングドメイン配列の５’または３’核酸を含まない、請求項１８または１９に記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項２３】

前記ターゲティングドメインが、列挙されたターゲティングドメイン配列からなる、請求項１から１７のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項２４】

前記ｃｒＲＮＡの部分と、前記ｔｒａｃｒの部分とが、ハイブリダイズして、配列番号５０または配列番号５１を含むフラッグポールを形成する、先行する請求項のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項２５】

前記フラッグポールが、前記フラッグポールの前記ｃｒＲＮＡ部分に対して３’側に位置する、第１のフラッグポール伸長部をさらに含み、前記第１のフラッグポール伸長部が、配列番号５５を含む、請求項２４に記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項２６】

前記フラッグポールが、前記フラッグポールの前記ｃｒＲＮＡ部分と、存在する場合、

前記第１のフラッグポール伸長部とに対して３’側に位置する、第２のフラッグポール伸長部をさらに含み、前記第２のフラッグポール伸長部が、配列番号５７を含む、請求項２４または２５に記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項２７】

前記ｔｒａｃｒが、

（ａ）任意選択で、３’末端部において、さらなる１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのウラシル（Ｕ）ヌクレオチドをさらに含む配列番号７８２０；

（ｂ）配列番号６５；または

（ｃ）配列番号８４

を含む、請求項１から２６のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項２８】

前記フラッグポールの前記ｃｒＲＮＡ部分が、配列番号７９または配列番号８０を含む、請求項２７に記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項２９】

前記ｔｒａｃｒが、配列番号５３または配列番号５４と、任意選択で、第１のフラッグポール伸長部が存在する場合、配列番号５３または配列番号５４に対して５’側に配置された、第１のｔｒａｃｒ伸長部とを含み、前記第１のｔｒａｃｒ伸長部が、配列番号５６を含む、請求項１から２６のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項３０】

前記ターゲティングドメインと、前記ｔｒａｃｒとが、別個の核酸分子上に配置された、請求項１９から２０のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項３１】

前記ｃｒＲＮＡが、５’から３’へと、［ターゲティングドメイン］－：

（ａ）配列番号５０；

（ｂ）配列番号５１；

（ｃ）配列番号７７；

（ｄ）配列番号７８；

（ｅ）配列番号７９；

（ｆ）配列番号８０；または

（ｇ）配列番号８１

を含む、請求項１から２３のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項３２】

前記ｔｒａｃｒが、５’から３’へと：

（ａ）配列番号５３；

（ｂ）配列番号５４；

（ｃ）配列番号８２；

（ｄ）配列番号８３；

（ｅ）配列番号６５；

（ｆ）配列番号８４；

（ｇ）配列番号８７；

（ｈ）配列番号７６；

（ｉ）配列番号８５；

（ｊ）配列番号８６；

（ｋ）３’末端部において、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのウラシル（Ｕ）ヌクレオチド、例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのウラシル（Ｕ）ヌクレオチドをさらに含む、上記のａ）～ｊ）のうちのいずれか；

（ｌ）３’末端部において、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのアデニン（Ａ）ヌクレオチド、例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのアデニン（Ａ）ヌクレオチドをさらに含む、上記のａ）～ｋ）のうちのい

ずれか；または
（ｍ）５’末端部（例えば、５’末端）において、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのアデニン（Ａ）ヌクレオチド、例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのアデニン（Ａ）ヌクレオチドをさらに含む、上記のａ）～ｌ）のうちのいずれか
を含む、請求項１から２３または３１のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。
【請求項３３】
前記ターゲティングドメインと、前記ｔｒａｃｒとが、別個の核酸分子上に配置され、前記ターゲティングドメインを含む前記核酸分子が、任意選択で、前記ターゲティングドメインに対してすぐ３’側に配置された配列番号７９を含み、前記ｔｒａｃｒを含む前記核酸分子が、配列番号６５を含む、請求項１から２３のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。
【請求項３４】
前記ターゲティングドメインと、前記ｔｒａｃｒとが、単一の核酸分子上に配置され、前記ｔｒａｃｒが、前記ターゲティングドメインに対して３’側に配置された、請求項２７から２８のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。
【請求項３５】
前記ターゲティングドメインに対して３’側に配置され、かつ、前記ｔｒａｃｒに対して５’側に配置されたループをさらに含む、請求項３４に記載のｇＲＮＡ分子。
【請求項３６】
前記ループが、配列番号５２を含む、請求項３５に記載のｇＲＮＡ分子。
【請求項３７】
５’から３’へと、［ターゲティングドメイン］－：
（ａ）配列番号７１；
（ｂ）配列番号７２；
（ｃ）配列番号７３；
（ｄ）配列番号７４；
（ｅ）配列番号７５；または
（ｆ）３’末端部において、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのウラシル（Ｕ）ヌクレオチドをさらに含む、上記の(ａ）～（ｅ）のうちのいずれか
を含む、請求項１から３３のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。
【請求項３８】
前記ターゲティングドメインと、前記ｔｒａｃｒとが、単一の核酸分子上に配置され、前記核酸分子が、前記ターゲティングドメインと、任意選択で、前記ターゲティングドメインに対してすぐ３’側に配置された配列番号７１とを含む、請求項１から２３のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。
【請求項３９】
前記ターゲティングドメインと、前記ｔｒａｃｒとが、単一の核酸分子上に配置され、前記核酸分子が、前記ターゲティングドメインと、任意選択で、前記ターゲティングドメインに対してすぐ３’側に配置された配列番号７５とを含む、請求項１から２３のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。
【請求項４０】
前記ｇＲＮＡ分子を含む前記核酸分子のうちの、１つの核酸分子、または、任意選択で、１つを超える核酸分子が、
（ａ）前記１つまたは複数の核酸分子の３’末端部における、ある、例えば３つのホスホロチオエート修飾；
（ｂ）前記１つまたは複数の核酸分子の５’末端部における、ある、例えば３つのホスホロチオエート修飾；
（ｃ）前記１つまたは複数の核酸分子の３’末端部における、ある、例えば３つの２’－Ｏ－メチル修飾；
（ｄ）前記１つまたは複数の核酸分子の５’末端部における、ある、例えば３つの２’

－Ｏ－メチル修飾；
（ｅ）前記１つまたは複数の核酸分子の、末端に対して４つ目、末端に対して３つ目、および末端に対して２つ目の３’残基の各々における２’－Ｏ－メチル修飾；または
（ｆ）これらの任意の組合せ
を含む、請求項１から３９のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。
【請求項４１】
前記ｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ系（例えば、本明細書で記載されるＲＮＰ）を、細胞へと導入すると、前記ｇＲＮＡ分子の前記ターゲティングドメインと相補的な前記標的配列において、またはこの近傍において、インデルが形成される、請求項１から４０のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。
【請求項４２】
前記インデルが、１０ヌクレオチドを超える欠失、例えば、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、または３５ヌクレオチドの欠失を含む、請求項４１に記載のｇＲＮＡ分子。
【請求項４３】
前記ｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ系（例えば、本明細書で記載されるＲＮＰ）を、細胞集団へと導入すると、前記集団の前記細胞のうちの少なくとも約４０％、例えば、少なくとも約５０％、例えば、少なくとも約６０％、例えば、少なくとも約７０％、例えば、少なくとも約８０％、例えば、少なくとも約９０％、例えば、少なくとも約９５％、例えば、少なくとも約９６％、例えば、少なくとも約９７％、例えば、少なくとも約９８％、例えば、少なくとも約９９％の中の、前記ｇＲＮＡ分子の前記ターゲティングドメインと相補的な前記標的配列において、またはこの近傍において、インデルが形成される、請求項１から４２のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。
【請求項４４】
１０ヌクレオチドを超える欠失、例えば、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、または３５ヌクレオチドの欠失を含む前記インデルが、前記集団の前記細胞のうちの少なくとも約５％、例えば、少なくとも約１０％、１５％、２０％、２５％、３０％またはこれを超える細胞内で検出される、請求項４２に記載のｇＲＮＡ分子。
【請求項４５】
前記インデルが、表２２中のインデルから選択される、請求項４１に記載のｇＲＮＡ分子。
【請求項４６】
前記インデルが、表２３中のインデル頻度から選択されるインデル頻度で形成される、請求項４１に記載のｇＲＮＡ分子。
【請求項４７】
前記インデルが、次世代シーケンシング（ＮＧＳ）により測定されるものである、請求項４１から４６のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。
【請求項４８】
前記ｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ系（例えば、本明細書で記載されるＲＮＰ）を、細胞へと導入すると、ＴＥＴ２の少なくとも１つのアイソフォームの発現が、前記細胞内で低減または消失する、請求項１から４７のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。
【請求項４９】
前記ｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ系（例えば、本明細書で記載されるＲＮＰ）を、細胞へと導入すると、ＴＥＴ２の機能、例えば、触媒機能が、前記細胞内で低減または消失する、請求項１から４８のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。
【請求項５０】
前記細胞内で、ＴＥＴ２の前記機能、例えば、前記触媒機能が、例えば、少なくとも約

１０％、２０％、３０％、４０％、または５０％低減されるが、前記機能、例えば、前記触媒機能が、約８０％を超えて低減されない、例えば、消失しない、請求項４９に記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項５１】

前記ｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ系（例えば、本明細書で記載されるＲＮＰ）を、細胞へと導入すると、ＴＥＴ２の発現、例えば、少なくとも１つのＴＥＴ２アイソフォームの発現、および／または少なくとも１つのＴＥＴ２の機能が、同じ種類であるが、前記ＣＲＩＳＰＲ系を導入していない細胞（例えば、同じ種類の非変更細胞）内の発現および／または機能のレベルと比べて変更されない、請求項１から５１のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項５２】

前記ｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ系（例えば、本明細書で記載されるＲＮＰ）を、細胞へと導入すると、前記細胞内で、例えば、次世代シーケンシングおよび／またはヌクレオチド挿入アッセイにより検出可能なオフターゲットインデルが形成されない、請求項４３から５１のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項５３】

前記ｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ系（例えば、本明細書で記載されるＲＮＰ）を、細胞集団へと導入すると、例えば、次世代シーケンシングおよび／またはヌクレオチド挿入アッセイにより検出可能なオフターゲットインデルが、前記細胞集団の前記細胞のうちの約５％以下、例えば、約１％以下、例えば、約０．１％以下、例えば、約０．０１％以下の中で検出される、請求項４３から５１のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項５４】

請求項１から５３のいずれかに記載の第１のｇＲＮＡ分子を含む組成物。

【請求項５５】

Ｃａｓ９分子をさらに含む、請求項５４に記載の組成物。

【請求項５６】

前記Ｃａｓ９分子が、配列番号９０、配列番号１１１～配列番号１２１または配列番号１２３のうちのいずれか１つを含む、請求項５５に記載の組成物。

【請求項５７】

前記Ｃａｓ９分子が、活性または不活性の化膿連鎖球菌（S. pyogenes）Ｃａｓ９である、請求項５５に記載の組成物。

【請求項５８】

前記第１のｇＲＮＡ分子およびＣａｓ９分子が、リボ核タンパク質複合体（ＲＮＰ）内に存在する、請求項５５から５７のいずれかに記載の組成物。

【請求項５９】

鋳型核酸をさらに含む、請求項５４から５８のいずれかに記載の組成物。

【請求項６０】

前記鋳型核酸が、二本鎖または一本鎖である、請求項５９に記載の組成物。

【請求項６１】

前記鋳型核酸が、ベクターであるか、またはこの中に含まれる、請求項５９から６０のいずれかに記載の組成物。

【請求項６２】

前記ベクターが、レンチウイルスベクター、ＡＡＶベクター、アデノウイルスベクター、プラスミド、ミニサークル、またはナノプラスミドである、請求項６１に記載の組成物。

【請求項６３】

前記ベクターが、ＡＡＶベクターである、請求項６２に記載の組成物。

【請求項６４】

前記ＡＡＶベクターが、ＡＡＶ６ベクターである、請求項６３に記載の組成物。

【請求項６５】

前記鋳型核酸が、少なくとも１つの（例えば、少なくとも５’または少なくとも３’）相同性アームを含み、前記相同性アームが、ＴＥＴ２イントロンの配列と相同な配列を含む、請求項５９から８４のいずれかに記載の組成物。

【請求項６６】

前記鋳型核酸が、５’および３’相同性アームの両方を含み、前記相同性アームのうちの少なくとも１つが、ＴＥＴ２イントロンの配列と相同な配列を含む、請求項６５に記載の組成物。

【請求項６７】

前記鋳型核酸が、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードする核酸を含む、請求項５９から６６のいずれかに記載の組成物。

【請求項６８】

前記ＣＡＲが、

（ａ）例えば、本明細書で記載されるＣＤ１９　ＣＡＲ；または

（ｂ）例えば、本明細書で記載されるＢＣＭＡ　ＣＡＲ

である、請求項６７に記載の組成物。

【請求項６９】

前記ＣＡＲが、配列番号１６０～配列番号１７２または配列番号１７５のうちのいずれか１つを含む抗原結合性ドメインを含むＣＤ１９　ＣＡＲである、請求項６８に記載の組成物。

【請求項７０】

前記ＣＡＲが、ＣＤ１９　ＣＡＲであり、配列番号１８５～配列番号１９７のうちのいずれか１つを含む、請求項６８から６９のいずれかに記載の組成物。

【請求項７１】

前記ＣＡＲが、配列番号２３９～配列番号４１２のうちのいずれか１つを含む抗原結合性ドメインを含むＢＣＭＡ　ＣＡＲである、請求項６８に記載の組成物。

【請求項７２】

前記ＣＡＲが、ＢＣＭＡ　ＣＡＲであり、配列番号８４９～配列番号８６３または配列番号８７９～配列番号８９９のうちのいずれか１つを含む、例えば、配列番号８５９を含む、請求項６８および７１のいずれかに記載の組成物。

【請求項７３】

前記鋳型核酸が、前記ＣＡＲをコードする核酸配列に作動可能に連結したプロモーター、例えば、ＥＦ１アルファプロモーターを含む、請求項６７から７２のいずれかに記載の組成物。

【請求項７４】

前記鋳型核酸配列が、ＣＤ１９　ＣＡＲ、ＢＣＭＡ　ＣＡＲ、およびＣＤ２２　ＣＡＲから選択されるＣＡＲをコードする核酸配列を含み；前記鋳型核酸配列が、配列番号１２４を含む第１の相同性アームと、配列番号１２５を含む第２の相同性アームとをさらに含み；前記ｇＲＮＡ分子が、ｃｈｒ４：１０５２６９７４８～１０５２７２５６３、ｃｈｒ４：１０５２７０６２４～１０５２７０６４３、ｃｈｒ４：１０５２７０６３０～１０５２７０６４９、またはｃｈｒ４：１０５２７１８６３～１０５２７１８８３のゲノム領域（ｈｇ３８に従う）内の配列と相補的なターゲティングドメインを含むｇＲＮＡである、請求項５９から７３のいずれかに記載の組成物。

【請求項７５】

前記鋳型核酸配列が、配列番号１２４を含む第１の相同性アームと、配列番号１２５を含む第２の相同性アームとを含み；前記ｇＲＮＡ分子が、ｃｈｒ４：１０５２６９７４８～１０５２７２５６３、ｃｈｒ４：１０５２７０６２４～１０５２７０６４３、ｃｈｒ４：１０５２７０６３０～１０５２７０６４９、またはｃｈｒ４：１０５２７１８６３～１０５２７１８８３のゲノム領域（ｈｇ３８に従う）内の配列と相補的なターゲティングドメインを含むｇＲＮＡである、請求項５９から７３のいずれかに記載の組成物。

【請求項７６】

前記鋳型核酸配列が、ＣＤ１９　ＣＡＲ、ＢＣＭＡ　ＣＡＲ、およびＣＤ２２　ＣＡＲから選択されるＣＡＲをコードする核酸配列を含み；前記ｇＲＮＡ分子が、ｃｈｒ４：１０５２６９７４８～１０５２７２５６３、ｃｈｒ４：１０５２７０６２４～１０５２７０６４３、ｃｈｒ４：１０５２７０６３０～１０５２７０６４９、またはｃｈｒ４：１０５２７１８６３～１０５２７１８８３のゲノム領域（ｈｇ３８に従う）内の配列と相補的なターゲティングドメインを含むｇＲＮＡである、請求項５９から７３のいずれかに記載の組成物。

【請求項７７】

前記鋳型核酸配列が、ＡＡＶ６ベクター内にあり；前記鋳型核酸配列が、ＣＤ１９　ＣＡＲ、ＢＣＭＡ　ＣＡＲ、およびＣＤ２２　ＣＡＲから選択されるＣＡＲをコードする核酸配列を含み；前記鋳型核酸配列が、配列番号１２４を含む第１の相同性アームと、配列番号１２５を含む第２の相同性アームとをさらに含み；前記ｇＲＮＡ分子が、ｃｈｒ４：１０５２６９７４８～１０５２７２５６３、ｃｈｒ４：１０５２７０６２４～１０５２７０６４３、ｃｈｒ４：１０５２７０６３０～１０５２７０６４９、またはｃｈｒ４：１０５２７１８６３～１０５２７１８８３のゲノム領域（ｈｇ３８に従う）内の配列と相補的なターゲティングドメインを含むｇＲＮＡである、請求項５９から７３のいずれかに記載の組成物。

【請求項７８】

前記鋳型核酸配列が、ＡＡＶ６ベクター上に提供され；前記鋳型核酸配列が、配列番号１２４を含む第１の相同性アームと、配列番号１２５を含む第２の相同性アームとを含み；前記ｇＲＮＡ分子が、ｃｈｒ４：１０５２６９７４８～１０５２７２５６３、ｃｈｒ４：１０５２７０６２４～１０５２７０６４３、ｃｈｒ４：１０５２７０６３０～１０５２７０６４９、またはｃｈｒ４：１０５２７１８６３～１０５２７１８８３のゲノム領域（ｈｇ３８に従う）内の配列と相補的なターゲティングドメインを含むｇＲＮＡである、請求項５９から７３のいずれかに記載の組成物。

【請求項７９】

前記鋳型核酸配列が、ＡＡＶ６ベクター上に提供され；前記鋳型核酸配列が、ＣＤ１９　ＣＡＲ、ＢＣＭＡ　ＣＡＲ、およびＣＤ２２　ＣＡＲから選択されるＣＡＲをコードする核酸配列を含み；前記ｇＲＮＡ分子が、ｃｈｒ４：１０５２６９７４８～１０５２７２５６３、ｃｈｒ４：１０５２７０６２４～１０５２７０６４３、ｃｈｒ４：１０５２７０６３０～１０５２７０６４９、ｃｈｒ４：１０５２７１８６３～１０５２７１８８３のゲノム領域（ｈｇ３８に従う）内の配列と相補的なターゲティングドメインを含むｇＲＮＡから選択される、請求項５９から７３のいずれかに記載の組成物。

【請求項８０】

前記鋳型核酸配列が、ＡＡＶ６ベクター上に提供され；前記ｇＲＮＡ分子が、ｃｈｒ４：１０５２６９７４８～１０５２７２５６３、ｃｈｒ４：１０５２７０６２４～１０５２７０６４３、ｃｈｒ４：１０５２７０６３０～１０５２７０６４９、またはｃｈｒ４：１０５２７１８６３～１０５２７１８８３のゲノム領域（ｈｇ３８に従う）内の配列と相補的なターゲティングドメインを含むｇＲＮＡである、請求項５９から７３のいずれかに記載の組成物。

【請求項８１】

前記鋳型核酸配列が、ＣＤ１９　ＣＡＲ、ＢＣＭＡ　ＣＡＲ、およびＣＤ２２　ＣＡＲから選択されるＣＡＲをコードする核酸配列を含み；前記鋳型核酸配列が、配列番号１２４を含む第１の相同性アームと、配列番号１２５を含む第２の相同性アームとをさらに含み；前記ｇＲＮＡ分子が、表１中または表２中の配列、配列番号１０１４８、配列番号１０１４９、または配列番号１０２０６のうちのいずれかのターゲティングドメインを含むｇＲＮＡから選択される、請求項５９から７３のいずれかに記載の組成物。

【請求項８２】

前記鋳型核酸配列が、配列番号１２４を含む第１の相同性アームと、配列番号１２５を含む第２の相同性アームとを含み；前記ｇＲＮＡ分子が、表１中または表２中の配列、配

列番号１０１４８、配列番号１０１４９、または配列番号１０２０６のうちのいずれかのターゲティングドメインを含むｇＲＮＡである、請求項５９から７３のいずれかに記載の組成物。

【請求項８３】

前記鋳型核酸配列が、ＣＤ１９　ＣＡＲ、ＢＣＭＡ　ＣＡＲ、およびＣＤ２２　ＣＡＲから選択されるＣＡＲをコードする核酸配列を含み；前記ｇＲＮＡ分子が、表１中または表２中の配列、配列番号１０１４８、配列番号１０１４９、または配列番号１０２０６のうちのいずれかのターゲティングドメインを含むｇＲＮＡである、請求項５９から７３のいずれかに記載の組成物。

【請求項８４】

前記鋳型核酸配列が、ＡＡＶ６ベクター上に提供され；前記鋳型核酸配列が、ＣＤ１９　ＣＡＲ、ＢＣＭＡ　ＣＡＲ、およびＣＤ２２　ＣＡＲから選択されるＣＡＲをコードする核酸配列を含み；前記鋳型核酸配列が、配列番号１２４を含む第１の相同性アームと、配列番号１２５を含む第２の相同性アームとをさらに含み；前記ｇＲＮＡ分子が、表１中または表２中の配列、配列番号１０１４８、配列番号１０１４９、または配列番号１０２０６のうちのいずれかのターゲティングドメインを含むｇＲＮＡである、請求項５９から７３のいずれかに記載の組成物。

【請求項８５】

前記鋳型核酸配列が、ＡＡＶ６ベクター上に提供され；前記鋳型核酸配列が、配列番号１２４を含む第１の相同性アームと、配列番号１２５を含む第２の相同性アームとを含み；前記ｇＲＮＡ分子が、表１中または表２中の配列、配列番号１０１４８、配列番号１０１４９、または配列番号１０２０６のうちのいずれかのターゲティングドメインを含むｇＲＮＡである、請求項５９から７３のいずれかに記載の組成物。

【請求項８６】

前記鋳型核酸配列が、ＡＡＶ６ベクター上に提供され；前記鋳型核酸配列が、ＣＤ１９　ＣＡＲ、ＢＣＭＡ　ＣＡＲ、およびＣＤ２２　ＣＡＲから選択されるＣＡＲをコードする核酸配列を含み；前記ｇＲＮＡ分子が、表１中または表２中の配列、配列番号１０１４８、配列番号１０１４９、または配列番号１０２０６のうちのいずれかのターゲティングドメインを含むｇＲＮＡである、請求項５９から７３のいずれかに記載の組成物。

【請求項８７】

前記鋳型核酸配列が、ＡＡＶ６ベクター上に提供され；前記ｇＲＮＡ分子が、表１中または表２中の配列、配列番号１０１４８、配列番号１０１４９、または配列番号１０２０６のうちのいずれかのターゲティングドメインを含むｇＲＮＡである、請求項５９から７３のいずれかに記載の組成物。

【請求項８８】

少なくとも１つのさらなるｇＲＮＡ分子をさらに含み、前記組成物の各ｇＲＮＡ分子が、異なる標的配列と相補的である、請求項５４から８７のいずれかに記載の組成物。

【請求項８９】

前記第１のｇＲＮＡ分子と、前記少なくとも１つのさらなるｇＲＮＡ分子とが、同じＴＥＴ２イントロン内の標的配列と相補的である、請求項８８に記載の組成物。

【請求項９０】

前記第１のｇＲＮＡ分子と、前記少なくとも１つのさらなるｇＲＮＡ分子とが、異なる遺伝子内の標的配列と相補的である、請求項８８に記載の組成物。

【請求項９１】

前記第１のｇＲＮＡ分子が、請求項１から５３のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子であり、前記さらなるｇＲＮＡ分子のうちの少なくとも１つが、阻害性分子（例えば、ＰＤＣＤ１）、Ｔ細胞受容体の構成要素（例えば、ＴＲＡＣまたはＴＲＢＣ）、Ｂ２Ｍ、ＨＬＡ－ＤＭ、ＨＬＡ－ＤＯ、ＨＬＡ－ＤＲ、ＨＬＡ－ＤＱ、ＨＬＡ－ＤＰ、ＣＩＩＴＡ、ＲＦＸＡＮＫ、ＲＦＸＡＰ、ＲＦＸ１、ＲＦＸ５、ＮＦ－ＹＡ、ＮＦ－ＹＢ、ＮＦ－ＹＣ、Ｘ２ＢＰ、ＯＣＡＢ、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ｂ、ＨＬＡ－Ｃ、ＮＬＲＣ５、ＣＤ２４７、ＣＤ

３、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、ＣＤ３Ｇ、ＤＣＫ、ＣＤ５２、ＦＫＢＰ１Ａ、またはＮＲ３Ｃ１の標的配列と相補的なターゲティングドメインを含む、請求項９０に記載の組成物。

【請求項９２】

電気穿孔に適する培地中で製剤化された、請求項５４から９１のいずれかに記載の組成物。

【請求項９３】

前記ｇＲＮＡ分子の各々が、本明細書で記載されるＣａｓ９分子と共に、ＲＮＰ複合体内にあり、前記ＲＮＰ複合体の各々が、約１０ｕＭ未満、例えば、約３ｕＭ未満、例えば、約１ｕＭ未満、例えば、約０．５ｕＭ未満、例えば、約０．３ｕＭ未満、例えば、約０．１ｕＭ未満の濃度である、請求項５４から９２のいずれかに記載の組成物。

【請求項９４】

請求項１から５４のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子、または請求項５５から９３のいずれかに記載の組成物のある、例えば全ての構成要素をコードする核酸配列。

【請求項９５】

請求項９４に記載の核酸を含むベクター。

【請求項９６】

レンチウイルスベクター、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）ベクター、単純ヘルペスウイルス（ＨＳＶ）ベクター、プラスミド、ミニサークル、ナノプラスミド、およびＲＮＡベクターからなる群から選択される、請求項９５に記載のベクター。

【請求項９７】

細胞の標的配列を変更する、例えば、その構造、例えば配列を変更する方法であって、前記細胞を、

（ａ）請求項１から５４のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子、例えば、１つを超えるｇＲＮＡ分子、およびＣａｓ９分子；

（ｂ）請求項１から５４のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子、例えば、１つを超えるｇＲＮＡ分子、およびＣａｓ９分子をコードする核酸；

（ｃ）請求項１から５４のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子、例えば、１つを超えるｇＲＮＡ分子をコードする核酸、およびＣａｓ９分子；

（ｄ）請求項１から５４のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子、例えば、１つを超えるｇＲＮＡ分子をコードする核酸、およびＣａｓ９分子をコードする核酸；

（ｅ）上記のａ）～ｄ）のうちのいずれか、および鋳型核酸、例えば、請求項６０から８７のいずれかに記載の鋳型核酸；

（ｆ）請求項５５から９３のいずれかに記載の組成物；または

（ｇ）請求項９５から９６のいずれかに記載のベクター

と接触させるステップを含む方法。

【請求項９８】

請求項１から５４のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子、または請求項１から５４のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子をコードする核酸と、前記Ｃａｓ９分子または前記Ｃａｓ９分子をコードする核酸とを、単一の組成物中に製剤化する、請求項９７に記載の方法。

【請求項９９】

前記組成物が、鋳型核酸、例えば、請求項６０から８７のいずれかに記載の鋳型核酸を含み、前記鋳型核酸を、請求項１から５４のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子、または請求項１から５４のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子をコードする核酸と、前記Ｃａｓ９分子または前記Ｃａｓ９分子をコードする核酸とは別個の組成物中に製剤化する、請求項９７または９８に記載の方法。

【請求項１００】

前記１つを超える組成物を、逐次的に送達する、請求項９９に記載の方法。

【請求項１０１】

前記１つを超える組成物を、同時に送達する、請求項９９に記載の方法。

【請求項１０２】
前記鋳型核酸の少なくとも一部の、請求項１から５４のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子の標的配列における、またはこの近傍における挿入を結果としてもたらす、請求項９７から１０１のいずれかに記載の方法。
【請求項１０３】
前記挿入が、１つの対立遺伝子だけで生じる、請求項１０２に記載の方法。
【請求項１０４】
前記挿入が、両方の対立遺伝子で生じる、請求項１０２に記載の方法。
【請求項１０５】
キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を発現するように細胞を操作する方法であって、
（ａ）前記細胞へと、請求項１から５４のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子、または請求項５５から５８のいずれかに記載の組成物を含むＣＲＩＳＰＲ系を導入するステップと；
（ｂ）前記細胞へと、ＣＡＲをコードする核酸配列を含む鋳型核酸を導入するステップと
を含み、ＣＡＲをコードする前記核酸配列を、ゲノムへと、例えば、任意選択で、前記ｇＲＮＡ分子の標的配列における、またはこの近傍における、ゲノムの単一の対立遺伝子だけに組み込む、方法。
【請求項１０６】
前記細胞へと、阻害性分子、Ｔ細胞受容体の構成要素、Ｂ２Ｍ、および／またはＣＩＩＴＡの標的配列と相補的な１または複数のｇＲＮＡ分子を含む、１または複数のＣＲＩＳＰＲ系を導入するステップをさらに含む、請求項１０５に記載の方法。
【請求項１０７】
前記細胞が、動物細胞である、請求項９７から１０６のいずれかに記載の方法。
【請求項１０８】
前記細胞が、哺乳動物、霊長類、またはヒト細胞である、請求項９７から１０７のいずれかに記載の方法。
【請求項１０９】
前記細胞が、免疫エフェクター細胞（例えば、免疫エフェクター細胞の集団）である、請求項１０８に記載の方法。
【請求項１１０】
前記免疫エフェクター細胞が、Ｔ細胞またはＮＫ細胞、例えば、Ｔ細胞、例えば、ＣＤ４＋　Ｔ細胞、ＣＤ８＋　Ｔ細胞、またはこれらの組合せである、請求項１０９に記載の方法。
【請求項１１１】
前記ＣＡＲが、
（ａ）例えば、本明細書で記載されるＣＤ１９　ＣＡＲ；または
（ｂ）例えば、本明細書で記載されるＢＣＭＡ　ＣＡＲ
である、請求項１０５から１０６のいずれかに記載の方法。
【請求項１１２】
前記ＣＡＲが、配列番号１６０～配列番号１７２または配列番号１７５のうちのいずれか１つを含む抗原結合性ドメインを含むＣＤ１９　ＣＡＲである、請求項１１１に記載の方法。
【請求項１１３】
前記ＣＡＲが、ＣＤ１９　ＣＡＲであり、配列番号１８５～配列番号１９７のうちのいずれか１つを含む、請求項１１１から１１２のいずれかに記載の方法。
【請求項１１４】
前記ＣＡＲが、配列番号２３９～配列番号４１２のうちのいずれか１つを含む抗原結合性ドメインを含むＢＣＭＡ　ＣＡＲである、請求項１１１に記載の方法。
【請求項１１５】
前記ＣＡＲが、ＢＣＭＡ　ＣＡＲであり、配列番号８４９～配列番号８６３または配列

番号８７９～配列番号８９９のうちのいずれか１つを含み、例えば、配列番号８５９を含む、請求項１１１および１１４のいずれかに記載の方法。
【請求項１１６】
前記細胞が、前記細胞を投与される患者に関して自家または同種異系である、請求項９７から１１５のいずれかに記載の方法。
【請求項１１７】
請求項９７から１１６のいずれかに記載の方法により変更された細胞。
【請求項１１８】
請求項１から５４のいずれかに記載の第１のｇＲＮＡ分子、または請求項５５から９３のいずれかに記載の組成物、請求項９４に記載の核酸、または請求項９５から９６のいずれかに記載のベクターを含む細胞。
【請求項１１９】
動物細胞、例えば、哺乳動物、霊長類、またはヒト細胞である、請求項１１７から１１８のいずれかに記載の細胞。
【請求項１２０】
免疫エフェクター細胞（例えば、免疫エフェクター細胞の集団）、例えば、Ｔ細胞もしくはＮＫ細胞、例えば、Ｔ細胞、例えば、ＣＤ４＋　Ｔ細胞、ＣＤ８＋　Ｔ細胞、またはこれらの組合せである、請求項１１９に記載の細胞。
【請求項１２１】
阻害性分子、Ｔ細胞受容体の構成要素（例えば、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ３Ｅ、ＣＤ３Ｄ、またはＣＤ３Ｇ）、Ｂ２Ｍ、ＣＩＩＴＡ、またはこれらの組合せの発現が、例えば、同じ種類の非改変細胞と比べて低減または消失している、請求項１１７から１２０のいずれかに記載の細胞。
【請求項１２２】
ゲノムへと、ＴＥＴ２のイントロンまたはイントロン－エクソン接合部に組み込まれた、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードする核酸配列を含む、請求項１１７から１２１のいずれかに記載の細胞。
【請求項１２３】
ゲノムへと、ＴＥＴ２のイントロン９～１０、またはエクソン９およびイントロン９～１０におけるイントロン－エクソン接合部、またはエクソン１０およびイントロン９～１０におけるイントロン－エクソン接合部に組み込まれた、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードする核酸配列を含む、請求項１１７から１２２のいずれかに記載の細胞。
【請求項１２４】
同じ細胞型の非変更細胞の発現および／または機能のレベルと比べて、低減もしくは消失したＴＥＴ２の発現、例えば、少なくとも１つのＴＥＴ２アイソフォームの発現、および／または低減もしくは消失したＴＥＴ２の機能、例えば、ＴＥＴ２の少なくとも１つの機能、例えば、ＴＥＴ２の触媒機能を含む、請求項１１７から１２３のいずれかに記載の細胞。
【請求項１２５】
Ｔ細胞であり、類似の種類の非変更細胞と比べて、
（ａ）増強された増殖能；
（ｂ）増強された細胞傷害作用；
（ｃ）低枯渇性表現型（例えば、阻害性分子、例えば、ＰＤ１、ＴＩＭ３、ＬＡＧ３、ＰＤ－Ｌ１、またはこれらの組合せの発現の低減）；または
（ｄ）Ｔｓｃｍの表現型（例えば、ＣＤ４５ＲＡ＋　ＣＤ６２Ｌ＋　ＣＤ２７＋　ＣＤ９５＋である）
を呈示する、請求項１１７から１２４のいずれかに記載の細胞。
【請求項１２６】
前記細胞を投与される患者に関して自家である、請求項１１７から１２５のいずれかに記載の細胞。

【請求項１２７】
前記細胞を投与される患者に関して同種異系である、請求項１１７から１２５のいずれかに記載の細胞。
【請求項１２８】
ＴＥＴ２の発現および／または機能が、低減または消失しており、ＴＥＴ２イントロン内の部位に組み込まれた、異種核酸配列（例えば、キメラ抗原受容体をコードする核酸配列）を含む、改変細胞。
【請求項１２９】
ＴＥＴ２イントロン内の前記部位が、ｃｈｒ４：１０５１４６９８０－１０５１９０３５９；ｃｈｒ４：１０５１９０５０６－１０５２３３８９６；ｃｈｒ４：１０５２３７３５２－１０５２４１３３８；ｃｈｒ４：１０５２４１４３０－１０５２４２８３３；ｃｈｒ４：１０５２４２９２８－１０５２４３５６９；ｃｈｒ４：１０５２４３７７９－１０５２５９６１８；ｃｈｒ４：１０５２５９７７０－１０５２６１７５８；ｃｈｒ４：１０５２６１８４９－１０５２６９６０９；ｃｈｒ４：１０５２６９７４８－１０５２７２５６３；およびｃｈｒ４：１０５２７２９１９－１０５２７５０４７のうちのいずれか１つから選択され、前記ゲノム領域が、ヒト基準ゲノムであるｈｇ３８に従う、請求項１２８に記載の改変細胞。
【請求項１３０】
前記異種核酸配列が、ｃｈｒ４：１０５２６９７４８～１０５２７２５６３から選択されるＴＥＴ２イントロン内の部位に組み込まれる、請求項１２８または１２９に記載の改変細胞。
【請求項１３１】
前記異種核酸配列が、ｃｈｒ４：１０５２７０６２４－１０５２７０６４３；ｃｈｒ４：１０５２７０６３０－１０５２７０６４９；ｃｈｒ４：１０５２７１８６３－１０５２７１８８３；ｃｈｒ４：１０５２７１３４０－１０５２７１３６０；ｃｈｒ４：１０５２７１２０４－１０５２７１２２３；ｃｈｒ４：１０５２７１５２６－１０５２７１５４６；ｃｈｒ４：１０５２７０３５０－１０５２７０３７０；ｃｈｒ４：１０５２７０２６８－１０５２７０２８８；ｃｈｒ４：１０５２７２１８２－１０５２７２２０２；ｃｈｒ４：１０５２７２４６５－１０５２７２４８５；ｃｈｒ４：１０５２７１３８７－１０５２７１４０７；ｃｈｒ４：１０５２７２４３６－１０５２７２４５６；ｃｈｒ４：１０５２７１９２４－１０５２７１９４４；ｃｈｒ４：１０５２７２３２３－１０５２７２３４３；ｃｈｒ４：１０５２７２０５７－１０５２７２０７７；ｃｈｒ４：１０５２７２３０９－１０５２７２３２９；ｃｈｒ４：１０５２７２３２４－１０５２７２３４４；ｃｈｒ４：１０５２７２３２４－１０５２７２３４４；ｃｈｒ４：１０５２７１１８４－１０５２７１２０４；ｃｈｒ４：１０５２７１１９０－１０５２７１２１０；ｃｈｒ４：１０５２７１２９５－１０５２７１３１５；ｃｈｒ４：１０５２７１２９２－１０５２７１３１２；ｃｈｒ４：１０５２７１４５８－１０５２７１４７８；ｃｈｒ４：１０５２７０６３５－１０５２７０６５５；ｃｈｒ４：１０５２７１１７３－１０５２７１１９２；ｃｈｒ４：１０５２７１２３２－１０５２７１２５２；ｃｈｒ４：１０５２７１８４５－１０５２７１８６５；ｃｈｒ４：１０５２７１８４９－１０５２７１８６９；およびｃｈｒ４：１０５２７１０５６－１０５２７１０７６から選択されるＴＥＴ２イントロン内の部位に組み込まれる、請求項１２８または１２９に記載の改変細胞。
【請求項１３２】
前記異種核酸配列が、ｃｈｒ４：１０５２７０６２４－１０５２７０６４３；ｃｈｒ４：１０５２７０６３０－１０５２７０６４９；ｃｈｒ４：１０５２７１３８７－１０５２７１４０７；ｃｈｒ４：１０５２７１９２４－１０５２７１９４４；ｃｈｒ４：１０５２７２３２３－１０５２７２３４３；ｃｈｒ４：１０５２７２０５７－１０５２７２０７７；ｃｈｒ４：１０５２７２３０９－１０５２７２３２９；ｃｈｒ４：１０５２７２３２４－１０５２７２３４４；ｃｈｒ４：１０５２７２３２４－１０５２７２３４４；ｃｈｒ４：１０５２７１１８４－１０５２７１２０４；ｃｈｒ４：１０５２７１１９０－１０５２

７１２１０；ｃｈｒ４：１０５２７１２９５－１０５２７１３１５；ｃｈｒ４：１０５２７１２９２－１０５２７１３１２；ｃｈｒ４：１０５２７１４５８－１０５２７１４７８；ｃｈｒ４：１０５２７０６３５－１０５２７０６５５；ｃｈｒ４：１０５２７１１７３－１０５２７１１９２；ｃｈｒ４：１０５２７１２３２－１０５２７１２５２；およびｃｈｒ４：１０５２７１０５６－１０５２７１０７６から選択されるＴＥＴ２イントロン内の部位に組み込まれる、請求項１２８または１２９に記載の改変細胞。

【請求項１３３】

前記異種核酸配列が、ｃｈｒ４：１０５２７１８６３－１０５２７１８８３；ｃｈｒ４：１０５２７１３４０－１０５２７１３６０；ｃｈｒ４：１０５２７１２０４－１０５２７１２２３；ｃｈｒ４：１０５２７１５２６－１０５２７１５４６；ｃｈｒ４：１０５２７０３５０－１０５２７０３７０；ｃｈｒ４：１０５２７０２６８－１０５２７０２８８；ｃｈｒ４：１０５２７２１８２－１０５２７２２０２；およびｃｈｒ４：１０５２７２４６５－１０５２７２４８５から選択されるＴＥＴ２イントロン内の部位に組み込まれる、請求項１２８または１２９に記載の改変細胞。

【請求項１３４】

前記異種核酸配列が、ｃｈｒ４：１０５２７１３４０－１０５２７１３６０；ｃｈｒ４：１０５２７１５２６－１０５２７１５４６；ｃｈｒ４：１０５２７０３５０－１０５２７０３７０；ｃｈｒ４：１０５２７０２６８－１０５２７０２８８；ｃｈｒ４：１０５２７２１８２－１０５２７２２０２；およびｃｈｒ４：１０５２７２４６５－１０５２７２４８５から選択されるＴＥＴ２イントロン内の部位に組み込まれる、請求項１２８または１２９に記載の改変細胞。

【請求項１３５】

前記異種核酸配列が、ｃｈｒ４：１０５２７０６２４～１０５２７０６４３；ｃｈｒ４：１０５２７０６３０～１０５２７０６４９；およびｃｈｒ４：１０５２７１８６３～１０５２７１８８３から選択されるＴＥＴ２イントロン内の部位に組み込まれる、請求項１２８または１２９に記載の改変細胞。

【請求項１３６】

Ｔ細胞受容体の構成要素、Ｂ２Ｍ、ＣＩＩＴＡ、またはこれらの組合せの発現および／または機能が、同じ種類の非改変細胞と比べて低減または消失している、請求項１２８から１３５のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項１３７】

対象において抗腫瘍免疫をもたらす方法であって、前記対象へと、有効量の、請求項１１７から１３６のいずれかに記載の細胞を投与するステップを含む方法。

【請求項１３８】

腫瘍抗原の発現と関連する疾患、例えば、増殖性疾患、前がん性状態、がん、および前記腫瘍抗原の発現と関連する非がん関連適応症を有する対象を処置する方法であって、前記対象へと、有効量の、請求項１１７から１３６のいずれかに記載の細胞を投与するステップを含む方法。

【請求項１３９】

前記腫瘍抗原の発現と関連する疾患が、がんまたは非がん関連適応症である、請求項１３８に記載の方法。

【請求項１４０】

前記疾患が、結腸がん、直腸がん、腎細胞癌、肝臓がん、肺非小細胞癌、小腸がん、食道がん、黒色腫、骨がん、膵臓がん、皮膚がん、頭頚部がん、皮膚または眼内悪性黒色腫、子宮がん、卵巣がん、直腸がん、肛門領域がん、胃がん、精巣がん、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頚癌、膣癌、外陰癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、内分泌系がん、甲状腺がん、副甲状腺がん、副腎がん、軟組織肉腫、尿道がん、陰茎がん、小児充実性腫瘍、膀胱がん、腎または尿管がん、腎盂癌、中枢神経系（ＣＮＳ）新生物、原発性ＣＮＳリンパ腫、腫瘍血管新生、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮がん、扁平上皮がん、Ｔ細胞リンパ腫、環境誘導性がん、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、急

性白血病、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、小児急性リンパ性白血病、Ｂ細胞性急性リンパ性白血病（Ｂ－ＡＬＬ）、Ｔ細胞性急性リンパ性白血病（Ｔ－ＡＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、Ｂ細胞前リンパ球性白血病、芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、毛様細胞白血病、小細胞または大細胞型濾胞性リンパ腫、悪性リンパ増殖性状態、ＭＡＬＴリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成および骨髄異形成症候群、ホジキンリンパ腫、形質芽細胞性リンパ腫、形質細胞様樹状細胞腫瘍、ワルデンシュトロームマクログロブリン血症、および前白血病、前記がんの組合せ、および前記がんの転移性病変から選択されるがんである、請求項１３９に記載の方法。

【請求項１４１】
前記がんが、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）である、請求項１４０に記載の方法。

【請求項１４２】
前記がんが、小児ＡＬＬである、請求項１４０に記載の方法。

【請求項１４３】
前記がんが、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫である、請求項１４０に記載の方法。

【請求項１４４】
前記がんが、慢性リンパ球性白血病である、請求項１４０に記載の方法。

【請求項１４５】
前記がんが、濾胞性リンパ腫である、請求項１４０に記載の方法。

【請求項１４６】
前記がんが、ホジキンリンパ腫である、請求項１４０に記載の方法。

【請求項１４７】
前記がんが、非ホジキンリンパ腫である、請求項１４０に記載の方法。

【請求項１４８】
化学療法剤を投与するステップをさらに含む、請求項１３６から１４７のいずれかに記載の方法。

【請求項１４９】
前記化学療法剤が、シクロホスファミド、フルダラビン、またはシクロホスファミドおよびフルダラビンである、請求項１４８に記載の方法。

【請求項１５０】
前記対象へと、有効量の、請求項１１７から１３６のいずれかに記載の細胞を投与するステップの前に、リンパ球枯渇剤または免疫抑制薬を投与するステップを含む、請求項１３６から１４９のいずれかに記載の方法。

【請求項１５１】
請求項１１７から１３６のいずれかに記載の細胞を含む細胞集団であって、前記細胞のうちの少なくとも約３０％、例えば、前記細胞のうちの少なくとも約４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、または９０％が、請求項１１７から１３６のいずれかに記載の細胞である、細胞集団。

【請求項１５２】
ＴＥＴ２のイントロンまたはイントロン－エクソン接合部の配列に結合する遺伝子編集系。

【請求項１５３】
ＴＥＴ２のイントロンまたはイントロン－エクソン接合部の前記配列が、ｃｈｒ４：１０５１４６９８０－１０５１９０３５９；ｃｈｒ４：１０５１９０５０６－１０５２３３８９６；ｃｈｒ４：１０５２３７３５２－１０５２４１３３８；ｃｈｒ４：１０５２４１４３０－１０５２４２８３３；ｃｈｒ４：１０５２４２９２８－１０５２４３５６９；ｃｈｒ４：１０５２４３７７９－１０５２５９６１８；ｃｈｒ４：１０５２５９７７０－１０５２６１７５８；ｃｈｒ４：１０５２６１８４９－１０５２６９６０９；ｃｈｒ４：１０５２６９７４８－１０５２７２５６３；およびｃｈｒ４：１０５２７２９１９－１０５

２７５０４７のうちのいずれか１つから選択されるゲノム領域内の配列であり、前記ゲノム領域が、ヒト基準ゲノムであるｈｇ３８に従う、請求項１５２に記載の遺伝子編集系。

【請求項１５４】

前記ゲノム領域が、ｃｈｒ４：１０５２６９７４８～１０５２７２５６３である、請求項１５３に記載の遺伝子編集系。

【請求項１５５】

ＴＥＴ２のイントロンまたはイントロン－エクソン接合部の前記配列が、ｃｈｒ４：１０５２７０６２４－１０５２７０６４３；ｃｈｒ４：１０５２７０６３０－１０５２７０６４９；ｃｈｒ４：１０５２７１８６３－１０５２７１８８３；ｃｈｒ４：１０５２７１３４０－１０５２７１３６０；ｃｈｒ４：１０５２７１２０４－１０５２７１２２３；ｃｈｒ４：１０５２７１５２６－１０５２７１５４６；ｃｈｒ４：１０５２７０３５０－１０５２７０３７０；ｃｈｒ４：１０５２７０２６８－１０５２７０２８８；ｃｈｒ４：１０５２７２１８２－１０５２７２２０２；ｃｈｒ４：１０５２７２４６５－１０５２７２４８５；ｃｈｒ４：１０５２７１３８７－１０５２７１４０７；ｃｈｒ４：１０５２７２４３６－１０５２７２４５６；ｃｈｒ４：１０５２７１９２４－１０５２７１９４４；ｃｈｒ４：１０５２７２３２３－１０５２７２３４３；ｃｈｒ４：１０５２７２０５７－１０５２７２０７７；ｃｈｒ４：１０５２７２３０９－１０５２７２３２９；ｃｈｒ４：１０５２７２３２４－１０５２７２３４４；ｃｈｒ４：１０５２７２３２４－１０５２７２３４４；ｃｈｒ４：１０５２７１１８４－１０５２７１２０４；ｃｈｒ４：１０５２７１１９０－１０５２７１２１０；ｃｈｒ４：１０５２７１２９５－１０５２７１３１５；ｃｈｒ４：１０５２７１２９２－１０５２７１３１２；ｃｈｒ４：１０５２７１４５８－１０５２７１４７８；ｃｈｒ４：１０５２７０６３５－１０５２７０６５５；ｃｈｒ４：１０５２７１１７３－１０５２７１１９２；ｃｈｒ４：１０５２７１２３２－１０５２７１２５２；ｃｈｒ４：１０５２７１８４５－１０５２７１８６５；ｃｈｒ４：１０５２７１８４９－１０５２７１８６９；およびｃｈｒ４：１０５２７１０５６－１０５２７１０７６から選択されるゲノム領域内の配列である、請求項１５２または１５３に記載の遺伝子編集系。

【請求項１５６】

ＴＥＴ２のイントロンまたはイントロン－エクソン接合部の前記配列が、ｃｈｒ４：１０５２７０６２４－１０５２７０６４３；ｃｈｒ４：１０５２７０６３０－１０５２７０６４９；ｃｈｒ４：１０５２７１３８７－１０５２７１４０７；ｃｈｒ４：１０５２７１９２４－１０５２７１９４４；ｃｈｒ４：１０５２７２３２３－１０５２７２３４３；ｃｈｒ４：１０５２７２０５７－１０５２７２０７７；ｃｈｒ４：１０５２７２３０９－１０５２７２３２９；ｃｈｒ４：１０５２７２３２４－１０５２７２３４４；ｃｈｒ４：１０５２７２３２４－１０５２７２３４４；ｃｈｒ４：１０５２７１１８４－１０５２７１２０４；ｃｈｒ４：１０５２７１１９０－１０５２７１２１０；ｃｈｒ４：１０５２７１２９５－１０５２７１３１５；ｃｈｒ４：１０５２７１２９２－１０５２７１３１２；ｃｈｒ４：１０５２７１４５８－１０５２７１４７８；ｃｈｒ４：１０５２７０６３５－１０５２７０６５５；ｃｈｒ４：１０５２７１１７３－１０５２７１１９２；ｃｈｒ４：１０５２７１２３２－１０５２７１２５２；およびｃｈｒ４：１０５２７１０５６－１０５２７１０７６から選択されるゲノム領域内の配列である、請求項１５２または１５３に記載の遺伝子編集系。

【請求項１５７】

ＴＥＴ２のイントロンまたはイントロン－エクソン接合部の前記配列が、ｃｈｒ４：１０５２７１８６３－１０５２７１８８３；ｃｈｒ４：１０５２７１３４０－１０５２７１３６０；ｃｈｒ４：１０５２７１２０４－１０５２７１２２３；ｃｈｒ４：１０５２７１５２６－１０５２７１５４６；ｃｈｒ４：１０５２７０３５０－１０５２７０３７０；ｃｈｒ４：１０５２７０２６８－１０５２７０２８８；ｃｈｒ４：１０５２７２１８２－１０５２７２２０２；およびｃｈｒ４：１０５２７２４６５－１０５２７２４８５から選択されるゲノム領域内の配列である、請求項１５２または１５３に記載の遺伝子編集系。

【請求項１５８】
ＴＥＴ２のイントロンまたはイントロン－エクソン接合部の前記配列が、ｃｈｒ４：１０５２７１３４０－１０５２７１３６０；ｃｈｒ４：１０５２７１５２６－１０５２７１５４６；ｃｈｒ４：１０５２７０３５０－１０５２７０３７０；ｃｈｒ４：１０５２７０２６８－１０５２７０２８８；ｃｈｒ４：１０５２７２１８２－１０５２７２２０２；およびｃｈｒ４：１０５２７２４６５－１０５２７２４８５から選択されるゲノム領域内の配列である、請求項１５２または１５３に記載の遺伝子編集系。
【請求項１５９】
ＴＥＴ２のイントロンまたはイントロン－エクソン接合部の前記配列が、ｃｈｒ４：１０５２７０６２４～１０５２７０６４３；ｃｈｒ４：１０５２７０６３０～１０５２７０６４９；およびｃｈｒ４：１０５２７１８６３～１０５２７１８８３から選択されるゲノム領域内の配列である、請求項１５２または１５３に記載の遺伝子編集系。
【請求項１６０】
前記遺伝子編集系が、亜鉛フィンガーヌクレアーゼ（ＺＦＮ）遺伝子編集系、ＴＡＬＥＮ遺伝子編集系、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集系、またはメガヌクレアーゼ遺伝子編集系である、請求項１５２から１５９のいずれかに記載の遺伝子編集系。
【請求項１６１】
前記遺伝子編集系が、鋳型核酸をさらに含む、請求項１５２から１６０のいずれかに記載の遺伝子編集系。
【請求項１６２】
前記鋳型核酸が、ＣＡＲをコードする核酸配列を含む、請求項１６１に記載の遺伝子編集系。
【請求項１６３】
前記遺伝子編集系（および／または前記遺伝子編集系の、１または複数の構成要素をコードする核酸配列）を、細胞へと導入すると、前記ＣＡＲをコードする前記核酸配列が、前記細胞のゲノムへと、前記ゲノム編集系が結合するＴＥＴ２のイントロンまたはイントロン－エクソン接合部の前記配列において、またはこの近傍において組み込まれる、請求項１６２に記載の遺伝子編集系。
【請求項１６４】
請求項１５２から１６３のいずれかに記載の遺伝子編集系により改変された細胞。
【請求項１６５】
請求項１５２から１６３のいずれかに記載の遺伝子編集系を含む細胞。
【請求項１６６】
医薬としての使用のための、請求項１から５４のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子、請求項５５から９３のいずれかに記載の組成物、請求項９４に記載の核酸、請求項９５から９６のいずれかに記載のベクター、請求項１１７から１３６、１５１、もしくは１６４から１６５のいずれかに記載の細胞（または細胞集団）、または請求項１５２から１６３のいずれかに記載の遺伝子編集系。
【請求項１６７】
医薬の製造における使用のための、請求項１から５４のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子、請求項５５から９３のいずれかに記載の組成物、請求項９４に記載の核酸、請求項９５から９６のいずれかに記載のベクター、請求項１１７から１３６、１５１、もしくは１６４から１６５のいずれかに記載の細胞（または細胞集団）、または請求項１５２から１６３のいずれかに記載の遺伝子編集系。
【請求項１６８】
疾患の処置における使用のための、請求項１から５４のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子、請求項５５から９３のいずれかに記載の組成物、請求項９４に記載の核酸、請求項９５から９６のいずれかに記載のベクター、請求項１１７から１３６、１５１、もしくは１６４から１６５のいずれかに記載の細胞（または細胞集団）、または請求項１５２から１６３のいずれかに記載の遺伝子編集系。

【請求項１６９】
腫瘍抗原の発現と関連する疾患、例えば、増殖性疾患、前がん性状態、がん、および腫瘍抗原の発現と関連する非がん関連適応症である疾患の処置における使用のための、請求項１から５４のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子、請求項５５から９３のいずれかに記載の組成物、請求項９４に記載の核酸、請求項９５から９６のいずれかに記載のベクター、請求項１１７から１３６、１５１、もしくは１６４から１６５のいずれかに記載の細胞（または細胞集団）、または請求項１５２から１６３のいずれかに記載の遺伝子編集系。
【請求項１７０】
慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、急性白血病、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、小児急性リンパ性白血病、Ｂ細胞性急性リンパ性白血病（Ｂ－ＡＬＬ）、Ｔ細胞性急性リンパ性白血病（Ｔ－ＡＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、Ｂ細胞前リンパ球性白血病、芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、毛様細胞白血病、小細胞または大細胞型濾胞性リンパ腫、悪性リンパ増殖性状態、ＭＡＬＴリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成および骨髄異形成症候群、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、形質芽細胞性リンパ腫、形質細胞様樹状細胞腫瘍、ワルデンシュトロームマクログロブリン血症、および前白血病からなる群から選択される血液がんであるがんの処置における使用のための、請求項１から５４のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子、請求項５５から９３のいずれかに記載の組成物、請求項９４に記載の核酸、請求項９５から９６のいずれかに記載のベクター、請求項１１７から１３６、１５１、もしくは１６４から１６５のいずれかに記載の細胞（または細胞集団）、または請求項１５２から１６３のいずれかに記載の遺伝子編集系。
【請求項１７１】
疾患が、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）である、請求項１７０に記載の使用のためのｇＲＮＡ分子、組成物、核酸、ベクター、細胞（または細胞集団）、または遺伝子編集系。
【請求項１７２】
疾患が、小児ＡＬＬである、請求項１７０に記載の使用のためのｇＲＮＡ分子、組成物、核酸、ベクター、細胞（または細胞集団）、または遺伝子編集系。
【請求項１７３】
疾患が、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫である、請求項１７０に記載の使用のためのｇＲＮＡ分子、組成物、核酸、ベクター、細胞（または細胞集団）、または遺伝子編集系。
【請求項１７４】
疾患が、慢性リンパ球性白血病である、請求項１７０に記載の使用のためのｇＲＮＡ分子、組成物、核酸、ベクター、細胞（または細胞集団）、または遺伝子編集系。
【請求項１７５】
疾患が、濾胞性リンパ腫である、請求項１７０に記載の使用のためのｇＲＮＡ分子、組成物、核酸、ベクター、細胞（または細胞集団）、または遺伝子編集系。
【請求項１７６】
疾患が、ホジキンリンパ腫である、請求項１７０に記載の使用のためのｇＲＮＡ分子、組成物、核酸、ベクター、細胞（または細胞集団）、または遺伝子編集系。
【請求項１７７】
疾患が、非ホジキンリンパ腫である、請求項１７０に記載の使用のためのｇＲＮＡ分子、組成物、核酸、ベクター、細胞（または細胞集団）、または遺伝子編集系。
【請求項１７８】
がんが、中皮腫、腺癌、神経膠芽腫、結腸がん、直腸がん、腎細胞癌、肝臓がん、肺非小細胞癌、小腸がん、食道がん、黒色腫、骨がん、膵臓がん、皮膚がん、頭頸部がん、皮膚または眼内悪性黒色腫、子宮がん、卵巣がん、直腸がん、肛門領域がん、胃がん、精巣がん、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膣癌、外陰癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、内分泌系がん、甲状腺がん、副甲状腺がん、副腎がん、軟組織肉腫、尿道がん、陰茎が

ん、小児充実性腫瘍、膀胱がん、腎または尿管がん、腎盂癌、中枢神経系（ＣＮＳ）新生物、原発性ＣＮＳリンパ腫、腫瘍血管新生、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮がん、扁平上皮がん、Ｔ細胞リンパ腫、環境誘導性がん、前記がんの組合せ、および前記がんの転移性病変からなる群から選択されるがんの処置における使用のための、請求項１から５４のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子、請求項５５から９３のいずれかに記載の組成物、請求項９４に記載の核酸、請求項９５から９６のいずれかに記載のベクター、請求項１１７から１３６、１５１、もしくは１６４から１６５のいずれかに記載の細胞（または細胞集団）、または請求項１５２から１６３のいずれかに記載の遺伝子編集系。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願
本出願は、２０１７年3月２２日に出願された、米国特許仮出願第６２／４７５０２４号明細書に対する優先権を主張する。この出願の内容の全体は、参照により本明細書に組み込まれる。
【０００２】
配列表
本出願は、ＡＳＣＩＩフォーマットにおいて電子的に提出され、参照によりその全体において本明細書に組み込まれる配列表を含有する。２０１８年3月１５日に作成された前記ＡＳＣＩＩコピーは、ＰＡＴ０５７６６２－ＷＯ－ＰＣＴ＿ＳＬ．ｔｘｔと名付けられ、３，４６０，１４１バイトのサイズである。
【背景技術】
【０００３】
ＣＲＩＳＰＲ（Ｃｌｕｓｔｅｒｅｄ　Ｒｅｇｕｌａｒｌｙ　Ｉｎｔｅｒｓｐａｃｅｄ　Ｓｈｏｒｔ　Ｐａｌｉｎｄｒｏｍｉｃ　Ｒｅｐｅａｔｓ）は、細菌内で、ウイルスの攻撃に対して防御する養子免疫系として進化した。ウイルスへの曝露時に、ウイルスＤＮＡの短いセグメントが、細菌ゲノムのＣＲＩＳＰＲ遺伝子座へと組み込まれる。ＲＮＡは、ウイルス配列を含むＣＲＩＳＰＲ遺伝子座の部分から転写される。ウイルスゲノムに相補的な配列を含む、このＲＮＡは、Ｃａｓ９タンパク質の、ウイルスゲノム内の配列へのターゲティングを媒介する。Ｃａｓ９タンパク質は、ウイルス標的を切断し、これにより、ウイルス標的をサイレンシングする。
【０００４】
近年、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系は、真核細胞内のゲノム編集に適合している。部位特異的一本鎖切断（ＳＳＢ）または二本鎖切断（ＤＳＢ）の導入は、例えば、非相同末端結合（ＮＨＥＪ）または相同性指向修復（ＨＤＲ）を介して、標的配列の変更を可能とする。
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００５】
ある態様では、本開示は、ｔｒａｃｒとｃｒＲＮＡとを含むｇＲＮＡ分子であって、ｃｒＲＮＡが、ＴＥＴ２イントロン、またはＴＥＴ２イントロン－エクソン接合部の、標的配列と相補的なターゲティングドメインを含む、ｇＲＮＡ分子を提供する。
【０００６】
ある態様では、本開示は、ターゲティングドメインが、ａ）ｃｈｒ４：１０５１４６９８０－１０５１９０３５９；ｂ）ｃｈｒ４：１０５１９０５０６－１０５２３３８９６；ｃ）ｃｈｒ４：１０５２３７３５２－１０５２４１３３８；ｄ）ｃｈｒ４：１０５２４１４３０－１０５２４２８３３；ｅ）ｃｈｒ４：１０５２４２９２８－１０５２４３５６９；ｆ）ｃｈｒ４：１０５２４３７７９－１０５２５９６１８；ｇ）ｃｈｒ４：１０５２５９７７０－１０５２６１７５８；ｈ）ｃｈｒ４：１０５２６１８４９－１０５２６９６０

９；ｉ）ｃｈｒ４：１０５２６９７４８－１０５２７２５６３；およびｊ）ｃｈｒ４：１０５２７２９１９－１０５２７５０４７から選択されるゲノム領域内の配列と相補的であり、ゲノム領域が、ヒト基準ゲノムであるｈｇ３８に従い、例えば、ゲノム領域が、ｃｈｒ４：１０５２６９７４８－１０５２７２５６３（ＴＥＴ２の、エクソン９とエクソン１０との間のイントロン）である、ｇＲＮＡ分子を提供する。

【０００７】

ある態様では、本開示は、ターゲティングドメインが、ｃｈｒ４：１０５２７０６２４－１０５２７０６４３；ｃｈｒ４：１０５２７０６３０－１０５２７０６４９；ｃｈｒ４：１０５２７１８６３－１０５２７１８８３；ｃｈｒ４：１０５２７１３４０－１０５２７１３６０；ｃｈｒ４：１０５２７１２０４－１０５２７１２２３；ｃｈｒ４：１０５２７１５２６－１０５２７１５４６；ｃｈｒ４：１０５２７０３５０－１０５２７０３７０；ｃｈｒ４：１０５２７０２６８－１０５２７０２８８；ｃｈｒ４：１０５２７２１８２－１０５２７２２０２；ｃｈｒ４：１０５２７２４６５－１０５２７２４８５；ｃｈｒ４：１０５２７１３８７－１０５２７１４０７；ｃｈｒ４：１０５２７２４３６－１０５２７２４５６；ｃｈｒ４：１０５２７１９２４－１０５２７１９４４；ｃｈｒ４：１０５２７２３２３－１０５２７２３４３；ｃｈｒ４：１０５２７２０５７－１０５２７２０７７；ｃｈｒ４：１０５２７２３０９－１０５２７２３２９；ｃｈｒ４：１０５２７２３２４－１０５２７２３４４；ｃｈｒ４：１０５２７２３２４－１０５２７２３４４；ｃｈｒ４：１０５２７１１８４－１０５２７１２０４；ｃｈｒ４：１０５２７１１９０－１０５２７１２１０；ｃｈｒ４：１０５２７１２９５－１０５２７１３１５；ｃｈｒ４：１０５２７１２９２－１０５２７１３１２；ｃｈｒ４：１０５２７１４５８－１０５２７１４７８；ｃｈｒ４：１０５２７０６３５－１０５２７０６５５；ｃｈｒ４：１０５２７１１７３－１０５２７１１９２；ｃｈｒ４：１０５２７１２３２－１０５２７１２５２；ｃｈｒ４：１０５２７１８４５－１０５２７１８６５；ｃｈｒ４：１０５２７１８４９－１０５２７１８６９；およびｃｈｒ４：１０５２７１０５６－１０５２７１０７６から選択されるゲノム領域内の配列と相補的である、ｇＲＮＡ分子を提供する。

【０００８】

ある態様では、本開示は、ターゲティングドメインが、ｃｈｒ４：１０５２７０６２４－１０５２７０６４３；ｃｈｒ４：１０５２７０６３０－１０５２７０６４９；ｃｈｒ４：１０５２７１３８７－１０５２７１４０７；ｃｈｒ４：１０５２７１９２４－１０５２７１９４４；ｃｈｒ４：１０５２７２３２３－１０５２７２３４３；ｃｈｒ４：１０５２７２０５７－１０５２７２０７７；ｃｈｒ４：１０５２７２３０９－１０５２７２３２９；ｃｈｒ４：１０５２７２３２４－１０５２７２３４４；ｃｈｒ４：１０５２７２３２４－１０５２７２３４４；ｃｈｒ４：１０５２７１１８４－１０５２７１２０４；ｃｈｒ４：１０５２７１１９０－１０５２７１２１０；ｃｈｒ４：１０５２７１２９５－１０５２７１３１５；ｃｈｒ４：１０５２７１２９２－１０５２７１３１２；ｃｈｒ４：１０５２７１４５８－１０５２７１４７８；ｃｈｒ４：１０５２７０６３５－１０５２７０６５５；ｃｈｒ４：１０５２７１１７３－１０５２７１１９２；ｃｈｒ４：１０５２７１２３２－１０５２７１２５２；およびｃｈｒ４：１０５２７１０５６－１０５２７１０７６から選択されるゲノム領域内の配列と相補的である、ｇＲＮＡ分子を提供する。

【０００９】

ある態様では、本開示は、ターゲティングドメインが、ｃｈｒ４：１０５２７１８６３－１０５２７１８８３；ｃｈｒ４：１０５２７１３４０－１０５２７１３６０；ｃｈｒ４：１０５２７１２０４－１０５２７１２２３；ｃｈｒ４：１０５２７１５２６－１０５２７１５４６；ｃｈｒ４：１０５２７０３５０－１０５２７０３７０；ｃｈｒ４：１０５２７０２６８－１０５２７０２８８；ｃｈｒ４：１０５２７２１８２－１０５２７２２０２；およびｃｈｒ４：１０５２７２４６５－１０５２７２４８５から選択されるゲノム領域内の配列と相補的である、ｇＲＮＡ分子を提供する。一部の実施形態では、ｇＲＮＡ分子は、表２２に記載された編集修復パターン、および／または表２３に記載された、＞７５％のインデル頻度を発生させることが可能である。

【００１０】
ある態様では、本開示は、ターゲティングドメインが、ｃｈｒ４：１０５２７１３４０－１０５２７１３６０；ｃｈｒ４：１０５２７１５２６－１０５２７１５４６；ｃｈｒ４：１０５２７０３５０－１０５２７０３７０；ｃｈｒ４：１０５２７０２６８－１０５２７０２８８；ｃｈｒ４：１０５２７２１８２－１０５２７２２０２；およびｃｈｒ４：１０５２７２４６５－１０５２７２４８５から選択されるゲノム領域内の配列と相補的である、ｇＲＮＡ分子を提供する。一部の実施形態では、ｇＲＮＡ分子は、表２２に記載された編集修復パターン、および／または表２３に記載された、＞８０％のインデル頻度を発生させることが可能である。

【００１１】
ある態様では、本開示は、ターゲティングドメインが、ｃｈｒ４：１０５２７０６２４～１０５２７０６４３、ｃｈｒ４：１０５２７０６３０～１０５２７０６４９、およびｃｈｒ４：１０５２７１８６３～１０５２７１８８３から選択されるゲノム領域内の配列と相補的である、ｇＲＮＡ分子を提供する。前述の複数の態様のうちのいずれかを含む、ある態様では、本開示のｇＲＮＡ分子は、例えば、表１または表２の、配列番号１０００～配列番号１０５１４のうちのいずれか１つを含む、例えば、これらからなる、例えば、配列番号１０１０２～配列番号１０３２４のうちのいずれか１つを含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。

【００１２】
ｇＲＮＡ分子についての態様であって、前述の複数の態様のうちのいずれかを含む態様では、本開示のｇＲＮＡ分子は、例えば、表２に列挙されたターゲティングドメイン配列を含むか、またはこれらからなる、例えば、配列番号１０１４８、配列番号１０１８４、配列番号１０１８５、配列番号１０１８８、配列番号１０２０９、配列番号１０２１２、配列番号１０３１７、配列番号１０３１８、配列番号１０１８７、配列番号１０２２４、配列番号１０２９２、配列番号１０１４９、配列番号１０１７７、配列番号１０１５１、配列番号１０２２５または配列番号１０５０９のうちのいずれか１つを含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。

【００１３】
ｇＲＮＡについての態様であって、前述の複数の態様のうちのいずれかを含む態様では、本開示のｇＲＮＡ分子は、配列番号１０１４８、１０１４９、１０２０６、１０１９１、１０５１５、１０２０３、１０２５９、１０１３６、１０３１４、１０２３４、１０２９０、１０２３３、１０２０９、１０２２４、１０２１２、１０３１７、１０３１８、１０２２５、１０１８４、１０１８５、１０１８８、１０１８７、１０２９２、１０１５１、１０５０９、１０２８１、１０２９９、１０３０１、もしくは１０１７７；またはこれらの断片を含むか、またはこれらからなるターゲティングドメインを含む。

【００１４】
ｇＲＮＡについての態様であって、前述の複数の態様のうちのいずれかを含む態様では、本開示のｇＲＮＡ分子は、配列番号１０１４８、１０１４９、１０２９０、１０２０９、１０２２４、１０２１２、１０３１７、１０３１８、１０２２５、１０１８４、１０１８５、１０１８８、１０１８７、１０２９２、１０１５１、１０５０９、１０２８１、もしくは１０１７７；またはこれらの断片を含むか、またはこれらからなるターゲティングドメインを含む。

【００１５】
ｇＲＮＡについての態様であって、前述の複数の態様のうちのいずれかを含む態様では、本開示のｇＲＮＡ分子は、配列番号１０２０６、１０１９１、１０５１５、１０２０３、１０２５９、１０１３６、１０３１４、もしくは１０２３４；またはこれらの断片を含むか、またはこれらからなるターゲティングドメインを含む。

【００１６】
ｇＲＮＡについての態様であって、前述の複数の態様のうちのいずれかを含む態様では、本開示のｇＲＮＡ分子は、配列番号１０１９１、１０２０３、１０２５９、１０１３６

、１０３１４、もしくは１０２３４；またはこれらの断片を含むか、またはこれらからなるターゲティングドメインを含む。一部の実施形態では、ｇＲＮＡ分子は、表２２に記載された編集修復パターン、および／または表２３に記載された、＞７５％のインデル頻度を発生させることが可能である。

【００１７】

ｇＲＮＡについての態様であって、前述の複数の態様のうちのいずれかを含む態様では、本開示のｇＲＮＡ分子は、配列番号１０１４８、配列番号１０１４９、もしくは配列番号１０２０６；またはこれらの断片を含むか、またはこれらからなるターゲティングドメインを含む。一部の実施形態では、ｇＲＮＡ分子は、表２２に記載された編集修復パターン、および／または表２３に記載された、＞８０％のインデル頻度を発生させることが可能である。

【００１８】

一部の実施形態では、ｇＲＮＡ分子は、表２２に記載された編集修復パターン、および／または表２３に記載されたインデル頻度を発生させることが可能である。ｇＲＮＡ分子についての態様であって、前述の複数の態様のうちのいずれかを含む態様では、ターゲティングドメインは、列挙されたターゲティングドメイン配列のうちのいずれか１つの、１７、１８、１９、または２０の連続核酸を含む。ある態様であって、前述の複数の態様のうちのいずれかを含む態様では、ターゲティングドメインは、列挙されたターゲティングドメイン配列のうちのいずれか１つの、１７、１８、１９、または２０の連続核酸からなる。ある態様では、列挙されたターゲティングドメイン配列のうちのいずれか１つの、１７、１８、１９、または２０の連続核酸は、列挙されたターゲティングドメイン配列の３’末端部に配置された、１７、１８、１９、または２０の連続核酸である。別の態様では、列挙されたターゲティングドメイン配列のうちのいずれか１つの、１７、１８、１９、２０の連続核酸は、列挙されたターゲティングドメイン配列の５’末端部に配置された、１７、１８、１９、または２０の連続核酸である。別の態様では、列挙されたターゲティングドメイン配列のうちのいずれか１つの、１７、１８、１９、または２０の連続核酸は、列挙されたターゲティングドメイン配列の５’または３’核酸を含まない。

【００１９】

ｇＲＮＡ分子についての態様であって、前述の複数の態様のうちのいずれかを含む態様では、ターゲティングドメインは、列挙されたターゲティングドメイン配列からなる。

【００２０】

ｇＲＮＡ分子についての態様であって、前述の複数の態様のうちのいずれかを含む態様では、ｃｒＲＮＡの部分と、ｔｒａｃｒの部分とは、ハイブリダイズして、配列番号５０または配列番号５１を含むフラッグポールを形成する。ｇＲＮＡ分子についての態様であって、前述の複数の態様のうちのいずれかを含む態様では、フラッグポールは、フラッグポールのｃｒＲＮＡ部分に対して３’側に位置する、第１のフラッグポール伸長部をさらに含み、前記第１のフラッグポール伸長部は、配列番号５５を含む。ｇＲＮＡ分子についての態様であって、前述の複数の態様のうちのいずれかを含む態様では、フラッグポールは、フラッグポールのｃｒＲＮＡ部分に対して３’側に位置する、第２のフラッグポール伸長部と、存在する場合、第１のフラッグポール伸長部とをさらに含み、前記第２のフラッグポール伸長部は、配列番号５７を含む。

【００２１】

ｇＲＮＡ分子についての態様であって、前述の複数の態様のうちのいずれかを含む態様では、ｔｒａｃｒは、（ａ）任意選択で、３’末端部において、さらなる１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのウラシル（Ｕ）ヌクレオチドをさらに含む配列番号８７；（ｂ）配列番号６５；または（ｃ）配列番号８４を含む。

【００２２】

ｇＲＮＡ分子についての態様であって、前述の複数の態様のうちのいずれかを含む態様では、フラッグポールのｃｒＲＮＡ部分は、配列番号７９または配列番号８０を含む。

【００２３】

ｇＲＮＡ分子についての態様であって、前述の複数の態様のうちのいずれかを含む態様では、ｔｒａｃｒは、配列番号５３または配列番号５４と、任意選択で、第１のフラッグポール伸長部が存在する場合、配列番号５３または配列番号５４に対して５’側に配置された、第１のｔｒａｃｒ伸長部とを含み、前記第１のｔｒａｃｒ伸長部は、配列番号５６９１を含む。

【００２４】

ｇＲＮＡ分子についての態様であって、前述の複数の態様のうちのいずれかを含む態様では、ターゲティングドメインと、ｔｒａｃｒとは、別個の核酸分子上に配置される。

【００２５】

ｇＲＮＡ分子についての態様であって、前述の複数の態様のうちのいずれかを含む態様では、ｃｒＲＮＡは、５’から３’へと、［ターゲティングドメイン］－：ａ）配列番号５０；ｂ）配列番号５１；ｃ）配列番号７７；ｄ）配列番号７８；ｅ）配列番号７９；ｆ）配列番号８０；またはｇ）配列番号８１を含む。

【００２６】

ｇＲＮＡ分子についての複数の態様であって、前述の複数の態様のうちのいずれかを含む態様では、ｔｒａｃｒは、５’から３’へと；ａ）配列番号５３；ｂ）配列番号５４；ｃ）配列番号８２；ｄ）配列番号８３；ｅ）配列番号６５；ｆ）配列番号８４；ｇ）配列番号８７；ｈ）配列番号７６；ｉ）配列番号８５；ｊ）配列番号８６９；ｋ）３’末端部において、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのウラシル（Ｕ）ヌクレオチド、例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのウラシル（Ｕ）ヌクレオチドをさらに含む、上記のａ）～ｊ）のうちのいずれか；ｌ）３’末端部において、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのアデニン（Ａ）ヌクレオチド、例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのアデニン（Ａ）ヌクレオチドをさらに含む、上記のａ）～ｋ）のうちのいずれか；またはｍ）５’末端部（end）（例えば、５’末端（terminus））において、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのアデニン（Ａ）ヌクレオチド、例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのアデニン（Ａ）ヌクレオチドをさらに含む、上記のａ）～ｌ）のうちのいずれかを含む。

【００２７】

ｇＲＮＡ分子についての態様であって、前述の複数の態様のうちのいずれかを含む態様では、ターゲティングドメインと、ｔｒａｃｒとは、別個の核酸分子上に配置され、ターゲティングドメインを含む核酸分子は、任意選択で、ターゲティングドメインに対してすぐ３’側に配置された配列番号７９を含み、例えば、ｔｒａｃｒを含む核酸分子は、配列番号６５を含む。

【００２８】

ｇＲＮＡ分子についての態様であって、前述の複数の態様のうちのいずれかを含む態様では、ターゲティングドメインと、ｔｒａｃｒとは、単一の核酸分子上に配置され、ｔｒａｃｒは、ターゲティングドメインに対して３’側に配置されている。ｇＲＮＡ分子についての態様であって、ｓｇＲＮＡを伴う、前述の複数の態様のうちのいずれかを含む態様では、ｇＲＮＡ分子は、ターゲティングドメインに対して３’側に配置され、かつ、ｔｒａｃｒに対して５’側に配置されたループ、例えば、配列番号５２を含むループをさらに含む。

【００２９】

ｇＲＮＡ分子についての態様であって、前述の複数の態様のうちのいずれかを含む態様では、ｇＲＮＡ分子は、５’から３’へと、［ターゲティングドメイン］－：ａ）配列番号７１；ｂ）配列番号７２；ｃ）配列番号７３；ｄ）配列番号７４；ｅ）配列番号７５；ｆ）３’末端部において、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのウラシル（Ｕ）ヌクレオチドをさらに含む、上記の（ａ）～（ｅ）のうちのいずれかを含む。

【００３０】

ｇＲＮＡ分子についての態様であって、前述の複数の態様のうちのいずれかを含む態様

では、ターゲティングドメインと、ｔｒａｃｒとは、単一の核酸分子上に配置され、前記核酸分子は、前記ターゲティングドメインと、任意選択で、前記ターゲティングドメインに対してすぐ３’側に配置された配列番号７１とを含む、例えば、これらからなる。

【００３１】

ｇＲＮＡ分子についての態様であって、前述の複数の態様のうちのいずれかを含む態様では、ターゲティングドメインと、ｔｒａｃｒとは、単一の核酸分子上に配置され、前記核酸分子は、前記ターゲティングドメインと、任意選択で、前記ターゲティングドメインに対してすぐ３’側に配置された配列番号７５とを含む、例えば、これらからなる。

【００３２】

ｇＲＮＡ分子についての態様であって、前述の複数の態様のうちのいずれかを含む態様では、ｇＲＮＡ分子を含む核酸分子のうちの１つ、または、任意選択で、１つを超えるものは、ａ）前記１または複数の核酸分子の３’末端部における、ある、例えば、３つのホスホロチオエート修飾；ｂ）前記１または複数の核酸分子の５’末端部における、ある、例えば、３つのホスホロチオエート修飾；ｃ）前記１または複数の核酸分子の３’末端部における、ある、例えば、３つの２’－Ｏ－メチル修飾；ｄ）前記１または複数の核酸分子の５’末端部における、ある、例えば、３つの２’－Ｏ－メチル修飾；ｅ）前記１または複数の核酸分子の、末端に対して４つ目、末端に対して３つ目、および末端に対して２つ目の３’残基の各々における２’－Ｏ－メチル修飾；またはｆ）これらの任意の組合せを含む。

【００３３】

ｇＲＮＡ分子についての態様であって、前述の複数の態様のうちのいずれかを含む態様では、ｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ系（例えば、本明細書で記載されるＲＮＰ）を、細胞へと導入すると、インデル、例えば、１０ヌクレオチドを超える欠失、例えば、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、または３５ヌクレオチドの欠失を含むインデルは、ｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインと相補的な標的配列において、またはこの近傍において、形成される。

【００３４】

ｇＲＮＡ分子についての態様であって、前述の複数の態様のうちのいずれかを含む態様では、ｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ系（例えば、本明細書で記載されるＲＮＰ）を、細胞集団へと導入すると、例えば、次世代シーケンシング（ＮＧＳ）により測定される通りに、細胞集団うちの、少なくとも約４０％、例えば、少なくとも約５０％、例えば、少なくとも約６０％、例えば、少なくとも約７０％、例えば、少なくとも約８０％、例えば、少なくとも約９０％、例えば、少なくとも約９５％、例えば、少なくとも約９６％、例えば、少なくとも約９７％、例えば、少なくとも９８％、例えば、少なくとも約９９％の中の、ｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインに相補的な標的配列またはこの近傍において、インデルが形成される。ｇＲＮＡ分子についての態様であって、前述の複数の態様のうちのいずれかを含む態様では、１０ヌクレオチドを超える欠失、例えば、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、または３５ヌクレオチドの欠失を含むインデルは、例えば、次世代シーケンシング（ＮＧＳ）により測定される通りに、集団の細胞のうちの少なくとも約５％、例えば、少なくとも約１０％、１５％、２０％、２５％、３０％またはこれを超える細胞内で検出される。

【００３５】

ｇＲＮＡ分子についての態様であって、前述の複数の態様のうちのいずれかを含む態様では、ｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ系（例えば、本明細書で記載されるＲＮＰ）を、細胞へと導入すると、ＴＥＴ２、例えば、ＴＥＴ２の少なくとも１つのアイソフォームの発現は、前記細胞内で低減または消失する。

【００３６】

ｇＲＮＡ分子についての態様であって、前述の複数の態様のうちのいずれかを含む態様

では、ｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ系（例えば、本明細書で記載されるＲＮＰ）を、細胞へと導入すると、ＴＥＴ２の機能、例えば、触媒機能は、前記細胞内で低減または消失する。

【００３７】

ｇＲＮＡ分子についての態様であって、前述の複数の態様のうちのいずれかを含む態様では、前記細胞内で、ＴＥＴ２の機能、例えば、触媒機能は、例えば、少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、または５０％低減されるが、前記機能、例えば、前記触媒機能は、約８０％を超えて低減されない、例えば、消失しない。

【００３８】

ｇＲＮＡ分子についての態様であって、前述の複数の態様のうちのいずれかを含む態様では、ｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ系（例えば、本明細書で記載されるＲＮＰ）を、細胞へと導入すると、ＴＥＴ２の発現、例えば、少なくとも１つのＴＥＴ２アイソフォームの発現、および／または少なくとも１つのＴＥＴ２の機能は、同じ種類であるが、前記ＣＲＩＳＰＲ系を導入していない細胞（例えば、同じ種類の非変更細胞）内の発現および／または機能のレベルと比べて変更されない。

【００３９】

ｇＲＮＡ分子についての態様であって、前述の複数の態様のうちのいずれかを含む態様では、ｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ系（例えば、本明細書で記載されるＲＮＰ）を、細胞へと導入すると、前記細胞内で、例えば、次世代シーケンシングおよび／またはヌクレオチド挿入アッセイにより検出可能なオフターゲットインデルが形成されない。ｇＲＮＡ分子についての態様であって、前述の複数の態様のうちのいずれかを含む態様では、ｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ系（例えば、本明細書で記載されるＲＮＰ）を、細胞集団へと導入すると、オフターゲットインデルは、細胞集団の細胞、例えば、次世代シーケンシングおよび／またはヌクレオチド挿入アッセイにより検出可能なのうちの、約５％以下、例えば、約１％以下、例えば、約０．１％以下、例えば、約０．０１％以下において検出される。

【００４０】

一部の実施形態では、ｇＲＮＡ分子（例えば、本明細書で記載される）を含むＣＲＩＳＰＲ系（例えば、本明細書で記載されるＲＮＰ）を、細胞、例えば、Ｔ細胞へと導入すると、本明細書で記載されるｇＲＮＡの標的配列において、またはこの近傍において、非自然発生のインデルが形成される、例えば、表２２に記載された、非自然発生のインデルを含むインデルが形成される。一部の実施形態では、ｇＲＮＡ分子（例えば、本明細書で記載される）を含むＣＲＩＳＰＲ系（例えば、本明細書で記載されるＲＮＰ）を、細胞の集団、例えば、Ｔ細胞の集団へと導入すると、集団の細胞のうちの少なくとも１０％、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％、または少なくとも９０％は、本明細書で記載されるｇＲＮＡの標的配列において、またはこの近傍において、１または複数の、非自然発生のインデルを含む、例えば、表２２に記載されたインデルから選択される、１または複数の、非自然発生のインデル（例えば、ＲＮＡのターゲティングドメイン配列と関連する、表２に記載されたインデル）を含む。

【００４１】

一部の実施形態では、ｇＲＮＡ分子（例えば、本明細書で記載される）と、鋳型核酸分子（例えば、本明細書で記載される）とを含むＣＲＩＳＰＲ系（例えば、本明細書で記載されるＲＮＰ）を、細胞、例えば、Ｔ細胞へと導入すると、ｇＲＮＡの標的配列に、またはこの近傍に挿入された異種配列を含む細胞が形成される。一部の実施形態では、異種配列は、例えば、本明細書で記載されるＣＡＲをコードする配列を含む。一部の実施形態では、異種配列は、例えば、本明細書で記載されるＣＡＲをコードする配列であって、例えば、本明細書で記載される、プロモーター、例えば、ＥＦ１アルファプロモーターをコードする配列に作動可能に連結した配列を含む。ある態様では、本開示は、前出のｇＲＮＡについての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの、第１のｇＲＮＡ分子を

含む組成物を提供する。ある態様では、組成物は、Ｃａｓ９分子、例えば、配列番号９０または配列番号１１１～配列番号１２１または配列番号１２３のうちのいずれか１つを含む、例えば、これらからなるＣａｓ９分子、または、例えば、活性または不活性の化膿連鎖球菌（S. pyogenes）Ｃａｓ９をさらに含む。

【００４２】

組成物についての態様であって、前述の複数の組成物態様のうちのいずれかを含む態様では、第１のｇＲＮＡ分子およびＣａｓ９分子は、リボ核タンパク質複合体（ＲＮＰ）内に存在する。

【００４３】

組成物についての態様であって、前述の複数の組成物態様のうちのいずれかを含む態様では、組成物は、鋳型核酸、例えば、二本鎖もしくは一本鎖である鋳型核酸をさらに含み、例えば、鋳型核酸は、ベクター、例えば、レンチウイルスベクター、およびＡＡＶベクター、アデノウイルスベクター、プラスミド、ミニサークル、もしくはナノプラスミドであるか、またはこの中に含まれる。組成物についての態様であって、前述の複数の組成物態様のうちのいずれかを含む態様では、鋳型核酸は、少なくとも１つの（例えば、少なくとも５’または少なくとも３’）相同性アームを含み、相同性アームは、ＴＥＴ２イントロンの配列と相同な配列を含む。組成物についての態様であって、前述の複数の組成物態様のうちのいずれかを含む態様では、鋳型核酸は、５’および３’相同性アームの両方を含み、相同性アームのうちの少なくとも１つは、ＴＥＴ２イントロンの配列と相同な配列を含む。組成物についての態様であって、前述の複数の組成物態様のうちのいずれかを含む態様では、組成物鋳型核酸は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードする核酸、例えば、本明細書で記載されるＣＡＲを含む。ある態様では、ＣＡＲは、（ａ）例えば、本明細書で記載されるＣＤ１９　ＣＡＲ；または（ｂ）例えば、本明細書で記載されるＢＣＭＡ　ＣＡＲである。ある態様では、ＣＡＲは、配列番号１６０～配列番号１７２または配列番号１７５のうちのいずれか１つを含む抗原結合性ドメインを含むＣＤ１９　ＣＡＲである。ある態様では、ＣＡＲは、ＣＤ１９　ＣＡＲであり、配列番号１８５～配列番号１９７のうちのいずれか１つを含む。他の態様では、ＣＡＲは、配列番号２３９～配列番号４１２のうちのいずれか１つを含む抗原結合性ドメインを含むＢＣＭＡ　ＣＡＲである。ある態様では、ＣＡＲは、ＢＣＭＡ　ＣＡＲであり、配列番号８４９～配列番号８６３または配列番号８７９～配列番号８９９のうちのいずれか１つを含み、例えば、配列番号８５９を含む。組成物についての態様であって、前述の複数の組成物態様のうちのいずれかを含む態様では、組成物は、ＣＡＲをコードする核酸配列に作動可能に連結したプロモーター、例えば、ＥＦ１アルファプロモーターを含む鋳型核酸を含む。

【００４４】

組成物についての態様であって、前述の複数の組成物態様のうちのいずれかを含む態様では、組成物は、少なくとも１つのさらなるｇＲＮＡ分子（例えば、第２のｇＲＮＡ分子；第２のｇＲＮＡ分子および第３のｇＲＮＡ分子；または第２のｇＲＮＡ分子、第３のｇＲＮＡ分子、および第４のｇＲＮＡ分子）をさらに含み、組成物の各ｇＲＮＡ分子は、異なる標的配列と相補的である。ある態様では、少なくとも１つのさらなるｇＲＮＡ分子、例えば、第２のｇＲＮＡ分子、第３のｇＲＮＡ分子（存在する場合）、および第４のｇＲＮＡ分子（存在する場合）は、同じＴＥＴ２イントロン内の標的配列と相補的である。別の態様では、第１のｇＲＮＡ分子、第２のｇＲＮＡ分子、第３のｇＲＮＡ分子（存在する場合）、および第４のｇＲＮＡ分子（存在する場合）は、異なる遺伝子内の標的配列と相補的である、例えば、第１のｇＲＮＡ分子は、前述のｇＲＮＡについての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの（例えば、本明細書で記載される）ｇＲＮＡ分子であり、第２のｇＲＮＡ分子は、阻害性分子（例えば、ＰＤＣＤ１）、Ｔ細胞受容体の構成要素（例えば、ＴＲＡＣまたはＴＲＢＣ）、Ｂ２Ｍ、またはＣＩＩＴＡの標的配列と相補的なターゲティングドメインを含む。

【００４５】

組成物についての態様であって、前述の複数の組成物態様のうちのいずれかを含む態様

では、組成物を、電気穿孔に適する培地中で製剤化するが、この場合、例えば、前記ｇＲＮＡ分子の各々は、本明細書で記載されるＣａｓ９分子と共に、ＲＮＰ内にあり、前記ＲＮＰ複合体の各々は、約１０ｕＭ未満、例えば、約３ｕＭ未満、例えば、約１ｕＭ未満、例えば、約０．５ｕＭ未満、例えば、約０．３ｕＭ未満、例えば、約０．１ｕＭ未満の濃度である。

【００４６】

ある態様では、本開示は、前出のｇＲＮＡについての態様および実施形態のうちのいずれかによるｇＲＮＡ分子、または前出の組成物についての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの組成物の、ある構成要素、例えば、全ての構成要素をコードする核酸配列を提供する。

【００４７】

ある態様では、本開示は、前出の核酸についての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの核酸を含むベクターであって、例えば、レンチウイルスベクター、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）ベクター、単純ヘルペスウイルス（ＨＳＶ）ベクター、プラスミド、ミニサークル、ナノプラスミド、およびＲＮＡベクターからなる群から選択されるベクターを提供する。

【００４８】

ある態様では、本開示は、細胞の標的配列を変更する、例えば、その構造、例えば、配列を変更する方法であって、前記細胞を、ａ）前出のｇＲＮＡ分子についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかのｇＲＮＡ分子、例えば、１つを超えるｇＲＮＡ分子、ならびにＣａｓ９分子；ｂ）前出のｇＲＮＡ分子についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかのｇＲＮＡ分子、例えば、１つを超えるｇＲＮＡ分子、ならびにＣａｓ９分子をコードする核酸；ｃ）前出のｇＲＮＡ分子についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかのｇＲＮＡ分子、例えば、１つを超えるｇＲＮＡ分子をコードする核酸、ならびにＣａｓ９分子；ｄ）前出のｇＲＮＡ分子についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかのｇＲＮＡ分子、例えば、１つを超えるｇＲＮＡ分子をコードする核酸、ならびにＣａｓ９分子をコードする核酸；ｅ）上記のａ）～ｄ）のうちのいずれか、および鋳型核酸；ｆ）上記のａ）～ｄ）のうちのいずれか、および鋳型核酸、例えば、前出の複数の態様および実施形態のうちのいずれかで記載される鋳型核酸、例えば、本明細書で記載される鋳型核酸；ｇ）前出の組成物についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの組成物；またはｈ）前出のベクターについての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかのベクターと接触させるステップを含む方法を提供する。

【００４９】

方法についての態様であって、前述の複数の方法態様のうちのいずれかを含む態様では、前出のｇＲＮＡについての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかのｇＲＮＡ分子（または前出のｇＲＮＡについての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかのｇＲＮＡ分子をコードする核酸）と、Ｃａｓ９分子またはＣａｓ９分子をコードする核酸とを、単一の組成物中に製剤化する。

【００５０】

方法についての態様であって、前述の複数の方法態様のうちのいずれかを含む態様では、組成物が、鋳型核酸、例えば、前出の複数の態様および実施形態のうちのいずれかで記載される（例えば、本明細書で記載される）鋳型核酸を含む場合、鋳型核酸を、前出のｇＲＮＡについての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかのｇＲＮＡ分子（または前出のｇＲＮＡについての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかのｇＲＮＡ分子をコードする核酸）と、Ｃａｓ９分子またはＣａｓ９分子をコードする核酸とは別個の組成物中に製剤化する。ある態様では、１つを超える組成物を、（細胞へと）逐次的に送達する。

【００５１】

方法についての態様であって、前述の複数の方法態様のうちのいずれかを含む態様では

、方法は、鋳型核酸の少なくとも一部の、前出のｇＲＮＡについての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかのｇＲＮＡ分子の標的配列における、またはこの近傍における挿入を結果としてもたらす。ある態様では、挿入は、１つの対立遺伝子だけで生じる。

【００５２】

ある態様では、本開示は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を発現するように細胞を操作する方法であって、（ａ）前記細胞へと、前出のｇＲＮＡ分子についての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかのｇＲＮＡ分子、または前出の組成物についての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの組成物を含むＣＲＩＳＰＲ系を導入するステップと；（ｂ）前記細胞へと、ＣＡＲをコードする核酸配列を含む鋳型核酸を導入するステップとを含み、ＣＡＲをコードする前記核酸配列を、ゲノムへと、例えば、任意選択で、前記ｇＲＮＡ分子の標的配列における、またはこの近傍における、ゲノムの単一の対立遺伝子だけに組み込む、方法を提供する。ある態様では、方法は、前記細胞へと阻害性分子、Ｔ細胞受容体の構成要素、Ｂ２Ｍ、および／またはＣＩＩＴＡの標的配列と相補的な１または複数のｇＲＮＡ分子を含む、１または複数のＣＲＩＳＰＲ系を導入するステップをさらに含む。

【００５３】

方法についての態様であって、前述の複数の方法態様のうちのいずれかを含む態様では、細胞は、動物細胞、例えば、哺乳動物、霊長類、またはヒト細胞、例えば、免疫エフェクター細胞（例えば、免疫エフェクター細胞の集団）、例えば、Ｔ細胞もしくはＮＫ細胞、例えば、Ｔ細胞、例えば、ＣＤ４＋　Ｔ細胞、ＣＤ８＋　Ｔ細胞、またはこれらの組合せである。

【００５４】

方法についての態様であって、前述の複数の方法態様のうちのいずれかを含む態様では、ＣＡＲは、例えば、本明細書で記載されるＣＡＲ：（ａ）例えば、本明細書で記載されるＣＤ１９　ＣＡＲ；または（ｂ）例えば、本明細書で記載されるＢＣＭＡ　ＣＡＲである。ある態様では、ＣＡＲは、（ａ）例えば、本明細書で記載されるＣＤ１９　ＣＡＲ；または（ｂ）例えば、本明細書で記載されるＢＣＭＡ　ＣＡＲである。ある態様では、ＣＡＲは、配列番号１６０～配列番号１７２または配列番号１７５のうちのいずれか１つを含む抗原結合性ドメインを含むＣＤ１９　ＣＡＲである。ある態様では、ＣＡＲは、ＣＤ１９　ＣＡＲであり、配列番号１８５～配列番号１９７のうちのいずれか１つを含む。他の態様では、ＣＡＲは、配列番号２３９～配列番号４１２のうちのいずれか１つを含む抗原結合性ドメインを含むＢＣＭＡ　ＣＡＲである。ある態様では、ＣＡＲは、ＢＣＭＡ　ＣＡＲであり、配列番号８４９～配列番号８６３または配列番号８７９～配列番号８９９のうちのいずれか１つを含み、例えば、配列番号８５９を含む。

【００５５】

方法についての態様であって、前述の複数の方法態様のうちのいずれかを含む態様では、細胞は、前記細胞を投与される患者に関して自家または同種異系である。

【００５６】

ある態様では、本開示は、本明細書で記載される細胞、例えば、本明細書における方法についての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの方法により（例えば、本明細書で記載される方法により）変更された細胞を提供する。ある態様では、細胞は、前出のｇＲＮＡ分子についての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの（例えば、本明細書で記載される）第１のｇＲＮＡ分子、または前出の組成物についての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの（例えば、本明細書で記載される）組成物、例えば、本明細書で記載される核酸、または前出のベクターについての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかのベクターを含む。ある態様では、細胞は、動物細胞、例えば、哺乳動物、霊長類、またはヒト細胞である。ある態様では、細胞は、免疫エフェクター細胞（例えば、免疫エフェクター細胞の集団）、例えば、Ｔ細胞もしくはＮＫ細胞、例えば、Ｔ細胞、例えば、ＣＤ４＋　Ｔ細胞、ＣＤ８＋　Ｔ細胞、またはこれらの組

合せである。
【００５７】
細胞についての態様であって、前述の複数の細胞態様のうちのいずれかを含む態様では、細胞は、阻害性分子、Ｔ細胞受容体の構成要素（例えば、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ３Ｅ、ＣＤ３Ｄ、またはＣＤ３Ｇ）、Ｂ２Ｍ、ＣＩＩＴＡ、またはこれらの組合せの発現が、例えば、同じ種類の非改変細胞と比べて低減または消失している。
【００５８】
細胞についての態様であって、前述の複数の細胞態様のうちのいずれかを含む態様では、細胞は、ゲノムへと、ＴＥＴ２のイントロンまたはイントロン－エクソン接合部に組み込まれた、例えば、単一の対立遺伝子だけに組み込まれた、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）（例えば、本明細書で記載されるＣＡＲ）をコードする核酸配列を含む。
【００５９】
細胞についての態様であって、前述の複数の細胞態様のうちのいずれかを含む態様では、細胞は、同じ細胞型の非変更細胞の発現および／または機能のレベルと比べて、低減もしくは消失したＴＥＴ２の発現、例えば、少なくとも１つのＴＥＴ２アイソフォームの発現、および／または低減もしくは消失したＴＥＴ２の機能、例えば、ＴＥＴ２の少なくとも１つの機能、例えば、ＴＥＴ２の触媒機能を含む。
【００６０】
細胞についての態様であって、前述の複数の細胞態様のうちのいずれかを含む態様では、細胞は、Ｔ細胞であり、類似の種類の非変更細胞と比べて、（ａ）増強された増殖能；（ｂ）増強された細胞傷害作用；（ｃ）低枯渇性表現型（例えば、阻害性分子、例えば、ＰＤ１、ＴＩＭ３、ＬＡＧ３、ＰＤ－Ｌ１、またはこれらの組合せの発現の低減）；または（ｄ）Ｔｓｃｍの表現型（例えば、ＣＤ４５ＲＡ＋　ＣＤ６２Ｌ＋　ＣＤ２７＋　ＣＤ９５＋である）を呈示する。
【００６１】
細胞についての態様であって、前述の複数の細胞態様のうちのいずれかを含む態様では、細胞は、前記細胞を投与される患者に関して自家である。前述の細胞態様のうちのいずれかを含む、細胞についての他の複数の態様では、細胞は、前記細胞を投与される患者に関して同種異系である。
【００６２】
ある態様では、本開示は、ＴＥＴ２の発現および／または機能が、低減または消失しており、ＴＥＴ２イントロン内の部位に組み込まれた、異種核酸配列（例えば、例えば、本明細書で記載されるキメラ抗原受容体をコードする核酸配列）を含み、ＴＥＴ２イントロン内の前記部位が、ａ）ｃｈｒ４：１０５１４６９８０－１０５１９０３５９；ｂ）ｃｈｒ４：１０５１９０５０６－１０５２３３８９６；ｃ）ｃｈｒ４：１０５２３７３５２－１０５２４１３３８；ｄ）ｃｈｒ４：１０５２４１４３０－１０５２４２８３３；ｅ）ｃｈｒ４：１０５２４２９２８－１０５２４３５６９；ｆ）ｃｈｒ４：１０５２４３７７９－１０５２５９６１８；ｇ）ｃｈｒ４：１０５２５９７７０－１０５２６１７５８；ｈ）ｃｈｒ４：１０５２６１８４９－１０５２６９６０９；ｉ）ｃｈｒ４：１０５２６９７４８－１０５２７２５６３；およびｊ）ｃｈｒ４：１０５２７２９１９－１０５２７５０４７から選択され、上記の座標が、ｈｇ３８に従う、改変細胞を提供する。
【００６３】
細胞についての態様であって、前述の複数の細胞態様のうちのいずれかを含む態様では、細胞は、Ｔ細胞受容体の構成要素、Ｂ２Ｍ、ＣＩＩＴＡ、またはこれらの組合せの発現および／または機能が、同じ種類の非改変細胞と比べて低減または消失している。
【００６４】
細胞についての前述の複数の態様および実施形態のうちのいずれかを含む、一部の実施形態では、細胞、例えば、Ｔ細胞は、本明細書で記載されるｇＲＮＡの標的配列において、またはこの近傍において、非自然発生のインデルを含み、例えば、表２２に記載された、非自然発生のインデルを含むインデルを含む。細胞についての前述の複数の態様および

実施形態のうちのいずれかを含む、一部の実施形態では、本開示は、細胞集団、例えば、Ｔ細胞の集団を提供し、集団の細胞のうちの少なくとも１０％、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％、または少なくとも９０％は、本明細書で記載されるｇＲＮＡの標的配列において、またはこの近傍において、１または複数の、非自然発生のインデルを含む、例えば、表２２に記載されたインデルから選択される、１または複数の、非自然発生のインデル（例えば、ｇＲＮＡのターゲティングドメイン配列と関連する、表２に記載されたインデル）を含む。

【００６５】

一部の実施形態では、本開示は、ｇＲＮＡの標的配列に、またはこの近傍に挿入された異種配列を含む細胞、例えば、本明細書で記載されるｇＲＮＡを提供する。一部の実施形態では、異種配列は、例えば、本明細書で記載されるＣＡＲをコードする配列を含む。一部の実施形態では、異種配列は、例えば、本明細書で記載されるＣＡＲをコードする配列であって、例えば、本明細書で記載される、プロモーター、例えば、ＥＦ１アルファプロモーターをコードする配列に作動可能に連結した配列を含む。好ましい実施形態では、ＣＡＲを、前記細胞内で発現させる。

【００６６】

ある態様では、本開示は、対象において、抗腫瘍免疫をもたらす方法であって、対象へと、有効量の、前出の細胞についての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの（例えば、本明細書で記載される）細胞を投与するステップを含む方法を提供する。

【００６７】

ある態様では、本開示は、腫瘍抗原の発現と関連する疾患、例えば、増殖性疾患、前がん性状態、がん、および腫瘍抗原の発現と関連する非がん関連適応症を有する対象を処置する方法であって、対象へと、有効量の、前出の細胞についての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの（例えば、本明細書で記載される）細胞を投与するステップを含む方法を提供するが、この場合、例えば、腫瘍抗原の発現と関連する疾患は、がんまたは非がん関連適応症であり、例えば、疾患は、がん、例えば、結腸がん、直腸がん、腎細胞癌、肝臓がん、肺非小細胞癌、小腸がん、食道がん、黒色腫、骨がん、膵臓がん、皮膚がん、頭頸部がん、皮膚または眼内悪性黒色腫、子宮がん、卵巣がん、直腸がん、肛門領域がん、胃がん、精巣がん、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頚癌、膣癌、外陰癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、内分泌系がん、甲状腺がん、副甲状腺がん、副腎がん、軟組織肉腫、尿道がん、陰茎がん、小児充実性腫瘍、膀胱がん、腎または尿管がん、腎盂癌、中枢神経系（ＣＮＳ）新生物、原発性ＣＮＳリンパ腫、腫瘍血管新生、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮がん、扁平上皮がん、Ｔ細胞リンパ腫、環境誘導性がん、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、急性白血病、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、Ｂ細胞性急性リンパ性白血病（Ｂ－ＡＬＬ）、Ｔ細胞性急性リンパ性白血病（Ｔ－ＡＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、Ｂ細胞前リンパ球性白血病、芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、毛様細胞白血病、小細胞または大細胞型濾胞性リンパ腫、悪性リンパ増殖性状態、ＭＡＬＴリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成および骨髄異形成症候群、ホジキンリンパ腫、形質芽細胞性リンパ腫、形質細胞様樹状細胞腫瘍、ワルデンシュトロームマクログロブリン血症、および前白血病、前記がんの組合せ、および前記がんの転移性病変から選択されるがんである。

【００６８】

方法についての態様であって、前述の複数の方法態様のうちのいずれかを含む態様では、方法は、化学療法剤、例えば、シクロホスファミド、フルダラビン、またはシクロホスファミドおよびフルダラビンを投与するステップをさらに含む。

【００６９】

方法についての態様であって、前述の複数の方法態様のうちのいずれかを含む態様では、方法は、対象へと、有効量の、前出の細胞についての複数の態様および複数の実施形態

のうちのいずれかの（例えば、本明細書で記載される）細胞を投与するステップの前に、リンパ球枯渇剤または免疫抑制薬を投与するステップを含む。

【００７０】

ある態様では、本開示は、前述の細胞についての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの（例えば、本明細書で記載される）細胞を含む細胞集団であって、細胞のうちの少なくとも約３０％、例えば、細胞のうちの少なくとも約４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、または９０％が、前出の細胞についての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの（例えば、本明細書で記載される）細胞である、細胞集団を提供する。

【００７１】

ある態様では、本開示は、ＴＥＴ２のイントロンまたはイントロン－エクソン接合部の配列に結合する遺伝子編集系であって、例えば、ＴＥＴ２のイントロンまたはイントロン－エクソン接合部の配列が、ａ）ｃｈｒ４：１０５１４６９８０－１０５１９０３５９；ｂ）ｃｈｒ４：１０５１９０５０６－１０５２３３８９６；ｃ）ｃｈｒ４：１０５２３７３５２－１０５２４１３３８；ｄ）ｃｈｒ４：１０５２４１４３０－１０５２４２８３３；ｅ）ｃｈｒ４：１０５２４２９２８－１０５２４３５６９；ｆ）ｃｈｒ４：１０５２４３７７９－１０５２５９６１８；ｇ）ｃｈｒ４：１０５２５９７７０－１０５２６１７５８；ｈ）ｃｈｒ４：１０５２６１８４９－１０５２６９６０９；ｉ）ｃｈｒ４：１０５２６９７４８－１０５２７２５６３；およびｊ）ｃｈｒ４：１０５２７２９１９－１０５２７５０４７から選択されるゲノム領域内の配列であり、前記ゲノム領域が、ｈｇ３８に従い、例えば、ゲノム領域が、ｃｈｒ４：１０５２６９７４８～１０５２７２５６３である、遺伝子編集系を提供する。ある態様では、遺伝子編集系は、亜鉛フィンガーヌクレアーゼ（ＺＦＮ）遺伝子編集系、ＴＡＬＥＮ遺伝子編集系、ＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集系、またはメガヌクレアーゼ遺伝子編集系である。ある態様では、遺伝子編集系は、鋳型核酸（例えば、本明細書で記載される）、例えば、ＣＡＲをコードする核酸配列（例えば、本明細書で記載される）を含む鋳型核酸をさらに含む。遺伝子編集系についての態様であって、前述の複数の遺伝子編集系態様のうちのいずれかを含む態様では、前記遺伝子編集系（および／または遺伝子編集系の、１または複数の構成要素をコードする核酸配列）を、細胞へと導入すると、ＣＡＲをコードする核酸配列は、前記細胞のゲノムへと、前記ゲノム編集系が結合するＴＥＴ２のイントロンまたはイントロン－エクソン接合部の配列において、またはこの近傍において組み込まれる。

【００７２】

ある態様では、本開示は、前出の遺伝子編集系についての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの（例えば、本明細書で記載される）遺伝子編集系により改変された細胞を提供する。

【００７３】

ある態様では、本開示は、前出の遺伝子編集系についての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの（例えば、本明細書で記載される）遺伝子編集系を含む細胞を提供する。

【００７４】

ある態様では、本開示は、医薬としての使用のための、前出のｇＲＮＡ分子についての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの（例えば、本明細書で記載される）ｇＲＮＡ分子、前出の組成物についての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの（例えば、本明細書で記載される）組成物、前出の核酸についての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの（例えば、本明細書で記載される）核酸、前出のベクターについての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの（例えば、本明細書で記載される）ベクター、前出の細胞についての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの（例えば、本明細書で記載される）細胞（または細胞集団）、または前出の遺伝子編集系についての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの（例えば、本明細書で記載される）遺伝子編集系を提供する。

【００７５】
ある態様では、本開示は、医薬の製造における使用のための、前出のｇＲＮＡ分子についての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの（例えば、本明細書で記載される）ｇＲＮＡ分子、前出の組成物についての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの（例えば、本明細書で記載される）組成物、前出の核酸についての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの（例えば、本明細書で記載される）核酸、前出のベクターについての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの（例えば、本明細書で記載される）ベクター、前出の細胞についての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの（例えば、本明細書で記載される）細胞（または細胞集団）、または前出の遺伝子編集系についての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの（例えば、本明細書で記載される）遺伝子編集系を提供する。
【００７６】
ある態様では、本開示は、疾患の処置における使用のための、前出のｇＲＮＡ分子についての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの（例えば、本明細書で記載される）ｇＲＮＡ分子、前出の組成物についての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの（例えば、本明細書で記載される）組成物、前出の核酸についての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの（例えば、本明細書で記載される）核酸、前出のベクターについての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの（例えば、本明細書で記載される）ベクター、前出の細胞についての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの（例えば、本明細書で記載される）細胞（または細胞集団）、または前出の遺伝子編集系についての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの（例えば、本明細書で記載される）遺伝子編集系を提供する。
【００７７】
ある態様では、本開示は、腫瘍抗原の発現と関連する疾患、例えば、増殖性疾患、前がん性状態、がん、および腫瘍抗原の発現と関連する非がん関連適応症である、疾患の処置における使用のための、前出のｇＲＮＡ分子についての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの（例えば、本明細書で記載される）ｇＲＮＡ分子、前出の組成物についての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの（例えば、本明細書で記載される）組成物、前出の核酸についての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの（例えば、本明細書で記載される）核酸、前出のベクターについての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの（例えば、本明細書で記載される）ベクター、前出の細胞についての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの（例えば、本明細書で記載される）細胞（または細胞集団）、または前出の遺伝子編集系についての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの（例えば、本明細書で記載される）遺伝子編集系を提供する。
【００７８】
ある態様では、本開示は、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、急性白血病、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、Ｂ細胞性急性リンパ性白血病（Ｂ－ＡＬＬ）、Ｔ細胞性急性リンパ性白血病（Ｔ－ＡＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、Ｂ細胞前リンパ球性白血病、芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、毛様細胞白血病、小細胞または大細胞型濾胞性リンパ腫、悪性リンパ増殖性状態、ＭＡＬＴリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成および骨髄異形成症候群、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、形質芽細胞性リンパ腫、形質細胞様樹状細胞腫瘍、ワルデンシュトロームマクログロブリン血症、および前白血病からなる群から選択される血液がんである、がんの処置における使用のための、前出のｇＲＮＡ分子についての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの（例えば、本明細書で記載される）ｇＲＮＡ分子、前出の組成物についての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの（例えば、本明細書で記載される）組成物、前出の核酸についての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの（例えば、本明細書で記載される）核酸、前出のベクターについての複数

の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの（例えば、本明細書で記載される）ベクター、前出の細胞についての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの（例えば、本明細書で記載される）細胞（または細胞集団）、または前出の遺伝子編集系についての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの（例えば、本明細書で記載される）遺伝子編集系を提供する。

【００７９】

ある態様では、本開示は、中皮腫、腺癌、神経膠芽腫、結腸がん、直腸がん、腎細胞癌、肝臓がん、肺非小細胞癌、小腸がん、食道がん、黒色腫、骨がん、膵臓がん、皮膚がん、頭頚部がん、皮膚または眼内悪性黒色腫、子宮がん、卵巣がん、直腸がん、肛門領域がん、胃がん、精巣がん、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頚癌、膣癌、外陰癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、内分泌系がん、甲状腺がん、副甲状腺がん、副腎がん、軟組織肉腫、尿道がん、陰茎がん、小児充実性腫瘍、膀胱がん、腎または尿管がん、腎盂癌、中枢神経系（ＣＮＳ）新生物、原発性ＣＮＳリンパ腫、腫瘍血管新生、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮がん、扁平上皮がん、Ｔ細胞リンパ腫、環境誘導性がん、前記がんの組合せ、および前記がんの転移性病変からなる群から選択される、がんの処置における使用のための、前出のｇＲＮＡ分子についての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの（例えば、本明細書で記載される）ｇＲＮＡ分子、前出の組成物についての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの（例えば、本明細書で記載される）組成物、前出の核酸についての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの（例えば、本明細書で記載される）核酸、前出のベクターについての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの（例えば、本明細書で記載される）ベクター、前出の細胞についての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの（例えば、本明細書で記載される）細胞（または細胞集団）、または前出の遺伝子編集系についての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの（例えば、本明細書で記載される）遺伝子編集系を提供する。

【図面の簡単な説明】

【００８０】

【図１】ＣＤ３４＋造血幹細胞内の、異なるＣａｓ９変異体によりターゲティングされたＢ２Ｍ遺伝子座における編集効率であって、ＮＧＳおよびフローサイトメトリーにより査定される編集効率を示す図である。ＮＬＳ＝ＳＶ４０　ＮＬＳであり；Ｈｉｓ６（配列番号１０８）またはＨｉｓ８（配列番号１０９）とは、それぞれ、６つまたは８つのヒスチジン残基を指し；ＴＥＶ＝タバコエッチウイルスの切断部位であり；Ｃａｓ９＝野生型化膿連鎖球菌（S. pyogenes）のＣａｓ９である（突然変異または変異体は、示された通りである）。

【図２】初代ヒトＴ細胞内の、異なるＣａｓ９変異体によりターゲティングされたＢ２Ｍ遺伝子座における編集効率および濃度範囲であって、フローサイトメトリーにより測定される編集効率および濃度範囲を示す図である。

【図３】Ｂ２Ｍ（左パネル）またはＴＲＡＣ（右パネル）をターゲティングする、２つの異なるｇＲＮＡを使用する、初代ヒトＴ細胞内の、多様な濃度の、２つの異なるＣａｓ９変異体の編集効率を示す図である。編集効率（編集％）は、フローサイトメトリーによって、Ｂ２Ｍ（左パネル）またはＴＣＲ（右パネル）の細胞表面発現の喪失を測定することにより測定した。

【図４】ｈＴＥＴ２のイントロン９～１０（エクソン９とエクソン１０との間のイントロン）をターゲティングする、ｇＲＮＡのデザインについての概略図である。

【図５】ＡＡＶによるターゲティング構築物についての概略図（縮尺通りの描図ではない）である。

【図６】７日目における、ｇ１－ＲＮＡを使用するＦＡＣＳ染色により、ＣＤ３＋細胞のうちの１１．４％が、ＢＣＭＡ１０＿ＣＡＲ＋であり、ｇ４５－ＲＮＡを使用するＦＡＣＳ染色により、１３．５％が、ＢＣＭＡ１０＿ＣＡＲ＋であったことを示す図である。ＢＣＭＡ１０＿ＣＡＲ＋細胞の百分率は、経時的に増大した。

【図７】ｇ４５、および図６で使用されたドナーと異なるドナーを使用するＦＡＣＳ染色により、ＢＣＭＡ１０＿ＣＡＲ＋であったＣＤ３＋細胞を示す図である。ＢＣＭＡ１０＿ＣＡＲ＋細胞の百分率は、経時的に増大した。
【図８】全細胞の倍数変化を、ＲＮＰ－ＡＡＶ処置群、ＲＮＰ処置群、およびビーズ除去だけの群について示す図である。ＢＣＭＡ－ＣＡＲ＋細胞の、７日目～１０日目における拡大は、全集団より、わずかに速かった（４．３対２．７倍）。
【図９】５’側部位および３’側部位の両方における、適正な組込みを確認するために、ＢＣＭＡ１０＿ＣＡＲインサートとの相同性領域の外側から増幅するようにデザインされたＰＣＲプライマー（それぞれ、出現の順に、配列番号１０５５７～１０５５８、１０５５７～１０５５８、１０５５９～１０５６０、および１０５５９～１０５６０）についての概略図である。
【図１０】図１０Ａ、および、図１０Ｂは、例示的なガイドを、ＣＤ３＋　Ｔ細胞内で査定したことを示す図である。各標的部位について、各遺伝子座を増幅するように、２セットのプライマーをデザインした。ＮＧＳを使用して、各標的配列における、全編集パーセント、挿入パーセント、および欠失パーセントを決定した。
【図１１】オリゴインサートベースのアッセイ（例えば、Tsai et al., Nature Biotechnology. 33, 187-197; 2015を参照されたい）を使用して、ＴＥＴ２をターゲティングするＣａｓ９により切断された、潜在的なオフターゲットのゲノム部位を決定したことを示す図である。ＴＥＴ２をターゲティングする例示的なｇＲＮＡと、対照ガイドとを、Ｃａｓ９発現ＨＥＫ２９３細胞内でスクリーニングした。予期された標的配列における高効率編集が検出され、ガイドのうちの一部については、潜在的なオフターゲットも検出されたが、ガイドのうちの３つについては、オフターゲットが検出されなかった。
【発明を実施するための形態】
【００８１】
定義
「遺伝子編集系」または「ゲノム編集系」という用語は、ヌクレアーゼ（またはヌクレアーゼドメイン）による、標的配列における、核酸の修飾（例えば、一本鎖切断または二本鎖切断）を方向付け、実行するのに、必要かつ十分な、少なくともヌクレアーゼ（またはヌクレアーゼドメイン）と、プログラム可能なヌクレオチド結合性ドメインとを含む、１または複数の分子による系を指す。複数の実施形態では、遺伝子編集系は、ＣＲＩＳＰＲ系である。複数の実施形態では、遺伝子編集系は、亜鉛フィンガーヌクレアーゼ系（ＺＦＮ）である。複数の実施形態では、遺伝子編集系は、ＴＡＬＥＮ系である。複数の実施形態では、遺伝子編集系は、メガヌクレアーゼ系である。複数の実施形態では、遺伝子編集系は、ＴＥＴ２イントロン内の部位を修飾する。複数の実施形態では、遺伝子編集系は、鋳型核酸、例えば、例えば、本明細書で記載されるキメラ抗原受容体をコードする配列を含む鋳型核酸をさらに含む。複数の実施形態では、遺伝子編集系の構成要素のうちの１または複数を、細胞へと、前記１または複数の構成要素をコードする核酸として導入することができる。理論に束縛されずに、前記１または複数の構成要素が発現すると、遺伝子編集系は、例えば、細胞内で構成される。
【００８２】
「ＣＲＩＳＰＲ系」、「Ｃａｓ系」、または「ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系」という用語は、ＲＮＡガイド型ヌクレアーゼまたは他のエフェクター分子と、ガイドＲＮＡ分子とを含む分子のセットであって、併せて、ＲＮＡガイド型ヌクレアーゼまたは他のエフェクター分子による、標的配列における核酸の修飾を方向付け、実行するのに必要かつ十分なセットを指す。一実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ系は、ガイドＲＮＡと、Ｃａｓタンパク質、例えば、Ｃａｓ９タンパク質とを含む。本明細書では、Ｃａｓ９または修飾Ｃａｓ９分子を含む、このような系を、「Ｃａｓ９系」または「ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９系」と称する。１つの例では、ガイドＲＮＡ分子と、Ｃａｓ分子とは、複合体化して、リボ核タンパク質（ＲＮＰ）複合体を形成する。
【００８３】

「ガイドＲＮＡ」、「ガイドＲＮＡ分子」、「ｇＲＮＡ分子」、または「ｇＲＮＡ」という用語は、互換的に使用され、ＲＮＡガイド型ヌクレアーゼまたは他のエフェクター分子（典型的に、ｇＲＮＡ分子と複合体化させた）の、標的配列への特異的な方向付けを促進する核酸分子のセットを指す。一部の実施形態では、前記方向付けは、ｇＲＮＡの部分の、ＤＮＡへのハイブリダイゼーション（例えば、ｇＲＮＡのターゲティングドメインを介する）を介して、かつ、ｇＲＮＡ分子の部分の、ＲＮＡガイド型ヌクレアーゼまたは他のエフェクター分子への結合（例えば、少なくともｇＲＮＡのｔｒａｃｒを介する）により達せられる。複数の実施形態では、ｇＲＮＡ分子は、本明細書では、「単一ガイドＲＮＡ」、「ｓｇＲＮＡ」、または「単一分子ＤＮＡターゲティングＲＮＡ」などと称する、単一の連続ポリヌクレオチド分子からなる。他の実施形態では、ｇＲＮＡ分子は、複数のポリヌクレオチド分子、通例、２つのポリヌクレオチド分子であって、それら自体、通例、ハイブリダイゼーションを介して、会合が可能であり、本明細書では、「二重ガイドＲＮＡ」または「ｄｇＲＮＡ」または「二重分子ＤＮＡターゲティングＲＮＡ」などと称するポリヌクレオチド分子からなる。ｇＲＮＡ分子は、下記でより詳細に記載されるが、一般に、ターゲティングドメインとｔｒａｃｒとを含む。複数の実施形態では、ターゲティングドメインとｔｒａｃｒとを、単一のポリヌクレオチド上に配置する。他の実施形態では、ターゲティングドメインとｔｒａｃｒとを、別個のポリヌクレオチド上に配置する。

【００８４】

本明細書において、ｇＲＮＡとの関連で使用される「ターゲティングドメイン」という用語は、標的配列、例えば、細胞の核酸内、例えば、遺伝子内の標的配列を認識する、例えば、これに相補的である、ｇＲＮＡ分子の部分である。

【００８５】

本明細書において、ｇＲＮＡ分子との関連で使用される「ｃｒＲＮＡ」という用語は、ターゲティングドメインと、ｔｒａｃｒと相互作用して、フラッグポール領域を形成する領域とを含む、ｇＲＮＡ分子の部分である。

【００８６】

「標的配列」という用語は、ｇＲＮＡのターゲティングドメインに相補的、例えば、完全に相補的な核酸の配列を指す。複数の実施形態では、標的配列は、ゲノムＤＮＡ上に配置される。ある実施形態では、標的配列は、（ＤＮＡの同じ鎖上または相補的な鎖上で）ヌクレアーゼ活性または他のエフェクター活性を有するタンパク質により認識されるプロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列、例えば、Ｃａｓ９により認識されるＰＡＭ配列に隣接する。ＰＡＭの配列および長さは、使用されるＣａｓ９タンパク質に依存しうる。ＰＡＭ配列の非限定的な例は、５’－ＮＧＧ－３’、５’－ＮＧＧＮＧ－３’、５’－ＮＧ－３’、５’－ＮＡＡＡＡＮ－３’、５’－ＮＮＡＡＡＡＷ－３’、５’－ＮＮＮＮＡＣＡ－３’、５’－ＧＮＮＮＣＮＮＡ－３’、および５’－ＮＮＮＮＧＡＴＴ－３’［配列中、Ｎは、任意のヌクレオチドを表し、Ｗは、ＡまたはＴを表す］を含む。

【００８７】

複数の実施形態では、標的配列は、同種異系Ｔ細胞標的の標的配列である。複数の実施形態では、標的配列は、阻害性分子の標的配列である。複数の実施形態では、標的配列は、阻害性分子の下流のエフェクターの標的配列である。

【００８８】

本明細書において、ｇＲＮＡ分子との関連で使用される「フラッグポール」という用語は、ｃｒＲＮＡと、ｔｒａｃｒとが、互いに結合するか、または互いにハイブリダイズする、ｇＲＮＡの部分を指す。

【００８９】

本明細書において、ｇＲＮＡ分子との関連で使用される「ｔｒａｃｒ」または「ｔｒａｃｒＲＮＡ」という用語は、ヌクレアーゼまたは他のエフェクター分子に結合するｇＲＮＡの部分を指す。複数の実施形態では、ｔｒａｃｒは、Ｃａｓ９に特異的に結合する核酸配列を含む。複数の実施形態では、ｔｒａｃｒは、フラッグポールの一部を形成する核酸配列を含む。

【００９０】
「Ｃａｓ」という用語は、ガイドＲＮＡ分子と併せて、標的配列における、核酸の修飾を方向付け、実行するのに、必要かつ十分なＣＲＩＳＰＲ系の、ＲＮＡにガイドされるヌクレアーゼを指す。非限定的な例は、ＩＩ型ＣＲＩＳＰＲ系に由来するＣａｓ分子、例えば、Ｃａｓ９分子である。別の非限定的な例は、Ｖ型ＣＲＩＳＰＲ系に由来するＣａｓ分子、例えば、Ｃｐｆ１分子である。
【００９１】
「Ｃａｓ９」および「Ｃａｓ９分子」という用語は、ＤＮＡ切断の一因となる、細菌性ＩＩ型ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系に由来する酵素を指す。複数の実施形態では、Ｃａｓ９はまた、非触媒性タンパク質およびその機能的断片を含む、野生型タンパク質、突然変異体タンパク質、変異体タンパク質も含む。当技術分野では、Ｃａｓ９配列の非限定的な例が公知であり、本明細書でも提供される。一部の実施形態では、Ｃａｓ９とは、当技術分野で公知であるか、または本明細書で開示される、任意のＣａｓ９配列、例えば、野生型、突然変異体、変異体、非触媒性、またはその機能的断片との、少なくとも約６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％の相同性を含むか；これらと比較した場合に、アミノ酸残基のうちの、１％、２％、５％、１０％、１５％、２０％、３０％、もしくは４０％以下において異なるか；少なくとも１、２、５、１０、もしくは２０アミノ酸だけ異なるが、１００、８０、７０、６０、５０、４０、もしくは３０アミノ酸を超えては異ならないか；またはこれらと同一であるＣａｓ９配列を指す。
【００９２】
「Ｃｐｆ１」および「Ｃｐｆ１分子」という用語は、ＤＮＡ切断の一因となる、細菌性Ｖ型ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系に由来する酵素を指す。複数の実施形態では、Ｃｐｆ１はまた、非触媒性タンパク質およびその機能的断片を含む、野生型タンパク質、突然変異体タンパク質、変異体タンパク質も含む。当技術分野では、Ｃｐｆ１配列の非限定的な例が公知である。一部の実施形態では、Ｃｐｆ１とは、当技術分野で公知である、任意のＣｐｆ１配列、例えば、野生型、突然変異体、変異体、非触媒性、またはその機能的断片との、少なくとも約６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％の相同性を含むか；これらと比較した場合に、アミノ酸残基のうちの、１％、２％、５％、１０％、１５％、２０％、３０％、もしくは４０％以下において異なるか；少なくとも１、２、５、１０、もしくは２０アミノ酸だけ異なるが、１００、８０、７０、６０、５０、４０、もしくは３０アミノ酸を超えては異ならないか；またはこれらと同一であるＣｐｆ１配列を指す。
【００９３】
核酸との関連で使用される「相補的」という用語は、塩基の対合、Ａの、ＴまたはＵとの対合、およびＧの、Ｃとの対合を指す。相補的という用語は、完全に相補的な核酸分子、すなわち、基準配列の全体にわたり、Ａ－Ｔ対またはＡ－Ｕ対、およびＧ－Ｃ対を形成する核酸分子のほか、少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％、９９％相補的な分子も指す場合がある。
【００９４】
本明細書で使用された、「鋳型核酸」とは、例えば、相同性指向修復または相同組換えにおいて、核酸配列を、標的配列に、またはこの近傍に挿入するのに、遺伝子編集系、例えば、ＣＲＩＳＰＲ系と共に使用されうる核酸配列を指す。複数の実施形態では、鋳型核酸配列の一部を、標的配列に、またはこの近傍に挿入する。複数の実施形態では、鋳型核酸配列の全てまたは実質的に全てを、標的配列に、またはこの近傍に挿入する。鋳型核酸は、一本鎖または二本鎖ＲＮＡまたはＤＮＡでありうる。複数の実施形態では、鋳型核酸は、ベクターであるか、またはベクター内、例えば、ＡＡＶベクター内、プラスミドＤＮＡ内、ミニサークル内、またはナノプラスミド内に含まれる。複数の態様では、鋳型核酸は、例えば、本明細書で記載されるキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードする核酸配列を含む。複数の態様では、鋳型核酸は、例えば、本明細書で記載されるキメラ抗原受容体（

ＣＡＲ）をコードする核酸配列を含むベクターを含むか、またはこの中に含まれる。複数の実施形態では、鋳型核酸は、標的配列における、またはこの近傍における核酸配列と相補的な核酸配列を含む。

【００９５】

本明細書で使用される用語しての「インデル」とは、ｇＲＮＡ分子、例えば、ＣＲＩＳＰＲ系を含む組成物へと曝露されることから生じる、非修飾の基準核酸と比べて、１もしくは複数のヌクレオチドの挿入、１もしくは複数のヌクレオチドの欠失、またはヌクレオチドの挿入と欠失との組合せを含む核酸を指す。一部の実施形態では、インデルは、標的配列の外部のヌクレオチドを含む。インデルは、ｇＲＮＡ分子を含む組成物組成物へと曝露された後で、例えば、ＮＧＳにより核酸をシーケンシングすることにより決定することができる。インデル部位に関して、それが、基準部位から、約１０、９、８、７、６、５、４、３、２、もしくは１ヌクレオチド以内に、少なくとも１つの挿入もしくは欠失を含むか、または前記基準部位の一部もしくは全部と重複する（例えば、少なくとも１つの挿入または欠失であって、ｇＲＮＡ分子、例えば、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインに相補的な部位と重複する挿入もしくは欠失、またはこれから、１０、９、８、７、６、５、４、３、２、もしくは１ヌクレオチド以内の挿入もしくは欠失を含む）場合、インデルは基準部位（例えば、ｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインに相補的な部位）「に、またはこの近傍に」あるという。複数の実施形態では、インデルは、非自然発生であり、例えば、例えば、標的細胞内の、任意の自然発生の遺伝子の突然変異（例えば、挿入、欠失、またはこれらの組合せ）に対応しない。

【００９６】

本明細書で使用される用語しての「インデルパターン」とは、遺伝子編集系、例えば、ＣＲＩＳＰＲ系、またはｇＲＮＡ分子を含む組成物への曝露の後で生じる、インデルのセットを指す。ある実施形態では、インデルパターンは、出現の頻度による、上位３つのインデルを含むか、またはこれらからなる。ある実施形態では、インデルパターンは、出現の頻度による、上位５つのインデルを含むか、またはこれらからなる。ある実施形態では、インデルパターンは、全シーケンシングリードと比べて、約５％を超える頻度で存在するインデルを含むか、またはこれらからなる。ある実施形態では、インデルパターンは、インデルシーケンシングリード（すなわち、非修飾の基準核酸配列からならないリード）の総数と比べて、約１０％を超える頻度で存在するインデルを含むか、またはこれらからなる。ある実施形態では、インデルパターンは、最も高頻度で観察される、上位５つのインデルのうちの任意の３つを含む。インデルパターンは、例えば、遺伝子編集系、例えば、ＣＲＩＳＰＲ系、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ系へと曝露された細胞集団の細胞をシーケンシングすることにより決定することができる。

【００９７】

本明細書で使用される用語としての「オフターゲットインデル」とは、ｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインの標的配列以外の部位におけるインデル、またはその近傍におけるインデルを指す。このような部位は、例えば、ｇＲＮＡのターゲティングドメインと相補的な配列と比べて、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、またはこれを超えるミスマッチヌクレオチドを含みうる。例示的な複数の実施形態では、このような部位を、ｉｎ　ｓｉｌｉｃｏで予測されるオフターゲット部位のターゲティングされたシーケンシングを使用して、または当技術分野で公知の挿入法により検出する。

【００９８】

「阻害性分子」という用語は、活性化させると、細胞の生存、活性化、増殖、および／または機能の阻害を引き起こすか、またはこれに寄与する分子を指す。用語はまた、前記分子をコードする遺伝子、およびその関連する調節エレメント、例えば、プロモーター、エンハンサーなども指す。複数の実施形態では、阻害性分子は、免疫エフェクター細胞上、例えば、Ｔ細胞上で発現する分子である。阻害性分子の非限定的な例は、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＴＬＡ４、ＴＩＭ３、ＬＡＧ３、ＣＥＡＣＡＭ（例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３、および／またはＣＥＡＣＡＭ－５）、ＶＩＳＴＡ、Ｂ

ＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４、ＣＤ８０、ＣＤ８６、Ｂ７－Ｈ３（ＣＤ２７６）、Ｂ７－Ｈ４（ＶＴＣＮ１）、ＨＶＥＭ（ＴＮＦＲＳＦ１４またはＣＤ１０７）、ＫＩＲ、Ａ２ａＲ、ＭＨＣクラスＩ、ＭＨＣクラスＩＩ、ＧＡＬ９、アデノシン、およびＴＧＦベータである。阻害性分子という用語は、標的配列またはｇＲＮＡ分子との関連で使用される場合、阻害性分子のタンパク質をコードする遺伝子（およびその関連する調節エレメント）を指す場合があると理解されるであろう。一部の実施形態では、阻害性分子の配列に対するターゲティングドメインを含む、１または複数のｇＲＮＡ分子を含む遺伝子編集系、例えば、ＣＲＩＳＰＲ系を、本明細書で開示される他の特色（例えば、ＴＥＴ２イントロンに対するＣＲＩＳＰＲ系）と共に使用する。

【００９９】

本明細書では、「同種異系Ｔ細胞（Ｔ　ｃｅｌｌ）標的」および「同種異系Ｔ細胞（Ｔ－ｃｅｌｌ）標的」という用語は、互換的に使用され、宿主対移植片応答を媒介するか、もしくはこれに寄与するか、移植片対宿主応答を媒介するか、もしくはこれに寄与するか、または免疫抑制薬の標的であるタンパク質と；前記分子をコードする遺伝子、およびその関連する調節エレメント、例えば、プロモーターとを指す。同種異系Ｔ細胞標的という用語は、標的配列またはｇＲＮＡ分子との関連で使用される場合、同種異系Ｔ細胞の標的タンパク質をコードする遺伝子（およびその関連する調節エレメント）を指すと理解されるであろう。理論に束縛されずに、例えば、このような標的に対する、遺伝子編集系、例えば、ＣＲＩＳＰＲ系の使用による、１または複数の同種異系Ｔ細胞標的の阻害または消失は、例えば、望ましくない免疫原性（宿主対移植片応答または移植片対宿主応答など）を低減または消失させることにより、同種異系細胞、例えば、同種異系Ｔ細胞の、有効性、生存、機能、および／または生存率を改善しうる。同種異系Ｔ細胞標的はまた、指定された標的の機能的断片、スプライス変異体、またはドメインも指す場合がある。

【０１００】

一部の実施形態では、免疫原性とは、体液媒介性免疫応答または細胞媒介性免疫応答の惹起を指す。ある特定の実施形態では、所望されない免疫原性は、例えば、同種異系移植の後で、移植片対宿主病（ＧｖＨＤ）または移植片対宿主応答から生じる場合があり、この場合、ドナー／移植細胞または組織は、ドニー／宿主細胞または組織を、外来物として攻撃する。他の実施形態では、所望されない免疫原性は、例えば、同種異系移植の後で、宿主対移植片病（ＨｖＧＤ）から生じる場合があり、この場合、ドニー／宿主細胞または組織は、ドナー／移植細胞または組織を、外来物として攻撃する。

【０１０１】

非限定的な例では、移植片対宿主応答または宿主対移植片応答を媒介するか、もしくはこれに寄与するタンパク質は、１または複数のＴ細胞受容体の構成要素である。ある実施形態では、Ｔ細胞受容体の構成要素は、Ｔ細胞受容体アルファ、例えば、ＴＣＲアルファの定常ドメインである。ある実施形態では、Ｔ細胞受容体の構成要素は、Ｔ細胞受容体のベータ鎖、例えば、ＴＣＲベータの定常ドメイン１または定常ドメイン２である。ある実施形態では、Ｔ細胞受容体の構成要素は、Ｔ細胞受容体のデルタ鎖である。ある実施形態では、Ｔ細胞受容体の構成要素は、Ｔ細胞受容体のイプシロン鎖である。ある実施形態では、Ｔ細胞受容体の構成要素は、Ｔ細胞受容体のゼータ鎖である。ある実施形態では、Ｔ細胞受容体の構成要素は、Ｔ細胞受容体のガンマ鎖である。したがって、同種異系Ｔ細胞標的によりコードされるタンパク質が、ＴＣＲの構成要素である、複数の実施形態では、同種異系Ｔ細胞標的をコードする遺伝子は、例えば、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、ＣＤ３Ｇ、またはＣＤ２４７、およびこれらの組合せでありうる。

【０１０２】

非限定的な例では、移植片対宿主応答または宿主対移植片応答を媒介するか、もしくはこれに寄与するタンパク質は、ＨＬＡタンパク質またはＢ２Ｍである。ＨＬＡタンパク質の例は、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ｂ、およびＨＬＡ－Ｃを含む。したがって、同種異系Ｔ細胞の標的タンパク質が、ＨＬＡまたはＢ２Ｍのタンパク質である、複数の実施形態では、

同種異系Ｔ細胞標的をコードする遺伝子は、例えば、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ｂ、ＨＬＡ－Ｃ、またはＢ２Ｍ、およびこれらの組合せでありうる。他の実施形態では、同種異系Ｔ細胞の標的タンパク質は、ＮＬＲＣ５であり、同種異系Ｔ細胞標的をコードする遺伝子は、例えば、ＮＬＲＣ５でありうる。

【０１０３】

一部の実施形態では、移植片対宿主応答または宿主対移植片応答を媒介するか、またはこれらに寄与するタンパク質は、ＨＬＡ－ＤＭ、ＨＬＡ－ＤＯ、ＨＬＡ－ＤＲ、ＨＬＡ－ＤＱ、ＨＬＡ－ＤＰ、ＣＩＩＴＡ、ＲＦＸＡＮＫ、ＲＦＸＡＰ、ＲＦＸ１、ＲＦＸ５、ＮＦ－ＹＡ、ＮＦ－ＹＢ、ＮＦ－ＹＣ、Ｘ２ＢＰ、ＯＣＡＢ、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ｂ、ＨＬＡ－Ｃ、Ｂ２Ｍ、ＮＬＲＣ５、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ２４７、ＣＤ３、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、ＣＤ３Ｇ、ＤＣＫ、ＣＤ５２、ＦＫＢＰ１Ａ、およびＮＲ３Ｃ１から選択される。非限定的な例では、移植片対宿主応答または宿主対移植片応答を媒介するか、もしくはこれに寄与するタンパク質は、主要組織適合性複合体クラスＩＩ（ＭＨＣ　ＩＩ）分子（例えば、ＨＬＡ－Ｄｘ（名称中、ｘは、ＭＨＣ　ＩＩタンパク質、例えば、ＨＬＡ－ＤＭ、ＨＬＡ－ＤＯ、ＨＬＡ－ＤＲ、ＨＬＡ－ＤＱ、および／またはＨＬＡ－ＤＰの文字を指す））、またはＭＨＣ　ＩＩの発現のための調節因子、およびこれらの組合せである。非限定的な例は、ＣＩＩＴＡ（本明細書ではまた、Ｃ２ＴＡとも言及される）である。したがって、同種異系Ｔ細胞の標的タンパク質が、ＣＩＩＴＡである、複数の実施形態では、同種異系Ｔ細胞標的をコードする遺伝子は、例えば、ＣＩＩＴＡでありうる。別の非限定的な例では、移植片対宿主応答または宿主対移植片応答を媒介するか、もしくはこれに寄与するタンパク質は、ＲＦＸＡＮＫである。別の非限定的な例では、移植片対宿主応答または宿主対移植片応答を媒介するか、もしくはこれに寄与するタンパク質は、ＲＦＸＡＰである。別の非限定的な例では、移植片対宿主応答または宿主対移植片応答を媒介するか、もしくはこれに寄与するタンパク質は、ＲＦＸ５である。別の非限定的な例において、移植片対宿主応答または宿主対移植片応答を媒介するか、またはこれらに寄与するタンパク質は、ＲＦＸ１である。

【０１０４】

一部の実施形態では、同種異系Ｔ細胞標的の配列に対するターゲティングドメインを含む、１または複数のｇＲＮＡ分子を含む遺伝子編集系、例えば、ＣＲＩＳＰＲ系を、単独で、または本明細書で開示される他の特色（例えば、ＴＥＴ２イントロンに対するＣＲＩＳＰＲ系）と共に使用する。複数の実施形態では、ＴＲＡＣ、Ｂ２Ｍ、および／またはＣＩＩＴＡをターゲティングするＣＲＩＳＰＲ系を、本明細書で開示される他の特色（例えば、ＴＥＴ２イントロンに対するＣＲＩＳＰＲ系）と共に使用する。

【０１０５】

本明細書で使用される「免疫抑制薬の標的」という用語は、免疫抑制剤の分子標的、例えば、受容体または他のタンパク質（本明細書では、薬剤または薬剤の標的との関連で、「免疫抑制薬（immunosuppressant）」および「免疫抑制薬（immunosuppressive）」という用語を、互換的に使用する）を指す。免疫抑制剤とは、１つまたは複数の作用機構により、免疫機能を抑制する薬剤である。言い換えると、免疫抑制剤とは、化合物により果たされる役割であって、免疫応答の程度および／または貪食を減殺する能力により呈示される役割である。免疫抑制剤により呈示される活性の種類の１つの例は、Ｔ細胞、例えば、活性化Ｔ細胞の消失である。免疫抑制剤により呈示される活性の種類の別の例は、Ｔ細胞の活性または活性化レベルの低減である。

【０１０６】

非限定的な例として、免疫抑制剤は、カルシニューリン阻害剤、ラパマイシンの標的、インターロイキン２　ａ鎖ブロッカー、イノシン一リン酸デヒドロゲナーゼの阻害剤、ジヒドロ葉酸レダクターゼの阻害剤、コルチコステロイド、シクロスポリン、または免疫抑制性代謝拮抗剤でありうる。古典的な細胞傷害性免疫抑制薬は、ＤＮＡ合成を阻害することにより作用する。他の細胞傷害性免疫抑制薬は、Ｔ細胞の活性化を介して、またはヘルパー細胞の活性化を阻害することにより作用する。非限定的な例として、免疫抑制剤の標

的は、デオキシシチジンキナーゼ、ＣＤ５２、グルココルチコイド受容体（ＧＲ）、ＦＫＢＰファミリー遺伝子メンバー、例えば、ＦＫＢＰ１２、およびシクロフィリンファミリー遺伝子のメンバーなど、免疫抑制剤の受容体でありうる。ある実施形態では、免疫抑制薬の標的は、デオキシシチジンキナーゼ（ＤＣＫ）であり、免疫抑制薬は、シタラビン（シトシンアラビノシド）またはゲムシタビンなど、ヌクレオシド類似体ベースの薬物である。ある実施形態では、免疫抑制薬の標的は、ＧＲであり、免疫抑制薬は、デキサメタゾンなどのコルチコステロイドである。ある実施形態では、免疫抑制薬の標的は、ＣＤ５２であり、免疫抑制薬は、アレムツズマブ（ＣＡＭＰＡＴＨ（登録商標））などの抗ＣＤ５２抗体またはその抗原結合性断片である。ある実施形態では、免疫抑制薬の標的は、ＦＫＢＰ１２であり、免疫抑制薬は、ＦＫ５０６（またはその類似体もしくはそのＦＫＢＰ１２結合性断片）、シクロスポリン、ラパマイシンもしくはラパログ、またはＲＡＤ００１などのｍＴｏｒ阻害剤である。したがって、同種異系Ｔ細胞標的が、免疫抑制薬の標的タンパク質である、複数の実施形態では、同種異系Ｔ細胞標的をコードする遺伝子は、例えば、ＮＲ３Ｃ１、ＦＫＢＰ１Ａ、ＣＤ５２、またはＤＣＫ、およびこれらの組合せでありうる。一部の実施形態では、同種異系Ｔ細胞標的の配列に対するターゲティングドメインを含む、１または複数のｇＲＮＡ分子を含む遺伝子編集系、例えば、ＣＲＩＳＰＲ系を、本明細書で開示される他の特色（例えば、ＴＥＴ２イントロンに対するＣＲＩＳＰＲ系）と共に使用する。複数の実施形態では、ＴＲＡＣおよびＦＫＢＰ１Ａをターゲティングするシステム、ＣＲＩＳＰＲ系を、本明細書で開示される他の特色（例えば、ＴＥＴ２イントロンに対するＣＲＩＳＰＲ系）と共に使用する。

【０１０７】

本明細書で使用される「Ｔｅｔ」という用語は、（１０；１１）転座メチルシトシンジオキシゲナーゼファミリーのうちの、遺伝子のファミリーと、前記遺伝子によりコードされるタンパク質とを指す。Ｔｅｔは、例えば、Ｔｅｔ１、Ｔｅｔ２、およびＴｅｔ３を含む。

【０１０８】

本明細書で使用される用語としての「Ｔｅｔ２」は、遺伝子である、Ｔｅｔメチルシトシンジオキシゲナーゼ２と、前記遺伝子によりコードされるタンパク質であり、メチルシトシンの、５－ヒドロキシメチルシトシンへの転換を触媒する、ＴＥＴ２メチルシトシンジオキシゲナーゼとを指す。Ｔｅｔ２はまた、場合によって、「ＫＩＡＡ１５４６」、「ＦＬＪ２００３２」、および「Ｔｅｔがん遺伝子ファミリーメンバー２」とも称する。コードされたタンパク質は、骨髄造血に関与し、この遺伝子の欠損は、いくつかの骨髄増殖障害と関連する。ヒトゲノム内で、ＴＥＴ２は、４ｑ２４染色体上に位置する。Ｔｅｔ２遺伝子は、関連遺伝子のイントロンおよびエクソンの両方を含む。現在のところ、６つのＴＥＴ２アイソフォームが記載されており、それらのＧｅｎｅｂａｎｋ番号は、ＮＭ＿００１１２７２０８．２；ＸＭ＿００５２６３０８２．１；ＸＭ＿００６７１４２４２．２；ＮＭ＿０１７６２８．４；ＸＭ＿０１１５３２０４４．１；およびＸＭ＿０１１５３２０４３．１である。

【０１０９】

ヒトＴｅｔ２のタンパク質配列の例を、ＵｎｉＰｒｏｔ受託番号Ｑ６Ｎ０２１：

【０１１０】

【化１－１】

```
        10         20         30         40         50
MEQDRTNHVE GNRLSPFLIP SPPICQTEPL ATKLQNGSPL PERAHPEVNG
        60         70         80         90        100
DTKWHSFKSY YGIPCMKGSQ NSRVSPDFTQ ESRGYSKCLQ NGGIKRTVSE
       110        120        130        140        150
PSLSGLLQIK KLKQDQKANG ERRNFGVSQE RNPGESSQPN VSDLSDKKES
       160        170        180        190        200
VSSVAQENAV KDFTSFSTHN CSGPENPELQ ILNEQEGKSA NYHDKNIVLL
       210        220        230        240        250
KNKAVLMPNG ATVSASSVEH THGELLEKTL SQYYPDCVSI AVQKTTSHIN
       260        270        280        290        300
AINSQATNEL SCEITHPSHT SGQINSAQTS NSELPPKPAA VVSEACDADD
       310        320        330        340        350
ADNASKLAAM LNTCSFQKPE QLQQQKSVFE ICPSPAENNI QGTTKLASGE
       360        370        380        390        400
EFCSGSSSNL QAPGGSSERY LKQNEMNGAY FKQSSVFTKD SFSATTTPPP
       410        420        430        440        450
PSQLLLSPPP PLPQVPQLPS EGKSTLNGGV LEEHHHYPNQ SNTTLLREVK
       460        470        480        490        500
IEGKPEAPPS QSPNPSTHVC SPSPMLSERP QNNCVNRNDI QTAGTMTVPL
       510        520        530        540        550
CSEKTRPMSE HLKHNPPIFG SSGELQDNCQ QLMRNKEQEI LKGRDKEQTR
       560        570        580        590        600
DLVPPTQHYL KPGWIELKAP RFHQAESHLK RNEASLPSIL QYQPNLSNQM
       610        620        630        640        650
TSKQYTGNSN MPGGLPRQAY TQKTTQLEHK SQMYQVEMNQ GQSQGTVDQH
       660        670        680        690        700
LQFQKPSHQV HFSKTDHLPK AHVQSLCGTR FHFQQRADSQ TEKLMSPVLK
       710        720        730        740        750
QHLNQQASET EPFSNSHLLQ HKPHKQAAQT QPSQSSHLPQ NQQQQQKLQI
       760        770        780        790        800
KNKEEILQTF PHPQSNNDQQ REGSFFGQTK VEECFHGENQ YSKSSEFETH
       810        820        830        840        850
NVQMGLEEVQ NINRRNSPYS QTMKSSACKI QVSCSNNTHL VSENKEQTTH
       860        870        880        890        900
PELFAGNKTQ NLHHMQYFPN NVIPKQDLLH RCFQEQEQKS QQASVLQGYK
       910        920        930        940        950
NRNQDMSGQQ AAQLAQQRYL IHNHANVFPV PDQGGSHTQT PPQKDTQKHA
       960        970        980        990       1000
ALRWHLLQKQ EQQQTQQPQT ESCHSQMHRP IKVEPGCKPH ACMHTAPPEN
      1010       1020       1030       1040       1050
KTWKKVTKQE NPPASCDNVQ QKSIIETMEQ HLKQFHAKSL FDHKALTLKS
      1060       1070       1080       1090       1100
QKQVKVEMSG PVTVLTRQTT AAELDSHTPA LEQQTTSSEK TPTKRTAASV
      1110       1120       1130       1140       1150
LNNFIESPSK LLDTPIKNLL DTPVKTQYDF PSCRCVEQII EKDEGPFYTH
      1160       1170       1180       1190       1200
LGAGPNVAAI REIMEERFGQ KGKAIRIERV IYTGKEGKSS QGCPIAKWVV
      1210       1220       1230       1240       1250
RRSSSEEKLL CLVRERAGHT CEAAVIVILI LVWEGIPLSL ADKLYSELTE
      1260       1270       1280       1290       1300
TLRKYGTLTN RRCALNEERT CACQGLDPET CGASFSFGCS WSMYYNGCKF
      1310       1320       1330       1340       1350
ARSKIPRKFK LLGDDPKEEE KLESHLQNLS TLMAPTYKKL APDAYNNQIE
```

【０１１１】

【化１－２】

```
      1360       1370       1380       1390       1400
YEHRAPECRL GLKEGRPFSG VTACLDFCAH AHRDLHNMQN GSTLVCTLTR
      1410       1420       1430       1440       1450
EDNREFGGKP EDEQLHVLPL YKVSDVDEFG SVEAQEEKKR SGAIQVLSSF
      1460       1470       1480       1490       1500
RRKVRMLAEP VKTCRQRKLE AKKAAAEKLS SLENSSNKNE KEKSAPSRTK
      1510       1520       1530       1540       1550
QTENASQAKQ LAELLRLSGP VMQQSQQPQP LQKQPPQPQQ QQRPQQQQPH
      1560       1570       1580       1590       1600
HPQTESVNSY SASGSTNPYM RRPNPVSPYP NSSHTSDIYG STSPMNFYST
      1610       1620       1630       1640       1650
SSQAAGSYLN SSNPMNPYPG LLNQNTQYPS YQCNGNLSVD NCSPYLGSYS
      1660       1670       1680       1690       1700
PQSQPMDLYR YPSQDPLSKL SLPPIHTLYQ PRFGNSQSFT SKYLGYGNQN
      1710       1720       1730       1740       1750
MQGDGFSSCT IRPNVHHVGK LPPYPTHEMD GHFMGATSRL PPNLSNPNMD
      1760       1770       1780       1790       1800
YKNGEHHSPS HIIHNYSAAP GMFNSSLHAL HLQNKENDML SHTANGLSKM
      1810       1820       1830       1840       1850
LPALNHDRTA CVQGGLHKLS DANGQEKQPL ALVQGVASGA EDNDEVWSDS
      1860       1870       1880       1890       1900
EQSFLDPDIG GVAVAPTHGS ILIECAKREL HATTPLKNPN RNHPTRISLV
      1910       1920       1930       1940       1950
FYQHKSMNEP KHGLALWEAK MAEKAREKEE ECEKYGPDYV PQKSHGKKVK
      1960       1970       1980       1990       2000
REPAEPHETS EPTYLRFIKS LAERTMSVTT DSTVTTSPYA FTRVTGPYNR
 2002
YI
```

[配列番号 950]

として提示する。

【０１１２】

ＴＥＴ２遺伝子は、第４染色体の、ＧＲＣｈ３８．ｐ２位（ＧＣＦ＿０００００１４０５．２８）（ＮＣ＿０００００４．１２（１０５１４５８７５～１０５２７９８０３）；Ｇｅｎｅ　ＩＤ５４７９０に位置する。

【０１１３】

Ｔｅｔ２をコードする核酸配列の例を、下記に提示する。ヒトＴｅｔ２の、６つのアイソフォームが同定されている。ｍＲＮＡ配列を、下記に（複数の実施形態では、各配列中、Ｔは、Ｕで置きかえることができる）提示する。複数の実施形態では、Ｔｅｔ２は、下記の配列の各々によりコードされるタンパク質を含む。

【０１１４】

【表１－１】

名称	NCBI 基準配列	配列
ヒト(Homo sapiens)Tetメチルシトシンジオキシゲナーゼ2(TET2)の転写物変異体１のmRNA [配列番号951]	NM_001127208.2	GGCAGTGGCAGCGGCGAGAGCTTGGGCGGCCGCCGCCG CCTCCTCGCGAGCGCCGCGCGCCCGGGTCCCG CTCGCATGCAAGTCACGTCCGCCCCCTCGGCGCGGCCGC CCCGAGACGCCGGCCCCGCTGAGTGATGAGA ACAGACGTCAAACTGCCTTATGAATATTGATGCGGAGGC TAGGCTGCTTTCGTAGAGAAGCAGAAGGAAG CAAGATGGCTGCCCTTTAGGATTTGTTAGAAAGGAGACC CGACTGCAACTGCTGGATTGCTGCAAGGCTG AGGGACGAGAACGAGGCTGGCAAACATTCAGCAGCACA CCCTCTCAAGATTGTTTACTTGCCTTTGCTCC TGTTGAGTTACAACGCTTGGAAGCAGGAGATGGGCTCAG CAGCAGCCAATAGGACATGATCCAGGAAGAG CAGTAAGGGACTGAGCTGCTGAATTCAACTAGAGGGCA GCCTTGTGGATGGCCCCGAAGCAAGCCTGATG GAACAGGATAGAACCAACCATGTTGAGGGCAACAGACT AAGTCCATTCCTGATACCATCACCTCCCATTT GCCAGACAGAACCTCTGGCTACAAAGCTCCAGAATGGA AGCCCACTGCCTGAGAGAGCTCATCCAGAAGT AAATGGAGACACCAAGTGGCACTCTTTCAAAAGTTATTA TGGAATACCCTGTATGAAGGGAAGCCAGAAT AGTCGTGTGAGTCCTGACTTTACACAAGAAAGTAGAGGG TATTCCAAGTGTTTGCAAAATGGAGGAATAA AACGCACAGTTAGTGAACCTTCTCTCTCTGGGCTCCTTCA GATCAAGAAATTGAAACAAGACCAAAAGGC TAATGGAGAAAGACGTAACTTCGGGGTAAGCCAAGAAA GAAATCCAGGTGAAAGCAGTCAACCAAATGTC TCCGATTTGAGTGATAAGAAAGAATCTGTGAGTTCTGTA GCCCAAGAAAATGCAGTTAAAGATTTCACCA GTTTTTCAACACATAACTGCAGTGGGCCTGAAAATCCAG AGCTTCAGATTCTGAATGAGCAGGAGGGGAA AAGTGCTAATTACCATGACAAGAACATTGTATTACTTAA AAACAAGGCAGTGCTAATGCCTAATGGTGCT ACAGTTTCTGCCTCTTCCGTGGAACACACACATGGTGAA CTCCTGGAAAAAACACTGTCTCAATATTATC CAGATTGTGTTTCCATTGCGGTGCAGAAAACCACATCTC ACATAAATGCCATTAACAGTCAGGCTACTAA TGAGTTGTCCTGTGAGATCACTCACCCATCGCATACCTCA GGGCAGATCAATTCCGCACAGACCTCTAAC

【０１１５】

【表１－２】

		TCTGAGCTGCCTCCAAAGCCAGCTGCAGTGGTGAGTGAG GCCTGTGATGCTGATGATGCTGATAATGCCA GTAAACTAGCTGCAATGCTAAATACCTGTTCCTTTCAGA AACCAGAACAACTACAACAACAAAAATCAGT TTTTGAGATATGCCCATCTCCTGCAGAAAATAACATCCA GGGAACCACAAAGCTAGCGTCTGGTGAAGAA TTCTGTTCAGGTTCCAGCAGCAATTTGCAAGCTCCTGGTG GCAGCTCTGAACGGTATTTAAAACAAAATG AAATGAATGGTGCTTACTTCAAGCAAAGCTCAGTGTTCA CTAAGGATTCCTTTTCTGCCACTACCACACC ACCACCACCATCACAATTGCTTCTTTCTCCCCCTCCTCCT CTTCCACAGGTTCCTCAGCTTCCTTCAGAA GGAAAAAGCACTCTGAATGGTGGAGTTTTAGAAGAACA CCACCACTACCCCAACCAAAGTAACACAACAC TTTTAAGGGAAGTGAAAATAGAGGGTAAACCTGAGGCA CCACCTTCCCAGAGTCCTAATCCATCTACACA TGTATGCAGCCCTTCTCCGATGCTTTCTGAAAGGCCTCAG AATAATTGTGTGAACAGGAATGACATACAG ACTGCAGGGACAATGACTGTTCCATTGTGTTCTGAGAAA ACAAGACCAATGTCAGAACACCTCAAGCATA ACCCACCAATTTTTGGTAGCAGTGGAGAGCTACAGGACA ACTGCCAGCAGTTGATGAGAAACAAAGAGCA AGAGATTCTGAAGGGTCGAGACAAGGAGCAAACACGAG ATCTTGTGCCCCCAACACAGCACTATCTGAAA CCAGGATGGATTGAATTGAAGGCCCCTCGTTTTCACCAA GCGGAATCCCATCTAAAACGTAATGAGGCAT CACTGCCATCAATTCTTCAGTATCAACCCAATCTCTCCAA TCAAATGACCTCCAAACAATACACTGGAAA TTCCAACATGCCTGGGGGGCTCCCAAGGCAAGCTTACAC CCAGAAAACAACACAGCTGGAGCACAAGTCA CAAATGTACCAAGTTGAAATGAATCAAGGGCAGTCCCAA GGTACAGTGGACCAACATCTCCAGTTCCAAA AACCCTCACACCAGGTGCACTTCTCCAAAACAGACCATT TACCAAAAGCTCATGTGCAGTCACTGTGTGG CACTAGATTTCATTTTCAACAAAGAGCAGATTCCCAAAC TGAAAAACTTATGTCCCCAGTGTTGAAACAG CACTTGAATCAACAGGCTTCAGAGACTGAGCCATTTTCA AACTCACACCTTTTGCAACATAAGCCTCATA AACAGGCAGCACAAACACAACCATCCCAGAGTTCACATC TCCCTCAAAACCAGCAACAGCAGCAAAAATT ACAAATAAAGAATAAAGAGGAAATACTCCAGACTTTTCC TCACCCCCAAAGCAACAATGATCAGCAAAGA GAAGGATCATTCTTTGGCCAGACTAAAGTGGAAGAATGT TTTCATGGTGAAAATCAGTATTCAAAATCAA GCGAGTTCGAGACTCATAATGTCCAAATGGGACTGGAGG AAGTACAGAATATAAATCGTAGAAATTCCCC TTATAGTCAGACCATGAAATCAAGTGCATGCAAAATACA GGTTTCTTGTTCAAACAATACACACCTAGTT TCAGAGAATAAAGAACAGACTACACATCCTGAACTTTTT GCAGGAAACAAGACCCAAAACTTGCATCACA TGCAATATTTTCCAAATAATGTGATCCCAAAGCAAGATC TTCTTCACAGGTGCTTTCAAGAACAGGAGCA GAAGTCACAACAAGCTTCAGTTCTACAGGGATATAAAAA TAGAAACCAAGATATGTCTGGTCAACAAGCT GCGCAACTTGCTCAGCAAAGGTACTTGATACATAACCAT

【０１１６】

【表１－３】

		GCAAATGTTTTTCCTGTGCCTGACCAGGGAG GAAGTCACACTCAGACCCCTCCCCAGAAGGACACTCAAA AGCATGCTGCTCTAAGGTGGCATCTCTTACA GAAGCAAGAACAGCAGCAAACACAGCAACCCCAAACTG AGTCTTGCCATAGTCAGATGCACAGGCCAATT AAGGTGGAACCTGGATGCAAGCCACATGCCTGTATGCAC ACAGCACCACCAGAAAACAAAACATGGAAAA AGGTAACTAAGCAAGAGAATCCACCTGCAAGCTGTGATA ATGTGCAGCAAAAGAGCATCATTGAGACCAT GGAGCAGCATCTGAAGCAGTTTCACGCCAAGTCGTTATT TGACCATAAGGCTCTTACTCTCAAATCACAG AAGCAAGTAAAAGTTGAAATGTCAGGGCCAGTCACAGTT TTGACTAGACAAACCACTGCTGCAGAACTTG ATAGCCACACCCCAGCTTTAGAGCAGCAAACAACTTCTT CAGAAAAGACACCAACCAAAAGAACAGCTGC TTCTGTTCTCAATAATTTTATAGAGTCACCTTCCAAATTA CTAGATACTCCTATAAAAAATTTATTGGAT ACACCTGTCAAGACTCAATATGATTTCCCATCTTGCAGAT GTGTAGAGCAAATTATTGAAAAAGATGAAG GTCCTTTTTATACCCATCTAGGAGCAGGTCCTAATGTGGC AGCTATTAGAGAAATCATGGAAGAAAGGTT TGGACAGAAGGGTAAAGCTATTAGGATTGAAAGAGTCA TCTATACTGGTAAAGAAGGCAAAAGTTCTCAG GGATGTCCTATTGCTAAGTGGGTGGTTCGCAGAAGCAGC AGTGAAGAGAAGCTACTGTGTTTGGTGCGGG AGCGAGCTGGCCACACCTGTGAGGCTGCAGTGATTGTGA TTCTCATCCTGGTGTGGGAAGGAATCCCGCT GTCTCTGGCTGACAAACTCTACTCGGAGCTTACCGAGAC GCTGAGGAAATACGGCACGCTCACCAATCGC CGGTGTGCCTTGAATGAAGAGAGAACTTGCGCCTGTCAG GGGCTGGATCCAGAAACCTGTGGTGCCTCCT TCTCTTTTGGTTGTTCATGGAGCATGTACTACAATGGATG TAAGTTTGCCAGAAGCAAGATCCCAAGGAA GTTTAAGCTGCTTGGGGATGACCCAAAAGAGGAAGAGA AACTGGAGTCTCATTTGCAAAACCTGTCCACT CTTATGGCACCAACATATAAGAAACTTGCACCTGATGCA TATAATAATCAGATTGAATATGAACACAGAG CACCAGAGTGCCGTCTGGGTCTGAAGGAAGGCCGTCCAT TCTCAGGGGTCACTGCATGTTTGGACTTCTG TGCTCATGCCCACAGAGACTTGCACAACATGCAGAATGG CAGCACATTGGTATGCACTCTCACTAGAGAA GACAATCGAGAATTTGGAGGAAAACCTGAGGATGAGCA GCTTCACGTTCTGCCTTTATACAAAGTCTCTG ACGTGGATGAGTTTGGGAGTGTGGAAGCTCAGGAGGAG AAAAAACGGAGTGGTGCCATTCAGGTACTGAG TTCTTTTCGGCGAAAAGTCAGGATGTTAGCAGAGCCAGT CAAGACTTGCCGACAAAGGAAACTAGAAGCC AAGAAAGCTGCAGCTGAAAAGCTTTCCTCCCTGGAGAAC AGCTCAAATAAAAATGAAAAGGAAAAGTCAG CCCCATCACGTACAAAACAAACTGAAAACGCAAGCCAG GCTAAACAGTTGGCAGAACTTTTGCGACTTTC AGGACCAGTCATGCAGCAGTCCCAGCAGCCCCAGCCTCT ACAGAAGCAGCCACCACAGCCCCAGCAGCAG CAGAGACCCCAGCAGCAGCAGCCACATCACCCTCAGAC AGAGTCTGTCAACTCTTATTCTGCTTCTGGAT

【０１１７】

【表１－４】

		CCACCAATCCATACATGAGACGGCCCAATCCAGTTAGTC CTTATCCAAACTCTTCACACACTTCAGATAT CTATGGAAGCACCAGCCCTATGAACTTCTATTCCACCTC ATCTCAAGCTGCAGGTTCATATTTGAATTCT TCTAATCCCATGAACCCTTACCCTGGGCTTTTGAATCAGA ATACCCAATATCCATCATATCAATGCAATG GAAACCTATCAGTGGACAACTGCTCCCCATATCTGGGTT CCTATTCTCCCCAGTCTCAGCCGATGGATCT GTATAGGTATCCAAGCCAAGACCCTCTGTCTAAGCTCAG TCTACCACCCATCCATACACTTTACCAGCCA AGGTTTGGAAATAGCCAGAGTTTTACATCTAAATACTTA GGTTATGGAAACCAAAATATGCAGGGAGATG GTTTCAGCAGTTGTACCATTAGACCAAATGTACATCATG TAGGGAAATTGCCTCCTTATCCCACTCATGA GATGGATGGCCACTTCATGGGAGCCACCTCTAGATTACC ACCCAATCTGAGCAATCCAAACATGGACTAT AAAAATGGTGAACATCATTCACCTTCTCACATAATCCAT AACTACAGTGCAGCTCCGGGCATGTTCAACA GCTCTCTTCATGCCCTGCATCTCCAAAACAAGGAGAATG ACATGCTTTCCCACACAGCTAATGGGTTATC AAAGATGCTTCCAGCTCTTAACCATGATAGAACTGCTTG TGTCCAAGGAGGCTTACACAAATTAAGTGAT GCTAATGGTCAGGAAAAGCAGCCATTGGCACTAGTCCAG GGTGTGGCTTCTGGTGCAGAGGACAACGATG AGGTCTGGTCAGACAGCGAGCAGAGCTTTCTGGATCCTG ACATTGGGGGAGTGGCCGTGGCTCCAACTCA TGGGTCAATTCTCATTGAGTGTGCAAAGCGTGAGCTGCA TGCCACAACCCCTTTAAAGAATCCCAATAGG AATCACCCCACCAGGATCTCCCTCGTCTTTTACCAGCATA AGAGCATGAATGAGCCAAAACATGGCTTGG CTCTTTGGGAAGCCAAAATGGCTGAAAAAGCCCGTGAGA AAGAGGAAGAGTGTGAAAAGTATGGCCCAGA CTATGTGCCTCAGAAATCCCATGGCAAAAAAGTGAAACG GGAGCCTGCTGAGCCACATGAAACTTCAGAG CCCACTTACCTGCGTTTCATCAAGTCTCTTGCCGAAAGGA CCATGTCCGTGACCACAGACTCCACAGTAA CTACATCTCCATATGCCTTCACTCGGGTCACAGGGCCTTA CAACAGATATATATGATATCACCCCCTTTT GTTGGTTACCTCACTTGAAAAGACCACAACCAACCTGTC AGTAGTATAGTTCTCATGACGTGGGCAGTGG GGAAAGGTCACAGTATTCATGACAAATGTGGTGGGAAA AACCTCAGCTCACCAGCAACAAAAGAGGTTAT CTTACCATAGCACTTAATTTTCACTGGCTCCCAAGTGGTC ACAGATGGCATCTAGGAAAAGACCAAAGCA TTCTATGCAAAAAGAAGGTGGGGAAGAAAGTGTTCCGC AATTTACATTTTTAAACACTGGTTCTATTATT GGACGAGATGATATGTAAATGTGATCCCCCCCCCCCGCT TACAACTCTACACATCTGTGACCACTTTTAA TAATATCAAGTTTGCATAGTCATGGAACACAAATCAAAC AAGTACTGTAGTATTACAGTGACAGGAATCT TAAAATACCATCTGGTGCTGAATATATGATGTACTGAAA TACTGGAATTATGGCTTTTTGAAATGCAGTT TTTACTGTAATCTTAACTTTTATTTATCAAAATAGCTACA GGAAACATGAATAGCAGGAAAACACTGAAT TTGTTTGGATGTTCTAAGAAATGGTGCTAAGAAAATGGT

【０１１８】

【表１－５】

		GTCTTTAATAGCTAAAAATTTAATGCCTTTA TATCATCAAGATGCTATCAGTGTACTCCAGTGCCCTTGA ATAATAGGGGTACCTTTTCATTCAAGTTTTT ATCATAATTACCTATTCTTACACAAGCTTAGTTTTTAAAA TGTGGACATTTTAAAGGCCTCTGGATTTTG CTCATCCAGTGAAGTCCTTGTAGGACAATAAACGTATAT ATGTACATATATACACAAACATGTATATGTG CACACACATGTATATGTATAAATATTTTAAATGGTGTTTT AGAAGCACTTTGTCTACCTAAGCTTTGACA ACTTGAACAATGCTAAGGTACTGAGATGTTTAAAAAACA AGTTTACTTTCATTTTAGAATGCAAAGTTGA TTTTTTTAAGGAAACAAAGAAAGCTTTTAAAATATTTTTG CTTTTAGCCATGCATCTGCTGATGAGCAAT TGTGTCCATTTTTAACACAGCCAGTTAAATCCACCATGG GGCTTACTGGATTCAAGGGAATACGTTAGTC CACAAAACATGTTTTCTGGTGCTCATCTCACATGCTATAC TGTAAAACAGTTTTATACAAAATTGTATGA CAAGTTCATTGCTCAAAAATGTACAGTTTTAAGAATTTTC TATTAACTGCAGGTAATAATTAGCTGCATG CTGCAGACTCAACAAAGCTAGTTCACTGAAGCCTATGCT ATTTTATGGATCATAGGCTCTTCAGAGAACT GAATGGCAGTCTGCCTTTGTGTTGATAATTATGTACATTG TGACGTTGTCATTTCTTAGCTTAAGTGTCC TCTTTAACAAGAGGATTGAGCAGACTGATGCCTGCATAA GATGAATAAACAGGGTTAGTTCCATGTGAAT CTGTCAGTTAAAAAGAAACAAAAACAGGCAGCTGGTTTG CTGTGGTGGTTTTAAATCATTAATTTGTATA AAGAAGTGAAAGAGTTGTATAGTAAATTAAATTGTAAAC AAAACTTTTTTAATGCAATGCTTTAGTATTT TAGTACTGTAAAAAAATTAAATATATACATATATATATA TATATATATATATATATATATGAGTTTGAAG CAGAATTCACATCATGATGGTGCTACTCAGCCTGCTACA AATATATCATAATGTGAGCTAAGAATTCATT AAATGTTTGAGTGATGTTCCTACTTGTCATATACCTCAAC ACTAGTTTGGCAATAGGATATTGAACTGAG AGTGAAAGCATTGTGTACCATCATTTTTTTCCAAGTCCTT TTTTTTATTGTTAAAAAAAAAAGCATACCT TTTTTCAATACTTGATTTCTTAGCAAGTATAACTTGAACT TCAACCTTTTTGTTCTAAAAATTCAGGGAT ATTTCAGCTCATGCTCTCCCTATGCCAACATGTCACCTGT GTTTATGTAAAATTGTTGTAGGTTAATAAA TATATTCTTTGTCAGGGATTTAACCCTTTTATTTTGAATC CCTTCTATTTTACTTGTACATGTGCTGATG TAACTAAAACTAATTTTGTAAATCTGTTGGCTCTTTTTAT TGTAAAGAAAAGCATTTTAAAAGTTTGAGG AATCTTTTGACTGTTTCAAGCAGGAAAAAAAAATTACAT GAAAATAGAATGCACTGAGTTGATAAAGGGA AAAATTGTAAGGCAGGAGTTTGGCAAGTGGCTGTTGGCC AGAGACTTACTTGTAACTCTCTAAATGAAGT TTTTTTGATCCTGTAATCACTGAAGGTACATACTCCATGT GGACTTCCCTTAAACAGGCAAACACCTACA GGTATGGTGTGCAACAGATTGTACAATTACATTTTGGCC TAAATACATTTTTGCTTACTAGTATTTAAAA TAAATTCTTAATCAGAGGAGGCCTTTGGGTTTTATTGGTC AAATCTTTGTAAGCTGGCTTTTGTCTTTTT

【０１１９】

【表１－６】

		AAAAAATTTCTTGAATTTGTGGTTGTGTCCAATTTGCAAA CATTTCCAAAAATGTTTGCTTTGCTTACAA ACCACATGATTTTAATGTTTTTTGTATACCATAATATCTA GCCCCAAACATTTGATTACTACATGTGCAT TGGTGATTTTGATCATCCATTCTTAATATTTGATTTCTGT GTCACCTACTGTCATTTGTTAAACTGCTGG CCAACAAGAACAGGAAGTATAGTTTGGGGGGTTGGGGA GAGTTTACATAAGGAAGAGAAGAAATTGAGTG GCATATTGTAAATATCAGATCTATAATTGTAAATATAAA ACCTGCCTCAGTTAGAATGAATGGAAAGCAG ATCTACAATTTGCTAATATAGGAATATCAGGTTGACTAT ATAGCCATACTTGAAAATGCTTCTGAGTGGT GTCAACTTTACTTGAATGAATTTTTCATCTTGATTGACGC ACAGTGATGTACAGTTCACTTCTGAAGCTA GTGGTTAACTTGTGTAGGAAACTTTTGCAGTTTGACACTA AGATAACTTCTGTGTGCATTTTTCTATGCT TTTTTAAAAACTAGTTTCATTTCATTTTCATGAGATGTTT GGTTTATAAGATCTGAGGATGGTTATAAAT ACTGTAAGTATTGTAATGTTATGAATGCAGGTTATTTGA AAGCTGTTTATTATTATATCATTCCTGATAA TGCTATGTGAGTGTTTTTAATAAAATTTATATTTATTTAA TGCACTCTAAAAAAAAAAAAAAAAAA
予測:ヒト(Homo sapiens)Tetメチルシトシンジオキシゲナーゼ2(TET2)の転写物変異体X1のmRNA [配列番号952]	XM_005263082.1	AAGCAGAAGGAAGCAAGATGGCTGCCCTTTAGGATTTGT TAGAAAGGAGACCCGACTGCAACTGCTGGAT TGCTGCAAGGCTGAGGGACGAGAACGAGAATTCAACTA GAGGGCAGCCTTGTGGATGGCCCCGAAGCAAG CCTGATGGAACAGGATAGAACCAACCATGTTGAGGGCA ACAGACTAAGTCCATTCCTGATACCATCACCT CCCATTTGCCAGACAGAACCTCTGGCTACAAAGCTCCAG AATGGAAGCCCACTGCCTGAGAGAGCTCATC CAGAAGTAAATGGAGACACCAAGTGGCACTCTTTCAAAA GTTATTATGGAATACCCTGTATGAAGGGAAG CCAGAATAGTCGTGTGAGTCCTGACTTTACACAAGAAAG TAGAGGGTATTCCAAGTGTTTGCAAAATGGA GGAATAAAACGCACAGTTAGTGAACCTTCTCTCTCTGGG CTCCTTCAGATCAAGAAATTGAAACAAGACC AAAAGGCTAATGGAGAAAGACGTAACTTCGGGGTAAGC CAAGAAAGAAATCCAGGTGAAAGCAGTCAACC AAATGTCTCCGATTTGAGTGATAAGAAAGAATCTGTGAG TTCTGTAGCCCAAGAAAATGCAGTTAAAGAT TTCACCAGTTTTTCAACACATAACTGCAGTGGGCCTGAA AATCCAGAGCTTCAGATTCTGAATGAGCAGG AGGGGAAAAGTGCTAATTACCATGACAAGAACATTGTAT TACTTAAAAACAAGGCAGTGCTAATGCCTAA TGGTGCTACAGTTTCTGCCTCTTCCGTGGAACACACACAT GGTGAACTCCTGGAAAAAACACTGTCTCAA TATTATCCAGATTGTGTTTCCATTGCGGTGCAGAAAACC ACATCTCACATAAATGCCATTAACAGTCAGG CTACTAATGAGTTGTCCTGTGAGATCACTCACCCATCGC ATACCTCAGGGCAGATCAATTCCGCACAGAC CTCTAACTCTGAGCTGCCTCCAAAGCCAGCTGCAGTGGT GAGTGAGGCCTGTGATGCTGATGATGCTGAT AATGCCAGTAAACTAGCTGCAATGCTAAATACCTGTTCC TTTCAGAAACCAGAACAACTACAACAACAAA

【０１２０】

【表１－７】

		AATCAGTTTTTGAGATATGCCCATCTCCTGCAGAAAATA ACATCCAGGGAACCACAAAGCTAGCGTCTGG TGAAGAATTCTGTTCAGGTTCCAGCAGCAATTTGCAAGC TCCTGGTGGCAGCTCTGAACGGTATTTAAAA CAAAATGAAATGAATGGTGCTTACTTCAAGCAAAGCTCA GTGTTCACTAAGGATTCCTTTTCTGCCACTA CCACACCACCACCACCATCACAATTGCTTCTTTCTCCCCC TCCTCCTCTTCCACAGGTTCCTCAGCTTCC TTCAGAAGGAAAAAGCACTCTGAATGGTGGAGTTTTAGA AGAACACCACCACTACCCCAACCAAAGTAAC ACAACACTTTTAAGGGAAGTGAAAATAGAGGGTAAACC TGAGGCACCACCTTCCCAGAGTCCTAATCCAT CTACACATGTATGCAGCCCTTCTCCGATGCTTTCTGAAAG GCCTCAGAATAATTGTGTGAACAGGAATGA CATACAGACTGCAGGGACAATGACTGTTCCATTGTGTTC TGAGAAAACAAGACCAATGTCAGAACACCTC AAGCATAACCCACCAATTTTTGGTAGCAGTGGAGAGCTA CAGGACAACTGCCAGCAGTTGATGAGAAACA AAGAGCAAGAGATTCTGAAGGGTCGAGACAAGGAGCAA ACACGAGATCTTGTGCCCCCAACACAGCACTA TCTGAAACCAGGATGGATTGAATTGAAGGCCCCTCGTTT TCACCAAGCGGAATCCCATCTAAAACGTAAT GAGGCATCACTGCCATCAATTCTTCAGTATCAACCCAAT CTCTCCAATCAAATGACCTCCAAACAATACA CTGGAAATTCCAACATGCCTGGGGGGCTCCCAAGGCAAG CTTACACCCAGAAAACAACACAGCTGGAGCA CAAGTCACAAATGTACCAAGTTGAAATGAATCAAGGGC AGTCCCAAGGTACAGTGGACCAACATCTCCAG TTCCAAAAACCCTCACACCAGGTGCACTTCTCCAAAACA GACCATTTACCAAAAGCTCATGTGCAGTCAC TGTGTGGCACTAGATTTCATTTTCAACAAAGAGCAGATT CCCAAACTGAAAAACTTATGTCCCCAGTGTT GAAACAGCACTTGAATCAACAGGCTTCAGAGACTGAGCC ATTTTCAAACTCACACCTTTTGCAACATAAG CCTCATAAACAGGCAGCACAAACACAACCATCCCAGAGT TCACATCTCCCTCAAAACCAGCAACAGCAGC AAAAATTACAAATAAAGAATAAAGAGGAAATACTCCAG ACTTTTCCTCACCCCCAAAGCAACAATGATCA GCAAAGAGAAGGATCATTCTTTGGCCAGACTAAAGTGGA AGAATGTTTTCATGGTGAAAATCAGTATTCA AAATCAAGCGAGTTCGAGACTCATAATGTCCAAATGGGA CTGGAGGAAGTACAGAATATAAATCGTAGAA ATTCCCCTTATAGTCAGACCATGAAATCAAGTGCATGCA AAATACAGGTTTCTTGTTCAAACAATACACA CCTAGTTTCAGAGAATAAAGAACAGACTACACATCCTGA ACTTTTTGCAGGAAACAAGACCCAAAACTTG CATCACATGCAATATTTTCCAAATAATGTGATCCCAAAG CAAGATCTTCTTCACAGGTGCTTTCAAGAAC AGGAGCAGAAGTCACAACAAGCTTCAGTTCTACAGGGAT ATAAAAATAGAAACCAAGATATGTCTGGTCA ACAAGCTGCGCAACTTGCTCAGCAAAGGTACTTGATACA TAACCATGCAAATGTTTTTCCTGTGCCTGAC CAGGGAGGAAGTCACACTCAGACCCCTCCCCAGAAGGA CACTCAAAAGCATGCTGCTCTAAGGTGGCATC TCTTACAGAAGCAAGAACAGCAGCAAACACAGCAACCC

【０１２１】

【表１－８】

		CAAACTGAGTCTTGCCATAGTCAGATGCACAG GCCAATTAAGGTGGAACCTGGATGCAAGCCACATGCCTG TATGCACACAGCACCACCAGAAAACAAAACA TGGAAAAAGGTAACTAAGCAAGAGAATCCACCTGCAAG CTGTGATAATGTGCAGCAAAAGAGCATCATTG AGACCATGGAGCAGCATCTGAAGCAGTTTCACGCCAAGT CGTTATTTGACCATAAGGCTCTTACTCTCAA ATCACAGAAGCAAGTAAAAGTTGAAATGTCAGGGCCAG TCACAGTTTTGACTAGACAAACCACTGCTGCA GAACTTGATAGCCACACCCCAGCTTTAGAGCAGCAAACA ACTTCTTCAGAAAAGACACCAACCAAAAGAA CAGCTGCTTCTGTTCTCAATAATTTTATAGAGTCACCTTC CAAATTACTAGATACTCCTATAAAAAATTT ATTGGATACACCTGTCAAGACTCAATATGATTTCCCATCT TGCAGATGTGTAGAGCAAATTATTGAAAAA GATGAAGGTCCTTTTTATACCCATCTAGGAGCAGGTCCT AATGTGGCAGCTATTAGAGAAATCATGGAAG AAAGGTTTGGACAGAAGGGTAAAGCTATTAGGATTGAA AGAGTCATCTATACTGGTAAAGAAGGCAAAAG TTCTCAGGGATGTCCTATTGCTAAGTGGGTGGTTCGCAG AAGCAGCAGTGAAGAGAAGCTACTGTGTTTG GTGCGGGAGCGAGCTGGCCACACCTGTGAGGCTGCAGTG ATTGTGATTCTCATCCTGGTGTGGGAAGGAA TCCCGCTGTCTCTGGCTGACAAACTCTACTCGGAGCTTAC CGAGACGCTGAGGAAATACGGCACGCTCAC CAATCGCCGGTGTGCCTTGAATGAAGAGAGAACTTGCGC CTGTCAGGGGCTGGATCCAGAAACCTGTGGT GCCTCCTTCTCTTTTGGTTGTTCATGGAGCATGTACTACA ATGGATGTAAGTTTGCCAGAAGCAAGATCC CAAGGAAGTTTAAGCTGCTTGGGGATGACCCAAAAGAG GAAGAGAAACTGGAGTCTCATTTGCAAAACCT GTCCACTCTTATGGCACCAACATATAAGAAACTTGCACC TGATGCATATAATAATCAGATTGAATATGAA CACAGAGCACCAGAGTGCCGTCTGGGTCTGAAGGAAGG CCGTCCATTCTCAGGGGTCACTGCATGTTTGG ACTTCTGTGCTCATGCCCACAGAGACTTGCACAACATGC AGAATGGCAGCACATTGGTATGCACTCTCAC TAGAGAAGACAATCGAGAATTTGGAGGAAAACCTGAGG ATGAGCAGCTTCACGTTCTGCCTTTATACAAA GTCTCTGACGTGGATGAGTTTGGGAGTGTGGAAGCTCAG GAGGAGAAAAAACGGAGTGGTGCCATTCAGG TACTGAGTTCTTTTCGGCGAAAAGTCAGGATGTTAGCAG AGCCAGTCAAGACTTGCCGACAAAGGAAACT AGAAGCCAAGAAAGCTGCAGCTGAAAAGCTTTCCTCCCT GGAGAACAGCTCAAATAAAAATGAAAAGGAA AAGTCAGCCCCATCACGTACAAAACAAACTGAAAACGC AAGCCAGGCTAAACAGTTGGCAGAACTTTTGC GACTTTCAGGACCAGTCATGCAGCAGTCCCAGCAGCCCC AGCCTCTACAGAAGCAGCCACCACAGCCCCA GCAGCAGCAGAGACCCCAGCAGCAGCAGCCACATCACC CTCAGACAGAGTCTGTCAACTCTTATTCTGCT TCTGGATCCACCAATCCATACATGAGACGGCCCAATCCA GTTAGTCCTTATCCAAACTCTTCACACACTT CAGATATCTATGGAAGCACCAGCCCTATGAACTTCTATT CCACCTCATCTCAAGCTGCAGGTTCATATTT

【０１２２】

【表１－９】

		GAATTCTTCTAATCCCATGAACCCTTACCCTGGGCTTTTG AATCAGAATACCCAATATCCATCATATCAA TGCAATGGAAACCTATCAGTGGACAACTGCTCCCCATAT CTGGGTTCCTATTCTCCCCAGTCTCAGCCGA TGGATCTGTATAGGTATCCAAGCCAAGACCCTCTGTCTA AGCTCAGTCTACCACCCATCCATACACTTTA CCAGCCAAGGTTTGGAAATAGCCAGAGTTTTACATCTAA ATACTTAGGTTATGGAAACCAAAATATGCAG GGAGATGGTTTCAGCAGTTGTACCATTAGACCAAATGTA CATCATGTAGGGAAATTGCCTCCTTATCCCA CTCATGAGATGGATGGCCACTTCATGGGAGCCACCTCTA GATTACCACCCAATCTGAGCAATCCAAACAT GGACTATAAAAATGGTGAACATCATTCACCTTCTCACAT AATCCATAACTACAGTGCAGCTCCGGGCATG TTCAACAGCTCTCTTCATGCCCTGCATCTCCAAAACAAG GAGAATGACATGCTTTCCCACACAGCTAATG GGTTATCAAAGATGCTTCCAGCTCTTAACCATGATAGAA CTGCTTGTGTCCAAGGAGGCTTACACAAATT AAGTGATGCTAATGGTCAGGAAAAGCAGCCATTGGCACT AGTCCAGGGTGTGGCTTCTGGTGCAGAGGAC AACGATGAGGTCTGGTCAGACAGCGAGCAGAGCTTTCTG GATCCTGACATTGGGGGAGTGGCCGTGGCTC CAACTCATGGGTCAATTCTCATTGAGTGTGCAAAGCGTG AGCTGCATGCCACAACCCCTTTAAAGAATCC CAATAGGAATCACCCCACCAGGATCTCCCTCGTCTTTTAC CAGCATAAGAGCATGAATGAGCCAAAACAT GGCTTGGCTCTTTGGGAAGCCAAAATGGCTGAAAAAGCC CGTGAGAAAGAGGAAGAGTGTGAAAAGTATG GCCCAGACTATGTGCCTCAGAAATCCCATGGCAAAAAAG TGAAACGGGAGCCTGCTGAGCCACATGAAAC TTCAGAGCCCACTTACCTGCGTTTCATCAAGTCTCTTGCC GAAAGGACCATGTCCGTGACCACAGACTCC ACAGTAACTACATCTCCATATGCCTTCACTCGGGTCACA GGGCCTTACAACAGATATATATGATATCACC CCCTTTTGTTGGTTACCTCACTTGAAAAGACCACAACCA ACCTGTCAGTAGTATAGTTCTCATGACGTGG GCAGTGGGGAAAGGTCACAGTATTCATGACAAATGTGGT GGGAAAAACCTCAGCTCACCAGCAACAAAAG AGGTTATCTTACCATAGCACTTAATTTTCACTGGCTCCCA AGTGGTCACAGATGGCATCTAGGAAAAGAC CAAAGCATTCTATGCAAAAAGAAGGTGGGGAAGAAAGT GTTCCGCAATTTACATTTTTAAACACTGGTTC TATTATTGGACGAGATGATATGTAAATGTGATCCCCCCC CCCCGCTTACAACTCTACACATCTGTGACCA CTTTTAATAATATCAAGTTTGCATAGTCATGGAACACAA ATCAAACAAGTACTGTAGTATTACAGTGACA GGAATCTTAAAATACCATCTGGTGCTGAATATATGATGT ACTGAAATACTGGAATTATGGCTTTTTGAAA TGCAGTTTTTACTGTAATCTTAACTTTTATTTATCAAAAT AGCTACAGGAAACATGAATAGCAGGAAAAC ACTGAATTTGTTTGGATGTTCTAAGAAATGGTGCTAAGA AAATGGTGTCTTTAATAGCTAAAAATTTAAT GCCTTTATATCATCAAGATGCTATCAGTGTACTCCAGTGC CCTTGAATAATAGGGGTACCTTTTCATTCA AGTTTTTATCATAATTACCTATTCTTACACAAGCTTAGTT

【０１２３】

【表１－１０】

		TTTAAAATGTGGACATTTTAAAGGCCTCTG GATTTTGCTCATCCAGTGAAGTCCTTGTAGGACAATAAA CGTATATATGTACATATATACACAAACATGT ATATGTGCACACACATGTATATGTATAAATATTTTAAAT GGTGTTTTAGAAGCACTTTGTCTACCTAAGC TTTGACAACTTGAACAATGCTAAGGTACTGAGATGTTTA AAAAACAAGTTTACTTTCATTTTAGAATGCA AAGTTGATTTTTTTTAAGGAAACAAAGAAAGCTTTTAAAA TATTTTTGCTTTTTAGCCATGCATCTGCTGAT GAGCAATTGTGTCCATTTTTTAACACAGCCAGTTAAATCC ACCATGGGGCTTACTGGATTCAAGGGAATAC GTTAGTCCACAAAACATGTTTTCTGGTGCTCATCTCACAT GCTATACTGTAAAACAGTTTTATACAAAAT TGTATGACAAGTTCATTGCTCAAAAATGTACAGTTTTAA GAATTTTCTATTAACTGCAGGTAATAATTAG CTGCATGCTGCAGACTCAACAAAGCTAGTTCACTGAAGC CTATGCTATTTTATGGATCATAGGCTCTTCA GAGAACTGAATGGCAGTCTGCCTTTGTGTTGATAATTAT GTACATTGTGACGTTGTCATTTCTTAGCTTA AGTGTCCTCTTTAACAAGAGGATTGAGCAGACTGATGCC TGCATAAGATGAATAAACAGGGTTAGTTCCA TGTGAATCTGTCAGTTAAAAAGAAACAAAAACAGGCAG CTGGTTTGCTGTGGTGGTTTTAAATCATTAAT TTGTATAAAGAAGTGAAAGAGTTGTATAGTAAATTAAAT TGTAAACAAAACTTTTTTAATGCAATGCTTT AGTATTTTAGTACTGTAAAAAAATTAAATATATACATAT ATATATATATATATATATATATATATATGAG TTTGAAGCAGAATTCACATCATGATGGTGCTACTCAGCC TGCTACAAATATATCATAATGTGAGCTAAGA ATTCATTAAATGTTTGAGTGATGTTCCTACTTGTCATATA CCTCAACACTAGTTTGGCAATAGGATATTG AACTGAGAGTGAAAGCATTGTGTACCATCATTTTTTTCCA AGTCCTTTTTTTTATTGTTAAAAAAAAAAG CATACCTTTTTTCAATACTTGATTTCTTAGCAAGTATAAC TTGAACTTCAACCTTTTTGTTCTAAAAATT CAGGGATATTTCAGCTCATGCTCTCCCTATGCCAACATGT CACCTGTGTTTATGTAAAATTGTTGTAGGT TAATAAATATATTCTTTGTCAGGGATTTAACCCTTTTATT TTGAATCCCTTCTATTTTACTTGTACATGT GCTGATGTAACTAAAACTAATTTTGTAAATCTGTTGGCTC TTTTTATTGTAAAGAAAAGCATTTTAAAAG TTTGAGGAATCTTTTGACTGTTTCAAGCAGGAAAAAAAA ATTACATGAAAATAGAATGCACTGAGTTGAT AAAGGGAAAAATTGTAAGGCAGGAGTTTGGCAAGTGGC TGTTGGCCAGAGACTTACTTGTAACTCTCTAA ATGAAGTTTTTTTGATCCTGTAATCACTGAAGGTACATAC TCCATGTGGACTTCCCTTAAACAGGCAAAC ACCTACAGGTATGGTGTGCAACAGATTGTACAATTACAT TTTGGCCTAAATACATTTTTGCTTACTAGTA TTTAAAATAAATTCTTAATCAGAGGAGGCCTTTGGGTTTT ATTGGTCAAATCTTTGTAAGCTGGCTTTTG TCTTTTTAAAAAATTTCTTGAATTTGTGGTTGTGTCCAAT TTGCAAACATTTCCAAAAATGTTTGCTTTG CTTACAAACCACATGATTTTAATGTTTTTTGTATACCATA ATATCTAGCCCCAAACATTTGATTACTACA

【０１２４】

【表１－１１】

		TGTGCATTGGTGATTTTGATCATCCATTCTTAATATTTGA TTTCTGTGTCACCTACTGTCATTTGTTAAA CTGCTGGCCAACAAGAACAGGAAGTATAGTTTGGGGGGT TGGGGAGAGTTTACATAAGGAAGAGAAGAAA TTGAGTGGCATATTGTAAATATCAGATCTATAATTGTAA ATATAAAACCTGCCTCAGTTAGAATGAATGG AAAGCAGATCTACAATTTGCTAATATAGGAATATCAGGT TGACTATATAGCCATACTTGAAAATGCTTCT GAGTGGTGTCAACTTTACTTGAATGAATTTTTCATCTTGA TTGACGCACAGTGATGTACAGTTCACTTCT GAAGCTAGTGGTTAACTTGTGTAGGAAACTTTTGCAGTT TGACACTAAGATAACTTCTGTGTGCATTTTT CTATGCTTTTTTAAAAACTAGTTTCATTTCATTTTCATGA GATGTTTGGTTTATAAGATCTGAGGATGGT TATAAATACTGTAAGTATTGTAATGTTATGAATGCAGGT TATTTGAAAGCTGTTTATTATTATATCATTC CTGATAATGCTATGTGAGTGTTTTTAATAAAATTTATATT TATTTAATGCACTCTAA
予測:ヒト(Homo sapiens)Tetメチルシトシンジオキシゲナーゼ2(TET2)の転写物変異体X2のmRNA [配列番号953]	XM_006714242.2	GTAGAGAAGCAGAAGGAAGCAAGATGGCTGCCCTTTAG GATTTGTTAGAAAGGAGACCCGACTGCAACTG CTGGATTGCTGCAAGGCTGAGGGACGAGAACGAGGCTG GCAAACATTCAGCAGCACACCCTCTCAAGATT GTTTACTTGCCTTTGCTCCTGTTGAGTTACAACGCTTGGA AGCAGGAGATGGGCTCAGCAGCAGCCAATA GGACATGATCCAGGAAGAGCAGTAAGGGACTGAGCTGC TGAATTCAACTAGAGGGCAGCCTTGTGGATGG CCCCGAAGCAAGCCTGATGGAACAGGATAGAACCAACC ATGTTGAGGGCAACAGACTAAGTCCATTCCTG ATACCATCACCTCCCATTTGCCAGACAGAACCTCTGGCT ACAAAGCTCCAGAATGGAAGCCCACTGCCTG AGAGAGCTCATCCAGAAGTAAATGGAGACACCAAGTGG CACTCTTTCAAAAGTTATTATGGAATACCCTG TATGAAGGGAAGCCAGAATAGTCGTGTGAGTCCTGACTT TACACAAGAAAGTAGAGGGTATTCCAAGTGT TTGCAAAATGGAGGAATAAAACGCACAGTTAGTGAACCT TCTCTCTCTGGGCTCCTTCAGATCAAGAAAT TGAAACAAGACCAAAAGGCTAATGGAGAAAGACGTAAC TTCGGGGTAAGCCAAGAAAGAAATCCAGGTGA AAGCAGTCAACCAAATGTCTCCGATTTGAGTGATAAGAA AGAATCTGTGAGTTCTGTAGCCCAAGAAAAT GCAGTTAAAGATTTCACCAGTTTTTCAACACATAACTGC AGTGGGCCTGAAAATCCAGAGCTTCAGATTC TGAATGAGCAGGAGGGGAAAAGTGCTAATTACCATGAC AAGAACATTGTATTACTTAAAAACAAGGCAGT GCTAATGCCTAATGGTGCTACAGTTTCTGCCTCTTCCGTG GAACACACACATGGTGAACTCCTGGAAAAA ACACTGTCTCAATATTATCCAGATTGTGTTTCCATTGCGG TGCAGAAAACCACATCTCACATAAATGCCA TTAACAGTCAGGCTACTAATGAGTTGTCCTGTGAGATCA CTCACCCATCGCATACCTCAGGGCAGATCAA TTCCGCACAGACCTCTAACTCTGAGCTGCCTCCAAAGCC AGCTGCAGTGGTGAGTGAGGCCTGTGATGCT GATGATGCTGATAATGCCAGTAAACTAGCTGCAATGCTA AATACCTGTTCCTTTCAGAAACCAGAACAAC

【０１２５】

【表１－１２】

		TACAACAACAAAAATCAGTTTTTGAGATATGCCCATCTC CTGCAGAAAATAACATCCAGGGAACCACAAA GCTAGCGTCTGGTGAAGAATTCTGTTCAGGTTCCAGCAG CAATTTGCAAGCTCCTGGTGGCAGCTCTGAA CGGTATTTAAAACAAAATGAAATGAATGGTGCTTACTTC AAGCAAAGCTCAGTGTTCACTAAGGATTCCT TTTCTGCCACTACCACACCACCACCACCATCACAATTGCT TCTTTCTCCCCCTCCTCCTCTTCCACAGGT TCCTCAGCTTCCTTCAGAAGGAAAAAGCACTCTGAATGG TGGAGTTTTAGAAGAACACCACCACTACCCC AACCAAAGTAACACAACACTTTTAAGGGAAGTGAAAAT AGAGGGTAAACCTGAGGCACCACCTTCCCAGA GTCCTAATCCATCTACACATGTATGCAGCCCTTCTCCGAT GCTTTCTGAAAGGCCTCAGAATAATTGTGT GAACAGGAATGACATACAGACTGCAGGGACAATGACTG TTCCATTGTGTTCTGAGAAAACAAGACCAATG TCAGAACACCTCAAGCATAACCCACCAATTTTTGGTAGC AGTGGAGAGCTACAGGACAACTGCCAGCAGT TGATGAGAAACAAAGAGCAAGAGATTCTGAAGGGTCGA GACAAGGAGCAAACACGAGATCTTGTGCCCCC AACACAGCACTATCTGAAACCAGGATGGATTGAATTGAA GGCCCCTCGTTTTCACCAAGCGGAATCCCAT CTAAAACGTAATGAGGCATCACTGCCATCAATTCTTCAG TATCAACCCAATCTCTCCAATCAAATGACCT CCAAACAATACACTGGAAATTCCAACATGCCTGGGGGGC TCCCAAGGCAAGCTTACACCCAGAAAACAAC ACAGCTGGAGCACAAGTCACAAATGTACCAAGTTGAAAT GAATCAAGGGCAGTCCCAAGGTACAGTGGAC CAACATCTCCAGTTCCAAAAACCCTCACACCAGGTGCAC TTCTCCAAAACAGACCATTTACCAAAAGCTC ATGTGCAGTCACTGTGTGGCACTAGATTTCATTTTCAACA AAGAGCAGATTCCCAAACTGAAAAACTTAT GTCCCCAGTGTTGAAACAGCACTTGAATCAACAGGCTTC AGAGACTGAGCCATTTTCAAACTCACACCTT TTGCAACATAAGCCTCATAAACAGGCAGCACAAACACA ACCATCCCAGAGTTCACATCTCCCTCAAAACC AGCAACAGCAGCAAAAATTACAAATAAAGAATAAAGAG GAAATACTCCAGACTTTTCCTCACCCCCAAAG CAACAATGATCAGCAAAGAGAAGGATCATTCTTTGGCCA GACTAAAGTGGAAGAATGTTTTCATGGTGAA AATCAGTATTCAAAATCAAGCGAGTTCGAGACTCATAAT GTCCAAATGGGACTGGAGGAAGTACAGAATA TAAATCGTAGAAATTCCCCTTATAGTCAGACCATGAAAT CAAGTGCATGCAAAATACAGGTTTCTTGTTC AAACAATACACACCTAGTTTCAGAGAATAAAGAACAGA CTACACATCCTGAACTTTTTGCAGGAAACAAG ACCCAAAACTTGCATCACATGCAATATTTTCCAAATAAT GTGATCCCAAAGCAAGATCTTCTTCACAGGT GCTTTCAAGAACAGGAGCAGAAGTCACAACAAGCTTCA GTTCTACAGGGATATAAAAATAGAAACCAAGA TATGTCTGGTCAACAAGCTGCGCAACTTGCTCAGCAAAG GTACTTGATACATAACCATGCAAATGTTTTT CCTGTGCCTGACCAGGGAGGAAGTCACACTCAGACCCCT CCCCAGAAGGACACTCAAAAGCATGCTGCTC TAAGGTGGCATCTCTTACAGAAGCAAGAACAGCAGCAA

【０１２６】

【表１－１３】

		ACACAGCAACCCCAAACTGAGTCTTGCCATAG TCAGATGCACAGGCCAATTAAGGTGGAACCTGGATGCAA GCCACATGCCTGTATGCACACAGCACCACCA GAAAACAAAACATGGAAAAAGGTAACTAAGCAAGAGAA TCCACCTGCAAGCTGTGATAATGTGCAGCAAA AGAGCATCATTGAGACCATGGAGCAGCATCTGAAGCAGT TTCACGCCAAGTCGTTATTTGACCATAAGGC TCTTACTCTCAAATCACAGAAGCAAGTAAAAGTTGAAAT GTCAGGGCCAGTCACAGTTTTGACTAGACAA ACCACTGCTGCAGAACTTGATAGCCACACCCCAGCTTTA GAGCAGCAAACAACTTCTTCAGAAAAGACAC CAACCAAAAGAACAGCTGCTTCTGTTCTCAATAATTTTAT AGAGTCACCTTCCAAATTACTAGATACTCC TATAAAAAATTTATTGGATACACCTGTCAAGACTCAATA TGATTTCCCATCTTGCAGATGTGTAGGTTTG GACAGAAGGGTAAAGCTATTAGGATTGAAAGAGTCATCT ATACTGGTAAAGAAGGCAAAAGTTCTCAGGG ATGTCCTATTGCTAAGTGGGAGAACTTGCGCCTGTCAGG GGCTGGATCCAGAAACCTGTGGTGCCTCCTT CTCTTTTGGTTGTTCATGGAGCATGTACTACAATGGATGT AAGTTTGCCAGAAGCAAGATCCCAAGGAAG TTTAAGCTGCTTGGGGATGACCCAAAAGAGGAAGAGAA ACTGGAGTCTCATTTGCAAAACCTGTCCACTC TTATGGCACCAACATATAAGAAACTTGCACCTGATGCAT ATAATAATCAGATTGAATATGAACACAGAGC ACCAGAGTGCCGTCTGGGTCTGAAGGAAGGCCGTCCATT CTCAGGGGTCACTGCATGTTTGGACTTCTGT GCTCATGCCCACAGAGACTTGCACAACATGCAGAATGGC AGCACATTGGTATGCACTCTCACTAGAGAAG ACAATCGAGAATTTGGAGGAAAACCTGAGGATGAGCAG CTTCACGTTCTGCCTTTATACAAAGTCTCTGA CGTGGATGAGTTTGGGAGTGTGGAAGCTCAGGAGGAGA AAAAACGGAGTGGTGCCATTCAGGTACTGAGT TCTTTTCGGCGAAAAGTCAGGATGTTAGCAGAGCCAGTC AAGACTTGCCGACAAAGGAAACTAGAAGCCA AGAAAGCTGCAGCTGAAAAGCTTTCCTCCCTGGAGAACA GCTCAAATAAAAATGAAAAGGAAAAGTCAGC CCCATCACGTACAAAACAAACTGAAAACGCAAGCCAGG CTAAACAGTTGGCAGAACTTTTGCGACTTTCA GGACCAGTCATGCAGCAGTCCCAGCAGCCCCAGCCTCTA CAGAAGCAGCCACCACAGCCCCAGCAGCAGC AGAGACCCCAGCAGCAGCAGCCACATCACCCTCAGACA GAGTCTGTCAACTCTTATTCTGCTTCTGGATC CACCAATCCATACATGAGACGGCCCAATCCAGTTAGTCC TTATCCAAACTCTTCACACACTTCAGATATC TATGGAAGCACCAGCCCTATGAACTTCTATTCCACCTCAT CTCAAGCTGCAGGTTCATATTTGAATTCTT CTAATCCCATGAACCCTTACCCTGGGCTTTTGAATCAGA ATACCCAATATCCATCATATCAATGCAATGG AAACCTATCAGTGGACAACTGCTCCCCATATCTGGGTTC CTATTCTCCCCAGTCTCAGCCGATGGATCTG TATAGGTATCCAAGCCAAGACCCTCTGTCTAAGCTCAGT CTACCACCCATCCATACACTTTACCAGCCAA GGTTTGGAAATAGCCAGAGTTTTACATCTAAATACTTAG GTTATGGAAACCAAAATATGCAGGGAGATGG

【０１２７】

【表１－１４】

		TTTCAGCAGTTGTACCATTAGACCAAATGTACATCATGT AGGGAAATTGCCTCCTTATCCCACTCATGAG ATGGATGGCCACTTCATGGGAGCCACCTCTAGATTACCA CCCAATCTGAGCAATCCAAACATGGACTATA AAAATGGTGAACATCATTCACCTTCTCACATAATCCATA ACTACAGTGCAGCTCCGGGCATGTTCAACAG CTCTCTTCATGCCCTGCATCTCCAAAACAAGGAGAATGA CATGCTTTCCCACACAGCTAATGGGTTATCA AAGATGCTTCCAGCTCTTAACCATGATAGAACTGCTTGT GTCCAAGGAGGCTTACACAAATTAAGTGATG CTAATGGTCAGGAAAAGCAGCCATTGGCACTAGTCCAGG GTGTGGCTTCTGGTGCAGAGGACAACGATGA GGTCTGGTCAGACAGCGAGCAGAGCTTTCTGGATCCTGA CATTGGGGGAGTGGCCGTGGCTCCAACTCAT GGGTCAATTCTCATTGAGTGTGCAAAGCGTGAGCTGCAT GCCACAACCCCTTTAAAGAATCCCAATAGGA ATCACCCCACCAGGATCTCCCTCGTCTTTTACCAGCATAA GAGCATGAATGAGCCAAAACATGGCTTGGC TCTTTGGGAAGCCAAAATGGCTGAAAAAGCCCGTGAGA AAGAGGAAGAGTGTGAAAAGTATGGCCCAGAC TATGTGCCTCAGAAATCCCATGGCAAAAAAGTGAAACGG GAGCCTGCTGAGCCACATGAAACTTCAGAGC CCACTTACCTGCGTTTCATCAAGTCTCTTGCCGAAAGGAC CATGTCCGTGACCACAGACTCCACAGTAAC TACATCTCCATATGCCTTCACTCGGGTCACAGGGCCTTAC AACAGATATATATGATATCACCCCCTTTTG TTGGTTACCTCACTTGAAAAGACCACAACCAACCTGTCA GTAGTATAGTTCTCATGACGTGGGCAGTGGG GAAAGGTCACAGTATTCATGACAAATGTGGTGGGAAAA ACCTCAGCTCACCAGCAACAAAAGAGGTTATC TTACCATAGCACTTAATTTTCACTGGCTCCCAAGTGGTCA CAGATGGCATCTAGGAAAAGACCAAAGCAT TCTATGCAAAAAGAAGGTGGGGAAGAAAGTGTTCCGCA ATTTACATTTTTAAACACTGGTTCTATTATTG GACGAGATGATATGTAAATGTGATCCCCCCCCCCCGCTT ACAACTCTACACATCTGTGACCACTTTTAAT AATATCAAGTTTGCATAGTCATGGAACACAAATCAAACA AGTACTGTAGTATTACAGTGACAGGAATCTT AAAATACCATCTGGTGCTGAATATATGATGTACTGAAAT ACTGGAATTATGGCTTTTTGAAATGCAGTTT TTACTGTAATCTTAACTTTTATTTATCAAAATAGCTACAG GAAACATGAATAGCAGGAAAACACTGAATT TGTTTGGATGTTCTAAGAAATGGTGCTAAGAAAATGGTG TCTTTAATAGCTAAAAATTTAATGCCTTTAT ATCATCAAGATGCTATCAGTGTACTCCAGTGCCCTTGAA TAATAGGGGTACCTTTTCATTCAAGTTTTTA TCATAATTACCTATTCTTACACAAGCTTAGTTTTTAAAAT GTGGACATTTTAAAGGCCTCTGGATTTTGC TCATCCAGTGAAGTCCTTGTAGGACAATAAACGTATATA TGTACATATATACACAAACATGTATATGTGC ACACACATGTATATGTATAAATATTTTAAATGGTGTTTTA GAAGCACTTTGTCTACCTAAGCTTTGACAA CTTGAACAATGCTAAGGTACTGAGATGTTTAAAAAACAA GTTTACTTTCATTTTAGAATGCAAAGTTGAT TTTTTTAAGGAAACAAAGAAAGCTTTTAAAATATTTTTGC

【０１２８】

【表１－１５】

		TTTTAGCCATGCATCTGCTGATGAGCAATT GTGTCCATTTTTAACACAGCCAGTTAAATCCACCATGGG GCTTACTGGATTCAAGGGAATACGTTAGTCC ACAAAACATGTTTTCTGGTGCTCATCTCACATGCTATACT GTAAAACAGTTTTATACAAAATTGTATGAC AAGTTCATTGCTCAAAAATGTACAGTTTTAAGAATTTTCT ATTAACTGCAGGTAATAATTAGCTGCATGC TGCAGACTCAACAAAGCTAGTTCACTGAAGCCTATGCTA TTTTATGGATCATAGGCTCTTCAGAGAACTG AATGGCAGTCTGCCTTTGTGTTGATAATTATGTACATTGT GACGTTGTCATTTCTTAGCTTAAGTGTCCT CTTTAACAAGAGGATTGAGCAGACTGATGCCTGCATAAG ATGAATAAACAGGGTTAGTTCCATGTGAATC TGTCAGTTAAAAAGAAACAAAAACAGGCAGCTGGTTTGC TGTGGTGGTTTTAAATCATTAATTTGTATAA AGAAGTGAAAGAGTTGTATAGTAAATTAAATTGTAAACA AAACTTTTTTAATGCAATGCTTTAGTATTTT AGTACTGTAAAAAAATTAAATATATACATATATATATAT ATATATATATATATATATATGAGTTTGAAGC AGAATTCACATCATGATGGTGCTACTCAGCCTGCTACAA ATATATCATAATGTGAGCTAAGAATTCATTA AATGTTTGAGTGATGTTCCTACTTGTCATATACCTCAACA CTAGTTTGGCAATAGGATATTGAACTGAGA GTGAAAGCATTGTGTACCATCATTTTTTTCCAAGTCCTTT TTTTTATTGTTAAAAAAAAAAGCATACCTT TTTTCAATACTTGATTTCTTAGCAAGTATAACTTGAACTT CAACCTTTTTGTTCTAAAAATTCAGGGATA TTTCAGCTCATGCTCTCCCTATGCCAACATGTCACCTGTG TTTATGTAAAATTGTTGTAGGTTAATAAAT ATATTCTTTGTCAGGGATTTAACCCTTTTATTTTGAATCC CTTCTATTTTACTTGTACATGTGCTGATGT AACTAAAACTAATTTTGTAAATCTGTTGGCTCTTTTTATT GTAAAGAAAAGCATTTTAAAAGTTTGAGGA ATCTTTTGACTGTTTCAAGCAGGAAAAAAAAATTACATG AAAATAGAATGCACTGAGTTGATAAAGGGAA AAATTGTAAGGCAGGAGTTTGGCAAGTGGCTGTTGGCCA GAGACTTACTTGTAACTCTCTAAATGAAGTT TTTTTGATCCTGTAATCACTGAAGGTACATACTCCATGTG GACTTCCCTTAAACAGGCAAACACCTACAG GTATGGTGTGCAACAGATTGTACAATTACATTTTGGCCT AAATACATTTTTGCTTACTAGTATTTAAAAT AAATTCTTAATCAGAGGAGGCCTTTGGGTTTTATTGGTCA AATCTTTGTAAGCTGGCTTTTGTCTTTTTA AAAAATTTCTTGAATTTGTGGTTGTGTCCAATTTGCAAAC ATTTCCAAAAATGTTTGCTTTGCTTACAAA CCACATGATTTTAATGTTTTTTGTATACCATAATATCTAG CCCCAAACATTTGATTACTACATGTGCATT GGTGATTTTGATCATCCATTCTTAATATTTGATTTCTGTG TCACCTACTGTCATTTGTTAAACTGCTGGC CAACAAGAACAGGAAGTATAGTTTGGGGGGTTGGGGAG AGTTTACATAAGGAAGAGAAGAAATTGAGTGG CATATTGTAAATATCAGATCTATAATTGTAAATATAAAA CCTGCCTCAGTTAGAATGAATGGAAAGCAGA TCTACAATTTGCTAATATAGGAATATCAGGTTGACTATAT AGCCATACTTGAAAATGCTTCTGAGTGGTG

【０１２９】

【表１－１６】

		TCAACTTTACTTGAATGAATTTTTCATCTTGATTGACGCA CAGTGATGTACAGTTCACTTCTGAAGCTAG TGGTTAACTTGTGTAGGAAACTTTTGCAGTTTGACACTAA GATAACTTCTGTGTGCATTTTTCTATGCTT TTTTAAAAACTAGTTTCATTTCATTTTCATGAGATGTTTG GTTTATAAGATCTGAGGATGGTTATAAATA CTGTAAGTATTGTAATGTTATGAATGCAGGTTATTTGAA AGCTGTTTATTATTATATCATTCCTGATAAT GCTATGTGAGTGTTTTTAATAAAATTTATATTTATTTAAT GCACTCTAA
予測:ヒト(Homo sapiens)Tetメチルシトシンジオキシゲナーゼ2(TET2)の転写物変異体2のmRNA [配列番号954]	NM_017628.4	AAACAGAAGGTGGGCCGGGGCGGGGAGAAACAGAACTC GGTCAATTTCCCAGTTTGTCGGGTCTTTAAAA ATACAGGCCCCTAAAGCACTAAGGGCATGCCCTCGGTGA AACAGGGGAGCGCTTCTGCTGAATGAGATTA AAGCGACAGAAAAGGGAAAGGAGAGCGCGGGCAACGG GATCTAAAGGGAGATAGAGACGCGGGCCTCTGA GGGCTGGCAAACATTCAGCAGCACACCCTCTCAAGATTG TTTACTTGCCTTTGCTCCTGTTGAGTTACAA CGCTTGGAAGCAGGAGATGGGCTCAGCAGCAGCCAATA GGACATGATCCAGGAAGAGCAGTAAGGGACTG AGCTGCTGAATTCAACTAGAGGGCAGCCTTGTGGATGGC CCCGAAGCAAGCCTGATGGAACAGGATAGAA CCAACCATGTTGAGGGCAACAGACTAAGTCCATTCCTGA TACCATCACCTCCCATTTGCCAGACAGAACC TCTGGCTACAAAGCTCCAGAATGGAAGCCCACTGCCTGA GAGAGCTCATCCAGAAGTAAATGGAGACACC AAGTGGCACTCTTTCAAAAGTTATTATGGAATACCCTGT ATGAAGGGAAGCCAGAATAGTCGTGTGAGTC CTGACTTTACACAAGAAAGTAGAGGGTATTCCAAGTGTT TGCAAAATGGAGGAATAAAACGCACAGTTAG TGAACCTTCTCTCTCTGGGCTCCTTCAGATCAAGAAATTG AAACAAGACCAAAAGGCTAATGGAGAAAGA CGTAACTTCGGGGTAAGCCAAGAAAGAAATCCAGGTGA AAGCAGTCAACCAAATGTCTCCGATTTGAGTG ATAAGAAAGAATCTGTGAGTTCTGTAGCCCAAGAAAATG CAGTTAAAGATTTCACCAGTTTTTCAACACA TAACTGCAGTGGGCCTGAAAATCCAGAGCTTCAGATTCT GAATGAGCAGGAGGGGAAAAGTGCTAATTAC CATGACAAGAACATTGTATTACTTAAAAACAAGGCAGTG CTAATGCCTAATGGTGCTACAGTTTCTGCCT CTTCCGTGGAACACACACATGGTGAACTCCTGGAAAAAA CACTGTCTCAATATTATCCAGATTGTGTTTC CATTGCGGTGCAGAAAACCACATCTCACATAAATGCCAT TAACAGTCAGGCTACTAATGAGTTGTCCTGT GAGATCACTCACCCATCGCATACCTCAGGGCAGATCAAT TCCGCACAGACCTCTAACTCTGAGCTGCCTC CAAAGCCAGCTGCAGTGGTGAGTGAGGCCTGTGATGCTG ATGATGCTGATAATGCCAGTAAACTAGCTGC AATGCTAAATACCTGTTCCTTTCAGAAACCAGAACAACT ACAACAACAAAAATCAGTTTTTGAGATATGC CCATCTCCTGCAGAAAATAACATCCAGGGAACCACAAAG CTAGCGTCTGGTGAAGAATTCTGTTCAGGTT CCAGCAGCAATTTGCAAGCTCCTGGTGGCAGCTCTGAAC GGTATTTAAAACAAAATGAAATGAATGGTGC

【０１３０】

【表１－１７】

		TTACTTCAAGCAAAGCTCAGTGTTCACTAAGGATTCCTTT TCTGCCACTACCACACCACCACCACCATCA CAATTGCTTCTTTCTCCCCCTCCTCCTCTTCCACAGGTTCC TCAGCTTCCTTCAGAAGGAAAAAGCACTC TGAATGGTGGAGTTTTAGAAGAACACCACCACTACCCCA ACCAAAGTAACACAACACTTTTAAGGGAAGT GAAAATAGAGGGTAAACCTGAGGCACCACCTTCCCAGA GTCCTAATCCATCTACACATGTATGCAGCCCT TCTCCGATGCTTTCTGAAAGGCCTCAGAATAATTGTGTG AACAGGAATGACATACAGACTGCAGGGACAA TGACTGTTCCATTGTGTTCTGAGAAAACAAGACCAATGT CAGAACACCTCAAGCATAACCCACCAATTTT TGGTAGCAGTGGAGAGCTACAGGACAACTGCCAGCAGTT GATGAGAAACAAAGAGCAAGAGATTCTGAAG GGTCGAGACAAGGAGCAAACACGAGATCTTGTGCCCCC AACACAGCACTATCTGAAACCAGGATGGATTG AATTGAAGGCCCCTCGTTTTCACCAAGCGGAATCCCATC TAAAACGTAATGAGGCATCACTGCCATCAAT TCTTCAGTATCAACCCAATCTCTCCAATCAAATGACCTCC AAACAATACACTGGAAATTCCAACATGCCT GGGGGGCTCCCAAGGCAAGCTTACACCCAGAAAACAAC ACAGCTGGAGCACAAGTCACAAATGTACCAAG TTGAAATGAATCAAGGGCAGTCCCAAGGTACAGTGGACC AACATCTCCAGTTCCAAAAACCCTCACACCA GGTGCACTTCTCCAAAACAGACCATTTACCAAAAGCTCA TGTGCAGTCACTGTGTGGCACTAGATTTCAT TTTCAACAAAGAGCAGATTCCCAAACTGAAAAACTTATG TCCCCAGTGTTGAAACAGCACTTGAATCAAC AGGCTTCAGAGACTGAGCCATTTTCAAACTCACACCTTTT GCAACATAAGCCTCATAAACAGGCAGCACA AACACAACCATCCCAGAGTTCACATCTCCCTCAAAACCA GCAACAGCAGCAAAAATTACAAATAAAGAAT AAAGAGGAAATACTCCAGACTTTTCCTCACCCCCAAAGC AACAATGATCAGCAAAGAGAAGGATCATTCT TTGGCCAGACTAAAGTGGAAGAATGTTTTCATGGTGAAA ATCAGTATTCAAAATCAAGCGAGTTCGAGAC TCATAATGTCCAAATGGGACTGGAGGAAGTACAGAATAT AAATCGTAGAAATTCCCCTTATAGTCAGACC ATGAAATCAAGTGCATGCAAAATACAGGTTTCTTGTTCA AACAATACACACCTAGTTTCAGAGAATAAAG AACAGACTACACATCCTGAACTTTTTGCAGGAAACAAGA CCCAAAACTTGCATCACATGCAATATTTTCC AAATAATGTGATCCCAAAGCAAGATCTTCTTCACAGGTG CTTTCAAGAACAGGAGCAGAAGTCACAACAA GCTTCAGTTCTACAGGGATATAAAAATAGAAACCAAGAT ATGTCTGGTCAACAAGCTGCGCAACTTGCTC AGCAAAGGTACTTGATACATAACCATGCAAATGTTTTTC CTGTGCCTGACCAGGGAGGAAGTCACACTCA GACCCCTCCCCAGAAGGACACTCAAAAGCATGCTGCTCT AAGGTGGCATCTCTTACAGAAGCAAGAACAG CAGCAAACACAGCAACCCCAAACTGAGTCTTGCCATAGT CAGATGCACAGGCCAATTAAGGTGGAACCTG GATGCAAGCCACATGCCTGTATGCACACAGCACCACCAG AAAACAAAACATGGAAAAAGGTAACTAAGCA AGAGAATCCACCTGCAAGCTGTGATAATGTGCAGCAAAA

【０１３１】

【表１－１８】

		GAGCATCATTGAGACCATGGAGCAGCATCTG AAGCAGTTTCACGCCAAGTCGTTATTTGACCATAAGGCT CTTACTCTCAAATCACAGAAGCAAGTAAAAG TTGAAATGTCAGGGCCAGTCACAGTTTTGACTAGACAAA CCACTGCTGCAGAACTTGATAGCCACACCCC AGCTTTAGAGCAGCAAACAACTTCTTCAGAAAAGACACC AACCAAAAGAACAGCTGCTTCTGTTCTCAAT AATTTTATAGAGTCACCTTCCAAATTACTAGATACTCCTA TAAAAAATTTATTGGATACACCTGTCAAGA CTCAATATGATTTCCCATCTTGCAGATGTGTAGGTAAGTG CCAGAAATGTACTGAGACACATGGCGTTTA TCCAGAATTAGCAAATTTATCTTCAGATATGGGATTTTCC TTCTTTTTTTAAATCTTGAGTCTGGCAGCA ATTTGTAAAGGCTCATAAAAATCTGAAGCTTACATTTTTT GTCAAGTTACCGATGCTTGTGTCTTGTGAA AGAGAACTTCACTTACATGCAGTTTTTCCAAAAGAATTA AATAATCGTGCATGTTTATTTTTCCCTCTCT TCAGATCCTGTAAAATTTGAATGTATCTGTTTTAGATCAA TTCGCCTATTTAGCTCTTTGTATATTATCT CCTGGAGAGACAGCTAGGCAGCAAAAAAACAATCTATT AAAATGAGAAAATAACGACCATAGGCAGTCTA ATGTACGAACTTTAAATATTTTTTAATTCAAGGTAAAATA TATTAGTTTCACAAGATTTCTGGCTAATAG GGAAATTATTATCTTCAGTCTTCATGAGTTGGGGGAAAT GATAATGCTGACACTCTTAGTGCTCCTAAAG TTTCCTTTTCTCCATTTATACATTTGGAATGTTGTGATTTA TATTCATTTTGATTCCCTTTTCTCTAAAA TTTCATCTTTTTGATTAAAAAATATGATACAGGCATACCT CAGAGATATTGTGGGTTTGGCTCCATACCA CAATAAAATGAATATTACAATAAAGCAAGTTGTAAGGAC TTTTTGGTTTCTCACTGTATGTAAAAGTTAT TTATATACTATACTGTAACATACTAAGTGTGCAATAGCA TTGTGTCTAAAAAATATATACTTTAAAAATA ATTTATTGTTAAAAAAATGCCAACAATTATCTGGGCCTTT AGTGAGTGCTAATCTTTTTGCTGGTGGAGG GTCGTGCTTCAGTATTGATCGCTGTGGACTGATCATGGTG GTAGTTGCTGAAGGTTGCTGGGATGGCTGT GTGTGTGGCAATTTCTTAAAATAAGACAACAGTGAAGTG CTGTATCAATTGATTTTTCCATTCACAAAAG ATTTCTCTGTAGCATGCAATGCTGTTTGATAGCATTTAAC CCACAGCAGAATTTCTTTGAAAATTGGACT CAGTCCTCTCAAACTGTGCTGCTGCTTTATCAACTAAGTT TTTGTAATTTTCTGAATCCTTTGTTGTCAT TTCAGCAGTTTACAGCATCTTCATTGGAAGTATATTCCAT CTCAAACATTCTTTGTTCATCCATAAGAAG CAACTTCTTATCAAGTTTTTTCATGACATTGCAGTAACTC AGCCCCATCTTCAGGCTCTACTTCTAATTC TGGTTCTCTTGCTACATCTCCCTCATCTGCAGTGACCTCT CCACGGAAGTCTTGAACTCCTCAAAGTAAT CCATGAGGGTTGGAATCAACTTCTAAACTCCTGTTAATG TTGATATATTGACCCCCTCCCATGAATTATG AATGTTCTTAATAACTTCTAAATGGTGATACCTTTCCAGA AGGCTTTCAATGTACTTTGCCCGGATCCAT CAGAAGACTATCTTGGCAGCTGTAGACTAACAATATATT TCTTAAATGATAAGACTTGAAAGTCAAAAGT

【０１３２】

【表１－１９】

		ACTCCTTAATCCATAGGCTGCAGAATCAATGTTGTATTA ACAGGCACGAAAACAGCATTAATCTTGTGCA TCTCCATCGGAGCTCTTGGGTGACTAGGTGCCTTGAGCA GTAATATTTTGAAAGGAGGTTTTGGTTTTGT TTTTTGTTTTTTTTTTTTGTTTTTTAGCAGTAAGTCTCAAC ACTGGGCTTAAAATATTCAGTAAACTATG TTGTAAAAAGATGTGTTATCATCCAGACTTTGTTGTTCCA TTACTCTACACAAGCAGGGTACACTTAGCA TAATTCTTAAGGGCCTTGGAATTTTCAGAATGGTAAATG AGTATGGGCTTCAACTTAAAATCATCAACTG CATTAGCCTGTAACAAGAGAGTCAGCCTGTCCTTTGAAG CAAGGCATTGACTTCTATCTATGAAAGTCTT AGATGGCACCTTGTTTCAATAGTAGGCTGTTTAGTACAG CCACCTTCATCAGTGATCTTAGCTAGATCTT CTGCATAACTTGCTGCAGCTTCTACATCAGCACTTGCTGC CTCACCTTGTCCTTTTATGTTATAGAGACA GCTGCGCTTCTTAAACTTTATAAACCAACTTCTGCTAGCT TCCAACTTCTCTTCTGCAGCTTCCTCATTC TCTTCATAGAACTGAAGGGAGTCAAGGCCTTGCTCTGGA TTAAGCTTTGGCTTAAGGAATGTTGTGGCTG ACGTGATCTTCTATCCAGACCACTAAAGCGCTCTCCATAT CAGCAATAAGGCCGTTTTGCTTTCTTACCT TTCATGTGTTCACTGGAGTAATTTCCTTCAAGAATTTTTC CTTTACATTCACAACTTGGCTAACTGGCAT GCAAGGCCTAGCTTTCAGCCTGTCTTGGCTTTTGACATGC CTTCCTCACTTAGCTCGTCATATCTAGCTT TTGATTTAAAGTGGCAGGCATACAACTCTTCCTTTCACTT GAACACTTAGAGGCCACTGTAGGGTTATTA ATTGGCCTAATTTCAATATTGTTGTGTTTTAGGGAATAGA GAGGCCCAGGGAGAGGGAGAGAGCCCAAAC GGCTGGTTGATAGAGCAGGCAGAATGCACACAACATTTA TCAGATTATGTTTGCACCATTTACCAGATTA TGGGTACGGTTTGTGGCACCCCCCAAAAATTAGAATAGT AACATCAAAGATCACTGATCACAGATCGCCA TAACATAAATAATAATAAACTTTAAAATACTGTGAGAAT TACCAAAATGTGATACAGAGACATGAAGTGA GCACATGCTGTTGAAAAAAATGACACTGATAGACATACT TAACACGTGGGATTGCCACAAACCTTCAGTT TGTAAAAGTCACAGTAACTGTGACTCACAAAAGAACAA AGCACAATAAAACGAGGTATGCCTGTATTTTT AAAAAAAGCTTTTTGTTAAAATTCAGGATATGTAATAGG TCTGTAGGAATAGTGAAATATTTTTGCTGAT GGATGTAGATATATACGTGGATAGAGATGAAGATCTTAA TTATAGCTATGCAGCATAGATTTAGTCAAAG ACATTTGAAAAGACAAATGTTAAATTAGTGTGGCTAATG ACCTACCCGTGCCATGTTTTCCCTCTTGCAA TGAGATACCCCACACTGTGTAGAAGGATGGAGGGAGGA CTCCTACTGTCCCTCTTTGCGTGTGGTTATTA AGTTGCCTCACTGGGCTAAAACACCACACATCTCATAGA TAATATTTGGTAAGTTGTAATCGTCTTCACT CTTCTCTTATCACCCACCCCTATCTTCCCACTTTTCCATCT TTGTTGGTTTGCAACAGCCCCTTCTTTTT GCCTGACTCTCCAGGATTTTCTCTCATCATAAATTGTTCT AAAGTACATACTAATATGGGTCTGGATTGA CTATTCTTATTTGCAAAACAGCAATTAAATGTTATAGGG

【０１３３】

【表１－２０】

		AAGTAGGAAGAAAAAGGGGTATCCTTGACAA TAAACCAAGCAATATTCTGGGGGTGGGATAGAGCAGGA AATTTTATTTTTAATCTTTTAAAATCCAAGTA ATAGGTAGGCTTCCAGTTAGCTTTAAATGTTTTTTTTTTC CAGCTCAAAAAATTGGATTGTAGTTGATAC TACATATAATACATTCTAATTCCCTCACTGTATTCTTTGT TTAGTTTCATTTATTTGGTTTAAAATAATT TTTTATCCCATATCTGAAATGTAATATATTTTTATCCAAC AACCAGCATGTACATATACTTAATTATGTG GCACATTTTCTAATAGATCAGTCCATCAATCTACTCATTT TAAAGAAAAAAAAAATTTTAAAGTCACTTTT AGAGCCCTTAATGTGTAGTTGGGGGTTAAGCTTTGTGGA TGTAGCCTTTATATTTAGTATAATTGAGGTC TAAAATAATAATCTTCTATTATCTCAACAGAGCAAATTA TTGAAAAAGATGAAGGTCCTTTTTATACCCA TCTAGGAGCAGGTCCTAATGTGGCAGCTATTAGAGAAAT CATGGAAGAAAGGTAATTAACGCAAAGGCAC AGGGCAGATTAACGTTTATCCTTTTGTATATGTCAGAATT TTTCCAGCCTTCACACACAAAGCAGTAAAC AATTGTAAATTGAGTAATTATTAGTAGGCTTAGCTATTCT AGGGTTGCCAACACTACACACTGTGCTATT CACCAGAGAGTCACAATATTTGACAGGACTAATAGTCTG CTAGCTGGCACAGGCTGCCCACTTTGCGATG GATGCCAGAAAACCCAGGCATGAACAGGAATCGGCCAG CCAGGCTGCCAGCCACAAGGTACTGGCACAGG CTCCAACGAGAGGTCCCACTCTGGCTTTCCCACCTGATA ATAAAGTGTCAAAGCAGAAAGACTGGTAAAG TGTGGTATAAGAAAAGAACCACTGAATTAAATTCACCTA GTGTTGCAAATGAGTACTTATCTCTAAGTTT TCTTTTACCATAAAAAGAGAGCAAGTGTGATATGTTGAA TAGAAAGAGAAACATACTATTTACAGCTGCC TTTTTTTTTTTTTTTCGCTATCAATCACAGGTATACAAGTA CTTGCCTTTACTCCTGCATGTAGAAGACT CTTATGAGCGAGATAATGCAGAGAAGGCCTTTCATATAA ATTTATACAGCTCTGAGCTGTTCTTCTTCTA GGGTGCCTTTTCATTAAGAGGTAGGCAGTATTATTATTA AAGTACTTAGGATACATTGGGGCAGCTAGGA CATATTCAGTATCATTCTTGCTCCATTTCCAAATTATTCA TTTCTAAATTAGCATGTAGAAGTTCACTAA ATAATCATCTAGTGGCCTGGCAGAAATAGTGAATTTCCC TAAGTGCCTTTTTTTTGTTGTTTTTTTGTTT TGTTTTTTAAACAAGCAGTAGGTGGTGCTTTGGTCATAA GGGAAGATATAGTCTATTTCTAGGACTATTC CATATTTTCCATGTGGCTGGATACTAACTATTTGCCAGCC TCCTTTTCTAAATTGTGAGACATTCTTGGA GGAACAGTTCTAACTAAAATCTATTATGACTCCCCAAGT TTTAAAATAGCTAAATTTAGTAAGGGAAAAA ATAGTTTATGTTTTAGAAGACTGAACTTAGCAAACTAAC CTGAATTTTGTGCTTTGTGAAATTTTATATC GAAATGAGCTTTCCCATTTTCACCCACATGTAATTTACAA AATAGTTCATTACAATTATCTGTACATTTT GATATTGAGGAAAAACAAGGCTTAAAAACCATTATCCAG TTTGCTTGGCGTAGACCTGTTTAAAAAATAA

【０１３４】

【表１－２１】

		TAAACCGTTCATTTCTCAGGATGTGGTCATAGAATAAAG TTATGCTCAAATGTTCAAATATTTAAA
予測:ヒト(Homo sapiens)Tetメチルシトシンジオキシゲナーゼ2(TET2)の転写物変異体X9のmRNA [配列番号955]	XM_011532044.1	TCAGGCTCTACTTCTAATTCTGGTTCTCTTGCTACATCTC CCTCATCTGCAGTGACCTCTCCACGGAAGT CTTGAACTCCTCAAAAGCAAATTATTGAAAAAGATGAAG GTCCTTTTTATACCCATCTAGGAGCAGGTCC TAATGTGGCAGCTATTAGAGAAATCATGGAAGAAAGGTT TGGACAGAAGGGTAAAGCTATTAGGATTGAA AGAGTCATCTATACTGGTAAAGAAGGCAAAAGTTCTCAG GGATGTCCTATTGCTAAGTGGGTGGTTCGCA GAAGCAGCAGTGAAGAGAAGCTACTGTGTTTGGTGCGG GAGCGAGCTGGCCACACCTGTGAGGCTGCAGT GATTGTGATTCTCATCCTGGTGTGGGAAGGAATCCCGCT GTCTCTGGCTGACAAACTCTACTCGGAGCTT ACCGAGACGCTGAGGAAATACGGCACGCTCACCAATCG CCGGTGTGCCTTGAATGAAGAGAGAACTTGCG CCTGTCAGGGGCTGGATCCAGAAACCTGTGGTGCCTCCT TCTCTTTTGGTTGTTCATGGAGCATGTACTA CAATGGATGTAAGTTTGCCAGAAGCAAGATCCCAAGGA AGTTTAAGCTGCTTGGGGATGACCCAAAAGAG GAAGAGAAACTGGAGTCTCATTTGCAAAACCTGTCCACT CTTATGGCACCAACATATAAGAAACTTGCAC CTGATGCATATAATAATCAGATTGAATATGAACACAGAG CACCAGAGTGCCGTCTGGGTCTGAAGGAAGG CCGTCCATTCTCAGGGGTCACTGCATGTTTGGACTTCTGT GCTCATGCCCACAGAGACTTGCACAACATG CAGAATGGCAGCACATTGGTATGCACTCTCACTAGAGAA GACAATCGAGAATTTGGAGGAAAACCTGAGG ATGAGCAGCTTCACGTTCTGCCTTTATACAAAGTCTCTGA CGTGGATGAGTTTGGGAGTGTGGAAGCTCA GGAGGAGAAAAAACGGAGTGGTGCCATTCAGGTACTGA GTTCTTTTCGGCGAAAAGTCAGGATGTTAGCA GAGCCAGTCAAGACTTGCCGACAAAGGAAACTAGAAGC CAAGAAAGCTGCAGCTGAAAAGCTTTCCTCCC TGGAGAACAGCTCAAATAAAAATGAAAAGGAAAAGTCA GCCCCATCACGTACAAAACAAACTGAAAACGC AAGCCAGGCTAAACAGTTGGCAGAACTTTTGCGACTTTC AGGACCAGTCATGCAGCAGTCCCAGCAGCCC CAGCCTCTACAGAAGCAGCCACCACAGCCCCAGCAGCA GCAGAGACCCCAGCAGCAGCAGCCACATCACC CTCAGACAGAGTCTGTCAACTCTTATTCTGCTTCTGGATC CACCAATCCATACATGAGACGGCCCAATCC AGTTAGTCCTTATCCAAACTCTTCACACACTTCAGATATC TATGGAAGCACCAGCCCTATGAACTTCTAT TCCACCTCATCTCAAGCTGCAGGTTCATATTTGAATTCTT CTAATCCCATGAACCCTTACCCTGGGCTTT TGAATCAGAATACCCAATATCCATCATATCAATGCAATG GAAACCTATCAGTGGACAACTGCTCCCCATA TCTGGGTTCCTATTCTCCCCAGTCTCAGCCGATGGATCTG TATAGGTATCCAAGCCAAGACCCTCTGTCT AAGCTCAGTCTACCACCCATCCATACACTTTACCAGCCA AGGTTTGGAAATAGCCAGAGTTTTACATCTA AATACTTAGGTTATGGAAACCAAAATATGCAGGGAGATG

【０１３５】

【表１－２２】

		GTTTCAGCAGTTGTACCATTAGACCAAATGT ACATCATGTAGGGAAATTGCCTCCTTATCCCACTCATGA GATGGATGGCCACTTCATGGGAGCCACCTCT AGATTACCACCCAATCTGAGCAATCCAAACATGGACTAT AAAAATGGTGAACATCATTCACCTTCTCACA TAATCCATAACTACAGTGCAGCTCCGGGCATGTTCAACA GCTCTCTTCATGCCCTGCATCTCCAAAACAA GGAGAATGACATGCTTTCCCACACAGCTAATGGGTTATC AAAGATGCTTCCAGCTCTTAACCATGATAGA ACTGCTTGTGTCCAAGGAGGCTTACACAAATTAAGTGAT GCTAATGGTCAGGAAAAGCAGCCATTGGCAC TAGTCCAGGGTGTGGCTTCTGGTGCAGAGGACAACGATG AGGTCTGGTCAGACAGCGAGCAGAGCTTTCT GGATCCTGACATTGGGGGAGTGGCCGTGGCTCCAACTCA TGGGTCAATTCTCATTGAGTGTGCAAAGCGT GAGCTGCATGCCACAACCCCTTTAAAGAATCCCAATAGG AATCACCCCACCAGGATCTCCCTCGTCTTTT ACCAGCATAAGAGCATGAATGAGCCAAAACATGGCTTG GCTCTTTGGGAAGCCAAAATGGCTGAAAAAGC CCGTGAGAAAGAGGAAGAGTGTGAAAAGTATGGCCCAG ACTATGTGCCTCAGAAATCCCATGGCAAAAAA GTGAAACGGGAGCCTGCTGAGCCACATGAAACTTCAGA GCCCACTTACCTGCGTTTCATCAAGTCTCTTG CCGAAAGGACCATGTCCGTGACCACAGACTCCACAGTAA CTACATCTCCATATGCCTTCACTCGGGTCAC AGGGCCTTACAACAGATATATATGATATCACCCCCTTTT GTTGGTTACCTCACTTGAAAAGACCACAACC AACCTGTCAGTAGTATAGTTCTCATGACGTGGGCAGTGG GGAAAGGTCACAGTATTCATGACAAATGTGG TGGGAAAAACCTCAGCTCACCAGCAACAAAAGAGGTTA TCTTACCATAGCACTTAATTTTCACTGGCTCC CAAGTGGTCACAGATGGCATCTAGGAAAAGACCAAAGC ATTCTATGCAAAAAGAAGGTGGGGAAGAAAGT GTTCCGCAATTTACATTTTTAAACACTGGTTCTATTATTG GACGAGATGATATGTAAATGTGATCCCCCC CCCCCGCTTACAACTCTACACATCTGTGACCACTTTTAAT AATATCAAGTTTGCATAGTCATGGAACACA AATCAAACAAGTACTGTAGTATTACAGTGACAGGAATCT TAAAATACCATCTGGTGCTGAATATATGATG TACTGAAATACTGGAATTATGGCTTTTTGAAATGCAGTTT TTACTGTAATCTTAACTTTTATTTATCAAA ATAGCTACAGGAAACATGAATAGCAGGAAAACACTGAA TTTGTTTGGATGTTCTAAGAAATGGTGCTAAG AAAATGGTGTCTTTAATAGCTAAAAATTTAATGCCTTTAT ATCATCAAGATGCTATCAGTGTACTCCAGT GCCCTTGAATAATAGGGGTACCTTTTCATTCAAGTTTTTA TCATAATTACCTATTCTTACACAAGCTTAG TTTTTAAAATGTGGACATTTTAAAGGCCTCTGGATTTTGC TCATCCAGTGAAGTCCTTGTAGGACAATAA ACGTATATATGTACATATATACACAAACATGTATATGTG CACACACATGTATATGTATAAATATTTTAAA TGGTGTTTTAGAAGCACTTTGTCTACCTAAGCTTTGACAA CTTGAACAATGCTAAGGTACTGAGATGTTT AAAAAACAAGTTTACTTTCATTTTAGAATGCAAAGTTGA TTTTTTTAAGGAAACAAAGAAAGCTTTTAAA

【０１３６】

【表１－２３】

		ATATTTTTGCTTTTAGCCATGCATCTGCTGATGAGCAATT GTGTCCATTTTTAACACAGCCAGTTAAATC CACCATGGGGCTTACTGGATTCAAGGGAATACGTTAGTC CACAAAACATGTTTTCTGGTGCTCATCTCAC ATGCTATACTGTAAAACAGTTTTATACAAAATTGTATGA CAAGTTCATTGCTCAAAAATGTACAGTTTTA AGAATTTTCTATTAACTGCAGGTAATAATTAGCTGCATG CTGCAGACTCAACAAAGCTAGTTCACTGAAG CCTATGCTATTTTATGGATCATAGGCTCTTCAGAGAACTG AATGGCAGTCTGCCTTTGTGTTGATAATTA TGTACATTGTGACGTTGTCATTTCTTAGCTTAAGTGTCCT CTTTAACAAGAGGATTGAGCAGACTGATGC CTGCATAAGATGAATAAACAGGGTTAGTTCCATGTGAAT CTGTCAGTTAAAAAGAAACAAAAACAGGCAG CTGGTTTGCTGTGGTGGTTTTAAATCATTAATTTGTATAA AGAAGTGAAAGAGTTGTATAGTAAATTAAA TTGTAAACAAAACTTTTTTAATGCAATGCTTTAGTATTTT AGTACTGTAAAAAAATTAAATATATACATA TATATATATATATATATATATATATATGAGTTTGAAGC AGAATTCACATCATGATGGTGCTACTCAGC CTGCTACAAATATATCATAATGTGAGCTAAGAATTCATT AAATGTTTGAGTGATGTTCCTACTTGTCATA TACCTCAACACTAGTTTGGCAATAGGATATTGAACTGAG AGTGAAAGCATTGTGTACCATCATTTTTTTC CAAGTCCTTTTTTTTATTGTTAAAAAAAAAAGCATACCTT TTTTCAATACTTGATTTCTTAGCAAGTATA ACTTGAACTTCAACCTTTTTGTTCTAAAAATTCAGGGATA TTTCAGCTCATGCTCTCCCTATGCCAACAT GTCACCTGTGTTTATGTAAAATTGTTGTAGGTTAATAAAT ATATTCTTTGTCAGGGATTTAACCCTTTTA TTTTGAATCCCTTCTATTTTACTTGTACATGTGCTGATGT AACTAAAACTAATTTTGTAAATCTGTTGGC TCTTTTTATTGTAAAGAAAAGCATTTTAAAAGTTTGAGG AATCTTTTGACTGTTTCAAGCAGGAAAAAAA AATTACATGAAAATAGAATGCACTGAGTTGATAAAGGG AAAAATTGTAAGGCAGGAGTTTGGCAAGTGGC TGTTGGCCAGAGACTTACTTGTAACTCTCTAAATGAAGTT TTTTTGATCCTGTAATCACTGAAGGTACAT ACTCCATGTGGACTTCCCTTAAACAGGCAAACACCTACA GGTATGGTGTGCAACAGATTGTACAATTACA TTTTGGCCTAAATACATTTTTGCTTACTAGTATTTAAAAT AAATTCTTAATCAGAGGAGGCCTTTGGGTT TTATTGGTCAAATCTTTGTAAGCTGGCTTTTGTCTTTTTA AAAAATTTCTTGAATTTGTGGTTGTGTCCA ATTTGCAAACATTTCCAAAAATGTTTGCTTTGCTTACAAA CCACATGATTTTAATGTTTTTTGTATACCA TAATATCTAGCCCCAAACATTTGATTACTACATGTGCATT GGTGATTTTGATCATCCATTCTTAATATTT GATTTCTGTGTCACCTACTGTCATTTGTTAAACTGCTGGC CAACAAGAACAGGAAGTATAGTTTGGGGGG TTGGGGAGAGTTTACATAAGGAAGAGAAGAAATTGAGT GGCATATTGTAAATATCAGATCTATAATTGTA AATATAAAACCTGCCTCAGTTAGAATGAATGGAAAGCAG ATCTACAATTTGCTAATATAGGAATATCAGG TTGACTATATAGCCATACTTGAAAATGCTTCTGAGTGGT

【０１３７】

【表１－２４】

		GTCAACTTTACTTGAATGAATTTTTCATCTT GATTGACGCACAGTGATGTACAGTTCACTTCTGAAGCTA GTGGTTAACTTGTGTAGGAAACTTTTGCAGT TTGACACTAAGATAACTTCTGTGTGCATTTTTCTATGCTT TTTTAAAAACTAGTTTCATTTCATTTTCAT GAGATGTTTGGTTTATAAGATCTGAGGATGGTTATAAAT ACTGTAAGTATTGTAATGTTATGAATGCAGG TTATTTGAAAGCTGTTTATTATTATATCATTCCTGATAAT GCTATGTGAGTGTTTTTAATAAAATTTATA TTTATTTAATGCACTCTAA
予測:ヒト(Homo sapiens)Tetメチルシトシンジオキシゲナーゼ2(TET2)の転写物変異体X7のmRNA [配列番号956]	XM_011532043.1	GTAGAGAAGCAGAAGGAAGCAAGATGGCTGCCCTTTAG GATTTGTTAGAAAGGAGACCCGACTGCAACTG CTGGATTGCTGCAAGGCTGAGGGACGAGAACGAGGCTG GCAAACATTCAGCAGCACACCCTCTCAAGATT GTTTACTTGCCTTTGCTCCTGTTGAGTTACAACGCTTGGA AGCAGGAGATGGGCTCAGCAGCAGCCAATA GGACATGATCCAGGAAGAGCAGTAAGGGACTGAGCTGC TGAATTCAACTAGAGGGCAGCCTTGTGGATGG CCCCGAAGCAAGCCTGATGGAACAGGATAGAACCAACC ATGTTGAGGGCAACAGACTAAGTCCATTCCTG ATACCATCACCTCCCATTTGCCAGACAGAACCTCTGGCT ACAAAGCTCCAGAATGGAAGCCCACTGCCTG AGAGAGCTCATCCAGAAGTAAATGGAGACACCAAGTGG CACTCTTTCAAAAGTTATTATGGAATACCCTG TATGAAGGGAAGCCAGAATAGTCGTGTGAGTCCTGACTT TACACAAGAAAGTAGAGGGTATTCCAAGTGT TTGCAAAATGGAGGAATAAAACGCACAGTTAGTGAACCT TCTCTCTCTGGGCTCCTTCAGATCAAGAAAT TGAAACAAGACCAAAAGGCTAATGGAGAAAGACGTAAC TTCGGGGTAAGCCAAGAAAGAAATCCAGGTGA AAGCAGTCAACCAAATGTCTCCGATTTGAGTGATAAGAA AGAATCTGTGAGTTCTGTAGCCCAAGAAAAT GCAGTTAAAGATTTCACCAGTTTTTCAACACATAACTGC AGTGGGCCTGAAAATCCAGAGCTTCAGATTC TGAATGAGCAGGAGGGGAAAAGTGCTAATTACCATGAC AAGAACATTGTATTACTTAAAAACAAGGCAGT GCTAATGCCTAATGGTGCTACAGTTTCTGCCTCTTCCGTG GAACACACACATGGTGAACTCCTGGAAAAA ACACTGTCTCAATATTATCCAGATTGTGTTTCCATTGCGG TGCAGAAAACCACATCTCACATAAATGCCA TTAACAGTCAGGCTACTAATGAGTTGTCCTGTGAGATCA CTCACCCATCGCATACCTCAGGGCAGATCAA TTCCGCACAGACCTCTAACTCTGAGCTGCCTCCAAAGCC AGCTGCAGTGGTGAGTGAGGCCTGTGATGCT GATGATGCTGATAATGCCAGTAAACTAGCTGCAATGCTA AATACCTGTTCCTTTCAGAAACCAGAACAAC TACAACAACAAAAATCAGTTTTTGAGATATGCCCATCTC CTGCAGAAAATAACATCCAGGGAACCACAAA GCTAGCGTCTGGTGAAGAATTCTGTTCAGGTTCCAGCAG CAATTTGCAAGCTCCTGGTGGCAGCTCTGAA CGGTATTTAAAACAAAATGAAATGAATGGTGCTTACTTC AAGCAAAGCTCAGTGTTCACTAAGGATTCCT TTTCTGCCACTACCACACCACCACCACCATCACAATTGCT TCTTTCTCCCCCTCCTCCTCTTCCACAGGT

【０１３８】

【表１－２５】

		TCCTCAGCTTCCTTCAGAAGGAAAAAGCACTCTGAATGG TGGAGTTTTAGAAGAACACCACCACTACCCC AACCAAAGTAACACAACACTTTTAAGGGAAGTGAAAAT AGAGGGTAAACCTGAGGCACCACCTTCCCAGA GTCCTAATCCATCTACACATGTATGCAGCCCTTCTCCGAT GCTTTCTGAAAGGCCTCAGAATAATTGTGT GAACAGGAATGACATACAGACTGCAGGGACAATGACTG TTCCATTGTGTTCTGAGAAAACAAGACCAATG TCAGAACACCTCAAGCATAACCCACCAATTTTTGGTAGC AGTGGAGAGCTACAGGACAACTGCCAGCAGT TGATGAGAAACAAAGAGCAAGAGATTCTGAAGGGTCGA GACAAGGAGCAAACACGAGATCTTGTGCCCCC AACACAGCACTATCTGAAACCAGGATGGATTGAATTGAA GGCCCCTCGTTTTCACCAAGCGGAATCCCAT CTAAAACGTAATGAGGCATCACTGCCATCAATTCTTCAG TATCAACCCAATCTCTCCAATCAAATGACCT CCAAACAATACACTGGAAATTCCAACATGCCTGGGGGGC TCCCAAGGCAAGCTTACACCCAGAAAACAAC ACAGCTGGAGCACAAGTCACAAATGTACCAAGTTGAAAT GAATCAAGGGCAGTCCCAAGGTACAGTGGAC CAACATCTCCAGTTCCAAAAACCCTCACACCAGGTGCAC TTCTCCAAAACAGACCATTTACCAAAAGCTC ATGTGCAGTCACTGTGTGGCACTAGATTTCATTTTCAACA AAGAGCAGATTCCCAAACTGAAAAACTTAT GTCCCCAGTGTTGAAACAGCACTTGAATCAACAGGCTTC AGAGACTGAGCCATTTTCAAACTCACACCTT TTGCAACATAAGCCTCATAAACAGGCAGCACAAACACA ACCATCCCAGAGTTCACATCTCCCTCAAAACC AGCAACAGCAGCAAAAATTACAAATAAAGAATAAAGAG GAAATACTCCAGACTTTTCCTCACCCCCAAAG CAACAATGATCAGCAAAGAGAAGGATCATTCTTTGGCCA GACTAAAGTGGAAGAATGTTTTCATGGTGAA AATCAGTATTCAAAATCAAGCGAGTTCGAGACTCATAAT GTCCAAATGGGACTGGAGGAAGTACAGAATA TAAATCGTAGAAATTCCCCTTATAGTCAGACCATGAAAT CAAGTGCATGCAAAATACAGGTTTCTTGTTC AAACAATACACACCTAGTTTCAGAGAATAAAGAACAGA CTACACATCCTGAACTTTTTGCAGGAAACAAG ACCCAAAACTTGCATCACATGCAATATTTTCCAAATAAT GTGATCCCAAAGCAAGATCTTCTTCACAGGT GCTTTCAAGAACAGGAGCAGAAGTCACAACAAGCTTCA GTTCTACAGGGATATAAAAATAGAAACCAAGA TATGTCTGGTCAACAAGCTGCGCAACTTGCTCAGCAAAG GTACTTGATACATAACCATGCAAATGTTTTT CCTGTGCCTGACCAGGGAGGAAGTCACACTCAGACCCCT CCCCAGAAGGACACTCAAAAGCATGCTGCTC TAAGGTGGCATCTCTTACAGAAGCAAGAACAGCAGCAA ACACAGCAACCCCAAACTGAGTCTTGCCATAG TCAGATGCACAGGCCAATTAAGGTGGAACCTGGATGCAA GCCACATGCCTGTATGCACACAGCACCACCA GAAAACAAAACATGGAAAAAGGTAACTAAGCAAGAGAA TCCACCTGCAAGCTGTGATAATGTGCAGCAAA AGAGCATCATTGAGACCATGGAGCAGCATCTGAAGCAGT TTCACGCCAAGTCGTTATTTGACCATAAGGC TCTTACTCTCAAATCACAGAAGCAAGTAAAAGTTGAAAT

【０１３９】

【表１－２６】

		GTCAGGGCCAGTCACAGTTTTGACTAGACAA ACCACTGCTGCAGAACTTGATAGCCACACCCCAGCTTTA GAGCAGCAAACAACTTCTTCAGAAAAGACAC CAACCAAAAGAACAGCTGCTTCTGTTCTCAATAATTTTAT AGAGTCACCTTCCAAATTACTAGATACTCC TATAAAAAATTTATTGGATACACCTGTCAAGACTCAATA TGATTTCCCATCTTGCAGATGTGTAGAGCAA ATTATTGAAAAAGATGAAGGTCCTTTTTATACCCATCTA GGAGCAGGTCCTAATGTGGCAGCTATTAGAG AAATCATGGAAGAAAGGTATACAAGTACTTGCCTTTACT CCTGCATGTAGAAGACTCTTATGAGCGAGAT AATGCAGAGAAGGCCTTTCATATAAATTTATACAGCTCT GAGCTGTTCTTCTTCTAGGGTGCCTTTTCAT TAAGAGGTAGGCAGTATTATTATTAAAGTACTTAGGATA CATTGGGGCAGCTAGGACATATTCAGTATCA TTCTTGCTCCATTTCCAAATTATTCATTTCTAAATTAGCA TGTAGAAGTTCACTAAATAATCATCTAGTG GCCTGGCAGAAATAGTGAATTTCCCTAAGTGCCTTTTTTT TGTTGTTTTTTTGTTTTGTTTTTTAAACAA GCAGTAGGTGGTGCTTTGGTCATAAGGGAAGATATAGTC TATTTCTAGGACTATTCCATATTTTCCATGT GGCTGGATACTAACTATTTGCCAGCCTCCTTTTCTAAATT GTGAGACATTCTTGGAGGAACAGTTCTAAC TAAAATCTATTATGACTCCCCAAGTTTTAAAATAGCTAA ATTTAGTAAGGGAAAAAATAGTTTATGTTTT AGAAGACTGAACTTAGCAAACTAACCTGAATTTTGTGCT TTGTGAAATTTTATATCGAAATGAGCTTTCC CATTTTCACCCACATGTAATTTACAAAATAGTTCATTACA ATTATCTGTACATTTTGATATTGAGGAAAA ACAAGGCTTAAAAACCATTATCCAGTTTGCTTGGCGTAG ACCTGTTTAAAAAATAATAAACCGTTCATTT CTCAGGATGTGGTCATAGAATAAAGTTATGCTCAAATGT TCAAA

【０１４０】

「遺伝子」または「遺伝子配列」という用語は、遺伝子配列、例えば、核酸配列を指すことを意図する。「遺伝子」という用語は、完全な遺伝子配列または部分的な遺伝子配列を包摂することを意図する。「遺伝子」という用語は、タンパク質もしくはポリペプチドをコードする配列、またはタンパク質もしくはポリペプチドをコードしない配列、例えば、調節的配列、リーダー配列、シグナル配列、イントロン、または他のタンパク質をコードしない配列を指す。

【０１４１】

「イントロン」という用語は、遺伝子から発現するタンパク質をコードしない、前記遺伝子内の核酸配列を指す。イントロン配列は、ＤＮＡから、ＲＮＡへと転写されうるが、タンパク質が発現する前に除去されうる。

【０１４２】

「エクソン」という用語は、遺伝子から発現するタンパク質をコードする、遺伝子内の核酸配列を指す。

【０１４３】

遺伝子編集系またはｇＲＮＡ分子との関連で使用される場合の、「イントロン－エクソン接合部」という用語は、エクソンのヌクレオチドと、イントロンのヌクレオチドとを含む配列を指す。例示的な実施形態では、イントロン－エクソン接合部は、イントロン－エクソン接合部の標的配列と相補的なターゲティングドメインを含むｇＲＮＡを含むＣＲＩＳＰＲ系により認識されると、それによって、前記ＣＲＩＳＰＲ系は、修飾する、例えば、イントロンの２つのヌクレオチドの間の標的配列における、またはこの近傍における切断をもたらす、ｇＲＮＡの標的配列である。他の例示的な実施形態では、イントロン－エ

クソン接合部は、イントロン－エクソン接合部の標的配列と相補的なターゲティングドメインを含むｇＲＮＡを含むＣＲＩＳＰＲ系により認識されると、それによって、前記ＣＲＩＳＰＲ系は、修飾する、例えば、エクソンの２つのヌクレオチドの間の標的配列における、またはこの近傍における切断をもたらす、ｇＲＮＡの標的配列である。他の例示的な実施形態では、イントロン－エクソン接合部は、イントロン－エクソン接合部の標的配列と相補的なターゲティングドメインを含むｇＲＮＡを含むＣＲＩＳＰＲ系により認識されると、それによって、前記ＣＲＩＳＰＲ系は、修飾する、例えば、エクソンのヌクレオチドと、イントロンのヌクレオチドとの間の標的配列における、またはこの近傍における切断をもたらす、ｇＲＮＡの標的配列である。

【０１４４】

「ある（ａ）」「ある（ａｎ）」という用語は、冠詞の文法上の目的語が１つであるか、または１つを超えることを指す。用語は「１つ」、「１つまたは複数」、「少なくとも１つ」または「１つまたは１つを超える」を意味する。例を目的として、「ある要素」とは、１つの要素または１つを超える要素を意味する。「または」という用語は、そうでないことが言明されない限りにおいて、「および／または」を意味する。「～を含むこと」または「～を含有すること」という用語は、限定的ではない。

【０１４５】

「約」という用語は、量、時間的な持続など、測定可能な値を指す場合、そのような変動は、開示される方法を実施するのに適切であるので、指定された値から、±２０％、または、一部の場合、±１０％、または、一部の場合、±５％、または、一部の場合、±１％または、一部の場合、±０．１％の変動を包摂することを意図する。

【０１４６】

「キメラ抗原受容体」または代替的に「ＣＡＲ」という用語は、典型的に、最も単純な複数の実施形態では、２つのポリペプチドのセットであって、免疫エフェクター細胞内にある場合、細胞に、標的細胞、典型的に、がん細胞に対する特異性と、細胞内シグナルの発生とをもたらすセットを指す。一部の実施形態では、ＣＡＲは、下記で規定される、刺激性分子および／または共刺激性分子から導出される機能的シグナル伝達ドメインを含む、少なくとも、細胞外抗原結合性ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞質シグナル伝達ドメイン（本明細書ではまた、「細胞内シグナル伝達ドメイン」とも称する）を含む。一部の態様では、ポリペプチドのセットは、互いと連続する。一部の実施形態では、ポリペプチドのセットは、二量体化分子の存在時に、ポリペプチドを、互いにカップリングさせうる、例えば、抗原結合性ドメインを、細胞内シグナル伝達ドメインにカップリングさせうる二量体化スイッチを含む。一態様では、刺激性分子は、Ｔ細胞受容体複合体と会合するゼータ鎖である。一態様では、細胞質シグナル伝達ドメインは、下記で規定される、少なくとも１つの共刺激性分子から導出される、１または複数の機能的シグナル伝達ドメインをさらに含む。一態様では、共刺激性分子は、本明細書で記載される共刺激性分子、例えば、４　１ＢＢ（すなわち、ＣＤ１３７）、ＣＤ２７、および／またはＣＤ２８から選択される。一態様では、ＣＡＲは、刺激性分子から導出される、機能的シグナル伝達ドメインを含む、細胞外抗原結合性ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内シグナル伝達ドメインを含むキメラ融合タンパク質を含む。一態様では、ＣＡＲは、共刺激性分子から導出される、機能的シグナル伝達ドメインと、刺激性分子から導出される、機能的シグナル伝達ドメインとを含む、細胞外抗原結合性ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内シグナル伝達ドメインを含むキメラ融合タンパク質を含む。一態様では、ＣＡＲは、１または複数の共刺激性分子から導出される、２つの機能的シグナル伝達ドメインと、刺激性分子から導出される、機能的シグナル伝達ドメインとを含む、細胞外抗原結合性ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内シグナル伝達ドメインを含むキメラ融合タンパク質を含む。一態様では、ＣＡＲは、１または複数の共刺激性分子から導出される、少なくとも２つの機能的シグナル伝達ドメインと、刺激性分子から導出される、機能的シグナル伝達ドメインとを含む、細胞外抗原結合性ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内シグナル伝達ドメインを含むキメラ融合タンパク質を含む。一態様では、ＣＡＲは、ＣＡＲ融合タンパク

質のアミノ末端（Ｎ－ｔｅｒ）における、任意選択のリーダー配列を含む。一態様では、ＣＡＲは、細胞外抗原結合性ドメインのＮ末端におけるリーダー配列をさらに含み、この場合、リーダー配列は、任意選択で、細胞内プロセシング時、および細胞膜へのＣＡＲの局在化時に、抗原結合性ドメイン（例えば、ｓｃＦｖ）から切断される。

【０１４７】

本明細書で記載される腫瘍マーカーなどの特異的腫瘍マーカーＸをターゲティングする抗原結合性ドメイン（例えば、ｓｃＦｖまたはＴＣＲ）を含むＣＡＲはまた、Ｘ　ＣＡＲとも称する。例えば、ＣＤ１９をターゲティングする抗原結合性ドメインを含むＣＡＲを、ＣＤ１９　ＣＡＲと称する。別の例として、ＢＣＭＡをターゲティングする抗原結合性ドメインを含むＣＡＲを、ＢＣＭＡ　ＣＡＲと称する。

【０１４８】

「シグナル伝達ドメイン」という用語は、例えば、第２のメッセンジャーを発生させることにより、規定されたシグナル伝達経路を介して、細胞の活性を調節するように、細胞内の情報を伝達することにより、またはこのようなメッセンジャーに応答することを介して、エフェクターとして機能することにより作用する、タンパク質から導出される機能的部分を指す。複数の実施形態では、シグナル伝達ドメインとは、自然発生のシグナル伝達ドメインの変異体または相同体、例えば、機能的な変異体または相同体、例えば、自然発生のシグナル伝達ドメインに対する、少なくとも約９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性を有する、シグナル伝達ドメインの変異体を指す。

【０１４９】

本明細書で使用される「抗体」という用語は、免疫グロブリン分子から導出される、１または複数のタンパク質またはポリペプチドの配列であって、抗原に特異的に結合する配列を指す。抗体は、ポリクローナル抗体の場合もあり、モノクローナル抗体の場合もあり、多重鎖の場合もあり、単鎖の場合もあり、機能的断片（例えば、Ｆａｂ断片またはｓｃＦｖ）の場合もあり、完全免疫グロブリンの場合もあり、天然供給源から導出される場合もあり、組換え供給源から導出される場合もある。抗体は、免疫グロブリン分子の二量体の場合もあり、四量体の場合もある。抗体は、任意の種に由来する場合もあり、ヒト抗体またはヒト化抗体を含む、キメラ抗体の場合もある。

【０１５０】

「抗体断片」という用語は、抗原のエピトープと、特異的に相互作用する（例えば、結合、立体障害、安定化／脱安定化、空間的分布により）能力を保持する、抗体の少なくとも１つの部分を指す。一部の実施形態では、抗体断片は、完全免疫グロブリンのアフィニティーと、広範にわたり同等な、抗原のエピトープに対するアフィニティーを保持する。例えば、抗体断片は、例えば、ＥＬＩＳＡ、Ｂｉａｃｏｒｅ、または他の適切なアッセイにより測定される通り、完全免疫グロブリンに関して見られるアフィニティーのうちの、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％またはこれを超えるアフィニティーを保持しうる。抗体断片の例は、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖ断片、ｓｃＦｖ抗体断片、ジスルフィド連結されたＦｖ（ｓｄＦｖ）、ＶＨドメインとＣＨ１ドメインとからなるＦｄ断片、直鎖状抗体、ｓｄＡｂ（ＶＬまたはＶＨ）などの単一ドメイン抗体、ラクダ科動物のＶＨＨドメイン、抗体断片から形成された多特異性抗体など、ヒンジ領域において、ジスルフィド架橋により連結された、２つのＦａｂ断片を含む二価断片、および単離ＣＤＲ、または他の抗体のエピトープ結合性断片を含むがこれらに限定されない。抗原結合性断片はまた、単一ドメイン抗体、マキシボディー、ミニボディー、ナノボディー、イントラボディー、ダイアボディー、トリアボディー、テトラボディー、ｖ－ＮＡＲ、およびビスｓｃＦｖにも組み込むことができる（例えば、Hollinger and Hudson, Nature Biotechnology 23:1126-1136, 2005を参照されたい）。抗原結合断片はまた、ＩＩＩ型フィブロネクチン（Ｆｎ３）などのポリペプチドに基づく足場へとグラフトすることもできる（フィブロネクチンポリペプチドミニボディーについて記載する、米国特許第６，７０３，１９９号明細書を参照されたい）。

【０１５１】

「ｓｃＦｖ」という用語は、軽鎖の可変領域を含む、少なくとも１つの抗体断片と、重鎖の可変領域を含む、少なくとも１つの抗体断片とを含む融合タンパク質であって、軽鎖可変領域と、重鎖可変領域とが、例えば、直接、または合成リンカー、例えば、短い可撓性のポリペプチドリンカーを介して、連続的に連結され、単鎖ポリペプチドとして発現することが可能な融合タンパク質を指し、ｓｃＦｖは、それが導出される完全抗体の特異性を保持する。本明細書で使用されるｓｃＦｖが、例えば、ポリペプチドのＮ末端およびＣ末端に関して、いずれの順序でＶＬ可変領域およびＶＨ可変領域を有しうるのかが指定されない限りにおいて、ｓｃＦｖは、ＶＬ－リンカー－ＶＨを含む場合もあり、ＶＨ－リンカー－ＶＬを含む場合もある。

【０１５２】

抗体またはその抗体断片を含む、ＣＡＲの部分は、抗原結合性ドメインを、例えば、単一ドメイン抗体断片（ｓｄＡｂ）、単鎖抗体（ｓｃＦｖ）、ヒト化抗体、または二特異性抗体を含む連続ポリペプチド鎖の一部として発現させた、様々な形態で存在しうる（Harlow et al., 1999, In: Using Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, NY; Harlow et al., 1989, In: Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, New York; Houston et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883; Bird et al., 1988, Science 242:423-426）。一態様では、ＣＡＲ組成物の抗原結合性ドメインは、抗体断片を含む。さらなる態様では、ＣＡＲは、ｓｃＦｖを含む抗体断片を含む。別の態様では、ＣＡＲは、Ｆｃ領域を含む完全抗体を含む。

【０１５３】

完全抗体を含むＣＡＲの部分は、任意の種類（例えば、ＩｇＧ、ＩｇＥ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＡ、およびＩｇＹ）、任意のクラス（例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ１、およびＩｇＡ２）、または任意のサブクラスのものでありうる。一部の実施形態では、Ｆｃ領域は、ＩｇＧ型の定常領域である。ある特定の実施形態では、完全抗体のＦｃ領域は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ、ＩｇＡ１、ＩｇＡ２、ＩｇＭ、ＩｇＥ、ＩｇＤ、およびＩｇＹ、またはこれらの断片に由来するＦｃ領域を含む。一部の実施形態では、Ｆｃ領域は、ＩｇＧ１である。Ｆｃ領域は、天然配列のＦｃ領域の場合もあり、変異体のＦｃ領域の場合もある。一実施形態では、Ｆｃ領域は、ヒトＦｃ領域である。

【０１５４】

抗体またはその抗体断片を含むＣＡＲの部分は、ヒトまたは他の抗体フレームワーク配列とカップリングさせた、抗体のＣＤＲ配列を含みうる。フレームワーク配列は、出発抗体内のフレームワーク配列と同じ場合もあり、異なる場合もある。所与のＣＤＲの正確なアミノ酸配列の境界は、Kabat et al. (1991), “Sequences of Proteins of Immunological Interest,” 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD（「Ｋａｂａｔ」番号付けスキーム）、Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273,927-948（「Ｃｈｏｔｈｉａ」番号付けスキーム）により記載されているスキームを含む、周知の多数のスキームのうちのいずれか、またはこれらの組合せを使用して決定することができる。本明細書で使用される「結合性ドメイン」または「抗体分子」という用語は、タンパク質、例えば、少なくとも１つの免疫グロブリン可変ドメイン配列を含む、免疫グロブリン鎖またはその断片を指す。「結合性ドメイン」または「抗体分子」という用語は、抗体および抗体断片のほか、多特異性結合性構築物を包摂する。ある実施形態では、抗体分子は、多特異性抗体分子である、例えば、抗体分子は、抗原の異なるエピトープに対する抗原結合性部位を形成する、複数の免疫グロブリン可変ドメイン配列を含み、この場合、複数の免疫グロブリン可変ドメイン配列のうちの、第１の免疫グロブリン可変ドメイン配列は、第１のエピトープに対する結合特異性を有し、複数の免疫グロブリン可変ドメイン配列のうちの、第２の免疫グロブリン可変ドメイン配列は、第２のエピトープに対する結合特異性を有する。ある実施形態では、多特異性抗体分子は、二特異性抗体分子である。二特異性抗体は、２つ以下の抗原に対する特異性を有する。二特異性抗体分子は、第１のエピトープに対する結合特異性を有する、第１の免疫グロブリン可変ドメイン配列

と、第２のエピトープに対する結合特異性を有する、第２の免疫グロブリン可変ドメイン配列とを特徴とする。他の実施形態では、「結合性ドメイン」または「抗体分子」は、多価抗体分子を包摂し、例えば、「結合性ドメイン」または「抗体分子」は、抗原の同じエピトープに対する、２つまたはこれを超える抗原結合性部位を形成する、複数の免疫グロブリン可変ドメイン配列を含む。

【０１５５】

「抗体重鎖」という用語は、それらの自然発生のコンフォメーションで、抗体分子内に存在するポリペプチド鎖の２つの種類のうちの大きい方の鎖を指し、通常は、この鎖が、抗体が属するクラスを決定する。

【０１５６】

「抗体軽鎖」という用語は、それらの自然発生のコンフォメーションで、抗体分子内に存在するポリペプチド鎖の２つの種類のうちの小さい方の鎖を指す。カッパ（κ）軽鎖およびラムダ（λ）軽鎖は、２つの主要な抗体軽鎖アイソタイプを指す。

【０１５７】

「組換え抗体」という用語は、例えば、バクテリオファージ発現系または酵母発現系により、または他の任意の宿主細胞内で発現させる抗体など、組換えＤＮＡ技術を使用して作出される抗体を指す。用語はまた、抗体をコードするＤＮＡ分子の合成により作出された抗体を含み、このＤＮＡ分子は、抗体タンパク質、または抗体を指定するアミノ酸配列を発現するが、この場合、ＤＮＡ配列またはアミノ酸配列は、入手可能であり、当技術分野でも周知の組換えＤＮＡ技術またはアミノ酸配列技術を使用して得られている。

【０１５８】

「抗原」または「Ａｇ」という用語は、免疫応答を惹起する分子を指す。この免疫応答は、抗体の産生もしくは特異的な免疫コンピテント細胞の活性化、またはこれらの両方を伴いうる。用語はまた、抗体またはその抗体断片が結合する、任意のペプチドも指す。当業者は、事実上全てのタンパク質またはペプチドを含む、任意の高分子が、抗原として機能しうると理解するであろう。さらに、抗原は、組換えＤＮＡから導出される場合もあり、ゲノムＤＮＡから導出される場合もある。当業者は、したがって、免疫応答を誘発するタンパク質をコードするヌクレオチド配列または部分的なヌクレオチド配列を含む、任意のＤＮＡが、この用語を本明細書で使用する場合の「抗原」をコードすると理解するであろう。さらに、当業者は、抗原が、遺伝子の全長ヌクレオチド配列だけによりコードされる必要はないと理解するであろう。本開示が、１つを超える遺伝子の部分的なヌクレオチド配列の使用を含むがこれらに限定されず、これらのヌクレオチド配列が、所望の免疫応答を誘発するポリペプチドをコードするように、多様な組合せで配置されることは、たやすく明らかである。さらに、当業者は、抗原が、「遺伝子」によりコードされる必要は全くないと理解するであろう。抗原は、合成により作出される場合もあり、生物学的試料から導出される場合もあり、ポリペプチドのほか、高分子の場合もありうることは、たやすく明らかである。このような生物学的試料は、他の生物学的構成要素を伴う、組織試料、腫瘍試料、細胞、または体液を含みうるがこれらに限定されない。

【０１５９】

「抗がん効果」という用語は、多様な手段により顕在化しうる生物学的効果であって、例えば、腫瘍容量の減少、がん細胞数の減少、転移数の減少、平均余命の延長、がん細胞増殖の減少、がん細胞生存の減少、またはがん性状態に関連する、多様な生理学的症状の軽快を含むがこれらに限定されない生物学的効果を指す。「抗がん効果」はまた、第一に、がんの発症の防止における、ペプチド、ポリヌクレオチド、細胞、および抗体の能力によっても顕示されうる。「抗腫瘍効果」という用語は、多様な手段により顕在化しうる生物学的効果であって、例えば、腫瘍容量の減少、腫瘍細胞数の減少、腫瘍細胞増殖の減少、または腫瘍細胞生存の減少を含むがこれらに限定されない生物学的効果を指す。

【０１６０】

「自家」という用語は、同じ個体から導出され、その個体へと導入される、任意の材料を指す。

【０１６１】
「同種異系」という用語は、材料が導入される個体と同じ種の、異なる動物から導出される、任意の材料を指す。１または複数の遺伝子座における遺伝子が、同一でない場合、２つまたはこれを超える個体は、互いと同種異系であるという。一部の態様では、同じ種の個体に由来する同種異系材料は、抗原として相互作用するのに十分に、遺伝子的に非同一でありうる。
【０１６２】
「異種」という用語は、異なる種の動物から導出される移植片を指す。
【０１６３】
「がん」という用語は、異常な細胞の、制御不能な成長を特徴とする疾患を指す。がん細胞は、局所的に拡散する場合もあり、血流およびリンパ系を介して、体内の他の部分へと拡散する場合もある。本明細書では、多様ながんの例が記載されており、乳がん、前立腺がん、卵巣がん、子宮頸がん、皮膚がん、膵臓がん、結腸直腸がん、腎臓がん、肝臓がん、脳腫瘍、リンパ腫、白血病、肺がんなどを含むがこれらに限定されない。本明細書では、「腫瘍」および「がん」という用語が互換的に使用され、例えば、いずれの用語も、充実性腫瘍および液性腫瘍、例えば、びまん性腫瘍または循環性腫瘍を包摂する。本明細書で使用される「がん」または「腫瘍」という用語は、前悪性がんおよび前悪性腫瘍のほか、悪性がんおよび悪性腫瘍も含む。
【０１６４】
本明細書でこの用語を使用する場合の「～から導出される」とは、第１の分子と、第２の分子との間の関係を指し示す。「～から導出される」とは一般に、第１の分子と、第２の分子との構造的類似性を指すものであり、第２の分子から導出される第１の分子に対する、工程または供給源についての限定を含意したり、これらを含んだりするものではない。例えば、ＣＤ３ゼータ分子から導出される細胞内シグナル伝達ドメインの場合、細胞内シグナル伝達ドメインは、細胞内シグナル伝達ドメインが、要求される機能、すなわち、適切な条件下で、シグナルを発生させる能力を有するように、十分なＣＤ３ゼータ構造を保持する。「ＣＤ３ゼータ分子から導出される」は、細胞内シグナル伝達ドメインを産生する特定の工程に対する限定を含意したり、これらを含んだりするものではなく、例えば、「ＣＤ３ゼータ分子から導出される」とは、細胞内シグナル伝達ドメインをもたらすために、ＣＤ３ゼータ配列から始め、望ましくない配列を欠失させるか、または突然変異を付与して、細胞内シグナル伝達ドメインに到達しなければならないことを意味するわけではない。
【０１６５】
「本明細書で記載される腫瘍抗原の発現と関連する疾患」という語句は、本明細書で記載される、腫瘍抗原の発現と関連する疾患、または本明細書で記載される腫瘍抗原を発現する細胞と関連する状態であって、例えば、がんもしくは悪性腫瘍、または骨髄異形成、骨髄異形成症候群、もしくは前白血病などの前がん性状態などの増殖性疾患；あるいは本明細書で記載される腫瘍抗原を発現する細胞と関連する非がん関連適応症を含む疾患または状態を含むがこれらに限定されない。一態様では、本明細書で記載される腫瘍抗原の発現と関連するがんは、血液がんである。一態様では、本明細書で記載される腫瘍抗原の発現と関連するがんは、固形がんである。本明細書で記載される腫瘍抗原の発現と関連するさらなる疾患は、例えば、本明細書で記載される腫瘍抗原の発現と関連する非定型がんおよび／もしくは非古典がん、悪性腫瘍、前がん性状態、または増殖性疾患を含むがこれらに限定されない。本明細書で記載される腫瘍抗原の発現と関連する非がん関連適応症は、例えば、自己免疫疾患（例えば、ループス）、炎症性障害（アレルギーおよび喘息）、および移植を含むがこれらに限定されない。一部の実施形態では、腫瘍抗原を発現する細胞は、腫瘍抗原をコードするｍＲＮＡを発現するか、または、任意の時点において、これを発現した。ある実施形態では、腫瘍抗原を発現する細胞は、腫瘍抗原タンパク質（例えば、野生型または突然変異体）を産生し、腫瘍抗原タンパク質は、正常レベルまたは低減レベルで存在しうる。ある実施形態では、腫瘍抗原を発現する細胞は、検出可能レベルの腫

瘍抗原タンパク質を、１つの時点において産生したが、その後、検出可能な腫瘍抗原タンパク質を、実質的に産生しなかった。

【０１６６】

「保存的配列修飾」という用語は、アミノ酸配列を含有する抗体または抗体断片の結合特徴に著明な影響を及ぼしたりこれを著明に変更したりしないアミノ酸修飾を指す。このような保存的修飾は、アミノ酸の置換、付加、および欠失を含む。修飾は、部位指向突然変異誘発およびＰＣＲ媒介突然変異誘発など、当技術分野で公知の標準的な技法により、本明細書で記載される抗体または抗体断片へと導入することができる。保存的アミノ酸置換とは、アミノ酸残基を、類似の側鎖を有するアミノ酸残基で置きかえたアミノ酸置換である。当技術分野では、類似の側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーが規定されている。これらのファミリーは、塩基性側鎖（例えば、リシン、アルギニン、ヒスチジン）、酸性側鎖（例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸）、非帯電極性側鎖（例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、トレオニン、チロシン、システイン、トリプトファン）、非極性側鎖（例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン）、ベーター分枝型側鎖（例えば、トレオニン、バリン、イソロイシン）、および芳香族側鎖（例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン）を伴うアミノ酸を含む。したがって、本開示のＣＡＲ内の、１または複数のアミノ酸残基は、同じ側鎖ファミリーに由来する他のアミノ酸残基で置きかえることができ、変更されたＣＡＲは、本明細書で記載される機能アッセイを使用して調べることができる。

【０１６７】

「刺激」という用語は、刺激性分子（例えば、ＴＣＲ／ＣＤ３複合体またはＣＡＲ）の、その同族リガンド（またはＣＡＲの場合、腫瘍抗原）との結合により誘導され、これにより、ＴＣＲ／ＣＤ３複合体を介するシグナル伝達、または適切なＮＫ受容体もしくはＣＡＲのシグナル伝達ドメインを介するシグナル伝達などであるがこれらに限定されないシグナル伝達イベントを媒介する一次応答を指す。刺激は、ある特定の分子の発現の変更を媒介しうる。

【０１６８】

「刺激性分子」という用語は、免疫細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞、Ｂ細胞）が発現する分子であって、免疫細胞シグナル伝達経路の少なくとも一部の側面では、免疫細胞の活性化を刺激性に調節する細胞質シグナル伝達配列をもたらす分子を指す。一態様では、シグナルは、例えば、ＴＣＲ／ＣＤ３複合体の、ペプチドをロードされたＭＨＣ分子との結合により誘発され、増殖、活性化、分化などを含むがこれらに限定されないＴ細胞応答の媒介をもたらす一次シグナルである。刺激的な様態で作用する細胞質一次シグナル伝達配列（「一次シグナル伝達ドメイン」ともまた称する）は、免疫受容体のチロシンベースの活性化モチーフまたはＩＴＡＭとして公知のシグナル伝達モチーフを含有しうる。使用に特に有用な、細胞質シグナル伝達配列を含有するＩＴＡＭの例は、ＣＤ３ゼータ、一般的なＦｃＲガンマ（ＦＣＥＲ１Ｇ）、ＦｃガンマＲＩＩａ、ＦｃＲベータ（ＦｃイプシロンＲ１ｂ）、ＣＤ３ガンマ、ＣＤ３デルタ、ＣＤ３イプシロン、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＤＡＰ１０、およびＤＡＰ１２から導出されるＩＴＡＭを含むがこれらに限定されない。具体的ＣＡＲの実施形態では、本開示の、任意の、１または複数のＣＡＲ内の細胞内シグナル伝達ドメインは、ＣＤ３ゼータの、細胞内シグナル伝達配列、例えば、一次シグナル伝達配列を含む。本開示の具体的ＣＡＲでは、ＣＤ３ゼータの一次シグナル伝達配列は、配列番号２１として提供される配列、または非ヒト種、例えば、マウス、齧歯動物、サル、類人猿などに由来する同等な残基である。本開示の具体的ＣＡＲでは、ＣＤ３ゼータの一次シグナル伝達配列は、配列番号２４に提供される配列、または非ヒト種、例えば、マウス、齧歯動物、サル、類人猿などに由来する同等な残基である。

【０１６９】

「抗原提示細胞」または「ＡＰＣ」という用語は、その表面上で、主要組織適合性複合体（ＭＨＣ）と複合体化させた外来抗原を提示するアクセサリー細胞（例えば、Ｂ細胞、

樹状細胞など）などの免疫系細胞を指す。Ｔ細胞は、それらのＴ細胞受容体（ＴＣＲ）を使用して、これらの複合体を認識しうる。ＡＰＣは、抗原を、プロセシングし、それらを、Ｔ細胞へと提示する。

【０１７０】

本明細書で使用される用語としての「細胞内シグナル伝達ドメイン」とは、分子、例えば、刺激性分子または共刺激性分子から導出される細胞内部分を指す。細胞内シグナル伝達ドメインは、ＣＡＲ含有細胞、例えば、ＣＡＲＴ細胞の免疫エフェクター機能を促進するシグナルを発生させる。例えば、ＣＡＲＴ細胞における、免疫エフェクター機能の例は、細胞溶解活性と、サイトカインの分泌を含むヘルパー活性とを含む。

【０１７１】

ある実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインは、細胞内一次シグナル伝達ドメインを含みうる。例示的な細胞内一次シグナル伝達ドメインは、一次刺激または抗原依存性刺激の一因となる分子から導出される、細胞内一次シグナル伝達ドメインを含む。ある実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインは、共刺激性細胞内ドメインを含みうる。例示的な共刺激性細胞内シグナル伝達ドメインは、共刺激性シグナルまたは抗原非依存性刺激の一因となる分子から導出される、共刺激性細胞内シグナル伝達ドメインを含む。例えば、ＣＡＲＴの場合、細胞内一次シグナル伝達ドメインは、Ｔ細胞受容体の細胞質配列を含むことが可能であり、共刺激性細胞内シグナル伝達ドメインは、共受容体または共刺激性分子に由来する細胞質配列を含みうる。

【０１７２】

細胞内一次シグナル伝達ドメインは、免疫受容体のチロシンベースの活性化モチーフまたはＩＴＡＭとして公知のシグナル伝達モチーフを含みうる。細胞質一次シグナル伝達配列を含有するＩＴＡＭの例は、ＣＤ３ゼータ、一般的なＦｃＲガンマ（ＦＣＥＲ１Ｇ）、ＦｃガンマＲＩＩａ、ＦｃＲベータ（ＦｃイプシロンＲ１ｂ）、ＣＤ３ガンマ、ＣＤ３デルタ、ＣＤ３イプシロン、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＤＡＰ１０、およびＤＡＰ１２から導出されるＩＴＡＭを含むがこれらに限定されない。

【０１７３】

「ゼータ」、または、代替的に、「ゼータ鎖」、「ＣＤ３ゼータ」、もしくは「ＴＣＲゼータ」という用語は、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＢＡＧ３６６６４．１として提供されるタンパク質、または非ヒト種、例えば、マウス、齧歯動物、サル、類人猿などに由来する同等な残基として規定され、「ゼータ刺激性ドメイン」、または、代替的に、「ＣＤ３ゼータ刺激性ドメイン」もしくは「ＴＣＲゼータ刺激性ドメイン」は、ゼータ鎖、またはＴ細胞の活性化に必要な初期シグナルを機能的に伝達するのに十分な、その機能的な誘導体の細胞質ドメインに由来するアミノ酸残基と規定される。一態様では、ゼータの細胞質ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＢＡＧ３６６６４．１の残基５２～１６４、または非ヒト種、例えば、マウス、齧歯動物、サル、類人猿などに由来する同等な残基であって、その機能的なオーソログである残基を含む。一態様では、「ゼータ刺激性ドメイン」または「ＣＤ３ゼータ刺激性ドメイン」は、配列番号２１として提供される配列である。一態様では、「ゼータ刺激性ドメイン」または「ＣＤ３ゼータ刺激性ドメイン」は、配列番号２４として提供される配列である。

【０１７４】

「共刺激性分子」という用語は、Ｔ細胞上の同族結合パートナーであって、共刺激リガンドと特異的に結合し、これにより、増殖などであるがこれらに限定されない、Ｔ細胞による共刺激応答を媒介する結合パートナーを指す。共刺激性分子とは、抗原受容体またはそれらのリガンド以外の細胞表面分子であって、効率的な免疫応答に寄与する細胞表面分子である。共刺激性分子は、ＭＨＣクラスＩ分子、ＢＴＬＡ、およびＴｏｌｌリガンド受容体のほか、ＯＸ４０、ＣＤ２７、ＣＤ２８、ＣＤＳ、ＩＣＡＭ－１、ＬＦＡ－１（ＣＤ１１ａ／ＣＤ１８）、ＩＣＯＳ（ＣＤ２７８）、および４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）を含むがこれらに限定されない。このような共刺激性分子のさらなる例は、ＣＤＳ、ＩＣＡＭ－１、ＧＩＴＲ、ＢＡＦＦＲ、ＨＶＥＭ（ＬＩＧＨＴＲ）、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０（Ｋ

ＬＲＦ１）、ＮＫｐ４４、ＮＫｐ３０、ＮＫｐ４６、ＣＤ１６０、ＣＤ１９、ＣＤ４、ＣＤ８アルファ、ＣＤ８ベータ、ＩＬ２Ｒベータ、ＩＬ２Ｒガンマ、ＩＬ７Ｒアルファ、ＩＴＧＡ４、ＶＬＡ１、ＣＤ４９ａ、ＩＴＧＡ４、ＩＡ４、ＣＤ４９Ｄ、ＩＴＧＡ６、ＶＬＡ－６、ＣＤ４９ｆ、ＩＴＧＡＤ、ＣＤ１１ｄ、ＩＴＧＡＥ、ＣＤ１０３、ＩＴＧＡＬ、ＣＤ１１ａ、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＡＭ、ＣＤ１１ｂ、ＩＴＧＡＸ、ＣＤ１１ｃ、ＩＴＧＢ１、ＣＤ２９、ＩＴＧＢ２、ＣＤ１８、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＢ７、ＮＫＧ２Ｄ、ＮＫＧ２Ｃ、ＴＮＦＲ２、ＴＲＡＮＣＥ／ＲＡＮＫＬ、ＤＮＡＭ１（ＣＤ２２６）、ＳＬＡＭＦ４（ＣＤ２４４、２Ｂ４）、ＣＤ８４、ＣＤ９６（Ｔａｃｔｉｌｅ）、ＣＥＡＣＡＭ１、ＣＲＴＡＭ、Ｌｙ９（ＣＤ２２９）、ＣＤ１６０（ＢＹ５５）、ＰＳＧＬ１、ＣＤ１００（ＳＥＭＡ４Ｄ）、ＣＤ６９、ＳＬＡＭＦ６（ＮＴＢ－Ａ、Ｌｙ１０８）、ＳＬＡＭ（ＳＬＡＭＦ１、ＣＤ１５０、ＩＰＯ－３）、ＢＬＡＭＥ（ＳＬＡＭＦ８）、ＳＥＬＰＬＧ（ＣＤ１６２）、ＬＴＢＲ、ＬＡＴ、ＧＡＤＳ、ＳＬＰ－７６、ＰＡＧ／Ｃｂｐ、ＣＤ１９ａ、およびＣＤ８３と特異的に結合するリガンドを含む。

【０１７５】

共刺激性細胞内シグナル伝達ドメインは、共刺激性分子の細胞内部分でありうる。共刺激性分子は、以下のタンパク質ファミリー：ＴＮＦ受容体タンパク質、免疫グロブリン様タンパク質、サイトカイン受容体、インテグリン、シグナル伝達リンパ球活性化分子（ＳＬＡＭタンパク質）、および活性化ＮＫ細胞受容体で代表されうる。このような分子の例は、ＣＤ２７、ＣＤ２８、４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）、ＯＸ４０、ＧＩＴＲ、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＩＣＯＳ、ＢＡＦＦＲ、ＨＶＥＭ、ＩＣＡＭ－１、リンパ球機能関連抗原－１（ＬＦＡ－１）、ＣＤ２、ＣＤＳ、ＣＤ７、ＣＤ２８７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、ＮＫＧ２Ｄ、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０、ＮＫｐ３０、ＮＫｐ４４、ＮＫｐ４６、ＣＤ１６０、Ｂ７－Ｈ３、およびＣＤ８３と特異的に結合するリガンドなどを含む。

【０１７６】

細胞内シグナル伝達ドメインは、それが導出される分子の、細胞内部分の全体、または天然の細胞内シグナル伝達ドメインの全体、またはこれらの機能的断片もしくは誘導体を含みうる。

【０１７７】

「４－１ＢＢ」という用語は、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＡＡＡ６２４７８．２、または非ヒト種、例えば、マウス、齧歯動物、サル、類人猿などに由来する同等な残基として提供されるアミノ酸配列を伴うＴＮＦＲスーパーファミリーのメンバーを指し、「４－１ＢＢ共刺激性ドメイン」は、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＡＡＡ６２４７８．２のアミノ酸残基２１４～２５５、または非ヒト種、例えば、マウス、齧歯動物、サル、類人猿などに由来する同等な残基として規定される。一態様では、「４－１ＢＢ共刺激性ドメイン」とは、配列番号１６として提供される配列、または非ヒト種、例えば、マウス、齧歯動物、サル、類人猿などに由来する同等な残基である。

【０１７８】

本明細書でこの用語を使用する場合の「免疫エフェクター細胞」とは、免疫応答、例えば、免疫エフェクター応答の促進に関与する細胞を指す。免疫エフェクター細胞の例は、Ｔ細胞、例えば、アルファ／ベータＴ細胞およびガンマ／デルタＴ細胞、Ｂ細胞、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞、ナチュラルキラーＴ（ＮＫＴ）細胞、マスト細胞、および骨髄球由来の食細胞を含む。

【０１７９】

本明細書でこの用語を使用する場合の「免疫エフェクター機能または免疫エフェクター応答」とは、例えば、標的細胞の免疫攻撃を増強または促進する免疫エフェクター細胞の機能または応答を指す。例えば、免疫エフェクター機能または応答とは、標的細胞の殺滅、または成長もしくは増殖の阻害を促進する、Ｔ細胞またはＮＫ細胞の特性を指す。Ｔ細胞の場合、一次刺激および共刺激は、免疫エフェクター機能または免疫エフェクター応答の例である。

【０１８０】

「～をコードすること」という用語は、生物学的過程において、規定されたヌクレオチド（例えば、ｒＲＮＡ、ｔＲＮＡ、およびｍＲＮＡ）の配列、または規定されたアミノ酸の配列を有する、他のポリマーおよび高分子の合成のための鋳型として用いられる、遺伝子、ｃＤＮＡ、またはｍＲＮＡなどのポリヌクレオチド内の、ヌクレオチドの特異的配列の固有の特性、およびそれから生じる生物学的特性を指す。したがって、細胞内または他の生物学的系内で、その遺伝子に対応するｍＲＮＡの転写および翻訳が、タンパク質を産生する場合、遺伝子、ｃＤＮＡ、またはＲＮＡは、タンパク質をコードする。そのヌクレオチド配列が、ｍＲＮＡの配列と同一であり、通例、配列表に提供されるコード鎖、および遺伝子またはｃＤＮＡの転写のための鋳型として使用される非コード鎖の両方を、タンパク質、またはその遺伝子もしくはｃＤＮＡの他の産物をコードする鎖と称することができる。

【０１８１】

そうでないことが指定されない限りにおいて、「アミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列」は、互いの縮重形であり、同じアミノ酸配列をコードする、全てのヌクレオチド配列を含む。タンパク質またはＲＮＡをコードするヌクレオチド配列という語句はまた、タンパク質をコードするヌクレオチド配列が、一部の変化形では、イントロンも含有する程度において、イントロンも含みうる。

【０１８２】

本明細書では、「有効量」または「治療有効量」という用語は、互換的に使用され、本明細書で記載される化合物、製剤、材料、または組成物の量であって、特定の生物学的結果を達成するのに有効な量を指す。

【０１８３】

「内因性」という用語は、生物、細胞、組織、または系の内部に由来するか、またはこれらから産生される、任意の材料を指す。

【０１８４】

「外因性」という用語は、生物、細胞、組織、または系の外部から導入されるか、またはこれらから産生される、任意の材料を指す。

【０１８５】

「発現」という用語は、プロモーターにより駆動される、特定のヌクレオチド配列の転写および／または翻訳を指す。

【０１８６】

「移入ベクター」という用語は、単離核酸を含み、単離核酸を、細胞の内部へと送達するのに使用しうる組成物を指す。当技術分野では、直鎖状ポリヌクレオチド、イオン性化合物または両親媒性化合物と会合させたポリヌクレオチド、プラスミド、およびウイルスを含むがこれらに限定されない、多数のベクターが公知である。したがって、「移入ベクター」という用語は、自己複製プラスミドまたはウイルスを含む。用語はまた、例えば、ポリリシン化合物、リポソームなど、核酸の細胞への移入を容易とする、非プラスミド化合物および非ウイルス化合物をさらに含むようにも解釈されるものとする。ウイルス性移入ベクターの例は、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルスベクター、レトロウイルスベクター、レンチウイルスベクターなどを含むがこれらに限定されない。

【０１８７】

「発現ベクター」という用語は、発現させるヌクレオチド配列に作動的に連結した発現制御配列を含む組換えポリヌクレオチドを含むベクターを指す。発現ベクターは、発現に十分なシス作用型エレメントを含み；発現のための他のエレメントは、宿主細胞により、またはｉｎ　ｖｉｔｒｏ発現系内で供給することができる。発現ベクターは、組換えポリヌクレオチドを組み込む、当技術分野で公知の、全ての発現ベクターであって、コスミド、プラスミド（例えば、ネイキッドのプラスミドまたはリポソーム内に含有されたプラスミド）、およびウイルス（例えば、レンチウイルス、レトロウイルス、アデノウイルス、およびアデノ随伴ウイルス）を含む発現ベクターを含む。

【０１８８】

「相同な」または「同一性」という用語は、２つのポリマー分子の間、例えば、２つのＤＮＡ分子もしくは２つのＲＮＡ分子など、２つの核酸分子の間、または２つのポリペプチド分子の間の、サブユニットの配列同一性を指す。２つの分子の両方におけるサブユニット位置を、同じ単量体サブユニットが占める場合、例えば、２つのＤＮＡ分子の各々における位置を、アデニンが占める場合、それらは、その位置において相同なまたは同一である。２つの配列の間の相同性とは、マッチする位置または相同な位置の数の直接的な関数であり；例えば、２つの配列内の位置のうちの半分（例えば、１０サブユニットの長さのポリマー内の５つの位置）が相同である場合、２つの配列は、５０％相同であり；９０％の位置（例えば、１０のうち９つ）がマッチするかまたは相同である場合、２つの配列は、９０％相同である。

【０１８９】

非ヒト（例えば、マウス）抗体の「ヒト化」形態は、非ヒト免疫グロブリンから導出される最小限の配列を含有する、キメラ免疫グロブリン、キメラ免疫グロブリン鎖、またはこれらの断片（Ｆｖ、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、または抗体の他の抗原結合性部分配列など）である。大部分において、ヒト化抗体およびそれらの断片は、レシピエントの相補性決定領域（ＣＤＲ）の１つまたは複数、例えば６つ全てが、マウス、ラット、またはウサギなど、非ヒト種（ドナー抗体）のＣＤＲであって、所望の特異性、アフィニティー、および能力を有するＣＤＲに由来する残基により置きかえられた、ヒト免疫グロブリン（レシピエント抗体または抗体断片）である。一部の場合、ヒト免疫グロブリンのＦｖフレームワーク領域（ＦＲ）の残基を、対応する非ヒト残基により置きかえる。さらに、ヒト化抗体／抗体断片は、同じ抗原特異性を保持する限りにおいて、レシピエント抗体にも、移入されたＣＤＲ配列またはフレームワーク配列にも見出されない残基を含みうる。これらの修飾をさらに精緻化し、抗体または抗体断片の効能を最適化することもできる。一般に、ヒト化抗体またはその抗体断片は、少なくとも１つの可変ドメインであり、典型的に、２つの可変ドメインであって、ＣＤＲ領域の全てまたは実質的に全てが、非ヒト免疫グロブリン配列のＣＤＲ領域に対応し、ＦＲ領域の全てまたは著明な部分が、ヒト免疫グロブリン配列のＦＲ領域である可変ドメインの実質的に全てを含むであろう。ヒト化抗体または抗体断片はまた、免疫グロブリンの定常領域（Ｆｃ）のうちの少なくとも一部、典型的に、ヒト免疫グロブリンのＦｃのうちの少なくとも一部も含みうる。さらなる詳細については、Jones et al., Nature, 321: 522-525, 1986; Reichmann et al., Nature, 332: 323-329, 1988; Presta, Curr. Op. Struct. Biol., 2: 593-596, 1992を参照されたい。

【０１９０】

「完全ヒト」とは、抗体または抗体断片などの免疫グロブリンであって、全分子が、ヒト由来であるか、または抗体もしくは免疫グロブリンのヒト形態と同一なアミノ酸配列からなる免疫グロブリンを指す。

【０１９１】

「単離された」という用語は、天然状態から変更または除去されていることを意味する。例えば、生存する動物において天然で存在する核酸またはペプチドは、「単離」されていないが、その天然状態の材料から、部分的または完全に分離された、同じ核酸またはペプチドは、「単離」されている。単離された核酸またはタンパク質は、実質的に精製された形態で存在する場合もあり、例えば、宿主細胞など、非天然環境内に存在する場合もある。

【０１９２】

「作動可能に連結された」または「転写の制御」という用語は、調節的配列と、異種核酸配列との機能的連結であって、後者の発現を結果としてもたらす機能的連結を指す。例えば、第１の核酸配列は、第２の核酸配列と機能的な関係に置かれたとき、第２の核酸配列と、作動可能に連結されている。例えば、プロモーターは、コード配列の転写または発現に影響を及ぼす場合、コード配列に作動可能に連結されている。プロモーター配列または調節配列は、シス作用型エレメントの場合もあり、トランス作用型エレメントの場合も

ある。作動可能に連結されたＤＮＡ配列は、互いと連続する場合があり、例えば、２つのタンパク質のコード領域を接続することが必要な場合、同じリーディングフレーム内にある。

【０１９３】

免疫原性組成物の「非経口」投与という用語は、例えば、皮下（ｓ．ｃ．）投与、静脈内（ｉ．ｖ．）投与、筋内（ｉ．ｍ．）投与、または胸骨下注射投与、腫瘍内投与、または注入投与法を含む。

【０１９４】

「核酸」または「ポリヌクレオチド」という用語は、一本鎖形態または二本鎖形態の、デオキシリボ核酸（ＤＮＡ）またはリボ核酸（ＲＮＡ）、およびこれらのポリマーを指す。具体的に限定されない限りにおいて、用語は、天然ヌクレオチドの公知の類似体であって、基準核酸と同様の結合特性を有し、自然発生のヌクレオチドと同様の様態で代謝される類似体を含有する核酸を包摂する。そうでないことが指し示されない限りにおいて、特定の核酸配列はまた暗黙に、保存的に修飾されたその変異体（例えば、縮重コドン置換）、対立遺伝子、オーソログ、ＳＮＰ、および相補性配列のほか、明示的に指し示される配列も包摂する。具体的に、縮重コドン置換は、１つまたは複数の選択された（または全ての）コドンの第３の位置を、混合塩基および／またはデオキシイノシン残基で置換した配列を作出することにより、達成することができる（Batzer et al., Nucleic Acid Res. 19:5081 (1991); Ohtsuka et al., J. Biol. Chem. 260:2605-2608 (1985); and Rossolini et al., Mol. Cell. Probes 8:91-98 (1994)）。

【０１９５】

「ペプチド」、「ポリペプチド」、および「タンパク質」という用語は、互換的に使用され、ペプチド結合により共有結合的に連結されたアミノ酸残基から構成される化合物を指す。タンパク質またはペプチドは、少なくとも２つのアミノ酸を含有しなければならず、タンパク質またはペプチドの配列を含みうるアミノ酸の最大数には、限定を設けない。ポリペプチドは、ペプチド結合により互いと接続された、２つ以上のアミノ酸を含む、任意のペプチドまたはタンパク質を含む。本明細書で使用される用語は、当技術分野ではまた一般に、例えば、ペプチド、オリゴペプチド、およびオリゴマーとも称する短鎖、ならびに、当技術分野では一般に、タンパク質と称し、多くの種類が存在する長鎖の両方を指す。「ポリペプチド」は、例えば、中でも、生物学的に活性の断片、実質的に相同なポリペプチド、オリゴペプチド、ホモ二量体、ヘテロ二量体、ポリペプチドの変異体、修飾ポリペプチド、誘導体、類似体、融合タンパク質を含む。ポリペプチドは、天然ペプチド、組換えペプチド、またはこれらの組合せを含む。

【０１９６】

「プロモーター」という用語は、細胞の合成機構、または導入された合成機構により認識されるＤＮＡ配列であって、ポリヌクレオチド配列の特異的転写を誘発するのに要求されるＤＮＡ配列を指す。

【０１９７】

「プロモーター／調節配列」という用語は、プロモーター／調節配列に作動可能に連結した遺伝子産物の発現に要求される核酸配列を指す。一部の場合では、この配列は、コアプロモーター配列であることが可能であり、他の場合では、この配列はまた、エンハンサー配列、および遺伝子産物の発現に要求される、他の調節エレメントも含みうる。プロモーター／調節配列は、例えば、組織特異的な様態で、遺伝子産物を発現させる配列でありうる。

【０１９８】

「構成的」プロモーターは、遺伝子産物をコードするか、または指定するポリヌクレオチドと作動可能に連結されると、細胞の大半の生理学的状態下、または全ての生理学的状態下で、細胞内で遺伝子産物を産生させるヌクレオチド配列を指す。

【０１９９】

「誘導的」プロモーターは、遺伝子産物をコードするか、または指定するポリヌクレオ

チドと作動可能に連結されると、実質的に、プロモーターに対応するインデューサーが細胞内に存在する場合に限り、細胞内で遺伝子産物を産生させるヌクレオチド配列を指す。

【０２００】

「組織特異的」プロモーターは、遺伝子によりコードまたは指定されるポリヌクレオチドと作動可能に連結されると、実質的に、プロモーターに対応する組織型の細胞である場合に限り、細胞内で遺伝子産物を産生させるヌクレオチド配列を指す。

【０２０１】

「がん関連抗原」または「腫瘍抗原」という用語は互換的に、がん細胞の表面上で、全体的に、または断片（例えば、ＭＨＣもしくはペプチドの断片）として発現し、薬理学的薬剤を、がん細胞へと、優先的にターゲティングするのに有用である分子（典型的に、タンパク質、炭水化物、または脂質）を指す。一部の実施形態では、腫瘍抗原は、正常細胞およびがん細胞の両方が発現するマーカー、例えば、系統マーカー、例えば、Ｂ細胞上のＣＤ１９である。一部の実施形態では、腫瘍抗原は、がん細胞内で、正常細胞と比較して過剰発現する、例えば、正常細胞と比較して、１倍過剰発現する、２倍過剰発現する、３倍過剰発現するか、またはこれを超えて過剰発現する細胞表面分子である。一部の実施形態では、腫瘍抗原は、がん細胞内で、正常細胞と比較して過小発現する、例えば、正常細胞と比較して、１分の１過小発現する、２分の１過小発現する、３分の１過小発現するか、またはこれ未満に過小発現する細胞表面分子である。一部の実施形態では、腫瘍抗原は、がん細胞内で不適切に合成される細胞表面分子、例えば、正常細胞上で発現する分子と比較して、欠失、付加、または突然変異を含有する分子である。

【０２０２】

一部の実施形態では、腫瘍抗原はもっぱら、がん細胞の細胞表面上で、全体的に、または断片（例えば、ＭＨＣまたはペプチド断片）として発現し、正常細胞の表面上では、合成されたり、発現したりしないであろう。一部の実施形態では、本開示のＣＡＲは、腫瘍抗原または断片、例えば、ＭＨＣにより提示されたペプチドに結合する抗原結合性ドメイン（例えば、抗体または抗体断片）を含むＣＡＲを含む。

【０２０３】

通常、内因性タンパク質から導出されるペプチドは、主要組織適合性複合体（ＭＨＣ）クラスＩ分子のポケットを充填し、ＣＤ８＋　Ｔリンパ球上のＴ細胞受容体（ＴＣＲ）により認識される。ＭＨＣクラスＩ複合体は、全ての有核細胞が構成的に発現する。がんでは、ウイルス特異的ペプチド／ＭＨＣ複合体、および／または腫瘍特異的ペプチド／ＭＨＣ複合体は、免疫療法のための細胞表面標的の固有のクラスを表す。ヒト白血球抗原（ＨＬＡ）－Ａ１またはＨＬＡ－Ａ２の文脈における、ウイルス抗原または腫瘍抗原から導出されるペプチドをターゲティングするＴＣＲ様抗体については、記載されている（例えば、Sastry et al., J Virol. 2011 85(5):1935-1942; Sergeeva et al., Blood, 2011 117(16):4262-4272; Verma et al., J Immunol 2010 184(4):2156-2165; Willemsen et al., Gene Ther 2001 8(21) :1601-1608; Dao et al., Sci Transl Med 2013 5(176) :176ra33 ; Tassev et al., Cancer Gene Ther 2012 19(2):84-100を参照されたい）。例えば、ＴＣＲ様抗体は、ヒトｓｃＦｖファージディスプレイライブラリーなどのライブラリーをスクリーニングすることから同定することができる。

【０２０４】

「腫瘍支持抗原」または「がん支持抗原」という用語は互換的に、それ自体はがん性ではないが、例えば、それらの成長または生存、例えば、免疫細胞に対する耐性を促進することにより、がん細胞を支持する細胞の表面上で発現する分子（典型的に、タンパク質、炭水化物、または脂質）を指す。この種類の例示的な細胞は、間質細胞および骨髄系由来サプレッサー細胞（ＭＤＳＣ）を含む。腫瘍支持抗原自体は、抗原が、がん細胞を支持する細胞上に存在する限りにおいて、腫瘍細胞の支持において役割を果たす必要がない。

【０２０５】

ｓｃＦｖの文脈で使用される「可撓性のポリペプチドリンカー」または「リンカー」という用語は、単独または組合せで、可変重鎖領域および可変軽鎖領域を一体に連結するの

に使用される、グリシン残基および／またはセリン残基などのアミノ酸からなるペプチドリンカーを指す。一実施形態では、可撓性のポリペプチドリンカーは、Ｇｌｙ／Ｓｅｒリンカーであり、アミノ酸配列（Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ）ｎ［配列中、ｎは、１と等しいかまたはこれを超える、正の整数である］を含む。例えば、ｎ＝１、ｎ＝２、ｎ＝３、ｎ＝４、ｎ＝５、ならびにｎ＝６、ｎ＝７、ｎ＝８、ｎ＝９、およびｎ＝１０である（配列番号３２）。一実施形態では、可撓性のポリペプチドリンカーは、（Ｇｌｙ４Ｓｅｒ）４（配列番号３４）または（Ｇｌｙ４Ｓｅｒ）３（配列番号３５）を含むがこれらに限定されない。別の実施形態では、リンカーは、（Ｇｌｙ２Ｓｅｒ）、（ＧｌｙＳｅｒ）、または（Ｇｌｙ３Ｓｅｒ）（配列番号３６）の複数のリピートを含む。また、参照により本明細書に組み込まれる、国際公開第２０１２／１３８４７５号パンフレットに記載されているリンカーも、本開示の範囲内に含まれる。

【０２０６】

メッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）との関連で、本明細書で使用される、５’キャップ（また、ＲＮＡキャップ、ＲＮＡ　７－メチルグアノシンキャップ、またはＲＮＡ　ｍ７Ｇキャップとも称する）とは、転写開始の直後の、真核メッセンジャーＲＮＡの「フロント」または５’末端部へと付加された、修飾グアニンヌクレオチドである。５’キャップは、最初の転写ヌクレオチドへと連結される末端基からなる。その存在は、リボソームによる認識、およびＲＮアーゼからの保護に極めて重要である。キャップの付加は、転写とカップリングしており、各々が、互いに影響を及ぼしあうように、共転写的に生じる。転写開始直後に、ＲＮＡポリメラーゼと会合するキャップ合成複合体が、合成されつつあるｍＲＮＡの５’末端部に結合する。この酵素複合体が、ｍＲＮＡのキャッピングに要求される化学的反応を触媒する。合成は、多段階の生化学反応として進行する。キャッピング部分は、その安定性または翻訳の効率など、ｍＲＮＡの機能性をモジュレートするように改変することができる。

【０２０７】

本明細書で使用される「ｉｎ　ｖｉｔｒｏ転写されたＲＮＡ」とは、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで合成されたＲＮＡ、好ましくはｍＲＮＡを指す。一般に、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ転写されたＲＮＡは、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ転写ベクターから作出される。ｉｎ　ｖｉｔｒｏ転写ベクターは、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ転写されたＲＮＡを作出するのに使用される鋳型を含む。

【０２０８】

本明細書で使用される「ポリ（Ａ）」とは、ポリアデニル化により、ｍＲＮＡへと接合させたアデノシンの連鎖である。一過性発現のための構築物についての、好ましい実施形態では、ポリＡは、５０～５０００（配列番号１０５１７）の間であるか、好ましくは６４を超えるか、より好ましくは１００を超えるか、最も好ましくは３００を超えるか、または４００である。ポリ（Ａ）配列は、局在化、安定性、または翻訳の効率など、ｍＲＮＡの機能性をモジュレートするように、化学的または酵素的に修飾することができる。

【０２０９】

本明細書で使用される「ポリアデニル化」とは、ポリアデニルイル部分、またはその修飾変異体の、メッセンジャーＲＮＡ分子への共有結合的連結を指す。真核生物では、大半のメッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）分子は、３’末端部においてポリアデニル化されている。３’ポリ（Ａ）テールとは、酵素であるポリアデニル酸ポリメラーゼの作用を介して、プレｍＲＮＡへと付加された、アデニンヌクレオチド（数百であることが多い）の、長い配列である。高等真核生物では、ポリ（Ａ）テールは、特異的配列である、ポリアデニル化シグナルを含有する転写物へと付加されている。ポリ（Ａ）テールと、それに結合したタンパク質は、ｍＲＮＡを、エキソヌクレアーゼによる分解から保護する一助となる。ポリアデニル化はまた、転写の終結、ｍＲＮＡの、核からの移出、および翻訳にも重要である。ポリアデニル化は、ＤＮＡの、ＲＮＡへの転写の直後に、核内で生じるが、加えてまた、その後、細胞質内でも生じる。転写が終結した後、ｍＲＮＡ鎖は、ＲＮＡポリメラーゼと会合するエンドヌクレアーゼ複合体の作用を介して切断される。切断部位は通例、切断部位の近傍における、塩基配列ＡＡＵＡＡＡの存在を特徴とする。ｍＲＮＡが切断

された後で、アデノシン残基が、切断部位の遊離３’末端部へと付加される。
【０２１０】
本明細書で使用される「一過性」とは、組み込まれていないトランス遺伝子の、数時間、数日間、または数週間の期間にわたる発現を指し、この場合、発現期間は、宿主細胞内で、ゲノムへと組み込まれるか、または安定的なプラスミドレプリコン内に含有される場合における、遺伝子の発現のための期間未満である。
【０２１１】
本明細書で使用される「～を処置する」、「処置」、および「～を処置すること」という用語は、１もしくは複数の療法（例えば、本開示のＣＡＲなど、１または複数の治療剤）の投与から生じる、増殖性障害の進行、重症度、および／もしくは持続期間の部分的なもしくは完全な低減もしくは軽快、または増殖性障害の、１もしくは複数の症状（好ましくは、１または複数の識別可能な症状）の軽快を指す。具体的な実施形態では、「～を処置する」、「処置」、および「～を処置すること」という用語は、腫瘍の成長など、増殖性障害についての、少なくとも１つの測定可能な物理的パラメータのほか、患者により必ずしも識別可能ではないパラメータの軽快を指す。他の実施形態では、「～を処置する」、「処置」、および「～を処置すること」という用語は、腫瘍サイズの安定化など、増殖性障害の進行の阻害であって、物理的な阻害、例えば、識別可能な症状の安定化による阻害、生理学的な阻害、例えば、物理的パラメータの安定化による阻害、またはこれらの両方による阻害を指す。他の実施形態では、「～を処置する」、「処置」、および「～を処置すること」という用語は、腫瘍サイズまたはがん性細胞カウントの低減または安定化を指す。
【０２１２】
「シグナル伝達経路」は、細胞の１つの部分から、細胞の別の部分へまたは別の細胞への、シグナルの伝達において役割を果たす、２つまたはこれを超えるシグナル伝達分子の間の生化学的関係を指す。「細胞表面受容体」という語句は、シグナルを受け取り、細胞の膜を隔ててシグナルを伝達することが可能な、分子および分子の複合体を含む。
【０２１３】
「対象」は、免疫応答が誘発されうる生物（例えば、ヒトなどの哺乳動物）を含むように意図される。
【０２１４】
「実質的な精製」細胞は、他の細胞型を本質的に含まない細胞を指す。実質的な精製細胞はまた、その自然発生の状態では、通常、それが会合する他の細胞型から分離された細胞も指す。一部の場合では、実質的な精製細胞の集団とは、均一の細胞集団を指す。他の場合には、この用語は単に、それらの天然の状態では、それらが自然に会合する細胞から分離された細胞を指す。一部の態様では、細胞は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで培養されている。他の複数の態様では、細胞は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで培養されていない。
【０２１５】
本明細書で使用される「治療的」という用語は、処置を意味する。治療効果は、疾患状態または症状の、部分的または完全な低減、抑制、寛解、または根絶により得られる。
【０２１６】
本明細書で使用される「予防」という用語は、疾患または疾患状態の、部分的または完全な防止、またはこれらのための防御的処置を意味する。
【０２１７】
本開示の文脈では、「腫瘍抗原」または「高増殖性障害抗原」または「高増殖性障害と関連する抗原」とは、具体的な高増殖性障害に一般的な抗原を指す。ある特定の態様では、本開示の高増殖性障害抗原は、原発性または転移性の、黒色腫、胸腺腫、リンパ腫、肉腫、肺がん、肝臓がん、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、白血病、子宮がん、子宮頸がん、膀胱がん、腎臓がん、および乳がん、前立腺がん、卵巣がん、膵臓がんなどの腺癌を含むがこれらに限定されないがんから導出される。
【０２１８】

「トランスフェクトされた」または「形質転換された」または「形質導入された」という用語は、外因性核酸を、宿主細胞へと移入または導入する工程を指す。「トランスフェクト」または「形質転換」または「形質導入」された細胞とは、外因性核酸を、トランスフェクト、形質転換、または形質導入された細胞である。細胞は、初代対象細胞、およびその子孫細胞を含む。

【０２１９】

「～に特異的に結合する」という用語は、試料中に存在する他の分子に対して、結合パートナー（例えば、タンパク質または核酸）を、優先的に認識し、これに結合する分子を指す。

【０２２０】

本明細書でこの用語を使用する場合の「膜アンカー」または「膜テザリングドメイン」とは、細胞外ドメインまたは細胞内ドメインを、細胞膜へとアンカリングするのに十分なポリペプチドまたは部分、例えば、ミリストイル基を指す。

【０２２１】

「生体同等」という用語は、基準化合物（例えば、ＲＡＤ００１）以外の薬剤の量であって、基準用量または基準量の基準化合物（例えば、ＲＡＤ００１）によりもたらされる効果と同等な効果をもたらすのに要求される量を指す。ある実施形態では、効果は、例えば、ｉｎ　ｖｉｖｏアッセイまたはｉｎ　ｖｉｔｒｏアッセイにおいて査定される、例えば、本明細書で記載されるアッセイ、例えば、ブーレーアッセイにより測定される、例えば、Ｐ７０　Ｓ６キナーゼ阻害により測定される、ｍＴＯＲ阻害のレベルである。ある実施形態では、効果は、細胞選別により測定される、ＰＤ－１陽性Ｔ細胞／ＰＤ－１陰性Ｔ細胞比の変更である。ある実施形態では、ｍＴＯＲ阻害剤の生体同等量または用量とは、基準用量または基準量の基準化合物がもたらすのと同じレベルのＰ７０　Ｓ６キナーゼ阻害を達成する量または用量である。ある実施形態では、ｍＴＯＲ阻害剤の生体同等量または用量とは、基準用量または基準量の基準化合物がもたらすのと同じレベルの、ＰＤ－１陽性Ｔ細胞／ＰＤ－１陰性Ｔ細胞比の変更を達成する量または用量である。

【０２２２】

ｍＴＯＲ阻害剤、例えば、アロステリックｍＴＯＲ阻害剤、例えば、ＲＡＤ００１またはラパマイシン、または触媒性ｍＴＯＲ阻害剤と共に使用される場合の、「低免疫増強用量」という用語は、完全にではないが、部分的に、ｍＴＯＲ活性を阻害するｍＴＯＲ阻害剤の用量であって、例えば、Ｐ７０　Ｓ６キナーゼ活性の阻害により測定される用量を指す。本明細書では、例えば、Ｐ７０　Ｓ６キナーゼ阻害により、ｍＴＯＲ活性を査定するための方法について論じる。用量は、完全な免疫抑制を結果としてもたらすには不十分であるが、免疫応答を増強するには十分である。ある実施形態では、低免疫増強用量のｍＴＯＲ阻害剤は、ＰＤ－１陽性Ｔ細胞数の減少および／もしくはＰＤ－１陰性Ｔ細胞数の増大、またはＰＤ－１陰性Ｔ細胞／ＰＤ－１陽性Ｔ細胞比の増大を結果としてもたらす。ある実施形態では、低免疫増強用量のｍＴＯＲ阻害剤は、ナイーブＴ細胞数の増大を結果としてもたらす。ある実施形態では、低免疫増強用量のｍＴＯＲ阻害剤は、以下：

例えば、メモリーＴ細胞上、例えば、メモリーＴ細胞前駆体上の、以下のマーカー：ＣＤ６２Ｌｈｉｇｈ、ＣＤ１２７ｈｉｇｈ、ＣＤ２７＋、およびＢＣＬ２のうちの１または複数の発現の増大；

例えば、メモリーＴ細胞上、例えば、メモリーＴ細胞の前駆細胞上の、ＫＬＲＧ１の発現の減少；ならびに

メモリーＴ細胞の前駆細胞、例えば、以下の特徴：ＣＤ６２Ｌｈｉｇｈの増大、ＣＤ１２７ｈｉｇｈの増大、ＣＤ２７＋の増大、ＫＬＲＧ１の減少、およびＢＣＬ２の増大のうちのいずれか１つまたは組合せを伴う細胞の数の増大；

のうちの１または複数を結果としてもたらし、

この場合、上記で記載した変化のうちのいずれかが、例えば、非処置対象と比較して、例えば、少なくとも一過性に生じる。

【０２２３】

本明細書で使用される「不応性」とは、処置に応答しない疾患、例えば、がんを指す。複数の実施形態では、不応性がんは、処置の前または処置の開始時において、処置に対して耐性でありうる。他の実施形態では、不応性がんは、処置中に耐性となりうる。不応性がんはまた、耐性がんとも呼ばれる。

【０２２４】

本明細書で使用される「再発した」とは、改善期間の後、例えば、治療、例えば、がん治療の既往の処置の後における、疾患（例えば、がん）、またはがんなどの疾患の徴候および症状の再来を指す。

【０２２５】

範囲：本開示を通して、本開示の多様な態様は、範囲のフォーマットで提示される場合がある。範囲のフォーマットにおける記載は、単に簡便さおよび簡潔さのためであり、本開示の範囲に対する、柔軟性のない限定として解釈すべきではないと理解されたい。したがって、範囲についての記載は、全ての可能な部分範囲、加えてその範囲内の個々の数値を具体的に開示していると考えるものとする。例えば、１から６などの範囲についての記載は、例えば、１～３、１～４、１～５、２～４、２～６、３～６など、具体的に開示される部分範囲のほか、その範囲内の個々の数値、例えば、１、２、２．７、３、４、５、５．３、および６を有すると考えるものとする。別の例として、９５～９９％の同一性などの範囲は、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の同一性を伴うあるものを含み、さらに、９６～９９％、９６～９８％、９６～９７％、９７～９９％、９７～９８％、および９８～９９％の同一性などの部分範囲を含む。これは、範囲の幅に関わらず適用される。そうでないことが言明されない限りにおいて、全ての指定された範囲はまた、端点も含む。

【０２２６】

詳細な説明

本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子、組成物、および方法は、例えば、本明細書で記載されるＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系、例えば、Ｃａｓ９系を、例えば、使用する、真核細胞内の、特に、Ｔｅｔ遺伝子のイントロンまたはイントロン－エクソン接合部、例えば、ＴＥＴ２のイントロンまたはイントロン－エクソン接合部におけるゲノム編集、例えば、遺伝子編集に関する。特定の実施形態では、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子、組成物、および方法は、ＣＲＩＳＰＲ系の、Ｔｅｔ遺伝子、例えば、ＴＥＴ２遺伝子の、イントロンまたはイントロン－エクソン接合部の標的配列へのターゲティングをもたらす。さらなる態様では、本開示は、Ｔｅｔ遺伝子、例えば、ＴＥＴ２遺伝子の、イントロンまたはイントロン－エクソン接合部の標的配列の修飾（例えば、挿入または欠失）を提供する。さらなる態様では、本開示は、異種タンパク質、例えば、本明細書で記載される、例えば、ＣＡＲ分子をコードする核酸配列の、例えば、Ｔｅｔ遺伝子、例えば、ＴＥＴ２遺伝子の、イントロンまたはイントロン－エクソン接合部の、遺伝子編集系が結合する標的配列、例えば、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子が結合する標的配列における、またはこの近傍における挿入を提供する。異種タンパク質をコードする、このような核酸配列は、細胞へと、例えば、相同性アームを含む、本明細書で記載される鋳型核酸として、またはベクターの一部として、個別に導入することもでき、遺伝子編集系として、同時に導入することもできる。

【０２２７】

ＴＥＴ２遺伝子内のミスセンス、ナンセンス、およびフレームシフト突然変異（すなわち、機能喪失突然変異）は、多様ながん、例えば、血液がんと関連する。例えば、Pan et al., IUBMB Life 67(6): 438-45 (June 2015)を参照されたい。しかしながら、理論に束縛されずに、本開示は、部分的に、ＣＡＲ遺伝子の、ＴＥＴ２遺伝子への挿入であり、特に、ＴＥＴ２遺伝子のイントロン、例えば、エクソン９とエクソン１０との間のイントロンへの挿入が、特性が改善されたＣＡＲ発現Ｔ細胞を結果としてもたらすという知見に基づく。例えば、一部の実施形態では、ＴＥＴ２遺伝子、例えば、ＴＥＴ２遺伝子のイントロンの、１または複数のコピーへと挿入されたＣＡＲ遺伝子を含むＣＡＲＴ細胞は、ＴＥ

Ｔ２の発現および／または機能を破壊することが可能である。一部の実施形態では、結果として得られる、ＴＥＴ２の機能喪失を伴うＣＡＲＴ細胞は、驚くべきことに、制御不能の増殖を回避することが可能であり、がん、例えば、血液がんの処置に有用である。

【０２２８】

理論に束縛されずに、ＣＡＲ遺伝子の、ＴＥＴ２遺伝子、例えば、ＴＥＴ２遺伝子のイントロンの、１または複数の対立遺伝子への挿入は、ＴＥＴ２の全長形態を、部分的に、または完全に破壊することが可能な、ＴＥＴ２切断形態および／またはドミナントネガティブ形態を作製することが可能でありうる。

【０２２９】

本開示はさらに、ＴＥＴ２の機能および／または発現の、部分的な（部分的であり、完全ではない）阻害が、免疫エフェクター細胞の機能に有益でありうるという発見にも部分的に基づく。一部の実施形態では、ＣＡＲ遺伝子の、ＴＥＴ２遺伝子、例えば、ＴＥＴ２遺伝子のイントロンへの挿入は、ＴＥＴ２遺伝子の、１つの対立遺伝子を破壊し、ＴＥＴ２の機能および／または発現の、部分的な阻害を結果としてもたらす。一部の実施形態では、ＣＡＲ遺伝子の、ＴＥＴ２遺伝子、例えば、ＴＥＴ２遺伝子のイントロンへの挿入は、ＴＥＴ２遺伝子の、両方の対立遺伝子を破壊し、ＴＥＴ２の機能および／または発現の、完全な阻害を結果としてもたらす。本開示はまた、異種タンパク質、例えば、本明細書で記載される、例えば、ＣＡＲ分子をコードする核酸の、細胞、例えば、免疫エフェクター細胞のゲノムへの、例えば、具体的に、Ｔｅｔ遺伝子のイントロン、例えば、ＴＥＴ２遺伝子のイントロン、例えば、ＴＥＴ２の、エクソン９とエクソン１０との間のイントロンにおける、ターゲティングされた挿入に対する必要の認識にも部分的に基づく。したがって、ある態様では、本開示は、異種タンパク質、例えば、本明細書で記載される、例えば、ＣＡＲ分子をコードする核酸配列の、細胞、例えば、本明細書で記載される、例えば、免疫エフェクター細胞の、ＴＥＴ２遺伝子のイントロン内の挿入に有用な、遺伝子編集系、ｇＲＮＡ分子、ＣＲＩＳＰＲ系、および方法を提供する。

【０２３０】

本開示はさらに、イントロン、例えば、ＴＥＴ２の、エクソン９とエクソン１０との間のイントロンのターゲティングが、いくつかの利点をもたらしうるという発見にも部分的に基づく。第一に、例えば、本開示は、標的配列において、またはこの近傍において、１または２ヌクレオチドの欠失インデルを、驚くべき高頻度で含むインデルを創出することが可能なｇＲＮＡを提供し、特に、これらのｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ系を、鋳型核酸、例えば、ＣＡＲをコードする鋳型核酸（例えば、本明細書で記載される）と組み合わせることは、予測外に、驚くべきことに、鋳型核酸の配列の、ｇＲＮＡ分子によりターゲティングされる部位における、またはこの近傍における、高頻度の組込みを結果としてもたらす。これらのインデルおよび挿入（例えば、鋳型核酸の配列の挿入）は、エクソン内で創出されると、フレームシフト突然変異をもたらすことが可能であり、遺伝子によりコードされるタンパク質の発現の著明な（例えば、全面的な）阻害をもたらしうる。これらのｇＲＮＡにより、高頻度のインデル形成のために、このようなフレームシフトは、高百分率の細胞内の遺伝子の、両方の対立遺伝子で生じうる。理論に束縛されずに、したがって、本明細書で開示されるＣＲＩＳＰＲ系による、特に、異種タンパク質をコードする核酸（例えば、鋳型核酸の配列）の挿入のための部位としての、イントロン配列のターゲティングは、例えば、イントロン領域内の、５０ｎｔ、１００ｎｔ、または１５０ｎｔ未満のインデルは、遺伝子の両方の対立遺伝子で生じる場合であってもなお、機能的なタンパク質の発現を破壊することが予期されないため、標的遺伝子の機能および／または発現の、消失でなくとも、低減が所望される場合に有益でありうる。挿入は、比較的低頻度のイベントでありうるため、異種タンパク質（例えば、本明細書で記載されるＣＡＲ分子）をコードする核酸の挿入は、大半の細胞内の、ＣＲＩＳＰＲ系によりターゲティングされる遺伝子のうちの、１つの対立遺伝子だけで生じる。一部の実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ系による、イントロンのターゲティングは、例えば、挿入された核酸配列を含まない対立遺伝子を介して、遺伝子の発現および／または機能の少なくとも一部を保存しながら、異

種配列（例えば、例えば、本明細書で記載されるＣＡＲ分子）をコードする核酸の、ターゲティングされた挿入を可能とする。代替的な実施形態では、例えば、鋳型核酸の配列の、驚くべき高比率の組込みを結果としてもたらす、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子を使用する、ＣＲＩＳＰＲ系（例えば、本明細書で記載される）による、イントロンのターゲティングは、遺伝子の、両方の対立遺伝子の発現および／または機能を破壊しながら、異種配列（例えば、例えば、本明細書で記載されるＣＡＲ分子）をコードする核酸の、ターゲティングされた挿入を可能とする。ある態様では、細胞は、免疫エフェクター細胞、例えば、ＮＫ細胞またはＴ細胞である。ある態様では、細胞は、自家細胞である。

【０２３１】

したがって、ある態様では、本開示は、細胞、例えば、免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔｅｔ遺伝子のイントロン内、例えば、Ｔｅｔ２遺伝子のイントロン内の標的配列において、またはこの近傍において、インデルを含むＣＡＲ分子を含む免疫エフェクター細胞を提供する。ある態様では、本開示は、細胞、例えば、免疫エフェクター細胞、例えば、ｇＲＮＡ分子の、Ｔｅｔイントロン配列、例えば、Ｔｅｔ２イントロン配列に対するターゲティングドメインと相補的、例えば、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインと相補的な標的配列において、またはこの近傍において、インデルを含むＣＡＲ分子を含む免疫エフェクター細胞を提供する。ある態様では、本開示は、細胞、例えば、免疫エフェクター細胞、例えば、前記細胞のゲノムへと、ｇＲＮＡ分子の、Ｔｅｔイントロン配列、例えば、Ｔｅｔ２イントロン配列またはイントロン－エクソン接合部配列に対するターゲティングドメインと相補的、例えば、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインと相補的な標的配列において、またはこの近傍において組み込まれた異種タンパク質（例えば、例えば、本明細書で記載されるＣＡＲ分子）をコードする核酸配列を含むＣＡＲ分子を含む免疫エフェクター細胞を提供する。本開示は、前記細胞との関連で有用な方法および組成物をさらに提供する。

【０２３２】

前述の複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかにおいて、細胞は、自家細胞である。代替的に、前述の複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかにおいて、細胞は、同種異系細胞である。同種異系細胞の例は、例えば、前記遺伝子へとターゲティングされたゲノム編集系（例えば、ＣＲＩＳＰＲ系）を使用して、Ｔ細胞受容体鎖、例えば、ＴＲＡＣまたはＴＲＢＣの発現および／または機能が低減または消失した同種異系細胞を含む。細胞は、１または複数のさらなる遺伝子、例えば、Ｂ２Ｍおよび／またはＣＩＩＴＡの発現の低減または消失をさらに含みうる。前述の複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかにおいて、細胞は、例えば、本明細書で記載されるキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を発現するように操作される、または将来において操作される。前述の複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかにおいて、細胞は、Ｔ細胞である。

【０２３３】

本開示の遺伝子編集系、ｇＲＮＡ分子、ＣＲＩＳＰＲ系、Ｃａｓ９分子、細胞、ＣＡＲ分子、方法、および他の態様のさらなる特色については、下記で詳細に記載する。

【０２３４】

遺伝子編集系

ある態様では、本開示は、ＴＥＴ、例えば、ＴＥＴ２の、イントロン配列、例えば、表３に列挙された配列から選択された配列をターゲティングする遺伝子編集系を提供する。多様な遺伝子編集系については、下記でより完全に記載する。

【０２３５】

一部の実施形態では、本開示は、ＣＡＲが発現し、かつ／またはＴＥＴ、例えば、ＴＥＴ２が破壊されるように、ＣＡＲをコードし、ＣＡＲの核酸配列を組み込むことが可能な鋳型核酸を含む遺伝子編集系を提供する。一部の実施形態では、ＴＥＴ、例えば、ＴＥＴ２は、部分的に破壊される。一部の実施形態では、ＴＥＴ、例えば、ＴＥＴ２は、完全に破壊される。一部の実施形態では、ＴＥＴ、例えば、ＴＥＴ２の１つの対立遺伝子だけが修飾される。一部の実施形態では、ＴＥＴ、例えば、ＴＥＴ２の両方の対立遺伝子が修飾

される。
【０２３６】
ＴＡＬＥＮ遺伝子編集系
ＴＡＬＥＮは、ＴＡＬエフェクターＤＮＡ結合ドメインを、ＤＮＡ切断ドメインに融合させることにより、人工的に作製される。転写活性化因子様エフェクター（ＴＡＬＥ）は、ＴＥＴ２イントロンの配列、例えば、表３の配列内の配列を含む、任意の所望のＤＮＡ配列に結合するように操作することができる。操作されたＴＡＬＥを、ＤＮＡ切断ドメインと組み合わせることにより、ＴＥＴ２イントロンを含む、任意の所望のＤＮＡ配列に特異的な制限酵素を作製することができる。次いで、これらを、細胞へと導入し、そこで、これらを、ゲノム編集のために使用することができる（Boch (2011) Nature Biotech. 29: 135-6；およびBoch et al. (2009) Science 326: 1509-12; Moscou et al. (2009) Science 326: 3501）。
【０２３７】
ＴＡＬＥとは、キサントモナス属（Xanthomonas）菌により分泌されるタンパク質である。ＤＮＡ結合ドメインは、１２番目のアミノ酸および１３番目のアミノ酸を除き、反復的であり、高度に保存的な３３～３４アミノ酸の配列を含有する。これらの２つの位置は、高度に可変性であり、特異的なヌクレオチド認識との強い相関を示す。したがって、これらを、所望のＤＮＡ配列に結合するように操作することができる。
【０２３８】
ＴＡＬＥＮを作製するために、ＴＡＬＥタンパク質を、例えば、野生型ＦｏｋＩエンドヌクレアーゼまたは突然変異型ＦｏｋＩエンドヌクレアーゼである、ヌクレアーゼ（Ｎ）へと融合させる。ＴＡＬＥＮにおけるその使用のために、ＦｏｋＩに対するいくつかの突然変異が施されており、これらは、例えば、切断特異性または切断活性を改善する（Cermak et al. (2011) Nucl. Acids Res. 39: e82; Miller et al. (2011) Nature Biotech. 29: 143-8; Hockemeyer et al. (2011) Nature Biotech. 29: 731-734; Wood et al. (2011) Science 333: 307; Doyon et al. (2010) Nature Methods 8: 74-79; Szczepek et al. (2007) Nature Biotech. 25: 786-793；およびGuo et al. (2010) J. Mol. Biol. 200: 96）。
【０２３９】
ＦｏｋＩドメインは、二量体として機能し、標的ゲノム内の部位に対する固有のＤＮＡ結合ドメインであって、適正な配向性および間隔を有するＤＮＡ結合ドメインを伴う、２つのコンストラクトを要求する。ＴＡＬＥのＤＮＡ結合ドメインとＦｏｋＩ切断ドメインとの間のアミノ酸残基の数、および２つの個別のＴＡＬＥＮ結合性部位の間の塩基の数のいずれもが、高レベルの活性を達成するための重要なパラメータであると考えられる（Miller et al. (2011) Nature Biotech. 29: 143-8）。
【０２４０】
ＴＥＴ２イントロン配列、例えば、表３に列挙された配列に対するＴＡＬＥＮを、細胞内で使用して、二本鎖切断（ＤＳＢ）を創出することができる。修復機構による、非相同な末端接合を介する切断の修復が適正でない場合は、切断部位に突然変異を導入することができる。例えば、不適正な修復は、フレームシフト突然変異を導入する場合がある。代替的に、例えば、本明細書で記載される鋳型核酸、例えば、本明細書で記載される、例えば、ＣＡＲをコードする鋳型核酸を、ＴＡＬＥＮと共に、細胞へと導入することもでき、鋳型核酸の配列および染色体配列に応じて、この過程を使用して、ＴＡＬＥＮによりターゲティングされる部位に、またはこの近傍に、異種核酸配列、例えば、本明細書で記載される、例えば、ＣＡＲをコードする配列を組み込むこともできる。理論に束縛されずに、このような組込みは、ＣＡＲの発現のほか、破壊、例えば、部分的な破壊、例えば、１または複数の機能の破壊、例えば、ＴＥＴ２の、１つの対立遺伝子だけの破壊をもたらしうる。一部の実施形態では、ＴＥＴ、例えば、ＴＥＴ２の両方の対立遺伝子を破壊する。
【０２４１】
モジュール構成要素を使用する、多様なスキームを含む、当技術分野で公知である、任

意の方法を使用して、ＴＥＴ２イントロン内の配列に特異的なＴＡＬＥＮを構築することができる（それらの内容が、参照によりそれらの全体において組み込まれる、Zhang et al. (2011) Nature Biotech. 29: 149-53; Geibler et al. (2011) PLoS ONE 6: e19509；米国特許第８，４２０，７８２号明細書；米国特許第８，４７０，９７３号明細書）。

【０２４２】

ＴＥＴ２イントロンに対する、亜鉛フィンガーヌクレアーゼ（「ＺＦＮ」）による遺伝子編集系

「ＺＦＮ」または「亜鉛フィンガーヌクレアーゼ」とは、所望の核酸配列、例えば、ＴＥＴ２イントロン、例えば、表３に列挙された配列の、１または複数の核酸を修飾する、例えば、欠失させるのに使用しうる人工ヌクレアーゼを指す。突然変異体および変異体のＺＦＮもまた、包摂される。

【０２４３】

ＴＡＬＥＮと同様に、ＺＦＮも、ＤＮＡ結合ドメインへと融合させたＦｏｋＩヌクレアーゼドメイン（またはその誘導体）を含む。ＺＦＮの場合、ＤＮＡ結合性ドメインは、１または複数の亜鉛フィンガーを含む（Carroll et al. (2011) Genetics Society of America 188: 773-782；およびKim et al. (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93: 1156-1160）。

【０２４４】

亜鉛フィンガーとは、１または複数の亜鉛イオンにより安定化する、低分子タンパク質の構造モチーフである。亜鉛フィンガーは、例えば、Ｃｙｓ２Ｈｉｓ２を含むことが可能であり、約３ｂｐの配列を認識しうる。特異性が公知である、多様な亜鉛フィンガーを組み合わせて、約６、９、１２、１５、または１８ｂｐの配列を認識する、マルチフィンガーポリペプチドを作製することができる。亜鉛フィンガー（およびこれらの組合せ）を作出するのに、特異的な配列を認識する、多様な選択法およびモジュールアセンブリー技術であって、ファージディスプレイ、酵母ワンハイブリッド系、細菌ワンハイブリッド系および細菌ツーハイブリッド系、ならびに哺乳動物細胞を含む選択法およびモジュールアセンブリー技術が利用可能である。

【０２４５】

ＴＡＬＥＮと同様に、ＺＦＮも、ＤＮＡを切断するのに二量体化しなければならない。したがって、非パリンドロミックのＤＮＡ部位をターゲティングするには、ＺＦＮの対が要求される。２つの個別のＺＦＮは、それらのヌクレアーゼが適正な間隔で隔てられた状態で、ＤＮＡ逆鎖に結合しなければならない（Bitinaite et al. (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95: 10570-5）。

【０２４６】

ＴＡＬＥＮと同様に、ＺＦＮも、ＤＮＡにおいて二本鎖切断を創出することが可能であり、修復が適正でない場合は、これにより、フレームシフト突然変異を創出し、細胞内の、例えば、１つの対立遺伝子からの、ＴＥＴ２の発現および／または機能、例えば、１または複数の機能の減少をもたらす。ＺＦＮはまた、ＴＥＴ２イントロンを突然変異させるか、または、例えば、ＣＡＲをコードする核酸を、標的配列の部位に、またはこの近傍に誘導するように、相同組換えと共に使用することもできる。上記で論じた通り、ＣＡＲをコードする核酸を、鋳型核酸の一部として導入することができる。複数の実施形態では、鋳型核酸は、１または複数の目的の分子または分子をコードする（例えば、本明細書で記載されるＣＡＲをコードする）鋳型核酸の核酸に対して、５’側、３’側、または５’側および３’側の両方における相同性アームであって、標的配列を挟むゲノムＤＮＡ配列と相補的な相同性アームをさらに含む。

【０２４７】

当技術分野で公知である、任意の方法を使用して、ＴＥＴ２イントロン内の配列、例えば、表３の配列に特異的なＺＦＮを構築することができる。例えば、それらの内容が、参照によりそれらの全体において組み込まれる、Provasi (2011) Nature Med. 18: 807-815; Torikai (2013) Blood 122: 1341-1349; Cathomen et al. (2008) Mol. Ther. 16: 120

0-7；およびGuo et al. (2010) J. Mol. Biol. 400: 96；米国特許出願公開第２０１１／０１５８９５７号明細書；および米国特許出願公開第２０１２／００６０２３０号明細書を参照されたい。複数の実施形態では、ＺＦＮ遺伝子編集系はまた、ＺＦＮ遺伝子編集系、例えば、ＴＥＴ２イントロン、例えば、表３に列挙された配列へとターゲティングされるＺＦＮ遺伝子編集系の、１または複数の構成要素をコードする核酸も含みうる。

【０２４８】

好ましい態様では、遺伝子編集系は、ＣＲＩＳＰＲ系である。本開示のｇＲＮＡ分子、ＣＲＩＳＰＲ系、Ｃａｓ９分子、細胞、ＣＡＲ分子、方法、および他の態様のさらなる特色については、下記で詳細に記載する。

【０２４９】

Ｉ．ｇＲＮＡ分子

ｇＲＮＡ分子は、下記でより完全に記載される、いくつかのドメインを有しうるが、ｇＲＮＡ分子は少なくとも、ｃｒＲＮＡドメイン（ターゲティングドメインを含む）と、ｔｒａｃｒとを含むことが典型的である。複数の実施形態では、ｃｒＲＮＡと、ｔｒａｃｒとが、単一の連続的ポリヌクレオチド分子上に提供される。他の実施形態では、ｃｒＲＮＡと、ｔｒａｃｒとが、別個のポリヌクレオチド分子上に提供されるが、これら自体、例えば、非共有結合的ハイブリダイゼーションを介する会合が可能である。ＣＲＩＳＰＲ系の構成要素として使用されるｇＲＮＡ分子は、標的部位において、またはこの近傍において、ＤＮＡを修飾する（例えば、配列を修飾する）ために有用である。このような修飾は、例えば、標的部位を含む遺伝子の機能的産物の、発現の低減または消失を結果としてもたらす、欠失および／または挿入を含む。このような修飾はまた、異種核酸配列、例えば、前記細胞へと、本明細書で記載される鋳型核酸として施されうる、異種タンパク質（例えば、例えば、本明細書で記載されるＣＡＲ分子）をコードする核酸配列の挿入も含みうる。一部の実施形態では、挿入された異種核酸はまた、標的部位を含む遺伝子の機能的産物の発現を消失させる役割も果たす。一部の実施形態では、別個のｇＲＮＡ分子およびＣＲＩＳＰＲ系を、使用して、異種核酸の挿入の前に、これと同時に、またはこの後で、標的部位を含む遺伝子の機能的産物の発現を消失させる。これらの使用、およびさらなる使用については、下記でより完全に記載する。

【０２５０】

ある実施形態では、単分子のまたはｓｇＲＮＡは、好ましくは、５’から３’へと、ｃｒＲＮＡ（標的配列に相補的なターゲティングドメインと、フラッグポールの一部（すなわち、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域）を形成する領域とを含む）；ループ；およびｔｒａｃｒ（ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域に相補的なドメインと、加えて、ヌクレアーゼまたは他のエフェクター分子、例えば、Ｃａｓ分子、例えば、Ｃａｓ９分子にも結合するドメインとを含む）を含み、以下のフォーマット（５’から３’へと）：

［ターゲティングドメイン］－［ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域］－［任意選択の、第１のフラッグポール伸長部］－［ループ］－［任意選択の、第１のｔｒａｃｒ伸長部］－［ｔｒａｃｒのフラッグポール領域］－［ｔｒａｃｒのヌクレアーゼ結合性ドメイン］

をとりうる。

【０２５１】

複数の実施形態では、ｔｒａｃｒのヌクレアーゼ結合性ドメインは、Ｃａｓタンパク質、例えば、Ｃａｓ９タンパク質に結合する。

【０２５２】

ある実施形態では、二分子のまたはｄｇＲＮＡは、２つのポリヌクレオチド；好ましくは、５’から３’へと、第１のｃｒＲＮＡ（標的配列に相補的なターゲティングドメインと、フラッグポールの一部を形成する領域とを含有する）；および好ましくは、５’から３’へと、第２のｔｒａｃｒ（ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域に相補的なドメインと、加えて、ヌクレアーゼまたは他のエフェクター分子、例えば、Ｃａｓ分子、例えば、Ｃａｓ９分子にも結合するドメインとを含有する）を含み、以下のフォーマット（５’から３’へと）：

ポリヌクレオチド１（ｃｒＲＮＡ）：［ターゲティングドメイン］－［ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域］－［任意選択の、第１のフラッグポール伸長部］－［任意選択の、第２のフラッグポール伸長部］
ポリヌクレオチド２（ｔｒａｃｒ）：［任意選択の、第１のｔｒａｃｒ伸長部］－［ｔｒａｃｒのフラッグポール領域］－［ｔｒａｃｒのヌクレアーゼ結合性ドメイン］
をとりうる。

【０２５３】

複数の実施形態では、ｔｒａｃｒのヌクレアーゼ結合性ドメインは、Ｃａｓタンパク質、例えば、Ｃａｓ９タンパク質に結合する。

【０２５４】

一部の態様では、ターゲティングドメインは、本明細書で記載されるターゲティングドメイン配列、例えば、表１に記載されたターゲティングドメイン、もしくは、好ましくは、表２に記載されたターゲティングドメイン、または表１または表２に記載されたターゲティングドメイン配列のうちの、１７、１８、１９、もしくは２０（好ましくは２０）の連続ヌクレオチドを含むか、もしくはこれらからなるターゲティングドメインを含むか、あるいはこれらからなる。

【０２５５】

一部の態様では、フラッグポール、例えば、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域は、５’から３’へと、ＧＵＵＵＵＡＧＡＧＣＵＡ（配列番号５０）を含む。

【０２５６】

一部の態様では、フラッグポール、例えば、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域は、５’から３’へと、ＧＵＵＵＡＡＧＡＧＣＵＡ（配列番号５１）を含む。

【０２５７】

一部の態様では ループは、５’から３’へと、ＧＡＡＡ（配列番号５２）を含む。

【０２５８】

一部の態様ではｔｒａｃｒは、５’から３’へと、ＵＡＧＣＡＡＧＵＵＡＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣ（配列番号５３）を含み、好ましくは、配列番号５０を含むｇＲＮＡ分子内で使用される。

【０２５９】

一部の態様では ｔｒａｃｒは、５’から３’へと、ＵＡＧＣＡＡＧＵＵＵＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣ（配列番号５４）を含み、好ましくは、配列番号５１を含むｇＲＮＡ分子内で使用される。

【０２６０】

一部の態様では、ｇＲＮＡはまた、３’末端部に、さらなるＵ核酸も含みうる。例えば、ｇＲＮＡは、３’末端部に、さらなる１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、または１０のＵ核酸を含みうる（配列番号５８）。ある実施形態では、ｇＲＮＡは、３’末端部に、さらなる４つのＵ核酸を含む。ｄｇＲＮＡの場合、ｄｇＲＮＡのポリヌクレオチド（例えば、ターゲティングドメインを含むポリヌクレオチド、およびｔｒａｃｒを含むポリヌクレオチド）のうちの１または複数は、３’末端部に、さらなるＵ核酸を含みうる。例えば、ｄｇＲＮＡの場合、ｄｇＲＮＡのポリヌクレオチド（例えば、ターゲティングドメインを含むポリヌクレオチド、およびｔｒａｃｒを含むポリヌクレオチド）のうちの１または複数は、３’末端部に、さらなる１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、または１０のＵ核酸を含みうる（配列番号５８）。ある実施形態では、ｄｇＲＮＡの場合、ｄｇＲＮＡのポリヌクレオチド（例えば、ターゲティングドメインを含むポリヌクレオチド、およびｔｒａｃｒを含むポリヌクレオチド）のうちの１または複数は、３’末端部に、さらなる４つのＵ核酸を含む。ｄｇＲＮＡについてのある実施形態では、ｔｒａｃｒを含むポリヌクレオチドだけが、さらなるＵ核酸、例えば、４つのＵ核酸を含む。ｄｇＲＮＡについてのある実施形態では、ターゲティングドメインを

含むポリヌクレオチドだけが、さらなるU核酸を含む。ｄｇＲＮＡについてのある実施形態では、ターゲティングドメインを含むポリヌクレオチド、およびｔｒａｃｒを含むポリヌクレオチドのいずれもが、さらなるU核酸、例えば、４つのU核酸を含む。

【０２６１】

一部の態様では、ｇＲＮＡはまた、３’末端部に、さらなるＡ核酸も含みうる。例えば、ｇＲＮＡは、３’末端部に、さらなる１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、または１０のＡ核酸を含みうる（配列番号５９）。ある実施形態では、ｇＲＮＡは、３’末端部に、さらなる４つのＡ核酸を含む。ｄｇＲＮＡの場合、ｄｇＲＮＡのポリヌクレオチド（例えば、ターゲティングドメインを含むポリヌクレオチド、およびｔｒａｃｒを含むポリヌクレオチド）のうちの１または複数は、３’末端部に、さらなるＡ核酸を含みうる。例えば、ｄｇＲＮＡの場合、ｄｇＲＮＡのポリヌクレオチド（例えば、ターゲティングドメインを含むポリヌクレオチド、およびｔｒａｃｒを含むポリヌクレオチド）のうちの１または複数は、３’末端部に、さらなる１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、または１０のＡ核酸を含みうる（配列番号５９）。ある実施形態では、ｄｇＲＮＡの場合、ｄｇＲＮＡのポリヌクレオチド（例えば、ターゲティングドメインを含むポリヌクレオチド、およびｔｒａｃｒを含むポリヌクレオチド）のうちの１または複数は、３’末端部に、さらなる４つのＡ核酸を含む。ｄｇＲＮＡについてのある実施形態では、ｔｒａｃｒを含むポリヌクレオチドだけが、さらなるＡ核酸、例えば、４つのＡ核酸を含む。ｄｇＲＮＡについてのある実施形態では、ターゲティングドメインを含むポリヌクレオチドだけが、さらなるＡ核酸を含む。ｄｇＲＮＡについてのある実施形態では、ターゲティングドメインを含むポリヌクレオチド、およびｔｒａｃｒを含むポリヌクレオチドのいずれもが、さらなるU核酸、例えば、４つのＡ核酸を含む。

【０２６２】

複数の実施形態では、ｇＲＮＡのポリヌクレオチドのうちの１または複数は、５’末端部に、キャップを含みうる。

【０２６３】

ある実施形態では、単分子のまたはｓｇＲＮＡは、好ましくは、５’から３’へと、ｃｒＲＮＡ（標的配列に相補的なターゲティングドメインと、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域と、第１のフラッグポール伸長部とを含有する）；ループ；第１のｔｒａｃｒ伸長部（第１のフラッグポール伸長部の少なくとも一部に相補的なドメインを含有する）；およびｔｒａｃｒ（ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域に相補的なドメインと、加えて、Ｃａｓ９分子にも結合するドメインとを含有する）を含む。一部の態様では、ターゲティングドメインは、本明細書で記載されるターゲティングドメイン配列、例えば、表１もしくは表２に記載されるターゲティングドメイン、または表１もしくは表２に記載されるターゲティングドメイン配列の、１７、１８、１９、２０（好ましくは２０）の連続ヌクレオチドを含むか、またはこれからなるターゲティングドメイン、例えば、表１または表２に記載されるターゲティングドメイン配列の、３’側の１７、１８、１９、または２０（好ましくは２０）の連続ヌクレオチドを含む。

【０２６４】

第１のフラッグポール伸長部および／または第１のｔｒａｃｒ伸長部を含む、複数の態様では、フラッグポール、ループ、およびｔｒａｃｒ配列は、上記で記載した通りでありうる。一般に、それらが相補的であるという条件で、任意の第１のフラッグポール伸長部と、第１のｔｒａｃｒ伸長部とを援用することができる。複数の実施形態では、第１のフラッグポール伸長部、および第１のｔｒａｃｒ伸長部は、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、またはこれを超える相補的なヌクレオチドからなる。

【０２６５】

一部の態様では、第１のフラッグポール伸長部は、５’から３’へと、ＵＧＣＵＧ（配列番号５５）を含む。一部の態様では、第１のフラッグポール伸長部は、配列番号５５からなる。

【０２６６】

一部の態様では、第１のｔｒａｃｒ伸長部は、５’から３’へと、ＣＡＧＣＡ（配列番号５６）を含む。一部の態様では、第１のｔｒａｃｒ伸長部は、配列番号５６からなる。

【０２６７】

ある実施形態では、ｄｇＲＮＡは、２つの核酸分子を含む。一部の態様では、ｄｇＲＮＡは、好ましくは、５’から３’へと、標的配列に相補的なターゲティングドメイン；ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域；任意選択で、第１のフラッグポール伸長部；および、任意選択で、第２のフラッグポール伸長部を含有する第１の核酸と；第２の核酸（本明細書では、ｔｒａｃｒと称しうる）とを含み、好ましくは、５’から３’へと、任意選択で、第１のｔｒａｃｒ伸長部；およびｔｒａｃｒ（ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域に相補的なドメインと、加えて、Ｃａｓ分子、例えば、Ｃａｓ９分子にも結合するドメインとを含有する）を含む、少なくとも１つのドメイン（Ｃａｓ分子、例えば、Ｃａｓ９分子に結合する）を含む。第２の核酸は加えて、３’末端部に（例えば、ｔｒａｃｒに対して３’側に）、さらなるＵ核酸も含みうる。例えば、ｔｒａｃｒは、３’末端部に（例えば、ｔｒａｃｒに対して３’側に）、さらなる１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、または１０のＵ核酸を含みうる（配列番号５８）。第２の核酸は加えて、または代替的に、３’末端部に（例えば、ｔｒａｃｒに対して３’側に）、さらなるＡ核酸も含みうる。例えば、ｔｒａｃｒは、３’末端部に（例えば、ｔｒａｃｒに対して３’側に）、さらなる１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、または１０のＡ核酸を含みうる（配列番号５９）。一部の態様では、ターゲティングドメインは、本明細書で記載されるターゲティングドメイン配列、例えば、表１もしくは表２に記載されるターゲティングドメイン、または表１もしくは表２に記載されるターゲティングドメイン配列の、１７、１８、１９、もしくは２０（好ましくは２０）の連続ヌクレオチドを含むか、またはこれからなるターゲティングドメインを含む。

【０２６８】

ｄｇＲＮＡを伴う複数の態様では、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域、任意選択の、第１のフラッグポール伸長部、任意選択の、第１のｔｒａｃｒ伸長部、およびｔｒａｃｒ配列は、上記で記載した通りでありうる。

【０２６９】

一部の態様では、任意選択の、第２のフラッグポール伸長部は、５’から３’へと、ＵＵＵＵＧ（配列番号５７）を含む。

【０２７０】

複数の実施形態では、ｇＲＮＡ分子の（ならびに、ｄｇＲＮＡ分子の場合、ターゲティングドメインを含むポリヌクレオチド、および／またはｔｒａｃｒを含むポリヌクレオチドの）、３’側の１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは５つのヌクレオチド、５’側の１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは５つのヌクレオチド、または３’側および５’側の１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは５つのヌクレオチドの両方は、下記のＸＩＩＩ節で、より完全に記載される修飾核酸である。

【０２７１】

ドメインについては、下記で簡略に論じる。

【０２７２】

１）ターゲティングドメイン：

ターゲティングドメインの選択についての指針は、例えば、Fu Y el al. NAT BIOTECHNOL 2014 (doi: 10.1038/nbt.2808)およびSternberg SH el al. NATURE 2014 (doi: 10.1038/naturel3011)において見出すことができる。

【０２７３】

ターゲティングドメインは、標的核酸上の標的配列に相補的、例えば、少なくとも８０、８５、９０、９５、もしくは９９％相補的、または例えば、完全に相補的であるヌクレオチド配列を含む。ターゲティングドメインは、ＲＮＡ分子の一部であり、したがって、ウラシル（Ｕ）塩基を含むが、ｇＲＮＡ分子をコードする任意のＤＮＡは、チミン（Ｔ）塩基を含むであろう。理論に束縛されることを望まないが、ターゲティングドメインの、

標的配列との相補性は、ｇＲＮＡ分子／Ｃａｓ９分子複合体の、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。ターゲティングドメインと、標的配列との対では、ターゲティングドメイン内のウラシル塩基は、標的配列内のアデニン塩基と対合すると理解される。

【０２７４】

ある実施形態では、ターゲティングドメインは、５～５０、例えば、１０～４０、例えば、１０～３０、例えば、１５～３０、例えば、１５～２５ヌクレオチドの長さである。ある実施形態では、ターゲティングドメインは、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、または２５ヌクレオチドの長さである。ある実施形態では、ターゲティングドメインは、１６ヌクレオチドの長さである。ある実施形態では、ターゲティングドメインは、１７ヌクレオチドの長さである。ある実施形態では、ターゲティングドメインは、１８ヌクレオチドの長さである。ある実施形態では、ターゲティングドメインは、１９ヌクレオチドの長さである。ある実施形態では、ターゲティングドメインは、２０ヌクレオチドの長さである。ある実施形態では、ターゲティングドメインは、２１ヌクレオチドの長さである。ある実施形態では、ターゲティングドメインは、２２ヌクレオチドの長さである。ある実施形態では、ターゲティングドメインは、２３ヌクレオチドの長さである。ある実施形態では、ターゲティングドメインは、２４ヌクレオチドの長さである。ある実施形態では、ターゲティングドメインは、２５ヌクレオチドの長さである。複数の実施形態では、前述の１６、１７、１８、１９、または２０ヌクレオチドは、表１または表２に記載されるターゲティングドメインに由来する、５’側の１６、１７、１８、１９、または２０ヌクレオチドを含む。複数の実施形態では、前述の１６、１７、１８、１９、または２０ヌクレオチドは、表１または表２に記載されるターゲティングドメインに由来する、３’側の１６、１７、１８、１９、または２０ヌクレオチドを含む。複数の実施形態では、前述の１６、１７、１８、１９、または２０のヌクレオチドは、表１または表２に記載されたターゲティングドメインに由来する、３’側の１６、１７、１８、１９、または２０のヌクレオチドからなる。複数の実施形態では、ターゲティングドメインは、表１または表２に記載されたターゲティングドメインからなる。

【０２７５】

理論に束縛されずに、ターゲティングドメインの３’末端部に配置される、ターゲティングドメインの、８つ、９つ、または１０の核酸は、標的配列をターゲティングするために重要な場合があり、したがって、ターゲティングドメインの「コア」領域と称しうると考えられる。ある実施形態では、コアドメインは、標的配列と完全に相補的である。

【０２７６】

本明細書では、ターゲティングドメインが相補的な標的核酸の鎖を、標的配列と称する。一部の態様では、標的配列は、染色体上に配置され、例えば、遺伝子内の標的である。一部の態様では標的配列は、遺伝子のエクソン内に配置される。一部の態様では標的配列は、遺伝子のイントロン内に配置される。一部の態様では、標的配列は、目的の遺伝子の調節エレメントの結合性部位、例えば、プロモーターの結合性部位、または転写因子結合性部位を含むか、またはこれらに対して近位（例えば、１０、２０、３０、４０、５０、１００、２００、３００、４００、５００、または１０００核酸以内）である。ターゲティングドメインのヌクレオチドの一部または全部は、修飾、例えば、本明細書のＸＩＩＩ節で見出される修飾を有しうる。

【０２７７】

２）ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域：

フラッグポールは、ｃｒＲＮＡと、ｔｒａｃｒとが、互いに結合するか、または互いにハイブリダイズする、ｇＲＮＡの部分を含む。ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域は、ｔｒａｃｒの部分と相補的であり、ある実施形態では、ｔｒａｃｒの部分に対して、少なくとも一部の生理学的条件下、例えば、正常な生理学的条件下で、二重鎖領域を形成するのに十分な相補性を有する。ある実施形態では、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域は、５～３０ヌクレオチドの長さである。ある実施形態では、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域は、

５～２５ヌクレオチドの長さである。ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域は、細菌のＣＲＩＳＰＲ系に由来する、自然発生のリピート配列部分との相同性を共有しうるか、またはこれらから導出されうる。ある実施形態では、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域は、本明細書で開示される、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域、例えば、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）またはストレプトコッカス・サーモフィルス（S. thermophilus）のｃｒＲＮＡのフラッグポール領域と、少なくとも５０％の相同性を有する。

【０２７８】

ある実施形態では、フラッグポール、例えば、ｃｒＲＮＡフラッグポール領域は、配列番号５０を含む。ある実施形態では、フラッグポール、例えば、ｃｒＲＮＡフラッグポール領域は、配列番号５０からなる。ある実施形態では、フラッグポール、例えば、ｃｒＲＮＡフラッグポール領域は、配列番号５０との、少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、または９９％の相同性を有する配列を含む。ある実施形態では、フラッグポール、例えば、ｃｒＲＮＡフラッグポール領域は、配列番号５０のうちの少なくとも５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、または１１のヌクレオチドを含む。ある実施形態では、フラッグポール、例えば、ｃｒＲＮＡフラッグポール領域は、配列番号５１を含む。ある実施形態では、フラッグポール、例えば、ｃｒＲＮＡフラッグポール領域は、配列番号５１からなる。ある実施形態では、フラッグポールは、配列番号５１との、少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、または９９％の相同性を有する配列を含む。ある実施形態では、フラッグポール、例えば、ｃｒＲＮＡフラッグポール領域は、配列番号５１のうちの少なくとも５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、または１１のヌクレオチドを含む。

【０２７９】

ドメインのヌクレオチドの一部または全部は、修飾、例えば、本明細書のＸＩＩＩ節で記載される修飾を有しうる。

【０２８０】

３）第１のフラッグポール伸長部

第１のｔｒａｃｒ伸長部を含むｔｒａｃｒを使用する場合、ｃｒＲＮＡは、第１のフラッグポール伸長部を含みうる。一般に、それらが相補的であるという条件で、任意の第１のフラッグポール伸長部と、第１のｔｒａｃｒ伸長部とを援用することができる。複数の実施形態では、第１のフラッグポール伸長部、および第１のｔｒａｃｒ伸長部は、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、またはこれを超える相補的なヌクレオチドからなる。

【０２８１】

第１のフラッグポール伸長部は、第１のｔｒａｃｒ伸長部のヌクレオチドと相補的、例えば、８０％、８５％、９０％、９５％、または９９％、例えば、完全に相補的であるヌクレオチドを含みうる。一部の態様では、第１のｔｒａｃｒ伸長部の相補的なヌクレオチドとハイブリダイズする、第１のフラッグポール伸長部のヌクレオチドは、連続である。一部の態様では、第１のｔｒａｃｒ伸長部の相補的なヌクレオチドとハイブリダイズする、第１のフラッグポール伸長部のヌクレオチドは、不連続であり、例えば、第１のｔｒａｃｒ伸長部のヌクレオチドと塩基対合しないヌクレオチドにより隔てられた、２つまたはこれを超えるハイブリダイゼーション領域を含む。一部の態様では、第１のフラッグポール伸長部は、少なくとも２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、またはこれを超えるヌクレオチドを含む。一部の態様では、第１のフラッグポール伸長部は、５’から３’へと：ＵＧＣＵＧ（配列番号５５）を含む。一部の態様では、第１のフラッグポール伸長部は、５’から３’へと：ＵＧＣＵＧ（配列番号５５）からなる。一部の態様では、第１のフラッグポール伸長部は、配列番号５５からなる。一部の態様では 第１のフラッグポール伸長部は、配列番号５５に対する、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、または９９％の相同性を有する核酸を含む。

【０２８２】

第１のｔｒａｃｒ伸長部のヌクレオチドの一部または全部は、修飾、例えば、本明細書のＸＩＩＩ節で見出される修飾を有しうる。

【０２８３】

３）ループ

ループは、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域（または、存在する場合、任意選択で、第１のフラッグポール伸長部）を、ｓｇＲＮＡのｔｒａｃｒ（または、存在する場合、任意選択で、第１のｔｒａｃｒ伸長部）と連結するのに用いられる。ループは、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域と、ｔｒａｃｒとを、共有結合的に連結する場合もあり、非共有結合的に連結する場合もある。ある実施形態では、連結は、共有結合的である。ある実施形態では、ループは、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域と、ｔｒａｃｒとを共有結合的にカップリングさせる。ある実施形態では、ループは、第１のフラッグポール伸長部と、第１のｔｒａｃｒ伸長部とを共有結合的にカップリングさせる。ある実施形態では、ループは、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域と、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域にハイブリダイズする、ｔｒａｃｒのドメインとの間に挿入される共有結合であるか、またはこれを含む。典型的に、ループは、１つまたは複数の、例えば、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、または１０のヌクレオチドを含む。

【０２８４】

ｄｇＲＮＡ分子内では、ｃｒＲＮＡの少なくとも一部分（例えば、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域）と、ｔｒａｃｒの少なくとも一部分（例えば、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域に相補的な、ｔｒａｃｒのドメイン）との間のハイブリダイゼーションを介して、２つの分子が会合しうる。

【０２８５】

多種多様なループは、ｓｇＲＮＡにおける使用に適する。ループは、共有結合からなる場合もあり、１または数ヌクレオチド、例えば、１、２、３、４、または５ヌクレオチドの長さほどの短いものでもありうる。ある実施形態では、ループは、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、もしくは２５ヌクレオチド、またはこれを超えるヌクレオチドの長さである。ある実施形態では、ループは、２～５０、２～４０、２～３０、２～２０、２～１０、または２～５ヌクレオチドの長さである。ある実施形態では、ループは、自然発生の配列との相同性を共有するか、またはこれから導出される。ある実施形態では、ループは、本明細書で開示されるループと、少なくとも５０％の相同性を有する。ある実施形態では、ループは、配列番号５２を含む。ある実施形態では、ループは、配列番号５２からなる。

【０２８６】

ドメインのヌクレオチドの一部または全部は、修飾、例えば、本明細書のＸＩＩＩ節で記載される修飾を有しうる。

【０２８７】

４）第２のフラッグポール伸長部

ある実施形態では、ｄｇＲＮＡは、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域、または、存在する場合、第１のフラッグポール伸長部に対して３’側のさらなる配列であって、本明細書では、第２のフラッグポール伸長部と称する配列を含みうる。ある実施形態では、第２のフラッグポール伸長部は、２～１０、２～９、２～８、２～７、２～６、２～５、または２～４ヌクレオチドの長さである。ある実施形態では、第２のフラッグポール伸長部は、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０ヌクレオチド、またはこれを超えるヌクレオチドの長さである。ある実施形態では、第２のフラッグポール伸長部は、配列番号５７を含む。ある実施形態では、第２のフラッグポール伸長部は、配列番号５７からなる。

【０２８８】

５）ｔｒａｃｒ：

ｔｒａｃｒとは、ヌクレアーゼ、例えば、Ｃａｓ９の結合に施しうる核酸配列である。理論に束縛されずに、各Ｃａｓ９分子種は、特定のｔｒａｃｒ配列と関連すると考えられる。ｔｒａｃｒ配列は、ｓｇＲＮＡ系およびｄｇＲＮＡ系のいずれにおいても活用される

。表１および表２に提示された、例示的なｇＲＮＡターゲティングドメイン配列は、ｓｇＲＮＡ系およびｄｇＲＮＡ系のいずれにおいても活用することができる。

【０２８９】

ある実施形態では、ｔｒａｃｒは、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）のｔｒａｃｒに由来するか、またはこれから導出された配列を含む。Jinek et al. (2012)を参照されたい。一部の態様では、ｔｒａｃｒは、ｃｒＲＮＡのフラッグポール部分にハイブリダイズする部分を有する、例えば、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域に対して、少なくとも一部の生理学的条件下で、二重鎖領域を形成するのに十分な相補性を有する（本明細書では、場合によって、ｔｒａｃｒのフラッグポール領域、またはｃｒＲＮＡのフラッグポール領域に相補的なｔｒａｃｒドメインと称する）。複数の実施形態では、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域とハイブリダイズする、ｔｒａｃｒのドメインは、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域の相補的なヌクレオチドとハイブリダイズする、少なくとも５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０のヌクレオチドを含む。一部の態様では、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域の相補的なヌクレオチドとハイブリダイズする、ｔｒａｃｒのヌクレオチドは、連続である。一部の態様では、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域の相補的なヌクレオチドとハイブリダイズする、ｔｒａｃｒのヌクレオチドは、不連続であり、例えば、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域のヌクレオチドと塩基対合しないヌクレオチドにより隔てられた、２つまたはこれを超えるハイブリダイゼーション領域を含む。一部の態様では、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域にハイブリダイズする、ｔｒａｃｒの部分は、５’から３’へと、ＵＡＧＣＡＡＧＵＵＡＡＡＡ（配列番号６１）を含む。一部の態様では、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域にハイブリダイズする、ｔｒａｃｒの部分は、５’から３’へと、ＵＡＧＣＡＡＧＵＵＵＡＡＡ（配列番号６２）を含む。複数の実施形態では、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域とハイブリダイズする配列は、ヌクレアーゼ、例えば、Ｃａｓ分子、例えば、Ｃａｓ９分子にも加えて結合するｔｒａｃｒの配列に対して５’側の、ｔｒａｃｒ上に配置される。

【０２９０】

ｔｒａｃｒは、ヌクレアーゼ、例えば、加えて、Ｃａｓ分子、例えば、Ｃａｓ９分子にも結合するドメインをさらに含む。理論に束縛されずに、異なる種に由来するＣａｓ９は、異なるｔｒａｃｒ配列に結合すると考えられる。一部の態様では、ｔｒａｃｒは、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）のＣａｓ９分子に結合する配列を含む。Jinek et al. (2012)を参照されたい。一部の態様では、ｔｒａｃｒは、本明細書で開示されるＣａｓ９分子に結合する配列を含む。一部の態様では、Ｃａｓ９分子にも加えて結合するドメインは、５’から３’へと、ＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣ（配列番号６３）を含む。一部の態様では Ｃａｓ９分子にも加えて結合するドメインは、５’から３’へと、ＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣＵＵＵＵ（配列番号６４）を含む。

【０２９１】

一部の実施形態では、ｔｒａｃｒは、配列番号５３を含む。一部の実施形態では、ｔｒａｃｒは、配列番号５４を含む。一部の実施形態では、ｔｒａｃｒは、配列番号５３からなる。一部の実施形態では、ｔｒａｃｒは、配列番号５４からなる。

【０２９２】

ｔｒａｃｒのヌクレオチドの一部または全部は、修飾、例えば、本明細書の第ＸＩＩＩ節に見出される修飾を有しうる。

【０２９３】

複数の実施形態では、上記で記載した、ｇＲＮＡまたはｇＲＮＡ構成要素のうちのいずれかは、５’末端部、３’末端部、または５’末端部および３’末端部の両方における、逆位非塩基性残基（例えば、ｓｇＲＮＡ内またはｄｇＲＮＡのｔｒａｃｒ内および／もしくはｃｒＲＮＡ内の）を含む。複数の実施形態では、上記で記載した、ｇＲＮＡまたはｇＲＮＡ構成要素のうちのいずれかは、１または複数のホスホロチオエート結合を含む。例

えば、１または複数のホスホロチオエート結合は、ポリヌクレオチドの５’末端部における残基の間の、１または複数のホスホロチオエート結合、例えば、最初の２つの５’残基の間、最初の３つの５’残基の各々の間、最初の４つの５’残基の各々の間、または最初の５つの５’残基の各々の間のホスホロチオエート結合（例えば、ｓｇＲＮＡ内またはｄｇＲＮＡのｔｒａｃｒ内および／もしくはｃｒＲＮＡ内の）でありうる。複数の実施形態では、ｇＲＮＡまたはｇＲＮＡ構成要素は、代替的に、または加えて、ポリヌクレオチドの３’末端部における残基の間の、１または複数のホスホロチオエート結合、例えば、最初の２つの３’残基の間、最初の３つの３’残基の各々の間、最初の４つの３’残基の各々の間、または最初の５つの３’残基の各々の間のホスホロチオエート（phosphrothioate）結合も含みうる。ある実施形態では、上記で記載したｇＲＮＡまたはｇＲＮＡ構成要素は、最初の４つの５’残基の各々の間のホスホロチオエート結合（例えば、５’末端部における、３つのホスホロチオエート結合を含む、または、これからなる）、および最初の４つの３’残基の各々の間のホスホロチオエート結合（例えば、３’末端部における、３つのホスホロチオエート結合を含む、または、これからなる）を含む。ある実施形態では、上記で記載したホスホロチオエート修飾のうちのいずれかを、ポリヌクレオチドの、５’末端部、３’末端部、または５’末端部および３’末端部の両方における、逆位非塩基性残基と組み合わせることができる。このような実施形態では、逆位非塩基性ヌクレオチドを、リン酸結合またはホスホロチオエート結合により、５’ヌクレオチドおよび／または３’ヌクレオチドと連結することができる。

【０２９４】

複数の実施形態では、上記で記載したｇＲＮＡまたはｇＲＮＡ構成要素は、２’－Ｏ－メチル修飾を含む、１または複数のヌクレオチドを含む。複数の実施形態では、５’残基のうちの、最初の１つ、２つ、３つ、またはこれを超えるものの各々は、２’－Ｏ－メチル修飾を含む。複数の実施形態では、３’残基のうちの、最初の１つ、２つ、３つ、またはこれを超えるものの各々は、２’－Ｏ－メチル修飾を含む。複数の実施形態では、末端に対して４つ目、末端に対して３つ目、および末端に対して２つ目の３’残基は、２’－Ｏ－メチル修飾を含む。複数の実施形態では、５’残基のうちの、最初の１つ、２つ、３つ、またはこれを超えるものの各々は、２’－Ｏ－メチル修飾を含み、３’残基のうちの、最初の１つ、２つ、３つ、またはこれを超えるものの各々は、２’－Ｏ－メチル修飾を含む。ある実施形態では、５’残基のうちの、最初の３つの各々は、２’－Ｏ－メチル修飾を含み、３’残基のうちの、最初の３つの各々は、２’－Ｏ－メチル修飾を含む。複数の実施形態では、５’残基のうちの、最初の３つの各々は、２’－Ｏ－メチル修飾を含み、末端に対して４つ目、末端に対して３つ目、および末端に対して２つ目の３’残基は、２’－Ｏ－メチル修飾を含む。複数の実施形態では、例えば、上記で記載した２’－Ｏ－メチル修飾のうちのいずれかを、例えば、上記で記載した、１もしくは複数のホスホロチオエート修飾、および／または、例えば、上記で記載した、１もしくは複数の逆位非塩基性修飾と組み合わせることができる。

【０２９５】

ある実施形態では、上記で記載したｇＲＮＡまたはｇＲＮＡ構成要素は、最初の４つの５’残基の各々の間のホスホロチオエート結合（例えば、ポリヌクレオチドの５’末端部における、３つのホスホロチオエート結合を含む、または、これからなる）、最初の４つの３’残基の各々の間のホスホロチオエート結合（例えば、ポリヌクレオチドの５’末端部における、３つのホスホロチオエート結合を含む、または、これからなる）、最初の３つの５’残基の各々における２’－Ｏ－メチル修飾、および最初の３つの３’残基の各々における２’－Ｏ－メチル修飾を含む、または、これからなる。

【０２９６】

ある実施形態では、上記で記載した、ｇＲＮＡまたはｇＲＮＡ構成要素は、最初の４つの５’残基の各々の間のホスホロチオエート結合（例えば、ポリヌクレオチドの５’末端部における、３つのホスホロチオエート結合を含むか、またはこれらからなる）、最初の４つの３’残基の各々の間のホスホロチオエート結合（例えば、ポリヌクレオチドの５’

末端部における、３つのホスホロチオエート結合を含むか、またはこれらからなる）、最初の３つの５’残基の各々における２’－Ｏ－メチル修飾、ならびに末端に対して４つ目、末端に対して３つ目、および末端に対して２つ目の３’残基の各々における２’－Ｏ－メチル修飾を含むか、またはこれらからなる。

【０２９７】

ある実施形態では、上記で記載した、ｇＲＮＡまたはｇＲＮＡ構成要素は、最初の４つの５’残基の各々の間のホスホロチオエート結合（例えば、ポリヌクレオチドの５’末端部における、３つのホスホロチオエート結合を含むか、またはこれらからなる）、最初の４つの３’残基の各々の間のホスホロチオエート結合（例えば、ポリヌクレオチドの５’末端部における、３つのホスホロチオエート結合を含むか、またはこれらからなる）、最初の３つの５’残基の各々における２’－Ｏ－メチル修飾、最初の３つの３’残基の各々における２’－Ｏ－メチル修飾、および５’末端部および３’末端部の各々における、さらなる逆位非塩基性残基を含むか、またはこれらからなる。

【０２９８】

ある実施形態では、上記で記載したｇＲＮＡまたはｇＲＮＡ構成要素は、最初の４つの５’残基の各々の間のホスホロチオエート結合（例えば、ポリヌクレオチドの５’末端部における、３つのホスホロチオエート結合を含む、または、これからなる）、最初の４つの３’残基の各々の間のホスホロチオエート結合（例えば、ポリヌクレオチドの５’末端部における、３つのホスホロチオエート結合を含む、または、これからなる）、最初の３つの５’残基の各々における２’－Ｏ－メチル修飾、ならびに末端に対して４つ目、末端に対して３つ目、および末端に対して２つ目の３’残基の各々における２’－Ｏ－メチル修飾、ならびに５’末端部および３’末端部の各々における、さらなる逆位非塩基性残基を含む、または、これからなる。

【０２９９】

ｇＲＮＡ分子の具体的な実施形態については、下記で詳細に記載する。各々は、ターゲティングドメインのうちの２０の核酸残基（下記の各配列中のＮ’）を伴うことが示されるが、ターゲティングドメインは、５つ～５０の残基、例えば、１５～３０の残基、例えば、１５～２５の残基、例えば、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、または２５の残基を含みうるか、またはこれらからなりうることが理解されるであろう。複数の実施形態では、ｇＲＮＡは、ｄｇＲＮＡであり、以下を含むか、またはこれらからなる：

ｃｒＲＮＡ：

【０３００】

ｍＮ＊ｍＮ＊ｍＮ＊ＮＮＮ

を指し示し、＊は、ホスホロチオエート結合を指し示し、Ｎは、例えば、本明細書で記載されるターゲティングドメインの残基を指し示す］（任意選択で、５’末端および／または３’末端において、逆位非塩基性残基を伴う）；および
ｔｒａｃｒ：
ｍＡ＊ｍＡ＊ｍＣ＊ＡＧＣＡＵＡＧＣＡＡＧＵＵＡＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣＵＵＵＵ＊ｍＵ＊ｍＵ＊ｍＵ（配列番号６７［配列中、ｍは、２’－Ｏ－メチル修飾を伴う塩基を指し示し、＊は、ホスホロチオエート結合を指し示し、Ｎは、ターゲティングドメインの残基を指し示す］（任意選択で、５’末端および／または３’末端において、逆位非塩基性残基を伴う）
を含む、または、これからなる。
【０３０３】
複数の実施形態では、ｇＲＮＡは、ｄｇＲＮＡであり、
ｃｒＲＮＡ：
ｍＮ＊ｍＮ＊ｍＮ＊ＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＧＵＵＵＵＡＧＡＧＣＵＡＵＧＣＵＧＵＵ＊ｍＵ＊ｍＵ＊ｍＧ（配列番号６８）［配列中、ｍは、２’－Ｏ－メチル修飾を伴う塩基を指し示し、＊は、ホスホロチオエート結合を指し示し、Ｎは、例えば、本明細書で記載されるターゲティングドメインの残基を指し示す］（任意選択で、５’末端および／または３’末端において、逆位非塩基性残基を伴う）；および
ｔｒａｃｒ：
ＡＡＣＡＧＣＡＵＡＧＣＡＡＧＵＵＡＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣＵＵＵＵＵＵＵＵ（配列番号６５）（任意選択で、５’末端および／または３’末端において、逆位非塩基性残基を伴う）
を含む、または、これからなる。
【０３０４】
複数の実施形態では、ｇＲＮＡは、ｄｇＲＮＡであり、
ｃｒＲＮＡ：
ｍＮ＊ｍＮ＊ｍＮ＊ＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＧＵＵＵＵＡＧＡＧＣＵＡＵＧＣＵＧＵＵ＊ｍＵ＊ｍＵ＊ｍＧ（配列番号６８）［配列中、ｍは、２’－Ｏ－メチル修飾を伴う塩基を指し示し、＊は、ホスホロチオエート結合を指し示し、Ｎは、例えば、本明細書で記載されるターゲティングドメインの残基を指し示す］（任意選択で、５’末端および／または３’末端において、逆位非塩基性残基を伴う）；および
ｔｒａｃｒ：
ｍＡ＊ｍＡ＊ｍＣ＊ＡＧＣＡＵＡＧＣＡＡＧＵＵＡＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣＵＵＵＵ＊ｍＵ＊ｍＵ＊ｍＵ（配列番号６７）［配列中、ｍは、２’－Ｏ－メチル修飾を伴う塩基を指し示し、＊は、ホスホロチオエート結合を指し示す］（任意選択で、５’末端および／または３’末端において、逆位非塩基性残基を伴う）
を含む、または、これからなる。
【０３０５】
複数の実施形態では、ｇＲＮＡは、ｓｇＲＮＡであり、
ｍＮ＊ｍＮ＊ｍＮ＊ＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＧＵＵＵＵＡＧＡＧＣＵＡＧＡＡＡＵＡＧＣＡＡＧＵＵＡＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣＵ＊ｍＵ＊ｍＵ＊ｍＵ（配列番号６９）［配列中、ｍは、２’－Ｏ－メチル修飾を伴う塩基を指し示し、＊は、ホスホロチオエート結合を指し示し、Ｎは、例えば、本明細書で記載されるターゲティングドメインの残基を指し示す］（任意選択で、５’末端および／または３’末端において、逆位非塩基性残基を伴う）
を含む、または、これからなる。

【０３０６】
複数の実施形態では、ｇＲＮＡは、ｓｇＲＮＡであり、
ｍＮ＊ｍＮ＊ｍＮ＊ＮＮ

しくは７つのウラシル（Ｕ）ヌクレオチドをさらに含む、上記のａ）～ｄ）のうちのいずれか；
ｆ）３’末端部において、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのアデニン（Ａ）ヌクレオチド、例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのアデニン（Ａ）ヌクレオチドをさらに含む、上記のａ）～ｄ）のうちのいずれか；または
ｇ）５’末端部において（例えば、５’末端において、例えば、ターゲティングドメインに対して５’側において）、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのアデニン（Ａ）ヌクレオチド、例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのアデニン（Ａ）ヌクレオチドをさらに含む、上記のａ）～ｆ）のうちのいずれか
を含みうる。
【０３１０】
ある実施形態では、本開示のｓｇＲＮＡは、５’から３’へと：［ターゲティングドメイン］－
ＧＵＵＵＵＡＧＡＧＣＵＡＧＡＡＡＵＡＧＣＡＡＧＵＵＡＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣＵＵＵＵ（配列番号７５）を含む、または、これからなる。
【０３１１】
ある実施形態では、本開示のｓｇＲＮＡは、５’から３’へと：［ターゲティングドメイン］－
ＧＵＵＵＡＡＧＡＧＣＵＡＵＧＣＵＧＧＡＡＡＣＡＧＣＡＵＡＧＣＡＡＧＵＵＵＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣＵＵＵＵ（配列番号７６）を含む、または、これからなる。
【０３１２】
複数の実施形態では、上記のａ）～ｇ）のうちのいずれかを、ターゲティングドメインに対して、すぐ３’側に配置する。
【０３１３】
一部の実施形態では、ｄｇＲＮＡは、
好ましくは、ターゲティングドメインに対して、すぐ３’側に配置されて、５’から３’へと、
ａ）　ＧＵＵＵＵＡＧＡＧＣＵＡ（配列番号５０）；
ｂ）　ＧＵＵＵＡＡＧＡＧＣＵＡ（配列番号５１）；
ｃ）　ＧＵＵＵＵＡＧＡＧＣＵＡＵＧＣＵＧ（配列番号７７）；
ｄ）　ＧＵＵＵＡＡＧＡＧＣＵＡＵＧＣＵＧ（配列番号７８）；
ｅ）　ＧＵＵＵＵＡＧＡＧＣＵＡＵＧＣＵＧＵＵＵＵＧ（配列番号７９）；
ｆ）　ＧＵＵＵＡＡＧＡＧＣＵＡＵＧＣＵＧＵＵＵＵＧ（配列番号８０）；または
ｇ）　ＧＵＵＵＵＡＧＡＧＣＵＡＵＧＣＵ（配列番号８１）：
を含むｃｒＲＮＡと、
５’から３’へと、
ａ）　ＵＡＧＣＡＡＧＵＵＡＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣ（配列番号５３）；
ｂ）　ＵＡＧＣＡＡＧＵＵＵＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣ（配列番号５４）；
ｃ）　ＣＡＧＣＡＵＡＧＣＡＡＧＵＵＡＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣ（配列番号８２）；
ｄ）　ＣＡＧＣＡＵＡＧＣＡＡＧＵＵＵＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣ（配列番号８３）；
ｅ）　ＡＡＣＡＧＣＡＵＡＧＣＡＡＧＵＵＡＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣＵＵＵＵＵＵＵ（配列

番号６５）；
ｆ）　ＡＡＣＡＧＣＡＵＡＧＣＡＡＧＵＵＵＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣＵＵＵＵＵＵＵ（配列番号８４）；
ｇ）　ＧＵＵＵＡＡＧＡＧＣＵＡＵＧＣＵＧＧＡＡＡＣＡＧＣＡＵＡＧＣＡＡＧＵＵＵＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣＵＵＵＵ（配列番号７６）；
ｈ）　ＡＧＣＡＵＡＧＣＡＡＧＵＵＡＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣＵＵＵ（配列番号８５）；
ｉ）　ＧＵＵＧＧＡＡＣＣＡＵＵＣＡＡＡＡＣＡＧＣＡＵＡＧＣＡＡＧＵＵＡＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣＵＵＵ（配列番号８６）；
ｊ）　ＡＡＣＡＧＣＡＵＡＧＣＡＡＧＵＵＡＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣ（配列番号８７）；
ｋ）３’末端部において、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのウラシル（Ｕ）ヌクレオチド、例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのウラシル（Ｕ）ヌクレオチドをさらに含む、上記のａ）～ｊ）のうちのいずれか；
ｌ）３’末端部において、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのアデニン（Ａ）ヌクレオチド、例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのアデニン（Ａ）ヌクレオチドをさらに含む、上記のａ）～ｊ）のうちのいずれか；または
ｍ）５’末端部（例えば、５’末端）において、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのアデニン（Ａ）ヌクレオチド、例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのアデニン（Ａ）ヌクレオチドをさらに含む、上記のａ）～ｌ）のうちのいずれか
を含むｔｒａｃｒと
を含みうる。
【０３１４】
ある実施形態では、例えば、転写のために、Ｕ６プロモーターを使用する場合、上記のｋ）の配列は、３’配列であるＵＵＵＵＵＵを含む。ある実施形態では、例えば、転写のために、ＨＩプロモーターを使用する場合、上記のｋ）の配列は、３’配列であるＵＵＵＵを含む。ある実施形態では、上記のｋ）の配列は、例えば、使用されるｐｏｌ－ＩＩＩプロモーターの終結シグナルに応じて、可変数の３’Ｕを含む。ある実施形態では、Ｔ７プロモーターを使用する場合、上記のｋ）の配列は、ＤＮＡ鋳型に由来する可変３’配列を含む。ある実施形態では、例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ転写を使用して、ＲＮＡ分子を作出する場合、上記のｋ）の配列は、ＤＮＡ鋳型に由来する可変３’配列を含む。ある実施形態では、例えば、ｐｏｌ－ＩＩプロモーターを使用して、転写を駆動する場合、上記のｋ）の配列は、ＤＮＡ鋳型に由来する可変３’配列を含む。
【０３１５】
ある実施形態では、ｃｒＲＮＡは、配列番号７９を含み、ｔｒａｃｒは、ＡＡＣＡＧＣＡＵＡＧＣＡＡＧＵＵＡＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣＵＵＵＵＵＵＵＵ（配列番号６５）を含む、または、これからなる。
【０３１６】
ある実施形態では、ｃｒＲＮＡは、配列番号８０を含み、ｔｒａｃｒは、ＡＡＣＡＧＣＡＵＡＧＣＡＡＧＵＵＵＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣＵＵＵＵＵＵＵＵ（配列番号８４）を含む、または、これからなる。
【０３１７】

ある実施形態では、ｃｒＲＮＡは、ターゲティングドメインと、ターゲティングドメインに対して、３’側に配置され（例えば、ターゲティングドメインに対して、すぐ３’側に配置され）、ＧＵＵＵＵＡＧＡＧＣＵＡＵＧＣＵ（配列番号８１）を含む、または、これらからなる配列とを含み、例えば、これからなり、ｔｒａｃｒは、ＧＵＵＵＡＡＧＡＧＣＵＡＵＧＣＵＧＧＡＡＡＣＡＧＣＡＵＡＧＣＡＡＧＵＵＵＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣＵＵＵＵ（配列番号７６）を含む、または、これからなる。

【０３１８】

ある実施形態では、ｃｒＲＮＡは、ターゲティングドメインと、ターゲティングドメインに対して、３’側に配置され（例えば、ターゲティングドメインに対して、すぐ３’側に配置され）、ＧＵＵＵＵＡＧＡＧＣＵＡＵＧＣＵ（配列番号８１）を含む、または、これらからなる配列とを含み、例えば、これからなり、ｔｒａｃｒは、ＡＧＣＡＵＡＧＣＡＡＧＵＵＡＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣＵＵＵ（配列番号８５）を含む、または、これからなる。

【０３１９】

ある実施形態では、ｃｒＲＮＡは、ターゲティングドメインと、ターゲティングドメインに対して、３’側に配置され（例えば、ターゲティングドメインに対して、すぐ３’側に配置され）、ＧＵＵＵＵＡＧＡＧＣＵＡＵＧＣＵＧＵＵＵＵＧ（配列番号７９）を含む、例えば、これらからなる配列とを含み、または、これからなり、ｔｒａｃｒは、ＧＵＵＧＧＡＡＣＣＡＵＵＣＡＡＡＡＣＡＧＣＡＵＡＧＣＡＡＧＵＵＡＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣＵＵＵ（配列番号８６）を含む、または、これからなる。

【０３２０】

本開示のｇＲＮＡ分子および他の態様に有用なターゲティングドメイン。

下記の表に、本開示のＣＲＩＳＰＲ系、細胞、組成物、および方法における、例えば、ＴＥＴ２の発現および／もしくは機能の低減もしくは消失、ならびに／またはＴＥＴ２、例えば、ＴＥＴ２のイントロンまたはイントロン－エクソン接合部の標的配列における、またはこの近傍における、異種核酸配列（例えば、例えば、本明細書で記載される、ＣＡＲをコードする核酸配列）の挿入における使用のための、ｇＲＮＡ分子のためのターゲティングドメインを提示する。

【０３２１】

【表２－１】

表 1: TET2 のイントロンおよびイントロン-エクソン接合部に対する、gRNA のターゲティングドメイン。「Id」欄において、第 1 の番号は、ここでは、ヒト TET2 を指し示す、標的遺伝子に関し;第 2 の番号は、イントロン番号を指し示し(例えば、「1」は、gRNA が、エクソン 1 とエクソン 2 との間のイントロン内の標的配列をターゲティングすることを指し示し);最後の番号は、gRNA に固有の識別子である。

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_6	+	chr4:105147018-105147038	UUCUCCCCUUCGCUUUUUCU	1000
54790_1_8	-	chr4:105147019-105147039	UCUCCCCUUCGCUUUUUCUC	1001
54790_1_12	+	chr4:105147027-105147047	UCGCUUUUUUCUCGGGCUUCC	1002
54790_1_13	+	chr4:105147028-105147048	CGCUUUUUCUCGGGCUUCCA	1003
54790_1_16	-	chr4:105147033-105147053	UUUCUCGGGCUUCCAGGGAC	1004
54790_1_18	+	chr4:105147034-105147054	UUCUCGGGCUUCCAGGGACU	1005
54790_1_22	-	chr4:105147035-105147055	UCUCGGGCUUCCAGGGACUG	1006
54790_1_30	+	chr4:105147072-105147092	UGUCACCCACAAAUACCAAG	1007
54790_1_32	+	chr4:105147073-105147093	GUCACCCACAAAUACCAAGA	1008
54790_1_36	-	chr4:105147079-105147099	CACAAAUACCAAGAGGGAAG	1009
54790_1_38	+	chr4:105147080-105147100	ACAAAUACCAAGAGGGAAGA	1010
54790_1_40	-	chr4:105147099-105147119	AGGGAAGCUUCACAAAUUAC	1011
54790_1_43	+	chr4:105147115-105147135	UUACUGGAGCCUCUUCAACA	1012
54790_1_59	-	chr4:105147240-105147260	CCUUUGUGCCUCCGACGAGC	1013
54790_1_63	+	chr4:105147248-105147268	CCUCCGACGAGCCGGUUUCC	1014
54790_1_83	+	chr4:105147314-105147334	UUUCUAAAAUAGUUCAGCUU	1015
54790_1_84	-	chr4:105147315-105147335	UUCUAAAAUAGUUCAGCUUU	1016
54790_1_86	+	chr4:105147316-105147336	UCUAAAAUAGUUCAGCUUUG	1017
54790_1_88	-	chr4:105147317-105147337	CUAAAAUAGUUCAGCUUUGG	1018
54790_1_112	+	chr4:105147415-105147435	ACCUCAGAGAGAACACUGAU	1019
54790_1_113	+	chr4:105147416-105147436	CCUCAGAGAGAACACUGAUA	1020
54790_1_116	-	chr4:105147445-105147465	UCGACCCUUUUAUCAGCUGU	1021
54790_1_119	+	chr4:105147446-105147466	CGACCCUUUUAUCAGCUGUA	1022
54790_1_122	+	chr4:105147451-105147471	CUUUUAUCAGCUGUAGGGUC	1023
54790_1_123	-	chr4:105147452-105147472	UUUUAUCAGCUGUAGGGUCU	1024
54790_1_127	+	chr4:105147457-105147477	UCAGCUGUAGGGUCUGGGUC	1025
54790_1_129	+	chr4:105147458-105147478	CAGCUGUAGGGUCUGGGUCU	1026
54790_1_134	+	chr4:105147498-105147518	CUACCUUCUUAUCCCCCUUU	1027
54790_1_136	+	chr4:105147499-105147519	UACCUUCUUAUCCCCCUUUA	1028
54790_1_137	-	chr4:105147500-105147520	ACCUUCUUAUCCCCCUUUAG	1029
54790_1_138	+	chr4:105147501-105147521	CCUUCUUAUCCCCCUUUAGG	1030
54790_1_147	+	chr4:105147524-105147544	CUGUACGAAGUGAAUGUCAC	1031
54790_1_149	+	chr4:105147525-105147545	UGUACGAAGUGAAUGUCACA	1032
54790_1_152	-	chr4:105147530-105147550	GAAGUGAAUGUCACAGGGAG	1033
54790_1_155	-	chr4:105147536-105147556	AAUGUCACAGGGAGUGGAAU	1034
54790_1_158	-	chr4:105147550-105147570	UGGAAUUGGAGUACACUGAG	1035
54790_1_159	-	chr4:105147551-105147571	GGAAUUGGAGUACACUGAGU	1036
54790_1_170	+	chr4:105147588-105147608	AAGUCCGCGCGUUUUGUUAG	1037
54790_1_179	+	chr4:105147604-105147624	UUAGCGGCGCUGAGUGAAAG	1038
54790_1_184	+	chr4:105147622-105147642	AGAGGAAAGAAUAGUUUCUC	1039
54790_1_189	+	chr4:105147658-105147678	ACCAGAACUCACUUUUCUCA	1040
54790_1_194	-	chr4:105147676-105147696	CAAGGUACACAAGUCAGCGC	1041
54790_1_195	+	chr4:105147677-105147697	AAGGUACACAAGUCAGCGCU	1042
54790_1_198	+	chr4:105147695-105147715	CUGGGCUGAGCCUUCCAGCC	1043
54790_1_201	+	chr4:105147696-105147716	UGGGCUGAGCCUUCCAGCCU	1044
54790_1_203	-	chr4:105147697-105147717	GGGCUGAGCCUUCCAGCCUG	1045
54790_1_209	-	chr4:105147720-105147740	AAUGUAUGUAAGAGAAUCUA	1046
54790_1_210	-	chr4:105147737-105147757	UUAUGGACAAAUCUGUGUCC	1047

【０３２２】

【表２－２】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_216	+	chr4:105147769-105147789	UCUCCCGAAUCAGCUUCGUU	1048
54790_1_218	-	chr4:105147777-105147797	AUCAGCUUCGUUUGGUUCCU	1049
54790_1_220	+	chr4:105147788-105147808	UUGGUUCCUUCGGUAAGUGAC	1050
54790_1_225	+	chr4:105147800-105147820	UAAGUGACAGGCAGACACAA	1051
54790_1_226	+	chr4:105147804-105147824	UGACAGGCAGACACAAAGGC	1052
54790_1_227	+	chr4:105147810-105147830	GCAGACACAAAGGCAGGCGC	1053
54790_1_229	-	chr4:105147815-105147835	CACAAAGGCAGGCGCAGGCC	1054
54790_1_231	+	chr4:105147816-105147836	ACAAAGGCAGGCGCAGGCCC	1055
54790_1_233	+	chr4:105147817-105147837	CAAAGGCAGGCGCAGGCCCG	1056
54790_1_236	+	chr4:105147820-105147840	AGGCAGGCGCAGGCCCGGGG	1057
54790_1_239	+	chr4:105147821-105147841	GGCAGGCGCAGGCCCGGGGA	1058
54790_1_240	-	chr4:105147822-105147842	GCAGGCGCAGGCCCGGGGAG	1059
54790_1_241	+	chr4:105147823-105147843	CAGGCGCAGGCCCGGGGAGG	1060
54790_1_243	-	chr4:105147826-105147846	GCGCAGGCCCGGGGAGGGGG	1061
54790_1_246	+	chr4:105147827-105147847	CGCAGGCCCGGGGAGGGGGC	1062
54790_1_248	+	chr4:105147830-105147850	AGGCCCGGGGAGGGGGCGGG	1063
54790_1_251	+	chr4:105147831-105147851	GGCCCGGGGAGGGGGCGGGA	1064
54790_1_252	+	chr4:105147832-105147852	GCCCGGGGAGGGGGCGGGAG	1065
54790_1_253	-	chr4:105147833-105147853	CCCGGGGAGGGGGCGGGAGG	1066
54790_1_256	+	chr4:105147836-105147856	GGGGAGGGGGCGGGAGGGGG	1067
54790_1_257	+	chr4:105147837-105147857	GGGAGGGGGCGGGAGGGGGU	1068
54790_1_260	+	chr4:105147838-105147858	GGAGGGGGCGGGAGGGGGUG	1069
54790_1_263	+	chr4:105147851-105147871	GGGGGUGGGGAGCGCAGCGU	1070
54790_1_264	+	chr4:105147869-105147889	GUUGGAGUUGCAAGACUGCA	1071
54790_1_268	-	chr4:105147874-105147894	AGUUGCAAGACUGCAAGGUC	1072
54790_1_269	+	chr4:105147875-105147895	GUUGCAAGACUGCAAGGUCA	1073
54790_1_270	+	chr4:105147876-105147896	UUGCAAGACUGCAAGGUCAG	1074
54790_1_280	+	chr4:105147955-105147975	GUCCCAUCCAAAUUUCUCUU	1075
54790_1_281	+	chr4:105147968-105147988	UUCUCUUUGGCUUCUCUCUU	1076
54790_1_298	-	chr4:105148092-105148112	AUCUUGCUGAAUCUUUUCAC	1077
54790_1_300	+	chr4:105148093-105148113	UCUUGCUGAAUCUUUUCACU	1078
54790_1_306	+	chr4:105148124-105148144	UCUAGUUUUAUUAAGCUAAU	1079
54790_1_308	+	chr4:105148125-105148145	CUAGUUUUAUUAAGCUAAUA	1080
54790_1_313	+	chr4:105148134-105148154	UUAAGCUAAUAGGGUUUGUA	1081
54790_1_323	-	chr4:105148167-105148187	ACCUAUGACAUAAUGAAGUG	1082
54790_1_325	+	chr4:105148172-105148192	UGACAUAAUGAAGUGUGGCC	1083
54790_1_328	-	chr4:105148184-105148204	GUGUGGCCUGGAUAGACUCC	1084
54790_1_329	+	chr4:105148189-105148209	GCCUGGAUAGACUCCUGGAA	1085
54790_1_332	+	chr4:105148220-105148240	GAAAUAUAAGUGUUAUUUGC	1086
54790_1_340	+	chr4:105148257-105148277	AUAUACUUUUAAUUACAUUG	1087
54790_1_343	+	chr4:105148258-105148278	UAUACUUUUAAUUACAUUGA	1088
54790_1_357	-	chr4:105148300-105148320	AAUGUUUAAGAAUUGAGAAA	1089
54790_1_360	+	chr4:105148315-105148335	AGAAAAGGCUUAUUUUCCAG	1090
54790_1_373	+	chr4:105148368-105148388	AUUUAUAUAUUUACGUGUCU	1091
54790_1_375	+	chr4:105148369-105148389	UUUAUAUAUUUACGUGUCUA	1092
54790_1_380	+	chr4:105148374-105148394	AUAUUUACGUGUCUAGGGAG	1093
54790_1_388	-	chr4:105148434-105148454	GUGCUUUUUCCCCUUCAGUC	1094
54790_1_390	+	chr4:105148435-105148455	UGCUUUUUCCCCUUCAGUCA	1095

【０３２３】

【表２－３】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_398	+	chr4:105148445-105148465	CCUUCAGUCAGGGAUUAUAA	1096
54790_1_399	-	chr4:105148446-105148466	CUUCAGUCAGGGAUUAUAAU	1097
54790_1_406	+	chr4:105148491-105148511	AUCAACAAAUGAUCCAUCAU	1098
54790_1_410	+	chr4:105148511-105148531	AGGAAUAAGAUUGUAUCUUA	1099
54790_1_411	+	chr4:105148512-105148532	GGAAUAAGAUUGUAUCUUAA	1100
54790_1_415	+	chr4:105148519-105148539	GAUUGUAUCUUAAGGGAAGU	1101
54790_1_416	-	chr4:105148520-105148540	AUUGUAUCUUAAGGGAAGUU	1102
54790_1_423	+	chr4:105148542-105148562	GAUUCACAGAGAAAAGACAU	1103
54790_1_424	+	chr4:105148547-105148567	ACAGAGAAAAGACAUUGGUU	1104
54790_1_426	+	chr4:105148552-105148572	GAAAAGACAUUGGUUUGGUU	1105
54790_1_429	+	chr4:105148565-105148585	UUUGGUUUGGUGUGAUACUG	1106
54790_1_430	-	chr4:105148566-105148586	UUGGUUUGGUGUGAUACUGU	1107
54790_1_435	+	chr4:105148579-105148599	AUACUGUGGGUAUUGUUGCC	1108
54790_1_441	-	chr4:105148611-105148631	UCAUUACAUUUGCAUUUUAA	1109
54790_1_450	+	chr4:105148629-105148649	AAUGGAAAGUUGAAAUACUA	1110
54790_1_451	+	chr4:105148630-105148650	AUGGAAAGUUGAAAUACUAA	1111
54790_1_455	+	chr4:105148631-105148651	UGGAAAGUUGAAAUACUAAG	1112
54790_1_464	+	chr4:105148677-105148697	UAUGUGUGCUUAAUAAUGUU	1113
54790_1_482	-	chr4:105148741-105148761	AAAUGUUAAUAAGCAGAGAA	1114
54790_1_487	+	chr4:105148756-105148776	GAGAACGGUUAAUGAAGUGU	1115
54790_1_493	+	chr4:105148791-105148811	AAGUUUAGAAGACAAUUUAU	1116
54790_1_497	+	chr4:105148803-105148823	CAAUUUAUAGGAUUAAAAAA	1117
54790_1_503	+	chr4:105148811-105148831	AGGAUUAAAAAAUGGAUAGA	1118
54790_1_526	+	chr4:105148942-105148962	UUGCUUUAAUCAUUGAUACG	1119
54790_1_528	-	chr4:105148943-105148963	UGCUUUAAUCAUUGAUACGU	1120
54790_1_529	+	chr4:105148944-105148964	GCUUUAAUCAUUGAUACGUG	1121
54790_1_537	+	chr4:105148965-105148985	GGUUCUUUCACAUGAUUACA	1122
54790_1_539	+	chr4:105148966-105148986	GUUCUUUCACAUGAUUACAA	1123
54790_1_547	+	chr4:105148989-105149009	AGAAGCAUUACUCAUCUCUG	1124
54790_1_551	-	chr4:105149000-105149020	UCAUCUCUGUGGAAUAGAAA	1125
54790_1_552	+	chr4:105149008-105149028	GUGGAAUAGAAACGGUUCAU	1126
54790_1_561	+	chr4:105149047-105149067	CUAAAAUUAAAACAAAAAUU	1127
54790_1_564	+	chr4:105149072-105149092	UUUACCAUUAAUGCUGUUCA	1128
54790_1_573	+	chr4:105149094-105149114	GUAAACUAUCGAGAAAACUA	1129
54790_1_587	-	chr4:105149162-105149182	ACAAACUAAUAUUUACUUUU	1130
54790_1_589	+	chr4:105149163-105149183	CAAACUAAUAUUUACUUUUU	1131
54790_1_590	-	chr4:105149164-105149184	AAACUAAUAUUUACUUUUUG	1132
54790_1_597	+	chr4:105149185-105149205	GGACAACUUUUCAAAUGUUG	1133
54790_1_601	+	chr4:105149202-105149222	UUGUGGUAUAUACUGUCUUC	1134
54790_1_609	+	chr4:105149262-105149282	AUAAAUAAGAAUAACUACAU	1135
54790_1_614	+	chr4:105149290-105149310	AAUUUUGAAUACAACUAUGA	1136
54790_1_638	-	chr4:105149401-105149421	AAAGUAUUUCAGUGAUUAUA	1137
54790_1_645	+	chr4:105149438-105149458	UUAGUCACUUUAUCCUUUGU	1138
54790_1_658	+	chr4:105149466-105149486	AGAAAUUAUUUUAAUAAGUA	1139
54790_1_659	+	chr4:105149467-105149487	GAAAUUAUUUUAAUAAGUAU	1140
54790_1_660	+	chr4:105149468-105149488	AAAUUAUUUUAAUAAGUAUG	1141
54790_1_672	-	chr4:105149533-105149553	UAUAUGUGAUCAUACUACCU	1142
54790_1_674	+	chr4:105149553-105149573	AGGUGCUCCAAAAAUUCCAU	1143

【０３２４】

【表２－４】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_676	+	chr4:105149563-105149583	AAAAUUCCAUAGGACUGUCU	1144
54790_1_677	-	chr4:105149564-105149584	AAAUUCCAUAGGACUGUCUU	1145
54790_1_682	+	chr4:105149579-105149599	GUCUUGGGUUAUUGAAUUUU	1146
54790_1_686	+	chr4:105149592-105149612	GAAUUUUAGGAACAUGAUAA	1147
54790_1_721	+	chr4:105149739-105149759	UAUUUGCCAAACUCUUCUUA	1148
54790_1_724	+	chr4:105149750-105149770	CUCUUCUUAAGGCUUUAAUU	1149
54790_1_732	-	chr4:105149780-105149800	UGCCAGUUUAUGCCAGAAGC	1150
54790_1_735	+	chr4:105149783-105149803	CAGUUUAUGCCAGAAGCCGG	1151
54790_1_740	+	chr4:105149802-105149822	GAGGAAUUGAUAUGAUUUUG	1152
54790_1_741	+	chr4:105149808-105149828	UUGAUAUGAUUUUGAGGCAG	1153
54790_1_743	+	chr4:105149815-105149835	GAUUUUGAGGCAGUGGCACA	1154
54790_1_747	-	chr4:105149831-105149851	CACAUGGUCCUACUAGACAU	1155
54790_1_755	+	chr4:105149876-105149896	CAAGUGAAGUGCACCUGCCA	1156
54790_1_762	-	chr4:105149910-105149930	AAGAAUUCCAAAGUCCUUAU	1157
54790_1_763	+	chr4:105149911-105149931	AGAAUUCCAAAGUCCUUAUU	1158
54790_1_764	+	chr4:105149917-105149937	CCAAAGUCCUUAUUGGGCAC	1159
54790_1_767	+	chr4:105149929-105149949	UUGGGCACUGGUCUUGUAUU	1160
54790_1_771	+	chr4:105149942-105149962	UUGUAUUAGGUAACAACAAC	1161
54790_1_796	-	chr4:105150097-105150117	AAGCCCUUCUCUAUGAUUCAU	1162
54790_1_806	+	chr4:105150146-105150166	AUCCUGCCCAAAGUCUGAGU	1163
54790_1_817	+	chr4:105150205-105150225	UAAAAUAUCUUCAAAAGUUA	1164
54790_1_856	+	chr4:105150368-105150388	AUCUAGCAAUUUCAAAUCGC	1165
54790_1_867	+	chr4:105150434-105150454	AAUGUUAUUGUUUCCUACCU	1166
54790_1_872	+	chr4:105150435-105150455	AUGUUAUUGUUUCCUACCUU	1167
54790_1_874	-	chr4:105150441-105150461	UUGUUUCCUACCUUGGGAAC	1168
54790_1_879	+	chr4:105150453-105150473	UUGGGAACAGGCUAAAACUU	1169
54790_1_893	+	chr4:105150529-105150549	CCAUUGCACAGUAGUUCUUA	1170
54790_1_895	+	chr4:105150539-105150559	GUAGUUCUUAAGGAUAGUAA	1171
54790_1_902	+	chr4:105150589-105150609	UCCCAAGCCAACUUUACAAU	1172
54790_1_904	-	chr4:105150603-105150623	UACAAUUGGAGCCUUCACUG	1173
54790_1_907	+	chr4:105150604-105150624	ACAAUUGGAGCCUUCACUGU	1174
54790_1_913	+	chr4:105150630-105150650	GACCAGUUGCCAAGUAGAGC	1175
54790_1_914	+	chr4:105150633-105150653	CAGUUGCCAAGUAGAGCUGG	1176
54790_1_917	+	chr4:105150641-105150661	AAGUAGAGCUGGUGGUUAUC	1177
54790_1_919	-	chr4:105150642-105150662	AGUAGAGCUGGUGGUUAUCU	1178
54790_1_926	+	chr4:105150701-105150721	CCAAAUAUACAGUAUUUACU	1179
54790_1_939	-	chr4:105150768-105150788	GAAUACUGUGACAUUAUUGA	1180
54790_1_941	+	chr4:105150771-105150791	UACUGUGACAUUAUUGAAGG	1181
54790_1_944	+	chr4:105150791-105150811	AGGUUAUGCAGUACAUCUGU	1182
54790_1_945	+	chr4:105150796-105150816	AUGCAGUACAUCUGUUGGUU	1183
54790_1_948	+	chr4:105150807-105150827	CUGUUGGUUUGGUAUAUAGU	1184
54790_1_954	-	chr4:105150815-105150835	UUGGUAUAUAGUAGGAGAGA	1185
54790_1_955	+	chr4:105150816-105150836	UGGUAUAUAGUAGGAGAGAA	1186
54790_1_960	+	chr4:105150823-105150843	UAGUAGGAGAGAAGGGUUCC	1187
54790_1_963	+	chr4:105150826-105150846	UAGGAGAGAAGGGUUCCAGG	1188
54790_1_964	+	chr4:105150827-105150847	AGGAGAGAAGGGUUCCAGGA	1189
54790_1_968	-	chr4:105150832-105150852	AGAAGGGUUCCAGGAGGGAA	1190
54790_1_969	+	chr4:105150833-105150853	GAAGGGUUCCAGGAGGGAAA	1191

【０３２５】

【表２－５】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_971	+	chr4:105150834-105150854	AAGGGUUCCAGGAGGGAAAG	1192
54790_1_994	-	chr4:105150989-105151009	UUCUCAAAAGAAUAGAUAUU	1193
54790_1_1002	+	chr4:105151016-105151036	CCAUUCCAAAUAACAAAUUU	1194
54790_1_1004	+	chr4:105151020-105151040	UCCAAAUAACAAAUUUUGGA	1195
54790_1_1005	+	chr4:105151021-105151041	CCAAAUAACAAAUUUUGGAU	1196
54790_1_1007	+	chr4:105151026-105151046	UAACAAAUUUUGGAUGGGCG	1197
54790_1_1013	-	chr4:105151056-105151076	UGCCUGUAAUCCUAGCACUU	1198
54790_1_1014	+	chr4:105151057-105151077	GCCUGUAAUCCUAGCACUUU	1199
54790_1_1016	+	chr4:105151060-105151080	UGUAAUCCUAGCACUUUGGG	1200
54790_1_1017	+	chr4:105151066-105151086	CCUAGCACUUUGGGAGGCCA	1201
54790_1_1023	+	chr4:105151083-105151103	CCAAGGUGAGAGAUCACUUG	1202
54790_1_1025	-	chr4:105151088-105151108	GUGAGAGAUCACUUGAGGCC	1203
54790_1_1030	+	chr4:105151106-105151126	CCAGGAGUUUGAAACCACCC	1204
54790_1_1031	-	chr4:105151107-105151127	CAGGAGUUUGAAACCACCCU	1205
54790_1_1034	+	chr4:105151120-105151140	CCACCCUGGGCAACACAGUC	1206
54790_1_1037	+	chr4:105151155-105151175	CAAAAAAUUUAAAAAGUUAG	1207
54790_1_1038	+	chr4:105151156-105151176	AAAAAAUUUAAAAAGUUAGU	1208
54790_1_1039	+	chr4:105151157-105151177	AAAAAUUUAAAAAGUUAGUG	1209
54790_1_1040	-	chr4:105151162-105151182	UUUAAAAAGUUAGUGGGGCA	1210
54790_1_1041	+	chr4:105151165-105151185	AAAAAGUUAGUGGGGCAUGG	1211
54790_1_1046	+	chr4:105151193-105151213	UCCUGUAGUCCCAGCUACUC	1212
54790_1_1051	+	chr4:105151206-105151226	GCUACUCAGGAGACUGAGAU	1213
54790_1_1054	+	chr4:105151209-105151229	ACUCAGGAGACUGAGAUAGG	1214
54790_1_1056	+	chr4:105151213-105151233	AGGAGACUGAGAUAGGAGGA	1215
54790_1_1062	-	chr4:105151275-105151295	ACACCACUGCGCUCCAGCCC	1216
54790_1_1066	+	chr4:105151282-105151302	UGCGCUCCAGCCCAGGCAAG	1217
54790_1_1068	+	chr4:105151283-105151303	GCGCUCCAGCCCAGGCAAGA	1218
54790_1_1085	+	chr4:105151426-105151446	AAAAAGAAGAAACAGAUAGU	1219
54790_1_1088	+	chr4:105151429-105151449	AAGAAGAAACAGAUAGUAGG	1220
54790_1_1100	-	chr4:105151548-105151568	GUUUUAAGAAUUCAGAACUC	1221
54790_1_1102	+	chr4:105151553-105151573	AAGAAUUCAGAACUCAGGCC	1222
54790_1_1105	+	chr4:105151558-105151578	UUCAGAACUCAGGCCAGGUG	1223
54790_1_1106	+	chr4:105151561-105151581	AGAACUCAGGCCAGGUGUGG	1224
54790_1_1110	+	chr4:105151571-105151591	CCAGGUGUGGUGGCUCAUUC	1225
54790_1_1112	-	chr4:105151572-105151592	CAGGUGUGGUGGCUCAUUCU	1226
54790_1_1114	+	chr4:105151575-105151595	GUGUGGUGGCUCAUUCUGGG	1227
54790_1_1116	-	chr4:105151576-105151596	UGUGGUGGCUCAUUCUGGGA	1228
54790_1_1119	+	chr4:105151577-105151597	GUGGUGGCUCAUUCUGGGAG	1229
54790_1_1120	+	chr4:105151581-105151601	UGGCUCAUUCUGGGAGGGGA	1230
54790_1_1123	+	chr4:105151585-105151605	UCAUUCUGGGAGGGGAAGGC	1231
54790_1_1125	+	chr4:105151588-105151608	UUCUGGGAGGGGAAGGCAGG	1232
54790_1_1128	-	chr4:105151599-105151619	GAAGGCAGGAGGAUCACUUG	1233
54790_1_1132	+	chr4:105151622-105151642	CCAGAAGUUCUAGACCAGCC	1234
54790_1_1133	+	chr4:105151623-105151643	CAGAAGUUCUAGACCAGCCU	1235
54790_1_1152	+	chr4:105151771-105151791	GAGAAUUAAAGUAAGAGACG	1236
54790_1_1153	+	chr4:105151775-105151795	AUUAAAGUAAGAGACGAGGC	1237
54790_1_1155	-	chr4:105151781-105151801	GUAAGAGACGAGGCCGGUUG	1238
54790_1_1156	+	chr4:105151784-105151804	AGAGACGAGGCCGGUUGUGG	1239

【０３２６】

【表２－６】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_1160	+	chr4:105151811-105151831	UGCCUGUAAUCCCAGCACUU	1240
54790_1_1161	-	chr4:105151812-105151832	GCCUGUAAUCCCAGCACUUU	1241
54790_1_1162	+	chr4:105151821-105151841	CCCAGCACUUUGGGACGACA	1242
54790_1_1163	+	chr4:105151825-105151845	GCACUUUGGGACGACAAGGC	1243
54790_1_1165	+	chr4:105151828-105151848	CUUUGGGACGACAAGGCAGG	1244
54790_1_1169	+	chr4:105151839-105151859	CAAGGCAGGUGGAUGACCUG	1245
54790_1_1171	-	chr4:105151844-105151864	CAGGUGGAUGACCUGAGGUC	1246
54790_1_1174	+	chr4:105151862-105151882	UCAGGAGUUUGAGACCAGCC	1247
54790_1_1175	+	chr4:105151871-105151891	UGAGACCAGCCUGGCCAACA	1248
54790_1_1180	+	chr4:105151910-105151930	CUAAAAAUACAAAAAUUAGC	1249
54790_1_1181	+	chr4:105151911-105151931	UAAAAAUACAAAAAUUAGCC	1250
54790_1_1182	-	chr4:105151916-105151936	AUACAAAAAUUAGCCGGGCA	1251
54790_1_1183	+	chr4:105151919-105151939	CAAAAAUUAGCCGGGCAUGG	1252
54790_1_1187	-	chr4:105151947-105151967	ACCAGUAAUCCCAGCUACUC	1253
54790_1_1188	+	chr4:105151950-105151970	AGUAAUCCCAGCUACUCAGG	1254
54790_1_1190	+	chr4:105151956-105151976	CCCAGCUACUCAGGAGGCUG	1255
54790_1_1196	+	chr4:105151978-105151998	GCCCGAGAAUCACUUGAGCC	1256
54790_1_1197	+	chr4:105151979-105151999	CCCGAGAAUCACUUGAGCCU	1257
54790_1_1198	-	chr4:105151984-105152004	GAAUCACUUGAGCCUGGGCA	1258
54790_1_1199	+	chr4:105151987-105152007	UCACUUGAGCCUGGGCAUGG	1259
54790_1_1203	+	chr4:105152014-105152034	UACCUAUAAUCCCAGCACUU	1260
54790_1_1204	+	chr4:105152015-105152035	ACCUAUAAUCCCAGCACUUU	1261
54790_1_1206	+	chr4:105152018-105152038	UAUAAUCCCAGCACUUUGGG	1262
54790_1_1208	+	chr4:105152024-105152044	CCCAGCACUUUGGGAGGCCG	1263
54790_1_1209	-	chr4:105152028-105152048	GCACUUUGGGAGGCCGAGGC	1264
54790_1_1211	+	chr4:105152031-105152051	CUUUGGGAGGCCGAGGCAGG	1265
54790_1_1215	+	chr4:105152047-105152067	CAGGUGGAUCACCUGACGUC	1266
54790_1_1218	+	chr4:105152065-105152085	UCAGGAAUUCGAGACCAGUC	1267
54790_1_1219	+	chr4:105152074-105152094	CGAGACCAGUCUGGCCAACA	1268
54790_1_1223	-	chr4:105152112-105152132	ACUAAACAUACAAAAUUAGC	1269
54790_1_1224	+	chr4:105152113-105152133	CUAAACAUACAAAAUUAGCU	1270
54790_1_1225	+	chr4:105152118-105152138	CAUACAAAAUUAGCUGGGUG	1271
54790_1_1226	+	chr4:105152121-105152141	ACAAAAUUAGCUGGGUGUGG	1272
54790_1_1229	+	chr4:105152149-105152169	GCCUGUAGUCUCAGCUAUUC	1273
54790_1_1231	-	chr4:105152152-105152172	UGUAGUCUCAGCUAUUCUGG	1274
54790_1_1234	+	chr4:105152162-105152182	GCUAUUCUGGAGGCUGAUAC	1275
54790_1_1241	-	chr4:105152184-105152204	GAGAAUUGCUUGAACCCUCC	1276
54790_1_1243	+	chr4:105152185-105152205	AGAAUUGCUUGAACCCUCCC	1277
54790_1_1244	+	chr4:105152188-105152208	AUUGCUUGAACCCUCCCGGG	1278
54790_1_1247	+	chr4:105152194-105152214	UGAACCCUCCCGGGAGGCAG	1279
54790_1_1249	+	chr4:105152200-105152220	CUCCCGGGAGGCAGAGGCUG	1280
54790_1_1252	-	chr4:105152213-105152233	GAGGCUGCGGUGAGCCGAGA	1281
54790_1_1254	+	chr4:105152234-105152254	GGCUCUGCUGCACUCCAGCC	1282
54790_1_1255	+	chr4:105152235-105152255	GCUCUGCUGCACUCCAGCCU	1283
54790_1_1257	+	chr4:105152240-105152260	GCUGCACUCCAGCCUGGGCG	1284
54790_1_1263	+	chr4:105152287-105152307	GAAAAAUAAUAACAACAAAC	1285
54790_1_1267	-	chr4:105152302-105152322	UAAAUAGGAGAUGAACAAAC	1286
54790_1_1269	+	chr4:105152303-105152323	AAAUAGGAGAUGAACAAACC	1287

【０３２７】

【表２－７】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_1272	+	chr4:105152321-105152341	UUGGGAUAAAGUGUCUUUGA	1288
54790_1_1275	-	chr4:105152331-105152351	GUGUUUUUGAAGGACAGUCU	1289
54790_1_1281	+	chr4:105152347-105152367	GUCUAGGAUAUAAAAUGAAC	1290
54790_1_1290	+	chr4:105152408-105152428	UACAUUUCUUUUUUGUCUAU	1291
54790_1_1293	+	chr4:105152412-105152432	UUUCUUUUUUGUCUAUUGGA	1292
54790_1_1296	+	chr4:105152416-105152436	UUUUUUGUCUAUUGGAAGGU	1293
54790_1_1310	-	chr4:105152484-105152504	ACCUCUCAGUCAAUAUUUAA	1294
54790_1_1339	+	chr4:105152599-105152619	UUUUUUUUUUUUUUUUUGAGA	1295
54790_1_1356	+	chr4:105152620-105152640	GGUAUCUUGCUCUGUCACCU	1296
54790_1_1359	+	chr4:105152624-105152644	UCUUGCUCUGUCACCUAGGC	1297
54790_1_1361	+	chr4:105152634-105152654	UCACCUAGGCUGGAGUGCAG	1298
54790_1_1362	-	chr4:105152645-105152665	GGAGUGCAGUGGUGUGAUCU	1299
54790_1_1363	+	chr4:105152670-105152690	CACUGCAACCUCUGCCUUCC	1300
54790_1_1369	-	chr4:105152708-105152728	UUCUCAGCCCCCAGAGUAGC	1301
54790_1_1371	+	chr4:105152709-105152729	UCUCAGCCCCCAGAGUAGCU	1302
54790_1_1375	+	chr4:105152715-105152735	CCCCCAGAGUAGCUGGGACU	1303
54790_1_1377	+	chr4:105152736-105152756	GGAGCGUGCCCCACCACACC	1304
54790_1_1380	+	chr4:105152765-105152785	UUUCUAUUUUUAUUAGAGAC	1305
54790_1_1381	-	chr4:105152766-105152786	UUCUAUUUUUAUUAGAGACA	1306
54790_1_1390	+	chr4:105152780-105152800	GAGACAGGGUUUCACCAUGU	1307
54790_1_1392	+	chr4:105152785-105152805	AGGGUUUCACCAUGUUGGCC	1308
54790_1_1396	+	chr4:105152803-105152823	CCAGGCUGAUCUCGUACUCC	1309
54790_1_1397	+	chr4:105152810-105152830	GAUCUCGUACUCCUGGUCUC	1310
54790_1_1399	+	chr4:105152826-105152846	UCUCAGGUGAUCUGCCUGCC	1311
54790_1_1400	-	chr4:105152827-105152847	CUCAGGUGAUCUGCCUGCCC	1312
54790_1_1402	+	chr4:105152843-105152863	GCCCGGGUCUCCCAAAGUGC	1313
54790_1_1404	+	chr4:105152844-105152864	CCCGGGUCUCCCAAAGUGCU	1314
54790_1_1405	+	chr4:105152852-105152872	UCCCAAAGUGCUGGGAUUAC	1315
54790_1_1407	+	chr4:105152871-105152891	CAGGCAUGAGCCACUGCACC	1316
54790_1_1415	-	chr4:105152920-105152940	AAAAAUAGUGUUAAGUGUCU	1317
54790_1_1416	+	chr4:105152926-105152946	AGUGUUAAGUGUCUUGGUGA	1318
54790_1_1418	+	chr4:105152935-105152955	UGUCUUGGUGAUGGUGAUGA	1319
54790_1_1421	+	chr4:105152939-105152959	UUGGUGAUGGUGAUGAUGGU	1320
54790_1_1423	+	chr4:105152947-105152967	GGUGAUGAUGGUAGGAGUAA	1321
54790_1_1424	-	chr4:105152977-105152997	UCCUUACAUUUAAUUUCUAC	1322
54790_1_1428	+	chr4:105152983-105153003	CAUUUAAUUUCUACAGGCUA	1323
54790_1_1436	-	chr4:105153029-105153049	AUUUUAAGCACAAAAGUGAA	1324
54790_1_1442	+	chr4:105153049-105153069	UGGUUUUUAGUAAACUUAUA	1325
54790_1_1443	+	chr4:105153050-105153070	GGUUUUUAGUAAACUUAUAU	1326
54790_1_1469	+	chr4:105153160-105153180	ACUUGCUCAAUUUCCCCCAG	1327
54790_1_1475	+	chr4:105153247-105153267	CCAUGAUACUGACAUUGAUG	1328
54790_1_1526	-	chr4:105153484-105153504	AAGUCCUUUUUUUGAUAGAA	1329
54790_1_1546	+	chr4:105153567-105153587	CUCAUCACAACCCUAGAGAU	1330
54790_1_1553	+	chr4:105153597-105153617	CUUAUCCCUAUUUAUGAGUG	1331
54790_1_1560	+	chr4:105153616-105153636	GAGGAAACUGAAGCCCAGUG	1332
54790_1_1563	+	chr4:105153654-105153674	AAGUUCAUACAGCCUAUACA	1333
54790_1_1565	-	chr4:105153660-105153680	AUACAGCCUAUACAUGGCUU	1334
54790_1_1581	+	chr4:105153766-105153786	AGCUGUAAAAGUGUAUAAUG	1335

【０３２８】

【表２－８】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_1587	+	chr4:105153791-105153811	UAUGUAGAGAAAGUCAUAAA	1336
54790_1_1594	-	chr4:105153864-105153884	CAUUACAGCAUUAUUAAUAA	1337
54790_1_1599	+	chr4:105153874-105153894	UUAUUAAUAAUGGUAAAAAA	1338
54790_1_1604	+	chr4:105153922-105153942	AUGAGUGAAUAAACAAAUUG	1339
54790_1_1609	+	chr4:105153961-105153981	AAUAUUAUUAAGUAGUAUAA	1340
54790_1_1611	+	chr4:105153966-105153986	UAUUAAGUAGUAUAAAGGAA	1341
54790_1_1614	-	chr4:105153992-105154012	AUUGAUAAAUGCUGUCACAU	1342
54790_1_1620	+	chr4:105154005-105154025	GUCACAUAGGUGAAUCUGAG	1343
54790_1_1623	+	chr4:105154016-105154036	GAAUCUGAGAGGCACAAGAA	1344
54790_1_1628	+	chr4:105154060-105154080	UUUUAAGUAACGUCCAGAAU	1345
54790_1_1633	+	chr4:105154071-105154091	GUCCAGAAUAGGCAAAUCUA	1346
54790_1_1637	-	chr4:105154085-105154105	AAUCUAAGGAGACAGAAAGU	1347
54790_1_1639	+	chr4:105154100-105154120	AAAGUUGGCUAGUUAUUACU	1348
54790_1_1641	-	chr4:105154101-105154121	AAGUUGGCUAGUUAUUACUA	1349
54790_1_1642	+	chr4:105154102-105154122	AGUUGGCUAGUUAUUACUAG	1350
54790_1_1646	+	chr4:105154107-105154127	GCUAGUUAUUACUAGGGGCU	1351
54790_1_1647	+	chr4:105154108-105154128	CUAGUUAUUACUAGGGGCUA	1352
54790_1_1650	+	chr4:105154112-105154132	UUAUUACUAGGGGCUAGGGA	1353
54790_1_1651	-	chr4:105154113-105154133	UAUUACUAGGGGCUAGGGAU	1354
54790_1_1655	+	chr4:105154116-105154136	UACUAGGGGCUAGGGAUGGG	1355
54790_1_1657	+	chr4:105154117-105154137	ACUAGGGGCUAGGGAUGGGA	1356
54790_1_1660	+	chr4:105154120-105154140	AGGGGCUAGGGAUGGGAGGG	1357
54790_1_1662	+	chr4:105154151-105154171	AAUAAGUAUGAGAUUUCUUU	1358
54790_1_1678	+	chr4:105154240-105154260	ACUGAAUUAUAUGCUUUAAA	1359
54790_1_1694	-	chr4:105154312-105154332	AUGAAUGUAGUUGAGUUAUU	1360
54790_1_1711	+	chr4:105154362-105154382	AUCUCAUGCAAAAGAAAUGC	1361
54790_1_1713	+	chr4:105154372-105154392	AAAGAAAUGCAGGAACUAUU	1362
54790_1_1716	+	chr4:105154383-105154403	GGAACUAUUUGGAUUGAAUG	1363
54790_1_1721	+	chr4:105154402-105154422	GAGGCUAAGCAUAUCUUUCU	1364
54790_1_1723	-	chr4:105154409-105154429	AGCAUAUCUUUCUAGGAAGA	1365
54790_1_1726	+	chr4:105154417-105154437	UUUCUAGGAAGAUGGCAUCA	1366
54790_1_1729	+	chr4:105154442-105154462	UUUUAUUAUGCCUGUAAUCC	1367
54790_1_1734	+	chr4:105154450-105154470	UGCCUGUAAUCCCUGGCACUU	1368
54790_1_1738	+	chr4:105154451-105154471	GCCUGUAAUCCCUGGCACUUU	1369
54790_1_1739	-	chr4:105154454-105154474	UGUAAUCCCUGGCACUUUGGG	1370
54790_1_1740	+	chr4:105154460-105154480	CCUGGCACUUUGGGAGGCCA	1371
54790_1_1743	-	chr4:105154463-105154483	GGCACUUUGGGAGGCCAAGG	1372
54790_1_1744	+	chr4:105154464-105154484	GCACUUUGGGAGGCCAAGGC	1373
54790_1_1751	+	chr4:105154490-105154510	CCAGAAGUUUGAGAUUAGUC	1374
54790_1_1752	+	chr4:105154491-105154511	CAGAAGUUUGAGAUUAGUCU	1375
54790_1_1759	+	chr4:105154516-105154536	ACAUCCUCUUAUAGAUGAGA	1376
54790_1_1761	-	chr4:105154539-105154559	AUACUUAAUCACUCAAAAGU	1377
54790_1_1770	+	chr4:105154581-105154601	AAUAGCCUUUAGAGCUCAUA	1378
54790_1_1773	+	chr4:105154582-105154602	AUAGCCUUUAGAGCUCAUAU	1379
54790_1_1776	+	chr4:105154605-105154625	AAGAUUCAAUAGAUAGUGAU	1380
54790_1_1778	+	chr4:105154618-105154638	UAGUGAUAGGUUAUAUGACU	1381
54790_1_1781	-	chr4:105154626-105154646	GGUUAUAUGACUUGGUAAAG	1382
54790_1_1782	+	chr4:105154627-105154647	GUUAUAUGACUUGGUAAAGA	1383

【０３２９】

【表２－９】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_1785	+	chr4:105154640-105154660	GUAAAGAGGGCUUAAUGUAU	1384
54790_1_1793	-	chr4:105154690-105154710	GUUACCUAGCCAUCAGUUC	1385
54790_1_1801	+	chr4:105154714-105154734	GAUGUAACCCAAGUGUUAAA	1386
54790_1_1803	+	chr4:105154725-105154745	AGUGUUAAAAGGAAUGUGAC	1387
54790_1_1804	+	chr4:105154726-105154746	GUGUUAAAAGGAAUGUGACU	1388
54790_1_1805	+	chr4:105154731-105154751	AAAAGGAAUGUGACUGGGUG	1389
54790_1_1807	-	chr4:105154734-105154754	AGGAAUGUGACUGGGUGCGG	1390
54790_1_1809	+	chr4:105154765-105154785	UGUAAUCCCAGCACUUUGCG	1391
54790_1_1811	+	chr4:105154768-105154788	AAUCCCAGCACUUUGCGAGG	1392
54790_1_1814	+	chr4:105154774-105154794	AGCACUUUGCGAGGCGGAAG	1393
54790_1_1815	+	chr4:105154775-105154795	GCACUUUGCGAGGCGGAAGU	1394
54790_1_1817	-	chr4:105154778-105154798	CUUUGCGAGGCGGAAGUGGG	1395
54790_1_1818	+	chr4:105154779-105154799	UUUGCGAGGCGGAAGUGGGU	1396
54790_1_1824	-	chr4:105154794-105154814	UGGGUGGGUCUCUUGAGCUC	1397
54790_1_1827	+	chr4:105154800-105154820	GGUCUCUUGAGCUCAGGAGU	1398
54790_1_1830	+	chr4:105154812-105154832	UCAGGAGUUGGAGACAAGCC	1399
54790_1_1831	+	chr4:105154813-105154833	CAGGAGUUGGAGACAAGCCU	1400
54790_1_1832	+	chr4:105154821-105154841	GGAGACAAGCCUGGGCAACA	1401
54790_1_1835	-	chr4:105154860-105154880	CAAAAAAUGCACAAAUUAGC	1402
54790_1_1836	+	chr4:105154861-105154881	AAAAAAUGCACAAAUUAGCU	1403
54790_1_1837	+	chr4:105154866-105154886	AUGCACAAAUUAGCUGGGUG	1404
54790_1_1838	+	chr4:105154869-105154889	CACAAAUUAGCUGGGUGUGG	1405
54790_1_1840	+	chr4:105154889-105154909	UGGCACAUCCCUGUAGUUCC	1406
54790_1_1842	+	chr4:105154898-105154918	CCUGUAGUUCCAGGUACUUG	1407
54790_1_1844	-	chr4:105154899-105154919	CUGUAGUUCCAGGUACUUGU	1408
54790_1_1845	+	chr4:105154900-105154920	UGUAGUUCCAGGUACUUGUG	1409
54790_1_1847	+	chr4:105154906-105154926	UCCAGGUACUUGUGGGGCUG	1410
54790_1_1850	+	chr4:105154909-105154929	AGGUACUUGUGGGGCUGAGG	1411
54790_1_1853	+	chr4:105154910-105154930	GGUACUUGUGGGGCUGAGGC	1412
54790_1_1855	-	chr4:105154913-105154933	ACUUGUGGGGCUGAGGCGGG	1413
54790_1_1856	+	chr4:105154917-105154937	GUGGGGCUGAGGCGGGAGGA	1414
54790_1_1861	+	chr4:105154928-105154948	GCGGGAGGAUGGCUCGAGCC	1415
54790_1_1862	+	chr4:105154929-105154949	CGGGAGGAUGGCUCGAGCCU	1416
54790_1_1865	+	chr4:105154938-105154958	GGCUCGAGCCUGGGAAGUUG	1417
54790_1_1867	-	chr4:105154957-105154977	GAGGCUGCAGUGAGCCAUGU	1418
54790_1_1870	+	chr4:105154978-105154998	GGUGCCCCCACACUUCAGCC	1419
54790_1_1871	-	chr4:105154979-105154999	GUGCCCCCACACUUCAGCCU	1420
54790_1_1887	+	chr4:105155091-105155111	UAAUAACAAAUUACUAGAUU	1421
54790_1_1889	+	chr4:105155092-105155112	AAUAACAAAUUACUAGAUUU	1422
54790_1_1890	+	chr4:105155093-105155113	AUAACAAAUUACUAGAUUUG	1423
54790_1_1892	+	chr4:105155094-105155114	UAACAAAUUACUAGAUUUGG	1424
54790_1_1893	-	chr4:105155095-105155115	AACAAAUUACUAGAUUUGGG	1425
54790_1_1902	+	chr4:105155128-105155148	CUUAUCUAUGUGAAAACAGA	1426
54790_1_1903	+	chr4:105155129-105155149	UUAUCUAUGUGAAAACAGAA	1427
54790_1_1906	+	chr4:105155138-105155158	UGAAAACAGAAGGGCAAUGC	1428
54790_1_1907	+	chr4:105155139-105155159	GAAAACAGAAGGGCAAUGCA	1429
54790_1_1927	-	chr4:105155237-105155257	AAAAUGACAAAGUAUCUCAU	1430
54790_1_1928	+	chr4:105155238-105155258	AAAUGACAAAGUAUCUCAUA	1431

【０３３０】

【表２－１０】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_1932	+	chr4:105155278-105155298	UUUCCUGUUAACUGAUACUG	1432
54790_1_1938	-	chr4:105155301-105155321	CAUGUCGAAGAUGUAAAAUA	1433
54790_1_1943	+	chr4:105155310-105155330	GAUGUAAAAUAAGGUCGAAA	1434
54790_1_1948	+	chr4:105155343-105155363	GCAGCAGUCUUCAUAAUGCC	1435
54790_1_1955	+	chr4:105155360-105155380	GCCAGGACAAAGUGAGAAAC	1436
54790_1_1956	+	chr4:105155361-105155381	CCAGGACAAAGUGAGAAACA	1437
54790_1_1959	-	chr4:105155376-105155396	AAACAGGGUCAGAAUGAUGA	1438
54790_1_1960	+	chr4:105155399-105155419	CUCUCCAUCUUUGCUACACA	1439
54790_1_1966	+	chr4:105155448-105155468	AACUUCUACAAACCACUUAC	1440
54790_1_1972	+	chr4:105155485-105155505	AUUUUUAACACUAGUCCCUA	1441
54790_1_1978	+	chr4:105155506-105155526	GGAACUAUGACUUGUAGUUU	1442
54790_1_1980	-	chr4:105155515-105155535	ACUUGUAGUUUUGGACACAC	1443
54790_1_1981	+	chr4:105155516-105155536	CUUGUAGUUUUGGACACACA	1444
54790_1_1989	-	chr4:105155528-105155548	GACACACAGGGUGAAUUACU	1445
54790_1_1990	+	chr4:105155529-105155549	ACACACAGGGUGAAUUACUU	1446
54790_1_1991	+	chr4:105155530-105155550	CACACAGGGUGAAUUACUUG	1447
54790_1_2011	+	chr4:105155628-105155648	UUUUAUUCUCAUGAGAAUGC	1448
54790_1_2012	+	chr4:105155629-105155649	UUUAUUCUCAUGAGAAUGCU	1449
54790_1_2018	-	chr4:105155639-105155659	UGAGAAUGCUGGGUUGCAGC	1450
54790_1_2020	+	chr4:105155643-105155663	AAUGCUGGGUUGCAGCCGGU	1451
54790_1_2024	+	chr4:105155657-105155677	GCCGGUUGGAUCCCAUACCU	1452
54790_1_2025	+	chr4:105155658-105155678	CCGGUUGGAUCCCAUACCUU	1453
54790_1_2028	+	chr4:105155676-105155696	UUGGGACCAUGACUGAUAAC	1454
54790_1_2033	+	chr4:105155681-105155701	ACCAUGACUGAUAACUGGAG	1455
54790_1_2038	-	chr4:105155700-105155720	GUGGAGAAAAUUCACUGAUC	1456
54790_1_2039	+	chr4:105155705-105155725	GAAAAUUCACUGAUCUGGAA	1457
54790_1_2043	+	chr4:105155717-105155737	AUCUGGAAAGGUUGAGCUUU	1458
54790_1_2044	+	chr4:105155718-105155738	UCUGGAAAGGUUGAGCUUUA	1459
54790_1_2047	+	chr4:105155737-105155757	AGGGUUCAGAGACUUAUUUA	1460
54790_1_2055	-	chr4:105155763-105155783	ACAUGUGAUUGUACCCAAUA	1461
54790_1_2058	+	chr4:105155774-105155794	UACCCAAUAAGGAAGUAUAU	1462
54790_1_2077	+	chr4:105155861-105155881	UGAUCAUAGCAUCUACUUGU	1463
54790_1_2086	+	chr4:105155923-105155943	UGUUAGACCCAUUAAGAAGU	1464
54790_1_2088	+	chr4:105155934-105155954	UUAAGAAGUUGGUGUAGUGA	1465
54790_1_2092	-	chr4:105155940-105155960	AGUUGGUGUAGUGAUGGUUA	1466
54790_1_2097	+	chr4:105155963-105155983	AAAGCAGUAAGAUAGAAUUU	1467
54790_1_2100	-	chr4:105155981-105156001	UUAGGUUCUGUUCUCCUUAC	1468
54790_1_2138	+	chr4:105156175-105156195	UAAAUCUGUUCUCGCAUAUU	1469
54790_1_2158	+	chr4:105156235-105156255	UUAUAAGUAAUUUAUACAGA	1470
54790_1_2168	+	chr4:105156263-105156283	CAUAUUCAAAAGAAGAAAAA	1471
54790_1_2169	+	chr4:105156264-105156284	AUAUUCAAAAGAAGAAAAAU	1472
54790_1_2178	-	chr4:105156301-105156321	UGAUGUACUACUCUCUUCAA	1473
54790_1_2180	+	chr4:105156302-105156322	GAUGUACUACUCUCUUCAAA	1474
54790_1_2181	+	chr4:105156319-105156339	AAAGGGAAUUGCCUAUGUUC	1475
54790_1_2186	+	chr4:105156333-105156353	AUGUUCAGGCAUAGAAAUGC	1476
54790_1_2188	+	chr4:105156349-105156369	AUGCAGGCAGUCUGACAUUU	1477
54790_1_2207	-	chr4:105156424-105156444	AUUUGUCACAGUUUGUUCUG	1478
54790_1_2208	+	chr4:105156425-105156445	UUUGUCACAGUUUGUUCUGU	1479

【０３３１】

【表２－１１】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_2210	+	chr4:105156428-105156448	GUCACAGUUUGUCCUGUGGG	1480
54790_1_2213	+	chr4:105156429-105156449	UCACAGUUUGUCCUGUGGGU	1481
54790_1_2216	+	chr4:105156441-105156461	CUGUGGGUGGGUAAAAGUAA	1482
54790_1_2231	+	chr4:105156546-105156566	UAAAUCUAGCUUCUAUGUCC	1483
54790_1_2239	+	chr4:105156585-105156605	ACAUUCACCCAUCUCUCAAA	1484
54790_1_2240	+	chr4:105156586-105156606	CAUUCACCCAUCUCUCAAAU	1485
54790_1_2249	+	chr4:105156649-105156669	AAAAGUAAAAAAGCUUCAAU	1486
54790_1_2251	+	chr4:105156650-105156670	AAAGUAAAAAAGCUUCAAUA	1487
54790_1_2254	+	chr4:105156678-105156698	GAAAGCCAGAUAACAUAGCA	1488
54790_1_2262	+	chr4:105156726-105156746	CUUACCUGUCUGCACUAAGA	1489
54790_1_2265	+	chr4:105156727-105156747	UUACCUGUCUGCACUAAGAA	1490
54790_1_2278	+	chr4:105156840-105156860	CUAUCCAUAACAUACUGUCC	1491
54790_1_2310	+	chr4:105156941-105156961	AGAAUUUUUAUAUUUGCCAU	1492
54790_1_2323	+	chr4:105156995-105157015	UUCAUUAUAUUUGCAUUAAA	1493
54790_1_2373	+	chr4:105157234-105157254	GAAAAGAAGAAUACCAUAAA	1494
54790_1_2374	+	chr4:105157235-105157255	AAAAGAAGAAUACCAUAAAU	1495
54790_1_2378	+	chr4:105157254-105157274	UGGGUACCUUUCAAAAAUGA	1496
54790_1_2394	+	chr4:105157346-105157366	ACAAACAGAUACAUUUUAGC	1497
54790_1_2411	+	chr4:105157411-105157431	UUCCAAUCUAGCCACUGAAA	1498
54790_1_2422	+	chr4:105157463-105157483	CAUAAGUUGAAUUUAAAACA	1499
54790_1_2435	+	chr4:105157506-105157526	UGUCUGCCACAUUACGCUUG	1500
54790_1_2437	+	chr4:105157517-105157537	UUACGCUUGUGGAAAAACAC	1501
54790_1_2442	+	chr4:105157551-105157571	GCUAAUAGACAUUUUGCUGU	1502
54790_1_2446	+	chr4:105157567-105157587	CUGUUGGCUCACCUUAUUAA	1503
54790_1_2457	+	chr4:105157621-105157641	GCAAACUUGAAAAAGACGUU	1504
54790_1_2461	+	chr4:105157634-105157654	AGACGUUUGGUUACUAACUG	1505
54790_1_2463	+	chr4:105157635-105157655	GACGUUUGGUUACUAACUGU	1506
54790_1_2471	+	chr4:105157675-105157695	UAUUUUUAUUUUUUUAUUUUU	1507
54790_1_2489	+	chr4:105157699-105157719	AGAGUCUCACUCUCUUGCCC	1508
54790_1_2492	+	chr4:105157703-105157723	UCUCACUCUCUUGCCCAGGC	1509
54790_1_2493	+	chr4:105157713-105157733	UUGCCCAGGCUGGAGUGCAG	1510
54790_1_2495	+	chr4:105157724-105157744	GGAGUGCAGUGGCAUGAUCU	1511
54790_1_2498	+	chr4:105157748-105157768	UCACUGCAGCCUCCUCCUUC	1512
54790_1_2499	+	chr4:105157749-105157769	CACUGCAGCCUCCUCCUUCU	1513
54790_1_2505	+	chr4:105157788-105157808	GUCUCAGCCUCCCGAGUAGC	1514
54790_1_2507	+	chr4:105157789-105157809	UCUCAGCCUCCCGAGUAGCU	1515
54790_1_2508	+	chr4:105157797-105157817	UCCCGAGUAGCUGGGAUUAU	1516
54790_1_2510	+	chr4:105157816-105157836	UAGGCACCAGCCACCAUGCC	1517
54790_1_2521	+	chr4:105157860-105157880	GAAACAGCGUUUCGCCAUGU	1518
54790_1_2522	+	chr4:105157865-105157885	AGCGUUUCGCCAUGUAGGCU	1519
54790_1_2523	+	chr4:105157869-105157889	UUUCGCCAUGUAGGCUAGGC	1520
54790_1_2529	+	chr4:105157923-105157943	CCUUCUGCUUCCUAAAGUGC	1521
54790_1_2530	+	chr4:105157924-105157944	CUUCUGCUUCCUAAAGUGCU	1522
54790_1_2532	+	chr4:105157932-105157952	UCCUAAAGUGCUGGGAUUAC	1523
54790_1_2535	+	chr4:105157945-105157965	GGAUUACAGGCAUGAGCCAU	1524
54790_1_2536	+	chr4:105157950-105157970	ACAGGCAUGAGCCAUCGGCC	1525
54790_1_2547	+	chr4:105158014-105158034	UUAUUUACUGUUAAAAAAUG	1526
54790_1_2553	+	chr4:105158040-105158060	UUAUUUCAAAUAAGAUUUUA	1527

【０３３２】

【表２－１２】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_2574	+	chr4:105158110-105158130	ACCAACAUUUUUCAAGAGCA	1528
54790_1_2578	+	chr4:105158111-105158131	CCAACAUUUUUCAAGAGCAU	1529
54790_1_2582	+	chr4:105158120-105158140	UUCAAGAGCAUGGGAAAUCU	1530
54790_1_2584	+	chr4:105158121-105158141	UCAAGAGCAUGGGAAAUCUA	1531
54790_1_2587	+	chr4:105158126-105158146	AGCAUGGGAAAUCUAGGGUA	1532
54790_1_2592	+	chr4:105158158-105158178	GUGACUUUAAAGACACUUCU	1533
54790_1_2593	+	chr4:105158159-105158179	UGACUUUAAAGACACUUCUU	1534
54790_1_2630	+	chr4:105158269-105158289	AUUAGUCAUGCCUUAAUCCU	1535
54790_1_2631	+	chr4:105158270-105158290	UUAGUCAUGCCUUAAUCCUC	1536
54790_1_2632	+	chr4:105158271-105158291	UAGUCAUGCCUUAAUCCUCG	1537
54790_1_2635	+	chr4:105158278-105158298	GCCUUAAUCCUCGGGGUUUU	1538
54790_1_2638	+	chr4:105158279-105158299	CCUUAAUCCUCGGGGUUUUU	1539
54790_1_2642	+	chr4:105158293-105158313	GUUUUUGGGAAACUAUAUUU	1540
54790_1_2643	+	chr4:105158294-105158314	UUUUUGGGAAACUAUAUUUA	1541
54790_1_2644	+	chr4:105158295-105158315	UUUUGGGAAACUAUAUUUAG	1542
54790_1_2655	+	chr4:105158338-105158358	AUUGUAAUUUUUCUCAGUAU	1543
54790_1_2662	+	chr4:105158350-105158370	CUCAGUAUUGGUAAGAAUUC	1544
54790_1_2665	+	chr4:105158359-105158379	GGUAAGAAUUCAGGUGUUUA	1545
54790_1_2669	+	chr4:105158364-105158384	GAAUUCAGGUGUUUAAGGAA	1546
54790_1_2684	+	chr4:105158424-105158444	GAUAUAAUGAAUGUAGAUGA	1547
54790_1_2688	+	chr4:105158440-105158460	AUGAAGGUGAAAUCCGAGAU	1548
54790_1_2692	+	chr4:105158448-105158468	GAAAUCCGAGAUAGGAAGAG	1549
54790_1_2695	+	chr4:105158480-105158500	ACUUUUUUUUCCUUCACCCA	1550
54790_1_2707	+	chr4:105158502-105158522	GAAAGCCAUUGAAUACUGAA	1551
54790_1_2708	+	chr4:105158503-105158523	AAAGCCAUUGAAUACUGAAU	1552
54790_1_2711	+	chr4:105158523-105158543	GGGUCAUGUUGUAAUUUAAU	1553
54790_1_2712	+	chr4:105158524-105158544	GGUCAUGUUGUAAUUUAAUU	1554
54790_1_2721	+	chr4:105158574-105158594	GCCUACUUAGUGUAUAUCUC	1555
54790_1_2734	+	chr4:105158635-105158655	ACUGAAGUAAAUAAGCAAGC	1556
54790_1_2738	+	chr4:105158656-105158676	GGAAUAAGUCCUGCAAAUAG	1557
54790_1_2748	+	chr4:105158719-105158739	AACUGAUCCUAAAUUGAAUU	1558
54790_1_2756	+	chr4:105158756-105158776	UAGAUUACAAGAAAUGCAAC	1559
54790_1_2762	+	chr4:105158788-105158808	UUACAGUUCUUCCCUCUUUUU	1560
54790_1_2780	+	chr4:105158868-105158888	ACAUCUGUAUGCUCAUUUUU	1561
54790_1_2782	+	chr4:105158869-105158889	CAUCUGUAUGCUCAUUUUUA	1562
54790_1_2783	+	chr4:105158884-105158904	UUUUAGGGCCAAAAAAUAGU	1563
54790_1_2789	+	chr4:105158895-105158915	AAAAAUAGUAGGCUUCUCUU	1564
54790_1_2795	+	chr4:105158933-105158953	UCUCUCCUUCCAGUUACACG	1565
54790_1_2801	+	chr4:105158956-105158976	UCACAUCAACAUUUGACACG	1566
54790_1_2802	+	chr4:105158957-105158977	CACAUCAACAUUUGACACGU	1567
54790_1_2804	+	chr4:105158971-105158991	ACACGUGGGUACCGUGCACG	1568
54790_1_2807	+	chr4:105158999-105159019	GUAUUUACAAACACCAUCCU	1569
54790_1_2814	+	chr4:105159026-105159046	CAGAGACUCUUAUGUAACAG	1570
54790_1_2820	+	chr4:105159052-105159072	GAGUAAGCUUUGAGUGUCUG	1571
54790_1_2821	+	chr4:105159053-105159073	AGUAAGCUUUGAGUGUCUGU	1572
54790_1_2824	+	chr4:105159056-105159076	AAGCUUUGAGUGUCUGUGGG	1573
54790_1_2827	+	chr4:105159059-105159079	CUUUGAGUGUCUGUGGGCGG	1574
54790_1_2832	+	chr4:105159087-105159107	ACACAGUUUAAUUCAUUGUC	1575

【０３３３】

【表２－１３】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_2834	+	chr4:105159088-105159108	CACAGUUUAAUCCAUUGUCC	1576
54790_1_2837	-	chr4:105159101-105159121	AUUGUCCGGGAGCCCUUGUC	1577
54790_1_2841	+	chr4:105159111-105159131	AGCCCUUGUCUGGCUCUGAU	1578
54790_1_2842	+	chr4:105159112-105159132	GCCCUUGUCUGGCUCUGAUA	1579
54790_1_2845	+	chr4:105159132-105159152	GGGUCAUGAACCAAAGAUCA	1580
54790_1_2846	+	chr4:105159140-105159160	AACCAAAGAUCAAGGUGUUU	1581
54790_1_2848	-	chr4:105159145-105159165	AAGAUCAAGGUGUUUAGGUC	1582
54790_1_2851	+	chr4:105159163-105159183	UCAGGAUAUUCCCUAACGCA	1583
54790_1_2870	+	chr4:105159253-105159273	UUUUUUUUUUUUUUUUGAGA	1584
54790_1_2888	+	chr4:105159275-105159295	GAGUUUCGCUCUUGCUGCCA	1585
54790_1_2891	+	chr4:105159279-105159299	UUCGCUCUUGCUGCCAAGGU	1586
54790_1_2895	-	chr4:105159289-105159309	CUGCCAAGGUUGGAGUGCAG	1587
54790_1_2897	+	chr4:105159303-105159323	GUGCAGUGGCGCCGCGAUCU	1588
54790_1_2898	-	chr4:105159328-105159348	CACUGCAACCUCCGCCUCAC	1589
54790_1_2903	+	chr4:105159367-105159387	GCCUCAGACACCCAAGUAGC	1590
54790_1_2904	+	chr4:105159368-105159388	CCUCAGACACCCAAGUAGCU	1591
54790_1_2905	+	chr4:105159376-105159396	ACCCAAGUAGCUGGGAUUAU	1592
54790_1_2907	+	chr4:105159395-105159415	UAGGCAUGCGCCACCACGCC	1593
54790_1_2910	-	chr4:105159422-105159442	UUUUGUAUUUUUAGUACAGA	1594
54790_1_2911	+	chr4:105159423-105159443	UUUGUAUUUUUAGUACAGAC	1595
54790_1_2912	+	chr4:105159424-105159444	UUGUAUUUUUAGUACAGACG	1596
54790_1_2920	+	chr4:105159438-105159458	CAGACGGGGUUUCUCCAUGU	1597
54790_1_2921	+	chr4:105159447-105159467	UUUCUCCAUGUUGGUCAGCC	1598
54790_1_2926	+	chr4:105159468-105159488	GGUGUUGAACUCCCGACUUA	1599
54790_1_2928	-	chr4:105159485-105159505	UUAAGGUGAUCCGCUUGCUU	1600
54790_1_2932	+	chr4:105159501-105159521	GCUUCGGCCCCCCAAAGUGC	1601
54790_1_2934	+	chr4:105159502-105159522	CUUCGGCCCCCCAAAGUGCU	1602
54790_1_2936	+	chr4:105159510-105159530	CCCCAAAGUGCUGGGAUUAC	1603
54790_1_2946	+	chr4:105159595-105159615	GCCAAACCAUUUUUGUGAUU	1604
54790_1_2949	-	chr4:105159596-105159616	CCAAACCAUUUUUGUGAUUU	1605
54790_1_2950	+	chr4:105159597-105159617	CAAACCAUUUUUGUGAUUUG	1606
54790_1_2960	+	chr4:105159621-105159641	AACAUGAGCAGAUGAUGCUU	1607
54790_1_2971	+	chr4:105159716-105159736	GCCUUUAAAAAAUUACAUCU	1608
54790_1_2973	+	chr4:105159721-105159741	UAAAAAAUUACAUCUUGGCC	1609
54790_1_2976	-	chr4:105159725-105159745	AAAUUACAUCUUGGCCAGGA	1610
54790_1_2979	+	chr4:105159744-105159764	AUGGCUCACGCCUGUAAUCC	1611
54790_1_2982	-	chr4:105159752-105159772	CGCCUGUAAUCCCGGCAUUU	1612
54790_1_2983	+	chr4:105159753-105159773	GCCUGUAAUCCCGGCAUUUU	1613
54790_1_2985	+	chr4:105159756-105159776	UGUAAUCCCGGCAUUUUGGG	1614
54790_1_2986	+	chr4:105159762-105159782	CCCGGCAUUUUGGGAGGCCA	1615
54790_1_2988	+	chr4:105159765-105159785	GGCAUUUUGGGAGGCCAAGG	1616
54790_1_2989	-	chr4:105159766-105159786	GCAUUUUGGGAGGCCAAGGC	1617
54790_1_2990	+	chr4:105159769-105159789	UUUUGGGAGGCCAAGGCGGG	1618
54790_1_2996	+	chr4:105159791-105159811	GCAAGAGAUCGAGAUCAUCC	1619
54790_1_2997	+	chr4:105159800-105159820	CGAGAUCAUCCUGGCCAACA	1620
54790_1_3000	+	chr4:105159839-105159859	CUAAAAAUACAAAAAUUAGC	1621
54790_1_3001	-	chr4:105159840-105159860	UAAAAAUACAAAAAUUAGCU	1622
54790_1_3002	+	chr4:105159845-105159865	AUACAAAAAUUAGCUGGGCG	1623

【０３３４】

【表２－１４】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_3003	+	chr4:105159848-105159868	CAAAAAUUAGCUGGGCGUGG	1624
54790_1_3005	+	chr4:105159851-105159871	AAAUUAGCUGGGCGUGGUGG	1625
54790_1_3006	+	chr4:105159852-105159872	AAUUAGCUGGGCGUGGUGGC	1626
54790_1_3010	+	chr4:105159875-105159895	CGCCUGUAAUCCCAGCUACU	1627
54790_1_3011	+	chr4:105159876-105159896	GCCUGUAAUCCCAGCUACUU	1628
54790_1_3013	+	chr4:105159885-105159905	CCCAGCUACUUGGGAGACUG	1629
54790_1_3016	+	chr4:105159889-105159909	GCUACUUGGGAGACUGUGGC	1630
54790_1_3021	+	chr4:105159907-105159927	GCAGGAGAAUCGCUUGACCC	1631
54790_1_3023	+	chr4:105159908-105159928	CAGGAGAAUCGCUUGACCCC	1632
54790_1_3025	+	chr4:105159911-105159931	GAGAAUCGCUUGACCCCGGG	1633
54790_1_3027	+	chr4:105159914-105159934	AAUCGCUUGACCCCGGGAGG	1634
54790_1_3029	+	chr4:105159917-105159937	CGCUUGACCCCGGGAGGCGG	1635
54790_1_3034	+	chr4:105159957-105159977	CGCGCCACUGCACUCCAGCC	1636
54790_1_3047	+	chr4:105160057-105160077	GAUUGACUUCCCAAACUAAA	1637
54790_1_3054	+	chr4:105160089-105160109	AAAACACUCAAGAAAACUCU	1638
54790_1_3071	+	chr4:105160237-105160257	AGCUUUAAGUCUCUAUAUUU	1639
54790_1_3074	+	chr4:105160238-105160258	GCUUUAAGUCUCUAUAUUUA	1640
54790_1_3095	+	chr4:105160321-105160341	GCAAGUUGAAAUAAAAAAAA	1641
54790_1_3099	+	chr4:105160357-105160377	AAUGUCUAACCACGUAUAUU	1642
54790_1_3100	+	chr4:105160371-105160391	UAUAUUUGGUAUAUGUAUAC	1643
54790_1_3103	+	chr4:105160399-105160419	UGUAUUAGCUGUAAGCAGAC	1644
54790_1_3117	+	chr4:105160454-105160474	UUCUUUUUGUAUUGCAUCUA	1645
54790_1_3125	+	chr4:105160468-105160488	CAUCUAAGGAUCAUUUGAGA	1646
54790_1_3155	+	chr4:105160628-105160648	UACACUACCUUUCUAAAGAU	1647
54790_1_3163	+	chr4:105160689-105160709	AUAUGUAUUUUUUAAAAUAA	1648
54790_1_3175	+	chr4:105160733-105160753	CAAGCACCAAAUCUGUUUUU	1649
54790_1_3177	+	chr4:105160734-105160754	AAGCACCAAAUCUGUUUUUU	1650
54790_1_3178	+	chr4:105160735-105160755	AGCACCAAAUCUGUUUUUUG	1651
54790_1_3179	+	chr4:105160736-105160756	GCACCAAAUCUGUUUUUUGG	1652
54790_1_3180	+	chr4:105160744-105160764	UCUGUUUUUUGGGGGUUUUU	1653
54790_1_3182	+	chr4:105160752-105160772	UUGGGGGUUUUUUGGUUUGU	1654
54790_1_3208	+	chr4:105160799-105160819	AGAGUCUCCCUCUGUCGCCC	1655
54790_1_3211	+	chr4:105160803-105160823	UCUCCCUCUGUCGCCCAGGC	1656
54790_1_3215	+	chr4:105160813-105160833	UCGCCCAGGCUGGAGUGAAG	1657
54790_1_3217	+	chr4:105160823-105160843	UGGAGUGAAGCGGAGCGAUC	1658
54790_1_3218	+	chr4:105160824-105160844	GGAGUGAAGCGGAGCGAUCU	1659
54790_1_3220	+	chr4:105160848-105160868	UCACCGCAACCUCCGCCUCC	1660
54790_1_3221	+	chr4:105160849-105160869	CACCGCAACCUCCGCCUCCU	1661
54790_1_3222	+	chr4:105160872-105160892	UUCCAGCAAUUCUCUGCCUC	1662
54790_1_3225	+	chr4:105160878-105160898	CAAUUCUCUGCCUCAGGCUU	1663
54790_1_3230	+	chr4:105160887-105160907	GCCUCAGGCUUCGGAGUAGC	1664
54790_1_3231	+	chr4:105160888-105160908	CCUCAGGCUUCGGAGUAGCU	1665
54790_1_3232	+	chr4:105160896-105160916	UUCGGAGUAGCUGGGAUUAC	1666
54790_1_3235	+	chr4:105160915-105160935	CAGGCACUCGCCACCACGCC	1667
54790_1_3237	+	chr4:105160940-105160960	AAUUUUUGUAUUUUUCAGUAG	1668
54790_1_3239	+	chr4:105160943-105160963	UUUUGUAUUUUUAGUAGAGG	1669
54790_1_3241	+	chr4:105160944-105160964	UUUGUAUUUUUAGUAGAGGC	1670
54790_1_3243	+	chr4:105160945-105160965	UUGUAUUUUUAGUAGAGGCG	1671

【０３３５】

【表２－１５】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_3251	+	chr4:105160959-105160979	GAGGCGGGGUUUUACCAUCU	1672
54790_1_3252	-	chr4:105160964-105160984	GGGGUUUUACCAUCUUGGUC	1673
54790_1_3253	+	chr4:105160968-105160988	UUUUACCAUCUUGGUCAGGC	1674
54790_1_3259	+	chr4:105160987-105161007	CUGGUUUGAACUCCUGACC	1675
54790_1_3264	+	chr4:105161020-105161040	GCCUCAGCCUCCCAAAGUGC	1676
54790_1_3266	+	chr4:105161021-105161041	CCUCAGCCUCCCAAAGUGCU	1677
54790_1_3267	-	chr4:105161029-105161049	UCCCAAAGUGCUGGGAUUAC	1678
54790_1_3269	+	chr4:105161053-105161073	GUUUUUCUUUAAGUAAUACU	1679
54790_1_3281	+	chr4:105161075-105161095	GUAUAAGAGAACUUUAUAUC	1680
54790_1_3290	+	chr4:105161128-105161148	UUAUUCACAUAUAGAAACUC	1681
54790_1_3301	+	chr4:105161168-105161188	CUAAAGCUGUCCUCAUUUAG	1682
54790_1_3309	-	chr4:105161214-105161234	UUAACUAACAAUAAAAUCUA	1683
54790_1_3320	+	chr4:105161259-105161279	GCAGAGCAAAAGCAGCCUUC	1684
54790_1_3340	-	chr4:105161348-105161368	AAUUAAGAUGCGAUGAGAGU	1685
54790_1_3354	+	chr4:105161407-105161427	UCUACUUGCUUUUUUAGUGU	1686
54790_1_3361	+	chr4:105161442-105161462	GUAUUUCUCUCAAUUAUCCU	1687
54790_1_3366	+	chr4:105161462-105161482	CGGCCUAAAUAGUAAAAGCU	1688
54790_1_3367	+	chr4:105161463-105161483	GGCCUAAAUAGUAAAAGCUU	1689
54790_1_3388	-	chr4:105161583-105161603	UUAAUAUUUUCCCUCUUUCU	1690
54790_1_3396	+	chr4:105161612-105161632	GUUUCACAGUAAAUCAUAUA	1691
54790_1_3403	+	chr4:105161646-105161666	AAGUGCUCAGAAUUUGAUUA	1692
54790_1_3408	+	chr4:105161673-105161693	AAGUUAAUUUCUACUAAAAA	1693
54790_1_3410	+	chr4:105161674-105161694	AGUUAAUUUCUACUAAAAAA	1694
54790_1_3415	+	chr4:105161697-105161717	AUUCAAAUAGAACUUUCAUU	1695
54790_1_3424	-	chr4:105161721-105161741	UGUACUGUAGUUUCACUUGA	1696
54790_1_3425	+	chr4:105161722-105161742	GUACUGUAGUUUCACUUGAA	1697
54790_1_3426	+	chr4:105161723-105161743	UACUGUAGUUUCACUUGAAG	1698
54790_1_3430	+	chr4:105161761-105161781	CAUUGACUUAUUCAAUGCAU	1699
54790_1_3440	+	chr4:105161822-105161842	UGUAUUAUAAAAUAUCAGAA	1700
54790_1_3444	-	chr4:105161848-105161868	AUUGAAUCUGAUGCAUACCA	1701
54790_1_3449	+	chr4:105161858-105161878	AUGCAUACCAAGGAGCAAUG	1702
54790_1_3450	+	chr4:105161868-105161888	AGGAGCAAUGUGGAAAUUUU	1703
54790_1_3460	+	chr4:105161910-105161930	UACUACUAAGUGUGUGUAUG	1704
54790_1_3470	+	chr4:105161957-105161977	UAUUUAAGCUGAAUCCUCUU	1705
54790_1_3475	-	chr4:105161966-105161986	UGAAUCCUCUUUGGUAGAAA	1706
54790_1_3491	+	chr4:105162068-105162088	UUGAAAGUGCACAGAAUCCU	1707
54790_1_3492	-	chr4:105162069-105162089	UGAAAGUGCACAGAAUCCUU	1708
54790_1_3493	+	chr4:105162070-105162090	GAAAGUGCACAGAAUCCUUG	1709
54790_1_3496	+	chr4:105162097-105162117	UUGUAUAAACUGUUUUUAUA	1710
54790_1_3506	+	chr4:105162119-105162139	GUUCCUGUAGAAGACAGCUG	1711
54790_1_3508	+	chr4:105162155-105162175	CACAAAACAAACAGCUUGCU	1712
54790_1_3512	-	chr4:105162177-105162197	GUGAUGAUAACAUUCGUGCA	1713
54790_1_3515	+	chr4:105162178-105162198	UGAUGAUAACAUUCGUGCAA	1714
54790_1_3518	+	chr4:105162196-105162216	AAGGGAGUUCUCUCUUGCAU	1715
54790_1_3520	+	chr4:105162205-105162225	CUCUCUUGCAUAGGAGUCCC	1716
54790_1_3523	+	chr4:105162229-105162249	UACCCUAAUGCCUUCCCACA	1717
54790_1_3527	-	chr4:105162241-105162261	UUCCCACAUGGUCAAACACA	1718
54790_1_3539	+	chr4:105162299-105162319	AGCCUGCAGUUGUUUAUCAG	1719

【０３３６】

【表２－１６】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_3540	+	chr4:105162300-105162320	GCCUGCAGUUGUUUAUCAGU	1720
54790_1_3542	-	chr4:105162307-105162327	GUUGUUUAUCAGUGGGAUAC	1721
54790_1_3545	+	chr4:105162308-105162328	UUGUUUAUCAGUGGGAUACA	1722
54790_1_3552	+	chr4:105162319-105162339	UGGGAUACAGGGAGAAAGAG	1723
54790_1_3554	+	chr4:105162350-105162370	UUACUAACUGUUUAAUGACC	1724
54790_1_3563	+	chr4:105162385-105162405	GAUACAGAAUAAGAAAGCAC	1725
54790_1_3566	-	chr4:105162397-105162417	GAAAGCACUGGCCUGACUGC	1726
54790_1_3568	+	chr4:105162398-105162418	AAAGCACUGGCCUGACUGCA	1727
54790_1_3569	+	chr4:105162399-105162419	AAGCACUGGCCUGACUGCAG	1728
54790_1_3571	+	chr4:105162407-105162427	GCCUGACUGCAGGGGAAACA	1729
54790_1_3574	+	chr4:105162421-105162441	GAAACAUGGUAGAUGCCUAA	1730
54790_1_3575	-	chr4:105162424-105162444	ACAUGGUAGAUGCCUAAAGG	1731
54790_1_3587	+	chr4:105162476-105162496	AACUAUCAUUAUCACCUGAA	1732
54790_1_3596	-	chr4:105162530-105162550	UUUAACCCUGACAAGCAAGU	1733
54790_1_3602	+	chr4:105162555-105162575	CUUUAGUAUUCAAGAACUGA	1734
54790_1_3608	+	chr4:105162570-105162590	ACUGAAGGUGACAAGCCCUG	1735
54790_1_3622	+	chr4:105162678-105162698	CAUGCCUUCAUAGAAACAGU	1736
54790_1_3659	+	chr4:105162812-105162832	GAACUAUUUUGCUUAACAUU	1737
54790_1_3670	-	chr4:105162847-105162867	AGCCUAUAUCUGCAAUAAUA	1738
54790_1_3672	+	chr4:105162848-105162868	GCCUAUAUCUGCAAUAAUAC	1739
54790_1_3674	+	chr4:105162849-105162869	CCUAUAUCUGCAAUAAUACG	1740
54790_1_3686	+	chr4:105162898-105162918	UAAUGAUAAAGAGAAAGAAA	1741
54790_1_3691	+	chr4:105162914-105162934	GAAAAGGUGAGAAGUAAUUC	1742
54790_1_3694	+	chr4:105162915-105162935	AAAAGGUGAGAAGUAAUUUC	1743
54790_1_3698	-	chr4:105162939-105162959	AAUAUGCAAUGAUAAACUAG	1744
54790_1_3704	+	chr4:105162979-105162999	ACCAGCAGCUGUGCUUAGCA	1745
54790_1_3706	+	chr4:105162995-105163015	AGCAUGGAUAAUUGCCUAAA	1746
54790_1_3713	+	chr4:105163020-105163040	GAGAAAAAAAAGUAAAAAUC	1747
54790_1_3777	+	chr4:105163278-105163298	GCUCAUAAGACAUUGCCACC	1748
54790_1_3789	-	chr4:105163356-105163376	UAUUUUCAAACAUAGAAUCA	1749
54790_1_3797	+	chr4:105163375-105163395	AUGGAUUGCUACAAGCUGAA	1750
54790_1_3807	+	chr4:105163426-105163446	UGCAUUUACAGAUGAGAAAA	1751
54790_1_3810	+	chr4:105163429-105163449	AUUUACAGAUGAGAAAAUGG	1752
54790_1_3814	+	chr4:105163434-105163454	CAGAUGAGAAAAUGGAGGCA	1753
54790_1_3816	-	chr4:105163435-105163455	AGAUGAGAAAAUGGAGGCAU	1754
54790_1_3822	+	chr4:105163519-105163539	UAUUGAUUAAGUUCUUAUGU	1755
54790_1_3823	-	chr4:105163520-105163540	AUUGAUUAAGUUCUUAUGUU	1756
54790_1_3834	+	chr4:105163585-105163605	UAUGUCAUCUAUAUUUUGU	1757
54790_1_3843	+	chr4:105163613-105163633	UUACUCUCCUCACUUUACUA	1758
54790_1_3850	+	chr4:105163630-105163650	CUAAGGAAGAAACCAAGACA	1759
54790_1_3852	+	chr4:105163631-105163651	UAAGGAAGAAACCAAGACAU	1760
54790_1_3853	-	chr4:105163632-105163652	AAGGAAGAAACCAAGACAUG	1761
54790_1_3857	+	chr4:105163669-105163689	UAUAAAUUUUGAAUCAUCUU	1762
54790_1_3871	+	chr4:105163743-105163763	UAAAUCAACUCUUAAACAGU	1763
54790_1_3873	+	chr4:105163762-105163782	UUGGAUGCCAACAAGCAGUC	1764
54790_1_3876	+	chr4:105163769-105163789	CCAACAAGCAGUCUGGUGUU	1765
54790_1_3908	-	chr4:105163881-105163901	UGUGUGUUCCAGCUUUGUUG	1766
54790_1_3921	+	chr4:105163977-105163997	GUGAAGUGAUUAUUACUAUC	1767

【０３３７】

【表２－１７】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_3926	+	chr4:105164023-105164043	UCAGUCAUUUUUUGUGUUUA	1768
54790_1_3939	-	chr4:105164059-105164079	GAGCUACUCAAAUGUAGUCA	1769
54790_1_3943	+	chr4:105164131-105164151	GAAUGUAUUAAAUAUUCAUC	1770
54790_1_3949	+	chr4:105164189-105164209	UUCCCCUACUACCCAGCCCA	1771
54790_1_3963	+	chr4:105164265-105164285	UAUAAGUGAGAUCAUGCAAU	1772
54790_1_3973	+	chr4:105164323-105164343	UAGCUGUGUAUGUCAUAUUC	1773
54790_1_3985	-	chr4:105164393-105164413	AACUAAUAAUUCUUAUCUCA	1774
54790_1_3989	+	chr4:105164405-105164425	UUAUCUCAUGGAUUACUGAG	1775
54790_1_3994	+	chr4:105164449-105164469	AAAACAUCCAGCAUGUUACU	1776
54790_1_4007	+	chr4:105164517-105164537	GUGUUGAGCAUCUAUGUAUC	1777
54790_1_4013	+	chr4:105164549-105164569	AGCCAUCAUCUUUACCCUUC	1778
54790_1_4015	-	chr4:105164559-105164579	UUUACCCUUCUGGAAUAUAC	1779
54790_1_4019	+	chr4:105164567-105164587	UCUGGAAUAUACAGGCUCAU	1780
54790_1_4033	-	chr4:105164621-105164641	CAUAAUGAGAUGAAAAUUAU	1781
54790_1_4034	+	chr4:105164634-105164654	AAAUUAUAGGACUCAUAGAC	1782
54790_1_4038	+	chr4:105164644-105164664	ACUCAUAGACUGGUCAGUUG	1783
54790_1_4041	+	chr4:105164655-105164675	GGUCAGUUGAGGAAUUUCCC	1784
54790_1_4045	+	chr4:105164680-105164700	GCUUCCAGCCUCUGCUCAAA	1785
54790_1_4049	-	chr4:105164706-105164726	GAAUUCCCAGUUGCCUGAAU	1786
54790_1_4052	+	chr4:105164718-105164738	GCCUGAAUAGGCGCCAGAGU	1787
54790_1_4056	+	chr4:105164738-105164758	UGGCAUAGCUUUCUCAGUAU	1788
54790_1_4057	+	chr4:105164739-105164759	GGCAUAGCUUUCUCAGUAUU	1789
54790_1_4060	+	chr4:105164749-105164769	UCUCAGUAUUGGGACCUGAC	1790
54790_1_4062	+	chr4:105164750-105164770	CUCAGUAUUGGGACCUGACA	1791
54790_1_4069	-	chr4:105164789-105164809	ACAGCACAGCCUCUGAAGAU	1792
54790_1_4072	+	chr4:105164796-105164816	AGCCUCUGAAGAUUGGCUCA	1793
54790_1_4073	+	chr4:105164797-105164817	GCCUCUGAAGAUUGGCUCAA	1794
54790_1_4076	+	chr4:105164798-105164818	CCUCUGAAGAUUGGCUCAAG	1795
54790_1_4078	+	chr4:105164799-105164819	CUCUGAAGAUUGGCUCAAGG	1796
54790_1_4082	-	chr4:105164811-105164831	GCUCAAGGGGGAAGAGAUGA	1797
54790_1_4107	+	chr4:105164955-105164975	UAGAAAUAUUAAAUGAUAGC	1798
54790_1_4110	+	chr4:105164977-105164997	GCAUGAUUUAAAAAGUACUA	1799
54790_1_4120	+	chr4:105165024-105165044	CUAUUUUGUAUCAUAUUUUC	1800
54790_1_4129	+	chr4:105165044-105165064	AGGAAGAAGAGACAACAUUU	1801
54790_1_4134	-	chr4:105165075-105165095	GCUUAAAGAUAGAUGAUAGC	1802
54790_1_4135	+	chr4:105165076-105165096	CUUAAAGAUAGAUGAUAGCC	1803
54790_1_4138	-	chr4:105165081-105165101	AGAUAGAUGAUAGCCGGGUG	1804
54790_1_4139	+	chr4:105165084-105165104	UAGAUGAUAGCCGGGUGUGG	1805
54790_1_4142	+	chr4:105165111-105165131	GACCUGUAAUUCCAGCACUU	1806
54790_1_4144	+	chr4:105165112-105165132	ACCUGUAAUUCCAGCACUUU	1807
54790_1_4145	+	chr4:105165115-105165135	UGUAAUUCCAGCACUUUGGG	1808
54790_1_4147	-	chr4:105165121-105165141	UCCAGCACUUUGGGAGGCCG	1809
54790_1_4150	+	chr4:105165124-105165144	AGCACUUUGGGAGGCCGAGG	1810
54790_1_4151	+	chr4:105165125-105165145	GCACUUUGGGAGGCCGAGGC	1811
54790_1_4155	+	chr4:105165139-105165159	CGAGGCGGGCAGAUCACCUG	1812
54790_1_4157	+	chr4:105165144-105165164	CGGGCAGAUCACCUGAGGUC	1813
54790_1_4160	-	chr4:105165162-105165182	UCAGGAGUUUGAAACCAACC	1814
54790_1_4166	+	chr4:105165212-105165232	AAAAAAUACAAAAAUUAGCC	1815

【０３３８】

【表２－１８】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_4167	+	chr4:105165217-105165237	AUACAAAAAUUAGCCAGGCG	1816
54790_1_4168	-	chr4:105165220-105165240	CAAAAAUUAGCCAGGCGUGG	1817
54790_1_4170	+	chr4:105165223-105165243	AAAUUAGCCAGGCGUGGUGG	1818
54790_1_4171	+	chr4:105165224-105165244	AAUUAGCCAGGCGUGGUGGU	1819
54790_1_4174	+	chr4:105165248-105165268	GCCUGUAAUCCCAGCCACUC	1820
54790_1_4177	+	chr4:105165257-105165277	UCCAGCCACUCAGGAGACUG	1821
54790_1_4185	-	chr4:105165280-105165300	CACGAGAAUCACUUGAACCC	1822
54790_1_4186	+	chr4:105165283-105165303	GAGAAUCACUUGAACCCAGG	1823
54790_1_4188	+	chr4:105165289-105165309	CACUUGAACCCAGGAGGCAG	1824
54790_1_4194	+	chr4:105165329-105165349	CGUGCCAUUGCACUCCAGCC	1825
54790_1_4195	+	chr4:105165330-105165350	GUGCCAUUGCACUCCAGCCU	1826
54790_1_4199	-	chr4:105165339-105165359	CACUCCAGCCUGGGUGACAG	1827
54790_1_4201	+	chr4:105165340-105165360	ACUCCAGCCUGGGUGACAGA	1828
54790_1_4204	-	chr4:105165385-105165405	AAAAUAAAAAAUAAUUGUCU	1829
54790_1_4206	+	chr4:105165398-105165418	AUUGUCUUGGUGUGCUAAUC	1830
54790_1_4213	+	chr4:105165416-105165436	UCAGGAGCUUCCUGUGAGAG	1831
54790_1_4216	+	chr4:105165431-105165451	GAGAGUGGAAAUUCCUUACA	1832
54790_1_4220	+	chr4:105165451-105165471	UGGCAGUGUCAUGAAAUUUU	1833
54790_1_4229	-	chr4:105165494-105165514	GAGUGUCUCAAAAUAGUUAA	1834
54790_1_4247	+	chr4:105165562-105165582	UUGAAGUUUCUUUGAGAACU	1835
54790_1_4261	+	chr4:105165670-105165690	GAUUAUUGCCAUGUAUAAGU	1836
54790_1_4263	+	chr4:105165671-105165691	AUUAUUGCCAUGUAUAAGUU	1837
54790_1_4271	+	chr4:105165706-105165726	ACCUUUCUAAGUCUGCAUUU	1838
54790_1_4272	+	chr4:105165707-105165727	CCUUUCUAAGUCUGCAUUUA	1839
54790_1_4280	-	chr4:105165740-105165760	CACAAAAUGAAAUGUUUGAU	1840
54790_1_4289	+	chr4:105165778-105165798	AGUGACUUUUCAAAAUGUAU	1841
54790_1_4291	+	chr4:105165785-105165805	UUUCAAAAUGUAUAGGAGCA	1842
54790_1_4330	+	chr4:105166026-105166046	AAUUUAUAAUAUUUAUAUUC	1843
54790_1_4350	+	chr4:105166147-105166167	CACUGUAACACCUAGCAGUA	1844
54790_1_4357	-	chr4:105166165-105166185	UAUGGUUGAACAUGUAGAAA	1845
54790_1_4360	+	chr4:105166207-105166227	CUAAAAUUUAGCUUGUUCUA	1846
54790_1_4366	+	chr4:105166227-105166247	AGGAUGCUACUUUAAGCAUU	1847
54790_1_4367	+	chr4:105166228-105166248	GGAUGCUACUUUAAGCAUUA	1848
54790_1_4369	+	chr4:105166236-105166256	CUUUAAGCAUUAGGGUAAAA	1849
54790_1_4383	-	chr4:105166303-105166323	AUUUUUGUUUCUUUCACAUU	1850
54790_1_4452	+	chr4:105166507-105166527	GUUUCUUCUCAUUUUUCUCC	1851
54790_1_4490	-	chr4:105166610-105166630	AAAAAAAAAGAAAAAAAAAC	1852
54790_1_4491	+	chr4:105166611-105166631	AAAAAAAAGAAAAAAAAACA	1853
54790_1_4492	+	chr4:105166612-105166632	AAAAAAAGAAAAAAAAACAG	1854
54790_1_4515	+	chr4:105166735-105166755	AGUAAUUUUCUCUCAGAGCU	1855
54790_1_4517	+	chr4:105166736-105166756	GUAAUUUUCUCUCAGAGCUU	1856
54790_1_4521	-	chr4:105166745-105166765	UCUCAGAGCUUGGGAAACAU	1857
54790_1_4526	+	chr4:105166768-105166788	UACGUUGUUACCCUUCAUCU	1858
54790_1_4543	+	chr4:105166851-105166871	UCCCUAUUCAUAUGUUUAUU	1859
54790_1_4556	+	chr4:105166890-105166910	UUCUGAAAUUCCUCCAGAUA	1860
54790_1_4564	+	chr4:105166940-105166960	CUUGAUGAUUCUGUACAAUC	1861
54790_1_4567	-	chr4:105166967-105166987	AACUGCCUUUAUUUAGCUUA	1862
54790_1_4592	+	chr4:105167044-105167064	CUUUAUGAAACUCAUGUUAA	1863

【０３３９】

【表２－１９】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_4639	+	chr4:105167212-105167232	CUCUGAUUGAUCCUUUUUAA	1864
54790_1_4643	-	chr4:105167227-105167247	UUUAAUGGUAGCCUAUUCCG	1865
54790_1_4652	+	chr4:105167260-105167280	AUAAAAUGUAUUAAAUUUUG	1866
54790_1_4654	+	chr4:105167261-105167281	UAAAAUGUAUUAAAUUUUGU	1867
54790_1_4655	+	chr4:105167270-105167290	UUAAAUUUUGUGGGAAAAUU	1868
54790_1_4684	+	chr4:105167581-105167601	ACUGACUAAUUUUCAGAACU	1869
54790_1_4685	-	chr4:105167590-105167610	UUUUCAGAACUUGGUGUGUA	1870
54790_1_4694	+	chr4:105167639-105167659	GCUUUAGUAUUACAGUGCCC	1871
54790_1_4698	+	chr4:105167700-105167720	GUUCAUCCUGUACAGAUCUA	1872
54790_1_4701	+	chr4:105167721-105167741	GGUGUAACUAUUUUUCAUUUC	1873
54790_1_4702	+	chr4:105167722-105167742	GUGUAACUAUUUUCAUUUCU	1874
54790_1_4704	-	chr4:105167729-105167749	UAUUUUCAUUUCUGGGCCCU	1875
54790_1_4710	+	chr4:105167740-105167760	CUGGGCCCUUGGAGAUUCUU	1876
54790_1_4721	-	chr4:105167782-105167802	CUAUCUUGCUGUUCAAUAAC	1877
54790_1_4726	+	chr4:105167794-105167814	UCAAUAACAGGUAAUAGAAA	1878
54790_1_4737	+	chr4:105167864-105167884	AAAUAAAUGUGAAACCCGUA	1879
54790_1_4740	+	chr4:105167888-105167908	CGUAAUCUUGCCUAGCUUUA	1880
54790_1_4744	+	chr4:105167896-105167916	UGCCUAGCUUUAAGGAAUGA	1881
54790_1_4755	-	chr4:105167924-105167944	CUAGAAACAACAGAGAGAAA	1882
54790_1_4760	+	chr4:105167978-105167998	UCUACCUGUAAAGUAUAUUC	1883
54790_1_4774	+	chr4:105168069-105168089	AAAGUGCAGUUUCCCUGUCA	1884
54790_1_4775	+	chr4:105168070-105168090	AAGUGCAGUUUCCCUGUCAU	1885
54790_1_4785	+	chr4:105168114-105168134	UCCCCCUUCUUACCUCACCG	1886
54790_1_4786	+	chr4:105168115-105168135	CCCCCUUCUUACCUCACCGU	1887
54790_1_4794	-	chr4:105168163-105168183	GAUCAUUUAAAAAUUAAGUC	1888
54790_1_4799	+	chr4:105168196-105168216	CCUCUGCUUAAAACCAUUAA	1889
54790_1_4800	+	chr4:105168197-105168217	CUCUGCUUAAAACCAUUAAU	1890
54790_1_4811	+	chr4:105168263-105168283	CCACCAGUCCUCAAGUGAAU	1891
54790_1_4822	+	chr4:105168330-105168350	UCAUCCUAUCCUAAUUUCCU	1892
54790_1_4826	-	chr4:105168347-105168367	CCUUGGUUUUCUUGCUGUCC	1893
54790_1_4835	+	chr4:105168377-105168397	AAGAGCAUCCUUUUUCCUCC	1894
54790_1_4844	+	chr4:105168406-105168426	CACUUGCUGUUCCCUCUUCC	1895
54790_1_4850	+	chr4:105168433-105168453	CCCUUCCUUCAGAGAGCCAC	1896
54790_1_4885	+	chr4:105168584-105168604	UUUUAUUUUUUUAUCCCCAU	1897
54790_1_4891	-	chr4:105168591-105168611	UUUUUAUUCCCAUAGGUUAU	1898
54790_1_4893	+	chr4:105168592-105168612	UUUUAUUCCCAUAGGUUAUU	1899
54790_1_4895	-	chr4:105168593-105168613	UUUAUUCCCAUAGGUUAUUG	1900
54790_1_4902	+	chr4:105168599-105168619	CCCAUAGGUUAUUGGGGAAC	1901
54790_1_4904	+	chr4:105168602-105168622	AUAGGUUAUUGGGGAACAGG	1902
54790_1_4905	+	chr4:105168609-105168629	AUUGGGGAACAGGUGGUAUU	1903
54790_1_4909	+	chr4:105168617-105168637	ACAGGUGGUAUUUGGUUACA	1904
54790_1_4910	-	chr4:105168618-105168638	CAGGUGGUAUUUGGUUACAU	1905
54790_1_4913	+	chr4:105168633-105168653	UACAUGGGUAAGUUCUUUAG	1906
54790_1_4917	+	chr4:105168651-105168671	AGUGGUGAUUUGUGAGAUCU	1907
54790_1_4945	+	chr4:105168819-105168839	GAGUGAGAACAUAUGAUGUU	1908
54790_1_4957	+	chr4:105168873-105168893	AAUAGUCUCCAGUCUUAUCC	1909
54790_1_4959	-	chr4:105168909-105168929	CAUCAAUUCAUUCCUUUUUA	1910
54790_1_4976	+	chr4:105168978-105168998	CUCACCGAUUGACGAGCAUU	1911

【０３４０】

【表２－２０】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_4977	+	chr4:105168979-105168999	UCACCGAUUGACGAGCAUUU	1912
54790_1_4978	-	chr4:105168983-105169003	CGAUUGACGAGCAUUUGGGU	1913
54790_1_4995	+	chr4:105169066-105169086	AUAUAAUGACUUUUUUCCUC	1914
54790_1_4996	+	chr4:105169067-105169087	UAUAAUGACUUUUUUCCUCU	1915
54790_1_5004	+	chr4:105169084-105169104	UCUGGGUAGAUACCCAGUAG	1916
54790_1_5005	+	chr4:105169085-105169105	CUGGGUAGAUACCCAGUAGU	1917
54790_1_5007	-	chr4:105169093-105169113	AUACCCAGUAGUGGGAUUGC	1918
54790_1_5008	+	chr4:105169102-105169122	AGUGGGAUUGCUGGAUCAAA	1919
54790_1_5012	+	chr4:105169127-105169147	GUUGUACUUUUAGUUAUUUA	1920
54790_1_5020	+	chr4:105169153-105169173	CUCCACACUGUUUUCCAUAG	1921
54790_1_5036	+	chr4:105169257-105169277	UUUUUUAUUGCCGUCCUUGC	1922
54790_1_5046	-	chr4:105169277-105169297	AGGAGUAAAGUAUUGCAUUG	1923
54790_1_5059	+	chr4:105169337-105169357	ACAUUUUCUCAUAUGUUUGU	1924
54790_1_5076	-	chr4:105169398-105169418	UCCUUAGCCCACUUUUUGAU	1925
54790_1_5086	+	chr4:105169430-105169450	UUUUUUCCUUGCUAAUUUGU	1926
54790_1_5101	+	chr4:105169467-105169487	UCUAGAUAUUAGUCCUUUGC	1927
54790_1_5109	+	chr4:105169503-105169523	GAAGAUUUUCUCCCACUCUG	1928
54790_1_5110	+	chr4:105169504-105169524	AAGAUUUUCUCCCACUCUGU	1929
54790_1_5118	-	chr4:105169547-105169567	CUGUCCCUAUUGCUGUGCAG	1930
54790_1_5130	+	chr4:105169606-105169626	GUUUUUGUUGCAUUUGCUUU	1931
54790_1_5133	+	chr4:105169607-105169627	UUUUUGUUGCAUUUGCUUUC	1932
54790_1_5138	+	chr4:105169614-105169634	UGCAUUUGCUUUUGGGUUCU	1933
54790_1_5150	+	chr4:105169649-105169669	UACCUAAGCCAAUGUCUAGA	1934
54790_1_5152	+	chr4:105169650-105169670	ACCUAAGCCAAUGUCUAGAA	1935
54790_1_5175	-	chr4:105169738-105169758	CUUGAGUUGAUUUUUAUAUA	1936
54790_1_5182	+	chr4:105169750-105169770	UUUAUAUAAGGUGAGAGAUG	1937
54790_1_5187	+	chr4:105169776-105169796	UAGUUUCAUUCUUCUAUAUG	1938
54790_1_5195	+	chr4:105169811-105169831	CCCAGCACCAUUUGUUGAAU	1939
54790_1_5196	+	chr4:105169812-105169832	CCAGCACCAUUUGUUGAAUA	1940
54790_1_5204	-	chr4:105169857-105169877	GUUUUUGUUUGCUUUGUCAA	1941
54790_1_5209	+	chr4:105169865-105169885	UUGCUUUGUCAAAGGUCAGU	1942
54790_1_5215	+	chr4:105169879-105169899	GUCAGUUGGCUGUAAGUAUG	1943
54790_1_5216	+	chr4:105169880-105169900	UCAGUUGGCUGUAAGUAUGU	1944
54790_1_5218	+	chr4:105169892-105169912	AAGUAUGUGGGUUUCUUUCU	1945
54790_1_5223	-	chr4:105169911-105169931	UUGGUUCUCUAUCCCCCCAU	1946
54790_1_5230	+	chr4:105169951-105169971	AUACCAGUACCAUGCUGUUU	1947
54790_1_5232	-	chr4:105169960-105169980	CCAUGCUGUUUUGGUGUCUA	1948
54790_1_5236	+	chr4:105169980-105170000	UGGCCUUCUAGUAUAAAGUC	1949
54790_1_5241	+	chr4:105170027-105170047	CUUUGUGCUUAGUUUUGCUU	1950
54790_1_5246	+	chr4:105170035-105170055	UUAGUUUUUGCUUUGGCUCUG	1951
54790_1_5247	+	chr4:105170036-105170056	UAGUUUUGCUUUGGCUCUGU	1952
54790_1_5273	-	chr4:105170097-105170117	CCUAAUUCUGUGAAGAAUGA	1953
54790_1_5276	+	chr4:105170100-105170120	AAUUCUGUGAAGAAUGAUGG	1954
54790_1_5280	+	chr4:105170111-105170131	GAAUGAUGGUGGUAUUUUGA	1955
54790_1_5282	+	chr4:105170112-105170132	AAUGAUGGUGGUAUUUUGAU	1956
54790_1_5286	+	chr4:105170137-105170157	UUGCAUAGUUUAUCAACCCU	1957
54790_1_5309	-	chr4:105170212-105170232	GAUGUGAGUUCUAUGAGAUG	1958
54790_1_5312	+	chr4:105170224-105170244	AUGAGAUGAGGAACAUUGUU	1959

【０３４１】

【表２－２１】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_5313	+	chr4:105170225-105170245	UGAGAUGAGGAACAUUGUUU	1960
54790_1_5317	-	chr4:105170260-105170280	AUUGUCAGCAUACCAAACAG	1961
54790_1_5319	+	chr4:105170271-105170291	ACCAAACAGUGGCUAGCACA	1962
54790_1_5321	+	chr4:105170293-105170313	GUGAGCACUCAAUAAAUAUU	1963
54790_1_5327	+	chr4:105170318-105170338	AAAGUUGCAGUGAAUGAAAA	1964
54790_1_5329	+	chr4:105170330-105170350	AAUGAAAAUGGUUCUAAAA	1965
54790_1_5333	-	chr4:105170360-105170380	UAUAGUCCCAGCUACUCUGA	1966
54790_1_5335	+	chr4:105170366-105170386	CCCAGCUACUCUGAAGGCUG	1967
54790_1_5338	+	chr4:105170370-105170390	GCUACUCUGAAGGCUGAGGC	1968
54790_1_5342	+	chr4:105170397-105170417	UUGCCUGAGUCUCAAAAGUU	1969
54790_1_5343	+	chr4:105170398-105170418	UGCCUGAGUCUCAAAAGUUU	1970
54790_1_5344	-	chr4:105170399-105170419	GCCUGAGUCUCAAAAGUUUG	1971
54790_1_5351	+	chr4:105170450-105170470	AUAGCUGCUGCAUUGUAGCC	1972
54790_1_5355	-	chr4:105170486-105170506	AACCCAUCUCUUUAAAAAAA	1973
54790_1_5360	+	chr4:105170526-105170546	UUUUACUGCUUUCUCUUUA	1974
54790_1_5375	+	chr4:105170567-105170587	CUCUGCUGAUUUAUCCUCAU	1975
54790_1_5382	+	chr4:105170607-105170627	AAUAUCCAUUGAUUAUUUAU	1976
54790_1_5384	+	chr4:105170617-105170637	GAUUAUUUAUAGGUGAAAUU	1977
54790_1_5388	-	chr4:105170624-105170644	UAUAGGUGAAAUUAGGCUUU	1978
54790_1_5393	+	chr4:105170634-105170654	AUUAGGCUUUUGGAUCCAUG	1979
54790_1_5402	+	chr4:105170657-105170677	AAUAGCUGAGACAAUCUUCC	1980
54790_1_5404	+	chr4:105170666-105170686	GACAAUCUUCCAGGAGCUUC	1981
54790_1_5409	+	chr4:105170674-105170694	UCCAGGAGCUUCUGGAGCCG	1982
54790_1_5411	+	chr4:105170683-105170703	UUCUGGAGCCGAGGAAACAU	1983
54790_1_5414	-	chr4:105170707-105170727	CACUAAAAUACCAUUUAUAU	1984
54790_1_5423	+	chr4:105170761-105170781	AAUUACAUUGUGCAUUUAAA	1985
54790_1_5425	+	chr4:105170770-105170790	GUGCAUUUAAAAGGCUGUUG	1986
54790_1_5437	+	chr4:105170844-105170864	ACUGAUUUAUAAAUAGACUU	1987
54790_1_5438	+	chr4:105170845-105170865	CUGAUUUAUAAAUAGACUUA	1988
54790_1_5453	-	chr4:105170945-105170965	CUCCCUCCUCCUUCUACACU	1989
54790_1_5467	+	chr4:105171009-105171029	UGAUGAGAAAAUAUCUUUUC	1990
54790_1_5474	+	chr4:105171046-105171066	CUUCAUUCUUUUUUUUUAAA	1991
54790_1_5478	+	chr4:105171049-105171069	CAUUCUUUUUUUUUUAAAUGG	1992
54790_1_5494	+	chr4:105171101-105171121	UUUCUCCCUGCUGUUAUUGC	1993
54790_1_5501	-	chr4:105171114-105171134	UUAUUGCUGGCUCAAAAUCC	1994
54790_1_5509	+	chr4:105171148-105171168	GUUAUUUCUGAGCUCCAUGA	1995
54790_1_5510	-	chr4:105171149-105171169	UUAUUUCUGAGCUCCAUGAU	1996
54790_1_5523	+	chr4:105171205-105171225	CCAGUGUCUAGCACAGUGCC	1997
54790_1_5526	+	chr4:105171237-105171257	AGCCUAUAAUGUUUAUCUAG	1998
54790_1_5532	+	chr4:105171284-105171304	UUAUCAUUGCAAAGAUUUAG	1999
54790_1_5539	+	chr4:105171327-105171347	UAAUGCUCUACUCCAUGCUA	2000
54790_1_5565	-	chr4:105171468-105171488	AUAACCAAAUAAGAUAACAC	2001
54790_1_5568	+	chr4:105171497-105171517	UUUGUUCUUUAAAAAAUGAC	2002
54790_1_5581	+	chr4:105171526-105171546	AGAAUAAGAGAAAAAAUUAG	2003
54790_1_5597	+	chr4:105171646-105171666	CUACAACUGCCUCUUGAUAA	2004
54790_1_5598	+	chr4:105171653-105171673	UGCCUCUUGAUAAAGGAUGC	2005
54790_1_5602	-	chr4:105171691-105171711	UAAUGUUUGCUCAUUUACAG	2006
54790_1_5608	+	chr4:105171712-105171732	GGAAUGUACAAUAUAGUACC	2007

【０３４２】

【表２－２２】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_5610	+	chr4:105171713-105171733	GAAUGUACAAUAUAGUACCU	2008
54790_1_5611	-	chr4:105171717-105171737	GUACAAUAUAGUACCUGGGA	2009
54790_1_5614	+	chr4:105171726-105171746	AGUACCUGGGAUGGUGAAGA	2010
54790_1_5617	+	chr4:105171754-105171774	CAACAAAUUUAAAAUAGCUG	2011
54790_1_5618	+	chr4:105171755-105171775	AACAAAUUUAAAAUAGCUGU	2012
54790_1_5635	+	chr4:105171834-105171854	AUGCCUGCCUUUAUCUGCUU	2013
54790_1_5646	-	chr4:105171905-105171925	AUAGCAUGCAUUUCUCAGAC	2014
54790_1_5651	+	chr4:105171919-105171939	UCAGACAGGUAAGAUAGAAU	2015
54790_1_5652	+	chr4:105171930-105171950	AGAUAGAAUUGGUAUAUAUU	2016
54790_1_5654	+	chr4:105171948-105171968	UUUGGUAUAGCAAAAAGUCA	2017
54790_1_5657	+	chr4:105171971-105171991	UUGUCUUUAGAUUAUAUCCU	2018
54790_1_5661	-	chr4:105171983-105172003	UAUAUCCUUGGUUUUUCAUG	2019
54790_1_5665	+	chr4:105171989-105172009	CUUGGUUUUUCAUGUGGUAC	2020
54790_1_5666	-	chr4:105171990-105172010	UUGGUUUUUCAUGUGGUACU	2021
54790_1_5668	+	chr4:105171991-105172011	UGGUUUUUCAUGUGGUACUG	2022
54790_1_5679	+	chr4:105172027-105172047	UUUCUUCAUCUAUAAAAUGA	2023
54790_1_5683	+	chr4:105172033-105172053	CAUCUAUAAAAUGAAGGACC	2024
54790_1_5685	+	chr4:105172034-105172054	AUCUAUAAAAUGAAGGACCU	2025
54790_1_5693	-	chr4:105172085-105172105	AACUUUGAGCUCAGCAAAGU	2026
54790_1_5695	+	chr4:105172086-105172106	ACUUUGAGCUCAGCAAAGUA	2027
54790_1_5704	+	chr4:105172159-105172179	CAGUUGACCCUUGAAUAACA	2028
54790_1_5705	+	chr4:105172162-105172182	UUGACCCUUGAAUAACAUGG	2029
54790_1_5716	+	chr4:105172253-105172273	ACUAAUAGCCUGCUGUUGUC	2030
54790_1_5718	+	chr4:105172256-105172276	AAUAGCCUGCUGUUGUCUGG	2031
54790_1_5734	-	chr4:105172374-105172394	CUGUUAUUAAGAAAAUCGUA	2032
54790_1_5741	+	chr4:105172406-105172426	UAUAUUUACUAUUUAUUAAA	2033
54790_1_5757	+	chr4:105172470-105172490	CCUUGAGUAUGCUGAAGAAG	2034
54790_1_5760	+	chr4:105172473-105172493	UGAGUAUGCUGAAGAAGAGG	2035
54790_1_5764	+	chr4:105172479-105172499	UGCUGAAGAAGAGGAGGAAA	2036
54790_1_5766	-	chr4:105172483-105172503	GAAGAAGAGGAGGAAAAGGA	2037
54790_1_5767	+	chr4:105172484-105172504	AAGAAGAGGAGGAAAAGGAU	2038
54790_1_5768	+	chr4:105172488-105172508	AGAGGAGGAAAAGGAUGGGU	2039
54790_1_5771	+	chr4:105172503-105172523	UGGGUUGGUCUUGCUGUUCC	2040
54790_1_5772	+	chr4:105172504-105172524	GGGUUGGUCUUGCUGUUCCA	2041
54790_1_5773	-	chr4:105172505-105172525	GGUUGGUCUUGCUGUUCCAG	2042
54790_1_5774	+	chr4:105172508-105172528	UGGUCUUGCUGUUCCAGGGG	2043
54790_1_5779	-	chr4:105172517-105172537	UGUUCCAGGGGUGGCAGAAG	2044
54790_1_5785	+	chr4:105172568-105172588	CAGUUCAAACCUGUAUUUUA	2045
54790_1_5787	+	chr4:105172575-105172595	AACCUGUAUUUUAAGGUCAA	2046
54790_1_5819	+	chr4:105172699-105172719	AACUAUGAAAGUUGAAUUCA	2047
54790_1_5835	+	chr4:105172760-105172780	UCAUAUAAUGAGAAUACUAA	2048
54790_1_5847	-	chr4:105172829-105172849	AAAAAGAAAAUCUUUCAGUG	2049
54790_1_5855	+	chr4:105172874-105172894	UCUAGUAGAUGACAUAUUUU	2050
54790_1_5859	+	chr4:105172891-105172911	UUUUGGUAAUGAAAUUGAUA	2051
54790_1_5860	+	chr4:105172892-105172912	UUUGGUAAUGAAAUUGAUAU	2052
54790_1_5866	+	chr4:105172917-105172937	AUUAACAGCUUUUUCCAAGU	2053
54790_1_5906	-	chr4:105173084-105173104	AUAUAAAUUUUCUUCUUAAG	2054
54790_1_5915	+	chr4:105173113-105173133	AUUCUUGCAUGCCAACACAA	2055

【０３４３】

【表２－２３】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_5923	+	chr4:105173147-105173167	ACCUAUCCUCAGUUCUAAG	2056
54790_1_5931	-	chr4:105173216-105173236	GAUAAGUUCCAACUCAAUCU	2057
54790_1_5933	+	chr4:105173220-105173240	AGUUCCAACUCAAUCUUGGU	2058
54790_1_5934	+	chr4:105173221-105173241	GUUCCAACUCAAUCUUGGUU	2059
54790_1_5936	+	chr4:105173226-105173246	AACUCAAUCUUGGUUGGGUG	2060
54790_1_5937	+	chr4:105173229-105173249	UCAAUCUUGGUUGGGUGUGG	2061
54790_1_5940	-	chr4:105173248-105173268	GUGGCUCACGCCUGUGAUCC	2062
54790_1_5942	+	chr4:105173256-105173276	CGCCUGUGAUCCCGGCACUU	2063
54790_1_5945	+	chr4:105173257-105173277	GCCUGUGAUCCCGGCACUUU	2064
54790_1_5946	+	chr4:105173260-105173280	UGUGAUCCCGGCACUUUGGG	2065
54790_1_5948	+	chr4:105173266-105173286	CCCGGCACUUUGGGAGGCCG	2066
54790_1_5950	-	chr4:105173269-105173289	GGCACUUUGGGAGGCCGAGG	2067
54790_1_5951	+	chr4:105173270-105173290	GCACUUUGGGAGGCCGAGGU	2068
54790_1_5957	-	chr4:105173287-105173307	GGUGGGCAGAUCACGAGCUC	2069
54790_1_5959	+	chr4:105173305-105173325	UCAGGAGUUUGAGACCAGCC	2070
54790_1_5960	+	chr4:105173314-105173334	UGAGACCAGCCUGGCCAAUA	2071
54790_1_5964	+	chr4:105173369-105173389	AAAAAAAAACAAAACUAGCC	2072
54790_1_5965	+	chr4:105173374-105173394	AAAACAAAACUAGCCCGGCA	2073
54790_1_5966	-	chr4:105173377-105173397	ACAAAACUAGCCCGGCAUGG	2074
54790_1_5969	+	chr4:105173404-105173424	CUCCCGUAGUCCCAGCUACU	2075
54790_1_5971	+	chr4:105173405-105173425	UCCCGUAGUCCCAGCUACUU	2076
54790_1_5972	+	chr4:105173408-105173428	CGUAGUCCCAGCUACUUGGG	2077
54790_1_5974	+	chr4:105173414-105173434	CCCAGCUACUUGGGAGGCUG	2078
54790_1_5977	+	chr4:105173418-105173438	GCUACUUGGGAGGCUGAGGC	2079
54790_1_5984	-	chr4:105173437-105173457	CAGGAGAAUCGAUUGAACCC	2080
54790_1_5985	+	chr4:105173440-105173460	GAGAAUCGAUUGAACCCAGG	2081
54790_1_5987	+	chr4:105173443-105173463	AAUCGAUUGAACCCAGGAGG	2082
54790_1_5989	+	chr4:105173446-105173466	CGAUUGAACCCAGGAGGUGG	2083
54790_1_5994	+	chr4:105173486-105173506	UGCACCACUGCACUCCAGCC	2084
54790_1_5995	-	chr4:105173487-105173507	GCACCACUGCACUCCAGCCU	2085
54790_1_6000	+	chr4:105173496-105173516	CACUCCAGCCUGGGCAAAAG	2086
54790_1_6002	+	chr4:105173497-105173517	ACUCCAGCCUGGGCAAAAGA	2087
54790_1_6010	+	chr4:105173579-105173599	UGAGUCAUUUUAGUCAAUAA	2088
54790_1_6024	+	chr4:105173634-105173654	AAUUUGCUACAAGAAUGCAA	2089
54790_1_6029	-	chr4:105173647-105173667	AAUGCAAAGGUGAUGACAUG	2090
54790_1_6032	+	chr4:105173655-105173675	GGUGAUGACAUGAGGAAAAA	2091
54790_1_6034	-	chr4:105173656-105173676	GUGAUGACAUGAGGAAAAAA	2092
54790_1_6035	+	chr4:105173657-105173677	UGAUGACAUGAGGAAAAAAG	2093
54790_1_6041	+	chr4:105173696-105173716	CUCUACUACUCAGCAAAUGC	2094
54790_1_6046	+	chr4:105173701-105173721	CUACUCAGCAAAUGCAGGCC	2095
54790_1_6047	+	chr4:105173731-105173751	UUAUUCAAAUAUUUAUUACA	2096
54790_1_6054	-	chr4:105173757-105173777	AUUAAAACAUUUAUAAAAUU	2097
54790_1_6066	+	chr4:105173817-105173837	UAAACAAGAUUAUAAUCUAA	2098
54790_1_6069	+	chr4:105173830-105173850	AAUCUAAUGGAGAUUAAUAU	2099
54790_1_6082	+	chr4:105173887-105173907	GUUUAAUAAAAUAUUGACUU	2100
54790_1_6088	+	chr4:105173902-105173922	GACUCAGGUAGAUAUAUGUG	2101
54790_1_6095	-	chr4:105173960-105173980	UAUGUAUUUCUUAAAAGAGU	2102
54790_1_6100	+	chr4:105173978-105173998	GUAGGUAGCAAUGACUUCAA	2103

【０３４４】

【表２－２４】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_6116	+	chr4:105174112-105174132	UCAUAUAUAAGUAAAAUUUU	2104
54790_1_6117	-	chr4:105174113-105174133	CAUAUAUAAGUAAAAUUUUA	2105
54790_1_6119	+	chr4:105174114-105174134	AUAUAUAAGUAAAAUUUUAG	2106
54790_1_6159	+	chr4:105174312-105174332	AGUAUUUCCUAAGAUUUAUU	2107
54790_1_6169	+	chr4:105174336-105174356	AUAGAAGAUCGAUAUUUUUC	2108
54790_1_6170	+	chr4:105174337-105174357	UAGAAGAUCGAUAUUUUUCU	2109
54790_1_6171	-	chr4:105174348-105174368	UAUUUUUCUGGGAUGACAUA	2110
54790_1_6183	+	chr4:105174420-105174440	AAGUAAAAAGCUGAAUGAAU	2111
54790_1_6193	+	chr4:105174467-105174487	UGUCAGAAAAAUGAGAUUAU	2112
54790_1_6194	+	chr4:105174468-105174488	GUCAGAAAAAUGAGAUUAUA	2113
54790_1_6198	+	chr4:105174504-105174524	CAAAUAUUAGAGAAGCAGAC	2114
54790_1_6205	-	chr4:105174531-105174551	UAGAAAGAAUCACAACUUAG	2115
54790_1_6207	+	chr4:105174532-105174552	AGAAAGAAUCACAACUUAGU	2116
54790_1_6208	-	chr4:105174533-105174553	GAAAGAAUCACAACUUAGUG	2117
54790_1_6211	+	chr4:105174548-105174568	UAGUGGGGCAAAAACCUACA	2118
54790_1_6215	+	chr4:105174561-105174581	ACCUACAAGGAAAAUUUUUG	2119
54790_1_6217	+	chr4:105174562-105174582	CCUACAAGGAAAAUUUUUGU	2120
54790_1_6218	+	chr4:105174568-105174588	AGGAAAAUUUUUGUGGGAAC	2121
54790_1_6219	-	chr4:105174575-105174595	UUUUUGUGGGAACCGGUGCC	2122
54790_1_6223	+	chr4:105174579-105174599	UGUGGGAACCGGUGCCAGGU	2123
54790_1_6230	+	chr4:105174616-105174636	AAUUGAAAAAUUGUUCAGUG	2124
54790_1_6231	+	chr4:105174617-105174637	AUUGAAAAAUUGUUCAGUGU	2125
54790_1_6232	+	chr4:105174620-105174640	GAAAAAUUGUUCAGUGUGGG	2126
54790_1_6236	+	chr4:105174633-105174653	GUGUGGGCGGUUGUUCAGUG	2127
54790_1_6239	-	chr4:105174644-105174664	UGUUCAGUGUGGCAAGUCUG	2128
54790_1_6240	+	chr4:105174645-105174665	GUUCAGUGUGGCAAGUCUGA	2129
54790_1_6245	+	chr4:105174659-105174679	GUCUGAGGGUUAAAAACUCC	2130
54790_1_6247	+	chr4:105174662-105174682	UGAGGGUUAAAAACUCCAGG	2131
54790_1_6251	+	chr4:105174674-105174694	ACUCCAGGAGGACUCACUUA	2132
54790_1_6253	-	chr4:105174678-105174698	CAGGAGGACUCACUUACGGA	2133
54790_1_6254	+	chr4:105174679-105174699	AGGAGGACUCACUUACGGAA	2134
54790_1_6258	+	chr4:105174708-105174728	CUUUUGUGAGUUUAACCUCC	2135
54790_1_6267	+	chr4:105174729-105174749	GGAGUGUUCACAGUGACUAC	2136
54790_1_6273	+	chr4:105174745-105174765	CUACUGGAGAAAAUCCCCUA	2137
54790_1_6274	-	chr4:105174746-105174766	UACUGGAGAAAAUUCCCUAA	2138
54790_1_6277	+	chr4:105174747-105174767	ACUGGAGAAAAUUCCCUAAG	2139
54790_1_6282	-	chr4:105174758-105174778	UUCCCUAAGGGGAGAAGAAA	2140
54790_1_6289	+	chr4:105174792-105174812	AAUAUGUCAGAGCAUUUUGU	2141
54790_1_6297	+	chr4:105174843-105174863	UUUACCAGAGCCUAAACUUU	2142
54790_1_6299	+	chr4:105174844-105174864	UUACCAGAGCCUAAACUUUU	2143
54790_1_6310	+	chr4:105174872-105174892	AUAAGAGUGUAACCUCCCAA	2144
54790_1_6313	-	chr4:105174873-105174893	UAAGAGUGUAACCUCCCAAA	2145
54790_1_6316	+	chr4:105174877-105174897	AGUGUAACCUCCCAAAGGGA	2146
54790_1_6319	+	chr4:105174878-105174898	GUGUAACCUCCCAAAGGGAA	2147
54790_1_6322	+	chr4:105174918-105174938	CCCCUUUUAGCUUUCCACAU	2148
54790_1_6325	+	chr4:105174919-105174939	CCCUUUUAGCUUUCCACAUA	2149
54790_1_6328	-	chr4:105174924-105174944	UUAGCUUUCCACAUAGGGAA	2150
54790_1_6335	+	chr4:105174941-105174961	GAAAGGAAAAUAUAUAACUC	2151

【０３４５】

【表２－２５】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_6337	+	chr4:105174970-105174990	CAAACCAUCCUGUCCACGUU	2152
54790_1_6340	+	chr4:105174971-105174991	AAACCAUCCUGUCCACGUUA	2153
54790_1_6341	+	chr4:105174972-105174992	AACCAUCCUGUCCACGUUAG	2154
54790_1_6342	+	chr4:105174973-105174993	ACCAUCCUGUCCACGUUAGG	2155
54790_1_6345	+	chr4:105174979-105174999	CUGUCCACGUUAGGGGGCCU	2156
54790_1_6347	+	chr4:105174980-105175000	UGUCCACGUUAGGGGGCCUA	2157
54790_1_6349	+	chr4:105174981-105175001	GUCCACGUUAGGGGGCCUAG	2158
54790_1_6354	+	chr4:105174996-105175016	CCUAGGGGAACUGAGAAAAC	2159
54790_1_6357	+	chr4:105175015-105175035	CUGGUGAAGUUCAUAGUCCA	2160
54790_1_6358	+	chr4:105175016-105175036	UGGUGAAGUUCAUAGUCCAU	2161
54790_1_6362	+	chr4:105175035-105175055	UGGGUACAGUUUCACCAAAG	2162
54790_1_6365	+	chr4:105175036-105175056	GGGUACAGUUUCACCAAAGA	2163
54790_1_6368	+	chr4:105175052-105175072	AAGAGGGAGACCAAAUCAUA	2164
54790_1_6387	+	chr4:105175167-105175187	CAUUCAACCAAAAAAUUAUA	2165
54790_1_6389	+	chr4:105175179-105175199	AAAUUAUAAGGCAUGCUAAA	2166
54790_1_6391	+	chr4:105175183-105175203	UAUAAGGCAUGCUAAAAGGC	2167
54790_1_6400	+	chr4:105175234-105175254	AUCAGAAGCAGAGUCAAAUA	2168
54790_1_6403	+	chr4:105175246-105175266	GUCAAAUAUGGCAGUGACAU	2169
54790_1_6408	+	chr4:105175281-105175301	AGAAACUUUAUAAAAAACUA	2170
54790_1_6409	+	chr4:105175290-105175310	AUAAAAAACUAUGGUUAAUA	2171
54790_1_6415	+	chr4:105175295-105175315	AAACUAUGGUUAAUAUGGUG	2172
54790_1_6416	+	chr4:105175296-105175316	AACUAUGGUUAAUAUGGUGA	2173
54790_1_6421	+	chr4:105175326-105175346	AAAUGACAUACAAGAACAGA	2174
54790_1_6424	+	chr4:105175347-105175367	GGAUAAUGUAAAUAUAGAGA	2175
54790_1_6428	+	chr4:105175357-105175377	AAUAUAGAGACGGAAAUUUU	2176
54790_1_6438	+	chr4:105175425-105175445	AUGAUUAAAAUGUCUUUGAU	2177
54790_1_6446	+	chr4:105175453-105175473	AAGUAGAUUGAACAUAGCCG	2178
54790_1_6450	+	chr4:105175474-105175494	GGAAAAAAUCUUUGAAGUUA	2179
54790_1_6453	+	chr4:105175487-105175507	GAAGUUAAGGAUAUGAUAAU	2180
54790_1_6466	+	chr4:105175559-105175579	AGAGAUUAUUCAAGAACUGC	2181
54790_1_6471	+	chr4:105175573-105175593	AACUGCAGGAGAACUACAAA	2182
54790_1_6473	+	chr4:105175592-105175612	AAGGUAUAAUGUACGUGCAA	2183
54790_1_6474	+	chr4:105175593-105175613	AGGUAUAAUGUACGUGCAAU	2184
54790_1_6482	+	chr4:105175616-105175636	CAUACUAGAAAAAGAAAGAA	2185
54790_1_6496	+	chr4:105175716-105175736	GAGCUCAAAGAACACCAAGC	2186
54790_1_6498	+	chr4:105175741-105175761	AAAUGUCCCAAAACUACUCA	2187
54790_1_6499	+	chr4:105175742-105175762	AAUGUCCCAAAACUACUCAU	2188
54790_1_6512	+	chr4:105175803-105175823	AAAUAUCGAAAGAAUCCAGA	2189
54790_1_6516	+	chr4:105175821-105175841	GAAGGAAAAAACACCUAUAG	2190
54790_1_6528	+	chr4:105175915-105175935	AAGAUGUUGAAAGAAAAAUC	2191
54790_1_6532	+	chr4:105175931-105175951	AAUCCGGCAGUGUACGAUUC	2192
54790_1_6545	+	chr4:105175997-105176017	CUUAAAGAAACAAAAACUUC	2193
54790_1_6548	+	chr4:105176013-105176033	UUUCAGGAAUUUGUUGCCAG	2194
54790_1_6558	+	chr4:105176054-105176074	GUUUAAAGUUCUUUAGAGAG	2195
54790_1_6562	+	chr4:105176068-105176088	AGAGAGAGGUAAAAUGAUAC	2196
54790_1_6568	+	chr4:105176092-105176112	UAGAAACUCAGAUCCACAUA	2197
54790_1_6573	+	chr4:105176106-105176126	CACAUAAGGAAAAUAAAAUC	2198
54790_1_6574	+	chr4:105176107-105176127	ACAUAAGGAAAAUAAAAUUA	2199

【０３４６】

【表２－２６】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_6592	+	chr4:105176223-105176243	UAAGAUCAAGAACAAGACAA	2200
54790_1_6595	-	chr4:105176254-105176274	CUCACCACUUUGUUUCCUAC	2201
54790_1_6602	+	chr4:105176283-105176303	UACCUAAUGCAAUAAGACAA	2202
54790_1_6609	+	chr4:105176312-105176332	AAUGAAAAGCAUACAGAUUC	2203
54790_1_6612	+	chr4:105176315-105176335	GAAAAGCAUACAGAUUCCGG	2204
54790_1_6617	+	chr4:105176342-105176362	AAUCAAACUGUCUUUGUUCA	2205
54790_1_6623	-	chr4:105176361-105176381	ACGGAUGACAGUUGUUCAUA	2206
54790_1_6625	+	chr4:105176373-105176393	UGUUUAUAUGGAAUAUCCAA	2207
54790_1_6635	+	chr4:105176393-105176413	AGGAUCAGAAAAAAGAAAAC	2208
54790_1_6636	+	chr4:105176417-105176437	ACUAAUAAAUGAUUAUUGUA	2209
54790_1_6679	+	chr4:105176727-105176747	AAACACAGCACGAUAUUUUA	2210
54790_1_6681	-	chr4:105176741-105176761	AUUUUAUGGAUAUCAACAAA	2211
54790_1_6686	+	chr4:105176759-105176779	AAAGGAUUCUAAAGUUUAUA	2212
54790_1_6689	-	chr4:105176764-105176784	AUUCUAAAGUUUAUAUGGAG	2213
54790_1_6699	+	chr4:105176798-105176818	AAUAGCCAACUCAGUAUUUG	2214
54790_1_6704	+	chr4:105176817-105176837	GAGGAGAACAACAAAGUCAG	2215
54790_1_6706	+	chr4:105176832-105176852	GUCAGAGGACUGACACUACC	2216
54790_1_6711	+	chr4:105176873-105176893	AGCUCAGAUAAUCAAUGUAG	2217
54790_1_6712	-	chr4:105176874-105176894	GCUCAGAUAAUCAAUGUAGU	2218
54790_1_6713	+	chr4:105176880-105176900	AUAAUCAAUGUAGUGGGUAC	2219
54790_1_6718	+	chr4:105176907-105176927	AGAAUAUUCAAAUAGACCAA	2220
54790_1_6726	+	chr4:105176966-105176986	UAAUCAAAUGAUCUUUGACA	2221
54790_1_6727	+	chr4:105176967-105176987	AAUCAAAUGAUCUUUGACAA	2222
54790_1_6729	+	chr4:105176975-105176995	GAUCUUUGACAAGGGAGCAA	2223
54790_1_6733	-	chr4:105176986-105177006	AGGGAGCAAAGGCAAUACAA	2224
54790_1_6735	+	chr4:105176997-105177017	GCAAUACAAUGGAGCAAAGA	2225
54790_1_6737	+	chr4:105177019-105177039	GUCUUUUCAACAAAUAAUGC	2226
54790_1_6759	+	chr4:105177168-105177188	AAACUCCCAGAAGAUAACAC	2227
54790_1_6761	+	chr4:105177189-105177209	GGAAAAAUCCUAGAUGACUU	2228
54790_1_6762	-	chr4:105177194-105177214	AAUCCUAGAUGACUUUGGUA	2229
54790_1_6763	+	chr4:105177200-105177220	AGAUGACUUUGGUAUGGCAG	2230
54790_1_6766	+	chr4:105177225-105177245	UUUUUUAGAUACAGCUCCAA	2231
54790_1_6775	+	chr4:105177240-105177260	UCCAAAGGCACGAUACAUGA	2232
54790_1_6777	+	chr4:105177258-105177278	GAAGGAAAUGAUUGACAAGC	2233
54790_1_6791	-	chr4:105177331-105177351	AUGAGAAGACAAGCCACAGA	2234
54790_1_6796	+	chr4:105177365-105177385	GCAAAAGAUACUUCUCAUAA	2235
54790_1_6814	-	chr4:105177499-105177519	CACAAGUGUCAAGAAAGCAU	2236
54790_1_6816	+	chr4:105177528-105177548	UGUUAAACAUCAUAGUCAUU	2237
54790_1_6817	+	chr4:105177529-105177549	GUUAAACAUCAUAGUCAUUA	2238
54790_1_6826	+	chr4:105177580-105177600	CCGCUACAUACCUGUUAGAA	2239
54790_1_6831	+	chr4:105177614-105177634	ACACUGAUGAAACCAAGUGC	2240
54790_1_6837	-	chr4:105177625-105177645	ACCAAGUGCUGGUGAGAAUG	2241
54790_1_6840	+	chr4:105177634-105177654	UGGUGAGAAUGUGGAGCAAC	2242
54790_1_6841	+	chr4:105177653-105177673	CAGGAACCUUCAUUCAUUGC	2243
54790_1_6846	+	chr4:105177669-105177689	UUGCUGGUAAGAAUUCAAAA	2244
54790_1_6850	+	chr4:105177683-105177703	UCAAAAUGGCAUAGUCACUU	2245
54790_1_6852	-	chr4:105177695-105177715	AGUCACUUUGGAAGACAGUU	2246
54790_1_6861	+	chr4:105177753-105177773	GAUUCAGCAAUAGCGCUCCU	2247

【０３４７】

【表２－２７】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_6864	+	chr4:105177758-105177778	AGCAAUAGCGCUCCUUGGUA	2248
54790_1_6867	-	chr4:105177779-105177799	GGACUCGAAAACUCAUGUCC	2249
54790_1_6869	+	chr4:105177783-105177803	UUGAAAACUUAUGUCCUGGC	2250
54790_1_6870	+	chr4:105177784-105177804	UGAAAACUUAUGUCCUGGCC	2251
54790_1_6874	+	chr4:105177819-105177839	CGCCUGUAAUUGCAGCACUU	2252
54790_1_6876	+	chr4:105177820-105177840	GCCUGUAAUUGCAGCACUUU	2253
54790_1_6878	-	chr4:105177823-105177843	UGUAAUUGCAGCACUUUGGG	2254
54790_1_6879	+	chr4:105177829-105177849	UGCAGCACUUUGGGAGGCCC	2255
54790_1_6881	+	chr4:105177833-105177853	GCACUUUGGGAGGCCCAGGC	2256
54790_1_6883	+	chr4:105177836-105177856	CUUUGGGAGGCCCAGGCAGG	2257
54790_1_6887	+	chr4:105177847-105177867	CCAGGCAGGUGGAUCAUUUG	2258
54790_1_6889	-	chr4:105177852-105177872	CAGGUGGAUCAUUUGAGGUC	2259
54790_1_6893	+	chr4:105177870-105177890	UCAGGAGUUCAAGACCAGCC	2260
54790_1_6896	-	chr4:105177883-105177903	ACCAGCCUGGUGAAAUCCCA	2261
54790_1_6899	+	chr4:105177923-105177943	UAAAGAUACAAAAAAGUAGC	2262
54790_1_6900	+	chr4:105177924-105177944	AAAGAUACAAAAAAGUAGCU	2263
54790_1_6901	+	chr4:105177929-105177949	UACAAAAAAGUAGCUGGGUG	2264
54790_1_6904	+	chr4:105177959-105177979	CGCCUGUAAUCUCAGCUACU	2265
54790_1_6906	-	chr4:105177960-105177980	GCCUGUAAUCUCAGCUACUA	2266
54790_1_6907	+	chr4:105177963-105177983	UGUAAUCUCAGCUACUAGGG	2267
54790_1_6909	+	chr4:105177969-105177989	CUCAGCUACUAGGGAGGCUG	2268
54790_1_6912	+	chr4:105177973-105177993	GCUACUAGGGAGGCUGAGGC	2269
54790_1_6917	+	chr4:105177992-105178012	CAGGAGAAUCACUUGAGCCC	2270
54790_1_6919	+	chr4:105177995-105178015	GAGAAUCACUUGAGCCCAGG	2271
54790_1_6921	-	chr4:105177998-105178018	AAUCACUUGAGCCCAGGAGG	2272
54790_1_6923	+	chr4:105178001-105178021	CACUUGAGCCCAGGAGGCGG	2273
54790_1_6936	+	chr4:105178163-105178183	UUUACAUAAUUGCCAAAACU	2274
54790_1_6937	+	chr4:105178164-105178184	UUACAUAAUUGCCAAAACUU	2275
54790_1_6944	+	chr4:105178196-105178216	GAUAUCCUUUAAUAUUUGAG	2276
54790_1_6947	-	chr4:105178207-105178227	AUAUUUGAGUGGAUAAACUG	2277
54790_1_6958	+	chr4:105178273-105178293	UAUCACAUCAUAAAACGACA	2278
54790_1_6965	+	chr4:105178322-105178342	UGAAAGAAGCUAAUCCGAAA	2279
54790_1_6967	+	chr4:105178359-105178379	AUUCCAACUAUAUGACAUUC	2280
54790_1_6971	+	chr4:105178376-105178396	UUCCGGAAAAGCCAAAAUUA	2281
54790_1_6979	-	chr4:105178407-105178427	AAAAGAGCAGUGUUUUCCAG	2282
54790_1_6981	+	chr4:105178408-105178428	AAAGAGCAGUGUUUUCCAGA	2283
54790_1_6984	-	chr4:105178411-105178431	GAGCAGUGUUUUCCAGAGGG	2284
54790_1_6985	+	chr4:105178421-105178441	UUCCAGAGGGAGGAAUGUAU	2285
54790_1_6995	+	chr4:105178466-105178486	GAAUCUAUGUAAUACUAUAG	2286
54790_1_6997	+	chr4:105178469-105178489	UCUAUGUAAUACUAUAGUGG	2287
54790_1_6999	+	chr4:105178504-105178524	AUACAUUUGUCCAAACACGU	2288
54790_1_7005	-	chr4:105178542-105178562	GUGAACCCUAAUGUAAACUA	2289
54790_1_7007	+	chr4:105178543-105178563	UGAACCCUAAUGUAAACUAU	2290
54790_1_7008	+	chr4:105178544-105178564	GAACCCUAAUGUAAACUAUG	2291
54790_1_7010	+	chr4:105178549-105178569	CUAAUGUAAACUAUGGGGUU	2292
54790_1_7011	+	chr4:105178550-105178570	UAAUGUAAACUAUGGGGUUU	2293
54790_1_7014	-	chr4:105178572-105178592	GUAUCAAAAUGCAUCAAUGU	2294
54790_1_7017	+	chr4:105178603-105178623	UUGUAACAAAUAUACCACUC	2295

【０３４８】

【表２－２８】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_7020	+	chr4:105178608-105178628	ACAAAUAUACCACUCUGGUA	2296
54790_1_7022	-	chr4:105178609-105178629	CAAAUAUACCACUCUGGUAU	2297
54790_1_7024	+	chr4:105178622-105178642	CUGGUAUGGGAUGUUGAUAA	2298
54790_1_7027	+	chr4:105178623-105178643	UGGUAUGGGAUGUUGAUAAU	2299
54790_1_7028	+	chr4:105178624-105178644	GGUAUGGGAUGUUGAUAAUG	2300
54790_1_7030	+	chr4:105178628-105178648	UGGGAUGUUGAUAAUGGGGA	2301
54790_1_7032	-	chr4:105178634-105178654	GUUGAUAAUGGGGAAGGUUG	2302
54790_1_7033	+	chr4:105178635-105178655	UUGAUAAUGGGGAAGGUUGU	2303
54790_1_7036	+	chr4:105178642-105178662	UGGGGAAGGUUGUGGGUCUG	2304
54790_1_7038	+	chr4:105178643-105178663	GGGGAAGGUUGUGGGUCUGU	2305
54790_1_7040	+	chr4:105178644-105178664	GGGAAGGUUGUGGGUCUGUG	2306
54790_1_7043	-	chr4:105178649-105178669	GGUUGUGGGUCUGUGGGGAC	2307
54790_1_7044	+	chr4:105178650-105178670	GUUGUGGGUCUGUGGGGACA	2308
54790_1_7045	-	chr4:105178651-105178671	UUGUGGGUCUGUGGGGACAG	2309
54790_1_7049	+	chr4:105178658-105178678	UCUGUGGGGACAGGGGUAUA	2310
54790_1_7050	+	chr4:105178659-105178679	CUGUGGGGACAGGGGUAUAU	2311
54790_1_7068	+	chr4:105178774-105178794	AAUAAUAAUAAAAUAAAUUU	2312
54790_1_7084	+	chr4:105178879-105178899	UGAGACUGAGUAAUUUAUAA	2313
54790_1_7089	-	chr4:105178912-105178932	AAUUGACUCACAGUUUAGCA	2314
54790_1_7093	+	chr4:105178916-105178936	GACUCACAGUUUAGCAUGGC	2315
54790_1_7097	+	chr4:105178917-105178937	ACUCACAGUUUAGCAUGGCU	2316
54790_1_7098	+	chr4:105178918-105178938	CUCACAGUUUAGCAUGGCUG	2317
54790_1_7100	+	chr4:105178921-105178941	ACAGUUUAGCAUGGCUGGGG	2318
54790_1_7102	+	chr4:105178928-105178948	AGCAUGGCUGGGGAGGUCUC	2319
54790_1_7106	-	chr4:105178945-105178965	CUCAGGAAACUUAACAGUCA	2320
54790_1_7107	+	chr4:105178949-105178969	GGAAACUUAACAGUCAUGGC	2321
54790_1_7109	+	chr4:105178965-105178985	UGGCAGGUGACUUCACAAAG	2322
54790_1_7111	+	chr4:105178969-105178989	AGGUGACUUCACAAAGUGGC	2323
54790_1_7114	+	chr4:105178973-105178993	GACUUCACAAAGUGGCAGGA	2324
54790_1_7127	-	chr4:105179059-105179079	UCCCUAUGAUGAGAACAGCA	2325
54790_1_7130	+	chr4:105179060-105179080	CCCUAUGAUGAGAACAGCAU	2326
54790_1_7131	+	chr4:105179061-105179081	CCUAUGAUGAGAACAGCAUG	2327
54790_1_7132	+	chr4:105179062-105179082	CUAUGAUGAGAACAGCAUGG	2328
54790_1_7133	+	chr4:105179096-105179116	AUGAUCCAAUUACUUCCACC	2329
54790_1_7137	-	chr4:105179115-105179135	CUGGUCUCUGCCUUGACACA	2330
54790_1_7138	+	chr4:105179116-105179136	UGGUCUCUGCCUUGACACAU	2331
54790_1_7140	-	chr4:105179124-105179144	GCCUUGACACAUGGGUAUUA	2332
54790_1_7145	+	chr4:105179133-105179153	CAUGGGUAUUAUGGAGAUUA	2333
54790_1_7147	+	chr4:105179134-105179154	AUGGGUAUUAUGGAGAUUAU	2334
54790_1_7148	+	chr4:105179135-105179155	UGGGUAUUAUGGAGAUUAUG	2335
54790_1_7153	+	chr4:105179159-105179179	UUAUAAUUCAAGAUGAGAUU	2336
54790_1_7154	-	chr4:105179160-105179180	UAUAAUUCAAGAUGAGAUUU	2337
54790_1_7157	+	chr4:105179163-105179183	AAUUCAAGAUGAGAUUUGGG	2338
54790_1_7160	+	chr4:105179164-105179184	AUUCAAGAUGAGAUUUGGGU	2339
54790_1_7161	+	chr4:105179165-105179185	UUCAAGAUGAGAUUUGGGUG	2340
54790_1_7167	+	chr4:105179215-105179235	AAACUAUGUCUUUCUUUUA	2341
54790_1_7168	-	chr4:105179216-105179236	AACUAUGUCUUUCUUUUAU	2342
54790_1_7169	+	chr4:105179217-105179237	ACUAUGUCUUUCUUUUAUG	2343

【０３４９】

【表２－２９】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_7183	+	chr4:105179272-105179292	GACCUCCAUUUCCAAUUUC	2344
54790_1_7188	-	chr4:105179277-105179297	CCAUUUUCCAAUUCCUGGUU	2345
54790_1_7209	+	chr4:105179363-105179383	AAUCUUUCAUUAAAAGAAAU	2346
54790_1_7211	+	chr4:105179364-105179384	AUCUUUCAUUAAAAGAAAUA	2347
54790_1_7213	+	chr4:105179365-105179385	UCUUUCAUUAAAAGAAAUAG	2348
54790_1_7214	+	chr4:105179368-105179388	UUCAUUAAAAGAAAUAGGGG	2349
54790_1_7219	-	chr4:105179374-105179394	AAAAGAAAUAGGGGAGGUGA	2350
54790_1_7222	+	chr4:105179375-105179395	AAAGAAAUAGGGGAGGUGAU	2351
54790_1_7224	+	chr4:105179376-105179396	AAGAAAUAGGGGAGGUGAUG	2352
54790_1_7225	+	chr4:105179377-105179397	AGAAAUAGGGGAGGUGAUGG	2353
54790_1_7228	+	chr4:105179397-105179417	GGGAUAUCCAUGAGUGUCCA	2354
54790_1_7229	-	chr4:105179398-105179418	GGAUAUCCAUGAGUGUCCAU	2355
54790_1_7234	+	chr4:105179450-105179470	AUGAUACUGCAAAGCCUACA	2356
54790_1_7243	-	chr4:105179532-105179552	AUCUUGUUUCAUUUUAUGUG	2357
54790_1_7259	+	chr4:105179583-105179603	UGAAAAAUAUCCUCUUCAUU	2358
54790_1_7260	+	chr4:105179584-105179604	GAAAAAUAUCCUCUUCAUUU	2359
54790_1_7277	+	chr4:105179688-105179708	AUAAUGCAUGACUUCAUUCA	2360
54790_1_7278	+	chr4:105179697-105179717	GACUUCAUUCAUGGCUCUCU	2361
54790_1_7281	-	chr4:105179719-105179739	GUGACCUGUGUACCCUGACC	2362
54790_1_7283	+	chr4:105179753-105179773	AGAGUAUUAAGUCAUUUCAG	2363
54790_1_7288	+	chr4:105179766-105179786	AUUUCAGUGGCACAUGUUUG	2364
54790_1_7289	+	chr4:105179767-105179787	UUUCAGUGGCACAUGUUUGA	2365
54790_1_7296	+	chr4:105179786-105179806	AGGGAAGAUUGACAUCCCAC	2366
54790_1_7301	+	chr4:105179835-105179855	AAGCAGCUGCAUUCCUAGUG	2367
54790_1_7303	-	chr4:105179862-105179882	AUUAAGUUUAUCCCACUAUU	2368
54790_1_7307	+	chr4:105179868-105179888	UUUAUCCCACUAUUAGGUUC	2369
54790_1_7314	+	chr4:105179893-105179913	UAUUACUUGUCAUGCCCAAG	2370
54790_1_7319	+	chr4:105179922-105179942	UUUCUAGCAUGCAGAGUAUC	2371
54790_1_7324	+	chr4:105179932-105179952	GCAGAGUAUCUGGUUUUAA	2372
54790_1_7332	-	chr4:105179965-105179985	GAAAUAAAAUGUGCCUACUA	2373
54790_1_7333	+	chr4:105179966-105179986	AAAUAAAAUGUGCCUACUAA	2374
54790_1_7339	+	chr4:105180011-105180031	UCUUUCACUGUUUUUUUUCU	2375
54790_1_7342	+	chr4:105180014-105180034	UUCACUGUUUUUUUUUCUUGG	2376
54790_1_7353	+	chr4:105180037-105180057	UUACAGUAGUUAUGCCUUUC	2377
54790_1_7355	-	chr4:105180045-105180065	GUUAUGCCUUUCUGGUCAGC	2378
54790_1_7363	+	chr4:105180093-105180113	CUUUCACAUCUUCAAGUGUA	2379
54790_1_7375	-	chr4:105180168-105180188	CUUUCAGUAUUGAUUUCUCA	2380
54790_1_7383	+	chr4:105180191-105180211	CCUAUGAACCUGAGUCAACU	2381
54790_1_7385	+	chr4:105180199-105180219	CCUGAGUCAACUUGGCAUAA	2382
54790_1_7391	+	chr4:105180237-105180257	UUCUCUAAAUGCAGAGUCAG	2383
54790_1_7399	+	chr4:105180284-105180304	GCUCAGUGAUAACAUUAAAA	2384
54790_1_7410	-	chr4:105180351-105180371	AAAUCUCAGUCAUUAAUACA	2385
54790_1_7413	+	chr4:105180354-105180374	UCUCAGUCAUUAAUACAUGG	2386
54790_1_7415	+	chr4:105180388-105180408	UAUUACAUGCCUGUGCUUCU	2387
54790_1_7430	+	chr4:105180472-105180492	UUAUCUUUUUUUGUUUUACC	2388
54790_1_7460	+	chr4:105180574-105180594	AAUAUUCUCCAUGAUCUCCA	2389
54790_1_7469	-	chr4:105180637-105180657	UAUCAUUUUUUUUUUUUCU	2390
54790_1_7486	+	chr4:105180662-105180682	ACAGUCUCACUCUGUUGCCC	2391

【０３５０】

【表２－３０】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_7489	+	chr4:105180666-105180686	UCUCACUCUGUUGCCCAGGC	2392
54790_1_7490	-	chr4:105180667-105180687	CUCACUCUGUUGCCCAGGCU	2393
54790_1_7497	+	chr4:105180743-105180763	AUUCUCCUGCCUCAGCCUGC	2394
54790_1_7498	+	chr4:105180744-105180764	UUCUCCUGCCUCAGCCUGCC	2395
54790_1_7502	+	chr4:105180760-105180780	UGCCGGGUAGCUAGAAUUAC	2396
54790_1_7503	+	chr4:105180779-105180799	CAGGCAUGUGCCACCACACC	2397
54790_1_7507	-	chr4:105180807-105180827	UCUGUAUUUUUAGUAGAGAC	2398
54790_1_7508	+	chr4:105180808-105180828	CUGUAUUUUUAGUAGAGACA	2399
54790_1_7514	+	chr4:105180822-105180842	GAGACAGGGUUUCACGAUGU	2400
54790_1_7515	+	chr4:105180831-105180851	UUUCACGAUGUUGGCCAGAC	2401
54790_1_7520	+	chr4:105180852-105180872	GGUCUUGAACUCCUGACCUC	2402
54790_1_7523	-	chr4:105180885-105180905	ACCGCAGCCUCCCAAAGUGC	2403
54790_1_7525	+	chr4:105180894-105180914	UCCCAAAGUGCUGGAAUUAC	2404
54790_1_7527	-	chr4:105180901-105180921	GUGCUGGAAUUACAGGCGUG	2405
54790_1_7529	+	chr4:105180913-105180933	CAGGCGUGAGGCACUGCAUC	2406
54790_1_7568	+	chr4:105181171-105181191	GCUACGAUCUAUAUACUCCU	2407
54790_1_7577	+	chr4:105181226-105181246	UGUGUGUGUCUGUAUAGUAG	2408
54790_1_7585	+	chr4:105181266-105181286	UAGUCACAAUAUGCUUUUUG	2409
54790_1_7590	-	chr4:105181282-105181302	UUUGAGGAUUUUCCUUUUCC	2410
54790_1_7592	+	chr4:105181283-105181303	UUGAGGAUUUUCCUUUUCCU	2411
54790_1_7626	+	chr4:105181394-105181414	CUCUUCCAUCUUAGAAGAGC	2412
54790_1_7629	+	chr4:105181425-105181445	AACCGACUCUUCCUUUUAUCU	2413
54790_1_7635	+	chr4:105181442-105181462	UCUUGGUUUCUACAACACAG	2414
54790_1_7641	+	chr4:105181475-105181495	ACUUUAAUCCCUUUUAACAC	2415
54790_1_7659	-	chr4:105181548-105181568	AAAAUCUAGCAAAUAAAAAA	2416
54790_1_7676	+	chr4:105181663-105181683	AUUAUGAUAUGCUUAUUCAU	2417
54790_1_7682	+	chr4:105181703-105181723	GCAAUAGUGUAGCCCCUUCU	2418
54790_1_7695	+	chr4:105181796-105181816	UUGUUAUAAAAAUACUCAUU	2419
54790_1_7713	+	chr4:105181876-105181896	UUAUACUACUUUCUUUAUUU	2420
54790_1_7716	-	chr4:105181877-105181897	UAUACUACUUUCUUUAUUUA	2421
54790_1_7722	+	chr4:105181880-105181900	ACUACUUUCUUUAUUUAGGG	2422
54790_1_7729	+	chr4:105181906-105181926	GUAUUUAAAUUCUGUUAUCU	2423
54790_1_7774	+	chr4:105182067-105182087	UUUCCCUAUCAUUUGUUCUC	2424
54790_1_7783	+	chr4:105182112-105182132	CAUUUUUUUCCAGUGACAAA	2425
54790_1_7806	-	chr4:105182194-105182214	UGCAAACAACCAGAGCUGAU	2426
54790_1_7807	+	chr4:105182201-105182221	AACCAGAGCUGAUAGGCAGC	2427
54790_1_7809	-	chr4:105182216-105182236	GCAGCAGGUGCACAUGAGUG	2428
54790_1_7810	+	chr4:105182228-105182248	CAUGAGUGUGGCUGUGCUGA	2429
54790_1_7812	+	chr4:105182248-105182268	UGGUUACUGAAAGAUUUCCA	2430
54790_1_7818	+	chr4:105182304-105182324	GCUCCUUCCCCAUUACUCCC	2431
54790_1_7819	+	chr4:105182305-105182325	CUCCUUCCCCAUUACUCCCU	2432
54790_1_7824	-	chr4:105182340-105182360	CCUGCAGCUAGAAUAAUAAA	2433
54790_1_7825	+	chr4:105182348-105182368	UAGAAUAAUAAAUGGCAUGU	2434
54790_1_7827	+	chr4:105182358-105182378	AAUGGCAUGUAGGUUCCUCU	2435
54790_1_7830	+	chr4:105182389-105182409	CCAGCACUAUGUCUCAUGCC	2436
54790_1_7833	+	chr4:105182431-105182451	UUUUGAUUAUCACUCCUGUG	2437
54790_1_7839	-	chr4:105182436-105182456	AUUAUCACUCCUGUGUGGUA	2438
54790_1_7840	+	chr4:105182437-105182457	UUAUCACUCCUGUGUGGUAA	2439

【０３５１】

【表２－３１】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_7858	+	chr4:105182551-105182571	UAGUUUGUUUUUAACAAACC	2440
54790_1_7906	-	chr4:105182695-105182715	UUAGAGAAUAUUGUCACUGA	2441
54790_1_7941	+	chr4:105182864-105182884	CUUUAAACCUUAGCUCAUAU	2442
54790_1_7948	+	chr4:105182902-105182922	CAUCCUUAGAUGAAGAUAUU	2443
54790_1_7949	+	chr4:105182903-105182923	AUCCUUAGAUGAAGAUAUUU	2444
54790_1_7964	+	chr4:105182973-105182993	UCCAUUUUGAAGAAAUUGUA	2445
54790_1_7966	-	chr4:105182977-105182997	UUUUGAAGAAAUUGUAAGGU	2446
54790_1_7967	+	chr4:105182978-105182998	UUUGAAGAAAUUGUAAGGUA	2447
54790_1_7976	+	chr4:105183043-105183063	AAAAUCAUUUUUAAAAUAUC	2448
54790_1_7977	+	chr4:105183044-105183064	AAAUCAUUUUUAAAAUAUCU	2449
54790_1_7983	+	chr4:105183061-105183081	UCUGGGUUAAUGCUAUAGAU	2450
54790_1_7992	-	chr4:105183117-105183137	GUUUAUUGAUCCUCAAUCUG	2451
54790_1_7997	+	chr4:105183130-105183150	CAAUCUGUGGCUGUUUUAAA	2452
54790_1_8004	-	chr4:105183164-105183184	AGUUCAGUCUAAGAGAACCA	2453
54790_1_8015	+	chr4:105183230-105183250	AUAUUAAAUUACUAAAUAUA	2454
54790_1_8021	+	chr4:105183261-105183281	AUAUAUUGUAAAAAUUGCUU	2455
54790_1_8026	+	chr4:105183282-105183302	GGAAUCAAUAAUAAGUAUUG	2456
54790_1_8032	+	chr4:105183315-105183335	UAGUUAUAUAUUACAAUGUA	2457
54790_1_8033	-	chr4:105183316-105183336	AGUUAUAUAUUACAAUGUAA	2458
54790_1_8067	+	chr4:105183465-105183485	AUUCGAUAGUAUCUAAAUCA	2459
54790_1_8070	+	chr4:105183487-105183507	GAAUCAUAAAACCUUAAAGC	2460
54790_1_8071	+	chr4:105183488-105183508	AAUCAUAAAACCUUAAAGCU	2461
54790_1_8074	+	chr4:105183492-105183512	AUAAAACCUUAAAGCUGGGU	2462
54790_1_8079	+	chr4:105183524-105183544	AAUACAAUUUAACAUCUUAU	2463
54790_1_8083	-	chr4:105183556-105183576	CCUCAGUUUCCCUAAGUGAU	2464
54790_1_8088	+	chr4:105183577-105183597	GGCUCAAGAUCAUGAAUUUA	2465
54790_1_8091	+	chr4:105183580-105183600	UCAAGAUCAUGAAUUUAUGG	2466
54790_1_8108	+	chr4:105183660-105183680	CUACCCCCUUAGUUUGCCUG	2467
54790_1_8109	+	chr4:105183661-105183681	UACCCCCUUAGUUUGCCUGU	2468
54790_1_8111	-	chr4:105183668-105183688	UUAGUUUGCCUGUGGGUUUA	2469
54790_1_8117	+	chr4:105183678-105183698	UGUGGGUUUAUGGAAGUUAC	2470
54790_1_8155	+	chr4:105183894-105183914	AUACUACUUGAAAUUUCUAG	2471
54790_1_8156	+	chr4:105183895-105183915	UACUACUUGAAAUUUCUAGC	2472
54790_1_8158	+	chr4:105183896-105183916	ACUACUUGAAAUUUCUAGCG	2473
54790_1_8163	-	chr4:105183913-105183933	GCGGGGAUCUCUAAAAUGCC	2474
54790_1_8166	+	chr4:105183921-105183941	CUCUAAAAUGCCUGGAUGUU	2475
54790_1_8167	-	chr4:105183926-105183946	AAAUGCCUGGAUGUUAGGAA	2476
54790_1_8174	+	chr4:105183965-105183985	AAUUAUAUUUUCUAUUUUAG	2477
54790_1_8184	+	chr4:105183993-105184013	AAAUAAACCAUACCCUUAAG	2478
54790_1_8191	+	chr4:105184031-105184051	AUUUUGAGCACAUCCUUCAU	2479
54790_1_8197	+	chr4:105184052-105184072	GGCCCAGUCUCUGACCAGUG	2480
54790_1_8218	-	chr4:105184141-105184161	AUUUUCUGUGUGAUGUUUAU	2481
54790_1_8219	+	chr4:105184142-105184162	UUUUCUGUGUGAUGUUUAUA	2482
54790_1_8229	+	chr4:105184172-105184192	UUCUGAAAUGUUUUCCAUCU	2483
54790_1_8245	+	chr4:105184231-105184251	UCAUAACUUCUUUUUAUUUU	2484
54790_1_8260	+	chr4:105184311-105184331	ACCUCUCAUGUCCCAGUGUU	2485
54790_1_8267	-	chr4:105184338-105184358	UAAAUAAUCACUUUGUAUAA	2486
54790_1_8271	+	chr4:105184367-105184387	UAUGUUAAAUUGUUUAUAAC	2487

【０３５２】

【表２－３２】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_8272	+	chr4:105184370-105184390	GUUAAAUUGUUUAUAACUGG	2488
54790_1_8277	-	chr4:105184392-105184412	GUUGAUAUUUCAGCCUUGUU	2489
54790_1_8287	+	chr4:105184439-105184459	UAAUUAGAAACAACCUCAUA	2490
54790_1_8292	+	chr4:105184464-105184484	UAUGCUUGUUUUUAUCUUCA	2491
54790_1_8305	+	chr4:105184497-105184517	GCAAACACUGAGUUCUUUAC	2492
54790_1_8306	+	chr4:105184498-105184518	CAAACACUGAGUUCUUUACU	2493
54790_1_8313	-	chr4:105184522-105184542	GUCACCACUUUGUCUAUGUU	2494
54790_1_8316	+	chr4:105184525-105184545	ACCACUUUGUCUAUGUUAGG	2495
54790_1_8319	+	chr4:105184531-105184551	UUGUCUAUGUUAGGAGGAGC	2496
54790_1_8324	+	chr4:105184549-105184569	GCAGGAAGUGAAUACAUUUA	2497
54790_1_8333	+	chr4:105184588-105184608	UAAAACUUUGACUACUGUAG	2498
54790_1_8339	-	chr4:105184608-105184628	UGGUUUUUUAAAGCAUUAAC	2499
54790_1_8349	+	chr4:105184663-105184683	CUGAAAUAGCACUUCCCUUU	2500
54790_1_8353	-	chr4:105184677-105184697	CCCUUUAGGCACUGUACAGU	2501
54790_1_8359	+	chr4:105184698-105184718	GGAAUCAUUUACUUGCAGAG	2502
54790_1_8370	+	chr4:105184750-105184770	GUACUCAUGUGUAUAAGAAU	2503
54790_1_8374	+	chr4:105184765-105184785	AGAAUAGGAGAAACACUUUG	2504
54790_1_8375	+	chr4:105184766-105184786	GAAUAGGAGAAACACUUUGU	2505
54790_1_8377	-	chr4:105184781-105184801	UUUGUGGGCAUAUCCUGCUG	2506
54790_1_8384	+	chr4:105184831-105184851	AGUCUCAUCCCAUUUAAACC	2507
54790_1_8387	+	chr4:105184834-105184854	CUCAUCCCAUUUAAACCUGG	2508
54790_1_8395	+	chr4:105184880-105184900	AGCCAAAGCAGCAUUUCAAC	2509
54790_1_8398	+	chr4:105184884-105184904	AAAGCAGCAUUUCAACAGGA	2510
54790_1_8402	+	chr4:105184900-105184920	AGGAAGGAAACAUCUAUUAC	2511
54790_1_8404	-	chr4:105184901-105184921	GGAAGGAAACAUCUAUUACU	2512
54790_1_8405	+	chr4:105184902-105184922	GAAGGAAACAUCUAUUACUG	2513
54790_1_8411	+	chr4:105184926-105184946	UUUGAAGAAACAUGCCAUGA	2514
54790_1_8416	+	chr4:105184945-105184965	AAGGUGUACUAAUAUCACAA	2515
54790_1_8418	+	chr4:105184946-105184966	AGGUGUACUAAUAUCACAAA	2516
54790_1_8421	-	chr4:105184950-105184970	GUACUAAUAUCACAAAGGGA	2517
54790_1_8422	+	chr4:105184951-105184971	UACUAAUAUCACAAAGGGAA	2518
54790_1_8425	+	chr4:105184955-105184975	AAUAUCACAAAGGGAAGGGA	2519
54790_1_8428	+	chr4:105184997-105185017	ACAAAGUCCCUUUUUUGUAA	2520
54790_1_8435	+	chr4:105185024-105185044	GUUUGAUGAUGUUUGAUCAA	2521
54790_1_8437	-	chr4:105185027-105185047	UGAUGAUGUUUGAUCAAUGG	2522
54790_1_8444	+	chr4:105185044-105185064	UGGUGGAUCUAUCUCUUGAA	2523
54790_1_8449	-	chr4:105185068-105185088	AAAUGCAUUUAAACCCCAAA	2524
54790_1_8451	+	chr4:105185071-105185091	UGCAUUUAAACCCCAAAUGG	2525
54790_1_8454	+	chr4:105185085-105185105	AAAUGGAGGAUUCUUAUAUA	2526
54790_1_8458	+	chr4:105185120-105185140	AAUGAUAUAUUCAUGUUUAU	2527
54790_1_8460	+	chr4:105185132-105185152	AUGUUUAUAGGUAGAGUGAC	2528
54790_1_8467	-	chr4:105185147-105185167	GUGACUGGUUUUUAGAGAAG	2529
54790_1_8489	+	chr4:105185194-105185214	ACGAAAACUUGUCUGUCUCU	2530
54790_1_8507	+	chr4:105185264-105185284	CUGAAUCUCCUACAAGCUUG	2531
54790_1_8508	+	chr4:105185267-105185287	AAUCUCCUACAAGCUUGUGG	2532
54790_1_8513	+	chr4:105185296-105185316	AGCAUGUUGAAUAAGAGCAC	2533
54790_1_8515	-	chr4:105185302-105185322	UUGAAUAAGAGCACAGGCUC	2534
54790_1_8518	+	chr4:105185305-105185325	AAUAAGAGCACAGGCUCUGG	2535

【０３５３】

【表２－３３】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_8520	+	chr4:105185323-105185343	GGAGGCCCUGCCACCCACAA	2536
54790_1_8521	-	chr4:105185324-105185344	GAGGCCCUGCCACCCACAAA	2537
54790_1_8522	+	chr4:105185334-105185354	CACCCACAAAGGGUGUGCUA	2538
54790_1_8541	+	chr4:105185429-105185449	CUUUUUUUUCUAAAUCUAUU	2539
54790_1_8554	+	chr4:105185482-105185502	UUCUAAAACACAGUGAGACC	2540
54790_1_8557	+	chr4:105185490-105185510	CACAGUGAGACCAGGCGCAG	2541
54790_1_8559	-	chr4:105185518-105185538	GCCUGUAAUCCCAGCACUUU	2542
54790_1_8561	+	chr4:105185521-105185541	UGUAAUCCCAGCACUUUCGG	2543
54790_1_8563	+	chr4:105185527-105185547	CCCAGCACUUUCGGAGGCCG	2544
54790_1_8565	+	chr4:105185534-105185554	CUUUCGGAGGCCGAGGUAUG	2545
54790_1_8569	+	chr4:105185543-105185563	GCCGAGGUAUGCGGAUCACG	2546
54790_1_8572	-	chr4:105185548-105185568	GGUAUGCGGAUCACGAGGUC	2547
54790_1_8574	+	chr4:105185566-105185586	UCAGGAGAUCGAGACCAUCC	2548
54790_1_8575	-	chr4:105185575-105185595	CGAGACCAUCCUGGCUAACA	2549
54790_1_8577	+	chr4:105185615-105185635	UAAAAAUACAAAAAUUAGCC	2550
54790_1_8580	+	chr4:105185620-105185640	AUACAAAAAUUAGCCAGGCG	2551
54790_1_8581	+	chr4:105185621-105185641	UACAAAAAUUAGCCAGGCGU	2552
54790_1_8583	+	chr4:105185622-105185642	ACAAAAAUUAGCCAGGCGUG	2553
54790_1_8584	-	chr4:105185623-105185643	CAAAAAUUAGCCAGGCGUGG	2554
54790_1_8587	+	chr4:105185651-105185671	GCCUGUAAUCCCAGCUACUC	2555
54790_1_8589	+	chr4:105185654-105185674	UGUAAUCCCAGCUACUCAGG	2556
54790_1_8591	+	chr4:105185660-105185680	CCCAGCUACUCAGGAGGCUG	2557
54790_1_8593	+	chr4:105185664-105185684	GCUACUCAGGAGGCUGAGGC	2558
54790_1_8597	+	chr4:105185671-105185691	AGGAGGCUGAGGCAGGAGAA	2559
54790_1_8601	-	chr4:105185681-105185701	GGCAGGAGAAUGGCGUGAAC	2560
54790_1_8602	+	chr4:105185682-105185702	GCAGGAGAAUGGCGUGAACC	2561
54790_1_8605	+	chr4:105185683-105185703	CAGGAGAAUGGCGUGAACCG	2562
54790_1_8606	+	chr4:105185686-105185706	GAGAAUGGCGUGAACCGGGG	2563
54790_1_8609	+	chr4:105185689-105185709	AAUGGCGUGAACCGGGGAGG	2564
54790_1_8613	-	chr4:105185732-105185752	CGCACCACUGCACUCCAGCC	2565
54790_1_8614	+	chr4:105185733-105185753	GCACCACUGCACUCCAGCCU	2566
54790_1_8620	+	chr4:105185814-105185834	UUAUAAAGAUAAAAUAGAAU	2567
54790_1_8625	+	chr4:105185826-105185846	AAUAGAAUAGGCUUCAAUUU	2568
54790_1_8626	+	chr4:105185827-105185847	AUAGAAUAGGCUUCAAUUUA	2569
54790_1_8629	-	chr4:105185835-105185855	GGCUUCAAUUUAGGGAACAA	2570
54790_1_8635	+	chr4:105185849-105185869	GAACAAAGGAAAAUAUGUUU	2571
54790_1_8640	-	chr4:105185886-105185906	CAAAAUGAUUGCAACUUUGA	2572
54790_1_8648	+	chr4:105185923-105185943	UUCAAUUAAAAAUGUAGAUA	2573
54790_1_8651	+	chr4:105185927-105185947	AUUAAAAAUGUAGAUAUGGC	2574
54790_1_8652	+	chr4:105185928-105185948	UUAAAAAUGUAGAUAUGGCU	2575
54790_1_8654	+	chr4:105185933-105185953	AAUGUAGAUAUGGCUGGGCG	2576
54790_1_8655	-	chr4:105185936-105185956	GUAGAUAUGGCUGGGCGUGG	2577
54790_1_8658	+	chr4:105185963-105185983	CACCUGUAAUCCCAGCACUU	2578
54790_1_8659	+	chr4:105185967-105185987	UGUAAUCCCAGCACUUUGGA	2579
54790_1_8660	+	chr4:105185977-105185997	GCACUUUGGAAGGUUGACGC	2580
54790_1_8662	+	chr4:105185980-105186000	CUUUGGAAGGUUGACGCAGG	2581
54790_1_8666	-	chr4:105185991-105186011	UGACGCAGGUGGAUCACUUG	2582
54790_1_8669	+	chr4:105185996-105186016	CAGGUGGAUCACUUGAGGUU	2583

【０３５４】

【表２－３４】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_8674	+	chr4:105186014-105186034	UUAGGAGUUUGAGACCUGCC	2584
54790_1_8675	-	chr4:105186015-105186035	UAGGAGUUUGAGACCUGCCU	2585
54790_1_8681	+	chr4:105186065-105186085	AAAAUAAACAAAAAAUGUGC	2586
54790_1_8682	+	chr4:105186066-105186086	AAAUAAACAAAAAAUGUGCU	2587
54790_1_8683	+	chr4:105186071-105186091	AACAAAAAAUGUGCUGGGUG	2588
54790_1_8684	+	chr4:105186074-105186094	AAAAAAUGUGCUGGGUGUGG	2589
54790_1_8687	-	chr4:105186101-105186121	UGCCUGUAGUCCCUAGCCACU	2590
54790_1_8689	+	chr4:105186102-105186122	GCCUGUAGUCCCUAGCCACUU	2591
54790_1_8693	+	chr4:105186114-105186134	AGCCACUUGGGAGACUGAGA	2592
54790_1_8695	+	chr4:105186118-105186138	ACUUGGGAGACUGAGAUGGA	2593
54790_1_8700	+	chr4:105186133-105186153	AUGGAAGGAUAGCUUGAGUC	2594
54790_1_8702	-	chr4:105186134-105186154	UGGAAGGAUAGCUUGAGUCU	2595
54790_1_8703	+	chr4:105186137-105186157	AAGGAUAGCUUGAGUCUGGG	2596
54790_1_8709	-	chr4:105186183-105186203	CGUGCCACUGCACUUGAGCC	2597
54790_1_8710	+	chr4:105186184-105186204	GUGCCACUGCACUUGAGCCU	2598
54790_1_8717	+	chr4:105186252-105186272	AACAACAGUAGAUAUGUGUG	2599
54790_1_8719	+	chr4:105186253-105186273	ACAACAGUAGAUAUGUGUGU	2600
54790_1_8722	+	chr4:105186281-105186301	GAACAUUUAAAUGUGCUCAU	2601
54790_1_8726	-	chr4:105186310-105186330	UUUUUCUUUAACCCCCUUCA	2602
54790_1_8747	+	chr4:105186405-105186425	UUAUAACUCUCAAUGUAUCA	2603
54790_1_8754	+	chr4:105186412-105186432	UCUCAAUGUAUCAUGGCAGA	2604
54790_1_8766	+	chr4:105186477-105186497	UUUUUUUUUUUUUUUUUGAGA	2605
54790_1_8785	+	chr4:105186498-105186518	GGAGUCUCACUCUGUCACCC	2606
54790_1_8787	+	chr4:105186502-105186522	UCUCACUCUGUCACCCAGGC	2607
54790_1_8789	-	chr4:105186512-105186532	UCACCCAGGCUGGAGUGCAG	2608
54790_1_8792	+	chr4:105186547-105186567	UUAUUGCAACCUCCGCCUCC	2609
54790_1_8794	+	chr4:105186550-105186570	UUGCAACCUCCGCCUCCUGG	2610
54790_1_8798	+	chr4:105186583-105186603	GCCUCAGCCUCCCCAGUAGC	2611
54790_1_8800	+	chr4:105186584-105186604	CCUCAGCCUCCCCAGUAGCU	2612
54790_1_8801	-	chr4:105186592-105186612	UCCCCAGUAGCUGGGACUAC	2613
54790_1_8803	+	chr4:105186611-105186631	CAGGCUUGCACCACCAUGCC	2614
54790_1_8807	+	chr4:105186639-105186659	UUUUAUAUUUUUAGUAGAGA	2615
54790_1_8809	+	chr4:105186640-105186660	UUUAUAUUUUUAGUAGAGAC	2616
54790_1_8810	+	chr4:105186641-105186661	UUAUAUUUUUAGUAGAGACG	2617
54790_1_8819	-	chr4:105186660-105186680	GGGGUUUCAUCAUGUUGUCU	2618
54790_1_8820	+	chr4:105186664-105186684	UUUCAUCAUGUUGUCUAGGC	2619
54790_1_8824	-	chr4:105186702-105186722	CUCAAGUGAUCCACCCACCU	2620
54790_1_8826	+	chr4:105186718-105186738	ACCUUGGCCUCCCAAAGUGC	2621
54790_1_8828	+	chr4:105186719-105186739	CCUUGGCCUCCCAAAGUGCU	2622
54790_1_8830	+	chr4:105186727-105186747	UCCCAAAGUGCUGGGAUUGC	2623
54790_1_8832	+	chr4:105186742-105186762	AUUGCAGGCAUGAGCCACCG	2624
54790_1_8834	-	chr4:105186747-105186767	AGGCAUGAGCCACCGCGGCC	2625
54790_1_8845	+	chr4:105186844-105186864	UUAUCAGAAUAUUAUCAUAU	2626
54790_1_8855	+	chr4:105186880-105186900	CUGAACAAAGCCAGAAUUAU	2627
54790_1_8858	+	chr4:105186889-105186909	GCCAGAAUUAUUGGCUACUG	2628
54790_1_8866	+	chr4:105186925-105186945	CAAGAGACUAUUCUAUUUGU	2629
54790_1_8867	-	chr4:105186926-105186946	AAGAGACUAUUCUAUUUGUU	2630
54790_1_8869	+	chr4:105186927-105186947	AGAGACUAUUCUAUUUGUUG	2631

【０３５５】

【表２－３５】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_8876	+	chr4:105186948-105186968	GGAUCACCUCUUUUACUAA	2632
54790_1_8878	-	chr4:105186949-105186969	GAUCACCUCUUUUCACUAAA	2633
54790_1_8879	+	chr4:105186950-105186970	AUCACCUCUUUUCACUAAAG	2634
54790_1_8881	+	chr4:105186960-105186980	UUUACUAAAGGGGACUGUUU	2635
54790_1_8883	+	chr4:105186961-105186981	UUACUAAAGGGGACUGUUUU	2636
54790_1_8892	+	chr4:105186983-105187003	GCAUAUAAAACUAGAAUUCA	2637
54790_1_8901	-	chr4:105187036-105187056	CCAGUCAACCAGAUAACUGC	2638
54790_1_8903	+	chr4:105187059-105187079	UAGUGACACUCAUGUCCUCC	2639
54790_1_8907	+	chr4:105187088-105187108	AAUCUUGUGCCAGCUCAGAG	2640
54790_1_8910	+	chr4:105187089-105187109	AUCUUGUGCCAGCUCAGAGA	2641
54790_1_8915	+	chr4:105187142-105187162	AAGAACCACAAGCACCACCU	2642
54790_1_8940	-	chr4:105187262-105187282	UAUUUUAAACAGAAAACAGA	2643
54790_1_8944	+	chr4:105187293-105187313	CCUCUGCCUUCCUCAGUAUU	2644
54790_1_8953	-	chr4:105187339-105187359	UUAAGAGUCUAAUCAUAUAC	2645
54790_1_8974	+	chr4:105187463-105187483	CUGCCUGAUGAAUAUUUAUU	2646
54790_1_9045	+	chr4:105187802-105187822	UUCUACCACUUCACACUCAC	2647
54790_1_9047	+	chr4:105187803-105187823	UCUACCACUUCACACUCACU	2648
54790_1_9050	+	chr4:105187807-105187827	CCACUUCACACUCACUGGGA	2649
54790_1_9052	-	chr4:105187836-105187856	UUUUUAAAACAUACAAUAAC	2650
54790_1_9058	+	chr4:105187847-105187867	UACAAUAACAGGUGUUAGUG	2651
54790_1_9061	+	chr4:105187853-105187873	AACAGGUGUUAGUGCGGAUA	2652
54790_1_9063	+	chr4:105187862-105187882	UAGUGCGGAUAUGGAAAAAU	2653
54790_1_9069	+	chr4:105187884-105187904	GAACCCUGACACAUUGCUAG	2654
54790_1_9070	+	chr4:105187896-105187916	AUUGCUAGUGGAAUGUAAAA	2655
54790_1_9072	-	chr4:105187922-105187942	AGCCACUUUGCAAAACAGUU	2656
54790_1_9079	+	chr4:105187947-105187967	GUUCAUCAAAAGAUUAAGCA	2657
54790_1_9084	+	chr4:105187981-105188001	GACCCAGUAGUUUCGCUCUU	2658
54790_1_9085	+	chr4:105187982-105188002	ACCCAGUAGUUUCGCUCUUA	2659
54790_1_9100	+	chr4:105188081-105188101	CAUUAUCCACAAUAGCCUAA	2660
54790_1_9105	-	chr4:105188109-105188129	GCAACCCAAAUGCCUACAGA	2661
54790_1_9108	+	chr4:105188117-105188137	AAUGCCUACAGAUGGAUGAA	2662
54790_1_9111	+	chr4:105188132-105188152	AUGAAUGGAUAAACAGAAUG	2663
54790_1_9113	+	chr4:105188148-105188168	AAUGUGGUAUAGACAUACAA	2664
54790_1_9116	+	chr4:105188171-105188191	ACUAUUAUUCAACCUUAAAG	2665
54790_1_9127	-	chr4:105188205-105188225	GACACAUGCUAGAAAAUAAA	2666
54790_1_9129	+	chr4:105188230-105188250	CUUGUAUACAUCUACUAAG	2667
54790_1_9136	-	chr4:105188279-105188299	AUUAUGAUUCCACUUACAUG	2668
54790_1_9143	+	chr4:105188306-105188326	UAGAAUAGUCAAAUUAAUAG	2669
54790_1_9149	+	chr4:105188332-105188352	ACAGUAGAAUAAUGAUUGCC	2670
54790_1_9151	+	chr4:105188333-105188353	CAGUAGAAUAAUGAUUGCCA	2671
54790_1_9152	+	chr4:105188334-105188354	AGUAGAAUAAUGAUUGCCAG	2672
54790_1_9155	-	chr4:105188338-105188358	GAAUAAUGAUUGCCAGGGGC	2673
54790_1_9156	+	chr4:105188339-105188359	AAUAAUGAUUGCCAGGGGCU	2674
54790_1_9159	+	chr4:105188342-105188362	AAUGAUUGCCAGGGGCUGGG	2675
54790_1_9162	+	chr4:105188345-105188365	GAUUGCCAGGGGCUGGGAGG	2676
54790_1_9167	+	chr4:105188354-105188374	GGGCUGGGAGGAGGAGCAAA	2677
54790_1_9168	-	chr4:105188355-105188375	GGCUGGGAGGAGGAGCAAAU	2678
54790_1_9178	+	chr4:105188392-105188412	UGAGUAUAGAAUUCCUGUUU	2679

【０３５６】

【表２－３６】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_9184	+	chr4:105188410-105188430	UUAGGAAGAUGAAAAAGUCC	2680
54790_1_9189	+	chr4:105188416-105188436	AGAUGAAAAAGUCCUGGAGA	2681
54790_1_9190	+	chr4:105188417-105188437	GAUGAAAAAGUCCUGGAGAU	2682
54790_1_9191	+	chr4:105188420-105188440	GAAAAAGUCCUGGAGAUGGG	2683
54790_1_9192	+	chr4:105188429-105188449	CUGGAGAUGGGUGGCAGUGA	2684
54790_1_9199	+	chr4:105188483-105188503	CAGAAUAGUAUACUCAAAUA	2685
54790_1_9201	+	chr4:105188492-105188512	AUACUCAAAUAUGGUUUGAA	2686
54790_1_9218	+	chr4:105188566-105188586	CCAAAGAAGCAUUAUUUAUG	2687
54790_1_9221	+	chr4:105188576-105188596	AUUAUUUAUGAGGCUAAAAG	2688
54790_1_9226	+	chr4:105188611-105188631	AGUUCAUCAUUGAUAGCUAA	2689
54790_1_9229	+	chr4:105188619-105188639	AUUGAUAGCUAAAGGAAACA	2690
54790_1_9234	+	chr4:105188654-105188674	GUAGAAUAUUAGUCAUACAA	2691
54790_1_9242	+	chr4:105188733-105188753	UGAAAGAAACCAGACGUAAA	2692
54790_1_9243	+	chr4:105188748-105188768	GUAAAAGGCCAAAUUUUGUA	2693
54790_1_9251	+	chr4:105188778-105188798	UAUAUAAAGUCGUUCAAAAU	2694
54790_1_9255	+	chr4:105188810-105188830	AAAGACUGAAAGUUGAUUAG	2695
54790_1_9256	+	chr4:105188819-105188839	AAGUUGAUUAGUGGUCACCA	2696
54790_1_9259	+	chr4:105188824-105188844	GAUUAGUGGUCACCAAGGCC	2697
54790_1_9261	+	chr4:105188825-105188845	AUUAGUGGUCACCAAGGCCC	2698
54790_1_9264	+	chr4:105188826-105188846	UUAGUGGUCACCAAGGCCCG	2699
54790_1_9266	+	chr4:105188827-105188847	UAGUGGUCACCAAGGCCCGG	2700
54790_1_9269	+	chr4:105188830-105188850	UGGUCACCAAGGCCCGGGGG	2701
54790_1_9273	+	chr4:105188846-105188866	GGGGAGGAAUGAAUGAAAAC	2702
54790_1_9275	+	chr4:105188856-105188876	GAAUGAAAACUGGCUCCUAA	2703
54790_1_9276	+	chr4:105188857-105188877	AAUGAAAACUGGCUCCUAAU	2704
54790_1_9278	+	chr4:105188863-105188883	AACUGGCUCCUAAUGGGUAC	2705
54790_1_9279	+	chr4:105188864-105188884	ACUGGCUCCUAAUGGGUACU	2706
54790_1_9282	+	chr4:105188872-105188892	CUAAUGGGUACUGGGUUUUU	2707
54790_1_9283	+	chr4:105188873-105188893	UAAUGGGUACUGGGUUUUUU	2708
54790_1_9284	+	chr4:105188874-105188894	AAUGGGUACUGGGUUUUUUG	2709
54790_1_9288	+	chr4:105188879-105188899	GUACUGGGUUUUUUGGGGCG	2710
54790_1_9289	+	chr4:105188880-105188900	UACUGGGUUUUUUGGGGCGA	2711
54790_1_9291	+	chr4:105188881-105188901	ACUGGGUUUUUUGGGGCGAG	2712
54790_1_9293	+	chr4:105188882-105188902	CUGGGUUUUUGGGGCGAGG	2713
54790_1_9304	+	chr4:105188925-105188945	UAGAAUUUGAUAGUAAUGAU	2714
54790_1_9308	+	chr4:105188934-105188954	AUAGUAAUGAUAGGUGAGAG	2715
54790_1_9318	+	chr4:105188985-105189005	ACUGACUCAUAUACUUUACA	2716
54790_1_9319	+	chr4:105188998-105189018	CUUUACAAGGAUGUAUUUUA	2717
54790_1_9327	+	chr4:105189043-105189063	ACCCCUUAAAUUUUAACGUA	2718
54790_1_9338	+	chr4:105189105-105189125	AGUCUCAGCUUACUAUUUUCU	2719
54790_1_9351	+	chr4:105189158-105189178	UCCCUUCUUCACUCUGUAAAA	2720
54790_1_9352	+	chr4:105189159-105189179	CCCUUCUUACUCUGUAAAAU	2721
54790_1_9359	+	chr4:105189226-105189246	AUUUUUUUGAGUGUUAAAUG	2722
54790_1_9367	+	chr4:105189259-105189279	AGUGCAUCUAGCAUAGUGUC	2723
54790_1_9370	+	chr4:105189278-105189298	CUGGCAUUUACCAAGAACCC	2724
54790_1_9373	+	chr4:105189279-105189299	UGGCAUUUACCAAGAACCCC	2725
54790_1_9380	+	chr4:105189327-105189347	ACUAUCCCAGAUACUAUUUC	2726
54790_1_9386	+	chr4:105189357-105189377	AAUACUGUUUCCAUAUAUUC	2727

【０３５７】

【表２－３７】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_9388	+	chr4:105189364-105189384	UUUCCAUAUAUCCAGGACAA	2728
54790_1_9397	+	chr4:105189417-105189437	CUUUAGAUUCUGUUCCAAAU	2729
54790_1_9422	+	chr4:105189557-105189577	UCCUCUUUUCUCUCUGCCCU	2730
54790_1_9429	+	chr4:105189567-105189587	UCUCUGCCCUUGGAACUCUG	2731
54790_1_9447	+	chr4:105189676-105189696	UUGACCAAUUAAGUCUUACU	2732
54790_1_9448	+	chr4:105189677-105189697	UGACCAAUUAAGUCUUACUU	2733
54790_1_9453	+	chr4:105189695-105189715	UUGGGUUAUGUUUUCAAAGU	2734
54790_1_9456	+	chr4:105189707-105189727	UUUAAAGUAGGUAUCUUAUU	2735
54790_1_9459	+	chr4:105189710-105189730	AAAGUAGGUAUCUUAUUAGG	2736
54790_1_9478	+	chr4:105189825-105189845	CUUAGCAUGUUACCUUGACA	2737
54790_1_9494	+	chr4:105189889-105189909	UGCCACAUCUCAUGAAGUAC	2738
54790_1_9495	+	chr4:105189890-105189910	GCCACAUCUCAUGAAGUACA	2739
54790_1_9499	+	chr4:105189933-105189953	GACUUCAUCUUACAGUCACC	2740
54790_1_9511	+	chr4:105190001-105190021	AAAUCCUCAACUUCUUACCU	2741
54790_1_9517	+	chr4:105190035-105190055	UAAGCCACACUGUGAACCAC	2742
54790_1_9520	+	chr4:105190066-105190086	GAUGAAGUAAUAUAAGCCAC	2743
54790_1_9521	+	chr4:105190092-105190112	UUAAGCCUCAUUGAUUAUUG	2744
54790_1_9529	+	chr4:105190121-105190141	UGUGAAGACUAAAGAUGCUU	2745
54790_1_9530	+	chr4:105190122-105190142	GUGAAGACUAAAGAUGCUUU	2746
54790_1_9531	+	chr4:105190127-105190147	GACUAAAGAUGCUUUGGGCA	2747
54790_1_9537	+	chr4:105190163-105190183	AGAUAUUAGAAUUGUUAUUA	2748
54790_1_9554	+	chr4:105190229-105190249	UUUUAACAGCCACACUGUAA	2749
54790_1_9561	+	chr4:105190246-105190266	UAAUGGAAAUAUCCAAUUAU	2750
54790_1_9563	+	chr4:105190278-105190298	CCUUUUAAACUCUUUAUAUC	2751
54790_1_9576	-	chr4:105147002-105147022	AGAAGAAAGGGAGAGUUUCG	2752
54790_1_9578	-	chr4:105147014-105147034	AAAGCGAAGGGGAGAAGAAA	2753
54790_1_9581	-	chr4:105147015-105147035	AAAAGCGAAGGGGAGAAGAA	2754
54790_1_9586	-	chr4:105147025-105147045	AAGCCCGAGAAAAAGCGAAG	2755
54790_1_9588	-	chr4:105147026-105147046	GAAGCCCGAGAAAAAGCGAA	2756
54790_1_9591	-	chr4:105147027-105147047	GGAAGCCCGAGAAAAAGCGA	2757
54790_1_9599	-	chr4:105147048-105147068	AGGGUUUGCUCCCCAGUCCC	2758
54790_1_9604	-	chr4:105147067-105147087	UAUUUGUGGGUGACACUACA	2759
54790_1_9605	-	chr4:105147068-105147088	GUAUUUGUGGGUGACACUAC	2760
54790_1_9609	-	chr4:105147080-105147100	UCUUCCCUCUUGGUAUUUGU	2761
54790_1_9610	-	chr4:105147081-105147101	CUCUUCCCUCUUGGUAUUUG	2762
54790_1_9614	-	chr4:105147090-105147110	GAAGCUCCCUCUUCCCUCU	2763
54790_1_9619	-	chr4:105147127-105147147	AUUUGUCAGCCAUGUUGAAG	2764
54790_1_9625	-	chr4:105147162-105147182	ACAGGUUUAAAAGGGGUAGA	2765
54790_1_9627	-	chr4:105147163-105147183	UACAGGUUUAAAAGGGGUAG	2766
54790_1_9631	-	chr4:105147169-105147189	CAGAACUACAGGUUUAAAAG	2767
54790_1_9632	-	chr4:105147170-105147190	ACAGAACUACAGGUUUAAAA	2768
54790_1_9634	-	chr4:105147171-105147191	CACAGAACUACAGGUUUAAA	2769
54790_1_9636	-	chr4:105147180-105147200	AGAAGAGAACACAGAACUAC	2770
54790_1_9647	-	chr4:105147205-105147225	AUGAGGGGACGAGCAUCAGG	2771
54790_1_9649	-	chr4:105147208-105147228	GAGAUGAGGGGACGAGCAUU	2772
54790_1_9656	-	chr4:105147220-105147240	UAAGUUUUCUGGGAGAUGAG	2773
54790_1_9658	-	chr4:105147221-105147241	GUAAGUUUUCUGGGAGAUGA	2774
54790_1_9660	-	chr4:105147222-105147242	GGUAAGUUUUCUGGGAGAUG	2775

【０３５８】

【表２－３８】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_9663	-	chr4:105147230-105147250	GGCACAAAGGUAAGUUUCU	2776
54790_1_9666	-	chr4:105147231-105147251	AGGCACAAAGGUAAGUUUC	2777
54790_1_9668	-	chr4:105147243-105147263	CCGGCUCGUCGGAGGCACAA	2778
54790_1_9669	-	chr4:105147251-105147271	CCGGGAAACCGGCUCGUCGG	2779
54790_1_9671	-	chr4:105147254-105147274	AGGCCGGGAAACCGGCUCGU	2780
54790_1_9674	-	chr4:105147262-105147282	AUUAAAAAAGGCCGGGAAAC	2781
54790_1_9678	-	chr4:105147269-105147289	UCUGAGGAUUAAAAAAGGCC	2782
54790_1_9681	-	chr4:105147270-105147290	UUCUGAGGAUUAAAAAAGGC	2783
54790_1_9683	-	chr4:105147274-105147294	ACUUUUCUGAGGAUUAAAAA	2784
54790_1_9686	-	chr4:105147285-105147305	AUUUAAAAAUCACUUUUCUG	2785
54790_1_9692	-	chr4:105147315-105147335	AAAGCUGAACUAUUUUAGAA	2786
54790_1_9699	-	chr4:105147353-105147373	AACAGGGGAAGAGGAUUAAA	2787
54790_1_9701	-	chr4:105147354-105147374	AAACAGGGGAAGAGGAUUAA	2788
54790_1_9704	-	chr4:105147362-105147382	CACGAAAGAAACAGGGGAAG	2789
54790_1_9710	-	chr4:105147368-105147388	CACUUACACGAAAGAAACAG	2790
54790_1_9712	-	chr4:105147369-105147389	UCACUUACACGAAAGAAACA	2791
54790_1_9713	-	chr4:105147370-105147390	UUCACUUACACGAAAGAAAC	2792
54790_1_9721	-	chr4:105147401-105147421	UGAGGUUGUUCAGGAUAAAC	2793
54790_1_9723	-	chr4:105147402-105147422	CUGAGGUUGUUCAGGAUAAA	2794
54790_1_9726	-	chr4:105147410-105147430	UGUUCUCUCUGAGGUUGUUC	2795
54790_1_9728	-	chr4:105147419-105147439	CCCUAUCAGUGUUCUCUCUG	2796
54790_1_9731	-	chr4:105147452-105147472	AGACCCUACAGCUGAUAAAA	2797
54790_1_9732	-	chr4:105147453-105147473	CAGACCCUACAGCUGAUAAA	2798
54790_1_9734	-	chr4:105147494-105147514	GGGGAUAAGAAGGUAGGAGG	2799
54790_1_9736	-	chr4:105147497-105147517	AAGGGGGAUAAGAAGGUAGG	2800
54790_1_9738	-	chr4:105147500-105147520	CUAAAGGGGGAUAAGAAGGU	2801
54790_1_9741	-	chr4:105147504-105147524	CCCCCUAAAGGGGGAUAAGA	2802
54790_1_9746	-	chr4:105147513-105147533	UUCGUACAGCCCCCUAAAGG	2803
54790_1_9748	-	chr4:105147514-105147534	CUCCGUACAGCCCCCUAAAG	2804
54790_1_9749	-	chr4:105147515-105147535	ACUCCGUACAGCCCCCUAAA	2805
54790_1_9752	-	chr4:105147516-105147536	CACUUCGUACAGCCCCCUAA	2806
54790_1_9757	-	chr4:105147587-105147607	UAACAAAACGCGCGGACUUA	2807
54790_1_9759	-	chr4:105147595-105147615	AGCGCCGCUAACAAAACGCG	2808
54790_1_9773	-	chr4:105147650-105147670	GUGAGUUCUGGUCUUGUUUG	2809
54790_1_9775	-	chr4:105147651-105147671	AGUGAGUUCUGGUCUUGUUU	2810
54790_1_9777	-	chr4:105147652-105147672	AAGUGAGUUCUGGUCUUGUU	2811
54790_1_9781	-	chr4:105147662-105147682	ACCUUGAGAAAAGUGAGUUC	2812
54790_1_9787	-	chr4:105147708-105147728	CAUACAUUCCCCAGGCUGGA	2813
54790_1_9789	-	chr4:105147712-105147732	CUUACAUACAUUCCCCAGGC	2814
54790_1_9792	-	chr4:105147716-105147736	UUCUCUUACAUACAUUCCCC	2815
54790_1_9796	-	chr4:105147758-105147778	UUCGGGAGAAGCACAAAGCC	2816
54790_1_9798	-	chr4:105147759-105147779	AUUCGGGAGAAGCACAAAGC	2817
54790_1_9802	-	chr4:105147775-105147795	GAACCAAACGAAGCUGAUUC	2818
54790_1_9805	-	chr4:105147776-105147796	GGAACCAAACGAAGCUGAUU	2819
54790_1_9811	-	chr4:105147797-105147817	UGUCUGCCUGUCACUUACCA	2820
54790_1_9814	-	chr4:105147836-105147856	CCCCCUCCCGCCCCCUCCCC	2821
54790_1_9815	-	chr4:105147837-105147857	ACCCCCUCCCGCCCCCUCCC	2822
54790_1_9827	-	chr4:105147904-105147924	GGAUUGGGUUUCAUUUCUUU	2823

【０３５９】

【表２－３９】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_9831	-	chr4:105147919-105147939	UUCACUUCUUUGCUGGGAUU	2824
54790_1_9832	-	chr4:105147920-105147940	CUUCACUUCUUUGCUGGGAU	2825
54790_1_9834	-	chr4:105147925-105147945	CUGCUCUUCACUUCUUUGCU	2826
54790_1_9836	-	chr4:105147926-105147946	UCUGCUCUUCACUUCUUUGC	2827
54790_1_9841	-	chr4:105147960-105147980	UCGGUUUCUCUAAUUUGGAU	2828
54790_1_9842	-	chr4:105147961-105147981	UUCGGUUCUCUAAUUUGGA	2829
54790_1_9845	-	chr4:105147965-105147985	UCUCUUCGGUUUCUCUAAUU	2830
54790_1_9856	-	chr4:105148009-105148029	CUCUCCUCUGUGUCUCUCUU	2831
54790_1_9860	-	chr4:105148026-105148046	UCUCUCUUCUUUCUCAUCUC	2832
54790_1_9875	-	chr4:105148085-105148105	GAUUCAGCAAGAUGCGAGUG	2833
54790_1_9884	-	chr4:105148171-105148191	GCCACACUUCAUUAUGUCAU	2834
54790_1_9889	-	chr4:105148193-105148213	GCCUUUCCAGGAGUCUAUCC	2835
54790_1_9894	-	chr4:105148205-105148225	AUUUCAUUUUCGGCCUUUCC	2836
54790_1_9897	-	chr4:105148215-105148235	UAACACUUAUAUUUCAUUUU	2837
54790_1_9900	-	chr4:105148251-105148271	AAUUAAAAGUAUAUCAUGAG	2838
54790_1_9901	-	chr4:105148252-105148272	UAAUUAAAAGUAUAUCAUGA	2839
54790_1_9904	-	chr4:105148253-105148273	GUAAUUAAAAGUAUAUCAUG	2840
54790_1_9912	-	chr4:105148290-105148310	CUUAAACAUUAGAUGAAGAA	2841
54790_1_9914	-	chr4:105148291-105148311	UCUUAAACAUUAGAUGAAGA	2842
54790_1_9929	-	chr4:105148334-105148354	UAUGCACUAAAUUUUACCGC	2843
54790_1_9945	-	chr4:105148446-105148466	AUUAUAAUCCCUGACUGAAG	2844
54790_1_9946	-	chr4:105148447-105148467	CAUUAUAAUCCCUGACUGAA	2845
54790_1_9949	-	chr4:105148448-105148468	CCAUUAUAAUCCCUGACUGA	2846
54790_1_9959	-	chr4:105148475-105148495	UGAUGAAUAUCUUUGAAUUU	2847
54790_1_9960	-	chr4:105148476-105148496	UUGAUGAAUAUCUUUGAAUU	2848
54790_1_9967	-	chr4:105148507-105148527	AUACAAUCUUAUUCCUAUGA	2849
54790_1_9977	-	chr4:105148600-105148620	AUGUAAUGAUUUCAUUAGCC	2850
54790_1_10028	-	chr4:105148861-105148881	AGUUUUGGAAAUUCGACUUA	2851
54790_1_10032	-	chr4:105148876-105148896	CUAUCGAGGACAAAUAGUUU	2852
54790_1_10035	-	chr4:105148890-105148910	AGUUACAAAGUGAACUAUCG	2853
54790_1_10066	-	chr4:105149048-105149068	UAAUUUUUGUUUUAAUUUUA	2854
54790_1_10067	-	chr4:105149049-105149069	CUAAUUUUGUUUUAAUUUU	2855
54790_1_10072	-	chr4:105149079-105149099	UUUACCAUGAACAGCAUUAA	2856
54790_1_10086	-	chr4:105149129-105149149	UGUUUUUAAUUCUGAAUUGC	2857
54790_1_10094	-	chr4:105149155-105149175	AAUAUUAGUUUGUUAGCAAA	2858
54790_1_10113	-	chr4:105149258-105149278	AGUUAUUCUUAUUUAUUGAG	2859
54790_1_10123	-	chr4:105149326-105149346	AAGAAUCUAAAUUUGAUGAC	2860
54790_1_10131	-	chr4:105149363-105149383	GCUAUUUUCAGUAUAAAAGU	2861
54790_1_10145	-	chr4:105149454-105149474	UAAUUUCUCUUUUCCAACAA	2862
54790_1_10153	-	chr4:105149516-105149536	AUAUGGUAAAGAAAGAACUG	2863
54790_1_10158	-	chr4:105149533-105149553	AGGUAGUAUGAUCACACAUA	2864
54790_1_10163	-	chr4:105149553-105149573	AUGGAAUUUUUGGAGCACCU	2865
54790_1_10165	-	chr4:105149563-105149583	AGACAGUCCUAUGGAAUUUU	2866
54790_1_10169	-	chr4:105149572-105149592	AAUAACCCAAGACAGUCCUA	2867
54790_1_10189	-	chr4:105149719-105149739	UGACAAUUUAAACAAAGCAA	2868
54790_1_10191	-	chr4:105149720-105149740	AUGACAAUUUAAACAAAGCA	2869
54790_1_10197	-	chr4:105149748-105149768	UUAAAGCCUCAAGAAGAGUC	2870
54790_1_10203	-	chr4:105149785-105149805	CUCCGGCUCCUGGCAUAAAC	2871

【０３６０】

【表２－４０】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_10204	-	chr4:105149795-105149815	AUAUCAAUUCCUCCGGCUUC	2872
54790_1_10205	-	chr4:105149802-105149822	CAAAAUCAUAUCAAUUCCUC	2873
54790_1_10208	-	chr4:105149842-105149862	UUCACUUGCCAAUGUCUAGU	2874
54790_1_10215	-	chr4:105149873-105149893	CAGGUGCACUUCACUUGUUC	2875
54790_1_10220	-	chr4:105149892-105149912	UUUCAUAACAACUCCUUGGC	2876
54790_1_10223	-	chr4:105149896-105149916	AUUCUUCAUAACAACUCCU	2877
54790_1_10224	-	chr4:105149920-105149940	CCAGUGCCCAAUAAGGACUU	2878
54790_1_10227	-	chr4:105149927-105149947	UACAAGACCAGUGCCCAAUA	2879
54790_1_10241	-	chr4:105150006-105150026	GAGUCUUAGAAGAAUUGAUA	2880
54790_1_10242	-	chr4:105150007-105150027	GGAGUCUUAGAAGAAUUGAU	2881
54790_1_10255	-	chr4:105150028-105150048	CUUACAACAUUGUUUGGGGG	2882
54790_1_10257	-	chr4:105150031-105150051	UGACUUACAACAUUGUUUGG	2883
54790_1_10258	-	chr4:105150032-105150052	UUGACUUACAACAUUGUUUG	2884
54790_1_10260	-	chr4:105150033-105150053	UUUGACUUACAACAUUGUUU	2885
54790_1_10262	-	chr4:105150034-105150054	AUUUGACUUACAACAUUGUU	2886
54790_1_10270	-	chr4:105150077-105150097	CUUAAUGAGGUCAGUAAUUA	2887
54790_1_10272	-	chr4:105150090-105150110	AUAAGAAGGGCUUCUUAAUG	2888
54790_1_10274	-	chr4:105150103-105150123	GUGCCUAUGAAUCAUAAGAA	2889
54790_1_10275	-	chr4:105150104-105150124	UGUGCCUAUGAAUCAUAAGA	2890
54790_1_10282	-	chr4:105150127-105150147	UGGAAAAUAGAGUUCUGUG	2891
54790_1_10288	-	chr4:105150147-105150167	UACUCAGACUUUGGGCAGGA	2892
54790_1_10292	-	chr4:105150151-105150171	UACCUACUCAGACUUUGGGC	2893
54790_1_10294	-	chr4:105150155-105150175	AAUUUACCUACUCAGACUUU	2894
54790_1_10295	-	chr4:105150156-105150176	GAAUUUACCUACUCAGACUU	2895
54790_1_10310	-	chr4:105150200-105150220	UUUGAAGAUAUUUCAUUUCA	2896
54790_1_10339	-	chr4:105150421-105150441	UAACAUUAAAACAGUCUACA	2897
54790_1_10344	-	chr4:105150450-105150470	UUUUAGCCUGUUCCCAAGGU	2898
54790_1_10347	-	chr4:105150454-105150474	AAAGUUUUAGCCUGUUCCCA	2899
54790_1_10349	-	chr4:105150480-105150500	GAUGAACAAAUACUGACAGC	2900
54790_1_10355	-	chr4:105150532-105150552	CCUUAAGAACUACUGUGCAA	2901
54790_1_10363	-	chr4:105150567-105150587	UAUUCUAUUGCUGCUGGCUU	2902
54790_1_10365	-	chr4:105150573-105150593	GGGAGAUAUUCUAUUGCUGC	2903
54790_1_10368	-	chr4:105150593-105150613	UCCAAUUGUAAAGUUGGCUU	2904
54790_1_10371	-	chr4:105150594-105150614	CUCCAAUUGUAAAGUUGGCU	2905
54790_1_10373	-	chr4:105150599-105150619	GAAGGCUCCAAUUGUAAAGU	2906
54790_1_10377	-	chr4:105150617-105150637	ACUGGUCUUUCCCACAGUGA	2907
54790_1_10379	-	chr4:105150635-105150655	CACCAGCUCUACUUGGCAAC	2908
54790_1_10382	-	chr4:105150642-105150662	AGAUAACCACCAGCUCUACU	2909
54790_1_10390	-	chr4:105150689-105150709	AUAUUUGGCAAAAUCAUUUG	2910
54790_1_10391	-	chr4:105150704-105150724	CCAAGUAAAUACUGUAUAUU	2911
54790_1_10397	-	chr4:105150736-105150756	CAGUGAGUAGAAAUAGAAAU	2912
54790_1_10403	-	chr4:105150759-105150779	UCACAGUAUUCACUCAGUUU	2913
54790_1_10411	-	chr4:105150844-105150864	UGACUUUCCCCUUUCCCUCC	2914
54790_1_10420	-	chr4:105150894-105150914	CAGACAUACAUAAUUCUUUU	2915
54790_1_10422	-	chr4:105150923-105150943	AUAUAGGACAAAAAUAAUGC	2916
54790_1_10425	-	chr4:105150939-105150959	GUCUCUGCAAUGUACAAUAU	2917
54790_1_10442	-	chr4:105151019-105151039	CCAAAAUUUGUCAUUUGGAA	2918
54790_1_10444	-	chr4:105151024-105151044	GGGAUCCAAAAUUUGUCAUU	2919

【０３６１】

【表２－４１】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_10449	-	chr4:105151061-105151081	AGGGUUUCACGAUCCUAAUG	2920
54790_1_10451	-	chr4:105151069-105151089	GGAACCGGAGGGUUUCACGA	2921
54790_1_10453	-	chr4:105151086-105151106	GGAGUUCACUAGAGAGUGGA	2922
54790_1_10457	-	chr4:105151109-105151129	GGUCCCACCAAAGUUUGAGG	2923
54790_1_10458	-	chr4:105151123-105151143	GGACUGACACAACGGGUCCC	2924
54790_1_10459	-	chr4:105151126-105151146	CCCGGACUGACACAACGGGU	2925
54790_1_10460	-	chr4:105151127-105151147	CCCCGGACUGACACAACGGG	2926
54790_1_10471	-	chr4:105151146-105151166	AUUUAAAAAAACAUCUCUGAC	2927
54790_1_10472	-	chr4:105151147-105151167	AAUUUAAAAAAACAUCUCUGA	2928
54790_1_10474	-	chr4:105151148-105151168	AAAUUUAAAAAAACAUCUCUG	2929
54790_1_10477	-	chr4:105151197-105151217	AGGACUCAUCGACCCUGAUG	2930
54790_1_10480	-	chr4:105151205-105151225	AGAGUCAGAGGACUCAUCGA	2931
54790_1_10482	-	chr4:105151206-105151226	UAGAGUCAGAGGACUCAUCG	2932
54790_1_10492	-	chr4:105151281-105151301	AACGGACCCGACCUCGCGUC	2933
54790_1_10494	-	chr4:105151291-105151311	AGAGAGGGAGAACGGACCCG	2934
54790_1_10496	-	chr4:105151295-105151315	UCCCAGAGAGGGAGAACGGA	2935
54790_1_10498	-	chr4:105151296-105151316	AUCCCAGAGAGGGAGAACGG	2936
54790_1_10505	-	chr4:105151314-105151334	ACAACACGCUGAAACUCUAU	2937
54790_1_10507	-	chr4:105151315-105151335	AACAACACGCUGAAACUCUA	2938
54790_1_10519	-	chr4:105151343-105151363	AAUGUGCUUAAAACAAACAA	2939
54790_1_10552	-	chr4:105151541-105151561	GAAUUCUUAAAACUGCAGGU	2940
54790_1_10554	-	chr4:105151545-105151565	UUCUGAAUUCUUAAAACUGC	2941
54790_1_10557	-	chr4:105151574-105151594	GGUCUUACUCGGUGGUGUGG	2942
54790_1_10563	-	chr4:105151625-105151645	GGUCCGACCAGAUCUUGAAG	2943
54790_1_10566	-	chr4:105151639-105151659	AGAGUGAUACAACGGGUCCG	2944
54790_1_10567	-	chr4:105151643-105151663	CCAUAGAGUGAUACAACGGG	2945
54790_1_10577	-	chr4:105151664-105151684	AUAAAAAUAACUUAUCUCUG	2946
54790_1_10597	-	chr4:105151737-105151757	AUGAUUUCAAGUCAGUUUAG	2947
54790_1_10609	-	chr4:105151763-105151783	ACUUUAAUUCUCAGUUUAUU	2948
54790_1_10612	-	chr4:105151797-105151817	GUCCGUACUCGGUGGUGUUG	2949
54790_1_10614	-	chr4:105151816-105151836	AGGGUUUCACGACCCUAAUG	2950
54790_1_10616	-	chr4:105151824-105151844	GGAACAGCAGGGUUUCACGA	2951
54790_1_10617	-	chr4:105151825-105151845	CGGAACAGCAGGGUUUCACG	2952
54790_1_10620	-	chr4:105151858-105151878	CCAGAGUUUGAGGACUGGAG	2953
54790_1_10624	-	chr4:105151879-105151899	AAAGUGGUACAACCGGUCCG	2954
54790_1_10625	-	chr4:105151883-105151903	UCCCAAAGUGGUACAACCGG	2955
54790_1_10626	-	chr4:105151888-105151908	CUCUGUCCCAAAGUGGUACA	2956
54790_1_10635	-	chr4:105151902-105151922	AACAUAAAAAUCAUCUCUGU	2957
54790_1_10636	-	chr4:105151903-105151923	AAACAUAAAAAUCAUCUCUG	2958
54790_1_10640	-	chr4:105151932-105151952	GACCACACACGGUGGUACGG	2959
54790_1_10641	-	chr4:105151951-105151971	AGGACUCAUCGACCCUAAUG	2960
54790_1_10642	-	chr4:105151959-105151979	GGAGUCGGAGGACUCAUCGA	2961
54790_1_10643	-	chr4:105151960-105151980	CGGAGUCGGAGGACUCAUCG	2962
54790_1_10648	-	chr4:105151982-105152002	GGGUCCGAGUUCACUAAGAG	2963
54790_1_10649	-	chr4:105151983-105152003	CGGGUCCGAGUUCACUAAGA	2964
54790_1_10652	-	chr4:105151999-105152019	UCCAUACUCGGUGGUACGGG	2965
54790_1_10654	-	chr4:105152019-105152039	AGGGUUUCACGACCCUAAUA	2966
54790_1_10655	-	chr4:105152027-105152047	GGAGCCGGAGGGUUUCACGA	2967

【０３６２】

【表２－４２】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_10657	-	chr4:105152028-105152048	CGGAGCCGGAGGGUUUCACG	2968
54790_1_10659	-	chr4:105152044-105152064	CAGUCCACUAGGUGGACGGA	2969
54790_1_10661	-	chr4:105152061-105152081	CCAGAGCUUAAGGACUGCAG	2970
54790_1_10666	-	chr4:105152082-105152102	AAAGUGGUACAACCGGUCUG	2971
54790_1_10667	-	chr4:105152091-105152111	CUCUACCCCAAAGUGGUACA	2972
54790_1_10673	-	chr4:105152105-105152125	AACAUACAAAUCACCUCUAC	2973
54790_1_10674	-	chr4:105152106-105152126	AAACAUACAAAUCACCUCUA	2974
54790_1_10676	-	chr4:105152107-105152127	AAAACAUACAAAUCACCUCU	2975
54790_1_10678	-	chr4:105152113-105152133	UCGAUUAAAACAUACAAAUC	2976
54790_1_10681	-	chr4:105152153-105152173	AGGUCUUAUCGACUCUGAUG	2977
54790_1_10686	-	chr4:105152201-105152221	CGUCGGAGACGGAGGGCCCU	2978
54790_1_10687	-	chr4:105152202-105152222	GCGUCGGAGACGGAGGGCCC	2979
54790_1_10690	-	chr4:105152205-105152225	GUGGCGUCGGAGACGGAGGG	2980
54790_1_10691	-	chr4:105152206-105152226	AGUGGCGUCGGAGACGGAGG	2981
54790_1_10694	-	chr4:105152230-105152250	CCUCACGUCGUCUCGGUAGA	2982
54790_1_10696	-	chr4:105152251-105152271	AGAGAGACGGAGCGGGUCCG	2983
54790_1_10699	-	chr4:105152255-105152275	UCUCAGAGAGACGGAGCGGG	2984
54790_1_10714	-	chr4:105152279-105152299	UUAUUAAAAAAGAAAAAAAC	2985
54790_1_10745	-	chr4:105152466-105152486	GUCAACAGUAGGUUCUAUUA	2986
54790_1_10746	-	chr4:105152467-105152487	GGUCAACAGUAGGUUCUAUU	2987
54790_1_10750	-	chr4:105152477-105152497	UUGACUGAGAGGUCAACAGU	2988
54790_1_10752	-	chr4:105152488-105152508	UCCAUUAAAUAUUGACUGAG	2989
54790_1_10770	-	chr4:105152532-105152552	UUUUUUCUAGUUAAAUUGCA	2990
54790_1_10774	-	chr4:105152577-105152597	UUUCUUUCUUUGAAAGAAAA	2991
54790_1_10782	-	chr4:105152640-105152660	UGUGGUGACGUGAGGUCGGA	2992
54790_1_10787	-	chr4:105152681-105152701	GUGAACUUGGACCUUCCGUC	2993
54790_1_10789	-	chr4:105152687-105152707	CUCUUAGUGAACUUGGACCU	2994
54790_1_10790	-	chr4:105152691-105152711	CUUUCUCUUAGUGAACUUGG	2995
54790_1_10798	-	chr4:105152718-105152738	GGAUCAGGGUCGAUGAGACC	2996
54790_1_10799	-	chr4:105152719-105152739	AGGAUCAGGGUCGAUGAGAC	2997
54790_1_10801	-	chr4:105152720-105152740	GAGGAUCAGGGUCGAUGAGA	2998
54790_1_10803	-	chr4:105152721-105152741	CGAGGAUCAGGGUCGAUGAG	2999
54790_1_10806	-	chr4:105152747-105152767	UUUUAAUCGGUCCACACCAC	3000
54790_1_10807	-	chr4:105152748-105152768	UUUUUAAUCGGUCCACACCA	3001
54790_1_10808	-	chr4:105152749-105152769	CUUUUUAAUCGGUCCACACC	3002
54790_1_10811	-	chr4:105152752-105152772	UAUCUUUUUAAUCGGUCCAC	3003
54790_1_10812	-	chr4:105152757-105152777	AUUUUUAUCUUUUUAAUCGG	3004
54790_1_10815	-	chr4:105152797-105152817	GCUCUAGUCGGACCGGUUGU	3005
54790_1_10816	-	chr4:105152806-105152826	GGUCCUCAUGCUCUAGUCGG	3006
54790_1_10818	-	chr4:105152824-105152844	GUCCGUCUAGUGGACUCUGG	3007
54790_1_10824	-	chr4:105152843-105152863	CGUGAAACCCUCUGGGCCCG	3008
54790_1_10825	-	chr4:105152847-105152867	GGGUCGUGAAACCCUCUGGG	3009
54790_1_10826	-	chr4:105152848-105152868	AGGGUCGUGAAACCCUCUGG	3010
54790_1_10828	-	chr4:105152856-105152876	CGGACAUUAGGGUCGUGAAA	3011
54790_1_10831	-	chr4:105152857-105152877	ACGGACAUUAGGGUCGUGAA	3012
54790_1_10834	-	chr4:105152884-105152904	AUAGAUUACUGGUCCACGUC	3013
54790_1_10837	-	chr4:105152892-105152912	CAUUGAAAAUAGAUUACUGG	3014
54790_1_10847	-	chr4:105152981-105153001	GCCUGUAGAAAUUAAAUGUA	3015

【０３６３】

【表２－４３】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_10855	-	chr4:105153015-105153035	UAAAAUGGGUGGCUUUUAUA	3016
54790_1_10857	-	chr4:105153016-105153036	UUAAAAUGGGUGGCUUUUAU	3017
54790_1_10862	-	chr4:105153026-105153046	ACUUUUGUGCUUAAAAUGGG	3018
54790_1_10863	-	chr4:105153029-105153049	UUCACUUUUGUGCUUAAAAU	3019
54790_1_10864	-	chr4:105153030-105153050	AUUCACUUUUGUGCUUAAAA	3020
54790_1_10876	-	chr4:105153127-105153147	GAGACAUAAUAAAGUAUGUU	3021
54790_1_10878	-	chr4:105153155-105153175	CCUUUAACUCGUUCAUAUGC	3022
54790_1_10887	-	chr4:105153176-105153196	AACGUUUCACAACGGUGACC	3023
54790_1_10889	-	chr4:105153177-105153197	AAACGUUUCACAACGGUGAC	3024
54790_1_10892	-	chr4:105153178-105153198	AAAACGUUUCACAACGGUGA	3025
54790_1_10894	-	chr4:105153179-105153199	CAAAACGUUUCACAACGGUG	3026
54790_1_10901	-	chr4:105153250-105153270	GGUGUAGUUACAGUCAUAGU	3027
54790_1_10903	-	chr4:105153273-105153293	CUGUAGACUUAUUCUAAUCA	3028
54790_1_10906	-	chr4:105153295-105153315	UUACUCAUGUUCAAUUUGAC	3029
54790_1_10910	-	chr4:105153338-105153358	UAUGUGAUGUACACUGAUUU	3030
54790_1_10917	-	chr4:105153369-105153389	UUCUCUGUUUUGAGAAAAAA	3031
54790_1_10930	-	chr4:105153443-105153463	UUCUGACACACAUUUUAAUA	3032
54790_1_10936	-	chr4:105153491-105153511	AAGGCCAUUCUAUCAAAAAA	3033
54790_1_10943	-	chr4:105153510-105153530	UUAAAAUAUUUUUAACAUAA	3034
54790_1_10949	-	chr4:105153580-105153600	UUCUUAUUAUGGAUAGAGAU	3035
54790_1_10950	-	chr4:105153581-105153601	AUUCUUAUUAUGGAUAGAGA	3036
54790_1_10956	-	chr4:105153605-105153625	UCAAAGGAGUGAGUAUUUAU	3037
54790_1_10958	-	chr4:105153606-105153626	GUCAAAGGAGUGAGUAUUUA	3038
54790_1_10964	-	chr4:105153632-105153652	CCUUCAAUAAAUUGGAGUGA	3039
54790_1_10965	-	chr4:105153633-105153653	UCCUUCAAUAAAUUGGAGUG	3040
54790_1_10968	-	chr4:105153653-105153673	CAUAUCCGACAUACUUGAAU	3041
54790_1_10971	-	chr4:105153669-105153689	CGAUUCGGAUUCGGUACAUA	3042
54790_1_10973	-	chr4:105153691-105153711	UCUGACGAAUUGAGUUUACG	3043
54790_1_10978	-	chr4:105153724-105153744	UUAUAUCACUAAUUUCUAA	3044
54790_1_11000	-	chr4:105153858-105153878	UAUUACGACAUCACUUGUAA	3045
54790_1_11011	-	chr4:105153906-105153926	AGUACUGUACUAUCUGUAGA	3046
54790_1_11012	-	chr4:105153907-105153927	GAGUACUGUACUAUCUGUAG	3047
54790_1_11021	-	chr4:105153953-105153973	GAAUUAUUAUAAAGUGACAU	3048
54790_1_11034	-	chr4:105154042-105154062	UUAACUUUCGUAUAGUAUAC	3049
54790_1_11041	-	chr4:105154076-105154096	GAGGAAUCUAAACGGAUAAG	3050
54790_1_11047	-	chr4:105154151-105154171	UUUCUUUAGAGUAUGAAUAA	3051
54790_1_11062	-	chr4:105154216-105154236	AAGUCGUAUAAGUUUCUCAA	3052
54790_1_11063	-	chr4:105154217-105154237	AAAGUCGUAUAAGUUUCUCA	3053
54790_1_11070	-	chr4:105154240-105154260	AAAUUUCGUAUAUUAAGUCA	3054
54790_1_11071	-	chr4:105154241-105154261	AAAAUUUCGUAUAUUAAGUC	3055
54790_1_11102	-	chr4:105154455-105154475	AGGGUUUCACGGUCCUAAUG	3056
54790_1_11103	-	chr4:105154463-105154483	GGAACCGGAGGGUUUCACGG	3057
54790_1_11106	-	chr4:105154480-105154500	UUUGAAGACCAGAGGGCGGA	3058
54790_1_11108	-	chr4:105154493-105154513	GGUCUGAUUAGAGUUUGAAG	3059
54790_1_11111	-	chr4:105154523-105154543	GUAUCCUUCUCAUCUAUAAG	3060
54790_1_11122	-	chr4:105154589-105154609	UCUUCCCAUAUGAGCUCUAA	3061
54790_1_11134	-	chr4:105154697-105154717	AUCUCCUGAACUGAAUGGCU	3062
54790_1_11136	-	chr4:105154702-105154722	GUUACAUCUCCUGAACUGAA	3063

【０３６４】

【表２－４４】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_11143	-	chr4:105154724-105154744	AGACAUCCCUUUUAACACUU	3064
54790_1_11144	-	chr4:105154725-105154745	CAGACAUUCCUUUUAACACU	3065
54790_1_11148	-	chr4:105154766-105154786	AGCGUUUCACGACCCUAAUG	3066
54790_1_11150	-	chr4:105154774-105154794	GAAGGCGGAGCGUUUCACGA	3067
54790_1_11152	-	chr4:105154775-105154795	UGAAGGCGGAGCGUUUCACG	3068
54790_1_11161	-	chr4:105154833-105154853	CCCCAAAACGGUACAACGGG	3069
54790_1_11169	-	chr4:105154852-105154872	CACGUAAAAAACAUCCCUAC	3070
54790_1_11170	-	chr4:105154853-105154873	ACACGUAAAAAACAUCCCUA	3071
54790_1_11172	-	chr4:105154854-105154874	AACACGUAAAAAACAUCCCU	3072
54790_1_11174	-	chr4:105154858-105154878	AUUAAACACGUAAAAAACAU	3073
54790_1_11176	-	chr4:105154859-105154879	GAUUAAACACGUAAAAAACA	3074
54790_1_11178	-	chr4:105154900-105154920	GUGUUCAUGGACCUUGAUGU	3075
54790_1_11180	-	chr4:105154901-105154921	GGUGUUCAUGGACCUUGAUG	3076
54790_1_11182	-	chr4:105154910-105154930	CGGAGUCGGGGUGUUCAUGG	3077
54790_1_11187	-	chr4:105154949-105154969	GUGACGUCGGAGUUGAAGGG	3078
54790_1_11188	-	chr4:105154974-105154994	CUUCACACCCCCGUGGUUGU	3079
54790_1_11192	-	chr4:105154985-105155005	AGUGGGUCCGACUUCACACC	3080
54790_1_11193	-	chr4:105154986-105155006	CAGUGGGUCCGACUUCACAC	3081
54790_1_11195	-	chr4:105154987-105155007	ACAGUGGGUCCGACUUCACA	3082
54790_1_11197	-	chr4:105154988-105155008	AACAGUGGGUCCGACUUCAC	3083
54790_1_11200	-	chr4:105154999-105155019	UCCCAGAGUAAAACAGUGGG	3084
54790_1_11212	-	chr4:105155018-105155038	UAGAAAAAAAAACUCUCUCU	3085
54790_1_11214	-	chr4:105155019-105155039	AUAGAAAAAAAAACUCUCUC	3086
54790_1_11250	-	chr4:105155211-105155231	AAAAUCUGAAACAUGACAAG	3087
54790_1_11264	-	chr4:105155284-105155304	AUGCCACAGUAUCAGUUAAC	3088
54790_1_11284	-	chr4:105155364-105155384	CCCUGUUUCUCACUUUGUCC	3089
54790_1_11288	-	chr4:105155406-105155426	GCAGCCAUGUGUAGCAAAGA	3090
54790_1_11295	-	chr4:105155444-105155464	GUGGUUUGUAGAAGUUCUGC	3091
54790_1_11301	-	chr4:105155463-105155483	GCACUCAUUUUACCUGUAAG	3092
54790_1_11304	-	chr4:105155503-105155523	CUACAAGUCAUAGUUCCAUA	3093
54790_1_11305	-	chr4:105155504-105155524	ACUACAAGUCAUAGUUCCAU	3094
54790_1_11313	-	chr4:105155578-105155598	CUGGUAUCUAGAAUUACAUA	3095
54790_1_11316	-	chr4:105155597-105155617	CAUUGCACAACAAGAAUGUC	3096
54790_1_11322	-	chr4:105155627-105155647	CAUUCUCAUGAGAAUAAAAA	3097
54790_1_11324	-	chr4:105155628-105155648	GCAUUCUCAUGAGAAUAAAA	3098
54790_1_11329	-	chr4:105155661-105155681	CCCAAGGUAUGGGAUCCAAC	3099
54790_1_11331	-	chr4:105155671-105155691	CAGUCAUGGUCCCAAGGUAU	3100
54790_1_11332	-	chr4:105155672-105155692	UCAGUCAUGGUCCCAAGGUA	3101
54790_1_11335	-	chr4:105155677-105155697	AGUUAUCAGUCAUGGUCCCA	3102
54790_1_11339	-	chr4:105155685-105155705	UCCACUCCCAGUUAUCAGUCA	3103
54790_1_11348	-	chr4:105155779-105155799	AGCCAAUAUACUUCCUUAUU	3104
54790_1_11349	-	chr4:105155780-105155800	AAGCCAAUAUACUUCCUUAU	3105
54790_1_11359	-	chr4:105155909-105155929	CUAACAUGAGCAUCUAUCUU	3106
54790_1_11360	-	chr4:105155910-105155930	UCUAACAUGAGCAUCUAUCU	3107
54790_1_11365	-	chr4:105155933-105155953	CACUACACCAACUUCUUAAU	3108
54790_1_11366	-	chr4:105155934-105155954	UCACUACACCAACUUCUUAA	3109
54790_1_11379	-	chr4:105155998-105156018	AGCUAGUCAUUCUCCAGUA	3110
54790_1_11394	-	chr4:105156064-105156084	AAAUUUAUAGUCAGCUGAGG	3111

【０３６５】

【表２－４５】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_11395	-	chr4:105156067-105156087	CAAAAAUUUAUAGUCAGCUG	3112
54790_1_11405	-	chr4:105156101-105156121	GAACAACUUUUUUAAAAUUA	3113
54790_1_11417	-	chr4:105156168-105156188	GAGAACAGAUUUACAUUUUU	3114
54790_1_11435	-	chr4:105156265-105156285	CAUUUUUCUUCUUUUGAAUA	3115
54790_1_11446	-	chr4:105156333-105156353	GCAUUUCUAUGCCUGAACAU	3116
54790_1_11449	-	chr4:105156379-105156399	AAAAAAUAUCAAUACUCUGUA	3117
54790_1_11462	-	chr4:105156490-105156510	GGUUUUAGCAAUGGCUAAUG	3118
54790_1_11466	-	chr4:105156499-105156519	GGUAAGGCAGGUUUUAGCAA	3119
54790_1_11467	-	chr4:105156511-105156531	AAUAAGUGAUUUGGUAAGGC	3120
54790_1_11468	-	chr4:105156515-105156535	AGAAAAUAAGUGAUUUGGUA	3121
54790_1_11469	-	chr4:105156520-105156540	CAUCAAGAAAAUAAGUGAUU	3122
54790_1_11477	-	chr4:105156567-105156587	GUUCUCAUUAAUGUAUAACC	3123
54790_1_11482	-	chr4:105156595-105156615	UAAUAACCCAUUUGAGAGAU	3124
54790_1_11483	-	chr4:105156596-105156616	AUAAUAACCCAUUUGAGAGA	3125
54790_1_11497	-	chr4:105156629-105156649	UUUUAUGCAUCAUCUAUUUC	3126
54790_1_11511	-	chr4:105156686-105156706	AUAUACCAUGCUAUGUUAUC	3127
54790_1_11513	-	chr4:105156717-105156737	AGACAGGUAAGAAAAACGGG	3128
54790_1_11517	-	chr4:105156720-105156740	UGCAGACAGGUAAGAAAAAC	3129
54790_1_11519	-	chr4:105156721-105156741	GUGCAGACAGGUAAGAAAAA	3130
54790_1_11523	-	chr4:105156733-105156753	GUGCCCUUCUUAGUGCAGAC	3131
54790_1_11527	-	chr4:105156755-105156775	UAAUAAUUAUGGUAUUUAAU	3132
54790_1_11528	-	chr4:105156756-105156776	CUAAUAAUUAUGGUAUUUAA	3133
54790_1_11530	-	chr4:105156766-105156786	GGCAGCACAACUAAUAAUUA	3134
54790_1_11533	-	chr4:105156787-105156807	AUUCUGGUGCUCUACUUCAG	3135
54790_1_11537	-	chr4:105156803-105156823	AUUGUAUUACUCUCACAUUC	3136
54790_1_11539	-	chr4:105156830-105156850	UUAUGGAUAGAAUCUGGGUG	3137
54790_1_11540	-	chr4:105156835-105156855	GUAUGUUAUGGAUAGAAUCU	3138
54790_1_11541	-	chr4:105156836-105156856	AGUAUGUUAUGGAUAGAAUC	3139
54790_1_11545	-	chr4:105156847-105156867	AAGACCAGGACAGUAUGUUA	3140
54790_1_11548	-	chr4:105156861-105156881	UUAAAAAAAAUUAAUAAGACC	3141
54790_1_11550	-	chr4:105156884-105156904	AAAGUGCUAAAAGAACAAAC	3142
54790_1_11554	-	chr4:105156908-105156928	AAGAGACUUCAAACAAAAGC	3143
54790_1_11562	-	chr4:105156960-105156980	UGAGAUAACUUUACAGCCAA	3144
54790_1_11572	-	chr4:105157034-105157054	AAUCAUCUGAAUUAAUUACA	3145
54790_1_11573	-	chr4:105157035-105157055	UAAUCAUCUGAAUUAAUUAC	3146
54790_1_11587	-	chr4:105157090-105157110	UCUUCUGUUAUAAUGUAUAU	3147
54790_1_11591	-	chr4:105157118-105157138	AGACACUGUAUUUGUAGAAA	3148
54790_1_11612	-	chr4:105157208-105157228	UACAUUUGGUACAUUAAAAU	3149
54790_1_11619	-	chr4:105157222-105157242	UUCUUUUCAUCAGUUACAUU	3150
54790_1_11627	-	chr4:105157250-105157270	UUUUGAAAGGUACCCAUUUA	3151
54790_1_11636	-	chr4:105157263-105157283	UUUUUUCCUUCAUUUUUGAA	3152
54790_1_11647	-	chr4:105157310-105157330	ACUAAAAUAAAUAAUUUAUA	3153
54790_1_11658	-	chr4:105157389-105157409	AAGAUAAAAUCUAUAAAACA	3154
54790_1_11663	-	chr4:105157416-105157436	AACCAUUUCAGUGGCUAGAU	3155
54790_1_11667	-	chr4:105157425-105157445	UGGAGAAAAAACCAUUUCAG	3156
54790_1_11670	-	chr4:105157445-105157465	UGUAGAUAAUAUAACUUCAC	3157
54790_1_11683	-	chr4:105157515-105157535	GUUUUUCCACAAGCGUAAUG	3158
54790_1_11693	-	chr4:105157581-105157601	UUAAAUCUUAGCCAUUAAUA	3159

【０３６６】

【表２－４６】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_11713	-	chr4:105157719-105157739	UACGGUGACGUGAGGUCGGA	3160
54790_1_11714	-	chr4:105157720-105157740	GUACGGUGACGUGAGGUCGG	3161
54790_1_11718	-	chr4:105157760-105157780	GCGAACUUGGGUCUUCCUCC	3162
54790_1_11719	-	chr4:105157763-105157783	UUAGCGAACUUGGGUCUUCC	3163
54790_1_11723	-	chr4:105157766-105157786	CUCUUAGCGAACUUGGGUCU	3164
54790_1_11730	-	chr4:105157788-105157808	CGAUGAGCCCUCCGACUCUG	3165
54790_1_11733	-	chr4:105157798-105157818	AUAUUAGGGUCGAUGAGCCC	3166
54790_1_11735	-	chr4:105157801-105157821	CGGAUAUUAGGGUCGAUGAG	3167
54790_1_11737	-	chr4:105157802-105157822	ACGGAUAUUAGGGUCGAUGA	3168
54790_1_11740	-	chr4:105157825-105157845	UUAAUCGGUCCGUACCACCG	3169
54790_1_11741	-	chr4:105157829-105157849	GUUUUUAAUCGGUCCGUACC	3170
54790_1_11742	-	chr4:105157832-105157852	UACGUUUUUAAUCGGUCCGU	3171
54790_1_11743	-	chr4:105157837-105157857	AUUUUUACGUUUUUAAUCGG	3172
54790_1_11748	-	chr4:105157877-105157897	GCUCUGGUCGGAUCGGAUGU	3173
54790_1_11750	-	chr4:105157904-105157924	CCCCACCUAGUGAUCUCCAG	3174
54790_1_11753	-	chr4:105157909-105157929	UCUUCCCCCACCUAGUGAUC	3175
54790_1_11757	-	chr4:105157920-105157940	GAAAUCCUUCGUCUUCCCCC	3176
54790_1_11759	-	chr4:105157923-105157943	CGUGAAAUCCUUCGUCUUCC	3177
54790_1_11760	-	chr4:105157924-105157944	UCGUGAAAUCCUUCGUCUUC	3178
54790_1_11761	-	chr4:105157925-105157945	GUCGUGAAAUCCUUCGUCUU	3179
54790_1_11763	-	chr4:105157926-105157946	GGUCGUGAAAUCCUUCGUCU	3180
54790_1_11768	-	chr4:105157936-105157956	CGGACAUUAGGGUCGUGAAA	3181
54790_1_11772	-	chr4:105157964-105157984	AAAUAAGUUCCGGUCCGGCU	3182
54790_1_11774	-	chr4:105157971-105157991	UAACAGUAAAUAAGUUCCGG	3183
54790_1_11775	-	chr4:105157976-105157996	AGUUGUAACAGUAAAUAAGU	3184
54790_1_11802	-	chr4:105158114-105158134	CCCAUGCUCUUGAAAAAUGU	3185
54790_1_11824	-	chr4:105158282-105158302	CCCAAAAACCCCGAGGAUUA	3186
54790_1_11825	-	chr4:105158289-105158309	AUAGUUUCCCAAAAACCCCG	3187
54790_1_11849	-	chr4:105158415-105158435	UUCAUUAUAUCUUUUACAAU	3188
54790_1_11850	-	chr4:105158416-105158436	AUUCAUUAUAUCUUUUACAA	3189
54790_1_11859	-	chr4:105158456-105158476	UUUUACCUCUCUUCCUAUCU	3190
54790_1_11865	-	chr4:105158493-105158513	CAAUGGCUUUCCUUGGGUGA	3191
54790_1_11870	-	chr4:105158499-105158519	AGUAUUCAAUGGCUUUCCUU	3192
54790_1_11871	-	chr4:105158500-105158520	CAGUAUUCAAUGGCUUUCCU	3193
54790_1_11873	-	chr4:105158510-105158530	AUGACCCAUUCAGUAUUCAA	3194
54790_1_11881	-	chr4:105158578-105158598	ACCAGAGAUAUACACUAAGU	3195
54790_1_11888	-	chr4:105158618-105158638	AGUGUAAACUGAGAUAUUAU	3196
54790_1_11889	-	chr4:105158619-105158639	CAGUGUAAACUGAGAUAUUA	3197
54790_1_11904	-	chr4:105158668-105158688	UUUCUACUUCCUCUAUUUGC	3198
54790_1_11917	-	chr4:105158729-105158749	UGCUCUACCUAAUUCAAUUU	3199
54790_1_11944	-	chr4:105158802-105158822	AAAAAAAAAAAACCAAAAAAG	3200
54790_1_11955	-	chr4:105158847-105158867	AAGGAAUUAUCACUAACUAA	3201
54790_1_11956	-	chr4:105158848-105158868	CAAGGAAUUAUCACUAACUA	3202
54790_1_11958	-	chr4:105158866-105158886	AAAUGAGCAUACAGAUGUCA	3203
54790_1_11969	-	chr4:105158895-105158915	AAGAGAAGCCUACUAUUUUU	3204
54790_1_11976	-	chr4:105158941-105158961	UGUGACCGCGUGUAACUGGA	3205
54790_1_11979	-	chr4:105158945-105158965	UUGAUGUGACCGCGUGUAAC	3206
54790_1_11984	-	chr4:105158985-105159005	AAAUACUGCUGCCACGUGCA	3207

【０３６７】

【表２－４７】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_11985	-	chr4:105159015-105159035	GAGUCUCUGGAAUCCUAGGA	3208
54790_1_11987	-	chr4:105159019-105159039	AUAAGAGUCUCUGGAAUCCU	3209
54790_1_11989	-	chr4:105159028-105159048	CACUGUUACAUAAGAGUCUC	3210
54790_1_11998	-	chr4:105159109-105159129	CAGAGCCAGACAAGGGCUCC	3211
54790_1_12000	-	chr4:105159116-105159136	ACCCUAUCAGAGCCAGACAA	3212
54790_1_12002	-	chr4:105159117-105159137	GACCCUAUCAGAGCCAGACA	3213
54790_1_12008	-	chr4:105159145-105159165	GACCUAAACACCUUGAUCUU	3214
54790_1_12013	-	chr4:105159176-105159196	GGUAGGAAAACCAUGCGUUA	3215
54790_1_12014	-	chr4:105159177-105159197	UGGUAGGAAAACCAUGCGUU	3216
54790_1_12020	-	chr4:105159193-105159213	ACAGCUUUUGAGGCUUUGGU	3217
54790_1_12025	-	chr4:105159197-105159217	AGGCACAGCUUUUGAGGCUU	3218
54790_1_12027	-	chr4:105159203-105159223	GUAUUUAGGCACAGCUUUUG	3219
54790_1_12030	-	chr4:105159217-105159237	AAAAGAUUAAUCUUGUAUUU	3220
54790_1_12038	-	chr4:105159295-105159315	CGCGGUGACGUGAGGUUGGA	3221
54790_1_12040	-	chr4:105159317-105159337	CAACGUCACUCGGCUCUAGC	3222
54790_1_12044	-	chr4:105159339-105159359	GCGAACUUGGCCACUCCGCC	3223
54790_1_12046	-	chr4:105159342-105159362	UUAGCGAACUUGGCCACUCC	3224
54790_1_12048	-	chr4:105159345-105159365	CUCUUAGCGAACUUGGCCAC	3225
54790_1_12050	-	chr4:105159350-105159370	CCGACCUCUUAGCGAACUUG	3226
54790_1_12054	-	chr4:105159367-105159387	CGAUGAACCCACAGACUCCG	3227
54790_1_12057	-	chr4:105159371-105159391	GGGUCGAUGAACCCACAGAC	3228
54790_1_12059	-	chr4:105159380-105159400	CGGAUAUUAGGGUCGAUGAA	3229
54790_1_12060	-	chr4:105159381-105159401	ACGGAUAUUAGGGUCGAUGA	3230
54790_1_12063	-	chr4:105159408-105159428	UGUUUUAAUCGGCCCGCACC	3231
54790_1_12064	-	chr4:105159411-105159431	UUAUGUUUUAAUCGGCCCGC	3232
54790_1_12065	-	chr4:105159416-105159436	GAUUUUUAUGUUUUAAUCGG	3233
54790_1_12066	-	chr4:105159417-105159437	UGAUUUUUAUGUUUUAAUCG	3234
54790_1_12070	-	chr4:105159455-105159475	GUUGUGGUCCGACUGGUUGU	3235
54790_1_12074	-	chr4:105159468-105159488	AUUCAGCCCUCAAGUUGUGG	3236
54790_1_12076	-	chr4:105159482-105159502	GUUCGCCUAGUGGAAUUCAG	3237
54790_1_12077	-	chr4:105159483-105159503	CGUUCGCCUAGUGGAAUUCA	3238
54790_1_12082	-	chr4:105159498-105159518	GAAACCCCCCGGCUUCGUUC	3239
54790_1_12085	-	chr4:105159511-105159531	ACAUUAGGGUCGUGAAACCC	3240
54790_1_12086	-	chr4:105159512-105159532	GACAUUAGGGUCGUGAAACC	3241
54790_1_12087	-	chr4:105159513-105159533	GGACAUUAGGGUCGUGAAAC	3242
54790_1_12090	-	chr4:105159514-105159534	CGGACAUUAGGGUCGUGAAA	3243
54790_1_12092	-	chr4:105159515-105159535	UCGGACAUUAGGGUCGUGAA	3244
54790_1_12096	-	chr4:105159542-105159562	UUAAUCUUACGACCCGCGCC	3245
54790_1_12097	-	chr4:105159545-105159565	AGAUUAAUCUUACGACCCGC	3246
54790_1_12098	-	chr4:105159550-105159570	UAAAAAGAUUAAUCUUACGA	3247
54790_1_12099	-	chr4:105159551-105159571	AUAAAAAGAUUAAUCUUACG	3248
54790_1_12106	-	chr4:105159575-105159595	AUGACUAGUUGUUUGCUGCA	3249
54790_1_12107	-	chr4:105159576-105159596	CAUGACUAGUUGUUUGCUGC	3250
54790_1_12111	-	chr4:105159599-105159619	CCCAAAUCACAAAAAUGGUU	3251
54790_1_12112	-	chr4:105159604-105159624	GUUUCCCCAAAUCACAAAAA	3252
54790_1_12120	-	chr4:105159696-105159716	AUUUUGUGAGGCUGGGAGGC	3253
54790_1_12123	-	chr4:105159700-105159720	AGGCAUCUUUGUGAGGCUGGG	3254
54790_1_12127	-	chr4:105159703-105159723	UAAAGGCAUUUUGUGAGGCU	3255

【０３６８】

【表２－４８】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_12130	-	chr4:105159704-105159724	UUAAAGGCAUUUUGUGAGGC	3256
54790_1_12132	-	chr4:105159708-105159728	UUUUUUAAAGGCAUUUUGUG	3257
54790_1_12134	-	chr4:105159720-105159740	CGGAAGAUGUAAUUUUUUAA	3258
54790_1_12136	-	chr4:105159742-105159762	UAAUGUCCGCACUCGGUAGG	3259
54790_1_12138	-	chr4:105159757-105159777	AGGGUUUUACGGCCCUAAUG	3260
54790_1_12140	-	chr4:105159765-105159785	GGAACCGGAGGGUUUUACGG	3261
54790_1_12141	-	chr4:105159766-105159786	CGGAACCGGAGGGUUUUACG	3262
54790_1_12145	-	chr4:105159782-105159802	GCUAGAGAACGGUGGGCGGA	3263
54790_1_12150	-	chr4:105159812-105159832	CCCAAAAGUGGCACAACCGG	3264
54790_1_12153	-	chr4:105159817-105159837	CUCUGCCCAAAAGUGGCACA	3265
54790_1_12161	-	chr4:105159832-105159852	AAACAUAAAAAUCGUCUCUG	3266
54790_1_12162	-	chr4:105159833-105159853	AAAACAUAAAAAUCGUCUCU	3267
54790_1_12166	-	chr4:105159880-105159900	AGGGUUCAUCGACCCUAAUG	3268
54790_1_12167	-	chr4:105159888-105159908	GGUGUCAGAGGGUUCAUCGA	3269
54790_1_12169	-	chr4:105159889-105159909	CGGUGUCAGAGGGUUCAUCG	3270
54790_1_12172	-	chr4:105159927-105159947	UGACGUUGGAGGCGGAGGGC	3271
54790_1_12173	-	chr4:105159928-105159948	GUGACGUUGGAGGCGGAGGG	3272
54790_1_12174	-	chr4:105159929-105159949	AGUGACGUUGGAGGCGGAGG	3273
54790_1_12177	-	chr4:105159953-105159973	CCUCACGUCACCGCGCUAGA	3274
54790_1_12179	-	chr4:105159964-105159984	CAGCGGUCCGACCUCACGUC	3275
54790_1_12180	-	chr4:105159974-105159994	CAGAGCAAGACAGCGGUCCG	3276
54790_1_12183	-	chr4:105159978-105159998	GCCUCAGAGCAAGACAGCGG	3277
54790_1_12196	-	chr4:105159998-105160018	GAAAAAAAAAAAAAGACUCU	3278
54790_1_12213	-	chr4:105160069-105160089	CUGGUCAGACCGUUUAGUUU	3279
54790_1_12215	-	chr4:105160070-105160090	UCUGGUCAGACCGUUUAGUU	3280
54790_1_12222	-	chr4:105160088-105160108	GAGUUUUCUUGAGUGUUUUC	3281
54790_1_12226	-	chr4:105160126-105160146	GCAGGUAUAAUGGUAUACUA	3282
54790_1_12229	-	chr4:105160136-105160156	AAGGGGAGAGGCAGGUAUAA	3283
54790_1_12230	-	chr4:105160144-105160164	GAUGGGGAAAGGGGAGAGGC	3284
54790_1_12233	-	chr4:105160148-105160168	AGAGGAUGGGGAAAGGGGAG	3285
54790_1_12235	-	chr4:105160153-105160173	UUUACAGAGGAUGGGGAAAG	3286
54790_1_12237	-	chr4:105160154-105160174	AUUUACAGAGGAUGGGGAAA	3287
54790_1_12239	-	chr4:105160155-105160175	AAUUUACAGAGGAUGGGGAA	3288
54790_1_12243	-	chr4:105160160-105160180	GAGAGAAUUUACAGAGGAUG	3289
54790_1_12246	-	chr4:105160161-105160181	UGAGAGAAUUUACAGAGGAU	3290
54790_1_12247	-	chr4:105160162-105160182	UUGAGAGAAUUUACAGAGGA	3291
54790_1_12250	-	chr4:105160166-105160186	AAGGUUGAGAGAAUUUACAG	3292
54790_1_12258	-	chr4:105160185-105160205	AUGAAAUUAAAAAUGAGAGA	3293
54790_1_12270	-	chr4:105160209-105160229	GUUGUUUUAGCUCUAGGUCU	3294
54790_1_12273	-	chr4:105160215-105160235	GUUGUUGUUGUUUUAGCUCU	3295
54790_1_12279	-	chr4:105160270-105160290	AAAAAUCAAUUUGGGAUAGG	3296
54790_1_12281	-	chr4:105160273-105160293	UCUAAAAAUCAAUUUGGGAU	3297
54790_1_12283	-	chr4:105160278-105160298	AAAGCUCUAAAAAUCAAUUU	3298
54790_1_12285	-	chr4:105160279-105160299	AAAAGCUCUAAAAAUCAAUU	3299
54790_1_12309	-	chr4:105160369-105160389	AUACAUAUACCAAAUAUACG	3300
54790_1_12327	-	chr4:105160511-105160531	AGGCAAGAAGGCUCCUAUUU	3301
54790_1_12331	-	chr4:105160523-105160543	CAAUUCUUUGUCAGGCAAGA	3302
54790_1_12334	-	chr4:105160531-105160551	UCUAAUCACAAUUCUUUGUU	3303

【０３６９】

【表２－４９】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_12354	-	chr4:105160638-105160658	GAUUUUUCCUAUCUUUAGAA	3304
54790_1_12374	-	chr4:105160722-105160742	UGGUGCUUGGUUUAGCUCUU	3305
54790_1_12377	-	chr4:105160723-105160743	UUGGUGCUUGGUUUAGCUCU	3306
54790_1_12379	-	chr4:105160735-105160755	CAAAAAACAGAUUUGGUGCU	3307
54790_1_12380	-	chr4:105160742-105160762	AAACCCCCAAAAAACAGAUU	3308
54790_1_12382	-	chr4:105160809-105160829	UGAGGUCGGACCCGCUGUCU	3309
54790_1_12385	-	chr4:105160810-105160830	GUGAGGUCGGACCCGCUGUC	3310
54790_1_12388	-	chr4:105160819-105160839	CGAGGCGAAGUGAGGUCGGA	3311
54790_1_12389	-	chr4:105160820-105160840	GCGAGGCGAAGUGAGGUCGG	3312
54790_1_12393	-	chr4:105160854-105160874	UUGGGUCCUCCCGCCUCCAAC	3313
54790_1_12395	-	chr4:105160860-105160880	ACGACCUUGGGUCCUCCGCC	3314
54790_1_12396	-	chr4:105160863-105160883	UUAACGACCUUGGGUCCUCC	3315
54790_1_12399	-	chr4:105160866-105160886	CUCUUAACGACCUUGGGUCC	3316
54790_1_12400	-	chr4:105160869-105160889	CGUCUCUUAACGACCUUGGG	3317
54790_1_12404	-	chr4:105160877-105160897	UCGGACUCCGUCUCUUAACG	3318
54790_1_12408	-	chr4:105160891-105160911	GGGUCGAUGAGGCUUCGGAC	3319
54790_1_12413	-	chr4:105160928-105160948	GUUUUUAAUCGGCCCGCACC	3320
54790_1_12414	-	chr4:105160931-105160951	UAUGUUUUUAAUCGGCCCGC	3321
54790_1_12415	-	chr4:105160936-105160956	AUUUUUAUGUUUUUAAUCGG	3322
54790_1_12416	-	chr4:105160937-105160957	GAUUUUUAUGUUUUUAAUCG	3323
54790_1_12419	-	chr4:105160976-105160996	GUUUUGGUCGGACUGGUUCU	3324
54790_1_12420	-	chr4:105161003-105161023	CCGCUCACCUAGUGGUCCAG	3325
54790_1_12423	-	chr4:105161008-105161028	CGACUCCGCUCACCUAGUGG	3326
54790_1_12426	-	chr4:105161017-105161037	GAAACCCUCCGACUCCGCUC	3327
54790_1_12429	-	chr4:105161024-105161044	GGGUCGUGAAACCCUCCGAC	3328
54790_1_12431	-	chr4:105161030-105161050	ACAUUAGGGUCGUGAAACCC	3329
54790_1_12433	-	chr4:105161033-105161053	UGGACAUUAGGGUCGUGAAA	3330
54790_1_12434	-	chr4:105161034-105161054	GUGGACAUUAGGGUCGUGAA	3331
54790_1_12449	-	chr4:105161122-105161142	CUAUAUGUGAAUAAUAGAUU	3332
54790_1_12455	-	chr4:105161160-105161180	GAACAGCUUUAGAUGUUAAA	3333
54790_1_12467	-	chr4:105161200-105161220	AGUUAAAUAAGUCACUCUUU	3334
54790_1_12480	-	chr4:105161277-105161297	AAUAUCUUUUCAUAUCCAGA	3335
54790_1_12505	-	chr4:105161462-105161482	AGCUUUUACUAUUUAGGCCG	3336
54790_1_12510	-	chr4:105161468-105161488	CACCCAAGCUUUUACUAUUU	3337
54790_1_12512	-	chr4:105161514-105161534	GUAAUGGCUCUGCUCUGUGC	3338
54790_1_12516	-	chr4:105161530-105161550	AGCUCGAGAGUGUUCAGUAA	3339
54790_1_12525	-	chr4:105161567-105161587	UUAAUAUUCUAAUAUAAGAU	3340
54790_1_12527	-	chr4:105161596-105161616	AAACAAAGGUCCGAGAAAGA	3341
54790_1_12529	-	chr4:105161597-105161617	GAAACAAAGGUCCGAGAAAG	3342
54790_1_12537	-	chr4:105161610-105161630	UAUGAUUUACUGUGAAACAA	3343
54790_1_12577	-	chr4:105161868-105161888	AAAAUUUCCACAUUGCUCCU	3344
54790_1_12589	-	chr4:105161974-105161994	UUUAACCAUUCCUACCAAAG	3345
54790_1_12611	-	chr4:105162061-105162081	UGUGCACUUUCAACAUAUUA	3346
54790_1_12612	-	chr4:105162062-105162082	CUGUGCACUUUCAACAUAUU	3347
54790_1_12617	-	chr4:105162088-105162108	AGUUUAUACAAAAGACCCCA	3348
54790_1_12623	-	chr4:105162125-105162145	GUGCCUCAGCUGUCUUCUAC	3349
54790_1_12630	-	chr4:105162147-105162167	GUUUGUUUUGUGUGUGUGUU	3350
54790_1_12639	-	chr4:105162225-105162245	GGAAGGCAUUAGGGUAACCU	3351

【０３７０】

【表２－５０】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_12640	-	chr4:105162226-105162246	GGGAAGGCAUUAGGGUAACC	3352
54790_1_12645	-	chr4:105162234-105162254	GACCAUGUGGGAAGGCAUUA	3353
54790_1_12646	-	chr4:105162235-105162255	UGACCAUGUGGGAAGGCAUU	3354
54790_1_12648	-	chr4:105162242-105162262	AUGUGUUUGACCAUGUGGGA	3355
54790_1_12650	-	chr4:105162246-105162266	CUCCAUGUGUUUGACCAUGU	3356
54790_1_12651	-	chr4:105162247-105162267	GCUCCAUGUGUUUGACCAUG	3357
54790_1_12657	-	chr4:105162290-105162310	AACUGCAGGCUUCAGAAUCC	3358
54790_1_12661	-	chr4:105162304-105162324	UCCCACUGAUAAACAACUGC	3359
54790_1_12669	-	chr4:105162371-105162391	UGUAUCAGUAUUCAUGAUCC	3360
54790_1_12674	-	chr4:105162411-105162431	ACCAUGUUUCCCCUGCAGUC	3361
54790_1_12677	-	chr4:105162439-105162459	GGCAGGGAAAAGCCUCCUUU	3362
54790_1_12680	-	chr4:105162455-105162475	AAAAUAAACAGUGUGGGGCA	3363
54790_1_12683	-	chr4:105162456-105162476	UAAAAUAAACAGUGUGGGGC	3364
54790_1_12685	-	chr4:105162460-105162480	AGUUUAAAAUAAACAGUGUG	3365
54790_1_12686	-	chr4:105162461-105162481	UAGUUUAAAAUAAACAGUGU	3366
54790_1_12687	-	chr4:105162462-105162482	AUAGUUUAAAAUAAACAGUG	3367
54790_1_12693	-	chr4:105162493-105162513	CAAAGUGAAAAGCUCCUUUC	3368
54790_1_12701	-	chr4:105162538-105162558	AAGUGCCUACUUGCUUGUCA	3369
54790_1_12702	-	chr4:105162539-105162559	AAAGUGCCUACUUGCUUGUC	3370
54790_1_12710	-	chr4:105162588-105162608	AAAGAGAGUAACACUCCUCA	3371
54790_1_12711	-	chr4:105162589-105162609	GAAAGAGAGUAACACUCCUC	3372
54790_1_12720	-	chr4:105162616-105162636	UAAAAGAGUUUGAGUCAGCU	3373
54790_1_12727	-	chr4:105162660-105162680	UGCAGCAACAUUAUUAGAGA	3374
54790_1_12732	-	chr4:105162685-105162705	UGCUCCAACUGUUCUAUGA	3375
54790_1_12741	-	chr4:105162767-105162787	AUUUCUAUAUGUAAUAGGAA	3376
54790_1_12745	-	chr4:105162772-105162792	GAAGUAUUUCUAUAUGUAAU	3377
54790_1_12749	-	chr4:105162794-105162814	UCUAUACAAACAGUGAUUUU	3378
54790_1_12752	-	chr4:105162795-105162815	UUCUAUACAAACAGUGAUUU	3379
54790_1_12762	-	chr4:105162852-105162872	CCCCGUAUCAUUGCAGAUAU	3380
54790_1_12765	-	chr4:105162882-105162902	AUUAAUCUAUCACACAAAAG	3381
54790_1_12767	-	chr4:105162883-105162903	CAUUAAUCUAUCACACAAAA	3382
54790_1_12769	-	chr4:105162884-105162904	UCAUUAAUCUAUCACACAAA	3383
54790_1_12788	-	chr4:105162983-105163003	UCCAUGCUAAGCACAGCUGC	3384
54790_1_12802	-	chr4:105163012-105163032	CUUUUUUUUCUCAUCCUUUU	3385
54790_1_12822	-	chr4:105163124-105163144	UCUGAUAAUUUGUUACAAGU	3386
54790_1_12826	-	chr4:105163159-105163179	AAAGAUGAAAAGCUCAAAAA	3387
54790_1_12831	-	chr4:105163184-105163204	AGAAUUAAAAUCUAUAAUUCA	3388
54790_1_12832	-	chr4:105163185-105163205	CAGAAUUAAAAUCUAUAAUUC	3389
54790_1_12842	-	chr4:105163296-105163316	GAAAGUGGUGGCAAUCCAGG	3390
54790_1_12843	-	chr4:105163299-105163319	AGUGAAAGUGGUGGCAAUCC	3391
54790_1_12845	-	chr4:105163308-105163328	AAAUACUGGAGUGAAAGUGG	3392
54790_1_12848	-	chr4:105163311-105163331	UUGAAAUACUGGAGUGAAAG	3393
54790_1_12854	-	chr4:105163322-105163342	UGAAGUGUUUAUUGAAAUAC	3394
54790_1_12869	-	chr4:105163419-105163439	UAGACAUUUACGUCCCUUAC	3395
54790_1_12872	-	chr4:105163420-105163440	GUAGACAUUUACGUCCCUUA	3396
54790_1_12874	-	chr4:105163421-105163441	AGUAGACAUUUACGUCCCUU	3397
54790_1_12877	-	chr4:105163426-105163446	AAAAGAGUAGACAUUUACGU	3398
54790_1_12887	-	chr4:105163477-105163497	AAUCGAACAAUGCGAUAAAC	3399

【０３７１】

【表２－５１】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_12899	-	chr4:105163553-105163573	AGAAACCUUUCACGAAUCGU	3400
54790_1_12901	-	chr4:105163569-105163589	GUAUUCUUAAUCUAUUAGAA	3401
54790_1_12911	-	chr4:105163623-105163643	CAAAGAAGGAAUCAUUUCAC	3402
54790_1_12918	-	chr4:105163645-105163665	UCAAUAAAUUGGGGUACAGA	3403
54790_1_12923	-	chr4:105163669-105163689	AAGAUAAUUCAAAAUUUAAU	3404
54790_1_12925	-	chr4:105163670-105163690	AAAGAUAAUUCAAAAUUUAA	3405
54790_1_12929	-	chr4:105163703-105163723	ACAAUGGAGAUUUGCAAAUA	3406
54790_1_12931	-	chr4:105163704-105163724	GACAAUGGAGAUUUGCAAAU	3407
54790_1_12936	-	chr4:105163719-105163739	GAUUACGAACAAAGAGACAA	3408
54790_1_12949	-	chr4:105163772-105163792	CCAAACACCAGACUGCUUGU	3409
54790_1_12957	-	chr4:105163892-105163912	GUUAAUAUGGAGUUGUUCCG	3410
54790_1_12965	-	chr4:105163928-105163948	GAAUUUACACAUGUCAAAAC	3411
54790_1_12971	-	chr4:105164016-105164036	UUUUUUACUGACUCUCCACU	3412
54790_1_12973	-	chr4:105164022-105164042	UUUGUGUUUUUUACUGACUC	3413
54790_1_12983	-	chr4:105164088-105164108	ACUGAUGUCAAUCAUGACAU	3414
54790_1_12985	-	chr4:105164111-105164131	ACCUCUAGAUUACAUGUCGU	3415
54790_1_12988	-	chr4:105164131-105164151	CUACUUAUAAAUUAUGUAAG	3416
54790_1_12997	-	chr4:105164176-105164196	UCCCCUUUAUCCAAACAGUU	3417
54790_1_12999	-	chr4:105164187-105164207	CCGACCCAUCAUCCCCUUUA	3418
54790_1_13001	-	chr4:105164194-105164214	ACGGUACCCGACCCAUCAUC	3419
54790_1_13003	-	chr4:105164195-105164215	AACGGUACCCGACCCAUCAU	3420
54790_1_13005	-	chr4:105164196-105164216	CAACGGUACCCGACCCAUCA	3421
54790_1_13008	-	chr4:105164203-105164223	GUACCACCAACGGUACCCGA	3422
54790_1_13009	-	chr4:105164204-105164224	UGUACCACCAACGGUACCCG	3423
54790_1_13011	-	chr4:105164208-105164228	UCAUUGUACCACCAACGGUA	3424
54790_1_13012	-	chr4:105164209-105164229	CUCAUUGUACCACCAACGGU	3425
54790_1_13014	-	chr4:105164218-105164238	UUUGCGUCUCUCAUUGUACC	3426
54790_1_13015	-	chr4:105164221-105164241	GUAUUUGCGUCUCUCAUUGU	3427
54790_1_13024	-	chr4:105164263-105164283	ACGUACUAGAGUGAAUAUAC	3428
54790_1_13028	-	chr4:105164308-105164328	UCGAUUAUUUUUCCUUUCAG	3429
54790_1_13031	-	chr4:105164317-105164337	CUGUAUGUGUCGAUUAUUUU	3430
54790_1_13035	-	chr4:105164352-105164372	UUCGUCUAAGUGUUUACGAU	3431
54790_1_13046	-	chr4:105164380-105164400	UAAUCAACAAGAGUAAAAUG	3432
54790_1_13059	-	chr4:105164459-105164479	UUAAAACGGUUCAUUGUACG	3433
54790_1_13070	-	chr4:105164554-105164574	UUCCAGAAGGGUAAAGAUGA	3434
54790_1_13071	-	chr4:105164566-105164586	UGAGCCUGUAUAUUCCAGAA	3435
54790_1_13073	-	chr4:105164567-105164587	AUGAGCCUGUAUAUUCCAGA	3436
54790_1_13092	-	chr4:105164675-105164695	CGUCUCCGACCUUCGUAGGA	3437
54790_1_13094	-	chr4:105164676-105164696	UCGUCUCCGACCUUCGUAGG	3438
54790_1_13098	-	chr4:105164687-105164707	GUGUGGAAAACUCGUCUCCG	3439
54790_1_13101	-	chr4:105164691-105164711	UUAAGUGUGGAAAACUCGUC	3440
54790_1_13106	-	chr4:105164714-105164734	ACCGCGGAUAAGUCCGUUGA	3441
54790_1_13107	-	chr4:105164715-105164735	GACCGCGGAUAAGUCCGUUG	3442
54790_1_13110	-	chr4:105164722-105164742	CGGUUGAGACCGCGGAUAAG	3443
54790_1_13111	-	chr4:105164734-105164754	ACUCUUUCGAUACGGUUGAG	3444
54790_1_13116	-	chr4:105164766-105164786	UGAACACGUUAGAGGGACAG	3445
54790_1_13120	-	chr4:105164801-105164821	GGGGAACUCGGUUAGAAGUC	3446
54790_1_13126	-	chr4:105164844-105164864	CUAACUUUGUUAUUUCCCCU	3447

【０３７２】

【表２－５２】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_13129	-	chr4:105164848-105164868	AGAACUAACUUUGUUAUUUU	3448
54790_1_13130	-	chr4:105164849-105164869	UAGAACUAACUUUGUUAUUU	3449
54790_1_13135	-	chr4:105164893-105164913	UUUCCUACUAGUACUUUCCU	3450
54790_1_13136	-	chr4:105164897-105164917	GUUAUUUCCUACUAGUACUU	3451
54790_1_13141	-	chr4:105164911-105164931	CAUAGAUUAUUUCUGUUAUU	3452
54790_1_13151	-	chr4:105164955-105164975	CGAUAGUAAAUUAUAAAGAU	3453
54790_1_13159	-	chr4:105165024-105165044	CUUUUAUACUAUGUUUUAUC	3454
54790_1_13168	-	chr4:105165074-105165094	GAUAGUAGAUAGAAAUUCGU	3455
54790_1_13170	-	chr4:105165097-105165117	GUCCAGACUCGGUGGUGUGG	3456
54790_1_13172	-	chr4:105165116-105165136	AGGGUUUCACGACCUUAAUG	3457
54790_1_13174	-	chr4:105165125-105165145	CGGAGCCGGAGGGUUUCACG	3458
54790_1_13176	-	chr4:105165141-105165161	GAGUCCACUAGACGGGCGGA	3459
54790_1_13180	-	chr4:105165158-105165178	CCAAAGUUUGAGGACUGGAG	3460
54790_1_13184	-	chr4:105165179-105165199	AAAGAGAUGCAACCGGUCCA	3461
54790_1_13185	-	chr4:105165183-105165203	CCCCAAAGAGAUGCAACCGG	3462
54790_1_13187	-	chr4:105165188-105165208	GUCUGCCCCAAAGAGAUGCA	3463
54790_1_13196	-	chr4:105165202-105165222	ACAUAAAAAACCAUGUCUGC	3464
54790_1_13197	-	chr4:105165203-105165223	AACAUAAAAAACCAUGUCUG	3465
54790_1_13198	-	chr4:105165204-105165224	AAACAUAAAAAACCAUGUCU	3466
54790_1_13201	-	chr4:105165213-105165233	ACCGAUUAAAAACAUAAAAA	3467
54790_1_13203	-	chr4:105165233-105165253	GUCCGCGGGUGGUGGUGCGG	3468
54790_1_13204	-	chr4:105165252-105165272	AGGACUCCACCGACCUUAAUG	3469
54790_1_13205	-	chr4:105165261-105165281	CGGAGUCAGAGGACUCACCG	3470
54790_1_13209	-	chr4:105165265-105165285	AGCACGGAGUCAGAGGACUC	3471
54790_1_13212	-	chr4:105165300-105165320	GUGACGUUGGAGACGGAGGA	3472
54790_1_13213	-	chr4:105165301-105165321	AGUGACGUUGGAGACGGAGG	3473
54790_1_13215	-	chr4:105165336-105165356	AGUGGGUCCGACCUCACGUU	3474
54790_1_13217	-	chr4:105165346-105165366	AGAGGGAGACAGUGGGUCCG	3475
54790_1_13219	-	chr4:105165350-105165370	CUUCAGAGGGAGACAGUGGG	3476
54790_1_13236	-	chr4:105165377-105165397	UAAAAAAUAAAAAUAAAAAA	3477
54790_1_13238	-	chr4:105165378-105165398	AUAAAAAAUAAAAAUAAAAA	3478
54790_1_13244	-	chr4:105165429-105165449	AUUCCUUAAAGGUGAGAGUG	3479
54790_1_13249	-	chr4:105165447-105165467	AAAGUACUGUGACGGUCACAU	3480
54790_1_13254	-	chr4:105165477-105165497	GAGUUUUUGUAGAAAGUGUA	3481
54790_1_13255	-	chr4:105165478-105165498	UGAGUUUUUGUAGAAAGUGU	3482
54790_1_13281	-	chr4:105165615-105165635	GCUUGCGUGAUAAUUGUUGU	3483
54790_1_13283	-	chr4:105165616-105165636	UGCUUGCGUGAUAAUUGUUG	3484
54790_1_13288	-	chr4:105165652-105165672	UCAUCAGUAAGUGUUAUUGA	3485
54790_1_13289	-	chr4:105165653-105165673	AUCAUCAGUAAGUGUUAUUG	3486
54790_1_13293	-	chr4:105165681-105165701	AGAGUAUCCCAACUUAUACA	3487
54790_1_13298	-	chr4:105165710-105165730	CCCUAAAUGCAGACUUAGAA	3488
54790_1_13310	-	chr4:105165777-105165797	UACAUUUUGAAAAGUCACUG	3489
54790_1_13323	-	chr4:105165848-105165868	AUUGUGGGUAAGAAUAAUAA	3490
54790_1_13330	-	chr4:105165863-105165883	UUAAAGCAAUGCAUUAUUGU	3491
54790_1_13331	-	chr4:105165864-105165884	UUUAAAGCAAUGCAUUAUUG	3492
54790_1_13333	-	chr4:105165908-105165928	UCAUCUCUGAGUCUUUCCAU	3493
54790_1_13335	-	chr4:105165913-105165933	AUGUAUCAUCUCUGAGUCUU	3494
54790_1_13344	-	chr4:105165963-105165983	CCGUCCUUUUCUUUUCAUCG	3495

【０３７３】

【表２－５３】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_13349	-	chr4:105165980-105166000	AUGUCCUCAACUGUCUUCCG	3496
54790_1_13352	-	chr4:105165984-105166004	CCUUAUGUCCUCAACUGUCU	3497
54790_1_13355	-	chr4:105165997-105166017	CUUCAUUACUAUACCUUAUG	3498
54790_1_13361	-	chr4:105166005-105166025	UCGUUAUUCUUCAUUACUAU	3499
54790_1_13388	-	chr4:105166127-105166147	UUAAAAUAAAUAAUGUUAGU	3500
54790_1_13394	-	chr4:105166160-105166180	UGUACAAGUUGGUAUGACGA	3501
54790_1_13403	-	chr4:105166201-105166221	UUCGAUUUAAAAUCACAGUG	3502
54790_1_13415	-	chr4:105166265-105166285	ACUGUUUCUUAAAUCGUUUU	3503
54790_1_13418	-	chr4:105166266-105166286	AACUGUUUCUUAAAUCGUUU	3504
54790_1_13425	-	chr4:105166289-105166309	AAAAAUGUGGCAUAAUUUUG	3505
54790_1_13428	-	chr4:105166302-105166322	AUGUGAAAGAAACAAAAAUG	3506
54790_1_13436	-	chr4:105166340-105166360	AAGAAAAAUUGAAUGCUUAC	3507
54790_1_13454	-	chr4:105166450-105166470	AGUGUAUUUCAUUCAUCAAA	3508
54790_1_13468	-	chr4:105166528-105166548	AAGCAAUAAUAGACAUAGCC	3509
54790_1_13497	-	chr4:105166671-105166691	UCCUUUUUAUAUCCCGUAAA	3510
54790_1_13499	-	chr4:105166679-105166699	CAUGAUAUUCCUUUUUAUAU	3511
54790_1_13502	-	chr4:105166691-105166711	AUUAAAUACUUACAUGAUAU	3512
54790_1_13512	-	chr4:105166726-105166746	UCUUUUAAUGAAACUUAAAU	3513
54790_1_13519	-	chr4:105166781-105166801	GUAUUCGUUAGGAUCUACUU	3514
54790_1_13520	-	chr4:105166782-105166802	AGUAUUCGUUAGGAUCUACU	3515
54790_1_13524	-	chr4:105166820-105166840	AUUUUUUCUGUCUUAGUCUG	3516
54790_1_13526	-	chr4:105166855-105166875	AGGAUUAUUUGUAUACUUAU	3517
54790_1_13529	-	chr4:105166856-105166876	UAGGAUUAUUUGUAUACUUA	3518
54790_1_13540	-	chr4:105166903-105166923	AAAUUGUCUCGGUAUAGACC	3519
54790_1_13543	-	chr4:105166906-105166926	GUAAAAUUGUCUCGGUAUAG	3520
54790_1_13557	-	chr4:105166975-105166995	UUCAUGGAAUUCGAUUUAUU	3521
54790_1_13559	-	chr4:105167003-105167023	UCUUUAUUAGUUUCCAUGUU	3522
54790_1_13562	-	chr4:105167011-105167031	UUCUUCCUUCUUUAUUAGUU	3523
54790_1_13564	-	chr4:105167027-105167047	UUCUAUCCCACUUUUUUUCU	3524
54790_1_13573	-	chr4:105167041-105167061	UGUACUCAAAGUAUUUCUAU	3525
54790_1_13574	-	chr4:105167042-105167062	UUGUACUCAAAGUAUUUCUA	3526
54790_1_13582	-	chr4:105167112-105167132	UUGUCUACUUUUUAUACACU	3527
54790_1_13597	-	chr4:105167194-105167214	UCUUAUCUUUUUACCUGAAGA	3528
54790_1_13599	-	chr4:105167203-105167223	UAGUUAGUCUCUUAUCUUUU	3529
54790_1_13611	-	chr4:105167241-105167261	UAUGAUUUGAGCCACGAUUA	3530
54790_1_13635	-	chr4:105167319-105167339	UAUUGUUUUUAGAUAUAGUU	3531
54790_1_13657	-	chr4:105167551-105167571	AGCACUGUUAUUUUUAAAAG	3532
54790_1_13658	-	chr4:105167552-105167572	UAGCACUGUUAUUUUUAAAA	3533
54790_1_13660	-	chr4:105167553-105167573	CUAGCACUGUUAUUUUUAAA	3534
54790_1_13671	-	chr4:105167628-105167648	UACUAAAGCAUUAUUAUUGA	3535
54790_1_13672	-	chr4:105167629-105167649	AUACUAAAGCAUUAUUAUUG	3536
54790_1_13676	-	chr4:105167659-105167679	CACAGUCACUGACUAUGCCU	3537
54790_1_13677	-	chr4:105167660-105167680	GCACAGUCACUGACUAUGCC	3538
54790_1_13679	-	chr4:105167690-105167710	CAGGAUGAACUGCUACUGCU	3539
54790_1_13684	-	chr4:105167709-105167729	GUUACACCUUAGAUCUGUAC	3540
54790_1_13688	-	chr4:105167748-105167768	GACAACCAAAGAAUCUCCAA	3541
54790_1_13689	-	chr4:105167749-105167769	AGACAACCAAAGAAUCUCCA	3542
54790_1_13696	-	chr4:105167784-105167804	CUGUUAUUGAACAGCAAGAU	3543

【０３７４】

【表２－５４】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_13712	-	chr4:105167845-105167865	UUUAAAGACUGUUAAGCAGU	3544
54790_1_13716	-	chr4:105167846-105167866	UUUUAAAGACUGUUAAGCAG	3545
54790_1_13722	-	chr4:105167881-105167901	AGGCAAGAUUACGUCCUUAC	3546
54790_1_13723	-	chr4:105167882-105167902	UAGGCAAGAUUACGUCCUUA	3547
54790_1_13730	-	chr4:105167901-105167921	UUCCUUCAUUCCUUAAAGCU	3548
54790_1_13740	-	chr4:105167960-105167980	CUCAGUUGUCUUGUACAACC	3549
54790_1_13743	-	chr4:105167963-105167983	CAUCUCAGUUGUCUUGUACA	3550
54790_1_13750	-	chr4:105167985-105168005	UCUAGGACUUAUAUGAAAUG	3551
54790_1_13755	-	chr4:105168020-105168040	CCUCUACCUUUAACCACUUU	3552
54790_1_13758	-	chr4:105168028-105168048	CAAACUUACCUCUACCUUUA	3553
54790_1_13760	-	chr4:105168035-105168055	CUCCCACCAAACUUACCUCU	3554
54790_1_13762	-	chr4:105168041-105168061	UGUGUACUUCCACCAAACUU	3555
54790_1_13769	-	chr4:105168050-105168070	AAGUUUCAUUGUGUACUUCC	3556
54790_1_13770	-	chr4:105168053-105168073	GAAAAGUUUCAUUGUGUACU	3557
54790_1_13773	-	chr4:105168084-105168104	UUUGUCCCUUUGGGUACUGU	3558
54790_1_13774	-	chr4:105168085-105168105	CUUUGUCCCUUUGGGUACUG	3559
54790_1_13777	-	chr4:105168099-105168119	CCCCUCGUUUCGAUCUUUGU	3560
54790_1_13779	-	chr4:105168100-105168120	CCCCCUCGUUUCGAUCUUUG	3561
54790_1_13783	-	chr4:105168118-105168138	GGGUGCCACUCCAUUCUUCC	3562
54790_1_13786	-	chr4:105168119-105168139	UGGGUGCCACUCCAUUCUUC	3563
54790_1_13787	-	chr4:105168120-105168140	UUGGGUGCCACUCCAUUCUU	3564
54790_1_13789	-	chr4:105168121-105168141	UUUGGGUGCCACUCCAUUCU	3565
54790_1_13799	-	chr4:105168129-105168149	AACCCAUUUUUGGGUGCCAC	3566
54790_1_13802	-	chr4:105168134-105168154	AAACAAACCCAUUUUUGGGU	3567
54790_1_13804	-	chr4:105168147-105168167	CUAGUGAACUUAAAAACAAA	3568
54790_1_13807	-	chr4:105168148-105168168	ACUAGUGAACUUAAAAACAA	3569
54790_1_13817	-	chr4:105168194-105168214	UUACCAAAAUUCGUCUCCUC	3570
54790_1_13819	-	chr4:105168199-105168219	GGUAAUUACCAAAAUUCGUC	3571
54790_1_13823	-	chr4:105168212-105168232	CACUUUGUCUCUGGGUAAUU	3572
54790_1_13831	-	chr4:105168247-105168267	CACCCAGUACUUUUCCCGAA	3573
54790_1_13833	-	chr4:105168253-105168273	CCUGACCACCCAGUACUUUU	3574
54790_1_13834	-	chr4:105168254-105168274	UCCUGACCACCCAGUACUUU	3575
54790_1_13838	-	chr4:105168265-105168285	GUUAAGUGAACUCCUGACCA	3576
54790_1_13839	-	chr4:105168266-105168286	GGUUAAGUGAACUCCUGACC	3577
54790_1_13841	-	chr4:105168269-105168289	GUCGGUUAAGUGAACUCCUG	3578
54790_1_13842	-	chr4:105168274-105168294	UUAUCGUCGGUUAAGUGAAC	3579
54790_1_13847	-	chr4:105168310-105168330	CCCUCUUAUCACCGUUCUUU	3580
54790_1_13851	-	chr4:105168320-105168340	UUAUCUUACUCCCUCUUAUC	3581
54790_1_13853	-	chr4:105168330-105168350	UCCUUUAAUCUUAUCUUACU	3582
54790_1_13855	-	chr4:105168331-105168351	UUCCUUUAAUCUUAUCUUAC	3583
54790_1_13863	-	chr4:105168350-105168370	GGUCCUGUCGUUCUUUUGGU	3584
54790_1_13868	-	chr4:105168368-105168388	UCCUACGAGAAGAACAACGG	3585
54790_1_13870	-	chr4:105168388-105168408	ACGUUUCCGGACCUCCUUUU	3586
54790_1_13872	-	chr4:105168395-105168415	GUCGUUCACGUUUCCGGACC	3587
54790_1_13875	-	chr4:105168398-105168418	CUUGUCGUUCACGUUUCCGG	3588
54790_1_13878	-	chr4:105168403-105168423	UCUCCCUUGUCGUUCACGUU	3589
54790_1_13880	-	chr4:105168420-105168440	CCUUCCCACGAGGUCCUUCU	3590
54790_1_13881	-	chr4:105168421-105168441	UCCUUCCCACGAGGUCCUUC	3591

【０３７５】

【表２－５５】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_13885	-	chr4:105168427-105168447	GAGACUCCCUUCCCACGAGG	3592
54790_1_13888	-	chr4:105168436-105168456	GGACACCGAGAGACUUCCUU	3593
54790_1_13889	-	chr4:105168437-105168457	UGGACACCGAGAGACUUCCU	3594
54790_1_13891	-	chr4:105168441-105168461	GUUAUGGACACCGAGAGACU	3595
54790_1_13895	-	chr4:105168452-105168472	UUUCUAUCUUUGUUAUGGAC	3596
54790_1_13898	-	chr4:105168475-105168495	UGUGAGUUCCUCUCUAAUCU	3597
54790_1_13906	-	chr4:105168488-105168508	GAGACUUUUUCAUUGUGAGU	3598
54790_1_13913	-	chr4:105168518-105168538	UCUGAAUCUAUCUUACCAAU	3599
54790_1_13915	-	chr4:105168519-105168539	UUCUGAAUCUAUCUUACCAA	3600
54790_1_13918	-	chr4:105168524-105168544	CAGAGUUCUGAAUCUAUCUU	3601
54790_1_13921	-	chr4:105168555-105168575	AAAAGAGAGAAAAUAAAGCA	3602
54790_1_13930	-	chr4:105168602-105168622	GGACAAGGGGUUAUUGGAUA	3603
54790_1_13932	-	chr4:105168603-105168623	UGGACAAGGGGUUAUUGGAU	3604
54790_1_13937	-	chr4:105168681-105168701	CACAUAUGACGAGCCCACUA	3605
54790_1_13938	-	chr4:105168688-105168708	CCCACUUCACAUAUGACGAG	3606
54790_1_13939	-	chr4:105168689-105168709	UCCCACUUCACAUAUGACGA	3607
54790_1_13942	-	chr4:105168708-105168728	CCUUAUUUUCUGAUGCUUAU	3608
54790_1_13943	-	chr4:105168709-105168729	UCCUUAUUUUCUGAUGCUUA	3609
54790_1_13946	-	chr4:105168729-105168749	UUUUCCCACCCUUCCCCCAC	3610
54790_1_13950	-	chr4:105168734-105168754	UCCCCUUUUCCCACCCUUCC	3611
54790_1_13951	-	chr4:105168735-105168755	GUCCCCUUUUCCCACCCUUC	3612
54790_1_13952	-	chr4:105168736-105168756	AGUCCCCUUUUCCCACCCUU	3613
54790_1_13955	-	chr4:105168737-105168757	GAGUCCCCUUUUCCCACCCU	3614
54790_1_13957	-	chr4:105168741-105168761	CCCUGAGUCCCCUUUUCCCA	3615
54790_1_13960	-	chr4:105168742-105168762	UCCCUGAGUCCCCUUUUCCC	3616
54790_1_13962	-	chr4:105168745-105168765	AGAUCCCUGAGUCCCCUUUU	3617
54790_1_13963	-	chr4:105168746-105168766	GAGAUCCCUGAGUCCCCUUU	3618
54790_1_13965	-	chr4:105168752-105168772	UUACCUGAGAUCCCUGAGUC	3619
54790_1_13968	-	chr4:105168753-105168773	GUUACCUGAGAUCCCUGAGU	3620
54790_1_13970	-	chr4:105168754-105168774	UGUUACCUGAGAUCCCUGAG	3621
54790_1_13972	-	chr4:105168761-105168781	CUUACUGUGUUACCUGAGAU	3622
54790_1_13974	-	chr4:105168762-105168782	UCUUACUGUGUUACCUGAGA	3623
54790_1_13976	-	chr4:105168770-105168790	UUCCGUAUUCUUACUGUGUU	3624
54790_1_13979	-	chr4:105168789-105168809	CGAUGCGAUACUCCUACGUU	3625
54790_1_13980	-	chr4:105168798-105168818	AUUCACCCUCGAUGCGAUAC	3626
54790_1_13984	-	chr4:105168813-105168833	UAUACAAGAGUGAGUAUUCA	3627
54790_1_13987	-	chr4:105168814-105168834	GUAUACAAGAGUGAGUAUUC	3628
54790_1_13992	-	chr4:105168849-105168869	AUUCACUUCAUUGAGUCCCU	3629
54790_1_13994	-	chr4:105168853-105168873	UAAGAUUCACUUCAUUGAGU	3630
54790_1_13995	-	chr4:105168854-105168874	AUAAGAUUCACUUCAUUGAG	3631
54790_1_14001	-	chr4:105168884-105168904	ACGUCACUGGACCUAUUCUG	3632
54790_1_14005	-	chr4:105168894-105168914	AUUACCGUAAACGUCACUGG	3633
54790_1_14007	-	chr4:105168911-105168931	GUAUUUUUCCUUACUUAAUU	3634
54790_1_14010	-	chr4:105168924-105168944	UUAUGAUGAGUCGGUAUUUU	3635
54790_1_14014	-	chr4:105168947-105168967	UGACACCAUAUAAAUAUUCU	3636
54790_1_14018	-	chr4:105168963-105168983	CACUCAUCAAUUUCUUUGAC	3637
54790_1_14021	-	chr4:105168985-105169005	GUUGGGUUUACGAGCAGUUA	3638
54790_1_14026	-	chr4:105169011-105169031	UUAAACGUUAACGUUUUUAC	3639

【０３７６】

【表２－５６】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_14034	-	chr4:105169085-105169105	UGAUGACCCAUAGAUGGGUC	3640
54790_1_14039	-	chr4:105169099-105169119	CUAGGUCGUUAGGGUGAUGA	3641
54790_1_14040	-	chr4:105169100-105169120	ACUAGGUCGUUAGGGUGAUG	3642
54790_1_14044	-	chr4:105169158-105169178	UCGGUGAUACCUUUUGUCAC	3643
54790_1_14048	-	chr4:105169170-105169190	CAUUUGAUCAUGUCGGUGAU	3644
54790_1_14051	-	chr4:105169196-105169216	UUGUGAAGAUGUGACGACCA	3645
54790_1_14054	-	chr4:105169197-105169217	CUUGUGAAGAUGUGACGACC	3646
54790_1_14056	-	chr4:105169200-105169220	UCUCUUGUGAAGAUGUGACG	3647
54790_1_14062	-	chr4:105169228-105169248	UCAUCUGCAACCGUACCUAU	3648
54790_1_14063	-	chr4:105169234-105169254	UUUUUAUCAUCUGCAACCGU	3649
54790_1_14065	-	chr4:105169239-105169259	UUAGUUUUUUAUCAUCUGCA	3650
54790_1_14068	-	chr4:105169270-105169290	UAUGAAAUGAGGACGUUCUU	3651
54790_1_14072	-	chr4:105169318-105169338	AAGUUAUAGUGAUUACUAGU	3652
54790_1_14075	-	chr4:105169319-105169339	CAAGUUAUAGUGAUUACUAG	3653
54790_1_14085	-	chr4:105169402-105169422	AGGAUAGUUUUUCACCCGAU	3654
54790_1_14087	-	chr4:105169408-105169428	UUUGUUAGGAUAGUUUUUCA	3655
54790_1_14088	-	chr4:105169409-105169429	GUUUGUUAGGAUAGUUUUUC	3656
54790_1_14092	-	chr4:105169439-105169459	CCUUGAGGUUGUUUAAUCGU	3657
54790_1_14095	-	chr4:105169460-105169480	UGAUUAUAGAUCUUAGAUGU	3658
54790_1_14099	-	chr4:105169483-105169503	UGUUAGAUACGUAGGCCGUU	3659
54790_1_14101	-	chr4:105169489-105169509	UAGAAGUGUUAGAUACGUAG	3660
54790_1_14104	-	chr4:105169517-105169537	UUUGUCUGUUGGGUGUCUCA	3661
54790_1_14105	-	chr4:105169518-105169538	AUUUGUCUGUUGGGUGUCUC	3662
54790_1_14109	-	chr4:105169555-105169575	UUCUCGGAGACGUGUCGUUA	3663
54790_1_14116	-	chr4:105169596-105169616	GUUGUUUUUGUUUCUAUUUA	3664
54790_1_14123	-	chr4:105169654-105169674	UGGGAAGAUCUGUAACCGAA	3665
54790_1_14124	-	chr4:105169660-105169680	UCUUUUUGGGAAGAUCUGUA	3666
54790_1_14132	-	chr4:105169737-105169757	UAUAUUUUUAGUUGAGUUCU	3667
54790_1_14139	-	chr4:105169806-105169826	UGUUUACCACGACCCUAUCG	3668
54790_1_14140	-	chr4:105169814-105169834	GGAUAAGUUGUUUACCACGA	3669
54790_1_14142	-	chr4:105169815-105169835	GGGAUAAGUUGUUUACCACG	3670
54790_1_14144	-	chr4:105169821-105169841	UCCUGUGGGAUAAGUUGUUU	3671
54790_1_14146	-	chr4:105169841-105169861	UUUGUAUUUAAUCAUCCAUU	3672
54790_1_14148	-	chr4:105169847-105169867	UUUGUUUUUGUAUUUAAUCA	3673
54790_1_14157	-	chr4:105169926-105169946	AUCCAUGUCUCUGGUUACCC	3674
54790_1_14158	-	chr4:105169927-105169947	UAUCCAUGUCUCUGGUUACC	3675
54790_1_14161	-	chr4:105169928-105169948	UUAUCCAUGUCUCUGGUUAC	3676
54790_1_14163	-	chr4:105169929-105169949	UUUAUCCAUGUCUCUGGUUA	3677
54790_1_14165	-	chr4:105169930-105169950	UUUUAUCCAUGUCUCUGGUU	3678
54790_1_14168	-	chr4:105169945-105169965	GUACCAUGACCAUAUUUUUA	3679
54790_1_14169	-	chr4:105169957-105169977	UGUGGUUUUGUCGUACCAUG	3680
54790_1_14170	-	chr4:105169963-105169983	GGUAUCUGUGGUUUUGUCGU	3681
54790_1_14174	-	chr4:105169986-105170006	AAUGGACUGAAAUAUGAUCU	3682
54790_1_14179	-	chr4:105170019-105170039	GAUUCGUGUUUCUUGUUUAA	3683
54790_1_14180	-	chr4:105170020-105170040	UGAUUCGUGUUUCUUGUUUA	3684
54790_1_14195	-	chr4:105170100-105170120	GGUAGUAAGAAGUGUCUUAA	3685
54790_1_14203	-	chr4:105170156-105170176	AAGCAGAAACACUUUGCCAA	3686
54790_1_14204	-	chr4:105170157-105170177	AAAGCAGAAACACUUUGCCA	3687

【０３７７】

【表２－５７】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_14212	-	chr4:105170209-105170229	GAGUAUCUUGAGUGUAGAUG	3688
54790_1_14220	-	chr4:105170275-105170295	UGGUACACGAUCGGUGACAA	3689
54790_1_14238	-	chr4:105170369-105170389	GGAGUCGGAAGUCUCAUCGA	3690
54790_1_14240	-	chr4:105170370-105170390	CGGAGUCGGAAGUCUCAUCG	3691
54790_1_14246	-	chr4:105170403-105170423	UGGGGUUUGAAAACUCUGAG	3692
54790_1_14249	-	chr4:105170446-105170466	UGUUACGUCGUCGAUAAGUG	3693
54790_1_14252	-	chr4:105170471-105170491	CCCAAGAGUGACACAACUGG	3694
54790_1_14261	-	chr4:105170491-105170511	UGCCAAAAAAAAAUUCUCUA	3695
54790_1_14263	-	chr4:105170492-105170512	UUGCCAAAAAAAAAUUCUCU	3696
54790_1_14270	-	chr4:105170555-105170575	CAGCAGAGAAAAGACAACAC	3697
54790_1_14279	-	chr4:105170584-105170604	UCUAUCUUCAAUUUCCAAUG	3698
54790_1_14284	-	chr4:105170615-105170635	UUUCACCUAUAAAUAAUCAA	3699
54790_1_14288	-	chr4:105170652-105170672	AUUGUCUCAGCUAUUCCUCA	3700
54790_1_14293	-	chr4:105170678-105170698	UCCUCGGCUCCAGAAGCUCC	3701
54790_1_14300	-	chr4:105170694-105170714	UUUAGUGACCAAUGUUCCCU	3702
54790_1_14302	-	chr4:105170720-105170740	AGUACAGUUGCCAAUAUAAA	3703
54790_1_14306	-	chr4:105170748-105170768	UGUAAUUGAAACACUAGCAU	3704
54790_1_14317	-	chr4:105170799-105170819	CACAUCAUGUUUAUAUUUUG	3705
54790_1_14326	-	chr4:105170879-105170899	GGCAGUGCUCAUCUUGCAGG	3706
54790_1_14327	-	chr4:105170882-105170902	ACAGGCAGUGCUCAUCUUGC	3707
54790_1_14330	-	chr4:105170900-105170920	GGAAGCAGAAGGAAGAACAC	3708
54790_1_14334	-	chr4:105170911-105170931	GCUGAAAUAAAGGAAGCAGA	3709
54790_1_14339	-	chr4:105170921-105170941	UAGACACACAGCUGAAAUAA	3710
54790_1_14343	-	chr4:105170944-105170964	GUGUAGAAGGAGGAGGAAGU	3711
54790_1_14346	-	chr4:105170951-105170971	UCUCCUAGUGUAGAAGGAGG	3712
54790_1_14350	-	chr4:105170954-105170974	AUUUCUCCUAGUGUAGAAGG	3713
54790_1_14353	-	chr4:105170957-105170977	GCAAUUUCUCCUAGUGUAGA	3714
54790_1_14359	-	chr4:105170987-105171007	AUAGCAGAUGUUAAAGAUAU	3715
54790_1_14370	-	chr4:105171045-105171065	UUAAAAAAAAAGAAUGAAGA	3716
54790_1_14385	-	chr4:105171110-105171130	UUUGAGCCAGCAAUAACAGC	3717
54790_1_14388	-	chr4:105171135-105171155	AAAUAACACUGAAAUGCUCC	3718
54790_1_14393	-	chr4:105171165-105171185	GUCUUUACCUUGAGGGUAGU	3719
54790_1_14398	-	chr4:105171179-105171199	GUGAAACUUAUUUUGUCUUU	3720
54790_1_14402	-	chr4:105171208-105171228	GGUCCGUGACACGAUCUGUG	3721
54790_1_14407	-	chr4:105171226-105171246	AAUAUCCGAAUAUUACACGG	3722
54790_1_14408	-	chr4:105171242-105171262	UAGGUGAUCUAUUUGUAAUA	3723
54790_1_14414	-	chr4:105171270-105171290	UGAUAAUUCUUUAAUAGUAU	3724
54790_1_14431	-	chr4:105171342-105171362	UGCACUUCAUUUCCUUAGCA	3725
54790_1_14441	-	chr4:105171385-105171405	UUCAGAAAGUUCUCUAUACU	3726
54790_1_14458	-	chr4:105171475-105171495	AUGGCCUGUGUUAUCUUAUU	3727
54790_1_14464	-	chr4:105171494-105171514	AUUUUUUAAAGAACAAAAGA	3728
54790_1_14483	-	chr4:105171572-105171592	AUCUCAGUAAGUUACACUAC	3729
54790_1_14490	-	chr4:105171607-105171627	UAGCAUCAAUACAGAAUUUA	3730
54790_1_14495	-	chr4:105171630-105171650	GUAGCUCAAGAGUUGCAUCU	3731
54790_1_14499	-	chr4:105171658-105171678	GACCAGCAUCCUUUAUCAAG	3732
54790_1_14502	-	chr4:105171680-105171700	CAAACAUUACACUGGCAGCA	3733
54790_1_14503	-	chr4:105171681-105171701	GCAAACAUUACACUGGCAGC	3734
54790_1_14506	-	chr4:105171688-105171708	UAAAUGAGCAAACAUUACAC	3735

【０３７８】

【表２－５８】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_14514	-	chr4:105171733-105171753	UUCACCUUCUUCACCAUCCC	3736
54790_1_14524	-	chr4:105171785-105171805	AGAGAAUAGUCUGUUUCUGU	3737
54790_1_14529	-	chr4:105171813-105171833	UGAAAAUGAAUAAUGCAAUC	3738
54790_1_14534	-	chr4:105171840-105171860	CUUCCAAAGCAGAUAAAGGC	3739
54790_1_14535	-	chr4:105171844-105171864	UAGGCUUCCAAAGCAGAUAA	3740
54790_1_14538	-	chr4:105171863-105171883	AUCUUGGAAGAUUAGGAAAU	3741
54790_1_14540	-	chr4:105171870-105171890	AUGAUAAAUCUUGGAAGAUU	3742
54790_1_14543	-	chr4:105171879-105171899	AUGAAGGUGAUGAUAAAUCU	3743
54790_1_14545	-	chr4:105171895-105171915	UGCAUGCUAUGGACAUAUGA	3744
54790_1_14548	-	chr4:105171906-105171926	UGUCUGAGAAAUGCAUGCUA	3745
54790_1_14558	-	chr4:105171991-105172011	CAGUACCACAUGAAAAACCA	3746
54790_1_14567	-	chr4:105172023-105172043	AAAUAUCUACUCUUUGUCA	3747
54790_1_14574	-	chr4:105172054-105172074	CACAGAAUGAAUAGAACGGG	3748
54790_1_14587	-	chr4:105172149-105172169	CCCAGUUGACUAUUUAUUUA	3749
54790_1_14590	-	chr4:105172169-105172189	AAUUGGAGGUACAAUAAGUU	3750
54790_1_14591	-	chr4:105172170-105172190	GAAUUGGAGGUACAAUAAGU	3751
54790_1_14598	-	chr4:105172197-105172217	AAAAACUGUCACGUCCCCCA	3752
54790_1_14599	-	chr4:105172201-105172221	ACCUAAAAAACUGUCACGUCC	3753
54790_1_14601	-	chr4:105172202-105172222	CACCUAAAAAACUGUCACGUC	3754
54790_1_14603	-	chr4:105172203-105172223	ACACCUAAAAACUGUCACGU	3755
54790_1_14604	-	chr4:105172204-105172224	UACACCUAAAAACUGUCACG	3756
54790_1_14611	-	chr4:105172221-105172241	CCCCUCAGUUUUUAAUGUAC	3757
54790_1_14616	-	chr4:105172240-105172260	AUAAUCAUCAAUUCAAAAAC	3758
54790_1_14617	-	chr4:105172241-105172261	GAUAAUCAUCAAUUCAAAAA	3759
54790_1_14619	-	chr4:105172242-105172262	CGAUAAUCAUCAAUUCAAAA	3760
54790_1_14622	-	chr4:105172264-105172284	GUCCCGGAGGUCUGUUGUCG	3761
54790_1_14624	-	chr4:105172282-105172302	UUGACACACACAAUAGUCGU	3762
54790_1_14626	-	chr4:105172283-105172303	GUUGACACACACAAUAGUCG	3763
54790_1_14655	-	chr4:105172458-105172478	UGAGUUCCACUUCUGUUGUU	3764
54790_1_14662	-	chr4:105172473-105172493	GGAGAAGAAGUCGUAUGAGU	3765
54790_1_14669	-	chr4:105172524-105172544	AGAAGGUGAAGACGGUGGGG	3766
54790_1_14677	-	chr4:105172566-105172586	UUUAUGUCCAAACUUGACGU	3767
54790_1_14681	-	chr4:105172580-105172600	UACCCAACUGGAAUCUUUAUG	3768
54790_1_14691	-	chr4:105172629-105172649	UUCAUUGAAAAAAAAUUAACA	3769
54790_1_14697	-	chr4:105172664-105172684	UAAACAUACAGGCAUUUGAA	3770
54790_1_14702	-	chr4:105172675-105172695	AAUGUUUCUCAUAAACAUAC	3771
54790_1_14742	-	chr4:105172934-105172954	GAGUAGCAGCAUAGCCAACU	3772
54790_1_14760	-	chr4:105173018-105173038	CUAAAGGGAUAUUUAAAAUU	3773
54790_1_14768	-	chr4:105173033-105173053	CAUAUUUCUCAUCUCUAAA	3774
54790_1_14769	-	chr4:105173034-105173054	UCAUAUUUUCUCAUCCUCUAA	3775
54790_1_14780	-	chr4:105173077-105173097	AGAAAAUUUAUAUUGUUGAG	3776
54790_1_14796	-	chr4:105173127-105173147	AAACUUUUUAUCCUUUGUGU	3777
54790_1_14801	-	chr4:105173151-105173171	UCCUCUUAGAAACUAAGGAU	3778
54790_1_14802	-	chr4:105173156-105173176	CAUUUUCCUCUUAGAAACUA	3779
54790_1_14811	-	chr4:105173191-105173211	GGUAACUGGCACACAGCAGA	3780
54790_1_14816	-	chr4:105173205-105173225	GAACUUAUCGUUUUGGUAAC	3781
54790_1_14818	-	chr4:105173212-105173232	UGAGUUGGAACUUAUCGUUU	3782
54790_1_14819	-	chr4:105173227-105173247	UGUGGGUUGGAAGAUUGAGU	3783

【０３７９】

【表２－５９】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_14824	-	chr4:105173261-105173281	AGGGUUUCACGGCCCUAGUG	3784
54790_1_14825	-	chr4:105173269-105173289	GGAGCCGGAGGGUUUCACGG	3785
54790_1_14826	-	chr4:105173270-105173290	UGGAGCCGGAGGGUUUCACG	3786
54790_1_14829	-	chr4:105173286-105173306	UCGAGCACUAGACGGGUGGA	3787
54790_1_14835	-	chr4:105173322-105173342	AAAGUGGUAUAACCGGUCCG	3788
54790_1_14836	-	chr4:105173326-105173346	CCCAAAAGUGGUAUAACCGG	3789
54790_1_14838	-	chr4:105173331-105173351	CUCUGCCCAAAAGUGGUAUA	3790
54790_1_14849	-	chr4:105173346-105173366	AAACAUAAAAAUCAUCUCUG	3791
54790_1_14852	-	chr4:105173347-105173367	AAAACAUAAAAAUCAUCUCU	3792
54790_1_14863	-	chr4:105173390-105173410	GCCCUCGUGUGGUGGUACGG	3793
54790_1_14864	-	chr4:105173391-105173411	UGCCCUCGUGUGGUGGUACG	3794
54790_1_14867	-	chr4:105173409-105173429	AGGGUUCAUCGACCCUGAUG	3795
54790_1_14869	-	chr4:105173410-105173430	GAGGGUUCAUCGACCCUGAU	3796
54790_1_14871	-	chr4:105173417-105173437	GGAGUCGGAGGGUUCAUCGA	3797
54790_1_14872	-	chr4:105173418-105173438	CGGAGUCGGAGGGUUCAUCG	3798
54790_1_14878	-	chr4:105173457-105173477	GUGACGUUGGAGGUGGAGGA	3799
54790_1_14879	-	chr4:105173458-105173478	AGUGACGUUGGAGGUGGAGG	3800
54790_1_14881	-	chr4:105173482-105173502	CCUCACGUCACCACGUUAGA	3801
54790_1_14885	-	chr4:105173493-105173513	AACGGGUCCGACCUCACGUC	3802
54790_1_14886	-	chr4:105173503-105173523	AGAGGGAGAAAACGGGUCCG	3803
54790_1_14889	-	chr4:105173507-105173527	UCUCAGAGGGAGAAAACGGG	3804
54790_1_14943	-	chr4:105173722-105173742	UAUUUGAAUAAAUGGGUCCC	3805
54790_1_14944	-	chr4:105173729-105173749	UAAUAAAUAUUUGAAUAAAU	3806
54790_1_14945	-	chr4:105173730-105173750	GUAAUAAAUAUUUGAAUAAA	3807
54790_1_14966	-	chr4:105173800-105173820	UUAUAUGUCACUUUGUUAAC	3808
54790_1_14989	-	chr4:105173942-105173962	UACAUCAUUUUUGCAUGCAU	3809
54790_1_14990	-	chr4:105173943-105173963	AUACAUCAUUUUUGCAUGCA	3810
54790_1_15001	-	chr4:105174005-105174025	UAUGUUGAUAGGGACAGCUA	3811
54790_1_15006	-	chr4:105174015-105174035	UGUUAAUAUAUAUGUUGAUA	3812
54790_1_15009	-	chr4:105174016-105174036	UUGUUAAUAUAUAUGUUGAU	3813
54790_1_15018	-	chr4:105174081-105174101	AUAGAACAAAUUGAGGCUUU	3814
54790_1_15019	-	chr4:105174082-105174102	UAUAGAACAAAUUGAGGCUU	3815
54790_1_15021	-	chr4:105174088-105174108	UAUAGCUAUAGAACAAAUUG	3816
54790_1_15040	-	chr4:105174188-105174208	GAUCUAUCAAAUUAAGGGAU	3817
54790_1_15042	-	chr4:105174193-105174213	UUUAAGAUCUAUCAAAUUAA	3818
54790_1_15044	-	chr4:105174194-105174214	UUUUAAGAUCUAUCAAAUUA	3819
54790_1_15058	-	chr4:105174271-105174291	CAUAGUCUACUUCUCAAAAA	3820
54790_1_15059	-	chr4:105174272-105174292	UCAUAGUCUACUUCUCAAAA	3821
54790_1_15063	-	chr4:105174310-105174330	UAAAUCUUAGGAAAUACUAG	3822
54790_1_15067	-	chr4:105174322-105174342	UUCUAUUCCAAAUAAAUCUU	3823
54790_1_15119	-	chr4:105174498-105174518	AAGAGAUUAUAAACUACGUC	3824
54790_1_15133	-	chr4:105174565-105174585	GGGUGUUUUUAAAAGGAACA	3825
54790_1_15138	-	chr4:105174590-105174610	GUACAAAAGGAUGGACCGUG	3826
54790_1_15140	-	chr4:105174596-105174616	UGUCAAGUACAAAAGGAUGG	3827
54790_1_15154	-	chr4:105174680-105174700	GAAGGCAUUCACUCAGGAGG	3828
54790_1_15158	-	chr4:105174705-105174725	CCAAUUUGAGUGUUUCAUG	3829
54790_1_15159	-	chr4:105174726-105174746	CAGUGACACUUGUGAGGACC	3830
54790_1_15160	-	chr4:105174729-105174749	CAUCAGUGACACUUGUGAGG	3831

【０３８０】

【表２－６０】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_15174	-	chr4:105174763-105174783	AAGGAAAAGAAGAGGGGAAC	3832
54790_1_15176	-	chr4:105174764-105174784	CAAGGAAAAGAAGAGGGGAA	3833
54790_1_15180	-	chr4:105174786-105174806	ACGAGACUGUAUAAAGUCCU	3834
54790_1_15186	-	chr4:105174825-105174845	UUUAUCAAAGUGAACUCUCG	3835
54790_1_15192	-	chr4:105174850-105174870	UUAGGGUUUUCAAAUCCGAG	3836
54790_1_15193	-	chr4:105174856-105174876	AAUAUUUUAGGGUUUUCAAA	3837
54790_1_15201	-	chr4:105174887-105174907	CAUAAAGGGAAGGGAAACCC	3838
54790_1_15202	-	chr4:105174890-105174910	AUCCAUAAAGGGAAGGGAAA	3839
54790_1_15204	-	chr4:105174891-105174911	AAUCCAUAAAGGGAAGGGAA	3840
54790_1_15207	-	chr4:105174909-105174929	CGAUUUUCCCCCCGACUUGAA	3841
54790_1_15211	-	chr4:105174920-105174940	GAUACACCUUUCGAUUUUCC	3842
54790_1_15212	-	chr4:105174921-105174941	GGAUACACCUUUCGAUUUUC	3843
54790_1_15213	-	chr4:105174922-105174942	GGGAUACACCUUUCGAUUUU	3844
54790_1_15216	-	chr4:105174923-105174943	AGGGAUACACCUUUCGAUUU	3845
54790_1_15223	-	chr4:105174935-105174955	AUAUAAAAGGAAAGGGAUAC	3846
54790_1_15230	-	chr4:105174977-105174997	CGGGGGAUUGCACCUGUCCU	3847
54790_1_15232	-	chr4:105174981-105175001	GAUCCGGGGGAUUGCACCUG	3848
54790_1_15234	-	chr4:105174986-105175006	AAGGGGAUCCGGGGGAUUGC	3849
54790_1_15240	-	chr4:105174999-105175019	GGUCAAAAGAGUCAAGGGGA	3850
54790_1_15244	-	chr4:105175035-105175055	GAAACCACUUUGACAUGGGU	3851
54790_1_15250	-	chr4:105175052-105175072	AUAUUAAACCAGAGGGAGAA	3852
54790_1_15252	-	chr4:105175065-105175085	GUAAGACAUCGGAAUAUUAA	3853
54790_1_15254	-	chr4:105175091-105175111	UAUCAUUUUCCACACCCUUU	3854
54790_1_15255	-	chr4:105175092-105175112	CUAUCAUUUUCCACACCCUU	3855
54790_1_15261	-	chr4:105175097-105175117	UUAUACUAUCAUUUUCCACA	3856
54790_1_15263	-	chr4:105175098-105175118	AUUAUACUAUCAUUUUCCAC	3857
54790_1_15266	-	chr4:105175103-105175123	AAAUCAUUAUACUAUCAUUU	3858
54790_1_15267	-	chr4:105175128-105175148	AUUUUCUUUGACGACGUUUA	3859
54790_1_15280	-	chr4:105175177-105175197	AUCGUACGGAAUAUUAAAAA	3860
54790_1_15297	-	chr4:105175282-105175302	UAUCAAAAAAAUAUUUCAAAG	3861
54790_1_15321	-	chr4:105175389-105175409	ACUAUGAACCGUAAAGAGAA	3862
54790_1_15324	-	chr4:105175402-105175422	ACAUGUGAUACGAACUAUGA	3863
54790_1_15338	-	chr4:105175473-105175493	UUGAAGUUUCUAAAAAAGGA	3864
54790_1_15390	-	chr4:105175681-105175701	ACCACAGACUGUAAUUAACC	3865
54790_1_15392	-	chr4:105175682-105175702	AACCACAGACUGUAAUUAAC	3866
54790_1_15394	-	chr4:105175683-105175703	AAACCACAGACUGUAAUUAA	3867
54790_1_15396	-	chr4:105175684-105175704	CAAACCACAGACUGUAAUUA	3868
54790_1_15401	-	chr4:105175701-105175721	UCGAGAGACCUCUUCAUCAA	3869
54790_1_15407	-	chr4:105175714-105175734	AACCACAAGAAACUCGAGAG	3870
54790_1_15415	-	chr4:105175733-105175753	AAACCCUGUAAAUAGGACGA	3871
54790_1_15416	-	chr4:105175750-105175770	UAUACGGGUACUCAUCAAAA	3872
54790_1_15418	-	chr4:105175751-105175771	UUAUACGGGUACUCAUCAAA	3873
54790_1_15445	-	chr4:105175821-105175841	GAUAUCCACAAAAAAGGAAG	3874
54790_1_15454	-	chr4:105175837-105175857	AUAAUAAAAACGAGGAGAUA	3875
54790_1_15460	-	chr4:105175877-105175897	AGAAUAAACAUACCAAAUAC	3876
54790_1_15463	-	chr4:105175886-105175906	UGAGAUGAGAGAAUAAACAU	3877
54790_1_15472	-	chr4:105175937-105175957	CCAGGUCUUAGCAUGUGACG	3878
54790_1_15479	-	chr4:105175958-105175978	AAGACUCCCUGUUAAAACGU	3879

【０３８１】

【表２－６１】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_15484	-	chr4:105175972-105175992	GAAAUAAAGAAUCGAAGACU	3880
54790_1_15502	-	chr4:105176032-105176052	AAAAACGUUCCCACCAGGUG	3881
54790_1_15505	-	chr4:105176040-105176060	AAUUUGUAAAAAACGUUCCC	3882
54790_1_15506	-	chr4:105176043-105176063	UGAAAUUUGUAAAAAACGUU	3883
54790_1_15507	-	chr4:105176044-105176064	UUGAAAUUUGUAAAAAACGU	3884
54790_1_15524	-	chr4:105176108-105176128	GAUUAAAAUAAAAGGAAUAC	3885
54790_1_15536	-	chr4:105176146-105176166	CAUAAAAGAAAUAGUUCAAC	3886
54790_1_15537	-	chr4:105176147-105176167	ACAUAAAAGAAAUAGUUCAA	3887
54790_1_15540	-	chr4:105176148-105176168	CACAUAAAAGAAAUAGUUCA	3888
54790_1_15545	-	chr4:105176177-105176197	AAUUCAUACUACAUUUGACA	3889
54790_1_15557	-	chr4:105176221-105176241	CAGAACAAGAACUAGAAUCG	3890
54790_1_15561	-	chr4:105176254-105176274	CAUCCUUGUUUCACCAUUC	3891
54790_1_15565	-	chr4:105176261-105176281	UGAAGGUCAUCCUUUGUUUC	3892
54790_1_15568	-	chr4:105176272-105176292	GUAAUCCAUCGUGAAGGUCA	3893
54790_1_15579	-	chr4:105176288-105176308	AAGGAAACAGAAUAACGUAA	3894
54790_1_15589	-	chr4:105176334-105176354	CUGUCAAACUAAAGAAGGAG	3895
54790_1_15604	-	chr4:105176392-105176412	AAAAGAAAAAAGACUAGGAA	3896
54790_1_15621	-	chr4:105176473-105176493	GACCAUAUGUCCUUUCACUA	3897
54790_1_15625	-	chr4:105176484-105176504	GAACAAAUAACGACCAUAUG	3898
54790_1_15629	-	chr4:105176492-105176512	UUUAAUGUGAACAAAUAACG	3899
54790_1_15638	-	chr4:105176532-105176552	AGAACCCCACGAUUACAUUU	3900
54790_1_15642	-	chr4:105176547-105176567	GUUUUCAUAAAGUAAAGAAC	3901
54790_1_15643	-	chr4:105176548-105176568	UGUUUUCAUAAAGUAAAGAA	3902
54790_1_15645	-	chr4:105176549-105176569	AUGUUUUCAUAAAGUAAAGA	3903
54790_1_15666	-	chr4:105176635-105176655	GAGAAGUAAUAAAUCAAGUG	3904
54790_1_15673	-	chr4:105176692-105176712	GACUCAGAUAUCUAGUUCAA	3905
54790_1_15676	-	chr4:105176693-105176713	UGACUCAGAUAUCUAGUUCA	3906
54790_1_15684	-	chr4:105176722-105176742	AUAGCACGACACAAAAAAUU	3907
54790_1_15700	-	chr4:105176806-105176826	CAAGAGGAGUUUAUGACUCA	3908
54790_1_15707	-	chr4:105176853-105176873	AAUAUCAUUCGAAAUUUCGG	3909
54790_1_15724	-	chr4:105176926-105176946	CCGAGAAAUAAGAUAAGGUA	3910
54790_1_15731	-	chr4:105176947-105176967	UAUAAAUGUACCCAAACAAA	3911
54790_1_15733	-	chr4:105176948-105176968	AUAUAAAUGUACCCAAACAA	3912
54790_1_15735	-	chr4:105176957-105176977	AGUAAACUAAUAUAAAUGUA	3913
54790_1_15736	-	chr4:105176958-105176978	UAGUAAACUAAUAUAAAUGU	3914
54790_1_15767	-	chr4:105177087-105177107	UAGACACAAAUGUGAGUUAA	3915
54790_1_15775	-	chr4:105177116-105177136	AAGUUCAAUUAAAAACGUUU	3916
54790_1_15776	-	chr4:105177117-105177137	UAAGUUCAAUUAAAAACGUU	3917
54790_1_15787	-	chr4:105177146-105177166	AUCAAGACGUAAAAUGUAAA	3918
54790_1_15794	-	chr4:105177176-105177196	AAAAAGGACACAAUAGAAGA	3919
54790_1_15797	-	chr4:105177177-105177197	UAAAAAGGACACAAUAGAAG	3920
54790_1_15799	-	chr4:105177200-105177220	GACGGUAUGGUUUCAGUAGA	3921
54790_1_15806	-	chr4:105177244-105177264	AGGAAGUACAUAGCACGGAA	3922
54790_1_15834	-	chr4:105177347-105177367	CGUUUAUUAAAAAGGUAGAC	3923
54790_1_15871	-	chr4:105177473-105177493	GAAACCACUCAACAGACAAG	3924
54790_1_15877	-	chr4:105177490-105177510	ACUGUGAACACAUAGAAGAA	3925
54790_1_15893	-	chr4:105177583-105177603	GGUAAGAUUGUCCAUACAUC	3926
54790_1_15895	-	chr4:105177593-105177613	GACUGAAGUCGGUAAGAUUG	3927

【０３８２】

【表２－６２】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_15901	-	chr4:105177629-105177649	AGGUGUAAGAGUGGUCGUGA	3928
54790_1_15906	-	chr4:105177662-105177682	AAGAAUGGUCGUUACUUACU	3929
54790_1_15921	-	chr4:105177749-105177769	CGCGAUAACGACUUAGUAUA	3930
54790_1_15923	-	chr4:105177750-105177770	UCGCGAUAACGACUUAGUAU	3931
54790_1_15930	-	chr4:105177773-105177793	UUCAAAAGUUCAGGUAUGGU	3932
54790_1_15933	-	chr4:105177800-105177820	CACUCGAUGACACGGGCCGG	3933
54790_1_15936	-	chr4:105177805-105177825	GUCCGCACUCGAUGACACGG	3934
54790_1_15938	-	chr4:105177824-105177844	AGGGUUUCACGACGUUAAUG	3935
54790_1_15939	-	chr4:105177849-105177869	GAGUUUACUAGGUGGACGGA	3936
54790_1_15940	-	chr4:105177850-105177870	GGAGUUUACUAGGUGGACGG	3937
54790_1_15948	-	chr4:105177887-105177907	UGGUACCCUAAAGUGGUCCG	3938
54790_1_15949	-	chr4:105177891-105177911	AAAGUGGUACCCUAAAGUGG	3939
54790_1_15952	-	chr4:105177902-105177922	AUCUCGACCCCAAAGUGGUA	3940
54790_1_15954	-	chr4:105177903-105177923	CAUCUCGACCCCAAAGUGGU	3941
54790_1_15961	-	chr4:105177914-105177934	AACAUAGAAAUCAUCUCGAC	3942
54790_1_15962	-	chr4:105177915-105177935	AAACAUAGAAAUCAUCUCGA	3943
54790_1_15964	-	chr4:105177916-105177936	AAAACAUAGAAAUCAUCUCG	3944
54790_1_15968	-	chr4:105177964-105177984	AGGGAUCAUCGACUCUAAUG	3945
54790_1_15971	-	chr4:105178012-105178032	GUGACGUUGGAGGCGGAGGA	3946
54790_1_15972	-	chr4:105178013-105178033	AGUGACGUUGGAGGCGGAGG	3947
54790_1_15974	-	chr4:105178048-105178068	AGUGAGUCCGACCUCACGUU	3948
54790_1_15979	-	chr4:105178058-105178078	AAAACGAGACAGUGAGUCCG	3949
54790_1_15981	-	chr4:105178062-105178082	CCUCAAAACGAGACAGUGAG	3950
54790_1_15998	-	chr4:105178083-105178103	AAAACGAAAAAAAAAACUCU	3951
54790_1_16016	-	chr4:105178133-105178153	UUACACACGUCCAAAAAUAC	3952
54790_1_16018	-	chr4:105178144-105178164	UCGACAAUUUGUUACACACG	3953
54790_1_16025	-	chr4:105178178-105178198	AGAACUAACGUGGGUUCAAA	3954
54790_1_16029	-	chr4:105178204-105178224	AAAUAGGUGAGUUUAUAAUU	3955
54790_1_16033	-	chr4:105178238-105178258	GACUUAUUAUAAGAAUGUAG	3956
54790_1_16057	-	chr4:105178339-105178359	GUAUGUCAUAAAUCGGAAAA	3957
54790_1_16063	-	chr4:105178365-105178385	AAAGGCCUUACAGUAUAUCA	3958
54790_1_16070	-	chr4:105178381-105178401	GAGGUAUUAAAACCGAAAAG	3959
54790_1_16076	-	chr4:105178390-105178410	AAAAUGACAGAGGUAUUAAA	3960
54790_1_16081	-	chr4:105178426-105178446	ACGGAUAUGUAAGGAGGGAG	3961
54790_1_16089	-	chr4:105178497-105178517	ACCUGUUUACAUAUUACUGU	3962
54790_1_16093	-	chr4:105178517-105178537	CACCAAUGUAGGAUGCACAA	3963
54790_1_16099	-	chr4:105178536-105178556	UGUAAUCCCAAGUGAUAACC	3964
54790_1_16100	-	chr4:105178539-105178559	AAAUGUAAUCCCAAGUGAUA	3965
54790_1_16101	-	chr4:105178550-105178570	UUUGGGGUAUCAAAUGUAAU	3966
54790_1_16102	-	chr4:105178551-105178571	GUUUGGGGUAUCAAAUGUAA	3967
54790_1_16112	-	chr4:105178620-105178640	UAGUUGUAGGGUAUGGUCUC	3968
54790_1_16136	-	chr4:105178759-105178779	AAUAAAUAUGAAAUUCAAAAU	3969
54790_1_16138	-	chr4:105178760-105178780	UAAUAAAUAUGAAAUUCAAAA	3970
54790_1_16171	-	chr4:105178880-105178900	AAAUAUUUAAUGAGUCAGAG	3971
54790_1_16192	-	chr4:105179022-105179042	GACUACCAAAAUAUUCACAA	3972
54790_1_16194	-	chr4:105179038-105179058	ACUCAAGAGUACUCUAGACU	3973
54790_1_16200	-	chr4:105179063-105179083	GGGUACGACAAGAGUAGUAU	3974
54790_1_16202	-	chr4:105179064-105179084	GGGGUACGACAAGAGUAGUA	3975

【０３８３】

【表２－６３】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_16205	-	chr4:105179094-105179114	ACCUUCAUUAACCUAGUACC	3976
54790_1_16206	-	chr4:105179095-105179115	CACCUUCAUUAACCUAGUAC	3977
54790_1_16208	-	chr4:105179096-105179116	CCACCUUCAUUAACCUAGUA	3978
54790_1_16210	-	chr4:105179097-105179117	UCCACCUUCAUUAACCUAGU	3979
54790_1_16212	-	chr4:105179104-105179124	UCUCUGGUCCACCUUCAUUA	3980
54790_1_16214	-	chr4:105179114-105179134	CACAGUUCCGUCUCUGGUCC	3981
54790_1_16217	-	chr4:105179117-105179137	GUACACAGUUCCGUCUCUGG	3982
54790_1_16219	-	chr4:105179128-105179148	AGGUAUUAUGGGUACACAGU	3983
54790_1_16229	-	chr4:105179199-105179219	GUUUUAUCACACUAUACCAA	3984
54790_1_16230	-	chr4:105179204-105179224	ACAUAGUUUUAUCACACUAU	3985
54790_1_16238	-	chr4:105179277-105179297	AACCAGAAAUUGGAAAAUGG	3986
54790_1_16241	-	chr4:105179280-105179300	CCUAACCAGAAAUUGGAAAA	3987
54790_1_16246	-	chr4:105179287-105179307	UAUUUUUCCUAACCAGAAAU	3988
54790_1_16252	-	chr4:105179319-105179339	AGGUUGUGGGUCAAUUAAGG	3989
54790_1_16254	-	chr4:105179322-105179342	ACAAGGUUGUGGGUCAAUUA	3990
54790_1_16260	-	chr4:105179332-105179352	UUCAUUGCAAACAAGGUUGU	3991
54790_1_16262	-	chr4:105179333-105179353	CUUCAUUGCAAACAAGGUUG	3992
54790_1_16265	-	chr4:105179339-105179359	UUGAUUCUUCAUUGCAAACA	3993
54790_1_16274	-	chr4:105179407-105179427	AUUAUGCCCAUGGACACUCA	3994
54790_1_16276	-	chr4:105179417-105179437	AGGCAACUGAAUUAUGCCCA	3995
54790_1_16282	-	chr4:105179437-105179457	GUAUCAUUGGCAUUGAAUGA	3996
54790_1_16288	-	chr4:105179450-105179470	UGUAGGCUUUGCAGUAUCAU	3997
54790_1_16290	-	chr4:105179467-105179487	GGUACAUGAAUUUGCCUUGU	3998
54790_1_16292	-	chr4:105179488-105179508	AAAGGAUGGAGUCUGUCUGU	3999
54790_1_16296	-	chr4:105179502-105179522	GAAUAGUUUGAGAAAAAGGA	4000
54790_1_16302	-	chr4:105179506-105179526	UCUUGAAUAGUUUGAGAAAA	4001
54790_1_16320	-	chr4:105179568-105179588	UUUCAUUUUUUGAGGAUAGA	4002
54790_1_16321	-	chr4:105179576-105179596	AGGAUAUUUUUUCAUUUUUUG	4003
54790_1_16326	-	chr4:105179596-105179616	CACUCAUUUCCCAAAUGAAG	4004
54790_1_16335	-	chr4:105179673-105179693	AUUAUCAGAAAGCAGGUCAG	4005
54790_1_16337	-	chr4:105179680-105179700	GUCAUGCAUUAUCAGAAAGC	4006
54790_1_16345	-	chr4:105179726-105179746	AUACGGUCCAGUCCCAUGUG	4007
54790_1_16346	-	chr4:105179734-105179754	AUCACCAAAUACGGUCCAGU	4008
54790_1_16347	-	chr4:105179735-105179755	GAUCACCAAAUACGGUCCAG	4009
54790_1_16350	-	chr4:105179740-105179760	UAUGAGAUCACCAAAUACGG	4010
54790_1_16351	-	chr4:105179751-105179771	CUUUACUGAAUUAUGAGAUC	4011
54790_1_16355	-	chr4:105179804-105179824	UGACAUCUAUCAGAAGGUCA	4012
54790_1_16357	-	chr4:105179805-105179825	GUGACAUCUAUCAGAAGGUC	4013
54790_1_16361	-	chr4:105179832-105179852	UAGGAAUGCAGCUGCUUUAG	4014
54790_1_16366	-	chr4:105179851-105179871	AAACUUAAUCAUGCCUCACU	4015
54790_1_16368	-	chr4:105179876-105179896	AUACUCCAGAACCUAAUAGU	4016
54790_1_16370	-	chr4:105179877-105179897	AAUACUCCAGAACCUAAUAG	4017
54790_1_16377	-	chr4:105179910-105179930	GCUAGAAAAACUUUCCUCUU	4018
54790_1_16378	-	chr4:105179911-105179931	UGCUAGAAAAACUUUCCUCU	4019
54790_1_16388	-	chr4:105179981-105180001	ACAAAUGAACAACCCUUAGU	4020
54790_1_16390	-	chr4:105180010-105180030	GAAAAAAAACAGUGAAAGAA	4021
54790_1_16393	-	chr4:105180011-105180031	AGAAAAAAAACAGUGAAAGA	4022
54790_1_16399	-	chr4:105180054-105180074	CAACAGCCAGCUGACCAGAA	4023

【０３８４】

【表２－６４】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_16403	-	chr4:105180078-105180098	GAAAGUGUCAUUUCUAUGAU	4024
54790_1_16411	-	chr4:105180130-105180150	AUGAGAAACAAAGUGAAGGC	4025
54790_1_16415	-	chr4:105180134-105180154	UUGGAUGAGAAACAAAGUGA	4026
54790_1_16423	-	chr4:105180153-105180173	GAAAGUUUUGUCAUUGAUUU	4027
54790_1_16431	-	chr4:105180194-105180214	CCAAGUUGACUCAGGUUCAU	4028
54790_1_16433	-	chr4:105180202-105180222	CCUUUAUGCCAAGUUGACUC	4029
54790_1_16446	-	chr4:105180273-105180293	UCACUGAGCAAAGUGGAGUU	4030
54790_1_16450	-	chr4:105180280-105180300	AAUGUUAUCACUGAGCAAAG	4031
54790_1_16460	-	chr4:105180324-105180344	UGAGGAAGUAUUUUUAGACU	4032
54790_1_16467	-	chr4:105180342-105180362	GACUGAGAUUUUGGAAUAUG	4033
54790_1_16471	-	chr4:105180351-105180371	UGUAUUAAUGACUGAGAUUU	4034
54790_1_16479	-	chr4:105180400-105180420	CUACAACAGCCGAGAAGCAC	4035
54790_1_16497	-	chr4:105180493-105180513	AUAAACAUAAUUUUGCUUCC	4036
54790_1_16511	-	chr4:105180562-105180582	AGAAUAUUUACGUUUUAGAA	4037
54790_1_16516	-	chr4:105180585-105180605	GUUUGUGACCAUGGAGAUCA	4038
54790_1_16520	-	chr4:105180594-105180614	UGAAAUACUGUUUGUGACCA	4039
54790_1_16526	-	chr4:105180634-105180654	UUUUUUUUUUUUUUUGAUAAAA	4040
54790_1_16531	-	chr4:105180682-105180702	CACGAAGACGUAGGGUCGGA	4041
54790_1_16532	-	chr4:105180683-105180703	GCACGAAGACGUAGGGUCGG	4042
54790_1_16535	-	chr4:105180712-105180732	UCCUCCACCUCCAACGUCAC	4043
54790_1_16538	-	chr4:105180723-105180743	GCGAACUUGAGUCCUCCACC	4044
54790_1_16539	-	chr4:105180726-105180746	UUAGCGAACUUGAGUCCUCC	4045
54790_1_16542	-	chr4:105180729-105180749	CUCUUAGCGAACUUGAGUCC	4046
54790_1_16544	-	chr4:105180732-105180752	GUCCUCUUAGCGAACUUGAG	4047
54790_1_16549	-	chr4:105180751-105180771	CGAUGGGCCGUCCGACUCCG	4048
54790_1_16552	-	chr4:105180755-105180775	AGAUCGAUGGGCCGUCCGAC	4049
54790_1_16554	-	chr4:105180761-105180781	ACAUUAAGAUCGAUGGGCCG	4050
54790_1_16555	-	chr4:105180765-105180785	ACGGACAUUAAGAUCGAUGG	4051
54790_1_16557	-	chr4:105180792-105180812	UGUCUUAAUCGGUCCACACC	4052
54790_1_16558	-	chr4:105180795-105180815	UUAUGUCUUAAUCGGUCCAC	4053
54790_1_16559	-	chr4:105180800-105180820	GAUUUUUAUGUCUUAAUCGG	4054
54790_1_16563	-	chr4:105180848-105180868	AGUCCUCAAGUUCUGGUCAG	4055
54790_1_16565	-	chr4:105180866-105180886	ACCCACCUAGUGGACUCCAG	4056
54790_1_16567	-	chr4:105180871-105180891	ACGCCACCCACCUAGUGGAC	4057
54790_1_16571	-	chr4:105180882-105180902	GAAACCCUCCGACGCCACCC	4058
54790_1_16574	-	chr4:105180885-105180905	CGUGAAACCCUCCGACGCCA	4059
54790_1_16575	-	chr4:105180886-105180906	UCGUGAAACCCUCCGACGCC	4060
54790_1_16577	-	chr4:105180889-105180909	AGGUCGUGAAACCCUCCGAC	4061
54790_1_16578	-	chr4:105180895-105180915	ACAUUAAGGUCGUGAAACCC	4062
54790_1_16580	-	chr4:105180898-105180918	CGGACAUUAAGGUCGUGAAA	4063
54790_1_16581	-	chr4:105180899-105180919	GCGGACAUUAAGGUCGUGAA	4064
54790_1_16587	-	chr4:105180939-105180959	GAGUUAAAAGAAAGAUAAAA	4065
54790_1_16588	-	chr4:105180940-105180960	UGAGUUAAAAGAAAGAUAAA	4066
54790_1_16595	-	chr4:105180966-105180986	CACAUGGAGGGAUAUAUUUG	4067
54790_1_16599	-	chr4:105180978-105180998	GGAAGGCAACUUCACAUGGA	4068
54790_1_16601	-	chr4:105180979-105180999	GGGAAGGCAACUUCACAUGG	4069
54790_1_16604	-	chr4:105180982-105181002	UUAGGGAAGGCAACUUCACA	4070
54790_1_16606	-	chr4:105180995-105181015	GGACAGUACAUAAUUAGGGA	4071

【０３８５】

【表２－６５】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_16608	-	chr4:105180999-105181019	ACUAGGACAGUACAUAAUUA	4072
54790_1_16610	-	chr4:105181000-105181020	AACUAGGACAGUACAUAAUU	4073
54790_1_16613	-	chr4:105181016-105181036	CAAGGAAUGAAGAUUAAACU	4074
54790_1_16621	-	chr4:105181034-105181054	UGGUUUUAUAGAGGCAAACA	4075
54790_1_16627	-	chr4:105181043-105181063	UUUUAAACUUGGUUUUAUAG	4076
54790_1_16629	-	chr4:105181054-105181074	UCAGAGACUAUUUUCAAACU	4077
54790_1_16643	-	chr4:105181133-105181153	UAGUAGAAACUUUGUUACAA	4078
54790_1_16646	-	chr4:105181165-105181185	AUAUAGAUCGUAGCUGAGAA	4079
54790_1_16649	-	chr4:105181191-105181211	UAUAACAAAAGACAUGGCCA	4080
54790_1_16652	-	chr4:105181197-105181217	UGUGUGUAUAACAAAAGACA	4081
54790_1_16658	-	chr4:105181264-105181284	AAAAGCAUAUUGUGACUAAA	4082
54790_1_16661	-	chr4:105181297-105181317	AUCAAGAAAUUCCCAGGAAA	4083
54790_1_16665	-	chr4:105181303-105181323	AAAAUCAUCAAGAAAUUCCC	4084
54790_1_16674	-	chr4:105181362-105181382	GAAAAGCACUAUUUCUGCAG	4085
54790_1_16679	-	chr4:105181402-105181422	UAUCACCAGCUCUUCUAAGA	4086
54790_1_16682	-	chr4:105181430-105181450	AACCAAGAUAAAAGAAGAGU	4087
54790_1_16694	-	chr4:105181486-105181506	UUGAUUGUCCUGUGUUAAAA	4088
54790_1_16697	-	chr4:105181487-105181507	GUUGAUUGUCCUGUGUUAAA	4089
54790_1_16701	-	chr4:105181518-105181538	UAUCUGAAUCUAAAGAAAGA	4090
54790_1_16733	-	chr4:105181612-105181632	GGGGCAGGGGUUACAGAUGU	4091
54790_1_16735	-	chr4:105181625-105181645	GUAAAAAAUAUUUGGGGCAG	4092
54790_1_16736	-	chr4:105181626-105181646	AGUAAAAAAUAUUUGGGGCA	4093
54790_1_16737	-	chr4:105181627-105181647	AAGUAAAAAAUAUUUGGGGC	4094
54790_1_16740	-	chr4:105181631-105181651	GCAUAAGUAAAAAAUAUUUG	4095
54790_1_16741	-	chr4:105181632-105181652	AGCAUAAGUAAAAAAUAUUU	4096
54790_1_16743	-	chr4:105181633-105181653	UAGCAUAAGUAAAAAAUAUU	4097
54790_1_16756	-	chr4:105181718-105181738	CAUCUUCGAUUUCCUAGAAG	4098
54790_1_16758	-	chr4:105181719-105181739	ACAUCUUCGAUUUCCUAGAA	4099
54790_1_16760	-	chr4:105181720-105181740	CACAUCUUCGAUUUCCUAGA	4100
54790_1_16766	-	chr4:105181748-105181768	AACUCAUUAUCACAUUAAAC	4101
54790_1_16783	-	chr4:105181843-105181863	CAAUCAUACUUAAGGUUGGA	4102
54790_1_16784	-	chr4:105181844-105181864	UCAAUCAUACUUAAGGUUGG	4103
54790_1_16787	-	chr4:105181847-105181867	AAUUCAAUCAUACUUAAGGU	4104
54790_1_16789	-	chr4:105181851-105181871	UAUAAAUUCAAUCAUACUUA	4105
54790_1_16800	-	chr4:105181951-105181971	UAUAUAAAAAUGAAAGUAUG	4106
54790_1_16821	-	chr4:105182073-105182093	UAGCCAGAGAACAAAUGAUA	4107
54790_1_16824	-	chr4:105182074-105182094	GUAGCCAGAGAACAAAUGAU	4108
54790_1_16832	-	chr4:105182099-105182119	AAAAAUGUAACUAUUAACUU	4109
54790_1_16838	-	chr4:105182124-105182144	UGCAAAUUACCAUUUGUCAC	4110
54790_1_16848	-	chr4:105182180-105182200	UUUGCAUGAUUCUUAAAUAA	4111
54790_1_16849	-	chr4:105182181-105182201	GUUUGCAUGAUUCUUAAAUA	4112
54790_1_16852	-	chr4:105182206-105182226	CACCUGCUGCCUAUCAGCUC	4113
54790_1_16858	-	chr4:105182268-105182288	AGCAGAAUUACUAGCUACCU	4114
54790_1_16862	-	chr4:105182292-105182312	GAAGGAGCUAUAGUGGCUUA	4115
54790_1_16863	-	chr4:105182293-105182313	GGAAGGAGCUAUAGUGGCUU	4116
54790_1_16865	-	chr4:105182299-105182319	UAAUGGGGAAGGAGCUAUAG	4117
54790_1_16867	-	chr4:105182310-105182330	GACCCAGGGAGUAAUGGGGA	4118
54790_1_16870	-	chr4:105182314-105182334	GGUAGACCCAGGGAGUAAUG	4119

【０３８６】

【表２－６６】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_16872	-	chr4:105182315-105182335	GGGUAGACCCAGGGAGUAAU	4120
54790_1_16874	-	chr4:105182316-105182336	UGGGUAGACCCAGGGAGUAA	4121
54790_1_16876	-	chr4:105182324-105182344	CAGGAUGGUGGGUAGACCCA	4122
54790_1_16878	-	chr4:105182325-105182345	GCAGGAUGGUGGGUAGACCC	4123
54790_1_16885	-	chr4:105182335-105182355	UAUUCUAGCUGCAGGAUGGU	4124
54790_1_16886	-	chr4:105182336-105182356	UUAUUCUAGCUGCAGGAUGG	4125
54790_1_16888	-	chr4:105182339-105182359	UUAUUAUUCUAGCUGCAGGA	4126
54790_1_16889	-	chr4:105182343-105182363	CCAUUUAUUAUUCUAGCUGC	4127
54790_1_16891	-	chr4:105182376-105182396	GUGCUGGAGGAGGAUCCUAG	4128
54790_1_16895	-	chr4:105182386-105182406	UUGAGACAUAGUGCUGGAGG	4129
54790_1_16898	-	chr4:105182389-105182409	CCGUUGAGACAUAGUGCUGG	4130
54790_1_16900	-	chr4:105182392-105182412	GGUCCGUUGAGACAUAGUGC	4131
54790_1_16906	-	chr4:105182410-105182430	UAAAUUGUCGAGUAUACAGG	4132
54790_1_16909	-	chr4:105182448-105182468	AGACGUCUCCCUUACCACAG	4133
54790_1_16919	-	chr4:105182513-105182533	AAGUGUCUACUUUUAUCAUA	4134
54790_1_16927	-	chr4:105182572-105182592	ACUCUGCAGUUAUGUUUACC	4135
54790_1_16936	-	chr4:105182598-105182618	UUAAAGAUUUCAAAACGUAU	4136
54790_1_16943	-	chr4:105182639-105182659	CUAAUCUAUUUCUAAUAGAA	4137
54790_1_16949	-	chr4:105182672-105182692	UCAUUCUAAAAAUUGAAACA	4138
54790_1_16967	-	chr4:105182796-105182816	AAUUCUAAUGCUUAAUGGGA	4139
54790_1_16969	-	chr4:105182800-105182820	UAAAAAUUCUAAUGCUUAAU	4140
54790_1_16971	-	chr4:105182801-105182821	AUAAAAAUUCUAAUGCUUAA	4141
54790_1_16974	-	chr4:105182831-105182851	AUCAUGAAUAUAAACAUCAA	4142
54790_1_16980	-	chr4:105182874-105182894	CAUAUGACCUAUAUGAGCUA	4143
54790_1_16987	-	chr4:105182908-105182928	AGCCCAAAUAUCUUCAUCUA	4144
54790_1_17002	-	chr4:105182973-105182993	UACAAUUUCUUCAAAAUGGA	4145
54790_1_17004	-	chr4:105182977-105182997	ACCUUACAAUUUCUUCAAAA	4146
54790_1_17013	-	chr4:105183014-105183034	AUUUUGGGGGGAUAAGUAUU	4147
54790_1_17019	-	chr4:105183026-105183046	UUUAUUUUUCGUAUUUUGGG	4148
54790_1_17021	-	chr4:105183027-105183047	UUUUAUUUUUCGUAUUUUGG	4149
54790_1_17023	-	chr4:105183028-105183048	AUUUUAUUUUUCGUAUUUUG	4150
54790_1_17024	-	chr4:105183029-105183049	GAUUUUAUUUUUCGUAUUUU	4151
54790_1_17026	-	chr4:105183030-105183050	UGAUUUUAUUUUUCGUAUUU	4152
54790_1_17041	-	chr4:105183117-105183137	CAGAUUGAGGAUCAAUAAAC	4153
54790_1_17044	-	chr4:105183130-105183150	UUUAAAACAGCCACAGAUUG	4154
54790_1_17051	-	chr4:105183184-105183204	GAGUAAUGAGUCUACUACCA	4155
54790_1_17056	-	chr4:105183206-105183226	AAAUGAUGUAAUGGUUCCUG	4156
54790_1_17059	-	chr4:105183207-105183227	AAAAUGAUGUAAUGGUUCCU	4157
54790_1_17060	-	chr4:105183208-105183228	CAAAAUGAUGUAAUGGUUUC	4158
54790_1_17065	-	chr4:105183215-105183235	AAUAUUACAAAAUGAUGUAA	4159
54790_1_17086	-	chr4:105183346-105183366	UGUGAUAUUAAGUUCAUAAA	4160
54790_1_17093	-	chr4:105183389-105183409	CACAAGCAAAAUUAUAUUAA	4161
54790_1_17097	-	chr4:105183420-105183440	AAAGAGUUAUUGAAAUGAAU	4162
54790_1_17104	-	chr4:105183445-105183465	UUGAGAUAAAAAAUAUAUAU	4163
54790_1_17120	-	chr4:105183501-105183521	AGACAAGGUUGGGUCGAAAU	4164
54790_1_17127	-	chr4:105183559-105183579	GGCUAGUGAAUCCCUUUGAC	4165
54790_1_17131	-	chr4:105183568-105183588	CUAGAACUCGGCUAGUGAAU	4166
54790_1_17134	-	chr4:105183569-105183589	ACUAGAACUCGGCUAGUGAA	4167

【０３８７】

【表２－６７】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_17141	-	chr4:105183625-105183645	UGUUUCAUAUUUAAUUAGAA	4168
54790_1_17142	-	chr4:105183626-105183646	UUGUUUCAUAUUUAAUUAGA	4169
54790_1_17147	-	chr4:105183662-105183682	CACAGGCAAACUAAGGGGGU	4170
54790_1_17148	-	chr4:105183666-105183686	AACCCACAGGCAAACUAAGG	4171
54790_1_17149	-	chr4:105183667-105183687	AAACCCACAGGCAAACUAAG	4172
54790_1_17151	-	chr4:105183668-105183688	UAAACCCACAGGCAAACUAA	4173
54790_1_17153	-	chr4:105183669-105183689	AUAAACCCACAGGCAAACUA	4174
54790_1_17156	-	chr4:105183679-105183699	UGUAACUUCCAUAAACCCAC	4175
54790_1_17165	-	chr4:105183731-105183751	CAAUAAUUCUAUUGGGAGCU	4176
54790_1_17167	-	chr4:105183738-105183758	UACAGGGCAAUAAUUCUAUU	4177
54790_1_17168	-	chr4:105183739-105183759	CUACAGGGCAAUAAUUCUAU	4178
54790_1_17174	-	chr4:105183754-105183774	UAUUUGCGCGGCUGACUACA	4179
54790_1_17175	-	chr4:105183755-105183775	GUAUUUGCGCGGCUGACUAC	4180
54790_1_17179	-	chr4:105183766-105183786	UAUUUGUGAUUGUAUUUGCG	4181
54790_1_17187	-	chr4:105183789-105183809	UUCUUCACACAAGGAACUUC	4182
54790_1_17190	-	chr4:105183798-105183818	AUUUUCUUUUUCUUCACACA	4183
54790_1_17200	-	chr4:105183853-105183873	GGGAAGAAAGGGGCAAAGAA	4184
54790_1_17202	-	chr4:105183863-105183883	GGAGUGAAAGGGGAAGAAAG	4185
54790_1_17203	-	chr4:105183864-105183884	AGGAGUGAAAGGGGAAGAAA	4186
54790_1_17204	-	chr4:105183865-105183885	AAGGAGUGAAAGGGGAAGAA	4187
54790_1_17208	-	chr4:105183873-105183893	GGAGAAGAAAGGAGUGAAAG	4188
54790_1_17210	-	chr4:105183874-105183894	AGGAGAAGAAAGGAGUGAAA	4189
54790_1_17213	-	chr4:105183875-105183895	UAGGAGAAGAAAGGAGUGAA	4190
54790_1_17218	-	chr4:105183884-105183904	CAAGUAGUAUAGGAGAAGAA	4191
54790_1_17225	-	chr4:105183894-105183914	CUAGAAAUUUCAAGUAGUAU	4192
54790_1_17234	-	chr4:105183934-105183954	ACUUACCAUUCCUAACAUCC	4193
54790_1_17246	-	chr4:105184003-105184023	UGAAAAGCCUCUUAAGGGUA	4194
54790_1_17248	-	chr4:105184008-105184028	AACUUUGAAAAGCCUCUUAA	4195
54790_1_17249	-	chr4:105184009-105184029	UAACUUUGAAAAGCCUCUUA	4196
54790_1_17252	-	chr4:105184047-105184067	GUCAGAGACUGGGCCAAUGA	4197
54790_1_17256	-	chr4:105184057-105184077	GACCUCACUGGUCAGAGACU	4198
54790_1_17257	-	chr4:105184058-105184078	UGACCUCACUGGUCAGAGAC	4199
54790_1_17260	-	chr4:105184069-105184089	UGGCUAAUACUUGACCUCAC	4200
54790_1_17265	-	chr4:105184089-105184109	UUUUCACGACAUUCUGACAC	4201
54790_1_17279	-	chr4:105184189-105184209	GAUAUUUUUAAAAACCAAGA	4202
54790_1_17289	-	chr4:105184231-105184251	AAAAUAAAAAGAAGUUAUGA	4203
54790_1_17291	-	chr4:105184232-105184252	GAAAAUAAAAAGAAGUUAUG	4204
54790_1_17303	-	chr4:105184294-105184314	GGUACAGGUAUAAAUUCACA	4205
54790_1_17304	-	chr4:105184309-105184329	CACUGGAACAUGAGAGGUAC	4206
54790_1_17305	-	chr4:105184315-105184335	ACCAAACACUGGAACAUGAG	4207
54790_1_17312	-	chr4:105184326-105184346	AUUAUUUAAGAACCAAACAC	4208
54790_1_17325	-	chr4:105184408-105184428	AUAACUACGAUAGCCAAACA	4209
54790_1_17330	-	chr4:105184455-105184475	AAACAAGCAUACACCAUAUG	4210
54790_1_17340	-	chr4:105184529-105184549	UCCUCCUAACAUAGACAAAG	4211
54790_1_17356	-	chr4:105184641-105184661	UGUCAGCUACUUGGCAGUGA	4212
54790_1_17359	-	chr4:105184650-105184670	AUUUCAGAAUGUCAGCUACU	4213
54790_1_17362	-	chr4:105184680-105184700	CCAACUGUACAGUGCCUAAA	4214
54790_1_17365	-	chr4:105184681-105184701	UCCAACUGUACAGUGCCUAA	4215

【０３８８】

【表２－６８】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_17373	-	chr4:105184797-105184817	AGCACGUUACUCACCUCAGC	4216
54790_1_17378	-	chr4:105184832-105184852	AGGUUUAAAUGGGAUGAGAC	4217
54790_1_17383	-	chr4:105184842-105184862	GUUCUCCUCCAGGUUUAAAU	4218
54790_1_17385	-	chr4:105184843-105184863	GGUUCUCCUCCAGGUUUAAA	4219
54790_1_17389	-	chr4:105184852-105184872	GCUUGAUGUGGGUUCUCCUCC	4220
54790_1_17392	-	chr4:105184864-105184884	GGCUGCUUCUGUGCUUGAUG	4221
54790_1_17397	-	chr4:105184885-105184905	UUCCUGUUGAAAUGCUGCUU	4222
54790_1_17406	-	chr4:105184943-105184963	GUGAUAUUAGUACACCUUCA	4223
54790_1_17418	-	chr4:105185007-105185027	AACACUUCCGUUACAAAAAA	4224
54790_1_17419	-	chr4:105185008-105185028	AAACACUUCCGUUACAAAAA	4225
54790_1_17434	-	chr4:105185084-105185104	AUAUAAGAAUCCUCCAUUUG	4226
54790_1_17435	-	chr4:105185085-105185105	UAUAUAAGAAUCCUCCAUUU	4227
54790_1_17437	-	chr4:105185086-105185106	UUAUAUAAGAAUCCUCCAUU	4228
54790_1_17441	-	chr4:105185113-105185133	UGAAUAUAUCAUUACAAGCU	4229
54790_1_17448	-	chr4:105185184-105185204	AAGUUUUCGUUCAAAAAUGA	4230
54790_1_17461	-	chr4:105185242-105185262	AAACAUUUCAUUUUGGGGAA	4231
54790_1_17464	-	chr4:105185247-105185267	CAGUGAAACAUUUCAUUUUG	4232
54790_1_17465	-	chr4:105185248-105185268	UCAGUGAAACAUUUCAUUUU	4233
54790_1_17467	-	chr4:105185249-105185269	UUCAGUGAAACAUUUCAUUU	4234
54790_1_17473	-	chr4:105185275-105185295	CAUGGCCUCCACAAGCUUGU	4235
54790_1_17478	-	chr4:105185293-105185313	CUCUUAUUCAACAUGCUUCA	4236
54790_1_17483	-	chr4:105185331-105185351	CACACCCUUUGUGGGUGGCA	4237
54790_1_17484	-	chr4:105185332-105185352	GCACACCCUUUGUGGGUGGC	4238
54790_1_17488	-	chr4:105185336-105185356	CUUAGCACACCCUUUGUGGG	4239
54790_1_17490	-	chr4:105185339-105185359	UACCUUAGCACACCCUUUGU	4240
54790_1_17491	-	chr4:105185340-105185360	UUACCUUAGCACACCCUUUG	4241
54790_1_17500	-	chr4:105185401-105185421	AAUAGCUAAAAUUUAUUGAA	4242
54790_1_17515	-	chr4:105185482-105185502	CCAGUCACUGUGUUUUAGAA	4243
54790_1_17518	-	chr4:105185503-105185523	GUCCGUACUCGGUGACGCGG	4244
54790_1_17520	-	chr4:105185522-105185542	AGGCUUUCACGACCCUAAUG	4245
54790_1_17521	-	chr4:105185530-105185550	GGAGCCGGAGGCUUUCACGA	4246
54790_1_17522	-	chr4:105185531-105185551	UGGAGCCGGAGGCUUUCACG	4247
54790_1_17526	-	chr4:105185547-105185567	UGGAGCACUAGGCGUAUGGA	4248
54790_1_17530	-	chr4:105185583-105185603	AAAGUGGCACAAUCGGUCCU	4249
54790_1_17531	-	chr4:105185587-105185607	CCCUAAAGUGGCACAAUCGG	4250
54790_1_17541	-	chr4:105185607-105185627	AAACAUAAAAAUCAUCUCUG	4251
54790_1_17542	-	chr4:105185608-105185628	AAAACAUAAAAAUCAUCUCU	4252
54790_1_17547	-	chr4:105185636-105185656	GUCCGCGUACGGGGGUGCGG	4253
54790_1_17548	-	chr4:105185655-105185675	AGGACUCAUCGACCCUAAUG	4254
54790_1_17549	-	chr4:105185663-105185683	GGAGUCGGAGGACUCAUCGA	4255
54790_1_17550	-	chr4:105185664-105185684	CGGAGUCGGAGGACUCAUCG	4256
54790_1_17556	-	chr4:105185703-105185723	GUGACGUUCGAGGCGGAGGG	4257
54790_1_17558	-	chr4:105185728-105185748	CCUCACGUCACCACGCUAGA	4258
54790_1_17559	-	chr4:105185739-105185759	AUCGGGUCCGACCUCACGUC	4259
54790_1_17562	-	chr4:105185749-105185769	AGAACGAGACAUCGGGUCCG	4260
54790_1_17564	-	chr4:105185753-105185773	UCUCAGAACGAGACAUCGGG	4261
54790_1_17613	-	chr4:105185968-105185988	AAGGUUUCACGACCCUAAUG	4262
54790_1_17614	-	chr4:105185976-105185996	GCAGUUGGAAGGUUUCACGA	4263

【０３８９】

【表２－６９】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_17616	-	chr4:105185977-105185997	CGCAGUUGGAAGGUUCCACG	4264
54790_1_17619	-	chr4:105186031-105186051	AGAGUGAUACAACGGGUCCG	4265
54790_1_17620	-	chr4:105186035-105186055	CUCCAGAGUGAUACAACGGG	4266
54790_1_17632	-	chr4:105186054-105186074	CAAAUAAAAAAACAUCUCUAC	4267
54790_1_17636	-	chr4:105186106-105186126	AGGGUUCACCGAUCCUGAUG	4268
54790_1_17638	-	chr4:105186114-105186134	AGAGUCAGAGGGUUCACCGA	4269
54790_1_17640	-	chr4:105186119-105186139	AAGGUAGAGUCAGAGGGUUC	4270
54790_1_17641	-	chr4:105186179-105186199	GUUCACGUCACCGUGCUAGA	4271
54790_1_17642	-	chr4:105186190-105186210	AGUGGGUCCGAGUUCACGUC	4272
54790_1_17644	-	chr4:105186204-105186224	UCCCAGAACGAGACAGUGGG	4273
54790_1_17657	-	chr4:105186223-105186243	AACAAACAAAAGAACUCUGU	4274
54790_1_17658	-	chr4:105186224-105186244	AAACAAACAAAAGAACUCUG	4275
54790_1_17674	-	chr4:105186324-105186344	UAAGAUAAGGGCCAUGAAGG	4276
54790_1_17675	-	chr4:105186325-105186345	UUAAGAUAAGGGCCAUGAAG	4277
54790_1_17676	-	chr4:105186326-105186346	GUUAAGAUAAGGGCCAUGAA	4278
54790_1_17679	-	chr4:105186327-105186347	GGUUAAGAUAAGGGCCAUGA	4279
54790_1_17682	-	chr4:105186336-105186356	GAAGACAGAGGUUAAGAUAA	4280
54790_1_17683	-	chr4:105186337-105186357	UGAAGACAGAGGUUAAGAUA	4281
54790_1_17685	-	chr4:105186348-105186368	AAGGGUAGUGCUGAAGACAG	4282
54790_1_17688	-	chr4:105186366-105186386	AAACGGAACAAACAUAUGAA	4283
54790_1_17689	-	chr4:105186367-105186387	AAAACGGAACAAACAUAUGA	4284
54790_1_17694	-	chr4:105186383-105186403	AAAUCACUUAGAAGAUAAAA	4285
54790_1_17711	-	chr4:105186518-105186538	CGUGGUGACGUGAGGUCGGA	4286
54790_1_17712	-	chr4:105186519-105186539	GCGUGGUGACGUGAGGUCGG	4287
54790_1_17716	-	chr4:105186559-105186579	CUCAGCGGAGGUCCUCCGCC	4288
54790_1_17717	-	chr4:105186562-105186582	CCUCUCAGCGGAGGUCCUCC	4289
54790_1_17720	-	chr4:105186565-105186585	CGCCCUCUUAGCGGAGGUCC	4290
54790_1_17721	-	chr4:105186568-105186588	CUCCGCCCUCUUAGCGGAGG	4291
54790_1_17725	-	chr4:105186583-105186603	CGAUGACCCCUCCGACUCCG	4292
54790_1_17728	-	chr4:105186584-105186604	UCGAUGACCCCUCCGACUCC	4293
54790_1_17730	-	chr4:105186587-105186607	GGGUCGAUGACCCCUCCGAC	4294
54790_1_17732	-	chr4:105186593-105186613	ACAUCAGGGUCGAUGACCCC	4295
54790_1_17733	-	chr4:105186596-105186616	CGGACAUCAGGGUCGAUGAC	4296
54790_1_17735	-	chr4:105186597-105186617	UCGGACAUCAGGGUCGAUGA	4297
54790_1_17737	-	chr4:105186598-105186618	UUCGGACAUCAGGGUCGAUG	4298
54790_1_17741	-	chr4:105186624-105186644	AUUUUUAAUAGGUCCGUACC	4299
54790_1_17742	-	chr4:105186627-105186647	UAUAUUUUUAAUAGGUCCGU	4300
54790_1_17743	-	chr4:105186632-105186652	AUUUUUAUAUUUUUAAUAGG	4301
54790_1_17749	-	chr4:105186699-105186719	ACCCACCUAGUGAACUCCAG	4302
54790_1_17752	-	chr4:105186704-105186724	GUUCCACCCACCUAGUGAAC	4303
54790_1_17756	-	chr4:105186715-105186735	GAAACCCUCCGGUUCCACCC	4304
54790_1_17758	-	chr4:105186718-105186738	CGUGAAACCCUCCGGUUCCA	4305
54790_1_17759	-	chr4:105186719-105186739	UCGUGAAACCCUCCGGUUCC	4306
54790_1_17761	-	chr4:105186722-105186742	GGGUCGUGAAACCCUCCGGU	4307
54790_1_17762	-	chr4:105186728-105186748	ACGUUAGGGUCGUGAAACCC	4308
54790_1_17763	-	chr4:105186731-105186751	CGGACGUUAGGGUCGUGAAA	4309
54790_1_17765	-	chr4:105186732-105186752	ACGGACGUUAGGGUCGUGAA	4310
54790_1_17770	-	chr4:105186759-105186779	AUCAUGAACGGUCCGGCGCC	4311

【０３９０】

【表２－７０】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_17772	-	chr4:105186762-105186782	UGGAUCAUGAACGGUCCGGC	4312
54790_1_17773	-	chr4:105186768-105186788	CUAUUUUGGAUCAUGAACGG	4313
54790_1_17776	-	chr4:105186782-105186802	GAAGCUUAAUGAUGCUAUUU	4314
54790_1_17786	-	chr4:105186827-105186847	UAAAUACAGUGAUGACUCAC	4315
54790_1_17795	-	chr4:105186893-105186913	UCCUCAGUAGCCAAUAAUUC	4316
54790_1_17801	-	chr4:105186957-105186977	CAGUCCCCUUUAGUAAAAAG	4317
54790_1_17809	-	chr4:105187014-105187034	AUCAAGCUGGCAAACUAUCA	4318
54790_1_17814	-	chr4:105187027-105187047	UGGUUGACUGGGAAUCAAGC	4319
54790_1_17816	-	chr4:105187038-105187058	CAGCAGUUAUCUGGUUGACU	4320
54790_1_17817	-	chr4:105187039-105187059	CCAGCAGUUAUCUGGUUGAC	4321
54790_1_17820	-	chr4:105187047-105187067	UGUCACUACCAGCAGUUAUC	4322
54790_1_17823	-	chr4:105187077-105187097	CACAAGAUUGGGAGUCCUGG	4323
54790_1_17825	-	chr4:105187080-105187100	UGGCACAAGAUUGGGAGUCC	4324
54790_1_17829	-	chr4:105187088-105187108	CUCUGAGCUGGCACAAGAUU	4325
54790_1_17832	-	chr4:105187089-105187109	UCUCUGAGCUGGCACAAGAU	4326
54790_1_17835	-	chr4:105187100-105187120	GGGGAUUUCCCUCUCUGAGC	4327
54790_1_17839	-	chr4:105187119-105187139	AUGGUGUGAGCAGUUCUAGG	4328
54790_1_17840	-	chr4:105187120-105187140	AAUGGUGUGAGCAGUUCUAG	4329
54790_1_17842	-	chr4:105187121-105187141	GAAUGGUGUGAGCAGUUCUA	4330
54790_1_17845	-	chr4:105187122-105187142	GGAAUGGUGUGAGCAGUUCU	4331
54790_1_17850	-	chr4:105187138-105187158	GGUGCUUGUGGUUCUUGGAA	4332
54790_1_17851	-	chr4:105187143-105187163	AAGGUGGUGCUUGUGGUUCU	4333
54790_1_17856	-	chr4:105187150-105187170	CUAUACCAAGGUGGUGCUUG	4334
54790_1_17859	-	chr4:105187159-105187179	CAUUUUUAACUAUACCAAGG	4335
54790_1_17861	-	chr4:105187162-105187182	UCACAUUUUUAACUAUACCA	4336
54790_1_17869	-	chr4:105187187-105187207	GUUUUUAUCAGAAUUUGAGU	4337
54790_1_17891	-	chr4:105187296-105187316	CCAAAUACUGAGGAAGGCAG	4338
54790_1_17894	-	chr4:105187302-105187322	GACAAACCAAAUACUGAGGA	4339
54790_1_17897	-	chr4:105187306-105187326	AACUGACAAACCAAAUACUG	4340
54790_1_17908	-	chr4:105187371-105187391	ACAUUAUUAAGAUUAGAAGA	4341
54790_1_17909	-	chr4:105187372-105187392	AACAUUAUUAAGAUUAGAAG	4342
54790_1_17927	-	chr4:105187431-105187451	AGGUCAGGGUUGGAGUCAAU	4343
54790_1_17928	-	chr4:105187441-105187461	GAAGUACAGGAGGUCAGGGU	4344
54790_1_17931	-	chr4:105187445-105187465	AGGUGAAGUACAGGAGGUCA	4345
54790_1_17932	-	chr4:105187446-105187466	CAGGUGAAGUACAGGAGGUC	4346
54790_1_17935	-	chr4:105187451-105187471	UCAGGCAGGUGAAGUACAGG	4347
54790_1_17937	-	chr4:105187454-105187474	UCAUCAGGCAGGUGAAGUAC	4348
54790_1_17941	-	chr4:105187465-105187485	CAAAUAAAUAUUCAUCAGGC	4349
54790_1_17943	-	chr4:105187469-105187489	AUUCCAAAUAAAUAUUCAUC	4350
54790_1_17951	-	chr4:105187541-105187561	AUAAAUAGAUAAUUCUAGAA	4351
54790_1_17965	-	chr4:105187593-105187613	AGUGAUAAAGCUUUUGAGUU	4352
54790_1_17978	-	chr4:105187663-105187683	AUUACUGAUAAAGAAAUGAA	4353
54790_1_17985	-	chr4:105187720-105187740	CAAUAGUUGGAAUGAGAGGG	4354
54790_1_17986	-	chr4:105187723-105187743	AAGCAAUAGUUGGAAUGAGA	4355
54790_1_17987	-	chr4:105187724-105187744	UAAGCAAUAGUUGGAAUGAG	4356
54790_1_17992	-	chr4:105187733-105187753	ACUCAAGUAUAAGCAAUAGU	4357
54790_1_17998	-	chr4:105187767-105187787	AAUAAUCAUAUGCAAGAUAU	4358
54790_1_18001	-	chr4:105187797-105187817	ACACUUCACCAUGAAGAUUU	4359

【０３９１】

【表２－７１】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_18004	-	chr4:105187810-105187830	GGUAGGGUCACUCACACUUC	4360
54790_1_18022	-	chr4:105187890-105187910	UAAGGUGAUCGUUACACAGU	4361
54790_1_18024	-	chr4:105187891-105187911	GUAAGGUGAUCGUUACACAG	4362
54790_1_18029	-	chr4:105187927-105187947	ACGGUUUGACAAAACGUUUC	4363
54790_1_18037	-	chr4:105187978-105187998	UCGCUUUGAUGACCCAGAAU	4364
54790_1_18038	-	chr4:105187986-105188006	AGGGAUUCUCGCUUUGAUGA	4365
54790_1_18039	-	chr4:105187987-105188007	UAGGGAUUCUCGCUUUGAUG	4366
54790_1_18049	-	chr4:105188011-105188031	CAAAAGUUAAGAGAACUCUC	4367
54790_1_18059	-	chr4:105188039-105188059	UACAAAUAUUCAAAAACAUA	4368
54790_1_18060	-	chr4:105188040-105188060	UUACAAAUAUUCAAAAACAU	4369
54790_1_18063	-	chr4:105188069-105188089	CUUAUCACGACGUUGUUUGU	4370
54790_1_18072	-	chr4:105188099-105188119	AAACCCAACGAAGAUGGAAA	4371
54790_1_18074	-	chr4:105188116-105188136	AGUAGGUAGACAUCCGUAAA	4372
54790_1_18075	-	chr4:105188117-105188137	AAGUAGGUAGACAUCCGUAA	4373
54790_1_18079	-	chr4:105188124-105188144	AAUAGGUAAGUAGGUAGACA	4374
54790_1_18090	-	chr4:105188186-105188206	GUCUUAAAAGAAGGAGAAAU	4375
54790_1_18108	-	chr4:105188262-105188282	UUAUAAAAAGAAACACACUA	4376
54790_1_18111	-	chr4:105188291-105188311	AAGAUUCAUGGAGUACAUUC	4377
54790_1_18120	-	chr4:105188353-105188373	AACGAGGAGGAGGGUCGGGG	4378
54790_1_18138	-	chr4:105188483-105188503	AUAAAUUCAUAUGAUAAGAC	4379
54790_1_18155	-	chr4:105188569-105188589	GGAGUAUUUAUUACGAAGAA	4380
54790_1_18165	-	chr4:105188608-105188628	CGAUAGUUACUACUUGAAAA	4381
54790_1_18166	-	chr4:105188609-105188629	UCGAUAGUUACUACUUGAAA	4382
54790_1_18189	-	chr4:105188715-105188735	GUGAAUCACAUUACAAAAAU	4383
54790_1_18196	-	chr4:105188745-105188765	UUUUAAACCGGAAAAUGCAG	4384
54790_1_18198	-	chr4:105188759-105188779	UAUAUUUUGGUAUGUUUUAA	4385
54790_1_18211	-	chr4:105188808-105188828	UUAGUUGAAAGUCAGAAAUA	4386
54790_1_18212	-	chr4:105188809-105188829	AUUAGUUGAAAGUCAGAAAU	4387
54790_1_18220	-	chr4:105188839-105188859	AAGUAAGGAGGGGGCCCGGA	4388
54790_1_18221	-	chr4:105188845-105188865	AAAAGUAAGUAAGGAGGGGG	4389
54790_1_18222	-	chr4:105188846-105188866	CAAAAGUAAGUAAGGAGGGG	4390
54790_1_18225	-	chr4:105188874-105188894	GUUUUUUGGGUCAUGGGUAA	4391
54790_1_18239	-	chr4:105188985-105189005	ACAUUUCAUAUACUCAGUCA	4392
54790_1_18240	-	chr4:105188986-105189006	AACAUUUCAUAUACUCAGUC	4393
54790_1_18251	-	chr4:105189047-105189067	GCCAUACGUUAAAAUUUAAG	4394
54790_1_18252	-	chr4:105189048-105189068	AGCCAUACGUUAAAAUUUAA	4395
54790_1_18253	-	chr4:105189049-105189069	AAGCCAUACGUUAAAAUUUA	4396
54790_1_18260	-	chr4:105189080-105189100	ACGUUGCUUCUUUAGAAACA	4397
54790_1_18262	-	chr4:105189105-105189125	UCUUUAUCAUUCGACUCUGA	4398
54790_1_18263	-	chr4:105189106-105189126	AUCUUUAUCAUUCGACUCUG	4399
54790_1_18278	-	chr4:105189159-105189179	UAAAAUGUCUCAUCCUUCCC	4400
54790_1_18281	-	chr4:105189162-105189182	GGGUAAAAUGUCUCAUCCUU	4401
54790_1_18283	-	chr4:105189163-105189183	AGGGUAAAAUGUCUCAUCCU	4402
54790_1_18296	-	chr4:105189225-105189245	UAAAUUGUGAGUUUUUUUAG	4403
54790_1_18302	-	chr4:105189291-105189311	GCUCAGGUUCCCGGGGUUGA	4404
54790_1_18303	-	chr4:105189298-105189318	AGUUGAAGCUCAGGUUCCCG	4405
54790_1_18304	-	chr4:105189299-105189319	CAGUUGAAGCUCAGGUUCCC	4406
54790_1_18305	-	chr4:105189300-105189320	GCAGUUGAAGCUCAGGUUCC	4407

【０３９２】

【表２－７２】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_18308	-	chr4:105189307-105189327	AUCAGAAGCAGUUGAAGCUC	4408
54790_1_18313	-	chr4:105189336-105189356	GAAUAUCCUGAAAUAGUAUC	4409
54790_1_18319	-	chr4:105189358-105189378	UGAAUAUAUGGAAACAGUAU	4410
54790_1_18322	-	chr4:105189370-105189390	GGUCCAUUGUCCUGAAUAUA	4411
54790_1_18329	-	chr4:105189391-105189411	GAUAAAAUGGCUAAAGGAGU	4412
54790_1_18331	-	chr4:105189397-105189417	AGUUUUGAUAAAAUGGCUAA	4413
54790_1_18333	-	chr4:105189404-105189424	UCUAAAGAGUUUUGAUAAAA	4414
54790_1_18342	-	chr4:105189448-105189468	AAAGGAGCACAAGAAGACUU	4415
54790_1_18347	-	chr4:105189466-105189486	UGACUGAAGAGUGUCUACAA	4416
54790_1_18353	-	chr4:105189507-105189527	AUACAGCUGCAGCAAAUUGG	4417
54790_1_18356	-	chr4:105189510-105189530	CAGAUACAGCUGCAGCAAAU	4418
54790_1_18363	-	chr4:105189535-105189555	GGGGAGAAAGCGUUGUUUUG	4419
54790_1_18367	-	chr4:105189554-105189574	GCAGAGAGAAAAGAGGAAUG	4420
54790_1_18368	-	chr4:105189555-105189575	GGCAGAGAGAAAAGAGGAAU	4421
54790_1_18372	-	chr4:105189556-105189576	GGGCAGAGAGAAAAGAGGAA	4422
54790_1_18375	-	chr4:105189561-105189581	UCCAAGGGCAGAGAGAAAAG	4423
54790_1_18381	-	chr4:105189576-105189596	AGAAGUCCACAGAGUUCCAA	4424
54790_1_18382	-	chr4:105189577-105189597	GAGAAGUCCACAGAGUUCCA	4425
54790_1_18390	-	chr4:105189612-105189632	AUGCACUGAUAAAAGGGAGU	4426
54790_1_18392	-	chr4:105189618-105189638	GAUGACAUGCACUGAUAAAA	4427
54790_1_18393	-	chr4:105189619-105189639	AGAUGACAUGCACUGAUAAA	4428
54790_1_18398	-	chr4:105189642-105189662	UAUUGGGUGCUACAAAUAAG	4429
54790_1_18400	-	chr4:105189658-105189678	AAAGAUGUAGUAAAAAUAUC	4430
54790_1_18402	-	chr4:105189659-105189679	CAAAGAUGUAGUAAAAAUAU	4431
54790_1_18405	-	chr4:105189683-105189703	UAACCCAAGUAAGACUUAAU	4432
54790_1_18410	-	chr4:105189737-105189757	CUGACCUGUAUAUCUUUAAA	4433
54790_1_18417	-	chr4:105189754-105189774	AAAUUAAAUCGACCUCUCUG	4434
54790_1_18421	-	chr4:105189763-105189783	GAGUUCCCAAAAUUAAAUCG	4435
54790_1_18423	-	chr4:105189778-105189798	GUACACCAGAGACACGAGUU	4436
54790_1_18425	-	chr4:105189779-105189799	UGUACACCAGAGACACGAGU	4437
54790_1_18427	-	chr4:105189794-105189814	UCCAUUUUGUAAUAUUGUAC	4438
54790_1_18428	-	chr4:105189814-105189834	GUACGAUUCACGAUACCUUU	4439
54790_1_18429	-	chr4:105189820-105189840	UCCAUUGUACGAUUCACGAU	4440
54790_1_18434	-	chr4:105189840-105189860	UAAGUCAUAUACGGUACAGU	4441
54790_1_18437	-	chr4:105189894-105189914	UCCCUGUACUUCAUGAGAUG	4442
54790_1_18442	-	chr4:105189933-105189953	CCACUGACAUUCUACUUCAG	4443
54790_1_18448	-	chr4:105189954-105189974	UUCUCCUUUGAAAUAAGAGG	4444
54790_1_18453	-	chr4:105189971-105189991	AAGACUGAACAACUCGAUUC	4445
54790_1_18462	-	chr4:105190008-105190028	UAGUGGAUCCAUCUUCAAC	4446
54790_1_18468	-	chr4:105190021-105190041	CCGAAUGUUCUCAUAGUGGA	4447
54790_1_18472	-	chr4:105190042-105190062	GAAUCGUCACCAAGUGUCAC	4448
54790_1_18475	-	chr4:105190054-105190074	ACUUCAUCUGUUGAAUCGUC	4449
54790_1_18479	-	chr4:105190085-105190105	CAAUGAGGCUUAAGAGCCAG	4450
54790_1_18482	-	chr4:105190100-105190120	CUUCACCGCAAUAAUCAAUG	4451
54790_1_18502	-	chr4:105190241-105190261	UGGAUAUUUCCAUUACAGUG	4452
54790_1_18507	-	chr4:105190261-105190281	AGGUUUUGGAUACCUAUAAU	4453
54790_1_18510	-	chr4:105190275-105190295	AUAAAGAGUUUAAAAGGUUU	4454
54790_1_18512	-	chr4:105190281-105190301	CCUGAUAUAAAGAGUUUAAA	4455

【０３９３】

【表２－７３】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_1_18519	-	chr4:105190312-105190332	UAAGUUAGCAAAAAGGAACA	4456
54790_1_18520	-	chr4:105190313-105190333	UUAAGUUAGCAAAAAGGAAC	4457
54790_1_18525	-	chr4:105190319-105190339	ACAUUUUUAAGUUAGCAAAA	4458
54790_2_2	+	chr4:105190494-105190514	CUGAGCUGCUGGUAAGACAG	4459
54790_2_9	+	chr4:105190544-105190564	UGAAUUUAUUCCUAAUGUAA	4460
54790_2_17	+	chr4:105190620-105190640	UUUCUUCAUUGUCUAUGCUU	4461
54790_2_23	-	chr4:105190628-105190648	UUGUCUAUGCUUAGGACACA	4462
54790_2_37	+	chr4:105190697-105190717	UAUGUAUAGCUGUAUUUUUC	4463
54790_2_48	+	chr4:105190734-105190754	UUAUCAAUUCUCAAUGUCUA	4464
54790_2_55	+	chr4:105190750-105190770	UCUAUGGAGUUUUUAAAAAG	4465
54790_2_57	+	chr4:105190755-105190775	GGAGUUUUUAAAAAGAGGUA	4466
54790_2_77	-	chr4:105190871-105190891	ACUUCGUCUCAAUCUUGUUA	4467
54790_2_79	+	chr4:105190884-105190904	CUUGUCAAGGACCAAAUAAA	4468
54790_2_82	-	chr4:105190893-105190913	GACCAAAUAAAUGGUAUUUG	4469
54790_2_89	+	chr4:105190933-105190953	AAGUGAGUACCUCCUGCACC	4470
54790_2_90	+	chr4:105190957-105190977	UAGUCAGUCUUGUGACAAUU	4471
54790_2_98	+	chr4:105190989-105191009	ACUAGCAGAGAACUAAAUUA	4472
54790_2_100	+	chr4:105190994-105191014	CAGAGAACUAAAUUAUGGAA	4473
54790_2_103	-	chr4:105191005-105191025	AUUAUGGAAUGGCAGAUCUC	4474
54790_2_105	+	chr4:105191030-105191050	CAGCUAUGUGAUUUUACAUA	4475
54790_2_107	+	chr4:105191044-105191064	UACAUACGGUUUGUUUUUAA	4476
54790_2_116	+	chr4:105191061-105191081	UAAUGGAUAGAGACAGAGUC	4477
54790_2_120	+	chr4:105191075-105191095	AGAGUCUGGCUAUGUUGCCC	4478
54790_2_124	+	chr4:105191093-105191113	CCAGGCUGCUCUGAAACUCC	4479
54790_2_125	-	chr4:105191094-105191114	CAGGCUGCUCUGAAACUCCU	4480
54790_2_129	+	chr4:105191127-105191147	CAUCCUGCCUUAGCCUCUUA	4481
54790_2_132	+	chr4:105191133-105191153	GCCUUAGCCUCUUAAGGAGC	4482
54790_2_133	+	chr4:105191134-105191154	CCUUAGCCUCUUAAGGAGCU	4483
54790_2_135	+	chr4:105191142-105191162	UCUUAAGGAGCUGGGAUUAC	4484
54790_2_137	-	chr4:105191156-105191176	GAUUACAGGUGCAUGCCCCC	4485
54790_2_147	+	chr4:105191196-105191216	UCUGAAAAUACAAAAGAAAG	4486
54790_2_149	+	chr4:105191197-105191217	CUGAAAAUACAAAAGAAAGA	4487
54790_2_166	+	chr4:105191294-105191314	CUGCUGAGUGUCCCAACCUA	4488
54790_2_167	+	chr4:105191295-105191315	UGCUGAGUGUCCCAACCUAA	4489
54790_2_174	-	chr4:105191336-105191356	AUAUAUGCAUGUAUAGAAGU	4490
54790_2_177	+	chr4:105191337-105191357	UAUAUGCAUGUAUAGAAGUA	4491
54790_2_196	-	chr4:105191448-105191468	UAAAAUUAUAGAGACAUUGC	4492
54790_2_202	+	chr4:105191459-105191479	AGACAUUGCAGGAGAGACUC	4493
54790_2_208	+	chr4:105191476-105191496	CUCUGGAUUAGAUAGAAAAA	4494
54790_2_212	+	chr4:105191486-105191506	GAUAGAAAAAAGGAAGAAUC	4495
54790_2_219	+	chr4:105191517-105191537	UUGUCUAUAAUCCUUUUAGU	4496
54790_2_237	-	chr4:105191622-105191642	UGCCUUACUGCAGACACCUG	4497
54790_2_241	+	chr4:105191670-105191690	AUACUUCUCAGAGACUGUUC	4498
54790_2_251	+	chr4:105191722-105191742	AGUUGAACUCCCAUGAUUCC	4499
54790_2_255	+	chr4:105191746-105191766	UGUUGCCAUUUUCAAGACAC	4500
54790_2_256	+	chr4:105191747-105191767	GUUGCCAUUUUCAAGACACA	4501
54790_2_262	-	chr4:105191782-105191802	UCUAGAUUACCUCUCUACCU	4502
54790_2_265	+	chr4:105191783-105191803	CUAGAUUACCUCUCUACCUU	4503

【０３９４】

【表２－７４】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_270	+	chr4:105191805-105191825	GAAUUUUAAGUCACUCUGUG	4504
54790_2_273	-	chr4:105191806-105191826	AAUUUUAAGUCACUCUGUGA	4505
54790_2_295	+	chr4:105191923-105191943	UCCUCUUUCCCCUCUCAUGC	4506
54790_2_300	+	chr4:105191934-105191954	CUCUCAUGCUGGAAAAUCUU	4507
54790_2_327	+	chr4:105192067-105192087	CUGAGAGCGCAUUUUUAAGA	4508
54790_2_342	+	chr4:105192134-105192154	CUCUUCUUGAACGUUAAGCC	4509
54790_2_345	-	chr4:105192135-105192155	UCUUCUUGAACGUUAAGCCU	4510
54790_2_349	+	chr4:105192140-105192160	UUGAACGUUAAGCCUGGGUA	4511
54790_2_354	+	chr4:105192162-105192182	GAAUAAAGUGCAGAAGUUUA	4512
54790_2_364	+	chr4:105192224-105192244	AAUUAAAAUAUUAGCCAUUG	4513
54790_2_366	+	chr4:105192225-105192245	AUUAAAAUAUUAGCCAUUGA	4514
54790_2_368	-	chr4:105192231-105192251	AUAUUAGCCAUUGAGGGAAA	4515
54790_2_370	+	chr4:105192240-105192260	AUUGAGGGAAAAGGUUUUAC	4516
54790_2_374	-	chr4:105192253-105192273	GUUUUACAGGUAGCUCUCUG	4517
54790_2_384	+	chr4:105192311-105192331	UGCAUUUAAUUUUUUACAGU	4518
54790_2_401	+	chr4:105192381-105192401	UUAUUUUUAGUACAUUUAUU	4519
54790_2_411	+	chr4:105192394-105192414	AUUUAUUAGGAAUGUGUUCU	4520
54790_2_412	+	chr4:105192395-105192415	UUUAUUAGGAAUGUGUUCUU	4521
54790_2_422	-	chr4:105192432-105192452	UCUGUAAGCCCUGCUUUAAA	4522
54790_2_426	+	chr4:105192448-105192468	UAAAUGGCAAAGAAGAAAGU	4523
54790_2_430	+	chr4:105192468-105192488	AGGUAAUAAUAGAUAAUAAC	4524
54790_2_437	+	chr4:105192529-105192549	GUAAGUUCUCAAUUUUAUAU	4525
54790_2_468	+	chr4:105192628-105192648	UUGAGCACCUGCCAAAUACC	4526
54790_2_473	+	chr4:105192640-105192660	CAAAUACCAGGCACUCUUCU	4527
54790_2_475	-	chr4:105192651-105192671	CACUCUUCUAGGAACUAGAG	4528
54790_2_479	+	chr4:105192668-105192688	GAGUGGCAUUAAUGAGUAAG	4529
54790_2_495	+	chr4:105192794-105192814	UAAAAAUGUAAAGCAGAAAA	4530
54790_2_501	+	chr4:105192805-105192825	AGCAGAAAAAGGAAAUUGAG	4531
54790_2_503	+	chr4:105192809-105192829	GAAAAAGGAAAUUGAGUGGC	4532
54790_2_504	-	chr4:105192810-105192830	AAAAAGGAAAUUGAGUGGCA	4533
54790_2_505	+	chr4:105192815-105192835	GGAAAUUGAGUGGCAGGGUU	4534
54790_2_509	+	chr4:105192846-105192866	GAAGAUAUAGUAGUCAAGUA	4535
54790_2_519	+	chr4:105192922-105192942	CAAGCCAUGAAGUUAUCUGA	4536
54790_2_521	+	chr4:105192931-105192951	AAGUUAUCUGAAGGAAUUGC	4537
54790_2_523	-	chr4:105192937-105192957	UCUGAAGGAAUUGCAGGUAG	4538
54790_2_529	+	chr4:105192957-105192977	UGGAGAACAGCCAAAAGACC	4539
54790_2_531	-	chr4:105192969-105192989	AAAAGACCUGGAGUAGUAAA	4540
54790_2_544	+	chr4:105193052-105193072	AUACACUUAAGUAAGUGAUA	4541
54790_2_549	+	chr4:105193065-105193085	AGUGAUAUGGACAAGAACUU	4542
54790_2_551	+	chr4:105193081-105193101	ACUUUGGAAGUUGAAUAGCA	4543
54790_2_555	+	chr4:105193090-105193110	GUUGAAUAGCAAGGUCCAUC	4544
54790_2_560	-	chr4:105193103-105193123	GUCCAUCUGGACUAUAACAG	4545
54790_2_561	+	chr4:105193106-105193126	CAUCUGGACUAUAACAGAGG	4546
54790_2_564	+	chr4:105193117-105193137	UAACAGAGGAGGCUUCACAA	4547
54790_2_565	+	chr4:105193121-105193141	AGAGGAGGCUUCACAAAGGA	4548
54790_2_567	+	chr4:105193128-105193148	GCUUCACAAAGGAAGGUGAC	4549
54790_2_568	-	chr4:105193129-105193149	CUUCACAAAGGAAGGUGACA	4550
54790_2_570	+	chr4:105193134-105193154	CAAAGGAAGGUGACAGGGCA	4551

【０３９５】

【表２－７５】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_572	+	chr4:105193139-105193159	GAAGGUGACAGGGCAUGGCC	4552
54790_2_575	-	chr4:105193149-105193169	GGGCAUGGCCUGGAUCCUGA	4553
54790_2_577	+	chr4:105193154-105193174	UGGCCUGGAUCCUGAAGGAC	4554
54790_2_583	+	chr4:105193163-105193183	UCCUGAAGGACAGGAAGAAU	4555
54790_2_584	+	chr4:105193164-105193184	CCUGAAGGACAGGAAGAAUU	4556
54790_2_589	+	chr4:105193193-105193213	AACAAAGAAUGACAUCCCAG	4557
54790_2_595	-	chr4:105193203-105193223	GACAUCCCAGUGGAGAGAAG	4558
54790_2_598	+	chr4:105193206-105193226	AUCCCAGUGGAGAGAAGUGG	4559
54790_2_600	+	chr4:105193207-105193227	UCCCAGUGGAGAGAAGUGGA	4560
54790_2_601	+	chr4:105193208-105193228	CCCAGUGGAGAGAAGUGGAG	4561
54790_2_605	+	chr4:105193224-105193244	GGAGGGGAAACAGCAUGAAA	4562
54790_2_610	-	chr4:105193243-105193263	AUGGAGUGAAAUAAGAAUGU	4563
54790_2_612	+	chr4:105193251-105193271	AAAUAAGAAUGUUGGCCUUU	4564
54790_2_613	-	chr4:105193252-105193272	AAUAAGAAUGUUGGCCUUUA	4565
54790_2_615	+	chr4:105193256-105193276	AGAAUGUUGGCCUUUAGGGC	4566
54790_2_618	+	chr4:105193261-105193281	GUUGGCCUUUAGGGCAGGAA	4567
54790_2_619	+	chr4:105193262-105193282	UUGGCCUUUAGGGCAGGAAU	4568
54790_2_621	+	chr4:105193267-105193287	CUUUAGGGCAGGAAUGGGCC	4569
54790_2_626	-	chr4:105193273-105193293	GGCAGGAAUGGGCCAGGCAG	4570
54790_2_627	+	chr4:105193274-105193294	GCAGGAAUGGGCCAGGCAGA	4571
54790_2_630	+	chr4:105193281-105193301	UGGGCCAGGCAGAGGGCAAG	4572
54790_2_632	+	chr4:105193282-105193302	GGGCCAGGCAGAGGGCAAGU	4573
54790_2_635	+	chr4:105193289-105193309	GCAGAGGGCAAGUGGGAAGC	4574
54790_2_636	+	chr4:105193296-105193316	GCAAGUGGGAAGCAGGAAAA	4575
54790_2_637	-	chr4:105193321-105193341	ACCUUGUAUAAAGUUCAUGU	4576
54790_2_645	+	chr4:105193339-105193359	GUUGGCAAAUAGAGAGAAGA	4577
54790_2_647	+	chr4:105193340-105193360	UUGGCAAAUAGAGAGAAGAU	4578
54790_2_650	+	chr4:105193348-105193368	UAGAGAGAAGAUGGGAAAGC	4579
54790_2_651	+	chr4:105193349-105193369	AGAGAGAAGAUGGGAAAGCA	4580
54790_2_652	-	chr4:105193354-105193374	GAAGAUGGGAAAGCAGGGUA	4581
54790_2_659	+	chr4:105193417-105193437	GCAUGCUAUCCUGAAAAUAU	4582
54790_2_661	+	chr4:105193418-105193438	CAUGCUAUCCUGAAAAUAUU	4583
54790_2_664	+	chr4:105193419-105193439	AUGCUAUCCUGAAAAUAUUG	4584
54790_2_670	+	chr4:105193446-105193466	AUUAGAGCAGAUGAGUAGAA	4585
54790_2_680	-	chr4:105193499-105193519	UUUACAAAUUUAAACAAAUA	4586
54790_2_686	+	chr4:105193505-105193525	AAUUUAAACAAAUAAGGAAA	4587
54790_2_688	-	chr4:105193508-105193528	UUAAACAAAUAAGGAAAUGG	4588
54790_2_692	+	chr4:105193518-105193538	AAGGAAAUGGAGGCAGUAGU	4589
54790_2_695	+	chr4:105193529-105193549	GGCAGUAGUUGGAGUAAUUU	4590
54790_2_700	+	chr4:105193546-105193566	UUUAGGAGAUAAAUUGAAAA	4591
54790_2_709	+	chr4:105193565-105193585	AUGGAUUUUGUUAAGAGAGA	4592
54790_2_711	-	chr4:105193566-105193586	UGGAUUUUGUUAAGAGAGAA	4593
54790_2_717	+	chr4:105193591-105193611	GAUAGAUUUUAUAUAUUUUA	4594
54790_2_724	+	chr4:105193604-105193624	UAUUUUAAGGAAAAAUCAUG	4595
54790_2_737	+	chr4:105193642-105193662	GCACGUAAGAGAUAAAAGAG	4596
54790_2_741	+	chr4:105193689-105193709	CAAAAUGAUUAAUUACGUGU	4597
54790_2_750	-	chr4:105193705-105193725	GUGUUGGUAUUAAAAGAAAU	4598
54790_2_751	+	chr4:105193706-105193726	UGUUGGUAUUAAAAGAAAUA	4599

【０３９６】

【表２－７６】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_755	+	chr4:105193713-105193733	AUUAAAAGAAAUAGGGAAGU	4600
54790_2_757	-	chr4:105193714-105193734	UUAAAAGAAAUAGGGAAGUU	4601
54790_2_767	+	chr4:105193775-105193795	AUCAGAUGCAGAUAUUCUUA	4602
54790_2_770	+	chr4:105193808-105193828	UCAUUUGAUAUUUGUCAUAU	4603
54790_2_790	+	chr4:105193917-105193937	UUUGUAUUUUUUAUAAUAAGU	4604
54790_2_806	+	chr4:105193949-105193969	GAAUCAAAAAAUUAUUGAUU	4605
54790_2_813	-	chr4:105193990-105194010	AGUCCAAUUAGUUCAUUUUG	4606
54790_2_817	+	chr4:105193994-105194014	CAAUUAGUUCAUUUUGUGGA	4607
54790_2_820	+	chr4:105194001-105194021	UUCAUUUUGUGGAAGGAAAA	4608
54790_2_829	+	chr4:105194058-105194078	CCUCUAGCUAGUAUCUAACU	4609
54790_2_830	+	chr4:105194069-105194089	UAUCUAACUUGGUCUAGCCC	4610
54790_2_833	-	chr4:105194126-105194146	AAAUAAUAAAAAAGUAUUAG	4611
54790_2_834	+	chr4:105194141-105194161	AUUAGUGGUUUGUAUUUUGC	4612
54790_2_838	-	chr4:105194152-105194172	GUAUUUUGCUGGCUUGCUUG	4613
54790_2_847	+	chr4:105194160-105194180	CUGGCUUGCUUGUGGAGAAU	4614
54790_2_850	+	chr4:105194169-105194189	UUGUGGAGAAUAGGAUUAGA	4615
54790_2_892	+	chr4:105194367-105194387	UUUAUCUUUUCAGUAGUAUA	4616
54790_2_898	+	chr4:105194370-105194390	AUCUUUUCAGUAGUAUAAGG	4617
54790_2_918	-	chr4:105194438-105194458	AGAAAAAUAGCUUUUCUUAU	4618
54790_2_925	+	chr4:105194462-105194482	CCAAAAAACCAUCACCCUAC	4619
54790_2_927	+	chr4:105194500-105194520	UUUGCUUGAUUUUCCUGAUC	4620
54790_2_942	+	chr4:105194568-105194588	CUUCAUUGUUACUUCCUUAC	4621
54790_2_956	+	chr4:105194639-105194659	CAGUUUAUUCUUUGAGUCAC	4622
54790_2_993	+	chr4:105194837-105194857	UCUCCAUUACACAUGCCACA	4623
54790_2_996	-	chr4:105194891-105194911	AGCAAAACCACUCUUAUACA	4624
54790_2_998	+	chr4:105194912-105194932	GGUGUCUUGCAUAUAUAUUA	4625
54790_2_1001	+	chr4:105194922-105194942	AUAUAUAUUAAGGCCCAGAG	4626
54790_2_1006	+	chr4:105194982-105195002	CAAGACUGUUGACCUUCUUG	4627
54790_2_1009	+	chr4:105195002-105195022	UGGCAUUUAUCUGACAACCU	4628
54790_2_1035	-	chr4:105195166-105195186	GUUUCAGUUUCCUCAUCAAA	4629
54790_2_1042	+	chr4:105195197-105195217	CAGCUGCCUCUGUUGAUCUC	4630
54790_2_1048	+	chr4:105195216-105195236	CAGGAUCUUUUAAGUAGAAA	4631
54790_2_1061	+	chr4:105195273-105195293	GAAAAUUGCAAUGUAAAUAC	4632
54790_2_1074	+	chr4:105195348-105195368	CUCAAAAUGUGAAAAUAGUA	4633
54790_2_1092	-	chr4:105195450-105195470	CAGUUGUCCUUCAGUAUCUG	4634
54790_2_1095	+	chr4:105195451-105195471	AGUUGUCCUUCAGUAUCUGU	4635
54790_2_1097	-	chr4:105195458-105195478	CUUCAGUAUCUGUGGGAGAU	4636
54790_2_1100	+	chr4:105195465-105195485	AUCUGUGGGAGAUUGGUUCC	4637
54790_2_1102	+	chr4:105195476-105195496	AUUGGUUCCAGGACCCCCCA	4638
54790_2_1106	+	chr4:105195492-105195512	CCCAUGGAUAUCAAAAUCUG	4639
54790_2_1118	+	chr4:105195636-105195656	GUUAUUACACUGUAUUGUUU	4640
54790_2_1120	-	chr4:105195637-105195657	UUAUUACACUGUAUUGUUUA	4641
54790_2_1146	+	chr4:105195741-105195761	UUGAUUGAAUCCACAGAUGC	4642
54790_2_1152	+	chr4:105195760-105195780	CUGGAAUCCAUGAAUACCCA	4643
54790_2_1154	+	chr4:105195761-105195781	UGGAAUCCAUGAAUACCCAU	4644
54790_2_1155	+	chr4:105195762-105195782	GGAAUCCAUGAAUACCCAUG	4645
54790_2_1157	-	chr4:105195763-105195783	GAAUCCAUGAAUACCCAUGG	4646
54790_2_1158	+	chr4:105195764-105195784	AAUCCAUGAAUACCCAUGGG	4647

【０３９７】

【表２－７７】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_1161	+	chr4:105195816-105195836	AAUUUUGUAAUCUCAACCA	4648
54790_2_1167	-	chr4:105195840-105195860	CACGUAUAGUCCUUGAAUCU	4649
54790_2_1169	+	chr4:105195844-105195864	UAUAGUCCUUGAAUCUUGGU	4650
54790_2_1173	+	chr4:105195852-105195872	UUGAAUCUUGGUAGGAGUCU	4651
54790_2_1175	+	chr4:105195853-105195873	UGAAUCUUGGUAGGAGUCUU	4652
54790_2_1176	+	chr4:105195854-105195874	GAAUCUUGGUAGGAGUCUUG	4653
54790_2_1237	-	chr4:105196244-105196264	UCUUAAUAUCCUUUCUUUUA	4654
54790_2_1246	+	chr4:105196270-105196290	CCCAUUUCAGACUUUAUUAA	4655
54790_2_1249	+	chr4:105196275-105196295	UUCAGACUUUAUUAAAGGAG	4656
54790_2_1261	+	chr4:105196325-105196345	UGAAGUUUUUGCAAUUAGAA	4657
54790_2_1268	+	chr4:105196336-105196356	CAAUUAGAAUGGAGUUUAUU	4658
54790_2_1279	-	chr4:105196371-105196391	UAGAUGUGAUGUAGAAUUCU	4659
54790_2_1281	+	chr4:105196372-105196392	AGAUGUGAUGUAGAAUUCUU	4660
54790_2_1282	-	chr4:105196373-105196393	GAUGUGAUGUAGAAUUCUUG	4661
54790_2_1286	+	chr4:105196401-105196421	UACUUAUCCCCUUUUCAGAG	4662
54790_2_1295	+	chr4:105196426-105196446	CUGAAUAGCUCUGUGAACCC	4663
54790_2_1302	+	chr4:105196504-105196524	UAUGCUUGAUAUUCCUGAUC	4664
54790_2_1303	+	chr4:105196511-105196531	GAUAUUCCUGAUCUGGCUCC	4665
54790_2_1330	-	chr4:105196665-105196685	CACAGCUCAGAUUUCUCAUA	4666
54790_2_1333	+	chr4:105196666-105196686	ACAGCUCAGAUUUCUCAUAA	4667
54790_2_1336	+	chr4:105196686-105196706	GGGAAGCUUCAUAUUGUUG	4668
54790_2_1351	+	chr4:105196766-105196786	UUGCAGAUUCUGAAAUUCCU	4669
54790_2_1352	+	chr4:105196767-105196787	UGCAGAUUCUGAAAUUCCUA	4670
54790_2_1355	+	chr4:105196773-105196793	UUCUGAAAUUCCUAGGGCAA	4671
54790_2_1361	-	chr4:105196817-105196837	CUAAUAUUUUACACAGUAUC	4672
54790_2_1366	+	chr4:105196829-105196849	ACAGUAUCUGGUUACAUAGU	4673
54790_2_1371	+	chr4:105196858-105196878	AUCAUACAAUUUAAAAGAAG	4674
54790_2_1381	+	chr4:105196908-105196928	UUAUUUUCCCUCUCCCCCUAC	4675
54790_2_1393	+	chr4:105196958-105196978	UACAGCACUUGCCCACUAAG	4676
54790_2_1395	-	chr4:105196961-105196981	AGCACUUGCCCACUAAGUGG	4677
54790_2_1397	+	chr4:105196962-105196982	GCACUUGCCCACUAAGUGGA	4678
54790_2_1400	+	chr4:105196968-105196988	GCCCACUAAGUGGAGGGAAG	4679
54790_2_1403	+	chr4:105196973-105196993	CUAAGUGGAGGGAAGAGGUG	4680
54790_2_1405	+	chr4:105196974-105196994	UAAGUGGAGGGAAGAGGUGU	4681
54790_2_1410	-	chr4:105196988-105197008	AGGUGUGGGAGUCGAGUAGU	4682
54790_2_1415	+	chr4:105197041-105197061	UUUGCAAAGUUACAUCAUAU	4683
54790_2_1424	-	chr4:105197084-105197104	UUAAUUAUAAGCAACACUUG	4684
54790_2_1440	+	chr4:105197159-105197179	UGUUGCAGUUGAGAUUUGUG	4685
54790_2_1447	+	chr4:105197183-105197203	UUUAGCUAUUUAGAGACUUU	4686
54790_2_1449	+	chr4:105197184-105197204	UUAGCUAUUUAGAGACUUUA	4687
54790_2_1475	+	chr4:105197288-105197308	AAUGAUAUUUGAUGUCUAUU	4688
54790_2_1499	-	chr4:105197412-105197432	UUUUCUCAUCCAGCAGUUUU	4689
54790_2_1518	+	chr4:105197451-105197471	ACUGUCAGAGAAGCAGAAAG	4690
54790_2_1520	+	chr4:105197458-105197478	GAGAAGCAGAAAGUGGUCAG	4691
54790_2_1523	+	chr4:105197473-105197493	GUCAGUGGACUUUAGAAUGU	4692
54790_2_1526	+	chr4:105197483-105197503	UUUAGAAUGUAGGCUCUUGU	4693
54790_2_1528	-	chr4:105197486-105197506	AGAAUGUAGGCUCUUGUAGG	4694
54790_2_1533	+	chr4:105197512-105197532	UAUGUUUGAGAGUGCUGUCC	4695

【０３９８】

【表２－７８】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_1536	+	chr4:105197527-105197547	UGUCCAGGUGCUUUGUGAUG	4696
54790_2_1541	-	chr4:105197537-105197557	CUUUGUGAUGUGGCUGAGAA	4697
54790_2_1544	+	chr4:105197544-105197564	AUGUGGCUGAGAAUGGAUGC	4698
54790_2_1546	+	chr4:105197552-105197572	GAGAAUGGAUGCAGGCUUGC	4699
54790_2_1548	+	chr4:105197553-105197573	AGAAUGGAUGCAGGCUUGCA	4700
54790_2_1554	+	chr4:105197591-105197611	AGAUCUCUAGAGAGCAUUUU	4701
54790_2_1558	-	chr4:105197611-105197631	AGGAAAGACUUCUAAGCUUU	4702
54790_2_1567	+	chr4:105197662-105197682	CUCAAUAUCCAUAGCUAUAG	4703
54790_2_1574	+	chr4:105197708-105197728	AAAUGUAGAAUUAAAUAUUU	4704
54790_2_1587	+	chr4:105197778-105197798	UAAUGAAAUAUAAAACCAGA	4705
54790_2_1589	+	chr4:105197789-105197809	AAAACCAGAUGGUCUCUGAA	4706
54790_2_1595	-	chr4:105197819-105197839	CUCUACUCACUCUCAGAGUA	4707
54790_2_1600	+	chr4:105197824-105197844	CUCACUCUCAGAGUAAGGCA	4708
54790_2_1656	-	chr4:105198032-105198052	AGUAUUUAAUAAAUGUUUUU	4709
54790_2_1657	+	chr4:105198033-105198053	GUAUUUAAUAAAUGUUUUUU	4710
54790_2_1658	+	chr4:105198038-105198058	UAAUAAAUGUUUUUUGGGCC	4711
54790_2_1662	+	chr4:105198043-105198063	AAUGUUUUUUGGGCCAGGUG	4712
54790_2_1669	+	chr4:105198073-105198093	CUCCUGUAAUCCCAGCAAUU	4713
54790_2_1671	-	chr4:105198074-105198094	UCCUGUAAUCCCAGCAAUUU	4714
54790_2_1673	+	chr4:105198077-105198097	UGUAAUCCCAGCAAUUUGGG	4715
54790_2_1675	+	chr4:105198083-105198103	CCCAGCAAUUUGGGAGGCCG	4716
54790_2_1677	+	chr4:105198086-105198106	AGCAAUUUGGGAGGCCGAGG	4717
54790_2_1678	+	chr4:105198087-105198107	GCAAUUUGGGAGGCCGAGGC	4718
54790_2_1680	+	chr4:105198090-105198110	AUUUGGGAGGCCGAGGCGGG	4719
54790_2_1684	-	chr4:105198101-105198121	CGAGGCGGGUGGAUCACCUG	4720
54790_2_1687	+	chr4:105198133-105198153	UGAGACCAGCCUGACCAGUA	4721
54790_2_1692	+	chr4:105198171-105198191	ACUAAAAAUGCAAAAUUAGC	4722
54790_2_1695	+	chr4:105198172-105198192	CUAAAAAUGCAAAAUUAGCU	4723
54790_2_1696	+	chr4:105198173-105198193	UAAAAAUGCAAAAUUAGCUG	4724
54790_2_1697	-	chr4:105198174-105198194	AAAAAUGCAAAAUUAGCUGG	4725
54790_2_1698	+	chr4:105198177-105198197	AAUGCAAAAUUAGCUGGGGG	4726
54790_2_1699	+	chr4:105198180-105198200	GCAAAAUUAGCUGGGGGUGG	4727
54790_2_1702	+	chr4:105198207-105198227	UGCCUAUAAUACCAGCUACU	4728
54790_2_1705	+	chr4:105198208-105198228	GCCUAUAAUACCAGCUACUC	4729
54790_2_1706	-	chr4:105198211-105198231	UAUAAUACCAGCUACUCGGG	4730
54790_2_1708	+	chr4:105198217-105198237	ACCAGCUACUCGGGAGGCUG	4731
54790_2_1710	-	chr4:105198221-105198241	GCUACUCGGGAGGCUGAGGC	4732
54790_2_1713	+	chr4:105198222-105198242	CUACUCGGGAGGCUGAGGCA	4733
54790_2_1715	+	chr4:105198223-105198243	UACUCGGGAGGCUGAGGCAG	4734
54790_2_1718	+	chr4:105198240-105198260	CAGGGGAAUCGCUUGAACUC	4735
54790_2_1720	+	chr4:105198243-105198263	GGGAAUCGCUUGAACUCAGG	4736
54790_2_1723	-	chr4:105198246-105198266	AAUCGCUUGAACUCAGGAGG	4737
54790_2_1724	+	chr4:105198249-105198269	CGCUUGAACUCAGGAGGUGG	4738
54790_2_1734	+	chr4:105198369-105198389	AAUGCUUUUUGAUUUAACGA	4739
54790_2_1744	+	chr4:105198390-105198410	GGUGUCAUUGUCCUAUGAAA	4740
54790_2_1752	+	chr4:105198440-105198460	CUUAGCUUUUGAUAAUGAUA	4741
54790_2_1768	-	chr4:105198524-105198544	AAAUAUUUGAGACCAGUUAA	4742
54790_2_1774	+	chr4:105198534-105198554	GACCAGUUAAAGGAGACAGA	4743

【０３９９】

【表２－７９】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_1778	+	chr4:105198543-105198563	AAGGAGACAGAAGGAAGUUA	4744
54790_2_1786	-	chr4:105198571-105198591	GAAGCAGUAGCCAGAAAAUA	4745
54790_2_1787	+	chr4:105198572-105198592	AAGCAGUAGCCAGAAAAUAA	4746
54790_2_1803	+	chr4:105198638-105198658	AAAUUGCUAUUAUUAUCAUC	4747
54790_2_1808	+	chr4:105198657-105198677	CUGGAAAAAAUAUGCCUUGU	4748
54790_2_1814	+	chr4:105198694-105198714	AUUCCCUUUCCAUACCAUGC	4749
54790_2_1820	-	chr4:105198721-105198741	UUCUUUACUGCAUUCCUAAG	4750
54790_2_1826	+	chr4:105198742-105198762	GGACUAGUCUAGCACCUAAU	4751
54790_2_1827	+	chr4:105198752-105198772	AGCACCUAAUUGGAUACUUG	4752
54790_2_1830	+	chr4:105198762-105198782	UGGAUACUUGUGGUAAUAUU	4753
54790_2_1832	+	chr4:105198763-105198783	GGAUACUUGUGGUAAUAUUU	4754
54790_2_1835	-	chr4:105198778-105198798	UAUUUGGGAACUCACUGAUC	4755
54790_2_1839	+	chr4:105198791-105198811	ACUGAUCUGGUACAUCAGUG	4756
54790_2_1842	-	chr4:105198792-105198812	CUGAUCUGGUACAUCAGUGU	4757
54790_2_1875	+	chr4:105198979-105198999	UGUUGCAGUUGAGAGUUGUG	4758
54790_2_1880	+	chr4:105198993-105199013	GUUGUGAGGUUUUAGCUAUU	4759
54790_2_1884	+	chr4:105199003-105199023	UUUAGCUAUUUGGAAACUUU	4760
54790_2_1885	+	chr4:105199004-105199024	UUAGCUAUUUGGAAACUUUA	4761
54790_2_1913	-	chr4:105199106-105199126	GAGCAAGAAUCUGUCACUCU	4762
54790_2_1919	+	chr4:105199134-105199154	UACUCUUUAUUAAAGAAUGU	4763
54790_2_1923	+	chr4:105199154-105199174	UGGAUUCAUUUAUAACUUAC	4764
54790_2_1929	+	chr4:105199176-105199196	GUCCCUUAAAUAUUAAAGUU	4765
54790_2_1930	+	chr4:105199183-105199203	AAAUAUUAAAGUUUGGUGUU	4766
54790_2_1938	+	chr4:105199212-105199232	AAACAUGAUUACAUCCUUAU	4767
54790_2_1940	-	chr4:105199213-105199233	AACAUGAUUACAUCCUUAUA	4768
54790_2_1944	+	chr4:105199232-105199252	AGGGCUCUCUUCUAAUUGCC	4769
54790_2_1958	+	chr4:105199326-105199346	ACAUUGAAGUUAGUCCGCAA	4770
54790_2_1961	+	chr4:105199345-105199365	AAGGUUUUUGUCUUUUUUUC	4771
54790_2_1978	+	chr4:105199413-105199433	GUGAUUUUCUAAAUAAAUGU	4772
54790_2_1995	-	chr4:105199472-105199492	UUCUUCAAGUCCCUCCUUUA	4773
54790_2_2001	+	chr4:105199482-105199502	CCCUCCUUUAAGGAAAUUUA	4774
54790_2_2007	+	chr4:105199508-105199528	UCUUUUUCCAUACCAUCAAG	4775
54790_2_2018	+	chr4:105199543-105199563	UAACUUUUUUUCCUUAAGUUC	4776
54790_2_2027	+	chr4:105199557-105199577	AAGUUCAGGAGUACACGUGC	4777
54790_2_2030	-	chr4:105199570-105199590	CACGUGCAGGUUUGUUGCAU	4778
54790_2_2032	+	chr4:105199579-105199599	GUUUGUUGCAUAGGCAACCU	4779
54790_2_2033	-	chr4:105199580-105199600	UUUGUUGCAUAGGCAACCUU	4780
54790_2_2037	+	chr4:105199586-105199606	GCAUAGGCAACCUUGGGUCA	4781
54790_2_2039	+	chr4:105199587-105199607	CAUAGGCAACCUUGGGUCAU	4782
54790_2_2043	+	chr4:105199602-105199622	GUCAUGGGAGUUUGUUGUAC	4783
54790_2_2046	+	chr4:105199619-105199639	UACAGGUUAUUUCAUCACCC	4784
54790_2_2058	-	chr4:105199690-105199710	CCCACCCUCCACCCUCUGAU	4785
54790_2_2059	+	chr4:105199696-105199716	CUCCACCCUCUGAUAGGCCC	4786
54790_2_2067	+	chr4:105199773-105199793	AAGUGAGAACAUGCAGUAUC	4787
54790_2_2074	+	chr4:105199802-105199822	GUUCCUAUGUUAGUUUGCUA	4788
54790_2_2076	+	chr4:105199809-105199829	UGUUAGUUUGCUAUGGAUAA	4789
54790_2_2080	-	chr4:105199863-105199883	CAUGAUCUUAUCCUCUCUAUA	4790
54790_2_2083	+	chr4:105199881-105199901	UAUGGCUGCAUGUUAUUCCA	4791

【０４００】

【表２－８０】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_2087	+	chr4:105199923-105199943	UUUUUUAUCCAGUCUAUUAU	4792
54790_2_2093	-	chr4:105199926-105199946	UUUAUCCAGUCUAUUAUUGG	4793
54790_2_2095	+	chr4:105199927-105199947	UUAUCCAGUCUAUUAUUGGU	4794
54790_2_2099	+	chr4:105199935-105199955	UCUAUUAUUGGUGGGCAUUU	4795
54790_2_2108	+	chr4:105199966-105199986	AUGUCUUUGCUAUUGUGAAU	4796
54790_2_2117	+	chr4:105200026-105200046	AGAAUAAUUUUUUUUCCCUU	4797
54790_2_2128	-	chr4:105200043-105200063	CUUUGGUAUAUACCCAGUAG	4798
54790_2_2129	+	chr4:105200044-105200064	UUUGGUAUAUACCCAGUAGU	4799
54790_2_2130	+	chr4:105200045-105200065	UUGGUAUAUACCCAGUAGUG	4800
54790_2_2134	+	chr4:105200052-105200072	AUACCCAGUAGUGGGGUUGC	4801
54790_2_2135	+	chr4:105200053-105200073	UACCCAGUAGUGGGGUUGCU	4802
54790_2_2139	-	chr4:105200077-105200097	UGAAUAGUAUUUCUGUCUUG	4803
54790_2_2144	+	chr4:105200086-105200106	UUUCUGUCUUGAGGUCUUUG	4804
54790_2_2150	-	chr4:105200112-105200132	CGCUACACUGUCUUCCACAA	4805
54790_2_2168	+	chr4:105200218-105200238	UUAAUAAUAGCCGUCCUGAC	4806
54790_2_2174	+	chr4:105200228-105200248	CCGUCCUGACUGGUGUGAGA	4807
54790_2_2175	+	chr4:105200241-105200261	UGUGAGAUGGUAUCUCAUUG	4808
54790_2_2186	+	chr4:105200301-105200321	GCUUUAUUUCAUAUGUUUGU	4809
54790_2_2201	-	chr4:105200362-105200382	UCCUUUGCCCACUUUUUUCAA	4810
54790_2_2202	+	chr4:105200363-105200383	CCUUUGCCCACUUUUUUCAAU	4811
54790_2_2204	+	chr4:105200364-105200384	CUUUGCCCACUUUUUUCAAUG	4812
54790_2_2224	+	chr4:105200419-105200439	UUUAAGAUCCUUAUAGAUGC	4813
54790_2_2230	+	chr4:105200469-105200489	AAAUUUUUCUCCCAUUCUGU	4814
54790_2_2257	+	chr4:105200560-105200580	UGUGAAUUUUUGCUAUGAAC	4815
54790_2_2264	-	chr4:105200597-105200617	UAUGUUUAAUUUUAACUCCC	4816
54790_2_2290	+	chr4:105200657-105200677	UGUUUUUGUUUUUGUUUUUU	4817
54790_2_2298	+	chr4:105200663-105200683	UGUUUUUGUUUUUUUGGAGA	4818
54790_2_2312	+	chr4:105200687-105200707	GUCUCACGCUGUCACCAGUC	4819
54790_2_2314	+	chr4:105200694-105200714	GCUGUCACCAGUCUGGAGUG	4820
54790_2_2315	-	chr4:105200708-105200728	GGAGUGUGGUGAUACAAUCU	4821
54790_2_2318	+	chr4:105200732-105200752	UCAUUGCAACCUCCACAUUC	4822
54790_2_2319	+	chr4:105200733-105200753	CAUUGCAACCUCCACAUUCC	4823
54790_2_2328	+	chr4:105200772-105200792	GCCUCAGCCUCCUGAGUAGC	4824
54790_2_2329	+	chr4:105200773-105200793	CCUCAGCCUCCUGAGUAGCU	4825
54790_2_2330	-	chr4:105200781-105200801	UCCUGAGUAGCUGGGACUAC	4826
54790_2_2333	+	chr4:105200828-105200848	UUUUGUAUUUUUAGUAAAGA	4827
54790_2_2334	-	chr4:105200829-105200849	UUUGUAUUUUUAGUAAAGAU	4828
54790_2_2335	+	chr4:105200830-105200850	UUGUAUUUUUAGUAAAGAUG	4829
54790_2_2344	+	chr4:105200844-105200864	AAGAUGGGGUUUCACCAUGU	4830
54790_2_2346	+	chr4:105200849-105200869	GGGGUUUCACCAUGUUGGCC	4831
54790_2_2347	+	chr4:105200853-105200873	UUUCACCAUGUUGGCCAGGA	4832
54790_2_2354	-	chr4:105200905-105200925	GCCUCAGCCUCCCAAAGUGC	4833
54790_2_2356	+	chr4:105200906-105200926	CCUCAGCCUCCCAAAGUGCU	4834
54790_2_2357	+	chr4:105200914-105200934	UCCCAAAGUGCUGGGAUUAC	4835
54790_2_2360	+	chr4:105200933-105200953	CAGGCUUGAGCCACCACACC	4836
54790_2_2361	+	chr4:105200940-105200960	GAGCCACCACACCUGGCCCC	4837
54790_2_2371	-	chr4:105200983-105201003	AGAAAAAAGAUUGACUUCAC	4838
54790_2_2391	+	chr4:105201067-105201087	UGAGUUACUUGAUAAUACCA	4839

【０４０１】

【表２－８１】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_2400	+	chr4:105201105-105201125	UUGAAUCCUUCAACCCCUUG	4840
54790_2_2423	-	chr4:105201204-105201224	CUUGAUACAUUUUUUAAAGC	4841
54790_2_2432	+	chr4:105201250-105201270	UUAUCUCUUCUUCAAAAAAA	4842
54790_2_2438	+	chr4:105201281-105201301	CCCCCACAAAUGUGUAAUUU	4843
54790_2_2441	+	chr4:105201297-105201317	AUUUAGGAAUUGUUUUCUAU	4844
54790_2_2445	+	chr4:105201302-105201322	GGAAUUGUUUUCUAUUGGAG	4845
54790_2_2453	-	chr4:105201338-105201358	AUUUUAGUUGCUCUAAUGCA	4846
54790_2_2460	+	chr4:105201359-105201379	GGUGUUUCCUAAAAAGUUUA	4847
54790_2_2471	+	chr4:105201405-105201425	AUGAUAGUAAAUAAUACAAU	4848
54790_2_2474	+	chr4:105201406-105201426	UGAUAGUAAAUAAUACAAUA	4849
54790_2_2475	+	chr4:105201407-105201427	GAUAGUAAAUAAUACAAUAG	4850
54790_2_2476	-	chr4:105201408-105201428	AUAGUAAAUAAUACAAUAGG	4851
54790_2_2493	+	chr4:105201519-105201539	AAAUCAAACAGUCCCACAAG	4852
54790_2_2508	-	chr4:105201572-105201592	UUUUAAACUUAACCUUACUG	4853
54790_2_2510	+	chr4:105201573-105201593	UUUAAACUUAACCUUACUGA	4854
54790_2_2511	+	chr4:105201574-105201594	UUAAACUUAACCUUACUGAG	4855
54790_2_2517	+	chr4:105201582-105201602	AACCUUACUGAGGGGUUUUA	4856
54790_2_2526	+	chr4:105201629-105201649	GCAAAGUAUAAAGUAAUAGA	4857
54790_2_2528	-	chr4:105201643-105201663	AAUAGAAGGUUACCAAGUUG	4858
54790_2_2534	+	chr4:105201678-105201698	UAGUGCCAAUACAGUUAAAA	4859
54790_2_2539	+	chr4:105201706-105201726	UUAACAGAACAUCUUCAUCC	4860
54790_2_2552	+	chr4:105201743-105201763	UUUUUUUUUUUUUUUUCCAGAC	4861
54790_2_2553	+	chr4:105201744-105201764	UUUUUUUUUUUUUUUCCAGACA	4862
54790_2_2571	+	chr4:105201770-105201790	CACUCCUGUUGCCCAGACUG	4863
54790_2_2573	-	chr4:105201778-105201798	UUGCCCAGACUGCGGUGCAG	4864
54790_2_2576	+	chr4:105201789-105201809	GCGGUGCAGUGGCCUGAUUG	4865
54790_2_2578	+	chr4:105201814-105201834	CACUGCAGCCUCAACUUCCC	4866
54790_2_2579	+	chr4:105201820-105201840	AGCCUCAACUUCCCAGGCUC	4867
54790_2_2584	+	chr4:105201862-105201882	UCCAGAGUAGCUGAGACCAC	4868
54790_2_2586	-	chr4:105201863-105201883	CCAGAGUAGCUGAGACCACA	4869
54790_2_2588	+	chr4:105201864-105201884	CAGAGUAGCUGAGACCACAG	4870
54790_2_2589	+	chr4:105201881-105201901	CAGGGGCAUGCCACCACCCC	4871
54790_2_2592	+	chr4:105201911-105201931	UUUGUAUUUUUUUGUAGAGAC	4872
54790_2_2595	+	chr4:105201912-105201932	UUGUAUUUUUUGUAGAGACA	4873
54790_2_2604	-	chr4:105201931-105201951	AGGGUUUUGCCAUGUUGCCC	4874
54790_2_2609	+	chr4:105201949-105201969	CCAGGCUGUUCGCAAACUCC	4875
54790_2_2611	-	chr4:105201973-105201993	CUCAAGCAAUCCACCUGCCU	4876
54790_2_2613	+	chr4:105201989-105202009	GCCUCGGCUUCCCAAAGUGC	4877
54790_2_2617	+	chr4:105201997-105202017	UUCCCAAAGUGCUGGAAUUA	4878
54790_2_2619	+	chr4:105201998-105202018	UCCCAAAGUGCUGGAAUUAU	4879
54790_2_2625	+	chr4:105202026-105202046	GCUGCCACACCCAGCCCCUC	4880
54790_2_2628	-	chr4:105202058-105202078	AUUACCAACUUCUGUCUUCC	4881
54790_2_2633	+	chr4:105202073-105202093	CUUCCAGGUUUUUAUGUCCU	4882
54790_2_2641	+	chr4:105202096-105202116	AAAUUUAUGCAUAUUUUUAG	4883
54790_2_2659	+	chr4:105202216-105202236	AUACUUUAACUUAUUAUAGA	4884
54790_2_2665	+	chr4:105202232-105202252	UAGAAGGCUUACAAAAACUG	4885
54790_2_2691	-	chr4:105202391-105202411	GUGAAGCAGCGAAUUUCUAG	4886
54790_2_2693	+	chr4:105202395-105202415	AGCAGCGAAUUUCUAGAGGC	4887

【０４０２】

【表２－８２】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_2694	+	chr4:105202396-105202416	GCAGCGAAUUCUAGAGGCU	4888
54790_2_2697	-	chr4:105202409-105202429	AGAGGCUGGGUUCACGCUUC	4889
54790_2_2699	+	chr4:105202425-105202445	CUUCAGGUCCUCUAAAUCCU	4890
54790_2_2717	+	chr4:105202527-105202547	AAUUUUUAUUGAACAAAUAC	4891
54790_2_2730	+	chr4:105202566-105202586	CUCAUUGCUCUUGAAUACAU	4892
54790_2_2741	+	chr4:105202606-105202626	UGAAAUUCUGUUUUCCUUAA	4893
54790_2_2745	-	chr4:105202620-105202640	CCUUAAAGGCAGUCAUUUUU	4894
54790_2_2756	+	chr4:105202670-105202690	UAGUAACAUCAUAACUUCAG	4895
54790_2_2765	+	chr4:105202718-105202738	AUAUGCCUACUUUUCAUAUC	4896
54790_2_2789	+	chr4:105202806-105202826	AAUUGCUGUCAACAAAGUAG	4897
54790_2_2794	+	chr4:105202849-105202869	UUCAUUGUGAAAACAUGAAA	4898
54790_2_2798	-	chr4:105202868-105202888	AUGGCUGUUAACUAUACAUC	4899
54790_2_2802	+	chr4:105202883-105202903	ACAUCAGGCAAAAUAAAAAC	4900
54790_2_2805	-	chr4:105202902-105202922	CAGGAAAUAUAAACAUUUCC	4901
54790_2_2807	+	chr4:105202908-105202928	AUAUAAACAUUUCCUGGAAC	4902
54790_2_2808	+	chr4:105202909-105202929	UAUAAACAUUUCCUGGAACA	4903
54790_2_2813	+	chr4:105202928-105202948	AGGGCAGAGUAUGAGUAAUA	4904
54790_2_2815	+	chr4:105202944-105202964	AAUAAGGUAUCAAAUAUAAU	4905
54790_2_2824	-	chr4:105202988-105203008	AAUGUCUUAAGAAAUGUCAC	4906
54790_2_2828	+	chr4:105202997-105203017	AGAAAUGUCACUGGAAAGAC	4907
54790_2_2831	+	chr4:105203006-105203026	ACUGGAAAGACUGGAGUACU	4908
54790_2_2838	+	chr4:105203049-105203069	UUGAUUCCUAACACUGUGCU	4909
54790_2_2843	+	chr4:105203056-105203076	CUAACACUGUGCUUGGCACA	4910
54790_2_2844	+	chr4:105203060-105203080	CACUGUGCUUGGCACAUGGU	4911
54790_2_2847	-	chr4:105203081-105203101	GGUAAUUAAUAAAUGUGUGA	4912
54790_2_2855	+	chr4:105203123-105203143	CAAUUAGUGACUAAGAGAGU	4913
54790_2_2858	+	chr4:105203128-105203148	AGUGACUAAGAGAGUUGGAA	4914
54790_2_2859	+	chr4:105203129-105203149	GUGACUAAGAGAGUUGGAAA	4915
54790_2_2862	+	chr4:105203147-105203167	AAGGGCUAUCAAUUUCAAAU	4916
54790_2_2871	-	chr4:105203178-105203198	AGACAUUUUUACGUAAGAUU	4917
54790_2_2872	+	chr4:105203179-105203199	GACAUUUUUACGUAAGAUUU	4918
54790_2_2888	+	chr4:105203250-105203270	CCAUUCCUACAUUGACCAUG	4919
54790_2_2891	+	chr4:105203262-105203282	UGACCAUGUGGACUCAUAUU	4920
54790_2_2901	+	chr4:105203304-105203324	AUAAACAAAGCACCAAAAGU	4921
54790_2_2904	-	chr4:105203310-105203330	AAAGCACCAAAAGUUGGAAA	4922
54790_2_2906	+	chr4:105203323-105203343	UUGGAAAAGGAAGUAGUAGU	4923
54790_2_2911	-	chr4:105203328-105203348	AAAGGAAGUAGUAGUAGGAG	4924
54790_2_2912	+	chr4:105203329-105203349	AAGGAAGUAGUAGUAGGAGA	4925
54790_2_2914	+	chr4:105203351-105203371	GUUUUAAGCUAUGUAUUUAC	4926
54790_2_2917	+	chr4:105203352-105203372	UUUUAAGCUAUGUAUUUACU	4927
54790_2_2934	+	chr4:105203409-105203429	UAAACAGUACUGUAAUCACU	4928
54790_2_2935	-	chr4:105203410-105203430	AAACAGUACUGUAAUCACUU	4929
54790_2_2940	+	chr4:105203439-105203459	AUGUGCUUUGUGUCAGACAA	4930
54790_2_2951	+	chr4:105203495-105203515	AAUACAUUACAUUACACAGA	4931
54790_2_2953	+	chr4:105203496-105203516	AUACAUUACAUUACACAGAA	4932
54790_2_2956	+	chr4:105203505-105203525	AUUACACAGAAGGGAGUGCC	4933
54790_2_2966	-	chr4:105203560-105203580	AAUACAUUACAUUACACAGA	4934
54790_2_2969	+	chr4:105203561-105203581	AUACAUUACAUUACACAGAA	4935

【０４０３】

【表２－８３】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_2971	+	chr4:105203570-105203590	AUUACACAGAAGGGAGUGCC	4936
54790_2_2982	-	chr4:105203625-105203645	AAUACAUUACAUUACACAGA	4937
54790_2_2984	+	chr4:105203626-105203646	AUACAUUACAUUACACAGAA	4938
54790_2_2986	+	chr4:105203635-105203655	AUUACACAGAAGGGAGUGCC	4939
54790_2_2990	+	chr4:105203641-105203661	CAGAAGGGAGUGCCUGGCUU	4940
54790_2_2991	+	chr4:105203642-105203662	AGAAGGGAGUGCCUGGCUUU	4941
54790_2_2996	-	chr4:105203689-105203709	CAUAGCACAAUGCUGCCAUA	4942
54790_2_2997	+	chr4:105203693-105203713	GCACAAUGCUGCCAUACGGU	4943
54790_2_2999	+	chr4:105203713-105203733	AGGUAAUACCAAGACAAAUC	4944
54790_2_3000	+	chr4:105203714-105203734	GGUAAUACCAAGACAAAUCA	4945
54790_2_3003	+	chr4:105203735-105203755	GGCCGUUAUUAACAACCUUG	4946
54790_2_3007	-	chr4:105203746-105203766	ACAACCUUGAGGAAAUGUCU	4947
54790_2_3011	+	chr4:105203747-105203767	CAACCUUGAGGAAAUGUCUU	4948
54790_2_3018	-	chr4:105203783-105203803	AUUUUUGUUUAAUUAUAAUA	4949
54790_2_3028	+	chr4:105203823-105203843	AAGUCAUCCCAAACUCUUCG	4950
54790_2_3033	+	chr4:105203868-105203888	CUGUUUUUUAAUGUUUCUAA	4951
54790_2_3044	+	chr4:105203897-105203917	UGUAUAAUCUAUUAGAAAAC	4952
54790_2_3045	+	chr4:105203910-105203930	AGAAAACUGGCCAAGUGCAG	4953
54790_2_3049	-	chr4:105203937-105203957	UGCCUGUAAUCGCAGCACUU	4954
54790_2_3050	+	chr4:105203938-105203958	GCCUGUAAUCGCAGCACUUU	4955
54790_2_3052	+	chr4:105203941-105203961	UGUAAUCGCAGCACUUUGGG	4956
54790_2_3053	+	chr4:105203947-105203967	CGCAGCACUUUGGGAGGCCA	4957
54790_2_3055	+	chr4:105203950-105203970	AGCACUUUGGGAGGCCAAGG	4958
54790_2_3056	+	chr4:105203951-105203971	GCACUUUGGGAGGCCAAGGC	4959
54790_2_3060	-	chr4:105203965-105203985	CAAGGCGGGUAGAUUACCUG	4960
54790_2_3063	+	chr4:105203970-105203990	CGGGUAGAUUACCUGAGGUC	4961
54790_2_3066	+	chr4:105203997-105204017	UGAGACCAGCCUAGCCAAUA	4962
54790_2_3070	+	chr4:105204035-105204055	UAAAAAUACAAAAAUUAGCC	4963
54790_2_3071	+	chr4:105204043-105204063	CAAAAAUUAGCCAGGCGUAG	4964
54790_2_3074	-	chr4:105204071-105204091	GCCUGUAAUCCCAGCUACUC	4965
54790_2_3076	+	chr4:105204074-105204094	UGUAAUCCCAGCUACUCAGG	4966
54790_2_3078	+	chr4:105204080-105204100	CCCAGCUACUCAGGAGGCUG	4967
54790_2_3081	+	chr4:105204084-105204104	GCUACUCAGGAGGCUGAGGC	4968
54790_2_3086	+	chr4:105204102-105204122	GCAGGAGAAUCUCUUGAACC	4969
54790_2_3088	-	chr4:105204103-105204123	CAGGAGAAUCUCUUGAACCC	4970
54790_2_3090	+	chr4:105204106-105204126	GAGAAUCUCUUGAACCCGGG	4971
54790_2_3092	-	chr4:105204111-105204131	UCUCUUGAACCCGGGAGGCG	4972
54790_2_3099	+	chr4:105204151-105204171	CGCGUCACUGCAUUCCAGCC	4973
54790_2_3100	+	chr4:105204152-105204172	GCGUCACUGCAUUCCAGCCU	4974
54790_2_3104	+	chr4:105204158-105204178	CUGCAUUCCAGCCUGGGCGA	4975
54790_2_3117	+	chr4:105204316-105204336	UUAAGCAUCUCUCUUCCUCA	4976
54790_2_3126	-	chr4:105204348-105204368	UUGAAUCCUUAGUGCAUAUG	4977
54790_2_3135	+	chr4:105204419-105204439	AUUAGACAUCAUGUAAUAUC	4978
54790_2_3145	+	chr4:105204469-105204489	AACUAAGAAUAAUUUACCAA	4979
54790_2_3168	+	chr4:105204543-105204563	ACAUUAAGAGUUACGUUUCU	4980
54790_2_3177	+	chr4:105204566-105204586	AAAAUUGAAAAGAAUAUCUG	4981
54790_2_3180	-	chr4:105204574-105204594	AAAGAAUAUCUGUGGCACAA	4982
54790_2_3181	+	chr4:105204575-105204595	AAGAAUAUCUGUGGCACAAU	4983

【０４０４】

【表２－８４】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_3183	+	chr4:105204581-105204601	AUCUGUGGCACAAUGGGCUC	4984
54790_2_3184	-	chr4:105204582-105204602	UCUGUGGCACAAUGGGCUCU	4985
54790_2_3186	+	chr4:105204594-105204614	UGGGCUCUGGGUAUAAUUGC	4986
54790_2_3193	+	chr4:105204629-105204649	GUUUAAAGAAUAUUUUCAAU	4987
54790_2_3197	+	chr4:105204645-105204665	CAAUAGGUAUAAGUUUAUUU	4988
54790_2_3208	+	chr4:105204692-105204712	UUUAGCAGUAUAUAUUUCCC	4989
54790_2_3213	-	chr4:105204710-105204730	CCUGGAACACCAUGCACUCU	4990
54790_2_3214	+	chr4:105204726-105204746	CUCUAGGUUUUCUAAUUUAU	4991
54790_2_3218	+	chr4:105204740-105204760	AUUUAUUGGUUUAAAAUACA	4992
54790_2_3227	+	chr4:105204775-105204795	UAAAUAUUCUCUGUAUCUGU	4993
54790_2_3242	+	chr4:105204861-105204881	AUUCACUAGAUUAUUUUCCA	4994
54790_2_3277	-	chr4:105204986-105205006	GUUUUCCUAAAUUAGUGAUU	4995
54790_2_3308	+	chr4:105205080-105205100	UAUAGCCAAUGCAUUUUGAG	4996
54790_2_3330	-	chr4:105205156-105205176	CUUUGAACAAAGAGUUAUUU	4997
54790_2_3338	+	chr4:105205166-105205186	AGAGUUAUUUAGGAAAAGAA	4998
54790_2_3360	+	chr4:105205262-105205282	UACUUCUUUAUAUUUUGUUG	4999
54790_2_3392	+	chr4:105205373-105205393	CUAAGAAAAUUUUCUUUGUC	5000
54790_2_3393	+	chr4:105205379-105205399	AAAUUUUCUUUGUCAGGAUA	5001
54790_2_3398	-	chr4:105205388-105205408	UUGUCAGGAUAAGGCACAUG	5002
54790_2_3422	+	chr4:105205502-105205522	GAAGUCCCCCCCAACCCAAU	5003
54790_2_3431	+	chr4:105205543-105205563	UCCUAUUCACACAUUCUUGA	5004
54790_2_3462	+	chr4:105205654-105205674	GUUUUUCACUCUUGUUGCCU	5005
54790_2_3466	+	chr4:105205658-105205678	UUCACUCUUGUUGCCUAGGC	5006
54790_2_3470	+	chr4:105205668-105205688	UUGCCUAGGCUGGAGUGCAA	5007
54790_2_3474	-	chr4:105205672-105205692	CUAGGCUGGAGUGCAAUGGC	5008
54790_2_3475	+	chr4:105205703-105205723	UCACUGCAACCUCCGCCUCC	5009
54790_2_3482	+	chr4:105205743-105205763	GCCUCAGCCUCCCGAGUAGC	5010
54790_2_3484	+	chr4:105205744-105205764	CCUCAGCCUCCCGAGUAGCU	5011
54790_2_3485	+	chr4:105205752-105205772	UCCCGAGUAGCUGGGAUUAU	5012
54790_2_3487	-	chr4:105205771-105205791	UAGGCAUGCACCACCACUCC	5013
54790_2_3491	+	chr4:105205801-105205821	UUUUCUAUUUUUAGUAGAGA	5014
54790_2_3502	+	chr4:105205817-105205837	GAGACGGAGUUUCUCCAUGU	5015
54790_2_3503	+	chr4:105205822-105205842	GGAGUUUCUCCAUGUUGGUC	5016
54790_2_3504	+	chr4:105205826-105205846	UUUCUCCAUGUUGGUCAGGC	5017
54790_2_3508	-	chr4:105205847-105205867	GGUCUCAAACUCCCAACCUC	5018
54790_2_3510	+	chr4:105205881-105205901	CUCCAGCCUCCUAAAGUGCU	5019
54790_2_3512	-	chr4:105205889-105205909	UCCUAAAGUGCUAGGAUUAC	5020
54790_2_3518	+	chr4:105205929-105205949	AGCCGAAAACAUUAUCUUAA	5021
54790_2_3532	+	chr4:105205992-105206012	AAAAUACUGCUUAAAAGAUC	5022
54790_2_3535	+	chr4:105206045-105206065	UAUUUUCUCUUUUCACUUGUCU	5023
54790_2_3544	+	chr4:105206070-105206090	UCUAGUUCAGAUUUAUAGUU	5024
54790_2_3553	-	chr4:105206110-105206130	UGUUAGUGCUUCAGCCCAUC	5025
54790_2_3558	+	chr4:105206114-105206134	AGUGCUUCAGCCCAUCUGGU	5026
54790_2_3559	+	chr4:105206115-105206135	GUGCUUCAGCCCAUCUGGUU	5027
54790_2_3562	+	chr4:105206116-105206136	UGCUUCAGCCCAUCUGGUUG	5028
54790_2_3567	+	chr4:105206135-105206155	GGGGAACAGCUCUAUCCCAC	5029
54790_2_3568	-	chr4:105206136-105206156	GGGAACAGCUCUAUCCCACU	5030
54790_2_3572	+	chr4:105206167-105206187	CUUUCCUCAUGAGUGACGCC	5031

【０４０５】

【表２－８５】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_3573	+	chr4:105206168-105206188	UUUCCUCAUGAGUGACGCCA	5032
54790_2_3584	-	chr4:105206239-105206259	UUCCCCAGCUUCGCUGCCUU	5033
54790_2_3596	+	chr4:105206309-105206329	UCGCCUUUAGUCCUUGAUGC	5034
54790_2_3599	+	chr4:105206310-105206330	CGCCUUUAGUCCUUGAUGCU	5035
54790_2_3601	+	chr4:105206311-105206331	GCCUUUAGUCCUUGAUGCUG	5036
54790_2_3604	+	chr4:105206320-105206340	CCUUGAUGCUGGGGACCUUU	5037
54790_2_3607	-	chr4:105206324-105206344	GAUGCUGGGGACCUUUUGGU	5038
54790_2_3609	+	chr4:105206325-105206345	AUGCUGGGGACCUUUUGGUU	5039
54790_2_3616	+	chr4:105206347-105206367	GAAGACAGCUUCCUUAUGUC	5040
54790_2_3617	+	chr4:105206348-105206368	AAGACAGCUUCCUUAUGUCA	5041
54790_2_3621	+	chr4:105206365-105206385	UCAGGGUGAGCCUGCUACAC	5042
54790_2_3628	-	chr4:105206431-105206451	GUUUCUUUGUCUCCCUCAAA	5043
54790_2_3635	+	chr4:105206442-105206462	UCCCUCAAAUGGUACAAACG	5044
54790_2_3637	-	chr4:105206445-105206465	CUCAAAUGGUACAAACGUGG	5045
54790_2_3638	+	chr4:105206446-105206466	UCAAAUGGUACAAACGUGGA	5046
54790_2_3648	+	chr4:105206520-105206540	GCCCUCCAAAUAAGAGAUGA	5047
54790_2_3657	+	chr4:105206569-105206589	UCCACAACUGACUUUAAAAG	5048
54790_2_3658	+	chr4:105206570-105206590	CCACAACUGACUUUAAAAGA	5049
54790_2_3660	-	chr4:105206575-105206595	ACUGACUUUAAAAGAGGGAC	5050
54790_2_3662	+	chr4:105206576-105206596	CUGACUUUAAAAGAGGGACU	5051
54790_2_3664	+	chr4:105206581-105206601	UUUAAAAGAGGGACUGGGAU	5052
54790_2_3665	+	chr4:105206582-105206602	UUAAAAGAGGGACUGGGAUU	5053
54790_2_3670	+	chr4:105206607-105206627	CUUAGUGAUGACUUUUAAUG	5054
54790_2_3682	+	chr4:105206659-105206679	UAAACUCUCUGCCUCUCAGC	5055
54790_2_3685	-	chr4:105206672-105206692	UCUCAGCUGGCACUAUUCCA	5056
54790_2_3687	+	chr4:105206689-105206709	CCAUGGUAUUUUAGUGCUAA	5057
54790_2_3689	+	chr4:105206690-105206710	CAUGGUAUUUUAGUGCUAAU	5058
54790_2_3693	+	chr4:105206691-105206711	AUGGUAUUUUAGUGCUAAUG	5059
54790_2_3694	+	chr4:105206692-105206712	UGGUAUUUUAGUGCUAAUGG	5060
54790_2_3711	-	chr4:105206740-105206760	UGACUGUUUAAAUCAUUUAC	5061
54790_2_3716	+	chr4:105206747-105206767	UUAAAUCAUUUACUGGAAAG	5062
54790_2_3717	+	chr4:105206748-105206768	UAAAUCAUUUACUGGAAAGA	5063
54790_2_3725	+	chr4:105206820-105206840	GAUUUUGUUCAUGAACAUGA	5064
54790_2_3732	+	chr4:105206851-105206871	UUCUUAAAUGCCUUUAAUAU	5065
54790_2_3738	-	chr4:105206866-105206886	AAUAUUGGAUACUGCUUUCA	5066
54790_2_3743	+	chr4:105206887-105206907	GGAAAUUUAAAAUAGCAAGC	5067
54790_2_3756	-	chr4:105206964-105206984	CAAGUCAUAUAAAACAAGUU	5068
54790_2_3779	+	chr4:105207068-105207088	AGAUUCCAAACAUUAAUAUA	5069
54790_2_3787	+	chr4:105207116-105207136	UACAUAAAUUUUACUAGAAG	5070
54790_2_3799	+	chr4:105207167-105207187	UCAAAAAGAUCUCAAAUCUU	5071
54790_2_3801	+	chr4:105207168-105207188	CAAAAAGAUCUCAAAUCUUA	5072
54790_2_3804	-	chr4:105207189-105207209	GGACUAAUAUUGUAAGUAUA	5073
54790_2_3806	+	chr4:105207190-105207210	GACUAAUAUUGUAAGUAUAC	5074
54790_2_3809	+	chr4:105207191-105207211	ACUAAUAUUGUAAGUAUACG	5075
54790_2_3816	+	chr4:105207234-105207254	UAUCUUGUGAGUUUUUAGUU	5076
54790_2_3840	+	chr4:105207319-105207339	ACUCUCCUUUUGAAGUACAA	5077
54790_2_3842	-	chr4:105207320-105207340	CUCUCCUUUUGAAGUACAAA	5078
54790_2_3849	+	chr4:105207346-105207366	CUAAAGUGAAUAACUCAAAC	5079

【０４０６】

【表２－８６】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_3868	+	chr4:105207437-105207457	GUUUUAUUGCAUAGUUUCUU	5080
54790_2_3870	-	chr4:105207438-105207458	UUUUAUUGCAUAGUUUCUUU	5081
54790_2_3877	+	chr4:105207452-105207472	UUCUUUGGGAUAUACAUUGA	5082
54790_2_3885	+	chr4:105207459-105207479	GGAUAUACAUUGAAGGAGAA	5083
54790_2_3889	+	chr4:105207462-105207482	UAUACAUUGAAGGAGAAAGG	5084
54790_2_3893	+	chr4:105207465-105207485	ACAUUGAAGGAGAAAGGAGG	5085
54790_2_3894	-	chr4:105207466-105207486	CAUUGAAGGAGAAAGGAGGA	5086
54790_2_3898	+	chr4:105207485-105207505	AGGGAGUUUUAAAAGACAAG	5087
54790_2_3903	+	chr4:105207508-105207528	AAAGCCCUUUCUGCUUGUUU	5088
54790_2_3904	+	chr4:105207514-105207534	CUUUCUGCUUGUUUUGGCUA	5089
54790_2_3913	+	chr4:105207541-105207561	CAUUUCAGUGUCUGUAUUUA	5090
54790_2_3915	-	chr4:105207542-105207562	AUUUCAGUGUCUGUAUUUAA	5091
54790_2_3919	+	chr4:105207553-105207573	UGUAUUUAAGGGAUCAUAAA	5092
54790_2_3922	-	chr4:105207559-105207579	UAAGGGAUCAUAAAAGGAAC	5093
54790_2_3926	+	chr4:105207568-105207588	AUAAAAGGAACUGGAAAGAC	5094
54790_2_3927	+	chr4:105207577-105207597	ACUGGAAAGACUGGUCACAA	5095
54790_2_3929	+	chr4:105207602-105207622	GCUCUGUACCUGUAUGAUUU	5096
54790_2_3940	+	chr4:105207649-105207669	CUUGUUAACCUAUACUGCUG	5097
54790_2_3943	-	chr4:105207672-105207692	AAGUCAUUCAUUAUGCAGUU	5098
54790_2_3950	+	chr4:105207706-105207726	CAAAUAAAGUUCACAGCUCU	5099
54790_2_3970	+	chr4:105207800-105207820	AAGAAGAUAGAAUCAAUACU	5100
54790_2_3971	+	chr4:105207811-105207831	AUCAAUACUUGGUGAUUGAU	5101
54790_2_3974	+	chr4:105207826-105207846	UUGAUAGGUUAUUUUUUAAA	5102
54790_2_3977	+	chr4:105207827-105207847	UGAUAGGUUAUUUUUUAAAA	5103
54790_2_3989	-	chr4:105207850-105207870	AAGAAAGAAUUAAACAUCCA	5104
54790_2_3992	+	chr4:105207869-105207889	AUGGUUUCUUCUUAAGUAAC	5105
54790_2_3994	+	chr4:105207870-105207890	UGGUUUCUUCUUAAGUAACU	5106
54790_2_3997	+	chr4:105207871-105207891	GGUUUCUUCUUAAGUAACUG	5107
54790_2_3998	+	chr4:105207872-105207892	GUUUCUUCUUAAGUAACUGG	5108
54790_2_4000	-	chr4:105207873-105207893	UUUCUUCUUAAGUAACUGGG	5109
54790_2_4006	+	chr4:105207898-105207918	GAUAGUAUCCCUCACACCAA	5110
54790_2_4008	+	chr4:105207899-105207919	AUAGUAUCCCUCACACCAAU	5111
54790_2_4010	+	chr4:105207900-105207920	UAGUAUCCCUCACACCAAUG	5112
54790_2_4012	+	chr4:105207915-105207935	CAAUGGGGAGUAUAGAUGAC	5113
54790_2_4015	-	chr4:105207920-105207940	GGGAGUAUAGAUGACAGGUU	5114
54790_2_4021	+	chr4:105207947-105207967	AAAGACAGUGAAUUCCAUUU	5115
54790_2_4029	-	chr4:105207973-105207993	AGUUGAAUUUGAAGUGCCUA	5116
54790_2_4031	+	chr4:105207974-105207994	GUUGAAUUUGAAGUGCCUAU	5117
54790_2_4033	+	chr4:105207983-105208003	GAAGUGCCUAUGGGACAUAC	5118
54790_2_4037	+	chr4:105207997-105208017	ACAUACAGGUACAGAUGACU	5119
54790_2_4050	+	chr4:105208079-105208099	UAAAUUGCUACUUGAGUUCA	5120
54790_2_4051	-	chr4:105208080-105208100	AAAUUGCUACUUGAGUUCAU	5121
54790_2_4055	+	chr4:105208091-105208111	UGAGUUCAUGGGAAUAAAAU	5122
54790_2_4058	+	chr4:105208106-105208126	AAAAUAGGUCAUUCUGCAAA	5123
54790_2_4060	+	chr4:105208126-105208146	UGGUUAUCUCAAUAUCUUCC	5124
54790_2_4063	+	chr4:105208137-105208157	AUAUCUUCCUGGCCAUCUCU	5125
54790_2_4064	-	chr4:105208138-105208158	UAUCUUCCUGGCCAUCUCUU	5126
54790_2_4074	+	chr4:105208194-105208214	UCUAAAUUCUCAUGUUUUUA	5127

【０４０７】

【表２－８７】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_4076	+	chr4:105208207-105208227	GUUUUUAAGGCUCUCAUCUU	5128
54790_2_4082	-	chr4:105208221-105208241	CAUCUUAGGCCAACUUAUCU	5129
54790_2_4083	+	chr4:105208222-105208242	AUCUUAGGCCAACUUAUCUU	5130
54790_2_4094	+	chr4:105208276-105208296	UCUCUAAAUUUGUGCUUUUA	5131
54790_2_4097	+	chr4:105208293-105208313	UUAAGGCCCCAUUCUCAAGC	5132
54790_2_4101	+	chr4:105208307-105208327	UCAAGCUGGCUUCUCUGUUU	5133
54790_2_4104	-	chr4:105208310-105208330	AGCUGGCUUCUCUGUUUUGG	5134
54790_2_4107	+	chr4:105208311-105208331	GCUGGCUUCUCUGUUUUGGU	5135
54790_2_4108	+	chr4:105208317-105208337	UUCUCUGUUUUGGUGGGAAC	5136
54790_2_4113	+	chr4:105208350-105208370	UCAUUUGUAAACAACCCAAA	5137
54790_2_4119	+	chr4:105208365-105208385	CCAAAUGGCUAGCAUUGAGC	5138
54790_2_4125	-	chr4:105208411-105208431	UUACAUUUUGAGUUAUCUGA	5139
54790_2_4133	+	chr4:105208430-105208450	AAGGAUCAAUAUCUCAAACU	5140
54790_2_4143	-	chr4:105208492-105208512	UUUUCUUGCCUUUAAGUAUA	5141
54790_2_4145	+	chr4:105208493-105208513	UUUCUUGCCUUUAAGUAUAA	5142
54790_2_4160	+	chr4:105208544-105208564	ACAAGUCAAAAAAAUUUAAUU	5143
54790_2_4187	+	chr4:105208658-105208678	AGCAUGAAGAAGAGUAAAAU	5144
54790_2_4190	+	chr4:105208663-105208683	GAAGAAGAGUAAAAUAGGAG	5145
54790_2_4191	-	chr4:105208670-105208690	AGUAAAAUAGGAGUGGAUAA	5146
54790_2_4192	+	chr4:105208678-105208698	AGGAGUGGAUAAAGGCACAG	5147
54790_2_4195	+	chr4:105208716-105208736	UCCAAUUAAUCUCAAAGUUU	5148
54790_2_4210	+	chr4:105208768-105208788	UGUCUUCCUGCUUUUUGACG	5149
54790_2_4218	+	chr4:105208788-105208808	UGGUAACCUGCCAUAACAAA	5150
54790_2_4221	+	chr4:105208798-105208818	CCAUAACAAAAGGAAACAGC	5151
54790_2_4222	-	chr4:105208806-105208826	AAAGGAAACAGCAGGAAACU	5152
54790_2_4233	+	chr4:105208898-105208918	AAGUGUUUUAGAGUGAAACA	5153
54790_2_4238	+	chr4:105208912-105208932	GAAACAAGGAUAAAGAGACA	5154
54790_2_4240	+	chr4:105208936-105208956	UAUUAAAUUUUAACAUCUGC	5155
54790_2_4248	+	chr4:105208970-105208990	CAUGCCAGUAGAAUUAAGUU	5156
54790_2_4259	-	chr4:105209021-105209041	GAAAUGAAAUAGAUGCCUCA	5157
54790_2_4260	+	chr4:105209026-105209046	GAAAUAGAUGCCUCAAGGCA	5158
54790_2_4265	+	chr4:105209087-105209107	UAUAUAUAUAUGUUUGAGCG	5159
54790_2_4266	+	chr4:105209088-105209108	AUAUAUAUAUGUUUGAGCGA	5160
54790_2_4267	+	chr4:105209089-105209109	UAUAUAUAUGUUUGAGCGAG	5161
54790_2_4271	-	chr4:105209116-105209136	UCUAGCAAAACUGAAUACAC	5162
54790_2_4274	+	chr4:105209159-105209179	UUUUUUUAUCCAUCCACUUU	5163
54790_2_4287	-	chr4:105209191-105209211	CAGCUGUGAGUUAUCCAACC	5164
54790_2_4293	+	chr4:105209227-105209247	AGUCUGAUUAAUAACGUUUA	5165
54790_2_4312	+	chr4:105209325-105209345	AAAUGAAUUUCCAUCCAAAU	5166
54790_2_4314	+	chr4:105209326-105209346	AAUGAAUUUCCAUCCAAAUA	5167
54790_2_4317	+	chr4:105209329-105209349	GAAUUUCCAUCCAAAUAGGG	5168
54790_2_4326	-	chr4:105209371-105209391	CAGUGUUGACUGAGAUGCUC	5169
54790_2_4331	+	chr4:105209381-105209401	UGAGAUGCUCUGGAUGAGCC	5170
54790_2_4334	+	chr4:105209403-105209423	GACUCAGAGCUCACCAACUU	5171
54790_2_4338	+	chr4:105209427-105209447	UCUUUAUGUUAAGUAGUCAG	5172
54790_2_4340	+	chr4:105209428-105209448	CUUUAUGUUAAGUAGUCAGU	5173
54790_2_4341	-	chr4:105209429-105209449	UUUAUGUUAAGUAGUCAGUG	5174
54790_2_4348	+	chr4:105209477-105209497	UGUUCUACACCUCUUGAUAU	5175

【０４０８】

【表２－８８】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_4350	+	chr4:105209484-105209504	CACCUCUUGAUAUAGGUCAG	5176
54790_2_4358	-	chr4:105209544-105209564	AAACAGUACAUAUACCAAGU	5177
54790_2_4360	+	chr4:105209557-105209577	ACCAAGUUGGUUUGUCACAA	5178
54790_2_4363	+	chr4:105209558-105209578	CCAAGUUGGUUUGUCACAAU	5179
54790_2_4374	+	chr4:105209618-105209638	UUUGUGUGUAUGUUUCUGAA	5180
54790_2_4376	+	chr4:105209619-105209639	UUGUGUGUAUGUUUCUGAAU	5181
54790_2_4382	-	chr4:105209648-105209668	UACAUAAUUUUACUCUUCCU	5182
54790_2_4390	+	chr4:105209669-105209689	GGUGAAGAUGCUUUUAUAAG	5183
54790_2_4400	+	chr4:105209701-105209721	AGAAAAUUAAGAAAUGUUGU	5184
54790_2_4411	+	chr4:105209742-105209762	UUUAAACAGAAUUAGUAUAG	5185
54790_2_4419	+	chr4:105209761-105209781	GAGGUGUGAAGAUCUACUGA	5186
54790_2_4420	-	chr4:105209762-105209782	AGGUGUGAAGAUCUACUGAA	5187
54790_2_4423	+	chr4:105209778-105209798	UGAAGGGUGAUAAGUAAGUG	5188
54790_2_4425	-	chr4:105209787-105209807	AUAAGUAAGUGUGGAAGAGA	5189
54790_2_4427	+	chr4:105209800-105209820	GAAGAGAUGGUGUUCAGCAU	5190
54790_2_4428	+	chr4:105209801-105209821	AAGAGAUGGUGUUCAGCAUU	5191
54790_2_4431	+	chr4:105209817-105209837	CAUUGGGCUUCAGUAUGAAU	5192
54790_2_4436	+	chr4:105209833-105209853	GAAUAGGUAGAAGAUGAGCA	5193
54790_2_4440	-	chr4:105209861-105209881	AGACAAGAAGUUCAUUCAAU	5194
54790_2_4441	+	chr4:105209870-105209890	GUUCAUUCAAUAGGCUGUUG	5195
54790_2_4445	+	chr4:105209889-105209909	GCGGUUAUCCAGCAAUGAGA	5196
54790_2_4449	+	chr4:105209907-105209927	GAUGGUGACAGCAUGAGCCA	5197
54790_2_4451	+	chr4:105209921-105209941	GAGCCAUGGUAGUAAAAGUA	5198
54790_2_4453	+	chr4:105209927-105209947	UGGUAGUAAAAGUAAGGACA	5199
54790_2_4455	-	chr4:105209938-105209958	GUAAGGACAUGGAUAAUUUG	5200
54790_2_4456	+	chr4:105209939-105209959	UAAGGACAUGGAUAAUUUGU	5201
54790_2_4462	+	chr4:105209972-105209992	AAUAAGAACAUAGAACCGAU	5202
54790_2_4464	+	chr4:105209987-105210007	CCGAUAGGUUAUUUUUUAAA	5203
54790_2_4467	+	chr4:105209988-105210008	CGAUAGGUUAUUUUUUAAAC	5204
54790_2_4478	-	chr4:105210011-105210031	AAGAAAGAAUUAAACAUCCA	5205
54790_2_4481	+	chr4:105210034-105210054	UUUCUCCUUAAGUAACUGCG	5206
54790_2_4488	+	chr4:105210059-105210079	GAUAGUACCCCUCACACUGA	5207
54790_2_4490	+	chr4:105210060-105210080	AUAGUACCCCUCACACUGAU	5208
54790_2_4491	+	chr4:105210061-105210081	UAGUACCCCUCACACUGAUG	5209
54790_2_4493	-	chr4:105210076-105210096	UGAUGGGGAAUGUAGAUGAC	5210
54790_2_4496	+	chr4:105210081-105210101	GGGAAUGUAGAUGACAGGUU	5211
54790_2_4504	-	chr4:105210106-105210126	UGAAAGAAUGAAUUCCAUUU	5212
54790_2_4512	+	chr4:105210132-105210152	AGUAGAGUUUGAAGUGCCUA	5213
54790_2_4514	+	chr4:105210133-105210153	GUAGAGUUUGAAGUGCCUAU	5214
54790_2_4516	+	chr4:105210142-105210162	GAAGUGCCUAUGGGACAUAC	5215
54790_2_4519	+	chr4:105210156-105210176	ACAUACAGGUACAGAUGACU	5216
54790_2_4525	-	chr4:105210194-105210214	CAAAUUGUGAACUCUGCUGA	5217
54790_2_4534	+	chr4:105210238-105210258	UGAAUUGCUACUUGAGUUCA	5218
54790_2_4535	+	chr4:105210239-105210259	GAAUUGCUACUUGAGUUCAU	5219
54790_2_4539	+	chr4:105210250-105210270	UGAGUUCAUGGGAAUAAAAU	5220
54790_2_4543	+	chr4:105210285-105210305	UUGUUAUCUCAAUAUCUUCC	5221
54790_2_4547	-	chr4:105210296-105210316	AUAUCUUCCUGGCCAUCUCU	5222
54790_2_4548	+	chr4:105210297-105210317	UAUCUUCCUGGCCAUCUCUU	5223

【０４０９】

【表２－８９】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_4556	+	chr4:105210342-105210362	UCUCUACAAUGUCAAAAUUC	5224
54790_2_4560	+	chr4:105210353-105210373	UCAAAAUUCUGGUGUCUUUA	5225
54790_2_4562	+	chr4:105210366-105210386	GUUUUUAAGGCCCCAAUCUC	5226
54790_2_4564	+	chr4:105210370-105210390	UUAAGGCCCCAAUCUCAGGC	5227
54790_2_4570	+	chr4:105210395-105210415	UCUCCAACUGUACUCUUACU	5228
54790_2_4571	+	chr4:105210396-105210416	CUCCAACUGUACUCUUACUU	5229
54790_2_4575	+	chr4:105210416-105210436	GGGAUGAUCUUAUCUAGUCA	5230
54790_2_4578	+	chr4:105210417-105210437	GGAUGAUCUUAUCUAGUCAU	5231
54790_2_4579	+	chr4:105210418-105210438	GAUGAUCUUAUCUAGUCAUG	5232
54790_2_4581	+	chr4:105210434-105210454	CAUGGGGCAUUAAAUACCAU	5233
54790_2_4582	+	chr4:105210438-105210458	GGGCAUUAAAUACCAUUGGU	5234
54790_2_4611	+	chr4:105210661-105210681	UUAGCUCAAGACAAAACUCU	5235
54790_2_4635	+	chr4:105210790-105210810	CCACUGCUAUCCUCUAGUUC	5236
54790_2_4639	+	chr4:105210821-105210841	UCCUUUCUCUUGUAUUACUG	5237
54790_2_4654	+	chr4:105210897-105210917	CUACCAGAGUGAUCUUUUAA	5238
54790_2_4659	+	chr4:105210942-105210962	CUUUAUAUAUAAUGCACCUA	5239
54790_2_4663	+	chr4:105210953-105210973	AUGCACCUAUGGCUUCCCAC	5240
54790_2_4667	+	chr4:105210990-105211010	CUCAACACUUUACUCCUCCA	5241
54790_2_4692	+	chr4:105211142-105211162	UCUAGCUGAAUCAUUCUUCC	5242
54790_2_4693	+	chr4:105211157-105211177	CUUCCAGGUCAUUCUAUCAU	5243
54790_2_4719	+	chr4:105211310-105211330	UCUGAAAUUGUUUGUUUAUU	5244
54790_2_4727	+	chr4:105211340-105211360	UUUGUCUAGAUAAACUUCAC	5245
54790_2_4733	+	chr4:105211346-105211366	UAGAUAAACUUCACUGGUGA	5246
54790_2_4749	+	chr4:105211444-105211464	GAAAGAAUGUUGAAGAGAAG	5247
54790_2_4750	+	chr4:105211445-105211465	AAAGAAUGUUGAAGAGAAGA	5248
54790_2_4753	+	chr4:105211465-105211485	GGGUCCAGUCCAGCCCCCUG	5249
54790_2_4756	+	chr4:105211480-105211500	CCCUGAGGUGACCAGCAUUU	5250
54790_2_4758	+	chr4:105211481-105211501	CCUGAGGUGACCAGCAUUUA	5251
54790_2_4760	+	chr4:105211493-105211513	AGCAUUUAGGGAAUAAGCCG	5252
54790_2_4764	+	chr4:105211499-105211519	UAGGGAAUAAGCCGAGGCAG	5253
54790_2_4768	+	chr4:105211502-105211522	GGAAUAAGCCGAGGCAGAGG	5254
54790_2_4769	+	chr4:105211503-105211523	GAAUAAGCCGAGGCAGAGGA	5255
54790_2_4773	+	chr4:105211515-105211535	GCAGAGGAGGGCCAUUAAGA	5256
54790_2_4780	+	chr4:105211533-105211553	GAAGGAGCAAUGAGAGAUAG	5257
54790_2_4782	+	chr4:105211549-105211569	AUAGAGGAAAACUAAGAACA	5258
54790_2_4785	+	chr4:105211580-105211600	AAGUGAGAGUGUCCUAACAC	5259
54790_2_4788	+	chr4:105211593-105211613	CUAACACAGGUCUAAAUGAA	5260
54790_2_4792	+	chr4:105211608-105211628	AUGAAAGGAUAGUUCAGAAG	5261
54790_2_4793	+	chr4:105211609-105211629	UGAAAGGAUAGUUCAGAAGA	5262
54790_2_4794	+	chr4:105211621-105211641	UCAGAAGAGGGCACUGCAGC	5263
54790_2_4801	+	chr4:105211641-105211661	UGGCUGAAAGAGAACAAGAA	5264
54790_2_4802	+	chr4:105211649-105211669	AGAGAACAAGAAAGGCUGUA	5265
54790_2_4804	+	chr4:105211652-105211672	GAACAAGAAAGGCUGUAAGG	5266
54790_2_4806	+	chr4:105211655-105211675	CAAGAAAGGCUGUAAGGUGG	5267
54790_2_4812	+	chr4:105211685-105211705	UUAAUUGAGCCGUGAAAGAU	5268
54790_2_4816	+	chr4:105211686-105211706	UAAUUGAGCCGUGAAAGAUA	5269
54790_2_4822	+	chr4:105211702-105211722	GAUAGGGAAAUUCUGUAUGA	5270
54790_2_4825	+	chr4:105211711-105211731	AUUCUGUAUGAAGGAGUAAA	5271

【０４１０】

【表２－９０】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_4827	+	chr4:105211714-105211734	CUGUAUGAAGGAGUAAAUGG	5272
54790_2_4830	-	chr4:105211722-105211742	AGGAGUAAAUGGAGGCAUAG	5273
54790_2_4832	+	chr4:105211730-105211750	AUGGAGGCAUAGAGGCAUAG	5274
54790_2_4836	+	chr4:105211752-105211772	GCAGAAGAUGCAUGCCUGUU	5275
54790_2_4838	+	chr4:105211753-105211773	CAGAAGAUGCAUGCCUGUUU	5276
54790_2_4839	+	chr4:105211754-105211774	AGAAGAUGCAUGCCUGUUUG	5277
54790_2_4856	-	chr4:105211848-105211868	GUCACUAGAUUAAAAAACAA	5278
54790_2_4859	+	chr4:105211858-105211878	UAAAAAACAAAGGCUCCAUC	5279
54790_2_4865	+	chr4:105211884-105211904	ACACAGUAAACAGAAGAAUA	5280
54790_2_4868	+	chr4:105211894-105211914	CAGAAGAAUAUGGAUUUAAA	5281
54790_2_4873	+	chr4:105211953-105211973	UAAGUCAUUGAGAUUCCUUA	5282
54790_2_4881	-	chr4:105211996-105212016	AUAUAACAGUAUGCCAAUGU	5283
54790_2_4883	+	chr4:105212003-105212023	AGUAUGCCAAUGUAGGAAUG	5284
54790_2_4886	-	chr4:105212017-105212037	GGAAUGAGGCGUGAAUAAGC	5285
54790_2_4887	+	chr4:105212018-105212038	GAAUGAGGCGUGAAUAAGCA	5286
54790_2_4890	+	chr4:105212058-105212078	UCUCACCUUGAUUAUUCCUU	5287
54790_2_4895	+	chr4:105212069-105212089	UUAUUCCUUUGGUAGCUUCA	5288
54790_2_4897	+	chr4:105212070-105212090	UAUUCCUUUGGUAGCUUCAA	5289
54790_2_4905	-	chr4:105212085-105212105	UUCAAGGGAAAUUGAGUUUG	5290
54790_2_4919	+	chr4:105212179-105212199	GCAGUUUUUAUCUAGUCAGA	5291
54790_2_4926	+	chr4:105212193-105212213	GUCAGAUGGUUGAGAAGUCC	5292
54790_2_4940	+	chr4:105212292-105212312	UCAGUGUACCUUUCAGAUUG	5293
54790_2_4952	+	chr4:105212369-105212389	AAUAAGCUCAUGUUAGUUUC	5294
54790_2_4963	+	chr4:105212418-105212438	UAAUAUUUACAUAUAAUGAC	5295
54790_2_4972	-	chr4:105212471-105212491	CCUGUAUUUGCCUUUAUUUG	5296
54790_2_4973	+	chr4:105212472-105212492	CUGUAUUUGCCUUUAUUUGU	5297
54790_2_4988	+	chr4:105212567-105212587	CAAAAUUUUCAAAUUGUGUA	5298
54790_2_4989	+	chr4:105212571-105212591	AUUUUUCAAAUUGUGUAUGGC	5299
54790_2_4995	+	chr4:105212586-105212606	AUGGCUGGUCUAUAUUUUCU	5300
54790_2_4996	-	chr4:105212600-105212620	UUUUCUAGGACUGUCCUUUC	5301
54790_2_5023	+	chr4:105212691-105212711	AAAAAUAUUAAUUUCCAGCC	5302
54790_2_5024	+	chr4:105212696-105212716	UAUUAAUUUCCAGCCAGGUG	5303
54790_2_5029	+	chr4:105212726-105212746	CGCCUGUAAUCCCAGCACUU	5304
54790_2_5032	+	chr4:105212727-105212747	GCCUGUAAUCCCAGCACUUU	5305
54790_2_5033	-	chr4:105212730-105212750	UGUAAUCCCAGCACUUUGGG	5306
54790_2_5035	+	chr4:105212736-105212756	CCCAGCACUUUGGGAGGCUG	5307
54790_2_5037	-	chr4:105212739-105212759	AGCACUUUGGGAGGCUGAGG	5308
54790_2_5038	+	chr4:105212740-105212760	GCACUUUGGGAGGCUGAGGC	5309
54790_2_5040	+	chr4:105212743-105212763	CUUUGGGAGGCUGAGGCGGG	5310
54790_2_5046	+	chr4:105212759-105212779	CGGGUGGAUCACCUGAAGUC	5311
54790_2_5047	+	chr4:105212777-105212797	UCAGGAGUUCAAAACCAGCC	5312
54790_2_5048	-	chr4:105212786-105212806	CAAAACCAGCCUGGCCAACA	5313
54790_2_5051	+	chr4:105212826-105212846	UAAAAAUACAAAAACUAGCC	5314
54790_2_5052	+	chr4:105212831-105212851	AUACAAAAACUAGCCAGGCA	5315
54790_2_5053	+	chr4:105212834-105212854	CAAAAACUAGCCAGGCAUGG	5316
54790_2_5055	+	chr4:105212861-105212881	UGCCUGUAGUCCCAGAUACU	5317
54790_2_5056	-	chr4:105212865-105212885	UGUAGUCCCAGAUACUUGGA	5318
54790_2_5058	+	chr4:105212871-105212891	CCCAGAUACUUGGAUGGCUG	5319

【０４１１】

【表２－９１】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_5060	+	chr4:105212875-105212895	GAUACUCGGAUGGCUGAGGC	5320
54790_2_5067	-	chr4:105212894-105212914	CAGGAGAAUCACUUGAACCC	5321
54790_2_5069	+	chr4:105212897-105212917	GAGAAUCACUUGAACCCAGG	5322
54790_2_5072	+	chr4:105212900-105212920	AAUCACUUGAACCCAGGAGG	5323
54790_2_5073	+	chr4:105212903-105212923	CACUUGAACCCAGGAGGCGG	5324
54790_2_5078	+	chr4:105212943-105212963	UGUGCCACUGCACUCUAGCC	5325
54790_2_5086	-	chr4:105212971-105212991	AGAGUGAGAAUCUGUCUCAG	5326
54790_2_5094	+	chr4:105213028-105213048	CACCCACCAAAAGACUCCAU	5327
54790_2_5119	+	chr4:105213147-105213167	UUUCUGACAUAGAAAUAUAC	5328
54790_2_5127	+	chr4:105213184-105213204	GCUAAUAGUGACUAUUUUCU	5329
54790_2_5128	+	chr4:105213185-105213205	CUAAUAGUGACUAUUUUCUA	5330
54790_2_5138	-	chr4:105213274-105213294	UUUGUUAUUCUAAGUCAUAA	5331
54790_2_5148	+	chr4:105213284-105213304	UAAGUCAUAAAGGCAGAAUU	5332
54790_2_5156	-	chr4:105213318-105213338	GCUUUUCAAAUAUGCAGAAG	5333
54790_2_5164	+	chr4:105213331-105213351	GCAGAAGAGGAAAAAUUGAG	5334
54790_2_5176	+	chr4:105213388-105213408	AAAUUGAGUUUGAAACUUAC	5335
54790_2_5193	+	chr4:105213512-105213532	UAUACCUAUGCUUGACCAAA	5336
54790_2_5212	+	chr4:105213590-105213610	UCAAGCAUUUCCCUUUACCU	5337
54790_2_5225	-	chr4:105213663-105213683	ACUACCAAAAGCCCUUCAUU	5338
54790_2_5231	+	chr4:105213707-105213727	CUCCAUAGUUGCAUGUCUGA	5339
54790_2_5243	+	chr4:105213794-105213814	AAUUGUCAUUCUGUUCCCA	5340
54790_2_5248	+	chr4:105213821-105213841	UAGUACAGUACUCUGCUCAC	5341
54790_2_5251	+	chr4:105213858-105213878	AGUUGAGCUACGUUUUUUA	5342
54790_2_5261	+	chr4:105213882-105213902	AGAGUCUCCCUCUGUCGCCC	5343
54790_2_5262	-	chr4:105213883-105213903	GAGUCUCCCUCUGUCGCCCA	5344
54790_2_5264	+	chr4:105213886-105213906	UCUCCCUCUGUCGCCCAGGG	5345
54790_2_5266	+	chr4:105213896-105213916	UCGCCCAGGGUGGAGUACAG	5346
54790_2_5268	+	chr4:105213930-105213950	CUCACUGCAACCUCUGCUGC	5347
54790_2_5269	+	chr4:105213931-105213951	UCACUGCAACCUCUGCUGCU	5348
54790_2_5275	-	chr4:105213970-105213990	GUCUCAGACUCCCGAGUAGC	5349
54790_2_5276	+	chr4:105213971-105213991	UCUCAGACUCCCGAGUAGCU	5350
54790_2_5277	+	chr4:105213998-105214018	UACCACCAUGCCACCAUGCC	5351
54790_2_5280	+	chr4:105214020-105214040	GCUAACUUUUCAGUAGAAACA	5352
54790_2_5284	+	chr4:105214034-105214054	GAAACAAGGUUUCACCAUGU	5353
54790_2_5285	-	chr4:105214039-105214059	AAGGUUUCACCAUGUUGGCC	5354
54790_2_5286	+	chr4:105214043-105214063	UUUCACCAUGUUGGCCAGGC	5355
54790_2_5290	-	chr4:105214057-105214077	CCAGGCUGGUCUCCAACUCC	5356
54790_2_5291	+	chr4:105214081-105214101	CUCAAGUGAUCCACCUGCCU	5357
54790_2_5293	+	chr4:105214098-105214118	CCUUGGCCUCAUAAAGUGCU	5358
54790_2_5297	+	chr4:105214136-105214156	UGUCAUGUUACGAUAUAUAU	5359
54790_2_5300	+	chr4:105214149-105214169	UAUAUAUUGGUUUUUGUCCA	5360
54790_2_5301	-	chr4:105214156-105214176	UGGUUUUUGUCCAUGGUUUC	5361
54790_2_5316	+	chr4:105214202-105214222	UACAGUCUUUUGUUAGAAUG	5362
54790_2_5317	+	chr4:105214203-105214223	ACAGUCUUUUGUUAGAAUGU	5363
54790_2_5320	+	chr4:105214204-105214224	CAGUCUUUUGUUAGAAUGUG	5364
54790_2_5322	+	chr4:105214212-105214232	UGUUAGAAUGUGGGGUGUGU	5365
54790_2_5329	-	chr4:105214219-105214239	AUGUGGGGUGUGUUGGACCU	5366
54790_2_5330	+	chr4:105214220-105214240	UGUGGGGUGUGUUGGACCUC	5367

【０４１２】

【表２－９２】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_5331	+	chr4:105214221-105214241	GUGGGGUGUGUUGGACCUCG	5368
54790_2_5332	-	chr4:105214225-105214245	GGUGUGUUGGACCUCGGGGC	5369
54790_2_5342	+	chr4:105214274-105214294	UUCCUUUCACUUGUCCCCCG	5370
54790_2_5343	+	chr4:105214275-105214295	UCCUUUCACUUGUCCCCCGA	5371
54790_2_5372	+	chr4:105214329-105214349	AAGACUUCCCUGUGUCACCC	5372
54790_2_5374	+	chr4:105214333-105214353	CUUCCCUGUGUCACCCAGGC	5373
54790_2_5377	-	chr4:105214343-105214363	UCACCCAGGCUGGAGUGCAG	5374
54790_2_5378	+	chr4:105214379-105214399	CACCGCAGCCUCAGCCUCCU	5375
54790_2_5382	+	chr4:105214418-105214438	AUCUCAGCCUCCCAAGUACC	5376
54790_2_5383	+	chr4:105214419-105214439	UCUCAGCCUCCCAAGUACCU	5377
54790_2_5384	+	chr4:105214427-105214447	UCCCAAGUACCUGGGACUAC	5378
54790_2_5385	-	chr4:105214446-105214466	CAGGCACAUGCCACCACACC	5379
54790_2_5394	+	chr4:105214480-105214500	UUUUUUUUUUUUUUGUAGAG	5380
54790_2_5411	-	chr4:105214503-105214523	UUUCGCCAUGUUGCCCAGUC	5381
54790_2_5416	+	chr4:105214517-105214537	CCAGUCUGGCCUCCAGCUCC	5382
54790_2_5417	+	chr4:105214518-105214538	CAGUCUGGCCUCCAGCUCCU	5383
54790_2_5418	+	chr4:105214541-105214561	CUCAAGUGAUCCACCCACCU	5384
54790_2_5423	+	chr4:105214568-105214588	AACCACCACACCCAACCCUG	5385
54790_2_5424	-	chr4:105214569-105214589	ACCACCACACCCAACCCUGA	5386
54790_2_5434	+	chr4:105214623-105214643	GAGUCUUAAAACCCCAGAGA	5387
54790_2_5439	+	chr4:105214641-105214661	GAAGGUCCCACCCUUUGCAC	5388
54790_2_5441	+	chr4:105214642-105214662	AAGGUCCCACCCUUUGCACU	5389
54790_2_5443	+	chr4:105214643-105214663	AGGUCCCACCCUUUGCACUG	5390
54790_2_5446	+	chr4:105214648-105214668	CCACCCUUUGCACUGGGGAA	5391
54790_2_5452	-	chr4:105214685-105214705	UGAAGCCUCCAUAAAAACUC	5392
54790_2_5454	+	chr4:105214688-105214708	AGCCUCCAUAAAAACUCAGG	5393
54790_2_5457	+	chr4:105214699-105214719	AAACUCAGGAGGAUUGAGUC	5394
54790_2_5460	+	chr4:105214700-105214720	AACUCAGGAGGAUUGAGUCU	5395
54790_2_5462	+	chr4:105214701-105214721	ACUCAGGAGGAUUGAGUCUG	5396
54790_2_5464	-	chr4:105214710-105214730	GAUUGAGUCUGGGGAGCUUC	5397
54790_2_5469	+	chr4:105214726-105214746	CUUCUGGAUAGCUGAACCAG	5398
54790_2_5470	+	chr4:105214729-105214749	CUGGAUAGCUGAACCAGUGG	5399
54790_2_5473	+	chr4:105214736-105214756	GCUGAACCAGUGGAGGUUCC	5400
54790_2_5475	+	chr4:105214740-105214760	AACCAGUGGAGGUUCCUGGA	5401
54790_2_5476	-	chr4:105214743-105214763	CAGUGGAGGUUCCUGGAAGG	5402
54790_2_5479	+	chr4:105214753-105214773	UCCUGGAAGGUGGCUCAUCC	5403
54790_2_5480	-	chr4:105214754-105214774	CCUGGAAGGUGGCUCAUCCA	5404
54790_2_5484	+	chr4:105214757-105214777	GGAAGGUGGCUCAUCCAGGG	5405
54790_2_5504	+	chr4:105214896-105214916	CAAACGUAUUGAACCCAAAG	5406
54790_2_5505	+	chr4:105214897-105214917	AAACGUAUUGAACCCAAAGA	5407
54790_2_5507	+	chr4:105214905-105214925	UGAACCCAAAGAGGGUGUUG	5408
54790_2_5509	-	chr4:105214906-105214926	GAACCCAAAGAGGGUGUUGU	5409
54790_2_5514	+	chr4:105214925-105214945	UGGGAACCCCAACUCGAAGC	5410
54790_2_5515	+	chr4:105214929-105214949	AACCCCAACUCGAAGCUGGU	5411
54790_2_5519	+	chr4:105214942-105214962	AGCUGGUUGGUCAGAAGUUC	5412
54790_2_5520	+	chr4:105214945-105214965	UGGUUGGUCAGAAGUUCUGG	5413
54790_2_5522	-	chr4:105214950-105214970	GGUCAGAAGUUCUGGAGGCC	5414
54790_2_5525	+	chr4:105214971-105214991	GGAUUUGUGACUUGUGUCUG	5415

【０４１３】

【表２－９３】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_5528	+	chr4:105214975-105214995	UUGUGACUUGUGUCUGUGGC	5416
54790_2_5534	+	chr4:105214985-105215005	UGUCUGUGGCAGGAGCAUCU	5417
54790_2_5536	+	chr4:105214986-105215006	GUCUGUGGCAGGAGCAUCUU	5418
54790_2_5540	+	chr4:105215007-105215027	GGAACUGAGCGUUUAAUCUA	5419
54790_2_5542	+	chr4:105215008-105215028	GAACUGAGCGUUUAAUCUAC	5420
54790_2_5543	+	chr4:105215009-105215029	AACUGAGCGUUUAAUCUACG	5421
54790_2_5547	+	chr4:105215026-105215046	ACGGGGUCUGACACUGUCUC	5422
54790_2_5550	+	chr4:105215027-105215047	CGGGGUCUGACACUGUCUCC	5423
54790_2_5553	+	chr4:105215038-105215058	ACUGUCUCCGGGAAUUAAAU	5424
54790_2_5555	+	chr4:105215041-105215061	GUCUCCGGGAAUUAAAUUGG	5425
54790_2_5560	+	chr4:105215073-105215093	UAGUGUCUGCUGCUUGUUAU	5426
54790_2_5562	+	chr4:105215074-105215094	AGUGUCUGCUGCUUGUUAUU	5427
54790_2_5564	+	chr4:105215075-105215095	GUGUCUGCUGCUUGUUAUUG	5428
54790_2_5569	+	chr4:105215095-105215115	GGGAGAAACCCUCACACAUU	5429
54790_2_5587	+	chr4:105215148-105215168	UUGUUGUGAUGUGAGAGCAG	5430
54790_2_5592	+	chr4:105215163-105215183	AGCAGAGGAAAAAUGCAUUU	5431
54790_2_5595	+	chr4:105215168-105215188	AGGAAAAAUGCAUUUUGGAG	5432
54790_2_5599	+	chr4:105215190-105215210	GUUUUUUCCUACACAGCCAU	5433
54790_2_5626	+	chr4:105215294-105215314	GCAUUCAAACUAAAAAGAAU	5434
54790_2_5667	+	chr4:105215503-105215523	CUUGUAAAUGUUUAUAAGAU	5435
54790_2_5670	+	chr4:105215514-105215534	UUAUAAGAUUGGUAGCUGUG	5436
54790_2_5671	+	chr4:105215515-105215535	UAUAAGAUUGGUAGCUGUGU	5437
54790_2_5696	+	chr4:105215588-105215608	UUUUGAAAAAAGAAACAGAA	5438
54790_2_5726	+	chr4:105215757-105215777	ACAAAGAGAACAUUGAAACA	5439
54790_2_5729	+	chr4:105215758-105215778	CAAAGAGAACAUUGAAACAU	5440
54790_2_5741	+	chr4:105215803-105215823	CCAGAAUGCCAACUCAUUUC	5441
54790_2_5743	+	chr4:105215804-105215824	CAGAAUGCCAACUCAUUUCU	5442
54790_2_5744	+	chr4:105215805-105215825	AGAAUGCCAACUCAUUUCUG	5443
54790_2_5756	+	chr4:105215866-105215886	UUUUUAUACGAUACCAUAAA	5444
54790_2_5758	+	chr4:105215870-105215890	UAUACGAUACCAUAAAUGGU	5445
54790_2_5793	+	chr4:105216068-105216088	AUGAUCUUGAUUACUAACUG	5446
54790_2_5795	+	chr4:105216069-105216089	UGAUCUUGAUUACUAACUGU	5447
54790_2_5807	+	chr4:105216128-105216148	AAUAUUAGAGCUAGUAUACU	5448
54790_2_5809	+	chr4:105216135-105216155	GAGCUAGUAUACUUGGAGUU	5449
54790_2_5812	+	chr4:105216148-105216168	UGGAGUUUGGCUAGUAUUUC	5450
54790_2_5813	+	chr4:105216149-105216169	GGAGUUUGGCUAGUAUUUCU	5451
54790_2_5817	+	chr4:105216150-105216170	GAGUUUGGCUAGUAUUUCUG	5452
54790_2_5818	+	chr4:105216151-105216171	AGUUUGGCUAGUAUUUCUGG	5453
54790_2_5820	+	chr4:105216154-105216174	UUGGCUAGUAUUUCUGGGGG	5454
54790_2_5827	+	chr4:105216163-105216183	AUUUCUGGGGGAGGUAGAAG	5455
54790_2_5838	+	chr4:105216216-105216236	GCCACGCUGACUAAAACAAA	5456
54790_2_5845	+	chr4:105216260-105216280	UCAUAGUACUCCUUUGAAAC	5457
54790_2_5849	+	chr4:105216264-105216284	AGUACUCCUUUGAAACAGGU	5458
54790_2_5852	+	chr4:105216265-105216285	GUACUCCUUUGAAACAGGUC	5459
54790_2_5854	+	chr4:105216266-105216286	UACUCCUUUGAAACAGGUCG	5460
54790_2_5856	+	chr4:105216267-105216287	ACUUCUUUGAAACAGGUCGG	5461
54790_2_5858	+	chr4:105216268-105216288	CUUCUUUGAAACAGGUCGGG	5462
54790_2_5861	+	chr4:105216271-105216291	CUUUGAAACAGGUCGGGGGG	5463

【０４１４】

【表２－９４】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_5873	+	chr4:105216316-105216336	UUUUAAUCAAAGUUCUUUCA	5464
54790_2_5877	-	chr4:105216325-105216345	AAGUUCUUUCAUGGAAUUGU	5465
54790_2_5880	+	chr4:105216334-105216354	CAUGGAAUUGUUGGUGCUUC	5466
54790_2_5896	+	chr4:105216414-105216434	AAUUCAGUGCUUGUCUUAAC	5467
54790_2_5898	+	chr4:105216417-105216437	UCAGUGCUUGUCUUAACUGG	5468
54790_2_5901	+	chr4:105216430-105216450	UAACUGGUGGACUUAUUUUA	5469
54790_2_5905	-	chr4:105216449-105216469	AUGGUAUUAUGUUUAUAAGA	5470
54790_2_5912	+	chr4:105216486-105216506	UUUUUUAUACUCCUAAAAGA	5471
54790_2_5921	+	chr4:105216498-105216518	CUAAAAGAUGGAUACGAUAG	5472
54790_2_5922	+	chr4:105216499-105216519	UAAAAGAUGGAUACGAUAGA	5473
54790_2_5925	+	chr4:105216500-105216520	AAAAGAUGGAUACGAUAGAG	5474
54790_2_5928	-	chr4:105216505-105216525	AUGGAUACGAUAGAGGGGAA	5475
54790_2_5930	+	chr4:105216506-105216526	UGGAUACGAUAGAGGGGAAA	5476
54790_2_5931	-	chr4:105216507-105216527	GGAUACGAUAGAGGGGAAAG	5477
54790_2_5932	+	chr4:105216508-105216528	GAUACGAUAGAGGGGAAAGG	5478
54790_2_5933	+	chr4:105216526-105216546	GGGGGUAAGCUACAACUUUU	5479
54790_2_5934	+	chr4:105216533-105216553	AGCUACAACUUUUAGGUUGU	5480
54790_2_5953	+	chr4:105216618-105216638	UAAAAGUAAUGAUUUGCCAC	5481
54790_2_5973	-	chr4:105216703-105216723	UAUGAAAAAUGCCAUAAACU	5482
54790_2_5985	+	chr4:105216763-105216783	AAAGCUAAUUCAUCUUUUAG	5483
54790_2_5994	+	chr4:105216808-105216828	AGAUGUAUAGCUAAGUCUGU	5484
54790_2_5995	+	chr4:105216820-105216840	AAGUCUGUUGGACAAACUGU	5485
54790_2_6000	+	chr4:105216877-105216897	GUGAAUUUAUGAUAUUUCCU	5486
54790_2_6003	+	chr4:105216888-105216908	AUAUUUCCUAGGUAAUGUUA	5487
54790_2_6007	-	chr4:105216896-105216916	UAGGUAAUGUUAAGGUUAUA	5488
54790_2_6010	+	chr4:105216911-105216931	UUAUAUGGAAAUUUCUUUGC	5489
54790_2_6024	+	chr4:105216960-105216980	UGUUAUUUUCAAUACAUACG	5490
54790_2_6064	+	chr4:105217145-105217165	GACCUUUCUCUUCAUUUCAA	5491
54790_2_6068	+	chr4:105217155-105217175	UUCAUUCCAAAGGCAUAACU	5492
54790_2_6070	-	chr4:105217159-105217179	UUUCAAAGGCAUAACUUGGA	5493
54790_2_6073	+	chr4:105217175-105217195	UGGAUGGUCUGUUUAGCUCA	5494
54790_2_6079	+	chr4:105217206-105217226	AAAAGUUAUGAUUUUGUAUU	5495
54790_2_6080	+	chr4:105217207-105217227	AAAGUUAUGAUUUUGUAUUU	5496
54790_2_6082	+	chr4:105217218-105217238	UUUGUAUUUGGGCAAAGUAC	5497
54790_2_6093	-	chr4:105217255-105217275	CAUUAGAACAGCAAUAUAAC	5498
54790_2_6107	+	chr4:105217313-105217333	AGCUAAAGCAAAACUUGCAU	5499
54790_2_6116	-	chr4:105217363-105217383	CUCAGAACUCUACAUCUGAG	5500
54790_2_6121	+	chr4:105217395-105217415	UUUAUACUCUCCUAGUCCAC	5501
54790_2_6129	+	chr4:105217468-105217488	UCAUAUACUACAUCUGAAUU	5502
54790_2_6130	+	chr4:105217469-105217489	CAUAUACUACAUCUGAAUUA	5503
54790_2_6134	+	chr4:105217494-105217514	UUCCAAAGUAUGCUAUUCCA	5504
54790_2_6140	-	chr4:105217512-105217532	CAUGGAAAUACUGUUUAUUC	5505
54790_2_6141	+	chr4:105217513-105217533	AUGGAAAUACUGUUUAUUCA	5506
54790_2_6147	+	chr4:105217553-105217573	UCCUGUGUUUCAUUAUGUCC	5507
54790_2_6154	+	chr4:105217608-105217628	UCAUCAUAUUAAAGACUUUG	5508
54790_2_6174	+	chr4:105217686-105217706	ACAGAACUUUAUUUUUUCUC	5509
54790_2_6175	-	chr4:105217690-105217710	AACUUUAUUUUUUCUCAGGC	5510
54790_2_6194	+	chr4:105217777-105217797	AUGAUAAGAAUCUGUUUCAA	5511

【０４１５】

【表２－９５】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_6195	+	chr4:105217783-105217803	AGAAUCUGUUUCAAUGGUGU	5512
54790_2_6198	-	chr4:105217801-105217821	GUUGGUGUACAUGUGUGUUC	5513
54790_2_6201	+	chr4:105217816-105217836	UGUUCAGGUACCUACACAUU	5514
54790_2_6208	+	chr4:105217860-105217880	ACUGCACUUAUAAAGAGACA	5515
54790_2_6213	+	chr4:105217889-105217909	CAUCAAGAAGACAUCAUUUU	5516
54790_2_6214	+	chr4:105217890-105217910	AUCAAGAAGACAUCAUUUUA	5517
54790_2_6216	-	chr4:105217893-105217913	AAGAAGACAUCAUUUUAGGG	5518
54790_2_6219	+	chr4:105217908-105217928	UAGGGUGGACACCAUUGCCU	5519
54790_2_6236	+	chr4:105217978-105217998	CGCAGAGUUGACUCGAGUGA	5520
54790_2_6264	+	chr4:105218103-105218123	AUUAUUUAUGUCCACUGUCC	5521
54790_2_6265	+	chr4:105218104-105218124	UUAUUUAUGUCCACUGUCCA	5522
54790_2_6270	-	chr4:105218118-105218138	UGUCCAGGGUACUUGCUUUA	5523
54790_2_6271	+	chr4:105218119-105218139	GUCCAGGGUACUUGCUUUAA	5524
54790_2_6280	-	chr4:105218153-105218173	UCUUGAAGAUGAAGAGUCUU	5525
54790_2_6301	+	chr4:105218244-105218264	UCCUAGUGAUGUGAUCAUAU	5526
54790_2_6305	+	chr4:105218269-105218289	AAUCCAGUGUUUCUUUUCCA	5527
54790_2_6310	+	chr4:105218284-105218304	UUCCAAGGACAGUACUGAUA	5528
54790_2_6317	+	chr4:105218341-105218361	AUCUCCAUCUAUUCAUAGUU	5529
54790_2_6320	-	chr4:105218353-105218373	UCAUAGUUUGGCUCAGAAGU	5530
54790_2_6322	+	chr4:105218359-105218379	UUUGGCUCAGAAGUUGGACA	5531
54790_2_6328	+	chr4:105218392-105218412	UAUCUACUUCUUCCUCAUGU	5532
54790_2_6339	+	chr4:105218445-105218465	GUUUACUUAUGUGUAAAAUG	5533
54790_2_6345	+	chr4:105218475-105218495	UACACCCUUCAAACCGAAAG	5534
54790_2_6375	+	chr4:105218624-105218644	AAUUUUUAAAAAUUGAGAUG	5535
54790_2_6376	-	chr4:105218625-105218645	AUUUUUAAAAAUUGAGAUGU	5536
54790_2_6377	+	chr4:105218626-105218646	UUUUUAAAAAUUGAGAUGUG	5537
54790_2_6378	+	chr4:105218629-105218649	UUAAAAAUUGAGAUGUGGGG	5538
54790_2_6392	+	chr4:105218705-105218725	UGACUGUGUCUAUGUCCUGU	5539
54790_2_6401	+	chr4:105218778-105218798	ACCAUAUUUUAUGCAACUUC	5540
54790_2_6420	-	chr4:105218897-105218917	AAAACAUGCUAUAUAACUUU	5541
54790_2_6435	+	chr4:105218964-105218984	AGAGUAAUCUUCAUCAUGUA	5542
54790_2_6438	+	chr4:105218965-105218985	GAGUAAUCUUCAUCAUGUAU	5543
54790_2_6443	+	chr4:105218997-105219017	GUAUUUUUCUGAUGAACACA	5544
54790_2_6452	+	chr4:105219050-105219070	UACUCUUUCUUCUGAUAGAC	5545
54790_2_6461	-	chr4:105219081-105219101	UUUAUGUUAUGAAAUAAUGU	5546
54790_2_6475	+	chr4:105219136-105219156	UUUCUUAAAUUGAUAGCUCA	5547
54790_2_6480	-	chr4:105219148-105219168	AUAGCUCAUGGAUGUGCAGU	5548
54790_2_6481	+	chr4:105219156-105219176	UGGAUGUGCAGUUGGUUUAA	5549
54790_2_6494	+	chr4:105219264-105219284	AUUGCUAGUUGUUCCAAAAU	5550
54790_2_6501	+	chr4:105219292-105219312	UAAAAAUGACCAGAUUGUUA	5551
54790_2_6506	+	chr4:105219322-105219342	UUGAUUAAGACUAGAUCAAU	5552
54790_2_6513	-	chr4:105219371-105219391	AAACUUCUCCAAAACAUAGA	5553
54790_2_6516	+	chr4:105219385-105219405	CAUAGAUGGCAUGCCUUUUG	5554
54790_2_6517	+	chr4:105219391-105219411	UGGCAUGCCUUUUGAGGCAA	5555
54790_2_6520	+	chr4:105219395-105219415	AUGCCUUUUGAGGCAAUGGU	5556
54790_2_6521	+	chr4:105219396-105219416	UGCCUUUUGAGGCAAUGGUA	5557
54790_2_6529	-	chr4:105219417-105219437	GGAACAAAAUAUUUUUGAGA	5558
54790_2_6533	+	chr4:105219430-105219450	UUUGAGAAGGAGCAGAUUUU	5559

【０４１６】

【表２－９６】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_6535	+	chr4:105219431-105219451	UUGAGAAGGAGCAGAUUUUA	5560
54790_2_6543	-	chr4:105219474-105219494	GCCAAAAUGCUUGUGUUACA	5561
54790_2_6545	+	chr4:105219482-105219502	GCUUGUGUUACAAGGAUUCC	5562
54790_2_6550	+	chr4:105219509-105219529	GAGUUUUUAAAUAAAAUGCU	5563
54790_2_6561	+	chr4:105219551-105219571	AUUAAUAUUGUAGAGUCCCC	5564
54790_2_6563	+	chr4:105219552-105219572	UUAAUAUUGUAGAGUCCCCU	5565
54790_2_6565	-	chr4:105219553-105219573	UAAUAUUGUAGAGUCCCCUG	5566
54790_2_6573	+	chr4:105219615-105219635	UCUACCUUUUGAUAGCUUUG	5567
54790_2_6575	+	chr4:105219616-105219636	CUACCUUUUGAUAGCUUUGU	5568
54790_2_6578	+	chr4:105219617-105219637	UACCUUUUGAUAGCUUUGUG	5569
54790_2_6595	+	chr4:105219659-105219679	GUUUUGCCAUCCUUGAUUUU	5570
54790_2_6597	-	chr4:105219660-105219680	UUUUGCCAUCCUUGAUUUUA	5571
54790_2_6612	+	chr4:105219722-105219742	UGCAUUGAUUAAGAUCAUCU	5572
54790_2_6631	-	chr4:105219817-105219837	CUCAUUAUAUAGUAUUUAAU	5573
54790_2_6632	+	chr4:105219818-105219838	UCAUUAUAUAGUAUUUAAUA	5574
54790_2_6664	+	chr4:105219962-105219982	UUUCUCCUCAUUAGAAUAUC	5575
54790_2_6672	+	chr4:105219976-105219996	AAUAUCAGGUCCAAGAAGAC	5576
54790_2_6674	+	chr4:105220001-105220021	UAUUUAUCUCUUUUGUUCAG	5577
54790_2_6677	-	chr4:105220012-105220032	UUUGUUCAGUGGUGUGUUAC	5578
54790_2_6709	+	chr4:105220195-105220215	UAUUAUUAGAACCCAUUUGU	5579
54790_2_6712	+	chr4:105220208-105220228	CAUUUGUUGGCCUUAUGUAA	5580
54790_2_6718	+	chr4:105220217-105220237	GCCUUAUGUAAUGGUUCUAU	5581
54790_2_6734	+	chr4:105220332-105220352	CCAUUAAUGUCUUCUUGACC	5582
54790_2_6738	+	chr4:105220359-105220379	AUAAUUUUUACAGCACCUUU	5583
54790_2_6763	-	chr4:105220466-105220486	CCCAGCACAAACUUAAACAC	5584
54790_2_6766	+	chr4:105220479-105220499	UAAACACUGGCUCCAACCCU	5585
54790_2_6770	+	chr4:105220492-105220512	CAACCCUUGGAGUUGAAAGU	5586
54790_2_6773	+	chr4:105220493-105220513	AACCCUUGGAGUUGAAAGUA	5587
54790_2_6774	+	chr4:105220494-105220514	ACCCUUGGAGUUGAAAGUAG	5588
54790_2_6781	-	chr4:105220548-105220568	UACCGUGAGCACCAGUGCCU	5589
54790_2_6783	+	chr4:105220555-105220575	AGCACCAGUGCCUAGGAGAU	5590
54790_2_6784	+	chr4:105220556-105220576	GCACCAGUGCCUAGGAGAUU	5591
54790_2_6786	+	chr4:105220560-105220580	CAGUGCCUAGGAGAUUGGGC	5592
54790_2_6789	+	chr4:105220567-105220587	UAGGAGAUUGGGCAGGACUG	5593
54790_2_6792	-	chr4:105220571-105220591	AGAUUGGGCAGGACUGAGGA	5594
54790_2_6796	+	chr4:105220580-105220600	AGGACUGAGGAAGGAUGAAA	5595
54790_2_6799	-	chr4:105220588-105220608	GGAAGGAUGAAAAGGAGCUC	5596
54790_2_6800	+	chr4:105220589-105220609	GAAGGAUGAAAAGGAGCUCA	5597
54790_2_6804	+	chr4:105220615-105220635	CUCAAGCACCUGAACAAGAC	5598
54790_2_6806	+	chr4:105220618-105220638	AAGCACCUGAACAAGACUGG	5599
54790_2_6809	+	chr4:105220625-105220645	UGAACAAGACUGGAGGACUU	5600
54790_2_6811	-	chr4:105220647-105220667	GAUGUUGCUAUUUUUCUGCC	5601
54790_2_6814	+	chr4:105220657-105220677	UUUUUCUGCCUGGCAUUGAC	5602
54790_2_6820	+	chr4:105220664-105220684	GCCUGGCAUUGACUGGCUAU	5603
54790_2_6823	+	chr4:105220679-105220699	GCUAUUGGACGCCCUCUGUG	5604
54790_2_6824	+	chr4:105220683-105220703	UUGGACGCCCUCUGUGAGGC	5605
54790_2_6827	-	chr4:105220697-105220717	UGAGGCAGGCAUCCGAAUAC	5606
54790_2_6830	+	chr4:105220715-105220735	ACUGGCUUUCUUGACAUAUA	5607

【０４１７】

【表２－９７】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_6836	+	chr4:105220732-105220752	AUAUGGAGCGUUCUUUAGAG	5608
54790_2_6838	-	chr4:105220741-105220761	GUUCUUUAGAGAGGCCUACA	5609
54790_2_6839	+	chr4:105220742-105220762	UUCUUUAGAGAGGCCUACAA	5610
54790_2_6844	+	chr4:105220768-105220788	UCACUGCACAGUACCCUGAU	5611
54790_2_6857	+	chr4:105220850-105220870	ACCCCACAGUCUCUUUCUGC	5612
54790_2_6858	+	chr4:105220851-105220871	CCCCACAGUCUCUUUCUGCU	5613
54790_2_6859	-	chr4:105220852-105220872	CCCACAGUCUCUUUCUGCUG	5614
54790_2_6862	+	chr4:105220866-105220886	CUGCUGGGGCAUCCUUGCCC	5615
54790_2_6878	+	chr4:105220953-105220973	UAAUUGAAAGUUUCAAGCAU	5616
54790_2_6886	+	chr4:105220990-105221010	UCCUAGACAGUGUUCCAGUA	5617
54790_2_6890	+	chr4:105221024-105221044	ACAAUCAUCCAUUCUAAUAA	5618
54790_2_6891	-	chr4:105221025-105221045	CAAUCAUCCAUUCUAAUAAU	5619
54790_2_6920	+	chr4:105221158-105221178	UCCUUCAGUACACACUAGUU	5620
54790_2_6926	-	chr4:105221168-105221188	CACACUAGUUUGGUGAGACU	5621
54790_2_6930	+	chr4:105221175-105221195	GUUUGGUGAGACUUGGAGAA	5622
54790_2_6935	+	chr4:105221180-105221200	GUGAGACUUGGAGAAAGGCC	5623
54790_2_6938	+	chr4:105221211-105221231	CAAAUUCAAAAAACAAUUCC	5624
54790_2_6941	+	chr4:105221227-105221247	UUCCAGGAUUAACAGAUAAG	5625
54790_2_6950	-	chr4:105221278-105221298	UCAUUUUACCAAUAAGAAAC	5626
54790_2_6951	+	chr4:105221282-105221302	UUUACCAAUAAGAAACUGGU	5627
54790_2_6956	+	chr4:105221291-105221311	AAGAAACUGGUUGGUUAACU	5628
54790_2_6957	+	chr4:105221292-105221312	AGAAACUGGUUGGUUAACUU	5629
54790_2_6963	+	chr4:105221325-105221345	AAAGCAGAUUUAUACUAAAC	5630
54790_2_6964	+	chr4:105221329-105221349	CAGAUUUAUACUAAACUGGC	5631
54790_2_6969	-	chr4:105221391-105221411	AAUCUGCCUCUCAUCUUCAA	5632
54790_2_6991	+	chr4:105221488-105221508	AGAUUUUAAAACUUUAAACA	5633
54790_2_6994	+	chr4:105221489-105221509	GAUUUUAAAACUUUAAACAU	5634
54790_2_6998	+	chr4:105221500-105221520	UUUAAACAUGGGAAUUAAAU	5635
54790_2_7003	+	chr4:105221511-105221531	GAAUUAAAUAGGCCCUACUG	5636
54790_2_7009	-	chr4:105221559-105221579	CUAUGCACAUGAUUUAGAUU	5637
54790_2_7018	+	chr4:105221623-105221643	AAUUAACACCUUUUCAGAAA	5638
54790_2_7021	+	chr4:105221626-105221646	UAACACCUUUUCAGAAAUGG	5639
54790_2_7028	+	chr4:105221640-105221660	AAAUGGAGGAACUUUCUCUG	5640
54790_2_7059	+	chr4:105221723-105221743	AUUAUUAUACUUUAAGUUUU	5641
54790_2_7061	-	chr4:105221724-105221744	UUAUUAUACUUUAAGUUUUA	5642
54790_2_7065	+	chr4:105221731-105221751	ACUUUAAGUUUUAGGGUACA	5643
54790_2_7066	-	chr4:105221732-105221752	CUUUAAGUUUUAGGGUACAU	5644
54790_2_7072	+	chr4:105221745-105221765	GGUACAUGGGCACAAUGUGC	5645
54790_2_7075	+	chr4:105221777-105221797	UAUGUAUACAUGUGCCAUGC	5646
54790_2_7076	+	chr4:105221813-105221833	CUAACUCGUCAUCUAGCAUU	5647
54790_2_7089	+	chr4:105221939-105221959	CACCUAUGAGUGAGAAUAUG	5648
54790_2_7090	-	chr4:105221946-105221966	GAGUGAGAAUAUGCGGUGUU	5649
54790_2_7108	+	chr4:105222012-105222032	UUUCAUCCAUGUCCCUACAA	5650
54790_2_7112	+	chr4:105222036-105222056	CAUGAACUCAUCAUUUUUUA	5651
54790_2_7115	+	chr4:105222054-105222074	UAUGGCUGCAUAGUAUUCCA	5652
54790_2_7124	+	chr4:105222097-105222117	UUAAUCCAGUCUAUCAUUGU	5653
54790_2_7127	-	chr4:105222105-105222125	GUCUAUCAUUGUUGGACAUU	5654
54790_2_7128	+	chr4:105222106-105222126	UCUAUCAUUGUUGGACAUUA	5655

【０４１８】

【表２－９８】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_7129	+	chr4:105222110-105222130	UCAUUGUUGGACAUUAGGGU	5656
54790_2_7142	-	chr4:105222196-105222216	CAGCAUGAUUUAUAGUCCUU	5657
54790_2_7143	+	chr4:105222197-105222217	AGCAUGAUUUAUAGUCCUUU	5658
54790_2_7147	+	chr4:105222214-105222234	UUUGGGUAUAAACCCAGUAA	5659
54790_2_7149	+	chr4:105222215-105222235	UUGGGUAUAAACCCAGUAAU	5660
54790_2_7152	+	chr4:105222219-105222239	GUAUAAACCCAGUAAUGGGA	5661
54790_2_7153	-	chr4:105222232-105222252	AAUGGGAUGGCUCAGUCAAA	5662
54790_2_7157	+	chr4:105222257-105222277	UUUCUAGUUCUAGAUCCCUG	5663
54790_2_7161	+	chr4:105222283-105222303	CGCCACACUGACUUCCACAA	5664
54790_2_7172	+	chr4:105222391-105222411	UUAAUGAUCGCCAUUCUAAC	5665
54790_2_7179	+	chr4:105222414-105222434	UGUGAGAUGAUAUCUCAUUG	5666
54790_2_7181	-	chr4:105222438-105222458	UUUGAUUUUCAUUUCUCUGA	5667
54790_2_7187	+	chr4:105222448-105222468	AUUUCUCUGAUGGCCAGUGA	5668
54790_2_7192	-	chr4:105222474-105222494	GCAUUUUUUCAUGUGUCUUU	5669
54790_2_7209	+	chr4:105222534-105222554	GUGCUUCGCCCACUUUUUGA	5670
54790_2_7211	+	chr4:105222535-105222555	UGCUUCGCCCACUUUUUGAU	5671
54790_2_7231	+	chr4:105222585-105222605	UUUGAGUUCUUUGUAGAUUC	5672
54790_2_7239	+	chr4:105222612-105222632	UAGCCCUUUGUCAGAUGAGU	5673
54790_2_7246	-	chr4:105222639-105222659	GAAAAUUUUCUGCCAUUUUG	5674
54790_2_7247	+	chr4:105222640-105222660	AAAAUUUUCUGCCAUUUUGU	5675
54790_2_7254	+	chr4:105222660-105222680	GGGUUGCCUGUUCACUCUGA	5676
54790_2_7266	+	chr4:105222720-105222740	UAGAUCCCAUUUGUCAAUUU	5677
54790_2_7273	+	chr4:105222742-105222762	GCUUUUGUUGCCAUUGCUUU	5678
54790_2_7287	+	chr4:105222786-105222806	GCCCGUGCCUAUGUCGUGAA	5679
54790_2_7289	-	chr4:105222797-105222817	UGUCGUGAAUGGUGUUGCCU	5680
54790_2_7291	+	chr4:105222809-105222829	UGUUGCCUAGGUUUUCUUCU	5681
54790_2_7292	+	chr4:105222810-105222830	GUUGCCUAGGUUUUCUUCUA	5682
54790_2_7294	+	chr4:105222819-105222839	GUUUUCUUCUAGGGUUUUUA	5683
54790_2_7298	+	chr4:105222826-105222846	UCUAGGGUUUUUAUGGUUUU	5684
54790_2_7312	-	chr4:105222874-105222894	CUUGAAUUGAUUUUUGUAUA	5685
54790_2_7315	+	chr4:105222881-105222901	UGAUUUUUGUAUAAGGUGUA	5686
54790_2_7320	+	chr4:105222885-105222905	UUUUGUAUAAGGUGUAAGGA	5687
54790_2_7321	+	chr4:105222886-105222906	UUUGUAUAAGGUGUAAGGAA	5688
54790_2_7326	+	chr4:105222912-105222932	CAGUUUCAGCUUUCCACAUA	5689
54790_2_7333	-	chr4:105222947-105222967	CCCAGCACCAUUUAUUAAAU	5690
54790_2_7338	+	chr4:105222948-105222968	CCAGCACCAUUUAUUAAAUA	5691
54790_2_7343	-	chr4:105222979-105222999	CCCCAUUUCUUGUUUUUCUC	5692
54790_2_7354	+	chr4:105223012-105223032	AUCAGAUAGUUGUAGAUAUG	5693
54790_2_7358	+	chr4:105223026-105223046	GAUAUGUGGCCUUAUUUCUG	5694
54790_2_7359	+	chr4:105223027-105223047	AUAUGUGGCCUUAUUUCUGA	5695
54790_2_7365	+	chr4:105223064-105223084	AUUGAUCUAUAUCUCUGUUU	5696
54790_2_7368	-	chr4:105223077-105223097	UCUGUUUUGGUACCAGCACC	5697
54790_2_7402	+	chr4:105223234-105223254	UCUCCAUACUUAAUCCAUAU	5698
54790_2_7406	+	chr4:105223251-105223271	UAUAGGAAACAUUAUAUUCC	5699
54790_2_7407	+	chr4:105223263-105223283	UAUAUUCCAGGUCUAACAUG	5700
54790_2_7418	+	chr4:105223305-105223325	CUGUUGAAAAAUAUAUGUUU	5701
54790_2_7455	-	chr4:105223440-105223460	UUUACCUCAAGAGUGAGACU	5702
54790_2_7464	+	chr4:105223486-105223506	AAUUUUAAAGUCAAACGAAA	5703

【０４１９】

【表２－９９】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_7475	+	chr4:105223538-105223558	AUUUAAACUAACAUUUUGCU	5704
54790_2_7477	-	chr4:105223539-105223559	UUUAAACUAACAUUUUGCUC	5705
54790_2_7487	+	chr4:105223561-105223581	GAUUUUAGAACACUAUACAG	5706
54790_2_7488	+	chr4:105223562-105223582	AUUUUAGAACACUAUACAGA	5707
54790_2_7502	+	chr4:105223652-105223672	AAGCUAUGUCCCAUGUUGAU	5708
54790_2_7508	+	chr4:105223673-105223693	GGAAGAAUCCAAAAUAGUUC	5709
54790_2_7514	-	chr4:105223695-105223715	GAGAAUAAUGCCAUCUAUGC	5710
54790_2_7517	+	chr4:105223698-105223718	AAUAAUGCCAUCUAUGCAGG	5711
54790_2_7518	+	chr4:105223703-105223723	UGCCAUCUAUGCAGGAGGUG	5712
54790_2_7530	+	chr4:105223781-105223801	ACACUCUGAAUUACUAAUAG	5713
54790_2_7535	+	chr4:105223797-105223817	AUAGAGGUGAAGCCUGUCAG	5714
54790_2_7550	-	chr4:105223929-105223949	AUCUGAAUGUAUAAAUAAAC	5715
54790_2_7551	+	chr4:105223940-105223960	UAAAUAAACAGGAUUCAUGA	5716
54790_2_7555	-	chr4:105223972-105223992	UUAUAUAUACUUGUAGUAUU	5717
54790_2_7561	+	chr4:105223994-105224014	GACAUGCAAAACUUAUUUUA	5718
54790_2_7567	+	chr4:105224024-105224044	UAAUUUACUACCUUAUAGUA	5719
54790_2_7592	+	chr4:105224217-105224237	AGCAUAUCUACAGCUUUAUG	5720
54790_2_7601	+	chr4:105224263-105224283	GAGUAAUCCGAAGAGUCAAA	5721
54790_2_7604	-	chr4:105224268-105224288	AUCCGAAGAGUCAAAUGGUA	5722
54790_2_7606	+	chr4:105224298-105224318	UUACAGUCCUAAAUGCAUAU	5723
54790_2_7618	+	chr4:105224372-105224392	GCAUCAUAGCAUCUUCAAAG	5724
54790_2_7621	+	chr4:105224391-105224411	GAGGCCUGUCAUAAUUAUGA	5725
54790_2_7632	+	chr4:105224482-105224502	AUAAUAAAUUAUUUUCAGAG	5726
54790_2_7636	+	chr4:105224485-105224505	AUAAAUUAUUUUCAGAGAGG	5727
54790_2_7638	-	chr4:105224486-105224506	UAAAUUAUUUUCAGAGAGGC	5728
54790_2_7643	+	chr4:105224492-105224512	AUUUUCAGAGAGGCGGGAGA	5729
54790_2_7649	+	chr4:105224506-105224526	GGGAGAAGGAACAAAAUCAA	5730
54790_2_7651	+	chr4:105224519-105224539	AAAUCAAAGGAAAACUGCUG	5731
54790_2_7652	+	chr4:105224535-105224555	GCUGUGGCUAAAACCUGUUU	5732
54790_2_7655	-	chr4:105224542-105224562	CUAAAACCUGUUUUGGUCUU	5733
54790_2_7660	+	chr4:105224572-105224592	AAUGUUAGCUAGUAGUCAAA	5734
54790_2_7669	+	chr4:105224636-105224656	GCCUCUGACAUAGAAGAUAA	5735
54790_2_7674	+	chr4:105224733-105224753	UAGCUUAUGAAAAUUUAUUC	5736
54790_2_7676	+	chr4:105224734-105224754	AGCUUAUGAAAAUUUAUUCU	5737
54790_2_7677	-	chr4:105224735-105224755	GCUUAUGAAAAUUUAUUCUG	5738
54790_2_7684	+	chr4:105224758-105224778	CAUUAGCUGAAAUUAUUGAG	5739
54790_2_7690	-	chr4:105224801-105224821	UCUAUUUAUGUUAAAUUGCC	5740
54790_2_7703	+	chr4:105224837-105224857	UUUAGAAUUUCUGAAAAAAA	5741
54790_2_7705	+	chr4:105224840-105224860	AGAAUUUCUGAAAAAAAUGG	5742
54790_2_7713	+	chr4:105224871-105224891	GUAAAUAGAAAUAUUCUUUU	5743
54790_2_7715	+	chr4:105224879-105224899	AAAUAUUCUUUUUGGUUCCU	5744
54790_2_7726	-	chr4:105224914-105224934	UACAAAGAACACUAGAUUAU	5745
54790_2_7730	+	chr4:105224923-105224943	CAUUAGAUUAUUGGAAUAAA	5746
54790_2_7736	+	chr4:105224949-105224969	GACAUACAUAAUAUGACUAG	5747
54790_2_7737	+	chr4:105224950-105224970	ACAUACAUAAUAUGACUAGU	5748
54790_2_7743	+	chr4:105225001-105225021	AUUUAAUUAGUCUGUCAUUC	5749
54790_2_7767	-	chr4:105225117-105225137	AAUUCACUUUGUUGCCUUUU	5750
54790_2_7792	+	chr4:105225274-105225294	AACAUGCCAUGUAUUUUCCU	5751

【０４２０】

【表２－１００】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_7794	+	chr4:105225280-105225300	CCAUGUAUUUUCCCUAGGUUA	5752
54790_2_7795	-	chr4:105225281-105225301	CAUGUAUUUUCCUAGGUUAA	5753
54790_2_7815	+	chr4:105225364-105225384	CGCUCUCAUGAGUUUUUUAUG	5754
54790_2_7824	+	chr4:105225408-105225428	ACUGAUGCACAUUUCUCCUU	5755
54790_2_7825	+	chr4:105225415-105225435	CACAUUUCUCCUUAGGUCAC	5756
54790_2_7830	+	chr4:105225441-105225461	UCCUCCCUCAGCAAUGUUGU	5757
54790_2_7842	-	chr4:105225507-105225527	AGUGUUUUUCUCUCAUACUA	5758
54790_2_7854	+	chr4:105225546-105225566	UAAAUUUUACAAGAGUGACU	5759
54790_2_7855	+	chr4:105225547-105225567	AAAUUUUACAAGAGUGACUU	5760
54790_2_7857	+	chr4:105225550-105225570	UUUUACAAGAGUGACUUGGG	5761
54790_2_7863	+	chr4:105225572-105225592	GCUGAUAUGCCCACAUUGAC	5762
54790_2_7865	-	chr4:105225573-105225593	CUGAUAUGCCCACAUUGACA	5763
54790_2_7868	+	chr4:105225612-105225632	UCCCCUCUCCUGUAUUCCCA	5764
54790_2_7874	-	chr4:105225654-105225674	CCUCAACAUAACCACAGUUC	5765
54790_2_7875	+	chr4:105225655-105225675	CUCAACAUAACCACAGUUCA	5766
54790_2_7878	+	chr4:105225664-105225684	ACCACAGUUCAGGGCAGUAG	5767
54790_2_7882	+	chr4:105225698-105225718	UUUGUGUUAGCUCCAUGCCA	5768
54790_2_7889	+	chr4:105225716-105225736	CAUGGCAACUGCACUGAGUG	5769
54790_2_7891	-	chr4:105225736-105225756	AGGAUUCAACUCAGUGCAGC	5770
54790_2_7899	+	chr4:105225797-105225817	AUUCUCUGAGUGACAUUAUC	5771
54790_2_7902	+	chr4:105225798-105225818	UUCUCUGAGUGACAUUAUCA	5772
54790_2_7904	+	chr4:105225799-105225819	UCUCUGAGUGACAUUAUCAG	5773
54790_2_7914	+	chr4:105225870-105225890	CCAGCAUUGCAAAGAUAAUC	5774
54790_2_7915	+	chr4:105225871-105225891	CAGCAUUGCAAAGAUAAUCU	5775
54790_2_7917	-	chr4:105225875-105225895	AUUGCAAAGAUAAUCUGGGA	5776
54790_2_7918	+	chr4:105225878-105225898	GCAAAGAUAAUCUGGGAAGG	5777
54790_2_7922	+	chr4:105225887-105225907	AUCUGGGAAGGUGGCAAAGA	5778
54790_2_7924	+	chr4:105225888-105225908	UCUGGGAAGGUGGCAAAGAA	5779
54790_2_7927	+	chr4:105225906-105225926	AAGGGAUCAGAAUAACUCUG	5780
54790_2_7943	-	chr4:105225986-105226006	CACAUAAAGAAAUGAUUUGU	5781
54790_2_7956	+	chr4:105226099-105226119	AAAAAAAAAGCUUAAAUUGU	5782
54790_2_7968	+	chr4:105226163-105226183	GCACUUGUCUUAGUAUUGUG	5783
54790_2_7971	+	chr4:105226166-105226186	CUUGUCUUAGUAUUGUGUGG	5784
54790_2_7973	+	chr4:105226167-105226187	UUGUCUUAGUAUUGUGUGGU	5785
54790_2_7981	-	chr4:105226199-105226219	AGAGAGCUGCCAGAGUGCUU	5786
54790_2_7986	+	chr4:105226213-105226233	GUGCUUAGGCCUAGUCCCUG	5787
54790_2_7988	-	chr4:105226214-105226234	UGCUUAGGCCUAGUCCCUGU	5788
54790_2_7990	+	chr4:105226228-105226248	CCCUGUGGGAGCCUCUGUUU	5789
54790_2_7992	+	chr4:105226241-105226261	UCUGUUUUGGUGCUUCACCA	5790
54790_2_7993	+	chr4:105226242-105226262	CUGUUUUGGUGCUUCACCAU	5791
54790_2_8005	+	chr4:105226282-105226302	ACAUCUUUAAAAUGAGAAAA	5792
54790_2_8011	-	chr4:105226327-105226347	UGAAAUGUUUAUACAUUGUU	5793
54790_2_8027	+	chr4:105226393-105226413	AAUUUCUUAGCCGUGUGAUA	5794
54790_2_8029	+	chr4:105226398-105226418	CUUAGCCGUGUGAUAUGGUU	5795
54790_2_8032	+	chr4:105226405-105226425	GUGUGAUAUGGUUUGGUUGU	5796
54790_2_8039	+	chr4:105226446-105226466	UGAAAUAUAAUCCCCAGUGU	5797
54790_2_8042	-	chr4:105226449-105226469	AAUAUAAUCCCCAGUGUUGG	5798
54790_2_8045	+	chr4:105226452-105226472	AUAAUCCCCAGUGUUGGAGG	5799

【０４２１】

【表２－１０１】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_8046	+	chr4:105226453-105226473	UAAUCCCCAGUGUUGGAGGU	5800
54790_2_8048	+	chr4:105226454-105226474	AAUCCCCAGUGUUGGAGGUG	5801
54790_2_8049	+	chr4:105226455-105226475	AUCCCCAGUGUUGGAGGUGG	5802
54790_2_8050	+	chr4:105226460-105226480	CAGUGUUGGAGGUGGGGGCC	5803
54790_2_8053	+	chr4:105226463-105226483	UGUUGGAGGUGGGGGCCUGG	5804
54790_2_8055	+	chr4:105226464-105226484	GUUGGAGGUGGGGGCCUGGU	5805
54790_2_8058	+	chr4:105226474-105226494	GGGGCCUGGUGGGAAGUGUU	5806
54790_2_8060	+	chr4:105226482-105226502	GUGGGAAGUGUUUGGAUUAU	5807
54790_2_8062	+	chr4:105226483-105226503	UGGGAAGUGUUUGGAUUAUU	5808
54790_2_8063	+	chr4:105226484-105226504	GGGAAGUGUUUGGAUUAUUG	5809
54790_2_8066	+	chr4:105226498-105226518	UUAUUGGGGCAGAUCCCUCA	5810
54790_2_8068	+	chr4:105226503-105226523	GGGGCAGAUCCCUCAUGGCA	5811
54790_2_8072	+	chr4:105226540-105226560	UAGUGAGUUCUCAAGAGAUC	5812
54790_2_8074	+	chr4:105226546-105226566	GUUCUCAAGAGAUCUGGUUA	5813
54790_2_8075	+	chr4:105226547-105226567	UUCUCAAGAGAUCUGGUUAA	5814
54790_2_8077	+	chr4:105226554-105226574	GAGAUCUGGUUAAGGGUGUG	5815
54790_2_8094	+	chr4:105226712-105226732	CCAUGAUUAUAAGUUUUGUA	5816
54790_2_8113	+	chr4:105226855-105226875	AGCCUAACAUACCUUUCAAA	5817
54790_2_8124	+	chr4:105226909-105226929	GAUCUCUUUGUCCAGAAUUC	5818
54790_2_8129	+	chr4:105226934-105226954	AUAAAGAUGCCAAAAUAAUA	5819
54790_2_8131	+	chr4:105226952-105226972	UAUGGCAUGUAUUUGAUCUC	5820
54790_2_8133	+	chr4:105226953-105226973	AUGGCAUGUAUUUGAUCUCA	5821
54790_2_8138	+	chr4:105226974-105226994	GGAAUUUUCAUUUUUUCAAA	5822
54790_2_8142	+	chr4:105226977-105226997	AUUUUCAUUUUUUCAAAAGG	5823
54790_2_8152	+	chr4:105227010-105227030	AAUAUAAUUUUUUAAUAUUU	5824
54790_2_8168	+	chr4:105227065-105227085	GAGCACAUUGUGAAACUUUC	5825
54790_2_8171	+	chr4:105227083-105227103	UCAGGAAUUGCAUGAGCUGU	5826
54790_2_8179	+	chr4:105227129-105227149	ACCCAUAAGAGCAUCUCCUG	5827
54790_2_8192	+	chr4:105227211-105227231	GACAUCAUGAAAAUCAUCCC	5828
54790_2_8193	+	chr4:105227212-105227232	ACAUCAUGAAAAUCAUCCCU	5829
54790_2_8195	+	chr4:105227233-105227253	GGUAAACAAUUAGUCACUCC	5830
54790_2_8197	+	chr4:105227245-105227265	GUCACUCCAGGUUUUCCCAA	5831
54790_2_8206	+	chr4:105227305-105227325	CAGUUUAACAACCCCAAAAA	5832
54790_2_8209	+	chr4:105227321-105227341	AAAAAGGCCUUAAUUUUGAU	5833
54790_2_8214	+	chr4:105227337-105227357	UGAUUGGCCAGCAUCCUCUU	5834
54790_2_8227	+	chr4:105227402-105227422	AAUAAGAAUUGUUUCCAUCU	5835
54790_2_8229	+	chr4:105227403-105227423	AUAAGAAUUGUUUCCAUCUA	5836
54790_2_8234	+	chr4:105227418-105227438	AUCUAGGGAAUGAUUUUUAU	5837
54790_2_8237	+	chr4:105227433-105227453	UUUAUAGGUAGAAUCUUAUU	5838
54790_2_8243	+	chr4:105227438-105227458	AGGUAGAAUCUUAUUUGGCA	5839
54790_2_8252	+	chr4:105227487-105227507	UGUGUAGACCUUCAAUAGCA	5840
54790_2_8263	+	chr4:105227559-105227579	CAUAUCAAUUUUGUGUUCUC	5841
54790_2_8273	+	chr4:105227578-105227598	CUGGUGUAAGAAAAAAUAGA	5842
54790_2_8317	+	chr4:105227827-105227847	CUCUACUUUCACUGAAUAGC	5843
54790_2_8321	+	chr4:105227838-105227858	CUGAAUAGCAGGUGAAUAGC	5844
54790_2_8348	+	chr4:105228004-105228024	CUACAAUGAGCAAAAUGCAU	5845
54790_2_8364	+	chr4:105228095-105228115	UUGAAAGAGUACUGUGCAAG	5846
54790_2_8365	+	chr4:105228096-105228116	UGAAAGAGUACUGUGCAAGU	5847

【０４２２】

【表２－１０２】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_8368	+	chr4:105228103-105228123	GUACUGUGCAAGUGGGCUAC	5848
54790_2_8370	-	chr4:105228119-105228139	UUACUGGAUCAUAAUAUUCC	5849
54790_2_8371	+	chr4:105228120-105228140	UACUGGAUCAUAAUAUUCCA	5850
54790_2_8379	+	chr4:105228194-105228214	GCAUUUUUCUCCUUCUAAAA	5851
54790_2_8406	+	chr4:105228320-105228340	CAUUAAACUUUUCACACAAA	5852
54790_2_8410	+	chr4:105228331-105228351	UCACACAAAUGGUUGUAUAA	5853
54790_2_8415	-	chr4:105228377-105228397	UUCUGUAUAAUGUUUAAAAA	5854
54790_2_8435	+	chr4:105228460-105228480	GUAGCUAUUAUUAUACUCAA	5855
54790_2_8447	+	chr4:105228501-105228521	AAAGAAUGUCCAAAAUUAUG	5856
54790_2_8450	+	chr4:105228506-105228526	AUGUCCAAAAUUAUGUGGAA	5857
54790_2_8471	+	chr4:105228669-105228689	UGAUUGCUCUGUAUAUGAAU	5858
54790_2_8482	-	chr4:105228707-105228727	AAAAGAAAAGUGCCUUUUUC	5859
54790_2_8484	+	chr4:105228717-105228737	UGCCUUUUUUUGGUAGUAUC	5860
54790_2_8485	-	chr4:105228722-105228742	UUUUUUGGUAGUAUCUGGAC	5861
54790_2_8493	+	chr4:105228744-105228764	GUAAUUGACUUUCUUUCUGC	5862
54790_2_8513	+	chr4:105228806-105228826	AAGUGAUAGUGUCCUGAUUU	5863
54790_2_8524	+	chr4:105228875-105228895	AAACCUAAAGUUUCUUUAUU	5864
54790_2_8542	+	chr4:105228952-105228972	GAAACAUAAUGUAAGCCACA	5865
54790_2_8585	-	chr4:105229145-105229165	AUAGAUACCACAUCUCAAUU	5866
54790_2_8588	+	chr4:105229163-105229183	UUUGGACUAGACACAUUUUA	5867
54790_2_8589	+	chr4:105229164-105229184	UUGGACUAGACACAUUUUAA	5868
54790_2_8596	+	chr4:105229196-105229216	UAUAUGUGACUAGUCACUGU	5869
54790_2_8600	+	chr4:105229230-105229250	CUAGACCAUCUCUUAAUGUA	5870
54790_2_8603	+	chr4:105229234-105229254	ACCAUCUCUUAAUGUAUGGA	5871
54790_2_8626	-	chr4:105229333-105229353	CAGAGUCUCGCUCUGUUGCC	5872
54790_2_8628	+	chr4:105229337-105229357	GUCUCGCUCUGUUGCCAGGC	5873
54790_2_8630	+	chr4:105229347-105229367	GUUGCCAGGCUGGAGUGCAG	5874
54790_2_8632	+	chr4:105229358-105229378	GGAGUGCAGUGGCGCGAUCU	5875
54790_2_8634	+	chr4:105229382-105229402	UCACUGCAACCUCCGCCUCC	5876
54790_2_8635	-	chr4:105229383-105229403	CACUGCAACCUCCGCCUCCU	5877
54790_2_8640	+	chr4:105229422-105229442	GCCUCAGCCUCCCAAGUAAC	5878
54790_2_8641	+	chr4:105229423-105229443	CCUCAGCCUCCCAAGUAACU	5879
54790_2_8642	+	chr4:105229431-105229451	UCCCAAGUAACUGGGACUAC	5880
54790_2_8643	+	chr4:105229475-105229495	ACUUUUUGUAUUUUUAGUAG	5881
54790_2_8644	-	chr4:105229478-105229498	UUUUGUAUUUUUAGUAGUGG	5882
54790_2_8653	+	chr4:105229494-105229514	GUGGCGGUGUUUGACCACGU	5883
54790_2_8654	-	chr4:105229503-105229523	UUUGACCACGUUGGCCAAGA	5884
54790_2_8661	+	chr4:105229555-105229575	GCCUCAGCCUCCCAAAGUGC	5885
54790_2_8662	+	chr4:105229556-105229576	CCUCAGCCUCCCAAAGUGCU	5886
54790_2_8663	+	chr4:105229564-105229584	UCCCAAAGUGCUGGGACUAC	5887
54790_2_8665	+	chr4:105229583-105229603	CAGGCGUGAGCCACCGUGCC	5888
54790_2_8673	-	chr4:105229620-105229640	UAUUAAGUAAUACACAUGCU	5889
54790_2_8680	+	chr4:105229645-105229665	GUUAUUUAAAAAAAAAAAAA	5890
54790_2_8691	+	chr4:105229706-105229726	AGCUGCCCCAUUCCUUUUCC	5891
54790_2_8692	+	chr4:105229709-105229729	UGCCCCAUUCCUUUUCCUGG	5892
54790_2_8694	+	chr4:105229722-105229742	UUCCUGGAGGCAAAUUAUUA	5893
54790_2_8704	-	chr4:105229772-105229792	GAUUUUUUUUUAUUCUACAA	5894
54790_2_8707	+	chr4:105229778-105229798	UUUUUAUUUUACAAAGGUAU	5895

【０４２３】

【表２－１０３】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_8722	+	chr4:105229835-105229855	CCUUUAUUCCAUCUAAUCAC	5896
54790_2_8724	-	chr4:105229836-105229856	CUUUAUCCCAUUUAAUUACU	5897
54790_2_8736	+	chr4:105229886-105229906	UACUAAUUUUAAUAGCUACA	5898
54790_2_8740	+	chr4:105229901-105229921	CUACAUGGUAUUAUAUUGUG	5899
54790_2_8745	+	chr4:105229942-105229962	AACAUAACCCUUAUUGAUGU	5900
54790_2_8768	+	chr4:105230064-105230084	AGUGUCUCACUCUGUCACCC	5901
54790_2_8771	-	chr4:105230068-105230088	UCUCACUCUGUCACCCAGGC	5902
54790_2_8773	+	chr4:105230113-105230133	UCACUGCAGUGUCCACCUCC	5903
54790_2_8774	+	chr4:105230114-105230134	CACUGCAGUGUCCACCUCCU	5904
54790_2_8775	+	chr4:105230120-105230140	AGUGUCCACCUCCUGGGUUC	5905
54790_2_8781	+	chr4:105230153-105230173	UCCUCAGCCUCCCAAGUAAC	5906
54790_2_8782	-	chr4:105230154-105230174	CCUCAGCCUCCCAAGUAACU	5907
54790_2_8784	+	chr4:105230162-105230182	UCCCAAGUAACUGGGAUUAC	5908
54790_2_8787	-	chr4:105230203-105230223	GCUAAUUUUGUAUCUUUUU	5909
54790_2_8791	+	chr4:105230211-105230231	UUGUAUCUUUUUAGGAGAGA	5910
54790_2_8794	+	chr4:105230212-105230232	UGUAUCUUUUUAGGAGAGAC	5911
54790_2_8802	+	chr4:105230227-105230247	GAGACGGGAUUUCACCAUGU	5912
54790_2_8803	+	chr4:105230232-105230252	GGGAUUUCACCAUGUUGGCC	5913
54790_2_8804	-	chr4:105230236-105230256	UUUCACCAUGUUGGCCAGGU	5914
54790_2_8809	+	chr4:105230250-105230270	CCAGGUUGGCCUAGAACUCC	5915
54790_2_8810	+	chr4:105230257-105230277	GGUCUAGAACUCCUGGCCUC	5916
54790_2_8812	+	chr4:105230268-105230288	CCUGGCCUCAGGUGAUCCAC	5917
54790_2_8815	+	chr4:105230290-105230310	GCCUUAGCUUCCCAAAGUGC	5918
54790_2_8816	+	chr4:105230291-105230311	CCUUAGCUUCCCAAAGUGCU	5919
54790_2_8818	-	chr4:105230299-105230319	UCCCAAAGUGCUGGGAUUAU	5920
54790_2_8823	+	chr4:105230342-105230362	CUGUCAGAUAAAAUCCUUAAA	5921
54790_2_8824	+	chr4:105230343-105230363	UGUCAGAUAAAAUUCCUUAAAA	5922
54790_2_8827	+	chr4:105230349-105230369	AUAAAUUCUUAAAAGGGUCA	5923
54790_2_8837	+	chr4:105230408-105230428	GUCAUCCUACAUGAUAUUUG	5924
54790_2_8852	-	chr4:105230506-105230526	GCUCACUGAUCUUCACUAAU	5925
54790_2_8886	+	chr4:105230654-105230674	CUUGUCCAUUUUUUAGUAUG	5926
54790_2_8893	+	chr4:105230673-105230693	GUGGUUAUUCAUUUAUUUGU	5927
54790_2_8909	+	chr4:105230734-105230754	CUCUUUUUACAUGUUUAUUU	5928
54790_2_8944	+	chr4:105230855-105230875	CUCAGAUUGUUUUUAACUUU	5929
54790_2_8947	-	chr4:105230856-105230876	UCAGAUUGUUUUUAACUUUU	5930
54790_2_8951	+	chr4:105230857-105230877	CAGAUUGUUUUUAACUUUUG	5931
54790_2_8953	-	chr4:105230858-105230878	AGAUUGUUUUUAACUUUUGG	5932
54790_2_8954	+	chr4:105230859-105230879	GAUUGUUUUUAACUUUUGGG	5933
54790_2_8955	+	chr4:105230860-105230880	AUUGUUUUUAACUUUUGGGG	5934
54790_2_8976	+	chr4:105230917-105230937	AGAAUUUAUCUUAAAGUGUA	5935
54790_2_8977	+	chr4:105230918-105230938	GAAUUUAUCUUAAAGUGUAA	5936
54790_2_8983	-	chr4:105230946-105230966	UCCCACUUCAUCAUUUUUUC	5937
54790_2_8998	+	chr4:105231018-105231038	UAUCUUGUAGCAUAUUCCUG	5938
54790_2_9001	+	chr4:105231023-105231043	UGUAGCAUAUUUCUGUGGUU	5939
54790_2_9002	+	chr4:105231024-105231044	GUAGCAUAUUUCUGUGGUUU	5940
54790_2_9026	+	chr4:105231136-105231156	CUUUUAAAUAUCUUUUAAUU	5941
54790_2_9031	-	chr4:105231144-105231164	UAUCUUUUAAUUUGGCUACU	5942
54790_2_9039	+	chr4:105231176-105231196	AUUCUUUUUCAGAAUAUUCC	5943

【０４２４】

【表２－１０４】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_9050	+	chr4:105231212-105231232	UUAUUUUUCCAAAUGAACUU	5944
54790_2_9087	-	chr4:105231372-105231392	UUUUAAAGUUAUAUCAAAAU	5945
54790_2_9106	+	chr4:105231459-105231479	AUUCCAGUAAAACUUCUGAC	5946
54790_2_9110	+	chr4:105231481-105231501	GUUGAUGCUCUUAUAAAUCA	5947
54790_2_9122	+	chr4:105231552-105231572	CAUUUUUUACUUGAUUCUCU	5948
54790_2_9178	+	chr4:105231748-105231768	AAAUGUAAUGAGAAAGACUG	5949
54790_2_9180	-	chr4:105231749-105231769	AAUGUAAUGAGAAAGACUGU	5950
54790_2_9183	+	chr4:105231777-105231797	AAAGCAGACACCUUAUACAA	5951
54790_2_9186	+	chr4:105231806-105231826	UUUUUUAGUGCCAUUCUUC	5952
54790_2_9195	+	chr4:105231822-105231842	CUUCUGGCUUUCUCUAUUAU	5953
54790_2_9197	+	chr4:105231823-105231843	UUCUGGCUUUCUCUAUUAUU	5954
54790_2_9211	-	chr4:105231886-105231906	AAUGAAUGCAAUCAGAUUCA	5955
54790_2_9212	+	chr4:105231887-105231907	AUGAAUGCAAUCAGAUUCAA	5956
54790_2_9213	-	chr4:105231899-105231919	AGAUUCAAGGGUACAAGUGC	5957
54790_2_9215	+	chr4:105231908-105231928	GGUACAAGUGCAGGUUAUAU	5958
54790_2_9219	+	chr4:105231925-105231945	UAUAGGUGAAUUGCAUGCCU	5959
54790_2_9221	+	chr4:105231926-105231946	AUAGGUGAAUUGCAUGCCUU	5960
54790_2_9223	+	chr4:105231927-105231947	UAGGUGAAUUGCAUGCCUUG	5961
54790_2_9224	-	chr4:105231928-105231948	AGGUGAAUUGCAUGCCUUGG	5962
54790_2_9225	+	chr4:105231933-105231953	AAUUGCAUGCCUUGGGGGUU	5963
54790_2_9230	+	chr4:105231958-105231978	UACAGACUAUUUUGUCACCC	5964
54790_2_9234	+	chr4:105231981-105232001	UAAUAAGCGUAGUACUUAAU	5965
54790_2_9252	+	chr4:105232096-105232116	CUGCCACUCAAGAGAACAUG	5966
54790_2_9259	+	chr4:105232128-105232148	GUUCCUUUGUUAGUUUGUUU	5967
54790_2_9261	-	chr4:105232135-105232155	UGUUAGUUUGUUUAGGAUAA	5968
54790_2_9271	+	chr4:105232189-105232209	CACGAUUUUGUGUUUCUUUA	5969
54790_2_9277	+	chr4:105232207-105232227	UAUGGCUGUGUAGUAUUCCA	5970
54790_2_9284	+	chr4:105232248-105232268	UUUAUCCAGUCUACUACUUA	5971
54790_2_9287	+	chr4:105232257-105232277	UCUACUACUUACGGACAUUU	5972
54790_2_9296	-	chr4:105232325-105232345	ACGUGUGCAAUAUGCCUUUA	5973
54790_2_9302	+	chr4:105232348-105232368	UAGAAUGAUUUAUAUCCCUU	5974
54790_2_9303	+	chr4:105232349-105232369	AGAAUGAUUUAUAUCCCUUU	5975
54790_2_9308	+	chr4:105232367-105232387	UUGGGUAAUAUGCCGAAUAA	5976
54790_2_9310	+	chr4:105232368-105232388	UGGGUAAUAUGCCGAAUAAU	5977
54790_2_9313	-	chr4:105232377-105232397	UGCCGAAUAAUGGGAUUGCU	5978
54790_2_9314	+	chr4:105232385-105232405	AAUGGGAUUGCUCGGUCAGA	5979
54790_2_9323	-	chr4:105232462-105232482	UUACAUUCCCACAAGCAAUA	5980
54790_2_9325	+	chr4:105232463-105232483	UACAUUCCCACAAGCAAUAA	5981
54790_2_9327	+	chr4:105232464-105232484	ACAUUCCCACAAGCAAUAAG	5982
54790_2_9332	+	chr4:105232489-105232509	AAGUGUUCCCUUUUCUCUGC	5983
54790_2_9343	+	chr4:105232521-105232541	UUCUUUUAGAGAGUCAAAGA	5984
54790_2_9350	-	chr4:105232530-105232550	AGAGUCAAAGAUGGAAUCCU	5985
54790_2_9351	+	chr4:105232531-105232551	GAGUCAAAGAUGGAAUCCUA	5986
54790_2_9354	+	chr4:105232547-105232567	CCUAGGGAAGAUGAUAUCUG	5987
54790_2_9355	+	chr4:105232551-105232571	GGGAAGAUGAUAUCUGAGGC	5988
54790_2_9358	+	chr4:105232565-105232585	UGAGGCAGGUUUAGAGUCAU	5989
54790_2_9359	-	chr4:105232566-105232586	GAGGCAGGUUUAGAGUCAUU	5990
54790_2_9362	+	chr4:105232575-105232595	UUAGAGUCAUUGGGCAAAUA	5991

【０４２５】

【表２－１０５】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_9364	+	chr4:105232576-105232596	UAGAGUCAUUGGGCAAAUAA	5992
54790_2_9365	-	chr4:105232577-105232597	AGAGUCAUUGGGCAAAUAAG	5993
54790_2_9370	+	chr4:105232587-105232607	GGCAAAUAAGGGGAUUAAGA	5994
54790_2_9371	+	chr4:105232596-105232616	GGGGAUUAAGAAGGCAUUCU	5995
54790_2_9375	+	chr4:105232614-105232634	CUAGGCAGACAGAAAACCAA	5996
54790_2_9380	+	chr4:105232646-105232666	CUGAAACAGCUUACUAUGUU	5997
54790_2_9386	-	chr4:105232673-105232693	UUAUAAGCUGUUGUUAUUGU	5998
54790_2_9397	+	chr4:105232698-105232718	UAUAAACUGUAAGAGAGAGU	5999
54790_2_9400	+	chr4:105232701-105232721	AAACUGUAAGAGAGAGUAGG	6000
54790_2_9404	+	chr4:105232725-105232745	CAGAAAAAACAGCCUGUAUG	6001
54790_2_9407	+	chr4:105232726-105232746	AGAAAAAACAGCCUGUAUGC	6002
54790_2_9408	-	chr4:105232727-105232747	GAAAAAACAGCCUGUAUGCG	6003
54790_2_9411	+	chr4:105232728-105232748	AAAAAACAGCCUGUAUGCGG	6004
54790_2_9413	-	chr4:105232729-105232749	AAAAACAGCCUGUAUGCGGG	6005
54790_2_9421	+	chr4:105232766-105232786	ACAGAAAUUCUCAAAAGAUU	6006
54790_2_9422	+	chr4:105232767-105232787	CAGAAAUUCUCAAAAGAUUU	6007
54790_2_9434	+	chr4:105232810-105232830	AAACAUAGAAUCACCUAGAA	6008
54790_2_9435	+	chr4:105232811-105232831	AACAUAGAAUCACCUAGAAA	6009
54790_2_9445	-	chr4:105232856-105232876	AUCACCCCUAUUCUGUCACC	6010
54790_2_9450	+	chr4:105232876-105232896	UGGAAUAUUGAUAACACUGA	6011
54790_2_9452	+	chr4:105232877-105232897	GGAAUAUUGAUAACACUGAA	6012
54790_2_9454	+	chr4:105232897-105232917	GGGAGUGUGCCUUAUCUCUC	6013
54790_2_9456	+	chr4:105232906-105232926	CCUUAUCUCUCAGGUGUAUU	6014
54790_2_9463	+	chr4:105232932-105232952	AAAUAGUUUGAGAACCAUGC	6015
54790_2_9479	-	chr4:105233007-105233027	AAUCUUCCUUUUGAUAACAA	6016
54790_2_9480	+	chr4:105233008-105233028	AUCUUCCUUUUGAUAACAAA	6017
54790_2_9486	+	chr4:105233019-105233039	GAUAACAAAGGGAACCUUAA	6018
54790_2_9487	+	chr4:105233020-105233040	AUAACAAAGGGAACCUUAAA	6019
54790_2_9491	+	chr4:105233024-105233044	CAAAGGGAACCUUAAAGGGC	6020
54790_2_9494	-	chr4:105233027-105233047	AGGGAACCUUAAAGGGCUGG	6021
54790_2_9496	+	chr4:105233028-105233048	GGGAACCUUAAAGGGCUGGA	6022
54790_2_9497	+	chr4:105233029-105233049	GGAACCUUAAAGGGCUGGAG	6023
54790_2_9500	+	chr4:105233033-105233053	CCUUAAAGGGCUGGAGGGGA	6024
54790_2_9501	+	chr4:105233034-105233054	CUUAAAGGGCUGGAGGGGAA	6025
54790_2_9504	-	chr4:105233041-105233061	GGCUGGAGGGGAAGGGCAGA	6026
54790_2_9506	+	chr4:105233042-105233062	GCUGGAGGGGAAGGGCAGAC	6027
54790_2_9507	-	chr4:105233043-105233063	CUGGAGGGGAAGGGCAGACG	6028
54790_2_9509	+	chr4:105233048-105233068	GGGGAAGGGCAGACGGGGCU	6029
54790_2_9511	+	chr4:105233049-105233069	GGGAAGGGCAGACGGGGCUA	6030
54790_2_9513	+	chr4:105233050-105233070	GGAAGGGCAGACGGGGCUAG	6031
54790_2_9516	+	chr4:105233053-105233073	AGGGCAGACGGGGCUAGGGG	6032
54790_2_9519	-	chr4:105233080-105233100	CCCUUUUAAAAAGCUACUGC	6033
54790_2_9522	+	chr4:105233083-105233103	UUUUAAAAAGCUACUGCAGG	6034
54790_2_9523	+	chr4:105233084-105233104	UUUAAAAAGCUACUGCAGGU	6035
54790_2_9524	+	chr4:105233085-105233105	UUAAAAAGCUACUGCAGGUG	6036
54790_2_9528	+	chr4:105233090-105233110	AAGCUACUGCAGGUGGGGUG	6037
54790_2_9529	-	chr4:105233093-105233113	CUACUGCAGGUGGGGUGCGG	6038
54790_2_9531	+	chr4:105233120-105233140	CACCUGUAAUCCCAGCACUU	6039

【０４２６】

【表２－１０６】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_9534	+	chr4:105233121-105233141	ACCUGUAAUCCCAGCACUUU	6040
54790_2_9535	+	chr4:105233124-105233144	UGUAAUCCCAGCACUUUGGG	6041
54790_2_9536	+	chr4:105233130-105233150	CCCAGCACUUUGGGAGGCCA	6042
54790_2_9537	+	chr4:105233134-105233154	GCACUUUGGGAGGCCAAGGC	6043
54790_2_9541	+	chr4:105233148-105233168	CAAGGCAGGCAGAUCACCUG	6044
54790_2_9544	+	chr4:105233153-105233173	CAGGCAGAUCACCUGAGGUC	6045
54790_2_9545	+	chr4:105233171-105233191	UCAGGAGUUCAAGACCAGCC	6046
54790_2_9547	+	chr4:105233220-105233240	UAAAAAUACAAAAAUUAGCU	6047
54790_2_9548	+	chr4:105233225-105233245	AUACAAAAAUUAGCUAGGCA	6048
54790_2_9549	+	chr4:105233232-105233252	AAUUAGCUAGGCAUGGUAGC	6049
54790_2_9552	+	chr4:105233255-105233275	CACCUGUAAUCUCAGCUACU	6050
54790_2_9555	+	chr4:105233256-105233276	ACCUGUAAUCUCAGCUACUU	6051
54790_2_9556	+	chr4:105233259-105233279	UGUAAUCUCAGCUACUUGGG	6052
54790_2_9558	+	chr4:105233265-105233285	CUCAGCUACUUGGGAGGCUG	6053
54790_2_9561	+	chr4:105233269-105233289	GCUACUUGGGAGGCUGAGGC	6054
54790_2_9568	+	chr4:105233287-105233307	GCAGGAGAAUUGCUUGAACC	6055
54790_2_9570	+	chr4:105233288-105233308	CAGGAGAAUUGCUUGAACCU	6056
54790_2_9571	+	chr4:105233291-105233311	GAGAAUUGCUUGAACCUGGG	6057
54790_2_9573	+	chr4:105233297-105233317	UGCUUGAACCUGGGAGGCAG	6058
54790_2_9579	+	chr4:105233337-105233357	UGUGCCGCUGCACUCCAGCC	6059
54790_2_9580	+	chr4:105233338-105233358	GUGCCGCUGCACUCCAGCCU	6060
54790_2_9587	+	chr4:105233397-105233417	AAAAGCUACUGCAGUAGAUC	6061
54790_2_9590	+	chr4:105233400-105233420	AGCUACUGCAGUAGAUCAGG	6062
54790_2_9591	+	chr4:105233403-105233423	UACUGCAGUAGAUCAGGAGG	6063
54790_2_9596	+	chr4:105233439-105233459	AGAAGAUCUGAGCUAUGAAG	6064
54790_2_9599	+	chr4:105233458-105233478	GUGGCAGUCAAGAUGAUUAA	6065
54790_2_9602	+	chr4:105233468-105233488	AGAUGAUUAAAGGAAUAUAU	6066
54790_2_9606	+	chr4:105233502-105233522	AUAGAACUUAGCAAGUGAUU	6067
54790_2_9615	+	chr4:105233529-105233549	UGAAGUGCUAGAGAAAAUAA	6068
54790_2_9616	+	chr4:105233530-105233550	GAAGUGCUAGAGAAAAUAAA	6069
54790_2_9618	+	chr4:105233531-105233551	AAGUGCUAGAGAAAAUAAAG	6070
54790_2_9620	+	chr4:105233560-105233580	UUCAAUUGUUUUUAGCAUUU	6071
54790_2_9630	+	chr4:105233576-105233596	AUUUUGGCAAAAAAUUAUUU	6072
54790_2_9642	+	chr4:105233626-105233646	UAUGAACUUCCCACAUUAGC	6073
54790_2_9666	+	chr4:105233761-105233781	AAUAUCAGUUUGCUAUGUCU	6074
54790_2_9688	-	chr4:105190557-105190577	AGAGAGAUUACCAUUACAUU	6075
54790_2_9696	-	chr4:105190580-105190600	GUAACUUGAAGUUGAAGUUU	6076
54790_2_9699	-	chr4:105190581-105190601	GGUAACUUGAAGUUGAAGUU	6077
54790_2_9705	-	chr4:105190602-105190622	AAAGUAUUUGAGAGGGUGCA	6078
54790_2_9706	-	chr4:105190603-105190623	AAAAGUAUUUGAGAGGGUGC	6079
54790_2_9708	-	chr4:105190609-105190629	AUAAAGAAAAGUAUUUGAGA	6080
54790_2_9709	-	chr4:105190610-105190630	AAUAAAGAAAAGUAUUUGAG	6081
54790_2_9741	-	chr4:105190827-105190847	GCGAUAAAUACUCUAACAAC	6082
54790_2_9742	-	chr4:105190849-105190869	CUACAAGUGAAGCAAAAUGG	6083
54790_2_9744	-	chr4:105190852-105190872	UGGCUACAAGUGAAGCAAAA	6084
54790_2_9749	-	chr4:105190872-105190892	UUAACAAGAUUGAGACGAAG	6085
54790_2_9756	-	chr4:105190898-105190918	AACCACAAAUACCAUUUAUU	6086
54790_2_9760	-	chr4:105190945-105190965	ACUGACUAGCCAGGUGCAGG	6087

【０４２７】

【表２－１０７】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_9761	-	chr4:105190948-105190968	AAGACUGACUAGCCAGGUGC	6088
54790_2_9765	-	chr4:105190954-105190974	UGUCACAAGACUGACUAGCC	6089
54790_2_9770	-	chr4:105190985-105191005	UUAGUUCUCUGCUAGUUCUA	6090
54790_2_9776	-	chr4:105191095-105191115	GUCCUCAAAGUCUCGUCGGA	6091
54790_2_9777	-	chr4:105191096-105191116	GGUCCUCAAAGUCUCGUCGG	6092
54790_2_9781	-	chr4:105191114-105191134	GUCCUACUACCGAACUUGGG	6093
54790_2_9786	-	chr4:105191126-105191146	UUCUCCGAUUCCGUCCUACU	6094
54790_2_9787	-	chr4:105191133-105191153	CGAGGAAUUCUCCGAUUCCG	6095
54790_2_9789	-	chr4:105191137-105191157	GGGUCGAGGAAUUCUCCGAU	6096
54790_2_9790	-	chr4:105191143-105191163	ACAUUCAGGGUCGAGGAAUUC	6097
54790_2_9792	-	chr4:105191174-105191194	AUCAUAUGAAGACCCGGACC	6098
54790_2_9793	-	chr4:105191175-105191195	AAUCAUAUGAAGACCCGGAC	6099
54790_2_9795	-	chr4:105191176-105191196	AAAUCAUAUGAAGACCCGGA	6100
54790_2_9797	-	chr4:105191177-105191197	AAAAUCAUAUGAAGACCCGG	6101
54790_2_9802	-	chr4:105191182-105191202	UUCAGAAAAUCAUAUGAAGA	6102
54790_2_9804	-	chr4:105191183-105191203	UUUCAGAAAAUCAUAUGAAG	6103
54790_2_9829	-	chr4:105191290-105191310	UUGGGACACUCAGCAGGUCA	6104
54790_2_9830	-	chr4:105191296-105191316	CUUAGGUUGGGACACUCAGC	6105
54790_2_9831	-	chr4:105191308-105191328	GGUCUGACAACCCUUAGGUU	6106
54790_2_9832	-	chr4:105191309-105191329	UGGUCUGACAACCCUUAGGU	6107
54790_2_9835	-	chr4:105191313-105191333	AAAAUGGUCUGACAACCCUU	6108
54790_2_9837	-	chr4:105191329-105191349	UACAUGCAUAUAUGAGAAAA	6109
54790_2_9857	-	chr4:105191431-105191451	UUAACUGUCUUAUAUAGUUC	6110
54790_2_9868	-	chr4:105191531-105191551	AAGCUGAAUUACCUACUAAA	6111
54790_2_9884	-	chr4:105191606-105191626	GGCAGAGAUUAGAGCUAUAC	6112
54790_2_9888	-	chr4:105191627-105191647	AUCCUCAGGUGUCUGCAGUA	6113
54790_2_9889	-	chr4:105191641-105191661	GAGUGGAUACUUAUAUCCUC	6114
54790_2_9890	-	chr4:105191658-105191678	AGAAGUAUCAAGUGGCAGAG	6115
54790_2_9893	-	chr4:105191666-105191686	AGUCUCUGAGAAGUAUCAAG	6116
54790_2_9902	-	chr4:105191707-105191727	CAACUGAGGACACACUGGAA	6117
54790_2_9904	-	chr4:105191712-105191732	GAGUUCAACUGAGGACACAC	6118
54790_2_9907	-	chr4:105191721-105191741	GAAUCAUGGGAGUUCAACUG	6119
54790_2_9910	-	chr4:105191734-105191754	UGGCAACAUCCAGGAAUCAU	6120
54790_2_9913	-	chr4:105191735-105191755	AUGGCAACAUCCAGGAAUCA	6121
54790_2_9916	-	chr4:105191743-105191763	UCUUGAAAAUGGCAACAUCC	6122
54790_2_9920	-	chr4:105191754-105191774	CUUGCCCUGUGUCUUGAAAA	6123
54790_2_9924	-	chr4:105191794-105191814	UUAAAAUUCCCAAGGUAGAG	6124
54790_2_9927	-	chr4:105191802-105191822	AGAGUGACUUAAAAUUCCCA	6125
54790_2_9941	-	chr4:105191875-105191895	UAAAAAUAUUAACAUGCAAG	6126
54790_2_9944	-	chr4:105191876-105191896	CUAAAAAUAUUAACAUGCAA	6127
54790_2_9947	-	chr4:105191877-105191897	UCUAAAAAUAUUAACAUGCA	6128
54790_2_9956	-	chr4:105191927-105191947	UCCAGCAUGAGAGGGGAAAG	6129
54790_2_9960	-	chr4:105191934-105191954	AAGAUUUUCCAGCAUGAGAG	6130
54790_2_9962	-	chr4:105191935-105191955	UAAGAUUUUCCAGCAUGAGA	6131
54790_2_9965	-	chr4:105191936-105191956	CUAAGAUUUUCCAGCAUGAG	6132
54790_2_9973	-	chr4:105191989-105192009	AGCAAUCAUCAAGGGAGGAG	6133
54790_2_9976	-	chr4:105191990-105192010	AAGCAAUCAUCAAGGGAGGA	6134
54790_2_9978	-	chr4:105191991-105192011	AAAGCAAUCAUCAAGGGAGG	6135

【０４２８】

【表２－１０８】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_9980	-	chr4:105191994-105192014	GGUAAAGCAAUCAUCAAGGG	6136
54790_2_9983	-	chr4:105191997-105192017	UGAGGUAAAGCAAUCAUCAA	6137
54790_2_9985	-	chr4:105191998-105192018	GUGAGGUAAAGCAAUCAUCA	6138
54790_2_9989	-	chr4:105192015-105192035	GUCACAGUUCUCACAGAGUG	6139
54790_2_10002	-	chr4:105192099-105192119	AUGUUAUGACUUCAUUAAGG	6140
54790_2_10005	-	chr4:105192102-105192122	CUAAUGUUAUGACUUCAUUA	6141
54790_2_10019	-	chr4:105192155-105192175	CUGCACUUUAUUCCUUACCC	6142
54790_2_10044	-	chr4:105192241-105192261	UGUAAAACCUUUUCCCUCAA	6143
54790_2_10054	-	chr4:105192286-105192306	AGAUUUUUGAGGAGAUAUGA	6144
54790_2_10055	-	chr4:105192287-105192307	AAGAUUUUUGAGGAGAUAUG	6145
54790_2_10060	-	chr4:105192297-105192317	AAUGCAAAACAAGAUUUUUG	6146
54790_2_10070	-	chr4:105192347-105192367	UGCUAUUGAAAAUAUGUCAA	6147
54790_2_10071	-	chr4:105192348-105192368	UUGCUAUUGAAAAUAUGUCA	6148
54790_2_10074	-	chr4:105192376-105192396	UACUACUAAAAAUAAACUCU	6149
54790_2_10086	-	chr4:105192433-105192453	UAAAUUUCGUCCCGAAUGUC	6150
54790_2_10092	-	chr4:105192443-105192463	GAAGAAACGGUAAAUUUCGU	6151
54790_2_10093	-	chr4:105192444-105192464	AGAAGAAACGGUAAAUUUCG	6152
54790_2_10101	-	chr4:105192510-105192530	GAUAUACAACCCGUUACAUG	6153
54790_2_10103	-	chr4:105192521-105192541	AACUCUUGAAUGAUAUACAA	6154
54790_2_10104	-	chr4:105192522-105192542	UAACUCUUGAAUGAUAUACA	6155
54790_2_10111	-	chr4:105192573-105192593	AAAAGCAACAUUAAUAAAAG	6156
54790_2_10124	-	chr4:105192638-105192658	UUCUCACGGACCAUAAACCG	6157
54790_2_10126	-	chr4:105192642-105192662	GAUCUUCUCACGGACCAUAA	6158
54790_2_10127	-	chr4:105192649-105192669	GAUCAAGGAUCUUCUCACGG	6159
54790_2_10140	-	chr4:105192706-105192726	UACCUAAGAUUCGAGUUGUU	6160
54790_2_10142	-	chr4:105192707-105192727	UUACCUAAGAUUCGAGUUGU	6161
54790_2_10145	-	chr4:105192725-105192745	CACAGACAGAGAAUGAGAUU	6162
54790_2_10164	-	chr4:105192779-105192799	AAAAUUUUGAAUCGUGAAGA	6163
54790_2_10195	-	chr4:105192929-105192949	UUAAGGAAGUCUAUUGAAGU	6164
54790_2_10203	-	chr4:105192970-105192990	UUUUAGAUGAGGUCCAGAAA	6165
54790_2_10204	-	chr4:105192978-105192998	AUAAAACCUUUUAGAUGAGG	6166
54790_2_10220	-	chr4:105193108-105193128	CUCCUCUGUUAUAGUCCAGA	6167
54790_2_10229	-	chr4:105193160-105193180	CUUCCUGUCCUUCAGGAUCC	6168
54790_2_10230	-	chr4:105193167-105193187	CCCAAUCCUCCCUGUCCUUC	6169
54790_2_10239	-	chr4:105193211-105193231	CCCCUCCACUUCUCUCCACU	6170
54790_2_10240	-	chr4:105193212-105193232	UCCCCUCCACUUCUCUCCAC	6171
54790_2_10250	-	chr4:105193269-105193289	CUGGCCCAUCCCUGCCCUAA	6172
54790_2_10253	-	chr4:105193288-105193308	CUCCCCACUUGCCCUCUGCC	6173
54790_2_10262	-	chr4:105193325-105193345	GCCAACAUGAACUUUAUACA	6174
54790_2_10276	-	chr4:105193380-105193400	CUUUAGGAUUUUACUAAAUU	6175
54790_2_10279	-	chr4:105193396-105193416	AUAAUCUUUAGCUUGACUUU	6176
54790_2_10286	-	chr4:105193429-105193449	AAUUAUUCCCCAAUAUUUUC	6177
54790_2_10358	-	chr4:105193876-105193896	UGUACUAUGUUAGUAUUACA	6178
54790_2_10364	-	chr4:105193914-105193934	UAUUAUAAAAAUACAAAAUU	6179
54790_2_10374	-	chr4:105193977-105193997	AACCUGAUCGACUACAGAUU	6180
54790_2_10379	-	chr4:105193996-105194016	GAAGGUGUUUUACUUGAUUA	6181
54790_2_10383	-	chr4:105194030-105194050	AUUUCAGUACAUUGUAGAGA	6182
54790_2_10384	-	chr4:105194031-105194051	UAUUUCAGUACAUUGUAGAG	6183

【０４２９】

【表２－１０９】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_10387	-	chr4:105194056-105194076	AAUCUAUGAUCGAUCUCCGU	6184
54790_2_10388	-	chr4:105194061-105194081	GGUUCAAUCUAUGAUCGAUC	6185
54790_2_10390	-	chr4:105194089-105194109	GAGUCUCAGUAUCCUCUGGA	6186
54790_2_10391	-	chr4:105194090-105194110	AGAGUCUCAGUAUCCUCUGG	6187
54790_2_10396	-	chr4:105194098-105194118	GCAGGAGGAGAGUCUCAGUA	6188
54790_2_10411	-	chr4:105194113-105194133	AUUAUUUUUUUAUUAGCAGG	6189
54790_2_10414	-	chr4:105194116-105194136	UUUAUUAUUUUUUUAUUAGC	6190
54790_2_10418	-	chr4:105194204-105194224	GGCUACAAGAGAGUGCUAAC	6191
54790_2_10423	-	chr4:105194225-105194245	GUGUAUGUUAAUUAGAAAAA	6192
54790_2_10428	-	chr4:105194254-105194274	UAGAUCUGUUUCAUGAGAAA	6193
54790_2_10429	-	chr4:105194255-105194275	UUAGAUCUGUUUCAUGAGAA	6194
54790_2_10441	-	chr4:105194323-105194343	CUUCAACAAUGACUAAAGGU	6195
54790_2_10444	-	chr4:105194324-105194344	ACUUCAACAAUGACUAAAGG	6196
54790_2_10446	-	chr4:105194327-105194347	GAAACUUCAACAAUGACUAA	6197
54790_2_10449	-	chr4:105194349-105194369	AAAAGAUAACAUUGUAAAUC	6198
54790_2_10470	-	chr4:105194464-105194484	CUGUAGGGUGAUGGUUUUUU	6199
54790_2_10472	-	chr4:105194465-105194485	CCUGUAGGGUGAUGGUUUUU	6200
54790_2_10475	-	chr4:105194473-105194493	AUUUAUUUCCUGUAGGGUGA	6201
54790_2_10476	-	chr4:105194479-105194499	AGUGUGAUUUAUUUCCUGUA	6202
54790_2_10477	-	chr4:105194480-105194500	GAGUGUGAUUUAUUUCCUGU	6203
54790_2_10482	-	chr4:105194516-105194536	GAGAAAUCAGUAGCCAGAUC	6204
54790_2_10491	-	chr4:105194551-105194571	AAGUCUUAAAGUCUAAGUAU	6205
54790_2_10498	-	chr4:105194585-105194605	GUUCAUAAGAAUGACCUGUA	6206
54790_2_10502	-	chr4:105194614-105194634	GCUUGCUAGAACAAUGACUA	6207
54790_2_10506	-	chr4:105194636-105194656	ACUCAAAGAAUAAACUGCUC	6208
54790_2_10517	-	chr4:105194685-105194705	GCACUGUAUUAUGAUCUCUA	6209
54790_2_10533	-	chr4:105194777-105194797	UACAUGUCUGCUCACUUGCU	6210
54790_2_10541	-	chr4:105194843-105194863	AUACCAUGUGGCAUGUGUAA	6211
54790_2_10545	-	chr4:105194855-105194875	AUGACUUGUAUCAUACCAUG	6212
54790_2_10553	-	chr4:105194901-105194921	CAAGACACCAUGUAUAAGAG	6213
54790_2_10556	-	chr4:105194938-105194958	GAGACUACUGAUACCACUCU	6214
54790_2_10557	-	chr4:105194939-105194959	AGAGACUACUGAUACCACUC	6215
54790_2_10565	-	chr4:105194966-105194986	GAUGUUUAAUUCAGUCUCUU	6216
54790_2_10566	-	chr4:105194967-105194987	AGAUGUUUAAUUCAGUCUCU	6217
54790_2_10570	-	chr4:105194997-105195017	CAGUCUAUUUACGGUGUUCU	6218
54790_2_10578	-	chr4:105195022-105195042	ACACUUAAAUCCCUAACGGU	6219
54790_2_10579	-	chr4:105195032-105195052	AUGUCGAUAAACACUUAAAU	6220
54790_2_10581	-	chr4:105195033-105195053	UAUGUCGAUAAACACUUAAA	6221
54790_2_10585	-	chr4:105195081-105195101	AUCAAAGGACACAUCAUAUG	6222
54790_2_10591	-	chr4:105195096-105195116	UUUACUUGUUCUAAAAUCAA	6223
54790_2_10598	-	chr4:105195139-105195159	AUCACUUUUACUGAAAGUAU	6224
54790_2_10607	-	chr4:105195179-105195199	ACUAUAAAGUGGAAAACUAC	6225
54790_2_10612	-	chr4:105195206-105195226	UUUCUAGGACUCUAGUUGUC	6226
54790_2_10642	-	chr4:105195339-105195359	CACAUUUUGAGAAAAAUGUC	6227
54790_2_10661	-	chr4:105195460-105195480	GUUAGAGGGUGUCUAUGACU	6228
54790_2_10668	-	chr4:105195486-105195506	AACUAUAGGUACCCCCCAGG	6229
54790_2_10670	-	chr4:105195492-105195512	GUCUAAAACUAUAGGUACCC	6230
54790_2_10671	-	chr4:105195493-105195513	UGUCUAAAACUAUAGGUACC	6231

【０４３０】

【表２－１１０】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_10672	-	chr4:105195494-105195514	GUGUCUAAAACUAUAGGUAC	6232
54790_2_10675	-	chr4:105195495-105195515	GGUGUCUAAAACUAUAGGUA	6233
54790_2_10677	-	chr4:105195496-105195516	AGGUGUCUAAAACUAUAGGU	6234
54790_2_10683	-	chr4:105195520-105195540	AUAAAAUAUAUUCUCUGAAC	6235
54790_2_10688	-	chr4:105195572-105195592	UACUAAGCUUCAUAUACCCU	6236
54790_2_10689	-	chr4:105195573-105195593	CUACUAAGCUUCAUAUACCC	6237
54790_2_10691	-	chr4:105195576-105195596	UCUCUACUAAGCUUCAUAUA	6238
54790_2_10694	-	chr4:105195577-105195597	CUCUCUACUAAGCUUCAUAU	6239
54790_2_10702	-	chr4:105195623-105195643	AUUAUUGAUGAAUGUAUCGU	6240
54790_2_10714	-	chr4:105195713-105195733	GUUUUAUGAGUCUUUUUUUU	6241
54790_2_10720	-	chr4:105195754-105195774	AAGUACCUAAGGUCGUAGAC	6242
54790_2_10722	-	chr4:105195770-105195790	GUCGGGGGGUACCCAUAAGU	6243
54790_2_10725	-	chr4:105195779-105195799	CAUUAUUCAGUCGGGGGGUA	6244
54790_2_10726	-	chr4:105195780-105195800	ACAUUAUUCAGUCGGGGGGU	6245
54790_2_10735	-	chr4:105195836-105195856	UCAAGGACUAUACGUGUCCU	6246
54790_2_10736	-	chr4:105195853-105195873	AAGACUCCUACCAAGAUUCA	6247
54790_2_10743	-	chr4:105195901-105195921	GAGUCAAGAUCUUGAGAAGA	6248
54790_2_10747	-	chr4:105195923-105195943	GCACGUGUACAAGUGGGGGU	6249
54790_2_10750	-	chr4:105195927-105195947	AUGUGCACGUGUACAAGUGG	6250
54790_2_10751	-	chr4:105195928-105195948	UAUGUGCACGUGUACAAGUG	6251
54790_2_10753	-	chr4:105195929-105195949	GUAUGUGCACGUGUACAAGU	6252
54790_2_10755	-	chr4:105195930-105195950	AGUAUGUGCACGUGUACAAG	6253
54790_2_10760	-	chr4:105195974-105195994	CCACUCGUCCUGAAUUCCUU	6254
54790_2_10761	-	chr4:105195975-105195995	ACCACUCGUCCUGAAUUCCU	6255
54790_2_10763	-	chr4:105195979-105195999	UUCGACCACUCGUCCUGAAU	6256
54790_2_10766	-	chr4:105195987-105196007	AUCCUUCGUUCGACCACUCG	6257
54790_2_10769	-	chr4:105195995-105196015	GUUACGUUAUCCUUCGUUCG	6258
54790_2_10772	-	chr4:105196006-105196026	AACUUACGAGAGUUACGUUA	6259
54790_2_10777	-	chr4:105196029-105196049	CCAUCUUCAAGAACCAGAUG	6260
54790_2_10778	-	chr4:105196037-105196057	UUUUUAUACCAUCUUCAAGA	6261
54790_2_10784	-	chr4:105196050-105196070	GCCCAUCUCCACCUUUUUAU	6262
54790_2_10786	-	chr4:105196060-105196080	ACUGUGUUUUGCCCAUCUCC	6263
54790_2_10788	-	chr4:105196063-105196083	UAAACUGUGUUUUGCCCAUC	6264
54790_2_10790	-	chr4:105196069-105196089	UAUGUCUAAACUGUGUUUUG	6265
54790_2_10791	-	chr4:105196070-105196090	AUAUGUCUAAACUGUGUUUU	6266
54790_2_10792	-	chr4:105196071-105196091	GAUAUGUCUAAACUGUGUUU	6267
54790_2_10795	-	chr4:105196093-105196113	ACUCUGAAGAAUGAAAAGAA	6268
54790_2_10805	-	chr4:105196123-105196143	UAGGAAAUAAUUUAUGGAAG	6269
54790_2_10807	-	chr4:105196129-105196149	AACAAUUAGGAAAUAAUUUA	6270
54790_2_10809	-	chr4:105196142-105196162	CAGAGGCAGAGGGAACAAUU	6271
54790_2_10812	-	chr4:105196152-105196172	AAAAAAAGAACAGAGGCAGA	6272
54790_2_10814	-	chr4:105196153-105196173	AAAAAAAAGAACAGAGGCAG	6273
54790_2_10818	-	chr4:105196159-105196179	AGAAAAAAAAAAAAGAACAG	6274
54790_2_10829	-	chr4:105196200-105196220	ACUUAAGAAUGGGCAUACAG	6275
54790_2_10831	-	chr4:105196210-105196230	UCAGAUUUGCACUUAAGAAU	6276
54790_2_10832	-	chr4:105196211-105196231	GUCAGAUUUGCACUUAAGAA	6277
54790_2_10836	-	chr4:105196233-105196253	AUAUUAAGAAGGGGCAUAGA	6278
54790_2_10837	-	chr4:105196242-105196262	AAAGAAAGGAUAUUAAGAAG	6279

【０４３１】

【表２－１１１】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_10838	-	chr4:105196243-105196263	AAAAGAAAGGAUAUCAAGAA	6280
54790_2_10839	-	chr4:105196244-105196264	UAAAAGAAAGGAUAUCAAGA	6281
54790_2_10844	-	chr4:105196256-105196276	AAUGGGUAUCCAUAAAAGAA	6282
54790_2_10849	-	chr4:105196273-105196293	CCUUUAAUAAAGUCUGAAAU	6283
54790_2_10850	-	chr4:105196274-105196294	UCCUUUAAUAAAGUCUGAAA	6284
54790_2_10855	-	chr4:105196307-105196327	CAAGUGGUGAGGUGGGGAGG	6285
54790_2_10858	-	chr4:105196308-105196328	UCAAGUGGUGAGGUGGGGAG	6286
54790_2_10859	-	chr4:105196309-105196329	UUCAAGUGGUGAGGUGGGGA	6287
54790_2_10862	-	chr4:105196310-105196330	CUUCAAGUGGUGAGGUGGGG	6288
54790_2_10864	-	chr4:105196313-105196333	AAACUUCAAGUGGUGAGGUG	6289
54790_2_10868	-	chr4:105196314-105196334	AAAACUUCAAGUGGUGAGGU	6290
54790_2_10870	-	chr4:105196315-105196335	AAAAACUUCAAGUGGUGAGG	6291
54790_2_10872	-	chr4:105196318-105196338	UGCAAAAACUUCAAGUGGUG	6292
54790_2_10875	-	chr4:105196323-105196343	CUAAUUGCAAAAACUUCAAG	6293
54790_2_10883	-	chr4:105196402-105196422	ACUCUGAAAAGGGGAUAAGU	6294
54790_2_10885	-	chr4:105196411-105196431	UUCAGGGCCACUCUGAAAAG	6295
54790_2_10886	-	chr4:105196412-105196432	AUUCAGGGCCACUCUGAAAA	6296
54790_2_10888	-	chr4:105196413-105196433	UAUUCAGGGCCACUCUGAAA	6297
54790_2_10894	-	chr4:105196427-105196447	UGGGUUCACAGAGCUAUUCA	6298
54790_2_10895	-	chr4:105196428-105196448	CUGGGUUCACAGAGCUAUUC	6299
54790_2_10900	-	chr4:105196446-105196466	ACUGAGUUCUUCAGAUUCCU	6300
54790_2_10903	-	chr4:105196447-105196467	UACUGAGUUCUUCAGAUUCC	6301
54790_2_10911	-	chr4:105196477-105196497	AUCUACUUUCUGUAGGCUGA	6302
54790_2_10912	-	chr4:105196484-105196504	GAGUUUGAUCUACUUUCUGU	6303
54790_2_10915	-	chr4:105196520-105196540	GAGUAACCAGGAGCCAGAUC	6304
54790_2_10920	-	chr4:105196532-105196552	GAGGAAUUUGAAGAGUAACC	6305
54790_2_10925	-	chr4:105196551-105196571	GAAGGGACAAUAUAGUAAGG	6306
54790_2_10928	-	chr4:105196554-105196574	UCUGAAGGGACAAUAUAGUA	6307
54790_2_10932	-	chr4:105196568-105196588	UAAAGAUUUACAAAUCUGAA	6308
54790_2_10933	-	chr4:105196569-105196589	GUAAAGAUUUACAAAUCUGA	6309
54790_2_10938	-	chr4:105196591-105196611	GUGUGUAAAAUACGAUGUCA	6310
54790_2_10939	-	chr4:105196618-105196638	GGAGAGGAACAGCGGUACAA	6311
54790_2_10941	-	chr4:105196626-105196646	GUUCAUCAGGAGAGGAACAG	6312
54790_2_10943	-	chr4:105196634-105196654	AAAGGGAAGUUCAUCAGGAG	6313
54790_2_10948	-	chr4:105196639-105196659	AGAGAAAAGGGAAGUUCAUC	6314
54790_2_10950	-	chr4:105196651-105196671	GCUGUGUAGUUAAGAGAAAA	6315
54790_2_10952	-	chr4:105196652-105196672	AGCUGUGUAGUUAAGAGAAA	6316
54790_2_10965	-	chr4:105196722-105196742	AUGUCAUUCAUCCUACAAAC	6317
54790_2_10969	-	chr4:105196732-105196752	UUGUUUACUGAUGUCAUUCA	6318
54790_2_10973	-	chr4:105196766-105196786	UCCUUAAAGUCCUUAGACGUU	6319
54790_2_10979	-	chr4:105196786-105196806	GUUCUACGUCGGAAACGGGA	6320
54790_2_10995	-	chr4:105196917-105196937	AAGUUGCCAGUAGGGGGAGA	6321
54790_2_10996	-	chr4:105196918-105196938	GAAGUUGCCAGUAGGGGGAG	6322
54790_2_11000	-	chr4:105196923-105196943	AGGAAGAAGUUGCCAGUAGG	6323
54790_2_11003	-	chr4:105196924-105196944	UAGGAAGAAGUUGCCAGUAG	6324
54790_2_11005	-	chr4:105196925-105196945	GUAGGAAGAAGUUGCCAGUA	6325
54790_2_11008	-	chr4:105196926-105196946	AGUAGGAAGAAGUUGCCAGU	6326
54790_2_11014	-	chr4:105196943-105196963	CUGUAUCUAUUUUAAGAAGU	6327

【０４３２】

【表２－１１２】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_11021	-	chr4:105196972-105196992	ACCUCUCCCCUCCACUUAGU	6328
54790_2_11022	-	chr4:105196973-105196993	CACCUCUUCCCUCCACUUAG	6329
54790_2_11038	-	chr4:105197075-105197095	CUUAUAAUUAAGUAUCUCUG	6330
54790_2_11043	-	chr4:105197121-105197141	UACUUUAGUGAAAAAAAUGU	6331
54790_2_11050	-	chr4:105197145-105197165	GCAACACAUUUAAUUUUGAU	6332
54790_2_11076	-	chr4:105197346-105197366	UAUUCAUGUAUUUCUCACUA	6333
54790_2_11083	-	chr4:105197424-105197444	AGAACACAACCAAAAACUGC	6334
54790_2_11093	-	chr4:105197512-105197532	GGACAGCACUCUCAAACAUA	6335
54790_2_11095	-	chr4:105197533-105197553	CAGCCACAUCACAAAGCACC	6336
54790_2_11115	-	chr4:105197639-105197659	CACUUUUUACUCUUUGGUCA	6337
54790_2_11117	-	chr4:105197640-105197660	UCACUUUUUACUCUUUGGUC	6338
54790_2_11120	-	chr4:105197645-105197665	AAGAAUCACUUUUUACUCUU	6339
54790_2_11126	-	chr4:105197673-105197693	UUUACUUUCCUCUAUAGCUA	6340
54790_2_11134	-	chr4:105197703-105197723	UUUAAUUCUACAUUUGAUGU	6341
54790_2_11135	-	chr4:105197704-105197724	AUUUAAUUCUACAUUUGAUG	6342
54790_2_11157	-	chr4:105197796-105197816	AAAACCUUUCAGAGACCAUC	6343
54790_2_11161	-	chr4:105197820-105197840	UUACUCUGAAAGUGAGUAAA	6344
54790_2_11163	-	chr4:105197821-105197841	CUUACUCUGAAAGUGAGUAA	6345
54790_2_11174	-	chr4:105197887-105197907	AACUUUUGGAAAAACAGAAA	6346
54790_2_11175	-	chr4:105197888-105197908	AAACUUUUGGAAAAACAGAA	6347
54790_2_11181	-	chr4:105197901-105197921	CUUUCAAAAAAUAAAACUUU	6348
54790_2_11189	-	chr4:105197931-105197951	UAAUUUUUUCAAAUGUCUAAA	6349
54790_2_11195	-	chr4:105197989-105198009	CUUUUCUACGUUGCUACUCU	6350
54790_2_11204	-	chr4:105198024-105198044	UUAUUAAAUACUUACUAUGU	6351
54790_2_11206	-	chr4:105198059-105198079	GUCCUCACUCGAUGGAGUGG	6352
54790_2_11210	-	chr4:105198078-105198098	AGGGUUUAACGACCCUAAUG	6353
54790_2_11212	-	chr4:105198086-105198106	GGAGCCGGAGGGUUUAACGA	6354
54790_2_11213	-	chr4:105198087-105198107	CGGAGCCGGAGGGUUUAACG	6355
54790_2_11217	-	chr4:105198103-105198123	GAGUCCACUAGGUGGGCGGA	6356
54790_2_11218	-	chr4:105198120-105198140	CCAGAGUUUGAGAACUGGAG	6357
54790_2_11221	-	chr4:105198141-105198161	AAAGUGGUAUGACCAGUCCG	6358
54790_2_11222	-	chr4:105198145-105198165	CCCCAAAGUGGUAUGACCAG	6359
54790_2_11224	-	chr4:105198150-105198170	CUCUACCCCAAAGUGGUAUG	6360
54790_2_11231	-	chr4:105198164-105198184	AACGUAAAAAAUCAUCUCUAC	6361
54790_2_11232	-	chr4:105198165-105198185	AAACGUAAAAAUCAUCUCUA	6362
54790_2_11233	-	chr4:105198166-105198186	AAAACGUAAAAAUCAUCUCU	6363
54790_2_11238	-	chr4:105198212-105198232	AGGGCUCAUCGACCAUAAUA	6364
54790_2_11239	-	chr4:105198221-105198241	CGGAGUCGGAGGGCUCAUCG	6365
54790_2_11244	-	chr4:105198285-105198305	CCUCACGUUGCCGUGCUAGA	6366
54790_2_11247	-	chr4:105198296-105198316	AACGAGUCCGACCUCACGUU	6367
54790_2_11250	-	chr4:105198306-105198326	AAGUGAGAACAACGAGUCCG	6368
54790_2_11253	-	chr4:105198310-105198330	CUCAAAGUGAGAACAACGAG	6369
54790_2_11283	-	chr4:105198404-105198424	UUGAUAGUUUUCCUUUUCAU	6370
54790_2_11300	-	chr4:105198486-105198506	CAUAUUUAGUUUCUGACUU	6371
54790_2_11311	-	chr4:105198539-105198559	UUCCUUCUGUCUCCUUUAAC	6372
54790_2_11323	-	chr4:105198584-105198604	AUUUUCUUGCCCUAUUUUC	6373
54790_2_11343	-	chr4:105198674-105198694	GUUCAUUUUUUCAGCCUACA	6374
54790_2_11346	-	chr4:105198700-105198720	CAAGGACGUACCAUACCUUU	6375

【０４３３】

【表２－１１３】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_11347	-	chr4:105198701-105198721	CCAAGGACGUACCAUACCUU	6376
54790_2_11351	-	chr4:105198706-105198726	UUCUUCCAAGGACGUACCAU	6377
54790_2_11353	-	chr4:105198711-105198731	GUCAUUUCUUCCAAGGACGU	6378
54790_2_11355	-	chr4:105198722-105198742	AGAAUCCUUACGUCAUUUCU	6379
54790_2_11359	-	chr4:105198738-105198758	CCACGAUCUGAUCAGGAGAA	6380
54790_2_11363	-	chr4:105198759-105198779	UAAUGGUGUUCAUAGGUUAA	6381
54790_2_11378	-	chr4:105198893-105198913	AUUAUAAUUAAGUAUCUCUG	6382
54790_2_11389	-	chr4:105198965-105198985	GCAACACAUUUAAUUUUGGU	6383
54790_2_11391	-	chr4:105198969-105198989	AACUGCAACACAUUUAAUUU	6384
54790_2_11401	-	chr4:105199050-105199070	UUUAUGUUCAUCAAUACUAU	6385
54790_2_11423	-	chr4:105199181-105199201	CACCAAACUUUAAUAUUUAA	6386
54790_2_11425	-	chr4:105199182-105199202	ACACCAAACUUUAAUAUUUA	6387
54790_2_11430	-	chr4:105199229-105199249	AAUUAGAAGAGAGCCCUAUA	6388
54790_2_11437	-	chr4:105199253-105199273	AAUUAUCUACACGUCAUAGG	6389
54790_2_11446	-	chr4:105199343-105199363	UUUUUUCUGUUUUUGGAAAC	6390
54790_2_11455	-	chr4:105199400-105199420	UUUAGUGUCAGUGUUUCACU	6391
54790_2_11466	-	chr4:105199466-105199486	UCCCUGAACUUCUUUGUUCU	6392
54790_2_11475	-	chr4:105199485-105199505	GGUAUUUAAAGGAAUUUCCU	6393
54790_2_11477	-	chr4:105199486-105199506	AGGUAUUUAAAGGAAUUUCC	6394
54790_2_11480	-	chr4:105199489-105199509	UAAAGGUAUUUAAAGGAAUU	6395
54790_2_11483	-	chr4:105199518-105199538	UUUUAAGCCACUUGAUGGUA	6396
54790_2_11487	-	chr4:105199523-105199543	UUUUCUUUUAAGCCACUUGA	6397
54790_2_11490	-	chr4:105199556-105199576	GUGCACAUGAGGACUUGAAU	6398
54790_2_11495	-	chr4:105199599-105199619	GUUGUUUGAGGGUACUGGGU	6399
54790_2_11498	-	chr4:105199639-105199659	CCCAUGAUCCGAAUUAUGGA	6400
54790_2_11499	-	chr4:105199640-105199660	ACCCAUGAUCCGAAUUAUGG	6401
54790_2_11501	-	chr4:105199652-105199672	UUUUUAUUGAUUACCCAUGA	6402
54790_2_11502	-	chr4:105199659-105199679	CUAGUCCUUUUUUAUUGAUUA	6403
54790_2_11503	-	chr4:105199660-105199680	CCUAGUCCUUUUUAUUGAUU	6404
54790_2_11505	-	chr4:105199675-105199695	CACCCUCCUCCCUCUCCUAG	6405
54790_2_11508	-	chr4:105199681-105199701	ACCUCCCACCCUCCUCCCUC	6406
54790_2_11511	-	chr4:105199686-105199706	CUCCCACCUCCCACCCUCCU	6407
54790_2_11513	-	chr4:105199687-105199707	UCUCCCACCUCCCACCCUCC	6408
54790_2_11516	-	chr4:105199690-105199710	UAGUCUCCCACCUCCCACCC	6409
54790_2_11520	-	chr4:105199693-105199713	GGAUAGUCUCCCACCUCCCA	6410
54790_2_11521	-	chr4:105199694-105199714	CGGAUAGUCUCCCACCUCCC	6411
54790_2_11524	-	chr4:105199697-105199717	CCCCGGAUAGUCUCCCACCU	6412
54790_2_11525	-	chr4:105199698-105199718	GCCCCGGAUAGUCUCCCACC	6413
54790_2_11527	-	chr4:105199701-105199721	GUGGCCCCGGAUAGUCUCCC	6414
54790_2_11530	-	chr4:105199704-105199724	UGUGUGGCCCCGGAUAGUCU	6415
54790_2_11531	-	chr4:105199705-105199725	GUGUGUGGCCCCGGAUAGUC	6416
54790_2_11534	-	chr4:105199716-105199736	CUCCCCUUGUUGUGUGUGGC	6417
54790_2_11535	-	chr4:105199717-105199737	UCUCCCCUUGUUGUGUGUGG	6418
54790_2_11536	-	chr4:105199718-105199738	GUCUCCCCUUGUUGUGUGUG	6419
54790_2_11540	-	chr4:105199733-105199753	CUCCUGUAUACCUGUGUCUC	6420
54790_2_11541	-	chr4:105199734-105199754	ACUCCUGUAUACCUGUGUCU	6421
54790_2_11543	-	chr4:105199735-105199755	UACUCCUGUAUACCUGUGUC	6422
54790_2_11547	-	chr4:105199744-105199764	UCGAUUUACUACUCCUGUAU	6423

【０４３４】

【表２－１１４】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_11550	-	chr4:105199752-105199772	AUUCACCCUCGAUUUACUAC	6424
54790_2_11555	-	chr4:105199767-105199787	CGUACAAGAGUGAAUAUUCA	6425
54790_2_11556	-	chr4:105199768-105199788	ACGUACAAGAGUGAAUAUUC	6426
54790_2_11561	-	chr4:105199808-105199828	AUAGGUAUCGUUUGAUUGUA	6427
54790_2_11567	-	chr4:105199835-105199855	UACCUGUACCUACCUCGACC	6428
54790_2_11570	-	chr4:105199838-105199858	ACGUACCUGUACCUACCUCG	6429
54790_2_11573	-	chr4:105199844-105199864	CAAAAAACGUACCUGUACCU	6430
54790_2_11576	-	chr4:105199848-105199868	AGUACAAAAAACGUACCUGU	6431
54790_2_11578	-	chr4:105199854-105199874	UAUUCUAGUACAAAAAACGU	6432
54790_2_11583	-	chr4:105199901-105199921	UGACACAAUAUAUAUGUGGU	6433
54790_2_11586	-	chr4:105199934-105199954	UUACGGGUGGUUAUUAUCUG	6434
54790_2_11590	-	chr4:105199967-105199987	AUAAGUGUUAUCGUUUCUGU	6435
54790_2_11599	-	chr4:105200045-105200065	GUGAUGACCCAUAUAUGGUU	6436
54790_2_11602	-	chr4:105200058-105200078	UUGGGUCGUUGGGGUGAUGA	6437
54790_2_11603	-	chr4:105200059-105200079	GUUGGGUCGUUGGGGUGAUG	6438
54790_2_11610	-	chr4:105200129-105200149	CAUUUAAUCAAGUUGGUAAC	6439
54790_2_11616	-	chr4:105200155-105200175	UUGUGAAUAUACGAUAACCA	6440
54790_2_11618	-	chr4:105200156-105200176	CUUGUGAAUAUACGAUAACC	6441
54790_2_11620	-	chr4:105200159-105200179	UUCCUUGUGAAUAUACGAUA	6442
54790_2_11624	-	chr4:105200178-105200198	AUCACUCCAACGCCUCUUUU	6443
54790_2_11627	-	chr4:105200187-105200207	UAUUGUGCAAUCACUCCAAC	6444
54790_2_11630	-	chr4:105200193-105200213	GUUUUUUAUUGUGCAAUCAC	6445
54790_2_11634	-	chr4:105200231-105200251	GGUAGAGUGUGGUCAGUCCU	6446
54790_2_11635	-	chr4:105200235-105200255	CUAUGGUAGAGUGUGGUCAG	6447
54790_2_11644	-	chr4:105200327-105200347	AUGUUUUCUUCUGUAUGUAC	6448
54790_2_11649	-	chr4:105200366-105200386	GGGUAACUUUUUCACCCGUU	6449
54790_2_11651	-	chr4:105200372-105200392	UUGUAGGGGUAACUUUUUCA	6450
54790_2_11652	-	chr4:105200373-105200393	UUUGUAGGGGUAACUUUUUC	6451
54790_2_11658	-	chr4:105200414-105200434	AUAUUCCUAGAAUUUAAAUG	6452
54790_2_11661	-	chr4:105200430-105200450	UUAUCAUAGGUCGUAGAUAU	6453
54790_2_11669	-	chr4:105200482-105200502	UUUGUCUGUUGGAUGUCUUA	6454
54790_2_11672	-	chr4:105200483-105200503	UUUUGUCUGUUGGAUGUCUU	6455
54790_2_11682	-	chr4:105200557-105200577	CAUUCGUUUUUUAAGUGUUUA	6456
54790_2_11684	-	chr4:105200558-105200578	UCAUUCGUUUUUAAGUGUUU	6457
54790_2_11689	-	chr4:105200617-105200637	AAAAAAAAAACAGUGUGACCU	6458
54790_2_11692	-	chr4:105200618-105200638	CAAAAAAAAACAGUGUGACC	6459
54790_2_11696	-	chr4:105200704-105200724	ACAUAGUGGUGUGAGGUCUG	6460
54790_2_11701	-	chr4:105200744-105200764	ACGAACUUGGGCCUUACACC	6461
54790_2_11702	-	chr4:105200747-105200767	UUAACGAACUUGGGCCUUAC	6462
54790_2_11706	-	chr4:105200754-105200774	CGUCUUCUUAACGAACUUGG	6463
54790_2_11712	-	chr4:105200776-105200796	GGGUCGAUGAGUCCUCCGAC	6464
54790_2_11714	-	chr4:105200782-105200802	ACAUCAGGGUCGAUGAGUCC	6465
54790_2_11716	-	chr4:105200785-105200805	CGGACAUCAGGGUCGAUGAG	6466
54790_2_11719	-	chr4:105200813-105200833	GUUUUUAAUCGACCCGUACC	6467
54790_2_11720	-	chr4:105200816-105200836	UAUGUUUUUAAUCGACCCGU	6468
54790_2_11723	-	chr4:105200821-105200841	AUUUUUAUGUUUUUAAUCGA	6469
54790_2_11724	-	chr4:105200822-105200842	GAUUUUUAUGUUUUUAAUCG	6470
54790_2_11727	-	chr4:105200861-105200881	UCUCUGGUAGGACCGGUUGU	6471

【０４３５】

【表２－１１５】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_11728	-	chr4:105200870-105200890	AGUUCUCUAUCUCUGGUAGG	6472
54790_2_11734	-	chr4:105200905-105200925	CGUGAAACCCUCCGACUCCG	6473
54790_2_11735	-	chr4:105200906-105200926	UCGUGAAACCCUCCGACUCC	6474
54790_2_11737	-	chr4:105200909-105200929	GGGUCGUGAAACCCUCCGAC	6475
54790_2_11739	-	chr4:105200915-105200935	ACAUUAGGGUCGUGAAACCC	6476
54790_2_11740	-	chr4:105200918-105200938	CGGACAUUAGGGUCGUGAAA	6477
54790_2_11743	-	chr4:105200919-105200939	UCGGACAUUAGGGUCGUGAA	6478
54790_2_11745	-	chr4:105200946-105200966	UGACCUGGCCGGUCCACACC	6479
54790_2_11746	-	chr4:105200949-105200969	GUAUGACCUGGCCGGUCCAC	6480
54790_2_11749	-	chr4:105200954-105200974	UAAAAGUAUGACCUGGCCGG	6481
54790_2_11752	-	chr4:105200959-105200979	UUGAUUAAAAGUAUGACCUG	6482
54790_2_11753	-	chr4:105200960-105200980	UUUGAUUAAAAGUAUGACCU	6483
54790_2_11754	-	chr4:105200961-105200981	UUUUGAUUAAAAGUAUGACC	6484
54790_2_11773	-	chr4:105201087-105201107	AACAACAUGGAUUUCAACCG	6485
54790_2_11775	-	chr4:105201100-105201120	GGUUGAAGGAUUCAACAACA	6486
54790_2_11778	-	chr4:105201114-105201134	CUCAGUCCUCAAGGGGUUGA	6487
54790_2_11782	-	chr4:105201121-105201141	GGGAAUUCUCAGUCCUCAAG	6488
54790_2_11783	-	chr4:105201122-105201142	AGGGAAUUCUCAGUCCUCAA	6489
54790_2_11785	-	chr4:105201123-105201143	AAGGGAAUUCUCAGUCCUCA	6490
54790_2_11790	-	chr4:105201141-105201161	GAUUCAGACAGAUAAUUAAA	6491
54790_2_11793	-	chr4:105201142-105201162	UGAUUCAGACAGAUAAUUAA	6492
54790_2_11812	-	chr4:105201239-105201259	AAGAGAUAAUUUUGUUUAAU	6493
54790_2_11829	-	chr4:105201284-105201304	CCUAAAUUACACAUUUGUGG	6494
54790_2_11830	-	chr4:105201285-105201305	UCCUAAAUUACACAUUUGUG	6495
54790_2_11833	-	chr4:105201286-105201306	UUCCUAAAUUACACAUUUGU	6496
54790_2_11834	-	chr4:105201287-105201307	AUUCCUAAAUUACACAUUUG	6497
54790_2_11851	-	chr4:105201369-105201389	AUACUUUCCUUAAACUUUUU	6498
54790_2_11859	-	chr4:105201461-105201481	CAGUAAUUGAGCACUGAAAU	6499
54790_2_11861	-	chr4:105201462-105201482	ACAGUAAUUGAGCACUGAAA	6500
54790_2_11882	-	chr4:105201535-105201555	AUAAGCAAUACUUCCACUUG	6501
54790_2_11888	-	chr4:105201587-105201607	GUCCUUAAAACCCCUCAGUA	6502
54790_2_11900	-	chr4:105201658-105201678	AUUGAAUUCUAGCCUCAACU	6503
54790_2_11907	-	chr4:105201686-105201706	UGAUACCAUUUUAACUGUAU	6504
54790_2_11910	-	chr4:105201727-105201747	UUUUUUUUUUUUUUUGGUCC	6505
54790_2_11912	-	chr4:105201733-105201753	UUUUUUUUUUUUUUUUUUUU	6506
54790_2_11916	-	chr4:105201777-105201797	ACGUGGCGUCAGACCCGUUG	6507
54790_2_11918	-	chr4:105201784-105201804	UCCGGUGACGUGGCGUCAGA	6508
54790_2_11919	-	chr4:105201785-105201805	GUCCGGUGACGUGGCGUCAG	6509
54790_2_11922	-	chr4:105201804-105201824	CCGACGUCACUCGGAGUUAG	6510
54790_2_11924	-	chr4:105201825-105201845	GUGGACUCCGGACCCUUCAAC	6511
54790_2_11927	-	chr4:105201834-105201854	ACCCUCCUAGUGGACUCGGA	6512
54790_2_11929	-	chr4:105201835-105201855	CACCCUCCUAGUGGACUCGG	6513
54790_2_11932	-	chr4:105201850-105201870	UGAGACCUUCGACUCCACCC	6514
54790_2_11934	-	chr4:105201853-105201873	CGAUGAGACCUUCGACUCCA	6515
54790_2_11937	-	chr4:105201854-105201874	UCGAUGAGACCUUCGACUCC	6516
54790_2_11939	-	chr4:105201857-105201877	GAGUCGAUGAGACCUUCGAC	6517
54790_2_11941	-	chr4:105201866-105201886	GGGACACCAGAGUCGAUGAG	6518
54790_2_11944	-	chr4:105201881-105201901	CCCCACCACCGUACGGGGAC	6519

【０４３６】

【表２－１１６】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_11946	-	chr4:105201894-105201914	UUUUUUAAUCGGUCCCCACC	6520
54790_2_11947	-	chr4:105201897-105201917	AUGUUUUUUAAUCGGUCCCC	6521
54790_2_11948	-	chr4:105201900-105201920	UUUAUGUUUUUUAAUCGGUC	6522
54790_2_11949	-	chr4:105201901-105201921	UUUUAUGUUUUUUAAUCGGU	6523
54790_2_11950	-	chr4:105201902-105201922	UUUUUAUGUUUUUUAAUCGG	6524
54790_2_11955	-	chr4:105201943-105201963	ACGCUUGUCGGACCCGUUGU	6525
54790_2_11956	-	chr4:105201951-105201971	GUCCUCAAACGCUUGUCGGA	6526
54790_2_11957	-	chr4:105201952-105201972	GGUCCUCAAACGCUUGUCGG	6527
54790_2_11963	-	chr4:105201970-105201990	GUCCACCUAACGAACUCCGG	6528
54790_2_11965	-	chr4:105201975-105201995	GCUCCGUCCACCUAACGAAC	6529
54790_2_11969	-	chr4:105201986-105202006	GAAACCCUUCGGCUCCGUCC	6530
54790_2_11972	-	chr4:105201989-105202009	CGUGAAACCCUUCGGCUCCG	6531
54790_2_11973	-	chr4:105201993-105202013	AGGUCGUGAAACCCUUCGGC	6532
54790_2_11977	-	chr4:105202002-105202022	AGGGUAUUAAGGUCGUGAAA	6533
54790_2_11978	-	chr4:105202003-105202023	AAGGGUAUUAAGGUCGUGAA	6534
54790_2_11982	-	chr4:105202033-105202053	GAUUCCGGAGGCCGACCCAC	6535
54790_2_11983	-	chr4:105202038-105202058	CUAAAGAUUCCGGAGGCCGA	6536
54790_2_11984	-	chr4:105202039-105202059	UCUAAAGAUUCCGGAGGCCG	6537
54790_2_11987	-	chr4:105202043-105202063	GUAAUCUAAAGAUUCCGGAG	6538
54790_2_11988	-	chr4:105202044-105202064	GGUAAUCUAAAGAUUCCGGA	6539
54790_2_11989	-	chr4:105202045-105202065	UGGUAAUCUAAAGAUUCCGG	6540
54790_2_11992	-	chr4:105202048-105202068	AGUUGGUAAUCUAAAGAUUC	6541
54790_2_11995	-	chr4:105202065-105202085	AAAACCUGGAAGACAGAAGU	6542
54790_2_12001	-	chr4:105202079-105202099	UUUCCAAGGACAUAAAAACC	6543
54790_2_12003	-	chr4:105202093-105202113	AAAAUAUGCAUAAAUUUCCA	6544
54790_2_12007	-	chr4:105202127-105202147	AUUAGGAAGAAGAUGAGGAU	6545
54790_2_12008	-	chr4:105202128-105202148	GAUUAGGAAGAAGAUGAGGA	6546
54790_2_12010	-	chr4:105202132-105202152	CAAGGAUUAGGAAGAAGAUG	6547
54790_2_12016	-	chr4:105202144-105202164	UUCACAAUAUGUCAAGGAUU	6548
54790_2_12019	-	chr4:105202150-105202170	UCUGUGUUCACAAUAUGUCA	6549
54790_2_12027	-	chr4:105202194-105202214	UUAAGUAUAUUUGUAACUCA	6550
54790_2_12029	-	chr4:105202195-105202215	UUUAAGUAUAUUUGUAACUC	6551
54790_2_12058	-	chr4:105202342-105202362	GAGUCCGAAAAGUUUCCACU	6552
54790_2_12059	-	chr4:105202343-105202363	CGAGUCCGAAAAGUUUCCAC	6553
54790_2_12062	-	chr4:105202348-105202368	GUCUCCGAGUCCGAAAAGUU	6554
54790_2_12063	-	chr4:105202359-105202379	UAGAGUGUAGAGUCUCCGAG	6555
54790_2_12065	-	chr4:105202365-105202385	CGUCAGUAGAGUGUAGAGUC	6556
54790_2_12075	-	chr4:105202436-105202456	CCUUCGCUGGAUCCUAAAUC	6557
54790_2_12078	-	chr4:105202445-105202465	GUUCAUCACCCUUCGCUGGA	6558
54790_2_12086	-	chr4:105202457-105202477	UUAGGGUAGUAUGUUCAUCA	6559
54790_2_12087	-	chr4:105202458-105202478	UUUAGGGUAGUAUGUUCAUC	6560
54790_2_12093	-	chr4:105202474-105202494	UGCGAAUUACAGAUUUUUUA	6561
54790_2_12094	-	chr4:105202475-105202495	UUGCGAAUUACAGAUUUUUU	6562
54790_2_12121	-	chr4:105202623-105202643	CCAAAAAAAUGACUGCCUUUA	6563
54790_2_12132	-	chr4:105202696-105202716	UGCAAAAUGAGGGCUCCACUG	6564
54790_2_12133	-	chr4:105202706-105202726	AGGCAUAUGUUGCAAAAUGA	6565
54790_2_12134	-	chr4:105202707-105202727	UAGGCAUAUGUUGCAAAAUG	6566
54790_2_12137	-	chr4:105202726-105202746	GCAAGCCAGAUAUGAAAAGU	6567

【０４３７】

【表２－１１７】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_12144	-	chr4:105202748-105202768	AUUAAAUUAUAAACAACAAA	6568
54790_2_12149	-	chr4:105202783-105202803	UUACAAAACCAUGGAAAGAG	6569
54790_2_12152	-	chr4:105202792-105202812	GCAAUCCUAUCACAAAACUA	6570
54790_2_12180	-	chr4:105202923-105202943	CUCAUACUCUGCCCUGUUCC	6571
54790_2_12191	-	chr4:105202973-105202993	ACAUUCAAAAAUAUUUGGUC	6572
54790_2_12194	-	chr4:105202978-105202998	UUAAGACAUUUAAAAAUAUU	6573
54790_2_12201	-	chr4:105203058-105203078	GUACACGGUCCGUGUCACAA	6574
54790_2_12220	-	chr4:105203175-105203195	CUUACGUAAAAAUGUCUUAA	6575
54790_2_12230	-	chr4:105203222-105203242	CUUAGUAAAGCAUAAUCAUA	6576
54790_2_12232	-	chr4:105203253-105203273	CCACAUGGUCAAUGUAGGAA	6577
54790_2_12234	-	chr4:105203258-105203278	UGAGUCCACAUGGUCAAUGU	6578
54790_2_12237	-	chr4:105203268-105203288	AGGCCAAAUAUGAGUCCACA	6579
54790_2_12245	-	chr4:105203288-105203308	UUAUUCUAAUGUAAUUAUAU	6580
54790_2_12253	-	chr4:105203319-105203339	CUACUUCCUUUUCCAACUUU	6581
54790_2_12278	-	chr4:105203496-105203516	UUCUGUGUAAUGUAAUGUAU	6582
54790_2_12280	-	chr4:105203526-105203546	AAUGUAUUGUAUACAAAGCC	6583
54790_2_12283	-	chr4:105203561-105203581	UUCUGUGUAAUGUAAUGUAU	6584
54790_2_12285	-	chr4:105203591-105203611	AAUGUAUUGUAUACAAAGCC	6585
54790_2_12288	-	chr4:105203626-105203646	UUCUGUGUAAUGUAAUGUAU	6586
54790_2_12293	-	chr4:105203656-105203676	UAGAUGUGUUUCCCAAAGCC	6587
54790_2_12296	-	chr4:105203679-105203699	UUGUGCUAUGUUAAGAGUUU	6588
54790_2_12302	-	chr4:105203707-105203727	UCUUGGUAUUACCUACCGUA	6589
54790_2_12304	-	chr4:105203724-105203744	AUAACGGCCCUGAUUUGUCU	6590
54790_2_12308	-	chr4:105203740-105203760	UUCCUCAAGGUUGUUAAUAA	6591
54790_2_12311	-	chr4:105203753-105203773	UUUCCCAAGACAUUUCCUCA	6592
54790_2_12322	-	chr4:105203818-105203838	AGUUUGGGAUGACUUCACAG	6593
54790_2_12326	-	chr4:105203833-105203853	AAAUUUGCCUCGAAGAGUUU	6594
54790_2_12327	-	chr4:105203834-105203854	UAAAUUUGCCUCGAAGAGUU	6595
54790_2_12334	-	chr4:105203861-105203881	CAUUAAAAAACAGGGGUGGG	6596
54790_2_12339	-	chr4:105203864-105203884	AAACAUUAAAAAAACAGGGGU	6597
54790_2_12341	-	chr4:105203865-105203885	GAAACAUUAAAAAAACAGGGG	6598
54790_2_12343	-	chr4:105203868-105203888	UUAGAAACAUUAAAAAAACAG	6599
54790_2_12344	-	chr4:105203869-105203889	UUUAGAAACAUUAAAAAAACA	6600
54790_2_12345	-	chr4:105203870-105203890	CUUUAGAAACAUUAAAAAAC	6601
54790_2_12355	-	chr4:105203923-105203943	GUCCGUACUCGGUGACGUGA	6602
54790_2_12358	-	chr4:105203942-105203962	AGGGUUUCACGACGCUAAUG	6603
54790_2_12359	-	chr4:105203967-105203987	GAGUCCAUUAGAUGGGCGGA	6604
54790_2_12360	-	chr4:105203984-105204004	CCAGAGUUUGAGGACUGGAG	6605
54790_2_12364	-	chr4:105204005-105204025	AAAGCGGUAUAACCGAUCCG	6606
54790_2_12365	-	chr4:105204009-105204029	UCCCAAAGCGGUAUAACCGA	6607
54790_2_12369	-	chr4:105204014-105204034	AUCUCUCCCAAAGCGGUAUA	6608
54790_2_12375	-	chr4:105204028-105204048	AAAACAUAAAAAUCAUCUCU	6609
54790_2_12376	-	chr4:105204029-105204049	AAAAACAUAAAAAUCAUCUC	6610
54790_2_12382	-	chr4:105204056-105204076	GUCCGUGAACGGUGAUGCGG	6611
54790_2_12383	-	chr4:105204075-105204095	AGGACUCAUCGACCCUAAUG	6612
54790_2_12384	-	chr4:105204083-105204103	GGAGUCGGAGGACUCAUCGA	6613
54790_2_12385	-	chr4:105204084-105204104	CGGAGUCCGGAGGACUCAUCG	6614
54790_2_12392	-	chr4:105204123-105204143	AGUGACGUUGGAGCGGAGGG	6615

【０４３８】

【表２－１１８】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_12393	-	chr4:105204124-105204144	GAGUGACGUUGGAGCGGAGG	6616
54790_2_12396	-	chr4:105204168-105204188	AGAGUGAGGCAGCGGGUCCG	6617
54790_2_12399	-	chr4:105204172-105204192	CCUCAGAGUGAGGCAGCGGG	6618
54790_2_12413	-	chr4:105204193-105204213	AAACAAAAACAAAAAACUCU	6619
54790_2_12428	-	chr4:105204216-105204236	CAAUAUAAAAAAAAAAAAAA	6620
54790_2_12445	-	chr4:105204334-105204354	AUUCAAGAUUCUUGUCCUUG	6621
54790_2_12449	-	chr4:105204357-105204377	UAAGUACCUCAUAUGCACUA	6622
54790_2_12459	-	chr4:105204413-105204433	ACAUGAUGUCUAAUAUUUUU	6623
54790_2_12465	-	chr4:105204445-105204465	AUACUUUUUCUAUCAACUGU	6624
54790_2_12475	-	chr4:105204488-105204508	UUUGAAACAGUUUUCUCCAU	6625
54790_2_12480	-	chr4:105204512-105204532	AUAUUUCGUUUCUUUUUCUU	6626
54790_2_12482	-	chr4:105204513-105204533	AAUAUUUCGUUUCUUUUUCU	6627
54790_2_12512	-	chr4:105204681-105204701	UGACGAUUUCAGUAGAGUUC	6628
54790_2_12518	-	chr4:105204712-105204732	GAUCUCACGUACCACAAGGU	6629
54790_2_12519	-	chr4:105204713-105204733	GGAUCUCACGUACCACAAGG	6630
54790_2_12523	-	chr4:105204722-105204742	UAAUCUUUUGGAUCUCACGU	6631
54790_2_12534	-	chr4:105204808-105204828	GUGAUUGAAUCACAUGUGUC	6632
54790_2_12539	-	chr4:105204851-105204871	AGAUCACUUAUCGUUUUGAU	6633
54790_2_12544	-	chr4:105204881-105204901	UUUAGAUUCUCAUCCAAGGA	6634
54790_2_12547	-	chr4:105204889-105204909	CCGAAUUAUUUAGAUUCUCA	6635
54790_2_12550	-	chr4:105204910-105204930	UUAUUGUUUUAUAUAUAUCA	6636
54790_2_12561	-	chr4:105204965-105204985	UUCGUUUAAAUUCGUUUCUU	6637
54790_2_12568	-	chr4:105204994-105205014	CAUAAGGUUUAGUGAUUAAA	6638
54790_2_12578	-	chr4:105205088-105205108	UUCGUGGAGAGUUUUACGUA	6639
54790_2_12586	-	chr4:105205137-105205157	CUUUCGUUUCGAAACUUUAU	6640
54790_2_12607	-	chr4:105205214-105205234	AAAUAAUAAAGCUAGUCAAG	6641
54790_2_12620	-	chr4:105205298-105205318	AAGUUAAGGAAAAUAUUGUU	6642
54790_2_12622	-	chr4:105205312-105205332	AGGCUAAAAUUAAGAAGUUA	6643
54790_2_12628	-	chr4:105205332-105205352	AAAUGAUUAACUUGGAAAAC	6644
54790_2_12630	-	chr4:105205340-105205360	CAACAGAUAAAUGAUUAACU	6645
54790_2_12640	-	chr4:105205375-105205395	CUGACAAAGAAAAUUUUCUU	6646
54790_2_12660	-	chr4:105205510-105205530	UAGUACCUAUUGGGUUGGGG	6647
54790_2_12662	-	chr4:105205511-105205531	AUAGUACCUAUUGGGUUGGG	6648
54790_2_12663	-	chr4:105205512-105205532	AAUAGUACCUAUUGGGUUGG	6649
54790_2_12665	-	chr4:105205513-105205533	GAAUAGUACCUAUUGGGUUG	6650
54790_2_12667	-	chr4:105205514-105205534	AGAAUAGUACCUAUUGGGUU	6651
54790_2_12670	-	chr4:105205515-105205535	CAGAAUAGUACCUAUUGGGU	6652
54790_2_12672	-	chr4:105205519-105205539	AAAUCAGAAUAGUACCUAUU	6653
54790_2_12673	-	chr4:105205520-105205540	CAAAUCAGAAUAGUACCUAU	6654
54790_2_12680	-	chr4:105205547-105205567	UCCUUCAAGAAUGUGUGAAU	6655
54790_2_12689	-	chr4:105205587-105205607	AAAUUAUAUUAUAAUUUUGU	6656
54790_2_12690	-	chr4:105205588-105205608	AAAAUUAUAUUAUAAUUUUG	6657
54790_2_12702	-	chr4:105205674-105205694	GACGGUAACGUGAGGUCGGA	6658
54790_2_12707	-	chr4:105205715-105205735	GAGAACUUUGGCCCUCCGCC	6659
54790_2_12708	-	chr4:105205718-105205738	UUAGAGAACUUUGGCCCUCC	6660
54790_2_12711	-	chr4:105205721-105205741	CUCUUAGAGAACUUUGGCCC	6661
54790_2_12713	-	chr4:105205724-105205744	GUCCUCUUAGAGAACUUUGG	6662
54790_2_12714	-	chr4:105205725-105205745	CGUCCUCUUAGAGAACUUUG	6663

【０４３９】

【表２－１１９】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_12720	-	chr4:105205743-105205763	CGAUGAGCCCUCCGACUCCG	6664
54790_2_12722	-	chr4:105205747-105205767	GGGUCGAUGAGCCCUCCGAC	6665
54790_2_12724	-	chr4:105205753-105205773	AUAUUAGGGUCGAUGAGCCC	6666
54790_2_12726	-	chr4:105205756-105205776	CGGAUAUUAGGGUCGAUGAG	6667
54790_2_12728	-	chr4:105205757-105205777	ACGGAUAUUAGGGUCGAUGA	6668
54790_2_12731	-	chr4:105205784-105205804	UUUUUUAAUCGGUCCUCACC	6669
54790_2_12732	-	chr4:105205787-105205807	UCUUUUUUUAAUCGGUCCUC	6670
54790_2_12734	-	chr4:105205792-105205812	UUUUAUCUUUUUUUAAUCGG	6671
54790_2_12740	-	chr4:105205834-105205854	ACUCUGGCCGGACUGGUUGU	6672
54790_2_12744	-	chr4:105205848-105205868	ACUCCAACCCUCAAACUCUG	6673
54790_2_12746	-	chr4:105205861-105205881	GUCCACCUAGUGGACUCCAA	6674
54790_2_12749	-	chr4:105205862-105205882	CGUCCACCUAGUGGACUCCA	6675
54790_2_12751	-	chr4:105205866-105205886	ACUUCGUCCACCUAGUGGAC	6676
54790_2_12755	-	chr4:105205877-105205897	GAAAUCCUCCGACUUCGUCC	6677
54790_2_12757	-	chr4:105205880-105205900	CGUGAAAUCCUCCGACUUCG	6678
54790_2_12759	-	chr4:105205890-105205910	ACAUUAGGAUCGUGAAAUCC	6679
54790_2_12760	-	chr4:105205893-105205913	CGGACAUUAGGAUCGUGAAA	6680
54790_2_12766	-	chr4:105205921-105205941	AUGUUUUCCCGACCCACACC	6681
54790_2_12768	-	chr4:105205924-105205944	AUAAUGUUUUCCCGACCCAC	6682
54790_2_12769	-	chr4:105205929-105205949	UUAAGAUAAUGUUUUCCCGA	6683
54790_2_12770	-	chr4:105205930-105205950	AUUAAGAUAAUGUUUUCCCG	6684
54790_2_12772	-	chr4:105205934-105205954	CUCCAUUAAGAUAAUGUUUU	6685
54790_2_12784	-	chr4:105206023-105206043	AAGGGUGUGGGUUGUGGGGU	6686
54790_2_12785	-	chr4:105206024-105206044	AAAGGGUGUGGGUUGUGGGG	6687
54790_2_12787	-	chr4:105206027-105206047	UACAAAGGGUGUGGGUUGUG	6688
54790_2_12788	-	chr4:105206028-105206048	AUACAAAGGGUGUGGGUUGU	6689
54790_2_12789	-	chr4:105206029-105206049	AAUACAAAGGGUGUGGGUUG	6690
54790_2_12792	-	chr4:105206035-105206055	AAGAGAAAUACAAAGGGUGU	6691
54790_2_12793	-	chr4:105206036-105206056	AAAGAGAAAUACAAAGGGUG	6692
54790_2_12795	-	chr4:105206041-105206061	AAGUAAAAGAGAAAUACAAA	6693
54790_2_12796	-	chr4:105206042-105206062	CAAGUAAAAGAGAAAUACAA	6694
54790_2_12801	-	chr4:105206071-105206091	AAACUAUAAAUCUGAACUAG	6695
54790_2_12807	-	chr4:105206127-105206147	GAGCUGUUCCCCAACCAGAU	6696
54790_2_12808	-	chr4:105206128-105206148	AGAGCUGUUCCCCAACCAGA	6697
54790_2_12811	-	chr4:105206153-105206173	GGAAAGGGAGAGGUCCCAGU	6698
54790_2_12813	-	chr4:105206154-105206174	AGGAAAGGGAGAGGUCCCAG	6699
54790_2_12815	-	chr4:105206163-105206183	UCACUCAUGAGGAAAGGGAG	6700
54790_2_12818	-	chr4:105206168-105206188	UGGCGUCACUCAUGAGGAAA	6701
54790_2_12819	-	chr4:105206169-105206189	CUGGCGUCACUCAUGAGGAA	6702
54790_2_12822	-	chr4:105206174-105206194	GGACCCUGGCGUCACUCAUG	6703
54790_2_12827	-	chr4:105206188-105206208	GCUUAUGGGCAGCAGGACCC	6704
54790_2_12828	-	chr4:105206195-105206215	ACAGAAUGCUUAUGGGCAGC	6705
54790_2_12830	-	chr4:105206202-105206222	UCAGCAAACAGAAUGCUUAU	6706
54790_2_12831	-	chr4:105206203-105206223	CUCAGCAAACAGAAUGCUUA	6707
54790_2_12834	-	chr4:105206239-105206259	AAGGCAGCGAAGCUGGGGAA	6708
54790_2_12838	-	chr4:105206244-105206264	AGCCAAAGGCAGCGAAGCUG	6709
54790_2_12840	-	chr4:105206245-105206265	CAGCCAAAGGCAGCGAAGCU	6710
54790_2_12842	-	chr4:105206246-105206266	GCAGCCAAAGGCAGCGAAGC	6711

【０４４０】

【表２－１２０】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_12847	-	chr4:105206258-105206278	CUUAAUCACAAAGCAGCCAA	6712
54790_2_12850	-	chr4:105206290-105206310	AAGGAGGCUUUAGGAAACAU	6713
54790_2_12851	-	chr4:105206291-105206311	GAAGGAGGCUUUAGGAAACA	6714
54790_2_12853	-	chr4:105206299-105206319	CUAAAGGCGAAGGAGGCUUU	6715
54790_2_12856	-	chr4:105206306-105206326	UCAAGGACUAAAGGCGAAGG	6716
54790_2_12858	-	chr4:105206309-105206329	GCAUCAAGGACUAAAGGCGA	6717
54790_2_12861	-	chr4:105206315-105206335	UCCCCAGCAUCAAGGACUAA	6718
54790_2_12862	-	chr4:105206323-105206343	CCAAAAGGUCCCCAGCAUCA	6719
54790_2_12865	-	chr4:105206338-105206358	AAGCUGUCUUCCCAACCAAA	6720
54790_2_12867	-	chr4:105206361-105206381	AGCAGGCUCACCCUGACAUA	6721
54790_2_12870	-	chr4:105206378-105206398	GAGUUACAUACCUGUGUAGC	6722
54790_2_12872	-	chr4:105206410-105206430	CUAAACAGAAACUCAACAGU	6723
54790_2_12879	-	chr4:105206446-105206466	UCCACGUUUGUACCAUUUGA	6724
54790_2_12882	-	chr4:105206447-105206467	CUCCACGUUUGUACCAUUUG	6725
54790_2_12887	-	chr4:105206488-105206508	AGACAAAACUAACAGGACAA	6726
54790_2_12888	-	chr4:105206495-105206515	CUGUGAUAGACAAAACUAAC	6727
54790_2_12893	-	chr4:105206518-105206538	AUCUCUUAUUUGGAGGGCAU	6728
54790_2_12894	-	chr4:105206519-105206539	CAUCUCUUAUUUGGAGGGCA	6729
54790_2_12896	-	chr4:105206524-105206544	UCCAUCAUCUCUUAUUUGGA	6730
54790_2_12897	-	chr4:105206525-105206545	CUCCAUCAUCUCUUAUUUGG	6731
54790_2_12900	-	chr4:105206528-105206548	CUGCUCCAUCAUCUCUUAUU	6732
54790_2_12907	-	chr4:105206573-105206593	CCCUCUUUUAAAGUCAGUUG	6733
54790_2_12922	-	chr4:105206673-105206693	UACCUUAUCACGGUCGACUC	6734
54790_2_12927	-	chr4:105206692-105206712	GGUAAUCGUGAUUUUAUGGU	6735
54790_2_12939	-	chr4:105206796-105206816	UGGAGGACUUGUAGACUAGC	6736
54790_2_12942	-	chr4:105206813-105206833	CAUGAACAAAAUCAGGCUGG	6737
54790_2_12944	-	chr4:105206816-105206836	GUUCAUGAACAAAAUCAGGC	6738
54790_2_12948	-	chr4:105206820-105206840	UCAUGUUCAUGAACAAAAUC	6739
54790_2_12958	-	chr4:105206864-105206884	AAAGCAGUAUCCAAUAUUAA	6740
54790_2_12979	-	chr4:105206941-105206961	UAUUUUUGUUCUUGCGAGAC	6741
54790_2_12986	-	chr4:105206966-105206986	CAAACUUGUUUUAUAUGACU	6742
54790_2_13013	-	chr4:105207076-105207096	CAUUUCCAUAUAUUAAUGUU	6743
54790_2_13027	-	chr4:105207149-105207169	GAGAAUCUUAUAAAAGCAAC	6744
54790_2_13055	-	chr4:105207308-105207328	AAGGAGAGUUCUCAUGCUUA	6745
54790_2_13061	-	chr4:105207327-105207347	GUCUCCCUUUGUACUUCAAA	6746
54790_2_13080	-	chr4:105207407-105207427	AAUCUGUUGGCUAUUCUGAA	6747
54790_2_13084	-	chr4:105207420-105207440	AACUCUUGUUUAAAAUCUGU	6748
54790_2_13095	-	chr4:105207515-105207535	AUAGCCAAAACAAGCAGAAA	6749
54790_2_13096	-	chr4:105207516-105207536	CAUAGCCAAAACAAGCAGAA	6750
54790_2_13101	-	chr4:105207543-105207563	CUUAAAUACAGACACUGAAA	6751
54790_2_13115	-	chr4:105207613-105207633	UUUCACAUCCGAAAUCAUAC	6752
54790_2_13119	-	chr4:105207651-105207671	CACAGCAGUAUAGGUUAACA	6753
54790_2_13122	-	chr4:105207660-105207680	AAUGACUUCCACAGCAGUAU	6754
54790_2_13135	-	chr4:105207734-105207754	AAGAGUGAUAAAGUCAAAUC	6755
54790_2_13146	-	chr4:105207791-105207811	AGAUAGAAGUUAUCGUCUGU	6756
54790_2_13159	-	chr4:105207870-105207890	UCAAUGAAUUCUCUUUGGU	6757
54790_2_13165	-	chr4:105207909-105207929	AUAUGAGGGGUAACCACACU	6758
54790_2_13166	-	chr4:105207910-105207930	GAUAUGAGGGGUAACCACAC	6759

【０４４１】

【表２－１２１】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_13170	-	chr4:105207917-105207937	GACAGUAGAUAUGAGGGGUA	6760
54790_2_13177	-	chr4:105207964-105207984	GUUUAAGUUGAAUAGGUUUC	6761
54790_2_13180	-	chr4:105207992-105208012	AGACAUGGACAUACAGGGUA	6762
54790_2_13189	-	chr4:105208037-105208057	GAAGUCGUCUCAAGUGUUAA	6763
54790_2_13206	-	chr4:105208147-105208167	AGGUGACCCAAGAGAUGGCC	6764
54790_2_13209	-	chr4:105208152-105208172	UGGCAAGGUGACCCAAGAGA	6765
54790_2_13212	-	chr4:105208167-105208187	AAGAGAAUGAAAAGUUGGCA	6766
54790_2_13213	-	chr4:105208172-105208192	UUGUAAAGAGAAUGAAAAGU	6767
54790_2_13227	-	chr4:105208233-105208253	CAAGGUGACCCAAGAUAAGU	6768
54790_2_13228	-	chr4:105208251-105208271	AAGAGAAUGAAAAGUUAGCA	6769
54790_2_13237	-	chr4:105208302-105208322	GAGAAGCCAGCUUGAGAAUG	6770
54790_2_13238	-	chr4:105208303-105208323	AGAGAAGCCAGCUUGAGAAU	6771
54790_2_13240	-	chr4:105208304-105208324	CAGAGAAGCCAGCUUGAGAA	6772
54790_2_13256	-	chr4:105208367-105208387	CUGCUCAAUGCUAGCCAUUU	6773
54790_2_13257	-	chr4:105208368-105208388	CCUGCUCAAUGCUAGCCAUU	6774
54790_2_13262	-	chr4:105208394-105208414	UAAUUCAGAGGAGUAUGUUG	6775
54790_2_13263	-	chr4:105208395-105208415	GUAAUUCAGAGGAGUAUGUU	6776
54790_2_13266	-	chr4:105208396-105208416	UGUAAUUCAGAGGAGUAUGU	6777
54790_2_13268	-	chr4:105208406-105208426	UAACUCAAAAUGUAAUUCAG	6778
54790_2_13286	-	chr4:105208503-105208523	UCUCUAUCCCUUAUACUUAA	6779
54790_2_13297	-	chr4:105208578-105208598	AGAAGUAUAAACUGAUUAAA	6780
54790_2_13305	-	chr4:105208611-105208631	CUCAGCAACUUUUUGAUGAC	6781
54790_2_13320	-	chr4:105208720-105208740	UCCUAAACUUUGAGAUUAAU	6782
54790_2_13328	-	chr4:105208777-105208797	AGGUUACCACGUCAAAAAGC	6783
54790_2_13337	-	chr4:105208797-105208817	CUGUUCCCUUUUGUUAUGGC	6784
54790_2_13340	-	chr4:105208801-105208821	CCUGCUGUUUCCUUUUGUUA	6785
54790_2_13347	-	chr4:105208834-105208854	GGGAAGAAGACUGUUUUAAU	6786
54790_2_13356	-	chr4:105208854-105208874	GCUGACAGUUCGUUCUUUGG	6787
54790_2_13357	-	chr4:105208855-105208875	UGCUGACAGUUCGUUCUUUG	6788
54790_2_13359	-	chr4:105208856-105208876	UUGCUGACAGUUCGUUCUUU	6789
54790_2_13362	-	chr4:105208857-105208877	UUUGCUGACAGUUCGUUCUU	6790
54790_2_13387	-	chr4:105208977-105208997	AAUGCCAAACUUAAUUCUAC	6791
54790_2_13394	-	chr4:105209039-105209059	AUAUAUAUAUCCAUGCCUUG	6792
54790_2_13407	-	chr4:105209171-105209191	GAAUACACACCAAAAGUGAA	6793
54790_2_13411	-	chr4:105209193-105209213	CUGGUUGAAUAACUCACAGC	6794
54790_2_13417	-	chr4:105209212-105209232	AGACUCAAACUUAGUGAGCC	6795
54790_2_13442	-	chr4:105209338-105209358	AGAUUUCCUCCCUAUUUGGA	6796
54790_2_13445	-	chr4:105209342-105209362	UUUCAGAUUUCCUCCCUAUU	6797
54790_2_13449	-	chr4:105209373-105209393	CAGAGCAUCUCAGUCAACAC	6798
54790_2_13453	-	chr4:105209402-105209422	AGUUGGUGAGCUCUGAGUCC	6799
54790_2_13457	-	chr4:105209419-105209439	UUAACAUAAAGAUCCAAAGU	6800
54790_2_13465	-	chr4:105209489-105209509	AGCCACUGACCUAUAUCAAG	6801
54790_2_13475	-	chr4:105209526-105209546	UUUAGUUAAAAGAAAGUUGU	6802
54790_2_13482	-	chr4:105209561-105209581	CCCAUUGUGACAAACCAACU	6803
54790_2_13500	-	chr4:105209668-105209688	UUAUAAAAGCAUCUUCACCA	6804
54790_2_13516	-	chr4:105209730-105209750	UGUUUAAAAUAAUCUUUCA	6805
54790_2_13533	-	chr4:105209900-105209920	ACGACAGUGGUAGAGUAACG	6806
54790_2_13539	-	chr4:105209927-105209947	ACAGGAAUGAAAAUGAUGGU	6807

【０４４２】

【表２－１２２】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_13550	-	chr4:105209990-105210010	GGCAAACUUUUUAUUGGAUA	6808
54790_2_13558	-	chr4:105210031-105210051	UCAAUGAAUUCUCUUUGGU	6809
54790_2_13564	-	chr4:105210069-105210089	UGUAAGGGGUAGUCACACUC	6810
54790_2_13565	-	chr4:105210070-105210090	AUGUAAGGGGUAGUCACACU	6811
54790_2_13566	-	chr4:105210071-105210091	GAUGUAAGGGGUAGUCACAC	6812
54790_2_13576	-	chr4:105210123-105210143	GUUUGAGAUGAAUAGGUUUC	6813
54790_2_13579	-	chr4:105210151-105210171	AGACAUGGACAUACAGGGUA	6814
54790_2_13587	-	chr4:105210196-105210216	GAAGUCGUCUCAAGUGUUAA	6815
54790_2_13602	-	chr4:105210306-105210326	UCCACUGGGUUCUCUACCGG	6816
54790_2_13605	-	chr4:105210311-105210331	GUUGUUCCACUGGGUUCUCU	6817
54790_2_13608	-	chr4:105210326-105210346	UUCUCUUACUUUUCAGUUGU	6818
54790_2_13619	-	chr4:105210379-105210399	CUCUUCGGUCGGACUCUAAC	6819
54790_2_13620	-	chr4:105210380-105210400	CCUCUUCGGUCGGACUCUAA	6820
54790_2_13621	-	chr4:105210381-105210401	ACCUCUUCGGUCGGACUCUA	6821
54790_2_13628	-	chr4:105210401-105210421	UAGGGUUCAUUCUCAUGUCA	6822
54790_2_13635	-	chr4:105210453-105210473	CUUGACACAAUUGGAUGGUU	6823
54790_2_13638	-	chr4:105210486-105210506	UUAGUCGUUCCCCAGAUUCG	6824
54790_2_13641	-	chr4:105210496-105210516	GUUCAGUCCUUUAGUCGUUC	6825
54790_2_13642	-	chr4:105210497-105210517	UGUUCAGUCCUUUAGUCGUU	6826
54790_2_13643	-	chr4:105210498-105210518	AUGUUCAGUCCUUUAGUCGU	6827
54790_2_13648	-	chr4:105210510-105210530	CCGUCAACUCACAUGUUCAG	6828
54790_2_13653	-	chr4:105210531-105210551	AAUUUCACCCAUAUAAUCCG	6829
54790_2_13655	-	chr4:105210535-105210555	UAGUAAUUUCACCCAUAUAA	6830
54790_2_13657	-	chr4:105210544-105210564	UACAUGUAAUAGUAAUUUCA	6831
54790_2_13659	-	chr4:105210545-105210565	CUACAUGUAAUAGUAAUUUC	6832
54790_2_13667	-	chr4:105210595-105210615	AUACUGACUGUCUUUUUAAU	6833
54790_2_13673	-	chr4:105210623-105210643	UAAACAAUCCUACCCAUUUA	6834
54790_2_13674	-	chr4:105210624-105210644	AUAAACAAUCCUACCCAUUU	6835
54790_2_13678	-	chr4:105210631-105210651	UACCACGAUAAACAAUCCUA	6836
54790_2_13679	-	chr4:105210632-105210652	CUACCACGAUAAACAAUCCU	6837
54790_2_13681	-	chr4:105210636-105210656	ACUACUACCACGAUAAACAA	6838
54790_2_13686	-	chr4:105210650-105210670	AACUCGAUUUUCCAACUACU	6839
54790_2_13688	-	chr4:105210660-105210680	CUCAAAACAGAACUCGAUUU	6840
54790_2_13693	-	chr4:105210705-105210725	CUACACUCUUUCAUGUACUU	6841
54790_2_13700	-	chr4:105210732-105210752	CUUUGUCUUGUUGAACCAUU	6842
54790_2_13705	-	chr4:105210738-105210758	UUCCGUCUUUGUCUUGUUGA	6843
54790_2_13711	-	chr4:105210757-105210777	UUUAAAUCCUGUGUAAAACU	6844
54790_2_13713	-	chr4:105210771-105210791	CGUCUCUUUACCUAUUUAAA	6845
54790_2_13715	-	chr4:105210782-105210802	CUUAUCGUCACCGUCUCUUU	6846
54790_2_13719	-	chr4:105210793-105210813	GGACUUGAUCUCUUAUCGUC	6847
54790_2_13724	-	chr4:105210825-105210845	UGGCGUCAUUAUGUUCUCUU	6848
54790_2_13738	-	chr4:105210903-105210923	UCUGGAAAUUUUCUAGUGAG	6849
54790_2_13744	-	chr4:105210961-105210981	AUUUAGGUCACCCUUCGGUA	6850
54790_2_13748	-	chr4:105210971-105210991	CUAAUAAUAAAUUUAGGUCA	6851
54790_2_13750	-	chr4:105210972-105210992	UCUAAUAAUAAAUUUAGGUC	6852
54790_2_13752	-	chr4:105211007-105211027	CUUCAUACAUUUCCGGUACC	6853
54790_2_13756	-	chr4:105211010-105211030	GAUCUUCAUACAUUUCCGGU	6854
54790_2_13759	-	chr4:105211016-105211036	CACGCCGAUCUUCAUACAUU	6855

【０４４３】

【表２－１２３】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_13764	-	chr4:105211033-105211053	UUCUCCUCACAAAACUCCAC	6856
54790_2_13765	-	chr4:105211038-105211058	ACUUGUUCUCCUCACAAAAC	6857
54790_2_13770	-	chr4:105211050-105211070	CAAUCAAGAGUCACUUGUUC	6858
54790_2_13774	-	chr4:105211077-105211097	AUCGACUCCUCUUCUCUUUG	6859
54790_2_13780	-	chr4:105211091-105211111	UUUAAUCGUACUAUAUCGAC	6860
54790_2_13785	-	chr4:105211125-105211145	UCUCCCUUGUUUUCAUGUUU	6861
54790_2_13787	-	chr4:105211142-105211162	CCUUCUUACUAAGUCGAUCU	6862
54790_2_13789	-	chr4:105211143-105211163	ACCUUCUUACUAAGUCGAUC	6863
54790_2_13794	-	chr4:105211163-105211183	UUCGGUUACUAUCUUAUGG	6864
54790_2_13807	-	chr4:105211230-105211250	GAUAAAUCUAUCUCGUCCAU	6865
54790_2_13809	-	chr4:105211235-105211255	GUCCUGAUAAAUCUAUCUCG	6866
54790_2_13811	-	chr4:105211254-105211274	CUCUAUUUCUCCUGAUUUUG	6867
54790_2_13813	-	chr4:105211265-105211285	UAGACUCACUACUCUAUUUC	6868
54790_2_13821	-	chr4:105211294-105211314	GUCUGACUACUCACGAUACU	6869
54790_2_13823	-	chr4:105211295-105211315	AGUCUGACUACUCACGAUAC	6870
54790_2_13832	-	chr4:105211375-105211395	AUCCCUACUUGUUCUAUCAG	6871
54790_2_13838	-	chr4:105211393-105211413	AAGAUCCAAGAUCCCUACAU	6872
54790_2_13839	-	chr4:105211394-105211414	CAAGAUCCAAGAUCCCUACA	6873
54790_2_13844	-	chr4:105211401-105211421	UGUAUAACAAGAUCCAAGAU	6874
54790_2_13845	-	chr4:105211402-105211422	UUGUAUAACAAGAUCCAAGA	6875
54790_2_13852	-	chr4:105211409-105211429	AUAGAAAUUGUAUAACAAGA	6876
54790_2_13860	-	chr4:105211472-105211492	GUCACCUCAGGGGGCUGGAC	6877
54790_2_13862	-	chr4:105211477-105211497	UGCUGGUCACCUCAGGGGGC	6878
54790_2_13865	-	chr4:105211481-105211501	UAAAUGCUGGUCACCUCAGG	6879
54790_2_13866	-	chr4:105211482-105211502	CUAAAUGCUGGUCACCUCAG	6880
54790_2_13869	-	chr4:105211483-105211503	CCUAAAUGCUGGUCACCUCA	6881
54790_2_13871	-	chr4:105211484-105211504	CCCUAAAUGCUGGUCACCUC	6882
54790_2_13873	-	chr4:105211494-105211514	UCGGCUUAUUCCCUAAAUGC	6883
54790_2_13876	-	chr4:105211513-105211533	UUAAUGGCCCUCCUCUGCCU	6884
54790_2_13878	-	chr4:105211529-105211549	CUCUCAUUGCUCCUUCUUAA	6885
54790_2_13888	-	chr4:105211578-105211598	GUUAGGACACUCUCACUUUA	6886
54790_2_13890	-	chr4:105211579-105211599	UGUUAGGACACUCUCACUUU	6887
54790_2_13896	-	chr4:105211595-105211615	CUUUCAUUUAGACCUGUGUU	6888
54790_2_13913	-	chr4:105211697-105211717	CAGAAUUUCCCUAUCUUUCA	6889
54790_2_13920	-	chr4:105211769-105211789	GGGAUGACUAUUCCCCAAAC	6890
54790_2_13921	-	chr4:105211789-105211809	CUCUAUUGUGAAAGACAAAU	6891
54790_2_13923	-	chr4:105211790-105211810	ACUCUAUUGUGAAAGACAAA	6892
54790_2_13933	-	chr4:105211833-105211853	CACUGUUGUAAUUGUGAUUU	6893
54790_2_13946	-	chr4:105211876-105211896	ACAAAUGACACACUAGGACU	6894
54790_2_13956	-	chr4:105211971-105211991	GUGAAUAUGAGGUGGCCAUA	6895
54790_2_13959	-	chr4:105211979-105211999	UAUGCAGGGUGAAUAUGAGG	6896
54790_2_13960	-	chr4:105211982-105212002	UUAUAUGCAGGGUGAAUAUG	6897
54790_2_13964	-	chr4:105211993-105212013	UUGGCAUACUGUUAUAUGCA	6898
54790_2_13965	-	chr4:105211994-105212014	AUUGGCAUACUGUUAUAUGC	6899
54790_2_13970	-	chr4:105212012-105212032	UUCACGCCUCAUUCCUACAU	6900
54790_2_13978	-	chr4:105212066-105212086	AGCUACCAAAGGAAUAAUCA	6901
54790_2_13981	-	chr4:105212077-105212097	AUUUCCCUUGAAGCUACCAA	6902
54790_2_13990	-	chr4:105212125-105212145	GACAGAUAAAGUGCUGACAU	6903

【０４４４】

【表２－１２４】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_13994	-	chr4:105212126-105212146	GGACAGAUAAAGUGCUGACA	6904
54790_2_14000	-	chr4:105212147-105212167	UUUGGAAUUUCUCAUGUUUC	6905
54790_2_14003	-	chr4:105212165-105212185	AACUGCAUGGCUUGAACAUU	6906
54790_2_14007	-	chr4:105212178-105212198	CUGACUAGAUAAAAACUGCA	6907
54790_2_14011	-	chr4:105212214-105212234	CAUUACAACUAUGGGUAACC	6908
54790_2_14013	-	chr4:105212222-105212242	GAGGUAUUCAUUACAACUAU	6909
54790_2_14014	-	chr4:105212223-105212243	GGAGGUAUUCAUUACAACUA	6910
54790_2_14017	-	chr4:105212241-105212261	ACAUUAAGAAGAUAAAGAGG	6911
54790_2_14018	-	chr4:105212244-105212264	AGAACAUUAAGAAGAUAAAG	6912
54790_2_14030	-	chr4:105212273-105212293	AGUAAUCUUUAUAGAUCAUU	6913
54790_2_14032	-	chr4:105212303-105212323	CUGCUGGACCUCAAUCUGAA	6914
54790_2_14036	-	chr4:105212319-105212339	GUAGUGUUCUGAAAGUCUGC	6915
54790_2_14048	-	chr4:105212357-105212377	AGCUUAUUAUUUUAUUAGUU	6916
54790_2_14049	-	chr4:105212358-105212378	GAGCUUAUUAUUUUAUUAGU	6917
54790_2_14061	-	chr4:105212474-105212494	CCACAAAUAAAGGCAAAUAC	6918
54790_2_14062	-	chr4:105212484-105212504	GUGUGUAUACCCACAAAUAA	6919
54790_2_14068	-	chr4:105212518-105212538	AAUGAUUUUACUCUAGUUUA	6920
54790_2_14078	-	chr4:105212568-105212588	AUACACAAUUUGAAAAUUUU	6921
54790_2_14080	-	chr4:105212569-105212589	CAUACACAAUUUGAAAAUUU	6922
54790_2_14092	-	chr4:105212617-105212637	UAAUUUCAUUUAAACCAGAA	6923
54790_2_14108	-	chr4:105212708-105212728	GCACUCGAUGGCGUGGACCG	6924
54790_2_14111	-	chr4:105212712-105212732	GUCCGCACUCGAUGGCGUGG	6925
54790_2_14113	-	chr4:105212731-105212751	AGGGUUUCACGACCCUAAUG	6926
54790_2_14114	-	chr4:105212739-105212759	GGAGUCGGAGGGUUUCACGA	6927
54790_2_14115	-	chr4:105212740-105212760	CGGAGUCGGAGGGUUUCACG	6928
54790_2_14122	-	chr4:105212773-105212793	CCAAAACUUGAGGACUGAAG	6929
54790_2_14127	-	chr4:105212794-105212814	AAAGUGGUACAACCGGUCCG	6930
54790_2_14128	-	chr4:105212798-105212818	UCCCAAAGUGGUACAACCGG	6931
54790_2_14129	-	chr4:105212803-105212823	CUCUGUCCCAAAGUGGUACA	6932
54790_2_14138	-	chr4:105212817-105212837	AACAUAAAAAUCAUCUCUGU	6933
54790_2_14139	-	chr4:105212818-105212838	AAACAUAAAAAUCAUCUCUG	6934
54790_2_14142	-	chr4:105212847-105212867	GUCCGUGCACGGUGGUACGG	6935
54790_2_14143	-	chr4:105212866-105212886	UAGGUUCAUAGACCCUGAUG	6936
54790_2_14144	-	chr4:105212874-105212894	GGAGUCGGUAGGUUCAUAGA	6937
54790_2_14145	-	chr4:105212875-105212895	CGGAGUCGGUAGGUUCAUAG	6938
54790_2_14150	-	chr4:105212914-105212934	GUGACGUUGGAGGCGGAGGA	6939
54790_2_14151	-	chr4:105212915-105212935	AGUGACGUUGGAGGCGGAGG	6940
54790_2_14153	-	chr4:105212950-105212970	AGCUGGUCCGAUCUCACGUC	6941
54790_2_14156	-	chr4:105212964-105212984	UCUAAGAGUGAGACAGCUGG	6942
54790_2_14173	-	chr4:105213016-105213036	GGUGGGUGGGUGGGGGAAUG	6943
54790_2_14174	-	chr4:105213017-105213037	UGGUGGGUGGGUGGGGGAAU	6944
54790_2_14177	-	chr4:105213018-105213038	UUGGUGGGUGGGUGGGGGAA	6945
54790_2_14180	-	chr4:105213023-105213043	GUCUUUUGGUGGGUGGGUGG	6946
54790_2_14181	-	chr4:105213024-105213044	AGUCUUUUGGUGGGUGGGUG	6947
54790_2_14183	-	chr4:105213025-105213045	GAGUCUUUUGGUGGGUGGGU	6948
54790_2_14186	-	chr4:105213026-105213046	GGAGUCUUUUGGUGGGUGGG	6949
54790_2_14188	-	chr4:105213029-105213049	AAUGGAGUCUUUUGGUGGGU	6950
54790_2_14189	-	chr4:105213030-105213050	CAAUGGAGUCUUUUGGUGGG	6951

【０４４５】

【表２－１２５】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_14191	-	chr4:105213033-105213053	CUCCAAUGGAGUCUUUGGU	6952
54790_2_14192	-	chr4:105213034-105213054	ACUCCAAUGGAGUCUUUGG	6953
54790_2_14194	-	chr4:105213037-105213057	AAAACUCCAAUGGAGUCUUU	6954
54790_2_14198	-	chr4:105213047-105213067	UUUGUAAAAUAAAACUCCAA	6955
54790_2_14214	-	chr4:105213139-105213159	CUAUGUCAGAAAAAGAAUUG	6956
54790_2_14230	-	chr4:105213245-105213265	CUGACGUGUCAAACUUCAGC	6957
54790_2_14262	-	chr4:105213379-105213399	AAACUCAAUUUGAUUAAAAU	6958
54790_2_14274	-	chr4:105213451-105213471	UUAGUGUGUCAUUUUGAAUA	6959
54790_2_14278	-	chr4:105213480-105213500	CAAUGAGAAGAAUACAGAUG	6960
54790_2_14285	-	chr4:105213519-105213539	AAGUCCAUUUGGUCAAGCAU	6961
54790_2_14287	-	chr4:105213530-105213550	AAAAUAGCAGGAAGUCCAUU	6962
54790_2_14289	-	chr4:105213542-105213562	GAAAAAUAUCUUAAAAUAGC	6963
54790_2_14299	-	chr4:105213603-105213623	AGAAGAACAUCCUAGGUAAA	6964
54790_2_14302	-	chr4:105213604-105213624	AAGAAGAACAUCCUAGGUAA	6965
54790_2_14305	-	chr4:105213610-105213630	CAGUGAAAGAAGAACAUCCU	6966
54790_2_14323	-	chr4:105213656-105213676	GGCUUUUGGUAGUGUGCUUU	6967
54790_2_14325	-	chr4:105213670-105213690	UCAUCCAAAUGAAGGGCUUU	6968
54790_2_14326	-	chr4:105213677-105213697	AGGUGGGUCAUCCAAAUGAA	6969
54790_2_14327	-	chr4:105213678-105213698	AAGGUGGGUCAUCCAAAUGA	6970
54790_2_14330	-	chr4:105213693-105213713	AUGGAGACUCAUAGGAAGGU	6971
54790_2_14331	-	chr4:105213694-105213714	UAUGGAGACUCAUAGGAAGG	6972
54790_2_14333	-	chr4:105213697-105213717	AACUAUGGAGACUCAUAGGA	6973
54790_2_14335	-	chr4:105213701-105213721	AUGCAACUAUGGAGACUCAU	6974
54790_2_14338	-	chr4:105213712-105213732	UGCCAUCAGACAUGCAACUA	6975
54790_2_14353	-	chr4:105213795-105213815	AUGGGAAACAGAAUGACAAU	6976
54790_2_14356	-	chr4:105213813-105213833	AGUACUGUACUAGGUGCCAU	6977
54790_2_14358	-	chr4:105213814-105213834	GAGUACUGUACUAGGUGCCA	6978
54790_2_14360	-	chr4:105213822-105213842	UGUGAGCAGAGUACUGUACU	6979
54790_2_14369	-	chr4:105213892-105213912	UGAGGUGGGACCCGCUGUCU	6980
54790_2_14371	-	chr4:105213893-105213913	AUGAGGUGGGACCCGCUGUC	6981
54790_2_14375	-	chr4:105213902-105213922	CGUGGUGACAUGAGGUGGGA	6982
54790_2_14376	-	chr4:105213903-105213923	ACGUGGUGACAUGAGGUGGG	6983
54790_2_14382	-	chr4:105213943-105213963	AGUGAACUUGGGUCGUCGUC	6984
54790_2_14386	-	chr4:105213970-105213990	CGAUGAGCCCUCAGACUCUG	6985
54790_2_14390	-	chr4:105213983-105214003	ACCAUAUCAGGGUCGAUGAG	6986
54790_2_14392	-	chr4:105213984-105214004	CACCAUAUCAGGGUCGAUGA	6987
54790_2_14396	-	chr4:105214003-105214023	UCGGUCCGUACCACCGUACC	6988
54790_2_14397	-	chr4:105214006-105214026	CAAUCGGUCCGUACCACCGU	6989
54790_2_14399	-	chr4:105214011-105214031	AUUUUCAAUCGGUCCGUACC	6990
54790_2_14401	-	chr4:105214014-105214034	AUGAUUUUCAAUCGGUCCGU	6991
54790_2_14403	-	chr4:105214019-105214039	CAAAGAUGAUUUUCAAUCGG	6992
54790_2_14406	-	chr4:105214051-105214071	CCUCUGGUCGGACCGGUUGU	6993
54790_2_14407	-	chr4:105214060-105214080	GGUCCUCAACCUCUGGUCGG	6994
54790_2_14410	-	chr4:105214072-105214092	CUAGUGAACUCCGGUCCUCA	6995
54790_2_14412	-	chr4:105214078-105214098	GUCCACCUAGUGAACUCCGG	6996
54790_2_14415	-	chr4:105214083-105214103	GUUCCGUCCACCUAGUGAAC	6997
54790_2_14419	-	chr4:105214094-105214114	GAAAUACUCCGGUUCCGUCC	6998
54790_2_14421	-	chr4:105214097-105214117	CGUGAAAUACUCCGGUUCCG	6999

【０４４６】

【表２－１２６】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_14425	-	chr4:105214101-105214121	GGAUCGUGAAAUACUCCGGU	7000
54790_2_14426	-	chr4:105214107-105214127	UUUUGAGGAUCGUGAAAUAC	7001
54790_2_14428	-	chr4:105214135-105214155	AUAUAUAGCAUUGUACUGUA	7002
54790_2_14430	-	chr4:105214169-105214189	CUCGAUACUUGGUCUUUGGU	7003
54790_2_14435	-	chr4:105214191-105214211	UUCUGACAUUUUUCCCUAUA	7004
54790_2_14438	-	chr4:105214198-105214218	GAUUGUUUUCUGACAUUUUC	7005
54790_2_14439	-	chr4:105214199-105214219	AGAUUGUUUUCUGACAUUUU	7006
54790_2_14446	-	chr4:105214239-105214259	CAAAAGAUUCCGGACGGGGC	7007
54790_2_14448	-	chr4:105214251-105214271	UCCUCUCCUAAGACAAAAGAU	7008
54790_2_14451	-	chr4:105214271-105214291	CCCUGUUCACUUUCCUUCCG	7009
54790_2_14453	-	chr4:105214275-105214295	AGCCCCCUGUUCACUUUCCU	7010
54790_2_14454	-	chr4:105214279-105214299	AGGGAGCCCCCUGUUCACUU	7011
54790_2_14458	-	chr4:105214291-105214311	UUUUUUUUUUAGAGGGAGCC	7012
54790_2_14460	-	chr4:105214292-105214312	UUUUUUUUUUUAGAGGGAGC	7013
54790_2_14461	-	chr4:105214293-105214313	UUUUUUUUUUUUAGAGGGAG	7014
54790_2_14463	-	chr4:105214294-105214314	UUUUUUUUUUUUUAGAGGGA	7015
54790_2_14467	-	chr4:105214339-105214359	UGAGGUCGGACCCACUGUGU	7016
54790_2_14470	-	chr4:105214340-105214360	GUGAGGUCGGACCCACUGUG	7017
54790_2_14472	-	chr4:105214349-105214369	UGUGGUGACGUGAGGUCGGA	7018
54790_2_14473	-	chr4:105214350-105214370	GUGUGGUGACGUGAGGUCGG	7019
54790_2_14477	-	chr4:105214384-105214404	UUGGAUCCUCCGACUCCGAC	7020
54790_2_14479	-	chr4:105214390-105214410	ACGAACUUGGAUCCUCCGAC	7021
54790_2_14481	-	chr4:105214396-105214416	CUCCUAACGAACUUGGAUCC	7022
54790_2_14482	-	chr4:105214399-105214419	ACCCUCCUAACGAACUUGGA	7023
54790_2_14487	-	chr4:105214415-105214435	UGAACCCUCCGACUCUACCC	7024
54790_2_14489	-	chr4:105214418-105214438	CCAUGAACCCUCCGACUCUA	7025
54790_2_14492	-	chr4:105214419-105214439	UCCAUGAACCCUCCGACUCU	7026
54790_2_14495	-	chr4:105214428-105214448	ACAUCAGGGUCCAUGAACCC	7027
54790_2_14496	-	chr4:105214431-105214451	CGGACAUCAGGGUCCAUGAA	7028
54790_2_14498	-	chr4:105214432-105214452	ACGGACAUCAGGGUCCAUGA	7029
54790_2_14501	-	chr4:105214439-105214459	ACCGUACACGGACAUCAGGG	7030
54790_2_14502	-	chr4:105214459-105214479	UUUUUUUUACGGUCCACACC	7031
54790_2_14503	-	chr4:105214462-105214482	UUUUUUUUUUUCACGGUCCAC	7032
54790_2_14504	-	chr4:105214467-105214487	UUUUUUUUUUUUUUUCACGG	7033
54790_2_14506	-	chr4:105214511-105214531	CCUCCGGUCUGACCCGUUGU	7034
54790_2_14507	-	chr4:105214519-105214539	GUCCUCGACCUCCGGUCUGA	7035
54790_2_14509	-	chr4:105214520-105214540	GGUCCUCGACCUCCGGUCUG	7036
54790_2_14511	-	chr4:105214529-105214549	GUGAACUCGGGUCCUCGACC	7037
54790_2_14513	-	chr4:105214532-105214552	CUAGUGAACUCGGGUCCUCG	7038
54790_2_14516	-	chr4:105214538-105214558	ACCCACCUAGUGAACUCGGG	7039
54790_2_14521	-	chr4:105214554-105214574	CACCAAACUCGGUUCCACCC	7040
54790_2_14524	-	chr4:105214557-105214577	CACCACCAAACUCGGUUCCA	7041
54790_2_14525	-	chr4:105214558-105214578	ACACCACCAAACUCGGUUCC	7042
54790_2_14527	-	chr4:105214561-105214581	CCCACACCACCAAACUCGGU	7043
54790_2_14529	-	chr4:105214573-105214593	AGGGAGUCCCAACCCACACC	7044
54790_2_14531	-	chr4:105214576-105214596	UAGAGGGAGUCCCAACCCAC	7045
54790_2_14532	-	chr4:105214581-105214601	AAUCUCAGAGGGAGUCCCAA	7046
54790_2_14533	-	chr4:105214582-105214602	UAAUCUCAGAGGGAGUCCCA	7047

【０４４７】

【表２－１２７】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_14535	-	chr4:105214586-105214606	CUUCUAAUCUUAGAGGGAGU	7048
54790_2_14536	-	chr4:105214587-105214607	CCUUCUAAUCUUAGAGGGAG	7049
54790_2_14542	-	chr4:105214608-105214628	CUGAGUUUUAGUCUUCCCAC	7050
54790_2_14544	-	chr4:105214609-105214629	UCUGAGUUUUAGUCUUCCCA	7051
54790_2_14547	-	chr4:105214610-105214630	UUCUGAGUUUUAGUCUUCCC	7052
54790_2_14549	-	chr4:105214613-105214633	AAAUUCUGAGUUUUAGUCUU	7053
54790_2_14550	-	chr4:105214614-105214634	AAAAUUCUGAGUUUUAGUCU	7054
54790_2_14555	-	chr4:105214637-105214657	UUUCCCACCCUGGAAGAGAC	7055
54790_2_14556	-	chr4:105214638-105214658	GUUUCCCACCCUGGAAGAGA	7056
54790_2_14557	-	chr4:105214639-105214659	CGUUUCCCACCCUGGAAGAG	7057
54790_2_14563	-	chr4:105214650-105214670	GAAAGGGGUCACGUUCCCA	7058
54790_2_14564	-	chr4:105214651-105214671	GGAAAGGGGUCACGUUCCC	7059
54790_2_14567	-	chr4:105214654-105214674	UAAGGAAAGGGGUCACGUUC	7060
54790_2_14568	-	chr4:105214655-105214675	GUAAGGAAAGGGGUCACGUU	7061
54790_2_14575	-	chr4:105214693-105214713	UAGGAGGACUCAAAAAUACC	7062
54790_2_14576	-	chr4:105214696-105214716	AGUUAGGAGGACUCAAAAAU	7063
54790_2_14584	-	chr4:105214745-105214765	GUGGAAGGUCCUUGGAGGUG	7064
54790_2_14585	-	chr4:105214757-105214777	GGGACCUACUCGGUGGAAGG	7065
54790_2_14590	-	chr4:105214774-105214794	GCCUCGAAGAUUCAGGAGGG	7066
54790_2_14593	-	chr4:105214794-105214814	ACUUCAUAUUCCUUUCACGU	7067
54790_2_14597	-	chr4:105214805-105214825	CUACGAAUCCCACUUCAUAU	7068
54790_2_14600	-	chr4:105214817-105214837	AUGUCUACUUCUCUCACGAAU	7069
54790_2_14601	-	chr4:105214818-105214838	UAUGUCUACUUCUCUACGAA	7070
54790_2_14611	-	chr4:105214841-105214861	AUAUAAACGACCAAAUAGUU	7071
54790_2_14613	-	chr4:105214852-105214872	UUUGUGAAUGAAUAUAAACG	7072
54790_2_14620	-	chr4:105214898-105214918	GAGAAACCCAAGUUAUGCAA	7073
54790_2_14623	-	chr4:105214912-105214932	CAAGGGUGUUGUGGGAGAAA	7074
54790_2_14624	-	chr4:105214913-105214933	CCAAGGGUGUUGUGGGAGAA	7075
54790_2_14628	-	chr4:105214934-105214954	CUGGUUGGUCGAAGCUCAAC	7076
54790_2_14629	-	chr4:105214935-105214955	ACUGGUUGGUCGAAGCUCAA	7077
54790_2_14630	-	chr4:105214936-105214956	GACUGGUUGGUCGAAGCUCA	7078
54790_2_14636	-	chr4:105214971-105214991	GUCUGUGUUCAGUGUUUAGG	7079
54790_2_14643	-	chr4:105215048-105215068	CACAGGAGGUUAAAUUAAGG	7080
54790_2_14645	-	chr4:105215070-105215090	UGUUCGUCGUCUGUGAUCGA	7081
54790_2_14646	-	chr4:105215071-105215091	UUGUUCGUCGUCUGUGAUCG	7082
54790_2_14652	-	chr4:105215106-105215126	AGAACACUGGUUUACACACU	7083
54790_2_14653	-	chr4:105215107-105215127	GAGAACACUGGUUUACACAC	7084
54790_2_14664	-	chr4:105215200-105215220	AUCACUGCCUAUGGCACACA	7085
54790_2_14667	-	chr4:105215209-105215229	CAUAUCCUUAUCACUGCCUA	7086
54790_2_14671	-	chr4:105215242-105215262	AGGUCUCAUGUAGCAUUUUC	7087
54790_2_14679	-	chr4:105215262-105215282	GAAAAUUAGAUUUUAUAAAA	7088
54790_2_14701	-	chr4:105215367-105215387	UUUUCUAGAACAUUAUUUCA	7089
54790_2_14713	-	chr4:105215439-105215459	GAAUAAUAAUUCAGGCUUUU	7090
54790_2_14715	-	chr4:105215447-105215467	AAUGUGCUGAAUAAUAAUUC	7091
54790_2_14733	-	chr4:105215544-105215564	CUCAGAGGCAUUUUCUAACUC	7092
54790_2_14737	-	chr4:105215559-105215579	AACUCUAAAAUCUUUUCUCAG	7093
54790_2_14753	-	chr4:105215628-105215648	UGCAUUAUUGAAGCAGUGCU	7094
54790_2_14754	-	chr4:105215629-105215649	CUGCAUUAUUGAAGCAGUGC	7095

【０４４８】

【表２－１２８】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_14764	-	chr4:105215699-105215719	GAUAAGGGGGAAAAAAAAAC	7096
54790_2_14765	-	chr4:105215712-105215732	UAAAAUCACUGCAGAUAAGG	7097
54790_2_14768	-	chr4:105215713-105215733	GUAAAAUCACUGCAGAUAAG	7098
54790_2_14769	-	chr4:105215714-105215734	GGUAAAAUCACUGCAGAUAA	7099
54790_2_14771	-	chr4:105215715-105215735	UGGUAAAAUCACUGCAGAUA	7100
54790_2_14775	-	chr4:105215735-105215755	UAAGAUGUAGCAUGAAGAGA	7101
54790_2_14783	-	chr4:105215758-105215778	AUGUUUCAAUGUUCUCUUUG	7102
54790_2_14789	-	chr4:105215806-105215826	CCAGAAAUGAGUUGGCAUUC	7103
54790_2_14792	-	chr4:105215814-105215834	UUAGAACCCCAGAAAUGAGU	7104
54790_2_14798	-	chr4:105215838-105215858	UGCUCUGCUAAAAAAGGUUA	7105
54790_2_14800	-	chr4:105215844-105215864	CUACACUGCUCUGCUAAAAA	7106
54790_2_14804	-	chr4:105215882-105215902	UUACUCAGGCCGACCAUUUA	7107
54790_2_14808	-	chr4:105215896-105215916	UUACAGUUAAAAUGUUACUC	7108
54790_2_14811	-	chr4:105215926-105215946	UGUCAGACAUGUCUCUCCAA	7109
54790_2_14819	-	chr4:105215968-105215988	AAAGGUACUUUAGUCACACA	7110
54790_2_14823	-	chr4:105215986-105216006	GGUUGAUCUCUUAAUAGAAA	7111
54790_2_14825	-	chr4:105216007-105216027	CAAAGAGUAGAAGGAAAUGG	7112
54790_2_14826	-	chr4:105216010-105216030	GAACAAAGAGUAGAAGGAAA	7113
54790_2_14829	-	chr4:105216016-105216036	AGGGGAGAACAAAGAGUAGA	7114
54790_2_14840	-	chr4:105216034-105216054	CUGAAUUAACUUUAUUUAAG	7115
54790_2_14844	-	chr4:105216035-105216055	GCUGAAUUAACUUUAUUUAA	7116
54790_2_14847	-	chr4:105216036-105216056	AGCUGAAUUAACUUUAUUUA	7117
54790_2_14860	-	chr4:105216121-105216141	UAGCUCUAAUAUUCACAGCA	7118
54790_2_14875	-	chr4:105216220-105216240	UCCUUUUGUUUUAGUCAGCG	7119
54790_2_14918	-	chr4:105216500-105216520	CUCUAUCGUAUCCAUCUUUU	7120
54790_2_14938	-	chr4:105216637-105216657	AAAUGUUCUGCUUUAACCUG	7121
54790_2_14941	-	chr4:105216671-105216691	GAUUGUAGAGGAAAACAUCU	7122
54790_2_14943	-	chr4:105216683-105216703	GAACAAAAACAGGAUUGUAG	7123
54790_2_14951	-	chr4:105216693-105216713	AUUUUUCAUAGAACAAAAAC	7124
54790_2_14959	-	chr4:105216717-105216737	UAGUGAAUGAUCCAAGUUUA	7125
54790_2_14985	-	chr4:105216897-105216917	AUAUAACCUUAACAUUACCU	7126
54790_2_14998	-	chr4:105217005-105217025	CUCAAAAAAUCUAAACAUUU	7127
54790_2_15007	-	chr4:105217064-105217084	UUCAUAGAGAAUGCAGGGAG	7128
54790_2_15008	-	chr4:105217065-105217085	CUUCAUAGAGAAUGCAGGGA	7129
54790_2_15009	-	chr4:105217066-105217086	UCUUCAUAGAGAAUGCAGGG	7130
54790_2_15013	-	chr4:105217069-105217089	GUAUCUUCAUAGAGAAUGCA	7131
54790_2_15015	-	chr4:105217070-105217090	UGUAUCUUCAUAGAGAAUGC	7132
54790_2_15029	-	chr4:105217127-105217147	UCUGUUCAUAGGAUAUAAUU	7133
54790_2_15030	-	chr4:105217138-105217158	GAAGAGAAAGGUCUGUUCAU	7134
54790_2_15035	-	chr4:105217150-105217170	UGCCUUUGAAAUGAAGAGAA	7135
54790_2_15073	-	chr4:105217346-105217366	GAGUUCAUUUUCAAGAGCAA	7136
54790_2_15081	-	chr4:105217408-105217428	CUGAUGAGAACCUGUGGACU	7137
54790_2_15084	-	chr4:105217414-105217434	GAGGCACUGAUGAGAACCUG	7138
54790_2_15092	-	chr4:105217433-105217453	UAAUCUGUGCAUAGAUCUUG	7139
54790_2_15101	-	chr4:105217499-105217519	AAGGUACCUUAUCGUAUGAA	7140
54790_2_15103	-	chr4:105217514-105217534	GACUUAUUUGUCAUAAAGGU	7141
54790_2_15111	-	chr4:105217543-105217563	UUUGUGUCCUAGUAACAAAU	7142
54790_2_15115	-	chr4:105217557-105217577	AGGACCUGUAUUACUUUGUG	7143

【０４４９】

【表２－１２９】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_15118	-	chr4:105217574-105217594	UCCACGACACACCGUAAAGG	7144
54790_2_15120	-	chr4:105217584-105217604	UACAGACCUUUCCACGACAC	7145
54790_2_15121	-	chr4:105217594-105217614	ACUACUAUCCUACAGACCUU	7146
54790_2_15125	-	chr4:105217599-105217619	AUUAUACUACUAUCCUACAG	7147
54790_2_15127	-	chr4:105217607-105217627	UUUCAGAAAUUAUACUACUA	7148
54790_2_15135	-	chr4:105217634-105217654	UUAAAACAAAGAAAUUACGU	7149
54790_2_15155	-	chr4:105217720-105217740	UUAACGUGUAAUUUUAAAAA	7150
54790_2_15160	-	chr4:105217746-105217766	AUCUAUGGGACUGGUUCUUU	7151
54790_2_15162	-	chr4:105217747-105217767	UAUCUAUGGGACUGGUUCUU	7152
54790_2_15164	-	chr4:105217755-105217775	GUGAUAUCUAUCUAUGGGAC	7153
54790_2_15166	-	chr4:105217760-105217780	CAUAUGUGAUAUCUAUCUAU	7154
54790_2_15167	-	chr4:105217761-105217781	UCAUAUGUGAUAUCUAUCUA	7155
54790_2_15174	-	chr4:105217829-105217849	AGAGAUGUGUCCUAAUGUGU	7156
54790_2_15182	-	chr4:105217922-105217942	UUCUUCGUCCAGGAUCCGUU	7157
54790_2_15187	-	chr4:105217928-105217948	CUGUAAUUCUUCGUCCAGGA	7158
54790_2_15190	-	chr4:105217935-105217955	UUAAAAACUGUAAUUCUUCG	7159
54790_2_15195	-	chr4:105217964-105217984	AGACGCCCUCUCUAUUUUAA	7160
54790_2_15196	-	chr4:105217965-105217985	GAGACGCCCUCUCUAUUUUA	7161
54790_2_15203	-	chr4:105217979-105217999	AAGUGAGCUCAGUUGAGACG	7162
54790_2_15204	-	chr4:105217980-105218000	GAAGUGAGCUCAGUUGAGAC	7163
54790_2_15230	-	chr4:105218117-105218137	AAAGCAAGUACCCUGGACAG	7164
54790_2_15232	-	chr4:105218124-105218144	UGCCCUUAAAGCAAGUACCC	7165
54790_2_15236	-	chr4:105218147-105218167	CUUCAUCUUCAAGAAUCACU	7166
54790_2_15237	-	chr4:105218148-105218168	UCUUCAUCUUCAAGAAUCAC	7167
54790_2_15247	-	chr4:105218196-105218216	UUAAAAAGCUUUCUUCAUUG	7168
54790_2_15251	-	chr4:105218223-105218243	CAUAAAUUCUUCUAUGGGGC	7169
54790_2_15253	-	chr4:105218227-105218247	GGAACAUAAAUUCUUCUAUG	7170
54790_2_15254	-	chr4:105218228-105218248	AGGAACAUAAAUUCUUCUAU	7171
54790_2_15255	-	chr4:105218229-105218249	UAGGAACAUAAAUUCUUCUA	7172
54790_2_15260	-	chr4:105218248-105218268	GCCAAUAUGAUCACAUCACU	7173
54790_2_15263	-	chr4:105218270-105218290	UUGGAAAAGAAACACUGGAU	7174
54790_2_15264	-	chr4:105218275-105218295	UGUCCUUGGAAAAGAAACAC	7175
54790_2_15268	-	chr4:105218289-105218309	CUCCUUAUCAGUACUGUCCU	7176
54790_2_15274	-	chr4:105218314-105218334	UCAGGACAAAGAGGUAGAUU	7177
54790_2_15275	-	chr4:105218323-105218343	AUGAUCUGUUCAGGACAAAG	7178
54790_2_15277	-	chr4:105218332-105218352	UAGAUGGAGAUGAUCUGUUC	7179
54790_2_15280	-	chr4:105218348-105218368	UGAGCCAAACUAUGAAUAGA	7180
54790_2_15289	-	chr4:105218407-105218427	GGCAUGGCAUAGCCGACAUG	7181
54790_2_15292	-	chr4:105218423-105218443	GCUAAAAGAACGAAACGGCA	7182
54790_2_15293	-	chr4:105218428-105218448	AACAAGCUAAAAGAACGAAA	7183
54790_2_15308	-	chr4:105218482-105218502	AAGACCACUUUCGGUUUGAA	7184
54790_2_15309	-	chr4:105218483-105218503	GAAGACCACUUUCGGUUUGA	7185
54790_2_15312	-	chr4:105218491-105218511	CUCAUCACGAAGACCACUUU	7186
54790_2_15316	-	chr4:105218528-105218548	GCAAUGAUAAAUAUCUACUG	7187
54790_2_15317	-	chr4:105218529-105218549	GGCAAUGAUAAAUAUCUACU	7188
54790_2_15318	-	chr4:105218530-105218550	UGGCAAUGAUAAAUAUCUAC	7189
54790_2_15322	-	chr4:105218550-105218570	UACGAUACUAAGAGAUCAAC	7190
54790_2_15326	-	chr4:105218590-105218610	UUACUUGUACUAAUGUAGAU	7191

【０４５０】

【表２－１３０】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_15334	-	chr4:105218613-105218633	AAUUUUUAAAUAUCAUGCUC	7192
54790_2_15336	-	chr4:105218614-105218634	AAAUUUUUAAAUAUCAUGCU	7193
54790_2_15338	-	chr4:105218615-105218635	AAAAUUUUUAAAUAUCAUGC	7194
54790_2_15349	-	chr4:105218673-105218693	UGAGUUUUGGUUGAUUUACA	7195
54790_2_15350	-	chr4:105218674-105218694	CUGAGUUUUGGUUGAUUUAC	7196
54790_2_15352	-	chr4:105218686-105218706	AGAACAAGAAUGCUGAGUUU	7197
54790_2_15357	-	chr4:105218723-105218743	AAGACAAGACAUAUACCUAC	7198
54790_2_15371	-	chr4:105218782-105218802	UCCAGAAGUUGCAUAAAAUA	7199
54790_2_15378	-	chr4:105218806-105218826	CUUCUGGAAACAUAAUUUAU	7200
54790_2_15379	-	chr4:105218807-105218827	UCUUCUGGAAACAUAAUUUA	7201
54790_2_15389	-	chr4:105218822-105218842	UUCAUUACAAAAGGUUCUUC	7202
54790_2_15392	-	chr4:105218831-105218851	UAUAUAUUUUUCAUUACAAA	7203
54790_2_15401	-	chr4:105218932-105218952	UCUGAAAAGCUCUGAUAAAU	7204
54790_2_15433	-	chr4:105219187-105219207	AUCUUCUUAAAGAUUAAUAA	7205
54790_2_15451	-	chr4:105219233-105219253	AGUUAAUUUGUAGGAUAUUA	7206
54790_2_15452	-	chr4:105219242-105219262	UCAUGUUUUAGUUAAUUUGU	7207
54790_2_15464	-	chr4:105219280-105219300	CAUUUUUCAUUCUUCCUAUUU	7208
54790_2_15467	-	chr4:105219304-105219324	AACUGGUUACCAUAACAAUC	7209
54790_2_15471	-	chr4:105219321-105219341	UUGAUCUAGUCUUAAUCAAC	7210
54790_2_15485	-	chr4:105219382-105219402	AAGGCAUGCCAUCUAUGUUU	7211
54790_2_15493	-	chr4:105219401-105219421	UUCCCUACCAUUGCCUCAAA	7212
54790_2_15500	-	chr4:105219478-105219498	UCCUUGUAACACAAGCAUUU	7213
54790_2_15506	-	chr4:105219503-105219523	UUAUUUAAAAACUCUGUACC	7214
54790_2_15512	-	chr4:105219570-105219590	CUAAAUUGUCACAUCCCCAG	7215
54790_2_15513	-	chr4:105219571-105219591	ACUAAAUUGUCACAUCCCCA	7216
54790_2_15517	-	chr4:105219572-105219592	AACUAAAUUGUCACAUCCCC	7217
54790_2_15521	-	chr4:105219597-105219617	GAAAUUAACUAUAUUAGAGU	7218
54790_2_15524	-	chr4:105219622-105219642	UACCCCACAAAGCUAUCAAA	7219
54790_2_15526	-	chr4:105219668-105219688	UUCAGCCCUAAAAUCAAGAA	7220
54790_2_15544	-	chr4:105219818-105219838	AUAAUUUAUGAUAUAUUACU	7221
54790_2_15545	-	chr4:105219819-105219839	GAUAAUUUAUGAUAUAUUAC	7222
54790_2_15548	-	chr4:105219847-105219867	CUUAGUUCUCAUAGCCCCUC	7223
54790_2_15550	-	chr4:105219852-105219872	UGCUCCUUAGUUCUCAUAGC	7224
54790_2_15551	-	chr4:105219853-105219873	UUGCUCCUUAGUUCUCAUAG	7225
54790_2_15553	-	chr4:105219854-105219874	AUUGCUCCUUAGUUCUCAUA	7226
54790_2_15557	-	chr4:105219869-105219889	UUUAUUAUCCCGUCGAUUGC	7227
54790_2_15561	-	chr4:105219881-105219901	CCUUUUUGUUUCUUUAUUAU	7228
54790_2_15562	-	chr4:105219882-105219902	CCCUUUUUGUUUCUUUAUUA	7229
54790_2_15567	-	chr4:105219902-105219922	UUCUUUUACAACUCACGAUU	7230
54790_2_15568	-	chr4:105219903-105219923	AUUCUUUUACAACUCACGAU	7231
54790_2_15574	-	chr4:105219926-105219946	UCUUUCAUUUAAUACACCAC	7232
54790_2_15575	-	chr4:105219931-105219951	GUUAUUCUUUCAUUUAAUAC	7233
54790_2_15582	-	chr4:105219970-105219990	AACCUGGACUAUAAGAUUAC	7234
54790_2_15585	-	chr4:105219989-105220009	CUAUUUAUGAGGACAGAAGA	7235
54790_2_15593	-	chr4:105220052-105220072	AACUUGUAUAAGAUACACAG	7236
54790_2_15601	-	chr4:105220104-105220124	GUUAUAAAAAUAAUCUGUCA	7237
54790_2_15605	-	chr4:105220131-105220151	GUGUAGUUAUAUAAUGACAC	7238
54790_2_15610	-	chr4:105220168-105220188	ACUUUAUGUAAUUUCUAGGA	7239

【０４５１】

【表２－１３１】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_15611	-	chr4:105220169-105220189	AACUUCAUGUAAUUUCUAGG	7240
54790_2_15614	-	chr4:105220172-105220192	AAGAACUUUAUGUAAUUUCU	7241
54790_2_15620	-	chr4:105220209-105220229	UAAUGUAUAGGCCAACAAAU	7242
54790_2_15621	-	chr4:105220210-105220230	GUAAUGUAUAGGCCAACAAA	7243
54790_2_15627	-	chr4:105220221-105220241	AGGUUAUCUUGGUAAUGUAU	7244
54790_2_15636	-	chr4:105220253-105220273	UGAAAGUAAAAAUAUAUGCC	7245
54790_2_15638	-	chr4:105220256-105220276	UUAUGAAAGUAAAAAUAUAU	7246
54790_2_15642	-	chr4:105220294-105220314	UGAUAUUAUCAUAUAUACUC	7247
54790_2_15643	-	chr4:105220295-105220315	CUGAUAUUAUCAUAUAUACU	7248
54790_2_15645	-	chr4:105220296-105220316	UCUGAUAUUAUCAUAUAUAC	7249
54790_2_15649	-	chr4:105220319-105220339	AAUUACCGACUUACCCCACU	7250
54790_2_15653	-	chr4:105220325-105220345	UUCUGUAAUUACCGACUUAC	7251
54790_2_15654	-	chr4:105220326-105220346	CUUCUGUAAUUACCGACUUA	7252
54790_2_15656	-	chr4:105220327-105220347	UCUUCUGUAAUUACCGACUU	7253
54790_2_15660	-	chr4:105220335-105220355	GGACCAGUUCUUCUGUAAUU	7254
54790_2_15664	-	chr4:105220353-105220373	CGACAUUUUUUAAUACAAUGG	7255
54790_2_15667	-	chr4:105220377-105220397	UUUAACAAGAUUAUUGGUUU	7256
54790_2_15677	-	chr4:105220421-105220441	AACCCUCAAAAUUUUACUUA	7257
54790_2_15680	-	chr4:105220439-105220459	GUGACUGAGUCCGAACUCAA	7258
54790_2_15683	-	chr4:105220440-105220460	UGUGACUGAGUCCGAACUCA	7259
54790_2_15686	-	chr4:105220450-105220470	ACCCUCUUCUUGUGACUGAG	7260
54790_2_15696	-	chr4:105220469-105220489	GGUCACAAAUUCAAACACGA	7261
54790_2_15699	-	chr4:105220470-105220490	CGGUCACAAAUUCAAACACG	7262
54790_2_15703	-	chr4:105220494-105220514	GAUGAAAGUUGAGGUCCCA	7263
54790_2_15706	-	chr4:105220498-105220518	AGGGGAUGAAAGUUGAGGUC	7264
54790_2_15707	-	chr4:105220499-105220519	GAGGGGAUGAAAGUUGAGGU	7265
54790_2_15709	-	chr4:105220522-105220542	CUCCCCUCCAUAGUCCUCAC	7266
54790_2_15711	-	chr4:105220529-105220549	UCUCCCCCUCCCCUCCAUAG	7267
54790_2_15714	-	chr4:105220536-105220556	AGUGCCAUCUCCCCCUCCCC	7268
54790_2_15715	-	chr4:105220539-105220559	ACGAGUGCCAUCUCCCCCUC	7269
54790_2_15717	-	chr4:105220540-105220560	CACGAGUGCCAUCUCCCCCU	7270
54790_2_15719	-	chr4:105220541-105220561	CCACGAGUGCCAUCUCCCCC	7271
54790_2_15723	-	chr4:105220544-105220564	UGACCACGAGUGCCAUCUCC	7272
54790_2_15724	-	chr4:105220545-105220565	GUGACCACGAGUGCCAUCUC	7273
54790_2_15726	-	chr4:105220546-105220566	CGUGACCACGAGUGCCAUCU	7274
54790_2_15728	-	chr4:105220547-105220567	CCGUGACCACGAGUGCCAUC	7275
54790_2_15732	-	chr4:105220553-105220573	GAGGAUCCGUGACCACGAGU	7276
54790_2_15733	-	chr4:105220562-105220582	GACGGGUUAGAGGAUCCGUG	7277
54790_2_15735	-	chr4:105220568-105220588	AGUCAGGACGGGUUAGAGGA	7278
54790_2_15744	-	chr4:105220617-105220637	GUCAGAACAAGUCCACGAAU	7279
54790_2_15746	-	chr4:105220626-105220646	UUUCAGGAGGUCAGAACAAG	7280
54790_2_15748	-	chr4:105220668-105220688	AGGUUAUCGGUCAGUUACGG	7281
54790_2_15750	-	chr4:105220693-105220713	AGCCUACGGACGGAGUGUCU	7282
54790_2_15751	-	chr4:105220694-105220714	AAGCCUACGGACGGAGUGUC	7283
54790_2_15754	-	chr4:105220712-105220732	UACAGUUCUUUCGGUCAUAA	7284
54790_2_15760	-	chr4:105220758-105220778	ACACGUCACUCUCGGGAACA	7285
54790_2_15763	-	chr4:105220784-105220804	UCCUGUCUAGAGAGGAUAGU	7286
54790_2_15764	-	chr4:105220785-105220805	UUCCUGUCUAGAGAGGAUAG	7287

【０４５２】

【表２－１３２】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_15766	-	chr4:105220804-105220824	GAUACCACUAUCUCCUUUAU	7288
54790_2_15771	-	chr4:105220821-105220841	UCCGUUUCGACUCCAUCGAU	7289
54790_2_15773	-	chr4:105220841-105220861	CUGACACCCCACCUGAGUCG	7290
54790_2_15774	-	chr4:105220851-105220871	UCGUCUUUCUCUGACACCCC	7291
54790_2_15776	-	chr4:105220854-105220874	GGGUCGUCUUUCUCUGACAC	7292
54790_2_15777	-	chr4:105220855-105220875	GGGGUCGUCUUUCUCUGACA	7293
54790_2_15778	-	chr4:105220856-105220876	CGGGGUCGUCUUUCUCUGAC	7294
54790_2_15783	-	chr4:105220881-105220901	CUAAGAAUGACAGGUCCCGU	7295
54790_2_15785	-	chr4:105220886-105220906	AUGCUCUAAGAAUGACAGGU	7296
54790_2_15787	-	chr4:105220887-105220907	CAUGCUCUAAGAAUGACAGG	7297
54790_2_15794	-	chr4:105220911-105220931	UUGCAGAAGUUGUUUAGGCU	7298
54790_2_15796	-	chr4:105220916-105220936	AAAAAUUGCAGAAGUUGUUU	7299
54790_2_15810	-	chr4:105220994-105221014	UCCUUACUGGAACACUGUCU	7300
54790_2_15814	-	chr4:105221007-105221027	UGUGAGCUGGUUGUCCUUAC	7301
54790_2_15818	-	chr4:105221020-105221040	UAGAAUGGAUAAUUGUGAGC	7302
54790_2_15823	-	chr4:105221035-105221055	GUUGACUCCCAUUAUUAGAA	7303
54790_2_15841	-	chr4:105221162-105221182	UGGUUUGAUCACACAUGACU	7304
54790_2_15855	-	chr4:105221201-105221221	UUUGAAUUUGGGCUUAAAGG	7305
54790_2_15857	-	chr4:105221212-105221232	UGGAAUUGUUUUUUGAAUUU	7306
54790_2_15859	-	chr4:105221213-105221233	CUGGAAUUGUUUUUUGAAUU	7307
54790_2_15865	-	chr4:105221232-105221252	UAGGUGAAUAGACAAUAUCC	7308
54790_2_15877	-	chr4:105221289-105221309	UUAACCAACCAGUUUCUUAU	7309
54790_2_15886	-	chr4:105221360-105221380	AGAGAUCUGCAUUUAAGAUC	7310
54790_2_15893	-	chr4:105221400-105221420	GGAAUGCCAUUGAAGAUGAG	7311
54790_2_15902	-	chr4:105221421-105221441	UUUGAGGGAGAAAAAUUCAG	7312
54790_2_15909	-	chr4:105221436-105221456	AUAAUAUAUAGAUUAUUUGA	7313
54790_2_15911	-	chr4:105221437-105221457	AAUAAUAUAUAGAUUAUUUG	7314
54790_2_15920	-	chr4:105221477-105221497	UUAAAAUCUGUUUCUUAAAA	7315
54790_2_15930	-	chr4:105221526-105221546	GUUUUUCAUAAUCCUCAGUA	7316
54790_2_15931	-	chr4:105221527-105221547	GGUUUUUCAUAAUCCUCAGU	7317
54790_2_15936	-	chr4:105221548-105221568	UGUGCAUAGGAGGUUUUGUC	7318
54790_2_15937	-	chr4:105221558-105221578	AUCUAAAUCAUGUGCAUAGG	7319
54790_2_15938	-	chr4:105221561-105221581	CUAAUCUAAAUCAUGUGCAU	7320
54790_2_15945	-	chr4:105221624-105221644	AUUUCUGAAAAGGUGUUAAU	7321
54790_2_15948	-	chr4:105221634-105221654	AAGUUCCUCCAUUUCUGAAA	7322
54790_2_15953	-	chr4:105221694-105221714	UUUUUAUUUUUUUUUCUUUU	7323
54790_2_15959	-	chr4:105221794-105221814	CACCCACGUCGCGUGGUCGU	7324
54790_2_15960	-	chr4:105221812-105221832	UACGAUCUACUGCUCAAUCA	7325
54790_2_15961	-	chr4:105221813-105221833	UUACGAUCUACUGCUCAAUC	7326
54790_2_15965	-	chr4:105221846-105221866	CUGCCCCCUCCCUAUCGUAA	7327
54790_2_15967	-	chr4:105221847-105221867	CCUGCCCCCUCCCUAUCGUA	7328
54790_2_15971	-	chr4:105221857-105221877	ACCCCACCCCCCUGCCCCCU	7329
54790_2_15973	-	chr4:105221858-105221878	CACCCCACCCCCCUGCCCCC	7330
54790_2_15976	-	chr4:105221861-105221881	CAACACCCCACCCCCCUGCC	7331
54790_2_15977	-	chr4:105221862-105221882	ACAACACCCCACCCCCCUGC	7332
54790_2_15979	-	chr4:105221863-105221883	GACAACACCCCACCCCCCUG	7333
54790_2_15982	-	chr4:105221864-105221884	UGACAACACCCCACCCCCCU	7334
54790_2_15984	-	chr4:105221868-105221888	CCCCUGACAACACCCCACCC	7335

【０４５３】

【表２－１３３】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_15985	-	chr4:105221869-105221889	ACCCCUGACAACACCCCACC	7336
54790_2_15988	-	chr4:105221870-105221890	GACCCCUGACAACACCCCAC	7337
54790_2_15990	-	chr4:105221871-105221891	AGACCCCUGACAACACCCCA	7338
54790_2_15991	-	chr4:105221872-105221892	GAGACCCCUGACAACACCCC	7339
54790_2_15994	-	chr4:105221875-105221895	UGUGAGACCCCUGACAACAC	7340
54790_2_15995	-	chr4:105221876-105221896	GUGUGAGACCCCUGACAACA	7341
54790_2_15997	-	chr4:105221877-105221897	AGUGUGAGACCCCUGACAAC	7342
54790_2_15999	-	chr4:105221887-105221907	UUCCCCUUGUAGUGUGAGAC	7343
54790_2_16000	-	chr4:105221888-105221908	CUUCCCCUUGUAGUGUGAGA	7344
54790_2_16003	-	chr4:105221889-105221909	CCUUCCCCUUGUAGUGUGAG	7345
54790_2_16005	-	chr4:105221904-105221924	CUUGUGUACCUGUGUCCUUC	7346
54790_2_16007	-	chr4:105221905-105221925	UCUUGUGUACCUGUGUCCUU	7347
54790_2_16010	-	chr4:105221906-105221926	CUCUUGUGUACCUGUGUCCU	7348
54790_2_16014	-	chr4:105221910-105221930	GUUACUCUUGUGUACCUGUG	7349
54790_2_16016	-	chr4:105221917-105221937	UUAACUUGUUACUCUUGUGU	7350
54790_2_16023	-	chr4:105221940-105221960	CGUAUAAGAGUGAGUAUCCA	7351
54790_2_16025	-	chr4:105221941-105221961	GCGUAUAAGAGUGAGUAUCC	7352
54790_2_16028	-	chr4:105221944-105221964	GUGGCGUAUAAGAGUGAGUA	7353
54790_2_16035	-	chr4:105222011-105222031	ACAUCCCUGUACCUACUUUA	7354
54790_2_16040	-	chr4:105222021-105222041	AGUACAGGAAACAUCCCUGU	7355
54790_2_16042	-	chr4:105222027-105222047	UACUCAAGUACAGGAAACAU	7356
54790_2_16044	-	chr4:105222028-105222048	CUACUCAAGUACAGGAAACA	7357
54790_2_16048	-	chr4:105222074-105222094	UUACACCGUGUAUAUGUGGU	7358
54790_2_16051	-	chr4:105222090-105222110	AUCUGACCUAAUUCUUUUAC	7359
54790_2_16053	-	chr4:105222105-105222125	UUACAGGUUGUUACUAUCUG	7360
54790_2_16058	-	chr4:105222138-105222158	AUAAGUGUUAUCGUUUCUGA	7361
54790_2_16063	-	chr4:105222164-105222184	UACGUGUGCAUACAAAUAAC	7362
54790_2_16067	-	chr4:105222215-105222235	UAAUGACCCAAAUAUGGGUU	7363
54790_2_16071	-	chr4:105222229-105222249	CUGACUCGGUAGGGUAAUGA	7364
54790_2_16072	-	chr4:105222230-105222250	ACUGACUCGGUAGGGUAAUG	7365
54790_2_16079	-	chr4:105222275-105222295	CAGUCACACCGCUAAGGAGU	7366
54790_2_16080	-	chr4:105222276-105222296	UCAGUCACACCGCUAAGGAG	7367
54790_2_16085	-	chr4:105222288-105222308	UUGGUAACACCUUCAGUCAC	7368
54790_2_16087	-	chr4:105222300-105222320	CAUUUGAUCAAGUUGGUAAC	7369
54790_2_16093	-	chr4:105222326-105222346	UUGUGAAAAUGCGACAACCA	7370
54790_2_16095	-	chr4:105222327-105222347	CUUGUGAAAAUGCGACAACC	7371
54790_2_16097	-	chr4:105222330-105222350	AUCCUUGUGAAAAUGCGACA	7372
54790_2_16099	-	chr4:105222349-105222369	ACCUCUCCUACACCUCUUUA	7373
54790_2_16103	-	chr4:105222358-105222378	UUGUUCACGACCUCUCCUAC	7374
54790_2_16105	-	chr4:105222364-105222384	CCUGUGUUGUUCACGACCUC	7375
54790_2_16108	-	chr4:105222369-105222389	UCACUCCUGUGUUGUUCACG	7376
54790_2_16113	-	chr4:105222385-105222405	UACCGCUAGUAAUUUUUCAC	7377
54790_2_16116	-	chr4:105222404-105222424	AGUAGAGUGUGGUCAAUCUU	7378
54790_2_16122	-	chr4:105222464-105222484	CUUUUUUACGAGUGGUAGUG	7379
54790_2_16131	-	chr4:105222545-105222565	UUUGUUAGGGUAGUUUUUCA	7380
54790_2_16132	-	chr4:105222546-105222566	GUUUGUUAGGGUAGUUUUUC	7381
54790_2_16143	-	chr4:105222618-105222638	GUUGGAUGAGUAGACUGUUU	7382
54790_2_16144	-	chr4:105222619-105222639	CGUUGGAUGAGUAGACUGUU	7383

【０４５４】

【表２－１３４】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_16147	-	chr4:105222654-105222674	ACUUGUCCGUUGGGUGUUUU	7384
54790_2_16148	-	chr4:105222669-105222689	CUUGAUGGUAGUCUCACUUG	7385
54790_2_16153	-	chr4:105222691-105222711	UUCUCGAAGACGUGUCGUUU	7386
54790_2_16158	-	chr4:105222728-105222748	UUUUCGGUUUUAACUGUUUA	7387
54790_2_16160	-	chr4:105222729-105222749	GUUUUCGGUUUUAACUGUUU	7388
54790_2_16163	-	chr4:105222755-105222775	CAGAUCUUGUGGUUUUCGUU	7389
54790_2_16165	-	chr4:105222785-105222805	AGUGCUGUAUCCGUGCCCGU	7390
54790_2_16167	-	chr4:105222790-105222810	UGGUAAGUGCUGUAUCCGUG	7391
54790_2_16168	-	chr4:105222791-105222811	GUGGUAAGUGCUGUAUCCGU	7392
54790_2_16170	-	chr4:105222796-105222816	CCGUUGUGGUAAGUGCUGUA	7393
54790_2_16171	-	chr4:105222817-105222837	UUUUGGGAUCUUCUUUUGGA	7394
54790_2_16180	-	chr4:105222873-105222893	UAUGUUUUUAGUCAAGUUCU	7395
54790_2_16184	-	chr4:105222914-105222934	GUAUACACCUUUCGACUUUG	7396
54790_2_16188	-	chr4:105222928-105222948	CUUUUGACCGAUCGGUAUAC	7397
54790_2_16192	-	chr4:105222942-105222962	UAUUUACCACGACCCUUUUG	7398
54790_2_16195	-	chr4:105222950-105222970	GGAUAAAUUAUUUACCACGA	7399
54790_2_16197	-	chr4:105222951-105222971	GGGAUAAAUUAUUUACCACG	7400
54790_2_16199	-	chr4:105222957-105222977	UCCUAAGGGAUAAAUUAUUU	7401
54790_2_16200	-	chr4:105222977-105222997	CUUUUUGUUCUUUACCCCUU	7402
54790_2_16202	-	chr4:105222982-105223002	GGACUCUUUUUGUUCUUUAC	7403
54790_2_16204	-	chr4:105222983-105223003	UGGACUCUUUUUGUUCUUUA	7404
54790_2_16207	-	chr4:105222984-105223004	UUGGACUCUUUUUGUUCUUU	7405
54790_2_16214	-	chr4:105223038-105223058	CUUGUCUCGGGAGUCUUUAU	7406
54790_2_16220	-	chr4:105223065-105223085	UUUUGUCUCUAUAUCUAGUU	7407
54790_2_16223	-	chr4:105223092-105223112	GCUGAGCAUGGUCCACCACG	7408
54790_2_16224	-	chr4:105223098-105223118	AGGACUGCUGAGCAUGGUCC	7409
54790_2_16226	-	chr4:105223104-105223124	UGAAAAAGGACUGCUGAGCA	7410
54790_2_16229	-	chr4:105223118-105223138	UACUUCACAUCUCUUGAAAA	7411
54790_2_16251	-	chr4:105223210-105223230	AAGGUGAAUUAAUAUUUUUA	7412
54790_2_16254	-	chr4:105223229-105223249	GAUUAAGUAUGGAGAAUAUA	7413
54790_2_16259	-	chr4:105223240-105223260	UUUCCUAUAUGGAUUAAGUA	7414
54790_2_16261	-	chr4:105223251-105223271	GGAAUAUAAUGUUUCCUAUA	7415
54790_2_16264	-	chr4:105223272-105223292	AGCAAGCCACAUGUUAGACC	7416
54790_2_16296	-	chr4:105223424-105223444	UAAAGAAAGUGUUUUUUAUA	7417
54790_2_16298	-	chr4:105223425-105223445	GUAAAGAAAGUGUUUUUUAU	7418
54790_2_16302	-	chr4:105223447-105223467	GUUGCCAAGUCUCACUCUUG	7419
54790_2_16308	-	chr4:105223469-105223489	AUUACUAUGUAAUAUUGGUA	7420
54790_2_16310	-	chr4:105223474-105223494	UUAAAAUUACUAUGUAAUAU	7421
54790_2_16332	-	chr4:105223612-105223632	UCAAGAUGUGUGCAAUGCUA	7422
54790_2_16341	-	chr4:105223664-105223684	UGGAUUCUUCCUAUCAACAU	7423
54790_2_16343	-	chr4:105223665-105223685	UUGGAUUCUUCCUAUCAACA	7424
54790_2_16347	-	chr4:105223684-105223704	AUUAUUCUCCAAAACUAUUU	7425
54790_2_16349	-	chr4:105223708-105223728	GGCCACACCUCCUGCAUAGA	7426
54790_2_16350	-	chr4:105223729-105223749	CUGAGUAAAGAUGAUGUAUA	7427
54790_2_16361	-	chr4:105223780-105223800	UAUUAGUAAUUCAGAGUGUU	7428
54790_2_16366	-	chr4:105223812-105223832	UCUCUGUCACUCCCACUGAC	7429
54790_2_16370	-	chr4:105223849-105223869	UGUUUCAGGAUCAAACUUAC	7430
54790_2_16372	-	chr4:105223850-105223870	GUGUUUCAGGAUCAAACUUA	7431

【０４５５】

【表２－１３５】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_16375	-	chr4:105223863-105223883	UGCUAAAGGCACUGUGUUUC	7432
54790_2_16378	-	chr4:105223877-105223897	AUGGGAACUAUAUCUGCUAA	7433
54790_2_16381	-	chr4:105223895-105223915	ACUUCAGACUGCUUGCUUAU	7434
54790_2_16383	-	chr4:105223896-105223916	UACUUCAGACUGCUUGCUUA	7435
54790_2_16392	-	chr4:105223923-105223943	UUAUACAUUCAGAUUACUGA	7436
54790_2_16393	-	chr4:105223924-105223944	UUUAUACAUUCAGAUUACUG	7437
54790_2_16411	-	chr4:105224037-105224057	UGUAUAGUUGCCAUACUAUA	7438
54790_2_16424	-	chr4:105224083-105224103	UAUGUCAGCUUUUUUUCAAG	7439
54790_2_16426	-	chr4:105224084-105224104	UUAUGUCAGCUUUUUUUCAA	7440
54790_2_16427	-	chr4:105224085-105224105	UUUAUGUCAGCUUUUUUUCA	7441
54790_2_16445	-	chr4:105224151-105224171	AAAUAACGAAAACUAGGUGG	7442
54790_2_16447	-	chr4:105224152-105224172	CAAAUAACGAAAACUAGGUG	7443
54790_2_16450	-	chr4:105224153-105224173	CCAAAUAACGAAAACUAGGU	7444
54790_2_16452	-	chr4:105224154-105224174	ACCAAAUAACGAAAACUAGG	7445
54790_2_16457	-	chr4:105224157-105224177	AAAACCAAAUAACGAAAACU	7446
54790_2_16467	-	chr4:105224174-105224194	AAACAAAAACAAAAUAAAAA	7447
54790_2_16470	-	chr4:105224203-105224223	UAUGCUCAAAUUUGUGAAGA	7448
54790_2_16471	-	chr4:105224204-105224224	AUAUGCUCAAAUUUGUGAAG	7449
54790_2_16479	-	chr4:105224258-105224278	CUCUUCGGAUUACUCAAGAA	7450
54790_2_16484	-	chr4:105224273-105224293	CUCCAUACCAUUUGACUCUU	7451
54790_2_16490	-	chr4:105224308-105224328	CAUUUCACCAAUAUGCAUUU	7452
54790_2_16493	-	chr4:105224341-105224361	AUAGCACAUUAGUGUGCAAA	7453
54790_2_16500	-	chr4:105224398-105224418	UAAUCCAUCAUAAUUAUGAC	7454
54790_2_16502	-	chr4:105224436-105224456	GUGAAACAAUUACUGCAUCU	7455
54790_2_16510	-	chr4:105224467-105224487	AUUAUAAAUUCUAGUCGCAU	7456
54790_2_16530	-	chr4:105224551-105224571	UGGUUUCCUAAGACCAAAAC	7457
54790_2_16534	-	chr4:105224571-105224591	UUGACUACUAGCUAACAUUU	7458
54790_2_16538	-	chr4:105224598-105224618	UUUAUCUCAGUUGAAAAUAC	7459
54790_2_16546	-	chr4:105224640-105224660	ACCUUUAUCUUCUAUGUCAG	7460
54790_2_16549	-	chr4:105224683-105224703	UCUCUCUCUCUCUCUCUCUC	7461
54790_2_16578	-	chr4:105224784-105224804	AGAAACAUGCAACAAUUAUA	7462
54790_2_16584	-	chr4:105224822-105224842	CUAAAGGUCAAAUUAUAACC	7463
54790_2_16591	-	chr4:105224838-105224858	AUUUUUUUUCAGAAAUUCUAA	7464
54790_2_16602	-	chr4:105224899-105224919	UUGUAAUGCAUGGGCUUCCA	7465
54790_2_16605	-	chr4:105224908-105224928	UAAUGUUCUUUGUAAUGCAU	7466
54790_2_16606	-	chr4:105224909-105224929	CUAAUGUUCUUUGUAAUGCA	7467
54790_2_16621	-	chr4:105224989-105225009	AAUUAAAUUACAAUUUUAAA	7468
54790_2_16637	-	chr4:105225049-105225069	GUAUUUUUUUAAGUCUAAAA	7469
54790_2_16639	-	chr4:105225071-105225091	UGCUAAAGUUAUAAGAACUU	7470
54790_2_16653	-	chr4:105225134-105225154	UCUUCAUAGGUUUACCAAAA	7471
54790_2_16654	-	chr4:105225147-105225167	GCAGCAUGAGAUUCCUUCAU	7472
54790_2_16661	-	chr4:105225171-105225191	UGUGUGGAUUUUUUCACUAUA	7473
54790_2_16673	-	chr4:105225283-105225303	CCUUAACCUAGGAAAAUACA	7474
54790_2_16677	-	chr4:105225294-105225314	GAUUAUUGAACCCUUAACCU	7475
54790_2_16686	-	chr4:105225341-105225361	UUUCAAAAAAACUAGUGAGA	7476
54790_2_16695	-	chr4:105225427-105225447	GGAGGAGAACCAGUGACCUA	7477
54790_2_16702	-	chr4:105225445-105225465	ACCUACAACAUUGCUGAGGG	7478
54790_2_16704	-	chr4:105225448-105225468	GCUACCUACAACAUUGCUGA	7479

【０４５６】

【表２－１３６】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_16707	-	chr4:105225449-105225469	AGCUACCUACAACAUUGCUG	7480
54790_2_16712	-	chr4:105225493-105225513	AACACUAAGUCAAAGGUAAA	7481
54790_2_16713	-	chr4:105225500-105225520	AGAGAAAAACACUAAGUCAA	7482
54790_2_16726	-	chr4:105225584-105225604	GCUCUUGUCCCUGUCAAUGU	7483
54790_2_16727	-	chr4:105225585-105225605	AGCUCUUGUCCCUGUCAAUG	7484
54790_2_16731	-	chr4:105225616-105225636	GCCAUGGGAAUACAGGAGAG	7485
54790_2_16732	-	chr4:105225617-105225637	UGCCAUGGGAAUACAGGAGA	7486
54790_2_16735	-	chr4:105225618-105225638	GUGCCAUGGGAAUACAGGAG	7487
54790_2_16739	-	chr4:105225623-105225643	CUGAAGUGCCAUGGGAAUAC	7488
54790_2_16741	-	chr4:105225631-105225651	UGAGACUACUGAAGUGCCAU	7489
54790_2_16743	-	chr4:105225632-105225652	AUGAGACUACUGAAGUGCCA	7490
54790_2_16750	-	chr4:105225657-105225677	CCUGAACUGUGGUUAUGUUG	7491
54790_2_16752	-	chr4:105225668-105225688	UCCUCUACUGCCCUGAACUG	7492
54790_2_16755	-	chr4:105225713-105225733	UCAGUGCAGUUGCCAUGGCA	7493
54790_2_16758	-	chr4:105225718-105225738	CUCACUCAGUGCAGUUGCCA	7494
54790_2_16773	-	chr4:105225797-105225817	GAUAAUGUCACUCAGAGAAU	7495
54790_2_16786	-	chr4:105225840-105225860	AUUUUUCUCUAGAAUAUUUG	7496
54790_2_16794	-	chr4:105225873-105225893	CCAGAUUAUCUUUGCAAUGC	7497
54790_2_16809	-	chr4:105225944-105225964	AAACGUAAACUUUUAGGACA	7498
54790_2_16811	-	chr4:105225950-105225970	AAAAGAAAACGUAAACUUUU	7499
54790_2_16821	-	chr4:105225982-105226002	AUCAUUUCUUUAUGUGGUUU	7500
54790_2_16822	-	chr4:105225983-105226003	AAUCAUUUCUUUAUGUGGUU	7501
54790_2_16827	-	chr4:105225988-105226008	CAACAAAUCAUUUCUUUAUG	7502
54790_2_16835	-	chr4:105226030-105226050	GUAAUUAUUAAGAUGAUUAA	7503
54790_2_16836	-	chr4:105226031-105226051	UGUAAUUAUUAAGAUGAUUA	7504
54790_2_16841	-	chr4:105226056-105226076	UAUUUUGGCUACGUAUCUGU	7505
54790_2_16845	-	chr4:105226071-105226091	GGAUUAAAAAAACAAGUAUUU	7506
54790_2_16856	-	chr4:105226092-105226112	AAGCUUUUUUUUUUAAGGUUU	7507
54790_2_16858	-	chr4:105226098-105226118	CAAUUUAAGCUUUUUUUUUA	7508
54790_2_16869	-	chr4:105226155-105226175	AAAGACAAGUGCAUAAUUAA	7509
54790_2_16872	-	chr4:105226211-105226231	CCCUGAUCCGGAUUCGUGAG	7510
54790_2_16873	-	chr4:105226225-105226245	GUCUCCGAGGGUGUCCCUGA	7511
54790_2_16874	-	chr4:105226231-105226251	GGUUUUGUCUCCGAGGGUGU	7512
54790_2_16876	-	chr4:105226232-105226252	UGGUUUUGUCUCCGAGGGUG	7513
54790_2_16878	-	chr4:105226242-105226262	UACCACUUCGUGGUUUUGUC	7514
54790_2_16881	-	chr4:105226261-105226281	UUUUGACUCCUUAGACGGGU	7515
54790_2_16887	-	chr4:105226274-105226294	AAAAUUUCUACACUUUUGAC	7516
54790_2_16895	-	chr4:105226316-105226336	AACAUUUCAGAGUAGCAGCU	7517
54790_2_16898	-	chr4:105226354-105226374	UAAGUAAUAAAUAUGUAACAA	7518
54790_2_16900	-	chr4:105226390-105226410	GUCACGGCUAAGAAAUUCUA	7519
54790_2_16902	-	chr4:105226406-105226426	UUGUUGGUUUGGUAUAGUCA	7520
54790_2_16909	-	chr4:105226433-105226453	AUAAAGUUGUCCUCUAAAUC	7521
54790_2_16912	-	chr4:105226444-105226464	UGACCCCUAAUAUAAAGUUG	7522
54790_2_16915	-	chr4:105226460-105226480	CCGGGGGUGGAGGUUGUGAC	7523
54790_2_16917	-	chr4:105226461-105226481	UCCGGGGGUGGAGGUUGUGA	7524
54790_2_16919	-	chr4:105226462-105226482	GUCCGGGGGUGGAGGUUGUG	7525
54790_2_16922	-	chr4:105226481-105226501	AUUAGGUUUGUGAAGGGUGG	7526
54790_2_16923	-	chr4:105226515-105226535	UCCUGUCGUGGUACGGUACU	7527

【０４５７】

【表２－１３７】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_16925	-	chr4:105226516-105226536	CUCCUGUCGUGGUACGGUAC	7528
54790_2_16929	-	chr4:105226535-105226555	GAACUCUUGAGUGAUAGUCC	7529
54790_2_16932	-	chr4:105226538-105226558	AGAGAACUCUUGAGUGAUAG	7530
54790_2_16938	-	chr4:105226585-105226605	CUCCCUUCCUCUGUCCCUCC	7531
54790_2_16939	-	chr4:105226586-105226606	CCUCCCUUCCUCUGUCCCUC	7532
54790_2_16941	-	chr4:105226587-105226607	CCCUCCCUUCCUCUGUCCCU	7533
54790_2_16944	-	chr4:105226588-105226608	UCCCUCCCUUCCUCUGUCCC	7534
54790_2_16946	-	chr4:105226591-105226611	CUCUCCCUCCCUUCCUCUGU	7535
54790_2_16949	-	chr4:105226592-105226612	UCUCUCCCUCCCUUCCUCUG	7536
54790_2_16951	-	chr4:105226599-105226619	CCCUUCCUCUCUCCCUCCCU	7537
54790_2_16955	-	chr4:105226603-105226623	CCCUCCCUUCCUCUCUCCCU	7538
54790_2_16956	-	chr4:105226604-105226624	UCCCUCCCUUCCUCUCUCCC	7539
54790_2_16960	-	chr4:105226607-105226627	GUCUCCCUCCCUUCCUCUCU	7540
54790_2_16962	-	chr4:105226608-105226628	UGUCUCCCUCCCUUCCUCUC	7541
54790_2_16966	-	chr4:105226615-105226635	CCCUUCCUGUCUCCCUCCCU	7542
54790_2_16970	-	chr4:105226619-105226639	CCCUCCCUUCCUGUCUCCCU	7543
54790_2_16971	-	chr4:105226620-105226640	UCCCUCCCUUCCUGUCUCCC	7544
54790_2_16974	-	chr4:105226623-105226643	UUCUCCCUCCCUUCCUGUCU	7545
54790_2_16977	-	chr4:105226624-105226644	CUCCUCCCUCCCUUCCUGUC	7546
54790_2_16980	-	chr4:105226631-105226651	CUCCCUCCUUCUCCCUCCCU	7547
54790_2_16982	-	chr4:105226635-105226655	CCUUCUCCCUCCUUCUCCCU	7548
54790_2_16985	-	chr4:105226636-105226656	UCCUUCUCCCUCCUUCUCCC	7549
54790_2_16987	-	chr4:105226639-105226659	CUCUCCUUCUCCCUCCUUCU	7550
54790_2_16989	-	chr4:105226640-105226660	UCUCUCCUUCUCCCUCCUUC	7551
54790_2_16994	-	chr4:105226646-105226666	UUUUUCUCUCUCCUUCUCCC	7552
54790_2_16996	-	chr4:105226649-105226669	CUCUUUUUCUCUCUCCUUCU	7553
54790_2_16998	-	chr4:105226650-105226670	CCUCUUUUUCUCUCUCCUUC	7554
54790_2_17003	-	chr4:105226656-105226676	CCUCACCCUCUUUUUCUCUC	7555
54790_2_17010	-	chr4:105226671-105226691	CGUAGAUUGUACCGACCUCA	7556
54790_2_17012	-	chr4:105226672-105226692	CCGUAGAUUGUACCGACCUC	7557
54790_2_17015	-	chr4:105226677-105226697	CUCGUCCGUAGAUUGUACCG	7558
54790_2_17017	-	chr4:105226681-105226701	UCCCCUCGUCCGUAGAUUGU	7559
54790_2_17018	-	chr4:105226693-105226713	CGUCUUUUCGUUUUCCCCUCG	7560
54790_2_17021	-	chr4:105226699-105226719	UAGUACCGUCUUUCGUUUUC	7561
54790_2_17023	-	chr4:105226700-105226720	UUAGUACCGUCUUUCGUUUU	7562
54790_2_17024	-	chr4:105226701-105226721	AUUAGUACCGUCUUUCGUUU	7563
54790_2_17029	-	chr4:105226715-105226735	GGAAUGUUUUGAAUAUUAGU	7564
54790_2_17032	-	chr4:105226738-105226758	UGACCGUAGACGAAACCCAC	7565
54790_2_17034	-	chr4:105226743-105226763	UUUCGUGACCGUAGACGAAA	7566
54790_2_17035	-	chr4:105226744-105226764	GUUUCGUGACCGUAGACGAA	7567
54790_2_17037	-	chr4:105226756-105226776	GACAUAUCCUCCGUUUCGUG	7568
54790_2_17039	-	chr4:105226767-105226787	CCAAGACGUCCGACAUAUCC	7569
54790_2_17042	-	chr4:105226770-105226790	GUACCAAGACGUCCGACAUA	7570
54790_2_17046	-	chr4:105226779-105226799	AUUAACCGAGUACCAAGACG	7571
54790_2_17047	-	chr4:105226788-105226808	UUUAUCCAAAUUAACCGAGU	7572
54790_2_17050	-	chr4:105226795-105226815	AUAUUCUUUUAUCCAAAUUA	7573
54790_2_17051	-	chr4:105226804-105226824	ACCCAUUAAAUAUUCUUUUA	7574
54790_2_17054	-	chr4:105226823-105226843	GAUAUUUCUUUAUCGACAGA	7575

【０４５８】

【表２－１３８】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_17055	-	chr4:105226824-105226844	CGAUAUUUCUUUAUCGACAG	7576
54790_2_17070	-	chr4:105226860-105226880	AACCUUUUGAAAGGAUACAA	7577
54790_2_17071	-	chr4:105226869-105226889	UAGCAUUUUAACCUUUUGAA	7578
54790_2_17076	-	chr4:105226902-105226922	GGACAAAGAGAUCUUGCUUC	7579
54790_2_17087	-	chr4:105226923-105226943	CAUCUUUAUUUUCCAGAAUUC	7580
54790_2_17091	-	chr4:105226946-105226966	AAAUACAUGCCAUAUUAUUU	7581
54790_2_17113	-	chr4:105227057-105227077	GUGUUACACGAGAACUCUUG	7582
54790_2_17122	-	chr4:105227123-105227143	AUGCUCUUAUGGGUUAUAGC	7583
54790_2_17124	-	chr4:105227133-105227153	UCCUCAGGAGAUGCUCUUAU	7584
54790_2_17125	-	chr4:105227134-105227154	UUCCUCAGGAGAUGCUCUUA	7585
54790_2_17132	-	chr4:105227148-105227168	CAGUUUUUAACAUAUCCCUC	7586
54790_2_17149	-	chr4:105227231-105227251	AGUGACUAAUUGUUUACCCA	7587
54790_2_17151	-	chr4:105227232-105227252	GAGUGACUAAUUGUUUACCC	7588
54790_2_17156	-	chr4:105227254-105227274	GAAGAACCUUUGGGAAAACC	7589
54790_2_17158	-	chr4:105227263-105227283	ACAGAGACAGAAGAACCUUU	7590
54790_2_17160	-	chr4:105227264-105227284	AACAGAGACAGAAGAACCUU	7591
54790_2_17181	-	chr4:105227307-105227327	CUUUUUUGGGGUUGUUAAAC	7592
54790_2_17183	-	chr4:105227319-105227339	CAAAAUUAAGGCCUUUUUUG	7593
54790_2_17184	-	chr4:105227320-105227340	UCAAAAUUAAGGCCUUUUUU	7594
54790_2_17185	-	chr4:105227321-105227341	AUCAAAAUUAAGGCCUUUUU	7595
54790_2_17188	-	chr4:105227331-105227351	AUGCUGGCCAAUCAAAAUUA	7596
54790_2_17191	-	chr4:105227347-105227367	UGUCUUUCCUAAGAGGAUGC	7597
54790_2_17192	-	chr4:105227354-105227374	AUGGCAAUGUCUUUCCUAAG	7598
54790_2_17197	-	chr4:105227373-105227393	GAAGCAACUUUACAAGAGGA	7599
54790_2_17199	-	chr4:105227377-105227397	AUGAGAAGCAACUUUACAAG	7600
54790_2_17211	-	chr4:105227419-105227439	UAUAAAAAUCAUUCCCUAGA	7601
54790_2_17221	-	chr4:105227498-105227518	UUCAAACACCUUGCUAUUGA	7602
54790_2_17226	-	chr4:105227561-105227581	CAGAGAACACAAAAUUAAUA	7603
54790_2_17275	-	chr4:105227738-105227758	AUAAAUAUAAAUUUUUGCUA	7604
54790_2_17326	-	chr4:105227968-105227988	UUCAUGCUGUAGUUUUUAUG	7605
54790_2_17327	-	chr4:105227969-105227989	UUUCAUGCUGUAGUUUUUAU	7606
54790_2_17328	-	chr4:105227970-105227990	CUUUCAUGCUGUAGUUUUUA	7607
54790_2_17344	-	chr4:105228038-105228058	AUUUUGCUUAAUAAAAGAGA	7608
54790_2_17360	-	chr4:105228140-105228160	CACUUUUUAUAUACAUACCC	7609
54790_2_17375	-	chr4:105228207-105228227	UAAUAAACUGCCAUUUUAGA	7610
54790_2_17389	-	chr4:105228240-105228260	UGGUCUUUAAAUCUUAUUUC	7611
54790_2_17395	-	chr4:105228260-105228280	GAAUGAGGAAAAUUUGUUAU	7612
54790_2_17398	-	chr4:105228275-105228295	GAAAGUUAUAUGUUAGAAUG	7613
54790_2_17408	-	chr4:105228297-105228317	AACUUUUUCACAAGAAGGGC	7614
54790_2_17411	-	chr4:105228301-105228321	GGUUAACUUUUUUCACAAGAA	7615
54790_2_17413	-	chr4:105228302-105228322	UGGUUAACUUUUUCACAAGA	7616
54790_2_17419	-	chr4:105228322-105228342	CAUUUGUGUGAAAAGUUUAA	7617
54790_2_17438	-	chr4:105228403-105228423	AUAUGGAGUUUUAAACACAA	7618
54790_2_17440	-	chr4:105228420-105228440	AAAAGAAAUGUAUUUCAAUA	7619
54790_2_17443	-	chr4:105228450-105228470	UAAUAGCUACUAAGAAAUGA	7620
54790_2_17455	-	chr4:105228491-105228511	GACAUUCUUUAAAGUGUCAA	7621
54790_2_17456	-	chr4:105228492-105228512	GGACAUUCUUUAAAGUGUCA	7622
54790_2_17460	-	chr4:105228513-105228533	UAAUCCAUUCCACAUAAUUU	7623

【０４５９】

【表２－１３９】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_17477	-	chr4:105228576-105228596	ACAUGUCUUUCUACUUUCUA	7624
54790_2_17482	-	chr4:105228612-105228632	AUAAAUUAUAUAAAAUUUGU	7625
54790_2_17488	-	chr4:105228667-105228687	UCAUAUACAGAGCAAUCAAA	7626
54790_2_17496	-	chr4:105228708-105228728	AAAAAAAGGCACUUUUCUUU	7627
54790_2_17498	-	chr4:105228722-105228742	GUCCAGAUACUACCAAAAAA	7628
54790_2_17506	-	chr4:105228795-105228815	CUAUCACUUUUCAAAAAUUA	7629
54790_2_17509	-	chr4:105228821-105228841	UGAGAGGCUUCUCCAAAAUC	7630
54790_2_17516	-	chr4:105228837-105228857	UUUGUAGUCUUUGAUAUGAG	7631
54790_2_17525	-	chr4:105228881-105228901	ACACCUAAUAAAGAAACUUU	7632
54790_2_17532	-	chr4:105228920-105228940	AGAAAAUUUGGGUGAGACAA	7633
54790_2_17537	-	chr4:105228931-105228951	UAACUUGUAGUAGAAAAUUU	7634
54790_2_17538	-	chr4:105228932-105228952	AUAACUUGUAGUAGAAAAUU	7635
54790_2_17545	-	chr4:105228970-105228990	UCUUUUACAUUUUAAGGUAC	7636
54790_2_17566	-	chr4:105229049-105229069	ACUUGAUAAAAUUUACAUAA	7637
54790_2_17567	-	chr4:105229050-105229070	AACUUGAUAAAAUUUACAUA	7638
54790_2_17581	-	chr4:105229131-105229151	UAGAUACUUUUGUAAAUCAA	7639
54790_2_17585	-	chr4:105229155-105229175	CAGAUCAGGUUUAACUCUAC	7640
54790_2_17595	-	chr4:105229238-105229258	UCCUUCCAUACAUUAACUCU	7641
54790_2_17606	-	chr4:105229304-105229324	UUAUUUGUUAUAACUCAUAU	7642
54790_2_17610	-	chr4:105229354-105229374	GCGCGGUGACGUGAGGUCGG	7643
54790_2_17616	-	chr4:105229394-105229414	GUAAACUUGGGUCCUCCGCC	7644
54790_2_17618	-	chr4:105229397-105229417	UUAGUAAACUUGGGUCCUCC	7645
54790_2_17620	-	chr4:105229400-105229420	CUCUUAGUAAACUUGGGUCC	7646
54790_2_17621	-	chr4:105229403-105229423	GUCCUCUUAGUAAACUUGGG	7647
54790_2_17628	-	chr4:105229422-105229442	CAAUGAACCCUCCGACUCCG	7648
54790_2_17631	-	chr4:105229426-105229446	GGGUCAAUGAACCCUCCGAC	7649
54790_2_17633	-	chr4:105229432-105229452	ACAUCAGGGUCAAUGAACCC	7650
54790_2_17635	-	chr4:105229435-105229455	CGGACAUCAGGGUCAAUGAA	7651
54790_2_17636	-	chr4:105229436-105229456	ACGGACAUCAGGGUCAAUGA	7652
54790_2_17639	-	chr4:105229463-105229483	GUUUUUCAUCGACCCGUACC	7653
54790_2_17640	-	chr4:105229466-105229486	UAUGUUUUUCAUCGACCCGU	7654
54790_2_17641	-	chr4:105229471-105229491	AUUUUUAUGUUUUUCAUCGA	7655
54790_2_17642	-	chr4:105229472-105229492	GAUUUUUAUGUUUUUCAUCG	7656
54790_2_17645	-	chr4:105229511-105229531	GCUCUGGUAGAACCGGUUGC	7657
54790_2_17646	-	chr4:105229520-105229540	AGUUCUCUAGCUCUGGUAGA	7658
54790_2_17649	-	chr4:105229543-105229563	CGACUCCGUCCGUCUAGUGC	7659
54790_2_17653	-	chr4:105229555-105229575	CGUGAAACCCUCCGACUCCG	7660
54790_2_17654	-	chr4:105229559-105229579	GGGUCGUGAAACCCUCCGAC	7661
54790_2_17656	-	chr4:105229565-105229585	ACAUCAGGGUCGUGAAACCC	7662
54790_2_17657	-	chr4:105229568-105229588	CGGACAUCAGGGUCGUGAAA	7663
54790_2_17659	-	chr4:105229569-105229589	GCGGACAUCAGGGUCGUGAA	7664
54790_2_17662	-	chr4:105229596-105229616	UUUAUUUACCGGUCCGUGCC	7665
54790_2_17663	-	chr4:105229599-105229619	UAUUUUAUUUACCGGUCCGU	7666
54790_2_17666	-	chr4:105229604-105229624	UUAUUUAUUUUAUUUACCGG	7667
54790_2_17667	-	chr4:105229609-105229629	AUGAAUUAUUUAUUUUAUUU	7668
54790_2_17687	-	chr4:105229687-105229707	ACCUCUUUUCGUGACCCUCC	7669
54790_2_17688	-	chr4:105229688-105229708	GACCUCUUUUCGUGACCCUC	7670
54790_2_17690	-	chr4:105229689-105229709	CGACCUCUUUUCGUGACCCU	7671

【０４６０】

【表２－１４０】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_17693	-	chr4:105229690-105229710	UCGACCUCUUUUCGUGACCC	7672
54790_2_17695	-	chr4:105229693-105229713	CCGUCGACCUCUUUUCGUGA	7673
54790_2_17697	-	chr4:105229694-105229714	CCCGUCGACCUCUUUUCGUG	7674
54790_2_17702	-	chr4:105229707-105229727	UCCUUUUCCUUACCCCGUCG	7675
54790_2_17706	-	chr4:105229714-105229734	ACGGAGGUCCUUUUCCUUAC	7676
54790_2_17707	-	chr4:105229715-105229735	AACGGAGGUCCUUUUCCUUA	7677
54790_2_17708	-	chr4:105229716-105229736	AAACGGAGGUCCUUUUCCUU	7678
54790_2_17712	-	chr4:105229721-105229741	UUAUUAAACGGAGGUCCUUU	7679
54790_2_17714	-	chr4:105229727-105229747	CCGGUAUUAUUAAACGGAGG	7680
54790_2_17717	-	chr4:105229748-105229768	GACCUCUUAUAUAUUACUUG	7681
54790_2_17722	-	chr4:105229767-105229787	AAAUAAAAAAAAAAUCUAGAG	7682
54790_2_17729	-	chr4:105229838-105229858	GGUCAUUAAUUUACCUUAUU	7683
54790_2_17732	-	chr4:105229846-105229866	UCAUAGAGGGUCAUUAAUUU	7684
54790_2_17739	-	chr4:105229870-105229890	UCAUAGAGAUAUAAAAGUCU	7685
54790_2_17747	-	chr4:105229932-105229952	CCCAAUACAAUUUAUUAAAU	7686
54790_2_17749	-	chr4:105229952-105229972	CUUUGUUGGAUGUAGUUAUU	7687
54790_2_17750	-	chr4:105229953-105229973	UCUUUGUUGGAUGUAGUUAU	7688
54790_2_17756	-	chr4:105229978-105229998	GUUAGAAAACGUCAUUAUUU	7689
54790_2_17758	-	chr4:105230003-105230023	UAUAUAUGUAAUUUACUACA	7690
54790_2_17762	-	chr4:105230084-105230104	CACUACGACGUGAGGUCGGA	7691
54790_2_17763	-	chr4:105230085-105230105	ACACUACGACGUGAGGUCGG	7692
54790_2_17766	-	chr4:105230114-105230134	UCCUCCACCUGUGACGUCAC	7693
54790_2_17768	-	chr4:105230128-105230148	UUAGUGGACUUGGGUCCUCC	7694
54790_2_17770	-	chr4:105230131-105230151	UUCUUAGUGGACUUGGGUCC	7695
54790_2_17771	-	chr4:105230134-105230154	UUCUUCUUAGUGGACUUGGG	7696
54790_2_17780	-	chr4:105230157-105230177	GGGUCAAUGAACCCUCCGAC	7697
54790_2_17784	-	chr4:105230163-105230183	ACAUUAGGGUCAAUGAACCC	7698
54790_2_17785	-	chr4:105230166-105230186	UGGACAUUAGGGUCAAUGAA	7699
54790_2_17788	-	chr4:105230167-105230187	GUGGACAUUAGGGUCAAUGA	7700
54790_2_17791	-	chr4:105230190-105230210	UUAAUCGUCCCGUACCACCA	7701
54790_2_17792	-	chr4:105230194-105230214	GUUUUUAAUCGUCCCGUACC	7702
54790_2_17793	-	chr4:105230197-105230217	UAUGUUUUUAAUCGUCCCGU	7703
54790_2_17794	-	chr4:105230202-105230222	UUUUUCUAUGUUUUUAAUCGU	7704
54790_2_17795	-	chr4:105230203-105230223	UUUUUCUAUGUUUUUAAUCG	7705
54790_2_17799	-	chr4:105230244-105230264	GAUCUGGUUGGACCGGUUGU	7706
54790_2_17800	-	chr4:105230253-105230273	GGUCCUCAAGAUCUGGUUGG	7707
54790_2_17801	-	chr4:105230271-105230291	GGUCACCUAGUGGACUCCGG	7708
54790_2_17804	-	chr4:105230276-105230296	AUUCCGGUCACCUAGUGGAC	7709
54790_2_17808	-	chr4:105230287-105230307	GAAACCCUUCGAUCCGGUC	7710
54790_2_17810	-	chr4:105230294-105230314	GGGUCGUGAAACCCUUCGAU	7711
54790_2_17811	-	chr4:105230303-105230323	CGGAUAUUAGGGUCGUGAAA	7712
54790_2_17813	-	chr4:105230304-105230324	GCGGAUAUUAGGGUCGUGAA	7713
54790_2_17818	-	chr4:105230334-105230354	AAAUAGACUGUCCGACCCAC	7714
54790_2_17822	-	chr4:105230339-105230359	UUCUUAAAUAGACUGUCCGA	7715
54790_2_17823	-	chr4:105230340-105230360	AUUCUUAAAUAGACUGUCCG	7716
54790_2_17825	-	chr4:105230344-105230364	GAAAAUUCUUAAAUAGACUG	7717
54790_2_17835	-	chr4:105230404-105230424	AUAGUACAUCCUACUGUUAA	7718
54790_2_17836	-	chr4:105230416-105230436	UUGACGGUGUUUAUAGUACA	7719

【０４６１】

【表２－１４１】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_17843	-	chr4:105230453-105230473	UUUUGUCUAUGAGAGAGUAC	7720
54790_2_17847	-	chr4:105230476-105230496	UGAUACAAACCGUUCGUACA	7721
54790_2_17849	-	chr4:105230477-105230497	AUGAUACAAACCGUUCGUAC	7722
54790_2_17852	-	chr4:105230488-105230508	CGAACUAUGAUAUGAUACAA	7723
54790_2_17863	-	chr4:105230551-105230571	ACGUUUAAUUUUGACGUUGU	7724
54790_2_17872	-	chr4:105230620-105230640	GUAUCUUUUACUUUACACUU	7725
54790_2_17876	-	chr4:105230649-105230669	AUUUUUUACCUGUUCCCUGU	7726
54790_2_17878	-	chr4:105230655-105230675	UGUAUGAUUUUUUACCUGUU	7727
54790_2_17880	-	chr4:105230656-105230676	GUGUAUGAUUUUUUACCUGU	7728
54790_2_17882	-	chr4:105230662-105230682	UUAUUGGUGUAUGAUUUUUU	7729
54790_2_17890	-	chr4:105230702-105230722	UAAAACAAAAGAAUUGUAUA	7730
54790_2_17899	-	chr4:105230784-105230804	AUCUAGAAGUCAUAAAAGAU	7731
54790_2_17900	-	chr4:105230785-105230805	AAUCUAGAAGUCAUAAAAGA	7732
54790_2_17913	-	chr4:105230832-105230852	ACUUAAAAAAAUCUAAUGAC	7733
54790_2_17921	-	chr4:105230894-105230914	ACUUAAAUUAUAAACUUAUG	7734
54790_2_17931	-	chr4:105230950-105230970	AGGACUUUUUUACUAUUUCA	7735
54790_2_17933	-	chr4:105230951-105230971	GAGGACUUUUUUACUAUUUC	7736
54790_2_17938	-	chr4:105230978-105230998	AUGAACUAUAAUCUUGUUGA	7737
54790_2_17939	-	chr4:105230979-105230999	UAUGAACUAUAAUCUUGUUG	7738
54790_2_17945	-	chr4:105231013-105231033	UAUACGAUGUUCUAUUCCUA	7739
54790_2_17947	-	chr4:105231014-105231034	UUAUACGAUGUUCUAUUCCU	7740
54790_2_17949	-	chr4:105231018-105231038	GUCUUUAUACGAUGUUCUAU	7741
54790_2_17956	-	chr4:105231076-105231096	AUAUUAUAAUUAUACUAGUU	7742
54790_2_17968	-	chr4:105231170-105231190	AAGACUUUUUCUUAACAUAC	7743
54790_2_17969	-	chr4:105231171-105231191	UAAGACUUUUUCUUAACAUA	7744
54790_2_17971	-	chr4:105231172-105231192	AUAAGACUUUUUCUUAACAU	7745
54790_2_17977	-	chr4:105231197-105231217	UUAUUUGUUUAACCCAUCGG	7746
54790_2_17982	-	chr4:105231205-105231225	AAACCUUUUUAUUUGUUUAA	7747
54790_2_17983	-	chr4:105231206-105231226	UAAACCUUUUUAUUUGUUUA	7748
54790_2_17987	-	chr4:105231223-105231243	UCAACUGAGGUUUCAAGUAA	7749
54790_2_17994	-	chr4:105231247-105231267	GUCUUAUAAAACUCCUUAAU	7750
54790_2_17997	-	chr4:105231255-105231275	UCAUGAACGUCUUAUAAAAC	7751
54790_2_18009	-	chr4:105231339-105231359	AUUCAUGUUUUUGUUUUGUU	7752
54790_2_18012	-	chr4:105231340-105231360	UAUUCAUGUUUUUGUUUUGU	7753
54790_2_18024	-	chr4:105231402-105231422	UCCUUAUUCAAAAAUUUUAC	7754
54790_2_18028	-	chr4:105231422-105231442	UAUCUUCUUUAAUUAUGUGA	7755
54790_2_18037	-	chr4:105231465-105231485	GUUGGUCAGUCUUCAAAAUG	7756
54790_2_18056	-	chr4:105231554-105231574	GAUCUCUUAGUUCAUUUUUU	7757
54790_2_18062	-	chr4:105231582-105231602	GUCUAUUUUUCUAAUAUAUG	7758
54790_2_18083	-	chr4:105231705-105231725	AGAAAGACUAUUUUUCUUUUU	7759
54790_2_18084	-	chr4:105231706-105231726	AAGAAAGACUAUUUUUCUUUU	7760
54790_2_18103	-	chr4:105231790-105231810	AAAAAUUAAUCCAUUGUAUA	7761
54790_2_18104	-	chr4:105231819-105231839	AUAGAGAAAGCCAGAAGAAA	7762
54790_2_18128	-	chr4:105231945-105231965	CAGACAUGUGGUUUGGGGGU	7763
54790_2_18132	-	chr4:105231978-105231998	UUCAUGAUGCGAAUAAUGGA	7764
54790_2_18133	-	chr4:105231979-105231999	AUUCAUGAUGCGAAUAAUGG	7765
54790_2_18137	-	chr4:105232019-105232039	AACUCCUACCCUCUUCCCUC	7766
54790_2_18141	-	chr4:105232024-105232044	UAUGAAACUCCUACCCUCUU	7767

【０４６２】

【表２－１４２】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_18143	-	chr4:105232025-105232045	CUAUGAAACUCCUACCCUCU	7768
54790_2_18148	-	chr4:105232031-105232051	UCGUCCCUAUGAAACUCCUA	7769
54790_2_18149	-	chr4:105232032-105232052	GUCGUCCCUAUGAAACUCCU	7770
54790_2_18152	-	chr4:105232036-105232056	GUCUGUCGUCCCUAUGAAAC	7771
54790_2_18155	-	chr4:105232047-105232067	UCCCCCCUUGUUGUCUGUCGU	7772
54790_2_18157	-	chr4:105232048-105232068	CUCCCCCUUGUUGUCUGUCG	7773
54790_2_18159	-	chr4:105232064-105232084	UUGUGUACCUGUGUUUCUCC	7774
54790_2_18161	-	chr4:105232065-105232085	CUUGUGUACCUGUGUUUCUC	7775
54790_2_18163	-	chr4:105232066-105232086	UCUUGUGUACCUGUGUUUCU	7776
54790_2_18165	-	chr4:105232067-105232087	UUCUUGUGUACCUGUGUUUC	7777
54790_2_18169	-	chr4:105232078-105232098	UCGAUUUGUCGUCCUUGUGU	7778
54790_2_18175	-	chr4:105232102-105232122	UAUGGUGUACAAGAGAAUUC	7779
54790_2_18179	-	chr4:105232134-105232154	AUAGGAUUUGUUUGAUUGUU	7780
54790_2_18181	-	chr4:105232161-105232181	UCGUUGUACCUACCUCGACC	7781
54790_2_18184	-	chr4:105232164-105232184	ACGUCGUUGUACCUACCUCG	7782
54790_2_18187	-	chr4:105232170-105232190	CAAGACACGUCGUUGUACCU	7783
54790_2_18189	-	chr4:105232174-105232194	AGCACAAGACACGUCGUUGU	7784
54790_2_18194	-	chr4:105232227-105232247	UUUCACAAUGUAUAUGUGGU	7785
54790_2_18197	-	chr4:105232256-105232276	UUACAGGCAUUCAUCAUCUG	7786
54790_2_18200	-	chr4:105232289-105232309	AUAAUUACUAUCGCUUCUGU	7787
54790_2_18207	-	chr4:105232342-105232362	AUAUUUAGUAAGAUGGUAUU	7788
54790_2_18211	-	chr4:105232366-105232386	AUAAGCCGUAUAAUGGGUUU	7789
54790_2_18212	-	chr4:105232367-105232387	AAUAAGCCGUAUAAUGGGUU	7790
54790_2_18215	-	chr4:105232382-105232402	CUGGCUCGUUAGGGUAAUAA	7791
54790_2_18222	-	chr4:105232422-105232442	UUCGUCACGCCAUUAAAGUC	7792
54790_2_18227	-	chr4:105232434-105232454	UCGACAACACCUUUCGUCAC	7793
54790_2_18228	-	chr4:105232446-105232466	CAUUUGAUCAAGUCGACAAC	7794
54790_2_18235	-	chr4:105232472-105232492	GAAUAGGGGAAUAACGAACA	7795
54790_2_18238	-	chr4:105232473-105232493	UGAAUAGGGGAAUAACGAAC	7796
54790_2_18243	-	chr4:105232499-105232519	AAUCAUUCCACGUCUCUUUU	7797
54790_2_18245	-	chr4:105232500-105232520	UAAUCAUUCCACGUCUCUUU	7798
54790_2_18254	-	chr4:105232550-105232570	GGAGUCUAUAGUAGAAGGGA	7799
54790_2_18270	-	chr4:105232633-105232653	CAAAGUCUCGAAGUACGGAA	7800
54790_2_18286	-	chr4:105232740-105232760	GUUUUCUUCCCCCCGCAUAC	7801
54790_2_18300	-	chr4:105232796-105232816	AUGUUUUUCUCUAGAGGGGC	7802
54790_2_18301	-	chr4:105232800-105232820	UUCUAUGUUUUUCUCUAGAG	7803
54790_2_18302	-	chr4:105232801-105232821	AUUCUAUGUUUUUCUCUAGA	7804
54790_2_18304	-	chr4:105232802-105232822	GAUUCUAUGUUUUUCUCUAG	7805
54790_2_18311	-	chr4:105232826-105232846	CUUUAUGAAAAACCCUUUCU	7806
54790_2_18315	-	chr4:105232863-105232883	UAUUCCAGGUGACAGAAUAG	7807
54790_2_18316	-	chr4:105232864-105232884	AUAUUCCAGGUGACAGAAUA	7808
54790_2_18319	-	chr4:105232865-105232885	AAUAUUCCAGGUGACAGAAU	7809
54790_2_18323	-	chr4:105232877-105232897	UUCAGUGUUAUCAAUAUUCC	7810
54790_2_18325	-	chr4:105232909-105232929	CCAAAUACACCUGAGAGAUA	7811
54790_2_18332	-	chr4:105232949-105232969	CUGGCUUAAACUUGCCUGCA	7812
54790_2_18336	-	chr4:105232968-105232988	UCAUAUCUCUUUAACACAC	7813
54790_2_18345	-	chr4:105233016-105233036	AGGUUCCCUUUGUUAUCAAA	7814
54790_2_18348	-	chr4:105233036-105233056	CCUUCCCCUCCAGCCCUUUA	7815

【０４６３】

【表２－１４３】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_2_18354	-	chr4:105233083-105233103	GGUGCAGUAGCUUUUCAAAA	7816
54790_2_18355	-	chr4:105233084-105233104	UGGUGCAGUAGCUUUUCAAA	7817
54790_2_18359	-	chr4:105233125-105233145	AGGGUUUCACGACCCUAAUG	7818
54790_2_18361	-	chr4:105233133-105233153	GGAACCGGAGGGUUUCACGA	7819
54790_2_18363	-	chr4:105233134-105233154	CGGAACCGGAGGGUUUCACG	7820
54790_2_18365	-	chr4:105233150-105233170	GAGUCCACUAGACGGACGGA	7821
54790_2_18367	-	chr4:105233167-105233187	CCAGAACUUGAGGACUGGAG	7822
54790_2_18373	-	chr4:105233188-105233208	AAAAUGAUACAACCGGUCCG	7823
54790_2_18374	-	chr4:105233192-105233212	CCCCAAAAUGAUACAACCGG	7824
54790_2_18375	-	chr4:105233197-105233217	CUCUACCCCAAAAUGAUACA	7825
54790_2_18384	-	chr4:105233211-105233231	AACAUAAAAAUCAUCUCUAC	7826
54790_2_18385	-	chr4:105233212-105233232	AAACAUAAAAAUCAUCUCUA	7827
54790_2_18387	-	chr4:105233213-105233233	AAAACAUAAAAAUCAUCUCU	7828
54790_2_18391	-	chr4:105233260-105233280	AGGGUUCAUCGACUCUAAUG	7829
54790_2_18395	-	chr4:105233308-105233328	GUGACGUUGGAGACGGAGGG	7830
54790_2_18397	-	chr4:105233333-105233353	CCUCACGUCGCCGUGUUAGA	7831
54790_2_18399	-	chr4:105233344-105233364	AACGGGUCCGACCUCACGUC	7832
54790_2_18401	-	chr4:105233354-105233374	AGAGUGAGAGAACGGGUCCG	7833
54790_2_18403	-	chr4:105233358-105233378	CCUCAGAGUGAGAGAACGGG	7834
54790_2_18422	-	chr4:105233379-105233399	AAAAAAAAAAAAAAAAACUCU	7835
54790_2_18459	-	chr4:105233638-105233658	UCAAAAUUACCAGCUAAUGU	7836
54790_2_18460	-	chr4:105233639-105233659	AUCAAAAUUACCAGCUAAUG	7837
54790_2_18465	-	chr4:105233664-105233684	UUUAUGGUCAUGGAGAACAA	7838
54790_2_18466	-	chr4:105233665-105233685	AUUUAUGGUCAUGGAGAACA	7839
54790_2_18470	-	chr4:105233674-105233694	CUCUAAAAUAUUUAUGGUCA	7840
54790_2_18474	-	chr4:105233680-105233700	UAGCAACUCUAAAAUAUUUA	7841
54790_2_18478	-	chr4:105233724-105233744	GUGACAACUGACAGCUACUC	7842
54790_2_18489	-	chr4:105233791-105233811	GAAUAAUUGUGGAUAAAUAU	7843
54790_2_18492	-	chr4:105233802-105233822	UAUAUCUUAAGGAAUAAUUG	7844
54790_2_18494	-	chr4:105233813-105233833	AAAAAAUACUAAUAUAUCUUA	7845
54790_3_5	+	chr4:105237359-105237379	CAGAAAUGUACUGAGACACA	7846
54790_3_12	+	chr4:105237397-105237417	AGCAAAUUUAUCUUCAGAUA	7847
54790_3_13	+	chr4:105237398-105237418	GCAAAUUUAUCUUCAGAUAU	7848
54790_3_22	+	chr4:105237430-105237450	CUUUUUUUAAAUCUUGAGUC	7849
54790_3_31	+	chr4:105237446-105237466	AGUCUGGCAGCAAUUUGUAA	7850
54790_3_73	+	chr4:105237650-105237670	GCUCUUUGUAUAUUAUCUCC	7851
54790_3_78	+	chr4:105237663-105237683	UAUCUCCUGGAGAGACAGCU	7852
54790_3_84	+	chr4:105237708-105237728	AAUGAGAAAAUAACGACCAU	7853
54790_3_86	+	chr4:105237748-105237768	UUUAAAUAUUUUUUAAUUCA	7854
54790_3_95	+	chr4:105237778-105237798	UAUUAGUUUCACAAGAUUUC	7855
54790_3_99	+	chr4:105237786-105237806	UCACAAGAUUUCUGGCUAAU	7856
54790_3_100	+	chr4:105237787-105237807	CACAAGAUUUCUGGCUAAUA	7857
54790_3_110	+	chr4:105237817-105237837	UAUCUUCAGUCUUCAUGAGU	7858
54790_3_112	+	chr4:105237818-105237838	AUCUUCAGUCUUCAUGAGUU	7859
54790_3_114	+	chr4:105237819-105237839	UCUUCAGUCUUCAUGAGUUG	7860
54790_3_117	+	chr4:105237820-105237840	CUUCAGUCUUCAUGAGUUGG	7861
54790_3_125	+	chr4:105237882-105237902	CUCUUCUCCAUUUAUACAUU	7862
54790_3_148	+	chr4:105237958-105237978	UUGAUUAAAAAAUAUGAUAC	7863

【０４６４】

【表２－１４４】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_3_155	+	chr4:105237979-105237999	GGCAUACCUCAGAGAUAUUG	7864
54790_3_156	-	chr4:105237980-105238000	GCAUACCUCAGAGAUAUUGU	7865
54790_3_157	+	chr4:105237985-105238005	CCUCAGAGAUAUUGUGGGUU	7866
54790_3_163	+	chr4:105238032-105238052	UUACAAUAAAGCAAGUUGUA	7867
54790_3_165	+	chr4:105238041-105238061	AGCAAGUUGUAAGGACUUUU	7868
54790_3_184	+	chr4:105238169-105238189	AAAAAAUGCCAACAAUUAUC	7869
54790_3_185	-	chr4:105238170-105238190	AAAAAUGCCAACAAUUAUCU	7870
54790_3_189	+	chr4:105238199-105238219	GUGAGUGCUAAUCUUUUUGC	7871
54790_3_193	+	chr4:105238202-105238222	AGUGCUAAUCUUUUUGCUGG	7872
54790_3_195	+	chr4:105238205-105238225	GCUAAUCUUUUUGCUGGUGG	7873
54790_3_196	+	chr4:105238206-105238226	CUAAUCUUUUUGCUGGUGGA	7874
54790_3_202	-	chr4:105238232-105238252	UGCUUCAGUAUUGAUCGCUG	7875
54790_3_204	+	chr4:105238243-105238263	UGAUCGCUGUGGACUGAUCA	7876
54790_3_206	-	chr4:105238246-105238266	UCGCUGUGGACUGAUCAUGG	7877
54790_3_208	+	chr4:105238259-105238279	AUCAUGGUGGUAGUUGCUGA	7878
54790_3_210	+	chr4:105238266-105238286	UGGUAGUUGCUGAAGGUUGC	7879
54790_3_212	+	chr4:105238267-105238287	GGUAGUUGCUGAAGGUUGCU	7880
54790_3_213	+	chr4:105238271-105238291	GUUGCUGAAGGUUGCUGGGA	7881
54790_3_215	-	chr4:105238283-105238303	UGCUGGGAUGGCUGUGUGUG	7882
54790_3_237	+	chr4:105238412-105238432	AGCAGAAUUUCUUUGAAAAU	7883
54790_3_259	+	chr4:105238512-105238532	GCAGUUUACAGCAUCUUCAU	7884
54790_3_279	+	chr4:105238610-105238630	AGUAACUCAGCCCCAUCUUC	7885
54790_3_280	+	chr4:105238628-105238648	UCAGGCUCUACUUCUAAUUC	7886
54790_3_288	+	chr4:105238671-105238691	CAUCUGCAGUGACCUCUCCA	7887
54790_3_293	-	chr4:105238703-105238723	ACUCCUCAAAGUAAUCCAUG	7888
54790_3_294	+	chr4:105238704-105238724	CUCCUCAAAGUAAUCCAUGA	7889
54790_3_297	+	chr4:105238708-105238728	UCAAAGUAAUCCAUGAGGGU	7890
54790_3_306	+	chr4:105238790-105238810	UGUUCUUAAUAACUUCUAAA	7891
54790_3_311	+	chr4:105238808-105238828	AAUGGUGAUACCUUUCCAGA	7892
54790_3_315	-	chr4:105238829-105238849	GGCUUUCAAUGUACUUUGCC	7893
54790_3_321	+	chr4:105238851-105238871	GAUCCAUCAGAAGACUAUCU	7894
54790_3_328	+	chr4:105238922-105238942	AAAAGUACUCCUUAAUCCAU	7895
54790_3_332	+	chr4:105238949-105238969	AGAAUCAAUGUUGUAUUAAC	7896
54790_3_338	+	chr4:105238985-105239005	UUAAUCUUGUGCAUCUCCAU	7897
54790_3_341	-	chr4:105238994-105239014	UGCAUCUCCAUCGGAGCUCU	7898
54790_3_343	+	chr4:105238995-105239015	GCAUCUCCAUCGGAGCUCUU	7899
54790_3_344	-	chr4:105239003-105239023	AUCGGAGCUCUUGGGUGACU	7900
54790_3_349	+	chr4:105239030-105239050	UUGAGCAGUAAUAUUUUGAA	7901
54790_3_351	+	chr4:105239033-105239053	AGCAGUAAUAUUUUGAAAGG	7902
54790_3_353	+	chr4:105239039-105239059	AAUAUUUUGAAAGGAGGUUU	7903
54790_3_381	+	chr4:105239091-105239111	UUAGCAGUAAGUCUCAACAC	7904
54790_3_384	-	chr4:105239092-105239112	UAGCAGUAAGUCUCAACACU	7905
54790_3_394	+	chr4:105239173-105239193	UUCCAUUACUCUACACAAGC	7906
54790_3_396	+	chr4:105239174-105239194	UCCAUUACUCUACACAAGCA	7907
54790_3_400	+	chr4:105239197-105239217	UACACUUAGCAUAAUUCUUA	7908
54790_3_401	+	chr4:105239198-105239218	ACACUUAGCAUAAUUCUUAA	7909
54790_3_404	-	chr4:105239204-105239224	AGCAUAAUUCUUAAGGGCCU	7910
54790_3_410	+	chr4:105239218-105239238	GGGCCUUGGAAUUUUCAGAA	7911

【０４６５】

【表２－１４５】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_3_414	+	chr4:105239231-105239251	UUCAGAAUGGUAAAUGAGUA	7912
54790_3_416	-	chr4:105239232-105239252	UCAGAAUGGUAAAUGAGUAU	7913
54790_3_425	+	chr4:105239299-105239319	UCAGCCUGUCCUUUGAAGCA	7914
54790_3_430	+	chr4:105239331-105239351	CUAUCUAUGAAAGUCUUAGA	7915
54790_3_433	+	chr4:105239351-105239371	UGGCACCUUGUUUCAAUAGU	7916
54790_3_464	+	chr4:105239553-105239573	CAUCCUCUUCAUAGAACUGA	7917
54790_3_465	-	chr4:105239554-105239574	AUUCUCUUCAUAGAACUGAA	7918
54790_3_468	+	chr4:105239562-105239582	CAUAGAACUGAAGGGAGUCA	7919
54790_3_471	+	chr4:105239573-105239593	AGGGAGUCAAGGCCUUGCUC	7920
54790_3_472	+	chr4:105239585-105239605	CCUUGCUCUGGAUUAAGCUU	7921
54790_3_476	+	chr4:105239592-105239612	CUGGAUUAAGCUCUGGCUUA	7922
54790_3_478	-	chr4:105239602-105239622	CUUUGGCUUAAGGAAUGUUG	7923
54790_3_484	+	chr4:105239656-105239676	CGCUCUCCAUAUCAGCAAUA	7924
54790_3_491	-	chr4:105239691-105239711	CUCACCUUUCAUGUGUUCAC	7925
54790_3_502	+	chr4:105239734-105239754	UUUCCUUUACAUUCACAACU	7926
54790_3_508	+	chr4:105239742-105239762	ACAUUCACAACUUGGCUAAC	7927
54790_3_511	+	chr4:105239751-105239771	ACUUGGCUAACUGGCAUGCA	7928
54790_3_513	+	chr4:105239773-105239793	GCCUAGCUUUCAGCCUGUCU	7929
54790_3_522	-	chr4:105239829-105239849	AUCUAGCUUUUGAUUUAAAG	7930
54790_3_523	+	chr4:105239833-105239853	AGCUUUUGAUUUAAAGUGGC	7931
54790_3_531	+	chr4:105239868-105239888	CCUUUCACUUGAACACUUAG	7932
54790_3_536	+	chr4:105239878-105239898	GAACACUUAGAGGCCACUGU	7933
54790_3_538	+	chr4:105239879-105239899	AACACUUAGAGGCCACUGUA	7934
54790_3_540	+	chr4:105239890-105239910	GCCACUGUAGGGUUAUUAAU	7935
54790_3_546	-	chr4:105239918-105239938	UUUCAAUAUUGUUGUGUUUU	7936
54790_3_547	+	chr4:105239919-105239939	UUCAAUAUUGUUGUGUUUUA	7937
54790_3_554	+	chr4:105239929-105239949	UUGUGUUUUAGGGAAUAGAG	7938
54790_3_557	+	chr4:105239935-105239955	UUUAGGGAAUAGAGAGGCCC	7939
54790_3_560	+	chr4:105239936-105239956	UUAGGGAAUAGAGAGGCCCA	7940
54790_3_567	-	chr4:105239941-105239961	GAAUAGAGAGGCCCAGGGAG	7941
54790_3_568	+	chr4:105239942-105239962	AAUAGAGAGGCCCAGGGAGA	7942
54790_3_572	+	chr4:105239957-105239977	GGAGAGGGAGAGAGCCCAAA	7943
54790_3_573	+	chr4:105239961-105239981	AGGGAGAGAGCCCAAACGGC	7944
54790_3_575	+	chr4:105239974-105239994	AAACGGCUGGUUGAUAGAGC	7945
54790_3_583	-	chr4:105240028-105240048	UUGCACCAUUUACCAGAUUA	7946
54790_3_584	+	chr4:105240029-105240049	UGCACCAUUUACCAGAUUAU	7947
54790_3_587	-	chr4:105240034-105240054	CAUUUACCAGAUUAUGGGUA	7948
54790_3_590	+	chr4:105240041-105240061	CAGAUUAUGGGUACGGUUUG	7949
54790_3_609	+	chr4:105240214-105240234	UGAUAGACAUACUUAACACG	7950
54790_3_611	+	chr4:105240215-105240235	GAUAGACAUACUUAACACGU	7951
54790_3_619	+	chr4:105240290-105240310	GAACAAAGCACAAUAAAACG	7952
54790_3_625	-	chr4:105240332-105240352	AAAGCUUUUGUUAAAAUUC	7953
54790_3_630	+	chr4:105240344-105240364	UAAAAUUCAGGAUAUGUAAU	7954
54790_3_635	+	chr4:105240352-105240372	AGGAUAUGUAAUAGGUCUGU	7955
54790_3_638	+	chr4:105240377-105240397	UAGUGAAAUAUUUUUGCUGA	7956
54790_3_644	+	chr4:105240395-105240415	GAUGGAUGUAGAUAUAUACG	7957
54790_3_654	-	chr4:105240478-105240498	AGACAAAUGUUAAAUUAGUG	7958
54790_3_664	+	chr4:105240541-105240561	GAUACCCCACACUGUGUAGA	7959

【０４６６】

【表２－１４６】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_3_667	+	chr4:105240545-105240565	CCCCACACUGUGUAGAAGGA	7960
54790_3_669	+	chr4:105240548-105240568	CACACUGUGUAGAAGGAUGG	7961
54790_3_672	+	chr4:105240549-105240569	ACACUGUGUAGAAGGAUGGA	7962
54790_3_674	+	chr4:105240552-105240572	CUGUGUAGAAGGAUGGAGGG	7963
54790_3_675	+	chr4:105240579-105240599	CUACUGUCCCUCUUUGCGUG	7964
54790_3_679	+	chr4:105240599-105240619	UGGUUAUUAAGUUGCCUCAC	7965
54790_3_680	+	chr4:105240600-105240620	GGUUAUUAAGUUGCCUCACU	7966
54790_3_684	+	chr4:105240634-105240654	CACAUCUCAUAGAUAAUAUU	7967
54790_3_691	+	chr4:105240703-105240723	UCCCACUUUUCCAUCUUUGU	7968
54790_3_702	+	chr4:105240740-105240760	UUCUUUUUGCCUGACUCUCC	7969
54790_3_713	+	chr4:105240784-105240804	UUCUAAAGUACAUACUAAUA	7970
54790_3_714	+	chr4:105240785-105240805	UCUAAAGUACAUACUAAUAU	7971
54790_3_717	+	chr4:105240790-105240810	AGUACAUACUAAUAUGGGUC	7972
54790_3_725	+	chr4:105240833-105240853	AAACAGCAAUUAAAUGUUAU	7973
54790_3_727	+	chr4:105240834-105240854	AACAGCAAUUAAAUGUUAUA	7974
54790_3_730	+	chr4:105240841-105240861	AUUAAAUGUUAUAGGGAAGU	7975
54790_3_736	+	chr4:105240851-105240871	AUAGGGAAGUAGGAAGAAAA	7976
54790_3_737	+	chr4:105240852-105240872	UAGGGAAGUAGGAAGAAAAA	7977
54790_3_739	+	chr4:105240853-105240873	AGGGAAGUAGGAAGAAAAAG	7978
54790_3_742	+	chr4:105240885-105240905	CAAUAAACCAAGCAAUAUUC	7979
54790_3_744	+	chr4:105240886-105240906	AAUAAACCAAGCAAUAUUCU	7980
54790_3_746	+	chr4:105240887-105240907	AUAAACCAAGCAAUAUUCUG	7981
54790_3_747	+	chr4:105240888-105240908	UAAACCAAGCAAUAUUCUGG	7982
54790_3_750	+	chr4:105240891-105240911	ACCAAGCAAUAUUCUGGGGG	7983
54790_3_751	+	chr4:105240892-105240912	CCAAGCAAUAUUCUGGGGGU	7984
54790_3_755	+	chr4:105240902-105240922	UUCUGGGGGUGGGAUAGAGC	7985
54790_3_764	+	chr4:105240940-105240960	UCUUUUAAAAUCCAAGUAAU	7986
54790_3_765	+	chr4:105240944-105240964	UUAAAAUCCAAGUAAUAGGU	7987
54790_3_776	+	chr4:105240991-105241011	UUUUUUCCAGCUCAAAAAAU	7988
54790_3_789	+	chr4:105241063-105241083	UUUGUUUAGUUUCAUUUAUU	7989
54790_3_813	+	chr4:105241146-105241166	UGUACAUAUACUUAAUUAUG	7990
54790_3_831	+	chr4:105241237-105241257	UAGAGCCCUUAAUGUGUAGU	7991
54790_3_834	+	chr4:105241238-105241258	AGAGCCCUUAAUGUGUAGUU	7992
54790_3_836	+	chr4:105241239-105241259	GAGCCCUUAAUGUGUAGUUG	7993
54790_3_837	+	chr4:105241240-105241260	AGCCCUUAAUGUGUAGUUGG	7994
54790_3_840	+	chr4:105241253-105241273	UAGUUGGGGGUUAAGCUUUG	7995
54790_3_846	+	chr4:105241283-105241303	CUUUAUAUUUAGUAUAAUUG	7996
54790_3_853	-	chr4:105237361-105237381	CAUGUGUCUCAGUACAUUUC	7997
54790_3_857	-	chr4:105237392-105237412	GAAGAUAAAUUUGCUAAUUC	7998
54790_3_862	-	chr4:105237429-105237449	ACUCAAGAUUUAAAAAAAGA	7999
54790_3_880	-	chr4:105237510-105237530	CUUUCACAAGACACAAGCAU	8000
54790_3_890	-	chr4:105237558-105237578	GCACGAUUAUUUAAUUCUUU	8001
54790_3_896	-	chr4:105237593-105237613	UUUUACAGGAUCUGAAGAGA	8002
54790_3_898	-	chr4:105237594-105237614	AUUUUACAGGAUCUGAAGAG	8003
54790_3_904	-	chr4:105237607-105237627	CAGAUACAUUCAAAUUUUAC	8004
54790_3_908	-	chr4:105237645-105237665	UAAUAUACAAAGAGCUAAAU	8005
54790_3_917	-	chr4:105237671-105237691	UGCUGCCUAGCUGUCUCUCC	8006
54790_3_930	-	chr4:105237727-105237747	UUCGUACAUUAGACUGCCUA	8007

【０４６７】

【表２－１４７】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_3_953	-	chr4:105237874-105237894	AAUGGAGAAAAGGAAACUUU	8008
54790_3_956	-	chr4:105237884-105237904	CAAAUGUAUAAAUGGAGAAA	8009
54790_3_961	-	chr4:105237892-105237912	CAACAUUCCAAAUGUAUAAA	8010
54790_3_967	-	chr4:105237936-105237956	AGAUGAAAUUUUAGAGAAAA	8011
54790_3_969	-	chr4:105237937-105237957	AAGAUGAAAUUUUAGAGAAA	8012
54790_3_980	-	chr4:105237988-105238008	GGUUUGGGUGUUAUAGAGAC	8013
54790_3_989	-	chr4:105238013-105238033	UAUAAGUAAAAUAACACCAU	8014
54790_3_993	-	chr4:105238018-105238038	AACAUUAUAAGUAAAAUAAC	8015
54790_3_1022	-	chr4:105238180-105238200	GAUUUCCGGGUCUAUUAACA	8016
54790_3_1024	-	chr4:105238196-105238216	UUUUCUAAUCGUGAGUGAUU	8017
54790_3_1040	-	chr4:105238358-105238378	UGUCUCUUUAGAAAACACUU	8018
54790_3_1051	-	chr4:105238410-105238430	AAAGUUUCUUUAAGACGACA	8019
54790_3_1052	-	chr4:105238411-105238431	AAAAGUUUCUUUAAGACGAC	8020
54790_3_1059	-	chr4:105238445-105238465	UUCGUCGUCGUGUCAAACUC	8021
54790_3_1067	-	chr4:105238498-105238518	UUGACGACUUUACUGUUGUU	8022
54790_3_1074	-	chr4:105238547-105238567	ACUUGUUUCUUACAAACUCU	8023
54790_3_1084	-	chr4:105238571-105238591	ACUAUUCUUCAACGAAGAAU	8024
54790_3_1092	-	chr4:105238623-105238643	UCUUCAUCUCGGACUUCUAC	8025
54790_3_1093	-	chr4:105238624-105238644	AUCUUCAUCUCGGACUUCUA	8026
54790_3_1095	-	chr4:105238625-105238645	AAUCUUCAUCUCGGACUUCU	8027
54790_3_1106	-	chr4:105238670-105238690	CCUCUCCAGUGACGUCUACU	8028
54790_3_1108	-	chr4:105238671-105238691	ACCUCUCCAGUGACGUCUAC	8029
54790_3_1113	-	chr4:105238686-105238706	UCAAGUCCUGAAGGCACCUC	8030
54790_3_1118	-	chr4:105238691-105238711	ACUCCUCAAGUCCUGAAGGC	8031
54790_3_1122	-	chr4:105238709-105238729	UUGGGAGUACCUAAUGAAAC	8032
54790_3_1129	-	chr4:105238721-105238741	CUUCAACUAAGGUUGGGAGU	8033
54790_3_1134	-	chr4:105238750-105238770	CAGUUAUAUAGUUGUAAUUG	8034
54790_3_1139	-	chr4:105238772-105238792	GUAAGUAUUAAGUACCCUCC	8035
54790_3_1140	-	chr4:105238773-105238793	UGUAAGUAUUAAGUACCCUC	8036
54790_3_1142	-	chr4:105238774-105238794	UUGUAAGUAUUAAGUACCCU	8037
54790_3_1145	-	chr4:105238775-105238795	CUUGUAAGUAUUAAGUACCC	8038
54790_3_1148	-	chr4:105238778-105238798	AUUCUUGUAAGUAUUAAGUA	8039
54790_3_1151	-	chr4:105238779-105238799	AAUUCUUGUAAGUAUUAAGU	8040
54790_3_1161	-	chr4:105238821-105238841	UGUAACUUUCGGAAGACCUU	8041
54790_3_1162	-	chr4:105238826-105238846	UUUCAUGUAACUUUCGGAAG	8042
54790_3_1167	-	chr4:105238850-105238870	CUAUCAGAAGACUACCUAGG	8043
54790_3_1168	-	chr4:105238851-105238871	UCUAUCAGAAGACUACCUAG	8044
54790_3_1170	-	chr4:105238857-105238877	GACGGUCCUAUCAGAAGACU	8045
54790_3_1186	-	chr4:105238934-105238954	UAAGACGUCGGAUACCUAAU	8046
54790_3_1189	-	chr4:105238941-105238961	UUGUAACUAAGACGUCGGAU	8047
54790_3_1197	-	chr4:105239004-105239024	AUCAGUGGGUUCUCGAGGCU	8048
54790_3_1203	-	chr4:105239031-105239051	AAAGUUUUAUAAUGACGAGU	8049
54790_3_1217	-	chr4:105239163-105239183	UCAUUACCUUGUUGUUUCAG	8050
54790_3_1221	-	chr4:105239178-105239198	UGGGACGAACACAUCUCAUU	8051
54790_3_1231	-	chr4:105239224-105239244	AAUGGUAAGACUUUUAAGGU	8052
54790_3_1241	-	chr4:105239287-105239307	GUCCGACUGAGAGAACAAUG	8053
54790_3_1244	-	chr4:105239306-105239326	UUACGGAACGAAGUUCCCUG	8054
54790_3_1245	-	chr4:105239311-105239331	UUCAGUUACGGAACGAAGUU	8055

【０４６８】

【表２－１４８】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_3_1252	-	chr4:105239359-105239379	UUGUCGGAUGAUAACUCUGU	8056
54790_3_1254	-	chr4:105239390-105239410	CGAUUCUAGUGACUACUUCC	8057
54790_3_1255	-	chr4:105239393-105239413	GAUCGAUUCUAGUGACUACU	8058
54790_3_1262	-	chr4:105239460-105239480	AUUGUAUUUUCCUGUUCCAC	8059
54790_3_1264	-	chr4:105239465-105239485	GAGAUAUUGUAUUUUCCUGU	8060
54790_3_1265	-	chr4:105239471-105239491	UCGACAGAGAUAUUGUAUUU	8061
54790_3_1275	-	chr4:105239515-105239535	UCAACCUUCGAUCGUCUUCA	8062
54790_3_1279	-	chr4:105239532-105239552	CCUUCGACGUCUUCUCUUCA	8063
54790_3_1289	-	chr4:105239553-105239573	AGUCAAGAUACUUCUCUUAC	8064
54790_3_1298	-	chr4:105239588-105239608	GGUUUCGAAUUAGGUCUCGU	8065
54790_3_1305	-	chr4:105239645-105239665	ACCUCUCGCGAAAUCACCAG	8066
54790_3_1308	-	chr4:105239650-105239670	ACUAUACCUCUCGCGAAAUC	8067
54790_3_1312	-	chr4:105239665-105239685	UUUGCCGGAAUAACGACUAU	8068
54790_3_1314	-	chr4:105239682-105239702	ACUUUCCAUUCUUUCGUUUU	8069
54790_3_1317	-	chr4:105239698-105239718	AUGAGGUCACUUGUGUACUU	8070
54790_3_1322	-	chr4:105239725-105239745	ACAUUUCCUUUUUAAGAACU	8071
54790_3_1329	-	chr4:105239740-105239760	AUCGGUUCAACACUUACAUU	8072
54790_3_1333	-	chr4:105239777-105239797	CGGUUCUGUCCGACUUUCGA	8073
54790_3_1335	-	chr4:105239789-105239809	CCGUACAGUUUUCGGUUCUG	8074
54790_3_1336	-	chr4:105239810-105239830	AUACUGCUCGAUUCACUCCU	8075
54790_3_1337	-	chr4:105239814-105239834	AUCUAUACUGCUCGAUUCAC	8076
54790_3_1348	-	chr4:105239871-105239891	GGAGAUUCACAAGUUCACUU	8077
54790_3_1353	-	chr4:105239894-105239914	CGGUUAAUUAUUGGGAUGUC	8078
54790_3_1355	-	chr4:105239916-105239936	UUGUGUUGUUAUAACUUUAA	8079
54790_3_1360	-	chr4:105239955-105239975	ACCCGAGAGAGGGAGAGGGA	8080
54790_3_1361	-	chr4:105239956-105239976	AACCCGAGAGAGGGAGAGGG	8081
54790_3_1363	-	chr4:105239974-105239994	CGAGAUAGUUGGUCGGCAAA	8082
54790_3_1364	-	chr4:105239975-105239995	ACGAGAUAGUUGGUCGGCAA	8083
54790_3_1368	-	chr4:105240036-105240056	GCAUGGGUAUUAGACCAUUU	8084
54790_3_1369	-	chr4:105240043-105240063	GUGUUUGGCAUGGGUAUUAG	8085
54790_3_1376	-	chr4:105240069-105240089	AAUGAUAAGAUUAAAAACCC	8086
54790_3_1379	-	chr4:105240070-105240090	CAAUGAUAAGAUUAAAAACC	8087
54790_3_1381	-	chr4:105240071-105240091	ACAAUGAUAAGAUUAAAAAC	8088
54790_3_1382	-	chr4:105240072-105240092	UACAAUGAUAAGAUUAAAAA	8089
54790_3_1384	-	chr4:105240073-105240093	CUACAAUGAUAAGAUUAAAA	8090
54790_3_1396	-	chr4:105240118-105240138	CAAAUAAUAAUAAAUACAAU	8091
54790_3_1403	-	chr4:105240162-105240182	GUACAGAGACAUAGUGUAAA	8092
54790_3_1416	-	chr4:105240245-105240265	AAAAUGUUUGACUUCCAAAC	8093
54790_3_1418	-	chr4:105240252-105240272	GACACUGAAAAUGUUUGACU	8094
54790_3_1437	-	chr4:105240320-105240340	AAAGCUUUUUUUAAAAAUAG	8095
54790_3_1458	-	chr4:105240511-105240531	AGGGAAAACAUGGCACGGGU	8096
54790_3_1460	-	chr4:105240515-105240535	CAAGAGGGAAAACAUGGCAC	8097
54790_3_1461	-	chr4:105240516-105240536	GCAAGAGGGAAAACAUGGCA	8098
54790_3_1463	-	chr4:105240521-105240541	UCAUUGCAAGAGGGAAAACA	8099
54790_3_1465	-	chr4:105240530-105240550	UGGGGUAUCUCAUUGCAAGA	8100
54790_3_1467	-	chr4:105240531-105240551	GUGGGGUAUCUCAUUGCAAG	8101
54790_3_1471	-	chr4:105240548-105240568	CCAUCCUUCUACACAGUGUG	8102
54790_3_1472	-	chr4:105240549-105240569	UCCAUCCUUCUACACAGUGU	8103

【０４６９】

【表２－１４９】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_3_1473	-	chr4:105240550-105240570	CUCCAUCCUUCUACACAGUG	8104
54790_3_1476	-	chr4:105240581-105240601	CACACGCAAAGAGGGACAGU	8105
54790_3_1480	-	chr4:105240589-105240609	UUAAUAACCACACGCAAAGA	8106
54790_3_1481	-	chr4:105240590-105240610	CUUAAUAACCACACGCAAAG	8107
54790_3_1488	-	chr4:105240616-105240636	UGUGGUGUUUUAGCCCAGUG	8108
54790_3_1491	-	chr4:105240634-105240654	AAUAUUAUCUAUGAGAUGUG	8109
54790_3_1500	-	chr4:105240693-105240713	AAAAGUGGGAAGAUAGGGGU	8110
54790_3_1501	-	chr4:105240694-105240714	GAAAAGUGGGAAGAUAGGGG	8111
54790_3_1503	-	chr4:105240697-105240717	AUGGAAAAGUGGGAAGAUAG	8112
54790_3_1504	-	chr4:105240698-105240718	GAUGGAAAAGUGGGAAGAUA	8113
54790_3_1505	-	chr4:105240699-105240719	AGAUGGAAAAGUGGGAAGAU	8114
54790_3_1509	-	chr4:105240707-105240727	ACCAACAAAGAUGGAAAAGU	8115
54790_3_1512	-	chr4:105240708-105240728	AACCAACAAAGAUGGAAAAG	8116
54790_3_1514	-	chr4:105240716-105240736	CUGUUGCAAACCAACAAAGA	8117
54790_3_1517	-	chr4:105240739-105240759	GAGAGUCAGGCAAAAAGAAG	8118
54790_3_1518	-	chr4:105240740-105240760	GGAGAGUCAGGCAAAAAGAA	8119
54790_3_1519	-	chr4:105240741-105240761	UGGAGAGUCAGGCAAAAAGA	8120
54790_3_1524	-	chr4:105240752-105240772	AGAGAAAAUCCUGGAGAGUC	8121
54790_3_1529	-	chr4:105240761-105240781	UUUAUGAUGAGAGAAAAUCC	8122
54790_3_1557	-	chr4:105240882-105240902	UAUUGCUUGGUUUAUUGUCA	8123
54790_3_1559	-	chr4:105240895-105240915	CCCACCCCCAGAAUAUUGCU	8124
54790_3_1569	-	chr4:105240954-105240974	CUGGAAGCCUACCUAUUACU	8125
54790_3_1574	-	chr4:105240973-105240993	AAAAAACAUUUAAAGCUAAC	8126
54790_3_1581	-	chr4:105241000-105241020	UACAAUCCAAUUUUUUGAGC	8127
54790_3_1588	-	chr4:105241052-105241072	CUAAACAAAGAAUACAGUGA	8128
54790_3_1591	-	chr4:105241053-105241073	ACUAAACAAAGAAUACAGUG	8129
54790_3_1603	-	chr4:105241107-105241127	AUAUAUUACAUUUCAGAUAU	8130
54790_3_1605	-	chr4:105241108-105241128	AAUAUAUUACAUUUCAGAUA	8131
54790_3_1610	-	chr4:105241136-105241156	UAUAUGUACAUGCUGGUUGU	8132
54790_3_1612	-	chr4:105241143-105241163	AAUUAAGUAUAUGUACAUGC	8133
54790_3_1623	-	chr4:105241193-105241213	CUUUAAAAUGAGUAGAUUGA	8134
54790_3_1633	-	chr4:105241245-105241265	AACCCCCAACUACACAUUAA	8135
54790_3_1634	-	chr4:105241246-105241266	UAACCCCCAACUACACAUUA	8136
54790_3_1637	-	chr4:105241285-105241305	CUCAAUUAUACUAAAUAUAA	8137
54790_4_1	+	chr4:105241422-105241442	AAGAAAGGUAAUCAACGCAA	8138
54790_4_3	+	chr4:105241428-105241448	GGUAAUUAACGCAAAGGCAC	8139
54790_4_4	+	chr4:105241429-105241449	GUAAUUAACGCAAAGGCACA	8140
54790_4_21	+	chr4:105241523-105241543	UAAAUUGAGUAAUCAUCAGU	8141
54790_4_25	+	chr4:105241538-105241558	UUAGUAGGCUUAGCUAUCCU	8142
54790_4_26	+	chr4:105241539-105241559	UAGUAGGCUUAGCUAUCCUA	8143
54790_4_35	+	chr4:105241592-105241612	AGAGAGUCACAACAUCUGAC	8144
54790_4_38	+	chr4:105241612-105241632	AGGACUAAUAGUCUGCUAGC	8145
54790_4_39	+	chr4:105241618-105241638	AAUAGUCUGCUAGCUGGCAC	8146
54790_4_41	+	chr4:105241636-105241656	ACAGGCUGCCCACUUUGCGA	8147
54790_4_45	+	chr4:105241653-105241673	CGAUGGAUGCCAGAAAACCC	8148
54790_4_50	+	chr4:105241663-105241683	CAGAAAACCCAGGCAUGAAC	8149
54790_4_51	+	chr4:105241669-105241689	ACCCAGGCAUGAACAGGAAU	8150
54790_4_52	+	chr4:105241678-105241698	UGAACAGGAAUCGGCCAGCC	8151

【０４７０】

【表２－１５０】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_4_53	+	chr4:105241693-105241713	CAGCCAGGCUGCCAGCCACA	8152
54790_4_54	+	chr4:105241699-105241719	GGCUGCCAGCCACAAGGUAC	8153
54790_4_55	+	chr4:105241705-105241725	CAGCCACAAGGUACUGGCAC	8154
54790_4_58	+	chr4:105241718-105241738	CUGGCACAGGCUCCAACGAG	8155
54790_4_59	+	chr4:105241729-105241749	UCCAACGAGAGGUCCCACUC	8156
54790_4_64	+	chr4:105241770-105241790	AAGUGUCAAAGCAGAAAGAC	8157
54790_4_65	+	chr4:105241780-105241800	GCAGAAAGACUGGUAAAGUG	8158
54790_4_98	+	chr4:105241946-105241966	UUUUUUUCGCUAUCAAUCAC	8159
54790_4_115	+	chr4:105242012-105242032	UGAGCGAGAUAAUGCAGAGA	8160
54790_4_123	+	chr4:105242057-105242077	CUCUGAGCUGUUCUUCUUCU	8161
54790_4_124	+	chr4:105242058-105242078	UCUGAGCUGUUCUUCUUCUA	8162
54790_4_129	+	chr4:105242076-105242096	UAGGGUGCCUUUUCAUUAAG	8163
54790_4_130	+	chr4:105242080-105242100	GUGCCUUUUCAUUAAGAGGU	8164
54790_4_136	+	chr4:105242105-105242125	GUAUUAUUAUUAAAGUACUU	8165
54790_4_141	+	chr4:105242114-105242134	UUAAAGUACUUAGGAUACAU	8166
54790_4_142	+	chr4:105242115-105242135	UAAAGUACUUAGGAUACAUU	8167
54790_4_143	+	chr4:105242116-105242136	AAAGUACUUAGGAUACAUUG	8168
54790_4_146	+	chr4:105242124-105242144	UAGGAUACAUUGGGGCAGCU	8169
54790_4_160	+	chr4:105242210-105242230	UUCACUAAAUAAUCAUCUAG	8170
54790_4_162	+	chr4:105242215-105242235	UAAAUAAUCAUCUAGUGGCC	8171
54790_4_182	+	chr4:105242287-105242307	UUGUUUUUUAAACAAGCAGU	8172
54790_4_186	+	chr4:105242290-105242310	UUUUUUAAACAAGCAGUAGG	8173
54790_4_192	+	chr4:105242298-105242318	ACAAGCAGUAGGUGGUGCUU	8174
54790_4_194	+	chr4:105242306-105242326	UAGGUGGUGCUUUGGUCAUA	8175
54790_4_197	+	chr4:105242307-105242327	AGGUGGUGCUUUGGUCAUAA	8176
54790_4_201	+	chr4:105242328-105242348	GGAAGAUAUAGUCUAUUUCU	8177
54790_4_204	+	chr4:105242351-105242371	ACUAUUCCAUAUUUUCCAUG	8178
54790_4_206	+	chr4:105242355-105242375	UUCCAUAUUUUCCAUGUGGC	8179
54790_4_215	+	chr4:105242404-105242424	UCUAAAUUGUGAGACAUUCU	8180
54790_4_221	+	chr4:105242407-105242427	AAAUUGUGAGACAUUCUUGG	8181
54790_4_229	+	chr4:105242469-105242489	UAAAAUAGCUAAAUUUAGUA	8182
54790_4_233	+	chr4:105242470-105242490	AAAAUAGCUAAAUUUAGUAA	8183
54790_4_270	+	chr4:105242625-105242645	AUCUGUACAUUUUGAUAUUG	8184
54790_4_272	+	chr4:105242635-105242655	UUUGAUAUUGAGGAAAAACA	8185
54790_4_278	+	chr4:105242663-105242683	AAACCAUCAUCCAGUUUGCU	8186
54790_4_286	+	chr4:105242705-105242725	UAAUAAACCGUUCAUUUCUC	8187
54790_4_287	+	chr4:105242711-105242731	ACCGUUCAUUUCUCAGGAUG	8188
54790_4_308	-	chr4:105241470-105241490	AAAAUUCUGACAUAUACAAA	8189
54790_4_315	-	chr4:105241494-105241514	ACUGCUUUGUGUGUGAAGGC	8190
54790_4_318	-	chr4:105241498-105241518	GUUUACUGCUUUGUGUGUGA	8191
54790_4_325	-	chr4:105241568-105241588	AAUAGCACAGUGUGUAGUGU	8192
54790_4_328	-	chr4:105241593-105241613	UGUCAAAUAUUGUGACUCUC	8193
54790_4_333	-	chr4:105241647-105241667	UCUGGCAUCCAUCGCAAAGU	8194
54790_4_334	-	chr4:105241648-105241668	UUCUGGCAUCCAUCGCAAAG	8195
54790_4_338	-	chr4:105241665-105241685	CUGUUCAUGCCUGGGUUUUC	8196
54790_4_339	-	chr4:105241673-105241693	GCCGAUUCCUGUUCAUGCCU	8197
54790_4_340	-	chr4:105241674-105241694	GGCCGAUUCCUGUUCAUGCC	8198
54790_4_343	-	chr4:105241695-105241715	CUUGUGGCUGGCAGCCUGGC	8199

【０４７１】

【表２－１５１】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_4_344	-	chr4:105241699-105241719	GUACCUUGUGGCUGGCAGCC	8200
54790_4_345	-	chr4:105241707-105241727	CUGUGCCAGUACCUUGUGGC	8201
54790_4_347	-	chr4:105241711-105241731	GAGCCUGUGCCAGUACCUUG	8202
54790_4_348	-	chr4:105241733-105241753	GCCAGAGUGGGACCUCUCGU	8203
54790_4_352	-	chr4:105241745-105241765	UCAGGUGGGAAAGCCAGAGU	8204
54790_4_355	-	chr4:105241746-105241766	AUCAGGUGGGAAAGCCAGAG	8205
54790_4_361	-	chr4:105241759-105241779	UUGACACUUCAUCAUCAGGU	8206
54790_4_363	-	chr4:105241760-105241780	UUUGACACUUCAUCAUCAGG	8207
54790_4_368	-	chr4:105241763-105241783	UGCUUUGACACUUUAUUAUC	8208
54790_4_379	-	chr4:105241819-105241839	ACUAGGUGAAUUUAAUUCAG	8209
54790_4_383	-	chr4:105241836-105241856	AAGUACUCAUUUGCAACACU	8210
54790_4_392	-	chr4:105241878-105241898	UCACACUUGCUCUCUUUUUA	8211
54790_4_399	-	chr4:105241939-105241959	AUAGCGAAAAAAAAAAAAAA	8212
54790_4_403	-	chr4:105241986-105242006	UCUUCUACAUGCAGGAGUAA	8213
54790_4_405	-	chr4:105241994-105242014	CAUAAGAGUCUUCUACAUGC	8214
54790_4_412	-	chr4:105242038-105242058	GCUGUAUAAAUUUAUAUGAA	8215
54790_4_422	-	chr4:105242086-105242106	CUGCCUACCUCUUAAUGAAA	8216
54790_4_433	-	chr4:105242173-105242193	AGAAAUGAAUAAUUUGGAAA	8217
54790_4_436	-	chr4:105242179-105242199	UAAUUUAGAAAUGAAUAAUU	8218
54790_4_449	-	chr4:105242236-105242256	GGAAAUUCACUAUUUCUGCC	8219
54790_4_450	-	chr4:105242257-105242277	GUUGUUUUUUUUGGCACUUA	8220
54790_4_452	-	chr4:105242258-105242278	UGUUGUUUUUUUUUGGCACUU	8221
54790_4_455	-	chr4:105242266-105242286	UGUUUUUUUGUUGUUUUUUU	8222
54790_4_464	-	chr4:105242360-105242380	AUCCAGCCACAUGGAAAAUA	8223
54790_4_466	-	chr4:105242369-105242389	AUAGUUAGUAUCCAGCCACA	8224
54790_4_471	-	chr4:105242395-105242415	CACAAUUUAGAAAAGGAGGC	8225
54790_4_472	-	chr4:105242399-105242419	GUCUCACAAUUUAGAAAAGG	8226
54790_4_474	-	chr4:105242402-105242422	AAUGUCUCACAAUUUAGAAA	8227
54790_4_491	-	chr4:105242462-105242482	UUUAGCUAUUUUAAAACUUG	8228
54790_4_493	-	chr4:105242463-105242483	AUUUAGCUAUUUUAAAACUU	8229
54790_4_496	-	chr4:105242464-105242484	AAUUUAGCUAUUUUAAAACU	8230
54790_4_512	-	chr4:105242539-105242559	UUUCACAAAGCACAAAAUUC	8231
54790_4_518	-	chr4:105242583-105242603	AAUUACAUGUGGGUGAAAAU	8232
54790_4_520	-	chr4:105242584-105242604	AAAUUACAUGUGGGUGAAAA	8233
54790_4_525	-	chr4:105242593-105242613	CUAUUUUGUAAAUUACAUGU	8234
54790_4_526	-	chr4:105242594-105242614	ACUAUUUUGUAAAUUACAUG	8235
54790_4_539	-	chr4:105242669-105242689	ACGCCAAGCAAACUGGAUAA	8236
54790_4_541	-	chr4:105242676-105242696	CAGGUCUACGCCAAGCAAAC	8237
54790_4_550	-	chr4:105242695-105242715	CGGUUUAUUAUUUUUUAAAC	8238
54790_4_551	-	chr4:105242715-105242735	ACCACAUCCUGAGAAAUGAA	8239
54790_4_566	-	chr4:105242780-105242800	AAUUAGCAAAUGAAUUCAAG	8240
54790_5_2	+	chr4:105242931-105242951	GUGUGACUUGAUAAAGCCUU	8241
54790_5_5	+	chr4:105242944-105242964	AAGCCUUUGGUCUUAAAUCU	8242
54790_5_6	+	chr4:105242945-105242965	AGCCUUUGGUCUUAAAUCUU	8243
54790_5_18	+	chr4:105242979-105242999	GUAAAUCUGACCCUGAGAAU	8244
54790_5_20	+	chr4:105242980-105243000	UAAAUCUGACCCUGAGAAUU	8245
54790_5_34	+	chr4:105243059-105243079	AUGUGUUAUCUCUUAAGAAG	8246
54790_5_45	+	chr4:105243115-105243135	AUUGAAAUAAUUUAGUGAUG	8247

【０４７２】

【表２－１５２】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_5_49	+	chr4:105243121-105243141	AUAAUUUAGUGAUGAGGAAG	8248
54790_5_73	+	chr4:105243263-105243283	AUGUAUCUUUCAUCUAGCUC	8249
54790_5_77	+	chr4:105243275-105243295	UCUAGCUCUGGUUUUAAUGC	8250
54790_5_82	+	chr4:105243303-105243323	UUUAAUUGUCCCCACUGUAC	8251
54790_5_83	+	chr4:105243304-105243324	UUAAUUGUCCCCACUGUACU	8252
54790_5_89	+	chr4:105243326-105243346	GUAUAGUCUGCUAAACAUUA	8253
54790_5_95	+	chr4:105243361-105243381	UCUCUCCUUGUUCUGAUACU	8254
54790_5_96	+	chr4:105243362-105243382	CUCUCCUUGUUCUGAUACUA	8255
54790_5_100	+	chr4:105243386-105243406	CAAAGCCCACUUUUUAUAGA	8256
54790_5_101	+	chr4:105243387-105243407	AAAGCCCACUUUUUAUAGAU	8257
54790_5_102	+	chr4:105243397-105243417	UUUUAUAGAUGGGCAGCAAA	8258
54790_5_108	+	chr4:105243405-105243425	AUGGGCAGCAAAAGGCACAU	8259
54790_5_113	+	chr4:105243504-105243524	AAGUGACCCUUGUUUUGUUU	8260
54790_5_116	+	chr4:105243508-105243528	GACCCUUGUUUUGUUUUGGU	8261
54790_5_117	+	chr4:105243509-105243529	ACCCUUGUUUUGUUUUGGUU	8262
54790_5_118	+	chr4:105243510-105243530	CCCUUGUUUUGUUUUGGUUG	8263
54790_5_121	+	chr4:105243513-105243533	UUGUUUUGUUUUGGUUGGGG	8264
54790_5_122	+	chr4:105243514-105243534	UGUUUUGUUUUGGUUGGGGU	8265
54790_5_124	+	chr4:105243515-105243535	GUUUUGUUUUGGUUGGGGUG	8266
54790_5_126	+	chr4:105243516-105243536	UUUUGUUUUGGUUGGGGUGG	8267
54790_5_128	+	chr4:105243517-105243537	UUUGUUUUGGUUGGGGUGGG	8268
54790_5_133	+	chr4:105243524-105243544	UGGUUGGGGUGGGGGGUGUU	8269
54790_5_136	+	chr4:105243525-105243545	GGUUGGGGUGGGGGGUGUUU	8270
54790_5_141	+	chr4:105243529-105243549	GGGGUGGGGGGUGUUUGGGA	8271
54790_5_143	-	chr4:105242915-105242935	ACACUUACCCACUUAGCAAU	8272
54790_5_148	-	chr4:105242950-105242970	UGCCCAAGAUUUAAGACCAA	8273
54790_5_154	-	chr4:105242992-105243012	UCUGGGUAACCCAAUUCUCA	8274
54790_5_155	-	chr4:105242993-105243013	AUCUGGGUAACCCAAUUCUC	8275
54790_5_159	-	chr4:105243009-105243029	CUGGCAUGAGUCUUUGAUCU	8276
54790_5_162	-	chr4:105243010-105243030	ACUGGCAUGAGUCUUUGAUC	8277
54790_5_166	-	chr4:105243028-105243048	CAGGUAAUGUUCUUUUUAAC	8278
54790_5_167	-	chr4:105243047-105243067	UAACACAUGAUAAAAAAUAC	8279
54790_5_187	-	chr4:105243148-105243168	ACAUUUAGCAGGCACUAGAA	8280
54790_5_191	-	chr4:105243159-105243179	AGAAGGAUUAUACAUUUAGC	8281
54790_5_194	-	chr4:105243176-105243196	GACAACUUCACAUCCUAAGA	8282
54790_5_202	-	chr4:105243198-105243218	UGAAGGUAUUUAAAAGUUCA	8283
54790_5_204	-	chr4:105243215-105243235	ACAACAUAAAGAUUAACUGA	8284
54790_5_211	-	chr4:105243250-105243270	GAUACAUAAGUCUUAGUUCA	8285
54790_5_218	-	chr4:105243315-105243335	AGACUAUACCCAGUACAGUG	8286
54790_5_219	-	chr4:105243316-105243336	CAGACUAUACCCAGUACAGU	8287
54790_5_222	-	chr4:105243317-105243337	GCAGACUAUACCCAGUACAG	8288
54790_5_228	-	chr4:105243369-105243389	UUGACCCUAGUAUCAGAACA	8289
54790_5_236	-	chr4:105243394-105243414	GCUGCCCAUCUAUAAAAAGU	8290
54790_5_237	-	chr4:105243395-105243415	UGCUGCCCAUCUAUAAAAAG	8291
54790_5_247	-	chr4:105243449-105243469	UCAUGUUUAGAUCACAAUUA	8292
54790_5_248	-	chr4:105243450-105243470	AUCAUGUUUAGAUCACAAUU	8293
54790_5_252	-	chr4:105243493-105243513	GGGUCACUUGCAGCAGAUAA	8294
54790_5_253	-	chr4:105243494-105243514	AGGGUCACUUGCAGCAGAUA	8295

【０４７３】

【表２－１５３】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_5_255	-	chr4:105243513-105243533	CCCCAACCAAAACAAAACAA	8296
54790_5_256	-	chr4:105243514-105243534	ACCCCAACCAAAACAAAACA	8297
54790_6_3	+	chr4:105243771-105243791	AUGAAGAGUAAGUGAAGCCC	8298
54790_6_4	+	chr4:105243772-105243792	UGAAGAGUAAGUGAAGCCCA	8299
54790_6_5	+	chr4:105243790-105243810	CAGGGCCUCUCCCCUCUUUG	8300
54790_6_7	+	chr4:105243801-105243821	CCCUCUUUGCGGCCACUGAU	8301
54790_6_11	+	chr4:105243817-105243837	UGAUAGGAAAGCCCAAUCUU	8302
54790_6_14	+	chr4:105243825-105243845	AAGCCCAAUCUUUGGUUGAA	8303
54790_6_23	+	chr4:105243863-105243883	GCACUUUUACAUUUAUAAAA	8304
54790_6_24	+	chr4:105243864-105243884	CACUUUUACAUUUAUAAAAU	8305
54790_6_30	+	chr4:105243883-105243903	UGGGCAUCAAAAUGCCUGUU	8306
54790_6_45	+	chr4:105243972-105243992	GUACAGUUUAGCCAUUAAUU	8307
54790_6_53	+	chr4:105244000-105244020	UCAGAGUGUCUGUAACCACA	8308
54790_6_60	+	chr4:105244057-105244077	UGCUCACAUGCUACAAGUGA	8309
54790_6_61	+	chr4:105244072-105244092	AGUGACGGCUCCUGUGUGCC	8310
54790_6_73	+	chr4:105244151-105244171	GUAAGUCUAAUGAGAAACUU	8311
54790_6_75	+	chr4:105244152-105244172	UAAGUCUAAUGAGAAACUUU	8312
54790_6_76	+	chr4:105244161-105244181	UGAGAAACUUUGGGAUUCCC	8313
54790_6_102	+	chr4:105244325-105244345	CUAAAUGAUCAGCAAAUUAC	8314
54790_6_104	+	chr4:105244331-105244351	GAUCAGCAAAUUACUGGAUA	8315
54790_6_107	+	chr4:105244350-105244370	AUGGAUAUAUAUUAUUUUCC	8316
54790_6_135	+	chr4:105244470-105244490	AUGAAGUCUAAACCUUCAGU	8317
54790_6_147	+	chr4:105244548-105244568	AAAGAAUAGAUGAAUGUUCA	8318
54790_6_161	+	chr4:105244596-105244616	UUUUUUUUUUUUUUUUUGAGA	8319
54790_6_180	+	chr4:105244618-105244638	GAGUUUCGCUCUUGUUGCCC	8320
54790_6_183	+	chr4:105244622-105244642	UUCGCUCUUGUUGCCCAGGC	8321
54790_6_187	+	chr4:105244632-105244652	UUGCCCAGGCUGGAGUGCAA	8322
54790_6_189	+	chr4:105244643-105244663	GGAGUGCAAUGGCGCGAUCU	8323
54790_6_191	+	chr4:105244668-105244688	CACCGCGACCUCCACCUCCC	8324
54790_6_197	+	chr4:105244707-105244727	GCCUCAGCCUCCCUAGUAGC	8325
54790_6_199	+	chr4:105244708-105244728	CCUCAGCCUCCCUAGUAGCU	8326
54790_6_200	+	chr4:105244716-105244736	UCCCUAGUAGCUGGGAUUAC	8327
54790_6_201	+	chr4:105244735-105244755	CAGGCAUGUGCCACCACACC	8328
54790_6_205	+	chr4:105244763-105244783	UUUGUAUUUUUAGUAGAGAC	8329
54790_6_206	+	chr4:105244764-105244784	UUGUAUUUUUAGUAGAGACA	8330
54790_6_214	+	chr4:105244778-105244798	GAGACAGGGUUUCUCCAUGU	8331
54790_6_215	+	chr4:105244783-105244803	AGGGUUUCUCCAUGUUGGUC	8332
54790_6_216	+	chr4:105244787-105244807	UUUCUCCAUGUUGGUCAGGC	8333
54790_6_221	+	chr4:105244808-105244828	GGUCUCGAACUCCCGACCUC	8334
54790_6_222	+	chr4:105244824-105244844	CCUCAGGUGAUUGCCCACCU	8335
54790_6_224	+	chr4:105244845-105244865	GGCCUCCCAAAGUGCCUUAC	8336
54790_6_227	+	chr4:105244864-105244884	CAGGCAUGAGCCGCCGCGCC	8337
54790_6_230	+	chr4:105244899-105244919	CAAGUCAUUUUGCCCACGAU	8338
54790_6_267	+	chr4:105245061-105245081	GUUUAAAACUCUAACUAGCA	8339
54790_6_276	+	chr4:105245099-105245119	GUUAACACAGUUUCUCUCUC	8340
54790_6_277	+	chr4:105245100-105245120	UUAACACAGUUUCUCUCUCU	8341
54790_6_280	+	chr4:105245106-105245126	CAGUUUCUCUCUCUGGGUUG	8342
54790_6_282	+	chr4:105245107-105245127	AGUUUCUCUCUCUGGGUUGU	8343

【０４７４】

【表２－１５４】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_6_284	+	chr4:105245108-105245128	GUUUCUCUCUCUGGGUCUGUG	8344
54790_6_301	-	chr4:105245208-105245228	AUUAUGAUCCAAAAAUCUUA	8345
54790_6_308	+	chr4:105245243-105245263	CACUUUUACAAAUGAUUAAU	8346
54790_6_309	+	chr4:105245247-105245267	UUUACAAAUGAUUAAUUGGA	8347
54790_6_320	+	chr4:105245292-105245312	UGUAACUUAUAAACUUAUGA	8348
54790_6_341	+	chr4:105245353-105245373	AGAGUUUCACUCUGUCACCC	8349
54790_6_344	-	chr4:105245357-105245377	UUUCACUCUGUCACCCAGGC	8350
54790_6_347	+	chr4:105245367-105245387	UCACCCAGGCUGGAGUGCAA	8351
54790_6_348	+	chr4:105245378-105245398	GGAGUGCAAUGGUGCGAUCU	8352
54790_6_350	+	chr4:105245402-105245422	UCACUGCAACCUCCAUCUCC	8353
54790_6_351	+	chr4:105245403-105245423	CACUGCAACCUCCAUCUCCU	8354
54790_6_356	-	chr4:105245442-105245462	GCCUCAGCCUCCCGAAUAGC	8355
54790_6_358	+	chr4:105245443-105245463	CCUCAGCCUCCCGAAUAGCU	8356
54790_6_359	-	chr4:105245451-105245471	UCCCGAAUAGCUGGGAUUAC	8357
54790_6_363	+	chr4:105245498-105245518	UUUGUAUUUUUAGUAGAGAC	8358
54790_6_364	+	chr4:105245499-105245519	UUGUAUUUUUAGUAGAGACA	8359
54790_6_372	+	chr4:105245518-105245538	AGGGUUUCUCCAUGUUGAUC	8360
54790_6_373	+	chr4:105245522-105245542	UUUCUCCAUGUUGAUCAGGC	8361
54790_6_378	-	chr4:105245527-105245547	CCAUGUUGAUCAGGCUGGUC	8362
54790_6_381	+	chr4:105245542-105245562	UGGUCUGGAACUCCUGACCU	8363
54790_6_382	+	chr4:105245543-105245563	GGUCUGGAACUCCUGACCUC	8364
54790_6_383	+	chr4:105245560-105245580	CUCGGGUGAUCCGCCCGCCU	8365
54790_6_387	+	chr4:105245576-105245596	GCCUCGGCCUCCCAGAGUGC	8366
54790_6_388	+	chr4:105245577-105245597	CCUCGGCCUCCCAGAGUGCU	8367
54790_6_389	-	chr4:105245585-105245605	UCCCAGAGUGCUGGGAUUAC	8368
54790_6_405	+	chr4:105245678-105245698	AAAUUUUUAAAAAUGUAUGU	8369
54790_6_414	+	chr4:105245712-105245732	AGAAAAAAAAAUUAAAAAUUA	8370
54790_6_417	+	chr4:105245731-105245751	AAGGCAACUUGUGCUCAUAU	8371
54790_6_429	+	chr4:105245803-105245823	AUAAUAUCUCUUAGACUUGA	8372
54790_6_451	-	chr4:105245911-105245931	UUGAUUUUCUUGAAGUUUCC	8373
54790_6_477	+	chr4:105246002-105246022	UCACCACAACCUCCACCUCC	8374
54790_6_478	+	chr4:105246003-105246023	CACCACAACCUCCACCUCCC	8375
54790_6_484	+	chr4:105246051-105246071	UCCCGAGUAGCUAGAAUUAC	8376
54790_6_485	+	chr4:105246062-105246082	UAGAAUUACAGGCACCCACC	8377
54790_6_489	-	chr4:105246091-105246111	UUUGUAUUUUUAGUAGAGAC	8378
54790_6_491	+	chr4:105246092-105246112	UUGUAUUUUUAGUAGAGACA	8379
54790_6_499	-	chr4:105246106-105246126	GAGACAGGGUUUCACCAUGU	8380
54790_6_504	+	chr4:105246129-105246149	CCAGAUUGAUCUCGAACUCC	8381
54790_6_505	+	chr4:105246136-105246156	GAUCUCGAACUCCUGGCUUC	8382
54790_6_507	+	chr4:105246153-105246173	UUCAGGUAACCCACCCACCC	8383
54790_6_510	+	chr4:105246169-105246189	ACCCUGGCCUCCCAAAGUGC	8384
54790_6_512	-	chr4:105246170-105246190	CCCUGGCCUCCCAAAGUGCU	8385
54790_6_513	+	chr4:105246178-105246198	UCCCAAAGUGCUGGGAUUAC	8386
54790_6_514	+	chr4:105246184-105246204	AGUGCUGGGAUUACAGGUGU	8387
54790_6_523	+	chr4:105246240-105246260	AUAAAUGCCAAUGCCUGAAA	8388
54790_6_538	+	chr4:105246311-105246331	UGAAAACCAUGAAAAAUAGU	8389
54790_6_548	-	chr4:105246365-105246385	GUUUAACUGCUCUAAAUGUC	8390
54790_6_557	+	chr4:105246455-105246475	UUGCUUUUUGUCUAGUUUCA	8391

【０４７５】

【表２－１５５】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_6_591	+	chr4:105246644-105246664	CAUAAAUAGAUUUUAUUUUA	8392
54790_6_592	-	chr4:105246648-105246668	AAUAGAUUUUAUUUCAUGGC	8393
54790_6_615	+	chr4:105246706-105246726	AGAAUAGAAUAAUCUCAAAU	8394
54790_6_616	+	chr4:105246707-105246727	GAAUAGAAUAAUCUCAAAUU	8395
54790_6_617	+	chr4:105246708-105246728	AAUAGAAUAAUCUCAAAUUG	8396
54790_6_619	+	chr4:105246714-105246734	AUAAUCUCAAAUUGGGGCUG	8397
54790_6_637	-	chr4:105246838-105246858	CUCUGAGUGCAUCUUUCAGU	8398
54790_6_664	+	chr4:105246950-105246970	AAGUCUAACCAGUAUUUUUU	8399
54790_6_668	+	chr4:105246966-105246986	UUUUUGGCAAGUAAGAGUUG	8400
54790_6_669	+	chr4:105246967-105246987	UUUUGGCAAGUAAGAGUUGU	8401
54790_6_680	+	chr4:105246988-105247008	GGAGUGUAUCUGUCAUCAUA	8402
54790_6_683	-	chr4:105247019-105247039	GCCAGAAAUGCCUUCUGCCA	8403
54790_6_685	+	chr4:105247022-105247042	AGAAAUGCCUUCUGCCAUGG	8404
54790_6_686	-	chr4:105247023-105247043	GAAAUGCCUUCUGCCAUGGU	8405
54790_6_690	+	chr4:105247043-105247063	GGGUGAUGUUAAACAUUUCA	8406
54790_6_699	+	chr4:105247078-105247098	UAAAAAUUGUCAAACAUAAA	8407
54790_6_703	+	chr4:105247105-105247125	GUGCAAUAUAAUGAAUUCCA	8408
54790_6_725	+	chr4:105247237-105247257	AUCUUACCUGUUAACAUUUC	8409
54790_6_728	-	chr4:105247253-105247273	UUUCAGGAUGUAUUUCUAAC	8410
54790_6_759	+	chr4:105247420-105247440	CCCAGUUCAUGUCCAUUGUC	8411
54790_6_761	+	chr4:105247421-105247441	CCAGUUCAUGUCCAUUGUCU	8412
54790_6_800	+	chr4:105247590-105247610	CUGUAAAAUUCCCCACAUUC	8413
54790_6_801	+	chr4:105247596-105247616	AAUUCCCCACAUUCUGGAUU	8414
54790_6_804	+	chr4:105247611-105247631	GGAUUUGGCCGAUUUCAUCU	8415
54790_6_820	-	chr4:105247660-105247680	UCUAUCCCCAGUAUCUUCUG	8416
54790_6_821	+	chr4:105247665-105247685	CCCCAGUAUCUUCUGUGGAC	8417
54790_6_822	+	chr4:105247677-105247697	CUGUGGACUGGUAGUUUGAC	8418
54790_6_842	+	chr4:105247724-105247744	UUUUUUUUUUUUUUUUUGAGAC	8419
54790_6_860	+	chr4:105247744-105247764	AGGCUCUCGCUCUGUCGCUU	8420
54790_6_863	-	chr4:105247748-105247768	UCUCGCUCUGUCGCUUAGGC	8421
54790_6_864	+	chr4:105247758-105247778	UCGCUUAGGCUGGAGUGCAG	8422
54790_6_866	+	chr4:105247794-105247814	CACUGCAACCUCCACCUCCC	8423
54790_6_872	+	chr4:105247833-105247853	GCCUCAGCCUCCUGAGUAAC	8424
54790_6_873	+	chr4:105247834-105247854	CCUCAGCCUCCUGAGUAACU	8425
54790_6_877	-	chr4:105247889-105247909	UUUUGUACUUUUAGUAGAGA	8426
54790_6_878	+	chr4:105247890-105247910	UUUGUACUUUUAGUAGAGAC	8427
54790_6_880	-	chr4:105247891-105247911	UUGUACUUUUAGUAGAGACG	8428
54790_6_887	+	chr4:105247905-105247925	GAGACGGGGUUUCGCCAUGU	8429
54790_6_888	+	chr4:105247910-105247930	GGGGUUUCGCCAUGUUGGCC	8430
54790_6_889	+	chr4:105247914-105247934	UUUCGCCAUGUUGGCCAGGC	8431
54790_6_893	+	chr4:105247919-105247939	CCAUGUUGGCCAGGCUGGUC	8432
54790_6_896	-	chr4:105247928-105247948	CCAGGCUGGUCUGGAACUCC	8433
54790_6_897	+	chr4:105247952-105247972	CUCAAGUGAUCCGCCCACCU	8434
54790_6_899	+	chr4:105247968-105247988	ACCUUGGCCUCCCAAAGUGC	8435
54790_6_901	+	chr4:105247969-105247989	CCUUGGCCUCCCAAAGUGCU	8436
54790_6_903	+	chr4:105247977-105247997	UCCCAAAGUGCUGGGAUUAC	8437
54790_6_910	-	chr4:105248044-105248064	UGUGCAUGUAUAGUAUACAU	8438
54790_6_915	+	chr4:105248095-105248115	UCAUCUUAUUUAUAUACAUC	8439

【０４７６】

【表２－１５６】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_6_984	+	chr4:105248410-105248430	AAGUCCAAAUAGUAAAUCAA	8440
54790_6_1048	-	chr4:105248755-105248775	ACGUUUUCAUCAUUCCCAGA	8441
54790_6_1054	+	chr4:105248774-105248794	AAGGAAACCCUGUAUUUAUU	8442
54790_6_1060	+	chr4:105248815-105248835	CCCUUCUUCCUUCCUCUAAG	8443
54790_6_1065	+	chr4:105248845-105248865	AAAUAAACAUUCAGUUUCUC	8444
54790_6_1068	+	chr4:105248860-105248880	UUCUCUGGAUUUACCUAUUC	8445
54790_6_1069	-	chr4:105248861-105248881	UCUCUGGAUUUACCUAUUCU	8446
54790_6_1079	+	chr4:105248891-105248911	UAUUAGUGAAAUCAUGUAUU	8447
54790_6_1081	+	chr4:105248904-105248924	AUGUAUUUGGCCUUUCUCUC	8448
54790_6_1127	+	chr4:105249050-105249070	AGAGUCUCGCUCUGUUGCCC	8449
54790_6_1129	+	chr4:105249055-105249075	CUCGCUCUGUUGCCCAGGCU	8450
54790_6_1130	-	chr4:105249056-105249076	UCGCUCUGUUGCCCAGGCUA	8451
54790_6_1131	+	chr4:105249064-105249084	UUGCCCAGGCUAGGGUGCAA	8452
54790_6_1134	-	chr4:105249099-105249119	UCACUGCAACCUCUGUCUCC	8453
54790_6_1135	+	chr4:105249100-105249120	CACUGCAACCUCUGUCUCCC	8454
54790_6_1139	+	chr4:105249138-105249158	UGCCUCAGCCCCCAAGUAGU	8455
54790_6_1141	+	chr4:105249139-105249159	GCCUCAGCCCCCAAGUAGUU	8456
54790_6_1147	+	chr4:105249195-105249215	UUUGUAUUUUUAGUAGAGAC	8457
54790_6_1149	-	chr4:105249196-105249216	UUGUAUUUUUAGUAGAGACA	8458
54790_6_1157	+	chr4:105249210-105249230	GAGACAGGGUUUCACCAUGU	8459
54790_6_1158	+	chr4:105249215-105249235	AGGGUUUCACCAUGUUGGCU	8460
54790_6_1159	+	chr4:105249219-105249239	UUUCACCAUGUUGGCUAGGC	8461
54790_6_1165	+	chr4:105249271-105249291	ACCUUAGCCUCCUAAAGUGC	8462
54790_6_1167	+	chr4:105249272-105249292	CCUUAGCCUCCUAAAGUGCU	8463
54790_6_1179	-	chr4:105249340-105249360	UUUAUUAGUUAAUUGACAUU	8464
54790_6_1185	+	chr4:105249358-105249378	UUUGGAUCGUUUCUACUUUU	8465
54790_6_1196	+	chr4:105249389-105249409	AAUUAUGCUGCAAUGAACAU	8466
54790_6_1205	+	chr4:105249429-105249449	GAACAUGUUUUCAGUUACCU	8467
54790_6_1206	+	chr4:105249430-105249450	AACAUGUUUUCAGUUACCUU	8468
54790_6_1212	-	chr4:105249443-105249463	UUACCUUGGGAUAUACACCU	8469
54790_6_1215	+	chr4:105249465-105249485	GAGUGACAUUGUUAGUAAUA	8470
54790_6_1237	+	chr4:105249554-105249574	UUUCUGCCAACAAUGUAUGA	8471
54790_6_1246	+	chr4:105249619-105249639	UUUAAUUGUAACCAUCCAAG	8472
54790_6_1247	+	chr4:105249620-105249640	UUAAUUGUAACCAUCCAAGU	8473
54790_6_1256	-	chr4:105249663-105249683	UUUGAUUUGCAUUUUCCUAA	8474
54790_6_1263	+	chr4:105249673-105249693	AUUUUCCUAAUGGCUGAUAU	8475
54790_6_1264	-	chr4:105249674-105249694	UUUUCCUAAUGGCUGAUAUU	8476
54790_6_1300	+	chr4:105249801-105249821	CUUGAACUUUGUCAAAUGCC	8477
54790_6_1306	+	chr4:105249830-105249850	GAUAUUUUCUCCUAUCCCAC	8478
54790_6_1323	+	chr4:105249911-105249931	AAACUCAAUUUCUUUUUUAAU	8479
54790_6_1328	+	chr4:105249927-105249947	UAAUUGGCAGCUUGUGCAUU	8480
54790_6_1331	-	chr4:105249928-105249948	AAUUGGCAGCUUGUGCAUUU	8481
54790_6_1333	+	chr4:105249929-105249949	AUUGGCAGCUUGUGCAUUUG	8482
54790_6_1364	+	chr4:105250054-105250074	UUAAUGUUGAGUUAAUUUGA	8483
54790_6_1391	+	chr4:105250161-105250181	AAUUAACUGACCAAGAUGUA	8484
54790_6_1392	+	chr4:105250162-105250182	AUUAACUGACCAAGAUGUAU	8485
54790_6_1395	-	chr4:105250173-105250193	AAGAUGUAUGGGUUUAUUUC	8486
54790_6_1412	+	chr4:105250269-105250289	GUAAAUUUUGAAAUCAAGAC	8487

【０４７７】

【表２－１５７】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_6_1420	+	chr4:105250311-105250331	CUCUUGCCUACCAUGUUUCU	8488
54790_6_1421	-	chr4:105250312-105250332	UUUUGCCUACCAUGUUUCUU	8489
54790_6_1434	+	chr4:105250356-105250376	CAGCUUCUCCGUUUCCUUUC	8490
54790_6_1448	+	chr4:105250390-105250410	UUUUUUUUUUUUUUUUUUUU	8491
54790_6_1452	+	chr4:105250393-105250413	UUUUUUUUUUUUUUUUUUUGG	8492
54790_6_1462	+	chr4:105250399-105250419	UUUUUUUUUUUUGGUGGAGC	8493
54790_6_1477	-	chr4:105250424-105250444	UCUCACUACAUCACCCAAGC	8494
54790_6_1481	+	chr4:105250438-105250458	CCAAGCUGGUUUUGAACUCC	8495
54790_6_1486	+	chr4:105250461-105250481	CUAAAGAGAUCCUCCCCUCCU	8496
54790_6_1491	+	chr4:105250477-105250497	UCCUAGGCUUCCCAGAGAGC	8497
54790_6_1492	+	chr4:105250478-105250498	CCUAGGCUUCCCAGAGAGCU	8498
54790_6_1493	-	chr4:105250479-105250499	CUAGGCUUCCCAGAGAGCUG	8499
54790_6_1494	+	chr4:105250486-105250506	UCCCAGAGAGCUGGGGUUAC	8500
54790_6_1500	-	chr4:105250516-105250536	CACCACAUCCAACCCCCUUC	8501
54790_6_1501	+	chr4:105250517-105250537	ACCACAUCCAACCCCCUUCU	8502
54790_6_1503	+	chr4:105250528-105250548	CCCCCUUCUGGGACUUUGAC	8503
54790_6_1505	+	chr4:105250529-105250549	CCCCUUCUGGGACUUUGACU	8504
54790_6_1506	+	chr4:105250530-105250550	CCCUUCUGGGACUUUGACUG	8505
54790_6_1511	-	chr4:105250548-105250568	UGGGGUUCUGUUGAAUCUGU	8506
54790_6_1514	+	chr4:105250557-105250577	GUUGAAUCUGUUGGUCAAUU	8507
54790_6_1525	+	chr4:105250604-105250624	AGCUUCCAAUUUAUGAACAC	8508
54790_6_1538	+	chr4:105250648-105250668	AAUUUCUUUCAGUAAUGUUU	8509
54790_6_1562	+	chr4:105250763-105250783	CUCACUGCAACCUCCACCUC	8510
54790_6_1563	+	chr4:105250764-105250784	UCACUGCAACCUCCACCUCC	8511
54790_6_1566	-	chr4:105250791-105250811	AGUGAUUCUCCUGCCUCAGC	8512
54790_6_1569	+	chr4:105250800-105250820	CCUGCCUCAGCUGGAACUAC	8513
54790_6_1570	+	chr4:105250819-105250839	CAGGUGCGCGCCACCAUGCC	8514
54790_6_1571	+	chr4:105250840-105250860	GGCUAAUUGUUUUGUGUUUU	8515
54790_6_1574	+	chr4:105250843-105250863	UAAUUGUUUUGUGUUUUGG	8516
54790_6_1577	-	chr4:105250850-105250870	UUUGUGUUUUUGGUGGAGAC	8517
54790_6_1578	+	chr4:105250851-105250871	UUGUGUUUUUGGUGGAGACA	8518
54790_6_1586	+	chr4:105250865-105250885	GAGACAGGGUUUCACCAUGU	8519
54790_6_1587	+	chr4:105250870-105250890	AGGGUUUCACCAUGUUGGCC	8520
54790_6_1588	+	chr4:105250874-105250894	UUUCACCAUGUUGGCCAGGC	8521
54790_6_1592	-	chr4:105250888-105250908	CCAGGCUGGUCUCAAACACC	8522
54790_6_1593	+	chr4:105250912-105250932	CUCAAGUGACCUGACUGCCU	8523
54790_6_1595	-	chr4:105250928-105250948	GCCUUGGCCUCCCAAAGUAC	8524
54790_6_1597	+	chr4:105250929-105250949	CCUUGGCCUCCCAAAGUACU	8525
54790_6_1599	+	chr4:105250937-105250957	UCCCAAAGUACUGGGAUUAC	8526
54790_6_1602	+	chr4:105250956-105250976	CAGGCAUGAGCCACCACGCC	8527
54790_6_1618	+	chr4:105251035-105251055	AAUUUUUUGUUGAUAAUAUA	8528
54790_6_1625	-	chr4:105251061-105251081	UAAAUUUCAUUUUUAUAUAU	8529
54790_6_1635	+	chr4:105251114-105251134	UUAUUAGCACUAACUUUUUU	8530
54790_6_1639	+	chr4:105251127-105251147	CUUUUUUUGGUAGAUUCCUU	8531
54790_6_1653	+	chr4:105251194-105251214	UUGUUUCUUCACUUCCAAUC	8532
54790_6_1655	+	chr4:105251195-105251215	UGUUUCUUCACUUCCAAUCU	8533
54790_6_1658	-	chr4:105251198-105251218	UUCUUCACUUCCAAUCUGGG	8534
54790_6_1676	+	chr4:105251253-105251273	UAGAACUUCCAGAAAAUGUC	8535

【０４７８】

【表２－１５８】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_6_1698	+	chr4:105251342-105251362	UUAAGUAUGAUACUAGUUGU	8536
54790_6_1715	-	chr4:105251421-105251441	UUGAAUAAUUUUAUCACGAA	8537
54790_6_1717	+	chr4:105251422-105251442	UGAAUAAUUUUAUCACGAAA	8538
54790_6_1723	+	chr4:105251448-105251468	UGAACUUUUCUCAAAUGCUG	8539
54790_6_1730	+	chr4:105251500-105251520	UCUCCUUUAUUCUAUUAAUA	8540
54790_6_1745	+	chr4:105251550-105251570	UUAGAUUAACAUUAUAUUUC	8541
54790_6_1749	-	chr4:105251566-105251586	UUUCUGGAAUAAAUCCCACU	8542
54790_6_1754	+	chr4:105251599-105251619	UAUUACUUUUUAUAUAUUGC	8543
54790_6_1761	+	chr4:105251613-105251633	UAUUGCUGGAGUCUGUUUGC	8544
54790_6_1765	+	chr4:105251626-105251646	UGUUUGCAGGUAUUUCAUUG	8545
54790_6_1771	+	chr4:105251650-105251670	CUUUCGCAUCUCUGUUGAUA	8546
54790_6_1775	-	chr4:105251685-105251705	UAGUUCUCUUGUGAUAUCUU	8547
54790_6_1779	+	chr4:105251691-105251711	UCUUGUGAUAUCUUUGGUUU	8548
54790_6_1790	-	chr4:105251726-105251746	UCUGAGUUCACAAAAUGCAU	8549
54790_6_1791	+	chr4:105251727-105251747	CUGAGUUCACAAAAUGCAUU	8550
54790_6_1797	+	chr4:105251752-105251772	AUGUUCCCUUCUCUAUCUUU	8551
54790_6_1803	+	chr4:105251767-105251787	UCUUUUGGAAGAGUUUACAA	8552
54790_6_1805	+	chr4:105251772-105251792	UGGAAGAGUUUACAAAGGAU	8553
54790_6_1813	-	chr4:105251798-105251818	AACUCUUUUUCAAAUGUUUG	8554
54790_6_1823	+	chr4:105251815-105251835	UUGAGGAAAUUCUCUACCCC	8555
54790_6_1824	+	chr4:105251816-105251836	UGAGGAAAUUCUCUACCCCU	8556
54790_6_1830	+	chr4:105251829-105251849	UACCCCUGGGCUUUCCUUUG	8557
54790_6_1832	+	chr4:105251830-105251850	ACCCCUGGGCUUUCCUUUGU	8558
54790_6_1846	+	chr4:105251877-105251897	AUUAUUUUUAAAGCAAUUUU	8559
54790_6_1847	-	chr4:105251878-105251898	UUAUUUUUAAAGCAAUUUUA	8560
54790_6_1858	+	chr4:105251900-105251920	GUAAAAGCACAUUGAAUGAA	8561
54790_6_1865	+	chr4:105251977-105251997	AUCAACAUCCUUUACCAGAA	8562
54790_6_1877	+	chr4:105252050-105252070	CAUAGUUUAGAGUUCACCUU	8563
54790_6_1886	+	chr4:105252073-105252093	UGUUAUGUAUUCUGUGAGUC	8564
54790_6_1914	-	chr4:105252244-105252264	AUUCCAGAAUGUCAUAUAGU	8565
54790_6_1918	+	chr4:105252261-105252281	AGUUGGAAUGAUACAGUAUA	8566
54790_6_1920	+	chr4:105252277-105252297	UAUAUGGAGCCUUUUCAGAC	8567
54790_6_1942	+	chr4:105252367-105252387	UUGAAUAAUAUUCCAUUGUC	8568
54790_6_1961	+	chr4:105252465-105252485	AAGCUGUUAUAAAAGUAUGU	8569
54790_6_1964	-	chr4:105252476-105252496	AAAGUAUGUAGGUUUUUGUG	8570
54790_6_2000	+	chr4:105252639-105252659	UUUUAAUUUUAAUGAAGUCU	8571
54790_6_2009	-	chr4:105252670-105252690	UAAUUCAUGAAUAAUGUUUU	8572
54790_6_2017	+	chr4:105252698-105252718	UAUCUAAAAAGUCAACACCA	8573
54790_6_2026	+	chr4:105252758-105252778	UAGUUCUGCAUUUUACAUUU	8574
54790_6_2028	+	chr4:105252759-105252779	AGUUCUGCAUUUUACAUUUA	8575
54790_6_2044	+	chr4:105252830-105252850	UAGAUUCACUUGUUUGCAUG	8576
54790_6_2065	-	chr4:105252930-105252950	AUCAGUUGAUUAUAAUUAAG	8577
54790_6_2068	+	chr4:105252941-105252961	AUAAUUAAGUGGUCUGUUUC	8578
54790_6_2082	+	chr4:105253012-105253032	CCACACUAUCUUGUUAACUU	8579
54790_6_2092	+	chr4:105253084-105253104	UUUCUCCUUCAGUAUUGAGU	8580
54790_6_2106	+	chr4:105253129-105253149	GUAAAAAAAGCAGUCUGAAA	8581
54790_6_2107	-	chr4:105253152-105253172	CUAUAUAUACAGUCAUUUAU	8582
54790_6_2122	+	chr4:105253213-105253233	CAGUAUCCUCAAAAUCUUGC	8583

【０４７９】

【表２－１５９】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_6_2139	+	chr4:105253299-105253319	CACCUUCCUACCCAUGAACA	8584
54790_6_2142	-	chr4:105253315-105253335	AACAUGGAACACUCUUUCU	8585
54790_6_2159	+	chr4:105253393-105253413	UUAUACAUAAAUAUUUCAUU	8586
54790_6_2161	+	chr4:105253394-105253414	UAUACAUAAAUAUUUCAUUU	8587
54790_6_2162	+	chr4:105253395-105253415	AUACAUAAAUAUUUCAUUUG	8588
54790_6_2167	+	chr4:105253396-105253416	UACAUAAAUAUUUCAUUUGG	8589
54790_6_2168	-	chr4:105253397-105253417	ACAUAAAUAUUUCAUUUGGG	8590
54790_6_2169	+	chr4:105253398-105253418	CAUAAAUAUUUCAUUUGGGG	8591
54790_6_2170	+	chr4:105253407-105253427	UUCAUUUGGGGGGGUGCUAA	8592
54790_6_2179	+	chr4:105253447-105253467	AGAUUCUGCUUGUCACAUUGC	8593
54790_6_2193	+	chr4:105253538-105253558	AGAUCCAGUUUUUUUUUUUU	8594
54790_6_2207	-	chr4:105253560-105253580	GUCAUUCUUUCAUAUUUUCU	8595
54790_6_2228	+	chr4:105253661-105253681	AUUUCCAGUAUGAUGUUGAA	8596
54790_6_2231	-	chr4:105253667-105253687	AGUAUGAUGUUGAAAGGCAU	8597
54790_6_2234	+	chr4:105253674-105253694	UGUUGAAAGGCAUUGGUGAG	8598
54790_6_2238	+	chr4:105253707-105253727	GCCUUGUUCCUGAUCUCAGC	8599
54790_6_2243	+	chr4:105253736-105253756	UCAAUUUUAUGUUAGCUCUA	8600
54790_6_2256	+	chr4:105253781-105253801	CAUUAAAUAUGUUAGCUGUA	8601
54790_6_2260	-	chr4:105253804-105253824	UUUUGUAUAUAUUCUUUAUC	8602
54790_6_2264	+	chr4:105253810-105253830	AUAUAUUCUUUAUCAGGUUC	8603
54790_6_2272	+	chr4:105253842-105253862	UCUUUUCCUAGUUUACUGAG	8604
54790_6_2281	+	chr4:105253869-105253889	UGAAAAUCAUUAAUCAGUGU	8605
54790_6_2301	+	chr4:105253940-105253960	UCUUUAGCUCAUCAACGAAA	8606
54790_6_2312	+	chr4:105253978-105253998	UUUCAAAUUUUGAACUAGAC	8607
54790_6_2318	-	chr4:105253987-105254007	UUGAACUAGACUGGCAUACC	8608
54790_6_2322	+	chr4:105254003-105254023	UACCUGGAGCAAAUCCCACA	8609
54790_6_2325	+	chr4:105254035-105254055	AUUAUUUAUGAAUGCAUUCA	8610
54790_6_2327	+	chr4:105254041-105254061	UAUGAAUGCAUUCAUGGUCA	8611
54790_6_2333	+	chr4:105254083-105254103	AUCUUUUAUUGUAAAGACUU	8612
54790_6_2335	-	chr4:105254089-105254109	UAUUGUAAAGACUUUGGUGU	8613
54790_6_2340	+	chr4:105254097-105254117	AGACUUUGGUGUUGGUAUUA	8614
54790_6_2361	+	chr4:105254196-105254216	UAAUUUCUUCCUUAAAACUU	8615
54790_6_2373	+	chr4:105254226-105254246	CAGAAUGAACCAUCUGUGUC	8616
54790_6_2382	+	chr4:105254277-105254297	UCAAUUUCUUUCAUAGAUAU	8617
54790_6_2390	-	chr4:105254310-105254330	UUAUUAUUUUGCAUAAAUAU	8618
54790_6_2398	+	chr4:105254328-105254348	AUUGGUAGUUGUGUCCUUCA	8619
54790_6_2400	-	chr4:105254334-105254354	AGUUGUGUCCUUCAAGGAAU	8620
54790_6_2406	+	chr4:105254364-105254384	CACCUUGAUUAUUAAAUGUG	8621
54790_6_2408	+	chr4:105254365-105254385	ACCUUGAUUAUUAAAUGUGU	8622
54790_6_2421	+	chr4:105254413-105254433	UUAUCCUUUGUUUUUGAGAC	8623
54790_6_2422	+	chr4:105254414-105254434	UAUCCUUUGUUUUUGAGACA	8624
54790_6_2426	-	chr4:105254425-105254445	UUUGAGACAGGGUCUCACUC	8625
54790_6_2431	+	chr4:105254434-105254454	GGGUCUCACUCUGGUUGCCC	8626
54790_6_2434	+	chr4:105254438-105254458	CUCACUCUGGUUGCCCAGGC	8627
54790_6_2437	+	chr4:105254483-105254503	UCACUGCAGCCUUGACUUCC	8628
54790_6_2438	+	chr4:105254484-105254504	CACUGCAGCCUUGACUUCCU	8629
54790_6_2444	-	chr4:105254524-105254544	CCUCAGCCUCCCAAGUAGCU	8630
54790_6_2445	+	chr4:105254532-105254552	UCCCAAGUAGCUCGGACUAC	8631

【０４８０】

【表２－１６０】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_6_2446	+	chr4:105254551-105254571	CAGGCACAUGCCACCAUGCC	8632
54790_6_2449	-	chr4:105254579-105254599	UUUUUUAUUAUUAUCAGAGA	8633
54790_6_2460	+	chr4:105254604-105254624	UUUUCCUAUGUUGCCCAGUG	8634
54790_6_2467	+	chr4:105254618-105254638	CCAGUGUGGUCUUGAACUCC	8635
54790_6_2471	+	chr4:105254659-105254679	CCUCAGCCUCCAAAGAGUGA	8636
54790_6_2473	+	chr4:105254660-105254680	CUCAGCCUCCAAAGAGUGAU	8637
54790_6_2474	-	chr4:105254668-105254688	CCAAAGAGUGAUGGGAUUGC	8638
54790_6_2477	+	chr4:105254695-105254715	AGCCAUCACACCUAGCCUGA	8639
54790_6_2481	+	chr4:105254709-105254729	GCCUGAUGGCAGAACUUUUU	8640
54790_6_2484	+	chr4:105254722-105254742	ACUUUUUUAGGAACAAUAGAA	8641
54790_6_2487	+	chr4:105254729-105254749	AGGAACAAUAGAAUGGUAUA	8642
54790_6_2495	-	chr4:105254763-105254783	AUUGUUUUCCCCUCCUCCUA	8643
54790_6_2503	+	chr4:105254774-105254794	CUCCUCCUAUGGAAGCAUGA	8644
54790_6_2504	-	chr4:105254775-105254795	UCCUCCUAUGGAAGCAUGAA	8645
54790_6_2511	+	chr4:105254812-105254832	UUCAUUGUGAGAACCUCAUC	8646
54790_6_2520	+	chr4:105254846-105254866	AGAAAACUCACAAAACUGUG	8647
54790_6_2522	+	chr4:105254862-105254882	UGUGAGGAACCUAUUAUGAC	8648
54790_6_2524	+	chr4:105254872-105254892	CUAUUAUGACUGGAUGCCUU	8649
54790_6_2535	-	chr4:105254938-105254958	AGAUUUUCCUAUCCCAACAC	8650
54790_6_2541	+	chr4:105254950-105254970	CCCAACACUGGUUCCUACAG	8651
54790_6_2546	+	chr4:105254998-105255018	UUUUUAUCCAUCUGCUUCCU	8652
54790_6_2553	+	chr4:105255006-105255026	CAUCUGCUUCCUUGGUUGUG	8653
54790_6_2554	+	chr4:105255007-105255027	AUCUGCUUCCUUGGUUGUGA	8654
54790_6_2564	+	chr4:105255082-105255102	UACAUCUUUUAACCUGUUGU	8655
54790_6_2595	-	chr4:105255213-105255233	UCGAGUUUUCAUUUACAACA	8656
54790_6_2608	+	chr4:105255259-105255279	UUUUUGAUUCCUGACUGUAU	8657
54790_6_2648	+	chr4:105255393-105255413	ACUUGACAUACAGUCCAUCC	8658
54790_6_2659	+	chr4:105255441-105255461	GAAUGUGUAUAUUCAGCUGU	8659
54790_6_2661	+	chr4:105255444-105255464	UGUGUAUAUUCAGCUGUUGG	8660
54790_6_2662	-	chr4:105255445-105255465	GUGUAUAUUCAGCUGUUGGU	8661
54790_6_2663	+	chr4:105255448-105255468	UAUAUUCAGCUGUUGGUGGG	8662
54790_6_2669	+	chr4:105255481-105255501	AGAUGUCUGUUAGACCUAGU	8663
54790_6_2690	+	chr4:105255552-105255572	CUUUUCAGCCAUUAUUGAAAG	8664
54790_6_2704	+	chr4:105255611-105255631	AUUUUUUGCUUCAUGUAUUC	8665
54790_6_2719	-	chr4:105255663-105255683	CAUUUGUUACAUCAUUUUAA	8666
54790_6_2752	+	chr4:105255795-105255815	AUUUAACAUAAUUAUUGAUA	8667
54790_6_2755	-	chr4:105255799-105255819	AACAUAAUUAUUGAUAAGGU	8668
54790_6_2783	+	chr4:105255911-105255931	AAAUUUUUUGAUGUUCUUAA	8669
54790_6_2789	+	chr4:105255920-105255940	GAUGUUCUUAAUGGUUUCCC	8670
54790_6_2792	+	chr4:105255921-105255941	AUGUUCUUAAUGGUUUCCCU	8671
54790_6_2794	+	chr4:105255922-105255942	UGUUCUUAAUGGUUUCCCUG	8672
54790_6_2803	-	chr4:105255981-105256001	ACCAAUUUCAUUACAAUAUA	8673
54790_6_2844	+	chr4:105256184-105256204	ACCUAUGUAAUUAUCUUUAC	8674
54790_6_2849	+	chr4:105256203-105256223	CUGGUGCUCUUUAAGUUCUU	8675
54790_6_2852	+	chr4:105256214-105256234	UAAGUUCUUAGGUGUAUUUG	8676
54790_6_2865	+	chr4:105256271-105256291	AUACAUUUAGUAUUUUUUGU	8677
54790_6_2888	-	chr4:105256371-105256391	UUUGCAAAAUACAGAAUCCU	8678
54790_6_2891	+	chr4:105256375-105256395	CAAAAUACAGAAUCCUUGGU	8679

【０４８１】

【表２－１６１】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_6_2894	+	chr4:105256392-105256412	GGUUGGCAGUCUUUUCUUG	8680
54790_6_2903	-	chr4:105256418-105256438	UAUGUCAUUCUACUGCCUUC	8681
54790_6_2913	+	chr4:105256461-105256481	AGAUCAGCUAUUAAUCUUAU	8682
54790_6_2914	+	chr4:105256462-105256482	GAUCAGCUAUUAAUCUUAUU	8683
54790_6_2919	+	chr4:105256512-105256532	UUUUCAUGAUUUUCUUGUGU	8684
54790_6_2926	+	chr4:105256527-105256547	UGUGUUGGCUUUCAGCAGUU	8685
54790_6_2935	-	chr4:105256558-105256578	UUUAUAUGUAUGCAUAUCUU	8686
54790_6_2936	+	chr4:105256559-105256579	UUAUAUGUAUGCAUAUCUUU	8687
54790_6_2940	+	chr4:105256573-105256593	AUCUUUGGGUUUAUGUUACA	8688
54790_6_2949	+	chr4:105256592-105256612	AUGGAGUUAGUUGAGCUUCU	8689
54790_6_2958	+	chr4:105256635-105256655	CAUCAAAUUUGAGAAGUUUC	8690
54790_6_2974	-	chr4:105256688-105256708	UUAUUCUUCAUCCUCUACUU	8691
54790_6_2976	+	chr4:105256689-105256709	UAUUCUUCAUCCUCUACUUU	8692
54790_6_2978	-	chr4:105256690-105256710	AUUCUUCAUCCUCUACUUUG	8693
54790_6_2985	+	chr4:105256712-105256732	GACCUGCAUUAUGUCUAUGU	8694
54790_6_2987	+	chr4:105256724-105256744	GUCUAUGUUGGUAUGCUUUA	8695
54790_6_2991	+	chr4:105256744-105256764	UGGUCUUCCACAGAUCUCUG	8696
54790_6_3049	+	chr4:105256982-105257002	UACAGUUUUCUUUCAUUAUU	8697
54790_6_3050	-	chr4:105256983-105257003	ACAGUUUUCUUUCAUUAUUU	8698
54790_6_3060	+	chr4:105257022-105257042	GACUUAAAGUCUUUGUCCAG	8699
54790_6_3063	+	chr4:105257034-105257054	UUGUCCAGUGGCCUAACAUC	8700
54790_6_3068	+	chr4:105257045-105257065	CCUAACAUCUGGACUUUUUC	8701
54790_6_3074	+	chr4:105257072-105257092	GCCUCUAUUGACUACUUUAU	8702
54790_6_3076	+	chr4:105257073-105257093	CCUCUAUUGACUACUUUAUA	8703
54790_6_3077	-	chr4:105257074-105257094	CUCUAUUGACUACUUUAUAG	8704
54790_6_3091	+	chr4:105257130-105257150	GACAUUUUAAACUAAUGUAA	8705
54790_6_3097	+	chr4:105257143-105257163	AAUGUAAUGGCUGAGAGCAG	8706
54790_6_3100	+	chr4:105257174-105257194	UGUAAUCCCAGCACGUUGAG	8707
54790_6_3103	+	chr4:105257184-105257204	GCACGUUGAGAGGCCAAAGC	8708
54790_6_3106	-	chr4:105257203-105257223	CAGGAGCAUCACUUAAGCCC	8709
54790_6_3110	+	chr4:105257221-105257241	CCAGGAGUUCAAGACUAGCC	8710
54790_6_3111	+	chr4:105257222-105257242	CAGGAGUUCAAGACUAGCCU	8711
54790_6_3114	+	chr4:105257280-105257300	AUAAAUAAAAUAAUAUAAUC	8712
54790_6_3119	+	chr4:105257333-105257353	CCAGAAUAUGUUACUGUUUC	8713
54790_6_3120	-	chr4:105257336-105257356	GAAUAUGUUACUGUUUCUGG	8714
54790_6_3140	+	chr4:105257414-105257434	UAGCCAUCGAAGUCUUUGCU	8715
54790_6_3142	-	chr4:105257426-105257446	UCUUUGCUUGGUUAACUUAG	8716
54790_6_3147	+	chr4:105257436-105257456	GUUAACUUAGAGGUCAGCUA	8717
54790_6_3152	+	chr4:105257456-105257476	AGGAUUAGACAGAAUUCCUU	8718
54790_6_3159	+	chr4:105257490-105257510	AAUAAGUCAGUCUUUGACAA	8719
54790_6_3160	+	chr4:105257491-105257511	AUAAGUCAGUCUUUGACAAA	8720
54790_6_3161	-	chr4:105257492-105257512	UAAGUCAGUCUUUGACAAAG	8721
54790_6_3166	+	chr4:105257508-105257528	AAAGGGGUCUGUAUGUGUGU	8722
54790_6_3167	+	chr4:105257509-105257529	AAGGGGUCUGUAUGUGUGUU	8723
54790_6_3168	+	chr4:105257510-105257530	AGGGGUCUGUAUGUGUGUUG	8724
54790_6_3170	+	chr4:105257533-105257553	CAUGCAUUCAACACUCAGCC	8725
54790_6_3173	-	chr4:105257549-105257569	AGCCAGGCUAUUUGCAGCUC	8726
54790_6_3180	+	chr4:105257586-105257606	CCUGCUUGUGCAGAGUCUCA	8727

【０４８２】

【表２－１６２】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_6_3183	+	chr4:105257597-105257617	AGAGUCUCAAGGUUAGACUG	8728
54790_6_3187	+	chr4:105257609-105257629	UUAGACUGUGGUGAGAGUUU	8729
54790_6_3188	+	chr4:105257610-105257630	UAGACUGUGGUGAGAGUUUA	8730
54790_6_3191	+	chr4:105257620-105257640	UGAGAGUUUAGGGCUUUCUG	8731
54790_6_3194	+	chr4:105257630-105257650	GGGCUUUCUGAGGUCUUUUG	8732
54790_6_3196	+	chr4:105257631-105257651	GGCUUUCUGAGGUCUUUUGU	8733
54790_6_3201	+	chr4:105257649-105257669	GUGGGCCCUACAGUUGCAUG	8734
54790_6_3205	+	chr4:105257666-105257686	AUGUGGCUUUCUAAAUUCCC	8735
54790_6_3211	+	chr4:105257691-105257711	UAUAUUUUCAAAGCCUCCUG	8736
54790_6_3215	+	chr4:105257709-105257729	UGUGGAUCAUCUCAUUUCCC	8737
54790_6_3238	+	chr4:105257825-105257845	UUAUUUGACAAAUGCCUCUG	8738
54790_6_3242	+	chr4:105257831-105257851	GACAAAUGCCUCUGUGGAAA	8739
54790_6_3244	+	chr4:105257834-105257854	AAAUGCCUCUGUGGAAAAGG	8740
54790_6_3245	+	chr4:105257845-105257865	UGGAAAAGGUGGUUCACACU	8741
54790_6_3251	+	chr4:105257887-105257907	AGUAAAGAUAACCUUACUAG	8742
54790_6_3252	+	chr4:105257888-105257908	GUAAAGAUAACCUUACUAGU	8743
54790_6_3254	+	chr4:105257898-105257918	CCUUACUAGUGGGAUCUUCC	8744
54790_6_3257	+	chr4:105257913-105257933	CUUCCAGGAAACUACCAAAC	8745
54790_6_3259	+	chr4:105257928-105257948	CAAACAGGUCAAAUAAUGUA	8746
54790_6_3263	+	chr4:105257941-105257961	UAAUGUAAGGUCUCUGUGAA	8747
54790_6_3264	+	chr4:105257942-105257962	AAUGUAAGGUCUCUGUGAAU	8748
54790_6_3269	+	chr4:105257989-105258009	UAGAGUAUAUCCAACCAAUC	8749
54790_6_3270	+	chr4:105258002-105258022	ACCAAUCUGGCCUCCUCUAG	8750
54790_6_3271	+	chr4:105258010-105258030	GGCCUCCUCUAGUGGCAGCC	8751
54790_6_3273	+	chr4:105258035-105258055	GCUGCUUUUCAUAAUAAAUG	8752
54790_6_3274	+	chr4:105258036-105258056	CUGCUUUUCAUAAUAAAUGU	8753
54790_6_3279	+	chr4:105258053-105258073	UGUGGGCUGUUUUGAUUUGA	8754
54790_6_3285	+	chr4:105258070-105258090	UGAAGGCUACCAUAGAGCUG	8755
54790_6_3288	+	chr4:105258071-105258091	GAAGGCUACCAUAGAGCUGU	8756
54790_6_3290	+	chr4:105258072-105258092	AAGGCUACCAUAGAGCUGUG	8757
54790_6_3319	+	chr4:105258230-105258250	CAGUACUUUUAUUGCUUUUA	8758
54790_6_3321	+	chr4:105258233-105258253	UACUUUUAUUGCUUUUAUGG	8759
54790_6_3343	+	chr4:105258328-105258348	UUCCUUUUUGCAUUUAUUAGC	8760
54790_6_3350	+	chr4:105258341-105258361	UAUUAGCUGGAAUACUUUAC	8761
54790_6_3369	+	chr4:105258408-105258428	AGAAUGAUAGAAUAAAUGCA	8762
54790_6_3378	+	chr4:105258447-105258467	UCAAAUUUCAGAGAUUUUGA	8763
54790_6_3379	+	chr4:105258448-105258468	CAAAUUUCAGAGAUUUUGAU	8764
54790_6_3391	+	chr4:105258499-105258519	UCUAGAUGUGCUCCCUGCUA	8765
54790_6_3393	+	chr4:105258502-105258522	AGAUGUGCUCCCUGCUAUGG	8766
54790_6_3394	+	chr4:105258518-105258538	AUGGAGGUGUCAUUACUUUU	8767
54790_6_3396	+	chr4:105258530-105258550	UUACUUUUAGGCUUUUUUAA	8768
54790_6_3397	+	chr4:105258531-105258551	UACUUUUAGGCUUUUUUAAU	8769
54790_6_3436	+	chr4:105258671-105258691	CUCUUGUACACUGAAAUUCU	8770
54790_6_3477	+	chr4:105258829-105258849	UCAUUAGAAUGUAUCAAACU	8771
54790_6_3479	+	chr4:105258830-105258850	CAUUAGAAUGUAUCAAACUA	8772
54790_6_3484	+	chr4:105258869-105258889	CUAUAUUUUAGCCAGAAACU	8773
54790_6_3488	+	chr4:105258896-105258916	AGCACUCAAAUGCCCAUCAA	8774
54790_6_3492	+	chr4:105258927-105258947	UUCAUCACAUUUUUAUAAGA	8775

【０４８３】

【表２－１６３】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_6_3495	+	chr4:105258934-105258954	CAUUUUCAUAAGAUGGAAUA	8776
54790_6_3503	+	chr4:105258979-105258999	UACAACUACAUGCAGUGAUU	8777
54790_6_3505	+	chr4:105258983-105259003	ACUACAUGCAGUGAUUUGGA	8778
54790_6_3509	+	chr4:105259001-105259021	GAUGGAUAUCCCAAACAUAA	8779
54790_6_3514	+	chr4:105259073-105259093	UAUAUAUCAAGUAUAAAAGU	8780
54790_6_3515	+	chr4:105259092-105259112	UAGGCAAAACAAGCUACUGA	8781
54790_6_3516	+	chr4:105259095-105259115	GCAAAACAAGCUACUGAUGG	8782
54790_6_3518	+	chr4:105259122-105259142	CACCUAUAGUUCCAGCUAUU	8783
54790_6_3520	+	chr4:105259123-105259143	ACCUAUAGUUCCAGCUAUUU	8784
54790_6_3522	+	chr4:105259126-105259146	UAUAGUUCCAGCUAUUUGGG	8785
54790_6_3524	+	chr4:105259132-105259152	UCCAGCUAUUUGGGAGGCUG	8786
54790_6_3527	+	chr4:105259135-105259155	AGCUAUUUGGGAGGCUGAGG	8787
54790_6_3530	+	chr4:105259136-105259156	GCUAUUUGGGAGGCUGAGGC	8788
54790_6_3535	+	chr4:105259163-105259183	UCACUUGAGCCCAGAAGUUC	8789
54790_6_3542	+	chr4:105259229-105259249	AGCAUUAUUAACAUAAAAAU	8790
54790_6_3550	+	chr4:105259265-105259285	UUCUUAGAGAAGUUACUGUU	8791
54790_6_3552	+	chr4:105259266-105259286	UCUUAGAGAAGUUACUGUUA	8792
54790_6_3559	+	chr4:105259291-105259311	ACAGACAGUGAGUGACUGAA	8793
54790_6_3562	+	chr4:105259301-105259321	AGUGACUGAAAGGCAAAAUG	8794
54790_6_3564	+	chr4:105259302-105259322	GUGACUGAAAGGCAAAAUGA	8795
54790_6_3567	+	chr4:105259303-105259323	UGACUGAAAGGCAAAAUGAG	8796
54790_6_3569	+	chr4:105259313-105259333	GCAAAAUGAGGGGAAAUUCC	8797
54790_6_3572	+	chr4:105259314-105259334	CAAAAUGAGGGGAAAUUCCA	8798
54790_6_3573	+	chr4:105259315-105259335	AAAAUGAGGGGAAAUUCCAG	8799
54790_6_3576	+	chr4:105259343-105259363	AAAUAUUUUGUUUCUUAGUG	8800
54790_6_3577	+	chr4:105259344-105259364	AAUAUUUUGUUUCUUAGUGU	8801
54790_6_3584	+	chr4:105259358-105259378	UAGUGUGGGUUCUACUUAAC	8802
54790_6_3585	+	chr4:105259359-105259379	AGUGUGGGUUCUACUUAACU	8803
54790_6_3604	+	chr4:105259461-105259481	AAUUGAAAUAGUUCUGUGUG	8804
54790_6_3620	+	chr4:105259579-105259599	GCUAUCCAUAGCAAUGAAUU	8805
54790_6_3621	-	chr4:105243768-105243788	CUUCACUUACUCUUCAUUCA	8806
54790_6_3622	-	chr4:105243791-105243811	GCAAAGAGGGGAGAGGCCCU	8807
54790_6_3623	-	chr4:105243792-105243812	CGCAAAGAGGGGAGAGGCCC	8808
54790_6_3625	-	chr4:105243798-105243818	AGUGGCCGCAAAGAGGGGAG	8809
54790_6_3630	-	chr4:105243803-105243823	CUAUCAGUGGCCGCAAAGAG	8810
54790_6_3632	-	chr4:105243804-105243824	CCUAUCAGUGGCCGCAAAGA	8811
54790_6_3633	-	chr4:105243805-105243825	UCCUAUCAGUGGCCGCAAAG	8812
54790_6_3638	-	chr4:105243816-105243836	AGAUUGGGCUUUCCUAUCAG	8813
54790_6_3642	-	chr4:105243831-105243851	CUUCCUUUCAACCAAAGAUU	8814
54790_6_3643	-	chr4:105243832-105243852	UCUUCCUUUCAACCAAAGAU	8815
54790_6_3654	-	chr4:105243900-105243920	UUAUCGCAUGACUGCCAAAC	8816
54790_6_3661	-	chr4:105243986-105244006	CUCUGACUGCUCCUAAUUAA	8817
54790_6_3665	-	chr4:105244018-105244038	AUGGUAUAACUGAGGCCAUG	8818
54790_6_3668	-	chr4:105244026-105244046	UCAAGUUUAUGGUAUAACUG	8819
54790_6_3670	-	chr4:105244037-105244057	CAUAAACAAUUUCAAGUUUA	8820
54790_6_3674	-	chr4:105244085-105244105	AAUAUAGUGGCCAGGCACAC	8821
54790_6_3676	-	chr4:105244093-105244113	UACAUACUAAUAUAGUGGCC	8822
54790_6_3677	-	chr4:105244098-105244118	GUCAAUACAUACUAAUAUAG	8823

【０４８４】

【表２－１６４】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_6_3681	-	chr4:105244122-105244142	CAGAUACUGCAACAUGGAAG	8824
54790_6_3685	-	chr4:105244128-105244148	CUGUUUCAGAUACUGCAACA	8825
54790_6_3694	-	chr4:105244181-105244201	AUAUGGAAGGUAUUUGACCU	8826
54790_6_3697	-	chr4:105244182-105244202	CAUAUGGAAGGUAUUUGACC	8827
54790_6_3706	-	chr4:105244194-105244214	UUUUGCUACAUACAUAUGGA	8828
54790_6_3707	-	chr4:105244198-105244218	UUGUUUUUGCUACAUACAUA	8829
54790_6_3716	-	chr4:105244230-105244250	UCUAUUUCUACAGAACUUCU	8830
54790_6_3729	-	chr4:105244289-105244309	AGCAGUUUUGAUUACUAUUG	8831
54790_6_3743	-	chr4:105244371-105244391	AUUCUAAAUUCUUAUAUUCC	8832
54790_6_3752	-	chr4:105244433-105244453	UAAAACAAAACAUUAGCAAC	8833
54790_6_3757	-	chr4:105244460-105244480	UAGACUUCAUGCAAAGUGGA	8834
54790_6_3758	-	chr4:105244464-105244484	GGUUUAGACUUCAUGCAAAG	8835
54790_6_3764	-	chr4:105244485-105244505	AUGAGGCUUUUUCCAACUGA	8836
54790_6_3767	-	chr4:105244502-105244522	GUAGAGGAAUAUUAAAAAUG	8837
54790_6_3772	-	chr4:105244518-105244538	CAGGAUUAUCAGCACAGUAG	8838
54790_6_3780	-	chr4:105244537-105244557	CUAUUCUUUUAGUGUUAUAC	8839
54790_6_3788	-	chr4:105244638-105244658	CGCGGUAACGUGAGGUCGGA	8840
54790_6_3789	-	chr4:105244639-105244659	GCGCGGUAACGUGAGGUCGG	8841
54790_6_3793	-	chr4:105244673-105244693	UUGGACCCUCCACCUCCAGC	8842
54790_6_3794	-	chr4:105244679-105244699	GAGAACUUGGACCCUCCACC	8843
54790_6_3795	-	chr4:105244682-105244702	UUAGAGAACUUGGACCCUCC	8844
54790_6_3798	-	chr4:105244685-105244705	CUCUUAGAGAACUUGGACCC	8845
54790_6_3799	-	chr4:105244688-105244708	GUCCUCUUAGAGAACUUGGA	8846
54790_6_3801	-	chr4:105244689-105244709	CGUCCUCUUAGAGAACUUGG	8847
54790_6_3807	-	chr4:105244707-105244727	CGAUGAUCCCUCCGACUCCG	8848
54790_6_3809	-	chr4:105244711-105244731	GGGUCGAUGAUCCCUCCGAC	8849
54790_6_3811	-	chr4:105244717-105244737	ACAUUAGGGUCGAUGAUCCC	8850
54790_6_3813	-	chr4:105244720-105244740	CGGACAUUAGGGUCGAUGAU	8851
54790_6_3814	-	chr4:105244721-105244741	ACGGACAUUAGGGUCGAUGA	8852
54790_6_3818	-	chr4:105244748-105244768	UGUUUUAAUCGGCCCACACC	8853
54790_6_3819	-	chr4:105244751-105244771	UUAUGUUUUAAUCGGCCCAC	8854
54790_6_3820	-	chr4:105244756-105244776	GAUUUUUAUGUUUUAAUCGG	8855
54790_6_3821	-	chr4:105244757-105244777	UGAUUUUUAUGUUUUAAUCG	8856
54790_6_3826	-	chr4:105244795-105244815	GCUCUGGUCGGACUGGUUGU	8857
54790_6_3829	-	chr4:105244822-105244842	CACCCGUUAGUGGACUCCAG	8858
54790_6_3831	-	chr4:105244823-105244843	CCACCCGUUAGUGGACUCCA	8859
54790_6_3834	-	chr4:105244827-105244847	GGCUCCACCCGUUAGUGGAC	8860
54790_6_3838	-	chr4:105244840-105244860	CGUGAAACCCUCCGGCUCCA	8861
54790_6_3839	-	chr4:105244841-105244861	CCGUGAAACCCUCCGGCUCC	8862
54790_6_3841	-	chr4:105244844-105244864	AUUCCGUGAAACCCUCCGGC	8863
54790_6_3843	-	chr4:105244850-105244870	ACGGACAUUCCGUGAAACCC	8864
54790_6_3844	-	chr4:105244853-105244873	AGUACGGACAUUCCGUGAAA	8865
54790_6_3846	-	chr4:105244854-105244874	GAGUACGGACAUUCCGUGAA	8866
54790_6_3849	-	chr4:105244862-105244882	GCGCCGCCGAGUACGGACAU	8867
54790_6_3853	-	chr4:105244877-105244897	AGAUUUCUCCGGUCCGCGCC	8868
54790_6_3854	-	chr4:105244880-105244900	GUAAGAUUUCUCCGGUCCGC	8869
54790_6_3855	-	chr4:105244885-105244905	AACUUGUAAGAUUUCUCCGG	8870
54790_6_3856	-	chr4:105244890-105244910	AAAAUAACUUGUAAGAUUUC	8871

【０４８５】

【表２－１６５】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_6_3862	-	chr4:105244914-105244934	AUUAUUUUAAAACCAAUCGU	8872
54790_6_3863	-	chr4:105244915-105244935	AAUUAUUUUAAAACCAAUCG	8873
54790_6_3865	-	chr4:105244955-105244975	UGCAGAGAAAAAGACACUAA	8874
54790_6_3873	-	chr4:105244979-105244999	CAAAUGAUUCUAUAGUUUGG	8875
54790_6_3875	-	chr4:105244982-105245002	CAGCAAAUGAUUCUAUAGUU	8876
54790_6_3887	-	chr4:105245046-105245066	UAAACAGCAAAGGACAAAUU	8877
54790_6_3889	-	chr4:105245056-105245076	GUUAGAGUUUUAAACAGCAA	8878
54790_6_3919	-	chr4:105245219-105245239	GGUACACACCAUAAAAUUUU	8879
54790_6_3924	-	chr4:105245240-105245260	AAUCAUUUGUAAAAGUGGUC	8880
54790_6_3926	-	chr4:105245245-105245265	CAAUUAAUCAUUUGUAAAAG	8881
54790_6_3941	-	chr4:105245373-105245393	CGUGGUAACGUGAGGUCGGA	8882
54790_6_3942	-	chr4:105245374-105245394	GCGUGGUAACGUGAGGUCGG	8883
54790_6_3949	-	chr4:105245414-105245434	ACGAACUUGGGUCCUCUACC	8884
54790_6_3950	-	chr4:105245417-105245437	UUAACGAACUUGGGUCCUCU	8885
54790_6_3954	-	chr4:105245423-105245443	GUCCUCUUAACGAACUUGGG	8886
54790_6_3959	-	chr4:105245442-105245462	CGAUAAGCCCUCCGACUCCG	8887
54790_6_3962	-	chr4:105245446-105245466	GGGUCGAUAAGCCCUCCGAC	8888
54790_6_3964	-	chr4:105245452-105245472	ACAUUAGGGUCGAUAAGCCC	8889
54790_6_3966	-	chr4:105245455-105245475	CGGACAUUAGGGUCGAUAAG	8890
54790_6_3967	-	chr4:105245456-105245476	ACGGACAUUAGGGUCGAUAA	8891
54790_6_3971	-	chr4:105245486-105245506	UUAUGUUUUAAUCGACCCAC	8892
54790_6_3972	-	chr4:105245491-105245511	GAUUUUUAUGUUUUAAUCGA	8893
54790_6_3973	-	chr4:105245492-105245512	UGAUUUUUAUGUUUUAAUCG	8894
54790_6_3978	-	chr4:105245530-105245550	GGUCUGGUCGGACUAGUUGU	8895
54790_6_3980	-	chr4:105245557-105245577	GCCCGCCUAGUGGGCUCCAG	8896
54790_6_3983	-	chr4:105245562-105245582	GCUCCGCCCGCCUAGUGGGC	8897
54790_6_3985	-	chr4:105245573-105245593	GAGACCCUCCGGCUCCGCCC	8898
54790_6_3987	-	chr4:105245576-105245596	CGUGAGACCCUCCGGCUCCG	8899
54790_6_3988	-	chr4:105245577-105245597	UCGUGAGACCCUCCGGCUCC	8900
54790_6_3990	-	chr4:105245580-105245600	GGGUCGUGAGACCCUCCGGC	8901
54790_6_3992	-	chr4:105245586-105245606	ACAUUAGGGUCGUGAGACCC	8902
54790_6_3993	-	chr4:105245589-105245609	CGGACAUUAGGGUCGUGAGA	8903
54790_6_3995	-	chr4:105245590-105245610	ACGGACAUUAGGGUCGUGAG	8904
54790_6_4000	-	chr4:105245617-105245637	AUAUUUCACCGACCCGUGUC	8905
54790_6_4002	-	chr4:105245625-105245645	UUAAAAAAAUAUUUCACCGA	8906
54790_6_4003	-	chr4:105245626-105245646	AUUAAAAAAAUAUUUCACCG	8907
54790_6_4005	-	chr4:105245630-105245650	GUAGAUUAAAAAAAUAUUUC	8908
54790_6_4008	-	chr4:105245652-105245672	AGAAAGAGCAAGAGGAGUCA	8909
54790_6_4010	-	chr4:105245653-105245673	CAGAAAGAGCAAGAGGAGUC	8910
54790_6_4015	-	chr4:105245660-105245680	UUUUCUUCAGAAAGAGCAAG	8911
54790_6_4036	-	chr4:105245706-105245726	UUAAUUUUUUUUCUAAUUAA	8912
54790_6_4062	-	chr4:105245854-105245874	AAAACUAUCAUUUUCACAAG	8913
54790_6_4074	-	chr4:105245899-105245919	AAAAUCAAACAUUUUGCAAU	8914
54790_6_4081	-	chr4:105245932-105245952	AUGAAUGAAAUAUAGUUUCC	8915
54790_6_4096	-	chr4:105246008-105246028	UUGGGCCCUCCACCUCCAAC	8916
54790_6_4097	-	chr4:105246014-105246034	GUGAACUUGGGCCCUCCACC	8917
54790_6_4099	-	chr4:105246017-105246037	UUAGUGAACUUGGGCCCUCC	8918
54790_6_4101	-	chr4:105246020-105246040	CUCUUAGUGAACUUGGGCCC	8919

【０４８６】

【表２－１６６】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_6_4103	-	chr4:105246023-105246043	GUACUCUUAGUGAACUUGGG	8920
54790_6_4104	-	chr4:105246024-105246044	CGUACUCUUAGUGAACUUGG	8921
54790_6_4111	-	chr4:105246046-105246066	AGAUCGAUGAGCCCUCCGAC	8922
54790_6_4112	-	chr4:105246052-105246072	ACAUUAAGAUCGAUGAGCCC	8923
54790_6_4114	-	chr4:105246055-105246075	CGGACAUUAAGAUCGAUGAG	8924
54790_6_4115	-	chr4:105246056-105246076	ACGGACAUUAAGAUCGAUGA	8925
54790_6_4118	-	chr4:105246079-105246099	UUAUGUUUUUACUCGGCCCA	8926
54790_6_4119	-	chr4:105246080-105246100	UUUAUGUUUUUACUCGGCCC	8927
54790_6_4121	-	chr4:105246083-105246103	AUUUUUAUGUUUUUACUCGG	8928
54790_6_4122	-	chr4:105246084-105246104	GAUUUUUAUGUUUUUACUCG	8929
54790_6_4127	-	chr4:105246123-105246143	GCUCUAGUUAGACCGGUUGU	8930
54790_6_4128	-	chr4:105246132-105246152	GGUCCUCAAGCUCUAGUUAG	8931
54790_6_4131	-	chr4:105246150-105246170	ACCCACCCAAUGGACUUCGG	8932
54790_6_4137	-	chr4:105246165-105246185	AAACCCUCCGGUCCCACCCA	8933
54790_6_4138	-	chr4:105246166-105246186	GAAACCCUCCGGUCCCACCC	8934
54790_6_4140	-	chr4:105246169-105246189	CGUGAAACCCUCCGGUCCCA	8935
54790_6_4141	-	chr4:105246170-105246190	UCGUGAAACCCUCCGGUCCC	8936
54790_6_4143	-	chr4:105246173-105246193	GGGUCGUGAAACCCUCCGGU	8937
54790_6_4144	-	chr4:105246174-105246194	AGGGUCGUGAAACCCUCCGG	8938
54790_6_4146	-	chr4:105246179-105246199	ACAUUAGGGUCGUGAAACCC	8939
54790_6_4148	-	chr4:105246182-105246202	UGGACAUUAGGGUCGUGAAA	8940
54790_6_4150	-	chr4:105246183-105246203	GUGGACAUUAGGGUCGUGAA	8941
54790_6_4153	-	chr4:105246210-105246230	GAAAAGCUCCGACCCGUACC	8942
54790_6_4154	-	chr4:105246213-105246233	AUGGAAAAGCUCCGACCCGU	8943
54790_6_4155	-	chr4:105246218-105246238	GAAUUAUGGAAAAGCUCCGA	8944
54790_6_4158	-	chr4:105246219-105246239	AGAAUUAUGGAAAAGCUCCG	8945
54790_6_4160	-	chr4:105246223-105246243	UAUAAGAAUUAUGGAAAAGC	8946
54790_6_4162	-	chr4:105246232-105246252	AUUGGCAUUUAUAAGAAUUA	8947
54790_6_4169	-	chr4:105246250-105246270	UCAGAUCCCAUUUCAGGCAU	8948
54790_6_4175	-	chr4:105246256-105246276	UAUAUGUCAGAUUCCAUUUC	8949
54790_6_4185	-	chr4:105246320-105246340	UCUGGUCCAACUAUUUUUCA	8950
54790_6_4188	-	chr4:105246338-105246358	CUACAAGCUUUCUGAGACUC	8951
54790_6_4230	-	chr4:105246543-105246563	AGUAUUAAAAUUUUUUCAUUU	8952
54790_6_4239	-	chr4:105246594-105246614	AGUAAAGUCUGUAUUGACAU	8953
54790_6_4248	-	chr4:105246644-105246664	UAAAAUAAAAUCUAUUUAUG	8954
54790_6_4249	-	chr4:105246645-105246665	AUAAAAUAAAAUCUAUUUAU	8955
54790_6_4251	-	chr4:105246646-105246666	CAUAAAAUAAAAUCUAUUUA	8956
54790_6_4266	-	chr4:105246699-105246719	AUUAUUCUAUUCUCUGUUCU	8957
54790_6_4275	-	chr4:105246769-105246789	UUUGUAAGAACUCAGUGAUG	8958
54790_6_4281	-	chr4:105246793-105246813	GUUUGGAGCAUGUGGACACA	8959
54790_6_4282	-	chr4:105246794-105246814	GGUUUGGAGCAUGUGGACAC	8960
54790_6_4285	-	chr4:105246801-105246821	AGUGGGUGGUUUGGAGCAUG	8961
54790_6_4291	-	chr4:105246810-105246830	UGAACUCACAGUGGGUGGUU	8962
54790_6_4294	-	chr4:105246815-105246835	UUUUCUGAACUCACAGUGGG	8963
54790_6_4295	-	chr4:105246818-105246838	UUCUUUUCUGAACUCACAGU	8964
54790_6_4296	-	chr4:105246819-105246839	GUUCUUUCUGAACUCACAG	8965
54790_6_4309	-	chr4:105246889-105246909	AAACAGCUGGUUUGGCUCAA	8966
54790_6_4314	-	chr4:105246897-105246917	UAAAGAAGAAACAGCUGGUU	8967

【０４８７】

【表２－１６７】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_6_4315	-	chr4:105246902-105246922	AUCUUCAAAGAAGAAACAGC	8968
54790_6_4321	-	chr4:105246927-105246947	CAUAAAAUGGAAAUCUCAAA	8969
54790_6_4322	-	chr4:105246928-105246948	UCAUAAAAUGGAAAUCUCAA	8970
54790_6_4327	-	chr4:105246940-105246960	GGUUAGACUUAGUCAUAAAA	8971
54790_6_4331	-	chr4:105246961-105246981	CUUACUUGCCAAAAAAAUAC	8972
54790_6_4339	-	chr4:105247023-105247043	ACCAUGGCAGAAGGCAUUUC	8973
54790_6_4342	-	chr4:105247032-105247052	ACAUCACCCACCAUGGCAGA	8974
54790_6_4346	-	chr4:105247039-105247059	AUGUUUAACAUCACCCACCA	8975
54790_6_4365	-	chr4:105247125-105247145	CUACGACACACUACCCAGGU	8976
54790_6_4369	-	chr4:105247132-105247152	UUUAUAACUACGACACACUA	8977
54790_6_4370	-	chr4:105247133-105247153	AUUUAUAACUACGACACACU	8978
54790_6_4376	-	chr4:105247190-105247210	UGUGAUCACCCUCACCUACA	8979
54790_6_4379	-	chr4:105247191-105247211	UUGUGAUCACCCUCACCUAC	8980
54790_6_4382	-	chr4:105247197-105247217	GAAAGUUUGUGAUCACCCUC	8981
54790_6_4385	-	chr4:105247202-105247222	AAGACGAAAGUUUGUGAUCA	8982
54790_6_4386	-	chr4:105247203-105247223	GAAGACGAAAGUUUGUGAUC	8983
54790_6_4391	-	chr4:105247238-105247258	ACUUUACAAUUGUCCAUUCU	8984
54790_6_4392	-	chr4:105247246-105247266	UAUGUAGGACUUUACAAUUG	8985
54790_6_4420	-	chr4:105247387-105247407	CUUCACAGUUAGUACACCUU	8986
54790_6_4421	-	chr4:105247388-105247408	UCUUCACAGUUAGUACACCU	8987
54790_6_4424	-	chr4:105247392-105247412	UGAGUCUUCACAGUUAGUAC	8988
54790_6_4428	-	chr4:105247423-105247443	GGUCUGUUACCUGUACUUGA	8989
54790_6_4430	-	chr4:105247424-105247444	GGGUCUGUUACCUGUACUUG	8990
54790_6_4438	-	chr4:105247435-105247455	AAUUAUCGAUAGGGUCUGUU	8991
54790_6_4444	-	chr4:105247467-105247487	UUACCUCUCUUAAAAUACUC	8992
54790_6_4454	-	chr4:105247485-105247505	GUGUCUUAAAUAGAAGAUUU	8993
54790_6_4460	-	chr4:105247517-105247537	CCCGAUAAUAUUUAUUUUUC	8994
54790_6_4464	-	chr4:105247537-105247557	UUAAGUAUUUCUUUCCCCUU	8995
54790_6_4465	-	chr4:105247538-105247558	UUUAAGUAUUUCUUUCCCCU	8996
54790_6_4468	-	chr4:105247542-105247562	UAAGUUUAAGUAUUUCUUUC	8997
54790_6_4470	-	chr4:105247543-105247563	UUAAGUUUAAGUAUUUCUUU	8998
54790_6_4471	-	chr4:105247544-105247564	UUUAAGUUUAAGUAUUUCUU	8999
54790_6_4485	-	chr4:105247603-105247623	AGCCGGUUUAGGUCUUACAC	9000
54790_6_4487	-	chr4:105247604-105247624	UAGCCGGUUUAGGUCUUACA	9001
54790_6_4489	-	chr4:105247605-105247625	UUAGCCGGUUUAGGUCUUAC	9002
54790_6_4492	-	chr4:105247622-105247642	GUUUUCUUGGUUCUACUUUA	9003
54790_6_4497	-	chr4:105247655-105247675	CUAUGACCCCUAUCUCCUUA	9004
54790_6_4499	-	chr4:105247661-105247681	UGUCUUCUAUGACCCCUAUC	9005
54790_6_4502	-	chr4:105247668-105247688	GGUCAGGUGUCUUCUAUGAC	9006
54790_6_4503	-	chr4:105247669-105247689	UGGUCAGGUGUCUUCUAUGA	9007
54790_6_4506	-	chr4:105247670-105247690	AUGGUCAGGUGUCUUCUAUG	9008
54790_6_4519	-	chr4:105247784-105247804	CCAACGUCACUCGACUCUAA	9009
54790_6_4520	-	chr4:105247785-105247805	UCCAACGUCACUCGACUCUA	9010
54790_6_4525	-	chr4:105247805-105247825	UCGAACUUGGACCCUCCACC	9011
54790_6_4526	-	chr4:105247808-105247828	UUAUCGAACUUGGACCCUCC	9012
54790_6_4529	-	chr4:105247811-105247831	CUCUUAUCGAACUUGGACCC	9013
54790_6_4530	-	chr4:105247814-105247834	GUACUCUUAUCGAACUUGGA	9014
54790_6_4532	-	chr4:105247815-105247835	CGUACUCUUAUCGAACUUGG	9015

【０４８８】

【表２－１６８】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_6_4539	-	chr4:105247837-105247857	GGGUCAAUGAGUCCUCCGAC	9016
54790_6_4542	-	chr4:105247843-105247863	ACGUCAGGGUCAAUGAGUCC	9017
54790_6_4543	-	chr4:105247846-105247866	CGAACGUCAGGGUCAAUGAG	9018
54790_6_4546	-	chr4:105247874-105247894	GUUUUUAGUCGUCCUACUCC	9019
54790_6_4547	-	chr4:105247877-105247897	CAUGUUUUUAGUCGUCCUAC	9020
54790_6_4549	-	chr4:105247883-105247903	GAUUUUCAUGUUUUUAGUCG	9021
54790_6_4553	-	chr4:105247922-105247942	GGUCUGGUCGGACCGGUUGU	9022
54790_6_4555	-	chr4:105247931-105247951	GGUCCUCAAGGUCUGGUCGG	9023
54790_6_4557	-	chr4:105247949-105247969	ACCCGCCUAGUGAACUCCGG	9024
54790_6_4559	-	chr4:105247954-105247974	GUUCCACCCGCCUAGUGAAC	9025
54790_6_4563	-	chr4:105247965-105247985	GAAACCCUCCGGUUCCACCC	9026
54790_6_4565	-	chr4:105247968-105247988	CGUGAAACCCUCCGGUUCCA	9027
54790_6_4566	-	chr4:105247969-105247989	UCGUGAAACCCUCCGGUUCC	9028
54790_6_4568	-	chr4:105247972-105247992	GGGUCGUGAAACCCUCCGGU	9029
54790_6_4569	-	chr4:105247978-105247998	ACAUCAGGGUCGUGAAACCC	9030
54790_6_4571	-	chr4:105247981-105248001	CGGACAUUAGGGUCGUGAAA	9031
54790_6_4573	-	chr4:105247982-105248002	ACGGACAUUAGGGUCGUGAA	9032
54790_6_4578	-	chr4:105248017-105248037	UAUAAUGAAUUUUCAGUCGA	9033
54790_6_4579	-	chr4:105248018-105248038	AUAUAAUGAAUUUUCAGUCG	9034
54790_6_4593	-	chr4:105248144-105248164	UGAGAAUUAUAGUGAUUUUA	9035
54790_6_4595	-	chr4:105248145-105248165	GUGAGAAUUAUAGUGAUUUU	9036
54790_6_4598	-	chr4:105248189-105248209	CUUCUUGUAUUACUACCUAG	9037
54790_6_4600	-	chr4:105248195-105248215	AAACUACUUCUUGUAUUACU	9038
54790_6_4607	-	chr4:105248224-105248244	AGUUAACUACACUUUGAUAG	9039
54790_6_4610	-	chr4:105248256-105248276	GAAUUGUUUUAUUAUCUUUG	9040
54790_6_4630	-	chr4:105248379-105248399	AUAUUUUUAAAGUAAAAAUU	9041
54790_6_4641	-	chr4:105248417-105248437	UUAACCUUUGAUUUACUAUU	9042
54790_6_4648	-	chr4:105248485-105248505	CUCAUGGUAAAUGAUAUAAA	9043
54790_6_4649	-	chr4:105248486-105248506	GCUCAUGGUAAAUGAUAUAA	9044
54790_6_4653	-	chr4:105248501-105248521	AUGACUUGAAAUUUGGCUCA	9045
54790_6_4656	-	chr4:105248508-105248528	UUUUAAUAUGACUUGAAAUU	9046
54790_6_4669	-	chr4:105248568-105248588	AGGUAUAUUUAUUUUGAUAG	9047
54790_6_4670	-	chr4:105248569-105248589	AAGGUAUAUUUAUUUUGAUA	9048
54790_6_4671	-	chr4:105248570-105248590	AAAGGUAUAUUUAUUUUGAU	9049
54790_6_4677	-	chr4:105248588-105248608	CUAAUAAAGUGGCUACUAAA	9050
54790_6_4680	-	chr4:105248599-105248619	AAGUUGAUUUUCUAAUAAAG	9051
54790_6_4682	-	chr4:105248631-105248651	AGUUAUAGAAAAAAACAUGG	9052
54790_6_4685	-	chr4:105248632-105248652	GAGUUAUAGAAAAAAACAUG	9053
54790_6_4687	-	chr4:105248633-105248653	AGAGUUAUAGAAAAAAACAU	9054
54790_6_4690	-	chr4:105248634-105248654	UAGAGUUAUAGAAAAAAACA	9055
54790_6_4699	-	chr4:105248669-105248689	GAAAUUUUCCCAUUUAAAAU	9056
54790_6_4701	-	chr4:105248681-105248701	GACUUAACAUAUGAAAUUUC	9057
54790_6_4702	-	chr4:105248682-105248702	UGACUUAACAUAUGAAAUUU	9058
54790_6_4712	-	chr4:105248740-105248760	UUGCAAGACUUUGAUCCAUC	9059
54790_6_4714	-	chr4:105248746-105248766	CUACUUUUGCAAGACUUUGA	9060
54790_6_4720	-	chr4:105248772-105248792	AUUUAUGUCCCAAAGGAAGA	9061
54790_6_4722	-	chr4:105248773-105248793	UAUUUAUGUCCCAAAGGAAG	9062
54790_6_4725	-	chr4:105248784-105248804	CACUGACGGAUUAUUUAUGU	9063

【０４８９】

【表２－１６９】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_6_4726	-	chr4:105248785-105248805	UCACUGACGGAUUAUUUAUG	9064
54790_6_4730	-	chr4:105248809-105248829	CCUUCCUUCUUCCCCUCUUC	9065
54790_6_4731	-	chr4:105248810-105248830	UCCUUCCUUCUUCCCCUCUU	9066
54790_6_4733	-	chr4:105248811-105248831	CUCCUUCCUUCUUCCCCUCU	9067
54790_6_4739	-	chr4:105248817-105248837	GUGAAUCUCCUUCCUUCUUC	9068
54790_6_4741	-	chr4:105248818-105248838	GGUGAAUCUCCUUCCUUCUU	9069
54790_6_4743	-	chr4:105248819-105248839	CGGUGAAUCUCCUUCCUUCU	9070
54790_6_4753	-	chr4:105248826-105248846	ACACCAACGGUGAAUCUCCU	9071
54790_6_4756	-	chr4:105248830-105248850	AUAAACACCAACGGUGAAUC	9072
54790_6_4759	-	chr4:105248844-105248864	UCUUUGACUUACAAAUAAAC	9073
54790_6_4764	-	chr4:105248876-105248896	AUUAUGUUUUACGGGUCUUA	9074
54790_6_4767	-	chr4:105248917-105248937	UACUUCCUUCGGUCUCUCUU	9075
54790_6_4776	-	chr4:105248943-105248963	UUACUCUGAACUUUUGUAAC	9076
54790_6_4791	-	chr4:105248989-105249009	UUUUUUUUCUUUUUCUUUUC	9077
54790_6_4794	-	chr4:105249020-105249040	UACACCACACUUAUAUAUGC	9078
54790_6_4797	-	chr4:105249037-105249057	UCUGAGACAGAGUUUUUUAC	9079
54790_6_4802	-	chr4:105249070-105249090	CGUGGUAACGUGGGAUCGGA	9080
54790_6_4803	-	chr4:105249071-105249091	ACGUGGUAACGUGGGAUCGG	9081
54790_6_4806	-	chr4:105249095-105249115	UGUCUCCAACGUCACUCGAC	9082
54790_6_4810	-	chr4:105249111-105249131	GUGAACUUGGGCCCUCUGUC	9083
54790_6_4813	-	chr4:105249120-105249140	GUACUCUUAGUGAACUUGGG	9084
54790_6_4815	-	chr4:105249121-105249141	CGUACUCUUAGUGAACUUGG	9085
54790_6_4821	-	chr4:105249143-105249163	AGGGUUGAUGAACCCCCGAC	9086
54790_6_4823	-	chr4:105249149-105249169	GACAUUAGGGUUGAUGAACC	9087
54790_6_4824	-	chr4:105249150-105249170	UGACAUUAGGGUUGAUGAAC	9088
54790_6_4825	-	chr4:105249151-105249171	UUGACAUUAGGGUUGAUGAA	9089
54790_6_4828	-	chr4:105249152-105249172	GUUGACAUUAGGGUUGAUGA	9090
54790_6_4831	-	chr4:105249179-105249199	GUUUUUAAUCGACCCACACC	9091
54790_6_4832	-	chr4:105249182-105249202	UAUGUUUUUAAUCGACCCAC	9092
54790_6_4833	-	chr4:105249187-105249207	AUUUUUAUGUUUUUAAUCGA	9093
54790_6_4834	-	chr4:105249188-105249208	GAUUUUUAUGUUUUUAAUCG	9094
54790_6_4839	-	chr4:105249227-105249247	ACUCUGGUCGGAUCGGUUGU	9095
54790_6_4843	-	chr4:105249257-105249277	AUUCCAUCUUCCUAGUGAAC	9096
54790_6_4847	-	chr4:105249268-105249288	GAAAUCCUCCGAUCCCAUCU	9097
54790_6_4851	-	chr4:105249275-105249295	GGGUCGUGAAAUCCUCCGAU	9098
54790_6_4853	-	chr4:105249281-105249301	ACAUUAGGGUCGUGAAAUCC	9099
54790_6_4855	-	chr4:105249284-105249304	CGAACAUUAGGGUCGUGAAA	9100
54790_6_4857	-	chr4:105249312-105249332	CUUUUACACCGACCCGUGUC	9101
54790_6_4858	-	chr4:105249320-105249340	ACCUUUUUCUUUUACACCGA	9102
54790_6_4859	-	chr4:105249321-105249341	UACCUUUUUUCUUUUACACCG	9103
54790_6_4861	-	chr4:105249325-105249345	UAUUUACCUUUUUCUUUUAC	9104
54790_6_4865	-	chr4:105249340-105249360	UUACAGUUAAUUGAUUAUUU	9105
54790_6_4875	-	chr4:105249449-105249469	UGAGGAUCCACAUAUAGGGU	9106
54790_6_4877	-	chr4:105249463-105249483	AAUGAUUGUUACAGUGAGGA	9107
54790_6_4886	-	chr4:105249521-105249541	UCGAUGAAACCUUUUUGUCAA	9108
54790_6_4887	-	chr4:105249533-105249553	CAUUUUCGUAUUUCGAUGAA	9109
54790_6_4894	-	chr4:105249563-105249583	GACCUUGGAAGUAUGUAACA	9110
54790_6_4899	-	chr4:105249582-105249602	AACUCCUACACCUCUAUGUG	9111

【０４９０】

【表２－１７０】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_6_4903	-	chr4:105249593-105249613	UAUUGUAAAAGAACUCCUAC	9112
54790_6_4906	-	chr4:105249599-105249619	UUCUGUCAUUGUAAAAGAAC	9113
54790_6_4912	-	chr4:105249633-105249653	UUUGAAGUAUGGGUGAACCU	9114
54790_6_4913	-	chr4:105249637-105249657	UCUAUUUGAAGUAUGGGUGA	9115
54790_6_4918	-	chr4:105249681-105249701	CUACGGGUUAUCAGUCCGUAA	9116
54790_6_4924	-	chr4:105249722-105249742	UGAAAAGAGUUUUUUUAUGU	9117
54790_6_4931	-	chr4:105249822-105249842	CCUCUUUUAUAGACGUUUGG	9118
54790_6_4933	-	chr4:105249843-105249863	CUUCGCUGUUGGACACCCUA	9119
54790_6_4937	-	chr4:105249848-105249868	UUUCACUUCGCUGUUGGACA	9120
54790_6_4939	-	chr4:105249849-105249869	GUUUCACUUCGCUGUUGGAC	9121
54790_6_4949	-	chr4:105249879-105249899	AAAUUUUGAAAACAUGAAAU	9122
54790_6_4963	-	chr4:105249975-105249995	UUAGAAAGUCUAGAACUUAC	9123
54790_6_4967	-	chr4:105250002-105250022	UAUGAGACUCUUCUUUCGUA	9124
54790_6_4980	-	chr4:105250094-105250114	AUGAACGUUUCCUUACUUCA	9125
54790_6_4984	-	chr4:105250105-105250125	UUGACCUGUCGAUGAACGUU	9126
54790_6_4989	-	chr4:105250122-105250142	UGUUUACCACGACUCUUUUG	9127
54790_6_4993	-	chr4:105250137-105250157	UUUUUGUCAGAAAAUUGUUU	9128
54790_6_4998	-	chr4:105250174-105250194	UCUUUAUUUGGGUAUGUAGA	9129
54790_6_5005	-	chr4:105250236-105250256	CUUAGUCGUGUCACACCAUG	9130
54790_6_5006	-	chr4:105250242-105250262	GAUGUCCUUAGUCGUGUCAC	9131
54790_6_5012	-	chr4:105250258-105250278	UUUUAAAUGAUGUUUUGAUG	9132
54790_6_5018	-	chr4:105250303-105250323	CCAUCCGUUUUCAUGUUUCA	9133
54790_6_5020	-	chr4:105250320-105250340	CCUUUGGGUUCUUUGUACCA	9134
54790_6_5021	-	chr4:105250324-105250344	UAUACCUUUGGGUUCUUUGU	9135
54790_6_5024	-	chr4:105250341-105250361	UCGACUAGAAUUUUACGUAU	9136
54790_6_5029	-	chr4:105250367-105250387	UUUUUUUAGGUCUUUCCUUU	9137
54790_6_5033	-	chr4:105250373-105250393	UUUUUUUUUUUUUAGGUCUU	9138
54790_6_5040	-	chr4:105250440-105250460	GUCCUCAAGUUUUGGUCGAA	9139
54790_6_5041	-	chr4:105250441-105250461	GGUCCUCAAGUUUUGGUCGA	9140
54790_6_5043	-	chr4:105250459-105250479	CUCCCUCCUAGAGAAAUCGG	9141
54790_6_5046	-	chr4:105250474-105250494	GAGACCCUUCGGAUCCUCCC	9142
54790_6_5049	-	chr4:105250477-105250497	CGAGAGACCCUUCGGAUCCU	9143
54790_6_5050	-	chr4:105250478-105250498	UCGAGAGACCCUUCGGAUCC	9144
54790_6_5054	-	chr4:105250481-105250501	GGGUCGAGAGACCCUUCGGA	9145
54790_6_5057	-	chr4:105250490-105250510	CGGACAUUGGGGUCGAGAGA	9146
54790_6_5059	-	chr4:105250491-105250511	ACGGACAUUGGGGUCGAGAG	9147
54790_6_5062	-	chr4:105250518-105250538	GUCUUCCCCCAACCUACACC	9148
54790_6_5063	-	chr4:105250521-105250541	AGGGUCUUCCCCCAACCUAC	9149
54790_6_5064	-	chr4:105250527-105250547	AGUUUCAGGGUCUUCCCCCA	9150
54790_6_5066	-	chr4:105250531-105250551	GGUCAGUUUCAGGGUCUUCC	9151
54790_6_5067	-	chr4:105250532-105250552	GGGUCAGUUUCAGGGUCUUC	9152
54790_6_5068	-	chr4:105250533-105250553	GGGGUCAGUUUCAGGGUCUU	9153
54790_6_5070	-	chr4:105250534-105250554	UGGGGUCAGUUUCAGGGUCU	9154
54790_6_5084	-	chr4:105250612-105250632	UUAUCGGACACAAGUAUUUA	9155
54790_6_5091	-	chr4:105250638-105250658	CUUUCUUUAAAUUCUUAUUU	9156
54790_6_5101	-	chr4:105250692-105250712	AAUUUUUUUUAUUUUCCACG	9157
54790_6_5104	-	chr4:105250735-105250755	CGUCGUGACGUGAGACCUGA	9158
54790_6_5105	-	chr4:105250736-105250756	CCGUCGUGACGUGAGACCUG	9159

【０４９１】

【表２－１７１】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_6_5107	-	chr4:105250741-105250761	CUCUACCGUCGUGACGUGAG	9160
54790_6_5110	-	chr4:105250757-105250777	CUCCAACGUCACUCGACUCU	9161
54790_6_5114	-	chr4:105250776-105250796	AGUGAACUUGGGCCUCCACC	9162
54790_6_5116	-	chr4:105250779-105250799	CUUAGUGAACUUGGGCCUCC	9163
54790_6_5118	-	chr4:105250782-105250802	CCUCUUAGUGAACUUGGGCC	9164
54790_6_5120	-	chr4:105250785-105250805	CGUCCUCUUAGUGAACUUGG	9165
54790_6_5125	-	chr4:105250803-105250823	GGACAUCAAGGUCGACUCCG	9166
54790_6_5128	-	chr4:105250807-105250827	GCGUGGACAUCAAGGUCGAC	9167
54790_6_5131	-	chr4:105250832-105250852	UUUGUUAAUCGGUCCGUACC	9168
54790_6_5132	-	chr4:105250835-105250855	UGUUUUGUUAAUCGGUCCGU	9169
54790_6_5133	-	chr4:105250840-105250860	UUUUGUGUUUUGUUAAUCGG	9170
54790_6_5137	-	chr4:105250882-105250902	ACUCUGGUCGGACCGGUUGU	9171
54790_6_5138	-	chr4:105250891-105250911	GGUCCACAAACUCUGGUCGG	9172
54790_6_5141	-	chr4:105250909-105250929	GUCAGUCCAGUGAACUCCGG	9173
54790_6_5142	-	chr4:105250914-105250934	GUUCCGUCAGUCCAGUGAAC	9174
54790_6_5146	-	chr4:105250924-105250944	AAACCCUCCGGUUCCGUCAG	9175
54790_6_5147	-	chr4:105250932-105250952	GGGUCAUGAAACCCUCCGGU	9176
54790_6_5148	-	chr4:105250938-105250958	ACAUCAGGGUCAUGAAACCC	9177
54790_6_5150	-	chr4:105250941-105250961	CGGACAUUAGGGUCAUGAAA	9178
54790_6_5151	-	chr4:105250942-105250962	ACGGACAUUAGGGUCAUGAA	9179
54790_6_5154	-	chr4:105250969-105250989	CUUCAUGUCCGGUCCGCACC	9180
54790_6_5158	-	chr4:105250972-105250992	UGUCUUCAUGUCCGGUCCGC	9181
54790_6_5159	-	chr4:105250977-105250997	AAAAUUGUCUUCAUGUCCGG	9182
54790_6_5160	-	chr4:105250982-105251002	UUUUUAAAAUUGUCUUCAUG	9183
54790_6_5169	-	chr4:105251023-105251043	UUUUUUAAACUAAAACGUCA	9184
54790_6_5178	-	chr4:105251095-105251115	UCGAUCAAGUCGUUCAACCA	9185
54790_6_5180	-	chr4:105251099-105251119	UUAUUCGAUCAAGUCGUUCA	9186
54790_6_5183	-	chr4:105251146-105251166	GAACAUACGUCGUUUAGGAU	9187
54790_6_5191	-	chr4:105251211-105251231	UUUGUAUUUCGGUGGGUCUA	9188
54790_6_5196	-	chr4:105251242-105251262	CUUCAAGAUUGACCCAUUAG	9189
54790_6_5199	-	chr4:105251250-105251270	UAAAAGACCUUCAAGAUUGA	9190
54790_6_5200	-	chr4:105251251-105251271	GUAAAAGACCUUCAAGAUUG	9191
54790_6_5206	-	chr4:105251264-105251284	AUUAACAUGGACUGUAAAAG	9192
54790_6_5214	-	chr4:105251301-105251321	AAAGAUUUUACUUAUUCUGU	9193
54790_6_5219	-	chr4:105251342-105251362	UGUUGAUCAUAGUAUGAAUU	9194
54790_6_5232	-	chr4:105251405-105251425	AGUUGUUUGAUCGUUGUCUU	9195
54790_6_5233	-	chr4:105251406-105251426	AAGUUGUUUGAUCGUUGUCU	9196
54790_6_5253	-	chr4:105251506-105251526	UAUGGUAUAAUUAUCUUAUU	9197
54790_6_5263	-	chr4:105251583-105251603	UUAUGUGUGACUCCGGUUCA	9198
54790_6_5264	-	chr4:105251584-105251604	AUUAUGUGUGACUCCGGUUC	9199
54790_6_5267	-	chr4:105251592-105251612	UAUUUUUCAUUAUGUGUGAC	9200
54790_6_5285	-	chr4:105251760-105251780	GAGAAGGUUUUCUAUCUCUU	9201
54790_6_5288	-	chr4:105251761-105251781	UGAGAAGGUUUUCUAUCUCU	9202
54790_6_5304	-	chr4:105251834-105251854	AGGGUGUUUCCUUUCGGGUC	9203
54790_6_5305	-	chr4:105251835-105251855	AAGGGUGUUUCCUUUCGGGU	9204
54790_6_5308	-	chr4:105251836-105251856	UAAGGGUGUUUCCUUUCGGG	9205
54790_6_5312	-	chr4:105251846-105251866	AUGUUUUUUUUAAGGGUGUC	9206
54790_6_5328	-	chr4:105251936-105251956	UGUCCCCGUCGUACAUGAAU	9207

【０４９２】

【表２－１７２】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_6_5330	-	chr4:105251952-105251972	CCCUCCGAUACGUGUAUGUC	9208
54790_6_5331	-	chr4:105251953-105251973	UCCCUCCGAUACGUGUAUGU	9209
54790_6_5332	-	chr4:105251954-105251974	CUCCCUCCGAUACGUGUAUG	9210
54790_6_5336	-	chr4:105251969-105251989	UUCCUACAACUAUUACUCCC	9211
54790_6_5338	-	chr4:105251972-105251992	CAUUUCCUACAACUAUUACU	9212
54790_6_5341	-	chr4:105251973-105251993	CCAUUUCCUACAACUAUUAC	9213
54790_6_5344	-	chr4:105251988-105252008	GUUUACAUGGUAAGACCAUU	9214
54790_6_5347	-	chr4:105251994-105252014	GACGUUGUUUACAUGGUAAG	9215
54790_6_5352	-	chr4:105252025-105252045	AGUAGCUGUUAACAGUUACG	9216
54790_6_5355	-	chr4:105252069-105252089	GUGUCUUAUGUAUUGUGGUU	9217
54790_6_5358	-	chr4:105252101-105252121	ACUUACUCAUAGUAAUUUGU	9218
54790_6_5363	-	chr4:105252124-105252144	AUGAGACUUACUAUGACAUU	9219
54790_6_5369	-	chr4:105252156-105252176	AUCCCAUGUCUCCUGAAAAU	9220
54790_6_5370	-	chr4:105252166-105252186	CUUUUUAUCCAUCCCAUGUC	9221
54790_6_5373	-	chr4:105252174-105252194	CAUCCUCUCUUUUUAUCCAU	9222
54790_6_5374	-	chr4:105252175-105252195	CCAUCCUCUCUUUUUAUCCA	9223
54790_6_5377	-	chr4:105252179-105252199	CACCCCAUCCUCUCUUUUUA	9224
54790_6_5382	-	chr4:105252192-105252212	AACGAUUCCCAAUCACCCCA	9225
54790_6_5385	-	chr4:105252196-105252216	AACCAACGAUUCCCAAUCAC	9226
54790_6_5386	-	chr4:105252197-105252217	UAACCAACGAUUCCCAAUCA	9227
54790_6_5388	-	chr4:105252198-105252218	GUAACCAACGAUUCCCAAUC	9228
54790_6_5390	-	chr4:105252205-105252225	UUUUCUAGUAACCAACGAUU	9229
54790_6_5391	-	chr4:105252206-105252226	UUUUUCUAGUAACCAACGAU	9230
54790_6_5395	-	chr4:105252215-105252235	AUAACUCUAUUUUCUAGUA	9231
54790_6_5399	-	chr4:105252244-105252264	UGAUAUACUGUAAGACCUUA	9232
54790_6_5401	-	chr4:105252250-105252270	UAAGGUUGAUAUACUGUAAG	9233
54790_6_5403	-	chr4:105252289-105252309	ACUGUUUUUGGUCAGACUUU	9234
54790_6_5410	-	chr4:105252336-105252356	UUACUUGCUAGUACUGUACC	9235
54790_6_5412	-	chr4:105252339-105252359	UCUUUACUUGCUAGUACUGU	9236
54790_6_5419	-	chr4:105252382-105252402	UUGACACUAUUUGGUCUGUU	9237
54790_6_5423	-	chr4:105252412-105252432	CUACAGAAAGUGAUACACUU	9238
54790_6_5432	-	chr4:105252445-105252465	AUAAGUAUUAACAGUUUUGA	9239
54790_6_5444	-	chr4:105252518-105252538	CGAGACACAAUAAAUGAGUU	9240
54790_6_5460	-	chr4:105252619-105252639	GAAAGACAAACAAGACGUUU	9241
54790_6_5474	-	chr4:105252718-105252738	UGUCUUGUAUAUCUACUGGA	9242
54790_6_5479	-	chr4:105252749-105252769	UACGUCUUGAUAUUUUAAAG	9243
54790_6_5488	-	chr4:105252791-105252811	AACGUUUUAAUUACGUUUUA	9244
54790_6_5489	-	chr4:105252792-105252812	AAACGUUUUAAUUACGUUUU	9245
54790_6_5496	-	chr4:105252862-105252882	UCUUUACCAUGCCCUUGUUG	9246
54790_6_5498	-	chr4:105252871-105252891	AUCAGAAAUUCUUUACCAUG	9247
54790_6_5501	-	chr4:105252872-105252892	UAUCAGAAAUUCUUUACCAU	9248
54790_6_5503	-	chr4:105252877-105252897	GUUUCUAUCAGAAAUUCUUU	9249
54790_6_5507	-	chr4:105252913-105252933	CUAGAAACUGUUUCAUCGUU	9250
54790_6_5513	-	chr4:105252982-105253002	UCAGAUCUGUUUAUAUAGUU	9251
54790_6_5519	-	chr4:105253009-105253029	AAUUGUUCUAUCACACCAUA	9252
54790_6_5520	-	chr4:105253015-105253035	GGAUUCAAUUGUUCUAUCAC	9253
54790_6_5523	-	chr4:105253073-105253093	UUCCUCUUUUUGUUACAGUC	9254
54790_6_5528	-	chr4:105253092-105253112	UUAUCGGUUGAGUUAUGACU	9255

【０４９３】

【表２－１７３】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_6_5539	-	chr4:105253121-105253141	ACGAAAAAAAUGAAUCAUUA	9256
54790_6_5548	-	chr4:105253185-105253205	UAAAAUUUCAAAUAUAGUUC	9257
54790_6_5554	-	chr4:105253222-105253242	UUUUAAGGACGUUCUAAAAC	9258
54790_6_5561	-	chr4:105253286-105253306	CUUCUACACAUAACAGUUCU	9259
54790_6_5564	-	chr4:105253308-105253328	CUACAAGGUACAAGUACCUA	9260
54790_6_5567	-	chr4:105253313-105253333	UUUCUCUACAAGGUACAAGU	9261
54790_6_5572	-	chr4:105253345-105253365	UUUUACGUUUUAAGAUUACU	9262
54790_6_5576	-	chr4:105253368-105253388	UAUACAUGUACCAGAUAUAC	9263
54790_6_5578	-	chr4:105253369-105253389	UUAUACAUGUACCAGAUAUA	9264
54790_6_5579	-	chr4:105253370-105253390	AUUAUACAUGUACCAGAUAU	9265
54790_6_5584	-	chr4:105253379-105253399	CAUAUUCAGAUUAUACAUGU	9266
54790_6_5599	-	chr4:105253514-105253534	ACUAAUAUAUUGUACCAACG	9267
54790_6_5601	-	chr4:105253521-105253541	AGAUUUCACUAAUAUACUGU	9268
54790_6_5602	-	chr4:105253545-105253565	UACUGGUUUUUUUUUUUUUG	9269
54790_6_5615	-	chr4:105253630-105253650	GUAAUUCUGUUCUUUUAUUU	9270
54790_6_5619	-	chr4:105253668-105253688	UUACGGAAAGUUGUAGUAUG	9271
54790_6_5625	-	chr4:105253711-105253731	AGGACGACUCUAGUCCUUGU	9272
54790_6_5628	-	chr4:105253718-105253738	CUUCUAAAGGACGACUCUAG	9273
54790_6_5638	-	chr4:105253841-105253861	AGUCAUUUGAUCCUUUUCUC	9274
54790_6_5640	-	chr4:105253842-105253862	GAGUCAUUUGAUCCUUUUCU	9275
54790_6_5643	-	chr4:105253843-105253863	AGAGUCAUUUGAUCCUUUUC	9276
54790_6_5650	-	chr4:105253851-105253871	GUUUUCGGAGAGUCAUUUGA	9277
54790_6_5655	-	chr4:105253915-105253935	GUAUACCAUUAUAGUUAUCC	9278
54790_6_5658	-	chr4:105253918-105253938	UUAGUAUACCAUUAUAGUUA	9279
54790_6_5660	-	chr4:105253931-105253951	AUUCGAUUUCUUUUUAGUAU	9280
54790_6_5671	-	chr4:105254008-105254028	UUGGUACACCCUAAACGAGG	9281
54790_6_5672	-	chr4:105254020-105254040	UAUUACAUAGUGUUGGUACA	9282
54790_6_5673	-	chr4:105254021-105254041	UUAUUACAUAGUGUUGGUAC	9283
54790_6_5685	-	chr4:105254131-105254151	GAAGUAUUGAAUAAGAUACU	9284
54790_6_5686	-	chr4:105254132-105254152	UGAAGUAUUGAAUAAGAUAC	9285
54790_6_5705	-	chr4:105254208-105254228	ACUAAAGAUGGUUUCAAAAU	9286
54790_6_5709	-	chr4:105254238-105254258	UUGUUUCAUGGUCUGUGUCU	9287
54790_6_5718	-	chr4:105254303-105254323	ACGUUUUAUUAUUAGAUUUA	9288
54790_6_5721	-	chr4:105254345-105254365	CUUUACCUGGUUAAGGAACU	9289
54790_6_5726	-	chr4:105254361-105254381	UAAAUUAUUAGUUCCACUUU	9290
54790_6_5729	-	chr4:105254369-105254389	CGGGUGUGUAAAUUAUUAGU	9291
54790_6_5733	-	chr4:105254420-105254440	UCUGGGACAGAGUUUUUGUU	9292
54790_6_5737	-	chr4:105254454-105254474	UAUGAUGACGUGAGGUCGGA	9293
54790_6_5738	-	chr4:105254455-105254475	GUAUGAUGACGUGAGGUCGG	9294
54790_6_5743	-	chr4:105254495-105254515	GUGAACUCCGGGUCCUUCAGU	9295
54790_6_5745	-	chr4:105254504-105254524	ACCCAUUUAGUGAACUCGGG	9296
54790_6_5749	-	chr4:105254523-105254543	CGAUGAACCCUCCGACUCCA	9297
54790_6_5750	-	chr4:105254524-105254544	UCGAUGAACCCUCCGACUCC	9298
54790_6_5752	-	chr4:105254527-105254547	GGCUCGAUGAACCCUCCGAC	9299
54790_6_5754	-	chr4:105254533-105254553	ACAUCAGGCUCGAUGAACCC	9300
54790_6_5756	-	chr4:105254536-105254556	CGGACAUCAGGCUCGAUGAA	9301
54790_6_5757	-	chr4:105254537-105254557	ACGGACAUCAGGCUCGAUGA	9302
54790_6_5762	-	chr4:105254564-105254584	UUUUUUAAUCGGUCCGUACC	9303

【０４９４】

【表２－１７４】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_6_5763	-	chr4:105254567-105254587	UAUUUUUUUAAUCGGUCCGU	9304
54790_6_5764	-	chr4:105254572-105254592	AUUAUUAUUUUUUCAAUCGG	9305
54790_6_5766	-	chr4:105254611-105254631	UUCUGGUGUGACCCGUUGUA	9306
54790_6_5769	-	chr4:105254620-105254640	GUCCUCAAGUUCUGGUGUGA	9307
54790_6_5771	-	chr4:105254621-105254641	GGUCCUCAAGUUCUGGUGUG	9308
54790_6_5775	-	chr4:105254639-105254659	GUCCGUCUAACGAACUCAGG	9309
54790_6_5780	-	chr4:105254658-105254678	GUGAGAAACCUCCGACUCCG	9310
54790_6_5781	-	chr4:105254662-105254682	GGUAGUGAGAAACCUCCGAC	9311
54790_6_5783	-	chr4:105254668-105254688	CGUUAGGGUAGUGAGAAACC	9312
54790_6_5784	-	chr4:105254671-105254691	GGACGUUAGGGUAGUGAGAA	9313
54790_6_5788	-	chr4:105254700-105254720	ACGGUAGUCCGAUCCACACU	9314
54790_6_5790	-	chr4:105254708-105254728	UUUUCAAGACGGUAGUCCGA	9315
54790_6_5792	-	chr4:105254713-105254733	AGGAUUUUUCAAGACGGUAG	9316
54790_6_5801	-	chr4:105254774-105254794	AGUACGAAGGUAUCCUCCUC	9317
54790_6_5804	-	chr4:105254775-105254795	AAGUACGAAGGUAUCCUCCU	9318
54790_6_5805	-	chr4:105254776-105254796	GAAGUACGAAGGUAUCCUCC	9319
54790_6_5809	-	chr4:105254779-105254799	AGGGAAGUACGAAGGUAUCC	9320
54790_6_5811	-	chr4:105254782-105254802	UUUAGGGAAGUACGAAGGUA	9321
54790_6_5822	-	chr4:105254828-105254848	GAUGUAAGUCCUCGGUCUAC	9322
54790_6_5828	-	chr4:105254840-105254860	AAACACUCAAAAGAUGUAAG	9323
54790_6_5832	-	chr4:105254874-105254894	GUUUCCGUAGGUCAGUAUUA	9324
54790_6_5834	-	chr4:105254891-105254911	AAGUCACACUUGUUGAGGUU	9325
54790_6_5838	-	chr4:105254914-105254934	AUAUUAACUACUCAACGACC	9326
54790_6_5840	-	chr4:105254917-105254937	UUUAUAUUAACUACUCAACG	9327
54790_6_5845	-	chr4:105254948-105254968	CAUCCUUGGUCACAACCCUA	9328
54790_6_5848	-	chr4:105254953-105254973	GGAGACAUCCUUGGUCACAA	9329
54790_6_5849	-	chr4:105254954-105254974	UGGAGACAUCCUUGGUCACA	9330
54790_6_5854	-	chr4:105254966-105254986	UGACCUCGUCUUUGGAGACA	9331
54790_6_5858	-	chr4:105254984-105255004	AUUUUUCUUAAUGUCGAAUG	9332
54790_6_5862	-	chr4:105255008-105255028	GAGUGUUGGUUCCUUCGUCU	9333
54790_6_5864	-	chr4:105255018-105255038	UUAGUGACGGGAGUGUUGGU	9334
54790_6_5867	-	chr4:105255043-105255063	CAGUCUCUUUACUCCAGUGU	9335
54790_6_5869	-	chr4:105255044-105255064	ACAGUCUCUUUACUCCAGUG	9336
54790_6_5873	-	chr4:105255051-105255071	AAUCUAGACAGUCUCUUUAC	9337
54790_6_5878	-	chr4:105255097-105255117	UUAGACUUAUAUGGAUGUUG	9338
54790_6_5897	-	chr4:105255193-105255213	GUAUGAGUAUAAAAUAACCU	9339
54790_6_5899	-	chr4:105255197-105255217	AGCUGUAUGAGUAUAAAAUA	9340
54790_6_5908	-	chr4:105255271-105255291	UUUAUAUGAGGAUAUGUCAG	9341
54790_6_5912	-	chr4:105255297-105255317	UUGUUCGUUUAAACCCAUUA	9342
54790_6_5914	-	chr4:105255304-105255324	GUACUUAUUGUUCGUUUAAA	9343
54790_6_5915	-	chr4:105255305-105255325	UGUACUUAUUGUUCGUUUAA	9344
54790_6_5924	-	chr4:105255410-105255430	UGCACUUUGUAAGAGGUCCU	9345
54790_6_5926	-	chr4:105255414-105255434	CGUGUGCACUUUGUAAGAGG	9346
54790_6_5933	-	chr4:105255498-105255518	UUUUUGUGAUAUUUGGUUGA	9347
54790_6_5944	-	chr4:105255562-105255582	AUGAUUAGGUGAAAGUUAUU	9348
54790_6_5947	-	chr4:105255600-105255620	CGUUUUUUACCGUCUUAAUU	9349
54790_6_5950	-	chr4:105255612-105255632	UUUUAUGUACUUCGUUUUUC	9350
54790_6_5966	-	chr4:105255773-105255793	UAUAUUUAACUUUUUAAUUU	9351

【０４９５】

【表２－１７５】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_6_5971	-	chr4:105255834-105255854	UUCUGUUCUAUGUCUGUUUU	9352
54790_6_5978	-	chr4:105255899-105255919	UUUUUAAAUCAUUUUCUGUC	9353
54790_6_5980	-	chr4:105255900-105255920	UUUUUUAAAUCAUUUUCUGU	9354
54790_6_5990	-	chr4:105255940-105255960	AUUCAAUCAACAUUAGGGGU	9355
54790_6_5991	-	chr4:105255941-105255961	UAUUCAAUCAACAUUAGGGG	9356
54790_6_6001	-	chr4:105255985-105256005	AGGAAUAUAACAUUACUUUA	9357
54790_6_6003	-	chr4:105256017-105256037	UUCUCCCUUACAUCGAUAUA	9358
54790_6_6005	-	chr4:105256018-105256038	UUUCUCCCUUACAUCGAUAU	9359
54790_6_6009	-	chr4:105256033-105256053	UUAUCGUGUCUCAUUUUUCU	9360
54790_6_6012	-	chr4:105256034-105256054	AUUAUCGUGUCUCAUUUUUC	9361
54790_6_6018	-	chr4:105256080-105256100	UUUUGUAUUAGACACAAUUA	9362
54790_6_6019	-	chr4:105256081-105256101	UUUUUGUAUUAGACACAAUU	9363
54790_6_6040	-	chr4:105256188-105256208	UGGUCAUUUCUAUUAAUGUA	9364
54790_6_6046	-	chr4:105256253-105256273	UAUGAAGUCCGACUUUCCUU	9365
54790_6_6049	-	chr4:105256258-105256278	UUACAUAUGAAGUCCGACUU	9366
54790_6_6052	-	chr4:105256266-105256286	UUUAUGAUUUACAUAUGAAG	9367
54790_6_6059	-	chr4:105256302-105256322	UUAUUCUCAAAUAACAAAAG	9368
54790_6_6064	-	chr4:105256338-105256358	UUACAUAAUAUAUUAUUUAA	9369
54790_6_6078	-	chr4:105256436-105256456	GUCUUUGUUACUUCUGGUCU	9370
54790_6_6086	-	chr4:105256491-105256511	ACAUACUAAUAGUACAUACG	9371
54790_6_6100	-	chr4:105256661-105256681	CUUCUUAUAAACUUUUUAUU	9372
54790_6_6104	-	chr4:105256683-105256703	CUCCUACUUCUUAUUUCUUA	9373
54790_6_6109	-	chr4:105256702-105256722	UUACGUCCAGGGGUUUCAUC	9374
54790_6_6112	-	chr4:105256717-105256737	AUGGUUGUAUCUGUAUUACG	9375
54790_6_6113	-	chr4:105256754-105256774	UUGUCUUGGAGUCUCUAGAC	9376
54790_6_6128	-	chr4:105256827-105256847	CAACUUUUCCUCCCCUUUUU	9377
54790_6_6129	-	chr4:105256828-105256848	UCAACUUUUCCUCCCCUUUU	9378
54790_6_6134	-	chr4:105256835-105256855	UAUCGUCUCAACUUUUCCUC	9379
54790_6_6136	-	chr4:105256836-105256856	UUAUCGUCUCAACUUUUCCU	9380
54790_6_6138	-	chr4:105256837-105256857	GUUAUCGUCUCAACUUUUCC	9381
54790_6_6141	-	chr4:105256840-105256860	CAAGUUAUCGUCUCAACUUU	9382
54790_6_6146	-	chr4:105256862-105256882	UUGACGUCAUUUUUAAUCUC	9383
54790_6_6147	-	chr4:105256863-105256883	AUUGACGUCAUUUUUAAUCU	9384
54790_6_6149	-	chr4:105256864-105256884	UAUUGACGUCAUUUUUAAUC	9385
54790_6_6172	-	chr4:105257041-105257061	UUCAGGUCUACAAUCCGGUG	9386
54790_6_6175	-	chr4:105257048-105257068	GGACUUUUUCAGGUCUACAA	9387
54790_6_6177	-	chr4:105257076-105257096	GGGAUAUUUCAUCAGUUAUC	9388
54790_6_6180	-	chr4:105257100-105257120	UCUCUUUGUCUUUGUUUCAU	9389
54790_6_6190	-	chr4:105257175-105257195	AGAGUUGCACGACCCUAAUG	9390
54790_6_6193	-	chr4:105257183-105257203	GAAACCGGAGAGUUGCACGA	9391
54790_6_6194	-	chr4:105257184-105257204	CGAAACCGGAGAGUUGCACG	9392
54790_6_6198	-	chr4:105257200-105257220	GAAUUCACUACGAGGACGAA	9393
54790_6_6200	-	chr4:105257223-105257243	GUCCGAUCAGAACUUGAGGA	9394
54790_6_6201	-	chr4:105257224-105257244	GGUCCGAUCAGAACUUGAGG	9395
54790_6_6204	-	chr4:105257242-105257262	UCCCAGAGUGAUACGACGGG	9396
54790_6_6215	-	chr4:105257261-105257281	AAAAAUAAAAACAUCUCUGU	9397
54790_6_6217	-	chr4:105257262-105257282	UAAAAAUAAAAACAUCUCUG	9398
54790_6_6231	-	chr4:105257328-105257348	UCAUUGUAUAAGACCCGUCC	9399

【０４９６】

【表２－１７６】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_6_6232	-	chr4:105257329-105257349	GUCAUUGUAUAAGACCCGUC	9400
54790_6_6233	-	chr4:105257330-105257350	UGUCAUUGUAUAAGACCCGU	9401
54790_6_6236	-	chr4:105257331-105257351	UUGUCAUUGUAUAAGACCCG	9402
54790_6_6238	-	chr4:105257335-105257355	GUCUUUGUCAUUGUAUAAGA	9403
54790_6_6239	-	chr4:105257336-105257356	GGUCUUUGUCAUUGUAUAAG	9404
54790_6_6246	-	chr4:105257388-105257408	UCUUUGUUAUGUUUGAAAUA	9405
54790_6_6253	-	chr4:105257420-105257440	AUUGGUUCGUUUCUGAAGCU	9406
54790_6_6259	-	chr4:105257475-105257495	AAUAACUAGAGUCCGUGGAU	9407
54790_6_6262	-	chr4:105257484-105257504	UUCUGACUGAAUAACUAGAG	9408
54790_6_6267	-	chr4:105257554-105257574	UAGGUCUCGACGUUUAUCGG	9409
54790_6_6269	-	chr4:105257580-105257600	AGACGUGUUCGUCCCUUAUU	9410
54790_6_6272	-	chr4:105257588-105257608	GAACUCUGAGACGUGUUCGU	9411
54790_6_6273	-	chr4:105257589-105257609	GGAACUCUGAGACGUGUUCG	9412
54790_6_6280	-	chr4:105257657-105257677	CUUUCGGUGUACGUUGACAU	9413
54790_6_6281	-	chr4:105257658-105257678	UCUUUCGGUGUACGUUGACA	9414
54790_6_6287	-	chr4:105257686-105257706	CCGAAACUUUUAUAUAAGGA	9415
54790_6_6289	-	chr4:105257687-105257707	UCCGAAACUUUUAUAUAAGG	9416
54790_6_6293	-	chr4:105257707-105257727	CUUUACUCUACUAGGUGUCC	9417
54790_6_6296	-	chr4:105257710-105257730	ACCCUUUACUCUACUAGGUG	9418
54790_6_6300	-	chr4:105257729-105257749	UCGAAUUUUCAUUUAAUGGA	9419
54790_6_6303	-	chr4:105257730-105257750	UUCGAAUUUUCAUUUAAUGG	9420
54790_6_6306	-	chr4:105257776-105257796	UGAGUCCACAUCGAUUAUUG	9421
54790_6_6310	-	chr4:105257792-105257812	AACUUAUAACAGUGACUGAG	9422
54790_6_6314	-	chr4:105257821-105257841	CCGUAAACAGUUUAUUAGUA	9423
54790_6_6318	-	chr4:105257842-105257862	CACUUGGUGGAAAAGGUGUC	9424
54790_6_6328	-	chr4:105257877-105257897	AUAGAAAUGAAAUAGAUUGA	9425
54790_6_6333	-	chr4:105257901-105257921	GGACCUUCUAGGGUGAUCAU	9426
54790_6_6339	-	chr4:105257919-105257939	ACUGGACAAACCAUCAAAGG	9427
54790_6_6343	-	chr4:105257930-105257950	GAAUGUAAUAAACUGGACAA	9428
54790_6_6349	-	chr4:105257982-105258002	ACCUAUAUGAGAUCUGACCA	9429
54790_6_6351	-	chr4:105257986-105258006	ACCAACCUAUAUGAGAUCUG	9430
54790_6_6352	-	chr4:105258002-105258022	GAUCUCCUCCGGUCUAACCA	9431
54790_6_6354	-	chr4:105258006-105258026	CGGUGAUCUCCUCCGGUCUA	9432
54790_6_6355	-	chr4:105258015-105258035	UCGGUCCGACGGUGAUCUCC	9433
54790_6_6357	-	chr4:105258018-105258038	UCGUCGGUCCGACGGUGAUC	9434
54790_6_6363	-	chr4:105258031-105258051	AUAAUACUUUUCGUCGUCGG	9435
54790_6_6371	-	chr4:105258082-105258102	AUUGAAAGGGGUGUCGAGAU	9436
54790_6_6374	-	chr4:105258110-105258130	UCACUCUUCUCACUCGAGAC	9437
54790_6_6383	-	chr4:105258138-105258158	ACAAGUUCCCUUUUUUUCUG	9438
54790_6_6386	-	chr4:105258151-105258171	AUAUCCCUCUUAAACAAGUU	9439
54790_6_6387	-	chr4:105258152-105258172	UAUAUCCCUCUUAAACAAGU	9440
54790_6_6394	-	chr4:105258167-105258187	UUUUUCGAACGUCGUUAUAU	9441
54790_6_6395	-	chr4:105258168-105258188	GUUUUUCGAACGUCGUUAUA	9442
54790_6_6404	-	chr4:105258198-105258218	UCUUAGUCGAAAAAGUCUAG	9443
54790_6_6411	-	chr4:105258276-105258296	AGUCGUUUUUACCGUCUUAU	9444
54790_6_6416	-	chr4:105258286-105258306	AAAUGUCUACAGUCGUUUUU	9445
54790_6_6424	-	chr4:105258333-105258353	AAGGUCGAUUAUUUACGUUU	9446
54790_6_6428	-	chr4:105258373-105258393	UACCAUUGAUUGCCAACUAC	9447

【０４９７】

【表２－１７７】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_6_6432	-	chr4:105258382-105258402	GAUAUAAUUUACCAUUGAUU	9448
54790_6_6435	-	chr4:105258392-105258412	AAGAAUGUUUGAUAUAAUUU	9449
54790_6_6451	-	chr4:105258514-105258534	CAUUACUGUGGAGGUAUCGU	9450
54790_6_6452	-	chr4:105258515-105258535	UCAUUACUGUGGAGGUAUCG	9451
54790_6_6472	-	chr4:105258631-105258651	UAUGAGACAGUUGAUACUUA	9452
54790_6_6494	-	chr4:105258769-105258789	UGAAUGUUCUUUUUUAUAAG	9453
54790_6_6508	-	chr4:105258883-105258903	CUCACGAUCCAGGAUCAAAG	9454
54790_6_6510	-	chr4:105258896-105258916	AACUACCCGUAAACUCACGA	9455
54790_6_6514	-	chr4:105258911-105258931	ACUUAAUAAGAUGGUAACUA	9456
54790_6_6515	-	chr4:105258912-105258932	UACUUAAUAAGAUGGUAACU	9457
54790_6_6536	-	chr4:105259013-105259033	CACGAAAAAGGUAAUACAAA	9458
54790_6_6540	-	chr4:105259014-105259034	ACACGAAAAAGGUAAUACAA	9459
54790_6_6545	-	chr4:105259063-105259083	UUGAUAUAUACAUAGGUAUU	9460
54790_6_6551	-	chr4:105259070-105259090	AAAAUACUUGAUAUAUACAU	9461
54790_6_6556	-	chr4:105259127-105259147	AGGGUUUAUCGACCUUGAUA	9462
54790_6_6558	-	chr4:105259136-105259156	CGGAGUCGGAGGGUUUAUCG	9463
54790_6_6564	-	chr4:105259175-105259195	GUCCAACUUGGACUUGAAGA	9464
54790_6_6565	-	chr4:105259176-105259196	AGUCCAACUUGGACUUGAAG	9465
54790_6_6570	-	chr4:105259194-105259214	CCCCAGAACGAUACAACGAG	9466
54790_6_6578	-	chr4:105259213-105259233	UGCAAAGAAAAAAUGUCUAC	9467
54790_6_6580	-	chr4:105259214-105259234	AUGCAAAGAAAAAAUGUCUA	9468
54790_6_6581	-	chr4:105259215-105259235	AAUGCAAAGAAAAAAUGUCU	9469
54790_6_6601	-	chr4:105259334-105259354	UGUUUUAUAAAUGAUAGGGG	9470
54790_6_6612	-	chr4:105259391-105259411	UAUUAAAAUGUCAAAUGUUU	9471
54790_6_6629	-	chr4:105259492-105259512	AGAUUGAGACAUAAUUCGAC	9472
54790_6_6637	-	chr4:105259551-105259571	GGCUGUGCAGCUGAUAUUAU	9473
54790_6_6641	-	chr4:105259572-105259592	UGCUAUGGAUAGCAUUAUAU	9474
54790_7_20	+	chr4:105259833-105259853	GUGAACAAUAUGACAUAUCU	9475
54790_7_28	+	chr4:105259893-105259913	AUACACACUAUUUUUUAAGU	9476
54790_7_39	+	chr4:105259956-105259976	AGCAACAAAAACUUCCUCUU	9477
54790_7_46	+	chr4:105259986-105260006	UGUUAAUUCCAAAGUUUUAA	9478
54790_7_49	+	chr4:105259987-105260007	GUUAAUUCCAAAGUUUUAAA	9479
54790_7_50	+	chr4:105259988-105260008	UUAAUUCCAAAGUUUUAAAG	9480
54790_7_60	+	chr4:105260022-105260042	UGUUAAAACUAAAUGAGAAU	9481
54790_7_69	+	chr4:105260055-105260075	CAUAUUUGACUCUGAAUUA	9482
54790_7_100	+	chr4:105260221-105260241	AUUUUAAUAUAACUCUGUAA	9483
54790_7_105	+	chr4:105260231-105260251	AACUCUGUAAUGGAAAUAAA	9484
54790_7_107	+	chr4:105260258-105260278	UAAUUUCUCACUGAAGUCAU	9485
54790_7_124	+	chr4:105260325-105260345	UUGAUAAAUUUAACAACUUU	9486
54790_7_125	+	chr4:105260326-105260346	UGAUAAAUUUAACAACUUUU	9487
54790_7_127	+	chr4:105260329-105260349	UAAAUUUAACAACUUUUGGG	9488
54790_7_137	+	chr4:105260368-105260388	UAGAUACUUCUUGACUUAUG	9489
54790_7_147	+	chr4:105260464-105260484	AAAAAAAACGAAGCCAUUAU	9490
54790_7_150	+	chr4:105260469-105260489	AAACGAAGCCAUUAUAGGUC	9491
54790_7_151	+	chr4:105260470-105260490	AACGAAGCCAUUAUAGGUCA	9492
54790_7_198	+	chr4:105260739-105260759	UCACAGUAUAAGUUUUUUAA	9493
54790_7_242	+	chr4:105260921-105260941	AAAUGUUUAUCACUUUCACG	9494
54790_7_249	+	chr4:105260945-105260965	UUCAUGUAAACCAAAUCCAG	9495

【０４９８】

【表２－１７８】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_7_253	+	chr4:105260973-105260993	AAGUAACUUAUUGCCUCUGU	9496
54790_7_254	+	chr4:105260974-105260994	AGUAACUUAUUGCCUCUGUU	9497
54790_7_256	+	chr4:105260978-105260998	ACUUAUUGCCUCUGUUGGGU	9498
54790_7_265	+	chr4:105261030-105261050	CUAAAAUUUACAUCUCUGCC	9499
54790_7_267	+	chr4:105261033-105261053	AAAUUUACAUCUCUGCCAGG	9500
54790_7_287	+	chr4:105261101-105261121	UGAAGACUUCUAAGUAUAAA	9501
54790_7_291	+	chr4:105261149-105261169	UUUUUUAACAGUAUAUUACU	9502
54790_7_302	+	chr4:105261172-105261192	AAAAUCUGUUCUUCAUGAGC	9503
54790_7_303	+	chr4:105261173-105261193	AAAUCUGUUCUUCAUGAGCA	9504
54790_7_304	+	chr4:105261177-105261197	CUGUUCUUCAUGAGCAGGGC	9505
54790_7_307	+	chr4:105261180-105261200	UUCUUCAUGAGCAGGGCAGG	9506
54790_7_309	+	chr4:105261181-105261201	UCUUCAUGAGCAGGGCAGGU	9507
54790_7_310	+	chr4:105261182-105261202	CUUCAUGAGCAGGGCAGGUG	9508
54790_7_311	+	chr4:105261183-105261203	UUCAUGAGCAGGGCAGGUGG	9509
54790_7_317	+	chr4:105261224-105261244	CUUUCAAGUAAAUUCUGCAA	9510
54790_7_334	+	chr4:105261303-105261323	AGUAAAUUUUAGUUGCUCUA	9511
54790_7_353	+	chr4:105261412-105261432	UUUUAAUAGUUCAUCUUCCU	9512
54790_7_360	+	chr4:105261447-105261467	GUGACCUCUUUAAGACCAUA	9513
54790_7_363	+	chr4:105261473-105261493	AAUUCCCCUAACCCUACUCC	9514
54790_7_366	+	chr4:105261479-105261499	CCUAACCCUACUCCUGGCAC	9515
54790_7_380	+	chr4:105261619-105261639	GAUGCUUUAUUUAGUAAUAA	9516
54790_7_386	+	chr4:105261638-105261658	AAGGCACCAUAUAUUGUGUU	9517
54790_7_388	+	chr4:105261639-105261659	AGGCACCAUAUAUUGUGUUU	9518
54790_7_391	+	chr4:105261654-105261674	UGUUUGGGAUUCAAAAUGUA	9519
54790_7_394	+	chr4:105261655-105261675	GUUUGGGAUUCAAAAUGUAA	9520
54790_7_395	+	chr4:105261656-105261676	UUUGGGAUUCAAAAUGUAAG	9521
54790_7_404	+	chr4:105261696-105261716	UCUCUUUUACAUAGAGAAAA	9522
54790_7_412	-	chr4:105259762-105259782	GAAGUAAACAAACCUCUUUU	9523
54790_7_413	-	chr4:105259763-105259783	GGAAGUAAACAAACCUCUUU	9524
54790_7_416	-	chr4:105259784-105259804	AAAUAAAGCGAUUAUACAUC	9525
54790_7_433	-	chr4:105259884-105259904	AUAGUGUGUAUCUACAGUUC	9526
54790_7_435	-	chr4:105259885-105259905	AAUAGUGUGUAUCUACAGUC	9527
54790_7_448	-	chr4:105259937-105259957	UCAAAUUUUAUCUAUCAUUU	9528
54790_7_456	-	chr4:105259973-105259993	AUUAACAUAAAAGACCAAAG	9529
54790_7_462	-	chr4:105259997-105260017	GUGACACCCCUUUAAAACUU	9530
54790_7_482	-	chr4:105260111-105260131	CACAUAAAUGUGACUAAAAA	9531
54790_7_532	-	chr4:105260404-105260424	UCAUUUUACAACGGAUUUAU	9532
54790_7_536	-	chr4:105260413-105260433	AAUGGAUUUUCAUUUUACAA	9533
54790_7_541	-	chr4:105260431-105260451	CCAAAUAACCCGGUAUUAAA	9534
54790_7_548	-	chr4:105260441-105260461	GAAAUCCUACCCAAAUAACC	9535
54790_7_551	-	chr4:105260442-105260462	UGAAAUCCUACCCAAAUAAC	9536
54790_7_554	-	chr4:105260443-105260463	AUGAAAUCCUACCCAAAUAA	9537
54790_7_555	-	chr4:105260444-105260464	AAUGAAAUCCUACCCAAAUA	9538
54790_7_562	-	chr4:105260452-105260472	AAAAAAAAAAAUGAAAUCCUA	9539
54790_7_563	-	chr4:105260453-105260473	CAAAAAAAAAAUGAAAUCCU	9540
54790_7_565	-	chr4:105260457-105260477	GAAGCAAAAAAAAAAAUGAAA	9541
54790_7_567	-	chr4:105260480-105260500	UCUGUCAGGGACUGGAUAUU	9542
54790_7_573	-	chr4:105260503-105260523	UUCUCAUCAUUCAAUUAGUA	9543

【０４９９】

【表２－１７９】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_7_576	-	chr4:105260528-105260548	GCUAAAUGCUAAAUAUACUG	9544
54790_7_578	-	chr4:105260556-105260576	CAUUAGAAUGACUGAAAAUG	9545
54790_7_590	-	chr4:105260622-105260642	AUGUUAUAAUAUCUAUAGUA	9546
54790_7_598	-	chr4:105260653-105260673	UAACAAAUUCUUCAUUUAAA	9547
54790_7_600	-	chr4:105260654-105260674	UUAACAAAUUCUUCAUUUAA	9548
54790_7_603	-	chr4:105260677-105260697	UAGUAAGUGAAAGCUUAAUA	9549
54790_7_619	-	chr4:105260735-105260755	AAAACUCAUACUGUGAUUUC	9550
54790_7_646	-	chr4:105260904-105260924	UUUAUCACUUGAUAAAACAG	9551
54790_7_655	-	chr4:105260958-105260978	UACUUGGUAUCCUCUGGAUU	9552
54790_7_656	-	chr4:105260964-105260984	AUAAGUUACUUGGUAUCCUC	9553
54790_7_658	-	chr4:105260974-105260994	AACAGAGGCAAUAAGUUACU	9554
54790_7_659	-	chr4:105260989-105261009	AGAGCUCUCCUACCCAACAG	9555
54790_7_668	-	chr4:105261021-105261041	GUAAAUUUUAGAAGGUGAGG	9556
54790_7_669	-	chr4:105261024-105261044	GAUGUAAAUUUUAGAAGGUG	9557
54790_7_673	-	chr4:105261029-105261049	GCAGAGAUGUAAAUUUUAGA	9558
54790_7_678	-	chr4:105261051-105261071	AGUUGUGAGACAUAACCACC	9559
54790_7_694	-	chr4:105261145-105261165	AUAUACUGUUAAAAAAUGGU	9560
54790_7_697	-	chr4:105261149-105261169	AGUAAUAUACUGUUAAAAAA	9561
54790_7_709	-	chr4:105261224-105261244	UUGCAGAAUUUACUUGAAAG	9562
54790_7_710	-	chr4:105261225-105261245	UUUGCAGAAUUUACUUGAAA	9563
54790_7_712	-	chr4:105261226-105261246	CUUUGCAGAAUUUACUUGAA	9564
54790_7_719	-	chr4:105261261-105261281	AUGCUUCAGAACUAGAAUGC	9565
54790_7_727	-	chr4:105261289-105261309	UUUACUGGACACUUCAAAUA	9566
54790_7_729	-	chr4:105261304-105261324	AUAGAGCAACUAAAAUUUAC	9567
54790_7_737	-	chr4:105261339-105261359	AAGAUAGUAUUUAAAUAAUU	9568
54790_7_763	-	chr4:105261432-105261452	GUCACAUUUUUUAGCUACCA	9569
54790_7_768	-	chr4:105261454-105261474	UAAGCCGUAUGGUCUUAAAG	9570
54790_7_771	-	chr4:105261465-105261485	GUUAGGGGAAUUAAGCCGUA	9571
54790_7_772	-	chr4:105261480-105261500	UGUGCCAGGAGUAGGGUUAG	9572
54790_7_774	-	chr4:105261481-105261501	CUGUGCCAGGAGUAGGGUUA	9573
54790_7_776	-	chr4:105261482-105261502	CCUGUGCCAGGAGUAGGGUU	9574
54790_7_779	-	chr4:105261487-105261507	ACAAGCCUGUGCCAGGAGUA	9575
54790_7_780	-	chr4:105261488-105261508	CACAAGCCUGUGCCAGGAGU	9576
54790_7_786	-	chr4:105261494-105261514	UAUACACACAAGCCUGUGCC	9577
54790_7_815	-	chr4:105261647-105261667	UGAAUCCCAAACACAAUAUA	9578
54790_8_1	+	chr4:105261846-105261866	AGGUAAGUUUAAAUAAUCAU	9579
54790_8_42	+	chr4:105262053-105262073	CAUGCGCUUCUAAAAGUCAC	9580
54790_8_50	+	chr4:105262114-105262134	UUGUUUCUGUAAACAGACUA	9581
54790_8_56	+	chr4:105262136-105262156	GAGAUUACAUCAAAAUUAUG	9582
54790_8_58	+	chr4:105262149-105262169	AAUUAUGUGGCCCAAGCUAU	9583
54790_8_73	+	chr4:105262272-105262292	CAUUGUAAGUAUAUAUAUUU	9584
54790_8_103	+	chr4:105262395-105262415	AAACUAUAGCUAGUUAAGAC	9585
54790_8_104	+	chr4:105262407-105262427	GUUAAGACAGGUAGAUGAUU	9586
54790_8_111	+	chr4:105262430-105262450	UCAGAAAUCUCUCAUCAUGA	9587
54790_8_120	+	chr4:105262524-105262544	UAAACACUGUGUUUAGUCAC	9588
54790_8_121	+	chr4:105262525-105262545	AAACACUGUGUUUAGUCACU	9589
54790_8_123	+	chr4:105262535-105262555	UUUAGUCACUGGGAACAUAA	9590
54790_8_130	+	chr4:105262582-105262602	UUUAAGAAUUCCGUCUUUGC	9591

【０５００】

【表２－１８０】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_8_131	+	chr4:105262583-105262603	UUAAGAAUUCCGUCUUUGCU	9592
54790_8_134	+	chr4:105262588-105262608	AAUUCCGUCUUUGCUGGGUA	9593
54790_8_135	+	chr4:105262591-105262611	UCCGUCUUUGCUGGGUACGG	9594
54790_8_140	+	chr4:105262618-105262638	CACCUUUAAUCCCAACACUU	9595
54790_8_142	+	chr4:105262619-105262639	ACCUUUAAUCCCAACACUUU	9596
54790_8_144	+	chr4:105262622-105262642	UUUAAUCCCAACACUUUGGG	9597
54790_8_147	+	chr4:105262628-105262648	CCCAACACUUUGGGAGGCCA	9598
54790_8_148	+	chr4:105262632-105262652	ACACUUUGGGAGGCCAAGGC	9599
54790_8_150	+	chr4:105262635-105262655	CUUUGGGAGGCCAAGGCAGG	9600
54790_8_154	+	chr4:105262646-105262666	CAAGGCAGGUGGAUCACCUG	9601
54790_8_156	+	chr4:105262651-105262671	CAGGUGGAUCACCUGAGGUC	9602
54790_8_160	+	chr4:105262678-105262698	CUAGACCAGCCUGAUCAACA	9603
54790_8_165	+	chr4:105262716-105262736	ACUAAAAAUACAAAAUUAGC	9604
54790_8_166	+	chr4:105262717-105262737	CUAAAAAUACAAAAUUAGCU	9605
54790_8_167	+	chr4:105262722-105262742	AAUACAAAAUUAGCUGGGUG	9606
54790_8_168	+	chr4:105262725-105262745	ACAAAAUUAGCUGGGUGUGG	9607
54790_8_169	+	chr4:105262729-105262749	AAUUAGCUGGGUGUGGUGGC	9608
54790_8_172	+	chr4:105262752-105262772	CACCUGUAAUCCCAGCUACU	9609
54790_8_174	+	chr4:105262756-105262776	UGUAAUCCCAGCUACUCGGA	9610
54790_8_175	+	chr4:105262762-105262782	CCCAGCUACUCGGAAGGCUA	9611
54790_8_178	+	chr4:105262766-105262786	GCUACUCGGAAGGCUAAGGC	9612
54790_8_183	+	chr4:105262784-105262804	GCAGGAGAAUAGCUUGAACC	9613
54790_8_185	+	chr4:105262785-105262805	CAGGAGAAUAGCUUGAACCU	9614
54790_8_187	+	chr4:105262788-105262808	GAGAAUAGCUUGAACCUGGG	9615
54790_8_190	+	chr4:105262791-105262811	AAUAGCUUGAACCUGGGAGG	9616
54790_8_191	+	chr4:105262794-105262814	AGCUUGAACCUGGGAGGUGG	9617
54790_8_196	+	chr4:105262835-105262855	AAACCAUUGCACUCCAGCCU	9618
54790_8_201	+	chr4:105262888-105262908	AAAAAAAAUUCAUCUUUAAC	9619
54790_8_202	+	chr4:105262889-105262909	AAAAAAAUUCAUCUUUAACU	9620
54790_8_203	+	chr4:105262894-105262914	AAUUCAUCUUUAACUGGGUG	9621
54790_8_211	+	chr4:105262925-105262945	GCCUGUAAUCCCAGCUACCC	9622
54790_8_213	+	chr4:105262933-105262953	UCCCAGCUACCCAGGAGACC	9623
54790_8_216	+	chr4:105262942-105262962	CCCAGGAGACCAGGAGUCUG	9624
54790_8_217	+	chr4:105262948-105262968	AGACCAGGAGUCUGAGGCUG	9625
54790_8_220	+	chr4:105262982-105263002	UGCAUCACUGUGCUCCAUCC	9626
54790_8_221	+	chr4:105262983-105263003	GCAUCACUGUGCUCCAUCCU	9627
54790_8_227	+	chr4:105263045-105263065	CAAAAGAAUUCCUUCUUUAG	9628
54790_8_237	+	chr4:105263099-105263119	UAGAAUUACACAGUCCCAGC	9629
54790_8_253	+	chr4:105263213-105263233	AUCUUUGAACUUUAUCUGU	9630
54790_8_257	+	chr4:105263223-105263243	UUUAUUCUGUAGGUAACCAU	9631
54790_8_258	+	chr4:105263224-105263244	UUAUUCUGUAGGUAACCAUU	9632
54790_8_263	+	chr4:105263244-105263264	GGGCUGUUUCAAGUGUGUGU	9633
54790_8_266	+	chr4:105263245-105263265	GGCUGUUUCAAGUGUGUGUU	9634
54790_8_268	+	chr4:105263246-105263266	GCUGUUUCAAGUGUGUGUUG	9635
54790_8_270	+	chr4:105263250-105263270	UUUCAAGUGUGUGUUGGGGA	9636
54790_8_274	+	chr4:105263254-105263274	AAGUGUGUGUUGGGGAUGGA	9637
54790_8_276	+	chr4:105263255-105263275	AGUGUGUGUUGGGGAUGGAA	9638
54790_8_285	+	chr4:105263306-105263326	AUUUACUUAAAAGCCAAGUA	9639

【０５０１】

【表２－１８１】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_8_286	+	chr4:105263307-105263327	UUUACUCUAAAAGCCAAGUAA	9640
54790_8_300	-	chr4:105263365-105263385	AAGAAAGCUAUUGCAAUCAU	9641
54790_8_301	+	chr4:105263366-105263386	AGAAAGCUAUUGCAAUCAUU	9642
54790_8_305	+	chr4:105263381-105263401	UCAUUGGGCAAGAGAUUUUA	9643
54790_8_309	+	chr4:105263395-105263415	AUUUUAAGGACCUAAAGAAA	9644
54790_8_311	+	chr4:105263399-105263419	UAAGGACCUAAAGAAAUGGC	9645
54790_8_316	-	chr4:105263424-105263444	UUAAGUAUGUACACUAACUA	9646
54790_8_318	+	chr4:105263427-105263447	AGUAUGUACACUAACUAAGG	9647
54790_8_323	+	chr4:105263443-105263463	AAGGUGGAGCUUAGAGAACU	9648
54790_8_326	+	chr4:105263458-105263478	GAACUUGGUGACUAGAUGUA	9649
54790_8_335	+	chr4:105263475-105263495	GUAUGGAUGAGAAAAGAAUU	9650
54790_8_339	-	chr4:105263499-105263519	GAUACAACAAAUUUCCAGUU	9651
54790_8_340	+	chr4:105263504-105263524	AACAAAUUUCCAGUUUGGAC	9652
54790_8_348	-	chr4:105263533-105263553	UAUUAACUAGUAUCAGAAAU	9653
54790_8_353	+	chr4:105263553-105263573	UGGUAAGAAAUAGUAAGUUU	9654
54790_8_355	+	chr4:105263554-105263574	GGUAAGAAAUAGUAAGUUUU	9655
54790_8_359	+	chr4:105263558-105263578	AGAAAUAGUAAGUUUUGGGA	9656
54790_8_361	+	chr4:105263559-105263579	GAAAUAGUAAGUUUUGGGAU	9657
54790_8_363	-	chr4:105263560-105263580	AAAUAGUAAGUUUUGGGAUG	9658
54790_8_369	+	chr4:105263580-105263600	GGGAGAAGAUAUCAAAAUUU	9659
54790_8_370	+	chr4:105263590-105263610	AUCAAAAUUUUGGACAUGCU	9660
54790_8_371	+	chr4:105263598-105263618	UUUGGACAUGCUAGGCUUCU	9661
54790_8_376	+	chr4:105263610-105263630	AGGCUCCUAGGUUAAUUAGA	9662
54790_8_383	+	chr4:105263619-105263639	GGUUAAUUAGAUGGAGAAUC	9663
54790_8_388	-	chr4:105263632-105263652	GAGAAUCAGGAGAAAAAUUC	9664
54790_8_394	+	chr4:105263665-105263685	AGAUUUGAGAGUCAGAAUGC	9665
54790_8_396	+	chr4:105263669-105263689	UUGAGAGUCAGAAUGCUGGC	9666
54790_8_401	+	chr4:105263690-105263710	GGACUUAAAGUUGAAUACAU	9667
54790_8_407	+	chr4:105263699-105263719	GUUGAAUACAUAGGAAUGAA	9668
54790_8_408	-	chr4:105263702-105263722	GAAUACAUAGGAAUGAAAGG	9669
54790_8_414	+	chr4:105263728-105263748	UCAAAGUAGAGAUUAUAAAG	9670
54790_8_418	+	chr4:105263735-105263755	AGAGAUUAUAAAGAGGACAA	9671
54790_8_419	+	chr4:105263736-105263756	GAGAUUAUAAAGAGGACAAA	9672
54790_8_422	+	chr4:105263746-105263766	AGAGGACAAAGGGCUGAUGA	9673
54790_8_424	-	chr4:105263747-105263767	GAGGACAAAGGGCUGAUGAU	9674
54790_8_426	+	chr4:105263754-105263774	AAGGGCUGAUGAUGGGAUUC	9675
54790_8_428	-	chr4:105263773-105263793	CUGGAGCCAUCAAUCAUUUU	9676
54790_8_433	+	chr4:105263782-105263802	UCAAUCAUUUUAGGCAUGAG	9677
54790_8_435	+	chr4:105263785-105263805	AUCAUUUUAGGCAUGAGUGG	9678
54790_8_445	+	chr4:105263812-105263832	GAAGCCAAUGAAGUAAGAAC	9679
54790_8_447	+	chr4:105263813-105263833	AAGCCAAUGAAGUAAGAACU	9680
54790_8_449	-	chr4:105263814-105263834	AGCCAAUGAAGUAAGAACUG	9681
54790_8_451	+	chr4:105263815-105263835	GCCAAUGAAGUAAGAACUGG	9682
54790_8_455	+	chr4:105263818-105263838	AAUGAAGUAAGAACUGGGGG	9683
54790_8_457	+	chr4:105263819-105263839	AUGAAGUAAGAACUGGGGGA	9684
54790_8_463	+	chr4:105263839-105263859	GGGAGUAGAAGAAAUGUAGU	9685
54790_8_468	-	chr4:105263853-105263873	UGUAGUAGGAAAAGUGAAAG	9686
54790_8_469	+	chr4:105263854-105263874	GUAGUAGGAAAAGUGAAAGA	9687

【０５０２】

【表２－１８２】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_8_472	+	chr4:105263860-105263880	GGAAAAGUGAAAGAGGGAGA	9688
54790_8_474	+	chr4:105263864-105263884	AAGUGAAAGAGGGAGAUGGA	9689
54790_8_476	+	chr4:105263868-105263888	GAAAGAGGGAGAUGGAUGGA	9690
54790_8_480	+	chr4:105263871-105263891	AGAGGGAGAUGGAUGGAUGG	9691
54790_8_483	+	chr4:105263879-105263899	AUGGAUGGAUGGAGGAAAGC	9692
54790_8_490	+	chr4:105263914-105263934	ACACCCAGAGCAGAGUAUAC	9693
54790_8_491	+	chr4:105263923-105263943	GCAGAGUAUACAGGAGCAAU	9694
54790_8_493	+	chr4:105263928-105263948	GUAUACAGGAGCAAUAGGUA	9695
54790_8_495	+	chr4:105263929-105263949	UAUACAGGAGCAAUAGGUAU	9696
54790_8_496	+	chr4:105263930-105263950	AUACAGGAGCAAUAGGUAUG	9697
54790_8_498	+	chr4:105263936-105263956	GAGCAAUAGGUAUGGGGCUC	9698
54790_8_500	+	chr4:105263937-105263957	AGCAAUAGGUAUGGGGCUCU	9699
54790_8_502	+	chr4:105263941-105263961	AUAGGUAUGGGGCUCUGGGA	9700
54790_8_503	+	chr4:105263942-105263962	UAGGUAUGGGGCUCUGGGAU	9701
54790_8_507	+	chr4:105263982-105264002	GAUAAUAUUAAAGACUCUCG	9702
54790_8_509	+	chr4:105263983-105264003	AUAAUAUUAAAGACUCUCGU	9703
54790_8_514	+	chr4:105264011-105264031	AUUAGUUUACACAGCAGACA	9704
54790_8_517	+	chr4:105264017-105264037	UUACACAGCAGACAUGGACA	9705
54790_8_519	+	chr4:105264018-105264038	UACACAGCAGACAUGGACAA	9706
54790_8_524	+	chr4:105264061-105264081	GCUACUCUUCUUUCCACUG	9707
54790_8_532	+	chr4:105264096-105264116	CAAACAUUUUUUUUUUUUU	9708
54790_8_541	+	chr4:105264111-105264131	UUUUUUGGUUCGAACAAUAG	9709
54790_8_551	+	chr4:105264126-105264146	AAUAGAGGCAAAUUAAACGA	9710
54790_8_569	+	chr4:105264215-105264235	UUUUAAACACUAUUAAUAGU	9711
54790_8_582	+	chr4:105264259-105264279	AGCUAGUAUCACAAAGUAUA	9712
54790_8_597	+	chr4:105264369-105264389	UAUGUUGCUAGAUUUAAAGU	9713
54790_8_598	+	chr4:105264370-105264390	AUGUUGCUAGAUUUAAAGUU	9714
54790_8_605	+	chr4:105264400-105264420	CUAUUAAAUGAAUUUUUAAU	9715
54790_8_611	+	chr4:105264417-105264437	AAUAGGUGCUGUUAAUCAAA	9716
54790_8_615	+	chr4:105264429-105264449	UAAUCAAAUGGCUUUACUUG	9717
54790_8_626	+	chr4:105264480-105264500	UGCUCCCUUGAUUCUUAUUA	9718
54790_8_653	+	chr4:105264633-105264653	AGUCAAUUAAUAGUUGUAAA	9719
54790_8_659	+	chr4:105264652-105264672	AUGGAUGAGAUGCUUCUGAA	9720
54790_8_661	+	chr4:105264676-105264696	UAAAAUAUUUUUAUAUUGCA	9721
54790_8_662	+	chr4:105264680-105264700	AUAUUUUUAUAUUGCAUGGU	9722
54790_8_666	+	chr4:105264689-105264709	UAUUGCAUGGUAGGUACUAU	9723
54790_8_676	+	chr4:105264765-105264785	UGAUGUUUCCACACAGUACA	9724
54790_8_679	+	chr4:105264766-105264786	GAUGUUUCCACACAGUACAC	9725
54790_8_705	+	chr4:105264923-105264943	UCUUAUUGCUAAAGUUUAGU	9726
54790_8_713	+	chr4:105264956-105264976	CAUCUCUUCUGUCAGUCCCA	9727
54790_8_725	+	chr4:105265024-105265044	CUAUCCAGUAGACAUAUAUU	9728
54790_8_734	+	chr4:105265078-105265098	AACAGUAGACCUGAAAUAGC	9729
54790_8_747	+	chr4:105265165-105265185	AAGAGAGCUUUCUAUGAAGA	9730
54790_8_752	+	chr4:105265200-105265220	UUUAUGCUGUUCAGUGUAAU	9731
54790_8_756	+	chr4:105265216-105265236	UAAUAGGCACUAGCCACAUG	9732
54790_8_757	+	chr4:105265241-105265261	AUUAUUUAACAGUUGAUACG	9733
54790_8_769	+	chr4:105265296-105265316	UUAACACAAACAGCCACAUG	9734
54790_8_771	+	chr4:105265303-105265323	AAACAGCCACAUGUGGAUAA	9735

【０５０３】

【表２－１８３】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_8_784	+	chr4:105265379-105265399	UUGUCUCCCAGACAUCUAGA	9736
54790_8_791	-	chr4:105265413-105265433	UUCAUCCACAAAAUCCUGCA	9737
54790_8_795	+	chr4:105265424-105265444	AAUCCUGCAUGGUAUUUUUU	9738
54790_8_797	+	chr4:105265430-105265450	GCAUGGUAUUUUUUAGGAGA	9739
54790_8_817	+	chr4:105265517-105265537	AGACCACAGCAUGAACUGAA	9740
54790_8_819	+	chr4:105265552-105265572	CAUCUAUGUCAAAGAGUAGU	9741
54790_8_821	-	chr4:105265571-105265591	UUGGUACCUUCAUUUUCCUU	9742
54790_8_827	+	chr4:105265587-105265607	CCUUUGGCCAAAGUUUUAUG	9743
54790_8_841	+	chr4:105265683-105265703	AGUUCAUCUUCUAGCCAUGA	9744
54790_8_852	+	chr4:105265750-105265770	UGACAAAAUAUAUGAAACAA	9745
54790_8_862	+	chr4:105265787-105265807	AUAAGAAAUUCAAGAGACAG	9746
54790_8_870	-	chr4:105265802-105265822	GACAGUGGCACCAGAGAGAA	9747
54790_8_871	+	chr4:105265813-105265833	CAGAGAGAAAGGAAGUAAAA	9748
54790_8_876	-	chr4:105265858-105265878	UACUUCCUGAAGAGAGUAUU	9749
54790_8_882	+	chr4:105265877-105265897	UAGGCUCCAGUGUAGCCAGU	9750
54790_8_885	+	chr4:105265913-105265933	CCAGCCUUAUCUCUGUAUUA	9751
54790_8_889	+	chr4:105265933-105265953	AGGAGACAAAGUUCAAAAUU	9752
54790_8_893	+	chr4:105265938-105265958	ACAAAGUUCAAAAUUUGGAG	9753
54790_8_894	-	chr4:105265944-105265964	UUCAAAAUUUGGAGAGGCCA	9754
54790_8_905	+	chr4:105265978-105265998	CACUAUUCAGAAUAUCAGAG	9755
54790_8_919	+	chr4:105266018-105266038	AAAGCUCCAGAGACCUGCAG	9756
54790_8_920	+	chr4:105266019-105266039	AAGCUCCAGAGACCUGCAGA	9757
54790_8_926	+	chr4:105266079-105266099	UGCAUGUGAAAAAACUGCCA	9758
54790_8_927	+	chr4:105266084-105266104	GUGAAAAAACUGCCAAGGCU	9759
54790_8_929	-	chr4:105266088-105266108	AAAAACUGCCAAGGCUAGGU	9760
54790_8_932	+	chr4:105266089-105266109	AAAACUGCCAAGGCUAGGUA	9761
54790_8_936	+	chr4:105266112-105266132	AAAGAACCAUCAGAAGAAGC	9762
54790_8_940	+	chr4:105266139-105266159	AUAAUCCCUUGAUCUCACAC	9763
54790_8_943	+	chr4:105266145-105266165	CCUUGAUCUCACACAGGACC	9764
54790_8_947	-	chr4:105266174-105266194	UCUCGAUCAUACCAGCCAGA	9765
54790_8_952	+	chr4:105266214-105266234	UAUUCAUAAUUGUAUUGCCU	9766
54790_8_957	+	chr4:105266232-105266252	CUUGGUAGUAGAAGUAAAUU	9767
54790_8_965	+	chr4:105266278-105266298	GCUUAAAAUGAAAACAUAGA	9768
54790_8_966	+	chr4:105266279-105266299	CUUAAAAUGAAAACAUAGAA	9769
54790_8_971	-	chr4:105266347-105266367	AAAAAAAAAAAUCUACCAACA	9770
54790_8_977	+	chr4:105266386-105266406	GCAUCCAUCAGAAAAUACA	9771
54790_8_985	-	chr4:105266421-105266441	AAAGAAAAUAUAACCUUUAC	9772
54790_8_987	+	chr4:105266422-105266442	AAGAAAAUAUAACCUUUACU	9773
54790_8_988	+	chr4:105266423-105266443	AGAAAAUAUAACCUUUACUG	9774
54790_8_990	+	chr4:105266429-105266449	UAUAACCUUUACUGGGGAAC	9775
54790_8_996	+	chr4:105266503-105266523	UGUAAAUAAGUUCAUUAAAA	9776
54790_8_1001	-	chr4:105266535-105266555	UUCAUAUGUUAAAAUGCCAG	9777
54790_8_1010	+	chr4:105266555-105266575	AGGAAAGCAUGAGAGUGAUA	9778
54790_8_1016	+	chr4:105266635-105266655	AUCUAGAUUAAAAAUACACU	9779
54790_8_1018	+	chr4:105266638-105266658	UAGAUUAAAAAUACACUAGG	9780
54790_8_1023	+	chr4:105266654-105266674	UAGGCGGAAUUAACAGAUUA	9781
54790_8_1041	-	chr4:105266765-105266785	UACACUAAUAUAUGUGUAAU	9782
54790_8_1046	+	chr4:105266777-105266797	UGUGUAAUUGGAGUACCAGA	9783

【０５０４】

【表２－１８４】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_8_1048	+	chr4:105266780-105266800	GUAAUUGGAGUACCAGAAGG	9784
54790_8_1050	-	chr4:105266783-105266803	AUUGGAGUACCAGAAGGAGG	9785
54790_8_1053	+	chr4:105266784-105266804	UUGGAGUACCAGAAGGAGGU	9786
54790_8_1059	+	chr4:105266813-105266833	AAAAAUAUUUAAAGAAACAA	9787
54790_8_1082	+	chr4:105266965-105266985	UGAUAAAGAGAAACUCAGAA	9788
54790_8_1084	+	chr4:105266972-105266992	GAGAAACUCAGAAAGGCAAA	9789
54790_8_1089	-	chr4:105266982-105267002	GAAAGGCAAAUGGAGAAAAA	9790
54790_8_1090	+	chr4:105266997-105267017	AAAAAAGGACAUAUUACACU	9791
54790_8_1092	+	chr4:105267000-105267020	AAAGGACAUAUUACACUAGG	9792
54790_8_1095	+	chr4:105267001-105267021	AAGGACAUAUUACACUAGGU	9793
54790_8_1099	+	chr4:105267016-105267036	UAGGUGGGAAAAAAUAAGAC	9794
54790_8_1102	-	chr4:105267036-105267056	AGGAGACUUCAUUCAGAAAA	9795
54790_8_1134	+	chr4:105267236-105267256	AAUGUUAAACGAAAUCCUUC	9796
54790_8_1144	-	chr4:105267311-105267331	AGUAUCAAAAAUAGUAAACA	9797
54790_8_1152	+	chr4:105267376-105267396	UAUAUUAACAAUGUAUUAUG	9798
54790_8_1159	+	chr4:105267404-105267424	AACACGUAGAAGUAGCACAG	9799
54790_8_1163	+	chr4:105267410-105267430	UAGAAGUAGCACAGAGGCUG	9800
54790_8_1168	+	chr4:105267452-105267472	UAAAGUACUUAUACGAUAUG	9801
54790_8_1171	-	chr4:105267457-105267477	UACUUAUACGAUAUGUGGAC	9802
54790_8_1172	+	chr4:105267458-105267478	ACUUAUACGAUAUGUGGACU	9803
54790_8_1174	+	chr4:105267470-105267490	UGUGGACUGGGUAUAUUACU	9804
54790_8_1185	+	chr4:105267603-105267623	AAAUGUUUUUAAAAAUAUAU	9805
54790_8_1190	+	chr4:105267647-105267667	AAAUAAAACAAAUAGCAAGA	9806
54790_8_1195	+	chr4:105267693-105267713	ACAACCACAUUAAAUGUAAA	9807
54790_8_1197	-	chr4:105267716-105267736	UUUUAACACCCCUAAUUAUA	9808
54790_8_1217	+	chr4:105267835-105267855	UGAUGUUGAAAAGACAUAAC	9809
54790_8_1220	+	chr4:105267859-105267879	AAAAAUAUGAUUAUUGCAGU	9810
54790_8_1228	+	chr4:105267900-105267920	UAAUAUUCAACAUUCAUAAA	9811
54790_8_1236	+	chr4:105267932-105267952	CAACCUAUUAAAUACAUAAA	9812
54790_8_1238	-	chr4:105267962-105267982	AAAGCUAAUGCUAUACUUAG	9813
54790_8_1243	+	chr4:105267994-105268014	AAUACUUGACCCCUAAGAUA	9814
54790_8_1253	+	chr4:105268072-105268092	AAAUUUUAGAAAGUGCAGUA	9815
54790_8_1258	+	chr4:105268097-105268117	AUAAAUAAAGCAGUCAAGAU	9816
54790_8_1259	+	chr4:105268098-105268118	UAAAUAAAGCAGUCAAGAUU	9817
54790_8_1262	-	chr4:105268102-105268122	UAAAGCAGUCAAGAUUGGGU	9818
54790_8_1290	+	chr4:105268335-105268355	AAAUGUAUAAGAUUAUAUAC	9819
54790_8_1298	-	chr4:105268382-105268402	UUAUAGAAAACUUCAGUAAC	9820
54790_8_1304	+	chr4:105268403-105268423	GGAGAGAUACACUAUGUUAA	9821
54790_8_1310	+	chr4:105268489-105268509	UGAUGUUUCAAAACCCCAGC	9822
54790_8_1317	+	chr4:105268506-105268526	AGCAGGUUUUUUGAAAGAAU	9823
54790_8_1318	+	chr4:105268515-105268535	UUUGAAAGAAUUGGACAAGA	9824
54790_8_1327	-	chr4:105268536-105268556	GGCUGUAAAAUAUAUAUACU	9825
54790_8_1329	+	chr4:105268547-105268567	AUAUAUACUUGGAAAUGCAA	9826
54790_8_1331	+	chr4:105268553-105268573	ACUUGGAAAUGCAAAGGACU	9827
54790_8_1336	+	chr4:105268581-105268601	UCAAAUAAUAUUUUAAAAUA	9828
54790_8_1337	+	chr4:105268582-105268602	CAAAUAAUAUUUUAAAAUAA	9829
54790_8_1344	-	chr4:105268609-105268629	AUUUGAGACUAUAUAUUGCA	9830
54790_8_1355	+	chr4:105268672-105268692	AAGACAGUUUGAUAUUGCCC	9831

【０５０５】

【表２－１８５】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_8_1356	+	chr4:105268680-105268700	UUGAUAUUGCCCAGGCGCAG	9832
54790_8_1362	-	chr4:105268708-105268728	GCCUGUAAUCCCAGCACUUU	9833
54790_8_1363	+	chr4:105268711-105268731	UGUAAUUCCAGCACUUUCGG	9834
54790_8_1365	+	chr4:105268717-105268737	UCCAGCACUUUCGGAGGCCG	9835
54790_8_1368	+	chr4:105268720-105268740	AGCACUUUCGGAGGCCGAGG	9836
54790_8_1369	+	chr4:105268721-105268741	GCACUUUCGGAGGCCGAGGU	9837
54790_8_1371	-	chr4:105268724-105268744	CUUUCGGAGGCCGAGGUGGG	9838
54790_8_1375	+	chr4:105268735-105268755	CGAGGUGGGUGGAUCACUUG	9839
54790_8_1377	+	chr4:105268740-105268760	UGGGUGGAUCACUUGAGGCC	9840
54790_8_1381	+	chr4:105268759-105268779	CAGGAGUUUUGAGACCAGCC	9841
54790_8_1382	+	chr4:105268768-105268788	UGAGACCAGCCUGGCCAACA	9842
54790_8_1388	-	chr4:105268807-105268827	AUAAAAAAUACAAAAAAUUAC	9843
54790_8_1389	+	chr4:105268808-105268828	UAAAAAAUACAAAAAAUUACU	9844
54790_8_1390	-	chr4:105268809-105268829	AAAAAAUACAAAAAAUUACUG	9845
54790_8_1391	+	chr4:105268814-105268834	UACAAAAAAUUACUGGGGCA	9846
54790_8_1392	+	chr4:105268817-105268837	AAAAAAUUACUGGGGCAUGG	9847
54790_8_1395	+	chr4:105268844-105268864	UGCUUAUAGUCCCAGCUGCU	9848
54790_8_1397	+	chr4:105268845-105268865	GCUUAUAGUCCCAGCUGCUU	9849
54790_8_1399	-	chr4:105268848-105268868	UAUAGUCCCAGCUGCUUGGG	9850
54790_8_1402	+	chr4:105268854-105268874	CCCAGCUGCUUGGGAGGUUG	9851
54790_8_1411	+	chr4:105268877-105268897	CCUGAGAAUCGCUUGAAUCC	9852
54790_8_1412	+	chr4:105268880-105268900	GAGAAUCGCUUGAAUCCAGG	9853
54790_8_1414	+	chr4:105268886-105268906	CGCUUGAAUCCAGGAGGCAG	9854
54790_8_1419	+	chr4:105268926-105268946	CGUGCCACUGCACUCCAGCC	9855
54790_8_1420	-	chr4:105268927-105268947	GUGCCACUGCACUCCAGCCU	9856
54790_8_1424	+	chr4:105268938-105268958	CUCCAGCCUGGGUGACAGAG	9857
54790_8_1425	+	chr4:105268939-105268959	UCCAGCCUGGGUGACAGAGU	9858
54790_8_1434	+	chr4:105269019-105269039	UACACACCAUUAUACACAAG	9859
54790_8_1442	+	chr4:105269064-105269084	UAGACCCAACAUAUAUAAUA	9860
54790_8_1446	-	chr4:105269097-105269117	UUUAACAAAGAUGAUUCAAU	9861
54790_8_1448	+	chr4:105269098-105269118	UUAACAAAGAUGAUUCAAUU	9862
54790_8_1454	+	chr4:105269102-105269122	CAAAGAUGAUUCAAUUGGGA	9863
54790_8_1456	+	chr4:105269103-105269123	AAAGAUGAUUCAAUUGGGAA	9864
54790_8_1463	+	chr4:105269138-105269158	UCCAGUAGUAUCUGAACAGU	9865
54790_8_1467	-	chr4:105269150-105269170	UGAACAGUUGGAAAGCCAUA	9866
54790_8_1470	+	chr4:105269151-105269171	GAACAGUUGGAAAGCCAUAA	9867
54790_8_1471	-	chr4:105269159-105269179	GGAAAGCCAUAAGGGAAAAA	9868
54790_8_1491	+	chr4:105269282-105269302	UAGUUGUCUGAGAACAAAGC	9869
54790_8_1497	+	chr4:105269300-105269320	GCAGGAAGCAUGAAUUAUAC	9870
54790_8_1498	+	chr4:105269301-105269321	CAGGAAGCAUGAAUUAUACA	9871
54790_8_1499	+	chr4:105269302-105269322	AGGAAGCAUGAAUUAUACAG	9872
54790_8_1502	-	chr4:105269309-105269329	AUGAAUUAUACAGGGGCAUG	9873
54790_8_1511	+	chr4:105269346-105269366	AAUGAAUAUGUACUUUAUUU	9874
54790_8_1518	+	chr4:105269389-105269409	AACUCAAAUAGCAUACUUUA	9875
54790_8_1529	+	chr4:105269468-105269488	GUGUCAUUCCAUUUUGUUUC	9876
54790_8_1540	+	chr4:105269511-105269531	CAUUUUUUAAAGUUCUAAA	9877
54790_8_1549	-	chr4:105269534-105269554	UCUAAAUACUAGUGAGUUUU	9878
54790_8_1567	-	chr4:105261905-105261925	UCAAAAAUAUUUUUGGACAU	9879

【０５０６】

【表２－１８６】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_8_1568	-	chr4:105261912-105261932	CAUUGUUUCAAAAACACUUU	9880
54790_8_1577	-	chr4:105261960-105261980	CAGUGGUUUCAACAAUUAAG	9881
54790_8_1581	-	chr4:105261977-105261997	CUCGAAACUGAACACUGCAG	9882
54790_8_1591	-	chr4:105262015-105262035	AAAAAAAAAUGUACUUUUGUA	9883
54790_8_1615	-	chr4:105262162-105262182	GUAGUUAGAACCUACAGCUU	9884
54790_8_1616	-	chr4:105262163-105262183	GGUAGUUAGAACCUACAGCU	9885
54790_8_1622	-	chr4:105262184-105262204	UAUAGACUUGCAGCAAAAAU	9886
54790_8_1636	-	chr4:105262299-105262319	UCAGCAAAAUCUGACACAUC	9887
54790_8_1639	-	chr4:105262326-105262346	AAGUCAAGGUCAAACAAAAA	9888
54790_8_1646	-	chr4:105262340-105262360	UUGCUUGGUGUAUGAAGUCA	9889
54790_8_1648	-	chr4:105262355-105262375	AAAAAAAAAAUGUUUUUGCU	9890
54790_8_1687	-	chr4:105262570-105262590	UUCUCAAAGACAGACAGAGA	9891
54790_8_1689	-	chr4:105262595-105262615	CGGUGGCAUGGGUCGAAAGA	9892
54790_8_1695	-	chr4:105262623-105262643	AGGGUUUCACAACCCUAAUU	9893
54790_8_1697	-	chr4:105262631-105262651	GGAACCGGAGGGUUUCACAA	9894
54790_8_1699	-	chr4:105262632-105262652	CGGAACCGGAGGGUUUCACA	9895
54790_8_1701	-	chr4:105262648-105262668	GAGUCCACUAGGUGGACGGA	9896
54790_8_1702	-	chr4:105262665-105262685	CCAGAUCUUGAGGACUGGAG	9897
54790_8_1708	-	chr4:105262686-105262706	AAAGAGGUACAACUAGUCCG	9898
54790_8_1709	-	chr4:105262690-105262710	UCCCAAAGAGGUACAACUAG	9899
54790_8_1717	-	chr4:105262709-105262729	AACAUAAAAAUCAUCUCUGU	9900
54790_8_1718	-	chr4:105262710-105262730	AAACAUAAAAAUCAUCUCUG	9901
54790_8_1723	-	chr4:105262757-105262777	AAGGCUCAUCGACCCUAAUG	9902
54790_8_1725	-	chr4:105262765-105262785	GGAAUCGGAAGGCUCAUCGA	9903
54790_8_1727	-	chr4:105262766-105262786	CGGAAUCGGAAGGCUCAUCG	9904
54790_8_1732	-	chr4:105262805-105262825	GUGACGUUGGAGGUGGAGGG	9905
54790_8_1736	-	chr4:105262830-105262850	CCUCACGUUACCAAACUGAA	9906
54790_8_1739	-	chr4:105262841-105262861	AACGGAUCCGACCUCACGUU	9907
54790_8_1742	-	chr4:105262851-105262871	AAGCGAGAACAACGGAUCCG	9908
54790_8_1745	-	chr4:105262855-105262875	CUCAAAGCGAGAACAACGGA	9909
54790_8_1760	-	chr4:105262877-105262897	AAAAAAAAAAAAAAAAACUCU	9910
54790_8_1767	-	chr4:105262929-105262949	AGGACCCAUCGACCCUAAUG	9911
54790_8_1768	-	chr4:105262937-105262957	AGGACCAGAGGACCCAUCGA	9912
54790_8_1769	-	chr4:105262938-105262958	GAGGACCAGAGGACCCAUCG	9913
54790_8_1772	-	chr4:105262945-105262965	GGAGUCUGAGGACCAGAGGA	9914
54790_8_1773	-	chr4:105262946-105262966	CGGAGUCUGAGGACCAGAGG	9915
54790_8_1775	-	chr4:105262954-105262974	AGUGGCGUCGGAGUCUGAGG	9916
54790_8_1776	-	chr4:105262978-105262998	CCUCGUGUCACUACGUUAGU	9917
54790_8_1780	-	chr4:105262999-105263019	CAGUAGAAACAGUGGGUCCU	9918
54790_8_1782	-	chr4:105263003-105263023	GACCCAGUAGAAACAGUGGG	9919
54790_8_1797	-	chr4:105263021-105263041	AACGAAAAAAAAAAUCUCAGA	9920
54790_8_1798	-	chr4:105263022-105263042	AAACGAAAAAAAAAUCUCAG	9921
54790_8_1805	-	chr4:105263058-105263078	GUCUCUGUCUCCACUAAAGA	9922
54790_8_1820	-	chr4:105263117-105263137	GCACAUUCUUCUAUCCCAGC	9923
54790_8_1841	-	chr4:105263168-105263188	GUGACAUCUAGUCUACUUUU	9924
54790_8_1842	-	chr4:105263169-105263189	UGUGACAUCUAGUCUACUUU	9925
54790_8_1849	-	chr4:105263197-105263217	AGAUCUCUAUUUAGCGUCUA	9926
54790_8_1853	-	chr4:105263242-105263262	ACACACUUGAAACAGCCCAA	9927

【０５０７】

【表２－１８７】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_8_1874	-	chr4:105263322-105263342	UAAGUUACAUCUCCCUUACU	9928
54790_8_1888	-	chr4:105263408-105263428	UUAAUUCCUGCCAUUUCUUU	9929
54790_8_1901	-	chr4:105263516-105263536	AUAGAACUACCUGUCCAAAC	9930
54790_8_1940	-	chr4:105263782-105263802	CUCAUGCCUAAAAUGAUUGA	9931
54790_8_1947	-	chr4:105263819-105263839	UCCCCCAGUUCUUACUUCAU	9932
54790_8_1961	-	chr4:105263920-105263940	GCUCCUGUAUACUCUGCUCU	9933
54790_8_1962	-	chr4:105263921-105263941	UGCUCCUGUAUACUCUGCUC	9934
54790_8_1976	-	chr4:105264050-105264070	AAGAGUAGCUAAAUCAUUUU	9935
54790_8_1984	-	chr4:105264078-105264098	UGGGACGUUAAAGUCCACAG	9936
54790_8_1987	-	chr4:105264097-105264117	AAAAAAAAAAAAAAAUGUUU	9937
54790_8_1988	-	chr4:105264098-105264118	CAAAAAAAAAAAAAAAUGUU	9938
54790_8_2055	-	chr4:105264487-105264507	CGGUCCAUAAUAAGAAUCAA	9939
54790_8_2057	-	chr4:105264488-105264508	ACGGUCCAUAAUAAGAAUCA	9940
54790_8_2062	-	chr4:105264507-105264527	AAAUAGUUUCAAGUAUGAGA	9941
54790_8_2073	-	chr4:105264539-105264559	AUUUUGGGUACUUAAGUUUU	9942
54790_8_2077	-	chr4:105264554-105264574	AUUUGAUGGCUUCAUAUUUC	9943
54790_8_2078	-	chr4:105264555-105264575	UAUUUGAUGGCUUCAUAUUU	9944
54790_8_2082	-	chr4:105264568-105264588	UAAAACUUGAACAUAUUUGA	9945
54790_8_2104	-	chr4:105264725-105264745	GAUUUCGUAUAAUUGUAUGU	9946
54790_8_2110	-	chr4:105264763-105264783	AUGACACACCUUUGUAGUGU	9947
54790_8_2112	-	chr4:105264776-105264796	ACCAGAAGGGCACAUGACAC	9948
54790_8_2116	-	chr4:105264796-105264816	UGUCGUAGAUAUUGUAGUUU	9949
54790_8_2119	-	chr4:105264826-105264846	CCUCCAUUUCUAGUUUAUCA	9950
54790_8_2121	-	chr4:105264844-105264864	GACACUCAGUUGGGGAAUCC	9951
54790_8_2122	-	chr4:105264847-105264867	UACGACACUCAGUUGGGGAA	9952
54790_8_2125	-	chr4:105264852-105264872	AGAGAUACGACACUCAGUUG	9953
54790_8_2128	-	chr4:105264853-105264873	UAGAGAUACGACACUCAGUU	9954
54790_8_2130	-	chr4:105264854-105264874	AUAGAGAUACGACACUCAGU	9955
54790_8_2138	-	chr4:105264898-105264918	UGAAAUCAAGGAAUAAAGCA	9956
54790_8_2143	-	chr4:105264910-105264930	AAUAAGACUUCAUGAAAUCA	9957
54790_8_2148	-	chr4:105264953-105264973	GACUGACAGAAGAGAUGCUG	9958
54790_8_2155	-	chr4:105264975-105264995	AACUGAAGCUCUAAUUCCAU	9959
54790_8_2158	-	chr4:105264976-105264996	AAACUGAAGCUCUAAUUCCA	9960
54790_8_2165	-	chr4:105265014-105265034	UACUGGAUAGACACGAAGAA	9961
54790_8_2169	-	chr4:105265031-105265051	AGAGCCAAAUAUAUGUCUAC	9962
54790_8_2175	-	chr4:105265066-105265086	CUACUGUUAAAUUGUAAGGC	9963
54790_8_2178	-	chr4:105265070-105265090	AGGUCUACUGUUAAAUUGUA	9964
54790_8_2183	-	chr4:105265090-105265110	AGAUUGACACCUGCUAUUUC	9965
54790_8_2200	-	chr4:105265232-105265252	ACAAUUCAUUAUUGGUGUAC	9966
54790_8_2213	-	chr4:105265312-105265332	ACCAUUGGUAAUAGGUGUAC	9967
54790_8_2216	-	chr4:105265332-105265352	AUUCCAACACGACAAGUGAU	9968
54790_8_2219	-	chr4:105265350-105265370	GUAUUGAAAGACUACCAGAU	9969
54790_8_2221	-	chr4:105265357-105265377	GAUUUACGUAUUGAAAGACU	9970
54790_8_2224	-	chr4:105265389-105265409	ACCUUUAGGUAGAUUCACAG	9971
54790_8_2229	-	chr4:105265409-105265429	CCUAAAACACUUACUUAAUG	9972
54790_8_2234	-	chr4:105265430-105265450	AGAGGAUUUUUUAUGGUACG	9973
54790_8_2251	-	chr4:105265523-105265543	UGGCCCAAGUCAAGUACGAC	9974
54790_8_2254	-	chr4:105265543-105265563	UAACAUAGAUGUGUGCUUUG	9975

【０５０８】

【表２－１８８】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_8_2257	-	chr4:105265580-105265600	CUUUGGCCAAAGGAAAAUGA	9976
54790_8_2260	-	chr4:105265590-105265610	CCUCAUAAAACUUUGGCCAA	9977
54790_8_2263	-	chr4:105265597-105265617	UAUCUAACCUCAUAAAACUU	9978
54790_8_2271	-	chr4:105265639-105265659	GGCUUCAUAUUAUUUACUGU	9979
54790_8_2277	-	chr4:105265660-105265680	AUUAGGAUAAAAGUUUGUGG	9980
54790_8_2278	-	chr4:105265663-105265683	UGCAUUAGGAUAAAAGUUUG	9981
54790_8_2279	-	chr4:105265677-105265697	GAUCUUCAUGAACUUGCAUU	9982
54790_8_2286	-	chr4:105265700-105265720	UCAGAGACAAAUGAGGUAGU	9983
54790_8_2293	-	chr4:105265730-105265750	CAAAAAAGAAUUUACACAUU	9984
54790_8_2314	-	chr4:105265815-105265835	GAAAAAUGAAGGAAAGAGAG	9985
54790_8_2317	-	chr4:105265843-105265863	UUCAUUUGACCCCAUAAAUA	9986
54790_8_2319	-	chr4:105265853-105265873	AGAGAAGUCCUUCAUUUGAC	9987
54790_8_2320	-	chr4:105265854-105265874	GAGAGAAGUCCUUCAUUUGA	9988
54790_8_2322	-	chr4:105265855-105265875	UGAGAGAAGUCCUUCAUUUG	9989
54790_8_2324	-	chr4:105265866-105265886	ACCUCGGAUUAUGAGAGAAG	9990
54790_8_2330	-	chr4:105265886-105265906	ACCCAAGGAUGACCGAUGUG	9991
54790_8_2333	-	chr4:105265895-105265915	CCCACACAAACCCAAGGAUG	9992
54790_8_2334	-	chr4:105265905-105265925	UCUAUCCCGACCCACACAAA	9993
54790_8_2335	-	chr4:105265906-105265926	CUCUAUUCCGACCCACACAA	9994
54790_8_2338	-	chr4:105265915-105265935	GAAUUAUGUCUCUAUCCCGA	9995
54790_8_2339	-	chr4:105265916-105265936	GGAAUUAUGUCUCUAUCCCG	9996
54790_8_2343	-	chr4:105265920-105265940	CAGAGGAAUUAUGUCUCUAU	9997
54790_8_2351	-	chr4:105265964-105265984	UAUCACUUGAGAGCAGUGGA	9998
54790_8_2358	-	chr4:105266027-105266047	GUCUUGGGAGACGUCCAGAG	9999
54790_8_2360	-	chr4:105266034-105266054	UGACCUAGUCUUGGGAGACG	10000
54790_8_2365	-	chr4:105266052-105266072	AAAUUAUGAGUCGACUUCUG	10001
54790_8_2377	-	chr4:105266099-105266119	CAAGAAAGGGAUGGAUCGGA	10002
54790_8_2382	-	chr4:105266121-105266141	UAAGACGGACGAAGAAGACU	10003
54790_8_2384	-	chr4:105266147-105266167	GUCCAGGACACACUCUAGUU	10004
54790_8_2385	-	chr4:105266148-105266168	GGUCCAGGACACACUCUAGU	10005
54790_8_2389	-	chr4:105266166-105266186	CAUACUAGUUCUUGAUAAGG	10006
54790_8_2394	-	chr4:105266188-105266208	ACUUCAGAAGAGGCAGACCG	10007
54790_8_2395	-	chr4:105266192-105266212	UAAUACUUCAGAAGAGGCAG	10008
54790_8_2402	-	chr4:105266234-105266254	GUUUAAAUGAAGAUGAUGGU	10009
54790_8_2415	-	chr4:105266267-105266287	UAAAAUUCGUAAAAAUCUAC	10010
54790_8_2423	-	chr4:105266305-105266325	AUUUAAUGAAUCUUAGUCAA	10011
54790_8_2443	-	chr4:105266364-105266384	CUGAUAUUUAAAAUGGAACA	10012
54790_8_2450	-	chr4:105266394-105266414	CAUACGGAACAUAAAAGACU	10013
54790_8_2466	-	chr4:105266437-105266457	AAGACGGACAAGGGGUCAUU	10014
54790_8_2474	-	chr4:105266479-105266499	CAUAGUGUAUACAGUCAAGA	10015
54790_8_2475	-	chr4:105266480-105266500	ACAUAGUGUAUACAGUCAAG	10016
54790_8_2492	-	chr4:105266554-105266574	UAGUGAGAGUACGAAAGGAG	10017
54790_8_2504	-	chr4:105266604-105266624	UGAAGAUCUUCCAGUAACAU	10018
54790_8_2506	-	chr4:105266605-105266625	GUGAAGAUCUUCCAGUAACA	10019
54790_8_2508	-	chr4:105266615-105266635	UAUAUAAAAAGUGAAGAUCU	10020
54790_8_2543	-	chr4:105266750-105266770	CACAUUGUUAUAACCGAUUA	10021
54790_8_2544	-	chr4:105266758-105266778	UAUAUAAUCACAUUGUUAUA	10022
54790_8_2551	-	chr4:105266795-105266815	AAGACAGAGGGUGGAGGAAG	10023

【０５０９】

【表２－１８９】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_8_2562	-	chr4:105266839-105266859	CUUGUUUAGACUUUUUUUAA	10024
54790_8_2568	-	chr4:105266873-105266893	CGACUCGACGACUCUAGACA	10025
54790_8_2569	-	chr4:105266874-105266894	ACGACUCGACGACUCUAGAC	10026
54790_8_2583	-	chr4:105266899-105266919	ACAGAAACAAAAAAUUAGAC	10027
54790_8_2586	-	chr4:105266900-105266920	UACAGAAACAAAAAAUUAGA	10028
54790_8_2588	-	chr4:105266901-105266921	AUACAGAAACAAAAAAUUAG	10029
54790_8_2647	-	chr4:105267117-105267137	UAACCAAUAUAUAAAGACCC	10030
54790_8_2650	-	chr4:105267120-105267140	AAGUAACCAAUAUAUAAAGA	10031
54790_8_2651	-	chr4:105267121-105267141	AAAGUAACCAAUAUAUAAAG	10032
54790_8_2658	-	chr4:105267135-105267155	AAAAACUCUCAACAAAAGUA	10033
54790_8_2682	-	chr4:105267215-105267235	AAUUUCACGAUCAAACAACC	10034
54790_8_2684	-	chr4:105267218-105267238	AAAAAUUUCACGAUCAAACA	10035
54790_8_2692	-	chr4:105267254-105267274	UAGUACAAGAAAGAAGGACU	10036
54790_8_2699	-	chr4:105267278-105267298	ACAACUAGACCUAAAGACAG	10037
54790_8_2703	-	chr4:105267290-105267310	AAGUAAAGUAAUACAACUAG	10038
54790_8_2753	-	chr4:105267530-105267550	AAAAAAAAAAAAUCACCAAAU	10039
54790_8_2754	-	chr4:105267537-105267557	UGAAAAAAAAAAAAAAAAAUC	10040
54790_8_2765	-	chr4:105267574-105267594	AAAGUAAAAAGACAGAAAUG	10041
54790_8_2774	-	chr4:105267602-105267622	AUAUAAAAAUUUUUGUAAAA	10042
54790_8_2791	-	chr4:105267630-105267650	AAAAAUAUAAAUAGAAAAAA	10043
54790_8_2802	-	chr4:105267683-105267703	UACACCAACAACUAUGUCAA	10044
54790_8_2803	-	chr4:105267684-105267704	UUACACCAACAACUAUGUCA	10045
54790_8_2808	-	chr4:105267700-105267720	UUUUGGUAAAUGUAAAUUAC	10046
54790_8_2811	-	chr4:105267727-105267747	UUCGAGACGGAAUAUUAAUC	10047
54790_8_2812	-	chr4:105267728-105267748	GUUCGAGACGGAAUAUUAAU	10048
54790_8_2813	-	chr4:105267729-105267749	UGUUCGAGACGGAAUAUUAA	10049
54790_8_2835	-	chr4:105267774-105267794	AUAUAAAUUUCACCAAAAGA	10050
54790_8_2840	-	chr4:105267783-105267803	AACAUAGAAAUAUAAAUUUC	10051
54790_8_2869	-	chr4:105267895-105267915	CUUACAACUUAUAAUAGUUU	10052
54790_8_2884	-	chr4:105267938-105267958	AAAGGUAAAUACAUAAAUUA	10053
54790_8_2888	-	chr4:105267962-105267982	GAUUCAUAUCGUAAUCGAAA	10054
54790_8_2898	-	chr4:105268006-105268026	ACAGAACAAGGAAUAGAAUC	10055
54790_8_2899	-	chr4:105268007-105268027	AACAGAACAAGGAAUAGAAU	10056
54790_8_2901	-	chr4:105268008-105268028	CAACAGAACAAGGAAUAGAA	10057
54790_8_2906	-	chr4:105268036-105268056	AUCUUCGUCAACCAAUUUUU	10058
54790_8_2910	-	chr4:105268046-105268066	ACUACAACUUAUCUUCGUCA	10059
54790_8_2948	-	chr4:105268194-105268214	GUAUAUAAUUAAAGUAAAAG	10060
54790_8_2977	-	chr4:105268289-105268309	UAUAAAACUACGAUAAAAUU	10061
54790_8_3010	-	chr4:105268464-105268484	ACUUGUAUAACUAAUCAAAC	10062
54790_8_3012	-	chr4:105268465-105268485	AACUUGUAUAACUAAUCAAA	10063
54790_8_3015	-	chr4:105268466-105268486	UAACUUGUAUAACUAAUCAA	10064
54790_8_3025	-	chr4:105268505-105268525	AAGAAAGUUUUUUGGACGAC	10065
54790_8_3026	-	chr4:105268506-105268526	UAAGAAAGUUUUUUGGACGA	10066
54790_8_3027	-	chr4:105268507-105268527	UUAAGAAAGUUUUUUGGACG	10067
54790_8_3053	-	chr4:105268692-105268712	UCCGCACUCGGUGACGCGGA	10068
54790_8_3054	-	chr4:105268693-105268713	GUCCGCACUCGGUGACGCGG	10069
54790_8_3057	-	chr4:105268712-105268732	AGGCUUUCACGACCUUAAUG	10070
54790_8_3059	-	chr4:105268721-105268741	UGGAGCCGGAGGCUUUCACG	10071

【０５１０】

【表２－１９０】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_8_3062	-	chr4:105268737-105268757	GAGUUCACUAGGUGGGUGGA	10072
54790_8_3064	-	chr4:105268761-105268781	GUCCGACCAGAGUCUUUGAGG	10073
54790_8_3068	-	chr4:105268776-105268796	AAAACGGUACAACCGGUCCG	10074
54790_8_3069	-	chr4:105268780-105268800	UCUCAAAACGGUACAACCGG	10075
54790_8_3072	-	chr4:105268785-105268805	CUCUAUCUCAAAACGGUACA	10076
54790_8_3083	-	chr4:105268857-105268877	GGAGUUGGAGGGUUCGUCGA	10077
54790_8_3084	-	chr4:105268858-105268878	CGGAGUUGGAGGGUUCGUCG	10078
54790_8_3089	-	chr4:105268880-105268900	GGACCUAAGUUCGCUAAGAG	10079
54790_8_3090	-	chr4:105268898-105268918	AGUGACGUUGGAGACGGAGG	10080
54790_8_3092	-	chr4:105268922-105268942	CCUCACGUCACCGUGCUAGA	10081
54790_8_3093	-	chr4:105268923-105268943	ACCUCACGUCACCGUGCUAG	10082
54790_8_3095	-	chr4:105268933-105268953	AGUGGGUCCGACCUCACGUC	10083
54790_8_3097	-	chr4:105268943-105268963	AGGGUGAGACAGUGGGUCCG	10084
54790_8_3099	-	chr4:105268947-105268967	UCUCAGGGUGAGACAGUGGG	10085
54790_8_3115	-	chr4:105269016-105269036	CACAUAUUACCACACAUACA	10086
54790_8_3117	-	chr4:105269028-105269048	AGACUAGGUGAACACAUAUU	10087
54790_8_3122	-	chr4:105269060-105269080	UAUAUACAACCCAGAUGAAU	10088
54790_8_3125	-	chr4:105269071-105269091	AACUGGUAUAAUAUAUACAA	10089
54790_8_3126	-	chr4:105269072-105269092	UAACUGGUAUAAUAUAUACA	10090
54790_8_3136	-	chr4:105269133-105269153	AGUCUAUGAUGACCUAUUUU	10091
54790_8_3139	-	chr4:105269142-105269162	AGGUUGACAAGUCUAUGAUG	10092
54790_8_3148	-	chr4:105269168-105269188	UCUAAUGGAAAAAAGGGAAU	10093
54790_8_3154	-	chr4:105269194-105269214	AUAUUUACCACACUUUAAUU	10094
54790_8_3155	-	chr4:105269195-105269215	AAUAUUUACCACACUUUAAU	10095
54790_8_3163	-	chr4:105269208-105269228	AACCUCAAUUAAAAAUAUUU	10096
54790_8_3166	-	chr4:105269227-105269247	AAGUAUAUUUACCUAAAUAA	10097
54790_8_3173	-	chr4:105269237-105269257	AAAGAUCUUAAAGUAUAUUU	10098
54790_8_3205	-	chr4:105269415-105269435	UUUAUUUUAUAGUGUUAUUG	10099
54790_8_3208	-	chr4:105269445-105269465	AUAGAGCAAAUAUCUUGACA	10100
54790_8_3211	-	chr4:105269479-105269499	AUAUAUAUCCAGAAACAAAA	10101
54790_9_2	+	chr4:105269733-105269753	AUGGCAGCACAUUGGUAAGU	10102
54790_9_3	+	chr4:105269734-105269754	UGGCAGCACAUUGGUAAGUU	10103
54790_9_6	+	chr4:105269740-105269760	CACAUUGGUAAGUUGGGCUG	10104
54790_9_14	+	chr4:105269800-105269820	AAUAAAGACAUAUGCAAGAC	10105
54790_9_15	+	chr4:105269801-105269821	AUAAAGACAUAUGCAAGACU	10106
54790_9_17	+	chr4:105269814-105269834	CAAGACUGGGUAAUUUAUAA	10107
54790_9_23	+	chr4:105269847-105269867	AAUUGACUCACAGUUCCACA	10108
54790_9_28	+	chr4:105269853-105269873	CUCACAGUUCCACAUGGCUG	10109
54790_9_29	+	chr4:105269856-105269876	ACAGUUCCACAUGGCUGUGG	10110
54790_9_32	+	chr4:105269877-105269897	GGCCUCACAAUCCAUAGCUGA	10111
54790_9_35	+	chr4:105269886-105269906	AUCAUAGCUGAAGGCAAAUG	10112
54790_9_37	+	chr4:105269908-105269928	GAGCAAAGUCACAUCUUACA	10113
54790_9_38	+	chr4:105269911-105269931	CAAAGUCACAUCUUACAUGG	10114
54790_9_39	+	chr4:105269915-105269935	GUCACAUCUUACAUGGCGGC	10115
54790_9_44	+	chr4:105269933-105269953	GCAGGCAAGAGAACAUGUGC	10116
54790_9_47	+	chr4:105269934-105269954	CAGGCAAGAGAACAUGUGCA	10117
54790_9_49	+	chr4:105269935-105269955	AGGCAAGAGAACAUGUGCAG	10118
54790_9_56	+	chr4:105269994-105270014	UUACUCUCCUGAGAACAGCA	10119

【０５１１】

【表２－１９１】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_9_59	+	chr4:105269995-105270015	UACUCUCCUGAGAACAGCAU	10120
54790_9_62	+	chr4:105270032-105270052	AUGAUUCAAUUACCUCCCAC	10121
54790_9_63	+	chr4:105270033-105270053	UGAUUCAAUUACCUCCCACU	10122
54790_9_67	+	chr4:105270052-105270072	UGGGUCCUUCCCAAAACACA	10123
54790_9_69	+	chr4:105270053-105270073	GGGUCCUUCCCAAAACACAU	10124
54790_9_72	+	chr4:105270061-105270081	CCCAAAACACAUGGGAAUUU	10125
54790_9_74	+	chr4:105270062-105270082	CCAAAACACAUGGGAAUUUU	10126
54790_9_81	+	chr4:105270088-105270108	UACAAUUCAAGAUGAGAUUC	10127
54790_9_83	+	chr4:105270092-105270112	AUUCAAGAUGAGAUUUAGGU	10128
54790_9_85	+	chr4:105270093-105270113	UUCAAGAUGAGAUUUAGGUA	10129
54790_9_92	+	chr4:105270131-105270151	AUCAGCAGCAUCUCAUGUUG	10130
54790_9_96	+	chr4:105270144-105270164	CAUGUUGAGGAGCAGAACAC	10131
54790_9_98	+	chr4:105270161-105270181	CACUGGAAUUUAGUAGCAUU	10132
54790_9_103	+	chr4:105270185-105270205	UAGAGUAAUAUGUUGUCUGC	10133
54790_9_106	+	chr4:105270194-105270214	AUGUUGUCUGCAGGUUUCAC	10134
54790_9_116	+	chr4:105270244-105270264	UGUUGCAAAGUGACCUGCUU	10135
54790_9_120	+	chr4:105270268-105270288	AUAACUAGCACUCUCAUGAU	10136
54790_9_121	+	chr4:105270272-105270292	CUAGCACUCUCAUGAUAGGU	10137
54790_9_131	+	chr4:105270320-105270340	UGACAAGCACAUGAGAAUCA	10138
54790_9_134	+	chr4:105270330-105270350	AUGAGAAUCAUGGAAAUCCU	10139
54790_9_138	+	chr4:105270381-105270401	GCCAGUUACAGUUAACUUCC	10140
54790_9_144	+	chr4:105270412-105270432	AAAAUUCAGUGCCAGUUACC	10141
54790_9_164	+	chr4:105270539-105270559	CAUCAUUGUCACAGUAACUG	10142
54790_9_170	+	chr4:105270594-105270614	AGCCUGACUACAUAUUACAG	10143
54790_9_171	+	chr4:105270595-105270615	GCCUGACUACAUAUUACAGU	10144
54790_9_173	+	chr4:105270603-105270623	ACAUAUUACAGUGGGUAAAA	10145
54790_9_174	+	chr4:105270608-105270628	UUACAGUGGGUAAAAUGGAU	10146
54790_9_177	+	chr4:105270620-105270640	AAAUGGAUCGGUCUUGUAAU	10147
54790_9_179	+	chr4:105270624-105270643	UGGAUCGGUCUUGUAAUUGG	10148
54790_9_180	+	chr4:105270630-105270649	GGUCUUGUAAUUGGAGGCAG	10149
54790_9_183	+	chr4:105270634-105270654	UGUAAUUGGAGGCAGUGGUG	10150
54790_9_185	+	chr4:105270635-105270655	GUAAUUGGAGGCAGUGGUGA	10151
54790_9_188	+	chr4:105270636-105270656	UAAUUGGAGGCAGUGGUGAG	10152
54790_9_193	+	chr4:105270694-105270714	UAUAUGUUCUAUACCAACAA	10153
54790_9_194	+	chr4:105270695-105270715	AUAUGUUCUAUACCAACAAA	10154
54790_9_196	+	chr4:105270701-105270721	UCUAUACCAACAAAGGGUUC	10155
54790_9_197	+	chr4:105270702-105270722	CUAUACCAACAAAGGGUUCA	10156
54790_9_201	+	chr4:105270722-105270742	GGGUAUAAUUUUGCAUGUAA	10157
54790_9_203	+	chr4:105270723-105270743	GGUAUAAUUUUGCAUGUAAA	10158
54790_9_204	+	chr4:105270724-105270744	GUAUAAUUUUGCAUGUAAAG	10159
54790_9_217	+	chr4:105270804-105270824	AACCUAAUGAAUCAUCAACA	10160
54790_9_218	+	chr4:105270811-105270831	UGAAUUAUCAACAUGGAUGU	10161
54790_9_222	+	chr4:105270829-105270849	GUAGGUGUAGUUGAAGAAGA	10162
54790_9_229	+	chr4:105270844-105270864	GAAGAUGGUCAGUGAGAAUA	10163
54790_9_231	+	chr4:105270858-105270878	AGAAUAUGGAAACAGAUAUC	10164
54790_9_234	+	chr4:105270878-105270898	AGGAAUUAAAGUCAUAUUCU	10165
54790_9_235	+	chr4:105270879-105270899	GGAAUUAAAGUCAUAUUCUA	10166
54790_9_241	+	chr4:105270896-105270916	CUAGGGCAGAAAAGCAUUCA	10167

【０５１２】

【表２－１９２】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_9_243	+	chr4:105270899-105270919	GGGCAGAAAAGCAUCCAUGG	10168
54790_9_249	+	chr4:105270935-105270955	CUGAAGUAAUUUGAAGAAGC	10169
54790_9_266	+	chr4:105270996-105271016	UAAUGUUCUAGAUCAGAGAU	10170
54790_9_271	+	chr4:105271016-105271036	UGGAAAACUCUUCUCUAUAA	10171
54790_9_272	+	chr4:105271017-105271037	GGAAAACUCUUCUCUAUAAA	10172
54790_9_274	+	chr4:105271025-105271045	CUUCUCUAUAAAGGGCAAGA	10173
54790_9_277	+	chr4:105271038-105271058	GGCAAGAUGGUAAAUAUUUU	10174
54790_9_279	+	chr4:105271039-105271059	GCAAGAUGGUAAAUAUUUUA	10175
54790_9_280	+	chr4:105271047-105271067	GUAAAUAUUUUAGGGACUGC	10176
54790_9_282	+	chr4:105271056-105271076	UUAGGGACUGCAGGCCACAU	10177
54790_9_286	+	chr4:105271076-105271096	AGGAUUUCUGUCACAUUGUU	10178
54790_9_289	+	chr4:105271079-105271099	AUUUCUGUCACAUUGUUUGG	10179
54790_9_290	+	chr4:105271080-105271100	UUUCUGUCACAUUGUUUGGU	10180
54790_9_291	+	chr4:105271081-105271101	UUCUGUCACAUUGUUUGGUG	10181
54790_9_315	+	chr4:105271146-105271166	AAAAACCAUUCUUAGUUUAC	10182
54790_9_321	+	chr4:105271169-105271189	CCAUACAAACACAAGCUGUG	10183
54790_9_322	+	chr4:105271184-105271204	CUGUGAGGCACAUUAGCCGU	10184
54790_9_323	+	chr4:105271190-105271210	GGCACAUUAGCCGUAGGUUC	10185
54790_9_331	+	chr4:105271226-105271246	GAUCCAGAAGAACAAACACA	10186
54790_9_333	+	chr4:105271292-105271312	CUCAGCACCUGCUCAUUAUU	10187
54790_9_335	+	chr4:105271295-105271315	AGCACCUGCUCAUUAUUAGG	10188
54790_9_343	+	chr4:105271338-105271358	CAGAAGUAGUAAAUGAUAAC	10189
54790_9_345	+	chr4:105271339-105271359	AGAAGUAGUAAAUGAUAACU	10190
54790_9_346	+	chr4:105271340-105271360	GAAGUAGUAAAUGAUAACUG	10191
54790_9_349	+	chr4:105271378-105271398	AUAUAACCAUGUUUCAUUCC	10192
54790_9_350	+	chr4:105271382-105271402	AACCAUGUUUCAUUCCAGGA	10193
54790_9_359	+	chr4:105271408-105271428	CAGAGAGUAAGAUGAUGAGA	10194
54790_9_369	+	chr4:105271449-105271469	AAUUUGCCUCUGAUAGAGCA	10195
54790_9_370	+	chr4:105271450-105271470	AUUUGCCUCUGAUAGAGCAU	10196
54790_9_375	+	chr4:105271468-105271488	AUGGGUUCUGUGAAGUAAAA	10197
54790_9_378	+	chr4:105271473-105271493	UUCUGUGAAGUAAAAUGGAA	10198
54790_9_384	+	chr4:105271497-105271517	GCACUAGAUAAGAACUGAAU	10199
54790_9_385	+	chr4:105271498-105271518	CACUAGAUAAGAACUGAAUA	10200
54790_9_387	+	chr4:105271512-105271532	UGAAUAGGGUUAAACAUGUA	10201
54790_9_390	+	chr4:105271513-105271533	GAAUAGGGUUAAACAUGUAU	10202
54790_9_392	+	chr4:105271526-105271546	UAUGUAUGGGAAAAGUAACA	10203
54790_9_400	+	chr4:105271572-105271592	ACUUCUGUGCAGAAAGUGAC	10204
54790_9_431	+	chr4:105271812-105271832	UUUAAUUAUCAAAGCAACAG	10205
54790_9_439	+	chr4:105271863-105271883	UUUCAGAGUACCCACUUAUA	10206
54790_9_456	+	chr4:105271903-105271923	AAUGAAGAAAAGAGAAAGUC	10207
54790_9_459	+	chr4:105271921-105271941	UUAGGUUUGACAGAGUACAA	10208
54790_9_464	+	chr4:105271924-105271944	GGUUUGACAGAGUACAAAGG	10209
54790_9_486	+	chr4:105272024-105272044	UUUUUACUUCAGUCAUCUUA	10210
54790_9_497	+	chr4:105272050-105272070	UUUCUCAAACAGAGAGAGUU	10211
54790_9_500	+	chr4:105272057-105272077	AACAGAGAGAGUUAGGUGUC	10212
54790_9_508	+	chr4:105272102-105272122	GUGUUCAGAAGUAUGAGAUG	10213
54790_9_515	+	chr4:105272129-105272149	UGUGAUACUACCAAAAACAG	10214
54790_9_522	+	chr4:105272172-105272192	CUUUUAGCCUGUUUUUGAAG	10215

【０５１３】

【表２－１９３】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_9_541	+	chr4:105272231-105272251	AGCAAGAGAGUGCUCCAUUU	10216
54790_9_543	+	chr4:105272232-105272252	GCAAGAGAGUGCUCCAUUUU	10217
54790_9_544	+	chr4:105272233-105272253	CAAGAGAGUGCUCCAUUUUG	10218
54790_9_546	+	chr4:105272234-105272254	AAGAGAGUGCUUCAUUUUGG	10219
54790_9_560	+	chr4:105272279-105272299	AGAAACAUAUGUGAAGAACA	10220
54790_9_561	+	chr4:105272280-105272300	GAAACAUAUGUGAAGAACAA	10221
54790_9_566	+	chr4:105272319-105272339	UUCCUGAUAGACUCAGAGAA	10222
54790_9_567	+	chr4:105272320-105272340	UCCUGAUAGACUCAGAGAAA	10223
54790_9_570	+	chr4:105272323-105272343	UGAUAGACUCAGAGAAAGGG	10224
54790_9_571	+	chr4:105272324-105272344	GAUAGACUCAGAGAAAGGGU	10225
54790_9_573	+	chr4:105272327-105272347	AGACUCAGAGAAAGGGUGGG	10226
54790_9_574	+	chr4:105272328-105272348	GACUCAGAGAAAGGGUGGGU	10227
54790_9_580	+	chr4:105272387-105272407	UUGCUAUUUUCAUUAAUAAC	10228
54790_9_584	+	chr4:105272391-105272411	UAUUUUCAUUAAUAACAGGU	10229
54790_9_585	+	chr4:105272395-105272415	UUCAUUAAUAACAGGUAGGA	10230
54790_9_590	+	chr4:105272403-105272423	UAACAGGUAGGAUGGUUUUA	10231
54790_9_595	+	chr4:105272426-105272446	UAAUAUAUAUGUCACUGAUC	10232
54790_9_596	+	chr4:105272436-105272456	GUCACUGAUCUGGAUCAACU	10233
54790_9_601	+	chr4:105272465-105272485	ACACAAAUCUGAAUACUGAG	10234
54790_9_606	+	chr4:105272500-105272520	ACACACACACACGUUUUCUU	10235
54790_9_608	+	chr4:105272501-105272521	CACACACACACGUUUUCUUU	10236
54790_9_610	+	chr4:105272515-105272535	UUCUUUGGGACCUGUAGUUG	10237
54790_9_631	-	chr4:105269865-105269885	CACUCCGGAGGUGUCCGGUAC	10238
54790_9_637	-	chr4:105269882-105269902	ACGGAAGUCGAUACUAACAC	10239
54790_9_647	-	chr4:105269965-105269985	CUAGACUACUAAAAUAUUUC	10240
54790_9_650	-	chr4:105269966-105269986	UCUAGACUACUAAAAUAUUU	10241
54790_9_651	-	chr4:105269967-105269987	CUCUAGACUACUAAAAUAUU	10242
54790_9_660	-	chr4:105270004-105270024	UAGAAAGGGUACGACAAGAG	10243
54790_9_663	-	chr4:105270030-105270050	CCCUCCAUUAACUUAGUACC	10244
54790_9_664	-	chr4:105270031-105270051	ACCCUCCAUUAACUUAGUAC	10245
54790_9_665	-	chr4:105270032-105270052	CACCCUCCAUUAACUUAGUA	10246
54790_9_668	-	chr4:105270033-105270053	UCACCCUCCAUUAACUUAGU	10247
54790_9_674	-	chr4:105270047-105270067	AAACCCUUCCUGGGUCACCC	10248
54790_9_676	-	chr4:105270050-105270070	ACAAAACCCUUCCUGGGUCA	10249
54790_9_677	-	chr4:105270051-105270071	CACAAAACCCUUCCUGGGUC	10250
54790_9_681	-	chr4:105270060-105270080	UUAAGGGUACACAAAACCCU	10251
54790_9_683	-	chr4:105270064-105270084	GGUUUUAAGGGUACACAAAA	10252
54790_9_685	-	chr4:105270065-105270085	GGGUUUUAAGGGUACACAAA	10253
54790_9_691	-	chr4:105270125-105270145	GAGAUGCUGCACUAUACCAG	10254
54790_9_692	-	chr4:105270130-105270150	AACAUGAGAUGCUGCACUAU	10255
54790_9_706	-	chr4:105270245-105270265	AAAGCAGGUCACUUUGCAAC	10256
54790_9_709	-	chr4:105270260-105270280	AGUGCUAGUUAUGCCAAAGC	10257
54790_9_714	-	chr4:105270309-105270329	UGCUUGUCAACACAAUUGAC	10258
54790_9_723	-	chr4:105270350-105270370	ACUGGUUUAGAUUAACACCA	10259
54790_9_725	-	chr4:105270368-105270388	AACUGGCAAUGCAUAGUCAC	10260
54790_9_730	-	chr4:105270385-105270405	UCCUGGAAGUUAACUGUAAC	10261
54790_9_735	-	chr4:105270402-105270422	ACUGAAUUUUGAGAUUUUCC	10262
54790_9_740	-	chr4:105270426-105270446	AUUACAAUCUACCAGGUAAC	10263

【０５１４】

【表２－１９４】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_9_744	-	chr4:105270433-105270453	UUAACUGAUUACAAUCUACC	10264
54790_9_750	-	chr4:105270464-105270484	UAAGGUGAAUGGCUUGUAUU	10265
54790_9_752	-	chr4:105270475-105270495	UUCUCUCUCUGUAAGGUGAA	10266
54790_9_754	-	chr4:105270482-105270502	AAUAUGCUUCUCUCUCUGUA	10267
54790_9_759	-	chr4:105270507-105270527	UUUAUGCUUCUCUCUCUGUA	10268
54790_9_770	-	chr4:105270568-105270588	CACUGUGAAUCUUUUACAAU	10269
54790_9_775	-	chr4:105270599-105270619	ACCCACUGUAAUAUGUAGUC	10270
54790_9_786	-	chr4:105270710-105270730	UUAUACCCUGAACCCUUUGU	10271
54790_9_796	-	chr4:105270753-105270773	UUGUUCUUUAUCUCUACUCU	10272
54790_9_797	-	chr4:105270754-105270774	UUUGUUCUUUAUCUCUACUC	10273
54790_9_811	-	chr4:105270809-105270829	AUCCAUGUUGAUAAUCCAUU	10274
54790_9_848	-	chr4:105271073-105271093	UUACACUGUCUUUAGGAUAC	10275
54790_9_861	-	chr4:105271137-105271157	CUUACCAAAAAUGUAAAAGU	10276
54790_9_866	-	chr4:105271154-105271174	AUACCGGUCAUUUGAUUCUU	10277
54790_9_869	-	chr4:105271172-105271192	GGAGUGUCGAACACAAACAU	10278
54790_9_871	-	chr4:105271203-105271223	UCAAUCCUUUGGUCUUGGAU	10279
54790_9_879	-	chr4:105271219-105271239	GUUCUUCUGGAUGUCUUCAA	10280
54790_9_885	-	chr4:105271232-105271252	AGGCCUUGUGUUUGUCCUUC	10281
54790_9_891	-	chr4:105271252-105271272	UAGAUGUUGGGGUGGUUGGU	10282
54790_9_892	-	chr4:105271256-105271276	AUUUUAGAUGUUGGGGUGGU	10283
54790_9_894	-	chr4:105271260-105271280	GAUGAUUUUAGAUGUUGGGG	10284
54790_9_895	-	chr4:105271263-105271283	AGUGAUGAUUUUAGAUGUUG	10285
54790_9_896	-	chr4:105271264-105271284	UAGUGAUGAUUUUAGAUGUU	10286
54790_9_898	-	chr4:105271265-105271285	UUAGUGAUGAUUUUAGAUGU	10287
54790_9_901	-	chr4:105271302-105271322	AUAGCCUCCUAAUAAUGAGC	10288
54790_9_913	-	chr4:105271377-105271397	GAAUGAAACAUGGUUAUAUU	10289
54790_9_916	-	chr4:105271387-105271407	CACCUUCCUGGAAUGAAACA	10290
54790_9_919	-	chr4:105271399-105271419	CUUACUCUCUGUCACCUUCC	10291
54790_9_928	-	chr4:105271458-105271478	CAGAACCCAUGCUCUAUCAG	10292
54790_9_959	-	chr4:105271608-105271628	GAAAUAACUUCAACAUGAGA	10293
54790_9_964	-	chr4:105271641-105271661	UGAGAGAAAUGUGAUCACAA	10294
54790_9_981	-	chr4:105271711-105271731	UAUUUAGUGUUUUUGAUCAA	10295
54790_9_994	-	chr4:105271756-105271776	CUUUGGUAAAAGAUUAUUUG	10296
54790_9_998	-	chr4:105271773-105271793	UACUACAAUUACACUAGCUU	10297
54790_9_1008	-	chr4:105271812-105271832	CUGUUGCUUUGAUAAUUAAA	10298
54790_9_1009 (TI-7) (6900)	-	chr4:105271845-105271865	AAAGGGUAAGGGGUGGAGGG	10299
54790_9_1012	-	chr4:105271848-105271868	UGAAAAGGGUAAGGGGUGGA	10300
54790_9_1015 (TI-8) (7600)	-	chr4:105271849-105271869	CUGAAAAGGGUAAGGGGUGG	10301
54790_9_1017	-	chr4:105271852-105271872	ACUCUGAAAAGGGUAAGGGG	10302
54790_9_1020	-	chr4:105271855-105271875	GGUACUCUGAAAAGGGUAAG	10303
54790_9_1021	-	chr4:105271856-105271876	GGGUACUCUGAAAAGGGUAA	10304
54790_9_1023	-	chr4:105271857-105271877	UGGGUACUCUGAAAAGGGUA	10305
54790_9_1025	-	chr4:105271862-105271882	AUAAGUGGGUACUCUGAAAA	10306
54790_9_1026	-	chr4:105271863-105271883	UAUAAGUGGGUACUCUGAAA	10307
54790_9_1032	-	chr4:105271876-105271896	UGAAAUAUGACCAUAUAAGU	10308
54790_9_1033	-	chr4:105271877-105271897	CUGAAAUAUGACCAUAUAAG	10309

【０５１５】

【表２－１９５】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_9_1053	-	chr4:105271989-105272009	GGUAAAGAUUUGGCUGAUAC	10310
54790_9_1054	-	chr4:105271999-105272019	AAAAUGAAAAGGUAAAGAUU	10311
54790_9_1055	-	chr4:105272010-105272030	UAAAAAUAUAAAAAAUGAAA	10312
54790_9_1078	-	chr4:105272142-105272162	GAAAUGACUUCCUCUGUUUU	10313
54790_9_1085	-	chr4:105272182-105272202	UGUGAAGCCUCUUCAAAAAC	10314
54790_9_1100	-	chr4:105272273-105272293	UCACAUAUGUUCCUGUCUAU	10315
54790_9_1102	-	chr4:105272274-105272294	UUCACAUAUGUUCCUGUCUA	10316
54790_9_1106	-	chr4:105272309-105272329	CUAUCAGGAACAGUUAGCUG	10317
54790_9_1109	-	chr4:105272324-105272344	ACCCUUUCUCCUGAGUCUAUC	10318
54790_9_1116	-	chr4:105272375-105272395	AAUAGCAACAAAAUGGUACA	10319
54790_9_1117	-	chr4:105272376-105272396	AAAUAGCAACAAAAUGGUAC	10320
54790_9_1122	-	chr4:105272382-105272402	UAAUGAAAAUAGCAACAAAA	10321
54790_9_1130	-	chr4:105272462-105272482	AGUAUUCAGAUUUGUGUUGG	10322
54790_9_1131	-	chr4:105272465-105272485	CUCAGUAUUCAGAUUUGUGU	10323
54790_9_1136	-	chr4:105272528-105272548	GACAUUACAGCCUCAACUAC	10324
54790_10_4	+	chr4:105272938-105272958	UUGUAGAUAAAUGUGUUGUG	10325
54790_10_9	+	chr4:105272964-105272984	AUUAAAAAUGAAAAUUAUUU	10326
54790_10_20	+	chr4:105272993-105273013	CCCCAUCAACUUGUAAGUUC	10327
54790_10_21	+	chr4:105272994-105273014	CCCAUCAACUUGUAAGUUCU	10328
54790_10_22	+	chr4:105272995-105273015	CCAUCAACUUGUAAGUUCUG	10329
54790_10_25	+	chr4:105273007-105273027	AAGUUCUGGGGUACACAUGC	10330
54790_10_27	+	chr4:105273016-105273036	GGUACACAUGCAGGAUGUGC	10331
54790_10_28	+	chr4:105273029-105273049	GAUGUGCAGGUUUGUUAUAC	10332
54790_10_31	+	chr4:105273045-105273065	AUACAGGUAAACAUGUGCCA	10333
54790_10_35	+	chr4:105273078-105273098	CACAGAUCAACCCAUUACCU	10334
54790_10_38	+	chr4:105273119-105273139	CCUGAUGCACCCCUACCAAU	10335
54790_10_46	+	chr4:105273196-105273216	AAAAUGAACAUUGUUAAUUU	10336
54790_10_49	+	chr4:105273215-105273235	UUGGAAAGUUAUAUCCAAUCA	10337
54790_10_58	+	chr4:105273254-105273274	GAGUCUCCUCUAAAGUAGCA	10338
54790_10_59	+	chr4:105273255-105273275	AGUCUCCUCUAAAGUAGCAA	10339
54790_10_60	+	chr4:105273260-105273280	UCUCUAAAGUAGCAAGGGCC	10340
54790_10_63	+	chr4:105273278-105273298	CCAGGCUUUGUUCUCAGAGA	10341
54790_10_70	+	chr4:105273305-105273325	GAGAUAUUGCACCAUCAACA	10342
54790_10_73	+	chr4:105273314-105273334	CACCAUCAACAUGGAAAACA	10343
54790_10_76	+	chr4:105273324-105273344	AUGGAAAACAUGGAAAAGUC	10344
54790_10_81	+	chr4:105273362-105273382	AAACAGCAACUUUUUUUAAC	10345
54790_10_89	+	chr4:105273394-105273414	CGAUGAAAUUCAUUGUAAUU	10346
54790_10_90	+	chr4:105273401-105273421	AUUCAUUGUAAUUUGGCAGU	10347
54790_10_96	+	chr4:105273416-105273436	GCAGUAGGCCAAAUUAGUAG	10348
54790_10_101	+	chr4:105273430-105273450	UAGUAGAGGAGCUAAUAGUU	10349
54790_10_107	+	chr4:105273458-105273478	AACACAGUAAACCAGAACUG	10350
54790_10_109	+	chr4:105273482-105273502	AACAAGACCUUGAAUUUUGU	10351
54790_10_118	+	chr4:105273532-105273552	GCAAAUGAGCUCUUCCAAAA	10352
54790_10_120	+	chr4:105273533-105273553	CAAAUGAGCUCUUCCAAAAU	10353
54790_10_125	+	chr4:105273551-105273571	AUGGGAAAAAGAAAAUACAU	10354
54790_10_128	+	chr4:105273565-105273585	AUACAUUGGUGACAAAACAC	10355
54790_10_140	+	chr4:105273634-105273654	UAAACUCAACCUACUGUUUU	10356
54790_10_162	+	chr4:105273698-105273718	AAUAUGAUUGAGAGAGAGAG	10357

【０５１６】

【表２－１９６】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_10_163	+	chr4:105273699-105273719	AUAUGAUUGAGAGAGAGAGA	10358
54790_10_165	+	chr4:105273700-105273720	UAUGAUUGAGAGAGAGAGAG	10359
54790_10_175	+	chr4:105273739-105273759	CCUUAGACAUGUUGAGUCUG	10360
54790_10_179	+	chr4:105273745-105273765	ACAUGUUGAGUCUGUGGUUU	10361
54790_10_182	+	chr4:105273748-105273768	UGUUGAGUCUGUGGUUUAGG	10362
54790_10_184	+	chr4:105273749-105273769	GUUGAGUCUGUGGUUUAGGA	10363
54790_10_185	+	chr4:105273750-105273770	UUGAGUCUGUGGUUUAGGAG	10364
54790_10_210	+	chr4:105273911-105273931	AAGAAAAAAAAAUCCAAAAUU	10365
54790_10_212	+	chr4:105273912-105273932	AGAAAAAAAAAUCCAAAAUUU	10366
54790_10_213	+	chr4:105273916-105273936	AAAAAAUCCAAAAUUUGGGA	10367
54790_10_214	+	chr4:105273922-105273942	UCCAAAAUUUGGGAUGGUAU	10368
54790_10_215	+	chr4:105273927-105273947	AAUUUGGGAUGGUAUUGGCC	10369
54790_10_231	+	chr4:105274022-105274042	UGAUUCAUUUCCAAGCUCAG	10370
54790_10_241	+	chr4:105274080-105274100	CUUGAUAAGUGUUUAUUGAC	10371
54790_10_248	+	chr4:105274115-105274135	UAAGUAAAUACUGUUCACUU	10372
54790_10_255	+	chr4:105274168-105274188	UGUCUCUGCUCCCUUUUAAC	10373
54790_10_257	+	chr4:105274178-105274198	CCCUUUUAACUGGCUUCUGC	10374
54790_10_273	+	chr4:105274258-105274278	UCAUAUGACUUUUUAAAGUG	10375
54790_10_293	+	chr4:105274350-105274370	AACUGUGUUAACUUCCUUUC	10376
54790_10_325	+	chr4:105274496-105274516	AGCAAAUUCCAUUGCAUGCC	10377
54790_10_334	+	chr4:105274541-105274561	AAACAUUUUCCUUCCCAUUU	10378
54790_10_340	+	chr4:105274558-105274578	UUUAGGAAUUUACUUACCAG	10379
54790_10_342	+	chr4:105274559-105274579	UUAGGAAUUUACUUACCAGU	10380
54790_10_344	+	chr4:105274560-105274580	UAGGAAUUUACUUACCAGUG	10381
54790_10_346	+	chr4:105274561-105274581	AGGAAUUUACUUACCAGUGG	10382
54790_10_354	+	chr4:105274571-105274591	UUACCAGUGGGGGUGAAGAG	10383
54790_10_355	+	chr4:105274572-105274592	UACCAGUGGGGGUGAAGAGA	10384
54790_10_368	+	chr4:105274660-105274680	UACAAAAGCACUAGAAGAUG	10385
54790_10_370	+	chr4:105274669-105274689	ACUAGAAGAUGAGGUCAAAG	10386
54790_10_374	+	chr4:105274679-105274699	GAGGUCAAAGCGGUCCCUUG	10387
54790_10_376	+	chr4:105274683-105274703	UCAAAGCGGUCCCUUGAGGA	10388
54790_10_378	+	chr4:105274684-105274704	CAAAGCGGUCCCUUGAGGAA	10389
54790_10_382	+	chr4:105274699-105274719	AGGAAGGGAUGACUACACCA	10390
54790_10_384	+	chr4:105274703-105274723	AGGGAUGACUACACCAAGGA	10391
54790_10_386	+	chr4:105274708-105274728	UGACUACACCAAGGAAGGAU	10392
54790_10_388	+	chr4:105274709-105274729	GACUACACCAAGGAAGGAUA	10393
54790_10_393	+	chr4:105274716-105274736	CCAAGGAAGGAUAGGGAGAG	10394
54790_10_396	+	chr4:105274717-105274737	CAAGGAAGGAUAGGGAGAGA	10395
54790_10_398	+	chr4:105274720-105274740	GGAAGGAUAGGGAGAGAGGG	10396
54790_10_401	+	chr4:105274726-105274746	AUAGGGAGAGAGGGAGGAAA	10397
54790_10_404	+	chr4:105274727-105274747	UAGGGAGAGAGGGAGGAAAA	10398
54790_10_405	+	chr4:105274730-105274750	GGAGAGAGGGAGGAAAAGGG	10399
54790_10_407	+	chr4:105274745-105274765	AAGGGAGGCACUCCAAGCAG	10400
54790_10_415	+	chr4:105274784-105274804	AAAGAACAUUUUGCUCUCAA	10401
54790_10_416	+	chr4:105274789-105274809	ACAUUUUGCUCUCAAUGGAA	10402
54790_10_418	+	chr4:105274795-105274815	UGCUCUCAAUGGAAUGGCUU	10403
54790_10_442	+	chr4:105274863-105274883	CCUUAGACAAAAAAUUGUGC	10404
54790_10_447	+	chr4:105274907-105274927	UUGCUCUUAUCUUUGCUUAA	10405

【０５１７】

【表２－１９７】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_10_448	+	chr4:105274908-105274928	UGCUCUUAUCUUUGCUCAAU	10406
54790_10_457	+	chr4:105274927-105274947	UGGGUGUCGUAUAUCACUAG	10407
54790_10_477	-	chr4:105272995-105273015	GUCUUGAAUGUUGUUGAUGG	10408
54790_10_478	-	chr4:105272996-105273016	GGUCUUGAAUGUUGUUGAUG	10409
54790_10_479	-	chr4:105272997-105273017	GGGUCUUGAAUGUUGUUGAU	10410
54790_10_482	-	chr4:105272998-105273018	GGGGUCUUGAAUGUUGUUGA	10411
54790_10_489	-	chr4:105273065-105273085	UAGACACGUCGUUUAGUGGU	10412
54790_10_491	-	chr4:105273091-105273111	CCCGAAUUAUGGAUCCAUUA	10413
54790_10_492	-	chr4:105273092-105273112	ACCCGAAUUAUGGAUCCAUU	10414
54790_10_494	-	chr4:105273098-105273118	UCUACGACCCGAAUUAUGGA	10415
54790_10_495	-	chr4:105273111-105273131	CCCACGUAGUCCUUCUACGA	10416
54790_10_496	-	chr4:105273112-105273132	CCCCACGUAGUCCUUCUACG	10417
54790_10_499	-	chr4:105273122-105273142	GGAUAACCAUCCCCACGUAG	10418
54790_10_502	-	chr4:105273131-105273151	UGUGACCGCGGAUAACCAUC	10419
54790_10_503	-	chr4:105273132-105273152	GUGUGACCGCGGAUAACCAU	10420
54790_10_505	-	chr4:105273133-105273153	UGUGUGACCGCGGAUAACCA	10421
54790_10_507	-	chr4:105273137-105273157	GUUGUGUGUGACCGCGGAUA	10422
54790_10_508	-	chr4:105273147-105273167	CCUCACCCCUGUUGUGUGUG	10423
54790_10_509	-	chr4:105273161-105273181	CCUGUGUACCACCCCCUCAC	10424
54790_10_511	-	chr4:105273162-105273182	ACCUGUGUACCACCCCCUCA	10425
54790_10_513	-	chr4:105273163-105273183	UACCUGUGUACCACCCCCUC	10426
54790_10_515	-	chr4:105273168-105273188	UCGUGUACCUGUGUACCACC	10427
54790_10_518	-	chr4:105273169-105273189	CUCGUGUACCUGUGUACCAC	10428
54790_10_520	-	chr4:105273170-105273190	UCUCGUGUACCUGUGUACCA	10429
54790_10_521	-	chr4:105273171-105273191	UUCUCGUGUACCUGUGUACC	10430
54790_10_526	-	chr4:105273174-105273194	AUAUUCUCGUGUACCUGUGU	10431
54790_10_529	-	chr4:105273182-105273202	CAUUUUACAUAUUCUCGUGU	10432
54790_10_541	-	chr4:105273254-105273274	UGCUACUUUAGAGAAGACUC	10433
54790_10_546	-	chr4:105273281-105273301	CCAUCUCUGAGAACAAAGCC	10434
54790_10_557	-	chr4:105273319-105273339	UUCCAUGUUUUCCAUGUUGA	10435
54790_10_572	-	chr4:105273427-105273447	UAUUAGCUCCUCUACUAAUU	10436
54790_10_581	-	chr4:105273472-105273492	AGGUCUUGUUACCUCAGUUC	10437
54790_10_584	-	chr4:105273492-105273512	CUACUAACCAACAAAAUUCA	10438
54790_10_601	-	chr4:105273549-105273569	GUAUUUUCUUUUUCCCAUUU	10439
54790_10_623	-	chr4:105273620-105273640	ACAAAUCCAAAUUUUGAAAC	10440
54790_10_624	-	chr4:105273621-105273641	AACAAAUCCAAAUUUUGAAA	10441
54790_10_625	-	chr4:105273622-105273642	UAACAAAUCCAAAUUUUGAA	10442
54790_10_628	-	chr4:105273635-105273655	UAAAACAGUAGGUUAACAAA	10443
54790_10_632	-	chr4:105273646-105273666	UUUUAGAAACCUAAAACAGU	10444
54790_10_644	-	chr4:105273742-105273762	CCACAGACUCAACAUGUCUA	10445
54790_10_655	-	chr4:105273808-105273828	CAGCUGUAAUCUAUUUUGAU	10446
54790_10_657	-	chr4:105273809-105273829	ACAGCUGUAAUCUAUUUUGA	10447
54790_10_665	-	chr4:105273879-105273899	AGACAUAAAGCAGGAGGCUA	10448
54790_10_670	-	chr4:105273885-105273905	AACUGCAGACAUAAAGCAGG	10449
54790_10_674	-	chr4:105273888-105273908	ACAAACUGCAGACAUAAAGC	10450
54790_10_686	-	chr4:105273926-105273946	GCCAAUACCAUCCCAAAUUU	10451
54790_10_694	-	chr4:105273948-105273968	GUUUGCUUUUGUUAAUGGCC	10452
54790_10_695	-	chr4:105273953-105273973	AACUGGUUUGCUUUUGUUAA	10453

【０５１８】

【表２－１９８】

Id	鎖	標的配列のゲノム位置(hg38)	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
54790_10_699	-	chr4:105273970-105273990	AUGGCUAGUUUUAAGCAAAC	10454
54790_10_703	-	chr4:105273989-105274009	ACUUCAUGAAGCAGCAAAGA	10455
54790_10_715	-	chr4:105274035-105274055	UAACUUAGUUCCUCUGAGCU	10456
54790_10_732	-	chr4:105274168-105274188	GUUAAAAGGGAGCAGAGACA	10457
54790_10_737	-	chr4:105274181-105274201	CCUGCAGAAGCCAGUUAAAA	10458
54790_10_738	-	chr4:105274182-105274202	ACCUGCAGAAGCCAGUUAAA	10459
54790_10_744	-	chr4:105274211-105274231	UGGCAGUUCUGAGAACAGAA	10460
54790_10_746	-	chr4:105274212-105274232	AUGGCAGUUCUGAGAACAGA	10461
54790_10_753	-	chr4:105274231-105274251	ACAAAUAGAUGAAACUGCAA	10462
54790_10_783	-	chr4:105274367-105274387	UAUAAGCAGGCUUUCCAGAA	10463
54790_10_786	-	chr4:105274380-105274400	ACAAGUGCUACUUUAUAAGC	10464
54790_10_798	-	chr4:105274462-105274482	AGAUUUAUUAUGUAAGAUUC	10465
54790_10_800	-	chr4:105274463-105274483	AAGAUUUAUUAUGUAAGAUU	10466
54790_10_808	-	chr4:105274507-105274527	GAAGUAACGGACCGUACGUU	10467
54790_10_816	-	chr4:105274517-105274537	AAUGAAUGAAGAAGUAACGG	10468
54790_10_820	-	chr4:105274553-105274573	UUCAUUUAAGGAUUUACCCU	10469
54790_10_824	-	chr4:105274557-105274577	ACCAUUCAUUUAAGGAUUUA	10470
54790_10_825	-	chr4:105274558-105274578	GACCAUUCAUUUAAGGAUUU	10471
54790_10_833	-	chr4:105274577-105274597	UCGGGAGAGAAGUGGGGGUG	10472
54790_10_844	-	chr4:105274696-105274716	ACAUCAGUAGGGAAGGAGUU	10473
54790_10_846	-	chr4:105274697-105274717	CACAUCAGUAGGGAAGGAGU	10474
54790_10_849	-	chr4:105274719-105274739	GGAGAGAGGGAUAGGAAGGA	10475
54790_10_863	-	chr4:105274785-105274805	AUUGAGAGCAAAAUGUUGAA	10476
54790_10_877	-	chr4:105274866-105274886	CCAGCACAAUUUUUUGUCUA	10477
54790_10_880	-	chr4:105274902-105274922	CAAAGAUAAGAGCAAAGUCA	10478
54790_10_881	-	chr4:105274903-105274923	GCAAAGAUAAGAGCAAAGUC	10479
54790_10_886	-	chr4:105274962-105274982	UAGUGAGGAUACUUAAAUGU	10480
54790_10_891	-	chr4:105274977-105274997	UUAUUUUAUGAAGGCUAGUG	10481
54790_10_897	-	chr4:105274986-105275006	UGUUGAUGAUUAUUUUAUGA	10482
CR007677		chr4:105271204-105271223	AGUUAGGAAACCAGAACCUA	10515

【０５１９】

好ましい実施形態では、ｇＲＮＡ分子は、エクソン９とエクソン１０との間のイントロン内の配列をターゲティングするか、または前記イントロンのＤＮＡ内の切断を誘導する、イントロン－エクソン接合部をターゲティングする。このようなｇＲＮＡ分子の例は、配列番号１０１０２～配列番号１０３２４のうちのいずれか１つのターゲティングドメインを含む、例えば、これらからなるｇＲＮＡ分子である。特に好ましいｇＲＮＡ分子は、表２に示されたターゲティングドメインを含む、例えば、これらからなるｇＲＮＡ分子である。

【０５２０】

【表３－１】

表 2: TET2 のエクソン 9 とエクソン 10 との間のイントロン(mm0、mm1、mm2、および mm3 とは、それぞれ、0、1 つ、2 つ、または 3 つのミスマッチ塩基を伴う、ゲノム内の標的配列の予測される数を指す)に対する、例示的な gRNA のターゲティングドメイン。本出願を通して、この表 2 に列挙されたターゲティングドメインを含む gRNA は、「gX」と称することができる[ここで、「X」とは、この表に示される「ID」のうちの、第 2 の番号を指し示す(したがって、本明細書では、例えば、HTET2_1 のターゲティングドメインを含む gRNA を、「g1」と称することができる)]。

ID	鎖	gRNA のターゲティングドメイン配列(20nt)	配列番号	mm0	mm1	mm2	mm3
HTET2_1 (g1)	+	UGGAUCGGUCUUGUAAUUGG	10148	1	0	0	1
HTET2_2	+	CUGUGAGGCACAUUAGCCGU	10184	1	0	0	1
HTET2_3	-	CUUUGUCGGCAAGUCUUGAC	10483	1	0	0	1
HTET2_4 (g4)	+	GGCACAUUAGCCGUAGGUUC	10185	1	0	0	2
HTET2_5	+	GUCUCUGACGUGGAUGAGUU	10484	1	0	0	2
HTET2_6	+	CUAGCACUCUCAUGAUAGGU	10137	1	0	0	3
HTET2_7	+	GCCAGUUACAGUUAACUUCC	10140	1	0	0	3
HTET2_8	+	AGAGCACCAGAGUGCCGUCU	10485	1	0	0	4
HTET2_9	+	CACAUUGGUAAGUUGGGCUG	10104	1	0	0	4
HTET2_10 (g10)	+	GUCACUGAUCUGGAUCAACU	10233	1	0	0	4
HTET2_11	+	UCUCUGACGUGGAUGAGUUU	10486	1	0	0	4
HTET2_12	+	CAGUCAAGACUUGCCGACAA	10487	1	0	0	4
HTET2_13	-	GUGAGAGUGCAUACCUGGUA	10488	1	0	0	4
HTET2_14	-	CUCUAGUGAGAGUGCAUACC	10489	1	0	0	4
HTET2_15	-	AUUUGAGCUGUUCUCCAGGG	10490	1	0	0	4
HTET2_16	+	CAGAGCACCAGAGUGCCGUC	10491	1	0	0	5
HTET2_17 (g17)	+	AGCACCUGCUCAUUAUUAGG	10188	1	0	0	5
HTET2_18	+	CGCAAGCCAGGCUAAACAGU	10492	1	0	0	5
HTET2_19	+	CAUGUUGAGGAGCAGAACAC	10131	1	0	0	6
HTET2_20 (g20)	+	GGUUUGACAGAGUACAAAGG	10209	1	0	0	6
HTET2_21 (g21)	+	AACAGAGAGAGUUAGGUGUC	10212	1	0	0	6
HTET2_22 (g22)	-	CUAUCAGGAACAGUUAGCUG	10317	1	0	0	6
HTET2_23 (g23)	-	ACCCUUUCUCUGAGUCUAUC	10318	1	0	0	6
HTET2_24	+	AUGUUGUCUGCAGGUUUCAC	10134	1	0	0	7
HTET2_25 (g25)	+	CUCAGCACCUGCUCAUUAUU	10187	1	0	0	7
HTET2_26	-	AGUGCUAGUUAUGCCAAAGC	10257	1	0	1	2
HTET2_27	+	AGAGUGCCGUCUGGGUCUGA	10516	1	0	0	8
HTET2_28	+	AAGGAAGGCCGUCCAUUCUC	10493	1	0	1	3
HTET2_29	+	AUCAGCAGCAUCUCAUGUUG	10130	1	0	1	4
HTET2_30	+	UUCUUUGGGACCUGUAGUUG	10237	1	0	0	9
HTET2_31	-	AACUGGCAAUGCAUAGUCAC	10260	1	0	0	9
HTET2_32	-	AGUGAGAGUGCAUACCUGGU	10494	1	0	0	10
HTET2_33	+	AGGAAGGCCGUCCAUUCUCA	10495	1	0	0	11
HTET2_34 (g34)	+	UGAUAGACUCAGAGAAAGGG	10224	1	0	0	11

【０５２１】

【表３－２】

HTET2_35	-	UUCAGACCCAGACGGCACUC	10496	1	0	0	11
HTET2_36	-	ACGUGAAGCUGCUCAUCCUC	10497	1	0	1	6
HTET2_37	+	GGAAGGCCGUCCAUUCUCAG	10498	1	0	1	7
HTET2_38	+	AUGGCAGCACAUUGGUAAGU	10102	1	0	1	7
HTET2_39	-	GCAUGUUGUGCAAGUCUCUG	10499	1	0	1	7
HTET2_40	+	GACUUGCACAACAUGCAGAA	10500	1	0	1	8
HTET2_41	+	GUUUGGGAGUGUGGAAGCUC	10501	1	0	1	8
HTET2_42 (g42)	-	CAGAACCCAUGCUCUAUCAG	10292	1	0	0	13
HTET2_43	-	GACAUUACAGCCUCAACUAC	10324	1	0	1	8
HTET2_44	+	CAUGCAGAAUGGCAGCACAU	10502	1	0	1	9
HTET2_45 (g45)	+	GGUCUUGUAAUUGGAGGCAG	10149	1	0	1	12
HTET2_46	+	CGUGGAUGAGUUUGGGAGUG	10503	1	1	0	7
HTET2_47	+	UGUUGCAAAGUGACCUGCUU	10135	1	0	1	13
HTET2_48 (g48)	+	UUAGGGACUGCAGGCCACAU	10177	1	0	2	8
HTET2_49	-	CAUGUUGUGCAAGUCUCUGU	10504	1	0	1	14
HTET2_50	+	UGGCAGCACAUUGGUAAGUU	10103	1	0	3	5
HTET2_51	+	UGGGAGUGUGGAAGCUCAGG	10505	1	0	2	11
HTET2_52	+	UGCCGUCUGGGUCUGAAGGA	10506	1	1	0	13
HTET2_53	-	AAAGCAGGUCACUUUGCAAC	10256	1	0	0	24
HTET2_54 (g54)	+	GUAAUUGGAGGCAGUGGUGA	10151	1	0	1	20
HTET2_55 (g55)	+	GAUAGACUCAGAGAAAGGGU	10225	1	1	0	15
HTET2_56	-	GGCCUUCCUUCAGACCCAGA	10507	1	0	3	10
HTET2_57	-	GAGAUGCUGCUGAUAUGGUC	10508	1	0	1	20
HTET2_58 (g58)	-	CCUCACAGCUUGUGUUUGUA	10509	1	0	2	15
HTET2_59 (g59)	-	CACCUUCCUGGAAUGAAACA	10290	1	0	2	16
HTET2_60 (g60)	-	AGGCCUUGUGUUUGUUCUUC	10281	1	0	0	29
HTET2_61	-	CUUACUCUCUGUCACCUUCC	10291	1	0	2	20
HTET2_62	+	GACUCAGAGAAAGGGUGGGU	10227	1	0	2	23
HTET2_63	+	CCAUACAAACACAAGCUGUG	10183	1	1	4	27
HTET2_64	+	UAAUUGGAGGCAGUGGUGAG	10152	1	0	3	43
HTET2_65	+	ACUUCUGUGCAGAAAGUGAC	10204	1	0	6	29
HTET2_66	+	UGUAAUUGGAGGCAGUGGUG	10150	1	0	13	54
HTET2_67	-	AUCUUUCCCAUGCUGUUCUC	10510	2	11	17	60
HTET2_68	+	AGACUCAGAGAAAGGGUGGG	10226	2	11	19	146
HTET2_69	+	UUACUCUCCUGAGAACAGCA	10119	2	13	228	616
HTET2_70	-	UUUGGGAAGGACCCAGUGGG	10511	2	11	153	1725
HTET2_71	+	UACUCUCCUGAGAACAGCAU	10120	2	9	258	2845
HTET2_72	+	AGGCAAGAGAACAUGUGCAG	10118	29	421	980	1176
HTET2_73	+	GUCACAUCUUACAUGGCGGC	10115	55	443	718	1851
HTET2_74	+	GCAGGCAAGAGAACAUGUGC	10116	34	455	1021	1158
HTET2_75	+	CAGGCAAGAGAACAUGUGCA	10117	34	464	1106	1320
HTET2_76	-	UGCCUUCAGCUAUGAUUGUG	10512	6	139	2157	3694
HTET2_77	+	GGCCUCACAAUCAUAGCUGA	10111	8	214	2983	5040
HTET2_78	-	GUGAGGCCUCCACAGCCAUG	10513	61	3080	6406	5844
HTET2_79	+	ACAGUUCCACAUGGCUGUGG	10110	105	4569	5714	6456
HTET2_80	-	GGGAGGUAAUUGAAUCAUGG	10514	2987	5462	8029	8107
HTET2_81	+	CUCACAGUUCCACAUGGCUG	10109	3142	6162	7491	5859

【０５２２】

特に好ましいｇＲＮＡ分子は、配列番号１０１４８、配列番号１０１８４、配列番号１０１８５、配列番号１０１８８、配列番号１０２０９、配列番号１０２１２、配列番号１０３１７、配列番号１０３１８、配列番号１０１８７、配列番号１０２２４、配列番号１

０２９２、配列番号１０１４９、配列番号１０１７７、配列番号１０１５１、配列番号１０２２５または配列番号１０５０９のうちのいずれか１つのターゲティングドメイン配列を含む、例えば、これらからなるｇＲＮＡ分子である。

【０５２３】

一部の実施形態では、好ましいｇＲＮＡ分子は、配列番号１０１４８、１０１４９、１０２０６、１０１９１、１０５１５、１０２０３、１０２５９、１０１３６、１０３１４、１０２３４、１０２９０、１０２３３、１０２０９、１０２２４、１０２１２、１０３１７、１０３１８、１０２２５、１０１８４、１０１８５、１０１８８、１０１８７、１０２９２、１０１５１、１０５０９、１０２８１、１０２９９、１０３０１、または１０１７７のターゲティングドメイン配列を含むか、またはこれらからなるｇＲＮＡ分子である。

【０５２４】

一部の実施形態では、好ましいｇＲＮＡ分子は、配列番号１０１４８、１０１４９、１０２９０、１０２０９、１０２２４、１０２１２、１０３１７、１０３１８、１０２２５、１０１８４、１０１８５、１０１８８、１０１８７、１０２９２、１０１５１、１０５０９、１０２８１、または１０１７７のターゲティングドメイン配列を含むか、またはこれらからなるｇＲＮＡ分子である。

【０５２５】

一部の実施形態では、好ましいｇＲＮＡ分子は、配列番号１０２０６、１０１９１、１０５１５、１０２０３、１０２５９、１０１３６、１０３１４、または１０２３４のターゲティングドメイン配列を含むか、またはこれらからなるｇＲＮＡ分子である。

【０５２６】

一部の実施形態では、好ましいｇＲＮＡ分子は、配列番号１０１９１、１０２０３、１０２５９、１０１３６、１０３１４、または１０２３４のターゲティングドメイン配列を含むか、またはこれらからなるｇＲＮＡ分子である。

【０５２７】

一部の実施形態では、好ましいｇＲＮＡ分子は、配列番号１０１４８、１０１４９、または１０２０６のターゲティングドメイン配列を含むか、またはこれらからなるｇＲＮＡ分子である。一部の実施形態では、好ましいｇＲＮＡ分子は、配列番号１０１４８のターゲティングドメイン配列を含むか、またはこれらからなるｇＲＮＡ分子である。一部の実施形態では、好ましいｇＲＮＡ分子は、配列番号１０１４９のターゲティングドメイン配列を含むか、またはこれらからなるｇＲＮＡ分子である。一部の実施形態では、好ましいｇＲＮＡ分子は、配列番号１０２０６のターゲティングドメイン配列を含むか、またはこれらからなるｇＲＮＡ分子である。

【０５２８】

ある態様では、本開示は、遺伝子編集系、例えば、ＣＲＩＳＰＲ系、亜鉛フィンガーヌクレアーゼ系、ＴＡＬＥＮ系、またはメガヌクレアーゼ系を、ＴＥＴ２イントロン、またはＴＥＴ２イントロン－エクソン接合部の標的配列へと方向付けるために有用な組成物をさらに提供する。複数の実施形態では、遺伝子編集系は、例えば、異種核酸配列（例えば、例えば、本明細書で記載されるＣＡＲをコードする配列）の、標的遺伝子座における、またはこの近傍における挿入のための鋳型核酸をさらに含む。ある態様では、遺伝子編集系は、ＴＥＴ２イントロン、またはＴＥＴ２イントロン－エクソン接合部の標的配列と相補的なターゲティングドメイン配列を含むｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ系である。ＣＲＩＳＰＲ系を伴う、複数の実施形態では、ｇＲＮＡ分子は、ＣＲＩＳＰＲ系のＣａｓ分子（例えば、Ｃａｓ９分子）の、ＰＡＭ認識配列と隣接する標的配列と相補的なターゲティングドメイン配列を含む。表３は、ｈｇ３８に従う、ヒトＴＥＴ２イントロンのゲノム位置を提示する。ある態様では、遺伝子編集系、例えば、ＣＲＩＳＰＲ系は、表３に列挙されたイントロンの、始点ヌクレオチドから終点ヌクレオチドの間の配列（例えば、２つのヌクレオチドの間の配列）において、切断（例えば、一本鎖切断または二本鎖切断）を創出する。好ましい一態様では、遺伝子編集系、例えば、ＣＲＩＳＰＲ系は、表３の、エ

クソン９とエクソン１０との間のイントロンの、始点ヌクレオチドから終点ヌクレオチドの間の配列（例えば、２つのヌクレオチドの間の配列）において（例えば、ｈｇ３８に従う、ｃｈ４：１０５２６９７４８～ｃｈ４：１０５２７２５６３の間の位置において）、切断（例えば、一本鎖切断または二本鎖切断）を創出する。

【０５２９】

【表４】

表 3: ヒト TET2 のイントロン始点ヌクレオチドおよび終点ヌクレオチドのゲノム座標 (hg38 に従う)

染色体	始点ﾇｸﾚｵﾁﾄﾞ	終点ﾇｸﾚｵﾁﾄﾞ	イントロン
chr4	105146980	105190359	ｴｸｿﾝ 1 とｴｸｿﾝ 2 との間のｲﾝﾄﾛﾝ
chr4	105190506	105233896	ｴｸｿﾝ 2 とｴｸｿﾝ 3 との間のｲﾝﾄﾛﾝ
chr4	105237352	105241338	ｴｸｿﾝ 3 とｴｸｿﾝ 4 との間のｲﾝﾄﾛﾝ
chr4	105241430	105242833	ｴｸｿﾝ 4 とｴｸｿﾝ 5 との間のｲﾝﾄﾛﾝ
chr4	105242928	105243569	ｴｸｿﾝ 5 とｴｸｿﾝ 6 との間のｲﾝﾄﾛﾝ
chr4	105243779	105259618	ｴｸｿﾝ 6 とｴｸｿﾝ 7 との間のｲﾝﾄﾛﾝ
chr4	105259770	105261758	ｴｸｿﾝ 7 とｴｸｿﾝ 8 との間のｲﾝﾄﾛﾝ
chr4	105261849	105269609	ｴｸｿﾝ 8 とｴｸｿﾝ 9 との間のｲﾝﾄﾛﾝ
chr4	105269748	105272563	ｴｸｿﾝ 9 とｴｸｿﾝ 10 との間のｲﾝﾄﾛﾝ
chr4	105272919	105275047	ｴｸｿﾝ 10 とｴｸｿﾝ 11 との間のｲﾝﾄﾛﾝ

【０５３０】

ＩＩＩ．ｇＲＮＡをデザインするための方法

本明細書では、ｇＲＮＡをデザインするための方法であって、標的配列を選択し、デザインし、検証するための方法を含む方法が記載される。本明細書ではまた、例示的なターゲティングドメインも提供される。本明細書で論じられるターゲティングドメインを、本明細書で記載されるｇＲＮＡへと組み込むことができる。

【０５３１】

標的配列を選択および検証するための方法、ならびにオフターゲット解析のための方法については、例えば、Mali el al. , 2013 SCIENCE 339(6121): 823-826; Hsu et al , 2013 NAT BIOTECHNOL, 31 (9): 827-32; Fu et al , 2014 NAT BIOTECHNOL, doi: 10.1038/nbt.2808. PubMed PM ID: 24463574; Heigwer et al, 2014 NAT METHODS ll (2): 122-3. doi: 10.1038/nmeth.2812. PubMed PMID: 24481216; Bae el al , 2014 BIOINFORMATICS PubMed PMID: 24463181 ; Xiao A el al , 2014 BIOINFORMATICS PubMed PMID: 24389662において記載されている。

【０５３２】

例えば、ソフトウェアツールを使用して、使用者の標的配列内のｇＲＮＡの選択を最適化する、例えば、ゲノムにわたる、全オフターゲット活性を最小化することができる。オフターゲット活性は、切断以外の活性でもありうる。例えば、化膿連鎖球菌（（S. pyogenes）のＣａｓ９を使用する、可能な各ｇＲＮＡの選択のために、ツールは、ゲノムにわたり、ある特定の数（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０）までのミスマッチ塩基対を含有する、全てのオフターゲット配列（例えば、ＮＡＧ　ＰＡＭまたはＮＧＧ　ＰＡＭに先行する）を同定しうる。各オフターゲット配列における切断効率は、例えば、実験由来の重みづけスキームを使用して予測することができる。次いで、可能な各ｇＲＮＡを、予測されるその全オフターゲット切断に従いランク付けすると、上位にランク付けされたｇＲＮＡは、最多のオンターゲット切断と、最少のオフターゲット切断とを有する可能性が高いｇＲＮＡを表す。ツールにはまた、他の機能、例えば、ＣＲＩＳＰＲ構築のための自動式の試薬デザイン、オンターゲットについてのＳｕｒｖｅｙｏｒアッセイのためのプライマーデザイン、および次世代シーケンシングを介する、オフター

ゲット切断のハイスループットの検出および定量化のためのプライマーデザインも含まれうる。候補ｇＲＮＡ分子は、当技術分野で公知の方法、または本明細書で記載される方法により査定することができる。

【０５３３】

ソフトウェアアルゴリズムを使用して、潜在的なｇＲＮＡ分子の初期リストを作成しうるが、切断の効率および特異性は、必ずしも、予測値を反映するものではなく、ｇＲＮＡ分子は典型的に、例えば、切断効率、インデル形成、切断特異性、および、所望される表現型の変化を決定するのに、具体的な細胞系、例えば、一次ヒト細胞系、例えば、一次ヒト免疫エフェクター細胞、例えば、初代ヒトＴ細胞におけるスクリーニングを要求する。これらの特性は、本明細書で記載される方法によりアッセイすることができる。

【０５３４】

ＩＶ．Ｃａｓ分子

一部の実施形態では、Ｃａｓ分子は、クラス１　ＣａｓヌクレアーゼＣａｓである。一部の実施形態では、Ｃａｓ分子は、クラス２　ＣａｓヌクレアーゼＣａｓである。例えば、Makarova et al. (2015), Nat Rev Microbiol, 13(11): 722-36; Shmakov et al. (2015), Molecular Cell, 60:385-397を参照されたい。クラス２　Ｃａｓ分子は、単一タンパク質のエンドヌクレアーゼでありうる。一部の実施形態では、クラス２　Ｃａｓ分子は、ＩＩ、Ｖ、またはＶＩ型のＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系に由来し、単一タンパク質のエンドヌクレアーゼでありうる。クラス２　Ｃａｓ分子の非限定的な例は、Ｃａｓ９、Ｃｐｆ１、Ｃ２ｃ１、Ｃ２ｃ２、およびＣ２ｃ３のタンパク質を含む。例えば、Yang et al. (2016), Cell, 167(7): 1814-28; Zetsche et al. (2015), Cell, 163: 1-13を参照されたい。一部の実施形態では、Ｃａｓ分子は、Ｃｐｆ１分子である。Ｃｐｆ１は、Ｃａｓ９と相同であることが可能であり、ＲｕｖＣ様ヌクレアーゼドメインを含有する。例えば、そのＣｐｆ１配列が、参照によりそれらの全体において組み込まれる、Zetsche et al. (2015)を参照されたい。

【０５３５】

Ｃａｓ９分子

一部の実施形態では、Ｃａｓ分子は、Ｃａｓ９分子またはその断片もしくは変異体、例えば、触媒性または非触媒性の変異体である。本明細書で記載される方法および組成物では、様々な種のＣａｓ９分子を、使用することができる。化膿連鎖球菌（S. pyogenes）のＣａｓ９分子が、本明細書における本開示の大半の対象であるが、本明細書で列挙される他の種のＣａｓ９タンパク質のＣａｓ９分子、これらから導出されるＣａｓ９分子、またはこれらに基づくＣａｓ９分子もまた、使用することができる。言い換えると、他のＣａｓ９分子、例えば、ストレプトコッカス・サーモフィルス（S. thermophilus）、黄色ブドウ球菌（Staphylococcus aureus）、および／または髄膜炎菌（Neisseria meningitidis）のＣａｓ９分子も、本明細書で記載される系、方法、および組成物において使用することができる。

【０５３６】

一部の実施形態では、Ｃａｓ９分子は、非特異的ＤＮＡ接触を低減するようにデザインされた変更を保有する、高忠実度変異体である。例えば、Kleinstiver et al. (2016), Nature 529(7587): 490-95; Slaymaker et al. (2016), Science, 351(6268): 84-88; Tsai et al. (2014), Nat. Biotech. 32:569-577を参照されたい。一部の実施形態では、高忠実度Ｃａｓ９は、野生型Ｃａｓ９と同等なオンターゲット活性を保持する。一部の実施形態では、高忠実度Ｃａｓ９は、例えば、ゲノムワイドの切断捕捉法およびターゲティングされたシーケンシング法により測定される通り、オフターゲット活性を、野生型Ｃａｓ９と比較して、少なくとも約５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、または９９％低減する。一部の実施形態では、高忠実度Ｃａｓ９は、例えば、ゲノムワイドの切断捕捉法およびターゲティングされたシーケンシング法により測定される通り、オフターゲット活性を、検出不能とする。一部の実施形態では、高忠実度Ｃａｓ９は、化膿連鎖球菌（Streptococcus pyogenes）ＳｐＣａｓ９－ＨＦ１（Kleinstiver 2016）またはＡｌｔ

－Ｒ（登録商標）Ｓ．ｐ．　ＨｉＦｉ　Ｃａｓ９　Ｎｕｃｌｅａｓｅ　３ＮＬＳ（ＩＤＴ）である。

【０５３７】

さらなるＣａｓ９分子種は、スイカ果実汚斑細菌病菌（Acidovorax avenae）、アクチノバチルス・プルロニューモニエ（Actinobacillus pleuropneumoniae）、アクチノバチルス・スクシノゲネス（Actinobacillus succinogenes）、アクチノバチルス・スイス（Actinobacillus suis）、口腔細菌（Actinomyces）属種、アリシクリフィルス・デニトリフィカンス（cycliphilus denitrificans（Alicycliphilus denitrificans））、アミノモナス・パウシボランス（Aminomonas paucivorans）、セレウス菌（Bacillus cereus）、バチルス・スミシー（Bacillus smithii）、バチルス・チューリンゲンシス（Bacillus thuringiensis）、バクテロイデス（Bacteroides）属種、ブラストピレルラ・マリーナ（Blastopirellula marina）、ブラジリゾビウム（Bradyrhiz’obium（Bradyrhizobium））属種、ブレビバチルス・ラテロスポルス（Brevibacillus latemsporus（Brevibacillus laterosporus））、カンピロバクター・コリー（Campylobacter coli）、カンピロバクター・ジェジュニ（Campylobacter jejuni）、カンピロバクター・ラッド（Campylobacter lad）、カンジダタス・プニセイスピリルム（Candidatus Puniceispirillum）属、クロストリジウム・セルロリティクム（Clostridiu cellulolyticum（Clostridium cellulolyticum））、ウェルシュ菌（Clostridium perfringens）、コリネバクテリウム・アクコレンス（Corynebacterium accolens）、ジフテリア菌（Corynebacterium diphtheria（Corynebacterium diphtheriae））、コリネバクテリウム・マツルショティイ（Corynebacterium matruchotii）、ディノロセオバクター・シバエ（Dinoroseobacter sliibae（Dinoroseobacter shibae））、ユウバクテリウム・ドリクム（Eubacterium dolichum）、ガンマプロテオバクテリア（gamma proteobacterium（Gammaproteobacterium））綱、グルコンアセトバクター・ジアゾトロフィクス（Gluconacetobacler diazotrophicus（Gluconacetobacter diazotrophicus））、ヘモフィルス・パラインフルエンゼ（Haemophilus parainfluenzae）、ヘモフィルス・スプトルム（Haemophilus sputorum）、ヘリコバクター・カナデンシス（Helicobacter canadensis）、ヘリコバクター・シネディ（Helicobacter cinaedi）、ヘリコバクター・ムステレ（Helicobacter mustelae）、イリオバクター・ポリトロプス（Ilyobacler polytropus（（Ilyobacter polytropus））、キンゲラ・キンゲ（Kingella kingae）、ラクトバチルス・クリスパツス（Lactobacillus crispatus）、リステリア・イバノビ（Listeria ivanovii）、リステリア・モノサイトゲネス（Listeria monocytogenes）、リステリア（Listeriaceae）科細菌、メチロシスティス（Methylocystis）属種、メチロシヌス・トリコスポリウム（Methylosinus trichosporium）、モビルンカス・ムリエリス（Mobiluncus mulieris）、ナイセリア・バシリフォルミス（Neisseria bacilliformis）、ナイセリア・シネレア（Neisseria cinerea）、ナイセリア・フラベセンス（Neisseria flavescens）、ナイセリア・ラクタミカ（Neisseria lactamica）、ナイセリア（Neisseria）属種、ナイセリア・ワズワーシー（Neisseria wadsworthii）、ニトロソモナス（Nitrosomonas）属種、パルビバクラム・ラバメンティボランス（Parvibaculum lavamentivorans）、パスツレラ・ムルトシダ（Pasteurella multocida）、ファスコラークトバクテリウム・スクシナテュテンス（Phascolarctobacterium succinatutens）、ラルストニア・シジジー（Ralstonia syzygii）、ロドシュードモナス・パルストリス（Rhodopseudomonas palustris）、ロドブラム（Rhodovulum）属種、シモンシエラ・ムエレリ（Simonsiella muelleri）、スフィンゴモナス（Sphingomonas）属種、スポロラクトバチルス・ビネエ（Sporolactobacillus vineae）、スタフィロコッカス・ルグヅネンシス（Staphylococcus lugdunensis）、スタフィロコッカス（Staphylococcus）属種、スブドリグラヌラム（Subdoligranulum）属種、チストレラ・モビリス（Tislrella mobilis）（Tistrella mobilis）、トレポネーマ（Treponema）属種、またはベルミネフロバクター・エイセニエ（Verminephrobacter eiseniae）を含む。

【０５３８】

本明細書でこの用語を使用する場合のＣａｓ９分子とは、ｇＲＮＡ分子（例えば、ｔｒ

ａｃｒドメインの配列）と相互作用し、ｇＲＮＡ分子と協同して、標的配列およびＰＡＭ配列を含む部位へと局在化する（例えば、ターゲティングまたはホーミングする）分子を指す。

【０５３９】

ある実施形態では、Ｃａｓ９分子は、標的核酸分子を切断することが可能であり、本明細書では、これを、活性Ｃａｓ９分子と称することがある。ある実施形態では、活性Ｃａｓ９分子は、以下の活性：ニッカーゼ活性、すなわち、核酸分子の単一の鎖、例えば、非相補鎖または相補鎖を切断する能力；二本鎖ヌクレアーゼ活性、すなわち、二本鎖核酸の両方の鎖を切断し、二本鎖切断を創出する能力であって、ある実施形態では、２つのニッカーゼ活性の存在である能力；エンドヌクレアーゼ活性；エキソヌクレアーゼ活性；およびヘリカーゼ活性、すなわち、二本鎖核酸のヘリックス構造をほどく能力のうちの１または複数を含む。

【０５４０】

ある実施形態では、酵素的に活性のＣａｓ９分子は、両方のＤＮＡ鎖を切断する結果として、二本鎖切断をもたらす。ある実施形態では、Ｃａｓ９分子は、１つの鎖、例えば、ｇＲＮＡがハイブリダイズする鎖、またはｇＲＮＡがハイブリダイズする鎖と相補的な鎖だけを切断する。ある実施形態では、活性Ｃａｓ９分子は、ＨＮＨ様ドメインと関連する切断活性を含む。ある実施形態では、活性Ｃａｓ９分子は、Ｎ末端ＲｕｖＣ様ドメインと関連する切断活性を含む。ある実施形態では、活性Ｃａｓ９分子は、ＨＮＨ様ドメインと関連する切断活性と、Ｎ末端ＲｕｖＣ様ドメインと関連する切断活性とを含む。ある実施形態では、活性Ｃａｓ９分子は、活性ＨＮＨ様ドメイン、または切断コンピテントのＨＮＨ様ドメインと、不活性Ｎ末端ＲｕｖＣ様ドメイン、または切断インコンピテントのＮ末端ＲｕｖＣ様ドメインとを含む。ある実施形態では、活性Ｃａｓ９分子は、不活性ＨＮＨ様ドメイン、または切断インコンピテントのＨＮＨ様ドメインと、活性Ｎ末端ＲｕｖＣ様ドメイン、または切断コンピテントのＮ末端ＲｕｖＣ様ドメインとを含む。

【０５４１】

ある実施形態では、標的核酸と相互作用し、これを切断する、活性Ｃａｓ９分子の能力は、ＰＡＭ配列依存的である。ＰＡＭ配列は、標的核酸内の配列である。ある実施形態では、標的核酸の切断は、ＰＡＭ配列から上流で生じる。異なる細菌種に由来する活性Ｃａｓ９分子は、異なる配列モチーフ（例えば、ＰＡＭ配列）を認識しうる。ある実施形態では、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）の活性Ｃａｓ９分子は、配列モチーフＮＧＧを認識し、この配列から、１～１０、例えば、３～５塩基対上流の標的核酸配列の切断を方向付ける。例えば、Mali el ai, SCIENCE 2013; 339(6121): 823- 826を参照されたい。ある実施形態では、ストレプトコッカス・サーモフィルス（S. thermophilus）の活性Ｃａｓ９分子は、配列モチーフＮＧＧＮＧおよびＮＮＡＧＡＡＷ（Ｗ＝ＡまたはＴ）を認識し、これらの配列から、１～１０、例えば、３～５塩基対上流の、コア標的核酸配列の切断を方向付ける。例えば、Horvath et al., SCIENCE 2010; 327(5962): 167- 170, and Deveau et al , J BACTERIOL 2008; 190(4): 1390- 1400を参照されたい。ある実施形態では、ストレプトコッカス・ミュータンス（S. mutans）の活性Ｃａｓ９分子は、配列モチーフＮＧＧまたはＮＡＡＲ（Ｒ－ＡまたはＧ）を認識し、この配列から、１～１０、例えば、３～５塩基対上流の、コア標的核酸配列の切断を方向付ける。例えば、Deveau et al , J BACTERIOL 2008; 190(4): 1390- 1400を参照されたい。

【０５４２】

ある実施形態では、黄色ブドウ球菌（S. aureus）の活性Ｃａｓ９分子は、配列モチーフＮＮＧＲＲ（Ｒ＝ＡまたはＧ）を認識し、この配列から、１～１０、例えば、３～５塩基対上流の標的核酸配列の切断を方向付ける。例えば、Ran F. et al., NATURE, vol. 520, 2015, pp. 186-191を参照されたい。ある実施形態では、髄膜炎菌（N. meningitidis）の活性Ｃａｓ９分子は、配列モチーフＮＮＮＮＧＡＴＴを認識し、この配列から、１～１０、例えば、３～５塩基対上流の標的核酸配列の切断を方向付ける。例えば、Hou et al., 110(39): 15644-49 (2013)を参照されたい。Ｃａｓ９分子が、ＰＡＭ配列を認識する

能力は、例えば、Jinek et al, SCIENCE 2012, 337:816において記載されている形質転換アッセイを使用して決定することができる。

【０５４３】

一部のＣａｓ９分子は、ｇＲＮＡ分子と相互作用し、ｇＲＮＡ分子と共に、コア標的ドメインへと結合する（例えば、これをターゲティングするか、またはこれに局在化する）能力を有するが、標的核酸を切断することが不可能であるか、または効率的な比率での切断が不可能である。本明細書では、切断活性を有さないか、または実質的な切断活性を有さないＣａｓ９分子を、不活性Ｃａｓ９（酵素的に不活性のＣａｓ９）、ｄｅａｄ　Ｃａｓ９分子またはｄＣａｓ９分子と称することができる。例えば、Gilbert et al. (2013), Cell, 154(2): 442-51を参照されたい。例えば、不活性のＣａｓ９分子は、本明細書で記載されるアッセイにより測定される通り、切断活性を欠くか、または基準Ｃａｓ９分子の切断活性より、実質的に小さい切断活性、例えば、基準Ｃａｓ９分子の切断活性の２０、１０、５、１もしくは０．１％未満の切断活性を有しうる。

【０５４４】

他のＣａｓ分子、例えば、Ｃｐｆ１もまた、ｇＲＮＡ分子と相互作用し、ｇＲＮＡ分子と共に、コア標的ドメインに結合する（例えば、これをターゲティングするか、またはこれに局在化する）能力を有しうるが、標的核酸を切断することが不可能な場合もあり、効果的な速度で切断することが不可能な場合もある。例えば、参照により本明細書に組み込まれる、国際公開第２０１６／２０５７１１号パンフレットを参照されたい。本明細書では、切断活性を有さないか、または実質的に有さないＣｐｆ１分子を、不活性Ｃｐｆ１（酵素的に不活性のＣｐｆ１分子）、ｄｅａｄ　Ｃｐｆ１分子、ｄＣｐｆ１分子、ＤＮアーゼｄｅａｄ　Ｃｐｆ１分子、またはｄｄＣｐｆ１分子と称する場合がある。例えば、Zhang et al. (2017), Cell Discov. 3:17018を参照されたい。例えば、ｄｄＣｐｆ１分子は、本明細書で記載されるアッセイにより測定される通り、切断活性であるＤＮアーゼ活性を欠くか、または基準Ｃｐｆ１分子の切断活性より、実質的に小さい、例えば、基準Ｃｐｆ１分子の切断活性の２０、１０、５、１もしくは０．１％未満の切断活性を有しうる。

【０５４５】

本明細書で記載される方法と共に使用されうる、例示的な、自然発生のＣａｓ９分子については、Chylinski et al , RNA Biology 2013; 10:5, 727-737において記載されている。このようなＣａｓ９分子は、クラスター１細菌ファミリー、クラスター２細菌ファミリー、クラスター３細菌ファミリー、クラスター４細菌ファミリー、クラスター５細菌ファミリー、クラスター６細菌ファミリー、クラスター７細菌ファミリー、クラスター８細菌ファミリー、クラスター９細菌ファミリー、クラスター１０細菌ファミリー、クラスター１１細菌ファミリー、クラスター１２細菌ファミリー、クラスター１３細菌ファミリー、クラスター１４細菌ファミリー、クラスター１細菌ファミリー、クラスター１６細菌ファミリー、クラスター１７細菌ファミリー、クラスター１８細菌ファミリー、クラスター１９細菌ファミリー、クラスター２０細菌ファミリー、クラスター２１細菌ファミリー、クラスター２２細菌ファミリー、クラスター２３細菌ファミリー、クラスター２４細菌ファミリー、クラスター２５細菌ファミリー、クラスター２６細菌ファミリー、クラスター２７細菌ファミリー、クラスター２８細菌ファミリー、クラスター２９細菌ファミリー、クラスター３０細菌ファミリー、クラスター３１細菌ファミリー、クラスター３２細菌ファミリー、クラスター３３細菌ファミリー、クラスター３４細菌ファミリー、クラスター３５細菌ファミリー、クラスター３６細菌ファミリー、クラスター３７細菌ファミリー、クラスター３８細菌ファミリー、クラスター３９細菌ファミリー、クラスター４０細菌ファミリー、クラスター４１細菌ファミリー、クラスター４２細菌ファミリー、クラスター４３細菌ファミリー、クラスター４４細菌ファミリー、クラスター４５細菌ファミリー、クラスター４６細菌ファミリー、クラスター４７細菌ファミリー、クラスター４８細菌ファミリー、クラスター４９細菌ファミリー、クラスター５０細菌ファミリー、クラスター５１細菌ファミリー、クラスター５２細菌ファミリー、クラスター５３細菌ファミリー、クラスター５４細菌ファミリー、クラスター５５細菌ファミリー、クラスター５６細菌フ

ファミリー、クラスター５７細菌ファミリー、クラスター５８細菌ファミリー、クラスター５９細菌ファミリー、クラスター６０細菌ファミリー、クラスター６１細菌ファミリー、クラスター６２細菌ファミリー、クラスター６３細菌ファミリー、クラスター６４細菌ファミリー、クラスター６５細菌ファミリー、クラスター６６細菌ファミリー、クラスター６７細菌ファミリー、クラスター６８細菌ファミリー、クラスター６９細菌ファミリー、クラスター７０細菌ファミリー、クラスター７１細菌ファミリー、クラスター７２細菌ファミリー、クラスター７３細菌ファミリー、クラスター７４細菌ファミリー、クラスター７５細菌ファミリー、クラスター７６細菌ファミリー、クラスター７７細菌ファミリー、またはクラスター７８細菌ファミリーのＣａｓ９分子を含む。

【０５４６】

例示的な、自然発生のＣａｓ９分子は、クラスター１細菌ファミリーのＣａｓ９分子を含む。例は、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）（例えば、ＳＦ３７０株、ＭＧＡＳ１０２７０株、ＭＧＡＳ１０７５０株、ＭＧＡＳ２０９６株、ＭＧＡＳ３１５株、ＭＧＡＳ５００５株、ＭＧＡＳ６１８０株、ＭＧＡＳ９４２９株、ＮＺ１３１株、およびＳＳＩ－１株）、ストレプトコッカス・サーモフィルス（S. thermophilus）（例えば、ＬＭＤ－９株）、ストレプトコッカス・シュードポルシヌス（S. pseudoporcinus）（例えば、ＳＰＩＮ２００２６株）、ストレプトコッカス・ミュータンス（S. mutans）（例えば、ＵＡ１５９株、ＮＮ２０２５株）、ストレプトコッカス・マカケ（S. macacae）（例えば、ＮＣＴＣ１１５５８株）、ウシ連鎖球菌（S. gallolylicus）（例えば、ＵＣＮ３４株、ＡＴＣＣＢＡＡ－２０６９株）、ストレプトコッカス・エクイヌス（S. equinus（S. equines））（例えば、ＡＴＣＣ９８１２株、ＭＧＣＳ１２４株）、ストレプトコッカス・ディスガラクティエ（S, dysgalactiae（S. dysdalactiae））（例えば、ＧＧＳ１２４株）、ウシ連鎖球菌（S. bovis）（例えば、ＡＴＣＣ７００３３８株）、ストレプトコッカス・アンギノサス（S. anginosus）（例えば、Ｆ０２１１株）、アガラクチア菌（S. agalactiae（S. agalactia））（例えば、ＮＥＭ３１６株、Ａ９０９株）、リステリア・モノサイトゲネス（Listeria monocytogenes）（例えば、Ｆ６８５４株）、リステリア・イノクア（Listeria innocua）（L. innocua、例えば、Ｃｌｉｐ１１２６２株）、エンテロコッカス・イタリクス（Enterococcus italicus（EtUerococcus italicus））（例えば、ＤＳＭ１５９５２株）、またはエンテロコッカス・フェシウム（Enterococcus faecium）（例えば、１，２３１，４０８株）のＣａｓ９分子を含む。さらなる例示的なＣａｓ９分子は、髄膜炎菌（Neisseria meningitidis）のＣａｓ９分子（Hou et al. 110(39): 15644-49 (2013)）、および黄色ブドウ球菌（S. aureus）のＣａｓ９分子である。

【０５４７】

ある実施形態では、Ｃａｓ９分子、例えば、活性のＣａｓ９分子または不活性のＣａｓ９分子は、本明細書で記載される、任意のＣａｓ９分子配列、または自然発生のＣａｓ９分子配列、例えば、本明細書で列挙されるか、またはChylinski et al, RNA Biology 2013, 10:5, I2I-T,1; Hou et al. 110(39): 15644-49 (2013)において記載されている種に由来するＣａｓ９分子との、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の相同性を有するか；これらと比較した場合に、１％、２％、５％、１０％、１５％、２０％、３０％、または４０％以下のアミノ酸残基において異なるか；少なくとも１、２、５、１０、または２０アミノ酸だけ異なるが、１００、８０、７０、６０、５０、４０、または３０アミノ酸を超えては異ならないか；またはこれらと同一であるアミノ酸配列を含む。

【０５４８】

ある実施形態では、Ｃａｓ９分子は、以下の化膿連鎖球菌（S. pyogenes）のＣａｓ９との、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の相同性を有するか；これらと比較した場合に、１％、２％、５％、１０％、１５％、２０％、３０％、または４０％以下のアミノ酸残基において異なるか；少なくとも１、２、５、１０、または２０アミノ酸だけ異なるが、１００、８０、７０、６０、５０、４０、または３０アミノ酸を超えては異ならないか；またはこれら

と同一であるアミノ酸配列を含む。

【０５４９】

【化２－１】

```
Met Asp Lys Lys Tyr Ser Ile Gly Leu Asp Ile Gly Thr Asn Ser Val
1               5                  10                  15
Gly Trp Ala Val Ile Thr Asp Glu Tyr Lys Val Pro Ser Lys Lys Phe
            20                  25                  30
Lys Val Leu Gly Asn Thr Asp Arg His Ser Ile Lys Lys Asn Leu Ile
        35                  40                  45
Gly Ala Leu Leu Phe Asp Ser Gly Glu Thr Ala Glu Ala Thr Arg Leu
    50                  55                  60
Lys Arg Thr Ala Arg Arg Arg Tyr Thr Arg Arg Lys Asn Arg Ile Cys
65                  70                  75                  80
Tyr Leu Gln Glu Ile Phe Ser Asn Glu Met Ala Lys Val Asp Asp Ser
                85                  90                  95
Phe Phe His Arg Leu Glu Glu Ser Phe Leu Val Glu Glu Asp Lys Lys
            100                 105                 110
His Glu Arg His Pro Ile Phe Gly Asn Ile Val Asp Glu Val Ala Tyr
        115                 120                 125
His Glu Lys Tyr Pro Thr Ile Tyr His Leu Arg Lys Lys Leu Val Asp
    130                 135                 140
Ser Thr Asp Lys Ala Asp Leu Arg Leu Ile Tyr Leu Ala Leu Ala His
145                 150                 155                 160
Met Ile Lys Phe Arg Gly His Phe Leu Ile Glu Gly Asp Leu Asn Pro
                165                 170                 175
Asp Asn Ser Asp Val Asp Lys Leu Phe Ile Gln Leu Val Gln Thr Tyr
            180                 185                 190
Asn Gln Leu Phe Glu Glu Asn Pro Ile Asn Ala Ser Gly Val Asp Ala
        195                 200                 205
Lys Ala Ile Leu Ser Ala Arg Leu Ser Lys Ser Arg Arg Leu Glu Asn
    210                 215                 220
Leu Ile Ala Gln Leu Pro Gly Glu Lys Lys Asn Gly Leu Phe Gly Asn
225                 230                 235                 240
Leu Ile Ala Leu Ser Leu Gly Leu Thr Pro Asn Phe Lys Ser Asn Phe
                245                 250                 255
Asp Leu Ala Glu Asp Ala Lys Leu Gln Leu Ser Lys Asp Thr Tyr Asp
            260                 265                 270
```

【０５５０】

【化２－２】

```
Asp Asp Leu Asp Asn Leu Leu Ala Gln Ile Gly Asp Gln Tyr Ala Asp
        275                 280                 285
Leu Phe Leu Ala Ala Lys Asn Leu Ser Asp Ala Ile Leu Leu Ser Asp
    290                 295                 300
Ile Leu Arg Val Asn Thr Glu Ile Thr Lys Ala Pro Leu Ser Ala Ser
305                 310                 315                 320
Met Ile Lys Arg Tyr Asp Glu His His Gln Asp Leu Thr Leu Leu Lys
                325                 330                 335
Ala Leu Val Arg Gln Gln Leu Pro Glu Lys Tyr Lys Glu Ile Phe Phe
            340                 345                 350
Asp Gln Ser Lys Asn Gly Tyr Ala Gly Tyr Ile Asp Gly Gly Ala Ser
        355                 360                 365
Gln Glu Glu Phe Tyr Lys Phe Ile Lys Pro Ile Leu Glu Lys Met Asp
    370                 375                 380
Gly Thr Glu Glu Leu Leu Val Lys Leu Asn Arg Glu Asp Leu Leu Arg
385                 390                 395                 400
Lys Gln Arg Thr Phe Asp Asn Gly Ser Ile Pro His Gln Ile His Leu
                405                 410                 415
Gly Glu Leu His Ala Ile Leu Arg Arg Gln Glu Asp Phe Tyr Pro Phe
            420                 425                 430
Leu Lys Asp Asn Arg Glu Lys Ile Glu Lys Ile Leu Thr Phe Arg Ile
        435                 440                 445
Pro Tyr Tyr Val Gly Pro Leu Ala Arg Gly Asn Ser Arg Phe Ala Trp
    450                 455                 460
Met Thr Arg Lys Ser Glu Glu Thr Ile Thr Pro Trp Asn Phe Glu Glu
465                 470                 475                 480
Val Val Asp Lys Gly Ala Ser Ala Gln Ser Phe Ile Glu Arg Met Thr
                485                 490                 495
Asn Phe Asp Lys Asn Leu Pro Asn Glu Lys Val Leu Pro Lys His Ser
            500                 505                 510
Leu Leu Tyr Glu Tyr Phe Thr Val Tyr Asn Glu Leu Thr Lys Val Lys
        515                 520                 525
Tyr Val Thr Glu Gly Met Arg Lys Pro Ala Phe Leu Ser Gly Glu Gln
    530                 535                 540
Lys Lys Ala Ile Val Asp Leu Leu Phe Lys Thr Asn Arg Lys Val Thr
545                 550                 555                 560
```

【０５５１】

【化２－３】

```
Val Lys Gln Leu Lys Glu Asp Tyr Phe Lys Lys Ile Glu Cys Phe Asp
                565                 570                 575
Ser Val Glu Ile Ser Gly Val Glu Asp Arg Phe Asn Ala Ser Leu Gly
            580                 585                 590
Thr Tyr His Asp Leu Leu Lys Ile Ile Lys Asp Lys Asp Phe Leu Asp
        595                 600                 605
Asn Glu Glu Asn Glu Asp Ile Leu Glu Asp Ile Val Leu Thr Leu Thr
    610                 615                 620
Leu Phe Glu Asp Arg Glu Met Ile Glu Glu Arg Leu Lys Thr Tyr Ala
625                 630                 635                 640
His Leu Phe Asp Asp Lys Val Met Lys Gln Leu Lys Arg Arg Arg Tyr
                645                 650                 655
Thr Gly Trp Gly Arg Leu Ser Arg Lys Leu Ile Asn Gly Ile Arg Asp
            660                 665                 670
Lys Gln Ser Gly Lys Thr Ile Leu Asp Phe Leu Lys Ser Asp Gly Phe
        675                 680                 685
Ala Asn Arg Asn Phe Met Gln Leu Ile His Asp Asp Ser Leu Thr Phe
    690                 695                 700
Lys Glu Asp Ile Gln Lys Ala Gln Val Ser Gly Gln Gly Asp Ser Leu
705                 710                 715                 720
His Glu His Ile Ala Asn Leu Ala Gly Ser Pro Ala Ile Lys Lys Gly
                725                 730                 735
Ile Leu Gln Thr Val Lys Val Val Asp Glu Leu Val Lys Val Met Gly
            740                 745                 750
Arg His Lys Pro Glu Asn Ile Val Ile Glu Met Ala Arg Glu Asn Gln
        755                 760                 765
Thr Thr Gln Lys Gly Gln Lys Asn Ser Arg Glu Arg Met Lys Arg Ile
    770                 775                 780
Glu Glu Gly Ile Lys Glu Leu Gly Ser Gln Ile Leu Lys Glu His Pro
785                 790                 795                 800
Val Glu Asn Thr Gln Leu Gln Asn Glu Lys Leu Tyr Leu Tyr Tyr Leu
                805                 810                 815
Gln Asn Gly Arg Asp Met Tyr Val Asp Gln Glu Leu Asp Ile Asn Arg
            820                 825                 830
Leu Ser Asp Tyr Asp Val Asp His Ile Val Pro Gln Ser Phe Leu Lys
        835                 840                 845
```

【０５５２】

【化２－４】

```
Asp Asp Ser Ile Asp Asn Lys Val Leu Thr Arg Ser Asp Lys Asn Arg
    850                 855                 860
Gly Lys Ser Asp Asn Val Pro Ser Glu Glu Val Val Lys Lys Met Lys
865                 870                 875                 880
Asn Tyr Trp Arg Gln Leu Leu Asn Ala Lys Leu Ile Thr Gln Arg Lys
                885                 890                 895
Phe Asp Asn Leu Thr Lys Ala Glu Arg Gly Gly Leu Ser Glu Leu Asp
            900                 905                 910
Lys Ala Gly Phe Ile Lys Arg Gln Leu Val Glu Thr Arg Gln Ile Thr
        915                 920                 925
Lys His Val Ala Gln Ile Leu Asp Ser Arg Met Asn Thr Lys Tyr Asp
    930                 935                 940
Glu Asn Asp Lys Leu Ile Arg Glu Val Lys Val Ile Thr Leu Lys Ser
945                 950                 955                 960
Lys Leu Val Ser Asp Phe Arg Lys Asp Phe Gln Phe Tyr Lys Val Arg
                965                 970                 975
Glu Ile Asn Asn Tyr His His Ala His Asp Ala Tyr Leu Asn Ala Val
            980                 985                 990
Val Gly Thr Ala Leu Ile Lys Lys Tyr Pro Lys Leu Glu Ser Glu Phe
        995                 1000                1005
Val Tyr Gly Asp Tyr Lys Val Tyr Asp Val Arg Lys Met Ile Ala Lys
    1010                1015                1020
Ser Glu Gln Glu Ile Gly Lys Ala Thr Ala Lys Tyr Phe Phe Tyr Ser
1025                1030                1035                1040
Asn Ile Met Asn Phe Phe Lys Thr Glu Ile Thr Leu Ala Asn Gly Glu
                1045                1050                1055
Ile Arg Lys Arg Pro Leu Ile Glu Thr Asn Gly Glu Thr Gly Glu Ile
            1060                1065                1070
Val Trp Asp Lys Gly Arg Asp Phe Ala Thr Val Arg Lys Val Leu Ser
        1075                1080                1085
Met Pro Gln Val Asn Ile Val Lys Lys Thr Glu Val Gln Thr Gly Gly
    1090                1095                1100
Phe Ser Lys Glu Ser Ile Leu Pro Lys Arg Asn Ser Asp Lys Leu Ile
1105                1110                1115                1120
Ala Arg Lys Lys Asp Trp Asp Pro Lys Lys Tyr Gly Gly Phe Asp Ser
                1125                1130                1135
```

【０５５３】

【化２－５】

```
Pro Thr Val Ala Tyr Ser Val Leu Val Val Ala Lys Val Glu Lys Gly
            1140                1145                1150
Lys Ser Lys Lys Leu Lys Ser Val Lys Glu Leu Leu Gly Ile Thr Ile
        1155                1160                1165
Met Glu Arg Ser Ser Phe Glu Lys Asn Pro Ile Asp Phe Leu Glu Ala
    1170                1175                1180
Lys Gly Tyr Lys Glu Val Lys Lys Asp Leu Ile Ile Lys Leu Pro Lys
1185                1190                1195                1200
Tyr Ser Leu Phe Glu Leu Glu Asn Gly Arg Lys Arg Met Leu Ala Ser
                1205                1210                1215
Ala Gly Glu Leu Gln Lys Gly Asn Glu Leu Ala Leu Pro Ser Lys Tyr
            1220                1225                1230
Val Asn Phe Leu Tyr Leu Ala Ser His Tyr Glu Lys Leu Lys Gly Ser
        1235                1240                1245
Pro Glu Asp Asn Glu Gln Lys Gln Leu Phe Val Glu Gln His Lys His
    1250                1255                1260
Tyr Leu Asp Glu Ile Ile Glu Gln Ile Ser Glu Phe Ser Lys Arg Val
1265                1270                1275                1280
Ile Leu Ala Asp Ala Asn Leu Asp Lys Val Leu Ser Ala Tyr Asn Lys
                1285                1290                1295
His Arg Asp Lys Pro Ile Arg Glu Gln Ala Glu Asn Ile Ile His Leu
            1300                1305                1310
Phe Thr Leu Thr Asn Leu Gly Ala Pro Ala Ala Phe Lys Tyr Phe Asp
        1315                1320                1325
Thr Thr Ile Asp Arg Lys Arg Tyr Thr Ser Thr Lys Glu Val Leu Asp
    1330                1335                1340
Ala Thr Leu Ile His Gln Ser Ile Thr Gly Leu Tyr Glu Thr Arg Ile
1345                1350                1355                1360
Asp Leu Ser Gln Leu Gly Gly Asp
                1365
```

(配列番号 90)

【０５５４】

複数の実施形態では、Ｃａｓ９分子は、正に帯電したアミノ酸（例えば、リシン、アルギニン、またはヒスチジン）への、１または複数の突然変異であって、前記位置において、非帯電または非極性のアミノ酸、例えば、アラニンを導入する突然変異を含む、配列番号９０の、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）のＣａｓ９変異体である。複数の実施形態では、突然変異は、Ｃａｓ９のｎｔグループ内の、１または複数の正に帯電したアミノ酸へのものである。複数の実施形態では、Ｃａｓ９分子は、配列番号９０の、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）のＣａｓ９変異体であって、配列番号９０の８５５位における突然変異、例

えば、配列番号９０の８５５位における、非帯電アミノ酸、例えば、アラニンへの突然変異を含むＣａｓ９変異体である。複数の実施形態では、Ｃａｓ９分子は、配列番号９０の、８５５位だけにおいて、配列番号９０と比べた突然変異、例えば、非帯電アミノ酸、例えば、アラニンへの突然変異を有する。複数の実施形態では、Ｃａｓ９分子は、配列番号９０の、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）のＣａｓ９変異体であって、配列番号９０の、８１０位における突然変異、１００３位における突然変異、および／または１０６０位における突然変異、例えば、配列番号９０の、８１０位、１００３位、および／または１０６０位における、アラニンへの突然変異を含むＣａｓ９変異体である。複数の実施形態では、Ｃａｓ９分子は、配列番号９０の、８１０位、１００３位、および１０６０位だけにおいて、配列番号９０と比べた突然変異を有し、例えば、この場合、各突然変異は、非帯電アミノ酸、例えば、アラニンへのものである。複数の実施形態では、Ｃａｓ９分子は、配列番号９０の、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）のＣａｓ９変異体であって、配列番号９０の、８４８位における突然変異、１００３位における突然変異、および／または１０６０位における突然変異、例えば、配列番号９０の、８４８位、１００３位、および／または１０６０位における、アラニンへの突然変異を含むＣａｓ９変異体である。複数の実施形態では、Ｃａｓ９分子は、配列番号９０の、８４８位、１００３位、および１０６０位だけにおいて、配列番号９０と比べた突然変異を有し、例えば、この場合、各突然変異は、非帯電アミノ酸、例えば、アラニンへのものである。複数の実施形態では、Ｃａｓ９分子は、Science DOI: 10.1126/science.aad5227においてオンラインで入手可能であるSlaymaker et al., Science Express, December 1, 2015に記載されているＣａｓ９分子である。

【０５５５】

複数の実施形態では、Ｃａｓ９分子は、１または複数の突然変異を含む、配列番号９０の、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）のＣａｓ９変異体である。複数の実施形態では、Ｃａｓ９変異体は、配列番号９０の８０位における突然変異を含む、例えば、配列番号９０の８０位におけるロイシンを含む（すなわち、Ｃ８０Ｌ突然変異を伴う配列番号９０を含む、または、これからなる）。複数の実施形態では、Ｃａｓ９変異体は、配列番号９０の５７４位における突然変異を含む、例えば、配列番号９０の５７４位におけるグルタミン酸を含む（すなわち、Ｃ５７４Ｅ突然変異を伴う配列番号９０を含む、または、これからなる）。複数の実施形態では、Ｃａｓ９変異体は、配列番号９０の、８０位における突然変異と、５７４位における突然変異とを含む、例えば、配列番号９０の８０位におけるロイシンと、配列番号９０の５７４位におけるグルタミン酸とを含む（すなわち、Ｃ８０Ｌ突然変異およびＣ５７４Ｅ突然変異を伴う配列番号９０を含む、または、これからなる）。理論に束縛されずに、このような突然変異は、Ｃａｓ９分子の溶解特性を改善すると考えられる。

【０５５６】

複数の実施形態では、Ｃａｓ９分子は、１または複数の突然変異を含む、配列番号９０の、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）のＣａｓ９変異体である。複数の実施形態では、Ｃａｓ９変異体は、配列番号９０の１４７位における突然変異を含む、例えば、配列番号９０の１４７位におけるチロシンを含む（すなわち、Ｄ１４７Ｙ突然変異を伴う配列番号９０を含む、または、これからなる）。複数の実施形態では、Ｃａｓ９変異体は、配列番号９０の４１１位における突然変異を含む、例えば、配列番号９０の４１１位におけるトレオニンを含む（すなわち、Ｐ４１１Ｔ突然変異を伴う配列番号９０を含む、または、これからなる）。複数の実施形態では、Ｃａｓ９変異体は、配列番号９０の、１４７位における突然変異と、４１１位における突然変異とを含む、例えば、配列番号９０の１４７位におけるチロシンと、配列番号９０の４１１位におけるトレオニンとを含む（すなわち、Ｄ１４７Ｙ突然変異およびＰ４１１Ｔ突然変異を伴う配列番号９０を含む、または、これからなる）。理論に束縛されずに、このような突然変異は、例えば、酵母内の、Ｃａｓ９分子のターゲティング効率を改善すると考えられる。

【０５５７】

複数の実施形態では、Ｃａｓ９分子は、１または複数の突然変異を含む、配列番号９０の、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）のＣａｓ９変異体である。複数の実施形態では、Ｃａｓ９変異体は、配列番号９０の１１３５位における突然変異を含む、例えば、配列番号９０の１１３５位におけるグルタミン酸を含む（すなわち、Ｄ１１３５Ｅ突然変異を伴う配列番号９０を含む、または、これからなる）。理論に束縛されずに、このような突然変異は、Ｃａｓ９分子の、ＮＡＧ　ＰＡＭ配列と対比した、ＮＧＧ　ＰＡＭ配列に対する選択性を改善すると考えられる。

【０５５８】

複数の実施形態では、Ｃａｓ９分子は、ある特定の位置に、非帯電または非極性のアミノ酸、例えば、アラニンを導入する、１または複数の突然変異を含む、配列番号９０の、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）のＣａｓ９変異体である。複数の実施形態では、Ｃａｓ９分子は、配列番号９０の、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）のＣａｓ９変異体であって、配列番号９０の、４９７位における突然変異、６６１位における突然変異、６９５位における突然変異、および／または９２６位における突然変異、例えば、配列番号９０の、４９７位、６６１位、６９５位、および／または９２６位におけるアラニンへの突然変異を含むＣａｓ９変異体である。複数の実施形態では、Ｃａｓ９分子は、配列番号９０の、４９７位、６６１位、６９５位、および９２６位だけにおいて、配列番号９０と比べた突然変異を有し、例えば、この場合、各突然変異は、非帯電アミノ酸、例えば、アラニンへのものである。理論に束縛されずに、このような突然変異は、オフターゲット部位における、Ｃａｓ９分子による切断を低減すると考えられる。

【０５５９】

本明細書で記載される、Ｃａｓ９分子に対する突然変異を組み合わせることができ、本明細書で記載される融合または他の修飾のうちのいずれかと組み合わせることができ、Ｃａｓ９分子を、本明細書で記載されるアッセイのいずれかにおいて調べうると理解されるであろう。

【０５６０】

多様な種類のＣａｓ分子を本明細書で使用することができる。一部の実施形態では、ＩＩ型Ｃａｓ系のＣａｓ分子を使用する。他の実施形態では、他のＣａｓ系のＣａｓ分子を使用する。例えば、Ｉ型またはＩＩＩ型のＣａｓ分子を使用することができる。例示的なＣａｓ分子（およびＣａｓ系）については、例えば、いずれの参考文献の内容も、参照によりそれらの全体において本明細書に組み込まれる、Haft et al., PLoS COMPUTATIONAL BIOLOGY 2005, 1(6): e60 and Makarova et al., NATURE REVIEW MICROBIOLOGY 2011, 9: 467-477において記載されている。

【０５６１】

ある実施形態では、本明細書で開示される方法において使用されるＣａｓまたはＣａｓ９分子は、以下の活性：ニッカーゼ活性；二本鎖切断活性（例えば、エンドヌクレアーゼ活性および／またはエキソヌクレアーゼ活性）；ヘリカーゼ活性；またはｇＲＮＡ分子と一体となって、標的核酸へと局在化する能力のうちの１または複数を含む。

【０５６２】

変更Ｃａｓ９分子

自然発生のＣａｓ９分子は、ニッカーゼ活性、ヌクレアーゼ活性（例えば、エンドヌクレアーゼ活性および／またはエキソヌクレアーゼ活性）；ヘリカーゼ活性；ｇＲＮＡ分子と、機能的に会合する能力；および核酸上の部位をターゲティングする（またはこれに局在化する）能力（例えば、ＰＡＭの認識およびＰＡＭ特異性）を含む多数の特性を有しうる。ある実施形態では、本明細書で記載される方法と共に使用されるＣａｓ９分子は、これらの特性の全てまたはサブセットを含みうる。典型的な複数の実施形態では、Ｃａｓ９分子は、ｇＲＮＡ分子と相互作用し、ｇＲＮＡ分子と協同して、核酸内の部位へと局在化する能力を有する。他の活性、例えば、ＰＡＭ特異性、切断活性、またはヘリカーゼ活性は、Ｃａｓ９分子内で、より広範に変動しうる。

【０５６３】

所望の特性を伴うＣａｓ９分子は、多数の形で、例えば、所望の特性を有する変更Ｃａｓ９分子をもたらす、親、例えば、自然発生のＣａｓ９分子の変更により作製することができる。例えば、親Ｃａｓ９分子と比べた、１または複数の突然変異または差違を導入することができる。このような突然変異および差違は、置換（例えば、非必須アミノ酸の保存的置換または置換）；挿入；または欠失を含みうる。ある実施形態では、Ｃａｓ９分子は、基準Ｃａｓ９分子と比べて、１または複数の突然変異または差違、例えば、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、１０、１５、２０、３０、４０、または５０の突然変異であるが、２００、１００、または８０未満の突然変異を含みうる一方で、基準Ｃａｓ９分子の、１または複数の活性を保持または増強する。

【０５６４】

ある実施形態では、１または複数の突然変異は、Ｃａｓ９活性、例えば、本明細書で記載されるＣａｓ９活性に対して、実質的な影響を及ぼさない。ある実施形態では、１または複数の突然変異は、Ｃａｓ９活性、例えば、本明細書で記載されるＣａｓ９活性に対して、実質的な影響を及ぼす。ある実施形態では、例示的な活性は、ＰＡＭ特異性、切断活性、およびヘリカーゼ活性のうちの１または複数を含む。突然変異は、例えば、１または複数のＲｕｖＣ様ドメイン内、例えば、Ｎ末端ＲｕｖＣ様ドメイン内；ＨＮＨ様ドメイン内；ＲｕｖＣ様ドメインおよびＨＮＨ様ドメインの外部の領域内に存在しうる。一部の実施形態では、突然変異は、Ｎ末端ＲｕｖＣ様ドメイン内に存在する。一部の実施形態では、突然変異は、ＨＮＨ様ドメイン内に存在する。一部の実施形態では、突然変異は、Ｎ末端ＲｕｖＣ様ドメイン内およびＨＮＨ様ドメイン内の両方に存在する。

【０５６５】

特定の配列、例えば、置換が、ターゲティング活性、切断活性など、１または複数の活性に影響を及ぼしうるのかどうかは、例えば、突然変異が保存的であるのかどうかを査定することにより、査定または予測することもでき、ＩＩＩ節で記載した方法により査定または予測することもできる。ある実施形態では、Ｃａｓ９分子の文脈で使用される「非必須」アミノ酸残基が、Ｃａｓ９活性（例えば、切断活性）を消滅させたり、より好ましくは、これを実質的に変更したりせずに、Ｃａｓ９分子、例えば、自然発生のＣａｓ９分子、例えば、活性Ｃａｓ９分子の野生型配列から変更しうる残基であるのに対し、「必須」アミノ酸残基の変化は、活性（例えば、切断活性）の実質的な損失を結果としてもたらす。

【０５６６】

ＰＡＭ認識を変更したＣａｓ９分子、またはＰＡＭ認識を変更していないＣａｓ９分子

自然発生のＣａｓ９分子は、特異的ＰＡＭ配列、例えば、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）、ストレプトコッカス・サーモフィルス（S. thermophilus）、ストレプトコッカス・ミュータンス（S. mutans）、黄色ブドウ球菌（S. aureus）、および髄膜炎菌（N. meningitidis）について上記で記載したＰＡＭ認識配列を認識しうる。

【０５６７】

ある実施形態では、Ｃａｓ９分子は、自然発生のＣａｓ９分子と同じＰＡＭ特異性を有する。他の実施形態では、Ｃａｓ９分子は、自然発生のＣａｓ９分子と関連しないＰＡＭ特異性、またはそれが緊密な配列相同性を有する、自然発生のＣａｓ９分子と関連しないＰＡＭ特異性を有する。例えば、自然発生のＣａｓ９分子を変更して、例えば、ＰＡＭ認識を変更する、例えば、Ｃａｓ９分子が認識するＰＡＭ配列を変更して、オフターゲット部位を減少させ、かつ／または特異性を改善することもでき；ＰＡＭ認識の要求を消失させることもできる。ある実施形態では、Ｃａｓ９分子を変更して、例えば、ＰＡＭ認識配列の長さを増大させ、かつ／またはＣａｓ９特異性を、高レベルの同一性へと改善して、オフターゲット部位を減少させ、特異性を増大させることができる。ある実施形態では、ＰＡＭ認識配列の長さは、少なくとも４、５、６、７、８、９、１０、または１５アミノ酸の長さである。異なるＰＡＭ配列を認識し、かつ／またはオフターゲット活性を低減したＣａｓ９分子は、指向性進化を使用して作出することができる。Ｃａｓ９分子の指向性進化のために使用しうる、例示的な方法およびシステムについては、例えば、Esvelt el

al , Nature 2011, 472(7344): 499-503において記載されている。候補Ｃａｓ９分子は、例えば、本明細書で記載される方法により査定することができる。

【０５６８】

非切断型Ｃａｓ９分子および切断修飾型Ｃａｓ９分子

ある実施形態では、Ｃａｓ９分子は、自然発生のＣａｓ９分子と異なる、例えば、緊密な相同性を有する自然発生のＣａｓ９分子と異なる切断特性を含む。例えば、Ｃａｓ９分子は、自然発生のＣａｓ９分子、例えば、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）のＣａｓ９分子と、以下の通りに異なりうる：例えば、二本鎖切断（エンドヌクレアーゼ活性および／またはエキソヌクレアーゼ活性）の減少もしくは増大であって、例えば、自然発生のＣａｓ９分子（例えば、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）のＣａｓ９分子）と比較した減少もしくは増大をモジュレートするその能力；例えば、核酸の一本鎖、例えば、核酸分子の非相補鎖または核酸分子の相補鎖の切断（ニッカーゼ活性）の減少もしくは増大であって、例えば、自然発生のＣａｓ９分子（例えば、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）のＣａｓ９分子）と比較した減少もしくは増大をモジュレートするその能力；または核酸分子、例えば、二本鎖核酸分子または一本鎖核酸分子を切断する能力を消失させることができる能力。

【０５６９】

切断活性修飾型Ｃａｓ９分子

ある実施形態では、活性Ｃａｓ９分子は、以下の活性：Ｎ末端ＲｕｖＣ様ドメインと関連する切断活性；ＨＮＨ様ドメインと関連する切断活性；ＨＮＨドメインと関連する切断活性およびＮ末端ＲｕｖＣ様ドメインと関連する切断活性のうちの１または複数を含む。

【０５７０】

ある実施形態では、Ｃａｓ９分子は、Ｃａｓ９ニッカーゼであり、例えば、ＤＮＡの一本鎖だけを切断する。一部の実施形態では、Ｃａｓ９ニッカーゼは、切断が可能なＲｕｖＣ様ドメインと、切断能が低減されているか、または切断が不可能なＨＮＨ様ドメインとを含む。代替的な実施形態では、Ｃａｓ９ニッカーゼは、切断が可能なＨＮＨ様ドメインと、切断能が低減されているか、または切断が不可能なＲｕｖＣ様ドメインとを含む。ある実施形態では、Ｃａｓ９ニッカーゼは、配列番号９０の、１０位における突然変異および／または８４０位における突然変異を含む、例えば、配列番号９０に対するＤ１０Ａ突然変異および／またはＨ８４０Ａ突然変異を含む。

【０５７１】

非切断型不活性Ｃａｓ９分子

ある実施形態では、変更Ｃａｓ９分子は、核酸分子（二本鎖核酸分子または一本鎖核酸分子）を切断しないか、または著明に低い効率、例えば、本明細書で記載されるアッセイにより測定される通り、基準Ｃａｓ９分子の切断活性の、例えば、２０、１０、５、１、もしくは０．１％未満の効率で、核酸分子を切断する、不活性Ｃａｓ９分子である。基準Ｃａｓ９分子は、自然発生の非修飾Ｃａｓ９分子、例えば、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）、ストレプトコッカス・サーモフィルス（S. thermophilus）、黄色ブドウ球菌（S. aureus）、または髄膜炎菌（N. meningitidis）のＣａｓ９分子など、自然発生のＣａｓ９分子でありうる。ある実施形態では、基準Ｃａｓ９分子は、緊密な配列同一性または相同性を有する、自然発生のＣａｓ９分子である。ある実施形態では、不活性Ｃａｓ９分子は、Ｎ末端ＲｕｖＣ様ドメインと関連する実質的な切断活性と、ＨＮＨ様ドメインと関連する実質的な切断活性とを欠く。

【０５７２】

ある実施形態では、Ｃａｓ９分子は、ｄＣａｓ９である。例えば、Tsai et al. (2014), Nat. Biotech. 32:569-577を参照されたい。

【０５７３】

触媒的に不活性のＣａｓ９分子を、転写リプレッサーと融合させることができる。不活性のＣａｓ９融合タンパク質は、ｇＲＮＡと複合体化し、ｇＲＮＡのターゲティングドメインにより指定されるＤＮＡ配列へと局在化するが、活性Ｃａｓ９と異なり、標的ＤＮＡを切断しないであろう。転写抑制ドメインなどのエフェクタードメインの、不活性Ｃａｓ

９への融合は、エフェクターの、ｇＲＮＡにより指定される、任意のＤＮＡ部位への動員を可能とする。Ｃａｓ９融合タンパク質の、遺伝子のプロモーター領域への部位特異的ターゲティングは、転写の活性化を増大させるか、または阻害するように、ポリメラーゼの、プロモーター領域への結合、例えば、Ｃａｓ９の、転写因子（例えば、転写活性化因子）との融合、および／または転写エンハンサーの、核酸への結合をブロックするか、またはこれに影響を及ぼしうる。代替的に、Ｃａｓ９の、転写リプレッサーへの融合体の、遺伝子のプロモーター領域への部位特異的ターゲティングを使用して、転写の活性化を減少させることができる。

【０５７４】

不活性Ｃａｓ９分子に融合させうる転写リプレッサーまたは転写リプレッサードメインはＫｒｕｅｐｐｅｌ結合ボックス（ＫＲＡＢまたはＳＫＤ）、Ｍａｄ　ｍＳＩＮ３相互作用ドメイン（ＳＩＤ）、またはＥＲＦリプレッサードメイン（ＥＲＤ）を含みうる。

【０５７５】

別の実施形態では、不活性Ｃａｓ９分子を、クロマチンを修飾するタンパク質と融合させることができる。例えば、不活性Ｃａｓ９分子を、ヘテロクロマチン　タンパク質　１（ＨＰ１）、ヒストンリシンメチルトランスフェラーゼ（例えば、ＳＵＶ３９Ｈ　１、ＳＵＶ３９Ｈ２、Ｇ９Ａ、ＥＳＥＴ／ＳＥＴＤＢ　１、Ｐｒ－ＳＥＴ７／８、ＳＵＶ４－２０Ｈ　１，ＲＩＺ１）、ヒストンリシンデメチラーゼ（例えば、ＬＳＤ１／ＢＨＣ１１０、ＳｐＬｓｄ１／Ｓｗ１／Ｓａｆ１１０、Ｓｕ（ｖａｒ）３－３、ＪＭＪＤ２Ａ／ＪＨＤＭ３Ａ、ＪＭＪＤ２Ｂ、ＪＭＪＤ２Ｃ／ＧＡＳＣ１、ＪＭＪＤ２Ｄ、Ｒｐｈ　１、ＪＡＲＩＤ　１　Ａ／ＲＢＰ２、ＪＡＲＩ　ＤＩＢ／ＰＬＵ－Ｉ、ＪＡＲ１Ｄ　１Ｃ／ＳＭＣＸ、ＪＡＲＩＤ１　Ｄ／ＳＭＣＹ、Ｌｉｄ、Ｊｈｎ２、Ｊｍｊ２）、ヒストンリシンデアセチラーゼ（例えば、ＨＤＡＣ１、ＨＤＡＣ２、ＨＤＡＣ３、ＨＤＡＣ８、Ｒｐｄ３、Ｈｏｓ　ｌ、Ｃｉｒ６、ＨＤＡＣ４、ＨＤＡＣ５、ＨＤＡＣ７、ＨＤＡＣ９、Ｈｄａｌ、Ｃｉｒ３、ＳＩＲＴ　１、ＳＩＲＴ２、Ｓｉｒ２、Ｈｓｔ　１、Ｈｓｔ２、Ｈｓｔ３、Ｈｓｔ４、ＨＤＡＣ　１１）、およびＤＮＡメチラーゼ（ＤＮＭＴ１、ＤＮＭＴ２ａ／ＤＭＮＴ３ｂ、ＭＥＴ１）に融合させることができる。不活性Ｃａｓ９－クロマチン修飾分子融合タンパク質を使用して、標的遺伝子の発現を低減するように、クロマチン状態を変更することができる。

【０５７６】

異種配列（例えば、転写リプレッサードメイン）を、不活性Ｃａｓ９タンパク質のＮ末端またはＣ末端に融合させることができる。代替的な実施形態では、異種配列（例えば、転写リプレッサードメイン）を、不活性Ｃａｓ９タンパク質の内部部分（すなわち、Ｎ末端またはＣ末端以外の部分）に融合させることができる。

【０５７７】

Ｃａｓ９分子／ｇＲＮＡ分子複合体が、標的核酸に結合し、これを切断する能力は、例えば、本明細書のＩＩＩ節で記載した方法により査定することができる。単独の、またはｇＲＮＡ分子と複合体化させた、Ｃａｓ９分子、例えば、活性Ｃａｓ９または不活性Ｃａｓ９の活性はまた、当技術分野で周知の方法であって、遺伝子発現アッセイ、ならびにクロマチンベースのアッセイ、例えば、クロマチン免疫沈降（ＣｈｉＰ）、およびクロマチンｉｎ　ｖｉｖｏアッセイ（ＣｉＡ）を含む方法により査定することもできる。

【０５７８】

他の分子

複数の実施形態では、Ｃａｓ分子、例えば、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）のＣａｓ９は、さらなる活性を付与する、１または複数のアミノ酸配列を含みうる。非限定的な例は、核局在化シグナルまたは核局在化配列、ミトコンドリア局在化シグナル、葉緑体局在化シグナル、小胞体（ＥＲ）保持シグナル、タグもしくはマーカー（例えば、ヒスチジンタグまたは蛍光タンパク質）、または大型のポリペプチド、例えば、酵素、転写因子、あるいはこれらの機能的部分のうちの１または複数を含む（例えば、Maeder et al., 2013; Perez-Piniera et al., 2013; Gilbert et al., 2013; Guilinger et al., 2014を参照さ

れたい）。

【０５７９】

一部の態様では、Ｃａｓ９分子は、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、またはこれを超えるＮＬＳなど、１または複数の核局在化配列（ＮＬＳ）を含みうる。一部の実施形態では、Ｃａｓ９分子は、アミノ末端における、もしくはこの近傍における、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、もしくはこれを超えるＮＬＳ、カルボキシ末端における、もしくはこの近傍における、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、もしくはこれを超えるＮＬＳ、またはこれらの組合せ（例えば、アミノ末端における、１または複数のＮＬＳ、およびカルボキシ末端における、１または複数のＮＬＳ）を含む。１つを超えるＮＬＳが存在する場合、各ＮＬＳは、単一のＮＬＳが、１つを超えるコピー内に存在することも可能であり、かつ／または１もしくは複数のコピー内に存在する、１もしくは複数の他のＮＬＳと組み合わせて存在することも可能であるように、他のＮＬＳと独立に選択することができる。一部の実施形態では、ＮＬＳの最も近傍のアミノ酸が、ポリペプチド鎖に沿って、Ｎ末端またはＣ末端から約１、２、３、４、５、１０、１５、２０、２５、３０、４０、５０、またはこれを超えるアミノ酸以内である場合に、ＮＬＳは、Ｎ末端またはＣ末端の近傍にあると考えられる。典型的に、ＮＬＳは、正に帯電したリシンまたはアルギニンの、１または複数の短い配列であって、タンパク質表面に露出した配列からなるが、他の種類のＮＬＳも公知である。ＮＬＳの非限定的な例は、アミノ酸配列ＰＫＫＫＲＫＶ（配列番号９１）を有する、ＳＶ４０ウイルス大型Ｔ抗原のＮＬＳ；ヌクレオプラスミンに由来するＮＬＳ（例えば、配列ＫＲＰＡＡＴＫＫＡＧＱＡＫＫＫ（配列番号９２）を伴う、ヌクレオプラスミン二分ＮＬＳ）；アミノ酸配列ＰＡＡＫＲＶＫＬＤ（配列番号９３）またはＲＱＲＲＮＥＬＫＲＳＰ（配列番号９４）を有するｃ－ｍｙｃ　ＮＬＳ；配列ＮＱＳＳＮＦＧＰＭＫＧＧＮＦＧＧＲＳＳＧＰＹＧＧＧＧＱＹＦＡＫＰＲＮＱＧＧＹ（配列番号９５）を有するｈＲＮＰＡ１　Ｍ９　ＮＬＳ；インポルチンアルファに由来するＩＢＢドメインの配列である、ＲＭＲＩＺＦＫＮＫＧＫＤＴＡＥＬＲＲＲＶＥＶＳＶＥＬＲＫＡＫＫＤＥＱＩＬＫＲＲＮＶ（配列番号９６）；筋腫Ｔタンパク質の配列である、ＶＳＲＫＲＰＲＰ（配列番号９７）およびＰＰＫＫＡＲＥＤ（配列番号９８）；ヒトｐ５３の配列である、ＰＱＰＫＫＫＰＬ（配列番号９９）；マウスｃ－ａｂ１　ＩＶの配列である、ＳＡＬＩＫＫＫＫＫＭＡＰ（配列番号１００）；インフルエンザウイルスＮＳ１の配列である、ＤＲＬＲＲ（配列番号１０１）およびＰＫＱＫＫＲＫ（配列番号１０２）；肝炎ウイルスデルタ抗原の配列である、ＲＫＬＫＫＫＩＫＫＬ（配列番号１０３）；マウスＭｘ１タンパク質の配列である、ＲＥＫＫＫＦＬＫＲＲ（配列番号１０４）；ヒトポリ（ＡＤＰ－リボース）ポリメラーゼの配列である、ＫＲＫＧＤＥＶＤＧＶＤＥＶＡＫＫＫＳＫＫ（配列番号１０５）；およびステロイドホルモン受容体（ヒト）グルココルチコイドの配列である、ＲＫＣＬＱＡＧＭＮＬＥＡＲＫＴＫＫ（配列番号１０６）を含むかまたはこれらから導出されるＮＬＳ配列を含む。当技術分野では、他の適するＮＬＳ配列も公知である（例えば、Sorokin, Biochemistry (Moscow) (2007) 72:13, 1439-1457; Lange J Biol Chem. (2007) 282:8, 5101-5）。

【０５８０】

一部の態様では、Ｃａｓ９分子は、Ｃａｓ９分子を特異的に認識することを可能とする、１または複数のアミノ酸配列、例えば、タグを含みうる。一実施形態では、タグは、ヒスチジンタグ、例えば、少なくとも３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、またはこれを超えるヒスチジンアミノ酸（配列番号１０７）を含むヒスチジンタグである。複数の実施形態では、ヒスチジンタグは、Ｈｉｓ６タグ（６ヒスチジン）（配列番号１０８）である。他の実施形態では、ヒスチジンタグは、Ｈｉｓ８タグ（８ヒスチジン）（配列番号１０９）である。複数の実施形態では、ヒスチジンタグは、リンカーにより、Ｃａｓ９分子の、１または複数の他の部分から隔てることができる。複数の実施形態では、リンカーは、ＧＧＳまたは２つまたはこれを超えるＧＧＳ配列のリピートである。このような融合体の例は、Ｃａｓ９分子である、ｉＰｒｏｔ１０６５２０である。

【０５８１】
一部の態様では、Ｃａｓ９分子は、プロテアーゼ（例えば、プロテアーゼ切断部位を含む）により認識される、１または複数のアミノ酸配列を含みうる。複数の実施形態では、切断部位は、タバコエッチウイルス（ＴＥＶ）切断部位であり、例えば、配列ＥＮＬＹＦＱＧ（配列番号１１０）を含む。一部の態様では、プロテアーゼ切断部位、例えば、ＴＥＶ切断部位は、タグ、例えば、Ｈｉｓタグ、例えば、Ｈｉｓ６（配列番号１０８）またはＨｉｓ８タグ（配列番号１０９）と、Ｃａｓ９分子の残余部分との間に配置される。理論に束縛されずに、このような導入は、例えば、Ｃａｓ９分子の精製のためのタグの使用、次いで、後続の切断を可能とするので、タグは、Ｃａｓ９分子の機能に干渉しないと考えられる。

【０５８２】
複数の実施形態では、Ｃａｓ９分子（例えば、本明細書で記載されるＣａｓ９分子）は、Ｎ末端のＮＬＳおよびＣ末端のＮＬＳ（例えば、Ｎ末端から、Ｃ末端へと、ＮＬＳ－Ｃａｓ９－ＮＬＳを含む）を含み、例えば、配列中、各ＮＬＳは、ＳＶ４０　ＮＬＳ（ＰＫＫＫＲＫＶ（配列番号９１））である。複数の実施形態では、Ｃａｓ９分子（例えば、本明細書で記載されるＣａｓ９分子）は、Ｎ末端のＮＬＳ、Ｃ末端のＮＬＳ、およびＣ末端のＨｉｓ６タグ（配列番号１０８）（例えば、Ｎ末端から、Ｃ末端へと、ＮＬＳ－Ｃａｓ９－ＮＬＳ－Ｈｉｓタグを含む）を含み、例えば、配列中、各ＮＬＳは、ＳＶ４０　ＮＬＳ（ＰＫＫＫＲＫＶ（配列番号９１））である。複数の実施形態では、Ｃａｓ９分子（例えば、本明細書で記載されるＣａｓ９分子）は、Ｎ末端のＨｉｓタグ（例えば、Ｈｉｓ６タグ（配列番号１０８））、Ｎ末端のＮＬＳ、およびＣ末端のＮＬＳ（例えば、Ｎ末端から、Ｃ末端へと、Ｈｉｓタグ－ＮＬＳ－Ｃａｓ９－ＮＬＳを含む）を含み、例えば、配列中、各ＮＬＳは、ＳＶ４０　ＮＬＳ（ＰＫＫＫＲＫＶ（配列番号９１））である。複数の実施形態では、Ｃａｓ９分子（例えば、本明細書で記載されるＣａｓ９分子）は、Ｎ末端のＮＬＳおよびＣ末端のＨｉｓタグ（例えば、Ｈｉｓ６タグ（配列番号１０８））（例えば、Ｎ末端から、Ｃ末端へと、Ｈｉｓタグ－Ｃａｓ９－ＮＬＳを含む）を含み、例えば、配列中、ＮＬＳは、ＳＶ４０　ＮＬＳ（ＰＫＫＫＲＫＶ（配列番号９１））である。複数の実施形態では、Ｃａｓ９分子（例えば、本明細書で記載されるＣａｓ９分子）は、Ｎ末端のＨｉｓタグ（例えば、Ｈｉｓ６タグ（配列番号１０８））およびＣ末端のＮＬＳ（例えば、Ｎ末端から、Ｃ末端へと、ＮＬＳ－Ｃａｓ９－Ｈｉｓタグを含む）を含み、例えば、配列中、ＮＬＳは、ＳＶ４０　ＮＬＳ（ＰＫＫＫＲＫＶ（配列番号９１））である。複数の実施形態では、Ｃａｓ９分子（例えば、本明細書で記載されるＣａｓ９分子）は、Ｎ末端のＨｉｓタグ（例えば、Ｈｉｓ８タグ（配列番号１０９））、Ｎ末端の切断ドメイン（例えば、タバコエッチウイルス（ＴＥＶ）切断ドメイン（例えば、配列ＥＮＬＹＦＱＧ（配列番号１１０）を含む））、Ｎ末端のＮＬＳ（例えば、ＳＶ４０　ＮＬＳ；配列番号９１）、およびＣ末端のＮＬＳ（例えば、ＳＶ４０　ＮＬＳ；配列番号９１）を含む（例えば、Ｎ末端から、Ｃ末端へと、Ｈｉｓタグ－ＴＥＶ－ＮＬＳ－Ｃａｓ９－ＮＬＳを含む）。前述の複数の実施形態のうちのいずれかでは、Ｃａｓ９は、配列番号９０の配列を有する。代替的に、前述の複数の実施形態のうちのいずれかでは、Ｃａｓ９は、例えば、本明細書で記載される、配列番号９０のＣａｓ９変異体の配列を有する。前述の複数の実施形態のうちのいずれかでは、Ｃａｓ９分子は、Ｈｉｓタグと、分子の別の部分との間のリンカー、例えば、ＧＧＳリンカーを含む。上記で記載した、例示的なＣａｓ９分子のアミノ酸配列を、下記に提供する。一部の実施形態では、Ｃａｓ９分子は、本明細書、例えば、配列番号９０、配列番号１１１、配列番号１１２、配列番号１１３、配列番号１１４、配列番号１１５、配列番号１１６、配列番号１１７、配列番号１１８、配列番号１１９、配列番号１２０、配列番号１２１、または配列番号１２３に提示されたＣａｓ９配列との、少なくとも約６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の相同性を有するか；これらと比較した場合に、アミノ酸残基のうちの、１％、２％、５％、１０％、１５％、２０％、３０％、または４０％以下において異なるか；少なくとも１、２、５、１０、または２０アミノ酸だけ異なる

が、１００、８０、７０、６０、５０、４０、または３０アミノ酸を超えては異ならないか；またはこれらと同一であるアミノ酸配列を含む。「ｉＰｒｏｔ」識別子は、図１の識別子と合致する。

【０５８３】

ｉＰｒｏｔ１０５０２６（タンパク質の調製に応じてまた、ｉＰｒｏｔ１０６１５４、ｉＰｒｏｔ１０６３３１、ｉＰｒｏｔ１０６５４５、およびＰＩＤ４２６３０３とも称する）（配列番号１１１）：

【０５８４】

【化３】

```
MAPKKKRKVD KKYSIGLDIG TNSVGWAVIT DEYKVPSKKF KVLGNTDRHS IKKNLIGALL
FDSGETAEAT RLKRTARRRY TRRKNRICYL QEIFSNEMAK VDDSFFHRLE ESFLVEEDKK
HERHPIFGNI VDEVAYHEKY PTIYHLRKKL VDSTDKADLR LIYLALAHMI KFRGHFLIEG
DLNPDNSDVD KLFIQLVQTY NQLFEENPIN ASGVDAKAIL SARLSKSRRL ENLIAQLPGE
KKNGLFGNLI ALSLGLTPNF KSNFDLAEDA KLQLSKDTYD DDLDNLLAQI GDQYADLFLA
AKNLSDAILL SDILRVNTEI TKAPLSASMI KRYDEHHQDL TLLKALVRQQ LPEKYKEIFF
DQSKNGYAGY IDGGASQEEF YKFIKPILEK MDGTEELLVK LNREDLLRKQ RTFDNGSIPH
QIHLGELHAI LRRQEDFYPF LKDNREKIEK ILTFRIPYYV GPLARGNSRF AWMTRKSEET
ITPWNFEEVV DKGASAQSFI ERMTNFDKNL PNEKVLPKHS LLYEYFTVYN ELTKVKYVTE
GMRKPAFLSG EQKKAIVDLL FKTNRKVTVK QLKEDYFKKI ECFDSVEISG VEDRFNASLG
TYHDLLKIIK DKDFLDNEEN EDILEDIVLT LTLFEDREMI EERLKTYAHL FDDKVMKQLK
RRRYTGWGRL SRKLINGIRD KQSGKTILDF LKSDGFANRN FMQLIHDDSL TFKEDIQKAQ
VSGQGDSLHE HIANLAGSPA IKKGILQTVK VVDELVKVMG RHKPENIVIE MARENQTTQK
GQKNSRERMK RIEEGIKELG SQILKEHPVE NTQLQNEKLY LYYLQNGRDM YVDQELDINR
LSDYDVDHIV PQSFLKDDSI DNKVLTRSDK NRGKSDNVPS EEVVKKMKNY WRQLLNAKLI
TQRKFDNLTK AERGGLSELD KAGFIKRQLV ETRQITKHVA QILDSRMNTK YDENDKLIRE
VKVITLKSKL VSDFRKDFQF YKVREINNYH HAHDAYLNAV VGTALIKKYP KLESEFVYGD
YKVYDVRKMI AKSEQEIGKA TAKYFFYSNI MNFFKTEITL ANGEIRKRPL IETNGETGEI
VWDKGRDFAT VRKVLSMPQV NIVKKTEVQT GGFSKESILP KRNSDKLIAR KKDWDPKKYG
GFDSPTVAYS VLVVAKVEKG KSKKLKSVKE LLGITIMERS SFEKNPIDFL EAKGYKEVKK
DLIIKLPKYS LFELENGRKR MLASAGELQK GNELALPSKY VNFLYLASHY EKLKGSPEDN
EQKQLFVEQH KHYLDEIIEQ ISEFSKRVIL ADANLDKVLS AYNKHRDKPI REQAENIIHL
FTLTNLGAPA AFKYFDTTID RKRYTSTKEV LDATLIHQSI TGLYETRIDL SQLGGDSRAD
PKKKRKVHHH HHH
```

【０５８５】

ｉＰｒｏｔ１０６５１８（配列番号１１２）：

【０５８６】

【化４】

MAPKKKRKVD KKYSIGLDIG TNSVGWAVIT DEYKVPSKKF KVLGNTDRHS IKKNLIGALL
FDSGETAEAT RLKRTARRRY TRRKNRILYL QEIFSNEMAK VDDSFFHRLE ESFLVEEDKK
HERHPIFGNI VDEVAYHEKY PTIYHLRKKL VDSTDKADLR LIYLALAHMI KFRGHFLIEG
DLNPDNSDVD KLFIQLVQTY NQLFEENPIN ASGVDAKAIL SARLSKSRRL ENLIAQLPGE
KKNGLFGNLI ALSLGLTPNF KSNFDLAEDA KLQLSKDTYD DDLDNLLAQI GDQYADLFLA
AKNLSDAILL SDILRVNTEI TKAPLSASMI KRYDEHHQDL TLLKALVRQQ LPEKYKEIFF
DQSKNGYAGY IDGGASQEEF YKFIKPILEK MDGTEELLVK LNREDLLRKQ RTFDNGSIPH
QIHLGELHAI LRRQEDFYPF LKDNREKIEK ILTFRIPYYV GPLARGNSRF AWMTRKSEET
ITPWNFEEVV DKGASAQSFI ERMTNFDKNL PNEKVLPKHS LLYEYFTVYN ELTKVKYVTE
GMRKPAFLSG EQKKAIVDLL FKTNRKVTVK QLKEDYFKKI EEFDSVEISG VEDRFNASLG
TYHDLLKIIK DKDFLDNEEN EDILEDIVLT LTLFEDREMI EERLKTYAHL FDDKVMKQLK
RRRYTGWGRL SRKLINGIRD KQSGKTILDF LKSDGFANRN FMQLIHDDSL TFKEDIQKAQ
VSGQGDSLHE HIANLAGSPA IKKGILQTVK VVDELVKVMG RHKPENIVIE MARENQTTQK
GQKNSRERMK RIEEGIKELG SQILKEHPVE NTQLQNEKLY LYYLQNGRDM YVDQELDINR
LSDYDVDHIV PQSFLKDDSI DNKVLTRSDK NRGKSDNVPS EEVVKKMKNY WRQLLNAKLI
TQRKFDNLTK AERGGLSELD KAGFIKRQLV ETRQITKHVA QILDSRMNTK YDENDKLIRE
VKVITLKSKL VSDFRKDFQF YKVREINNYH HAHDAYLNAV VGTALIKKYP KLESEFVYGD
YKVYDVRKMI AKSEQEIGKA TAKYFFYSNI MNFFKTEITL ANGEIRKRPL IETNGETGEI
VWDKGRDFAT VRKVLSMPQV NIVKKTEVQT GGFSKESILP KRNSDKLIAR KKDWDPKKYG
GFDSPTVAYS VLVVAKVEKG KSKKLKSVKE LLGITIMERS SFEKNPIDFL EAKGYKEVKK
DLIIKLPKYS LFELENGRKR MLASAGELQK GNELALPSKY VNFLYLASHY EKLKGSPEDN
EQKQLFVEQH KHYLDEIIEQ ISEFSKRVIL ADANLDKVLS AYNKHRDKPI REQAENIIHL
FTLTNLGAPA AFKYFDTTID RKRYTSTKEV LDATLIHQSI TGLYETRIDL SQLGGDSRAD
PKKKRKVHHH HHH

【０５８７】

ｉＰｒｏｔ１０６５１９（配列番号１１３）：

【０５８８】

【化５】

MGSSHHHHHH HHENLYFQGS MDKKYSIGLD IGTNSVGWAV ITDEYKVPSK KFKVLGNTDR
HSIKKNLIGA LLFDSGETAE ATRLKRTARR RYTRRKNRIC YLQEIFSNEM AKVDDSFFHR
LEESFLVEED KKHERHPIFG NIVDEVAYHE KYPTIYHLRK KLVDSTDKAD LRLIYLALAH
MIKFRGHFLI EGDLNPDNSD VDKLFIQLVQ TYNQLFEENP INASGVDAKA ILSARLSKSR
RLENLIAQLP GEKKNGLFGN LIALSLGLTP NFKSNFDLAE DAKLQLSKDT YDDDLDNLLA
QIGDQYADLF LAAKNLSDAI LLSDILRVNT EITKAPLSAS MIKRYDEHHQ DLTLLKALVR
QQLPEKYKEI FFDQSKNGYA GYIDGGASQE EFYKFIKPIL EKMDGTEELL VKLNREDLLR
KQRTFDNGSI PHQIHLGELH AILRRQEDFY PFLKDNREKI EKILTFRIPY YVGPLARGNS
RFAWMTRKSE ETITPWNFEE VVDKGASAQS FIERMTNFDK NLPNEKVLPK HSLLYEYFTV
YNELTKVKYV TEGMRKPAFL SGEQKKAIVD LLFKTNRKVT VKQLKEDYFK KIECFDSVEI
SGVEDRFNAS LGTYHDLLKI IKDKDFLDNE ENEDILEDIV LTLTLFEDRE MIEERLKTYA
HLFDDKVMKQ LKRRRYTGWG RLSRKLINGI RDKQSGKTIL DFLKSDGFAN RNFMQLIHDD
SLTFKEDIQK AQVSGQGDSL HEHIANLAGS PAIKKGILQT VKVVDELVKV MGRHKPENIV
IEMARENQTT QKGQKNSRER MKRIEEGIKE LGSQILKEHP VENTQLQNEK LYLYYLQNGR
DMYVDQELDI NRLSDYDVDH IVPQSFLKDD SIDNKVLTRS DKNRGKSDNV PSEEVVKKMK
NYWRQLLNAK LITQRKFDNL TKAERGGLSE LDKAGFIKRQ LVETRQITKH VAQILDSRMN
TKYDENDKLI REVKVITLKS KLVSDFRKDF QFYKVREINN YHHAHDAYLN AVVGTALIKK
YPKLESEFVY GDYKVYDVRK MIAKSEQEIG KATAKYFFYS NIMNFFKTEI TLANGEIRKR
PLIETNGETG EIVWDKGRDF ATVRKVLSMP QVNIVKKTEV QTGGFSKESI LPKRNSDKLI
ARKKDWDPKK YGGFDSPTVA YSVLVVAKVE KGKSKKLKSV KELLGITIME RSSFEKNPID
FLEAKGYKEV KKDLIIKLPK YSLFELENGR KRMLASAGEL QKGNELALPS KYVNFLYLAS
HYEKLKGSPE DNEQKQLFVE QHKHYLDEII EQISEFSKRV ILADANLDKV LSAYNKHRDK
PIREQAENII HLFTLTNLGA PAAFKYFDTT IDRKRYTSTK EVLDATLIHQ SITGLYETRI
DLSQLGGDGG GSPKKKRKV

【０５８９】

ｉＰｒｏｔ１０６５２０（配列番号１１４）：

【０５９０】

【化６】

MAHHHHHHGG SPKKKRKVDK KYSIGLDIGT NSVGWAVITD EYKVPSKKFK VLGNTDRHSI
KKNLIGALLF DSGETAEATR LKRTARRRYT RRKNRICYLQ EIFSNEMAKV DDSFFHRLEE
SFLVEEDKKH ERHPIFGNIV DEVAYHEKYP TIYHLRKKLV DSTDKADLRL IYLALAHMIK
FRGHFLIEGD LNPDNSDVDK LFIQLVQTYN QLFEENPINA SGVDAKAILS ARLSKSRRLE
NLIAQLPGEK KNGLFGNLIA LSLGLTPNFK SNFDLAEDAK LQLSKDTYDD DLDNLLAQIG
DQYADLFLAA KNLSDAILLS DILRVNTEIT KAPLSASMIK RYDEHHQDLT LLKALVRQQL
PEKYKEIFFD QSKNGYAGYI DGGASQEEFY KFIKPILEKM DGTEELLVKL NREDLLRKQR
TFDNGSIPHQ IHLGELHAIL RRQEDFYPFL KDNREKIEKI LTFRIPYYVG PLARGNSRFA
WMTRKSEETI TPWNFEEVVD KGASAQSFIE RMTNFDKNLP NEKVLPKHSL LYEYFTVYNE
LTKVKYVTEG MRKPAFLSGE QKKAIVDLLF KTNRKVTVKQ LKEDYFKKIE CFDSVEISGV
EDRFNASLGT YHDLLKIIKD KDFLDNEENE DILEDIVLTL TLFEDREMIE ERLKTYAHLF
DDKVMKQLKR RRYTGWGRLS RKLINGIRDK QSGKTILDFL KSDGFANRNF MQLIHDDSLT
FKEDIQKAQV SGQGDSLHEH IANLAGSPAI KKGILQTVKV VDELVKVMGR HKPENIVIEM
ARENQTTQKG QKNSRERMKR IEEGIKELGS QILKEHPVEN TQLQNEKLYL YYLQNGRDMY
VDQELDINRL SDYDVDHIVP QSFLKDDSID NKVLTRSDKN RGKSDNVPSE EVVKKMKNYW
RQLLNAKLIT QRKFDNLTKA ERGGLSELDK AGFIKRQLVE TRQITKHVAQ ILDSRMNTKY
DENDKLIREV KVITLKSKLV SDFRKDFQFY KVREINNYHH AHDAYLNAVV GTALIKKYPK
LESEFVYGDY KVYDVRKMIA KSEQEIGKAT AKYFFYSNIM NFFKTEITLA NGEIRKRPLI
ETNGETGEIV WDKGRDFATV RKVLSMPQVN IVKKTEVQTG GFSKESILPK RNSDKLIARK
KDWDPKKYGG FDSPTVAYSV LVVAKVEKGK SKKLKSVKEL LGITIMERSS FEKNPIDFLE
AKGYKEVKKD LIIKLPKYSL FELENGRKRM LASAGELQKG NELALPSKYV NFLYLASHYE
KLKGSPEDNE QKQLFVEQHK HYLDEIIEQI SEFSKRVILA DANLDKVLSA YNKHRDKPIR
EQAENIIHLF TLTNLGAPAA FKYFDTTIDR KRYTSTKEVL DATLIHQSIT GLYETRIDLS
QLGGDSRADP KKKRKV

【０５９１】

ｉＰｒｏｔ１０６５２１（配列番号１１５）：

【０５９２】

【化７】

MAPKKKRKVD KKYSIGLDIG TNSVGWAVIT DEYKVPSKKF KVLGNTDRHS IKKNLIGALL
FDSGETAEAT RLKRTARRRY TRRKNRICYL QEIFSNEMAK VDDSFFHRLE ESFLVEEDKK
HERHPIFGNI VDEVAYHEKY PTIYHLRKKL VDSTDKADLR LIYLALAHMI KFRGHFLIEG
DLNPDNSDVD KLFIQLVQTY NQLFEENPIN ASGVDAKAIL SARLSKSRRL ENLIAQLPGE
KKNGLFGNLI ALSLGLTPNF KSNFDLAEDA KLQLSKDTYD DDLDNLLAQI GDQYADLFLA
AKNLSDAILL SDILRVNTEI TKAPLSASMI KRYDEHHQDL TLLKALVRQQ LPEKYKEIFF
DQSKNGYAGY IDGGASQEEF YKFIKPILEK MDGTEELLVK LNREDLLRKQ RTFDNGSIPH
QIHLGELHAI LRRQEDFYPF LKDNREKIEK ILTFRIPYYV GPLARGNSRF AWMTRKSEET
ITPWNFEEVV DKGASAQSFI ERMTNFDKNL PNEKVLPKHS LLYEYFTVYN ELTKVKYVTE
GMRKPAFLSG EQKKAIVDLL FKTNRKVTVK QLKEDYFKKI ECFDSVEISG VEDRFNASLG
TYHDLLKIIK DKDFLDNEEN EDILEDIVLT LTLFEDREMI EERLKTYAHL FDDKVMKQLK
RRRYTGWGRL SRKLINGIRD KQSGKTILDF LKSDGFANRN FMQLIHDDSL TFKEDIQKAQ
VSGQGDSLHE HIANLAGSPA IKKGILQTVK VVDELVKVMG RHKPENIVIE MARENQTTQK
GQKNSRERMK RIEEGIKELG SQILKEHPVE NTQLQNEKLY LYYLQNGRDM YVDQELDINR
LSDYDVDHIV PQSFLKDDSI DNKVLTRSDK NRGKSDNVPS EEVVKKMKNY WRQLLNAKLI
TQRKFDNLTK AERGGLSELD KAGFIKRQLV ETRQITKHVA QILDSRMNTK YDENDKLIRE
VKVITLKSKL VSDFRKDFQF YKVREINNYH HAHDAYLNAV VGTALIKKYP KLESEFVYGD
YKVYDVRKMI AKSEQEIGKA TAKYFFYSNI MNFFKTEITL ANGEIRKRPL IETNGETGEI
VWDKGRDFAT VRKVLSMPQV NIVKKTEVQT GGFSKESILP KRNSDKLIAR KKDWDPKKYG
GFDSPTVAYS VLVVAKVEKG KSKKLKSVKE LLGITIMERS SFEKNPIDFL EAKGYKEVKK
DLIIKLPKYS LFELENGRKR MLASAGELQK GNELALPSKY VNFLYLASHY EKLKGSPEDN
EQKQLFVEQH KHYLDEIIEQ ISEFSKRVIL ADANLDKVLS AYNKHRDKPI REQAENIIHL
FTLTNLGAPA AFKYFDTTID RKRYTSTKEV LDATLIHQSI TGLYETRIDL SQLGGDSRAD
HHHHHH

【０５９３】

ｉＰｒｏｔ１０６５２２（配列番号１１６）：

【０５９４】

【化８】

MAHHHHHHGG SDKKYSIGLD IGTNSVGWAV ITDEYKVPSK KFKVLGNTDR HSIKKNLIGA
LLFDSGETAE ATRLKRTARR RYTRRKNRIC YLQEIFSNEM AKVDDSFFHR LEESFLVEED
KKHERHPIFG NIVDEVAYHE KYPTIYHLRK KLVDSTDKAD LRLIYLALAH MIKFRGHFLI
EGDLNPDNSD VDKLFIQLVQ TYNQLFEENP INASGVDAKA ILSARLSKSR RLENLIAQLP
GEKKNGLFGN LIALSLGLTP NFKSNFDLAE DAKLQLSKDT YDDDLDNLLA QIGDQYADLF
LAAKNLSDAI LLSDILRVNT EITKAPLSAS MIKRYDEHHQ DLTLLKALVR QQLPEKYKEI
FFDQSKNGYA GYIDGGASQE EFYKFIKPIL EKMDGTEELL VKLNREDLLR KQRTFDNGSI
PHQIHLGELH AILRRQEDFY PFLKDNREKI EKILTFRIPY YVGPLARGNS RFAWMTRKSE
ETITPWNFEE VVDKGASAQS FIERMTNFDK NLPNEKVLPK HSLLYEYFTV YNELTKVKYV
TEGMRKPAFL SGEQKKAIVD LLFKTNRKVT VKQLKEDYFK KIECFDSVEI SGVEDRFNAS
LGTYHDLLKI IKDKDFLDNE ENEDILEDIV LTLTLFEDRE MIEERLKTYA HLFDDKVMKQ
LKRRRYTGWG RLSRKLINGI RDKQSGKTIL DFLKSDGFAN RNFMQLIHDD SLTFKEDIQK
AQVSGQGDSL HEHIANLAGS PAIKKGILQT VKVVDELVKV MGRHKPENIV IEMARENQTT
QKGQKNSRER MKRIEEGIKE LGSQILKEHP VENTQLQNEK LYLYYLQNGR DMYVDQELDI
NRLSDYDVDH IVPQSFLKDD SIDNKVLTRS DKNRGKSDNV PSEEVVKKMK NYWRQLLNAK
LITQRKFDNL TKAERGGLSE LDKAGFIKRQ LVETRQITKH VAQILDSRMN TKYDENDKLI
REVKVITLKS KLVSDFRKDF QFYKVREINN YHHAHDAYLN AVVGTALIKK YPKLESEFVY
GDYKVYDVRK MIAKSEQEIG KATAKYFFYS NIMNFFKTEI TLANGEIRKR PLIETNGETG
EIVWDKGRDF ATVRKVLSMP QVNIVKKTEV QTGGFSKESI LPKRNSDKLI ARKKDWDPKK
YGGFDSPTVA YSVLVVAKVE KGKSKKLKSV KELLGITIME RSSFEKNPID FLEAKGYKEV
KKDLIIKLPK YSLFELENGR KRMLASAGEL QKGNELALPS KYVNFLYLAS HYEKLKGSPE
DNEQKQLFVE QHKHYLDEII EQISEFSKRV ILADANLDKV LSAYNKHRDK PIREQAENII
HLFTLTNLGA PAAFKYFDTT IDRKRYTSTK EVLDATLIHQ SITGLYETRI DLSQLGGDSR
ADPKKKRKV

【０５９５】

ｉＰｒｏｔ１０６６５８（配列番号１１７）：

【０５９６】

【化９】

MGSSHHHHHH HHENLYFQGS MDKKYSIGLD IGTNSVGWAV ITDEYKVPSK KFKVLGNTDR
HSIKKNLIGA LLFDSGETAE ATRLKRTARR RYTRRKNRIC YLQEIFSNEM AKVDDSFFHR
LEESFLVEED KKHERHPIFG NIVDEVAYHE KYPTIYHLRK KLVDSTDKAD LRLIYLALAH
MIKFRGHFLI EGDLNPDNSD VDKLFIQLVQ TYNQLFEENP INASGVDAKA ILSARLSKSR
RLENLIAQLP GEKKNGLFGN LIALSLGLTP NFKSNFDLAE DAKLQLSKDT YDDDLDNLLA
QIGDQYADLF LAAKNLSDAI LLSDILRVNT EITKAPLSAS MIKRYDEHHQ DLTLLKALVR
QQLPEKYKEI FFDQSKNGYA GYIDGGASQE EFYKFIKPIL EKMDGTEELL VKLNREDLLR
KQRTFDNGSI PHQIHLGELH AILRRQEDFY PFLKDNREKI EKILTFRIPY YVGPLARGNS
RFAWMTRKSE ETITPWNFEE VVDKGASAQS FIERMTNFDK NLPNEKVLPK HSLLYEYFTV
YNELTKVKYV TEGMRKPAFL SGEQKKAIVD LLFKTNRKVT VKQLKEDYFK KIECFDSVEI
SGVEDRFNAS LGTYHDLLKI IKDKDFLDNE ENEDILEDIV LTLTLFEDRE MIEERLKTYA
HLFDDKVMKQ LKRRRYTGWG RLSRKLINGI RDKQSGKTIL DFLKSDGFAN RNFMQLIHDD
SLTFKEDIQK AQVSGQGDSL HEHIANLAGS PAIKKGILQT VKVVDELVKV MGRHKPENIV
IEMARENQTT QKGQKNSRER MKRIEEGIKE LGSQILKEHP VENTQLQNEK LYLYYLQNGR
DMYVDQELDI NRLSDYDVDH IVPQSFLKDD SIDNKVLTRS DKNRGKSDNV PSEEVVKKMK
NYWRQLLNAK LITQRKFDNL TKAERGGLSE LDKAGFIKRQ LVETRQITKH VAQILDSRMN
TKYDENDKLI REVKVITLKS KLVSDFRKDF QFYKVREINN YHHAHDAYLN AVVGTALIKK
YPKLESEFVY GDYKVYDVRK MIAKSEQEIG KATAKYFFYS NIMNFFKTEI TLANGEIRKR
PLIETNGETG EIVWDKGRDF ATVRKVLSMP QVNIVKKTEV QTGGFSKESI LPKRNSDKLI
ARKKDWDPKK YGGFDSPTVA YSVLVVAKVE KGKSKKLKSV KELLGITIME RSSFEKNPID
FLEAKGYKEV KKDLIIKLPK YSLFELENGR KRMLASAGEL QKGNELALPS KYVNFLYLAS
HYEKLKGSPE DNEQKQLFVE QHKHYLDEII EQISEFSKRV ILADANLDKV LSAYNKHRDK
PIREQAENII HLFTLTNLGA PAAFKYFDTT IDRKRYTSTK EVLDATLIHQ SITGLYETRI
DLSQLGGDGG GSPKKKRKV

【０５９７】

ｉＰｒｏｔ１０６７４５（配列番号１１８）：

【０５９８】

【化１０】

MAPKKKRKVD KKYSIGLDIG TNSVGWAVIT DEYKVPSKKF KVLGNTDRHS IKKNLIGALL
FDSGETAEAT RLKRTARRRY TRRKNRICYL QEIFSNEMAK VDDSFFHRLE ESFLVEEDKK
HERHPIFGNI VDEVAYHEKY PTIYHLRKKL VDSTDKADLR LIYLALAHMI KFRGHFLIEG
DLNPDNSDVD KLFIQLVQTY NQLFEENPIN ASGVDAKAIL SARLSKSRRL ENLIAQLPGE
KKNGLFGNLI ALSLGLTPNF KSNFDLAEDA KLQLSKDTYD DDLDNLLAQI GDQYADLFLA
AKNLSDAILL SDILRVNTEI TKAPLSASMI KRYDEHHQDL TLLKALVRQQ LPEKYKEIFF
DQSKNGYAGY IDGGASQEEF YKFIKPILEK MDGTEELLVK LNREDLLRKQ RTFDNGSIPH
QIHLGELHAI LRRQEDFYPF LKDNREKIEK ILTFRIPYYV GPLARGNSRF AWMTRKSEET
ITPWNFEEVV DKGASAQSFI ERMTNFDKNL PNEKVLPKHS LLYEYFTVYN ELTKVKYVTE
GMRKPAFLSG EQKKAIVDLL FKTNRKVTVK QLKEDYFKKI ECFDSVEISG VEDRFNASLG
TYHDLLKIIK DKDFLDNEEN EDILEDIVLT LTLFEDREMI EERLKTYAHL FDDKVMKQLK
RRRYTGWGRL SRKLINGIRD KQSGKTILDF LKSDGFANRN FMQLIHDDSL TFKEDIQKAQ
VSGQGDSLHE HIANLAGSPA IKKGILQTVK VVDELVKVMG RHKPENIVIE MARENQTTQK
GQKNSRERMK RIEEGIKELG SQILKEHPVE NTQLQNEKLY LYYLQNGRDM YVDQELDINR
LSDYDVDHIV PQSFLKDDSI DNAVLTRSDK NRGKSDNVPS EEVVKKMKNY WRQLLNAKLI
TQRKFDNLTK AERGGLSELD KAGFIKRQLV ETRQITKHVA QILDSRMNTK YDENDKLIRE
VKVITLKSKL VSDFRKDFQF YKVREINNYH HAHDAYLNAV VGTALIKKYP KLESEFVYGD
YKVYDVRKMI AKSEQEIGKA TAKYFFYSNI MNFFKTEITL ANGEIRKRPL IETNGETGEI
VWDKGRDFAT VRKVLSMPQV NIVKKTEVQT GGFSKESILP KRNSDKLIAR KKDWDPKKYG
GFDSPTVAYS VLVVAKVEKG KSKKLKSVKE LLGITIMERS SFEKNPIDFL EAKGYKEVKK
DLIIKLPKYS LFELENGRKR MLASAGELQK GNELALPSKY VNFLYLASHY EKLKGSPEDN
EQKQLFVEQH KHYLDEIIEQ ISEFSKRVIL ADANLDKVLS AYNKHRDKPI REQAENIIHL
FTLTNLGAPA AFKYFDTTID RKRYTSTKEV LDATLIHQSI TGLYETRIDL SQLGGDSRAD
PKKKRKVHHH HHH

【０５９９】

ｉＰｒｏｔ１０６７４６（配列番号１１９）：

【０６００】

【化１１】

MAPKKKRKVD KKYSIGLDIG TNSVGWAVIT DEYKVPSKKF KVLGNTDRHS IKKNLIGALL
FDSGETAEAT RLKRTARRRY TRRKNRICYL QEIFSNEMAK VDDSFFHRLE ESFLVEEDKK
HERHPIFGNI VDEVAYHEKY PTIYHLRKKL VDSTDKADLR LIYLALAHMI KFRGHFLIEG
DLNPDNSDVD KLFIQLVQTY NQLFEENPIN ASGVDAKAIL SARLSKSRRL ENLIAQLPGE
KKNGLFGNLI ALSLGLTPNF KSNFDLAEDA KLQLSKDTYD DDLDNLLAQI GDQYADLFLA
AKNLSDAILL SDILRVNTEI TKAPLSASMI KRYDEHHQDL TLLKALVRQQ LPEKYKEIFF
DQSKNGYAGY IDGGASQEEF YKFIKPILEK MDGTEELLVK LNREDLLRKQ RTFDNGSIPH
QIHLGELHAI LRRQEDFYPF LKDNREKIEK ILTFRIPYYV GPLARGNSRF AWMTRKSEET
ITPWNFEEVV DKGASAQSFI ERMTNFDKNL PNEKVLPKHS LLYEYFTVYN ELTKVKYVTE
GMRKPAFLSG EQKKAIVDLL FKTNRKVTVK QLKEDYFKKI ECFDSVEISG VEDRFNASLG
TYHDLLKIIK DKDFLDNEEN EDILEDIVLT LTLFEDREMI EERLKTYAHL FDDKVMKQLK
RRRYTGWGRL SRKLINGIRD KQSGKTILDF LKSDGFANRN FMQLIHDDSL TFKEDIQKAQ
VSGQGDSLHE HIANLAGSPA IKKGILQTVK VVDELVKVMG RHKPENIVIE MARENQTTQK
GQKNSRERMK RIEEGIKELG SQILKEHPVE NTQLQNEALY LYYLQNGRDM YVDQELDINR
LSDYDVDHIV PQSFLKDDSI DNKVLTRSDK NRGKSDNVPS EEVVKKMKNY WRQLLNAKLI
TQRKFDNLTK AERGGLSELD KAGFIKRQLV ETRQITKHVA QILDSRMNTK YDENDKLIRE
VKVITLKSKL VSDFRKDFQF YKVREINNYH HAHDAYLNAV VGTALIKKYP ALESEFVYGD
YKVYDVRKMI AKSEQEIGKA TAKYFFYSNI MNFFKTEITL ANGEIRKAPL IETNGETGEI
VWDKGRDFAT VRKVLSMPQV NIVKKTEVQT GGFSKESILP KRNSDKLIAR KKDWDPKKYG
GFDSPTVAYS VLVVAKVEKG KSKKLKSVKE LLGITIMERS SFEKNPIDFL EAKGYKEVKK
DLIIKLPKYS LFELENGRKR MLASAGELQK GNELALPSKY VNFLYLASHY EKLKGSPEDN
EQKQLFVEQH KHYLDEIIEQ ISEFSKRVIL ADANLDKVLS AYNKHRDKPI REQAENIIHL
FTLTNLGAPA AFKYFDTTID RKRYTSTKEV LDATLIHQSI TGLYETRIDL SQLGGDSRAD
PKKKRKVHHH HHH

【０６０１】

ｉＰｒｏｔ１０６７４７（配列番号１２０）：

【０６０２】

【化１２】

MAPKKKRKVD KKYSIGLDIG TNSVGWAVIT DEYKVPSKKF KVLGNTDRHS IKKNLIGALL
FDSGETAEAT RLKRTARRRY TRRKNRICYL QEIFSNEMAK VDDSFFHRLE ESFLVEEDKK
HERHPIFGNI VDEVAYHEKY PTIYHLRKKL VDSTDKADLR LIYLALAHMI KFRGHFLIEG
DLNPDNSDVD KLFIQLVQTY NQLFEENPIN ASGVDAKAIL SARLSKSRRL ENLIAQLPGE
KKNGLFGNLI ALSLGLTPNF KSNFDLAEDA KLQLSKDTYD DDLDNLLAQI GDQYADLFLA
AKNLSDAILL SDILRVNTEI TKAPLSASMI KRYDEHHQDL TLLKALVRQQ LPEKYKEIFF
DQSKNGYAGY IDGGASQEEF YKFIKPILEK MDGTEELLVK LNREDLLRKQ RTFDNGSIPH
QIHLGELHAI LRRQEDFYPF LKDNREKIEK ILTFRIPYYV GPLARGNSRF AWMTRKSEET
ITPWNFEEVV DKGASAQSFI ERMTNFDKNL PNEKVLPKHS LLYEYFTVYN ELTKVKYVTE
GMRKPAFLSG EQKKAIVDLL FKTNRKVTVK QLKEDYFKKI ECFDSVEISG VEDRFNASLG
TYHDLLKIIK DKDFLDNEEN EDILEDIVLT LTLFEDREMI EERLKTYAHL FDDKVMKQLK
RRRYTGWGRL SRKLINGIRD KQSGKTILDF LKSDGFANRN FMQLIHDDSL TFKEDIQKAQ
VSGQGDSLHE HIANLAGSPA IKKGILQTVK VVDELVKVMG RHKPENIVIE MARENQTTQK
GQKNSRERMK RIEEGIKELG SQILKEHPVE NTQLQNEKLY LYYLQNGRDM YVDQELDINR
LSDYDVDHIV PQSFLADDSI DNKVLTRSDK NRGKSDNVPS EEVVKKMKNY WRQLLNAKLI
TQRKFDNLTK AERGGLSELD KAGFIKRQLV ETRQITKHVA QILDSRMNTK YDENDKLIRE
VKVITLKSKL VSDFRKDFQF YKVREINNYH HAHDAYLNAV VGTALIKKYP ALESEFVYGD
YKVYDVRKMI AKSEQEIGKA TAKYFFYSNI MNFFKTEITL ANGEIRKAPL IETNGETGEI
VWDKGRDFAT VRKVLSMPQV NIVKKTEVQT GGFSKESILP KRNSDKLIAR KKDWDPKKYG
GFDSPTVAYS VLVVAKVEKG KSKKLKSVKE LLGITIMERS SFEKNPIDFL EAKGYKEVKK
DLIIKLPKYS LFELENGRKR MLASAGELQK GNELALPSKY VNFLYLASHY EKLKGSPEDN
EQKQLFVEQH KHYLDEIIEQ ISEFSKRVIL ADANLDKVLS AYNKHRDKPI REQAENIIHL
FTLTNLGAPA AFKYFDTTID RKRYTSTKEV LDATLIHQSI TGLYETRIDL SQLGGDSRAD
PKKKRKVHHH HHH

【０６０３】

ｉＰｒｏｔ１０６８８４（配列番号１２１）：

【０６０４】

【化１３】

MAPKKKRKVD KKYSIGLDIG TNSVGWAVIT DEYKVPSKKF KVLGNTDRHS IKKNLIGALL
FDSGETAEAT RLKRTARRRY TRRKNRICYL QEIFSNEMAK VDDSFFHRLE ESFLVEEDKK
HERHPIFGNI VDEVAYHEKY PTIYHLRKKL VDSTDKADLR LIYLALAHMI KFRGHFLIEG
DLNPDNSDVD KLFIQLVQTY NQLFEENPIN ASGVDAKAIL SARLSKSRRL ENLIAQLPGE
KKNGLFGNLI ALSLGLTPNF KSNFDLAEDA KLQLSKDTYD DDLDNLLAQI GDQYADLFLA
AKNLSDAILL SDILRVNTEI TKAPLSASMI KRYDEHHQDL TLLKALVRQQ LPEKYKEIFF
DQSKNGYAGY IDGGASQEEF YKFIKPILEK MDGTEELLVK LNREDLLRKQ RTFDNGSIPH
QIHLGELHAI LRRQEDFYPF LKDNREKIEK ILTFRIPYYV GPLARGNSRF AWMTRKSEET
ITPWNFEEVV DKGASAQSFI ERMTAFDKNL PNEKVLPKHS LLYEYFTVYN ELTKVKYVTE
GMRKPAFLSG EQKKAIVDLL FKTNRKVTVK QLKEDYFKKI ECFDSVEISG VEDRFNASLG
TYHDLLKIIK DKDFLDNEEN EDILEDIVLT LTLFEDREMI EERLKTYAHL FDDKVMKQLK
RRRYTGWGAL SRKLINGIRD KQSGKTILDF LKSDGFANRN FMALIHDDSL TFKEDIQKAQ
VSGQGDSLHE HIANLAGSPA IKKGILQTVK VVDELVKVMG RHKPENIVIE MARENQTTQK
GQKNSRERMK RIEEGIKELG SQILKEHPVE NTQLQNEKLY LYYLQNGRDM YVDQELDINR
LSDYDVDHIV PQSFLKDDSI DNKVLTRSDK NRGKSDNVPS EEVVKKMKNY WRQLLNAKLI
TQRKFDNLTK AERGGLSELD KAGFIKRQLV ETRAITKHVA QILDSRMNTK YDENDKLIRE
VKVITLKSKL VSDFRKDFQF YKVREINNYH HAHDAYLNAV VGTALIKKYP KLESEFVYGD
YKVYDVRKMI AKSEQEIGKA TAKYFFYSNI MNFFKTEITL ANGEIRKRPL IETNGETGEI
VWDKGRDFAT VRKVLSMPQV NIVKKTEVQT GGFSKESILP KRNSDKLIAR KKDWDPKKYG
GFDSPTVAYS VLVVAKVEKG KSKKLKSVKE LLGITIMERS SFEKNPIDFL EAKGYKEVKK
DLIIKLPKYS LFELENGRKR MLASAGELQK GNELALPSKY VNFLYLASHY EKLKGSPEDN
EQKQLFVEQH KHYLDEIIEQ ISEFSKRVIL ADANLDKVLS AYNKHRDKPI REQAENIIHL
FTLTNLGAPA AFKYFDTTID RKRYTSTKEV LDATLIHQSI TGLYETRIDL SQLGGDSRAD
PKKKRKVHHH HHH

【０６０５】

ｉＰＲＯＴ１０９４９６（配列番号１２３）：

【０６０６】

【化１４】

MAPKKKRKVDKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDS
GETAEATRLKRTARRRYTRRKNRILYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPI
FGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDV
DKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIAL
SLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILR
VNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQE
EFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFL
KDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMT
NFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKV
TVKQLKEDYFKKIEEFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLT
LTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKS
DGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELV
KVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKL
YLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEE
VVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDS
RMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKK
YPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLI
ETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDW
DPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKE
VKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDN
EQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTL
TNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGDSRADHHHHHH

【０６０７】

Ｃａｓ９分子をコードする核酸

本明細書では、上記に論じたＣａｓ９分子、例えば、活性のＣａｓ９分子または不活性のＣａｓ９分子をコードする核酸が提示される。

【０６０８】

例示的なＣａｓ９分子をコードする核酸については、Cong et al , SCIENCE 2013, 399 (6121):819-823; Wang et al , CELL 2013, 153(4):910-918; Mali et al. , SCIENCE 2013, 399(6121):823-826; Jinek et al, SCIENCE 2012, 337(6096):816-821において記載されている。

【０６０９】

ある実施形態では、Ｃａｓ９分子をコードする核酸は、合成核酸配列でありうる。例えば、合成核酸分子は、例えば、ＸＩＩＩ節に記載する通り、化学修飾することができる。ある実施形態では、Ｃａｓ９　ｍＲＮＡは、以下の特性：キャッピング、ポリアデニル化、５－メチルシチジンおよび／またはシュードウリジンによる置換のうちの１または複数、例えば、全てを有する。

【０６１０】

加えて、または代替的に、合成核酸配列は、コドン最適化する、例えば、少なくとも１つの非一般的コドンまたはそれほど一般的でないコドンを、一般的コドンにより置きかえることができる。例えば、合成核酸は、最適化されたメッセンジャーｍＲＮＡ、例えば、例えば、本明細書で記載される、哺乳動物の発現系内の発現のために最適化されたメッセンジャーｍＲＮＡの合成を方向付けうる。

【０６１１】

下記には、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）のＣａｓ９分子をコードする、例示的なコドン最適化核酸配列を提供する。

【０６１２】

【化１５－１】

```
atggataaaa agtacagcat cgggctggac atcggtacaa actcagtggg gtgggccgtg       60
attacggacg agtacaaggt accctccaaa aaatttaaag tgctgggtaa cacggacaga      120
cactctataa agaaaaatct tattggagcc ttgctgttcg actcaggcga gacagccgaa      180
gccacaaggt tgaagcggac cgccaggagg cggtatacca ggagaaagaa ccgcatatgc      240
tacctgcaag aaatcttcag taacgagatg gcaaaggttg acgatagctt tttccatcgc      300
ctggaagaat cctttcttgt tgaggaagac aagaagcacg aacggcaccc catctttggc      360
aatattgtcg acgaagtggc atatcacgaa aagtacccga ctatctacca cctcaggaag      420
aagctggtgg actctaccga taaggcggac ctcagactta tttatttggc actcgcccac      480
atgattaaat ttagaggaca tttcttgatc gagggcgacc tgaacccgga caacagtgac      540
gtcgataagc tgttcatcca acttgtgcag acctacaatc aactgttcga agaaaaccct      600
ataaatgctt caggagtcga cgctaaagca atcctgtccg cgcgcctctc aaaatctaga      660
agacttgaga atctgattgc tcagttgccc ggggaaaaga aaaatggatt gtttggcaac      720
ctgatcgccc tcagtctcgg actgacccca aatttcaaaa gtaacttcga cctggccgaa      780
gacgctaagc tccagctgtc caaggacaca tacgatgacg acctcgacaa tctgctggcc      840
cagattgggg atcagtacgc cgatctcttt ttggcagcaa agaacctgtc cgacgccatc      900
ctgttgagcg atatcttgag agtgaacacc gaaattacta aagcacccct tagcgcatct      960
atgatcaagc ggtacgacga gcatcatcag gatctgaccc tgctgaaggc tcttgtgagg     1020
caacagctcc ccgaaaaata caaggaaatc ttctttgacc agagcaaaaa cggctacgct     1080
ggctatatag atggtggggc cagtcaggag gaattctata attcatcaa gcccattctc      1140
gagaaaatgg acggcacaga ggagttgctg gtcaaactta acagggagga cctgctgcgg     1200
aagcagcgga cctttgacaa cgggtctatc ccccaccaga ttcatctggg cgaactgcac     1260
gcaatcctga ggaggcagga ggatttttat cctttttctta aagataaccg cgagaaaata     1320
gaaaagattc ttacattcag gatcccgtac tacgtgggac ctctcgcccg gggcaattca     1380
cggtttgcct ggatgacaag gaagtcagag gagactatta caccttggaa cttcgaagaa     1440
gtggtggaca agggtgcatc tgcccagtct ttcatcgagc ggatgacaaa ttttgacaag     1500
aacctcccta atgagaaggt gctgcccaaa cattctctgc tctacgagta ctttaccgtc     1560
```

【０６１３】

【化１５－２】

tacaatgaac tgactaaagt caagtacgtc accgagggaa tgaggaagcc ggcattcctt 1620

agtggagaac agaagaaggc gattgtagac ctgttgttca agaccaacag gaaggtgact 1680

gtgaagcaac ttaaagaaga ctactttaag aagatcgaat gttttgacag tgtggaaatt 1740

tcaggggttg aagaccgctt caatgcgtca ttggggactt accatgatct tctcaagatc 1800

ataaaggaca aagacttcct ggacaacgaa gaaaatgagg atattctcga agacatcgtc 1860

ctcaccctga ccctgttcga agacagggaa atgatagaag agcgcttgaa aacctatgcc 1920

cacctcttcg acgataaagt tatgaagcag ctgaagcgca ggagatacac aggatgggga 1980

agattgtcaa ggaagctgat caatggaatt agggataaac agagtggcaa gaccatactg 2040

gatttcctca aatctgatgg cttcgccaat aggaacttca tgcaactgat tcacgatgac 2100

tctcttacct tcaaggagga cattcaaaag gctcaggtga gcgggcaggg agactccctt 2160

catgaacaca tcgcgaattt ggcaggttcc cccgctatta aaaagggcat ccttcaaact 2220

gtcaaggtgg tggatgaatt ggtcaaggta atgggcagac ataagccaga aaatattgtg 2280

atcgagatgg cccgcgaaaa ccagaccaca cagaagggcc agaaaaatag tagagagcgg 2340

atgaagagga tcgaggaggg catcaaagag ctgggatctc agattctcaa agaacacccc 2400

gtagaaaaca cacagctgca gaacgaaaaa ttgtacttgt actatctgca gaacggcaga 2460

gacatgtacg tcgaccaaga acttgatatt aatagactgt ccgactatga cgtagaccat 2520

atcgtgcccc agtccttcct gaaggacgac tccattgata acaaagtctt gacaagaagc 2580

gacaagaaca ggggtaaaag tgataatgtg cctagcgagg aggtggtgaa aaaaatgaag 2640

aactactggc gacagctgct taatgcaaag ctcattacac aacggaagtt cgataatctg 2700

acgaaagcag agagaggtgg cttgtctgag ttggacaagg cagggtttat taagcggcag 2760

ctggtggaaa ctaggcagat cacaaagcac gtggcgcaga ttttggacag ccggatgaac 2820

acaaaatacg acgaaaatga taaactgata cgagaggtca aagttatcac gctgaaaagc 2880

aagctggtgt ccgattttcg gaaagacttc cagttctaca aagttcgcga gattaataac 2940

taccatcatg ctcacgatgc gtacctgaac gctgttgtcg ggaccgcctt gataaagaag 3000

tacccaaagc tggaatccga gttcgtatac ggggattaca aagtgtacga tgtgaggaaa 3060

atgatagcca agtccgagca ggagattgga aaggccacag ctaagtactt cttttattct 3120

aacatcatga attttttaa gacggaaatt accctggcca acggagagat cagaaagcgg 3180

ccccttatag agacaaatgg tgaaacaggt gaaatcgtct gggataaggg cagggatttc 3240

【０６１４】

【化１５－３】

gctactgtga ggaaggtgct gagtatgcca caggtaaata tcgtgaaaaa aaccgaagta 3300

cagaccggag gattttccaa ggaaagcatt ttgcctaaaa gaaactcaga caagctcatc 3360

gcccgcaaga aagattggga ccctaagaaa tacgggggat ttgactcacc caccgtagcc 3420

tattctgtgc tggtggtagc taaggtggaa aaaggaaagt ctaagaagct gaagtccgtg 3480

aaggaactct tgggaatcac tatcatggaa agatcatcct ttgaaaagaa ccctatcgat 3540

ttcctggagg ctaagggtta caaggaggtc aagaaagacc tcatcattaa actgccaaaa 3600

tactctctct tcgagctgga aaatggcagg aagagaatgt tggccagcgc cggagagctg 3660

caaaagggaa acgagcttgc tctgccctcc aaatatgtta attttctcta tctcgcttcc 3720

cactatgaaa agctgaaagg gtctcccgaa gataacgagc agaagcagct gttcgtcgaa 3780

cagcacaagc actatctgga tgaaataatc gaacaaataa gcgagttcag caaaagggtt 3840

atcctggcgg atgctaattt ggacaaagta ctgtctgctt ataacaagca ccgggataag 3900

cctattaggg aacaagccga gaatataatt cacctcttta cactcacgaa tctcggagcc 3960

cccgccgcct tcaaatactt tgatacgact atcgaccgga aacggtatac cagtaccaaa 4020

gaggtcctcg atgccaccct catccaccag tcaattactg gcctgtacga aacacggatc 4080

gacctctctc aactgggcgg cgactag 4107

（配列番号 122）

【０６１５】

Ｃａｓ９配列、例えば、上記で列挙された配列を、Ｃ末端において、ペプチドまたはポリペプチドと融合させる（例えば、不活性のＣａｓ９を、Ｃ末端において、転写リプレッサーと融合させる）場合、終止コドンは、除去されることが理解される。

【０６１６】

Ｖ．キメラ抗原受容体

本明細書では、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞、またはキメラＴＣＲを形質導入された免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞が開示される。特に、本明細書では、Ｔｅｔ遺伝子のイントロンまたはイントロン－エクソン接合部、例えば、ＴＥＴ２のイントロンまたはイントロン－エクソン接合部、例えば、ＴＥＴ２のエクソン９とエクソン１０との間のイントロンにおいて改変された、ＣＡＲ免疫エフェクター細胞の改善が開示される。本明細書の一部の実施形態では、ＴＥＴ２の機能および／または発現の、部分的な（部分的であり、完全ではない）阻害を呈示して、免疫エフェクター細胞機能を増強するように改変された、ＣＡＲ免疫エフェクター細胞が開示される。本明細書の一部の実施形態では、ＴＥＴ２の機能および／または発現の、完全な阻害を呈示して、免疫エフェクター細胞機能を増強するように改変された、ＣＡＲ免疫エフェクター細胞が開示される。一部の実施形態では、ＴＥＴ２機能を、特異的に破壊し、かつ／または異種タンパク質を、この位置に、特異的に挿入するように、ＣＡＲ免疫エフェクター細胞を、Ｔｅｔ遺伝子のイントロンまたはイントロン－エクソン接合部、例えば、ＴＥＴ２のイントロンまたはイントロン－エクソン接合部において改変する。一部の実施形態では、本開示は、これらの養子免疫療法および試薬との関連で、ＣＡＲ免疫エフェクター

細胞、例えば、Ｔ細胞、またはキメラＴＣＲを形質導入された免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞を作製する使用のためのｇＲＮＡ分子およびＣＲＩＳＰＲ系を提供する。本開示のｇＲＮＡ分子およびＣＲＩＳＰＲ系を使用して、有効性および安全性など、特性が改善された、養子免疫療法のための細胞および組成物を創出することができる。本節は、一部の実施形態では、本開示のｇＲＮＡ分子およびＣＲＩＳＰＲ系と共に、ＣＡＲ技術について記載し、改善されたＣＡＲ試薬、例えば、細胞および組成物、ならびに方法について記載する。キメラ抗原受容体を、免疫エフェクター細胞へと挿入するための他の方法であって、本明細書で記載されるか、または、そうでなければ、当業者に公知の方法を含む方法もまた、援用することができる。

【０６１７】

一般に、本開示の複数の態様は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードする単離核酸分子であって、ＣＡＲが、本明細書で記載される腫瘍抗原に結合する抗原結合性ドメイン（例えば、抗体または抗体断片、ＴＣＲまたはＴＣＲ断片）、膜貫通ドメイン（例えば、本明細書で記載される膜貫通ドメイン）、および細胞内シグナル伝達ドメイン（例えば、本明細書で記載される細胞内シグナル伝達ドメイン）を含む、単離核酸分子に関するか、またはこれを含む。多様な実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインは、共刺激性ドメイン（例えば、本明細書で記載される共刺激性ドメイン）および／または一次シグナル伝達ドメイン（例えば、本明細書で記載される一次シグナル伝達ドメイン）を含む。

【０６１８】

他の複数の態様では、本開示は、上記の核酸と、このような核酸分子によりコードされる単離タンパク質とを含有する宿主細胞を含む。本明細書では、ＣＡＲ核酸構築物、コードされるタンパク質、ＣＡＲ核酸構築物を含有するベクター、宿主細胞、医薬組成物、ならびに投与法および処置法が開示される。それらの調製および使用についての、さらなる詳細は、参照によりその全体において組み込まれる、国際特許出願公開第２０１５１４２６７５号パンフレットにおいて提示されている。

【０６１９】

一態様では、本開示は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）および／またはＣＡＲをコードする単離核酸分子であって、ＣＡＲが、腫瘍支持抗原（例えば、本明細書で記載される腫瘍支持抗原）に結合する抗原結合性ドメイン（例えば、抗体または抗体断片、ＴＣＲまたはＴＣＲ断片）、膜貫通ドメイン（例えば、本明細書で記載される膜貫通ドメイン）、および細胞内シグナル伝達ドメイン（例えば、本明細書で記載される細胞内シグナル伝達ドメイン）を含む、ＣＡＲおよび／またはＣＡＲをコードする単離核酸分子に関する。一部の実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインは、共刺激性ドメイン（例えば、共刺激性ドメイン（本明細書で記載される共刺激性ドメイン）および／または一次シグナル伝達ドメイン（例えば、本明細書で記載される一次シグナル伝達ドメイン）を含む、細胞内シグナル伝達ドメイン）を含む。一部の実施形態では、腫瘍支持抗原は、間質細胞上または骨髄由来サプレッサー細胞（ＭＤＳＣ）上に存在する抗原である。他の複数の態様では、本開示は、このような核酸によりコードされるポリペプチドと、このような核酸および／またはポリペプチドを含有する宿主細胞とを特色とする。

【０６２０】

代替的に、本開示の複数の態様は、本明細書で記載されるがん抗原に対する特異性を伴う、ＴＣＲアルファ可変ドメインおよび／またはＴＣＲベータ可変ドメインを含む、キメラＴ細胞受容体（ＴＣＲ）をコードする単離核酸に関する。例えば、それらの内容が、参照によりそれらの全体において本明細書に組み込まれる、Dembic et al., Nature, 320, 232-238 (1986), Schumacher, Nat. Rev. Immunol., 2, 512-519 (2002), Kershaw et al., Nat. Rev. Immunol., 5, 928-940 (2005), Xue et al., Clin. Exp. Immunol., 139, 167-172 (2005), Rossig et al., Mol. Ther., 10, 5-18 (2004), and Murphy et al., Immunity, 22, 403-414 (2005); (Morgan et al. J. Immunol., 171, 3287-3295 (2003), Hughes et al., Hum. Gene Ther., 16, 1-16 (2005), Zhao et al., J. Immunol., 174, 4415-4423 (2005), Roszkowski et al., Cancer Res., 65, 1570-1576 (2005), and Enge

ls et al., Hum. Gene Ther., 16, 799-810 (2005)；米国特許出願公開第２００９／０３０４６５５７号明細書を参照されたい。このようなキメラＴＣＲは、例えば、ＭＡＲＴ－１、ｇｐ－１００、ｐ５３、およびＮＹ－ＥＳＯ－１、ＭＡＧＥＡ３／Ａ６、ＭＡＧＥＡ３、ＳＳＸ２、ＨＰＶ－１６Ｅ６、またはＨＰＶ－１６Ｅ７などのがん抗原を認識しうる。他の複数の態様では、本開示は、このような核酸によりコードされるポリペプチドと、このような核酸および／またはポリペプチドを含有する宿主細胞とを特色とする。

【０６２１】

標的

本開示は、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子またはＣＲＩＳＰＲ系であって、免疫エフェクター細胞を、所望されない細胞（例えば、がん細胞）へと方向付ける、１または複数のＣＡＲを含有するように、さらに操作されたｇＲＮＡ分子またはＣＲＩＳＰＲ系を含むか、または、任意の時点において、これを含んだ細胞、例えば、免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を提供する。これは、がん関連抗原に特異的なＣＡＲ上の抗原結合性ドメインを介して達成される。本開示のＣＡＲによりターゲティングされうるがん関連抗原（腫瘍抗原）には、２つのクラス：（１）がん細胞の表面上で発現するがん関連抗原と；（２）それ自体は、細胞内にあるが、このような抗原（ペプチド）の断片は、ＭＨＣ（主要組織適合性複合体）により、がん細胞の表面上に提示されているがん関連抗原とがある。

【０６２２】

一部の実施形態では、腫瘍抗原は、ＣＤ１９；ＣＤ１２３；ＣＤ２２；ＣＤ３０；ＣＤ１７１；ＣＳ－１（ＣＤ２サブセット１、ＣＲＡＣＣ、ＳＬＡＭＦ７、ＣＤ３１９、および１９Ａ２４ともまた称する）；Ｃ型レクチン様分子１（ＣＬＬ－１またはＣＬＥＣＬ１）；ＣＤ３３；表皮成長因子受容体変異体ＩＩＩ（ＥＧＦＲｖＩＩＩ）；ガングリオシドＧ２（ＧＤ２）；ガングリオシドＧＤ３（ａＮｅｕ５Ａｃ（２－８）ａＮｅｕ５Ａｃ（２－３）ｂＤＧａｌｐ（１－４）ｂＤＧｌｃｐ（１－１）Ｃｅｒ）；ＴＮＦ受容体ファミリーメンバーであるＢ細胞成熟（ＢＣＭＡ）；Ｔｎ抗原（（ＴｎＡｇ）または（ＧａｌＮＡｃα－Ｓｅｒ／Ｔｈｒ））；前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）；受容体チロシンキナーゼ様オーファン受容体１（ＲＯＲ１）；Ｆｍｓ様チロシンキナーゼ３（ＦＬＴ３）；腫瘍関連糖タンパク質７２（ＴＡＧ７２）；ＣＤ３８；ＣＤ４４ｖ６；癌胎児性抗原（ＣＥＡ）；上皮細胞接着分子（ＥＰＣＡＭ）；Ｂ７Ｈ３（ＣＤ２７６）；ＫＩＴ（ＣＤ１１７）；インターロイキン１３受容体サブユニットアルファ－２（ＩＬ－１３Ｒａ２またはＣＤ２１３Ａ２）；メソテリン；インターロイキン１１受容体アルファ（ＩＬ－１１Ｒａ）；前立腺幹細胞抗原（ＰＳＣＡ）；プロテアーゼセリン２１（テスチシンまたはＰＲＳＳ２１）；血管内皮成長因子受容体２（ＶＥＧＦＲ２）；Ｌｅｗｉｓ（Ｙ）抗原；ＣＤ２４；血小板由来成長因子受容体ベータ（ＰＤＧＦＲベータ）；発生段階特異的胎児性抗原４（ＳＳＥＡ－４）；ＣＤ２０；葉酸受容体アルファ；受容体型プロテインチロシンキナーゼＥＲＢＢ２（Ｈｅｒ２／ｎｅｕ）；細胞表面関連ムチン１（ＭＵＣ１）；表皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）；神経細胞接着分子（ＮＣＡＭ）；プロスターゼ；前立腺酸性ホスファターゼ（ＰＡＰ）；突然変異型伸長因子２（ＥＬＦ２Ｍ）；エフリンＢ２；線維芽細胞活性化タンパク質アルファ（ＦＡＰ）；インスリン様成長因子１受容体（ＩＧＦ－１受容体）；炭酸脱水素酵素ＩＸ（ＣＡＩＸ）；ベータ９型プロテアソーム（プロソーム、マクロペイン）サブユニット（ＬＭＰ２）；糖タンパク質１００（ｇｐ１００）；切断点クラスター領域（ＢＣＲ）およびＡｂｅｌｓｏｎマウス白血病ウイルスがん遺伝子相同体１（Ａｂｌ）からなるがん遺伝子融合タンパク質（ｂｃｒ－ａｂｌ）；チロシナーゼ；Ａ型エフリン受容体２（ＥｐｈＡ２）；フコシルＧＭ１；シアリルＬｅｗｉｓ接着分子（ｓＬｅ）；ガングリオシドＧＭ３（ａＮｅｕ５Ａｃ（２－３）ｂＤＧａｌｐ（１－４）ｂＤＧｌｃｐ（１－１）Ｃｅｒ）；トランスグルタミナーゼ５（ＴＧＳ５）；高分子量黒色腫関連抗原（ＨＭＷＭＡＡ）；ｏ－アセチル－ＧＤ２ガングリオシド（ＯＡｃＧＤ２）；葉酸受容体ベータ；腫瘍内皮マーカー１（ＴＥＭ１／ＣＤ２４８）；腫瘍内皮マーカー７関連（ＴＥＭ７Ｒ）；ｃｌａｕｄｉｎ６（ＣＬＤＮ６）；甲状腺刺激ホルモン受容体（ＴＳＨＲ）；

Ｇタンパク質共役受容体クラスＣ群５メンバーＤ（ＧＰＲＣ５Ｄ）；Ｘ染色体オープンリーディングフレーム６１（ＣＸＯＲＦ６１）；ＣＤ９７；ＣＤ１７９ａ；未分化リンパ腫キナーゼ（ＡＬＫ）；ポリシアル酸；胎盤特異的１（ＰＬＡＣ１）；ｇｌｏｂｏＨ糖セラミドの六糖部分（ＧｌｏｂｏＨ）；乳腺分化抗原（ＮＹ－ＢＲ－１）；ウロプラキン２（ＵＰＫ２）；Ａ型肝炎ウイルス細胞受容体１（ＨＡＶＣＲ１）；アドレナリン受容体ベータ３（ＡＤＲＢ３）；パネキシン３（ＰＡＮＸ３）；Ｇタンパク質共役受容体２０（ＧＰＲ２０）；リンパ球抗原６複合体、遺伝子座Ｋ９（ＬＹ６Ｋ）；嗅覚受容体５１Ｅ２（ＯＲ５１Ｅ２）；ＴＣＲガンマ代替的リーディングフレームタンパク質（ＴＡＲＰ）；ウィルムス腫瘍タンパク質（ＷＴ１）；がん／精巣抗原１（ＮＹ－ＥＳＯ－１）；がん／精巣抗原２（ＬＡＧＥ－１ａ）；黒色腫関連抗原１（ＭＡＧＥ－Ａ１）；染色体１２ｐに位置するＥＴＳ転座変異体遺伝子６（ＥＴＶ６－ＡＭＬ）；精子タンパク質１７（ＳＰＡ１７）；Ｘ抗原ファミリー、メンバー１Ａ（ＸＡＧＥ１）；アンジオポエチン結合性細胞表面受容体２（Ｔｉｅ　２）；黒色腫がん精巣抗原１（ＭＡＤ－ＣＴ－１）；黒色腫がん精巣抗原２（ＭＡＤ－ＣＴ－２）；Ｆｏｓ関連抗原１；腫瘍タンパク質ｐ５３（ｐ５３）；ｐ５３突然変異体；プロステイン；サバイビン；テロメラーゼ；前立腺癌腫瘍抗原１（ＰＣＴＡ－１またはガレクチン８）；Ｔ細胞により認識される黒色腫抗原１（ＭｅｌａｎＡまたはＭＡＲＴ１）；ラット肉腫（Ｒａｓ）突然変異体；ヒトテロメラーゼ逆転写酵素（ｈＴＥＲＴ）；肉腫転座切断点；黒色腫アポトーシス阻害剤（ＭＬ－ＩＡＰ）；ＥＲＧ（膜貫通セリンプロテアーゼ２（ＴＭＰＲＳＳ２）ＥＴＳ融合遺伝子）；Ｎ－アセチルグルコサミニル－トランスフェラーゼＶ（ＮＡ１７）；ペアードボックスタンパク質Ｐａｘ－３（ＰＡＸ３）；アンドロゲン受容体；ＣｙｃｌｉｎＢ１；ｖ－ｍｙｃトリ骨髄細胞腫症ウイルスがん遺伝子神経芽細胞腫由来相同体（ＭＹＣＮ）；Ｒａｓ相同体ファミリーメンバーＣ（ＲｈｏＣ）；チロシナーゼ関連タンパク質２（ＴＲＰ－２）；チトクロームＰ４５０１Ｂ１（ＣＹＰ１Ｂ１）；ＣＣＣＴＣ結合性因子（亜鉛フィンガータンパク質）様（ＢＯＲＩＳまたはＢｒｏｔｈｅｒ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｒｅｇｕｌａｔｏｒ　ｏｆ　Ｉｍｐｒｉｎｔｅｄ　Ｓｉｔｅｓ）；Ｓｑｕａｍｏｕｓ　Ｃｅｌｌ　Ｃａｒｃｉｎｏｍａ　Ａｎｔｉｇｅｎ　Ｒｅｃｏｇｎｉｚｅｄ　ｂｙ　Ｔ　Ｃｅｌｌｓ　３（ＳＡＲＴ３）；ペアードボックスタンパク質Ｐａｘ－５（ＰＡＸ５）；プロアクロシン結合タンパク質ｓｐ３２（ＯＹ－ＴＥＳ１）；リンパ球特異的プロテインチロシンキナーゼ（ＬＣＫ）；Ａキナーゼアンカータンパク質４（ＡＫＡＰ－４）；滑膜肉腫Ｘ切断点２（ＳＳＸ２）；終末糖化産物受容体（ＲＡＧＥ－１）；腎ユビキタス１（ＲＵ１）；腎ユビキタス２（ＲＵ２）；レグマイン；ヒトパピローマウイルスＥ６（ＨＰＶＥ６）；ヒトパピローマウイルスＥ７（ＨＰＶＥ７）；腸カルボキシルエステラーゼ；突然変異型熱ショックタンパク質７０－２（ｍｕｔ　ｈｓｐ７０－２）；ＣＤ７９ａ；ＣＤ７９ｂ；ＣＤ７２；白血球関連免疫グロブリン様受容体１（ＬＡＩＲ１）；ＩｇＡ受容体のＦｃ断片（ＦＣＡＲまたはＣＤ８９）；白血球免疫グロブリン様受容体サブファミリーＡメンバー２（ＬＩＬＲＡ２）；ＣＤ３００分子様ファミリーメンバーｆ（ＣＤ３００ＬＦ）；Ｃ型レクチンドメインファミリー１２メンバーＡ（ＣＬＥＣ１２Ａ）；骨髄間質細胞抗原２（ＢＳＴ２）；ＥＧＦ様モジュール含有ムチン様ホルモン受容体様２（ＥＭＲ２）；リンパ球抗原７５（ＬＹ７５）；グリピカン３（ＧＰＣ３）；Ｆｃ受容体様５（ＦＣＲＬ５）；および免疫グロブリンラムダ様ポリペプチド１（ＩＧＬＬ１）のうちの１または複数から選択される。

【０６２３】

本明細書で記載されるＣＡＲは、腫瘍支持抗原（例えば、本明細書で記載される腫瘍支持抗原）に結合する抗原結合性ドメイン（例えば、抗体または抗体断片、ＴＣＲまたはＴＣＲ断片）を含みうる。一部の実施形態では、腫瘍支持抗原は、間質細胞上または骨髄由来サプレッサー細胞（ＭＤＳＣ）上に存在する抗原である。間質細胞は、マイクロ環境内の細胞分裂を促進する成長因子を分泌しうる。ＭＤＳＣ細胞は、Ｔ細胞の増殖および活性化を阻害しうる。理論に束縛されることを望まずに、一部の実施形態では、ＣＡＲ発現細胞は、腫瘍支持細胞を破壊し、これにより、腫瘍の成長または生存を間接的に阻害する。

【０６２４】

複数の実施形態では、間質細胞抗原は、骨髄間質細胞抗原２（ＢＳＴ２）、線維芽細胞活性化タンパク質（ＦＡＰ）、およびテネイシンのうちの１または複数から選択される。ある実施形態では、ＦＡＰ特異的抗体は、結合について、シブロツズマブと競合するか、またはこれと同じＣＤＲを有する。複数の実施形態では、ＭＤＳＣ抗原は、ＣＤ３３、ＣＤ１１ｂ、Ｃ１４、ＣＤ１５、およびＣＤ６６ｂのうちの１または複数から選択される。したがって、一部の実施形態では、腫瘍支持抗原は、骨髄間質細胞抗原２（ＢＳＴ２）、線維芽細胞活性化タンパク質（ＦＡＰ）、またはテネイシン、ＣＤ３３、ＣＤ１１ｂ、Ｃ１４、ＣＤ１５、およびＣＤ６６ｂのうちの１または複数から選択される。

【０６２５】

一部の実施形態では、１つを超えるＣＡＲ遺伝子を、ＴＥＴ２遺伝子のイントロン（またはイントロン－エクソン接合部）へと挿入する、例えば、第１のＣＡＲをコードする配列と、第２のＣＡＲをコードする配列とを、ＴＥＴ２遺伝子のイントロン（またはイントロン－エクソン接合部）へと挿入する。複数の実施形態では、第１のＣＡＲをコードする配列と、第２のＣＡＲをコードする配列とを、本明細書で記載される、２Ａ部位の配列により隔てる。複数の実施形態では、第１のＣＡＲは、ＣＤ１９　ＣＡＲであり、第２のＣＡＲは、ＣＤ２０　ＣＡＲまたはＣＤ２２　ＣＡＲである。

【０６２６】

一部の実施形態では、ＴＥＴ２遺伝子のイントロンへと挿入されるＣＡＲ遺伝子は、２つまたはこれを超える抗原結合性ドメイン、例えば、異なる抗原をターゲティングする、２つまたはこれを超える抗原結合性ドメインを含むＣＡＲをコードする。２つまたはこれを超える抗原結合性ドメインを含むＣＡＲの例については、例えば、参照によりその全体において本明細書に組み込まれる、国際公開第２０１６／１６４７３１号パンフレットにおいて記載されている。複数の実施形態では、第１の抗原結合性ドメインは、ＣＤ１９に結合し、第２の抗原結合性ドメインは、ＣＤ２０またはＣＤ２２に結合する。

【０６２７】

一部の実施形態では、ＴＥＴ２遺伝子のイントロンへと挿入されるＣＡＲ遺伝子は、調節性ＣＡＲ遺伝子系をコードする。例示的な調節性ＣＡＲ系については、例えば、参照によりその全体において本明細書に組み込まれる、国際公開第２０１７／１８１１１９号パンフレットにおいて記載されている。

【０６２８】

一部の実施形態では、ＴＥＴ２遺伝子のイントロンへと挿入されるＣＡＲ遺伝子は、ＣＤ１９　ＣＡＲ遺伝子である。一部の実施形態では、ＴＥＴ２遺伝子のイントロンへと挿入されるＣＡＲ遺伝子は、ＢＣＭＡ　ＣＡＲ遺伝子である。一部の実施形態では、ＴＥＴ２遺伝子のイントロンへと挿入されるＣＡＲ遺伝子は、ＣＤ２２　ＣＡＲ遺伝子である。

【０６２９】

一部の実施形態では、ＴＥＴ２遺伝子のエクソン９とエクソン１０との間のイントロンへと挿入されるＣＡＲ遺伝子は、ＣＤ１９　ＣＡＲ遺伝子である。一部の実施形態では、ＴＥＴ２遺伝子のエクソン９とエクソン１０との間のイントロンへと挿入されるＣＡＲ遺伝子は、ＢＣＭＡ　ＣＡＲ遺伝子である。一部の実施形態では、ＴＥＴ２遺伝子のエクソン９とエクソン１０との間のイントロンへと挿入されるＣＡＲ遺伝子は、ＣＤ２２　ＣＡＲ遺伝子である。

【０６３０】

抗原結合性ドメインの構造

一部の実施形態では、コードされるＣＡＲ分子の抗原結合性ドメインは、抗体、抗体断片、ｓｃＦｖ、Ｆｖ、Ｆａｂ、（Ｆａｂ’）２、単一ドメイン抗体（ＳＤＡＢ）、ＶＨドメインおよび／またはＶＬドメイン、ラクダ科動物ＶＨＨドメイン、二官能性（例えば、二特異性）、また多特異性ハイブリッド抗体を含む（例えば、Lanzavecchia et al., Eur. J. Immunol. 17, 105 (1987)）。

【０６３１】

一部の場合では、ｓｃＦｖは、当技術分野で公知の方法（例えば、Bird et al., (1988

) Science 242:423-426およびHuston et al., (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883を参照されたい）に従い調製することができる。ＳｃＦｖ分子は、可撓性のポリペプチドリンカーを使用して、ＶＨ領域と、ＶＬ領域とを、一体に連結することにより産生することができる。ｓｃＦｖ分子は、長さおよび／またはアミノ酸組成を最適化したリンカー（例えば、Ｓｅｒ－Ｇｌｙリンカー）を含むことができる。リンカーの長さは、ｓｃＦｖの可変領域が、どのようにしてフォールディングし、相互作用するのかに、多大な影響を及ぼしうる。実際、短いポリペプチドリンカー（例えば、５～１０アミノ酸の間の）を援用する場合、鎖内フォールディングが妨げられる。鎖内フォールディングはまた、２つの可変領域を一体として、機能的なエピトープ結合性部位を形成するのにも要求される。リンカーの配向性およびサイズについては、例えば、参照により本明細書に組み込まれる、Hollinger et al. 1993 Proc Natl Acad. Sci. U.S.A. 90:6444-6448；米国特許出願公開第２００５／０１００５４３号明細書、同第２００５／０１７５６０６号明細書、同第２００７／００１４７９４号明細書、ならびにＰＣＴ国際公開第２００６／０２０２５８号パンフレットおよび国際公開第２００７／０２４７１５号パンフレットを参照されたい。

【０６３２】

ｓｃＦｖは、そのＶＬ領域と、ＶＨ領域との間に、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、またはこれを超えるアミノ酸残基のリンカーを含みうる。リンカー配列は、任意の自然発生のアミノ酸を含みうる。一部の実施形態では、リンカー配列は、アミノ酸である、グリシンおよびセリンを含む。別の実施形態では、リンカー配列は、（Gly_4Ser）ｎなど、グリシンおよびセリンのリピートのセット［配列中、ｎは、１と等しいか、またはこれを超える、正の整数である］（配列番号２６）を含む。一実施形態では、リンカーは、（Gly_4Ser）$_4$（配列番号３４）または（Gly_4Ser）$_3$（配列番号３５）でありうる。リンカーの長さの変動は、活性を保持または増強することが可能であり、活性研究において、優れた有効性をもたらす。

【０６３３】

別の態様では、抗原結合性ドメインは、Ｔ細胞受容体（「ＴＣＲ」）、またはその断片、例えば、単鎖ＴＣＲ（ｓｃＴＣＲ）である。当技術分野では、このようなＴＣＲを作製する方法が公知である。例えば、Willemsen RA et al, Gene Therapy 7: 1369-1377 (2000); Zhang T et al, Cancer Gene Ther 11: 487-496 (2004); Aggen et al, Gene Ther. 19(4):365-74 (2012)（参考文献は、それらの全体において本明細書に組み込まれる）を参照されたい。例えば、リンカー（例えば、可撓性のペプチド）により連結されたＴ細胞クローンに由来するＶα遺伝子およびＶβ遺伝子を含有する、ｓｃＴＣＲを操作することができる。この手法は、それ自体は細胞内にあるが、このような抗原（ペプチド）の断片は、ＭＨＣにより、がん細胞の表面上に提示される、がん関連標的に対して極めて有用である。

【０６３４】

ある特定の実施形態では、コードされる抗原結合性ドメインは、10^{-4}Ｍ～10^{-8}Ｍの結合アフィニティーであるＫＤを有する。

【０６３５】

一実施形態では、コードされるＣＡＲ分子は、標的抗原に対して、10^{-4}Ｍ～10^{-8}Ｍ、例えば、10^{-5}Ｍ～10^{-7}Ｍ、例えば、10^{-6}Ｍまたは10^{-7}Ｍの結合アフィニティーであるＫＤを有する抗原結合性ドメインを含む。一実施形態では、抗原結合性ドメインは、基準抗体、例えば、本明細書で記載される抗体の、少なくとも５分の１、１０分の１、２０分の１、３０分の１、５０分の１、１００分の１、または１，０００分の１である結合アフィニティーを有する。一実施形態では、コードされる抗原結合性ドメインは、基準抗体（例えば、抗原結合性ドメインが導出される抗体）の、少なくとも５分の１の結合アフィニティーを有する。一態様では、このような抗体断片は、それらが、当業者により理解される生物学的応答であって、免疫応答の活性化、その標的抗原からの、

シグナル伝達の発生の阻害、キナーゼ活性の阻害などを含むがこれらに限定されない生物学的応答をもたらすという意味で機能的である。

【０６３６】

一態様では、ＣＡＲの抗原結合性ドメインは、それが導出されるｓｃＦｖのマウス配列と比較してヒト化されたｓｃＦｖ抗体断片である。

【０６３７】

一態様では、本開示のＣＡＲの抗原結合性ドメイン（例えば、ｓｃＦｖ）は、その配列が、哺乳動物細胞内の発現についてコドン最適化された核酸分子によりコードされる。一態様では、本開示のＣＡＲ構築物の全体は、その配列の全体が、哺乳動物細胞内の発現についてコドン最適化された核酸分子によりコードされる。コドン最適化とは、異なる種では、コードＤＮＡ内の同義コドン（すなわち、同じアミノ酸をコードするコドン）の発生頻度にバイアスがかかるという発見を指す。このようなコドンの縮重は、同一のポリペプチドが、様々なヌクレオチド配列によりコードされることを可能とする。当技術分野では、様々なコドン最適化法が公知であり、例えば、少なくとも米国特許第５，７８６，４６４号明細書および同第６，１１４，１４８号明細書において開示されている方法を含む。

【０６３８】

抗原結合性ドメイン（および標的抗原）

一実施形態では、ＣＤ１９に対する抗原結合性ドメインは、ＰＣＴ国際公開第２０１２／０７９０００号パンフレット；ＰＣＴ国際公開第２０１４／１５３２７０号パンフレット；Kochenderfer, J.N. et al., J. Immunother. 32 (7), 689-702 (2009)；Kochenderfer, J.N., et al., Blood, 116 (20), 4099-4102 (2010)；ＰＣＴ国際公開第２０１４／０３１６８７号パンフレット；Bejcek, Cancer Research, 55, 2346-2351, 1995；または米国特許第７，４４６，１９０号明細書において記載されている、ＣＡＲ、抗体または、これらの抗原結合性断片の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０６３９】

一実施形態では、メソテリンに対する抗原結合性ドメインは、例えば、ＰＣＴ国際公開第２０１５／０９０２３０号パンフレットにおいて記載されている、抗体、抗原結合性断片、またはＣＡＲの、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。一実施形態では、メソテリンに対する抗原結合性ドメインは、例えば、ＰＣＴ国際公開第１９９７／０２５０６８号パンフレット、国際公開第１９９９／０２８４７１号パンフレット、国際公開第２００５／０１４６５２号パンフレット、国際公開第２００６／０９９１４１号パンフレット、国際公開第２００９／０４５９５７号パンフレット、国際公開第２００９／０６８２０４号パンフレット、国際公開第２０１３／１４２０３４号パンフレット、国際公開第２０１３／０４０５５７号パンフレット、または国際公開第２０１３／０６３４１９号パンフレットにおいて記載されている、抗体、抗原結合性断片、またはＣＡＲの、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。一実施形態では、メソテリンに対する抗原結合性ドメインは、国際公開第２０１５／０９０２３０号パンフレットにおいて記載されている、抗体、抗原結合性断片、またはＣＡＲの、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０６４０】

一実施形態では、ＣＤ１２３に対する抗原結合性ドメインは、例えば、ＰＣＴ国際公開第２０１４／１３０６３５号パンフレットにおいて記載されている、抗体、抗原結合性断片、またはＣＡＲの、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。一実施形態では、ＣＤ１２３に対する抗原結合性ドメインは、例えば、ＰＣＴ国際公開第２０１４／１３８８０５号パンフレット、国際公開第２０１４／１３８８１９号パンフレット、国際公開第２０１３／１７３８２０号パンフレット、国際公開第２０１４／１４４６２２号パンフレット、国際公開第２００１／６６１３９号パンフレット、国際公開第２０１０／１２６０６６号パンフレット、国際公開第２０１４／１４４６２２号パンフレット、または米国特許出願公開第２００９／０２５２７４２号明細書において記載されている、抗体、抗原結合性断片、またはＣＡＲの、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。一実施形態では、ＣＤ１２３に対する抗原結合性ドメインは、国際公開第２０１６／０２８８９６号パンフレット

において記載されている、抗体、抗原結合性断片、またはＣＡＲの、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０６４１】

例は、以下の抗原結合性ドメイン、またはＶＬおよびＶＨ（（Ｇ４Ｓ）３リンカー（配列番号３５）により隔てられた下記の配列内の）を含むＣＡＲ分子を含む。

【０６４２】

ＣＤ１２３－１：

【０６４３】

【化１６】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNY AQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDMNILATVPFDIWGQGTMVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISTYLNWYQQKPGKAPNLLIYA AFSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDFATYYCQQGDSVPLTFGGGTKLEIK (配列番号150);

【０６４４】

ＣＤ１２３－２：

【０６４５】

【化１７】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNY AQKFQGRVTLTRDTSISTVYMELSRLRSDDTAVYYCARDMNILATVPFDIWGQGTMVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYA ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTVNSLQPEDFATYYCQQGDSVPLTFGGGTRLEIK (配列番号151);

【０６４６】

ＣＤ１２３－３：

【０６４７】

【化１８】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTGYYIHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYA QKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSGLRSDDPAVYYCARDMNILATVPFDIWGQGTLVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSDIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAA SSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTVNSLQPEDFATYYCQQGDSVPLTFGGGTKVEIK (配列番号153); または

【０６４８】

ＣＤ１２３－４：

【０６４９】

【化１９】

QVQLQQSGAEVKKSGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWLRQAPGQGLEWMGWINPNSGDTNY
AQKFQGRVTLTRDTSISTVYMELSRLRSDDTAVYYCARDMNILATVPFDIWGQGTMVTVSSAS
GGGGSGGRASGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIY
AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGDSVPLTFGGGTKVEIK (配列番号
154)

【０６５０】

前記抗ＣＤ１２３結合性ドメインを含むＣＡＲは、例えば、以下のアミノ酸配列を含みうる。

【０６５１】

ＣＡＲ１２３－２：

【０６５２】

【化２０】

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQA
PGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTLTRDTSISTVYMELSRLRSDDTAVYYCARDMNI
LATVPFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIS
SYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTVNSLQPEDFATYYCQQGDS
VPLTFGGGTRLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPL
AGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFS
RSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK
MAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (配列番号 155);

【０６５３】

ＣＡＲ１２３－３：

【０６５４】

【化２１】

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTGYYIHWVRQAP
GQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSGLRSDDPAVYYCARDMNI
LATVPFDIWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISS
YLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTVNSLQPEDFATYYCQQGDSV
PLTFGGGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPL
AGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFS
RSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK
MAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (配列番号 156);

【０６５５】

ＣＡＲ１２３－４：

【０６５６】

【化２２】

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQQSGAEVKKSGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWLRQA
PGQGLEWMGWINPNSGDTNYAQKFQGRVTLTRDTSISTVYMELSRLRSDDTAVYYCARDMNI
LATVPFDIWGQGTMVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ
SISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGD
SVPLTFGGGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWA
PLAGTCGVLLLSLVITLYCK (配列番号 157); または

【０６５７】

ＣＡＲ１２３－１：

【０６５８】

【化２３】

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQA
PGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDMN
ILATVPFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSI
STYLNWYQQKPGKAPNLLIYAAFSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDFATYYCQQGDS
VPLTFGGGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAP
LAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKF
SRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKD
KMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (配列番号 158).

【０６５９】

各場合に、ＣＡＲは、任意選択で、上記の配列の各々に含まれるリーダー配列（ＭＡＬＰＶＴＡＬＬＬＰＬＡＬＬＬＨＡＡＲＰ；配列番号２）を含む場合もあり、含まない場合もある。

【０６６０】

一実施形態では、ＥＧＦＲｖＩＩＩに対する抗原結合性ドメインは、例えば、国際公開第２０１４／１３０６５７号パンフレットにおいて記載されている、抗体、抗原結合性断片、またはＣＡＲの、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０６６１】

一実施形態では、ＣＤ２２に対する抗原結合性ドメインは、例えば、Haso et al., Blood, 121(7): 1165-1174 (2013); Wayne et al., Clin Cancer Res 16(6): 1894-1903 (2010); Kato et al., Leuk Res 37(1):83-88 (2013); Creative BioMart (creativebiomart.net): MOM-18047-S(P)において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０６６２】

一実施形態では、ＣＳ－１に対する抗原結合性ドメインは、エロツズマブ（ＢＭＳ）の抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである（例えば、Tai et al., 2008, Blood 112(4):1329-37; Tai et al., 2007, Blood. 110(5):1656-63を参照されたい）。

【０６６３】

一実施形態では、ＣＬＬ－１に対する抗原結合性ドメインは、Ｒ＆Ｄ、ｅｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ、Ａｂｃａｍから市販されている抗体であって、例えば、ＰＥ－ＣＬＬ１－ｈｕ；型番３５３６０４（ＢｉｏＬｅｇｅｎｄ）；およびＰＥ－ＣＬＬ１（ＣＬＥＣ１２Ａ）型番５６２５６６（ＢＤ）である抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。一実施形態では、ＣＬＬ－１に対する抗原結合性ドメインは、国際公開第２０１６／０１４

５３５号パンフレットにおいて記載されている、抗体、抗原結合性断片、またはＣＡＲの、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０６６４】

一実施形態では、ＣＤ３３に対する抗原結合性ドメインは、例えば、Bross et al., Clin Cancer Res 7(6):1490-1496 (2001) (Gemtuzumab Ozogamicin, hP67.6), Caron et al., Cancer Res 52(24):6761-6767 (1992) (Lintuzumab, HuM195)；Lapusan et al., Invest New Drugs 30(3):1121-1131 (2012) (AVE9633), Aigner et al., Leukemia 27(5): 1107-1115 (2013) (AMG330, CD33 BiTE)；Dutour et al., Adv hematol 2012:683065 (2012),およびPizzitola et al., Leukemia doi:10.1038/Lue.2014.62 (2014)において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。一実施形態では、ＣＤ３３に対する抗原結合性ドメインは、国際公開第２０１６／０１４５７６号パンフレットにおいて記載されている、抗体、抗原結合性断片、またはＣＡＲの、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０６６５】

一実施形態では、ＧＤ２に対する抗原結合性ドメインは、例えば、Mujoo et al., Cancer Res. 47(4):1098-1104 (1987); Cheung et al., Cancer Res 45(6):2642-2649 (1985), Cheung et al., J Clin Oncol 5(9):1430-1440 (1987), Cheung et al., J Clin Oncol 16(9):3053-3060 (1998), Handgretinger et al., Cancer Immunol Immunother 35(3):199-204 (1992)において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。一部の実施形態では、ＧＤ２に対する抗原結合性ドメインは、ｍＡｂ１４．１８、１４Ｇ２ａ、ｃｈ１４．１８、ｈｕ１４．１８、３Ｆ８、ｈｕ３Ｆ８、３Ｇ６、８Ｂ６、６０Ｃ３、１０Ｂ８、ＭＥ３６．１、および８Ｈ９から選択される抗体の抗原結合性部分である（例えば、国際公開第２０１２０３３８８５号パンフレット、国際公開第２０１３０４０３７１号パンフレット、国際公開第２０１３１９２２９４号パンフレット、国際公開第２０１３０６１２７３号パンフレット、国際公開第２０１３１２３０６１号パンフレット、国際公開第２０１３０７４９１６号パンフレット、および国際公開第２０１３８５５５２号パンフレットを参照されたい）。一部の実施形態では、ＧＤ２に対する抗原結合性ドメインは、米国特許出願公開第２０１００１５０９１０号明細書またはＰＣＴ国際公開第２０１１１６０１１９号パンフレットにおいて記載されている抗体の抗原結合性部分である。

【０６６６】

一実施形態では、ＢＣＭＡに対する抗原結合性ドメインは、例えば、国際公開第２０１２１６３８０５号パンフレット、国際公開第２００１１２８１２号パンフレット、および国際公開第２００３０６２４０１号パンフレットにおいて記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。一実施形態では、ＢＣＭＡに対する抗原結合性ドメインは、国際公開第２０１６／０１４５６５号パンフレットにおいて記載されている、抗体、抗原結合性断片、またはＣＡＲの、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０６６７】

一実施形態では、Ｔｎ抗原に対する抗原結合性ドメインは、例えば、米国特許第８，４４０，７９８号明細書；Brooks et al., PNAS 107(22):10056-10061 (2010)；およびStone et al., OncoImmunology 1(6):863-873(2012)において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０６６８】

一実施形態では、ＰＳＭＡに対する抗原結合性ドメインは、例えば、Parker et al., Protein Expr Purif 89(2):136-145 (2013)；米国特許出願公開第２０１１０２６８６５６号明細書（Ｊ５９１　ＳｃＦｖ）；Frigerio et al, European J Cancer 49(9):2223-2232 (2013)（ｓｃＦｖ　Ｄ２Ｂ）；国際公開第２００６１２５４８１号パンフレット（ｍＡｂ　３／Ａ１２、ｍＡｂ　３／Ｅ７、およびｍＡｂ　３／Ｆ１１）において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲ、および単鎖抗体断片（ｓｃＦｖ　Ａ５およびｓｃＦｖ　Ｄ７）である。

【０６６９】
一実施形態では、ＲＯＲ１に対する抗原結合性ドメインは、例えば、Hudecek et al., Clin Cancer Res 19(12):3153-3164 (2013)；国際公開第２０１１１５９８４７号パンフレット；および米国特許出願公開第２０１３０１０１６０７号明細書において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０６７０】
一実施形態では、ＦＬＴ３に対する抗原結合性ドメインは、例えば、国際公開第２０１１０７６９２２号パンフレット、米国特許第５７７７０８４号明細書、欧州特許第０７５４２３０号明細書、米国特許出願公開第２００９０２９７５２９号明細書において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲ、およびいくつかの市販のカタログ抗体（Ｒ＆Ｄ、ｅｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ、Ａｂｃａｍ）である。
【０６７１】
一実施形態では、ＴＡＧ７２に対する抗原結合性ドメインは、例えば、Hombach et al., Gastroenterology 113(4):1163-1170 (1997)において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲ；およびＡｂｃａｍ　ａｂ６９１である。
【０６７２】
一実施形態では、ＦＡＰに対する抗原結合性ドメインは、例えば、Ostermann et al., Clinical Cancer Research 14:4584-4592 (2008)（ＦＡＰ５）、米国特許出願公開第２００９／０３０４７１８号明細書において記載されている抗体；シブロツズマブ(例えば、Hofheinz et al., Oncology Research and Treatment 26(1), 2003を参照されたい）；およびTran et al., J Exp Med 210(6):1125-1135 (2013)において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０６７３】
一実施形態では、ＣＤ３８に対する抗原結合性ドメインは、ダラツムマブ（例えば、Groen et al., Blood 116(21):1261-1262 (2010)を参照されたい）；ＭＯＲ２０２（例えば、米国特許第８，２６３，７４６号明細書を参照されたい）；または米国特許第８，３６２，２１１号明細書において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０６７４】
一実施形態では、ＣＤ４４ｖ６に対する抗原結合性ドメインは、例えば、Casucci et al., Blood 122(20):3461-3472 (2013)において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０６７５】
一実施形態では、ＣＥＡに対する抗原結合性ドメインは、例えば、Chmielewski et al., Gastoenterology 143(4):1095-1107 (2012)において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０６７６】
一実施形態では、ＥＰＣＡＭに対する抗原結合性ドメインは、ＭＴ１１０、ＥｐＣＡＭ－ＣＤ３二特異的Ａｂ（例えば、clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00635596を参照されたい）；エドレコロマブ；３６２２Ｗ９４；ＩＮＧ－１；およびアデカツムマブ（ＭＴ２０１）から選択される抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲＳである。
【０６７７】
一実施形態では、ＰＲＳＳ２１に対する抗原結合性ドメインは、米国特許第８，０８０，６５０号明細書において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０６７８】
一実施形態では、Ｂ７Ｈ３に対する抗原結合性ドメインは、抗体ＭＧＡ２７１（Ｍａｃｒｏｇｅｎｉｃｓ）の抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０６７９】
一実施形態では、ＫＩＴに対する抗原結合性ドメインは、例えば、米国特許第７９１５

３９１号明細書、米国特許出願公開第２０１２０２８８５０６号明細書、およびいくつかの市販のカタログ抗体において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０６８０】

一実施形態では、ＩＬ－１３Ｒａ２に対する抗原結合性ドメインは、例えば、国際公開第２００８／１４６９１１号パンフレット、国際公開第２００４０８７７５８号パンフレット、国際公開第２００４０８７７５８号パンフレットにおいて記載されている抗体、およびいくつかの市販のカタログ抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０６８１】

一実施形態では、ＣＤ３０に対する抗原結合性ドメインは、例えば、米国特許第７０９０８４３号明細書および欧州特許第０８０５８７１号明細書において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０６８２】

一実施形態では、ＧＤ３に対する抗原結合性ドメインは、例えば、米国特許第７２５３２６３号明細書；米国特許第８，２０７，３０８号明細書；米国特許出願公開第２０１２０２７６０４６号明細書；欧州特許第１０１３７６１号明細書；国際公開第２００５０３５５７７号パンフレット；および米国特許第６４３７０９８号明細書において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０６８３】

一実施形態では、ＣＤ１７１に対する抗原結合性ドメインは、例えば、Hong et al., J Immunother 37(2):93-104 (2014)において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０６８４】

一実施形態では、ＩＬ－１１Ｒａに対する抗原結合性ドメインは、Ａｂｃａｍ（型番ａｂ５５２６２）またはＮｏｖｕｓ　Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌｓ（型番ＥＰＲ５４４６）から入手可能な抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。別の実施形態では、ＩＬ－１１Ｒａに対する抗原結合性ドメインは、ペプチドである（例えば、Huang et al., Cancer Res 72(1):271-281 (2012)を参照されたい）。

【０６８５】

一実施形態では、ＰＳＣＡに対する抗原結合性ドメインは、例えば、Morgenroth et al., Prostate 67(10):1121-1131 (2007)（ｓｃＦｖ　７Ｆ５）；Nejatollahi et al., J of Oncology 2013(2013), article ID 839831（ｓｃＦｖ　Ｃ５－ＩＩ）；および米国特許出願公開第２００９０３１１１８１号明細書において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０６８６】

一実施形態では、ＶＥＧＦＲ２に対する抗原結合性ドメインは、例えば、Chinnasamy et al., J Clin Invest 120(11):3953-3968 (2010)において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０６８７】

一実施形態では、ＬｅｗｉｓＹに対する抗原結合性ドメインは、例えば、Kelly et al., Cancer Biother Radiopharm 23(4):411-423 (2008)（ｈｕ３Ｓ１９３　Ａｂ（ｓｃＦｖ））；Dolezal et al., Protein Engineering 16(1):47-56 (2003)（ＮＣ１０　ｓｃＦｖ）において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０６８８】

一実施形態では、ＣＤ２４に対する抗原結合性ドメインは、例えば、Maliar et al., Gastroenterology 143(5):1375-1384 (2012)において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０６８９】

一実施形態では、ＰＤＧＦＲベータに対する抗原結合性ドメインは、抗体であるＡｂｃａｍ　ａｂ３２５７０の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０６９０】
一実施形態では、ＳＳＥＡ－４に対する抗原結合性ドメインは、抗体であるＭＣ８１３（Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ）、または他の市販されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０６９１】
一実施形態では、ＣＤ２０に対する抗原結合性ドメインは、抗体である、リツキシマブ、オファツムマブ、オクレリズマブ、ベルツズマブ、またはＧＡ１０１の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０６９２】
一実施形態では、葉酸受容体アルファに対する抗原結合性ドメインは、抗体であるＩＭＧＮ８５３、または米国特許出願公開第２０１２０００９１８１号明細書；米国特許第４８５１３３２号明細書において記載されている抗体、ＬＫ２６（米国特許第５９５２４８４号明細書）の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０６９３】
一実施形態では、ＥＲＢＢ２（Ｈｅｒ２／ｎｅｕ）に対する抗原結合性ドメインは、抗体であるトラスツズマブまたはペルツズマブの、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０６９４】
一実施形態では、ＭＵＣ１に対する抗原結合性ドメインは、抗体であるＳＡＲ５６６６５８の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０６９５】
一実施形態では、ＥＧＦＲに対する抗原結合性ドメインは、抗体である、セツキシマブ、パニツムマブ、ザルツムマブ、ニモツズマブ、またはマツズマブの、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０６９６】
一実施形態では、ＮＣＡＭに対する抗原結合性ドメインは、抗体クローンである２－２Ｂ：ＭＡＢ５３２４（ＥＭＤ　Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ）の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０６９７】
一実施形態では、エフリンＢ２に対する抗原結合性ドメインは、例えば、Abengozar et al., Blood 119(19):4565-4576 (2012)において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０６９８】
一実施形態では、ＩＧＦ－１受容体に対する抗原結合性ドメインは、例えば、米国特許第８３４４１１２号明細書；欧州特許出願公開第２３２２５５０号明細書；国際公開第２００６／１３８３１５号パンフレット、またはＰＣＴ／米国特許出願公開第２００６／０２２９９５号明細書において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０６９９】
一実施形態では、ＣＡＩＸに対する抗原結合性ドメインは、抗体クローンである３０３１２３（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ）の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０７００】
一実施形態では、ＬＭＰ２に対する抗原結合性ドメインは、例えば、米国特許第７，４１０，６４０号明細書、または米国特許出願公開第２００５０１２９７０１号明細書において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０７０１】
一実施形態では、ｇｐ１００に対する抗原結合性ドメインは、抗体である、ＨＭＢ４５、ＮＫＩベータＢ、または国際公開第２０１３１６５９４０号パンフレット、もしくは米国特許出願公開第２０１３０２９５００７号明細書において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０７０２】
一実施形態では、チロシナーゼに対する抗原結合性ドメインは、例えば、米国特許第５８４３６７４号明細書；または米国特許出願公開第１９９５０５０４０４８号明細書において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０７０３】
一実施形態では、ＥｐｈＡ２に対する抗原結合性ドメインは、例えば、Yu et al., Mol Ther 22(1):102-111 (2014)において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０７０４】
一実施形態では、ＧＤ３に対する抗原結合性ドメインは、例えば、米国特許第７２５３２６３号明細書；米国特許第８，２０７，３０８号明細書；米国特許出願公開第２０１２０２７６０４６号明細書；欧州特許出願公開第１０１３７６１号明細書；米国特許出願公開第２０１２０２７６０４６号明細書；国際公開第２００５０３５５７７号パンフレット；または米国特許第６４３７０９８号明細書において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０７０５】
一実施形態では、フコシルＧＭ１に対する抗原結合性ドメインは、例えば、米国特許出願公開第２０１００２９７１３８号明細書；または国際公開第２００７／０６７９９２号パンフレットにおいて記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０７０６】
一実施形態では、ｓＬｅに対する抗原結合性ドメインは、抗体であるＧ１９３（ｌｅｗｉｓＹに対する抗体）（Scott AM et al, Cancer Res 60: 3254-61 (2000)を参照されたい；また、Neeson et al, J Immunol May 2013 190 (Meeting Abstract Supplement) 177.10においても記載されている）の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０７０７】
一実施形態では、ＧＭ３に対する抗原結合性ドメインは、抗体であるＣＡ　２５２３４４９（ｍＡｂ　１４Ｆ７）の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０７０８】
一実施形態では、ＨＭＷＭＡＡに対する抗原結合性ドメインは、例えば、Kmiecik et al., Oncoimmunology 3(1):e27185 (2014) (PMID: 24575382) (mAb9.2.27)；米国特許第６５２８４８１号明細書；国際公開第２０１００３３８６６号パンフレット；または米国特許出願公開第２０１４０００４１２４号明細書において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０７０９】
一実施形態では、ｏ－アセチル－ＧＤ２に対する抗原結合性ドメインは、抗体である８Ｂ６の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０７１０】
一実施形態では、ＴＥＭ１／ＣＤ２４８に対する抗原結合性ドメインは、例えば、Marty et al., Cancer Lett 235(2):298-308 (2006); Zhao et al., J Immunol Methods 363(2):221-232 (2011)において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０７１１】
一実施形態では、ＣＬＤＮ６に対する抗原結合性ドメインは、抗体であるＩＭＡＢ０２７（Ｇａｎｙｍｅｄ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）（例えば、clinicaltrial.gov/show/NCT02054351を参照されたい）の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０７１２】
一実施形態では、ＴＳＨＲに対する抗原結合性ドメインは、例えば、米国特許第８，６０３，４６６号明細書；米国特許第８，５０１，４１５号明細書；または米国特許第８，３０９，６９３号明細書において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０７１３】
一実施形態では、ＧＰＲＣ５Ｄに対する抗原結合性ドメインは、抗体である、ＦＡＢ６３００Ａ（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ）；またはＬＳ－Ａ４１８０（Ｌｉｆｅｓｐａｎ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０７１４】
一実施形態では、ＣＤ９７に対する抗原結合性ドメインは、例えば、米国特許第６，８４６，９１１号明細書；de Groot et al., J Immunol 183(6):4127-4134 (2009)において記載されている抗体；またはＲ＆Ｄ製の抗体：ＭＡＢ３７３４の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０７１５】
一実施形態では、ＡＬＫに対する抗原結合性ドメインは、例えば、Mino-Kenudson et al., Clin Cancer Res 16(5):1561-1571 (2010)において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０７１６】
一実施形態では、ポリシアル酸に対する抗原結合性ドメインは、例えば、Nagae et al., J Biol Chem 288(47):33784-33796 (2013)において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０７１７】
一実施形態では、ＰＬＡＣ１に対する抗原結合性ドメインは、例えば、Ghods et al., Biotechnol Appl Biochem 2013 doi:10.1002/bab.1177において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０７１８】
一実施形態では、ＧｌｏｂｏＨに対する抗原結合性ドメインは、抗体であるＶＫ９；または、例えば、Kudryashov V et al, Glycoconj J.15(3):243-9 (1998), Lou et al., Proc Natl Acad Sci USA 111(7):2482-2487 (2014)において記載されている抗体；ＭＢｒ１（Bremer E-G et al. J Biol Chem 259:14773-14777 (1984)）の抗原結合性部分である。
【０７１９】
一実施形態では、ＮＹ－ＢＲ－１に対する抗原結合性ドメインは、例えば、Jager et al., Appl Immunohistochem Mol Morphol 15(1):77-83 (2007)において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０７２０】
一実施形態では、ＷＴ－１に対する抗原結合性ドメインは、例えば、Dao et al., Sci Transl Med 5(176):176ra33 (2013)；または国際公開第２０１２／１３５８５４号パンフレットにおいて記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０７２１】
一実施形態では、ＭＡＧＥ－Ａ１に対する抗原結合性ドメインは、例えば、Willemsen et al., J Immunol 174(12):7853-7858 (2005)において記載されている抗体（ＴＣＲ様ｓｃＦｖ）の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０７２２】
一実施形態では、精子タンパク質１７に対する抗原結合性ドメインは、例えば、Song et al., Target Oncol 2013 Aug 14 (PMID: 23943313); Song et al., Med Oncol 29(4):2923-2931 (2012)において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０７２３】
一実施形態では、Ｔｉｅ　２に対する抗原結合性ドメインは、抗体であるＡＢ３３（Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０７２４】
一実施形態では、ＭＡＤ－ＣＴ－２に対する抗原結合性ドメインは、例えば、PMID: 24650952；米国特許第７６３５７５３号明細書において記載されている抗体の、抗原結合性

部分、例えば、ＣＤＲである。
【０７２５】
一実施形態では、Ｆｏｓ関連抗原１に対する抗原結合性ドメインは、抗体である１２Ｆ９（Ｎｏｖｕｓ　Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌｓ）の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０７２６】
一実施形態では、ＭｅｌａｎＡ／ＭＡＲＴ１に対する抗原結合性ドメインは、欧州特許出願公開第２５１４７６６号明細書；または米国特許第７，７４９，７１９号明細書において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０７２７】
一実施形態では、肉腫転座切断点に対する抗原結合性ドメインは、例えば、Luo et al, EMBO Mol. Med. 4(6):453-461 (2012)において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０７２８】
一実施形態では、ＴＲＰ－２に対する抗原結合性ドメインは、例えば、Wang et al, J Exp Med. 184(6):2207-16 (1996)において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０７２９】
一実施形態では、ＣＹＰ１Ｂ１に対する抗原結合性ドメインは、例えば、Maecker et al, Blood 102 (9): 3287-3294 (2003)において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０７３０】
一実施形態では、ＲＡＧＥ－１に対する抗原結合性ドメインは、抗体であるＭＡＢ５３２８（ＥＭＤ　Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ）の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０７３１】
一実施形態では、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素に対する抗原結合性ドメインは、抗体である型番ＬＳ－Ｂ９５－１００（Ｌｉｆｅｓｐａｎ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０７３２】
一実施形態では、腸カルボキシルエステラーゼに対する抗原結合性ドメインは、抗体である４Ｆ１２：型番ＬＳ－Ｂ６１９０－５０（Ｌｉｆｅｓｐａｎ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０７３３】
一実施形態では、ｍｕｔ　ｈｓｐ７０－２に対する抗原結合性ドメインは、抗体である、Ｌｉｆｅｓｐａｎ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ：ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ：型番ＬＳ－Ｃ１３３２６１－１００（Ｌｉｆｅｓｐａｎ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０７３４】
一実施形態では、ＣＤ７９aに対する抗原結合性ドメインは、Ａｂｃａｍから入手可能な抗体である、Ａｎｔｉ－ＣＤ７９ａ　ａｎｔｉｂｏｄｙ［ＨＭ４７／Ａ９］（ａｂ３１２１）；Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｌｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙから入手可能な抗体である、ＣＤ７９Ａ　Ａｎｔｉｂｏｄｙ　＃３３５１；またはウサギにおいて産生され、Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈから入手可能な抗体である、ＨＰＡ０１７７４８（Ａｎｔｉ－ＣＤ７９Ａ　ａｎｔｉｂｏｄｙ）の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０７３５】
一実施形態では、ＣＤ７９ｂに対する抗原結合性ドメインは、Dornan et al., “Therapeutic potential of an anti-CD79b antibody-drug conjugate, anti-CD79b-vc-MMAE, for the treatment of non-Hodgkin lymphoma” Blood. 2009 Sep 24;114(13):2721-9. doi: 10.1182/blood-2009-02-205500. Epub 2009 Jul 24において記載されている抗ＣＤ７９ｂ抗体であるポラツズマブベドチン、または“4507 Pre-Clinical Characterization o

f T Cell-Dependent Bispecific Antibody Anti-CD79b/CD3 As a Potential Therapy for B Cell Malignancies” Abstracts of 56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, CA December 6-9 2014において記載されている二特異性抗体である、Ａｎｔｉ－ＣＤ７９ｂ／ＣＤ３の抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０７３６】

一実施形態では、ＣＤ７２に対する抗原結合性ドメインは、Myers, and Uckun, “An anti-CD72 immunotoxin against therapy-refractory B-lineage acute lymphoblastic leukemia.” Leuk Lymphoma. 1995 Jun;18(1-2):119-22において記載されている抗体であるＪ３－１０９、またはPolson et al., “Antibody-Drug Conjugates for the Treatment of Non-Hodgkin’s Lymphoma: Target and Linker-Drug Selection” Cancer Res March 15, 2009 69; 2358において記載されている抗ＣＤ７２（１０Ｄ６．８．１；ｍＩｇＧ１）の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０７３７】

一実施形態では、ＬＡＩＲ１に対する抗原結合性ドメインは、ＰｒｏＳｐｅｃから入手可能な抗体である、ＡＮＴ－３０１ＬＡＩＲ１抗体；またはＢｉｏＬｅｇｅｎｄから入手可能な抗ヒトＣＤ３０５（ＬＡＩＲ１）抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０７３８】

一実施形態では、ＦＣＡＲに対する抗原結合性ドメインは、Ｓｉｎｏ　Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｉｎｃから入手可能な抗体である、ＣＤ８９／ＦＣＡＲＡｎｔｉｂｏｄｙ（型番１０４１４－Ｈ０８Ｈ）の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０７３９】

一実施形態では、ＬＩＬＲＡ２に対する抗原結合性ドメインは、Ａｂｎｏｖａから入手可能な抗体である、ＬＩＬＲＡ２モノクローナル抗体（Ｍ１７）のクローン３Ｃ７、またはＬｉｆｅｓｐａｎ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓから入手可能な、Ｍｏｕｓｅ　Ａｎｔｉ－ＬＩＬＲＡ２　ａｎｔｉｂｏｄｙ、Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ（２Ｄ７）の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０７４０】

一実施形態では、ＣＤ３００ＬＦに対する抗原結合性ドメインは、ＢｉｏＬｅｇｅｎｄから入手可能な抗体である、Ｍｏｕｓｅ　Ａｎｔｉ－ＣＭＲＦ３５－ｌｉｋｅ　ｍｏｌｅｃｕｌｅ　１　ａｎｔｉｂｏｄｙ、Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ［ＵＰ－Ｄ２］、またはＲ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓから入手可能な、Ｒａｔ　Ａｎｔｉ－ＣＭＲＦ３５－ｌｉｋｅ　ｍｏｌｅｃｕｌｅ　１　ａｎｔｉｂｏｄｙ、Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ［２３４９０３］の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０７４１】

一実施形態では、ＣＬＥＣ１２Ａに対する抗原結合性ドメインは、Noordhuis et al., “Targeting of CLEC12A In Acute Myeloid Leukemia by Antibody-Drug-Conjugates and Bispecific CLL-1xCD3 BiTE Antibody” 53rd ASH Annual Meeting and Exposition, December 10-13, 2011において記載されている抗体である、二特異性Ｔ細胞エンゲージャー（ＢｉＴＥ）ｓｃＦｖ抗体およびＡＤＣ、およびＭＣＬＡ－１１７（Ｍｅｒｕｓ）の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０７４２】

一実施形態では、ＢＳＴ２（ＣＤ３１７ともまた呼ばれる）に対する抗原結合性ドメインは、Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ－Ｏｎｌｉｎｅから入手可能な抗体である、Ｍｏｕｓｅ　Ａｎｔｉ－ＣＤ３１７　ａｎｔｉｂｏｄｙ、Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ［３Ｈ４］、またはＲ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓから入手可能な、Ｍｏｕｓｅ　Ａｎｔｉ－ＣＤ３１７　ａｎｔｉｂｏｄｙ、Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ［６９６７３９］の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０７４３】

一実施形態では、ＥＭＲ２（ＣＤ３１２ともまた呼ばれる）に対する抗原結合性ドメイ

ンは、Ｌｉｆｅｓｐａｎ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓから入手可能な抗体である、Ｍｏｕｓｅ Ａｎｔｉ－ＣＤ３１２ ａｎｔｉｂｏｄｙ、Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ［ＬＳ－Ｂ８０３３］、またはＲ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓから入手可能な、Ｍｏｕｓｅ Ａｎｔｉ－ＣＤ３１２ ａｎｔｉｂｏｄｙ、Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ［４９４０２５］の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０７４４】

一実施形態では、ＬＹ７５に対する抗原結合性ドメインは、ＥＭＤ Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅから入手可能な抗体である、Ｍｏｕｓｅ Ａｎｔｉ－Ｌｙｍｐｈｏｃｙｔｅ ａｎｔｉｇｅｎ ７５ ａｎｔｉｂｏｄｙ、Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ［ＨＤ３０］、またはＬｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓから入手可能な、Ｍｏｕｓｅ Ａｎｔｉ－Ｌｙｍｐｈｏｃｙｔｅ ａｎｔｉｇｅｎ ７５ ａｎｔｉｂｏｄｙ、Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ［Ａ１５７９７］の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０７４５】

一実施形態では、ＧＰＣ３に対する抗原結合性ドメインは、Nakano K, Ishiguro T, Konishi H, et al. Generation of a humanized anti-glypican 3 antibody by CDR grafting and stability optimization. Anticancer Drugs. 2010 Nov;21(10):907-916において記載されている抗体であるｈＧＣ３３、またはそれらの３つ全てが、Feng et al., “Glypican-3 antibodies: a new therapeutic target for liver cancer.” FEBS Lett. 2014 Jan 21;588(2):377-82において記載されている、ＭＤＸ－１４１４、ＨＮ３、もしくはＹＰ７の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０７４６】

一実施形態では、ＦＣＲＬ５に対する抗原結合性ドメインは、Elkins et al., “FcRL5 as a target of antibody-drug conjugates for the treatment of multiple myeloma” Mol Cancer Ther. 2012 Oct;11(10):2222-32において記載されている抗ＦｃＲＬ５抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。一実施形態では、ＦＣＲＬ５に対する抗原結合性ドメインは、例えば、国際公開第２００１／０３８４９０号パンフレット、国際公開第２００５／１１７９８６号パンフレット、国際公開第２００６／０３９２３８号パンフレット、国際公開第２００６／０７６６９１号パンフレット、国際公開第２０１０／１１４９４０号パンフレット、国際公開第２０１０／１２０５６１号パンフレット、または国際公開第２０１４／２１００６４号パンフレットにおいて記載されている抗ＦｃＲＬ５抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０７４７】

一実施形態では、ＩＧＬＬ１に対する抗原結合性ドメインは、Ｌｉｆｅｓｐａｎ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓから市販されている、Ｍｏｕｓｅ Ａｎｔｉ－Ｉｍｍｕｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎ ｌａｍｂｄａ－ｌｉｋｅ ｐｏｌｙｐｅｐｔｉｄｅ １ ａｎｔｉｂｏｄｙ、Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ［ＡＴ１Ｇ４］、ＢｉｏＬｅｇｅｎｄから市販されている、Ｍｏｕｓｅ Ａｎｔｉ－Ｉｍｍｕｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎ ｌａｍｂｄａ－ｌｉｋｅ ｐｏｌｙｐｅｐｔｉｄｅ １ ａｎｔｉｂｏｄｙ、Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ［ＨＳＬ１１］の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０７４８】

一実施形態では、抗原結合性ドメインは、上記で列挙した抗体に由来する、１つ、２つ、または３つの（例えば、３つ全ての）重鎖ＣＤＲである、ＨＣ ＣＤＲ１、ＨＣ ＣＤＲ２、およびＨＣ ＣＤＲ３、ならびに／または上記で列挙した抗体に由来する、１つ、２つ、または３つの（例えば、３つ全ての）軽鎖ＣＤＲである、ＬＣ ＣＤＲ１、ＬＣ ＣＤＲ２、およびＬＣ ＣＤＲ３を含む。一実施形態では、抗原結合性ドメインは、上記で列挙した抗体の重鎖可変領域および／または軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、ＣＡＲは、本明細書で記載される抗原結合性ドメインと、Ｆｃ領域とを含む。

【０７４９】

別の態様では、抗原結合性ドメインは、ヒト化抗体または抗体断片を含む。一部の態様では、非ヒト抗体は、ヒト化されており、この場合、ヒトにおいて天然で産生される抗体

またはその断片との類似性を増大させるように、抗体の特異的配列または特異的領域を修飾する。一態様では、抗原結合性ドメインをヒト化する。一部の実施形態では、非ヒト抗体または断片をヒト化させ、復帰突然変異させて、ヒト化抗体の抗原結合アフィニティーを、元の非ヒト抗体または断片の抗原結合アフィニティーに近づける。

【０７５０】

ある実施形態では、ＣＡＲ、例えば、細胞が発現するＣＡＲの抗原結合性ドメインは、ＣＤ１９に結合する。ＣＤ１９は、プロ／プレＢ細胞段階から、終末分化段階である形質細胞段階を経る分化系列全体にわたり、Ｂ細胞上で見出されている。ある実施形態では、抗原結合性ドメインは、ヒトＣＤ１９に結合するマウスｓｃＦｖドメイン、例えば、ＣＴＬ０１９の抗原結合性ドメイン（例えば、配列番号１６０）を含む。ある実施形態では、抗原結合性ドメインは、ヒト化抗体またはヒト化抗体断片、例えば、マウスＣＴＬ０１９ｓｃＦｖから導出されるｓｃＦｖドメインを含む。ある実施形態では、抗原結合性ドメインは、ヒトＣＤ１９に結合するヒト抗体またはヒト抗体断片である。ＣＤ１９に結合する、例示的なｓｃＦｖドメイン（およびそれらの配列、例えば、ＣＤＲ、ＶＬ、およびＶＨの配列）を、表４に提供する。表４に提供されるｓｃＦｖドメイン配列は、軽鎖可変領域（ＶＬ）および重鎖可変領域（ＶＨ）を含む。ＶＬとＶＨとは、配列ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ（配列番号３５）を含むリンカーにより、例えば、以下の配向性：ＶＬ－リンカー－ＶＨで接合させる。

【０７５１】

【表５－１】

表 4. CD19 に結合する抗原結合性ドメイン

抗原	名称	アミノ酸配列	配列番号
CD19	muCTL019	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSS	160
CD19	huscFv1	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSS	161
CD19	huscFv2	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSS	162
CD19	huscFv3	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK	163
CD19	huscFv4	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK	164
CD19	huscFv5	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSS	165
CD19	huscFv6	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSS	166

【０７５２】

【表５－２】

CD19	huscFv7	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK	167
CD19	huscFv8	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK	168
CD19	huscFv9	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSS	169
CD19	Hu scFv10	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK	170
CD19	Hu scFv11	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSS	171
CD19	Hu scFv12	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK	172

【０７５３】

表４に提供されるＣＤ１９抗原結合性ドメインのｓｃＦｖドメインのＣＤＲ配列の配列を、重鎖可変ドメインについては表５に示し、軽鎖可変ドメインについては、表６に示す。「ＩＤ」とは、各ＣＤＲの、それぞれの配列番号を表す。

【０７５４】

【表６】

表 5. 重鎖可変ドメイン CDR

記載	FW	HCDR1	ID	HCDR2	ID	HCDR3	ID
マウス_CART19		GVSLPDYGVS	176	VIWGSETTYYNSALKS	177	HYYYGGSYAMDY	181
ヒト化_CART19a	VH4	GVSLPDYGVS	176	VIWGSETTYY***S***S***S***LKS	178	HYYYGGSYAMDY	181
ヒト化_CART19b	VH4	GVSLPDYGVS	176	VIWGSETTYY***Q***S***S***LKS	179	HYYYGGSYAMDY	181
ヒト化_CART19c	VH4	GVSLPDYGVS	176	VIWGSETTYYNS***S***LKS	180	HYYYGGSYAMDY	181

【０７５５】

【表７】

表 6. 軽鎖可変ドメイン CDR

記載	FW	LCDR1	ID	LCDR2	ID	LCDR3	ID
マウス_CART19		RASQDISKYLN	182	HTSRLHS	183	QQGNTLPYT	184
ヒト化_CART19a	VK3	RASQDISKYLN	182	HTSRLHS	183	QQGNTLPYT	184
ヒト化_CART19b	VK3	RASQDISKYLN	182	HTSRLHS	183	QQGNTLPYT	184
ヒト化_CART19c	VK3	RASQDISKYLN	182	HTSRLHS	183	QQGNTLPYT	184

【０７５６】

ある実施形態では、抗原結合性ドメインは、抗ＣＤ１９抗体、またはその断片、例えば、ｓｃＦｖを含む。例えば、抗原結合性ドメインは、表７に列挙される可変重鎖および／または可変軽鎖を含む。可変重鎖と、可変軽鎖とを結合するリンカー配列は、本明細書で記載されるリンカー配列のうちのいずれかの場合もあり、代替的に、ＧＳＴＳＧＳＧＫＰＧＳＧＥＧＳＴＫＧ（配列番号３８）の場合もある。ｓｃＦｖの軽鎖可変領域および重鎖可変領域は、例えば、以下の配向性：軽鎖可変領域－リンカー－重鎖可変領域、または重鎖可変領域－リンカー－軽鎖可変領域のうちのいずれかにありうる。

【０７５７】

【表８】

表 7. さらなる抗 CD19 抗体結合性ドメイン

Ab 名	VH 配列	VL 配列
SJ25-C1	QVQLLESGAELVRPGSSVKISCKASG YAFSSYWMNWVKQRPGQGLEWIGQIY PGDGDTNYNGKFKGQATLTADKSSST AYMQLSGLTSEDSAVYSCARKTISSV VDFYFDYWGQGTTVT(配列番号 173)	ELVLTQSPKFMSTSVGDRVSVTCKASQNV GTNVAWYQQKPGQSPKPLIYSATYRNSGV PDRFTGSGSGTDFTLTITNVQSKDLADYF YFCQYNRYPYTSGGGTKLEIKRRS (配列番号 174)
	ScFv 配列	
SJ25-C1 scFv	QVQLLESGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPGQGLEWIGQIYPGDGD TNYNGKFKGQATLTADKSSSTAYMQLSGLTSEDSAVYSCARKTISSVVDFYFDYWGQ GTTVTGSTSGSGKPGSGEGSTKGELVLTQSPKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVGTNVA WYQQKPGQSPKPLIYSATYRNSGVPDRFTGSGSGTDFTLTITNVQSKDLADYFYFCQ YNRYPYTSGGGTKLEIKRRS (配列番号 175)	

【０７５８】

一実施形態では、ＣＤ１９結合性ドメインは、本明細書で記載される、例えば、表４もしくは５に提供されるＣＤ１９結合性ドメインの、１もしくは複数の（例えば、３つ全ての）軽鎖相補性決定領域１（ＬＣ　ＣＤＲ１）、軽鎖相補性決定領域２（ＬＣ　ＣＤＲ２）、および軽鎖相補性決定領域３（ＬＣ　ＣＤＲ３）、および／または本明細書で記載される、例えば、表４もしくは５に提供されるＣＤ１９結合性ドメインの、１もしくは複数の（例えば、３つ全ての）重鎖相補性決定領域１（ＨＣ　ＣＤＲ１）、重鎖相補性決定領域２（ＨＣ　ＣＤＲ２）、および重鎖相補性決定領域３（ＨＣ　ＣＤＲ３）を含む。一実施形態では、ＣＤ１９結合性ドメインは、参照により本明細書に組み込まれる、表６に提供される、任意のアミノ酸配列の、ＬＣ　ＣＤＲ１、ＬＣ　ＣＤＲ２、およびＬＣ　ＣＤＲ３のうちの、１つ、２つ、または全てと；表５に提供される、任意のアミノ酸配列の、ＨＣ　ＣＤＲ１、ＨＣ　ＣＤＲ２、およびＨＣ　ＣＤＲ３のうちの、１つ、２つ、または全てとを含む。

【０７５９】

一実施形態では、ＣＤ１９の抗原結合性ドメインは、

（ｉ）（ａ）配列番号１８２のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１８３のＬＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号１８４のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；ならびに

（ｂ）配列番号１７６のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１７７のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号１８１のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列

（ｉｉ）（ａ）配列番号１８２のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１８３のＬＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号１８４のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；ならびに

（ｂ）配列番号１７６のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１７８のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号１８１のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；

（ｉｉｉ）（ａ）配列番号１８２のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１８３のＬＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号１８４のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；ならびに

（ｂ）配列番号１７６のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１７９のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号１８１のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；または

（ｉｖ）（ａ）配列番号１８２のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１８３のＬＣ

ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号１８４のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；ならびに

（ｂ）配列番号１７６のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１８０のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号１８１のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列

を含む。

【０７６０】

一実施形態では、ＣＤ１９結合性ドメインは、本明細書で記載される（例えば、表４または７に）軽鎖可変領域、および／または本明細書で記載される（例えば、表４または７に）重鎖可変領域を含む。一実施形態では、ＣＤ１９結合性ドメインは、表４または７に列挙されるアミノ酸配列の軽鎖および重鎖を含むｓｃＦｖである。ある実施形態では、ＣＤ１９結合性ドメイン（例えば、ｓｃＦｖ）は、表４もしくは７に提供される軽鎖可変領域のアミノ酸配列の、少なくとも１つ、２つ、もしくは３つの修飾（例えば、置換、例えば、保存的置換）を有するが、３０、２０、もしくは１０を超える修飾（例えば、置換、例えば、保存的置換）は有さないアミノ酸配列、または表４もしくは７に提供されるアミノ酸配列との、９５～９９％の同一性を伴う配列を含む軽鎖可変領域；および／あるいは表４もしくは７に提供される重鎖可変領域のアミノ酸配列の、少なくとも１つ、２つ、もしくは３つの修飾（例えば、置換、例えば、保存的置換）を有するが、３０、２０、もしくは１０を超える修飾（例えば、置換、例えば、保存的置換）は有さないアミノ酸配列、または表４もしくは７に提供されるアミノ酸配列に対する、９５～９９％の同一性を伴う配列を含む重鎖可変領域を含む。

【０７６１】

一実施形態では、ＣＤ１９結合性ドメインは、配列番号１６１；配列番号１６２、配列番号１６３；配列番号１６４；配列番号１６５；配列番号１６６；配列番号１６７、配列番号１６８、配列番号１６９、配列番号１７０、配列番号１７１、配列番号１７２、配列番号１６０、および配列番号１７５；からなる群から選択されるアミノ酸配列；または前記配列のうちのいずれかに対する、少なくとも１つ、２つ、もしくは３つの修飾（例えば、置換、例えば、保存的置換）を有するが、３０、２０、もしくは１０を超える修飾（例えば、置換、例えば、保存的置換）は有さないアミノ酸配列；または前記配列のうちのいずれかに対する、９５～９９％の同一性を伴う配列を含む。一実施形態では、ＣＤ１９結合性ドメインは、ｓｃＦｖであり、本明細書で記載されるアミノ酸配列であって、例えば、表４または７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を、本明細書で記載されるアミノ酸配列であって、例えば、表４または７のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域へと、リンカー、例えば、本明細書で記載されるリンカーを介して接合させる。一実施形態では、ＣＤ１９結合性ドメインは、（Ｇｌｙ４－Ｓｅｒ）ｎリンカー［配列中、ｎは、１、２、３、４、５、または６（配列番号１０５６１）、好ましくは３である］（配列番号３５）を含む。ｓｃＦｖの軽鎖可変領域および重鎖可変領域は、例えば、以下の配向性：軽鎖可変領域－リンカー－重鎖可変領域、または重鎖可変領域－リンカー－軽鎖可変領域のうちのいずれかにありうる。

【０７６２】

当技術分野で公知である、任意のＣＤ１９　ＣＡＲ、例えば、当技術分野で公知である、任意のＣＤ１９　ＣＡＲのＣＤ１９抗原結合性ドメインを、本開示に従い使用して、ＣＡＲを構築することができる。例えば、米国特許第８，３９９，６４５号明細書；米国特許第７，４４６，１９０号明細書；Xu et al., Leuk Lymphoma. 2013 54(2):255-260(2012); Cruz et al., Blood 122(17):2965-2973 (2013); Brentjens et al., Blood, 118(18):4817-4828 (2011); Kochenderfer et al., Blood 116(20):4099-102 (2010); Kochenderfer et al., Blood 122 (25):4129-39(2013); and 16th Annu Meet Am Soc Gen Cell Ther (ASGCT) (May 15-18, Salt Lake City) 2013, Abst 10において記載されているＣＤ１９　ＣＡＲである、ＬＧ－７４０である。一実施形態では、ＣＤ１９に対する抗原結合性ドメインは、抗原結合性部分、例えば、ＰＣＴ国際公開第２０１２／０７９０００号パンフレット；ＰＣＴ国際公開第２０１４／１５３２７０号パンフレット；Kochenderfer, J.

N. et al., J. Immunother. 32 (7), 689-702 (2009); Kochenderfer, J.N., et al., Blood, 116 (20), 4099-4102 (2010)；ＰＣＴ国際公開第２０１４／０３１６８７号パンフレット；Bejcek, Cancer Research, 55, 2346-2351, 1995；または米国特許第７，４４６，１９０号明細書において記載されているＣＡＲ、抗体、またはその抗原結合性断片のＣＤＲを含む。

【０７６３】

ある実施形態では、ＣＡＲ、例えば、本開示の細胞が発現するＣＡＲの抗原結合性ドメインは、ＢＣＭＡに結合する。ＢＣＭＡは、成熟Ｂリンパ球内で優先的に発現することが見出されている。ある実施形態では、抗原結合性ドメインは、ヒトＢＣＭＡに結合するマウスｓｃＦｖドメインである。ある実施形態では、抗原結合性ドメインは、ヒトＢＣＭＡに結合する、ヒト化および復帰突然変異した抗体または抗体断片、例えば、ｓｃＦｖドメインである。ある実施形態では、抗原結合性ドメインは、ヒトＢＣＭＡに結合するヒト化抗体またはヒト化抗体断片、例えば、ｓｃＦｖドメインである。ある実施形態では、抗原結合性ドメインは、ヒトＢＣＭＡに結合するヒト抗体またはヒト抗体断片である。ＢＣＭＡに結合する、例示的なｓｃＦｖドメイン（およびそれらの配列、例えば、ＣＤＲ、ＶＬ、およびＶＨの配列）を、表８、表９、表１０、および表１１に提供する。表８および表９に提供されるｓｃＦｖドメイン配列は、軽鎖可変領域（ＶＬ）および重鎖可変領域（ＶＨ）を含む。ＶＬとＶＨとは、リンカーにより、例えば、以下の配向性：ＶＨ－リンカー－ＶＬで接合させる。

【０７６４】

【表９－１】

表 8. BCMA に結合する抗原結合性ドメイン
各 scFv の可変重鎖および可変軽鎖配列のアミノ酸配列もまた提供される。

名称/記載	配列番号	配列
139109		
139109- aa ScFv ドメイン	249	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSG IVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGG ESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIQLTQSPSSLSASVGDR VTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQGTKVEIK
139109- nt ScFv ドメイン	264	GAAGTGCAATTGGTGGAATCAGGGGGAGGACTTGTGCAGCCTGGAGGATC GCTGAGACTGTCATGTGCCGTGTCCGGCTTTGCCCTGTCCAACCACGGGA TGTCCTGGGTCCGCCGCGCGCCTGGAAAGGGCCTCGAATGGGTGTCGGGT ATTGTGTACAGCGGTAGCACCTACTATGCCGCATCCGTGAAGGGGAGATT CACCATCAGCCGGGACAACTCCAGGAACACTCTGTACCTCCAAATGAATT CGCTGAGGCCAGAGGACACTGCCATCTACTACTGCTCCGCGCATGGCGGA GAGTCCGACGTCTGGGGACAGGGGACCACCGTGACCGTGTCTAGCGCGTC CGGCGGAGGCGGCAGCGGGGGTCGGGCATCAGGGGGCGGCGGATCGGACA TCCAGCTCACCCAGTCCCCGAGCTCGCTGTCCGCCTCCGTGGGAGATCGG GTCACCATCACGTGCCGCGCCAGCCAGTCGATTTCCTCCTACCTGAACTG GTACCAACAGAAGCCCGGAAAAGCCCCGAAGCTTCTCATCTACGCCGCCT CGAGCCTGCAGTCAGGAGTGCCCTCACGGTTCTCCGGCTCCGGTTCCGGT ACTGATTTCACCCTGACCATTTCCTCCCTGCAACCGGAGGACTTCGCTAC TTACTACTGCCAGCAGTCGTACTCCACCCCCTACACTTTCGGACAAGGCA CCAAGGTCGAAATCAAG
139109- aa VH	279	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSG IVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGG ESDVWGQGTTVTVSS
139109- aa VL	294	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYA ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQ GTKVEIK
139103		
139103- aa ScFv ドメイン	239	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLGWVSG ISRSGENTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRDEDTAVYYCARSP AHYYGGMDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIVLTQSPGTLSL SPGERATLSCRASQSISSSFLAWYQQKPGQAPRLLIYGASRRATGIPDRF SGSGSGTDFTLTISRLEPEDSAVYYCQQYHSSPSWTFGQGTKLEIK

【０７６５】

【表９－２】

139103-nt ScFv ドメイン	254	CAAGTGCAACTCGTGGAATCTGGTGGAGGACTCGTGCAACCCGGAAGATC GCTTAGACTGTCGTGTGCCGCCAGCGGGTTCACTTTCTCGAACTACGCGA TGTCCTGGGTCCGCCAGGCACCCGGAAAGGGACTCGGTTGGGTGTCCGGC ATTTCCCGGTCCGGCGAAAATACCTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCG CTTCACCATCTCAAGGGACAACAGCAAAAACACCCTGTACTTGCAAATGA ACTCCCTGCGGGATGAAGATACAGCCGTGTACTATTGCGCCCGGTCGCCT GCCCATTACTACGGCGGAATGGACGTCTGGGGACAGGGAACCACTGTGAC TGTCAGCAGCGCGTCGGGTGGCGGCGGCTCAGGGGGTCGGGCCTCCGGGG GGGGAGGGTCCGACATCGTGCTGACCCAGTCCCCGGGAACCCTGAGCCTG AGCCCGGGAGAGCGCGCGACCCTGTCATGCCGGGCATCCCAGAGCATTAG CTCCTCCTTTCTCGCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGACAGGCCCCGAGGC TGCTGATCTACGGCGCTAGCAGAAGGGCTACCGGAATCCCAGACCGGTTC TCCGGCTCCGGTTCCGGGACCGATTTCACCCTTACTATCTCGCGCCTGGA ACCTGAGGACTCCGCCGTCTACTACTGCCAGCAGTACCACTCATCCCCGT CGTGGACGTTCGGACAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAG
139103-aa VH	269	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLGWVSG ISRSGENTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRDEDTAVYYCARSP AHYYGGMDVWGQGTTVTVSS
139103-aa VL	284	DIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSISSSFLAWYQQKPGQAPRLLIY GASRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDSAVYYCQQYHSSPSWTF GQGTKLEIK
139105		
139105-aa	240	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSG ISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCSVHS
ScFv ドメイン		FLAYWGQGTLVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIVMTQTPLSLPVTPGEP ASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPYTFGQGTKVEIK
139105-nt ScFv ドメイン	255	CAAGTGCAACTCGTCGAATCCGGTGGAGGTCTGGTCCAACCTGGTAGAAG CCTGAGACTGTCGTGTGCGGCCAGCGGATTCACCTTTGATGACTATGCTA TGCACTGGGTGCGGCAGGCCCCAGGAAAGGGCCTGGAATGGGTGTCGGGA ATTAGCTGGAACTCCGGGTCCATTGGCTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCG CTTCACCATCTCCCGCGACAACGCAAAGAACTCCCTGTACTTGCAAATGA ACTCGCTCAGGGCTGAGGATACCGCGCTGTACTACTGCTCCGTGCATTCC TTCCTGGCCTACTGGGGACAGGGAACTCTGGTCACCGTGTCGAGCGCCTC CGGCGGCGGGGGCTCGGGTGGACGGGCCTCGGGCGGAGGGGGGTCCGACA TCGTGATGACCCAGACCCCGCTGAGCTTGCCCGTGACTCCCGGAGAGCCT GCATCCATCTCCTGCCGGTCATCCCAGTCCCTTCTCCACTCCAACGGATA CAACTACCTCGACTGGTACCTCCAGAAGCCGGGACAGAGCCCTCAGCTTC TGATCTACCTGGGGTCAAATAGAGCCTCAGGAGTGCCGGATCGGTTCAGC GGATCTGGTTCGGGAACTGATTTCACTCTGAAGATTTCCCGCGTGGAAGC CGAGGACGTGGGCGTCTACTACTGTATGCAGGCGCTGCAGACCCCCTATA CCTTCGGCCAAGGGACGAAAGTGGAGATCAAG
139105-aa VH	270	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSG ISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCSVHS FLAYWGQGTLVTVSS
139105-aa VL	285	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQ LLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTP YTFGQGTKVEIK

【０７６６】

【表９－３】

139111		
139111-aa **ScFv ドメイン**	241	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSG IVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGG ESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGQP ASISCKSSQSLLRNDGKTPLYWYLQKAGQPPQLLIYEVSNRFSGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDVGAYYCMQNIQFPSFGGGTKLEIK
139111-nt **ScFv ドメイン**	256	GAAGTGCAATTGTTGGAATCTGGAGGAGGACTTGTGCAGCCTGGAGGATC ACTGAGACTTTCGTGTGCGGTGTCAGGCTTCGCCCTGAGCAACCACGGCA TGAGCTGGGTGCGGAGAGCCCCGGGGAAGGGTCTGGAATGGGTGTCCGGG ATCGTCTACTCCGGTTCAACTTACTACGCCGCAAGCGTGAAGGGTCGCTT CACCATTTCCCGCGATAACTCCCGGAACACCCTGTACCTCCAAATGAACT CCCTGCGGCCCGAGGACACCGCCATCTACTACTGTTCCGCGCATGGAGGA GAGTCCGATGTCTGGGGACAGGGCACTACCGTGACCGTGTCGAGCGCCTC GGGGGGAGGAGGCTCCGGCGGTCGCGCCTCCGGGGGGGGTGGCAGCGACA TTGTGATGACGCAGACTCCACTCTCGCTGTCCGTGACCCCGGGACAGCCC GCGTCCATCTCGTGCAAGAGCTCCCAGAGCCTGCTGAGGAACGACGGAAA GACTCCTCTGTATTGGTACCTCCAGAAGGCTGGACAGCCCCCGCAACTGC TCATCTACGAAGTGTCAAATCGCTTCTCCGGGGTGCCGGATCGGTTTTCC GGCTCGGGATCGGGCACCGACTTCACCCTGAAAATCTCCAGGGTCGAGGC CGAGGACGTGGGAGCCTACTACTGCATGCAAAACATCCAGTTCCCTTCCT TCGGCGGCGGCACAAAGCTGGAGATTAAG
139111-aa **VH**	271	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSG IVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGG ESDVWGQGTTVTVSS
139111-aa **VL**	286	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLRNDGKTPLYWYLQKAGQPPQ LLIYEVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGAYYCMQNIQFP SFGGGTKLEIK
139100		
139100-aa **ScFv ドメイン**	242	QVQLVQSGAEVRKTGASVKVSCKASGYIFDNFGINWVRQAPGQGLEWMGW INPKNNNTNYAQKFQGRVTITADESTNTAYMEVSSLRSEDTAVYYCARGP YYYQSYMDVWGQGTMVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIVMTQTPLSLPV TPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLNWYLQKPGQSPQLLIYLGSKRASGV PDRFSGSGSGTDFTLHITRVGAEDVGVYYCMQALQTPYTFGQGTKLEIK
139100-nt **ScFv ドメイン**	257	CAAGTCCAACTCGTCCAGTCCGGCGCAGAAGTCAGAAAAACCGGTGCTAG CGTGAAAGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCTACATTTTCGATAACTTCGGAA TCAACTGGGTCAGACAGGCCCCGGGCCAGGGGCTGGAATGGATGGGATGG ATCAACCCCAAGAACAACAACACCAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCCG CGTGACTATCACCGCCGATGAATCGACCAATACCGCCTACATGGAGGTGT CCTCCCTGCGGTCGGAGGACACTGCCGTGTATTACTGCGCGAGGGGCCCA TACTACTACCAAAGCTACATGGACGTCTGGGGACAGGGAACCATGGTGAC CGTGTCATCCGCCTCCGGTGGTGGAGGCTCCGGGGGGCGGGCTTCAGGAG GCGGAGGAAGCGATATTGTGATGACCCAGACTCCGCTTAGCCTGCCCGTG ACTCCTGGAGAACCGGCCTCCATTTCCTGCCGGTCCTCGCAATCACTCCT GCATTCCAACGGTTACAACTACCTGAATTGGTACCTCCAGAAGCCTGGCC AGTCGCCCCAGTTGCTGATCTATCTGGGCTCGAAGCGCGCCTCCGGGGTG CCTGACCGGTTTAGCGGATCTGGGAGCGGCACGGACTTCACTCTCCACAT CACCCGCGTGGGAGCGGAGGACGTGGGAGTGTACTACTGTATGCAGGCGC TGCAGACTCCGTACACATTCGGACAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAG

【０７６７】

【表９－４】

139100-aa VH	272	QVQLVQSGAEVRKTGASVKVSCKASGYIFDNFGINWVRQAPGQGLEWMGW INPKNNNTNYAQKFQGRVTITADESTNTAYMEVSSLRSEDTAVYYCARGP YYYQSYMDVWGQGTMVTVSS
139100-aa VL	287	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLNWYLQKPGQSPQ LLIYLGSKRASGVPDRFSGSGSGTDFTLHITRVGAEDVGVYYCMQALQTP YTFGQGTKLEIK
139101		
139101-aa ScFv ドメイン	243	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSDAMTWVRQAPGKGLEWVSV ISGSGGTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLD SSGYYYARGPRYWGQGTLVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIQLTQSPSS LSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASTLASGVPA RFSGSGSGTHFTLTINSLQSEDSATYYCQQSYKRASFGQGTKVEIK
139101-nt ScFv ドメイン	258	CAAGTGCAACTTCAAGAATCAGGCGGAGGACTCGTGCAGCCCGGAGGATC ATTGCGGCTCTCGTGCGCCGCCTCGGGCTTCACCTTCTCGAGCGACGCCA TGACCTGGGTCCGCCAGGCCCCGGGGAAGGGGCTGGAATGGGTGTCTGTG ATTTCCGGCTCCGGGGGAACTACGTACTACGCCGATTCCGTGAAAGGTCG CTTCACTATCTCCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTTTATCTGCAAATGA ATTCCCTCCGCGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAAGCTGGAC TCCTCGGGCTACTACTATGCCCGGGGTCCGAGATACTGGGGACAGGGAAC CCTCGTGACCGTGTCCTCCGCGTCCGGCGGAGGAGGGTCGGGAGGGCGGG CCTCCGGCGGCGGCGGTTCGGACATCCAGCTGACCCAGTCCCCATCCTCA CTGAGCGCAAGCGTGGGCGACAGAGTCACCATTACATGCAGGGCGTCCCA GAGCATCAGCTCCTACCTGAACTGGTACCAACAGAAGCCTGGAAAGGCTC CTAAGCTGTTGATCTACGGGGCTTCGACCCTGGCATCCGGGGTGCCCGCG AGGTTTAGCGGAAGCGGTAGCGGCACTCACTTCACTCTGACCATTAACAG CCTCCAGTCCGAGGATTCAGCCACTTACTACTGTCAGCAGTCCTACAAGC GGGCCAGCTTCGGACAGGGCACTAAGGTCGAGATCAAG
139101-aa VH	273	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSDAMTWVRQAPGKGLEWVSV ISGSGGTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLD SSGYYYARGPRYWGQGTLVTVSS
139101-aa VL	288	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYG ASTLASGVPARFSGSGSGTHFTLTINSLQSEDSATYYCQQSYKRASFGQG TKVEIK

【０７６８】

【表９－５】

139102		
139102-aa ScFv ドメイン	244	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSNYGITWVRQAPGQGLEWMGW ISAYNGNTNYAQKFQGRVTMTRNTSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGP YYYYMDVWGKGTMVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSEIVMTQSPLSLPVTP GEPASISCRSSQSLLYSNGYNYVDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPD RFSGSGSGTDFKLQISRVEAEDVGIYYCMQGRQFPYSFGQGTKVEIK
139102-nt ScFv ドメイン	259	CAAGTCCAACTGGTCCAGAGCGGTGCAGAAGTGAAGAAGCCCGGAGCGAG CGTGAAAGTGTCCTGCAAGGCTTCCGGGTACACCTTCTCCAACTACGGCA TCACTTGGGTGCGCCAGGCCCCGGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGGTGG ATTTCCGCGTACAACGGCAATACGAACTACGCTCAGAAGTTCCAGGGTAG AGTGACCATGACTAGGAACACCTCCATTTCCACCGCCTACATGGAACTGT CCTCCCTGCGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCCGGGGACCA TACTACTACTACATGGATGTCTGGGGGAAGGGGACTATGGTCACCGTGTC ATCCGCCTCGGGAGGCGGCGGATCAGGAGGACGCGCCTCTGGTGGTGGAG GATCGGAGATCGTGATGACCCAGAGCCCTCTCTCCTTGCCCGTGACTCCT GGGGAGCCCGCATCCATTTCATGCCGGAGCTCCCAGTCACTTCTCTACTC CAACGGCTATAACTACGTGGATTGGTACCTCCAAAAGCCGGGCCAGAGCC CGCAGCTGCTGATCTACCTGGGCTCGAACAGGGCCAGCGGAGTGCCTGAC CGGTTCTCCGGGTCGGGAAGCGGGACCGACTTCAAGCTGCAAATCTCGAG AGTGGAGGCCGAGGACGTGGGAATCTACTACTGTATGCAGGGCCGCCAGT TTCCGTACTCGTTCGGACAGGGCACCAAAGTGGAAATCAAG
139102-aa VH	274	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSNYGITWVRQAPGQGLEWMGW ISAYNGNTNYAQKFQGRVTMTRNTSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGP YYYYMDVWGKGTMVTVSS
139102-aa VL	289	EIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYVDWYLQKPGQSPQ LLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFKLQISRVEAEDVGIYYCMQGRQFP YSFGQGTKVEIK
139104		
139104-aa ScFv ドメイン	245	EVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSG IVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGG ESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSEIVLTQSPATLSVSPGES ATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRASGIPDRFSGSGSG TDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYGSSLTFGGGTKVEIK
139104-nt ScFv ドメイン	260	GAAGTGCAATTGCTCGAAACTGGAGGAGGTCTGGTGCAACCTGGAGGATC ACTTCGCCTGTCCTGCGCCGTGTCGGGCTTTGCCCTGTCCAACCATGGAA TGAGCTGGGTCCGCCGCGCGCCGGGGAAGGGCCTCGAATGGGTGTCCGGC ATCGTCTACTCCGGCTCCACCTACTACGCCGCGTCCGTGAAGGGCCGGTT CACGATTTCACGGGACAACTCGCGGAACACCCTGTACCTCCAAATGAATT CCCTTCGGCCGGAGGATACTGCCATCTACTACTGCTCCGCCCACGGTGGC

【０７６９】

【表９－６】

		GAATCCGACGTCTGGGGCCAGGGAACCACCGTGACCGTGTCCAGCGCGTC CGGGGGAGGAGGAAGCGGGGGTAGAGCATCGGGTGGAGGCGGATCAGAGA TCGTGCTGACCCAGTCCCCCGCCACCTTGAGCGTGTCACCAGGAGAGTCC GCCACCCTGTCATGCCGCGCCAGCCAGTCCGTGTCCTCCAACCTGGCTTG GTACCAGCAGAAGCCGGGGCAGGCCCCTAGACTCCTGATCTATGGGGCGT CGACCCGGGCATCTGGAATTCCCGATAGGTTCAGCGGATCGGGCTCGGGC ACTGACTTCACTCTGACCATCTCCTCGCTGCAAGCCGAGGACGTGGCTGT GTACTACTGTCAGCAGTACGGAAGCTCCCTGACTTTCGGTGGCGGGACCA AAGTCGAGATTAAG
139104-aa **VH**	275	EVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSG IVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGG ESDVWGQGTTVTVSS
139104-aa **VL**	290	EIVLTQSPATLSVSPGESATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYG ASTRASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYGSSLTFGGG TKVEIK
139106		
139106-aa **ScFv ドメイン**	246	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSG IVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGG ESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSEIVMTQSPATLSVSPGER ATLSCRASQSVSSKLAWYQQKPGQAPRLLMYGASIRATGIPDRFSGSGSG TEFTLTISSLEPEDFAVYYCQQYGSSSWTFGQGTKVEIK
139106-nt **ScFv ドメイン**	261	GAAGTGCAATTGGTGGAAACTGGAGGAGGACTTGTGCAACCTGGAGGATC ATTGAGACTGAGCTGCGCAGTGTCGGGATTCGCCCTGAGCAACCATGGAA TGTCCTGGGTCAGAAGGGCCCCTGGAAAAGGCCTCGAATGGGTGTCAGGG ATCGTGTACTCCGGTTCCACTTACTACGCCGCCTCCGTGAAGGGGCGCTT CACTATCTCACGGGATAACTCCCGCAATACCCTGTACCTCCAAATGAACA GCCTGCGGCCGGAGGATACCGCCATCTACTACTGTTCCGCCCACGGTGGA GAGTCTGACGTCTGGGGCCAGGGAACTACCGTGACCGTGTCCTCCGCGTC CGGCGGTGGAGGGAGCGGCGGCCGCGCCAGCGGCGGCGGAGGCTCCGAGA TCGTGATGACCCAGAGCCCCGCTACTCTGTCGGTGTCGCCCGGAGAAAGG GCGACCCTGTCCTGCCGGGCGTCGCAGTCCGTGAGCAGCAAGCTGGCTTG GTACCAGCAGAAGCCGGGCCAGGCACCACGCCTGCTTATGTACGGTGCCT CCATTCGGGCCACCGGAATCCCGGACCGGTTCTCGGGGTCGGGGTCCGGT ACCGAGTTCACACTGACCATTTCCTCGCTCGAGCCCGAGGACTTTGCCGT CTATTACTGCCAGCAGTACGGCTCCTCCTCATGGACGTTCGGCCAGGGGA CCAAGGTCGAAATCAAG
139106-aa **VH**	276	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSG IVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGG ESDVWGQGTTVTVSS
139106-aa **VL**	291	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSKLAWYQQKPGQAPRLLMYG ASIRATGIPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCQQYGSSSWTFGQ GTKVEIK
139107		
139107-aa **ScFv ドメイン**	247	EVQLVETGGGVVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSG IVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGG ESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGER

【０７７０】

【表９－７】

		ATLSCRASQSVGSTNLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPDRFSGGGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPWTFGQGTKVEIK
139107-nt **ScFv ドメイン**	262	GAAGTGCAATTGGTGGAGACTGGAGGAGGAGTGGTGCAACCTGGAGGAAG CCTGAGACTGTCATGCGCGGTGTCGGGCTTCGCCCTCTCCAACCACGGAA TGTCCTGGGTCCGCCGGGCCCCTGGGAAAGGACTTGAATGGGTGTCCGGC ATCGTGTACTCGGGTTCCACCTACTACGCGGCCTCAGTGAAGGGCCGGTT TACTATTAGCCGCGACAACTCCAGAAACACACTGTACCTCCAAATGAACT CGCTGCGGCCGGAAGATACCGCTATCTACTACTGCTCCGCCCATGGGGGA GAGTCGGACGTCTGGGGACAGGGCACCACTGTCACTGTGTCCAGCGCTTC CGGCGGTGGTGGAAGCGGGGGACGGGCCTCAGGAGGCGGTGGCAGCGAGA TTGTGCTGACCCAGTCCCCCGGGACCCTGAGCCTGTCCCCGGGAGAAAGG GCCACCCTCTCCTGTCGGGCATCCCAGTCCGTGGGGTCTACTAACCTTGC ATGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCTCGCCTGCTGATCTACGACG CGTCCAATAGAGCCACCGGCATCCCGGATCGCTTCAGCGGAGGCGGATCG GGCACCGACTTCACCCTCACCATTTCAAGGCTGGAACCGGAGGACTTCGC CGTGTACTACTGCCAGCAGTATGGTTCGTCCCCACCCTGGACGTTCGGCC AGGGGACTAAGGTCGAGATCAAG
139107-aa **VH**	277	EVQLVETGGGVVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSG IVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGG ESDVWGQGTTVTVSS
139107-aa **VL**	292	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVGSTNLAWYQQKPGQAPRLLIY DASNRATGIPDRFSGGGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPWTF GQGTKVEIK
139108		
139108-aa **ScFv ドメイン**	248	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSY ISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARES GDGMDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIQMTQSPSSLSASVG DRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYTLAFGQGTKVDIK
139108-nt **ScFv ドメイン**	263	CAAGTGCAACTCGTGGAATCTGGTGGAGGACTCGTGAAACCTGGAGGATC ATTGAGACTGTCATGCGCGGCCTCGGGATTCACGTTCTCCGATTACTACA TGAGCTGGATTCGCCAGGCTCCGGGGAAGGGACTGGAATGGGTGTCCTAC ATTTCCTCATCCGGCTCCACCATCTACTACGCGGACTCCGTGAAGGGGAG ATTCACCATTAGCCGCGATAACGCCAAGAACAGCCTGTACCTTCAGATGA ACTCCCTGCGGGCTGAAGATACTGCCGTCTACTACTGCGCAAGGGAGAGC GGAGATGGGATGGACGTCTGGGGACAGGGTACCACTGTGACCGTGTCGTC GGCCTCCGGCGGAGGGGGTTCGGGTGGAAGGGCCAGCGGCGGCGGAGGCA GCGACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCATCGCTGTCCGCCTCCGTGGGC GACCGCGTCACCATCACATGCCGGGCCTCACAGTCGATCTCCTCCTACCT CAATTGGTATCAGCAGAAGCCCGGAAAGGCCCCTAAGCTTCTGATCTACG CAGCGTCCTCCCTGCAATCCGGGGTCCCATCTCGGTTCTCCGGCTCGGGC AGCGGTACCGACTTCACTCTGACCATCTCGAGCCTGCAGCCGGAGGACTT CGCCACTTACTACTGTCAGCAAAGCTACACCCTCGCGTTTGGCCAGGGCA CCAAAGTGGACATCAAG
139108-aa **VH**	278	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSY ISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARES GDGMDVWGQGTTVTVSS

【０７７１】

【表９－８】

139108-aa VL	293	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYA ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYTLAFGQGT KVDIK
139110		
139110-aa ScFv ドメイン	250	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSY ISSSGNTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARST MVREDYWGQGTLVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIVLTQSPLSLPVTLG QPASISCKSSESLVHNSGKTYLNWFHQRPGQSPRRLIYEVSNRDSGVPDR FTGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGTHWPGTFGQGTKLEIK
139110-nt ScFv ドメイン	265	CAAGTGCAACTGGTGCAAAGCGGAGGAGGATTGGTCAAACCCGGAGGAAG CCTGAGACTGTCATGCGCGGCCTCTGGATTCACCTTCTCCGATTACTACA TGTCATGGATCAGACAGGCCCCGGGGAAGGGCCTCGAATGGGTGTCCTAC ATCTCGTCCTCCGGGAACACCATCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCG CTTTACCATTTCCCGCGACAACGCAAAGAACTCGCTGTACCTTCAGATGA ATTCCCTGCGGGCTGAAGATACCGCGGTGTACTATTGCGCCCGGTCCACT ATGGTCCGGGAGGACTACTGGGGACAGGGCACACTCGTGACCGTGTCCAG CGCGAGCGGGGGTGGAGGCAGCGGTGGACGCGCCTCCGGCGGCGGCGGTT CAGACATCGTGCTGACTCAGTCGCCCCTGTCGCTGCCGGTCACCCTGGGC CAACCGGCCTCAATTAGCTGCAAGTCCTCGGAGAGCCTGGTGCACAACTC AGGAAAGACTTACCTGAACTGGTTCCATCAGCGGCCTGGACAGTCCCCAC GGAGGCTCATCTATGAAGTGTCCAACAGGGATTCGGGGGTGCCCGACCGC TTCACTGGCTCCGGGTCCGGCACCGACTTCACCTTGAAAATCTCCAGAGT GGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGTACTACTGTATGCAGGGTACCCACTGGC CTGGAACCTTTGGACAAGGAACTAAGCTCGAGATTAAG
139110-aa VH	280	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSY ISSSGNTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARST MVREDYWGQGTLVTVSS
139110-aa VL	295	DIVLTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSESLVHNSGKTYLNWFHQRPGQSPR RLIYEVSNRDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGTHWP GTFGQGTKLEIK
139112		
139112-aa ScFv ドメイン	251	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSG IVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGG ESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIRLTQSPSPLSASVGDR VTITCQASEDINKFLNWYHQTPGKAPKLLIYDASTLQTGVPSRFSGSGSG TDFTLTINSLQPEDIGTYYCQQYESLPLTFGGGTKVEIK
139112-nt ScFv ドメイン	266	CAAGTGCAACTCGTGGAATCTGGTGGAGGACTCGTGCAACCCGGTGGAAG CCTTAGGCTGTCGTGCGCCGTCAGCGGGTTTGCTCTGAGCAACCATGGAA TGTCCTGGGTCCGCCGGGCACCGGGAAAAGGGCTGGAATGGGTGTCCGGC ATCGTGTACAGCGGGTCAACCTATTACGCCGCGTCCGTGAAGGGCAGATT CACTATCTCAAGAGACAACAGCCGGAACACCCTGTACTTGCAAATGAATT CCCTGCGCCCCGAGGACACCGCCATCTACTACTGCTCCGCCCACGGAGGA GAGTCGGACGTGTGGGGCCAGGGAACGACTGTGACTGTGTCCAGCGCATC AGGAGGGGGTGGTTCGGGCGGCCGGGCCTCGGGGGGAGGAGGTTCCGACA TTCGGCTGACCCAGTCCCCGTCCCCACTGTCGGCCTCCGTCGGCGACCGC GTGACCATCACTTGTCAGGCGTCCGAGGACATTAACAAGTTCCTGAACTG GTACCACCAGACCCCTGGAAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGATGCCT CGACCCTTCAAACTGGAGTGCCTAGCCGGTTCTCCGGGTCCGGCTCCGGC ACTGATTTCACTCTGACCATCAACTCATTGCAGCCGGAAGATATCGGGAC

【０７７２】

【表９－９】

		CTACTATTGCCAGCAGTACGAATCCCTCCCGCTCACATTCGGCGGGGGAA CCAAGGTCGAGATTAAG
139112-aa **VH**	281	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSG IVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGG ESDVWGQGTTVTVSS
139112-aa **VL**	296	DIRLTQSPSPLSASVGDRVTITCQASEDINKFLNWYHQTPGKAPKLLIYD ASTLQTGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDIGTYYCQQYESLPLTFGG GTKVEIK
139113		
139113-aa **ScFv ドメイン**	252	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSG IVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGG ESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSETTLTQSPATLSVSPGER ATLSCRASQSVGSNLAWYQQKPGQGPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSG TEFTLTISSLQPEDFAVYYCQQYNDWLPVTFGQGTKVEIK
139113-nt **ScFv ドメイン**	267	GAAGTGCAATTGGTGGAAACTGGAGGAGGACTTGTGCAACCTGGAGGATC ATTGCGGCTCTCATGCGCTGTCTCCGGCTTCGCCCTGTCAAATCACGGGA TGTCGTGGGTCAGACGGGCCCCGGGAAAGGGTCTGGAATGGGTGTCGGGG ATTGTGTACAGCGGCTCCACCTACTACGCCGCTTCGGTCAAGGGCCGCTT CACTATTTCACGGGACAACAGCCGCAACACCCTCTATCTGCAAATGAACT CTCTCCGCCCGGAGGATACCGCCATCTACTACTGCTCCGCACACGGCGGC GAATCCGACGTGTGGGGACAGGGAACCACTGTCACCGTGTCGTCCGCATC CGGTGGCGGAGGATCGGGTGGCCGGGCCTCCGGGGGCGGCGGCAGCGAGA CTACCCTGACCCAGTCCCCTGCCACTCTGTCCGTGAGCCCGGGAGAGAGA GCCACCCTTAGCTGCCGGGCCAGCCAGAGCGTGGGCTCCAACCTGGCCTG GTACCAGCAGAAGCCAGGACAGGGTCCCAGGCTGCTGATCTACGGAGCCT CCACTCGCGCGACCGGCATCCCCGCGAGGTTCTCCGGGTCGGGTTCCGGG ACCGAGTTCACCCTGACCATCTCCTCCCTCCAACCGGAGGACTTCGCGGT GTACTACTGTCAGCAGTACAACGATTGGCTGCCCGTGACATTTGGACAGG GGACGAAGGTGGAAATCAAA
139113-aa **VH**	282	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSG IVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGG ESDVWGQGTTVTVSS
139113-aa **VL**	297	ETTLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLAWYQQKPGQGPRLLIYG ASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFAVYYCQQYNDWLPVTFG QGTKVEIK
139114		
139114-aa **ScFv ドメイン**	253	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSG IVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGG ESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGER ATLSCRASQSIGSSSLAWYQQKPGQAPRLLMYGASSRASGIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYAGSPPFTFGQGTKVEIK
139114-nt **ScFv ドメイン**	268	GAAGTGCAATTGGTGGAATCTGGTGGAGGACTTGTGCAACCTGGAGGATC ACTGAGACTGTCATGCGCGGTGTCCGGTTTTGCCCTGAGCAATCATGGGA TGTCGTGGGTCCGGCGCGCCCCCGGAAAGGGTCTGGAATGGGTGTCGGGT ATCGTCTACTCCGGGAGCACTTACTACGCCGCGAGCGTGAAGGGCCGCTT CACCATTTCCCGCGATAACTCCCGCAACACCCTGTACTTGCAAATGAACT CGCTCCGGCCTGAGGACACTGCCATCTACTACTGCTCCGCACACGGAGGA

【０７７３】

【表９－１０】

		GAATCCGACGTGTGGGGCCAGGGAACTACCGTGACCGTCAGCAGCGCCTC CGGCGGCGGGGGCTCAGGCGGACGGGCTAGCGGCGGCGGTGGCTCCGAGA TCGTGCTGACCCAGTCGCCTGGCACTCTCTCGCTGAGCCCCGGGGAAAGG GCAACCCTGTCCTGTCGGGCCAGCCAGTCCATTGGATCATCCTCCCTCGC CTGGTATCAGCAGAAACCGGGACAGGCTCCGCGGCTGCTTATGTATGGGG CCAGCTCAAGAGCCTCCGGCATTCCCGACCGGTTCTCCGGGTCCGGTTCC GGCACCGATTTCACCCTGACTATCTCGAGGCTGGAGCCAGAGGACTTCGC CGTGTACTACTGCCAGCAGTACGCGGGGTCCCCGCCGTTCACGTTCGGAC AGGGAACCAAGGTCGAGATCAAG
139114- aa **VH**	283	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSG IVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGG ESDVWGQGTTVTVSS
139114- aa **VL**	298	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSIGSSSLAWYQQKPGQAPRLLMY GASSRASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYAGSPPFTF GQGTKVEIK
149362		
149362-aa **ScFv ドメイン**	329	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSYYYWGWIRQPPGKGLEWI GSIYYSGSAYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLRLSSVTAADTAVYYCARH WQEWPDAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSETTLTQSPAFMSAT PGDKVIISCKASQDIDDAMNWYQQKPGEAPLFIIQSATSPVPGIPPRFSG SGFGTDFSLTINNIESEDAAYYFCLQHDNFPLTFGQGTKLEIK
149362-nt **ScFv ドメイン**	350	CAAGTGCAGCTTCAGGAAAGCGGACCGGGCCTGGTCAAGCCATCCGAAAC TCTCTCCCTGACTTGCACTGTGTCTGGCGGTTCCATCTCATCGTCGTACT ACTACTGGGGCTGGATTAGGCAGCCGCCCGGAAAGGGACTGGAGTGGATC GGAAGCATCTACTATTCCGGCTCGGCGTACTACAACCCTAGCCTCAAGTC GAGAGTGACCATCTCCGTGGATACCTCCAAGAACCAGTTTTCCCTGCGCC TGAGCTCCGTGACCGCCGCTGACACCGCCGTGTACTACTGTGCTCGGCAT TGGCAGGAATGGCCCGATGCCTTCGACATTTGGGGCCAGGGCACTATGGT CACTGTGTCATCCGGGGGTGGAGGCAGCGGGGGAGGAGGGTCCGGGGGGG GAGGTTCAGAGACAACCTTGACCCAGTCACCCGCATTCATGTCCGCCACT CCGGGAGACAAGGTCATCATCTCGTGCAAAGCGTCCCAGGATATCGACGA TGCCATGAATTGGTACCAGCAGAAGCCTGGCGAAGCGCCGCTGTTCATTA TCCAATCCGCAACCTCGCCCGTGCCTGGAATCCCACCGCGGTTCAGCGGC AGCGGTTTCGGAACCGACTTTTCCCTGACCATTAACAACATTGAGTCCGA GGACGCCGCCTACTACTTCTGCCTGCAACACGACAACTTCCCTCTCACGT TCGGCCAGGGAACCAAGCTGGAAATCAAG
149362-aa VH	371	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSYYYWGWIRQPPGKGLEWI GSIYYSGSAYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLRLSSVTAADTAVYYCARH WQEWPDAFDIWGQGTMVTVSS
149362-aa VL	392	ETTLTQSPAFMSATPGDKVIISCKASQDIDDAMNWYQQKPGEAPLFIIQS ATSPVPGIPPRFSGSGFGTDFSLTINNIESEDAAYYFCLQHDNFPLTFGQ GTKLEIK
149363		
149363-aa **ScFv ドメイン**	330	QVNLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLRTSGMCVSWIRQPPGKALEWL ARIDWDEDKFYSTSLKTRLTISKDTSDNQVVLRMTNMDPADTATYYCARS GAGGTSATAFDIWGPGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLS

【０７７４】

【表９－１１】

		ASVGDRVTITCRASQDIYNNLAWFQLKPGSAPRSLMYAANKSQSGVPSRF SGSASGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHYYRFPYSFGQGTKLEIK
149363-nt ScFv ドメイン	351	CAAGTCAATCTGCGCGAATCCGGCCCCGCCTTGGTCAAGCCTACCCAGAC CCTCACTCTGACCTGTACTTTCTCCGGCTTCTCCCTGCGGACTTCCGGGA TGTGCGTGTCCTGGATCAGACAGCCTCCGGGAAAGGCCCTGGAGTGGCTC GCTCGCATTGACTGGGATGAGGACAAGTTCTACTCCACCTCACTCAAGAC CAGGCTGACCATCAGCAAAGATACCTCTGACAACCAAGTGGTGCTCCGCA TGACCAACATGGACCCAGCCGACACTGCCACTTACTACTGCGCGAGGAGC GGAGCGGGCGGAACCTCCGCCACCGCCTTCGATATTTGGGGCCCGGGTAC CATGGTCACCGTGTCAAGCGGAGGAGGGGGGTCCGGGGGCGGCGGTTCCG GGGGAGGCGGATCGGACATTCAGATGACTCAGTCACCATCGTCCCTGAGC GCTAGCGTGGGCGACAGAGTGACAATCACTTGCCGGGCATCCCAGGACAT CTATAACAACCTTGCGTGGTTCCAGCTGAAGCCTGGTTCCGCACCGCGGT CACTTATGTACGCCGCCAACAAGAGCCAGTCGGGAGTGCCGTCCCGGTTT TCCGGTTCGGCCTCGGGAACTGACTTCACCCTGACGATCTCCAGCCTGCA ACCCGAGGATTTCGCCACCTACTACTGCCAGCACTACTACCGCTTTCCCT ACTCGTTCGGACAGGGAACCAAGCTGGAAATCAAG
149363-aa VH	372	QVNLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLRTSGMCVSWIRQPPGKALEWL ARIDWDEDKFYSTSLKTRLTISKDTSDNQVVLRMTNMDPADTATYYCARS GAGGTSATAFDIWGPGTMVTVSS
149363-aa VL	393	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYNNLAWFQLKPGSAPRSLMYA ANKSQSGVPSRFSGSASGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHYYRFPYSFGQ GTKLEIK
149364		
149364-aa ScFv ドメイン	331	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSS ISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKTI AAVYAFDIWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPLSLPVTPE EPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDR FSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPYTFGQGTKLEIK
149364-nt ScFv ドメイン	352	GAAGTGCAGCTTGTCGAATCCGGGGGGGGACTGGTCAAGCCGGGCGGATC ACTGAGACTGTCCTGCGCCGCGAGCGGCTTCACGTTCTCCTCCTACTCCA TGAACTGGGTCCGCCAAGCCCCCCGGGAAGGGACTGGAATGGGTGTCCTCT ATCTCCTCGTCGTCGTCCTACATCTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGAAG ATTCACCATTTCCCGCGACAACGCAAAGAACTCACTGTACTTGCAAATGA ACTCACTCCGGGCCGAAGATACTGCTGTGTACTATTGCGCCAAGACTATT GCCGCCGTCTACGCTTTCGACATCTGGGGCCAGGGAACCACCGTGACTGT GTCGTCCGGTGGTGGTGGCTCGGGCGGAGGAGGAAGCGGCGGCGGGGGGT CCGAGATTGTGCTGACCCAGTCGCCACTGAGCCTCCCTGTGACCCCCGAG GAACCCGCCAGCATCAGCTGCCGGTCCAGCCAGTCCCTGCTCCACTCCAA CGGATACAATTACCTCGATTGGTACCTTCAGAAGCCTGGACAAAGCCCGC AGCTGCTCATCTACTTGGGATCAAACCGCGCGTCAGGAGTGCCTGACCGG TTCTCCGGCTCGGGCAGCGGTACCGATTTCACCCTGAAAATCTCCAGGGT GGAGGCAGAGGACGTGGGAGTGTATTACTGTATGCAGGCGCTGCAGACTC CGTACACATTTGGGCAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAG
149364-aa VH	373	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSS ISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKTI AAVYAFDIWGQGTTVTVSS

【０７７５】

【表９－１２】

149364-aa VL	394	EIVLTQSPLSLPVTPEEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQ LLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTP YTFGQGTKLEIK
149365		
149365-aa ScFv ドメイン	332	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSY ISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDL RGAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYVLTQSPSVSAAPGYTA TISCGGNNIGTKSVHWYQQKPGQAPLLVIRDDSVRPSKIPGRFSGSNSGN MATLTISGVQAGDEADFYCQVWDSDSEHVVFGGGTKLTVL
149365-nt ScFv ドメイン	353	GAAGTCCAGCTCGTGGAGTCCGGCGGAGGCCTTGTGAAGCCTGGAGGTTC GCTGAGACTGTCCTGCGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCGACTACTACA TGTCCTGGATCAGACAGGCCCCGGGAAAGGGCCTGGAATGGGTGTCCTAC ATCTCGTCATCGGGCAGCACTATCTACTACGCGGACTCAGTGAAGGGGCG GTTCACCATTTCCCGGGATAACGCGAAGAACTCGCTGTATCTGCAAATGA ACTCACTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCCGCGATCTC CGCGGGGCATTTGACATCTGGGGACAGGGAACCATGGTCACAGTGTCCAG CGGAGGGGGAGGATCGGGTGGCGGAGGTTCCGGGGGTGGAGGCTCCTCCT ACGTGCTGACTCAGAGCCCAAGCGTCAGCGCTGCGCCCGGTTACACGGCA ACCATCTCCTGTGGCGGAAACAACATTGGGACCAAGTCTGTGCACTGGTA TCAGCAGAAGCCGGGCCAAGCTCCCCTGTTGGTGATCCGCGATGACTCCG TGCGGCCTAGCAAAATTCCGGGACGGTTCTCCGGCTCCAACAGCGGCAAT ATGGCCACTCTCACCATCTCGGGAGTGCAGGCCGGAGATGAAGCCGACTT CTACTGCCAAGTCTGGGACTCAGACTCCGAGCATGTGGTGTTCGGGGGCG GAACCAAGCTGACTGTGCTC
149365-aa VH	374	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSY ISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDL RGAFDIWGQGTMVTVSS
149365-aa VL	395	SYVLTQSPSVSAAPGYTATISCGGNNIGTKSVHWYQQKPGQAPLLVIRDD SVRPSKIPGRFSGSNSGNMATLTISGVQAGDEADFYCQVWDSDSEHVVFG GGTKLTVL
149366		
149366-aa ScFv ドメイン	333	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKPSGYTVTSHYIHWVRRAPGQGLEWMGM INPSGGVTAYSQTLQGRVTMTSDTSSSTVYMELSSLRSEDTAMYYCAREG SGSGWYFDFWGRGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYVLTQPPSVSVSPG QTASITCSGDGLSKKYVSWYQQKAGQSPVVLISRDKERPSGIPDRFSGSN SADTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDDTTVVFGGGTKLTVL
149366-nt ScFv ドメイン	354	CAAGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGGGCCGAAGTCAAGAAGCCGGGAGCCTC CGTGAAAGTGTCCTGCAAGCCTTCGGGATACACCGTGACCTCCCACTACA TTCATTGGGTCCGCCGCGCCCCCGGCCAAGGACTCGAGTGGATGGGCATG ATCAACCCTAGCGGCGGAGTGACCGCGTACAGCCAGACGCTGCAGGGACG CGTGACTATGACCTCGGATACCTCCTCCTCCACCGTCTATATGGAACTGT CCAGCCTGCGGTCCGAGGATACCGCCATGTACTACTGCGCCCGGGAAGGA TCAGGCTCCGGGTGGTATTTCGACTTCTGGGGAAGAGGCACCCTCGTGAC TGTGTCATCTGGGGGAGGGGGTTCCGGTGGTGGCGGATCGGGAGGAGGCG GTTCATCCTACGTGCTGACCCAGCCACCCTCCGTGTCCGTGAGCCCCGGC CAGACTGCATCGATTACATGTAGCGGCGACGGCCTCTCCAAGAAATACGT GTCGTGGTACCAGCAGAAGGCCGGACAGAGCCCGGTGGTGCTGATCTCAA GAGATAAGGAGCGGCCTAGCGGAATCCCGGACAGGTTCTCGGGTTCCAAC TCCGCGGACACTGCTACTCTGACCATCTCGGGGACCCAGGCTATGGACGA

【０７７６】

【表９－１３】

		AGCCGATTACTACTGCCAAGCCTGGGACGACACTACTGTCGTGTTTGGAG GGGGCACCAAGTTGACCGTCCTT
149366-aa VH	375	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKPSGYTVTSHYIHWVRRAPGQGLEWMGM INPSGGVTAYSQTLQGRVTMTSDTSSSTVYMELSSLRSEDTAMYYCAREG SGSGWYFDFWGRGTLVTVSS
149366-aa VL	396	SYVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGDGLSKKYVSWYQQKAGQSPVVLISRD KERPSGIPDRFSGSNSADTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDDTTVVFGGG TKLTVL
149367		
149367-aa ScFv ドメイン	334	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWI GYIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARA GIAARLRGAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPSSVS ASVGDRVIITCRASQGIRNWLAWYQQKPGKAPNLLIYAASNLQSGVPSRF SGSGSGADFTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAPFTFGPGTKVDIK
149367-nt ScFv ドメイン	355	CAAGTGCAGCTTCAGGAGAGCGGCCCGGGACTCGTGAAGCCGTCCCAGAC CCTGTCCCTGACTTGCACCGTGTCGGGAGGAAGCATCTCGAGCGGAGGCT ACTATTGGTCGTGGATTCGGCAGCACCCTGGAAAGGGCCTGGAATGGATC GGCTACATCTACTACTCCGGCTCGACCTACTACAACCCATCGCTGAAGTC CAGAGTGACAATCTCAGTGGACACGTCCAAGAATCAGTTCAGCCTGAAGC TCTCTTCCGTGACTGCGGCCGACACCGCCGTGTACTACTGCGCACGCGCT GGAATTGCCGCCCGGCTGAGGGGTGCCTTCGACATTTGGGGACAGGGCAC CATGGTCACCGTGTCCTCCGGCGGCGGAGGTTCCGGGGGTGGAGGCTCAG GAGGAGGGGGGTCCGACATCGTCATGACTCAGTCGCCCTCAAGCGTCAGC GCGTCCGTCGGGGACAGAGTGATCATCACCTGTCGGGCGTCCCAGGGAAT TCGCAACTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGAAAGGCCCCCAACC TGTTGATCTACGCCGCCTCAAACCTCCAATCCGGGGTGCCGAGCCGCTTC AGCGGCTCCGGTTCGGGTGCCGATTTCACTCTGACCATCTCCTCCCTGCA ACCTGAAGATGTGGCTACCTACTACTGCCAAAAGTACAACTCCGCACCTT TTACTTTCGGACCGGGGACCAAAGTGGACATTAAG
149367-aa VH	376	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWI GYIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARA GIAARLRGAFDIWGQGTMVTVSS
149367-aa VL	397	DIVMTQSPSSVSASVGDRVIITCRASQGIRNWLAWYQQKPGKAPNLLIYA ASNLQSGVPSRFSGSGSGADFTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAPFTFGP GTKVDIK
149368		
149368-aa ScFv ドメイン	335	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGG IIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRG GYQLLRWDVGLLRSAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYVLTQ PPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVLYGKNNRPSG VPDRFSGSRSGTTASLTITGAQAEDEADYYCSSRDSSGDHLRVFGTGTKV TVL
149368-nt ScFv ドメイン	356	CAAGTGCAGCTGGTCCAGTCGGGCGCCGAGGTCAAGAAGCCCGGGAGCTC TGTGAAAGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGGGGCACCTTTAGCTCCTACGCCA TCTCCTGGGTCCGCCAAGCACCGGGTCAAGGCCTGGAGTGGATGGGGGGA ATTATCCCTATCTTCGGCACTGCCAACTACGCCCAGAAGTTCCAGGGACG CGTGACCATTACCGCGGACGAATCCACCTCCACCGCTTATATGGAGCTGT

【０７７７】

【表９－１４】

		CCAGCTTGCGCTCGGAAGATACCGCCGTGTACTACTGCGCCCGGAGGGGT GGATACCAGCTGCTGAGATGGGACGTGGGCCTCCTGCGGTCGGCGTTCGA CATCTGGGGCCAGGGCACTATGGTCACTGTGTCCAGCGGAGGAGGCGGAT CGGGAGGCGGCGGATCAGGGGGAGGCGGTTCCAGCTACGTGCTTACTCAA CCCCCTTCGGTGTCCGTGGCCCCGGGACAGACCGCCAGAATCACTTGCGG AGGAAACAACATTGGGTCCAAGAGCGTGCATTGGTACCAGCAGAAGCCAG GACAGGCCCCTGTGCTGGTGCTCTACGGGAAGAACAATCGGCCCAGCGGA GTGCCGGACAGGTTCTCGGGTTCACGCTCCGGTACAACCGCTTCACTGAC TATCACCGGGGCCCAGGCAGAGGATGAAGCGGACTACTACTGTTCCTCCC GGGATTCATCCGGCGACCACCTCCGGGTGTTCGGAACCGGAACGAAGGTC ACCGTGCTG
149368-aa VH	377	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGG IIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRG GYQLLRWDVGLLRSAFDIWGQGTMVTVSS
149368-aa VL	398	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVLYGK NNRPSGVPDRFSGSRSGTTASLTITGAQAEDEADYYCSSRDSSGDHLRVF GTGTKVTVL
149369		
149369-aa ScFv ドメイン	336	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWL GRTYYRSKWYSFYAISLKSRIIINPDTSKNQFSLQLKSVTPEDTAVYYCA RSSPEGLFLYWFDPWGQGTLVTVSSGGDGSGGGGSGGGGSSSELTQDPAV SVALGQTIRITCQGDSLGNYYATWYQQKPGQAPVLVIYGTNNRPSGIPDR FSASSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGHHLLFGTGTKVTVL
149369-nt ScFv ドメイン	357	GAAGTGCAGCTCCAACAGTCAGGACCGGGGCTCGTGAAGCCATCCCAGAC CCTGTCCCTGACTTGTGCCATCTCGGGAGATAGCGTGTCATCGAACTCCG CCGCCTGGAACTGGATTCGGCAGAGCCCGTCCCGCGGACTGGAGTGGCTT GGAAGGACCTACTACCGGTCCAAGTGGTACTCTTTCTACGCGATCTCGCT GAAGTCCCGCATTATCATTAACCCTGATACCTCCAAGAATCAGTTCTCCC TCCAACTGAAATCCGTCACCCCCGAGGACACAGCAGTGTATTACTGCGCA CGGAGCAGCCCCGAAGGACTGTTCCTGTATTGGTTTGACCCCTGGGGCCA GGGGACTCTTGTGACCGTGTCGAGCGGCGGAGATGGGTCCGGTGGCGGTG GTTCGGGGGGCGGCGGATCATCATCCGAACTGACCCAGGACCCGGCTGTG TCCGTGGCGCTGGGACAAACCATCCGCATTACGTGCCAGGGAGACTCCCT GGGCAACTACTACGCCACTTGGTACCAGCAGAAGCCGGGCCAAGCCCCTG TGTTGGTCATCTACGGGACCAACAACAGACCTTCCGGCATCCCCGACCGG TTCAGCGCTTCGTCCTCCGGCAACACTGCCAGCCTGACCATCACTGGAGC GCAGGCCGAAGATGAGGCCGACTACTACTGCAACAGCAGAGACTCCTCGG GTCATCACCTCTTGTTCGGAACTGGAACCAAGGTCACCGTGCTG
149369-aa VH	378	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWL GRTYYRSKWYSFYAISLKSRIIINPDTSKNQFSLQLKSVTPEDTAVYYCA RSSPEGLFLYWFDPWGQGTLVTVSS
149369-aa VL	399	SSELTQDPAVSVALGQTIRITCQGDSLGNYYATWYQQKPGQAPVLVIYGT NNRPSGIPDRFSASSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGHHLLFG TGTKVTVL
BCMA_EBB-C1978-A4		
BCMA_EBB-C1978-A4 - aa	337	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA ISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVE GSGSLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPGTLSLSPGE

【０７７８】

【表９－１５】

ScFv ドメイン		RATLSCRASQSVSSAYLAWYQQKPGQPPRLLISGASTRATGIPDRFGGSG SGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSFNGSSLFTFGQGTRLEIK
BCMA_EBB-C1978-A4 - nt **ScFv ドメイン**	358	GAAGTGCAGCTCGTGGAGTCAGGAGGCGGCCTGGTCCAGCCGGGAGGGTC CCTTAGACTGTCATGCGCCGCAAGCGGATTCACTTTCTCCTCCTATGCCA TGAGCTGGGTCCGCCAAGCCCCCGGAAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCC ATCTCGGGGTCTGGAGGCTCAACTTACTACGCTGACTCCGTGAAGGGACG GTTCACCATTAGCCGCGACAACTCCAAGAACACCCTCTACCTCCAAATGA ACTCCCTGCGGGCCGAGGATACCGCCGTCTACTACTGCGCCAAAGTGGAA GGTTCAGGATCGCTGGACTACTGGGGACAGGGTACTCTCGTGACCGTGTC ATCGGGCGGAGGAGGTTCCGGCGGTGGCGGCTCCGGCGGCGGAGGGTCGG AGATCGTGATGACCCAGAGCCCTGGTACTCTGAGCCTTTCGCCGGGAGAA AGGGCCACCCTGTCCTGCCGCGCTTCCCAATCCGTGTCCTCCGCGTACTT GGCGTGGTACCAGCAGAAGCCGGGACAGCCCCCTCGGCTGCTGATCAGCG GGGCCAGCACCCGGGCAACCGGAATCCCAGACAGATTCGGGGGTTCCGGC AGCGGCACAGATTTCACCCTGACTATTTCGAGGTTGGAGCCCGAGGACTT TGCGGTGTATTACTGTCAGCACTACGGGTCGTCCTTTAATGGCTCCAGCC TGTTCACGTTCGGACAGGGGACCCGCCTGGAAATCAAG
BCMA_EBB-C1978-A4 - aa **VH**	379	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA ISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVE GSGSLDYWGQGTLVTVSS
BCMA_EBB-C1978-A4 - aa **VL**	400	EIVMTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSAYLAWYQQKPGQPPRLLIS GASTRATGIPDRFGGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSFNGSS LFTFGQGTRLEIK
BCMA_EBB-C1978-G1		
BCMA_EBB-C1978-G1 - aa **ScFv ドメイン**	338	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGITFSRYPMSWVRQAPGKGLEWVSG ISDSGVSTYYADSAKGRFTISRDNSKNTLFLQMSSLRDEDTAVYYCVTRA GSEASDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGE RATLSCRASQSVSNSLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRATGIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAIYYCQQFGTSSGLTFGGGTKLEIK
BCMA_EBB-C1978-G1 - nt **ScFv ドメイン**	359	GAAGTGCAACTGGTGGAAACCGGTGGCGGCCTGGTGCAGCCTGGAGGATC ATTGAGGCTGTCATGCGCGGCCAGCGGTATTACCTTCTCCCGGTACCCCA TGTCCTGGGTCAGACAGGCCCCGGGGAAAGGGCTTGAATGGGTGTCCGGG ATCTCGGACTCCGGTGTCAGCACTTACTACGCCGACTCCGCCAAGGGACG CTTCACCATTTCCCGGGACAACTCGAAGAACACCCTGTTCCTCCAAATGA GCTCCCTCCGGGACGAGGATACTGCAGTGTACTACTGCGTGACCCGCGCC GGGTCCGAGGCGTCTGACATTTGGGGACAGGGCACTATGGTCACCGTGTC GTCCGGCGGAGGGGGCTCGGGAGGCGGTGGCAGCGGAGGAGGAGGGTCCG AGATCGTGCTGACCCAATCCCCGGCCACCCTCTCGCTGAGCCCTGGAGAA AGGGCAACCTTGTCCTGTCGCGCGAGCCAGTCCGTGAGCAACTCCCTGGC CTGGTACCAGCAGAAGCCCGGACAGGCTCCGAGACTTCTGATCTACGACG CTTCGAGCCGGGCCACTGGAATCCCCGACCGCTTTTCGGGGTCCGGCTCA GGAACCGATTTCACCCTGACAATCTCACGGCTGGAGCCAGAGGATTTCGC CATCTATTACTGCCAGCAGTTCGGTACTTCCTCCGGCCTGACTTTCGGAG GCGGCACGAAGCTCGAAATCAAG
BCMA_EBB-C1978-G1 - aa	380	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGITFSRYPMSWVRQAPGKGLEWVSG ISDSGVSTYYADSAKGRFTISRDNSKNTLFLQMSSLRDEDTAVYYCVTRA GSEASDIWGQGTMVTVSS

【０７７９】

【表９－１６】

VH		
BCMA_EBB-C1978-G1 - aa **VL**	401	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSNSLAWYQQKPGQAPRLLIYD ASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAIYYCQQFGTSSGLTFG GGTKLEIK
BCMA_EBB-C1979-C1		
BCMA_EBB-C1979-C1 - aa **ScFv ドメイン**	339	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA ISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAIYYCARAT YKRELRYYYGMDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPGTV SLSPGERATLSCRASQSVSSSFLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPD RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDSAVYYCQQYHSSPSWTFGQGTRLEIK
BCMA_EBB-C1979-C1 - nt **ScFv ドメイン**	360	CAAGTGCAGCTCGTGGAATCGGGTGGCGGACTGGTGCAGCCGGGGGGCTC ACTTAGACTGTCCTGCGCGGCCAGCGGATTCACTTTCTCCTCCTACGCCA TGTCCTGGGTCAGACAGGCCCCTGGAAAGGGCCTGGAATGGGTGTCCGCA ATCAGCGGCAGCGGCGGCTCGACCTATTACGCGGATTCAGTGAAGGGCAG ATTCACCATTTCCCGGGACAACGCCAAGAACTCCTTGTACCTTCAAATGA ACTCCCTCCGCGCGGAAGATACCGCAATCTACTACTGCGCTCGGGCCACT TACAAGAGGGAACTGCGCTACTACTACGGGATGGACGTCTGGGGCCAGGG AACCATGGTCACCGTGTCCAGCGGAGGAGGAGGATCGGGAGGAGGCGGTA GCGGGGGTGGAGGGTCGGAGATCGTGATGACCCAGTCCCCCGGCACTGTG TCGCTGTCCCCCGGCGAACGGGCCACCCTGTCATGTCGGGCCAGCCAGTC AGTGTCGTCAAGCTTCCTCGCCTGGTACCAGCAGAAACCGGGACAAGCTC CCCGCCTGCTGATCTACGGAGCCAGCAGCCGGGCCACCGGTATTCCTGAC CGGTTCTCCGGTTCGGGGTCCGGGACCGACTTTACTCTGACTATCTCTCG CCTCGAGCCAGAGGACTCCGCCGTGTATTACTGCCAGCAGTACCACTCCT CCCCGTCCTGGACGTTCGGACAGGGCACAAGGCTGGAGATTAAG
BCMA_EBB-C1979-C1 - aa **VH**	381	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA ISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAIYYCARAT YKRELRYYYGMDVWGQGTMVTVSS
BCMA_EBB-C1979-C1 - aa **VL**	402	EIVMTQSPGTVSLSPGERATLSCRASQSVSSSFLAWYQQKPGQAPRLLIY GASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDSAVYYCQQYHSSPSWTF GQGTRLEIK
BCMA_EBB-C1978-C7		
BCMA_EBB-C1978-C7 - aa **ScFv ドメイン**	340	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA ISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNTLKAEDTAVYYCARAT YKRELRYYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPSTL SLSPGESATLSCRASQSVSTTFLAWYQQKPGQAPRLLIYGSSNRATGIPD RFSGSGSGTDFTLTIRRLEPEDFAVYYCQQYHSSPSWTFGQGTKVEIK
BCMA_EBB-C1978-C7 - nt **ScFv ドメイン**	361	GAGGTGCAGCTTGTGGAAACCGGTGGCGGACTGGTGCAGCCCGGAGGAAG CCTCAGGCTGTCCTGCGCCGCGTCCGGCTTCACCTTCTCCTCGTACGCCA TGTCCTGGGTCCGCCAGGCCCCCGGAAAGGGCCTGGAATGGGTGTCCGCC ATCTCTGGAAGCGGAGGTTCCACGTACTACGCGGACAGCGTCAAGGGAAG GTTCACAATCTCCCGCGATAATTCGAAGAACACTCTGTACCTTCAAATGA ACACCCTGAAGGCCGAGGACACTGCTGTGTACTACTGCGCACGGGCCACC TACAAGAGAGAGCTCCGGTACTACTACGGAATGGACGTCTGGGGCCAGGG

【０７８０】

【表９－１７】

		AACTACTGTGACCGTGTCCTCGGGAGGGGGTGGCTCCGGGGGGGGCGGCT CCGGCGGAGGCGGTTCCGAGATTGTGCTGACCCAGTCACCTTCAACTCTG TCGCTGTCCCCGGGAGAGAGCGCTACTCTGAGCTGCCGGGCCAGCCAGTC CGTGTCCACCACCTTCCTCGCCTGGTATCAGCAGAAGCCGGGGCAGGCAC CACGGCTCTTGATCTACGGGTCAAGCAACAGAGCGACCGGAATTCCTGAC CGCTTCTCGGGGAGCGGTTCAGGCACCGACTTCACCCTGACTATCCGGCG CCTGGAACCCGAAGATTTCGCCGTGTATTACTGTCAACAGTACCACTCCT CGCCGTCCTGGACCTTTGGCCAAGGAACCAAAGTGGAAATCAAG
BCMA_EBB-C1978-C7 - aa **VH**	382	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA ISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNTLKAEDTAVYYCARAT YKRELRYYYGMDVWGQGTTVTVSS
BCMA_EBB-C1978-C7 - aa **VL**	403	EIVLTQSPSTLSLSPGESATLSCRASQSVSTTFLAWYQQKPGQAPRLLIY GSSNRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIRRLEPEDFAVYYCQQYHSSPSWTF GQGTKVEIK
BCMA_EBB-C1978-D10		
BCMA_EBB-C1978-D10 - aa **ScFv ドメイン**	341	EVQLVETGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSG ISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARVG KAVPDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQTPSSLSASVGDR VTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYSFGQGTRLEIK
BCMA_EBB-C1978-D10- nt **ScFv ドメイン**	362	GAAGTGCAGCTCGTGGAAACTGGAGGTGGACTCGTGCAGCCTGGACGGTC GCTGCGGCTGAGCTGCGCTGCATCCGGCTTCACCTTCGACGATTATGCCA TGCACTGGGTCAGACAGGCGCCAGGGAAGGGACTTGAGTGGGTGTCCGGT ATCAGCTGGAATAGCGGCTCAATCGGATACGCGGACTCCGTGAAGGGAAG GTTCACCATTTCCCGCGACAACGCCAAGAACTCCCTGTACTTGCAAATGA ACAGCCTCCGGGATGAGGACACTGCCGTGTACTACTGCGCCCGCGTCGGA AAAGCTGTGCCCGACGTCTGGGGCCAGGGAACCACTGTGACCGTGTCCAG CGGCGGGGGTGGATCGGGCGGTGGAGGGTCCGGTGGAGGGGGCTCAGATA TTGTGATGACCCAGACCCCCTCGTCCCTGTCCGCCTCGGTCGGCGACCGC GTGACTATCACATGTAGAGCCTCGCAGAGCATCTCCAGCTACCTGAACTG GTATCAGCAGAAGCCGGGGAAGGCCCCGAAGCTCCTGATCTACGCGGCAT CATCACTGCAATCGGGAGTGCCGAGCCGGTTTTCCGGGTCCGGCTCCGGC ACCGACTTCACGCTGACCATTTCTTCCCTGCAACCCGAGGACTTCGCCAC TTACTACTGCCAGCAGTCCTACTCCACCCCTTACTCCTTCGGCCAAGGAA CCAGGCTGGAAATCAAG
BCMA_EBB-C1978-D10 - aa **VH**	383	EVQLVETGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSG ISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARVG KAVPDVWGQGTTVTVSS
BCMA_EBB-C1978-D10- aa **VL**	404	DIVMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYA ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYSFGQ GTRLEIK
BCMA_EBB-C1979-C12		

【０７８１】

【表９－１８】

BCMA_EBB-C1979-C12- aa **ScFv ドメイン**	342	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFDDYAMHWVRQRPGKGLEWVAS INWKGNSLAYGDSVKGRFAISRDNAKNTVFLQMNSLRTEDTAVYYCASHQ GVAYYNYAMDVWGRGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSL SPGERATLSCRATQSIGSSFLAWYQQRPGQAPRLLIYGASQRATGIPDRF SGRGSGTDFTLTISRVEPEDSAVYYCQHYESSPSWTFGQGTKVEIK
BCMA_EBB-C1979-C12 - nt **ScFv ドメイン**	363	GAAGTGCAGCTCGTGGAGAGCGGGGGAGGATTGGTGCAGCCCGGAAGGTC CCTGCGGCTCTCCTGCACTGCGTCTGGCTTCACCTTCGACGACTACGCGA TGCACTGGGTCAGACAGCGCCCGGGAAAGGGCCTGGAATGGGTCGCCTCA ATCAACTGGAAGGGAAACTCCCTGGCCTATGGCGACAGCGTGAAGGGCCG CTTCGCCATTTCGCGCGACAACGCCAAGAACACCGTGTTTCTGCAAATGA ATTCCCTGCGGACCGAGGATACCGCTGTGTACTACTGCGCCAGCCACCAG GGCGTGGCATACTATAACTACGCCATGGACGTGTGGGGAAGAGGGACGCT CGTCACCGTGTCCTCCGGGGGCGGTGGATCGGGTGGAGGAGGAAGCGGTG GCGGGGGCAGCGAAATCGTGCTGACTCAGAGCCCGGGAACTCTTTCACTG TCCCCGGGAGAACGGGCCACTCTCTCGTGCCGGGCCACCCAGTCCATCGG CTCCTCCTTCCTTGCCTGGTACCAGCAGAGGCCAGGACAGGCGCCCCGCC TGCTGATCTACGGTGCTTCCCAACGCGCCACTGGCATTCCTGACCGGTTC AGCGGCAGAGGGTCGGGAACCGATTTCACACTGACCATTTCCCGGGTGGA GCCCGAAGATTCGGCAGTCTACTACTGTCAGCATTACGAGTCCTCCCCTT CATGGACCTTCGGTCAAGGGACCAAAGTGGAGATCAAG
BCMA_EBB-C1979-C12 - aa **VH**	384	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFDDYAMHWVRQRPGKGLEWVAS INWKGNSLAYGDSVKGRFAISRDNAKNTVFLQMNSLRTEDTAVYYCASHQ GVAYYNYAMDVWGRGTLVTVSS
BCMA_EBB-C1979-C12 - aa **VL**	405	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRATQSIGSSFLAWYQQRPGQAPRLLIY GASQRATGIPDRFSGRGSGTDFTLTISRVEPEDSAVYYCQHYESSPSWTF GQGTKVEIK
BCMA_EBB-C1980-G4		
BCMA_EBB-C1980-G4- aa **ScFv ドメイン**	343	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA ISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVV RDGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGER ATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGNGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSPPRFTFGPGTKVDIK
BCMA_EBB-C1980-G4- nt **ScFv ドメイン**	364	GAGGTGCAGTTGGTCGAAAGCGGGGGCGGGCTTGTGCAGCCTGGCGGATC ACTGCGGCTGTCCTGCGCGGCATCAGGCTTCACGTTTTCTTCCTACGCCA TGTCCTGGGTGCGCCAGGCCCCTGGAAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCG ATTTCGGGGTCCGGCGGGAGCACCTACTACGCCGATTCCGTGAAGGGCCG CTTCACTATCTCGCGGGACAACTCCAAGAACACCCTCTACCTCCAAATGA ATAGCCTGCGGGCCGAGGATACCGCCGTCTACTATTGCGCTAAGGTCGTG CGCGACGGAATGGACGTGTGGGGACAGGGTACCACCGTGACAGTGTCCTC GGGGGGAGGCGGTAGCGGCGGAGGAGGAAGCGGTGGTGGAGGTTCCGAGA TTGTGCTGACTCAATCACCCGCGACCCTGAGCCTGTCCCCCGGCGAAAGG GCCACTCTGTCCTGTCGGGCCAGCCAATCAGTCTCCTCCTCGTACCTGGC CTGGTACCAGCAGAAGCCAGGACAGGCTCCGAGACTCCTTATCTATGGCG CATCCTCCCGCGCCACCGGAATCCCGGATAGGTTCTCGGGAAACGGATCG GGGACCGACTTCACTCTCACCATCTCCCGGCTGGAACCGGAGGACTTCGC

【０７８２】

【表９－１９】

		CGTGTACTACTGCCAGCAGTACGGCAGCCCGCCTAGATTCACTTTCGGCC CCGGCACCAAAGTGGACATCAAG
BCMA_EBB-C1980-G4- aa **VH**	385	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA ISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVV RDGMDVWGQGTTVTVSS
BCMA_EBB-C1980-G4- aa **VL**	406	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY GASSRATGIPDRFSGNGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSPPRFTF GPGTKVDIK
BCMA_EBB-C1980-D2		
BCMA_EBB-C1980-D2- aa **ScFv ドメイン**	344	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA ISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIP QTGTFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSG SGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSPSWTFGQGTRLEIK
BCMA_EBB-C1980-D2- nt **ScFv ドメイン**	365	GAAGTGCAGCTGCTGGAGTCCGGCGGTGGATTGGTGCAACCGGGGGGATC GCTCAGACTGTCCTGTGCGGCGTCAGGCTTCACCTTCTCGAGCTACGCCA TGTCATGGGTCAGACAGGCCCCTGGAAAGGGTCTGGAATGGGTGTCCGCC ATTTCCGGGAGCGGGGGATCTACATACTACGCCGATAGCGTGAAGGGCCG CTTCACCATTTCCCGGGACAACTCCAAGAACACTCTCTATCTGCAAATGA ACTCCCTCCGCGCTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGCGCCAAAATCCCT CAGACCGGCACCTTCGACTACTGGGGACAGGGGACTCTGGTCACCGTCAG CAGCGGTGGCGGAGGTTCGGGGGGAGGAGGAAGCGGCGGCGGAGGGTCCG AGATTGTGCTGACCCAGTCACCCGGCACTTTGTCCCTGTCGCCTGGAGAA AGGGCCACCCTTTCCTGCCGGGCATCCCAATCCGTGTCCTCCTCGTACCT GGCCTGGTACCAGCAGAGGCCCGGACAGGCCCCACGGCTTCTGATCTACG GAGCAAGCAGCCGCGCGACCGGTATCCCGGACCGGTTTTCGGGCTCGGGC TCAGGAACTGACTTCACCCTCACCATCTCCCGCCTGGAACCCGAAGATTT CGCTGTGTATTACTGCCAGCACTACGGCAGCTCCCCGTCCTGGACGTTCG GCCAGGGAACTCGGCTGGAGATCAAG
BCMA_EBB-C1980-D2- aa **VH**	386	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA ISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIP QTGTFDYWGQGTLVTVSS
BCMA_EBB-C1980-D2- aa **VL**	407	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQRPGQAPRLLIY GASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSPSWTF GQGTRLEIK
BCMA_EBB-C1978-A10		
BCMA_EBB-C1978-A10- aa **ScFv ドメイン**	345	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA ISGSGGSTYYADSVKGRFTMSRENDKNSVFLQMNSLRVEDTGVYYCARAN YKRELRYYYGMDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPGTL SLSPGESATLSCRASQRVASNYLAWYQHKPGQAPSLLISGASSRATGVPD RFSGSGSGTDFTLAISRLEPEDSAVYYCQHYDSSPSWTFGQGTKVEIK

【０７８３】

【表９－２０】

BCMA_EBB-C1978-A10- nt **ScFv ドメイン**	366	GAAGTGCAACTGGTGGAAACCGGTGGAGGACTCGTGCAGCCTGGCGGCAG CCTCCGGCTGAGCTGCGCCGCTTCGGGATTCACCTTTTCCTCCTACGCGA TGTCTTGGGTCAGACAGGCCCCCGGAAAGGGGCTGGAATGGGTGTCAGCC ATCTCCGGCTCCGGCGGATCAACGTACTACGCCGACTCCGTGAAAGGCCG GTTCACCATGTCGCGCGAGAATGACAAGAACTCCGTGTTCCTGCAAATGA ACTCCCTGAGGGTGGAGGACACCGGAGTGTACTATTGTGCGCGCGCCAAC TACAAGAGAGAGCTGCGGTACTACTACGGAATGGACGTCTGGGGACAGGG AACTATGGTGACCGTGTCATCCGGTGGAGGGGGAAGCGGCGGTGGAGGCA GCGGGGGCGGGGGTTCAGAAATTGTCATGACCCAGTCCCCGGGAACTCTT TCCCTCTCCCCCGGGGAATCCGCGACTTTGTCCTGCCGGGCCAGCCAGCG CGTGGCCTCGAACTACCTCGCATGGTACCAGCATAAGCCAGGCCAAGCCC CTTCCCTGCTGATTTCCGGGGCTAGCAGCCGCGCCACTGGCGTGCCGGAT AGGTTCTCGGGAAGCGGCTCGGGTACCGATTTCACCCTGGCAATCTCGCG GCTGGAACCGGAGGATTCGGCCGTGTACTACTGCCAGCACTATGACTCAT CCCCCTCCTGGACATTCGGACAGGGCACCAAGGTCGAGATCAAG
BCMA_EBB-C1978-A10- aa **VH**	387	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA ISGSGGSTYYADSVKGRFTMSRENDKNSVFLQMNSLRVEDTGVYYCARAN YKRELRYYYGMDVWGQGTMVTVSS
BCMA_EBB-C1978-A10- aa **VL**	408	EIVMTQSPGTLSLSPGESATLSCRASQRVASNYLAWYQHKPGQAPSLLIS GASSRATGVPDRFSGSGSGTDFTLAISRLEPEDSAVYYCQHYDSSPSWTF GQGTKVEIK
BCMA_EBB-C1978-D4		
BCMA_EBB-C1978-D4- aa **ScFv ドメイン**	346	EVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA ISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAL VGATGAFDIWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSP GERATLSCRASQSLSSNFLAWYQQKPGQAPGLLIYGASNWATGTPDRFSG SGSGTDFTLTITRLEPEDFAVYYCQYYGTSPMYTFGQGTKVEIK
BCMA_EBB-C1978-D4- nt **ScFv ドメイン**	367	GAAGTGCAGCTGCTCGAAACCGGTGGAGGGCTGGTGCAGCCAGGGGGCTC CCTGAGGCTTTCATGCGCCGCTAGCGGATTCTCCTTCTCCTCTTACGCCA TGTCGTGGGTCCGCCAAGCCCCTGGAAAAGGCCTGGAATGGGTGTCCGCG ATTTCCGGGAGCGGAGGTTCGACCTATTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCG CTTTACCATCTCCCGGGATAACTCCAAGAACACTCTGTACCTCCAAATGA ACTCGCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTATTACTGCGCGAAGGCGCTG GTCGGCGCGACTGGGGCATTCGACATCTGGGGACAGGGAACTCTTGTGAC CGTGTCGAGCGGAGGCGGCGGCTCCGGCGGAGGAGGGAGCGGGGGCGGTG GTTCCGAAATCGTGTTGACTCAGTCCCCGGGAACCCTGAGCTTGTCACCC GGGGAGCGGGCCACTCTCTCCTGTCGCGCCTCCCAATCGCTCTCATCCAA TTTCCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGACAGGCCCCGGGCCTGCTCA TCTACGGCGCTTCAAACTGGGCAACGGGAACCCCTGATCGGTTCAGCGGA AGCGGATCGGGTACTGACTTTACCCTGACCATCACCAGACTGGAACCGGA GGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGTACTACGGCACCTCCCCCATGTACA CATTCGGACAGGGTACCAAGGTCGAGATTAAG
BCMA_EBB-C1978-D4- aa **VH**	388	EVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA ISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAL VGATGAFDIWGQGTLVTVSS

【０７８４】

【表９－２１】

BCMA_EBB-C1978-D4- aa VL	409	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSLSSNFLAWYQQKPGQAPGLLIY GASNWATGTPDRFSGSGSGTDFTLTITRLEPEDFAVYYCQYYGTSPMYTF GQGTKVEIK
BCMA_EBB-C1980-A2		
BCMA_EBB-C1980-A2- aa ScFv ドメイン	347	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA ISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVLWF GEGFDPWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPLSLPVTPGEP ASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPLTFGGGTKVDIK
BCMA_EBB-C1980-A2- nt ScFv ドメイン	368	GAAGTGCAGCTGCTTGAGAGCGGTGGAGGTCTGGTGCAGCCCGGGGGATC ACTGCGCCTGTCCTGTGCCGCGTCCGGTTTCACTTTCTCCTCGTACGCCA TGTCGTGGGTCAGACAGGCACCGGGAAAGGGACTGGAATGGGTGTCAGCC ATTTCGGGTTCGGGGGGCAGCACCTACTACGCTGACTCCGTGAAGGGCCG GTTCACCATTTCCCGCGACAACTCCAAGAACACCTTGTACCTCCAAATGA ACTCCCTGCGGGCCGAAGATACCGCCGTGTATTACTGCGTGCTGTGGTTC GGAGAGGGATTCGACCCGTGGGGACAAGGAACACTCGTGACTGTGTCATC CGGCGGAGGCGGCAGCGGTGGCGGCGGTTCCGGCGGCGGCGGATCTGACA TCGTGTTGACCCAGTCCCCTCTGAGCCTGCCGGTCACTCCTGGCGAACCA GCCAGCATCTCCTGCCGGTCGAGCCAGTCCCTCCTGCACTCCAATGGGTA CAACTACCTCGATTGGTATCTGCAAAAGCCGGGCCAGAGCCCCCAGCTGC TGATCTACCTTGGGTCAAACCGCGCTTCCGGGGTGCCTGATAGATTCTCC GGGTCCGGGAGCGGAACCGACTTTACCCTGAAAATCTCGAGGGTGGAGGC CGAGGACGTCGGAGTGTACTACTGCATGCAGGCGCTCCAGACTCCCCTGA CCTTCGGAGGAGGAACGAAGGTCGACATCAAGA
BCMA_EBB-C1980-A2- aa VH	389	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA ISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVLWF GEGFDPWGQGTLVTVSS
BCMA_EBB-C1980-A2- aa VL	410	DIVLTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQ LLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTP LTFGGGTKVDIK
BCMA_EBB-C1981-C3		
BCMA_EBB-C1981-C3- aa ScFv ドメイン	348	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA ISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVG YDSSGYYRDYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPG TLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGI SDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGNSPPKFTFGPGTKLEI K
BCMA_EBB-C1981-C3- nt ScFv ドメイン	369	CAAGTGCAGCTCGTGGAGTCAGGCGGAGGACTGGTGCAGCCCGGGGGCTC CCTGAGACTTTCCTGCGCGGCATCGGGTTTTACCTTCTCCTCCTATGCTA TGTCCTGGGTGCGCCAGGCCCCGGGAAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCA ATCAGCGGTAGCGGGGGCTCAACATACTACGCCGACTCCGTCAAGGGTCG CTTCACTATTTCCCGGGACAACTCCAAGAATACCCTGTACCTCCAAATGA ACAGCCTCAGGGCCGAGGATACTGCCGTGTACTACTGCGCCAAAGTCGGA TACGATAGCTCCGGTTACTACCGGGACTACTACGGAATGGACGTGTGGGG ACAGGGCACCACCGTGACCGTGTCAAGCGGCGGAGGCGGTTCAGGAGGGG

【０７８５】

【表９－２２】

		GAGGCTCCGGCGGTGGAGGGTCCGAAATCGTCCTGACTCAGTCGCCTGGC ACTCTGTCGTTGTCCCCGGGGGAGCGCGCTACCCTGTCGTGTCGGGCGTC GCAGTCCGTGTCGAGCTCCTACCTCGCGTGGTACCAGCAGAAGCCCGGAC AGGCCCCTAGACTTCTGATCTACGGCACTTCTTCACGCGCCACCGGGATC AGCGACAGGTTCAGCGGCTCCGGCTCCGGGACCGACTTCACCCTGACCAT TAGCCGGCTGGAGCCTGAAGATTTCGCCGTGTATTACTGCCAACACTACG GAAACTCGCCGCCAAAGTTCACGTTCGGACCCGGAACCAAGCTGGAAATC AAG
BCMA_EBB-C1981-C3-aa **VH**	390	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA ISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVG YDSSGYYRDYYGMDVWGQGTTVTVSS
BCMA_EBB-C1981-C3-aa **VL**	411	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY GTSSRATGISDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGNSPPKFT FGPGTKLEIK
BCMA_EBB-C1978-G4		
BCMA_EBB-C1978-G4-aa **ScFv ドメイン**	349	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA ISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKMG WSSGYLGAFDIWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSL SPGERATLSCRASQSVASSFLAWYQQKPGQAPRLLIYGASGRATGIPDRF SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGGSPRLTFGGGTKVDIK
BCMA_EBB-C1978-G4-nt **ScFv ドメイン**	370	GAAGTCCAACTGGTGGAGTCCGGGGGAGGGCTCGTGCAGCCCGGAGGCAG CCTTCGGCTGTCGTGCGCCGCCTCCGGGTTCACGTTCTCATCCTACGCGA TGTCGTGGGTCAGACAGGCACCAGGAAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCC ATTAGCGGCTCCGGCGGTAGCACCTACTATGCCGACTCAGTGAAGGGAAG GTTCACTATCTCCCGCGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTCCAAATGA ACTCTCTGCGGGCCGAGGATACCGCGGTGTACTATTGCGCCAAGATGGGT TGGTCCAGCGGATACTTGGGAGCCTTCGACATTTGGGGACAGGGCACTAC TGTGACCGTGTCCTCCGGGGGTGGCGGATCGGGAGGCGGCGGCTCGGGTG GAGGGGGTTCCGAAATCGTGTTGACCCAGTCACCGGGAACCCTCTCGCTG TCCCCGGGAGAACGGGCTACACTGTCATGTAGAGCGTCCCAGTCCGTGGC TTCCTCGTTCCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCGGGACAGGCACCCCGCC TGCTCATCTACGGAGCCAGCGGCCGGGCGACCGGCATCCCTGACCGCTTC TCCGGTTCCGGCTCGGGCACCGACTTTACTCTGACCATTAGCAGGCTTGA GCCCGAGGATTTTGCCGTGTACTACTGCCAACACTACGGGGGGAGCCCTC GCCTGACCTTCGGAGGCGGAACTAAGGTCGATATCAAAA
BCMA_EBB-C1978-G4-aa **VH**	391	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA ISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKMG WSSGYLGAFDIWGQGTTVTVSS
BCMA_EBB-C1978-G4-aa **VL**	412	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVASSFLAWYQQKPGQAPRLLIY GASGRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGGSPRLTF GGGTKVDIK

【０７８６】

複数の実施形態では、ＰＣＴ国際公開第２０１２／０１６３８０５号パンフレット（その内容が、参照によりその全体において本明細書に組み込まれる）によるＣＤＲならびに／またはＶＨ配列およびＶＬ配列を使用して、さらなる例示的なＢＣＭＡ　ＣＡＲ構築物を作出する。複数の実施形態では、ＰＣＴ国際公開第２０１６／０１４５６５号パンフレット（その内容が、参照によりその全体において本明細書に組み込まれる）によるＣＤＲ

ならびに／またはＶＨ配列およびＶＬ配列を使用して、さらなる例示的なＢＣＭＡ　ＣＡＲ構築物を作出する。複数の実施形態では、ＰＣＴ国際公開第２０１４／１２２１４４号パンフレット（その内容が、参照によりその全体において本明細書に組み込まれる）によるＣＤＲならびに／またはＶＨ配列およびＶＬ配列を使用して、さらなる例示的なＢＣＭＡ　ＣＡＲ構築物を作出する。複数の実施形態では、ＰＣＴ国際公開第２０１６／０１４７８９号パンフレット（その内容が、参照によりその全体において本明細書に組み込まれる）によるＣＡＲ分子、ならびに／またはＶＨ配列およびＶＬ配列を使用して、さらなる例示的なＢＣＭＡ　ＣＡＲ構築物を作出する。複数の実施形態では、ＰＣＴ国際公開第２０１４／０８９３３５号パンフレット（その内容が、参照によりその全体において本明細書に組み込まれる）によるＣＡＲ分子、ならびに／またはＶＨ配列およびＶＬ配列を使用して、さらなる例示的なＢＣＭＡ　ＣＡＲ構築物を作出する。複数の実施形態では、ＰＣＴ国際公開第２０１４／１４０２４８号パンフレット（その内容が、参照によりその全体において本明細書に組み込まれる）によるＣＡＲ分子、ならびに／またはＶＨ配列およびＶＬ配列を使用して、さらなる例示的なＢＣＭＡ　ＣＡＲ構築物を作出する。

【０７８７】

複数の実施形態では、また、表９に見出されるＶＨ配列およびＶＬ配列を使用して、さらなる例示的なＢＣＭＡ　ＣＡＲ構築物も作出することができる。表９には、ＶＨドメインおよびＶＬドメインと、リンカー配列と、全長ＣＡＲとを含む、例示的なｓｃＦｖドメインのアミノ酸配列を示す。

【０７８８】

【表１０】

表 9. さらなる例示的な BCMA 結合性ドメイン配列

名称	配列	配列番号
A7D12.2 VH	QIQLVQSGPDLKKPGETVKLSCKASGYTFTNFGMNWVKQAPGKGFKWMAWINTY TGESYFADDFKGRFAFSVETSATTAYLQINNLKTEDTATYFCARGEIYYGYDGG FAYWGQGTLVTVSA	455
A7D12.2 VL	DVVMTQSHRFMSTSVGDRVSITCRASQDVNTAVSWYQQKPGQSPKLLIFSASYR YTGVPDRFTGSGSGADFTLTISSVQAEDLAVYYCQQHYSTPWTFGGGTKLDIK	459
A7D12.2 scFv ドメイン	QIQLVQSGPDLKKPGETVKLSCKASGYTFTNFGMNWVKQAPGKGFKWMAWINTY TGESYFADDFKGRFAFSVETSATTAYLQINNLKTEDTATYFCARGEIYYGYDGG FAYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVMTQSHRFMSTSVGDRVSITCRA SQDVNTAVSWYQQKPGQSPKLLIFSASYRYTGVPDRFTGSGSGADFTLTISSVQ AEDLAVYYCQQHYSTPWTFGGGTKLDIK	463
C11D5.3 VH	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGKGLKWMGWINTE TREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNLKYEDTATYFCALDYSYAMDYWG QGTSVTVSS	456
C11D5.3 VL	DIVLTQSPASLAMSLGKRATISCRASESVSVIGAHLIHWYQQKPGQPPKLLIYL ASNLETGVPARFSGSGSGTDFTLTIDPVEEDDVAIYSCLQSRIFPRTFGGGTKL EIK	460
C11D5.3 scFv ドメイン	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGKGLKWMGWINTE TREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNLKYEDTATYFCALDYSYAMDYWG QGTSVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFT DYSINWVKRAPGKGLKWMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQIN NLKYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQGTSVTVSS	464
C12A3.2 VH	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFRHYSMNWVKQAPGKGLKWMGRINTE SGVPIYADDFKGRFAFSVETSASTAYLVINNLKDEDTASYFCSNDYLYSLDFWG QGTALTVSS	457
C12A3.2 VL	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQQKPGQPPTLLIQL ASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKL EIK	461
C12A3.2 scFv ドメイン	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFRHYSMNWVKQAPGKGLKWMGRINTE SGVPIYADDFKGRFAFSVETSASTAYLVINNLKDEDTASYFCSNDYLYSLDFWG QGTALTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVT ILGSHLIYWYQQKPGQPPTLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEE DDVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIK	465
C13F12.1 VH	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTHYSMNWVKQAPGKGLKWMGRINTE TGEPLYADDFKGRFAFSLETSASTAYLVINNLKNEDTATFFCSNDYLYSCDYWG QGTTLTVSS	458
C13F12.1 VL	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQQKPGQPPTLLIQL ASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKL EIK	462
C13F12.1 scFv ドメイン	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTHYSMNWVKQAPGKGLKWMGRINTE TGEPLYADDFKGRFAFSLETSASTAYLVINNLKNEDTATFFCSNDYLYSCDYWG QGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVT ILGSHLIYWYQQKPGQPPTLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEE DDVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIK	466

【０７８９】

ｓｃＦｖドメインのヒトＣＤＲ配列の配列を、重鎖可変ドメインについては、表１０に示し、軽鎖可変ドメインについては、表１１に示す。「ＩＤ」とは、各ＣＤＲの、それぞれの配列番号を表す。ＣＤＲは、Ｋａｂａｔによる定義に従い示されるが、他の慣例法、例えば、Ｃｈｏｔｈｉａによる定義またはＫａｂａｔ／Ｃｈｏｔｈｉａによる定義の組合せ下におけるＣＤＲも、上記のＶＨ配列およびＶＬ配列に基づき、たやすく推定することができる。

【０７９０】

【表１１－１】

表 10: Kabat の番号付けスキーム(Kabat et al. (1991),“Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD)に従う重鎖可変ドメイン CDR

候補	HCDR1	ID	HCDR2	ID	HCDR3	ID
139109	NHGMS	594	GIVYSGSTYYAASVKG	634	HGGESDV	674
139103	NYAMS	584	GISRSGENTYYADSVKG	624	SPAHYYGGMDV	664
139105	DYAMH	585	GISWNSGSIGYADSVKG	625	HSFLAY	665
139111	NHGMS	586	GIVYSGSTYYAASVKG	626	HGGESDV	666
139100	NFGIN	587	WINPKNNNTNYAQKFQG	627	GPYYYQSYMDV	667
139101	SDAMT	588	VISGSGGTTYYADSVKG	628	LDSSGYYYARGPRY	668
139102	NYGIT	589	WISAYNGNTNYAQKFQG	629	GPYYYYMDV	669
139104	NHGMS	590	GIVYSGSTYYAASVKG	630	HGGESDV	670
139106	NHGMS	591	GIVYSGSTYYAASVKG	631	HGGESDV	671
139107	NHGMS	592	GIVYSGSTYYAASVKG	632	HGGESDV	672
139108	DYYMS	593	YISSSGSTIYYADSVKG	633	ESGDGMDV	673
139110	DYYMS	595	YISSSGNTIYYADSVKG	635	STMVREDY	675
139112	NHGMS	596	GIVYSGSTYYAASVKG	636	HGGESDV	676
139113	NHGMS	597	GIVYSGSTYYAASVKG	637	HGGESDV	677
139114	NHGMS	598	GIVYSGSTYYAASVKG	638	HGGESDV	678

【０７９１】

【表１１－２】

149362	SSYYYWG	599	SIYYSGSAYYNPSLKS	639	HWQEWPDAFDI	679
149363	TSGMCVS	600	RIDWDEDKFYSTSLKT	640	SGAGGTSATAFDI	680
149364	SYSMN	601	SISSSSSYIYYADSVKG	641	TIAAVYAFDI	681
149365	DYYMS	602	YISSSGSTIYYADSVKG	642	DLRGAFDI	682
149366	SHYIH	603	MINPSGGVTAYSQTLQG	643	EGSGSGWYFDF	683
149367	SGGYYWS	604	YIYYSGSTYYNPSLKS	644	AGIAARLRGAFDI	684
149368	SYAIS	605	GIIPIFGTANYAQKFQG	645	RGGYQLLRWDVGLLRSAFDI	685
149369	SNSAAWN	606	RTYYRSKWYSFYAISLKS	646	SSPEGLFLYWFDP	686
BCMA_EBB-C1978-A4	SYAMS	607	AISGSGGSTYYADSVKG	647	VEGSGSLDY	687
BCMA_EBB-C1978-G1	RYPMS	608	GISDSGVSTYYADSAKG	648	RAGSEASDI	688
BCMA_EBB-C1979-C1	SYAMS	609	AISGSGGSTYYADSVKG	649	ATYKRELRYYYGMDV	689
BCMA_EBB-C1978-C7	SYAMS	610	AISGSGGSTYYADSVKG	650	ATYKRELRYYYGMDV	690
BCMA_EBB-C1978-D10	DYAMH	611	GISWNSGSIGYADSVKG	651	VGKAVPDV	691
BCMA_EBB-C1979-C12	DYAMH	612	SINWKGNSLAYGDSVKG	652	HQGVAYYNYAMDV	692
BCMA_EBB-C1980-G4	SYAMS	613	AISGSGGSTYYADSVKG	653	VVRDGMDV	693

【０７９２】

【表１１－３】

BCMA_EBB-C1980-D2	SYAMS	614	AISGSGGSTYYADSVKG	654	IPQTGTFDY	694
BCMA_EBB-C1978-A10	SYAMS	615	AISGSGGSTYYADSVKG	655	ANYKRELRYYYGMDV	695
BCMA_EBB-C1978-D4	SYAMS	616	AISGSGGSTYYADSVKG	656	ALVGATGAFDI	696
BCMA_EBB-C1980-A2	SYAMS	617	AISGSGGSTYYADSVKG	657	WFGEGFDP	697
BCMA_EBB-C1981-C3	SYAMS	618	AISGSGGSTYYADSVKG	658	VGYDSSGYYRDYYGMDV	698
BCMA_EBB-C1978-G4	SYAMS	619	AISGSGGSTYYADSVKG	659	MGWSSGYLGAFDI	699
A7D12.2	NFGMN	620	WINTYTGESYFADDFKG	660	GEIYYGYDGGFAY	700
C11D5.3	DYSIN	621	WINTETREPAYAYDFRG	661	DYSYAMDY	701
C12A3.2	HYSMN	622	RINTESGVPIYADDFKG	662	DYLYSLDF	702
C13F12.1	HYSMN	623	RINTETGEPLYADDFKG	663	DYLYSCDY	703

【０７９３】

【表１２－１】

表 11: Kabat の番号付けスキーム(Kabat et al. (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD)に従う上記の配列からの軽鎖可変ドメイン CDR

候補	LCDR1	ID	LCDR2	ID	LCDR3	ID
139109	RASQSISSYLN	714	AASSLQS	754	QQSYSTPYT	794
139103	RASQSISSSFLA	704	GASRRAT	744	QQYHSSPSWT	784
139105	RSSQSLLHSNGYNYLD	705	LGSNRAS	745	MQALQTPYT	785
139111	KSSQSLLRNDGKTPLY	706	EVSNRFS	746	MQNIQFPS	786
139100	RSSQSLLHSNGYNYLN	707	LGSKRAS	747	MQALQTPYT	787
139101	RASQSISSYLN	708	GASTLAS	748	QQSYKRAS	788
139102	RSSQSLLYSNGYNYVD	709	LGSNRAS	749	MQGRQFPYS	789
139104	RASQSVSSNLA	710	GASTRAS	750	QQYGSSLT	790
139106	RASQSVSSKLA	711	GASIRAT	751	QQYGSSSWT	791
139107	RASQSVGSTNLA	712	DASNRAT	752	QQYGSSPPWT	792
139108	RASQSISSYLN	713	AASSLQS	753	QQSYTLA	793
139110	KSSESLVHNSGKTYLN	715	EVSNRDS	755	MQGTHWPGT	795
139112	QASEDINKFLN	716	DASTLQT	756	QQYESLPLT	796

【０７９４】

【表１２－２】

139113	RASQSVGSNLA	717	GASTRAT	757	QQYNDWLPVT	797
139114	RASQSIGSSSLA	718	GASSRAS	758	QQYAGSPPFT	798
149362	KASQDIDDAMN	719	SATSPVP	759	LQHDNFPLT	799
149363	RASQDIYNNLA	720	AANKSQS	760	QHYYRFPYS	800
149364	RSSQSLLHSNGYNYLD	721	LGSNRAS	761	MQALQTPYT	801
149365	GGNNIGTKSVH	722	DDSVRPS	762	QVWDSDSEHVV	802
149366	SGDGLSKKYVS	723	RDKERPS	763	QAWDDTTVV	803
149367	RASQGIRNWLA	724	AASNLQS	764	QKYNSAPFT	804
149368	GGNNIGSKSVH	725	GKNNRPS	765	SSRDSSGDHLRV	805
149369	QGDSLGNYYAT	726	GTNNRPS	766	NSRDSSGHHLL	806
BCMA_EBB-C1978-A4	RASQSVSSAYLA	727	GASTRAT	767	QHYGSSFNGSSLFT	807
BCMA_EBB-C1978-G1	RASQSVSNSLA	728	DASSRAT	768	QQFGTSSGLT	808
BCMA_EBB-C1979-C1	RASQSVSSSFLA	729	GASSRAT	769	QQYHSSPSWT	809
BCMA_EBB-C1978-C7	RASQSVSTTFLA	730	GSSNRAT	770	QQYHSSPSWT	810
BCMA_EBB-C1978-D10	RASQSISSYLN	731	AASSLQS	771	QQSYSTPYS	811
BCMA_EBB-C1979-C12	RATQSIGSSFLA	732	GASQRAT	772	QHYESSPSWT	812
BCMA_EBB-C1980-G4	RASQSVSSSYLA	733	GASSRAT	773	QQYGSPPRFT	813
BCMA_EBB-C1980-D2	RASQSVSSSYLA	734	GASSRAT	774	QHYGSSPSWT	814

【０７９５】

【表１２－３】

BCMA_EBB-C1978-A10	RASQRVASNYLA	735	GASSRAT	775	QHYDSSPSWT	815
BCMA_EBB-C1978-D4	RASQSLSSNFLA	736	GASNWAT	776	QYYGTSPMYT	816
BCMA_EBB-C1980-A2	RSSQSLLHSNGYNYLD	737	LGSNRAS	777	MQALQTPLT	817
BCMA_EBB-C1981-C3	RASQSVSSSYLA	738	GTSSRAT	778	QHYGNSPPKFT	818
BCMA_EBB-C1978-G4	RASQSVASSFLA	739	GASGRAT	779	QHYGGSPRLT	819
A7D12.2	RASQDVNTAVS	740	SASYRYT	780	QQHYSTPWT	820
C11D5.3	RASESVSVIGAHLIH	741	LASNLET	781	LQSRIFPRT	821
C12A3.2	RASESVTILGSHLIY	742	LASNVQT	782	LQSRTIPRT	822
C13F12.1	RASESVTILGSHLIY	743	LASNVQT	783	LQSRTIPRT	823

【０７９６】

一実施形態では、ＢＣＭＡ結合性ドメインは、本明細書で記載される、例えば、表８、９、もしくは１１に提供されるＢＣＭＡ結合性ドメインの、１もしくは複数の（例えば、３つ全ての）軽鎖相補性決定領域１（ＬＣ　ＣＤＲ１）、軽鎖相補性決定領域２（ＬＣ　ＣＤＲ２）、および軽鎖相補性決定領域３（ＬＣ　ＣＤＲ３）、および／または本明細書で記載される、例えば、表８、９、もしくは１０に提供されるＢＣＭＡ結合性ドメインの、１もしくは複数の（例えば、３つ全ての）重鎖相補性決定領域１（ＨＣ　ＣＤＲ１）、重鎖相補性決定領域２（ＨＣ　ＣＤＲ２）、および重鎖相補性決定領域３（ＨＣ　ＣＤＲ３）を含む。一実施形態では、ＢＣＭＡ結合性ドメインは、表８に提供される、任意のアミノ酸配列の、ＬＣ　ＣＤＲ１、ＬＣ　ＣＤＲ２、およびＬＣ　ＣＤＲ３のうちの、１つ、２つ、または全てと；表８に提供される、任意のアミノ酸配列の、ＨＣ　ＣＤＲ１、ＨＣ　ＣＤＲ２、およびＨＣ　ＣＤＲ３のうちの、１つ、２つ、または全てとを含む。

【０７９７】

一実施形態では、ＢＣＭＡ抗原結合性ドメインは、

（ｉ）（ａ）配列番号７１４のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号７５４のＬＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号７９４のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；ならびに

（ｂ）配列番号５９４のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号６３４のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号６７４のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列

（ｉｉ）（ａ）配列番号７０４のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号７４４のＬＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号７８４のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；ならびに

（ｂ）配列番号５８４のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号６２４のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号６６４のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列

（ｉｉｉ）（ａ）配列番号７０５のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号７４５のＬ

ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号７８５のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；ならびに

（ｂ）配列番号５８５のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号６２５のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号６６５のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列

（ｉｖ）（ａ）配列番号７０６のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号７４６のＬＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号７８６のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；ならびに

（ｂ）配列番号５８６のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号６２６のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号６６６のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列

（ｖ）（ａ）配列番号７０７のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号７４７のＬＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号７８７のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；ならびに

（ｂ）配列番号５８７のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号６２７のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号６６７のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列

（ｖｉ）（ａ）配列番号７０８のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号７４８のＬＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号７８８のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；ならびに

（ｂ）配列番号５８８のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号６２８のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号６６８のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列

（ｖｉｉ）（ａ）配列番号７０９のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号７４９のＬＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号７８９のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；ならびに

（ｂ）配列番号５８９のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号６２９のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号６６９のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列

（ｖｉｉｉ）（ａ）配列番号７１０のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号７５０のＬＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号７９０のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；ならびに

（ｂ）配列番号５９０のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号６３０のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号６７０のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列

（ｉｘ）（ａ）配列番号７１１のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号７５１のＬＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号７９１のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；ならびに

（ｂ）配列番号５９１のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号６３１のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号６７１のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列

（ｘ）（ａ）配列番号７１２のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号７５２のＬＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号７９２のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；ならびに

（ｂ）配列番号５９２のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号６３２のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号６７２のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列

（ｘｉ）（ａ）配列番号７１３のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号７５３のＬＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号７９３のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；ならびに

（ｂ）配列番号５９３のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号６３３のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号６７３のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列

（ｘｉｉ）（ａ）配列番号７１５のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号７５５のＬＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号７９５のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；ならびに

（ｂ）配列番号５９５のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号６３５のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号６７５のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列

（ｘｉｉｉ）（ａ）配列番号７１６のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号７５６のＬＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号７９６のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；ならびに

（ｂ）配列番号５９６のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号６３６のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号６７６のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列

（ｘｉｖ）（ａ）配列番号７１７のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号７５７のＬＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号７９７のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；ならびに

（ｂ）配列番号５９７のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号６３７のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号６７７のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列

（ｘｖ）（ａ）配列番号７１８のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号７５８のＬＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号７９８のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；ならびに

（ｂ）配列番号５９８のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号６３８のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号６７８のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列

（ｘｖｉ）（ａ）配列番号７１９のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号７５９のＬＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号７９９のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；ならびに

（ｂ）配列番号５９９のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号６３９のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号６７９のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列

（ｘｖｉｉ）（ａ）配列番号７２０のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号７６０のＬＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号８００のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；ならびに

（ｂ）配列番号６００のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号６４０のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号６８０のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列

（ｘｖｉｉｉ）（ａ）配列番号７２１のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号７６１のＬＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号８０１のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；ならびに

（ｂ）配列番号６０１のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号６４１のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号６８１のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列

（ｘｉｘ）（ａ）配列番号７２２のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号７６２のＬＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号８０２のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；ならびに

（ｂ）配列番号６０２のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号６４２のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号６８２のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列

（ｘｘ）（ａ）配列番号７２３のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号７６３のＬＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号８０３のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；ならびに

（ｂ）配列番号６０３のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号６４３のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号６８３のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列

（ｘｘｉ）（ａ）配列番号７２４のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号７６４のＬＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号８０４のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；ならびに

（ｂ）配列番号６０４のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号６４４のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号６８４のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列

（ｘｘｉｉ）（ａ）配列番号７２５のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号７６５のＬＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号８０５のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；ならびに

（ｂ）配列番号６０５のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号６４５のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号６８５のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列または

（ｘｘｉｉｉ）（ａ）配列番号７２６のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号７６６のＬＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号８０６のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；ならびに

（ｂ）配列番号６０６のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号６４６のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号６８６のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列を含む。

【０７９８】

一実施形態では、ＢＣＭＡ結合性ドメインは、本明細書で記載される（例えば、表８または９に）軽鎖可変領域、および／または本明細書で記載される（例えば、表８または９に）重鎖可変領域を含む。一実施形態では、ＢＣＭＡ結合性ドメインは、表８または９に列挙されるアミノ酸配列の軽鎖および重鎖を含むｓｃＦｖである。ある実施形態では、ＢＣＭＡ結合性ドメイン（例えば、ｓｃＦｖ）は、表８もしくは９に提供される軽鎖可変領域のアミノ酸配列の、少なくとも１つ、２つ、もしくは３つの修飾（例えば、置換、例えば、保存的置換）を有するが、３０、２０、もしくは１０を超える修飾（例えば、置換、例えば、保存的置換）は有さないアミノ酸配列、または表８もしくは９に提供されるアミノ酸配列との、９５～９９％の同一性を伴う配列を含む軽鎖可変領域；および／あるいは表８もしくは９に提供される重鎖可変領域のアミノ酸配列の、少なくとも１つ、２つ、もしくは３つの修飾（例えば、置換、例えば、保存的置換）を有するが、３０、２０、もしくは１０を超える修飾（例えば、置換、例えば、保存的置換）は有さないアミノ酸配列、または表８もしくは９に提供されるアミノ酸配列に対する、９５～９９％の同一性を伴う配列を含む重鎖可変領域を含む。

【０７９９】

一実施形態では、ＢＣＭＡ結合性ドメインは、配列番号２４９；配列番号２３９、配列番号２４０；配列番号２４１；配列番号２４２；配列番号２４３；配列番号２４４、配列番号２４５、配列番号２４６、配列番号２４７、配列番号２４８、配列番号２５０、配列番号２５１、配列番号２５２、配列番号２５３、配列番号３２９、配列番号３３０、配列番号３３１、配列番号３３２、配列番号３３３、配列番号３３４、配列番号３３５、配列番号３３６、配列番号３３７、配列番号３３８、配列番号３３９、配列番号３４０、配列番号３４１、配列番号３４２、配列番号３４３、配列番号３４４、配列番号３４５、配列番号３４６、配列番号３４７、配列番号３４８、配列番号３４９、配列番号４６３、配列番号４６４、配列番号４６５および配列番号４６６からなる群から選択されるアミノ酸配列；または前記配列のうちのいずれかに対する、少なくとも１つ、２つ、もしくは３つの修飾（例えば、置換、例えば、保存的置換）を有するが、３０、２０、もしくは１０を超える修飾（例えば、置換、例えば、保存的置換）は有さないアミノ酸配列；または前記配列のうちのいずれかに対する、９５～９９％の同一性を伴う配列を含む。一実施形態では、ＢＣＭＡ結合性ドメインは、ｓｃＦｖであり、本明細書で記載されるアミノ酸配列であって、例えば、表８または９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を、本明細書で記載されるアミノ酸配列であって、例えば、表８または９のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域へと、リンカー、例えば、本明細書で記載されるリンカーを介して接合させる。一実施形態では、ＢＣＭＡ結合性ドメインは、（Ｇｌｙ４－Ｓｅｒ）ｎリンカー［配列中、ｎは、１、２、３、４、５、または６（配列番号１０５６１）、好ましくは３である］（配列番号３５）を含む。ｓｃＦｖの軽鎖可変領域および重鎖可変領域は、例えば、以下の配向性：軽鎖可変領域－リンカー－重鎖可変領域、または重鎖可変領域－リンカー－軽鎖可変領域のうちのいずれかにありうる。

【０８００】

当技術分野で公知である、任意のＢＣＭＡ　ＣＡＲ、例えば、当技術分野で公知である、任意のＢＣＭＡ　ＣＡＲのＢＣＭＡ抗原結合性ドメインを、本開示に従い使用することができる。例えば、本明細書で記載されているＢＣＭＡ抗原結合性ドメインである。

【０８０１】

例示的なＣＡＲ分子

一態様では、ＣＡＲ、例えば、本明細書で開示される細胞が発現するＣＡＲは、例えば、ＣＤ１９またはＢＣＭＡなど、本明細書で記載されるＢ細胞抗原に結合する抗原結合性ドメインを含むＣＡＲ分子を含む。

【０８０２】
一実施形態では、ＣＡＲは、ＣＤ１９抗原結合性ドメイン（例えば、ＣＤ１９に特異的に結合する、マウス抗体もしくはマウス抗体断片、ヒト抗体もしくはヒト抗体断片、またはヒト化抗体もしくはヒト化抗体断片）、膜貫通ドメイン、および細胞内シグナル伝達ドメイン（例えば、共刺激性ドメインおよび／または一次シグナル伝達ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメイン）を含むＣＡＲ分子を含む。
【０８０３】
本明細書で記載される、例示的なＣＡＲ分子を、表１２に提供する。表１２のＣＡＲ分子は、ＣＤ１９抗原結合性ドメイン、例えば、表４に提供される、任意のＣＤ１９抗原結合性ドメインのアミノ酸配列を含む。下記で列挙される、例示的なＣＡＲ分子のうちのいずれか、またはこれらの組合せを、本明細書で開示される細胞および方法と共に使用することができる。
【０８０４】
【表１３－１】

表 12. 例示的な CD19 CAR 分子

抗原	名称	アミノ酸配列	配列番号
CD19	CTL019	MALPVTALLLPLALLLHAARPDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQ DISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTI SNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGGGGSGGGGSGGGGSE VKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLG VIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAK HYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPE ACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGR KKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADA PAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGL YNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR	**185**
CD19	CAR 1	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQ DISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTI SSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIG VIWGSETTYYSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAK HYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPE ACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGR KKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADA PAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGL YNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR	**186**
CD19	CAR 2	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQ DISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTI SSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIG VIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAK HYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPE ACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGR KKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADA PAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGL YNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR	**187**

【０８０５】
【表１３－２】

CD19	CAR 3	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGV SLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYSSSLKSRVTISKDNSK NQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWY QQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFA VYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPE ACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGR KKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADA PAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGL YNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR	**188**
CD19	CAR 4	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGV SLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSK NQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWY QQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFA VYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPE ACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGR KKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADA PAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGL YNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR	**189**
CD19	CAR 5	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQ DISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTI SSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSG GGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKG LEWIGVIWGSETTYYSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAV YYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPL SLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFS RSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKN PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTY DALHMQALPPR	**190**
CD19	CAR 6	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQ DISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTI SSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSG GGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKG LEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAV YYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPL SLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFS RSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKN PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTY DALHMQALPPR	**191**

【０８０６】

【表１３－３】

CD19	CAR 7	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGV SLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYSSSLKSRVTISKDNSK NQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISK YLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQ PEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPL SLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFS RSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKN PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTY DALHMQALPPR	**192**
CD19	CAR 8	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGV SLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSK NQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISK YLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQ PEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPL SLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFS RSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKN PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTY DALHMQALPPR	**193**
CD19	CAR 9	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQ DISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTI SSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSG GGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKG LEWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAV YYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPL SLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFS RSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKN PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTY DALHMQALPPR	**194**
CD19	CAR 10	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQ DISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTI SSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSG GGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKG LEWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAV YYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPL SLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFS RSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKN PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTY DALHMQALPPR	**195**

【０８０７】

【表１３－４】

CD19	CAR 11	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGV SLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSK NQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISK YLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQ PEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPL SLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFS RSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKN PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTY DALHMQALPPR	**196**
CD19	CAR 12	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQ DISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTI SSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIG VIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAK HYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPE ACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGR KKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADA PAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGL YNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR	**197**

【０８０８】

一実施形態では、ＣＡＲ分子は、表１２または参照により本明細書に組み込まれる、２０１４年３月１５日に出願された、国際公開第２０１４／１５３２７０号パンフレットの表３に提供されるアミノ酸配列を含む（または、これらからなる）。一実施形態では、ＣＡＲ分子は、配列番号１８５、配列番号１８６、配列番号１８７、配列番号１８８、配列番号１８９、配列番号１９０、配列番号１９１、配列番号１９２、配列番号１９３、配列番号１９４、配列番号１９５、配列番号１９６、または配列番号１９７；のアミノ酸配列；または配列番号１８５、配列番号１８６、配列番号１８７、配列番号１８８、配列番号１８９、配列番号１９０、配列番号１９１、配列番号１９２、配列番号１９３、配列番号１９４、配列番号１９５、配列番号１９６、または配列番号１９７；のアミノ酸配列の、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、１０、１５、２０、または３０の修飾（例えば、置換、例えば、保存的置換）は有するが、６０、５０、または４０を超える修飾（例えば、置換、例えば、保存的置換）は有さないアミノ酸配列；または配列番号１８５、配列番号１８６、配列番号１８７、配列番号１８８、配列番号１８９、配列番号１９０、配列番号１９１、配列番号１９２、配列番号１９３、配列番号１９４、配列番号１９５、配列番号１９６、または配列番号１９７のアミノ酸配列に対して、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％の同一性を有するアミノ酸配列を含む（または、これらからなる）。

【０８０９】

一態様では、ＣＡＲ、例えば、本明細書で開示される細胞が発現するＣＡＲは、ＢＣＭＡに結合する抗原結合性ドメインを含むＣＡＲ分子を含む、例えば、ＢＣＭＡ抗原結合性ドメイン（例えば、ＢＣＭＡ、例えば、ヒトＢＣＭＡに特異的に結合する、マウス抗体もしくはマウス抗体断片、ヒト抗体もしくはヒト抗体断片、またはヒト化抗体もしくはヒト化抗体断片）、膜貫通ドメイン、および細胞内シグナル伝達ドメイン（例えば、共刺激性ドメインおよび／または一次シグナル伝達ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメイン）を含む。

【０８１０】

例示的なＣＡＲ分子は、表１３もしくは国際公開第２０１６／０１４５６５号パンフレ

ットの表１に提供されているか、または、そうでなければ、本明細書で記載される通りである。表１３におけるＣＡＲ分子は、ＢＣＭＡ抗原結合性ドメイン、例えば、表８または９に提示された、任意のＢＣＭＡ抗原結合性ドメインのアミノ酸配列を含む。下記で列挙される、例示的なＣＡＲ分子のうちのいずれか、またはこれらの組合せを、本明細書で開示される細胞および方法と共に使用することができる。

【０８１１】

【表１４－１】

表 13. 例示的な BCMA CAR 分子。配列を、リーダー配列と共に提供する。

名称/記載	配列番号	配列
139109		
139109- aa 全長 CAR	859	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALS NHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQ MNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGS DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAA SSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQGT KVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDI YIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGC SCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDG LYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

【０８１２】

【表１４－２】

139109- nt 全長 CAR	874	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCGAAGTGCAATTGGTGGAATCAGGGGGAGGACTTGTGCAG CCTGGAGGATCGCTGAGACTGTCATGTGCCGTGTCCGGCTTTGCCCTGTCC AACCACGGGATGTCCTGGGTCCGCCGCGCGCCTGGAAAGGGCCTCGAATGG GTGTCGGGTATTGTGTACAGCGGTAGCACCTACTATGCCGCATCCGTGAAG GGGAGATTCACCATCAGCCGGGACAACTCCAGGAACACTCTGTACCTCCAA ATGAATTCGCTGAGGCCAGAGGACACTGCCATCTACTACTGCTCCGCGCAT GGCGGAGAGTCCGACGTCTGGGGACAGGGGACCACCGTGACCGTGTCTAGC GCGTCCGGCGGAGGCGGCAGCGGGGGTCGGGCATCAGGGGGCGGCGGATCG GACATCCAGCTCACCCAGTCCCCGAGCTCGCTGTCCGCCTCCGTGGGAGAT CGGGTCACCATCACGTGCCGCGCCAGCCAGTCGATTTCCTCCTACCTGAAC TGGTACCAACAGAAGCCCGGAAAAGCCCCGAAGCTTCTCATCTACGCCGCC TCGAGCCTGCAGTCAGGAGTGCCCTCACGGTTCTCCGGCTCCGGTTCCGGT ACTGATTTCACCCTGACCATTTCCTCCCTGCAACCGGAGGACTTCGCTACT TACTACTGCCAGCAGTCGTACTCCACCCCCTACACTTTCGGACAAGGCACC AAGGTCGAAATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCT CCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCC GCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATC TACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTC GTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTT AAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGT TCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAA TTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTC TACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAG CGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCC CAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTAT AGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGA CTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCAC ATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139103		
139103- aa 全長 CAR	849	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFS NYAMSWVRQAPGKGLGWVSGISRSGENTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRDEDTAVYYCARSPAHYYGGMDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRAS GGGGSDIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSISSSFLAWYQQKPGQAPR LLIYGASRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDSAVYYCQQYHSSPS WTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRG LDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQT TQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRRE EYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERR RGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
139103- nt 全長 CAR	864	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCCAAGTGCAACTCGTGGAATCTGGTGGAGGACTCGTGCAA CCCGGAAGATCGCTTAGACTGTCGTGTGCCGCCAGCGGGTTCACTTTCTCG AACTACGCGATGTCCTGGGTCCGCCAGGCACCCGGAAAGGGACTCGGTTGG GTGTCCGGCATTTCCCGGTCCGGCGAAAATACCTACTACGCCGACTCCGTG AAGGGCCGCTTCACCATCTCAAGGGACAACAGCAAAAACACCCTGTACTTG CAAATGAACTCCCTGCGGGATGAAGATACAGCCGTGTACTATTGCGCCCGG TCGCCTGCCCATTACTACGGCGGAATGGACGTCTGGGGACAGGGAACCACT GTGACTGTCAGCAGCGCGTCGGGTGGCGGCGGCTCAGGGGGTCGGGCCTCC GGGGGGGGAGGGTCCGACATCGTGCTGACCCAGTCCCCGGGAACCCTGAGC CTGAGCCCGGGAGAGCGCGCGACCCTGTCATGCCGGGCATCCCAGAGCATT AGCTCCTCCTTTCTCGCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGACAGGCCCCGAGG CTGCTGATCTACGGCGCTAGCAGAAGGGCTACCGGAATCCCAGACCGGTTC

【０８１３】

【表１４－３】

		TCCGGCTCCGGTTCCGGGACCGATTTCACCCTTACTATCTCGCGCCTGGAA CCTGAGGACTCCGCCGTCTACTACTGCCAGCAGTACCACTCATCCCCGTCG TGGACGTTCGGACAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGACCACTACCCCAGCA CCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTG CGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGT CTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGC GGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGG AAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACT ACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGC GGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTAC AAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAG GAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGG AAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAG GATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGA AGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAG GACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139105		
139105- aa 全長 CAR	850	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFD DYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCSVHSFLAYWGQGTLVTVSSASGGGGSGGRASGGGGS DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQL LIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPYT FGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLD FACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQ EEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEY DVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRG KGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
139105- nt 全長 CAR	865	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCCAAGTGCAACTCGTCGAATCCGGTGGAGGTCTGGTCCAA CCTGGTAGAAGCCTGAGACTGTCGTGTGCGGCCAGCGGATTCACCTTTGAT GACTATGCTATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCCAGGAAAGGGCCTGGAATGG GTGTCGGGAATTAGCTGGAACTCCGGGTCCATTGGCTACGCCGACTCCGTG AAGGGCCGCTTCACCATCTCCCGCGACAACGCAAAGAACTCCCTGTACTTG CAAATGAACTCGCTCAGGGCTGAGGATACCGCGCTGTACTACTGCTCCGTG CATTCCTTCCTGGCCTACTGGGGACAGGGAACTCTGGTCACCGTGTCGAGC GCCTCCGGCGGCGGGGGCTCGGGTGGACGGGCCTCGGGCGGAGGGGGGTCC GACATCGTGATGACCCAGACCCCGCTGAGCTTGCCCGTGACTCCCGGAGAG CCTGCATCCATCTCCTGCCGGTCATCCCAGTCCCTTCTCCACTCCAACGGA TACAACTACCTCGACTGGTACCTCCAGAAGCCGGGACAGAGCCCTCAGCTT CTGATCTACCTGGGGTCAAATAGAGCCTCAGGAGTGCCGGATCGGTTCAGC GGATCTGGTTCGGGAACTGATTTCACTCTGAAGATTTCCCGCGTGGAAGCC GAGGACGTGGGCGTCTACTACTGTATGCAGGCGCTGCAGACCCCCTATACC TTCGGCCAAGGGACGAAAGTGGAGATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGG CCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCG GAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGAC TTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTC CTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAG CTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAA GAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGC GAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAG GGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTAC GACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCG CGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAG

【０８１４】

【表１４－４】

		ATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGC AAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACC TATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139111		
139111- aa 全長 CAR	851	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALS NHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQ MNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLRNDGKTPLYWYLQKAGQPPQL LIYEVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGAYYCMQNIQFPSF GGGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDF ACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQE EDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYD VLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGK GHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
139111- nt 全長 CAR	866	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCGAAGTGCAATTGTTGGAATCTGGAGGAGGACTTGTGCAG CCTGGAGGATCACTGAGACTTTCGTGTGCGGTGTCAGGCTTCGCCCTGAGC AACCACGGCATGAGCTGGGTGCGGAGAGCCCCGGGGAAGGGTCTGGAATGG GTGTCCGGGATCGTCTACTCCGGTTCAACTTACTACGCCGCAAGCGTGAAG GGTCGCTTCACCATTTCCCGCGATAACTCCCGGAACACCCTGTACCTCCAA ATGAACTCCCTGCGGCCCGAGGACACCGCCATCTACTACTGTTCCGCGCAT GGAGGAGAGTCCGATGTCTGGGGACAGGGCACTACCGTGACCGTGTCGAGC GCCTCGGGGGGAGGAGGCTCCGGCGGTCGCGCCTCCGGGGGGGGGTGGCAGC GACATTGTGATGACGCAGACTCCACTCTCGCTGTCCGTGACCCCGGGACAG CCCGCGTCCATCTCGTGCAAGAGCTCCCAGAGCCTGCTGAGGAACGACGGA AAGACTCCTCTGTATTGGTACCTCCAGAAGGCTGGACAGCCCCCGCAACTG CTCATCTACGAAGTGTCAAATCGCTTCTCCGGGGTGCCGGATCGGTTTTCC GGCTCGGGATCGGGCACCGACTTCACCCTGAAAATCTCCAGGGTCGAGGCC GAGGACGTGGGAGCCTACTACTGCATGCAAAACATCCAGTTCCCTTCCTTC GGCGGCGGCACAAAGCTGGAGATTAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCA CCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAG GCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTC GCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTG CTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTG CTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAG GAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAA CTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGG CAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGAC GTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGC AGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATG GCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAA GGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTAT GACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139100		
139100- aa 全長 CAR	852	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVRKTGASVKVSCKASGYIFD NFGINWVRQAPGQGLEWMGWINPKNNNTNYAQKFQGRVTITADESTNTAYM EVSSLRSEDTAVYYCARGPYYYQSYMDVWGQGTMVTVSSASGGGGSGGRAS GGGGSDIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLNWYLQKPG QSPQLLIYLGSKRASGVPDRFSGSGSGTDFTLHITRVGAEDVGVYYCMQAL QTPYTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVH TRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRP

【０８１５】

【表１４－５】

		VQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLG RREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKG ERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
139100- nt 全長 CAR	867	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCCAAGTCCAACTCGTCCAGTCCGGCGCAGAAGTCAGAAAA ACCGGTGCTAGCGTGAAAGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCTACATTTTCGAT AACTTCGGAATCAACTGGGTCAGACAGGCCCCGGGCCAGGGGCTGGAATGG ATGGGATGGATCAACCCCAAGAACAACAACACCAACTACGCACAGAAGTTC CAGGGCCGCGTGACTATCACCGCCGATGAATCGACCAATACCGCCTACATG GAGGTGTCCTCCCTGCGGTCGGAGGACACTGCCGTGTATTACTGCGCGAGG GGCCCATACTACTACCAAAGCTACATGGACGTCTGGGGACAGGGAACCATG GTGACCGTGTCATCCGCCTCCGGTGGTGGAGGCTCCGGGGGGCGGGCTTCA GGAGGCGGAGGAAGCGATATTGTGATGACCCAGACTCCGCTTAGCCTGCCC GTGACTCCTGGAGAACCGGCCTCCATTTCCTGCCGGTCCTCGCAATCACTC CTGCATTCCAACGGTTACAACTACCTGAATTGGTACCTCCAGAAGCCTGGC CAGTCGCCCCAGTTGCTGATCTATCTGGGCTCGAAGCGCGCCTCCGGGGTG CCTGACCGGTTTAGCGGATCTGGGAGCGGCACGGACTTCACTCTCCACATC ACCCGCGTGGGAGCGGAGGACGTGGGAGTGTACTACTGTATGCAGGCGCTG CAGACTCCGTACACATTCGGACAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAGACCACT ACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCT CTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCAT ACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCT GGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAG CGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCT GTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAG GAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCT CCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGT CGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAA ATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAG CTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGG GAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACC GCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139101		
139101- aa 全長 CAR	853	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS SDAMTWVRQAPGKGLEWVSVISGSGGTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKLDSSGYYYARGPRYWGQGTLVTVSSASGGGGSGG RASGGGSDIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYGASTLASGVPARFSGSGSGTHFTLTINSLQSEDSATYYCQQSYKR ASFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRG LDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQT TQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRRE EYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERR RGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
139101- nt 全長 CAR	868	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCCAAGTGCAACTTCAAGAATCAGGCGGAGGACTCGTGCAG CCCGGAGGATCATTGCGGCTCTCGTGCGCCGCCTCGGGCTTCACCTTCTCG AGCGACGCCATGACCTGGGTCCGCCAGGCCCCGGGGAAGGGGCTGGAATGG GTGTCTGTGATTTCCGGCTCCGGGGGAACTACGTACTACGCCGATTCCGTG AAAGGTCGCTTCACTATCTCCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTTTATCTG CAAATGAATTCCCTCCGCGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAAG CTGGACTCCTCGGGCTACTACTATGCCCGGGGTCCGAGATACTGGGGACAG GGAACCCTCGTGACCGTGTCCTCCGCGTCCGGCGGAGGAGGGTCGGGAGGG

【０８１６】

【表１４－６】

		CGGGCCTCCGGCGGCGGCGGTTCGGACATCCAGCTGACCCAGTCCCCATCC TCACTGAGCGCAAGCGTGGGCGACAGAGTCACCATTACATGCAGGGCGTCC CAGAGCATCAGCTCCTACCTGAACTGGTACCAACAGAAGCCTGGAAAGGCT CCTAAGCTGTTGATCTACGGGGCTTCGACCCTGGCATCCGGGGTGCCCGCG AGGTTTAGCGGAAGCGGTAGCGGCACTCACTTCACTCTGACCATTAACAGC CTCCAGTCCGAGGATTCAGCCACTTACTACTGTCAGCAGTCCTACAAGCGG GCCAGCTTCGGACAGGGCACTAAGGTCGAGATCAAGACCACTACCCCAGCA CCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTG CGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGT CTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGC GGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGG AAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACT ACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGC GGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTAC AAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAG GAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGG AAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAG GATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGA AGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAG GACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139102		
139102- aa 全長 CAR	854	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFS NYGITWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKFQGRVTMTRNTSISTAYM ELSSLRSEDTAVYYCARGPYYYYMDVWGKGTMVTVSSASGGGGSGGRASGG GGSEIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYVDWYLQKPGQS PQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFKLQISRVEAEDVGIYYCMQGRQF PYSFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTR GLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQ TTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRR EEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGER RRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
139102- nt 全長 CAR	869	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCCAAGTCCAACTGGTCCAGAGCGGTGCAGAAGTGAAGAAG CCCGGAGCGAGCGTGAAAGTGTCCTGCAAGGCTTCCGGGTACACCTTCTCC AACTACGGCATCACTTGGGTGCGCCAGGCCCCGGGACAGGGCCTGGAATGG ATGGGGTGGATTTCCGCGTACAACGGCAATACGAACTACGCTCAGAAGTTC CAGGGTAGAGTGACCATGACTAGGAACACCTCCATTTCCACCGCCTACATG GAACTGTCCTCCCTGCGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCCGG GGACCATACTACTACTACATGGATGTCTGGGGGAAGGGGACTATGGTCACC GTGTCATCCGCCTCGGGAGGCGGCGGATCAGGAGGACGCGCCTCTGGTGGT GGAGGATCGGAGATCGTGATGACCCAGAGCCCTCTCTCCTTGCCCGTGACT CCTGGGGAGCCCGCATCCATTTCATGCCGGAGCTCCCAGTCACTTCTCTAC TCCAACGGCTATAACTACGTGGATTGGTACCTCCAAAAGCCGGGCCAGAGC CCGCAGCTGCTGATCTACCTGGGCTCGAACAGGGCCAGCGGAGTGCCTGAC CGGTTCTCCGGGTCGGGAAGCGGGACCGACTTCAAGCTGCAAATCTCGAGA GTGGAGGCCGAGGACGTGGGAATCTACTACTGTATGCAGGGCCGCCAGTTT CCGTACTCGTTCGGACAGGGCACCAAAGTGGAAATCAAGACCACTACCCCA GCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCC CTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGG GGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACT TGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGT CGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAG ACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAA

【０８１７】

【表１４－７】

		GGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCC TACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGA GAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGC GGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAA AAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGC AGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACC AAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139104		
139104- aa 全長 CAR	855	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALS NHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQ MNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGS EIVLTQSPATLSVSPGESATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGA STRASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYGSSLTFGGGTK VEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIY IWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCS CRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKR RGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGL YQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
139104- nt 全長 CAR	870	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCGAAGTGCAATTGCTCGAAACTGGAGGAGGTCTGGTGCAA CCTGGAGGATCACTTCGCCTGTCCTGCGCCGTGTCGGGCTTTGCCCTGTCC AACCATGGAATGAGCTGGGTCCGCCGCGCGCCGGGGAAGGGCCTCGAATGG GTGTCCGGCATCGTCTACTCCGGCTCCACCTACTACGCCGCGTCCGTGAAG GGCCGGTTCACGATTTCACGGGACAACTCGCGGAACACCCTGTACCTCCAA ATGAATTCCCTTCGGCCGGAGGATACTGCCATCTACTACTGCTCCGCCCAC GGTGGCGAATCCGACGTCTGGGGCCAGGGAACCACCGTGACCGTGTCCAGC GCGTCCGGGGGGAGGAGGAAGCGGGGGTAGAGCATCGGGTGGAGGCGGATCA GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCCGCCACCTTGAGCGTGTCACCAGGAGAG TCCGCCACCCTGTCATGCCGCGCCAGCCAGTCCGTGTCCTCCAACCTGGCT TGGTACCAGCAGAAGCCGGGGCAGGCCCCTAGACTCCTGATCTATGGGGCG TCGACCCGGGCATCTGGAATTCCCGATAGGTTCAGCGGATCGGGCTCGGGC ACTGACTTCACTCTGACCATCTCCTCGCTGCAAGCCGAGGACGTGGCTGTG TACTACTGTCAGCAGTACGGAAGCTCCCTGACTTTCGGTGGCGGGACCAAA GTCGAGATTAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCT ACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCA GCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTAC ATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTG ATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAG CAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCA TGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTC AGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTAC AACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGG AGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAA GAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGC GAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTG TACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATG CAGGCCCTGCCGCCTCGG
139106		
139106- aa 全長 CAR	856	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALS NHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQ MNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGS

【０８１８】

【表１４－８】

		EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSKLAWYQQKPGQAPRLLMYGA SIRATGIPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCQQYGSSSWTFGQGT KVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDI YIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGC SCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDG LYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
139106- nt 全長 CAR	871	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCGAAGTGCAATTGGTGGAAACTGGAGGAGGACTTGTGCAA CCTGGAGGATCATTGAGACTGAGCTGCGCAGTGTCGGGATTCGCCCTGAGC AACCATGGAATGTCCTGGGTCAGAAGGGCCCCTGGAAAAGGCCTCGAATGG GTGTCAGGGATCGTGTACTCCGGTTCCACTTACTACGCCGCCTCCGTGAAG GGGCGCTTCACTATCTCACGGGATAACTCCCGCAATACCCTGTACCTCCAA ATGAACAGCCTGCGGCCGGAGGATACCGCCATCTACTACTGTTCCGCCCAC GGTGGAGAGTCTGACGTCTGGGGCCAGGGAACTACCGTGACCGTGTCCTCC GCGTCCGGCGGTGGAGGGAGCGGCGGCCGCGCCAGCGGCGGCGGAGGCTCC GAGATCGTGATGACCCAGAGCCCCGCTACTCTGTCGGTGTCGCCCGGAGAA AGGGCGACCCTGTCCTGCCGGGCGTCGCAGTCCGTGAGCAGCAAGCTGGCT TGGTACCAGCAGAAGCCGGGCCAGGCACCACGCCTGCTTATGTACGGTGCC TCCATTCGGGCCACCGGAATCCCGGACCGGTTCTCGGGGTCGGGGTCCGGT ACCGAGTTCACACTGACCATTTCCTCGCTCGAGCCCGAGGACTTTGCCGTC TATTACTGCCAGCAGTACGGCTCCTCCTCATGGACGTTCGGCCAGGGGACC AAGGTCGAAATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCT CCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCC GCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATC TACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTC GTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTT AAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGT TCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAA TTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTC TACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAG CGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCC CAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTAT AGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGA CTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCAC ATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139107		
139107- aa 全長 CAR	857	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVETGGGVVQPGGSLRLSCAVSGFALS NHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQ MNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGS EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVGSTNLAWYQQKPGQAPRLLIYD ASNRATGIPDRFSGGGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPWTFGQ GTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC DIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED GCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVL DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
139107- nt 全長 CAR	872	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCGAAGTGCAATTGGTGGAGACTGGAGGAGGAGTGGTGCAA CCTGGAGGAAGCCTGAGACTGTCATGCGCGGTGTCGGGCTTCGCCCTCTCC AACCACGGAATGTCCTGGGTCCGCCGGGCCCCTGGGAAAGGACTTGAATGG GTGTCCGGCATCGTGTACTCGGGTTCCACCTACTACGCGGCCTCAGTGAAG

【０８１９】

【表１４－９】

		GGCCGGTTTACTATTAGCCGCGACAACTCCAGAAACACACTGTACCTCCAA ATGAACTCGCTGCGGCCGGAAGATACCGCTATCTACTACTGCTCCGCCCAT GGGGGAGAGTCGGACGTCTGGGGACAGGGCACCACTGTCACTGTGTCCAGC GCTTCCGGCGGTGGTGGAAGCGGGGGACGGGCCTCAGGAGGCGGTGGCAGC GAGATTGTGCTGACCCAGTCCCCCGGGACCCTGAGCCTGTCCCCGGGAGAA AGGGCCACCCTCTCCTGTCGGGCATCCCAGTCCGTGGGGTCTACTAACCTT GCATGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCTCGCCTGCTGATCTACGAC GCGTCCAATAGAGCCACCGGCATCCCGGATCGCTTCAGCGGAGGCGGATCG GGCACCGACTTCACCCTCACCATTTCAAGGCTGGAACCGGAGGACTTCGCC GTGTACTACTGCCAGCAGTATGGTTCGTCCCCACCCTGGACGTTCGGCCAG GGGACTAAGGTCGAGATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACC CCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGT AGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGC GATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTT TCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTAC ATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGAC GGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGC GTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAAC CAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTG GACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAG AATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAA GCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCAC GACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCT CTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139108		
139108- aa 全長 CAR	858	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS DYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCARESGDGMDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIY AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYTLAFGQGT KVDIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDI YIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGC SCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDG LYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
139108- nt 全長 CAR	873	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCCAAGTGCAACTCGTGGAATCTGGTGGAGGACTCGTGAAA CCTGGAGGATCATTGAGACTGTCATGCGCGGCCTCGGGATTCACGTTCTCC GATTACTACATGAGCTGGATTCGCCAGGCTCCGGGGAAGGGACTGGAATGG GTGTCCTACATTTCCTCATCCGGCTCCACCATCTACTACGCGGACTCCGTG AAGGGGAGATTCACCATTAGCCGCGATAACGCCAAGAACAGCCTGTACCTT CAGATGAACTCCCTGCGGGCTGAAGATACTGCCGTCTACTACTGCGCAAGG GAGAGCGGAGATGGGATGGACGTCTGGGGACAGGGTACCACTGTGACCGTG TCGTCGGCCTCCGGCGGAGGGGGTTCGGGTGGAAGGGCCAGCGGCGGCGGA GGCAGCGACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCATCGCTGTCCGCCTCCGTG GGCGACCGCGTCACCATCACATGCCGGGCCTCACAGTCGATCTCCTCCTAC CTCAATTGGTATCAGCAGAAGCCCGGAAAGGCCCCTAAGCTTCTGATCTAC GCAGCGTCCTCCCTGCAATCCGGGGTCCCATCTCGGTTCTCCGGCTCGGGC AGCGGTACCGACTTCACTCTGACCATCTCGAGCCTGCAGCCGGAGGACTTC GCCACTTACTACTGTCAGCAAAGCTACACCCTCGCGTTTGGCCAGGGCACC AAAGTGGACATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCT CCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCC GCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATC

【０８２０】

【表１４－１０】

		TACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTC GTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTT AAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGT TCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAA TTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTC TACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAG CGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCC CAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTAT AGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGA CTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCAC ATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139110		
139110- aa 全長 CAR	860	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS DYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGNTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCARSTMVREDYWGQGTLVTVSSASGGGGSGGRASGGG GSDIVLTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSESLVHNSGKTYLNWFHQRPGQSP RRLIYEVSNRDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGTHWP GTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRG LDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQT TQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRRE EYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERR RGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
139110- nt 全長 CAR	875	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCCAAGTGCAACTGGTGCAAAGCGGAGGAGGATTGGTCAAA CCCGGAGGAAGCCTGAGACTGTCATGCGCGGCCTCTGGATTCACCTTCTCC GATTACTACATGTCATGGATCAGACAGGCCCCGGGGAAGGGCCTCGAATGG GTGTCCTACATCTCGTCCTCCGGGAACACCATCTACTACGCCGACAGCGTG AAGGGCCGCTTTACCATTTCCCGCGACAACGCAAAGAACTCGCTGTACCTT CAGATGAATTCCCTGCGGGCTGAAGATACCGCGGTGTACTATTGCGCCCGG TCCACTATGGTCCGGGAGGACTACTGGGGACAGGGCACACTCGTGACCGTG TCCAGCGCGAGCGGGGGTGGAGGCAGCGGTGGACGCGCCTCCGGCGGCGGC GGTTCAGACATCGTGCTGACTCAGTCGCCCCTGTCGCTGCCGGTCACCCTG GGCCAACCGGCCTCAATTAGCTGCAAGTCCTCGGAGAGCCTGGTGCACAAC TCAGGAAAGACTTACCTGAACTGGTTCCATCAGCGGCCTGGACAGTCCCCA CGGAGGCTCATCTATGAAGTGTCCAACAGGGATTCGGGGGTGCCCGACCGC TTCACTGGCTCCGGGTCCGGCACCGACTTCACCTTGAAAATCTCCAGAGTG GAAGCCGAGGACGTGGGCGTGTACTACTGTATGCAGGGTACCCACTGGCCT GGAACCTTTGGACAAGGAACTAAGCTCGAGATTAAGACCACTACCCCAGCA CCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTG CGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGT CTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGC GGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGG AAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACT ACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGC GGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTAC AAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAG GAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGG AAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAG GATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGA AGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAG GACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG

【０８２１】

【表１４－１１】

139112		
139112- aa 全長 CAR	861	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALS NHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQ MNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGS DIRLTQSPSPLSASVGDRVTITCQASEDINKFLNWYHQTPGKAPKLLIYDA STLQTGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDIGTYYCQQYESLPLTFGGGT KVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDI YIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGC SCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDG LYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
139112- nt 全長 CAR	876	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCCAAGTGCAACTCGTGGAATCTGGTGGAGGACTCGTGCAA CCCGGTGGAAGCCTTAGGCTGTCGTGCGCCGTCAGCGGGTTTGCTCTGAGC AACCATGGAATGTCCTGGGTCCGCCGGGCACCGGGAAAAGGGCTGGAATGG GTGTCCGGCATCGTGTACAGCGGGTCAACCTATTACGCCGCGTCCGTGAAG GGCAGATTCACTATCTCAAGAGACAACAGCCGGAACACCCTGTACTTGCAA ATGAATTCCCTGCGCCCCGAGGACACCGCCATCTACTACTGCTCCGCCCAC GGAGGAGAGTCGGACGTGTGGGGCCAGGGAACGACTGTGACTGTGTCCAGC GCATCAGGAGGGGGTGGTTCGGGCGGCCGGGCCTCGGGGGGAGGAGGTTCC GACATTCGGCTGACCCAGTCCCCGTCCCCACTGTCGGCCTCCGTCGGCGAC CGCGTGACCATCACTTGTCAGGCGTCCGAGGACATTAACAAGTTCCTGAAC TGGTACCACCAGACCCCTGGAAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGATGCC TCGACCCTTCAAACTGGAGTGCCTAGCCGGTTCTCCGGGTCCGGCTCCGGC ACTGATTTCACTCTGACCATCAACTCATTGCAGCCGGAAGATATCGGGACC TACTATTGCCAGCAGTACGAATCCCTCCCGCTCACATTCGGCGGGGGAACC AAGGTCGAGATTAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCT CCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCC GCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATC TACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTC GTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTT AAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGT TCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAA TTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTC TACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAG CGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCC CAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTAT AGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGA CTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCAC ATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139113		
139113- aa 全長 CAR	862	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALS NHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQ MNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGS ETTLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLAWYQQKPGQGPRLLIYGA STRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFAVYYCQQYNDWLPVTFGQG TKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDG CSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLD KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHD GLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

【０８２２】

【表１４－１２】

139113- nt 全長 CAR	877	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCGAAGTGCAATTGGTGGAAACTGGAGGAGGACTTGTGCAA CCTGGAGGATCATTGCGGCTCTCATGCGCTGTCTCCGGCTTCGCCCTGTCA AATCACGGGATGTCGTGGGTCAGACGGGCCCCGGGAAAGGGTCTGGAATGG GTGTCGGGGATTGTGTACAGCGGCTCCACCTACTACGCCGCTTCGGTCAAG GGCCGCTTCACTATTTCACGGGACAACAGCCGCAACACCCTCTATCTGCAA ATGAACTCTCTCCGCCCGGAGGATACCGCCATCTACTACTGCTCCGCACAC GGCGGCGAATCCGACGTGTGGGGACAGGGAACCACTGTCACCGTGTCGTCC GCATCCGGTGGCGGAGGATCGGGTGGCCGGGCCTCCGGGGGCGGCGGCAGC GAGACTACCCTGACCCAGTCCCCTGCCACTCTGTCCGTGAGCCCGGGAGAG AGAGCCACCCTTAGCTGCCGGGCCAGCCAGAGCGTGGGCTCCAACCTGGCC TGGTACCAGCAGAAGCCAGGACAGGGTCCCAGGCTGCTGATCTACGGAGCC TCCACTCGCGCGACCGGCATCCCCGCGAGGTTCTCCGGGTCGGGTTCCGGG ACCGAGTTCACCCTGACCATCTCCTCCCTCCAACCGGAGGACTTCGCGGTG TACTACTGTCAGCAGTACAACGATTGGCTGCCCGTGACATTTGGACAGGGG ACGAAGGTGGAAATCAAAACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCG GCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGA CCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGAT ATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCA CTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATC TTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGC TGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTG AAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAG CTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGAC AAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAAT CCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCC TATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGAC GGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTT CACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139114		
139114- aa 全長 CAR	863	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALS NHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQ MNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGS EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSIGSSSLAWYQQKPGQAPRLLMYG ASSRASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYAGSPPFTFGQ GTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC DIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED GCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVL DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
139114- nt 全長 CAR	878	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCGAAGTGCAATTGGTGGAATCTGGTGGAGGACTTGTGCAA CCTGGAGGATCACTGAGACTGTCATGCGCGGTGTCCGGTTTTGCCCTGAGC AATCATGGGATGTCGTGGGTCCGGCGCGCCCCCGGAAAGGGTCTGGAATGG GTGTCGGGTATCGTCTACTCCGGGAGCACTTACTACGCCGCGAGCGTGAAG GGCCGCTTCACCATTTCCCGCGATAACTCCCGCAACACCCTGTACTTGCAA ATGAACTCGCTCCGGCCTGAGGACACTGCCATCTACTACTGCTCCGCACAC GGAGGAGAATCCGACGTGTGGGGCCAGGGAACTACCGTGACCGTCAGCAGC GCCTCCGGCGGCGGGGGCTCAGGCGGACGGGCTAGCGGCGGCGGTGGCTCC GAGATCGTGCTGACCCAGTCGCCTGGCACTCTCTCGCTGAGCCCCGGGGAA AGGGCAACCCTGTCCTGTCGGGCCAGCCAGTCCATTGGATCATCCTCCCTC GCCTGGTATCAGCAGAAACCGGGACAGGCTCCGCGGCTGCTTATGTATGGG GCCAGCTCAAGAGCCTCCGGCATTCCCGACCGGTTCTCCGGGTCCGGTTCC

【０８２３】

【表１４－１３】

		GGCACCGATTTCACCCTGACTATCTCGAGGCTGGAGCCAGAGGACTTCGCC GTGTACTACTGCCAGCAGTACGCGGGGTCCCCGCCGTTCACGTTCGGACAG GGAACCAAGGTCGAGATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACC CCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGT AGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGC GATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTT TCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTAC ATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGAC GGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGC GTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAAC CAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTG GACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAG AATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAA GCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCAC GACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCT CTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
149362		
149362-aa 全長 CAR	879	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIS SSYYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSAYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFS LRLSSVTAADTAVYYCARHWQEWPDAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSETTLTQSPAFMSATPGDKVIISCKASQDIDDAMNWYQQKPGEAPLFI IQSATSPVPGIPPRFSGSGFGTDFSLTINNIESEDAAYYFCLQHDNFPLTF GQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDF ACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQE EDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYD VLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGK GHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
149362-nt 全長 CAR	901	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCCAAGTGCAGCTTCAGGAAAGCGGACCGGGCCTGGTCAAG CCATCCGAAACTCTCTCCCTGACTTGCACTGTGTCTGGCGGTTCCATCTCA TCGTCGTACTACTACTGGGGCTGGATTAGGCAGCCGCCCGGAAAGGGACTG GAGTGGATCGGAAGCATCTACTATTCCGGCTCGGCGTACTACAACCCTAGC CTCAAGTCGAGAGTGACCATCTCCGTGGATACCTCCAAGAACCAGTTTTCC CTGCGCCTGAGCTCCGTGACCGCCGCTGACACCGCCGTGTACTACTGTGCT CGGCATTGGCAGGAATGGCCCGATGCCTTCGACATTTGGGGCCAGGGCACT ATGGTCACTGTGTCATCCGGGGGTGGAGGCAGCGGGGGAGGAGGGTCCGGG GGGGGAGGTTCAGAGACAACCTTGACCCAGTCACCCGCATTCATGTCCGCC ACTCCGGGAGACAAGGTCATCATCTCGTGCAAAGCGTCCCAGGATATCGAC GATGCCATGAATTGGTACCAGCAGAAGCCTGGCGAAGCGCCGCTGTTCATT ATCCAATCCGCAACCTCGCCCGTGCCTGGAATCCCACCGCGGTTCAGCGGC AGCGGTTTCGGAACCGACTTTTCCCTGACCATTAACAACATTGAGTCCGAG GACGCCGCCTACTACTTCTGCCTGCAACACGACAACTTCCCTCTCACGTTC GGCCAGGGAACCAAGCTGGAAATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCA CCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAG GCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTC GCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTG CTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTG CTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAG GAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAA CTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGG CAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGAC GTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGC AGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATG

【０８２４】

【表１４－１４】

		GCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAA GGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTAT GACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
149363		
149363-aa 全長 CAR	880	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVNLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLR TSGMCVSWIRQPPGKALEWLARIDWDEDKFYSTSLKTRLTISKDTSDNQVV LRMTNMDPADTATYYCARSGAGGTSATAFDIWGPGTMVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYNNLAWFQLKPGSAPR SLMYAANKSQSGVPSRFSGSASGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHYYRFPY SFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGL DFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTT QEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREE YDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
149363-nt 全長 CAR	902	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCCAAGTCAATCTGCGCGAATCCGGCCCCGCCTTGGTCAAG CCTACCCAGACCCTCACTCTGACCTGTACTTTCTCCGGCTTCTCCCTGCGG ACTTCCGGGATGTGCGTGTCCTGGATCAGACAGCCTCCGGGAAAGGCCCTG GAGTGGCTCGCTCGCATTGACTGGGATGAGGACAAGTTCTACTCCACCTCA CTCAAGACCAGGCTGACCATCAGCAAAGATACCTCTGACAACCAAGTGGTG CTCCGCATGACCAACATGGACCCAGCCGACACTGCCACTTACTACTGCGCG AGGAGCGGAGCGGGCGGAACCTCCGCCACCGCCTTCGATATTTGGGGCCCG GGTACCATGGTCACCGTGTCAAGCGGAGGAGGGGGGTCCGGGGGCGGCGGT TCCGGGGGAGGCGGATCGGACATTCAGATGACTCAGTCACCATCGTCCCTG AGCGCTAGCGTGGGCGACAGAGTGACAATCACTTGCCGGGCATCCCAGGAC ATCTATAACAACCTTGCGTGGTTCCAGCTGAAGCCTGGTTCCGCACCGCGG TCACTTATGTACGCCGCCAACAAGAGCCAGTCGGGAGTGCCGTCCCGGTTT TCCGGTTCGGCCTCGGGAACTGACTTCACCCTGACGATCTCCAGCCTGCAA CCCGAGGATTTCGCCACCTACTACTGCCAGCACTACTACCGCTTTCCCTAC TCGTTCGGACAGGGAACCAAGCTGGAAATCAAGACCACTACCCCAGCACCG AGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGT CCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTT GACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGG GTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAG AAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACT CAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGC TGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAG CAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAG TACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAG CCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGAT AAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGA GGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGAC ACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
149364		
149364-aa 全長 CAR	881	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS SYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKTIAAVYAFDIWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVLTQSPLSLPVTPEEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSP QLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTP YTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRG LDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQT

【０８２５】

【表１４－１５】

		TQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRRE EYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERR RGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
149364-nt 全長 CAR	903	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCGAAGTGCAGCTTGTCGAATCCGGGGGGGGACTGGTCAAG CCGGGCGGATCACTGAGACTGTCCTGCGCCGCGAGCGGCTTCACGTTCTCC TCCTACTCCATGAACTGGGTCCGCCAAGCCCCCGGGAAGGGACTGGAATGG GTGTCCTCTATCTCCTCGTCGTCGTCCTACATCTACTACGCCGACTCCGTG AAGGGAAGATTCACCATTTCCCGCGACAACGCAAAGAACTCACTGTACTTG CAAATGAACTCACTCCGGGCCGAAGATACTGCTGTGTACTATTGCGCCAAG ACTATTGCCGCCGTCTACGCTTTCGACATCTGGGGCCAGGGAACCACCGTG ACTGTGTCGTCCGGTGGTGGTGGCTCGGGCGGAGGAGGAAGCGGCGGCGGG GGGTCCGAGATTGTGCTGACCCAGTCGCCACTGAGCCTCCCTGTGACCCCC GAGGAACCCGCCAGCATCAGCTGCCGGTCCAGCCAGTCCCTGCTCCACTCC AACGGATACAATTACCTCGATTGGTACCTTCAGAAGCCTGGACAAAGCCCG CAGCTGCTCATCTACTTGGGATCAAACCGCGCGTCAGGAGTGCCTGACCGG TTCTCCGGCTCGGGCAGCGGTACCGATTTCACCCTGAAAATCTCCAGGGTG GAGGCAGAGGACGTGGGAGTGTATTACTGTATGCAGGCGCTGCAGACTCCG TACACATTTGGGCAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAGACCACTACCCCAGCA CCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTG CGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGT CTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGC GGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGG AAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACT ACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGC GGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTAC AAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAG GAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGG AAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAG GATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGA AGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAG GACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
149365		
149365-aa 全長 CAR	882	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS DYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCARDLRGAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS SYVLTQSPSVSAAPGYTATISCGGNNIGTKSVHWYQQKPGQAPLLVIRDDS VRPSKIPGRFSGSNSGNMATLTISGVQAGDEADFYCQVWDSDSEHVVFGGG TKLTVLTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDG CSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLD KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHD GLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
149365-nt 全長 CAR	904	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCGAAGTCCAGCTCGTGGAGTCCGGCGGAGGCCTTGTGAAG CCTGGAGGTTCGCTGAGACTGTCCTGCGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCC GACTACTACATGTCCTGGATCAGACAGGCCCCGGGAAAGGGCCTGGAATGG GTGTCCTACATCTCGTCATCGGGCAGCACTATCTACTACGCGGACTCAGTG AAGGGGCGGTTCACCATTTCCCGGGATAACGCGAAGAACTCGCTGTATCTG CAAATGAACTCACTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCCGC GATCTCCGCGGGGCATTTGACATCTGGGGACAGGGAACCATGGTCACAGTG TCCAGCGGAGGGGGAGGATCGGGTGGCGGAGGTTCCGGGGGTGGAGGCTCC

【０８２６】

【表１４－１６】

		TCCTACGTGCTGACTCAGAGCCCAAGCGTCAGCGCTGCGCCCGGTTACACG GCAACCATCTCCTGTGGCGGAAACAACATTGGGACCAAGTCTGTGCACTGG TATCAGCAGAAGCCGGGCCAAGCTCCCCTGTTGGTGATCCGCGATGACTCC GTGCGGCCTAGCAAAATTCCGGGACGGTTCTCCGGCTCCAACAGCGGCAAT ATGGCCACTCTCACCATCTCGGGAGTGCAGGCCGGAGATGAAGCCGACTTC TACTGCCAAGTCTGGGACTCAGACTCCGAGCATGTGGTGTTCGGGGGCGGA ACCAAGCTGACTGTGCTCACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCG GCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGA CCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGAT ATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCA CTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATC TTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGC TGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTG AAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAG CTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGAC AAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAAT CCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCC TATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGAC GGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTT CACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
149366		
149366-aa 全長 CAR	883	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKPSGYTVT SHYIHWVRRAPGQGLEWMGMINPSGGVTAYSQTLQGRVTMTSDTSSSTVYM ELSSLRSEDTAMYYCAREGSGSGWYFDFWGRGTLVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSSYVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGDGLSKKYVSWYQQKAGQSPVVLIS RDKERPSGIPDRFSGSNSADTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDDTTVVFGG GTKLTVLTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC DIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED GCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVL DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
149366-nt 全長 CAR	905	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCCAAGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGGGCCGAAGTCAAGAAG CCGGGAGCCTCCGTGAAAGTGTCCTGCAAGCCTTCGGGATACACCGTGACC TCCCACTACATTCATTGGGTCCGCCGCGCCCCCGGCCAAGGACTCGAGTGG ATGGGCATGATCAACCCTAGCGGCGGAGTGACCGCGTACAGCCAGACGCTG CAGGGACGCGTGACTATGACCTCGGATACCTCCTCCTCCACCGTCTATATG GAACTGTCCAGCCTGCGGTCCGAGGATACCGCCATGTACTACTGCGCCCGG GAAGGATCAGGCTCCGGGTGGTATTTCGACTTCTGGGGAAGAGGCACCCTC GTGACTGTGTCATCTGGGGGAGGGGGTTCCGGTGGTGGCGGATCGGGAGGA GGCGGTTCATCCTACGTGCTGACCCAGCCACCCTCCGTGTCCGTGAGCCCC GGCCAGACTGCATCGATTACATGTAGCGGCGACGGCCTCTCCAAGAAATAC GTGTCGTGGTACCAGCAGAAGGCCGGACAGAGCCCGGTGGTGCTGATCTCA AGAGATAAGGAGCGGCCTAGCGGAATCCCGGACAGGTTCTCGGGTTCCAAC TCCGCGGACACTGCTACTCTGACCATCTCGGGGACCCAGGCTATGGACGAA GCCGATTACTACTGCCAAGCCTGGGACGACACTACTGTCGTGTTTGGAGGG GGCACCAAGTTGACCGTCCTTACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACC CCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGT AGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGC GATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTT TCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTAC ATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGAC GGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGC

【０８２７】

【表１４－１７】

		GTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAAC CAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTG GACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAG AATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAA GCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCAC GACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCT CTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
149367		
149367-aa 全長 CAR	884	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIS SGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFS LKLSSVTAADTAVYYCARAGIAARLRGAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSDIVMTQSPSSVSASVGDRVIITCRASQGIRNWLAWYQQKPGKAPN LLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGADFTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAPF TFGPGTKVDIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGL DFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTT QEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREE YDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
149367-nt 全長 CAR	906	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCCAAGTGCAGCTTCAGGAGAGCGGCCCGGGACTCGTGAAG CCGTCCCAGACCCTGTCCCTGACTTGCACCGTGTCGGGAGGAAGCATCTCG AGCGGAGGCTACTATTGGTCGTGGATTCGGCAGCACCCTGGAAAGGGCCTG GAATGGATCGGCTACATCTACTACTCCGGCTCGACCTACTACAACCCATCG CTGAAGTCCAGAGTGACAATCTCAGTGGACACGTCCAAGAATCAGTTCAGC CTGAAGCTCTCTTCCGTGACTGCGGCCGACACCGCCGTGTACTACTGCGCA CGCGCTGGAATTGCCGCCCGGCTGAGGGGTGCCTTCGACATTTGGGGACAG GGCACCATGGTCACCGTGTCCTCCGGCGGCGGAGGTTCCGGGGGGTGGAGGC TCAGGAGGAGGGGGGTCCGACATCGTCATGACTCAGTCGCCCTCAAGCGTC AGCGCGTCCGTCGGGGACAGAGTGATCATCACCTGTCGGGCGTCCCAGGGA ATTCGCAACTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGAAAGGCCCCCAAC CTGTTGATCTACGCCGCCTCAAACCTCCAATCCGGGGTGCCGAGCCGCTTC AGCGGCTCCGGTTCGGGTGCCGATTTCACTCTGACCATCTCCTCCCTGCAA CCTGAAGATGTGGCTACCTACTACTGCCAAAAGTACAACTCCGCACCTTTT ACTTTCGGACCGGGGACCAAAGTGGACATTAAGACCACTACCCCAGCACCG AGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGT CCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTT GACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGG GTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAG AAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACT CAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGC TGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAG CAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAG TACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAG CCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGAT AAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGA GGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGAC ACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
149368		
149368-aa 全長 CAR	885	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS SYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYM ELSSLRSEDTAVYYCARRGGYQLLRWDVGLLRSAFDIWGQGTMVTVSSGGG

【０８２８】

【表１４－１８】

		GSGGGGSGGGGSSYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKP GQAPVLVLYGKNNRPSGVPDRFSGSRSGTTASLTITGAQAEDEADYYCSSR DSSGDHLRVFGTGTKVTVLTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAG GAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQP FMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNE LNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
149368-nt 全長 CAR	907	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCCAAGTGCAGCTGGTCCAGTCGGGCGCCGAGGTCAAGAAG CCCGGGAGCTCTGTGAAAGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGGGGCACCTTTAGC TCCTACGCCATCTCCTGGGTCCGCCAAGCACCGGGTCAAGGCCTGGAGTGG ATGGGGGGAATTATCCCTATCTTCGGCACTGCCAACTACGCCCAGAAGTTC CAGGGACGCGTGACCATTACCGCGGACGAATCCACCTCCACCGCTTATATG GAGCTGTCCAGCTTGCGCTCGGAAGATACCGCCGTGTACTACTGCGCCCGG AGGGGTGGATACCAGCTGCTGAGATGGGACGTGGGCCTCCTGCGGTCGGCG TTCGACATCTGGGGCCAGGGCACTATGGTCACTGTGTCCAGCGGAGGAGGC GGATCGGGAGGCGGCGGATCAGGGGGAGGCGGTTCCAGCTACGTGCTTACT CAACCCCCTTCGGTGTCCGTGGCCCCGGGACAGACCGCCAGAATCACTTGC GGAGGAAACAACATTGGGTCCAAGAGCGTGCATTGGTACCAGCAGAAGCCA GGACAGGCCCCTGTGCTGGTGCTCTACGGGAAGAACAATCGGCCCAGCGGA GTGCCGGACAGGTTCTCGGGTTCACGCTCCGGTACAACCGCTTCACTGACT ATCACCGGGGCCCAGGCAGAGGATGAAGCGGACTACTACTGTTCCTCCCGG GATTCATCCGGCGACCACCTCCGGGTGTTCGGAACCGGAACGAAGGTCACC GTGCTGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATC GCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGT GGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGG GCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACT CTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCC TTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGG TTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGC AGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAA CTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGA CGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGC CTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATT GGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAG GGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCC CTGCCGCCTCGG
149369		
149369-aa 全長 CAR	886	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVS SNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYSFYAISLKSRIIINPDTSKNQ FSLQLKSVTPEDTAVYYCARSSPEGLFLYWFDPWGQGTLVTVSSGGDGSGG GGSGGGGSSSELTQDPAVSVALGQTIRITCQGDSLGNYYATWYQQKPGQAP VLVIYGTNNRPSGIPDRFSASSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSG HHLLFGTGTKVTVLTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHT RGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPV QTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGR REEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGE RRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
149369-nt 全長 CAR	908	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCGAAGTGCAGCTCCAACAGTCAGGACCGGGGCTCGTGAAG CCATCCCAGACCCTGTCCCTGACTTGTGCCATCTCGGGAGATAGCGTGTCA TCGAACTCCGCCGCCTGGAACTGGATTCGGCAGAGCCCGTCCCGCGGACTG

【０８２９】

【表１４－１９】

		GAGTGGCTTGGAAGGACCTACTACCGGTCCAAGTGGTACTCTTTCTACGCG ATCTCGCTGAAGTCCCGCATTATCATTAACCCTGATACCTCCAAGAATCAG TTCTCCCTCCAACTGAAATCCGTCACCCCCGAGGACACAGCAGTGTATTAC TGCGCACGGAGCAGCCCCGAAGGACTGTTCCTGTATTGGTTTGACCCCTGG GGCCAGGGGACTCTTGTGACCGTGTCGAGCGGCGGAGATGGGTCCGGTGGC GGTGGTTCGGGGGGCGGCGGATCATCATCCGAACTGACCCAGGACCCGGCT GTGTCCGTGGCGCTGGGACAAACCATCCGCATTACGTGCCAGGGAGACTCC CTGGGCAACTACTACGCCACTTGGTACCAGCAGAAGCCGGGCCAAGCCCCT GTGTTGGTCATCTACGGGACCAACAACAGACCTTCCGGCATCCCCGACCGG TTCAGCGCTTCGTCCTCCGGCAACACTGCCAGCCTGACCATCACTGGAGCG CAGGCCGAAGATGAGGCCGACTACTACTGCAACAGCAGAGACTCCTCGGGT CATCACCTCTTGTTCGGAACTGGAACCAAGGTCACCGTGCTGACCACTACC CCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTG TCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACC CGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGT ACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGC GGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTG CAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAG GAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCA GCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGG AGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATG GGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTC CAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAA CGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCC ACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1978-A4		
BCMA_EBB-C1978-A4 -aa 全長 CAR	887	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKVEGSGSLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SEIVMTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSAYLAWYQQKPGQPPRLLIS GASTRATGIPDRFGGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSFNGSSL FTFGQGTRLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRG LDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQT TQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRRE EYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERR RGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1978-A4 -nt 全長 CAR	909	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCGAAGTGCAGCTCGTGGAGTCAGGAGGCGGCCTGGTCCAG CCGGGAGGGTCCCTTAGACTGTCATGCGCCGCAAGCGGATTCACTTTCTCC TCCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAAGCCCCCGGAAAGGGACTGGAATGG GTGTCCGCCATCTCGGGGTCTGGAGGCTCAACTTACTACGCTGACTCCGTG AAGGGACGGTTCACCATTAGCCGCGACAACTCCAAGAACACCCTCTACCTC CAAATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGATACCGCCGTCTACTACTGCGCCAAA GTGGAAGGTTCAGGATCGCTGGACTACTGGGGACAGGGTACTCTCGTGACC GTGTCATCGGGGCGGAGGAGGTTCCGGCGGTGGCGGCTCCGGCGGCGGAGGG TCGGAGATCGTGATGACCCAGAGCCCTGGTACTCTGAGCCTTTCGCCGGGA GAAAGGGCCACCCTGTCCTGCCGCGCTTCCCAATCCGTGTCCTCCGCGTAC TTGGCGTGGTACCAGCAGAAGCCGGGACAGCCCCCTCGGCTGCTGATCAGC GGGGCCAGCACCCGGGCAACCGGAATCCCAGACAGATTCGGGGGTTCCGGC AGCGGCACAGATTTCACCCTGACTATTTCGAGGTTGGAGCCCGAGGACTTT GCGGTGTATTACTGTCAGCACTACGGGTCGTCCTTTAATGGCTCCAGCCTG TTCACGTTCGGACAGGGGACCCGCCTGGAAATCAAGACCACTACCCCAGCA CCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTG

【０８３０】

【表１４－２０】

		CGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGT CTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGC GGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGG AAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACT ACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGC GGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTAC AAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAG GAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGG AAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAG GATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGA AGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAG GACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1978-G1		
BCMA_EBB-C1978-G1 - aa 全長 CAR	888	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGITFS RYPMSWVRQAPGKGLEWVSGISDSGVSTYYADSAKGRFTISRDNSKNTLFL QMSSLRDEDTAVYYCVTRAGSEASDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSNSLAWYQQKPGQAPRLLIYD ASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAIYYCQQFGTSSGLTFGG GTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC DIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED GCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVL DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1978-G1 - nt 全長 CAR	910	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCGAAGTGCAACTGGTGGAAACCGGTGGCGGCCTGGTGCAG CCTGGAGGATCATTGAGGCTGTCATGCGCGGCCAGCGGTATTACCTTCTCC CGGTACCCCATGTCCTGGGTCAGACAGGCCCCGGGGAAAGGGCTTGAATGG GTGTCCGGGATCTCGGACTCCGGTGTCAGCACTTACTACGCCGACTCCGCC AAGGGACGCTTCACCATTTCCCGGGACAACTCGAAGAACACCCTGTTCCTC CAAATGAGCTCCCTCCGGGACGAGGATACTGCAGTGTACTACTGCGTGACC CGCGCCGGGTCCGAGGCGTCTGACATTTGGGGACAGGGCACTATGGTCACC GTGTCGTCCGGCGGAGGGGGCTCGGGAGGCGGTGGCAGCGGAGGAGGAGGG TCCGAGATCGTGCTGACCCAATCCCCGGCCACCCTCTCGCTGAGCCCTGGA GAAAGGGCAACCTTGTCCTGTCGCGCGAGCCAGTCCGTGAGCAACTCCCTG GCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGACAGGCTCCGAGACTTCTGATCTACGAC GCTTCGAGCCGGGCCACTGGAATCCCCGACCGCTTTTCGGGGTCCGGCTCA GGAACCGATTTCACCCTGACAATCTCACGGCTGGAGCCAGAGGATTTCGCC ATCTATTACTGCCAGCAGTTCGGTACTTCCTCCGGCCTGACTTTCGGAGGC GGCACGAAGCTCGAAATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACC CCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGT AGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGC GATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTT TCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTAC ATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGAC GGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGC GTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAAC CAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTG GACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAG AATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAA GCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCAC GACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCT CTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG

【０８３１】

【表１４－２１】

BCMA_EBB-C1979-C1		
BCMA_EBB-C1979-C1 -aa 全長 CAR	889	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTAIYYCARATYKRELRYYYGMDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSEIVMTQSPGTVSLSPGERATLSCRASQSVSSSFLAWYQQKPGQA PRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDSAVYYCQQYHSS PSWTFGQGTRLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHT RGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPV QTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGR REEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGE RRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1979-C1 -nt 全長 CAR	911	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCCAAGTGCAGCTCGTGGAATCGGGTGGCGGACTGGTGCAG CCGGGGGGCTCACTTAGACTGTCCTGCGCGGCCAGCGGATTCACTTTCTCC TCCTACGCCATGTCCTGGGTCAGACAGGCCCCTGGAAAGGGCCTGGAATGG GTGTCCGCAATCAGCGGCAGCGGCGGCTCGACCTATTACGCGGATTCAGTG AAGGGCAGATTCACCATTTCCCGGGACAACGCCAAGAACTCCTTGTACCTT CAAATGAACTCCCTCCGCGCGGAAGATACCGCAATCTACTACTGCGCTCGG GCCACTTACAAGAGGGAACTGCGCTACTACTACGGGATGGACGTCTGGGGC CAGGGAACCATGGTCACCGTGTCCAGCGGAGGAGGAGGATCGGGAGGAGGC GGTAGCGGGGGTGGAGGGTCGGAGATCGTGATGACCCAGTCCCCCGGCACT GTGTCGCTGTCCCCCGGCGAACGGGCCACCCTGTCATGTCGGGCCAGCCAG TCAGTGTCGTCAAGCTTCCTCGCCTGGTACCAGCAGAAACCGGGACAAGCT CCCCGCCTGCTGATCTACGGAGCCAGCAGCCGGGCCACCGGTATTCCTGAC CGGTTCTCCGGTTCGGGGTCCGGGACCGACTTTACTCTGACTATCTCTCGC CTCGAGCCAGAGGACTCCGCCGTGTATTACTGCCAGCAGTACCACTCCTCC CCGTCCTGGACGTTCGGACAGGGCACAAGGCTGGAGATTAAGACCACTACC CCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTG TCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACC CGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGT ACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGC GGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTG CAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAG GAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCA GCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGG AGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATG GGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTC CAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAA CGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCC ACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1978-C7		
BCMA_EBB-C1978-C7 -aa 全長 CAR	890	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNTLKAEDTAVYYCARATYKRELRYYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSEIVLTQSPSTLSLSPGESATLSCRASQSVSTTFLAWYQQKPGQA PRLLIYGSSNRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIRRLEPEDFAVYYCQQYHSS PSWTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHT RGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPV QTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGR REEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGE RRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

【０８３２】

【表１４－２２】

BCMA_EBB-C1978-C7 - nt 全長 CAR	912	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCGAGGTGCAGCTTGTGGAAACCGGTGGCGGACTGGTGCAG CCCGGAGGAAGCCTCAGGCTGTCCTGCGCCGCGTCCGGCTTCACCTTCTCC TCGTACGCCATGTCCTGGGTCCGCCAGGCCCCCGGAAAGGGCCTGGAATGG GTGTCCGCCATCTCTGGAAGCGGAGGTTCCACGTACTACGCGGACAGCGTC AAGGGAAGGTTCACAATCTCCCGCGATAATTCGAAGAACACTCTGTACCTT CAAATGAACACCCTGAAGGCCGAGGACACTGCTGTGTACTACTGCGCACGG GCCACCTACAAGAGAGAGCTCCGGTACTACTACGGAATGGACGTCTGGGGC CAGGGAACTACTGTGACCGTGTCCTCGGGAGGGGGTGGCTCCGGGGGGGC GGCTCCGGCGGAGGCGGTTCCGAGATTGTGCTGACCCAGTCACCTTCAACT CTGTCGCTGTCCCCGGGAGAGAGCGCTACTCTGAGCTGCCGGGCCAGCCAG TCCGTGTCCACCACCTTCCTCGCCTGGTATCAGCAGAAGCCGGGGCAGGCA CCACGGCTCTTGATCTACGGGTCAAGCAACAGAGCGACCGGAATTCCTGAC CGCTTCTCGGGGAGCGGTTCAGGCACCGACTTCACCCTGACTATCCGGCGC CTGGAACCCGAAGATTTCGCCGTGTATTACTGTCAACAGTACCACTCCTCG CCGTCCTGGACCTTTGGCCAAGGAACCAAAGTGGAAATCAAGACCACTACC CCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTG TCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACC CGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGT ACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGC GGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTG CAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAG GAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCA GCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGG AGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATG GGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTC CAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAA CGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCC ACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1978-D10		
BCMA_EBB-C1978-D10 - aa 全長 CAR	891	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVETGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFD DYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRDEDTAVYYCARVGKAVPDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAA SSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYSFGQGT RLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDI YIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGC SCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDG LYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1978-D10 - nt 全長 CAR	913	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCGAAGTGCAGCTCGTGGAAACTGGAGGTGGACTCGTGCAG CCTGGACGGTCGCTGCGGCTGAGCTGCGCTGCATCCGGCTTCACCTTCGAC GATTATGCCATGCACTGGGTCAGACAGGCGCCAGGGAAGGGACTTGAGTGG GTGTCCGGTATCAGCTGGAATAGCGGCTCAATCGGATACGCGGACTCCGTG AAGGGAAGGTTCACCATTTCCCGCGACAACGCCAAGAACTCCCTGTACTTG CAAATGAACAGCCTCCGGGATGAGGACACTGCCGTGTACTACTGCGCCCGC GTCGGAAAAGCTGTGCCCGACGTCTGGGGCCAGGGAACCACTGTGACCGTG TCCAGCGGCGGGGGTGGATCGGGCGGTGGAGGGTCCGGTGGAGGGGGCTCA GATATTGTGATGACCCAGACCCCCTCGTCCCTGTCCGCCTCGGTCGGCGAC CGCGTGACTATCACATGTAGAGCCTCGCAGAGCATCTCCAGCTACCTGAAC TGGTATCAGCAGAAGCCGGGGAAGGCCCCGAAGCTCCTGATCTACGCGGCA TCATCACTGCAATCGGGAGTGCCGAGCCGGTTTTCCGGGTCCGGCTCCGGC

【０８３３】

【表１４－２３】

		ACCGACTTCACGCTGACCATTTCTTCCCTGCAACCCGAGGACTTCGCCACT TACTACTGCCAGCAGTCCTACTCCACCCCTTACTCCTTCGGCCAAGGAACC AGGCTGGAAATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCT CCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCC GCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATC TACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTC GTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTT AAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGT TCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAA TTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTC TACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAG CGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCC CAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTAT AGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGA CTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCAC ATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1979-C12		
BCMA_EBB-C1979-C12 - aa 全長 CAR	892	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFD DYAMHWVRQRPGKGLEWVASINWKGNSLAYGDSVKGRFAISRDNAKNTVFL QMNSLRTEDTAVYYCASHQGVAYYNYAMDVWGRGTLVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRATQSIGSSFLAWYQQRPGQAPR LLIYGASQRATGIPDRFSGRGSGTDFTLTISRVEPEDSAVYYCQHYESSPS WTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRG LDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQT TQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRRE EYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERR RGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1979-C12 - nt 全長 CAR	914	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCGAAGTGCAGCTCGTGGAGAGCGGGGGAGGATTGGTGCAG CCCGGAAGGTCCCTGCGGCTCTCCTGCACTGCGTCTGGCTTCACCTTCGAC GACTACGCGATGCACTGGGTCAGACAGCGCCCGGGAAAGGGCCTGGAATGG GTCGCCTCAATCAACTGGAAGGGAAACTCCCTGGCCTATGGCGACAGCGTG AAGGGCCGCTTCGCCATTTCGCGCGACAACGCCAAGAACACCGTGTTTCTG CAAATGAATTCCCTGCGGACCGAGGATACCGCTGTGTACTACTGCGCCAGC CACCAGGGCGTGGCATACTATAACTACGCCATGGACGTGTGGGGAAGAGGG ACGCTCGTCACCGTGTCCTCCGGGGGCGGTGGATCGGGTGGAGGAGGAAGC GGTGGCGGGGGCAGCGAAATCGTGCTGACTCAGAGCCCGGGAACTCTTTCA CTGTCCCCGGGAGAACGGGCCACTCTCTCGTGCCGGGCCACCCAGTCCATC GGCTCCTCCTTCCTTGCCTGGTACCAGCAGAGGCCAGGACAGGCGCCCCGC CTGCTGATCTACGGTGCTTCCCAACGCGCCACTGGCATTCCTGACCGGTTC AGCGGCAGAGGGTCGGGAACCGATTTCACACTGACCATTTCCCGGGTGGAG CCCGAAGATTCGGCAGTCTACTACTGTCAGCATTACGAGTCCTCCCCTTCA TGGACCTTCGGTCAAGGGACCAAAGTGGAGATCAAGACCACTACCCCAGCA CCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTG CGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGT CTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGC GGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGG AAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACT ACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGC GGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTAC AAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAG GAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGG AAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAG

【０８３４】

【表１４－２４】

		GATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGA AGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAG GACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1980-G4		
BCMA_EBB-C1980-G4-aa 全長 CAR	893	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKVVRDGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYG ASSRATGIPDRFSGNGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSPPRFTFGP GTKVDIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC DIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED GCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVL DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1980-G4-nt 全長 CAR	915	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCGAGGTGCAGTTGGTCGAAAGCGGGGGCGGGCTTGTGCAG CCTGGCGGATCACTGCGGCTGTCCTGCGCGGCATCAGGCTTCACGTTTTCT TCCTACGCCATGTCCTGGGTGCGCCAGGCCCCTGGAAAGGGACTGGAATGG GTGTCCGCGATTTCGGGGTCCGGCGGGAGCACCTACTACGCCGATTCCGTG AAGGGCCGCTTCACTATCTCGCGGGACAACTCCAAGAACACCCTCTACCTC CAAATGAATAGCCTGCGGGCCGAGGATACCGCCGTCTACTATTGCGCTAAG GTCGTGCGCGACGGAATGGACGTGTGGGGACAGGGTACCACCGTGACAGTG TCCTCGGGGGGAGGCGGTAGCGGCGGAGGAGGAAGCGGTGGTGGAGGTTCC GAGATTGTGCTGACTCAATCACCCGCGACCCTGAGCCTGTCCCCCGGCGAA AGGGCCACTCTGTCCTGTCGGGCCAGCCAATCAGTCTCCTCCTCGTACCTG GCCTGGTACCAGCAGAAGCCAGGACAGGCTCCGAGACTCCTTATCTATGGC GCATCCTCCCGCGCCACCGGAATCCCGGATAGGTTCTCGGGAAACGGATCG GGGACCGACTTCACTCTCACCATCTCCCGGCTGGAACCGGAGGACTTCGCC GTGTACTACTGCCAGCAGTACGGCAGCCCGCCTAGATTCACTTTCGGCCCC GGCACCAAAGTGGACATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACC CCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGT AGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGC GATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTT TCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTAC ATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGAC GGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGC GTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAAC CAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTG GACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAG AATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAA GCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCAC GACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCT CTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1980-D2		
BCMA_EBB-C1980-D2-aa 全長 CAR	894	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKIPQTGTFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQRPGQAPRLLIY GASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSPSWTFG QGTRLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFA CDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEE

【０８３５】

【表１４－２５】

		DGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDV LDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKG HDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1980-D2-nt 全長 CAR	916	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCGAAGTGCAGCTGCTGGAGTCCGGCGGTGGATTGGTGCAA CCGGGGGGATCGCTCAGACTGTCCTGTGCGGCGTCAGGCTTCACCTTCTCG AGCTACGCCATGTCATGGGTCAGACAGGCCCCTGGAAAGGGTCTGGAATGG GTGTCCGCCATTTCCGGGAGCGGGGGATCTACATACTACGCCGATAGCGTG AAGGGCCGCTTCACCATTTCCCGGGACAACTCCAAGAACACTCTCTATCTG CAAATGAACTCCCTCCGCGCTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGCGCCAAA ATCCCTCAGACCGGCACCTTCGACTACTGGGGACAGGGGACTCTGGTCACC GTCAGCAGCGGTGGCGGAGGTTCGGGGGGAGGAGGAAGCGGCGGCGGAGGG TCCGAGATTGTGCTGACCCAGTCACCCGGCACTTTGTCCCTGTCGCCTGGA GAAAGGGCCACCCTTTCCTGCCGGGCATCCCAATCCGTGTCCTCCTCGTAC CTGGCCTGGTACCAGCAGAGGCCCGGACAGGCCCCACGGCTTCTGATCTAC GGAGCAAGCAGCCGCGCGACCGGTATCCCGGACCGGTTTTCGGGCTCGGGC TCAGGAACTGACTTCACCCTCACCATCTCCCGCCTGGAACCCGAAGATTTC GCTGTGTATTACTGCCAGCACTACGGCAGCTCCCCGTCCTGGACGTTCGGC CAGGGAACTCGGCTGGAGATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCC ACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCA TGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCC TGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTG CTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTG TACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAG GACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTG CGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAG AACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTG CTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGA AAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCA GAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGC CACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGAC GCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1978-A10		
BCMA_EBB-C1978-A10-aa 全長 CAR	895	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTMSRENDKNSVFL QMNSLRVEDTGVYYCARANYKRELRYYYGMDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSEIVMTQSPGTLSLSPGESATLSCRASQRVASNYLAWYQHKPGQA PSLLISGASSRATGVPDRFSGSGSGTDFTLAISRLEPEDSAVYYCQHYDSS PSWTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHT RGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPV QTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGR REEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGE RRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1978-A10-nt 全長 CAR	917	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCGAAGTGCAACTGGTGGAAACCGGTGGAGGACTCGTGCAG CCTGGCGGCAGCCTCCGGCTGAGCTGCGCCGCTTCGGGATTCACCTTTTCC TCCTACGCGATGTCTTGGGTCAGACAGGCCCCCGGAAAGGGGCTGGAATGG GTGTCAGCCATCTCCGGCTCCGGCGGATCAACGTACTACGCCGACTCCGTG AAAGGCCGGTTCACCATGTCGCGCGAGAATGACAAGAACTCCGTGTTCCTG CAAATGAACTCCCTGAGGGTGGAGGACACCGGAGTGTACTATTGTGCGCGC GCCAACTACAAGAGAGAGCTGCGGTACTACTACGGAATGGACGTCTGGGGA CAGGGAACTATGGTGACCGTGTCATCCGGTGGAGGGGGAAGCGGCGGTGGA

【０８３６】

【表１４－２６】

		GGCAGCGGGGGCGGGGGTTCAGAAATTGTCATGACCCAGTCCCCGGGAACT CTTTCCCTCTCCCCCGGGGAATCCGCGACTTTGTCCTGCCGGGCCAGCCAG CGCGTGGCCTCGAACTACCTCGCATGGTACCAGCATAAGCCAGGCCAAGCC CCTTCCCTGCTGATTTCCGGGGCTAGCAGCCGCGCCACTGGCGTGCCGGAT AGGTTCTCGGGAAGCGGCTCGGGTACCGATTTCACCCTGGCAATCTCGCGG CTGGAACCGGAGGATTCGGCCGTGTACTACTGCCAGCACTATGACTCATCC CCCTCCTGGACATTCGGACAGGGCACCAAGGTCGAGATCAAGACCACTACC CCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTG TCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACC CGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGT ACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGC GGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTG CAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAG GAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCA GCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGG AGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATG GGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTC CAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAA CGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCC ACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1978-D4		
BCMA_EBB-C1978-D4-aa 全長 CAR	896	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFS SYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKALVGATGAFDIWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSLSSNFLAWYQQKPGQAPGLL IYGASNWATGTPDRFSGSGSGTDFTLTITRLEPEDFAVYYCQYYGTSPMYT FGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLD FACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQ EEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEY DVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRG KGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1978-D4-nt 全長 CAR	918	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCGAAGTGCAGCTGCTCGAAACCGGTGGAGGGCTGGTGCAG CCAGGGGGCTCCCTGAGGCTTTCATGCGCCGCTAGCGGATTCTCCTTCTCC TCTTACGCCATGTCGTGGGTCCGCCAAGCCCCTGGAAAAGGCCTGGAATGG GTGTCCGCGATTTCCGGGAGCGGAGGTTCGACCTATTACGCCGACTCCGTG AAGGGCCGCTTTACCATCTCCCGGGATAACTCCAAGAACACTCTGTACCTC CAAATGAACTCGCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTATTACTGCGCGAAG GCGCTGGTCGGCGCGACTGGGGCATTCGACATCTGGGGACAGGGAACTCTT GTGACCGTGTCGAGCGGAGGCGGCGGCTCCGGCGGAGGAGGGAGCGGGGGC GGTGGTTCCGAAATCGTGTTGACTCAGTCCCCGGGAACCCTGAGCTTGTCA CCCGGGGAGCGGGCCACTCTCTCCTGTCGCGCCTCCCAATCGCTCTCATCC AATTTCCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGACAGGCCCCGGGCCTGCTC ATCTACGGCGCTTCAAACTGGGCAACGGGAACCCCTGATCGGTTCAGCGGA AGCGGATCGGGTACTGACTTTACCCTGACCATCACCAGACTGGAACCGGAG GACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGTACTACGGCACCTCCCCCATGTACACA TTCGGACAGGGTACCAAGGTCGAGATTAAGACCACTACCCCAGCACCGAGG CCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCG GAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGAC TTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTC CTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAG CTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAA GAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGC

【０８３７】

【表１４－２７】

		GAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAG GGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTAC GACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCG CGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAG ATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGC AAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACC TATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1980-A2		
BCMA_EBB-C1980-A2-aa 全長 CAR	897	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCVLWFGEGFDPWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVLTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQL LIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPLT FGGGTKVDIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLD FACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQ EEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEY DVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRG KGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1980-A2-nt 全長 CAR	919	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCGAAGTGCAGCTGCTTGAGAGCGGTGGAGGTCTGGTGCAG CCCGGGGGATCACTGCGCCTGTCCTGTGCCGCGTCCGGTTTCACTTTCTCC TCGTACGCCATGTCGTGGGTCAGACAGGCACCGGGAAAGGGACTGGAATGG GTGTCAGCCATTTCGGGTTCGGGGGGCAGCACCTACTACGCTGACTCCGTG AAGGGCCGGTTCACCATTTCCCGCGACAACTCCAAGAACACCTTGTACCTC CAAATGAACTCCCTGCGGGCCGAAGATACCGCCGTGTATTACTGCGTGCTG TGGTTCGGAGAGGGATTCGACCCGTGGGGACAAGGAACACTCGTGACTGTG TCATCCGGCGGAGGCGGCAGCGGTGGCGGCGGTTCCGGCGGCGGCGGATCT GACATCGTGTTGACCCAGTCCCCTCTGAGCCTGCCGGTCACTCCTGGCGAA CCAGCCAGCATCTCCTGCCGGTCGAGCCAGTCCCTCCTGCACTCCAATGGG TACAACTACCTCGATTGGTATCTGCAAAAGCCGGGCCAGAGCCCCCAGCTG CTGATCTACCTTGGGTCAAACCGCGCTTCCGGGGTGCCTGATAGATTCTCC GGGTCCGGGAGCGGAACCGACTTTACCCTGAAAATCTCGAGGGTGGAGGCC GAGGACGTCGGAGTGTACTACTGCATGCAGGCGCTCCAGACTCCCCTGACC TTCGGAGGAGGAACGAAGGTCGACATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGG CCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCG GAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGAC TTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTC CTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAG CTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAA GAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGC GAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAG GGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTAC GACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCG CGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAG ATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGC AAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACC TATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1981-C3		

【０８３８】

【表１４－２８】

BCMA_EBB-C1981-C3-aa 全長 CAR	898	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKVGYDSSGYYRDYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYGTSSRATGISDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYG NSPPKFTFGPGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGA VHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFM RPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELN LGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM KGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1981-C3-nt 全長 CAR	920	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCCAAGTGCAGCTCGTGGAGTCAGGCGGAGGACTGGTGCAG CCCGGGGGCTCCCTGAGACTTTCCTGCGCGGCATCGGGTTTTACCTTCTCC TCCTATGCTATGTCCTGGGTGCGCCAGGCCCCGGGAAAGGGACTGGAATGG GTGTCCGCAATCAGCGGTAGCGGGGGCTCAACATACTACGCCGACTCCGTC AAGGGTCGCTTCACTATTTCCCGGGACAACTCCAAGAATACCCTGTACCTC CAAATGAACAGCCTCAGGGCCGAGGATACTGCCGTGTACTACTGCGCCAAA GTCGGATACGATAGCTCCGGTTACTACCGGGACTACTACGGAATGGACGTG TGGGGACAGGGCACCACCGTGACCGTGTCAAGCGGCGGAGGCGGTTCAGGA GGGGGAGGCTCCGGCGGTGGAGGGTCCGAAATCGTCCTGACTCAGTCGCCT GGCACTCTGTCGTTGTCCCCGGGGGAGCGCGCTACCCTGTCGTGTCGGGCG TCGCAGTCCGTGTCGAGCTCCTACCTCGCGTGGTACCAGCAGAAGCCCGGA CAGGCCCCTAGACTTCTGATCTACGGCACTTCTTCACGCGCCACCGGGATC AGCGACAGGTTCAGCGGCTCCGGCTCCGGGACCGACTTCACCCTGACCATT AGCCGGCTGGAGCCTGAAGATTTCGCCGTGTATTACTGCCAACACTACGGA AACTCGCCGCCAAAGTTCACGTTCGGACCCGGAACCAAGCTGGAAATCAAG ACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCC CAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCC GTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCT CTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTAC TGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATG AGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCA GAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCA GATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAAT CTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGAC CCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTAC AACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATG AAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTC AGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCG CCTCGG
BCMA_EBB-C1978-G4		
BCMA_EBB-C1978-G4-aa 全長 CAR	899	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKMGWSSGYLGAFDIWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVASSFLAWYQQKPGQAPR LLIYGASGRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGGSPR LTFGGGTKVDIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRG LDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQT TQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRRE EYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERR RGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

【０８３９】

【表１４－２９】

BCMA_EBB-C1978-G4-nt 全長CAR	921	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCGAAGTCCAACTGGTGGAGTCCGGGGGAGGGCTCGTGCAG CCCGGAGGCAGCCTTCGGCTGTCGTGCGCCGCCTCCGGGTTCACGTTCTCA TCCTACGCGATGTCGTGGGTCAGACAGGCACCAGGAAAGGGACTGGAATGG GTGTCCGCCATTAGCGGCTCCGGCGGTAGCACCTACTATGCCGACTCAGTG AAGGGAAGGTTCACTATCTCCCGCGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTC CAAATGAACTCTCTGCGGGCCGAGGATACCGCGGTGTACTATTGCGCCAAG ATGGGTTGGTCCAGCGGATACTTGGGAGCCTTCGACATTTGGGGACAGGGC ACTACTGTGACCGTGTCCTCCGGGGGTGGCGGATCGGGAGGCGGCGGCTCG GGTGGAGGGGGTTCCGAAATCGTGTTGACCCAGTCACCGGGAACCCTCTCG CTGTCCCCGGGAGAACGGGCTACACTGTCATGTAGAGCGTCCCAGTCCGTG GCTTCCTCGTTCCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCGGGACAGGCACCCCGC CTGCTCATCTACGGAGCCAGCGGCCGGGCGACCGGCATCCCTGACCGCTTC TCCGGTTCCGGCTCGGGCACCGACTTTACTCTGACCATTAGCAGGCTTGAG CCCGAGGATTTTGCCGTGTACTACTGCCAACACTACGGGGGGAGCCCTCGC CTGACCTTCGGAGGCGGAACTAAGGTCGATATCAAAACCACTACCCCAGCA CCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTG CGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGT CTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGC GGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGG AAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACT ACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGC GGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTAC AAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAG GAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGG AAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAG GATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGA AGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAG GACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG

【０８４０】

一実施形態では、ＣＡＲ分子は、表１３もしくは国際公開第２０１６／０１４５６５号パンフレットの表１に提供されているか、または、そうでなければ、本明細書で記載される通りであるアミノ酸配列を含む（または、これらからなる）。一実施形態では、ＣＡＲ分子は、配列番号８４９、配列番号８５０、配列番号８５１、配列番号８５２、配列番号８５３、配列番号８５４、配列番号８５５、配列番号８５６、配列番号８５７、配列番号８５８、配列番号８５９、配列番号８６０、配列番号８６１、配列番号８６２、配列番号８６３、配列番号８７９、配列番号８８０、配列番号８８１、配列番号８８２、配列番号８８３、配列番号８８４、配列番号８８５、配列番号８８６、配列番号８８７、配列番号８８８、配列番号８８９、配列番号８９０、配列番号８９１、配列番号８９２、配列番号８９３、配列番号８９４、配列番号８９５、配列番号８９６、配列番号８９７、配列番号８９８、または配列番号８９９；のアミノ酸配列、または配列番号８４９、配列番号８５０、配列番号８５１、配列番号８５２、配列番号８５３、配列番号８５４、配列番号８５５、配列番号８５６、配列番号８５７、配列番号８５８、配列番号８５９、配列番号８６０、配列番号８６１、配列番号８６２、配列番号８６３、配列番号８７９、配列番号８８０、配列番号８８１、配列番号８８２、配列番号８８３、配列番号８８４、配列番号８８５、配列番号８８６、配列番号８８７、配列番号８８８、配列番号８８９、配列番号８９０、配列番号８９１、配列番号８９２、配列番号８９３、配列番号８９４、配列番号８９５、配列番号８９６、配列番号８９７、配列番号８９８、または配列番号８９９；のアミノ酸配列の、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、１０、１５、２０、もしくは３０の修飾（例えば、置換、例えば、保存的置換）を有するが、６０、５０、もしくは４０を超える修飾（例えば、置換、例えば、保存的置換）は有さないアミノ酸配列、または配列番号８４９、配列番号８５０、配列番号８５１、配列番号８５２、配列番号８５３、配列番号８５４、配列番号８５５、配列番号８５６、配列番号８５７、配列番号８５８、配

列番号８５９、配列番号８６０、配列番号８６１、配列番号８６２、配列番号８６３、配列番号８７９、配列番号８８０、配列番号８８１、配列番号８８２、配列番号８８３、配列番号８８４、配列番号８８５、配列番号８８６、配列番号８８７、配列番号８８８、配列番号８８９、配列番号８９０、配列番号８９１、配列番号８９２、配列番号８９３、配列番号８９４、配列番号８９５、配列番号８９６、配列番号８９７、配列番号８９８、または配列番号８９９のアミノ酸配列と、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％の同一性を有するアミノ酸配列を含む（または、これらからなる）。

【０８４１】

膜貫通ドメイン

膜貫通ドメインに関する、多様な実施形態では、ＣＡＲは、ＣＡＲの細胞外ドメインへと接合させた、例えば、上記で列挙された抗原結合性ドメインのうちのいずれかへと接合させた膜貫通ドメインを含むようにデザインすることができる。一部の実施形態では、膜貫通ドメインはまた、ＣＡＲの細胞内ドメイン（例えば、共刺激性および／または一次シグナル伝達ドメイン）へも接合させることができる。膜貫通ドメインは、膜貫通領域と隣接する、１または複数のさらなるアミノ酸、例えば、膜貫通部が導出されたタンパク質の細胞外領域と関連する、１もしくは複数のアミノ酸（例えば、細胞外領域の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０～１５までのアミノ酸）、および／または膜貫通タンパク質が導出されるタンパク質の細胞内領域と関連する、１もしくは複数のさらなるアミノ酸（例えば、細胞内領域の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０～１５までのアミノ酸）を含みうる。一態様では、膜貫通ドメインは、ＣＡＲの他のドメインのうちの１つと関連する膜貫通ドメインである、例えば、一実施形態では、膜貫通ドメインは、シグナル伝達ドメイン、共刺激性ドメイン、またはヒンジドメインが導出される、同じタンパク質に由来しうる。別の態様では、膜貫通ドメインは、ＣＡＲの他の任意のドメインが導出される、同じタンパク質から導出されない。一部の場合では、膜貫通ドメインは、表面膜タンパク質が同じであるかまたは異なる膜貫通ドメインへの、このようなドメインの結合を回避するように、例えば、受容体複合体の他のメンバーとの相互作用を最小化するように、アミノ酸置換により選択または修飾することができる。一態様では、膜貫通ドメインは、ＣＡＲ発現細胞の細胞表面上の、別のＣＡＲとのホモ二量体化が可能である。異なる態様では、膜貫通ドメインのアミノ酸配列は、同じＣＡＲ発現細胞内に存在する、天然の結合パートナーの結合性ドメインとの相互作用を最小化するように修飾または置換することができる。

【０８４２】

膜貫通ドメインは、天然供給源から導出される場合もあり、組換え供給源から導出される場合もある。供給源が天然である場合、ドメインは、任意の膜結合性タンパク質または膜貫通タンパク質から導出されうる。一態様では、膜貫通ドメインは、ＣＡＲが標的に結合した場合はいつでも、細胞内ドメインへとシグナル伝達することが可能である。本開示において特に有用な膜貫通ドメインは、例えば、Ｔ細胞受容体のアルファ鎖、ベータ鎖、またはゼータ鎖、ＣＤ２８、ＣＤ２７、ＣＤ３イプシロン、ＣＤ４５、ＣＤ４、ＣＤ５、ＣＤ８、ＣＤ９、ＣＤ１６、ＣＤ２２、ＣＤ３３、ＣＤ３７、ＣＤ６４、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ１３４、ＣＤ１３７、ＣＤ１５４のうちの、少なくとも膜貫通領域を含みうる。一部の実施形態では、膜貫通ドメインは、例えば、ＫＩＲＤＳ２、ＯＸ４０、ＣＤ２、ＣＤ２７、ＬＦＡ－１（ＣＤ１１ａ、ＣＤ１８）、ＩＣＯＳ（ＣＤ２７８）、４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）、ＧＩＴＲ、ＣＤ４０、ＢＡＦＦＲ、ＨＶＥＭ（ＬＩＧＨＴＲ）、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０（ＫＬＲＦ１）、ＮＫｐ４４、ＮＫｐ３０、ＮＫｐ４６、ＣＤ１６０、ＣＤ１９、ＩＬ２Ｒベータ、ＩＬ２Ｒガンマ、ＩＬ７Ｒ α、ＩＴＧＡ１、ＶＬＡ１、ＣＤ４９ａ、ＩＴＧＡ４、ＩＡ４、ＣＤ４９Ｄ、ＩＴＧＡ６、ＶＬＡ－６、ＣＤ４９ｆ、ＩＴＧＡＤ、ＣＤ１１ｄ、ＩＴＧＡＥ、ＣＤ１０３、ＩＴＧＡＬ、ＣＤ１１ａ、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＡＭ、ＣＤ１１ｂ、ＩＴＧＡＸ、ＣＤ１１ｃ、ＩＴＧＢ１、ＣＤ２９、ＩＴＧＢ２、ＣＤ１８、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＢ７、ＴＮＦＲ２、ＤＮＡＭ１（ＣＤ２２６）、ＳＬＡＭＦ４（ＣＤ２４４、２Ｂ４）、ＣＤ８４、ＣＤ９６（Ｔａｃｔｉｌｅ）、ＣＥＡＣ

ＡＭ１、ＣＲＴＡＭ、Ｌｙ９（ＣＤ２２９）、ＣＤ１６０（ＢＹ５５）、ＰＳＧＬ１、ＣＤ１００（ＳＥＭＡ４Ｄ）、ＳＬＡＭＦ６（ＮＴＢ－Ａ、Ｌｙ１０８）、ＳＬＡＭ（ＳＬＡＭＦ１、ＣＤ１５０、ＩＰＯ－３）、ＢＬＡＭＥ（ＳＬＡＭＦ８）、ＳＥＬＰＬＧ（ＣＤ１６２）、ＬＴＢＲ、ＰＡＧ／Ｃｂｐ、ＮＫＧ２Ｄ、ＮＫＧ２Ｃ、またはこれらの任意のタンパク質から導出される膜貫通ドメインのうちの少なくとも膜貫通領域を含みうる。

【０８４３】

一部の場合には、膜貫通ドメインを、ヒンジ、例えば、ヒトタンパク質に由来するヒンジを介して、ＣＡＲ、例えば、ＣＡＲの抗原結合性ドメインの細胞外領域へと接合させることができる。例えば、一実施形態では、ヒンジは、ヒトＩｇ（免疫グロブリン）ヒンジ（例えば、ＩｇＧ４のヒンジ、ＩｇＤのヒンジ）の場合もあり、ＧＳリンカー（例えば、本明細書で記載されるＧＳリンカー）の場合もあり、ＫＩＲ２ＤＳ２ヒンジの場合もあり、ＣＤ８ａヒンジの場合もある。一実施形態では、ヒンジまたはスペーサーは、配列番号５のアミノ酸配列を含む（または、これからなる）。一態様では、膜貫通ドメインは、配列番号１３の膜貫通ドメインを含む（または、これからなる）。

【０８４４】

ある特定の実施形態では、コードされる膜貫通ドメインは、配列番号１３のアミノ酸配列の、少なくとも１つ、２つ、もしくは３つの修飾を有するが、２０、１０、もしくは５を超える修飾は有さない、ＣＤ８膜貫通ドメインのアミノ酸配列、または配列番号１３のアミノ酸配列に対する、９５～９９％の同一性を伴う配列を含む。一実施形態では、コードされる膜貫通ドメインは、配列番号１３の配列を含む。

【０８４５】

他の実施形態では、ＣＡＲをコードする核酸分子は、ＣＤ８膜貫通ドメインのヌクレオチド配列であって、例えば、配列番号１４の配列、またはこれに対して９５～９９％の同一性を伴う配列を含むヌクレオチド配列を含む。

【０８４６】

ある特定の実施形態では、コードされる抗原結合性ドメインを、ヒンジ領域によって、膜貫通ドメインに接続させる。一実施形態では、コードされるヒンジ領域は、ＣＤ８ヒンジのアミノ酸配列、例えば、配列番号５；もしくはＩｇＧ４ヒンジのアミノ酸配列、例えば、配列番号７、または配列番号５もしくは７に対して９５～９９％の同一性を伴う配列を含む。他の実施形態では、ヒンジ領域をコードする核酸配列は、それぞれ、ＣＤ８ヒンジもしくはＩｇＧ４ヒンジに対応する、配列番号６もしくは配列番号８の配列、または配列番号６もしくは８に対して９５～９９％の同一性を伴う配列を含む。

【０８４７】

一態様では、ヒンジまたはスペーサーは、ＩｇＧ４のヒンジを含む。例えば、一実施形態では、ヒンジまたはスペーサーは、アミノ酸配列

【０８４８】

【化２４】

ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKM
(配列番号7).

のヒンジを含む。一部の実施形態では、ヒンジまたはスペーサーは、

【０８４９】

【化２５】

GAGAGCAAGTACGGCCCTCCCTGCCCCCCTTGCCCTGCCCCCGAGTTCCTGGGCGG
ACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGA
CCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCAGGAGGACCCCGAGGTCCA
GTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCCGG
GAGGAGCAGTTCAATAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACC
AGGACTGGCTGAACGGCAAGGAATACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCC
CAGCAGCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTCGGGAGCCCCA
GGTGTACACCCTGCCCCCTAGCCAAGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTG
ACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCA
ACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGG
CAGCTTCTTCCTGTACAGCCGGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAGGGC
AACGTCTTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGA
AGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGCAAGATG（配列番号８）.

のヌクレオチド配列によりコードされるヒンジを含む。

【０８５０】

一態様では、ヒンジまたはスペーサーは、ＩｇＤのヒンジを含む。例えば、一実施形態では、ヒンジまたはスペーサーは、アミノ酸配列

【０８５１】

【化２６】

RWPESPKAQASSVPTAQPQAEGSLAKATTAPATTRNTGRGGEEKKKEKEKEEQEERE
TKTPECPSHTQPLGVYLLTPAVQDLWLRDKATFTCFVVGSDLKDAHLTWEVAGKVPT
GGVEEGLLERHSNGSQSQHSRLTLPRSLWNAGTSVTCTLNHPSLPPQRLMALREPAAQ
APVKLSLNLLASSDPPEAASWLLCEVSGFSPPNILLMWLEDQREVNTSGFAPARPPPQP
GSTTFWAWSVLRVPAPPSPQPATYTCVVSHEDSRTLLNASRSLEVSYVTDH（配列番号９）.

のヒンジを含む。一部の実施形態では、ヒンジまたはスペーサーは、

【０８５２】

【化２７】

AGGTGGCCCGAAAGTCCCAAGGCCCAGGCATCTAGTGTTCCTACTGCACAGCCCC
AGGCAGAAGGCAGCCTAGCCAAAGCTACTACTGCACCTGCCACTACGCGCAATAC
TGGCCGTGGCGGGGAGGAGAAGAAAAAGGAGAAAGAGAAAGAAGAACAGGAAG
AGAGGGAGACCAAGACCCCTGAATGTCCATCCCATACCCAGCCGCTGGGCGTCTA
TCTCTTGACTCCCGCAGTACAGGACTTGTGGCTTAGAGATAAGGCCACCTTTACAT
GTTTCGTCGTGGGCTCTGACCTGAAGGATGCCCATTTGACTTGGGAGGTTGCCGGA
AAGGTACCCACAGGGGGGGTTGAGGAAGGGTTGCTGGAGCGCCATTCCAATGGCT
CTCAGAGCCAGCACTCAAGACTCACCCTTCCGAGATCCCTGTGGAACGCCGGGAC
CTCTGTCACATGTACTCTAAATCATCCTAGCCTGCCCCCACAGCGTCTGATGGCCC
TTAGAGAGCCAGCCGCCCAGGCACCAGTTAAGCTTAGCCTGAATCTGCTCGCCAG
TAGTGATCCCCCAGAGGCCGCCAGCTGGCTCTTATGCGAAGTGTCCGGCTTTAGCC
CGCCCAACATCTTGCTCATGTGGCTGGAGGACCAGCGAGAAGTGAACACCAGCGG
CTTCGCTCCAGCCCGGCCCCCACCCCAGCCGGGTTCTACCACATTCTGGGCCTGGA
GTGTCTTAAGGGTCCCAGCACCACCTAGCCCCCAGCCAGCCACATACACCTGTGTT
GTGTCCCATGAAGATAGCAGGACCCTGCTAAATGCTTCTAGGAGTCTGGAGGTTTC
CTACGTGACTGACCATT (配列番号10).

のヌクレオチド配列によりコードされるヒンジを含む。

【０８５３】

一態様では、膜貫通ドメインは、組換えであることが可能であり、この場合、膜貫通ドメインは、ロイシンおよびバリンなど、主に、疎水性残基を含むであろう。一態様では、フェニルアラニン、トリプトファン、およびバリンのトリプレットを、組換え膜貫通ドメインの各末端部において見出すことができる。

【０８５４】

任意選択で、短鎖オリゴペプチドリンカーまたはポリペプチドリンカー、２～１０アミノ酸の間の長さは、ＣＡＲの膜貫通ドメインと、細胞質領域との間の連結を形成しうる。グリシン－セリンダブレットは特に、適するリンカーをもたらす。例えば、一態様では、リンカーは、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ（配列番号１１）のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、リンカーは、ＧＧＴＧＧＣＧＧＡＧＧＴＴＣＴＧＧＡＧＧＴＧＧＡＧＧＴＴＣＣ（配列番号１２）のヌクレオチド配列によりコードされる。

【０８５５】

一態様では、ヒンジまたはスペーサーは、ＫＩＲ２ＤＳ２ヒンジを含む。

【０８５６】

シグナル伝達ドメイン

細胞内シグナル伝達ドメインを有する複数の実施形態では、このようなドメインは、例えば、一次シグナル伝達ドメイン、および／または共刺激性シグナル伝達ドメインのうちの１または複数を含有しうる。一部の実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインは、一次シグナル伝達ドメインをコードする配列を含む。一部の実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインは、共刺激性シグナル伝達ドメインを含む。一部の実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインは、一次シグナル伝達ドメインと、共刺激性シグナル伝達ドメインとを含む。

【０８５７】

ＣＡＲの細胞質部分内の細胞内シグナル伝達配列は、互いに、ランダムな順序で連結することもでき、指定された順序で連結することもできる。任意選択で、例えば、２～１０アミノ酸の間（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０アミノ酸）の長さの、短鎖オリゴペプチドリンカーまたはポリペプチドリンカーは、細胞内シグナル伝達配列の間の連結を形成しうる。一実施形態では、グリシン－セリンダブレットを、適するリンカーとして使用することができる。一実施形態では、単一のアミノ酸、例えば、アラニン、グリシンを、適するリンカーとして使用することができる。

【０８５８】

一態様では、細胞内シグナル伝達ドメインを、２つまたはこれを超える、例えば、２つ、３つ、４つ、５つ、またはこれを超える共刺激性シグナル伝達ドメインを含むようにデザインする。ある実施形態では、２つまたはこれを超える、例えば、２つ、３つ、４つ、５つ、またはこれを超える共刺激性シグナル伝達ドメインを、リンカー分子、例えば、本明細書で記載されるリンカー分子で隔てる。一実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインは、２つの共刺激性シグナル伝達ドメインを含む。一部の実施形態では、リンカー分子は、グリシン残基である。一部の実施形態では、リンカーは、アラニン残基である。

【０８５９】

一次シグナル伝達ドメイン

一次シグナル伝達ドメインは、ＴＣＲ複合体の一次活性化を、刺激的または阻害的な形で調節する。刺激的な様態で作用する細胞内一次シグナル伝達ドメインは、免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフまたはＩＴＡＭとして公知のシグナル伝達モチーフを含有しうる。

【０８６０】

本開示で特に有用な、ＩＴＡＭを含有する細胞内一次シグナル伝達ドメインの例は、ＣＤ３ゼータ、一般的ＦｃＲガンマ（ＦＣＥＲ１Ｇ）、ＦｃガンマＲＩＩａ、ＦｃＲベータ（ＦｃイプシロンＲ１ｂ）、ＣＤ３ガンマ、ＣＤ３デルタ、ＣＤ３イプシロン、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＤＡＰ１０、およびＤＡＰ１２の細胞内一次シグナル伝達ドメインを含む。一実施形態では、本開示のＣＡＲは、細胞内シグナル伝達ドメイン、例えば、ＣＤ３ゼータの一次シグナル伝達ドメインを含む。

【０８６１】

一実施形態では、コードされる一次シグナル伝達ドメインは、機能的なＣＤ３ゼータシグナル伝達ドメインを含む。コードされるＣＤ３ゼータ一次シグナル伝達ドメインは、配列番号２１、または配列番号２４のアミノ酸配列の、少なくとも１つ、２つ、もしくは３つの修飾を有するが、２０、１０もしくは５を超える修飾は有さないアミノ酸配列、または配列番号２１、または配列番号２４のアミノ酸配列に対する、９５～９９％の同一性を伴う配列を含みうる。一部の実施形態では、コードされる一次シグナル伝達ドメインは、配列番号２１または配列番号２４の配列を含む。他の実施形態では、一次シグナル伝達ドメインをコードする核酸配列は、配列番号２２または配列番号２５の配列、またはこれに対して９５～９９％の同一性を伴う配列を含む。

【０８６２】

共刺激性シグナル伝達ドメイン

一部の実施形態では、コードされる細胞内シグナル伝達ドメインは、共刺激性シグナル伝達ドメインを含む。例えば、細胞内シグナル伝達ドメインは、一次シグナル伝達ドメインと、共刺激性シグナル伝達ドメインとを含みうる。一部の実施形態では、コードされる共刺激性シグナル伝達ドメインは、ＣＤ２７、ＣＤ２８、４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）、ＯＸ４０、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＰＤ－１、ＩＣＯＳ、リンパ球機能関連抗原１（ＬＦＡ－１）、ＣＤ２、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、Ｂ７－Ｈ３、ＣＤ８３と特異的に結合するリガンド、ＣＤＳ、ＩＣＡＭ－１、ＧＩＴＲ、ＢＡＦＦＲ、ＨＶＥＭ（ＬＩＧＨＴＲ）、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０（ＫＬＲＦ１）、ＣＤ１６０、ＣＤ１９、ＣＤ４、ＣＤ８アルファ、ＣＤ８ベータ、ＩＬ２Ｒベータ、ＩＬ２Ｒガンマ、ＩＬ７Ｒアルファ、ＩＴＧＡ４、ＶＬＡ１、ＣＤ４９ａ、ＩＴＧＡ４、ＩＡ４、ＣＤ４９Ｄ、ＩＴＧＡ６、ＶＬＡ－

６、ＣＤ４９ｆ、ＩＴＧＡＤ、ＣＤ１１ｄ、ＩＴＧＡＥ、ＣＤ１０３、ＩＴＧＡＬ、ＣＤ１１ａ、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＡＭ、ＣＤ１１ｂ、ＩＴＧＡＸ、ＣＤ１１ｃ、ＩＴＧＢ１、ＣＤ２９、ＩＴＧＢ２、ＣＤ１８、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＢ７、ＴＮＦＲ２、ＴＲＡＮＣＥ／ＲＡＮＫＬ、ＤＮＡＭ１（ＣＤ２２６）、ＳＬＡＭＦ４（ＣＤ２４４、２Ｂ４）、ＣＤ８４、ＣＤ９６（Ｔａｃｔｉｌｅ）、ＣＥＡＣＡＭ１、ＣＲＴＡＭ、Ｌｙ９（ＣＤ２２９）、ＣＤ１６０（ＢＹ５５）、ＰＳＧＬ１、ＣＤ１００（ＳＥＭＡ４Ｄ）、ＣＤ６９、ＳＬＡＭＦ６（ＮＴＢ－Ａ、Ｌｙ１０８）、ＳＬＡＭ（ＳＬＡＭＦ１、ＣＤ１５０、ＩＰＯ－３）、ＢＬＡＭＥ（ＳＬＡＭＦ８）、ＳＥＬＰＬＧ（ＣＤ１６２）、ＬＴＢＲ、ＬＡＴ、ＧＡＤＳ、ＳＬＰ－７６、ＰＡＧ／Ｃｂｐ、ＮＫｐ４４、ＮＫｐ３０、ＮＫｐ４６、またはＮＫＧ２Ｄのうちの１または複数から選択されるタンパク質の機能的シグナル伝達ドメインを含む。

【０８６３】

ある特定の実施形態では、コードされる共刺激性シグナル伝達ドメインは、配列番号１６、または配列番号１９のアミノ酸配列の、少なくとも１つ、２つ、もしくは３つの修飾を有するが、２０、１０、もしくは５を超える修飾は有さないアミノ酸配列、または配列番号１６、または配列番号１９のアミノ酸配列に対する、９５～９９％の同一性を伴う配列を含む。一実施形態では、コードされる共刺激性シグナル伝達ドメインは、配列番号１６、または配列番号１９の配列を含む。他の実施形態では、共刺激性シグナル伝達ドメインをコードする核酸配列は、配列番号１７、または配列番号２０の配列、またはこれに対して９５～９９％の同一性を伴う配列を含む。

【０８６４】

他の実施形態では、コードされる細胞内ドメインは、配列番号１６または配列番号１９の配列、および配列番号２１または配列番号２４の配列を含み、この場合、細胞内シグナル伝達ドメインを含む配列は、単一のポリペプチド鎖と同じフレーム内で発現する。

【０８６５】

ある特定の実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインをコードする核酸配列は、配列番号１７もしくは配列番号２０の配列、またはこれに対して９５～９９％の同一性を伴う配列と、配列番号２２もしくは配列番号２５の配列、またはこれに対して９５～９９％の同一性を伴う配列とを含む。

【０８６６】

一部の実施形態では、核酸分子は、リーダー配列をさらにコードする。一実施形態では、リーダー配列は、配列番号２の配列を含む。

【０８６７】

一態様では、細胞内シグナル伝達ドメインを、ＣＤ３ゼータのシグナル伝達ドメインと、ＣＤ２８のシグナル伝達ドメインとを含むようにデザインする。一態様では、細胞内シグナル伝達ドメインを、ＣＤ３ゼータのシグナル伝達ドメインと、４－１ＢＢのシグナル伝達ドメインとを含むようにデザインする。一態様では、４－１ＢＢシグナル伝達ドメインは、配列番号１６のシグナル伝達ドメインである。一態様では、ＣＤ３ゼータのシグナル伝達ドメインは、配列番号２１のシグナル伝達ドメインである。

【０８６８】

一態様では、細胞内シグナル伝達ドメインを、ＣＤ３ゼータのシグナル伝達ドメインと、ＣＤ２７のシグナル伝達ドメインとを含むようにデザインする。一態様では、ＣＤ２７のシグナル伝達ドメインは、ＱＲＲＫＹＲＳＮＫＧＥＳＰＶＥＰＡＥＰＣＲＹＳＣＰＲＥＥＧＳＴＩＰＩＱＥＤＹＲＫＰＥＰＡＣＳＰ（配列番号１９）のアミノ酸配列を含む。一態様では、ＣＤ２７のシグナル伝達ドメインは、ＡＧＧＡＧＴＡＡＧＡＧＧＡＧＣＡＧＧＣＴＣＣＴＧＣＡＣＡＧＴＧＡＣＴＡＣＡＴＧＡＡＣＡＴＧＡＣＴＣＣＣＣＧＣＣＧＣＣＣＧＧＧＣＣＣＡＣＣＣＧＣＡＡＧＣＡＴＴＡＣＣＡＧＣＣＣＴＡＴＧＣＣＣＣＡＣＣＡＣＧＣＧＡＣＴＴＣＧＣＡＧＣＣＴＡＴＣＧＣＴＣＣ（配列番号２０）の核酸配列によりコードされる。

【０８６９】

ベクター
別の態様では、本開示は、本明細書で記載される、ＣＡＲをコードする核酸配列を含むベクターに関する。一実施形態では、ベクターは、ＤＮＡベクター、ＲＮＡベクター、プラスミド、レンチウイルスベクター、アデノウイルスベクター、またはレトロウイルスベクターから選択される。一実施形態では、ベクターは、レンチウイルスベクターである。とりわけ、これらのベクターまたはそれらの部分を使用して、本明細書で記載されるＣＲＩＳＰＲ系を伴う使用のための、本明細書で記載される鋳型核酸を創出することができる。代替的に、ベクターを使用して、核酸を、ＣＲＩＳＰＲ系と独立に、細胞、例えば、免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞、例えば、同種異系Ｔ細胞へと直接送達することもできる。

【０８７０】
本開示はまた、本明細書で記載されるＤＮＡを挿入したベクターも提供する。レンチウイルスなどのレトロウイルスから導出されるベクターは、トランス遺伝子の、長期にわたる、安定的な組込みと、娘細胞内のその繁殖を可能とするので、長期にわたる遺伝子移入を達成するのに適するツールである。レンチウイルスベクターは、それらが、肝細胞などの非増殖性細胞に形質導入しうるという点で、マウス白血病ウイルスなどの腫瘍レトロウイルスから導出されるベクターを上回る、さらなる利点も有する。それらはまた、低免疫原性という、さらなる利点も有する。レトロウイルスベクターはまた、例えば、ガンマレトロウイルスベクターでもありうる。ガンマレトロウイルスベクターは、例えば、プロモーター、パッケージングシグナル（ψ）、プライマー結合性部位（ＰＢＳ）、１または複数の（例えば、２つの）長鎖末端反復配列（ＬＴＲ）、および目的のトランス遺伝子、例えば、ＣＡＲをコードする遺伝子を含みうる。ガンマレトロウイルスベクターは、ｇａｇ、ｐｏｌ、およびｅｎｖなど、ウイルスの構造遺伝子を欠く場合がある。例示的なガンマレトロウイルスベクターは、マウス白血病ウイルス（ＭＬＶ）、脾臓フォーカス形成ウイルス（ＳＦＦＶ）、および骨髄増殖性肉腫ウイルス（ＭＰＳＶ）、ならびにこれらから導出されるベクターを含む。他のガンマレトロウイルスベクターについては、例えば、Tobias Maetzig et al., “Gammaretroviral Vectors: Biology, Technology and Application” Viruses. 2011 Jun; 3(6): 677-713において記載されている。

【０８７１】
別の実施形態では、所望される本開示のＣＡＲをコードする核酸を含むベクターは、アデノウイルスベクター（Ａ５／３５）である。別の実施形態では、ＣＡＲをコードする核酸の発現は、スリーピングビューティー、ＣＲＩＳＰＲ、ＣＡＳ９、および亜鉛フィンガーヌクレアーゼなどのトランスポゾンを使用して達することができる。参照により本明細書に組み込まれる、下記June et al. 2009Nature Reviews Immunology 9.10: 704-716を参照されたい。

【０８７２】
核酸は、多数種類のベクターへとクローニングすることができる。例えば、核酸は、プラスミド、ファージミド、ファージ誘導体、動物ウイルス、およびコスミドを含むがこれらに限定されないベクターへとクローニングすることができる。特に目的のベクターは、発現ベクター、複製ベクター、プローブ作出ベクター、およびシーケンシングベクターを含む。

【０８７３】
本明細書では、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ転写されたＲＮＡ　ＣＡＲを産生するための方法が開示される。本開示はまた、ＣＡＲをコードするＲＮＡ構築物であって、細胞へと直接トランスフェクトされうるＲＮＡ構築物も含む。トランスフェクションにおける使用のためのｍＲＮＡを作出するための方法は、３’非翻訳配列および５’非翻訳配列（「ＵＴＲ」）、５’キャップおよび／または内部リボソーム侵入部位（ＩＲＥＳ）、発現させる核酸、およびポリＡテールを含有する構築物であって、典型的に、５０～２０００塩基の長さ（配列番号１０５５５）の構築物を産生するように、特別にデザインされたプライマー鋳型のｉｎ　ｖｉｔｒｏ転写（ＩＶＴ）に続くポリＡ付加を伴いうる。このようにして産生さ

れたＲＮＡは、異なる種類の細胞に、効率的にトランスフェクトしうる。一態様では、鋳型は、ＣＡＲの配列を含む。

【０８７４】

ウイルス以外の送達法

一部の態様では、ウイルス以外の方法を使用して、本明細書で記載される、ＣＡＲをコードする核酸を、細胞または組織または対象へと送達することができる。

【０８７５】

一部の実施形態では、ウイルス以外の方法は、トランスポゾン（また、転移性エレメントとも呼ばれる）の使用を含む。一部の実施形態では、トランスポゾンは、自身を、ゲノム内の位置へと挿入しうるＤＮＡの小片、例えば、自己複製およびそのコピーの、ゲノムへの挿入が可能な、ＤＮＡの小片、または長い核酸からスプライシングし、ゲノム内の別の場所へと挿入しうる、ＤＮＡの小片である。例えば、トランスポゾンは、転移のための遺伝子を挟む逆位リピートから作製されるＤＮＡ配列を含む。

【０８７６】

一部の実施形態では、ＳＢＴＳを使用する遺伝子挿入と、ヌクレアーゼ（例えば、亜鉛フィンガーヌクレアーゼ（ＺＦＮ）、転写活性化因子様エフェクターヌクレアーゼ（ＴＡＬＥＮ）、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系、または操作メガヌクレアーゼ再操作ホーミングエンドヌクレアーゼ）を使用する遺伝子編集との組合せを使用することにより、細胞、例えば、本明細書で記載されるＣＡＲを発現するＴ細胞またはＮＫ細胞を作出する。具体的な実施形態では、遺伝子編集系の使用は、ＣＡＲをコードする核酸配列を、例えば、ＴＥＴ２イントロン内、例えば、表３に列挙された配列内の、規定された遺伝子座に挿入する。

【０８７７】

一部の実施形態では、本明細書で開示される改変細胞、例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞、例えば、本明細書で記載される、例えば、自家Ｔ細胞または同種異系Ｔ細胞（例えば、本明細書で記載されるＣＡＲを発現する）は、細胞を、（ａ）例えば、本明細書で記載される、１または複数のｇＲＮＡ分子と、例えば、本明細書で記載される、１または複数のＣａｓ分子、例えば、Ｃａｓ９分子とを含む組成物、および（ｂ）例えば、本明細書で記載されるＣＡＲをコードする配列を含む核酸（本明細書で記載される鋳型核酸分子など）と接触させることにより作出する。理論に束縛されずに、前記の（ａ）の組成物は、ｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインによりターゲティングされるゲノムＤＮＡにおける、またはこの近傍における切断を誘導し、（ｂ）の核酸は、例えば、組み込まれると、コードされたＣＡＲ分子は、発現するように、ゲノムへと、前記切断部において、またはこの近傍において、部分的に、または完全に組み込まれるであろう。一部の実施形態では、核酸配列の組込み％は、適切な方法、例えば、ＰＣＲ、シーケンシング、単一細胞遺伝子型解析、ｄｄＰＣＲ遺伝子型解析、サザンブロット、および／または細胞表面染色により測定される通り、細胞を接触させた後の時点において、少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、または７０％である。一部の実施形態では、核酸配列が、例えば、集団の細胞のうちの少なくとも約１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、または９９％において組み込まれた細胞集団を、例えば、後続の選択ステップの後でもたらす。

【０８７８】

複数の実施形態では、ＣＡＲの発現は、ゲノムに対して内因性のプロモーターまたは他の調節エレメント（例えば、（ｂ）の核酸が挿入された遺伝子からの発現を制御するプロモーター）により制御する。他の実施形態では、（ｂ）の核酸は、組み込まれたら、ＣＡＲの発現が、このプロモーター、および／または他の調節エレメントにより制御されるように、ＣＡＲをコードする配列に作動可能に連結した、例えば、本明細書で記載されるプロモーター、および／または他の調節エレメント、例えば、ＥＦ１アルファプロモーターをさらに含む。例えば、本明細書で記載されるＣＡＲをコードする核酸配列の組込みを方

向付ける、例えば、本明細書で記載されるＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９系の使用に関する、本開示のさらなる特色については、本出願の別の箇所、例えば、遺伝子挿入および相同組換えに関する節において記載されている。複数の実施形態では、上記のａ）の組成物は、１または複数のｇＲＮＡ分子を含むＲＮＰを含む組成物である。複数の実施形態では、固有の標的配列をターゲティングするｇＲＮＡを含むＲＮＰを、細胞へと、同時に、例えば、１または複数のｇＲＮＡを含むＲＮＰの混合物として導入する。複数の実施形態では、固有の標的配列をターゲティングするｇＲＮＡを含むＲＮＰを、細胞へと、逐次的に導入する。

【０８７９】

一部の実施形態では、改変細胞は、細胞を、（ａ）例えば、本明細書で記載される、１または複数のｇＲＮＡ分子と、例えば、本明細書で記載される、１または複数のＣａｓ分子、例えば、Ｃａｓ９分子とを含む組成物、および（ｂ）ＴＥＴ２の発現を破壊することが可能な核酸と接触させることにより作出する。理論に束縛されずに、上記の（ａ）の前記組成物は、ｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインによりターゲティングされるゲノムＤＮＡにおける、またはこの近傍における切断を誘導し、（ｂ）の核酸は、例えば、組み込まれると、少なくとも１つのＴＥＴ２アイソフォームの発現が低減されるように、ゲノムへと、前記切断部において、またはこの近傍において、部分的に、または完全に組み込まれるであろう。

【０８８０】

一部の実施形態では、改変細胞は、細胞を、（ａ）例えば、本明細書で記載される、１または複数のｇＲＮＡ分子と、例えば、本明細書で記載される、１または複数のＣａｓ分子、例えば、Ｃａｓ９分子とを含む組成物、および（ｂ）ＣＡＲをコードする配列を含む核酸と接触させることにより作出する。理論に束縛されずに、上記の（ａ）の前記組成物は、ｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインによりターゲティングされるゲノムＤＮＡにおける、またはこの近傍における切断を誘導し、（ｂ）の、ＣＡＲをコードする配列を含む核酸は、例えば、組み込まれると、少なくとも１つのＴＥＴ２アイソフォームの発現が低減されるように、ゲノムへと、前記切断部において、またはこの近傍において、部分的に、または完全に組み込まれるであろう。

【０８８１】

一部の実施形態では、ウイルス以外の送達法の使用は、細胞、例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞の再プログラム化と、細胞の、対象への直接的な注入とを可能とする。非ウイルスベクターの利点は、患者集団に見合うのに要求される、十分な量を産生することの容易さおよび比較的低廉な費用、保存時の安定性、ならびに免疫原性の欠如を含むがこれらに限定されない。

【０８８２】

阻害性ドメイン

ある実施形態では、ベクターは、ＣＡＲ、例えば、本明細書で記載されるＣＡＲをコードする核酸配列と、ｉｎｈＫＩＲの細胞質ドメイン；膜貫通ドメイン、例えば、ＫＩＲ膜貫通ドメイン；および阻害性細胞質ドメイン、例えば、ＩＴＩＭドメイン、例えば、ｉｎｈＫＩＲＩＴＩＭドメインを含む阻害性分子をコードする核酸配列とを含む。ある実施形態では、阻害性分子は、自然発生のｉｎｈＫＩＲ、または自然発生のｉｎｈＫＩＲとの、少なくとも５０、６０、７０、８０、８５、９０、９５、または９９％の相同性を共有するか、もしくはこれと１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、または２０以下の残基だけ異なる配列である。

【０８８３】

ある実施形態では、阻害性分子をコードする核酸配列は、ＳＬＡＭファミリーの細胞質ドメイン；膜貫通ドメイン、例えば、ＳＬＡＭファミリーの膜貫通ドメイン；および阻害性細胞質ドメイン、例えば、ＳＬＡＭファミリードメイン、例えば、ＳＬＡＭファミリーＩＴＩＭドメインを含む。ある実施形態では、阻害性分子は、自然発生のＳＬＡＭファミリーメンバー、または自然発生のＳＬＡＭファミリーメンバーとの、少なくとも５０、６

０、７０、８０、８５、９０、９５、または９９％の相同性を共有するか、もしくはこれと１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、または２０以下の残基だけ異なる配列である。

【０８８４】

一実施形態では、ベクターは、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ転写ベクター、例えば、本明細書で記載される核酸分子のＲＮＡを転写するベクターである。一実施形態では、ベクター内の核酸配列は、ポリ（Ａ）テール、例えば、ポリＡテールをさらに含む。一実施形態では、ベクター内の核酸配列は、３’ＵＴＲ、例えば、ヒトベーターグロブリンから導出される３’ＵＴＲの、少なくとも１つのリピートを含む、例えば、本明細書で記載される３’ＵＴＲをさらに含む。一実施形態では、ベクター内の核酸配列は、プロモーター、例えば、Ｔ２Ａプロモーターをさらに含む。

【０８８５】

プロモーター

一実施形態では、ベクターは、プロモーターをさらに含む。一部の実施形態では、プロモーターは、ＥＦ－１プロモーター、ＣＭＶ　ＩＥ遺伝子プロモーター、ＥＦ－１αプロモーター、ユビキチンＣプロモーター、またはホスホグリセリン酸キナーゼ（ＰＧＫ）プロモーターから選択される。一実施形態では、プロモーターは、ＥＦ－１プロモーターである。一実施形態では、ＥＦ－１プロモーターは、配列番号１の配列を含む。

【０８８６】

ＣＡＲを発現するための宿主細胞

上記で言及した通り、一部の態様では、本開示は、本明細書で記載される核酸分子（例えば、鋳型核酸分子）、ＣＡＲポリペプチド分子、またはベクターを含む細胞、例えば、免疫エフェクター細胞（例えば、細胞集団、例えば、免疫エフェクター細胞の集団）に関する。

【０８８７】

本開示のある特定の態様では、免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞は、Ｆｉｃｏｌｌ（商標）分離法など、当業者に公知の、任意の数の技法を使用して対象から回収された、単位量の血液から得ることができる。好ましい一態様では、個体の循環血液に由来する細胞を、アフェレーシスにより得る。アフェレーシス産物は典型的に、Ｔ細胞、単球、顆粒球、Ｂ細胞、他の有核白血球、赤血球、および血小板を含むリンパ球を含有する。一態様では、アフェレーシスにより回収された細胞を洗浄して、血漿画分を除去し、任意選択で、細胞を、その後の加工ステップに適切な緩衝液中または培地中に入れることができる。一実施形態では、細胞を、リン酸緩衝生理食塩液（ＰＢＳ）で洗浄する。代替的な実施形態では、洗浄液は、カルシウムを欠き、マグネシウムを欠く場合もあり、全てではないにせよ、多くの二価カチオンを欠く場合もある。

【０８８８】

カルシウムの非存在下における初期の活性化ステップは、活性化の拡大をもたらしうる。当業者がたやすく察知する通り、洗浄ステップは、製造元の指示書に従い、半自動式「フロースルー」型遠心分離機（例えば、Ｃｏｂｅ　２９９１　ｃｅｌｌ　ｐｒｏｃｅｓｓｏｒ；Ｂａｘｔｅｒ　ＣｙｔｏＭａｔｅ；またはＨａｅｍｏｎｅｔｉｃｓ　Ｃｅｌｌ　Ｓａｖｅｒ　５）を使用することによるなど、当業者に公知の方法により達することができる。洗浄後、細胞を、例えば、Ｃａ非含有ＰＢＳ、Ｍｇ非含有ＰＢＳ、ＰｌａｓｍａＬｙｔｅ　Ａ、または緩衝液を伴うかもしくは伴わない、他の生理食塩液溶液など、様々な生体適合性緩衝液中に再懸濁させることができる。代替的に、アフェレーシス試料の、所望されない成分を除去し、細胞を、培養培地中に直接再懸濁させることもできる。

【０８８９】

本出願の方法は、５％またはこれ未満、例えば、２％のヒトＡＢ血清を含む培養培地条件を活用することが可能であり、公知の培養培地条件および培養組成物、例えば、Smith et al., “Ex vivo expansion of human T cells for adoptive immunotherapy using the novel Xeno-free CTS Immune Cell Serum Replacement” Clinical & Translational I

mmunology (2015) 4, e31; doi:10.1038/cti.2014.31において記載されている、培養培地条件および培養組成物を援用しうることが認識される。

【０８９０】

一態様では、赤血球を溶解させ、例えば、ＰＥＲＣＯＬＬ（商標）勾配を介する遠心分離、または対向流遠心溶出法により、単球を枯渇させることにより、Ｔ細胞を、末梢血リンパ球から単離する。

【０８９１】

本明細書で記載される方法は、例えば、免疫エフェクター細胞、例えば、本明細書で記載される、例えば、陰性選択法を使用して、例えば、Ｔ調節性細胞枯渇集団であるＴ細胞の、ＣＤ２５＋枯渇細胞の特異的亜集団の選択を含みうる。Ｔ調節性枯渇細胞集団は、３０％未満、２５％、２０％、１５％、１０％、５％、４％、３％、２％、１％のＣＤ２５＋細胞を含有することが好ましい。

【０８９２】

一実施形態では、抗ＣＤ２５抗体もしくはその断片、またはＣＤ２５結合性リガンドであるＩＬ－２を使用して、Ｔ調節性細胞、例えば、ＣＤ２５＋　Ｔ細胞を、集団から除去する。一実施形態では、抗ＣＤ２５抗体もしくはその断片、またはＣＤ２５結合性リガンドを、基質、例えば、ビーズへとコンジュゲートさせるか、または、他の点では、基質、例えば、ビーズ上にコーティングする。一実施形態では、抗ＣＤ２５抗体またはその断片を、本明細書で記載される基質へとコンジュゲートさせる。

【０８９３】

一実施形態では、Ｍｉｌｔｅｎｙｉ（商標）製のＣＤ２５枯渇試薬を使用して、Ｔ調節性細胞、例えば、ＣＤ２５＋　Ｔ細胞を、集団から除去する。一実施形態では、細胞の、ＣＤ２５枯渇試薬に対する比は、細胞１×１０^{7}個対２０ｕＬ、または細胞１×１０^{7}個対１５ｕＬ、または細胞１×１０^{7}個対１０ｕＬ、または細胞１×１０^{7}個対５ｕＬ、または細胞１×１０^{7}個対２．５ｕＬ、または細胞１×１０^{7}個対１．２５ｕＬである。一実施形態では、例えば、Ｔ調節性細胞には、例えば、１ｍｌ当たりの細胞５億個を超えるＣＤ２５＋枯渇を使用する。さらなる態様では、１ｍｌ当たりの細胞６億、７億、８億、または９億個の濃度を使用する。

【０８９４】

一実施形態では、枯渇させる免疫エフェクター細胞の集団は、約６×１０^{9}個のＣＤ２５＋　Ｔ細胞を含む。他の複数の態様では、枯渇させる免疫エフェクター細胞の集団は、約１×１０^{9}～１×１０^{10}個、およびこれらの間の任意の整数値のＣＤ２５＋　Ｔ細胞を含む。一実施形態では、結果として得られるＴ調節性枯渇細胞集団は、２×１０^{9}個またはこれ未満のＴ調節性細胞、例えば、ＣＤ２５＋細胞（例えば、１×１０^{9}、５×１０^{8}、１×１０^{8}、５×１０^{7}、１×１０^{7}、またはこれ未満のＣＤ２５＋細胞）を有する。

【０８９５】

一実施形態では、ＣｌｉｎｉＭＡＣ　ｓｙｓｔｅｍを、例えば、チュービング１６２－０１などの枯渇チュービングセットと共に使用して、Ｔ調節性細胞、例えば、ＣＤ２５＋細胞を、集団から除去する。一実施形態では、ＣｌｉｎｉＭＡＣ　ｓｙｓｔｅｍを、例えば、ＤＥＰＬＥＴＩＯＮ２．１など、枯渇設定で作動させる。

【０８９６】

特定の理論に束縛されることを望まないが、対象におけるアフェレーシスの前、またはＣＡＲ発現細胞製品の製造時において、免疫細胞の負の調節因子のレベルを減少させること（例えば、望ましくない免疫細胞、例えば、Ｔ$_{ＲＥＧ}$細胞の数を減少させること）は、対象の再発の危険性を低減しうる。例えば、当技術分野では、Ｔ$_{ＲＥＧ}$細胞を枯渇させる方法が公知である。Ｔ$_{ＲＥＧ}$細胞を減少させる方法は、シクロホスファミド、抗ＧＩＴＲ抗体（本明細書で記載される抗ＧＩＴＲ抗体）、ＣＤ２５の枯渇、およびこれらの組合せを含むがこれらに限定されない。

【０８９７】

一部の実施形態では、製造法は、ＣＡＲ発現細胞を製造する前に、T_{REG}細胞の数を低減すること（例えば、T_{REG}細胞を枯渇させること）を含む。例えば、製造法は、ＣＡＲ発現細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）製品を製造する前に、試料、例えば、アフェレーシス試料を、例えば、抗ＧＩＴＲ抗体および／または抗ＣＤ２５抗体（もしくはその断片、またはＣＤ２５結合性リガンド）と接触させて、T_{REG}細胞を枯渇させるステップを含む。

【０８９８】

ある実施形態では、ＣＡＲ発現細胞製品を製造するための細胞を回収する前に、T_{REG}細胞を低減する、１または複数の療法で、対象を前処置し、これにより、ＣＡＲ発現細胞による処置に対する対象の再発の危険性を低減する。ある実施形態では、T_{REG}細胞を減少させる方法は、対象への、シクロホスファミド、抗ＧＩＴＲ抗体、ＣＤ２５の枯渇、またはこれらの組合せのうちの１または複数の投与を含むがこれらに限定されない。シクロホスファミド、抗ＧＩＴＲ抗体、ＣＤ２５の枯渇、またはこれらの組合せのうちの１または複数の投与は、ＣＡＲ発現細胞製品の注入前、注入時、または注入後に行うことができる。

【０８９９】

ある実施形態では、ＣＡＲ発現細胞製品を製造するための細胞を回収する前にT_{REG}細胞を減少するために、シクロホスファミドで、対象を前処置し、これにより、ＣＡＲ発現細胞による処置に対する対象の再発の危険性を低減する。ある実施形態では、ＣＡＲ発現細胞製品を製造するための細胞を回収する前に、抗ＧＩＴＲ抗体で、対象を前処置し、これにより、ＣＡＲ発現細胞による処置に対する対象の再発の危険性を低減する。

【０９００】

一実施形態では、除去される細胞集団は、調節性Ｔ細胞でも、腫瘍細胞でもなく、他の形で、ＣＡＲＴ細胞の拡大および／または機能に負の影響を及ぼす細胞、例えば、ＣＤ１４、ＣＤ１１ｂ、ＣＤ３３、ＣＤ１５、または潜在的な免疫抑制性細胞が発現する他のマーカーを発現する細胞である。一実施形態では、このような細胞は、調節性Ｔ細胞および／または腫瘍細胞と共時的に、もしくは前記枯渇の後に、または別の順序で除去することが想定される。

【０９０１】

本明細書で記載される方法は、１つを超える選択ステップ、例えば、１つを超える枯渇ステップを含みうる。陰性選択によるＴ細胞集団の濃縮は、例えば、陰性選択される細胞に固有の表面マーカーを指向する抗体の組合せにより達することができる。１つの方法は、負磁気による免疫接着、または陰性選択される細胞上に存在する細胞表面マーカーを指向するモノクローナル抗体のカクテルを使用するフローサイトメトリーを介する、細胞の選別および／または選択である。例えば、陰性選択によりＣＤ４＋細胞を濃縮するには、モノクローナル抗体カクテルは、ＣＤ１４、ＣＤ２０、ＣＤ１１ｂ、ＣＤ１６、ＨＬＡ－ＤＲ、およびＣＤ８に対する抗体を含みうる。

【０９０２】

本明細書で記載される方法は、腫瘍抗原、例えば、ＣＤ２５を含まない腫瘍抗原、例えば、ＣＤ１９、ＣＤ３０、ＣＤ３８、ＣＤ１２３、ＣＤ２０、ＣＤ１４、またはＣＤ１１ｂを発現する集団から細胞を除去し、これにより、ＣＡＲ、例えば、本明細書で記載されるＣＡＲの発現に適する、Ｔ調節性細胞枯渇集団、例えば、ＣＤ２５＋細胞枯渇集団、および腫瘍抗原枯渇細胞をもたらすステップをさらに含みうる。一実施形態では、腫瘍抗原を発現する細胞を、Ｔ調節性細胞、例えば、ＣＤ２５＋細胞と同時に除去する。例えば、抗ＣＤ２５抗体またはその断片と、抗腫瘍抗原抗体またはその断片とを、細胞または抗ＣＤ２５抗体もしくはその断片を除去するのに使用しうる、同じ基質、例えば、ビーズへと接合させることもでき、抗腫瘍抗原抗体またはその断片を、別個のビーズへと接合させ、これらの混合物を使用して、細胞を除去することもできる。他の実施形態では、Ｔ調節性細胞、例えば、ＣＤ２５＋細胞の除去と、腫瘍抗原を発現する細胞の除去とは、逐次的であり、例えば、いずれの順序でも行うことができる。

【０９０３】
また、チェックポイント阻害剤、例えば、本明細書で記載されるチェックポイント阻害剤を発現する集団から細胞、例えば、ＰＤ１＋細胞、ＬＡＧ３＋細胞、およびＴＩＭ３＋細胞のうちの１または複数を除去し、これにより、Ｔ調節性細胞枯渇集団、例えば、ＣＤ２５＋枯渇細胞、およびチェックポイント阻害剤枯渇細胞、例えば、ＰＤ１＋、ＬＡＧ３＋、および／またはＴＩＭ３＋枯渇細胞をもたらすステップを含む方法も提供される。例示的なチェックポイント阻害剤は、Ｂ７－Ｈ１、Ｂ７－１、ＣＤ１６０、Ｐ１Ｈ、２Ｂ４、ＰＤ１、ＴＩＭ３、ＣＥＡＣＡＭ（例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３、および／またはＣＥＡＣＡＭ－５）、ＬＡＧ３、ＴＩＧＩＴ、ＣＴＬＡ－４、ＢＴＬＡ、およびＬＡＩＲ１を含む。一実施形態では、チェックポイント阻害剤を発現する細胞を、Ｔ調節性細胞、例えば、ＣＤ２５＋細胞と同時に除去する。例えば、抗ＣＤ２５抗体またはその断片と、抗チェックポイント阻害剤抗体またはその断片とを、細胞または抗ＣＤ２５抗体もしくはその断片を除去するのに使用しうる、同じビーズへと接合させることもでき、抗チェックポイント阻害剤抗体またはその断片を、別個のビーズへと接合させ、これらの混合物を使用して、細胞を除去することもできる。他の実施形態では、Ｔ調節性細胞、例えば、ＣＤ２５＋細胞の除去と、チェックポイント阻害剤を発現する細胞の除去とは、逐次的であり、例えば、いずれの順序でも行うことができる。

【０９０４】
本明細書で記載される方法は、陽性選択ステップを含みうる。例えば、Ｔ細胞は、所望されるＴ細胞の陽性選択に十分な時間にわたる、ＤＹＮＡＢＥＡＤＳ（登録商標）Ｍ－４５０　ＣＤ３／ＣＤ２８Ｔなどの抗ＣＤ３／抗ＣＤ２８（例えば、３×２８）コンジュゲートビーズを伴うインキュベーションにより単離することができる。一実施形態では、時間は、約３０分間である。さらなる実施形態では、時間は、３０分間～３６時間またはこれより長い時間、およびこの間の全ての整数値の範囲である。さらなる実施形態では、時間は、少なくとも１、２、３、４、５、または６時間である。さらに別の実施形態では、時間は、１０～２４時間、例えば、２４時間である。長いインキュベーション時間を使用して、他の細胞型と比較して、Ｔ細胞が少数である任意の状況であって、腫瘍組織または免疫障害個体から腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ）を単離する場合などの状況において、Ｔ細胞を単離することができる。さらに、長いインキュベーション時間の使用は、ＣＤ８＋Ｔ細胞の捕捉効率も増大させうる。したがって、単に時間を短縮もしくは延長することにより、Ｔ細胞を、ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズに結合させることもでき、かつ／またはビーズのＴ細胞に対する比を増大もしくは減少させる（本明細書でさらに記載される通り）ことにより、培養開始時または工程の他の時点において、Ｔ細胞の亜集団を、正または負に、優先的に選択することもできる。加えて、ビーズ上または他の表面上の、抗ＣＤ３抗体および／または抗ＣＤ２８抗体の比を増大または減少させることにより、培養開始時または所望の他の時点において、Ｔ細胞の亜集団を、正または負に、優先的に選択することもできる。

【０９０５】
一実施形態では、ＩＦＮ－γ、ＴＮＦα、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－２、ＩＬ－３、ＩＬ－４、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＬ－１０、ＩＬ－１３、グランザイムＢ、およびペルフォリン、または他の適切な分子、例えば、他のサイトカインのうちの１または複数を発現するＴ細胞集団を選択することができる。細胞の発現についてスクリーニングするための方法は、例えば、ＰＣＴ国際公開第２０１３／１２６７１２号パンフレットにおいて記載されている方法により決定することができる。

【０９０６】
陽性選択または陰性選択により、所望される細胞集団を単離するために、細胞の濃度および表面（例えば、ビーズなどの粒子）を変化させることができる。ある特定の態様では、細胞とビーズとの最大の接触を確保するように、ビーズと細胞とを併せて混合する容量を、著明に減少させる（例えば、細胞の濃度を増大させる）ことが望ましい。例えば、一態様では、１ｍｌ当たりの細胞１００億個、１ｍｌ当たり９０億個、１ｍｌ当たり８０億

個、１ｍｌ当たり７０億個、１ｍｌ当たり６０億個、または１ｍｌ当たり５０億個の濃度を使用する。一態様では、１ｍｌ当たりの細胞１０億個の濃度を使用する。さらなる１つの態様では、１ｍｌ当たりの細胞７５００万、８０００万、８５００万、９０００万、９５００万、または１億個からの細胞の濃度を使用する。さらなる複数の態様では、１ｍｌ当たりの細胞１億２５００万または１億５０００万個の濃度を使用することができる。

【０９０７】

高濃度の使用は、細胞収量の増大、細胞の活性化、および細胞の拡大を結果としてもたらしうる。さらに、高細胞濃度の使用は、ＣＤ２８陰性Ｔ細胞など、目的の標的抗原の発現が弱い場合がある細胞、または多くの腫瘍細胞が存在する試料（例えば、白血病性血液、腫瘍組織など）に由来する細胞の効率的な捕捉を可能とする。このような細胞集団は、治療的価値を有する可能性があり、得ることが望ましいであろう。例えば、高濃度の細胞の使用は、正常ではＣＤ２８の発現がより弱いＣＤ８＋Ｔ細胞の、より効率的な選択を可能とする。

【０９０８】

関連する態様では、低濃度の細胞を使用することが望ましい場合がある。Ｔ細胞と、表面（例えば、ビーズなどの粒子）との混合物を著明に希釈することにより、粒子と細胞との相互作用を最小化する。これにより、粒子に結合する所望の抗原を、高量で発現する細胞を選択する。例えば、ＣＤ４＋　Ｔ細胞は、高レベルのＣＤ２８を発現し、希釈濃度でも、ＣＤ８＋　Ｔ細胞より効率的に捕捉される。一態様では、使用される細胞の濃度は、５×１０^{6}／ｍｌである。他の複数の態様では、使用される濃度は、約１×１０^{5}／ｍｌ～１×１０^{6}／ｍｌ、およびこの間の任意の整数値でありうる。

【０９０９】

他の複数の態様では、細胞は、２～１０℃または室温のロテーター上、様々な速度で、様々な長さの時間にわたりインキュベートすることができる。

【０９１０】

刺激のためのＴ細胞はまた、洗浄ステップの後で凍結させることもできる。理論に束縛されることを望まないが、凍結ステップと、その後における解凍ステップとは、細胞集団内の顆粒球と、ある程度、単球とを除去することにより、より均一の製品をもたらす。血漿および血小板を除去する洗浄ステップの後で、細胞を、凍結溶液中に懸濁させることができる。当技術分野では、多くの凍結溶液および凍結パラメータが公知であり、この文脈でも有用であるが、１つの方法は、２０％のＤＭＳＯおよび８％のヒト血清アルブミンを含有するＰＢＳ、または１０％のデキストラン４０および５％のデキストロース、２０％のヒト血清アルブミン、ならびに７．５％のＤＭＳＯ、もしくは３１．２５％のＰｌａｓｍａｌｙｔｅ－Ａ、３１．２５％のデキストロース５％、０．４５％のＮａＣｌ、１０％のデキストラン４０および５％のデキストロース、２０％のヒト血清アルブミン、ならびに７．５％のＤＭＳＯを含有する培養物培地、あるいは、例えば、ＨｅｓｐａｎおよびＰｌａｓｍａＬｙｔｅ　Ａを含有する、他の適する細胞凍結培地を使用することを伴い、次いで、細胞を、１分間当たり１°の速度で、－８０℃まで凍結させ、液体窒素式保存タンクの蒸気相内で保管する。他の制御凍結法のほか、－２０℃または液体窒素中の瞬時非制御凍結も使用することができる。

【０９１１】

ある特定の態様では、低温保存された細胞は、本明細書で記載される通りに解凍し、洗浄し、室温で１時間にわたり休眠させてから、本開示の方法を使用して活性化させる。

【０９１２】

本開示の文脈ではまた、本明細書で記載される拡大細胞が必要とされうる前の時点における、対象からの血液試料またはアフェレーシス産物の回収も想定される。したがって、拡大される細胞の供給源は、必要な任意の時点において回収することができ、Ｔ細胞など、所望の細胞を、本明細書で記載される免疫エフェクター細胞療法などの免疫エフェクター細胞療法から利益を得る、任意の数の疾患または状態のための免疫エフェクター細胞療法におけるその後の使用のために、単離し、凍結させることができる。一態様では、血液

試料またはアフェレーシスは一般に、健常対象から採取する。ある特定の態様では、血液試料またはアフェレーシスは一般に、疾患を発症する危険性があるが、いまだ疾患を発症していない健常対象から採取し、目的の細胞を、その後の使用のために、単離し、凍結させる。ある特定の態様では、Ｔ細胞を拡大し、凍結させ、その後の時点において、使用することができる。ある特定の態様では、試料を、本明細書で記載される特定の疾患についての診断の直後であるが、任意の処置の前に、患者から回収する。さらなる態様では、細胞を、任意の数の、関与性の処置モダリティーであって、ナタリズマブ、エファリズマブ、抗ウイルス剤、化学療法、放射線、シクロスポリン、アザチオプリン、メトトレキサート、マイコフェノール酸、およびＦＫ５０６などの免疫抑制剤、ＣＡＭＰＡＴＨ、抗ＣＤ３抗体、キトサン、フルダラビン、シクロスポリン、ＦＫ５０６、ラパマイシン、ミコフェノール酸、ステロイド、ＦＲ９０１２２８など、抗体または他の免疫除去剤、および照射などの薬剤による処置を含むがこれらに限定されない処置モダリティーの前に、対象に由来する血液試料またはアフェレーシスから単離する。

【０９１３】

本開示のさらなる態様では、Ｔ細胞を、対象を、機能的Ｔ細胞下に置く処置の直後における患者から得る。この点で、ある特定のがん処置、特に、免疫系を損なう薬物による処置後の、患者が通常、処置から回復する期間中である、処置の直後には、得られるＴ細胞の品質は、ｅｘ　ｖｉｖｏで拡大されるそれらの能力が最適となりうるか、または改善されうることが観察されている。同様に、本明細書で記載される方法を使用する、ｅｘ　ｖｉｖｏにおける操作後においても、これらの細胞は、生着の増強およびｉｎ　ｖｉｖｏにおける拡大に好ましい状態にありうる。したがって、本開示の文脈内では、Ｔ細胞、樹状細胞、または他の造血系細胞を含む血液細胞を、この回復期の間に回収することが想定される。さらに、ある特定の態様では、動員（例えば、ＧＭ－ＣＳＦによる動員）レジメンおよびコンディショニングレジメンを使用して、とりわけ、治療後の規定された時間ウィンドウ内の対象において、特定の細胞型の再増殖、再循環、再生、および／または拡大が好適となる状態を創出することができる。例示的な細胞型は、Ｔ細胞、Ｂ細胞、樹状細胞、および免疫系の他の細胞を含む。

【０９１４】

一実施形態では、ＣＡＲ分子、例えば、本明細書で記載されるＣＡＲ分子を発現する免疫エフェクター細胞を、低免疫増強用量のｍＴＯＲ阻害剤を施された対象から得る。ある実施形態では、免疫エフェクター細胞の集団、例えば、ＣＡＲを発現するように操作されるＴ細胞を、対象におけるＰＤ１陰性免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞のレベル、もしくはＰＤ１陰性免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞／ＰＤ１陽性免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞の比、または対象から採取されたこれらが、少なくとも一過性に、増大しているように、十分な時間の後で、または低免疫増強用量のｍＴＯＲ阻害剤の十分な投与の後で採取する。

【０９１５】

他の実施形態では、免疫エフェクター細胞の集団、例えば、ＣＡＲを発現するように操作されているか、または操作されることになるＴ細胞を、ＰＤ１陰性免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞の数を増大させるか、またはＰＤ１陰性免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞／ＰＤ１陽性免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞の比を増大させる量のｍＴＯＲ阻害剤と接触させることにより、ｅｘ　ｖｉｖｏで処置することができる。

【０９１６】

一実施形態では、Ｔ細胞集団は、ジアシルグリセロール（diaglycerol）キナーゼ（ＤＧＫ）を欠損する。ＤＧＫ欠損細胞は、ＤＧＫのＲＮＡもしくはタンパク質を発現しないか、またはＤＧＫ活性を低減もしくは阻害した細胞を含む。ＤＧＫ欠損細胞は、遺伝子法、例えば、ＤＧＫの発現を低減または防止する、ＲＮＡ干渉薬剤、例えば、ｓｉＲＮＡ、ｓｈＲＮＡ、ｍｉＲＮＡを投与することにより作出することができる。代替的に、ＤＧＫ欠損細胞は、本明細書で記載されるＤＧＫ阻害剤を伴う処置により作出することができる。

【０９１７】
一実施形態では、Ｔ細胞集団は、Ｉｋａｒｏｓを欠損する。Ｉｋａｒｏｓ欠損細胞は、ＩｋａｒｏｓのＲＮＡもしくはタンパク質を発現しないか、またはＩｋａｒｏｓ活性を低減もしくは阻害した細胞を含み、Ｉｋａｒｏｓ欠損細胞は、遺伝子法、例えば、Ｉｋａｒｏｓの発現を低減または防止する、ＲＮＡ干渉薬剤、例えば、ｓｉＲＮＡ、ｓｈＲＮＡ、ｍｉＲＮＡを投与することにより作出することができる。代替的に、Ｉｋａｒｏｓ欠損細胞は、Ｉｋａｒｏｓ阻害剤、例えば、レナリドマイドを伴う処置により作出することができる。
【０９１８】
複数の実施形態では、Ｔ細胞集団は、ＤＧＫを欠損し、かつ、Ｉｋａｒｏｓを欠損する、例えば、ＤＧＫおよびＩｋａｒｏｓを発現しないか、またはＤＧＫおよびＩｋａｒｏｓの活性を低減もしくは阻害している。このようなＤＧＫおよびＩｋａｒｏｓ欠損細胞は、本明細書で記載される方法のうちのいずれかにより作出することができる。
【０９１９】
ある実施形態では、ＮＫ細胞を、対象から得る。別の実施形態では、ＮＫ細胞は、ＮＫ細胞系、例えば、ＮＫ－９２細胞系（Ｃｏｎｋｗｅｓｔ）である。
【０９２０】
一部の態様では、本開示の細胞（例えば、本開示の免疫エフェクター細胞、例えば、本発明のＣＡＲ発現細胞）は、人工多能性幹細胞（「ｉＰＳＣ」）もしくは胚性幹細胞（ＥＳＣ）であるか、または前記ｉＰＳＣおよび／またはＥＳＣから発生させた（例えば、これらから分化させた）Ｔ細胞である。ｉＰＳＣは、例えば、当技術分野で公知の方法により、末梢血Ｔリンパ球、例えば、健常ボランティアから単離された末梢血Ｔリンパ球から発生させることができる。同様に、このような細胞は、当技術分野で公知の方法により、Ｔ細胞へと分化させることもできる。例えば、それらの各々の内容が、参照によりその全体において本明細書に組み込まれる、Themeli M. et al., Nat. Biotechnol., 31, pp. 928-933 (2013); doi:10.1038/nbt.2678;国際公開第２０１４／１６５７０７号パンフレットを参照されたい。
【０９２１】
発現されるさらなる薬剤
複数の実施形態では、本明細書で記載される、ＣＡＲを発現する免疫エフェクター細胞は、例えば、国際公開第２０１７／１８１１１９号パンフレットにおいて記載されている条件的発現ドメインを含むＣＡＲ、または国際公開第２０１７／０２４３１８号パンフレットにおいて記載されている分解ドメインを含むＣＡＲを発現しうる。一部の実施形態では、条件的発現ドメインは、単一のＣＡＲ（例えば、１つの抗原結合性ドメインを含む単一のＣＡＲ、または２つまたはこれを超える抗原結合性ドメインを含む単一のＣＡＲ）と共に使用することもでき、複数のＣＡＲと共に使用することもできる。
【０９２２】
別の実施形態では、本明細書で記載される、ＣＡＲを発現する免疫エフェクター細胞は、別の薬剤、例えば、ＣＡＲを発現する細胞の活性を増強する薬剤もさらに発現しうる。このような、発現したさらなる薬剤は、ＣＡＲと併せて、例えば、同じベクター内または鋳型核酸内に導入することもでき、または別個のベクター内に導入することもできる。
【０９２３】
例えば、一実施形態では、薬剤は、阻害性分子を阻害する薬剤でありうる。阻害性分子の例は、例えば、本明細書で記載される、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４、ＴＩＭ－３、ＣＥＡＣＡＭ（例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３、および／またはＣＥＡＣＡＭ－５）、ＬＡＧ－３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４、およびＴＧＦベータを含む。一実施形態では、阻害性分子を阻害する薬剤は、細胞、例えば、本明細書で記載される細胞内シグナル伝達ドメインへと、正のシグナルをもたらす第２のポリペプチドと関連する、第１のポリペプチド、例えば、阻害性分子を含む。一実施形態では、薬剤は、例えば、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４、Ｔ

ＩＭ－３、ＣＥＡＣＡＭ（例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３、および／またはＣＥＡＣＡＭ－５）、ＬＡＧ－３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４、もしくはＴＧＦベータなどの阻害性分子、またはこれらのうちのいずれかの断片の、第１のポリペプチドと、本明細書で記載される細胞内シグナル伝達ドメイン（例えば共刺激性ドメイン（例えば、本明細書で記載される、例えば、４１ＢＢ、ＣＤ２７、またはＣＤ２８）、および／または一次シグナル伝達ドメイン（例えば、本明細書で記載される、ＣＤ３ゼータシグナル伝達ドメイン）を含む）である、第２のポリペプチドとを含む。一実施形態では、薬剤は、ＰＤ－１またはその断片の、第１のポリペプチドと、本明細書で記載される細胞内シグナル伝達ドメイン（例えば、本明細書で記載される、ＣＤ２８、ＣＤ２７、ＯＸ４０、もしくは４－１ＢＢのシグナル伝達ドメイン、および／または本明細書で記載されるＣＤ３ゼータシグナル伝達ドメイン）の、第２のポリペプチドとを含む。複数の実施形態では、薬剤は、阻害性分子の細胞外ドメインの、第１のポリペプチドと、本明細書で記載される共刺激性分子または本明細書で記載される一次シグナル伝達分子の細胞内シグナル伝達ドメインの、第２のポリペプチドとを含む。阻害性分子（例えば、阻害性分子のドメイン）が、正のシグナルをもたらす分子（例えば、共刺激性分子または一次シグナル伝達分子のドメイン）と関連する、このような分子については、例えば、国際公開第２０１３／０１９６１５号パンフレットにおいてさらに記載されている。

【０９２４】

一実施形態では、本明細書で記載される、ＣＡＲを発現する免疫エフェクター細胞は、第２のＣＡＲ、例えば、同じ標的（例えば、上記で記載した標的）または異なる標的上の異なるエピトープに対する、異なる抗原結合性ドメインを含む、例えば、第２のＣＡＲをさらに含みうる。一実施形態では、第２のＣＡＲは、第１のＣＡＲの標的と同じがん細胞型上で発現する標的に対する抗原結合性ドメインを含む。一実施形態では、ＣＡＲを発現する免疫エフェクター細胞は、第１の抗原をターゲティングし、共刺激性シグナル伝達ドメインを有するが、一次シグナル伝達ドメインは有さない細胞内シグナル伝達ドメインを含む第１のＣＡＲと、第２の、異なる抗原をターゲティングし、一次シグナル伝達ドメインを有するが、共刺激性シグナル伝達ドメインを有さない細胞内シグナル伝達ドメインを含む第２のＣＡＲとを含む。

【０９２５】

理論に束縛されることを望まないが、共刺激性シグナル伝達ドメイン、例えば、４－１ＢＢ、ＣＤ２８、ＣＤ２７、またはＯＸ－４０を、第１のＣＡＲへと配置し、一次シグナル伝達ドメイン、例えば、ＣＤ３ゼータを、第２のＣＡＲへと配置することにより、ＣＡＲの活性を、両方の標的が発現する細胞へと限定することができる。一実施形態では、ＣＡＲを発現する免疫エフェクター細胞は、例えば、上記で記載した標的をターゲティングする抗原結合性ドメイン、膜貫通ドメイン、および共刺激性ドメインを含む、第１のＣＡＲと、第１のＣＡＲによりターゲティングされる抗原（例えば、第１の標的と同じがん細胞型上で発現する抗原）以外の抗原をターゲティングし、抗原結合性ドメイン、膜貫通ドメイン、および一次シグナル伝達ドメインを含む、第２のＣＡＲとを含む。別の実施形態では、ＣＡＲを発現する免疫エフェクター細胞は、例えば、上記で記載した標的をターゲティングする抗原結合性ドメイン、膜貫通ドメイン、および一次シグナル伝達ドメインを含む、第１のＣＡＲと、第１のＣＡＲによりターゲティングされる抗原（例えば、第１の標的と同じがん細胞型上で発現する抗原）以外の抗原をターゲティングし、抗原に対する抗原結合性ドメイン、膜貫通ドメイン、および共刺激性シグナル伝達ドメインを含む、第２のＣＡＲとを含む。

【０９２６】

一実施形態では、ＣＡＲを発現する免疫エフェクター細胞は、本明細書で記載されるＣＡＲ、例えば、上記で記載した標的に対するＣＡＲと、阻害性ＣＡＲとを含む。一実施形態では、阻害性ＣＡＲは、正常細胞、例えば、標的もまた発現する正常細胞上で見出されるが、がん細胞上では見出されない抗原に結合する抗原結合性ドメインを含む。一実施形

態では、阻害性ＣＡＲは、阻害性分子の、抗原結合性ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内ドメインを含む。例えば、阻害性ＣＡＲの細胞内ドメインは、ＰＤ１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４、ＴＩＭ－３、ＣＥＡＣＡＭ（例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３、および／またはＣＥＡＣＡＭ－５）、ＬＡＧ－３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４、またはＴＧＦベータの細胞内ドメインでありうる。

【０９２７】

一実施形態では、免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）は、本明細書で記載される腫瘍抗原に結合する抗原結合性ドメインを含む第１のＣＡＲと、ＰＤ１の細胞外ドメインまたはその断片を含む第２のＣＡＲとを含む。

【０９２８】

一実施形態では、細胞は、上記で記載した阻害性分子をさらに含む。阻害性分子の非限定的な例は、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＴＬＡ４、ＴＩＭ３、ＬＡＧ３、ＣＥＡＣＡＭ（例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３および／またはＣＥＡＣＡＭ－５）、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４、ＣＤ８０、ＣＤ８６、Ｂ７－Ｈ３（ＣＤ２７６）、Ｂ７－Ｈ４（ＶＴＣＮ１）、ＨＶＥＭ（ＴＮＦＲＳＦ１４またはＣＤ１０７）、ＫＩＲ、Ａ２ａＲ、ＭＨＣクラスＩ、ＭＨＣクラスＩＩ、ＧＡＬ９、アデノシン、およびＴＧＦベータを含む。

【０９２９】

一実施形態では、細胞内の第２のＣＡＲは、阻害性ＣＡＲであり、この場合、阻害性ＣＡＲは、阻害性分子の抗原結合性ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内ドメインを含む。阻害性分子は、ＰＤ１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４、ＴＩＭ－３、ＬＡＧ－３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４、ＴＧＦベータ、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３、およびＣＥＡＣＡＭ－５のうちの１または複数から選択することができる。一実施形態では、第２のＣＡＲ分子は、ＰＤ１またはその断片の細胞外ドメインを含む。

【０９３０】

複数の実施形態では、細胞内の第２のＣＡＲ分子は、一次シグナル伝達ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメイン、および／または細胞内シグナル伝達ドメインをさらに含む。

【０９３１】

他の実施形態では、細胞内の細胞内シグナル伝達ドメインは、ＣＤ３ゼータの機能的ドメインを含む一次シグナル伝達ドメインと、４－１ＢＢの機能的ドメインを含む共刺激性シグナル伝達ドメインとを含む。

【０９３２】

一実施形態では、細胞内の第２のＣＡＲ分子は、配列番号３０のアミノ酸配列を含む。

【０９３３】

ある特定の実施形態では、第１のＣＡＲ分子の抗原結合性ドメインは、ｓｃＦｖを含み、第２のＣＡＲ分子の抗原結合性ドメインは、ｓｃＦｖを含まない。例えば、第１のＣＡＲ分子の抗原結合性ドメインは、ｓｃＦｖを含み、第２のＣＡＲ分子の抗原結合性ドメインは、ラクダ科動物のＶＨＨドメインを含む。

【０９３４】

他の複数の態様および複数の実施形態では、本開示の細胞、例えば、ＣＡＲを発現するように操作された細胞はまた、適切な場合（例えば、Ｔ細胞が抗腫瘍機能を達した後、またはＴ細胞が致死性の副作用を引き起こしつつある場合）、細胞、例えば、ＣＡＲ　Ｔ細胞の枯渇を媒介する分子（または分子のセット）など、安全性のための分子を発現するようにも操作することができる。１つの例示的な態様では、安全性のための分子とは、細胞の機能に影響を及ぼさないが、別の薬剤、例えば、前記分子をターゲティングする抗体またはＡＤＣ分子によりターゲティングされうる分子である。このような分子についての、１つの例示的な実施形態は、トランケート型受容体、例えば、受容体の細胞外ドメインお

よび膜貫通ドメインは含むが、受容体の細胞内ドメインの全て、または実質的な部分は欠く受容体である。例は、例えば、国際公開第２０１１／０５６８９４号パンフレットにおいて記載されている、トランケート型ＥＧＦＲ受容体である。理論に束縛されずに、前記トランケート型ＥＧＦＲ受容体の、抗ＥＧＦＲ抗体、例えば、セツキシマブによるターゲティングは、トランケート型ＥＧＦＲ受容体を発現する細胞を枯渇させるであろう。第２の例は、ｉＣａｓｐ９スイッチポリペプチド、例えば、二量体化ドメイン、任意選択のリンカー、およびカスパーゼドメインを有するポリペプチドであって、哺乳動物の宿主細胞内、二量体化化合物の存在下で発現させると、ｉＣａｓｐ９スイッチポリペプチドが、ホモ二量体化し、宿主細胞のアポトーシスを結果としてもたらすように方向付けられたポリペプチドである。複数の実施形態では、二量体化ドメインは、ＦＫＢＰベースの二量体化ドメインであり、例えば、配列は、二量体化化合物として作用しうる分子である、ＡＰ１９０３、およびＡＰ１９０３と構造的に関連するリガンド（ＡＰ２０１８７など）の、空隙への相補的なはめ込みをもたらす突然変異（Ｆ３７Ｖ）を保有する。このようなｉＣａｓｐ９スイッチポリペプチド（および関連する二量体化化合物）については、例えば、国際公開第１９９７／０３１８９９号パンフレット、米国特許出願公開第２０１１／２８６９８０号明細書、国際公開第２０１４／１６４３４８号パンフレット、国際公開第２０１３／０４０３７１号パンフレット、米国特許出願公開第２０１３／０７１４１４号明細書、国際公開第２０１４／２５５３６０号パンフレット；およびN Engl J Med. 2011 Nov 3;365(18):1673-83において記載されている。第３のこのような分子の例は、抗ＣＤ２０抗体によりターゲティングされる分子であり、この場合、例えば、抗ＣＤ２０抗体（例えば、リツキシマブ）を投与することにより、前記細胞を枯渇させる。抗ＣＤ２０抗体によりターゲティングされる分子の例は、ＣＤ２０、およびそのトランケート形（例えば、抗ＣＤ２０抗体により認識可能な細胞外ドメイン、膜貫通ドメインを含むが、細胞内ドメインのうちの少なくとも一部を欠く分子）を含む。

【０９３５】

スプリットＣＡＲ

一部の実施形態では、ＣＡＲ発現細胞は、スプリットＣＡＲを使用する。スプリットＣＡＲ法については、国際公開第２０１４／０５５４４２号パンフレットおよび国際公開第２０１４／０５５６５７号パンフレットにおいてより詳細に記載されている。略述すると、スプリットＣＡＲ系は、第１の抗原結合性ドメインと、共刺激性ドメイン（例えば、４１ＢＢ）とを有する、第１のＣＡＲを発現する細胞を含み、細胞はまた、第２の抗原結合性ドメインと、細胞内シグナル伝達ドメイン（例えば、ＣＤ３ゼータ）とを有する、第２のＣＡＲも発現する。細胞が、第１の抗原に遭遇すると、共刺激性ドメインが活性化し、細胞が増殖する。細胞が、第２の抗原に遭遇すると、細胞内シグナル伝達ドメインが活性化し、細胞殺滅活性が始動する。したがって、ＣＡＲ発現細胞は、両方の抗原の存在下に限り、完全に活性化する。

【０９３６】

複数のＣＡＲの発現

一態様では、本明細書で記載されるＣＡＲ発現細胞は、第２のＣＡＲ（例えば、上記の発現したさらなる薬剤を参照されたい）、例えば、同じ標的または異なる標的（例えば、本明細書で記載されるがん関連抗原以外の標的、または本明細書で記載される、異なるがん関連抗原）に対する、例えば、異なる抗原結合性ドメインを含む、第２のＣＡＲをさらに含みうる。一実施形態では、第２のＣＡＲは、第１のＣＡＲによりターゲティングされるがん関連抗原と同じがん細胞型が発現する標的に対する抗原結合性ドメインを含む。一実施形態では、ＣＡＲ発現細胞は、第１の抗原をターゲティングし、共刺激性シグナル伝達ドメインを有するが、一次シグナル伝達ドメインは有さない細胞内シグナル伝達ドメインを含む第１のＣＡＲと、第２の、異なる抗原をターゲティングし、一次シグナル伝達ドメインを有するが、共刺激性シグナル伝達ドメインを有さない細胞内シグナル伝達ドメインを含む第２のＣＡＲとを含む。理論に束縛されることを望まないが、共刺激性シグナル伝達ドメイン、例えば、４－１ＢＢ、ＣＤ２８、ＣＤ２７、またはＯＸ－４０を、第１の

ＣＡＲへと配置し、一次シグナル伝達ドメイン、例えば、ＣＤ３ゼータを、第２のＣＡＲへと配置することにより、ＣＡＲの活性を、両方の標的が発現される細胞へと限定することができる。一実施形態では、ＣＡＲを発現する細胞は、本明細書で記載される標的抗原に結合する抗原結合性ドメイン、膜貫通ドメイン、および共刺激性ドメインを含む、第１のがん関連抗原のＣＡＲと、異なる標的抗原（例えば、第１の標的抗原と同じがん細胞型上で発現する抗原）をターゲティングし、抗原結合性ドメイン、膜貫通ドメイン、および一次シグナル伝達ドメインを含む、第２のＣＡＲとを含む。別の実施形態では、ＣＡＲを発現する細胞は、本明細書で記載される標的抗原に結合する抗原結合性ドメイン、膜貫通ドメイン、および一次シグナル伝達ドメインを含む、第１のＣＡＲと、第１の標的抗原（例えば、第１の標的抗原と同じがん細胞型上で発現する抗原）以外の抗原をターゲティングし、抗原に対する抗原結合性ドメイン、膜貫通ドメイン、および共刺激性シグナル伝達ドメインを含む、第２のＣＡＲとを含む。

【０９３７】

一部の実施形態では、ＣＡＲを発現する細胞は、第１のＣＡＲおよび第２のＣＡＲを含み、前記第１のＣＡＲおよび前記第２のＣＡＲのうちの１つの抗原結合性ドメインは、可変軽ドメインおよび可変重ドメインを含まない。一部の実施形態では、前記第１のＣＡＲおよび前記第２のＣＡＲのうちの１つの抗原結合性ドメインは、ｓｃＦｖであり、他の抗原結合性ドメインは、ｓｃＦｖではない。一部の実施形態では、前記第１のＣＡＲおよび前記第２のＣＡＲのうちの１つの抗原結合性ドメインは、単一ＶＨドメイン、例えば、ラクダ科動物、サメ、もしくはヤツメウナギの単一ＶＨドメイン、またはヒト配列もしくはマウス配列から導出される単一ＶＨドメインを含む。一部の実施形態では、前記第１のＣＡＲおよび前記第２のＣＡＲのうちの１つの抗原結合性ドメインは、ナノボディーを含む。一部の実施形態では、前記第１のＣＡＲおよび前記第２のＣＡＲのうちの１つの抗原結合性ドメインは、ラクダ科動物のＶＨＨドメインを含む。

【０９３８】

テロメラーゼの発現

いかなる特定の理論によっても束縛されることを望まないが、一部の実施形態では、治療用Ｔ細胞は、Ｔ細胞内のテロメアの短縮に起因して、患者において、短期の残留性を有し、したがって、テロメラーゼ遺伝子のトランスフェクションは、Ｔ細胞のテロメアを延長し、患者におけるＴ細胞の残留性を改善しうる。Carl June, “Adoptive T cell therapy for cancer in the clinic”, Journal of Clinical Investigation, 117:1466-1476 (2007)を参照されたい。したがって、ある実施形態では、本明細書で開示される免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞は、細胞外において発現するテロメラーゼサブユニット、例えば、テロメラーゼの触媒性サブユニット、例えば、ＴＥＲＴ、例えば、ｈＴＥＲＴをさらに含みうる。一部の態様では、本開示は、患者において、より長く存続するＣＡＲ発現細胞を作製する方法であって、細胞を、テロメラーゼサブユニット、例えば、テロメラーゼの触媒性サブユニット、例えば、ＴＥＲＴ、例えば、ｈＴＥＲＴをコードする核酸と接触させるステップを含む方法を提供する。細胞は、ＣＡＲをコードする構築物と接触させる前に、これと同時に、またはこの後で、核酸と接触させることができる。

【０９３９】

１つを超える分子を発現するように細胞を操作する、複数の実施形態では、前記分子の各々をコードする配列（例えば、ＣＡＲをコードする配列およびＮＫ阻害性分子をコードする配列）を、同じ核酸分子（例えば、同じ鋳型核酸）、例えば、同じプラスミドまたはベクター、例えば、ウイルスベクター、例えば、レンチウイルスベクター上に配置することができる。ある実施形態では、（ｉ）本明細書で記載される、ＣＡＲをコードする配列と、（ｉｉ）本明細書で記載される、ＮＫ阻害性分子をコードする配列とは、同じ核酸上、例えば、ベクター上に存在しうる。対応するタンパク質の産生は、例えば、個別のプロモーターの使用により達成することもでき、バイシストロニックの転写産物の使用により達成することもできる（単一の翻訳産物の切断により、または２つの個別のタンパク質産物の翻訳により、２つのタンパク質の産生を結果としてもたらしうる）。ある実施形態で

は、切断型ペプチドをコードする配列、例えば、Ｐ２Ａ配列、Ｔ２Ａ配列、またはＦ２Ａ配列を、（ｉ）と（ｉｉ）との間に配置する。ある実施形態では、ＩＲＥＳ、例えば、ＥＭＣＶ　ＩＲＥＳまたはＥＶ７１　ＩＲＥＳをコードする配列を、（ｉ）と（ｉｉ）との間に配置する。これらの複数の実施形態では、（ｉ）と（ｉｉ）とは、単一のＲＮＡとして転写される。他の複数の態様では、各分子を、異なるプロモーターから発現させることもできる。ある実施形態では、（ｉ）と（ｉｉ）とが、個別のＲＮＡとして転写されるように、第１のプロモーターを、（ｉ）に作動可能に連結し、第２のプロモーターを、（ｉｉ）に作動可能に連結する。

【０９４０】

代替的に、１つを超える分子をコードする配列を、異なる核酸分子（例えば、異なる鋳型核酸分子）上、例えば、異なるプラスミド上またはベクター上、例えば、ウイルスベクター上、例えば、レンチウイルスベクター上に配置することができる。例えば、（ｉ）本明細書で記載される、ＣＡＲをコードする配列は、第１の核酸上、例えば、第１のベクター上に存在することが可能であり、（ｉｉ）ＮＫ阻害性分子をコードする配列は、第２の核酸上、例えば、第２のベクター上に存在しうる。多様な実施形態では、下記の配列を使用することができる。

【０９４１】

【表１５－１】

表 24. CAR の多様な構成要素の例示的な配列(aa-アミノ酸、na-対応する
タンパク質をコードする核酸)

配列番号	記載	配列
1	EF-1 プロモーター	CGTGAGGCTCCGGTGCCCGTCAGTGGGCAGAGCGCACATCGCCCACA GTCCCCGAGAAGTTGGGGGGAGGGGTCGGCAATTGAACCGGTGCCTA GAGAAGGTGGCGCGGGGTAAACTGGGAAAGTGATGTCGTGTACTGG CTCCGCCTTTTTCCCGAGGGTGGGGGAGAACCGTATATAAGTGCAGT AGTCGCCGTGAACGTTCTTTTTCGCAACGGGTTTGCCGCCAGAACACA GGTAAGTGCCGTGTGTGGTTCCCGCGGGCCTGGCCTCTTTACGGGTTA TGGCCCTTGCGTGCCTTGAATTACTTCCACCTGGCTGCAGTACGTGAT TCTTGATCCCGAGCTTCGGGTTGGAAGTGGGTGGGAGAGTTCGAGGC CTTGCGCTTAAGGAGCCCCTTCGCCTCGTGCTTGAGTTGAGGCCTGGC CTGGGCGCTGGGGCCGCCGCGTGCGAATCTGGTGGCACCTTCGCGCC TGTCTCGCTGCTTTCGATAAGTCTCTAGCCATTTAAAATTTTTGATGA CCTGCTGCGACGCTTTTTTTCTGGCAAGATAGTCTTGTAAATGCGGGC CAAGATCTGCACACTGGTATTTCGGTTTTTGGGGCCGCGGGCGGCGA CGGGGCCCGTGCGTCCCAGCGCACATGTTCGGCGAGGCGGGGCCTGC GAGCGCGGCCACCGAGAATCGGACGGGGGTAGTCTCAAGCTGGCCG GCCTGCTCTGGTGCCTGGCCTCGCGCCGCCGTGTATCGCCCCGCCCTG GGCGGCAAGGCTGGCCCGGTCGGCACCAGTTGCGTGAGCGGAAAGA TGGCCGCTTCCCGGCCCTGCTGCAGGGAGCTCAAAATGGAGGACGCG GCGCTCGGGAGAGCGGGCGGGTGAGTCACCCACACAAAGGAAAAGG GCCTTTCCGTCCTCAGCCGTCGCTTCATGTGACTCCACGGAGTACCGG GCGCCGTCCAGGCACCTCGATTAGTTCTCGAGCTTTTGGAGTACGTCG TCTTTAGGTTGGGGGGAGGGGTTTTATGCGATGGAGTTTCCCCACACT GAGTGGGTGGAGACTGAAGTTAGGCCAGCTTGGCACTTGATGTAATT CTCCTTGGAATTTGCCCTTTTTGAGTTTGGATCTTGGTTCATTCTCAAG CCTCAGACAGTGGTTCAAAGTTTTTTTCTTCCATTTCAGGTGTCGTGA
2	リーダー (aa)	MALPVTALLLPLALLLHAARP
3	リーダー (na)	ATGGCCCTGCCTGTGACAGCCCTGCTGCTGCCTCTGGCTCTGCTGCTG CATGCCGCTAGACCC
4	リーダー (na)	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCC ACGCCGCTCGGCCC
5	CD 8 ヒンジ (aa)	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD
6	CD8 ヒンジ (na)	ACCACGACGCCAGCGCCGCGACCACCAACACCGGCGCCCACCATCGC GTCGCAGCCCCTGTCCCTGCGCCCAGAGGCGTGCCGGCCAGCGGCGG GGGGCGCAGTGCACACGAGGGGGCTGGACTTCGCCTGTGAT
7	Ig4 ヒンジ (aa)	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKM

【０９４２】

【表１５－２】

8	Ig4ヒンジ (na)	GAGAGCAAGTACGGCCCTCCCTGCCCCCCTTGCCCTGCCCCCGAGTTC CTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACAC CCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACG TGTCCCAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGC GTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCCGGGAGGAGCAGTTCA ATAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGAC TGGCTGAACGGCAAGGAATACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGGCCT GCCCAGCAGCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCT CGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCCAAGAGGAGATGAC CAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCA GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAA CTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCT GTACAGCCGGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAGGGCAAC GTCTTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACC CAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGCAAGATG
9	IgDヒンジ (aa)	RWPESPKAQASSVPTAQPQAEGSLAKATTAPATTRNTGRGGEEKKKEKE KEEQEERETKTPECPSHTQPLGVYLLTPAVQDLWLRDKATFTCFVVGSD LKDAHLTWEVAGKVPTGGVEEGLLERHSNGSQSQHSRLTLPRSLWNAG TSVTCTLNHPSLPPQRLMALREPAAQAPVKLSLNLLASSDPPEAASWLLC EVSGFSPPNILLMWLEDQREVNTSGFAPARPPPQPGSTTFWAWSVLRVP APPSPQPATYTCVVSHEDSRTLLNASRSLEVSYVTDH
10	IgDヒンジ (na)	AGGTGGCCCGAAAGTCCCAAGGCCCAGGCATCTAGTGTTCCTACTGC ACAGCCCCAGGCAGAAGGCAGCCTAGCCAAAGCTACTACTGCACCTG CCACTACGCGCAATACTGGCCGTGGCGGGGAGGAGAAGAAAAAGGA GAAAGAGAAAGAAGAACAGGAAGAGAGGGAGACCAAGACCCCTGA ATGTCCATCCCATACCCAGCCGCTGGGCGTCTATCTCTTGACTCCCGC AGTACAGGACTTGTGGCTTAGAGATAAGGCCACCTTTACATGTTTCGT CGTGGGCTCTGACCTGAAGGATGCCCATTTGACTTGGGAGGTTGCCG GAAAGGTACCCACAGGGGGGGTTGAGGAAGGGTTGCTGGAGCGCCA TTCCAATGGCTCTCAGAGCCAGCACTCAAGACTCACCCTTCCGAGATC CCTGTGGAACGCCGGGACCTCTGTCACATGTACTCTAAATCATCCTAG CCTGCCCCCACAGCGTCTGATGGCCCTTAGAGAGCCAGCCGCCCAGG CACCAGTTAAGCTTAGCCTGAATCTGCTCGCCAGTAGTGATCCCCCAG AGGCCGCCAGCTGGCTCTTATGCGAAGTGTCCGGCTTTAGCCCGCCC AACATCTTGCTCATGTGGCTGGAGGACCAGCGAGAAGTGAACACCAG CGGCTTCGCTCCAGCCCGGCCCCCACCCCAGCCGGGTTCTACCACATT CTGGGCCTGGAGTGTCTTAAGGGTCCCAGCACCACCTAGCCCCCAGC CAGCCACATACACCTGTGTTGTGTCCCATGAAGATAGCAGGACCCTG CTAAATGCTTCTAGGAGTCTGGAGGTTTCCTACGTGACTGACCATT
11	GS ヒンジ/リンカー (aa)	GGGGSGGGGS
12	GS ヒンジ/リンカー (na)	GGTGGCGGAGGTTCTGGAGGTGGAGGTTCC
13	CD8TM (aa)	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC
14	CD8 TM (na)	ATCTACATCTGGGCGCCCTTGGCCGGGACTTGTGGGGTCCTTCTCCTG TCACTGGTTATCACCCTTTACTGC
15	CD8 TM (na)	ATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTT TCACTCGTGATCACTCTTTACTGT

【０９４３】

【表１５－３】

16	4-1BB 細胞内 ドメイン(aa)	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL
17	4-1BB 細胞内 ドメイン(na)	AAACGGGGCAGAAAGAAACTCCTGTATATATTCAAACAACCATTTAT GAGACCAGTACAAACTACTCAAGAGGAAGATGGCTGTAGCTGCCGAT TTCCAGAAGAAGAAGAAGGAGGATGTGAACTG
18	4-1BB 細胞内 ドメイン(na)	AAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCAT GAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGT TCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTG
19	CD27 (aa)	QRRKYRSNKGESPVEPAEPCRYSCPREEEGSTIPIQEDYRKPEPACSP
20	CD27 (na)	AGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTGACTACATGAACATGA CTCCCCGCCGCCCCGGGCCCACCCGCAAGCATTACCAGCCCTATGCC CCACCACGCGACTTCGCAGCCTATCGCTCC
21	CD3-ゼータ (aa)	RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGG KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLST ATKDTYDALHMQALPPR
22	CD3-ゼータ (na)	AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACAAGCAGG GCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGA GTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGG GAAAGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACT GCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAA GGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTC TCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCC CTGCCCCCTCGC
23	CD3-ゼータ (na)	CGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGG GCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGT ACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGG GAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTC CAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAG GGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACT CAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCC TGCCGCCTCGG
24	CD3-ゼータ (aa)	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGG KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLST ATKDTYDALHMQALPPR
25	CD3-ゼータ (na)	AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACCAGCAGG GCCAG AACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACG ATGTTT TGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGAG AAGGA AGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGAT GGCGG AGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAA GGGGC ACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTAC GACGC CCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGC
26	リンカー	GGGGS

【０９４４】

【表１５－４】

28	PD-1 細胞内 ドメイン(aa)	Pgwfldspdrpwnpptfspallvvtegdnatftcsfsntsesfvlnwyrmspsnqtdklaafpedrsqpgqdcr frvtqlpngrdfhmsvvrarrndsgtylcgaislapkaqikeslraclrvterraevptahpspsprpagqfqtlv
29	PD-1 細胞内 ドメイン(na)	Cccggatggtttctggactctccggatcgcccgtggaatccccaaccttctcaccggcactcttggttgtgactga gggcgataatgcgaccttcacgtgctcgttctccaacacctccgaatcattcgtgctgaactggtaccgcatgagcc cgtcaaaccagaccgacaagctcgccgcgtttccggaagatcggtcgcaaccgggacaggattgtcggttccgc gtgactcaactgccgaatggcagagacttccacatgagcgtggtccgcgctaggcgaaacgactccgggacctac ctgtgcggagccatctcgctggcgcctaaggcccaaatcaaagagagcttgagggccgaactgagagtgaccga gcgcagagctgaggtgccaactgcacatccatccccatcgcctcggcctgcggggcagtttcagaccctggtc
30	シグナルを伴う PD-1 CAR (aa)	Malpvtalllplalllhaarppgwfldspdrpwnpptfspallvvtegdnatftcsfsntsesfvlnwyrmspsnq tdklaafpedrsqpgqdcrfrvtqlpngrdfhmsvvrarrndsgtylcgaislapkaqikeslraelrvterraevp tahpspsprpagqfqtlvtttpaprpptpaptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvll lslvitlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfsrsadapaykqgqnqlyneln lgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkmaeayseigmkgerrrgkghdglyqglstat kdtydalhmqalppr
31	PD-1 CAR (na)	Atggccctccctgtcactgccctgcttctccccctcgcactcctgctccacgccgctagaccacccggatggtttct ggactctccggatcgcccgtggaatccccaaccttctcaccggcactcttggttgtgactgagggcgataatgcga ccttcacgtgctcgttctccaacacctccgaatcattcgtgctgaactggtaccgcatgagcccgtcaaaccagacc gacaagctcgccgcgtttccggaagatcggtcgcaaccgggacaggattgtcggttccgcgtgactcaactgccg aatggcagagacttccacatgagcgtggtccgcgctaggcgaaacgactccgggacctacctgtgcggagccat ctcgctggcgcctaaggcccaaatcaaagagagcttgagggccgaactgagagtgaccgagcgcagagctgag gtgccaactgcacatccatccccatcgcctcggcctgcggggcagtttcagaccctggtcacgaccactccggcg ccgcgcccaccgactccggccccaactatcgcgagccagccctgtcgctgaggccggaagcatgccgccctg ccgccggaggtgctgtgcatacccggggattggacttcgcatgcgacatctacatttgggctcctctcgccggaact tgtggcgtgctccttctgtccctggtcatcaccctgtactgcaagcggggtcggaaaaagcttctgtacattttcaagc agcccttcatgaggcccgtgcaaaccacccaggaggaggacggttgctcctgccggttccccgaagaggaagaa ggaggttgcgagctgcgcgtgaagttctcccggagcgccgacgcccccgcctataagcagggccagaaccagc tgtacaacgaactgaacctgggacggcgggaagagtacgatgtgctggacaagcggcgcggccgggaccccg aaatgggcgggaagcctagaagaaagaaccctcaggaaggcctgtataacgagctgcagaaggacaagatggc cgaggcctactccgaaattgggatgaagggagagcggcggaggggaaaggggcacgacggcctgtaccaagg actgtccaccgccaccaaggacacatacgatgccctgcacatgcaggcccttccccctcgc
32	リンカー	(Gly-Gly-Gly-Ser)n (ここで、n=1～10)
33	リンカー	(Gly-Gly-Gly-Gly-Ser)n (ここで、n=1～10)
34	リンカー	(Gly4 Ser)4
35	リンカー	(Gly4 Ser)3
36	リンカー	(Gly3 Ser)
37	PD1 CAR (aa)	Pgwfldspdrpwnpptfspallvvtegdnatftcsfsntsesfvlnwyrmspsnqtdklaafpedrsqpgqdcr frvtqlpngrdfhmsvvrarrndsgtylcgaislapkaqikeslraclrvterraevptahpspsprpagqfqtlvtt tpaprpptpaptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvlllslvitlyckrgrkkllyifk qpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeggcelrvkfsrsadapaykqgqnqlyneln lgrreeydvldkrrgrdpe mggkprrknpqeglynelqkdkmaeayseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdtydalhmqalppr
38	リンカー	GSTSGSGKPGSGEGSTKG

【０９４５】

ＶＩ．細胞

本明細書の多様な実施形態では、細胞、例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞、例えば、自家Ｔ細胞または同種異系Ｔ細胞が提供される。一部の実施形態では、細胞は、少なくとも１つの、本明細書で記載されるＣＡＲを発現する。一部の実施形態では、少なくとも１つのＣＡＲは、ＢＣＭＡである。一部の実施形態では、少なくとも１つのＣＡＲは、ＣＤ１９である。一部の実施形態では、ＣＡＲは、細胞内のＴＥＴ２遺伝子における、またはこの近傍における、例えば、イントロンまたはイントロン－エクソン接合部、例えば、ＴＥＴ２のエクソン９とエクソン１０との間のイントロンにおける、またはこの近傍における、ゲノムへの挿入からコードされ、発現する。一部の実施形態では、細胞は、少なくとも１つのＣＡＲを発現し、発現ＭＨＣ　Ｉの発現を調節する少なくとも１つの遺伝子、例えば、ＭＨＣ　Ｉ　ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ｂ、ＨＬＡ－Ｃ、Ｂ２Ｍ、ＮＬＲＣ５、および／またはＭＨＣ　ＩＩ例えば、ＭＨＣ　ＩＩ　ＨＬＡ－ＤＭ、ＨＬＡ－ＤＯ、ＨＬＡ－ＤＲ、

ＨＬＡ－ＤＱ、ＨＬＡ－ＤＰ、ＣＩＩＴＡ、ＲＦＸＡＮＫ、ＲＦＸＡＰ、ＲＦＸ１、ＲＦＸ５、ＮＦ－ＹＡ、ＮＦ－ＹＢ、ＮＦ－ＹＣ、Ｘ２ＢＰ、ＯＣＡＢの発現が低減し、破壊され、または消失している。一部の実施形態では、細胞は、本明細書で記載されるＣＲＩＳＰＲ系を使用して作出する。前記細胞を作出するための他の方法もまた、使用することができる。

【０９４６】

ある態様では、本開示は、本明細書で記載される遺伝子編集系、例えば、ＣＲＩＳＰＲ系を含む細胞を提供する。ある態様では、本開示は、本明細書で記載される遺伝子編集系、例えば、ＣＲＩＳＰＲ系により改変された細胞を提供する。

【０９４７】

別の態様では、本開示は、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子、例えば、１もしくは複数のｇＲＮＡ分子、または本明細書で記載されるＣＲＩＳＰＲ系を含むか、あるいは任意の時点においてこれを含んだ細胞を提供する。ある実施形態では、例えば、例えば、本明細書で記載される方法により変更された、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子（または前記ｇＲＮＡ分子をコードする核酸）、または本明細書で記載されるＣＲＩＳＰＲ系（または前記ＣＲＩＳＰＲ系の、１もしくは複数の構成要素をコードする核酸）の導入により、インデルを創出するように、細胞は変更されている、例えば、ｇＲＮＡ分子によりターゲティングされる標的配列は変更されている。ある実施形態では、変更は、標的部位を含む遺伝子の、機能的な（例えば、野生型の）遺伝子産物の転写または翻訳の変化を結果としてもたらす。ある実施形態では、変更は、標的部位を含む遺伝子の、機能的な（例えば、野生型の）遺伝子産物の発現の低減または消失を結果としてもたらす。複数の実施形態では、変更は、例えば鋳型核酸（例えば、本明細書で記載される）、例えば、ＣＡＲをコードする配列（例えば、本明細書で記載される）に由来する異種核酸配列の挿入である。複数の実施形態では、変更は、標的部位を含む遺伝子の、機能的な（例えば、野生型の）遺伝子産物の発現の低減または消失、および、例えば、鋳型核酸に由来する異種核酸配列の、同じ標的部位における挿入を結果としてもたらす。複数の実施形態では、変更は、標的部位を含む遺伝子の、機能的な（例えば、野生型の）遺伝子産物の発現の低減または消失、および、例えば、鋳型核酸に由来する異種核酸配列の、異なる標的部位における挿入を結果としてもたらす。

【０９４８】

一態様では、細胞は、動物細胞である。複数の実施形態では、細胞は、哺乳動物、霊長類、またはヒト細胞である。複数の実施形態では、細胞は、ヒト細胞である。複数の実施形態では、細胞は、免疫エフェクター細胞（例えば、免疫エフェクター細胞の集団）、例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞である。複数の実施形態では、Ｔ細胞（例えば、Ｔ細胞の集団）は、ＣＤ４＋　Ｔ細胞、ＣＤ８＋　Ｔ細胞、またはこれらの組合せであるか、またはこれらを含む。複数の実施形態では、細胞は、自家である。複数の実施形態では、細胞は、同種異系である。

【０９４９】

好ましい実施形態では、細胞（または、細胞集団）は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）、例えば、Ｖ節で記載したＣＡＲを発現するように操作されているか、または操作されることになる。複数の実施形態では、細胞は、例えば、本明細書で記載されるＢＣＭＡ　ＣＡＲを発現するように操作される。複数の実施形態では、ＣＡＲ操作細胞は、同種異系である。複数の実施形態では、ＣＡＲ操作細胞は、自家である。複数の実施形態では、ＣＡＲをコードする配列を、ＴＥＴ２イントロン内の細胞ゲノムへと、例えば、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子の標的配列に、またはこの近傍に、安定的に組み込む。複数の実施形態では、前記部位へと組み込まれた核酸配列は、レンチウイルスベクターの配列を含まない（例えば、ｃＰＰＴエレメントまたはＣＰＴエレメントを含まない）。

【０９５０】

別の態様では、本開示は、本明細書で記載される、第２のｇＲＮＡ分子、例えば、第１のｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインと異なるターゲティングドメインを伴う、第２

のｇＲＮＡ分子を含むか、任意の時点においてこれを含んだか、またはこれを将来において含む、上記で記載した細胞などの細胞を提供する。複数の実施形態では、２つのｇＲＮＡ分子は、同じＴＥＴ２イントロン内の標的部位と相補的である。他の実施形態では、２つまたはこれを超えるｇＲＮＡ分子は、異なる遺伝子内の標的配列と相補的である。複数の実施形態では、前記ｇＲＮＡ分子のうちの少なくとも１つは、例えば、本明細書で記載される、ＴＥＴ２イントロン配列と相補的なターゲティングドメインを含む。複数の実施形態では、１または複数の他のｇＲＮＡ分子は、阻害性分子の遺伝子（例えば、ＰＤＣＤ１）内、同種異系Ｔ細胞の標的（例えば、Ｂ２Ｍ、ＣＩＩＴＡ、ＲＦＸＡＮＫ、ＲＦＸＡＰ、ＲＦＸ１、ＲＦＸ５、またはＴ細胞受容体の構成要素、例えば、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ、ＣＤ３Ｅ、ＣＤ３Ｄ、もしくはＣＤ３Ｇ、あるいはこれらの組合せ）内の配列をターゲティングする。

【０９５１】

異なる遺伝子（または、例えば、ＴＥＴ２イントロン、Ｔ細胞受容体の構成要素、およびＢ２Ｍをターゲティングする場合における、異なる分子複合体）の、２つまたはこれを超える標的部位をターゲティングする、開示される複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかでは、異なる遺伝子（または分子複合体）標的のうちのいずれか、または全てのために、前記異なる遺伝子または異なる分子複合体のうちの１または複数に関する、２つまたはこれを超えるｇＲＮＡを援用しうることが理解されるであろう。

【０９５２】

加えて、または代替的に、１つを超える遺伝子をターゲティングするｇＲＮＡ分子を援用する場合、異なる手段のために援用することができる。例えば、ＴＥＴ２イントロンに対するｇＲＮＡ分子を、鋳型核酸と共に活用して、ＴＥＴ２イントロン内の標的配列において、またはこの近傍において、異種核酸配列を挿入することができる。同時に、さらに、１または複数のさらなる標的、例えば、Ｔ細胞受容体の構成要素（例えば、ＴＲＡＣ）、Ｂ２Ｍ、および／またはＣＩＩＴＡに対する、１または複数のさらなるｇＲＮＡ分子を活用して、前記１または複数の遺伝子の発現および／または機能を低減または消失させることもできる。これらのさらなるｇＲＮＡ分子は、第１のｇＲＮＡ分子と同時に活用することもでき、これに後続して活用することもでき、この前に活用することもできる。

【０９５３】

一部の実施形態では、２つまたはこれを超える、例えば、２つのｇＲＮＡ分子は、異なる遺伝子内の標的部位と相補的である。このような細胞は、１つを超える遺伝子の機能的な遺伝子産物の発現が低減または消失するように、各標的部位において、またはこの近傍において、変更、例えば、インデルを含みうる。上記で論じた通り、このような実施形態では、各異なる遺伝子へとターゲティングされた、１つを超えるｇＲＮＡ分子を援用することができる。

【０９５４】

複数の実施形態では、細胞は、ＴＥＴ２のイントロンまたはイントロン－エクソン接合部の標的配列（例えば、表１または２に記載されたターゲティングドメイン）と相補的なターゲティングドメインを含む、第１のｇＲＮＡ分子を含むか、これを含んだか、または将来においてこれを含む。細胞はまた、阻害性分子の標的配列と相補的なターゲティングドメインを含む第２のｇＲＮＡ分子、および／またはＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ２４７、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、もしくはＣＤ３Ｇの標的配列と相補的なターゲティングドメインを含む第３のｇＲＮＡ分子、および／またはＢ２Ｍ、ＮＬＲＣ５、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ｂ、もしくはＨＬＡ－Ｃの標的配列と相補的なターゲティングドメインを含む第４のｇＲＮＡ分子、および／またはＣＩＩＴＡの標的配列と相補的なターゲティングドメインを含む第５のｇＲＮＡ分子を含む場合もあり、任意の時点においてこれを含んだか、または将来においてこれを含む。複数の実施形態では、細胞は、例えば、異種核酸配列、例えば、ＴＥＴ２に対するｇＲＮＡ分子によりターゲティングされる部位に、またはこの近傍に組み込まれた、本明細書で記載されるＣＡＲをコードする配列を含み、任意選択で、１または複数の遺伝子、例えば、第２のｇＲＮＡ分子、第３のｇＲＮＡ分子、第４

のｇＲＮＡ分子、および／または第５のｇＲＮＡ分子によりターゲティングされる、１または複数の遺伝子の発現が低減または消失している。

【０９５５】

複数の実施形態では、細胞、例えば、本明細書で記載されるＣＡＲ発現細胞は、ＴＥＴ２のイントロンに対する、１もしくは複数の修飾（例えば、異種核酸配列の挿入、またはヌクレオチドの挿入もしくは欠失）；Ｔ細胞受容体の構成要素（例えば、ＴＲＡＣまたはＴＲＢＣ）をコードする内因性遺伝子に対する、１または複数の修飾（例えば、ヌクレオチドの挿入または欠失）；内因性Ｂ２Ｍ遺伝子に対する、１または複数の修飾（例えば、ヌクレオチドの挿入または欠失）；および／または内因性ＣＩＩＴＡ遺伝子に対する、１もしくは複数の修飾（例えば、ヌクレオチドの挿入または欠失）を含みうる。複数の実施形態では、前記修飾のうちの１または複数は、前記遺伝子の発現を低減または消失させる。複数の実施形態では、本開示は、さらに、ＴＣＲ－（例えば、ＦＡＣＳ、例えば、抗ＣＤ３抗体を使用するＦＡＣＳにより検出される通り、同じ種類の非改変細胞の発現レベルより、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％を超えて低いＴＣＲの発現レベルを有する）、Ｂ２Ｍ－（例えば、ＦＡＣＳ、例えば、抗Ｂ２Ｍ抗体を使用するＦＡＣＳにより検出される通り、同じ種類の非改変細胞の発現レベルより、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％を超えて低い、Ｂ２Ｍおよび／または１もしくは複数のＭＨＣクラスＩタンパク質の発現レベルを有する）、および／またはＣＩＩＴＡ－（例えば、ＦＡＣＳ、例えば、抗ＣＩＩＴＡ抗体を使用するＦＡＣＳにより検出される通り、同じ種類の非改変細胞の発現レベルより、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％を超えて低い、ＣＩＩＴＡおよび／またはＭＨＣクラスＩＩタンパク質の発現レベルを有する）である、ＴＥＴ２イントロンに対する修飾を伴う細胞、例えば、本明細書で記載される、例えば、ＣＡＲ発現細胞を提供する。ある実施形態では、細胞を、例えば、本明細書で記載されるＣＡＲ分子を発現するように操作する。複数の実施形態では、ＣＡＲは、例えば、本明細書で記載されるＣＤ１９　ＣＡＲである。他の実施形態では、ＣＡＲは、例えば、本明細書で記載されるＢＣＭＡ　ＣＡＲである。他の実施形態では、ＣＡＲは、例えば、本明細書で記載されるＣＤ１２３　ＣＡＲである。

【０９５６】

ある態様では、本開示の細胞は、

（ａ）ＣＡＲをコードする核酸配列、例えば、例えば、本明細書で記載されるＣＡＲをコードする配列を含む鋳型核酸であって、例えば、ＣＡＲをコードする前記核酸配列が、ゲノムへと、本明細書で記載される、ＴＥＴ２イントロンのｇＲＮＡ分子（例えば、表１または表２のターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子）の標的配列における部位、またはこの近傍における部位に組み込まれる（またはそのようになる）鋳型核酸

を含み（または細胞集団は、これらを含む、１または複数の細胞を含み）；

細胞は、ＣＡＲを発現する（または細胞集団が、これらを発現する１または複数の細胞を含む）。複数の実施形態では、ＣＡＲをコードする核酸配列は、標的配列の１つの対立遺伝子だけに組み込まれる。複数の実施形態では、ＴＥＴ２の１または複数の機能は、前記細胞内で低減または消失する。複数の実施形態では、ＴＥＴ２の１または複数の機能は、低減される、例えば、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％またはこれを超えて低減されるが、消失しない。

【０９５７】

ある態様では、本開示の細胞は、

（ｂ）ＣＡＲをコードする核酸配列、例えば、例えば、本明細書で記載されるＣＡＲをコードする配列を含む鋳型核酸であって、例えば、ＣＡＲをコードする前記核酸配列が、ゲノムへと、本明細書で記載される、ＴＥＴ２イントロンのｇＲＮＡ分子（例えば、表１または表２のターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子）の標的配列における部位、またはこの近傍における部位に組み込まれる（またはそのようになる）鋳型核酸；

（ｃ）ＴＣＲの構成要素（例えば、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、またはＴＲＢＣ２、例えば、ＴＲＡＣ）またはその調節エレメントをコードする遺伝子の配列における、またはこの近傍におけるインデル、例えば、ＴＣＲの構成要素（例えば、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、またはＴＲＢＣ２、例えば、ＴＲＡＣ）に対するターゲティングドメインを含む、ｇＲＮＡの標的配列における、またはこの近傍におけるインデル；

（ｄ）Ｂ２Ｍまたはその調節エレメントをコードする遺伝子の配列における、またはこの近傍におけるインデル、例えば、Ｂ２Ｍに対するターゲティングドメインを含む、ｇＲＮＡの標的配列における、またはこの近傍におけるインデル；および

任意選択で、ＣＩＩＴＡまたはその調節エレメントをコードする遺伝子の配列における、またはこの近傍におけるインデル、例えば、ＣＩＩＴＡに対するターゲティングドメインを含む、ｇＲＮＡの標的配列における、またはこの近傍におけるインデル

を含み（例えば、本開示の細胞集団は、これらを含む、１または複数の細胞を含み）；細胞は、ＣＡＲを発現し（または細胞集団が、これらを発現する１または複数の細胞を含み）、ｉ）ＴＣＲの構成要素（例えば、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、またはＴＲＢＣ２、例えば、ＴＲＡＣ）、ｉｉ）Ｂ２Ｍ、および／またはｉｉｉ）ＣＩＩＴＡのうちの１または複数の発現および／または機能の、低減または消失を呈示する。

【０９５８】

前述の複数の実施形態および複数の態様のうちのいずれかでは細胞は、例えば、本明細書で記載される、１または複数のＣＲＩＳＰＲ系であって、示されたｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ系を含む。複数の実施形態では、細胞は、各々が、例えば、本明細書で記載されるＣａｓ９分子と、例えば、本明細書で記載される、示されたターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子とを含む、１または複数のリボ核タンパク質（ＲＮＰ）複合体を含む。本明細書で記載される方法のうちのいずれかを含む、複数の実施形態であって、１つを超える標的配列に対するｇＲＮＡを援用する実施形態では、ｇＲＮＡ（および前記ｇＲＮＡを含むＣＲＩＳＰＲ系）を、細胞へと同時に導入することができる。本明細書で記載される方法のうちのいずれかを含む、他の実施形態であって、１つを超える標的配列に対するｇＲＮＡを援用する実施形態では、ｇＲＮＡ（および前記ｇＲＮＡを含むＣＲＩＳＰＲ系）を、細胞へと逐次的に導入することができる。

【０９５９】

前述の複数の実施形態または複数の態様のうちのいずれかを伴う態様では、細胞集団は、ＴＥＴ２のイントロンまたはイントロン－エクソン接合部をターゲティングするｇＲＮＡの標的配列（本明細書で記載される）における、またはこの近傍における、ＣＡＲをコードする核酸配列の挿入を含む、例えば、１つの対立遺伝子だけの、ＴＥＴ２のイントロンまたはイントロン－エクソン接合部をターゲティングするｇＲＮＡの標的配列（本明細書で記載される）における、またはこの近傍における、ＣＡＲをコードする核酸配列の挿入を含む細胞のうちの少なくとも２０％、例えば、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９５％、または少なくとも９９％を含む。前述の複数の実施形態または複数の態様のうちのいずれかを伴う態様では、細胞集団は、ｇＲＮＡ分子の各々によりターゲティングされる標的配列の各々において、またはその近傍において、インデルを含む細胞のうちの、少なくとも２０％、例えば、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９５％、または少なくとも９９％を含む。前記集団は、例えば、高効率のｇＲＮＡ分子（例えば、前記ｇＲＮＡ分子へと曝露された前記細胞のうちの＞８５％において、インデルを引き起こすｇＲＮＡ分子）を活用することにより得ることもでき、集団を、所望の細胞について濃縮することにより、例えば、アフィニティークロマトグラフィーまたは細胞選別によって、例えば、所望の細胞集団について選択することにより得ることもできる。

【０９６０】

ＶＩＩ．鋳型核酸（核酸配列を修飾するための）

ある態様では、本開示は、核酸配列、例えば、鋳型核酸に由来する核酸配列の、ＣＲＩＳＰＲ系、例えば、ｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ系により認識される標的配列における、またはこの近傍における、例えば、本明細書で記載されるＴＥＴ２イントロン、例えば、ＴＥＴ２遺伝子のエクソン９とエクソン１０との間のイントロンへの挿入を提供する。ある実施形態では、標的配列における、またはこの近傍における核酸配列を、典型的に、切断部位において、またはこの近傍において、鋳型核酸の配列の一部または全部を有するように修飾する。ある実施形態では、鋳型核酸は、一本鎖である。代替的な実施形態では、鋳型核酸は、二本鎖である。ある実施形態では、鋳型核酸は、ＤＮＡ、例えば、二本鎖ＤＮＡである。代替的な実施形態では、鋳型核酸は、一本鎖ＤＮＡである。

【０９６１】

複数の実施形態では、鋳型核酸は、第１の異種タンパク質、例えば、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）、例えば、上記の第Ｖ節で記載したＣＡＲをコードする配列を含む。一部の実施形態では、鋳型核酸は、第２の異種タンパク質をコードする、別の核酸配列をさらに含む。一部の実施形態では、第１の異種タンパク質をコードする配列と、第２の異種タンパク質をコードする配列とは、単一の転写物として転写される。複数の実施形態では、２つの（またはこれを超える）目的のタンパク質を、互いから、２Ａ切断部位など、介在切断部位の組入れにより隔てることができる。他の実施形態では、２つの（またはこれを超える）タンパク質が、同じｍＲＮＡに由来する、個別のタンパク質として作製されるように、鋳型核酸は、内部リボソーム侵入部位（ＩＲＥＳ）を含む。本明細書で記載される通りに使用されうる２Ａ切断部位の例を、下記：

２Ａペプチド：アミノ酸配列＊

Ｔ２Ａ：（ＧＳＧ）ＥＧＲＧＳＬＬＴＣＧＤＶＥＥＮＰＧＰ（配列番号１３０）

Ｐ２Ａ：（ＧＳＧ）ＡＴＮＦＳＬＬＫＱＡＧＤＶＥＥＮＰＧＰ（配列番号１３１）

Ｅ２Ａ：（ＧＳＧ）ＱＣＴＮＹＡＬＬＫＬＡＧＤＶＥＳＮＰＧＰ（配列番号１３２）

Ｆ２Ａ：（ＧＳＧ）ＶＫＱＴＬＮＦＤＬＬＫＬＡＧＤＶＥＳＮＰＧＰ（配列番号１３３）

に示す。

【０９６２】

（ＧＳＧ）配列は、任意選択であり、文脈によっては、切断を改善するように、２Ａ配列の５’端へと付加することができる。

【０９６３】

ある実施形態では、鋳型核酸は、挿入イベント、例えば、相同性指向修復イベントに参与することにより、標的位置の構造を変更する。ある実施形態では、鋳型核酸は、例えば、標的配列における、またはこの近傍における、鋳型核酸配列の一部または全ての挿入により、標的位置の配列を変更する。ある実施形態では、鋳型核酸は、修飾塩基または非自然発生の塩基の、標的配列における、またはこの近傍における組込みを結果としてもたらす。

【０９６４】

本明細書で記載される遺伝子内または経路内の突然変異は、本明細書で論じられる手法のうちの１つを使用して補正することができる。ある実施形態では、鋳型核酸を使用して、相同性指向修復（ＨＤＲ）により、本明細書で記載される遺伝子内または経路内の突然変異を補正する。ある実施形態では、鋳型核酸を使用して、相同組換え（ＨＲ）により、本明細書で記載される遺伝子内または経路内の突然変異を補正する。ある実施形態では、鋳型核酸を使用して、非相同末端結合（ＮＨＥＪ）による修復により、本明細書で記載される遺伝子内または経路内の突然変異を補正する。他の実施形態では、目的の分子をコードする核酸を、本開示のＣＲＩＳＰＲ系により修飾された部位において、またはその近傍において挿入することができる。ある実施形態では、挿入される核酸は、本明細書で記載されるキメラ抗原受容体をコードする。複数の実施形態では、鋳型核酸は、目的の分子、例えば、本明細書で記載される、例えば、キメラ抗原受容体をコードする核酸配列に作動可能に連結した調節エレメント、例えば、１または複数のプロモーターおよび／またはエンハンサーを含む。

【０９６５】
ＨＤＲによる修復および／または挿入ならびに鋳型核酸
本明細書で記載されるヌクレアーゼ誘導型相同性指向修復（ＨＤＲ）を使用して、標的配列を変更し（例えば、異種核酸を挿入する、例えば、異種タンパク質をコードする核酸を挿入し）、かつ／またはゲノム内の突然変異を補正する（例えば、修復または編集する）ことができる。理論に束縛されることを望まないが、標的配列の変更は、ドナー鋳型または鋳型核酸による相同性指向修復（ＨＤＲ）を介して生じると考えられる。例えば、ドナー鋳型または鋳型核酸は、標的配列の変更をもたらす。プラスミドドナーを、相同組換えのための鋳型として使用しうると想定される。ベクターは、鋳型核酸として使用する場合もあり、鋳型核酸を、目的の細胞へと施す場合もあると想定される。例示的なベクターは、レンチウイルスベクター、ｍＲＮＡ、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルスベクター（ＡＡＶ）、ミニサークル、およびナノプラスミドを含む。ある実施形態では、鋳型核酸を、組換えＡＡＶにより送達する。一部の実施形態では、ＡＡＶは、そのゲノムを、例えば、本明細書で記載される宿主細胞、例えば、標的細胞、例えば、免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞のゲノムへと組み込まない。一部の実施形態では、ＡＡＶは、そのゲノムを、宿主細胞のゲノムへと組み込みうる。一部の実施形態では、ＡＡＶは、自己相補性アデノ随伴ウイルス（ｓｃＡＡＶ）、例えば、一体にアニーリングして、二本鎖ＤＮＡを形成する、両方の鎖をパッケージングするｓｃＡＡＶである。ある実施形態では、本明細書で記載される方法において使用されうるＡＡＶカプシドは、血清型ＡＡＶ１、ＡＡＶ２、ＡＡＶ３、ＡＡＶ４、ＡＡＶ５、ＡＡＶ６、ＡＡＶ７、ＡＡＶ８、ＡＡＶ９、ＡＡＶ．ｒｈ８、ＡＡＶ．ｒｈ１０、ＡＡＶ　ｒｈ３２／３３、ＡＡＶ．ｒｈ４３、ＡＡＶ．ｒｈ６４Ｒ１、またはＡＡＶ７ｍ８に由来するカプシド配列である。ある実施形態では、鋳型核酸を、例えば、血清型ＡＡＶ１、ＡＡＶ２、ＡＡＶ３、ＡＡＶ４、ＡＡＶ５、ＡＡＶ６、ＡＡＶ７、ＡＡＶ８、ＡＡＶ９、ＡＡＶ．ｒｈ８、ＡＡＶ．ｒｈ１０、ＡＡＶ．ｒｈ３２／３３、ＡＡＶ．ｒｈ４３、またはＡＡＶ．ｒｈ６４Ｒ１に由来するカプシド配列との、５０％またはこれを超える、例えば、６０％またはこれを超える、７０％またはこれを超える、８０％またはこれを超える、９０％またはこれを超える、または９５％またはこれを超える配列相同性を伴う、再操作されたＡＡＶカプシドにより送達する。ある実施形態では、鋳型核酸を、キメラＡＡＶカプシドにより送達する。例示的なキメラＡＡＶカプシドは、ＡＡＶ９ｉ１、ＡＡＶ２ｉ８、ＡＡＶ－ＤＪ、ＡＡＶ２Ｇ９、ＡＡＶ２ｉ８Ｇ９、またはＡＡＶ８Ｇ９を含むがこれらに限定されない。好ましい実施形態では、ベクターは、ＡＡＶ６ベクターまたは再操作されたＡＡＶ６ベクターである。さらに、一本鎖ドナー鋳型を、標的配列と、鋳型核酸との間の、相同性指向修復の代替法（例えば、一本鎖アニーリング）による、標的配列の変更のための鋳型として使用しうるとも想定される。鋳型核酸によりなされる標的配列の変更は、Ｃａｓ９分子による切断に依存する。Ｃａｓ９による切断は、二本鎖切断または２つの一本鎖切断を含みうる。
【０９６６】
ある実施形態では、単一の二本鎖切断、または２つの一本鎖切断により突然変異を補正するまたは核酸配列を挿入することができる。ある実施形態では、（１）単一の二本鎖切断、（２）２つの一本鎖切断、（３）切断が標的配列の各側で生じる、２つの二本鎖切断、（４）二本鎖切断および２つの一本鎖切断が、標的配列の各側で生じる、１つの二本鎖切断および２つの一本鎖切断、または（５）一本鎖切断の対が、標的配列の各側で生じる、４つの一本鎖切断により突然変異を補正するまたは核酸配列を挿入することができる。
【０９６７】
二本鎖切断媒介型補正または挿入
ある実施形態では、二本鎖切断は、例えば、ＨＮＨ様ドメインと関連する切断活性と、ＲｕｖＣ様ドメイン、例えば、Ｎ末端ＲｕｖＣ様ドメインと関連する切断活性とを有する、両方のＤＮＡを切断する能力を有するＣａｓ９分子、例えば、野生型Ｃａｓ９によりなされる。このような複数の実施形態は、単一のｇＲＮＡだけを要求する。
【０９６８】

一本鎖切断媒介型補正または挿入

他の実施形態では、２つの一本鎖切断、またはニックは、ニッカーゼ活性、例えば、ＨＮＨ様ドメインと関連する切断活性、またはＮ末端ＲｕｖＣ様ドメインと関連する切断活性を有するＣａｓ９分子によりなされる。このような複数の実施形態は、各一本鎖切断の配置につき１つずつの、２つのｇＲＮＡを要求する。ある実施形態では、ニッカーゼ活性を有するＣａｓ９分子は、ｇＲＮＡがハイブリダイズする鎖は切断するが、ｇＲＮＡがハイブリダイズする鎖に相補的な鎖は切断しない。ある実施形態では、ニッカーゼ活性を有するＣａｓ９分子は、ｇＲＮＡがハイブリダイズする鎖は切断しないが、ｇＲＮＡがハイブリダイズする鎖に相補的な鎖は切断する。

【０９６９】

ある実施形態では、ニッカーゼは、ＨＮＨ活性、例えば、ＲｕｖＣ活性を不活化させたＣａｓ９分子、例えば、Ｄ１０における突然変異、例えば、Ｄ１０Ａ突然変異を有するＣａｓ９分子を有する。Ｄ１０Ａは、ＲｕｖＣを不活化させ、したがって、Ｃａｓ９ニッカーゼは、ＨＮＨ活性（だけ）を有し、ｇＲＮＡがハイブリダイズする鎖（例えば、その上に、ＮＧＧ　ＰＡＭを有さない相補鎖）上で切断する。他の実施形態では、Ｈ８４０における突然変異、例えば、Ｈ８４０Ａ突然変異を有するＣａｓ９分子を、ニッカーゼとして使用することができる。Ｈ８４０Ａは、ＨＮＨを不活化させ、したがって、Ｃａｓ９ニッカーゼは、ＲｕｖＣ活性（だけ）を有し、非相補鎖（例えば、ＮＧＧ　ＰＡＭを有し、その配列が、ｇＲＮＡと同一である鎖）上で切断する。

【０９７０】

ニッカーゼと、２つのｇＲＮＡとを使用して、２つの一本鎖ニックを配置する実施形態では、１つのニックは、標的核酸の＋鎖上にあり、１つのニックは、－鎖上にある。ＰＡＭは、外側を向いている。ｇＲＮＡは、約０～５０、０～１００、または０～２００ヌクレオチド隔てられるように選択することができる。ある実施形態では、２つのｇＲＮＡのターゲティングドメインに相補的な標的配列の間に、重複が見られない。ある実施形態では、ｇＲＮＡは重複せず、最大で、５０、１００、または２００ヌクレオチド隔てられる。ある実施形態では、２つのｇＲＮＡの使用は、例えば、オフターゲット結合を減少させることにより、特異性を増大させることができる（Ran el al., CELL 2013）。

【０９７１】

ある実施形態では、単一のニックを使用して、ＨＤＲを誘導することができる。本明細書では、単一のニックを使用して、所与の切断部位における、ＨＤＲ、ＨＲ、またはＮＨＥＪの比を増大させうることが想定される。

【０９７２】

標的位置と比べた、二本鎖切断または一本鎖切断の配置

鎖のうちの１つにおける二本鎖切断または一本鎖切断は、補正または挿入が、前記標的位置において、またはこの近傍において生じるように、標的位置に十分に近接するものとする。ある実施形態では、距離は、５０、１００、２００、３００、３５０、または４００ヌクレオチド以下である。理論に束縛されることを望まないが、切断が、末端切除時に、エキソヌクレアーゼ媒介型除去下に置かれる領域内にあるように、切断は、標的位置に十分に近接するべきであると考えられる。標的位置と切断との距離が大きすぎる場合、突然変異は、末端切除部に含まれず、ドナー配列は、末端切除領域内の配列を補正するためにだけ使用されうるので、したがって、突然変異は補正されない場合がある。挿入のためにもまた、標的位置（すなわち、異種配列を挿入することが所望される位置）と切断との距離は、十分に近接するものとする。

【０９７３】

ｇＲＮＡ（またはｓｇＲＮＡもしくはｄｇＲＮＡ）と、Ｃａｓ９ヌクレアーゼとが、ＨＤＲ媒介型補正もしくはＨＲ媒介型補正または挿入の誘導を目的として、二本鎖切断を誘導する実施形態では、切断部位は、標的位置から、０～２００ｂｐ（例えば、０～１７５、０～１５０、０～１２５、０～１００、０～７５、０～５０、０～２５、２５～２００、２５～１７５、２５～１５０、２５～１２５、２５～１００、２５～７５、２５～５０

、５０～２００、５０～１７５、５０～１５０、５０～１２５、５０～１００、５０～７５、７５～２００、７５～１７５、７５～１５０、７５～１２５、７５～１００ｂｐ）の間離れている。ある実施形態では、切断部位は、標的位置から、０～１００ｂｐ（例えば、０～７５、０～５０、０～２５、２５～１００、２５～７５、２５～５０、５０～１００、５０～７５、または７５～１００ｂｐ）の間離れている。

【０９７４】

Ｃａｓ９ニッカーゼと複合体化する、２つのｇＲＮＡ（独立に、単分子（またはキメラ）ｇＲＮＡまたはモジュラーｇＲＮＡ）が、ＨＤＲ媒介型補正または挿入の誘導を目的として、２つの一本鎖切断を誘導する実施形態では、近い方のニックは、標的位置から、０～２００ｂｐ（例えば、０～１７５、０～１５０、０～１２５、０～１００、０～７５、０～５０、０～２５、２５～２００、２５～１７５、２５～１５０、２５～１２５、２５～１００、２５～７５、２５～５０、５０～２００、５０～１７５、５０～１５０、５０～１２５、５０～１００、５０～７５、７５～２００、７５～１７５、７５～１５０、７５～１２５、７５～１００ｂｐ）の間離れており、２つのニックは、理想的には、互いから、２５～５５ｂｐ以内（例えば、２５～５０、２５～４５、２５～４０、２５～３５、２５～３０、３０～５５、３０～５０、３０～４５、３０～４０、３０～３５、３５～５５、３５～５０、３５～４５、３５～４０、４０～５５、４０～５０、４０～４５ｂｐ）にあり、互いから、１００ｂｐを超えて離れない（例えば、互いから、９０、８０、７０、６０、５０、４０、３０、２０、１０、または５ｂｐを超えて離れない）であろう。ある実施形態では、切断部位は、標的位置から、０～１００ｂｐ（例えば、０～７５、０～５０、０～２５、２５～１００、２５～７５、２５～５０、５０～１００、５０～７５、または７５～１００ｂｐ）の間離れている。

【０９７５】

一実施形態では、２つのｇＲＮＡ、例えば、独立に、単分子（またはキメラ）ｇＲＮＡまたはモジュラーｇＲＮＡを、標的位置の両側に二本鎖切断を配置するように構成する。代替的な実施形態では、３つのｇＲＮＡ、例えば、独立に、単分子（またはキメラ）ｇＲＮＡまたはモジュラーｇＲＮＡを、標的位置の片側に、二本鎖切断（すなわち、Ｃａｓ９ヌクレアーゼを伴う１つのｇＲＮＡ複合体）と、２つの一本鎖切断または対をなした一本鎖切断（すなわち、Ｃａｓ９ニッカーゼを伴う、２つのｇＲＮＡ複合体）とを配置する（例えば、第１のｇＲＮＡを使用して、標的位置の上流（すなわち、５’側）をターゲティングし、第２のｇＲＮＡを使用して、標的位置の下流（すなわち、３’側）をターゲティングする）ように構成する。別の実施形態では、４つのｇＲＮＡ、例えば、独立に、単分子（またはキメラ）ｇＲＮＡまたはモジュラーｇＲＮＡを、標的位置の片側に、一本鎖切断の２つの対（すなわち、Ｃａｓ９ニッカーゼを伴う、２つのｇＲＮＡ複合体の２つの対）を作出する（例えば、第１のｇＲＮＡを使用して、標的位置の上流（すなわち、５’側）をターゲティングし、第２のｇＲＮＡを使用して、標的位置の下流（すなわち、３’側）をターゲティングする）ように構成する。二本鎖切断、または対内の、２つの一本鎖ニックのうちの近い方は、理想的に、標的位置から０～５００ｂｐ以内（例えば、標的位置から、４５０、４００、３５０、３００、２５０、２００、１５０、１００、５０、または２５ｂｐ以下）であろう。ニッカーゼを使用する場合、対内の２つのニックは、互いから２５～５５ｂｐ以内（例えば、２５～５０、２５～４５、２５～４０、２５～３５、２５～３０、５０～５５、４５～５５、４０～５５、３５～５５、３０～５５、３０～５０、３５～５０、４０～５０、４５～５０、３５～４５、または４０～４５ｂｐの間の）にあり、互いから、１００ｂｐを超えて離れない（例えば、互いから、９０、８０、７０、６０、５０、４０、３０、２０、または１０ｂｐを超えて離れない）。

【０９７６】

一実施形態では、２つのｇＲＮＡ、例えば、独立に、単分子（またはキメラ）ｇＲＮＡまたはモジュラーｇＲＮＡを、標的位置の両側に二本鎖切断を配置するように構成する。代替的な実施形態では、３つのｇＲＮＡ、例えば、独立に、単分子（またはキメラ）ｇＲＮＡまたはモジュラーｇＲＮＡを、挿入部位の、２つの標的配列上に、二本鎖切断（すな

わち、Ｃａｓ９ヌクレアーゼを伴う１つのｇＲＮＡ複合体）と、２つの一本鎖切断または対をなした一本鎖切断（すなわち、Ｃａｓ９ニッカーゼを伴う、２つのｇＲＮＡ複合体）とを配置する（例えば、第１のｇＲＮＡを使用して、標的配列の上流（すなわち、５’側）をターゲティングし、第２のｇＲＮＡを使用して、標的配列の下流（すなわち、３’側）をターゲティングする）ように構成する。別の実施形態では、４つのｇＲＮＡ、例えば、独立に、単分子（またはキメラ）ｇＲＮＡまたはモジュラーｇＲＮＡを、挿入部位の片側に、一本鎖切断の２つの対（すなわち、Ｃａｓ９ニッカーゼを伴う、２つのｇＲＮＡ複合体の２つの対）を作出する（例えば、第１のｇＲＮＡを使用して、本明細書で記載される標的配列の上流（すなわち、５’側）をターゲティングし、第２のｇＲＮＡを使用して、本明細書で記載される標的配列の下流（すなわち、３’側）をターゲティングする）ように構成する。二本鎖切断、または対内の、２つの一本鎖ニックのうちの近い方は、理想的に、標的位置から０～５００ｂｐ以内（例えば、標的位置から、４５０、４００、３５０、３００、２５０、２００、１５０、１００、５０、または２５ｂｐ以下）であろう。ニッカーゼを使用する場合、対内の２つのニックは、互いから２５～５５ｂｐ以内（例えば、２５～５０、２５～４５、２５～４０、２５～３５、２５～３０、５０～５５、４５～５５、４０～５５、３５～５５、３０～５５、３０～５０、３５～５０、４０～５０、４５～５０、３５～４５、または４０～４５ｂｐの間の）にあり、互いから、１００ｂｐを超えて離れない（例えば、互いから、９０、８０、７０、６０、５０、４０、３０、２０、または１０ｂｐを超えて離れない）。

【０９７７】

相同性アームの長さ

複数の実施形態では、異種配列の組込みは、鋳型核酸内に、１または複数の、例えば、２つの（例えば、５’側および３’側の）相同性アームであって、標的配列または二本鎖切断における、またはこの近傍における、例えば、これと隣接する配列に対する相同性を有する相同性アーム、例えば、ＴＥＴ２イントロン内の配列、またはＴＥＴ２イントロン内の配列を含む配列に対する相同性を有する相同性アームを含むことにより容易とすることができる。相同性アームは、例えば、切除された一本鎖突出が、ドナー鋳型内の相補的な領域を見出すことを可能とするために、少なくとも、末端切除が生じうる領域まで伸長するものとする。全体の長さは、プラスミドサイズまたはウイルスのパッケージング限界などのパラメータにより制限されうるであろう。ある実施形態では、相同性アームは、反復エレメント、例えば、ＡＬＵリピート、ＬＩＮＥリピートへと伸長しない。鋳型は、同じ長さまたは異なる長さの、２つの相同性アームを有しうる。

【０９７８】

一実施形態では、相同性アームは、下記の配列（配列番号１２４）：

【０９７９】

【化２８】

GAATTCCTGTTGCAAAGTGACCTGCTTTGGCATAACTAGCACTCTCATGATAGGTTGGCAC
ATTAGTTTCCTGTCAATTGTGTTGACAAGCACATGAGAATCATGGAAATCCTTGGTGTTAA
TCTAAACCAGTGACTATGCATTGCCAGTTACAGTTAACTTCCAGGAAAATCTCAAAATTCA
GTGCCAGTTACCTGGTAGATTGTAATCAGTTAAGCAAAAAGCCAAATACAAGCCATTCAC
CTTACAGAGAGAGAAGCATATTCACCTTACAGAGAGAGAAGCATAAATGAGAAACACATC
ATCATTGTCACAGTAACTGTGGTAACCTATTGTAAAAGATTCACAGTGCAAAAGAGCCTGA
CTACATATTACAGTGGGTAAAATGGATCGGTCTTGTA

を含む、例えば、これからなる。

【０９８０】

一実施形態では、相同性アームは、下記の配列（配列番号１２５）：

【０９８１】

【化２９】

TGAGGGGAAAATAGATACATGTTATATATATATATATATATATATATGTTCTATACCAACA
AAGGGTTCAGGGTATAATTTTGCATGTAAAGGGGTGACCCAGAGTAGAGATAAAGAACAA
AATATTCTGTTGAAAAAACTATGAATCAATCAACCTAATGAATTATCAACATGGATGTAGG
TGTAGTTGAAGAAGATGGTCAGTGAGAATATGGAAACAGATATCAGGAATTAAAGTCATA
TTCTAGGGCAGAAAAGCATTCATGGAGGTATTAGATGATAGCTGAAGTAATTTGAAGAAG
CTGGTGTGAA

を含む、例えば、これからなる。

【０９８２】

一実施形態では、第１の相同性アームは、配列番号１２４を含み、第２の相同性アームは、配列番号１２５を含む。複数の実施形態では、配列番号１２４および／または配列番号１２５を含む相同性アームを含む鋳型核酸を、配列番号１０１４８、１０１４９、または１０２０６を含むｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ系と共に使用する。複数の実施形態では、配列番号１２４および／または配列番号１２５を含む相同性アームを含む鋳型核酸を、配列番号１０１４８または１０１４９を含むｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ系と共に使用する。複数の実施形態では、鋳型核酸は、ＡＡＶベクター、例えば、ＡＡＶ６ベクター内に含まれる。

【０９８３】

例示的な相同性アーム長は、少なくとも約２５、５０、１００、２００、２５０、５００、７５０、１０００、または１５００ヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、例えば、そうでなければ、より長い相同性アームによりターゲティングされる、相同性のゲノム領域内に、リピート領域が存在する場合、約２００ヌクレオチドまたはこれ未満の相同性アーム長を使用することができる。本明細書で使用される「標的位置」とは、Ｃａｓ９分子依存型工程により修飾された標的核酸（例えば、染色体）上の部位を指す。例えば、標的位置は、修飾Ｃａｓ９分子による標的核酸の切断、および標的位置の鋳型核酸指向性修飾、例えば、鋳型核酸指向性補正または挿入でありうる。ある実施形態では、標的位置は、１または複数のヌクレオチドが付加される標的核酸上の、２つのヌクレオチド、例えば、隣接ヌクレオチドの間の部位でありうる。標的位置は、鋳型核酸により変更される、例えば、補正される、１または複数のヌクレオチドを含みうる。ある実施形態では、標的位置は、標的配列（例えば、ｇＲＮＡが結合する配列）内にある。ある実施形態では、標的位置は、標的配列（例えば、ｇＲＮＡが結合する配列）の上流または下流にある。

【０９８４】

典型的に、鋳型配列は、切断に媒介または触媒される、標的配列との組換えを経る。ある実施形態では、鋳型核酸は、Ｃａｓ９により媒介される切断イベントにより切断される、標的配列上の部位に対応する配列を含む。ある実施形態では、鋳型核酸は、第１のＣａｓ９により媒介されるイベントにより切断される、標的配列上の第１の部位、および第２のＣａｓ９により媒介されるイベントにより切断される、標的配列上の第２の部位の両方に対応する配列を含む。

【０９８５】

ある実施形態では、鋳型核酸は、翻訳される配列のコード配列内の変更を結果としてもたらす配列、例えば、タンパク質産物内の、１つのアミノ酸の、別のアミノ酸への置換、例えば、突然変異体対立遺伝子の、野生型対立遺伝子への形質転換、野生型対立遺伝子の、突然変異体対立遺伝子への形質転換、および／または終止コドンの導入、アミノ酸残基の挿入、アミノ酸残基の欠失、もしくはナンセンス突然変異を結果としてもたらす配列を含みうる。

【０９８６】

他の実施形態では、鋳型核酸は、コード配列内、例えば、エクソン内の変更、または非コード配列内、例えば、イントロン内、または５’側もしくは３’側の非翻訳領域内もし

くは非転写領域内の変更を結果としてもたらす配列を含みうる。このような変更は、制御エレメント内、例えば、プロモーター内、エンハンサー内の変更、およびシス作用型制御エレメント内またはトランス作用型制御エレメント内の変更を含む。一部の実施形態では、変更は、標的配列、例えば、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子により認識される標的配列における、またはこの近傍における、核酸配列、例えば、異種タンパク質、例えば、本明細書で記載される、例えば、ＣＡＲをコードする核酸配列の挿入を含む。

【０９８７】

鋳型核酸は、組み込まれると、

正の制御エレメントの活性の減少；

正の制御エレメントの活性の増大；

負の制御エレメントの活性の減少；

負の制御エレメントの活性の増大；

遺伝子の発現の減少；

遺伝子の発現の増大；

障害または疾患に対する耐性の増大；

ウイルスの侵入に対する耐性の増大；

突然変異の補正または望ましくないアミノ酸残基の変更；

例えば、酵素の酵素活性を増大させるか、または遺伝子産物が、別の分子と相互作用する能力を増大させることにより、遺伝子産物の生物学的特性を付与するか、増大させるか、消滅させるか、または減少させること

を結果としてもたらす配列を含みうる。

【０９８８】

鋳型核酸は、

標的配列のうちの、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、１１、１２、またはこれを超えるヌクレオチドの配列の変化

を結果としてもたらす配列を含みうる。

【０９８９】

ある実施形態では、鋳型核酸は、２０＋／－１０、３０＋／－１０、４０＋／－１０、５０＋／－１０、６０＋／－１０、７０＋／－１０、８０＋／－１０、９０＋／－１０、１００＋／－１０、１１０＋／－１０、１２０＋／－１０、１３０＋／－１０、１４０＋／－１０、１５０＋／－１０、１６０＋／－１０、１７０＋／－１０、１８０＋／－１０、１９０＋／－１０、２００＋／－１０、２１０＋／－１０、２２０＋／－１０、２００～３００、３００～４００、４００～５００、５００～６００、６００～７００、７００～８００、８００～９００、９００～１０００、１０００～２０００、２０００～３０００、または３０００を超えるヌクレオチドの長さである。

【０９９０】

鋳型核酸は、以下の構成要素：

［５’相同性アーム］－［挿入配列］－［３’相同性アーム］を含む。

【０９９１】

相同性アームは、所望されないエレメント、例えば、突然変異または署名を、置きかえ配列で置きかえる場合もあり、所望の配列を挿入する場合もある、染色体への組換えをもたらす。ある実施形態では、相同性アームは、最も遠位の切断部位を挟む。

【０９９２】

ある実施形態では、５’相同性アームの３’末端部は、置きかえ配列の５’末端部の隣の位置にある。ある実施形態では、５’相同性アームは、置きかえ配列の５’末端部から、５’側に、少なくとも１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１２０、１５０、１８０、２００、３００、４００、５００、６００、７００、８００、９００、１０００、１５００、または２０００ヌクレオチド伸長しうる。

【０９９３】

ある実施形態では、３’相同性アームの５’末端部は、置きかえ配列の３’末端部の隣

の位置にある。ある実施形態では、３’相同性アームは、置きかえ配列の３’末端部から、３’側に、少なくとも１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１２０、１５０、１８０、２００、３００、４００、５００、６００、７００、８００、９００、１０００、１５００、または２０００ヌクレオチド伸長しうる。

【０９９４】

本明細書では、相同性アームの一方または両方を短縮して、ある特定の配列リピートエレメント、例えば、Ａｌｕリピート、ＬＩＮＥエレメントを含むことを回避しうることが想定される。例えば、５’側相同性アームを短縮して、配列リピートエレメントを回避することができる。他の実施形態では、３’側相同性アームを短縮して、配列リピートエレメントを回避することができる。一部の実施形態では、５’側相同性アームおよび３’側相同性アームの両方を短縮して、ある特定の配列リピートエレメントの組入れを回避することができる。

【０９９５】

本明細書では、突然変異を補正するための鋳型核酸を、一本鎖オリゴヌクレオチド（ｓｓＯＤＮ）としての使用のためにデザインしうることが想定される。ｓｓＯＤＮを使用する場合、５’側相同性アームおよび３’側相同性アームは、最長で約２００塩基対（ｂｐ）の長さ、例えば、少なくとも２５、５０、７５、１００、１２５、１５０、１７５、または２００ｂｐの長さの範囲でありうる。オリゴヌクレオチド合成の改善を継続するときは、ｓｓＯＤＮのために、より長い相同性アームもまた想定される。

【０９９６】

一態様では、挿入配列は、例えば、本明細書で記載されるキメラ抗原受容体をコードする核酸配列を含む。一実施形態では、挿入配列は、キメラ抗原受容体をコードする核酸配列に作動可能に連結したプロモーター、例えば、ＥＦ－１アルファプロモーターをさらに含む。一態様では、挿入配列は、例えば、本明細書で記載されるキメラ抗原受容体またはその部分をコードするベクターを含む。

【０９９７】

遺伝子ターゲティングのためのＮＨＥＪ法

本明細書で記載される通り、ヌクレアーゼ誘導型非相同末端結合（ＮＨＥＪ）を使用して、遺伝子特異的ノックアウトをターゲティングすることができる。ヌクレアーゼ誘導型ＮＨＥＪはまた、目的の遺伝子内の配列を除去する（例えば、これを欠失させる）のにも使用することができる。

【０９９８】

理論に束縛されることを望まないが、ある実施形態では、本明細書で記載される方法と関連するゲノムの変更は、ヌクレアーゼ誘導型ＮＨＥＪと、ＮＨＥＪ修復経路のエラー誘起的性質とに依拠すると考えられる。ＮＨＥＪは、２つの末端部を一体に接続することにより、ＤＮＡ内の二本鎖切断を修復するが、一般に、元の配列は、それらが二本鎖切断により形成されたときのままの、２つの適合性の末端部が、完全にライゲーションされる場合に限り回復される。二本鎖切断のＤＮＡ末端部が、高頻度で酵素によるプロセシング下に置かれる結果として、末端部を再接続する前に、鎖の一方または両方における、ヌクレオチドの付加または除去がもたらされる。この結果として、ＮＨＥＪ修復部位のＤＮＡ配列内に、挿入および／または欠失（インデル）突然変異の存在がもたらされる。これらの突然変異のうちの３分の２は、リーディングフレームを変更し、したがって、非機能的タンパク質をもたらす。加えて、リーディングフレームは維持するが、著明量の配列を挿入するか、または欠失させる突然変異は、タンパク質の機能性を破壊しうる。極めて重要な機能的ドメイン内の突然変異は、タンパク質の、それほど重要でない領域内の突然変異より、許容度が小さい可能性が高いので、これは、遺伝子座依存性である。

【０９９９】

ＮＨＥＪにより発生するインデル突然変異は、予測不可能な性質であるが、所与の切断部位では、ある特定のインデル配列が好適とされ、集団内で過剰代表される。欠失の長さは、大きく変動する場合があり、最も一般には、１～５０ｂｐの範囲であるが、容易に、

１００～２００ｂｐを超える範囲に到達しうる。挿入は、短くなる傾向があり、切断部位のすぐ周囲に、短い配列の重複を含むことが多い。しかし、大型の挿入を得る可能性があり、これらの場合、挿入された配列は、細胞内に存在するゲノムＤＮＡまたはプラスミドＤＮＡの他の領域に由来していることが多い。

【１０００】

ＮＨＥＪは、突然変異原性の工程であるため、特異的な最終配列の作出が要求されない限りにおいて、小型の配列モチーフを欠失させるのにもまた使用することができる。二本鎖切断が、短い標的配列の近傍へとターゲティングされる場合、ＮＨＥＪ修復により引き起こされる欠失突然変異は、望ましくないヌクレオチドに及び、したがって、これを除去することが多い。大型のＤＮＡセグメントを欠失させるためには、配列の各側に１つずつの、２つの二本鎖切断を導入する結果として、末端部の間にＮＨＥＪをもたらし、介在配列の全体を除去することができる。これらの手法の両方を使用して、特異的ＤＮＡ配列を欠失させうるが、ＮＨＥＪのエラー誘起的性質はやはり、修復部位において、インデル突然変異をもたらしうる。

【１００１】

本明細書で記載される方法および組成物では、ＮＨＥＪ媒介型インデルを作出するのに、二本鎖切断型Ｃａｓ９分子、および一本鎖Ｃａｓ９分子またはニッカーゼＣａｓ９分子のいずれも使用することができる。遺伝子、例えば、目的の遺伝子のコード領域、例えば、早期コード領域へとターゲティングされたＮＨＥＪ媒介型インデルを使用して、目的の遺伝子をノックアウトする（すなわち、目的の遺伝子の発現を消失させる）ことができる。例えば、目的の遺伝子の早期コード領域は、コード配列の第１のエクソン内の、転写開始部位のすぐ後の配列、または転写開始部位から５００ｂｐ以内（例えば、５００、４５０、４００、３５０、３００、２５０、２００、１５０、１００、または５０ｂｐ未満）の配列を含む。

【１００２】

標的位置と比べた、二本鎖切断または一本鎖切断の配置

ＮＨＥＪ媒介型インデルを誘導する目的で、ｇＲＮＡおよびＣａｓ９ヌクレアーゼにより、二重鎖切断を作出する実施形態では、ｇＲＮＡ、例えば、単分子（またはキメラ）ｇＲＮＡ分子またはモジュラーｇＲＮＡ分子を、標的位置のヌクレオチドと近接して、１つの二本鎖切断を配置するように構成する。ある実施形態では、切断部位は、標的位置から、０～５００ｂｐの間（例えば、標的位置から、５００、４００、３００、２００、１００、５０、４０、３０、２５、２０、１５、１０、９、８、７、６、５、４、３、２、または１ｂｐ未満）離れている。

【１００３】

ＮＨＥＪ媒介型インデルを誘導する目的で、Ｃａｓ９ニッカーゼと複合体化する、２つのｇＲＮＡにより、２つの一本鎖切断を誘導する実施形態では、２つのｇＲＮＡ、例えば、独立に、単分子（またはキメラ）ｇＲＮＡまたはモジュラーｇＲＮＡを、ＮＨＥＪ修復に標的位置のヌクレオチドをもたらすように、２つの一本鎖切断を配置するように構成する。ある実施形態では、異なる鎖上で、同じ位置、または互いから数ヌクレオチド以内に切断を配置し、二本鎖切断を本質的に模倣するように、ｇＲＮＡを構成する。ある実施形態では、近い方のニックは、標的位置から、０～３０ｂｐの間（例えば、標的位置から、３０、２５、２０、１、１０、９、８、７、６、５、４、３、２、または１ｂｐ未満）離れており、２つのニックは、互いから２５～５５ｂｐ以内（例えば、２５～５０、２５～４５、２５～４０、２５～３５、２５～３０、５０～５５、４５～５５、４０～５５、３５～５５、３０～５５、３０～５０、３５～５０、４０～５０、４５～５０、３５～４５、または４０～４５ｂｐの間の）であり、互いから１００ｂｐを超えて離れない（例えば、９０、８０、７０、６０、５０、４０、３０、２０、または１０ｂｐを超えて離れない）。ある実施形態では、標的位置のヌクレオチドの片側に一本鎖切断を配置するように、ｇＲＮＡを構成する。

【１００４】

本明細書で記載される方法および組成物では、標的位置の両側に切断を作出するのに、二本鎖切断型Ｃａｓ９分子、および一本鎖Ｃａｓ９分子またはニッカーゼＣａｓ９分子のいずれも使用することができる。２つの切断の間の核酸配列を除去する（例えば、２つの切断の間の領域を欠失させる）ように、標的位置の両側に、二本鎖切断または対をなした一本鎖切断を作出する。一実施形態では、２つのｇＲＮＡ、例えば、独立に、単分子（またはキメラ）ｇＲＮＡまたはモジュラーｇＲＮＡを、標的位置の両側に二本鎖切断を配置する（例えば、第１のｇＲＮＡを使用して、本明細書で記載される遺伝子内または経路内の突然変異の上流（すなわち、５’側）をターゲティングし、第２のｇＲＮＡを使用して、本明細書で記載される遺伝子内または経路内の突然変異の下流（すなわち、３’側）をターゲティングする）ように構成する。代替的な実施形態では、３つのｇＲＮＡ、例えば、独立に、単分子（またはキメラ）ｇＲＮＡまたはモジュラーｇＲＮＡを、標的位置の片側に、二本鎖切断（すなわち、Ｃａｓ９ヌクレアーゼを伴う１つのｇＲＮＡ複合体）と、２つの一本鎖切断または対をなした一本鎖切断（すなわち、Ｃａｓ９ニッカーゼを伴う、２つのｇＲＮＡ複合体）とを配置する（例えば、第１のｇＲＮＡを使用して、本明細書で記載される遺伝子内または経路内の突然変異の上流（すなわち、５’側）をターゲティングし、第２のｇＲＮＡを使用して、本明細書で記載される遺伝子内または経路内の突然変異の下流（すなわち、３’側）をターゲティングする）ように構成する。別の実施形態では、４つのｇＲＮＡ、例えば、独立に、単分子（またはキメラ）ｇＲＮＡまたはモジュラーｇＲＮＡを、標的位置の片側に、一本鎖切断の２つの対（すなわち、Ｃａｓ９ニッカーゼを伴う、２つのｇＲＮＡ複合体の２つの対）を作出する（例えば、第１のｇＲＮＡを使用して、本明細書で記載される遺伝子内または経路内の突然変異の上流（すなわち、５’側）をターゲティングし、第２のｇＲＮＡを使用して、本明細書で記載される遺伝子内または経路内の突然変異の下流（すなわち、３’側）をターゲティングする）ように構成する。二本鎖切断、または対内の、２つの一本鎖ニックのうちの近い方は、理想的には、標的位置から０～５００ｂｐ以内（例えば、標的位置から、４５０、４００、３５０、３００、２５０、２００、１５０、１００、５０、または２５ｂｐ以下）であろう。ニッカーゼを使用する場合、対内の２つのニックは、互いから２５～５５ｂｐ以内（例えば、２５～５０、２５～４５、２５～４０、２５～３５、２５～３０、５０～５５、４５～５５、４０～５５、３５～５５、３０～５５、３０～５０、３５～５０、４０～５０、４５～５０、３５～４５、または４０～４５ｂｐの間の）にあり、互いから、１００ｂｐを超えて離れない（例えば、互いから、９０、８０、７０、６０、５０、４０、３０、２０、または１０ｂｐを超えて離れない）。

【１００５】

したがって、具体的な実施形態では、本開示は、養子免疫療法のために、例えば、本明細書で記載される細胞、例えば、免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞を製造する方法であって、

ａ）前記細胞へと、１）本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子（例えば、前記ｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ系）、例えば、Ｔｅｔのイントロンまたはイントロン－エクソン接合部、例えば、ＴＥＴ２のイントロンまたはイントロン－エクソン接合部に対するｇＲＮＡ分子、例えば、表１中または表２中のターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子、および２）鋳型核酸、例えば、ＣＡＲをコードする核酸配列（例えば、本明細書で記載される）を含む鋳型核酸を導入するステップ

を含み、

鋳型核酸（例えば、ＣＡＲをコードする核酸配列）のうちの少なくとも一部が、前記細胞のゲノムへと、Ｔｅｔ、例えば、ＴＥＴ２イントロン（例えば、Ｔｅｔ、例えば、ＴＥＴ２のｇＲＮＡ分子の標的配列に、またはこの近傍に）内に組み込まれる

、方法を提供する。

【１００６】

一部の実施形態では、ＴＥＴ２のイントロンまたはイントロン－エクソン接合部をターゲティングするための鋳型核酸配列は、ＣＤ１９　ＣＡＲ、ＢＣＭＡ　ＣＡＲ、およびＣ

Ｄ２２　ＣＡＲから選択されるＣＡＲをコードする核酸配列（例えば、本明細書で記載される）を含み；鋳型核酸配列は、配列番号１２４を含む第１の相同性アームと、配列番号１２５を含む第２の相同性アームとをさらに含み；ｇＲＮＡ分子は、ｃｈｒ４：１０５２６９７４８～１０５２７２５６３、例えば、ｃｈｒ４：１０５２７０６２４～１０５２７０６４３、ｃｈｒ４：１０５２７０６３０～１０５２７０６４９、ｃｈｒ４：１０５２７１８６３～１０５２７１８８３のゲノム領域（ｈｇ３８に従う）内の配列と相補的なターゲティングドメインを含むｇＲＮＡから選択される。

【１００７】

一部の実施形態では、ＴＥＴ２のイントロンまたはイントロン－エクソン接合部をターゲティングするための鋳型核酸配列は、配列番号１２４を含む第１の相同性アームと、配列番号１２５を含む第２の相同性アームとを含み；ｇＲＮＡ分子は、ｃｈｒ４：１０５２６９７４８～１０５２７２５６３、例えば、ｃｈｒ４：１０５２７０６２４～１０５２７０６４３、ｃｈｒ４：１０５２７０６３０～１０５２７０６４９、ｃｈｒ４：１０５２７１８６３～１０５２７１８８３のゲノム領域（ｈｇ３８に従う）内の配列と相補的なターゲティングドメインを含むｇＲＮＡから選択される。

【１００８】

一部の実施形態では、ＴＥＴ２のイントロンまたはイントロン－エクソン接合部をターゲティングするための鋳型核酸配列は、ＣＤ１９　ＣＡＲ、ＢＣＭＡ　ＣＡＲ、およびＣＤ２２　ＣＡＲから選択されるＣＡＲをコードする核酸配列（例えば、本明細書で記載される）を含み；ｇＲＮＡ分子は、ｃｈｒ４：１０５２６９７４８～１０５２７２５６３、例えば、ｃｈｒ４：１０５２７０６２４～１０５２７０６４３、ｃｈｒ４：１０５２７０６３０～１０５２７０６４９、ｃｈｒ４：１０５２７１８６３～１０５２７１８８３のゲノム領域（ｈｇ３８に従う）内の配列と相補的なターゲティングドメインを含むｇＲＮＡから選択される。

【１００９】

一部の実施形態では、ＴＥＴ２のイントロンまたはイントロン－エクソン接合部をターゲティングするための鋳型核酸配列は、ＡＡＶ６ベクター上に提供され；鋳型核酸配列は、ＣＤ１９　ＣＡＲ、ＢＣＭＡ　ＣＡＲ、およびＣＤ２２　ＣＡＲから選択されるＣＡＲをコードする核酸配列を含み；鋳型核酸配列は、配列番号１２４を含む第１の相同性アームと、配列番号１２５を含む第２の相同性アームとをさらに含み；ｇＲＮＡ分子は、ｃｈｒ４：１０５２６９７４８～１０５２７２５６３、例えば、ｃｈｒ４：１０５２７０６２４～１０５２７０６４３、ｃｈｒ４：１０５２７０６３０～１０５２７０６４９、ｃｈｒ４：１０５２７１８６３～１０５２７１８８３のゲノム領域（ｈｇ３８に従う）内の配列と相補的なターゲティングドメインを含むｇＲＮＡから選択される。

【１０１０】

一部の実施形態では、ＴＥＴ２のイントロンまたはイントロン－エクソン接合部をターゲティングするための鋳型核酸配列は、ＡＡＶ６ベクター上に提供され；鋳型核酸配列は、配列番号１２４を含む第１の相同性アームと、配列番号１２５を含む第２の相同性アームとを含み；ｇＲＮＡ分子は、ｃｈｒ４：１０５２６９７４８～１０５２７２５６３、例えば、ｃｈｒ４：１０５２７０６２４～１０５２７０６４３、ｃｈｒ４：１０５２７０６３０～１０５２７０６４９、ｃｈｒ４：１０５２７１８６３～１０５２７１８８３のゲノム領域（ｈｇ３８に従う）内の配列と相補的なターゲティングドメインを含むｇＲＮＡから選択される。

【１０１１】

一部の実施形態では、ＴＥＴ２のイントロンまたはイントロン－エクソン接合部をターゲティングするための鋳型核酸配列は、ＡＡＶ６ベクター上に提供され；鋳型核酸配列は、ＣＤ１９　ＣＡＲ、ＢＣＭＡ　ＣＡＲ、およびＣＤ２２　ＣＡＲから選択されるＣＡＲをコードする核酸配列（例えば、本明細書で記載される）を含み；ｇＲＮＡ分子は、ｃｈｒ４：１０５２６９７４８～１０５２７２５６３、例えば、ｃｈｒ４：１０５２７０６２４～１０５２７０６４３、ｃｈｒ４：１０５２７０６３０～１０５２７０６４９、ｃｈｒ

４：１０５２７１８６３～１０５２７１８８３のゲノム領域（ｈｇ３８に従う）内の配列と相補的なターゲティングドメインを含むｇＲＮＡから選択される。

【１０１２】

一部の実施形態では、ＴＥＴ２のイントロンまたはイントロン－エクソン接合部をターゲティングするための鋳型核酸配列は、ＡＡＶ６ベクター上に提供され；ｇＲＮＡ分子は、ｃｈｒ４：１０５２６９７４８～１０５２７２５６３、例えば、ｃｈｒ４：１０５２７０６２４～１０５２７０６４３、ｃｈｒ４：１０５２７０６３０～１０５２７０６４９、ｃｈｒ４：１０５２７１８６３～１０５２７１８８３のゲノム領域（ｈｇ３８に従う）内の配列と相補的なターゲティングドメインを含むｇＲＮＡから選択される。

【１０１３】

一部の実施形態では、ＴＥＴ２のイントロンまたはイントロン－エクソン接合部をターゲティングするための鋳型核酸配列は、ＣＤ１９　ＣＡＲ、ＢＣＭＡ　ＣＡＲ、およびＣＤ２２　ＣＡＲから選択されるＣＡＲをコードする核酸配列（例えば、本明細書で記載される）を含み；鋳型核酸配列は、配列番号１２４を含む第１の相同性アームと、配列番号１２５を含む第２の相同性アームとをさらに含み；ｇＲＮＡ分子は、表１中または表２中の配列、例えば、配列番号１０１４８、配列番号１０１４９、配列番号１０２０６、例えば、配列番号１０１４８または配列番号１０１４９のうちのいずれかのターゲティングドメインを含むｇＲＮＡから選択される。

【１０１４】

一部の実施形態では、ＴＥＴ２のイントロンまたはイントロン－エクソン接合部をターゲティングするための鋳型核酸配列は、配列番号１２４を含む第１の相同性アームと、配列番号１２５を含む第２の相同性アームとを含み；ｇＲＮＡ分子は、表１中または表２中の配列、例えば、配列番号１０１４８、配列番号１０１４９、配列番号１０２０６のうちのいずれかのターゲティングドメインを含むｇＲＮＡから選択される。

【１０１５】

一部の実施形態では、ＴＥＴ２のイントロンまたはイントロン－エクソン接合部をターゲティングするための鋳型核酸配列は、ＣＤ１９　ＣＡＲ、ＢＣＭＡ　ＣＡＲ、およびＣＤ２２　ＣＡＲから選択されるＣＡＲをコードする核酸配列（例えば、本明細書で記載される）を含み；ｇＲＮＡ分子は、表１中または表２中の配列のうちのいずれかのターゲティングドメインを含むｇＲＮＡから選択される。

【１０１６】

一部の実施形態では、ＴＥＴ２のイントロンまたはイントロン－エクソン接合部をターゲティングするための鋳型核酸配列は、ＡＡＶ６ベクター上に提供され；鋳型核酸配列は、ＣＤ１９、ＢＣＭＡ、およびＣＤ２２から選択されるＣＡＲをコードする核酸配列を含み；鋳型核酸配列は、配列番号１２４を含む第１の相同性アームと、配列番号１２５を含む第２の相同性アームとをさらに含み；ｇＲＮＡ分子は、表１中または表２中の配列、例えば、配列番号１０１４８、配列番号１０１４９、配列番号１０２０６のうちのいずれかのターゲティングドメインを含むｇＲＮＡから選択される。

【１０１７】

一部の実施形態では、ＴＥＴ２のイントロンまたはイントロン－エクソン接合部をターゲティングするための鋳型核酸配列は、ＡＡＶ６ベクター上に提供され；鋳型核酸配列は、配列番号１２４を含む第１の相同性アームと、配列番号１２５を含む第２の相同性アームとを含み；ｇＲＮＡ分子は、表１中または表２中の配列、例えば、配列番号１０１４８、配列番号１０１４９、配列番号１０２０６のうちのいずれかのターゲティングドメインを含むｇＲＮＡから選択される。

【１０１８】

一部の実施形態では、ＴＥＴ２のイントロンまたはイントロン－エクソン接合部をターゲティングするための鋳型核酸配列は、ＡＡＶ６ベクター上に提供され；鋳型核酸配列は、ＣＤ１９　ＣＡＲ、ＢＣＭＡ　ＣＡＲ、およびＣＤ２２　ＣＡＲから選択されるＣＡＲをコードする核酸配列（例えば、本明細書で記載される）を含み；ｇＲＮＡ分子は、表１

中または表２中の配列、例えば、配列番号１０１４８、配列番号１０１４９、配列番号１０２０６のうちのいずれかのターゲティングドメインを含むｇＲＮＡから選択される。

【１０１９】

一部の実施形態では、ＴＥＴ２のイントロンまたはイントロン－エクソン接合部をターゲティングするための鋳型核酸配列は、ＡＡＶ６ベクター上に提供され；ｇＲＮＡ分子は、表１中または表２中の配列、例えば、配列番号１０１４８、配列番号１０１４９、配列番号１０２０６のうちのいずれかのターゲティングドメインを含むｇＲＮＡから選択される。

【１０２０】

一部の実施形態では、鋳型核酸は、配列番号１２６を含む。一部の実施形態では、鋳型核酸は、配列番号１２６を含み、ＡＡＶベクター、例えば、ＡＡＶ６ベクター上に提供される。一部の実施形態では、鋳型核酸は、配列番号１２６を含み、ＡＡＶベクター、例えば、ＡＡＶ６ベクター上に提供され、ｇＲＮＡ分子は、表１中または表２中の配列、例えば、配列番号１０１４８、配列番号１０１４９、配列番号１０２０６、例えば、配列番号１０１４８および配列番号１０１４９から選択される配列のうちのいずれかのターゲティングドメインを含むｇＲＮＡから選択される。

【１０２１】

一部の実施形態では、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子と、本明細書で記載されるＣａｓ９分子とを混合して、リボ核タンパク質複合体（ＲＮＰ）を形成し、次に、ＲＮＰを、本明細書で記載される細胞へと導入し、次いで、細胞を、本明細書で記載されるベクター、例えば、ＡＡＶ６へと導入する。

【１０２２】

一部の実施形態では、本明細書で開示されるｇＲＮＡ分子は、表２２に記載された編集修復パターン、および／または表２３に記載されたインデル頻度を発生させることが可能である。

【１０２３】

本開示はまた、１または複数の本明細書で開示されるｇＲＮＡ分子を含むか、またはかつてこれを含み、表２２に記載された編集修復パターン、および／または表２３に記載されたインデル頻度を呈示するか、またはかつてこれを呈示した細胞も提供する。

【１０２４】

ＶＩＩＩ．１つを超えるｇＲＮＡ分子を含む系

理論に束縛されることを意図しないが、連続核酸上に近接して位置する、２つの標的配列のターゲティング（例えば、各々が、それらのそれぞれの標的配列において、またはその近傍において、一本鎖切断または二本鎖切断を誘導する、２つのｇＲＮＡ分子／Ｃａｓ９分子複合体による）は、２つの標的配列の間に位置する核酸配列（または、核酸配列のうちの、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％）の切出し（例えば、欠失）を誘導する。一部の態様では、本開示は、連続核酸、例えば、染色体、例えば、そのイントロン、エクソン、および調節エレメントを含む、遺伝子上または遺伝子座上で近接する標的配列をターゲティングするターゲティングドメインを含む、２つまたはこれを超えるｇＲＮＡ分子の使用をもたらす。使用は、例えば、２つまたはこれを超えるｇＲＮＡ分子の、１または複数のＣａｓ９分子と併せた（あるいは２つもしくはこれを超えるｇＲＮＡ分子、および／または１もしくは複数のＣａｓ９分子をコードする核酸の）、細胞への導入によるものでありうる。このような系を、使用して、例えば、異種核酸配列、例えば、鋳型核酸、例えば、ＣＡＲをコードする配列（例えば、本明細書で記載される）から、切出し部位へと、配列を挿入することができる。

【１０２５】

一部の態様では、２つまたはこれを超えるｇＲＮＡ分子の標的配列は、連続核酸上で、少なくとも５、６、７、８、９、１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、２００、３００、４００、５００、６００、７００、８００、９００、１０００、２０００、３０００、４０００、５０００、６０００、または７００００ヌクレオ

チド隔てて位置するが、連続核酸上で、１００００ヌクレオチドを超えては隔てずに位置する。ある実施形態では、標的配列は、約４０００ヌクレオチド隔てて位置する。ある実施形態では、標的配列は、約６０００ヌクレオチド隔てて位置する。

【１０２６】

一部の態様では、複数のｇＲＮＡ分子は、各標的配列を、同じ遺伝子内、または遺伝子遺伝子座内に有する。別の態様では、複数のｇＲＮＡ分子は、各標的配列を、２つまたはこれを超える、異なる遺伝子内に有する。

【１０２７】

一部の態様では、本開示は、複数、例えば、２つまたはこれを超える、例えば、２つの、本開示のｇＲＮＡ分子を含む組成物および細胞であって、複数のｇＲＮＡ分子が、標的配列を、１０，０００ヌクレオチド未満、９，０００ヌクレオチド未満、８，０００ヌクレオチド未満、７，０００ヌクレオチド未満、６，０００ヌクレオチド未満、５，０００ヌクレオチド未満、４，０００ヌクレオチド未満、３，０００ヌクレオチド未満、２，０００ヌクレオチド未満、１，０００ヌクレオチド未満、９００ヌクレオチド未満、８００ヌクレオチド未満、７００ヌクレオチド未満、６００ヌクレオチド未満、５００ヌクレオチド未満、４００ヌクレオチド未満、３００ヌクレオチド未満、２００ヌクレオチド未満、１００ヌクレオチド未満、９０ヌクレオチド未満、８０ヌクレオチド未満、７０ヌクレオチド未満、６０ヌクレオチド未満、５０ヌクレオチド未満、４０ヌクレオチド未満、または３０ヌクレオチド未満隔てて有する、組成物および細胞を提供する。ある実施形態では、標的配列は、二重鎖核酸の同じ鎖上にある。ある実施形態では、標的配列は、二重鎖核酸の異なる鎖上にある。

【１０２８】

一実施形態では、本開示は、二重鎖核酸の同じ鎖上または異なる鎖上で、１０，０００ヌクレオチド未満、９，０００ヌクレオチド未満、８，０００ヌクレオチド未満、７，０００ヌクレオチド未満、６，０００ヌクレオチド未満、５，０００ヌクレオチド未満、４，０００ヌクレオチド未満、３，０００ヌクレオチド未満、２，０００ヌクレオチド未満、１，０００ヌクレオチド未満、９００ヌクレオチド未満、８００ヌクレオチド未満、７００ヌクレオチド未満、６００ヌクレオチド未満、５００ヌクレオチド未満、４００ヌクレオチド未満、３００ヌクレオチド未満、２００ヌクレオチド未満、１００ヌクレオチド未満、９０ヌクレオチド未満、８０ヌクレオチド未満、７０ヌクレオチド未満、６０ヌクレオチド未満、５０ヌクレオチド未満、４０ヌクレオチド未満、または３０ヌクレオチド未満隔てて配置された、２つのｇＲＮＡ結合性部位の間に位置する核酸を切り出す（例えば、これを欠失させる）ための方法を提供する。ある実施形態では、方法は、各ｇＲＮＡ結合性部位と関連するＰＡＭ部位の間に位置するヌクレオチドのうちの、５０％を超える、６０％を超える、７０％を超える、８０％を超える、８５％を超える、８６％を超える、８７％を超える、８８％を超える、８９％を超える、９０％を超える、９１％を超える、９２％を超える、９３％を超える、９４％を超える、９５％を超える、９６％を超える、９７％を超える、９８％を超える、９９％を超える、または１００％の欠失をもたらす。複数の実施形態では、欠失は、各ｇＲＮＡ結合性部位と関連するＰＡＭ部位のうちの１または複数の中の、１または複数のヌクレオチドをさらに含む。複数の実施形態では、欠失はまた、各ｇＲＮＡ結合性部位と関連するＰＡＭ部位の間の領域の外部の、１または複数のヌクレオチドも含む。

【１０２９】

一態様では、２つまたはこれを超えるｇＲＮＡ分子は、介在配列（または介在配列の部分）の切出しが、目的の遺伝子の上方調節または下方調節を引き起こすように、遺伝子調節エレメント、例えば、プロモーター結合性部位、エンハンサー領域、またはリプレッサー領域を挟む標的配列をターゲティングするターゲティングドメインを含む。

【１０３０】

ある実施形態では、２つまたはこれを超えるｇＲＮＡ分子は、表１または表２のｇＲＮＡ分子から選択される。ある態様では、２つまたはこれを超えるｇＲＮＡ分子は、同じ遺

伝子内、例えば、同じ領域内、例えば、同じイントロン内の配列と相補的なターゲティングドメインを含む。

【１０３１】

本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子、例えば、Ｔｅｔのイントロンまたはイントロン－エクソン接合部、例えば、ＴＥＴ２のイントロンまたはイントロン－エクソン接合部に対するｇＲＮＡ分子に加えて、本開示のＣＲＩＳＰＲ系、細胞、方法、および他の複数の実施形態は、１または複数のさらなるｇＲＮＡ分子、ＣＲＩＳＰＲ系、または、例えば、細胞の場合、例えば、ＣＲＩＳＰＲ系により実行される、他の遺伝子内の、１または複数の変更をさらに含みうる。

【１０３２】

本明細書で記載される通り、１つを超えるｇＲＮＡ分子（または１つを超えるｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ系、例えば、第１のｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ系および第２のｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ系、例えば、各ｇＲＮＡ分子を、Ｃａｓ分子、例えば、本明細書で記載される、例えば、Ｃａｓ９分子と複合体化させたＣＲＩＳＰＲ系）を活用する場合、１つを超えるｇＲＮＡ分子を、細胞へと、例えば、単一の導入ステップ、例えば、単回の電気穿孔ステップで、同時に導入することができる。代替的に、１つを超えるｇＲＮＡ分子（または前記ｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ系）を、細胞へと、１つを超えるステップ、例えば、１回を超える電気穿孔により導入することもできる。複数の導入ステップを活用する場合、ステップは、数時間、数日間、または数週間にわたる期間、例えば、１時間、２時間、５時間、１０時間、１５時間、２０時間、２４時間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、８日間、９日間、１０日間、またはこれを超える期間隔てることができる。

【１０３３】

１つを超えるｇＲＮＡ分子を活用する系または方法において、鋳型核酸を活用し、ｇＲＮＡ分子のうちの１つの標的配列だけに核酸配列を挿入することが所望される、複数の実施形態では、目的の細胞の変更を、段階的に達することができる。例えば、第１のステップでは、挿入が所望される標的配列に結合するｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ系を、例えば、本明細書で記載される鋳型核酸と併せて、細胞へと導入する。第２のステップでは、例えば、前記細胞内に、鋳型核酸が、もはや存在しない時点において、さらなる標的配列（例えば、遺伝子内の標的配列であって、前記１または複数の遺伝子の機能または発現が低減または消失していることが所望される、遺伝子内の標的配列）に対する、１または複数のｇＲＮＡ分子を含む、１または複数のＣＲＩＳＰＲ系を導入する。複数の実施形態では、第１のステップと、第２のステップとは、順序を逆にすることができる。複数の実施形態では、第２のステップは、各々が、単一のＣＲＩＳＰＲ系／ｇＲＮＡ分子を伴う、複数のステップを含みうる。

【１０３４】

具体的な実施形態では、本開示は、養子免疫療法のために、例えば、本明細書で記載される細胞、例えば、免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞を製造する方法であって、

ａ）前記細胞へと、１）本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子（例えば、前記ｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ系）、例えば、Ｔｅｔのイントロンまたはイントロン－エクソン接合部、例えば、ＴＥＴ２のイントロンまたはイントロン－エクソン接合部に対するｇＲＮＡ分子、例えば、表１中または表２中のターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子、および２）鋳型核酸、例えば、ＣＡＲをコードする核酸配列（例えば、本明細書で記載される）を含む鋳型核酸を導入するステップと；

ｂ）前記細胞へと、Ｔ細胞受容体の構成要素（例えば、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ、ＣＤ３Ｅ、ＣＤ３Ｄ、またはＣＤ３Ｇ）の標的配列に特異的なターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子（例えば、前記ｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ系）を導入し、かつ／または前記細胞へと、Ｂ２Ｍの標的配列に特異的なターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子（例えば、前記ｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ系）を導入し、かつ／または前記細胞へと、ＣＩＩＴＡの標的配列に特異的なターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子（例えば

、前記ｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ系）を導入するステップと
を含み、
鋳型核酸（例えば、ＣＡＲをコードする核酸配列）のうちの少なくとも一部が、前記細胞のゲノムへと、Ｔｅｔ、例えば、ＴＥＴ２イントロン（例えば、Ｔｅｔ、例えば、ＴＥＴ２のｇＲＮＡ分子の標的配列に、またはこの近傍に）内に組み込まれ、前記細胞は、Ｔ細胞の構成要素、Ｂ２Ｍ、および／またはＣＩＩＴＡの発現が低減または消失している、方法を提供する。
【１０３５】
具体的な実施形態では、本開示は、養子免疫療法のために、例えば、本明細書で記載される細胞、例えば、免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞を製造する方法であって、
ａ）前記細胞へと、１）本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子（例えば、前記ｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ系）、例えば、Ｔｅｔのイントロンまたはイントロン－エクソン接合部、例えば、ＴＥＴ２のイントロンまたはイントロン－エクソン接合部に対するｇＲＮＡ分子、例えば、表１中または表２中のターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子、および２）鋳型核酸、例えば、ＣＡＲをコードする核酸配列（例えば、本明細書で記載される）を含む鋳型核酸を導入するステップと；
ｂ）前記細胞へと、Ｔ細胞受容体の構成要素（例えば、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ、ＣＤ３Ｅ、ＣＤ３Ｄ、またはＣＤ３Ｇ）の標的配列に特異的なターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子（例えば、前記ｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ系）を導入し、かつ／または前記細胞へと、免疫抑制剤の標的に特異的なターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子（例えば、前記ｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ系）を導入するステップと
を含み、
鋳型核酸（例えば、ＣＡＲをコードする核酸配列）のうちの少なくとも一部が、前記細胞のゲノムへと、Ｔｅｔ、例えば、ＴＥＴ２イントロン（例えば、Ｔｅｔ、例えば、ＴＥＴ２のｇＲＮＡ分子の標的配列に、またはこの近傍に）内に組み込まれ、前記細胞は、免疫抑制剤の標的の発現が低減または消失している、
方法を提供する。免疫抑制剤の例示的な標的は、ＦＫＢＰ１ＡまたはＣＤ５２を含む。
【１０３６】
ＩＸ．ｇＲＮＡの特性
理論に束縛されることを意図しないが、複数の実験を通して、同じ細胞型内で、同じ系を使用する場合、ｇＲＮＡ分子および前記ｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ系は、類似であるか、または同一なインデルパターンをもたらす。理論に束縛されずに、あるインデルパターンは、他のインデルパターンより有利でありうると考えられる。例えば、「フレームシフト突然変異」を結果としてもたらす挿入および／または欠失（例えば、１塩基対もしくは２塩基対の挿入もしくは欠失、または任意の挿入もしくは欠失であって、ｎ／３（式中、ｎ＝挿入内または欠失内のヌクレオチドの数）が整数ではない、挿入もしくは欠失）を主に含むインデルは、機能的なタンパク質の発現を低減または消失させるのに有益でありうる。同様に、「大型の欠失」（１０、１１、１２、１３、１４、１５、２０、２５、または３０ヌクレオチドを超える欠失）を主に含むインデルもまた、例えば、プロモーター結合性部位など、極めて重要な調節配列を除去するのに有益な場合があり、これは同様に、機能的なタンパク質発現に対する効果の改善をもたらしうる。本明細書で記載される通り、所与のｇＲＮＡ／ＣＲＩＳＰＲ系により誘導されるインデルパターンは、驚くべきことに、細胞型を越えて、一貫して再現されることが見出されているのであれば、ｇＲＮＡ／ＣＲＩＳＰＲ系の導入時に、所与の細胞内では、１つのインデル構造ももたらされないことは必然であろう。複数の実施形態では、特異的ｇＲＮＡ、Ｃａｓ分子、細胞型、足場などは、ＣＲＩＳＰＲ系により誘導されるインデルパターンに影響を及ぼすように選択することができる。
【１０３７】
したがって、本開示は、有益なインデルのパターンまたは構造を創出するｇＲＮＡ分子、例えば、フレームシフト突然変異および／または大規模な欠失から主に構成されるイン

デルのパターンまたは構造を有するｇＲＮＡ分子を提供する。このようなｇＲＮＡ分子は、被験細胞（例えば、ＨＥＫ２９３細胞または目的の細胞、例えば、Ｔ細胞）内で、候補ｇＲＮＡ分子により創出される、インデルのパターンまたは構造を、本明細書で記載される通り、ＮＧＳにより評価することにより選択することができる。実施例で示す通り、所望の細胞集団へと導入されると、標的遺伝子内にフレームシフト突然変異を有する、著明な割合の細胞を含む細胞集団を結果としてもたらすｇＲＮＡ分子が発見された。場合によって、フレームシフト突然変異率は、７５％、８０％、８５％、９０％またはこれを超える高い効率である。したがって、本開示は、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子の標的部位において、またはこれらの近傍において、例えば、本明細書で記載されるフレームシフト突然変異を有する、少なくとも約４０％（例えば、少なくとも約４５％、少なくとも約５０％、少なくとも約５５％、少なくとも約６０％、少なくとも約６５％、少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、または少なくとも約９９％）の細胞を含む細胞集団を提供する。本開示はまた、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子の標的部位において、またはこれらの近傍において、例えば、本明細書で記載されるフレームシフト突然変異を有する、少なくとも約５０％（例えば、少なくとも約５５％、少なくとも約６０％、少なくとも約６５％、少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、または少なくとも約９９％）の細胞を含む細胞集団も提供する。

【１０３８】

したがって、本開示は、本開示の治療法における使用のためのｇＲＮＡ分子を選択する方法であって、１）目的の標的に対する、複数のｇＲＮＡ分子を用意するステップと、２）前記ｇＲＮＡ分子の使用により創出される、インデルパターンまたは構造を評価するステップと、３）フレームシフト突然変異、大型の欠失、またはこれらの組合せから主に構成される、インデルパターンまたは構造を形成するｇＲＮＡ分子を選択するステップと、４）前記選択されたｇＲＮＡを、本開示の方法において使用するステップとを含む方法を提供する。

【１０３９】

本開示は、細胞を変更する方法と、変更された細胞とをさらに提供し、この細胞型内の、所与のｇＲＮＡ／ＣＲＩＳＰＲ系により、特定のインデルパターンが、一貫して作製される。

【１０４０】

また、標的細胞型のゲノム内のオフターゲット配列に、インデルを創出しないか、またはオフターゲット部位にインデルをもたらすが、標的部位におけるインデル創出の頻度と比べて、極めて低頻度（例えば、集団内の細胞のうちの＜５％）であるｇＲＮＡ分子を活用することも有益でありうる。したがって、本開示は、標的細胞型内で、オフターゲットインデルの形成を呈示しないか、またはオフターゲットインデルの形成頻度を＜５％とする、ｇＲＮＡ分子およびＣＲＩＳＰＲ系を提供する。複数の実施形態では、本開示は、標的細胞型内で、いかなるオフターゲットインデルの形成も呈示しないｇＲＮＡ分子およびＣＲＩＳＰＲ系を提供する。したがって、本開示はさらに、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子の標的部位におけるインデル、またはこれらの近傍におけるインデル（例えば、例えば、本明細書で記載される、所与のｇＲＮＡ／ＣＲＩＳＰＲ系によりもたらされる、フレームシフトインデル、または上位５つのインデルのうちのいずれか１つ）は含むが、ｇＲＮＡ分子の任意のオフターゲット部位におけるインデルは含まない、細胞、例えば、細胞集団、例えば、免疫エフェクター細胞、例えば、本明細書で記載される、例えば、ＣＡＲを発現する免疫エフェクター細胞も提供する。他の実施形態では、本開示はさらに、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子の標的部位におけるインデル、またはこれらの近傍におけるインデル（例えば、例えば、本明細書で記載される、所与のｇＲＮＡ／ＣＲＩＳＰＲ系によりもたらされる、フレームシフトインデル、または上位５つのインデルのうちのいずれか１つ）を有する細胞のうちの＞５０％は含むが、ｇＲＮＡ分子の任意のオフターゲ

ット部位におけるインデルを含む細胞のうちの、５％未満、例えば、４％未満、３％未満、２％未満、または１％未満を含む、細胞集団、例えば、免疫エフェクター細胞、例えば、本明細書で記載される、例えば、ＣＡＲを発現する免疫エフェクター細胞も提供する。

【１０４１】

Ｘ．送達／構築物

構成要素、例えば、Ｃａｓ９分子、ｇＲＮＡ分子、および／もしくは鋳型核酸、またはこれらの組合せは、様々な形態で、送達するか、製剤化するか、または投与することができる。非限定的な例として述べると、ｇＲＮＡ分子およびＣａｓ９分子は、製剤化する（１または複数の組成物中に）こともでき、ゲノム編集イベントが所望される細胞へと直接送達または投与することもできる。代替的に、１または複数の構成要素、例えば、Ｃａｓ９分子もしくはｇＲＮＡ分子、またはこれらの両方をコードする核酸は、製剤化する（１または複数の組成物中に）こともでき、送達または投与することもできる。一態様では、ｇＲＮＡ分子は、ｇＲＮＡ分子をコードするＤＮＡとして提供することができ、Ｃａｓ９分子は、Ｃａｓ９分子をコードするＤＮＡとして提供することができる。一実施形態では、ｇＲＮＡ分子とＣａｓ９分子とは、個別の核酸分子上でコードされる。一実施形態では、ｇＲＮＡ分子とＣａｓ９分子とは、同じ核酸分子上でコードされる。一態様では、ｇＲＮＡ分子は、ＲＮＡとして提供することができ、Ｃａｓ９分子は、Ｃａｓ９分子をコードするＤＮＡとして提供することができる。一実施形態では、ｇＲＮＡ分子は、例えば、本明細書で記載される、１または複数の修飾と共に提供される。一態様では、ｇＲＮＡ分子は、ＲＮＡとして提供され、Ｃａｓ９分子は、Ｃａｓ９分子をコードするｍＲＮＡとして提供される。一態様では、ｇＲＮＡ分子は、ＲＮＡとして提供され、Ｃａｓ９分子は、タンパク質として提供される。一実施形態では、ｇＲＮＡおよびＣａｓ９分子は、リボ核タンパク質複合体（ＲＮＰ）として提供される。一態様では、ｇＲＮＡ分子は、ｇＲＮＡ分子をコードするＤＮＡとして提供され、Ｃａｓ９分子は、タンパク質として提供される。前述の実施形態のうちのいずれかでは、組成物は、鋳型核酸をさらに含みうる。

【１０４２】

送達は、例えば、電気穿孔（例えば、当技術分野で公知の）または細胞膜を、核酸および／もしくはポリペプチド分子に対して透過性とする他の方法により達することができる。当技術分野では、膜を透過性とするためのさらなる技法が公知であり、例えば、細胞スクイージング（例えば、それらの内容が、参照によりそれらの全体において本明細書に組み込まれる、国際公開第２０１５／０２３９８２号パンフレットおよび国際公開第２０１３／０５９３４３号パンフレットにおいて記載されている）、ナノニードル（例えば、それらの内容が、参照によりそれらの全体において本明細書に組み込まれる、Chiappini et al., Nat. Mat., 14; 532-39、または米国特許出願公開第２０１４／０２９５５５８号明細書において記載されている）、およびナノストロー（例えば、それらの内容が、参照によりそれらの全体において本明細書に組み込まれる、Xie, ACS Nano, 7(5); 4351-58において記載されている）を含む。

【１０４３】

ＤＮＡにコードされる構成要素を、送達する場合、ＤＮＡは典型的に、制御領域、例えば、発現を実行するためのプロモーターを含む制御領域を含むであろう。Ｃａｓ９分子の配列に有用なプロモーターは、ＣＭＶ、ＥＦ－１アルファ、ＭＳＣＶ、ＰＧＫ、ＣＡＧ制御プロモーターを含む。ｇＲＮＡに有用なプロモーターは、Ｈ１、ＥＦ－１ａ、およびＵ６プロモーターを含む。構成要素の発現を微調整するように、強度の類似するプロモーターを選択することもでき、強度の類似しないプロモーターを選択することもできる。Ｃａｓ９分子をコードする配列は、核局在化シグナル（ＮＬＳ）、例えば、ＳＶ４０　ＮＬＳを含みうる。ある実施形態では、Ｃａｓ９分子またはｇＲＮＡ分子のプロモーターは、独立に、誘導的プロモーターの場合もあり、組織特異的の場合もあり、細胞特異的の場合もある。

【１０４４】

Ｃａｓ９分子および／またはｇＲＮＡ分子の、ＤＮＡベースの送達

Ｃａｓ９分子および／またはｇＲＮＡ分子をコードするＤＮＡは、対象へと投与することもでき、当技術分野で公知の方法、または本明細書で記載される方法により、細胞へと送達することもできる。例えば、Ｃａｓ９をコードするＤＮＡ、および／またはｇＲＮＡをコードするＤＮＡは、例えば、ベクター（例えば、ウイルスベクターまたは非ウイルスベクター）により送達することもでき、非ベクターベースの方法（例えば、ネイキッドＤＮＡまたはＤＮＡ複合体を使用する）により送達することもでき、これらの組合せにより送達することもできる。

【１０４５】

一部の実施形態では、Ｃａｓ９をコードするＤＮＡ、および／またはｇＲＮＡをコードするＤＮＡを、ベクター（例えば、ウイルスベクター／ウイルス、プラスミド、ミニサークル、またはナノプラスミド）により送達する。一部の実施形態では、Ｃａｓ９をコードするＤＮＡ、および／またはｇＲＮＡをコードするＤＮＡを、少なくとも１つのベクターにより送達する。例えば、Ｃａｓ９を、ｇＲＮＡをコードするＤＮＡを送達するベクターと異なるベクターにより送達する。

【１０４６】

ベクターは、Ｃａｓ９分子および／またはｇＲＮＡ分子をコードする配列を含みうる。ベクターはまた、シグナルペプチド（例えば、核局在化、核小体局在化、ミトコンドリア局在化のための）をコードする配列であって、例えば、Ｃａｓ９分子配列へと融合させた配列も含みうる。例えば、ベクターは、１または複数の核局在化配列（例えば、ＳＶ４０に由来する）であって、Ｃａｓ９分子をコードする配列へと融合させた配列を含みうる。

【１０４７】

１または複数の調節／制御エレメント、例えば、プロモーター、エンハンサー、イントロン、ポリアデニル化シグナル、Ｋｏｚａｋコンセンサス配列、内部リボソーム侵入部位（ＩＲＥＳ）、２Ａ配列、およびスプライスアクセプターまたはスプライスドナーを、ベクター内に組み入れることができる。一部の実施形態では、プロモーターは、ＲＮＡポリメラーゼＩＩ（例えば、ＣＭＶプロモーター）により認識される。他の実施形態では、プロモーターは、ＲＮＡポリメラーゼＩＩＩ（例えば、Ｕ６プロモーター）により認識される。一部の実施形態では、プロモーターは、調節的プロモーター（例えば、誘導的プロモーター）である。他の実施形態では、プロモーターは、構成的プロモーターである。一部の実施形態では、プロモーターは、組織特異的プロモーターである。一部の実施形態では、プロモーターは、ウイルスプロモーターである。他の実施形態では、プロモーターは、非ウイルスプロモーターである。

【１０４８】

一部の実施形態では、ベクターまたは送達媒体は、ミニサークルである。一部の実施形態では、ベクターまたは送達媒体は、ナノプラスミドである。

【１０４９】

一部の実施形態では、ベクターまたは送達媒体は、ウイルスベクター（例えば、組換えウイルスを作出するための）である。一部の実施形態では、ウイルスは、ＤＮＡウイルス（例えば、ｄｓＤＮＡまたはｓｓＤＮＡウイルス）である。他の実施形態では、ウイルスは、ＲＮＡウイルス（例えば、ｓｓＲＮＡウイルス）である。

【１０５０】

例示的なウイルスベクター／ウイルスは、例えば、レトロウイルス、レンチウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）、ワクシニアウイルス、ポックスウイルス、および単純ヘルペスウイルスを含む。ウイルスベクター技術は、当技術分野で周知であり、例えば、Sambrook et al., 2012, MOLECULAR CLONING: A LABORATORY MANUAL, volumes 1 -4, Cold Spring Harbor Press, NY、ならびに他のウイルス学マニュアルおよび分子生物学マニュアルにおいて記載されている。

【１０５１】

一部の実施形態では、ウイルスは、分裂細胞に感染する。他の実施形態では、ウイルスは、非分裂細胞に感染する。一部の実施形態では、ウイルスは、分裂細胞および非分裂細

胞の両方に感染する。一部の実施形態では、ウイルスは、宿主ゲノムへと組み込まれうる。一部の実施形態では、ウイルスを、例えば、ヒトにおける免疫が低減されるように操作する。一部の実施形態では、ウイルスは、複製コンピテントである。他の実施形態では、ウイルスは、複製欠損である、例えば、ビリオンの複製および／またはパッケージングのさらなるラウンドに必要な遺伝子の、１または複数のコード領域を、他の遺伝子で置きかえているか、または欠失させている。一部の実施形態では、ウイルスは、Ｃａｓ９分子および／またはｇＲＮＡ分子の一過性発現を引き起こす。他の実施形態では、ウイルスは、Ｃａｓ９分子および／またはｇＲＮＡ分子の、長期にわたり持続する、例えば、少なくとも１週間、２週間、１カ月間、２カ月間、３カ月間、６カ月間、９カ月間、１年間、２年間にわたる、または永続的な発現を引き起こす。ウイルスのパッケージング能力は、例えば、少なくとも約４ｋｂ～少なくとも約３０ｋｂ、例えば、少なくとも約５ｋｂ、１０ｋｂ、１５ｋｂ、２０ｋｂ、２５ｋｂ、３０ｋｂ、３５ｋｂ、４０ｋｂ、４５ｋｂ、または５０ｋｂで変動しうる。

【１０５２】

一部の実施形態では、Ｃａｓ９をコードするＤＮＡ、および／またはｇＲＮＡをコードするＤＮＡを、組換えレトロウイルスにより送達する。一部の実施形態では、レトロウイルス（例えば、モロニーマウス白血病ウイルス）は、例えば、宿主ゲノムへの組込みを可能とする逆転写酵素を含む。一部の実施形態では、レトロウイルスは、複製コンピテントである。他の実施形態では、レトロウイルスは、複製欠損である、例えば、ビリオンの複製およびパッケージングのさらなるラウンドに必要な遺伝子の、１または複数のコード領域を、他の遺伝子で置きかえているか、または欠失させている。

【１０５３】

一部の実施形態では、Ｃａｓ９をコードするＤＮＡ、および／またはｇＲＮＡをコードするＤＮＡを、組換えレンチウイルスにより送達する。例えば、レンチウイルスは、複製欠損であり、例えば、ウイルスの複製に要求される、１または複数の遺伝子を含まない。

【１０５４】

一部の実施形態では、Ｃａｓ９をコードするＤＮＡ、および／またはｇＲＮＡをコードするＤＮＡを、組換えアデノウイルスにより送達する。一部の実施形態では、アデノウイルスは、ヒトにおける免疫を低減しているように操作されている。

【１０５５】

一部の実施形態では、Ｃａｓ９をコードするＤＮＡ、および／もしくはｇＲＮＡをコードするＤＮＡならびに／または鋳型核酸を、組換えＡＡＶにより送達する。一部の実施形態では、ＡＡＶは、宿主細胞、例えば、本明細書で記載される標的細胞のゲノムへと、そのゲノムを組み込みうる。一部の実施形態では、ＡＡＶは、自己相補性アデノ随伴ウイルス（ｓｃＡＡＶ）、例えば、二本鎖ＤＮＡを一体に形成するようにアニールする鎖の両方をパッケージングするｓｃＡＡＶである。開示される方法において使用されうるＡＡＶ血清型は、例えば、ＡＡＶ１、ＡＡＶ２、改変ＡＡＶ２（例えば、Ｙ４４４Ｆ、Ｙ５００Ｆ、Ｙ７３０Ｆ、および／またはＳ６６２Ｖにおける修飾）、ＡＡＶ３、改変ＡＡＶ３（例えば、Ｙ７０５Ｆ、Ｙ７３１Ｆ、および／またはＴ４９２Ｖにおける修飾）、ＡＡＶ４、ＡＡＶ５、ＡＡＶ６、改変ＡＡＶ６（例えば、Ｓ６６３Ｖおよび／またはＴ４９２Ｖにおける修飾）、ＡＡＶ８を含む。ＡＡＶ８．２、ＡＡＶ９、ＡＡＶｒｈ１０、ならびにＡＡＶ２／８、ＡＡＶ２／５、およびＡＡＶ２／６などの偽型ＡＡＶもまた、開示される方法において使用することができる。一部の実施形態では、組換えＡＡＶは、ＡＡＶ６である。

【１０５６】

一部の実施形態では、Ｃａｓ９をコードするＤＮＡ、および／またはｇＲＮＡをコードするＤＮＡを、ハイブリッドウイルス、例えば、本明細書で記載されるウイルスのうちの１または複数のハイブリッド体により送達する。

【１０５７】

パッケージング細胞を使用して、宿主細胞または標的細胞に感染することが可能なウイ

ルス粒子を形成することができる。このような細胞は、アデノウイルスをパッケージングしうる２９３細胞と、レトロウイルスをパッケージングしうる、ψ２細胞またはＰＡ３１７細胞とを含む。遺伝子治療において使用されるウイルスベクターは通例、核酸ベクターを、ウイルス粒子へとパッケージングする、プロデューサー細胞系により作出される。ベクターは典型的に、パッケージングと、その後における、宿主細胞または標的細胞（該当する場合）への組込みとに要求される、最小限のウイルス配列を、発現させるタンパク質をコードする発現カセットにより置きかえられる、他のウイルス配列と共に含有する。例えば、遺伝子治療において使用されるＡＡＶベクターは典型的に、ＡＡＶゲノムに由来する逆位末端リピート（ＩＴＲ）配列であって、パッケージングと、宿主細胞内または標的細胞内の遺伝子発現とに要求されるＩＴＲだけを保有する。逸失するウイルスの機能は、パッケージング細胞系により、トランスで供給される。よって、ウイルスＤＮＡは、他のＡＡＶ遺伝子、すなわちｒｅｐおよびｃａｐはコードするが、ＩＴＲ配列は欠く、ヘルパープラスミドを含有する細胞系内でパッケージングされる。細胞系にはまた、ヘルパーとしてのアデノウイルスも感染させる。ヘルパーウイルスは、ＡＡＶベクターの複製と、ヘルパープラスミドからのＡＡＶ遺伝子の発現とを促進する。ヘルパープラスミドは、ＩＴＲ配列の欠如のために、著明量ではパッケージングされない。アデノウイルスによる汚染は、例えば、アデノウイルスが、ＡＡＶより感受性である熱処理により低減することができる。

【１０５８】

ある実施形態では、ウイルスベクターは、細胞型および／または組織型を認識する能力を有する。例えば、ウイルスベクターは、ウイルスエンベロープの、異なる／代替的な糖タンパク質を伴う偽型の場合もあり、細胞型特異的受容体で操作（例えば、ウイルスエンベロープの糖タンパク質の遺伝子改変であって、ペプチドリガンド、単鎖抗体、成長因子などのターゲティングリガンドを組み込む遺伝子改変）される場合もあり、かつ／または１つの末端部が、ウイルスの糖タンパク質を認識し、他の末端部が標的細胞表面の部分を認識する、二重の特異性を伴う分子架橋（例えば、リガンド－受容体、モノクローナル抗体、アビジン－ビオチン、および化学的コンジュゲーション）を有するように操作される場合もある。

【１０５９】

ある実施形態では、ウイルスベクターは、細胞型特異的発現を達成する。例えば、トランス遺伝子（Ｃａｓ９およびｇＲＮＡ）の発現を、標的細胞内だけに限定するように、組織特異的プロモーターを構築することができる。ベクターの特異性はまた、トランス遺伝子発現の、マイクロＲＮＡ依存型制御によっても媒介されうる。ある実施形態では、ウイルスベクターは、ウイルスベクターと、標的細胞膜との融合の効率を増大させている。例えば、ウイルスの細胞への取込みを増大させるように、融合コンピテントヘマグルチニン（hemagglutin）（ＨＡ）などの融合タンパク質を組み込むことができる。ある実施形態では、ウイルスベクターは、核局在化能を有する。例えば、細胞壁の破壊（細胞分裂時の）を要求し、したがって、非分裂細胞には感染しないウイルスは、ウイルスのマトリックスタンパク質内に、核局在化ペプチドを組み込み、これにより、非増殖細胞への形質導入を可能とするように変更することができる。

【１０６０】

一部の実施形態では、Ｃａｓ９をコードするＤＮＡ、および／またはｇＲＮＡをコードするＤＮＡを、非ベクターベースの方法（例えば、ネイキッドＤＮＡまたはＤＮＡ複合体を使用する）により送達する。例えば、ＤＮＡを、例えば、有機修飾されたシリカまたはケイ酸塩（Ｏｒｍｏｓｉｌ）、電気穿孔、遺伝子銃、超音波穿孔、マグネトフェクション、脂質媒介型トランスフェクション、デンドリマー、無機ナノ粒子、リン酸カルシウム、またはこれらの組合せにより送達することができる。

【１０６１】

一部の実施形態では、Ｃａｓ９をコードするＤＮＡ、および／またはｇＲＮＡをコードするＤＮＡを、ベクターベースの方法と、非ベクターベースの方法との組合せにより送達

する。例えば、ウィロソームは、不活化ウイルス（例えば、ＨＩＶまたはインフルエンザウイルス）と組み合わせたリポソームであって、例えば、呼吸器上皮細胞内で、ウイルス法単独またはリポソーム法単独より効率的な遺伝子移入を結果としてもたらしうるリポソームを含む。

【１０６２】

ある実施形態では、送達媒体は、非ウイルスベクターである。ある実施形態では、非ウイルスベクターは、無機ナノ粒子（例えば、ナノ粒子の表面へと、ペイロードを接合させた）である。例示的な無機ナノ粒子は、例えば、磁気ナノ粒子（例えば、Ｆｅ、MnO_2）またはシリカを含む。ナノ粒子の表面は、正に帯電したポリマー（例えば、ポリエチレンイミン、ポリリシン、ポリセリン）とコンジュゲートさせることができるが、これは、ペイロードの接合（例えば、コンジュゲーションまたはエントラップメント）を可能とする。ある実施形態では、非ウイルスベクターは、有機ナノ粒子（例えば、ペイロードの、ナノ粒子の内部へのエントラップメント）である。例示的な有機ナノ粒子は、例えば、カチオン性脂質を、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）およびプロタミンでコーティングされた中性ヘルパー脂質、ならびに脂質コーティングでコーティングされた核酸複合体と併せて含有するＳＮＡＬＰリポソームを含む。

【１０６３】

ＣＲＩＳＰＲ系、またはＣＲＩＳＰＲ系もしくはその構成要素をコードする核酸、例えば、ベクターを移入するための、例示的な脂質および／またはポリマーは、例えば、国際公開第２０１１／０７６８０７号パンフレット、国際公開第２０１４／１３６０８６号パンフレット、国際公開第２００５／０６０６９７号パンフレット、国際公開第２０１４／１４０２１１号パンフレット、国際公開第２０１２／０３１０４６号パンフレット、国際公開第２０１３／１０３４６７号パンフレット、国際公開第２０１３／００６８２５号パンフレット、国際公開第２０１２／００６３７８号パンフレット、国際公開第２０１５／０９５３４０号パンフレット、および国際公開第２０１５／０９５３４６号パンフレットにおいて記載されている脂質および／またはポリマーを含む、前出の各々の内容は、参照によりそれらの全体において本明細書に組み込まれる。ある実施形態では、媒体は、標的細胞による、ナノ粒子およびリポソームの取込みを増大させるように、ターゲティングの修飾、例えば、細胞特異的抗原、モノクローナル抗体、単鎖抗体、アプタマー、ポリマー、糖、および細胞透過性ペプチドを有する。ある実施形態では、媒体は、融合性ペプチド／ポリマーおよびエンドソーム不安定化ペプチド／ポリマーを使用する。ある実施形態では、媒体は、酸誘発性コンフォメーション変化（例えば、カーゴのエンドソームからの脱出を加速化させる）を経る。ある実施形態では、例えば、細胞内コンパートメント内の放出のために、刺激切断型ポリマーを使用する。例えば、細胞内の還元性環境内で切断される、ジスルフィドベースのカチオン性ポリマーを使用することができる。

【１０６４】

ある実施形態では、送達媒体は、非ウイルス性の生物学的送達媒体である。ある実施形態では、媒体は、弱毒化細菌（例えば、天然弱毒化細菌、または侵入性ではあるが、病原性を防止するように弱毒化され、かつ、トランス遺伝子を発現するように人工的に操作された弱毒化細菌（例えば、リステリア・モノサイトゲネス（Listeria monocytogenes）、ある特定のサルモネラ（Salmonella）属株、ビフィドバクテリウム・ロングム（Bifidobacterium longum）、および改変大腸菌（Escherichia coli））、標的特異的組織に対する、栄養的および組織特異的向性を有する細菌、標的組織特異性を変更するように、修飾表面タンパク質を有する細菌）である。ある実施形態では、媒体は、遺伝子改変されたバクテリオファージ（例えば、大きなパッケージング能力、低い免疫原性を有し、哺乳動物プラスミド維持配列を含有し、ターゲティングリガンドを組み込んだ操作ファージ）である。ある実施形態では、媒体は、哺乳動物ウイルス様粒子である。例えば、改変ウイルス粒子を作出することができる（例えば、「空」粒子の精製に続く、所望のカーゴを伴うウイルスの、ｅｘ　ｖｉｖｏにおけるアセンブリーにより）。媒体はまた、ターゲティング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。ある実施

形態では、媒体は、生物学的リポソームである。例えば、生物学的リポソームは、ヒト細胞から導出されるリン脂質ベースの粒子（例えば、対象から導出される赤血球であって、球状構造へと破壊された赤血球である、赤血球ゴースト（例えば、組織ターゲティングは、多様な組織特異的リガンドまたは細胞特異的リガンドの接合により達成することができる））、または分泌性エクソソーム（対象（すなわち、患者）由来の、細胞内由来の膜結合性ナノ小胞（３０～１００ｎｍ）（例えば、多様な細胞型から産生することができ、したがって、ターゲティングリガンドを必要とせずに、細胞に取り込まれうる））である。

【１０６５】

ある実施形態では、Ｃａｓ系の構成要素、例えば、本明細書で記載される、Ｃａｓ９分子の構成要素および／またはｇＲＮＡ分子の構成要素以外の、１または複数の核酸分子（例えば、ＤＮＡ分子）を送達する。ある実施形態では、核酸分子を、Ｃａｓ系の構成要素のうちの１または複数を送達するのと同時に送達する。ある実施形態では、核酸分子を、Ｃａｓ９系の構成要素のうちの１または複数を送達する前に、または送達した後で（例えば、約３０分、１時間、２時間、３時間、６時間、９時間、１２時間、１日、２日間、３日間、１週間、２週間、または４週間以内に）送達する。ある実施形態では、核酸分子を、Ｃａｓ９系の構成要素、例えば、Ｃａｓ９分子の構成要素および／またはｇＲＮＡ分子の構成要素のうちの１または複数を送達する手段と異なる手段により送達する。核酸分子を、本明細書で記載される送達法のうちのいずれかにより送達することができる。例えば、核酸分子は、ウイルスベクター、例えば、組込み欠損レンチウイルスにより送達することができ、Ｃａｓ９分子の構成要素および／またはｇＲＮＡ分子の構成要素を、例えば、核酸（例えば、ＤＮＡ）により引き起こされる毒性を低減しうるように、電気穿孔により送達することができる。ある実施形態では、核酸分子は、治療用タンパク質、例えば、本明細書で記載されるタンパク質をコードする。ある実施形態では、核酸分子は、ＲＮＡ分子、例えば、本明細書で記載されるＲＮＡ分子をコードする。

【１０６６】

Ｃａｓ９分子をコードするＲＮＡの送達

Ｃａｓ９分子（例えば、活性のＣａｓ９分子、不活性のＣａｓ９分子、または不活性のＣａｓ９融合タンパク質）および／またはｇＲＮＡ分子をコードするＲＮＡを、当技術分野で公知の方法、または本明細書で記載される方法により、細胞、例えば、本明細書で記載される標的細胞へと送達することができる。例えば、Ｃａｓ９をコードするＲＮＡおよび／またはｇＲＮＡをコードするＲＮＡを、例えば、マイクロインジェクション、電気穿孔、脂質媒介型トランスフェクション、ペプチド媒介型送達、またはこれらの組合せにより送達することができる。

【１０６７】

Ｃａｓ９分子の、タンパク質としての送達

Ｃａｓ９分子（例えば、活性のＣａｓ９分子、不活性のＣａｓ９分子、または不活性のＣａｓ９融合タンパク質）を、当技術分野で公知の方法、または本明細書で記載される方法により、細胞へと送達することができる。例えば、Ｃａｓ９タンパク質分子を、例えば、マイクロインジェクション、電気穿孔、脂質媒介型トランスフェクション、ペプチド媒介型送達、細胞スクイージングもしくは細胞アブレーション（例えば、ナノニードルによる）、またはこれらの組合せにより送達することができる。送達は、ｇＲＮＡをコードするＤＮＡにより達することもでき、ｇＲＮＡにより達することもできる。

【１０６８】

ある実施形態では、例えば、本明細書で記載されるＣａｓ９分子を、タンパク質として送達し、ｇＲＮＡ分子を、１または複数のＲＮＡ（例えば、本明細書で記載されるｄｇＲＮＡまたはｓｇＲＮＡ）として送達する。複数の実施形態では、Ｃａｓ９タンパク質を、例えば、本明細書で記載される細胞への送達の前に、リボ核タンパク質複合体（「ＲＮＰ」）として、ｇＲＮＡ分子と複合体化させる。複数の実施形態では、ＲＮＰを、例えば、本明細書で記載される細胞へと、当技術分野で公知の任意の方法、例えば、電気穿孔により送達することができる。本明細書で記載される通り、かつ、理論に束縛されずに、細胞

へと送達されるＲＮＰの濃度が低減される場合であってもなお、例えば、本明細書で記載される標的細胞内の、標的配列において、高編集％（例えば、＞８５％、＞９０％、＞９５％、＞９８％、または＞９９％）を結果としてもたらすｇＲＮＡ分子およびＣａｓ９分子を使用することが好ましい場合がある。ここでもまた、理論に束縛されずに、標的細胞内の標的配列において、高編集％（低ＲＮＰ濃度における高編集％を含む）をもたらすｇＲＮＡ分子を含む、低減濃度または低濃度のＲＮＰを送達することは、オフターゲットの編集イベントの頻度および数を低減しうるため、有益でありうる。低濃度または低減濃度のＲＮＰを使用する一態様では、以下の手順：

１．Ｃａｓ９分子およびｔｒａｃｒを、溶液中、高濃度（例えば、細胞へと送達される最終ＲＮＰ濃度より高濃度）で用意し、２つの構成要素を平衡化させる手順；

２．ｃｒＲＮＡ分子を用意し、構成要素を平衡化させる（これにより、ＲＮＰの高濃度溶液を形成する）手順；

３．ＲＮＰ溶液を、所望の濃度まで希釈する手順；

４．前記所望の濃度の、前記ＲＮＰを、標的細胞へと、例えば、電気穿孔により送達する手順

を使用して、ＲＮＰを作出することができる。

【１０６９】

ｓｇＲＮＡ分子を伴う使用では、上記のステップ２を省略し、ステップ１において、Ｃａｓ９分子およびｓｇＲＮＡ分子を、溶液中、高濃度で用意し、構成要素を平衡化させることにより、上記の手順を改変することができる。複数の実施形態では、Ｃａｓ９分子および各ｇＲＮＡ構成要素を、溶液中、１：２比（Ｃａｓ９：ｇＲＮＡ）で、例えば、Ｃａｓ９：ｇＲＮＡ分子のモル比を１：２として用意する。ｄｇＲＮＡ分子を使用する場合、比、例えば、モル比は、１：２：２（Ｃａｓ９：ｔｒａｃｒ：ｃｒＲＮＡ）である。複数の実施形態では、ＲＮＰを、２０ｕＭまたはこれを超える濃度、例えば、約２０ｕＭ～約５０ｕＭの濃度で形成する。複数の実施形態では、ＲＮＰを、１０ｕＭまたはこれを超える濃度、例えば、約１０ｕＭ～約３０ｕＭの濃度で形成する。複数の実施形態では、ＲＮＰを、前記標的細胞への送達のために、標的細胞（例えば、本明細書で記載される）を含む溶液中に、１０ｕＭまたはこれ未満（例えば、濃度約０．０１ｕＭ～約１０ｕＭ）の最終濃度まで希釈する。複数の実施形態では、ＲＮＰを、前記標的細胞への送達のために、標的細胞（例えば、本明細書で記載される）を含む溶液中に、３ｕＭまたはこれ未満（例えば、濃度約０．０１ｕＭ～約３ｕＭ）の最終濃度まで希釈する。複数の実施形態では、ＲＮＰを、前記標的細胞への送達のために、標的細胞（例えば、本明細書で記載される）を含む溶液中に、１ｕＭまたはこれ未満（例えば、濃度約０．０１ｕＭ～約１ｕＭ）の最終濃度まで希釈する。複数の実施形態では、ＲＮＰを、前記標的細胞への送達のために、標的細胞（例えば、本明細書で記載される）を含む溶液中に、０．３ｕＭまたはこれ未満（例えば、濃度約０．０１ｕＭ～約０．３ｕＭ）の最終濃度まで希釈する。複数の実施形態では、ＲＮＰを、前記標的細胞への送達のために、標的細胞（例えば、本明細書で記載される）を含む溶液中に、約３ｕＭの最終濃度で用意する。複数の実施形態では、ＲＮＰを、前記標的細胞への送達のために、標的細胞（例えば、本明細書で記載される）を含む溶液中に、約１ｕＭの最終濃度で用意する。複数の実施形態では、ＲＮＰを、前記標的細胞への送達のために、標的細胞（例えば、本明細書で記載される）を含む溶液中に、約０．３ｕＭの最終濃度で用意する。複数の実施形態では、ＲＮＰを、前記標的細胞への送達のために、標的細胞（例えば、本明細書で記載される）を含む溶液中に、約０．１ｕＭの最終濃度で用意する。複数の実施形態では、ＲＮＰを、前記標的細胞への送達のために、標的細胞（例えば、本明細書で記載される）を含む溶液中に、約０．０５ｕＭの最終濃度で用意する。複数の実施形態では、ＲＮＰを、前記標的細胞への送達のために、標的細胞（例えば、本明細書で記載される）を含む溶液中に、約０．０３ｕＭの最終濃度で用意する。複数の実施形態では、ＲＮＰを、前記標的細胞への送達のために、標的細胞（例えば、本明細書で記載される）を含む溶液中に、約０．０１ｕＭの最終濃度で用意する。

【１０７０】

ＸＩ．処置法

Ｃａｓ系、例えば、本明細書で記載される、１または複数のｇＲＮＡ分子、および１または複数のＣａｓ分子（例えば、Ｃａｓ９分子）は、哺乳動物、例えば、ヒトにおける疾患の処置に有用である。「～を処置する」、「処置された」、「～を処置すること」、および「処置」という用語は、Ｃａｓ系、例えば、１または複数のｇＲＮＡ分子、および１または複数のＣａｓ９分子の、細胞への投与であって、疾患の症状、合併症、または生化学的徴候の発症を防止するか、または遅延させ、疾患、状態、または障害の症状を緩和するか、またはこれらを停止させるか、またはこれらのさらなる発生を阻害する投与を含む。処置は、予防的（疾患の発症を防止するか、もしくは遅延させるか、またはその臨床症状または潜在症状の顕在化を防止する）な場合もあり、疾患が顕在化した後における、症状の、治療的抑制または緩和の場合もある。処置は、本明細書で記載される治療的尺度により測定することができる。本開示の「処置」法は、Ｃａｓ系（例えば、１または複数のｇＲＮＡ分子、および１または複数のＣａｓ分子）の細胞への導入により変更された前記細胞の、対象への投与であって、疾患または状態を治癒させるか、これらの重症度を遅らせるか、逆にするか、低減するか、またはこれらの１もしくは複数の症状を軽快させるための投与、対象の健康または生存を、このような処置の非存在下で予測される健康または生存を超えて延長するための投与を含む。例えば、「処置」は、対象における、疾患の症状の、少なくとも５％、６％、７％、８％、９％、１０％、１１％、１２％、１３％、１４％、１５％、１６％、１７％、１８％、１９％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％の、またはこれを超える緩和を含む。

【１０７１】

処置法／組合せ療法

多様な実施形態では、例えば、本明細書で記載される細胞（例えば、ＣＡＲを発現し、かつ／または本明細書で記載される、ＴＥＴ２イントロンもしくはＴＥＴ２イントロン－エクソンにおいて修飾された細胞）、例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞、例えば、自家Ｔ細胞または同種異系Ｔ細胞を、対象へと投与する方法が提供される。一部の実施形態では、細胞は、本明細書で開示されるＣＲＩＳＰＲ法を使用して作出する。細胞を作出するための他の方法もまた、使用することができる。

【１０７２】

一実施形態では、方法は、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子を含むか、または任意の時点においてこれを含んだ細胞を、対象へと投与するステップを含む。複数の実施形態では、細胞は、この遺伝子の機能的産物の発現を、非改変細胞と比べて低減するか、または消失させるよう、ｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインに相補的な配列を含む遺伝子を変更するように、ｇＲＮＡ分子の導入により変更されている。複数の実施形態では、細胞は、例えば、本明細書で記載されるＣＡＲを発現するように、さらに操作される。複数の実施形態では、細胞は、免疫エフェクター細胞、例えば、ＮＫ細胞またはＴ細胞である。複数の実施形態では、細胞は、同種異系である。複数の実施形態では、細胞は、自家である。

【１０７３】

別の態様では、本開示は、ｇＲＮＡ分子、例えば、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子、またはｇＲＮＡ分子、例えば、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子を含むか、もしくは、任意の時点においてこれを含んだ細胞を、それを必要とする対象へと投与するステップを含む方法を提供する。一実施形態では、対象は、本明細書で記載される障害を有する、例えば、対象は、がんを有する、例えば、対象は、本明細書で記載される標的抗原を発現するがんを有する。一実施形態では、対象は、ヒトである。

【１０７４】

別の態様では、本開示は、本明細書で記載されるがん関連抗原の発現と関連する疾患を有する対象を処置する方法であって、対象へと、有効量のｇＲＮＡ分子、例えば、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子、またはｇＲＮＡ分子、例えば、本明細書で記載されるｇＲ

ＮＡ分子を含むか、もしくは、任意の時点においてこれを含んだ細胞を投与するステップを含む方法に関する。

【１０７５】

さらに別の態様では、本開示は、腫瘍抗原（例えば、本明細書で記載される抗原）の発現と関連する疾患を有する対象を処置する方法であって、対象へと、有効量のｇＲＮＡ分子、例えば、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子、またはｇＲＮＡ分子、例えば、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子を含むか、もしくは、任意の時点においてこれを含んだ細胞、例えば、免疫エフェクター細胞（例えば、免疫エフェクター細胞の集団）を投与するステップを含み、抗原結合性ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内ドメインを含むＣＡＲ分子をさらに含み、前記細胞内ドメインが、共刺激性ドメインおよび／または一次シグナル伝達ドメインを含み、前記抗原結合性ドメインが、疾患と関連する腫瘍抗原、例えば、本明細書で記載される腫瘍抗原に結合する、方法を特色とする。

【１０７６】

関連する態様では、本開示は、腫瘍抗原の発現と関連する疾患を有する対象を処置する方法を特色とする。方法は、対象へと、有効量の、ｇＲＮＡ分子、例えば、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子、またはｇＲＮＡ分子、例えば、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子を含むか、もしくは、任意の時点においてこれを含んだ細胞を、細胞の有効性を増大させる薬剤と組み合わせて投与するステップを含み、この場合、

免疫細胞の有効性を増大させる薬剤は、

プロテインホスファターゼ阻害剤；

キナーゼ阻害剤；

サイトカイン；

免疫阻害性分子の阻害剤；または

T_{REG}細胞のレベルもしくは活性を低下させる薬剤

のうちの１または複数から選択される。

【１０７７】

別の態様では、本開示は、腫瘍抗原の発現と関連する疾患、例えば、本明細書で記載される障害を有する対象の処置における使用のための、ｇＲＮＡ分子、例えば、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子を含むか、または、任意の時点においてこれを含んだ、免疫エフェクター細胞（例えば、免疫エフェクター細胞の集団）を含む組成物を特色とする。

【１０７８】

前記方法または使用のうちのいずれかについての、ある特定の実施形態では、本明細書で記載されるｇＲＮＡを含むか、または、任意の時点においてこれを含んだ細胞は、ｇＲＮＡターゲティングドメインに相補的な標的配列を含む遺伝子の、機能的な遺伝子産物の発現を、低減するか、または消滅させるように変更されている。ある実施形態では、ｇＲＮＡのターゲティングドメインに相補的な標的配列を含む遺伝子の、機能的な遺伝子産物の発現を消滅させている。複数の実施形態では、細胞はさらに、例えば、本明細書で記載されるＣＡＲも発現する。複数の実施形態では、細胞は、同種異系である。複数の実施形態では、細胞は、自家である。

【１０７９】

前記方法または使用のうちのいずれかについての、ある特定の実施形態では、腫瘍抗原、例えば、本明細書で記載される腫瘍抗原と関連する疾患は、がんもしくは悪性腫瘍、または骨髄異形成、骨髄異形成症候群、もしくは前白血病などの前がん性状態などの増殖性疾患から選択されるか、あるいは、本明細書で記載される腫瘍抗原の発現と関連する非がん関連適応症である。一実施形態では、疾患は、本明細書で記載されるがん、例えば、本明細書で記載される標的と関連するものとして本明細書で記載されるがんである。一実施形態では、疾患は、血液がんである。一実施形態では、血液がんは、白血病である。一実施形態では、がんは、Ｂ細胞性急性リンパ性白血病（「ＢＡＬＬ」）、Ｔ細胞性急性リンパ性白血病（「ＴＡＬＬ」）、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、小児急性リンパ性白血病を含むがこれらに限定されない、１または複数の急性白血病；慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ

）、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）を含むがこれらに限定されない、１または複数の慢性白血病；Ｂ細胞前リンパ球性白血病、芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、毛様細胞白血病、小細胞または大細胞型濾胞性リンパ腫、悪性リンパ増殖性状態、ＭＡＬＴリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成および骨髄異形成症候群、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、形質芽細胞性リンパ腫、形質細胞様樹状細胞腫瘍、ワルデンシュトロームマクログロブリン血症、および骨髄系血液細胞の無効な産生（または異形成）により統一される血液学的状態の多様なコレクションである「前白血病」を含むがこれらに限定されない、さらなる血液がんまたは血液学的状態からなる群から選択され、本明細書で記載される腫瘍抗原の発現と関連する疾患は、本明細書で記載される腫瘍抗原を発現する、非定型がんおよび／もしくは非古典がん、悪性腫瘍、前がん性状態、または増殖性疾患；ならびにこれらの任意の組合せを含むがこれらに限定されない。一実施形態では、がんは、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）である。一実施形態では、がんは、小児ＡＬＬである。一実施形態では、がんは、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫である。一実施形態では、がんは、慢性リンパ球性白血病である。一実施形態では、がんは、濾胞性リンパ腫である。一実施形態では、がんは、ホジキンリンパ腫である。一実施形態では、がんは、非ホジキンリンパ腫である。別の実施形態では、本明細書で記載される腫瘍抗原と関連する疾患は、充実性腫瘍である。

【１０８０】

ある特定の実施形態では、方法または使用を、免疫エフェクター細胞の有効性を増大させる薬剤、例えば、本明細書で記載される薬剤と組み合わせて実行する。

【１０８１】

前記方法または使用のうちのいずれかでは、腫瘍抗原の発現と関連する疾患は、増殖性疾患、前がん性状態、がん、および腫瘍抗原の発現と関連する非がん関連適応症からなる群から選択される。

【１０８２】

がんは、血液がん、例えば、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、急性白血病、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、Ｂ細胞性急性リンパ性白血病（Ｂ－ＡＬＬ）、Ｔ細胞性急性リンパ性白血病（Ｔ－ＡＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、Ｂ細胞前リンパ球性白血病、芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、毛様細胞白血病、小細胞または大細胞型濾胞性リンパ腫、悪性リンパ増殖性状態、ＭＡＬＴリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成および骨髄異形成症候群、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、形質芽細胞性リンパ腫、形質細胞様樹状細胞腫瘍、ワルデンシュトロームマクログロブリン血症、または前白血病のうちの１または複数から選択されるがんでありうる。

【１０８３】

がんはまた、結腸がん、直腸がん、腎細胞癌、肝臓がん、肺非小細胞癌、小腸がん、食道がん、黒色腫、骨がん、膵臓がん、皮膚がん、頭頸部がん、皮膚または眼内悪性黒色腫、子宮がん、卵巣がん、直腸がん、肛門領域がん、胃がん、精巣がん、子宮がん、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膣癌、外陰癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、内分泌系がん、甲状腺がん、副甲状腺がん、副腎がん、軟組織肉腫、尿道がん、陰茎がん、小児充実性腫瘍、膀胱がん、腎または尿管がん、腎盂癌、中枢神経系（ＣＮＳ）新生物、原発性ＣＮＳリンパ腫、腫瘍血管新生、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮がん、扁平上皮がん、Ｔ細胞リンパ腫、環境誘導性がん、前記がんの組合せ、および前記がんの転移性病変からも選択することができる。

【１０８４】

本明細書で記載される方法または使用についての、ある特定の実施形態では、細胞を、免疫エフェクター細胞の有効性を増大させる薬剤、例えば、プロテインホスファターゼ阻害剤、キナーゼ阻害剤、サイトカイン、免疫阻害性分子の阻害剤、またはT_{REG}細胞のレベルもしくは活性を低下させる薬剤のうちの１または複数と組み合わせて投与する。

【１０８５】
本明細書で記載される方法または使用についての、ある特定の実施形態では、プロテインホスファターゼ阻害剤は、ＳＨＰ－１阻害剤および／またはＳＨＰ－２阻害剤である。
【１０８６】
本明細書で記載される方法または使用についての、他の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＣＤＫ４阻害剤、ＣＤＫ４／６阻害剤（例えば、パルボシクリブ）、ＢＴＫ阻害剤（例えば、イブルチニブまたはＲＮ－４８６）、ｍＴＯＲ阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはエベロリムス（ＲＡＤ００１））、ＭＮＫ阻害剤、またはＰ１３Ｋ／ｍＴＯＲ二重阻害剤のうちの１または複数から選択される。一実施形態では、ＢＴＫ阻害剤は、インターロイキン２誘導性キナーゼ（ＩＴＫ）のキナーゼ活性を低減しないか、またはこれを阻害しない。
【１０８７】
本明細書で記載される方法または使用についての、他の実施形態では、T_{REG}細胞のレベルまたは活性を低下させる薬剤は、シクロホスファミド、抗ＧＩＴＲ抗体、ＣＤ２５枯渇、またはこれらの組合せから選択される。
【１０８８】
他の実施形態では、阻害性分子を阻害する薬剤は、阻害性分子またはその断片を含む第１のポリペプチドと、細胞へと正のシグナルをもたらす第２のポリペプチドとを含み、この場合、第１のポリペプチドおよび第２のポリペプチドは、ＣＡＲ含有免疫細胞上で発現し、ここで、（ｉ）第１のポリペプチドは、ＰＤ１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４、ＴＩＭ－３、ＬＡＧ３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４、ＴＧＦベータ、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３、およびＣＥＡＣＡＭ－５、もしくはこれらの断片を含み；かつ／または（ｉｉ）第２のポリペプチドは、一次シグナル伝達ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインおよび／もしくは共刺激性シグナル伝達ドメインを含む。一実施形態では、一次シグナル伝達ドメインは、ＣＤ３ゼータの機能的ドメインを含み；かつ／または共刺激性シグナル伝達ドメインは、４１ＢＢ、ＣＤ２７、およびＣＤ２８から選択されるタンパク質の機能的ドメインを含む。
【１０８９】
他の実施形態では、サイトカインは、ＩＬ－７；ＩＬ－１５；インターロイキン１５（ＩＬ－１５）ポリペプチド、インターロイキン１５受容体アルファ（ＩＬ－１５Ｒａ）ポリペプチド、もしくはＩＬ－１５ポリペプチドおよびＩＬ－１５Ｒａポリペプチドの両方の組合せ、例えば、ｈｅｔＩＬ－１５；ＩＬ－１８；ＩＬ－２１、またはこれらの組合せを含む組成物から選択される。例示的なｈｅｔＩＬ－１５は、ＩＬ－１５と、ＩＬ－１５Ｒａとの、ヘテロ二量体による非共有結合的複合体（Ａｄｍｕｎｅ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，ＬＬＣ）である。このようなｈｅｔＩＬ－１５については、例えば、参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第８，１２４，０８４号明細書、米国特許出願公開第２０１２／０１７７５９８号明細書、米国特許出願公開第２００９／００８２２９９号明細書、米国特許出願公開第２０１２／０１４１４１３号明細書、および米国特許出願公開第２０１１／００８１３１１号明細書において記載されている。ｈｅｔＩＬ－１５については、例えば、参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第８，１２４，０８４号明細書、米国特許出願公開第２０１２／０１７７５９８号明細書、米国特許出願公開第２００９／００８２２９９号明細書、米国特許出願公開第２０１２／０１４１４１３号明細書、および米国特許出願公開第２０１１／００８１３１１号明細書において記載されている。ｈｅｔＩＬ－１５についての、他の例示的な複数の実施形態は、ＩＬ－１５ポリペプチドと、ＩＬ－１５Ｒ（例えば、ＩＬ－１５Ｒａ）ポリペプチドとの間の共有結合的複合体である。
【１０９０】
他の実施形態では、細胞と、第２の薬剤、例えば、本明細書で開示される組合せ療法のうちのいずれか（例えば、細胞の有効性を増大させる薬剤）とを、実質的に同時に、または逐次的に投与する。

【１０９１】
他の実施形態では、細胞を、ＧＩＴＲをターゲティングし、かつ／またはＧＩＴＲ機能をモジュレートする分子と組み合わせて投与する。ある特定の実施形態では、ＧＩＴＲをターゲティングし、かつ／またはＧＩＴＲ機能をモジュレートする分子を、ＣＡＲを発現する細胞もしくは細胞集団の前、またはアフェレーシスの前に投与する。
【１０９２】
一実施形態では、リンパ球の注入、例えば、同種異系リンパ球の注入を、がんの処置において使用するが、この場合、リンパ球の注入は、少なくとも１つの細胞、例えば、本開示のＣＡＲ発現細胞を含む。一実施形態では、自家リンパ球の注入を、がんの処置において使用するが、この場合、自家リンパ球の注入は、少なくとも１つの細胞、例えば、本明細書で記載されるＣＡＲ発現細胞を含む。
【１０９３】
一実施形態では、細胞は、Ｔ細胞であり、Ｔ細胞は、ジアシルグリセロールキナーゼ（ＤＧＫ）欠損性である。一実施形態では、細胞は、Ｔ細胞であり、Ｔ細胞は、Ｉｋａｒｏｓ欠損性である。一実施形態では、細胞は、Ｔ細胞であり、Ｔ細胞は、ＤＧＫ欠損性およびＩｋａｒｏｓ欠損性の両方である。
【１０９４】
一実施形態では、方法は、本明細書で記載される、本開示の細胞を、細胞の活性を増強する薬剤と組み合わせて投与するステップを含み、この場合、薬剤は、例えば、ＩＬ－７；ＩＬ－１５；インターロイキン１５（ＩＬ－１５）ポリペプチド、インターロイキン１５受容体アルファ（ＩＬ－１５Ｒａ）ポリペプチド、もしくはＩＬ－１５ポリペプチドおよびＩＬ－１５Ｒａポリペプチドの両方の組合せ、例えば、ｈｅｔＩＬ－１５；ＩＬ－１８；ＩＬ－２１；またはこれらの組合せを含む組成物などのサイトカインである。サイトカインを、細胞の投与と組み合わせて、例えば、細胞の投与と同時に、またはこの短期間の後に送達することができる。代替的に、サイトカインを、細胞の投与の長期間の後に、例えば、細胞に対する対象の応答についての評価の後に送達することができる。一実施形態では、サイトカインを、対象へと、請求項６１から８０のいずれかに記載の細胞または細胞集団の投与と同時に投与する（例えば、同じ日に投与する）か、またはこの短期間の後に投与する（例えば、投与の、１日、２日、３日、４日、５日、６日、または７日後に投与する）。他の実施形態では、サイトカインを、対象へと、請求項６１から８０のいずれかに記載の細胞または細胞集団の投与の長期間（例えば、少なくとも２週間、３週間、４週間、６週間、８週間、１０週間、またはこれを超える）の後に、または細胞に対する対象の応答についての評価の後に投与する。
【１０９５】
他の実施形態では、ＣＡＲを発現するようにさらに操作された、本開示の細胞を、ＣＡＲ分子を発現する細胞の投与と関連する、１または複数の副作用を軽快させる薬剤と組み合わせて投与する。ＣＡＲ発現細胞と関連する副作用は、サイトカイン放出症候群（ＣＲＳ）または血球貪食性リンパ組織球症（ＨＬＨ）から選択することができる。
【１０９６】
前記方法または使用のうちのいずれかについての、複数の実施形態では、ＣＡＲ分子を発現する細胞を、腫瘍抗原の発現と関連する疾患を処置する薬剤、例えば、本明細書で開示される第２の療法または第３の療法のうちのいずれかと組み合わせて投与する。さらなる例示的な組合せは、以下のうちの１または複数を含む。
【１０９７】
別の実施形態では、例えば、本明細書で記載される細胞は、別の薬剤、例えば、本明細書で記載される、キナーゼ阻害剤および／またはチェックポイント阻害剤と組み合わせて投与することができる。ある実施形態では、本開示の細胞は、別の薬剤、例えば、細胞の活性を増強する薬剤をさらに発現しうる。
【１０９８】
例えば、一実施形態では、細胞の活性を増強する薬剤は、阻害性分子を阻害する薬剤で

ありうる。
【１０９９】
一実施形態では、阻害性分子を阻害する薬剤は、ｄｓＲＮＡ、ｓｉＲＮＡ、またはｓｈＲＮＡである阻害性核酸である。
【１１００】
別の実施形態では、阻害性分子を阻害する薬剤は、例えば、本明細書で記載される分子、例えば、細胞、例えば、本明細書で記載される細胞内シグナル伝達ドメインへと、正のシグナルをもたらす第２のポリペプチドと関連する、第１のポリペプチド、例えば、阻害性分子を含む薬剤である。一実施形態では、薬剤は、例えば、阻害性分子またはその断片（例えば、これらのうちのいずれかの細胞外ドメインの少なくとも一部）の、第１のポリペプチドと、本明細書で記載される細胞内シグナル伝達ドメイン（例えば共刺激性ドメイン（例えば、本明細書で記載される、例えば、４１ＢＢ、ＣＤ２７、またはＣＤ２８）、および／または一次シグナル伝達ドメイン（例えば、本明細書で記載される、ＣＤ３ゼータシグナル伝達ドメイン）を含む）である、第２のポリペプチドとを含む。一実施形態では、薬剤は、ＰＤ１またはその断片（例えば、ＰＤ１の細胞外ドメインの少なくとも一部）の、第１のポリペプチドと、本明細書で記載される細胞内シグナル伝達ドメイン（例えば、本明細書で記載されるＣＤ２８シグナル伝達ドメイン、および／または本明細書で記載されるＣＤ３ゼータシグナル伝達ドメイン）の、第２のポリペプチドとを含む。
【１１０１】
一実施形態では、本開示の細胞、例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞を、前出の幹細胞移植、例えば、自家幹細胞移植を施された対象へと投与する。
【１１０２】
一実施形態では、本開示の細胞、例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞を、前出の用量のメルファランを施された対象へと投与する。
【１１０３】
一実施形態では、本開示の細胞を、細胞の有効性を増大させる薬剤、例えば、本明細書で記載される薬剤と組み合わせて投与する。
【１１０４】
一実施形態では、本開示の細胞を、低免疫増強用量のｍＴＯＲ阻害剤と組み合わせて投与する。理論に束縛されることを望まないが、低免疫増強用量（例えば、免疫系を完全に抑制するには不十分であるが、免疫機能を改善するには十分な用量）による処置は、ＰＤ－１陽性Ｔ細胞の減少、またはＰＤ－１陰性細胞の増大を伴うと考えられる。ＰＤ－１陽性Ｔ細胞は、ＰＤ－１リガンド、例えば、ＰＤ－Ｌ１またはＰＤ－Ｌ２を発現する細胞との係合により消尽させることができるが、ＰＤ－１陰性Ｔ細胞は、これらにより消尽させることができない。
【１１０５】
ある実施形態では、この手法を使用して、対象における、本明細書で記載される細胞の効能を最適化することができる。理論に束縛されずに、ある実施形態では、内因性の、非修飾の免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞の効能が改善されると考えられる。理論に束縛されることを望まないが、ある実施形態では、ＣＡＲ発現細胞の効能が改善されると考えられる。他の実施形態では、本開示のｇＲＮＡ分子を含むか、または含むように操作されることになる細胞、例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞を、ＰＤ１陰性免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞の数を増大させるか、またはＰＤ１陰性免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞／ＰＤ１陽性免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞の比を増大させる量のｍＴＯＲ阻害剤と接触させることにより、ｅｘ　ｖｉｖｏで処置することができる。
【１１０６】
ある実施形態では、低免疫増強用量のｍＴＯＲ阻害剤、例えば、アロステリック阻害剤、例えば、ＲＡＤ００１、または触媒性阻害剤の投与を、本明細書で記載される、ＣＡＲを発現する細胞、例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞の投与の前に開始する。ある実施形態で

は、細胞を、ＰＤ１陰性免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞もしくはＮＫ細胞のレベル、またはＰＤ１陰性免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞／ＰＤ１陽性免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞の比が、少なくとも一過性に、増大しているように、十分な時間の後で、またはｍＴＯＲ阻害剤の十分な投与の後で投与する。

【１１０７】

ある実施形態では、本開示のｇＲＮＡを含むように操作される細胞、例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞を、対象におけるＰＤ１陰性免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞のレベル、もしくはＰＤ１陰性免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞／ＰＤ１陽性免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞の比、または対象から採取されたこれらが、少なくとも一過性に、増大しているように、十分な時間の後で、または低免疫増強用量のｍＴＯＲ阻害剤の十分な投与の後で採取する。

【１１０８】

一実施形態では、本開示の細胞を、細胞の投与と関連する、１または複数の副作用を軽快させる薬剤、例えば、本明細書で記載される薬剤と組み合わせて投与する。

【１１０９】

一実施形態では、細胞を、本明細書で記載されるがん関連抗原と関連する疾患を処置する薬剤、例えば、本明細書で記載される薬剤と組み合わせて投与する。

【１１１０】

一実施形態では、細胞を、本明細書で記載される用量および／または投与スケジュールで投与する。

【１１１１】

一実施形態では、対象（例えば、ヒト）に、本開示の細胞の初回投与を施し、本開示の細胞の、後続の１回または複数回の投与を施すが、この場合、後続の１回または複数回の投与を、前回の投与の１５日未満後、例えば、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、６、５、４、３、または２日後に投与する。一実施形態では、本開示の細胞の、対象（例えば、ヒト）への、毎週１回を超える投与を行う、例えば、ＣＡＲ分子を含む細胞の、毎週２、３、または４回の投与を行う。一実施形態では、対象（例えば、ヒト対象）に、本開示の細胞の、毎週１回を超える投与（例えば、毎週２、３、または４回の投与）（本明細書ではまた、サイクルとも称する）を施すのに続く週では、本開示の細胞の投与を行わず、次いで、本開示の細胞の、１回または複数回のさらなる投与（例えば、本開示の細胞の、毎週１回を超える投与）を、対象へと投与する。別の実施形態では、対象（例えば、ヒト対象）に、本開示の細胞の、１つを超えるサイクルを施し、各サイクルの間の時間は、１０、９、８、７、６、５、４、または３日間未満である。一実施形態では、本開示の細胞を、毎週３回の投与のために、隔日で投与する。一実施形態では、本開示の細胞を、少なくとも２、３、４、５、６、７、８週間、またはこれを超える期間にわたり投与する。

【１１１２】

一実施形態では、本開示の細胞を、疾患、例えば、がん、例えば、本明細書で記載されるがんのための、第１選択処置として投与する。別の実施形態では、本開示の細胞を、疾患、例えば、がん、例えば、本明細書で記載されるがんのための、第２選択処置、第３選択処置、第４選択処置として投与する。

【１１１３】

一実施形態では、本明細書で記載される細胞集団を、投与する。

【１１１４】

別の態様では、本開示は、医薬としての使用のための、本開示のｇＲＮＡをコードする単離核酸分子、本開示のｇＲＮＡ分子、および／または本開示のｇＲＮＡを含むか、もしくは、任意の時点においてこれを含んだ細胞に関する。複数の実施形態では、本開示のｇＲＮＡを含むか、または、任意の時点においてこれを含んだ細胞は、ｇＲＮＡのターゲティングドメインに相補的な配列を含む遺伝子の機能的産物の発現を、低減するか、または消滅させるように、変更されるか、または変更されることになる。

【１１１５】
別の態様では、本開示は、本明細書で記載されるがん関連抗原を発現する疾患の処置における使用のための、本開示のｇＲＮＡをコードする単離核酸分子、本開示のｇＲＮＡ分子、および／または本開示のｇＲＮＡを含むか、もしくは、任意の時点においてこれを含んだ細胞に関する。複数の実施形態では、本開示のｇＲＮＡを含むか、または、任意の時点においてこれを含んだ細胞は、ｇＲＮＡのターゲティングドメインに相補的な配列を含む遺伝子の機能的産物の発現を、低減するか、または消滅させるように、変更されるか、または変更されることになる。
【１１１６】
別の態様では、本開示は、本明細書で記載されるサイトカイン、例えば、ＩＬ－７；ＩＬ－１５；インターロイキン１５（ＩＬ－１５）ポリペプチド、インターロイキン１５受容体アルファ（ＩＬ－１５Ｒａ）ポリペプチド、もしくはＩＬ－１５ポリペプチドおよびＩＬ－１５Ｒａポリペプチドの両方の組合せ、例えば、ｈｅｔＩＬ－１５；ＩＬ－１８；ならびに／またはＩＬ－２１；ならびに／またはこれらの組合せを含む組成物と組み合わせた、医薬としての使用のための、本開示のｇＲＮＡをコードする単離核酸分子、本開示のｇＲＮＡ分子、および／または本開示のｇＲＮＡを含むか、もしくは、任意の時点においてこれを含んだ細胞に関する。別の態様では、本開示は、医薬としての使用のための、本明細書で記載されるサイトカインであって、本明細書で記載される細胞と組み合わせたサイトカインに関する。複数の実施形態では、ｇＲＮＡターゲティングドメインと相補的な配列を含む遺伝子の機能的産物の発現が低減または失効化するように、本開示のｇＲＮＡを含むか、または任意の時点でこれを含んだ細胞を、変更するか、または将来においてこれを変更する。別の態様では、本開示は、サイトカイン、例えば、ＩＬ－７；ＩＬ－１５；インターロイキン１５（ＩＬ－１５）ポリペプチド、インターロイキン１５受容体アルファ（ＩＬ－１５Ｒａ）ポリペプチド、もしくはＩＬ－１５ポリペプチドおよびＩＬ－１５Ｒａポリペプチド両方の組合せ、例えば、ｈｅｔＩＬ－１５を含む組成物；ＩＬ－１８；および／またはＩＬ－２１；および／または本明細書で記載されるこれらの組合せと組み合わせた、ｇＲＮＡをコードする単離核酸分子、ｇＲＮＡ分子、および／または医薬としての使用のためのｇＲＮＡを含むか、または任意の時点でこれを含んだ細胞に関する。別の態様では、本開示は、本明細書で記載される細胞と組み合わせた、医薬としての使用のための、本明細書で記載されるサイトカインに関する。複数の実施形態では、ｇＲＮＡターゲティングドメインと相補的な配列を含む遺伝子の機能的産物の発現が低減または失効化するように、ｇＲＮＡを含むか、または任意の時点でこれを含んだ細胞を、変更するか、または将来においてこれを変更する。
【１１１７】
別の態様では、本開示は、本明細書で記載されるキナーゼ阻害剤および／またはチェックポイント阻害剤と組み合わせた、医薬としての使用のための、本開示のｇＲＮＡをコードする単離核酸分子、本開示のｇＲＮＡ分子、および／または本開示のｇＲＮＡを含むか、もしくは、任意の時点においてこれを含んだ細胞に関する。別の態様では、本開示は、本開示のｇＲＮＡを含むか、または、任意の時点においてこれを含んだ細胞と組み合わせた、医薬としての使用のための、本明細書で記載される、キナーゼ阻害剤および／またはチェックポイント阻害剤に関する。
【１１１８】
別の態様では、本開示は、腫瘍支持抗原の発現と関連する疾患、例えば、本明細書で記載される障害を有する対象の処置における使用のための、本開示の細胞を含む組成物を特色とする。
【１１１９】
前記方法または使用のうちのいずれかでは、腫瘍支持抗原の発現と関連する疾患は、増殖性疾患、前がん性状態、がん、および腫瘍支持抗原の発現と関連する非がん関連適応症からなる群から選択される。ある実施形態では、本明細書で記載される腫瘍支持抗原と関連する疾患は、充実性腫瘍である。

【１１２０】
本明細書で記載される方法または使用についての一実施形態では、本開示の細胞を、別の薬剤と組み合わせて投与する。一実施形態では、薬剤は、キナーゼ阻害剤、例えば、ＣＤＫ４／６阻害剤、ＢＴＫ阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、ＭＮＫ阻害剤、またはＰＩ３Ｋ／ｍＴＯＲ二重阻害剤、およびこれらの組合せでありうる。一実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＣＤＫ４阻害剤、例えば、本明細書で記載されるＣＤＫ４阻害剤、例えば、６－アセチル－８－シクロペンチル－５－メチル－２－（５－ピペラジン－１－イル－ピリジン－２－イルアミノ）－８Ｈ－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７－オン、ヒドロクロリド（パルボシクリブまたはＰＤ０３３２９９１ともまた称する）など、例えば、ＣＤ４／６阻害剤である。一実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＢＴＫ阻害剤、例えば、イブルチニブなど、例えば、本明細書で記載されるＢＴＫ阻害剤である。一実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ｍＴＯＲ阻害剤、例えば、ラパマイシン、ラパマイシン類似体、ＯＳＩ－０２７など、例えば、本明細書で記載されるｍＴＯＲ阻害剤である。ｍＴＯＲ阻害剤は、例えば、ｍＴＯＲＣ１阻害剤および／またはｍＴＯＲＣ２阻害剤、例えば、本明細書で記載されるｍＴＯＲＣ１阻害剤および／またはｍＴＯＲＣ２阻害剤でありうる。一実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＭＮＫ阻害剤、例えば、４－アミノ－５－（４－フルオロアニリノ）－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジンなど、例えば、本明細書で記載されるＭＮＫ阻害剤である。ＭＮＫ阻害剤は、例えば、ＭＮＫ１ａ阻害剤、ＭＮＫ１ｂ阻害剤、ＭＮＫ２ａ阻害剤、および／またはＭＮＫ２ｂ阻害剤でありうる。ＰＩ３Ｋ／ｍＴＯＲ二重阻害剤は、例えば、ＰＦ－０４６９５１０２でありうる。

【１１２１】
本明細書で記載される方法または使用についての一実施形態では、キナーゼ阻害剤は、アロイシンＡ；フラボピリドールまたはＨＭＲ－１２７５、２－（２－クロロフェニル）－５，７－ジヒドロキシ－８－［（３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－１－メチル－４－ピペリジニル］－４－クロメノン；クリゾチニブ（ＰＦ－０２３４１０６６；２－（２－クロロフェニル）－５，７－ジヒドロキシ－８－［（２Ｒ，３Ｓ）－２－（ヒドロキシメチル）－１－メチル－３－ピロリジニル］－４Ｈ－１－ベンゾピラン－４－オン、ヒドロクロリド（Ｐ２７６－００）；１－メチル－５－［［２－［５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］－４－ピリジニル］オキシ］－Ｎ－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－アミン（ＲＡＦ２６５）；インジスラム（Ｅ７０７０）；ロスコビチン（ＣＹＣ２０２）；パルボシクリブ（ＰＤ０３３２９９１）；ジナシクリブ（ＳＣＨ７２７９６５）；Ｎ－［５－［［（５－ｔｅｒｔ－ブチルオキサゾール－２－イル）メチル］チオ］チアゾール－２－イル］ピペリジン－４－カルボキサミド（ＢＭＳ３８７０３２）；４－［［９－クロロ－７－（２，６－ジフルオロフェニル）－５Ｈ－ピリミド［５，４－ｄ］［２］ベンザゼピン－２－イル］アミノ］－安息香酸（ＭＬＮ８０５４）；５－［３－（４，６－ジフルオロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル］－Ｎ－エチル－４－メチル－３－ピリジンメタンアミン（ＡＧ－０２４３２２）；４－（２，６－ジクロロベンゾイルアミノ）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸Ｎ－（ピペリジン－４－イル）アミド（ＡＴ７５１９）；４－［２－メチル－１－（１－メチルエチル）－１Ｈ－イミダゾール－５－イル］－Ｎ－［４－（メチルスルホニル）フェニル］－２－ピリミジンアミン（ＡＺＤ５４３８）；およびＸＬ２８１（ＢＭＳ９０８６６２）から選択されるＣＤＫ４阻害剤である。

【１１２２】
本明細書で記載される方法または使用についての一実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＣＤＫ４阻害剤、例えば、パルボシクリブ（ＰＤ０３３２９９１）であり、パルボシクリブは、約５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、７５ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１０５ｍｇ、１１０ｍｇ、１１５ｍｇ、１２０ｍｇ、１２５ｍｇ、１３０ｍｇ、１３５ｍｇ（例えば、７５ｍｇ、１００ｍｇ、または１２５ｍｇ）の用量で、ある期間にわたり毎日、例えば、２８日間のサイクルの、１４～２１日間にわたり毎日、または２１日間のサ

イクルの、７～１２日間にわたり毎日投与される。一実施形態では、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、またはこれを超えるサイクルのパルボシクリブを投与する。

【１１２３】

本明細書で記載される方法または使用についての一実施形態では、キナーゼ阻害剤は、イブルチニブ（ＰＣＩ－３２７６５）；ＧＤＣ－０８３４；ＲＮ－４８６；ＣＧＩ－５６０；ＣＧＩ－１７６４；ＨＭ－７１２２４；ＣＣ－２９２；ＯＮＯ－４０５９；ＣＮＸ－７７４；およびＬＦＭ－Ａ１３から選択されるＢＴＫ阻害剤である。一実施形態では、ＢＴＫ阻害剤は、インターロイキン２誘導性キナーゼ（ＩＴＫ）のキナーゼ活性を低減しないか、またはこれを阻害せず、ＧＤＣ－０８３４；ＲＮ－４８６；ＣＧＩ－５６０；ＣＧＩ－１７６４；ＨＭ－７１２２４；ＣＣ－２９２；ＯＮＯ－４０５９；ＣＮＸ－７７４；およびＬＦＭ－Ａ１３から選択される。

【１１２４】

本明細書で記載される方法または使用についての一実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＢＴＫ阻害剤、例えば、イブルチニブ（ＰＣＩ－３２７６５）であり、イブルチニブは、約２５０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４２０ｍｇ、４４０ｍｇ、４６０ｍｇ、４８０ｍｇ、５００ｍｇ、５２０ｍｇ、５４０ｍｇ、５６０ｍｇ、５８０ｍｇ、６００ｍｇ（例えば、２５０ｍｇ、４２０ｍｇ、または５６０ｍｇ）の用量で、ある期間にわたり毎日、例えば、２１日間のサイクルにわたり毎日、または２８日間のサイクルにわたり毎日投与される。一実施形態では、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、またはこれを超えるサイクルのイブルチニブを投与する。

【１１２５】

本明細書で記載される方法または使用についての一実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＩＴＫのキナーゼ活性を阻害しないＢＴＫ阻害剤、例えば、ＲＮ－４８６であり、ＲＮ－４８６は、約１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、１６０ｍｇ、１７０ｍｇ、１８０ｍｇ、１９０ｍｇ、２００ｍｇ、２１０ｍｇ、２２０ｍｇ、２３０ｍｇ、２４０ｍｇ、２５０ｍｇ（例えば、１５０ｍｇ、２００ｍｇ、または２５０ｍｇ）の用量で、ある期間にわたり毎日、例えば、２８日間のサイクルにわたり毎日投与される。一実施形態では、１、２、３、４、５、６、７、またはこれを超えるサイクルのＲＮ－４８６を投与する。

【１１２６】

本明細書で記載される方法または使用についての一実施形態では、キナーゼ阻害剤は、テムシロリムス；ＡＰ２３５７３およびＭＫ８６６９としてもまた公知のリダホロリムス（１Ｒ，２Ｒ，４Ｓ）－４－［（２Ｒ）－２［（１Ｒ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｒ，１６Ｅ，１８Ｒ，１９Ｒ，２１Ｒ、２３Ｓ，２４Ｅ，２６Ｅ，２８Ｚ，３０Ｓ，３２Ｓ，３５Ｒ）－１，１８－ジヒドロキシ－１９，３０－ジメトキシ－１５，１７，２１，２３、２９，３５－ヘキサメチル－２，３，１０，１４，２０－ペンタオキソ－１１，３６－ジオキサ－４－アザトリシクロ［３０．３．１．０^{4,9}］ヘキサトリアコンタ－１６，２４，２６，２８－テトラエン－１２－イル］プロピル］－２－メトキシシクロヘキシルジメチルホスフィネート；エベロリムス（ＲＡＤ００１）；ラパマイシン（ＡＹ２２９８９）；シマピモド；（５－｛２，４－ビス［（３Ｓ）－３－メチルモルホリン－４－イル］ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－２－メトキシフェニル）メタノール（ＡＺＤ８０５５）；２－アミノ－８－［ｔｒａｎｓ－４－（２－ヒドロキシエトキシ）シクロヘキシル］－６－（６－メトキシ－３－ピリジニル）－４－メチル－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７（８Ｈ）－オン（ＰＦ０４６９１５０２）；およびＮ^{2}－［１，４－ジオキソ－４－［［４－（４－オキソ－８－フェニル－４Ｈ－１－ベンゾピラン－２－イル）モルホリニウム－４－イル］メトキシ］ブチル］－Ｌ－アルギニルグリシル－Ｌ－α－アスパルチル－Ｌ－セリン（配列番号１０５５６）、内塩（ＳＦ１１２６）；およびＸＬ７６５から選択されるｍＴＯＲ阻害剤である。

【１１２７】

本明細書で記載される方法または使用についての一実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ｍＴＯＲ阻害剤、例えば、ラパマイシンであり、ラパマイシンは、約３ｍｇ、４ｍｇ、５ｍｇ、６ｍｇ、７ｍｇ、８ｍｇ、９ｍｇ、１０ｍｇ（例えば、６ｍｇ）の用量で、ある期間にわたり毎日、例えば、２１日間のサイクルにわたり毎日、または２８日間のサイクルにわたり毎日投与される。一実施形態では、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、またはこれを超えるサイクルのラパマイシンを投与する。一実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ｍＴＯＲ阻害剤、例えば、エベロリムスであり、エベロリムスは、約２ｍｇ、２．５ｍｇ、３ｍｇ、４ｍｇ、５ｍｇ、６ｍｇ、７ｍｇ、８ｍｇ、９ｍｇ、１０ｍｇ、１１ｍｇ、１２ｍｇ、１３ｍｇ、１４ｍｇ、１５ｍｇ（例えば、１０ｍｇ）の用量で、ある期間にわたり毎日、例えば、２８日間のサイクルにわたり毎日投与される。一実施形態では、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、またはこれを超えるサイクルのエベロリムスを投与する。

【１１２８】

本明細書で記載される方法または使用についての一実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＣＧＰ０５２０８８；４－アミノ－３－（ｐ－フルオロフェニルアミノ）－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（ＣＧＰ５７３８０）；セロコスポラミド；ＥＴＣ－１７８０４４５－２；および４－アミノ－５－（４－フルオロアニリノ）－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジンから選択されるＭＮＫ阻害剤である。

【１１２９】

本明細書で記載される方法または使用についての一実施形態では、キナーゼ阻害剤は、２－アミノ－８－［ｔｒａｎｓ－４－（２－ヒドロキシエトキシ）シクロヘキシル］－６－（６－メトキシ－３－ピリジニル）－４－メチル－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７（８Ｈ）－オン（ＰＦ－０４６９１５０２）；Ｎ－［４－［［４－（ジメチルアミノ）－１－ピペリジニル］カルボニル］フェニル］－Ｎ’－［４－（４，６－ジ－４－モルホリニル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素（ＰＦ－０５２１２３８４ＰＫＩ－５８７）；２－メチル－２－｛４－［３－メチル－２－オキソ－８－（キノリン－３－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル］フェニル｝プロパンニトリル（ＢＥＺ－２３５）；アピトリシブ（ＧＤＣ－０９８０、ＲＧ７４２２）；２，４－ジフルオロ－Ｎ－｛２－（メチルオキシ）－５－［４－（４－ピリダジニル）－６－キノリニル］－３－ピリジニル｝ベンゼンスルホンアミド（ＧＳＫ２１２６４５８）；８－（６－メトキシピリジン－３－イル）－３－メチル－１－（４－（ピペラジン－１－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２（３Ｈ）－オン　マレイン酸塩（ＮＶＰ－ＢＧＴ２２６）；３－［４－（４－モルホリニルピリド［３’，２’：４，５］フロ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］フェノール（ＰＩ－１０３）；５－（９－イソプロピル－８－メチル－２－モルホリノ－９Ｈ－プリン－６－イル）ピリミジン－２－アミン（ＶＳ－５５８４、ＳＢ２３４３）；およびＮ－［２－［（３，５－ジメトキシフェニル）アミノ］キノキサリン－３－イル］－４－［（４－メチル－３－メトキシフェニル）カルボニル］アミノフェニルスルホンアミド（ＸＬ７６５）から選択される、ホスファチジルイノシトール３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）／ｍＴＯＲ二重阻害剤である。

【１１３０】

本明細書で記載される方法または使用についての一実施形態では、本明細書で記載される、ＣＡＲを発現する免疫エフェクター細胞を、対象へと、プロテインチロシンホスファターゼ阻害剤、例えば、本明細書で記載される、プロテインチロシンホスファターゼ阻害剤と組み合わせて投与する。一実施形態では、プロテインチロシンホスファターゼ阻害剤は、ＳＨＰ－１阻害剤、例えば、スチボグルコン酸ナトリウムなど、例えば、本明細書で記載されるＳＨＰ－１阻害剤である。一実施形態では、プロテインチロシンホスファターゼ阻害剤は、ＳＨＰ－２阻害剤である。

【１１３１】

本明細書で記載される方法または使用についての一実施形態では、本開示の細胞を、別

の薬剤と組み合わせて投与し、薬剤は、サイトカインである。サイトカインは、例えば、ＩＬ－７；ＩＬ－１５；インターロイキン１５（ＩＬ－１５）ポリペプチド、インターロイキン１５受容体アルファ（ＩＬ－１５Ｒａ）ポリペプチド、もしくはＩＬ－１５ポリペプチドおよびＩＬ－１５Ｒａポリペプチドの両方の組合せ、例えば、ｈｅｔＩＬ－１５；ＩＬ－１８；ＩＬ－２１；またはこれらの組合せを含む組成物でありうる。別の実施形態では、本開示の細胞を、チェックポイント阻害剤、例えば、本明細書で記載されるチェックポイント阻害剤と組み合わせて投与する。例えば、一実施形態では、チェックポイント阻害剤は、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４、ＴＩＭ－３、ＣＥＡＣＡＭ（例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３、および／またはＣＥＡＣＡＭ－５）、ＬＡＧ－３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４、およびＴＧＦベータから選択される阻害性分子を阻害する。

【１１３２】

一態様では、本開示は、対象、例えば、本明細書で記載された状態を有する対象を、例えば、本明細書で記載される細胞、例えば、例えば、ゲノムへと、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子、例えば、表１または表２に列挙されたターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子の標的配列における、またはこの近傍における部位に、安定的に組み込まれるＣＡＲ（例えば、本明細書で記載される）をコードする異種核酸配列を有する細胞で処置する方法を提供する。

【１１３３】

前述の複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかを含む、本開示の複数の実施形態および複数の態様のうちのいずれかでは、細胞集団を、例えば、製造時に、特定のサブセットまたは亜集団、例えば、Ｔ細胞、例えば、ステムセルメモリー様Ｔ細胞について濃縮することができる。

【１１３４】

別の態様では、対象を処置する方法、例えば、対象における過剰増殖性状態または過剰増殖性障害（例えば、がん）、例えば、充実性腫瘍、軟部組織腫瘍、または転移性病変を低減するか、または軽快させる方法が提供される。本明細書で使用される「がん」という用語は、組織病理学型または浸潤性の段階に関わらず、全ての種類のがん性成長または発がん性過程、転移性組織または悪性形質転換された細胞、組織、もしくは臓器を含むことを意図する。充実性腫瘍の例は、肝臓、肺、乳腺、リンパ系、消化管（例えば、結腸）、非尿生殖路（例えば、腎細胞、尿路上皮細胞）、前立腺、および咽頭に影響を及ぼす悪性腫瘍など、多様な臓器系の悪性腫瘍、例えば、肉腫、腺癌、および癌腫を含む。腺癌は、大半の結腸がん、直腸がん、腎細胞癌、肝臓がん、肺非小細胞癌、小腸がん、および食道がんなどの悪性腫瘍を含む。一実施形態では、がんは、黒色腫、例えば、進行期黒色腫である。本開示の方法および組成物を使用して、前述のがんの転移性病変もまた、処置または防止することができる。処置されうる他のがんの例は、骨がん、膵臓がん、皮膚がん、頭頸部がん、皮膚または眼内悪性黒色腫、子宮がん、卵巣がん、直腸がん、肛門領域がん、胃がん、精巣がん、子宮がん、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膣癌、外陰癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、食道がん、小腸がん、内分泌系がん、甲状腺がん、副甲状腺がん、副腎がん、軟部組織肉腫、尿道がん、陰茎がん、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病を含む、慢性白血病または急性白血病、小児性充実性腫瘍、リンパ球性リンパ腫、膀胱がん、腎または尿管がん、腎盂癌、中枢神経系（ＣＮＳ）新生物、原発性ＣＮＳリンパ腫、腫瘍血管新生、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮がん、扁平上皮がん、Ｔ細胞リンパ腫、アスベストにより誘導される環境誘導性がんを含む環境誘導性がん、および前記がんの組合せを含む。転移性がん、例えば、ＰＤ－Ｌ１を発現する転移性がんの処置（Iwai et al. (2005) Int. Immunol. 17:133-144）も、本明細書で記載される抗体分子を使用して行うことができる。

【１１３５】

それらの成長が阻害されうる例示的ながんは、典型的に、免疫療法に対して応答性のが

んを含む。処置のためのがんの非限定的な例は、黒色腫（例えば、転移性悪性黒色腫）、腎臓がん（例えば、明細胞癌）、前立腺がん（例えば、ホルモン不応性前立腺癌）、乳がん、結腸がん、および肺がん（例えば、非小型細胞肺がん）を含む。加えて、不応性悪性腫瘍または再発性悪性腫瘍も、本明細書で記載される分子を使用して処置することができる。

【１１３６】

一態様では、本開示は、対象におけるがんを処置する方法に関する。一態様では、本明細書で記載されるがん関連抗原の発現と関連するがんは、血液がんである。一態様では、血液がんは、白血病またはリンパ腫である。一態様では、本明細書で記載されるがん関連抗原の発現と関連するがんは、例えば、Ｂ細胞性急性リンパ性白血病（「ＢＡＬＬ」）、Ｔ細胞性急性リンパ性白血病（「ＴＡＬＬ」）、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）を含むがこれらに限定されない、例えば、１または複数の急性白血病；例えば、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）を含むがこれらに限定されない、１または複数の慢性白血病を含むがこれらに限定されない、がんおよび悪性腫瘍を含む。本明細書で記載されるがん関連抗原の発現と関連する、さらなるがんまたは血液学的状態は、例えば、Ｂ細胞前リンパ球性白血病、芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、有毛細胞白血病、小細胞または大細胞型濾胞性リンパ腫、悪性リンパ増殖性状態、ＭＡＬＴリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成および骨髄異形成性症候群、非ホジキンリンパ腫、形質芽細胞リンパ腫、形質細胞様樹状細胞腫瘍、ワルデンシュトロームマクログロブリン血症、ならびに骨髄系血液細胞の無効な産生（または異形成）により統一される血液学的状態の多様なコレクションである「前白血病」などを含むがこれらに限定されない。さらに、本明細書で記載されるがん関連抗原の発現と関連する、疾患は、例えば、本明細書で記載されるがん関連抗原の発現と関連する、非定型がんおよび／もしくは非古典がん、悪性腫瘍、前がん性状態、または増殖性疾患を含むがこれらに限定されない。

【１１３７】

一部の実施形態では、処置されうるがんは、多発性骨髄腫である。一般に、骨髄腫細胞は、フローサイトメトリーにより、本明細書で記載されるがん関連抗原の発現について陰性であると考えられる。したがって、一部の実施形態では、本明細書で記載されるＣＡＲ、例えば、本明細書で記載されるＣＤ１９　ＣＡＲまたはＢＣＭＡ　ＣＡＲを発現するように、さらに操作された細胞を使用して、骨髄腫細胞をターゲティングすることができる。一部の実施形態では、本開示のＣＡＲ療法を、１または複数のさらなる療法、例えば、レナリドマイド処置と組み合わせて使用することができる。

【１１３８】

多様な態様では、患者へと投与された、免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）、またはそれらの子孫細胞は、患者へのＴ細胞またはＮＫ細胞の投与の後、少なくとも４カ月間、５カ月間、６カ月間、７カ月間、８カ月間、９カ月間、１０カ月間、１１カ月間、１２カ月間、１３カ月間、１４カ月間、１５カ月間、１６カ月間、１７カ月間、１８カ月間、１９カ月間、２０カ月間、２１カ月間、２２カ月間、２３カ月間、２年間、３年間、４年間、または５年間にわたり、患者に残留する。

【１１３９】

本開示はまた、免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、例えば、ｉｎｖｉｔｒｏ転写されたＲＮＡによりさらに修飾して、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を一過性に発現させ、ＣＡＲ　Ｔ細胞またはＮＫ細胞を、それを必要とするレシピエントへと注入する種類の細胞療法も含む。注入された細胞は、レシピエント内の腫瘍細胞を殺滅させることが可能である。したがって、多様な態様では、患者へと投与された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）は、Ｔ細胞またはＮＫ細胞を、患者へと投与した後で、１カ月間未満、例えば、３週間、２週間、１週間にわたり存在する。

【１１４０】

いかなる特定の理論にも束縛されることを望まずに、ＣＡＲ改変免疫エフェクター細胞

（例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞）により誘発される抗腫瘍免疫応答は、能動的免疫応答の場合もあり、受動的免疫応答の場合もあり、代替的に、間接的免疫応答対直接的免疫応答に起因する場合もある。一態様では、ＣＡＲを形質導入された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）は、本明細書で記載されるがん関連抗原を発現するヒトがん細胞に応答して、特異的な炎症促進性サイトカインの分泌および強力な細胞溶解活性を呈示し、可溶性の、本明細書で記載されるがん関連抗原による阻害に抵抗し、バイスタンダー殺滅を媒介し、確立されたヒト腫瘍の退縮を媒介する。例えば、本明細書で記載されるがん関連抗原を発現する腫瘍の不均質場内の無抗原腫瘍細胞は、本明細書で記載されるがん関連抗原によりリダイレクトされた免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）であって、隣接する抗原陽性がん細胞に対して既に反応している免疫エフェクター細胞による間接的破壊（例えば、前駆細胞の破壊）を受けやすい場合がある。

【１１４１】

当技術分野では、ｅｘ　ｖｉｖｏにおける手順が周知であり、下記でより完全に論じられる。略述すると、細胞を、哺乳動物（例えば、ヒト）から単離し、本開示のｇＲＮＡ分子と、任意選択で、本明細書で開示されるＣＡＲを発現するベクターとで遺伝子改変する（すなわち、ｉｎ　ｖｉｔｒｏにおいて、形質導入またはトランスフェクトする）。改変細胞は、治療的有益性をもたらすように、哺乳動物レシピエントへと投与することができる。哺乳動物レシピエントは、ヒトであることが可能であり、細胞は、レシピエントに対して自家でありうる。代替的に、細胞は、レシピエントに対して同種異系でもありうる。

【１１４２】

造血幹細胞および造血始原細胞の、ｅｘ　ｖｉｖｏにおける拡大のための手順については、参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第５，１９９，９４２号明細書において記載されており、本開示の細胞にも適用することができる。当技術分野では、他の適する方法も公知であり、したがって、本開示は、いかなる特定のｅｘ　ｖｉｖｏ細胞拡大法にも限定されない。略述すると、免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）の、ｅｘ　ｖｉｖｏにおける培養および拡大は、（１）哺乳動物に由来するＣＤ３４＋造血幹細胞および造血始原細胞を、末梢血採取物または骨髄外植体から回収することと；（２）このような細胞を、ｅｘ　ｖｉｖｏで拡大することとを含む。細胞を培養および拡大するためには、米国特許第５，１９９，９４２号明細書に記載されている細胞成長因子に加えて、ｆｌｔ３－Ｌ、ＩＬ－１、ＩＬ－３、およびｃ－ｋｉｔのリガンドなど、他の因子も使用することができる。

【１１４３】

免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞を、ｅｘ　ｖｉｖｏにおいて拡大するための手順については、例えば、それらの内容が、参照によりそれらの全体において本明細書に組み込まれる、国際公開第２０１５／１４２６７５号パンフレットにおいて記載されている。このような手順は、本明細書で記載される方法と共に使用する場合に有用である。

【１１４４】

ｅｘ　ｖｉｖｏにおける免疫化との関係で、細胞ベースのワクチンを使用することに加えて、本開示はまた、患者における抗原に対して方向付けられた免疫応答を誘発する、ｉｎ　ｖｉｖｏにおける免疫化のための組成物および方法も提供する。

【１１４５】

一般に、本明細書で記載される通りに活性化させ、拡大した細胞は、免疫障害性の個体において生じる疾患の処置および防止において活用することができる。特に、本開示のＣＡＲ改変免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、本明細書で記載されるがん関連抗原の発現と関連する疾患、障害、および状態の処置に使用する。ある特定の態様では、本開示の細胞を、本明細書で記載されるがん関連抗原の発現と関連する疾患、障害、および状態を発症する危険性がある患者の処置に使用する。したがって、本開示は、本明細書で記載されるがん関連抗原の発現と関連する疾患、障害、および状態を処置または防止するための方法であって、それを必要とする対象へと、治療有効量の、本開示のＣＡＲ改変免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を投与するステップを含む

方法を提供する。
【１１４６】
一態様では、ＣＡＲを発現するようにさらに操作された細胞を含む、本開示の細胞を使用して、がんもしくは悪性腫瘍、または骨髄異形成、骨髄異形成症候群、または前白血病などの前がん性状態などの増殖性疾患を処置することができる。本明細書で記載されるがん関連抗原の発現と関連する、さらなる疾患は、例えば、本明細書で記載されるがん関連抗原を発現する、非定型がんおよび／もしくは非古典がん、悪性腫瘍、前がん性状態、または増殖性疾患を含むがこれらに限定されない。本明細書で記載されるがん関連抗原の発現と関連する非がん関連適応症は、例えば、自己免疫疾患（例えば、ループス）、炎症性障害（アレルギーおよび喘息）、および移植を含むがこれらに限定されない。
【１１４７】
本発明の細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）は、単独で投与することもでき、希釈剤および／あるいはＩＬ－２もしくは他のサイトカイン、または細胞集団など、他の成分と組み合わせた医薬組成物として投与することもできる。
【１１４８】
血液がん
血液がん状態とは、血液、骨髄、およびリンパ系に影響を及ぼす、白血病、リンパ腫、および悪性リンパ増殖性状態などの種類のがんである。
【１１４９】
白血病は、急性白血病および慢性白血病として分類することができる。急性白血病は、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）および急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）として、さらに分類することができる。慢性白血病は、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）および慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）を含む。他の類縁の状態は、骨髄系血液細胞の無効な産生（または異形成）と、ＡＭＬへと形質転換する危険性とにより統一される、血液学的状態の多様なコレクションである骨髄異形成症候群（ＭＤＳ；「前白血病」の旧称で公知であった）を含む。
【１１５０】
リンパ腫とは、リンパ球から発生する血液細胞腫瘍の群である。例示的なリンパ腫は、非ホジキンリンパ腫およびホジキンリンパ腫を含む。
【１１５１】
本開示はまた、本明細書で記載されるがん関連抗原を発現する細胞集団の増殖を阻害または低減するための方法であって、本明細書で記載されるがん関連抗原を発現する細胞を含む細胞集団を、本明細書で記載されるがん関連抗原を発現する細胞に結合するＣＡＲを発現するようにさらに操作された、本開示の細胞（例えば、ＮＫ細胞またはＴ細胞）と接触させるステップを含む方法も提供する。具体的な態様では、本開示は、本明細書で記載されるがん関連抗原を発現する、がん細胞の集団の増殖を阻害または低減するための方法であって、本明細書で記載されるがん関連抗原を発現するがん細胞集団を、本明細書で記載されるがん関連抗原を発現する細胞に結合するＣＡＲを発現するようにさらに操作された、本開示のＴ細胞またはＮＫ細胞と接触させるステップを含む方法を提供する。一態様では、本開示は、本明細書で記載されるがん関連抗原を発現するがん細胞の増殖を阻害するか、またはこれらの集団を低減する方法であって、本明細書で記載されるがん関連抗原を発現するがん細胞集団を、本明細書で記載されるがん関連抗原を発現する細胞に結合するＣＡＲを発現するようにさらに操作された、本開示のＴ細胞またはＮＫ細胞と接触させるステップを含む方法を提供する。ある特定の態様では、本開示のＴ細胞またはＮＫ細胞は、骨髄性白血病、または本明細書で記載されるがん関連抗原を発現する細胞と関連する別のがんを伴う対象、またはこれらについての動物モデルにおいて、細胞および／またはがん細胞の、数量、数、量、または百分率を、陰性対照と比べて、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６５％、少なくとも７５％、少なくとも８５％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％低減する。一態様では、対象は、ヒトである。
【１１５２】

本開示はまた、本明細書で記載されるがん関連抗原を発現する細胞と関連する疾患（例えば、本明細書で記載されるがん関連抗原を発現する、血液がんまたは非定型がん）を防止、処置、および／または管理するための方法であって、それを必要とする対象へと、本明細書で記載されるがん関連抗原を発現する細胞に結合するＣＡＲを発現するようにさらに操作されたＴ細胞またはＮＫ細胞を含む、本開示のＴ細胞またはＮＫ細胞を投与するステップを含む方法も提供する。一態様では、対象は、ヒトである。本明細書で記載されるがん関連抗原を発現する細胞と関連する障害の非限定的な例は、自己免疫障害（ループスなど）、炎症性障害（アレルギーおよび喘息など）、およびがん（本明細書で記載されるがん関連抗原を発現する血液がんまたは非定型がんなど）を含む。

【１１５３】

本開示はまた、本明細書で記載されるがん関連抗原を発現する細胞と関連する疾患を防止、処置、および／または管理するための方法であって、それを必要とする対象へと、本明細書で記載されるがん関連抗原を発現する細胞に結合するＣＡＲを発現するようにさらに操作されたＴ細胞またはＮＫ細胞を含む、本開示のＴ細胞またはＮＫ細胞を投与するステップを含む方法も提供する。一態様では、対象は、ヒトである。

【１１５４】

本発明は、本明細書で記載されるがん関連抗原を発現する細胞と関連するがんの再発を防止するための方法であって、それを必要とする対象へと、本明細書で記載されるがん関連抗原を発現する細胞に結合するＣＡＲを発現するようにさらに操作されたＴ細胞またはＮＫ細胞を含む、本発明のＴ細胞またはＮＫ細胞を投与するステップを含む方法を提供する。一態様では、方法は、有効量の別の治療と組み合わせた細胞を投与するステップを含む。

【１１５５】

医薬組成物および処置

本明細書で開示される医薬組成物は、１または複数の、薬学的または生理学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤と組み合わせた細胞、例えば、本明細書で記載される複数の細胞を含みうる。このような組成物は、中性緩衝生理食塩液、リン酸緩衝生理食塩液などの緩衝液；グルコース、マンノース、スクロースまたはデキストラン、マンニトールなどの炭水化物；タンパク質；ポリペプチドまたはグリシンなどのアミノ酸；抗酸化剤；ＥＤＴＡまたはグルタチオンなどのキレート剤；アジュバント（例えば、水酸化アルミニウム）；および保存剤を含みうる。一態様では、本開示の組成物を、静脈内投与のために製剤化する。

【１１５６】

本明細書で開示される医薬組成物は、１または複数の、薬学的または生理学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤と組み合わせた、本明細書で開示される核酸、例えば、ｇＲＮＡまたはベクターを含みうる。

【１１５７】

本開示の医薬組成物は、処置される（または防止される）疾患に適切な様態で投与することができる。投与の数量および頻度は、患者の状態、ならびに患者の疾患の種類および重症度などの因子により決定されるが、適切な投与量は、臨床試験により決定することができる。

【１１５８】

一実施形態では、医薬組成物は、例えば、内毒素、マイコプラズマ、複製コンピテントのレンチウイルス（ＲＣＬ）、ｐ２４、ＶＳＶ－Ｇ核酸、ＨＩＶ　ｇａｇ、抗ＣＤ３／抗ＣＤ２８コーティングビーズの残留物、マウス抗体、プールされたヒト血清、ウシ血清アルブミン、ウシ血清、培養培地の成分、ベクターパッケージング細胞またはプラスミドの構成要素、細菌、および真菌からなる群から選択される、検出可能レベルの汚染物質を実質的に含まない、例えば、これらが存在しない。一実施形態では、細菌は、アルカリゲネス・フェカリス（Alcaligenes faecalis）、カンジダ・アルビカンス（Candida albicans）、大腸菌（Escherichia coli）、インフルエンザ菌（Haemophilus influenzae（Haemop

hilus influenza））、髄膜炎菌（Neisseria meningitidis（Neisseria meningitides））、緑膿菌（Pseudomonas aeruginosa）、黄色ブドウ球菌（Staphylococcus aureus）、肺炎連鎖球菌（Streptococcus pneumoniae（Streptococcus pneumonia））、およびＡ群溶血連鎖球菌（Streptococcus pyogenes）からなる群から選択される、少なくとも１つである。

【１１５９】

「免疫有効量」、「抗腫瘍有効量」、「腫瘍阻害有効量」、または「治療量」を表示する場合、投与される本開示の組成物の正確な量は、医師が、患者（対象）の年齢、体重、腫瘍サイズ、感染または転移の広がり、および状態の個別の差違を考慮することにより決定することができる。一般に、本明細書で記載される免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を含む医薬組成物は、体重１ｋｇ当たりの細胞10^4～10^9個、一部の場合、体重１ｋｇ当たりの細胞10^5～10^6個の投与量であって、これらの範囲内の全ての整数値を含む投与量で投与しうると言明することができる。Ｔ細胞組成物はまた、これらの投与量で、複数回にわたり投与することもできる。細胞は、免疫療法において一般に公知の注入法を使用することにより投与することができる（例えば、Rosenberg et al., New Eng. J. of Med. 319:1676, 1988を参照されたい）。

【１１６０】

ある特定の態様では、活性化免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、対象へと投与し、次いで、その後、血液を再採取し（またはアフェレーシスを実施し）、これに由来する免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、本開示に従い活性化させ、活性化させ、拡大したこれらの免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、患者に再注入することが所望されうる。この工程は、数週間ごとに、複数回にわたり実行することができる。ある特定の態様では、１０ｃｃ～４００ｃｃの血液採取物に由来する免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を活性化させることができる。ある特定の態様では、２０ｃｃ、３０ｃｃ、４０ｃｃ、５０ｃｃ、６０ｃｃ、７０ｃｃ、８０ｃｃ、９０ｃｃ、または１００ｃｃの血液採取物に由来する免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を活性化させる。

【１１６１】

対象組成物の投与は、エアゾール吸入、注射、内服、輸液、植込み、または移植を含む、任意の簡便な様態で実行することができる。本明細書で記載される組成物は、患者へと、経動脈投与、皮下投与、皮内投与、腫瘍内投与、リンパ節内投与、髄内投与、筋内投与、静脈内（ｉ．ｖ．）注射、または腹腔内投与することができる。一態様では、本開示のＴ細胞組成物を、患者へと、皮内注射または皮下注射により投与する。一態様では、本開示のＴ細胞組成物を、ｉ．ｖ．注射により投与する。免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）の組成物は、腫瘍、リンパ節、または感染部位へと、直接注射することができる。

【１１６２】

特定の例示的な態様では、対象は、目的の細胞、例えば、Ｔ細胞を、選択および／または単離するように、白血球を、ｅｘ　ｖｉｖｏにおいて、回収するか、濃縮するか、または枯渇させる白血球アフェレーシスを経ることができる。これらのＴ細胞単離物を、当技術分野で公知の方法により拡大し、本明細書で記載される通りに処置し、これにより、本開示のＴ細胞を創出することができる。その後、それを必要とする対象は、高用量化学療法に続く、末梢血幹細胞移植による標準的な処置を経ることができる。ある特定の態様では、移植の後、またはこれと共時的に、対象に、拡大された本開示のＴ細胞の注入を施す。さらなる態様では、拡大された細胞は、手術の前に、またはこの後で投与する。

【１１６３】

患者へと投与される上記の処置の投与量は、処置される状態および処置のレシピエントの正確な性質と共に変動するであろう。ヒト投与のための投与量のスケーリングは、当技術分野で許容される慣例に従い実施することができる。ＣＡＭＰＡＴＨの用量は、例えば、一般に、成人患者で、１～約１００ｍｇの範囲内となり、通例、１～３０日間の間の期

間にわたり毎日投与されるであろう。好ましい１日の用量は、毎日１～１０ｍｇであるが、一部の場合では、毎日４０ｍｇまでのより高い用量も使用することができる（米国特許第６，１２０，７６６号明細書において記載されている）。

【１１６４】

一態様では、レンチウイルスなどのレンチウイルスウイルスベクターを使用して、本開示のＣＡＲ発現細胞を作出する。このようにして作出された細胞、例えば、ＣＡＲＴは、ＣＡＲを、安定的に発現するであろう。

【１１６５】

一態様では、ガンマレトロウイルスベクター、例えば、本明細書で記載されるガンマレトロウイルスベクターなどのウイルスベクターを使用して、ＣＡＲ発現細胞、例えば、ＣＡＲＴを作出する。これらのベクターを使用して作出されたＣＡＲＴは、ＣＡＲを、安定的に発現することができる。

【１１６６】

一態様では、ＣＡＲＴは、形質導入後４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５日間にわたり、ＣＡＲベクターを一過性に発現する。ＣＡＲの一過性発現は、ＲＮＡ　ＣＡＲベクターの送達により行うことができる。一態様では、ＣＡＲ　ＲＮＡを、Ｔ細胞へと、電気穿孔により形質導入する。

【１１６７】

ＣＡＲを一過性に発現する免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）（特に、ＣＡＲＴを保有するマウスｓｃＦｖを伴う）を使用して処置される患者において生じうる潜在的な問題は、複数回にわたる処置後におけるアナフィラキシーである。

【１１６８】

この理論に束縛されずに、このようなアナフィラキシー応答は、体液性抗ＣＡＲ応答、すなわち、抗ＩｇＥアイソタイプを有する抗ＣＡＲ抗体を発生させる患者により引き起こされうると考えられる。患者の抗体産生細胞は、抗原への曝露に、１０～１４日間にわたる間断が生じると、ＩｇＧアイソタイプ（アナフィラキシーを引き起こさない）から、ＩｇＥアイソタイプへのクラススイッチを経ると考えられる。

【１１６９】

患者が、一過性ＣＡＲ療法の過程において、抗ＣＡＲ抗体応答（ＲＮＡの形質導入などにより発生する抗ＣＡＲ抗体応答など）を発生させる危険性が高い場合、ＣＡＲＴ注入の間断は、１０～１４日間を超えて持続しないものとする。

【１１７０】

修飾ＣＡＲ発現細胞を作製する方法

ある実施形態では、本開示は、細胞（例えば、免疫エフェクター細胞またはその集団）を作製する方法であって、細胞へと、ＴＥＴ２イントロンに対する（例えば、表３の配列内の配列に対する）ｇＲＮＡ分子、例えば、表１または表２に列挙されたターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子を導入するステップ（例えば、形質導入するステップ）と、前記細胞へと、ＣＡＲ（例えば、本明細書で記載される）をコードする配列を含む鋳型核酸を導入するステップとを含む方法に関する。複数の実施形態では、ＣＡＲをコードする配列は、ゲノムへと、ｇＲＮＡ分子の標的配列に、またはこの近傍に組み込まれる。複数の実施形態では、前記部位に、またはこの近傍に組み込まれた異種核酸配列は、レンチウイルスベクターのエレメントを含まない（例えば、ｃＰＰＴエレメントまたはＣＰＴエレメントを含まない）。

【１１７１】

別の態様では、本開示は、細胞（例えば、免疫エフェクター細胞またはその集団）を作製する方法であって、細胞、例えば、本明細書で記載されるＴ細胞またはＮＫ細胞へと、例えば、本明細書で記載されるＣＡＲをコードする核酸を含むベクター；またはＣＡＲ分子、例えば、本明細書で記載されるＣＡＲをコードする核酸を導入するステップ（例えば、形質導入するステップ）を含む方法に関する。

【１１７２】

方法における細胞は、免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞もしくはＮＫ細胞、またはこれらの組合せ）である。一部の実施形態では、方法における細胞は、ジアシルグリセロールキナーゼ（ＤＧＫ）および／またはＩｋａｒｏｓを欠損するものである。

【１１７３】

一部の実施形態では、ＣＡＲをコードする核酸分子を導入するステップは、ＣＡＲをコードする核酸分子を含むベクターを形質導入すること、またはＣＡＲをコードする核酸分子をトランスフェクトすることを含み、この場合、核酸分子は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ転写されたＲＮＡである。

【１１７４】

一部の実施形態では、方法は、

免疫エフェクター細胞の集団（例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞）を用意するステップと；

Ｔ調節性細胞を、集団から除去し、これにより、Ｔ調節性枯渇細胞集団を用意するステップと；

をさらに含み、

この場合、ステップａ）およびｂ）は、ＣＡＲをコードする核酸および／またはＣＲＩＳＰＲ系を集団に導入する前に実施される。

【１１７５】

方法についての複数の実施形態では、Ｔ調節性細胞は、ＣＤ２５＋　Ｔ細胞を含み、抗ＣＤ２５抗体またはその断片を使用して、細胞集団から除去される。抗ＣＤ２５抗体またはその断片は、基質、例えば、ビーズへとコンジュゲートさせることができる。

【１１７６】

他の実施形態では、ステップ（ｂ）により用意されるＴ調節性枯渇細胞集団は、ＣＤ２５＋細胞のうちの、３０％、２５％、２０％、１５％、１０％、５％、４％、３％、２％、１％未満を含有する。

【１１７７】

さらに他の実施形態では、方法は、ＣＡＲをコードする核酸を、集団へと導入する前に、ＣＤ２５を含まない腫瘍抗原を発現する集団から細胞を除去して、Ｔ調節性枯渇および腫瘍抗原枯渇細胞集団を用意するステップをさらに含む。腫瘍抗原は、ＣＤ１９、ＣＤ３０、ＣＤ３８、ＣＤ１２３、ＣＤ２０、ＣＤ１４、もしくはＣＤ１１ｂ、またはこれらの組合せから選択することができる。

【１１７８】

他の実施形態では、方法は、ＣＡＲをコードする核酸またはＣＲＩＳＰＲ系を、集団へと導入する前に、チェックポイント阻害剤を発現する集団から、細胞を除去して、Ｔ調節性枯渇および阻害性分子枯渇細胞集団を用意するステップをさらに含む。チェックポイント阻害剤は、ＰＤ－１、ＬＡＧ－３、ＴＩＭ３、Ｂ７－Ｈ１、ＣＤ１６０、Ｐ１Ｈ、２Ｂ４、ＣＥＡＣＡＭ（例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３、および／またはＣＥＡＣＡＭ－５）、ＴＩＧＩＴ、ＣＴＬＡ－４、ＢＴＬＡ、およびＬＡＩＲ１から選択することができる。

【１１７９】

本明細書で開示される、さらなる複数の実施形態は、免疫エフェクター細胞の集団を用意するステップを包摂する。用意される免疫エフェクター細胞の集団は、ＣＤ３、ＣＤ２８、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ４５ＲＡ、および／またはＣＤ４５ＲＯのうちの１または複数の発現に基づき選択することができる。ある特定の実施形態では、用意される免疫エフェクター細胞の集団は、ＣＤ３＋および／またはＣＤ２８＋である。

【１１８０】

方法についてのある特定の実施形態では、方法は、ＣＡＲをコードする核酸分子を導入した後で、細胞集団を拡大するステップをさらに含む。

【１１８１】

複数の実施形態では、細胞集団を、８日間またはこれ未満の期間にわたり拡大する。

【１１８２】
ある特定の実施形態では、細胞集団は、培養物中で、５日間にわたり拡大され、結果として得られる細胞は、同じ培養条件下の培養物中で９日間にわたり拡大された同じ細胞より強力である。
【１１８３】
他の実施形態では、細胞集団は、培養物中で、５日間にわたり拡大され、抗原刺激時において、同じ培養条件下の培養物中で９日間にわたり拡大された同じ細胞と比較して、少なくとも１、２、３、または４倍の、細胞倍加の増大を示す。
【１１８４】
さらに他の実施形態では、細胞集団は、培養物中で、５日間にわたり拡大され、結果として得られる細胞は、同じ培養条件下の培養物中で９日間にわたり拡大された同じ細胞と比較して高レベルの、炎症促進性ＩＦＮ－γおよび／またはＧＭ－ＣＳＦを呈示する。
【１１８５】
他の実施形態では、細胞集団を、ＣＤ３／ＴＣＲ複合体と関連するシグナルを刺激する薬剤、および／または細胞表面上の共刺激性分子を刺激するリガンドの存在下で細胞を培養することにより拡大する。薬剤は、抗ＣＤ３抗体もしくはその断片、および／または抗ＣＤ２８抗体もしくはその断片とコンジュゲートさせたビーズでありうる。
【１１８６】
他の実施形態では、細胞集団を、フローサイトメトリーにより測定される通り、細胞の、少なくとも２００倍、２５０倍、３００倍、または３５０倍の増大を結果としてもたらす、１または複数のインターロイキンを含む、適切な培地中で、１４日間の拡大期間にわたり拡大する。
【１１８７】
他の実施形態では、細胞集団を、ＩＬ－１５および／またはＩＬ－７の存在下で拡大する。
【１１８８】
ある特定の実施形態では、方法は、適切な拡大期間の後で、細胞集団を低温保存するステップをさらに含む。
【１１８９】
さらに他の実施形態では、本明細書で開示される作製法は、免疫エフェクター細胞の集団を、テロメラーゼサブユニット、例えば、ｈＴＥＲＴをコードする核酸と接触させるステップをさらに含む。テロメラーゼサブユニットをコードする核酸は、ＤＮＡでありうる。
【１１９０】
本開示はまた、外因性ＲＮＡを一過性に発現するＲＮＡ操作細胞、例えば、本明細書で記載される細胞、例えば、免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）の集団を作出する方法も提供する。方法は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ転写されたＲＮＡまたは合成ＲＮＡを、細胞へと導入するステップを含み、この場合、ＲＮＡは、本明細書で記載されるＣＡＲをコードする核酸を含む。
【１１９１】
別の態様では、本開示は、対象において抗腫瘍免疫をもたらす方法であって、対象へと、有効量の、ＣＡＲ分子を含む細胞、例えば、本明細書で記載されるＣＡＲ分子を発現する細胞を投与するステップを含む方法に関する。一実施形態では、細胞は、自家Ｔ細胞または自家ＮＫ細胞である。一実施形態では、細胞は、同種異系Ｔ細胞または同種異系ＮＫ細胞である。一実施形態では、対象は、ヒトである。
【１１９２】
一態様では、本開示は、例えば、本明細書で記載される、ＣＡＲ分子をコードする核酸分子を含むベクターをトランスフェクトするかまたは形質導入した自家細胞の集団を含む。一実施形態では、ベクターは、レトロウイルスベクターである。一実施形態では、ベクターは、本明細書の別の箇所で記載される、自己不活化レンチウイルスベクターである。

一実施形態では、ベクターを、細胞、例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞へと送達する（例えば、トランスフェクトまたは電気穿孔することにより）が、この場合、ベクターは、本明細書で記載される、本開示のＣＡＲをコードする核酸分子であって、ｍＲＮＡ分子として転写される核酸分子を含み、ＲＮＡ分子から、本開示のＣＡＲが翻訳され、細胞表面上で発現する。

【１１９３】

別の態様では、本開示は、ＣＡＲ発現細胞、例えば、ＣＡＲを発現する免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞）の集団を提供する。一部の実施形態では、ＣＡＲ発現細胞の集団は、異なるＣＡＲを発現する細胞の混合物を含む。例えば、一実施形態では、ＣＡＲを発現する免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞）の集団は、本明細書で記載される第１の腫瘍抗原に結合する、抗原結合性ドメインを有するＣＡＲを発現する、第１の細胞と、本明細書で記載される第２の腫瘍抗原に結合する、異なる抗原結合性ドメインを有するＣＡＲを発現する、第２の細胞とを含みうる。別の例として、ＣＡＲ発現細胞の集団は、本明細書で記載される腫瘍抗原に結合する抗原結合性ドメインを含むＣＡＲを発現する、第１の細胞と、本明細書で記載される腫瘍抗原以外の標的に対する抗原結合性ドメインを含むＣＡＲを発現する、第２の細胞とを含みうる。一実施形態では、ＣＡＲ発現細胞の集団は、例えば、細胞内一次シグナル伝達ドメインを含むＣＡＲを発現する、第１の細胞と、二次シグナル伝達ドメイン、例えば、共刺激性シグナル伝達ドメインを含むＣＡＲを発現する、第２の細胞とを含む。

【１１９４】

別の態様では、本開示は、集団内の、少なくとも１つの細胞が、本明細書で記載される腫瘍抗原に結合する抗原結合性ドメインを有するＣＡＲを発現し、第２の細胞が、別の薬剤、例えば、ＣＡＲ発現細胞の活性を増強する薬剤を発現する細胞集団を提供する。例えば、一実施形態では、薬剤は、阻害性分子を阻害する薬剤でありうる。阻害性分子の例は、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４、ＴＩＭ－３、ＣＥＡＣＡＭ（例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３、および／またはＣＥＡＣＡＭ－５）、ＬＡＧ－３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４、およびＴＧＦベータを含む。一実施形態では、阻害性分子を阻害する薬剤は、例えば、本明細書で記載される分子、例えば、細胞、例えば、本明細書で記載される細胞内シグナル伝達ドメインへと、正のシグナルをもたらす第２のポリペプチドと関連する、第１のポリペプチド、例えば、阻害性分子を含む薬剤である。一実施形態では、薬剤は、例えば、ＰＤ－１、ＬＡＧ－３、ＣＴＬＡ－４、ＣＤ１６０、ＢＴＬＡ、ＬＡＩＲ１、ＴＩＭ－３、ＣＥＡＣＡＭ（例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３、および／またはＣＥＡＣＡＭ－５）、２Ｂ４、ならびにＴＩＧＩＴなどの阻害性分子、またはこれらのうちのいずれかの断片の、第１のポリペプチドと、本明細書で記載される細胞内シグナル伝達ドメイン（例えば共刺激性ドメイン（例えば、本明細書で記載される、例えば、４１ＢＢ、ＣＤ２７、またはＣＤ２８）、および／または一次シグナル伝達ドメイン（例えば、本明細書で記載される、ＣＤ３ゼータシグナル伝達ドメイン）を含む）である、第２のポリペプチドとを含む。一実施形態では、薬剤は、ＰＤ－１またはその断片の、第１のポリペプチドと、本明細書で記載される細胞内シグナル伝達ドメイン（例えば、本明細書で記載される、ＣＤ２８、ＣＤ２７、ＯＸ４０、もしくは４－１ＢＢのシグナル伝達ドメイン、および／または本明細書で記載されるＣＤ３ゼータシグナル伝達ドメイン）の、第２のポリペプチドとを含む。

【１１９５】

一実施形態では、例えば、本明細書で記載される、本開示のＣＡＲ分子をコードする核酸分子は、ｍＲＮＡ分子として発現する。一実施形態では、本開示のＣＡＲを発現する遺伝子改変細胞、例えば、免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）は、所望のＣＡＲをコードするＲＮＡ分子を、細胞へとトランスフェクトまたは電気穿孔する（例えば、ベクター配列を伴わずに）ことにより作出することができる。一実施形態では、本開示のＣＡＲ分子は、組み込まれると、ｍＲＮＡ分子から翻訳され、組換え細胞の表面上で発現する。

【１１９６】
トランスフェクションにおける使用のためのｍＲＮＡを作出するための方法は、３’非翻訳配列および５’非翻訳配列（「ＵＴＲ」）（例えば、本明細書で記載される３’ＵＴＲおよび／または５’ＵＴＲ）、５’キャップ（例えば、本明細書で記載される５’キャップ）および／または内部リボソーム侵入部位（ＩＲＥＳ）（例えば、本明細書で記載されるＩＲＥＳ）、発現させる核酸、およびポリＡテールを含有する構築物であって、典型的に、５０～２０００塩基の長さ（配列番号１０５５５）の構築物を産生するように、特別にデザインされたプライマー鋳型のｉｎ　ｖｉｔｒｏ転写（ＩＶＴ）に続くポリＡ付加を伴う。このようにして産生されたＲＮＡは、異なる種類の細胞に、効率的にトランスフェクトすることができる。一実施形態では、鋳型は、ＣＡＲの配列を含む。ある実施形態では、ＲＮＡ　ＣＡＲベクターを、細胞、例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞へと、電気穿孔により形質導入する。
【１１９７】
ＸＩＩ．製造法
本開示は、細胞、例えば、Ｔ細胞、例えば、同種異系Ｔ細胞、例えば、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子で修飾されているか、または修飾されるＣＡＲ操作細胞を製造する方法を提示する。
【１１９８】
ＣＲＩＳＰＲ系の導入
本開示は、本明細書で記載される、１または複数のｇＲＮＡ分子を含むか、またはかつてこれらを含んだ細胞、例えば、免疫エフェクター細胞、例えば、同種異系細胞または自家細胞を含む。本明細書で記載されるＣＲＩＳＰＲ系を、本明細書で記載される方法のうちのいずれかにより、細胞へと導入することができる。細胞は、本明細書で記載されるＣＡＲを発現するように、さらに操作することができる。
【１１９９】
一態様では、本開示は、細胞を作製する方法であって、
ａ）例えば、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子、または前記ｇＲＮＡ分子をコードする核酸（例えば、表３で指定された領域内の標的配列と相補的な配列を含むターゲティングドメインを含むか、または、例えば、表１または表２に列挙されたターゲティングドメインを含む）を、前記細胞へと導入するステップと；
ｂ）本明細書で記載されるＣａｓ９分子、または前記Ｃａｓ９分子をコードする核酸、を、前記細胞へと導入するステップと；
ｃ）ＣＡＲをコードする核酸（例えば、ＣＡＲをコードする配列を含む鋳型核酸）を、前記細胞へと導入するステップと；
ｄ）細胞を拡大し、活性化させるステップとを含む方法を提供する。
【１２００】
複数の実施形態では、ステップａ）、ｂ）、およびｃ）は、併せて行われる（例えば、１つのステップで実施する、例えば、ｇＲＮＡ分子およびＣａｓ９タンパク質を、リボ核タンパク質（ＲＮＰ）複合体として導入し鋳型核酸を、例えば、電気穿孔により、併せて、導入する）。複数の実施形態では、ａ）およびｂ）の導入（例えば、ＲＮＰの電気穿孔による）が、ステップｃ）（例えば、トランスフェクションを介する）およびｄ）の前に行われる。複数の実施形態では、ｃ）の導入（例えば、トランスフェクションを介する）が、ａ）およびｂ）の導入（例えば、ＲＮＰの電気穿孔による）の前に行われる。複数の実施形態では、ｃ）の導入と、ｄ）の、拡大し、活性化させるステップとが、ａ）およびｂ）の導入の前に行われる。複数の実施形態では、方法は、ｅ）ＣＡＲを発現する細胞を選択するステップをさらに含む。複数の実施形態では、方法は、ｆ）ステップａ）のｇＲＮＡ分子によりターゲティングされる遺伝子の機能または発現が低減または消失している細胞を選択するステップをさらに含む。例えば、ｇＲＮＡ分子が、ＴＥＴ２のイントロン内、またはイントロン－エクソン接合部内の標的配列と相補的なターゲティングドメインを含む（例えば、表１または表２に列挙された配列を含む、例えば、これらからなるター

ゲティングドメインを含む）場合、ＣＡＲをコードする核酸配列の挿入は、ステップａ）のｇＲＮＡ分子の標的配列において、またはこの近傍において生じる可能性があり、細胞は、ＴＥＴ２の機能、例えば、触媒機能を低減している可能性がある。

【１２０１】

細胞の拡大および活性化

一般に、例えば、それぞれが参照によりその全体において本明細書に組み込まれる、米国特許第６，３５２，６９４号明細書；同第６，５３４，０５５号明細書；同第６，９０５，６８０号明細書；同第６，６９２，９６４号明細書；同第５，８５８，３５８号明細書；同第６，８８７，４６６号明細書；同第６，９０５，６８１号明細書；同第７，１４４，５７５号明細書；同第７，０６７，３１８号明細書；同第７，１７２，８６９号明細書；同第７，２３２，５６６号明細書；同第７，１７５，８４３号明細書；同第５，８８３，２２３号明細書；同第６，９０５，８７４号明細書；同第６，７９７，５１４号明細書；同第６，８６７，０４１号明細書；および米国特許出願公開第２００６０１２１００５号明細書において記載されている方法を使用して、Ｔ細胞などの免疫エフェクター細胞を活性化させ、拡大することができる。

【１２０２】

一般に、免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ調節性細胞枯渇細胞の集団は、ＣＤ３／ＴＣＲ複合体と関連するシグナルを刺激する薬剤、およびＴ細胞の表面上の共刺激性分子を刺激するリガンドをそれへと接合させた表面と接触させることにより、拡大することができる。特に、Ｔ細胞集団は、表面上に固定化させた、抗ＣＤ３抗体もしくはその抗原結合性断片、または抗ＣＤ２抗体との接触、あるいはカルシウムイオノフォアと共に、プロテインキナーゼＣ活性化因子（例えば、ブリオスタチン）との接触によるなど、本明細書で記載される通りに刺激することができる。Ｔ細胞表面のアクセサリー分子の共刺激のためには、アクセサリー分子に結合するリガンドを使用する。例えば、Ｔ細胞の集団を、Ｔ細胞を増殖させる刺激に適切な条件下で、抗ＣＤ３抗体および抗ＣＤ２８抗体と接触させることができる。ＣＤ４＋　Ｔ細胞またはＣＤ８＋　Ｔ細胞の増殖を刺激するためには、抗ＣＤ３抗体および抗ＣＤ２８抗体を使用することができる。抗ＣＤ２８抗体の例は、９．３、Ｂ－Ｔ３、ＸＲ－ＣＤ２８（Ｄｉａｃｌｏｎｅ、Ｂｅｓａｎｃｏｎ、Ｆｒａｎｃｅ）を含み、当技術分野で一般に公知の他の方法と同様に使用することができる（Berg et al., Transplant Proc. 30(8):3975-3977, 1998; Haanen et al., J. Exp. Med. 190(9):1319 1328, 1999; Garland et al., J. Immunol Meth. 227(1-2):53-63, 1999）。

【１２０３】

細胞の、ＴＣＲの構成要素の発現レベルまたはレベルを、低減するか、または非存在とした、複数の実施形態では、活性化は、ＣＤ３との相互作用以外の手段を介して達成することができる。ＣＡＲをさらに発現する細胞では、活性化は、前記細胞を、ＣＡＲの抗原結合性ドメイン、またはＣＡＲに結合することが可能なその断片が結合する抗原と接触させることにより達成することができる。このような抗原またはその断片は、例えば、抗体足場上、細胞（例えば、抗原提示細胞、例えば、前記抗原を天然で発現する細胞、またはその細胞表面上で、前記抗原を発現するように人工的に操作された細胞）上、またはビーズもしくは膜などの固体支持体上に存在しうる。

【１２０４】

ある特定の態様では、Ｔ細胞に対する一次刺激シグナルおよび共刺激シグナルを、異なるプロトコールによりもたらすこともできる。例えば、各シグナルをもたらす薬剤を、溶液中とすることもでき、表面にカップリングさせることもできる。表面にカップリングさせる場合、薬剤は、同じ表面に（すなわち、「シス」形態で）カップリングさせることもでき、別個の表面に（すなわち、「トランス」形態で）カップリングさせることもできる。代替的に、１つの薬剤を、表面にカップリングさせ、他の薬剤を、溶液中の薬剤とすることもできる。一態様では、共刺激シグナルをもたらす薬剤を、細胞表面に結合させ、一次活性化シグナルをもたらす薬剤を、溶液中とするか、または表面にカップリングさせる。ある特定の態様では、いずれの薬剤も、溶液中とすることができる。一態様では、薬剤

は、可溶性形態であることが可能であり、次いで、Ｆｃ受容体もしくは抗体、または薬剤に結合する他の結合剤を発現する細胞などの表面へと架橋することができる。この点で、本開示の、Ｔ細胞の活性化および拡大における使用に想定される人工抗原提示細胞（ａＡＰＣ）については、例えば、米国特許出願公開第２００４０１０１５１９号明細書および同第２００６００３４８１０号明細書を参照されたい。

【１２０５】

一態様では、２つの薬剤を、同じビーズ上、すなわち、「シス」、または個別のビーズ上、すなわち、「トランス」である、ビーズ上に固定化させる。例を目的として、一次活性化シグナルをもたらす薬剤は、抗ＣＤ３抗体またはその抗原結合性断片であり、共刺激シグナルをもたらす薬剤は、抗ＣＤ２８抗体またはその抗原結合性断片であり；両方の薬剤を、等分子量で、同じビーズ上に共固定化させる。一態様では、ＣＤ４＋　Ｔ細胞の拡大およびＴ細胞の成長のために、ビーズに結合させる各抗体の比１：１を使用する。本開示のある特定の態様では、ビーズに結合させる抗ＣＤ３抗体：抗ＣＤ２８抗体の比を、１：１の比を使用して観察される拡大と比較した、Ｔ細胞拡大の増大が観察されるように使用する。特定の一態様では、１：１の比を使用して観察される拡大と比較して、約１～約３倍の増大が観察される。一態様では、ビーズに結合させるＣＤ３抗体：ＣＤ２８抗体の比は、１００：１～１：１００、およびこの間の全ての整数値の範囲である。一態様では、抗ＣＤ３抗体より多くの抗ＣＤ２８抗体を、粒子に結合させる、すなわち、ＣＤ３：ＣＤ２８の比を１未満とする。ある特定の態様では、ビーズに結合させる抗ＣＤ２８抗体：抗ＣＤ３抗体の比は、２：１を超える。特定の一態様では、ビーズに結合させるＣＤ３抗体：ＣＤ２８抗体の比として１：１００を使用する。一態様では、ビーズに結合させるＣＤ３抗体：ＣＤ２８抗体の比として１：７５を使用する。さらなる態様では、ビーズに結合させるＣＤ３抗体：ＣＤ２８抗体の比として１：５０を使用する。一態様では、ビーズに結合させるＣＤ３抗体：ＣＤ２８抗体の比として１：３０を使用する。好ましい一態様では、ビーズに結合させるＣＤ３抗体：ＣＤ２８抗体の比として１：１０を使用する。一態様では、ビーズに結合させるＣＤ３抗体：ＣＤ２８抗体の比として１：３を使用する。さらなる１つの態様では、ビーズに結合させるＣＤ３抗体：ＣＤ２８抗体の比として３：１を使用する。

【１２０６】

１：５００～５００：１、およびこれらの間の任意の整数値である粒子対細胞比を使用して、Ｔ細胞または他の標的細胞を刺激することができる。当業者がたやすく察知しうる通り、粒子対細胞比は、標的細胞と比べた粒子サイズに依存しうる。例えば、小型サイズのビーズは、少数の細胞に結合しうるのみであるが、大型のビーズは、多数の細胞に結合しうるであろう。ある特定の態様では、細胞対粒子比は、１：１００～１００：１、およびこれらの間の任意の整数値の範囲であり、さらに複数の態様では、比は、１：９～９：１、およびこれらの間の任意の整数値を含み、これらもまた、Ｔ細胞を刺激するのに使用することができる。抗ＣＤ３および抗ＣＤ２８とカップリングさせた粒子の、Ｔ細胞に対する比であって、Ｔ細胞の刺激を結果としてもたらす比は、上記で言及した通り、変動しうるが、ある特定の好ましい値は、１：１００、１：５０、１：４０、１：３０、１：２０、１：１０、１：９、１：８、１：７、１：６、１：５、１：４、１：３、１：２、１：１、２：１、３：１、４：１、５：１、６：１、７：１、８：１、９：１、１０：１、および１５：１を含み、１つの好ましい比は、少なくとも１：１の粒子対Ｔ細胞比である。一態様では、１：１またはこれ未満の粒子対細胞比を使用する。特定の一態様では、好ましい粒子：細胞比は、１：５である。さらなる複数の態様では、粒子対細胞比は、刺激日に応じて変動しうる。例えば、一態様では、粒子対細胞比は、１日目には、１：１～１０：１であり、その後、さらなる粒子を、細胞へと、毎日または隔日で、最大１０日間にわたり、最終比を、１：１～１：１０（添加日における細胞カウントに基づく）として添加する。特定の一態様では、粒子対細胞比は、刺激の１日目には、１：１であり、刺激の３および５日目には、１：５へと調整される。一態様では、粒子は、毎日ベースまたは隔日ベースで、刺激の１日目における１：１、および３および５日目における１：５の最終

比まで添加する。一態様では、粒子対細胞比は、刺激の１日目には、２：１であり、刺激の３および５日目には、１：１０へと調整される。一態様では、粒子は、毎日ベースまたは隔日ベースで、１日目における刺激の１：１、および３および５日目における１：１０の最終比まで添加する。当業者は、他の様々な比も、本開示における使用に適しうることを察知するであろう。特に、比は、粒子サイズならびに細胞サイズおよび細胞型に応じて変動するであろう。一態様では、使用のための最も典型的な比は、１日目において、１：１、２：１、および３：１の近傍である。

【１２０７】

さらなる複数の態様では、Ｔ細胞などの細胞を、薬剤コーティングビーズと組み合わせ、その後、ビーズと細胞とを分離し、次いで、細胞を培養する。代替的な態様では、培養の前に、薬剤コーティングビーズと細胞とを、分離せず、併せて培養する。さらなる態様では、ビーズおよび細胞を、磁力などの力を適用することによりまず濃縮する結果として、細胞表面マーカーへのライゲーションの増大をもたらし、これにより、細胞刺激を誘導する。

【１２０８】

例を目的として、抗ＣＤ３および抗ＣＤ２８を接合させた常磁性ビーズ（３×２８ビーズ）を、Ｔ細胞に接触させることにより、細胞表面タンパク質をライゲーションすることができる。一態様では、細胞（例えば、Ｔ細胞10^4～10^9個）と、ビーズ（例えば、比を１：１とする、ＤＹＮＡＢＥＡＤＳ（登録商標）Ｍ－４５０　ＣＤ３／ＣＤ２８　Ｔ常磁性ビーズ）とを、緩衝液中、例えば、ＰＢＳ（カルシウムおよびマグネシウムなどの二価カチオンを伴わない）中で組み合わせる。ここでもまた、当業者は、任意の細胞濃度を使用しうることを、たやすく察知しうる。例えば、標的細胞は、試料中で極めて希少であり、試料のうちの０．０１％を含むに過ぎない場合もあり、試料の全体（すなわち、１００％）が、目的の標的細胞を含む場合もある。したがって、任意の細胞数が、本開示の文脈内にある。ある特定の態様では、細胞と粒子との最大の接触を確保するように、粒子と細胞とを併せて混合する容量を、著明に減少させる（すなわち、細胞の濃度を増大させる）ことが望ましい場合がある。例えば、一態様では、約１ｍｌ当たりの細胞１００億個、１ｍｌ当たり９０億個、１ｍｌ当たり８０億個、１ｍｌ当たり７０億個、１ｍｌ当たり６０億個、１ｍｌ当たり５０億個、または１ｍｌ当たりの細胞２０億個の濃度を使用する。一態様では、１ｍｌ当たり１億個を超える細胞を使用する。さらなる態様では、１ｍｌ当たりの細胞１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、または５０００万個の細胞の濃度を使用する。さらなる１つの態様では、１ｍｌ当たりの細胞７５００万、８０００万、８５００万、９０００万、９５００万、または１億個の細胞の濃度を使用する。さらなる複数の態様では、１ｍｌ当たりの細胞１億２５００万または１億５０００万個の濃度を使用することができる。高濃度の使用は、細胞収量の増大、細胞の活性化、および細胞の拡大を結果としてもたらしうる。さらに、高細胞濃度の使用は、ＣＤ２８陰性Ｔ細胞など、目的の標的抗原の発現が弱い場合がある細胞のより効率的な捕捉を可能とする。ある特定の態様では、このような細胞集団は、治療的価値を有する可能性があり、得ることが望ましいであろう。例えば、高濃度の細胞の使用は、正常ではＣＤ２８の発現が弱いＣＤ８＋Ｔ細胞の、より効率的な選択を可能とする。

【１２０９】

一実施形態では、本開示の細胞、例えば、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子を含むか、または、任意の時点においてこれを含んだか、またはこれを含むことになる細胞、例えば、ＣＡＲ、例えば、本明細書で記載されるＣＡＲをコードする核酸を形質導入された前記細胞を、例えば、本明細書で記載される方法により拡大する。一実施形態では、細胞を、培養物中で、数時間（例えば、約２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、１８、２１時間）～約１４日間（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、または１４日間）の期間にわたり拡大する。一実施形態では、細胞を、４～９日間の期間にわたり拡大する。一実施形態では、細胞を、８日間またはこれ未満、例えば、７、６、または５日間の期間にわたり拡大する。一実施形態では、細胞は、培養物

中で、５日間にわたり拡大され、結果として得られる細胞は、同じ培養条件下の培養物中で９日間にわたり拡大された同じ細胞より強力である。効力は、例えば、多様なＴ細胞機能、例えば、増殖、標的細胞の殺滅、サイトカインの産生、活性化、遊走、またはこれらの組合せにより規定することができる。一実施形態では、細胞は、５日間にわたり拡大され、抗原刺激時において、同じ培養条件下の培養物中で９日間にわたり拡大された同じ細胞と比較して、少なくとも１、２、３、または４倍の、細胞倍加の増大を示す。一実施形態では、細胞は、培養物中で、５日間にわたり拡大され、結果として得られる細胞は、同じ培養条件下の培養物中で９日間にわたり拡大された同じ細胞と比較して高い炎症促進性サイトカインの産生、例えば、高レベルのＩＦＮ－γおよび／またはＧＭ－ＣＳＦを呈示する。一実施形態では、５日間にわたり拡大された細胞は、同じ培養条件下の培養物中で９日間にわたり拡大された同じ細胞と比較して、１ｍｌ当たりのｐｇ単位で、少なくとも１、２、３、４、５、１０倍、またはこれを超える、炎症促進性サイトカインの産生の増大、例えば、ＩＦＮ－γおよび／またはＧＭ－ＣＳＦのレベルの上昇を示す。

【１２１０】

Ｔ細胞の培養時間が、６０日間またはこれを超えうるように、数サイクルにわたる刺激もまた、所望されうる。Ｔ細胞の培養に適切な条件は、増殖および生存に必要な因子であって、血清（例えば、ウシ胎仔血清またはヒト血清）、インターロイキン２（ＩＬ－２）、インスリン、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－４、ＩＬ－７、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２、ＩＬ－１５、ＴＧＦβ、およびＴＮＦ－α、または当業者に公知の、細胞を成長させるための他の任意の添加剤を含む因子を含有しうる、適切な培地（例えば、最少必須培地またはＲＰＭＩ培地１６４０またはＸ－ｖｉｖｏ１５（Ｌｏｎｚａ））を含む。細胞を成長させるための他の添加剤は、界面活性剤、プラズマネート、およびＮ－アセチルシステインおよび２－メルカプトエタノールなどの還元剤を含むがこれらに限定されない。培地は、アミノ酸、ピルビン酸ナトリウム、およびビタミンを添加し、血清非含有であるか、あるいはＴ細胞の成長および拡大に十分な適量の血清（または血漿）または規定されたホルモンのセット、および／もしくは規定量のサイトカインを補充した、ＲＰＭＩ　１６４０、ＡＩＭ－Ｖ、ＤＭＥＭ、ＭＥＭ、α－ＭＥＭ、Ｆ－１２、Ｘ－Ｖｉｖｏ１５、およびＸ－Ｖｉｖｏ２０、Ｏｐｔｉｍｉｚｅｒを含みうる。抗生剤、例えば、ペニシリンおよびストレプトマイシンは、実験培養物中だけに組み入れ、対象へと注入される細胞培養物中には組み入れない。標的細胞は、成長を支援するのに必要な条件、例えば、適切な温度（例えば、３７℃）および雰囲気（例えば、５％のCO_2を加えた空気）下で維持する。

【１２１１】

一実施形態では、細胞を、１または複数のインターロイキンを含む適切な培地（例えば、本明細書で記載される培地）であって、例えば、フローサイトメトリーなど、本明細書で記載される方法により測定される通り、１４日間の拡大期間にわたり、細胞の、少なくとも２００倍（例えば、２００倍、２５０倍、３００倍、３５０倍）の増大を結果としてもたらす培地中で拡大する。一実施形態では、細胞を、ＩＬ－１５および／またはＩＬ－７（例えば、ＩＬ－１５およびＩＬ－７）の存在下で拡大する。

【１２１２】

複数の実施形態では、本明細書で記載される方法であって、本開示の細胞、例えば、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子を含むか、または、任意の時点においてこれを含んだか、またはこれを含むことになる細胞、例えば、ＣＡＲを発現する前記細胞のための製造法は、例えば、抗ＣＤ２５抗体もしくはその断片、またはＣＤ２５結合性リガンドであるＩＬ－２を使用して、Ｔ調節性細胞、例えば、ＣＤ２５＋　Ｔ細胞を、細胞集団から除去するステップを含む。本明細書では、Ｔ調節性細胞、例えば、ＣＤ２５＋　Ｔ細胞を、細胞集団から除去する方法が記載される。複数の実施形態では、方法、例えば、製造法は、細胞集団（例えば、ＣＤ２５＋　Ｔ細胞などのＴ調節性細胞を枯渇させた細胞集団；または抗ＣＤ２５抗体、その断片、もしくはＣＤ２５結合性リガンドに既に接触した細胞集団）を、ＩＬ－１５および／またはＩＬ－７と接触させるステップをさらに含む。例えば、細胞集団（例えば、抗ＣＤ２５抗体、その断片、またはＣＤ２５結合性リガンドに既に接触

した細胞集団）を、ＩＬ－１５および／またはＩＬ－７の存在下で拡大する。

【１２１３】

一部の実施形態では、例えば、ｅｘ　ｖｉｖｏにおける、ＣＡＲ発現細胞の製造時に、本開示の細胞、例えば、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子を含むか、または、任意の時点においてこれを含んだか、またはこれを含むことになる細胞、例えば、本明細書で記載されるＣＡＲを発現する前記細胞を、インターロイキン１５（ＩＬ－１５）ポリペプチド、インターロイキン１５受容体アルファ（ＩＬ－１５Ｒａ）ポリペプチド、またはＩＬ－１５ポリペプチドおよびＩＬ－１５Ｒａポリペプチドの両方の組合せ、例えば、ｈｅｔＩＬ－１５を含む組成物と接触させる。複数の実施形態では、例えば、ｅｘ　ｖｉｖｏにおける、細胞の製造時に、本明細書で記載される細胞を、ＩＬ－１５ポリペプチドを含む組成物と接触させる。複数の実施形態では、例えば、ｅｘ　ｖｉｖｏにおける、ＣＡＲ発現細胞の製造時に、本明細書で記載される細胞を、ＩＬ－１５ポリペプチドおよびＩＬ－１５Ｒａポリペプチドの両方の組合せを含む組成物と接触させる。複数の実施形態では、例えば、ｅｘ　ｖｉｖｏにおける、ＣＡＲ発現細胞の製造時に、本明細書で記載される細胞を、ｈｅｔＩＬ－１５を含む組成物と接触させる。

【１２１４】

一実施形態では、ｅｘ　ｖｉｖｏにおける拡大時に、本開示の細胞、例えば、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子を含むか、または、任意の時点においてこれを含んだか、またはこれを含むことになる細胞、例えば、本明細書で記載されるＣＡＲを発現する前記細胞を、ｈｅｔＩＬ－１５を含む組成物と接触させる。ある実施形態では、ｅｘ　ｖｉｖｏにおける拡大時に、本明細書で記載される細胞を、ＩＬ－１５ポリペプチドを含む組成物と接触させる。ある実施形態では、ｅｘ　ｖｉｖｏにおける拡大時に、本明細書で記載されるＣＡＲ発現細胞を、ＩＬ－１５ポリペプチドおよびＩＬ－１５Ｒａポリペプチドの両方を含む組成物と接触させる。一実施形態では、接触させることは、リンパ球亜集団、例えば、ＣＤ８＋Ｔ細胞の生存および増殖を結果としてもたらす。

【１２１５】

回数を変動させる刺激へと曝露されたＴ細胞は、異なる特徴を呈示しうる。例えば、典型的な血液生成物またはアフェレーシスにかけられた末梢血単核細胞生成物は、細胞傷害性またはサプレッサーＴ細胞集団（ＴＣ、ＣＤ８＋）より多くの、ヘルパーＴ細胞集団（ＴＨ、ＣＤ４＋）を有する。ＣＤ３受容体およびＣＤ２８受容体を刺激することによる、ｅｘ　ｖｉｖｏにおけるＴ細胞の拡大は、約８～９日目以前には、主にＴＨ細胞からなるＴ細胞集団をもたらすが、約８～９日目以後には、Ｔ細胞集団は、ますます多くのＴＣ細胞集団を含む。したがって、処置の目的に応じて、対象に、主にＴＨ細胞を含むＴ細胞集団を注入することも有利でありうる。同様に、ＴＣ細胞の抗原特異的サブセットを単離した場合は、このサブセットを、より高度に拡大することも有益でありうる。

【１２１６】

さらに、ＣＤ４マーカーおよびＣＤ８マーカーに加えて、他の表現型マーカーも、細胞拡大工程の過程において、著明ではあるが、大部分は、再現可能な形で変動する。したがって、このような再現可能性は、活性化Ｔ細胞産物を、具体的な目的に向けてテーラーメイド化する能力を可能とする。

【１２１７】

本明細書で記載されるＣＡＲを発現するように操作された、本開示の細胞を構築したら、多様なアッセイを使用して、抗原による刺激後にＴ細胞を拡大する能力、再刺激の非存在下で、Ｔ細胞の拡大を維持する能力、ならびに適切なｉｎ　ｖｉｔｒｏモデルおよび動物モデルにおける抗がん活性などであるがこれらに限定されない、分子の活性について査定することができる。ＣＡＲおよび／またはＣＡＲを発現する細胞の効果を査定するアッセイについては、下記でさらに詳細に記載する。

【１２１８】

初代Ｔ細胞内のＣＡＲ発現についてのウェスタンブロット解析を使用して、単量体および二量体の存在を検出することができる。例えば、Milone et al., Molecular Therapy 1

7(8): 1453-1464 (2009)を参照されたい。ごく簡単に略述すると、ＣＡＲを発現するＴ細胞（ＣＤ４$^+$およびＣＤ８$^+$Ｔ細胞の１：１混合物）を、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで、１０日間を超えて拡大するのに続いて、溶解させ、還元条件下で、ＳＤＳ－ＰＡＧＥにかけた。全長ＴＣＲ－ζ細胞質ドメインと、内因性ＴＣＲ－ζ鎖とを含有するＣＡＲを、ＴＣＲ－ζ鎖に対する抗体を使用するウェスタンブロット法により検出する。同じＴ細胞のサブセットを、非還元条件下のＳＤＳ－ＰＡＧＥ解析のために使用して、共有結合による二量体の形成についての査定を可能とした。

【１２１９】

抗原刺激後のｉｎ　ｖｉｔｒｏにおける、ＣＡＲ$^+$Ｔ細胞の拡大は、フローサイトメトリーにより測定することができる。例えば、ＣＤ４$^+$Ｔ細胞と、ＣＤ８$^+$Ｔ細胞との混合物を、αＣＤ３／αＣＤ２８　ａＡＰＣで刺激するのに続き、プロモーターの制御下でＧＦＰを発現するレンチウイルスベクターを形質導入して、解析する。例示的なプロモーターは、ＣＭＶ　ＩＥ遺伝子プロモーター、ＥＦ－１αプロモーター、ユビキチンＣプロモーター、またはホスホグリセロキナーゼ（ＰＧＫ）プロモーターを含む。ＧＦＰ蛍光は、ＣＤ４$^+$および／またはＣＤ８$^+$Ｔ細胞サブセット内における培養の６日目に、フローサイトメトリーによりにより査定する。例えば、Milone et al., Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)を参照されたい。代替的に、ＣＤ４$^+$Ｔ細胞と、ＣＤ８$^+$Ｔ細胞との混合物を、０日目に、αＣＤ３／αＣＤ２８でコーティングされた磁気ビーズで刺激し、１日目に、２Ａリボソームスキッピング配列を使用して、ｅＧＦＰと共に、ＣＡＲを発現する、バイシストロニックのレンチウイルスベクターを使用して、ＣＡＲを形質導入する。洗浄後において、培養物を、抗ＣＤ３抗体および抗ＣＤ２８抗体（Ｋ５６２－ＢＢＬ－３／２８）の存在下において、本明細書で記載されるがん関連抗原$^+$Ｋ５６２細胞（本明細書で記載されるがん関連抗原を発現するＫ５６２）、野生型Ｋ５６２細胞（Ｋ５６２野生型）、またはｈＣＤ３２および４－１ＢＢＬを発現するＫ５６２細胞で再刺激する。外因性ＩＬ－２を、隔日、１００ＩＵ／ｍｌで、培養物へと添加する。ＧＦＰ$^+$Ｔ細胞は、ビーズベースのカウンティングを使用して、フローサイトメトリーにより数え上げる。例えば、Milone et al., Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)を参照されたい。

【１２２０】

また、再刺激の非存在下における、持続的なＣＡＲ$^+$Ｔ細胞の拡大についても、測定することができる。例えば、Milone et al., Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)を参照されたい。略述すると、０日目の、αＣＤ３／αＣＤ２８でコーティングされた磁気ビーズによる刺激、および１日目の、示されたＣＡＲの形質導入後である、培養の８日目において、Ｃｏｕｌｔｅｒ　Ｍｕｌｔｉｓｉｚｅｒ　ＩＩＩ　ｐａｒｔｉｃｌｅ　ｃｏｕｎｔｅｒ、Ｎｅｘｃｅｌｏｍ　Ｃｅｌｌｏｍｅｔｅｒ　Ｖｉｓｉｏｎ、またはＭｉｌｌｉｐｏｒｅ　Ｓｃｅｐｔｅｒを使用して、平均Ｔ細胞容量（ｆｌ）を測定する。

【１２２１】

ＣＡＲＴ活性を測定するのに、動物モデルもまた使用することができる。例えば、免疫欠損マウスにおいて、本明細書で記載されるがん関連抗原に特異的なヒトＣＡＲ$^+$Ｔ細胞を使用して、原発性ヒトｐｒｅ－Ｂ　ＡＬＬを処置する、異種移植片モデルを使用することができる。例えば、Milone et al., Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)を参照されたい。ごく簡単に略述すると、ＡＬＬを確立した後で、マウスを、処置群へと無作為化する。異なる数の、がん関連抗原特異的ＣＡＲで操作されたＴ細胞を、１：１の比で、Ｂ－ＡＬＬを保有するＮＯＤ－ＳＣＩＤ－γ$^-$／$^-$マウスへと共注射する。マウスに由来する脾臓ＤＮＡ内の、がん関連抗原特異的ＣＡＲベクターのコピー数を、Ｔ細胞注射後の、多様な時点において査定する。動物を、毎週の間隔で、白血病について評価する。末梢血の、本明細書で記載されるがん関連抗原$^+$Ｂ－ＡＬＬ芽球カウントを、本明細書で記載されるがん関連抗原ζＣＡＲ$^+$Ｔ細胞またはモック形質導入Ｔ細胞を注射されたマウスにおいて測定する。ログランク検定を使用して、群ごとの生存曲線を比較する。加えて、ＮＯＤ－ＳＣＩＤ－γ$^-$／$^-$マウスにおけるＴ細胞注射の４週間後における、絶対末梢血ＣＤ４$^+$Ｔ細胞およびＣＤ８$^+$Ｔ細胞のカウントについてもまた解析することができる。

マウスに白血病性細胞を注射し、３週間後、ｅＧＦＰへと連結されたＣＡＲをコードするバイシストロニックのレンチウイルスベクターにより、ＣＡＲを発現するように操作されたＴ細胞を注射した。注射の前に、Ｔ細胞を、モック形質導入細胞と混合することにより、インプットＧＦＰ$^{+}$Ｔ細胞の４５～５０％へと標準化し、フローサイトメトリーにより確認する。動物を、１週間の間隔で、白血病について評価する。ログランク検定を使用して、ＣＡＲ$^{+}$Ｔ細胞群についての生存曲線を比較する。

【１２２２】

用量依存性のＣＡＲ処置応答について査定することができる。例えば、Milone et al., Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)を参照されたい。例えば、２１日目に、ＣＡＲ　Ｔ細胞を注射されたマウス、同等数のモック形質導入Ｔ細胞を注射されたマウス、またはＴ細胞を注射されなかったマウスにおいて、白血病を確立した３５～７０日後に、末梢血を得る。末梢血の、本明細書で記載されるがん関連抗原$^{+}$ＡＬＬ芽球カウントを決定するために、各群に由来するマウスからランダムに採血し、次いで、３５および４９日目に死なせた。残りの動物は、５７および７０日目に査定した。

【１２２３】

細胞増殖およびサイトカイン産生の評価については、例えば、Milone et al., Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)において、既に記載されている。略述すると、マイクロ滴定プレート内で、洗浄されたＴ細胞を、本明細書で記載されるがん関連抗原を発現するＫ５６２細胞（Ｋ１９）またはＣＤ３２およびＣＤ１３７を発現するＫ５６２細胞（ＫＴ３２－ＢＢＬ）と、最終Ｔ細胞：Ｋ５６２比を２：１として混合することにより、ＣＡＲ媒介型増殖についての評価を実施する。Ｋ５６２細胞は、使用の前に、ガンマ放射線で照射した。これらのシグナルは、ｅｘ　ｖｉｖｏにおいて、ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の拡大を、長期にわたり支援するので、抗ＣＤ３（クローンＯＫＴ３）および抗ＣＤ２８（クローン９．３）モノクローナル抗体を、ＫＴ３２－ＢＢＬ細胞を伴う培養物へと添加して、Ｔ細胞増殖の刺激についての陽性対照として用いる。製造元により記載される通りに、ＣｏｕｎｔＢｒｉｇｈｔ（商標）ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｎｔ　ｂｅａｄｓ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、Ｃａｒｌｓｂａｄ、ＣＡ）およびフローサイトメトリーを使用して、培養物中のＴ細胞を数え上げる。ｅＧＦＰ－２Ａと連結された、ＣＡＲを発現するレンチウイルスベクターで操作されたＴ細胞を使用して、ＣＡＲ$^{+}$Ｔ細胞を、ＧＦＰの発現により同定する。ＧＦＰを発現しないＣＡＲ＋Ｔ細胞については、ＣＡＲ＋Ｔ細胞を、ビオチニル化された、組換えの、本明細書で記載されるがん関連抗原タンパク質、および二次アビジン－ＰＥコンジュゲートにより検出する。また、Ｔ細胞上のＣＤ４＋およびＣＤ８$^{+}$の発現も、特異的モノクローナル抗体（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）により、同時に検出する。サイトカインの測定は、製造元の指示書に従い、ヒトＴＨ１／ＴＨ２サイトカインサイトメトリービーズアレイキット（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ、Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ、ＣＡ）を使用して、再刺激の２４時間後において回収された上清について実施した。蛍光は、ＦＡＣＳｃａｌｉｂｕｒフローサイトメーターを使用して評価し、データは、製造元の指示書に従い解析する。

【１２２４】

細胞傷害作用は、標準的な５１Ｃｒ放出アッセイにより評価することができる。例えば、Milone et al., Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)を参照されたい。略述すると、標的細胞（Ｋ５６２系および原発性ｐｒｏ－Ｂ－ＡＬＬ細胞）に、５１Ｃｒ（ＮａＣｒＯ４としての、Ｎｅｗ　Ｅｎｇｌａｎｄ　Ｎｕｃｌｅａｒ、Ｂｏｓｔｏｎ、ＭＡ）を、３７℃で、頻繁に攪拌しながら、２時間にわたりロードし、完全ＲＰＭＩ中で、２回にわたり洗浄し、マイクロ滴定プレートへと播種した。エフェクターＴ細胞を、標的細胞と、ウェル内で、完全ＲＰＭＩ中、多様なエフェクター細胞：標的細胞（Ｅ：Ｔ）比で混合する。また、培地だけ（自発放出；ＳＲ）または１％のｔｒｉｔｏｎ－Ｘ　１００洗浄剤溶液（全放出：ＴＲ）を含有する、さらなるウェルも調製する。３７℃で４時間にわたるインキュベーションの後、上清を、各ウェルから採取する。次いで、ガンマ粒子カウンター（Ｐａｃｋａｒｄ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔ　Ｃｏ．、Ｗａｌｔｈａｍ、ＭＡ）を使用し

て、放出された５１Ｃｒを測定する。各条件を、少なくとも三連で実施し、式：溶解％＝（ＥＲ－ＳＲ）／（ＴＲ－ＳＲ）［式中、ＥＲは、各実験条件で放出される平均５１Ｃｒを表す］を使用して、溶解百分率を計算する。

【１２２５】

イメージング技術を使用して、腫瘍保有動物モデルにおける、ＣＡＲの特異的トラフィッキングおよび増殖について査定することができる。このようなアッセイについては、例えば、Barrett et al., Human Gene Therapy 22:1575-1586 (2011)において記載されている。略述すると、ＮＯＤ／ＳＣＩＤ／γｃ$^{-}$／$^{-}$（ＮＳＧ）マウスに、Ｎａｌｍ－６細胞をＩＶ注射し、７日後、ＣＡＲ構築物を電気穿孔した４時間後に、Ｔ細胞をＩＶ注射する。Ｔ細胞に、レンチウイルス構築物を安定的にトランスフェクトして、ホタルルシフェラーゼを発現させ、マウスを、生物発光についてイメージングする。代替的に、Ｎａｌｍ－６異種移植片モデルにおける、単回のＣＡＲ$^{+}$Ｔ細胞の注射の治療有効性および特異性は、以下の通りに測定することもできる。ＮＳＧマウスに、ホタルルシフェラーゼを安定的に発現するように形質導入されたＮａｌｍ－６を注射し、７日後に、ＣＡＲを電気穿孔されたＴ細胞の、単回の尾静脈注射が続く。注射後の多様な時点において、動物をイメージングする。例えば、５日目（処置の２日前）および８日目（ＣＡＲ$^{+}$ＰＢＬの２４時間後）の代表的マウスにおいて、ホタルルシフェラーゼ陽性白血病についての光子密度ヒートマップを作成することができる。

【１２２６】

本明細書の実施例節に記載されるアッセイのほか、当技術分野で公知のアッセイも含む、他のアッセイもまた、本明細書で記載される細胞およびＣＡＲを発現する細胞について査定するのに使用することができる。

【１２２７】

送達のタイミング

ある実施形態では、Ｃａｓ系の構成要素、例えば、本明細書で記載される、Ｃａｓ９分子の構成要素および／またはｇＲＮＡ分子の構成要素以外の、１または複数の核酸分子（例えば、ＤＮＡ分子）を送達する。ある実施形態では、核酸分子を、Ｃａｓ系の構成要素のうちの１または複数を送達するのと同時に送達する。ある実施形態では、核酸分子を、Ｃａｓ系の構成要素のうちの１または複数を送達する前に、または送達した後で（例えば、約３０分、１時間、２時間、３時間、６時間、９時間、１２時間、１日、２日間、３日間、１週間、２週間、または４週間以内に）送達する。ある実施形態では、核酸分子を、Ｃａｓ系の構成要素、例えば、Ｃａｓ９分子の構成要素および／またはｇＲＮＡ分子の構成要素のうちの１または複数を送達する手段と異なる手段により送達する。核酸分子を、本明細書で記載される送達法のうちのいずれかにより送達することができる。例えば、核酸分子は、ウイルスベクター、例えば、組込み欠損レンチウイルスにより送達することができ、Ｃａｓ９分子の構成要素および／またはｇＲＮＡ分子の構成要素を、例えば、核酸（例えば、ＤＮＡ）により引き起こされる毒性を低減しうるように、電気穿孔により送達することができる。ある実施形態では、核酸分子は、治療用タンパク質、例えば、本明細書で記載されるタンパク質をコードする。ある実施形態では、核酸分子は、ＲＮＡ分子、例えば、本明細書で記載されるＲＮＡ分子をコードする。

【１２２８】

構成要素の、バイモーダル送達または示差的送達

Ｃａｓ系の構成要素、例えば、Ｃａｓ９分子の構成要素、およびｇＲＮＡ分子の構成要素の個別の送達であり、より特定すると、示差的方式による構成要素の送達は、例えば、組織特異性および安全性を改善することにより、効能を増強しうる。ある実施形態では、Ｃａｓ９分子とｇＲＮＡ分子とを、場合によって、本明細書では、示差的方式と称する、異なる方式により送達する。本明細書で使用される、異なる方式または示差的方式とは、対象の構成要素分子、例えば、Ｃａｓ９分子、ｇＲＮＡ分子、鋳型核酸、またはペイロードに対して、異なる薬力学特性または薬物動態特性を付与する送達方式を指す。例えば、送達方式は、例えば、選択されたコンパートメント内、組織内、または臓器内で、異なる

組織分布、異なる半減期、または異なる時間的分布を結果としてもたらしうる。

【１２２９】

一部の送達方式、例えば、細胞内または細胞の子孫細胞内に残留する核酸ベクターによる送達、例えば、自己複製または細胞内の核酸への挿入による送達は、残留性の大きな構成要素の発現および存在を結果としてもたらす。例は、ウイルスによる送達、例えば、アデノ随伴ウイルスによる送達、またはレンチウイルスによる送達を含む。

【１２３０】

例を目的として、構成要素、例えば、Ｃａｓ９分子およびｇＲＮＡ分子を、結果として得られる、送達された構成要素の、体内、または特定のコンパートメント内、組織内、もしくは臓器内における半減期または残留性との関係で、異なる方式により送達することができる。ある実施形態では、ｇＲＮＡ分子を、このような方式により送達することができる。Ｃａｓ９分子構成要素を、その身体、または特定のコンパートメント、組織、もしくは臓器への、低い残留性またはより少ない曝露を結果としてもたらす方式により送達することができる。

【１２３１】

より一般に、ある実施形態では、第１の送達方式を使用して、第１の構成要素を送達し、第２の送達方式を使用して、第２の構成要素を送達する。第１の送達方式は、第１の薬力学特性または薬物動態特性を付与する。第１の薬力学特性は、例えば、体内、コンパートメント内、組織内、または臓器内の、構成要素、または構成要素をコードする核酸の、分布、残留性、または曝露でありうる。第２の送達方式は、第２の薬力学特性または薬物動態特性を付与する。第２の薬力学特性は、例えば、体内、コンパートメント内、組織内、または臓器内の、構成要素、または構成要素をコードする核酸の、分布、残留性、または曝露でありうる。

【１２３２】

ある実施形態では、第１の薬力学特性または薬物動態特性、例えば、分布、残留性、または曝露を、第２の薬力学特性または薬物動態特性より、大きく制限する。

【１２３３】

ある実施形態では、第１の送達方式を選択して、薬力学特性または薬物動態特性、例えば、分布、残留性、または曝露を最適化する、例えば、これらを最小化する。

【１２３４】

ある実施形態では、第２の送達方式を選択して、薬力学特性または薬物動態特性、例えば、分布、残留性、または曝露を最適化する、例えば、これらを最大化する。

【１２３５】

ある実施形態では、第１の送達方式は、比較的残留性のエレメント、例えば、核酸、例えば、プラスミドまたはウイルスベクター、例えば、ＡＡＶまたはレンチウイルスの使用を含む。このようなベクターは、比較的残留性であるので、それらから転写される産物も、比較的残留性となるであろう。

【１２３６】

ある実施形態では、第２の送達方式は、比較的一過性のエレメント、例えば、ＲＮＡまたはタンパク質を含む。

【１２３７】

ある実施形態では、第１の構成要素は、ｇＲＮＡを含み、送達方式は、比較的残留性である、例えば、ｇＲＮＡは、プラスミドまたはウイルスベクター、例えば、ＡＡＶまたはレンチウイルスから転写される。遺伝子は、タンパク質産物をコードせず、ｇＲＮＡは、孤立して作用することは不可能であるため、これらの遺伝子の転写は、生理学的帰結をそれほど有しないであろう。第２の構成要素であるＣａｓ９分子は、例えば、ｍＲＮＡまたはタンパク質として、一過性で送達され、完全なＣａｓ９分子／ｇＲＮＡ分子複合体が、短時間に限り存在し、活性となることを確保する。

【１２３８】

さらに、構成要素は、安全性および組織特異性を増強するように、互いを補完し合う、

異なる分子形態で送達することもでき、異なる送達ベクターにより送達することもできる。

【１２３９】

示差的送達方式の使用は、効能、安全性、および有効性を増強しうる。例えば、最終的なオフターゲット修飾の可能性を低減することができる。細菌由来のＣａｓ酵素に由来するペプチドは、ＭＨＣ分子により、細胞の表面上に表示されるので、低残留性方式による、免疫原性構成要素、例えば、Ｃａｓ９分子の送達は、免疫原性を低減しうる。二元送達系は、これらの欠点を緩和しうる。

【１２４０】

示差的送達方式を使用して、構成要素を、異なるが、重複する標的領域へと送達することができる。標的領域の重複部の外側では、活性複合体の形成を最小化する。したがって、ある実施形態では、第１の構成要素、例えば、ｇＲＮＡ分子を、第１の空間、例えば、組織への分布を結果としてもたらす、第１の送達方式により送達する。第２の構成要素、例えば、Ｃａｓ９分子を、第２の空間、例えば、組織への分布を結果としてもたらす、第２の送達方式により送達する。ある実施形態では、第１の方式は、リポソーム、ナノ粒子、例えば、ポリマー性ナノ粒子、および核酸、例えば、ウイルスベクターから選択される第１のエレメントを含む。第２の方式は、これらの群から選択される第２のエレメントを含む。ある実施形態では、第１の送達方式は、第１のターゲティングエレメント、例えば、細胞特異的受容体または抗体を含み、第２の送達方式は、このエレメントを含まない。ある実施形態では、第２の送達方式は、第２のターゲティングエレメント、例えば、第２の細胞特異的受容体または第２の抗体を含む。

【１２４１】

Ｃａｓ９分子を、ウイルス送達ベクター、リポソーム、またはポリマー性ナノ粒子により送達する場合、単一の組織だけをターゲティングすることが望ましい場合に、複数の組織への送達がなされ、これらにおける治療活性がもたらされる潜在的可能性がある。二元送達系は、この課題を解決し、組織特異性を増強する。ｇＲＮＡ分子およびＣａｓ９分子を、顕著に異なるが、組織向性が重複する、個別の送達媒体内にパッケージングする場合、両方のベクターによりターゲティングされる組織内に限り、完全に機能的な複合体が形成される。

【１２４２】

一態様では、送達を、ｅｘ　ｖｉｖｏで達する。

【１２４３】

ＸＩＩＩ．修飾ヌクレオシド、ヌクレオチド、および核酸

修飾ヌクレオシドおよび修飾ヌクレオチドは、核酸内、例えば、特に、ｇＲＮＡ内に存在しうるが、また、ＲＮＡの他の形態、例えば、ｍＲＮＡ内、ＲＮＡｉ内、またはｓｉＲＮＡ内にも存在しうる。本明細書で記載される「ヌクレオシド」とは、五炭糖分子（ペントースまたはリボース）もしくはその誘導体、および有機塩基、プリンもしくはピリミジン、またはこれらの誘導体を含有する化合物と規定される。本明細書で記載される「ヌクレオチド」とは、リン酸基をさらに含むヌクレオシドとして規定される。

【１２４４】

修飾ヌクレオシドおよび修飾ヌクレオチドは、

（ｉ）ホスホジエステル骨格連結内の、非連結型リン酸酸素の一方もしくは両方、および／または連結型リン酸酸素のうちの１もしくは複数の変更、例えば、置きかえ；

（ｉｉ）リボース糖上のリボース糖の構成要素、例えば、２’ヒドロキシルの変更、例えば、置きかえ；

（ｉｉｉ）リン酸部分の、「脱リン酸化」リンカーでの、完全な置きかえ；

（ｉｖ）自然発生のヌクレオ塩基の修飾または置きかえであって、非カノニカルのヌクレオ塩基での修飾または置きかえを含む修飾または置きかえ；

（ｖ）リボース－リン酸骨格の置きかえまたは修飾；

（ｖｉ）オリゴヌクレオチドの３’末端部または５’末端部の修飾、例えば、末端リン

酸基の除去、修飾、もしくは置きかえ、または部分、キャップ、もしくはリンカーのコンジュゲーション；ならびに
（ｖｉｉ）糖の修飾または置きかえ
のうちの１または複数を含みうる。
【１２４５】
上記で列挙した修飾を組み合わせて、２つ、３つ、４つ、またはこれを超える修飾を有しうる、修飾ヌクレオシドおよび修飾ヌクレオチドをもたらすことができる。例えば、修飾ヌクレオシドまたは修飾ヌクレオチドは、修飾糖および修飾ヌクレオ塩基を有しうる。ある実施形態では、ｇＲＮＡのどの塩基も、修飾されている、例えば、全ての塩基は、修飾リン酸基を有する、例えば、全ての修飾リン酸基は、ホスホロチオエート基である。ある実施形態では、単分子ｇＲＮＡ分子またはモジュラーｇＲＮＡ分子のリン酸基の全てまたは実質的に全ては、ホスホロチオエート基で置きかえられている。
【１２４６】
ある実施形態では、修飾ヌクレオチド、例えば、本明細書で記載される修飾を有するヌクレオチドを、核酸、例えば、「修飾核酸」へと組み込むことができる。一部の実施形態では、修飾核酸は、１つ、２つ、３つ、またはこれを超える修飾ヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、修飾核酸内の位置のうちの、少なくとも５％（例えば、少なくとも約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約３５％、少なくとも約４０％、少なくとも約４５％、少なくとも約５０％、少なくとも約５５％、少なくとも約６０％、少なくとも約６５％、少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、または約１００％）は、修飾ヌクレオチドである。
【１２４７】
非修飾核酸は、例えば、細胞内のヌクレアーゼによる分解を受けやすい場合がある。例えば、ヌクレアーゼは、核酸のホスホジエステル結合を加水分解しうる。したがって、一態様では、本明細書で記載される修飾核酸は、例えば、ヌクレアーゼに対する安定性を導入するように、１または複数の修飾ヌクレオシドまたは修飾ヌクレオチドを含有しうる。
【１２４８】
一部の実施形態では、修飾ヌクレオシド、修飾ヌクレオチド、および本明細書で記載される修飾核酸は、ｉｎ　ｖｉｖｏおよびｅｘ　ｖｉｖｏのいずれにおいても、細胞集団へと導入されると、生得的免疫応答の低減を呈示しうる。「生得的免疫応答」という用語は、一般に、ウイルス由来または細菌由来の一本鎖核酸を含む外因性核酸に対する細胞の応答であって、サイトカイン、特に、インターフェロンの発現および放出、ならびに細胞死の誘導を伴う応答を含む。一部の実施形態では、修飾ヌクレオシド、修飾ヌクレオチド、および本明細書で記載される修飾核酸は、パートナーと相互作用する主溝の、核酸との結合を破壊しうる。一部の実施形態では、修飾ヌクレオシド、修飾ヌクレオチド、および本明細書で記載される修飾核酸は、ｉｎ　ｖｉｖｏおよびｅｘ　ｖｉｖｏのいずれにおいても、細胞集団へと導入されると、生得的免疫応答の低減を呈示することが可能であり、また、パートナーと相互作用する主溝の、核酸との結合も破壊する。
【１２４９】
化学基の定義
本明細書で使用される「アルキル」とは、直鎖状または分枝状である、飽和炭化水素基を指すことを意図する。アルキル基の例は、メチル（Ｍｅ）、エチル（Ｅｔ）、プロピル（例えば、ｎ－プロピルおよびイソプロピル）、ブチル（例えば、ｎ－ブチル、イソブチル、ｔ－ブチル）、ペンチル（例えば、ｎ－ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル）などを含む。アルキル基は、１～約２０、２～約２０、１～約１２、１～約８、１～約６、１～約４、または１～約３個の炭素原子を含有しうる。
【１２５０】
本明細書で使用される「アリール」とは、例えば、フェニル、ナフチル、アントラセニ

ル、フェナントレニル、インダニル、インデニルなど、単環式または多環式の（例えば、２つ、３つ、または４つの融合環を有する）芳香族炭化水素を指す。一部の実施形態では、アリール基は、６～約２０個の炭素原子を有する。

【１２５１】

本明細書で使用される「アルケニル」とは、少なくとも１つの二重結合を含有する脂肪族基を指す。本明細書で使用される「アルキニル」とは、２～１２個の炭素原子を含有する、直鎖状または分枝状の炭化水素鎖を指し、１または複数の三重結合を有することを特徴とする。アルキニル基の例は、エチニル、プロパルギル、および３－ヘキシニルを含むがこれらに限定されない。

【１２５２】

本明細書で使用される「アリールアルキル」または「アラルキル」とは、アルキルの水素原子が、アリール基により置きかえられたアルキル部分を指す。アラルキルは、１つを超える水素が、アリール基により置きかえられた基を含む。「アリールアルキル」または「アラルキル」の例は、ベンジル基、２－フェニルエチル基、３－フェニルプロピル基、９－フルオレニル基、ベンズヒドリル基、およびトリチル基を含む。

【１２５３】

本明細書で使用される「シクロアルキル」とは、３～１２個の炭素を有する、環式、二環式、三環式、または多環式の、非芳香族炭化水素基を指す。シクロアルキル部分の例は、シクロプロピル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルを含むがこれらに限定されない。

【１２５４】

本明細書で使用される「ヘテロシクリル」とは、複素環系の一価ラジカルを指す。代表的なヘテロシクリルは、限定せずに、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、ピロリドニル、ピペリジニル、ピロリニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキソラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、およびモルホリニルを含む。

【１２５５】

本明細書で使用される「ヘテロアリール」とは、ヘテロ芳香族環系の一価ラジカルを指す。ヘテロアリール部分の例は、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、ピロリル、フラニル、インドリル、チオフェニルピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル、キノリル、およびプテリジニルを含むがこれらに限定されない。

【１２５６】

リン酸骨格修飾

リン酸基

一部の実施形態では、修飾ヌクレオチドのリン酸基は、酸素のうちの１または複数を、異なる置換基で置きかえることにより修飾することができる。さらに、修飾ヌクレオチド、例えば、修飾核酸内に存在する修飾ヌクレオチドは、非修飾リン酸部分の、本明細書で記載される修飾リン酸による、完全な置きかえを含みうる。一部の実施形態では、リン酸骨格の修飾は、非対称的な電荷分布を伴う、非帯電リンカーまたは帯電リンカーを結果としてもたらす変更を含みうる。

【１２５７】

修飾リン酸基の例は、ホスホロチオエート、ホスホロセレネート（phosphoroselenate）、ボラノホスフェート（boranophosphate（borano phosphate））、ボラノホスフェート（boranophosphate（borano phosphate））エステル、ホスホン酸水素、ホスホルアミデート（phosphoramidate（phosphoroamidate））、ホスホン酸アルキルまたはホスホン酸アリール、およびホスホトリエステルを含む。一部の実施形態では、リン酸骨格部分内の、非架橋リン酸酸素原子のうちの１つを、以下の基：硫黄（Ｓ）、セレニウム（Ｓｅ）、BR_3（式中、Ｒは、例えば、水素、アルキル、またはアリールでありうる）、Ｃ（例えば、アルキル基、アリール基など）、Ｈ、NR_2（式中、Ｒは、例えば、水素、アルキ

ル、またはアリールでありうる）、またはＯＲ（式中、Ｒは、例えば、アルキルまたはアリールでありうる）のうちのいずれかにより置きかえることができる。非修飾リン酸基内のリン原子は、アキラルである。しかし、非架橋酸素のうちの１つの、上記の原子または原子群のうちの１つでの置きかえは、リン原子をキラルとしうる、すなわち、このようにして修飾されたリン酸基内のリン原子は、立体中心である。ステレオジェニックのリン原子は、「Ｒ」立体配置（本明細書では、Ｒｐ）または「Ｓ」立体配置（本明細書では、Ｓｐ）を有しうる。

【１２５８】

ホスホロジチオエート（phosphorodithioate）は、非架橋酸素の両方が、硫黄により置きかえられている。ホスホロジチオエート（phosphorodithioate）内のリン中心は、アキラルであり、これは、オリゴリボヌクレオチドジアステレオマーの形成を除外する。一部の実施形態では、非架橋酸素の一方または両方に対する修飾はまた、非架橋酸素の、Ｓ、Ｓｅ、Ｂ、Ｃ、Ｈ、Ｎ、およびＯＲ（Ｒは、例えば、アルキルまたはアリールでありうる）から独立に選択される基での置きかえも含みうる。

【１２５９】

また、リン酸リンカーも、架橋酸素（すなわち、リン酸をヌクレオシドへと連結する酸素）の、窒素（架橋ホスホルアミデート（phosphoramidate（phosphoroamidate））、硫黄（架橋ホスホロチオエート）、および炭素（架橋ホスホン酸メチレン）での置きかえにより修飾することができる。置きかえは、連結酸素の一方または両方において生じうる。

【１２６０】

リン酸基の置きかえ

リン酸基は、非リン含有コネクターにより置きかえることができる。一部の実施形態では、リン酸基の電荷を、中性部分により置きかえることができる。

【１２６１】

リン酸基を置きかえうる部分の例は、限定せずに、例えば、ホスホン酸メチル、ヒドロキシルアミノ、シロキサン、カーボネート（carbonate）、カルボキシメチル、カルバメート（carbamate）、アミド、チオエーテル、エチレンオキシドリンカー、スルホネート（sulfonate）、スルホンアミド、チオホルムアセタール、ホルムアセタール、オキシム、メチレンイミノ、メチレンメチルイミノ、メチレンヒドラゾ、メチレンジメチルヒドラゾ、およびメチレンオキシメチルイミノを含みうる。

【１２６２】

リボリン酸骨格の置きかえ

また、核酸を模倣しうる足場であって、リン酸リンカーおよびリボース糖を、ヌクレアーゼ耐性ヌクレオシドまたはヌクレオチドサロゲートにより置きかえた足場も、構築することができる。一部の実施形態では、ヌクレオ塩基を、サロゲート骨格でテザリングすることができる。例は、限定せずに、モルホリノ、シクロブチル、ピロリジン、およびペプチド核酸（ＰＮＡ）によるヌクレオシドサロゲートを含みうる。

【１２６３】

糖修飾

修飾ヌクレオシドおよび修飾ヌクレオチドは、糖基に対する、１または複数の修飾を含みうる。例えば、２’ヒドロキシル基（ＯＨ）は、多数の異なる「オキシ」または「デオキシ」置換基で、修飾するか、または置きかえることができる。一部の実施形態では、２’ヒドロキシル基に対する修飾は、ヒドロキシルが脱プロトン化されて、２’－アルコキシドイオンを形成することがもはやできなくなるので、核酸の安定性を増強しうる。２’－アルコキシドは、リンカーリン原子に対する、分子内の求核攻撃による分解を触媒しうる。

【１２６４】

「オキシ」－２’ヒドロキシル基修飾の例は、アルコキシまたはアリールオキシ（ＯＲ［式中、「Ｒ」は、例えば、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロ

アリールまたは糖でありうる］）；ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、Ｏ（$CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2OR$［式中、Ｒは、例えば、Ｈ、または、任意選択で、置換アルキルであることが可能であり、ｎは、０～２０（例えば、０～４、０～８、０～１０、０～１６、１～４、１～８、１～１０、１～１６、１～２０、２～４、２～８、２～１０、２～１６、２～２０、４～８、４～１０、４～１６、および４～２０）の整数でありうる］を含みうる。一部の実施形態では、「オキシ」－２’ヒドロキシル基修飾は、２’ヒドロキシルを、例えば、$C_{1\sim6}$アルキレンまたは$C_{1\sim6}$ヘテロアルキレン架橋により、同じリボース糖の４’炭素へと接続した「ロックト」核酸（ＬＮＡ）であって、例示的な架橋がメチレン架橋、プロピレン架橋、エーテル架橋、またはアミノ架橋；Ｏ－アミノ（式中、アミノは、例えば、NH_2；アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、またはジヘテロアリールアミノ、エチレンジアミン、またはポリアミノでありうる）；およびアミノアルコキシ、Ｏ（$CH_2)_n$－アミノ（式中、アミノは、例えば、NH_2；アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、またはジヘテロアリールアミノ、エチレンジアミン、またはポリアミノでありうる）を含みうる、ＬＮＡを含みうる。一部の実施形態では、「オキシ」－２’ヒドロキシル基修飾は、メトキシエチル基（ＭＯＥ）（$OCH_2CH_2OCH_3$；例えば、ＰＥＧ誘導体）を含みうる。

【１２６５】

「デオキシ」修飾は、水素（すなわち、デオキシリボース糖、例えば、部分的にｄｓであるＲＮＡの突出部分における）；ハロ（例えば、ブロモ、クロロ、フルオロ、またはヨード）；アミノ（式中、アミノは、例えば、NH_2；アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、またはアミノ酸でありうる）；$NH(CH_2CH_2NH)_nCH2CH_2$－アミノ（式中、アミノは、例えば、本明細書で記載される通りでありうる）、－ＮＨＣ（０）Ｒ（式中、Ｒは、例えば、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、または糖でありうる）、シアノ；メルカプト；アルキルチオアルキル；チオアルコキシ；ならびに任意選択で、例えば、本明細書で記載されるアミノで置換されうる、アルキル、シクロアルキル、アリール、アルケニルおよびアルキニルを含みうる。

【１２６６】

糖基はまた、リボース内の対応する炭素の立体化学配置とは逆の立体化学配置を有する、１または複数の炭素も含有しうる。したがって、修飾核酸は、例えば、アラビノースを糖として含有するヌクレオチドを含みうる。ヌクレオチド「単量体」は、糖上のΓ位、例えば、アルファ－ヌクレオシドにおいて、アルファ連結を有しうる。修飾核酸はまた、Ｃ－において、ヌクレオ塩基を欠く、「非塩基性」糖も含みうる。これらの非塩基性糖はまた、構成糖原子のうちの１または複数においても、さらに修飾されうる。修飾核酸はまた、Ｌ形態、例えば、Ｌ－ヌクレオシド内の１または複数の糖も含みうる。

【１２６７】

一般に、ＲＮＡは、酸素を有する５員環の糖基である、リボースを含む。例示的な修飾ヌクレオシドおよび修飾ヌクレオチドは、限定せずに、リボースの酸素の置きかえ（例えば、硫黄（Ｓ）、セレニウム（Ｓｅ）、または例えば、メチレンもしくはエチレンなどのアルキレンによる）；二重結合の付加（例えば、リボースを、シクロペンテニルまたはシクロヘキセニルで置きかえる）；リボースの環縮小（例えば、シクロブタンまたはオキセタンの４員環を形成する）；リボースの環拡大（例えば、アンヒドロヘキシトール、アルトリトール、マンニトール、シクロヘキサニル、シクロヘキセニル、およびホスホルアミデート（phosphoramidate）骨格もまた有するモルホリノなど、さらなる炭素またはヘテロ原子を有する、例えば、６員環または７員環を形成する）を含みうる。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチドは、多環形態（例えば、トリシクロ）；およびグリコール核酸（ＧＮＡ）（例えば、リボースを、ホスホジエステル結合へと接合させたグリコール単位に

より置きかえた、Ｒ－ＧＮＡまたはＳ－ＧＮＡ）、トレロース核酸（リボースを、ａ－Ｌ－トレオフラノシル－（３’－→２’）で置きかえたＴＮＡ）などの「非ロックト」形態を含みうる。

【１２６８】

ヌクレオ塩基に対する修飾

修飾核酸へと組み込みうる、本明細書で記載される、修飾ヌクレオシドおよび修飾ヌクレオチドは、修飾ヌクレオ塩基を含みうる。ヌクレオ塩基の例は、アデニン（Ａ）、グアニン（Ｇ）、シトシン（Ｃ）、およびウラシル（Ｕ）を含むがこれらに限定されない。これらのヌクレオ塩基は、修飾核酸へと組み込みうる、修飾ヌクレオシドおよび修飾ヌクレオチドをもたらすように、修飾するか、または完全に置きかえることができる。ヌクレオチドのヌクレオ塩基は、プリン、ピリミジン、プリン、またはピリミジン類似体から独立に選択することができる。一部の実施形態では、ヌクレオ塩基は、例えば、自然発生の塩基および塩基の合成誘導体を含みうる。

【１２６９】

ウラシル

一部の実施形態では、修飾ヌクレオ塩基は、修飾ウラシルである。修飾ウラシルを有する、例示的なヌクレオ塩基およびヌクレオシドは、限定せずに、シュードウリジン（ψ）、ピリジン－４－オン　リボヌクレオシド、５－アザ－ウリジン、６－アザ－ウリジン、２－チオ－５－アザ－ウリジン、２－チオ－ウリジン（ｓ２Ｕ）、４－チオ－ウリジン（ｓ４Ｕ）、４－チオ－プソイドウリジン、２－チオ－プソイドウリジン、５－ヒドロキシ－ウリジン（ｈｏ^{5}Ｕ）、５－アミノアリル－ウリジン、５－ハロ－ウリジン（例えば、５－ヨード－ウリジンまたは５－ブロモ－ウリジン）、３－メチル－ウリジン（ｍ^{3}Ｕ）、５－メトキシ－ウリジン（ｍｏ^{5}Ｕ）、ウリジン５－オキシ酢酸（ｃｍｏ^{5}Ｕ）、ウリジン５－オキシ酢酸メチルエステル（ｍｃｍｏ＾Ｕ）、５－カルボキシメチル－ウリジン（ｃｍ^{s}Ｕ）、１－カルボキシメチル－プソイドウリジン、５－カルボキシヒドロキシメチル－ウリジン（ｃｈｍ^{5}Ｕ）、５－カルボキシヒドロキシメチル－ウリジンメチルエステル（ｍｃｈｍ^{5}Ｕ）、５－メトキシカルボニルメチル－ウリジン（ｍｃｍ^{5}Ｕ）、５－メトキシカルボニルメチル－２－チオ－ウリジン（ｍｃｍ^{5}ｓ２Ｕ）、５－アミノメチル－２－チオ－ウリジン（ｎｍ^{5}ｓ２Ｕ）、５－メチルアミノメチル－ウリジン（ｍｎｍ^{5}Ｕ）、５－メチルアミノメチル－２－チオ－ウリジン（ｍｎｍ^{5}ｓ２Ｕ）、５－メチルアミノメチル－２－セレノ－ウリジン（ｍｎｍ^{5}ｓｅ^{2}Ｕ）、５－カルバモイルメチル－ウリジン（ｎｃｍ^{5}Ｕ）、５－カルボキシメチルアミノメチル－ウリジン（ｃｍｎｍ^{5}Ｕ）、５－カルボキシメチルアミノメチル－２－チオ－ウリジン（ｃｍｎｍ＼ｓ２Ｕ）、５－プロピニル－ウリジン、１－プロピニル－プソイドウリジン、５－タウリノメチル－ウリジン（ｘｃｍ^{5}Ｕ）、１－タウリノメチル－プソイドウリジン、５－タウリノメチル－２－チオ－ウリジン（Ｔｒｎ^{5}ｓ２Ｕ）、１－タウリノメチル－４－チオ－プソイドウリジン、５－メチルウリジン（ｍ^{5}Ｕ、すなわち、ヌクレオ塩基であるデオキシチミンを有する）、１－メチル－プソイドウリジン（ιτι’ψ）、５－メチル－２－チオ－ウリジン（ｍ^{5}ｓ２Ｕ）、１－メチル－４－チオ－プソイドウリジン（ｍ’ｓ＼｜／）、４－チオ－１－メチル－プソイドウリジン、３－メチル－プソイドウリジン（ｍ’Ｖ）、２－チオ－１－メチル－プソイドウリジン、１－メチル－１－デアザ－プソイドウリジン、２－チオ－１－メチル－１－デアザ－プソイドウリジン、ジヒドロウンジン（Ｄ）、ジヒドロプソイドウンジン、５，６－ジヒドロウリジン、５－メチル－ジヒドロウリジン（ｍ^{5}Ｄ）、２－チオ－ジヒドロウリジン、２－チオ－ジヒドロプソイドウリジン、２－メトキシ－ウリジン、２－メトキシ－４－チオ－ウリジン、４－メトキシ－プソイドウリジン、４－メトキシ－２－チオ－プソイドウリジン、Ｎ１－メチル－プソイドウリジン、３－（３－アミノ－３－カルボキシプロピル）ウリジン（ａｃｐ^{3}Ｕ）、１－メチル－３－（３－アミノ－３－カルボキシプロピルプソイドウリジン５－（イソペンテニルアミノメチル）ウリジン（ｉｎｍ^{5}Ｕ）、５－（イソペンテニルアミノメチ］）－２－チオ－ウリジン（ｉｎｍ^{5}ｓ２Ｕ）、ａ－チオ－ウリジン、２’－０－メチル－ウリジン（Ｕｒｎ）、５，２

’－０－ジメチル－ウリジン（ｍ^{5}Ｕｍ）、２’－０－メチル－プソイドウリジン（ψｍ$_{1}$）、２－チオ－２’－０－メチル－ウリジン（ｓ２Ｕｍ）、５－メトキシカルボニルメチル－２’－０－メチル－ウリジン（ｍｃｍ^{5}Ｕｍ）、５－カルバモイルメチル－２’－０－メチル－ウリジン（ｎｃｍ^{5}Ｕｍ）、５－カルボキシメチルアミノメチル－２’－０－メチル－ウリジン（ｃｍｎｍ^{5}Ｕｍ）、３，２’－０－ジメチル－ウリジン（ｍ^{3}Ｕｍ）、５－（イソペンテニルアミノメチル）－２’－０－メチル－ウリジン（ｉｎｍ^{5}Ｕｍ）、１－チオ－ウリジン、デオキシチミジン、２’－Ｆ－ａｒａ－ウリジン、２’－Ｆ－ウリジン、２’－ＯＨ－ａｒａ－ウリジン、５－（２－カルボメトキシビニル）ウリジン、５－［３－（１－Ｅ－プロペニルアミノ）ウリジン、ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジネス、キサンチン、およびヒポキサンチンを含む。

【１２７０】

シトシン

一部の実施形態では、修飾ヌクレオ塩基は、修飾シトシンである。修飾シトシンを有する、例示的なヌクレオ塩基およびヌクレオシドは、限定せずに、５－アザ－シチジン、６－アザ－シチジン、プソイドイソシチジン、３－メチル－シチジン（ｍ^{3}Ｃ）、Ｎ４－アセチル－シチジン（ａｃｔ）、５－ホルミル－シチジン（ｆ^{5}Ｃ）、Ｎ４－メチル－シチジン（ｍ^{4}Ｃ）、５－メチル－シチジン（ｍ^{5}Ｃ）、５－ハロ－シチジン（例えば、５－ヨード－シチジン）、５－ヒドロキシメチル－シチジン（ｈｍ^{5}Ｃ）、１－メチル－プソイドイソシチジン、ピロロ－シチジン、ピロロ－プソイドイソシチジン、２－チオ－シチジン（ｓ２Ｃ）、２－チオ－５－メチル－シチジン、４－チオ－プソイドイソシチジン、４－チオ－１－メチル－プソイドイソシチジン、４－チオ－１－メチル－１－デアザ－プソイドイソシチジン、１－メチル－１－デアザ－プソイドイソシチジン、ゼブラリン、５－アザ－ゼブラリン、５－メチル－ゼブラリン、５－アザ－２－チオ－ゼブラリン、２－チオ－ゼブラリン、２－メトキシ－シチジン、２－メトキシ－５－メチル－シチジン、４－メトキシ－プソイドイソシチジン、４－メトキシ－１－メチル－プソイドイソシチジン、リシジン（ｋ^{2}Ｃ）、ａ－チオ－シチジン、２’－０－メチル－シチジン（Ｃｍ）、５，２’－０－ジメチル－シチジン（ｍ^{5}Ｃｍ）、Ｎ４－アセチル－２’－０－メチル－シチジン（ａｃ^{4}Ｃｍ）、Ｎ４，２’－０－ジメチル－シチジン（ｍ^{4}Ｃｍ）、５－ホルミル－２’－０－メチル－シチジン（ｆ^{5}Ｃｍ）、Ｎ４，Ｎ４，２’－０－トリメチル－シチジン（ｍ$^{4}{}_{2}$Ｃｍ）、１－チオ－シチジン、２’－Ｆ－ａｒａ－シチジン、２’－Ｆ－シチジン、および２’－ＯＨ－ａｒａ－シチジンを含む。

【１２７１】

アデニン

一部の実施形態では、修飾ヌクレオ塩基は、修飾アデニンである。修飾アデニンを有する、例示的なヌクレオ塩基およびヌクレオシドは、限定せずに、２－アミノ－プリン、２，６－ジアミノプリン、２－アミノ－６－ハロ－プリン（例えば、２－アミノ－６－クロロ－プリン）、６－ハロ－プリン（例えば、６－クロロ－プリン）、２－アミノ－６－メチル－プリン、８－アジド－アデノシン、７－デアザ－アデニン、７－デアザ－８－アザ－アデニン、７－デアザ－２－アミノ－プリン、７－デアザ－８－アザ－２－アミノ－プリン、７－デアザ－２，６－ジアミノプリン、７－デアザ－８－アザ－２，６－ジアミノプリン、１－メチル－アデノシン（ｍ’Ａ）、２－メチル－アデニン（ｍ　Ａ）、Ｎ６－メチル－アデノシン（ｍ^{6}Ａ）、２－メチルチオ－Ｎ６－メチル－アデノシン（ｍｓ２ｍ^{6}Ａ）、Ｎ６－イソペンテニル－アデノシン（ｉ^{6}Ａ）、２－メチルチオ－Ｎ６－イソペンテニル－アデノシン（ｍｓ^{2}ｉ^{6}Ａ）、Ｎ６－（ｃｉｓ－ヒドロキシイソペンテニル）アデノシン（ｉｏ^{6}Ａ）、２－メチルチオ－Ｎ６－（ｃｉｓ－ヒドロキシイソペンテニル）アデノシン（ｍｓ２ｉｏ^{6}Ａ）、Ｎ６－グリシニルカルバモイル－アデノシン（ｇ^{6}Ａ）、Ｎ６－トレオニルカルバモイル－アデノシン（ｔ^{6}Ａ）、Ｎ６－メチル－Ｎ６－トレオニルカルバモイル－アデノシン（ｍ^{6}ｔ^{6}Ａ）、２－メチルチオ－Ｎ６－トレオニルカルバモイル－アデノシン（ｍｓ^{2}ｇ^{6}Ａ）、Ｎ６，Ｎ６－ジメチル－アデノシン（ｍ$^{6}{}_{2}$Ａ）、Ｎ６－ヒドロキシノルバリルカルバモイル－アデノシン（ｈｎ^{6}Ａ）、２－メチル

チオ－Ｎ６－ヒドロキシノルバリルカルバモイル－アデノシン（ｍｓ２ｈｎ^{6}Ａ）、Ｎ６－アセチル－アデノシン（ａｃ^{6}Ａ）、７－メチル－アデニン、２－メチルチオ－アデニン、２－メトキシ－アデニン、ａ－チオ－アデノシン、２’－０－メチル－アデノシン（Ａｍ）、Ｎ^{6}，２’－０－ジメチル－アデノシン（ｍ^{5}Ａｍ）、Ｎ^{6}－メチル－２’－デオキシアデノシン、Ｎ６，Ｎ６，２’－０－トリメチル－アデノシン（ｍ$^{6}{}_{2}$Ａｍ）、１，２’－０－ジメチル－アデノシン（ｍ’Ａｍ）、２’－Ｏ－リボシルアデノシン（リン酸）（Ａｒ（ｐ））、２－アミノ－Ｎ６－メチルプリン、１－チオアデノシン、８－アジドアデノシン、２’－Ｆ－アラアデノシン、２’－Ｆ－アデノシン、２’－ＯＨ－アラアデノシン、およびＮ６－（１９－アミノ－ペンタオキサノンアデシル）－アデノシンを含む。

【１２７２】

グアニン

一部の実施形態では、修飾ヌクレオ塩基は、修飾グアニンである。修飾グアニンを有する、例示的なヌクレオ塩基およびヌクレオシドは、限定せずに、イノシン（Ｉ）、１－メチルイノシン（ｍ^{1}Ｉ）、ワイオシン（ｉｍＧ）、メチルワイオシン（ｍｉｍＧ）、４－デメチルワイオシン（ｉｍＧ－１４）、イソワイオシン（ｉｍＧ２）、ワイブトシン（ｙＷ）、ペルオキシワイブトシン（ｏ$_{2}$ｙＷ）、ヒドロキシワイブトシン（ＯＨｙＷ）、非修飾ヒドロキシワイブトシン（ＯＨｙＷ*）、７－デアザグアノシン、クエオシン（Ｑ）、エポキシクエオシン（ｏＱ）、ガラクトシルクエオシン（ｇａｌＱ）、マンノシルクエオシン（ｍａｎＱ）、７－シアノ－７－デアザグアノシン（ｐｒｅＱ$_{0}$）、７－アミノメチル－７－デアザグアノシン（ｐｒｅＱ$_{1}$）、アルカエオシン（Ｇ$^{+}$）、７－デアザ－８－アザグアノシン、６－チオグアノシン、６－チオ－７－デアザグアノシン、６－チオ－７－デアザ－８－アザグアノシン、７－メチルグアノシン（ｍ^{7}Ｇ）、６－チオ－７－メチルグアノシン、７－メチルイノシン、６－メトキシグアノシン、１－メチルグアノシン（ｍ^{1}Ｇ）、Ｎ２－メチルグアノシン（ｍ^{2}Ｇ）、Ｎ２，Ｎ２－ジメチルグアノシン（ｍ$^{2}{}_{2}$Ｇ）、Ｎ２，７－ジメチルグアノシン（ｍ^{2}，７Ｇ）、Ｎ２，Ｎ２，７－ジメチルグアノシン（ｍ^{2}，２，７Ｇ）、８－オキソグアノシン、７－メチル－８－オキソグアノシン、１－メチル－６－チオグアノシン、Ｎ２－メチル－６－チオグアノシン、Ｎ２，Ｎ２－ジメチル－６－チオグアノシン、ａ－チオグアノシン、２’－Ｏ－メチルグアノシン（Ｇｍ）、Ｎ２－メチル－２’－Ｏ－メチルグアノシン（ｍ^{2}Ｇｍ）、Ｎ２，Ｎ２－ジメチル－２’－Ｏ－メチルグアノシン（ｍ$^{2}{}_{2}$Ｇｍ）、１－メチル－２’－Ｏ－メチルグアノシン（ｍ^{1}Ｇｍ）、Ｎ２，７－ジメチル－２’－Ｏ－メチルグアノシン（ｍ^{2}，^{7}Ｇｍ）、２’－Ｏ－メチルイノシン（Ｉｍ）、１，２’－Ｏ－ジメチルイノシン（ｍ^{1}Ｉｍ）、０^{6}－フェニル－２’－デオキシイノシン、２’－Ｏ－リボシルグアノシン（リン酸）（Ｇｒ（ｐ））、１－チオグアノシン、Ｏ^{6}－メチルグアノシン、０^{6}－メチル－２’－デオキシグアノシン、２’－Ｆ－アラグアノシン、および２’－Ｆ－グアノシンを含む。

【１２７３】

修飾ｇＲＮＡ

一部の実施形態では、修飾核酸は、修飾ｇＲＮＡでありうる。一部の実施形態では、ｇＲＮＡは、３’末端部において修飾することができる。この実施形態では、ｇＲＮＡは、Ｕリボースの３’末端部において修飾することができる。例えば、Ｕリボースの２つの末端のヒドロキシル基を、アルデヒド基へと酸化させ、かつ、これと共時的に、リボース環を開裂させて、修飾ヌクレオシドをもたらすことができるが、この場合、Ｕは、非修飾ウリジンの場合もあり、修飾ウリジンの場合もある。

【１２７４】

別の実施形態では、３’末端のＵを、２’３’環状リン酸エステルで修飾することができ、この場合、Ｕは、非修飾ウリジンの場合もあり、修飾ウリジンの場合もある。一部の実施形態では、ｇＲＮＡ分子は、例えば、本明細書で記載される修飾ヌクレオチドのうちの１または複数を組み込むことにより、分解に対して安定化させうる３’ヌクレオチドを含有しうる。この実施形態では、例えば、ウリジンを、修飾ウリジン、例えば、５－（２

－アミノ）プロピルウリジン、および５－ブロモウリジン、または本明細書で記載される修飾ウリジンのうちのいずれかで置きかえることができ、アデノシンおよびグアノシンを、修飾アデノシンおよび修飾グアノシン、例えば、８位における修飾、例えば、８－ブロモグアノシン、または本明細書で記載される修飾アデノシンもしくは修飾グアノシンのうちのいずれかで置きかえることができる。一部の実施形態では、デアザヌクレオチド、例えば、７－デアザ－アデノシンを、ｇＲＮＡへと組み込むことができる。一部の実施形態では、Ｏ－アルキル化ヌクレオチドおよびＮ－アルキル化ヌクレオチド、例えば、Ｎ６－メチルアデノシンを、ｇＲＮＡへと組み込むことができる。一部の実施形態では、例えば、２’ＯＨ基を、Ｈ、－ＯＲ、－Ｒ（式中、Ｒは、例えば、メチル、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、または糖でありうる）、ハロ、－ＳＨ、－ＳＲ（式中、Ｒは、例えば、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、または糖でありうる）、アミノ（式中、アミノは、例えば、NH_2；アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、またはアミノ酸でありうる）；またはシアノ（－ＣＮ）から選択される群により置きかえた、糖修飾リボヌクレオチドを組み込むことができる。一部の実施形態では、リン酸骨格は、本明細書で記載される通り、例えば、ホスホロチオエート（phosphorothioate（phosphothioate））基で修飾することができる。一部の実施形態では、ｇＲＮＡの突出領域内のヌクレオチドは、各々独立に、２－Ｆ　２’－Ｏ－メチルチミジン（Ｔ）、２’－Ｏ－メトキシエチル－５－メチルウリジン（Ｔｅｏ）、２’－Ｏ－メトキシエチルアデノシン（Ａｅｏ）、２’－Ｏ－メトキシエチル－５－メチルシチジン（ｍ５Ｃｅｏ）、およびこれらの任意の組合せなどの２’－糖修飾ヌクレオチドを含むがこれらに限定されない、修飾ヌクレオチドまたは非修飾ヌクレオチドでありうる。

【１２７５】

ある実施形態では、ＲＮＡ分子、例えば、ｇＲＮＡ分子の一本鎖突出内のヌクレオチドの１もしくは複数または全ては、デオキシヌクレオチドである。

【１２７６】

候補Ｃａｓ分子、例えば、Ｃａｓ９分子、候補ｇＲＮＡ分子、候補Ｃａｓ９分子／ｇＲＮＡ分子複合体、および候補ＣＲＩＳＰＲ系は、当技術分野で公知の方法、または本明細書で記載される方法により査定することができる。例えば、Ｃａｓ９分子エンドヌクレアーゼ活性を査定するための例示的な方法については、例えば、Jinek el al., SCIENCE 2012; 337(6096):8 16-821において記載されている。

【実施例】

【１２７７】

[実施例１]

アッセイ

ガイド選択

初期のガイド選択は、目的の領域内のＰＡＭを同定するために、ヒト基準ゲノムと、使用者により規定される目的のゲノム領域（例えば、遺伝子、遺伝子のエクソン、遺伝子のイントロン、非コード調節領域など）とを使用して、ｉｎ　ｓｉｌｉｃｏで実施した。同定された各ＰＡＭについて、解析を実施し、統計を報告した。ｇＲＮＡ分子をさらに選択し、当技術分野で公知の多数の基準に基づきランク付けした。次いで、ｇＲＮＡ分子を、本明細書で記載される切断効率と、インデル形成とについて、本明細書で記載される通り調べた。

【１２７８】

ＣＲＩＳＰＲ　ＣＡＲ　Ｔ細胞の作出

単離し、凍結させた汎Ｔ細胞を、０日目に、ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズ（ＣＤ３／ＣＤ２８　ＣＴＳ　Ｄｙｎａｂｅａｄｓ（登録商標）４３２０５Ｄ）により、解凍および活性化させた。活性化Ｔ細胞を、３日目まで培養し、次いで、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系を、あらかじめ複合体化させたｇＲＮＡ／Ｃａｓ９リボ核タンパク質（「ＲＮＰ」）の形態に誘導

するように電気穿孔した。ＲＮＰを形成するために、全てのＲＮＡ試料を、９５℃で加熱した。化膿連鎖球菌（S. pyogenes）ＣＡＳ９タンパク質（ＮＬＳ　ＣＡＳ９　ｉＰＲＯＴ１０６１５４、３７μＭ）を、緩衝液中で希釈してから、ｔｒａｃｒＲＮＡ（配列：ＡＧＣＡＵＡＧＣＡＡＧＵＵＡＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣＵＵＵ（配列番号８５）を有する；ＩＤＴ）を、これへと添加した。ＣＡＳ９タンパク質を、ｔｒａｃｒＲＮＡと混合した後で、ｃｒＲＮＡを添加した（各場合に、各ｃｒＲＮＡは、配列ｎｎｎｎｎｎｎｎｎｎｎｎｎｎｎｎｎｎｎｎ　ＧＵＵＵＵＡＧＡＧＣＵＡＵＧＣＵ（配列番号１０５６２）［配列中、ｎ残基は、表示のターゲティングドメイン配列の、２０のリボ核酸残基を表す］を含んだ；ＩＤＴ）。単一のｇＲＮＡ分子を使用する場合、そうでないことが指し示されない限りにおいて、ｇＲＮＡ分子の配列は、ｎｎｎｎｎｎｎｎｎｎｎｎｎｎｎｎｎｎｎｎＧＵＵＵＵＡＧＡＧＣＵＡＧＡＡＡＵＡＧＣＡＡＧＵＵＡＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣＵＵＵＵ（配列番号１０５６３）［配列中、ｎ残基は、表示のターゲティングドメイン配列の、２０のリボ核酸残基を表す］であった。次いで、あらかじめ複合体化させたＲＮＰを、合計２０万個の細胞へと添加したところ、ＲＮＰ濃度は、１．１μＭであった。電気穿孔は、Ｎｅｏｎ（登録商標）Ｔｒａｎｓｆｅｃｔｉｏｎ　Ｓｙｓｔｅｍ　１００μＬ　Ｋｉｔ（ＭＰＫ１００９６）を、１６００Ｖ、１０ミリ秒間、３つのパルスで使用する、ｎｅｏｎ電気穿孔機により実施した。細胞を、５％のＣＯ２を伴う３７℃で、Ｔ細胞完全培地を使用することにより、さらに７日間にわたり、培養物中に保った。

【１２７９】

一次ガイドスクリーニングのための、ＨＥＫ－２９３＿Ｃａｓ９ＧＦＰ細胞のトランスフェクション

Ｃａｓ９ＧＦＰを発現するＨＥＫ２９３細胞（ＨＥＫ－２９３＿Ｃａｓ９ＧＦＰ）のトランスフェクションを、標的特異的ｃｒＲＮＡの一次スクリーニングのために使用しうる。本実施例では、例えば、本明細書で記載される、ｉｎ　ｓｉｌｉｃｏオフターゲットの検出を含む、規定された基準を使用して、標的特異的ｃｒＲＮＡをデザインし、一次スクリーニングのために選択する。選択されたｃｒＲＮＡを化学合成し、９６ウェルフォーマットで送達する。ＨＥＫ－２９３－Ｃａｓ９ＧＦＰ細胞に、配列番号７９のフラッグポール領域を、配列番号６５のストックｔｒＲＮＡと、１：１の比で含む標的ｃｒＲＮＡを形質導入する。トランスフェクションは、製造元のプロトコール（ＤｈａｒｍａＦＥＣＴ　Ｄｕｏ、ＧＥ　ＬｉｆｅＳｃｉｅｎｃｅｓ；またはＲＮＡｉＭａｘ、ＬｉｆｅＴｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）に従うリポフェクション技術を使用して媒介する。トランスフェクト細胞は、リポフェクションの２４時間後に溶解させ、Ｔ７Ｅ１アッセイおよび／または次世代シーケンシング（ＮＧＳ；下記）により、溶解物内の編集（例えば、切断）を検出する。

【１２８０】

Ｔ７Ｅ１アッセイ

Ｔ７Ｅ１アッセイを、Ｃａｓ９によるＤＮＡ切断後において、非相同末端結合（ＮＨＥＪ）を介して創出された挿入、欠失、および置換など、ゲノムＤＮＡ内の突然変異イベントを検出するのに使用する（Cho et al., Targeted genome engineering in human cells with the Cas9 RNA-guided endonuclease. Nature Biotechnology. 2013; 31, 230-232を参照されたい）。

【１２８１】

ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９による切断のためにターゲティングされたゲノムＤＮＡ領域を、ＰＣＲにより増幅し、９５℃で１０分間にわたり変性させ、次いで、１秒間当たり０．５℃で、９５℃から、２５℃へと低下させることにより、再アニールさせた。増幅される領域内に突然変異が存在する場合は、ＤＮＡは、組み合わされて、ヘテロ二重鎖を形成する。次いで、再アニールさせたヘテロ二重鎖を、Ｔ７Ｅ１（Ｎｅｗ　Ｅｎｇｌａｎｄ　Ｂｉｏｌａｂｓ）で、３７℃、１時間にわたり消化する。Ｔ７Ｅ１エンドヌクレアーゼは、

ＤＮＡミスマッチ、ヘテロ二重鎖を認識し、二本鎖ＤＮＡにニックを形成し、これらの部位において、二本鎖切断を発生させる。Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ａｎａｌｙｚｅｒを使用して、結果として得られるＤＮＡ断片を解析し、定量化して、切断効率を決定する。

【１２８２】

オンターゲット切断効率およびインデルの形成についての、次世代シーケンシング（ＮＧＳ）および解析

ゲノム内の編集（例えば、切断）標的位置の効率を決定するために、ディープシーケンシングを活用して、非相同末端結合により導入された挿入および欠失の存在を同定する。

【１２８３】

まず、ＰＣＲプライマーを、標的部位の近傍においてデザインし、目的のゲノム領域を、ＰＣＲで増幅する。製造元のプロトコール（Ｉｌｌｕｍｉｎａ）に従い、さらなるＰＣＲを実施して、シーケンシングに必要な化学反応を追加する。次いで、単位複製配列を、Ｉｌｌｕｍｉｎａ　ＭｉＳｅｑ装置上でシーケンシングする。次いで、品質スコアが低いリードを消失させた後で、リードを、ヒト基準ゲノム（例えば、ｈｇ３８）に対してアライメントする。結果として得られる、基準ゲノムへとマップされたリードを含有するファイル（ＢＡＭファイル）から、目的の標的領域と重複するリードを選択し、挿入または欠失を含有するリードの数と対比した野生型リードの数を計算する。次いで、編集百分率を、野生型を含むリードの総数に対する、挿入または欠失を伴うリードの総数として規定する。編集から生じる挿入および／または欠失のパターンを決定するために、インデルを伴う、アライメントされたリードを選択し、所与のインデルを伴うリードの数を合計する。次いで、この情報を、リストとして表示するほか、各インデルの頻度を表すヒストグラムの形態でも視覚化する。

【１２８４】

ＲＮＰの作出

ｃｒＲＮＡおよびｔｒＲＮＡ（ｄｇＲＮＡの場合）、またはキメラｇＲＮＡ（ｓｇＲＮＡの場合）の、Ｃａｓ９タンパク質への付加は、ｃｒＲＮＡにより指定される標的領域への結合と、標的ゲノムＤＮＡの特異的切断とを媒介する、活性のＣａｓ９リボヌクレオタンパク質複合体（ＲＮＰ）の形成を結果としてもたらす。この複合体は、ｔｒＲＮＡおよびｃｒＲＮＡの、Ｃａｓ９へのロードであって、Ｃａｓ９に対して、ｄｓＤＮＡに結合し、これを切断することを可能とするコンフォメーション変化を引き起こすと考えられるロードにより形成する。

【１２８５】

ｃｒＲＮＡおよびｔｒＲＮＡを、９５℃で２分間にわたり、個別に変性させ、室温へと至らせる。Ｃａｓ９タンパク質（１０ｍｇ／ｍｌ）を、５×のＣＣＥ緩衝液（２０ｍＭのＨＥＰＥＳ、１００ｍＭのＫＣｌ、５ｍＭの$MgCl_2$、１ｍＭのＤＴＴ、５％グリセロール）へと添加し、これに、ｔｒＲＮＡおよびｃｒＲＮＡを、添加し（別個の反応）、３７℃で１０分間にわたりインキュベートし、これにより、活性のＲＮＰ複合体を形成する。複合体を、電気穿孔および他の方法により、ＨＥＫ－２９３細胞およびＣＤ３＋　Ｔ細胞を含む、多種多様な細胞へと送達する。

【１２８６】

Ｔ細胞へのＲＮＰの送達

ＣＤ３＋Ｔ細胞は、ＣＤ４＋ヘルパーＴ細胞およびＣＤ８＋細胞傷害性Ｔ細胞を含む、複数のＴ細胞集団から構成される。これらの細胞は、全血液から単離することもでき、白血球アファレーシス試料から単離することもできる。Ｃａｓ９媒介型編集を使用して、患者のＴ細胞を操作することにより、がん性細胞を特異的にターゲティングし、免疫原性を低下させるように、Ｔ細胞を改変することができる。本実施例では、Ｃａｓ９　ＲＮＰ、例えば、ＴＥＴ２イントロンをターゲティングするＣａｓ９　ＲＮＰを、Ｔ細胞内に送達するのに使用される基礎的方法について記載する。このプロトコールを、異なるＴ細胞標的（例えば、本明細書で提供されるＴ細胞標的のうちのいずれか）に適応させるには、ＲＮＰ内のターゲティングｃｒＲＮＡを変化させさえすればよいであろう。

【１２８７】
まず、Ｔ細胞を、市販のキット（例えば、ＥａｓｙＳｅｐ（商標）Ｈｕｍａｎ Ｔ Ｃｅｌｌ Ｉｓｏｌａｔｉｏｎ Ｋｉｔ、Ｓｔｅｍ Ｃｅｌｌ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）を使用して、Ｌｅｕｋｏｐａｋから濃縮する。濃縮されたＴ細胞を、アリコート分割し、その後の使用のために凍結する（バイアル１つ当たり１０×１０^{6}個で）。その後、必要に応じて、バイアルを解凍し、Ｔ細胞培地（ＲＰＭＩ １６４０、ＦＢＳ、Ｌ－グルタミン、非必須アミノ酸、ピルビン酸ナトリウム、ＨＥＰＥＳ緩衝液、２－メルカプトエタノール、および、任意選択のＩＬ２）中に、３：１の比のＣＤ３／ＣＤ２８ビーズ（Ｄｙｎａｂｅａｄｓ、Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を添加することにより、またはＩｍｍｕｎｏＣｕｌｔ Ｈｕｍａｎ ＣＤ３／ＣＤ２８ Ｔ Ｃｅｌｌ Ａｃｔｉｖａｔｏｒ（Ｓｔｅｍ Ｃｅｌｌ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を使用して活性化させる。本明細書で記載される通りに、ＲＮＰを作出し、Ｐ３緩衝液中に再懸濁させた、約５０，０００～１００，０００個のＣＤ３＋ Ｔ細胞へと添加し、Ａｍａｘａヌクレオフェクションプログラム ＥＯ－１１５を使用してヌクレオフェクトする。ヌクレオフェクション直後に、Ｔ細胞培地を、細胞へと添加し、２４時間にわたり、またはこれを超えて培養する。

【１２８８】
当技術分野では、結果として得られるＣＡＲ Ｔ細胞集団の機能についてアッセイするためのアッセイを含む、さらなるアッセイ、例えば、サイトカイン産生アッセイ、Ｔ細胞増殖アッセイが公知であり、本明細書でも記載される。例えば、参照によりその全体において組み込まれる、国際公開第２０１７０４９１６６号パンフレットを参照されたい。

【１２８９】
[実施例２]
Ｃａｓ９変異体の査定
ＣＤ３４＋造血幹細胞内の査定
本発明者らは、初代ヒト造血幹細胞（ＨＳＣ）内で、ベーター２ミクログロブリン（Ｂ２Ｍ）遺伝子をノックアウトするそれらの効率を測定することにより、１４の精製化膿連鎖球菌（Streptococcus pyogenes）Ｃａｓ９（ＳＰｙＣａｓ９）タンパク質について査定した。これらのタンパク質を、３つの群へと分けた。第１の群は、選択性が改善されたＳＰｙＣａｓ９変異体からなった（Slaymaker et al. 2015, Science 351: 84（ｅ１．０、ｅ１．１、およびＫ８５５Ａ）；Kleinstiver et al. 2016, Nature 529: 490（ＨＦ））。第２の群は、異なる数および／または位置のＳＶ４０核局在化シグナル（ＮＬＳ）と、切断型ＴＥＶ部位を伴うかまたは伴わない、６×ヒスチジン（Ｈｉｓ６）タグ（配列番号１０８）または８×ヒスチジン（Ｈｉｓ８）タグ（配列番号１０９）とを伴う野生型ＳＰｙＣａｓ９、ならびに構造研究（Nishimasu et al. 2014, Cell 156:935）で、Ｃａｓ９を安定化させることが報告されている、２つのシステイン置換（Ｃ８０Ｌ、Ｃ５７４Ｅ）を伴うＳＰｙＣａｓ９タンパク質からなった。第３の群は、異なる工程により産生された、同じ組換えＳＰｙＣａｓ９（図１）からなった。Ｂ２Ｍノックアウトは、ＦＡＣＳおよび次世代シーケンシング（ＮＧＳ）により決定した。

【１２９０】
方法
材料
１．Ｎｅｏｎ電気穿孔装置（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、ＭＰＫ５０００）
２．Ｎｅｏｎ電気穿孔キット（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、ＭＰＫ１０２５）
３．ｃｒＲＮＡ（配列番号７９へと融合させた、Ｂ２Ｍのターゲティングドメインを含む）
４．ｔｒａｃｒＲＮＡ（配列番号６５）
５．Ｃａｓ９保存緩衝液：２０ｍＭのトリス－Ｃｌ、ｐＨ８．０、２００ｍＭのＫＣｌ、１０ｍＭの$MgCl_2$
６．骨髄由来ＣＤ３４＋ ＨＳＣ（Ｌｏｎｚａ；２Ｍ－１０１Ｃ）
７．細胞培養培地（Ｓｔｅｍｃｅｌｌ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、ＳｔｅｍＳｐａｍ

ＳＦＥＭ ＩＩおよびＳｔｅｍＳｐａｍ ＣＣ－１００）
８．ＦＡＣＳ洗浄緩衝液：ＰＢＳに２％のＦＣＳ
９．ＦＡＣＳブロック緩衝液：ＰＢＳ １ｍＬ当たり０．５ｕｇのマウスＩｇＧ、１５０ｕｇのＦｃブロック、２０ｕＬのＦＣＳを添加する
１０．Ｃｈｅｌｅｘ懸濁液：H_2O中に１０％のＣｈｅｌｅｘ １００（ＢｉｏＲａｄ、型番１４２－１２５３）
１１．抗Ｂ２Ｍ抗体：Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ、型番３１６３０４

【１２９１】

工程

Ｌｏｎｚａの推奨に従い、細胞を解凍し、成長させ、２～３日ごとに培地を添加する。５日目に、細胞を、２００×ｇで、１５分間にわたりペレット化させ、ＰＢＳで１回洗浄し、細胞を、ＮＥＯＮキットによるＴ緩衝液により、１ｕＬ当たり2×10^4個で再懸濁させ、氷上に置く。Ｃａｓ９タンパク質を、Ｃａｓ９保存緩衝液で、５ｍｇ／ｍｌまで希釈する。ｃｒＲＮＡおよびｔｒａｃｒＲＮＡを、H_2Oで、１００ｕＭへと再構成する。ＣＡＳ９タンパク質、ｃｒＲＮＡおよびｔｒａｃｒＲＮＡの各々０．８ｕＬずつを、０．６ｕＬのＣａｓ９保存緩衝液と混合することにより、リボヌクレオタンパク質（ＲＮＰ）複合体を作製し、室温で１０分間にわたりインキュベートする。７ｕＬのＨＳＣを、ＲＮＰ複合体と、２分間にわたり混合し、１０ｕＬの全体を、Ｎｅｏｎピペットチップへと移し、１７００Ｖ、２０ミリ秒、および１パルスで電気穿孔する。電気穿孔の後、細胞を、５％のCO_2、３７℃であらかじめ較正した１ｍｌの培地を含有する２４ウェルプレートのウェルへと速やかに移す。電気穿孔の７２時間後、ＦＡＣＳ解析およびＮＧＳ解析のために、細胞を採取する。

【１２９２】

ＦＡＣＳ：２５０ｕＬの細胞を、２４ウェルプレートの各ウェルから、９６ウェルＵ字底プレートのウェルへと取り込み、細胞をペレット化する。２％のＦＣＳ（ウシ胎仔血清）－ＰＢＳで１回洗浄する。５０ｕＬのＦＡＣＳブロック緩衝液を、細胞へと添加し、氷上で１０分間にわたりインキュベートし、１ｕＬのＦＩＴＣ標識Ｂ２Ｍ抗体を添加し、３０分間にわたりインキュベートする。１５０ｕＬのＦＡＣＳ洗浄緩衝液で１回洗浄するのに続き、２００ｕＬのＦＡＣＳ洗浄緩衝液で、さらに１回洗浄する。細胞を、ＦＡＣＳ解析のために、２００ｕＬのＦＡＣＳ緩衝液中に再懸濁させた。

【１２９３】

ＮＧＳ試料の調製：２５０ｕＬの細胞懸濁液を、２４ウェルプレートの各ウェルから、１．５ｍｌのエッペンドルフ管へと移し、１ｍＬのＰＢＳを添加し、細胞をペレット化させる。１００ｕＬのＣｈｅｌｅｘ懸濁液を添加し、９９℃で８分間にわたりインキュベートし、１０秒間にわたりボルテックスするのに続き、９９℃で８分間にわたりインキュベートし、１０秒間にわたりボルテックスする。１０，０００×ｇで３分間にわたり遠心分離することにより、樹脂の下方にペレット化させ、上清溶解物を、ＰＣＲのために使用する。４ｕＬの溶解物を採取し、Ｔｉｔａｎｉｕｍ ｋｉｔ（Ｃｌｏｎｅｔｅｃｈ；型番６３９２０８）を使用して、Ｂ２Ｍ ｇＲＮＡの標的配列を挟むプライマーによるＰＣＲ反応を行い、製造元の指示書に従う。以下のＰＣＲ条件：９８℃で５分間の１サイクル；９５℃で１５秒間、６２℃で１５秒間、および７２℃で１分間の３０サイクル；ならびに、最後に、７２℃で３分間の１サイクルを使用する。ＰＣＲ産物を、ＮＧＳのために使用した。

【１２９４】

統計学的解析：ＦＡＣＳによるＢ２Ｍ ＫＯ細胞の百分率、およびＮＧＳによるインデルの百分率を使用して、ＣＡＳ９切断効率について査定する。Ｃａｓ９を固定効果として、実験をデザインした。各実験を、ネスト化ランダム効果として、ドナー内でネスト化させる。こうして、ＦＡＣＳデータおよびＮＧＳデータを解析するために、混合線形モデルを適用した。

【１２９５】

結果

実験およびドナー変動を標準化するために、本発明者らは、野生型ＳＰｙＣａｓ９を挟む、２つのＳＶ４０　ＮＬＳと、タンパク質のＣ末端におけるＨｉｓ６タグ（配列番号１０８）とを伴う、元のデザインであるｉＰｒｏｔ１０５０２６に対して、各タンパク質の相対活性をグラフ化した（図１）。統計学的解析は、基準Ｃａｓ９タンパク質と比較して、ｉＰｒｏｔ１０５０２６、ｉＰｒｏｔ１０６３３１、ｉＰｒｏｔ１０６５１８、ｉＰｒｏｔ１０６５２０、およびｉＰｒｏｔ１０６５２１が、ＨＳＣ内のＢ２Ｍのノックアウトにおいて、それほど異ならないのに対し、他の被験変異体（ＰＩＤ４２６３０３、ｉＰｒｏｔ１０６５１９、ｉＰｒｏｔ１０６５２２、ｉＰｒｏｔ１０６５４５、ｉＰｒｏｔ１０６６５８、ｉＰｒｏｔ１０６７４５、ｉＰｒｏｔ１０６７４６、ｉＰｒｏｔ１０６７４７、ｉＰｒｏｔ１０６８８４）は、ＨＳＣ内のＢ２Ｍのノックアウトにおいて、基準ｉＰｒｏｔ１０５０２６と、非常に著明に異なることを示す。本発明者らは、Ｈｉｓ６タグ（配列番号１０８）の、Ｃ末端から、Ｎ末端への移動（ｉＰｒｏｔ１０６５２０）が、タンパク質の活性に影響を及ぼさないことを見出した（図１）。１つのＮＬＳは、タンパク質のＣ末端に置かれた場合に限り、活性を維持するのに十分であった（ｉＰｒｏｔ１０６５２１対ｉＰｒｏｔ１０６５２２；図１）。工程１により精製されたタンパク質は、工程２および３によるタンパク質より、一貫して高いノックアウト効率を有した（ｉＰｒｏｔ１０６３３１対ｉＰｒｏｔ１０６５４５およびＰＩＤ４２６３０３；図１）。一般に、選択性の改善が報告されたＳＰｙＣａｓ９変異体は、野生型ＳＰｙＣａｓ９ほど活性ではなかった（ｉＰｒｏｔ１０６７４５、ｉＰｒｏｔ１０６７４６、およびｉＰｒｏｔ１０６７４７；図１）。興味深いことに、ｉＰｒｏｔ１０６８８４は、ターゲティング部位を切断しなかった。これは、この変異体が、哺乳動物細胞内の正規のターゲティング部位のうちの最大で２０％を切断できなかったという、Kleinstiver et alによる報告と符合する（Kleinstiver et al. 2016, Nature 529: 490）。最後に、２つのシステイン置換を伴うＣａｓ９変異体（ｉＰｒｏｔ１０６５１８）は、高レベルの酵素活性を維持した（図１）。

【１２９６】

Ｔ細胞内の査定

方法

これらの実験では、表１４に示される、異なる化膿連鎖球菌（S. Pyogenes）Ｃａｓ９変異体を使用した。また、構造も、図１に示す。

【１２９７】

【表１６】

表 14: Cas9 変異体(NLS=SV40 NLS;Cas9=化膿連鎖球菌(S. Pyogenes)Cas9 野生型、カッコ内に指し示される任意の突然変異を伴う;Cas9e1.1(Slaymaker et al. 2015, Science 351: 84 に記載されている);GGS=グリシン-グリシン-セリン)。

iprot	CAS9 (配列番号 108 として開示される His6)	サイズ (ダルトン)	濃度 (ug/ml)	モル濃度 [uM]
106520	His6-GGS-NLS-CAS9-NLS	161696.22	6.2	38.34
106518	NLS-CAS9(C80L, C574E)-NLS-His6	161531.04	6.5	40.24
106521	NLS-CAS9-His6	160629.9	6	37.12
106745	NLS-CAS9(K855A)-NLS-His6	161437.94	5.9	36.55
106747	NLS-CAS9e1.1-NLS-His6	161295.74	6.5	40.3
106154 (105026 ともまた称する)	NLS-CAS9-NLS-His6	161495.04	5.9	36.54

【１２９８】

ＰＢＭＣは、Ｆｉｃｏｌｌを使用する遠心分離法を使用することにより、ヒト血液（Ｈｅｍａｃａｒｅ／ＡＬＬ Ｃｅｌｌｓから得られる）（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ 型番１７－１４４０－０３）から単離した。全Ｔ細胞は、ｈｕｍａｎ Ｐａｎ Ｔ ｃｅｌｌ Ｉｓｏｌａｔｉｏｎ Ｋｉｔ（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ Ｂｉｏｔｅｃ 型番１３０－０９６－５３５）を使用して、これらのＰＢＭＣから単離した。これらの細胞をアリコート分割し、ＣＲＹＯＳＴＯＲ ＣＳ１０培地（Ｂｉｏｌｉｆｅ Ｓｏｌｕｔｉｏｎ－２１０１０２）を使用して凍結させ、液体窒素中に保管した。次いで、これらの凍結させた細胞アリコートを、摂氏３７度の水浴中で、２０秒間にわたり解凍し、次いで、１０ｍｌの、あらかじめ温められたＴ細胞培地中の５０ｍｌのコニカルチューブへと移し、摂氏２４度、３００ｒｐｍで、５～１０分間にわたり遠心分離して、凍結培地を除去し、あらかじめ温めたＴ細胞培地と共に再懸濁させた。次いで、これらを、ビーズ対細胞比を３：１とする、ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズ（ＤｙｎａＢｅａｄｓ Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ 型番１１１．４１Ｄ）を使用し、１ｍｌ当たり５０万個の細胞濃度を保つことにより活性化させた。

【１２９９】

ビーズによる活性化後３日目に、細胞２００，０００個を、電気穿孔のために使用する。Ｔ細胞のゲノム編集のために使用されるＲＮＰ複合体は、Ｃａｓ９タンパク質対ＲＮＡ（ｃｒＲＮＡおよびｔｒａｃＲＮＡ）の１：２のモル比を使用して形成した。１００μＭのｃｒＲＮＡ（［ターゲティングドメイン］－［配列番号７９］）、および１００μＭのｔｒａｃｒＲＮＡ（配列番号６５）を、個別に、９５℃で２分間にわたり変性させ、室温へと冷却した。５μＬの最終容量中、濃度を５．９μｇ／μＬとするＣａｓ９タンパク質１．４μＬを、１．６μＬの反応緩衝液（２０ｍＭのトリス、ｐＨ８．０；２００ｍＭのＫＣｌ、１０ｍＭのＭｇＣｌ２）と混合し、１００μＭのｔｒａｃｒＲＮＡ １μＬと、室温で混合した。次に、１００μＭのｃｒＲＮＡ １μＬを、添加し、混合し、３７℃で、１０分間にわたりインキュベートした。ＴＲＡＣおよびＢ２Ｍをターゲティングする、高効率ｇＲＮＡを使用した。これらの高濃度のＲＮＰを使用して、ＲＮＰ系列希釈液の試料を作出した。次いで、これらのＲＮＰ希釈液を使用して、１０ｕｌのＴ緩衝液（Ｎｅｏｎ Ｔｒａｎｓｆｅｃｔｉｏｎ Ｓｙｓｔｅｍ １０ｕｌ Ｋｉｔ）中の細胞２００，０００個と共に混合した。電気穿孔は、Ｎｅｏｎ（登録商標）Ｔｒａｎｓｆｅｃｔｉｏｎ Ｓｙｓｔｅｍ １０μＬ Ｋｉｔ（ＭＰＫ１０９６）を、１６００Ｖ、１０ミリ秒間、３

つのパルスで使用する、Ｎｅｏｎ電気穿孔機により実施した。細胞は、抗生剤を伴わないＴ細胞培地中で培養した。細胞を各試料から採取し、それらを、ビーズから解離させるようにピペッティングし、９６ウェルプレート用磁石を使用することにより、ビーズを除去し、０．５％のＢＳＡ（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ－型番１３０－０９１－３７６）を伴う、１００ｕｌのＦＡＣＳ緩衝液（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ　ＭＡＣＳ緩衝液；型番１３０－０９２－９８７）と共に遠心分離して、細胞を洗浄した。次いで、細胞を、氷上、１００ｕｌのＦＡＣＳ緩衝液中で希釈された、異なる抗体と共に、３０分間にわたりインキュベートした。次いで、細胞を、２００ｕｌのＦＡＣＳ緩衝液で、２回にわたり洗浄した。次いで、細胞を、１５０ｕｌのＦＡＣＳ緩衝液中に再懸濁させ、ＢＤ　５　ｌｅｓｅｒ　Ｆｏｒｔｅｓｓａにかけた。ＴＣＲの発現は、抗ＣＤ３－ＰｅｒｃｐＣｙ５．５（Ｅｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ；４５－００３７－４２）を使用することにより検出し、Ｂ２Ｍの発現は、抗Ｂ２Ｍ－ＡＰＣ（３１６３１２　Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ）を使用することにより検出した。フローサイトメトリーデータは、ＦｌｏｗＪｏソフトウェアを使用して解析した。

【１３００】

結果

低濃度のＲＮＰの作出と、最高の編集効率とは、ＲＮＰを、高濃度で作出し、次いで、所望の濃度へと希釈する場合に、良好になされた。６つの異なるＣａｓ９タンパク質を、初代Ｔ細胞内のＢ２Ｍガイドを使用する編集効率について調べた。編集効率は、フローサイトメトリーによる、Ｂ２Ｍタンパク質の、細胞表面における検出を使用して測定し、結果を、ＲＮＰによる電気穿孔の３日後において、ＲＮＰを示された濃度（Ｘ軸）とするときの、図２（Ｙ軸；Ｂ２Ｍの編集％）に示す。異なる被験Ｃａｓ９タンパク質を、それらの「ｉｐｒｏｔ」ＩＤにより表示する（図１および表１４を参照されたい）。結果を、図２に示す。これらのデータは、これらのＣａｓ９変異体の全ては、活性であるが、Ｃａｓ９タンパク質１０６５２１、１０６５１８、および１０６１５４（また、１０５０２６とも称する）は、ＲＮＰを低濃度とするときの、それらの高活性により証拠立てられる通り、Ｔ細胞内でも高活性を示すことを指し示す。次に、Ｘ軸上に表示される、ＲＮＰの異なる濃度を使用することにより、Ｂ２Ｍターゲティングガイドであるｒｎａ（図３、左パネル）またはＴＲＡＣターゲティングガイド（図３、右パネル）を使用して、示された２つの異なるＣａｓ９タンパク質である、１０６８８４または１０６１５４（また、１０５０２６とも称する）を、編集効率について調べた。編集効率（編集％）は、フローサイトメトリーにより、Ｂ２Ｍ（図３、左パネル）、またはＣＤ３イプシロン抗体を使用するＴＣＲ（図３、右パネル）の、細胞表面発現の喪失を測定することにより測定した。

【１３０１】

[実施例３]

初代ヒトＴ細胞内の、ＴＥＴ２のイントロン９～１０における、ＥＦ１α－ＢＣＭＡ１０－ＣＡＲのターゲティング

ｇＲＮＡのデザイン

ＴＥＴ２のイントロン９～１０をターゲティングする、ＳＰｙＣａｓ９のためのｇＲＮＡをデザインした（例えば、表１、表２を参照されたい）。一部の実施形態では、これらの配列を、ｄｇＲＮＡとして合成することができる。一部の実施形態では、これらの配列を、ｓｇＲＮＡとして合成することができる。

【１３０２】

配列番号１０１４８、１０１４９、１０２９０、１０２０９、１０２２４、１０２１２、１０３１７、１０３１８、１０２２５、１０１８４、１０１８５、１０１８８、１０１８７、１０２９２、１０１５１、１０５０９、１０２８１、または１０１７７を含むターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子を、初代ヒトＴ細胞内の切断効率をスクリーニングするために、二重ｇＲＮＡフォーマット（ｃｒＲＮＡ）で合成した。これらのｇＲＮＡは、ｓｇＲＮＡのターゲティング部位の５’末端部および３’末端部から、２００ｂｐ以内に存在する、３０ｂｐを超える長さのリピート配列を含有しなかった。例えば、図４を参照されたい。

【１３０３】
ｇＲＮＡのスクリーニング
ｃｒＲＮＡを合成し、１００ｕＭのｄｄＨ$_2$Ｏ中で再構成した。ＴｒａｃｒＲＮＡ（ＧＥ／Ｄｈａｍａｒｃｏｎ、型番Ｕ－００２００５－２０）を、１００ｕＭのｄｄＨ$_2$Ｏ中で再構成した。低温保存された、初代正常ヒト末梢血ＣＤ３＋Ｔリンパ球５×１０^{6}個（ＡｌｌＣｅｌｌｓ、型番ＰＢ００９－１Ｆ）を、０日目に解凍し、２０ｎｇ／ｍｌのＩＬ２（型番２００－０２－５０ｕｇ、ＰｅｐｒｏＴｅｃｈ）および２ｍＭのＧｌｕｔａＭａｘ（３５０５０－０６１、Ｇｉｂｃｏ）を補充したＸ－ＶＩＶＯ１５培地（Ｌｏｎｚａ、型番０４－７４４Ｑ）を伴う６ウェルプレート内、１ｍｌ当たり１×１０^{6}個で播種した。細胞を、ビーズ／細胞比を３：１とするＤｙｎａｂｅａｄｓ Ｈｕｍａｎ Ｔ－ｅｘｐａｎｄｅｒ ＣＤ３／ＣＤ２８（型番１１１４１Ｄ、Ｇｉｂｃｏ）により、３日間にわたり活性化させた。

【１３０４】
３日目に、細胞を洗浄し、Ｔ緩衝液（Ｎｅｏｎ電気穿孔緩衝液）中、１ｍｌ当たりの細胞２．５×１０^{7}個で再懸濁させた。１ｕＬのＮＬＳ－Ｓｐｙ（ｗｔ）Ｃａｓ９－ＮＬＳ－Ｈｉｓ６（配列番号１１１）（配列番号１０８として開示された「Ｈｉｓ６」）（６．２ｍｇ／ｍｌ、ｉＰｒｏｔ１０６３３１）、１ｕＬのｃｒＲＮＡ（１００ｕＭ）、および１ｕＬのＴｒａｃｒＲＮＡ（１００ｕＭ）を混合し、室温で、５分間にわたりインキュベートすることにより、ＲＮＰの形成を実施した。１０ｕＬの細胞を、５ｕＬのＲＮＰと混合し、室温で、２～３分間にわたりインキュベートした。

【１３０５】
電気穿孔は、Ｎｅｏｎ（登録商標）Ｔｒａｎｓｆｅｃｔｉｏｎ Ｓｙｓｔｅｍ １００μＬ Ｋｉｔ（ＭＰＫ１００９６）を、１６００Ｖ、１０ミリ秒間、３つのパルスで使用する、Ｎｅｏｎ電気穿孔機により実施した。細胞を、９６ウェルプレート内、２００μＬ当たりの細胞１．６×１０^{5}個で播種し、５％のＣＯ２を伴い、３７℃で培養した。

【１３０６】
電気穿孔の７２時間後、磁石により、細胞からビーズを除去した。細胞約１０万～１５万個をスピンダウンし、プロテイナーゼＫ（１００ｎｇ／ｍｌ）を伴う、約５０μＬの溶解緩衝液（１０ｍＭのトリス－ＨＣｌ ｐＨ８．０、０．０５％のＳＤＳ）を使用して、細胞溶解物を抽出した。プライマーおよびＴｉｔａｎｉｕｍ Ｔａｑポリメラーゼ（型番６３９２４２、Ｃｌｏｎｔｅｃｈ）を介して、標的配列を増幅するのに、２μＬの細胞溶解抽出物を使用し、次いで、本明細書で記載される通り、ＮＧＳにより解析した。編集％およびインデルパターン解析については、下記の表２２におよび表２３に記載する。

【１３０７】
結果
スクリーニングされたｇＲＮＡの中で、ｇ１、ｇ４５、およびｇ５９が、最高の切断効率を有した。しかし、ｇ５９により創出される突然変異体対立遺伝子のうちでは、１ｎｔのインデルが、３０％を超えたのに対し、ｇ１により創出される対立遺伝子のうちでは、１ｎｔのインデルは、２０％未満であり、ｇ４５により創出される対立遺伝子のうちでは、１ｎｔのインデルは、５％未満であった。本発明者らは、かつての観察に基づき、１ｎｔより大きなインデルパターンが、相同性指向修復（ＨＤＲ）を促進すると仮定した。したがって、本発明者らは、ＢＣＭＡ１０ ＣＡＲ構築物をターゲティングするために、ｇ１およびｇ４５を選択した。

【１３０８】
[実施例４]
ＡＡＶによるターゲティングベクター
ＡＡＶ６ベースのターゲティングベクターをデザインした。例えば、図５を参照されたい。ノックイン（ＫＩ）構築物の配列を、下記（配列番号１２６）に示し、５’側および３’側の相同性配列に下線を付す。

【１３０９】

【化３０－１】

gaattcctgttgcaaagtgacctgctttggcataactagcactctcatgataggttggcacattagttt
cctgtcaattgtgttgacaagcacatgagaatcatggaaatccttggtgttaatctaaaccagtgacta
tgcattgccagttacagttaacttccaggaaaatctcaaaattcagtgccagttacctggtagattgta
atcagttaagcaaaaagccaaatacaagccattcaccttacagagagagaagcatattcaccttacaga
gagagaagcataaatgagaaacacatcatcattgtcacagtaactgtggtaacctattgtaaaagattc
acagtgcaaaagagcctgactacatattacagtgggtaaaatggatcggtcttgtaaccggtgcctaga
gaaggtggcgcggggtaaactgggaaagtgatgtcgtgtactggctccgccttttcccgagggtgggg
gagaaccgtatataagtgcagtagtcgccgtgaacgttcttttcgcaacgggtttgccgccagaacac
aggtaagtgccgtgtgtggttcccgcgggcctggcctctttacgggttatggcccttgcgtgccttgaa
ttacttccacctggctgcagtacgtgattcttgatcccgagcttcgggttggaagtgggtgggagagtt
cgaggccttgcgcttaaggagcccttcgcctcgtgcttgagttgaggcctggcctgggcgctggggcc
gccgcgtgcgaatctggtggcaccttcgcgcctgtctcgctgctttcgataagtctctagccatttaaa
atttttgatgacctgctgcgacgcttttttctggcaagatagtcttgtaaatgcgggccaagatctgc
acactggtatttcggttttggggccgcgggcggcgacggggcccgtgcgtcccagcgcacatgttcgg
cgaggcggggcctgcgagcgcggccaccgagaatcggacgggggtagtctcaagctggccggcctgctc
tggtgcctggcctcgcgccgccgtgtatcgccccgccctgggcggcaaggctggcccggtcggcaccag
ttgcgtgagcggaaagatggccgcttcccggccctgctgcagggagctcaaaatggaggacgcggcgct
cgggagagcgggcgggtgagtcacccacacaaaggaaaagggcctttccgtcctcagccgtcgcttcat
gtgactccactgagtaccgggcgccgtccaggcacctcgattagttctcgagcttttggagtacgtcgt
ctttaggttgggggagggttttatgcgatggagtttccccacactgagtgggtggagactgaagttа
ggccagcttggcacttgatgtaattctccttggaatttgccctttttgagtttggatcttggttcattc
tcaagcctcagacagtggttcaaagttttttttcttccatttcaggtgtcgtgatctagaggatccatgg
ccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttctgctccacgccgctcggcccgaagtgcaat
tggtggaatcaggggggaggacttgtgcagcctggaggatcgctgagactgtcatgtgccgtgtccggct
ttgccctgtccaaccacgggatgtcctgggtccgccgcgcgcctggaaagggcctcgaatgggtgtcgg
gtattgtgtacagcggtagcacctactatgccgcatccgtgaaggggagattcaccatcagccgggaca
actccaggaacactctgtacctccaaatgaattcgctgaggccagaggacactgccatctactactgct
ccgcgcatggcggagagtccgacgtctggggacaggggaccaccgtgaccgtgtctagcgcgtccggcg
gaggcggcagcgggggtcgggcatcaggggcggcggatcggacatccagctcacccagtccccgagct
cgctgtccgcctccgtgggagatcgggtcaccatcacgtgccgcgccagccagtcgatttcctcctacc
tgaactggtaccaacagaagcccggaaaagccccgaagcttctcatctacgccgcctcgagcctgcagt
caggagtgccctcacggttctccggctccggttccggtactgatttcaccctgaccatttcctccctgc
aaccggaggacttcgctacttactactgccagcagtcgtactccacccccctacactttcggacaaggca
ccaaggtcgaaatcaagaccactaccccagcaccgaggccacccaccccggctcctaccatcgcctccc
agcctctgtccctgcgtccggaggcatgtagacccgcagctggtggggccgtgcatacccggggtcttg
acttcgcctgcgatatctacatttgggcccctctggctggtacttgcggggtcctgctgctttcactcg

【１３１０】

【化３０－２】

tgatcactctttactgtaagcgcggtcggaagaagctgctgtacatctttaagcaacccttcatgaggc
ctgtgcagactactcaagaggaggacggctgttcatgccggttcccagaggaggaggaaggcggctgcg
aactgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgctccagcctaccagcaggggcagaaccagctctaca
acgaactcaatcttggtcggagagaggagtacgacgtgctggacaagcggagaggacgggacccagaaa
tgggcgggaagccgcgcagaaagaatccccaagagggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatgg
cagaagcctatagcgagattggtatgaaaggggaacgcagaagaggcaaaggccacgacggactgtacc
agggactcagcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcacatgcaggccctgccgcctcggtaag
tcgacgcctcgactgtgccttctagttgccagccatctgttgtttgcccctcccccgtgccttccttga
ccctggaaggtgccactcccactgtcctttcctaataaaatgaggaaattgcatcgcattgtctgagta
ggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaagggggaggattgggaagacaatagca
ggcatgctggggatgcggtgggctctatgggatgaggggaaaatagatacatgttatatatatatatat
atatatatatgttctataccaacaaagggttcagggtataattttgcatgtaaaggggtgacccagagt
agagataaagaacaaaatattctgttgaaaaaactatgaatcaatcaacctaatgaattatcaacatgg
atgtaggtgtagttgaagaagatggtcagtgagaatatggaaacagatatcaggaattaaagtcatatt
ctagggcagaaaagcattcatggaggtattagatgatagctgaagtaatttgaagaagctggtgtgaa

【１３１１】

ＡＡＶ６ウイルスを、１ｍｌ当たり１．１２×１０^{13}ＶＧの力価で作出した（ロット番号１９３５）。低温保存された、初代正常ヒト末梢血ＣＤ３＋Ｔリンパ球５×１０^{6}個（ＡｌｌＣｅｌｌｓ、型番ＰＢ００９－１Ｆ）を、０日目に解凍し、熱不活化され、プールされた、５％のヒトＭａｌｅ　ＡＢ血清（ＩＰＬＡ＿ＳＥＲＡＢ、Ｉｎｎｏｖａｔｉｖｅ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ）、２ｍＭのＧｌｕｔａＭａｘ（型番３５０５０－０６１、Ｇｉｂｃｏ）、および５ｎｇ／ｍｌのＩＬ２（型番２００－０２－５０ｕｇ　ＰｅｐｒｏＴｅｃｈ）を補充した、Ｘ－ＶＩＶＯ１５培地（Ｌｏｎｚａ、型番０４－７４４Ｑ）を伴う６ウェルプレート内、１ｍｌ当たり０．５×１０^{6}個で播種した。細胞を、上記で説明した通り、ビーズ／細胞比を１：１とするＤｙｎａｂｅａｄｓ　Ｈｕｍａｎ　Ｔ－ｅｘｐａｎｄｅｒ　ＣＤ３／ＣＤ２８（型番１１１４１Ｄ、Ｇｉｂｃｏ）により、３日間にわたり活性化させた。

【１３１２】

３日目に、磁石により、細胞からビーズを除去し、１×のＰＢＳで、１回洗浄し、Ｔ緩衝液（Ｎｅｏｎ電気穿孔緩衝液）中、１ｍｌ当たりの細胞２．５×１０^{7}個で再懸濁させた。

【１３１３】

１００マーの全長のｓｇＲＮＡ－ｇ１およびｓｇＲＮＡ－ｇ４５を合成した。０．３２５ｕＬのＮＬＳ－Ｓｐｙ（ｗｔ）Ｃａｓ９－ＮＬＳ－Ｈｉｓ６（配列番号１１１）（配列番号１０８として開示された「Ｈｉｓ６」）（５．９ｍｇ／ｍｌ、ｉＰｒｏｔ１０９２９６）、０．２５ｕＬのｓｇＲＮＡ（１００ｕＭ）、４．４μＬの緩衝液（２０ｍＭのトリス－Ｃｌ　ｐＨ８．０、２００ｍＭのＫＣｌ、１０ｍＭの$MgCl_2$）を混合し、室温で、５～１０分間にわたりインキュベートすることにより、ＲＮＰの形成を実施した。１０ｕＬの細胞を、５ｕＬのＲＮＰと混合し、室温で、２～３分間にわたりインキュベートした。

【１３１４】

電気穿孔は、Ｎｅｏｎ（登録商標）Ｔｒａｎｓｆｅｃｔｉｏｎ　Ｓｙｓｔｅｍ　１００μＬ　Ｋｉｔ（ＭＰＫ１００９６）を、１６００Ｖ、１０ミリ秒間、３つのパルスで使用する、Ｎｅｏｎ電気穿孔機により実施した。

【１３１５】
細胞を、９６ウェルプレート内、１６０ｕｌの培養培地と共に、５％のＣＯ２を伴い、３０℃で、１時間にわたり静置した。ＡＡＶ６ウイルスを、細胞１個当たり２．７×１０^{6}ウイルスゲノム（ｖｇ）のＭＯＩで添加し、３０℃で、２４時間にわたりインキュベートし、次いで、５％のＣＯ２を伴い、３７℃でインキュベートした。
【１３１６】
新鮮な培養培地を、２～３日ごとに補充して、１ｍｌ当たり＜５０万～１００万個の細胞密度を維持した。
【１３１７】
細胞約１０万～１５万個を、ＦＡＣＳ染色のために、７、１０、および１５日目に採取し、ＦＡＣＳ解析を、表１５に列挙された試薬を使用して、Ｆｏｒｔｅｓｓａ－Ｉ１０５１３上で実施した。
【１３１８】
【表１７】

表 15.

	型番	ｸﾛｰﾝ番号	販売元
ヒト TruStain FcX	422302		BioLegend
細胞染色緩衝液	420201		BioLegend
BV421 抗ヒト CD3	317344	OKT3	BioLegend
BV650 抗ヒト CD4	317435	OKT4	BioLegend
BUV395 抗ヒト CD8	563795	RPA-T8	BD Horizon
ビオチン-プロテインＬ	M00097		GenScript
R-フィコエリトリンコンジュゲートストレプトアビジン	016-110-084		Jackson ImmunoResearch
Live and dead fixable near IR 色素	L34975		Molecular Probe

【１３１９】
結果
７日目に、ｇ１－ＲＮＡを使用したところ、ＣＤ３＋細胞のうちの１１．４％が、ＢＣＭＡ１０＿ＣＡＲ＋であり、ｇ４５－ＲＮＡを使用したところ、１３．５％が、ＢＣＭＡ１０＿ＣＡＲ＋であった。図６に示される通り、ＢＣＭＡ１０＿ＣＡＲ＋細胞の百分率は、経時的に増大した。
【１３２０】
ｇ４５を使用して、異なるドナーによるＴ細胞実験を繰り返した。図７に示される通り、ＢＣＭＡ１０＿ＣＡＲ＋細胞の百分率は、経時的に増大した。
【１３２１】
細胞拡大の倍数変化を、７日目～１０日目において測定した。ＲＮＰ－ＡＡＶ処置群、ＲＮＰ処置群、およびビーズ除去だけの群についての、全細胞の拡大倍数は、それぞれ、２．７、２．７、および３．０であった。群間で、劇的な差違は見られなかった。ＢＣＭＡ－ＣＡＲ＋細胞の、７日目～１０日目における拡大は、全集団より、わずかに速かった（４．３対２．７倍）（図８）。
【１３２２】
ＰＣＲプライマー
図９に示される通り、５’側部位および３’側部位の両方における、適正な組込みを確

認するために、ＰＣＲプライマーを、ＢＣＭＡ１０＿ＣＡＲインサートとの相同性領域の外側から増幅するようにデザインした。プライマーの配列を、表１６に列挙する。

【１３２３】

【表１８】

表 16:

プライマー	配列	PCR 単位複製配列の長さ(bp)
p1	5'-acacagccagaccatatcagcag (配列番号 10518)	739
p2	5'-aaggcacgcaagggccataacc (配列番号 10519)	
p3	5'-gaggcctgtgcagactactc (配列番号 10520)	1093
p4	5'-acagaaatcctatgtggcctgc (配列番号 10521)	

【１３２４】

細胞を、１０日目に採取し、プロテイナーゼＫ（１００ｎｇ／ｍｌ）を伴う、５０～１００ｕｌの細胞溶解物緩衝液（１０ｍＭのトリス－ＨＣｌ　ＰＨ＝８．０、０．０５％のＳＤＳ）中に溶解させた。Ｐｈｕｓｉｏｎ　Ｈｉｇｈ　Ｆｉｄｅｌｉｔｙ　ＰＣＲキット（型番Ｆ５５３Ｌ、ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ）を使用して、ＰＣＲを実施した。ＰＣＲ条件を、下記の表１７および表１８に示す。

【１３２５】

【表１９】

表 17:

成分	50μL の反応物
ddH_2O	34.5 μL
5×の Phusion HF 緩衝液	10 μL
10mM の dNTP	1 μL
10μM のプライマーa	1 μL
10μM のプライマーb	1 μL
細胞溶解物	2 μL
Phusion DNA ﾎﾟﾘﾒﾗｰｾﾞ	0.5 μL

【１３２６】

【表２０】

表 18:

サイクルのステップ	温度	時間	ｻｲｸﾙ
初期変性	98℃	30秒	1
変性 アニーリング 伸長	98℃ 68℃ 72℃	5秒 20秒 20秒	 35
最終伸長	72℃	1分	
最終ステップ	14℃	保持	

【１３２７】
７μＬのＰＣＲ産物を、２％のＥ－ｇｅｌ上で泳動させて、予期されるＰＣＲバンドの存在を確認した。未精製のＰＣＲ産物を、両方のプライマーによりシーケンシングした。
【１３２８】
[実施例５]
ヒトＣＤ３＋　Ｔ細胞内のガイドスクリーニング
まず、市販のキット（例えば、ＥａｓｙＳｅｐ（商標）Ｈｕｍａｎ　Ｔ　Ｃｅｌｌ　Ｉｓｏｌａｔｉｏｎ　Ｋｉｔ、Ｓｔｅｍ　Ｃｅｌｌ　Ｔｅｃｈｌｏｎｏｌｏｇｙ）を使用して、Ｔ細胞を、ｌｅｕｋｏｐａｋから濃縮した。濃縮されたＴ細胞は、将来の使用のために、アリコート分割し、凍結させた（バイアル１本当たり１０×１０^{6}個で）。その後、バイアルを、必要に応じて解凍し、Ｔ細胞培地（ＲＰＭＩ　１６４０、ＦＢＳ、Ｌ－グルタミン、非必須アミノ酸、ピルビン酸ナトリウム、ＨＥＰＥＳ緩衝液、２－メルカプトエタノール、および、任意選択で、ＩＬ２）中に、３：１の比のＣＤ３／ＣＤ２８ビーズ（Ｄｙｎａｂｅａｄｓ、Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、型番１１１．４１Ｄ）を添加することにより活性化させた。ビーズによる活性化後３日目に、ＲＮＰを伴う電気穿孔のために、細胞を培養物から除去した。ＲＮＰは、本明細書で記載される通りに作出し、Ｐ３緩衝液中に再懸濁させたＣＤ３＋　Ｔ細胞約５０，０００～１００，０００個へと添加し、ＡｍａｘａヌクレオフェクションプログラムＥＯ－１１５を使用してヌクレオフェクトした。Ｔ細胞培地を、ヌクレオフェクションの直後に、細胞へと添加し、ＮＧＳ解析のために、細胞溶解の前に、４８時間にわたり培養する。
【１３２９】
Ｔ細胞のゲノム編集のために使用されるＲＮＰ複合体は、Ｃａｓ９タンパク質対ＲＮＡ（ｃｒＲＮＡおよびｔｒａｃＲＮＡ）の１：２のモル比を使用して形成した。１００μＭのｃｒＲＮＡおよび１００μＭのｔｒａｃｒＲＮＡを、個別に、９５℃で２分間にわたり変性させ、室温へと冷却した。５μＬの最終容量中、濃度を５．９μｇ／μＬとするＳｐｙ　Ｃａｓ９タンパク質１．４μＬを、１．６μＬのＣａｓ９緩衝液（２０ｍＭのトリス、ｐＨ８．０；２００ｍＭのＫＣｌ、１０ｍＭのＭｇＣｌ２）と混合し、１００μＭのｔｒａｃｒＲＮＡ　１μＬと、室温で混合した。次に、１００μＭのｃｒＲＮＡ　１μＬを、添加し、混合し、３７℃で、１０分間にわたりインキュベートした。次いで、アセンブルされたＲＮＰを、２０ｕｌのＰ３緩衝液中の細胞１００，０００個と共に混合し、Ａｍａｘａヌクレオフェクションプログラム ＥＯ－１１５を使用してヌクレオフェクトした。Ｔ細胞培地を、ヌクレオフェクションの直後に、細胞へと添加し、ＮＧＳ解析のために、細胞溶解の前に、４８時間にわたり培養する。各ガイドについて、試行１回当たり二連の生物学的レプリケートを、少なくとも三連の技法的レプリケートと共に実施した。
【１３３０】
編集頻度について査定するため、ゲノムＤＮＡを単離し、実施例１で記載したシーケン

シングにかけた。４つの陽性対照ガイドを、実験に組み入れた。結果を、下記の表１９に提示する。

【１３３１】

【表２１－１】

表 19:

標的	ガイド ID	座標	鎖	gRNA のﾀｰｹﾞﾃｨﾝｸﾞﾄﾞﾒｲﾝ配列	配列番号	平均編集(%)	SD (%)
Tet2	CR007665	chr4:105271340-105271360	+	GAAGUAGUAAAUGAUAACUG	10191	45.3%	17.0%
Tet2	CR007697	chr4:105270694-105270714	+	UAUAUGUUCUAUACCAACAA	10153	42.9%	27.0%
Tet2	CR007626	chr4:105270624-105270643	+	UGGAUCGGUCUUGUAAUUGG	10148	42.3%	10.2%
Tet2	CR007671	chr4:105270350-105270370	-	ACUGGUUUAGAUUAACACCA	10259	39.3%	10.0%
Tet2	CR007684	chr4:105272182-105272202	-	UGUGAAGCCUCUUCAAAAAC	10314	35.6%	9.5%
Tet2	CR007633	chr4:105271863-105271883	+	UUUCAGAGUACCCACUUAUA	10206	27.1%	6.3%
Tet2	CR007677	chr4:105271203-105271223	-	AGUUAGGAAACCAGAACCUA	10515	26.8%	6.7%
Tet2	CR007691	chr4:105272465-105272485	+	ACACAAAUCUGAAUACUGAG	10234	26.7%	14.2%
Tet2	CR007634	chr4:105270695-105270715	+	AUAUGUUCUAUACCAACAAA	10154	25.9%	17.1%
Tet2	CR007706	chr4:105272324-105272344	+	GAUAGACUCAGAGAAAGGGU	10225	23.9%	11.1%
Tet2	CR007703	chr4:105271526-105271546	+	UAUGUAUGGGAAAAGUAACA	10203	23.4%	9.1%
Tet2	CR007675	chr4:105270268-105270288	+	AUAACUAGCACUCUCAUGAU	10136	20.7%	14.2%
Tet2	CR007667	chr4:105270426-105270446	-	AUUACAAUCUACCAGGUAAC	10263	20.5%	8.9%
Tet2	CR007680	chr4:105272320-105272340	+	UCCUGAUAGACUCAGAGAAA	10223	20.3%	17.2%

【１３３２】

【表２１－２】

Tet2	CR007655	chr4:105270144-105270164	+	CAUGUUGAGGAGCAGAACAC	10131	20.0%	7.0%
Tet2	CR007632	chr4:105272436-105272456	+	GUCACUGAUCUGGAUCAACU	10233	19.3%	5.5%
Tet2	CR007648	chr4:105271924-105271944	+	GGUUUGACAGAGUACAAAGG	10209	18.6%	9.2%
Tet2	CR007637	chr4:105270594-105270614	+	AGCCUGACUACAUAUUACAG	10143	18.5%	8.8%
Tet2	CR007709	chr4:105272323-105272343	+	UGAUAGACUCAGAGAAAGGG	10224	18.0%	0.9%
Tet2	CR007695	chr4:105271450-105271470	+	AUUUGCCUCUGAUAGAGCAU	10196	17.9%	7.2%
Tet2	CR007685	chr4:105270330-105270350	+	AUGAGAAUCAUGGAAAUCCU	10139	16.9%	5.1%
Tet2	CR007710	chr4:105270630-105270649	+	GGUCUUGUAAUUGGAGGCAG	10149	16.3%	7.5%
Tet2	CR007636	chr4:105271921-105271941	+	UUAGGUUUGACAGAGUACAA	10208	16.2%	16.6%
Tet2	CR007676	chr4:105270194-105270214	+	AUGUUGUCUGCAGGUUUCAC	10134	15.8%	5.2%
Tet2	CR007687	chr4:105270809-105270829	-	AUCCAUGUUGAUAAUUCAUU	10274	15.4%	7.9%
Tet2	CR007629	chr4:105272562-105272582	-	CUCUAGUGAGAGUGCAUACC	10489	15.2%	3.9%
Tet2	CR007640	chr4:105271855-105271875	-	GGUACUCUGAAAAGGGUAAG	10303	14.9%	3.0%
Tet2	CR007627	chr4:105271184-105271204	+	CUGUGAGGCACAUUAGCCGU	10184	14.6%	7.3%
Tet2	CR007630	chr4:105270595-105270615	+	GCCUGACUACAUAUUACAGU	10144	13.6%	2.3%
Tet2	CR007650	chr4:105270309-105270329	-	UGCUUGUCAACACAAUUGAC	10258	13.5%	4.9%

【１３３３】

【表２１－３】

Tet2	CR007699	chr4:105272102-105272122	+	GUGUUCAGAAGUAUGAGAUG	10213	13.4%	4.1%
Tet2	CR007702	chr4:105271378-105271398	+	AUAUAACCAUGUUUCAUUCC	10192	13.4%	9.9%
Tet2	CR007678	chr4:105270433-105270453	-	UUAACUGAUUACAAUCUACC	10264	13.1%	2.1%
Tet2	CR007701	chr4:105269733-105269753	+	AUGGCAGCACAUUGGUAAGU	10102	13.0%	No SD
Tet2	CR007638	chr4:105272557-105272577	-	GUGAGAGUGCAUACCUGGUA	10488	12.4%	3.6%
Tet2	CR007659	chr4:105270620-105270640	+	AAAUGGAUCGGUCUUGUAAU	10147	11.1%	1.8%
Tet2	CR007705	chr4:105271498-105271518	+	CACUAGAUAAGAACUGAAUA	10200	10.7%	12.0%
Tet2	CR007641	chr4:105270702-105270722	+	CUAUACCAACAAAGGGUUCA	10156	10.6%	5.2%
Tet2	CR007679	chr4:105272319-105272339	+	UUCCUGAUAGACUCAGAGAA	10222	10.5%	1.5%
Tet2	CR007686	chr4:105271862-105271882	-	AUAAGUGGGUACUCUGAAAA	10306	9.9%	8.3%
Tet2	CR007647	chr4:105272515-105272535	+	UUCUUUGGGACCUGUAGUUG	10237	9.7%	8.5%
Tet2	CR007635	chr4:105270272-105270292	+	CUAGCACUCUCAUGAUAGGU	10137	9.5%	3.8%
Tet2	CR007698	chr4:105270804-105270824	+	AACCUAAUGAAUUAUCAACA	10160	9.4%	3.4%
Tet2	CR007700	chr4:105270125-105270145	-	GAGAUGCUGCUGAUAUGGUC	10508	9.4%	8.5%
Tet2	CR007661	chr4:105272558-105272578	-	AGUGAGAGUGCAUACCUGGU	10494	8.7%	3.8%
Tet2	CR007649	chr4:105270599-105270619	-	ACCCACUGUAAUAUGUAGUC	10270	8.5%	13.3%

【１３３４】

【表２１－４】

Tet2	CR007674	chr4:105271512-105271532	+	UGAAUAGGGUUAAAUAUGUA	10201	8.4%	9.1%
Tet2	CR007690	chr4:105271338-105271358	+	CAGAAGUAGUAAAUGAUAAC	10189	7.9%	4.4%
Tet2	CR007670	chr4:105270244-105270264	+	UGUUGCAAAGUGACCUGCUU	10135	6.9%	10.4%
Tet2	CR007662	chr4:105272232-105272252	+	GCAAGAGAGUGCUUCAUUUU	10217	6.8%	1.3%
Tet2	CR007643	chr4:105270368-105270388	-	AACUGGCAAUGCAUAGUCAC	10260	6.6%	3.5%
Tet2	CR007681	chr4:105272324-105272344	-	ACCCUUUCUCUGAGUCUAUC	10318	6.1%	2.4%
Tet2	CR007657	chr4:105270710-105270730	-	UUAUACCCUGAACCCUUUGU	10271	6.1%	4.4%
Tet2	CR007683	chr4:105272462-105272482	-	AGUAUUCAGAUUUGUGUUGG	10322	5.5%	15.5%
Tet2	CR007672	chr4:105270131-105270151	+	AUCAGCAGCAUCUCAUGUUG	10130	5.4%	2.4%
Tet2	CR007639	chr4:105272465-105272485	-	CUCAGUAUUCAGAUUUGUGU	10323	5.4%	5.3%
Tet2	CR007642	chr4:105270412-105270432	+	AAAAUUCAGUGCCAGUUACC	10141	5.4%	3.7%
Tet2	CR007651	chr4:105270161-105270181	+	CACUGGAAUUUAGUAGCAUU	10132	5.0%	4.3%
Tet2	CR007654	chr4:105272057-105272077	+	AACAGAGAGAGUUAGGUGUC	10212	5.0%	8.5%
Tet2	CR007694	chr4:105270464-105270484	-	UAAGGUGAAUGGCUUGUAUU	10265	4.9%	9.1%
Tet2	CR007692	chr4:105270829-105270849	+	GUAGGUGUAGUUGAAGAAGA	10162	4.7%	2.4%
Tet2	CR007653	chr4:105270385-105270405	-	UCCUGGAAGUUAACUGUAAC	10261	4.7%	1.9%

【１３３５】

【表２１－５】

Tet2	CR007628	chr4:105271773-105271793	-	UACUACAAUUACACUAGCUU	10297	4.6%	0.8%
Tet2	CR007689	chr4:105271863-105271883	-	UAUAAGUGGGUACUCUGAAA	10307	4.5%	1.3%
Tet2	CR007707	chr4:105271295-105271315	+	AGCACCUGCUCAUUAUUAGG	10188	4.3%	3.3%
Tet2	CR007669	chr4:105271449-105271469	+	AAUUUGCCUCUGAUAGAGCA	10195	4.3%	5.2%
Tet2	CR007658	chr4:105270381-105270401	+	GCCAGUUACAGUUAACUUCC	10140	3.8%	2.3%
Tet2	CR007696	chr4:105271056-105271076	+	UUAGGGACUGCAGGCCACAU	10177	3.8%	1.4%
Tet2	CR007712	chr4:105271172-105271192	-	CCUCACAGCUUGUGUUUGUA	10509	3.7%	1.5%
Tet2	CR007664	chr4:105272231-105272251	+	AGCAAGAGAGUGCUUCAUUU	10216	3.6%	1.5%
Tet2	CR007688	chr4:105272233-105272253	+	CAAGAGAGUGCUUCAUUUUG	10218	3.5%	3.1%
Tet2	CR007704	chr4:105271256-105271276	-	AUUUUAGAUGUUGGGGUGGU	10283	3.5%	3.7%
Tet2	CR007631	chr4:105270701-105270721	+	UCUAUACCAACAAAGGGUUC	10155	3.3%	1.9%
Tet2	CR007652	chr4:105270130-105270150	-	AACAUGAGAUGCUGCUGAUA	10522	3.0%	0.9%
Tet2	CR007666	chr4:105271458-105271478	-	CAGAACCCAUGCUCUAUCAG	10292	2.9%	1.4%
Tet2	CR007708	chr4:105271292-105271312	+	CUCAGCACCUGCUCAUUAUU	10187	2.5%	4.5%
Tet2	CR007660	chr4:105270245-105270265	-	AAAGCAGGUCACUUUGCAAC	10256	2.5%	5.9%
Tet2	CR007693	chr4:105272528-105272548	-	GACAUUACAGCCUCAACUAC	10324	2.0%	1.1%

【１３３６】

【表２１－６】

Tet2	CR007682	chr4:105272403-105272423	+	UAACAGGUAGGAUGGUUUUA	10231	1.9%	1.3%
Tet2	CR007668	chr4:105271081-105271101	+	UUCUGUCACAUUGUUUGGUG	10181	1.9%	1.0%
Tet2	CR007656	chr4:105270260-105270280	-	AGUGCUAGUUAUGCCAAAGC	10257	1.8%	1.3%
Tet2	CR007663	chr4:105270722-105270742	+	GGGUAUAAUUUUGCAUGUAA	10157	1.7%	1.8%
Tet2	CR007625	chr4:105271190-105271210	+	GGCACAUUAGCCGUAGGUUC	10185	1.6%	0.9%
Tet2	CR007644	chr4:105272309-105272329	-	CUAUCAGGAACAGUUAGCUG	10317	1.6%	1.3%
Tet2	CR007711	chr4:105270635-105270655	+	GUAAUUGGAGGCAGUGGUGA	10151	1.3%	1.5%
Tet2	CR007673	chr4:105272395-105272415	+	UUCAUUAAUAACAGGUAGGA	10230	1.2%	1.4%
Tet2	CR007645	chr4:105270185-105270205	+	UAGAGUAAUAUGUUGUCUGC	10133	0.8%	0.5%
Tet2	CR007646	chr4:105269740-105269760	+	CACAUUGGUAAGUUGGGCUG	10104	N/A	N/A
Control 1	CR001261	chr1:55039271-55039291	-			19.6%	2.5%
Control 2	CR003187	chr6:43770821-43770841	-			8.4%	6.9%
Control 3	CR005017	chr11:116827093-116827113	-			18.8%	3.5%
Control 4	CR005025	chr2:176122949-176122969	-			35.8%	8.5%

「SD」=標準偏差;「SDなし」=1つのレプリケートだけに由来するデータしかないために、標準偏差なし;「N/A」=技術的過誤のために、データが入手可能でない

【１３３７】

初期スクリーンの後、本実施例で記載される通り、表１９のガイドのサブセットを、ＣＤ３＋　Ｔ細胞内で、再度査定した。この解析では、ＮＧＳを使用して、各標的配列における、全編集パーセントに加えて、挿入パーセントおよび欠失パーセントも決定した。各標的部位について、各遺伝子座を増幅するように、２セットのプライマーをデザインした。結果を、図１０Ａおよび図１０Ｂにプロットする。

【１３３８】

[実施例６]

ガイドによる挿入百分率および欠失百分率についての検証スクリーン

オリゴインサートベースのアッセイ（例えば、Tsai et al., Nature Biotechnology. 3

3，187-197；2015を参照されたい）を使用して、ＴＥＴ２をターゲティングするＣａｓ９により切断された、潜在的なオフターゲットのゲノム部位を決定した。ＴＥＴ２をターゲティングする、合計１５のガイドＲＮＡ（表示のターゲティングドメインを含む二重ガイドＲＮＡ）と、６つの対照ガイドとを、上記の実施例１で記載したＣａｓ９発現ＨＥＫ２９３細胞内でスクリーニングし、結果を、図１１にプロットする。アッセイは、予期された標的配列における高効率編集を検出し、ガイドのうちの一部については、潜在的なオフターゲットも検出したが、ガイドのうちの３つについては、オフターゲットを検出しなかった。

【１３３９】

挿入解析の後、同定された、潜在的なオフターゲット部位を、ＮＧＳを使用して、Ｃａｓ９発現ＨＥＫ２９３細胞内で、さらに査定した。この実験では、細胞に、標的ｃｒＲＮＡを、原液のｔｒＲＮＡとの１：１の比で、トランスフェクトした。トランスフェクションは、製造元のプロトコール（ＤｈａｒｍａＦＥＣＴ　Ｄｕｏ、ＧＥ　ＬｉｆｅＳｃｉｅｎｃｅｓ；またはＲＮＡｉＭａｘ、ＬｉｆｅＴｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）に従うリポフェクション技術を使用して媒介した。トランスフェクトされた細胞を、リポフェクション後４８時間にわたり溶解させ、次世代シーケンシングにより、溶解物中の編集（例えば、切断）を検出した。プライマーの２つのセットを、各部位についてデザインし、結果として得られる単位複製配列を、例えば、実施例１で記載した通りにシーケンシングした。結果を、下記の表２０に提示する。

【１３４０】

【表２２－１】

表 20:

ガイド ID	部位	座標	鎖	プライマーセット	編集 % (平均)	SD (%)
CR007633	ONT	chr4:105271863-105271883	+	セット１	32.8	7.3
CR007633	ONT	chr4:105271863-105271883	+	セット２	32.2	7.2
CR007633	OT 01	chrX:8560771-8560791	+	セット１	0.1	0.1
CR007633	OT 01	chrX:8560771-8560791	+	セット２	0.1	0.1
CR007633	OT 02	chr6:109987282-109987302	-	セット１	0.1	0.0
CR007633	OT 02	chr6:109987282-109987302	-	セット２	0.1	0.0
CR007637	ONT	chr4:105270594-105270614	+	セット１	24.4	7.7
CR007637	ONT	chr4:105270594-105270614	+	セット２	26.7	8.4
CR007637	OT 01	chrX:28732099-28732119	+	セット１	0.0	0.1
CR007637	OT 01	chrX:28732099-28732119	+	セット２	0.0	0.0
CR007648	ONT	chr4:105271924-105271944	+	セット１	24.3	9.1
CR007648	ONT	chr4:105271924-105271944	+	セット２	N/A	N/A
CR007648	OT 01	chr1:62607266-62607286	-	セット１	0.1	0.0
CR007648	OT 01	chr1:62607266-62607286	-	セット２	0.2	0.0
CR007648	OT 02	chr12:6968835-6968855	-	セット１	0.1	0.0
CR007648	OT 02	chr12:6968835-6968855	-	セット２	0.1	0.0
CR007648	OT 03	chr17:34641080-34641100	+	セット１	0.1	0.1
CR007648	OT 03	chr17:34641080-34641100	+	セット２	0.1	0.1
CR007648	OT 04	chr8:142442835-142442855	+	セット１	0.1	0.0
CR007648	OT 04	chr8:142442835-142442855	+	セット２	0.4	0.3

【１３４１】

【表２２－２】

CR007648	OT 05	chr1:44389438-44389458	+	セット１	0.1	0.0
CR007648	OT 05	chr1:44389438-44389458	+	セット２	0.1	0.1
CR007648	OT 06	chr16:57756563-57756583	+	セット１	0.0	0.1
CR007648	OT 06	chr16:57756563-57756583	+	セット２	0.0	0.0
CR007648	OT 07	chr20:37957777-37957797	+	セット１	0.1	0.1
CR007648	OT 07	chr20:37957777-37957797	+	セット２	0.0	0.1
CR007648	OT 08	chr5:94847524-94847544	+	セット１	0.1	0.0
CR007648	OT 08	chr5:94847524-94847544	+	セット２	0.0	0.1
CR007648	OT 09	chr1:149886640-149886660	+	セット１	0.1	0.1
CR007648	OT 09	chr1:149886640-149886660	+	セット２	0.2	0.0
CR007648	OT 10	chr12:79666166-79666186	+	セット１	0.1	0.0
CR007648	OT 10	chr12:79666166-79666186	+	セット２	0.1	0.1
CR007648	OT 11	chr3:157114059-157114079	+	セット１	0.0	0.0
CR007648	OT 11	chr3:157114059-157114079	+	セット２	0.0	0.0
CR007648	OT 12	chr10:43309580-43309600	+	セット１	0.0	0.1
CR007648	OT 12	chr10:43309580-43309600	+	セット２	0.0	0.1
CR007648	OT 13	chr10:81383942-81383962	-	セット１	0.0	0.0
CR007648	OT 13	chr10:81383942-81383962	-	セット２	N/A	N/A
CR007648	OT 14	chr6:146406425-146406445	+	セット１	0.1	0.1
CR007648	OT 14	chr6:146406425-146406445	+	セット２	0.1	0.1
CR007648	OT 15	chrX:129530239-129530259	+	セット１	0.1	0.1
CR007648	OT 15	chrX:129530239-129530259	+	セット２	0.0	0.1
CR007655	ONT	chr4:105270144-105270164	+	セット１	26.5	25.0
CR007655	ONT	chr4:105270144-105270164	+	セット２	26.5	25.0
CR007655	OT 01	chr2:7990552-7990572	-	セット１	0.1	0.1
CR007655	OT 01	chr2:7990552-7990572	-	セット２	0.1	0.1
CR007655	OT 02	chr6:129507282-129507302	+	セット１	0.0	0.1

【１３４２】

【表２２－３】

CR007655	OT 02	chr6:129507282-129507302	+	セット２	0.0	0.1
CR007655	OT 03	chr8:63331060-63331080	-	セット１	2.0	2.1
CR007655	OT 03	chr8:63331060-63331080	-	セット２	2.1	2.1
CR007655	OT 04	chr19:34034589-34034609	+	セット１	4.0	3.9
CR007655	OT 04	chr19:34034589-34034609	+	セット２	4.4	4.2
CR007655	OT 05	chr2:19636770-19636790	+	セット１	0.0	0.1
CR007655	OT 05	chr2:19636770-19636790	+	セット２	0.0	0.0
CR007655	OT 06	chr21:41298867-41298887	+	セット１	0.1	0.2
CR007655	OT 06	chr21:41298867-41298887	+	セット２	0.1	0.1
CR007655	OT 07	chr1:239287261-239287281	-	セット１	N/A	N/A
CR007655	OT 07	chr1:239287261-239287281	-	セット２	0.1	0.1
CR007655	OT 08	chr16:750824-750844	-	セット１	0.1	0.1
CR007655	OT 08	chr16:750824-750844	-	セット２	0.1	0.1
CR007665	ONT	chr4:105271340-105271360	+	セット１	44.9	11.6
CR007665	ONT	chr4:105271340-105271360	+	セット２	46.1	11.4
CR007667	ONT	chr4:105270426-105270446	-	セット１	20.5	2.3
CR007667	ONT	chr4:105270426-105270446	-	セット２	20.3	1.2
CR007667	OT 01	chr9:129294818-129294838	-	セット１	0.1	0.1
CR007667	OT 01	chr9:129294818-129294838	-	セット２	0.1	0.0
CR007671	ONT	chr4:105270350-105270370	-	セット１	24.8	2.0
CR007671	ONT	chr4:105270350-105270370	-	セット２	28.2	2.9
CR007671	OT 01	chr2:224983888-224983908	-	セット１	0.1	0.1
CR007671	OT 01	chr2:224983888-224983908	-	セット２	0.1	0.0
CR007671	OT 02	chr1:34852545-34852565	+	セット１	N/A	N/A
CR007671	OT 02	chr1:34852545-34852565	+	セット２	N/A	N/A
CR007671	OT 03	chr17:81589930-81589950	+	セット１	5.4	0.5
CR007671	OT 03	chr17:81589930-81589950	+	セット２	3.2	1.5

【１３４３】

【表２２－４】

CR007675	ONT	chr4:105270268-105270288	+	セット１	33.8	4.4
CR007675	ONT	chr4:105270268-105270288	+	セット２	33.0	2.8
CR007675	OT 01	chrX:7078173-7078193	-	セット１	1.6	0.2
CR007675	OT 01	chrX:7078173-7078193	-	セット２	1.6	0.1
CR007675	OT 02	chr13:33934878-33934898	+	セット１	0.0	0.1
CR007675	OT 02	chr13:33934878-33934898	+	セット２	0.0	0.0
CR007676	ONT	chr4:105270194-105270214	+	セット１	29.2	5.4
CR007676	ONT	chr4:105270194-105270214	+	セット２	30.8	5.0
CR007676	OT 01	chr1:47907842-47907862	+	セット１	0.1	0.1
CR007676	OT 01	chr1:47907842-47907862	+	セット２	0.1	0.1
CR007676	OT 02	chr12:93080467-93080487	+	セット１	0.1	0.1
CR007676	OT 02	chr12:93080467-93080487	+	セット２	0.1	0.0
CR007676	OT 03	chrX:39677001-39677021	+	セット１	0.0	0.1
CR007676	OT 03	chrX:39677001-39677021	+	セット２	0.1	0.0
CR007677	ONT	chr4:105271203-105271223	-	セット１	25.1	3.5
CR007677	ONT	chr4:105271203-105271223	-	セット２	26.3	2.9
CR007677	OT 01	chr22:43125757-43125777	+	セット１	0.1	0.1
CR007677	OT 01	chr22:43125757-43125777	+	セット２	0.1	0.1
CR007677	OT 02	chr1:175060841-175060861	-	セット１	0.1	0.1
CR007677	OT 02	chr1:175060841-175060861	-	セット２	N/A	N/A
CR007677	OT 03	chr11:63558842-63558862	-	セット１	0.1	0.0
CR007677	OT 03	chr11:63558842-63558862	-	セット２	0.0	0.1
CR007684	ONT	chr4:105272182-105272202	-	セット１	20.5	8.8
CR007684	ONT	chr4:105272182-105272202	-	セット２	21.1	6.4
CR007687	ONT	chr4:105270809-105270829	-	セット１	40.2	12.9
CR007687	ONT	chr4:105270809-105270829	-	セット２	41.5	12.6
CR007691	ONT	chr4:105272465-105272485	+	セット１	37.8	0.9

【１３４４】

【表２２－５】

CR007691	ONT	chr4:105272465-105272485	+	セット２	38.0	1.6
CR007691	OT 01	chr5:167581554-167581574	-	セット１	0.0	0.1
CR007691	OT 01	chr5:167581554-167581574	-	セット２	0.1	0.1
CR007703	ONT	chr4:105271526-105271546	+	セット１	43.8	10.1
CR007703	ONT	chr4:105271526-105271546	+	セット２	43.5	10.8
CR007703	OT 01	chr6:152567788-152567808	+	セット１	N/A	N/A
CR007703	OT 01	chr6:152567788-152567808	+	セット２	0.1	0.1
CR007703	OT 02	chrX:147775642-147775662	-	セット１	0.1	0.0
CR007703	OT 02	chrX:147775642-147775662	-	セット２	0.3	0.1
CR007703	OT 03	chr1:73224987-73225007	+	セット１	0.2	0.1
CR007703	OT 03	chr1:73224987-73225007	+	セット２	0.3	0.0
CR007703	OT 04	chrX:86735755-86735775	+	セット１	0.1	0.1
CR007703	OT 04	chrX:86735755-86735775	+	セット２	0.0	0.1
CR007703	OT 05	chr1:185142055-185142075	+	セット１	0.1	0.0
CR007703	OT 05	chr1:185142055-185142075	+	セット２	0.1	0.1
CR007703	OT 06	chr5:24716285-24716305	+	セット１	0.1	0.1
CR007703	OT 06	chr5:24716285-24716305	+	セット２	0.0	0.1
CR007709	ONT	chr4:105272323-105272343	+	セット１	16.6	1.9
CR007709	ONT	chr4:105272323-105272343	+	セット２	17.5	1.5
CR007709	OT 01	chr2:129192151-129192171	-	セット１	0.1	0.1
CR007709	OT 01	chr2:129192151-129192171	-	セット２	0.1	0.0
CR007709	OT 02	chr2:227643116-227643136	-	セット１	0.6	0.1
CR007709	OT 02	chr2:227643116-227643136	-	セット２	0.4	0.1
CR007709	OT 03	chr5:138393430-138393450	-	セット１	1.8	0.2
CR007709	OT 03	chr5:138393430-138393450	-	セット２	2.3	0.7
CR007709	OT 04	chr1:112957752-112957772	+	セット１	0.1	0.1
CR007709	OT 04	chr1:112957752-112957772	+	セット２	0.1	0.0

【１３４５】

【表２２－６】

CR007709	OT 05	chr12:68577045-68577065	-	セット１	0.1	0.1
CR007709	OT 05	chr12:68577045-68577065	-	セット２	0.1	0.1
CR007709	OT 06	chr3:81269842-81269862	+	セット１	0.0	0.1
CR007709	OT 06	chr3:81269842-81269862	+	セット２	0.1	0.1
CR007709	OT 07	chr4:99925790-99925810	+	セット１	0.0	0.1
CR007709	OT 07	chr4:99925790-99925810	+	セット２	0.0	N/A
CR007709	OT 08	chr4:12791779-12791799	+	セット１	0.1	0.1
CR007709	OT 08	chr4:12791779-12791799	+	セット２	0.0	0.1
CR007709	OT 09	chr6:31568852-31568872	-	セット１	0.1	0.0
CR007709	OT 09	chr6:31568852-31568872	-	セット２	0.2	0.1
CR007709	OT 10	chr7:54279191-54279211	+	セット１	N/A	N/A
CR007709	OT 10	chr7:54279191-54279211	+	セット２	0.2	0.1
CR007709	OT 11	chr7:19117788-19117808	-	セット１	1.2	1.3
CR007709	OT 11	chr7:19117788-19117808	-	セット２	1.0	0.4
CR007709	OT 12	chr8:116368538-116368558	-	セット１	0.1	0.0
CR007709	OT 12	chr8:116368538-116368558	-	セット２	0.0	0.1
CR007709	OT 13	chr8:96115257-96115277	-	セット１	0.2	0.1
CR007709	OT 13	chr8:96115257-96115277	-	セット２	N/A	N/A
CR007709	OT 14	chrX:139885150-139885170	-	セット１	0.1	0.0
CR007709	OT 14	chrX:139885150-139885170	-	セット２	0.1	0.0
CR007709	OT 15	chrX:14227411-14227431	+	セット１	0.1	0.0
CR007709	OT 15	chrX:14227411-14227431	+	セット２	0.1	0.1
CR007709	OT 16	chr2:54814529-54814549	-	セット１	0.1	0.1
CR007709	OT 16	chr2:54814529-54814549	-	セット２	N/A	N/A
CR007709	OT 17	chr9:101349182-101349202	+	セット１	0.1	0.1
CR007709	OT 17	chr9:101349182-101349202	+	セット２	N/A	N/A
CR007709	OT 18	chr10:93489165-93489185	-	セット１	0.0	0.1

【１３４６】

【表２２－７】

CR007709	OT 18	chr10:93489165-93489185	-	セット２	N/A	N/A
CR007709	OT 19	chr21:20954203-20954223	-	セット１	2.4	0.1
CR007709	OT 19	chr21:20954203-20954223	-	セット２	2.2	0.3
CR007709	OT 20	chr4:5568958-5568978	-	セット１	0.0	0.0
CR007709	OT 20	chr4:5568958-5568978	-	セット２	0.0	0.0

「ONT」=オンターゲット部位;「OT」=オフターゲット部位;
「N/A」=技術的過誤のために、データなし;「SD」=標準偏差

【１３４７】

[実施例７]

ｉｎ　ｓｉｌｉｃｏにおけるオフターゲット解析

Ｃａｓ－ＯＦＦｉｎｄｅｒアルゴリズム（Bae et al 2014, PMID: 24463181）を使用して、ＣＲ００７６２６（ｇ１）、ＣＲ００７７１０（ｇ４５）、ＣＲ００７６３３、ＣＲ００７６６５、ＣＲ００７６７７、ＣＲ００７７０３、ＣＲ００７６７１、ＣＲ００７６７５、ＣＲ００７６８４、ＣＲ００７６９１、ｇ５９、ＣＲ００７６３２（ｇ１０）、ＣＲ００７６４８（ｇ２０）、ＣＲ００７７０９（ｇ３４）、ｇ２１、ｇ２２、ｇ２３、ｇ５５、ＣＲ００７６２７（ｇ２）、ｇ４、ｇ１７、ｇ２５、ｇ４２、ｇ５４、ｇ５８、ｇ６０、ＴＩ－７（６９００）、およびＴＩ－８（７６００）のターゲティングドメインを含む、ＴＥＴ２　ｇＲＮＡについての、潜在的なオフターゲット遺伝子座を同定した。各ｇＲＮＡについて、２０ヌクレオチドのｇＲＮＡターゲティングドメイン配列を、ヒトゲノム基準配列（ビルドＧＲＣｈ３８）に対して解析することにより、カノニカルのＣａｓ９　５’－ＮＧＧ－３’ＰＡＭ配列の５’側に隣接する、最大で５ヌクレオチドのミスマッチを伴う全ての部位（すなわち、５’－オフターゲット遺伝子座－ＰＡＭ－３’）を同定した。５つのミスマッチを伴う同定された部位に、エクソンとして注釈された遺伝子座だけを含有するように、ＲｅｆＳｅｑ遺伝子アノテーションに対して、さらにフィルターをかけた（Pruitt et al, 2014, PMID: 24259432）。ＴＥＴ２　ｇＲＮＡについて同定された、潜在的なオフターゲット遺伝子座のカウントを、表２１に示す。

【１３４８】

【表２３－１】

表 21. 0、1、2、3、および４ヌクレオチドのミスマッチを伴い、RefSeq のエクソン中に 5 ヌクレオチドのミスマッチを伴う TET2 gRNA である、CR007626(g1)、CR007710(g45)、CR007633、CR007665、CR007677、CR007703、CR007671、CR007675、CR007684、CR007691、g59、CR007632(g10)、CR007648(g20)、CR007709(g34)、g21、g22、g23、g55、CR007627(g2)、g4、g17、g25、g42、g54、g58、g60、TI-7(6900)、および TI-8(7600)について同定される、in silico オフターゲット遺伝子座のカウントを示す。

gRNA 名	N のミスマッチを伴う、*in silico* オフターゲットの数						
	0	**1**	**2**	**3**	**4**	RefSeq のエクソン中に 5 つ	全部位
CR007626 (g1)	0	0	0	1	37	46	84
CR007633	0	0	0	7	120	36	163
CR007710 (g45)	0	0	1	16	165	104	286
CR007665	0	0	1	14	223	69	307
CR007677	0	0	0	15	177	79	271
CR007703	0	0	0	16	285	87	388
CR007671	0	0	0	10	128	49	187
CR007675	0	0	1	6	63	26	96
CR007684	0	0	1	15	143	102	261
CR007691	0	0	0	19	188	82	289
g59	0	0	1	19	196	128	344
CR007632 (g10)	0	0	0	6	85	64	155
CR007648 (g20)	0	0	0	9	132	68	209
CR007709 (g34)	0	0	1	16	294	118	429
g21	0	0	1	12	190	98	301
g22	0	0	0	8	95	60	163
g23	0	0	0	15	141	72	228

【１３４９】

【表２３－２】

gRNA名	Nのミスマッチを伴う、*in silico* オフターゲットの数						
	0	**1**	**2**	**3**	**4**	RefSeqのエクソン中に5つ	全部位
g55	0	0	0	29	313	111	453
CR007627 (g2)	0	0	0	2	48	52	102
g4	0	0	0	1	25	38	64
g17	0	0	0	7	78	58	143
g25	0	0	0	8	141	90	239
g42	0	0	0	9	94	67	170
g54	0	0	5	28	344	221	598
g58	0	0	5	29	659	111	804
g60	0	0	0	29	231	138	398
TI-7 (6900)	0	1	9	115	1255	429	1809
TI-8 (7600)	0	2	4	53	546	254	859

【１３５０】

潜在的なオフターゲット部位は、ターゲティングされたＮＧＳ解析を使用する、ゲノム編集されたＴ細胞内の検証を要求するであろう。

【１３５１】

ＴＥＴ２　ｇＲＮＡのための、上位のインデル

初代ヒトＴ細胞を、実施例３で記載した通りに調製し、インデル頻度（表２３）およびインデルパターン（表２２）を、記載される通りに評価した。

【１３５２】

【表２４－１】

表 22: CR007626(g1)、CR007710(g45)、CR007633、CR007665、CR007677、CR007703、CR007671、CR007675、CR007684、CR007691、g59、CR007632(g10)、CR007648(g20)、CR007709(g34)、g21、g22、g23、g55、CR007627(g2)、g4、g17、g25、g42、g54、g58、および g60 のターゲティングドメインを含む二重 gRNA 分子により、T 細胞を編集することにより作出される、上位 5 つの編集修復パターン変異体を示す。変異体サイズ、変異体種類(Ins=挿入、Del=欠失)、基準対立遺伝子、変異体の対立遺伝子、第 4 染色体の基準ゲノムであるビルド GRCh38 と比べた、変異体の始点および終点の位置、ならびに代表的な対立遺伝子の頻度を示す。

gRNA 名	ｻｲｽﾞ (bp)	種類	基準対立遺伝子	配列番号	変異体の対立遺伝子	変異体の始点および終点の位置	対立遺伝子の頻度
CR7626 (g1)	1	Ins	T		TT	105270640-105270641	10.73%
	-1	Del	AT		A	105270639-105270640	9.48%
	-15	Del	CGGTCTTGTAATTGGA	10523	C	105270629-105270644	4.04%
	-17	Del	ATGGATCGGTCTTGTAAT	10524	A	105270623-105270640	4.01%
	-6	Del	TTGTAAT		T	105270634-105270640	3.82%
CR007710 (g45)	-9	Del	GAGGCAGTGG	10525	G	105270643-105270652	8.60%
	-11	Del	GCAGTGGTGAGG	10526	G	105270646-105270657	4.82%
	-6	Del	GCAGTGG		G	105270646-105270652	4.75%
	-4	Del	GGCAG		G	105270645-105270649	4.15%
	-1	Del	GG		G	105270645-105270646	3.51%

【１３５３】

【表２４－２】

gRNA名	ｻｲｽﾞ(bp)	種類	基準対立遺伝子	配列番号	変異体の対立遺伝子	変異体の始点および終点の位置	対立遺伝子の頻度
CR007633	-28	Del	AGTACCCACTTATATGGTCATATTTCAGA	10527	A	105271870-105271898	17.79%
	1	Ins	T		TT	105271880-105271881	16.86%
	-1	Del	TT		T	105271879-105271880	3.88%
	-2	Del	CTT		C	105271878-105271880	3.33%
	-2	Del	TAT		T	105271880-105271882	3.17%
CR007665	-1	Del	AA		A	105271356-105271357	10.91%
	1	Ins	A		AA	105271357-105271358	6.84%
	-22	Del	TAAATGATAACTGGGGCTATAGT	10528	T	105271348-105271370	6.51%
	-2	Del	TAA		T	105271355-105271357	5.71%
	-7	Del	ATGATAAC		A	105271351-105271358	5.56%
CR007677	-1	Del	AG		A	105271205-105271206	12.15%
	-16	Del	CGTAGGTTCTGGTTTCC	10529	C	105271202-105271218	9.79%
	1	Ins	G		GG	105271206-105271207	5.29%
	-2	Del	GGT		G	105271206-105271208	4.08%
	-4	Del	CGTAG		C	105271202-105271206	3.11%

【１３５４】

【表２４－３】

gRNA名	ｻｲｽﾞ(bp)	種類	基準対立遺伝子	配列番号	変異体の対立遺伝子	変異体の始点および終点の位置	対立遺伝子の頻度
CR007703	1	Ins	A		AA	105271543-105271544	22.22%
	-7	Del	GTAACAAG		G	105271541-105271548	6.11%
	-1	Del	TA		T	105271542-105271543	5.55%
	-2	Del	AAC		A	105271543-105271545	4.56%
	-13	Del	GGGAAAAGTAACAA	10530	G	105271534-105271547	3.76%
CR007671	-2	Del	GTG		G	105270353-105270355	30.10%
	1	Ins	G		GT	105270353-105270354	14.16%
	-2	Del	TGG		T	105270351-105270353	5.08%
	-13	Del	AAATCCTTGGTGTT	10531	A	105270344-105270357	4.91%
	-3	Del	GTGT		G	105270353-105270356	3.42%
CR007675	1	Ins	T		TT	105270285-105270286	50.24%
	-19	Del	CTCTCATGATAGGTTGGCAC	10532	C	105270279-105270298	10.90%
	-28	Del	TTTGGCATAACTAGCACTCTCATGATAGG	10533	T	105270263-105270291	2.74%
	-14	Del	CTAGCACTCTCATGA	10534	C	105270273-105270287	1.95%
	-1	Del	CA		C	105270283-105270284	1.12%

【１３５５】

【表２４－４】

gRNA名	ｻｲｽﾞ(bp)	種類	基準対立遺伝子	配列番号	変異体の対立遺伝子	変異体の始点および終点の位置	対立遺伝子の頻度
CR007684	-1	Del	TT		T	105272184-105272185	21.58%
	-2	Del	GTT		G	105272183-105272185	12.80%
	1	Ins	T		TT	105272185-105272186	8.54%
	-16	Del	CCTGTTTTTGAAGAGGC	10535	C	105272180-105272196	4.55%
	-3	Del	TTTT		T	105272185-105272188	3.54%
CR007691	1	Ins	T		TT	105272482-105272483	46.22%
	-1	Del	AC		A	105272480-105272481	14.29%
	2	Ins	T		TTT	105272482-105272484	4.38%
	-1	Del	CT		C	105272481-105272482	2.64%
	-7	Del	TGAATACT		T	105272475-105272482	1.55%
g59	1	Ins	T		TT	105271390-105271391	18.08%
	-1	Del	GT		G	105271389-105271390	15.12%
	-7	Del	TGTTTCAT		T	105271388-105271395	7.29%
	-12	Del	ATGTTTCATTCCA	10536	A	105271387-105271399	4.36%
	-2	Del	TTT		T	105271390-105271392	1.50%

【１３５６】

【表２４－５】

gRNA名	ｻｲｽﾞ(bp)	種類	基準対立遺伝子	配列番号	変異体の対立遺伝子	変異体の始点および終点の位置	対立遺伝子の頻度
CR007632 (g10)	1	Ins	A		AA	105272453-105272454	4.74%
	-1	Del	CA		C	105272452-105272453	4.54%
	-10	Del	GATCAACTAGG	10537	G	105272449-105272459	1.97%
	-9	Del	TCTGGATCAA	10538	T	105272445-105272454	1.21%
	-2	Del	AAC		A	105272453-105272455	1.00%
CR007648 (g20)	-1	Del	AA		A	105271940-105271941	11.98%
	-15	Del	GTACAAAGGAGGAGAG	10539	G	105271936-105271951	2.76%
	-10	Del	AGAGTACAAAG	10540	A	105271933-105271943	2.47%
	-2	Del	CAA		C	105271939-105271941	2.07%
	1	Ins	A		AA	105271941-105271942	2.01%
CR007709 (g34)	-1	Del	AA		A	105272339-105272340	6.79%
	1	Ins	A		AA	105272340-105272341	4.22%
	-2	Del	AAA		A	105272338-105272340	2.50%
	-6	Del	AGAAAGG		A	105272336-105272342	1.85%
	-6	Del	AGAGAAA		A	105272334-105272340	1.22%
g21	1	Ins	T		TT	105272074-105272075	2.42%
	-7	Del	TGTCAGGT		T	105272074-105272081	0.92%

【１３５７】

【表２４－６】

gRNA名	ｻｲｽﾞ(bp)	種類	基準対立遺伝子	配列番号	変異体の対立遺伝子	変異体の始点および終点の位置	対立遺伝子の頻度
	-7	Del	AGTTAGGT		A	105272067-105272074	0.64%
	-2	Del	GGT		G	105272072-105272074	0.40%
	-11	Del	AGGTGTCAGGTA	10541	A	105272071-105272082	0.16%
g22	-2	Del	GCT		G	105272312-105272314	3.01%
	-1	Del	GC		G	105272312-105272313	1.65%
	-3	Del	ACAG		A	105272309-105272312	1.11%
	-19	Del	GAACAAGGGTCACCACAGCT	10542	G	105272295-105272314	0.89%
	-10	Del	CACCACAGCTA	10543	C	105272305-105272315	0.80%
g23	1	Ins	T		TA	105272327-105272328	6.43%
	-4	Del	ATAGA		A	105272326-105272330	4.90%
	-8	Del	TGATAGACT		T	105272324-105272332	1.49%
	-2	Del	TAG		T	105272327-105272329	1.17%
	-10	Del	ATAGACTCAGA	10544	A	105272326-105272336	0.80%
g55	-1	Del	AG		A	105272340-105272341	7.20%
	-2	Del	AAG		A	105272339-105272341	4.11%
	-3	Del	AAAG		A	105272338-105272341	2.00%
	-7	Del	AGAGAAAG		A	105272334-105272341	1.63%

【１３５８】

【表２４－７】

gRNA名	ｻｲｽﾞ(bp)	種類	基準対立遺伝子	配列番号	変異体の対立遺伝子	変異体の始点および終点の位置	対立遺伝子の頻度
	-2	Del	GGG		G	105272341-105272343	1.41%
CR007627 (g2)	-6	Del	GCCGTAG		G	105271200-105271206	6.43%
	-1	Del	GC		G	105271200-105271201	4.18%
	-15	Del	GAGGCACATTAGCCGT	10545	G	105271189-105271204	3.69%
	-2	Del	AGC		A	105271199-105271201	2.02%
	-7	Del	ACATTAGC		A	105271194-105271201	1.54%
g4	-6	Del	GTTCTGG		G	105271207-105271213	0.73%
	-2	Del	AGG		A	105271205-105271207	0.37%
	-1	Del	GG		G	105271206-105271207	0.27%
	-10	Del	TAGGTTCTGGT	10546	T	105271204-105271214	0.14%
	-16	Del	CGTAGGTTCTGGTTTCC	10547	C	105271202-105271218	0.11%
g17	-1	Del	TT		T	105271311-105271312	9.67%
	1	Ins	T		TT	105271312-105271313	6.24%
	-15	Del	TGCTCATTATTAGGAG	10548	T	105271302-105271317	4.65%
	-20	Del	TCATTATTAGGAGGCTATGCT	10549	T	105271305-105271325	3.10%
	-2	Del	ATT		A	105271310-105271312	2.89%

【１３５９】

【表２４－８】

gRNA名	ｻｲｽﾞ(bp)	種類	基準対立遺伝子	配列番号	変異体の対立遺伝子	変異体の始点および終点の位置	対立遺伝子の頻度
g25	-3	Del	CATT		C	105271306-105271309	4.39%
	-1	Del	TT		T	105271308-105271309	1.50%
	1	Ins	T		TT	105271309-105271310	1.05%
	-15	Del	TCATTATTAGGAGGCT	10550	T	105271305-105271320	0.65%
	-4	Del	TTATT		T	105271308-105271312	0.45%
g42	1	Ins	G		GA	105271461-105271462	13.54%
	-13	複合	GAAGAATTTGCCTCTGATAGA	10551	AAGAATTT	105271446-105271466	2.47%
	-12	Del	CCTCTGATAGAGC	10552	C	105271456-105271468	2.44%
	-4	Del	GATAG		G	105271461-105271465	2.39%
	-17	Del	GATAGAGCATGGGTTCTG	10553	G	105271461-105271478	1.45%
g54	-3	Del	GTGG		G	105270649-105270652	0.99%
	1	Ins	G		GT	105270652-105270653	0.91%
	-7	Del	GTGAGGGG		G	105270652-105270659	0.89%
	-11	Del	GGAGGCAGTGGT	10554	G	105270642-105270653	0.85%
	-1	Del	GG		G	105270651-105270652	0.74%
g58	1	Ins	C		CA	105271175-105271176	10.79%
	-4	Del	CAAAC		C	105271175-105271179	4.01%

【１３６０】

【表２４－９】

gRNA名	ｻｲｽﾞ(bp)	種類	基準対立遺伝子	配列番号	変異体の対立遺伝子	変異体の始点および終点の位置	対立遺伝子の頻度
	-1	Del	CA		C	105271175-105271176	1.91%
	-6	Del	CAAACAC		C	105271175-105271181	1.42%
	-8	Del	ATACAAACA		A	105271172-105271180	1.14%
g60	-3	Del	AGAA		A	105271232-105271235	0.73%
	-7	Del	AGAACAAA		A	105271235-105271242	0.11%
	-8	Del	AGAAGAACA		A	105271232-105271240	0.10%
	-1	Del	AG		A	105271235-105271236	0.09%
	1	Ins	A		AA	105271235-105271236	0.07%

【１３６１】

【表２５－１】

表 23. CR007626(g1)、CR007710(g45)、CR007633、CR007665、CR007677、CR007703、CR007671、CR007675、CR007684、CR007691、g59、CR007632(g10)、CR007648(g20)、CR007709(g34)、g21、g22、g23、g55、CR007627(g2)、g4、g17、g25、g42、g54、g58、および g60 のターゲティングドメインを含む gRNA 分子により、T 細胞を編集することにより作出される、典型的なインデル頻度を示す。

gRNA 名	典型的なインデル%
CR007626 (g1)	58.20%
CR007710 (g45)	59.85%
CR007633	75.37%
CR007665	82.05%
CR007677	79.38%
CR007703	84.81%
CR007671	86.77%
CR007675	84.71%
CR007684	84.31%
CR007691	81.79%
g59	64.84%
CR007632 (g10)	22.62%
CR007648 (g20)	35.21%
CR007709 (g34)	35.59%
g21	4.74%
g22	14.32%

【１３６２】

【表２５－２】

gRNA名	典型的な インデル%
g23	23.62%
g55	35.59%
CR007627 (g2)	35.51%
g4	2.12%
g17	51.26%
g25	11.69%
g42	44.30%
g54	9.51%
g58	30.32%
g60	1.75%

【１３６３】

オンターゲット解析のための方法

ＮＧＳライブラリーの調製および単位複製配列のシーケンシング

製造元の推奨に従い、１．８×のＡｇｅｎｃｏｕｒｔ ＡｍｐｕｒｅＸＰビーズ（Ｂｅｃｋｍａｎ Ｃｏｕｌｔｅｒ）を使用して、ＰＣＲ単位複製配列を精製した。製造元の推奨に従い、Ｑｕａｎｔ－ｉＴ ＰｉｃｏＧｒｅｅｎ ｄｓＤＮＡアッセイ（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を使用して、単位複製配列を定量化した。製造元の推奨に従い、Ｎｅｘｔｅｒａ ＤＮＡ Ｌｉｂｒａｒｙ Ｐｒｅｐ Ｋｉｔ（Ｉｌｌｕｍｉｎａ）を使用するが、以下の改変を伴い、Ｉｌｌｕｍｉｎａシーケンシングライブラリーを作出した。Ｗａｎｇら(PMID: 24071908)により、既に記載されている、５ｎｇの精製ＰＣＲ産物、０．１５ｕｌのＮｅｘｔｅｒａタグメント酵素、およびタグメント化（tagmentation）緩衝液を使用して、５ｕｌの最終的な容量中で、タグメント化を実施した。次いで、最終濃度を０．２ｍＭとするｄＮＴＰ（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）、０．２ｕＭのＩｌｌｕｍｉｎａインデックスＰＣＲプライマー（Ｉｎｔｅｇｒａｔｅｄ ＤＮＡ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）、１×のＰｈｕｓｉｏｎ ＤＮＡポリメラーゼ緩衝液（Ｎｅｗ Ｅｎｇｌａｎｄ Ｂｉｏｌａｂｓ）、および１ＵのＰｈｕｓｉｏｎ ＤＮＡポリメラーゼ（Ｎｅｗ Ｅｎｇｌａｎｄ Ｂｉｏｌａｂｓ）を使用して、タグメント化された単位複製配列を、５０ｕｌの最終容量中で、ＰＣＲ増幅した。使用されるＰＣＲサイクリング条件は、以下の通り：７２℃で３分間、９８℃で２分間、ならびに９８℃で１０秒間、６３℃で３０秒間、および７２℃で３分間の１５サイクルであった。次いで、製造元の推奨に従い、１．０×のＡｇｅｎｃｏｕｒｔ ＡｍｐｕｒｅＸＰビーズ（Ｂｅｃｋｍａｎ Ｃｏｕｌｔｅｒ）を使用して、シーケンシングライブラリーを精製した。製造元の推奨に従い、Ｑｕａｎｔ－ｉＴ ＰｉｃｏＧｒｅｅｎ ｄｓＤＮＡアッセイ（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を使用して、シーケンシングライブラリーを定量化し、シーケンシングのために、等モルのライブラリーをプールした。製造元の推奨（Ｉｌｌｕｍｉｎａ）に従い、シーケンシングライブラリーを、ＭｉＳｅｑシーケンサー上の、１５０塩基のペアドエンドリードによりシーケンシングした。最小で、単位複製配列当たり１０００倍のシー

ケンシングカバレッジを生成した。
【１３６４】
ＮＧＳシーケンシングデータについてのＱＣ解析および変異体解析
デフォルトパラメータを使用して、Ｉｌｌｕｍｉｎａ ＭｉＳｅｑ解析ソフトウェア（ＭｉＳｅｑ ｒｅｐｏｒｔｅｒ；ｖｅｒｓｉｏｎ ２．６．２、Ｉｌｌｕｍｉｎａ）を使用して、単位複製配列特異的な、ＦＡＳＴＱシーケンシングデータファイル（Cock et al, Nucleic Acids Res. 2010, 38(6):1767-71, PMID: 20015970）を作出した。次いで、標準的なＰｅｒｌスクリプトラッパーを使用して合体させた、一連のパブリックドメインのソフトウェアパッケージからなる、社内開発の変異体解析パイプラインを介して、ＦＡＳＴＱファイルを加工した。使用されるワークフローを、５段階に分けた。
【１３６５】
段階１、ＰＣＲプライマー、ならびにオンターゲット配列およびオフターゲット配列についてのＱＣ：ＢＬＡＳＴ検索（ｖｅｒｓｉｏｎ ２．２．２９＋、Altschul et al, J Mol Biol., 1990, 215(3):403-10, PMID: 2231712）を使用して、ＰＡＭ配列および標的特異的ＰＣＲプライマー配列に加えた、２０ヌクレオチドのｇＲＮＡターゲットドメイン配列を、ヒトゲノム基準配列（ビルドＧＲＣｈ３８）に対してアライメントした。複数のゲノム位置を伴う配列を、フラッグ付けした。
【１３６６】
段階２、シーケンサーファイルの解凍：ｇｚｉｐスクリプト（ｖｅｒｓｉｏｎ １．３．１２）を使用して、Ｉｌｌｕｍｉｎａシーケンサーにより生成されたＦＡＳＴＱ．ＧＺファイルを、ＦＡＳＴＱファイルへと解凍し、ファイル１つ当たりのリード数を計算した。リードを伴わないファイルは、さらなる解析から除外した。
【１３６７】
段階３、配列リードアライメントおよび品質トリミング：Ｉｌｌｕｍｉｎａ配列のリードの３’末端部と、低品質塩基とをトリミングする「ハードクリッピング」を使用するＢＷＡ－ＭＥＭアライナー（ｖｅｒｓｉｏｎ ０．７．４-ｒ３８５；Li and Durbin, Bioinformatics, 2009, 25(14):1754-60, PMID: 19451168）を使用して、ＦＡＳＴＱファイル内のシーケンシングリードを、ヒトゲノム基準配列（ビルドＧＲＣｈ３８）に対してアライメントした。ＳＡＭｔｏｏｌｓスクリプト（ｖｅｒｓｉｏｎ ０．１．１９-４４４２８ｃｄ；Li et al, Bioinformatics, 2009 25(16):2078-9, PMID: 19505943）を使用して、結果として得られる、ＢＡＭファイルフォーマット（Li et al, Bioinformatics, 2009 25(16):2078-9, PMID: 19505943）のアライメントリードを、ＦＡＳＴＱファイルへと転換した。次いで、今回は「ハードクリッピング」を伴わずに、ＢＷＡ－ＭＥＭアライナーを使用して、ＦＡＳＴＱファイルを、ヒトゲノム基準配列（ビルドＧＲＣｈ３８）に対して、再度アライメントした。
【１３６８】
段階４、変異体（ＳＮＰおよびインデル）解析：変異体（ＳＮＰおよびインデル）を同定する、対立遺伝子頻度検出限界を、＞＝０．０００１に設定した、ＶａｒＤｉｃｔ ｖａｒｉａｎｔ ｃａｌｌｅｒ（開発者であるＺｈｏｎｇ Ｗｕ Ｌａｉにより改変された、ｖｅｒｓｉｏｎ １．０の「Ｃａｓ９ ａｗａｒｅ」、Lai et al, Nucleic Acids Res., 2016, 44(11):e108, PMID: 27060149）を使用して、アライメントリードのＢＡＭファイルを加工した。Ｃａｓ９ ａｗａｒｅ ＶａｒＤｉｃｔ ｃａｌｌｅｒは、パブリックドメインパッケージに基づくが、変異体イベントのアライメント領域内の反復配列に起因して生成された、両義的な変異体コールを、ＰＡＭ配列の５’側から３塩基に位置する、ｇＲＮＡのターゲットドメイン配列内の、潜在的なＣａｓ９ヌクレアーゼ切断部位へと移動させることが可能である。ＳＡＭｔｏｏｌｓスクリプトを使用して、試料である単位複製配列１つ当たりのリードカバレッジを計算して、ターゲット部位が、＞１０００倍の配列カバレッジでカバーされたのかどうかを決定した。配列カバレッジが＜１０００倍である部位には、再処理のためにフラッグ付けした。
【１３６９】

段階５、ｄｂＳＮＰのフィルタリングおよび処置／非処置についての示差的解析：同定された変異体に、ｄｂＳＮＰ内で見出される、公知の変異体（ＳＮＰおよびインデル）（ビルド１４２、Shery et al, Nucleic Acids Res. 2001, 29(1):308-11, PMID: 11125122）についてフィルターをかけた。処置試料中の変異体に、さらにフィルターをかけて、１）未編集のモック対照試料で同定される変異体；２）ＶａｒＤｉｃｔによる鎖バイアスが２：１である変異体（この場合、基準配列を裏付ける、フォワードリードカウントと、リバースリードカウントとは、均衡するが、非基準変異体判定については、均衡しない）；３）潜在的なＣａｓ９切断部位のいずれかの側の、＞５ｂｐに位置する変異体；４）単一のヌクレオチド変異体；５）各処置群についての、技術的なＰＣＲレプリケートのいずれにおいても見られない変異体を除外した。

【１３７０】

例示される複数の実施形態は、本開示のある特定の態様だけを例示することを意図するものであり、機能的に同等な任意の構築物も、本開示の範囲内にあるので、本開示の範囲は、例示される構築物により限定されるものではない。当業者には、前出の記載から、本明細書で示され、記載される改変に加えて、本開示の多様な改変が明らかであり、これらも、付属の特許請求の範囲内に収まるであろう。

【１３７１】

本開示の教示の、具体的問題または状況への適用は、本明細書に含有される教示に照らして、当業者の能力の範囲内にあると理解される。

【１３７２】

本明細書内の各引用およびあらゆる引用の開示は、参照により本明細書に明示的に組み込まれる。

【１３７３】

配列表と、本明細書内で列挙される任意の配列との間に、齟齬が見られる範囲においては、本明細書内で列挙される配列が正確な配列とみなされるものとする。そうでないことが指し示されない限りにおいて、全てのゲノム位置は、ｈｇ３８に従う。

【図１】

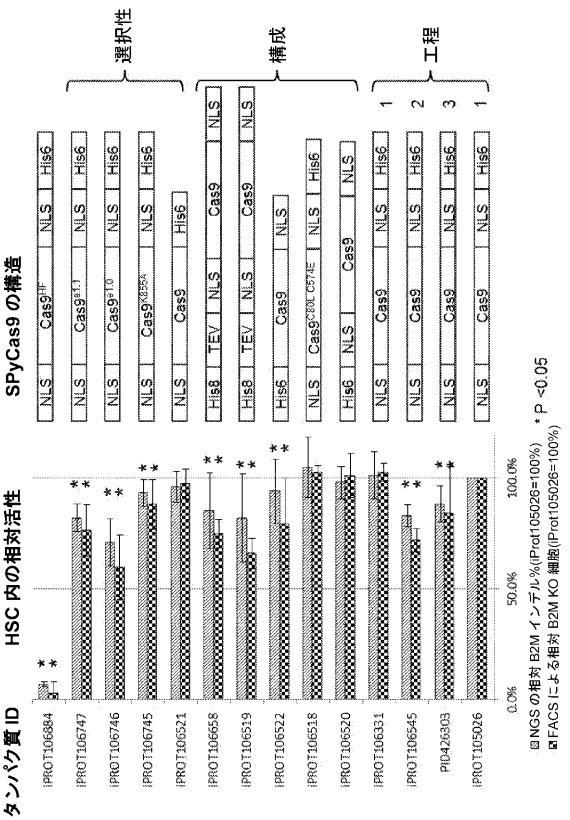


図 1

【図２】

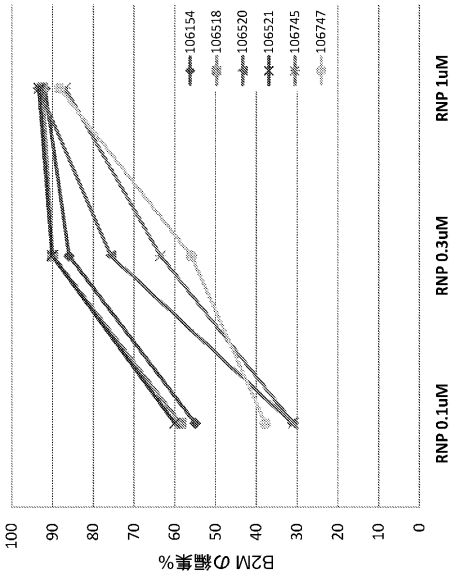


図 2

【図３】

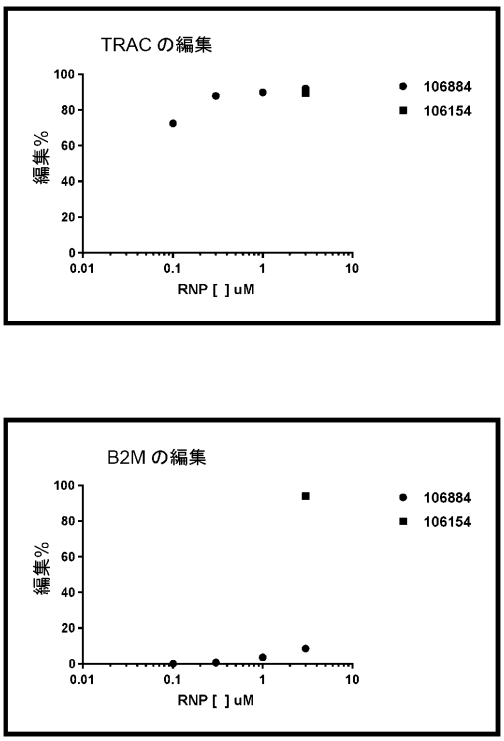


図 3

【図４】

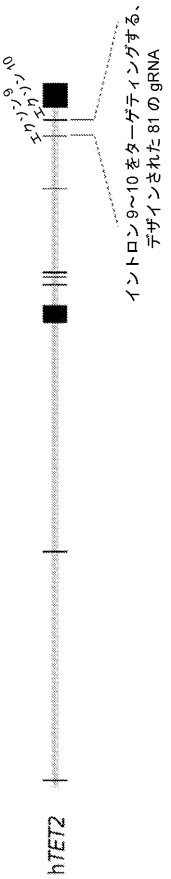


図 4

【図５】



図５

【図６】

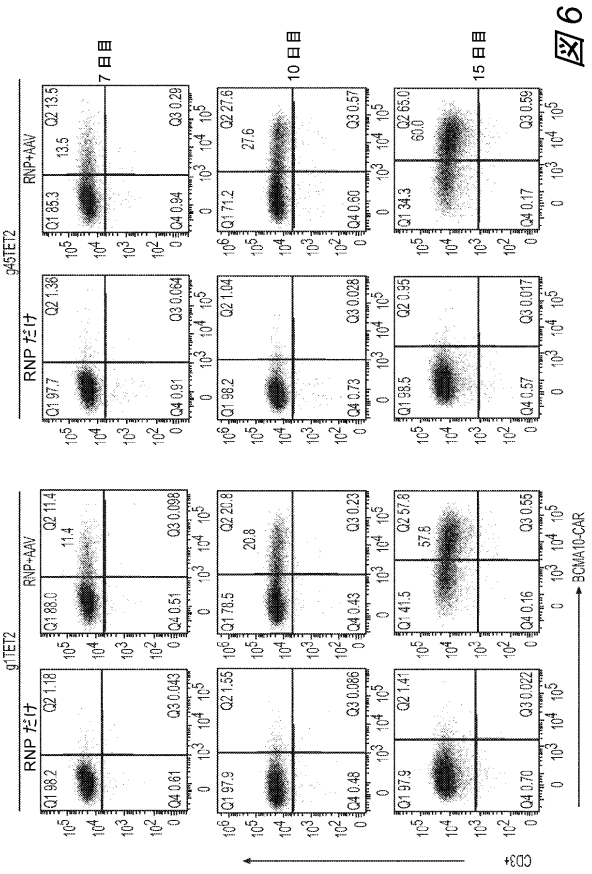


図６

【図７】

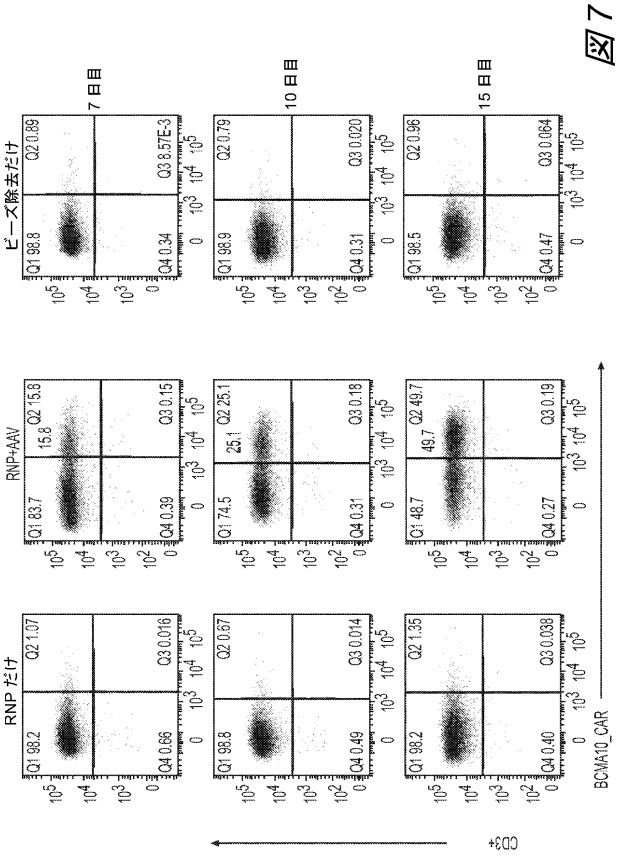


図７

【図８】

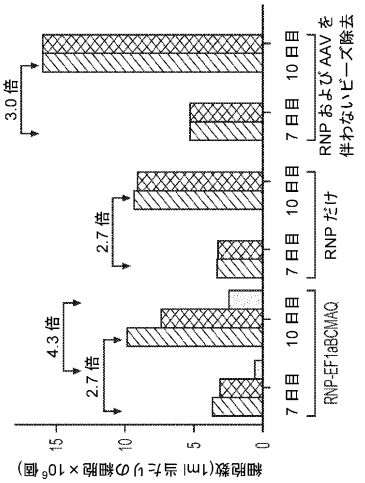


図８

【図９】

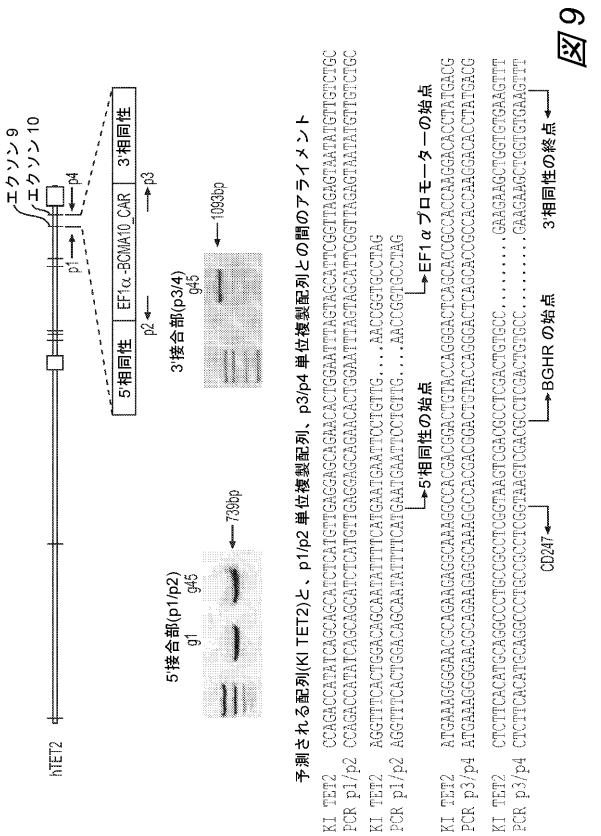


図 9

【図１０】

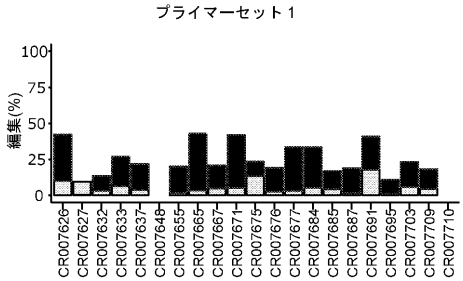


図 10A

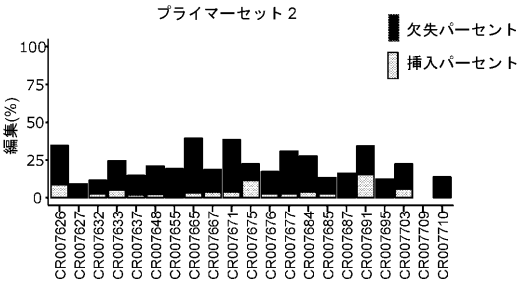


図 10B

【図１１】

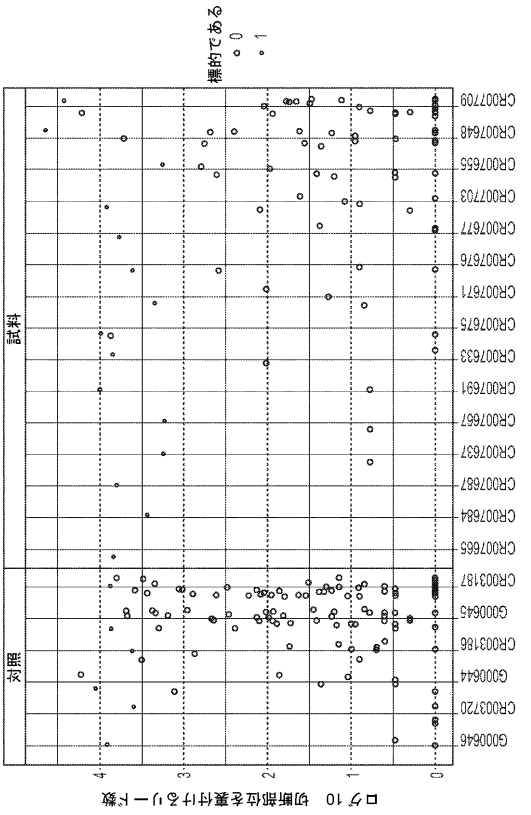


図 11

【配列表】
2020513832000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2018/023631

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:

      [X] in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      [ ] on paper or in the form of an image file.

   b. [ ] furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      [ ] in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

      [ ] on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. [ ] In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

International application No.
PCT/US2018/023631

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

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

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

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

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

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

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

1-127, 137-151, 166-178(all partially)

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

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

☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2018/023631

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C12N15/11
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C12N

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	K SHIDE ET AL: "TET2 is essential for survival and hematopoietic stem cell homeostasis", LEUKEMIA., vol. 26, no. 10, 3 April 2012 (2012-04-03), pages 2216-2223, XP055482556, US ISSN: 0887-6924, DOI: 10.1038/leu.2012.94 the whole document	1-127, 137-151, 166-178
X	WO 2016/049024 A2 (BROAD INST INC [US]; MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY [US]) 31 March 2016 (2016-03-31) paragraphs [0020], [0106]; claims 1-16	1-127, 137-151, 166-178

-/--

[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 October 2018	25/10/2018

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	Franz, Cerstin

6

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2018/023631

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2014/204723 A1 (BROAD INST INC [US]; MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY [US]; BRIGHAM WOMEN) 24 December 2014 (2014-12-24) claims 1-18; figures 64-89; example 26	1-127, 137-151, 166-178
A	Takuro Horii ET AL: "Genome engineering of mammalian haploid embryonic stem cells using the Cas9/RNA system", PeerJ, 23 December 2013 (2013-12-23), page e230, XP055172040, United States DOI: 10.7717/peerj.230 Retrieved from the Internet: URL:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24432195 [retrieved on 2015-02-25] the whole document	1-127, 137-151, 166-178
A	LAURIANNE SCOURZIC ET AL: "TET proteins and the control of cytosine demethylation in cancer", GENOME MEDICINE,, vol. 7, no. 1, 29 January 2015 (2015-01-29), page 9, XP021210497, ISSN: 1756-994X, DOI: 10.1186/S13073-015-0134-6 the whole document	1-127, 137-151, 166-178
A	KELLY MORAN-CRUSIO ET AL: "Loss Leads to Increased Hematopoietic Stem Cell Self-Renewal and Myeloid Transformation", CANCER CELL, CELL PRESS, US, vol. 20, no. 1, 6 June 2011 (2011-06-06), pages 11-24, XP028379878, ISSN: 1535-6108, DOI: 10.1016/J.CCR.2011.06.001 [retrieved on 2011-06-10] the whole document	1-127, 137-151, 166-178

6

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2018/023631

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2016049024 A2	31-03-2016	US 2018010134 A1	11-01-2018
		WO 2016049024 A2	31-03-2016
WO 2014204723 A1	24-12-2014	EP 3011035 A1	27-04-2016
		US 2016168594 A1	16-06-2016
		WO 2014204723 A1	24-12-2014

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

International Application No. PCT/US2018/023631

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-127, 137-151, 166-178(all partially)

A gRNA molecule comprising a tracr and crRNA, wherein the crRNA comprises a targeting domain that is complementary to the sequence within the genomic region chr4:105190506-105190359 according to human reference genome hg38, all product claims comprising such and method claims using such.

2-9590. claims: 1-127, 137-151, 166-178(all partially)

A gRNA molecule comprising a tracr and crRNA, wherein the crRNA comprises a targeting domain that is complementary to the sequence within the genomic region chr4:105190506-105233896 (or any other genomic region specified or any sequence as defined by SEQ ID NOs# 1000-10514) according to human reference genome hg38, all product claims comprising such and method claims using such.

9591-9665. claims: 128-151, 166-178(all partially)

A modified cell, which has reduced or eliminated expression and/or function of TET2 and comprises heterologous nucleic acid sequence integrated at the site of a TET2 intron as defined by chr4:105146980-105190359 (or any other genomic region specified), all product claims comprising and methods using such.

9666-9739. claims: 152-178(partially)

A gene editing system which binds a sequence of a TET2 intron or intron-exon junction wherein the sequence is within a genomic region as defined by chr4:105146980-105190359 (or any other genomic region specified), all product claims comprising and methods using such.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI			テーマコード（参考）
C12N 15/09	***(2006.01)***	C12N	15/09	110	
A61P 35/00	***(2006.01)***	A61P	35/00		
A61P 35/02	***(2006.01)***	A61P	35/02		
A61P 7/00	***(2006.01)***	A61P	7/00		
A61P 43/00	***(2006.01)***	A61P	43/00	121	
A61K 45/00	***(2006.01)***	A61K	45/00		
A61K 31/664	***(2006.01)***	A61K	31/664		
A61K 31/7076	***(2006.01)***	A61K	31/7076		
A61K 35/17	***(2015.01)***	A61K	35/17	Z	
C12N 15/13	*(2006.01)*	C12N	15/13		
C12N 15/62	*(2006.01)*	C12N	15/62	Z	

(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,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,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．ＴＲＩＴＯＮ

(74)代理人　100120134
弁理士　大森　規雄
(74)代理人　100135943
弁理士　三橋　規樹
(74)代理人　100104282
弁理士　鈴木　康仁
(72)発明者　ブログドン，ジェニファー
アメリカ合衆国　マサチューセッツ州　０２１３９，ケンブリッジ，マサチューセッツ　アヴェニュー　２５０
(72)発明者　チェン，ミン－ウェイ
アメリカ合衆国　マサチューセッツ州　０２１３９，ケンブリッジ，マサチューセッツ　アヴェニュー　２５０
(72)発明者　リム，ヒョングク
アメリカ合衆国　マサチューセッツ州　０２１３９，ケンブリッジ，マサチューセッツ　アヴェニュー　２５０
(72)発明者　ヤン，イ
アメリカ合衆国　マサチューセッツ州　０２１３９，ケンブリッジ，マサチューセッツ　アヴェニュー　２５０
(72)発明者　ステュワート，モラグ
アメリカ合衆国　マサチューセッツ州　０２１３９，ケンブリッジ，スイート　１３０，エリーストリート　４０
(72)発明者　ヘッセ，サラ
アメリカ合衆国　マサチューセッツ州　０２１３９，ケンブリッジ，スイート　１３０，エリーストリート　４０

Ｆターム(参考) 4B065 AA90X AA90Y AA92X AA92Y AA93X AA93Y AA94X AA94Y AB01 AC14
BA02 CA24 CA25 CA44
4C084 AA19 MA02 NA05 ZA511 ZA512 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272 ZC75
4C086 AA01 AA02 DA38 EA18 MA02 MA04 NA05 ZA51 ZB26 ZB27
ZC75
4C087 AA01 AA02 AA03 BB37 BB65 NA05 NA14 ZA51 ZB26 ZB27
ZC75