(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7519660号
(P7519660)

(45)発行日　令和6年7月22日(2024.7.22)

(24)登録日　令和6年7月11日(2024.7.11)

(51)国際特許分類		FI		
Ａ０１Ｋ　67/027 (2024.01)		Ａ０１Ｋ	67/027	ＺＮＡ
Ａ６１Ｋ　35/12　(2015.01)		Ａ６１Ｋ	35/12	
Ａ６１Ｋ　39/395 (2006.01)		Ａ６１Ｋ	39/395	Ｕ
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)		Ａ６１Ｐ	43/00	１０５
Ｃ１２Ｎ　5/10　(2006.01)		Ｃ１２Ｎ	5/10	

請求項の数　25　（全293頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2018-565376(P2018-565376)
(86)(22)出願日　平成29年6月14日(2017.6.14)
(65)公表番号　特表2019-517803(P2019-517803A)
(43)公表日　令和1年6月27日(2019.6.27)
(86)国際出願番号　PCT/US2017/037566
(87)国際公開番号　WO2017/218714
(87)国際公開日　平成29年12月21日(2017.12.21)
審査請求日　令和2年6月15日(2020.6.15)
審判番号　不服2022-12772(P2022-12772/J1)
審判請求日　令和4年8月15日(2022.8.15)
(31)優先権主張番号　62/350,048
(32)優先日　平成28年6月14日(2016.6.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関
最終頁に続く

(73)特許権者　305023366
リージェンツ オブ ザ ユニバーシティ オブ ミネソタ
アメリカ合衆国 ミネソタ ５５４５５，ミネアポリス，オーク ストリート エスイー ２００， マクナマラ アラムナイ センター ６００
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
(72)発明者　ヘリング， バーナード ジェイ．
アメリカ合衆国 ミネソタ ５５３０５，ミネトンカ， ヒロウェイ ロード ダブリュー． １２３０８
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　疾患を処置するための遺伝子改変された細胞、組織、および臓器

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

（ａ）外因性核酸配列であって、

前記外因性核酸配列は、配列番号３５９または配列番号５０２と少なくとも９５％同一であり、

前記外因性核酸配列は、ヒト白血球抗原Ｇ（ＨＬＡ－Ｇ）をコードするｍＲＮＡをコードし、前記ｍＲＮＡは、改変されていないＨＬＡ－Ｇ　ｍＲＮＡと比較して、改変された３’非翻訳領域（ＵＴＲ）を含む、外因性核酸配列と、

（ｂ）糖タンパク質ガラクトシルトランスフェラーゼアルファ１，３（ＧＧＴＡ１）遺伝子におけるゲノム破壊であって、前記破壊を含まない対応する非ヒト動物と比較してＧＧＴＡ１の発現の低下をもたらす、ゲノム破壊と

を含むゲノムを含む、遺伝子改変された非ヒト動物であって、

前記遺伝子改変された非ヒト動物は、前記外因性核酸によってコードされる前記ＨＬＡ－Ｇを機能的に発現する、遺伝子改変された非ヒト動物。

【請求項２】

前記外因性核酸が、配列番号３５９または配列番号５０２と少なくとも９６％同一である、請求項１に記載の遺伝子改変された非ヒト動物。

【請求項３】

前記外因性核酸が、配列番号３５９または配列番号５０２と少なくとも９９％同一である、請求項１に記載の遺伝子改変された非ヒト動物。

【請求項４】
前記外因性核酸が、配列番号３５９と１００％同一である、請求項１に記載の遺伝子改変された非ヒト動物。
【請求項５】
前記外因性核酸が、配列番号５０２と１００％同一である、請求項１に記載の遺伝子改変された非ヒト動物。
【請求項６】
β－２－ミクログロブリン（Ｂ２Ｍ）タンパク質をコードする外因性核酸をさらに含む、請求項１に記載の遺伝子改変された非ヒト動物。
【請求項７】
β－２－ミクログロブリン（Ｂ２Ｍ）タンパク質をコードする外因性核酸をさらに含み、前記Ｂ２Ｍタンパク質が前記外因性核酸配列によりコードされるタンパク質に融合されている、請求項１に記載の遺伝子改変された非ヒト動物。
【請求項８】
ブタである、請求項１に記載の遺伝子改変された非ヒト動物。
【請求項９】
請求項１に記載の遺伝子改変された非ヒト動物から単離された、遺伝子改変された非ヒト細胞、組織または臓器。
【請求項１０】
前記外因性核酸が、配列番号３５９または配列番号５０２と少なくとも９６％同一である、請求項９に記載の遺伝子改変された非ヒト細胞、組織または臓器。
【請求項１１】
前記外因性核酸が、配列番号３５９または配列番号５０２と少なくとも９９％同一である、請求項９に記載の遺伝子改変された非ヒト細胞、組織または臓器。
【請求項１２】
前記外因性核酸が、配列番号３５９と１００％同一である、請求項９に記載の遺伝子改変された非ヒト細胞、組織または臓器。
【請求項１３】
前記外因性核酸が、配列番号５０２と１００％同一である、請求項９に記載の遺伝子改変された非ヒト細胞、組織または臓器。
【請求項１４】
β－２－ミクログロブリン（Ｂ２Ｍ）タンパク質をコードする外因性核酸をさらに含む、請求項９に記載の遺伝子改変された非ヒト細胞、組織または臓器。
【請求項１５】
β－２－ミクログロブリン（Ｂ２Ｍ）タンパク質をコードする外因性核酸をさらに含み、前記Ｂ２Ｍタンパク質が前記外因性核酸配列によりコードされるタンパク質に融合されている、請求項９に記載の遺伝子改変された非ヒト細胞、組織または臓器。
【請求項１６】
前記遺伝子改変された非ヒト細胞が島細胞である、請求項９に記載の遺伝子改変された非ヒト細胞、組織または臓器。
【請求項１７】
前記遺伝子改変された非ヒト細胞が幹細胞である、請求項９に記載の遺伝子改変された非ヒト細胞、組織または臓器。
【請求項１８】
前記遺伝子改変された非ヒト組織が、実質臓器移植片である、請求項９に記載の遺伝子改変された非ヒト細胞、組織または臓器。
【請求項１９】
前記遺伝子改変された非ヒト組織が、肝臓の全体または部分である、請求項９に記載の遺伝子改変された非ヒト細胞、組織または臓器。
【請求項２０】

前記遺伝子改変された非ヒト組織が、腎臓の全体または部分である、請求項９に記載の遺伝子改変された非ヒト細胞、組織または臓器。
【請求項２１】
前記遺伝子改変された非ヒト細胞、組織または臓器がそれぞれ、ブタ細胞、組織または臓器である、請求項９に記載の遺伝子改変された非ヒト細胞、組織または臓器。
【請求項２２】
療法による対象の処置方法において使用するための、請求項９に記載の遺伝子改変された非ヒト細胞、組織または臓器を含む組成物。
【請求項２３】
前記組成物が、寛容化ワクチンと組み合わせて提供されることを特徴とする、請求項２２に記載の組成物。
【請求項２４】
前記組成物が、抗ＣＤ４０薬剤と組み合わせて提供されることを特徴とする、請求項２２に記載の組成物。
【請求項２５】
遺伝子改変ブタの作製方法であって、
ａ）ブタ胎仔線維芽細胞を得ること；
ｂ）前記ブタ胎仔線維芽細胞を、クラスター化され、規則的に間隔があいた短い回文構造の繰り返し（ＣＲＩＳＰＲ）／Ｃａｓを使用して、
（ｉ）前記ブタ胎仔線維芽細胞において糖タンパク質ガラクトシルトランスフェラーゼアルファ１，３（ＧＧＴＡ１）をコードする内因性ブタ遺伝子を破壊すること、および
（ｉｉ）前記ＧＧＴＡ１をコードする前記破壊された内因性ブタ遺伝子を含む前記ブタ胎仔線維芽細胞に配列番号３５９または配列番号５０２と少なくとも９５％同一である外因性核酸配列を挿入することであって、前記外因性核酸配列は、ヒト白血球抗原Ｇ（ＨＬＡ－Ｇ）をコードするｍＲＮＡをコードし、前記ｍＲＮＡは、改変されていないＨＬＡ－Ｇ　ｍＲＮＡと比較して、改変された３’非翻訳領域（ＵＴＲ）を含む、挿入すること
により遺伝子改変すること；
ｃ）前記遺伝子改変されたブタ胎仔線維芽細胞の核を、除核した卵母細胞に移入して、胚を生成すること；および
ｄ）前記胚を代理ブタに移入して、前記代理ブタにおいて前記移入された胚を前記遺伝子改変されたブタへと成長させることであって、前記遺伝子改変されたブタは、ヒト白血球抗原Ｇ（ＨＬＡ－Ｇ）を発現する、成長させること
を含む、方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
相互参照
本出願は、２０１６年６月１４日に出願された米国仮出願番号第６２／３５０，０４８号の利益を主張しており、この仮出願は、その全体が参考として本明細書中に援用される。
【背景技術】
【０００２】
開示の背景
ヒトなどのレシピエントでの移植のために利用可能な臓器、組織または細胞が不足している。ヒトへの臓器、組織、または細胞の異種移植または同種移植には、この必要性を満たし、毎年何十万もの人々を助ける可能性がある。非ヒト動物は、ヒトに対する解剖学的および生理学的類似性に基づいて臓器ドナーとして選択することができる。さらに、異種移植はヒトだけでなく、獣医学での応用にも関係する。
【０００３】
しかしながら、未改変の野生型非ヒト動物組織は、ヒトなどのレシピエントの免疫系によって拒絶されることがある。拒絶は、組織および細胞媒介性の免疫への抗体の結合によ

って少なくとも部分的に引き起こされ、移植片機能損失に繋がると考えられている。例えば、ブタ移植片は、適応免疫細胞によって媒介される細胞機構によって拒絶されることがある。

【０００４】

参照による援用

本明細書における全ての刊行物、特許、および特許出願は、各個別の刊行物、特許、および特許出願が、参照により組み込まれるように、具体的かつ個別に指し示された場合と同じ程度に、参照により組み込まれる。万一、本明細書の用語と、組み込まれる参考文献の用語との間で齟齬が生じた場合は、本明細書の用語が優先される。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００５】

要旨

第１の態様では、配列番号３５９または配列番号５０２と少なくとも９５％同一である外因性核酸配列を含む遺伝子改変された非ヒト動物が本明細書で開示される。

【０００６】

第１の態様の一部の実施形態では、外因性核酸は、配列番号３５９または配列番号５０２と少なくとも９６％同一である。一部の実施形態では、外因性核酸は、配列番号３５９または配列番号５０２と少なくとも９７％同一である。一部の実施形態では、外因性核酸は、配列番号３５９または配列番号５０２と少なくとも９８％同一である。一部の実施形態では、外因性核酸は、配列番号３５９または配列番号５０２と少なくとも９９％同一である。一部の実施形態では、外因性核酸は、配列番号３５９または配列番号５０２と１００％同一である。

【０００７】

第２の態様では、改変された３’非翻訳領域を有するヒト白血球抗原Ｇ（ＨＬＡ－Ｇ）ｍＲＮＡとして転写される外因性核酸を含む遺伝子改変された非ヒト動物が本明細書で開示される。

【０００８】

第２の態様の一部の実施形態では、改変された３’非翻訳領域は、１または複数の欠失を含む。一部の実施形態では、改変された３’非翻訳領域は、未改変のＨＬＡ－Ｇ　ｍＲＮＡと比較してｍＲＮＡの安定性を増加させる。一部の実施形態では、ＨＬＡ－Ｇは、ＨＬＡ－Ｇ１、ＨＬＡ－Ｇ２、ＨＬＡ－Ｇ３、ＨＬＡ－Ｇ４、ＨＬＡ－Ｇ５、ＨＬＡ－Ｇ６、またはＨＬＡ－Ｇ７である。一部の実施形態では、ＨＬＡ－Ｇは、ＨＬＡ－Ｇ１である。一部の実施形態では、ＨＬＡ－Ｇは、ＨＬＡ－Ｇ２である。

【０００９】

第１または第２の態様の一部の実施形態では、遺伝子改変された非ヒト動物の少なくとも１つの細胞は、ＨＬＡ－Ｇタンパク質を発現する。一部の実施形態では、ＨＬＡ－Ｇタンパク質は、ＨＬＡ－Ｇ１である。

【００１０】

第１または第２の態様の一部の実施形態は、β－２－ミクログロブリン（Ｂ２Ｍ）タンパク質をコードする第２の外因性核酸をさらに含む。一部の実施形態では、Ｂ２Ｍタンパク質は、ヒトＢ２Ｍタンパク質である。

【００１１】

第３の態様では、配列番号２４０と少なくとも７５％同一である外因性核酸配列を含む遺伝子改変された非ヒト動物が本明細書で開示される。

【００１２】

第３の態様の一部の実施形態では、外因性核酸配列は、配列番号２４０と少なくとも８０％同一である。一部の実施形態では、外因性核酸配列は、配列番号２４０と少なくとも８５％同一である。一部の実施形態では、外因性核酸配列は、配列番号２４０と少なくとも９０％同一である。一部の実施形態では、外因性核酸配列は、配列番号２４０と少なく

とも９５％同一である。一部の実施形態では、外因性核酸配列は、配列番号２４０と同一である。

【００１３】

第３の態様の一部の実施形態では、遺伝子改変された非ヒト動物の少なくとも１つの細胞は、ヒトＣＤ４７タンパク質を発現する。

【００１４】

第３の態様の一部の実施形態は、改変された３’非翻訳領域を有するヒト白血球抗原Ｇ（ＨＬＡ－Ｇ）ｍＲＮＡとして転写される第２の外因性核酸配列をさらに含む。一部の実施形態では、改変された３’非翻訳領域は、１または複数の欠失を含む。一部の実施形態では、改変された３’非翻訳領域は、未改変のＨＬＡ－Ｇ ｍＲＮＡと比較してｍＲＮＡの安定性を増加させる。一部の実施形態では、ＨＬＡ－Ｇは、ＨＬＡ－Ｇ１、ＨＬＡ－Ｇ２、ＨＬＡ－Ｇ３、ＨＬＡ－Ｇ４、ＨＬＡ－Ｇ５、ＨＬＡ－Ｇ６、またはＨＬＡ－Ｇ７である。一部の実施形態では、ＨＬＡ－Ｇは、ＨＬＡ－Ｇ１である。一部の実施形態では、ＨＬＡ－Ｇは、ＨＬＡ－Ｇ２である。

【００１５】

第３の態様の一部の実施形態では、第２の外因性核酸配列は、配列番号３５９または配列番号５０２と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一である。

【００１６】

第１、第２、または第３の態様の一部の実施形態では、外因性核酸配列は、構成的に活性な内因性プロモーターに作動可能に連結されている。

【００１７】

第１、第２、または第３の態様の一部の実施形態では、外因性核酸配列は、ＲＯＳＡ２６遺伝子部位において遺伝子改変された非ヒト動物のゲノム中に挿入されている。

【００１８】

第１、第２、または第３の態様の一部の実施形態では、外因性核酸配列は、外因性核酸配列を有しない同じ種の動物または異なる部位に挿入された外因性核酸を有する同じ種の動物と比較して、糖タンパク質ガラクトシルトランスフェラーゼアルファ１，３（ＧＧＴＡ１）、推定上のシチジン一リン酸－Ｎ－アセチルノイラミン酸ヒドロキシラーゼ様タンパク質（ＣＭＡＨ）、β１，４ Ｎ－アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼ（Ｂ４ＧＡＬＮＴ２）、Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフケモカイン１０（ＣＸＣＬ１０）、ＭＨＣクラスＩポリペプチド関連配列Ａ（ＭＩＣＡ）、ＭＨＣクラスＩポリペプチド関連配列Ｂ（ＭＩＣＢ）、抗原プロセシング関連トランスポーター１（ＴＡＰ１）、ＮＯＤ様受容体ファミリーＣＡＲＤドメイン含有５（ＮＬＲＣ５）、またはこれらの組合せの発現を低減させるために効果的な部位において遺伝子改変された非ヒト動物のゲノム中に挿入されている。

【００１９】

第１、第２、または第３の態様の一部の実施形態では、外因性核酸配列は、糖タンパク質ガラクトシルトランスフェラーゼアルファ１，３（ＧＧＴＡ１）の発現を低減させるために効果的な部位において遺伝子改変された非ヒト動物のゲノム中に挿入されている。

【００２０】

第１、第２、または第３の態様の一部の実施形態では、遺伝子改変された非ヒト動物は、糖タンパク質ガラクトシルトランスフェラーゼアルファ１，３（ＧＧＴＡ１）、推定上のシチジン一リン酸－Ｎ－アセチルノイラミン酸ヒドロキシラーゼ様タンパク質（ＣＭＡＨ）、β１，４ Ｎ－アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼ（Ｂ４ＧＡＬＮＴ２）、Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフケモカイン１０（ＣＸＣＬ１０）、ＭＨＣクラスＩポリペプチド関連配列Ａ（ＭＩＣＡ）、ＭＨＣクラスＩポリペプチド関連配列Ｂ（ＭＩＣＢ）、抗原プロセシング関連トランスポーター１（ＴＡＰ１）、ＮＯＤ様受容体ファミリーＣＡＲＤドメイン含有５（ＮＬＲＣ５）、およびこれらの任意の組合せからなるリストから選択される１または複数の遺伝子におけるゲノム破壊をさらに含む。

【００２１】

第１、第２、または第３の態様の一部の実施形態では、遺伝子改変された非ヒト動物は、ＭＨＣ　Ｉ特異的エンハンセオソームの成分、ＭＨＣ　Ｉ結合ペプチドのトランスポーター、ナチュラルキラー（ＮＫ）群２Ｄリガンド、ＣＸＣケモカイン受容体（ＣＸＣＲ）３リガンド、ＭＨＣ　ＩＩトランスアクチベーター（ＣＩＩＴＡ）、Ｃ３、ヒトにおいて発現されない内因性遺伝子、およびこれらの任意の組合せからなるリストから選択される１または複数の遺伝子におけるゲノム破壊をさらに含む。一部の実施形態は、ＭＨＣ　Ｉ特異的エンハンセオソームの成分のゲノム破壊を含み、ＭＨＣ　Ｉ特異的エンハンセオソームの成分は、ＮＯＤ様受容体ファミリーＣＡＲＤドメイン含有５（ＮＬＲＣ５）である。一部の実施形態は、ＭＨＣ　Ｉ結合ペプチドのトランスポーターのゲノム破壊を含み、トランスポーターは、抗原プロセシング関連トランスポーター１（ＴＡＰ１）である。一部の実施形態は、Ｃ３のゲノム破壊を含む。一部の実施形態は、ＮＫ群２Ｄリガンドのゲノム破壊を含み、ＮＫ群２Ｄリガンドは、ＭＨＣクラスＩポリペプチド関連配列Ａ（ＭＩＣＡ）またはＭＨＣクラスＩポリペプチド関連配列Ｂ（ＭＩＣＢ）である。一部の実施形態は、ヒトにおいて発現されない内因性遺伝子のゲノム破壊を含み、ヒトにおいて発現されない内因性遺伝子は、糖タンパク質ガラクトシルトランスフェラーゼアルファ１，３（ＧＧＴＡ１）、推定上のシチジン一リン酸－Ｎ－アセチルノイラミン酸ヒドロキシラーゼ様タンパク質（ＣＭＡＨ）、またはβ１，４　Ｎ－アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼ（Ｂ４ＧＡＬＮＴ２）である。一部の実施形態は、ＣＸＣＲ３リガンドのゲノム破壊を含み、ＣＸＣＲ３リガンドは、Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフケモカイン１０（ＣＸＣＬ１０）である。

【００２２】

一部の実施形態では、ゲノム破壊は、ゲノム破壊を有しない同じ種の動物と比較して、破壊された遺伝子の発現を低減させる。

【００２３】

一部の実施形態では、ゲノム破壊は、ゲノム破壊を有しない同じ種の動物と比較して、破壊された遺伝子からのタンパク質の発現を低減させる。

【００２４】

第１、第２、または第３の態様の一部の実施形態は、感染細胞タンパク質４７（ＩＣＰ４７）をコードするさらなる外因性核酸配列をさらに含む。

【００２５】

第１、第２、または第３の態様の一部の実施形態では、遺伝子改変された非ヒト動物は、Ｌａｕｒａｓｉａｔｈｅｒｉａ上目のメンバーである。

【００２６】

第１、第２、または第３の態様の一部の実施形態では、遺伝子改変された非ヒト動物は、有蹄動物である。

【００２７】

第１、第２、または第３の態様の一部の実施形態では、遺伝子改変された非ヒト動物は、ブタである。

【００２８】

第１、第２、または第３の態様の一部の実施形態では、遺伝子改変された非ヒト動物は、非ヒト霊長類動物である。

【００２９】

第１、第２、または第３の態様の一部の実施形態では、遺伝子改変された非ヒト動物は、胎仔である。

【００３０】

第１、第２、または第３の態様の任意の実施形態の遺伝子改変された非ヒト動物から単離された細胞も本明細書で開示される。一部の実施形態では、細胞は、島細胞である。一部の実施形態では、細胞は、幹細胞である。

【００３１】

第１、第２、または第３の態様の任意の実施形態の遺伝子改変された非ヒト動物から単

離された組織も本明細書で開示される。一部の実施形態では、組織は、実質臓器移植片である。一部の実施形態では、組織は、肝臓の全体または部分である。一部の実施形態では、組織は、腎臓の全体または部分である。

【００３２】

第４の態様では、配列番号３５９または配列番号５０２と少なくとも９５％同一である外因性核酸配列を含む非ヒト細胞が本明細書で開示される。

【００３３】

第４の態様の一部の実施形態では、外因性核酸は、配列番号３５９または配列番号５０２と少なくとも９６％同一である。一部の実施形態では、外因性核酸は、配列番号３５９または配列番号５０２と少なくとも９７％同一である。一部の実施形態では、外因性核酸は、配列番号３５９または配列番号５０２と少なくとも９８％同一である。一部の実施形態では、外因性核酸は、配列番号３５９または配列番号５０２と少なくとも９０％同一である。一部の実施形態では、外因性核酸は、配列番号３５９または配列番号５０２と１００％同一である。

【００３４】

第４の態様の一部の実施形態では、非ヒト細胞は、細胞表面にヒト白血球抗原Ｇ１（ＨＬＡ－Ｇ１）を発現する。

【００３５】

第５の態様では、改変された３’非翻訳領域を有するヒト白血球抗原Ｇ（ＨＬＡ－Ｇ）ｍＲＮＡとして転写される外因性核酸を含む非ヒト細胞が本明細書で開示される。

【００３６】

第５の態様の一部の実施形態では、改変された３’非翻訳領域は、１または複数の欠失を含む。一部の実施形態では、改変された３’非翻訳領域は、未改変のＨＬＡ－Ｇ　ｍＲＮＡと比較してｍＲＮＡの安定性を増加させる。

【００３７】

第５の態様の一部の実施形態では、ＨＬＡ－Ｇは、ＨＬＡ－Ｇ１、ＨＬＡ－Ｇ２、ＨＬＡ－Ｇ３、ＨＬＡ－Ｇ４、ＨＬＡ－Ｇ５、ＨＬＡ－Ｇ６、またはＨＬＡ－Ｇ７である。一部の実施形態では、ＨＬＡ－Ｇは、ＨＬＡ－Ｇ１である。一部の実施形態では、ＨＬＡ－Ｇは、ＨＬＡ－Ｇ２である。

【００３８】

第４または第５の態様の一部の実施形態では、非ヒト細胞は、β－２－ミクログロブリン（Ｂ２Ｍ）タンパク質をコードする第２の外因性核酸をさらに含む。一部の実施形態では、Ｂ２Ｍタンパク質は、ヒトＢ２Ｍタンパク質である。

【００３９】

第６の態様では、配列番号２４０と少なくとも７５％同一である外因性核酸を含む非ヒト細胞が本明細書で開示される。

【００４０】

第６の態様の一部の実施形態では、外因性核酸配列は、配列番号２４０と少なくとも８０％同一である。

【００４１】

一部の実施形態では、外因性核酸配列は、配列番号２４０と少なくとも８５％同一である。一部の実施形態では、外因性核酸配列は、配列番号２４０と少なくとも９０％同一である。一部の実施形態では、外因性核酸配列は、配列番号２４０と少なくとも９５％同一である。一部の実施形態では、外因性核酸配列は、配列番号２４０と１００％同一である。

【００４２】

第６の態様の一部の実施形態では、少なくとも１つの非ヒト細胞は、ヒトＣＤ４７タンパク質を発現する。

【００４３】

第６の態様の一部の実施形態では、非ヒト細胞は、改変された３’非翻訳領域を有するヒト白血球抗原Ｇ（ＨＬＡ－Ｇ）ｍＲＮＡとして転写される第２の外因性核酸配列をさらに

含む。一部の実施形態では、改変された３’非翻訳領域は、１または複数の欠失を含む。一部の実施形態では、改変された３’非翻訳領域は、未改変のＨＬＡ－Ｇ ｍＲＮＡと比較してｍＲＮＡの安定性を増加させる。一部の実施形態では、ＨＬＡ－Ｇは、ＨＬＡ－Ｇ１、ＨＬＡ－Ｇ２、ＨＬＡ－Ｇ３、ＨＬＡ－Ｇ４、ＨＬＡ－Ｇ５、ＨＬＡ－Ｇ６、またはＨＬＡ－Ｇ７である。一部の実施形態では、ＨＬＡ－Ｇは、ＨＬＡ－Ｇ１である。一部の実施形態では、ＨＬＡ－Ｇは、ＨＬＡ－Ｇ２である。一部の実施形態では、第２の外因性核酸配列は、配列番号３５９または配列番号５０２と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一である。

【００４４】

第４、第５、または第６の態様の一部の実施形態では、外因性核酸配列は、構成的に活性な内因性プロモーターに作動可能に連結されている。

【００４５】

第４、第５、または第６の態様の一部の実施形態では、外因性核酸配列は、ＲＯＳＡ２６遺伝子部位において非ヒト細胞のゲノム中に挿入されている。

【００４６】

第４、第５、または第６の態様の一部の実施形態では、外因性核酸配列は、外因性核酸配列を有しない同じ種の細胞または外因性核酸が異なる部位に挿入されている同じ種の細胞と比較して、糖タンパク質ガラクトシルトランスフェラーゼアルファ１，３（ＧＧＴＡ１）、推定上のシチジン一リン酸－Ｎ－アセチルノイラミン酸ヒドロキシラーゼ様タンパク質（ＣＭＡＨ）、β１，４ Ｎ－アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼ（Ｂ４ＧＡＬＮＴ２）、Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフケモカイン１０（ＣＸＣＬ１０）、ＭＨＣクラスＩポリペプチド関連配列Ａ（ＭＩＣＡ）、ＭＨＣクラスＩポリペプチド関連配列Ｂ（ＭＩＣＢ）、抗原プロセシング関連トランスポーター１（ＴＡＰ１）、ＮＯＤ様受容体ファミリーＣＡＲＤドメイン含有５（ＮＬＲＣ５）、またはこれらの組合せの発現を低減させるために効果的な部位において非ヒト細胞のゲノム中に挿入されている。

【００４７】

第４、第５、または第６の態様の一部の実施形態では、外因性核酸配列は、糖タンパク質ガラクトシルトランスフェラーゼアルファ１，３（ＧＧＴＡ１）の発現を低減させる部位において非ヒト細胞のゲノム中に挿入されている。

【００４８】

第４、第５、または第６の態様の一部の実施形態では、非ヒト細胞は、糖タンパク質ガラクトシルトランスフェラーゼアルファ１，３（ＧＧＴＡ１）、推定上のシチジン一リン酸－Ｎ－アセチルノイラミン酸ヒドロキシラーゼ様タンパク質（ＣＭＡＨ）、β１，４ Ｎ－アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼ（Ｂ４ＧＡＬＮＴ２）、Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフケモカイン１０（ＣＸＣＬ１０）、ＭＨＣクラスＩポリペプチド関連配列Ａ（ＭＩＣＡ）、ＭＨＣクラスＩポリペプチド関連配列Ｂ（ＭＩＣＢ）、抗原プロセシング関連トランスポーター１（ＴＡＰ１）、ＮＯＤ様受容体ファミリーＣＡＲＤドメイン含有５（ＮＬＲＣ５）、およびこれらの任意の組合せからなるリストから選択される１または複数の遺伝子におけるゲノム破壊をさらに含む。

【００４９】

第４、第５、または第６の態様の一部の実施形態では、非ヒト細胞は、ＭＨＣ Ｉ特異的エンハンセオソームの成分、ＭＨＣ Ｉ結合ペプチドのトランスポーター、ナチュラルキラー（ＮＫ）群２Ｄリガンド、ＣＸＣケモカイン受容体（ＣＸＣＲ）３リガンド、ＭＨＣ ＩＩトランスアクチベーター（ＣＩＩＴＡ）、Ｃ３、ヒトにおいて発現されない内因性遺伝子、およびこれらの任意の組合せからなるリストから選択される１または複数の遺伝子におけるゲノム破壊をさらに含む。一部の実施形態では、非ヒト細胞は、ＭＨＣ Ｉ特異的エンハンセオソームの成分のゲノム破壊を含み、ＭＨＣ Ｉ特異的エンハンセオソームの成分は、ＮＯＤ様受容体ファミリーＣＡＲＤドメイン含有５（ＮＬＲＣ５）である。一部の実施形態では、非ヒト細胞は、ＭＨＣ Ｉ結合ペプチドのトランスポーターのゲノム破壊を含み、トランスポーターは、抗原プロセシング関連トランスポーター１（ＴＡ

Ｐ１）である。
【００５０】
一部の実施形態では、非ヒト細胞は、Ｃ３のゲノム破壊を含む。
【００５１】
一部の実施形態では、非ヒト細胞は、ＮＫ群２Ｄリガンドのゲノム破壊を含み、ＮＫ群２Ｄリガンドは、ＭＨＣクラスＩポリペプチド関連配列Ａ（ＭＩＣＡ）またはＭＨＣクラスＩポリペプチド関連配列Ｂ（ＭＩＣＢ）である。
【００５２】
一部の実施形態では、非ヒト細胞は、ヒトにおいて発現されない内因性遺伝子のゲノム破壊を含み、ヒトにおいて発現されない内因性遺伝子は、糖タンパク質ガラクトシルトランスフェラーゼアルファ１，３（ＧＧＴＡ１）、推定上のシチジン一リン酸－Ｎ－アセチルノイラミン酸ヒドロキシラーゼ様タンパク質（ＣＭＡＨ）、またはβ１，４　Ｎ－アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼ（Ｂ４ＧＡＬＮＴ２）である。一部の実施形態では、非ヒト細胞は、ＣＸＣＲ３リガンドのゲノム破壊を含み、ＣＸＣＲ３リガンドは、Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフケモカイン１０（ＣＸＣＬ１０）である。一部の実施形態では、ゲノム破壊は、ゲノム破壊を有しない同じ種の細胞と比較して、破壊された遺伝子の発現を低減させる。
【００５３】
一部の実施形態では、ゲノム破壊は、ゲノム破壊を有しない同じ種の細胞と比較して、破壊された遺伝子からのタンパク質発現を低減させる。
【００５４】
第４、第５、または第６の態様の一部の実施形態は、感染細胞タンパク質４７（ＩＣＰ４７）をコードするさらなる外因性核酸配列をさらに含む。
【００５５】
第４、第５、または第６の態様の一部の実施形態では、非ヒト細胞は、Ｌａｕｒａｓｉａｔｈｅｒｉａ上目の細胞である。
【００５６】
第４、第５、または第６の態様の一部の実施形態では、非ヒト細胞は、有蹄動物の細胞である。
【００５７】
第４、第５、または第６の態様の一部の実施形態では、非ヒト細胞は、ブタ細胞である。
【００５８】
第４、第５、または第６の態様の一部の実施形態では、非ヒト細胞は、非ヒト霊長類動物の細胞である。
【００５９】
第４、第５、または第６の態様の一部の実施形態では、非ヒト細胞は、胎仔細胞である。
【００６０】
第４、第５、または第６の態様の一部の実施形態では、非ヒト細胞は、幹細胞である。
【００６１】
第４、第５、または第６の態様の一部の実施形態では、非ヒト細胞は、島細胞である。
【００６２】
第４、第５、または第６の態様の任意の実施形態の非ヒト細胞を含む実質臓器移植片も本明細書で開示される。
【００６３】
第４、第５、または第６の態様の任意の実施形態の非ヒト細胞を含む胚も本明細書で開示される。
【００６４】
第７の態様では、第４、第５、または第６の態様の任意の実施形態の少なくとも１つの非ヒト細胞を対象に提供することを含む方法が本明細書で開示される。一部の実施形態では、少なくとも１つの非ヒト細胞は、実質臓器移植片である。一部の実施形態では、少な

くとも１つの非ヒト細胞は、幹細胞移植片である。一部の実施形態では、少なくとも１つの非ヒト細胞は、島細胞移植片である。

【００６５】

第７の態様の一部の実施形態は、寛容化ワクチンを対象に提供することを含む。一部の実施形態では、寛容化ワクチンは、少なくとも１つの非ヒト細胞が対象に提供される前に、それと同時に、またはその後に、提供される。一部の実施形態では、寛容化ワクチンは、アポトーシス性細胞を含む。一部の実施形態では、寛容化ワクチンは、対象に提供される少なくとも１つの非ヒト細胞と同じ種に由来する細胞を含む。一部の実施形態では、寛容化ワクチンは、対象に提供される少なくとも１つの非ヒト細胞と遺伝子的に同一である細胞を含む。

【００６６】

第７の態様の一部の実施形態は、抗ＣＤ４０抗体を対象に提供することを含む。一部の実施形態では、抗ＣＤ４０抗体は、少なくとも１つの非ヒト細胞が対象に提供される前に、それと同時に、またはその後に、提供される。一部の実施形態では、抗ＣＤ４０抗体は、配列番号４８７のアミノ酸配列内のエピトープに特異的に結合する。一部の実施形態では、抗ＣＤ４０抗体は、配列番号４８８のアミノ酸配列内のエピトープに特異的に結合する。

【００６７】

第８の態様では、ａ）第１、第２または第３の態様の任意の実施形態の遺伝子改変された非ヒト動物から単離された少なくとも１つの細胞、およびｂ）寛容化ワクチン、抗ＣＤ４０抗体、またはこれらの組合せを含む異種移植用システムが本明細書で開示される。一部の実施形態では、少なくとも１つの細胞は、島細胞、幹細胞、またはこれらの組合せを含む。一部の実施形態では、少なくとも１つの細胞は、実質臓器移植片である。一部の実施形態では、少なくとも１つの細胞は、肝臓の全体または部分である。一部の実施形態では、少なくとも１つの細胞は、腎臓の全体または部分である。

【００６８】

第８の態様の一部の実施形態は、寛容化ワクチンを含む。一部の実施形態では、寛容化ワクチンは、アポトーシス性細胞を含む。一部の実施形態では、寛容化ワクチンは、少なくとも１つの細胞と同じ種に由来する細胞を含む。一部の実施形態では、寛容化ワクチンは、少なくとも１つの細胞と遺伝子的に同一である細胞を含む。

【００６９】

第８の態様の一部の実施形態は、抗ＣＤ４０抗体を含むまたはさらに含む。一部の実施形態では、抗ＣＤ４０抗体は、配列番号４８７のアミノ酸配列内のエピトープに特異的に結合する。一部の実施形態では、抗ＣＤ４０抗体は、配列番号４８８のアミノ酸配列内のエピトープに特異的に結合する。

【００７０】

第９の態様では、ａ）請求項５８～１０８のいずれか一項に記載の少なくとも１つの非ヒト細胞、およびｂ）寛容化ワクチン、抗ＣＤ４０抗体、またはこれらの組合せを含む異種移植用システムが本明細書で開示される。一部の実施形態では、少なくとも１つの細胞は、島細胞、幹細胞、またはこれらの組合せを含む。一部の実施形態では、少なくとも１つの細胞は、実質臓器移植片である。一部の実施形態では、少なくとも１つの細胞は、肝臓の全体または部分である。一部の実施形態では、少なくとも１つの細胞は、腎臓の全体または部分である。

【００７１】

第９の態様の一部の実施形態は、寛容化ワクチンを含む。一部の実施形態では、寛容化ワクチンは、アポトーシス性細胞を含む。一部の実施形態では、寛容化ワクチンは、少なくとも１つの細胞と同じ種に由来する細胞を含む。一部の実施形態では、寛容化ワクチンは、少なくとも１つの細胞と遺伝子的に同一である細胞を含む。

【００７２】

第９の態様の一部の実施形態は、抗ＣＤ４０抗体を含むまたはさらに含む。一部の実施

形態では、抗ＣＤ４０抗体は、配列番号４８７のアミノ酸配列内のエピトープに特異的に結合する。一部の実施形態では、抗ＣＤ４０抗体は、配列番号４８８のアミノ酸配列内のエピトープに特異的に結合する。

【００７３】

【００７４】

少なくとも１つの操作細胞を個体に提供することを含む方法が本明細書で提供され、前記操作細胞は、前記少なくとも１つの操作細胞に対する前記個体の免疫応答の阻害を結果としてもたらす少なくとも２つのゲノム改変を含み、前記阻害は、対応する非操作細胞と接触させた個体の免疫応答と比較した、Ｔ細胞、Ｂ細胞、単球、マクロファージ、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞、樹状細胞、およびこれらの組合せからなる群から選択される少なくとも１つの内因性細胞の低減されたエフェクター機能によって、および／または、ＣＤ４＋調節性Ｔ細胞、ＣＤ８＋調節性Ｔ細胞、ＣＤ８＋天然サプレッサー細胞、Ｔｒ１細胞、調節性Ｂ細胞、Ｂ１０細胞、骨髄由来サプレッサー細胞、およびこれらの任意の組合せを含むが、これらに限定されない群から選択される少なくとも１つの内因性細胞の増加された免疫細胞調節によって、測定される。場合によって、少なくとも１つの操作細胞は、実質臓器移植片であり得る。他の場合には、少なくとも１つの操作細胞は、幹細胞移植片であり得る。場合によって、少なくとも１つの操作細胞は、島細胞移植片であり得る。個体は、少なくとも１つの操作細胞に対して寛容化され得る。場合によって、寛容化は、少なくとも１つの操作細胞が個体に提供され得る前に、その間に、またはその後に、起こり得る。

【００７５】

場合によって、寛容化は、ワクチンの投与によって促進され得る。場合によって、寛容化は、少なくとも１つの操作細胞の投与であり得る。場合によって、寛容化は、ワクチンの投与および少なくとも１つの操作細胞の投与であり得る。ワクチンは、アポトーシス性細胞を含み得る。ワクチンは、生細胞も含み得る。場合によって、低減されたエフェクター機能は、前記少なくとも１つの操作細胞への曝露に応答した、低減された増殖、低減されたサイトカイン発現、細胞溶解エフェクター分子の低減された発現、アネルギーの低減された持続、欠失、誘導、増加した免疫細胞調節、およびこれらの任意の組合せからなる群から選択され得る。

【００７６】

少なくとも１つのさらなる処置ステップを個体に施すことも本明細書で開示され得る。場合によって、少なくとも１つのさらなる処置ステップは、免疫抑制療法であり得る。免疫抑制療法は、抗ＣＤ４０抗体、抗ＣＤ２０抗体、抗ＩＬ６受容体抗体、$C_{51}H_{79}NO_{13}$（ラパマイシン）、可溶性腫瘍壊死因子受容体（ｓＴＮＦＲ）、$C_{66}H_{99}N_{23}O_{17}S_2$（コンプスタチン）、およびこれらの任意の組合せからなる群から選択され得る。個体は、主要組織適合性複合体（ＭＨＣ）に感作されなくてもよい。抗ＣＤ４０抗体は、拮抗性抗体であり得る。抗ＣＤ４０抗体は、アミノ酸配列：ＥＰＰＴＡＣＲＥＫＱＹＬＩＮＳＱＣＣＳＬＣＱＰＧＱＫＬＶＳＤＣＴＥＦＴＥＴＥＣＬＰＣＧＥＳＥＦＬＤＴＷＮＲＥＴＨＣＨＱＨＫＹＣＤＰＮＬＧＬＲＶＱＱＫＧＴＳＥＴＤＴＩＣＴＣＥＥＧＷＨＣＴＳＥＡＣＥＳＣＶ（配列番号４８７）内のエピトープに特異的に結合する抗ＣＤ４０抗体であり得る。抗ＣＤ４０抗体は、アミノ酸配列：ＥＫＱＹＬＩＮＳＱＣＣＳＬＣＱＰＧＱＫＬＶＳＤＣＴＥＦＴＥＴＥＣＬ（配列番号４８８）内のエピトープに特異的に結合する抗ＣＤ４０抗体であり得る。抗ＣＤ４０抗体は、Ｆａｂ’抗ＣＤ４０Ｌモノクローナル抗体断片ＣＤＰ７６５７であり得る。抗ＣＤ－４０抗体は、ＦｃＲを操作されたＦｃサイレント抗ＣＤ４０Ｌモノクローナルドメイン抗体であり得る。場合によって、個体は、主要組織適合性複合体（ＭＨＣ）に感作され得る。ＭＨＣは、ヒト白血球抗原（ＨＬＡ）であり得る。個体は、パネル反応性抗体（ＰＲＡ）スクリーニング解析に対する陽性応答による決定で、主要組織適合性複合体（ＭＨＣ）に感作され得る。

【００７７】

場合によって、個体は、０．１～１００％の計算されたパネル反応性抗体（ｃＰＲＡ）

スコアを有し得る。場合によって、低減されたエフェクター機能は、Ｔ細胞、Ｂ細胞、単球、マクロファージ、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞、樹状細胞、およびこれらの任意の組合せからなる群から選択される少なくとも２つの内因性細胞型の低減されたエフェクター機能であり得る。ゲノム改変は、遺伝子破壊、欠失、アネルギーの誘導、増加した免疫細胞調節、またはこれらの組合せであり得る。遺伝子は、Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフケモカイン１０（ＣＸＣＬ１０）、抗原プロセシング関連トランスポーター１（ＴＡＰ１）、ＮＯＤ様受容体ファミリーＣＡＲＤドメイン含有５（ＮＬＲＣ５）、およびこれらの任意の組合せからなる群から選択され得る。場合によって、少なくとも１つの操作細胞は、異種移植片である。

【００７８】

ターゲティングオリゴヌクレオチドをコードする少なくとも２つの配列を含む操作ポリ核酸が本明細書で開示され得、前記ターゲティングオリゴヌクレオチドは、プロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列と隣接する少なくとも１つの非ヒトゲノム配列に対する相補配列を含む。場合によって、ターゲティングオリゴヌクレオチドは、ガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）であり得る。ｇＲＮＡは、ＧＧＴＡ１、Ｇａｌ２－２、ＮＬＲＣ５、およびこれらの任意の組合せからなる群から選択される遺伝子に対する相補配列を含み得る。場合によって、ｇＲＮＡは、ＧＧＴＡ１および／またはＧａｌ２に対する相補配列を含み得る。ｇＲＮＡは、ＮＬＲＣ５およびＧａｌ２に対する相補配列を含み得る。場合によって、ターゲティングオリゴヌクレオチドは、前記遺伝子の第１のエクソンに結合し得る。非ヒトゲノムは、Ｌａｕｒａｓｉａｔｈｅｒｉａ上目動物であるか、または非ヒト霊長類動物に由来し得る。Ｌａｕｒａｓｉａｔｈｅｒｉａ上目動物は、有蹄動物であり得る。場合によって、有蹄動物は、ブタであり得る。ＰＡＭ配列は、５’－ＮＧＧ－３’（配列番号２６５）であり得る。

【００７９】

場合によって、ガイドＲＮＡは、少なくとも１つの修飾を含み得る。修飾は、５’アデニル酸、５’グアノシン三リン酸キャップ、５’^{7}Ｎ－メチルグアノシン三リン酸キャップ、５’三リン酸キャップ、３’リン酸、３’チオリン酸、５’リン酸、５’チオリン酸、Ｃｉｓ－Ｓｙｎチミジン二量体、三量体、Ｃ１２スペーサー、Ｃ３スペーサー、Ｃ６スペーサー、ｄＳｐａｃｅｒ、ＰＣスペーサー、ｒＳｐａｃｅｒ、Ｓｐａｃｅｒ １８、Ｓｐａｃｅｒ ９、３’－３’修飾、５’－５’修飾、脱塩基、アクリジン、アゾベンゼン、ビオチン、ビオチンＢＢ、ビオチンＴＥＧ、コレステリルＴＥＧ、デスチオビオチンＴＥＧ、ＤＮＰ ＴＥＧ、ＤＮＰ－Ｘ、ＤＯＴＡ、ｄＴ－ビオチン、二重ビオチン、ＰＣビオチン、ソラーレンＣ２、ソラーレンＣ６、ＴＩＮＡ、３’ＤＡＢＣＹＬ、Ｂｌａｃｋ Ｈｏｌｅ Ｑｕｅｎｃｈｅｒ １、Ｂｌａｃｋ Ｈｏｌｅ Ｑｕｅｎｃｈｅｒ ２、ＤＡＢＣＹＬ ＳＥ、ｄＴ－ＤＡＢＣＹＬ、ＩＲＤｙｅ ＱＣ－１、ＱＳＹ－２１、ＱＳＹ－３５、ＱＳＹ－７、ＱＳＹ－９、カルボキシルリンカー、チオールリンカー、２’デオキシリボヌクレオシド類似体プリン、２’デオキシリボヌクレオシド類似体ピリミジン、リボヌクレオシド類似体、２’－Ｏ－メチルリボヌクレオシド類似体、糖修飾類似体、ゆらぎ／ユニバーサル塩基、蛍光色素標識、２’フルオロＲＮＡ、２’Ｏ－メチルＲＮＡ、メチルホスホネート、ホスホジエステルＤＮＡ、ホスホジエステルＲＮＡ、ホスホチオエート（ｐｈｏｓｐｈｏｔｈｉｏａｔｅ）ＤＮＡ、ホスホロチオエートＲＮＡ、ＵＮＡ、シュードウリジン－５’－三リン酸、５－メチルシチジン－５’－三リン酸、およびこれらの任意の組合せからなる群から選択され得る。

【００８０】

配列番号２６１の少なくとも１つのゲノム破壊を含む異種移植用移植片が本明細書で開示され得る。

【００８１】

配列番号２６２の少なくとも１つのゲノム破壊を含む異種移植用移植片が本明細書で開示され得る。

【００８２】

場合によって、異種移植用移植片は、少なくとも１つのトランス遺伝子をさらに含み得る。トランス遺伝子は、内因性であり得る。トランス遺伝子は、操作され得る。トランス遺伝子は、ヒト白血球抗原（ＨＬＡ）をコードし得る。ＨＬＡは、ＨＬＡ－Ｇであり得る。トランス遺伝子は、ＣＤ４７であり得る。

【００８３】

ＭＨＣ　Ｉ特異的エンハンセオソームの成分、ＭＨＣ　Ｉ結合ペプチドのトランスポーター、ナチュラルキラー（ＮＫ）群２Ｄリガンド、ＣＸＣケモカイン受容体（ＣＸＣＲ）３リガンド、ＭＨＣ　ＩＩトランスアクチベーター（ＣＩＩＴＡ）、Ｃ３、ヒトにおいて発現されない内因性遺伝子、およびこれらの任意の組合せからなる群から選択される２またはそれよりも多くの遺伝子においてゲノム破壊を有する遺伝子改変された動物が本明細書で提供され、前記遺伝子改変された動物は、遺伝子改変されていない対応する動物と比較して前記遺伝子の発現が低減している。場合によって、遺伝子改変された動物は、Ｌａｕｒａｓｉａｔｈｅｒｉａ上目のメンバーであってよく、前記Ｌａｕｒａｓｉａｔｈｅｒｉａ上目のメンバーは、有蹄動物である。有蹄動物は、ブタであり得る。

【００８４】

場合によって、前記２またはそれよりも多くの遺伝子のタンパク質発現は、遺伝子改変された動物において非存在であり得る。場合によって、タンパク質発現の低減は、前記２またはそれよりも多くの遺伝子の機能を不活化させる。場合によって、遺伝子改変された動物は、３またはそれよりも多くの遺伝子の低減されたタンパク質発現を有し得る。遺伝子改変された動物は、ＭＨＣ　Ｉ特異的エンハンセオソームの成分の低減されたタンパク質発現を有してよく、ＭＨＣ　Ｉ特異的エンハンセオソームの成分は、ＮＯＤ様受容体ファミリーＣＡＲＤドメイン含有５（ＮＬＲＣ５）であり得る。遺伝子改変された動物は、ＭＨＣ　Ｉ結合ペプチドのトランスポーターの低減されたタンパク質発現を含んでよく、トランスポーターは、抗原プロセシング関連トランスポーター１（ＴＡＰ１）であり得る。

【００８５】

場合によって、遺伝子改変された動物は、Ｃ３の低減されたタンパク質発現を含み得る。場合によって、タンパク質発現の低減は、２またはそれよりも多くの遺伝子の機能を不活化させ得る。場合によって、低減されたタンパク質発現のＮＫ群２Ｄリガンドは、ＭＨＣクラスＩポリペプチド関連配列Ａ（ＭＩＣＡ）またはＭＨＣクラスＩポリペプチド関連配列Ｂ（ＭＩＣＢ）であり得る。場合によって、低減されたタンパク質発現の内因性遺伝子は、ヒトにおいて発現されない場合があり、ヒトにおいて発現されない場合がある前記内因性遺伝子は、糖タンパク質ガラクトシルトランスフェラーゼアルファ１，３（ＧＧＴＡ１）、推定上のシチジン一リン酸－Ｎ－アセチルノイラミン酸ヒドロキシラーゼ様タンパク質（ＣＭＡＨ）、またはβ１，４　Ｎ－アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼ（Ｂ４ＧＡＬＮＴ２）であり得る。

【００８６】

本明細書に記載される一部の遺伝子改変された動物では、少なくとも２つのゲノム破壊は、Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフケモカイン１０（ＣＸＣＬ１０）であり得るＣＸＣＲ３リガンドの低減されたタンパク質発現を結果としてもたらす。

【００８７】

少なくとも１つのタンパク質またはその機能的断片をコードする１または複数の外因性トランス遺伝子をさらに含む少なくとも１つの遺伝子改変された動物が本明細書で提供され、前記少なくとも１つのタンパク質は、ＭＨＣ　Ｉ形成サプレッサー、補体活性化の調節因子、ＮＫ細胞の阻害性リガンド、Ｂ７ファミリーのメンバー、ＣＤ４７、セリンプロテアーゼインヒビター、ガレクチン、およびこれらの任意の組合せから選択される。

【００８８】

場合によって、少なくとも１つのタンパク質は、少なくとも１つのヒトタンパク質であり得る。ＭＨＣ　Ｉ形成サプレッサーをコードする１または複数の外因性トランス遺伝子は、感染細胞タンパク質４７（ＩＣＰ４７）であり得る。場合によって、補体活性化の調節因子をコードする１または複数の外因性トランス遺伝子は、分化クラスター４６（ＣＤ

４６）、分化クラスター５５（ＣＤ５５）、または分化クラスター５９（ＣＤ５９）であり得る。場合によって、ＮＫ細胞の阻害性リガンドをコードする１または複数の外因性トランス遺伝子は、白血球抗原Ｅ（ＨＬＡ－Ｅ）、ヒト白血球抗原Ｇ（ＨＬＡ－Ｇ）、またはβ－２－ミクログロブリン（Ｂ２Ｍ）であり得る。他の場合には、１または複数の外因性トランス遺伝子は、ＨＬＡ－Ｇをコードし、ＨＬＡ－Ｇは、ＨＬＡ－Ｇ１、ＨＬＡ－Ｇ２、ＨＬＡ－Ｇ３、ＨＬＡ－Ｇ４、ＨＬＡ－Ｇ５、ＨＬＡ－Ｇ６、またはＨＬＡ－Ｇ７であり得る。場合によって、ＨＬＡ－Ｇは、ＨＬＡ－Ｇ１であり得る。

【００８９】

本明細書で提供する一部の遺伝子改変された動物では、Ｂ７ファミリーのメンバーをコードする１または複数の外因性トランス遺伝子が提供され、Ｂ７ファミリーのメンバーはプログラム死リガンド（ｐｒｏｇｒａｍｅｄ　ｄｅａｔｈ－ｌｉｇａｎｄ）であり得る。プログラム死リガンドは、プログラム死リガンド１（ＰＤ－Ｌ１）またはプログラム死リガンド２（ＰＤ－Ｌ２）であり得る。場合によって、１または複数の外因性トランス遺伝子は、ＰＤ－Ｌ１およびＰＤ－Ｌ２の両方をコードし得る。場合によって、１または複数の外因性トランス遺伝子は、セリンプロテアーゼインヒビターをコードしてもよく、セリンプロテアーゼインヒビターは、セリンプロテアーゼインヒビター９（Ｓｐｉ９）であり得る。場合によって、１または複数の外因性トランス遺伝子は、ガレクチンをコードしてもよく、ガレクチンは、ガレクチン９であり得る。場合によって、１または複数の外因性トランス遺伝子は、遍在性プロモーターと隣接して挿入され得る。遍在性プロモーターは、Ｒｏｓａ２６プロモーターであり得る。

【００９０】

場合によって、１または複数の外因性トランス遺伝子は、ターゲティングされた遺伝子のプロモーターと隣接して、前記ターゲティングされた遺伝子内で、またはプロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列と隣接して、挿入され得る。場合によって、２またはそれよりも多くの遺伝子のタンパク質発現は、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓシステムを使用して低減され得る。

【００９１】

ＭＨＣ　Ｉ特異的エンハンセオソームの成分、ＭＨＣ　Ｉ結合ペプチドのトランスポーター、ナチュラルキラー（ＮＫ）群２Ｄリガンド、ＣＸＣケモカイン受容体（ＣＸＣＲ）３リガンド、ＭＨＣ　ＩＩトランスアクチベーター（ＣＩＩＴＡ）、Ｃ３、ヒトにおいて発現されない内因性遺伝子、およびこれらの任意の組合せからなる群から選択される少なくとも１つの遺伝子においてゲノム破壊を有する遺伝子改変された動物が本明細書で提供され、前記遺伝子改変された動物は、遺伝子改変されていない対応する動物と比較して前記遺伝子の低減された発現を有し、かつ前記遺伝子改変された動物は、生後少なくとも２２日生存する。場合によって、遺伝子改変された動物は、生後少なくとも２３日、３０日、３５日、５０日、７０日、１００日、１５０日、２００日、２５０日、３００日、３５０日または４００日生存し得る。

【００９２】

本発明の新規の特色は、付属の特許請求の範囲において詳細に明示される。本発明の原理が用いられる例示的な実施形態と、付属の図面とを明示する、以下の詳細な記載を参照することにより、本発明の特色および利点のよりよい理解が得られるであろう。

【図面の簡単な説明】

【００９３】

【図１】図１は、ＭＨＣクラスＩの機能的発現を欠く、遺伝子改変された細胞および臓器移植片の使用を中心とした、免疫療法戦略を裏付ける図である。移植片拒絶の予防のために求められる維持免疫抑制の必要性は、遺伝子改変された細胞および臓器の移植が拮抗性抗ＣＤ４０抗体の一過性使用と併用された場合、およびさらにいっそう、抗ＣＤ４０抗体の援護の下でのアポトーシス性ドナー細胞を含む寛容化ワクチンの投与と併用された場合、漸減される（または細胞および臓器異種移植片の移植ならびに幹細胞由来細胞の同種移植片および異種移植片の移植の適用可能性が漸増される）。

【００９４】
【図２】図２は、遺伝子改変されたブタ島細胞および寛容化ワクチンを作製する１つの戦略を裏付ける図である。ブタの２つのクローン集団が創出される。少なくともＧＧＴＡ１がノックアウトされた１つの集団を使用して、寛容化ワクチンを創出することができる。少なくともＧＧＴＡ１およびＭＨＣ　Ｉ遺伝子（例えば、ＮＲＬＣ５）がノックアウトされたブタの他のクローン集団を、細胞、組織、および／または臓器ドナーに使用することができる。
【００９５】
【図３】図３は、陽性ワクチンおよび寛容化ワクチン（陰性ワクチンとも呼ばれる）の使用を裏付ける図である。
【００９６】
【図４】図４は、一過性免疫抑制の援護の下で寛容化ワクチン接種にアポトーシス性ドナー脾細胞の注入を用いて対象の異種移植片の生存を延長する例示的な手法を裏付ける図である。
【００９７】
【図５】図５は、異種移植片レシピエントの慢性および全身性免疫抑制の非存在下でレシピエントにおける異種移植片に対する拒絶を予防するまたは異種移植片の生存を延長するための例示的な手法を示す図である。この例示的な手法は、ｉ）αＧａｌ、ＭＨＣクラスＩ、補体Ｃ３およびＣＸＣＬ１０の欠損および／または発現低下、ならびにＨＬＡ－Ｇのトランスジェニック発現を有する、遺伝子操作された島；ｉｉ）αＧａｌ、Ｎｅｕ５Ｇｃ、およびＳｄａ／ＣＡＤの欠損および／または発現低下、ならびにヒトＣＤ４７、ヒトＰＤ－Ｌ１、ヒトＰＤ－Ｌ２を伴うまたは伴わないＨＬＡ－Ｇのトランスジェニック発現を有する、遺伝子操作されたドナーアポトーシス性および非アポトーシス性単核細胞（例えば、脾細胞）（例えば、遺伝子操作されたワクチン）；ならびにｉｉｉ）一過性免疫抑制（拮抗性抗ＣＤ４０　ｍＡｂ、抗ＣＤ２０　ｍＡｂ、ラパマイシンを含む）および一過性の抗炎症療法（コンプスタチン（例えば、コンプスタチン誘導性ＡＰＬ－２）、抗ＩＬ－６受容体ｍＡｂ、および可溶性ＴＮＦ受容体を含む）の投与の３つの構成要素を含み、これらを統合する。
【００９８】
【図６】図６は、ブタからカニクイザルへの島異種移植の際の移植拒絶予防のための例示的なプロトコールを裏付ける図である。ＩＥ：島同等物；ｓＴＮＦＲ：可溶性ＴＮＦ受容体（例えば、エタネルセプト）；α－ＩＬ－６Ｒ：抗インターロイキン６受容体；Ｔｘ’ｄ：移植された。
【００９９】
【図７Ａ】図７Ａ～７Ｅは、ＧＧＴＡ１をターゲティングするｐｘ３３０－Ｇａｌ２－１プラスミドをクローニングするための戦略を裏付ける図である。図７Ａは、ＧＧＴＡ１をターゲティングするガイドＲＮＡを作製するためのクローニング戦略およびオリゴヌクレオチド（出現順に、それぞれ、配列番号２６６～２６７）を示す。図７Ｂは、ｐｘ３３０プラスミド（配列番号２６８）上の挿入部位を示す。図７Ｃは、クローニングおよび検証戦略を裏付けるフローチャートを示す。図７Ｄは、クローニング部位（配列番号２７０）およびシーケンシングプライマー（出現順に、それぞれ、配列番号２６９および２７１）を示す。図７Ｅは、シーケンシング結果（出現順に、それぞれ、配列番号２７２～２７４）を示す。
【図７Ｂ】同上。
【図７Ｃ】同上。
【図７Ｄ】同上。
【図７Ｅ】同上。
【０１００】
【図８Ａ】図８Ａ～８Ｅは、ＣＭＡＨをターゲティングするｐｘ３３０－ＣＭ１Ｆプラスミドをクローニングするための戦略を裏付ける図である。図８Ａは、ＣＭＡＨ１をターゲ

ティングするガイドＲＮＡを作製するためのクローニング戦略およびオリゴヌクレオチド（出現順に、それぞれ、配列番号２７５および２７６）を示す。図８Ｂは、ｐｘ３３０プラスミド（配列番号２７７）上の挿入部位を示す。図８Ｃは、クローニングおよび検証戦略を裏付けるフローチャートを示す。図８Ｄは、クローニング部位（配列番号２７９）およびシーケンシングプライマー（出現順に、それぞれ、配列番号２７８および２８０）を示す。図８Ｅは、シーケンシング結果（出現順に、それぞれ、配列番号２８１～２８３）を示す。

【図８Ｂ】同上。

【図８Ｃ】同上。

【図８Ｄ】同上。

【図８Ｅ】同上。

【０１０１】

【図９Ａ】図９Ａ～９Ｅは、ＮＬＲＣ５をターゲティングするｐｘ３３０－ＮＬ１＿第１のプラスミドをクローニングするための戦略を裏付ける図である。図９Ａは、ＮＬＲＣ５をターゲティングするガイドＲＮＡを作製するためのクローニング戦略およびオリゴヌクレオチド（出現順に、それぞれ、配列番号２８４および２８５）を示す。図９Ｂは、ｐｘ３３０プラスミド（配列番号２８６）上の挿入部位を示す。図９Ｃは、クローニングおよび検証戦略を裏付けるフローチャートを示す。図９Ｄは、クローニング部位（配列番号２８８）およびシーケンシングプライマー（出現順に、それぞれ、配列番号２８７および２８９）を示す。図９Ｅは、シーケンシング結果（出現順に、それぞれ、配列番号２９０～２９２）を示す。

【図９Ｂ】同上。

【図９Ｃ】同上。

【図９Ｄ】同上。

【図９Ｅ】同上。

【０１０２】

【図１０Ａ】図１０Ａ～１０Ｅは、Ｃ３をターゲティングするｐｘ３３０／Ｃ３－５プラスミドをクローニングするための戦略を裏付ける図である。図１０Ａは、Ｃ３をターゲティングするガイドＲＮＡを作製するためのクローニング戦略およびオリゴヌクレオチド（出現順に、それぞれ、配列番号２９３および２９４）を示す。図１０Ｂは、ｐｘ３３０プラスミド（配列番号２９５）上の挿入部位を示す。図１０Ｃは、クローニングおよび検証戦略を裏付けるフローチャートを示す。図１０Ｄは、クローニング部位（配列番号２９７）およびシーケンシングプライマー（出現順に、それぞれ、配列番号２９６および２９８）を示す。図１０Ｅは、シーケンシング結果（出現順に、それぞれ、配列番号２９９～３０１）を示す。

【図１０Ｂ】同上。

【図１０Ｃ】同上。

【図１０Ｄ】同上。

【図１０Ｅ】同上。

【０１０３】

【図１１Ａ】図１１Ａ～１１Ｅは、Ｂ４ＧＡＬＮＴ２をターゲティングするｐｘ３３０／Ｂ４１＿第２のプラスミドをクローニングするための戦略を裏付ける図である。図１１Ａは、Ｂ４ＧＡＬＮＴ２をターゲティングするガイドＲＮＡを作製するためのクローニング戦略およびオリゴヌクレオチド（出現順に、それぞれ、配列番号３０２および３０３）を示す。図１１Ｂは、ｐｘ３３０プラスミド（配列番号３０４）上の挿入部位を示す。図１１Ｃは、クローニングおよび検証戦略を裏付けるフローチャートを示す。図１１Ｄは、クローニング部位（配列番号３０６）およびシーケンシングプライマー（出現順に、それぞれ、配列番号３０５および３０７）を示す。図１１Ｅは、シーケンシング結果（出現順に、それぞれ、配列番号３０８～３１０）を示す。

【図１１Ｂ】同上。

【図１１Ｃ】同上。
【図１１Ｄ】同上。
【図１１Ｅ】同上。
【０１０４】
【図１２】図１２は、実施例２でシーケンシングされたＲｏｓａ２６遺伝子座のマップを裏付ける図である。
【０１０５】
【図１３Ａ】図１３Ａ～１３Ｅは、Ｒｏｓａ２６をターゲティングするｐｘ３３０／Ｒｏｓａエクソン１プラスミドをクローニングするための戦略を裏付ける図である。図１３Ａは、Ｒｏｓａ２６をターゲティングするガイドＲＮＡを作製するためのクローニング戦略およびオリゴヌクレオチド（出現順に、それぞれ、配列番号３１１～３１２）を示す。図１３Ｂは、ｐｘ３３０プラスミド（配列番号３１３）上の挿入部位を示す。図１３Ｃは、クローニングおよび検証戦略を裏付けるフローチャートを示す。図１３Ｄは、クローニング部位（配列番号３１５）およびシーケンシングプライマー（出現順に、それぞれ、配列番号３１４および３１６）を示す。図１３Ｅは、シーケンシング結果（出現順に、それぞれ、配列番号３１７～３１９）を示す。
【図１３Ｂ】同上。
【図１３Ｃ】同上。
【図１３Ｄ】同上。
【図１３Ｅ】同上。
【０１０６】
【図１４Ａ】図１４Ａは、ＨＬＡ－Ｇのゲノム配列のマップを示す図である。図１４Ｂは、ＨＬＡ－ＧのｃＤＮＡ配列のマップを示す図である。
【図１４Ｂ】同上。
【０１０７】
【図１５】図１５は、ｐＳｐＣａｓ９（ＢＢ）－２Ａ－ＧＦＰがトランスフェクトされたブタの胎仔線維芽細胞の例示的な顕微鏡写真を示す図である。
【０１０８】
【図１６】図１６は、第１染色体上の位置を明らかにする特異的プローブによるＧＧＴＡ１遺伝子との蛍光ｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション（ＦＩＳＨ）を示す図である。
【０１０９】
【図１７】図１７Ａ～１７Ｂは、ｃａｓ９／ｓｇＲＮＡ媒介性ＧＧＴＡ１／ＮＬＣＲ５破壊を用いる細胞の表現型選択の例を裏付ける図である。図１７Ａは、アルファガラクトシダーゼを発現しない、遺伝子改変された細胞を示す。図１７Ｂは、アルファガラクトシダーゼを発現する、遺伝子改変されていない細胞であって、イソレクチンＢ４（ＩＢ）が連結されている第一鉄ビーズで標識された細胞を示す。
【０１１０】
【図１８Ａ】図１８Ａ～１８Ｂは、２匹の別々の同腹仔の胎仔細胞から単離されたＤＮＡのシーケンシングを示す図（妊娠１：図１８Ａまたは妊娠２：図１８Ｂ）であって、ＧＧＴＡ１（Ｓｕｓ　ｓｃｒｏｆａ品種混合第１染色体、Ｓｓｃｒｏｆａ１０．２　ＮＣＢＩ参照配列：ＮＣ＿０１０４４３．４と比較した）標的領域のＰＣＲ増幅に付されたＤＮＡのシーケンシングを示す図である。得られたアンプリコンを、１％アガロースゲル上で分離した。アンプリコンを、各反応からのフォワードプライマーを単独で使用してサンガーシーケンシングによって解析もした。図１８Ａには、妊娠１の胎仔からの胎仔１～７（それぞれ、配列番号３２２～３２８）についての結果が、参照および標的遺伝子配列（それぞれ、配列番号３２０～３２１）にアラインされて示されている。胎仔１、２、４、５、６および７は、ＧＧＴＡ１の標的部位の後で６ヌクレオチド切断された。胎仔３は、切断部位の後で１７ヌクレオチド切断され、続いて、２，５１１（６６８～３１７９）のヌクレオチド欠失があり、続いて、単一塩基置換があった。標的遺伝子の両方のコピーからの対立遺伝子を含む単一のシーケンシング実験からの切断、欠失および置換は、遺伝子改変が

起こったことを単に示唆することはできるが、各対立遺伝子について正確な配列を明らかにすることはできない。この解析から、７匹全ての胎仔は、ＧＧＴＡ１について単一の対立遺伝子改変を有すると思われる。図１８Ｂには、妊娠２の胎仔ＤＮＡ試料からの胎仔１～５（それぞれ、配列番号３３１～３３５）についての結果が、参照および標的遺伝子配列（それぞれ、配列番号３２９～３３０）にアラインされて示されている。胎仔１、３、４および５は、ＧＧＴＡ１標的部位から３ヌクレオチド切断された。胎仔２は、サンガーシーケンシングで可変性を有した。これは、ＤＮＡ突然変異の複雑な可変性または低い試料の質を示唆する。しかし、胎仔ＤＮＡ鋳型の質は、上記のＧＧＴＡ１遺伝子スクリーニング実験の生成に十分なものであった。

【図１８Ｂ】同上。

【０１１１】

【図１９Ａ】図１９Ａ～１９Ｂは、ＮＬＲＣ５（コンセンサス配列）標的領域のＰＣＲ増幅に付された２匹の別々の同腹仔の胎仔細胞から単離されたＤＮＡのシーケンシング（妊娠１：図１９Ａまたは妊娠２：図１９Ｂ）を示す図である。得られたアンプリコンを、１％アガロースゲル上で分離した。アンプリコンを、各反応からのフォワードプライマーを単独で使用してサンガーシーケンシングによって解析もした。図１９Ａには、妊娠１の胎仔からの胎仔１、３、５、６および７（それぞれ、配列番号３３８～３４２）についての結果が、参照および標的遺伝子配列（それぞれ、配列番号３３６～３３７）にアラインされて示されている。ＮＬＲＣ５標的部位の配列解析は、一貫性があるアラインメントを示すことができなかった。これは、シーケンシング反応における未知の複雑性、またはサンガーシーケンシング反応および解析を複雑にするＮＬＲＣ５対立遺伝子間で異なるＤＮＡ改変を示唆する。図１９Ｂには、妊娠２の胎仔からの胎仔１～５（それぞれ、配列番号３４５～３４９）についての結果が、参照および標的遺伝子配列（それぞれ、配列番号３４３～３４４）にアラインされて示されている。胎仔１～５のＮＬＲＣ５遺伝子アンプリコンは、全て、ＮＬＲＣ５遺伝子切断部位の１２０ヌクレオチド下流で切断された。

【図１９Ｂ】同上。

【０１１２】

【図２０】図２０Ａ～２０Ｂは、後肢生検材料から単離された胎仔ＤＮＡ（ｗｔおよび１～７（図２０Ａ：妊娠１）または１～５（図２０Ｂ：妊娠２））からのデータを示す図である。標的遺伝子をＰＣＲにより増幅し、ＰＣＲ生成物を１％アガロースゲル上で分離し、蛍光ＤＮＡ染色により可視化した。ｗｔレーンに存在するアンプリコンバンドは、改変されていないＤＮＡの配列を表す。アンプリコンサイズの増加または減少は、それぞれ、そのアンプリコン内での挿入または欠失を示唆する。１つの試料中の対立遺伝子間のＤＮＡ改変のバリエーションのため、バンドがより拡散して見える可能性がある。妊娠１（図２０Ａ）は、７匹の胎仔をもたらし、その一方で妊娠２（図２０Ｂ）は、５匹の胎仔をもたらし、それらを、それぞれ、４５日目および４３日目に回収した。図２０Ａの胎仔１、３および４におけるＮＬＲＣ５ゲルでのようにバンドがないこと（下部のゲル）は、標的領域への改変が、ＤＮＡ増幅プライマーの結合を破壊したことを示唆する。図２０Ａ中のＧＧＴＡ　１に関する全てのバンドの存在（上部のゲル）は、ＤＮＡの質が、ＮＬＲＣ５ターゲティングＰＣＲ反応中にＤＮＡアンプリコンを生成するのに十分なものであったことを示唆する。妊娠１の胎仔１、２、４および５（図２０Ａ）は、ＷＴよりも大きいＧＧＴＡ　１アンプリコンを有する。これは、標的領域内での挿入を示唆する。妊娠１の胎仔３（図２０Ａ）では、ＧＧＴＡ　１アンプリコンは、ＷＴ対照よりも速く泳動した。これは、標的領域内での欠失を示唆する。妊娠１の胎仔６および７（図２０Ａ）ＮＬＲＣ５アンプリコンは、ＷＴよりも速く泳動した。これは、標的領域内での欠失を示唆する。胎仔１～５（図２０Ｂ）ＧＧＴＡ１アンプリコンは、サイズによって解釈することが困難であり、ＷＴ対照と比較して拡散していた。胎仔１～５（図２０Ｂ）ＮＬＲＣ５アンプリコンは、野生型対照と比較してサイズおよび密度が均一であった。

【０１１３】

【図２１Ａ】図２１Ａ～２１Ｅは、ブタの２匹の別々の同腹仔からの胎仔の表現型解析を

示す図（図２１Ａ、２１Ｂ、２１Ｃ：妊娠１、または図２１Ｄ～２１Ｅ：妊娠２）である。胎仔を４５日目（妊娠１）または４３日目（妊娠２）に回収し、ＤＮＡおよび培養細胞単離のために加工した。組織断片および細胞を２日間にわたり培養培地に播種して、胎仔細胞を接着および増殖させた。野生型細胞（遺伝子改変されていない胎仔細胞）ならびに妊娠１および２からの胎仔細胞を培養プレートから取り出し、Ａｌｅｘａ　ｆｌｕｏｒ　４８８とコンジュゲートしているＩＢ４レクチン、またはＦＩＴＣとコンジュゲートしている抗ブタＭＨＣクラスＩ抗体で標識した。フローサイトメトリー解析が、試験した細胞の標識強度を描示するヒストグラムとして示されている。胎仔細胞の各群の全強度の減少を強調するために、各々のパネルにＷＴ細胞についてのヒストグラムが含まれている。妊娠１にはアルファＧａｌおよびＭＨＣクラスＩ標識の減少があり（図２１Ａ）、それがピーク強度の減少として示されている。妊娠２（図２１Ｂ）では、胎仔１および３に、ＷＴ胎仔細胞と比較して、アルファｇａｌ標識の大きい減少、およびＭＨＣクラス１標識の有意な低減がある。

【図２１Ｂ】同上。

【図２１Ｃ】同上。

【図２１Ｄ】同上。

【図２１Ｅ】同上。

【０１１４】

【図２２Ａ】図２２Ａ～２２Ｃは、遺伝子クローンからの野生型胎仔細胞と比較して、胎仔３（妊娠１）からの細胞におけるＭＨＣクラスＩ発現の低下の影響を示す図である。ブタ対照線維芽細胞およびＮＬＲＣ５ノックアウト胎仔細胞に対するヒトＣＤ８＋細胞およびＣＤ４　Ｔ細胞の増殖応答を測定した。図２２Ａ。細胞に、増殖の評価の前に、ＣＤ４またはＣＤ８としてゲートをかけた。図２２Ｂ。ＣＤ８　Ｔ細胞増殖は、改変されていない対照ブタ線維芽細胞と比較して、ブタ胎仔ＧＧＴＡ１／ＮＬＲＣ５ノックアウト細胞による処置刺激後に低減された。ヒトレスポンダーを１：１比のブタ胎仔ＧＧＴＡ１／ＮＬＲＣ５ノックアウト細胞で処置したとき、ＣＤ８　Ｔ細胞増殖のほぼ５５％の低減が観察された。野生型胎仔細胞は、ヒトＣＤ８　Ｔ細胞の１７．２％増殖を誘発したが、胎仔３（妊娠１）からのＭＨＣクラスＩ欠損細胞は、７．６％増殖しか誘導しなかった。図２２Ｃ。１：５および１：１０比では、改変されていない胎仔細胞と比較して、ＣＤ８　Ｔ細胞増殖応答の差は見られなかった。研究した全ての比で、ＮＬＲＣ５ノックアウトブタ胎仔細胞および改変されていない対照ブタ胎仔細胞に応答しての、ＣＤ４　Ｔ細胞増殖の変化は観察されなかった。

【図２２Ｂ】同上。

【図２２Ｃ】同上。

【０１１５】

【図２３】図２３は、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ技術を使用して産生されたＧＧＴＡ１／ＮＬＲＣ５ノックアウト子ブタの生仔出生を示す図である。

【０１１６】

【図２４Ａ】図２４Ａ～２４Ｃは、実施例６で産生された子ブタの遺伝子型のＤＮＡゲル解析を示す図である。図２４Ａは、実施例６での第１のＰＣＲ実験の結果を示す。図２４Ｂは、実施例６での第２のＰＣＲ実験の結果を示す。図２４Ｃは、実施例６での第３のＰＣＲ実験の結果を示す。

【図２４Ｂ】同上。

【図２４Ｃ】同上。

【０１１７】

【図２５Ａ】図２５Ａは、子ブタ＃１のＮＬＲＣ５遺伝子の一部についてのシーケンシングデータおよび配列コール（配列番号３５０）を示す図である。図２５Ｂは、子ブタ＃２のＮＬＲＣ５遺伝子の一部についてのシーケンシングデータおよび配列コール（配列番号３５１）を示す図である。図２５Ｃは、子ブタ＃４のＮＬＲＣ５遺伝子の一部についてのシーケンシングデータおよび配列コール（配列番号３５２）を示す図である。図２５Ｄは

、子ブタ＃５のＮＬＲＣ５遺伝子の一部についてのシーケンシングデータおよび配列コール（配列番号３５３）を示す図である。図２５Ｅは、子ブタ＃６のＮＬＲＣ５遺伝子の一部についてのシーケンシングデータおよび配列コール（配列番号３５４）を示す図である。図２５Ｆは、子ブタ＃７のＮＬＲＣ５遺伝子の一部についてのシーケンシングデータおよび配列コール（配列番号３５５）を示す図である。

【図２５Ｂ】同上。

【図２５Ｃ】同上。

【図２５Ｄ】同上。

【図２５Ｅ】同上。

【図２５Ｆ】同上。

【０１１８】

【図２６Ａ】図２６Ａは、実施例８におけるＲｏｓａ２６の左アーム（配列番号３５６）を示す図である。図２６Ｂは、実施例８での相同組換えの構築物についてのＤＮＡゲル解析を示す図である。図２６Ｃは、実施例８でのペアードリード解析に基づくアンプリコンのコンセンサス配列（配列番号３５７）を示す図である。図２６Ｄ（配列番号３５８）、図２６Ｅ（配列番号３５９）、および図２６Ｆ（配列番号３６０）は、実施例８におけるＲｏｓａ２６遺伝子座でのＨＬＡ－Ｇ１挿入についての相同性により導かれる組換え構築物を示す図である。

【図２６Ｂ】同上。

【図２６Ｃ】同上。

【図２６Ｄ】同上。

【図２６Ｅ】同上。

【図２６Ｆ】同上。

【０１１９】

【図２７Ａ】図２７Ａは、実施例８で生成されたＲｏｓａ２６ターゲティングオリゴを含有する適正なｐｘ３３０プラスミド（配列番号３６２）、およびシーケンシングプライマー（出現順に、それぞれ、配列番号３６１および３６３）の配列を示す図である。図２７Ｂは、実施例８でのＲｏｓａ２６ターゲティングオリゴを含有する構築されたｐｘ３３０プラスミドのシーケンシング結果を示す図である。配列番号３６４～３６６が、それぞれ、出現順に開示されている。図２７Ｃは、実施例８でのＲｏｓａ２６ターゲティングオリゴを含有する構築されたｐｘ３３０プラスミドの制限消化を示す図である。

【図２７Ｂ】同上。

【図２７Ｃ】同上。

【０１２０】

【図２８】図２８は、実施例８で使用されたＧａｌＭｅｔプラスミドおよびオリゴ（出現順に、それぞれ、配列番号３６７～３６８）のマップを示す図である。

【０１２１】

【図２９】図２９は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏにおいて転写されたｇＲＮＡのｉｎ　ｖｉｔｒｏにおけるＣａｓ９媒介性切断反応を示す図である。レーン１：切断されていないブタＲｏｓａ２６（２０００ｂｐ）。レーン２：ブタＲｏｓａ２６の、デザインされたｇＲＮＡにより導かれるＣａｓ９切断；レーン３：切断されていないブタＧＧＴＡ１；レーン４：ＧＧＴＡ１鋳型の、デザインされたｇＲＮＡにより導かれるＣａｓ９切断。

【０１２２】

【図３０】図３０は、実施例８で生成された、遺伝子改変された細胞のフローサイトメトリーによる分取を示す図である。

【０１２３】

【図３１】図３１は、実施例９で生成された、ＣＤ４７のＧＧＴＡ１遺伝子座への相同組換えの構築物（配列番号３６９）を示す図である。

【０１２４】

【図３２】図３２は、実施例９におけるＧＧＴＡ１遺伝子座の右アーム（図３２Ａ；配列

番号３７０）および左アーム（図３２Ｂ；配列番号３７１）の配列を示す図である。
【０１２５】
【図３３Ａ】図３３Ａ、３３Ｂおよび３３Ｃは、実施例９での非染色細胞の分取を示す図である。
【図３３Ｂ】同上。
【図３３Ｃ】同上。
【０１２６】
【図３４Ａ】図３４Ａ、３４Ｂおよび３４Ｃは、実施例９でのｐｘ３３０染色細胞の分取を示す図である。
【図３４Ｂ】同上。
【図３４Ｃ】同上。
【０１２７】
【図３５Ａ】図３５Ａ、３５Ｂおよび３５Ｃは、実施例９でのＩＢ４染色細胞の分取を示す図である。
【図３５Ｂ】同上。
【図３５Ｃ】同上。
【０１２８】
【図３６Ａ】図３６Ａ、３６Ｂおよび３６Ｃは、実施例９でのＣＤ４７／ＩＢ４染色細胞の分取を示す図である。
【図３６Ｂ】同上。
【図３６Ｃ】同上。
【０１２９】
【図３７Ａ】図３７Ａ、３７Ｂおよび３７Ｃは、実施例９における分取されたＩＢ４染色細胞ＣＤ４７／ＩＢ４染色細胞を示す図である。
【図３７Ｂ】同上。
【図３７Ｃ】同上。
【０１３０】
【図３８Ａ】図３８Ａ、３８Ｂおよび３８Ｃは、実施例９における分取されたＣＤ４７／ＩＢ４染色細胞を示す図である。
【図３８Ｂ】同上。
【図３８Ｃ】同上。
【０１３１】
【図３９】図３９は、解析のための単一細胞および生細胞の選択に使用したゲーティング戦略を示す図である。全ＣＤ３＋細胞を観察し、その集団内のＣＤ４＋およびＣＤ８＋細胞を実験パラメータのために選択し、カウントした。
【０１３２】
【図４０】図４０Ａは、第２象限の非刺激細胞が、ＰＨＡで刺激された同じ細胞と同一の培養条件にあった場合、ほんのわずかな拡大しか示さなかったことを示す図である。図４０Ｂは、ＰＨＡ刺激が、このアッセイで可能な最大刺激量を示唆する２０．７％（ＣＤ３）、２４．７％（ＣＤ４）、１８．４％（ＣＤ８）および２１％（ＣＤ２０）増殖をリンパ球試料において誘導したことを示す図である。
【０１３３】
【図４１】図４１は、ＣＤ８＋Ｔ細胞が、接着ＷＴまたは遺伝子操作されたブタ線維芽細胞の培養物に１００：１、５０：１、１０：１、または１：１の希釈度で添加された、共培養アッセイのフローサイトメトリー結果を示す図である。ＷＴ細胞は、５０：１、１０：１、および１：１比でＴ細胞を増殖するように刺激した。ＧＭ細胞＃３および＃４は、１００：１、５０：１、および１０：１比ではＴ細胞を刺激する点でほとんど効果を示さなかった。これは、Ｔ細胞増殖応答の完全消失を示唆する。
【０１３４】
【図４２】図４２は、ＣＤ４＋Ｔ細胞が、接着ＷＴまたは遺伝子操作されたブタ線維芽細

胞の培養物に１００：１、５０：１、１０：１、およびは１：１の希釈度で添加された、共培養アッセイのフローサイトメトリー結果を示す図である。ＧＭ細胞＃３および＃４は、１００：１、５０：１、および１０：１比ではＴ細胞を刺激する点でほとんど効果を示さなかった。これは、Ｔ細胞増殖応答の完全消失を示唆する。

【０１３５】

【図４３】図４３は、ＣＤ３＋Ｔ細胞（全ＣＤ４およびＣＤ８）が、接着ＷＴまたは遺伝子操作されたブタ線維芽細胞の培養物に１００：１、５０：１、１０：１、および１：１の希釈度で添加された、共培養アッセイのフローサイトメトリー結果を示す図である。ＧＭ細胞＃３および＃４は、１００：１、５０：１、および１０：１比ではＴ細胞を刺激する点でほとんど効果を示さなかった。これは、Ｔ細胞増殖応答の完全消失を示唆する。

【０１３６】

【図４４】図４４は、ＧＧＴＡ１／ＮＬＲＣ５ノックアウト細胞とともにインキュベートされたときの、野生型細胞と比較しておよそ５０％のＢ細胞増殖阻害を示す図である。

【０１３７】

【図４５】図４５は、ヒトリンパ球をＷＴまたはＧＭ細胞とともにインキュベートし、続いて、ブレフェルジンＡを導入してエンドサイトーシスを遮断し、それに起因してエンドソームへの４つのサイトカインの細胞内蓄積が生じることによってサイトカインを測定したときの、共培養アッセイのフローサイトメトリー結果を示す図である。細胞の固定および透過処理により、サイトカインの蓄積の細胞内測定が可能になる。ＣＤ８　Ｔ細胞集団内で、ＩＬ２刺激は、１００：１比で観察されず、ＣＤ１０７ａ、パーフォリンおよびグランザイムの中等度の低減が、１００：１比で観察された。パーフォリンおよびグランザイムＢ二重陽性細胞は、１００：１および１０：１比で有意に阻害される。

【０１３８】

【図４６】図４６は、ヒトリンパ球とＷＴまたは遺伝子改変されたブタ線維芽細胞のＴ細胞対ＦＣ比＝１０：１での共培養アッセイのフローサイトメトリー結果を示す図である。ＣＤ８　Ｔ細胞集団内で、ＩＬ２は、１０：１比で刺激され、遺伝子改変されたブタ細胞との培養ではおよそ４０％低減された。ＣＤ１０７ａ、発現がおよそ２５％低下された。パーフォリン発現は、およそ４０％低下され、グランザイムは、このインキュベーション比で影響を受けなかった。

【０１３９】

【図４７】図４７は、ヒトリンパ球とＷＴまたは遺伝子改変されたブタ線維芽細胞のＴ細胞対ＦＣ比＝１０：１での共培養アッセイのフローサイトメトリー結果を示す図である。ＣＤ３細胞内で、ＣＤ１０７ａは、およそ５０％低減された。パーフォリンおよびグランザイムＢも、遺伝子改変された細胞とのインキュベーション後に低減され、比較時には第２象限から後退する二重陽性細胞として表された。

【０１４０】

【図４８】図４８は、ヒトリンパ球とＷＴまたは遺伝子改変されたブタ線維芽細胞のＴ細胞対ＦＣ比＝１０：１での共培養アッセイのフローサイトメトリー結果を示す図である。ＣＤ４＋Ｔ細胞は、ＧＭ細胞の存在下ではサイトカインを産生するために活性化される程度が低かった。ＩＬ２発現は、４０％低下された。ＣＤ１０７ａは、およそ５０％低下された。パーフォリンおよびグランザイムＢは、それぞれ、およそ５０％および３０％低減された。

【０１４１】

【図４９】図４９は、ヒトリンパ球とＷＴまたは遺伝子改変されたブタ線維芽細胞のＴ細胞対ＦＣ比＝１０：１での共培養アッセイのフローサイトメトリー結果を示す図である。ＣＤ３細胞の中では、ＩＦＮγ発現がリンパ球をＧＭブタ線維芽細胞と１０：１比で培養されたとき、有意に低下された。ＴＮＦａ発現は、ＷＴ細胞との培養では低かったが、ＧＭ細胞との培養での場合には低下された。この実験の中で、グランザイムＢも、ＧＭ細胞とともにインキュベートされたとき、ＷＴ細胞と比較して劇的に低減された。

【０１４２】

【図５０】図５０は、ヒトリンパ球とＷＴまたは遺伝子改変されたブタ線維芽細胞のＴ細胞対ＦＣ比＝１０：１での共培養アッセイのフローサイトメトリー結果を示す図である。ＣＤ４細胞の中では、ＩＦＮγ発現は、リンパ球がＧＭブタ線維芽細胞と１０：１比で培養されたとき、有意に低下された。ＴＮＦａ発現は、ＷＴ細胞との培養では低かったが、ＧＭ細胞との培養での場合には低下された。この実験の中で、グランザイムＢも、ＧＭ細胞とともにインキュベートされたとき、ＷＴ細胞と比較して劇的に低減された。

【０１４３】

【図５１】図５１は、ヒトリンパ球とＷＴまたは遺伝子改変されたブタ線維芽細胞のＴ細胞対ＦＣ比＝１０：１での共培養アッセイのフローサイトメトリー結果を示す図である。ＣＤ８細胞の中では、ＩＦＮγ発現は、リンパ球をＧＭブタ線維芽細胞が１０：１比で培養されたとき、有意に低下された。ＴＮＦａ発現は、ＷＴ細胞との培養では低かったが、ＧＭ細胞との培養での場合には低下された。この実験の中で、グランザイムＢも、ＧＭ細胞とともにインキュベートされたとき、ＷＴ細胞と比較して劇的に低減された。

【０１４４】

【図５２】図５２は、ヒトリンパ球とＷＴまたは遺伝子改変されたブタ線維芽細胞のＴ細胞対ＦＣ比＝１０：１での共培養アッセイのフローサイトメトリー結果を示す図である。ＮＫ細胞（ＣＤ５６＋）は、細胞上でのＭＨＣクラスＩ発現の非存在下で活性化されることが示されている。ＩＦＮγ（ｙ軸）およびグランザイムＢ（ｘ軸）は、ＷＴ細胞との共培養で発現されたが、ＧＧＴＡ１／ＮＬＲＣ５ノックアウト細胞との共培養での場合には有意に低減された。ＴＮＦａ発現に関しては、ＧＭ細胞を用いると発現が観察されなかったか、またはＷＴ細胞と比較して変化が観察されなかった。

【０１４５】

【図５３】図５３は、ＷＴブタ線維芽細胞とともにインキュベートされたヒトＰＢＭＣが、ＩＬ１０を発現するＣＤ４陽性Ｔ細胞の正常バックグラウンド百分率（１１％）を有したことを示す図である。それぞれ＃３および＃４と表示されているＧＧＴＡ１／ＮＬＲＣ５ノックダウン細胞（１３．３および２０．２％）は、ＩＬ１０発現に対してわずかな影響しか及ぼさなかった。ブタにおける発現のために最適化されたヒト吸入ＨＬＡＧ１タンパク質を発現するブタ線維芽細胞は、ヒトＣＤ４＋Ｔ細胞の６０．７％を、ＩＬ１０を産生するように誘導した。

【０１４６】

【図５４】図５４は、可溶性ＨＬＡ－Ｇ（１００ｎｇ／ｍｌ）が、ＷＴブタ島との培養でＣＤ８＋、ＣＤ８－およびＰＢＭＣの増殖を遮断することを示す図である。Ｑ１およびＱ２は、増殖（ＣＦＳＥ　ｌｏ）および非増殖（ＣＦＳＥ　ｈｉ）画分をそれぞれ示す。

【０１４７】

【図５５】図５５は、遺伝子改変されたブタ線維芽細胞（ＨＬＡＧ１発現）、ＷＴ、またはＷＴプラスＰＴ８５抗体とともに培養されたヒトＴ細胞のサイトカインおよびエフェクター機能分子解析のためのＣＤ３、ＣＤ４またはＣＤ８集団の解析に使用されたフローサイトメトリーゲーティング戦略を示す図である。

【０１４８】

【図５６】図５６は、野生型ブタ線維芽細胞、ＰＴ８５抗体を伴うＷＴブタ線維芽細胞、またはＨＬＡＧ１発現性ブタ線維芽細胞と共培養されたＣＤ４集団のサイトメトリーデータを示す図である。サイトカインレベル（ＩＬ－２）およびエフェクター分子分泌の実質的減少が、ＭＬＲ培養の１０：および１：１の比でのＰＴ８５遮断またはＨＬＡＧ１発現細胞に関して観察された。ＰＴ８５遮断抗体を使用して、観察された免疫阻害効果のどの程度がＮＬＲＣ５ノックアウト（ＭＨＣクラス１ヌル）またはＧＧＴＡ１ノックアウトに起因するのかを判定した。ＰＴ８５抗体は、正常ＷＴアルファＧａｌ表面発現の存在下でＮＬＲＣ５ノックアウトの効果を模倣した。細胞表面でのＨＬＡＧ１タンパク質発現には、ＣＤ４＋およびＣＤ８＋Ｔ細胞サイトカイン産生ならびにフェクター機能に対する顕著な阻害効果があった。

【０１４９】

【図５７】図５７は、野生型ブタ線維芽細胞、ＰＴ８５抗体を伴うＷＴブタ線維芽細胞、またはＨＬＡＧ１発現性ブタ線維芽細胞のいずれかと共培養されたＣＤ８集団のサイトメトリーデータを示す図である。サイトカインレベル（ＩＬ－２）およびエフェクター分子分泌の実質的減少が、ＭＬＲ培養の１０：および１：１の比でのＰＴ８５遮断またはＨＬＡＧ１発現細胞に関して観察された。ＰＴ８５遮断抗体を使用して、観察された免疫阻害効果のどの程度がＮＬＲＣ５ノックアウト（ＭＨＣクラス１ヌル）またはＧＧＴＡ１ノックアウトに起因するのかを判定した。ＰＴ８５抗体は、ＣＤ８集団内で正常ＷＴアルファＧａｌ表面発現の存在下、ＮＬＲＣ５ノックアウトの効果を模倣した。細胞表面でのＨＬＡＧ１タンパク質発現には、ＣＤ４＋およびＣＤ８＋Ｔ細胞サイトカイン産生ならびにフェクター機能に対する顕著な阻害効果があった。細胞表面でのＨＬＡＧ１タンパク質発現には、ＣＤ４＋およびＣＤ８＋Ｔ細胞サイトカイン産生ならびにフェクター機能に対する顕著な阻害効果があった。

【０１５０】

【図５８】図５８は、野生型ブタ線維芽細胞、ＰＴ８５抗体を伴うＷＴブタ線維芽細胞、またはＨＬＡＧ１発現性ブタ線維芽細胞と共培養されたＣＤ４集団のサイトメトリーデータを示す図である。サイトカインレベル（ＴＮＦ－ａ、ＩＦＮ－ｇ）およびエフェクター分子分泌の実質的減少が、ＭＬＲ培養の１０：および１：１の比でのＰＴ８５遮断またはＨＬＡＧ１発現細胞に関して観察された。ＰＴ８５遮断抗体を使用して、観察された免疫阻害効果のどの程度がＮＬＲＣ５ノックアウト（ＭＨＣクラス１ヌル）またはＧＧＴＡ１ノックアウトに起因するのかを判定した。ＰＴ８５抗体は、正常ＷＴアルファＧａｌ表面発現の存在下でＮＬＲＣ５ノックアウトの効果を模倣した。細胞表面でのＨＬＡＧ１タンパク質発現には、ＣＤ４＋およびＣＤ８＋Ｔ細胞サイトカイン産生ならびにフェクター機能に対する顕著な阻害効果があった。

【０１５１】

【図５９】図５９は、野生型ブタ線維芽細胞、ＰＴ８５抗体を伴うＷＴブタ線維芽細胞、またはＨＬＡＧ１発現性ブタ線維芽細胞と共培養されたＣＤ８集団のサイトメトリーデータを示す図である。サイトカインレベル（ＴＮＦ－ａ、ＩＦＮ－ｇ）およびエフェクター分子分泌の実質的減少が、ＭＬＲ培養の１０：および１：１の比でのＰＴ８５遮断またはＨＬＡＧ１発現細胞に関して観察された。ＰＴ８５遮断抗体を使用して、観察された免疫阻害効果のどの程度がＮＬＲＣ５ノックアウト（ＭＨＣクラス１ヌル）またはＧＧＴＡ１ノックアウトに起因するのかを判定した。ＰＴ８５抗体は、正常ＷＴアルファＧａｌ表面発現の存在下でＮＬＲＣ５ノックアウトの効果を模倣した。細胞表面でのＨＬＡＧ１タンパク質発現には、ＣＤ４＋およびＣＤ８＋Ｔ細胞サイトカイン産生ならびにフェクター機能に対する顕著な阻害効果があった。

【０１５２】

【図６０】図６０は、細胞増殖／ＣＦＳＥ低増殖解析のフローゲーティングスキームを示す図である。

【０１５３】

【図６１】図６１ＡおよびＢは、Ａ．非刺激細胞またはＢ．ＰＨＡ刺激細胞（陽性対照もしくは最大希釈）の中での、ＣＤ３、ＣＤ４またはＣＤ８集団の細胞増殖（ＣＦＳＥ希釈）実験のフローサイトメトリー解析を示す図である。

【０１５４】

【図６２】図６２は、Ｔ細胞増殖が、改変されていない対照ブタ線維芽細胞／ＷＴと比較して、ＰＴ－８５遮断Ａｂで処置されたブタ線維芽細胞によるそれぞれ１０：１のヒトＰＢＭＣとＦＣの比での刺激後に、低減されたことを示す図である。ヒトレスポンダーが、１０：１および１：１比でＳＬＡ－Ｉ遮断ＰＴ－８５ＡｂまたはＨＬＡ－Ｇ発現を用いて処置されたとき、Ｔ細胞（ＣＤ３）増殖の実質的低減が観察された。１００：１および５０：１の比では、改変されていない／ＷＴブタ線維芽細胞と比較してＴ細胞増殖応答にあまり差は見られなかった。

【０１５５】

【図６３】図６３は、Ｔ細胞増殖が、改変されていない対照ブタ線維芽細胞／ＷＴと比較して、ＰＴ－８５遮断Ａｂで処置されたブタ線維芽細胞によるそれぞれ１０：１のヒトＰＢＭＣとＦＣの比での刺激後に、低減されたことを示す図である。ヒトレスポンダーが、１０：１および１：１比でＳＬＡ－Ｉ遮断ＰＴ－８５ＡｂまたはＨＬＡ－Ｇ発現を用いて処置されたとき、Ｔ細胞（ＣＤ４）増殖の実質的低減が観察された。１００：１および５０：１の比では、改変されていない／ＷＴブタ線維芽細胞と比較してＴ細胞増殖応答にあまり差は見られなかった。

【０１５６】

【図６４】図６４は、改変されていない対照ブタ線維芽細胞／ＷＴと比較して、ＰＴ－８５遮断Ａｂで処置されたブタ線維芽細胞によるそれぞれ１０：１のヒトＰＢＭＣとＦＣの比での刺激後の、Ｔ細胞増殖の低減を示す図である。ヒトレスポンダーが、１０：１および１：１比でＳＬＡ－Ｉ遮断ＰＴ－８５ＡｂまたはＨＬＡ－Ｇ発現を用いて処置されたとき、Ｔ細胞（ＣＤ８）増殖の実質的低減が観察された。１００：１および５０：１の比では、改変されていない／ＷＴブタ線維芽細胞と比較してＴ細胞増殖応答にあまり差は見られなかった。

【０１５７】

【図６５】図６５は、改変されていない対照ブタ線維芽細胞／ＷＴと比較して、ＰＴ－８５遮断Ａｂで処置されたブタ線維芽細胞によるそれぞれ１０：１のヒトＰＢＭＣとＦＣの比での刺激後の、Ｔ細胞増殖の低減を示す図である。ＰＴ－８５でのＳＬＡ－Ｉ遮断、またはＨＬＡ－Ｇ発現のどちらを用いても、Ｂ細胞増殖の実質的低減なし。

【０１５８】

【図６６】図６６は、ＩＦＮγが、主としてナチュラルキラー（ＮＫ）細胞およびナチュラルキラーＴ（ＮＫＴ）細胞により生得的免疫応答の一部として産生されることを示す図である。ＤＫＯ＃３および＃４は、別々に作製された遺伝子的および表現型的ＧＧＴＡ１／ＮＬＲＣ５ノックアウト細胞である。ＩＦＮγは、抗原特異的免疫発生後にＣＤ４　Ｔｈ１およびＣＤ８細胞傷害性Ｔリンパ球（ＣＴＬ）エフェクターＴ細胞によっても産生される。

【０１５９】

【図６７】図６７は、ヒト免疫細胞および対照とともに培養された、遺伝子改変された細胞の中の、ＧＭＣ－ＳＦ集団を示す図である。二重ノックアウト（ＤＫＯ）細胞には、ＧＭ－ＣＳＦ集団を刺激する能力がなかった。ＨＬＡＧ１は、発現の有意な低下を有した。ＤＫＯ＃３および＃４は、別々に作製された遺伝子的および表現型的ＧＧＴＡ１／ＮＬＲＣ５ノックアウト細胞である。

【０１６０】

【図６８】図６８は、ヒト免疫細胞とともに培養された、遺伝子改変された細胞の間の、ＩＬ－１７　Ａ発現を示す図である。ＤＫＯおよびＨＬＡＧ１トランスジェニック細胞のいずれも、ヒトＰＭＢＣから炎症誘発性応答を誘導する能力がなかった。

【０１６１】

【図６９】図６９は、ヒト免疫細胞とともに培養された、遺伝子改変された細胞の中での、フラクタルカイン発現を示す図である。ＨＬＡＧ１発現は、対数規模で発現されたとしても、Ｔ細胞活性化およびフラクタルカイン産生の有意な阻害剤のままである。

【０１６２】

【図７０】図７０は、ヒト免疫細胞とともに培養された、遺伝子改変された細胞の中での、ＴＮＦアルファ発現を示す図である。

【０１６３】

【図７１】図７１は、ヒト免疫細胞とともに培養された、遺伝子改変された細胞の中での、ＩＬ－６産生を示す図である。

【０１６４】

【図７２】図７２は、ヒト免疫細胞とともに培養された、遺伝子改変された細胞の中での、ＩＬ－４産生を示す図である。

【０１６５】
【図７３】図７３は、ヒト免疫細胞とともに培養された、遺伝子改変された細胞の中での、ＭＩＰ　１アルファ産生を示す図である。
【０１６６】
【図７４】図７４は、ヒト免疫細胞とともに培養された、遺伝子改変された細胞の中での、ＭＩＰ　１ベータ産生を示す図である。
【０１６７】
【図７５】図７５は、Ｔ細胞増殖が、改変されていない対照ブタ線維芽細胞／ＷＴと比較して、ＰＴ－８５遮断Ａｂで処置されたブタ線維芽細胞によるそれぞれ１０：１のヒトＰＢＭＣとＦＣの比での刺激後に、低減されたことを示す図である。ヒトレスポンダーが、１０：１および１：１比でＳＬＡ－Ｉ遮断ＰＴ－８５ＡｂまたはＨＬＡ－Ｇ発現を用いて処置されたとき、Ｔ細胞（ＣＤ３）増殖の実質的低減が観察された。１００：１および５０：１の比では、改変されていない／ＷＴブタ線維芽細胞と比較してＴ細胞増殖応答にあまり差は見られなかった。
【０１６８】
【図７６】図７６は、Ｔ細胞増殖が、改変されていない対照ブタ線維芽細胞／ＷＴと比較して、ＰＴ－８５遮断Ａｂで処置されたブタ線維芽細胞によるそれぞれ１０：１のヒトＰＢＭＣとＦＣの比での刺激後に低減されたことを示す図である。ヒトレスポンダーが、１０：１および１：１比でＳＬＡ－Ｉ遮断ＰＴ－８５ＡｂまたはＨＬＡ－Ｇ発現を用いて処置されたとき、Ｔ細胞（ＣＤ４）増殖の実質的低減が観察された。１００：１および５０：１の比では、改変されていない／ＷＴブタ線維芽細胞と比較してＴ細胞増殖応答にあまり差は見られなかった。
【０１６９】
【図７７】図７７は、改変されていない対照ブタ線維芽細胞／ＷＴと比較して、ＰＴ－８５遮断Ａｂで処置されたブタ線維芽細胞によるそれぞれ１０：１のヒトＰＢＭＣとＦＣの比での刺激後の、Ｔ細胞増殖の低減を示す図である。ヒトレスポンダーが、１０：１および１：１比でＳＬＡ－Ｉ遮断ＰＴ－８５ＡｂまたはＨＬＡ－Ｇ発現を用いて処置されたとき、Ｔ細胞（ＣＤ８）増殖の実質的低減が観察された。１００：１および５０：１の比では、改変されていない／ＷＴブタ線維芽細胞と比較してＴ細胞増殖応答にあまり差は見られなかった。
【０１７０】
【図７８】図７８は、改変されていない対照ブタ線維芽細胞／ＷＴと比較して、ＰＴ－８５遮断Ａｂで処置されたブタ線維芽細胞によるそれぞれ１０：１のヒトＰＢＭＣとＦＣの比での刺激後の、Ｔ細胞増殖の低減を示す図である。ＰＴ－８５でのＳＬＡ－１遮断、またはＨＬＡ－Ｇ発現のどちらを用いても、Ｂ細胞増殖の実質的低減なし。
【０１７１】
【図７９】図７９は、ヒト混合リンパ球と遺伝子改変されたブタ細胞との共培養後のＩＦＮガンマ発現を示す図である。二重ノックアウト（ＤＫＯ）＃３および＃４は、別々に作製された遺伝子的および表現型的ＧＧＴＡ１／ＮＬＲＣ５ノックアウト細胞である。ＨＬＡ－Ｇ１トランスジェニック細胞は、ヒトドナー＃２については別の実験で（図７６Ｂ）扱ったため（但しドナー＃１については、扱わなかった；図７９Ａ）、対応する非刺激および野生型細胞対照が含まれている。
【０１７２】
【図８０】図８０は、ヒト混合リンパ球と遺伝子改変されたブタ細胞との共培養後のＧＭ－ＣＳＦガンマ発現を示す図である。二重ノックアウト（ＤＫＯ）＃３および＃４は、別々に作製された遺伝子的および表現型的ＧＧＴＡ１／ＮＬＲＣ５ノックアウト細胞である。ＨＬＡ－Ｇ１トランスジェニック細胞は、ヒトドナー＃２については別の実験で（図８０Ｂ）扱ったため（但しドナー＃１については、扱わなかった；図８０Ａ）、対応する非刺激および野生型細胞対照が含まれている。
【０１７３】

【図８１】図８１は、ヒトドナー＃１混合リンパ球と遺伝子改変されたブタ細胞との共培養後のＩＬ－２発現を示す図である。二重ノックアウト（ＤＫＯ）＃３および＃４は、別々に作製された遺伝子的および表現型的ＧＧＴＡ１／ＮＬＲＣ５ノックアウト細胞である。
【０１７４】
【図８２】図８２は、２名のドナーからのヒト混合リンパ球（図８２ＡおよびＢ）と遺伝子改変されたブタ細胞との共培養後のＩＬ－１７アルファ発現を示す図である。二重ノックアウト（ＤＫＯ）＃３および＃４は、別々に作製された遺伝子的および表現型的ＧＧＴＡ１／ＮＬＲＣ５ノックアウト細胞である。ＤＫＯおよびＨＬＡ－Ｇ１トランスジェニック細胞のいずれも、ヒトＰＭＢＣから炎症誘発性応答を誘導する能力がなかった。
【０１７５】
【図８３】図８３は、ヒト混合リンパ球と遺伝子改変されたブタ細胞との共培養後のフラクタルカイン発現を示す図である。二重ノックアウト（ＤＫＯ）＃３および＃４は、別々に作製された遺伝子的および表現型的ＧＧＴＡ１／ＮＬＲＣ５ノックアウト細胞である。ＨＬＡ－Ｇ１トランスジェニック細胞は、ヒトドナー＃２については別の実験で（図８３Ｂ）扱ったため（但しドナー＃１については、扱わなかった；図８３Ａ）、対応する非刺激および野生型細胞対照が含まれている。ＨＬＡ－Ｇ１発現は、対数規模で発現されたとしても、Ｔ細胞活性化およびフラクタルカイン産生の有意な阻害剤のままである。
【０１７６】
【図８４】図８４は、ヒト混合リンパ球と遺伝子改変されたブタ細胞との共培養後のＴＮＦアルファ発現を示す図である。二重ノックアウト（ＤＫＯ）＃３および＃４は、別々に作製された遺伝子的および表現型的ＧＧＴＡ１／ＮＬＲＣ５ノックアウト細胞である。ＨＬＡ－Ｇ１トランスジェニック細胞は、ヒトドナー＃２については別の実験で（図８４Ｂ）扱ったため（但しドナー＃１については、扱わなかった；図８４Ａ）、対応する非刺激および野生型細胞対照が含まれている。
【０１７７】
【図８５】図８５は、ヒト混合リンパ球と遺伝子改変されたブタ細胞との共培養後のＩＬ－６発現を示す図である。二重ノックアウト（ＤＫＯ）＃３および＃４は、別々に作製された遺伝子的および表現型的ＧＧＴＡ１／ＮＬＲＣ５ノックアウト細胞である。ＨＬＡ－Ｇ１トランスジェニック細胞は、ヒトドナー＃２については別の実験で（図８５Ｂ）扱ったため（但しドナー＃１については、扱わなかった；図８５Ａ）、対応する非刺激および野生型細胞対照が含まれている。
【０１７８】
【図８６】図８６は、ヒト混合リンパ球と遺伝子改変されたブタ細胞との共培養後のＩＬ－４発現を示す図である。二重ノックアウト（ＤＫＯ）＃３および＃４は、別々に作製された遺伝子的および表現型的ＧＧＴＡ１／ＮＬＲＣ５ノックアウト細胞である。ＨＬＡ－Ｇ１トランスジェニック細胞は、ヒトドナー＃２については別の実験で（図８６Ｂ）扱ったため（但しドナー＃１については、扱わなかった；図８６Ａ）、対応する非刺激および野生型細胞対照が含まれている。
【０１７９】
【図８７】図８７は、ヒト混合リンパ球と遺伝子改変されたブタ細胞との共培養後のＭＩＰ－１アルファ発現を示す図である。二重ノックアウト（ＤＫＯ）＃３および＃４は、別々に作製された遺伝子的および表現型的ＧＧＴＡ１／ＮＬＲＣ５ノックアウト細胞である。ＨＬＡ－Ｇ１トランスジェニック細胞は、ヒトドナー＃２については別の実験で（図８７Ｂ）扱ったため（但しドナー＃１については、扱わなかった；図８７Ａ）、対応する非刺激および野生型細胞対照が含まれている。
【０１８０】
【図８８】図８８は、ヒト混合リンパ球と遺伝子改変されたブタ細胞との共培養後のＭＩＰ－１ベータ発現を示す図である。二重ノックアウト（ＤＫＯ）＃３および＃４は、別々に作製された遺伝子的および表現型的ＧＧＴＡ１／ＮＬＲＣ５ノックアウト細胞である。ＨＬＡ－Ｇ１トランスジェニック細胞は、ヒトドナー＃２については別の実験で（図８８

Ｂ）扱ったため（但しドナー＃１については、扱わなかった；図８８Ａ）、対応する非刺激および野生型細胞対照が含まれている。

【０１８１】

【図８９】図８９は、ＰＸ３３３ベクター内のＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ構築物を示す図である。

【０１８２】

【図９０】図９０は、構築物：ＧＧＴＡ１－１０／Ｂ４ＧＡＬＮＴ２（条件２）、ＮＬＲＣ５－６／Ｂ４ＧＡＬＮＴ２（条件３）、ＧＧＴＡ１－１０／Ｂ４ＧＡＬＮＴ２およびＮＬＲＣ５－６／Ｂ４ＧＡＬＮＴ２（条件４）、条件１（ＷＴ）：細胞のみを使用する、初代ブタ線維芽細胞のトランスフェクションの概略を示す図である。

【０１８３】

【図９１】図９１は、磁性ビーズ分取を使用する遺伝子改変選択を示す図である。

【０１８４】

【図９２】図９２は、ＳＬＡ　Ｉ＋／ＩＢ４＋（右上）；ＳＬＡ　Ｉ＋／ＩＢ４－（右下）；ＳＬＡ　Ｉ－／ＩＢ４＋（左上）；およびＳＬＡ　Ｉ－／ＩＢ４（左下）の細胞分取を使用する遺伝子改変選択を示す図である。

【０１８５】

【図９３】図９３は、条件２：ＧＧＴＡ１－１０／Ｂ４ＧＡＬＮＴ２のフローサイトメトリー解析を示す図である。

【０１８６】

【図９４】図９４は、条件３：ＮＬＲＣ５－６／Ｂ４ＧＡＬＮＴ２のフローサイトメトリー解析を示す図である。

【０１８７】

【図９５】図９５は、条件４：ＧＧＴＡ１－１０／Ｂ４ＧＡＬＮＴ２＋ＮＬＲＣ５－６／Ｂ４ＧＡＬＮＴ２のフローサイトメトリー解析を示す図である。

【０１８８】

【図９６】図９６は、分取後の条件２：ＧＧＴＡ１－１０／Ｂ４ＧＡＬＮＴ２のフローサイトメトリー解析を示す図である。各集団を分取して、正しい集団が分取後に獲得され、他のゲートからの交差試料がないことを検証した。

【０１８９】

【図９７】図９７は、条件３：ＮＬＲＣ５－６／Ｂ４ＧＡＬＮＴ２のフローサイトメトリー解析を示す図である。各集団を分取して、正しい集団が分取後に獲得され、他のゲートからの交差試料がないことを検証した。

【０１９０】

【図９８】図９８は、条件４：ＧＧＴＡ１－１０／Ｂ４ＧＡＬＮＴ２＋ＮＬＲＣ５－６／Ｂ４ＧＡＬＮＴ２のフローサイトメトリー解析を示す図である。各集団を分取して、正しい集団が分取後に獲得され、他のゲートからの交差試料がないことを検証した。

【０１９１】

【図９９】図９９Ａは、ＷＴ非染色、全細胞非染色、ＷＴ陰性、およびＷＴまたはＰＦＦ１とともに培養された条件＃２　Ｇａｌ陰性画分の中での、ＩＢ４レクチンのフローサイトメトリー解析を示す図である。図９９Ｂは、条件＃４　Ｇａｌ陰性画分、ＷＴ陽性、条件＃２　Ｇａｌ陽性画分、条件＃３　Ｇａｌ陽性画分、またはＷＴもしくはＰＦＦ１とともに培養された条件＃４　Ｇａｌ陽性画分の側方散乱対前方散乱の中での、ＩＢ４レクチンのフローサイトメトリー解析を示す図である。

【０１９２】

【図１００】図１００は、条件１（ＷＴ）、２、３および４（それぞれ、左から右へ）の遺伝子改変された細胞についてのフローサイトメトリー定量を示す図である。

【０１９３】

【図１０１】図１０１Ａは、ＷＴ非染色、全細胞非染色、ＷＴ陰性、およびＷＴまたはＰＦＦ１とともに培養された条件＃２　Ｇａｌ陰性画分の中での、ＳＬＡＩのフローサイト

メトリー解析を示す図である。図１０１Ｂは、条件＃４　Ｇａｌ陰性画分、ＷＴ陽性、条件＃２　Ｇａｌ陽性画分、条件＃３　Ｇａｌ陽性画分、またはＷＴもしくはＰＦＦ１とともに培養された条件＃４　Ｇａｌ陽性画分の側方散乱対前方散乱の中での、ＳＬＡＩのフローサイトメトリー解析を示す図である。

【０１９４】

【図１０２】図１０２は、Ａ．条件３細胞およびＢ．条件４細胞の中での、ＳＬＡ１（ＦＩＴＣ）のフローサイトメトリー定量を示す図である。

【０１９５】

【図１０３】図１０３Ａおよび１０３Ｂは、共焦点顕微鏡観察を示す図であって、Ａ．ＷＴブタ細胞ならびに遺伝子改変された条件２、３および４の細胞の撮像結果、Ｂ．撮像された、産生された物のスライドを示す図である。

【０１９６】

【図１０４】図１０４は、条件４の細胞株のＮＬＲＣ５シーケンシングのシーケンシング結果を示す図である。配列番号３７２～３７６が、それぞれ、出現順に開示されている。

【０１９７】

【図１０５】図１０５は、ＧＧ１、Ｇａｌ２－１、Ｇａｌ２－２、Ｇａｌ２－３、Ｇａｌ２－４、Ｇａｌ２－５、ＧＧＴＡ１－１０、ＧＧＴＡ１－１１、ＧＧＴＡ１－１６、ＮＬ１、ＮＬＲＣ５－６、ＮＬＲＣ５－７、ＮＬＲＣ５－８についてのＰＣＲオリゴおよび標的配列（２列目）の表を示す図である。配列番号３７７～４０４が、それぞれ、出現順に第２列に開示されている。配列番号４０５～４１３が、それぞれ、出現順に第４列に開示されている。配列番号４１４～４２２が、それぞれ、出現順に第６列に開示されている。

【０１９８】

【図１０６】図１０６は、ＣＭ１Ｆ、ＣＭ２ＲＳ、ＣＭ３ＲＳ、ＣＭ４ＲＳについてのＰＣＲオリゴおよび標的配列（２列目）の表を示す図である。配列番号４２３～４３０が、それぞれ、出現順に第２列に開示されている。配列番号４３１～４３４が、それぞれ、出現順に第４列に開示されている。配列番号４３５～４３７が、それぞれ、出現順に第６列に開示されている。

【０１９９】

【図１０７】図１０７Ａは、Ｂ４１、Ｃ３－９＿１、Ｃ３－９＿２、Ｃ３－５＿１、Ｃ３－５＿２、Ｃ３－１５ＲＳ＿１、Ｃ３－１５ＲＳ＿２についてのｇＲＮＡの標的配列の表を示す図である。配列番号４３８～４４７が、それぞれ、出現順に第２列に開示されている。図１０７Ｂは、Ｇａｌ１についての検出スクリーニングプライマーおよびそれらのそれぞれの配列の表を示す図である。配列番号４４８～４５３が、それぞれ、出現順に第２列に開示されている。

【０２００】

【図１０８】図１０８は、Ｇａｌ２－２（Ｂ４ＧＡＬＮＴ２）ベクターおよびクローニング戦略の概観を示す図である。ベクターの一部分についてのヌクレオチド配列（配列番号４５４）、ならびに２つのオリゴ：Ｇａｌ２－２＿フォワード（配列番号４５５）およびＧａｌ２－２＿リバース（配列番号４５６）が開示されている。

【０２０１】

【図１０９】図１０９は、図１１３のベクターおよびクローニング戦略に基づく適正な挿入時の予想Ｇａｌ２－２（Ｂ４ＧＡＬＮＴ２）クローン配列（上のパネル）を示す図である。配列番号４５７～４５９が、それぞれ、出現順に開示されている。下のパネルには、構築されたプラスミド（配列番号４６２）のシーケンシング結果が、予想配列（配列番号４６０～４６１）に対してアラインされている。

【０２０２】

【図１１０】図１１０ＡおよびＢ。Ａは、ＧＧＴＡ１遺伝子（配列番号４６４）内のＧａｌ２－１（Ｂ４ＧＡＬＮＴ２）標的部位と、２つのオリゴ（Ｇａｌ２－１＿スクリーン＿フォワード＿１、配列番号４６３；およびＧａｌ２－１＿スクリーン＿リバース＿１、配列番号４６５）とを示す図である。Ｂは、ゲル上で観察されたＧａｌ２－１＿スクリーン

＿１プライマーセット、Ｇａｌ２－１＿スクリーンプライマーセットＰＣＲ産物、および３０３ｂｐの予想アンプリコンサイズを示す図である。予想アンプリコンサイズ産物で観察された強い単一のバンドを、配列検証し、スクリーニングに望ましいＧａｌ２－１標的切断部位を含むことが示された。

【０２０３】

【図１１１】図１１１Ａおよび１１１Ｂ。Ａは、ＣＭＡＨ遺伝子（配列番号４６７）内のＣＭ１Ｆ標的部位と、２つのオリゴ（ＣＭ１Ｆ－１＿スクリーン＿フォワード＿１、配列番号４６６；およびＣＭ１Ｆ－１＿スクリーン＿リバース＿１、配列番号４６８）とを示す図である。Ｂは、３０９ｂｐのＣＭ１Ｆ＿スクリーン＿１プライマーセット予想アンプリコンサイズ、ゲル上で観察されたＣＭ１Ｆ＿スクリーンプライマーセットＰＣＲ産物を示す図である。予想アンプリコンサイズで強いバンドが観察され、約６００ｂｐでぼんやりしたバンドも観察された。およそ３００ｂｐでの産物を、配列検証し、スクリーニングに望ましい標的切断部位を含むことが示された。

【０２０４】

【図１１２】図１１２Ａおよび１１２Ｂ。Ａは、ＮＬＲＣ５遺伝子（配列番号４７０）内ＮＬ１＿第１の標的部位と、２つのオリゴ（ＮＬＲ　ａｍｐ２フォワード、配列番号４６９；およびＮＬＲ　ａｍｐ２リバース、配列番号４７１）とを示す図である。Ｂは、ＮＬＲａｍｐ２プライマー予想アンプリコンサイズ：２１７ｂｐ、ゲル上で観察されたＮＬＲａｍｐ２プライマーセットＰＣＲ産物、予想アンプリコンサイズで観察された強い単一のバンドを示す図である。産物を配列検証し、スクリーニングに望ましいＮＬ１＿第１の標的切断部位を含むことが示された。

【０２０５】

【図１１３Ａ】図１１３Ａ～１１３Ｉは、Ｇａｌ２－２およびＮＬＲＣ５遺伝子のエクソン１ゲノム改変を表す図である。Ａは、Ｇａｌのスクリーニングプライマーの位置を示す。Ｂ．Ｇａｌ２－２スクリーン１プライマーを使用するＧａｌ２－２　ＰＣＲスクリーン。Ｃ．Ｇａｌ２－２のシーケンス結果。配列番号４７２～４７８がそれぞれ、出現順に開示されている。Ｄ．ＧＧＴＡ１－１０、１１スクリーンプライマーを使用する、ＧＧＴＡ１－１０　ＰＣＲスクリーン。Ｅ．ＮＬＲＣ５－６スクリーンプライマー位置。Ｆ．ＮＬＲＣ５－６セットＡ（ＮＬＲＣ５－６７８スクリーンプライマー）。Ｇ．セットＡからのＮＬＲＣ５－６シーケンス結果。配列番号４７９～４８６がそれぞれ、出現順に開示されている。Ｈ．ＮＬＲＣ５－６セットＢ（ＮＬＲＣ５－６７８フォワードおよびＮＬＲ１ｓｔスクリーン２リバーススクリーンプライマー）。Ｉ．ＮＬＲＣ５－６セットＣ（ＮＬＲＣ５－６７８フォワードおよびＮＬＲ１ｓｔスクリーン２リバーススクリーンプライマー）。

【図１１３Ｂ】同上。

【図１１３Ｃ】同上。

【図１１３Ｄ】同上。

【図１１３Ｅ】同上。

【図１１３Ｆ】同上。

【図１１３Ｇ】同上。

【図１１３Ｈ】同上。

【図１１３Ｉ】同上。

【０２０６】

【図１１４】図１１４Ａ～Ｃは、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ技術を使用して産生されたＧＧＴＡ１／ＮＬＲＣ５ノックアウト／ＨＬＡ－Ｇ１ノックイン子ブタの生仔出生を示す図である。

【０２０７】

【図１１５】図１１５は、ＨＬＡ－Ｇ１のＲＯＳＡ遺伝子部位への挿入を確認するシーケンシング結果を示す図である。配列番号４９９が開示されている。

【０２０８】

【図１１６】図１１６は、実施例８におけるＲｏｓａ２６遺伝子座でのＨＬＡ－Ｇ１挿入のための、相同性により導かれる組換え構築物の適正な構築を確認するシーケンス結果を示す図である。配列番号５００が開示されている。
【０２０９】
【図１１７】図１１７は、Ｒｏｓａ２６遺伝子座へのＨＬＡ－Ｇ１または別の配列の挿入のための相同性ターゲティングベクターの構築の際に使用することができる、Ｒｏｓａ２６遺伝子座に対応する左アームの配列を示す図である。配列番号５０１が開示されている。
【０２１０】
【図１１８】図１１８は、Ｒｏｓａ２６遺伝子座などの遺伝子座へのＨＬＡ－Ｇ１の挿入のための相同性ターゲティングベクターの構築の際に使用することができる、改変されたＨＬＡ－Ｇコード配列の配列を示す図である。配列番号５０２が開示されている。
【０２１１】
【図１１９】図１１９は、Ｒｏｓａ２６遺伝子座へのＨＬＡ－Ｇ１または別の配列の挿入のための相同性ターゲティングベクターの構築の際に使用することができる、Ｒｏｓａ２６遺伝子座に対応する右アームの配列を示す図である。配列番号５０３が開示されている。
【発明を実施するための形態】
【０２１２】
開示の詳細な説明
以下の記載および実施例は、本発明の実施形態を詳細に例示する。本発明は、本明細書で記載される特定の実施形態に限定されるものではなく、したがって変化し得ることを理解されたい。当業者は、その範囲内に包含される本発明の多数の変形および改変が存在することを認識するであろう。
【０２１３】
移植片拒絶は、本明細書に記載される方法を含む免疫応答を和らげる方法によって予防することができる。例えば、最小の免疫抑制薬を使用せずにまたは使用して移植拒絶を予防するまたは移植拒絶までの時間を長期化するための本明細書に記載される１つの方法により、動物、例えばドナー非ヒト動物は、例えば遺伝子的に、変化し得る。その後、変化した動物、例えばドナー非ヒト動物の細胞、臓器、および／または組織を回収し、同種移植片または異種移植片においてそれを使用することができる。あるいは、動物、例えばヒトまたは非ヒト動物から細胞を抽出することができ（初代細胞を含むが、これに限定されない）、または細胞は、以前に抽出された動物細胞、例えば細胞株であり得る。これらの細胞を使用して、遺伝子的に変化した細胞を創出することができる。
【０２１４】
移植片拒絶（例えば、Ｔ細胞媒介性の移植片拒絶）は、慢性免疫抑制によって予防することができる。しかしながら、免疫抑制は費用がかかり、かつ深刻な副作用のリスクが付随する。慢性免疫抑制の必要性を回避するために、多面的なＴ細胞ターゲティング拒絶予防が開発された（図１）が、これは、
ｉ）ＭＨＣクラスＩの機能的発現を欠いた遺伝子改変された移植片を利用し、それによって直接の特異性を有するＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の活性化に干渉し、これらのＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の細胞溶解エフェクター機能を妨げ、
ｉｉ）拮抗性抗ＣＤ４０　ｍＡｂ（および枯渇性抗ＣＤ２０　ｍＡｂおよびｍＴＯＲインヒビター）を含む誘導免疫療法を使用して抗ドナーＴ細胞のＢ細胞（および他のＡＰＣ）媒介性のプライミングおよび記憶生成に干渉し、かつ／または、
ｉｉｉ）アポトーシス性ドナー細胞ワクチンの周移植期（ｐｅｒｉｔｒａｎｓｐｌａｎｔ）注入により、間接的な特異性を有する抗ドナーＴ細胞を枯渇させる。
【０２１５】
遺伝子改変された非ヒト動物（非ヒト霊長類動物、またはＬａｕｒａｓｉａｔｈｅｒｉａ上目のメンバー、例えば有蹄動物である遺伝子改変された動物など）、それから単離された臓器、組織、または細胞、寛容化ワクチン、および、非ヒト動物から単離された臓器、組織、または細胞の移植によるそれを必要とするレシピエントにおいて疾患を処置また

は予防する方法が本明細書に記載される。非ヒト動物（非ヒト霊長類動物、またはＬａｕｒａｓｉａｔｈｅｒｉａ上目のメンバー、例えば有蹄動物である遺伝子改変された動物など）から単離された臓器、組織、または細胞は、同じ種（同種移植）または異なる種（異種移植）のそれを必要とするレシピエントに移植することができる。レシピエントは、寛容化ワクチンおよび／または１もしくは複数の免疫モジュレート剤（例えば、抗体）を用いて寛容化され得る。異種移植を伴う実施形態では、レシピエントは、ヒトであり得る。処置され得る適する疾患は、レシピエントの臓器、組織、または細胞が欠損または損傷しており（例えば、心臓、肺、肝臓、静脈、皮膚、または膵島細胞）、かつレシピエントが非ヒト動物から単離された臓器、組織、または細胞の移植によって処置され得る任意の疾患である。

【０２１６】

ヒト白血球抗原Ｇ（ＨＬＡ－Ｇ）ＨＬＡ－Ｇは、強力な免疫阻害性および寛容原性分子であり得る。したがって、一態様では、ＨＬＡ－Ｇタンパク質をコードする外因性核酸配列を含む遺伝子改変された非ヒト動物および細胞が本明細書で開示される。遺伝子改変された非ヒト動物および細胞はまた、本明細書で開示される遺伝子改変（例えば、ノックイン、ノックアウト、遺伝子破壊など）のいずれかなどの、１または複数のさらなる遺伝子改変も含み得る。

【０２１７】

定義

本明細書で使用される基準数値に関する「約」という用語およびその文法的同等物は、その数値自体およびその数値からプラスまたはマイナス１０％の範囲の値を含み得る。例えば、「約１０」という量は、１０および９～１１の任意の量を含む。例えば、基準数値に関する「約」という用語はまた、その値からプラスまたはマイナス１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％、もしくは１％の範囲の値も含み得る。

【０２１８】

本明細書で使用される「非ヒト動物」という用語およびその文法的同等物は、ヒト以外の全ての動物種であって、天然動物の場合もあり、遺伝子改変された非ヒト動物の場合もある、非ヒト哺乳動物を含む動物種を含む。非ヒト哺乳動物は、有蹄動物、例えば、偶蹄類動物（例えば、ブタ、ペッカリー、カバ、ラクダ、ラマ、マメジカ（ネズミジカ）、シカ、キリン、プロングホーン、アンテロープ、ヤギ－アンテロープ（ヒツジ、ヤギなどを含む）、またはウシ）、または奇蹄類動物（例えば、ウマ、バク、およびサイ）など、非ヒト霊長類動物（例えば、サル、またはチンパンジー）、イヌ科動物（例えば、イヌ）、またはネコを含む。非ヒト動物は、Ｌａｕｒａｓｉａｔｈｅｒｉａ上目のメンバーであり得る。Ｌａｕｒａｓｉａｔｈｅｒｉａ上目は、Ｗａｄｄｅｌｌら、Ｔｏｗａｒｄｓ Ｒｅｓｏｌｖｉｎｇ ｔｈｅ Ｉｎｔｅｒｏｒｄｉｎａｌ Ｒｅｌａｔｉｏｎｓｈｉｐｓ ｏｆ Ｐｌａｃｅｎｔａｌ Ｍａｍｍａｌｓ、Ｓｙｓｔｅｍｉｃ Ｂｉｏｌｏｇｙ ４８巻（１号）：１～５頁（１９９９年）に記載された哺乳動物群を含む場合がある。Ｌａｕｒａｓｉａｔｈｅｒｉａ上目のメンバーは、Ｅｕｌｉｐｏｔｙｐｈｌａ（ハリネズミ、トガリネズミ、およびモグラ）、Ｐｅｒｉｓｓｏｄａｃｔｙｌａ（サイ、ウマ、およびバク）、Ｃａｒｎｉｖｏｒａ（肉食動物）、Ｃｅｔａｒｉｏｄａｃｔｙｌａ（偶蹄目動物およびクジラ目動物）、Ｃｈｉｒｏｐｔｅｒａ（コウモリ）、およびＰｈｏｌｉｄｏｔａ（センザンコウ）を含む場合がある。Ｌａｕｒａｓｉａｔｈｅｒｉａ上目のメンバーは、本明細書に記載される有蹄動物、例えば奇蹄類動物または偶蹄類動物であり得る。有蹄動物は、ブタであり得る。メンバーは、ネコなどのＣａｒｎｉｖｏｒａのメンバー、またはイヌであり得る。場合によって、Ｌａｕｒａｓｉａｔｈｅｒｉａ上目のメンバーは、ブタであり得る。

【０２１９】

本明細書で使用される「ブタ」という用語およびその文法的同等物は、偶蹄類動物のＳｕｉｄａｅ科に含まれるＳｕｓ属の動物を指す場合がある。例えば、ブタは、野生ブタ、家畜ブタ、ミニブタ、Ｓｕｓ ｓｃｒｏｆａのブタ、Ｓｕｓ ｓｃｒｏｆａ ｄｏｍｅｓｔｉｃｕｓのブタ、または近交ブタであり得る。

【０２２０】
本明細書で使用される「トランス遺伝子」という用語およびその文法的同等物は、生物へと移入され得る遺伝子または遺伝子素材を指す場合がある。例えば、トランス遺伝子は、生物へと導入される遺伝子を含有する、ＤＮＡの連なりまたはセグメントであり得る。遺伝子または遺伝子素材は、異なる種に由来し得る。遺伝子または遺伝子素材は、合成されたものであり得る。トランス遺伝子を生物へと移入する場合、生物を、トランスジェニック生物と称する場合がある。トランス遺伝子は、トランスジェニック生物において、ＲＮＡまたはポリペプチド（例えば、タンパク質）を産生するその能力を保持し得る。トランス遺伝子は、タンパク質またはその断片（例えば、機能的断片）をコードするポリヌクレオチドを含む場合がある。トランス遺伝子のポリヌクレオチドは、外因性ポリヌクレオチドであり得る。タンパク質の断片（例えば、機能的断片）は、タンパク質のアミノ酸配列の少なくとも５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、もしくは９９％、または少なくともほぼこれらの比率を含む場合がある。タンパク質の断片は、タンパク質の機能的断片であり得る。タンパク質の機能的断片は、タンパク質の機能の一部または全てを保持する場合がある。

【０２２１】
「外因性核酸配列」という用語は、細胞外または動物外に由来する、細胞または動物へと移入された遺伝子または遺伝子素材を指す場合がある。外因性核酸配列は、合成により産生され得る。外因性核酸配列は、異なる種、または同じ種の異なるメンバーに由来し得る。外因性核酸配列は、内因性核酸配列の別のコピーであり得る。

【０２２２】
本明細書で使用される「遺伝子改変」という用語およびその文法的同等物は、核酸、例えば生物ゲノム内の核酸の１または複数の変更を指す場合がある。例えば、遺伝子改変は、遺伝子の変更、付加、および／または欠失を指す場合がある。遺伝子改変された細胞はまた、付加、欠失および／または変更された遺伝子を有する細胞を指す場合もある。遺伝子改変された細胞は、遺伝子改変された非ヒト動物に由来し得る。遺伝子改変された非ヒト動物由来の遺伝子改変された細胞は、そのような遺伝子改変された非ヒト動物から単離された細胞であり得る。遺伝子改変された非ヒト動物由来の遺伝子改変された細胞は、そのような遺伝子改変された非ヒト動物に由来する細胞であり得る。

【０２２３】
「遺伝子ノックアウト」または「ノックアウト」という用語は、「ノックアウト」されている遺伝子の発現を低減させるあらゆる遺伝子改変を指す場合がある。低減された発現は、発現がないことを含む場合がある。遺伝子改変は、ゲノム破壊を含む場合がある。

【０２２４】
本明細書で使用される「島」または「島細胞」という用語およびそれらの文法的同等物は、生物の膵臓に存在する内分泌（例えば、ホルモン産生）細胞を指す場合がある。例えば、島細胞は、膵α細胞、膵β細胞、膵δ細胞、膵Ｆ細胞、および／または膵ε細胞を含むがこれらに限定されない異なる種類の細胞を含む場合がある。島細胞はまた、細胞群、細胞クラスターなどを指す場合もある。

【０２２５】
本明細書で使用される「状態」状態という用語およびその文法的同等物は、疾患、事象、または健康状態の変化を指す場合がある。

【０２２６】
本明細書で使用される「糖尿病」という用語およびその文法的同等物は、長期間にわたる高血糖レベルによって特徴付けられる疾患を指す場合がある。例えば、本明細書で使用される「糖尿病」という用語およびその文法的同等物は、１型、２型、嚢胞性繊維症関連、外科的、妊娠糖尿病、およびミトコンドリア糖尿病を含むがこれらに限定されない全てのまたは任意の種類の糖尿病を指す場合がある。場合によって、糖尿病は、遺伝性糖尿病の形態である場合がある。

【０２２７】

本明細書で使用される「表現型」という用語およびその文法的同等物は、生物の観察可能な特徴または形質の複合物であって、その形状、発生、生化学的または生理学的特性、生物季節学、挙動、および挙動の結果などの複合物を指す場合がある。文脈に応じて、「表現型」という用語は、ある場合には、集団の観察可能な特徴または形質の複合物を指す場合がある。

【０２２８】

本明細書で使用される「～を破壊すること」という用語およびその文法的同等物は、例えば、欠失、挿入、突然変異、再配列、またはこれらの任意の組合せにより遺伝子を変更する過程を指す場合がある。例えば、遺伝子は、ノックアウトにより破壊することができる。遺伝子の破壊は、遺伝子の発現（例えば、ｍＲＮＡおよび／またはタンパク質の発現）を部分的に低減することの場合もあり、これを完全に抑制することの場合もある。破壊はまた、阻害技術、例えば、ｓｈＲＮＡ、ｓｉＲＮＡ、マイクロＲＮＡ、ドミナントネガティブ、または遺伝子もしくはタンパク質の機能性もしくは発現を阻害する任意の他の手段などを含む場合がある。

【０２２９】

本明細書で使用される「遺伝子編集」という用語およびその文法的同等物は、ゲノムにおいて、１または複数のヌクレオチドを挿入するか、置き換えるか、または除去する遺伝子操作を指す場合がある。例えば、遺伝子編集は、ヌクレアーゼ（例えば、天然で存在するヌクレアーゼまたは人工的に操作されたヌクレアーゼ）を使用して実施することができる。

【０２３０】

本明細書で使用される「移植片拒絶」という用語およびその文法的同等物は、臓器移植のレシピエントの免疫応答が、移植された素材（例えば、細胞、組織、および／または臓器）の機能を損なうまたはそれを壊すのに十分なその移植された素材に対する反応を開始する１または複数の過程を指す場合がある。

【０２３１】

本明細書で使用される「超急性拒絶」という用語およびその文法的同等物は、移植された素材または組織が移植後最初の２４時間以内に起こすまたは開始する拒絶を指す場合がある。例えば、超急性拒絶は、「急性液性拒絶」および「抗体媒介拒絶」を包含する場合があるが、これらに限定されない。

【０２３２】

本明細書で使用される「陰性ワクチン」、「寛容化ワクチン」という用語およびそれらの文法的同等物は、互換的に使用される場合がある。寛容化ワクチンは、適切な免疫療法の援護の下で使用された場合に、移植片に対してレシピエントを寛容化させるか、または移植片に対するレシピエントの寛容化に寄与する場合がある。これは、移植拒絶の予防を助ける場合がある。

【０２３３】

本明細書で使用される「レシピエント」、「対象」という用語およびそれらの文法的同等物は、互換的に使用される場合がある。レシピエントまたは対象は、ヒトまたは非ヒト動物であり得る。レシピエントまたは対象は、移植片、寛容化ワクチン、および／または本出願に開示される他の組成物を受けることになる、受けている、または受けたヒトまたは非ヒト動物であり得る。レシピエントまたは対象はまた、移植片、寛容化ワクチンおよび／または本出願に開示される他の組成物を必要とする場合がある。場合によって、レシピエントは、移植片を受けることになる、受けている、または受けたヒトまたは非ヒト動物であり得る。

【０２３４】

全体を通して開示される一部の数値は、例えば、「Ｘは少なくとも１００；もしくは２００［もしくは任意の数］、または少なくともほぼこれらの数」のように言及される。この数値は、その数それ自体および以下：

ｉ）Ｘは少なくとも１００；

ｉｉ）Ｘは少なくとも２００；
ｉｉｉ）Ｘは少なくとも約１００；および
ｉｖ）Ｘは少なくとも約２００
の全てを含む。
全てのこれらの異なる組合せが、全体を通して開示される数値によって想定される。全ての開示される数値は、そうでないことを具体的に指し示さない限り、それが治療剤の投与について言及しようが、または日、月、年、重量、投与量などについて言及しようが、このように解釈されるべきである。
【０２３５】
全体を通して開示される範囲は、ある場合には、例えば、「Ｘは、１～２日目、もしくは２～３日目［もしくは任意の数値範囲］、またはほぼこれらの期間内に投与される」のように言及される。この範囲は、その数それ自体（例えば、範囲の端点）および以下：
ｉ）Ｘは１日目から２日目の間に投与される；
ｉｉ）Ｘは２日目から３日目の間に投与される；
ｉｉｉ）Ｘは約１日目から２日目の間に投与される；
ｉｖ）Ｘは約２日目から３日目の間に投与される；
ｖ）Ｘは１日目から約２日目の間に投与される；
ｖｉ）Ｘは２日目から約３日目の間に投与される；
ｖｉｉ）Ｘは約１日目から約２日目の間に投与される；および
ｖｉｉｉ）Ｘは約２日目から約３日目の間に投与される
の全てを含む。
全てのこれらの異なる組合せが、全体を通して開示される範囲によって想定される。全ての開示される範囲は、そうでないことを具体的に指し示さない限り、それが治療剤の投与について言及しようが、または日、月、年、重量、投与量などについて言及しようが、このように解釈されるべきである。
【０２３６】
本明細書で使用される「および／または」および「これらの任意の組合せ」という用語およびそれらの文法的同等物は、互換的に使用される場合がある。これらの用語は、任意の組合せが具体的に想定されることを伝える場合がある。単なる例示的な目的のために、以下の語句「Ａ、Ｂ、および／またはＣ」または「Ａ、Ｂ、Ｃ、またはこれらの任意の組合せ」は、「個々にＡ；個々にＢ；個々にＣ；ＡおよびＢ；ＢおよびＣ；ＡおよびＣ；ならびにＡ、Ｂ、およびＣ」を意味する場合がある。
【０２３７】
「または」という用語は、文脈が離接的使用であることに具体的に言及しない限り、接続的にまたは離接的に使用される場合がある。
【０２３８】
Ｉ．遺伝子改変された非ヒト動物
移植用の細胞、組織、および／または臓器のドナーであり得る遺伝子改変された非ヒト動物が本明細書で提供される。遺伝子改変された非ヒト動物は、任意の所望の種であり得る。例えば、本明細書に記載される遺伝子改変された非ヒト動物は、遺伝子改変された非ヒト哺乳動物であり得る。遺伝子改変された非ヒト哺乳動物は、遺伝子改変された偶蹄類動物（例えば、ブタ、ペッカリー、カバ、ラクダ、ラマ、マメジカ（ネズミジカ）、シカ、キリン、プロングホーン、アンテロープ、ヤギ－アンテロープ（ヒツジ、ヤギなどを含む）、またはウシ）または遺伝子改変された奇蹄類動物（例えば、ウマ、バク、およびサイ）を含む遺伝子改変された有蹄動物、遺伝子改変された非ヒト霊長類動物（例えば、サル、またはチンパンジー）または遺伝子改変されたＣａｎｉｄａｅ（例えば、イヌ）であり得る。遺伝子改変された非ヒト動物は、Ｌａｕｒａｓｉａｔｈｅｒｉａ上目のメンバーであり得る。遺伝子改変された非ヒト動物は、非ヒト霊長類動物、例えば、サル、またはチンパンジーであり得る。非ヒト動物がブタの場合、ブタは、少なくとも１、５、５０、１００、もしくは３００ポンド、または少なくともほぼこれらの重さである場合があり、

例えば、ブタは、５ポンドから５０ポンドの間；２５ポンドから１００ポンドの間；もしくは７５ポンドから３００ポンドの間、または約５ポンドから５０ポンドの間；約２５ポンドから１００ポンドの間；もしくは約７５ポンドから３００ポンドの間であり得る。場合によって、非ヒト動物は、少なくとも１回、仔を産んだブタである。

【０２３９】

遺伝子改変された非ヒト動物は、任意の年齢であり得る。例えば、遺伝子改変された非ヒト動物は、胎仔；１日または約１日～１ヶ月または約１ヶ月；１ヶ月または約１ヶ月～３ヶ月または約３ヶ月；３ヶ月または約３ヶ月～６ヶ月または約６ヶ月；６ヶ月または約６ヶ月～９ヶ月または約９ヶ月；９ヶ月または約９ヶ月～１年または約１年；１年または約１年～２年または約２年であり得る。遺伝子改変された非ヒト動物は、非ヒト胎仔動物、周生期非ヒト動物、新生非ヒト動物、離乳前非ヒト動物、若年非ヒト動物、または成体非ヒト動物であり得る。

【０２４０】

遺伝子改変された非ヒト動物は、生後少なくともある期間にわたって生存し得る。例えば、遺伝子改変された非ヒト動物は、生後、少なくとも１日、２日、３日、１週、２週、３週、１ヶ月、２ヶ月、４ヶ月、８ヶ月、１年、２年、５年、または１０年にわたって生存し得る。複数の遺伝子改変された動物（例えば、ブタ）が同腹仔として生まれる場合がある。遺伝子改変された動物の同腹仔は、少なくとも３０％、５０％、６０％、８０％、または９０％の生存率を有する場合があり、生存率は、例えば、生後に生存する同腹仔の動物数を同腹仔の動物の総数で割ったものである。

【０２４１】

遺伝子改変された非ヒト動物は、遺伝子改変されていない対応する動物と比較して、１または複数の遺伝子の低減された発現を含み得る。遺伝子発現の低減は、遺伝子の１または複数のアレルにおける突然変異に起因し得る。例えば、遺伝子改変された動物は、遺伝子の２またはそれよりも多くのアレルにおける突然変異を含み得る。場合によって、そのような遺伝子改変された動物は、二倍体動物であり得る。

【０２４２】

遺伝子改変された非ヒト動物は、遺伝子改変されていない対応する動物と比較して１または複数の遺伝子の低減された発現を含み得る。遺伝子改変された非ヒト動物は、遺伝子改変されていない対応する動物と比較して２またはそれよりも多くの遺伝子の低減された発現を含み得る。遺伝子改変された動物は、ＭＨＣ　Ｉ特異的エンハンセオソームの成分、ＭＨＣ　Ｉ結合ペプチドのトランスポーター、ナチュラルキラー（ＮＫ）群２Ｄリガンド、ＣＸＣケモカイン受容体（ＣＸＣＲ）３リガンド、ＭＨＣ　ＩＩトランスアクチベーター（ＣＩＩＴＡ）、Ｃ３、ヒトにおいて発現されない内因性遺伝子、およびこれらの任意の組合せからなる群から選択される少なくとも１つの遺伝子においてゲノム破壊を有し得る。

【０２４３】

場合によって、遺伝子改変された動物は、遺伝子改変されていない対応する動物と比較して遺伝子の低減された発現を有する。場合によって、遺伝子改変された動物は、生後少なくとも２２日生存する。他の場合には、遺伝子改変された動物は、生後、少なくとも２３～３０日、２５～３５日、３５～４５日、４５～５５日、５５～６５日、６５～７５日、７５～８５日、８５～９５日、９５～１０５日、１０５～１１５日、１１５～２２５日、２２５～２３５日、２３５～２４５日、２４５～２５５日、２５５～２６５日、２６５～２７５日、２７５～２８５日、２８５～２９５日、２９５～３０５日、３０５～３１５日、３１５～３２５日、３２５～３３５日、３３５～３４５日、３４５～３５５日、３５５～３６５日、３６５～３７５日、３７５～３８５日、３８５～３９５日、もしくは３９５～４００日、または少なくともほぼこれらの日数にわたり生存し得る。

【０２４４】

遺伝子改変されていない対応する動物は、遺伝子改変された動物と実質的に同一であるが、ゲノム中に遺伝子改変を有しない動物であり得る。例えば、遺伝子改変されていない

対応する動物は、遺伝子改変された動物と同じ種の野生型動物であり得る。

【０２４５】

遺伝子改変された非ヒト動物は、レシピエントまたはそれを必要とする対象に移植するための細胞、組織または臓器を提供し得る。レシピエントまたはそれを必要とする対象は、ある状態を有することが既知であるか、またはそれが疑われるレシピエントまたは対象であり得る。状態は、本明細書で開示される方法および組成物によって、処置、予防、低減、消失、または増大され得る。レシピエントは、移植された細胞、組織または臓器に対して低い免疫応答を呈する場合、または免疫応答を呈しない場合がある。移植された細胞、組織または臓器は、レシピエント（例えば、ヒトまたは別の動物）のＣＤ８＋Ｔ細胞、ＮＫ細胞、またはＣＤ４＋Ｔ細胞によって認識され得ない場合がある。発現が低減される遺伝子は、ＭＨＣ分子、ＭＨＣ分子の発現調節因子、およびドナー非ヒト動物とレシピエント（例えば、ヒトまたは別の動物）との間で差次的に発現される遺伝子を含み得る。低減された発現は、１または複数の遺伝子のｍＲＮＡ発現またはタンパク質発現であり得る。例えば、低減された発現は、１または複数の遺伝子のタンパク質発現であり得る。低減された発現はまた、発現がないことも含み得る。例えば、遺伝子の低減された発現を有する動物、細胞、組織または臓器は、遺伝子の発現（例えば、ｍＲＮＡおよび／またはタンパク質発現）を有しない場合がある。遺伝子の発現の低減は、遺伝子の機能を不活化し得る。場合によって、遺伝子の発現が遺伝子改変された動物において低減された場合に、遺伝子の発現は遺伝子改変された動物において非存在である。

【０２４６】

遺伝子改変された非ヒト動物は、遺伝子改変されていない対応する動物と比較して１または複数のＭＨＣ分子の低減された発現を含み得る。例えば、非ヒト動物は、１または複数のブタ白血球抗原（ＳＬＡ）クラスＩおよび／またはＳＬＡクラスＩＩ分子の低減された発現を有する有蹄動物、例えばブタであり得る。

【０２４７】

遺伝子改変された非ヒト動物は、遺伝子改変されていない対応する動物と比較して、主要組織適合性複合体（ＭＨＣ）分子（例えば、ＭＨＣ　Ｉ分子および／またはＭＨＣ　ＩＩ分子）を調節する任意の遺伝子の低減された発現を含み得る。そのような遺伝子の低減された発現は、ＭＨＣ分子（例えば、ＭＨＣ　Ｉ分子および／またはＭＨＣ　ＩＩ分子）の低減された発現および／または機能を結果としてもたらし得る。場合によって、発現が非ヒト動物において低減される１または複数の遺伝子は、以下：ＭＨＣ　Ｉ特異的エンハンセオソームの成分、ＭＨＣ　Ｉ結合ペプチドのトランスポーター、ナチュラルキラー群２Ｄリガンド、ＣＸＣ化学受容体（ＣＸＣＲ）３リガンド、補体成分３（Ｃ３）、および主要組織適合性複合体ＩＩトランスアクチベーター（ＣＩＩＴＡ）の１または複数を含み得る。場合によって、ＭＨＣ　Ｉ特異的エンハンセオソームの成分は、ＮＬＲＣ５であり得る。場合によって、ＭＨＣ　Ｉ特異的エンハンセオソームの成分はまた、調節因子Ｘ（ＲＦＸ）（例えば、ＲＦＸ１）、核転写因子Ｙ（ＮＦＹ）、およびｃＡＭＰ応答エレメント結合タンパク質（ＣＲＥＢ）も含み得る。一部の例では、ＭＨＣ　Ｉ結合ペプチドのトランスポーターは、抗原プロセシング関連トランスポーター１（ＴＡＰ１）であり得る。場合によって、ナチュラルキラー（ＮＫ）群２Ｄリガンドは、ＭＩＣＡおよびＭＩＣＢを含み得る。例えば、遺伝子改変された非ヒト動物は、以下の遺伝子：ＮＯＤ様受容体ファミリーＣＡＲＤドメイン含有５（ＮＬＲＣ５）、抗原プロセシング関連トランスポーター１（ＴＡＰ１）、Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフケモカイン１０（ＣＸＣＬ１０）、ＭＨＣクラスＩポリペプチド関連配列Ａ（ＭＩＣＡ）、ＭＨＣクラスＩポリペプチド関連配列Ｂ（ＭＩＣＢ）、補体成分３（Ｃ３）、およびＣＩＩＴＡの１または複数の低減された発現を含み得る。遺伝子改変された動物は、以下の遺伝子：ＭＨＣ　Ｉ特異的エンハンセオソームの成分（例えば、ＮＬＲＣ５）、ＭＨＣ　Ｉ結合ペプチドのトランスポーター（ＴＡＰ１）、およびＣ３の１または複数の低減された発現を含み得る。

【０２４８】

遺伝子改変された非ヒト動物は、非ヒト動物と非ヒト動物由来の細胞、組織、または臓

器を受けるレシピエントとの間で異なるレベルで発現される１または複数の遺伝子の、遺伝子改変されていない対応物と比較して低減された発現を含み得る。例えば、１または複数の遺伝子は、非ヒト動物におけるよりもヒトにおいてより低いレベルで発現され得る。場合によって、１または複数の遺伝子は、非ヒト動物の内因性遺伝子であり得る。内因性遺伝子は、場合によって、別の種において発現されない遺伝子である。例えば、非ヒト動物の内因性遺伝子は、ヒトにおいて発現されない遺伝子であり得る。例えば、場合によって、１または複数の遺伝子の相同体（例えば、オーソログ）は、ヒトにおいて存在しない。別の例では、１または複数の遺伝子の相同体（例えば、オーソログ）は、ヒトにおいて存在し得るが、発現されない。

【０２４９】

場合によって、非ヒト動物はブタであってよく、かつレシピエントはヒトであってよい。これらの場合に、１または複数の遺伝子は、ブタにおいて発現されるがヒトにおいて発現されない任意の遺伝子であり得る。例えば、１または複数の遺伝子は、糖タンパク質ガラクトシルトランスフェラーゼアルファ１，３（ＧＧＴＡ１）、推定上のシチジン一リン酸－Ｎ－アセチルノイラミン酸ヒドロキシラーゼ様タンパク質（ＣＭＡＨ）、およびβ１，４　Ｎ－アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼ（Ｂ４ＧＡＬＮＴ２）を含み得る。遺伝子改変された非ヒト動物は、Ｂ４ＧＡＬＮＴ２、ＧＧＴＡ１、またはＣＭＡＨの低減された発現を含む場合があり、低減された発現は、遺伝子改変されていない対応する動物と比較したものである。遺伝子改変された非ヒト動物は、Ｂ４ＧＡＬＮＴ２およびＧＧＴＡ１の低減された発現を含む場合があり、低減された発現は、遺伝子改変されていない対応する動物と比較したものである。遺伝子改変された非ヒト動物は、Ｂ４ＧＡＬＮＴ２およびＣＭＡＨの低減された発現を含む場合があり、低減された発現は、遺伝子改変されていない対応する動物と比較したものである。遺伝子改変された非ヒト動物は、Ｂ４ＧＡＬＮＴ２、ＧＧＴＡ１、およびＣＭＡＨの低減された発現を含む場合があり、低減された発現は、遺伝子改変されていない対応する動物と比較したものである。

【０２５０】

遺伝子改変された非ヒト動物は、ＮＬＲＣ５、ＴＡＰ１、ＣＸＣＬ１０、ＭＩＣＡ、ＭＩＣＢ、Ｃ３、ＣＩＩＴＡ、ＧＧＴＡ１、ＣＭＡＨ、およびＢ４ＧＡＬＮＴ２を含む本明細書で開示される遺伝子のいずれかの１または複数の、遺伝子改変されていない対応物と比較して低減された発現を含み得る。

【０２５１】

遺伝子改変された非ヒト動物は、発現が低減された、例えば遺伝子発現が低減された、１または複数の遺伝子を含み得る。発現が低減された１または複数の遺伝子は、ＮＯＤ様受容体ファミリーＣＡＲＤドメイン含有５（ＮＬＲＣ５）、抗原プロセシング関連トランスポーター１（ＴＡＰ１）、糖タンパク質ガラクトシルトランスフェラーゼアルファ１，３（ＧＧＴＡ１）、推定上のシチジン一リン酸－Ｎ－アセチルノイラミン酸ヒドロキシラーゼ様タンパク質（ＣＭＡＨ）、Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフケモカイン１０（ＣＸＣＬ１０）、ＭＨＣクラスＩポリペプチド関連配列Ａ（ＭＩＣＡ）、ＭＨＣクラスＩポリペプチド関連配列Ｂ（ＭＩＣＢ）、クラスＩＩ主要組織適合性複合体トランスアクチベーター（ＣＩＩＴＡ）、ベーター１，４－Ｎ－アセチル－ガラクトサミニルトランスフェラーゼ２（Ｂ４ＧＡＬＮＴ２）、補体成分３（Ｃ３）、および／またはこれらの任意の組合せを含むが、これらに限定されない。

【０２５２】

遺伝子改変された非ヒト動物は、発現が破壊される１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０またはそれよりも多くの遺伝子を含み得る。様々な組合せを限定するためではなく例示的な目的のために、当業者は、遺伝子改変された非ヒト動物が個々に破壊されたＮＬＲＣ５およびＴＡＰ１を有し得ることを想定することができる。遺伝子改変された非ヒト動物はまた、破壊されたＮＬＲＣ５およびＴＡＰ１の両方を有し得る。遺伝子改変された非ヒト動物はまた、以下：破壊されたＧＧＴＡ１、ＣＭＡＨ、ＣＸＣＬ１０、ＭＩＣＡ、ＭＩＣＢ、Ｂ４ＧＡ

ＬＮＴ２、またはＣＩＩＴＡ遺伝子の１または複数に加えてＮＬＲＣ５およびＴＡＰ１を有する場合があり、例えば、「ＮＬＲＣ５、ＴＡＰ１、およびＧＧＴＡ１」または「ＮＬＲＣ５、ＴＡＰ１、およびＣＭＡＨ」が破壊され得る。遺伝子改変された非ヒト動物はまた、破壊されたＮＬＲＣ５、ＴＡＰ１、ＧＧＴＡ１、およびＣＭＡＨを有し得る。あるいは、遺伝子改変された非ヒト動物は、破壊されたＮＬＲＣ５、ＴＡＰ１、ＧＧＴＡ１、Ｂ４ＧＡＬＮＴ２、およびＣＭＡＨを有し得る。場合によって、遺伝子改変された非ヒト動物は、破壊されたＣ３およびＧＧＴＡ１を有し得る。場合によって、遺伝子改変された非ヒト動物は、ＮＬＲＣ５、Ｃ３、ＧＧＴＡ１、Ｂ４ＧＡＬＮＴ２、ＣＭＡＨ、およびＣＸＣＬ１０の低減された発現を有し得る。場合によって、遺伝子改変された非ヒト動物は、ＴＡＰ１、Ｃ３、ＧＧＴＡ１、Ｂ４ＧＡＬＮＴ２、ＣＭＡＨ、およびＣＸＣＬ１０の低減された発現を有し得る。場合によって、遺伝子改変された非ヒト動物は、ＮＬＲＣ５、ＴＡＰ１、Ｃ３、ＧＧＴＡ１、Ｂ４ＧＡＬＮＴ２、ＣＭＡＨ、およびＣＸＣＬ１０の低減された発現を有し得る。Ｂ４ＧＡＬＮＴ２遺伝子は、Ｇａｌ２－２またはＧａｌ２－１であり得る。

【０２５３】

移植されたヒト細胞上のＭＨＣクラスＩ発現の欠如は、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞の受動的な活性化を引き起こし得る（Ｏｈｌｅｎら、１９８９年）。ＭＨＣクラスＩ発現の欠如は、ＮＬＲＣ５、ＴＡＰ１、またはＢ２Ｍ遺伝子の欠失に起因する可能性がある。ＮＫ細胞の細胞傷害性は、ヒトＭＨＣクラス１遺伝子ＨＬＡ－Ｅの発現によって克服される場合があり、ＮＫ細胞上の阻害性受容体ＣＤ９４／ＮＫＧ２Ａを刺激して細胞殺滅を防止し得る（Ｗｅｉｓｓら、２００９年；Ｌｉｌｉｅｎｆｅｌｄら、２００７年；Ｓａｓａｋｉら、１９９９年）。ＨＬＡ－Ｅ遺伝子の発現の成功は、ヒトＢ２Ｍ（ベータ２ミクログロブリン）遺伝子とコグネイトのペプチドとの共発現に依存し得る（Ｗｅｉｓｓら、２００９年；Ｌｉｌｉｅｎｆｅｌｄら、２００７年；Ｓａｓａｋｉら、１９９９年；Ｐａｓｃａｓｏｖａら、１９９９年）。幹細胞のＤＮＡにおけるヌクレアーゼ媒介性の切断は、相同性により導かれる修復による１または複数の遺伝子の挿入を可能とし得る。トランス遺伝子を挿入しながらＨＬＡ－ＥおよびｈＢ２Ｍ遺伝子を連続してヌクレアーゼ媒介性のＤＮＡ切断の領域に組み込んで、標的遺伝子（例えば、ＮＬＲＣ５）の発現を防止することができる。

【０２５４】

遺伝子の発現レベルは、様々な程度まで低減され得る。例えば、１または複数の遺伝子の発現は、１００％または約１００％低減され得る。場合によって、１または複数の遺伝子の発現は、例えば改変されていない対照の発現と比較して、通常の発現の９９％、９５％、９０％、８５％、８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％、もしくは５０％、またはほぼこれらの比率だけ低減され得る。場合によって、１または複数の遺伝子の発現は、例えば改変されていない対照の発現と比較して、通常の発現の少なくとも９９％～９０％、８９％～８０％、７９％～７０％、６９％～６０％、５９％～５０％だけ、または少なくともほぼこれらの比率まで低減され得る。例えば、１または複数の遺伝子の発現は、通常の発現の少なくともしくは少なくとも約９０％、または、少なくとも９０％～９９％もしくは少なくともほぼこの比率だけ低減され得る。

【０２５５】

発現は、任意の公知の方法、例えば、ＰＣＲ、リアルタイムＰＣＲ（例えば、Ｓｙｂｒ－ｇｒｅｅｎ）、および／またはホットＰＣＲを含むがこれらに限定されない定量ＰＣＲ（ｑＰＣＲ）などによって測定することができる。場合によって、１または複数の遺伝子の発現は、遺伝子の転写物のレベルを検出することによって測定することができる。例えば、１または複数の遺伝子の発現は、ノーザンブロッティング、ヌクレアーゼ保護アッセイ（例えば、ＲＮアーゼ保護アッセイ）、逆転写ＰＣＲ、定量ＰＣＲ（例えば、リアルタイム定量的逆転写ＰＣＲなどのリアルタイムＰＣＲ）、ｉｎ ｓｉｔｕハイブリダイゼーション（例えば、蛍光ｉｎ ｓｉｔｕハイブリダイゼーション（ＦＩＳＨ））、ドットブロット解析、ディファレンシャルディスプレイ、遺伝子発現のシリアル解析、サブトラク

ティブハイブリダイゼーション、マイクロアレイ、ナノストリング、および／またはシーケンシング（例えば、次世代シーケンシング）によって測定することができる。場合によって、１または複数の遺伝子の発現は、遺伝子によってコードされるタンパク質のレベルを検出することによって測定することができる。例えば、１または複数の遺伝子の発現は、タンパク質免疫染色、タンパク質免疫沈降、電気泳動（例えば、ＳＤＳ－ＰＡＧＥ）、ウエスタンブロッティング、ビシンコニン酸アッセイ、分光光度法、質量分析、酵素アッセイ（例えば、酵素結合免疫吸着アッセイ）、免疫組織化学、フローサイトメトリー、および／または免疫細胞化学（ｉｍｍｕｎｏｃｔｙｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ）によって測定することができる。１または複数の遺伝子の発現はまた、顕微鏡法によっても測定することができる。顕微鏡法は、光学、電子、または走査型プローブ顕微鏡法であり得る。光学顕微鏡法は、明視野、斜光照明、交差偏光、分散染色、暗視野、位相コントラスト、微分干渉コントラスト、干渉反射顕微鏡法、蛍光（例えば、粒子、例えば細胞が免疫染色されている場合）、共焦点、単一平面照明顕微鏡法、ライトシート蛍光顕微鏡法、デコンボリューション、または連続時間符号化振幅顕微鏡法の使用を含み得る。ＭＨＣ　Ｉ分子の発現はまた、本明細書に記載される発現を試験するための任意の方法によっても検出することができる。

【０２５６】

破壊される遺伝子

本明細書に記載される異なる組合せの破壊された遺伝子を有する細胞、臓器、および／または組織は、レシピエントに移植された場合に拒絶をより受けにくい細胞、臓器、および／または組織を結果としてもたらし得る。例えば、本発明者らは、ＮＬＲＣ５、ＴＡＰ１、ＧＧＴＡ１、Ｂ４ＧＡＬＮＴ２、ＣＭＡＨ、ＣＸＣＬ１０、ＭＩＣＡ、ＭＩＣＢ、Ｃ３、および／またはＣＩＩＴＡなどのある特定の遺伝子の破壊（例えば、発現の低減）は、移植片の生存可能性を増加させ得ることを見出した。場合によって、少なくとも２つの遺伝子が破壊される。例えば、ＧＧＴＡ１－１０およびＧａｌ２－２が破壊され得る。場合によって、ＧＧＴＡ１－１０、Ｇａｌ２－２、およびＮＬＲＣ５－６が破壊され得る。他の場合には、ＮＬＲＣ５－６およびＧａｌ２－２が破壊され得る。

【０２５７】

場合によって、破壊は、これらの遺伝子のみに限定されない。本出願内の遺伝子の遺伝子相同体（例えば、遺伝子の任意の哺乳動物形）を対象とすることが想定される。例えば、破壊される遺伝子は、本明細書で開示される遺伝子、例えば、ＮＬＲＣ５、ＴＡＰ１、ＧＧＴＡ１、Ｂ４ＧＡＬＮＴ２、ＣＭＡＨ、ＣＸＣＬ１０、ＭＩＣＡ、ＭＩＣＢ、Ｃ３、および／またはＣＩＩＴＡに対する、一定の同一性および／または相同性を呈し得る。したがって、少なくとも５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、もしくは１００％、または少なくともほぼこれらの比率の相同性を呈する遺伝子、例えば、少なくとも５０％から６０％、６０％から７０％、７０％から８０％、８０％から９０％、もしくは９０％から９９％、または少なくともほぼこれらの比率の相同性（核酸またはタンパク質レベルで）を呈する遺伝子を破壊できることが想定される。また、少なくとも５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９９％、もしくは１００％、または少なくともほぼこれらの比率の同一性を呈する遺伝子、例えば、少なくとも５０％から６０％、６０％から７０％、７０％から８０％、８０％から９０％、もしくは９０％から９９％、または少なくともほぼこれらの比率の同一性（核酸またはタンパク質レベルで）を呈する遺伝子を破壊できることも想定される。当技術分野では、一部の遺伝子相同体は公知であるが、場合によって、相同体は公知ではない。しかし、哺乳動物の間で相同な遺伝子は、ＮＣＢＩのＢＬＡＳＴなど、公表されているデータベースを使用して、核酸（ＤＮＡまたはＲＮＡ）配列またはタンパク質配列を比較することにより見出すことができる。例示的な遺伝子のゲノム配列、ｃＤＮＡおよびタンパク質配列を表１に示す。

【０２５８】

遺伝子の抑制はまた、多数の方式で行うこともできる。例えば、遺伝子の発現は、ノッ

クアウトにより減少させることもでき、遺伝子のプロモーターを変更することにより減少させることもでき、かつ／または干渉性ＲＮＡを投与すること（ノックダウン）により減少させることもできる。これは、生物レベルで行うこともでき、組織レベル、臓器レベル、および／または細胞レベルで行うこともできる。非ヒト動物内、細胞内、組織内、および／または臓器内で、１または複数の遺伝子をノックダウンする場合、１または複数の遺伝子は、ＲＮＡ干渉性試薬、例えば、ｓｉＲＮＡ、ｓｈＲＮＡ、またはマイクロＲＮＡを投与することにより減少させることができる。例えば、ｓｈＲＮＡを発現させうる核酸を、細胞へと、安定的にトランスフェクトして、発現をノックダウンすることができる。さらに、ｓｈＲＮＡを発現させうる核酸を、非ヒト動物のゲノムへと挿入し、これにより、非ヒト動物内の遺伝子をノックダウンすることもできる。

【０２５９】

破壊法はまた、ドミナントネガティブのタンパク質を過剰発現させるステップも含み得る。この方法は、機能的な野生型遺伝子の機能の、全体的な減殺を結果としてもたらし得る。加えて、ドミナントネガティブの遺伝子を発現させるステップは、ノックアウトおよび／またはノックダウンの表現型と類似の表現型を結果としてもたらし得る。

【０２６０】

ある場合には、終止コドンを、１または複数の遺伝子内に、挿入または創出（例えば、ヌクレオチドの置換により）することができ、これは、非機能的転写物または非機能的タンパク質を結果としてもたらし得る（ある場合には、ノックアウトと称する）。例えば、終止コドンを、１または複数の遺伝子の中央部において創出する場合、結果として得られる転写および／またはタンパク質は切断される可能性があり、非機能的であり得る。しかし、場合によって、切断は、活性（部分的に活性であるか、または過剰に活性の）タンパク質をもたらし得る。場合によって、タンパク質が過剰に活性である場合、これは、ドミナントネガティブタンパク質、例えば、野生型タンパク質の活性を破壊する突然変異体ポリペプチドを結果としてもたらし得る。

【０２６１】

このドミナントネガティブのタンパク質は、任意のプロモーターの制御下にある核酸内で発現させうる。例えば、プロモーターは、遍在性プロモーターであり得る。プロモーターはまた、誘導性プロモーター、組織特異的プロモーター、および／または発生特異的プロモーターでもあり得る。

【０２６２】

次いで、ドミナントネガティブのタンパク質をコードする核酸を、細胞または非ヒト動物へと挿入することができる。任意の公知の方法を使用することができる。例えば、安定的なトランスフェクションを使用することができる。加えて、ドミナントネガティブのタンパク質をコードする核酸は、非ヒト動物のゲノムへも挿入することができる。

【０２６３】

非ヒト動物内の１または複数の遺伝子は、本分野において公知の任意の方法を使用して、ノックアウトすることができる。例えば、１または複数の遺伝子のノックアウトは、１または複数の遺伝子を、非ヒト動物のゲノムから欠失させることを含み得る。ノックアウトはまた、遺伝子配列の全部または一部を、非ヒト動物から除去することも含み得る。また、ノックアウトは、非ヒト動物のゲノム内の遺伝子の全部または一部を、１または複数のヌクレオチドで置き換えることを含み得ることも想定される。１または複数の遺伝子のノックアウトはまた、配列を、１または複数の遺伝子内に挿入し、これにより、１または複数の遺伝子の発現を破壊することも含み得る。例えば、配列の挿入は、終止コドンを、１または複数の遺伝子の中央部に作製し得る。配列の挿入はまた、１または複数の遺伝子のオープンリーディングフレームもシフトさせうる。場合によって、ノックアウトは、遺伝子の第１のエクソンにおいて実施され得る。他の場合には、ノックアウトは、遺伝子の第２のエクソンにおいて実施され得る。

【０２６４】

ノックアウトは、任意の細胞内、臓器内、および／または非ヒト動物の組織内で行うこ

とができる。例えば、ノックアウトは、全身におけるノックアウトであることが可能であり、例えば、１または複数の遺伝子の発現が、非ヒト動物の全ての細胞内で減少される。ノックアウトはまた、非ヒト動物の、１または複数の細胞、組織、および／または臓器に特異的でもあり得る。これは、１または複数の遺伝子の発現を、１または複数の臓器、組織、または細胞型において選択的に減少させる、条件的ノックアウトにより達成することができる。条件的ノックアウトは、ｃｒｅを、細胞特異的プロモーター、組織特異的プロモーター、および／または臓器特異的プロモーターの制御下で発現させる、Ｃｒｅ－ｌｏｘ系により実施することができる。例えば、１または複数の遺伝子を、１または複数の組織内または臓器内でノックアウトし得る（または発現を減少させ得る）が、この場合、１または複数の組織または臓器は、脳、肺、肝臓、心臓、脾臓、膵臓、小腸、大腸、骨格筋、平滑筋、皮膚、骨、脂肪組織、毛髪、甲状腺、気管、胆嚢、腎臓、尿管、膀胱、大動脈、静脈、食道、横隔膜、胃、直腸、副腎、気管支、耳、眼、網膜、生殖器、視床下部、喉頭、鼻、舌、脊髄、または尿管、子宮、卵巣、精巣、および／またはこれらの任意の組合せを含み得る。また、１つの細胞型内の、１または複数の遺伝子も、ノックアウトし得る（または発現を減少させ得る）が、この場合、１または複数の細胞型は、毛胞、角化細胞、性腺刺激物質産生細胞、副腎皮質刺激ホルモン産生細胞（ｃｏｒｔｉｃｏｔｒｏｐｅ）、甲状腺刺激ホルモン産生細胞、ソマトトロピン産生細胞、プロラクチン産生細胞、クロム親和性細胞、傍濾胞細胞、グロムス細胞、メラニン細胞、母斑細胞、メルケル細胞、象牙芽細胞、セメント芽細胞、角膜実質細胞、網膜ミュラー細胞、網膜色素上皮細胞、ニューロン、グリア（例えば、希突起膠細胞、星状細胞）、脳室上衣細胞、松果体細胞、肺細胞（例えば、Ｉ型肺細胞およびＩＩ型肺細胞）、クララ細胞、杯細胞、Ｇ細胞、Ｄ細胞、腸管クロム親和性細胞、胃主細胞、壁細胞、胃小窩細胞、Ｋ細胞、Ｄ細胞、Ｉ細胞、杯細胞、パネート細胞、腸細胞、Ｍ細胞、肝細胞、肝星細胞（例えば、中胚葉に由来するクッパー細胞）、胆嚢細胞、腺房中心細胞、膵星細胞、膵α細胞、膵β細胞、膵δ細胞、膵Ｆ細胞、膵ε細胞、甲状腺（例えば、濾胞細胞）、副甲状腺（例えば、上皮小体主細胞）、好酸性細胞、尿路上皮細胞、骨芽細胞、骨細胞、軟骨芽細胞、軟骨細胞、線維芽細胞、線維細胞、筋芽細胞、筋細胞、筋サテライト細胞、腱細胞、心筋細胞、脂肪芽細胞、脂肪細胞、カハール介在細胞、血管芽細胞、内皮細胞、メサンギウム細胞（例えば、糸球体内メサンギウム細胞および糸球体外メサンギウム細胞）、傍糸球体細胞、緻密斑細胞、間質細胞（ｓｔｒｏｍａｌ　ｃｅｌｌ）、間質細胞（ｉｎｔｅｒｓｔｉｔｉａｌ　ｃｅｌｌ）、テロサイト、単純上皮細胞、有足細胞、腎近位尿細管刷子縁細胞、セルトリ細胞、ライディッヒ細胞、顆粒膜細胞、非繊毛性上皮細胞、胚細胞、精子、卵子、リンパ球、骨髄性細胞、内皮前駆細胞、内皮幹細胞、血管芽細胞、中胚葉性血管芽細胞、周皮細胞、壁細胞、および／またはこれらの任意の組合せを含む。

【０２６５】

条件的ノックアウトは、例えば、テトラサイクリン誘導性プロモーター、発生特異的プロモーターを使用することによる、誘導性ノックアウトであり得る。これは、任意の時点または特異的時点において、遺伝子／タンパク質の発現を消失させるか、または抑制することを可能とし得る。例えば、テトラサイクリン誘導性プロモーターの場合、テトラサイクリンを、生後の任意の時点で非ヒト動物に与えることができる。非ヒト動物が子宮において成長している場合、妊娠中の母親にテトラサイクリンを与えることによってプロモーターを誘導することができる。非ヒト動物が卵の中で成長している場合、テトラサイクリンを注入するか、またはテトラサイクリン中でインキュベートすることによって、プロモーターを誘導することができる。テトラサイクリンが非ヒト動物に与えられると、テトラサイクリンはｃｒｅの発現を結果としてもたらし、そしてそれが目的の遺伝子の切出しを結果としてもたらす。

【０２６６】

ｃｒｅ／ｌｏｘ系はまた、発生特異的プロモーターの制御下も可能である。例えば、一部のプロモーターは、生後なおまたは思春期の開始後にオンとなる。これらのプロモーターは、ｃｒｅ発現を制御するのに使用することができ、したがって、発生特異的ノックアウ

トにおいて使用することができる。

【０２６７】

また、ノックアウト技術の任意の組合せを実行し得ることも想定される。例えば、組織特異的ノックアウトを、誘導技術と組み合わせ、組織特異的な誘導性ノックアウトを創出することができる。さらに、発生特異的プロモーターなどの他の系を、組織特異的プロモーターおよび／または誘導性ノックアウトと組み合わせて使用することもできる。

【０２６８】

場合によって、遺伝子編集は、ノックアウトを設計するために有用な場合がある。例えば、遺伝子編集は、ＣＲＩＳＰＲ関連タンパク質（Ｃａｓタンパク質、例えばＣａｓ９）、亜鉛フィンガーヌクレアーゼ（ＺＦＮ）、転写アクチベーター様エフェクターヌクレアーゼ（ＴＡＬＥＮ）、およびメガヌクレアーゼ（ｍａｇａｎｕｃｌｅａｓｅｓ）を含むヌクレアーゼを使用して実施することができる。ヌクレアーゼは、天然で存在するヌクレアーゼの場合もあり、遺伝子改変ヌクレアーゼの場合もあり、かつ／または組換えヌクレアーゼの場合もある。例えば、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓシステムは、遺伝子編集システムとして適する場合がある。

【０２６９】

非ヒト動物の１または複数の遺伝子の全てではないアレルをノックアウトできることも想定される。例えば、二倍体非ヒト動物において、２つのアレルのうちの１つをノックアウトすることが想定される。これは、遺伝子の減少した発現および減少したタンパク質レベルを結果としてもたらし得る。発現の全体的な減少は、両方のアレルが機能している、例えば、ノックアウトおよび／またはノックダウンされていない場合と比較して、９９％、９５％、９０％、８５％、８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％、５０％、４５％、４０％、３５％、３０％、２５％、もしくは２０％未満、またはほぼこれらの比率未満、例えば、９９％～９０％、９０％～８０％、８０％～７０％、７０％～６０％、６０％～５０％、５０％～４０％、４０％～３０％、もしくは３０％～２０％、またはほぼこれらの比率であり得る。さらに、タンパク質レベルの全体的な減少は、発現の全体的な減少と同じであり得る。タンパク質レベルの全体的な減少は、両方のアレルが機能している、例えば、ノックアウトおよび／またはノックダウンされていない場合と比較して、約９９％、９５％、９０％、８０％、７０％、６０％、５０％、４０％、３０％、もしくは２０％、またはほぼこれらの比率未満、例えば、９９％～９０％、９０％～８０％、８０％～７０％、７０％～６０％、６０％～５０％、５０％～４０％、４０％～３０％、もしくは３０％～２０％、またはほぼこれらの比率であり得る。しかしながら、非ヒト動物において１または複数の遺伝子の全てのアレルがノックアウトされ得ることも想定される。

【０２７０】

１または複数の遺伝子のノックアウトは、遺伝子型判定によって検証することができる。遺伝子型判定の方法は、シーケンシング、制限酵素断片長多型同定（ＲＦＬＰＩ）、ランダム増幅多型検出（ＲＡＰＤ）、増幅断片長多型検出（ＡＦＬＰＤ）、ＰＣＲ（例えば、ロングレンジＰＣＲ、またはステップワイズＰＣＲ）、アレル特異的オリゴヌクレオチド（ＡＳＯ）プローブ、およびＤＮＡマイクロアレイまたはビーズへのハイブリダイゼーションを含み得る。例えば、遺伝子型判定は、シーケンシングによって実施することができる。場合によって、シーケンシングは、高忠実度シーケンシングであり得る。シーケンシングの方法は、マクサム・ギルバートシーケンシング、連鎖停止法（ｃｈａｉｎ－ｔｅｒｍｉｎａｔｉｏｎ ｍｅｔｈｏｄｓ）（例えば、サンガーシーケンシング）、ショットガンシーケンシング、およびブリッジＰＣＲを含み得る。場合によって、遺伝子型判定は、次世代シーケンシングによって実施することができる。次世代シーケンシングの方法は、超並列シグネチャーシーケンシング、コロニーシーケンシング、パイロシーケンシング（例えば、４５４ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓによって開発されたパイロシーケンシング）、単分子リアルタイムシーケンシング（ｓｉｎｇｌｅ－ｍｏｌｅｃｕｌｅ ｒｅａ－ｔｉｍｅ ｓｅｑｕｅｎｃｉｎｇ）（例えば、Ｐａｃｉｆｉｃ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓによ

る）、イオン半導体シーケンシング（例えば、Ｉｏｎ　Ｔｏｒｒｅｎｔ半導体シーケンシングによる）、シーケンシング・バイ・シンセシス（例えば、ＩｌｌｕｍｉｎａによるＳｏｌｅｘａシーケンシングによる）、ライゲーションによるシーケンシング（例えば、Ａｐｐｌｉｅｄ　ＢｉｏｓｙｓｔｅｍｓによるＳＯＬｉＤシーケンシング）、ＤＮＡナノボールシーケンシング、およびヘリスコープ単分子シーケンシングを含み得る。場合によって、本発明における非ヒト動物の遺伝子型判定は、全ゲノムのシーケンシング解析を含み得る。場合によって、動物における遺伝子のノックアウトは、遺伝子の一部または遺伝子全体のシーケンシング（例えば、次世代シーケンシング）によって検証される場合がある。例えば、ブタにおけるＮＬＲＣ５遺伝子のノックアウトは、ＮＬＲＣ５全体の次世代シーケンシングによって検証される場合がある。ＮＬＲＣ５の次世代シーケンシングは、例えば、フォワードプライマー５’－ｇｃｔｇｔｇｇｃａｔａｔｇｇｃａｇｔｔｃ－３’（配列番号１）およびリバースプライマー５’－ｔｃｃａｔｇｔａｔａａｇｔｃｔｔｔｔａ－３’（配列番号２）、またはフォワードプライマー５’－ｇｇｃａａｔｇｃｃａｇａｔｃｃｔｃａａｃ－３’（配列番号３）およびリバースプライマー５’－ｔｇｔｃｔｇａｔｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇ－３’（配列番号４）を使用して実施することができる。

【表１】

表1.例示的な破壊される遺伝子のゲノム配列、cDNAおよびタンパク質*

	ゲノム配列	cDNA		タンパク質	
遺伝子	配列番号	配列番号	受託番号	配列番号	受託番号
NLRC5	5	6	KC514136.1	7	AGG68119.1
TAP1	8	9	NM_001044581	10	NP_001038046.1
GGTA1	11	12	AF221508	13	NP_998975.1
CMAH	14	15	NM_001113015	16	NP_001106486.1
CXCL10	17	18	NM_001008691.1	19	NP_001008691.1
CIITA	20	21	XM_013995652.1	22	XP_013851106.1
B4GALNT2	23	24	NM_001244330.1	25	NP_001231259.1
C3	26	27	NM_214009.1	28	NP_999174.1
MICA	29	30	NM_000247.2	31	NP_000238.1
MICB	32	33	NM_001289160.1	34	NP_001276089.1

*表1の配列は表18に見出すことができる。

【０２７１】

トランス遺伝子

トランス遺伝子、または外因性核酸配列は、内因性遺伝子を、トランス遺伝子を伴わない場合より高いレベルで過剰発現させるために有用であり得る。さらに、外因性核酸配列は、外因性遺伝子を発現するために使用される場合がある。トランス遺伝子はまた、他の種類の遺伝子、例えばドミナントネガティブの遺伝子も包含し得る。

【０２７２】

Ｘタンパク質のトランス遺伝子とは、Ｘタンパク質をコードする外因性核酸配列を含むトランス遺伝子を指す場合がある。場合によって、本明細書で使用される、Ｘタンパク質をコードするトランス遺伝子は、Ｘタンパク質のアミノ酸配列の１００％または約１００％をコードするトランス遺伝子であり得る。場合によって、Ｘタンパク質をコードするト

ランス遺伝子は、Ｘタンパク質の全長または部分アミノ配列をコードする場合がある。例えば、トランス遺伝子は、Ｘタンパク質のアミノ酸配列のうちの、少なくとも９９％、９５％、９０％、８０％、７０％、６０％、５０％、４０％、３０％、２０％、１０％、もしくは５％、または少なくともほぼこれらの比率、例えば、９９％～９０％、９０％～８０％、８０％～７０％、７０％～６０％、もしくは６０％～５０％、またはほぼこれらの比率をコードし得る。トランス遺伝子の発現は最終的に、機能的タンパク質、例えば、部分的にまたは完全に機能的なタンパク質を結果としてもたらし得る。上記で論じたように、部分配列を発現させる場合、最終結果は、場合によって、非機能的タンパク質またはドミナントネガティブのタンパク質であり得る。非機能的タンパク質またはドミナントネガティブのタンパク質はまた、機能的（内因性または外因性）タンパク質と競合する場合もある。トランス遺伝子はまた、ＲＮＡ（例えば、ｍＲＮＡ、ｓｈＲＮＡ、ｓｉＲＮＡ、またはマイクロＲＮＡ）もコードし得る。場合によって、トランス遺伝子が、ｍＲＮＡをコードする場合、これを、ポリペプチド（例えば、タンパク質）へと翻訳することができる。したがって、トランス遺伝子は、タンパク質をコードし得ることが想定される。場合によって、トランス遺伝子は、タンパク質をコードする場合もあり、タンパク質の部分をコードする場合もある。加えて、タンパク質は、野生型ポリペプチドと比較して、１または複数の突然変異（例えば、欠失、挿入、アミノ酸の置換、または再配列）を有し得る。タンパク質は、天然ポリペプチドの場合もあり、人工ポリペプチド（例えば、組換えポリペプチド）の場合もある。トランス遺伝子は、２つまたはそれよりも多いポリペプチドにより形成される融合タンパク質をコードし得る。

【０２７３】

トランス遺伝子、または外因性核酸配列が、天然で存在するｍＲＮＡ（例えば、別の種で通常見出されるｍＲＮＡ）に基づくｍＲＮＡをコードする場合、ｍＲＮＡは、５’または３’非翻訳領域に１または複数の改変を含み得る。１または複数の改変は、１もしくは複数の挿入、１（ｏｎ）もしくは複数の欠失、または１もしくは複数のヌクレオチドの変更、またはこれらの組合せを含み得る。１または複数の改変は、ｍＲＮＡの安定性を増加させ得る。１または複数の改変は、翻訳を阻害することまたはｍＲＮＡの分解を刺激することができるｍｉＲＮＡ分子などのｍｉＲＮＡ分子の結合部位を除去し得る。例えば、ＨＬＡ－Ｇタンパク質をコードするｍＲＮＡを改変して、ｍｉＲ１４８ファミリーのｍｉＲＮＡの結合部位（ｂｉｄｉｎｇ　ｓｉｔｅ）を除去することができる。この結合部位の除去は、ｍＲＮＡの安定性を増加させ得る。

【０２７４】

トランス遺伝子は、トランス遺伝子の産物を産生するように、生物、細胞、組織、または臓器へと入れることができる。例えば、１または複数のトランス遺伝子を含む非ヒト動物が本明細書で開示される。１または複数のトランス遺伝子は、本明細書に記載される１または複数の破壊と組み合わせることができる。トランス遺伝子を細胞中に組み込むことができる。例えば、トランス遺伝子は、生物の生殖細胞系列へと組み込むことができる。細胞へと挿入されると、トランス遺伝子は、メッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）のコピーである、相補的ＤＮＡ（ｃＤＮＡ）セグメントの場合もあり、ゲノムＤＮＡ（イントロンを伴うかまたは伴わない）の、その元の領域内に存在する遺伝子自体の場合もある。

【０２７５】

トランス遺伝子は、ある１つの種のタンパク質をコードし、かつ異なる種の動物においてタンパク質を発現するポリヌクレオチドを含む場合がある。例えば、トランス遺伝子は、ヒトタンパク質をコードするポリヌクレオチドを含み得る。そのようなポリヌクレオチドは、非ヒト動物（例えば、ブタ）においてヒトタンパク質（例えば、ＣＤ４７）を発現するために使用され得る。場合によって、ポリヌクレオチドは、合成のものであってよく、例えば、配列および／または化学的特徴においてあらゆる天然ポリヌクレオチドとは異なってよい。

【０２７６】

種Ｘのタンパク質をコードするポリヌクレオチドは、種Ｙの動物においてタンパク質を

発現するように最適化されてもよい。コドン用法のバイアス（例えば、コードＤＮＡにおける同義コドンの出現頻度の差異）が存在することがある。コドンは、ポリペプチド鎖中の特定のアミノ酸残基をコードするか、または翻訳の終結（終止コドン）のための一続きのヌクレオチド（例えば、３ヌクレオチドの一続き）である場合がある。種によってＤＮＡコドン優先性が異なることがある。最適化されたポリヌクレオチドは、場合によって種Ｙのコドンを用いて、種Ｘのタンパク質をコードする場合があるため、ポリペプチドは、種Ｘのタンパク質をコードする天然遺伝子と比較して種Ｙにおいてより効率的にタンパク質を発現する場合がある。場合によって、最適化されたポリヌクレオチドは、タンパク質を、同じタンパク質をコードする種Ｘの天然遺伝子よりも、種Ｙにおいて少なくとも５％、１０％、２０％、４０％、８０％、９０％、１．５倍、２倍、５倍、または１０倍効率的に発現する場合がある。

【０２７７】

ヒト白血球抗原Ｇ（ＨＬＡ－Ｇ）

【０２７８】

ＨＬＡ－Ｇは、強力な免疫阻害性および寛容原性分子である場合がある。ヒト胎児におけるＨＬＡ－Ｇの発現は、ヒト胎児が母親の免疫応答を免れるのを可能とする場合がある。同種ＨＬＡ－Ｇに対する刺激機能も応答もこれまで報告されていない。ＨＬＡ－Ｇは、非古典的ＨＬＡクラスＩ分子であり得る。それは、その遺伝子の多様性、発現、構造、および機能によって古典的ＭＨＣクラスＩ分子とは異なり得る。ＨＬＡ－Ｇは、低いアレル多型によって特徴付けられる場合がある。ＨＬＡ－Ｇの発現は、トロホブラスト細胞、成体胸腺髄質、および幹細胞に制約され得る。しかしながら、ＨＬＡ－Ｇの新発現（ｎｅｏ－ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ）が、がん、多発性硬化症、炎症性疾患、またはウイルス感染症などの病的状態において誘導されることがある。

【０２７９】

ＨＬＡ－Ｇの７つのアイソフォームが同定されている。異なるアイソフォームは、選択的スプライシングの産物であり得る。これらの４つは膜結合性（ＨＬＡ－Ｇ１から－Ｇ４）である場合があり、３つは可溶性アイソフォーム（ＨＬＡ－Ｇ５から－Ｇ７）である場合がある。ＨＬＡ－Ｇ１およびＨＬＡ－Ｇ５アイソフォームは、β－２－ミクログロブリン（Ｂ２Ｍ）およびノナペプチドに非共有結合的に会合した３つの球状ドメイン（α１～α３）重鎖によって形成された古典的ＨＬＡクラスＩ分子の典型的な構造を示す。切断型アイソフォームは１つまたは２つのドメインを欠くが、それらは全てα１ドメインを含有し、またそれらは全てＢ２Ｍなしのアイソフォームである。

【０２８０】

ＨＬＡ－Ｇは、例えば、ＩＬＴ２／ＣＤ８５ｊ／ＬＩＬＲＢ１、ＩＬＴ４／ＣＤ８５ｄ／ＬＩＬＲＢ２、またはＫＩＲ２ＤＬ４／ＣＤ１５８ｄといった阻害性受容体への直接的な結合を通じて免疫阻害機能を発揮し得る。

【０２８１】

ＩＬＴ２は、Ｂ細胞、一部のＴ細胞、一部のＮＫ細胞、および単球／樹状細胞によって発現され得る。ＩＬＴ４は骨髄特異的である場合があり、その発現は単球／樹状細胞に制約される場合がある。ＫＩＲ２ＤＬ４は、ＨＬＡ－Ｇの特異的受容体であり得る。それはＮＫ細胞のＣＤ５６^{bright}サブセットによって発現され得る。ＩＬＴ２およびＩＬＴ４受容体は、α３ドメインおよびＢ２Ｍを通じて広範な古典的ＨＬＡ分子に結合し得る。しかしながら、ＨＬＡ－Ｇは、最も高い親和性のそれらのリガンドであり得る。

【０２８２】

ＩＬＴ２－ＨＬＡ－Ｇ相互作用は、例えば以下：ｉ）ＮＫおよび抗原特異的ＣＤ８＋Ｔ細胞の細胞溶解機能、ｉｉ）ＣＤ４＋Ｔ細胞の異種増殖性（ａｌｌｏｐｒｏｌｉｆｅｒａｔｉｖｅ）応答、およびｉｉｉ）樹状細胞の成熟および機能の阻害を媒介し得る。ＩＬＴ２－ＨＬＡ－Ｇ相互作用は、ナイーブおよびメモリーの両方のＢ細胞の機能をｉｎ　ｖｉｔｒｏおよびｉｎ　ｖｉｖｏで妨げ得る。ＨＬＡ－Ｇは、Ｂ細胞活性化のＴ細胞依存性および非依存性の両方のモデルでＢ細胞の増殖、分化、およびＩｇ分泌を阻害し得る。ＨＬ

Ａ－Ｇは、Ｂ細胞のＡｂ分泌のモジュレーションにおいて負のＢ細胞調節因子として作用し得る。ＨＬＡ－Ｇはまた、調節性Ｔ細胞の分化を誘導する場合もあり、次いでそれが同種応答を阻害する場合があり、同種移植片の寛容にそれ自体関与することがある。

【０２８３】

腫瘍細胞によるＨＬＡ－Ｇの発現は、宿主Ｔリンパ球およびＮＫ細胞によって媒介される免疫監視の回避を可能とし得る。したがって、悪性細胞によるＨＬＡ－Ｇの発現は、腫瘍浸潤ＮＫ細胞、細胞傷害性Ｔリンパ球（ＣＴＬ）、および抗原提示細胞（ＡＰＣ）の活性を阻害することによって腫瘍の免疫除去を防止することがある。

【０２８４】

ＨＬＡ－Ｇ構造のバリエーション、特にそのモノマー／マルチマー状態およびＢ２Ｍとの会合は、ＨＬＡ－Ｇの生物学的機能、その調節、ならびに阻害性受容体ＩＬＴ２およびＩＬＴ４とのその相互作用において役割を果たし得る。

【０２８５】

ＩＬＴ２およびＩＬＴ４阻害性受容体は、モノマー構造よりもＨＬＡ－Ｇマルチマーにより高い親和性を有することがある。ＨＬＡ－Ｇ１およびＨＬＡ－Ｇ５（ＨＬＡ－Ｇ１／５）は、α１ドメイン内の４２位の固有のシステイン残基間でのジスルフィド結合（Ｃｙｓ４２－Ｃｙｓ４２）を通じてダイマーを形成し得る。Ｂ２Ｍ会合ＨＬＡ－Ｇ１のダイマーは、モノマーよりも高い親和性でＩＬＴ２およびＩＬＴ４に結合することがある。ダイマーのこの増加した親和性は、α３ドメインのＩＬＴ２およびＩＬＴ４結合部位を露出させて、受容体に対してそれをよりアクセス可能にする傾斜した配向に起因することがある。ＩＬＴ２およびＩＬＴ４の両方は、Ｆ１９５およびＹ１９７残基のレベルでＨＬＡ－Ｇα３ドメインに結合し得る。

【０２８６】

ＩＬＴ２およびＩＬＴ４は、それらのＨＬＡ－Ｇアイソフォームに異なって結合する。ＩＬＴ２は、Ｂ２Ｍ会合ＨＬＡ－Ｇ構造のみを認識することがある一方、ＩＬＴ４は、Ｂ２Ｍ会合およびＢ２ＭなしのＨＬＡ－Ｇ重鎖の両方を認識する可能性がある。Ｂ２Ｍなしの重鎖は、ＨＬＡ－Ｇ発現細胞の培養物の上澄みにおいて細胞表面で検出されている。さらには、Ｂ２ＭなしのＨＬＡ－Ｇ重鎖は、ヒト絨毛トロホブラスト細胞によって産生される主な構造であり得る。（Ｂ２Ｍなしの）α１～α３構造の存在（ＨＬＡ－Ｇ２およびＧ－６アイソフォーム）がヒト心臓移植レシピエントの循環中で示され、それはより良好な同種移植片受容に関連する可能性がある。α１～α３構造はＩＬＴ４のみに結合するが、ＩＬＴ２に結合しない可能性がある。しかしながら、α１～α３ダイマー（α１～α３モノマーの二量体化は４２位の２つの遊離システイン間のジスルフィド結合を通じて達成される）は、同種ネズミ皮膚移植モデルにおいてｉｎ　ｖｉｖｏで寛容原性であり得る。（α１～α３）×２の合成分子は、ＩＬＴ４を発現しなかった腫瘍細胞株の増殖を阻害する可能性がある。これは、ＨＬＡ－Ｇの未知の受容体の存在を指し示している可能性がある。

【０２８７】

したがって、一態様では、ＨＬＡ－Ｇタンパク質をコードする外因性核酸配列を含む遺伝子改変された非ヒト動物および細胞が本明細書で開示される。遺伝子改変された非ヒト動物および細胞はまた、本明細書で開示される遺伝子改変（例えば、ノックイン、ノックアウト、遺伝子破壊など）のいずれかなどの、１または複数のさらなる遺伝子改変も含み得る。例えば、遺伝子改変された非ヒト動物および細胞はまた、Ｂ２Ｍタンパク質をコードする別の外因性核酸配列も含み得る。

【０２８８】

非ヒト動物は、１または複数のポリヌクレオチド挿入物を含む１または複数のトランス遺伝子を含む場合がある。ポリヌクレオチド挿入物は、１または複数のタンパク質またはその機能的断片をコードし得る。例えば、遺伝子改変された非ヒト動物は、１または複数のタンパク質またはその機能的断片をコードする１または複数の外因性核酸配列を含み得る。場合によって、非ヒト動物は、ＭＨＣ分子（例えば、ＭＨＣ　Ｉ分子および／またはＭＨＣ　ＩＩ分子）の発現および／または機能を低減できるタンパク質をコードする１ま

たは複数のポリヌクレオチド挿入物を含む１または複数のトランス遺伝子を含み得る。１または複数のトランス遺伝子は、ＭＨＣ　Ｉ形成サプレッサー、補体活性化の調節因子、ＮＫ細胞の阻害性リガンド、Ｂ７ファミリーのメンバー、ＣＤ４７、セリンプロテアーゼインヒビター、ガレクチン、および／またはこれらの任意の断片をコードする１または複数のポリヌクレオチド挿入物を含み得る。場合によって、ＭＨＣ　Ｉ形成サプレッサーは、感染細胞タンパク質４７（ＩＣＰ４７）であり得る。場合によって、補体活性化の調節因子は、分化クラスター４６（ＣＤ４６）、分化クラスター５５（ＣＤ５５）、および分化クラスター５９（ＣＤ５９）を含み得る。場合によって、ＮＫ細胞の阻害性リガンドは、白血球抗原Ｅ（ＨＬＡ－Ｅ）、ヒト白血球抗原Ｇ（ＨＬＡ－Ｇ）、およびβ－２－ミクログロブリン（Ｂ２Ｍ）を含み得る。ＮＫ細胞の阻害性リガンドは、ＨＬＡ－Ｇのアイソフォーム、例えば、ＨＬＡ－Ｇ１、ＨＬＡ－Ｇ２、ＨＬＡ－Ｇ３、ＨＬＡ－Ｇ４、ＨＬＡ－Ｇ５、ＨＬＡ－Ｇ６、またはＨＬＡ－Ｇ７であり得る。例えば、ＮＫ細胞の阻害性リガンドは、ＨＬＡ－Ｇ１であり得る。ＨＬＡ－Ｇ（例えば、ＨＬＡ－Ｇ１、ＨＬＡ－Ｇ２、ＨＬＡ－Ｇ３、ＨＬＡ－Ｇ４、ＨＬＡ－Ｇ５、ＨＬＡ－Ｇ６、またはＨＬＡ－Ｇ７）のトランス遺伝子は、ＨＬＡ－Ｇ（例えば、ＨＬＡ－Ｇ１、ＨＬＡ－Ｇ２、ＨＬＡ－Ｇ３、ＨＬＡ－Ｇ４、ＨＬＡ－Ｇ５、ＨＬＡ－Ｇ６、またはＨＬＡ－Ｇ７）をコードするヌクレオチド配列を含むトランス遺伝子を指す場合がある。本明細書で使用する場合、場合によって、ＨＬＡ－Ｇ（例えば、ＨＬＡ－Ｇ１、ＨＬＡ－Ｇ２、ＨＬＡ－Ｇ３、ＨＬＡ－Ｇ４、ＨＬＡ－Ｇ５、ＨＬＡ－Ｇ６、またはＨＬＡ－Ｇ７）をコードするトランス遺伝子は、ＨＬＡ－Ｇ（例えば、ＨＬＡ－Ｇ１、ＨＬＡ－Ｇ２、ＨＬＡ－Ｇ３、ＨＬＡ－Ｇ４、ＨＬＡ－Ｇ５、ＨＬＡ－Ｇ６、またはＨＬＡ－Ｇ７）のアミノ酸配列の１００％または約１００％をコードするトランス遺伝子であり得る。他の場合には、ＨＬＡ－Ｇ（例えば、ＨＬＡ－Ｇ１、ＨＬＡ－Ｇ２、ＨＬＡ－Ｇ３、ＨＬＡ－Ｇ４、ＨＬＡ－Ｇ５、ＨＬＡ－Ｇ６、またはＨＬＡ－Ｇ７）をコードするトランス遺伝子は、ＨＬＡ－Ｇ（例えば、ＨＬＡ－Ｇ１、ＨＬＡ－Ｇ２、ＨＬＡ－Ｇ３、ＨＬＡ－Ｇ４、ＨＬＡ－Ｇ５、ＨＬＡ－Ｇ６、またはＨＬＡ－Ｇ７）の全長または部分配列をコードするトランス遺伝子であり得る。例えば、トランス遺伝子は、ＨＬＡ－Ｇ（例えば、ＨＬＡ－Ｇ１、ＨＬＡ－Ｇ２、ＨＬＡ－Ｇ３、ＨＬＡ－Ｇ４、ＨＬＡ－Ｇ５、ＨＬＡ－Ｇ６、またはＨＬＡ－Ｇ７）のアミノ酸配列の少なくとも９９％、９５％、９０％、８０％、７０％、６０％、もしくは５０％、または少なくともほぼこれらの比率をコードし得る。例えば、トランス遺伝子は、ＨＬＡ－Ｇのアミノ酸配列の９０％をコードし得る。トランス遺伝子は、機能的な（例えば、部分的にまたは完全に機能的な）ＨＬＡ－Ｇ（例えば、ＨＬＡ－Ｇ１、ＨＬＡ－Ｇ２、ＨＬＡ－Ｇ３、ＨＬＡ－Ｇ４、ＨＬＡ－Ｇ５、ＨＬＡ－Ｇ６、またはＨＬＡ－Ｇ７）をコードするポリヌクレオチドを含み得る。場合によって、１または複数のトランス遺伝子は、ＩＣＰ４７、ＣＤ４６、ＣＤ５５、ＣＤ５９、ＨＬＡ－Ｅ、ＨＬＡ－Ｇ（例えば、ＨＬＡ－Ｇ１、ＨＬＡ－Ｇ２、ＨＬＡ－Ｇ３、ＨＬＡ－Ｇ４、ＨＬＡ－Ｇ５、ＨＬＡ－Ｇ６、またはＨＬＡ－Ｇ７）、およびＢ２Ｍの１または複数をコードする１または複数のポリヌクレオチド挿入物を含み得る。ＨＬＡ－ＧのゲノムＤＮＡ配列は、代替的なスプライシングによって７つのアイソフォームを結果としてもたらす８つのエクソンを有し得る。ＨＬＡ－Ｇ１アイソフォームは、エクソン７を除外し得る。ＨＬＡ－Ｇ２アイソフォームは、エクソン３および７を除外し得る。イントロン２またはイントロン４の翻訳は、膜貫通ドメインの発現の喪失により分泌型アイソフォームを結果としてもたらし得る。ＨＬＡ－ＧのゲノムおよびｃＤＮＡのマップを図１４Ａ～１４Ｂに示す。場合によって、Ｂ７ファミリーのメンバーは、ＣＤ８０、ＣＤ８６、プログラム死リガンド１（ＰＤ－Ｌ１）、プログラム死リガンド２（ＰＤ－Ｌ２）、ＣＤ２７５、ＣＤ２７６、Ｔ細胞活性化インヒビター１（ＶＴＣＮ１）を含有するＶセットドメイン、血小板受容体Ｇｉ２４、天然の細胞傷害誘発受容体３リガンド１（ＮＲ３Ｌ１）、およびＨＥＲＶ－Ｈ　ＬＴＲ結合２（ＨＨＬＡ２）を含み得る。例えば、Ｂ７ファミリーのメンバーは、ＰＤ－Ｌ１またはＰＤ－Ｌ２であり得る。場合によって、セリンプロテアーゼインヒビターは、セリンプロテアーゼインヒビター９（Ｓｐｉ９）であり得る。場合によって、ガレクチンは、ガレクチン－１、ガレクチン

－２、ガレクチン－３、ガレクチン－４、ガレクチン－５、ガレクチン－６、ガレクチン－７、ガレクチン－８、ガレクチン９、ガレクチン－１０、ガレクチン－１１、ガレクチン－１２、ガレクチン－１３、ガレクチン－１４、およびガレクチン－１５を含み得る。例えば、ガレクチンは、ガレクチン９であり得る。

【０２８９】

遺伝子改変された非ヒト動物は、１または複数の遺伝子の低減された発現および本明細書で開示される１または複数のトランス遺伝子を含み得る。場合によって、遺伝子改変された非ヒト動物は、ＮＬＲＣ５、ＴＡＰ１、ＣＸＣＬ１０、ＭＩＣＡ、ＭＩＣＢ、Ｃ３、ＣＩＩＴＡ、ＧＧＴＡ１、ＣＭＡＨ、およびＢ４ＧＡＬＮＴ２の１または複数の低減された発現、および、ＩＣＰ４７、ＣＤ４６、ＣＤ５５、ＣＤ５９、ＨＬＡ－Ｅ、ＨＬＡ－Ｇ（例えば、ＨＬＡ－Ｇ１、ＨＬＡ－Ｇ２、ＨＬＡ－Ｇ３、ＨＬＡ－Ｇ４、ＨＬＡ－Ｇ５、ＨＬＡ－Ｇ６、またはＨＬＡ－Ｇ７）、Ｂ２Ｍ、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＤ４７、Ｓｐｉ９、およびガレクチン９の１または複数をコードする１または複数のポリヌクレオチド挿入物を含む１または複数のトランス遺伝子を含み得る。場合によって、遺伝子改変された非ヒト動物は、ＧＧＴＡ１、ＣＭＡＨ、およびＢ４ＧＡＬＮＴ２の低減された発現、ならびに、ＨＬＡ－Ｇ（例えば、ＨＬＡ－Ｇ１、ＨＬＡ－Ｇ２、ＨＬＡ－Ｇ３、ＨＬＡ－Ｇ４、ＨＬＡ－Ｇ５、ＨＬＡ－Ｇ６、またはＨＬＡ－Ｇ７）、ＣＤ４７（例えば、ヒトＣＤ４７）、ＰＤ－Ｌ１（例えば、ヒトＰＤ－Ｌ１）、およびＰＤ－Ｌ２（例えば、ヒトＰＤ－Ｌ２）をコードする外因性ポリヌクレオチドを含み得る。場合によって、遺伝子改変された非ヒト動物は、ＧＧＴＡ１、ＣＭＡＨ、およびＢ４ＧＡＬＮＴ２の低減された発現、ならびに、ＨＬＡ－Ｅ、ＣＤ４７（例えば、ヒトＣＤ４７）、ＰＤ－Ｌ１（例えば、ヒトＰＤ－Ｌ１）、およびＰＤ－Ｌ２（例えば、ヒトＰＤ－Ｌ２）をコードする外因性ポリヌクレオチドを含み得る。場合によって、遺伝子改変された非ヒト動物は、ＮＬＲＣ５、Ｃ３、ＣＸＣ１０、ＧＧＴＡ１、ＣＭＡＨ、およびＢ４ＧＡＬＮＴ２の低減された発現、ならびに、ＨＬＡ－Ｇ（例えば、ＨＬＡ－Ｇ１、ＨＬＡ－Ｇ２、ＨＬＡ－Ｇ３、ＨＬＡ－Ｇ４、ＨＬＡ－Ｇ５、ＨＬＡ－Ｇ６、またはＨＬＡ－Ｇ７）、ＣＤ４７（例えば、ヒトＣＤ４７）、ＰＤ－Ｌ１（例えば、ヒトＰＤ－Ｌ１）、およびＰＤ－Ｌ２（例えば、ヒトＰＤ－Ｌ２）をコードする外因性ポリヌクレオチドを含み得る。場合によって、遺伝子改変された非ヒト動物は、ＴＡＰ１、Ｃ３、ＣＸＣ１０ＧＧＴＡ１、ＣＭＡＨ、およびＢ４ＧＡＬＮＴ２の低減された発現、ならびに、ＨＬＡ－Ｇ（例えば、ＨＬＡ－Ｇ１、ＨＬＡ－Ｇ２、ＨＬＡ－Ｇ３、ＨＬＡ－Ｇ４、ＨＬＡ－Ｇ５、ＨＬＡ－Ｇ６、またはＨＬＡ－Ｇ７）、ＣＤ４７（例えば、ヒトＣＤ４７）、ＰＤ－Ｌ１（例えば、ヒトＰＤ－Ｌ１）、およびＰＤ－Ｌ２（例えば、ヒトＰＤ－Ｌ２）をコードする外因性ポリヌクレオチドを含み得る。場合によって、遺伝子改変された非ヒト動物は、ＮＬＲＣ５、Ｃ３、ＣＸＣ１０、ＧＧＴＡ１、ＣＭＡＨ、およびＢ４ＧＡＬＮＴ２の低減された発現、ならびに、ＨＬＡ－Ｅ、ＣＤ４７（例えば、ヒトＣＤ４７）、ＰＤ－Ｌ１（例えば、ヒトＰＤ－Ｌ１）、およびＰＤ－Ｌ２（例えば、ヒトＰＤ－Ｌ２）をコードする外因性ポリヌクレオチドを含み得る。場合によって、遺伝子改変された非ヒト動物は、ＴＡＰ１、Ｃ３、ＣＸＣ１０、ＧＧＴＡ１、ＣＭＡＨ、およびＢ４ＧＡＬＮＴ２の低減された発現、ならびに、ＨＬＡ－Ｅをコードする外因性ポリヌクレオチドを含み得る。場合によって、遺伝子改変された非ヒト動物は、ＧＧＴＡ１の低減された発現、および、ＨＬＡ－Ｅをコードする１または複数のポリヌクレオチド挿入物を含むトランス遺伝子を含み得る。場合によって、遺伝子改変された非ヒト動物は、ＧＧＴＡ１の低減された発現、および、ＨＬＡ－Ｇ（例えば、ＨＬＡ－Ｇ１、ＨＬＡ－Ｇ２、ＨＬＡ－Ｇ３、ＨＬＡ－Ｇ４、ＨＬＡ－Ｇ５、ＨＬＡ－Ｇ６、またはＨＬＡ－Ｇ７）をコードする１または複数のポリヌクレオチド挿入物を含むトランス遺伝子を含み得る。場合によって、遺伝子改変された非ヒト動物は、Ｒｏｓａ２６プロモーター、例えばブタＲｏｓａ２６プロモーターと隣接して挿入されたＨＬＡ－Ｇ（例えば、ＨＬＡ－Ｇ１、ＨＬＡ－Ｇ２、ＨＬＡ－Ｇ３、ＨＬＡ－Ｇ４、ＨＬＡ－Ｇ５、ＨＬＡ－Ｇ６、またはＨＬＡ－Ｇ７）をコードする１または複数のポリヌクレオチド挿入物を含むトランス遺伝子を含み得る。場合によって、遺伝子改変された非ヒト動物は、ＮＬＲＣ５、

Ｃ３、ＧＧＴＡ１、ＣＭＡＨ、およびＢ４ＧＡＬＮＴ２の低減された発現、ならびに、タンパク質またはその機能的断片をコードするポリヌクレオチドを含むトランス遺伝子を含む場合があり、タンパク質は、ＨＬＡ－Ｇ１、Ｓｐｉ９、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＤ４７、およびガレクチン９を含む。場合によって、遺伝子改変された非ヒト動物は、ＴＡＰ１、Ｃ３、ＧＧＴＡ１、ＣＭＡＨ、およびＢ４ＧＡＬＮＴ２の低減された発現、ならびに、タンパク質またはその機能的断片をコードするポリヌクレオチドを含むトランス遺伝子を含む場合があり、タンパク質は、ＨＬＡ－Ｇ１、Ｓｐｉ９、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＤ４７、およびガレクチン９を含む。場合によって、遺伝子改変された非ヒト動物は、ＮＬＲＣ５、ＴＡＰ１、Ｃ３、ＧＧＴＡ１、ＣＭＡＨ、およびＢ４ＧＡＬＮＴ２の低減された発現、ならびに、タンパク質またはその機能的断片をコードするポリヌクレオチドを含むトランス遺伝子を含む場合があり、タンパク質は、ＨＬＡ－Ｇ１、Ｓｐｉ９、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＤ４７、およびガレクチン９を含む。場合によって、遺伝子改変された非ヒト動物は、ＮＬＲＣ５、Ｃ３、ＧＧＴＡ１、およびＣＸＣＬ１０の低減されたタンパク質発現、ならびに、タンパク質またはその機能的断片をコードするポリヌクレオチドを含むトランス遺伝子を含む場合があり、タンパク質は、ＨＬＡ－Ｇ１またはＨＬＡ－Ｅを含む。場合によって、遺伝子改変された非ヒト動物は、ＴＡＰ１、Ｃ３、ＧＧＴＡ１、およびＣＸＣＬ１０の低減されたタンパク質発現、ならびに、タンパク質またはその機能的断片をコードするポリヌクレオチドを含むトランス遺伝子を含む場合があり、タンパク質は、ＨＬＡ－Ｇ１またはＨＬＡ－Ｅを含む。場合によって、遺伝子改変された非ヒト動物は、ＮＬＲＣ５、ＴＡＰ１、Ｃ３、ＧＧＴＡ１、およびＣＸＣＬ１０の低減されたタンパク質発現、ならびに、タンパク質またはその機能的断片をコードするポリヌクレオチドを含むトランス遺伝子を含む場合があり、タンパク質は、ＨＬＡ－Ｇ１またはＨＬＡ－Ｅを含む。場合によって、本発明においてトランス遺伝子によってコードされるＣＤ４７、ＰＤ－Ｌ１、およびＰＤ－Ｌ２は、ヒトＣＤ４７、ヒトＰＤ－Ｌ１およびヒトＰＤ－Ｌ２であり得る。

【０２９０】

遺伝子改変された非ヒト動物は、動物のゲノム中の遺伝子座に挿入されたトランス遺伝子を含み得る。場合によって、トランス遺伝子は、ターゲティングされた遺伝子のプロモーターと隣接してまたはターゲティングされた遺伝子の内側に挿入され得る。場合によって、トランス遺伝子の挿入は、ターゲティングされた遺伝子の発現を低減させ得る。ターゲティングされた遺伝子は、本明細書で開示されるその発現が低減される遺伝子であり得る。例えば、トランス遺伝子は、ＮＬＲＣ５、ＴＡＰ１、ＣＸＣＬ１０、ＭＩＣＡ、ＭＩＣＢ、Ｃ３、ＣＩＩＴＡ、ＧＧＴＡ１、ＣＭＡＨ、およびＢ４ＧＡＬＮＴ２の１または複数のプロモーターと隣接してまたは１または複数の内側に挿入され得る。場合によって、トランス遺伝子は、ＧＧＴＡ１のプロモーターと隣接してまたはＧＧＴＡ１の内側に挿入され得る。場合によって、トランス遺伝子（例えば、ＣＤ４７トランス遺伝子）は、ある特定の種類の細胞においてトランス遺伝子が選択的に発現することを可能とするプロモーターと隣接して挿入され得る。例えば、ＣＤ４７トランス遺伝子は、血液細胞および脾臓細胞においてＣＤ４７トランス遺伝子が選択的に発現することを可能とするプロモーターと隣接して挿入され得る。そのようなプロモーターの１つは、ＧＧＴＡ１プロモーターであり得る。

【０２９１】

例えば、非ヒト動物は、感染細胞タンパク質４７（ＩＣＰ４７）、分化クラスター４６（ＣＤ４６）、分化クラスター５５（ＣＤ５５）、分化クラスター５９（ＣＤ５９）、ＨＬＡ－Ｅ、ＨＬＡ－Ｇ（例えば、ＨＬＡ－Ｇ１、ＨＬＡ－Ｇ２、ＨＬＡ－Ｇ３、ＨＬＡ－Ｇ４、ＨＬＡ－Ｇ５、ＨＬＡ－Ｇ６、またはＨＬＡ－Ｇ７）、Ｂ２Ｍ、Ｓｐｉ９、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＤ４７、ガレクチン９、これらの任意の機能的断片、またはこれらの任意の組合せの１または複数のポリヌクレオチド挿入物を含む１または複数のトランス遺伝子（例えば、外因性核酸配列）を含み得る。ＩＣＰ４７、ＣＤ４６、ＣＤ５５、ＣＤ５９、ＨＬＡ－Ｅ、ＨＬＡ－Ｇ（例えば、ＨＬＡ－Ｇ１、ＨＬＡ－Ｇ２、ＨＬＡ－Ｇ３、

ＨＬＡ－Ｇ４、ＨＬＡ－Ｇ５、ＨＬＡ－Ｇ６、またはＨＬＡ－Ｇ７）、またはＢ２Ｍをコードするポリヌクレオチドは、ＩＣＰ４７、ＣＤ４６、ＣＤ５５、ＣＤ５９、ＨＬＡ－Ｅ、ＨＬＡ－Ｇ（例えば、ＨＬＡ－Ｇ１、ＨＬＡ－Ｇ２、ＨＬＡ－Ｇ３、ＨＬＡ－Ｇ４、ＨＬＡ－Ｇ５、ＨＬＡ－Ｇ６、またはＨＬＡ－Ｇ７）、Ｂ２Ｍ、Ｓｐｉ９、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＤ４７、またはガレクチン９のヒトタンパク質の１または複数をコードし得る。非ヒト動物は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、またはそれよりも多くのトランス遺伝子を含み得る。例えば、非ヒト動物は、ＩＣＰ４７、ＣＤ４６、ＣＤ５５、ＣＤ５９、ＨＬＡ－Ｅ、ＨＬＡ－Ｇ（例えば、ＨＬＡ－Ｇ１、ＨＬＡ－Ｇ２、ＨＬＡ－Ｇ３、ＨＬＡ－Ｇ４、ＨＬＡ－Ｇ５、ＨＬＡ－Ｇ６、またはＨＬＡ－Ｇ７）、Ｂ２Ｍ、Ｓｐｉ９、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＤ４７、ガレクチン９、これらの任意の機能的断片、またはこれらの任意の組合せを含む１または複数のトランス遺伝子を含み得る。非ヒト動物はまた、ＩＣＰ４７をコードする単一のトランス遺伝子を含み得る。非ヒト動物は、ある場合には、ＣＤ５９をコードする単一のトランス遺伝子を含み得る。非ヒト動物は、ある場合には、ＨＬＡ－Ｇ（例えば、ＨＬＡ－Ｇ１、ＨＬＡ－Ｇ２、ＨＬＡ－Ｇ３、ＨＬＡ－Ｇ４、ＨＬＡ－Ｇ５、ＨＬＡ－Ｇ６、またはＨＬＡ－Ｇ７）をコードする単一のトランス遺伝子を含み得る。非ヒト動物は、ある場合には、ＨＬＡ－Ｅをコードする単一のトランス遺伝子を含み得る。非ヒト動物は、ある場合には、Ｂ２Ｍをコードする単一のトランス遺伝子を含み得る。非ヒト動物はまた、２またはそれよりも多くのトランス遺伝子を含む場合があり、２またはそれよりも多くのトランス遺伝子は、ＩＣＰ４７、ＣＤ４６、ＣＤ５５、ＣＤ５９、および／またはこれらの任意の組合せである。例えば、２またはそれよりも多くのトランス遺伝子は、ＣＤ５９およびＣＤ４６またはＣＤ５９およびＣＤ５５を含み得る。非ヒト動物はまた、３またはそれよりも多くのトランス遺伝子を含む場合があり、３またはそれよりも多くのトランス遺伝子は、ＩＣＰ４７、ＣＤ４６、ＣＤ５５、ＣＤ５９、またはこれらの任意の組合せを含み得る。例えば、３またはそれよりも多くのトランス遺伝子は、ＣＤ５９、ＣＤ４６、およびＣＤ５５を含み得る。非ヒト動物はまた、４またはそれよりも多くのトランス遺伝子を含む場合があり、４またはそれよりも多くのトランス遺伝子は、ＩＣＰ４７、ＣＤ４６、ＣＤ５５、およびＣＤ５９を含み得る。非ヒト動物は、ＩＣＰ４７、ＣＤ４６、ＣＤ５５、およびＣＤ５９を含む４またはそれよりも多くのトランス遺伝子を含み得る。

【０２９２】

トランス遺伝子と遺伝子破壊との組合せを使用することができる。非ヒト動物は、１または複数の低減された遺伝子および１または複数のトランス遺伝子を含み得る。例えば、発現が低減された１または複数の遺伝子は、ＮＬＲＣ５、ＴＡＰ１、ＧＧＴＡ１、Ｂ４ＧＡＬＮＴ２、ＣＭＡＨ、ＣＸＣＬ１０、ＭＩＣＡ、ＭＩＣＢ、Ｃ３、ＣＩＩＴＡ、および／またはこれらの任意の組合せのいずれか１つを含む場合があり、かつ、１または複数のトランス遺伝子は、ＩＣＰ４７、ＣＤ４６、ＣＤ５５、ＣＤ５９、これらの任意の機能的断片、および／またはこれらの任意の組合せを含む場合がある。例えば、多様な組合せを例示するためだけに述べると、それらの発現が破壊される、１または複数の遺伝子は、ＮＬＲＣ５を含む場合があり、かつ、１または複数のトランス遺伝子は、ＩＣＰ４７を含む。それらの発現が破壊される、１または複数の遺伝子はまた、ＴＡＰ１を含む場合があり、かつ、１または複数のトランス遺伝子は、ＩＣＰ４７を含む。それらの発現が破壊される、１または複数の遺伝子はまた、ＮＬＲＣ５およびＴＡＰ１を含む場合があり、かつ、１または複数のトランス遺伝子は、ＩＣＰ４７を含む。それらの発現が破壊される、１または複数の遺伝子はまた、ＮＬＲＣ５、ＴＡＰ１、およびＧＧＴＡ１を含む場合があり、かつ、１または複数のトランス遺伝子は、ＩＣＰ４７を含む。それらの発現が破壊される、１または複数の遺伝子はまた、ＮＬＲＣ５、ＴＡＰ１、Ｂ４ＧＡＬＮＴ２、およびＣＭＡＨを含む場合があり、かつ、１または複数のトランス遺伝子は、ＩＣＰ４７を含む。それらの発現が破壊される、１または複数の遺伝子はまた、ＮＬＲＣ５、ＴＡＰ１、ＧＧＴＡ１、Ｂ４ＧＡＬＮＴ２、およびＣＭＡＨを含む場合があり、かつ、１または複数のトラ

ンス遺伝子は、ＩＣＰ４７を含む。それらの発現が破壊される、１または複数の遺伝子はまた、ＮＬＲＣ５を含む場合があり、かつ、１または複数のトランス遺伝子は、ＣＤ５９を含む。それらの発現が破壊される、１または複数の遺伝子はまた、ＴＡＰ１を含む場合があり、かつ、１または複数のトランス遺伝子は、ＣＤ５９を含む。それらの発現が破壊される、１または複数の遺伝子はまた、ＮＬＲＣ５およびＴＡＰ１を含む場合があり、かつ、１または複数のトランス遺伝子は、ＣＤ５９を含む。それらの発現が破壊される、１または複数の遺伝子はまた、ＮＬＲＣ５、ＴＡＰ１、およびＧＧＴＡ１を含む場合があり、かつ、１または複数のトランス遺伝子は、ＣＤ５９を含む。それらの発現が破壊される、１または複数の遺伝子はまた、ＮＬＲＣ５、ＴＡＰ１、Ｂ４ＧＡＬＮＴ２、およびＣＭＡＨを含む場合があり、かつ、１または複数のトランス遺伝子は、ＣＤ５９を含む。それらの発現が破壊される、１または複数の遺伝子はまた、ＮＬＲＣ５、ＴＡＰ１、ＧＧＴＡ１、Ｂ４ＧＡＬＮＴ２、およびＣＭＡＨを含む場合があり、かつ、１または複数のトランス遺伝子は、ＣＤ５９を含む。

【０２９３】

場合によって、遺伝子の第１のエクソンは、遺伝子改変される。例えば、遺伝子改変され得る遺伝子の１または複数の第１のエクソンは、ＮＬＲＣ５、ＴＡＰ１、ＧＧＴＡ１、Ｂ４ＧＡＬＮＴ２、ＣＭＡＨ、ＣＸＣＬ１０、ＭＩＣＡ、ＭＩＣＢ、Ｃ３、ＣＩＩＴＡ、およびこれらの任意の組合せからなる群から選択される遺伝子であり得る。例えば、図１１２Ａは、ＮＬＣＲ５遺伝子の第１のエクソンをターゲティングしたガイドＲＮＡを示す。他の場合には、遺伝子の第２のエクソンがターゲティングされる。例えば、図１０５、図１０６、および図１０７は、第１および第２のエクソンをターゲティングするガイドＲＮＡを作成するためのプライマー対の関連配列、および、シーケンシングによって遺伝子改変を決定するためのプライマー配列を示す。

【０２９４】

使用することができ、かつ具体的に想定されるトランス遺伝子は、本明細書で開示される遺伝子、例えば、ＩＣＰ４７、ＣＤ４６、ＣＤ５５、ＣＤ５９、ＨＬＡ－Ｅ、ＨＬＡ－Ｇ（例えば、ＨＬＡ－Ｇ１、ＨＬＡ－Ｇ２、ＨＬＡ－Ｇ３、ＨＬＡ－Ｇ４、ＨＬＡ－Ｇ５、ＨＬＡ－Ｇ６、またはＨＬＡ－Ｇ７）、Ｂ２Ｍ、Ｓｐｉ９、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＤ４７、ガレクチン９、これらの任意の機能的断片、および／またはこれらの任意の組合せに対してある特定の同一性および／または相同性を呈する遺伝子を含み得る。したがって、少なくとも６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９８％、もしくは９９％、または少なくともほぼこれらの比率の相同性、例えば、少なくとも９９％～９０％、９０％～８０％、８０％～７０％、７０％～６０％、または少なくともほぼこれらの比率の相同性を（核酸またはタンパク質レベルで）遺伝子が呈する場合、それをトランス遺伝子として使用できることが想定される。少なくとも６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、もしくは９９％、または少なくともほぼこれらの比率の同一性、例えば、少なくとも９９％～９０％、９０％～８０％、８０％～７０％、７０％～６０％、または少なくともほぼこれらの比率の同一性を（核酸またはタンパク質レベルで）呈する遺伝子をトランス遺伝子として使用できることも想定される。

【０２９５】

非ヒト動物はまた、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、またはそれよりも多くのドミナントネガティブトランス遺伝子を含み得る。ドミナントネガティブトランス遺伝子の発現は、ドミナントネガティブトランス遺伝子の野生型対応物の発現および／または機能を抑制し得る。したがって、例えば、ドミナントネガティブトランス遺伝子Ｘを含む非ヒト動物は、発現が低減されたＸ遺伝子を含む異なる非ヒト動物と比較して類似の表現型を有し得る。１または複数のドミナントネガティブトランス遺伝子は、ドミナントネガティブＮＬＲＣ５、ドミナントネガティブＴＡＰ１、ドミナントネガティブＧＧＴＡ１、ドミナントネガティブＣＭＡＨ、ドミナントネガティブＢ４ＧＡＬＮＴ２、ドミナントネガティブＣＸＣＬ１０、ドミナントネガティブＭＩＣＡ、ドミナントネガティブＭＩＣＢ、ドミナントネガテ

ィブＣＩＩＴＡ、ドミナントネガティブＣ３、またはこれらの任意の組合せであり得る。
【０２９６】
また、遺伝子発現を抑制し得る、例えば、遺伝子をノックダウンし得る、１または複数の核酸をコードする、１または複数のトランス遺伝子を含む非ヒト動物も提示される。遺伝子発現を抑制するＲＮＡは、ｓｈＲＮＡ、ｓｉＲＮＡ、ＲＮＡｉ、およびマイクロＲＮＡを含み得るが、これらに限定されない。例えば、ｓｉＲＮＡ、ＲＮＡｉ、および／またはマイクロＲＮＡを非ヒト動物に与えて遺伝子発現を抑制することができる。さらに、非ヒト動物は、ｓｈＲＮＡをコードする、１または複数のトランス遺伝子を含み得る。ｓｈＲＮＡは、特定の遺伝子に特異的であり得る。例えば、ｓｈＲＮＡは、本出願で記載される任意の遺伝子であって、ＮＬＲＣ５、ＴＡＰ１、ＧＧＴＡ１、Ｂ４ＧＡＬＮＴ２、ＣＭＡＨ、ＣＸＣＬ１０、ＭＩＣＡ、ＭＩＣＢ、Ｂ４ＧＡＬＮＴ２、ＣＩＩＴＡ、Ｃ３、および／またはこれらの任意の組合せを含むがこれらに限定されない遺伝子に特異的であり得る。
【０２９７】
対象に移植された場合に、遺伝子改変された非ヒト動物由来の細胞、組織、または臓器は、遺伝子改変されていない対応物由来の細胞、組織、または臓器と比較して、対象においてより低い免疫応答（例えば、移植片拒絶）を誘発し得る。場合によって、免疫応答は、Ｔ細胞（例えば、ＣＤ８＋Ｔ細胞および／またはＣＤ４＋Ｔ細胞）およびＮＫ細胞の活性化、増殖および細胞傷害性を含み得る。したがって、本明細書で開示される遺伝子改変された細胞の表現型は、細胞をＮＫ細胞、Ｔ細胞（例えば、ＣＤ８＋Ｔ細胞またはＣＤ４＋Ｔ細胞）と共培養し、ＮＫ細胞またはＴ細胞の活性化、増殖および細胞傷害性を試験することによって測定することができる。場合によって、遺伝子改変された細胞によって誘導されたＴ細胞またはＮＫ細胞の活性化、増殖および細胞傷害性は、遺伝子改変されていない細胞によって誘導されたものより低い場合がある。場合によって、本発明における遺伝子改変された細胞の表現型は、酵素結合免疫スポット（ＥＬＩＳＰＯＴ）アッセイによって測定することができる。
【０２９８】
１または複数のトランス遺伝子は、異なる種に由来し得る。例えば、１または複数のトランス遺伝子は、ヒト遺伝子、マウス遺伝子、ラット遺伝子、ブタ遺伝子、ウシ遺伝子、イヌ遺伝子、ネコ遺伝子、サル遺伝子、チンパンジー遺伝子、またはこれらの任意の組合せを含み得る。例えば、トランス遺伝子は、ヒト遺伝子的配列を有するヒトに由来し得る。１または複数のトランス遺伝子は、ヒト遺伝子を含み得る。場合によって、１または複数のトランス遺伝子は、アデノウイルス遺伝子ではない。
【０２９９】
トランス遺伝子は、非ヒト動物のゲノムへと、ランダムに挿入することもでき、部位特異的に挿入することもできる。例えば、トランス遺伝子は、非ヒト動物のゲノム内のランダムな遺伝子座へと挿入することができる。これらのトランス遺伝子は、ゲノム中のいずれの場所に挿入されても完全に機能的であり得る。例えば、トランス遺伝子は、それ自体のプロモーターをコードする場合もあり、内因性プロモーターの制御下にある位置へと挿入される場合もある。代替的に、トランス遺伝子は、遺伝子のイントロンもしくは遺伝子のエクソン、プロモーター、または非コード領域などの遺伝子へと挿入することができる。トランス遺伝子は、遺伝子の第１のエクソンに組み込まれる場合がある。
【０３００】
ある場合には、トランス遺伝子の１つを超えるコピーを、ゲノム内の、１つを超えるランダムな遺伝子座へと挿入することができる。例えば、複数のコピーを、ゲノム内のランダムな遺伝子座へと挿入することができる。これは、トランス遺伝子を、ランダムに、１回挿入する場合と比較した、全発現の増大をもたらし得る。代替的に、トランス遺伝子のコピーを、ある遺伝子へと挿入し、トランス遺伝子の別のコピーを、異なる遺伝子へと挿入することもできる。トランス遺伝子は、非ヒト動物のゲノム内の特異的遺伝子座へと挿入され得るようにターゲティングすることができる。

【０３０１】
トランス遺伝子の発現は、１または複数のプロモーターにより制御することができる。プロモーターは、遍在性プロモーター、組織特異的プロモーターまたは誘導性プロモーターであり得る。プロモーターと隣接して挿入されるトランス遺伝子の発現は、調節することができる。例えば、遍在性プロモーターの近傍に、またはこの隣にトランス遺伝子が挿入された場合、トランス遺伝子は、非ヒト動物の全ての細胞で発現されることになる。一部の遍在性プロモーターは、ＣＡＧＧＳプロモーター、ｈＣＭＶプロモーター、ＰＧＫプロモーター、ＳＶ４０プロモーター、またはＲｏｓａ２６プロモーターであり得る。
【０３０２】
プロモーターは、内因性プロモーターの場合もあり、外因性プロモーターの場合もある。例えば、１または複数のトランス遺伝子は、内因性または外因性のＲｏｓａ２６プロモーターと隣接して挿入することができる。さらに、プロモーターは非ヒト動物に特異的であり得る。例えば、１または複数のトランス遺伝子は、ブタＲｏｓａ２６プロモーターと隣接して挿入することができる。
【０３０３】
組織特異的プロモーター（これは細胞特異的プロモーターと同義であり得る）を使用して、発現の位置を制御することができる。例えば、１または複数のトランス遺伝子は、組織特異的プロモーターと隣接して挿入することができる。組織特異的プロモーターは、ＦＡＢＰプロモーター、Ｌｃｋプロモーター、ＣａｍＫＩＩプロモーター、ＣＤ１９プロモーター、ケラチンプロモーター、アルブミンプロモーター、ａＰ２プロモーター、インスリンプロモーター、ＭＣＫプロモーター、ＭｙＨＣプロモーター、ＷＡＰプロモーター、またはＣｏｌ２Ａプロモーターであり得る。例えば、プロモーターは、膵臓特異的プロモーター、例えばインスリンプロモーターであり得る。
【０３０４】
誘導性プロモーターも同様に、使用することができる。これらの誘導性プロモーターは、所望の場合、誘導剤を添加または除去することにより、オンにすることもでき、オフにすることもできる。誘導性プロモーターは、Ｌａｃ、ｔａｃ、ｔｒｃ、ｔｒｐ、ａｒａＢＡＤ、ｐｈｏＡ、ｒｅｃＡ、ｐｒｏＵ、ｃｓｔ－１、ｔｅｔＡ、ｃａｄＡ、ｎａｒ、ＰＬ、ｃｓｐＡ、Ｔ７、ＶＨＢ、Ｍｘ、および／またはＴｒｅｘであり得ることが想定される。
【０３０５】
本明細書に記載される非ヒト動物または細胞は、インスリンをコードするトランス遺伝子を含み得る。インスリンをコードするトランス遺伝子は、ヒト遺伝子、マウス遺伝子、ラット遺伝子、ブタ遺伝子、ウシ遺伝子、イヌ遺伝子、ネコ遺伝子、サル遺伝子、チンパンジー遺伝子、または任意の他の哺乳動物遺伝子であり得る。例えば、インスリンをコードするトランス遺伝子は、ヒト遺伝子であり得る。インスリンをコードするトランス遺伝子はまた、キメラ遺伝子、例えば部分的にヒト遺伝子であり得る。
【０３０６】
トランス遺伝子の発現は、トランス遺伝子の転写物のレベルを検出することによって測定することができる。例えば、トランス遺伝子の発現は、ノーザンブロッティング、ヌクレアーゼ保護アッセイ（例えば、ＲＮアーゼ保護アッセイ）、逆転写ＰＣＲ、定量ＰＣＲ（例えば、リアルタイム定量的逆転写ＰＣＲなどのリアルタイムＰＣＲ）、ｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション（例えば、蛍光ｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション（ＦＩＳＨ））、ドットブロット解析、ディファレンシャルディスプレイ、遺伝子発現のシリアル解析、サブトラクティブハイブリダイゼーション、マイクロアレイ、ナノストリング、および／またはシーケンシング（例えば、次世代シーケンシング）によって測定することができる。場合によって、トランス遺伝子の発現は、遺伝子によってコードされるタンパク質を検出することによって測定することができる。例えば、１または複数の遺伝子の発現は、タンパク質免疫染色、タンパク質免疫沈降、電気泳動（例えば、ＳＤＳ－ＰＡＧＥ）、ウエスタンブロッティング、ビシンコニン酸アッセイ、分光光度法、質量分析、酵素アッセイ（例えば、酵素結合免疫吸着アッセイ）、免疫組織化学、フローサイトメトリー

、および／または免疫細胞化学によって測定することができる。場合によって、トランス遺伝子の発現は、顕微鏡法によって測定することができる。顕微鏡法は、光学、電子、または走査型プローブ顕微鏡法であり得る。場合によって、光学顕微鏡法は、明視野、斜光照明、交差偏光、分散染色、暗視野、位相コントラスト、微分干渉コントラスト、干渉反射顕微鏡法、蛍光（例えば、粒子、例えば細胞が免疫染色されている場合）、共焦点、単一平面照明顕微鏡法、ライトシート蛍光顕微鏡法、デコンボリューション、または連続時間符号化振幅顕微鏡法の使用を含む。

【０３０７】

トランス遺伝子の挿入は、遺伝子型判定によって検証することができる。遺伝子型判定の方法は、シーケンシング、制限酵素断片長多型同定（ＲＦＬＰＩ）、ランダム増幅多型検出（ＲＡＰＤ）、増幅断片長多型検出（ＡＦＬＰＤ）、ＰＣＲ（例えば、ロングレンジＰＣＲ、またはステップワイズＰＣＲ）、アレル特異的オリゴヌクレオチド（ＡＳＯ）プローブ、およびＤＮＡマイクロアレイまたはビーズへのハイブリダイゼーションを含み得る。場合によって、遺伝子型判定は、シーケンシングによって実施され得る。場合によって、シーケンシングは、高忠実度シーケンシングであり得る。シーケンシングの方法は、マクサム・ギルバートシーケンシング、連鎖停止法（例えば、サンガーシーケンシング）、ショットガンシーケンシング、およびブリッジＰＣＲを含み得る。場合によって、遺伝子型判定は、次世代シーケンシングによって実施され得る。次世代シーケンシングの方法は、超並列シグネチャーシーケンシング、コロニーシーケンシング、パイロシーケンシング（例えば、４５４　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓによって開発されたパイロシーケンシング）、単分子リアルタイムシーケンシング（例えば、Ｐａｃｉｆｉｃ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓによる）、イオン半導体シーケンシング（例えば、Ｉｏｎ　Ｔｏｒｒｅｎｔ半導体シーケンシングによる）、シーケンシング・バイ・シンセシス（例えば、ＩｌｌｕｍｉｎａによるＳｏｌｅｘａシーケンシングによる）、ライゲーションによるシーケンシング（例えば、Ａｐｐｌｉｅｄ　ＢｉｏｓｙｓｔｅｍｓによるＳＯＬｉＤシーケンシング）、ＤＮＡナノボールシーケンシング、およびヘリスコープ単分子シーケンシングを含み得る。場合によって、本発明における非ヒト動物の遺伝子型判定は、全ゲノムのシーケンシング解析を含み得る。

【０３０８】

場合によって、動物におけるトランス遺伝子の挿入は、トランス遺伝子の一部またはトランス遺伝子全体をシーケンシング（例えば、次世代シーケンシング）することによって検証することができる。例えば、ブタにおけるＲｏｓａ２６プロモーターと隣接したトランス遺伝子の挿入は、例えばフォワードプライマー５’－ｃｇｃｃｔａｇａｇａａｇａｇｇｃｔｇｔｇ－３’（配列番号３５）、およびリバースプライマー５’－ｃｔｇｃｔｇｔｇｇｃｔｇｔｇｇｔｇｔａｇ－３’（配列番号３６）を使用したＲｏｓａのエクソン１～４の次世代シーケンシングによって検証することができる。

【表２】

表2.例示的なトランス遺伝子のcDNA配列*

配列番号	遺伝子	受託番号
37	CD46	NM_213888
38	CD55	AF228059.1
39	CD59	AF020302
40	ICP47	EU445532.1
41	HLA-G1	NM_002127.5
42	HLA-E	NM_005516.5
43	ヒト β-2- ミクログロブリン	NM_004048.2
44	ヒト PD-L1	NM_001267706.1
45	ヒト PD-L2	NM_025239.3
46	ヒト Spi9	NM_004155.5
47	ヒト CD47	NM_001777.3
48	ヒトガレクチン-9	NM_009587.2

* 表2の配列は表18に見出すことができる。

【表３】

表3.例示的なトランス遺伝子によってコードされるタンパク質の配列 *

配列番号	タンパク質	受託番号
49	CD46	NP_999053.1
50	CD55	AAG14412.1
51	CD59	AAC67231.1
52	ICP47	ACA28836.1
53	HLA-G1	NP_002118.1
54	HLA-E	NP_005507.3
55	ヒト β-2- ミクログロブリン	NP_004039.1
56	ヒト PD-L1	NP_001254635.1
57	ヒト PD-L2	NP_079515.2
58	ヒト Spi9	NP_004146.1
59	ヒト CD47	NP_001768.1
60	ヒトガレクチン-9	NP_033665.1

* 表3の配列は表18に見出すことができる。

【０３０９】

非ヒト動物の集団

単一の非ヒト動物、そしてまた非ヒト動物の集団が本明細書で提供される。非ヒト動物の集団は、遺伝子的に同一であり得る。非ヒト動物の集団はまた、表現型が同一であり得る。非ヒト動物の集団は、表現型が同一かつ遺伝子的に同一であり得る。

【０３１０】

遺伝子改変され得る非ヒト動物の集団が本明細書でさらに提供される。例えば、集団は、少なくとも２、５、１０、５０、１００、もしくは２００、または少なくともほぼこれらの数の本明細書で開示される非ヒト動物を含み得る。集団の非ヒト動物は、同一の表現型を有し得る。例えば、集団の非ヒト動物は、クローンであり得る。非ヒト動物の集団は、同一の身体的特徴を有し得る。同一の表現型を有する集団の非ヒト動物は、同じトランス遺伝子（複数可）を含み得る。同一の表現型を有する集団の非ヒト動物はまた、発現が低減された同じ遺伝子（複数可）を含み得る。同一の表現型を有する集団の非ヒト動物はまた、発現が低減された同じ遺伝子（複数可）を含み、かつ同じトランス遺伝子（複数可）を含み得る。非ヒト動物の集団は、少なくとも２、５、１０、５０、１００、もしくは２００、または少なくともほぼこれらの数の、同一の表現型を有する非ヒト動物を含み得る。例えば、任意の特定の同腹仔の表現型は、同一の表現型を有し得る（例えば、一例では、１から約２０のいずれかの非ヒト動物）。集団の非ヒト動物は、同一の表現型を有するブタであり得る。

【０３１１】

集団の非ヒト動物は、同一の遺伝子型を有し得る。例えば、集団中の非ヒト動物の染色体における全ての核酸配列は同一であり得る。同一の遺伝子型を有する集団の非ヒト動物は、同じトランス遺伝子（複数可）を含み得る。同一の遺伝子型を有する集団の非ヒト動物はまた、発現が低減された同じ遺伝子（複数可）を含み得る。同一の遺伝子型を有する集団の非ヒト動物はまた、発現が低減された同じ遺伝子（複数可）を含み、かつ同じトランス遺伝子（複数可）を含み得る。非ヒト動物の集団は、少なくとも２、５、５０、１００、もしくは２００、または少なくともほぼこれらの数の、同一の遺伝子型を有する非ヒト動物を含み得る。集団の非ヒト動物は、同一の遺伝子型を有するブタであり得る。

【０３１２】

同一の遺伝子型および／または表現型を有する２またはそれよりも多くの非ヒト動物由来の細胞は、寛容化ワクチンにおいて使用することができる。場合によって、本明細書で開示される寛容化ワクチンは、同一の遺伝子型および／または表現型を有する２またはそれよりも多くの非ヒト動物（例えば、ブタ）由来の複数の細胞（例えば、遺伝子改変された細胞）を含み得る。移植片に対してレシピエントを免疫寛容化させる方法は、同一の遺伝子型または表現型を有する２またはそれよりも多くの非ヒト動物由来の複数の細胞（例えば、遺伝子改変された細胞）を含む寛容化ワクチンをレシピエントに投与することを含み得る。

【０３１３】

同一の遺伝子型および／または表現型を有する２またはそれよりも多くの非ヒト動物由来の細胞は、移植において使用することができる。場合によって、移植片（例えば、異種移植片または同種移植片）は、同一の遺伝子型および／または表現型を有する２またはそれよりも多くの非ヒト動物由来の複数の細胞を含み得る。本明細書に記載される方法の実施形態では、例えばそれを必要とする対象において疾患を処置する方法は、同一の遺伝子型および／または表現型を有する２またはそれよりも多くの非ヒト動物由来の複数の細胞（例えば、遺伝子改変された細胞）を移植することを含み得る。

【０３１４】

非ヒト動物の集団は、当技術分野で公知の任意の方法を使用して作製することができる。場合によって、非ヒト動物の集団は、交配によって作製され得る。例えば、同系交配を使用して、表現型が同一または遺伝子的に同一である非ヒト動物または非ヒト動物の集団を作製することができる。例えば、同胞から同胞へ、または親から子へ、または孫から祖父母へ、または曾孫から曾祖父母への同系交配を使用することができる。連続するラウンドの同系交配は、最終的に、表現型が同一または遺伝子的に同一である非ヒト動物を産生

し得る。例えば、少なくとも２、３、４、５、１０、２０、３０、４０、もしくは５０世代、または少なくともほぼこれらの世代数の同系交配は、表現型が同一かつ／または遺伝子的に同一である非ヒト動物を産生し得る。１０～２０世代の同系交配の後、非ヒト動物の遺伝子の成立ちは少なくとも９９％純粋であると考えられる。連続的な同系交配は、本質的に同質の非ヒト動物、または、非ヒト動物は同一の双子を有しない場合があるので同質に近い非ヒト動物に繋がり得る。

【０３１５】

交配は、同じ遺伝子型を有する非ヒト動物を使用して実施することができる。例えば、非ヒト動物は、発現が低減された同じ遺伝子（複数可）を有し、かつ／または同じトランス遺伝子（複数可）を有する。交配はまた、異なる遺伝子型を有する非ヒト動物を使用して実施することもできる。交配は、遺伝子改変された非ヒト動物および遺伝子改変されていない非ヒト動物、例えば、遺伝子改変された雌ブタおよび野生型雄ブタ、または遺伝子改変された雄ブタおよび野生型雌ブタを使用して実施することができる。所望の非ヒト動物を産生するために、交配の全てのこれらの組合せを使用することができる。

【０３１６】

遺伝子改変された非ヒト動物の集団はまた、クローニングによっても作製することができる。例えば、遺伝子改変された非ヒト動物細胞の集団は、遺伝子的に同一または表現型が同一の個々の非ヒト動物の類似の集団を無性的に産生することができる。クローニングは、双胎形成（例えば、胚から１または複数の細胞を分離し、それを新たな胚に成長させる）、体細胞核移入、または人工授精などの様々な方法によって実施することができる。方法のさらなる詳細は、本開示の全体を通して提供される。

【０３１７】

ＩＩ．遺伝子改変された細胞

疾患を処置または予防するために使用できる１または複数の遺伝子改変された細胞が本明細書で開示される。これらの遺伝子改変された細胞は、遺伝子改変された非ヒト動物由来のものであり得る。例えば、上記に開示された遺伝子改変された非ヒト動物を１または複数の細胞が単離されるようにプロセシングして、単離された遺伝子改変された細胞を産生することができる。これらの単離された細胞はまた、場合によって、さらに遺伝子改変された細胞であり得る。しかしながら、細胞は、例えば、改変されたまたは改変されていないヒトまたは非ヒト動物の細胞を使用して動物の外側で、ｅｘ　ｖｉｖｏで改変され得る。例えば、細胞（ヒトおよび非ヒト動物の細胞を含む）は、培養物中で改変され得る。遺伝子改変された細胞を使用して、本明細書に記載される遺伝子改変された非ヒト動物を生成できることも想定される。場合によって、遺伝子改変された細胞は、遺伝子改変された動物から単離され得る。場合によって、遺伝子改変された細胞は、遺伝子改変されていない動物由来の細胞に由来し得る。細胞の単離は、初代細胞を単離して培養する方法を含む、当技術分野で公知の方法によって実施することができる。遺伝子改変された細胞はヒトから抽出されたものではないことが具体的に想定される。

【０３１８】

したがって、全体を通して記載される様々な作製方法を含む遺伝子改変された非ヒト動物に適用できるあらゆることが、本発明においても当てはまり得る。例えば、破壊される全ての遺伝子および過剰発現されるトランス遺伝子は、本発明において使用される遺伝子改変された細胞の作製に適用することができる。さらに、全体を通して記載される遺伝子改変された非ヒト動物における遺伝子の遺伝子型および発現を試験する任意の方法は、細胞の遺伝子改変を試験するために使用することができる。

【０３１９】

遺伝子改変された細胞は、Ｌａｕｒａｓｉａｔｈｅｒｉａ上目のメンバーまたは非ヒト霊長類動物に由来し得る。そのような遺伝子改変された細胞は、Ｌａｕｒａｓｉａｔｈｅｒｉａ上目のメンバーまたは非ヒト霊長類動物から単離され得る。あるいは、そのような遺伝子改変された細胞は、Ｌａｕｒａｓｉａｔｈｅｒｉａ上目のメンバーまたは非ヒト霊長類動物に由来し得る。例えば、遺伝子改変された細胞は、例えば、細胞培養または遺伝

子改変の方法を使用して、Ｌａｕｒａｓｉａｔｈｅｒｉａ上目のメンバーまたは非ヒト霊長類動物から単離された細胞から作製することができる。

【０３２０】

遺伝子改変された細胞、例えば、遺伝子改変された動物由来の細胞またはｅｘ　ｖｉｖｏで作製された細胞を解析および分取することができる。場合によって、遺伝子改変された細胞は、フローサイトメトリー、例えば蛍光活性化細胞分取によって解析および分取することができる。例えば、トランス遺伝子を発現する遺伝子改変された細胞は、トランス遺伝子によってコードされるポリペプチドを認識する標識（例えば、蛍光標識）に基づくフローサイトメトリーを使用して検出し、他の細胞から精製することができる。

【０３２１】

場合によって、遺伝子改変された細胞は、免疫応答を低減し、阻害し、または消失させることができる。例えば、遺伝子改変は、細胞のエフェクター機能を減少させ、増殖を減少させ、持続性を減少させ、かつ／または免疫細胞においてグランザイムＢおよびＣＤ１０７アルファなどの細胞溶解エフェクター分子の発現を低減させる場合がある。免疫細胞は、単球および／またはマクロファージであり得る。場合によって、ＩＦＮ－ｇなどのＴ細胞由来サイトカインは、ＩＦＮ－ガンマの分泌を介してマクロファージを活性化させ得る。場合によって、Ｔ細胞活性化が阻害され、マクロファージの阻害もまた引き起こし得る。

【０３２２】

非ヒト動物およびヒト幹細胞を含む幹細胞を使用することができる。幹細胞は、生存する人間を生成する能力を有しない。例えば、幹細胞は、生存する人間を生成できないように非可逆的に分化し得る。幹細胞は、生存するヒトを生成できない限り、多能性であり得る。

【０３２３】

遺伝子改変された非ヒト動物に関するセクションにおいて上記で論じたように、遺伝子改変された細胞は、発現が低減された１または複数の遺伝子を含み得る。遺伝子改変された非ヒト動物について上記で開示されるものと同じ遺伝子を破壊することができる。例えば、遺伝子改変された細胞は、発現が破壊される（例えば、低減された）１または複数の遺伝子を含み、１または複数の遺伝子は、ＮＬＲＣ５、ＴＡＰ１、ＧＧＴＡ１、Ｂ４ＧＡＬＮＴ２、ＣＭＡＨ、ＣＸＣＬ１０、ＭＩＣＡ、ＭＩＣＢ、Ｃ３、ＣＩＩＴＡおよび／またはこれらの任意の組合せを含む。さらに、遺伝子改変された細胞は、１または複数のポリヌクレオチド挿入物を含む１または複数のトランス遺伝子を含み得る。例えば、遺伝子改変された細胞は、ＩＣＰ４７、ＣＤ４６、ＣＤ５５、ＣＤ５９、ＨＬＡ－Ｅ、ＨＬＡ－Ｇ（例えば、ＨＬＡ－Ｇ１、ＨＬＡ－Ｇ２、ＨＬＡ－Ｇ３、ＨＬＡ－Ｇ４、ＨＬＡ－Ｇ５、ＨＬＡ－Ｇ６、またはＨＬＡ－Ｇ７）、Ｂ２Ｍ、Ｓｐｉ９、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＤ４７、ガレクチン９、これらの任意の機能的断片、またはこれらの任意の組合せの１または複数のポリヌクレオチド挿入物を含む１または複数のトランス遺伝子を含み得る。遺伝子改変された細胞は、１または複数の低減された遺伝子および１または複数のトランス遺伝子を含み得る。例えば、発現が低減された１または複数の遺伝子は、ＮＬＲＣ５、ＴＡＰ１、ＧＧＴＡ１、Ｂ４ＧＡＬＮＴ２、ＣＭＡＨ、ＣＸＣＬ１０、ＭＩＣＡ、ＭＩＣＢ、ＣＩＩＴＡ、および／またはこれらの任意の組合せのいずれか１つを含む場合があり、かつ１または複数のトランス遺伝子は、ＩＣＰ４７、ＣＤ４６、ＣＤ５５、ＣＤ５９、ＨＬＡ－Ｅ、ＨＬＡ－Ｇ（例えば、ＨＬＡ－Ｇ１、ＨＬＡ－Ｇ２、ＨＬＡ－Ｇ３、ＨＬＡ－Ｇ４、ＨＬＡ－Ｇ５、ＨＬＡ－Ｇ６、またはＨＬＡ－Ｇ７）、Ｂ２Ｍ、Ｓｐｉ９、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＤ４７、ガレクチン９、これらの任意の機能的断片、および／またはこれらの任意の組合せを含む場合がある。場合によって、遺伝子改変された細胞は、ＮＬＲＣ５、Ｃ３、ＧＧＴＡ１、ＣＭＡＨ、およびＢ４ＧＡＬＮＴ２の低減された発現、および、タンパク質またはその機能的断片をコードするポリヌクレオチドを含むトランス遺伝子を含む場合があり、タンパク質は、ＨＬＡ－Ｇ１、Ｓｐｉ９、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＤ４７、およびガレクチン９を含む。場合によって、遺伝子改変された細胞は、

ＴＡＰ１、Ｃ３、ＧＧＴＡ１、ＣＭＡＨ、およびＢ４ＧＡＬＮＴ２の低減された発現、ならびに、タンパク質またはその機能的断片をコードするポリヌクレオチドを含むトランス遺伝子を含む場合があり、タンパク質は、ＨＬＡ－Ｇ１、Ｓｐｉ９、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＤ４７、およびガレクチン９を含む。場合によって、遺伝子改変された細胞は、ＮＬＲＣ５、ＴＡＰ１、Ｃ３、ＧＧＴＡ１、ＣＭＡＨ、およびＢ４ＧＡＬＮＴ２の低減された発現、ならびに、タンパク質またはその機能的断片をコードするポリヌクレオチドを含むトランス遺伝子を含み得、タンパク質は、ＨＬＡ－Ｇ１、Ｓｐｉ９、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＤ４７、およびガレクチン９を含む。場合によって、本発明においてトランス遺伝子によってコードされるＣＤ４７、ＰＤ－Ｌ１、およびＰＤ－Ｌ２は、ヒトＣＤ４７、ヒトＰＤ－Ｌ１およびヒトＰＤ０－Ｌ２であり得る。場合によって、遺伝子改変された細胞は、その表面をＣＤ４７でコーティングされ得る。細胞の表面におけるＣＤ４７のコーティングは、細胞表面をビオチン化した後、ビオチン化された細胞をストレプトアビジン－ＣＤ４７キメラタンパク質と共にインキュベートすることによって達成することができる。コーティングされるＣＤ４７は、ヒトＣＤ４７であり得る。

【０３２４】

遺伝子改変された非ヒト動物に関するセクションにおいて上記で論じたように、遺伝子改変された細胞は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０またはそれよりも多くの破壊された遺伝子を含み得る。遺伝子改変された細胞はまた、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、またはそれよりも多くのトランス遺伝子も含み得る。

【０３２５】

上記で詳細に論じたように、遺伝子改変された細胞、例えばブタ細胞はまた、ドミナントネガティブトランス遺伝子、および／または１または複数のノックダウン遺伝子を発現するトランス遺伝子を含み得る。これも上記で論じたように、トランス遺伝子の発現は、１または複数のプロモーターによって制御され得る。

【０３２６】

遺伝子改変された細胞は、組織または臓器由来の１または複数の細胞であってよく、組織または臓器は、脳、肺、肝臓、心臓、脾臓、膵臓、小腸、大腸、骨格筋、平滑筋、皮膚、骨、脂肪組織、毛髪、甲状腺、気管、胆嚢、腎臓、尿管、膀胱、大動脈、静脈、食道、横隔膜、胃、直腸、副腎、気管支、耳、目、網膜、生殖器、視床下部、喉頭、鼻、舌、脊髄、または尿管、子宮、卵巣および精巣を含む。例えば、遺伝子改変された細胞、例えばブタ細胞は、脳、心臓、肝臓、皮膚、腸、肺、腎臓、眼、小腸、または膵臓由来のものであり得る。場合によって、遺伝子改変された細胞は、膵臓由来のものであり得る。より具体的には、膵臓細胞は、島細胞であり得る。さらに、１または複数の細胞は、膵α細胞、膵β細胞、膵δ細胞、膵Ｆ細胞（例えば、ＰＰ細胞）、または膵ε細胞であり得る。例えば、遺伝子改変された細胞は、膵β細胞であり得る。本明細書で開示される組織または臓器は、１または複数の遺伝子改変された細胞を含み得る。組織または臓器は、本出願に記載される１または複数の遺伝子改変された動物由来のものであってよく、例えば、１または複数の遺伝子改変されたブタ由来の膵島などの膵臓組織であり得る。

【０３２７】

遺伝子改変された細胞、例えばブタ細胞は、１または複数の種類の細胞を含んでよく、１または複数の種類の細胞は、毛胞、角化細胞、性腺刺激物質産生細胞、副腎皮質刺激ホルモン産生細胞（ｃｏｒｔｉｃｏｔｒｏｐｅｓ）、甲状腺刺激ホルモン産生細胞、ソマトトロピン産生細胞、プロラクチン産生細胞、クロム親和性細胞、濾胞傍細胞、グロムス細胞、メラニン細胞、母斑細胞、メルケル細胞、象牙芽細胞、セメント芽細胞、角膜実質細胞、網膜ミュラー細胞、網膜色素上皮細胞、ニューロン、グリア（例えば、希突起膠細胞、星状細胞）、脳室上衣細胞、松果体細胞、肺胞上皮細胞（例えば、Ｉ型肺胞上皮細胞、およびＩＩ型肺胞上皮細胞）、クララ細胞、杯細胞、Ｇ細胞、Ｄ細胞、ＥＣＬ細胞、胃の主細胞、壁細胞、胃小窩細胞、Ｋ細胞、Ｄ細胞、Ｉ細胞、杯細胞、パネート細胞、腸細胞

、Ｍ細胞、肝細胞、肝星細胞（例えば、中胚葉に由来するクッパー細胞）、胆嚢細胞、腺房中心細胞、膵星細胞、膵α細胞、膵β細胞、膵δ細胞、膵Ｆ細胞（例えば、ＰＰ細胞）、膵ε細胞、甲状腺（例えば、濾胞細胞）、副甲状腺（例えば、上皮小体主細胞）、好酸性細胞、尿路上皮細胞、骨芽細胞、骨細胞、軟骨芽細胞、軟骨細胞、線維芽細胞、繊維細胞、筋芽細胞、筋細胞、筋サテライト細胞、腱細胞、心筋細胞、脂肪芽細胞、脂肪細胞、カハール介在細胞、血管芽細胞、内皮細胞、メサンギウム細胞（例えば、糸球体内メサンギウム細胞および糸球体外メサンギウム細胞）、傍糸球体細胞、緻密斑細胞、間質細胞（ｓｔｏｍａｌ ｃｅｌｌ）、間質細胞（ｉｎｔｅｒｓｔｉｔｉａｌ ｃｅｌｌ）、テロサイト、単純上皮細胞、有足細胞、腎臓近位尿細管刷子縁細胞、セルトリ細胞、ライディッヒ細胞、顆粒膜細胞、非繊毛性上皮細胞、胚細胞、精子、卵子、リンパ球、骨髄性細胞、内皮前駆細胞、内皮幹細胞、血管芽細胞、中胚葉性血管芽細胞、および周皮細胞、壁細胞を含む。遺伝子改変された細胞は潜在的に、細胞療法において使用される任意の細胞であり得る。例えば、細胞療法は、糖尿病などの疾患に対する膵β細胞の補充または置換であり得る。

【０３２８】

遺伝子改変された細胞、例えばブタ細胞は、非ヒト動物由来のもの（例えば、抽出されたもの）であり得る。１または複数の細胞は、成熟した成体非ヒト動物由来のものであり得る。しかしながら、１または複数の細胞は、胎仔または新生仔の組織由来のものであってもよい。

【０３２９】

疾患に応じて、１または複数の細胞は、成体ドナー、例えば島細胞ドナーとして有用であるために十分な大きさに成長したトランスジェニック非ヒト動物由来のものであり得る。場合によって、非ヒト動物は、離乳の年齢を過ぎた動物であり得る。例えば、非ヒト動物は、少なくともまたは少なくとも約６ヶ月齢であり得る。場合によって、非ヒト動物は、少なくともまたは少なくとも約１８ヶ月齢であり得る。非ヒト動物は、場合によって、生存して交配する年齢に達する。例えば、異種移植用の島は、新生仔（例えば、３～７日齢）または離乳前（例えば、１４～２１日齢）のドナーブタ由来のものであり得る。１または複数の遺伝子改変された細胞、例えばブタ細胞は、培養細胞であり得る。例えば、培養細胞は、野生型細胞または（本明細書に記載される）遺伝子改変された細胞由来のものであり得る。さらには、培養細胞は、初代細胞であり得る。初代細胞は、抽出され、例えば液体窒素中または－２０℃～－８０℃で、凍結され得る。培養細胞はまた、公知の方法によって不死化されてもよく、かつ、例えば液体窒素中または－２０℃～－８０℃で、凍結および保存されてもよい。

【０３３０】

本明細書に記載される遺伝子改変された細胞、例えばブタ細胞は、野生型の遺伝子改変されていない細胞が移植された場合と比較して、より低い拒絶のリスクを有し得る。

【０３３１】

ＩＣＰ４７、ＣＤ４６、ＣＤ５５、ＣＤ５９、ＨＬＡ－Ｅ、ＨＬＡ－Ｇ（例えば、ＨＬＡ－Ｇ１、ＨＬＡ－Ｇ２、ＨＬＡ－Ｇ３、ＨＬＡ－Ｇ４、ＨＬＡ－Ｇ５、ＨＬＡ－Ｇ６、またはＨＬＡ－Ｇ７）、Ｂ２Ｍ、Ｓｐｉ９、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＤ４７、ガレクチン９、これらの任意の機能的断片、またはこれらの任意の組合せのポリヌクレオチド配列を含むベクターが本明細書で開示される。これらのベクターは、（トランスフェクション、形質転換、ウイルス送達、または任意の他の公知の方法によって）細胞のゲノム中に挿入され得る。これらのベクターは、ＩＣＰ４７、ＣＤ４６、ＣＤ５５、ＣＤ５９、ＨＬＡ－Ｅ、ＨＬＡ－Ｇ（例えば、ＨＬＡ－Ｇ１、ＨＬＡ－Ｇ２、ＨＬＡ－Ｇ３、ＨＬＡ－Ｇ４、ＨＬＡ－Ｇ５、ＨＬＡ－Ｇ６、またはＨＬＡ－Ｇ７）、Ｂ２Ｍ Ｓｐｉ９、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＤ４７、および／またはガレクチン９のタンパク質またはその機能的断片をコードし得る。

【０３３２】

想定されるベクターは、プラスミドベクター、人工／ミニ染色体、トランスポゾン、お

よびウイルスベクターを含むが、これらに限定されない。ＲＮＡを含む単離されたまたは合成の核酸がさらに本明細書で開示され、ＲＮＡは、表２の任意の配列によってコードされる。ＲＮＡはまた、表２の任意の配列と少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９９％、もしくは１００％、または少なくともほぼこれらの比率の相同性を呈する任意の配列をコードし得る。ＲＮＡはまた、表２の任意の配列と少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９９％、もしくは１００％、または少なくともほぼこれらの比率の同一性を呈する任意の配列をコードし得る。

【０３３３】

ＲＮＡは、一本鎖ガイドＲＮＡであり得る。本開示はまた、表１の任意の配列を含む単離または合成された核酸を提供する。ＲＮＡはまた、表１の任意の配列と少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９９％、もしくは１００％、または少なくともほぼこれらの比率の相同性を呈する単離または合成された核酸を提供し得る。ＲＮＡはまた、表１の任意の配列と少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９９％、もしくは１００％または少なくともほぼこれらの比率の同一性を呈する単離または合成された核酸を提供し得る。

【０３３４】

非ヒト動物のゲノム中の１または複数の遺伝子のターゲティングにガイドＲＮＡ配列を使用することができる。例えば、ガイドＲＮＡ配列は、非ヒト動物のゲノム中の単一の遺伝子をターゲティングし得る。場合によって、ガイドＲＮＡ配列は、非ヒト動物のゲノム中の１または複数の遺伝子のそれぞれの１または複数の標的部位をターゲティングし得る。

【０３３５】

遺伝子改変された細胞はまた、白血球、リンパ球、Ｂリンパ球、または、島細胞、島ベータ細胞、もしくは肝細胞などの任意の他の細胞であり得る。これらの細胞は、本明細書で開示される任意の方法、例えばＥＣＤＩ固定によって、固定するかまたはアポトーシス性にすることができる。

【０３３６】

遺伝子改変された細胞は、非ヒト胎仔動物、周生期非ヒト動物、新生非ヒト動物、離乳前非ヒト動物、若年非ヒト動物、成体非ヒト動物、またはこれらの任意の組合せに由来し得る（例えば、回収され得る）。場合によって、遺伝子改変された非ヒト動物細胞は、胚組織、例えば胚膵臓組織に由来し得る。例えば、遺伝子改変された細胞は、４２日胚（Ｅ４２）由来の胚性ブタ膵臓組織に由来し得る（例えば、回収され得る）。

【０３３７】

「胎仔動物」という用語およびその文法的同等物は、動物の任意の産まれていない仔を指す場合がある。「周生期動物」という用語およびその文法的同等物は、誕生の直前または直後の動物を指す場合がある。例えば、周生期の期間は、妊娠の２０～２８週に開始し、生後１～４週に終了する場合がある。「新生動物」という用語およびその文法的同等物は、任意の新たに産まれた動物を指す場合がある。例えば、新生動物は、１ヶ月以内に産まれた動物であり得る。「離乳前非ヒト動物」という用語およびその文法的同等物は、母乳から引き離される前の任意の動物を指す場合がある。

【０３３８】

遺伝子改変された非ヒト動物細胞は、医薬組成物に製剤化され得る。例えば、遺伝子改変された非ヒト動物細胞は、薬学的に許容される賦形剤と組み合わせることができる。使用できる賦形剤は食塩水である。医薬組成物は、移植を必要とする患者を処置するために使用することができる。

【０３３９】

遺伝子改変された細胞は、任意の遺伝子の低減された発現、および／または本明細書で開示される任意のトランス遺伝子を含み得る。細胞の遺伝子改変は、遺伝子改変された動物を作製するための本明細書に記載される方法と同じ方法のいずれかを使用して行うことができる。場合によって、非ヒト動物に由来する遺伝子改変された細胞を作製する方法は、１または複数の遺伝子の発現を低減させることおよび／または１または複数のトランス

遺伝子を挿入することを含み得る。遺伝子発現の低減および／またはトランス遺伝子の挿入は、本出願に記載される任意の方法、例えば遺伝子編集を使用して実施することができる。

【０３４０】

幹細胞に由来する遺伝子改変された細胞

遺伝子改変された細胞は、幹細胞であり得る。これらの遺伝子改変された幹細胞は、本明細書で開示される方法による固定されたまたはアポトーシス性細胞にその後に加工できる細胞の潜在的に無制限の供給を作製するために使用することができる。上記で論じたように、幹細胞は、生存する人間を生成することはできない。

【０３４１】

ヒト多能性幹細胞からの何億ものインスリン産生性、グルコース応答性の膵ベータ細胞の産生は、糖尿病の細胞移植療法のための未だかつてない細胞供給源を提供する（Ｐａｇｌｉｕｃａら、２０１４年）。糖尿病および他の疾患の細胞移植療法のための他のヒト幹細胞（胚性、多能性、胎盤性、人工多能性など）由来の細胞供給源が開発中である。

【０３４２】

これらの幹細胞由来細胞移植片は、拒絶にさらされる。拒絶は、ＣＤ８＋Ｔ細胞によって媒介され得る。１型糖尿病レシピエントでは、ヒト幹細胞由来の機能的ベータ細胞は、拒絶および自己免疫の再発にさらされる。両方は、ＣＤ８＋Ｔ細胞によって媒介されると考えられている。

【０３４３】

これらのアロ反応性および自己反応性のＣＤ８＋Ｔ細胞の活性化およびエフェクター機能に干渉するために、ＣＲＩＳＰ／Ｃａｓ９遺伝子ターゲティングを含む遺伝子改変の確立された分子的方法を使用して、幹細胞由来の部分的にまたは完全に分化した細胞移植片における機能的ＭＨＣクラスＩの細胞表面発現を防止する目的のために、ヒト幹細胞におけるＮＬＲＣ５、ＴＡＰ１、および／またはＢ２Ｍ遺伝子を突然変異させることができる。したがって、ＭＨＣクラスＩの機能的発現を欠いたヒト幹細胞由来細胞移植片の移植は、それがなければ拒絶および自己免疫の再発を予防するために必要とされる免疫抑制の必要性を最小化し得る。

【０３４４】

しかしながら、移植されたヒト細胞上のＭＨＣクラスＩ発現の欠如は、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞の受動的な活性化を引き起こす可能性がある（Ｏｈｌｅｎら、１９８９年）。ＮＫ細胞の細胞傷害性は、ヒトＭＨＣクラス１遺伝子ＨＬＡ－Ｅの発現によって克服される場合があり、ＨＬＡ－Ｅは、ＮＫ細胞上の阻害性受容体ＣＤ９４／ＮＫＧ２Ａを刺激して、細胞殺滅を防止する（Ｗｅｉｓｓら、２００９年；Ｌｉｌｉｅｎｆｅｌｄら、２００７年；Ｓａｓａｋｉら、１９９９年）。ＨＬＡ－Ｅ遺伝子の発現の成功は、ヒトＢ２Ｍ（ベータ２ミクログロブリン）遺伝子とコグネイトのペプチドとの共発現に依存していた（Ｗｅｉｓｓら、２００９年；Ｌｉｌｉｅｎｆｅｌｄら、２００７年；Ｓａｓａｋｉら、１９９９年；Ｐａｓｃａｓｏｖａら、１９９９年）。幹細胞のＤＮＡにおけるヌクレアーゼ媒介性の切断は、相同性により導かれる修復を介した１または複数の遺伝子の挿入を可能とする。トランス遺伝子を挿入しながらＨＬＡ－ＥおよびｈＢ２Ｍ遺伝子を連続してヌクレアーゼ媒介性のＤＮＡ切断の領域に組み込んで、標的遺伝子（例えば、ＮＬＲＣ５）の発現を防止することができる。

【０３４５】

ＭＨＣクラスＩの機能的発現を欠いた幹細胞由来細胞移植片のレシピエントにおける維持免疫抑制の必要性を、消失させないまでも、さらに最小化するために、これらの移植片のレシピエントはまた、本明細書で開示される寛容化アポトーシス性ドナー細胞によっても処置され得る。

【０３４６】

インスリン産生膵ベータ細胞の産生方法（Ｐａｇｌｉｕｃａら、２０１４年）は、非ヒト（例えば、ブタ）の初代単離多能性胚性幹細胞または幹様細胞に適用できる可能性があ

る（Ｇｏｎｃａｌｖｅｓら、２０１４年；ＨａｌｌらＶ．、２００８年）。しかしながら、これらのインスリン産生膵ベータ細胞のレシピエントは、移植片の成功を脅かす活性免疫応答を有する可能性がある。抗体媒介性およびＣＤ８＋Ｔ細胞の免疫攻撃を克服するために、初代非ヒト多能性胚性幹細胞または幹様細胞を単離する前にドナー動物を遺伝子改変して、本出願を通して開示されるＧＧＴＡ１、ＣＭＡＨ、Ｂ４ＧａｌＮＴ２、またはＭＨＣクラスＩ関連遺伝子の発現を防止することができる。次いで、遺伝子改変された動物から単離された多能性胚性幹細胞または幹様細胞を何百万ものインスリン産生膵ベータ細胞に分化できる可能性がある。

【０３４７】

異種幹細胞由来細胞の移植は、一部の場合に望ましいことがある。例えば、ヒト胚性幹細胞の使用は、レシピエントにとって倫理的に反対される可能性がある。したがって、ヒトレシピエントは、胚性幹細胞の非ヒト供給源由来の細胞移植片を受けるのをより快く感じる可能性がある。

【０３４８】

非ヒト幹細胞は、ブタ幹細胞を含んでもよい。これらの幹細胞は、野生型ブタまたは遺伝子操作されたブタに由来し得る。野生型ブタに由来する場合、ＣＲＩＳＰ／Ｃａｓ９遺伝子ターゲティングを含む遺伝子改変の確立された分子的方法を使用する遺伝子操作は、幹細胞の段階での実施が最良であり得る。遺伝子操作は、ＮＬＲＣ５、ＴＡＰ１、および／またはＢ２Ｍ遺伝子の発現の破壊をターゲティングして、ＭＨＣクラスＩの機能的発現を防止し得る。移植片におけるＮＬＲＣ５、ＴＡＰ１、およびＢ２Ｍなどの遺伝子の破壊は、島ベータ細胞上を含む移植片細胞上のＭＨＣクラスＩの機能的発現の欠如を引き起こすことによって、自己反応性ＣＤ８＋Ｔ細胞の移植後活性化に干渉し得る。したがって、これは、自己反応性ＣＤ８＋Ｔ細胞の細胞溶解エフェクター機能から移植、例えば移植された島ベータ細胞を保護し得る。

【０３４９】

しかしながら、幹細胞の遺伝子操作は分化能力を変えることがあるので、ＮＬＲＣ５、ＴＡＰ１、および／またはＢ２Ｍ遺伝子の発現が破壊されたブタを含む、遺伝子操作されたブタから幹細胞株を作製するための手法が為され得る。

【０３５０】

ＧＧＴＡ１、ＣＭＡＨ、Ｂ４ＧａｌＮＴ２遺伝子の発現も防止するように遺伝子改変されたまたは本出願の全体を通して開示されるように補体調節タンパク質ＣＤ４６、ＣＤ５５、またはＣＤ５９をコードするトランス遺伝子を発現するように改変されたブタ由来の幹細胞の作製は、インスリン産生膵ベータ細胞または他の細胞療法製品の治療的使用をさらに改善できる可能性がある。同様に、本明細書に記載されるのと同じ戦略を、全体を通して記載される他の方法および組成物において使用することができる。

【０３５１】

ＭＨＣクラスＩの機能的発現を欠いたヒト幹細胞由来細胞移植片のレシピエントと同様に、ブタ幹細胞由来移植片のレシピエントにおける維持免疫抑制の必要性は、寛容化アポトーシス性ドナー細胞を用いる周移植期処置によってさらに最小化され得る。

【０３５２】

ＩＩＩ．寛容化ワクチン

従来、ワクチンは、宿主に免疫を付与するために使用される。例えば、皮膚下にアジュバントと共に不活化ウイルスを注入することで、活性および／または有毒なバージョンのウイルスに対する一過性または永続性の免疫に繋がり得る。これは陽性ワクチンと称される場合がある（図３）。しかしながら、静脈内に注入される不活化細胞（例えば、ドナーまたはドナーとは遺伝子的に異なる動物由来の細胞）は、ドナー細胞または類似の細胞マーカーを有する細胞の寛容を結果としてもたらし得る。これは寛容化ワクチンと称される場合がある（陰性ワクチンと称される場合もある）（図３）。不活性細胞は、アジュバントなしで注入することができる。あるいは、不活性細胞は、アジュバントと共に注入されてもよい。これらの寛容化ワクチンは、レシピエントを寛容化し、拒絶を予防することに

よって、移植、例えば異種移植において有利な場合がある。免疫抑制療法を使用せずにレシピエントに寛容化が付与され得る。しかしながら、場合によって、寛容化ワクチンと組み合わせた他の免疫抑制療法が移植拒絶を減少させる場合がある。

【０３５３】

図４は、一過性の免疫抑制に援護された寛容化ワクチン接種のためのドナー由来のアポトーシス性細胞の注入（例えば、静脈内注入）による対象（例えば、ヒトまたは非ヒト霊長類動物）での移植された移植片（例えば、異種移植片）の生存を延長するための例示的な手法を裏付ける。ドナーは、移植用の異種移植片（例えば、島）と共に寛容化ワクチンとしての細胞（例えば、脾臓細胞）を提供し得る。寛容化ワクチン細胞は、（例えば、ＥＣＤＩ固定による）アポトーシス性細胞であってよく、これを移植の前（例えば、移植前７日目の最初のワクチン）および後（例えば、移植後１日目のブースターワクチン）にレシピエントに投与することができる。寛容化ワクチンは、移植された移植片（例えば、島）の生存時間を延長する一過性の免疫抑制を提供し得る。

【０３５４】

寛容化ワクチンは、以下の種類の細胞の１または複数を含み得る：ｉ）ＧＧＴＡ１単独、またはＧＧＴＡ１およびＣＭＡＨ、またはＧＧＴＡ１、ＣＭＡＨ、およびＢ４ＧＡＬＮＴ２の低減された発現と共に遺伝子型が同一の細胞を含むアポトーシス性細胞。これは、アポトーシス性細胞ワクチンのドナー動物と遺伝子型が同一の動物由来の、またはさらなる遺伝子改変（例えば、ＮＬＲＣ５、ＴＡＰ１、ＭＩＣＡ、ＭＩＣＢ、ＣＸＣＬ１０、Ｃ３、ＣＩＩＴＡ遺伝子の抑制、または、ＩＣＰ４７、ＣＤ４６、ＣＤ５５、ＨＬＡ－Ｅ、ＨＬＡ－Ｇ（例えば、ＨＬＡ－Ｇ１、ＨＬＡ－Ｇ２、ＨＬＡ－Ｇ３、ＨＬＡ－Ｇ４、ＨＬＡ－Ｇ５、ＨＬＡ－Ｇ６、またはＨＬＡ－Ｇ７）、Ｂ２Ｍ、ＣＤ５９、またはこれらの任意の機能的断片の２またはそれよりも多くのポリヌクレオチド挿入物を含むトランス遺伝子の発現）を経たがアポトーシス性細胞ワクチンが由来するドナー動物と遺伝子型が類似の動物由来の臓器、組織、細胞、および細胞株移植片（例えば、異種移植片）に対する細胞媒介性の免疫および細胞依存的な抗体媒介性の免疫を最小化または消失させ得る。ｉｉ）アポトーシス性細胞ワクチンのドナー動物と遺伝子型が同一の動物由来の、またはさらなる遺伝子改変（例えば、ＮＬＲＣ５、ＴＡＰ１、ＭＩＣＡ、ＭＩＣＢ、ＣＸＣＬ１０、Ｃ３、ＣＩＩＴＡ遺伝子の抑制、または、ＩＣＰ４７、ＣＤ４６、ＣＤ５５、ＨＬＡ－Ｅ、ＨＬＡ－Ｇ（例えば、ＨＬＡ－Ｇ１、ＨＬＡ－Ｇ２、ＨＬＡ－Ｇ３、ＨＬＡ－Ｇ４、ＨＬＡ－Ｇ５、ＨＬＡ－Ｇ６、またはＨＬＡ－Ｇ７）、Ｂ２Ｍ、ＣＤ５９、またはこれらの任意の機能的断片の２またはそれよりも多くのポリヌクレオチド挿入物を含むトランス遺伝子の発現）を経たがアポトーシス性幹細胞由来細胞ワクチンが由来するドナー動物と遺伝子型が類似の動物由来の臓器、組織、細胞、および細胞株移植片（例えば、異種移植片）に対する細胞媒介性の免疫および細胞依存的な抗体媒介性の免疫を最小化または消失させるためのアポトーシス性幹細胞（例えば、胚性、多能性、胎盤性、人工多能性など）由来ドナー細胞（例えば、白血球、リンパ球、Ｔリンパ球、Ｂリンパ球、赤血球細胞、移植片細胞、または任意の他のドナー細胞）；ｉｉｉ）ヒト幹細胞株と遺伝子型が同一の臓器、組織、細胞、および細胞移植片（例えば、同種移植片）に対してまたは遺伝子改変（例えば、ＮＬＲＣ５、ＴＡＰ１、ＭＩＣＡ、ＭＩＣＢ、ＣＸＣＬ１０、Ｃ３、ＣＩＩＴＡ遺伝子の抑制）を経たが、それ以外はアポトーシス性ヒト幹細胞由来ドナー細胞ワクチンと遺伝子型が類似した同じ幹細胞株に由来する移植片（例えば、同種移植片）に対して細胞媒介性の免疫および細胞依存的な抗体媒介性の免疫を最小化または消失させるためのアポトーシス性幹細胞（例えば、胚性、多能性、胎盤性、人工多能性など）由来ドナー細胞（白血球、リンパ球、Ｔリンパ球、Ｂリンパ球、赤血球細胞、機能的な島ベータ細胞などの移植片細胞、または任意の他のドナー細胞）；ｉｖ）ＵＶ照射、ガンマ照射、または、ＥＣＤＩの存在下でのインキュベーションを伴わない他の方法によってアポトーシス性にされたアポトーシス性ドナー細胞。場合によって、寛容化ワクチン細胞は、それを必要とする対象に投与、例えば注入（場合によって、繰り返して注入）され得る。寛容化ワクチンは、細胞から１または複数の遺伝子を破壊する（例えば、発現を低減させる）ことによっ

て産生することができる。例えば、本出願を通して記載される遺伝子改変された細胞は、寛容化ワクチンを作製するために使用することができる。例えば、細胞は、糖タンパク質ガラクトシルトランスフェラーゼアルファ１，３（ＧＧＴＡ１）、推定上のシチジン一リン酸－Ｎ－アセチルノイラミン酸ヒドロキシラーゼ様タンパク質（ＣＭＡＨ）、Ｂ４ＧＡＬＮＴ２、および／またはこれらの任意の組合せを含む、破壊され得る（例えば、低減された発現）１または複数の遺伝子を有し得る。例えば、細胞は、破壊されたＧＧＴＡ１単独、または破壊されたＣＭＡＨ単独、または破壊されたＢ４ＧＡＬＮＴ２単独を有し得る。細胞はまた、破壊されたＧＧＴＡ１およびＣＭＡＨ、破壊されたＧＧＴＡ１およびＢ４ＧＡＬＮＴ２、または破壊されたＣＭＡＨおよびＢ４ＧＡＬＮＴ２を有し得る。細胞は、破壊されたＧＧＴＡ１、ＣＭＡＨ、およびＢ４ＧＡＬＮＴ２を有し得る。場合によって、破壊された遺伝子は、ＧＧＴＡ１を含まない。細胞はまた、ＮＬＲＣ５（内因的または外因的に）を発現することができるが、ＧＧＴＡ１および／またはＣＭＡＨは破壊されている。細胞はまた、破壊されたＣ３を有し得る。

【０３５５】

寛容化ワクチンは、例えば本出願を通して記載される、１または複数のトランス遺伝子を追加的に発現する細胞を用いて産生することができる。例えば、寛容化ワクチンは、感染細胞タンパク質４７（ＩＣＰ４７）、分化クラスター４６（ＣＤ４６）、分化クラスター５５（ＣＤ５５）、分化クラスター５９（ＣＤ５９）、ＨＬＡ－Ｅ、ＨＬＡ－Ｇ（例えば、ＨＬＡ－Ｇ１、ＨＬＡ－Ｇ２、ＨＬＡ－Ｇ３、ＨＬＡ－Ｇ４、ＨＬＡ－Ｇ５、ＨＬＡ－Ｇ６、またはＨＬＡ－Ｇ７）、Ｂ２Ｍ、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＤ４７、これらの任意の機能的断片、またはこれらの任意の組合せの１または複数のポリヌクレオチド挿入物を含む１または複数のトランス遺伝子を含む細胞を含み得る。場合によって、寛容化ワクチンは、ＧＧＴＡ１、ＣＭＡＨ、およびＢ４ＧＡＬＮＴ２の低減されたタンパク質発現、および、タンパク質またはその機能的断片をコードするポリヌクレオチドを含むトランス遺伝子を含む遺伝子改変された細胞を含む場合があり、タンパク質は、ＨＬＡ－Ｇ１、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、およびＣＤ４７を含む。場合によって、寛容化ワクチンは、ＧＧＴＡ１、ＣＭＡＨ、およびＢ４ＧＡＬＮＴ２の低減されたタンパク質発現、および、タンパク質またはその機能的断片をコードするポリヌクレオチドを含むトランス遺伝子を含む遺伝子改変された細胞を含む場合があり、タンパク質は、ＨＬＡ－Ｅ、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、およびＣＤ４７を含む。場合によって、寛容化ワクチンは、その表面がＣＤ４７でコーティングされた細胞を含み得る。細胞の表面におけるＣＤ４７のコーティングは、細胞表面をビオチン化した後、これらのビオチン化された細胞をストレプトアビジン－ＣＤ４７キメラタンパク質と共にインキュベートすることによって達成することができる。例えば、寛容化ワクチンは、その表面がＣＤ４７でコーティングされた細胞を含む場合があり、細胞は、ＧＧＴＡ１、ＣＭＡＨ、およびＢ４ＧＡＬＮＴ２の低減されたタンパク質発現、および、タンパク質またはその機能的断片をコードするポリヌクレオチドを含むトランス遺伝子を含み、タンパク質は、ＨＬＡ－Ｇ１、ＰＤ－Ｌ１、およびＰＤ－Ｌ２を含む。ＣＤ４７コーティング細胞は、非アポトーシス性細胞であり得る。あるいは、ＣＤ４７コーティング細胞は、アポトーシス性細胞であり得る。

【０３５６】

場合によって、寛容化は、遺伝子改変された移植片の投与を含み得る。移植片は、細胞、組織、臓器、または組合せであり得る。場合によって、免疫抑制は、ワクチンまたは寛容化移植片と組み合わせられる。場合によって、移植片におけるＨＬＡ－Ｇ１の発現および移植片のＭＨＣまたはＨＬＡクラスＩの欠損は、ワクチンの投与から独立した寛容原性活性を有することがある。

【０３５７】

対象に投与された場合に、寛容化ワクチンの細胞は、ある循環半減期を有し得る。寛容化ワクチンの細胞は、少なくとも０．１、０．５、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１８、２４、３６、４８、６０、もしくは７２時間の循環半減期を有し得るか、または少なくともほぼこれらの時間の循環半減期を有し得る。例えば、寛容化ワク

チンの循環半減期は、０．１～０．５、０．５～１．０、１．０～２．０、１．０～３．０、１．０～４．０、１．０～５．０、５～１０、１０～１５、１５～２４、２４～３６、３６～４８、４８～６０、もしくは６０～７２時間、またはほぼこれらの時間であり得る。寛容化ワクチン中の細胞は、その循環半減期を増強させるように処理することができる。そのような処理は、タンパク質、例えばＣＤ４７での細胞のコーティングを含み得る。その循環半減期を増強させるように処理された細胞は、非アポトーシス性細胞であり得る。その循環半減期を増強させるように処理された細胞は、アポトーシス性細胞であり得る。あるいは、寛容化ワクチン中の細胞は、その循環半減期を増強させるように遺伝子改変（例えば、そのゲノム中へのＣＤ４７などのトランス遺伝子の挿入）され得る。その循環半減期を増強させるように遺伝子改変された細胞は、非アポトーシス性細胞であり得る。その循環半減期を増強させるように遺伝子改変された細胞は、アポトーシス性細胞であり得る。

【０３５８】

寛容化ワクチンは、１または複数の破壊された遺伝子（例えば、低減された発現）および１または複数のトランス遺伝子の両方を有し得る。本明細書に記載される任意の遺伝子および／またはトランス遺伝子を使用することができる。

【０３５９】

１または複数の破壊された遺伝子（例えば、低減された発現）を含む細胞は、寛容化ワクチンとしてまたはその一部として使用することができる。すなわち、１または複数の破壊された遺伝子を含む細胞は寛容化ワクチンであり得るか、寛容化ワクチンとすることができる。

【０３６０】

寛容化ワクチンは、移植において使用される細胞、臓器、および／または組織と同じ遺伝子型および／または表現型を有し得る。ある場合には、寛容化ワクチンの遺伝子型および／または表現型と移植片の遺伝子型および／または表現型は異なる。移植レシピエントのために使用される寛容化ワクチンは、移植用移植片ドナー由来の細胞を含み得る。移植レシピエントのために使用される寛容化ワクチンは、移植用移植片とは遺伝子的におよび／または表現型が異なる細胞を含み得る。場合によって、移植レシピエントのために使用される寛容化ワクチンは、移植用移植片ドナー由来の細胞および移植用移植片とは遺伝子的におよび／または表現型が異なる細胞を含み得る。移植用移植片とは遺伝子的におよび／または表現型が異なる細胞は、移植用移植片ドナーの同じ種の動物に由来し得る。

【０３６１】

寛容化ワクチン用の細胞の供給源は、ヒトまたは非ヒト動物に由来し得る。

【０３６２】

本出願を通して開示される細胞を寛容化ワクチンとすることができる。例えば、寛容化ワクチンは、本明細書で開示される１または複数の移植される細胞から作製することができる。あるいは、寛容化ワクチンは、移植される細胞のいずれかとは異なる１または複数の細胞から作製することができる。例えば、寛容化ワクチンとされる細胞は、移植される細胞のいずれかとは遺伝子型および／または表現型が異なるものであり得る。しかしながら、場合によって、寛容化ワクチンは、（内因的にまたは外因的に）ＮＬＲＣ５を発現する。寛容化ワクチンは、移植における細胞、臓器、および／または組織の生存を促進し得る。寛容化ワクチンは、ドナー細胞、臓器、および／または組織と遺伝子型が同一または類似の非ヒト動物に由来し得る。例えば、寛容化ワクチンは、ドナーのブタ細胞、臓器、および／または組織と遺伝子型が同一または類似のブタ（例えば、アポトーシス性ブタ細胞）に由来する細胞であり得る。その後、ドナー細胞、臓器、および／または組織は、同種移植片または異種移植片において使用することができる。場合によって、寛容化ワクチン用の細胞は、ＧＧＴＡ１、ＣＭＡＨ、およびＢ４ＧａｌＮＴ２の低減された発現を有し、かつＨＬＡ－Ｇ（またはＨＬＡ－Ｅ－）、ヒトＣＤ４７、ヒトＰＤ－Ｌ１およびヒトＰＤ－Ｌ２をコードするトランス遺伝子を有する遺伝子改変された動物（例えば、ブタ）に由来し得る。移植片ドナー動物は、寛容化ワクチン細胞用の動物（例えば、ブタ）をさら

に遺伝子改変することによって作製され得る。例えば、移植片ドナー動物は、寛容化ワクチン細胞用の上記の動物において追加の遺伝子（例えば、ＮＬＲＣ５（またはＴＡＰ１）、Ｃ３、およびＣＸＣＬ１０）を破壊することによって作製され得る（図５）。

【０３６３】

寛容化ワクチンは、非ヒト動物細胞（例えば、非ヒト哺乳動物細胞）を含み得る。例えば、非ヒト動物細胞は、ブタ、ネコ、ウシ、シカ、イヌ、フェレット、ガウル、ヤギ、ウマ、マウス、ムフロン、ラバ、ウサギ、ラット、ヒツジ、または霊長類動物に由来し得る。具体的には、非ヒト動物細胞は、ブタ細胞であり得る。寛容化ワクチンはまた、遺伝子改変された非ヒト動物細胞を含み得る。例えば、遺伝子改変された非ヒト動物細胞は、死細胞（例えば、アポトーシス性細胞）であり得る。寛容化ワクチンはまた、本明細書で開示される任意の遺伝子改変された細胞を含み得る。

【０３６４】

寛容化ワクチンを作製するための細胞の処理

寛容化ワクチンは、化学物質で処理された細胞を含み得る。場合によって、処理は、細胞のアポトーシスを誘導し得る。理論によって縛れるものではないが、アポトーシス性細胞は、（例えば、脾臓中の）宿主の抗原提示細胞によって捕捉されて、免疫細胞（例えば、Ｔ細胞）におけるアネルギーの誘導に繋がる非免疫原性の様式で宿主免疫細胞（例えば、Ｔ細胞）に提示され得る。

【０３６５】

寛容化ワクチンは、アポトーシス性細胞および非アポトーシス性細胞を含み得る。寛容化ワクチン中のアポトーシス性細胞は、寛容化ワクチン中の非アポトーシス性細胞と遺伝子的に同一であり得る。あるいは、寛容化ワクチン中のアポトーシス性細胞は、寛容化ワクチン中の非アポトーシス性細胞と遺伝子的に異なるものであり得る。寛容化ワクチンは、固定された細胞および固定されていない細胞を含み得る。寛容化ワクチン中の固定された細胞は、寛容化ワクチン中の固定されていない細胞と遺伝子的に同一であり得る。あるいは、寛容化ワクチン中の固定された細胞は、寛容化ワクチン中の固定されていない細胞と遺伝子的に異なるものであり得る。場合によって、固定された細胞は、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）－カルボジイミド（ＥＣＤＩ）で固定された細胞であり得る。

【０３６６】

寛容化ワクチン中の細胞は、化学物質、例えばＥＣＤＩを使用して固定され得る。固定は、細胞をアポトーシス性にさせ得る。本明細書で開示される寛容化ワクチン、細胞、キットおよび方法は、ＥＣＤＩおよび／またはＥＣＤＩ処理を含み得る。例えば、寛容化ワクチンは、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）－カルボジイミド（ＥＣＤＩ）で処理された、細胞、例えば本明細書で開示される遺伝子改変された細胞であり得る。すなわち、全体を通して記載される遺伝子改変された細胞をＥＣＤＩで処理して、寛容化ワクチンを創出することができる。次いで、寛容化ワクチンを移植に使用して、移植された細胞、臓器、および／または組織の生存を促進することができる。寛容化ワクチン用の細胞を処理するためにＥＣＤＩ誘導体、機能化ＥＣＤＩ、および／または置換されたＥＣＤＩも使用できることも想定される。場合によって、寛容化ワクチン用の細胞は、任意の適するカルボジイミド誘導体、例えば、ＥＣＤＩ、Ｎ、Ｎ’－ジイソプロピルカルボジイミド（ＤＩＣ）、Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ）、および当業者によって理解される他のカルボジイミド誘導体で処理することができる。

【０３６７】

寛容化ワクチン用の細胞はまた、ＥＣＤＩの存在下でのインキュベーションを伴わない方法、例えば、他の化学物質またはＵＶ照射もしくはガンマ照射などの照射によってもアポトーシス性にすることができる。

【０３６８】

ＥＣＤＩは、遊離のアミンおよびカルボキシル基を化学架橋することができ、かつ、例えば、寛容化ワクチンおよびドナー非ヒト動物の両方を生じさせた動物由来の、細胞、臓

器、および／または組織において効果的にアポトーシスを誘導し得る。すなわち、同じ遺伝子改変された動物は、移植において使用される寛容化ワクチンならびに細胞、組織および／または臓器を生じさせ得る。例えば、本明細書で開示される遺伝子改変された細胞は、ＥＣＤＩで処理され得る。このＥＣＤＩ固定は、寛容化ワクチンの創出に繋がり得る。

【０３６９】

寛容化ワクチンを作製するために使用できる遺伝子改変された細胞は、脾臓（脾臓Ｂ細胞を含む）、肝臓、末梢血（末梢血Ｂ細胞を含む）、リンパ節、胸腺、骨髄、またはこれらの任意の組合せに由来し得る。例えば、細胞は、脾臓細胞、例えばブタの脾臓細胞であり得る。場合によって、細胞は、ｅｘ－ｖｉｖｏで拡大され得る。場合によって、細胞は、胎仔の、周生期の、新生の、離乳前の、および／または若成体の非ヒト動物に由来し得る。場合によって、細胞は、非ヒト動物の胚に由来し得る。

【０３７０】

寛容化ワクチン中の細胞はまた、２またはそれよりも多くの破壊された（例えば、低減された発現）遺伝子を含む場合があり、２またはそれよりも多くの破壊された遺伝子は、糖タンパク質ガラクトシルトランスフェラーゼアルファ１，３（ＧＧＴＡ１）、推定上のシチジン一リン酸－Ｎ－アセチルノイラミン酸ヒドロキシラーゼ様タンパク質（ＣＭＡＨ）、ＨＬＡ－Ｅ、ＨＬＡ－Ｇ（例えば、ＨＬＡ－Ｇ１、ＨＬＡ－Ｇ２、ＨＬＡ－Ｇ３、ＨＬＡ－Ｇ４、ＨＬＡ－Ｇ５、ＨＬＡ－Ｇ６、またはＨＬＡ－Ｇ７）、Ｂ２Ｍ、およびＢ４ＧＡＬＮＴ２、これらの任意の機能的断片、またはこれらの任意の組合せであり得る。場合によって、２またはそれよりも多くの破壊された遺伝子は、ＧＧＴＡ１を含まない。上記のように、破壊は、遺伝子発現のノックアウトまたは抑制であり得る。ノックアウトは、例えばＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓシステムを使用して、遺伝子編集によって実施することができる。あるいは、遺伝子発現の抑制は、例えば、ＲＮＡ干渉、ｓｈＲＮＡ、１または複数のドミナントネガティブトランス遺伝子を使用して、ノックダウンによって行うことができる。場合によって、細胞は、本明細書で開示される１または複数のトランス遺伝子をさらに含み得る。例えば、１または複数のトランス遺伝子は、ＣＤ４６、ＣＤ５５、ＣＤ５９、またはこれらの任意の組合せであり得る。

【０３７１】

寛容化ワクチン中の細胞はまた、１または複数のドナー非ヒト動物に由来し得る。場合によって、細胞は、同じドナー非ヒト動物に由来し得る。細胞は、１または複数のレシピエント非ヒト動物に由来し得る。場合によって、細胞は、２またはそれよりも多くの非ヒト動物（例えば、ブタ）に由来し得る。

【０３７２】

寛容化ワクチンは、見込まれるレシピエントのｋｇ体重当たり０．００１～５．０またはほぼこの範囲内、例えば、０．００１～１．０またはほぼこの範囲内のエンドトキシン単位を含み得る。例えば、寛容化ワクチンは、見込まれるレシピエントのｋｇ体重当たり０．０１～５．０、０．０１～４．５、０．０１～４．０、０．０１～３．５、０．０１～３．０、０．０１～２．５、０．０１～２．０、０．０１～１．５、０．０１～１．０、０．０１～０．９、０．０１～０．８、０．０１～０．７、０．０１～０．６、０．０１～０．５、０．０１～０．４、０．０１～０．３、０．０１～０．２、もしくは０．０１～０．１、またはほぼこれらの範囲内のエンドトキシン単位を含み得る。

【０３７３】

寛容化ワクチンは、μｌ当たり１～１００個またはほぼこの数の凝集物を含み得る。例えば、寛容化ワクチンは、μｌ当たり１～５個、１～１０個、もしくは１～２０個、またはほぼこれらの数の凝集物を含み得る。寛容化ワクチンは、少なくとも１、５、１０、２０、５０、もしくは１００個、または少なくともほぼこれらの数の凝集物を含み得る。

【０３７４】

寛容化ワクチンは、約５０，０００個の凍結から融解されたヒト末梢血単核細胞を寛容化ワクチンの約１６０，０００個の細胞（例えば、ブタ細胞）と共にインキュベートした場合に、０．００１ｐｇ／ｍｌ～１０．０ｐｇ／ｍｌまたはほぼこのレベル、例えば、０

．００１ｐｇ／ｍｌ～１．０ｐｇ／ｍｌまたはほぼこのレベルのＩＬ－１ベータの放出を誘発し得る。例えば、寛容化ワクチンは、約５０，０００個の凍結から融解されたヒト末梢血単核細胞を寛容化ワクチンの約１６０，０００個の細胞（例えば、ブタ細胞）と共にインキュベートした場合に、０．００１～１０．０、０．００１～５．０、０．００１～１．０、０．００１～０．８、０．００１～０．２、もしくは０．００１～０．１ｐｇ／ｍｌ、またはほぼこれらのレベルのＩＬ－１ベータの放出を誘発する。寛容化ワクチンは、約５０，０００個の凍結から融解されたヒト末梢血単核細胞を寛容化ワクチンの約１６０，０００個の細胞（例えば、ブタ細胞）と共にインキュベートした場合に、０．００１～２．０ｐｇ／ｍｌまたはほぼこのレベル、例えば、０．００１～０．２ｐｇ／ｍｌまたはほぼこのレベルのＩＬ－６の放出を誘発し得る。例えば、寛容化ワクチンは、約５０，０００個の凍結から融解されたヒト末梢血単核細胞を寛容化ワクチンの約１６０，０００個の細胞（例えば、ブタ細胞）と共にインキュベートした場合に、０．００１～２．０、０．００１～１．０、０．００１～０．５、もしくは０．００１～０．１ｐｇ／ｍｌ、またはほぼこれらのレベルのＩＬ－６の放出を誘発し得る。

【０３７５】

寛容化ワクチンは、３７℃での放出インキュベーションの４時間または約４時間後に、６０％より多くまたは約６０％より多くの、例えば、８５％より多くまたは約８５％より多くのアネキシンＶ陽性のアポトーシス性細胞を含み得る。例えば、寛容化ワクチンは、３７℃での放出インキュベーションの約４時間後に、６０％、７０％、８０％、９０％、または９９％より多くのアネキシンＶ陽性のアポトーシス性細胞を含む。

【０３７６】

寛容化ワクチンは、０．０１％～１０％またはほぼこの比率、例えば、０．０１％～２％またはほぼこの比率の壊死細胞を含み得る。例えば、寛容化ワクチンは、０．０１％～１０％、０．０１％～７．５％、０．０１％～５％、０．０１％～２．５％、もしくは０．０１％～１％、またはほぼこれらの比率の壊死細胞を含む。

【０３７７】

ドナー細胞の投与の前、間、および／または後のＥＣＤＩで処理された細胞、臓器、および／または組織を含む寛容化ワクチンの投与は、レシピエント（例えば、ヒトまたは非ヒト動物）において細胞、臓器、および／または組織に対する寛容を誘導し得る。ＥＣＤＩで処理された細胞は、静脈内注入によって投与され得る。

【０３７８】

ＥＣＤＩで処理された脾臓細胞を含む寛容化ワクチンの注入によって誘導された寛容は、無傷なプログラム死１受容体－プログラム死リガンド１シグナル伝達経路とＣＤ４$^{+}$ＣＤ２５$^{+}$Ｆｏｘｐ３$^{+}$調節性Ｔ細胞との間の相乗効果に依存する可能性がある。

【０３７９】

寛容化（ｔｅｌｏｒｉｚｉｎｇ）ワクチン中の細胞は、ＥＣＤＩ固定によってだけでなく、他の方法を通じてもアポトーシス性細胞（例えば、寛容化ワクチン）にすることができる。例えば、全体を通して開示される遺伝子改変された細胞のいずれか、例えば、非ヒト細胞である動物細胞またはヒト細胞（幹細胞を含む）は、遺伝子改変された細胞をＵＶ照射に曝露することによってアポトーシス性（ａｐｏｐｏｔｏｔｉｃ）にすることができる。遺伝子改変された細胞はまた、それをガンマ照射に曝露することによってもアポトーシス性にすることができる。ＥＣＤＩを伴わない他の方法、例えばＥｔＯＨ固定も想定される。

【０３８０】

寛容化ワクチン中の細胞、例えば、ＥＣＤＩで処理された細胞、抗原がカップリングした細胞、および／またはエピトープがカップリングした細胞は、ドナー細胞（例えば、移植用移植片のドナー由来の細胞）を含み得る。寛容化ワクチン中の細胞、例えば、ＥＣＤＩで処理された細胞、抗原がカップリングした細胞、および／またはエピトープがカップリングした細胞は、レシピエント細胞（例えば、移植用移植片のレシピエント由来の細胞）を含み得る。寛容化ワクチン中の細胞、例えば、ＥＣＤＩで処理された細胞、抗原がカ

ップリングした細胞、および／またはエピトープがカップリングした細胞は、第三者（例えば、ドナーでもレシピエントでもない）の細胞を含み得る。場合によって、第三者の細胞は、レシピエントおよび／またはドナーと同じ種の非ヒト動物に由来する。他の場合には、第三者の細胞は、レシピエントおよび／またはドナーとは異なる種の非ヒト動物に由来する。

【０３８１】

細胞のＥＣＤＩ処理は、１または複数の抗原および／またはエピトープの存在下で実施することができる。ＥＣＤＩで処理された細胞は、ドナー、レシピエントおよび／または第三者の細胞を含み得る。同様に、抗原および／またはエピトープは、ドナー、レシピエントおよび／または第三者の抗原および／またはエピトープを含み得る。場合によって、ドナー細胞は、レシピエントの抗原および／またはエピトープ（例えば、ＥＣＤＩで誘導されたカップリング）にカップリングされる。例えば、遺伝子操作され、かつ遺伝子型が同一のドナー細胞（例えば、ブタ細胞）に由来する可溶型のドナー抗原は、ＥＣＤＩを用いてレシピエント末梢血単核細胞にカップリングされ、ＥＣＤＩでカップリングされた細胞は静脈内注入を介して投与される。

【０３８２】

場合によって、レシピエント細胞は、ドナーの抗原および／またはエピトープ（例えば、ＥＣＤＩで誘導されたカップリング）にカップリングされる。場合によって、レシピエント細胞は、第三者の抗原および／またはエピトープ（例えば、ＥＣＤＩで誘導されたカップリング）にカップリングされる。場合によって、ドナー細胞は、レシピエントの抗原および／またはエピトープ（例えば、ＥＣＤＩで誘導されたカップリング）にカップリングされる。場合によって、ドナー細胞は、第三者の抗原および／またはエピトープ（例えば、ＥＣＤＩで誘導されたカップリング）にカップリングされる。場合によって、第三者の細胞は、ドナーの抗原および／またはエピトープ（例えば、ＥＣＤＩで誘導されたカップリング）にカップリングされる。場合によって、第三者の細胞は、レシピエントの抗原および／またはエピトープ（例えば、ＥＣＤＩで誘導されたカップリング）にカップリングされる。例えば、遺伝子操作され、かつ遺伝子型が同一のドナー細胞（例えば、ブタ細胞）に由来する可溶型のドナー抗原は、ＥＣＤＩを用いてポリスチレンナノ粒子にカップリングされ、ＥＣＤＩでカップリングされた細胞は静脈内注入を介して投与される。

【０３８３】

これらの寛容化細胞ワクチンのいずれかの寛容原性能力は、以下の１または複数を細胞の表面にカップリングすることによってさらに最適化することができる：ＩＦＮ－ｇ、ＮＦ－ｋＢインヒビター（クルクミン、トリプトライド、Ｂａｙ－１１７０８５など）、ビタミンＤ３、ｓｉＣＤ４０、コバルトプロトポルフィリン、インスリンＢ９－２３、または宿主抗原提示細胞および宿主リンパ球の機能を改変する他の免疫モジュレート分子。

【０３８４】

これらのアポトーシス性細胞ワクチンはまた、ドナー反応性細胞のアポトーシスによる死を誘発する分子（ＦａｓＬ、ＰＤ－Ｌ１、ガレクチン９、ＣＤ８アルファなど）をそれらの表面上に提示するように操作されたドナー細胞によっても補完することができる。

【０３８５】

本明細書で開示される（ｄｉｓｌｏｓｅｄ）寛容化ワクチンは、レシピエントにおいて移植片（例えば、異種移植片または同種移植片の移植片）の生存期間を増加させ得る。本明細書で開示される寛容化ワクチンはまた、移植後の免疫抑制（ｉｍｍｕｎｏｓｕｐｒｅｓｓｉｏｎ）の必要性を低減または消失させ得る。異種移植片または同種移植片は、臓器、組織、細胞または細胞株であり得る。異種移植片および寛容化ワクチンはまた、異なる種に由来し得る。あるいは、異種移植片および寛容化ワクチンは、同じ種に由来し得る。例えば、異種移植片および寛容化ワクチンは、実質的に遺伝子的に同一である個体（例えば、同じ個体）に由来し得る。

【０３８６】

場合によって、寛容化ワクチンまたは陰性ワクチンは、寛容化または陰性ワクチンを投

与された対象において相乗効果を生み出し得る。他の場合には、寛容化または陰性ワクチンは、寛容化または陰性ワクチンを投与された対象において拮抗効果を生み出し得る。

【０３８７】

ＥＣＤＩで固定された細胞は、医薬組成物に製剤化することができる。例えば、ＥＣＤＩで固定された細胞を薬学的に許容される賦形剤と組み合わせることができる。使用できる賦形剤は、食塩水である。使用できる賦形剤は、リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）である。次いで、医薬組成物は、移植を必要とする患者を処置するために使用することができる。

【０３８８】

ＩＶ．遺伝子改変された非ヒト動物を作製する方法

上記される遺伝子改変された非ヒト動物を作製するために、様々な技法を使用することができる。遺伝子改変された動物を創出するための少数の例が本明細書で開示される。本明細書で開示される方法は単なる例であり、いかなる意味でも限定を意味しないことが理解されるべきである。

【０３８９】

遺伝子破壊

遺伝子破壊は、上記の任意の方法、例えば、ノックアウト、ノックダウン、ＲＮＡ干渉、ドミナントネガティブなどによって実施することができる。方法の詳細な説明は、遺伝子改変された非ヒト動物に関するセクションにおいて上記に開示される。

【０３９０】

ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓシステム

本明細書に記載される方法は、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓシステムを用いることができる。例えば、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓシステム、例えばＩＩ型ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓシステムを使用して二本鎖切断（ＤＳＢ）を生じることができる。本明細書で開示される方法において使用されるＣａｓ酵素は、ＤＮＡの切断を触媒するＣａｓ９であり得る。Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｐｙｏｇｅｎｅｓに由来するＣａｓ９、または任意の近縁のＣａｓ９による酵素作用により、２０ヌクレオチドのガイド配列にハイブリダイズし、２０ヌクレオチドの標的配列に後続してプロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）を有する標的部位配列において、二本鎖切断を生じることができる。

【０３９１】

ベクターは、Ｃａｓタンパク質など、ＣＲＩＳＰＲ酵素をコードする、酵素コード配列に作動可能に連結することができる。本発明において使用できるＣａｓタンパク質は、クラス１およびクラス２を含む。Ｃａｓタンパク質の非限定的な例は、Ｃａｓ１、Ｃａｓ１Ｂ、Ｃａｓ２、Ｃａｓ３、Ｃａｓ４、Ｃａｓ５、Ｃａｓ５ｄ、Ｃａｓ５ｔ、Ｃａｓ５ｈ、Ｃａｓ５ａ、Ｃａｓ６、Ｃａｓ７、Ｃａｓ８、Ｃａｓ９（ＣｓｎｌまたはＣｓｘ１２としても公知）、Ｃａｓ１０、Ｃｓｙ１、Ｃｓｙ２、Ｃｓｙ３、Ｃｓｙ４、Ｃｓｅ１、Ｃｓｅ２、Ｃｓｅ３、Ｃｓｅ４、Ｃｓｅ５ｅ、Ｃｓｃ１、Ｃｓｃ２、Ｃｓａ５、Ｃｓｎ１、Ｃｓｎ２、Ｃｓｍ１、Ｃｓｍ２、Ｃｓｍ３、Ｃｓｍ４、Ｃｓｍ５、Ｃｓｍ６、Ｃｍｒ１、Ｃｍｒ３、Ｃｍｒ４、Ｃｍｒ５、Ｃｍｒ６、Ｃｓｂ１、Ｃｓｂ２、Ｃｓｂ３、Ｃｓｘ１７、Ｃｓｘ１４、Ｃｓｘ１０、Ｃｓｘ１６、ＣｓａＸ、Ｃｓｘ３、Ｃｓｘ１、Ｃｓｘ１Ｓ、Ｃｓｆ１、Ｃｓｆ２、ＣｓＯ、Ｃｓｆ４、Ｃｓｄ１、Ｃｓｄ２、Ｃｓｔ１、Ｃｓｔ２、Ｃｓｈ１、Ｃｓｈ２、Ｃｓａ１、Ｃｓａ２、Ｃｓａ３、Ｃｓａ４、Ｃｓａ５、Ｃ２ｃ１、Ｃ２ｃ２、Ｃ２ｃ３、Ｃｐｆ１、ＣＡＲＦ、ＤｉｎＧ、これらの相同体、またはこれらの修飾形を含む。非修飾ＣＲＩＳＰＲ酵素は、Ｃａｓ９など、ＤＮＡ切断活性を有し得る。ＣＲＩＳＰＲ酵素は、標的配列内および／または標的配列の相補体内など、標的配列において、一本または両方の鎖の切断を導きうる。例えば、ＣＲＩＳＰＲ酵素は、標的配列の最初または最後のヌクレオチドから約１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、１５、２０、２５、５０、１００、２００、５００、もしくはそれよりも多い塩基対以内、またはほぼこれらの数の塩基対以内において、一本または両方の鎖の切断を導きうる。突然変異させたＣＲＩＳＰＲ酵素が、標的配列を含有する標的ポリヌクレオチド

の一本または両方鎖を切断する能力を欠くように、対応する野生型酵素に照らして突然変異させたＣＲＩＳＰＲ酵素をコードするベクターを使用することができる。Ｃａｓタンパク質は、Ｃａｓ９ＨｉＦｉなど、高忠実度のｃａｓタンパク質であり得る。

【０３９２】

Ｃａｓ９とは、例示的な野生型のＣａｓ９ポリペプチド（例えば、Ｓ．ｐｙｏｇｅｎｅｓに由来するＣａｓ９）に対して、少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、もしくは１００％、または少なくともほぼこれらの比率の配列同一性および／または配列相同性を伴うポリペプチドを指す場合がある。Ｃａｓ９とは、例示的な野生型のＣａｓ９ポリペプチド（例えば、Ｓ．ｐｙｏｇｅｎｅｓに由来する）に対して、最大で５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、もしくは１００％、または最大でほぼこれらの比率の配列同一性および／または配列相同性を伴うポリペプチドを指す場合がある。Ｃａｓ９とは、Ｃａｓ９タンパク質の野生型形態を指す場合もあり、Ｃａｓ９タンパク質の改変された形態は、欠失、挿入、置換、変異体、突然変異、融合、キメラ、またはこれらの任意の組合せなどのアミノ酸変化を含み得る、Ｃａｓ９タンパク質の修飾形態を指す場合もある。

【０３９３】

Ｓ．ｐｙｏｇｅｎｅｓのＣａｓ９（ＳｐＣａｓ９）は、ゲノム操作のためのＣＲＩＳＰＲエンドヌクレアーゼとして使用することができる。しかしながら、他のものを使用してもよい。場合によって、異なるエンドヌクレアーゼを使用して、ある特定のゲノム標的をターゲティングすることができる。場合によって、ＮＧＧ以外のＰＡＭ配列を伴う、合成ＳｐＣａｓ９由来の変異体を使用することができる。加えて、多様な種に由来する、他のＣａｓ９オーソログも同定されており、これらの「非ＳｐＣａｓ９」は、様々なＰＡＭ配列に結合し得、これらもまた、本発明に有用であり得るだろう。例えば、ＳｐＣａｓ９の比較的大きなサイズ（約４ｋｂのコード配列）は、ＳｐＣａｓ９　ｃＤＮＡを保有するプラスミドは、細胞内で効率的に発現しえないことをもたらし得る。逆に、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ　Ｃａｓ９（ＳａＣａｓ９）のコード配列はおよそ、ＳｐＣａｓ９より１キロベース短く、おそらく、細胞内の効率的な発現を可能とする。ＳｐＣａｓ９と同様に、ＳａＣａｓ９エンドヌクレアーゼも、ｉｎ　ｖｉｔｒｏの哺乳動物細胞内、およびマウスのｉｎ　ｖｉｖｏにおいて、標的遺伝子を修飾することが可能である。場合によって、Ｃａｓタンパク質は、異なるＰＡＭ配列をターゲティングすることがある。場合によって、ＮＬＲＣ５などの標的遺伝子は、例えばＣａｓ９のＰＡＭ、５’－ＮＧＧと隣接してもよい。他の場合には、他のＣａｓ９オーソログは、異なるＰＡＭの要件を有していてもよい。例えば、Ｓ．ｔｈｅｒｍｏｐｈｉｌｕｓ（ＣＲＩＳＰＲ１について５’－ＮＮＡＧＡＡおよびＣＲＩＳＰＲ３について５’－ＮＧＧＮＧ）およびＮｅｉｓｓｅｒｉａ　ｍｅｎｉｎｇｉｄｉｔｉｓ（５’－ＮＮＮＮＧＡＴＴ）のものなどの他のＰＡＭも、ＮＬＲＣ５などの標的遺伝子と隣接して見出されることがある。本発明のトランス遺伝子は、任意のＣａｓ、またはＣａｓ誘導体、タンパク質からの任意のＰＡＭ配列と隣接して挿入することができる。場合によって、ＰＡＭは、ゲノム中に８～１２塩基対毎、またはほぼこの範囲内の塩基対毎に見出され得る。ＰＡＭは、ゲノム中に１～１５塩基対毎に見出され得る。ＰＡＭはまた、ゲノム中に５～２０塩基対毎に見出され得る。場合によって、ＰＡＭは、ゲノム中に５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、またはそれよりも多くの塩基対毎に見出され得る。ＰＡＭは、ゲノム中に５～１００塩基対毎に、または５～１００塩基対の間に見出され得る。

【０３９４】

例えば、Ｓ．ｐｙｏｇｅｎｅｓのシステムについて、標的遺伝子配列は、５’－ＮＧＧＰＡＭに先行（すなわち、５’にある）する場合があり、かつ２０ｎｔのガイドＲＮＡ配列は、反対鎖と塩基対合してＰＡＭと隣接するＣａｓ９切断を媒介する場合がある。場合によって、隣接する切断は、ＰＡＭの３塩基対または約３塩基対上流であってよい。場合によって、隣接する切断は、ＰＡＭの１０塩基対または約１０塩基対上流であってよい。場

合によって、隣接する切断は、ＰＡＭの０～２０塩基対またはほぼこの範囲内の塩基対上流であってよい。例えば、隣接する切断は、ＰＡＭの１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、または３０塩基対上流の近傍にあり得る。隣接する切断はまた、ＰＡＭの１～３０塩基対下流である場合もある。

【０３９５】

Ｓ．ｐｙｏｇｅｎｅｓ　Ｃａｓ９への代替法は、Ｃｐｆ１ファミリーに由来する、ＲＮＡにガイドされるエンドヌクレアーゼであって、哺乳動物細胞内の切断活性を提示するエンドヌクレアーゼを含み得る。Ｃａｓ９ヌクレアーゼと異なり、Ｃｐｆ１を媒介するＤＮＡの切断の結果は、短い３’突出を伴う二本鎖切断である。Ｃｐｆ１の付着末端型切断パターンは、従来の制限酵素クローニングと類似する指向性遺伝子移入であって、遺伝子編集の効率を増大させる指向性遺伝子移入の可能性を開きうる。上記で記載したＣａｓ９の変異体およびオーソログと同様に、Ｃｐｆ１もまた、ＣＲＩＳＰＲにより、ＳｐＣａｓ９が優先するＮＧＧ　ＰＡＭ部位を欠く、ＡＴリッチ領域またはＡＴリッチゲノムへとターゲティングし得る部位の数を拡大し得る。

【０３９６】

１または複数の核局在化配列（ＮＬＳ）を含むＣＲＩＳＰＲ酵素をコードするベクターを使用することができる。例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、またはほぼこれらの数のＮＬＳが使用され得る。ＣＲＩＳＰＲ酵素は、アミノ末端（ａｍｍｏ－ｔｅｒｍｉｎｕｓ）において、またはこの近傍にＮＬＳを含む場合もあり、カルボキシ末端において、またはこの近傍に、約１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０またはほぼこれらの数を超えるＮＬＳを含む場合もあり、これらの任意の組合せ（例えば、アミノ末端における１または複数のＮＬＳと、カルボキシ末端における１または複数のＮＬＳとの組合せ）を含む場合もある。１つを超えるＮＬＳが存在する場合、単一のＮＬＳが、１つを超えるコピーで、かつ／または１もしくは複数のコピーで存在する、他の１もしくは複数のＮＬＳと組み合わせて存在し得るように、各ＮＬＳは、他のＮＬＳから独立に選択することができる。

【０３９７】

方法において使用されるＣＲＩＳＰＲ酵素は、最大６個のＮＬＳを含み得る。ＮＬＳに最も近傍のアミノ酸がＮ末端またはＣ末端から、ポリペプチド鎖に沿って、約５０アミノ酸以内、例えば、１、２、３、４、５、１０、１５、２０、２５、３０、４０、または５０アミノ酸以内にある場合に、ＮＬＳはＮ末端またはＣ末端の近傍にあると考えられる。

【０３９８】

ガイドＲＮＡ

本明細書で使用される「ガイドＲＮＡ」という用語、およびその文法的同等物は、標的ＤＮＡに特異的であることが可能であり、Ｃａｓタンパク質と複合体を形成し得るＲＮＡを指す場合がある。ＲＮＡ／Ｃａｓ複合体は、Ｃａｓタンパク質を標的ＤＮＡに「ガイド」することを支援し得る。

【０３９９】

本明細書で開示される方法はまた、細胞または胚へと、少なくとも１つのガイドＲＮＡ、または少なくとも１つのガイドＲＮＡをコードする核酸、例えば、ＤＮＡを導入するステップも含み得る。ガイドＲＮＡは、ＲＮＡにガイドされるエンドヌクレアーゼと相互作用して、エンドヌクレアーゼを、その部位において、ガイドＲＮＡの５’末端が、染色体配列内の特異的プロトスペーサー配列と塩基対合する、特異的標的部位へと導きうる。

【０４００】

ガイドＲＮＡは、２つのＲＮＡ、例えば、ＣＲＩＳＰＲ　ＲＮＡ（ｃｒＲＮＡ）およびトランス活性化ｃｒＲＮＡ（ｔｒａｃｒＲＮＡ）を含み得る。ガイドＲＮＡは、ある場合には、ｃｒＲＮＡおよびｔｒａｃｒＲＮＡの部分（例えば、機能的な部分）の融合により形成される、単一鎖ＲＮＡまたは単一のガイドＲＮＡ（ｓｇＲＮＡ）を含み得る。ガイドＲＮＡはまた、ｃｒＲＮＡおよびｔｒａｃｒＲＮＡを含む二重ＲＮＡでもあり得る。さら

に、ｃｒＲＮＡは、標的ＤＮＡとハイブリダイズし得る。
【０４０１】
上記で論じた通り、ガイドＲＮＡは、発現産物であり得る。例えば、ガイドＲＮＡをコードするＤＮＡは、ガイドＲＮＡをコードする配列を含むベクターであり得る。ガイドＲＮＡは、細胞または生物に、ガイドＲＮＡをコードする配列およびプロモーターを含む単離ガイドＲＮＡまたは単離プラスミドＤＮＡをトランスフェクトすることにより、細胞または生物へと移入させることができる。ガイドＲＮＡはまた、ウイルスを媒介する遺伝子送達を使用するなど、他の形で、細胞または生物へと移入させることもできる。
【０４０２】
ガイドＲＮＡは、単離ガイドＲＮＡであり得る。例えば、ガイドＲＮＡは、単離ＲＮＡの形態で、細胞または生物へとトランスフェクトすることができる。ガイドＲＮＡは、当分野において公知の任意のｉｎ ｖｉｔｒｏ転写系を使用する、ｉｎ ｖｉｔｒｏ転写により調製することができる。ガイドＲＮＡは、細胞へと、ガイドＲＮＡのコード配列を含むプラスミドの形態ではなく、単離ＲＮＡの形態で移入させることができる。
【０４０３】
ガイドＲＮＡは、３つの領域を含み得る：染色体配列中の標的部位に相補的であり得る５’末端の第１の領域、ステムループ構造を形成し得る第２の内部領域、および一本鎖であり得る第３の３’領域。各ガイドＲＮＡの第１の領域はまた、各ガイドＲＮＡが融合タンパク質を特定の標的部位にガイドするように異なる場合がある。さらに、各ガイドＲＮＡの第２および第３の領域は、全てのガイドＲＮＡで同一な場合がある。
【０４０４】
ガイドＲＮＡの第１の領域は、ガイドＲＮＡの第１の領域が標的部位と塩基対合できるように染色体配列中の標的部位の配列に相補的であり得る。場合によって、ガイドＲＮＡの第１の領域は、１０ヌクレオチド～２５ヌクレオチドまたはほぼこの範囲（すなわち、１０ｎｔ～２５ｎｔ、または約１０ｎｔ～約２５ｎｔ、または１０ｎｔ～約２５ｎｔ、または約１０ｎｔ～２５ｎｔ）、またはそれよりも多くを含み得る。例えば、ガイドＲＮＡの第１の領域と染色体配列中の標的部位との間の塩基対合領域は、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２２、２３、２４、２５、もしくはそれよりも多いヌクレオチドの長さ、またはほぼこれらの数のヌクレオチドの長さであり得る。ある場合には、ガイドＲＮＡの第１の領域は、１９、２０、もしくは２１ヌクレオチドまたはほぼこれらの数のヌクレオチドの長さであり得る。
【０４０５】
ガイドＲＮＡはまた、二次構造を形成する第２の領域を含み得る。例えば、ガイドＲＮＡにより形成される二次構造は、ステム（またはヘアピン）およびループを含み得る。ループおよびステムの長さは、変動し得る。例えば、ループは、３～１０ヌクレオチドまたはほぼこの長さの範囲であることが可能であり、かつステムは、６～２０塩基対またはほぼこの長さの範囲であり得る。ステムは、１～１０または約１０ヌクレオチドの１または複数のバルジを含み得る。第２の領域の全長は、１６～６０ヌクレオチドまたはほぼこの長さの範囲であり得る。例えば、ループは、４ヌクレオチドの長さであり得るか、またはほぼこの長さであることが可能であり、ステムは、１２塩基対であり得るか、またはほぼこの長さであり得る。
【０４０６】
ガイドＲＮＡはまた、３’末端において、本質的に一本鎖であり得る第３の領域も含み得る。例えば、第３の領域は、ある場合には、目的の細胞内の任意の染色体配列と相補性ではなく、ある場合には、ガイドＲＮＡの残余部分と相補性ではない。さらに、第３の領域の長さは、変動し得る。第３の領域は、４ヌクレオチドの長さを超えうるか、またはほぼこの長さを超えうる。例えば、第３の領域の長さは、５～６０ヌクレオチドまたはほぼこの長さの範囲であり得る。
【０４０７】
ガイドＲＮＡは、遺伝子標的の任意のエクソンまたはイントロンをターゲティングし得

る。場合によって、ガイドは、遺伝子のエクソン１または２をターゲティングする場合があり、他の場合には、ガイドは、遺伝子のエクソン３または４をターゲティングする場合がある。組成物は、全てが同じエクソンをターゲティングする複数のガイドＲＮＡ、または場合によって、異なるエクソンをターゲティングし得る複数のガイドＲＮＡを含み得る。遺伝子のエクソンおよびイントロンをターゲティングすることができる。

【０４０８】

ガイドＲＮＡは、２０ヌクレオチドの核酸配列またはほぼこの長さの核酸配列をターゲティングし得る。標的核酸は、２０ヌクレオチド未満またはほぼこの長さ未満であり得る。標的核酸は、少なくとも５、１０、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、もしくは１～１００ヌクレオチドの間のいずれかの長さ、または少なくともほぼこの長さであり得る。標的核酸は、最大で５、１０、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、５０、もしくは１～１００ヌクレオチドの間のいずれかの長さ、または最大でほぼこの長さであり得る。標的核酸配列は、ＰＡＭの最初のヌクレオチドのすぐの５’側の２０塩基であり得るか、またはほぼこの長さであり得る。ガイドＲＮＡは、核酸配列をターゲティングし得る。標的核酸は、少なくとも１～１０個、１～２０個、１～３０個、１～４０個、１～５０個、１～６０個、１～７０個、１～８０個、１～９０個、もしくは１～１００個、または少なくともほぼこれらの数であり得る。

【０４０９】

ガイド核酸、例えばガイドＲＮＡは、別の核酸、例えば、細胞ゲノム内の標的核酸またはプロトスペーサーにハイブリダイズし得る核酸を指す場合がある。ガイド核酸は、ＲＮＡであり得る。ガイド核酸は、ＤＮＡであり得る。ガイド核酸は、核酸部位の配列に特異的に結合するように、プログラムまたはデザインすることができる。ガイド核酸は、ポリヌクレオチド鎖を含むことが可能であり、単一のガイド核酸と呼ばれうる。ガイド核酸は、２つのポリヌクレオチド鎖を含むことが可能あり、二重ガイド核酸と呼ばれうる。ガイドＲＮＡは、細胞または胚へと、ＲＮＡ分子として導入することができる。例えば、ＲＮＡ分子は、ｉｎ ｖｉｔｒｏで転写することもでき、かつ／または化学的に合成することもできる。ＲＮＡは、合成ＤＮＡ分子、例えばｇＢｌｏｃｋｓ（登録商標）遺伝子断片から転写され得る。次いで、ガイドＲＮＡは、細胞または胚へと、ＲＮＡ分子として導入することができる。ガイドＲＮＡはまた、細胞または胚へと、ＲＮＡ以外の核酸分子、例えば、ＤＮＡ分子の形態で導入することもできる。例えば、ガイドＲＮＡをコードするＤＮＡは、目的の細胞内または胚内のガイドＲＮＡの発現のためのプロモーター制御配列に作動可能に連結することができる。ＲＮＡコード配列は、ＲＮＡポリメラーゼＩＩＩ（ＰｏｌＩＩＩ）により認識されるプロモーター配列に作動可能に連結することができる。ガイドＲＮＡを発現するために使用できるプラスミドベクターは、ｐｘ３３０ベクターおよびｐｘ３３３ベクター（図１１および図８９）を含むがこれらに限定されない。場合によって、プラスミドベクター（例えば、ｐｘ３３３ベクター）は、少なくとも２つのガイドＲＮＡをコードするＤＮＡ配列を含み得る。例えば、ＧＧＴＡ１－１０およびＧａｌ２－２、またはＧＧＴＡ１－１０、Ｇａｌ２－２、およびＮＬＲＣ５－６を導入するために、ｐｘ３３３ベクターを使用することができる。他の場合には、ｐｘ３３３ベクターを用いてＮＬＲＣ５－６およびＧａｌ２－２を導入することができる。

【０４１０】

ガイドＲＮＡをコードするＤＮＡ配列もまた、ベクターの一部であり得る。さらに、ベクターは、さらなる発現制御配列（例えば、エンハンサー配列、Ｋｏｚａｋ配列、ポリアデニル化配列、転写終結配列など）、選択用マーカー配列（例えば、抗生剤耐性遺伝子）、複製起点などを含み得る。ガイドＲＮＡをコードするＤＮＡ分子はまた、直鎖状でもあり得る。ガイドＲＮＡをコードするＤＮＡ分子はまた、環状でもあり得る。

【０４１１】

ＲＮＡにガイドされるエンドヌクレアーゼおよびガイドＲＮＡをコードするＤＮＡ配列を細胞へと導入する場合、各ＤＮＡ配列は、個別の分子（例えば、ＲＮＡにガイドされる

エンドヌクレアーゼのコード配列を含有する１つのベクターと、ガイドＲＮＡのコード配列を含有する第２のベクターと）の一部の場合もあり、同じ分子（例えば、ＲＮＡにガイドされるエンドヌクレアーゼおよびガイドＲＮＡの両方のコード（および調節）配列を含有する１つのベクター）の一部の場合もある。

【０４１２】

ガイドＲＮＡは、ブタまたはブタ細胞中の遺伝子をターゲティングし得る。場合によって、ガイドＲＮＡは、ブタＮＬＲＣ５遺伝子、例えば表４に列挙される配列をターゲティングし得る。場合によって、ガイドＲＮＡは、ブタＮＬＲＣ５、ＧＧＴＡ１またはＣＭＡＨ遺伝子をターゲティングするようにデザインされ得る。ガイドＲＮＡを作製するための例示的なオリゴヌクレオチドは、表５に列挙されている。場合によって、少なくとも２つのガイドＲＮＡが導入される。少なくとも２つのガイドＲＮＡは、２つの遺伝子をそれぞれにターゲティングし得る。例えば、場合によって、第１のガイドＲＮＡがＧＧＴＡ１をターゲティングする場合があり、かつ第２のガイドＲＮＡがＧａｌ２－２をターゲティングする場合がある。場合によって、第１のガイドＲＮＡがＮＬＲＣ５をターゲティングする場合があり、かつ第２のガイドＲＮＡがＧａｌ２－２をターゲティングする場合がある。他の場合には、第１のガイドＲＮＡがＧＧＴＡ１－１０をターゲティングする場合があり、かつ第２のガイドＲＮＡがＧａｌ２－２をターゲティングする場合がある。

【０４１３】

ガイド核酸は、核酸に新たな特色または増強された特色をもたらす、１または複数の修飾を含み得る。ガイド核酸は、核酸アフィニティータグを含み得る。ガイド核酸は、合成ヌクレオチド、合成ヌクレオチド類似体、ヌクレオチド誘導体、および／または修飾ヌクレオチドを含み得る。

【０４１４】

場合によって、ｇＲＮＡは、修飾を含み得る。修飾は、ｇＲＮＡの任意の位置において施すことができる。単一のｇＲＮＡに、１つを超える修飾を施すことができる。ｇＲＮＡは、修飾後に、品質管理を経る場合がある。場合によって、品質管理は、ＰＡＧＥ、ＨＰＬＣ、ＭＳ、またはこれらの任意の組合せを含み得る。

【０４１５】

ｇＲＮＡの修飾は、置換、挿入、欠失、化学修飾、物理修飾、安定化、精製、またはこれらの任意の組合せであり得る。

【０４１６】

ｇＲＮＡはまた、５’アデニル酸、５’グアノシン三リン酸キャップ、５’Ｎ７－メチルグアノシン三リン酸キャップ、５’三リン酸キャップ、３’リン酸、３’チオリン酸、５’リン酸、５’チオリン酸、Ｃｉｓ－Ｓｙｎチミジン二量体、三量体、Ｃ１２スペーサー、Ｃ３スペーサー、Ｃ６スペーサー、ｄＳｐａｃｅｒ、ＰＣスペーサー、ｒＳｐａｃｅｒ、Ｓｐａｃｅｒ １８、Ｓｐａｃｅｒ ９、３’－３’修飾、５’－５’修飾、脱塩基、アクリジン、アゾベンゼン、ビオチン、ビオチンＢＢ、ビオチンＴＥＧ、コレステリルＴＥＧ、デスチオビオチンＴＥＧ、ＤＮＰ ＴＥＧ、ＤＮＰ－Ｘ、ＤＯＴＡ、ｄＴ－ビオチン、二重ビオチン、ＰＣビオチン、ソラーレンＣ２、ソラーレンＣ６、ＴＩＮＡ、３’ＤＡＢＣＹＬ、Ｂｌａｃｋ Ｈｏｌｅ Ｑｕｅｎｃｈｅｒ １、Ｂｌａｃｋ Ｈｏｌｅ Ｑｕｅｎｃｈｅｒ ２、ＤＡＢＣＹＬ ＳＥ、ｄＴ－ＤＡＢＣＹＬ、ＩＲＤｙｅ ＱＣ－１、ＱＳＹ－２１、ＱＳＹ－３５、ＱＳＹ－７、ＱＳＹ－９、カルボキシルリンカー、チオールリンカー、２’デオキシリボヌクレオシド類似体プリン、２’デオキシリボヌクレオシド類似体ピリミジン、リボヌクレオシド類似体、２’－Ｏ－メチルリボヌクレオシド類似体、糖修飾類似体、ゆらぎ／ユニバーサル塩基、蛍光色素標識、２’フルオロＲＮＡ、２’Ｏ－メチルＲＮＡ、メチルホスホネート、ホスホジエステルＤＮＡ、ホスホジエステルＲＮＡ、ホスホチオエート（ｐｈｏｓｐｈｏｔｈｉｏａｔｅ）ＤＮＡ、ホスホロチオエートＲＮＡ、ＵＮＡ、シュードウリジン－５’－三リン酸、５－メチルシチジン－５’－三リン酸、またはこれらの任意の組合せにより修飾され得る。

【０４１７】

場合によって、修飾は、永続性である。他の場合には、修飾は、一過性である。場合によって、複数の改変を、ｇＲＮＡに施す。ｇＲＮＡの修飾は、それらのコンホメーション、極性、疎水性、化学反応性、塩基対合相互作用、またはこれらの任意の組合せなど、ヌクレオチドの物理化学的特性を変更し得る。

【０４１８】

修飾はまた、ホスホロチオエート置換でもあり得る。場合によって、天然のホスホジエステル結合は、細胞内ヌクレアーゼによる急速な分解を受けやすく、ホスホロチオエート（ＰＳ）結合置換を使用する、ヌクレオチド間連結の修飾は、細胞内分解による加水分解に対して、より安定であり得る。修飾は、ｇＲＮＡの安定性を増大させることができる。修飾はまた、生体活性も増強し得る。場合によって、ホスホロチオエート増強型ＲＮＡのｇＲＮＡは、ＲＮアーゼＡ、ＲＮアーゼＴ１、仔ウシ血清ヌクレアーゼ、またはこれらの任意の組合せを阻害し得る。これらの特性は、ｉｎ ｖｉｖｏまたはｉｎ ｖｉｔｒｏの、ヌクレアーゼへの曝露の可能性が高い適用におけるＰＳ－ＲＮＡのｇＲＮＡの使用を可能とし得る。例えば、ホスホロチオエート（ＰＳ）結合は、ｇＲＮＡの５’末端または３’末端の、最後の３～５ヌクレオチドの間に導入し、これにより、エキソヌクレアーゼ分解を阻害することができる。場合によって、ホスホロチオエート結合は、エンドヌクレアーゼによる攻撃を低減するように、ｇＲＮＡの全体を通して付加することもできる。

【表４】

表4.ガイドRNAによってターゲティングされるNLRC5遺伝子の例示的な配列

配列番号	配列 (5’-3’)
61	ggggaggaagaacttcacct
62	gtaggacgaccctctgtgtg
63	gaccctctgtgtggggtctg
64	ggctcggttccattgcaaga
65	gctcggttccattgcaagat
66	ggttccattgcaagatgggc
67	gtcccctcctgagtgtcgaa
68	gcctcaggtacagatcaaaa
69	ggacctgggtgccaggaacg
70	gtacccagagtcagatcacc
71	gtacccagagtcagatcacc
72	gtgcccttcgacactcagga
73	gtgcccttcgacactcagga
74	gtgcccttcgacactcagga
75	gggggccccaaggcagaaga
76	ggcagtcttccagtacctgg

【表５】

表5.ガイドRNA構築物を作製するための例示的なオリゴヌクレオチド

遺伝子	配列番号	フォワード配列 (5'から3')	配列番号	リバース配列 (5' から 3')
NLRC5	77	acaccggggaggaagaacttcacctg	78	aaaacaggtgaagttcttcctccccg
NLRC5	79	acaccgtaggacgaccctctgtgtgg	80	aaaaccacacagagggtcgtcctacg
NLRC5	81	acaccgaccctctgtgtggggtctgg	82	aaaaccagaccccacacagagggtcg
NLRC5	83	acaccggctcggttccattgcaagag	84	aaaactcttgcaatggaaccgagccg
NLRC5	85	acaccgctcggttccattgcaagatg	86	aaaacatcttgcaatggaaccgagcg
NLRC5	87	acaccggttccattgcaagatgggcg	88	aaaacgcccatcttgcaatggaaccg
NLRC5	89	acaccgtcccctcctgagtgtcgaag	90	aaaacttcgacactcaggaggggacg
NLRC5	91	acaccgcctcaggtacagatcaaaag	92	aaaacttttgatctgtacctgaggcg
NLRC5	93	acaccggacctgggtgccaggaacgg	94	aaaaccgttcctggcacccaggtccg
NLRC5	95	acaccgtacccagagtcagatcaccg	96	aaaacggtgatctgactctgggtacg
NLRC5	97	acaccgtacccagagtcagatcaccg	98	aaaacggtgatctgactctgggtacg
NLRC5	99	acaccgtgcccttcgacactcaggag	100	aaaactcctgagtgtcgaagggcacg
NLRC5	101	acaccgtgcccttcgacactcaggag	102	aaaactcctgagtgtcgaagggcacg
NLRC5	103	acaccgtgcccttcgacactcaggag	104	aaaactcctgagtgtcgaagggcacg
NLRC5	105	acaccgggggccccaaggcagaagag	106	aaaactcttctgccttggggcccccg
NLRC5	107	acaccggcagtcttccagtacctggg	108	aaaacccaggtactggaagactgccg
GGTA1	109	caccgagaaaataatgaatgtcaa	110	aaacttgacattcattattttctc
CMAH	111	caccgagtaaggtacgtgatctgt	112	aaacacagatcacgtaccttactc

【０４１９】

相同組換え

相同組換えもまた、本明細書で開示される関連する遺伝子改変のいずれかのために使用することができる。相同組換えは、内因性遺伝子における部位特異的な改変を可能にし得るため、ゲノム中への新規の改変を操作することができる。例えば、ＤＮＡ分子間で遺伝子配列情報を渡すための相同組換え（遺伝子変換および古典的な鎖切断／再結合）の能力は、ターゲティングされた相同組換えを与えることができ、また、遺伝子操作および遺伝子マニピュレーションにおける強力な方法であり得る。

【０４２０】

相同組換えを経た細胞は、多数の方法によって同定することができる。例えば、選択方法は、例えばヒト抗ｇａｌ抗体によって、細胞に対する免疫応答の非存在を検出し得る。選択方法はまた、細胞または組織に曝露された場合のヒト血液の凝固のレベルを評価することを含み得る。抗生剤耐性を介する選択がスクリーニングのために使用され得る。

【０４２１】

トランスジェニック非ヒト動物の作製

ランダム挿入

本明細書に記載される方法の、１または複数のトランス遺伝子は、細胞のゲノム中の任意の遺伝子座へと、ランダムに挿入することができる。これらのトランス遺伝子は、ゲノム内のいずれの場所に挿入されても機能的であり得る。例えば、トランス遺伝子は、それ自体のプロモーターをコードする場合もあり、内因性プロモーターの制御下にある位置へと挿入される場合もある。代替的に、トランス遺伝子は、遺伝子のイントロンまたは遺伝子のエクソン、プロモーター、または非コード領域などの遺伝子へと挿入することができる。トランス遺伝子は、遺伝子の第１のエクソンに組み込まれ得る。

【０４２２】

トランス遺伝子配列をコードするＤＮＡは、細胞の染色体へと、ランダムに挿入することができる。ランダムな組込みは、当業者に公知の細胞にＤＮＡを導入する任意の方法か

ら得ることができる。これには、電気穿孔、超音波穿孔、遺伝子銃の使用、リポトランスフェクション、リン酸カルシウムトランスフェクション、デンドリマーの使用、マイクロインジェクション、アデノウイルスベクター、ＡＡＶベクター、およびレトロウイルスベクターを含むウイルスベクターの使用、ならびに／またはＩＩ群のリボザイムが含まれるが、これらに限定されない。

【０４２３】

トランス遺伝子をコードするＤＮＡはまた、レポーター遺伝子の活性化を介して、トランス遺伝子またはその発現産物の存在を検出し得るよう、レポーター遺伝子を含むようにデザインすることもできる。上記で開示したレポーター遺伝子など、当技術分野で公知の任意のレポーター遺伝子を使用することができる。細胞培養物中で、レポーター遺伝子が活性化した細胞を選択することにより、トランス遺伝子を含有する細胞を選択することができる。

【０４２４】

トランス遺伝子をコードするＤＮＡは、電気穿孔を介して、細胞へと導入することができる（図９０）。ＤＮＡはまた、リポフェクション、感染、または形質転換を介して、細胞へと導入することもできる。電気穿孔および／またはリポフェクションを使用して、線維芽細胞にトランスフェクトすることができる。

【０４２５】

トランス遺伝子の発現は、発現アッセイ、例えば、ｑＰＣＲにより検証することもでき、ＲＮＡのレベルを測定することにより検証することもできる。発現レベルはまた、コピー数も示し得る。例えば、発現レベルが極度に高度である場合、これは、トランス遺伝子の１つを超えるコピーが、ゲノム内に組み込まれたことを指し示し得る。代替的に、高度な発現は、トランス遺伝子が、高度な転写領域内に、例えば、高度に発現するプロモーターの近傍に組み込まれたことを指し示し得る。発現はまた、ウェスタンブロット法を介するなど、タンパク質レベルを測定することにより検証することもできる。

【０４２６】

部位特異的挿入

本明細書で開示される方法のうちのいずれかにおける、１または複数のトランス遺伝子の挿入は、部位特異的であり得る。例えば、１または複数のトランス遺伝子は、プロモーターと隣接して、例えば、Ｒｏｓａ２６プロモーターと隣接して、またはこの近傍に挿入することができる。

【０４２７】

細胞のターゲティングされた遺伝子座の修飾は、標的遺伝子座に対する相同性を有するＤＮＡを、細胞へと導入することによりもたらし得る。ＤＮＡは、構築物の組込みを含む細胞の選択を可能とするマーカー遺伝子を含み得る。標的ベクター内の相同ＤＮＡは、標的遺伝子座において、染色体ＤＮＡを組み換えうる。マーカー遺伝子は、相同ＤＮＡ配列、３’側組換えアーム、および５’側組換えアームで挟むことができる。

【０４２８】

様々な酵素が、外来ＤＮＡの、宿主ゲノムへの挿入を触媒し得る。例えば、部位特異的リコンビナーゼは、顕著に異なる生化学的特性を伴う、２つのタンパク質ファミリー、すなわちチロシンリコンビナーゼ（この場合、ＤＮＡを、チロシン残基へと共有結合的に接合させる）と、セリンリコンビナーゼ（この場合共有結合的接合は、セリン残基において生じる）とへとクラスター分けすることができる。場合によって、リコンビナーゼは、Ｃｒｅ、ｆＣ３１インテグラーゼ（Ｓｔｒｅｐｔｏｍｙｃｅｓ属ファージｆＣ３１に由来するセリンリコンビナーゼ）、またはバクテリオファージ由来の部位特異的リコンビナーゼ（Ｆｌｐ、ラムダインテグラーゼ、バクテリオファージＨＫ０２２リコンビナーゼ、バクテリオファージＲ４インテグラーゼ、およびファージＴＰ９０１－１インテグラーゼを含む）を含み得る。

【０４２９】

構築物内では、発現制御配列もまた使用することができる。例えば、発現制御配列は、

多様な細胞型内で発現する、構成的プロモーターを含み得る。例えば、適する強力な構成的プロモーターおよび／またはエンハンサーの中には、ＤＮＡウイルス（例えば、ＳＶ４０、ポリオーマウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、ポックスウイルス、ＣＭＶ、ＨＳＶなど）由来の、またはレトロウイルスＬＴＲ由来の発現制御配列がある。組織特異的プロモーターもまた、使用することもでき、発現を、特異的細胞系統へと導くのに使用することができる。下記の実施例で論じる実験はＲｏｓａ２６遺伝子プロモーターを使用して実行されるが、当業者に明白なように、遺伝子発現を導くことができる他のＲｏｓａ２６関連プロモーターを使用して、類似の結果を得ることができる。したがって、本明細書の記載は限定を意味するものではなく、むしろ多くの可能な実施例の１つを開示することを意味する。場合によって、より短いＲｏｓａ２６の５’上流配列を使用することができ、これはより短いにもかかわらず同程度の発現を達成することができる。点突然変異、部分欠失または化学修飾などのＲｏｓａ２６プロモーターの軽微なＤＮＡ配列変異体もまた有用である。

【０４３０】

Ｒｏｓａ２６プロモーターは、哺乳動物において発現可能である。例えば、ブタＲｏｓａ２６遺伝子の５’フランキング配列に類似の配列も使用することができ、配列は、他の種（ヒト、ウシ、マウス、ヒツジ、ヤギ、ウサギおよびラットなど）のＲｏｓａ２６相同体のプロモーターを含むがこれらに限定されない。Ｒｏｓａ２６遺伝子は、異なる哺乳動物の種間で十分に保存されている場合があり、他の哺乳動物のＲｏｓａ２６プロモーターも使用され得る。

【０４３１】

部位特異的挿入を実施するためにＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓシステムを使用することができる。例えば、ゲノムの挿入部位へのニック形成をＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓによって行って、挿入部位におけるトランス遺伝子の挿入を容易とすることができる。

【０４３２】

本明細書に記載される方法は、ＤＮＡまたはＲＮＡ構築物が宿主細胞中に入ることを可能とするために使用され得る技法を用いることができ、技法は、リン酸カルシウム／ＤＮＡ共沈殿、核へのＤＮＡのマイクロインジェクション、電気穿孔、無傷な細胞との細菌プロトプラスト融合、トランスフェクション、リポフェクション、感染、粒子ボンバードメント、精子媒介性遺伝子移入、または当業者に公知の任意の他の技術を含むがこれらに限定されない。

【０４３３】

本明細書で開示される、ある特定の態様は、ベクターを用いうる。選択された宿主内で、複製可能であり、生存する限りにおいて、任意のプラスミドおよびベクターを使用することができる。当技術分野で公知のベクターおよび市販されているベクター（およびこれらの変異体または誘導体）は、方法における使用のための、１または複数の組換え部位を含むように操作することができる。ベクターは、ｐＦａｓｔＢａｃ、ｐＦａｓｔＢａｃＨＴ、ｐＦａｓｔＢａｃＤＵＡＬ、ｐＳＦＶ、およびｐＴｅｔ－Ｓｐｌｉｃｅ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）、ｐＥＵＫ－Ｃ１、ｐＰＵＲ、ｐＭＡＭ、ｐＭＡＭｎｅｏ、ｐＢＩ１０１、ｐＢＩ１２１、ｐＤＲ２、ｐＣＭＶＥＢＮＡ、およびｐＹＡＣｎｅｏ（Ｃｌｏｎｔｅｃｈ）、ｐＳＶＫ３、ｐＳＶＬ、ｐＭＳＧ、ｐＣＨ１１０、およびｐＫＫ２３２－８（Ｐｈａｒｍａｃｉａ，Ｉｎｃ．）、ｐ３’ＳＳ、ｐＸＴ１、ｐＳＧ５、ｐＰｂａｃ、ｐＭｂａｃ、ｐＭＣｌｎｅｏ、およびｐＯＧ４４（Ｓｔｒａｔａｇｅｎｅ，Ｉｎｃ．）、およびｐＹＥＳ２、ｐＡＣ３６０、ｐＢｌｕｅＢａ－ｃＨｉｓ　Ａ、Ｂ、およびＣ、ｐＶＬ１３９２、ｐＢｌｕｅＢａｃ１１１、ｐＣＤＭ８、ｐｃＤＮＡ１、ｐＺｅｏＳＶ、ｐｃＤＮＡ３　ｐＲＥＰ４、ｐＣＥＰ４、およびｐＥＢＶＨｉｓ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ，Ｃｏｒｐ．）、ならびにこれらの変異体または誘導体などの真核細胞用発現ベクターを含み得るが、これに限定されない。

【０４３４】

これらのベクターを使用して、目的の遺伝子、例えば、トランス遺伝子、または目的の

遺伝子の部分を発現させることができる。遺伝子の部分または遺伝子は、制限酵素ベースの技法などの公知の方法を使用することにより挿入することができる。

【０４３５】

細胞核移入を使用する類似の遺伝子改変された非ヒト動物の作製

遺伝子改変された非ヒト動物を作製する代替的な方法は、細胞核移入によるものであり得る。遺伝子改変された非ヒト動物を作製する方法は、ａ）１または複数の遺伝子の低減された発現を有し、かつ／または本明細書で開示される外因性ポリヌクレオチドを含む細胞を産生すること；ｂ）第２の細胞を提供し、ａ）の結果としてもたらされた細胞の核を第２の細胞に移入して、胚を作製する胚を作製すること；ｃ）胚を遺伝子改変された非ヒト動物に成長させることを含み得る。この方法における細胞は、除核細胞であり得る。ａ）の細胞は、任意の方法、例えば、本明細書に記載されるまたは当技術分野で公知の遺伝子破壊および／または挿入を使用して作製することができる。

【０４３６】

この方法は、本明細書で開示されるものと類似の遺伝子改変された非ヒト動物を作製するために使用することができる。例えば、遺伝子改変された非ヒト動物を作製する方法は、ａ）ＮＬＲＣ５、ＴＡＰ１および／またはＣ３の低減された発現を有する細胞を産生すること；ｂ）第２の細胞を提供し、ａ）の結果としてもたらされた細胞の核を第２の細胞に移入して、胚を作製すること；およびｃ）胚を遺伝子改変された非ヒト動物に成長させることを含み得る。この方法における細胞は、除核細胞であり得る。

【０４３７】

この方法において使用される細胞は、本明細書に記載される任意の開示された遺伝子改変された細胞に由来し得る。例えば、破壊される遺伝子は、ＮＲＬＣ５、ＴＡＰ１、および／またはＣ３に限定されない。遺伝子破壊とトランス遺伝子との他の組合せは、本出願の開示全体を通して見出すことができる。例えば、方法は、本明細書で開示される任意の非ヒト動物由来の第１の細胞を提供すること；第２の細胞を提供すること；ａ）の第１の細胞の核をｂ）の第２の細胞に移入すること；ｃ）の産物から胚を作製すること；および胚を遺伝子改変された非ヒト動物に成長させることを含み得る。

【０４３８】

本明細書で開示される方法におけるａ）の細胞は、接合体であり得る。接合体は、ｉ）野生型非ヒト動物の精子および野生型非ヒト動物の卵子；ｉｉ）野生型非ヒト動物の精子および遺伝子改変された非ヒト動物の卵子；ｉｉｉ）遺伝子改変された非ヒト動物の精子および野生型非ヒト動物の卵子；ならびに／またはｉｖ）遺伝子改変された非ヒト動物の精子および遺伝子改変された非ヒト動物の卵子の接合によって形成され得る。非ヒト動物は、ブタであり得る。

【０４３９】

本明細書で開示される方法におけるａ）の細胞における１または複数の遺伝子は、ゲノム中の所望の位置に切断を生じることによって破壊され得る。例えば、切断は、二本鎖切断（ＤＳＢ）であり得る。ＤＳＢは、Ｃａｓ（例えば、Ｃａｓ９）、ＺＦＮ、ＴＡＬＥＮ、およびメガヌクレアーゼを含むヌクレアーゼを使用して生じることができる。ヌクレアーゼは、天然で存在するヌクレアーゼまたは改変されたヌクレアーゼであり得る。ヌクレアーゼをコードする核酸が、ヌクレアーゼが発現される細胞に送達され得る。細胞中の遺伝子をターゲティングするＣａｓ９およびガイドＲＮＡが細胞に送達され得る。場合によって、Ｃａｓ９をコードするｍＲＮＡ分子およびガイドＲＮＡが細胞に注入され得る。場合によって、Ｃａｓ９をコードするプラスミドおよびガイドＲＮＡをコードする異なるプラスミドが、（例えば、感染によって）細胞に送達され得る。場合によって、Ｃａｓ９およびガイドＲＮＡの両方をコードするプラスミドが、（例えば、感染によって）細胞に送達され得る。

【０４４０】

上記のように、ＤＳＢ後に、１または複数の遺伝子は、相同組換え（ＨＲ）および／または非相同末端結合（ＮＨＥＪ）などのＤＮＡ修復機構によって破壊され得る。方法は、

１または複数のトランス遺伝子をａ）の細胞のゲノムに挿入することを含み得る。１または複数のトランス遺伝子は、ＩＣＰ４７、ＣＤ４６、ＣＤ５５、ＣＤ５９、ＨＬＡ－Ｅ、ＨＬＡ－Ｇ（例えば、ＨＬＡ－Ｇ１、ＨＬＡ－Ｇ２、ＨＬＡ－Ｇ３、ＨＬＡ－Ｇ４、ＨＬＡ－Ｇ５、ＨＬＡ－Ｇ６、またはＨＬＡ－Ｇ７）、Ｂ２Ｍ、これらの任意の機能的断片、および／またはこれらの任意の組合せを含み得る。

【０４４１】

本明細書で提供される方法は、１または複数のトランス遺伝子を挿入することを含む場合があり、１または複数のトランス遺伝子は、任意の非ヒト動物または本明細書で開示される遺伝子改変された細胞中の任意のトランス遺伝子であり得る。

【０４４２】

遺伝子改変された非ヒト動物由来の細胞を使用して非ヒト動物を作製する方法も本明細書で開示される。細胞は、本明細書で開示される任意の遺伝子改変された非ヒト動物に由来し得る。方法は、ａ）遺伝子的に同定された非ヒト動物由来の細胞を提供すること；ｂ）細胞を提供すること；ｃ）ａ）の細胞の核をｂ）の細胞に移入すること；ｃ）ｃ）の生成物から胚を作製すること；およびｄ）胚を遺伝子改変された非ヒト動物に成長させることを含み得る。この方法の細胞は、除核細胞であり得る。

【０４４３】

さらに、方法におけるａ）の細胞は、遺伝子改変された非ヒト動物由来の任意の細胞であり得る。例えば、本明細書で開示される方法におけるａ）の細胞は、線維芽細胞または胎仔線維芽細胞などの体細胞であり得る。

【０４４４】

方法における除核細胞は、生物からの任意の細胞であり得る。例えば、除核細胞は、ブタ細胞であり得る。除核細胞は、卵子、例えば、除核未受精卵であり得る。

【０４４５】

本明細書で開示される遺伝子改変された非ヒト動物は、当技術分野で公知の任意の適する技法を使用して作製することができる。例えば、これらの技法は、（例えば、前核の）マイクロインジェクション、精子媒介性遺伝子移入、卵子または接合体の電気穿孔、および／または核移植を含むがこれらに限定されない。

【０４４６】

類似の遺伝子改変された非ヒト動物を作製する方法は、ａ）細胞中の１または複数の遺伝子を破壊すること、ｂ）ａ）の結果としてもたらされた細胞を使用して胚を作製すること；およびｃ）胚を遺伝子改変された非ヒト動物に成長させることを含み得る。

【０４４７】

本明細書で開示される方法におけるａ）の細胞は、体細胞であり得る。体細胞の種類または供給源に制限はない。例えば、それは、ブタに、または培養細胞株または任意の他の生細胞に由来し得る。細胞はまた、皮膚細胞、神経細胞、卵丘細胞、卵管上皮細胞、線維芽細胞（例えば、胎仔線維芽細胞）、または肝細胞であり得る。本明細書で開示される方法におけるａ）の細胞は、野生型非ヒト動物、遺伝子改変された非ヒト動物、または遺伝子改変された細胞に由来し得る。さらには、ｂ）の細胞は、除核卵（例えば、除核未受精卵）であり得る。

【０４４８】

除核もまた公知の方法によって実施することができる。例えば、第ＩＩ中期の卵母細胞を、すぐの除核のために、任意選択で１ミリリットル当たり７～１０マイクログラムまたはほぼこの量のサイトカラシンＢを含有する、ＨＥＣＭ中に入れるか、または、適する培地（例えば、１０％発情期ウシ血清を加えたＣＲｌａａなどの、胚培養培地）中に入れた後（例えば、２４時間以内または１６～１８時間後）に除核することができる。除核はまた、マイクロピペットを使用して極体および隣接する細胞質を除去することによってマイクロサージャリーでも達成することができる。次いで、卵母細胞をスクリーニングして、除核が成功したものを同定することができる。卵母細胞をスクリーニングする１つの方法は、適する保持培地中で１ミリリットル当たり３～１０マイクログラムまたはほぼこの量

の３３３４２ヘキスト色素を用いて卵母細胞を染色した後、１０秒未満の紫外線照射の下で卵母細胞を見るものであり得る。次いで、除核が成功した卵母細胞を適する培養培地、例えば、１０％の血清を加えたＣＲｌａａ中に入れることができる。卵母細胞の処理はまた、核移入のために最適化され得る。

【０４４９】

本発明において作製される胚は、子孫（例えば、子ブタ）を産生するために代理非ヒト動物（例えば、ブタ）に移入され得る。例えば、胚は、発情の日またはその１日後に、例えば全身麻酔下での正中線開腹術後に、レシピエント雌ブタの卵管に移入することができる。妊娠は、例えば超音波によって診断され得る。妊娠は、移入の２８日後または約２８日後に診断され得る。次いで、妊娠は、超音波検査によって２週間隔または約２週間隔で確認され得る。マイクロインジェクションされた子孫（例えば、子ブタ）の全ては、自然分娩によって出産され得る。妊娠および出産の情報（例えば、妊娠の時間、妊娠率、子孫の数、生存率など）が記録され得る。子孫の遺伝子型および表現型は、シーケンシング（例えば、次世代シーケンシング）などの本出願を通して記載される任意の方法を使用して測定され得る。シーケンシングはまた、図１０９および図１１０Ａに示すように、Ｚａｓ２５８シーケンシングであり得る。シーケンシング産物はまた、増幅産物の電気泳動によって検証され得る（図１１０Ｂ）。例えば、ＣＭ１Ｆシーケンシングを図１１１Ａに示し、電気泳動産物を図１１１Ｂに示す。

【０４５０】

培養細胞を直ちに、核移入（例えば、体細胞核移入）、胚移入、および／または妊娠の誘導のために使用することができ、安定な遺伝子改変に由来する胚が子孫（例えば、子ブタ）を生じることを可能にし得る。そのような手法は、時間および費用、例えば、遺伝子改変された細胞からの生きたおよび／または健常な子ブタの産生に失敗する結果になることもある費用のかかる細胞スクリーニングの月数を低減し得る。

【０４５１】

胚の生育および移入は、胚の生育および移入の産業において使用される標準手順を使用して実施することができる。例えば、代理母を使用することができる。胚はまた、例えばインキュベーターを使用することによって、培養物中で生育および移入され得る。場合によって、胚は、妊娠を確立するために、動物、例えば代理動物に移入され得る。

【０４５２】

本明細書で開示される同一の遺伝子型および／または表現型を有する複数の遺伝子改変された非ヒト動物を複製または作製することが望ましい場合がある。例えば、遺伝子改変された非ヒト動物は、交配（例えば、選択的な交配）によって複製され得る。遺伝子改変された非ヒト動物は、核移入（例えば、体細胞核移入）または細胞（例えば、卵母細胞、精子、接合体または胚性幹細胞）へのＤＮＡの導入によって複製され得る。これらの方法は、複数の本明細書で開示される遺伝子改変された非ヒト動物を複製または作製するために複数回再現され得る。場合によって、細胞は、妊娠した遺伝子改変された非ヒト動物の胎仔から単離され得る。単離された細胞（例えば、胎仔細胞）は、妊娠した動物に類似または同一の複数の遺伝子改変された非ヒト動物を生成するために使用され得る。例えば、単離された胎仔細胞は、核移入（例えば、体細胞核移入）によって遺伝子改変された動物を生成するためのドナー核を提供し得る。

【０４５３】

Ｖ．使用方法

細胞、臓器、および／または組織は、本明細書で記載される通り、非ヒト動物からすることができる。細胞、臓器、および／または組織は、ｅｘ　ｖｉｖｏにおいて遺伝子的に変更し、状況に応じて使用することができる。これらの細胞、臓器、および／または組織は、細胞ベースの治療のために使用することができる。これらの細胞、臓器、および／または組織を使用して、レシピエント（例えば、ヒトまたは非ヒト動物）における疾患を処置または予防することができる。驚くべきことに、本明細書に記載される遺伝子改変は、拒絶の予防の一助となり得る。さらに、細胞、臓器、および／または組織は、移植に対し

て免疫系を寛容化する一助にもなるために寛容化ワクチンとされ得る。さらに、寛容化ワクチンは、自己免疫応答の阻害を含め、免疫系を和らげ得る。

【０４５４】

それを必要とする対象において疾患を処置する方法が本明細書で開示され、方法は、寛容化ワクチンを対象に投与すること；Ｔ細胞活性化を阻害する医薬物質を対象に投与すること；および遺伝子改変された細胞を対象に移植することを含み得る。Ｔ細胞活性化を阻害する医薬物質は、抗体であり得る。抗体は、本明細書で開示される抗ＣＤ４０抗体であり得る。抗ＣＤ４０抗体は、拮抗性抗体であり得る。抗ＣＤ４０抗体は、アミノ酸配列：ＥＰＰＴＡＣＲＥＫＱＹＬＩＮＳＱＣＣＳＬＣＱＰＧＱＫＬＶＳＤＣＴＥＦＴＥＴＥＣＬＰＣＧＥＳＥＦＬＤＴＷＮＲＥＴＨＣＨＱＨＫＹＣＤＰＮＬＧＬＲＶＱＱＫＧＴＳＥＴＤＴＩＣＴＣＥＥＧＷＨＣＴＳＥＡＣＥＳＣＶ（配列番号４８７）内でエピトープに特異的に結合する抗ＣＤ４０抗体であり得る。抗ＣＤ４０抗体は、アミノ酸配列：ＥＫＱＹＬＩＮＳＱＣＣＳＬＣＱＰＧＱＫＬＶＳＤＣＴＥＦＴＥＴＥＣＬ（配列番号４８８）内でエピトープに特異的に結合する抗ＣＤ４０抗体であり得る。抗ＣＤ４０抗体は、Ｆａｂ’抗ＣＤ４０Ｌモノクローナル抗体断片ＣＤＰ７６５７であり得る。抗ＣＤ－４０抗体は、ＦｃＲを操作されたＦｃサイレント抗ＣＤ４０Ｌモノクローナルドメイン抗体であり得る。対象に移植される細胞は、本出願を通して記載される任意の遺伝子改変された細胞であり得る。対象に移植される組織または臓器は、遺伝子改変された細胞の１または複数を含み得る。場合によって、方法は、本出願に記載される１または複数の免疫抑制剤を投与することをさらに含む場合があり、例えば、Ｂ細胞を枯渇させる抗体、ｍＴＯＲインヒビター、ＴＮＦ－アルファインヒビター、ＩＬ－６インヒビター、窒素マスタードアルキル化剤（例えば、シクロホスファミド）、および補体Ｃ３またはＣ５インヒビターの１または複数をレシピエントに提供することなどをさらに含み得る。

【０４５５】

疾患を処置する方法も本明細書で開示され、方法は、１または複数の細胞をそれを必要とする対象に移植することを含む。１または複数の細胞は、本明細書で開示される任意の遺伝子改変された細胞であり得る。場合によって、方法は、１または複数の細胞（例えば、遺伝子改変された細胞）を含む組織または臓器をそれを必要とする対象に移植することを含み得る。

【０４５６】

本明細書では、レシピエント（例えば、ヒトまたは非ヒト動物）における疾患を処置または予防する方法であって、レシピエント（例えば、ヒトまたは非ヒト動物）への、低減された発現を有する１または複数の遺伝子を含む遺伝子改変された非ヒト動物に由来する１または複数の細胞（臓器および／または組織を含む）の移植を含む方法について記載される。１または複数の細胞は、全体を通して記載される遺伝子改変された非ヒト動物に由来し得る。

【０４５７】

本明細書で開示される方法を、糖尿病、心血管疾患、肺疾患、肝臓疾患、皮膚疾患、または神経障害を含むがこれらに限定されない疾患を処置または予防するために使用することができる。例えば、方法は、パーキンソン病またはアルツハイマー病を処置または予防するために使用され得る。方法はまた、１型、２型、嚢胞性繊維症関連、外科的糖尿病、妊娠糖尿病、ミトコンドリア糖尿病、またはこれらの組合せを含む糖尿病を処置または予防するために使用され得る。場合によって、方法は、遺伝性糖尿病または遺伝性糖尿病の形態を処置または予防するために使用され得る。さらに、方法は、１型糖尿病を処置または予防するために使用され得る。方法はまた、２型糖尿病を処置または予防するために使用され得る。方法は、前糖尿病を処置または予防するために使用され得る。

【０４５８】

例えば、糖尿病を処置する場合、遺伝子改変された脾臓細胞をＥＣＤＩにより固定し、レシピエントに与えることができる。さらに、遺伝子改変された膵島細胞が、インスリンを産生するために同じレシピエントに移植され得る。遺伝子改変された脾臓細胞および膵

島細胞は、遺伝子的に同一なものであってよく、また、同じ遺伝子改変された非ヒト動物に由来し得る。

【０４５９】

本明細書で提供されるものには以下が含まれる：ｉ）それを必要とする対象における状態を処置するための対象への投与における使用のための遺伝子改変された細胞、組織または臓器；ｉｉ）移植片に対する対象の免疫寛容化における使用のための、遺伝子改変された細胞、組織、または臓器を含む寛容化ワクチン；ｉｉｉ）対象におけるＴ細胞活性化、Ｂ細胞活性化、樹状細胞活性化、またはこれらの組合せの阻害における使用のための１または複数の医薬物質；またはｉｖ）これらの任意の組合せ。

【０４６０】

本明細書で提供されるものには、それを必要とする対象における状態を処置するための対象への投与における使用のための遺伝子改変された細胞、組織または臓器も含まれる。対象は、寛容化ワクチンの使用によって遺伝子改変された細胞、組織または臓器に対して寛容化されていてもよく、または寛容化されてもよい。さらに、対象は、Ｔ細胞活性化、Ｂ細胞活性化、樹状細胞活性化、またはこれらの組合せを阻害する１または複数の医薬物質を投与され得る。

移植

【０４６１】

本明細書で開示される方法は、移植を含み得る。移植は、自家移植、同種移植、異種移植、または他の任意の移植であり得る。例えば、移植は、異種移植であり得る。移植はまた、同種移植でもあり得る。

【０４６２】

本明細書で使用される「異種移植（ｘｅｎｏｔｒａｎｓｐｌａｎｔａｔｉｏｎ）」およびその文法的同等物は、細胞、組織、または臓器の、レシピエントへの、移植、植込み、または輸注を伴う任意の手順であって、レシピエントとドナーとが異なる種である手順を包含し得る。本明細書で記載される、細胞、臓器、および／または組織の移植は、ヒトへの異種移植（ｘｅｎｏｔｒａｎｓｐｌａｎｔａｔｉｏｎ）のために使用することができる。異種移植（ｘｅｎｏｔｒａｎｓｐｌａｎｔａｔｉｏｎ）は、血管化異種移植（ｘｅｎｏｔｒａｎｓｐｌａｎｔ）、部分血管化異種移植（ｘｅｎｏｔｒａｎｓｐｌａｎｔ）、非血管化異種移植（ｘｅｎｏｔｒａｎｓｐｌａｎｔ）、異種ドレッシング、異種バンデッジ、およびナノ構造を含むがこれらに限定されない。

【０４６３】

本明細書で使用される「同種移植（ａｌｌｏｔｒａｎｓｐｌａｎｔａｔｉｏｎ）」およびその文法的同等物は、細胞、組織、または臓器の、レシピエントへの、移植、植込み、または輸注を伴う任意の手順であって、レシピエントとドナーとが同じ種である手順を包含し得る。本明細書で記載される、細胞、臓器、および／または組織の移植は、ヒトへの同種移植（ａｌｌｏｔｒａｎｓｐｌａｎｔａｔｉｏｎ）のために使用することができる。同種移植（ａｌｌｏｔｒａｎｓｐｌａｎｔａｔｉｏｎ）は、血管化同種移植（ａｌｌｏｔｒａｎｓｐｌａｎｔ）、部分血管化同種移植（ａｌｌｏｔｒａｎｓｐｌａｎｔ）、非血管化同種移植（ａｌｌｏｔｒａｎｓｐｌａｎｔ）、同種ドレッシング、同種バンデッジ、および同種構造を含むがこれらに限定されない。

【０４６４】

処置（例えば、本明細書で開示される処置のうちのいずれか）の後、移植片拒絶は、１または複数の野生型細胞を、レシピエントへと移植する場合と比較して、改善され得る。例えば、移植片拒絶は、超急性拒絶であり得る。移植片拒絶はまた、急性拒絶でもあり得る。他の種類の拒絶は、慢性拒絶を含み得る。移植片拒絶はまた、細胞を媒介する拒絶またはＴ細胞を媒介する拒絶でもあり得る。移植片拒絶はまた、ナチュラルキラー細胞を媒介する拒絶でもあり得る。

【０４６５】

場合によって、対象は、主要組織適合性複合体（ＭＨＣ）またはヒト白血球抗原（ＨＬ

Ａ）に対して感作される。例えば、対象は、パネル反応性抗体（ＰＲＡ）スクリーニングにおいて陽性の結果を有し得る。場合によって、対象は、０．１～１００％の計算されたＰＲＡ（ｃＰＲＡ）スコアを有し得る。ｃＰＲＡスコアは、０．１～１０％、５％～３０％、１０％～５０％、２０％～８０％、４０％～９０％、５０％～１００％、またはほぼこれらの比率であり得る。場合によって、陽性のＰＲＡスクリーニングを有する対象は、本発明の遺伝子改変された細胞を移植され得る。

【０４６６】

場合によって、対象は、単一抗原ビーズ（ＳＡＢ）試験によるＰＲＡレベルの定量化を実施された者であり得る。ＳＡＢ試験は、対象が抗体を有するＭＨＣまたはＨＬＡを同定し得る。

【０４６７】

本明細書で使用される「～を改善すること」およびその文法的同等物は、当業者により認識される、任意の改善を意味し得る。例えば、移植の改善とは、超急性拒絶の減少であって、所望されない影響または症状の減殺、減少、または減弱を包含し得る減少を意味し得る。

【０４６８】

本開示は、糖尿病または前糖尿病を処置または予防する方法を記載する。例えば、方法は、本明細書に記載されるドナー非ヒト動物由来の１または複数の膵島細胞をレシピエントに、またはそれを必要とするレシピエントに投与することを含むがこれに限定されない。方法は、移植、または場合によって、異種移植であり得る。ドナー動物は、非ヒト動物であり得る。レシピエントは、霊長類動物、例えば非ヒト霊長類動物であってよく、サルを含むがこれに限定されない。レシピエントは、ヒト、および場合によって、糖尿病または前糖尿病を有するヒトであり得る。場合によって、糖尿病または前糖尿病を有する患者が移植で処置され得るかどうかは、例えば、Ｄｉａｂｅｔｅｓ　Ｃａｒｅ　２０１５年；３８巻：１０１６～１０２９頁（これは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に記載されているアルゴリズムを使用して決定され得る。

【０４６９】

方法はまた、本明細書で提供されるトランスジェニックの細胞、組織および／または臓器、例えば、膵臓組織または細胞が霊長類動物、例えばヒトに移植され、移植後に霊長類動物は、より少ない免疫抑制療法を必要とするまたは免疫抑制療法を必要としない、異種移植の方法も含み得る。より少ない免疫抑制療法を必要とするまたは免疫抑制療法を必要としないことは、他の方法によって必要とされるものと比較した免疫抑制薬（複数可）／剤（複数可）の用量の低減（または完全な消失）；他の方法によって必要とされるものと比較した免疫抑制薬（複数可）／剤（複数可）の種類数の低減（または完全な消失）；他の方法によって必要とされるものと比較した免疫抑制処置の継続期間の低減（または完全な消失）；および／または他の方法によって必要とされるものと比較した維持免疫抑制の低減（または完全な消失）を含むがこれらに限定されない。

【０４７０】

本明細書で開示される方法は、レシピエント（例えば、ヒトまたは非ヒト動物）における疾患を処置または予防するために使用され得る。レシピエントは、任意の非ヒト動物またはヒトであり得る。例えば、レシピエントは、哺乳動物であり得る。レシピエントの他の例は、霊長類動物、例えば、サル、チンパンジー、バンブー、またはヒトを含むがこれらに限定されない。レシピエントがヒトの場合、レシピエントは、それを必要とするヒトであり得る。本明細書に記載される方法はまた、非霊長類動物、非ヒトレシピエントにおいても使用される場合があり、例えば、レシピエントは、イヌ、ネコ、ウマ、オオカミ、ウサギ、フェレット、アレチネズミ、ハムスター、チンチラ、ファンシーラット、モルモット、カナリア、インコ、またはオウムを含むがこれらに限定されない愛玩動物であり得る。レシピエントが愛玩動物の場合、愛玩動物は、それを必要とし得る。例えば、レシピエントは、それを必要とするイヌまたはそれを必要とするネコであり得る。

【０４７１】

移植は、当技術分野で公知の任意の移植による移植であり得る。移植片は、レシピエントの様々な部位に移植され得る。部位は、肝臓被膜下腔、脾臓被膜下腔、腎臓被膜下腔、網、網嚢、胃または腸粘膜下層、小腸の血管セグメント、静脈嚢（ｖｅｎｏｕｓ　ｓａｃ）、精巣、脳、脾臓、または角膜を含み得るがこれらに限定されない。例えば、移植は、被膜下移植であり得る。移植はまた、筋内移植でもあり得る。移植は、門脈内移植であり得る。

【０４７２】

移植は、ヒトまたは非ヒト動物由来の１または複数の細胞、組織、および／または臓器の移植であり得る。例えば、組織および／もしくは器官は、脳、心臓、肺、眼、胃、膵臓、腎臓、肝臓、腸、子宮、膀胱、皮膚、毛髪、爪、耳、腺、鼻、口腔、口唇、脾臓、歯茎、歯、舌、唾液腺、扁桃腺、咽頭、食道、大腸、小腸、直腸、肛門、甲状腺、胸腺、骨、軟骨、腱、靭帯、腎上体、骨格筋、平滑筋、血管、血液、脊髄、気管、尿管、尿道、視床下部、下垂体、幽門、副腎、卵巣、卵管、子宮、膣、乳腺、精巣、精嚢、陰茎、リンパ、リンパ節、またはリンパ管であり得る臓器であり得るか、または１もしくは複数の細胞は、脳、心臓、肺、眼、胃、膵臓、腎臓、肝臓、腸、子宮、膀胱、皮膚、毛髪、爪、耳、腺、鼻、口腔、口唇、脾臓、歯茎、歯、舌、唾液腺、扁桃腺、咽頭、食道、大腸、小腸、直腸、肛門、甲状腺、胸腺、骨、軟骨、腱、靭帯、腎上体、骨格筋、平滑筋、血管、血液、脊髄、気管、尿管、尿道、視床下部、下垂体、幽門、副腎、卵巣、卵管、子宮、膣、乳腺、精巣、精嚢、陰茎、リンパ、リンパ節、またはリンパ管であり得る臓器に由来し得る。１または複数の細胞はまた、脳、心臓、肝臓、皮膚、腸、肺、腎臓、眼、小腸、または膵臓にも由来し得る。１または複数の細胞は、膵臓、腎臓、眼、肝臓、小腸、肺、または心臓に由来し得る。１または複数の細胞は、膵臓、腎臓、眼、肝臓、小腸、肺、または心臓に由来する。１または複数の細胞は、膵臓に由来し得る。１または複数の細胞は、膵島細胞、例えば膵β細胞であり得る。さらに、１または複数の細胞は、膵島細胞および／または細胞クラスターなどであってよく、膵α細胞、膵β細胞、膵δ細胞、膵Ｆ細胞（例えば、ＰＰ細胞）、または膵ε細胞を含むがこれらに限定されない。一例では、１または複数の細胞は、膵α細胞であり得る。別の例では、１または複数の細胞は、膵β細胞であり得る。

【０４７３】

上記で論じたように、遺伝子改変された非ヒト動物は、異種移植片（例えば、細胞、組織および／または臓器）の提供において使用することができる。単に例示的な目的のために、遺伝子改変された非ヒト動物、例えばブタは、膵島および／または島細胞を含むがこれらに限定されない膵臓組織のドナーとして使用することができる。そのような組織に由来する膵臓組織または細胞は、膵島細胞、または島、または島細胞クラスターを含み得る。例えば、細胞は、移植できる膵島であり得る。より具体的には、細胞は、膵β細胞であり得る。細胞はまた、インスリン産生性であり得る。あるいは、細胞は、島様細胞であり得る。島細胞クラスターは、α、β、δ、ＰＰまたはε細胞のいずれか１または複数を含み得る。本発明の方法および組成物によって処置される疾患は、糖尿病であり得る。移植可能な移植片は、膵島および／または膵島由来の細胞であり得る。トランスジェニック動物に対する改変は、膵島または膵島由来の細胞に対するものであり得る。場合によって、膵島または膵島由来の細胞は、ブタのものであり得る。場合によって、膵島由来の細胞は、膵β細胞を含む。

【０４７４】

ドナー非ヒト動物は、胚、胎仔、新生、若齢および成体を含むがこれらに限定されない、任意の発生段階にあり得る。例えば、ドナー細胞の島細胞は、成体非ヒト動物から単離することができる。ドナー細胞、例えば島細胞はまた、胎仔または新生非ヒト動物から単離することもできる。ドナー非ヒト動物は、１０、９、８、７、６、５、４、３、２、または１歳未満であり得る。例えば、島細胞は、６歳未満の非ヒト動物から単離することができる。島細胞はまた、３歳未満の非ヒト動物から単離することもできる。ドナーは、非ヒト動物であってよく、かつ０（胎仔を含む）～２年、２～４年、４～６年、６～８年、

もしくは８～１０年、またはほぼこれらの年数の任意の年齢であり得る。非ヒト動物は、１０歳より高齢または約１０歳より高齢であり得る。ドナー細胞は、ヒトに由来してもよい。

【０４７５】

島細胞は、様々な年齢の非ヒト動物から単離され得る。例えば、島細胞は、新生仔～２歳またはほぼこの年齢の非ヒト動物から単離され得る。島細胞はまた、胎仔～２歳またはほぼこの年齢の非ヒト動物から単離され得る。島細胞は、６月齢～２歳またはほぼこの年齢の非ヒト動物から単離され得る。島細胞はまた、７月齢～１歳またはほぼこの年齢の非ヒト動物から単離され得る。島細胞は、２～３歳またはほぼこの年齢の非ヒト動物から単離され得る。場合によって、非ヒト動物は、０歳未満（例えば、胎仔または胚）であり得る。場合によって、新生の島は、成体の島よりも頑強かつ単離後により不変である場合があり、酸化ストレスにより耐性の場合があり、（恐らくは発生期の島幹細胞サブ集団由来の）顕著な成長能力を呈する場合があるため、それらは、移植後に増殖し、移植部位に生着する能力を有し得る。

【０４７６】

糖尿病の処置に関して、新生の島は、顕著なレベルのインスリンを産生するように充分に成熟するには最大で４～６週または最大でほぼこの期間がかかる場合があるという欠点を有し得るが、新生の島の成熟に充分な期間にわたって外因性のインスリンで処理することによってこれを克服することができる。異種移植片の移植では、新生の島の生存および機能的な生着は、ドナー特異的なｃ－ペプチドレベル（これは任意のレシピエントの内因性ｃ－ペプチドから容易に区別される）を測定することによって決定され得る。

【０４７７】

上記で論じたように、成体細胞を単離することができる。例えば、成体非ヒト動物の島、例えば成体ブタ細胞を単離することができる。次いで、島は、外分泌組織を汚染する調製物を枯渇させるために移植前に１～３日間またはほぼこの期間にわたり培養することができる。処置の前に、島をカウントし、蛍光カルセイン－ＡＭおよびヨウ化プロピジウムの二重染色によって生存率を評価することができる。７５％より大きい島細胞の生存率が使用され得る。しかしながら、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９９％より大きい、またはほぼこれらの比率より大きい細胞生存率が使用され得る。例えば、４０％～５０％、５０％～６０％、６０％～７０％、７０％～８０％、８０％～９０％、９０％～９５％、もしくは９０％～１００％、またはほぼこれらの比率の生存率を呈する細胞が使用され得る。さらに、純度は、全組織当たり８０％より多いまたは約８０％より多い島であり得る。純度はまた、全組織当たり少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、もしくは９９％の島、または少なくともほぼこれらの比率の島であり得る。例えば、純度は、４０％～５０％、５０％～６０％、６０％～７０％、７０％～８０％、８０％～９０％、９０％～１００％、９０％～９５％、もしくは９５％～１００％、またはほぼこれらの純度であり得る。

【０４７８】

ダイナミック潅流（ｄｙｎａｍｉｃ　ｐｅｒｉｆｕｓｉｏｎ）によって評価される（ａｓｓｅｄ）グルコース刺激インスリン分泌および生存率を含む島の機能的特性が、処置前にｉｎ　ｖｉｔｒｏで決定され得る（Ｂａｌａｍｕｒｕｇａｎ、２００６年）。例えば、非ヒト動物の島細胞、例えばトランスジェニックブタ島細胞は、移植に適するように、それらを拡大させ、成熟させ、かつ／または精製するためにｉｎ　ｖｉｔｒｏで培養され得る。

【０４７９】

島細胞はまた、刻んだ膵臓の標準的なコラゲナーゼ消化によって単離され得る。例えば、無菌技法を使用して、腺を、組織解離性の酵素（膵臓の急速な解離およびランゲルハンスの健康、無傷かつ機能的な島の最大回収のために配合された精製された酵素の混合物、ここでこれらの酵素の標的基質は、完全には同定されないが、膵臓腺房組織の細胞間マトリックスを含む、コラーゲンおよび非コラーゲンタンパク質であると推定される）（１．

５ｍｇ／ｍｌ）を用いて膨張させ、過剰の脂肪、血管および結合組織を取り除き、刻み、１２０ｒｐｍで、１５分間振とう水浴中で、３７℃で消化することができる。消化は、消化の間の細胞損傷を回避するために組織解離性酵素と混合したリグノカインを使用して達成され得る。消化の後、細胞は、滅菌ビーカー中に、滅菌５０ｍｍ～１０００ｍｍのメッシュ、例えば、１００ｍｍ、２００ｍｍ、３００ｍｍ、４００ｍｍ、５００ｍｍ、６００ｍｍ、７００ｍｍ、８００ｍｍ、９００ｍｍ、または１０００ｍｍのメッシュを通過させてもよい。さらに、第２の消化過程を、任意の未消化組織に使用してもよい。

【０４８０】

島はまた、成体ブタの膵臓から単離され得る（Ｂｒａｎｄｈｏｒｓｔら、１９９９年）。膵臓は、適する供給源のブタから回収し、膵臓周囲の組織を除去し、膵臓を、脾臓の葉に、および十二指腸／結合葉（ｃｏｎｎｅｃｔｉｎｇ　ｌｏｂｅ）に分けて、各々の葉の管にカニューレ挿入し、その葉を組織解離性の酵素で膨張させる。膵臓の葉は、リコルディチャンバに入れ、温度を２８～３２℃まで漸増し、膵臓の葉を、酵素活性および機械的な力によって解離する。解放された島を、腺房および管状組織から、連続密度勾配を使用して分離する。精製された膵島を、２～７日間またはほぼこの期間にわたり培養し、特徴付けにかけ、全ての仕様を満たす島生成物を、移植用に出荷する（Ｋｏｒｂｕｔｔら、２００９年）。

【０４８１】

移植前、移植後、および／または移植時におけるドナー細胞、臓器、および／または組織は、機能的であり得る。例えば、移植された細胞、臓器、および／または組織は、移植後、少なくとも１、５、１０、２０、３０日間、または少なくともほぼこれらの期間にわたり機能的であり得る。移植された細胞、臓器、および／または組織は、移植後、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、もしくは１２ヶ月間、または少なくともほぼこれらの期間にわたり機能的であり得る。移植された細胞、臓器、および／または組織は、移植後、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、もしくは３０年間、または少なくともほぼこれらの期間にわたり機能的であり得る。場合によって、移植された細胞、臓器、および／または組織は、最長でレシピエントの生涯にわたり機能的であり得る。これは、移植が成功したことを指し示し得る。これはまた、移植された細胞、組織、および／または臓器の拒絶が、見られないことも指し示し得る。

【０４８２】

さらに、移植された細胞、臓器、および／または組織は、その意図される正常な働きの１００％で機能し得る。移植された細胞、臓器、および／または組織はまた、その意図される正常な働きの少なくとも５０、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、９９、もしくは１００％、または少なくともほぼこれらの比率、例えば、５０～６０、６０～７０、７０～８０、８０～９０、９０～１００％、またはほぼこれらの比率で機能し得る。ある特定の例では、移植された細胞、臓器、および／または組織は、（米国医師会により決定される正常な機能の移植されていない細胞、臓器、または組織と比較した場合に）その意図される正常な働きの１００％を超えて機能し得る。例えば、移植された細胞、臓器、および／または組織は、その意図される正常な働きの１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１７５、２００％もしくはより高く、またはほぼこれらの比率、例えば、１００～１２５、１２５～１５０、１５０～１７５、１７５～２００％、またはほぼこれらの比率で機能し得る。

【０４８３】

ある特定の場合には、移植された細胞は、少なくともまたは少なくとも約１日間にわたり機能的であり得る。移植された細胞はまた、少なくともまたは少なくとも約７日間にわたり機能的であり得る。移植された細胞は、少なくともまたは少なくとも約１４日間にわたり機能的であり得る。移植された細胞は、少なくともまたは少なくとも約２１日間にわたり機能的であり得る。移植された細胞は、少なくともまたは少なくとも約２８日間にわたり機能的であり得る。移植された細胞は、少なくともまたは少なくとも約６０日間にわ

たり機能的であり得る。

【０４８４】

移植の成功の別の指標は、レシピエントが免疫抑制療法を要求しない日数であり得る。例えば、本明細書で提供される処置（例えば、移植）の後、レシピエントは、少なくとも１、５、１０、１００、３６５、５００、８００、１０００、２０００、４０００もしくはそれよりも多い期間、または少なくともほぼこれらの期間にわたり、免疫抑制療法を要求しなくてもよい。これは、移植が成功したことを指し示し得る。これはまた、移植された細胞、組織、および／または臓器の拒絶が、見られないことも指し示し得る。

【０４８５】

場合によって、レシピエントは、少なくとも１日または少なくとも約１日間にわたり、免疫抑制療法を要求しなくてもよい。レシピエントはまた、少なくともまたは少なくとも約７日間にわたり、免疫抑制療法を要求しなくてもよい。レシピエントは、少なくともまたは少なくとも約１４日間にわたり、免疫抑制療法を要求しなくてもよい。レシピエントは、少なくともまたは少なくとも約２１日間にわたり、免疫抑制療法を要求しなくてもよい。レシピエントは、少なくともまたは少なくとも約２８日間にわたり、免疫抑制療法を要求しなくてもよい。レシピエントは、少なくともまたは少なくとも約６０日間にわたり、免疫抑制療法を要求しなくてもよい。さらには、レシピエントは、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、３０、４０、もしくは５０年間、または少なくともほぼこれらの期間、例えば、少なくとも１～２、２～３、３～４、４～５、１～５、５～１０、１０～１５、１５～２０、２０～２５、２５～５０年間、または少なくともほぼこれらの期間にわたり免疫抑制療法を要求しなくてもよい。

【０４８６】

移植の成功の別の指標は、レシピエントが、低減された免疫抑制療法を要求する日数であり得る。例えば、本明細書で提供される処置の後、レシピエントは、少なくとも１、５、１０、５０、１００、２００、３００、３６５、４００、５００日間、または少なくともほぼこれらの期間、例えば、少なくとも１～３０、３０～１２０、１２０～３６５、３６５～５００日間、または少なくともほぼこれらの期間にわたり、低減された免疫抑制療法を要求する場合がある。これは、移植が成功したことを指し示し得る。これはまた、移植された細胞、組織、および／または臓器の拒絶が、見られないかまたは見られても最小であることも指し示し得る。

【０４８７】

例えば、レシピエントは、少なくともまたは少なくとも約１日間にわたり、低減された免疫抑制療法を要求する場合がある。レシピエントはまた、少なくとも７日間にわたり、低減された免疫抑制療法を要求する場合がある。レシピエントは、少なくともまたは少なくとも約１４日間にわたり、低減された免疫抑制療法を要求する場合がある。レシピエントは、少なくともまたは少なくとも約２１日間にわたり、低減された免疫抑制療法を要求する場合がある。レシピエントは、少なくともまたは少なくとも約２８日間にわたり、低減された免疫抑制療法を要求する場合がある。レシピエントは、少なくともまたは少なくとも約６０日間にわたり、低減された免疫抑制療法を要求する場合がある。さらには、レシピエントは、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、３０、４０、もしくは５０年間、または少なくともほぼこれらの期間、例えば、少なくとも１～２、２～３、３～４、４～５、１～５、５～１０、１０～１５、１５～２０、２０～２５、２５～５０年間、または少なくともほぼこれらの期間にわたり、低減された免疫抑制療法を要求する場合がある。

【０４８８】

本明細書で使用される「低減された」およびその文法的同等物は、１または複数の野生型細胞を、レシピエントへと移植する場合に要求される免疫抑制療法と比較して、低用量の免疫抑制療法を指す場合がある。

【０４８９】

ドナー（例えば、移植用移植片および／または寛容化ワクチン中の細胞のドナー）は、

哺乳動物であり得る。同種移植片のドナーは、未改変のヒト細胞、組織、および／または臓器であってよく、多能性幹細胞を含むがこれに限定されない。異種移植片のドナーは、哺乳動物などの非ヒト動物由来の任意の細胞、組織、および／または臓器であり得る。場合によって、哺乳動物は、ブタであり得る。

【０４９０】

本発明の方法は、免疫寛容化されたレシピエント（例えば、ヒトまたは非ヒト動物）に１または複数のドナー細胞を移植することによって疾患を処置することをさらに含み得る。

【実施例】

【０４９１】

（実施例１）

ブタにおいてＧＧＴＡ１、ＣＭＡＨ、ＮＬＲＣ５、Ｂ４ＧＡＬＮＴ２、および／またはＣ３遺伝子を破壊するためのガイドＲＮＡを発現するプラスミドの生成

遺伝子改変されたブタからは、レシピエントにおいて低い免疫拒絶を誘導するか、もしくは免疫拒絶を誘導しない移植片、および／またはレシピエントにおける免疫寛容化を増強する寛容化ワクチンとしての細胞が得られる。そのようなブタは、遺伝子改変されていない対応する動物と比較して、ＭＨＣ分子（例えば、ＭＨＣ　Ｉ分子および／またはＭＨＣＩＩ分子）を調節するいずれかの遺伝子の発現が低減されていることになる。そのような遺伝子の発現を低減させることにより、結果として、ＭＨＣ分子の発現および／または機能が低下することになる。これらの遺伝子は、ＭＨＣ　Ｉ特異的エンハンセオソームの成分、ＭＨＣ　Ｉ結合性ペプチドのトランスポーター、ナチュラルキラー群２Ｄリガンド、ＣＸＣＲ３リガンド、Ｃ３、およびＣＩＩＴＡのうちの１つまたは複数であるであろう。さらに、またはあるいは、そのようなブタは、ヒトでは発現されていない内因性遺伝子のタンパク質発現低下を有することになる（例えば、ＣＭＡＨ、ＧＧＴＡ１および／またはＢ４ＧＡＬＮＴ２）。例えば、このブタは、ＮＬＲＣ５、ＴＡＰ１、Ｃ３、ＣＸＣＬ１０、ＭＩＣＡ、ＭＩＣＢ、ＣＩＩＴＡ、ＣＭＡＨ、ＧＧＴＡ１および／またはＢ４ＧＡＬＮＴ２のうちの１つまたは複数のタンパク質発現低下を有することになる。場合によって、ブタは、ＮＬＲＣ５、Ｃ３、ＣＸＣＬ１０、ＣＭＡＨ、ＧＧＴＡ１および／またはＢ４ＧＡＬＮＴ２のタンパク質発現低下を有することになる。

【０４９２】

本実施例は、ＣＲＩＳＰＲ／ｃａｓ９系を使用してブタにおけるＧＧＴＡ１、ＣＭＡＨ、ＮＬＲＣ５、Ｂ４ＧＡＬＮＴ２および／またはＣ３遺伝子を破壊するためのプラスミドを生成するための例示的な方法を示す。プラスミドを、Ｃａｓ９　ＤＮＡエンドヌクレアーゼとガイドＲＮＡとを同時に発現するｐｘ３３０ベクターを使用して生成した。

【０４９３】

ｐｘ３３０－Ｕ６－キメラ＿ＢＢ－ＣＢｈ－ｈＳｐＣａｓ９（＃４２２３０）プラスミドは、細菌の穿刺培養形式でＡｄｄｇｅｎｅから入手した。穿刺培養物を、アンピシリンを含有する予温したＬＢ寒天プレート上に画線し、３７℃で一晩インキュベートした。翌日、単一のコロニーを選択し、アンピシリンを含有する液体ＬＢ一晩培養物に接種した（ミニプレップについては５ｍＬ、またはマキシプレップについては８０～１００ｍＬ）。ミニプレップは、Ｑｉａｇｅｎキットを製造元の指示書に従って使用して行った。プラスミドをヌクレアーゼ非含有水に溶出させ、ストックを－２０℃で保管した。ＧＧＴＡ１、ＣＭＡＨ、ＮＬＲＣ５、Ｃ３、およびＢ４ＧＡＬＮＴ２をターゲティングするためにデザインしたオリゴヌクレオチドを表６に示す。オリゴヌクレオチドは、ＩＤＴにより合成した。図７Ａ～図７Ｅ、図８Ａ～図８Ｅ、図９Ａ～図９Ｅ、図１０Ａ～図１０Ｅ、および図１１Ａ～図１１Ｅは、ＧＧＴＡ１（すなわち、ｐｘ３３０／Ｇａｌ２－１）（図７Ａ～図７Ｅ）、ＣＭＡＨ（すなわち、ｐｘ３３０／ＣＭ１Ｆ）（図８Ａ～図８Ｅ）、ＮＬＲＣ５（すなわち、ｐｘ３３０／ＮＬ１＿第１）（図９Ａ～図９Ｅ）、Ｃ３（すなわち、ｐｘ３３０／Ｃ３－５）（図１０Ａ～図１０Ｅ）、およびＢ４ＧＡＬＮＴ２（すなわち、ｐｘ３３０／Ｂ４１＿第２）（図１１Ａ～図１１Ｅ）をターゲティングするプラスミドをクローニングするためのクローニングス戦略を示す。構築したｐｘ３３０プラスミドを、表７に

示すシーケンシングプライマーを使用してシーケンシングすることにより、および図１０９に示す通りシーケンシングすることにより、検証した。オリゴヌクレオチドを、ヌクレアーゼ非含有水を用いて１００μＭで再懸濁させて、－２０℃の冷凍庫内に保管した。

【０４９４】

ベクター消化：５μｇのｐｘ３３０ストックと、５μＬの１０×ＦａｓｔＤｉｇｅｓｔ Ｒｅａｃｔｉｏｎ Ｂｕｆｆｅｒと、３５μＬのヌクレアーゼ非含有水と、５μＬのＦａｓｔＤｉｇｅｓｔ ＢｂｓＩ酵素（切断部位：ＧＡＡＧＡＣ）とを含有する反応溶液中で、ｐｘ３３０ベクターを消化した。反応溶液を３７℃で１５分間インキュベートし、６５℃で１５分間、熱不活性化した。ベクターを脱リン酸化するために、０．２μＬ（２Ｕ；１Ｕ／１ｐｍｏｌのＤＮＡ末端）のＣＩＰを添加し、得られた混合物を、３７℃で６０分間インキュベートした。直線化されたプラスミドを、Ｑｉａｇｅｎ ＰＣＲ Ｃｌｅａｎｕｐキットを使用して精製し、ヌクレアーゼ非含有水に溶出させ、使用するまで－２０℃で保管した。

【０４９５】

オリゴヌクレオチドアニーリングおよびリン酸化：１μＬの１００ｕＭ フォワードオリゴヌクレオチド、１μＬの１００ｕＭ リバースオリゴヌクレオチド、１μＬの１０×Ｔ４リガーゼ緩衝液、６μＬのヌクレアーゼ非含有水、１μＬのポリヌクレオチドキナーゼ（ＰＮＫ）を混合することにより、溶液を作製した。得られた溶液を、サーマルサイクラーを用い、次のプログラムを実行してインキュベートした：３０分間３７℃、５分間９５℃、０．１℃／秒で２５℃まで低下。

【０４９６】

ライゲーション反応：ヌクレアーゼ非含有水で１：２５０希釈されたアニールされたオリゴヌクレオチドと、２μＬの希釈されたアニールされたオリゴヌクレオチドと、１００ｎｇの直線化された／脱リン酸化されたｐｘ３３０ベクターと、５μＬの１０×Ｔ４リガーゼ緩衝液と、５０μＬの最終体積にするためのヌクレアーゼ非含有水と、２．５μＬのＴ４ ＤＮＡリガーゼとを混合することにより、溶液を作製した。溶液を室温で４時間インキュベートし、次いで、６５℃で１０分間、熱不活性化した。

【０４９７】

形質転換：形質転換前に１５分間、－８０℃の冷凍庫からのＴＯＰ１０ Ｅ．ｃｏｌｉバイアルを氷上で解凍した。２μＬのライゲーション反応生成物を細胞に添加し、チューブを穏やかに軽く叩くことにより混合した。チューブを、氷上で５分間インキュベートして、４２℃の水浴中で３０秒間熱ショックを与え、熱ショック後、氷上に戻してさらに２分間置いた。５０μＬの形質転換された細胞を、アンピシリンを含有するＬＢ寒天上に播種し、ピペット先端部で広げた。プレートを、３７℃で一晩インキュベートした。

【０４９８】

適正に挿入されたオリゴヌクレオチドのコロニーＰＣＲスクリーニング：３×コロニーをプレートから選択し、プレートの底に１～３のラベルを貼った。１５μＬの１０×Ｓｔａｎｄａｒｄ Ｔａｑ Ｒｅａｃｔｉｏｎ Ｂｕｆｆｅｒと、３μＬの１０ｍＭ ｄＮＴＰ ｍｉｘと、０．５μＬの１００ｕＭ ｐｘ３３０－Ｆ１プライマー（表７中の配列番号１６１）と、０．５μＬの１００ｕＭ ｐｘ３３０－Ｒ１プライマー（表７中の配列番号１６２）と、１３０μＬのヌクレアーゼ非含有水と、１μＬのＳｔａｎｄａｒｄ Ｔａｑ Ｐｏｌｙｍｅｒａｓｅとを混合することにより、ＰＣＲ反応のためのマスターミックスを調製した。マスターミックスを短時間ボルテックスし、次いで１～３のラベルを貼った３本のＰＣＲのチューブに５０μＬを分注した。ピペット先端部で寒天プレート上のコロニー＃１を軽くつつき、ピペットに吸い上げ、ピペットからＰＣＲチューブ＃１の中に排出した。コロニーごとに新しい先端部を使用して、コロニーごとに繰り返してスクリーニングした。チューブをサーマルサイクラー内に配置して、次のプログラムを実行した：５分間９５℃、３０秒間９５℃、３０秒間５２℃、３０秒間６８℃、サイクルステップ２～４を３０サイクル、５分間６８℃、使用するまで４℃で保持。Ｑｉａｇｅｎ ＰＣＲ Ｃｌｅａｎｕｐ Ｋｉｔを、製造元のプロトコールに従って使用して、ＰＣＲクリーンアップを行

った。生成物をヌクレアーゼ非含有水に溶出させた。

【０４９９】

シーケンシングのための試料の調製：１２０ｎｇのＰＣＲ産物と、６．４ｐｍｏｌのｐｘ３３０－Ｆ１プライマー（１μＬの６．４μＭストック）と、１２μＬの最終体積にするヌクレアーゼ非含有水とを混合することにより、溶液を作製した。配列データを得た後、適正な配列挿入を同定した。適正な挿入を有するコロニーのグリセロールストックを調製した。コロニーＰＣＲ中に＃１～３のラベルを貼ったＬＢ寒天プレート上のそれらの適正に挿入されたコロニーを、アンピシリンを含有する５ｍＬのＬＢ培地に、ピペット先端部で軽くつつき、培地のチューブの中に押し出すことにより接種した。液体培養物を、ＯＤが１．０～１．４の間に達するまで、増殖させた。５００μＬの細菌培養物を、クライオバイアル中の５００μＬの滅菌５０％グリセロールに添加し、直ちにドライアイス上に置き、－８０℃の冷凍庫に移すまでそこに置いた。

【表６－１】

表6. GGTA1、CMAH、NLRC5、C3、GG1およびB4GALNT2をターゲティングするガイドRNA構築物を作製するための例示的なオリゴヌクレオチド

遺伝子	配列番号	フォワード配列 (5'から3')	配列番号	リバース配列 (5'から3')
C3	113	acaccgcaaggggatattcgggtttg	114	aaaacaaacccgaatatccccttgcg
c3	115	acaccggcgctctttgggaacgtccg	116	aaaacggacgttcccaaagagcgccg
c3	117	acaccgacgacaatggtctggcccag	118	aaaactgggccagaccattgtcgtcg
B4GALNT2 (オプション1)	119	acaccgtgcttttggtcctgagcgtg	120	aaaacacgctcaggaccaaaagcacg
B4GALNT2 (オプション2)	121	acaccgtcgatcctcaagatattgag	122	aaaactcaatatcttgaggatcgacg
GGTA1	123	acaccggggagagaagcagaggatgg	124	aaaaccatcctctgcttctctccccg
GGTA1	125	acaccgctgcttgtctcaactgtaag	126	aaaacttacagttgagacaagcagcg
GGTA1	127	acaccgaatacatcaacagcccagag	128	aaaactctgggctgttgatgtattcg
GGTA1	129	acaccgcccagaaggttctttgttcg	130	aaaacgaacaaagaaccttctgggcg
GGTA1	131	acaccgttggcagcagtgctcagagg	132	aaaacctctgagcactgctgccaacg
GGTA1	133	acaccgggggccgggagccgaggtgg	134	aaaaccacctcggctcccggcccccg
GGTA1	135	acaccgcacccagcttctgccgatcg	136	aaaacgatcggcagaagctgggtgcg
GGTA1	137	acaccgagaggggctgatcactgtg	138	aaaacacagtgatcagccccctctcg
CMAH	139	acaccgtagaaaaggatgaagaaaag	140	aaaacttttcttcatccttttctacg

【表６－２】

CMAH	141	acaccgccaaatcttcaggagatctg	142	aaaacagatctcctgaagatttggcg
CMAH	143	acaccgatctgggttctgaatcccag	144	aaaactgggattcagaacccagatcg
CMAH	145	acaccggttctgaatcccacgggttg	146	aaaacaacccgtgggattcagaaccg
NLRC5	147	acaccggcctcagaccccacacagag	148	aaaactctgtgtggggtctgaggccg
NLRC5	149	acaccgtactgctgctgagcacctgg	150	aaaaccaggtgctcagcagcagtacg
NLRC5	151	acaccgactgttgcagggggccccag	152	aaaactggggccccctgcaacagtcg
GG1	159	gagaaaataatgaatgtcaa	160	ttgacattcattattttctc

【表７】

表7. px330プラスミドの例示的なシーケンシングプライマー

配列番号	フォワード配列 (5'から3')	配列番号	リバース配列 (5'から3')
161	gccttttgctggccttttgctc	162	cgggccatttaccgtaagttatgtaacg

（実施例２）

ブタにおけるＲｏｓａ２６遺伝子座をターゲティングするガイドＲＮＡを発現するプラスミドの生成

【０５００】

ＭＨＣ欠損があるブタからは、レシピエントにおいて低い免疫拒絶を誘導するか、または免疫拒絶を誘導しない移植片が得られる。ＭＨＣ機能を阻害する外因性タンパク質をブタで発現させて、ＭＨＣ欠損を生じさせることにする。このプロジェクトにおけるさらに先の本発明者らのもう１つの目的は、１つまたは複数のタンパク質の遍在性発現を指示することになる遍在性プロモーターの制御下で１つまたは複数のタンパク質をコードする１つまたは複数の外因性ポリヌクレオチドを挿入することである。本実施例は、そのような遍在性プロモーターの１つ、Ｒｏｓａ２６をターゲティングするガイドＲＮＡを発現するプラスミドの生成を示す。Ｒｏｓａ２６プロモーターが、Ｒｏｓａ２６遺伝子座での遺伝子の遍在性の発現を指示することになる。したがって、Ｒｏｓａ２６遺伝子座に外因性タンパク質をコードするトランス遺伝子を、遺伝子産物がブタの全ての細胞で発現されるように挿入することによって、トランスジェニックブタを産生することにする。Ｒｏｓａ２６をターゲティングするガイドＲＮＡを発現するプラスミドは、Ｒｏｓａ２６遺伝子座へのトランス遺伝子の挿入を容易とするために使用されることになる。本実施例は、ＣＲＩＳＰＲ／ｃａｓ９系を使用してブタにおけるＲｏｓａ２６遺伝子座をターゲティングするためのプラスミドを生成するための例示的な方法を示す。ｐｘ３３０ベクターを使用してプラスミドを生成し、ｐｘ３３０ベクターを使用してＣａｓ９　ＤＮＡエンドヌクレアーゼとガイドＲＮＡとを同時に発現させた。

【０５０１】

Ｒｏｓａ２６のシーケンシング：

【０５０２】

ブタのＲｏｓａ２６遺伝子座をターゲティングするガイドＲＮＡをデザインするために、ブタのＲｏｓａ２６をシーケンシングして、正確な配列情報を得た。

【０５０３】

プライマーデザイン：プライマーを生成するために使用したＲｏｓａ２６参照配列は、

Ｋｏｎｇら、Ｒｏｓａ２６ Ｌｏｃｕｓ Ｓｕｐｐｏｒｔｓ Ｔｉｓｓｕｅ－Ｓｐｅｃｉｆｉｃ Ｐｒｏｍｏｔｅｒ Ｄｒｉｖｉｎｇ Ｔｒａｎｓｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ｓｐｅｃｉｆｉｃａｌｌｙ ｉｎ Ｐｉｇ.、ＰＬｏＳ ＯＮＥ、２０１４年；９巻（９号）：ｅ１０７９４５頁；Ｌｉら、Ｒｏｓａ２６－ｔａｒｇｅｔｅｄ ｓｗｉｎｅ ｍｏｄｅｌｓ ｆｏｒ ｓｔａｂｌｅ ｇｅｎｅ ｏｖｅｒ－ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ａｎｄ Ｃｒｅ－ｍｅｄｉａｔｅｄ ｌｉｎｅａｇｅ ｔｒａｃｉｎｇ.、Ｃｅｌｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ、２０１４年；２４巻（４号）：５０１～５０４頁；およびＬｉら、Ｉｄｅｎｔｉｆｉｃａｔｉｏｎ ａｎｄ ｃｌｏｎｉｎｇ ｏｆ ｔｈｅ ｐｏｒｃｉｎｅ ＲＯＳＡ２６ ｐｒｏｍｏｔｅｒ ａｎｄ ｉｔｓ ｒｏｌｅ ｉｎ ｔｒａｎｓｇｅｎｅｓｉｓ.、Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔａｔｉｏｎ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ、２０１４年：２巻（１号）から取った。次いで、ブタゲノムデータベース（ＮＣＢＩ）を検索することにより、およびＥｎｓｅｍｂｌ Ｇｅｎｏｍｅ Ｂｒｏｗｓｅｒを使用することにより、参照配列を拡大した。ベース配列を、４つの１２１８塩基対領域に分けて、プライマーデザインを容易にした。Ｉｎｔｅｇｒａｔｅｄ ＤＮＡ ＴｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓのＰｒｉｍｅｒＱｕｅｓｔ Ｔｏｏｌを使用してプライマーをデザインし、次いで、Ｓｔａｎｄａｒｄ Ｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ ＢＬＡＳＴを使用してＳｕｓ ｓｃｒｏｆａ参照ゲノム配列に対して検索して、特異性についてチェックした。プライマー長を２００～２５０塩基対に限定した。１０００ｎＭのプライマー濃度用のＮｅｗ Ｅｎｇｌａｎｄ Ｔｍ Ｃａｌｃｕｌａｔｏｒと、Ｔａｑ ＤＮＡ Ｐｏｌｙｍｅｒａｓｅ Ｋｉｔとを使用して、プライマーアニーリング温度を算出した。

【０５０４】

ＰＣＲ：ＰＣＲは、Ｔａｑ ＤＮＡ ＰｏｌｙｍｅｒａｓｅおよびＳｔａｎｄａｒｄ Ｔａｑ Ｂｕｆｆｅｒ（Ｎｅｗ Ｅｎｇｌａｎｄ Ｂｉｏｌａｂｓ）を使用して行った。ＰＣＲに使用したＤＮＡ鋳型は、クローニングしたブタから単離した細胞から抽出した。ＰＣＲ条件は、次のもの３０サイクルであった：９５℃、３０秒；５０℃、３０秒、５１℃３０秒、５２℃３０秒、５３℃３０秒、５４℃３０秒、５５℃３０秒；および６８°で３０秒間の伸長ステップ。ＱＩＡｑｕｉｃｋ ＰＣＲ Ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ Ｋｉｔ（Ｑｉａｇｅｎ）を使用したＰＣＲ産物を精製した。シーケンシングに使用するプライマーを表８に列挙する。

【表８－１】

表8: Rosa26をシーケンシングするための例示的なPCRプライマー

配列番号	プライマー名	配列 (5’ から 3’)
163	R26F008	tctgattggctgctgaagtc
164	R26F013	gtagccagcaagtcatgaaatc
165	R26R013	gggagtattgctgaacctca
166	R26F014	tcttgactaccactgcgattg
167	R26R014	gttaggagccagtaatggagtt
168	R26F015	agtgtctctgtctccagtatct
169	R26R015	ttggtaaatagcaatcaactcagtg
170	R26F016	tttctgctcaagtcacactga
171	R26R016	caagcaatgacaacaacctgata
172	R26F017	ttgctttctcctgatcccatag
173	R26R017	cagtgctaatctagagcactacc
174	R26F018	cattctcctgaagagctcagaat

【表８－２】

175	R26R018	tccattgggctttgtctatactt
176	R26F019	gacaaaggaaattagcagagaacc
177	R26R019	aactggtctttcccttggatatt
178	R26F020	ctggctgcagcatcaatatc
179	R26R020	gcctctattaattgcctttccc
180	R26F021	ccattcacttcgcatccct
181	R26F005	cgggaagtcgggagcata
182	R26R005	gaggagaagcggccaatc
183	R26F006	ctgctcttctcttgtcactgatt
184	R26R006	gcgggagccactttcac
185	R26F008	tctgattggctgctgaagtc
186	R26R008	cgagagcaggtagagctagt
187	R26F010	ggagtgccgcaataccttta
188	R26R010	cctggactcatttcccatctc
189	R26F011	gggtggagatgggaaatgag
190	R26F012	gctacaccaccaaagtatagca
191	R26R012	tggtggtggaacttatctgattt
192	R26F023	aggggtacacattctcctga
193	R26R023	gacctctgggttccattggg
194	R26F024	caaagcccaatggaacccag
195	R26F025	gaaggggctttcccaacagt
196	R26F026	gcccaagacagggaaaacga
197	R26R026	tgacaactctggtcgctctg
198	R26F028	cagagagcctcggctaggta
199	R26R028	aatggctccgtccgtattcc
200	R26F029	gggaagtcgggagcatatcg
201	R26R029	cactcccgaggctgtaactg
202	R26F030	atggcgtgttttggttggag

【表８－３】

203	R26R030	ggagccactttcactgaccc
204	R26F031	gggagggtcagtgaaagtgg
205	R26R031	gagggccgtaccaaagacc
206	R26F032	ggtcccaaatgagcgaaacc
207	R26R032	gggtccgagagcaggtagag
208	R26F033	ccgcctgaaggacgagacta
209	R26R033	cagggcggtccttaggaaaa
210	R26F034	gggagtgccgcaataccttt
211	R26R034	gaaattgggctcgtcctcgt
212	R26F035	cgaggacgagcccaatttct
213	R26R035	agtgaggggggcctaaggttt
214	R26F037	actaccactgcgattggacc
215	R26R037	aggagccagtaatggagttgt
216	R26F038	cacaactccattactggctcct
217	R26R038	ggagggtagcattccagagg
218	R26F021	ccattcacttcgcatccct
219	R26R021	ttgcagatgattgcttcctttc
220	R26F023	agggggtacacattctcctga
221	R26R023	gacctctgggttccattggg
222	R26F025	gaaggggctttcccaacagt
223	R26R025	gtggcgtatgccccagtatc

【０５０５】

シーケンシング解析：ＳｎａｐＧｅｎｅソフトウェアを使用して、ＤＮＡ配列をアラインさせた。ＤＮＡシーケンスの結果をＵｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　ｏｆ　Ｍｉｎｎｅｓｏｔａ　Ｂｉｏｇｅｎｏｍｉｃｓ　Ｃｅｎｔｅｒから受け取った後、ＳｎａｐＧｅｎｅソフトウェアにアップロードし、解析用のソフトウェアによりアラインさせた。塩基対の置換、欠失および挿入を、クロマトグラムを参照することにより判定し、異なるプライマーを使用して増幅したＤＮＡ断片の配列を比較することにより確認した。編集および確認が全て終わったら、元の親ＤＮＡ配列をアラインした配列で置き換えることにより、結果として得られる新たなＤＮＡ親配列を作製した（配列番号２２４、図１２に示されているマップ）。Ｒｏｓａ２６配列は、参照Ｒｏｓａ２６配列とは異なった。例えば、２２３、４２０、３９２７、４０２９、および４０６６位に塩基対置換があり、２６９２位と２６９３位の間に塩基対欠失があった。ヌクレオチド置換および欠失が、この配列を固有のものにする（図１２）。かくて、このシーケンシングデータから、Ｒｏｓａ２６遺伝子座をターゲティングするガイドＲＮＡをデザインするための、より正確な配列情報を得た。

Ｒｏｓａ２６をターゲティングするガイドＲＮＡを発現するプラスミドの生成

【０５０６】

Ｒｏｓａ２６をターゲティングするオリゴヌクレオチドをデザインし、ＩＤＴにより合成した。ガイドＲＮＡの配列を表９に示す。実施例１に記載した方法を使用して、Ｒｏｓａ２６をターゲティングするガイドＲＮＡを発現するｐｘ３３０プラスミドを生成した。図１３Ａ～図１３Ｅは、Ｒｏｓａ２６をターゲティングするプラスミド（すなわち、ｐｘ３３０／ＲＯＳＡエクソン１）をクローニングするためのクローニング戦略を示す。構築したｐｘ３３０プラスミドを、表７に示したシーケンシングプライマーを使用してシーケンシングすることにより検証した。

【表９】

表9. Rosa26をターゲティングするガイドRNA構築物を作製するための例示的なオリゴヌクレオチド

遺伝子	配列番号	フォワード配列 (5’ から 3’)	配列番号	リバース配列 (5’から3’)
Rosa26	225	acaccgccggggccgcctagagaagg	226	aaaaccttctctaggcggccccggcg

【０５０７】

（実施例３）

２つのガイドＲＮＡを同時に発現するプラスミドの生成

【０５０８】

２つのガイドＲＮＡを同時に発現する代替的ベクター（例えば、ｐｘ３３３）も、単一遺伝子の２領域をターゲティングするガイドＲＮＡを発現させるために使用することにする。ＣＲＩＳＰＲ／ｃａｓ９系による単一遺伝子の２つの領域のターゲティングは、ＤＮＡが修復され再び繋ぎ合わされたとき、２つの切断部位間の全遺伝子の除去をもたらすことになる。２領域のターゲティングは、２対立遺伝子ノックアウトを生じさせる可能性を増加させ、結果として、遺伝子内の１つの遺伝子座のみのターゲティングと比較して、より良好な分取、より多くの２対立遺伝子欠失、および全体的に見れば、陰性遺伝子型を有するブタを産生するより高い可能性が得られる。

ｐｘ３３３プラスミド構築に使用されるオリゴヌクレオチド対は、ｐｘ３３０プラスミドに使用されるオリゴヌクレオチドと比較して、高いＧ含有量、より低いＡ含有量、および可能な限り多くのＧＧＧＧの四つ組を含有することになる。ＧＧＴＡ１標的は、ほぼ全ＧＧＴＡ１遺伝子に及ぶことになり、これにより、ゲノムから全遺伝子が除去されることになる。さらに、この戦略を用いる複数の部位のターゲティングをトランス遺伝子の挿入の際に使用することとし、これは、このプロジェクトにおけるさらに先の本発明者らのもう１つの目標である。

（実施例４）

遺伝子改変されたブタを作製するためのブタ胎仔線維芽細胞の単離、培養およびトランスフェクション。

【０５０９】

ある遺伝子をターゲティングするガイドＲＮＡを発現するｐｘ３３０プラスミドを使用して遺伝子改変されたブタを産生するために、ｐｘ３３０プラスミドをブタ胎仔線維芽細胞にトランスフェクトした。トランスフェクトされた線維芽細胞は、１つまたは複数の標的遺伝子の破壊を引き起こすガイドＲＮＡを発現することになる。得られた線維芽細胞を、例えば体細胞核移入により、遺伝子改変されたブタを作製するために使用した。本実施例は、ブタ胎仔線維芽細胞の単離および培養、ならびにｐｘ３３０プラスミドの線維芽細胞へのトランスフェクションを示す。

【０５１０】

細胞培養

【０５１１】

遺伝子改変されたブタの産生に使用した胎仔線維芽細胞株は、Ｋａｒｏｌｉｎｅ Ｆｅｔａｌ（島単離の後に高い島収率をもたらした雌ブタドナー（ｐｏｎｏｒ）Ｐ１１０１由来）、Ｍａｒｉｅ Ｌｏｕｉｓｅ Ｆｅｔａｌ（島単離の後に高い島収率をもたらした雌ブタドナーＰ１１０２由来）、Ｓｌａｕｇｈｔｅｒｈｏｕｓｅブタ＃４１（雄；天然の膵臓において（非常に高いジチゾン（ＤＴＺ）スコアにより評価して）高い島数を示した）、Ｓｌａｕｇｈｔｅｒｈｏｕｓｅブタ＃５３（天然の膵臓において高いジチゾン（ＤＴＺ）スコアにより評価して高い島数を示した）を含んだ。

【０５１２】

これらのブタの各々から採取した筋肉および皮膚組織試料を切開し、培養して、線維芽細胞を増殖させた。次いで、細胞を回収し、体細胞核移入（ＳＣＮＴ）に使用して、クローンを産生した。複数の胎仔（最大８匹）を３０日目に回収した。胎仔を別々に解剖し、１５０mmディッシュに播種して、胎仔線維芽細胞を増殖させた。培養を通して、胎仔細胞株を別々に保持し、各々のチューブまたは培養容器に胎仔番号のラベルを貼った。コンフルエントになったら、細胞を回収し、液体窒素凍結保存のために１０％のＤＭＳＯを含有するＦＢＳ中、細胞約百万個／ｍＬで凍結した。

【０５１３】

培養培地調製：５ｍＬのＧｌｕｔａｍａｘ、５ｍＬのｐｅｎ／ｓｔｒｅｐ、および２５ｍＬのＨＩ－ＦＢＳ（標準５％ＦＢＳ培地用；貯蔵細胞には１０％ＦＢＳを使用する）を、ＤＭＥＭ、高グルコース、無グルタミン、無フェノールレッドの５００ｍＬボトルに添加した。全ての胎仔線維芽細胞を遠心沈降させるための遠心分離機設定は、４℃で０．４ｒｃｆ（１６００ｒｐｍ）で５分であった。細胞を、水浴で急速に３７℃に温めることにより液体窒素保存から解凍した。解凍された細胞を、（ＤＭＳＯを十分に希釈するのに十分な）約２５ｍＬの新鮮な、予温した培養培地に迅速に移した。次いで、細胞を遠心沈降させ、上清を除去し、細胞を、カウントまたは播種するために１～５ｍＬの新鮮な培養培地に再懸濁させた。予温した培地を用いる３～４日ごとの培地交換を細胞に施し、ＴｒｙｐＬＥ Ｅｘｐｒｅｓｓ Ｄｉｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ試薬を使用して９０～１００％コンフルエント時に細胞を継代した。

【０５１４】

接着線維芽細胞の回収：培地を細胞から吸引除去した。ＤＰＢＳを添加して細胞を洗浄した。予温した（３７℃）ＴｒｙｐＬＥ Ｅｘｐｒｅｓｓ試薬を細胞に添加した。最小量の試薬を使用して、細胞層を薄く覆った。細胞を３７℃で１０分間インキュベートした。ＦＢＳを含有するある体積の培養培地をＴｒｙｐＬＥ細胞懸濁液に添加して、酵素を中和した。細胞懸濁液をピペットで吸い上げ、ピペットから排出して、培養面から全ての細胞を取り除いた。細胞懸濁液を、氷上の１５または５０ｍＬのコニカルチューブに移した。プレート／フラスコを、顕微鏡下でチェックして、確実に全ての細胞を収集した。培地洗浄で、後に残った細胞の収集を助長することもあった。細胞を遠心沈降させ、次いで新鮮な培養培地（カウントするために１～５ｍＬの間）で再懸濁させた。カウントする場合、２０μＬの細胞懸濁液を８０μＬの０．２％のＴｒｙｐａｎ Ｂｌｕｅに添加することにより、細胞懸濁液の１：５希釈物を調製した。ピペットで吸い上げ、ピペットから排出することにより、懸濁液をよく混合した。１２～１４μＬの希釈物を血球計数盤に添加して、４角をカウントした。数を平均した。例えば、各角が２０、２４、２２、２２とカウントされると、平均は２２になった。この数に希釈係数５を掛けて、細胞１１０×10^4個／ｍＬを得た。小数点の位置を２つ左に動かすことにより、その数を10^6に補正した（細胞１．１０×10^6個／ｍＬ）。最後に、その数に、元の試料から採取したｍＬ数を掛けて、細胞の総数を得た。

胎仔線維芽細胞のトランスフェクション

【０５１５】

この実験は、胎仔線維芽細胞をトランスフェクトすることであった。トランスフェクトされた胎仔線維芽細胞を、体細胞核移入技術を使用して、遺伝子改変された動物を産生するために使用した。

【０５１６】
トランスフェクションに使用したＧＦＰプラスミド（ｐＳｐＣａｓ９（ＢＢ）－２Ａ－ＧＦＰ）は、それがＧＦＰ発現領域を含有したことを除いて、ｐｘ３３０プラスミドの正確なコピーであった。
【０５１７】
ＧＦＰトランスフェクト対照細胞：トランスフェクションは、ＩｎｖｉｔｒｏｇｅｎのＮｅｏｎ　Ｔｒａｎｓｆｅｃｔｉｏｎ　Ｓｙｓｔｅｍを使用して行った。キットは、１０μＬおよび１００μＬの先端部サイズで届いた。実験前日または２日前に、実験のサイズ、ならびに所望の細胞数および密度に依存して適切な培養容器に細胞を播種した。トランスフェクション当日に約８０％コンフルエンスに達した。
【０５１８】
実験当日に、Ｎｅｏｎモジュールおよびピペットスタンドをバイオフード内に設置した。Ｎｅｏｎチューブをピペットスタンド内に配置し、３ｍＬのＢｕｆｆｅｒ　Ｅ（ＮｅｏｎＫｉｔ）をＮｅｏｎチューブに添加した。モジュールをオンにし、所望の設定に調整した（胎仔ブタ線維芽細胞については、１３００Ｖ、３０ｍｓ、１パルス）。ＴｒｙｐＬＥを使用して細胞を回収し、カウントして実験の設定を決定した。必要量の細胞を新しいチューブに移し、残りの細胞を再び播種した。カウントした後に細胞を遠心沈降させ、ＰＢＳに再懸濁させて洗浄した。細胞を遠心沈降させ、細胞数および先端部サイズについての表１０に従ってＢｕｆｆｅｒ　Ｒ（Ｎｅｏｎ　Ｋｉｔ）に再懸濁させた。

【表１０】

表 10: 例示的な Neon(登録商標)プレート形式、体積および推奨キット

形式	細胞型	DNA (µg)	siRNA (nM)	Neon(登録商標)先端部	播種培地の体積	細胞数	Buffer R または Buffer T
96 ウェル	接着	0.25-0.5	10-200	10 µL	100 µL	1-2 x 10^4	10 µL/ウェル
	懸濁	0.5-1		10 µL		2-5 x 10^4	10 µL/ウェル
48 ウェル	接着	0.25-1	10-200	10 µL	250 µL	2.5-5 x 10^4	10 µL/ウェル
	懸濁	0.5-2		10 µL		5-12.5 x 10^4	10 µL/ウェル
24 ウェル	接着	0.5-2	10-200	10 µL	500 µL	0.5-1 x 10^5	10 µL/ウェル
	懸濁	0.5-3		10 µL		1-2.5 x 10^5	10 µL/ウェル
12 ウェル	接着	0.5-3	10-200	10 µL	1 mL	1-2 x 10^5	10 µL/ウェル
	懸濁	0.5-3		10 µL		2-5 x 10^5	10 µL/ウェル
6 ウェル	接着	0.5-3 (10 µL) 5-30 (100 µL)	10-200	10 µL/100 µL	2 mL	2-4 x 10^5	10 µL または 100 µL/ウェル
	懸濁	0.5-3 (10 µL) 5-30 (100 µL)		10 µL/100 µL		0.4-1 x 10^6	10 µL または 100 µL/ウェル
60 mm	接着	5-30	10-200	100 µL	5 mL	0.5-1 x 10^6	100 µL/ウェル
	懸濁	5-30		100 µL		1-2.5 x 10^6	100 µL/ウェル
10 cm	接着	5-30	10-200	100 µL	10 mL	1-2 x 10^6	100 µL/ウェル
	懸濁	5-30		100 µL		2-5 x 10^6	100 µL/ウェル

【０５１９】

表１０に従ってＤＮＡの適切な量を細胞懸濁液に添加し、ピペットで吸い上げ、ピペットから排出することにより混合した。キットからのＮｅｏｎ先端部をＮｅｏｎピペットに付けて、その体積の細胞懸濁液をＮｅｏｎ先端部の中に吸引した。ピペットを、ピペットスタンド内のＮｅｏｎチューブの中に、Ｎｅｏｎ先端部をＢｕｆｆｅｒ　Ｅに沈めるように入れた。「完了」メッセージが現れるまで、モジュールインターフェース上のＳＴＡＲＴを押した。ピペットをピペットスタンドから取り出して、表１０に従って適切なサイズのウェル内の抗生物質を有さない、ある体積の予温した培養培地に、細胞懸濁液を押し出した。

【０５２０】

上記のステップを、全細胞懸濁物を使用するまで繰り返した。Ｎｅｏｎ先端部は、トランスフェクション２回ごとに交換し、Ｎｅｏｎチューブ管は、トランスフェクション１０回ごとに交換した。細胞を３７℃で２４時間インキュベートし、次いで培地を、抗生物質を含有する通常の培養培地と交換した。得られた細胞を、Ｃａｓ９切断、遺伝子ノックアウト後の表面タンパク質の完全な再利用、および分取前の適正な細胞分裂を可能にするために、約５日間培養した。ＧＦＰプラスミドをトランスフェクトした細胞を、図１５に示した。

（実施例５）

ＧＧＴＡ１遺伝子との蛍光ｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション（ＦＩＳＨ）

【０５２１】

ＣＲＩＳＰＲ／ｃａｓ９による遺伝子破壊を、細胞においてＦＩＳＨを使用して検証した。本実施例は、蛍光ｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション（ＦＩＳＨ）を使用してＧＧＴＡ１遺伝子を検出するための例示的な方法を示す。ここでは本方法を使用して、動物（例えば、ＧＧＴＡ１がノックアウトされた動物）からの細胞におけるＧＧＴＡ１遺伝子の有無を検証した。

【０５２２】

ＦＩＳＨプローブの調製：Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　ＰｕｒｅＬｉｎｋキットを使用して、ＲＰ－４４ブタＢＡＣクローン（ＲＰ４４－３２４Ｂ２１）からＧＧＴＡ　１のＤＮＡを抽出した。Ｏｒａｎｇｅ－５５２　ｄＵＴＰ（Ｅｎｚｏ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅ）を使用して、ニック翻訳反応（Ｎｉｃｋ　Ｔｒａｎｓｌａｔｉｏｎ　Ｋｉｔ－Ａｂｂｏｔｔ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ）によりＤＮＡを標識した。ニック翻訳された断片のサイズを、１％ＴＢＥゲル上での電気泳動によりチェックした。標識されたＤＮＡを、ＣＯＴ－１　ＤＮＡ、サケ精子ＤＮＡ、酢酸ナトリウムおよび９５％エタノールに沈殿させ、次いで乾燥させ、５０％ホルムアミドハイブリダイゼーション緩衝液に再懸濁させた。

【０５２３】

ＦＩＳＨプローブのハイブリダイゼーション：プローブ／ハイブリダイゼーション緩衝液混合物、およびブタ線維芽細胞（１５ＡＳ２７）からの細胞遺伝学的スライドを、変性させた。プローブをスライドに適用し、加湿チャンバ内で３７℃で２４時間、スライドをハイブリダイズした。

【０５２４】

ＦＩＳＨ検出、可視化および画像取込み：ハイブリダイゼーション後、ＦＩＳＨスライドを、７２℃の２×ＳＳＣ溶液で１５秒間洗浄し、ＤＡＰＩ染色剤で対比染色した。ＤＡＰＩおよびＦＩＴＣフィルターセットを備えているＯｌｙｍｐｕｓ　ＢＸ６１顕微鏡ワークステーション（Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｓｐｅｃｔｒａｌ　Ｉｍａｇｉｎｇ、Ｖｉｓｔａ、ＣＡ）で蛍光シグナルを可視化した。干渉計ベースのＣＣＤ冷却カメラ（ＡＳＩ）およびＦＩＳＨＶｉｅｗ　ＡＳＩソフトウェアを使用して、ＦＩＳＨ画像を取り込んだ。ＦＩＳＨ画像を図１６に示す。

（実施例６）

Ｃａｓ９／ガイドＲＮＡ媒介性ＧＧＴＡ１ノックアウトを有する細胞の表現型選択

【０５２５】

ＧＧＴＡ１遺伝子産物を標識することにより、Ｃａｓ９／ガイドＲＮＡ系によるＧＧＴＡ１遺伝子の破壊を検証した。ＧＧＴＡ１ノックアウトを、ノックアウト実験での表現型分取のためのマーカーとして使用することにする。ブタ細胞の表面で見出される糖タンパク質をコードするＧＧＴＡ１遺伝子は、それがノックアウトされていた場合、その糖タンパク質が細胞表面に存在しない結果となるだろう。ＧＧＴＡ１陰性細胞の分取に使用したレクチンは、ＧＧＴＡ１遺伝子により産生される糖タンパク質などの、末端アルファ－Ｄ－ガラクトシル残基に選択的に結合するイソレクチンＧＳ－ＩＢ$_4$ビオチン－ＸＸコンジュゲートであった。

【０５２６】

ＧＧＴＡ１をターゲティングするガイドＲＮＡを発現するｐｘ３３０プラスミド（実施

例１で生成したもの）をブタ胎仔線維芽細胞にトランスフェクトした。

【０５２７】

トランスフェクション後に陰性細胞について選択するために、細胞を約５日間増殖させて、それらの表面タンパク質を再利用した。次いで、細胞を回収し、ＩＢ$_4$レクチンで標識した。次いで、細胞を細胞表面のビオチンコンジュゲートレクチンと極めて緊密に結合するストレプトアビジンテールを有する２．８マイクロメートル超磁性ビーズであるＤｙｎａＢｅａｄｓ　Ｂｉｏｔｉｎ－Ｂｉｎｄｅｒで、細胞をコーティングした。磁石内においたとき、表面にレクチン／ビーズが結合している「陽性」細胞は、チューブの側面に付着したが、「陰性」細胞は、いずれのビーズにも結合せず、容易な分離のために懸濁液に浮遊したままであった。

【０５２８】

詳細には、ＴｒｙｐＬＥプロトコールを使用してプレートから細胞を回収し、単一のチューブに収集した。細胞を遠心沈降させ、１ｍＬの分取培地（ＤＭＥＭ、補充物なし）に再懸濁させてカウントした。細胞が１０，０００，０００個未満の場合、細胞を遠心沈降させ、上清を廃棄した。別々のチューブで、ＩＢ$_4$レクチン（１μｇ／μＬ）を５μＬ～１ｍＬの分取培地により希釈した（最終濃度５μｇ／ｍＬ）。細胞ペレットを１ｍＬの希釈されたレクチンで再懸濁させた。細胞懸濁液を約１５～２０分間、数分ごとに穏やかにスロッシングしながら、氷上でインキュベートした。

【０５２９】

インキュベーション中にビオチンビーズを調製した。ビーズのボトルを、３０秒間ボルテックスした。１Ｍの細胞当たり２０μＬのビーズを、１５ｍＬコニカルチューブの中の５ｍＬの分取培地に添加した。チューブをボルテックスし、ＤｙｎａＭａｇ－１５磁石の中に置き、３分間、静置した。培地を除去した。１ｍＬの新鮮な分取培地を添加し、チューブをボルテックスしてビーズを洗浄した。洗浄したビーズを、使用するまで氷上に置いた。

【０５３０】

細胞インキュベーション後、細胞懸濁液の体積を分取培地で１５ｍＬにして、レクチンを希釈した。細胞を回転させ、１ｍＬの洗浄済みビオチンビーズで再懸濁させた。懸濁液を、振盪インキュベーターにおいて氷上で３０分間、１２５ｒｐｍでインキュベートした。細胞懸濁液を、振盪インキュベーターから取り出し、点検した。小さい凝集物が観察されることもあった。

【０５３１】

５ｍＬの分取培地を、細胞懸濁液に添加し、チューブを３分間、ＤｙｎａＭａｇ－１５の中に置いた。「陰性」細胞の第１の画分を収集し、新しい１５ｍＬコニカルチューブに移した。さらに５ｍＬの分取培地を添加して、まだ磁石上にある「陽性」チューブを洗浄した。磁石を数回反転して、細胞懸濁液を再び混合した。チューブを３分間静置して、細胞を分離した。次いで、第２の「陰性」画分を取り出し、第１の画分と併せた。１０ｍＬの分取培地を「陽性」チューブに添加した。チューブを、磁石から取り出し、使用の準備が整うまで氷浴内に置いた。

【０５３２】

「陰性」画分のチューブを磁石上に置いて二次的分離をもたらし、第１のチューブから持ち込まれた可能性がある一切のビーズ結合細胞を除去した。チューブを磁石上で３分間保持した。細胞をピペットで採取して磁石から離し、新しい１５ｍＬコニカルチューブに移した。元の「陽性」チューブと、比較のための二重分取した「陰性」チューブとを用意し、それらのチューブ内の細胞を遠心沈降させた。「陽性」のペレットは、濃い赤錆色に見えた。「陰性」ペレットは、目に見えないか、または白く見えた。

【０５３３】

各々のペレットを、１ｍＬの新鮮な培養培地（１０％ＦＢＳ）に再懸濁させ、２４ウェルプレート上の別々のウェルに播種した。ウェルを顕微鏡下で点検し、必要な場合には、より多くのウェルに希釈した。細胞を３７℃で培養した。遺伝子改変された細胞、すなわ

ち、非標識細胞を、磁石により陰性選択した（図１７Ａ）。遺伝子改変されていない細胞、すなわち、標識細胞は、細胞表面に第一鉄ビーズが堆積していた（図１７Ｂ）。

（実施例７）

ＧＧＴＡ１／ＮＬＲＣ５ノックアウトブタの産生および特徴付け

【０５３４】

本実施例は、ノックアウトブタを産生するための例示的な方法を示す。ノックアウトブタは、ＮＬＲＣ５、ＴＡＰ１、Ｃ３、ＣＸＣＬ１０、ＭＩＣＡ、ＭＩＣＢ、ＣＩＩＴＡ、ＣＭＡＨ、ＧＧＴＡ１および／またはＢ４ＧＡＬＮＴ２のうちの２つまたはそれよりも多くについてのタンパク質発現低下を有し得る。そのようなノックアウトブタの１つは、ＣＲＩＳＰＲ／ｃａｓ９系を使用するＧＧＴＡ１／ＣＭＡＨ／ＮＬＲＣ５ノックアウトブタであった。このブタから移植術用の島を得た。ＧＧＴＡ１／ＣＭＡＨ／ＮＬＲＣ５が破壊されたブタの島は、ＭＨＣクラスＩ欠損を有し、レシピエントに移植されたとき、免疫拒絶の誘導が低いかまたは全くないであろう。

胎仔線維芽細胞のトランスフェクション

【０５３５】

実施例１で生成したＧＧＴＡ１、ＣＭＡＨおよびＮＬＲＣ５をターゲティングするガイドＲＮＡを発現するｐｘ３３０プラスミドを、ブタ胎仔線維芽細胞内にトランスフェクトした（ｔｒａｎｓｅｃｔｅｄ）。５～１０％の血清と、グルタミンと、ペニシリン／ストレプトマイシンとを含有するＤＭＥＭ中で、ブタ胎仔線維芽細胞を培養した。Ｌｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ ３０００システム（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、Ｇｒａｎｄ Ｉｓｌａｎｄ、ＮＹ）を製造元の指示書に従って使用して、Ｃａｓ９とＧＧＴＡ１、ＣＭＡＨまたはＮＬＲＣ５遺伝子をターゲティングするｓｇＲＮＡとを発現する２つまたは３つのプラスミドを、線維芽細胞に同時トランスフェクトした。

ＧＧＴＡ１ ＫＯ細胞の対抗選択

【０５３６】

トランスフェクションの４日後、トランスフェクトされた細胞を回収し、イソレクチンＢ４（ＩＢ４）－ビオチンで標識した。αＧａｌを発現する細胞を、ビオチンコンジュゲートＩＢ４で標識し、ストレプトアビジンでコーティングされたＤｙｎａｂｅａｄｓ（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）により磁場内で枯渇させた（図９１）。αＧａｌ欠損細胞を、上清から選択した。細胞を顕微鏡観察により調査した。分取後に結合したビーズを全くまたはほとんど含有していなかった細胞を、陰性の細胞として同定した。

ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９系によりターゲティングされたＧＧＴＡ１およびＮＬＲＣ５遺伝子のＤＮＡシーケンシング解析

【０５３７】

ＩＢ４対抗選択した細胞およびクローニングされたブタ胎仔から、Ｑｉａｇｅｎ ＤＮｅａｓｙ Ｍｉｎｉｐｒｅｐ Ｋｉｔを使用してゲノムＤＮＡを抽出した。ＰＣＲは、表１１に示す通り、ＧＧＴＡ１およびＮＬＲＣ５特異的プライマー対を用いて行った。ＤＮＡポリメラーゼ、ｄＮＴＰａｃｋ（Ｎｅｗ Ｅｎｇｌａｎｄ Ｂｉｏｌａｂｓ）を使用し、ＧＧＴＡ１についてのＰＣＲ条件は、それらのプライマーに理想的なアニーリングおよび融解温度に基づいた。ＰＣＲ産物を１％アガロースゲル上で分離し、Ｑｉａｇｅｎ ＧｅｌＥｘｔｒａｃｔｉｏｎ Ｋｉｔにより精製し、表７に示した通りの特異的シーケンシングプライマーを用いてサンガー法（ＤＮＡ Ｓｅｑｕｅｎｃｉｎｇ Ｃｏｒｅ Ｆａｃｉｌｉｔｙ、Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｍｉｎｎｅｓｏｔａ）によりシーケンシングした。

【表１１】

表11.遺伝子改変された細胞および動物からゲノムDNAを増幅するための例示的なPCRプライマー

遺伝子	配列番号	フォワード配列 (5’から3’)	配列番号	リバース配列 (5’から3’)
GGTA1	227	cttcgtgaaaccgctgtttatt	228	gactggaggactttgtcttctt
CMAH	229	tgagttccttacgtggaatgtg	230	tcttcaggagatctgggttct
NLRC5	231	ctgctctgcaaacactcaga	232	tcagcagcagtacctcca

【０５３８】

体細胞核移入（ＳＣＮＴ）

【０５３９】

ＳＣＮＴは、Ｗｈｉｔｗｏｒｔｈら、Ｂｉｏｌｏｇｙ ｏｆ Ｒｅｐｒｏｄｕｃｔｉｏｎ、９１巻（３号）：７８、１～１３頁、（２０１４年）によって記載されたように行った。ｉｎ ｖｉｔｒｏにおいて成熟した卵母細胞（ＤｅＳｏｔｏ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ Ｉｎｃ．、Ｓｔ．Ｓｅｙｍｏｕｒ、ＴＮ）を使用して、ＳＣＮＴを行った。０．１％ヒアルロニダーゼ中でのピペット操作により、卵母細胞から卵丘細胞を除去した。正常な形態および目に見える極体を有する卵母細胞のみを、ＳＣＮＴに選択した。５μｇ／ｍＬのビスベンズイミドと７．５μｇ／ｍＬのサイトカラシンＢとを含有する操作培地（５％ＦＢＳを含有する、Ｃａ非含有ＮＣＳＵ－２３）中で１５分間、卵母細胞をインキュベートした。第一極体および第二分裂中期板を除去することにより、卵母細胞を除核した。単一細胞を各々の除核卵母細胞に注入し、融合させ、５０μ秒間、１８０Ｖの２×ＤＣパルス（ＢＴＸ細胞電気穿孔器、Ｈａｒｖａｒｄ Ａｐｐａｒａｔｕｓ、Ｈｏｌｌｉｓｏｎ、ＭＡ、ＵＳＡ）により、２８０ｍＭのマンニトール、０．１ｍＭの$CaCl_2$、および０．０５ｍＭの$MgCl_2$中で同時に活性化した。活性化された胚を、０．４％ウシ血清アルブミン（ＢＳＡ）を含有するＮＣＳＵ－２３培地中に戻し、加湿雰囲気中、３８．５℃、５％CO_2で１時間未満培養し、代理ブタに移入した。

胚を使用する遺伝子改変されたブタの産生

【０５４０】

胚移入培地を満たしたペトリ皿に、代理ブタに移入するための胚を添加した。細胞凍結保存のための０．２５ｍｌ滅菌ストローも使用した。胚の吸引を２５～３５℃で行った。

【０５４１】

胚の吸引は、この順序に従って行った：培地層－空気層－培地層－空気層－胚層－空気層－培地層－空気層－培地層。ＥＯガスで滅菌したストローを使用した場合、その内部を、胚の吸引の前に、胚移植用の培地の吸引および分注を１～３回繰り返すことにより洗浄した。吸引後、ストローの上端部をプラスチックキャップにより密封した。吸引し密封したストローを無菌に保つために、プラスチックピペット（Ｆａｌｃｏｎ、２ｍｌ）をストローよりわずかに大きいサイズに切断し、その中に入れ、パラフィンフィルムで密封した。密封したストローの温度を、携帯型インキュベーターを使用して、使用の直前まで維持した。

【０５４２】

胚および発情同期化した代理母を用意した。胚の移入は、代理母の開腹手術によって卵巣を露出することにより行うことになる。麻酔後、腹部の正中線を切開して、子宮、卵巣、卵管および采を露出させた。胚を吸引するストローを携帯型インキュベーターから無菌で取り出し、卵管の入口に挿入した。挿入したストローを、膨大部－峡部接合領域まで移動させた。挿入手順後、ハサミを使用してストローを反対側の空気含有層の位置で切断した。１ｃｃシリンジを切断端部に装着し、およそ０．３ｃｃの空気を注入して胚および培

地をストローから卵管の中に放出した。この時点で、０．２ｍｌ黄色先端部の５ｍｍの上端部を切り取り、シリンジとストローを接続するために使用した。

【０５４３】

胚移入後、露出した子宮、卵巣、卵管および采を腹腔に入れ、吸収性の縫合材を使用して腹部筋膜を閉じた。次いで、手術部位をベタジンで清浄にし、抗生物質および抗炎症薬および鎮痛薬で処置した。胚を移植した代理母の妊娠検査を行い、その後、妊娠に成功した非ヒト動物の分娩を誘発した。

妊娠および胎仔

【０５４４】

ブタ胎仔の２つの同腹仔（妊娠１から７匹および妊娠２から５匹）を得た。胎仔を、４５日目（妊娠１）または４３日目（妊娠２）に回収し、ＤＮＡおよび培養細胞単離のために加工した。組織断片および細胞を、２日間にわたり培養培地に播種して、胎仔細胞を接着および増殖させた。野生型細胞（遺伝子改変されていない胎仔細胞）ならびに妊娠１または２からの胎仔細胞を、培養プレートから取り出し、ａｌｅｘａ　ｆｌｕｏｒ　４８８とコンジュゲートしているＩＢ４レクチン、またはＦＩＴＣとコンジュゲートしている抗ブタＭＨＣクラスＩ抗体で標識した。フローサイトメトリー解析を行い、データを図２１Ａ～Ｃ：妊娠１、または図２１Ｄ～Ｅ：妊娠２に示した。胎仔細胞の各群の全強度の減少を強調するために各々のパネルにＷＴ細胞のヒストグラムを含める。特に興味深いのは、ピーク強度の減少として示された、妊娠１におけるアルファＧａｌおよびＭＨＣクラスＩ標識の減少である。妊娠２では、胎仔１および３に、ＷＴ胎仔細胞と比較して、アルファｇａｌ標識の大きい減少、およびＭＨＣクラス１標識の有意な低減がある。

胎仔の遺伝子型

【０５４５】

胎仔細胞からのＤＮＡを、ＧＧＴＡ１（Ｓｕｓ　ｓｃｒｏｆａ品種混合第１染色体、Ｓｓｃｒｏｆａ１０．２　ＮＣＢＩ参照配列：ＮＣ＿０１０４４３．４と比較した）またはＮＬＲＣ５（コンセンサス配列）標的領域のＰＣＲ増幅に付し、得られたアンプリコンを１％のアガロースゲル上で分離した（図１８Ａ、図１８Ｂ、図１９Ａ、および図１９Ｂ）。アンプリコンを、各反応からのフォワードプライマーを単独で使用してサンガーシーケンシングによっても解析した。結果を、ＧＧＴＡ１の標的部位の後で６ヌクレオチド切断された妊娠１の胎仔１、２、４、５、６、および７として示す。胎仔３は、切断部位の後で１７ヌクレオチド切断され、続いて、２，５１１（６６８～３１７９）ヌクレオチドの欠失があり、続いて、単一塩基置換があった。標的遺伝子の両方のコピーからの対立遺伝子を含む単一のシーケンシング実験からの切断、欠失および置換は、遺伝子改変が起こったことを単に示唆することはできるが、各対立遺伝子について正確な配列を明らかにすることはできない。この解析から、７匹全ての胎仔は、単一の対立遺伝子改変を有したと思われる。妊娠１からの胎仔のＮＬＲＣ５標的部位の配列解析は、一貫性があるアラインメントを示すことができなかった。これは、シーケンシング反応における未知の複雑性、またはサンガーシーケンシング反応および解析を複雑にするＮＬＲＣ５対立遺伝子間で異なるＤＮＡ改変を示唆する。妊娠２の胎仔ＤＮＡ試料１、３、４、および５は、ＧＧＴＡ１遺伝子標的部位から３ヌクレオチド切断された。胎仔２は、サンガーシーケンシングで可変性を有した。これは、ＤＮＡ突然変異の複雑な可変性または低い試料の質を示唆する。しかし、胎仔ＤＮＡ鋳型の質は、上記で記載したＧＧＴＡ１遺伝子スクリーニング実験の生成に十分なものであった。ＮＬＲＣ５遺伝子アンプリコンは、全て、ＮＬＲＣ５遺伝子切断部位の１２０ヌクレオチド下流で切断された。

【０５４６】

胎仔のＤＮＡ（野生型（ＷＴ）対照、および妊娠１からの胎仔１～７からのもの）を、後肢生検材料から単離し、標的遺伝子ＮＬＲＣ５およびＧＧＴＡをＰＣＲにより増幅した。ＰＣＲ産物を１％アガロースゲル上で分離して、蛍光ＤＮＡ染色により可視化した。ＷＴレーンにおけるアンプリコンのバンドは、改変されていないＤＮＡ配列を表す。アンプリコンサイズの増加または減少は、それぞれ、そのアンプリコン内での挿入または欠失を

示唆した。１つの試料中の対立遺伝子間のＤＮＡ改変のバリエーションのため、バンドがより拡散して見える可能性があった。ＤＮＡ改変のわずかなバリエーションにより、１％アガロースゲルによって分離することができた。結果を図２０Ａ～図２０Ｂに示す。ＮＬＲＣ５ゲルでのようにバンドがないこと（妊娠１の胎仔１、３、および４；図２０Ａ下部）は、標的領域への改変が、ＤＮＡ増幅プライマーの結合を破壊したことを示唆した。ＧＧＴＡ１ターゲティング実験における全てのバンドの存在は、ＤＮＡの質が、ＮＬＲＣ５ターゲティングＰＣＲ反応中にＤＮＡアンプリコンを生成するのに十分なものであったことを示唆する。妊娠１の胎仔１、２、４および５（図２０Ａ、上部）は、より大きいＧＧＴＡ１アンプリコンを有した。これは、標的領域内での挿入を示唆する。妊娠１の胎仔３（図２０Ａ、上部）については、ＧＧＴＡ１アンプリコンは、ＷＴ対照よりも速く泳動した。これは、標的領域内での欠失を示唆する。妊娠１の胎仔６および７（図２０Ａ、下部）については、ＮＬＲＣ５アンプリコンは、ＷＴよりも速く泳動した。これは、標的域内での欠失を示唆する。妊娠２の胎仔１～５（図２０Ｂ、上部）ＧＧＴＡ１アンプリコンは、サイズによって解釈することが困難であり、ＷＴ対照と比較して拡散していた。胎仔１～５（図２０Ｂ、下部）ＮＬＲＣ５アンプリコンは、野生型対照と比較してサイズおよび密度が均一であった。

【０５４７】

アルファＧａｌおよびＭＨＣクラス１フローサイトメトリー標識の表現型結果におけるバリエーションを考えると、ＧＧＴＡ１およびＮＬＲＣ５遺伝子における２対立遺伝子突然変異にはかなりのバリエーションがある。この観察は、アガロースゲル中のバンドのサイズの差、切断された遺伝子産物、およびシーケンシングの困難によって支持される（図１８Ａ～図１８Ｂ、図１９Ａ～図１９Ｂ、図２０Ａ～図２０Ｂ、および図２１Ａ～図２１Ｅ）。配列の改変を完全に解読するために、個々の対立遺伝子のクローニングを行うことにする。しかし、胎仔の表現型、ＤＮＡシーケンシング、および機能の解析は、胎仔ブタにおける２対立遺伝子のＧＧＴＡ１およびＮＬＲＣ５遺伝子改変の創出が支持する。

ヒト免疫細胞の増殖に対する遺伝子ノックアウトの影響

【０５４８】

次に、妊娠１の胎仔３からの細胞を用いて、共培養アッセイを行って、ヒト免疫細胞の増殖に対するＭＨＣクラスＩ発現の低下の影響を評価した。

混合リンパ球反応（ＭＬＲ）

【０５４９】

共培養を平底９６ウェルプレートで行った。カルボキシフルオレセインスクシンイミジルエステル（ＣＦＳＥ）で標識したヒトＰＢＭＣ（２．５μＭ／ｍｌ）を、レスポンダーとして、細胞０．３～０．９×10^5個／ウェルで使用した。細胞０．１～０．３×10^5個／ウェルの野生型またはブタ線維芽細胞（野生型ブタまたはＧＧＴＡ１／ＮＬＲＣ５ノックアウト胎仔からのもの）を、刺激因子として、１：１、１：５および１：１０の刺激因子－レスポンダー比で使用した。全てのＭＬＲアッセイにおいてＭＬＲ共培養を４日間行った。別の並行実験では、全ＰＢＭＣ細胞を、陽性対照として、フィトヘマグルチニン（ＰＨＡ）（２ｕｇ／ｍｌ）で刺激した。

【０５５０】

培養した細胞を洗浄し、抗ＣＤ３抗体、抗ＣＤ４抗体および抗ＣＤ８抗体で染色し、その後、ホルムアルデヒドで固定し、洗浄した。ＢＤ　ＦＡＣＳ　Ｃａｎｔｏ　ＩＩフローサイトメーターを使用して、改変されていないブタ線維芽細胞と比較してＧＧＴＡ１／ＮＬＲＣ５ノックアウト胎仔からの線維芽細胞に応答してのＣＤ８＋およびＣＤ４＋Ｔ細胞の増殖能力を評価した。ＦＡＣＳ　ｄｉｖａ／Ｆｌｏｗ　Ｊｏソフトウェア（Ｔｒｉ　ｓｔａｒ、Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ、ＣＡ、ＵＳＡ）を使用してデータを解析し、事前にゲートをかけたＣＤ８　Ｔ細胞およびＣＤ４　Ｔ細胞を用いてＣＦＳＥ　ｄｉｍ／ｌｏｗ百分率を決定した。

【０５５１】

野生型およびＧＧＴＡ１／ＮＬＲＣ５ノックアウト胎仔細胞に対するヒトＣＤ８＋細胞

およびＣＤ４＋Ｔ細胞の増殖応答を、図２２Ａ～図２２Ｃに示す。細胞に、増殖の評価の前に、ＣＤ４＋またはＣＤ８＋としてゲートをかけた（図２２Ａ）。ＣＤ８　Ｔ細胞増殖は、野生型胎仔細胞と比較して、ＧＧＴＡ１／ＮＬＲＣ５ノックアウト線維芽細胞を有する胎仔細胞による処置刺激後に低減された。ヒトレスポンダーを１：１比のＧＧＴＡ１／ＮＬＲＣ５ノックアウト胎仔細胞で処置したとき、ＣＤ８＋Ｔ細胞増殖のほぼ５５％の低減が観察された（図２２Ｂ）。野生型胎仔細胞は、ヒトＣＤ８＋Ｔ細胞の１７．２％増殖を誘発したが、胎仔３（妊娠１）からのＧＧＴＡ１／ＮＬＲＣ５ノックアウト胎仔細胞は、７．６％増殖しか誘導しなかった（図２２Ｂ）。１：５および１：１０の比では、野生型胎仔細胞と比較して、ＣＤ８＋Ｔ細胞増殖応答の差は観察されなかった（図２２Ｂ）。野生型胎仔細胞と比較して、ＧＧＴＡ１／ＮＬＲＣ５ノックアウトに応答してのＣＤ４＋Ｔ細胞増殖に変化は観察されなかった（図２２Ｃ）。

生きている子ブタの分娩

【０５５２】

上記で得た妊娠の１つに妊娠期間を完了させた。７匹の生きている子ブタを臨月に帝王切開により分娩させた（図２３）。ＧＧＴＡ１およびＮＬＲＣ５遺伝子におけるまたはそれらの付近における突然変異をスクリーンニングするために、耳切取り試料および尾皮膚試料を採取し、解析した。子ブタの遺伝子型をＰＣＲにより判定した。異なるプライマー対を使用する３つのＰＣＲ実験を行って、子ブタの遺伝子型を確認した。

【０５５３】

第１のＰＣＲ実験：子ブタ＃６および＃７からの試料を使用してＰＣＲを実行した。子ブタ＃６のＮＬＲ増幅は、１つの強いバンドを生じさせ、その一方で＃７は、ゲル上で泳動させたとき一連のバンドを生じさせた（図２４Ａ）。最も強いバンドを各々の子ブタからゲル抽出し、それらからシーケンシングに十分なＤＮＡを得た。子ブタ＃６のＰＣＲ産物は、予測ＰＣＲ産物の位置に頑強なバンドを示した。子ブタ＃７のＰＣＲ産物は、予測ＰＣＲ産物とは異なるサイズの位置にバンドを示した。結果は、ＮＬＲＣ５遺伝子部位において子ブタ＃６が１対立遺伝子突然変異型であり、その一方で子ブタ＃７が２対立遺伝子変異型であることを示した。ＧＧＴＡ１遺伝子型判定に使用したプライマーセットは、Ｇａｌ　ａｍｐ　１　フォワード：ｇａｇｃａｇａｇｃｔｃａｃｔａｇａａｃｔｔｇ（配列番号１５３）、およびＧａｌ　ａｍｐ１　リバース：ＡＡＧＡＧＡＣＡＡＧＣＣＴＣＡＧＡＣＴＡＡＡＣ（配列番号１５４）（６４４ｂｐアンプリコン）であった。ＮＬＲＣ５遺伝子型判定に使用したプライマーセットは、ＮＬ１＿第１＿スクリーンフォワード：ｃｔｇｃｔｃｔｇｃａａａｃａｃｔｃａｇａ（配列番号１５５）、およびＮＬＲＣ５－６７８　リバース：ｇｔｇｇｔｃｔｔｇｃｃｃａｔｇｃｃ（配列番号１５６）（６３０ｂｐアンプリコン）であった。

【０５５４】

第２のＰＣＲ実験：子ブタ＃５、＃６および＃７からの試料を使用してＰＣＲを実行した。ＮＬＲＣ５遺伝子のみを試験した。第１のＰＣＲ実験の場合と同じＰＣＲ増幅を行った。子ブタ＃５および＃６のＰＣＲ産物は、予想サイズの位置にバンドを示した（図２４Ｂ）。子ブタ＃５のＰＣＲ産物は、第２のぼんやりしたバンドを示した（図２４Ｂ）。子ブタ＃７のＰＣＲ産物は、上記の第１のＰＣＲ実験での場合のように一連のバンドを示した。これらの結果は、子ブタ＃５、＃６および＃７におけるＮＬＲＣ５遺伝子が、これらの子ブタにおいて１対立遺伝子および２対立遺伝子突然変異を有することを示した。

【０５５５】

第３のＰＣＲ実験：子ブタ＃１、＃２、＃４、＃５、＃６および＃７からの試料を使用してＰＣＲを実行した。ＧＧＴＡ１遺伝子型判定に使用したプライマーセットは、表１１中の配列番号１９３および１９４（３０３ｂｐアプリコン）であった。ＮＬＲＣ５遺伝子型判定に使用したプライマーセットは、表１１中の配列番号１９７および１９８（２１７ｂｐアプリコン）であった。子ブタ＃１および＃２のＮＬＲＣ５遺伝子増幅は、残りのものほど頑強でなく、よりぼんやりしたバンドを生じさせた（図２４Ｃ）。子ブタ＃５も、残りのものより大きく尾を引いたバンドを生じさせた（図２４Ｃ）。ＧＧＴＡ１スクリー

ンは、一貫性があるバンドを生じさせた。ＮＬＲＣ５遺伝子増幅産物は、この実験ではより小さい、異なるものであり、子ブタ＃１と＃２、＃４と＃５、＃６と＃７で異なる産物を創出した。これは、ＭＨＣクラス１発現の喪失をもたらす、異なる突然変異が存在したことを示す。

【０５５６】

シーケンシングによる子ブタの遺伝子型判定

【０５５７】

子ブタの遺伝子型をシーケンシングにより判定した。図２５Ａ～２５Ｆに示されているように、子ブタ＃１、＃２、＃４、＃５、＃６および＃７は、ＮＬＲＣ５遺伝子に対する１つまたは複数の突然変異を有した。

（実施例８）

遺伝子改変されたブタを作製するためのＧＧＴＡ１／ＮＬＲＣ５ノックアウト／ＨＬＡ－Ｇ１ノックイン細胞の生成および特徴付け。

【０５５８】

レシピエント（例えば、霊長類動物、例えばヒト）に移植されたときのブタ異種移植片の生存を増強するための１つの戦略は、Ｇａｌ α－（１，３）Ｇａｌ抗原（Ｇａｌ抗原）およびＳＬＡ１のレベルを同時に抑制すること、その一方で、ＳＬＡ１の非存在下で移植片により活性化されるナチュラルキラー細胞（ＮＫ細胞）増殖を抑制することである。このために、ＧＧＴＡ１が（Ｇａｌ抗原を抑制するために）ノックアウトされた、ＮＬＲＣ５が（ＳＬＡ１を抑制するために）ノックアウトされた、およびＨＬＡ－Ｇ１が（ＮＫ細胞増殖を抑制するために）ノックインされた細胞を、ＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ９媒介性遺伝子編集技術を使用して生成した。

【０５５９】

ＨＬＡ－Ｇ１の最適な発現を得るために、ＨＬＡ－Ｇ１ ｃＤＮＡをブタＲｏｓａ２６の第１エクソン内に組み込んだ。Ｒｏｓａ２６のエクソン１の正確な配列を、上記の実施例２に記載したように判定した。本発明者らは、先ず、Ｒｏｓａ２６上の切断部位の５’および３’配列に対する１０００ｂｐ ＤＮＡ配列を確認した。切断部位の１０００ｂｐ上流を左の相同性アームとしてデザインし、１０００ｂｐ下流を右の相同性アームに指定した。左の相同性アームの配列は、Ｌｉら（Ｌｉ Ｐ．ら、Ｉｄｅｎｔｉｆｉｃａｔｉｏｎ ａｎｄ ｃｌｏｎｉｎｇ ｏｆ ｔｈｅ ｐｏｒｃｉｎｅ Ｒｏｓａ２６ ｐｒｏｍｏｔｅｒ ａｎｄ ｉｔｓ ｒｏｌｅ ｉｎ ｔｒａｎｓｇｅｎｅｓｉｓ．、Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔａｔｉｏｎ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ２０１４年、ｄｏｉ：１０．７２４３／２０５３－６６２３－２－１）より適応され（図２６Ａ）、後に、配列特異的プライマーを使用してそれを増幅することにより確認された。Ｌｏｎｇ Ａｍｐ（ＮＥＢ）を使用して、データベース内で入手可能な配列に基づいて、右の相同性アーム（エクソン１および切断部位を含む）のためのプライマーをデザインし、１０００ｂｐ産物を増幅した。次のものが、左および右の相同性アームのプライマーであった：左Ｒｏｓａ２６フォワード：ｇｃａｇｃｃａｔｃｔｇａｇａｔａｇｇａａｃｃｃｔｇａａａａｃｇａｇａｇｇ（配列番号１５７）、左Ｒｏｓａ２６リバース：ａｃａｇｃｃｔｃｔｔｃｔｃｔａｇｇｃｇｇｃｃｃｃ（配列番号１５８）；右Ｒｏｓａ２６フォワード：ｃｇｃｃｔａｇａｇａａｇａｇｇｃｔｇｔｇ（配列番号２６３）および右Ｒｏｓａ２６リバース：ａｃｔｃｃｃａｔａａａｇｇｔａｔｔｇ（配列番号２６４）。

【０５６０】

次世代シーケンシングを行うことにより、アームの配列を検証した。製造元の指示書通りのロングレンジＰＣＲ（Ｑｉａｇｅｎ、ＵＳＡ）の後、ブタからのＲｏｓａ２６遺伝子のアンプリコンを得た。増幅された産物を０．８％のアガロースゲル上で泳動させた（図２６Ｂ、レーン：マーカー：１ｋｂ ＤＮＡラダー；二重反復で泳動させた１および２ Ｒｏｓａ２６アンプリコン）。増幅された画分を、Ｇｅｌ ｅｘｔｒａｃｔｉｏｎ ｋｉｔ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、ＵＳＡ）を製造元の指示書に従って使用して溶出させた。溶出した画分をナノドロップにより定量し、次世代シーケンシングに付した。ペアードリード解

析に基づくアンプリコンのコンセンサス配列を図２６Ｃに示す。Ｒｏｓａ２６遺伝子座にＨＬＡ－Ｇ１を挿入するための、相同性により導かれる組換え構築物を、図２６Ｄ、２６Ｅおよび２６Ｆ、ならびに図１１７～１１９に示す。

【０５６１】

ＨＬＡＧ１を含有する断片であって、相同性がＲｏｓａ２６遺伝子座に導く断片の生成

【０５６２】

シングルチューブ等温反応で、断片長も末端適合性も問わない複数のＤＮＡ断片のアセンブリ成功を可能にする、ギブソンアセンブリ技術を使用して、Ｒｏｓａ２６遺伝子座へのＨＬＡ－Ｇ１の挿入を行った。ギブソンアセンブリマスターミックスは、単一の反応緩衝液中で機能するように選ばれた、次の３つの異なる酵素活性を含むものであった：エキソヌクレアーゼは、一方の末端（オーバーラップ領域）で相補性を共有する断片のアニーリングを容易とする一本鎖３’突出を創出した；ＤＮＡポリメラーゼは、アニールされた各断片内のギャップを埋めた；およびＤＮＡリガーゼは、アセンブルされたＤＮＡ内のニックを塞だ。

【０５６３】

相同な左右のアーム（ＨＬＡ－Ｇ１配列と適切な塩基オーバーラップを有する）を生成するために、ＰＣＲを行った。ＨＬＡ－Ｇ１の化学合成されたｇＢＬＯＣＫをヌクレアーゼ非含有水に濃度１０ｎｇ／ｍＬで再懸濁させた。ＨＬＡ－Ｇ１は、オーバーラップマークとして５０ｂｐをさらに追加するのに十分な大きさであったので、本発明者らは、左右のアームを使用して、ＨＬ－Ｇ１に余分な５０ｂｐのオーバーラップを加えた。本発明者らは、断片１のリバースプライマー（相同性により導かれる修復（ＨＤＲ）のための左アーム）および断片２のフォワードプライマー（ＨＤＲの右アーム）に５０ｂｐオーバーラップを加えた。そのため、左右のアームは、長さ１０５０ｂｐであった。

【０５６４】

左アーム断片の反応は、次のように設定した：２μＬのＤＮＡ（濃度２９８ｎｇ／ｍｌ）、１μＬのフォワードプライマー（ＧＬＦ）（１０μＭ）、１μＬのリバースプライマー（ＧＬＲ）（１０μＭ）、および２１μＬのヌクレアーゼ非含有水（ＮＦＷ）を混合した。混合物をＨｉｇｈ Ｙｉｅｌｄ ＰＣＲ ＥｃｏＤｒｙ Ｐｒｅｍｉｘ（Ｃｌｏｎｔｅｃｈから入手した）に添加した。ＰＣＲを行った。予測アンプリコンサイズは、１０５０ｂｐであった。Ｔｍは、６１．５℃であった。ＰＣＲ産物は、アガロースゲル上に複数のバンドをもたらした。アセンブリのため、およびより良好な画像表示のために、１０５０ｂｐバンドをアガロースゲルから溶出した。

【０５６５】

右アーム断片の反応は、次のように設定した：１０μＬの１０×ロングレンジＢｕｆｆｅｒ、１μＬのｄＮＴＰ、２μＬのＤＮＡ（濃度２９８ｎｇ／ｍｌ）、１μＬのフォワードプライマー（１０ｕＭ）、１μＬのリバースプライマー（１０μＭ）、２μＬのロングレンジＡｍｐを、５０μＬの総体積になるようにヌクレアーゼ非含有水と混合した。Ｔｍは、６７℃であった。予想アンプリコンサイズは、９８７ｂｐであった。

【０５６６】

中央断片（ＨＬＡ－Ｇ１）の反応は、次のように設定した：１０μＬの１０×緩衝液、１μＬのｄＮＴＰ、１μＬまたは２μＬのｇＢｌｏｃｋ濃度）、１μＬのフォワードプライマー（１０ｕＭ）、１μＬのリバースプライマー（１０μＭ）、２μＬのロングレンジＡｍｐを、５０μＬの総体積になるようにヌクレアーゼ非含有水と混合した。Ｔｍは、６７℃であった。

【０５６７】

アガロースゲルからの左、右および中央アームの精製を、ＰｕｒｅＬｉｎｋ（登録商標）Ｑｕｉｃｋ Ｇｅｌ Ｅｘｔｒａｃｔｉｏｎ Ｋｉｔ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）の指示書通りに行った。ナノドロップ分光光度計を使用して、全ての断片の濃度を測定した。２３．５ｎｇ／μＬ、３０ｎｇ／μＬおよび２８．３ｎｇ／μＬが、１．２％アガロースゲルから溶出した左、中央および右断片の濃度であった。ギブソンアセンブリについての指示

書に従って、２μＬの各断片を、０．２ｍｌのＰＣＲチューブの中で１０μＬのＧＡマスターミックス（ＮＥＢ）および４μＬのヌクレアーゼ非含有水と混合して２０μＬの最終体積にし、サーマルサイクラー内で、５０℃で１時間、インキュベートした。

【０５６８】

次いで、２μＬのアセンブルされた産物を、左アームのフォワードプライマーおよび右アームのリバースプライマーを使用してＬｏｎｇ　Ａｍｐ（ＮＥＢ）を使用するロングレンジＰＣＲに付した。ロングレンジＰＣＲの反応は、次のように設定した：１０μＬの５×ロングレンジ緩衝液、１μＬのｄＮＴＰ（１００μＭ；ＮＥＢ）、２μＬの増幅されたｇｂｌｏｃｋ　ＨＬＡ－Ｇ１、１μＬのフォワードプライマー（１０μＭ）、１μＬのリバースプライマー（１０μＭ）を、ヌクレアーゼ非含有水と混合して５０μＬの最終体積にした。ＰＣＲを行い、予想アンプリコンサイズは、３０００ｂｐであった。

【０５６９】

ブタＲｏｓａ２６エクソン１、ＧＧＴＡ１およびＮＬＲＣ５のエクソン１を（ＳＬＡ１ノックアウトのために）ターゲティングするためのｇＲＮＡのデザインおよびクローニング

【０５７０】

ＧＧＴＡ１またはＮＬＲＣ５の第１コドンのすぐ近くのブタＲＯＳＡ２６エクソン１のエクソン１に切れ目を入れるｇＲＮＡを作製するための特異的オリゴヌクレオチドを、ｈｔｔｐ：／／ｚｉｆｉｔ．ｐａｒｔｎｅｒｓ．ｏｒｇ／ＺｉＦｉＴ／ＣＳｑｕａｒｅ９Ｎｕｃｌｅａｓｅ．ａｓｐｘを使用してデザインした。ＨＬＡ－Ｇ１のｃＤＮＡ配列を表２に示し、ＨＬＡ－Ｇのゲノム配列を配列番号１９１として示す。ＨＬＡ－Ｇのゲノム配列およびｃＤＮＡのマップを図１４Ａ～１４Ｂに示す。

【０５７１】

略述すると、オリゴヌクレオチドを合成し、それぞれの量のヌクレアーゼ非含有水に再懸濁させて、各々１００μＭの濃度を得た。１μＬの各オリゴヌクレオチド（フォワードおよびリバース）を、０．２μＬチューブの中で、１μＬの１０×Ｔ４ポリヌクレオチドキナーゼ反応緩衝液、０．５μＬのＴ４ポリヌクレオチドキナーゼ、および６．５μＬのdH_2Oと混合して総体積１０μＬにした。反応溶液が入っているチューブをサーモサイクラー内に配置した。フォワードオリゴとリバースオリゴの適切なアニーリングのために次のプログラムを実行した：３０分間３７℃；５分間９５℃；０．１℃／秒で２５℃へ低下。アニールされたオリゴを１：１００希釈した。

【０５７２】

アニールされたオリゴヌクレオチドを、プラスミドｐＸ３３０－Ｕ６－キメラ＿ＢＢ－ＣＢｈ－ｈＳｐＣａｓ９（Ａｄｄｇｅｎｅ）を使用してクローニングして、ＣＲＩＳＰＲ関連Ｃａｓ９ヌクレアーゼ系のためのｇＲＮＡを生成した。ｆａｓｔ　ｄｉｇｅｓｔ緩衝液を使用して１５分間、３７℃で、１マイクログラムのプラスミドｐＸ３３０をＢｂｓＩ（Ｎｅｗ　Ｅｎｇｌａｎｄ　Ｂｉｏｌａｂｓ、Ｉｐｓｗｉｃｈ、ＭＡ）で消化し、次いで１５分間維持して、ＢｂｓＩを不活性化した。次いで、消化されたベクターの自己ライゲーションを回避するために、０．２μＬのウシ腸アルカリホスファターゼ（ＣＩＰ）を添加し、１時間インキュベートした。消化されたｐＸ３３０を、Ｐｌａｓｍｉｄ　Ｅｘｔｒａｃｔｉｏｎミニプレップキット（Ｑｉａｇｅｎ）を使用して精製した。消化されたベクターを３００μＬのＰＢ緩衝液と混合し、次いで、このキットの精製カラムに添加し、次いで、それを８０００ｒｐｍ×１分で遠心沈降させた。素通り画分を廃棄し、カラムをＰＥ緩衝液（無水エタノールを含有する）により洗浄し、最後に５０μＬのＥＢ緩衝液に溶出させた。１．３μＬ（５０ｎｇ）の消化されたｐｘ３３０ベクターを、１．０μＬの希釈されたオリゴヌクレオチド、５μＬの１０×Ｔ４リガーゼ緩衝液、および２．５μＬのＴ４　ＤＮＡリガーゼと混合し、最終的にその体積を、３９．９μＬのヌクレアーゼ非含有水を添加することにより、５０μＬにした。反応ミックスにいずれのオリゴも添加しない陰性対照を実行した。次いで、製造元のプロトコールに従って、リガーゼを６５℃で５分間不活性化した後にＴＯＰ１０コンピテント細胞（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）の形質転換へと進んだ。ＤＮＡクローンは、配列であった。

【０５７３】
ｇＲＮＡと並置したｐｘ３３０ベクター内のＲｏｓａ２６オリゴのライゲーションの証拠を、図２７Ａ、２７Ｂおよび２７Ｃに示した。適正なクローンの配列を図２７Ａに示し、構築されたプラスミドのＲＮＣ１＿Ｅ０２＿００８シーケンシング結果を図２７Ｂに示した。
【０５７４】
ライゲートされた産物の制限消化も行って、ライゲーションの成功を検証した。２つの制限酵素（ＢｓｂＩおよびＡｇｅＩ）を使用して、精製されたライゲーション産物を消化した。オリゴヌクレオチドをＢｓｂＩ部位でライゲートしたので、オリゴヌクレオチドを保有するｐｘ３００ベクター内のＢｓｂＩ部位は破壊されていた（図２７Ｃ、レーン１：無傷ベクター；レーン２：破壊されたＢｓｂＩ部位を有するライゲートされたベクター）。
【０５７５】
標的ＤＮＡのｉｎ ｖｉｔｒｏにおける転写（ＩＶＴ）およびｉｎ ｖｉｔｒｏにおけるＣａｓ９媒介性切断
【０５７６】
Ｒｏｓａ２６、ＧＧＴＡ１およびＮＬＲＣ５部位に対するデザインしたｇＲＮＡの切断能を調査するために、Ｇｕｉｄｅ－ｉｔ（商標）ｓｇＲＮＡ Ｉｎ Ｖｉｔｒｏ Ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｉｏｎ ａｎｄ Ｓｃｒｅｅｎｉｎｇ Ｓｙｓｔｅｍを、製造元のプロトコールに従って、ガイドＲＮＡのｉｎ ｖｉｔｒｏにおける転写に使用した。ガイドＲＮＡのそれぞれの切断能も調査した。ＧａｌＭｅｔオリゴ（フォワード：ａｃａｃｃｇｇａｇａａａａｔａａｔｇａａｔｇｔｃａａｇ（配列番号３６７）；リバース：ａａａａｃｔｔｇａｃａｔｔｃａｔｔａｔｔｔｔｃｔｃｃｇ（配列番号３６８））を使用して、ＧＧＴＡ１切断のためのｇＲＮＡを機能させた（図２８）。Ｇａｌ（Ｍｅｔ）は、ＧＧＴＡ１ ｃＤＮＡ転写物の第１のメチオニンをターゲティングしたが、プロモーター領域内の外部のいずれの他の調節メチル基もターゲティングしなかった。
【０５７７】
Ａ：ｇＲＮＡの標的（約２０００ｋｂ）の増幅
【０５７８】
キットの指示書通りに特異的プライマーを使用して、Ｒｏｓａ２６、ＧＧＴＡ１およびＮＬＲＣ５についてのｇＲＮＡの約２ｋｂ長アンプリコン含有標的配列を増幅した。ブタＤＮＡおよびプライマーをヌクレアーゼ非含有水と混合して２５μＬの総体積にした。後に、その混合物をＤｒｙ ＰＣＲ ｍｉｘと混合した。Ｒｏｓａ２６、ＧＧＴＡ１およびＮＬＲＣ５についての反応のＴｍは、それぞれ、６１．５℃、６０℃、および６３℃であった。Ｐｕｒｌｉｎｋ；Ｑｕｉｃｋ Ｇｅｌ Ｅｘｔｒａｃｔｉｏｎ ｋｉｔ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を使用して、アガロースゲルから全てのアンプリコンを溶出させた。
【０５７９】
Ｂ：Ｉｎ－ｖｉｔｒｏにおける転写
【０５８０】
Ｔ７プロモーターの制御下にあるデザインされたｓｇＲＮＡコード配列と、ユニバーサルｇＲＮＡ配列とを含有する、化学合成されたＤＮＡ鋳型を、ＩＤＴから入手した。その鋳型を、キット内に備えられていたｄ Ｇｕｉｄｅ－ｉｔ Ｓｃａｆｆｏｌｄ ＴｅｍｐｌａｔｅでのＰＣＲにより、増幅させた。
【０５８１】
Ｒｏｓａ２６、ＮＬＲＣ５およびＧＧＴＡ１のためのＩＶＴ鋳型は、次のとおりであった：Ｒｏｓａ２６：ｇｃｃｇｃｃｔｃｔａａｔａｃｇａｃｔｃａｃｔａｔａｇｇｇｃｃｇｃｃｇｇｇｇｃｃｇｃｃｔａｇａｇａｇｔｔｔｔａｇａｇｃｔａｇａａａｔａｇｃａ（配列番号２３３）；ＮＬＲＣ５：ｇｃｃｇｃｃｔｃｔａａｔａｃｇａｃｔｃａｃｔａｔａｇｇｇｃｃｇｇｃｃｔｃａｇａｃｃｃｃａｃａｃａｇａｇｇｔｔｔｔａｇａｇｃｔａｇａａａｔａｇｃａ（配列番号２３４）；ＧＧＴＡ１：ｇｃｇｇｃｃｔｃｔａａｔａｃｇａｃｔｃａｃｔａｔａｇｇｇｇａｇａａａａｔａａｔｇａａｔｇｔｃａａｇｔｔｔｔａｇａｇｃ

ｔａｇａａａｔａｇｃａ（配列番号２３５）。
【０５８２】
５μｌのＧｕｉｄｅ－ｉｔ Ｓｃａｆｆｏｌｄ Ｔｅｍｐｌａｔｅ（キット内に備えられていたもの）と１μｌの上述の鋳型を１０μＭの濃度で混合し、ＲＮａｓｅ非含有水で希釈して２５μｌの最終体積にした。穏やかなピペット操作により、溶液を混合した。全２５μｌ混合物を、Ｈｉｇｈ Ｙｉｅｌｄ ＰＣＲ ＥｃｏＤｒｙ Ｐｒｅｍｉｘの１本のチューブに添加した。次のプログラムを使用するサーマルサイクリング：１分間９５℃；３０秒間９５℃、１分間６８℃、１分間６８℃の３３サイクル。
【０５８３】
得られたＰＣＲ産物を１．８％アガロースゲル上で泳動させた。約１４０ｂｐでの単一のバンドが、３つのＩＶＴ鋳型の各々について得られた。次いで、キットが備えていたＮｕｃｌｅｏＳｐｉｎ Ｇｅｌにより、バンドを精製した。
【０５８４】
次いで、１００ｎｇのＰＣＲ産物をＧｕｉｄｅ－ｉｔ Ｉｎ Ｖｉｔｒｏ Ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｉｏｎ ＢｕｆｆｅｒおよびＧｕｉｄｅ－ｉｔ Ｔ７ Ｐｏｌｙｍｅｒａｓｅ Ｍｉｘと混合することにより、ｉｎ ｖｉｔｒｏにおける転写を行った。ヌクレアーゼ非含有水を添加することにより、最終体積は２０μＬになり、それを４２℃で１時間インキュベートした。
【０５８５】
Ｃ：Ｉｎ Ｖｉｔｒｏにおいて転写されたｓｇＲＮＡの精製および定量
【０５８６】
（１）２μｌのＲＮａｓｅ非含有ＤＮａｓｅ Ｉを、全２０μｌのｉｎ ｖｉｔｒｏ転写反応物に添加し、３７℃で０．５時間インキュベートした。
【０５８７】
（２）ＲＮａｓｅ非含有水を反応混合物に添加して、１００μｌの最終体積にした。
【０５８８】
（３）１０ｍＭ Ｔｒｉｓ、ｐＨ８．０、１ｍＭ ＥＤＴＡで飽和させた１００μｌのフェノール：クロロホルム：イソアミルアルコール（２５：２４：１）を、ステップ（２）からの希釈された反応混合物に添加し、よくボルテックスした。
【０５８９】
（４）溶液を１２，０００ｒｐｍで２分間、室温で遠心分離した。上清を新しいチューブに移し、それに同量のクロロホルムを添加した。
【０５９０】
（５）溶液をよくボルテックスし、次いで、１２，０００ｒｐｍで２分間、室温で遠心分離した。
【０５９１】
（６）上清を新しいチューブに移し、１／１０体積の３Ｍ酢酸ナトリウムおよび同体積のイソプロパノールを添加し、よくボルテックスした。
【０５９２】
（７）ステップ（６）からの溶液を５分間、室温でインキュベートし、次いで、１５，０００ｒｐｍで５分間、室温で遠心分離した。
【０５９３】
（８）上清を注意深く除去した。ペレットを８０％エタノールですすぎ、１５，０００で５分間、室温で遠心分離した。
【０５９４】
（９）ペレットを約１５分間、空気乾燥させ、２０μｌのＲＮａｓｅ非含有水に再懸濁させ、ナノドロップを使用して濃度をチェックした。
【０５９５】
Ｄ：Ｒｏｓａ２６、ＮＬＲＣ５およびＧＧＴＡ１の精製されたｇＲＮＡでの２ｋｂ鋳型（セクションＡ）のＣａｓ９媒介性切断

【０５９６】
（１）上記ｓｇＲＮＡ（標的に特異的）と増幅された実験鋳型（約２ｋｂ長の各々の遺伝子；標的配列を含有する、Ｒｏｓａ２６、ＮＬＲＣ５（ＮＬ１）およびＧＧＴＡ１）とを含む切断反応を準備した。
【０５９７】
（２）実験切断鋳型（総量１００ｎｇ）と、実験ｓｇＲＮＡ試料（上記からの合計２０ｎｇ）、１μＬのＧｕｉｄｅ－ｉｔ Ｒｅｃｏｍｂｉｎａｎｔ Ｃａｓ９ Ｎｕｃｌｅａｓｅ、１μＬの１０×Ｃａｓ９ Ｒｅａｃｔｉｏｎ Ｂｕｆｆｅｒ、１μＬの１０×ＢＳＡを混合し、ヌクレアーゼ非含有水で１０μＬの最終体積にした。その混合物を３７℃で１時間インキュベートした。溶液を７０℃で１０分間インキュベートすることにより、反応を停止させた。全１０μｌの反応物を陰性対照（１００ｎｇの切断されていない２ｋｂ対照断片）とともに１％アガロースゲルで分析した（図２９）。
【０５９８】
電気穿孔および流動分取
【０５９９】
凍結保存された細胞を１０％完全ＤＥＭＥＭ培地に、ペトリ皿１つ当たり細胞１×10^6個で播種した。細胞を播種した後、各々２４時間後に培地を交換し、ペトリ皿がコンフルエント（＞７０％）になるようにさせた。次いで、ＰＢＳ、ＴＲＹＰＬＥ Ｅｘｐｒｅｓｓを使用して細胞を回収し、次いで、電気穿孔用のＮｅｏｎシステムが備えていた１００μＬのＲ緩衝液に再懸濁させた。ｇＲＮＡ（Ｒｏｓａ２６、ＧＧＴＡ１またはＮＬＲＣ５のためのもの）を含有する１．５μｇのｐｘ３３０プラスミドを１．５ｍｌチューブに添加し、穏やかに軽くたたくことにより混合した。その後、１００μＬチューブの中で、１３００Ｖ×３０ｍｓ×１パルスで電気穿孔を行った。細胞を１５％完全ＤＭＥＭ培地に播種し、各々１２時間後にモニターした。電気穿孔の１２時間後、細胞接着の徴候を見ることができた。
【０６００】
ブタ胎仔線維芽細胞に、ｐｘ３３０Ｕ６－ｇＲＮＡ（ｍｅｔ、ＧＧＴＡ１）；ｐｘ３３０Ｕ６－ｇＲＮＡ（Ｒｏｓａ２６）およびｐｘ３３０Ｕ６－ｇＲＮＡ（ＮＬＲＣ５）を電気穿孔し、１×ＰＢＳ－／－およびＴｒｉｐｌｅ Ｅｘｐｒｅｓｓを使用するトランスフェクション後５日目に、Ｒｏｓａ２６相同性左およびアーム（ブタＲｏｓａ２６遺伝子座での挿入用にデザインされたもの）を有するギブソンアセンブリにより構築されたＨＬＡ－Ｇ１のアンプリコンを回収した。
【０６０１】
本発明者らは、３本の異なるチューブの中でトランスフェクトし、各々のペトリ皿から細胞約1×10^6個を回収した。これらの細胞を、１００μＬの流動緩衝液（ＰＢＳ－１％ＢＳＡ）中の、１μｇのＩＢ４－ＡＰＣ（ＢｉｏＬｅｇｅｎｄ）、１μｇの抗ブタＳＬＡ１－ＦＩＴＩＣ（Ｎｏｖｕｓ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌｓ）、５μＬの抗ＨＬＡ－Ｇ１－ＰＥで染色し、４℃で３０分間、暗所でインキュベートした。陰性非染色対照も４℃で保持し、本発明者らが染色細胞で行った全ての処置に付した。また、本発明者らは、それぞれの蛍光色素についての陽性対照のための単染色チューブ：ＩＢ４－ＡＰＣおよびＳＬＡ１－ＦＩＴＣも作製した。その後、ブタ線維芽細胞を２０００ｒｐｍで５分間、微量遠心管で回転させて、余分な抗体を除去した。次に、細胞を再び流動緩衝液（１００μＬ）に再懸濁させ、ストレーナー（ＢＤ）を備えた流管に通した。染色後、本発明者らは、流動分取施設（ＣＣＲＢ、Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｍｉｎｎｅｓｏｔａ）への移動中の夾雑の可能性を回避するために、全てのチューブに注意深くキャップをした。捕集培地は、流動分取コア施設の指示通り、２．５％完全ＤＭＥＭ（Ｐｅｎ－Ｓｔｅｐ、ＧｌｕｔａｍａｘおよびＦＢＳ）であった。分取結果を図３０に示す。
生きている子ブタの分娩
【０６０２】
図１１４Ａ～Ｃは、ＧＧＴＡ１／ＮＬＲＣ５ノックアウト／ＨＬＡ－Ｇ１ノックイン子

ブタの生仔出生の写真を示す。

シーケンシングによる遺伝子型判定

【０６０３】

次世代シーケンシングを行って、ＲＯＳＡ部位へのＨＬＡ－Ｇ１配列の適正な挿入を確認した。生きている子ブタから採取した皮膚試料を用いてシーケンシングを行った。ＲＯＳＡ部位におけるＨＬＡ－Ｇ１ノックアウトの確認配列を図１１５（配列番号４９９）に示す。

（実施例９）

遺伝子改変されたブタを作製するためのＧＧＴＡ１ノックアウト／ＣＤ４７ノックイン細胞の生成および特徴付け

【０６０４】

レシピエント（例えば、霊長類動物、例えばヒト）に移植されたときのブタ異種移植片の生存を増強するための１つの戦略は、同時に、Ｇａｌアルファ（１，３）Ｇａｌ抗原（Ｇａｌ抗原）のレベルを抑制し、マクロファージの活性化を抑制することである。このために、ＧＧＴＡ１が（Ｇａｌ抗原を抑制するために）ノックアウトされ、ヒトＣＤ４７が（マクロファージ活性化を抑制するために）ノックインされた細胞を、ＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ９媒介性遺伝子編集技術を使用して生成した。

【０６０５】

実施例２６に記載したのと同様の方法を使用して、ＧＧＴＡ１ノックアウト／ＣＤ４７ノックイン細胞を生成した。ＧＧＴＡ１特異的ｇＲＮＡ（エクソン１に結合部位を有するもの）がｐｘ３３０においてＵ６プロモーター下にクローニングされた、ＧＧＴＡ１ターゲティングｇＲＮＡベクターに、ギブソンアセンブリにより構築されたＧＧＴＡ１－ＣＤ４７遺伝子ハイブリッド体を、トランスフェクトした。ＧＧＴＡ１－ＣＤ４７遺伝子ハイブリッド体中のＣＤ４７遺伝子は、ＧＧＴＡ１の１０００ｂｐ相同性アーム（切断部位の５’側および３’側）間にサンドイッチされていた。

【０６０６】

ＧＧＴＡ１遺伝子座の左アームおよび右アームを用いてＣＤ４７　ｃＤＮＡをアセンブルした。

【０６０７】

アセンブリ用のプライマーは、ＣＤ４７アセンブリ右フォワードプライマー：ｔｔｇａｇｃｃｔｇｔｇｃａｔｃｇｃａｇｃｇｔ（配列番号２３６）；ＣＤ４７アセンブリ右リバースプライマー：ｃｔａｃｔｔｔｔａａｔｇｃａａｇｃｔｇｇｔｇａｃｔｔｇｇｃｔｇａｔａａｃｔａｇｇ（配列番号２３７）；ＣＤ４７アセンブリ左フォワードプライマー：ａａａｔｔａａｇｇｔａｇａａｃｇｃａｃｔｃｃｔｔａｇｃｇｃｔｃｇｔ（配列番号２３８）；ＣＤ４７アセンブリ左リバースプライマー：ａｔｔｔｔｇｇｇｃｔｔｃｃａｔｇｔｔｇｇｔｇａｃａａａａｃａａｇｇｇ（配列番号２３９）であった。

【０６０８】

左アームと、ＣＤ４７コード配列と、右アームとを含む得られたアセンブリ構築物の配列を図３１に示した（左アームおよび右アームに下線を引いてある）。ＣＤ４７配列を、ブタコドン利用のために最適化し、合成により作製したか、またはアセンブルした。この配列は、ヒト細胞に由来しなかった。ブタにおける適正なアミノ酸プロファイルをもって発現するように、それをデザインした。ＣＤ４７配列（表１２）を、ブタコドン利用のために最適化し、合成により作製したか、またはアセンブルした。

【表１２】

表12.ブタにおける発現のための合成CD47

配列番号	
240	atgtggccccttgtcgctgcccttcttttgggctctgcatgttgcggctccgcacagctccttttcaacaaaacgaagtcagttg agttcaccttctgtaatgataccgttgtgatcccttgttttgtcaccaacatggaagcccaaaatacgactgaggtctacgtcaa gtggaaattcaaggggagggatatttatacgtttgatggtgctctgaataaatctacggttccgacggattttagttccgcaaa gattgaagtgtctcagctgttgaagggtgacgcttccctgaaaatggataaatccgatgccgttagccatacggggaattaca cctgcgaggttaccgaactcacccgcgaggggggagacgataatagaacttaagtatagggtggttagctggttctctccaa acgagaacattctgatagttatttttcccaatcttcgctatattgctgttctggggtcaattcggcattaaaacgcttaaatatagga gcggcgggatggacgagaaaacgatcgccttgcttgtcgcaggtttggttatcaccgtcattgtgattgtcggagccatcct gtttgtccctggtgagtatagcttgaaaaatgccactggcctcggtctgatcgtgacgtccactggcatccttatactccttcatt attatgtgttcagtactgccattggtcttacgtcttttgtgattgccatcctcgtcattcaggtcatcgcatacatactcgcagtcgt cggtttgagcctgtgcatcgcagcgtgcattcccatgcacggacctctcttgatctctggtctttctatattggcgctggcacaa cttcttggcttggtttacatgaagtttgtcgcctctaatcagaagacgatccaacccccgcgcaacaactga

【０６０９】

ＧＧＴＡ１遺伝子と相同である左および右アームを用いて、ＣＤ４７遺伝子をＧＧＴＡ１遺伝子切断部位にターゲティングした。ＧＧＴＡ１遺伝子は、成体の島において不活性であったが、成体ブタの血液細胞および脾細胞において活性化された。したがって、ＣＤ４７を（ＧＧＴＡ１部位から）発現するブタは、非常に良いワクチンドナーであるであろう。

【０６１０】

アセンブリをシーケンシングにより確認した。アセンブルされた左アームおよび右アームの配列を図３２に示す。

【０６１１】

細胞の表現型を細胞分取により調査した。Ｇａｌ抗原をＩＢ４－ＡＰＣ染色により検出した。ＣＤ４７をＣＤ４７－Ｂｒｉｌｌｉａｎｔ　Ｖｉｏｌｅｔ　４２１－Ａにより検出した。細胞分取結果を、図３３Ａ～３３Ｃ（非染色）、図３４Ａ～３４Ｃ（ｐｘ３３０）、図３５Ａ～３５Ｃ（ＩＢ４）、および図３６Ａ～３６Ｃ（ＣＤ４７／ＩＢ４）に示した。ＧＧＴＡ１がノックアウトされた細胞、およびＣＤ４７がノックインされた／ＧＧＴＡ１がノックアウトされた細胞を分取し、体細胞核移入のために精製した。分取された細胞についての細胞分取結果を図３７Ａ～３７Ｃ（ＩＢ４）および図３８Ａ～３８Ｃ（ＣＤ４７／ＩＢ４）に示した。

（実施例１０）

ヒトリンパ球の免疫活性化に対するＭＨＣクラスＩ欠損ブタ線維芽細胞（Ｆｉｂｒｏｂｌａｓｔ）の効果

Ａ．増殖（ＣＦＳＥ）：ＳＬＡ－Ｉ／Ｇａｌ－２ノックアウト

【０６１２】

異種移植に対するヒト免疫応答を判定するための１つの戦略は、遺伝子改変された、ＭＨＣクラスＩ欠損ブタ線維芽細胞と、ヒトＰＢＭＣの共培養であり得る。混合リンパ球反応共培養を平底９６ウェルプレートで行った。ヒトＣＦＳＥ標識（２．５μＭ／ｍｌ）ＰＢＭＣを、レスポンダーとして、細胞１～２×１０５個／ウェル／２００ｕｌで使用した。細胞１０００～１×１０^{5}個／ウェルのブタ線維芽細胞（ＳＬＡ－Ｉ／Ｇａｌ－２ノックアウトを有するまたは有さないもの）を、刺激因子として、１００：１、５０：１、１０：１および１：１０の刺激因子－レスポンダー比で使用した。サイトカイン（Ｉｌ－２、ＴＮＦ－ａおよびＩＦＮ－ｇ）エフェクター分子（パーフォリン、グランザイムＢ　Ｌ

ＡＭＰ－１／ＣＤ１０７ａ）発現のために２４時間、ならびにＴおよびＢ細胞増殖の測定のために５～６日間、ＭＬＲ共培養を行った。図３９および図５５は、増殖データの解析に使用したゲーティング戦略を示す。１名のヒトドナーの結果を図４０および図４１～図４４に示す。さらなるドナーの結果を図５６～図５９に示す。

Ｂ．増殖（ＣＦＳＥ）：ＮＬＲＣ５－６／Ｇａｌ－２－２構築物：ＳＬＡ－Ｉ／Ｇａｌ－２ノックダウン；ＮＬＲＣ５－６／Ｇａｌ－２構築物およびＧＧＴＡ１－１／Ｇａｌ２－２構築物ＳＬＡ－Ｉ／Ｇａｌ－２ノックダウン。

【０６１３】

ヒトＰＢＭＣ：ＣＦＳＥで事前に標識したものを、次のものとともに培養した：対照：ブタＦｉｂｒｏｂｌａｓｔ：野生型；条件＃３　ＮＬＲＣ５－６／Ｇａｌ－２－２構築物：ＳＬＡ－Ｉ／Ｇａｌ－２ノックダウンを有する、ＭＬＦ細胞；条件＃４　ＮＬＲＣ５－６／Ｇａｌ－２構築物およびＧＧＴＡ１－１／Ｇａｌ２－２構築物ＳＬＡ－Ｉ／Ｇａｌ－２ノックダウンを有する、ＭＬＦ細胞；培養細胞密度：ＭＬＦ細胞＝細胞４×１０^{4}個／ｍｌ；ヒトＰＢＭＣ＝細胞１×１０^{6}個／ｍｌ；ＭＬＲ培養物の細胞密度：二重反復または三重反復で、９６ウェルプレート平底の１ウェル当たり細胞２×１０^{5}～１．４×１０^{5}個／２００ｕｌ（表１３）。

【表１３】

表13.試験プレート構成

	青色レーザー　(488nm)				赤色レーザー (633/640nm)		青紫色レーザー (405nm)	
	FL-1 530/30	FL-2 575/26	FL-3 670/14 695/40	FL-4 780/60	FL-5 660/20	FL-6 730/45 780/60	FL-7 450/40	FL-8 525/50
	FITC/ AF488 BDH B-Blue515	PE PI	PECy5 PerCP PerCP Cy5.5	PECy7 496/785	APC AF647 eF660	APC-Cy7 AF700 APC-H7	PacB(401/452) BV421/450 BDH450	BDHV500 AmCyan/PacO BV500/BV510
BS1	CFSE	x	CD20 PerCP, 20ul	CD8 PECy7 5ul	CD4 APC 5ul	X	L/D 色素	CD3 V500 5ul
IC-1	パーフォリン 5ul	IL-2 5ul	CD4 20ul	CD8 5ul	CD107a 5ul	グランザイム B 5ul	同上	同上
IC-2	CD8 20ul	IFN-g 5ul	CD4 20ul	TNF-a 5ul	CD56 5ul	グランザイム B CD20 10ul	同上	同上
FMO FMD	CD8 20ul		CD4 20ul		CD56 5ul	グランザイム B CD20 10ul	同上	同上

C. 細胞内サイトカイン染色 (ICCS)

Ｃ．細胞内サイトカイン染色（ＩＣＣＳ）

【０６１４】

並行実験（表１４）では、全ＰＢＭＣ細胞を、陽性および非刺激対照として、それぞれ、ＰＨＡ（２ｕｇ／ｍｌ）で、およびそれなしで、刺激した。培養細胞を洗浄し、抗ＣＤ３、抗ＣＤ４および抗ＣＤ８で染色し、続いて、ホルムアルデヒドで固定し、洗浄し、抗パーフォリン、グランザイムＢ、ＩＬ－２、ＴＮＦ－ａおよびＩＦＮ－ｇで細胞内染色した（図４５～図５２）。ＢＤ　ＦＡＣＳ　Ｃａｎｔｏ　ＩＩ　ｆｌｏｗを使用して、改変されていないブタ線維芽細胞と比較してＳＬＡ－Ｉノックアウトブタ線維芽細胞（Ｆ３）に応答してのＣＤ８およびＣＤ４　Ｔ細胞の増殖能力を、評価した。ＦＡＣＳ　ｄｉｖａ／Ｆｌｏｗ　Ｊｏソフトウェア（Ｔｒｉ　ｓｔａｒ、Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ、ＣＡ、ＵＳＡ）を使用してデータを解析し、事前にゲートをかけたＣＤ８　Ｔ細胞およびＣＤ４　Ｔ細胞を用いてＣＦＳＥ　ｄｉｍ／ｌｏｗ百分率を決定した。

【表１４】

表14. ICCS実験構成

			ヒトPBMCのFCに対する比			
	PBMC単独	PBMCs+ PHA	100:1	50:1	10:1	1;1
WT	2x10^5	2x10^5	1x10^5 + 1000MLF	1x10^5 + 2000MLF	1x10^5 + 10,000MLF	1x10^5 + 1x10^5 MLF
#3	2x10^5	2x10^5	do	do	do	do
#4	2x10^5	2x10^5	do	do	do	do

（実施例１１）

ＰＴ８５抗体を含む混合細胞培養の方法論。

【０６１５】

混合リンパ球反応共培養を平底９６ウェルプレートで行った。ヒトＣＦＳＥ標識（２．５μＭ／ｍｌ）ＰＢＭＣを、レスポンダーとして、細胞１～２×１０^{5}個／ウェル／２００ｕｌで使用した。ブタ線維芽細胞／ＷＴ、またはＨＬＡ－Ｇを細胞２０００～１×１０^{5}個／ウェルで（ＰＴ８５　Ａｂ／遮断Ａｂ、１０ｕｇ／ｍｌとともに、またはなしで）で形質導入したものを、刺激因子として、１００：１、５０：１、１０：１および１：１０の刺激因子－レスポンダー比で使用した。サイトカイン（Ｉｌ－２、ＴＮＦ－ａおよびＩＦＮ－ｇ）エフェクター分子（パーフォリン、グランザイムＢ　ＬＡＭＰ－１／ＣＤ１０７ａ）発現のために２４時間、ならびにＴおよびＢ細胞増殖の測定のために５～６日間、ＭＬＲ共培養を行った。別の並行実験では、全ＰＢＭＣ細胞を、陽性および非性激対照として、それぞれ、ＰＨＡ（２ｕｇ／ｍｌ）で、およびそれなしで、刺激した。培養細胞を洗浄し、抗ＣＤ３、抗ＣＤ４および抗ＣＤ８で染色し、続いて、ホルムアルデヒドで固定し、洗浄し、抗パーフォリン、グランザイムＢ、ＩＬ－２、ＴＮＦ－ａおよびＩＦＮ－ｇで細胞内染色した。ＢＤ　ＦＡＣＳ　Ｃａｎｔｏ　ＩＩ　ｆｌｏｗを使用して、改変されていないブタ線維芽細胞と比較してＳＬＡ－Ｉノックアウトブタ線維芽細胞（Ｆ３）に応答してのＣＤ８およびＣＤ４　Ｔ細胞の増殖能力を、評価した。ＦＡＣＳ　ｄｉｖａ／Ｆｌｏｗ　Ｊｏソフトウェア（Ｔｒｉ　ｓｔａｒ、Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ，ＵＳＡ）を使用

してデータを解析した、（表１５）。

【表１５】

表15:フローサイトメトリー実験構成

	青色レーザー (488nm)				赤色レーザー (633/640nm)		青紫色レーザー (405nm)	
	FL-1 530/30	FL-2 575/26	FL-3 670/14 695/40	FL-4 780/60	FL-5 660/20	FL-6 730/45 780/60	FL-7 450/40	FL-8 525/50
	FITC/AF488 BDHB- Blue515	PE PI	PECy5 PerCP PerCP Cy5.5	PECy7 496/785	APC AF647 eF660	APC-Cy7 AF700 APC-H7	PacB(401/452) BV421/450 BDH450	BDHV500 AmCyan/PacO BVS00/BVS10
BS1	CFSE	x	CD20 PerCP, 20ul	CD8 PECy7 5ul	CD4 APC 5ul	X	L/D色素	CD3 V500 5ul
IC-1	パーフォリン 5ul	IL-2 5ul	CD4 20ul	CD8 5ul	CD107a 5ul	グランザイムB 5ul	同上	同上
IC-2	CD8 20ul	IFN-g 5ul	CD4 20ul	TNF-a 5ul	CD56 5ul	グランザイムB CD20 10ul	同上	同上
FMO FMD	CD8 20ul		CD4 20ul		CD56 5ul	Granzyme B CD20 10ul	同上	同上

（実施例１２）

ＭＨＣクラス１分子／ＴＣＲ相互作用を遮断するＰＴ－８５抗体。

【０６１６】

混合リンパ球反応共培養を平底９６ウェルプレートで行った。ヒトＣＦＳＥ標識（２．５μＭ／ｍｌ）ＰＢＭＣを、レスポンダーとして、細胞１～２×１０^{5}個／ウェル／２００ｕｌで使用した。細胞２０００～１×１０^{5}個／ウェルのブタ線維芽細胞（ＰＴ８５　１０ｕｇ／ｍｌでのＳＬＡ－遮断を有するまたは有さない）を、または前記ブタ線維芽細胞と、ＨＬＡ－Ｇが形質導入されたブタ線維芽細胞／ＭＬＦ細胞を、刺激因子として、１００：１、５０：１、１０：１および１：１０の刺激因子－レスポンダー比で使用した（図５３および図５４）。サイトカイン（Ｉｌ－２、ＴＮＦ－ａおよびＩＦＮ－ｇ）エフェクター分子（パーフォリン、グランザイムＢ　ＬＡＭＰ－１／ＣＤ１０７ａ）発現のために２４時間、ならびにＴおよびＢ細胞増殖の測定のために５～６日間、ＭＬＲ共培養を行った。別の並行実験では、全ＰＢＭＣ細胞を、陽性および非性激対照として、それぞれ、ＰＨＡ（２ｕｇ／ｍｌ）で、およびそれなしで、刺激した。培養細胞を洗浄し、抗ＣＤ３、抗ＣＤ４および抗ＣＤ８で染色し、続いて、ホルムアルデヒドで固定し、洗浄し、抗パーフォリン、グランザイムＢ、ＩＬ－２、ＴＮＦ－ａおよびＩＦＮ－ｇで細胞内染色した（図６６～図７４および図７９～図８６）。ＢＤ　ＦＡＣＳ　Ｃａｎｔｏ　ＩＩ　ｆｌｏｗを使用して、改変されていないブタ線維芽細胞と比較してＳＬＡ－Ｉノックアウトブタ線維芽細胞（Ｆ３）に応答してのＣＤ８およびＣＤ４　Ｔ細胞の増殖能力を評価した（図６１～図６５および図７５～図７８）。ＦＡＣＳ　ｄｉｖａ／Ｆｌｏｗ　Ｊｏソフトウェア（Ｔｒｉ　ｓｔａｒ、Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ、ＣＡ、ＵＳＡ）を使用してデータを解析し、事前にゲートをかけたＣＤ８　Ｔ細胞およびＣＤ４　Ｔ細胞を用いてＣＦＳＥ　ｄｉｍ／ｌｏｗ百分率を決定した、図６１～図６５。データを解析するために使用したゲーティング戦略を図６０に示す。

（実施例１３）

ヒトＴ細胞増殖応答を阻害するためのＨＬＡ－Ｇトランス遺伝子発現ブタの試験。

【０６１７】

Ｔ細胞増殖は、改変されていない対照ブタ線維芽細胞／ＷＴと比較して、ＰＴ－８５遮断Ａｂで処置されたブタ線維芽細胞によるそれぞれ１０：１のヒトＰＢＭＣとＦＣの比での刺激後に、低減された。ヒトレスポンダーを１０：１および１：１比でＳＬＡ－Ｉ遮断ＰＴ－８５ＡｂまたはＨＬＡ－Ｇ発現を用いて処置したとき、Ｔ細胞（ＣＤ３／ＣＤ４／ＣＤ８）増殖の実質的低減が観察された。１００：１および５０：１の比では、改変されていなし／ＷＴブタ線維芽細胞と比較してＴ細胞増殖応答にあまり差は見られなかった。

ＰＴ－８５でのＳＬＡ－Ｉ遮断、またはＨＬＡ－Ｇ発現のどちらを用いても、Ｂ細胞増殖の実質的低減なし。

（実施例１４）

Ｌｕｍｉｎｅｘヒトサイトカインパネル（ＨＳＴＣＭＡＧ－２８ＳＫヒト高感度Ｔ細胞）による混合リンパ球アッセイ測定後の、分泌されたサイトカインのプロファイル。

【０６１８】

遺伝子改変されたブタ細胞に対する混合リンパ球のサイトカインプロファイルを判定するために、２４日目に混合細胞培養物および対照からの上清を収集し、ｌｕｍｉｎｅｘアッセイを行う、共培養アッセイを行った。製造元のプロトコールに従って、上清のアリコートを除去し、サイトカインごとにｌｕｍｉｎｅｘビーズとともにインキュベートし、洗浄し、製造所でインテナンスされたｌｕｍｎｅｘ装置で測定した。二重ノックアウト（ＤＫＯ）＃３および＃４は、別々に作製された遺伝子的および表現型的ＧＧＴＡ１／ＮＬＲＣ５ノックアウト細胞である。ＨＬＡＧ１トランスジェニック細胞は、別の実験で扱ったため、対応する非刺激および野生型細胞対照が含まれている。

（実施例１５）

ＧＧＴＡ１－１０、Ｇａｌ２－２およびＮＬＲＣ５－６の遺伝子改変

【０６１９】

初代ブタ細胞に、ＧＧＴＡ１－１０／Ｇａｌ２－２（条件２）、ＮＬＲＣ５－６／Ｇａｌ２－２（条件３）、ＧＧＴＡ１－１０／Ｇａｌ２－２およびＮＬＲＣ５－６／Ｇａｌ２－２（条件４）、または条件１：細胞のみをトランスフェクトした（図９０）。磁性ビーズ分取を使用することによる陰性細胞のビーズ選択を、末端アルファ－Ｄ－ガラクトシル残基（例えば、ＧＧＴＡ１の産物）に対する選択性があるＩＢ４レクチンを使用して行った（図９１）。第１のビーズ選択を５日後に行い、その後、８日目に第２のビーズ選択を行った。Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　ｏｆ　ＭＮからの分取マシンを使用する陰性細胞の細胞分取選択をトランスフェクションの７日後に行った。細胞をＩＢ４レクチンＡｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ　４６７およびＳＬＡ　Ｉ　ＦＩＴＣで染色し、フローサイトメトリーにより解析した（図９２～図１０２）。培養物の共焦点顕微鏡観察を図１０３Ａに示す。シーケンシング確認の電気泳動を示す追加データを、図１１３Ａ～１１３Ｉに示す。

【表１６－１】

表16. px333プラスミドの例示的なシーケンシングプライマー

配列番号	フォワード配列 (5'から3')	配列番号	リバース配列 (5'から3')
241	cttcgtgaaaccgctgtttatt gagcagagctcactagaacttg	242	gactggaggactttgtcttctt aagagacaagcctcagactaaac
243	ttccactctgggtgtatttaatct	244	ccggatccttaagccaaaga
245	gctcagcctagggtttcaat	246	atgagcaaggcaggaatgt
247	agtttgggactgcctcattt	248	ggagcagggaaacctgataaa
249	gccactgttccctcagc	250	cgttgcctatagcgtcttctt

【表１６－２】

	gacccgctctgcacaaa		cagaggtaacgacgagaacaaa
251	gacccgctctgcacaaa	252	cagaggtaacgacgagaacaaa
253	ggagttacagggaatccgaatg	254	catgaagccaagatctaggaag
255	ctgctctgcaaacactcaga tgagtgccaaggtgaagttct gagtgccaaggtgaagttct	256	tcagcagcagtacctcca caaagcagtgcaggaagcag aagatggcacggatgtgag
257	ctgccaccgaacctacatc	258	gtggtcttgcccatgcc
259	catcagtcctggtgatgatcc	260	gatgagtgggaagatgacct

【表１７】

表17.ガイドRNAによりターゲティングされることになるNLRC5および/またはB4GALNT2の第1エクソンの例示的な配列。

配列番号	ゲノム配列 (5’ から 3’)
261	caggaggggactgttgcaggggggccccaaggcagaagatggcacggatgtgagcattcgggacctcttcagtg ccaaagccaacaagggcccgagagtcacggtgcttctgggaaaggcgggcatgggcaagacc
262	atgctgcttgtctcaactgtaatggttgtgttttgggaatacatcaacaggtaattatgaaacatgatgaaatgatgttg atgaaagtctcctctaatctcctagttatcagccaagtcaccagcttgcattaaa

【０６２０】

（実施例１６）

Ｌａｕｒａｓｉａｔｈｅｒｉａ上目の遺伝子改変された動物を作製するためのＨＬＡ－Ｇノックイン細胞の生成および特徴づけ。

【０６２１】

ＨＬＡ－ＧがノックインされたＬａｕｒａｓｉａｔｈｅｒｉａ上目の動物の細胞を、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９媒介性遺伝子編集技術を使用して生成することができる。ＨＬＡ－Ｇのノックインは、ＨＬＡ－Ｇ１、ＨＬＡ－Ｇ２、ＨＬＡ－Ｇ３、ＨＬＡ－Ｇ４、ＨＬＡ－Ｇ５、ＨＬＡ－Ｇ６、またはＨＬＡ－Ｇ７を含み得る。ＨＬＡ－Ｇを標的遺伝子座に挿入することができる。例えば、ＨＬＡ－Ｇを、Ｌａｕｒａｓｉａｔｈｅｒｉａ上目の動物のＲｏｓａ２６遺伝子座に挿入することができる。あるいは、ＨＬＡ－Ｇを、糖タンパク質ガラクトシルトランスフェラーゼアルファ１，３（ＧＧＴＡ１）、推定上のシチジン一リン酸－Ｎ－アセチルノイラミン酸ヒドロキシラーゼ様タンパク質（ＣＭＡＨ）、β１，４Ｎ－アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼ（Ｂ４ＧＡＬＮＴ２）、Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフケモカイン１０（ＣＸＣＬ１０）、ＭＨＣクラスＩポリペプチド関連配列Ａ（ＭＩＣＡ）、ＭＨＣクラスＩポリペプチド関連配列Ｂ（ＭＩＣＢ）、抗原プロセシング関連トランスポーター１（ＴＡＰ１）、またはＮＯＤ様受容体ファミリーＣＡＲＤドメイン含有５（ＮＬＲＣ５）などの、別の標的遺伝子座に挿入することができる。別の遺伝子にターゲティングされたＨＬＡ－Ｇコード配列のノックインは、その遺伝子を破壊またはノックアウトすることができる。

【０６２２】

ＨＬＡ－Ｇ挿入の標的領域を、本質的に上記実施例２に記載したようにシーケンシングすることになる。正確な情報を使用して、実施例２に記載したように標的領域に特異的な

ガイドＲＮＡをデザインすることになる。標的領域に特異的なガイドＲＮＡを発現するプラスミド、例えばｐｘ３３０を、実施例１および実施例２に記載した方法を使用して生成することになる。あるいは、標的領域に特異的な２つガイドＲＮＡを同時に発現するプラスミド、例えばｐｘ３３３を、実施例３に記載したように生成することができる。

【０６２３】

実施例８に記載したように、標的遺伝子座切断部位から１０００ｂｐ上流（５’）および下流（３’）のＤＮＡ配列を確認することになる。左相同性アームを切断部の１０００ｂｐ上流に指定することとし、右相同性アームを切断部位の１０００ｂｐ上流としてデザインすることになる。ＨＬＡ－Ｇを含有する断片であって、相同性が導く断片の生成、および標的遺伝子座へのＨＬＡ－Ｇの挿入は、実施例８においてＲｏｓａ２６遺伝子座へのＨＬＡ－Ｇ１挿入について記載したように行うことになる。使用するＨＬＡ－Ｇ配列を、５’および／または３’非翻訳領域に改変を有するｍＲＮＡとして転写することができる。そのような改変は、ｍＲＮＡの安定性を増大させることができる。

【０６２４】

Ｌａｕｒａｓｉａｔｈｅｒｉａ上目の動物の細胞は、遺伝子のノックアウトをＨＬＡ－Ｇノックインと併せて有することができる。例えば、ＧＧＴＡ１および／またはＮＬＲＣ５をノックアウトすることができ、ＨＬＡ－Ｇをノックインすることができる。したがって、Ｌａｕｒａｓｉａｔｈｅｒｉａ上目のＧＧＴＡ１／ＮＬＲＣ５ノックアウト／ＨＬＡ－Ｇノックイン動物を、実施例８に記載したものと同様の方法を使用して産生することができる。記載したように、ＨＬＡ－Ｇコード配列のノックインは、別の遺伝子（例えば、ＧＧＴＡ１および／またはＮＬＲＣ５）を破壊またはノックアウトすることができる。

【０６２５】

Ｌａｕｒａｓｉａｔｈｅｒｉａ上目の動物は、有蹄類動物、例えば、偶蹄類動物（例えば、ブタ、ペッカリー、カバ、ラクダ、ラマ、マメジカ（ネズミジカ）、シカ、キリン、プロングホーン、アンテロープ、ヤギ－アンテロープ（ヒツジ、ヤギなどを含む）、もしくはウシ）または奇蹄類動物（例えば、ウマ、バク、およびサイ）、非ヒト霊長類動物（例えば、サルもしくはチンパンジー）、イヌ科動物（例えば、イヌ）またはネコを含む場合がある。Ｌａｕｒａｓｉａｔｈｅｒｉａ上目のメンバーは、真無盲腸目（ハリネズミ、トガリネズミおよびモグラ）、奇蹄目（サイ、ウマ、およびバク）、食肉目（肉食動物、例えば、ネコ、イヌおよびクマ）、鯨偶蹄目（偶蹄目の動物およびクジラ目の動物）、翼手目（コウモリ）、および有鱗目（センザンコウ）を含む場合がある。

【０６２６】

【表１８－１】

表18.配列番号5～60の配列

配列番号 5	NLRC5 ゲノム配列
TGGAAACAACATGAACACTGTGAGCTCCCGGGAGTTCAGTCAGATCCACTGAGGTAGTGGCCGGGTCCAGCGGCCTT GCCTAACTTGGCAGTCCCCACCCGCTGCATCCTTAGATCTGGCTTTGTCCCTTACACAGGACAGCCCAGGCCTGTGA TCCCCAAGGTCAGGCTAACGCTACCTGGACCTGGGCTCTAAGACCTGGGAAGCTACAGGAGGGGTGAGCCAGTTCCC AGATTGGGAAAACTGAGGCTTGAGGCGAGAGGATAGTCATCCACAAGCCTCGTGGCTAAATCCCTGGCTTGGCCCAG GGCCCTGGACCTCAGGCCACTGGGCTGATCAGTGCTTGTATGCTTTCCTCATCGCACTTGTTTGGAAGACATTCCCT GGTTTAGCTGCTCTGGGATGGTAATCTATAAATACATACTTTGTTTAAAAAATTAATAAATTAAATCTTGGACCAGC	

【表１８－２】

ATGAGGGCATCTGGCCAGCCACATGGCATATGACATGGACATTTGCCACGTCTCAAATATGGACTGCCCATCACATG
TAGTGCTAGGACCCATGCCAACAACCCACAGGCCACACTGCAGGTTTCATGCAATGTCACATGGAACGCTGCCACGN
NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN
NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNTCACGCCACGACATCCTCACTGTGCTGCATATTCCCGACTGGTCATGCATGTCAT
GTGTGATGGAGGGTGGTCTGTTGGCCATANNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN
NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNTCTGAAGACCGTGCCTGGAAAACGG
CGTCTCTCCCTCCCGGAACAGTGTGCCGGGACAGCCAGCTGAGGCTCTTTTCCTGAGCCCTCTATCCTGGGGGATGG
AAGCGGACATCACTTGGCTGTATTGGAAGGGTCTTGCGGGGGCCGTCAAGCATCCCAGGGGACCTGTGGCTGATGGT
CGAAGAAAGCAAAGTCCAGCCTGGGCTCCCGGCTCTGCAGATGCTGGGCCGTGTCCTGGGGGATGGGGTTATTCCAC
AGGCTGCGGGGCACAGAGACAGACATTCAGCACTGGGAGCTGTTCACTTGTCCTTGTCTCTACCCTCTGTCCAACCC
ACAGATGGGGAAACTGAGGCCCCAAAGGGGAAGAGCTGTTCCCAGAGTTACCTGGCAGGTAGGAGCAGGTGTTAGAC
CAGCATGGCTACCTTAGGGAGATGGTATCCCCCATGCCCACCCCAACTTCTTCCACTCACTCTTCTTCCCTGGAAGC
TAGTGATGCCAGCTGGGCCATGCTCATATGACACATTGTGCAAATAAGGAGAAAGCCCCCCCCCTTTATTTCTTTTTG
TTTTTTTTTTTTTTACCATTTCTTGGGCCGCTCCCGCGGCATATGGAGATTCCCAGGCTAGGGGTCGAATCGGAGCT
GTAGCCGCCAGCCTACGCCAGAGCCACAGCAACTCGGGATCCGAGCTGCATCTGCGACCTGCACCACAGCTCATGGC
AACGCCGGATCGTTAACCCACTGAGCAGGGCCAGGGATCGAACCCGCAACCTCATGGTTCCTAGTTGGATTCATTAA
CCACTGTGCCACGATGGGAACTCTGAAAGCTCCCCCTTTTTAGACACTTTATTTCTATCTTCTGAAACTGTCATACT
GAGTTTTATAGAGCGAGACCNCCCCCTTTTTAAGACACTTTATTTCTATCTTCTGAAACTGTCGTAATATACTGAGT
TTTATAGAGCGAGACCCTTCACTACTACCAGAAACCTAACACGTCAACGGTGTGAACAGTGTCCTTTAGATGCAAGG
CCTTGGTACAGTGTGCAGCCTGTGCAACTGTACGTGGTGGCTGTGATTACAGTTATCATTTTAAGCACTTGCTATGT
GCCAGGCATTGTACTCAGTGCTTTGTAGAATCATTTAGTCTGCAGAGCGCCCATCTAAGGCTGATATGATCATTGTC
TCCAGTTTACAAATGAGGAAACCGAGGTTCAGGGAGGTTGAGTTACTGAGGCAAAGTTACACAGTCAGCAACCAGTA
GAGCTGGGATTTGATCCAGGTCTGCTGGCTGCCACATTCCTGGTGGAGTGGGCCAAATCTCCTTTGATAATCCCCAA
TCCAGGAGTTCCTGTTGTGGCGCAGCAGAAATGAATCCGACTAGTAACCATAAGGTTGCAGGTTCAATCCCTGGTCT
TGCTCAGTGGGTTAAGGATCTGGCGTTGCTATGAGCTGTGGTGTAGGTTGAAGATGCACCTCAGATCCCACAATGCT
GTGGCTATGGCGTAGGCTGGCGGATGTAGCTCTGATTGGACCCCTAGCCTGGGAATCTCCATATGCTGCAGGTGCGG
CCCTAAAAAAGCAATAAATAAGTAAATAGATAACCCTCAACCCAGGTCCTGCCTCCTCCTACAGAAAGTTCCTTTGC
ATTGTAGAGGCTGCTGTGGCCCCCACCTCCCACCATCCTCGCCCCTGCAAGTCCTGTTACCGAATGACTTGGATGCC
AGAGCCCTGAGCCAGCCCTTCAGCCAGGAGCCAGGCTCCATGAG

配列番号 6	NLRC5 cDNA 配列

GGGCCTGTCCTATGGAAAGAACCTGCAAGTCCAGCACAGGGGCTTGGCCGGGAACCCATGAGACCCCCTCTGGGGAC
ATCCTAGGACATCTGTGATGAATCAGGAAGCAGGGCTGGCTCCTCATGGACCCCATTAGTCGCCACCTGGGCACCAA
GAACCTGTGGGGATGGCTCGTGAGGCTGCTCTGCAAACACTCAGAATGGCTGAGTGCCAAGGTGAAGTTCTTCCTCC
CCAACATGGACCTGGGTGCCAGGAACGAGGCCTCAGACCCCACACAGAGGGTCGTCCTACAACTCAGAAAACTGCGT
ACCCAGAGTCAGATCACCTGGCAGGCGTTCATCCACTGTGTGTGCATGGAGCTGGACGTGCCGCTGGACCTGGAGGT
ACTGCTGCTGAGCACCTGGGGCCACGGAGAAGGGCTCCCCAGTCAGCTGGAAGCTGATGAGGAGCACCCACCTGAGT
CTCAGCCCCACTCTGGCCTCAAGCGGCCACATCAGAGCTGTGGGCCCTCCCCTCGCCCAAAGCAGTGCAGGAAGCAG
CAGCGAGAACTGGCCAAGAGGTACCTGCAGCTGCTGAGAACGTTTGCCCAGCAGCGTTACGACAGCAGGAGCCCTGG
GCCAGGACAGCCGGTCGCCTGCCACCGAACCTACATCCCGCCCATCTTGCAATGGAACCGAGCCTCTGTGCCCTTCG
ACACTCAGGAGGGGACTGTTGCAGGGGGCCCCAAGGCAGAAGATGGCACGGATGTGAGCATTCGGGACCTCTTCAGT
GCCAAAGCCAACAAGGGCCCGAGAGTCACGGTGCTTCTGGGAAAGGCGGGCATGGGCAAGACCACGCTGGCCCACCG

【表１８－３】

GCTCTGCCAAGAGTGGGCCGATGGTCAGCTGGAGCGCTTCCAGGCCCTGTTCCTTTTCGAATTCCGCCAGCTCAACC
TGATCACAAACTTCCTGATGCTGCCACAGCTCCTTTTTGATCTGTACCTGAGGCCCGAGGCGGGCCCAGAGGCAGTC
TTCCAGTACCTGGAGGAGAATGCTAATAAAATCCTGCTCATCTTTGATGGGCTGGACGAGGTCCTCCACCCCGGCTC
CAGCAAGGAGGCTGCAGATCCTGAGGCCTCGGCGTCAGCCCTCACCCTCTTCTCCCGCCTCTGCCATGGGACCCTCC
TGCCCGGCTGCTGGGTCATGACCACCTCCCGTCCAGGGAAGCTGCCCGCCTGCCTGCCCACAGAGGTGGTCACGGTC
AGCATGTGGGGCTTTGACGGACCACGGGTGGAGGAGTACGTGAGCCGCTTCTTCAGCGACCAGCCAGTCCAGGAGGC
GGCCCTCGCGGAGCTGCGGGCCAGCTGGCATCTCTGGAGCATGTGTGTGGTGCCCGCGCTGTGCCAGGTCGCCTGCC
TCTGCCTCCACCATCTGCTCCCAGGCCGCTCTCCAGGCCAGTCTGCAGCCCTCCTGCCCACCGTGACCCAGAGCTAC
GTGCAGATGGTGCTTTCCCTCAGCCCCCAAGGGTTCCTGCCTGCCGAGTCCCTGATGGGCCTCGGGGAGGTGGCCCT
GTGGGGCCTGGAGACGGGGAAGGTTGTCTTCACTGCAGGAGACATCCCTCCACCCACGATGGCCTTCGCGGCGGCCC
TCGGCCTGCTCACCTCCTTCTGTGTGTACACGGAACCCGGGCACCAGGAGACAGGCTACGTCTTCACCCACCTCAGC
CTGCAGCAGTTTTTGGCTGCCCTGCACCTGATGGCCAGCCCCAAGGTGGACAGAGACACACTTGCCCAACATGTCAC
CCTCAATTCTCGCTGGGTGCTGCGGACCAAAGCTAGGCTGGGCCTCTTAGACCACCACCTTCCCACCTTTCTGGCCG
GCCTGGCCTCCTGCGCCTGCCACCCCTTCCTCACACCCCTGGCACAGCAGGAGGAGGTGTGGGTGCGTGCCAGGCAG
GCGGCAGTCATGCAAGCCTTGGAGAAGTTGGCCACTCGCAAGCTGACGGGGCCAAAGCTGATAGAGCTATGTCACTG
CGTGGCTGAGACACAGAAGCCGGAGCTGGCCAGCCTCGTGGCCCAGAGCCTCCCCCATCACCTCTCCTTCCGCAACT
TTCTGCTGACCTATGCCGACCTGGCTGCCCTGACCAACATCCTCGGGCACAGGGATGCCCCCATCCACCTGGATTTT
GAGGGCTGCCCCTTGGAGCCACACTGTCCTGAAGCCCTGGCAGGCTGCGAGCAGGTGGAGAATCTCAGCTTTAAGAG
CAGGAAGTGTGGGGATGCCTTTGCTGAAGCCCTCTCCAGGAGTTTGCCAACAATGGGGAGCCTGAAGAAGCTGGGGT
TGTCAGGAAGTAGGATCACTGCCCGAGGCATCAGCCACCTGGTGCGGGCTTTGCCCCTCTGTCCACAGCTGGAAGAG
GTCAGCTTTCAGGACAACCAGCTCAAGGACGGGGAGGTCCTGAACATCGTGGAAATACTTCCCCACCTGCCGCAGCT
CCGGATGCTTGACCTGAGCCGCAACAGTGTCTCCGTGTCAACTCTCCTCTCCTTGACAAAGGTGGCAGTCACGTACC
CTACCATTAGGAAGCTGCAGGTCAGGGAGACAGACCTCGTCTTCCTTCTCTCCCCACCTACAGAGATGACCACAGAG
CTACAAAGAGACCCAGACCTACAGGAAAATGCCAGCCAGAGGAAAGAGGCTCAGAGGAGAAGCCTGGAGCTCAGGCT
CCAGAAGTGTCAGCTCAGTGTCTATGATGTGAAGCTGCTCCTCGCCCAGCTCCGGATGGGTCCACAGCTGGATGAAG
TGGACCTCTCAGGGAACCAGCTGGAAGATGAAGGCTGTCAACTGGTGGCAGAGGCTGCGCCCCAGCTGCACATTGCC
AGGAAGCTGGACCTCAGCGACAATGGGCTTTCTGTGGCTGGGATGCAACGTGTGCTGAGTGCAGTGAGAACCTGCCG
GACCCTGGCAGAGCTACACATCAGTCTGCTGCACAAAACCGTGGTGCTCATGTTTGCCCCAGAACCAGAGGAGCAGG
AGGGGATCCAGAAGAGGCTGACACATTGTGGCCTGCAAGCCCAGCACCTTGAGCAGCTCTGCAAAGCGCTGGGAGGA
AGTTGCCACCTCAAGTACCTCGATTTATCAGGCAATGCTCTGGGGGACGAAGGTGTGGCCCTGCTGGCTCAGCTGCT
CCCCGGGCTTGGTGCCCTGCAGCTGCTGAACCTCAGTGAGAACGGTTTGTCCCTGGATGCTGTGTTCAGTTTGACCC
AGTGCTTCTCTACAGTGCGGTGGCTTCAGCGCTTGGACTTCAGCTCTGAGAGCCAGCACGTCATCCTGAGCGGTGAC
AGCAGAGGCAGGCATCTCTTGGCTGGCGGATCTTTGCCAGAGTTTCAAGCTGGAGCCCAGTTCTTGGGGTTCCGTCA
GCGCCGCATCCCCAGGAGCTTCTGCCTCAAGGAGTGTCAGCTGGAGCCCCCGAGCCTCTCCCGCCTCTGTGAGACTC
TGGAGAAGTGCCCGGGGCCTCTGGAAGTCGAATTGTTCTGCAAGGTCCTGAGTGACCAGAGCCTGGAGACCCTGCTG
CATCACCTTCCCCGGCTCCCCCAACTAAGCCTGCTGCAGCTGAGCCAGACGGGACTGTCCCAAAGGAGCCCCCTCCT
GCTGGCCGACCTCTTCAGCCTGTACCCACGGGTTCAGAAGGTGGATCTCAGGTCCCTCCATCACATGACTCTGCACT
TCAGGTTTAGCGAGGAGCAGGAAGGCGGATGCTGTGGCAGGTTCACAGGCTGTGGCCTCAGCCAGGAGCACATGGAG
CCGCTGTGTTGGTCGCTGAGCAAGTGTGAGGACCTCAGCCAACTGGACCTCTCCGCCAACCTGCTGGGTGATGACGG
GCTCAGGTCCCTCCTGGAATGTCTCCCTCAGGTGCCCATCTCCGGTTCGCTTGATCTGAGTCACAACGGCATCTCTC
AGGAAAGTGCCCTCCGCCTGGTGGAAACCCTTCCCTCCTGCCCACGTGTCCGGGAGGCCTCGGTGAACCCGGGCTCC

【表１８－４】

AAGCAGACCTTCTGGATTCACTTCTCCCGAAAGGAGGAGGCTAGGAAGACACTAAGGCTGAGTGAGTGCAGCTTCAG
GCCAGAGCACGTGCCCAGACTGGCCACCGGCCTGAGCCAGGCCCTGCAGCTGACAGAGCTCACGTTGAACCAGGGCT
GCCTGGGCCTGGAGCAGCTGACTATCCTCCTGGGCCTGCTGAAGTGGCCGGCGGGGCTGCTGACTCTCAGGGTAGAG
GAGCCGTGGGTGGGCAGAGCCGGAGTGCTCACCCTGCTGGAAGTCCGTGCCCACGCCTCAGGCAACGTCACTGAAAT
AAGCATCTCTGAGACCCAGGAGCAGCTCTGTATGCAGCTGGAATTTCCCCATCAGGAGAACCCAGAAGCCGTGGCCC
TCAGGTTGGCTCATTGTGATCTCGGGACCCACCACAGCCTCCTTGTCAGGGAGCTAATGGAGACATGCGCCAGGCTG
CGGCAGCTCAGCTTGTCCCAGGTGAAGCTCTGCAAGGCCAGCTCTCTGCTGCTGCAAAGCCTCCTGCTGTCCCTCTC
TGAGCTGAAGAACTTCCGGCTGACCTCCAGCTGTGTGAGCTCTGATGGGCTAGCCCACCTGACATTTGGTCTGAGCC
ATTGTCACCACCTGGAGGAGCTGGACTTGTCTAACAATCAATTTGGCAAGGAGGACACCAAGGTGCTGATGGGAGCC
CTTGAGGGCAAATGCTGGCTGAAGAGGCTTGACCTCAGCCACTTGCCTCTGAGCAGCTCCACCCTGGCCGCGCTCAT
TCAAGGACTGAGCCACATGAGCCTCCTGCAGAGCCTCCGTCTAAGCAGGAGCGGCGTTGATGACATCGGCTGCTGCC
ACCTCTCCGAGGCGCTCAGAGCTGCCACCAGCTTGGTGGAGCTGGGCTTGAGCCACAACCAGATCGGAGACGCCGGT
GCCCAGCACTTAGCTGCCATCCTGCCAGGGCTGCCTGAGCTCAGGAAGATAGACCTCTCAGCCAATGGCATCGGCCC
GGCAGGGGGAGTGCGGTTGGCGGAGTCCCTCACCCTTTGCGAGCACCTGGAGGAGCTGATGCTTGACTACAATGCTC
TGGGAGATCTCACAGCCCTGGGGCTGGCCCGAGGGTTGCCTCAGCACCTGAGGGTCCTGCACCTGCGGTCCAGCCAC
CTGGGCCCAGAGGGGGCGCTGAGCCTGGGCCAGGCACTGGATGGATGCCCATACGTGGAAGAGATCAACTTGGCCGA
GAACAGCCTGGCTGGAGGGATCCCACATTTCTGTCAGGGGCTCCCGATGCTCCGGCAGATAGACCTGATGTCATGTG
AGATTGACAACCAGACTGCCAAGCCCCTCGCCGCCAGCTTCGTGCTCTGCCCAGCCCTGGAAGAAATCATGCTGTCC
TGGAATCTGCTCGGTGACGAGGCAGCTGCTGAGCTGGCCCAGGTCCTGCCGCGGATGGGCCGACTGAAGAGAGTGGA
CCTGGAGAAGAATCGGATCACAGCTCACGGAGCCTGGCTCCTGGCTGAAGGGCTGGCTCAGGGCTCTGGCATCCAAG
TCATTCGCCTGTGGAATAACCCCATCCCCCAGGACACGGCCCAGCATCTGCAGAGCCGGGAGCCCAGGCTGGACTTT
GCTTTCTTCGACCATCAGCCACAGGTCCCCTGGGATGCTTGACGGCCCCCGCAAGACCCTTCCAATACAGCCAAGTG
ATGTCCGCTTCCATCCCCCAGGATAGAGGGCTCAGGAAAAGAGCCTCAGCTGGCTGTCCCGGCACACTGTTCCGGGA
GGGAGAGACGCCGTTTTCCAGGCACGGTCTTCAGAATGGACTTTATGGGCGACAAAGAGCCTACCATGGCCAACAGA
CCACCCTCCATCACACATGACATGCATGACCAGTCGGGAATATGCAGCACAGTGAGGATGTCGTGGCGTGATGCAAG
ACACAGAAGGTTGCACGTGGCAGCGTTCCATGTGACATTGCATGAAACCTGCAGTGTGGCCTGTGGGTTGTTGGCGT
GGGTCCTAGCACTACATGTGATGGGCAGTCCATATTTGAGACGTGGCAAATGTCCGTGTCATATGCCATGTGGCTGG
CCAGATGCCCTCATGCTGGTCCAAGATTTAATTTATTAATTTTTTAAACAAAGTATGTATTTATAGATTACCTTTCC
AGAGCAGCTAAACCAGGGAATGTCTTCCAAACAAGTGCGATGAGGAAAGCATACAAGCACTGATCAGCCCAGTGGCC
TGAGGTCCAGGGCCCTGGGCCAAGCCAGGGATTTAGCCACGAGGCTTGTGGATGACTATCCTCTCGCCTCAAGCCTC
AGTTTTCCCAATCTGGGAACTGGCTCACCCCTCCCGTAGCTTCCCAGGTCTTAGAGCCCAGGTCCAGGTAGCGTTAG
CCTGACCTTGGGGATCACAGGCCTGGGCTGTCCTGTGTAAGGGACAAAGCCAGATCTAAGGATGCAGCGGGTGGGGA
CTGCCAAGTTAGGCAAGGCCGCTGGACCCGGCCACTACCTCAGTGGATCTGACTGAACTCCCGGGAGCTCACAGTGT
TCATGTTGTTTCCAAGAAGGCCCAAGGATTGTGAGCCAAGTTTGATCAATAAATGTGAGTGATCTTCCGGCCTCTAA
AAAAAAAAAAAAAAAA

配列番号 7	NLRC5 タンパク質配列

MDPISRHLGTKNLWGWLVRLLCKHSEWLSAKVKFFLPNMDLGARNEASDPTQRVVLQLRKLRTQSQITWQAFIHCVC
MELDVPLDLEVLLLSTWGHGEGLPSQLEADEEHPPESQPHSGLKRPHQSCGPSPRPKQCRKQQRELAKRYLQLLRTF
AQQRYDSRSPGPGQPVACHRTYIPPILQWNRASVPFDTQEGTVAGGPKAEDGTDVSIRDLFSAKANKGPRVTVLLGK
AGMGKTTLAHRLCQEWADGQLERFQALFLFEFRQLNLITNFLMLPQLLFDLYLRPEAGPEAVFQYLEENANKILLIF
DGLDEVLHPGSSKEAADPEASASALTLFSRLCHGTLLPGCWVMTTSRPGKLPACLPTEVVTVSMWGFDGPRVEEYVS

【表１８－５】

RFFSDQPVQEAALAELRASWHLWSMCVVPALCQVACLCLHHLLPGRSPGQSAALLPTVTQSYVQMVLSLSPQGFLPA
ESLMGLGEVALWGLETGKVVFTAGDIPPPTMAFAAALGLLTSFCVYTEPGHQETGYVFTHLSLQQFLAALHLMASPK
VDRDTLAQHVTLNSRWVLRTKARLGLLDHHLPTFLAGLASCACHPFLTPLAQQEEVWVRARQAAVMQALEKLATRKL
TGPKLIELCHCVAETQKPELASLVAQSLPHHLSFRNFLLTYADLAALTNILGHRDAPIHLDFEGCPLEPHCPEALAG
CEQVENLSFKSRKCGDAFAEALSRSLPTMGSLKKLGLSGSRITARGISHLVRALPLCPQLEEVSFQDNQLKDGEVLN
IVEILPHLPQLRMLDLSRNSVSVSTLLSLTKVAVTYPTIRKLQVRETDLVFLLSPPTEMTTELQRDPDLQENASQRK
EAQRRSLELRLQKCQLSVYDVKLLLAQLRMGPQLDEVDLSGNQLEDEGCQLVAEAAPQLHIARKLDLSDNGLSVAGM
QRVLSAVRTCRTLAELHISLLHKTVVLMFAPEPEEQEGIQKRLTHCGLQAQHLEQLCKALGGSCHLKYLDLSGNALG
DEGVALLAQLLPGLGALQLLNLSENGLSLDAVFSLTQCFSTVRWLQRLDFSSESQHVILSGDSRGRHLLAGGSLPEF
QAGAQFLGFRQRRIPRSFCLKECQLEPPSLSRLCETLEKCPGPLEVELFCKVLSDQSLETLLHHLPRLPQLSLLQLS
QTGLSQRSPLLLADLFSLYPRVQKVDLRSLHHMTLHFRFSEEQEGGCCGRFTGCGLSQEHMEPLCWSLSKCEDLSQL
DLSANLLGDDGLRSLLECLPQVPISGSLDLSHNGISQESALRLVETLPSCPRVREASVNPGSKQTFWIHFSRKEEAR
KTLRLSECSFRPEHVPRLATGLSQALQLTELTLNQGCLGLEQLTILLGLLKWPAGLLTLRVEEPWVGRAGVLTLLEV
RAHASGNVTEISISETQEQLCMQLEFPHQENPEAVALRLAHCDLGTHHSLLVRELMETCARLRQLSLSQVKLCKASS
LLLQSLLLSLSELKNFRLTSSCVSSDGLAHLTFGLSHCHHLEELDLSNNQFGKEDTKVLMGALEGKCWLKRLDLSHL
PLSSSTLAALIQGLSHMSLLQSLRLSRSGVDDIGCCHLSEALRAATSLVELGLSHNQIGDAGAQHLAAILPGLPELR
KIDLSANGIGPAGGVRLAESLTLCEHLEELMLDYNALGDLTALGLARGLPQHLRVLHLRSSHLGPEGALSLGQALDG
CPYVEEINLAENSLAGGIPHFCQGLPMLRQIDLMSCEIDNQTAKPLAASFVLCPALEEIMLSWNLLGDEAAAELAQV
LPRMGRLKRVDLEKNRITAHGAWLLAEGLAQGSGIQVIRLWNNPIPQDTAQHLQSREPRLDFAFFDHQPQVPWDA

配列番号 8	TAP1 ゲノム配列

GTCTGAGAAGAGCTTCACTCAGGAGCATCTGACCCACCAGGAGCCTGCAACATGGTCCAATAGCGCCCCTTATTAGC
CATGAGCTGCTGGTGGGTTCCCTCCTCAACAATGGTGCCTCCTTCCAGAAAGAGGATGTGATTGGCCTGCTCCACGG
AACTAAGACGCTGGGTGATGAGAAGCACAGACCGGGAGTACCGCTCAGGGCTTTCATACAGGAGCGACTCCACCTGA
GAAAAAAACACAGACTCTGTCAGAGCTGGGGGCCACTCCCGGAAGAGCTGGGACAGACCTCGCCAGGATCACTGCCA
CTTCTGCCAGGAACCCCAAAATCAAAGCTTCTCATTCTGAGTGCTTCTCTGTCAAACTTTTGATCTGTTAAGGACGG
TTTACATGAGGGGGCAAGAGCGTGTCCTATGGTGAAACTCATAAGTATGAAGGGTATTGAGTAGCCTCTCCTCTCTA
ATTTTTATATTCTCTTTCAAGGAGACATAAGTGAGTAGTAAAGAGAATGAATATTCGAGTCAGGCAGACTCGAATTT
GGGTCCAGGCTCTGCTATTCAACATTGAGCTGAATGCTATCGAGTGCGTTGTTCAGCCTCTCTTAGCCTGCATTTTA
GCATCTGTTCGATGAAGATAACAACAGCCAGCTCACAAGCATTCACGATGAATAATTAAATGAGAGAGTACATGGAA
AGGGCCTGTTAACATTTCTGGCACATGGTAAGATTTCAACTAATATTGGTATGATGGGATCTTTTCTTTTGTTTGGC
TTCACAGATTCAGAGTCTGAGGATCGTCTCTTTTAACTGACTCTAGGCATGTTGGGGAGAAGCGAAGGGGAACTGAG
AATTGCAAAGACTGGTTTGGATGATTATGATGTTAGTACAATAACAAAGGATGAGTGAAGGAAGGAGGACTGGGTGG
GTTACAGGCATTAAGAAGATGACTCTCTCACCCGTGCTTGACTGTTTGCATCCAGGGCACTGGTAGCATCATCCAGG
ATGAGTACCCGTGGTTTCCGGATCAAGGCTCGAGCCAAGGCCACTGCCTGCCGCTGACCCCCTGATAGCTGGCTCCC
AGCCTCACCTACCTCTGCAGAGACAAGTGCCCAGGTAAGAGCTGGATAAACACATGTGCATCCATGTGCTTGCATGC
ACGCGCGAGCGTGTGTGCACATGTGCACGCACGCACGCGCGTGCACACACACACACACACACACACACACACACTCG
GACTAACAGATACAGCTGGATAGGGAAGGTTCTGGGAAGGTGAAGGAGTTCTGAGGATATGAGGATGAAAGAGCCAT
AGAAACAAGCTCTTACAACTTCATACTGATGAATAAAGGCAAGACTATTGGATTTCAACAAAGGTAAAGATGTCTGA
GCCATAAAATAAAATTTAAAAAAAAAAAAGAGTTCCTGCTGTGGCACAGTGGGTTAAGGATGCAACTGCAGGAGTTCC
TGACATGACTCAGTGGTTTATGAACCCAACTAGTATCCACGTGGACTCGGGTTAGATCCCTGGCCTTGCTCAGTGGG
TTAAGGATCCAGCATTGCCATGAGCTGTGGTGTAGGTCAGCAGCTGTAGCTCCGATTCGACCCCTAGCCTGGGAATG

【表１８－６】

TCCATATGCTGTGGTGCAGCTCCAAAAAAAAGCAAAAAAAAACAAAACAAAACAAAACCCGAATGCTGTGGCTCAGG
TCGCCTTGGAGGTGCAGTTCAATCCCTGGCCTGGTGCAGTGGGTTAAAGGATCTGGCGTTGCTGCAGCTGCTGCATA
GGTTGCATCCGAGGCTTGGATTCAGACTATGGGTGTGGCCATAAAAAACTAGCCCCCCCCAAAAAAGATGCCTGGGTG
GTGATATGAGAGGAGAGAGCACCTGTGTCGTAGCCTTGCGGGAGCTTGGAGATGAAGCTATGGGCTCCGGACTCCAC
GGCGGCAGCTATGACTTCCTCCATTGCTGGCTTCTGGCTCAGGCCATAGGCAATGTTTTCTTGAAAACTTCTTCCAA
AGAGCTGTGGCTCTTGCCCCACCGCAGCCACCTGGGACAAAGCATGATGAGAGAACGAGGAACACAGGAGTATGATG
ATCTGGAGACTGAAGACTGAAAATCTTTATTGTGAACAAATCATGAAATCACACAGCCTCTCTCCTGAACACACCCC
CCGCCCCCCCCAGGATCTCCTGTCATTCCCAGCACTCCTTTCAGAGTGCCCAGTGAGCATGGTCTTCTTACTCGCAGC
TCCCTGCCCTCCCCTGTGCCACCTTCTTGCTCACCTGTCTGTGCAGGTAGCGGTGCTCATATTCAGGAAGGGGCTTC
TCACCCAGCAGCACCTGCCCCTCCGTGGGCTGGTACAGGTTCTGCAGCAGGGCAGCCACGGTGCTCTTCCCAGACCC
ATTGGGCCCCACGAGGGCGGTCACCTCACCAGGACGTAGAGTGAACGTGAGGCCCTGGAGGCCAGAGAATCACACAC
TAAGAGGCAGATCAAGGCCCCTAACCTTAAGAGCGTCATGGACTTGGCCCATTGTTTTGTCAGTGTCTCACCCCAGA
GAAGAAAAGAGGAAAGTGGAGAAACACAGCAACTCCTACCCTCCCACATGCACAGACTTCTGCTCCTCAGCGATGCC
ACCTCCCCGTGGACTAGAGATGGAAGAAGAGACAAAGACCAGGGCAAAGACCATGCCGCACACTCAATCTCAGAGAC
CAGGAGAAAAAAAAGAAAAAAAAAAATCACATTTGAAATCACAAATGGAAAGAAAAAGGAGGAGTTCCTGTTGTGGCTC
AGGAGGTTAAGACCCTGACATAGTGTCCGTGAGGATACAGGTTCAATCCTTGGCTTCGCCCAGTGGGTTAAGGATCT
GGTGTGGCTGCAGCTGCCCCGTTCAGTCACAGAAGTGGCTCAGAGCCGGTGTTGCTGTGGCTGTGATGCAGGCGTTC
AGCTCCTGGCCCAGTGTGACCATTAAAAAAAGGAAGAAAAAAGGCAAGAAAAAGGAAAGATGGAAGACCAGATGGAT
ACACAGATTTTGCAGCAGTTCCTTAGGATATGACAGCCTTCTCCCTGAAAGCCTCCTTTCCTGTCCTCCCTGGAAAT
CCAAACTAGGTCTTGAGTTTGGGGCAATTTTATGGAACAGATGATGCTCATCTTTGCCTCTGAAGGGTAAAGAAGGA
TCTAGCTACACCTGATGTTAAGCAGACTGAAGGCAGGAAGACGATTCAGATCGAGCTGAGAGGAAGATTGGTGGAGT
GCAGGGGTTGGTGGGTTGTACCTGCAGCACTGGGACCTCTGGTCGGTTCGGGTAGGCAAAGGAGACATTCTGGAACT
TGACAAGCCCCTCTGACTTTAAGGAAGTCAACGATCCACTGGCCGGGCAGCGAGGGATTCGGTCCAGATACTCAAAT
ATTTCCTTTGAGGAGCCCACAGCCTTCTGTACCCTGGGGTAGGTGGACAGCAGTACCTGGAGGGGAGGTATGAATAG
TGAGATGGGAGGAGGTAGTGGGGGAGGGACCTAATCTGCCTGCCAGGATTATGTGATGTGAGAAGGGCAAAGCATGG
AAGGAAGGTGACTCAGATGGTGATGGGACAGGGGAGGGAAAAGCCCTGGGATGTGAGAATGGAAGGACCTCACCTGA
ACAGCTTCGGTGAACTGGATCTGGTAGAGAACAAATGTGACGAGGTTTCCGCTGCTTATAGCCCCACCTGCCACCAG
CTTCCCGCCAACATACAGGATTCCCACCTTCAGCAACATCCCTGAGATCTGTGGAGAGACCACACAGAAAAGGGACT
TTTGTAGAAAAATCTAGAGGGGCTGCAGAGAAGCAGAATCATTAGCATTAAGGAGATAAGAAGTTCTTGGAGTTCCC
GTCGTGGCTCAGTGGTTAACGAATCCAACTAGGAACCAGGAGGTTGCGGGTTCGATCTCTGGCCTCGCTCAGTGGGT
TAAGGATCGGGTGTTGCCATGAGCTGTGGTGTAGGTCAAAGATGTGGCTCGGATCTAGTGTTGCTGTGGCTGTAGCT
CTAGGGTAGGCTGGCAGCCGTAGCTCCGACTGGACCCCTTGCCAGGGAAACTCCAAATGCCTCAGGTACAGCCCTAA
AAAGCAAAAACAAACAAATAAACAAAAAAAAGGAATGAACCATAGCAATGCCACGGAGTCTCACTCAGTTATACAGA
AAAGAAGCCAATCGTTATTACCATCACCATTATCACCTTGTCTGGGAAGCATTTACTCTGCACAAAAGGCTTTCATG
AATGTAATGTCATCTAATAGTCGCATCAAAAGCCCCATAAACAAGGTTAGGTCACTGCCATTTTTAAAACTGAGAAA
ACAGTCTCAGAGAAGTGAAGTCACCAGCCCCTGGTCACAGAGCCGGAAAATGGCAGCATCGTGATAGGAACTTGATG
GCTGGTCGTGTTCGCTTTCGGTTACATCACAGGTGCCCCTCATCCTTGCTTCTGCTACTCCCAGGACTCTCACTAGC
ATCCATGTAGTGTCAGCATGAAACGGGACAGGGTGCCAGAATTTATAGTCCTCTGAGCACCCCCTTGAGGCAAAAGA
AGGCCTTGGAAAACACTTCCCTAAAGAGAGGGTTGGGTGGATTTTTGTGTACCGTAGTGAAAGGAAGCCATCTAGCA
CGCCTAAAAAGGGGGGAGGGGGTTAGGAACAGTGAGTAGGGTGACTGAGCCTCCGGTTGTTAGAATATGGCCACTGA
ACCAACCACTGGGCAGTGGAGGAAGAGTGTGGAGCAGGGTCATGGGAAAGGGAATGGCATTGAGGCATCTTGGGGAC

【表１８－７】

AAGGGACTAGGCAGTCATCTGCAGGTGCTCACACTGGTGGTCCAGAGGTCGACCGCATAGGCCAGGGCCTCCTTCTG
GTTGAGTGTCTTCATGTCCTGCAGCTTTTGCTTGAACTTCTGGGCCTCACCCTCTTCATTGGCAAAGCTCCGGACAG
TAGGCATAGCTGACAGAACCTCAATGGCCACCTGGCTTGACTTTGCCAGAGATTCCTGCACCTGTGCTGCCAGCACC
TGTGGAGACGTGGACCAGAGATGCCCACACATGATTGTTGACAAACCATAGGGGACACTAGTACCTGAGTTATCCGAT
TAGAGTTTAAAGGTGAGACGTGGCAGAGGGAAGGCAAGGGGACAAAGGGACACAGCCAGGCCCCCAGATACTAAAGG
ATACAGAGAAGAGGAAAATGACTTAGAAGCGTCGTAGGGGAGCATATTCTTGAGATGGGTGATCATGTTCTTAAAGA
CAGATTGTGGGCAGGCATTAGAAGAGAAGACACAAGGGATGTGAAGATCAACACTGAGCAATCTGGGAACATGGACG
ACAGGGACAAGGAGTCCCACAAAGAGGAGAACCAGTGAAGGTGCCAGGAAAGGGATCTGAGCCCACCAAGTCTGGGA
TGAGGGTCAGTGTAGGTTGAGGCAACTCCCTAGACATACCTGGTGCCATTTCCCCAGCTTCTCAGGCAGAAGGAAAA
GCAGTGGCAAGGCGGCCAGGGTGACCATGGTGAGGGGAGGTGACCCCCAGAGCATGAGCCCTAAGAGACACAGTCCC
CGTGCGAGGTACCACAGCAAGAGGCTCAGCTCCGAACTCAGAGACACACTCACAGTGGATGTGTCCTCTGTTACCCG
AGATGTGATGGCACCTGCCAAGGGTTCAAGAGAAGAGAGTGGAGTGAACAGGAGGCTCAGAGTGATGGGAGCGACGA
GCAATGAGCCAGGTGCCACAGCGAAGGGCATCAACACAGTGTTCTAAGAAGGTCAGGAAAAGGAGTTCCCGTCGCGG
CGCAGTGGTTAACGAATCCGACTAGGAACCATGAGGTTGCGGGTTCGATCCCTGCCCTTGCTCAGTGGGTTAACGAT
CCGGCGTTGCTGTGAGCTGTGATGTAGGTTGCAGACTTGGCTCGGATCCGCGTTGCTGTGGCTCTGGCGTAGGCCGG
TGGCTACAGCTCCAATTCGACCCCTAGCCTGGGAACCTCCATATGCCGCGGGAGCGGCCCAAGAAATAGCGGGGAAA
AAAAAAAAAAAAAAGACAAAGAAGGTCAGGAAAACAAGGTCTGTGGTTGGGGGAGGACTGAAACATAATGCAAGAAA
AATGTGTTAGAGTGGAAAAGCCTGGCCAAAGACCTTCGTTTTAACTATAAAGAAATTGATGCCCAGAGTTCCCACTG
TGGCTCAGCGGTTAAGGACCTGACGCCGTCTCTGTGAGGTTGCAGGCTGGAACCCTGGCTTCGCTCAGTGGGTTAAG
GACCAGCTGTTGCCACAAGCTGTGGCGTAGGTCACAGATGCTGGATCAGGTGTTGCCATGACTGGCACAGGCCTCAC
CTGTAGCTCTGATTCAACCCCTGGCCCAGGAACTTCCATATGCCACAGGTGCAGTCATAAAAGAAAAAAAAATTTTT
AAAGAAATGGATGCCCATGTGAACTTCTGTTTCTCTGACAGGTGTCTGTTCCTTAAAGAACTTGTATATACCATGCT
CATAGGTAGGAAGAACTTAAGCTGGTCATACAAGAGCTGGAGAAAAATGGAGAGACTACTAGAGAGCAGTCCAGGAA
ACCACAGCAAGCACTGGATTGGGAATCAAGACATGGGTTCTGCTCTCAAGTTTGTCTTCATCCATGTGCATCCATGC
AAATGTTGGCATTTAGGTCTAGACCTCATTTCACTTCTCTGTAAAATGAGTCAGCTAGACTCTCTAATCTCAAAATT
TCCAGGTTTGAAATTCTACCTAAATACACTTATAGGGATAGTTTATGGAAAAATCTTGGGTGGAAACAGTAGGTTAA
TCATTTTTTTTTTGTTTTATTGTGTTTTTGGTTTTGTCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGCCCTTCC
CACAGCATGCAGAATTTCCCTGGCCAGATGGAACCTCGCCATAGAAGCAAACTGAGTCACAGCAGCGATCTGAGCCA
CAGCAGCCACAGAACTACAGCAGTGGCAACACCAGATCCTTAACCCGCTGAGCCACCGGCGAACTCCAACAGTAGGC
TTTTCTAAAGGTAAAGAGCATATCTTGCTCTTGAAGTACATCAAGAATAAAAAGGGACACCATTTGTGTGTGTGTGA
GAGAAAGATCAAGATTATAAGTAAAAGATGAAGTGTGGGGATACAAATAGAAAACAGACGGATAATGAAAGAGGTTC
ATAAGACACCTGTTTGATTCTTCTGAAAAAACTCTGTTTCTTGGCGCAGGACAGACCGAAACACCTCTCCCTGCAGG
TGGCTGTGCACGCGGCCCATGGTGCTGTTATAGATCCCGTCGCACACGAACTCCAGCACCGAGCTAGAGGGAGACAA
AGAAGGAGGGCCGGTCGGTCAGGGACCCCGTAGAAGTGCACTTTGGAGGGCGGCCCCAACTTCCAACTGCGCCCTTT
TCAGGGTCCCCCGTCCCCAGCCTTCCAAGCTCAGCAGTCAGACCTGGCTATGATGAGGATGGACATGAGAGTTAGGT
TCTGCGTGAAGGCAGCACCTGCCCCATCTCGTAGAATCCAGTCAGTGAGCCGGCCTGTGAAGAACGGAATGGCCATC
TCCCCTGGGGAGGGAGAGGAGAGATGGGCGGGTCAGAAAGAGCAAGTCTAAGCAGCCTAAGCAGCTCAGCTCTAACC
AGGCTGCACCTCCCGCCCATCCTCCCTTCACCCTTGCCCATTATCCTGCAGAAACAGCGCACACTCTCGGCACTGGA
ATGGGCCCCCGGGGAACTCGTAATCCTGTGGCCTCACCAGACCTTTAGAGGGTTAATTAAGAAGCCTAGGATGGTAG
GAGGAAAGAGCTCGCCCAAGGTGGCCAGTGAAGCAACACCTGAGCAGCACTGGAGTCCAGGACTCCTGACTCCCACC
CAGTCCAGGGCTCTTTCCTCTCCACCAAGTGGACCTGAGCGGGGTGGGCTTGCTCTTATCCACATTTCCGAGAACTC

【表１８－８】

ACACCTGTCTATCTCACTGACCGTTAGGCTTGATTCCTACCCAGCCCTCTAGCCTCCCTCTCCCTCCCCCCGCATCC
CCCTTACCAAGGCTGGAGAGGACCACCAGGGTCAGAAGGAGCCAGAGGTGGCGGATCTCTGAGCCCAGGCAGCCGAG
AAGCCGGCTCACTGTCACTCCAGAGCCTCTGTGACTTCCTTGCACCCAAAGGCTGCTAAGCTTATGCCACAGGGCGG
CCGCGGGCAATGCCGCCGCATAGCTGAGGGCGAAGGCATCGAGGCGACTCCCCCAGTGCAGTAGCCGCGTGCTGTCA
GCCGCTCCCGAGCCCAACTCTCGGAACAAGGCAAGTCCCGGCAGAGCCAAGCCCAGAGCCGCCGCCAGCGGCTCCAA
AGCTGCCAGCCATCCCCGAAGTCCTGTGCTTTTCTCCCGGAAGCCAACCGTCGCCCTGAGGACGCTGCGGGCCCCCA
ACCACAGCACAGCCCAACGGCTCAGGCCCACCACCCAGACCCGGAGCAGCGGCAGCGCTGGGGGCAGCAGCAGGGAG
GATATCCGGGGCAGCGCCGGCCGGAGCAGCACCCAGTCGGCGAGAAGCAGCAGCGCTGCCCCCAGCCAAGGGAGGGA
AGCTCGGGAGACGCAGAGACACCCGCAGGGAGCGGAGGACCCCGAGCTGGCCATTGGCCGTACGAGGTCGACCC

配列番号 9	TAP1 cDNA 配列

GCCCTTGGGTCGACCTCGTACGCCAATGGCCAGCTCGGGGTCCTCCGCTCCCTGCGGGTGTCTCTGCGTCTCCCGAG
CTTCCCTCCCTTGGCTGGGGGCAGCGCTGCTGCTTCTCGCCGACTGGGTGCTGCTCCGGCCGGCGCTGCCCCGGATA
TCCTCCCTGCTGCTGCCCCCAGCGCTGCCGCTGCTCCGGGTCTGGGTGGTGGGCCTGAGCCGTTGGGCTGTGCTGTG
GTTGGGGGCCCGCAGCGTCCTCAGGGCGACGGTTGGCTTCCGGGAGAAAAGCACAGGACTTCGGGGATGGCTGGCAG
CTTTGGAGCCGCTGGCGGCGGCTCTGGGCTTGGCTCTGCCGGGACTTGCCTTGTTCCGAGAGTTGGGCTCGGGAGCG
GCTGACAGCACGCGGCTACTGCACTGGGGGAGTCGCCTCGATGCCTTCGCCCTCAGCTATGCAGCGGCATTGCCCGC
GGCCGCCCTGTGGCATAAGCTTAGCAGCCTTTGGGTGCAAGGAAGTCACAGAGGCTCTGGAGTGACAGTGAGCCGGC
TTCTCGGCTGCCTGGGCTCAGAGATCCGCCACCTCTGGCTCCTTCTGACCCTGGTGGTCCTCTCCAGCCTTGGGGAG
ATGGCCATTCCGTTCTTCACAGGCCGGCTCACTGACTGGATTCTACGAGATGGGGCAGGTGCTGCCTTCACGCAGAA
CCTAACTCTCATGTCCATCCTCATCATAGCCAGCTCGGTGCTGGAGTTCGTGTGCGACGGAATCTATAACAGCACCA
TGGGCCGCGTGCACAGCCACCTGCAGGGAGAGGTGTTTCGGTCTGTCCTGCGCCAAGAAACAGAGTTTTTTCAGAAG
AATCAAACAGGTACCATCACATCTCGGGTAACAGAGGACACATCCACTGTGAGTGTGTCTCTGAGTTCGGAGCTGAG
CCTCTTGCTGTGGTACCTCGCACGGGGACTGTGTCTCTTAGGGCTCATGCTCTGGGGGTCACCTCCCCTCACCATGG
TCACCCTGGCCGCCTTGCCACTGCTTTTCCTTCTGCCTGAGAAGCTGGGGAAATGGCACCAGGTGCTGGCAGCACAG
GTGCAGGAATCTCTGGCAAAGTCAAGCCAGGTGGCCATTGAGGTTCTGTCAGCTATGCCTACTGTCCGGAGCTTTGC
CAATGAAGAGGGTGAGGCCCAGAAATTCAAGCAAAAGCTGCAGGACATGAAGACACTCAACCAGAAGGAGGCCCTGG
CCTATGCGGTCGACCTCTGGACCACCAGTATCTCAGGGATGTTGCTGAAGGTGGGAATCCTGTATGTTGGCGGGAAG
CTGGTGGCAGGTGGGGCTATAAGCAGCGGAAACCTCGTCACATTTGTTCTCTACCAGATCCAGTTCACCGAAGCTGT
TCAGGTACTGCTGTCCACCTACCCCAGGGTACAGAAGGCTGTGGGCTCCTCAAAGGAAATATTTGAGTATCTGGACC
GAATCCCTCGCTGCCCGGCCAGTGGATCGTTGACTTCCTTAAAGTCAGAGGGGCTTGTCAAGTTCCAGAATGTCTCC
TTTGCCTACCCGAACCGACCAGAGGTCCCAGTGCTGCAGGGCCTCACGTTCACTCTACGTCCTGGTGAGGTGACCGC
CCTCGTGGGGCCCAATGGGTCTGGGAAGAGCACCGTGGCTGCCCTGCTGCAGAACCTGTACCAGCCCACGGAGGGGC
AGGTGCTGCTGGGTGAGAAGCCCCTTCCTGAATATGAGCACCGCTACCTGCACAGACAGGTGGCTGCGGTGGGGCAA
GAGCCACAGCTCTTTGGAAGAAGTTTTCAAGAAAACATTGCCTATGGCCTGAGCCAGAAGCCAGCAATGGAGGAAGT
CATAGCTGCCGCCATGGAGTCCGGAGCCCATAGCTTCATCTCCAAGCTCCCGCAAGGCTACGACACAGAGGTAGGTG
AGGCTGGGAGCCAGCTATCAGGGGGTCAGCGACAGGCAGTGGCCTTGGCTCGAGCCTTGATCCGGAAACCACGGGTA
CTCATCCTGGATGATGCTACCAGTGCCCTGGATGCAAACAGTCAAGCACGGGTGGAGTCGCTCCTGTATGAAAGCCC
TGAGCGGTACTCCCGGTCTGTGCTTCTCATCACCCAGCGTCTTAGTTCCGTGGAGCAGGCCAATCACATCCTCTTTC
TGGAAGGAGGCACCATTGTTGAGGAGGGAACCCACCAGCAGCTCATGGCTAATAAGGGGCGCTATTGGACCATGTTG
CAGGCTCCTGGTGGGTCAGATGCTCCTGAGTGAAGCTCTTCTCAGAC

配列番号 10	TAP1 タンパク質配列

【表１８－９】

MASSGSSAPCGCLCVSRASLPWLGAALLLLADWVLLRPALPRISSLLLPPALPLLRVWVVGLSRWAVLWLGARSVLR
ATVGFREKSTGLRGWLAALEPLAAALGLALPGLALFRELGSGAADSTRLLHWGSRLDAFALSYAAALPAAALWHKLS
SLWVQGSHRGSGVTVSRLLGCLGSEIRHLWLLLTLVVLSSLGEMAIPFFTGRLTDWILRDGAGAAFTQNLTLMSILI
IASSVLEFVCDGIYNSTMGRVHSHLQGEVFRSVLRQETEFFQKNQTGTITSRVTEDTSTVSVSLSSELSLLLWYLAR
GLCLLGLMLWGSPPLTMVTLAALPLLFLLPEKLGKWHQVLAAQVQESLAKSSQVAIEVLSAMPTVRSFANEEGEAQK
FKQKLQDMKTLNQKEALAYAVDLWTTSISGMLLKVGILYVGGKLVAGGAISSGNLVTFVLYQIQFTEAVQVLLSTYP
RVQKAVGSSKEIFEYLDRIPRCPASGSLTSLKSEGLVKFQNVSFAYPNRPEVPVLQGLTFTLRPGEVTALVGPNGSG
KSTVAALLQNLYQPTEGQVLLGEKPLPEYEHRYLHRQVAAVGQEPQLFGRSFQENIAYGLSQKPAMEEVIAAAMESG
AHSFISKLPQGYDTEVGEAGSQLSGGQRQAVALARALIRKPRVLILDDATSALDANSQARVESLLYESPERYSRSVL
LITQRLSSVEQANHILFLEGGTIVEEGTHQQLMANKGRYWTMLQAPGGSDAPE

配列番号 11	GGTA1 ゲノム配列

ACTGAGAAAATAATTTATTTAATTTTAAATCAGGAATTTTTATTTTTTAATATTGAACTATTAATAAGATCTTGAAT
TTGTCCATTTGAAATTTAAATTTAAATGATTTTTTTTTAAAAAATCAAGATTCCTTCAAAAGGAAATATCAGTCCTT
TTCTTTAATCTTTGAGAACGAATCATTTCTGTAGTTTGGAACTTGCACCATGAAGTCTCTGCACTCCAGAATGGATT
CCATAAACTTGCGTTATAGAGAAACAAGAGTCCTAATTGACTTGTGATTTCCTTTTTCTTTTACAAGACTACTTCTC
CAGGATTTTTGTTGAGTTATTTTGTTGGGTTATTTTGTTGAGTTATTTTGCTGGGTTGCAAAAATTTTTAGCAAGAA
TTGAAGAGTAGGAGGCCCAGGGAAACAGTAGAGAAAATGTAGGTTTCATTTTATCAAAGAAGCCCATCGTGCTGAAC
ATCAAGTCAGTGCAATGGCTCTTCAAGTAAATCATTTGAAAATGGACACAAATGACCTAAACTGGAACACAAGCAAA
AGTATATCACATACCTGCAGATGTAAATATTGCCTCCTAACTTCCTTTACACCAAACTGCTTAACTTTAAATTACAT
GTAAGATCTCATAGCTTTTCTTAGAGAAAGGGATTGAAAAGCTGTTTAGTCATGAGGACTGGGTCTCCCATTGCCAT
CCTCTCTACTTTGATATAAAATCAATTAACCACTTTATTAAACATGTCCGGCAGTTACACTTCAGTAGTGCAGCTGG
GGCAGGGGAAATGAGAGGTTCCCTGATAAGCAGGCTTTTCCTCTAGTCCACTCCTTGACGGTGGCTCTCAAGTTGCC
CATGATGGGCTGAGGGACTCTGAGAGTTAGAGCAGGTGGCAGCAGGACTTGCTGATGCCTGATTGTCATGAAGCCAA
GATCTAGGAAGTCACTTCAACCCACTGTAGGCCTCTGTCCACTCTGACATCATCCACTTCCTCTGAGCAAGGATTTG
TAGACACAAATTCCAGAGTCTGGCAGACTGAATATGACTTGGCCAAAGCAAGAAGCATCTTCTAAGACAGTGCTGCT
CTAGTTGTCATATGGTTGAGGAGGCTGGAGCCACTCTCATTGCCTCCCATTCAGTGCCTGGATCCAAGCTGTATGTA
CATGCCAACTCCATGCCCTGTGTCTCTTAGAAATGGCATTGCCCCACAGTGATCAGCCCCCTCTCTTTCCAATCTGT
CTTCGCTATTTCATGGCAAACTTACTTAGAAGCTGTGCTTTTATTTCGTGCTGAGCTCCCATTGGTTCATTCGGATT
CCCTGTAACTCCCAACATTCACCATTGGGAATCTTGATCAGTATCTGCGCAGAAGCCAAACAAAACCCTGATGCGAA
AAGGACATGGACTTCAAATAACCTGAAGTCCTCTGCTGTTGAAATCATCTGAGGATTGCTAAGGTAGACTCTGATCT
CCTGCTGCAAAGCAACTCTGTTGCTTTAGACTTAGCAGAGACAGGAAGACGCTAAAATCAAGAGGACGACCCCTCCC
AATCTTATTTTGTTGCCAAACACTTCCCTTTGCATACTTTTCTCCAGTATGACATGTAGAGTGTCTCTGACTTTTTC
TTTGCCTATGACAATTTTTTTTTTTGGTTCAGTTAATAGTATATACCCCCTCAACCCAGAACAGATAAGAAATCATT
GGGAATTTACATCTGATTACTACAGAGTCATTCTCCCATTTGACAAGGCTCAAAGTTGCAAGGAAGAATAATATGTA
CTTACTGTGTTGGTATTTTGTTAGTATTTTTTTAAAAGTTAAAATTAAGTGCTACTTCTCTGAGGAAGTAGCCAGAG
TAATACTCTTTCAAATTCAGAAAACTGCTGGCACAATTTAAAGTCAGATGTTATTTCTAACCAAATTATACTCTTTT
TTCTGCCAAGCTATCTTGACAATCCTAATATCCACAGACATGCCTATATGATAATCCCAGCAGTATTCTGGGGATAA
GATTTTAGTGGGTTTGTTGAGAAGGAAATACTTGTTTAGATGGCTTTCATCATGCCACTCGGCTTCTATGTCATTTT
CCTTGTCCTGGAGGATTCCCTTGAAGCACTCCTGAGTGATGTTTAGAACCTGAGTGGGTGTTCCCCCAAAAATGGCT
GCGTGGTAATAAAAATCCCCCTGGCCAAACGGAATGTAGGCTGCGGACTCCTTCCGCCTCTCGTAGGTGAACTCGTC
AGGATGTGCCTTGTACCACCAGGCCTGTAGCTGAGCCACCGACTGGCCCAGGGTCTCCACCCCAAAGTTGTTTTGGA

【表１８－１０】

AGACCTGATCCACGTCCATGCAGAAGAGGAAGTCCACCTCGTGCTGGATGTGGGCCAGGATGTGCTCCCCGATGGTC
TTCATGCGCATCATGCTGATGTCTTGCCACCTCTTCTCGGACTTGATCTCAAACACTTTAAAGGAACGCAGAGGACC
CAGCTCTATCAAAGGCATCCTGGAGATATCATCCACCATGATGTAAAAGATGACTTTGTGGCCAACCATGAAGTATG
TATTTGCAGATATTAAGAACTCCTCCAAGTAATGCTCAATGTATCTGAAATAAAGAAGAATGGGGTAAATGTAACCT
CTGGGATTTCTAGAGGAGACAATATGCTATTATCATCTAGTCTGTATTTTGCAGTTTAGGAAAGGAATGATTTTTCC
CCATCCTGGATGAGAGACGTCTGTTGCTGTAACATTCCCAGCTACTCTCCACCATTCAGTCATTCAGCTTTGGGGAG
GTGGAGTGGCTTACCTGACTGGTGATTCTGGCAGGGTGGCTGGGCATGCTCAGCCCTGCTCCTTCCTCTCTCACTCT
TGGAAGCCAACCAGGCAGAGAGAACATGTGTTTTCAGCTGCTCTGGGCCTTGCAGTGGTACCTTAGTGGCACAGGCC
CTGCTCCCACATCCAGAGGCCTGCAGTTACTTGTGCTGTATGTGCCTGGATGCCTAAGTCTTTCTAATTCTGTGGTT
CAAGATTTGGAAGCCCAGGGCCTGCAGTTATAAGCCACATACTCCAACACCAGCTTTAACTGTAATGAAGGTGATAA
CTCATTACCATCTGCCTTAATTAGTCTTTATCCCCTTGTCCTTATCAATCAGTTCAGATGCTAGTTCTTCCTTTTTT
CCTGCATTATTCAGATATAACTGACATATATCATTGTGTAAGTTTAAGGTGTGCAAAGTGTTGATGTGATGCACTTA
TTTTTAATTTTTATTTTTTGTCTTTTTAGGGCCACATCCGCAGCATATGGAGGTTCCCAGACTAGGGGTCTAATTGC
AGTTGCAGCTGCTGGCCCATGCCACAGCCACAGCAACACCAGATCTGAGCTTTGTCTATGACCTACACCGCAGCTGG
TGGCAATGCTTGATCCTTTAACCCACTGAGCAAGGCCAGGGATCGAACCCAAATCCTCATGGTTACTAGTCAGATTC
TTAACCCACTGAGTGACAACGGAAACTCCCTGGTACACTCATATATTAGAAATGATTACCACTGTGGCATTACTTGA
CACCTTCATCATATCACATAATTACCATTTTTTTGTGGCAAGAAGACTTAGGACTTATTCTCTGACCAACCTTAAAG
TATATATTACAGTATGATTAAAAACAATCACCATGCTGTACATTAGATCCCAGAGCTTATTCATCTTATAACTGCAA
GTTTGTACCCTTTGATTACCATCAGGGGGCACTAGTTCTTAGCTCTTCCTCAAAAACCCCAGCCTATATTCCAATAC
TTTTACTGACCTACCAGATGCAAGCGTGATGTGCAAGGGTCATTAAGCCTAACCATCGCCACTCTCTTATCCTTCTC
TGGGACCCAAACAATGGATTATGGAATATGGATATTCTTCCATCTTACTGATTTACCCTGTGAGTTTCCCGCTGGTC
ACCCCAAACACCAGCCCATTATCCAGACACCATCATTATAAAACCCATCCAAATATGAGAGCAAACGACCTCTGATT
CAACCTTACTTTAACTATCTCGTTTCATTTAAAAAAATAGATTTTAGTTTTTAGAACATGTTTAGGCTCACAGCAAA
ATTGAGCTGAAAGTGCAGAATTCCCCCCGCTCCCCCCACTCCCACTCCCAGCTTCTCCCACCATCAACATCCAGCAC
CAGGGTAGCACGTGTTGCAACTGATGAAACTACACTGACACATCATTATCACACCAAGCCCGTAGTTTACACTAAGG
TTCACTCTTGGTGGCAGACTTTCTATGAATCTGAACAAATGTAAAATGACATTTATCTATCACTATGTATGGTACCA
TACAGAGTATTTTCACTGCCCTAAAAAATCCTGTGTTCTGTCTATTCATCCATTCTCCCACACCATCGCCTGGCATC
TACTGATATTTTTACTGTCTCCATGGATCAGTACCTTTGACCTTTTCCAGAATGTCATATAGTTGGAACCATATAGT
AGGTAGTCTTTGCAGATGGTTTCTTGGTAACGAACATTTGAGGTTCCTCCATGTCTTTTCATGGATTGATTTTTTTT
TTTAAAGCACTGCTAATACTCCACTGTCTGAATGTGCTACAATTTATCAATTAATTTGCCTACTAAAGGACCTGTTA
CTTCCAAGTTTTGGGCAATTATGAATAAAAGTGCTATAAACGGAGTTCCTTTCGTGGCTCAGTGGTCAACAAACCCA
CCTAGTTGCAGGTTCAATCCCTGGCCTCGCTCAGGGGGTTAAGGATCCAGTGTGGCCATGAGCTGTGGTGTAGGTCG
CAGATGTGGCTCAGATCTCGGGTTACTGTGGCTGTGGCATAGGCCGGCAGCTGTAGCTCTGATTCAACCCTTAGCCT
GGGAACCTCCATATGCCGCAGGTGTGGCCCAAAAAAAACAAAAAAAGAAAAAACCAAAACCCACCCCCCCCAAAAAA
AAATACCTGCTATAAACATCTGTATGCAAGTTTTTGTGTAGACATAAAGTTTCAGCTTTTGAGGGTAAATACTAAGG
TGTGCCATCGCTGGATTGTATGGTAAGAGTATGTTTAGTTTTGTAAGAATCTGCCAAACTGTCTTACAAATTGGTTG
TATCATTTCGCATTGCCAGCAGCAGTGAATAAGCTTTCCTATCGCTCTACATTTTCATCAGCAGCTGGTATTGTCAG
TGTTTGGGATTTGGGTCATTCTAATAGATGTGTAGTGGTATTTTAGCTATTTACCTATTCATTCAAAAACCATCATG
TTCAGGAAGAAAAGGAAAGGGGGGAGTTCCCATTGTGGCAGTGGCACAGTGGGTTAAAGATCCAGTGTTGCTGCAGC
TATGGAGAAGGTCACAGCTGTGGCTCAGAACTTCCATACGCCACAGGTGCAGCTGAAAAAGAAAAAGAGAAAAAAAA
AAACCCATCACATTCCTGTCTTCTGTAAGCCAAGATACAGGCTATTCTGTGAAGCCATGGGGATGATAGAGAAGGGA

【表１８－１１】

AGAAGTAGTTGGCTGGCTTAACACAACCCACGTCACCACCCAGACTCATGCCCAGTGACTGTGCACTGAATTTAATT
TGTTGATCACATTATCAGCCAATGATGACATTTTGTAATAATGACTGGCACTTCCTTTTGTTTTTTGGTTGCTGCTT
GGATTCCCTTTGATTACTACAAACATAAACTGTGCTTTCAATGCTGGTCTCTGGAAACCCCAGGTTTATAGTATTGA
TTCTTTAAACGGAGAGAATATCTCAGCAATACAAGGAGGGACTTCAACATGGCTCTGGGGCTAATGGCCAGGAAATT
CTTCTGCACTCTGGAACTTTAAGAAAAAATCTATTGTGCCCTGAAGCTTGGGAGGTGATCCTAGGGGCGAGGGAGGA
AACCTTTGTGAGGTTTAACATTGTTTAGAGATTAAAGCGCTGCAGTTGGTGCTGTGCACTGTCATTTGAAAATAAAC
CAAACATCACACCTCCTAAAAGTCCAAATCCACTCTTGGGAGGATTTATTGCTGCTGAGTACAAACAGTCCTCACTC
GCCTCAGAGCAGAGTGCGCGGGTTTCACCAGGACATGCCAAGTACAGTTTAGTTCTCTAAAGCTGCAACAAGATGGC
TAGAGCCAATGTGGAGCCGTTCTTTTTGGAAACACCAAGGTTAAATCAATCTGCAGTATGGCTGGCTGGTCTCCTCT
TATACCAAAGGATTAGGTGAGCTGGGAATCTTTCCCAACTCCTAACAGAACATATTCTTCTAGTCGAAAGGTCAAAA
CTCCAGAGTCACCCTTCTCTATTAGAGATGCCACCCAGGCCCCTGGGATCAGTACATTCAGGGACATTAGGACTTGA
TTAGTACAGTGACAGTGATACCTTCTGGGCTCTAGGTTGGAGAAGGTCTCAGGAGGACGCTTAAATCTTCACTCAGA
TCAACCTTGACCTTCACTTCTCTTTGTACAGGCAACAGGTCAACTAACTTCTTTTCTTTTCTTTTCTTTTCTTTCTT
TCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCCTTCCTTCCTT
CCTTCCTTCCTTCCTTCCTTCCTTCCTTCCTTCCTTCCTTCTTTCTTTCTTTCTTCCTTTCTTTCTTTCTTTCTTCC
TTTCTTTCTTCCTTTCTTCCTTTCTCCCTTTCTCTCTTTCTCTCTTTCTCTTTCTCTTTCCCTTCCTTCCTTTTCTT
TCTTCCTTCCTTCCTTCCTTTCCTGCTTTTTTAGGGCTGCACCCTCCCAGGCTAGGGGTCCAATCGAAGCTGTGATG
ATGGCCTGCGTCAGAGCCACAGCAATGCGGGATTCGAAATGCATCTGTGACCACACCANNNNNNNNNNNNNNNNNNN
NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN
NNNNTTTCCTTTCTTCTCTTTCGGATTTTTTTTTAAGTTTGGTGAAAGTATAGTGTCTTACAATGTTGTGATAATTT
TTCTGTATACAAAGTGATTTCAGTTTCTTTGTGGCTTCAGAAAAGGTACAGATGGAAAGGCCCATGGATGTGGGGGA
GGGAAGGGGCACGGAGGTGAACAGGAAAATTGAACTTTTGCTTTTGTTTTGGAAAAAAAGGGGGGGGGATTCTCTAA
AAAAGAAAACTGGGTTATATTTTAAACGAACATTACAGCTACTACTTTTAAGTAAGAATGTTTACAGTTTGGGGAGA
AAAGTTCCAAACAAGGAAACGGGGGCTGAAACAGGAACCTATCCAACCTCTGGAAGAGGAAGTTCTGAGCAGCCTAA
TCTCCCCGGGCCAAACCCTCCAGGAGGAATAGGCAGAAGGCACAGAGGAGTGGTCAGCCATGCGGACGTGGAAAACC
ACTCCACTTAGGACACTTCTGTCTTTGGTCCTTGGTCTGGGGTCTCGAGAGCATAGGAGAAACGACGCACACACAGG
CCATCTAACAATTGCCATTTTTGGAATTTCCACAGAGGGCCGTGGAGGTCAGGGCGGAGGTGGCTGTGGGTGTACTG
TCGACTCTGGGTGCAGTGGGTATAGCAGATCTTCTTCCCTGCAACCCAAGCCCCTCACCCTGAGGTGGGAAAGAGTT
GACCCTCTGACTAGTTTTATTCTTAGCCTTTGGGGACCTCAGCAGAAGGGAGTCTAAAATGGCCCTGTGACACCATT
CTCCTCTCCACTAATTCAGACATGACATGAACAGCCTCTGTAAACCCAGGGGCCCCTCACCCATCCTCTGATAGTGG
AAGGGGAAAAACTCAAGGCCAGTTTTATTAGCAACACCTACCTTCCGACAGCAAAAACCGTCAAGCCCACGGTAATT
TTCTGTTTGGCATAATAATTATCTAAGACGGCTCTGTTGTAAGTGCCTTCCCATACCACTGGAGCCTTCCATCTGGT
TATGGTCACGACCTCTGGGCGTTTCCTGGTGACAAAACATAGAGTCAGGATGGCTTTGCTAAGGTACGACAGTCTGG
GGGAACATGGGTCAGTCATGGCTTGTGGTGACTGGCCTTGAATCCTGACTGTATTTTAGCCCCAGTCAGCTGGTGGT
GTGACATTGCAGCATCTTCTGGGGGAGGGACAGGAGGCTCTGGCCCAGGTGCCTCTGCGGGCTGCCCTGGTGGCCCC
TTTGGGGATCGTACCTGTACAACGTGTATGTACCTTCCGTCCCCCTGTTCTGCTGTCCTCGTCCTCAATCTTCCTTC
CAAACCCCTTCGCCTATCTCCCCAGGCCCTTCCTAAGCTGCCAGCGACATCTTTGGGTGTTGCTTATCCCAGTGGGT
GCCACCTGACCCTGAGAAAGCCCTATGGCTTGACTAGCGGGATGAGAGAGTGACATTTGAGCTGAAAGAGGAAGAAG
CTGTCTCAGTTTGCCTTCTGCCAGAAAGCAATTTCTGGGTAGGAACCTGGTTATCGGACAAAAAGGGCCCCAGACTA
AGGGGACCTGGTGTTGTGGTTCATTTTACGAAGAAGGAGACAGTCACCCAGAAAAGAAGGGACCCGGCGGGCTAACT
GTGGCCATGGGTGACACACAGGGCTCGGGCTCAGACCTCTCTCAGATCATGTCACCTCTTGACTAGAAGCACAAAAG

【表１８－１２】

CGGGAGGGGAGGGGGCATGTTCTCTGCACCCAGAACACTTGAAAGGGACTTAGCAAAGCCAACACAAACACAGGAAG
CCACGGAAGAGCAACGGACAAATTGTAAAGAGTAAATGCGGGAAGTCTGGGTAGCAGCTGGGGCCCCCCAGAGGCAG
GAGGGAGCTGAGAAGACTTGGCTCAAACCCCATTTGCTCTGGAAGTGGCTGCACTTCCCCGTCGGAAACAGACTGAA
ACGTGGTCATTTAGATTCAACCCCCAACACAACATGAGAGGGCCTGGCCCCTGCTAGCTGTGTGCTTGTATTTCAGC
CACTGCAGGGAGAAGGCCAGTGGTTGGGGCAACGTCTTGGGGGTCCCATCGGGCCCCTGCTGGCTGCCTGGGTATGG
CCCTGGTGAGGCTGTCTAGGAGATGTTAGCCCAGCGAGAACATACCCCCACCCTCATACGCGGGTGGAGGAAGGGTT
TTCACAAACCTGCCCCTCCCCCATGGGAGAAACCATGTTTCCCTGCGAGATTGGGCAAGGCTGGGTCACCCCCACTT
CTTGCTCATGCCTTCTGTCCCTCGTCACCAAGCTCTGCACCCGTATTCTGGAGCTGCCTCTGCCCTCCCACCCCCAC
CCCATGCCCTGCTTCAAGCCTGCTTCCTTCCTCCCCTAAGAGTAATTCTGCAGAGATGGAGGGGACATGGCTAGGCT
GCTCAAACCCCACACCCCCAGCTCTGCCTTCACACCCCAGGTATGACCGCCCCTTGGGGACACCTGCTCTTGGTTTC
CAACAATCATGAAAGAAGCTGTTTTGGACTCTGTACCAACTTGTGCCAGGTACTTTCACATACACTTTCTCTCATTT
AGTCCTTGCAAAAGCTTGGCCATGTAGTATGCTCAATGTACAGATATGAAAATCAAGGCTCAGGAAGGCTTGTTAAC
TTGACCAAGGCCAAACAGCAGATGATGGTAACTAACACACACTGGCTCCTTCCTATGGGACCAGGCACAGTGCCAAG
AGCTTCACCCTTTTGTGGGGGTGGGGTTGCTATATTTTGATTCCCATTTTATCTGTGAGGAAACTGTAGCACAGAGT
GGTGAAATAACTTGTCTGAGGTCACACAGCTAGTAAGGAGCCAAGCTGGGATTTGAACCCAGATAGTCTGACTGTGG
TCTGTGCTCTGAACCACTACCCTCTATGGCTTCTTGGCTATTTACTTGCTGTACCAATGAACTGGAGTTAAAACCCA
GGTATGTCATCATTTCCACTCATTTGAGCTACTTCAGCATTTTTATCAGGGCAGAATAAAAAAAAATGATGAGCTTT
TTTTTTGTTTGTTTTGTTTTGTTTTTAGAAACTTATGTGATGCTTTTCTCACATAAAAGCCCCAGCTTTGTTGAATG
ACTGGATTTCAAACCAAAAAAACCACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACAGCTTAG
GCTTATCATTCTATAACCGTTTCCCATGCACTGTCACTTCATTCATTCCTGTCCTTAGTGTAGCCTGTCAAGGATCT
CTTAGCAGTTCAGACCCCAGCCTATCAGTTAAGCCATGCAGCTGTGTGTGAGCTGAACATCTGGCAAGCAGGCAATA
TTATCTTTAAGCAAAGAAAAGGAAGAGAAAGAGAAGGAGGAAGAGGAGGAAAGGAAGGTATTCTTATTTACTAGTCG
CAAGCACTGGGGTTAAGTACCGGACTTTTATTCTCTCATTGAATCCTTACAACCACGTTCAAGAGTGGGTGCTATCA
TCACCTCCATTTCACAAATAAAGAAAGTCGGGGGTGAGAGAGAAGGAAACTATGTTTTTAGCCATTCAACCAATAGG
AGGGGCCACACCAGGGCATCACCTCCTCGATGCACATCTGCCAAGTCCCTGCTCCATCTGCCGGGGCCCAGGGCTAA
AGACGGAGATCAGACCCATCCTACCCCTTGAGAACTTCCCATCCCTGACAGGTGGTCAGCCTGCCGCACACTCCTCA
GCCGCACAACCCCTCAGACTACACCTTCTAGAAAGACCGATTCAGAACACCAGTGTCCAGTTTGGTTACTTGGCTGG
GAAGATTCCTTTTAAGCAGGGGGGAGAAAAAGTAGCAATATTAAAAATTAACGTCGAATTAAAAATTAAAATGCTCT
ATTTCCCAGCTGTTAATTATTAAATTCCACTGGCAATTCCAACATGTCAGCAACCCTGACTAGGAAGCCATATGACA
GGCTGAAAACACTGGCCGTGGGCAGGAGGAGGAGGTGGGAGGATGATTGAGATCAGCTTCCTGGATGAACCTCTGCT
CAAACCCCACCCCCACCCCGGCCCACAGAAAAAGAAGAAGTAACAGCAGGCAGGCCAAGTATGTGTAAGAGCAAGAG
CTGCCCAACGTCATCAAGAGAGGGCTCGAAAAGGAGGGAAAAGTCCAGGAAACACTGGAAACTGCTCAGTTTTTTAA
GCCGGGCACCCACTGCGTTACTTCGGCATGTGGGGTTCCACCAGTGCAAACCAAAGACTTCCACAAAATAAAAGGGT
CTCCAAAATCCAAACGCACCACCTACCTAGGTAGTTGGTAGCTTTTCAATTTTATGTACTTATTTATGGGTACACTG
TGGTCCTGAAGGGCTGGGCAGAGGAAGTGTTAAAATTCTATGAATCATACAGCAGGTGGAAAAAAATGAGGAATGCA
ACAATGTGTTACTTACTGGATTCCTTCCAGGCAGCAGGACGTACACAGTGATCCAGCAAAGAGCTAATGATGCCATG
GACAAGGGTGATGGAGAGAGGGAGATGACGTGGGAAGAATGAACAGAACATGTAGATGAATTAGACTGTGGGCTGGA
TGAAGGAAGGATGAACAGTGAATCATGGAGGTCTCCTGACTCTTGCTTGAGATGGGAAATGAGAAGAATGAGGGTGG
GGTGGAATCAAAAACTCCCTCTGGGAGTTCCCGTCATGGCTCAGTGGGAACAAATCTGACTAGCATCCATGAGGATG
CAGGTTCGACCCCTGGCCTTGCTCAGTGGGTTAAGGATCTGGCGTTACCGTGAGCTGTGGTGTAGGTCACAGACACG
GCTTGGATCTGGTGTTGCTGTGGCTACAGTGCAGGCCGGCAGCTAGAGCTCCAATTCAACCCCTAGCCTGGGAAACT

【表１８－１３】

CCCTATGCCTCAGGTACGGCCTAAAAAGACAAAAAACAAAAAAACAAACAAAAAAACCCAAACTCCATCTGAGTCAT
GCGAGACCTGCAGTGATGTCAGGCAAGAGTTAGACACAACTGGGTGCTCAGAGAAAACCTTTGGGCTAAAGATATAA
ATGCAGTAGTCATTGTCCCATGAATGGTATCTAATGCCACAGAAATGGATGAAGACAGTGTATAAAGAAAAGAGATG
AGGATAATGGACTCAACCTCCAGAAACTCTAACACTTCCTGGCTGAGAAGAGGGAGGGGCCCCAATCAAGGAGACTG
ACAAGGGAGCTGGAGAAGTCGGAGGAAAACTAAGAGGATGTGGTGCTACAGAGGCTGAGAGATCTTGATGTAAAAAT
GTATACAGAATACACTTAATATGTTTCAGGTAGAATACAGAGGACACATTTCTATAAATATATCTATAATATATTTC
TATAAATATATTAATTCAGTGGCTCATCTTTCCTGCATTTATGCAAGCAATTTACTTTGGTGCCCTGAGAAGGCTTA
GATTAGTGCTACTACATATCAATATTCTTTAAATATCTGCTCAGCATTCATTTGGAGGAGAAACTGAGCCATGCATG
GGGGAAAGTGGAAAGAGTGACAGTGGGTGGCTGTGGTCTTTCACCTCTGACCCCAGTGATTCAGCCCTGGCTCCACC
TCTCAAGTCCCACTCAGTAAAGCACAAGTACCACGGTCAGTGTGCCACTCTCTCTTGAAGGGAGCTTGGTGACTGTC
TCTAGCTGATCTATCTGGCCCCTGGGGAGTCTCACACCTCCCCACATGCACACACATCTAAGGGGCTTATCAAAGCT
CTGGTGGGAGTTCCCGTCATGGCACAGCAGACATGAATCCAACTAGTATCCATGAGGTCGCCAGTTCGATCCCTGGC
CTCACTCAGTGGGTTGGGGATCCTGCGTTGCTGTGGCTGTGGTGTAGGCCAGCTGCTGCAGCTCCGATTAGACCCCT
AGCCTGGGAACTTCCATATGCTGCAGGTGTGCCCCCTCAAAAGAAAAAAAAGTTATAGTGCTTCCACATTCTTCCAC
TTCCAGGAGTAGCTTAGCATTCCATAGATGGCTACCCTGTGCCCAGCTCCTCAAATAACACATGGGGAGGCCAAAAT
TCCCATTCTTTCACACTGACATGGACCTCCCATCCTAAAACAGTAAGAAACTTGCCAGAACATACTCAGTCCTTCCA
GAGTCCAAGACCCCTCATGCTGGAATAGATGCTATTCTCCTCGGATCCTCCTCCTACCTCTACTGCTGCTCCCACTC
CGTTTCAGACTTCTTTTCCTCCCTCCCCTGACCCTTTAAGTGCTGATGTCAGATAAGACTCAGCTCTGCTCCTCTGC
CTGGACTCTGATGGCTCCTCTTCCAATGTCTCTACCACATATCTTCTGCCAGCTTAAAGGCCCTGCTGTACACTGAC
GATTATGTCTCCCCCAAATTCGTGTGTTGAAACCCACCCTCAATGTAATGGTATTAAGGGGTGGGGCATTGGGGTGA
TTAGATCCTGAGGGTGGAACCCTCAGGAATGGGATGGGTGCCCTTAGAAAAGAAGCCCTGGAGAGCTCCCTCTCCCC
TTCCATGGCCTAAGAACACAATGAGAAGACGGGCATGTACAAACTAGAAAGTGGGTTCTCACCAGACACCACATCTG
CTGGTGCCTTGATCTTGGACTTCCCAGCCTCCAGAACGGTACAAAATACATTTTTGTTGTTTATAAGCCACCCCGTC
TATGGTATTCTGTTACAGTAGTCTGAAGGTCTAAGATAGGCTCTCCATGAACTCTATCCAAATGCCCCACAGGTACC
TGAATCCACCTACATCCTTAATCAAGCTCATCACCTCCCCTATTCCTAGACCTGTATCTCCTCCTCCAGTCCCTTTC
CTGGTCAACGGCACCAGCATGCACCAGTCTCTCAGGCCTCCCAGTCATCCCGGACAGCCCCCACCTTCTCACTCCCT
TCCACATCCTTTCAAGTCAGGTTAATCACACCGCCTTACCAATCTTGGCAAATGCTAGTTTCACATCTAGTGCCCCT
ATAGGACTGTAAACTTCTTGAATATAAGTGTATTGATTAATTTCTCCTGTCTGTCTCCTGTGCCTAACACAATGTCT
AGTACCGTGACTCATAGTGAAATATATCCTACGTCACAAACACATGCACATACACATATGGAAGCAAAAATGCCACT
AAACAATACTTATCCTTACTTCATGAGATGCCTTCTGATTTCCTATTTGGTTTCAATTTTTGACCCTTAAGCCAGTT
TCTAAACACATTAATGGATCAAATAATAGTCTGACACACATGGGCTAGCATATCATAGGTGTTTTAATGAACATTGT
TGTATGCTTGCTTAGAGTGTGTGCATGGCCTTGTAAGGTTTTTTAATCATCACTGCCATTTTATTTTATTTTTATTT
TTTTAGGGCCACAGGTGCAGCCTATGGAAGTTCCCAGTCTAGGGGTTGAATCGGAGCTGTAATTGCCAGTCTGCACC
ACAGCCACAGCAACACCAGATCTGAGCCTCGTCTTTGACCTACACCACAGCTTGCAGCAATGCCAGATCCTTAACCC
ACTGAGTGGGGCCGGGGATAGAATGGATACTAGTTGGGTTTGTTTCCACTGAACCACAATGGGAACTCGCGTCATTG
CCATTTTACAGAGGAGTTAACCGAACCTAAGAATTTTCTTTATCTGATTCTAGATTCTGTGGCTTTCCACAGCACCC
CATGGGCTATAGGACCTCTCCTAGCCCCAGTATTTTTTTGCTTTTTAGGGGCTGCACCCGCAGCATATGGAGGTTCC
CAGGCTAGGGGTCAAACTGGAGCTACAGCTGCCGGCCTACCACAGCAACGCCAGATCCGAGCCACGTCTGCAACCTA
CACCACCGGTCATGGCAACGCGGGATCCTTAGCCCACTGAGTGAGGCCAGGGATCCAACGTGAAACCTCACAGTTCC
TAGTTGGACTCATTTCCGCTGTGCCACCACGGGAACTGCTAGCCCCAGTATTTTGTGATTCATCTGTTGCCATTGGC
TAATTGCTGTCAGAATCACTATGTTGTTGCGCAAACATTTGAGTCAAAACATCCAGACTCCCCACCTCCCGGGATGC

【表１８－１４】

CACGCCAGTCACTCACACACACACACACACACACACAAAATCCGGACCCTGTTTTAAGGGTCTAATAGATGCTAAAA
CTCTGTCTCCCCTGTCGGGAATGTTCTCATGGCCCTGTTGCCTACACAGCCCCTGCCACCTCCTGCTGAGCTGTGGA
TTTACTGAAATAGGGCAACGCTTCTTTTCTTACTCAGGATTAAACCAGTCCACTAGCGGAAGCTCTCCTCTGTTGTC
TTCTTTTCTTTGTTCCTTTTCGTTGCCTATAGCGTCTTCTTCTTCGTGGTAACTGTGAGTCCTACGTACAAACGGAA
AACAAGCTGAGGAAGGCAGGGAGGGTGACCCATGTGCCAGAATGAGAGTGAGGATCTTGTGAAAACAGATTCCAAGG
CAGAGAACACGTGCGCCAAGCAAATGTCTACAGAAGGCTTGTGATACTAAACATTTATTCGTAAAGACGTCCGTCTG
ATGAAAAGGTTCAGTGCTCCCCTTTTTCATCATCCTTCCAGACCAGCACAGTTAGCAATGTAATGACCCAGCAATTC
TCAGGTTCTGTCAGGAGCAGGGAAACCTGATAAAACAGTCCTTATCAGCGTATGTAAGCTCATGACAGCCTTTCCTG
CAGCCTCAACTTCAGCCTGAGCCTCACTCACTCCCACATCAAATGGGAAAAAACAAAACCTTGAAAACCAAACTTAA
TGCCCATCCCCACCACGCAACAGAGTCCTTGCATGATTCCAATAAGCCAGAAGGACGAGGCGACTGAGAAGGTCATG
GCTGTGAAACCATTTTATTTGGACTCTACAGCCTTGAGCAGATACACAGATGGCCGTTTCCCAGTCTTACCCATTGT
TAAACCAGCTCGGAAACCACCAGCCCCTCTGAGCACTGCTGCCAACTTCTGGGTTTCTAAGAAATGAAAAAGATGAC
AAACATTTTTTAGAAAATGAGGCAGTCCCAAACTGGGGCAGGGGGTGGGGGGTGTTCCAAACTCTTTTTATGGCAGA
TCACTTAAAATCATTTTTTAAAAAATCACTAATTCGTAAAATGAACAGAAATGAAGCTGCTCCAGCTGAATGACTGA
GGATGGACCCGACACTCCCCAGATCTCCCCTCCCTTGGGTGGCCCCCGGCACTCCGCTGGTCCAGGGAGCCCTCGCA
GGAAGAGAAGGGGAGAAGAAGAATGACAAGGGGGAGGGCACTAATCCATAAATCCAAGTCCTGGATCTGCCCCTTTC
CTGTTGTGTAACCCTGATAGGACATTTTTCCTCTCTGAATCGCCATTGCCTCCTCTGGAAAGTTAGAGAACAATGAC
AGCACCAAACCTACCATGAAGATGGATGGCTTCGAAGACTAAACAAAGTAGCCTACGTAAAAGAGCTTTATAAGCTG
AAAATTACTGTAGTAAGTTGTAGTCTTAAAAAAGAAAAGCCCACATTTCCAAGAATGATCTCTTGCTAAATGAGGAG
AACTGGAGTTGCTACAAAGGTCAGCAGTGACAGATTCAGGAAACCTGAGGGTTTCTAAACCCGAAGCTCAGCAAACT
GTAATCAGAAGCCGTTTTTCTCCACACACATGCTCAGATGTCCACACTCACTGTGAGAGTCTCTCCAAGGCGTGGAC
CGTCTAGAGGAGGGACAAGAGGGGGAAAGCCAGGAGCTGCCATGCCCTTTGGTTGGACAAATGAGGTGGTGAGGCAG
GAATAGGCATAGTAGTAAGAAACTTACTTTATTTTACTTTATTATTTTATTTTTTTTGTTTTTTTAGGGCCGCACCC
GTGGCATATGGAGGTTCCCAGGCTAGGGGTCTAATTGGAGCTGTAGCTGCCGGCCTACGCCACAGCCACAGCAACTT
GGAATCTGAGCCGCCTCTGTGACCTACACCACAGGTCACAGCAGCACCAGATCCTTAACCCACTGAGCAAGGCCAGG
GATCGAAGATGCATCCTCATGGATACTAGTCAGATTTGTTTGCACTGCGCCACAACTGGAAGTCCAAGAAACTTAAA
GTCCATCTACTTTCAGGAAGTGCTTGAAATGGCTTATGAAGAAAGTGTGGTTACGATAAATAGGAAAACAATACAAG
AATCAAAACAAAACAAAACGAAACAGAGAAACATTTTAGTCACTCGGGTGTTTTCACATGACTTTGGTCATCCCAGC
CACTCTGTGAGAACAAAATCTTTAACTTTATTTTTACTTCATAGCTAAGATATTGGCAAAATGAGTTTGAGCAAATT
GCCAAGATCCCATGGCATCTAACAAAAGCCAGGATTTAACACCAGGGGATAAATCATATCAGATGAAGGCTACTATA
AATCAGCTATACTTTAATAAGAAAAAATGTTTTAAAAAAAATGAAGGCCAAGGAAAATGCAAGCATTTAAGCACAAT
ACTTTGCTCTAAGCTTCCTAGCAACCAAGTCGAAGATAGGAAAAAAAAAAAAGAAAAATGAAGGCTTAGAGTCCTTA
ATCACCAGTAATAGTAATAATAATAAATAATAATAATACACACACTAGTTTATCAGGACACCCAGCCTTTCTTCCTA
ATCCTTTGTCTTGGCAAAATTTCTGGCAAGGGTCTTTATACCACATGTAGTAGGTAGCATAATGGATAATATCTACT
CTGATTCTTTTTTATGAGCAAGGCAGGAATGTTCTCCAAACAACATCACTTAAAGAGATAGATACTTGATGAGAAGC
AAAGGAAAAACACAACTCATGCTCTAGAAAGGCAAGTCTAGGGGCTGGAGAAGTACAGCTCAGACCCCTGGAACCCC
ATCCCTCTCCTCCACCTAGGACCACAAGTGTGTCACCACCTGCCATGTTAAGAATGGACTGTAGGGCCACCAGGGTC
ACATGGAAGGTGACCTAGAGATATCTGGAATTCAAAGCACTTACTTTGACTGGTATATCCAGAACAAAGAACCTTCT
GGGCTAAAAGCAAATGGAAATAAAAACATATCATGTTACTTGGAATGCAGAGAAAAGCTATTTTGCAATCATTATCA
TTGAAACCCTAGGCTGAGCTGAGAGCCTGGGTTGTGGCTACTCCCAGGTTTCCACCTTCGAGATCGAAAAAATGATA
TCACGGGACTCTCGTCATTTCAGAATTACTCAGATCAAACGGTGGGAGGGAGGTCTCTGGAAAATATCAAATCTTAG

【表１８－１５】

TTTAAAGAAAAAAAAAATAGATGGCAGCTCTTATTGTCCAAGGTGGCTTTGCTGAGGGAGAGAGGCTCCAGAGATGG
GTCCCAGGAAGACCACAGCCCACCCATCCCTCACCCAGGATTTATCTTCCTCCAGAAAAACAGGTCTTGCCTCGCTG
GCTCAAAGCTGTCTACAGAGTAGCCTCAAAGGGCACTTCTAGGAGTTCCTGCTGTGGCATAGTGGGTTAAGAATCTG
ACTGCAGGAGTTCCCATCATGGCTCAGTGGTTAACGAATCCAACTAAGAACCATGAGGTTGCGGGTTCAATCCCTGG
CCTCGCTCAGCGGGTTAAGGATCCAGCGTTGCCGTGAGCTGTGGTGTAGGTCACAGACAAGGCTTGGATCCTGTGTT
GCTGTGGCCGTGGTTTAGGCCGGCGTCTACAGCTCTGATTCGACACCTAGCCTGGGAACCTCCATATGCCGCACCTA
GAAAAGGCAAAAAGCCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGAAAAGAAAGAAAGAAAGGCAGAAAAAGAATCTGACT
GCCGTGGCTTGGGTCGCTGTAGATGCACAGGTATGATCCCTGGCCCAGCACAGTGGGTTAAAAGATGTGGTGTTGCC
GCAACTGCAGCTCAGGTTGCACCTGTGGCTTGGATTCAATCCCTGACCCAGGAATTTCCTTCTTTCTTTCTTTCTTT
CTTCCTTCCTTCGTGGAATTTCTATATGCCATGGGTGTGGCCATTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGGTACTTCTTAAGC
TAACAAAAGCAGTGAGACCATCCTACAAGACGGGATCAGTAAATATATGACGACTCTAGCAGACCGCCTCCATTCAT
TCAACAAATACCTGCTGAGCATGCGTTACATGTCAAGTGCCAGACATACAGTGTTGACTGAAACAGACACCATGTGT
CTGTGGTGTAGAGAAGCTGGCAGGGAGGGTGGACCCTATTTTGATAAACACATCATTATAGGACTTCAAAACTCCAA
GAAAGCATAGGAGCACTTAACAGGAAGACCTCGAAGGCTCCCCAGGGGAGGGGATGATGTTTTAGCTGAGTTCTGAA
GGATACATAGGAGGCCCAGTGAAGAGGGATTAGCAAGAGTGTGCCTAACAGAGAGAAAAACATGCAAAGGCCCCAAG
AAAGGAAGGTCGCATATTTATTTATTTATTCATTTATCTTTTGGGGTTGCACCTGCGGCATGTGGAAGTTCCCAGGC
TAGGGGTTGAATTGGAGCTACAGCTGCTAGCCTACACCACAGCCACAGCAATGCCAGATCTGAGCTGTGTCTGTGAC
CTACACCACAACTCACGGCAATGCCGGATCCTTAACTCACTGAGTGAGTCCAGGGATGGAACCTGCATCCTCATGGA
TACTAGTCAGATTCGTTTCCACTGCGCCACATCGGAAACGCCTGCCCTCATCTCTTAAAACAGAAACAAAAAACCAC
TAACCACTAATATTTGTTTGAGATTCTGCCAAAGCCCCGATCTCCTCCCTCTGCCTTCTGCCCCAGCTGGGAGTCCA
CATCTCCTGGTAGGAATGAAATACATGCCTTCCTACCACCTATGGTTTCCCCTCTAAGCTCAGTACCCATGGACCCA
GCTCTAAAGTCCCTTGTTTCTAAATCTGTCTATTGATCTGATAATATTCATAATAGCTAATAGTTGGCTGGGGACCT
TTCTAAGCAACTGACATGTATTAGCTCATTAAATTCTAATAACAGTCAATGAAGGAGGTTCTATTCCTCCTCAGAGG
GACAGAGGCAATAAATTATTTTGCCCAAGGTCATACTGCTAAGGGAAGAAACAGTATTTGAACCTGGGGAATCTGAC
TTCAGATCCTACAAGAGGGGGAAGGGAAAGGGGCAAGAGGAGGGGGAGGGCCCGTGCCACCCAGCACTCAGGAGCCC
CACCCTCCTGCCGAGGCACTCAGGGCATCAATTTATAGATTTGGATTTGCCACCTCGTCCCATCTTTTTAGTAACCC
CTCCCTCTTCCTCATCTCACCCTCCTTTCCCAGAAGCCTTCAACACCTCAGGTCACAGCAACAACCACCCTGAAGTG
TACGGCATTTAACACATATTCATCCTTCAAGGCACAGCTCGGATGCCATCTCTTCTGAGCCTTCTTTGGTATGAACC
TAGCACAATGCCTGGCATACAGTAGGTGCTCAATAAATATTTCTAAATGAGGGAGTTCCCGTCGTGGCGCAGTGCTT
AACGAATCTGACTAGGAACCATGAGGTTGCAGGTTCGGTCCCTGCCCTTGCTCAGTGGGTTAACGATCTGGCGTTGC
CGTGAGCTGTGGTGAAGGTTGCAGACGTGGCTCAGATCCTGCGTTGCTGTGGCTCTGGCATAGGCTGGTGGCTGCGG
CTCCAATTAGACCCCTAGCCTGGGAACCTCCATATGCCTCGGGAGCAGCCCAAGAAGTAGCAAAAAGACCCCCCCCC
AAAAAAATAAATGCAAAACATAGATCCATCTCCAAGCCAAACATAATCTTGCCCTCCCTGAACTCTCACGTTCCTTT
GCTCTCTCTCTCTGACATCCTCCTTCTAGCCTGTGTTGTTGGGCTTTCATGGGTACCTCTGCCTGCTCCATCTACAG
CATAACCCCTTGAGGGTAGGGATTCTCCTTGGCGCACACTGTACCCCTCGCAGCATTTGGCATGAACAACCAGCTCC
AGAAGGAGCCCCAGATGATGAATCAGAAGATCTGAGTTCTAATTAGAAGTTAGACATAAGTTCACTGTTAAGGCATT
TCACCTACTTGTCCATCGCCTGAACAATGGAAACCTTGACTAAAGGAAGGGTTACCCAGGTTACCCAAGTCAGACAG
CCCTGGACCTAAATCTTCCTAAAAATGTGACCTTGAACGTTCACATTTAATATTGTGGAAACTCAGTATTCCTCATC
TAGAAATGTGGACTAACACTGACCTTCCAGGGCTGTTTTAAAAACAGGAGGGAATGAACAGTGGAGTTCCTGGCACA
AGCAAACACTCAATAACTAGTAGCCGCTAACATCAAAATCACCATCACCATCATTACTTTATTATAGCTCTTAAAGT
TTCTTCCACCTCTAAAATTCTAAGCTTGTGGCTCAGTGGCTTAAGAACCCAACTAGCATCCATGAGAATGTGGGTTC

【表１８－１６】

AATTCCTGGCCTCACTCAGTGGATTAAGGATCCAGTGTTTGCCATGAGCTGTGGTGTAGGTCACAGACGGGGCTTGG
ATCTGGCGTGGCTATGGCTGTGGTGTAGGCAGCTCTGATTCCACCCCTAGCCCAGGCATTTCCATAGGCCACAGGTC
TGGCCCTAAAAAGAAAAAATAAATAAATAAAATTCTAAGATTTTTTTTTTTTTTCATCTAGCCTTTAACCAAATGC
TGTCCTGGATGACATTCTTAAACAGCTGTATGTGTTTGATGGAGTTATTTTGTAAATCTCTTTTTTTTTTTTTTCA
AGGGCCTTACCTACAGCACATGGAAGTTCCCAGGCTAGGGGTCAAATCAGAGCTGAAGCTGCCAGCCTACACCACAG
CCACAGCAACACCGGATACCTGACCCACTGAGCGAGGCCAGGGATCGAACCTGAATCCTCATGGATACTAGTTGGAT
TTGTTACCACTAAGCCACAACAGGAACTCCTGTAATCCTCTTTAGCTACAGTGCTACCCACCTGTCTAAGGTTAGTG
CCCTCAGCTCACCTCAGACCAATTCACAAGGTGGCAAAGAATCTCCTGCCTTTTAAACCCCTTGCAGATGTTCAAAT
AGATTCCTCACATTGAAGAATGATGTGGCTGCAGTCTGGGTGCCAGACTACGGCCCTGAAGAGCAGCCAGAATCTGC
TCCAGTTACTGTGAAGAGAGAGTGTGCCCAGCACTGCAAAACAACCCTCTTTATGGGAGGCCAGCACCAATATGCAC
TTCTGGGCCTTTGGCTTCTGTGTTTTAATTTTGTGAAGTACCCAAAATATGGAAGTATAACTCTGGCTGCAATTCAA
AACAATCAAGAGTTCAGAGCTTGAAGGTTGCCTACACAAGCATCTCAACTCAGGTCAGGAACCCCATGGGGAACTTG
CTCTTCTGTTAGATTCTTTCAGCCCCTAGAATTTTTTCTTTTTCTTTTTCTTTTTTCTTTGTAGGGCCAAACCTGTG
GCATACGGAAATTCCCAGGCTAGGGGTAGAATCCGAGCTACAGCTGCCAGCTTACACCACAGCCATAGCAACTCCAG
ATCCTAGCCATGTCTGCAATCTACACCACAGCTCATGGCAACACTGGATCCTTAACCCACTGAGCGAGGCGCGGGAT
TGAACCCGAAATCTCCTAGTTCCTAGTTGGATTCATTTCCCCTGCACCACAACGGGAACTCCTAGAACTCTTCCTTC
TATTTGCCAAAATCTCCTGTCCTATGCTGCCCTCCGGACAGATGGTGATAGTGGTGGTGGTGATGGCAGCCAGCGCT
TACTAAGTACGTTGCCCTTAGTGCTTTATTCACAACTTATTTTATCCAACAACCCTATGAAGCAGGTACTACTATCA
TCCCCATTTTTAAAGATAGGGAAACTTGCCCAAAGTCACAGAGGAGGGAAGTGGTGGCACAGGACCAACCCCAGGCA
GCCTAGCTCCAGCCTCCACTGAGAATATCTCCTCAGTCCTCAAGTACCTAAGGGAGCCCCAGGGTCTCTGCATCCAA
CGCTGTCATCTTTTCTTCAGAGGAAGTACCACAGTTTCCTCAATTCGAAAAGGTTGGTTTGTAGACATTTGTTCACT
CTCTAGCTCGTCTTGTTTTTCTTAAAATGAGTTCTTCAGAATGAGAGGGAATAACTGTTCCAGAAGTGGTTAGATCT
ATGAAGCATCCAAAGGAATGACAGCTTCTTATTCTAGGGAATCCACCTCCTCCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTT
TTTGGCTGCACCTGCAGCATGCAGAAATTCCTGGGCCAGGGATCAAAGCCAAGCCATAGCAGTCACCTGAGCTGCTG
TAGGGACAAGACTGAATTCTTGAACCCGCTGAGCTAAGAGAGAACTCCCTAGAGAATCCTCCTTCTACTGATGGACC
TGAAGATGCAGTTCCTTTCTAAGTGGCCAAAATGGTCCTGCTGGCTCATCAAGTCTTAGAATTTAAGAGACATTCTA
ACGTTAATCCAGGCCATCATCCTGAACTTGAGGGGCTACTAAAACACTACCCATCAAAATATCAATGGTGATGACAT
AGCTCTCCAGGCCAAGTTGTTTTTTGGTTTTTTGTTTGTTTGTTGTCTTTTTTCCTTTTAGGGCCACACCTGTGGCA
TATGGAGGTTCCCAGACTAGGGGTCCAAGTGGAGCTGTAGCTGCCGGCCTACACCAAAGCCACAGCAACACCAGATC
CAAGCTGCGTCTGCAATCTACACCACAGCTTACTTCAACACCCGATCCTTAAGCCACTGAGCAAGGCCAGGGATTGA
ACCCACAACCTCGGGGGTTCCTAGTCAGATTCATTTTCCGCTGCACCACCACGGGAATGCCTTCAGGCCAAGTTGTAA
GGTGGCCTTTTTGAAAGAAAGTCCAAGCGGTATCAATACCTCTTAAGTCAAAGCCATCATGCATTTTGGTAGCTGCT
TGCAGACATTTCTTTCTGTCAGAAGCGTCTCCAGCTGGAATCTCCAAGGCATCGTAGTTTCCAAAAGCAAAGAAGCA
GCGTCAAATATTTGGGGTGAATCCACTGATGAATTTGAAAACTCAGAAATGTTTAATTCATTTTGCTTTCCAGAGTT
AAAAAAAAAAGACAAAACACCCAAAAGTTTAGCCAGGCACAAATGAATCACCAGCGACTCAGTGTGTTTTGCAGCAA
AAGTCAACAACTTGAGTTGTTCCTTTAAACTCTGCAAATATTTTAGGATTGCAAAAATCAGGGTGTATTTCTCATGG
AATTCCTGTCTGAAAGTTCTCAAGGTAACTTCCATATCTGGTCATATAAATAATTTAATATTATATCTTGGTCTTAA
CATGACCTTATTATTTCTGGCTCTAGCCTACCCAGAACTGCAGAGGTATAAAAATCAGGACAATGGCAACATGGCAG
GAAGGAAGATAATTAATTAGCTGGAAGGTACTTGAAGATCTAATGACTTTAAAGACGGTATTTAAGGGCTCAGGGAT
ACAGGAAGGGTAGAATATTTTCTTTCTTTCTTTGCTTTTTAGGGCCGCAAGTGTGGGATATGGAAGTTCCCAGGCTA
GGGGTCAAACTGGAGCTGAAGCCACCAGCCTACGCCACAGCCACAGCAATGCCAGATCCGAGCTGCATCTGCAACCT

【表１８－１７】

ACACCACAGGTCACGGCAATGCCGGATCCTTAAGCCAAAGAGCAAGGCCAGGGATCAAACCCACCTCCTCTTGGATC
CTAATTGGGTTTGCTGCCCCTGAGCCACAACGGCAACTCTCTGGAATGCTTTCTTTACGGTGTCAGTGAATCCTACT
TTTAATGCAAGCTGGTGACTTGGCTGATAACTAGGAGATTAGAGGAGACTTTCATCAACATCATTTCATCATGTTTC
ATAATTACCTGTTGATGTATTCCCAAAACACAACCATTACAGTTGAGACAAGCAGCATTGACAGAACCACTCTTCCT
TTGACATTCATTATTTTCTCCTGGGAAAAGAAAAGGAGAAGGGAAAATTAGATTAAATACACCCAGAGTGGAATATG
GTTTTTTAAGAAGTGCTTATACCAATATCTTTTCTAAAAGGAAAAGTTGATGAATAGTCAACGAGCGCTAAGGAGTG
CGTTCTACCTTAATTTGCATAGGCCTACACTGGCAAATTAGCCAAGTCAATGAACTGACAGGGCCGTCTGGGTTGGG
AAGGATACTAAGGCCATTTTGAGGCTCAAAGGGGAAGCATCCTGACTGATCCCAAGGTCCACCGAGATGTGGGAGAG
TGACGGGTTTAGTTAATGGTCCCTAAGGGCTCCAGCCGCCCCCAACTCAGATGCCCCACCTCGCATCACAGACTAGA
GGAAGCATCCGTTTCCTAGGTCTACTGTCCCTGATATACTGACTATGTACCTTATCCTCAAAGAAAAATATACCCTG
GTCCTTTATTTAATTTCATTTAAATTTTAGGGCCACACTCACAGCATATAGAGATTCCCAGGCTAGGGGTCGAATCA
GAGCTGTAGCCACTAGCCTATGCCACAGCCACAGCCACACTAAGTCCACGCCTTGTCTGCGAACTACACCACAACTC
ACGGACAGCAACGCCAGATCCTTAACCCACTGATTGAGGCCAGGGATCAAACCTTCGTCCTCATGGATGCTAGTCAG
ATTCATTTCAGCTGAGCCACAATGGGAACTCTCACCCTGGTCCTTTATAATCTAGGCTCTGCCACTTCCCACCCAGC
TTTTCCCCAATGCACCCACACAAGTGGCAAACAGTCGGTACATTCGTATTTCTTGATCGCTGCATGAAATTGTAGTT
GAAGAGGGAAGGGATGCTGGGTGGAATAACAGGTTGCGGAGTACTTTAATTTGGGTGGAGATAGAAAGATATTTATT
TCAAATGGAAAGGACAAGAAAAGTGTGGCAGCTAGCCACATATCAGCAATACTCATAAACAAAGAATGTAACAAAAG
ATAAAGTAGGGCATTACATAATAACAAAGGGATCAATACCAGAGGAAGACATAACATTGGTTAACATATATGCACAC
GATATCAGAGCACCTACATCTAGAACGCAAATATTAACAGACATAAAAGGAAAACTTGCACAATTACATAATACTAG
TAGAGGACTGATTCGCAACATTTTGTGGGTCTTGTGATTTTTTTCTTTTTAGGTCTATTTGTCTTTTTAGGGCCGCT
CCCGCGGCATATGGAGGTTCCCAGGCTAGGGGTCGAATCGGAGCTGTAGCCACCGGCCTACACCAGAGCCACAGCAA
CGCGGGATCCAAGCCTCATTGGCTACCTACACCACAGCTCACGGCAACACCGGATCCTTAACCCACTGAGCAAGGGC
AGGAATTGAACCTGCAACCTCATGGTTCCTAGTCGGATTCGTTTCCACTGTGCCGTGACGGGAACGCCAACATTTTG
TGTTTTAGATGTCATAGTTTACATCTTCACAGCTATCCTTCAACTATATAATTTAGTCTTTTAACATCTGTACTAGT
TTATTTAAGTGTTTGATGCAACACCTTCACTATATATTTGACTTTTCTAGTCTTATTATTTCCTTTCTGTATTTTCT
CATATCTTGTTACAGTTTTTTCTTTTTCATTTAATGAAGACACAAACATTTCTTGCAAGTCAGTGTAGTAGTTGGAA
ACTCAGTTTTTCCTTCTGGGAAACTCTTTAGTCACCCTTCAATTTGGGGAGATGACTTTAGAGCTTCCCAAGGGATG
AAGATAGGATGGGAAAGGATGACAAGGGCCGTGAGAAGGGATGAGAATATTTTGGAAACAGCATCTATACCAGGCAG
ACAAGAGAAAGAGCTGCTCGTGTTTGAAAAAAACAAAAGCAAAAAACCTGGACAAGAAAAAAATAGTGACTGACACT
GTCCCCCTTGAGTGGCTGGTGCTAGGCAGTCAGAAGGGGGGCAGAGGCAGTCAGAACCTGGAAAGGTATGGAAAGTA
GGGTGGGGAATCCCAAAAAGCATCTAAAGCTGGAGAATCCCCTGATCCAACTTCACCTAGAGAGACCCATCTGGGTG
CTGAGTGTGGAGAATGGAGAAAAGGACAAGGGCAGACCGTTCTCATGACCATAAAGAGGAGGTGGCCTGGCTCAAAG
GGTGGCTTGATTCAAAATATACTTTGGGAGTTCCCGTCGTGGCGCAGTGGTTAACGAATCCGACTAGGAACCATGAG
GTTGCGGGTTCGGTCCCTGCCCTTGCTCAGTGGGTTAAGGATCCAGCGTTGCCGTGAGCTGTGGTGTAGGTTGCAGA
CGCGGCTCGGATCCCGCGTTGCTGTGGCTCTGGCGTAGGCCGGTGGCTACAGCTCCGATTCAACTCCTAGCCTGGGA
ACCTCCATATGCCGCGGGAGCGGCCCAAGTAATAGCAACAACAACAACAACAACAACAACAAAAAAAAAAAAGACAA
AAGACAAAAAGACAAAGAAAAATAAAATATATACTTTGACAAATACCATATGATATCACTTATAACTGGAATCTAAT
ATCCAGCACAAATGACCATCTCCACAGAAAAGAAAATCATGGACTTGGAGAATAGACTTGTGGCTGCCCGACAGGAG
AGGGAGGGAGTGGGAGGGATCGGGAGCTTGGGGTTATCAGATACAACTTAGATTTACAAGGAGATCCTGCTGAGTAG
CATTGAGAACTATGTCTAGATACTCATATTGCAACGGAACAAAGGGTGGGGGGAAAATATACATGTAAGAATAACTT
GATCCCCATGCTGTACAGCGGGAAAAAATTAAAAAAAAATATATATATATACTTTGGAGAGAGAATTGATAGGAC

【表１８－１８】

GTGGTTGGTAATTTTGTTATCAGAGATGAGACAAGGAAGACCCAAGATTTCTGCTTAAGCAGGGGGGTTGTAGTATT
TTCTCAGATGGGCTGGAGGAGGAACAGGCTTGGAGGATAATAATCATGAATTCCCTTTTGGACGTGTGAATGTCGGG
GAGTGTGCGAATACCTAAAAGGGGACAGGGAGACAAGTGGACATTCAAGTCTAAAGTTCATCAGAGAGATGTAGGCA
GACCATGCAATCGGAGAAGTTGTTCATGGACCAAGGAACGTATCGGATCTGACGTGAAGGGAACGAATTTGATTACC
CAGGAGAGAATGCAGAGAGAGAAAGAGGAAGAGGAGGATGCTGGGCTGAAGCTTTAGAGGTAGGATAGAGGAGGGCC
CAGAAGGAGAGGACCAGAAGGTAGCAGAGACAGAAGAGTGGACACCTGGGAGCCAATGTCACTGCCTTTGTGAAGCC
ACTTCCCACCCCCACCCTGACCACGGCTGAAGCCCTTTTCTCTCCTCCGGCCCCCATCCCTCTATTCCTTTGCTGTA
CACATCGCCCTGGGAGTCGGCTCACCGGATAAGACCTGCATTTTGCTCTGCCTCCTCTACCTGCTTGTTTGAGCTTC
CTGAGGGCAGGAGGGATGACTTCTTCGTCACCCCTGAATTCCCAGTGCCCCACAGAGAGCAGAGAAGGCCGTCAATA
AATAATGAGTGGTTTGAGCTTCCTGAGGGCAGGAGGGATGACTTCTTGATCACCCCTGAATTCCCAGTGCCCCACAG
AGAGCAGAGAAGGCCGTCAATAAATAATGTGTGGGAGTTCCCGTTGTGGCTCTGTGGTTAACGAATCTGACTAGGAA
ACATGAGGTTGTGGGTTCCATCCCTGGCCTTGCTCAGTGGCTTAAGGATCCGGCGTTGCCGTGAGCTGTGGTGTAGG
TTGCAGACGCGGCTCAGATCCCGTGTGGCTCTGGCTCTGGCGTAGGCCTGCAGCTACGGCTCCAATTAGACCCTTAG
CCTGGGAACCTCCATATGCCGCAGGACTGGCCCAAGAAATGGCAAAAAGACAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAT
GACGTGTGAATGAAATGAGAATGGCACTGAGATGTGTCCTTTCAGGGGACGGGTTATTCTCCAAATATTTGCAGAGA
GGGTTCTGAGGTGACTCCAGGCTTAGATCTCAGGTGCTCCATCACCTCTGTTGTGAAATCCAGTTAAAGAAGAGAAA
GTATGGGATTATCAGCCATGTCACTCTATTCCTTCTTGCTTGGAAAGTGAGCTCTGTTTGGAAACCTCTGATTCAAT
CGCCACCTTTCGGATACAATCATGATAGGTGGTGTTCCAGAGACGGTGAGAAGATGGGGAGATGGAGCTTCTTTCCT
GTGAGCACCTCAGGTCCTGGCACAAACAGCCCGGGGCCCAGGGCAAAGTTACGAAATGCACGGGGCTACATGCAGCT
CGGCCCAGATGCTGGAAAAAGCCACTTGACTCCTACACCAACAGCATTAGCACTGAGTGCGAGGAAAGGCCTGGGTT
TGGGAGCAGACAGATCGGGGTGGAGACTGTGGCCACTGTGGCCATGCCTCTCTGCCGTTGTCTTCACTCCCAGAGAA
GTGTGGGTGGTGAGAGAGCTTGGGAAGGAGGTGGGGTCTGGAGACACCCACAGACTGGGTAACCCTGAACATGGAGC
AGTTTCTCAGACCCTCATCCAACTCCAAGCTCTGAAAACCAAAAGCCTGTTTATAATTCAGTTGGCATCCAGGCCCT
GACACGAGGCTATTTATAATCTTTATCACTTAGTGAGACTGTTTAAACATTTCTTTGCATAAATATTGATGTACATT
GTTATGTGCTGTTGCTGCACTGGAGGCGTTACATAATATAGGATAAATATTCTGCATTTGAAAAATTCTAAATTCCA
ACATATCTGGCCTTAGGCATTCAGGAAAGGGATGGTGGACCTCTAATTGATCACATTAGATGGGTCTCCTCATCTTT
AAAATGGGAATTAAAATGGTGATGACTGCAAGAGATGGTGTCCATAAAATATTTAGCATCATGCCCAGCATCATATA
AAAGCTCAAAAACTGCTAGTTTGTATTACTGGTATCCATAAAACAGGCTGTTGGGAGGATCCAGTGAAGACAGCACA
GCGCCTGGTACTTAGCAAGAGCTCAAAACGTATCGGAGGGAAAGGAATAAGCATTTTGGAATAAGAATGTGTTAAAC
AATAAAGTACAAATTGATGCAAATTAGGGCCTCTAAAGGTTTATCCATCTGTTCTATGCTGCAGACTGACTAAAAGC
TCCTGGGAAATGCCACGCAACTTTGATTTTCTTTGATCAAGCCCAGGCCATCCAAAGCCTTGTCATCCCCACCTGCT
GAGGATCAAACCCTGTGTAAGAAATGCGAAAGAGAGAAACACAAACTCCTGGCAGAGAACGGATCAGGGAGAAGCTG
GTATAAAATCAGACACACCTCCTAATCCTTTCTCCAAAGGCAAGTGTTTTTCTGTTTGTTTTGGTTTCAGGGTTTGT
TTGGGTTTTTTTGTTTTTTGGTTTCTTTTGGTCTTTTTAAGGCCACACTGGGAGTTCCCCTCCTAGCTCAGAGGTTA
ACAAACCTGACTTGTATCTGTGACCATTCAGGTTCGATCCCTGGACCCGCTCAATGGGTTAAGGATCCAGTGTTGCC
ATGGCTGTGGTGTAGGTCGCAGATGCGGCTTGGATCCAGCATTGCTGTTGCTGTGGCGTAGGCTGGTAACTACAGCT
CTGATTCAACCCCTAGCCTGGGAACCTCCATATGCCAAGCATGTGGCACTTAAAAGATTAAAAAAAAAAAAAATTAA
GGCCACACCCAAGGCATATGGAAGTTCCCAGGTTAGAGGTCAAACTGGAGCTATAGCTTCTGGCCTATGCCACAGCC
ACAGCAACGCCAGATTCAAGCTGAGTCTGTGACCTCCACCACAACTCATCACAACATCAGATCCTTAATCCGCTGAG
TAGGGCCAGGGATTGAACCCTTGTCCTCACGGATACTAGTAGGGCTCATTACCACTGAGCCACAATGGGAACTCCTT
TGTTTCATTTGTTTTTGATTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGGTCTTTTCTAGGGCCGCATCCACGGCTTATGGAGGTT

【表１８－１９】

CCCAGGCAACGCCGCATCCTTAACTCACTGAACGAGGCCAGGGATCAAACCCGCCACATCACGGTTCCTAGTCGGAT
TCGTTAACCACTGAGCCATGACAGGAACTCCTGTTTTTTTAATTTCAGAAATTAGCATCAGAGACAACTCTTGAAGC
CCCCCCCCCCTTTTCTTTTCCTCTGGACCGTAAACATGGCTTGAATCTGCTTACTTTTCGCTGTGGCCAGGCATCAC
TCTTAGAGACTTACAGTTGGAAGCCACCCAAATGAGCCAATATTGCCTCCTTTTGAAAAGCACTGGGAAGGGGTATA
TGCAAGCTTTCTGGAATCTGGAACCCTAGTGTCTCAGGAAAGAAGGGTTGCCAGAATGGCCAAAGGGTTTTTAAAAC
ATTTTTTTTTTTTCTCTGGATTAAAATGAGGCATTTGGCAGCCCATGTGGTCTAAAGCCCTTCACGGATGTGTTTGT
CACAGAATTTTCTAACTCTCTAATTCTCAAGATTGGTGGTTGACTATCTTACCCACCAAATAGGAAAAGTGGGGGTT
GCTTCTACATTTCTCATGGAAGAGGGAGAGCACAGGATTAGAGCCTAGAGAGCACTAGCACCCTGTCTTATAAGGGA
GAGTGTAACCACCTCAGCACCACCTGGGCCCCAGCCCTCAGAGGATCAGGTGAACCCAGCGGGCCCAGTTCCACCTG
AGCCCTCCCACCATCCCACAGGCCCTCCTGCCAAGGCGTTTGCCATTTCTCTCTGCTCCTGGGCCACTCCCACAACT
CAGCCCCTGCAGCGGTTTCCAAAAGAAACCACTTGCACCCCCACTCCCGGGCCTCGTGCAGACTGTGCTAAAACCCA
GTGCATTTCCCAAGGCAGGGCCACGCTGGAAAGCCTGTCATTTCTCCACCTTCCTCCTCCTCCTCCTCCTCCTCTTC
GGCTTCTCCATCCCTGGGGTATCAGACTCTTCCCCAAGGCCCATAAATTAATCCTTCCTGACCCACCCCTAACTTGT
CCCACACAGAACGGTACACACACCCCCTCCACTTCAGAGAAGCTCATGGTTTCACCGCAACTGGTCCAAGTCAAGGT
TTTCCTTCCAGACAGAGTTCCACTCTGAAAGGAATTCTAGTGGCCCTGTTTTTCTCCACCTCGTGTCAGGGGGAAAG
GTGAGCACCTCAGCTGAATCACAGAGCTCTCAGAAGCCCTGGAAAAGCCATTATCTTGAGAGAGCAGCGAGCAAGCA
GTGACAGAGGAAACCAAAGCTTCCAGCAGACTAAAGAATCTTCCTCTCTGCCTGTGACTCTTGCCCTGCCCCTGGAA
CCCATCCTGCCCTGCTAGCTCCACAGGACCCTGGCAAGGGTCAAGAAAGTCAGGTAGTGATAAGTGCAGCAAATGAA
ACACAGTGCGGGGGAGGGAGCCAAGGTGGGGAAGCCGCAGGAACTGACTGGGTGTTACTCACCCTGGACAAAAACCT
CCTATTTTTAGGCCTAACATTTAGATCCAGCATTCCAGGCAGAAATTAGGCCGGTGCTGGGACTGGAATCTGCAGCC
CTACATGCACTTGCCCTGGGCAAGTCCTCTGGCTCTGAGCCTCTACTTACACAGACCAAACGGAGCTTCAAACACCC
TCCTCCAGGGCTCTTGAAAGGACAAAAGGAGACCCCGTCTATGAAGCATGTTGTGCCTGATGCTCAGTAAATGCTCC
ACAAATGCAGCCAGAACAAGGGCGATGCTTTTTACGGGGAGAGATTCAGAAATGTGTGGCTCTGACGGCCGAGCTGT
GGCTCTGTCTGAGAGGAGTCTGGGCCCTCCAGGGCAGCACCACACAGAAGGGTCCAGGGCGAGCCCCCCACGCTGTT
GTGACTGTTGTTGGGGCCAGCTCAGGGTCCCCAAGCGCATCTCGTTTGCCTCTATCGCCTGGCGCGCATGTTGGGCA
GGGAAGGAAAGTCAGGCTCCAGGGTCACCCCAGCACCCACACAGAGCGGGTTTGTGAACCACACGCAGCTTTCTCTG
GCCTCAGTCTCCCCGTCCTTTGAAACATGTCCTGTGGGCTTAACTTCCCTGAATGAGCCAAGACCTGTATGAGAAGG
CAGCCACAGAGCTGGAAGGCTCCTTTTATGAGGACAGGTTCACTGGAGCTCAACTTGCTGCAGTGGCCACAGATTCC
TAGAAGTGGTGATCAAAAGATAGGATTGCCAGAGTTTCCGTCATGACGCAACGGAAATGAATCTGACTAGGAACCAT
GAGGTTGCGGGTTCGATCCCTGGCCTCGCTCAGTGGGTTAAGGATCCGGCATTGCCATGAGCTGTGGTGTAGGTCAC
AGACGCGGCTTGGATCCTGTGTTGCTGTGGCTGTGGTGTAGGCTGGCAGCTGTAGCTCCGATTTGACCCCTAGCCAG
GAAACTTCTATATGCAGCGGGTACGGCCCTAAAAAGCAAAAAATAAAAAAATAAAAATAAAAAAAGAGATAGGATTG
CCCACAAAATGTGTTGAGCCCTCAGGCCACTTCACCCAGAAGCCTCCGGGTCAGGCCCCCAGGCAGGCCTGGGGTGT
GGAGTGGGCAAGGCCCAAATGCTTCCTCCAGGTGAGGTGCTGCCCCTGCCTGGGGGAATCGTTCCAGCCTGGGTGCC
TGTCCTGGGGCTGCAGGTGGAGCCCAGGTACTGACCCTGCTCCCCGCACCTACCTGGGTCCTAGGAGCAACCTGCCC
CATCCAGGTAGACCTTGCTGAGCTCCTTGGAGCCTCTCACTTTGATCCCAAGGAGAAGGAGCTGAACATGATGCTAC
TTGGCTCCCTGCTCACAGGTCACGATCCAGACCTCACAATCACCTGGTGGTGCACCCCCCACTCCAGCCAGGATCAA
AGAGCTGAATTCTCCAGGACTCTGGCTGGACCCACCTGAGCAAGAAACTGCCAAAAGATGGGGCGTTTGAAGGACCT
GGAGCACCTACACACCCCAAGCTTTCCTCATGGTTTCAGTTACAAGATCTGTGTTTGGAGACCTCCCCTTGGGGGCA
GGGACCATGGAAAAGTTCCAGCTGCAAGCAGACCAGCTGGGAGTGGAAATCATCTCCTCGGGCTGCACCATCACGGC
CCTGGAGGTCAAAGACAGGCAAGGCAGAGCCTCAGATGTGGTGCTTGGCTTTGCTGAATTGGAAGGGTACCTCCAAA

【表１８－２０】

AGCATCCCTACTTTGGAGCAGTGGTTGGCAGGGTGGCAAAGCAAATTGCCAAAGGAACATCACGTTGGATGGGAAGG
AGTATAAGCTGGCCAACAGCCTGCACAGAGGAGTCAGAGGATTTGATAAGGTCCTCTGGACCCCTTGGGTGCTCTCA
AATGGCATCAAGTTCTCGAGGGTCAGTCCAGATGGTGAGTTAAAAGTCTGGGTGACATACACGCTAGATGGCAGGGA
GCTCATGGTCAACTCTCAAGCACAGGCCAGTCGGACCGCCCCAGTCAATCTGACCAGCCATTCTTATTTCAACCTCG
TGGGCCAGGGTTCCCCGAATATATATGACCATGAAGTCACTATAGAAGCTGATGCTTTTTTGCCTGCAGATGAAAAC
CTAATCCCTACAGGAGAAGTTGCTCCAATGCAAGGAGCTGCATTTGATCTGAGGAAACCAGCAGAGCTTGGAAAACA
CCTGCAGGAGTTCCACATCAATGGCTTTGACCACACGTTCCGTCTGAAGGGATCTAAAGAAAAGCAATTTCGTGTAC
GGGTCCATCATGCTGGAAGCGGGAGGGTACTGGAAGTGTATACCACCCAGCCTGGGATCCAGTTTTACACGGGCAAC
TTCCTGGGTGGCACGCTGAAAGGCCAGACTGGAGCAGTCTGTCCCAAGCACTCTGGTTTCTGCCTCGAGACCCAGAA
CTGGCCCGATACAGTCAATCAGCCCCACTTCCCGTCTGTGAGTTCAAACACACCCCTTGGTTCTAGTTTTCTGTGGC
CTAAGGAAATGTAAAGATATGACCTGTTCCAGGGTCAGGCTGGAAGCCCCTTCAGGAACCTGTCTCCTACGCAGAGA
TAAGATGAAGATTTAGAGGTTTTAAAAGTGATCCTGTGTATTACTCAGCCATTAAAAGGAAAGAAAGAACGGCATTT
TTAGCAACAGGGATGGACCTAGAAATTATCATGCTAAGTGAAGTCAGTCAGACAATGAGACACCAACATCAAATGCT
ATCACTTACATGTGGAATCTGAAAAAAGGACACAATGAACTTCTTTGCAGAACAGATACTGACTCAGAGACTTTGAA
AAACGTATGCTTTCCAAATGAGACAGGTTGAGGGGTGGGGGGATGCACTGGGGTTTTGGGATGATCATGCTATAAAA
TTGCATTGGGATGACTGTTGTACATCTATAAATGTAGTAAAACTCATTAAGTAATAAAGAAAAGAATGTAAAAAAAT
TAAGAAACAGAAAAAAAAGTGATCCTGTGAATTAAAATTACACAAATGGTAGTTGTCATGATAATCTGAATATTGAT
TTCTTTCACAATGACTGGCTCCAGGCCAAGTCTAATGGTCAGCTCTATTCTCTGTGTAGTGAAAAAGACCCAACCAT
CAATGTCATCTTCTAAGCCCTGACCCTAATCCAGAAGTGGTACCCAGATCCTTGTGTTGGCTCTGTCTCTCCACTCT
GCTTCTTTTCACTCCTTCTTTCTTTGATCCTACTCATTCCTTTTTCCCTTCCTCTTCTACCTCATACCACCTTGATC
TGTGCAGCACTTTGGAGTTTTCAGAGGTCACTGAGCTCATTCAACCTGGTGGTAGAGGGACCTCTCTGCCTCAGTAA
AAGAATAGATGATGAAGTGAGCCACCTGAGAATTAGGGGAGGTAAATGACCCACCTAAAGGCGCACAGCCAGGAAAA
ATTTAGCCTGGATTCAAGATCAGGTCATGCAAATTCAAGTCCTTCTTTGCCTCCACTTCAGTCTTCCAGAGCATTCC
TGGAGTCATTAATGGGAAAAGGGGGGGTCTGACCCTTACTCTGTTAAAGCCAGACCTTCTTTCCAGATATCACTTTT
ATAAGAAGCCCTAGTCAGAGTTTAAATGTATCTCTGAGCCTTATAAATAGTGTGACTTAAAATACAAGATCTAAATA
TCCAGAAAAAAAAAAATCTGTGAATTTGATTCTCCGCCTTTGGGGTTACTAAGAAAGCCCAGCCTAGCCAAGACATGG
GAAGGAAGCCGCTGGAGACAAGAGCTGTGTGAGTTCGAGGAGAGGGCCTTGCTGGGACTGCACGCTGCACCGAGAGC
AGACTGTATTTGGTATACGAGGCGGAGTTCCCTCCTCTCCTAAACAATTGAATCACGAGTGATGGGTTTGTGTTGAT
GGTTTTTAAAGAAATGTTATCTTATACTCCTCTACACTAATAATCAGTTGAAATAAAACCAAAATGTGCACCCTCAG
AAAAAAAAAAAAAGAATAAAAAGAAACTGCCAAAAGACTGACAGCACTAATAACAAGTTATGAAGCTGAAAGAAGCT
TCTCAAAACTCCCAGGAATAAAAAGCAACCACTGATTAACCATGCTAGAGGCAGAACTGATTTGTCTTCCTTTTTGT
CTCTCTTAAAAATGATACTACAGGAGTTCCCGTCATGGCACAGCGGAAACAAATCCAACTAGGAACCATGAGGTTGC
GAGTTCAATCCCTAGCCTCGCTCAGTGGGTTAAGGAGCCAGGGTTGCTGTGATCTATGGTAGGTCACAGACACAGCT
CAGATCTGGCGTTGCTATGGCTGTGGCGTAGGCTGGCAGCTACAGGTCTGATTAGACCCCTAGCCTGGGAACCTCCA
TATGCCATGGGTGTGGTCCTAAAAAGACAAAAAGAAATAAAAATGATACTACAAAAATCATCAGATAAAGAGATAGT
TCAAAGTATGCAGCCAAAATATGAGAGGTACATCAGACAGCTGAGTAATACTAATTATTTTTATATTATTTTCACGT
GTTATGGTTGTTTTTCTGAATTTGGTCCTATTTAGAGTATTGGTCAGTCTGTGTTAGCTGTTGGGATGGCACCTCAT
ATTCTAAATGCAGTCAGCCTTCTGTATCCATGGGTCTTACATCCACAAATTCAACTAACCACGGATGGAAAATACTC
CAAAACATCACATTCCAGAAAGTTCCAAAAAGCAAAACTTAAATTTGCTGCATACAGGCAACTATTTGCGTGGCATT
TACATTGTATTAGGAATTATAAGTAATTGCAAGGTGATTTAAAGTATATGGGAGGGGAGTTCCTCCGTGGGCTAGCT
GGTTAAGGATCCAGTGTTGTCACTGCTGTGGCAAGGGTTCGATCCCTGGCCCATCAACTTCTGTATGCCATGGGCAC

【表１８－２１】

CGCCAAAAAATAAATAAATAAAATATATGGGAGGCTGTGGGTTATGTGCAAATACGATGCCCTTTTGTGTAAAGGAC
TTGAGCGTCCTGGGATCTGGTATCCGTGGGGTCCTGGAACCAATCCCCTGTGGATACCCAAAGACGACTGCATTCAA
TCCCCAGCCAAATCATGTGTCTGCAAATTTGTGTTCCCTTTTCTTAAAGCAGGCCCTCGATATTGAATAAGCTTCCT
GCAGCACTTGGATGCCCCCCAGCTGAACCAGACCAGGCCTCAGGCTAAACGCTTTACCAGAGGTTTCTCAGATAAGT
CTCACAACGTCCTGTGAAGTCATTCTAGTGTTATCTCCACTTTACAGACATGCAAATGGAAGCTCAGAAAGGTGAAG
TGACTTGCCCAGTGTGTCACACAGCATAAAGTGATGGAGCTGATATTCAGGTCCAGAGAGCTGGCCTCAGGGCCCAC
CCTTTTAACTATTCTCAGTAAACATGAAGACTCACCCATGGACTAATCACCCAGGGATCTTTGGCACATCCTCTCAT
TTTGCCTTTCACGATGATCACTTAGCAATTGACCCAAAGCTAGCCAATCATGGGCTAGACTCAGCAGGGGCCAGCTT
CTCCTCGGCCCAGCTGGCGAGCATTGGCTCAACTCCTCTGCCATTTCCAGGAGCCTCCTGCGTGCCTGGTGTGAGCC
TTCCCCATGCACGCCATCCTATTCACCCCTCATCATGGTCAGTGCGGGGGCTTTTTAGCTGAGGAGACCGAGCTTTA
GCAAAAGCTGAGATCGCTGGGCTCCCCCACAAGGGGGGCGCTGAGTTTGAAAAGCAGACCCTCTGCCTCCCAGGCCC
AGCTCTTGGCCGGGGGATGGTGCTGGGGGGAAGGAGGGAGAGTCCTGCTTTATCTAAAACCTCTTTAAATTGGCTTG
CATTACAGGGAAATGCTCCCTGTTGGAAGAAACATGGTATAATTTGGGGGGCAGGGGTGGGGGGGGAGTAGTGCACG
GAAGGCTGTTTCCAGTTATGTTTTTCATTATAAGGGTCAAAGCAAACACAGACGCAGGAAGCTAAGAGACAAGCCTC
AGACTAAACATACGACCAGCTGTCGCTCCAGCCATCACAGACCTGTTCTCGGAGGGACATCTTGTAGGCCCCTTTCT
TGAATCCCCTTCAAAAATCTGAAGCCTGGATCCAGCCAGCTTCTCCTTGCTGCCTGGCTCAGAAATCATGGTGCAAG
AGTTTTTCCAAGAGAAATAGGGCGAGGTACATGAAGGATCGGTGCTGCCCTGAGAGGGCACTATGTCCGCCCCCAGC
ACAGGTCCCGGGCCTGAGACTCGTCCTCCTGGCCCCACAATGGCACTGTGTGGCCCACACAGAGAACCCCAGGCTGT
AGCCACACCCCGTGAGGTCCTGCCGGGCAGCCAACGAAAGCAGAACCAACAGTGACTGAGCCAGCATCCTGCCAGCT
CCCACTCCTAGATCCGATGCCGGGGACTGGAGGACTTTGTCTTCTTTCAGAACAACTGGGGGGGAGCAGCAAGAAGTC
AGGGGGAGAGGGGGGCTCCTCTCTCCACGCTGCAGCCAGCTCATGATACCCACCCCCCCGGTGACCCCAGCAAAGCG
GAGGCAAATCATTTCAACGTTTCACGTACCTCATCCTCTGCTTCTCTCCCCCCAGAGTAAAAGGCGAAGCAAGTTCT
AGTGAGCTCTGCTCTGCAGAAGGAGGCAGGGCTGGGAGGAAGGGAAGGTGCTGCGTTCCAACTCCTGTCAAAAGAAT
AAACAGCGGTTTCACGAAGAGGAGCGCAGACGGATCCCACAGCAGCCAGGGGCCTTGTTCCTCCTTGCTCGCCCTGG
GAAGTGGGCTGTTTATCAGGCCTGTTGACTCAGAGCTGCATGCCAAGGCAGAGACGTCTCTCTCCGGCCCAGGATCG
GCCCGGCCTCCTTCACTAAGCGAAACTACAGGTCCAAACTAGGCCTGGTGGTGGAGGAGGGACAGCCACCACCCTTG
GGAGAGACACACAGGCCGCCCACATCACCCACTCCTCGGCGAAAATGAGAACCATTCTGAACCCAAACCACCCCAAA
TGACAACTAGCAGGGACAGCCAATGGAGAATTTAAAAAGAAGGGGGCAGAAAATGGAGAGGGGTGGCTAAAGGAGAG
CATCCTCAAAACTCCCGTTGAAATGCTACCTTCCGAGCCTCTTGTTCGCATCCTTTAGGCTTCAGAAGTTGTTCTGT
TTGAACACTATTTTTATAGAATGTTCTGAGATCTCCTGCATGGCAAGCCAAGCTATAAGAACTTCAAAAGGTCACTG
AGGCCCAACCCAACTCTTTGGCTGAATAATGCTTAACCCTCCCCACACCCACCTCCTGCTCCCAAAATAGAATTTCC
TAGCTGGAAGAGACCTCACAGCAGTGGATTTGTAAATGTCGCAACAGCTAAAGCTTTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
TGAAGTCATTCTCAGAACCCCACTATGTAAAACAGAGGACACAGGGGGCTTTGGCTGAAGGAGGGAAATGAAGTAAG
TAGGGGCTCAGAGCCCCCCCACCCATTCTTCCCAAGTGGCCCCAGACACTTCCTGGGAGTAGAGCCTAGAAACCCCA
GACTAAGGAGAAGGGGCCGAAACCTGACAGAAAGGAGCCAAGAACTGCCCCCTCAGCTTCCAGCGGATGGATGCCTA
ATTTAGCTTCTCACTCCTGTTCTGGGGAAGAAATTCACCGCCCCCTCCTCTGGGGCATGAGCTAGTTGACCACAGTC
TTCAAGATCTGCTTAATAAACTACTGAAATCCTCCCTGCTGGCATCTACTAAAGCTGAACCAACCACACCTCATGTT
CCAGTCATTCCGCCCCAGATTAATACCTGAAAGCAAGTGCATTTAAGTTCAAACAGAGACGTGACCTGGGACCAAAA
GCTGGAAAAACCCCAAGGCCCATCATCAGCCAGATCAGGTGTGGTCCAGGTGAGGGTCACACACATCCGTGAGAAGG
AACCAGCCACAGCTGCTGACATCAACAGGGTAAATCTCACACATGGTACTGAGTCAAAGCAGCCCTGGATGCTTGCA
TTTATTTAACGTTCAAAAATAGACAAAACCGGGAGTTCCCGTCGTGGCGCAGTGGTTAACGAATCCGACTAAGAACC

【表１８－２２】

ATGAGGTTGCGGGTTCGGTCCCTGGCCTTGCTCAGTGGGTTAAGGGATCTGGCGTTGCCGTGAGCTGTGGTGTAGGT
TGCAGACTCGGCTCGGATCCCACGTTGCTGTGGCTCTGGCGTAGGCTGGTGGCTACAGCTCCGATTCGACCCCTAGC
CTGGGAACCTCCATATGCCGCAAGAGCGGCCCAAGAAATGGCAAAAAAGCCAAAAAAAAAAAAAAAAAAATAGACAAA
CCCAGGGAGTTCCCATGGTGGCTCAGCAGAAACAAATCTGACCAGTATCTACGAGAATGCAAGTTCGATCCCTGGCC
TCACTCAGTGGGTTAAGGATCCAGTATTGCCACCAGCTGTGGTGTAGGTTGCAGATGCGGCTCGGATCCCATGTTGC
TGTGGCTGTGGTGTAGGCCAACAGCCACAGCTCCAATTGGACCCCTAGCCTGGGAACTTCCATATGCCCCAAGTGTA
GCCCTAAAAAGACAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGACAAAACCAATCTGTGGTGCCAGAAGTCAGAGTGGGAGTGGTAGA
GACTGGGAAGGGGAGGCTCAGAGAGCTGCTGGGGGAGGGGGGGGGCTTGTCATGTTGTTTCTCGAGCCAGGTAGTGG
TTATGCAGGTGTGTCCACCTTGGGAAAATGCCTCACAAACATTCCCTTTCAGTGTGTGTGTTAAAAACAAAGATGCA
CAGAAATCTTCCTGCTGGAAGCTGCCTTCTCTTGGGAATTCTGACTTCCCCTGAGTCTACAGGGTCTCAGGGCCACA
GGGTCATGGATAGACCCCGTTTTTTCCTTCTCTTGGGTTCAACGCCCCAATACCAAGCACCACAGAGCACCTAAGTA
CGGACTCAGGGAAGATCTTTCACATTAAATGATGCAGGCAGCTGGACTGTGGTCAACTGGGAGGGAAAGTTCACAGC
ATTTGGAGGCTCAGGAACTGGGCTAAGATAAACTGGTCCTTTCAAGAAGCAAGCACCCAGGAGTTCCCATCGTGGCT
CAGTGGTTAACAAATCTGACTAGGAACCATGAGGTTGCGGGTCCAATCCCTGGCCTCGCTCAGTGGGTTAAGGATCC
AGTGTTGCCGTGAACTGCGGTGTAGGTTGCAGACGCGGCTCAGATCCCACGTTGCTGTGGCTCTGGCGTAGGCTGGC
AGCTACAGCTCCAACTTGACCCCTAGCCTGCTGGGAACCTCCATATGCTGCAGGAGCGGCCCTAGAAAAGGCAAAAA
GACAAAAAAACAAAACAACAACAACAAAAAAAAGCAAGCACCCATCATGGTTGCCACCTTCCAGTTTACAAAGCAGC
CTCTCTCCTTTAACTCAGCAAATCCTCAGGCTCACCCGCCCCGGGTCAGGGAAGGGAGGGAGGCACTGGGAGCCTCT
GTGACTTGCTCAAAGTTGCCGGCTGGTGGGTCTGATGCTGCCCTTCCTCCTGAGCTGCCTCTGGGGAACACCCTACA
GGTTCGTGGAATTAGAGGCTCCAGGCTCATGAATCAGAGCACGACAGAGTATGCAAACTTGGAAGGCAGAAAATTCA
ACTTCCAGAGGATCCGACATGACCTTCCTCCTTCTCCGACATACCCTGATGCCCAGACTCTCAAAACAAGGAAGCAT
GTACTTCCGGTCATTCCTTCATGGAGAGGCAGGGAACTGTAGCAAGTGAGCCTCAGGTCTGCTGATCAAAGGAGGCC
AGTGGCCATCCAGGTAGGAGTTTGGCACGTTTCCCAGCCCAGCCAGGCCGACTAATCTCATCACTCAATGTTCCCCA
AGGCCCCTTCCAGCCCTAACAGTCCATAGGCCTGTCAGATGACAGCCAGCATTCAGAGCCTGTCCATCTGCCATGTC
CCCTGCAGAGGAGTGCAGGGCCTTGGAGCTGCGGCTCAGCAGCTGCAGCCCAGGTGTGAAGGGTCCCGGCTTCATGC
CCCAGACCCCTTCCACCTGAGAAACACAAAGGTCCGGATTCCCACCCTGTGGGAGAGGGAGAATTAAGTGTTCTTGG
CAAAAAGTGCTACAGATACAAAGATTGCAGCTGTCACTTTTAATCCTAAATACGTTTAGGGCAGGTATAAGACATTC
TTGCTGTCACTTGTGAGTGATGGAGCAGTTTAGTTGGTTTCCTCTTCCGTGTGGTGAGGATAATTATAATCCCCACC
GCTCGGGGTGGGTGAGGGGCCTAGAGCACCGTGGTTATGAATGTGGACTCTGGGCCCAGGCTGCCGGAGTTCGAGTC
CCAGGCCTGCCCATGTGCGATCCTGGGCAATGTGCTTAACCTCTCTGTGTCTCTGTTTCTATGGCTGCACAATGGGA
ACAACAGCAGCTGGATGGTAGCTGGCACATGGTAAGTGTCTAGAGATACGTATTACCCGATATTGCAAGAATTAAGG
AGACACGCCCGGAAAAGTGCTTGAGGTGCTCAATCATTGTCCGTCTCTGCTGTTCTATTAATCCGAGGCTGCAGCTC
CTTGGAGTTTACATTTGTGTATCAAATAGTCATTTTGACCACGTAACCCTGCAGGTGGGGAAAGGTACGGAGGGAAG
GGTTCCTGGCACGACGTTTCCGTTACTGTTAAGTACTGCCCCCCACACACGCCTGTGAGTATCAGAGCTGAAACGAT
CTTGGCAAAAGCCCACATAATAAATAACGGCAGTCAAGAGAGGTTGCATCTATAAGTCTATTTCCTTGAGAAGAGCT
GGAAAAATGAAATCATGATGACTCTTCCCAGGCCAGTACATTGCTAATCATCTTGAGATCTGCCTCTGCCCCAGGTA
ACTCCAGGACAGACTCCACCAAAGCCATGCTGAAGCACTCCTGCCTCTGCAAGCATCCATCCTGAGCCTCAGCCCTC
CTCCTGCACACCAGGAAGTCCCTCTCTGGGGCTCATGTCAGTCCTTCAAGCTCTATAGGTCAGACTCTTCCTAGAGA
AGAAAGAAGCTGGCTTTGTTGACAGCTGGGGAGATGTGAGGCGCTCCCACGGAAGGGCGAGGCCCGGGTACTGATGA
CACCCTGGGCTTGAGCACCAGCACAGGTGGCTGGAGGATTTCCCCACCCAAGGAAACCGCTCTATTCCTACCCTCTC
TTGGTCCTTCTCACCCCTTCCTCAGGCCAAGGACCCCAGATGGAGGTGAGAAAGAAGCACCTGCTCCTTATTCACAA

【表１８－２３】

TTGGGCAGTAGGTGCCAGGGGGTACCCTTGCCCCCGACCCCCCACAGAAGTTCTCACTCTTTCCTCAGTAGAGAGAA
CCTCAAAGTCAGGTAAGTCAGCTCCCTGCCTCAAAGCAGGACTGCTTTTTGAACACGTGATAAGCTCATCTTCCGTC
AAGGTCACACCCACGCCCCGTTTAGAGCCCACTGCCATCCACAAAAGCCACATAACATAGAGGCTAAGTAGGAGAAA
TATTACAAGCCCAAGTTATAAGAAAGGGAACTGAAGATCAGGGAAGAAACTTACAGAGTCGTATGGTCTGAGTCAGC
AGCCCTGGAATGGAAGACAAGTTTGGGGTCTTTCTGTGAGTCTGTCCCACCTCAGCCTCGTACACCCCTGGTGGTGG
TGAAGCCAGACCAAGCTGGGGATGCTAACGGAAGCAGAACAAGAAGAGGGTCATGAACCAGATTCCACTAGAACCCA
AGTTCTTTGGGGGGTGGGAGGGAGCACTTGTCTTCTGTCTTGGTCACTTCTGGGCTTTCCTGGTACCTGGAACAGTA
TTTGACATCTATCAGACGTTCAGTAGATATTTGCTGAATTAATGCTGAGTGAAAGCCTACAGGAGCCAGGCAGGCAG
CAGAAGTATGTGAATTTGACCAGGTAAGGATGGACTGTGATAAACTAGCCAAATCAGATCAAAATCAGATTTTAAAA
AGAAAACAGGTTTCCCATTGTGGCTTAGCAGAAACGAATCTGACTAGTATCCATGAGGTCTTGGGTTCGATCCCTGG
CCTCGCTCAGTGGGTTAAGGATCCAGTATTGCCACCAGCTGTGGTGTAGGTCACAGACACGTCTTGGATCTGGTGTT
GCTGTGGCTGTGGCTGTGGTGTAGGCCGCAGCTACAGCTCCAATTCAACCCCTAGCCTGGGAACCTCCATATGCCAT
GGGTACGGTCCTTAAAAGACATAAATAAATAAATGAAAAAAGAAGTACCCTTCTTTGATTACAGAATGTGATATACT
GGCCATAGATGACTCCTCTTTTAAGGGAAATTGTTTTGTGCCAGAAGCGAAAAGTATTGTTTGAACCCTTGCTCCCC
AACCTAGGGGATGTAGGCGTGTCTGTCCCTTCTCTGTGCGTCTGTTTTCTCATCTGTGAAGTGCAAGGTCCCTCCCA
TTTCCACTCCATCCTGCCTGGGCCTGAGTCTGAGGGTAGAGTTGTGAACTGGGCTCCTATAGCAGTCTGACTGGGGG
ACTCAGAAGGCTTCATGGAGGAGGGGATGTGACCAGACCTTTCCAGATGGGCTTCCCCTGCCTCCCAGGGATCTGGC
ATATCAGCCTGCACAGCCACTCACCCTTCTCTTCCTTCTCACTGAAGACAGGCTGAAAAACTAACCTGCCGGGGGAG
GCAGGCAGCCCCACACTTCAGAATTTATAAATCCTCCTCTGCTCAGGCTCAGGCCCAGTCCATCCTGGGAGGTGCTG
GAGGTCATTTTATGAACCAACCACCTTCGGCTTTCGGGGCGTAGGGATGGGGCAGGATGCCACAGAATCACCAGCCC
ACTCACGAGCCCCCCTGAACCCTTCCCAGGGTGACAGAAAAGAGGAAATGGAGCACAATTCCGGCCCCAAGACAAAG
AAACTCGGCCAAGCAAAGAGAAGGGAAACAGCTTCCTGAGTCAGGGGACTTGGAATCTGCTAGGGCCACAGGGAACC
TTCCCCCCATCATGGTGAGGCTGAGGTGTGGACTCAAGCAACTGAGAAGATAAGGACAGGTGGGTCCGCCCCCACCC
AGCTCAGCCCAGAAGCATTTCTTTCCAAAGCGCCCGTGGAAAGGAGTGGTTTGCAGTGAAGAACATTTTTCAAAAAA
ATCGAAGTCTAATACTAATAATATAACCAGATAAAAGAAAGGCCAAGAAAGTGCCATATAAATCCAAAGACACGGTT
CCACAGGCCACGTGGCCACAGGCACATTTTTCCCCTCCTGGGCCTCACGCCCCGTGTGGGCACTGACGGAGTCGAAG
TGGAACATTCCCAGGACCCACCTGGGCTCGGTGGCTGTGAAGAGCCTGTTGTTACTTGCTCTGCAAACCTGGCTGAT
GAACATGCAGCCTTCAGAGCGCAAGGTCACCTCCTCCAAGATCTGCCTCCTGGCACAAGTGGATTCTCACAGCCCTG
GTGTGGCCTGCTGGTTTCACGGCACCTAGAGCGCAGGTTCTTGGACATATGTCCATCTCACTCTCTGCACGCACATT
CTCAAGGGCAGCAGGGAAGTCTGCTTTAGGTCAAGGTCCCTGGTGGTCCTCACCACAGGGTCTGGTAGAGAGGAGGT
CTTGAGGATCAGTAGGCTGGTGACAGATGGACAGATGGACTTGCTGGGGCTACTGTAATAAAGCACCACAAAGTGGG
TGGCTTAACACAGCAGAAGTTTATCCTCTTATACTTCTGGAGGCCAGAAGTCCAAAGTCAAGGTGTTAGCAGAGCTG
GTTCCTTCTGAAGGTCATGAAAAGGAATTCTACAGGCTTCTCTCCTGGCTTCTGGTGGTTGCCAGCCACCCTTGGCA
TTCCTTGGGGCAGCATAACCCAACACCGTCTGCATCATCACACAGTGTTCTCCGTGTGTGTCAGCCTCCAAATTTCC
CTCTCTTTAGAAGGACAACAGTCACTGGATTGGAGCCCACCCGAATCCAGCATGACCTCATCTTAATTTGAGTCATC
TGACAAGAATCTATTTCCAAAAAAACTCATATTCATAAGCACTGGGGATTCGGACGTGAACCCATTTTTTTTTTTG
GAAGACACAATTCTACCCACTAGAGACCGTTTCCCAAATGCCTATTGGCTGGGAGCGTGTAAACACTAGCAGAACCA
CCTGTGAGGGTGGAAACGCTGCATATAATTACGGAGTTGAAAGCGAAAGTTTGGAGGCAGGCGGGGAGGTAGGGGTG
GTCTTGAGAAAGAGGAAAACATCTTAGAGCATCTCTACTTGGCCAGGATTATAGGAAGAAGAGAAATGCCTCCCCGG
GACAGGCATCTGTGGGATGTCCCGCCGAAATGCTGCCGGTCTGTCAATACTCAGCTCTGGGCATCACAGAGCCATGA
ATGGGTAAGCTTCCTCCCAAGAGGAGCAGGATGTGAAAGAAGAGGGGGCCCTGGGGCAGCTGGAACCAAGAACCTAT

【表１８－２４】

GGAAGCACAGAGCTGGGCACCAGATTGCAGTGGGTCAAGGAATGAAGGTCAGGTGAGAAAGTGACGTGCAAGGACCT
CTCGCCAGCAGCTTGCCTTGGGAAGGGCTGGAGGGAGGGTGCCAGCTAGAGACACATGGAGCAAAAAGGAAATACCC
TTGAGTACACTGCTGATAATGAAAAGCCCTTAATGAGACAGAGCCGAGGAGAGGAGGGTTTGAAGATTCAGAGGAGG
GAGAGGATGGGGGCTGAAGAGCATCTCTTGGCGGGGAGATGGGGGTGCCACCAAGACAGGCTGAAAGTGCTCCCCCT
TTTTGAAAGGAGCAGGAGACAGAATGGGTGGGTTGGCAAGTCTGGGGATAAAGCGGGTAGGTGACAGGCTCCAATCC
AGAGCAGCTGAAGCGAGGAGGGAGAAGGGGGCCAGGAGGCAGAGAAGCTGGAGAGCTGTGCAGAATCTCATCACCAG
GAACCTTGAACTTGCACCTGAAAAATGGGCATTTCATCCTGAAAGTACTAGAGAATCCTTGAATGCCACTAGGCAAA
GAAAGTTACACGATTTGCTTTTTAGAAGACTTCCTTGGCTGAAGGATGAGGGAGCCCAGCCAGGAGGCTGCTGGCCA
ATGTCAGAGGAAAGAGTAGAGACCTAACCCCACAGGTAGAGCTGGAAGACAAGAAAGAAGTGGCATCTTGAGACATA
GGGTTACATCTATCTTACTTTCTTTCTTTCATTTTTTTTTTTTTTTTTGCTTTTTAGGGCCACACCCACAGCACATG
CAAGTTCCCAGGCTAGGGGTTGAATCGAAACTGTAGCTGCCAGCCCACGCCACAGCCACAACAATGCCAAAGCCGCA
TCTTCGACCTACACTACAGCTCACGGCAACGCCAGATACTTAACCCACCGAGCAAGGCTGGGGATCGAACCCCGCAAC
CTCAAGGTTACTAGTCGGATTCCTGAGCCACAATAGGAACTACCGGGTCACGTCTTTGAAAATCTGCTTCAGTGTTA
CTTTAGAGAAACTGTCCTGGATTTAAAATTACTTTCCTTTTGTAGTTATCTATCTTTCAATTTTATTTCTTCTTCTA
CCAGAGTGTCAACTCTGTGGGCAGATATTTTTGTGCGTTTGGTACCTGTGTGGAAACATCTGTCTATTACAGCCCCT
GGTGCTCCGTACAGCTTTGTAGGCTAAAATGCATGCCTGGTACAGTGCTTGGCACCTGTGTGTTCAATAAACATGAA
CTATGGTGATAACAACAGCAAGAATAACAGTGAGCAATGGGATGAAGGGAGTGAGGCAGAAATGAGACTAGTTTGGT
GGGACTCAAAGTGTGGACTGAGCAACCGGTAGCATCAGCATCACCTGGGAGCTTGTTAAGAAATGCAGAGCAGCAGG
CCCACAGCCCAGGAACCTGTGTCTGCATGAGGTCTGCAGGTGGTCTGGGAATGGGGCTGGTTCCCAGGTTTCTGGTT
GAAGGAGGAGAGTGGGTGGCATCGCTGCTGACTGACATGGAGCGGCGGGGCTGAGAGGAGGGGGAGTCAGTGAGTTC
TGCTCAAGAGGTGCTGAGTTTGAAGAACCTGCAGAAGTCAATTCAGCAATGTTGTCCCAGAGAGAGAGCCCGGGGAG
AGCCCAGTTTCGGAGCTGCCAGCCCAGCGTGCAGGCAGGAGTCGGCAGGTCTTCTGTGTGCCAAGGGAAAGGAGCAC
GGAGAGCAGAATGGGGCCTCCTTAATGGGCACCGCCTTGAAATCTGAGGGGCAGGGCCGAGAGGCAGGAGGAGAAAC
AAGAACAAAAGTTGTTGCTGGGAGAAACCCCATCTGAATTCTCAGCTCAGCTCCACCCGTGACCGCCTCTGGCCCTG
CTTCCCCTGGAAGAGGGAAGGCCACGGACAATTGCTCGGGCAAGGTTGCTGCTGTTTGAGAATCCCAAGGAGCGGGA
CTGTCAGGCAAACAGAGGGGTGGCAACAGAGAGGGGTCCCGTTTCCAGCTGTACCTCCAACTCCGGCAACTCCCTGC
GTGCCTGGTTGATTCCCGCCCCCTTCGGATGACAAGGTGGGGCCGGGGTCTCTGACCATGTTGCCTGCCAGCTCTCT
GGGCTCACCCCTCATGTCCGGCCACAGACTCTAGGGGAAGACCCCAGCAGAGCATAATGGCAGCTGCCTTCAGAGCA
CGTGAGGAGGCTCCAGAGGCCAGACCAAGAGGTGAGGGAAGGGCACGCAGGGTAGGAAGCCAGGATTCCCGAGCCAA
CAGGTGTGCTCTACCTGGCTCCCATCAGTACAGCTGAGAGTCAAGGTCTAAAGAAGCCTCTCTGTCCCTCAGCCAAA
AAGGGAGGCCCAGGAACCAGCAAGGGCCACTCTCTGCATTTATCAGGTCCTAGTCTGGCGAGAGGGACACGTGCTGA
CTGCAGACCGCAGCTACTGCAGTTGTGTTCAGTGGGCTGGGGCTGGCAGAGTGGGGCTGCACAGGTGTCCCCCGGAG
GAAGTCCCAGCTCCTCCCTGCCCCATCACCTGTTGTATTTTGCTTTACCACCCTCCCATTTTTGCCATTTGTGCTTG
GCCTTGTCACAGCAACCCCTCCTGGTGCAGGTAGTTTCCCAGGGCCTCTAAAATCAAGGTGCTTCCCCTAGAACAGT
TCTGATTTATACTTGTTATGGCTCAATGTTTTAGTACCTCCTTTCACTTTCAAAGGTGTGCAGGTGTGGAGGACAAA
TCATGTTGCCTGTCACCCTACATAAAAACGGTTCAATAAAATAGAGTTCGATGAAGTCCCCTTCAAGACGCCTCTCG
GCTTGGACCCTCCAGGAGTCAGGGCTTGTGTTTACCAACAGCCGGTGCCGTGACCTCCCCCTCTCCAGCATCCTTCC
TGCTACTGCCTGTGGTACAAGAGGTGGTAAAAGCCTTTCTGCCACCCCTCCCCTAACCTGTCCCCTTCAGTGCCTGT
TGCTGGGATCATCTCAGCTCCCCCTGCCTCCCTGTGTAGGCTGGGAGGAATTAAAAGTCTAAGAATTTACTGGAAAA
TCCTAAGGTTGTTTTGTCTTGGGCTTTTTTCCCCCCTCACTAGATTTTTTTCTTGTAACAAGTTGACGAGCATAAAA
GACCTTCCAAGAATTAATCTCTAATCATGAGAGATTTCCTTCCTAGTGGAAAGCTAAAAATAACAAAGACAACAACA

【表１８－２５】

ACAACACCCCAAAACCTCTTAACTGAGCCCACAATGGAGATGGCTTTTCCTCTGCCTGTTCTTTGTCTTTTGCCATT
TTTTTTTTTTTTTTTAAGGGCCGCATCAGCGGCATGTGGAGGTTCCCAGGCTAGGGGTCTAATTGGAGCGACAGCTG
CCGGTCTACACCACAGAACAGCAACGCCAGATCCGAGCCACGTCTGCGACCTATACCACAGCTCACGGCAATGCCAG
ATCCTTAACCCCCTGAGCCAGGCCAGGGCTCGAACCCGCAACCTCATGGTTCCTAGTCGGATTTGTTCTGCTGCGCC
ACGATGGGAACTCCTTTGCCCGTTCTTGGAAAGAGCCAGGCCCCAGTTCAAATGCCAGTGGCGCCCCACCCCCACCC
CCCACTTTCTTGCTGCGAAGCCCTGGCTCAGTCACTTCACATTCCGAGCCTCAGTTTACTCATCTGTTAAAGAGGGA
TGATAATTCCTTACTCCTTGAATTGTTGACAAGATGAACAGTCTGTAAAGCTCCTGGTAGGTACTTGGGAAAAAAGC
AACTTGTATTATTATCGCTGGTCCCTAAGAGACAAGCACTGTCCCCACCTCATCACAGTGACAGGAGGCAGTATGCC
CAGAGATTAGAGCTTGCACTTGAGCAAGACAGGCCTGGGAACTGACTAAATGCGTGACCTTGGGCAAGTCACTGGAC
CTTCTAGGACTTGCTTTTTCTCCTCTGTAAAATGAGAATAACAGTGACTCACCATCGGTGAGATGACGCACATCAAG
CTTGGCATGACCCCTGATGTTGCAGCAAGTGCCCAATAGATGGTAGTTTCTCAATTCCCAATAGTGATTATTGCAGA
ACTCTCCACCTCACAGGCTCTGGCACCACCTGCTCTGTATCTCCAGGGTCCACTATGTTCCCCTGTCCCCAAAACAA
CAGCCCTTCCTGTGCAGGGGGCATTTACAAATCCACCTTTCCCCTTCCGCTGGAGTCTGAGCTGCAGCCCGTGAGTC
AGGCTGGGTCTCCACGTGCGGAGGAGGAGGTGGAGGAGGAGGAGTCTGGTAACTCCCCAAGGGGGGCTCAGCTGGGA
CTGGAAGCTGGGTTTGGGTGCAGCCAAGAATTTCTTCAGCCCCTTCCTGTCCCACAGGGAGCCTGATTCAGAGTTGA
AGGGAATTACGTGTTTGTTTATTTATTCATTAAATAAATATTTAACACCAGGGAGTTCCCATCCTGGCTCAGCGGTT
AGCAAACCCAACTAGCATCCATGAAGACATGGATTCCATCCTTGGCCTCGCTCAGTGGTTTAAGGATCTGGCGTTCC
TGTGAGCTGTGGTGTAGGTTGCAGATGCAGCTCAGATCCCGAGTTGCTGTAGCTGTGGTATAGGCCAGTGGCTACAG
CTCCAATAAGACCCCTAGCCTGGGAACCTCCATATGCTGCAGGTGTGGCCTTAAAAAGACAAAAGAAGACCCCTCCC
CCCCAAAACTTAACACCAATGTTGATACCTACCACGTGCCAGGCACCATTCAGGCTGCTAGGTCAATAAGGATTAGC
CTATTCTGTGCCTTTCTCACAGAGCTAGTGGGAAGTGGAGCCCTTCCTGGTGGGAAGCTGAGCCCGGACAGCAACAC
TTCTACATCCTGAAGCCAAGGTGAGTGTCCTGTGACAGCAATGAGTCAGCCCCTCTCTGGGCTCCATGGACTTCTGG
AAGACTCGGAGAGCAAGCTCACCTGCCTCCTTGCCCGTGTGGCTACAGGAACATGTTTACCACCCAGGGTCACTCTC
TCTCAAGCATGGCCCCAATCTTCTGAGCTGCCTCACTTTCCAGATGAGAAAACTGAGGCACCAAGGCAGGGAAGTAA
CTTATCCAGGGCCACTTGGTGATGAGGTGAAGAGGCCAGGGCTAGTACCCAGGTATCTGGCATCTCTCTAGGCTGAG
ACGCCTATTAGCCACAGCACCAGAAATCAAGAGCTTAGAGACGGGGCGAAGGGCTGCAGTCAATGGTCTTCTTCTAG
AGTTTTCTTATTAATGCCCAGGAAAACCTCTGATGGGACATAGAAATGCCACTGGGAAAAGGGGAGCATCGTGTGTT
TACTGGAGACAAGTGAGGCACCCAATTCAAAAAGAAGATCCCTCTCAAACATAAAATAGTTCAGCAATGGAGTAAAA
AACACCTAAATATGTGTTCCACTTACAAAGCATCCTATGGGCTGTGATGAAGAATGTGGTTTGGAAACTCCGATTCC
ACCCCATTGCCTCTGCCTTCACCTCCCACCCCAGTGTTTAGCACCAGGAGCTCCCAGCACATATCACCTACCCTTTT
CCTGGCTGCTGTCTTCTTCAATGAGCTTCTGCTTTTGATTCCCCTAGAGAGGCTGGCAGTTTCGGGCACCTTTTTGT
TCCTCTGCTTAGCAGTTGGGGCGGAGAAGAAGTGGCTTTGGGGTTTTTCTTCTCTGGGTGTGGTTTCCTAGCCCTCA
CAAAGGAAAGCCTACAGCCTGCTCTGTCTGCACCACCAGCCTGGTTGCCTCAGCTGGCAGAGCTGATTAGCATGCGA
GGTGCAGAAGGGAACAGCCTGCCTGGGGTACTCAGGATACTGTTCTACTAAATGTTTCCTGCTCTCCACCTTCATAG
TAGGATTTCATTTCCTGGTCCCCTTGCAGTTGAGTAGGGCCATGTGACTAGTCTGACCAATAAGATGTGAGTTGGCC
CAAGTATTTAATTGCTGGTCAAAGACCCTCCAGGGCTCTCTTTCTCTGTGCCATGAAGTATATTCAAGGACGTAACT
GCTCCATCAGCCTGGCTCCTTGAATGAGGAGCACAGCCCCTAGCTGACCCACGGGGCTCATGTTAATTAGAGTAAGA
CATAAACCGTTATGGGTTTGGCCCCAAAGATTTAGGGGCTGTTTGTTACTGTAGCATAACCTACACCATCCTGACTG
ATACACTGCCCATCTCACACAGAGTGAGATATTCCCTAGTTAAGTCTACCATCTTCCCAATGTTGCTCTTTCAGCCA
GAAGCCATTTCACTTCCTCTGAGCTCCCCTTGGCCTCCTGTCACACTTCTGTTCTGCACTCTGACTTCTACTTTTAG
TCCCTTATATATAATTACATACAGCCAATTTCACATTGTGAGCGCCTGAAGAGCAGGAATCTGTACCTTATATTATG

【表１８－２６】

ATGATGATAATAATAATAATAATAAACAGAGGCAGCAAATGCTACTATTTATTGAATGCTGGGCTGGGTTCTAAGCA
CTTGACATTCATTCAGTTCTCACTAAGCTCTGAGAGGTCAGTACTGGAACTACCCCCACTTTACAGATGAGGAAGCA
TCTCAGTTTGGTTCAGCTGAAATTGAACCCCTAATAATATATATATATATATATATATATATATATATATATGCA
TTTTTTTTTTTTTTGGTCTTTTCCTAGGGCCACACCCGCAGCATATGGAGGTCCCCAGGCTAGGGATCTAATCAGAA
CTATAGCTGCTGGCCTACACCACAGCCACAGCAACACCAGATCTGCAACCTACACCACAGCTCACGGCAACTCCAGA
TCCTTAAACCACTGAATGAAACCAGGGATCAAACCGGCAACTTCATGGTTCCTGGTCGGATTTGTTAACCACTGAGC
CACGACGGGAACTCTTAATATTTTTTTAATAAATATAGTTCAACTTAAGTCATTCCCTCTATAATCCTAGTCACTTA
TTTTTCACATTTAAAACATTCCCAGAAGGGGTCTATAGGCTCCCCCAGATGCCAAAAGAGTCCATGGCACAATAAAG
GTTAAGGTCCCCTGTAGAAGCAGATACCAGGGTTACAGTGACAGGGTTCTGTCCCCTGTTCTCCTGGAACCCAGAGT
TTCTGGCTGGTGGAGGGTAAGGGACCCTACACCAAATTCATGCCACAGTGGGGAGTGAACAGGAGCTACTTTATTGT
ATTCACATAGCATAAACATAAATATCGTAGGTTTGGCATATGGAACTCCCTGTCATGAATATTTTGATTTCAGCAGT
GTCAGCCCAAGTATAACATTCATCACAGTAAAGAAGTCACTTGTTTCCCCAGTAAAAAAACAAAACAAGGGCGTTCC
CTTCATGGCTCAGCGGTTAACAAACCTGACTAGGATCCGTGAGGATGCAGGTTCGATCCCTAGCCCCACTCAGTGGG
TTAAGGAACTGGCGTGTAGGCCGGCAGCTGTAGCTCCGATTCAACCCCTAGCCTGGGAACGTCCATAAGTCGCAAGA
GTGGCCCTAAAAGGCAAAAAACAAAACAAAACAAAACAATTCCTAACATCCAGTGTGCTAATTAGAAAAGCATCAGC
TCTTGATCACAAATTGGGATAACAGGACAGCAGCCATCTCTGGTCAGTCCCACTCCCAGACGATGCATCCTTGAGGG
CAGATGGGCCGACCACCCACGATGAGACTTGCTTTCTTAGCTTCTGAGCACTGGCTTGGTCCAAGTAGCACTCACAT
AATCTCCCATATTGTATATGCTGAAGTTTTATACTTTATTGAACCAGAATTTACTTTAAATTCCAGGCATCCAAACA
TATACACTGAATCCAGGTGAATCCAAGCAGAACTCTCTGGATTTCAGAAATCCTGGGTGATTACAAGACTCAGGGAT
AAGGTAGCAGAGCCAATGCTCTGTGCCTCCTTGCCAGCTGGCCAGTAGTGAGGGCTGAGCCCCAGGACAACCGGGTG
GCAGTCTGGCACTGCCCTGGTGGGCTGGATGACCTTCCGCAAATTACAGGCTCAGTTTTCGTATCCTCCAAATATGG
AGCCATACTAGATCCAAGTCCAGGCAAGAAACAATCACAAGGCACCCGCGCTACGCCTAGTACTGTGGGGAAAACAG
AAATTACACAAACTCCATAAGGAGCTTACATTCTAGTTGGGGAGCCAGGCCTGGAAACAATTTAACTATTGTGCACG
ACAGAAAGAAGTAAGTATGAAGGTGGTGGAAGCCCCCTCTTGTGCTCTGGGACCACAGAGGAAGCACGAAGCCAGGC
TGCATAGGCCTGCGCAGCTCGGTTTCAAAGAGGAAGGGGCTATGCTTGAACTGGGCTTCAGAGGGTGAGTAGGAGTC
TGATGGGTGAGGAAGGGCATACAGGTGGAAGGGCAAGGATCTGCAAACTCGGGGTCTGGAATGGGAAGCCCCACCCC
CAGCCCAGATCCCAGCCCAGGGGTTCCAGTCCTGCTCTCTCCACACATCCGCTGCTTTGGAATCTGGAAGAGTCCTG
GAAACCTGTATTTTGAACAAGCTCCCACAGTCATTCTCACAAGCAGGCAGTGAGTGTTATAGATTGAGAAAAATGAA
TGAACAAATGAATGAATGAATACAAAAATGAACCTGAGAAGTTCCTGTTGTGGCTCAGCAGAAACGAATCCGACTAG
CATCCACAAGGACGCAGGTTCAATCCCTGGACTTGCTCAGTGGGTTAAGGATCTGGCATTGCTGTGAGCTGTGGTAT
AGGCTGCAGGCTCAGCTTGGATCCCACGTTGCTGTGGCTGTGGTGGAGGCTTTCAGCTGTATCTCTGACTCAACCCC
TAGCCTGGGAACTTCCATATGCTGAGGGTGCAGCCCTAAAAAGACAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGAACTTGACTTC
CGGTAAGTCCCTTTCTCTCTTAGGATGTCCACACTACATTAAGGAGCTAAAGAGCTTCAGTTGTGGCTCAGCAGTAT
CCATGAGGATGCAGGTTCGATTCTGGGCCTCGCCCAGTGGGTTAAAGGATCCAGTGTTGCTGTGAGCTGCAGTGTAG
GTCACAGACAAGGCTCAGATCCTGTGCTGCTGTGGCTGCAGCTCCGATTTGACTCCTAGCCTGGGAACTTCCATAGG
CCACACCTGCGGCCCTTAAAAAAGACAAAAATGAAAAAATAAAAAGCAAAATAAAAGTGCTGAATTGGCCTGGTGGC
TTTCAAACTGTGTTCCAGAAAAACCCCAGAATCTCCCTGAAGTCCCTCAGGGACACAGAGGAACTGGGGAGGCTGAG
AGAGCCGGACTCTGGGCCCCATCCACCCTTCTCAGATTACCTCTCCTTTTATCTCTTTGCTCTTTTTTTTGCAATAA
AGGGTTCTTGGCTACAAAGAACTCTTAAAGCCACTGAATTGAATAATCCTAGAATTCCCAAGGAGTCAGAGTTCCCA
TTGTGGCTCAGTGGTTAACAAATCTGACTAGCATCCGTGAGGACGCGGGTTTGATCCCTGGCCTCACTCAGTAGGTT
AAGGATCTGGCGTTGCCGTGAGCTGTGGTGTAGGTCGCAGACGCGGCTCCGATGCTGTGGCTGTGGCCAGCAGCTAC

【表１８－２７】

AGCTCCTATTCAACCCCTAGCCTGGGAACCTCCATATACCACCAGTGCGGCCCTAGAAGACAAAAAAAAAAGAATCC
CCAAGGAGAAATTTAAAAATTTCTTGAGGGCAGCAGCTTACCTTTGGCAAGTATGAAGAGAGCATAAGGGTCTTTTT
CAGAAGCAAGTTATTTAATCATCACATTTTAAAAACCTTTTGCTGTGGCCCAGAAATTAGTGAGTGAAGGAAAAAAG
CAATGTGGTATAATAATGCAAGGGAATATTATGCAACCTTTAAAGAACACTTTTGAGGAATGGTTAATACAATGGAA
AATAAAGTGAGGAAGTCAGATACAAAATTTCATACAGACTGTGATTTACGGTATGGATTTTTTTTTTTTTTTTTTTT
GGCTACACACATGAAAGTTCCCAGGCCAGGAATTGAACCTGCCACAGCAGTGACCTGAGCCACAGCACTGACAACTC
TGGATCCTTAACCCCCTGCACCAGCGCTATGGATCTTATACATCAAAATTATTGGACATGGATGTTAGTAGGCCGGT
AGCTGCAGCTCCGATTTGGACCCCTAGCCTGGGAACCTCCATATGCCTCGGATGCAGCCCTAAAAAACAAAACAAAA
CAAAACAAAAAAAAGAAGAATGCAATTCTGACATGTTTCAGCACAGATAAAGGTTGAAAACATTACGCTAAGTGAAA
TAAGCCAGACACAAAAGGACAAATAGTGTGTGATTTTACTGAGATCAAGCACCCAGAGTTGTCACATTCACCGAGAC
AGAAAGTAGAAGAGCGGTTACGGGGGGTGGGGGGGATGGGGGTGGGCAGTGGGAAATTACTGCTTAAGCAGCACAGAG
CTTCTGTCTGGGATGATGGAAAAATTCAGATGGTTGACACTGGGGATGGCTGCCCAACGTGTGAATGTGCTTAGTGG
TACCGAACTATGCCCTCAAAAAGCATTAGAATGGTTTATGCTATGTATCTTTTACCACAATAAAAGGGGAAAAAAAA
GCCAGAACTAGGTGCATAGGTTATAGTGGTGAATACTATGCGACAAGCTTGTGGGCAGCGTGGTCACTTTATTCTTT
GCATTTCTCTGCATTTTTCAAACGTCCTATGATGAGCATACATTTCTTTTTAAAACCAGACAGAAGAGCGAGTTAAT
TAAACAAATCTCGTGGTTCTCTGACACTTTTGCCCAAATGCGTTACTGTCTTTTGCGTAAATGTAAGGTGTGTTCCC
TGTCCTTCGTTAATAAAAGGAGCCGAGCCCAAGGATGCCAACGAAAGGATACACCGAGGTGCTCAAGTCAACGACAG
GCACAGCGGCCCTCCTTTCTAAGACTCGTTGCTCTCGTCTATATTTAATAAGTTCCAAATAAAAACAGAACCCAAAC
AAATCCTCTAATGAACTTCCTAAGAAGCTGTCTGGCTTGGAAAAGCTCAAAGGCGAACTGAAGAGAAAGGGGGAACA
GCTGCTGTGTTTTTAGGGCATTAACTCACTGCAGCTGGGACAGTGCCTTTGTCAGTAGATTTCTATCCCTTCTTGCT
TCTGGGAAATGTTCTTGGGCAGAATGAATTCAGAAACCAGGAGAGGCTCCCCAGTGGTATTCCCTGCCAATCCATCT
GCTCCAGTACCCTCTCCCCACCCCAGAAACATGCTGAACAAAGATTTAAAGACTCTTGGTGTGAAGGGCAGCCACGT
GTCTGCCTGCCAGGGTGCCCTCCACCCCAGGCCGCCTGGGTCCACTTGCCCGGCTCCTGGGCCCTCTGCTCAGGGGT
GGCACAAGGGCAGAAGGTAGCTGCCACGATAAGCAGACCGGGGCTACCCCTGGAGTGGCCCCTCCCTGGCTACGTGA
CCTCTGCCTTTTTCAAATGTTCTATGATGAGCATACGTTTCTTTTTAAAACCAGACAGAAGAGCGAGTAATTAANNN
NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN
NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNCGTATATGGACCATACCACCTTCCCCTGGCCCCAGGTTCTCACCTATGTGACTGAGG
GAGGTGGACTGGGGCACCTCTTAGATCTCTGCCAGCTCACACATCCTATGATTGCATCATCTCAAAAAGAAAAAGAA
AAACCAACAATACCTAAACCAAACTAAACCCTAAAACCAAAACCAAAAGCAGGGTGCCTTCTAGGAATCTAGGCCAG
GTTCTTACGTTTGGGGGGGCCTTGGGGTCCCTATCTACAAAATGAGGCACGGAGTTTCCACCATGGCACAGTGAAAA
TGAATTTGACTAGTAACCACGAGGACGCAAGTTCAATCCATGGCCTCGCTCAGTGGGTTAAGGATCTGGGGTTGCTG
TAAGCTGTGGTGTAGGTCGAAGACGAGGCTCGGATCTGGCGTTGCTGTGGCTGTGGTGTAGGCCAGTGCCTAGAGCT
CCAATTGGACCCCTAGCCTGGGAATTTCCACATGCCACGGGTGTGGCACTAAAAAGACCAAAAAAAAAAAAAAGGGA
AAAGAAAAAATTTGGCACAACCTTCCAGCTCGTTCCATGTCCAACATCTGTAATTCCTGAAAGGAAGGCCCCATCCT
CCCCTTGCCCTCCACCACGTCCTCTACCTCAGGCCAGGCTCACAAACAGGAAATATGACATTCGAGAGCAGCAGAAG
CACTGCTTGCTTCTCGACAGCATAGGGGCCGATGGAGAACAAAGAGTTTCTGAGCTTTTCCAGCAACAACCAGGGCT
CCATGCCCAAGACCTTCCCCAAGCAGTGCAGGCAGAGGACACTGCTGGGATGGGCTGGCCTCCCATGCCATCCCCGC
CCCGGTGTGTTCCCAGGGGCCCCCGGCAGCGCAGAATCAGCAGATAAGCTGTCTGGCCGTAATTACACGCTGATGCT
TGACCAAAGGTGGTAAAACCCTAAACAGGCGGAAGGCAGGGTGCAGGATTCCTGGACTCCAGTGCAGGAGTGGAGTG
ACCCTAGAGAGGCCCTACCCCTCTCTGGGCCTGAGTTTCCCCATCTATTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGTGTG
AGTGCGTGTGTGTGTGTGTATGTCCCCCTCTATTTGAATGAAAGGGCTAGAATGGGGCCTAATGGCAGCTCTTTG

【表１８－２８】

CTTGCTCCGAGGTCTTCGGTTTTTCTTTTTTCATTCCATTTTTTTTTTTTTTTTTATGGCCACACCCACGGCATATG
GAAGTTCCCAGGCTAGGGGTTGAATTGGAGCTACAGCTGCCGGCCTACACCACAGCCACAGCAACACCAGACCCCAG
CTGCCAGATCCCTGACCATAGCGGATCCTTAACCTTACACCACAGCGGATTCTTAACCCACTGAGTGAGGCCAGGGA
TCAAACCCGCACCCTCATGGATCCTAGTCGGGTTTGTTACAGCTGAGCCACGACGGGAACGCCTGATGTCTTCTTTC
TGAAGGCAGTGTGTGGCCTTGATGAAAGGCCCCATCATCTTGCCTGTGTCTGCGTCCCAAATCTCTCCCTCACCACG
TGACCCTGAGAAACTGCTAAATCTTTCTGTGTTTCGTTTGCTCATTTGTAAAACTGGGGTTGCTGGGTGATGAAAAG
GCAGAGCTCCTGTAAAGCTCCTAGGACAGCTTCTGGAGTTAGCGCCCAGGAAGCGTGCGCTCTTGCTGTTTTATGAT
TTCTCTGGTTTCAGAATCGCTCCCCTTGCCCTGTTTGCCATCTGAAGAAGGAGCAAGCATGGCCCAGAGAGCCATAC
TGGCCCTGCAGTCCACGTCTAGCCCTCTCCCTCCAAGAAAGCACATGTGAATCTTGGTCAGCCAAGCACAGTGGGAA
GAGGGAACTATGGGAGAAAAGGCAGAAAATCCTACGATGCTGCCCCACAGCAGATGGGCTCGGGTGTCAGCTGCTCC
CAGGGGTTGCTGGGCACTAGAGAAGGCCTCCAGCTGCACCCAGAGTCAGTAGCGGAGGGAGGGTCCTGGGCTCATCT
CCAGCTTGATCCCCGAATGGGGAGGAGAATGACCCCGTGGGAAGGAGGGTGATGAGATGCAGAAGATGCAGCCGGGT
TTATCTCTGTTCCTACTTTGCCGGGACCATTCAGGGAAGAGGAGGCCACATTCAGTCATCTCAGCCCCGAGGGGAAC
AGGGAACAGAGAGGGGTGAGGATGACAGCACTGGTGGTCTCTCCCCTGGGGACATGGAGGTGTGGCCTCCCTCTGCC
ACAGGGAGGGTCCCAAACCTGCCTGTCCTCAGTGTTCTCACCTGCCAAGGGAGGAGACGCAAATGCCTGTTTCCACC
AGGCGCTCTAGGGTCTCAAATTGTGGCTGCGGACGGATGCATCGAGGAGGCACAGAAATTGAGAGTGTTTTACTAAA
GGACCAGTCCACAGGGGATTAGAAATAAAGGAAGAAAGGCCTGATCTTCTACCACACTGTCCTAGGACATAAAGCAT
GATGCGGGAGACAGGCAGGACCCCTGTTCCGCCTCCTGGGGCTACCCCGCTTGGCTCCAGTGAGCTCTGTGGTCCAG
GTGGAATTGTGGGCTCCCATCTGGCTGGGACGACTCACCCAGACAGACTGCCCTCCTGATCCGAGAGCATTTCACTC
GGCAGCAAATTCAACCCACCTCAAAATATCAGCTGCCCCTGATCAGGCAGGGCCTGGCTCCCTCTCTGCCAAGCCCC
ACAGGGCTGGGCTGGGATCAGTCATGGCAGCTCAAGGGAAGTCACGCTGCACCCAGAGGTAAAAGCTGTCCTGGCAG
AGAAAGAGAAAACTGATGGTCCTAAGAACAAGCACACTGGCTTTCACCCTTGAGGACGCTCAGTTGAGAATCTCGGT
TTGGGAGTTCCCATCGTGGTTGTAGATGGCTCTGGTGTAGGCCAGTGGCTACAGCTCCAATTAGACCCCTAGCCAGG
GAACCTCCATATGCCGTGAGTGCGGCCCTAAAAAGACAACAAAAAGAATCTCTGTTTGGCTGCCCTGTGTGGCAGGT
ATGCATTTATCAGGTATAGAGACATTTTACAGATGAAGGGAGCCCAGGGGATCTTTGCTCAAACTCTTTTTTTTTTT
TAGCTTTTTAGGGCCACACCCGTGGCATATGGAGGTTCCAAGGCTAGGAGTCGAATCAGAGTTTTAGCTGCTGCCCT
ATGCCACAGCCACAGCAATGCTAAATCCGAGCCACATCTGAGACCTACACCACAGCTCACGCCAAAGCTGGATCCTT
AACCCACTGGGCGATGCCAGGGATCAAACCTGCAACCTCAGGGTTCCTAGTGAGATTCATCTCCACTGAGCCACGAT
GGGAACTCCCAAACTCTTTTCTTTTACAGATAAAGAGGCTCAAGGAAAGGAGCACCTTGTCGCAGAAGCAGGATTTG
AACCCTCCAAGGCTCCTAGCCCCATCTGCATTCAGCCTGCCAATCCACGGTTAGGAGGGCCAACTGCACACATGCGC
AGTGTGGGATGTGGTGAGGAACCACACAGGAAAAGCCCTCAGTTCTCACAGAGCTCACATTCTAAACAAACAACAAA
ATCAGTCATTATAATTAACAAATCATTAAAGACATAATTTCAGGTGGGGGAGAGGGTTATAAAGCAAATTTAAAACC
TGGCGTGTTTGAGAGTGTTTTGGGGTGGGGGCAGCTGCTGTTTGGGAATGGCCTCTTTGCACTGGATCCTCTCAGGT
CCTCCCAAGCCAGTAGAATGCTGGAGCTGGCTCCTGCTGGCTTGCAAGGGCCACGTCTCATTAGGAATTTGGCGAGC
AAGTTGTTCACCACAGCCATTATTAAAAATTAAATTACATAAACTTAGAACTAAATGAATTATAGTACGACGGAAGG
TAATCATCAAAAGTCATCACTCCCTCGGGTTCCCAGGTGGCCTAGCAGTTAAGGGTTTGGTTTGTCCCTGCTGTGGC
TCAGGTTCGATCCCAGACCTGGGAACTTTCCAAGGCCACAGGCACGTGACCAAAAAGAAAAAGAAAAAAAAACTTCA
TTAATTTCCTCTTTGTATGACCACATACTATACTCTTGAAGTTGTTTATATCTATTGAATCTAGACGTAATAGATAC
TCCCAGTTCCTCCAGTAGTAGCTAGAAACTGGTCATGGTAGAAATATGTCTACTATGGAAACTGGCAAATACCCTCT
ACGAGGGCTTTCACTTTTCAAAGAGCTGGTGGTGAAATATTTACCAGCACAGCCTTCAGCTCTAATCCAGGCCTTCT
ATGCCTGTGGGAGTCTGGGTTCTTCCAAGGAGAGGGTGTGGTGGTATAGTCTAACTCTCCTGGGGCTGGGGGCGAGG

【表１８－２９】

GGAGGTGGTGGGCAGTGCCTCCAGCCCTGTCCTCTTCTTCTTCTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTG
TGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGCTTTTCAGGGCTACTCCCTGGAAAGTTCTCAGGCTACATGTTAAATCGT
AGCTGCAGCTGCCGGCCTATACCACAGCTCATGACAACACTGGATCCTTAACCCACTGAGTGAGGCCAGGGGTCAAA
CCTGAGTCCTCATGGATACTAGTCGGGTTCCTTACTGCTAAGCCATAATGGGAACTCGGGCAGTCAGATTCTTAACC
CACTGCACCACAGCAGGGACCTTCTTCAAAAGTGTTTTTCAACAGGGATCTGTAAGAGGGTGATTCATTCCTTCCTT
TGTTATTTATTTTTGATAAATGAAATCCTATCATAAGCATACCAATATAAATTTAAAGGAACCCTGCCGAGAATCTC
TTTGTATAAATGCCTGCAGTCACTTCTGAGTTCCCCTAGATTTTCATAGGTGGAGGGACTTCCTTAGAGAATATAAC
TGTTCTCATTAACAGCAGACTGAAGTTACTATTACCTCTACTAATAACAATGACAACTGTAGCTGTCTTTTACTGGC
ACCACCTCAGGCACTAGGCACATATATTATCTCTAAAGTCTACATCAACCCATTTTACACATAAGAACGTTGAGGTT
CAAGGGTTCAATAACTTGACCTGAGGCCAGCCTGCTGCTCTGAAAGTTTCACAGAAGGCTTTTTCCTTCTGTAGCGA
CAGCCCTGCGACTCTCCTTAGACCTGCAGGATTCTGTGGTCCTACAGGACCCCCCATCTCTGGTGGTTTGGGAGAAT
TTCGTCACGTCTCAGCTTAGTGTAAGGAACTCCCTTCCATCAGCAGAACAGAATGAGCCAGACGCTCCCCCTGGACT
TTCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGTCTTTTTGCTACGTCTTTGGGTCGCTCCCGAGGCATATGGAGGTTCCCAGGCT
AGGGGTCCAATTGGAGCTGTAGCCACTGGCCTACGCCAGAGCCATAGCAACGCAGGATCCGAGCCACGTCTGCGACC
TACACCACAGCTCACGGCAATGCCAGATCCTTAACCCACTGAGCAAAGCCAGGGATTGAACCCGCAACCTCATGGTT
CCTAGTTGGATTCGTTATCCGCTGAGCCACGATGGGAACTCCTCCCCCTGGACTTTCACCTGCAATGCAGGAAAGTG
ACCCAGGCCTGGTCACTTAGCAGCTTCCCACCCAAAAGAAGTAGCACTCAGGTTCTGATACCAGTGAAATGTTAACA
GCGGCTCCAGTGCCAGCAAGAGCTAGAATTAACTCCTGTTGGGAGACCCTAACTGTGTTAGGTCTGTTGCCTGACCT
CTCCTGGTTCTGAGCAGCTTGGTTTTCAAGCTCCCCCAGGAATACCATGAGCAACAACCAAAAAATCCTTCCAAGGC
ACATACCTCTTCTGCCTCGGTGAGCTAGAATCTCCATCGGTTGCTTGTAACCACAATTTCTGACCCGTACCTCATCT
CAAGCGCTTCTCAATATATCAGCCGCAAACATTCGCTGAGCCTTTCATGCCAGAGAAGGAGCTCCTAAGCACTCAAT
TAGTTTGCACAGAGGAATAGTAATCGTGCCTTTCTGTGCACAGCTCTGGCATAACCTATGAAAACGGAGTTTGCCAC
ACAAAATAGCAATCTGCAAACAACCACAGCTCAACTGAGAGCAAATCCAGGCCCAGTCCCTGCTCCCCGGGAGCCAT
ATTCCCCCTAAAGAAAACCCCTTCCTTGATTTTGTCAACGGTCTTGTCTTTCCCCACAGATGCCAGGCAAGTTCCTC
TTGGGGACAGCTGGCCGGCCACTTGAGGACTTGCGATTTCCCTGACGTAGGAGAAAGGACAGCTGGGTTTCTGCACA
CAGATGCTGCCAAGCCCAACGTCACCCTTCTGGGCAGCTGACCCATTGCCCCGGGCTTGCTCCCTCCCCTGTGCCCC
TCCAGACACCAGGGCCATCTGGATTCTGGAACAGCCATGGGGAAGATCAGGATGACTGGTTCTCAGGACCCCTTTCC
TTTGCCTGAAACGCTCTTCCTTTTTCACCCTCTACATCCTGCGGGCCTCAGTTTAAAGATCACTTCCTCAGGGAAGC
CCTCCCTGACCACTTCCCCAGACAAGTTCAGGGCCCCAGGACCCTGCCCTGTTTATCTCCTCCATGTCTCTGTCTGT
GCAGTTCATTGTTTACTGACTATCTCCCCAGCTGAATTCTAGCCTCTGCACAGGAAGGGATTGCACCTCTGTTCACC
GAATCTCAGGTTATCTAGCACAGCATGTAGTTCCATAAATCCTGAACGCTTTAAAGATGAGTGAAGGACATTCTGGC
GGCTCAGTGAGCGCTGAATGAGTATCTGATTTAAAGCATGCATCTCAGCAACAGGTGCATCTTTTAGGACCACCGTT
TTCTGGTGCCCAAACTCACAAGGGCAGGGTGAAAATTTAGCCATCCCTACTTCTCCCCGGGTCGTTTTTAGTTTGAA
GGTTTGTTTCCTGTGGGTTGGGACTGGCCCGATTTTTGTTTAACAGCAGCTATTGCTCAGAGAGGAGTTTGCTAGAT
GCCAGCCTTATACCACCTGGTTGATGGGGAAACTGAGGCCCCTACCACTGGCTGCACCAGCACCGGCGGGGCGAGAC
CAGCTCTCTTTCAGCCCAGAGCTCATTTCAGGGTCCTTCGCCCCACATGGGGCCAAGTCCAGGGCATGCGAAGCAAG
GCTCGGGAAGATAAGGGCACCCAGACGGGGATGGAGTTTGAAACTTTTATTAAGAACGAATCAAGAGGGAATTCCCT
TCATGGCTCAGTGGTTAACGAACCCGACTAGGATCCATAAGGACAAGGGTTTGATCCCTGGCCTCGCTCAGTGGGTT
AAGGATCCAGCATTGCCGTGTAGGTCACAGAGGCGGCTCCCATCTGTGTTGCTGTGGTGTTGCTGTGGCTGAGATGT
AGTCTGACAGCTACAGCTCCGATTCGACCCCTACCCGGGGAACTTCCACATGCCATGGGTGCAGCCCTAAAAAGCAG
AAGAAAAAAAGAAGAAGAAATCAAGAGACCTGGCCTCTCTCTCTGCCCAGCCTCTTCCAGCTGCTACCTTCCACTCT

【表１８－３０】

CTCCGGCTAGTTTCAGGTTGAGCAAGGCCAGGCAGGAGCCCTCTCGGGGGCTGAGCATGGATCTGGGCCCCAGCAGC
GCCCCCAACCTTCAGATTCACCTTCACTCTCCTTGCTCAGGGCCCACCAGGGTCTCCAAGCCAAACTATGTTTGAAG
TCAAGACCAGGCTTTCATGCTTTGGTTCTGCCACTTCACTCTTGAGAGATGGTGGCCAAACAATTAAAACGCTGAGC
CTCAATTTCCCTGCCTGTAAAGTGAGGAGGCGGGGGGATAATTCCTGCTTTGCTGACTTCATAGGGCTTTTGTGAGG
CTCAGGCGAGGTAGATATATGTACTCACTCGTCTAACTGTCCACTAGCTTAGAGAACTCTAACAACAACTCTAGGAG
TTCTGGCAGTGGGTTGAGAATCCGACTGCAGCTGCTCAGGTCACTACAGTGGCACGAGTTCGATCCCTGGCCCTGTG
CAGTGGGCTAAAGATCTAGATAGAGTTGCGGCAGTGATGGCATAGGTTGCAGCTGTGGCTTGGATTCAATCCCTGGC
CCGAGAACTTCCATATGACGTGGTGCAGCCGTAAGGGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGATACTGTTTTTCTGGTCCC
ATTAGGGTCTTGCGATCAACGTGTAGCCAGCCCATGTCCTCCAGGGCCCAATCCTCCACCCAACCTCTCAGCCAGGC
TCTCCTCTTGACCACATCCTTCTAGAAATCCTTTCTGCCTCTGCCTTCCTGGATGTGCTCCCTCTGGGCTCTCCTCC
ATCTCAGGTCACTCATTCTCCCAGTTAGGACCTGGCCCACCTGGCAGCTCCGTGCTTTTTCCTGCCATTCACGTCAG
CCAACCACACAGGGCCTGGGACAGGAACTGCAGGGAACACATACCAACACTCAGATCCCTGGATAAGGCTTGCGTGC
GCATTCCCTGGGGCACAAAACATGCGCACAAAGCATTGTGTCCCCACCCCACTGCCCTCACCACCCCTCCTTTGCTG
GGGCATAGGGCAGAACCCACAGCAGACGGAAATTCCCAGGCTAGGGGTCTAATTGGAGCTACAACTGCCGGCCTACA
TCACAGCCACAGCAACGCCAGATCCAAGCCACATCCACGAAGTACAGCACAGCTCACAGCAACGCCGGATCCTTAAC
CCACTGCGCGAGGCCAGGGATTGAACCAGCAACCTCATGGATACTTGTCAGATTCATTTCCACTGTACCCCGACAGG
AACTCCACCACTCCTCCTTTAAGAGACTCTATTTGGCAATAAAGCCAGAGCCAAGGCTCTGGCAAGAGTTGCAGCCA
GGTCTGATCATAGGCAGCCAAGGTCTGTGGCCCTCCAAGCCGGGCTGGGACAAGCCAAGCAGATCAGCTCCTCGGCT
GGAGATTTCAATGACATATTTTTAGGTCAGCCTCTCTTTAGAATTGCAAGGACTTTTATAAATAATTCTGGGTTAAG
TATATTCCACATGATGACCCTTCTGCCTTCAGTCCACAGTCCAAATCTACATCACTCTCTGGTGTCCCAGACTGACC
CACCTGGCTTCCCTCTCTCAAGACTAAGGCTGAAGCTTTTATCAGCAGACCTTGCAGCCCAGGGCAGGGGGTTGGGC
AGGGGGGAAACGACTTTGCCCCAGTTGCCCTTGGGAGGCCACTTACCCACAAGTGTGGGTTAAGTAAAGGGCACTGC
GGTCACATGCCCAGTGTGCCATCTGGCTTCAGCAGCCACCGTCAAAGAGGGAAGAAAAAGTGACATGCAACAGAATG
TAACCGGGGCATGGCCTGCAGGATGCCCAGGGACCTGGGGGGCAGAGGGGTGCCAAATTCATGGGGGGCTTCTCAGA
GAGGGTGGTGATTAAGATGGGCCTTGAAGGATGTGTAGGAGTCTGTGGGAGGGTTTGGGGAGGAGGTGGGAGGGTGT
CCTGGGCATGGGGAAAAGTCCAGAGCCATCGAACCAGGAGAGGGTTTCAGGAATTGCAGCAGTTCCCTCAGGCTGGA
GCAGAAGTTCCAAAGGATGGAGTGGTGAGGGTGGTGAGGGCTTCAGAGGGCTGTCTGTATGGGACCTTGGAGGTCAC
CCAAAGGAATGTGTGCTTTATCCTGAGAGCAGAGGGAGCCTTGGAAAAGATGGAAAACTCCAATCAATTAGGTGTTT
GGAAATGAGACTTAGGCTGCAGGGAGAGGGTGTATAGGAACAAAGAACAGGGAGCATGCAGCAGCAGGGGCTGGGCT
GAAGAGGGCTGCCCACCAGCACAGCAGGGGCAGGGGGGCTGGAAGGAAAGGGTCTCTTTTTTTTTAGGGCCACACCT
GCGGCATATGGAGGTTCCCAGGCTAGGGGTCGACTTGGAGCTGTAGCCACTAGTCTACACCACAGCCATAGCAATGC
CAGATCCTTAACCCCCTGAGCAAGGCCAGGGATCGAACTCATGTCCTCATGGATGTTAATTGGGTTTGTTAACTGCT
GAGCCATGACAGGAACTCCTAAAGGGACACTTTGGAGAGCTGGTAAAGGGGTGGGATTGACTGAACTAGATTAGACT
GGAGGGGAATGTTTGTTATGCAGCATAACTGCAGCCAAAGCTAACAGAGGGGCCACATGAGCAAATATATAGAGACA
GAAAGGCCACTGCCATGCTTGAAGAAGCGGAACGATGGTGCTGATGGTACCAAAGAGCAGGCTGTGTGATGGGCATT
AGTTTGGAGAGAGAAAGATAGGTGGGGACCTGCACGAGGGAGTTTCTAACAAATATATGAAGTTGATTGGATTGTTG
TTCCCAAGTATCTATTCTGGGCCAATAGGCAGAGCTTATCGCAGTCCCATTGACTTTAGACTCAGTCACATGACCAG
CTTTGACCAATGGAATATGGATAGAAGTGACCATGTGCCAATTCAGAGATTTAATTTTTTTTTTTTTTTTTTTGTC
TTTTGTCTTTTGTTGTTGTTGTTGTTGCTATTTCTTGGGCTGCTCCCGCGGCATATGGAGGTTCCCAGGCTAGGGGT
TGAATCGGAGCTGTAGCCACCGGCCTACGCCAGACCCACAGCAACGCGGGATCCGAGCCGCGTCTGCAACCTACATA
CACCACAGCTCACGGCAACGCTGGATCGTTAACCCACTGAGCAAGGGCAGGGACCGAACCCGCAACCTCATGGTTCC

【表１８－３１】

TAGTCAGATTCGTTAACCACTGCGCCACGACGGGAATTCCTTATTTTTTTTATTTTTTTGTCTTTTTGTCTTTTTAG
GGTCTCACCCACGGCATATGGAGGTTCCCAGGCTAGGGGTCCAATCAGAACTGCAGCCGCCAGCCTATACTAGAGGC
ACAGTGGATCCAAGCTGCATCTGTGACACTGGATCGTCAACCCACTGAGCAAGGCCAGGGATCGAACCTGCAAACTC
ATAGTTCCTGATCAGACTCGTTTCCACTGTGCCACAACAGGAACTCCCTCAGAGATTTTATGTTATTTATTTATTTA
TTTATTTGGTCATGTAGCAGTTTGATGTGGGATCTCAGTTGCCAGAACAGGGATTGAACCTGGGCTGCATCAGTGAA
AGCACCCCAAGTCCCAACCACTAGACTACCAGGGAACTCTCAGAAACTTTAAGAAGCATTGAATTATCTCTTTCTTC
CTCCAGCTCTCAGCATCAAAATGACACATTCTAGGTAGAAGGAGCAGCTTCAGCCTGGGTCCTGGGAGGAGAAGATA
CATGCTGCAGATATTCTATCCTGCTGCCACCTGGAGCAGATCTACAAAACCATGCAGTTGCAACTGCCTTCTGGCTG
ACAAGCAGTGTGAGCAATAAATAAACCTTTGTGGTCGTAAACTAAGATGGGGGGGATGTTTGTTATGCAGCATAAGC
TAACTGATACACACTATATATGTGAGATGATAAGGATGCAGATGGTGAAGAACATCACATGTCACGATTAGTTGTTG
TACACATGGTGAGTCAACAAAGAATTTTGTAATTGATGAACCTTCTCCACCTTTCCTTTAAAGCCAACCCTCTCCAC
TCCCTTCTGCTCCTCCTAGCCCCTTGCTCTATCAGCCACCCCTTCCCTCGCATGGACTGAATCCTTCCCCTGAAACT
ATATCTCACTTGTCTCTTCCATCCTAAAATCCTTTTCTTTACTCTGTCTTCCTCCAACTCTAGCTCAGTCTCTTCCT
CGACCATCTCAAACAAACTTCTTCTTCTTCTTTTTTTTTTTTTTTGTCTTTTTAGGGCCACACTTATGGCATATAG
AGGTTCCCAGTGTGTGACCTACACCACAGCTCATGGCAACGCCGGATGCTTAAGCCACTGAGCAAGACCAGGGATCC
AACCCATGTCCTCATGGATGCTAGTTGGGTTTGTTAACCACTGAGCCACAATGGGAACTTCTTCAAACAAACTTCTT
AAACGAGTTGATTCTCCTCATTATCTCCACTTCTTTCTCCCTCACCTCCAAGCAATCTAGTTTACCTTCCCTCCACC
CCACCAAAACCATTCCCAGTATATTTCAGCAATCTAATAGTCCAGTGCAATCCAGTCCTTATCTTCCTAGACTGTTC
CACATCATTTAGCTTGGAACTAAATTCATTTTCTCCCTGCCCAACCTCAAATATTCTTCTTTCCATGGAGTTCCTGT
CATGGCTTGGTGGTAACAAACACGACTAGTATTCTTAAGGACTCCGGTTCCATCCCTGGCCTCGATCAGTGGGTTAA
GGATCCGGCATTGCTGTGAGCTGTGGTGTAGGTTACAGACTCGGCTCAGATCCCTCGTTGCTGTGGCTCTGGTGTAG
GCTGGCAGCTGCAGCTCCAGTAAGACCCCCAGCCTGGGAACGTCCATATGCCACAGTTGCGGCCCTAAAAAGAAAAA
GAAAAAAAAAATTCCTCTTTCCATATTCTCTCAGCTAGTGGCACCATCATTCATCCAGTGACTCATGACAGAAAGCC
AGCATGACACAGTGAATTCTGCTCTGTAGTTGTCCAGTCTGCGGTGCCTTTGAGACATCCAAGAGGAGATGTCCCAA
GGGCAGCAGCTAAACATGTGAATTGGGGGCTGACAACAGAGATCTGAAGTGGAGATACCGATGACTGTTAGAGGCAG
CATTTAAAGCCATGTGCATGCGTCAACTTGTCTATTTATAAAGTACAAGGACCTGGTGATACATAGAGCGCTCTCCT
GAGCCTATACATTCCCCCTCCTAAGACCACAATTCCAGGTACCACTTAGTTCCTTCCTTCCCAAGTCACGGCTCACA
GGGGCCTCCATATCACCACCTTATTTCATATTCTCCCCCCCCCAACATGTTGCCTTCTCCAACAACTCTTAAAATTCA
TAAAAACAGAAGATATAAGATACCACTACCCAGGCACTAAAATGCCTAAAAAACAAAACAAAACGCACCAATGTGCT
ATCACTCACATGTGGAATCTTTTTTTTTTTTTTGGCTTTATTTAGGGCTGCACCCAGGCGGCATATGGAGGAGGTTC
CCAGGTTAGGGGTCTAATCAGAGCTGCAGCTGCCGGCCTACACCACGGCCACAGCATCATCAGATCTGAGCCGCATC
TGTGACCTACCCCACAGCTCACGGCAACGCCAGATCCTTAACCCACTGAGCGAGGCCAGGGATCGAACCCGCATCCT
CATGGATCCTAGTCGGATTCCTTTCCACTGCGCCATGACGGGAACCCCCGCATGTGGAATCTTTAAAAAAAAGGACA
CAATGAACTTCTTTACAGAACAGAAACTGACTCACAGACTTTGAAAAACTTTCAGTTTCCAAGGGAGACAGGTTGGG
GGTGGCGGGGTGGGTGAGGGTTTGGGATAGAGATACTATAAAATTGGGTTGTGATGATTGTTGTACAAATATAAATG
TAATAAAATTCATTGAGTTAAAAAAAAATGAACAGGAGTTCCCTTCATGGCTCAGTGATTAACAAACACGACTAGGA
TCTATGAGGATGCAGGTTCAATCCCTGGCCTTGCTCAGTGTATTAAGGATCTGGCGCTGTGGTGTAGGTCGCACACA
GAACTCGGATCCTGCGTGGCTGTGGCTGTGGCGCAGGCTGGCAGCTGTAGCTCTGACTGGACCCCTAGCCTGGGAAC
CTCTACATGCCGTGGGTGAGGCAAAAAATTAAAAAAAAAAAAGAATTAATTATAAAATAAATAAATAAATGAACAAA
TGTAGATGTTAAACACTTATCATGGAACACTCCTGGAAATAAAAGAAGATTAGAACTAAAAAAAAAAAAATGGACAAT
ACGCAAACACTGTCGAGGATGTGGAATAATCGTGTTTTATACATTGCTGGGGAATCTAAAACGGTACACCCTATGAC

【表１８－３２】

CCAACAATTTCAATCCTAGGTGATAACAAAGGTCCACAAAAGACTTCTACAAGAAATAATAGCCCAACTTAGAAATA
ACCCAAAGGTTCATCGAGACGAGAATAAATATGCAAATGATGGTATAGCCTTAGAATAGAATACTACTCAGCACTAA
AAAGAAAGACACAGATGAATTTCACAACATACACAACAACACAGGTGAGCTTCACAAACTATATATATATTACATGG
AGGGAAATAAGCCAGATACACAAGAGAAATACAGTGTGATTCCATTTATGTGAAGTCCAAGAGCAGGCAAAATTAAT
CAATGTTGAATAAAGTGAGAAAATGGTTGCTTGGAAGAGGCGAAGGAAAATTGATAGGAAATGGGAACTTTCCTAGG
ATGACGCAAAGATTTCATATCTTATTTCGGGTGGCCACTTCAAAGGTGCAAACAACAGCTAAAACTTGTGGAACCCA
ACCCTCACCACCTGCGTATTTTATTGTTTGGAAATTATACTTCAGTTAAAACATTAGGAAAAGAAAATAATTTTGTG
AAGTATCAATAAAATAACGAAAATGAAGAGACTCTAAAGGGCAAAAACACATTCAGTTCAAATATATAAATTATATT
TGTGCTATGTATGCATCTATACGAATGTCCAGCCCCCCTTAATGTAGCCCCCTTTCAGCCATTCTCCGCTCACCCTT
GCCCCCATCCTGATGGCCTCTGTCCATAGCCATTTTCTAGCTGTCATCAGAAATGATGCAGTGAAAGAGCAAAAGCC
TTAGAGCCAGATAGAGCTGCATTTAAATTCCAGCTGCTGAGCACCCATAATCGAGTTACTCGGCCTCTCTGAACGTT
CATTTCCTCAACTACAAAATGGGTTGATGAGACACAATCAACCCTGTTGGGCTGGACTAAGAGAGAGGCAGTGTGCT
GATTAGTTTCTGGGAAACCTAATTCTTTTGACCTCAGCCTGTGAAACCAACTTGGTTGTGCAAGGCCCACTGCCGGC
CTGGAAAAGCCCAGAGGATGAGACTCACGGGCTACTTCTCCCTGAAGGATAGGGAGGTGGTCCTGGGAACCCAGAGT
CTTTGTGGGCTGGTGCTAAGAGTCGAGTCGCTAACTCAGAGCCATCAGGGCCAGGAAAACCTATGACCTATGACAAA
GGAGACAAGTTTCCTGCCAAGGGTTGGCCACCTCAGGATCTTGCCCAAATCACTTTGCACACCCCTAGATTCCATTT
ATCCACCAAAAATGGCCAGAGGAGCCTGGATCTGAAGAATTTGATACTAAAAACAGCTTCTGGAATTCCCATAGTGG
CTCAGCAGAAACGAATCCGACTAGGAACCATGAGGTTGGGGGTTCGACCCCTGACCTCGCTCAGTGGGCTAAGGATC
CAGTGTGGCTGTGAGCTGTGGTGTAGGTCGCAGATGCAGTTTGGATCTGGCGTTGCTGTGGCTGTGGTGTAGGCCAG
AGGCTACAGCTCCGATTAGACCCCTAGCCTGGGAACCTCCATATGCCTCGTGTGTGGCCCTAAAAAGTCAAGAGTTA
AAAAAAAAAAAAGAGTTAAAAACAGCTACTATGTCTTGGGAGCATTGCGATGCAAGTTTGTTCTCAGCCAGGCACAG
GGTTAAGGGTCTGGCATTGCCACAGCTGCGGCTTCGGTGGCAACTACAGCTCGGATCTGATCCCTGGCCTGCTCCAT
GTGCTGCGGAGTGGTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAACCCAAACAAATAGCCTCTGGTGTTTCCCAATCT
ATAGAAGAGATCAAGGCAGGACCAAACTGGTTCTGTCCGAAAGAAGGAACGGAAGAGTCAGAGTCGGAGCCCTGCCG
GCTAGCTCCCCTCCTCCACCTTGGCGTTTCCTGAGCCAGGATCCTAGGTCTCCCAGGGGCAAAGTTTGAAATCTCCC
TGACCAGGTAAACCCTAGGGCCTCTTTTAGCTCAGTCTTATCCAGTCGTGGTGCATCTGTCAAGTGTAATAATAAAG
AGGATCTGCACCTGCCCCCCCACCCCATCTGGTAGGGGAGGCAAGGTGCACCCAGAAATAACTCCGAGCAAGGTACA
AAGTGCTTAGTGTAGCCAAAGAAGCACATAAGTCCAATAAAGCATCCACATTCCCCCCCCACCACACACACACACAC
ACAACCTCTTCGCACTTGGCATTTCCTTACTTCCAGCAGTCTCTCTATTTCAGGTTTGTGGAAACGGGTTCTCCCTG
GAAAAGGGTTTCCCAGCTAGGAGGCGGCCCGGCCCCGACTCCCCCTCTCCCCCACCACCCCCGGTCCCCGCACGTCC
AGCGCTCCGAGACCCACCCATTTCCAAGCACAAGAACAAGGCGACAAGGCCCGCTCAGGGGCCAAGAGGAGGGCAAA
CGACGACAAGCAAAGCCACAAAAGCAACCGTCCGGGTCTCTTGTCTTTCCTGGGGGGAGGAGCGGCGCCCGCAGACG
GTCTCCGCGCCTCCCTCCCTCCCGGGCCAGCGGGAAGATAGGGGAATCTCAAGTCGCTCTGCTTTCTCTCTTCGCGC
ACTGACATTTTCCCCCACTTTACTGTTTCTTGGACGCCTTTCAAGAGTTTGTGCAACCAGTCTGTTTAGCTGCTTTT
CTGCCATTTTCAAACGCGGGGTGGTGTCCCTTTCGAGTGGGAACGTGGTGGCTTAAAGTCTGGAAGGGACCCCTTCG
CCTCCCGTCACCCCGCTGCAGCGGGCCTCTTCGCCGCCAAAGTTTCGGCGTTCCAAAGTTTCCCCCGGCCGGGTTTC
GGGCTCGGTCCTCCGCTCTCTGAGCTCCCCGACTTCTCCCTCTCTGTGCGCTCAGGGGTTTCTGTGCCCCTCACTTC
ACTCTCAGGTTCCCTCTTGCGGAGGCATCCTCTTCCCACCTAGTCCCGGGCGAGGGAGGCCTCCGCCTCCCCTGCCC
CACATTGGGAGACAGACCCCTCCCTCCTTTCGAGACTTCCCGGGCAGTCCTCCTCCTCTGCGCGCCCCGAGCCTCCC
CTCTCCCGCCTCCATCCGGCGGACCCCGTGGAAGCCCGCAGCCCCTCAGGCCCGACAAGATGGGGACAGAGACGGGG
TCAGAGTTGAGCACAGAGGTAACGACGAGAACAAAAGCGGGGACACGGCAGGGCAGCAACAGGGCAGGGCCGGCGCG

【表１８－３３】

GTGGCCTGTCCTCTCCCCGCGCTGCCTCCACGGCGCCCGCAGCCCCGGGCCGGGCGGGACTCGCGGCCTCCAGGGGC
TCGGGCAGCGCCCAGCGGGACCCACCTGATCGGCAGAAGCTGGGTGCGCTCGGGGATGGCCCACACCTCGGCTCCCG
GCCCCCCGGCGGCGTCCTCGGCTGAGGGAACAGTGGCGCGCGGCGTGCTCCTGAGCTCGGCAGGGCGTGCCGGGGCG
GGGTGTGCCGCCTGCGCTCCGGCCCGCCGGCCGCTGTGTGCTCCTCCGGGGTGGCGGGCAGGGGCGCGAGGAAGCCG
GCGGGCACTGGGCGGCGGGCGGCGAGCTCCCCGCTCCACCCGGCCCGCGGCTGTTTGTGCAGAGCGGGTCCCGCCCC
AGACACGGCCGCTAGGAGGCCGAGGGCGCGAGTGCGCGAGTGCCGGTGCGCGTGTGTGTCTGGTGGCCGGGAGGCGC
AGGGGGTGTTTGTTTCATTTTCACTCAGGCAGAAAAAAGCCTGAAACCAGCAAAAAAAGAAAAGAAATTCCCTGGTG
AGGGTGGCTGGGCCTCTTTGCCTTCTCCGGCCTGCACGTGGTGGGGGTGGAGGGACCCGGAGGGTGGGGTGGGGTCT
ATCACCCAGTACTGCAGGGAGGGGCCCCGGAG

配列番号 12	GGTA1 cDNA 配列
ATGAATGTCAAAGGAAGAGTGGTTCTGTCAATGCTGCTTGTCTCAACTGTAATGGTTGTGTTTTGGGAATACATCAA
CAGCCCAGAAGGTTCTTTGTTCTGGATATACCAGTCAAAAAACCCAGAAGTTGGCAGCAGTGCTCAGAGGGGCTGGT
GGTTTCCGAGCTGGTTTAACAATGGGACTCACAGTTACCACGAAGAAGAAGACGCTATAGGCAACGAAAAGGAACAA
AGAAAAGAAGACAACAGAGGAGAGCTTCCGCTAGTGGACTGGTTTAATCCTGAGAAACGCCCAGAGGTCGTGACCAT
AACCAGATGGAAGGCTCCAGTGGTATGGGAAGGCACTTACAACAGAGCCGTCTTAGATAATTATTATGCCAAACAGA
AAATTACCGTGGGCTTGACGGTTTTTGCTGTCGGAAGATACATTGAGCATTACTTGGAGGAGTTCTTAATATCTGCA
AATACATACTTCATGGTTGGCCACAAAGTCATCTTTTACATCATGGTGGATGATATCTCCAGGATGCCTTTGATAGA
GCTGGGTCCTCTGCGTTCCTTTAAAGTGTTTGAGATCAAGTCCGAGAAGAGGTGGCAAGACATCAGCATGATGCGCA
TGAAGACCATCGGGGAGCACATCCTGGCCCACATCCAGCACGAGGTGGACTTCCTCTTCTGCATGGACGTGGATCAG
GTCTTCCAAAACAACTTTGGGGTGGAGACCCTGGGCCAGTCGGTGGCTCAGCTACAGGCCTGGTGGTACAAGGCACA
TCCTGACGAGTTCACCTACGAGAGGCGGAAGGAGTCCGCAGCCTACATTCCGTTTGGCCAGGGGGATTTTTATTACC
ACGCAGCCATTTTTGGGGGAACACCCACTCAGGTTCTAAACATCACTCAGGAGTGCTTCAAGGGAATCCTCCAGGAC
AAGGAAAATGACATAGAAGCCGAGTGGCATGATGAAAGCCATCTAAACAAGTATTTCCTTCTCAACAAACCCACTAA
AATCTTATCCCCAGAATACTGCTGGGATTATCATATAGGCATGTCTGTGGATATTAGGATTGTCAAGATAGCTTGGC
AGAAAAAAGAGTATAATTTGGTTAGAAATAACATCTGA

配列番号 13	GGTA1 タンパク質配列
MNVKGRVVLSMLLVSTVMVVFWEYINSPEGSLFWIYQSKNPEVGSSAQRGWWFPSWFNNGTHSYHEEEDAIGNEKEQ
RKEDNRGELPLVDWFNPEKRPEVVTITRWKAPVVWEGTYNRAVLDNYYAKQKITVGLTVFAVGRYIEHYLEEFLISA
NTYFMVGHKVIFYIMVDDISRMPLIELGPLRSFKVFEIKSEKRWQDISMMRMKTIGEHILAHIQHEVDFLFCMDVDQ
VFQNNFGVETLGQSVAQLQAWWYKAHPDEFTYERRKESAAYIPFGQGDFYYHAAIFGGTPTQVLNITQECFKGILQD
KENDIEAEWHDESHLNKYFLLNKPTKILSPEYCWDYHIGMSVDIRIVKIAWQKKEYNLVRNNI

配列番号 14	CMAH ゲノム配列
CTACCCAGAGCACATCAGGAAGGACTTCCAGTCAGGTGGTGTGAGGGGGAGTTTTATTTGAAAATGATTCCAAAACC
TGTAAGAGATAAAGTAGAAAAACATGTTTTGGAAACTTCCATGCCTGCTGTATTTGCCAAAATCTGTTCAGTACCTG
GTACTCAGCTTTCCCTGAAAGATAGCGTTTCTGTACTGTTTCAGATGTTCATTTAACTTAGCATTTTTGATACAGAA
TGCAGTCCTTAAACATGACAATTGTGTCTTCCTTCTATTTTTCTGTGACATGCCTTGCTTTAAGGAATTCTTGTATG
TAAAAATATAGAATCTGTACACAAAAACATTAGGACCTAGTATTGGTGAGAGGGCAAGTAAATGGGTTATATGTTAT
TTCTGAGAAGGCGAGTTGGCTTCCTGAAGATCAGTCTGGCAGAGTATAGATTATTCTAAGAAATCATTATGAATTTA
TCCTAAGAAATTTATCCTAAGAAATCATTATGAAAGTGTGCAAGACACACCTACATATTTCTTTGCCAAAACATCAT
TTCAAATAATGAAAAGTTAGAAACTTACAGGGTAGATCAAAGACTGTTCAGTAATCATGCAGGTGTACAGACGTATG
TATAGTATTATCCCATTTTCATTTTTTGAAAAAGTGCTTGTGGTATATGTGCTTGTAAACAGAAAAAGAAAGATGAA

【表１８－３４】

CTAGACACCAAAGTACAAATTGCTCTCTGGATGGTGGGATCATTTGTGGTTTAACTGTTTTTTGAATTTAAAAGTTT
TTTTTTTTCCAAATTTTCTGCGGTAGATCTGTGTTATTTTTATGATCAGAAAAATATTTAGTAAACTAAATCTCATT
TTAAAAGCAACAAAGATATATTGGGCTATGACTGCTTCCCAAGATTCATCACAGGATCCTTTCACATTTATGAACTT
TGCTATCAAAACAGTATATAGAAAAATAGTCTTCAGAATCAATAGCCCAGAAGTTTCCAAGATGTAATTTTTTTTAA
AAGAAAAGTTATCTTTGAATCTTTCTCACTCAAATTTGCTCCATTTCCTTTTTTCCAGAACAGAAGTCAGCTACGAA
CTCTGTTGAAAATGAACAAAATGTTTTCATTTTGCTTTACAAATGAAATGGTTTCCAAATGGAATGTTTTACAGACA
TTAAAATAGTTGAGGTTGGAGTTCCCATCATGACTCAGTGGTTAATGAACATGACTAGGATCCATGAGGATGTGTGT
TCGATCCCTGGCCTCGTTCAGTGGTTAAGGATCCGGTGTTGCCATGAGCTGTGCTTGTAGGTCACAGACACGGCTTG
GATCTGACGTTGCTATGGCTATGACGTAGGCTGGTGGCTACAGCTCTGATTAGACTCCTAGCTTGGGAACGTCCATA
TGCTGCAGGTGTGGCCCTAGAAAGACAAAAAGACAAAAAAAAAAACCCAAAAACTGAGGTTGACCTGTGTGTCCCAA
CACTAGAAATACCAAAGATATTAATGAATAAAAAATGCAAATTACAGATGTACCAGGATTACATTAAAAAAAAAAAC
AAAACAAAACCCAGGAATGATAACCTCCCCTCCTCAACTATAAGGGATGTTTTATTGAGAAAAAATACATTTCTTGA
AATGCTGATATGCTCAAAAATAGGCCTGGGGTGATACAACTATGCTGTTACCAAGTGTTACCCTGGAGAGTGGGTGG
AGAAAGGCAGGAAACAGGGTTTTGTGGGAGGTGTGGGGTTATTTCCTTTTTATTTTATATAATTCTACATTCTTTAA
ATATTTTTAAAGCAATTTCAAGATATTCAAAAAGAAATCTATAAAGAAGAAATGTCAAGACAGGCCTGTGCGTGCAA
GCTCATGGCAGAAGCGGGGTAGGAGGCTTGCCTGCTTCAGACTAAATTCCTGACCTTTTCAGAGGGTCAGTGGTCAT
GAAAGAATGCATTCTCCCCTCTTGCTGATTATTTTGCAAATACAAAAATGGCAAATGGGGCTTTCCAGCATTTCAGC
ACAAATATTCCAACTAAAGCCCTAAGGACCTATACGGTTTTGCTATGAGAAACTTACGTGGTTTTTGAAGCTCAACC
AGGGAGAAACTTGGAGGATCATCCCCTTAACCAACTAGTTCACCAAATTCATGCTCAGAGTTGGGCAACATGGGAGA
TGAATGTCTTCCAGGATCACAACTTTGCCATATCACCCCATCCTCATTCTTGTCATAGTGATTCTTAGTAATTTTGC
AGTGTCTTCAGATAAATTCTGAGGAGTGGAGCTGCTGGATCCAAACACACCCTCTCCCTTTCATAATGTCCTTCCCT
TCCCTGTACTCTAAACTACTTGTATACAGGATTGAAGCACATGGGCATGAATGTCCAAATGGTGACTCTTTGAAAGT
TATCTTCCTAACCAGATTTGCCTTTCAAGGTTAACAAAGAAAAAAGCTCTAACGGTGGAATCTCCATGGCCATCAAC
ACTGCAGGGCACAGTCAGTCACTGACTCTGCTTATATAGCCCTGGCCTCCTCTGCAGCAGCCTAGGGCACACACGAC
AGGCATTTTCGGACTTACAGATGATGGTATATATCAGGATCCCGCTGAAGCCGGGTTTGGAATCCTATGTACAAGTC
ATCCCAGAGCAGACCATTCTTTACCACGTGTCTGATGACATCAACCCGGCTCCGAATCTGAAACAGAGGAGGAATCA
CGAGTTAGGCGCAACCCAGCCAGTAGAGAGTGTCAGTATGGACCCCTCGTGTCCCGGAGAGAAGCAGCTGCCTGTAA
GGGCAGGGATGGAGGAATCAAGGAGAAAAGCCTACTGAAGCAGATCTCACAGGCCGAGGGGGAGAGGGGCCCCTGAG
TGCAGCAGAAATCGAGGGATGGAAACAGGAAGTGGATCAGGAGCTGGGGGTGCAGAGTGGCAGAGAGTACAGACAGA
GTTGGATGGCTGGGTATGAACCCCCAATATAGCTGTGTGACCTTGGCAACCATTCTGTGCCTCAAGTTCCTCATCTA
TACAGTGGAGGTAATAGAACATTCCTCCTGGGGCTGTTGTGAGGATTACCTGAGCCAGTGTACTTAAAATACTGAAA
ACAAGGCCTGCCACAGAGCAAGATTACCTTAATTCGGTGGTCAAGGCCCTTACCTTCAAAGAATCCCAACTCCTGAC
ACAGGATCTGTTGAATAGTCAGAGGTGCACAGGGTTAGGAGACAAGCAGAGATGGTTTTGAGTTTCAGCCCAGCACT
TACTAATCATGTGACCTTAACCTTGCTAAGCCTCGGTCTCCTCTGTGACTGTTGTGAGAAAAAAAAAAAAGAGATAAT
TCATAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGAGCATGAAGTAGCATGAAGGGAAGTCACTCTAAGATTGGACTGGCTTCAACATT
TTATCGGTACCCATGTTCATGTTTACCAGGAGCTTTTCAGTATCTGGCATCATATTTTTTTTTTCCTGAGAAGTATT
GTGCTAATGCCAGTAGAGGAAACTTTATCATAAATGACAGGCTATTAAATGACATAGAATGATCAGGAGTTTGGCAT
TAGGGATTTACTTCTTTTTCGTTCACCATTCCTATAAAACAATTACATCCACTGTGATCTGAGATCGCAACACAGGT
CAAAGGCACTCTCATTTTGCCAGTAGAGATTTAGAAACACTGCACAGTTTGTCAGGTCGAGGACTGCCCAGCTCAGG
GGCAGTATCAAGATCTATTTCCTCACAGTGGAGGGAAGATGGCCTTTCTTGACCTTTCAATATAGAGGAGAGCACGT
GGAAGAACTAGGGGATGTTTTGAGCAACATTTAGGGTGTAAACTGGGAAGGGCTTGGAGACTCATTAGGTTTAGGGA

【表１８－３５】

TGGAGAAGGAAAGATTGAAGATTAAGCCCTTGTTTCTAGCTTGGCTCACTGCTGGGGGTAGGGGAAAGGCATGGATG
TTGCCAATAATCAAGATGGAAAAGGAGAAAGAACAGTTGTAAGAGGATTTTGAACACGCTGAAAGTGAGATACCAAA
GGACTTAGACATCCAGGGAATGATATCTCTGGGGGGATTAGCTCTACATCTAAAGCTGGACAGTGTTGGAGAGAGGT
GGGCAAAGGCCGGGCAGGACCTATGGATTTTTGGAGTCTTTAGCAGAGAAGTGGTGCCAGCAGATGTGTTCACCCAG
CCACAGATTTAAGAAGAAGAGTGGGTTGAGCACGGAACCCCGGGAAAAGAAGAGATTTAGGTGGTGGCTGGAGAAAG
AGATATCTTGGAAGGATGCAGAGGAAGAAGAGTCAGGAAGTAAAGGAGATGAGGACTTGTCTCTGGGCTGAGAAAGG
ACTTCTAGTTCAAAATGATGGACCGCTCTCGTGCATAACCCATGCACATCTTCCAGACTCAACTGAAGTGTTGACAA
AACAACTGTACTGGGCTGAACTGCCTCAGAGAAGAAGAAATGAAGTGAGTCACTGACGGCAGTAGATTTGGACTAAC
TAATGTGAATCTGGAAAGCTGGCAGGTAAGAGGTGTCTGAGGAACAGGGCAGAGGCTGCAGAATCCCAGAGAGTCTG
TGGGGGGACATTCAGATGCAGGAGGAGGAGAGGTAGGTATCCTGGACGACAGCAGGGACACACAGCACAAAACGATG
CCATGAAACCGTGGACCCCTTCCCTATGCCTCAGCACGGCTCTGGGCCAAATGCATTCAGACAGTGCACTGAAGAAA
TGGGATCAATTTTGTAGGAAAAGTGTTTGAATGAGACCAGGGAGTGTACTTGTGATGCCCCAGAGCAAGGACCTCCC
CGTCTCAGTATTTAGGGGTCCCTCAGCCCAATAGCTGAACGCTCAACTACACAGCTTAAACTGATGACCCCTTGTCC
AAATACAACCTAGATCTTAGTTCATTGCCTATAGTCCCTTTAAAAAAAAATGAATTAGCTTTCCACATCTATAAATC
TGGGTATTACATATGAAAAATCCAGATTTCTGAGTTTTCTAGAAAATTCAGAAGTACAGCTGGAGCTCAGTAAGGGC
CACTCCCTTCCCATCTGGCATTTCCTGGCCACATGACACGGTCCCCACCCAGCTCCACCCAATTATGAGATCTTTCT
GTGGTCCGTTTATGAGCACTTGAGGATATGACCCCTGCCTTCAAGTAAAGCCTGCTGGATAACCACTCCAAACATAT
ACAGAAAGCCCTACCTCAGCTTGAAAAGGTCTTTGTTGTTGTTGTTGTAGATATAGATTAATCCCTTAATTCTTAAA
AGTCACCTACAGTGGAAGAAAGATCAGCCTGGGATAAGCAACACTGCATGCAACTAGAAGCCAAAGGAGCAACGCCT
TCGGGTGTCCATGGAAAGTAACAGCCACCCAGCATCATGGGCTCAGCCAAGCTATCGTGCAAGACCAGGCAGGAAAG
TACCTCCAGTTTAGCTCACGTGCAAATTTTCTTCCTCAGATTCTTAAGCAGAAGGTTCCACAAAGGAGGAAAGCGAA
GAAAGTGAAGCCATGGTGGGGTCTGGAAGTGGGTCAAGGATGTCTCTGGGTGGCAGATTGGCGGCAGACCCAGAGAG
GAGCCCACCCAAATTGGAGCAGGAGGATGGAGAACTCCAGGAGCCATGCGTCTAAGGAAGATGGAGACTTGTGTACT
AGAAAATATATTTATGAGTTTGAAAGGCAATTCACGTCCCTCCTCAAAAAGGGAATATGAGAAGGCTCCAGGTAGCA
AGAAAAGAGCTCTTCCAAGTACCGGCATAACCTCTTTAAACAAACCTCAACAACTAGAAATCTCACAAAATTCCTGG
GCAATAAAAGCACTGAGAGTCAAAGTAAGGACCACCATGTACGTGACAGGCATGATGCTTTGCCCCAGGGTGTATCA
AGTCTGCAAGAGAGCTGTGGCTTACTTTATCCTACAGATGTATTATCAAAAGCTATGGAAAAGTGACTTACTTTCAA
TGAAACATTTTATAGGAACTCGTGGTTTTAAAAATTCCAAAGATTATGGTTAACAGATAATTTAGAAGTTTTATAAA
TTTAAATTTGAAAGTAAAACAGTGGCTAAATACACAGACTCTGGAGATAGACTGCGTGTGGTCAAACCCCTGCACCA
TGATTTACTTGCTATAAGACCTCGGGAAAGTTATTTAATCTCTTGGTTAAATATGGCATTTTCCTTATCTGTAAATG
GGAAGTACAGTAATATCTGTTCATAAGGTGGCTGCTGTATTAAATGACTTAATATTTATGAAGCTGAGCTTGGCAAG
AGCAAGTTATCATGTATTTGGTGAACAAACCAAGACATTTATGATTCTTTTTTTTTTTTCTTTTTATTTTTAACAGC
CGAATCTGTGGCATATTCTGGGCTGTGGAAGTTTCTGGGCTAGGAGATGAATCGGAGCTGCAGTTTGTGGCAACACC
AGATCCTTAACCCATCGAGTGAGGCCAGGGATCAAACTCACATTCTCATAGAGACAATGTCAGGTCCTTAACCAGTT
GAGGCACAACAGGAACTCCTTATCAGATGCATTTTGCTCTAAATGAGTGTTTCACACAGGGTGTTCCTGTGTGTGAA
AACCCAGGGATTTTTTTTAACTCAGAAAGCTGGCAGTGGATTATTGGTTTCACTGAACTTTTGGCATAGGCTTTTCT
TCAACAGCAAGTGCTAACATACCAATGATTAAAATGTAGTTTAGGAACACATCTATTATAGGAAGCTACATTTACAC
CTCTACAATTAAGTCGCCACACATTCATGTGACACATGTAATATGCTTAAAGGTGGACTATATATCCTCCTAATTTA
TTTAGTGATTCATTTATATAGAATTAAAAATTACAATGTATGCTCACATATATCATGTCATTTGACTGTCATAAAAA
AAACTGATAAGGTGGCAAGAAGCTCAATAGAATGGAAAAAAACAACCTTTGGACAGGGATTCAAAGCCTCATTATTG
GTTATCTGAATCAGTCGGGGTGAGGCACCCTTCTTGGTCTTGACCTTGTGTCCAAAGCCCTAGTTCTTAACATCATG

【表１８－３６】

CCTCTCTGCCGTAGGTGAGGGATTTGCTCAAAATTGGAGCTCAACAAAATATGTGTTGGTTTATGTTGACTTAACTC
CCTTTCCAGAGCCACACTGGGTTTGTTTGGGGAAGGAGACACCACTGGAGAGAAGGCAAGGAGGGCAGAGATCAGTG
CTTGCAGGTCTGAGAACAGCATAAGCAGGCCAGCTGTTTGGAAGGAAGCAGGTCAAGAAGCCAGTCTTTGCAAATGA
CTCAAAAAGAAGCAAGTACGGAGTTAATAGTAATGTTTCAGTATCAGAGTATTGGTTGTAACAAATGTACCCCAGTA
AAGTAAGATATTAACAATAATTTGGAGTTCCCATTGTGGCAAAGCGGAAACGAATCCAACTAGGAACCACGAGGATG
CAGGTTCAATCCCTGGCCTTGCTCAGTGGGTTAAGAATCCAGCTGTGAGCTTTGGTGTAGGTCACAGACGTGGCCCA
GATCCTGCATTGCTGTGGCTATGGCACAGACTGGCAGCTGTAGCTCCAGTTCAACCCCTAGACTGGGAACCTCCATA
TGCCACAGGTGTGGTCATAAAAAGCAAAAAAAAATTTATATATATATATAAACACTACTGTCTGTAATATCCTTGCA
ACTTTTCTGTAACTCTAAAGTTGTTCCAAAATAAAAAAGTTTATTTAGGAAGGAAGGAAGAAAGGGGCACTTCCACT
GGTATTCCTGCTTACTTCCTCATATGGATGTTCCCGGCTTGGTCTTTCTTTTGGAAAGGATAAATCCAGAAAGTCAA
CCAAATAGTCATATCCTCCAGGCAAAGGGCTGAAGTCCTCATCTGTCTCAATCATCTGTTCAAATGACAACATGGTA
AAGGGAAGAAGCATATCAATCTGGCGGTCAAGGTCCTTAGAAAATTCTAGAATGTGCAAGACCCAAGTGCCCTTAAA
TGATAGCAATGAAGCAGAATTAATACAAAAACTGTCTCTCCTCTTTGCTCTCTCCCACTGCCCCATCCCTCTACCCA
TCCCTCTCCCTCCCTCCCTCTCTTCTTTCTTGAACTGAATTCAAATCCTAGCCTTCTACACTAGCAAAACCACTTCA
TAACACTAACTTAAATAAAATTTATAGAGAAAATTATCATTATCTTAGTAATGAGATATCAAATTGGCTAAAAAATA
ATAAAATGTGGACTGTTTCTCATCATCACATAGTAGCTAAATATAAAAGAGTATCATTAGGAGTTCCCGTCGTGGCG
CAGTGGTTAACGAATCCGACTAGGAACCATGAGGTTGCGGGTTCGGTCCCTGCCCTTGCTCAGTGGGTTAACGATCC
GGCATTGCCGTGAGCTGTGGTGTAGGCTGCAGATGCGGCTTGGATCCCGTGTTGCTGTGGCTCTGGCGTGGGCCGGT
GGCTAAAGCTCCGATTCGACCCCTGGCCTGGGAACCTCCATATGCTGCAGAAGCGGCCCAAAGAAATAGCAAAAAGA
CCAAAAAACAAAAAAAATTCTTCCACCTACTATCCTTTTATTTTATGAAAGGAAAGATGTTTTCACACCTCAAAAAT
AGAAAGGACCTAATCTTGGAATAATGACAATTCGTCCAAAGGAAAGAGAGTTGACATCTTGGTGACCATACTCAGAT
GTGTGCTCATACTTATTTCGTTACTGACCAGCAAAAACTTTGTCACAGACTGTCACTGACCCCCAGGTTGAATTTTA
GGATTCATTGATTTTGAGGATGGCAAGTGTTGCCTGGTACCCAGTACTAATGTTCAGGGGTTGAAATTTAAACTTGG
AAATAGTCTTTACCCTGGAGGTAACTGATCTTTGTTCCTAAGGGTATGAATACTGTGCATTTCCCGATGCTTTCCCT
AAACTTTGCTCTCCAGGCACACATTCAGGCACTAAATATAAGTAGGATAAAATATAAGTATGGCAGGGATTCCCAGA
CCATTTTAGGCCTCCTCTTTCTCTTGCATCCCGCTGCCTGTTGCTACTTATTTTGCTTTTGTGGACATCCTCAGTTT
CAGTGACCAGCTTATAAGCTGAACCACTTAGCTGGTGAGCTCTGTGTGTCTATGTCAGGGCTAACTTAAGTTCTAGA
TCTAGGCTTACTTCCCAGTTGGTGCAATTCAGTCCTTACCCAGCTGCAGTCCTTACCTTACCTGCTTCCAGGCTGCT
ACAGGACACCAGCTCTGCAGTGGAGCCACCTGTCTGTCCCACAATTTATTTATTTTTTATTTTTTTATTTTTTTGCC
TCTTAAGGCCACACCTGCAGCATATGGATGTTCCCAGGCTAGGGGTTGAATCGGAGCTTCAGCTGCCAGCCTACGCC
ACAGCCACAGCAATGCAGGATCTGGGCTGCATCTGCGACCTACATCACAGCTGACAGCAACGCTGGATTCTTAACCC
ACTGAGCAAGGCCAGGGATCGAACCTACATCCTCATGGATCCTAGCTGGGTTTGTTAACTGCTGAGCCATGAAGGGA
ACTCCCCGTTTCACAGTTTATTTTACTTATTTATTTATTTATTTATTTTGTCTTTTTGCTATTTCTTTGGGCC
GCTCCTGCGGCATATGGAGGTTCCCAGGCTAGGGGTCTAATCGGAGCTGTAGCCGCTGGCCTACGCTAGAGCCACAG
CAACGCGGGATCCGAGCCGCGTCTGCAACCTACACCACAGCTCACGGCAACGCCGGATCGTTAACCCACTGAGCAAG
GGCAGGGACCGAACCCGCAACCTCATGGTTCCTAGTCGGATTCGTTAACCACTGCGCCACGACGGGAACTCCCCCGT
TTCACAGTTTAAATAGCTGTCACTGCCATAACCAACACAACACAATACAACACCCACAAAAACCCAAAACAAACAAG
AACCAAGACACGGTGATGGAGGAAAAAGAATCCTCCAAAAGAAAAACAGAGCTGGATCTACATTTCATTCCCTACAT
TTTCAACATTCCCTACATTTTCAACAAAGGATTGTTTCAGCACATAGTCCAATACGCCCTCCGTCTGACAGTCAGTA
AGGCTCAATGAATGCTTATTGAGAAACCAACTGGAATACTAAGAGGTTTTCATATAGCTCTGTAATATAAGAAAACA
AAAACAAATAATAACTTCATAGCATACCCTGACCACCAGGTTATAATCCTTAAATCCAGCCCAAGTGAAGTATTCTT

【表１８－３７】

TTATCCAGGATGAGTGACGAAATATTTCATCTCCTATAGCAGCATTCAAGATATTCAAATATGGGCCAAAATCCCAG
GAATCCTTGTAAATCTTAGTCCCTTCTGGAGGCTCTACGATGCCCTTGCTTAAAGACACAAAGGGGAGAGAACAATG
AAAAAAGAAAGCAACAAATAAGGAAGGCAGAAGTTTGCACTTCTACATCAACAGTCAACTGGATGAGCAGCTCTAAG
GCTGCTCAGATAGATGATGCCCAGGGGTCCCACAGATGTGCCTCAGGGAACATTGAGGAGTAGGGCCCCACCCCAGC
CTAAACCAGGTCAGCTCCTGTTAATTGCTTAGTGTGATAGCTCTCCAAGTCAGAATACATTTAAAGACGAAGTCTGG
AGTTCCCGTTGTGGCTCAGAGGGTGAAGAACATGACATAGTGTTCATAAGGAGACGGGTTCCATCCCTGGCCTCATT
CAGTGGGTTCAGAATCTGGTGTTACCTCAGCTGCGGTGTATGTCACAGATGCAGCTCAGATCCCACCTTGCTGTGGC
TGTGGTGTAGACCAGGCAGCTGCAACTCCCATTCAACCCCTGGCCTGGGAACTTCCATATGCCGCAGGTCTGGCCGC
AAAAAAGAAAAAAAAAAAAAAGATAAAGATCCATGTCCGGGGAAAAAAAAAGTTGGAATACCACGGATGTGGACCCT
TTGGGCTCAAATAACTAAATTATGAAAATGTTGAATATAAGTGGTCTTACTGATTTTGTGGACATCCGCTTATTCCT
GCCCTGCCCCCACCTCCATTAGACTACAAGTATGATGAAAGCAGCAACCATGACAGTACACAGAAGGGGTCCCATAA
ATATTTGTTGTACATAGGAATAACTCTAGCCTATCTTTGAGCTACACCTAGAATTTTGTGTCTCTCATATACAGCCC
TCTTATTATACTAATAATACCACAGCTGATAGACAGATGGGCTGACAGGAGACCCAGTCAGCAGTATGGACAAGAGT
GTGCTCTGACATCCCTAGAGCTGTCCATCCAGTGTGAAGATGGATCACTGCATGCAAGGTGGAATCTTGAGTCCTGG
CAATAGAATAGGACGTGATCTGGAGAAAGGAAATATGAGGAGGGAAATAGGCATCTGTGTAGTAAAGATTTGGCAGG
TAATGGTAGGTCCCTACATTCCACTTCTCCAAACACTGTTGGCCCAAAGCCGGAGATGCACTGGTTTTGGTGATAAA
TTATGTGTCAGATCCTAAAATGTCTAACTTCTAAATGAATCTCATATCTGCTTCTCTAAATCCTTGCTCCATCTCAG
CCAGCAGCCTCACTTATCTCCTCCTGGAAAAAAGCACAGTCTCCCAGCTGGCCCCCCTGACTCTAGGAGTTCTTCCC
CAGGACATGGTTTTTCTAAAACACAATGCAGTAATATTCCTTCTTTGCTTTATCGCTTTCTCAAGCTCTCCTTACTC
ACAGGCAAGTTCCTTGCCCTCCAGGCAAGGTCTTATAAGGACTTTCTGACCCTGGTCCAACACGGCATCCCTGTCTC
ATCCTTTTCCTTTACCTTCATTTACTGAAGGGGATGAATGACTTCATAAGGGAAGGACCTCTTCACAGCTGTTTCCC
CTGTACTTAGCATGATGCCCAAAGGAGCTCAATAAATCATTTCTGGAAGAATGGCATACATCTATGCACTTATTCAA
AGTAATTGTACTCACTAAGAGCATTGTAAATCAACTATATTTCAATAAAAATATTAAAAACTCAAAGTATCTGCACT
CACCAAACCTATGACATTATTTTCACCCCCTTTCTCCAGCATATCCCTCTGACTGGAACCTCAATCTCTTAATCACT
CTATTGGTAACCTTCTCCTGACCTCTAAGACATAGCTCAAATGCCTAAGATTGGAGGTTGAGCATTCCCTGTCCACA
TCTCCTGTTCTCTCTAGCCCTCTCCCTACCTCACAAGGCAGAGCTGAGCACTCAGTCTCCCGGAATCTCTTATACTT
TGTCTTACTACTGAGAACCTAACATCAACTCTCATTACCCAGAATGCTTTGGTGTGACACAATGATGCATATGCAGA
TTCCAGGGCTCTGCTTCAGATCTACTGAATCAGAATCTCAGGGGGTGGAGCCCAGGGAGCTGCATTTACCCAGTTTC
CTTGGGTTACTCTGACGCTCACTCTAGTTTGCGAATTTCTACCATAGGATGCGTCTGGGGAACTAGAGAGGGATAAT
GGAGAGAGTTCAGCAAATGCCAGGTGCCAGACTCTTGAATTCCCCACTAAAACGTGAAATAATTAAAATCTTCTCTC
ACCTTGAACTAGAGAATGAAAACTGCCTTTATCCTAGAGGCACTGGAGAGATCCTATGGAATTTTAAACAGGGAAGG
GAACGGGAAGAGTTTTGCACTTAAAAATCATTTCTTTGGCAGCAGTGCAGAGTTGGAGCTTTCAAACTTCTTGCCTA
AGATCCCAGGAAGAATATATTTTACATCAGGACTCTAGGGGTCCATATGCCAAGAGTATCTGTGAAACCAGAGTTTC
CTGAAATAATACTTACCCTTGTTATATGTGCTCAGGCAACATACTCAGGGTTGTTCTATACAATTTTGTTCTACTTC
TTTTTATTTTATTTTATTTTTGTCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTAGGGCTGCACTTGCAGCAT
ATGGAGGCTCCCAGGATAGGGGTCTAATTGGAGCTGATGCTGCAGGCCTACGCCAGAGCCACAGCAATGCCGGATCA
GAGCCACGTCTGTGACTTACAAAACAGCCCACAGCAATGCCGGATCCTTAACCCACTGAACAAGGCCAGGGATTGAA
CCCGCAACCTTATGGTTCCTAGTCGGATTTATTTCTGCTGTGCCACGACGGGAACGCCTATTTCCTTTTTCTAAATG
CTAGTTGTGATGCCATTGATTTCCTAACCCATCAATGAATCGTGACCAGCAGATTGAAAAAGGCTGGCATGGAGGAT
GGATCAGAGGACAGCGGGGCTGGGAGCACAGAGGCAAGTCAGGGGCCACTGCCAGAATTCTGGTTAAAAAAAAATTG
TGAGAGGCTGAATCAAGGCCACAGCAGAAGAGGCTGGAGGTGAGTGATGGATTTTTAAGAGATTTGTGAAGGAGAAT

【表１８－３８】

TGACCAGATTTGAGCTGTGGGAAGTTAGTAAAAGGGTATAATCAGCTGACTGTGTCCCAGACCCCAGCTTTGCAAAG
GTAAGGCCAGGAGAAGGGTGTGCTTTTGGTAACCGTGTGCCCTGATCTCCAACAGAGTCACAGTCCACTTCTAAATA
ATGGTGAGGAATGATGGTTCCATCCGGCTCAAGACAAGTACTTATAAAAATACAGGTCTGGAACATCCACATTAATG
TTTCTGAACTGTACTCCCAGGGCACCGTTAATTGTTCAAATGGACTGTCTGGGGATTGGCGAGGAGGTAATATTTAC
ACTGATAGGAACACTAACTCTCAGGCTTATTGCTTTCTACTTGCTGAAGACAACTTATTTTTGAGCTGTAATAATGG
CCCTTCATAAAAAAAACTTTCTCACTCTTTATCCTGAAGTAAGGTTCTGAGACAAGGAAAACATTTGAGTAATTATC
TTATTTATTTATTTTTTTTTCAAGGCCACACCCACAGCATATGGAAGTTCCCAGGCTAAGGGTCTAATCAGAGCTGG
AGCTGCTGGCCTATGCCACAGCCACAGTAACGTGGGATCTGAGCCGTGTCTGCCACCTACACCACAGCTCACGGCAA
TGCCAGATCCTTAACCCACTGAGGGGGGCCAGGAATCGAACCCGCATCCTCATCGATACTAGTCGGGTTTGTTATTG
CTGAGCCACTACGGGAACTCCTAATTATTTTATAGGATAAGAAAATTATTATATAGGACTGTGAAAAAACTCAGTCT
CCCCCCCACCCCAGAGTTGAAAGATACTTATTTAATAGTTTATTTTATACAGTAAGACTCCCACTTTAAAGGGTGGT
GTGTAGATCTTAATGCATGACAAGCTCAGGATGCTAGTCAAGAAAAACTTAATATTCCTACAAACAGGGACCTGCCA
AGAGGCCATAGGTATGCCCTTTATTTTCTCATAAACATGAAAAAATTCAGAAATCATTTTTGTTCCCTGTAAATATT
CAAGTCAAACCTGTCTGTTGGGTCCTTTAGCATCCTACCCAGATCAAGAGTGGCTCCAGGTCTTGGGGTCCAGGTTA
CCACCTCAGAATTCTTCTTGATAAGATTGTTGAGTTCATTTGGGTCATTTTTGATGTTTGTTTCCTTAATATACCTG
ACAAATAAGAGCATTCCCATGTAAGGCAGTTTATTTTCAGATGACATTCTTATTTGAACAATGACAGAATTATTTTT
TATTTCTTTGCATTCCTACTTCCCAATCCTTCTTTTCTTACCCCAGGAAAAATAAAGACTATACTTGAGCTAATGTC
CCTGACTAGGGAAGAGCTGTTAGTCAAAGAAGGTTGACTCTATACTTCGTTTTTTAGTATAAGCATATAGTGTTTGG
AATTGAAGTTAGATGTACAAGACTATTATACATAATTGGTAATAGCACACTCTTGTATTTAATTTTTTTTATTCATA
CTCTCTGTTTTCAGGCTGCTTGTTAAAATAAGCTCCAGACCCCTACTAATCATTCTTTCTCATTTCATGTTGTTTCA
CAGCTAAATCACTCATTCAGCATATATTAACTTATGCGTAAACACGTTATATAAAATATCCAGCCATACTTGTCTGC
TGGGTGGGATTCCACGAAATACCCAGCAAAGGGGCAGTAAATTCTGGGTTGTAGGTCCTTCACCAGCCGAGCCTTGT
AGTTCAGGAGTTTCTTCCTTTCTGTTTTAATGAATTGGGCTTTCCATTCCTCTGGAATGACAGGGTTTGGATTAGTC
TTCTCTGTTCAGAAATCACAGAAAAACAAAAGTTCTAGTAGATTAGAAGTCTTGCAAGAGATAAAAATTGACAGTTG
AGTGATGCAGAAGTAGAACAAAGCTCCTTGTCATTAGTGGCTTTATTTTGCAAAGTTGGTTACTAGGAAAATATCCC
AAACTAGTCAAAGACATTGAATCCCCTCTTTGTTTACGGCAATTCATTTGGATCCAACTGAAAACACAGGGCAGCAT
GCATAGTTGTACCCTGGGTGCATGCATATTTTAAGGGCACTGTCGATTAACTCTCTACTAACATGGGCATGGCTTTG
TTATTTTGGTGGAATATAAAAGTAAAGTATGTTCATTACACTCTGGAGATGCACAGTGGTCAAGAGCATGGATGTTG
GAGTCAGTCAAGATCAAAATGCAGCTCCACCACTTCAATTCTTTAAGTCTGTTTTTCTCCTCTGTTGAATGGAATCA
TGATGCCTACCTCACGTGTTGTTCATTTGTTCGTTTGCTCATTCTTTCATTTGATCGATATTTATTGAGCACCTACT
ATGTGCCAGACGTAGTTCTAGGCACTGAGAATACAGTGGCGAGCAAGATAAAGCAGGTCCCTGCTCTCATGGAGCAT
TCATTCTAGTGAAAGAAGCAAATAATGAATAAGTAAATAAGTTCATTTCAAAGAGTGATGAGCTAGGAAGAAAATAA
AACAGAGCCACCAAATAGAGAGTGGCTGGGGTAAGGATGAGGACGGGTGGGATGGAAGGGCATATTAGAAGGGTAGT
TAGTGAAGATGACATCTGGAATCATAGACCATAGACACAGACACAGAAGAGAAGTTGCTGACCACGTGGTGGTCAGG
GGCAATAGCACTCTAAGCAGTAGAAATAGCACATACAAAGACCCAGGGCATGGAGCTACATGGTGTACTGAGTCTGA
GGAACGAAAAACAAGCCAGTATGGACTTATGCTTGTCAAGCAATGGGGGTATGGGCAATAAAGGAAATTGAGAAATT
AGGCAGGGCCCAGAGCATGTATGGTACCATGTCAGGTACTCCTTCTACCATTACTGTTATGAAAATTTGATAAACAC
AAACAAGGATACAGGGGAAAAAATGTTACCTATAAGCTAGGTGTAACCACTATGAACATGTTAGTATATTACAGACC
TTTTAAAATGTATGTGCATGTGCACATACTCACACACATACACATACTCACATAAGAACTGAATTATGCTACCACCC
TTTAGTAGGTATGTTTTGCCTCCCTAGTCACACTGTTAACCCCATAAGGACAGCACCTTCCCTCATCTCTCACATGG
TGATGCATTCTGGGAGGCAATGAAATCAGACTTACAGAAAAAAGGAAGGAACTGGACAGGTTTTCTTCTTATTGCAA

【表１８－３９】

GTAGGGCATTTTTGACACATTACTAAACAGAGATTACTTACTAAAAACATTAATTTATTAAGCAGACATATATTGAA
CACTTACAATGATAGTACTGAGCAAAGGTATGAAAAAAATATACCACTTAACCATCCTCCCCATCCCAGCCCCAGAA
CCACCCTTAGACACAGAGCAGAAGAGCTTCTGCCTTGGTCCCCACATTTTTTCTAGCTTTGAGATATAACTGACATC
TAGTATTACATAACTTTAAGGTGTACAACATGGTGATTTCATGACATGCATGTATGGCTAAATGATGACCACAATAA
AGTTAGTTAACACCGCCATCACCTCACATAATTACCATTTCTGTTTGTGTGCACGTGTGTGTGTGTGGTGTGTGTGT
GTGGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGGTTAGAACATGTAAGATCTACTCTCAGCAACTTCCAAGT
ATATAGTACAATATGCTATCTATAGTTGCCATGCTGTTTATTATACCCCTAGAATTTATTCATCTTGTAACTGGAAG
TTTATACTCTTTGACCACTATTTTCCCTACCACCCCCCCAACCTCTCGTAATCCCACACTTTAGAGGGGCTTCCTTA
GCCTCATCCCTCCCCCGTATGAGCTTTCCACGAGGTCAAGGGTATGTATCCCCCTCAGGCTGCCCACACTCTGTTCT
GAACCACATACAAAGAGCACTTAAGCCTGGATTACCAATGTCAGACTCTTTCTGATCAGCTCTATGTTCTATGTCAG
GAATCCATTTGATCCAAATTATTCTTGATTTTTCCTGAGATTCTCCCTAGTCTCCTTAGTGTTTCATGCTCCATCAG
CATATTCTCAGCTGGAAACTTTAGTCTATATTTGTGACTTGCAAGTATGATTTCCCAATAAGATTGCACACCTCTTG
TGAGGAAGAACCATGTCCTAATTATCTTTGTATTGATTCACACAGCATTTAGCAAAGTGCCATGCCAACTCCTTGGC
ATCATTTTGATATAAAGAATTACCAGTAAATTTTCCACCACTGAAAGTCATTGGAAAGCCTGAAGCTCCTCCAGCAA
AATCACTCATCATTAATGCAACCTTCATAGGCAGCCTTCCTCCATTGGGTCTGGTGCAATCCACTGTATTGAGTATT
TTATGACCTGTGGGAAAACAAAATGGCATCGGACTCAAGGTGAAATCTTGAACACCATAGTTTGAATTCTCAGGCCA
ACAGTCTTCCATGTAAGTCTATATAATCTGCCTCATTCAATTATCGAAGAATTGCTCACATCCAAGGAAAAGAGAGA
GTAAGATTTGAAAATTTATACTCTTGAGTGACACATTTTGAACTTTCAAGGAAATAAATTCATTCTGTCTGATTCAG
TGGGTTCTGAATGAGGACACTTAGCCTGATTCCACTCCAGGATCATAAACAGACTACTTTCCTTAGCAAACTATATT
CAAAGGTTAAGCTCAAAGGATGCAGAGGAAAGTAATCAGATCAACACAACTCTCTCAACCTTTTGGAAATTCTTTTC
GATGATTATTGGGGTAAAGTGTATGATTCCATAACATAATAATATTCAAGATGAAAGTAAAACATTTATTCAATAAT
GTCAGTTTTAAGGAAATTACAATAGGTGAAATATAGGATATTTTTATCTGTTGCCTTCAAAAAAAACCTTTGCACCT
GTCACGGCATAGAGTACATTACTAATTGATTCTCTGTAAGATTATATGAATGACAGTCCATTTTCCTAAGACAGAGA
TAGAATATACTGTACTCTATGGAAAATGAAGAGGGAAGAAACAGATGAACATAGGATGATGTTTTGGATAACTATTA
TTATCCTTTCTACCAAGAGCAATTTTCATTGCTGATGAGGGTAAGAAAATACCTTTGTATTCCACAATAATGCAAGT
GTCCATCTCAGGATGAACGCCATCCATCAAGATCATGAATCGAAGATTTTTGTCTACCTGGAATTCAACAATAAAAC
CAACAACGGTTTACATCTATTTTGCTTTTAATTCAATATTTGAAGAAACTGTCCTCTCTTCTGGAAAGAAATCCCCT
TTTTTCAGAACTGGATTTGTTATCCATCAGAGTCATACCATGGATAATTGGAGAGGAAGACCATCTTATTTCAGCTC
AAATAGAGATTTACACAGGACCATGTACAGAAAAAGTAGGCCATTGTTTCTTTAGTCTTAAAATTTCTATCTCGCCT
CAAATTTATCCCAGAAAGGATAACCCAAACATGTGGAAAGAACACAGACCTGCTGCCATATTCCAAATGGCACTACA
TTGATATTAGTCAACTGGACGCCACTCTGATTCAGATTCCAAAATACAGGTCTTTCCGTGTTGCCAACATAAATGGG
AACATCTGGTCTTCTCTCAGCAAGCTTCTTCAGTGTTGGGTAACTAGGGTCAGAAAGATATACAGGTTGAAAGGTGA
AAAAATAGAATAATCTAGTATAAGAGAGAGTGTGATCCTTACACCAACACGTTGACCGAGAAGCAAGGAACTGAAAA
ACTAGACTCTCCCCAGAGTCCAAAAGAAGAGCTCTTTCCTCAAGGCTGACTATAACAGTGAGGAGGATTTCCTGGGA
GAGTCCTCTTTATTGTTAGAACATCCCATATACCACGGCATGTATATCAAACCAGGTGTGCAAATTCCGTCTTCCAC
ACTGATGCTGCTTTGTGCAAGGGTAGTTCTAACAGAAAGTACAGAGTGGAGAAGTTACGCCAAAGAGGTTTCTGGTT
TCATCTTGATTTTCCTTTTTTTTCTCATTCCTCAGTGCAGCTCCCTCCCAGTGAGAGAAAGGTCTCGGCCATATATC
TAAGAGAACGGATGGGTGCCCACCCTGGGGCAGTTTTTCAAACTTCGAAGGTTGATAGCCACACATGGTATACAGAA
TGAACTCCTTGTCCTTAAAGAGAGTTAGTCACTAACTAAGCAAGACAATAAAGTTTAGCACAGAGGAAAATGACATT
TACCTCTTGTAGCAATCCCAAGTCAGTACACAATGAACCATCCAAGCATTTTTGAGTACTTACATAAGTTGCCAACT
TTCATTTATTAGAATTTATTACATAAAAGGATTATATACTACTGTGTGGGTGGCAAAACATGAACAATAAACAAATA

【表１８－４０】

AATGGCTCTGTAGGTATATTTCAATCATAGTGTTACACACTTTCACATGTTATTGTATTTGATTCTCAACAAAAGAC
CCTTTCATCTTTTAGTGTGCTTTTAATAAATGAGGAAACACACTCAGAAATATATGACTAACAAATAGTAAATTGGT
ATTCAAATTCAGGCTTTCTGATCCTAAACTTGGTGCTTCTTCTATTGAAAGGAAATTCTGGAGTTCCTGTTCTGGCT
CAGTGGGTTAAGGACCCGACGTTGTCTCTATAAGGATGCAAGTTCCATCCCTGGCTTCACTCAGTGGATCTGGCGTT
GCCCTGAGCTGCAGCATAGGTTGCAGATGCAGCTCGGATCTGCTGTTACTACGGCTGTAATGTAGGGTGGCAGCTGC
AGCTTAGATTCAACCCCTAGCCTGGGAACTTTCATATGTTGCAGGTGCAACTGTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAGGCAATTCCAACTCTAATGAATGTGCTATCAGGTTTAAGAATCATATTTGTACATAGACTATAATGTCTGGTG
ATATAGGATATTTACTCATAAGAAAAATATAAACAAAATCAGCATATCAGCACTTATTAACCATACTAATATTCAAG
TTCCAAAACTATATTTAATATGTAGAATCCAGAGGGGGAAAATCATTAGGTTTTCTTCTCTAAAAACAAGGGATTCA
AAAAAAAATCAAGGATTCTTTGAACATGTCTTTAATCTCTGGGTTAACATCTAAATCTTCCACTTTAAAGGGCTTTG
GGAGTTAGGATAAATGATTCTAACATGGATGTATTTTAATTTGTGATTTTTAAATTATTGACAATTCTTGCTGGTGT
CTATTAATAACACTATTATAATACTCATATATTTACATAATAAAATCACATTTCTTTGACTAAAGACAGTTTTCTAA
AGCATGCTGGCCCCCTCCCCCTTTGTTTTTGTGAACCAATAAGGCATTATTCAGTAAATAAAGGTCAGACAAGAGCA
ATGGAGATAAATGACTCTGGTGTTTATTAGTTGAGCAGGTAAGAGTCAAAAAACTCAGGGTCAATTCTGTCAAGGAA
ATAAACTCAAAGGAGTGAAAACTGCAAGGCTTGGTAACTTTTCAGCCATAAGCTATCTGCAATACACTACCCAACTA
AAGCATTGTGATACTACAGTTGAGAAGTGGCTTTTTAATGCCTGGCAACTTTGCCCACACAAGCCCCTGAAATCAAA
ATGAAATTGGTTTTCAGGACAGTGGTTGGGAAATGACCAGACTGAATGCCATAAAAAGTTCTTATCCTCACTAAAAT
GTAGTATACTCCCATAGAATATCTCTTGCTAGGACAATGGCAATAGCATCTTGTGACAGGCACTATAAAGCAATCGC
CTCCTTATCTTGACACTGTTCTCTCTAAGCAAGCTGTACAAATTGACTACCACACAACATAGTTATTACACAATGCA
TGAACTCAGGGCTCTCATAATCCTGAAATTACAAGTTTGGTTCCAGAACCTCCTGTGGGACAAAGATATCATGTAGT
AGACAAGTAGATTTTTAATCGTAGCACAATACTCCAGTGGGTGGTATTCGGTTTTTAAGTGTGTTACAGGTAATTTG
TTACTAAAGCTGTTAATTACTTAAGTTTTTAAACCCTTTCCTTAAAAAGCGAGAGAACACACCTGTGCCTTCGAGAT
CTCATGGACTTTCAATAGAAAAATCCAGGGGCCAGTCAACCAACAAACAATGTATTTTCCCTAACCATGGACATTAC
TATCAAAGTATATCCTTCATGTGAACTTGTCATGTAAAGTCACAGGAAAAAAAAATAAAGTTGAAATTGCTTCATTT
TAGAACACCATGGGCACTGCTGGGTATTGGCAACCTGGCAGTAGCAATACAAATTTCTCAATAAGGATGAACACATA
GGACCCTGTAATGAAGCCAGGGGGTTGGGAATAGGAGCATTCACAAATATTTGTAACAGTCCATTCACAAATATTTG
TGGTTTTTGTCAATGAAAGTTCCTCTTTCTCCCTCCTATTTGATCGCCTGGATTCAGGAAGTTTCCGTTTCTATCCT
TAGTATCATATGGCTCTGGTTTCACTGAAGGATGTGGTGGACTCAGGGTTCAAAAGTTGAGAGCTCAGTGTTGTCGA
AATGCTACAGATCAGGAGTTGGCAAAACACAGCGACCTGCTGCTGAATGCTAGGAAGGGCTTTTACCTTTTTTTAAA
GGGTTGAAAGGGAAATCAAAAGGCAATCATGTTTGGTGACACAGGAAACTGTTTGTGATATTCACACGTCATTGCCT
ATAAAGCTGAAGGCAATCAGGCTCCTTAGGACCGACTATGGCTGCTTTTGTGCTATAATAGTAGAGTTAAGTAGTTG
CAATGCCAACCATATGTCTTGTAAAACTCCAAACAGTTTACACTCTGGTCCTTTGTAGAAAATGTGTGCTGATTCCC
ACCATAAATGTTAAACTAAAAAAGGAAGTCAACTTTGATGATCCTTAAACTCAGAGTTTTACCAACTAGCCTGAGGG
TAGGACGTGAGAGGGTCCAGGGTTATTAACCCCATGCTCCTTTCCACAATAGCTCTTCTCACATCCCAATGGTATAA
AACAGGAAGGCACTTTAAAAAGGAGGCTATGCATGTTGCTATGGCAGTGGCGTAGGCCCGGGGCTACAGCTCTGATT
CGACCCCTAGCCTGGGAACCTCCATATGCCACAGGTTCAGCCCTGAAAAGACAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGTTT
TTAAAAAAAGAGGCTATGCAAATGCAAGCATTTATCTGAATTAGTTCTCTTTTTATCAGCCCAAGCGAATCTACCTC
AGAATGAGCAGTGATTACAAAAAAAGCTGAAAACCAACAGTGCTTTTATTGCAGCATTTTCTTCGGAGTTGAGGGCT
CACCCTTCCTTACCTCAGGTGGTCTGAGTGCATGTGACTGATGTAAATTAAATCTGCGCGGCTCAGCCTCTCCAGCC
AATCAGATGGAGGCTCGTGTAGTAACCACCATCCTCGCGCAAAAGCAGGACCGATTAACCAAGGATCGAACACCATC
CTCTTGTCTCCCAGCTTGAGGTCCATGCAGGCGTGAGTAAGGTACGTGATCTGTTGGAAGACAGTGAGATTCAGATG

【表１８－４１】

ATCGGATCATTACCAGCCAGAAAAAGGAACTGGGCTGGTTAGCAGACAAGCCACATGGGGGACCTTTGCTCCTAAGC
ATGTTCAATGACACAGGACTCAAGAAAGACACAGCAGGAGCATTTCCGTAGAACACAATTCCCAGCACAGGCATTAC
TTTATTAGAACAGAAATGCTCATGGTGGGTTTTAGGGGTCAAACCAGTTGATTTACCCAACTCAAATCACCTCCAAG
GTATTTAATTATGCTCTGTACCACAGAATATCTTTTGTTACCAGTCTTTTAGAACACAATTTACAAGGAAAGGGAGT
TACAGATGTTATGGCAGACCTCTGGGGATTTAAATGGTAGGGTGGCTGTGAATAGGTATAAGAATGACTGGTTCCAG
TGGGTGGACACAGTCATGCAGCCTGGCTGCACTGGCTTCTAAGGCTTTCTCACCTAAATTACTTGCGGACTCACTCA
GGATGTCAAGGTCCTTTGAGAAGGGTGAAAAACAATGACTTAGAGACAGGCAGAGACTACAGGATTCTAAATCAACG
CCTTACTCCCTTCCCATAGTCTGGCACGTCCACAGGAAAAATGAAAACACCAAGGAGCAGAGATAAGGTCACAGAAA
TCCAAATGTGAAAAGCCAGCAAAGAAGGTAGGGAGAGGTCAAGAAATCAAATGCAGGTGATTGTGCCTCTTCTGGGT
AGGTTCCCATTTGTCTCCTCAAAAAAGTAAGAGCCCATTTTTACAAGCTTCCCGAATACTCCAGAAAAATTAATTTT
TGGTTGTTTACCTCTCCCAAACTACCAAAGTGTTTTCTCTGGAGGAAATTCTCTCTCTCTCTCTTTTTTTTTTTTT
TTTAGGGCCATACCTGCGGCATATGGAGGTTCCCAGGCTAGGGGTCCAATCTGAGCTGTAGCCGCCAGCCTACGCCA
CAGCCACAGCAATGCCAGATTCTTAACCCACTGAGTGAGGCCAGGGCTCGAACCCCTGTCCCCATGGATACTAGTTG
GGTTCGTTAACCACTGAGCAACAACAGGAACCCCGAAATTTTCTTTTAAAAGTGGAAAAATGCACAGAAAAGTTTGT
AAAGATCTTAGGGCAATGTGCAGAAACATGTAGCTGGCCATTTTATCTGACAGTGATCTGGTAGCAAGGGCAGTTTC
TGAACTTCCTCCCATAGCTGTGCATGACTCTCCTTTGGGACCTCTGCTAAAAGATTTTTTTTTTAATCTAGATATAT
TTCCTTGTAATCCTTGCCAAGTTCCTGAGGTTCCTAAATAATGTGCTCAAGAATTTAGAATAGGGAGTTCCCTGGTG
GTCTAGTGGCTAGGACTTGGTGCTTTCACCACTGCGGCTCAGGTTCAGTGCCTGGTCTGGGAGCTGAGATCCACATC
AAGCCACTGCTCACCATGGAAAAAGAAAAAAAAAAAAGACTTCAGAATAACTTTATTATATGTCCTAACTAGCCACTT
CCAAGAATACTCAAGGTAATATAAGATGTAAAAAAAAAAAAAAAAATATATATATATATATATATAAATTGATATGT
TAGCTTTATTTGTGTTTTTAAGAATATTATAATTTAACATTTCCTTACCTGCACTTCCCCAAAAGCCAAATCTTCAG
GAGATCTGGGTTCTGAATCCCACGGGTTAGGAGGATTTAGTTCTAGAAGCAAAACTCCATTTTCTTCATCCTTTTCT
ACAACTAGAAGCAAAGGTGGACAAATCTGGATAATCAACCAAAAAAATGACTTTTAAAAAGCATCGCTAAGACAGAA
ATGCATGGCTCAAGTACATGGAGTAGACAAATCAAAGCAAAATCAAAATAAAAGGCAACGCTCATTTGGGTCAAGCA
ACATCTGCAGAGATGAGGGCTGAAGACCAATACTGTTCATCTCGCTATTCACATTCCACGTAAGGAACTCATGAGAT
CGCAGATGTGTCAGAGACACAGGCACACCACCACCAACTTCATTACAATCAAATGAATGATTGATAGAGATGAGTTC
AAGGTGCTGTGGAAGTGTCTCGGAAGGAAAACCTTGTTTGGTTGTAAGAGTCAAAGCTGATTTCAAATAGGAGGTAA
TCCTCCAGCTGAACTTGAAAGACAAAGTATTTGGGGGCTGACAAAAGAGATGTGATGATGGGATATCTCTTTTGGAT
AAAAGATAAAAGGACAACATAAAAGATAAAAGAACAGCATGTGCAAAGGCATGGAGGCATGGGAGAGCTGGATGTTC
ACAAATGACTGGAATTTTATGACCAAGGAGAATGGTGTCTGAACCAGGTGGGAGAGACAGGTAGGTCAGAGTGGGTC
ATGAAGGACCCTAGATTCCCAACTAAGGAGGCGTCTGGATTTCATCCTGTGGCAATGAGGGGTCAATGAAGAATTTT
AAGCAATTGTGGCAGGCATGCTGGTGGCTTGCGCAAAACCTATTCTCTCCTTCTCCCTTACTATTAGCATCCTAATT
GTGTGATGGTACACCTATTTAAAGATTTCCCAGCCCCCTGGCAGTTATGAGTGGCTATGTAGACCTAGCACTATGTG
CAGTTTACATAGTTCTGGCGGGTGAGACGTAAGCAGACGTCTACTTCAGAAGTCTCACGGGACTTGCAGGAACACAT
TTATTTCCCCGACAAAGAGGGACAACTCAAGAGACCAGCACTGTCTCCCCTTCATCCCTTCATATTTCCCCCTCTTG
TGTGGAATTTGACTGCCATGCTTGGAGGAGCACAAGCCATCTTGAGATGCTGAAGAATAGAGCCAGACACTGAGGAT
AGAACAGGAGGTGATAGGGAATTTGGCTCCTTGATAAACACAGAACAACCATAATGCCCAGGATTACCTGCTTGGGA
TCTAAGAAAAACAACCTCCTATATGATTGAGCAACTTTTGCCTGGTTTTTCTATTGCACTGGCTGAAAGCAATACCT
AAGTGCTATAGCAAGGGAGAATTAAAATCAGAACTTAATTTTAGAAAGACCCGCTGTGAGGCACATGGAGAGGATCA
ATTGGAGGGAGGCAAGACCATGTTTGAGAGTCCTCTCTGTTGTTCTGGAAGGCTATCAGCAAACCACTAATGGACAT
GTGCTTGGGAGACAGATGGCCTGTTTCTAGCCCTCACTCTCCCACTTAATAGCTTATTAGCTAGAGGACCTTGAGCA

【表１８－４２】

ACTTATTTGACTTCTCCAGTGTTTTTATCTCTAACCCTGGCTATCTCCACACACAGTTAATCCTATTACTGCCAGCA
ATTTTATTCATTACTAAATGAAAGCAGATGAGGTCCCAAGCCAAAGCAAACCTTGTGGAAATGGCATTGCCGCCCTG
CCCTCAAAGACGAGCACTTTCCTACTTTATTCAAAGGACATTAAAAAATGTTTTGTGGGAGTTCCCACTGTAGTGCA
GTGGGTTAAGAATCCAACTGCAATGGCTCGGGTAGCTGTGGAAATGCAGGTTTGATCCCTAGCCGGGCACAGTGGGT
TAAAGGATCCAGCATTGCCACAGCTGCAGTGTAGGGCACAGCTGCAACTTGGAGCCTGGATTCAACCCCTGGCCCAG
AAACTTTCATATGCTGTGGGCATGGCCCTTTAAAAAATGTTTTGCTTACATTTTCCAAATGAATATTAATTATACTC
ACTTTAAGACAACTGCTAGTGGAAGAAACTGAAGTAAAAATTACCCGTAAAATGAAAAATGGCACAAATGAAACTTT
CCCCAGAAAAGAAAATCATGGACATGGAGAACAGACTTGTGGTTGCCAAGAGGGAGGAGGAGGGAGTGGGATGGACT
GGGAGTTTGGGGTTAATAGAGCAAACTATTGCATTTAGGGAGTTCCCATCGTGGCTCAGTGGTTAATGAATCCGACT
AGGAACCATGAGGTTGCCGGTTTGATCTCTGGCCTCACTCAGTGGGTTAAGGATCCGGTGTTGCCGTGAGCTTTGGT
GTAGGTTGCAGATGAGGCTTGGATCCCGAGTTGCTGTGGCTGTGGTGTAGGCTGGCAGCTGCAGCTTCAATTTGACC
CCTAGCCTGGGAACCTACCTATGCCAAGGGTGAGGCCCCAGAAAAGACAAAAAAAAAAAAAAAAAAGACAAAAAAAC
CCCAAAACACATATACAATAGATGCAAACTATTGCATTTGGAATGGAAAAGCAATGAGACCCTGCTGAATAGCAGAG
GGACTATATCTAGTCACTTGTGATGGATGCATATTATCTGCATCCTGGGCTGCAATTTCCTGATCTGTCAAATAGGA
TTATGATACATACTTTGCAGAGTTGTTGTAGGGATTAAGTGATATAATAAATCCTAAAGTGTCACTATGCCTAGCAC
AGAGAAGGCACGTAATAAATGATAGTATTATTATGGCAATTATTTCACCCTCAAGGAATAAAGAATTAAAAAGGAGG
TTCAAGACTGAACAAACAGGAGTTACTATCATGGCTCAGTGGTTAACGAAACTGACTGGAAACTCAGGTTCGATCCC
TGGCCCCGCTCAGTGGGTTAAGGATCCGGCATTGCCACGAACTGTCATATAAGTTGGACCCCGCTTTGCTGCAGTTG
TTGTGTAGGCTGGCAGCTGTAGCTCCAATTTGACCTCTAGCCTGGGAACCTCCATATGCTGTGGGTGCAGCCTTAAA
AAGACAAGAGACAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAACCCACAAAGATTCAAGAAACAAAATTATATGCTAGCACAT
AACCAGTTCAAAAATACAAGGAATTGGGAATTCCCATTGTGGCTCAGCAGAAACGAATCTGACTAGTGTCCATGAGG
TCCATGAGGAGACAGATTCGATCTCTGGCATTGCTCAGTGGGTTAACAATCTGGCATTACCAAGAGCTGTGGTTAAG
TCACAGATGCAGCTTGGATCCCATGTTGCTGTGGCTGTGGAGTAGGCTGGCAGCTGTAGCTCCAGTTGGACCCCTAG
CCTGGAACTTCCATATGCCACAGGTGCAGCCCTAAAAGCAAAACAAAACAAAACAAACAAAAACCCAAAAAAA
CCGACCAACAAACAACAACAAAAATCCCAAGGAATTACAGGAGACTTTCAGAAAACTACATCGATATCCATGCTTAA
GGATTTTCCTTCTTTAGAAGTGTTCTTTTTCAAGAAAAGCAGGAAAAACTGAGTCTGCAGTTCTTAACTATTATTTC
AAAGCCAATACCATAAAAGTTTTTATGCCCCTTGCTCAAAGATAAATTGCATTTATGCACTGAAGAAAATCATGACA
TCTGCCAACTGCCTGCATCTTTATAGAATGTGGTATCCTTACTTTGACCACATAAACTAATGACATCTAAGTTATTT
GGATTATGACTTAATATTTAACCAGAAGAACAAACAAATGGAATTCATTAAAATTTTTAATAGGGAGGAATAATGAA
GAGGAATTATAATAAAAACATATTAGAAAACTATAATAATTAAATCATAGATAATTGGCATAAGGACGAAGAGAGGA
TCCTAATTAAATAACAGTTTAATATAGTCTAAGAGAAGGACCATAAATTAGTGGAAGAGGAAGGGCTGCCTGATACA
CAGTGCTGTGCAATGGTTAGTTAAGTATTCCAGGTGCTTAAAGACACAAAGAAAAGCAACCAAGTGCTTAAAAAGTA
TGAAAAAAATGGCATATCACAGGGGGGACTTCTAAGTTTAATAGCAATGGAAATAATTCCAATGGAAAATCTTAGTA
GATAGAAAAGTAAAATGAAAAATTTCTACCACCTAAGAAAATGGGCAAACACACTTGGAATATATAAGCATCGTATT
TGAAAAACAAGTATAATTTAAAACAATGATGCTATTTTTGGTTCAAATGAGGAACGTTTGAAAAACTAGAATGCCCT
GAGCTGATAAGGAATGAGGAGAAAAGGCAGGCTGATTAAGTAGTTAATGGGAACAAAAATTGGTTGGGTTCTAAAAA
AATGGATTATAATGCAATACACATTAAAGAATGGGTAAATGAATAGTGGACTCATTCATTCATTTAGGACCTCAAGT
TAAGAGGATTATGTTAACCATATTTCTCAGTTCATGACACATTATATTCAGTCCAGGCAGAGCTACTTACTTACTCC
CTTTATCTTTGTTTTCTACTCTTCTTTACTCTCCTCCCCTGTAGGCAACCATTTGAAAGTTCATGCAAAATATTTAC
TACATTGTATGTGTGCATCTTTAATTTTTATAAATGGTATTGGGTTTCCAGGCTGTTTCTTACTCTTTTTCATTCAA
ATCTATGTTTCTAAGATACATTCATGTTGCCATGTGGACATCTCATCTCTAACTGGAGTTTCACATACCCTGGTGCC

【表１８－４３】

ACATTTTATTGATTCATGCTCCCAGGGGTGGACCCATAGATTCTGCCACAACAGGATTTCTTTGGTACATAAACAGG
CGTGGGATTGATGGGCCACAGTGTATTCATAAACCTGCTCTGCCTAACCACTGTCAGATTACTTTCCCACATGACTG
CACCGGCCATACTCCCACCACAGGCATGACGATTTTTATATCCTTTATCCCTGACATTTGATATCACCTTTGTTTCT
AACTTTTTATCAGTCAAAAAGATGTAAAGTAAAGCACCTCATTGCTTCAGTCTGTAGTTTTCTAATAATTAATAGGT
TTGAGCATATTTTCATGTGCTTATTGACTTTTGGAGATTTTTCTTTTGTAAAATGCTAGTTCATATCCTTTCTTAAT
TTTTGTATTTTCTTAATTTTTATATTGGGTTTCCTATCTTTTTCTTGTCGATTTGCATTACTTCCTCCTATAAGCTG
GATAATATTCCCTCATTGGTTGTAAATATTGCAAAATAATCACTCAAACTATCATATGTTCTTTAACTTTGTCCATG
GGGTCTTCCAGTTCATAGAAATCTGTAGTGTATCGATGATATCTTATTCACTAGGTTTGTGTATATGTGTGTTTCTT
TTTTCTTTCTTTTTTCCCTTTGGGCTGTACTTTTGAAGTATTGTTTGAAAAGTCAAGAAGTATCAGTAATCTCTAGG
TCACAAAAATAGTCTACATTTCTTCCATTACTTTCATAGTCTTACCTTCCTCATTTGAGCTATCAGTCCATGTGAAG
CCCATCTTTATGTTAAAGTATGAGGTGTTAAAAAAAATGGGCGGGAGTTCCCGTCGTGGCACAGTGGTTAACAAATC
CGACTAGGAACCATGAGGTTGCGGGTTCGATCCCTGGCCTTGCTCAGTGGGTTAACGATCCGGCGTTGCCCTGAGCT
GTGGTGTAGGTTGCAGACACGGCTCGGATCCAGCGTTGCTGTGGCTCTGGCGTAGGCCGGTGGCTACAGCTCCAATT
CGACCCCTAGCCTGGGAACCTCCATATGCTGTGAGAGCGGCCCAAGAAAATGGCAAAAAGCCAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAATGGGCGAAAGCATGAGTTAGTCATATCCTTTTGCCAGTAATTCATTTGTCTCACAGAAACAACTCCAAA
CACAAAGCAGCTCTTACGCACAATGATCACAGTTTCGTTTTGATGGAAAAAAAAAAATTATGAACAGTCTAAATTTCA
ACAACAGAAAAATGGCTAAATAAATCATGTAAGTTAATATTTAATGTAAACATACTTTATAATTGTGTATATATGGA
ATCTGACCTAACATGACTACTATAATAATTTTAACAAGACAAAAAACAGGATAAAAAAAGTAATATATAAAATAATT
ACAATTGACTGGAACAACTAGATAGAAGATGAACAAGGAAATAGAAGACTCGAACAGCACTATAAACTAACTAGACC
TAACAGACAAAAAAAGCACATTCCACCAGCAGCAGAATACACATTCTTCTCAAGTACATTTGGAATATTCTCCAGCA
TAAACTATGTTATATAAACGTTTCAATAAATTTTAAAAGATCAGTCATACAAAGTATGTTCTCTGACCACAATGAAA
TGAAATTAGATACTAATAAGAGAAGAAAGTTGGAAAAATTCACAAATATGTGGAAATTAAACAACATACTTCTAAATA
CAAACAGTTTAGGAAAGAAATCACAACAGAAATTACAAAATGCTTTGATACAAATACAAATAAAAACATAACATGCT
GAAACATAGAATGCAGCTAAAACAATGCAGTGCATAGAAGGAAATTTATATCTGTACACACCTATAATAAAAAGAAA
GATCTCAAATAAAAAAACTAAACTTCCACCTTAAGAAATTAGAAAAAGAAGATCAAACTAAACACAAAGCAAACAGA
AGGAAGGAAATAAGAAAAAAAATTAGAGCTAAATGGAATTTAGACCGGGAAAACAAGAGAAAATCAATGAAGATAAA
TGTTTGTTTTTTGAGGGAGTTCTCGTCATGGTGCTTCAGAAATGAATCCGACTAGGAACCTGAGGTTGCAGGTGTGA
TCCCTGGCCGAGCTGTGGTGTAGGTCACAGATGCAGCTTGGATCTGGCATTGCTATGGTTGTGGTATAGGCCAGCAG
CTGTAGCTCCGATTAGACCTCTAGCCTGAGAACTTCCATATGCCTCAGGTGCAGCCTTAAAAAGCAAAAAAAAAAAC
CAAAAAACAAACAAAACAAAAAAGTTAGTTATTTGAAAAGATTAATACAATTACAAACCTTTAGCTAAACTGACCAA
GAAAAAAGAGAAAAGACCCAAATTACTACAGCCAGGAATTAAAAGGGGGATATTACTATCAATCTAAATAATCCAAA
TGAAATGGAGAAAGTCCTAGGAAGAAACAAATGAACAAAACTGACTCAAGAAGAACTAGAACGTCTGAGGAGCAGAC
CCATAACAAATTAAAGAGATTTAATTAGTAATCAAAAAACTTTTCACAAAGATTAGCCATGGCCCAGATGGCTTCAC
TGGTGAATCTGACCAAATGTTTAAAGAAGAATCAATACCAATATACTTCACAAACTCTTCCAATAAATAGAAAAGGA
GGGAACACTTCTCAATTCATTCTATGAGAGCAGTAATTATTACTCTGATCCCCAAACCAGACAAAGATATCACACAA
AGAGAAAACTACAGACCAATATTCCTTATGAATATGGACATAGAAATCCTTAATTGAATATTAGCAAATATAATTTA
GCACTATAAAAAAGAATTATGACCATGAGCAAGTGGGGTTTATGCTAGCTTGATTCAATATAGGAACATCCATGGAG
ACAGTAAGTAGATTAGTGGTTGCCAGGGGCTGAGGGAAGAAGGGAATGGACTGCTAATAGTTAGAAGGTTTCTTTGG
GGGATGATGTGAATGACCTGGAATTATATAGTGATAGTAATAGCACAACATGTGAAAATACTAAAAACCATTGAGTC
AAACACTCTAAAAGGGTAAATTTTATGGTACCTGAATTGTATTCCAATAAAAGGAGAAGGAGGAAGAAGAGGAGGCA
GGGGAGAGGCGGGGAAGGGGACCAAGGTGACAACTGGCAGATACCAAAACACTGATGGAAATGTAGGTGAGAGTCTT

【表１８－４４】

CTTCCTTCTACTTTCCTAACATCTACCTTTTTTAATGATGACCATACAATGTTATTTATTTAACAATAAAACCAAAT
AATCTCAGCTCACATGGGATTGAGCCATCCTTTTCTTTCTTGGGATGTGGTATGAAATCACTACAGTATTGGTAGCA
CTGTACTGAAAAGTGGGTTCTGTTAACAAAATTTTCTACTCTCACAACATTACCTTACTGGAGCAGAGGCTGAAAAC
TGCAGTGGGTCTTGTTATTTCCAGTCCTCCACTGACCCTACTGACAACTCTGGCCCTGCCCTTCACCTGCCGTGGCA
GTGAACATCAACGCTTTGCATCATTTCCTGGCCTCAGTCTATTTTCCAGTTTACCCAACTTTCTGCTGGGTGGGAAA
TCCCTCCTTCCTGCTCCACAGGACCCAGTCACAAGGCATATGGCAGACTATTTGAGTCATACATATACAAGCAAATC
ATTACTCTGTACTCTGTCGTAACACGTTCTGAACATTTAACAGATGTTCTTTCAACAACCCAGTAAAATCACTACTA
CCAATATTATCTCCCATTGAGGAAACTAAAGAACAGAGACTAACCCACCTAAAGTCATTTAATTGCATGTTTGAGCA
TCAGGATATGAACCCACGCTAGTGAGCCCCATTCACTCTTAACCATTTTGCTAAAAGGTCTCACTATAGGTCTTATC
CAAAAGACTTAGCTCCCTTAAGGAGCTATAAGTTTCTGGGTTACATACTCATAAAGTAGATGGTCAATTGTCCTCTC
ACCTACACAAACAGTTTAAGACAGTCAAACTTTTGCTTCTTATCTCTTTTTTTTTTTAATCAGATGAATTAAATAGT
ATTTGTACAGCACATGTAACCAGTTCCTGCTAACAATGTGATCTGAAGATTTCCTAGGCTAGGTCAACAGACAAAGG
GTGGGGGCTTTCTGGCAAAAGAAGGAAATGGTTCAGGCATCCCTTTGAGGGGCAAGGTGAGAATTAGTCAATATTTC
CAAAAGTCATTTAATTGTGTTAGATCAAATCTACTTTTTTATTTATATAACAGTCATTCTAAAACAGTGTGTAAAAG
CAGTTTTAAGAATCTTCCCAAGTAACTTTTTATACTGATAAAGACATTTTTAATCACTTAGAACAGAGACAAATTTA
TTCCTATGATTAAGCCCTTCTTACTCATATTTCTATAGGCTTTCTTGAGTAGGAAGAAGGAAAAAGTAGAAGTGGAG
CCAGCATGAGAATCACACAGAAGCTGTAGCCTCTAACGTGTGCCAGAAAGAGTCATGGAATTTGAAGGACTTTATTT
CCCAACTGGAATTGTGAGTTTCATTATAACGTCTCATTATATCATCTCATTTACGCCGACTCTATCTTATCCATCTT
TGTATTTCTTAATACCTAGTGCAATGTTTACACATGGTAAGGTCTCATCAAATACTTACTGAACAAATGAATGAATG
AAGGGATTTTTTAGAGAAAACTTGCCTAGAATTTTCAGTGATGGTTACTTTTAAAATACCTCAGTTTAAAATCAGAA
TGCATCCAAGGCTTCTAATGAGATTGGAAACAAGTTGACAAGAGGGACCCCAATGACAGTAACAGCAGAAAACATTG
ATCAGTATTGATGGTATTTACCCAGTTCGTCTTGACAGAAGCTTCCAGGAGGATTGATATACTTCATGCTGCTTACA
TCTAACTTCCAGTTGTGTTTTGTGCATTTAACAGACCTGGATGGAAAATTGTACTTAGGTTTATGAAATGGTGAAAA
TAAATATTAATCTATTTAAGGCTTAAATGCATTATTCTGTGATCAAAGTAAACGACTGTAGTTGGTTGAACACAAAA
CTCATGAAAGGAAAAAAATAGCTAATATTCAAATATCCAAGGAAATATAAACTCATCATCAGTAGGTGATTTTGAAA
GTGAAGATATTTTTTCCTTGTATTTGATTTTTGTCAGTTTGATTTGTATGTGACTTTGCACATTTCTCCTTGGGTTT
ATCCTGTATGAGACTCTTCGTGTTTCCCTGACTTGAGTAAAGTGAAGATAAACACCATGGCACAAAATAACGTGTTA
GAGATCAGCAGAGCCATCAGAATAAAGTCTGCTTTGGAGTTCCAACTGTGGCTCAGCAGGTTAGGAACCTGAGCAGT
ATCCATGAGGATGTGTGTTCAATCCCTGGCATTGTTCAATGGGTTAAGGATCCAGCATTGCTGCAAGCTGCAGTGTA
GGTCACAGATGCAGCTCAGATCTGGCATTGCTGTGGCTGTGGCATAGGCTGGCAGCTGCAGCTCTAATTTGACCGCT
AGCCTAGGAACTTCTATATGCTATGGGTGCAGCCCTTAAAATTTGTTTTTTTTTTTTAAAGAATAAAGTCATCTTTAA
GGATGACTCTCATACAAAAGCTAAGCTGAGTAAGATCCAAGTGGGGCCAGTATAAGGAAATAATGTAGTAATAAAGA
TTATCTGTGATTTAATAGTCACACTATAACCCTTGGCCCCTAGTATAGTGTACTAAACCTAAGATCAACTCAAATTT
TCATTTGTCTAAGAAAAAAGACTTCCTGATTGTTTAAAGATTTCTGATCATGGTTGCCAGATAAAATACAGGAAAAA
TATAAATTTCAGATAAATAAAAAATAATTTTAAAATGTCTTACACAATATTGAACATATATTGGAAATTTGTTTATC
TGTAATTCAAATTTAACTACTCAGCTTTGCATTTTTATTTGTTAACTCTGGCAACACTGCTTCAGAATGAGAATCAG
ATTAATTGTAGCAACAAAGGAGGCTTAGTAATATTTTTTCCATTTCTTACCAGACGGTGATAGGGATGTGATAGTTG
GAGATAGGGCCTAAAAGTTCCATTTCCTCTCCATATTTGGTAGTCTGTCTGGCTGTCTTTCTTTCTTTCTTTTTGCT
TTTTAGGGCTGCACCTTTCTTTTTGCTTTTTAGGGTGGCATATGGGGGTTCCCAGGAGAGGGGTTGAATCGGAGCTG
CAGCAACACCATATCCTTAACCCACTTAGCGAGGCCAGGCATCAAACCTGTGTCCTCATGGATACTAGTTAGATTCA
TTTCTGCTGTGTCCCAGTAGGAACTCCCATATTTTGGTAGTGTTTCCAGTCAAGTTTTTTTTTAAACAGTTCAAGAT

【表１８－４５】

TTTTTTTTTTTTTAACAGACAAATATGTCTTCAACCAGAAATATCAGATTGTTTAAGCTAACAATGTCTATTTTCAC
TTATATATCAGTAAACTATGCTGATTTTTTCCAAGCTTCATTACAATCAAGAATTTTTAATGCTCTTTTCTAGTAAC
AAGGCAGAAAACATATTCAAACTTCGACTTATGGAGGATATTTTGTGACACTTCCTTTCTCATCAATGAGTAACTAA
CAACTATCATGGCTCAGAGGTTAACGAATCTGACTCGTATCTATGAGGACGAGAGTTTGATCCCTGGCCTCGATCAG
TGGGTTAAGAATCCAGTGTTGCCGTGAGCTCTGGTGTAGGTCAAAGATTGGCTCGAATTGTGCATTGCTGTGGCTGT
GGTGTAGGCCAGCAGCTACAGCTCACATTGGATCCCTAGCCTGGGAACCTCCATATGCCATGGGTGCGGCCCTAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGATGAAATAAATAAATTAACAAAAATTGAAAACATTCCAAAT
GCAGCTATTCAGCAGGCTGGGTCGTTAAAGGAGAAATGTGGCAGTGTCACAACTGCTCATGGGCAGTAGGCAGAAAG
GAGAGAGAGGACAGCTTCATGTGCCAAGAGGCTGTGAAATTAGATTGACAAAATGAGGACCACAGCTTATGAGAGTT
CCTGATCTTGATTATGTACAAAGAAGAAAAATGGCTGAGGAAGGGAAGGTGGAACAGGTAGGTCACTGCCCTTGACT
GTATCGTGGAAGAGATATTTCAGGTGAATTGCTGCACAGAGAGCCTAAGTAGAAGCAGCCAAATTTGGAGAGATGGA
TGGGGGAGTGTACCATGTAAACTGCTCTTGGGATGGAGTTTCAGCATATAAATGCTTGGGGAGCTGTATCTGGGAGC
AAAGCTGGGTGAATCTGGCTCCCCACCTGCAGCAGAGCTAAGATGGTGCCATCTCCATGTTAGCCTGCCAACAGAAT
AGGTTGAAACTGGGATCGTTCACCCCCTAAGGCTTTGGGTGAAGGAGAGGAAGACCAGTCTGTGGCAAAGCAATTAC
CATATTAAGCTGAGCAAGCCAGATTCAAGAACAGCCTGAATTCCTGTAAAGAACCTCTGTTCCTAAGCTACGCAAGA
TCATGGCAGAGTAATAATAATAGCAAATGTAAGTGACATTTATTGAGCATGTATCATATGCCAGACATTATTTTAAG
TGCTTTAGTGTATGAAATCACTCCATCCTCTCAGTAGCCAGACAGAGAAGGCTTTGTCTACTTTCATTTTCACTTTA
TGAGGAAGAAGAGCGAGGCCCAGAAAGGCTAAGAAATGTGTCCGAGGTCACAGAGCTGCTAAGTGGTGGAGCCAGGC
TTCTAAACCAAGCAGTTTGCAAGGAAAGACCATGCTCTTAATCATAAAGCTGCAACACTCCCTTAAACAACTGGCTA
AGACAACACCACAGGACATGGCCCACTAAGGAGAAAAAAGGACAGAGAAAAAGCAGAGTCCCCGGGCCACAAGTCGG
AAGACCTCAAGGCCTGCACGTGCCTGCAGAAGCTTCTTGGTGACAGAACAACCTATGGCTGAGGTCTCCCTAACTTG
AAACCACCCAGAAGATGCAAGGGACTCAAAAGCAGTCTGTCAGCAAACAACCAAGAGGTTCTTCCAGAGTAGGCTGC
CTACCAAAAGTATGTCCCATGCAGTGCCTGAAACATATCTAACTAAAAATATATTCGTTGTTTATCTGAAATGCAAA
TTTGACTGGGCACCCTCTATTTGCCTAATCTAGCAACCCTATCTGCAGAGCCAAGCAAGCTACAGGTATGACAGCAC
TTAACCTGGGAGCTGGGCCCTGAAGCTAAGTATGCAGTGATGCAAGTCTGTGGGCCAGTGTAAGAAGATTCCAGACT
TGGGTGGTGATCTTCTATACAGTTAGAGCAGGGAGTTCTTGGACAGCTACCAGTTACCTCTGAGTCCATTCGCACTA
AACTGCCCACAGATGACCTGAGAAATAAGATTGACGACACGACACGGTGGAAGACAAGCCTAATATGGAAACGGCTG
AAACACTACGAGAGTCAAGTTAGGCTGAAGCAAAGCTTGAAAGATGGGGTCAATCCCTCATTCATTATCAGTGGTGA
GCATCAGGCTGACAAAACACCTCCACCCAGAACTCCCCCTGGCTCTGCAAGCTGTGCTAGCTCTTTGTCAATCACTG
AAAAGAAAGCCCAACCATCCTATCCTAGAATTGCTCCTGAGATGGGGAGGTAAGCGATATGCAGGTTTAATCAAGGG
GCTGGGGAAAAGGCGTACCAGCACTCGTTCTTCCAAGAAATGATCAGAAGAGCCGCTGTTGAGGCCAGGTGCAGCTA
GAGCTCTGCCATTTTTCGGGTTTTCATCAGGGAAAGTCTCTCTGTTCTAGGGCAGTGTTTGGACAAGCACTCACCTC
ACACACACACACTTCTGAGAGAGCAGGAAAGGAAATCCAAAAGAGGCTTGAGTCTTTGAATATAAAAGCTGGTAAAC
ACACACACACACACACACACACACACACACACACTCCTTAGAAGTTTCACTGTTTATCAACTAGGAATACATTTTAA
ACAATAGTTCTTCAGAGAGGATGGGAAATTAAGTCAAGGTCATAAATCAAAATCAGAGAGCTGCCGTAAAGGAGCTT
AAGAAAAAGTTAGGCATGTGCTGGGGGAAATAGCATGTTGATTGGATCATTTAAAATTTCTCAATGAGCACATTTCC
TGCCAAACCTAATTGGGAGAAAGGATCGCCAGGGAGAAAGCAAAGGATTCTCAGTACCTTCCATTTAGATCCTCAAT
GTCTTTAATGAAGAGGCCTCCTTGGTGCTTGCACATGTTCTTACATGCCTTCAGGCGGCTCTTATTCTTAAATAAGA
TGTAATCCTTGCCAGTGCTCTTATTTCGAACAAAATTGATTCCTTCCTTGAGATTGGCAGCTTCGGCAGGTGAGAGG
CACAACAGGATCTCCGTCGTTTGTTCGATG

配列番号 15	CMAH cDNA 配列

【表１８－４６】

ATGAGCAGCATCGAACAAACGACGGAGATCCTGTTGTGCCTCTCACCTGCCGAAGCTGCCAATCTCAAGGAAGGAAT
CAATTTTGTTCGAAATAAGAGCACTGGCAAGGACTACATCTTATTTAAGAATAAGAGCCGCCTGAAGGCATGTAAGA
ACATGTGCAAGCACCAAGGAGGCCTCTTCATTAAAGACATTGAGGATCTAAATGGAAGGTCTGTTAAATGCACAAAA
CACAACTGGAAGTTAGATGTAAGCAGCATGAAGTATATCAATCCTCCTGGAAGCTTCTGTCAAGACGAACTGGTTGT
AGAAAAGGATGAAGAAAATGGAGTTTTGCTTCTAGAACTAAATCCTCCTAACCCGTGGGATTCAGAACCCAGATCTC
CTGAAGATTTGGCTTTTGGGGAAGTGCAGATCACGTACCTTACTCACGCCTGCATGGACCTCAAGCTGGGAGACAAG
AGGATGGTGTTCGATCCTTGGTTAATCGGTCCTGCTTTTGCGCGAGGATGGTGGTTACTACACGAGCCTCCATCTGA
TTGGCTGGAGAGGCTGAGCCTTGCAGATTTAATTTACATCAGTCACATGCACTCAGACCACCTGAGTTACCCAACAC
TGAAGAAGCTTGCTGAGAGAAGACCAGATGTTCCCATTTATGTTGGCAACACGGAAAGACCTGTATTTTGGAATCTG
AATCAGAGTGGCGTCCAGTTGACTAATATCAATGTAGTGCCATTTGGAATATGGCAGCAGGTAGACAAAAATCTTCG
ATTCATGATCTTGATGGATGGCGTTCATCCTGAGATGGACACCTGCATTATTGTGGAATACAAAGGTCATAAAATAC
TCCATACAGTGGATTGCACCAGACCCAATGGAGGAAGGCTGCCTATGAAGGTTGCATTAATGATGAGTGATTTTGCT
GGAGGAGCTTCAGGCTTTCCAATGACTTTCAGTGGTGGAAAATTTACTGAGGAATGGAAAGCCCAATTCATTAAAAC
AGAAAGGAAGAAACTCCTGAACTACAAGGCTCGGCTGGTGAAGGACCTACAACCCAGAATTTACTGCCCCTTTGCTG
GGTATTTCGTGGAATCCCACCCAGCAGACAAGTATATTAAGGAAACAAACATCAAAAATGACCCAAATGAACTCAAC
AATCTTATCAAGAAGAATTCTGAGGTGGTAACCTGGACCCCAAGACCTGGAGCCACTCTTGATCTGGGTAGGATGCT
AAAGGACCCAACAGACAGCAAGGGCATCGTAGAGCCTCCAGAAGGGACTAAGATTTACAAGGATTCCTGGGATTTTG
GCCCATATTTGAATATCTTGAATGCTGCTATAGGAGATGAAATATTTCGTCACTCATCCTGGATAAAAGAATACTTC
ACTTGGGCTGGATTTAAGGATTATAACCTGGTGGTCAGGATGATTGAGACAGATGAGGACTTCAGCCCTTTGCCTGG
AGGATATGACTATTTGGTTGACTTTCTGGATTTATCCTTTCCAAAAGAAAGACCAAGTCGGGAACATCCATATGAGG
AAATTCGGAGCCGGGTTGATGTCATCAGACACGTGGTAAAGAATGGTCTGCTCTGGGATGACTTGTACATAGGATTC
CAAACCCGGCTTCAGCGGGATCCTGATATATACCATCATCTGTTTTGGAATCATTTTCAAATAAAACTCCCCCTCAC
ACCACCTGACTGGAAGTCCTTCCTGATGTGCTCTGGGTAG

配列番号 16	CMAH タンパク質配列

MSSIEQTTEILLCLSPAEAANLKEGINFVRNKSTGKDYILFKNKSRLKACKNMCKHQGGLFIKDIEDLNGRSVKCTK
HNWKLDVSSMKYINPPGSFCQDELVVEKDEENGVLLLELNPPNPWDSEPRSPEDLAFGEVQITYLTHACMDLKLGDK
RMVFDPWLIGPAFARGWWLLHEPPSDWLERLSLADLIYISHMHSDHLSYPTLKKLAERRPDVPIYVGNTERPVFWNL
NQSGVQLTNINVVPFGIWQQVDKNLRFMILMDGVHPEMDTCIIVEYKGHKILHTVDCTRPNGGRLPMKVALMMSDFA
GGASGFPMTFSGGKFTEEWKAQFIKTERKKLLNYKARLVKDLQPRIYCPFAGYFVESHPADKYIKETNIKNDPNELN
NLIKKNSEVVTWTPRPGATLDLGRMLKDPTDSKGIVEPPEGTKIYKDSWDFGPYLNILNAAIGDEIFRHSSWIKEYF
TWAGFKDYNLVVRMIETDEDFSPLPGGYDYLVDFLDLSFPKERPSREHPYEEIRSRVDVIRHVVKNGLLWDDLYIGF
QTRLQRDPDIYHHLFWNHFQIKLPLTPPDWKSFLMCSG

配列番号 17	CXCL10 ゲノム配列

CTTATAGTAACTTTATTACCTTTTTTGTCTGAACAGTTAGTCTTTCTTAATGTTTCTAGGAGAGAACATTAGTTTTA
TTTTGAAGAGCACCCACTCAGCGTATTTGTCTTACATAACATGCAGAACATGTATCCACATTTAAAAATTTATCTCA
TTGTAGTACATACTTTTACAAGGTATTCCATAAACACTGAAAACTATAAGAAACATATACATCTAAGAATCCTACTT
TATATAGTCTTTCACTAAATAATACTATTTTCATATACATTTTCAGGTATTTCTAGCTTCTCCTGTGTATTTAGAAT
TATGTATGTAATCACCAAGAGAATATGGGCCCCTTGGAAGGAAAGCAGTAGAAGCCCACGGAGTAAAGATCTTTCTT
TAAAAAGCAGGTTTTATTATTGTTTTAAATACCTCTTGGTTATTTGAGATTCTAAGAACTTCGATTAAGTCCCAAAG
TGGAATGATCCCTTAATAACCAGACGATAGGAAAGGTGAGGAAAGTGTCAGTAGCAGGGCCAGGACTTGGCACATTC
ACTAAGAATGTAGCACCTCAGTGTAGCTTATAGTATAGTGCCTGGGCAGAGTTACTGCTCAACAGCTCGGGATGATG

【表１８－４７】

AACCATCTGCTGCCCTGCAAGTGTGGGAGCAGCTAACTTGGTGACTGCAATCCATGGACAGTTAGGGCTTGATGTAT GGTGTATGTAGAGAGATGATGGCAGAGGTAGATTCTCTCCGGCCCATCCTTATCAGTAGTGCCGTGATTATGCTTCT CTCTGTGTTCGAGGAGATCTTTTAGACCTGTAAGAAGAGAGGGAGAGTGTGAAAGACTCTGGTTTCAGTCTGAGTTC TGCTTGGAACACACTGAATTCATAGATAATCCCAAGTTCTCAGGTGAAGTGTGGTGAGATTTCCTGCTACACAATCA TTGTGTGTTACAGGGGATCCTTTTTAAAAAAGGCCAGGAAAGGCTTGTGGGAAATTTGGTATCTTTGCTTGGATAGT TATAACTCTGCCTCAAGGTTGAAATGACCTATTGACACTTCTAGATAGGGAATCAGGTGACTTGATATACCACATAA GATGACATCTCAGTATATAAGCACATGAAGGTAATGGCACAGTGGTGGTAACACTCTTTTAAGCCAAAGATTCCCAG GAAGGCCCAATGCAAATATTTCTAACTTCCCAAAATTGACATTTCTTAAAGAGAAATACTTCTGCAAGCAGTAGCAA ACCTACCTTTCTTTGCTAATTGCTTTCAGTAAATTCTTGATGGTCTTAGACTCTGGATTCAGACATCTTTTCTCCCC ATTCTTTTTCATTGTGGCA
配列番号 18　CXCL10 cDNA 配列
ACGCGGGGGAGACACTCTTCAACTGCTCATTCTGAGCCTACTGCAGAAGAATCTTCAGCTGCAGCACCATGAACCAA AGTGCTGTTCTTATTTTCTGCCTTATTCTTCTGACTCTGAGTGGAACTCAAGGAATACCTCTCTCCAGAACTGTTCG CTGTACCTGCATCAAGATCAGTGACAGACCTGTTAATCCGAGGTCCTTAGAAAAACTTGAAATGATTCCTGCAAGTC AATCTTGCCCACATGTTGAGATCATTGCCACAATGAAAAAGAATGGGGAGAAAAGATGTCTGAATCCAGAGTCTAAG ACCATCAAGAATTTACTGAAAGCAATTAGCAAAGAAAGGTCTAAAAGATCTCCTCGAACACAGAGAGAAGCATAATC ACGGCACTACTGATAAGGATGGGCCGGAGAGAATCTACCTCTGCCATCATCTCTCTACATACACCATACATCAAGCC CTAACTGTCCATGGATTGCAGTCACCAAGTTAGCTGCTCCCACACTTGCAGGGCAGCAGATGGTTCATCATCCCGAG CTGTTGAGCAGTAACTCTGCCCAGGCACTATACTATAAGCTACACTGAGGTGCTACATTCTTAGTGAATGTGCCAAG TCCTGGCCCTGCTACTGACACTTTCCTCACCTTTCCTATCGTCTGGTTATTAAGGGATCATTCCACTTTGGGACTTA ATCGAAGTTCTTAGAATCTCAAATAACCAAGAGGTATTTAAAACAATAATAAAACCTGCTTTTTAAAGAAAGATCTT TACTCCGTGGGCTTCTACTGCTTTCCTTCCAAGGGGCCCATATTCTCTTGGTGATTACATACATAATTCTAAATACA CAGGAGAAGCTAGAAATCCCTGAAAATGTATATGAAAATAGTATTATTTAGTGAAAGACTATATAAAGTAGGATTCT TAGATGTATATGTTTCTTATAGTTTTCAGTGTTTATGGAATACCTTGTAAAAGTATGTACTACAATGAGATAAATTT TTAAATGTGGATACATGTTCTGCATGTTATGTAAGACAAATACGCTGAGTGGGTGCTCTTCAAAATAAAACTAATGT TCTCTCCTAGAAACATTAAGAAAGACTAACTGTTCAGACAAAAAAGGTAATAAAGTTACTATAAGCCAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAA
配列番号 19　CXCL10 タンパク質配列
MNQSAVLIFCLILLTLSGTQGIPLSRTVRCTCIKISDRPVNPRSLEKLEMIPASQSCPHVEIIATMKKNGEKRCLNP ESKTIKNLLKAISKERSKRSPRTQREA
配列番号 20　CIITA ゲノム配列
GCAGTGGACAGTGCGCCACCATGGAGTTGGGGCCTCTGGAGGGTGGGTACTTGGAGCTTCTCAACAGCAGTGCCGAC CCTCTGCAGCTCTACCACCTCTATGACCGGATGGACCTGGCTGGAGAAGAAGAGATCGAGCTCTGCTCAGGTGGGCC CTCCTCCCTCTGGCCCTTTTCAAGTCCTTCCCCAGCCCTCTGCCTGCCATGGAGCGCTGCTCAGCACCACGGACAGC TCCAGAGCCCGCCCCCCGGGGGCGGGCTCCTCGTGGGGACATCTCCCAGCCTGCCCGGCTACCCCCTCCTTCCCCAC CAGCCCTCTTTCCTGGCTCTTTCCTGCTTCATCCAAGTGGCTTTTCCTCCCAGAACCTGACACGGACACCATCAACT GCGAACAGTTCAGCAGGCTGTTGTGCGACATGGAAGCAGATGAAGAAACCAGGGAAACTTACGCCAGTATCGGTGAG GAAGCATTCTGAGCCAGAAAAAGGACAAGCGAGGGGAAGAGGCTTCTTTTCTCTTTGGTTAATCTCACCCACTCACC AGGAGCCAGCAGGCCCTACCTCAGAAATCTGGGCCAGGGGGATGGGGAGTGAGGGCTGGAAGGACGGAGAATCAGGG AAGAAGAGAGATGGAGAAGGGGAGGGAAATAGACCCCTTCACCAATGAACACCAGGCAATTAAGTCGCACTTTTACA GAGCTCCCATTGTGGCTCAGTGGTAACAACCCTGACGAGTAACCACGAGGGTGTGGGTTCGATCCCTGGCATCGCTC

【表１８－４８】

AGTGGGGTTAAGGATCTGCTATTGCCCTGAACTGTGGTGTAGGTCGCAGGTGTGGCCTGGATCCTACATTGCCGTGG
CTGTGGTATAGACCAGCAGCTGTAGCTCTGATTTGACCCCTGGCCCAGGGACTTCCACACATTTTACATGGGGCCCT
TTAAAAAAGACAAATCTCACTTTTACATCCTCTGCCTCTATTTCTACATCTTTTTCTATTAGTTGCTCTTCTTTCCT
TCCTTCCCACAAAGCCTATGTCATACACCGCTCCCTCTCTCCCAAGCTCCCAAGCTAAACTACTCTAGTATTTGTAG
TAACTACCATTTGGGGAGCATTTGCAGCCTGCTAATCGCTGTGCGTGTCTTATCACATTGAATCCTTACAAAGACAA
AGGAAGTAGATATTCTTAGTATTTTCACTTTACAGATGAGGCAACTGAGGTTTAGCGAGATAAAGCAATTCACCCAT
GTCTGCGTTAGAGACAGTAATGGGCATGTCTGAAATTCTAACTGAGGTCTTATTTTTAACCACAAAAACCAAAGTAC
CTAGGGTGGGGAGGTTTGCTAAGGCTTAATCTAAGAGGCTGGTTTGCAGCTTTATTGTTTTTTTTTTTCTTTTTAGG
GCCACACCTGCAGCATATGGACGTTCCCAGGCTAGGGGTCAAATCAGAGCTGCAGCAGCCAGCCTGCACCACAGCTC
ATGGCAACACCAGATCCTTAACCCACAGGGCGAGCCCAGGGATCGAAGTCGCATCCTCATGGATACTAGTCGGGTTT
ACTGCTGCCGAGCCACAGTGGGAATTCCTTGTTTGTAGCTTTAAAAAGAGCGACACGGATCCCACGTTGCTGTGGCT
GTGGCATAGGCTGGCAGCTGCAGCTCTGATTTGACCGCTAGCCTAGGAACCCCCATATGATACAGGTATGGCCCTAA
AAAGACAAAAAAAAAATTAAGAGCTGCATTATAAACTACAACAGAAAAAAATGTTAAAGACTACATATGTACAACTGA
ATCATTCTGCTCTACACTTGAAACTAAAACAATATTGTAAATCAACTATACTTCAATTTTTAAAAAGAGCCTCAGCT
TTCAGTCAAGGGTAGAACTCTTTGGGGAGAAAAGTTTCTGTTCTGTTGTGTTTTTTGCGGGGTAGGATGGGGTAAAG
GCTCTCTCCTTACCAGGGACATCGCTCTCTTATACAGAGGCTTTGTTCAAATATAAAAAGATGCTCCTTCTTCTGGA
GGATGGAGCCCCCATTAAGAAGTAACAGCTTGGGAGTTCCCGTCGTGGCGCAGTGGTTAACAAATCCGACTAGGAAC
CATGAGGTTGCGGGTTCCGTCCCTGCCCTTGCTCAGTGGGTTAACGATCCGGCGTTGCCGTGAGCTGTGGTGTAGGT
TGCAGATGCGGCTCGGATCCCATGTTGCTGTGGCTCTGGCATAGGCCAGAGGCTACAGCTCCGATTTGACCCCTAGC
CTGGGTACCTCCATATGCCACGGGAGCGGCCCAAGAAATAGCAAAAAGACAAAAAGNCCAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAGTAACAGCTTGGCTATCAAAGTGCAGTCTGGATTTCTGCCCCTTTTGCCCTCTTGGCTAGGCCCCCTTGTA
CAGTGAACAACCTTCACAACTGTTTTTAGTGGCCCTTTTCCTGGCAACCCAGGAACGACATCCCTTAGGAGGTCTGG
CATAAATGTGGCCAGTCTTTCCACAGCACAGAGGGCAGAAAATGGAGAGGAACAGTAACCGTACGTGTCTCAAAAAT
TGCAGAACTGAGAGCCTGCCTGTTTCCTTTCCTTTCTGGGAATTTACTTGCTGGAAGGAGAAATATTTGGGCCTGAG
GGTATTCACAGTTCCTCACAACTGGAGGTAGTAACGAAGGATTTGGGCTTTTTCCCAAGTCACTTAGGAGGGGGGAC
TTTTTCCCTTTAGAGGCATCTACACAGGAAGCGGGAGCATGTGGAGGAGGCAGCTTCGCCCAAGTCCGTTCCTCAAA
CCTGTGCTCCTAGAATCTCTGGCCAGGTAGTCATTTGAGCAACCTTGGCTTCTATAGAGATAAACTGGGAATAATAA
TCCCACCTGCCTCGTGGAATGACTGTTTCTGTGCATAAAGTGATTAGAACAGGATTTTGCAAAGAGTGAGCACTCAG
TAAGTGTCAGGTTCCACCCCACCACGACCACCAACACCGTCATGTCATCATTATCATGTTTGTCATCGTCTTCATCA
CCATTATATCTTCCCTCCATTTCCTCAGCACAGAAGCCTTGTATGGCTCCCCACTGCCTATAAAATCAAGTCCAAAC
TTTCCCCGACATGAAACTTTTAACTGCAGATACCAGTCTCTAAGAGTTTCCCAAACGGCTTTCCTCCCTCTGTCCCC
ACCACCCAGAAAGCCCTCCTCTTTCCTCCTCGCAGACTCTGCCCCATCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTTTTTTTTTT
TTTTTTTTTTTTTTGGTCTTTTTGCCTTTTCTAGGGCCGCTCCCACGGCATATGGAGGTTCCCAGGCTAGGGGTCTA
ATCAGAGCTGTAGCTGCCAGCCTACACCACAGCCACAGCAACACGGGATCTTTAACCCACTGAGCGAGGTCAGGGAT
CGAACCCGCAACCTCATGGTTCCTAGTCGGATTCATTAACCATTGCGCCTCAATGGGAACTCCTGCCCCATTTTTCA
AAGTCTAGCTCCAGGACGTCCTTCTCTGGGACATCCTCCCTGATTGCCCCATCCCACTTTACACCCTCTCCTGTATC
TCCTGCCATGATAACTGTCATCCTGTTGGCTCCAAGCCAGGTTCCACTTCATACAGTTTACAACTGCTTACTGAGTG
TCAGCTGTGTACTGACTACTGTGTTGACTGCTGGAAAGGCAAAGCCTATACGCCTCACCATCCATCCCTGAATTGTA
GGCATTACTTGTTCTCATCACGTAGAGGAGGAAACGGGGACCTAACTGGCCTAAGTTTGTACGGCTAGTAGGGTGAG
TGAGGGGTAGAGCTGAAATTTAAACTCAAACCCAAGACAGCTCTACTATACTACTGGCACTACTTTATAGTACTAGA
TACACATCATCCCTCTGATTAGGTTAAGAGCCCCTGAAGAGTCAGTGATCATTCATTCAGCAAACCTTTATGGACCC

【表１８－４９】

CCATTGTGGGCCAGGTCTGGACAGTCATGACTGCCCAATGCCCAGCCCAAGGCCAGGCACACAATAAGCGTGAGGTG
AAAACTCACTGATTGACGGCACTTTTCCTTGTCTGGACAGCGGAACTGGACCAGTATGTTTTTCAAGACTCTCAGCT
GGAGGGCCTGGGCAAAGACATTTTCAGTAAGTTGGGGGGGTGGGGGGGTTCTTGGTTCAGCCTGCATTTCCTTCCTTGT
TCCTTAGGGGGCATGGAAATACCCAGAGGCCACCCTTCAATGAGAAGTCACGTTCCCTTCCCAGTGTAGGGACAATG
AGGGCTCATCTCGGACATCCTCTGACTGTGTGTCTTGGTGTCTTTGGTTTTTTCTCTGAAGTTGAGCACATAGGATT
GGAAGAAATGATCAGTGAGAGCGTGGAGGTGCTGGAGGACTCAGGGCGGAAAAGTCAGAAAAGATGTGAGTGAGCGT
GTTTCCCCCCCGCCCCCTGCCATCCAACCTCTCCTGGCTTCATTCCTGGCCCTGCCCTGGCTCTAAAACCTCCCAGT
CGCATTCCTTGTTAAGCCTTGCCTGCTCTGACCTGGCTTTGGGTGTCCCCCCACCTCTCCTCTCACCACTGCTCCCT
CGAGACCCAGAGAGGAAGCAAGTGGCCCAGCAGCAGATGGTCCCTCTCCTGGTGGGTCTCTGTTTTTGACTGTCATT
TCCAAAAGACCTCTGGGCTCTGGCTTCTCTTTCATCCTTAGTTGTCACCCCTGTATTTAAGGGAGGTCTCTTCAAGG
ACAGTCTTTCCCCAGCAAGATCTGGGTTTGAATTCCAGATCTGCTATTTAAGGTCTGTGTGACCTTGGGCAAATAAT
TACACCTCTCTGAGCCTCCTAGTCAGTCTGCCTGCCTCCTCTGTCTGTCCTCACCTGGCAGCCAACATGGGCTTTTG
AATGCAAATTCAATCATTTGGCTGGCCTGCAGACCCTCCAATGGCTCAAAATACATACCACAAGGATCTGTAGGATC
TGGCCCTTCCCCCTCTCCAAATTCACGAATGTGAGTCACTATGCTCCATCCAGCCACACTGGCTTCTTTCCATTCCT
GTAACTCTTGTACCCTTTCCAGCCTCAGGGCCTTTGCACTTGCTGTTGGCCCTGTCTGGAATGCCCTTCCCCCGTTT
CTTCCCATAGTGGCGCCTCCGAATCTTGTAGGTCTTGGCCAACATGTTGCCTCCTCCCGAAGGCCTTCTTCCATCAA
CTTTTCCACATAAATTAACCTTACTTACTTTCACCTTGTTTGTGTCTCTCCAGCATCACAGCCCTTGTCACAATCTG
GACTTGTTTTAGGTATTGGCTTTTGCTTAGTTCCCCCACCATGGGGACAGGGACCTTGTCTTTCTTATGTAATCACT
ACCTTCCCCAGCACCTGGTACATGCCTGGCATGCGGGAGCATCTCCATAAATATCCACTGAATGGAAATTTCCAGGA
GTTCCCATCGTGGTGCAGCAGAAAGGAATCTGACGAGTATCCATGAGGATTTGGGTTCAATCCCTGGCCTCGGTCAG
TGGGTCCAGAAACCAGCACTGCCGTGAGCTGTGGTATAAGTCGAAGATGAGGCTCAGATCCCGTGCTGCTGAGGCCT
TGGTGGAGGCCGGCAGCAGCCGATTTGACCCCTAGCCTGGGAATTTCCACATGCCTCAGGTGCAGCCCTAAAGAGCA
AAAAAAAAAAAGAAAAAAAAATTTCCACAAAATGGGCATCACAGCTAATTGAATGCTTACTCTAGGCCAAACCATGT
GTAAGCCCTGAACCTATTTAATTTGAACAGGTAAACAGATGCATGGCATAAAAATTCAAAAGGTGCGAAGAACAGTC
AGTAAAAAAAAAAAAAAAGAAAAAAGAGCTCCTTCCCACTCGTTTCCCAGTCTTTCATTTTCCCTCTCTGAAGACAA
TCTATGCTGCCAGTTTCCTTTTTGTCTTATATTTTGCCTAAAAGCCAGCTCTTTAAAACAATGTTGCCCCACAAGTG
GCATTTCACCCACCGTCTCGGGCACCTGGCTTTCTTCGTTTACCACGTCAGGACGGCGATTTCCACACCACGATGGA
AAACACGTGGTCCTCCCGCCCAGGAATTTCCCTTTCCTTTCCTTCTTTTTTTCCTTCCTTCCCCCTTTCTTCTTTCT
TTTCATTTCATAAGCATTTTCCCCCAATATTTTACCATGTGGTGTAGGGTGCAGACTACAAAATTTCTGTCTTTTTT
TGCGTGTCTTTTAGACCCCAGGCTAGGGGTTGAGTCCGAGTGTAGGTGCCGGCCTACACCACAGCCACAGCAATGCA
GAGTCTGAGCCTCGTCTGCAACCTACACCACAGCTCACAGCAATGCCAGATCCTTAACCCGCTGAGCGAGGCCAGGG
AGCGAACCTGCGTCCTCATGGATGCTAGTCGGGTTCGTTAACCCCTGAGCCACAACGGGAACTCCGAAAAATTTCAG
CATATAGTAGAGGTGACAGAATTGTACTACAAGCAACCACATACCCACTGCTGACAACCTACCATCAGTGTTGGGCT
ATATTTGCCTTAACACATCTCTATCCATCTGTCCATCCCTCTATCATCCACCCATCCATCCATTTTCCAGGGGAACG
TGTCAAAGGACGTTGCAGACGCCAGTACTGCCCACACATCCTTCCACATCCTTGTTATTTTTAGGGCTGCATGGTAT
TTCACTGGGGGATGAATCATCGTTTGTTTCATCAGCCCCTCGCTAAGGACACAGCTGGGTTTTTCTCTGTTGATGTG
TGCCGTGCTTGATATGCACTCACTGATTTCCAGTGCATTCCTGCAAAATGGGAATCAACACCCCTGTTTCACAGATG
AGAGAACAAAGGCTCAGAGAGGCTGTGTAGCAGAGACAACACGGCCAGGAAGGGCCCAAAAGCAGGTGGTTTGTCTT
TGTTTTTTTTGTTTTTTTTGGTGGGAGGTTGTTTTTGTTTCTGTAATGGCTGCACCCATGGCATACGTTTCCAGGGC
AGGGATTGAATCTGAGCTGCAGCTGTGGCAATGCCGGATCCTTTCACCCACTGCACCAGGCCAGAGATGGAACCTGT
GCCTTCACAGCGACTCGGGCTGCTACAGTCAGGTTCTTAACCCACTGTGCCAGGGTGGGATCTCCCACAGATGTTTT

【表１８－５０】

TTTCATTTTTATTATTATTATTTTTAAACTCAAACTCTTCCTGTGTCTCTTCTATGGTTCTGCCTCTTCCAGTGCCT
CACTGCCCTGGGTGCTTCAAGATGGGGTTTGGGCTCAAGCAAAAGAGTGGGGGCAGAAATGGTCGGAGGAAGAGGAG
GGAAAGGGACCCCCCAGGCCACTTCCCAGCCATTTAAGGCAAGGCCACAAGGCCTAACTGGGGTCCACAGGCCCGTC
CTGGCTGGGTCTGATGACCGTGTGTTCTCTCTGAAGCTTTCCCGGAGGAGCTGCCTGCGGATCTGAAGCACAGGAAG
CTAGGTGAGCAGGGCGGGTGCATCCAGGGAGACTGCCAGGCAGGGAAGCTGGGGTCTCCTCAGGTGTGCATATAAAC
TAGCATTTAAAAGCTGAGGCTCAGAGAGGTGAAGCCACTTGTTCAACATCACACAGCAAGTGAGAGTTGGAGTTGGG
ATTCAGACTAAGATCATGAATCCACAGTGCGTGCTCTGCAGTTCAAGGACTGTTGGGAGATTCACCTCTACCCACAA
AACCTATTTTGAACTCTGAGTCAGAGCTGAGGACCCCCCCACCCCACCTTGTTCCACTGCCCCTCCAGGCCACAGCT
CTCCTTTCGGAAGGCAGCGTCACCTCTGGTCAGCTGGTTACCCGGCGGTTCCCCCCTCCCATGCCTCAATGAGCCTC
TTCCCCATGCCTCCATCCCCCCCCCACCAGATGCTTCCTCCCCTCCCTTCCTCCCTCCTCCCTGATTCGGTTGTTAT
TGCAAAGGTGGGGAGGCCAGCTCCCCTGTGAGAAAGAGACTGAGAAATGAAAGCCTCATAGTCTGATGGAGGAAGCC
TGGTCTCTACTCCCAGGTCTAATCTGATGGAGAAGACAGGGACCCCAACCAGGAGGACCCCAGCGTGATGGAGACCC
CCAATCTGATAGGGGAGGCGAGTCTCCGCCCTCCTGAGCTCCTGATTCAATGGAGGAGATAAACTCGTGCCCCAGGG
AGACAGCAAGTGCTCGAGGTCCCTGGAGGCTATAGAAGGTGGTAGGGGCCTGGGCTAACACCCTCTTCTTAGGTGTG
TCCCGCCTGCGCCCGGCTCTCCAAGGCAGGAAGTGCTCAGGGAGGAAGCCGGGGGTGGGGGCTGTGTGACACAGCAC
AGTTGCTGCTCAGACCAGCTTCACCCAGGACTGAGAAGAGGACAGGAATTCCCTTCCACTGCCAGCAGAGAGTTCCA
CTCTGCTCCCTGAGCACTCCCCACCCTGGGAAGGACCCTCAGGGCACCCACCCAGATCTTACCAAGCCTCTGACACG
GCCCCCTTTCTCATAGCCGAGCCCCTCGCCATGCCCATGGTGACTGGCACTTTCCTGGTGGGGCCAGTGAGCGACTC
CTCAGCTCGACCCTGCCCATCACCTCCTGCTCTGTTCAACAAGGAATCAACACCCAGCCAGGCCCAGCTGGAGGACG
CTGTCCCAATGCCGGGTAGGTTAGGGGCTTGGAGGGGCAGGGCTTCCCCTTCCCGCCTCCCCGCAGGTGCCTGAGGA
GTGGCTACTTCAGGAGCCACAAGGGACAGGAACTGCTCCCCCTACTACTGTCACCCACTTCCATCCCAGCCAGTCCT
ACCCCCCAGGGTCCCCCTCGACTCCGTCTGTGCCAGAGAATGTGCCCTGGGCATCACAGCAGGGAATCCCTGCCAAC
CAGGGAATTCACTGCCAGCCCTATGCTAGTTCGCTTGCTTTCCTCAGCAGTGAACCGTGCACCCTCTCTGGGCCAGC
TGCTCTGCTGGGTGCCAGCAACACTGTGCTGGGCCAGCAGACAAAGCTTTTCAATCTCCTCCAGGCTCTCTCGATTA
GAGTCCTTGAGAAGGGAGTCAGATGTTAATTAAGATGCTCAAGTGCTGGGAGTTTGGAGTTAATAGATGCAAACTAT
TGCCTTCCTGCGTGGATAAGCAATGAGATCCTGCCGCATAGCACAGGGAACTATATATCTAGTCAGTCACTTGTGGT
GGGACATGGTTAAGGATGATGTGAGAAAAAGAATGCATACATATGTACAGCTGGGCCACTCTGCAGTACAGTAGAAA
TTGACAGAACACTGTAAATCAACTATAATGGAAAAAAATAAAATCTTTCAAAAAAAAAAAAAAACAAAAAACAAAAAA
GATGCTAACGGAGAACCCTACCTTACCATCTTGGTCTCTTGCAGCGCCCCCTTCAGGTTCCTTGTTGAGCTGCCTGA
GTGTCCCTGCTGGACCTATTCAGATCATCCCCACGCTCTCCACCCTGCCCCAGGGGCTCTGGCACATCTCAGGGGCC
GGGACAGGGGTCTCCAGTATACTCATCTACCAAGGTGAGCGTGGGAAGCCAGGCTCCCCACCCCCTCTGCCTGTGAC
CTGACTATTCCCTGACGCCATCCTTTTCCCACCCCAGGCATTTAGTGCTTACAGCCCAGCACCTTCTCAGGATCCTC
CGTCCCCATTTCCCCAAACTCAAAAGAGAGGAGCAAAGCTCCCGCGTGTTCTAAGCGACCCAAGTGCCTAAGTGACC
TTTTTTGGTCACTTTTCTCCACGAAGCCTTAGTTTCTCCCTTTTAAGAAAAATAACTTCATTATACTTTAAAATCCA
AATATTTATGTATGCTCATTAAGAAACCAAAAAATAAGACCTACTTACAAGAGTCACGGAGTCTCCCCATCGCTCTT
TTTAGTATACCGTTGTGAATAGTTTGGTATGGATCCTTGCACAGCTTTCTCAAAGTTGTCTTGTTTCCGGGTCTGTA
AGAAGGTCCTTGCTGACCTGCCACATTGGAGGGTTTTAAATTGTCCAAGGGAAGGCACGTTGGGCTCTCAGGGATGG
GAGAGAGAATGAGGCTAAGGAGATATTTCCACTCAACTCAAGAGCATCCTTTGAGGACTTTCCACTGTGGCACAGCA
GAAATGAATCCAACTAGTATCCATGAGGATGTGGGTTCAATCCTTGGCCTCCCTCACTGGGTTAAGGATCCTGTGAT
GCTGTGAGCTGCGGTGTAGGTCGCAGACACGGTTCGGATCCTGCGATACTGTGGCTGTGGTGTAGGCCGGCGGCCGT
AGCTCCGAATCAACCCCTAGCCTGGGAACCTCCATGTGCCGCGGGCATGGCCCTAAAAAGCAAAAAAAAAAAAAAAC

【表１８－５１】

AGTAGAACTGCGCTGCCGCTTGGCTCACAGTCTCCGGTTTTACGGGAATGGGGTTAGTTTCTGGGTGGTCTATGGCC
AATTGTCTTGCCTGACCCGTGCTTGGTCCGCCTCGCGCGGGGACTTTCTGGGTGGCGCACACACCTCTCAGCCAAGA
TGGATTCCAGCGCCAAGGATCCTGGGAAGTTGGTGGTCTCCTCCCTCCCACAGGCCCCTCCCACGGGCCCCTCCCAC
ATCCTCCCGGTTAGTCTTCAGGGCAGCAGCACATTCCTCACGGGGCCTCCTGTTTCGAGACACCTCCTGCTAGTGGT
TGTTATCCTGCCTGGCCGAGGTGGACAGTTTCGGCCAGTCGTCCCCTAACAGAAGCACTTGCCCTGCTCCCAAGGAG
CTGGTTGTGTCCCTTCACAGATGGGGAAATCAAGGCTCCGGGAGCTCCATGTCACTCCNNNNNNNNNNNNNNNNNNN
NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN
NNNNACGAGAGCCAGAGCTCCAGCAGCTTCCAAGTGGCCAGGTGAGTGGTGGCAGGGTCCCTCTGCCCAGGTGCTGG
ACGTAGAAGCCCAAATCCGACTTCCCTTCATGCATTCACCCAACACTTGTTCAATCTCTCTTTTGTTGGCTCACTCA
TTCATTCATTCACTCATTCATTCACATGCTCATTGCATCTTCACATCATCTCATCACTCATTCCTCTGGTTATACCT
ACATTTAAAGCTACCTTTACCGAGGACCTGCCCCGGGGAAGCCCATGCTGGGCGTCAATATCTTTTTTTTTTTTTTT
TTGTCTTTTTTTTTGTTATTTCTTTGGGCCACTCCCGCGGCATATGGAAATTCCCAGGCTAGGGGTCTAATCGGAGC
TGTAGCCGCTAGCCTACGCCAGAGCCACAGCAACGCGGGATCCGAGCCACGTCTGCAACCTACACCACAGCTCACGG
CAACGCCGGATCGTTAACCCACTGAGCAGGGGCAGGAACCGAACCCGCAACCTCATGGTTCCTAGTCGGATTTGTTA
ACCGCTAAGCCACGACGGGAACTCCTGGGCATCAATATCTTGTTAGCGAGGCTGAGAGAGTGAATGAAGGGAGCGTG
GGTGACCGAGGGAACTAAGACAGGAGTGGGGATGAAAGGGCAGCTGACTGCTGAGTCTGACTCTGTCCCTGGTACTC
CAACACAGGAGATGTAGTAAATCAGGAAAGTCCCAACCTGACTATGGTCCCCATTTTGTGGAGGAGAAAACTGAGGC
ACAGTGGGGTATCGCACATGCTCAAGATAATACTAGTAAGTGGTGGAGCCAGGACTTAAACCAGAAACATGGATTCC
ACTATCTTAACCCTCAACACACACACACACACCTCCCCAGAATGGTCTCCCAATCGTGAGTGAGCAAAAGAAGAA
AATCTTGGAGTGGGTAAATGATGGAGAAGATGAGGGAATGAATGAGCGAATGAGGCAGCTAATCCAGAAAGCCATCA
GGGAAGACGGGTGAATGGACGAAGAAGCTAGTGATGGTGGCCGGGCTGGCCTCTCGGCTGCCCTCCTGGTAGCCGGT
CCTGCCACTAGCATCCTCCCCTCCCCCACTCCCGCCTTTGACCTGTGCAGAGACTGTGGAGCAGTTCCACCACTCAC
TCCGGGACAGGTACCAAGCCAAGCCCGCAGGCCCGGAAGGCATCCTGGTGGAGGTGGACCTGGTGAGGGTGCGGCTG
GAGAGGAGCAGCAGCAAGAGTCAGGAGAGAGAGCTGGCCTCCCTGGACTGGGCAGAGCGGCAGCCAGCCCGAGGGGG
TCTGGCGGAGGTGCTGCTGGCCGCTAGCGACCGCCAGGGGCCACGCGAGACGCAGGTGATCGCCGTGCTCGGCAAAG
CAGGACAAGGGAAGAGTCACTGGGCCCAGGCCGTGAGCTGGGCCTGGGCTGACGGCCAGCTGCCACAGTACGACTTT
GTCTTCTGCATCCCCTGCCACTGTTTGGACCGGCCGGGGAACACCTACCGCCTGCAGGATCTGCTCTTCTCCCTGGG
CCCACAGCCCCTGCCCATGGACGACGAGGTCTTCAGTTACATCTTGAGGCGGCCGGACCGCGTTCTGCTCATCCTGG
ATGCCTTCGAGGAGCGCGAAGCCCAGGACGGCTTCGTGCACAGCGCGGGCGGACCCCTGTCCTCAGAACCCCGCTCC
CTTCGGGGGCTGCTGGCTGGGCTCCTCCAGCGCAAGCTGCTGCGAGGCTGCACCCTGCTGCTCACGGCCCGGCCCCG
GGGCCGCCTGGCCCAGAGCCTGAGCAAGGCCGACGCCCTGTTTGAGGTGGCCGGCTTCTCCGCACAGCAGGCCAAGA
CCTACATGCTGCGCTACTTTGAGTGTCGGGGGGCCCGTGAGCGCCAGAAGAGAGCCCTGGAGCTCCTCCAGGCACAG
CCGTTTCTCCTGAGTCACAGCCACAGCCCTTCCGTGTGCCGGGCCGTGTGCCGGCTCTCAGAGACCCTCCTGGAGCT
GGGCGAGGAGGCAGAGCTGCCCTCCACGCTCACCGGCCTCTACGTCGGCCTCCTAGGACCAGCGGCCCGCGAAAGCC
CCCCGGGTGCCCTGGTGGGACTGGCCAGACTGGCCTGGGAACTGGGCCGCCGTCACCACAGCAGCTTGCAGGAGGGC
CAGTTCCCATCGGCAGAGGCCAGGGCCTGGGCTGTGGCCCAAGGCTTGGTGCAGCGTGCCCCGGGGGCCCCGGGGGC
CCCTGAGCTGGCCTTCTCCAGCTTCCTCCTGCAGTGCTTCCTGGGGGCCGTGTGGCTGGCTCTGAGCAGCGAGATCA
AGGACAAGGAGCTGCCGCAGTATTTGGCATTAACCCCTAGGAAGAAGAGGCCCTATGACAACTGGCTGGAGGCTGTG
CCACGCTTTCTGGTCGGGCTGGTCTTCCAGCCTCGCGCCCGCTGCCTGGGAGCCCTGGCAGGGCTGGTGGCAGCCAC
CTTGGCGGACCGGAAGCAGAAGGTGCTCAACAGGTACCTGAAGCGGCTGCAGCCCGGGACCCTGCAGGCAGGGCGGC
TGCTGGAGCTGCTGCACTGCACGCACGAGGCCCTGGATTCTGGGCTTTGGCAGCATGTGCTGCAGGGGCTCCCGACC

【表１８－５２】

CAACTCTCCTTTCTGGGCACTCGGCTCACGCCTCCGGACACCCACGTGCTGGGCAGCGCCTTGGTGGCTGCAGGCCG
AGACTTCTCCCTGGACCTCCGCAGCACTGGCATTGACCCCTCTGGACTGGGGAGCCTCGTGGGACTCAGCTGTGTCA
CCCATTTCAGGTGGGGGCCGGGGACAGGAGAGAGGGCTTCTTTGCATTGAGCACCTACTGTGGTTTTGCTGCTGTGC
CCAGTGCTGGCTCTGTGGGGTCTCATTCAGTAGGCATGGCAGCCAGATGTGGGCAGAAGTGATTCCACTCATTTGAA
GATGAGGAAGCCAAGGCTCAGAGAGGGAGAGTAGCTTGCCCGAGGTCACACAGCCAGTGAGAGGCAGCATCATTCTT
TTAACCACTGTTTGAAAGGGCCATGTTCCAGGCACTGGGCCATGTCTAGAGTCTAAGACTGATCTGGGTTCAAATTC
ATTTTCTTCTCTCCATCCCCTGATCAAGTCACCATTTTGTCATGGTTAGATTAAAACCACAGCCTCCCCTGACTTCC
CTGCCCCCGTTCTCGCCTCTTCCACTCCATTTTATTTTATTTTATTTTATTGGTTTTTAGGGCTACACCTGTGGAAT
ATGGAAGTTCCCAGGCTAGGGGTTGAATCCGAGCTATAGCTGCTGCCCTACACCACAGCCATAGCAACGCAGGATCC
TTAACCCACTGAGGGAGGTCAGGGATTGAACCACATCCTCATGGATCCTAGTCAGGTTCGTCACCACTGAGCCATGA
CAGGAACTCCCCCACTCCACTTTATTCTTAACCATCAGAGCAATCTCCCTAGTAATTGCATCTGATCATCTTTCATC
CTTGCTTACAATCTTTTAGAGGCACTCCACCTCCCTCAGGTTGAAGTCAAAGTTCCTTAATTTAAGGAATCTAAATC
CTCCTGTGATCTGTTTGATCCCTTAAGCCTTATTTCCAGAGAATCTCTCCTACCTTCCCTCTAAGCATATTTTACCA
GAGCTATAAGGTCTACACCATTGTAATGGTTCAACGGAGAATTCAGCACTGAGCTTCCTGGTAGCCAAAGCAAAAAG
GAAAAGAAAACCCAGGAGAGCTAAGAAAAAGGAGGAATTGATAAGGGCTTAAGTGGTCATGGAAGGCTTTCTAGAGA
AAGTAGGGGGTTAAGCTGAGCAAAGAAAGTACCTGAATAGGTAGGAGGTCCCTTCATGGAGTTGCCCATCCGTTATG
GTCTAGCCCGGTCACCATGCCTGGGTCTGAGGCCCTTCCTCCACAGGGCCGCCTTGAGTGACACAGTGGGGCTGTGG
GAGTCTCTACAGCAACGTGGGGAGACCAAGCTACTCCAGGCACTGGAGGAGAAATTTACCATTGAGCCTTTCAAGGC
CAAGTCCATGAAGGATGTGGAAGACCTGGGCAACCTCGTGCAGATCCAGAGGTGAGGAGGAAAGGGCACGGGAGGTG
GTCCAGGCCATGCAGGTCCATTACATTTGTCATTAGCACTTCCAGTGCCTCATCTTTGGGGGATATCCCATGTCCTC
CGCTTGGACAGTGGCCACCCAGAATCTCTCACTGTTGTCACCACCCATGCAGAACTCCCAGGATTTATCACTTGGTC
CCATTAAAAACTTGCAGTCATGTTCCCAATTTTTTTTTTTCTTTTTTAGGACCACACCTTCAGCTTATGGAAGTTCC
CAGATGAGGGGTCAAATCGGAGCTATAGCTTCTGGCCTATGCCACAGCCACAGCCACAGCAATACCAGATCCAAGCC
ACATCTGTGACCTACACCACAGCTCATGGCAATGCTTGATTCTTAACTCACTGAGTGAGGCCAGGGATCGAACCCGT
GTCCTCGTGTGTACTAGCCAGGTTTGTTACCCCTGAGTCACAATGGGAATCCCCCTAATTCTTTCTCAGCTAAAGCC
AGGGAACTATTCTCTGCTGCTAAGAGTTCACGAGCTGCCTTCTGCATCTAGTAACAGAAGTGACACTATGGCCACCT
TTCAAGGCAGCCAGGACCAGTATCATCCCCATTTTTTTGATGGCAGAGATCTAATGTCTAGTGGGTAGAGGACACTT
GACCACAGAACAACTGCCTTTCCCTCATTCCTTCATCATACATTGTTCGAGCACCTACTATGTGCTGTCTGGGATGG
GATGGGTCTCCTCTGAGGCTCTTTTCCATGAAACACACAGGAATATTAGCCTTCATAACATCCTGTTCTGAGGCTTT
TCTTTTTAAGAAGGGCATAACAAGGAGTTCCTGTGGTGGCTCAGCAGGTTAAGAACCCAGCTAGTCTCCATGAAGAC
AGGGGTTCAATCCCTGGCCTTGCTCAGTGGGTTAAGAATCTGGTGTTGTGTGAACTATGGTGTAGGTCGCAGACACA
GCTTGGGATCCCACGTTGCTGTGGCTGTGGCGTAGGCCAGCGGCTACAGCTCCAAGTCCCCCCCTAGCCTTGGAACT
TCCTTATGCCACAGGTGCAGCCTTAAAAAAAAAAAGAAAAAAAAAGAAAAAAAAGAAGGGACTAACCATAGCCCGGGAA
AGGCAGTCCTTCTGGGGAATTTTGGGAATGTGGCATGCATCTTAGTACATTTAGGAAGGGACTCAGCGACAGGTGAA
GGTCCCCTGACATTGCCCATTCTCTCCATCTCTCCAGGACGAGAAGCTCTTCTGAAGACATGGCTGGGGAACTCCCT
GCTGTCCGGGACCTAAAGAAGTTGGAATTTGC

配列番号 21	CIITA cDNA 配列

TTTTTTCACTTCACGTTTTGGATGCTGCAGGCCGGGTAAGCAGAGATCCCAAGGCTCTGGCCCCCGGGGAAGAGGCC
CTGTCTCCGAGCCCTACCATGAACCACTTCCAGACCATCCTGACTCAGGTCCGGATGCTGCTGTCCAGCCATCGGCC
GAGTCAAGTGCAGGCGCTCCTGGACAACCTCCTGGCGGAGGAGCTTCTCTCCAGGGAGTACCACTACGCCCTGCTCC
AGGAGCCTGACGGTGAGGCTCTGGCCAGGAAGATCTCCTTGACACTGCTGGAGAAAGGAGCCCCAGACCTGGCCCTC

【表１８－５３】

TTGGGGTGGGTCTGGAGTGCACTGCAGACCCCAGCAGCCGAGAAGGACCCCGGCTACCAGGAACCTGATGGCAGTGG
ACAGTGCGCCACCATGGAGTTGGGGCCTCTGGAGGGTGGGTACTTGGAGCTTCTCAACAGCAGTGCCGACCCTCTGC
AGCTCTACCACCTCTATGACCGGATGGACCTGGCTGGAGAAGAAGAGATCGAGCTCTGCTCAGAACCTGACACGGAC
ACCATCAACTGCGAACAGTTCAGCAGGCTGTTGTGCGACATGGAAGCAGATGAAGAAACCAGGGAAACTTACGCCAG
TATCGCGGAACTGGACCAGTATGTTTTTCAAGACTCTCAGCTGGAGGGCCTGGGCAAAGACATTTTCATTGAGCACA
TAGGATTGGAAGAAATGATCAGTGAGAGCGTGGAGGTGCTGGAGGACTCAGGGCGGAAAAGTCAGAAAAGATCTTTC
CCGGAGGAGCTGCCTGCGGATCTGAAGCACAGGAAGCTAGCCGAGCCCCTCGCCATGCCCATGGTGACTGGCACTTT
CCTGGTGGGGCCAGTGAGCGACTCCTCAGCTCGACCCTGCCCATCACCTCCTGCTCTGTTCAACAAGGAATCAACAC
CCAGCCAGGCCCAGCTGGAGGACGCTGTCCCAATGCCGGCGCCCCCTTCAGGTTCCTTGTTGAGCTGCCTGAGTGTC
CCTGCTGGACCTATTCAGATCATCCCCACGCTCTCCACCCTGCCCCAGGGGCTCTGGCACATCTCAGGGGCCGGGAC
AGGGGTCTCCAGTATACTCATCTACCAAGGTGAGATGACCCAGGCCAGCCAAGCACCCCCTGTCCATAGCCTCCCAA
AGTCCCCAGACCGGCCTGGCTCCACCAGTCCCTTCGCCCCGTCAGCAGCTGACCTCCCCAGCATGCCTGAACCAGCC
CTGACCTCCCGGGCAAACATGACAGAGGGCAGTGTGTCCCCCACCCAATGCTCAGGTGATCAAGAGGCCTCCAGCAG
GCTTCCCAAGTGGCCAGAGACTGTGGAGCAGTTCCACCACTCACTCCGGGACAGGTACCAAGCCAAGCCCGCAGGCC
CGGAAGGCATCCTGGTGGAGGTGGACCTGGTGAGGGTGCGGCTGGAGAGGAGCAGCAGCAAGAGTCAGGAGAGAGAG
CTGGCCTCCCTGGACTGGGCAGAGCGGCAGCCAGCCCGAGGGGGTCTGGCGGAGGTGCTGCTGGCCGCTAGCGACCG
CCAGGGGCCACGCGAGACGCAGGTGATCGCCGTGCTCGGCAAAGCAGGACAAGGGAAGAGTCACTGGGCCCAGGCCG
TGAGCTGGGCCTGGGCTGACGGCCAGCTGCCACAGTACGACTTTGTCTTCTGCATCCCCTGCCACTGTTTGGACCGG
CCGGGGAACACCTACCGCCTGCAGGATCTGCTCTTCTCCCTGGGCCCACAGCCCCTGCCCATGGACGACGAGGTCTT
CAGTTACATCTTGAGGCGGCCGGACCGCGTTCTGCTCATCCTGGATGCCTTCGAGGAGCGCGAAGCCCAGGACGGCT
TCGTGCACAGCGCGGGCGGACCCCTGTCCTCAGAACCCCGCTCCCTTCGGGGGCTGCTGGCTGGGCTCCTCCAGCGC
AAGCTGCTGCGAGGCTGCACCCTGCTGCTCACGGCCCGGCCCCGGGGCCGCCTGGCCCAGAGCCTGAGCAAGGCCGA
CGCCCTGTTTGAGGTGGCCGGCTTCTCCGCACAGCAGGCCAAGACCTACATGCTGCGCTACTTTGAGTGTCGGGGGG
CCCGTGAGCGCCAGAAGAGAGCCCTGGAGCTCCTCCAGGCACAGCCGTTTCTCCTGAGTCACAGCCACAGCCCTTCC
GTGTGCCGGGCCGTGTGCCGGCTCTCAGAGACCCTCCTGGAGCTGGGCGAGGAGGCAGAGCTGCCCTCCACGCTCAC
CGGCCTCTACGTCGGCCTCCTAGGACCAGCGGCCCGCGAAAGCCCCCCGGGTGCCCTGGTGGGACTGGCCAGACTGG
CCTGGGAACTGGGCCGCCGTCACCACAGCAGCTTGCAGGAGGGCCAGTTCCCATCGGCAGAGGCCAGGGCCTGGGCT
GTGGCCCAAGGCTTGGTGCAGCGTGCCCCGGGGGCCCCGGGGGCCCCTGAGCTGGCCTTCTCCAGCTTCCTCCTGCA
GTGCTTCCTGGGGGCCGTGTGGCTGGCTCTGAGCAGCGAGATCAAGGACAAGGAGCTGCCGCAGTATTTGGCATTAA
CCCCTAGGAAGAAGAGGCCCTATGACAACTGGCTGGAGGCTGTGCCACGCTTTCTGGTCGGGCTGGTCTTCCAGCCT
CGCGCCCGCTGCCTGGGAGCCCTGGCAGGGCTGGTGGCAGCCACCTTGGCGGACCGGAAGCAGAAGGTGCTCAACAG
GTACCTGAAGCGGCTGCAGCCCGGGACCCTGCAGGCAGGGCGGCTGCTGGAGCTGCTGCACTGCACGCACGAGGCCC
TGGATTCTGGGCTTTGGCAGCATGTGCTGCAGGGGCTCCCGACCCAACTCTCCTTTCTGGGCACTCGGCTCACGCCT
CCGGACACCCACGTGCTGGGCAGCGCCTTGGTGGCTGCAGGCCGAGACTTCTCCCTGGACCTCCGCAGCACTGGCAT
TGACCCCTCTGGACTGGGGAGCCTCGTGGGACTCAGCTGTGTCACCCATTTCAGGGCCGCCTTGAGTGACACAGTGG
GGCTGTGGGAGTCTCTACAGCAACGTGGGGAGACCAAGCTACTCCAGGCACTGGAGGAGAAATTTACCATTGAGCCT
TTCAAGGCCAAGTCCATGAAGGATGTGGAAGACCTGGGCAACCTCGTGCAGATCCAGAGGACGAGAAGCTCTTCTGA
AGACATGGCTGGGGAACTCCCTGCTGTCCGGGACCTAAAGAAGTTGGAATTTGCGCTGGGCCCTGTCTTGGGCCCCC
AGGCTTTCCCCAAACTGGTGAGGATCCTTGAGGCCTTTTCTTCCCTGCAGCATCTGGACCTGGACTCGCTGAGTGAG
AACAAGATCGGGGACGAGGGTGTCGCCCAGCTCTCAGCCACCTTCCCTCAACTGAAGGCCCTGGAGACGCTCAACTT
GTCCCAGAACAACATCTCCGACGTGGGTGCTTGCCAGCTGGCCAAGGCCCTGCCCTCGCTGGCCGCGTCCCTCCTCA

【表１８－５４】

GGCTGAGCTTGTACAATAACTGCATCTGCGATGTGGGAGCCGAGAGCCTGGCGCATGTGCTTCCAGACATGGGGTCC
CTCCGGGTGCTAGATGTCCAGTACAACAAGTTCACAGCCGCCGGGGCCCAGCAGCTCGCCGCCAGCCTGAGAAAGTG
CCCTCACATGGAGACGCTGGCGATGTGGACACCCACCATCCCGTTTGGTGTCCAGGAACACCTGCAGCAGCAGGACT
CAAGGATATCCTGAGATGATCCAGGCTGCACCCGGGACAAGCACGTTCTCTGAGGACGCTGACCACGCTGGACCCTG
ACCTGATCATCTGTGGACACAGCTCTTCTTAGGCTGTGTCCCGTGAGCTTTGGCGATCTGGTGCCCAGCCCTGGTGG
CTCAGAGTCAGCCCCCACTCTGCTGGGGAAAGGACCCACGGCCTGCTCTGTGGACAGACCCCAGGCCCGGCCCCAGG
CTCCTTCGGGGCCCAGACTGATGTCAGCCTTGCTCAGCCGCTGCAGTCCTGGCAGACAGGCGGGCACCCAGTGGCAG
SYAGGGKCCACCCGGGAGCCCTGAAGCACTCCCTGCAGGACACTGCAGACAGTGGTGGCCAGGTCAGAGTGAGGGAT
GTGGCGGCCACATCACCTGCCCAGGTCCTGCTGGCCGGGGGAGAAAGCACCTCTCCACACTGCTCCCCTGGTGGGGT
AAGCTTGGCGCTCAGAAGATACCAGCCAGCACCCCCCAGCGTGTTGATTTCCCAAACGGTGACCGACGGGGTGTCCA
CGGCAGCTGCCCTCTGCCTCCGGCACCTGCGGGTTTGCACTCACTTTGTTTGCCGAGGCCAAAGCTGGGCCTGGCCA
GACACGCCRGACCTTAGCGGGGGAAGAGCCGACAGTACACTACGGGMCGAGGYRGGGTGGCGAGGGTCTGGAACCAC
ATCCGCCTTCTTGCCCTCACGTCCTGTGTCTTTTTTCACTACATTATACATGGCTTATTCAGTCTCA

配列番号 22	CIITA タンパク質配列

MNHFQTILTQVRMLLSSHRPSQVQALLDNLLAEELLSREYHYALLQEPDGEALARKISLTLLEKGAPDLALLGWVWS
ALQTPAAEKDPGYQEPDGSGQCATMELGPLEGGYLELLNSSADPLQLYHLYDRMDLAGEEEIELCSEPDTDTINCEQ
FSRLLCDMEADEETRETYASIAELDQYVFQDSQLEGLGKDIFIEHIGLEEMISESVEVLEDSGRKSQKRSFPEELPA
DLKHRKLAEPLAMPMVTGTFLVGPVSDSSARPCPSPPALFNKESTPSQAQLEDAVPMPAPPSGSLLSCLSVPAGPIQ
IIPTLSTLPQGLWHISGAGTGVSSILIYQGEMTQASQAPPVHSLPKSPDRPGSTSPFAPSAADLPSMPEPALTSRAN
MTEGSVSPTQCSGDQEASSRLPKWPETVEQFHHSLRDRYQAKPAGPEGILVEVDLVRVRLERSSSKSQERELASLDW
AERQPARGGLAEVLLAASDRQGPRETQVIAVLGKAGQGKSHWAQAVSWAWADGQLPQYDFVFCIPCHCLDRPGNTYR
LQDLLFSLGPQPLPMDDEVFSYILRRPDRVLLILDAFEEREAQDGFVHSAGGPLSSEPRSLRGLLAGLLQRKLLRGC
TLLLTARPRGRLAQSLSKADALFEVAGFSAQQAKTYMLRYFECRGARERQKRALELLQAQPFLLSHSHSPSVCRAVC
RLSETLLELGEEAELPSTLTGLYVGLLGPAARESPPGALVGLARLAWELGRRHHSSLQEGQFPSAEARAWAVAQGLV
QRAPGAPGAPELAFSSFLLQCFLGAVWLALSSEIKDKELPQYLALTPRKKRPYDNWLEAVPRFLVGLVFQPRARCLG
ALAGLVAATLADRKQKVLNRYLKRLQPGTLQAGRLLELLHCTHEALDSGLWQHVLQGLPTQLSFLGTRLTPPDTHVL
GSALVAAGRDFSLDLRSTGIDPSGLGSLVGLSCVTHFRAALSDTVGLWESLQQRGETKLLQALEEKFTIEPFKAKSM
KDVEDLGNLVQIQRTRSSSEDMAGELPAVRDLKKLEFALGPVLGPQAFPKLVRILEAFSSLQHLDLDSLSENKIGDE
GVAQLSATFPQLKALETLNLSQNNISDVGACQLAKALPSLAASLLRLSLYNNCICDVGAESLAHVLPDMGSLRVLDV
QYNKFTAAGAQQLAASLRKCPHMETLAMWTPTIPFGVQEHLQQQDSRIS

配列番号 23	B4GALNT2 ゲノム配列

CACATGAACTGGACAGGCCCCAGGTACATAAGAAAAAGGCCCCTAGTCCAGTAGCCAATAGGATTCCTCCTTTCTGA
AAGTCACAGCGCTTTTCCTTCCTGAGCAGAGTGGGGGCGGGGGAATAAAGTTGCGGCCACAGAGTGGACTTGAGCTC
CCCCTGGAGGCCCAAACGATTATTTGCACCAACTTGTCCTGGCTTTTGGAGTTGAGCGGGAAGAATCCGAGGGTCTT
CATTCACCGTCCTGGAAGGATAGTTTTGTCAGTGGTTTTGGTCCAGGCTGCTCGGTTGTGCCTGAAAAGTCACGGCT
GAAGGGAGCGCTGTGTGACGGTTATTGTTTGTGCCTTGACTTTTGCTTCCAAATCAGCCCAAAAGAAACTCTGCTTT
TTTTTTTTCTTTTCTAGGGCCAAACCCATGGCATATGGAAGTTCCCAGGATAGGGGTCCAATCAGAGCTGTAGCCGC
CGGCCTACACCACAGCCACAGCAACGCCAGATCCAAGCCTCGTGTGGAGACTACACCACAGCTCACGGCAACGCCGG
GTACTTCACCCACTGAGCAAGGCCAGGGATCGAACCTGCAACCTCATGGTTCCTAGTCGGATTCGTTAACCACTGTA
CCACGACAGGAACTCCACCCTTTCTGTTTTGAAAGGCACACAGACAAAGAAAACAGTCGTATTTATTATTCTGGACA
CTTTGCTTCTAAGTCATAGGAAGCAACTCAGATTAGGTTAAAGAAAAATGGGGAATTATAAGGGCACTGTGTTTTAT

【表１８－５５】

AAAATCCCAGGGCAGGACTGTAGCCAGAGCTCAGGAAAGAACCAGAAGGTTTTCAGAAGTCTCTCATTTCAGCTCAG
TGGTTAACACCCTCCGAGAGTTCCATTTTAACTTTGCTGTGGTGGCACAGCAGAACCCTCTCCCCAAGGAAGGTGAC
AGGAACGTCCTTAAAATGAGGAAGAACCGCATGGCCCAATCACCCTCTCTACACGTATGCACAGCCCAGACTGTACC
CAATAAGACTGCAATAAGGCTATATGTTACCATATAAAGGGGACAAAGGGGTAAAAATAATATAAAAGGCATCTCCT
CACTGTGCTCAGGGCTCAGCCTTTGGACATGAATCTGTCGAGCCAGTGCCGGCATGAATAAATACTGCTTCCTGGAA
AAAAGCCTTGGTGGGTGTCCCATCTCTGTACGTAAGTCCTACAACAGTTCCTTCCTGCTAGAGTAGAAGGTTCCAGA
TCCTGGGGCAGGGAAGAGGTTCCTAGAACCTACTGATGATAACTACAGCACATCAAAACAGTCCCTGCTGGGGGATG
TTGGAGCATGCAACAACTGCCATGAAAGTGGACAACTCTATCTCCCTGTATCAAGAGTGCATGTTTCAGGAGTTCCC
TAGTGGCTCAGAGGGTTAAGAATCTAACTAATATCTATGAGGATGCAGGTTTGATCCCTAGAATAGTTCAGTGGGTT
AAAGGATCTGGTGTTGCAGTGTAGATCAAGGATGTGCTTGGATCTGGTGTTGCTGTGGCTGTGGCACACACTGGCAG
CTGTAGCTCTGATTCAACCCCTAGCCTGGGAACCTCCATATGCCGAGGGTGCAGCCCTAAAATGACAAAAACAAGAA
AACAGGAATGCAAGTAAGTCAGGAGTTCCCTGGTGGTTCAGTGGGTTAAGGATCTGGCATTGTTACTGCTGTGGTGA
GGGTTTTATTCCTGGCCCAGGAACTTCTGCATGCCACAGGCACAGCCAAAATAAATAAATAAATAAATAATAAATTA
AGTGGAGTTCCCGTCGTGGCGCAGTGGTTAACGAATCCGACTAGGAGCCATGAGGTTGCGGGTTCGGTCCCTGCCCT
TGCTCAGTGAGTTAATGATCCGGTGTTGCTGTGAGCTGTGGTGTAGGTCGCAGACGCGGCTCGGATCCCACGTTGCT
GTGGCTGTGGCATAGGCCAGTGGCTACAGCTCCGATTGGACCCCTAGCCTGGGAACCTCCATATGCCGCGGGAGCGG
CCCAAGAAATAGCAAAAAGACAAAAAAATAAATAAATTAAATAAATAAATTAAATAAATTAAGTAAAATTTAA
AATTTCTAGGAGTTCCCTGATGGTCTGGAAGTTAAGGATTTGGAGTTGTCGCTGCTGTGACTCAGGTTGAATCTCTG
GCCTGGGAACTTCTGCAGGCTGTGGGCACAGCCAAAAAAAAAAAAAAATTAAGACAAAAAAACAAAGCAAATAATTCA
TCAGGAAGGCAGAAATTTTTTGGAAGCAGACCTAGGAGAAAATAAATATTTGTTTAAATATGTAAATGTTTATTTAT
ATTTTAACTATTTTATATATTTAACTTTCCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGCTTTTTAGGGCCACACCTGAATTA
TATGGAAGGTCCCAGGGGAGGGGTCAAATCAGAGCTGCAGCTGCTGGCCTACACCACAGCCACAGCCACTCGAGATC
CGAGCCACGTCTGCGACCTACACCACACCACAGCTCACGGCAACGCCAGATCCTTAACCCATTGAGCAAGGCGAGGG
ATCGAACCTTCAATATCATGATTCCTAGTCAGATTTGTTAACCACTGAGCCATGACAGGAACTCCAGTCATCTTTTG
TTTTGAGGACATAAAGTAAGAGGTATAGAGAAGCACTTCCCCAGGGGTCTGAACAATGTATAGGCTATTTAGGGAAA
CAGGTGGTTATTATAACTGGAGGTTTGTACTTTTTTTTTTTGGTCTTTTTGTCTTTTCTAGGGCCAAACCCATGGCA
TATGGAAGTTCCCAGGATAGGGGTCCAATCAGAGCTGTAGCTGCCGGCCTACACCACAGCCCATAGCAACGCCAGAT
CCAAGCCGCGTGTGGAGCCTACACCACAGCTCACGGCATCACCGGATCCTTCACCCACTGAGCGAGGCCAGGGATTG
AACCCGAAACCTCATGGTTCTTAGTCAGATTCGTTAACCACTGAGCCACGATGGGAACTCCAGAAGTTTGTACCTTT
TGACCACCTTCAACGAGGGGCTATTTAGGGAAACAGGTTATGTTGTCCCAGTGCTGAGCCCTAGATCCCGAGATGCC
CAAATGTTCATCAGTAAATATATGTGTTTTTTTTTTTTTTTTTGCCACACCAGCAGCACGCAGAAGGTTCTGGGCC
AGAGATCCAACCTGATCCACAGCACCGACAATGCCAAACCTTAACCACTAGGCCACCAGAGAACTCCTATGTATTTT
TTTCTTCCAGTTTATAATTCACCTACAGCACTGAATGAGTTGTAGAGCATAATGACTGGACTTGCATACGTCATGAA
ATGATTACCACAATAAGTTTAGTGAGTGAGTTCCCACTGTGGCTCAGCAGTAACGAACCTGACTGGTATCCATGAAG
ATGCGGGTTGGATTCCTGGCCTCGCTCAGTGCGTTTAAGGATCTGGCATTGCTATGGCTGTGGTGTAGGCGGGCAGC
TGCAGGTCTGATTCAACCCCTAGGCTGGGAACTTCCATATGCCACAGATGCAGCCTTAAAAAACACATAAAAATAAA
AATAAGTAAGTTTAGTGAACATCCATTAGCTCACATAAATAAAAAATTAAATAGAAAAAAATTTTCGTTGTGATGAG
AACTTATAGGATTTATTCTCTTAACCACTTTCTTTCTTTCTTTCTTTTTTTTTTTTTTTGTCTTTTTGCCATTTCT
TGGGCCGCTCCCACGACACATGGAGGTTCCCAGGTTAGGGGTCCAATCAGAGCTATAGCCGCTGACCTACGCCAGAG
CCACAGCAACTCGGACGGAATCCGAGCCGAGTCTGCAACCTACACCACAGCTCATGGCAATGCCGGATCCTTAACCC
ACTGAGCAAGGCCAGGGATCGAACCCACAACCTCATGGTTCCTAGTCGGATTCGTTAACCACTGAGCCACGACAGGA

【表１８－５６】

ACTCCAGACTCTTCTTTTTTTTTTTTTTTTTAAGGGCTGAACTCGAGGCATGTGGAGGTTCCCAGGCCAGGGGTCGG
ATCTGAGCTGTAGCTACCGGCCTATACCACAGCCACAGCAACACAGGATCCGAGCCACATCTGCGACGCACATCATA
GTTCACGGCAACACTGGATCCTTAACCCACTGAGCAAAGCCAGGGATTGAACCTGCGTCCTCATGGATGCTAGTCAG
ATTCAGTTCTGCTGAACAATGATGGGAACTCCCCATGCTGACTCTTAAGATAACAGAGAGAGCCTGCCTCATCATGA
TGGCCAGATTCTGTACTTGACATGGGTCTTGAATGGTCAGCAACTGATCTCAAGGCCCTGGAATTTAGTGGCTTAGC
CTTACACTGGCACCTCAGCAGAGGGTCCCAGATCAATCCCAGGCATTCTAGTAGGTGTCCTTTTTTTTTTTTTTTT
GGTCTTTTTGCCATTTCTTGGGCCGCTGCTGTGGCATATGGAGGTTCCCAGGCTAGGGGTCCAATTGGAACTGTAGC
CGCCGGCCTACCCCACAGTCTCAGCAACGCGGGATCCGAGCCGTGTCTGCGACCTATACCACAGCTCACGGCAATGC
CGGATCCTTAACCCACTGAGCAAGGCCAGGAATCGAACCCGCAACCTCATGGTTCCTAGTCGGATTCGTTAACCACT
GAGCCACGACGGGAACTCCTCTTTTTTCTTTTTAATGGCTGCACCCACACCATATGGAAGTGCCCTGGCCAGGGGTC
AAACTGGAGCTGCAGCTGCTGGTCTACACCACAGCCACAACAACACTGGATCCAAGCTGTATCTGTGACCTACTCCA
CAGCTCGCGGCAACGCCGGATCTTTAACCAACTGAGTGAGACCAGAGATGGAACCCGAATCATCACAGAGACTGTGT
GGGGTCTTAATCCACTGGACCACAATGGGAACTCCGAGAATATGCCTTTATGGTAGGGAGTCTGACGCCTGGGAAAC
CTTTATTCTGGCAGGGCGTGGTTTACCGCAGTGATCGCCTCCCTCTAATTGCCTGCATCCCATCCCTGTGCCGGGCT
CCAGGTGAGCTGACTCCACAGAGCTCTCCTCACCTGCCGGGGCCCTTGTGACTTCTCTCTTCTCTGGTCCCCCAACC
CTGCTGCTCAATCCTACTAGCGGACTGAACCGAACGAGGCTGCCACCTCCTCAAGGCAAGGACCCTGGGTTCTTCAC
ATTATTTGAGTCCACAAGGTAGGACCAAAGGAAAATTTGTGGAGGACAGTGATGCTGGAGATGATCTGTGATATAAT
TTCCAGCAAGTAACCTTCAAGGACCCAGCAGCCATCTTTTTTTTTTTCCACTGTACAGCAAAGGGATCAAGTTATC
CTTACATGTATACATTACAATTACATTTTTTCCCCCACCCTTTGTTCTGTTGCAACTTGAGTATCTAGACATAGTTC
TCAATGCTATTCAGCAGGATCTCCTTGTAAATCTATTCTAAGTTGTGTCTGATAAGCCCAAGCTCCCGATCCCTCCC
ACTCCCTCCCCCTACCATCAGGCAGCCACAAGTCTCTTCTCCAAGTCCATGATTTTCTTTTCTGTGGAGATGTTCAT
TTGTGCTAGATATTAGATTCCAGTTATAAGTGATATCATATGGTATTTGTCTTTGTCTTTCTGGCTCATTTCACTCA
GTATGAGAGTCTCTAGTTCCATCCATGTTGCTGCAAATGGCATTATGTCATTCTTTTTAATGGCTGAGTAGTATTCC
ATTGTGTATATATACCACATCTTCAGAATCCAGTTATCTGTTGATGGACATTTGGGTTGTTTCCATGTCCTGGCTAT
TGTGAATAGTGCTGCAATGAACATGCGGGTGCATGTGTCTCTTTTAAGTAGAGTTTTGTCCAGATAGATGCCCAAGA
GTGGGATTGTGGGGTCATATGGAAGTTCTATGTATAGATTTCTAAGGTATCTCCACACTGTTCTCCATAGTGGCTGT
ACCAGTTTACATTCCCACCAACAGTGCAGGAGGGTTCCCTTTTCTCCATAGCCCCTCCAGCACTTGTTATTTGTGGA
TTTATTAATGATGGCCATTCTGACTGATATGAGGTGGTATCTCATGGTAGTTTTGATTTGCATTTTTCTTATAATCA
GCGATGTTGAGCATTTTTTCATGTGTTTGCTGGCCATCTGTATATCTTCTTTGGAGAAATGTCTATTCAGGTCTTTT
GCCCATTTTTCCATTGATTGATTGGCTTTTTTGCTGTTGGGTTGTATAAGTTGTTTATATATTCTAGAGATTAAGCC
CTTGTCCATTGCATCATTTGAAACTATTTTCTCCCATTCTGAAAGTTGTCTTTTTGTTTTCTTTTTGGTTTCCTTTG
CTGTGCAAAAGCTTTTCAGTTTGATGAGGTCCCATGGGTTTATTTTTGCTCTAATTCCTATTGCTCTGGGAGACTGA
CCTGAGAAAATATTCATGATGTTGATGTCAGAGAGTGTTTTGCCTATGTTTTCTTCTAGGAGTTTGTCCTGTCATAT
ATTTAAGTCTTTCAGCCATTTTGAGTTTATTTTTGTACATGGTGTGAGGGCGTGTTCTAGTTTCATTGCTTTGCATG
CAGCTGTCCAGGTTTCCCAGCAACCAGCAGCCATCTTTTTGACTGAAGATACACTCTTCCCAGTGAGATGGAATCAG
ATGATGGGAGATACTATATGTACAAATGCTTCCCACATAGTAAGGCATCATAACACAGTAATTTTTGTTTATTCTTT
TTTGGTCTTTTTTTTTTTTTATGGCCACACACTTAGCATCTGGAAGTTCCCAGGCTAGGGGGCGCATCAGAGCTGCAG
CTGCCAGCCTATGCCACAGCCACAGCAATGCCAGATCCTTAGCCCACTGAGCAAGGCCAGGGATCCAACTCGCATCT
TCGTGGATAGCAGTCTGGATTGCTACCTCTGAGCCATGATGGAAACTCCGCCGTAATCGTTATGAATGAAGTCTCCA
TTGCCCACCTCAGTGACTGGTCCATTTCTAATGACCCTGTACTTTTATTGGTACTTCCAGTAACGGAGTCAGACCCA
CCTGCCTACCCTGCTCCCTGGGCATTACAATGCTTATCTTATGAGGAGTTCAAATATTGGTATCCCAGCCACCGCAT

【表１８－５７】

CCGCTGACTTAGATACTTGCAACCAGGCAGCTCAGCGCTTTTCCAATGCCCAGATACCTTAGGTGGCACATTGGAGA
TAGTTCTTGAAGTAGTGGAGAGCCAACTTGAATTTGATCTGGGCTTCGGTGTTGGCCCGATAACTGGTGTAGTTCCC
CTCCAGGGTGGCCAGCTCTGGGTCCATCACTGGTAAATGGGGCTGGTGACCTATGATCACATGTGGGCAGGACCCCA
CGAGCAGGCTCCCGAGCCCATCAATAAAGAACTCTGCCAAGAGAGGGAGAGAGCGCGAGAAGGAAACGTGAGCTTCA
AACCAGAGACCCGGGCCAATACTGCGACTCTGGGAGGAGGGCTGGGGTGGGGGGGGACATAGCTTCTATTCTGGGGA
GGTTCAGTCCCATGGCAAAGCCACTGAGTTGGAAGATCAGACAGATATCAGCAGAGAGACACAGATTAGCAGACCCC
AGGACTGGGAGGAATGAGAGGGGAAGAGGTGGGGTGCTGCTCACCAGCTGCAGCTAAACAGAGAAGGATGTCTGGAA
AAGGAGGAGCAGGAAATTCCCGTCATGGCGTAGTGGTTAATGAATCCGACTAGGAACCATGAGGTTGTGGGTTCGGT
CCCTGGCCTCGTTCAGTGGGTTAAGGATCTGGCGCTGCCCTGAGCTGTGGTGTAGGTCACAGAGGCAGCTCAGATCC
CGTGTTGCTGTGGCTCTGGCATAGGCCGGGAGCAAAAGCTCCAATTCGACCCCTAGCCTGGGAACCTCCACATGCCA
TGGGTGCAGCCCTAAAAAGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGGCAAAAAAAAGGAGGAGCAGCAGCAAGA
CAAGGAAAGAGGGAAGGGGCAGAGCTGCAGGGAGAGGAGGTAGAAGGGTGTCTCGGAGAAGCAGGAATAGCCTATGG
GAGACACGAAGGTGGAGGGAGGCAAGAGAGACCAAGAGCTCCCTAGTTTGGGGAGAAGGGGCTGCTTCCCTGAGCAG
CAGGGCCCCGCCCTCCCTCAGAAAGAGACTTCTGAAGCCAGCGCACAGCCCAGCTCGCTTCTTGCCCTTCCAGCCTC
CCCACCTGAGTGAGCCACTCGCTGCAGCCGGGGGTCGAAGCCAATTCTTTGGAGTCGCTCTGTGTGAGCCAGGAAGA
AGTTGACAACACCACTGGTCACCACGCAGTCGGGGAAGCCATCCACGGGCCGGAAAAATCCTGGCTGCTGGTGGAGA
CAGTCGCCATTCTTCCCCTGCTCCAGCAACAGCTTGAACTGGAATGTGTTTTCAATCACGCTGCCACCTACCTAGCC
AGCGGGAGGAGAAATCTGTTAGAGAACAGACTCCATATCCAAGGAGCCTGTGCCAGGAAGCCTTACTGGACTGAACC
TCAGTCACGACAAGAATTGCACTCCCTGGAGTTCCCGTTGTGGCTCAGTGGTTAACGAATCTGACTAGGAACCATGT
GGTTTCGGGTTCGATCCCTGGCCTCCCTCAGTGGGTGAAGGATCCGGCGTTGCTGTGAGCTGTGGTGTAGGTCGCAG
ACGTGGCTCGTGAGCTGTGGCATAGGCTGGTGGCTACAGCTCCAATTGGACCCCTAGCCTGGGAACCTCCATATGCT
GCGGGAGTGACCTAAGAAATGGCGAAAAGACCAAAAAAAAAAAAGGTAATAATAATAATAAAATAAAATAAAATAAAA
AAGAAAAAGAATTGTACTCCCTGTCTTATCTACCCTTCATGTTACACTTCCGCCAAGTCCAAAGGGCAGCAAAGTTT
CTGCTGCACTTACCCTCCAGCAAGCTCACTCTTTCCAGAGGGCCACTCCCTCCCCTCCCTTCTGCTACAAGGATCCA
GGAGGATCGAGGATGGGGGATCGCGTTTGGGTGCAGGTGAGAGGCAGCCAGCGTGCAGCCGTCCCTACGTGGACTTC
CTGAGCAAGCCTTTGTCTCAAGTTGTCTCCCTCCCATTCTCTGCCCCTGGCTCACTTCTCTGCGCCGTCTGTCCACA
CACCACACACTCCTGGGAGCTCGCAGCTTTGTGTGAGCCCGAGCACAGCAGGACAAGCAAGTACATCTATTCCTGAA
CCATCATAATCACCTAGGGAGGCAGAGCAGAATCTGCCAGTTGCCCCCCACCCCCTCGCCTGTTCTTTCCTTCCTCC
TCTTAGGAAATGAGCCCCCTGAGGTGTTTTTTGGTTTTTGTTTTTCCTTTTTCAGCTGCCCCTGCAGTTCCCAGGCC
GGGGATGGAATCCAAGCCAGAGCTGCACCCACCCCACCCCCACGCAGCAACGCTGGATACTTAATTTAACCCACGGC
ACAGGACTGGGGATTGAATGGGCACCTCCACAGAGACAAACTGGATCCTTAACCCCCATGCCACAGTGAGAACTCCA
AACTCCAAACCCTCTGAGATTTAAGTGGACTAAATTAAGCGACAATGATCCTACGAAAGATGAAATTTCCCCACTTC
TCTGGAGTTCCCAATGTGGCTCAGCGGTAATGAACCTGACCAGTATCCATGTGGACGTGGGTTCACTCCCTGGCCTC
CTCGAGTGGGTTAAGGATCCGGCATTGCCGTAAGCTGTGGTGTAGGTCACAAAATCAGCTCAGGTCCCATGTTGCTA
TGGCTGTGGTATAGACGGGCAGCTGCAGCTCCAACGGGACCCCTAGGTTGGGAACTTCCATGTGCCCTACAAAGAAG
AAGGGAGGAAGGAAGGGAAAGAGGGAGGGAGGGAAAGAGGAGAGAGAGGGAGGGAGGAAGGAAGGAAGGCAGGGAGA
AATGGCCCACAGCATATGGCTTGAATCCCAGCTGCAGCTGCAGCAATGCCAAATCCTTTAACCCGCTGGACTGAACC
AGCACCTCTGCAGCAACCCGAAATGCTGCAGTCGGGTTCTTAACCCACTGTGTCACAGTGGGAACTCCCTGAAAGGA
TGTGATTTAGAACAGATGTCTCCAATTTTTAAAAAGACCACATTCTTCTCATCTTTTCCTTTTTTTTTTTTTTTTT
TTTGGCTTCTTAAGGTTGAACCCACGGCATAGGGGGTTAGTGGTTAGTTTCCAGGCTAGGAGTCAAATTGGACCCAC
AGCTGTTGGCCTACACCACAGCCACAGCAACGCCAGATCCAAGCCTCGTCTGTGACCTATACCATAGCTCCCAGCAA

【表１８－５８】

TGCCAGATCCCTGACCCACTGAACAAGGCCAGGGATCGAACCCACATCCTCATGGATACTAGTCAGATTCATTTCTG
CTGCGCCACGAAGGGAACTCCCAAGACCACATTCTTAAAAGAAAACTGTTGTCTTCTACTCCCTCTCTCCCCCTTTC
TTCTGACCGTGCAGCTGAGGGCCACAAAGATGGATGAACAACAGGGAAGGAAGCTGGACCAGGATGACCCTGGAAAG
AGACAATAGGGCCAGCTTGCATTCTCTCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGGCTTTTTGCTAATTCTTGGGCCG
CTCCAGCAGCATATGGAGGTTCCCAGGCTAGGGGTCCAATCGGAGCTGTAGCCGCCGGCCTACGCCAGAGCCACAGC
AACGCGGGATCCGAGCCGCGTCTGCAACCCACACCACAGCCCACAGCAACGCCGGATCGTTAACCCACTGAGCAAGG
GCAGGGACCGAACCCGCAACCTCCTGGTTCCTAGTCGGATTCGTTAACCACTGCGCCACGACAAGAACTCCCCAGCT
TGCATTCTTACACGGGTAGGAACTGCACCTTTTTTGTCATTTATGCTATTGTGACTGGGTCTCTAGAAGAGTAGCAA
AGAGACATCTTCGTCAATCCAGATGTTTTGGGGGACTGTCCACCTGGAATAAGAGATAACTGTGGTCACGGTGCTAC
TTATCCACTTTCTTTCCAGGCCGGGATAGAACCAGCACCACAGCAGTGACAATGCTGGATCCTTAACCCTATGAGCC
ACCAGGGAACTCCCATCTTTCTTTTTCCAAACAGCTTTATTGAGATATCTTTGATATATTAAAACTGTATGAAGGAG
TTCCTGTCGTGTCTCAATGGTTAACAAATCCAACTAGGAACCATGAGGTTGCGGATTCGATCCCTGGCCTTGCTCAG
TGGGTTCAGGATCCAGCATTTTTGTGAGCTGTGATGTAGGTTGCAGACGCGGCTCGGATCCTGCGCTGCTGTGTCTC
TGGCGTAAGCCGGTGGCTGCAGCTCCGATTGGACCCCTAGCCTGAGAACTTCCATATGCCGCGGGAGCGGCTCAAGA
AAATGGCAAAAAGACAAAAAGACAAAAAACAAAACAAAACAAAACAAAACAAAAAACTGTATGTATTGAAGG
TGTACAGCTTGATTTTTTTTTTTTTTTTGGTCTGTGGCATGTAGTGGCTTGATGCAGGATCTCAATTCCCAGACCA
GGGACTGAACCTGGGCCACAGTGGGGAAAGCACCAAATCCTAACTACTACACCACCAGGGAACTCCCTGCAGCTTGA
TGTTTTGATATATGTAGACACTGTGAAAAGATCACCACACGCAAGCTAATTAATGAATTCATCACCTCTACACAGTG
TGGGTATCTTCACAAATTTCAAGAACGCAATGCAGTATTATTAACTATTCATCACCTTTTTTCCCCCTTTTCCATGT
GTAAATTAACTTTTGATATTTGTGGGGTTTTTTGTTCTGTTTTGTTTTGTCTTTTTAGGGCTGCACCTGCAGCATAT
GAAAGTTCCCAGGTTAGCAGTCCAATTGGAGCTGCAGCTGCCAGTCTACGCCACAGTCACTGCCACAGCCACAGAAA
TGCCAGATCTGAGCCACGTCTGGGACACACACCACAGCTTATGCAACACCAGACCCTTAACCCACTGAGCAAGGCCA
CGGATTGAGCCCACATCCTCATGGACACTAGTCGGGTTCATTACTGCTAAGCCACGACGGGAACTCCTGTGTTAATT
TTTTATTGTCATTAAGGCCACGTGTGCTTTTATAGCTTTGTGCCATTTTCATTTTTGTGATGGTGTGTGACAAAACC
AGAGCAGCACTCACATTCCTCTCCAACTCTCACCAGTCCAGAGAGGAAGTTGGAAGTGATGCATACAAAGAAAACCA
CAGCTTTCAAAAGATACACGCACCCCAACGTTCACGGCAGCACTATTCACAATAGCCAAGACGTGGAAACAACCTAA
ATGTCCATCAACAGATGAGTGGTGTACACACACACACACACACACACACACACACAATGGAATATTACTCCCTCATG
AAAAGAGTGCAATAATGCCATTTGCAGCAACGCAGATGGACCTAGAGATTATCATACTGAATGAATTCAGAGAAAGA
CGGATATCATATGATATCCCACATATGTGGATTCAAAAGAGATACAAATGAACTTATTTACCAAAGAGAAACAGACT
CATAGATTTAGAAAACAACCTTATGGCTACCAAAGGGGAAAGGTGGCTGGCGTGGGGAGGGGGTGGAGGGATAAATT
AGGAAATTGGGATTAATATATACATACTACCATATATAAAATAGATAGGAGTTCCCATTGTGGCTCAGTGAGTTATG
AACCCAACTGTGATCCATGAGGATGCAGGTTCAATCCCTGGCTTTGCTCAGTGGGTTAAGGATCCGGTGTTGCTGTG
ACCTGTGGTGTAGGTCACAGATGCAGCTCAGGTCTGATGCTGCTGTGGCTGTGGTGTAGGCCAGCAGCTACAGCTCC
GATTTGACCCCTAACCTGGGAACCTCCATATGCCTCGGATGCAGCCCCAAAAAGACCAAAAAAAAAAAAAAAAAGAT
AACTGACAAGGACCTACTGTATGGCAAAGGGAAGTACACGCAATTATTCTGTAATTTCCTACGTGAGGGAAGGAATC
TGTAAAAGAATGGGTATAGCTGAATCACTTTGCTGTACACTTGAAACTGATACACCATGGTAAATCAACTCTACTCC
AATAGAAAATACAAATTAGGGTTTTATAAATTTTATAAAAATAAAATAAAACCTAGGCCACCTGGTGGCCTAGAGGT
TAAGGATCCAACATTCTCACTGCTGTGGCACAGGCGGGATCAGGCTGGATCCCTGGCCTGGGAACTTCTGCATGACA
TAGGTGTGGCCAAGCAAAAAAAAAAAATTCAATTAAAAAAAATGACTGGGAGTTCCCATTGTGGCTCAGTGATTAAG
AAACCCAACTAGTAACCATGAGGTTGCAGGTTTGATCCCTGGCCTCACTCAGTGGGTTAAGGATCTGGCCGGCATTG
CTGTAAAGTGTGGTGTAGGCCAGCAGTTACAGTTCCAACTGGACCTCTAGCCTGGGAACCTCCAGATGGGGCAAGTG

【表１８－５９】

TGGCACTAAAAAGACAGAAGACAAAAAAAAAAAAAGATTGAAAAAAGTGCCTAAACACACTTTTTTCTTTTGCCATTT
CTTGAGCTGCTCCCTCAGCATATGGAGGTTCCCAGGCTAGGGGTCCAGTCGGAGCTATAGCCGCTGGCCTATGCCAG
AGCCACAACAACGGGCAATTCAGCCGCATCTGCAAACTACACCACAGCTCACAGCAATGCCGGATCCTGAACCCACT
GAGCAAGGCCAGGGATCGAACCCACAACCTCATGGTTCCTACTCGGATTCGTTAACCACTGAGCCACGACGGGAACT
CCACAACACACTTTAAGGACAGAACAACGGTGAGTCTGGGGAGTGGGGTTGGTGTGATTTGTTCAAAGAAAAGTAAG
AATGGAGGCAGAAGCAGAATCCGAGGGTCTCATTTCCGTGCGAGAGTCTCAATCCCAGAGCTGCTCTGCATCACCTC
CTGCACGGCCCTTCCCCTTCCGCCTCCCTCTTCCCCCCCCCCCCACCCCCGTCCCTTTTCCTCTCCTCTTTCCTCCT
GTCCTTTCCTCTCTGCCCTCTCCTCCCCCTCCCCCTCTGGCTCGTCAGATGGCAATGGGGTAGAACTGGCAGCGCTC
AGCTCACTTACCACGTCCAGTTCCGTTTTCTCTAGGACGTCCACCAGCGCCTCGATCCTGGTCTTGCTGTTGAAGAT
GAAGTCATCGTCCACCCAGAGCACATATTTGGTGGTGACCTGAGATATGGCCAGGTTCCTGCCAGCAAACCAGCCCT
GCGAGGGCAGGGAGGTTAGACCCGTGGTTGCCCGCCCCGCTGCCTCCTAGCATCACCTGGGGGCTTTCTCAGCTCCC
AAGGGTCAGGCTGCCCCCCAGACAGTGGCTGAGAACCTCTGGGCTAAAGGGAGTCCATGTCTCAGAGACCCTGGAAG
AAGGAGAGGGACTCTCTGGAGACGAGAAAGTCCCTCCTTGGCCCTGTGGCTTGAGGGATGGATGCAAGTCCCTTTAC
ACCTGACAGTCTTTGTGGCCCTTTCGCCCTGTGTTGCCTGGAAGATGCTGGAGGGTGGGGCTCTCTGGAAGGGGTAA
CATCCACTTCCTCCCGGTGTGCTCGAGGGAAGGTGTGGGGCGCGGAGAGAGACACCCCAGCAAGGGTGAAATCATGA
CAGAGGTTTCTCTGCTGTGGGACCTGCGTATCAGGAAACCTTAGAGCGTCAGACACCGCCAGTCGCTTACAAGGACC
TCCATCAATTTCCACACCAAGCGTGAGGAAAGACAGATTACCCACCCCGTCACTGCAGGAAAGGGAGAGTGACCTGA
TTTCTCCGGGAATTTGGAGGCAGCCAGGGGACTCAGAGGAGTCCCCACCCCCCGCCCCCCAAGGATCCTGCTGCCGT
GGGAGGGTCCCCCCCCAACCCCGAAGCAGCCCCAACCAGGGTACCACTTGACCCTGGGGCCCTCTGGTCCCAAGGTGC
CCGTGTCTCCCCCTCTGGGAGGAATATACCTTCCCAAATGGCATGGTGTAATACTCCACGTGGCTGTCAGTGATTTT
CAGGGGCTCCTTGCTGTCATCGGCCACGATCACCGTCAGGTCTGGGTAGTACTCACGAACACTCCGGAGCATGGTCA
TGAGCTTGTGGGGACGGAGGAAGGTTTTGGTGGCAATGGTCACCAGGTCTCGGAGCTTCCTCTCTGGGCAAGAAAGG
GTAGGTGTCAGAGCTCTGTCTTCAAGAATCCTCACTGACGTGCATTGCTCTGGAGGTTTCTTTACACGGCGCTGTCT
CGAGTGTTTGTGGACCTCATGCCTTTTGTTCACAGTTGATGTTAGTTGGATCAGAAAATACATTTTATTATTATTAT
TTTGTCTTTTTGTCTTTTTAGGGCCGCACCTGCAGCATATGGAGGGTCCCAGGCTAGGGGTCAGCTCAGAGCTACAG
CTGCCGGCCTACACCACAGCCACACCAACACAGGATCCGAGCCTCATCTACACCACAGCTCACGGCAATGCCGGATC
CCTAACCCACTGAGCGAGGCCAGGGATCAAACCTGCATCCTCATGGATGCTAGTTAGATTCGTTTCCGCTGAGCCAT
GGTGGGAACTCCATGAGTCAGATTCTCAACCCACTGAGCCACAACGCGAACTCCCAATTTGTTTAAATGGTTTCTGT
CTTCTAGAGTGTCTCCCTTTTTTTTTGGTTTTTTTTTTGTTTTTTGCTTGTTTGTTTGTTCTTTTCTTAGTAGCTGC
ACCTGCAGCATATGTAGGTTCCCAGGCTCCCAGGCTCCCAGTTGAATCAGAGCCGCAGCTGCAGGCCTATACCTCAG
CCACATCAGATCTGAGCCGCATCTTTGACCCACATCACAGCTGGCAGCTATGCAGATACTGAACCCACTAAGTGAGG
CCAGGGGTTGAACCTGCATCCTCACAGACACCATGTCAGGTTCTTCACCCACTGAGCCACAACGGGAACTCCTCTCT
TCTGGTTCTGTTGGCTCCAGTCTGCTGTTTCCTTCTGTCGAGTGGGATGCTTCAAGTTCTGCCTGCCTATCTGCACT
TGGTTTGCAACCGGCTTTCATGCTGTTACTGGGAATTGAGACGCATAGAGTTTCACCCATCAAGGGATTCAATATGA
CCAGTCGTGAGGCCCAGGAAGAGGGGAAAAGATTTAAAGACCTGAGACCTGCCCTGTCACAGCTGCAATCCTACAGA
GAGACGTGCCTGGCCTGGTTTGTTTTTTTTTTTTTGCTTTTTTTAGGGCCGCACCCACGGCATATGGAGGTTCCCAG
GCTAGGGGTCGCATTGTAGCTACAGCTGCTGGCCACAGCCACAGCCACAGCCACAGCGATGCCAGATCCGAGCCGAG
TCTGCAGCCTATACCACAGCTCATAGCAACGCCGGATCCTCAACCCACTGAGCAAAGCCAGGAATCGAACCTGAAAC
CTCATGGACACTGGTAGGGTTCGTTAACCCCTAAGCCACGACGGGAACTCCTTGTGGTTCTTATCCATGTTCTTTTC
TTACTGATTCATAAGTCCTCTGAAGTAAAATTAGACCTTTGACTTTCGTGTGTGTGGTTATTTTTCCCCAGTTTGTC
TTTTGTCATTTGACTTTGCATATGGTAGGCTTCCGTCATTAAAAACATTAAAAATTGTTATATAATTTATGTTTTTA

【表１８－６０】

GTCTTTTTCCTTTTAGTCTTTTTTCCTAGGTTTTGTGTCTTATTTAGAAAAGTCATACTTTACACAGTTATTTTTAAA
CTCCAGGCTGATTCCTAGTACTTAAAACAATTAGATATTTGCTCTACCTGGACTGTACCTTGGTGTGAGCTATGAGA
TGGATTCAGCTTGTTATTTTCACACAGCTACACAGTTATCTAACACAATCTCTTGAACAATCCATCTTTTTCCCCTT
TAATTTGAAAAACTACCTTGATCACACGGTAAAATTCCAAGATGTCTATTTCTGGGTTTCTTTTCTTTTCTTTTTCT
TTTTTTTTTTTTGTCTTTTCTAGGGCTACACCCGCGGCACATGGAGGTTCCCAGGCTAGGGGTCGAATTGGAGCTGC
AGCTGCCAGCCTATGCCAGAGCCATAGCAACATGGGATCCAAGCCGCGTCTGTGACCTACACCACAGCTCATGGCAA
TGCCGGATCCTTAACCCACTGAGCAAGGCCAGGGACCGAACCCGCAACCTCATGGTTCCTAGTCGGATTAGTTCGTT
AACCACTGCGCCATGACAAGAATGCCTAGGTATCTAATTTGATTCCACTGACATAGCTCTTCGTGGTCCAATACCAT
TCTATTTTTATAATTATTACTTATTAAAATGTCATAAATCATTAGATTTTTTTCAAAATAAATTCAACCGTACAATA
AGTTAAACGTAATGAAGCAGTATTAAAAGCGTATTCTAGCATTTTTTTCCTCCAAAAAAGCTTGTTGGAGTTCTCTG
GTGGCCTAGTGGACTAAGGATCCAGTGTTGTCACTGCTGTGGCTTGGGTCACTGCTGTGGCACAGGTTCCATCCAAG
GCCTGGAAACTTCCACTCTGCGGGCACAACCAAAAAAAAAAAAAAAAGCTTGTTAACAGGACTCCTATTGGAGTTTTT
ATTTCATCGAGTCTCCTCCTCCATCTCAGAGGGGAGCCCTTCTGCATCTCACCCAATAGTCTCCAGGGACCCACCAT
GGAGCCCCAGGGACAAGGGTCTTACCTGGTCCAGGGTCATATAACTTGGGCATGACAGGATAGCGGATGGTCACTGG
AAACTTGGCCACTGAGGACTTGGACTCCAGACTCACTGGAGGGAGAAATCAGGTCAGGGCTGGTGCACGGTATCTGG
GTCACTCCCCACAAGGCCGGGGAAGCCCACGCGATGGGGGAGTGAAGGACTGAGGACCCCACAGAGTCTATGGCATT
CTGGCTCCTACCCTGCTGTGTGTTCCGGAAGCAACCTGCTGACCGCCTCTGAAACGCACATGTCTGCCCCCGTGAGA
CTCTGTCGGGTGAAGTGGGCTTGGAATCAGAGGGGTAGATTAAGTTTGACTCTGCATCTATAATTTGAAATACCTTG
GGTAAGTCACATCACCTCCACCTCCACCTCCAAAACCAGGGTAACACTACCAGCCCAGTTCACCTCACAGTGCCTTT
TTTGTTTTTTTTTTTTTTGAAGGGCTGCAGGTGCAGCATATGGAGGTTCCCAGGCTAGGGGTCAAATCAGAGCTGTA
GCTGCCGGCCTACACCACAGCCACAGCCACAGCCACATGGGATCCGAGCCACGTCTACAACCTACACCAGTGCCTGG
CAACACCAGATACTTAACTCACGAGTGAGGCCAGGGATTGAACCTGCATCGTCATGGATCCCAGTCAGGCTCGTTTC
TGCTGAGCCACAATGGGAAGCCCCTTCATAGGGTCATTCTGTGGTAAGACATGTTTAAAAATCCCAAGGTACAGAGA
ACTCTCTCTCTAGCTTATGCTCATGGAAAATCTGCCTCACATTCACTGGGGTCCTGGGAAAGCCTCCTGTGTATCTG
GTCAAAGCAGAAAAAGGTAAATGTCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTCTTTTTACGGCTGCACCTGCTGCATATGGAAG
TTCCCGGACTAGGGCTCAAATTGGAGCTGCAGCTGCCGGCCTACGCCACAGCCACAGCCACAGCCAATGGAATCCCA
GCCACATCTGCGAATTATGCCGCAGCGAGGCCTGGGAGCAAACCTGCATCCTCATGGATTCTAGTTAGGTTCTTAAT
CCACTGAGCCACAAGAACTCCGGAAAAGGGTAATTTATTTATGTATGTATTTATTTATTTTTGTCTTTTTCTTTTTA
GGGCTGCACCCGTGGCATATGGAGGTTCCCAGGCTAGGAGTCCAGCTGGAGCTATAGCCACCAGACTACACCACAGC
CACAGCAGCTCAGAATCTGAGCCACTTCTGCAGCCTACACCACGGCTCACGCAATGCCGGACCCTTAACGCCCTGAG
CAAGGCCATGGATCAAACCCGTGTCCTCATGGATACTAGTTGGGTTCGTTAACCACTGAGCCACAATGGGAACTCCC
GGAAAAGGGTTTTAATTCATCCAGAAAGTAAGTGGGGCTGCCCTGAGGGTGGCAGGAATTGGTCTCCCATGAATTCT
GGGAGTAAGAGTCGGGTTTGGGATGGGAGGGGAGGAGGAAGACAAAGCCACTGCCCTTGGGACTGACAGCTCCCCCA
CATCCCTCTTTCCCGTAATGCTCAGGACAAGCCACTGACACGTGGACTGTGTTCTCCTCTACTGCAGCTGAAACCTT
CAGCTTTTTCTTTTTCTTTTCTTTCCTTTGCTTTTTAGGGCCGCACCCGCAGCATATGGAAGTTCCCAGGCTAGGAA
TCGAATAGGAGCCGCAGCTGCCAGCCTACACCACAGCCACAGCAACGCAGGATGGGATCTGAGCCACGTCTGCGACC
TACACCACAGCTCACGGCAACGCCGGATCCCCGACCCACCGGTGAGGCCAGGGATCGAACCGCCAACCTCGTGAATA
CTGGTCAGATTCATTTCCACTGCACCACAACCGGAACAGGGAACCTTCAGCTTTGATCACTGATGAGAACGGGAGCA
GAAGGGGATGGTTTCCAGGTGCAGAGCATGAATGATCTGTCCTCATGTACAGACAAGCAGGCATTTCACTGTCTTTC
TTTCGGGTCCCTCCACGGGCTCAATGGCAACACGGGGATAGTACCAGGTACACTAAGTGGGAAATTAGAAACAGGAG
CCAGGGAAGCAGGCTTCCTGGAGAAGGAAGACCTTGAGAGCCGGGGGCGGGGGCAGTGGTGGTGTTTATGGGGTCCC

【表１８－６１】

TCAGCATTTTGCCATCCGAGGACGGACTCACCCACATCCACTCTGTGGAGGTGGTACTCTGTGCTCGTGTATGTCAC
ATGCTGGAGGATGAAATTCAAAAGCTCCCGGCTACTGGTCAAAATGTTCAGCTGCTTCTGGCCTCTGCCCTTCACCA
CATTGTCTGGGACGTCAGCAAGGGTGTTCAGTGTCCCCAGAGAAGCTGTCAGGGTGACCTAGGATAAAGGAGGTAGA
AAGCCTAAATGCAGAGAGGCACATACCCAGGATGGCCAGCAGGGGGCAGCATGCATAAGGGTGTGAGGAGAAGAACG
CTTCATGCTCCCGAAAGCTAGGGTCTGGCCTCTGATGGAGTGTCTGCCCCAGCCCCAAAAGCCTAGGACCTAGGACC
TGGTGTGTTCAAGGGCCATTTCTGAAACATTCTTAACTCTTGGCATGCAGAGTTAAGTGGCATCCATTCTTAAAGAT
TTCTTCTGGAGTTCCTGTTGTGGCTCAGTGATAACGAATCCGACTAGGAACCATGAGGTTGCAGGTTCGATCCCTGG
CCTTGCTCAGTGGATTAAGGACCCAGTGTTGCTTCGAGCTGTGGTGTAGGTTGTAGATGCGGCTTGGATCCGGTGTG
GCTGTGGCTCTGGCGTAGGCTGGCAGCTACAGCTCTGATTGGACCCCTAGCCTGGGAAACTCCATGTGCCGCTGGAT
GCGGCCCTAAAAAGACAAAAGACAAAAAAAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAAAGAAAACTGCTGAAAACATTTCAG
TCAACAGATCTTTTCTTTTCTTTTCTTTCTTTTTAGGGCCAGACCTGAAGCACATGGAAGTTCCCAGGCTAGGGGTC
CAATCAGAGCTACAGCATCTTTGTCTGCCCCATCTTTGTCTCTCTGTCAAACGCTGAGACCAGCCACCATCTCAGGG
AAAAGCGCATGGGCAGTGAGCCAAGGACAGGATGCTAAGTGCAAAGTGGGGCTGGGAAGGGGACTCTTGCCTCATAG
ATGGGAGCATCAGGTCCTTCAAACCGGAGGCCTGGAGGTCACAGGAAAAAGGAGAAAGGAAAAAAAAAAAAAAAAAC
ATTTGAGAGGATGCCAAGAGTTCCCTGATGCTCTCAGCTCCCTGGCCAATTCCTACACATCCCTCCAGAGCCCCTTC
AAGTGTCACCTATCCAGGGTGTTTGCAGACCGCTCGCCTCCCCACTAGAGCTTGCTAGATGGTGTCCAACGGACCTC
TGCAAACTCCAGCAAACCAAAGCCTCTGATGCCCTCCCCTAGTTTGGGTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGTCTTGTTG
TTGTTGGGTTTTGGGGGGGGGTTGGGGGCTTTTTAGGGCCACACCCTCTGCATAAGGAAGTTCCCAGGCCACGGGTT
GAATCAGAGCTGCAGCTGCTGGCCTACGTCACAATGACAGCAATACAGATTGTCAGCTGAGTCTGCGACCTACACCA
CAGCTCACAGCAACACCGGATCCCTGCCCCACTGAGCGAGGCCAGGGATACAACCCAAAACCTCATGGTGCCTAGTT
GGATTTGTTTCCACTGCACCACCACAGGAACCCCTAAATGGTAAACTTTATGTTACATATATTTTACACACTAGAAA
GAGAATTATCCAAAATGGCAAATCATTTTTTAAATGAGTACTTAAAAACACGAGCAACTCAGAGTTCCTGTCATGGC
GCAGTGGAAACGAATCCAACTAAGAACCATGAGGTTGTGGGTTCGATCCCTGGCCTCACTCAATGGGTAAAGGATCC
AGCATTGCTGTGCGCTGTGGTGTAGGTCGCAGACGCAGCTCGGATCTGGTGTTGCTGGGGCTCTGCTGTAGGCCAGC
AGCTACAACTCCGATTTGACCCCTAGCCTGGGAACCTCCAGGTGCTAAAAAGACAAACGACAAAAACAAAAAACAAA
AAACAGAACAAAACAAAAAAAACCCAAAACACCAGCAACTCATCTCAAATGTTTTTACTTTAAAATCTATCTCTGTT
CTTATGACTAATGCAAATTCTCACTCAAACACATCCTCCTTCTGTGGCCTAAACTTATTTGGGAAATTGGCAAAATA
ACATTTACCTCACAGGGATGTATGCTGGACGAGAGGTGTGTGTAAAAACCACTCGTGGAGGAGCTGTAACGGATAGA
AATATTCTTTCCATATGCAGTCCCTGGAGATGGGCTGAGGCTTTGCTTGCTCCCTTGATGCTGGCAGACACCAAAAA
GCCAATAATGGCCTAAGATTCCTCGAGGCACCCAGATCTCCGTCCTCTCCTATACGATCCAAGATGCCCAGGGAGGC
AACAGCTCCTAAGTGCCATTCCCAGTGGTGGAAACAGTGAGAATAACATCAAATGAAACCATGTCCAGCTTCATGGA
TTGTGCTGGGTATCCGGGAAGGATTCAGCGGATAACTGCTCCCTTCTGCTCCCTTCTTTGCTTCAGAAGGACTACGA
GAGCTGCCTGGGTCCTGTCCGGGTGGAGATGCACCTACCTGGGATGGGGATGGTGTGTAGAGGCATCACTTCCACCC
CGTGGACCGGGTACCCAAAGGGGAGGTTGGGCTGAGCCAGCAGGGGCGGTGGGCGAGGGAGCCCTTCTCTGCAGGGA
AACAAAACCATCAGCAGCTGCCTTGATACCTGTCCCTGACTAGCTCTTTTTTGGGGGGGAGGGGGGTGCAACCACAC
CCACGGCATAGACGTTCCCAGGCCAGGGATCTCACCCACCCCACGGCAGCGACCTGAGCCAATGCAGTGACCATGCC
AGATCCTCCTTAACGTGCTGAGCCACAAGGGAACTTCCACTGCTCCCACTGGTTTGTTCTTTTTTTTTTCTTTCGTT
TTTGGCCTTCCCAGGCCAGGGATCAGACCTGAGCTGTGGCTGCGACCTAAGCTGCAGCTGCAGCAAAAGATCTTTAA
CCCACTGTGCTAGGCCAGGGGTTGAACCTGCATCCCCGTGCTCCCCAGACACAGCTGATTCCACTGTACCACAGCAG
GAGCTCCTCACTGTCGCCACTGGCTAGTTCTTTTTCTTTTTTTCTTTCTTTTTTTTTGCTTTTTTAGAGCCACTTCC
CGCGGCATATGGAGGTTCCCAGGCTAGGGGTCCAATCAGAGCTGTAGCTGCCGGCCTACGCCACAGCCACAGCAACG

【表１８－６２】

CGGGATTTGAGCCGCGTCTGCGACCCACACCACGGCTCACAGCAATGCTGGATCCTGAACCCACTGAGCAAGGCCAG
GGATCGAACCCACATCCTCATGGATACTAGTCAGGTTTGTTAACCACTGAGCCACGACAGGAACTGCTGGCTAGCTC
TTAAAGGGGTATCTGTGCCCAGAGCTTTGGGCTGCAAAGGGGGAGAAATCCAAAGTAAATCGTCGGATTGTCATGCA
TTCTCTCCTCTTCTTTATTCCTGCTCCTCCCTCCAGCCTCGAATTCCACAAAGAAACTGAGGCAGATTACAACAACA
CACATTAAAAATAAAAATCACGGAGTTCCTTTTGTGGCTCAGCCGGTTAAGAATCCAATGCAGCATTCTTGAAGTTG
CGGGTTCAATCCCTGGCCTCGCTCAGAGGGTTAAGGATCCAGCGTTGCCCTGAGCTGTGGTGTAGGTCGCAGACGCG
GCTCGGATCCCACATGGCTGTGGCTGTGGCTGTGGGGTAGGCTGGCTTCTGTAGCTCCGATTGGACCCCTAGCCTGG
GAACCTCCATGTGCCTCGGGTGTGGCCCTAAAAAGTAAATAAATAAATAAAATGAAACATAACATAAAGAGAACAAA
GGTAACACCTGCTCACACTCACCACGTTCGAATTATTTTAATACATTTTCAATTGCTGGTTTTCAATGTGAGCCATT
TTAAATAAATCTTTACATGCAATATTAAAAAATATTAAAATATTATCTCTACTCTTGAGGTTATTTGCATCAATCTC
CCTGTGGATGGAGATATTATATAACCGGCATGCAATGATATCTCGTGGGAGACTTGAAATCAGCCACAGTGTGATTT
CTTGTAGGGTTGAGTTTTTTTTTAATTTTTGAACTTTTTACTAAAGCAGGGTTGATTTACAATGTTGTGTACAGTGT
GATTATTAAACCGTGGAAATTGGCAAACACTACAAGCCACTACCAAAAGCCCATGGTTAAATATTACCACCACTATT
CATATTTCTCCCTCAACGTATAAACACATCTACCCACACTTATACACACAACTATCCCCTCCTCTTTTAAAAACACA
AATGTGGAGTTCCCATTGTGGCAGAGTGGAAATGAATCTGACTAGGATCCATGAGGATGCAGATTCGATCCCTGGCC
TCACTCAGTGGGGTAAGGATCCAGCGTTACCGTGAGCTGTGGCGTAGGTCGCAGACGCGGCTCAGATCTGGCATTGC
TGTGGCTCTGGCGTAGGCAAGAGTCTACAGCTCCAATCAGACTCCTAGCCTGGGAACCTCCATGTGCCATGGGAAGT
GGCCCTAGAAAAGGCAAAATACCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGAGGGCATTCCCTCCCCCCTCCTTGG
AGCCACACCCTCGGGAATGAGTAGAGAGCTTCCGCTCCATCTCAGGGCGCAAGAGCCCTCAGCATCTGCAATACCTC
CTCTGAAAGTGTTCGAGCTCAGCCTGTCTCCTCAGGTTCACTGCGGGGAGGTCTTGCGGGTCGTAGGCATCCTCCAA
GTTATAGCTTTCCTGATGCCCGAAGGCGTCACATTGGCACTGGTTTTTCGGGAACAGCCTAAAATAAGACAAGGTCA
AAGATCACAGATTGGGAAAGTGGGCTGGTAGGTGAGGGGGAGCCGCAAGCTCGGTCCGGTGTATTTTTTTTTTTTTT
TTAACTTTTTATTTTCTCTTTTTTTGTCTTTTTAGGGCCGCAAGGTTCCGAGGCTGGGGTCTCATCGGAGCCGTAGC
CACCGGCCTACGCCAGAGCCACAGCAACGCAGGATCCGAGCCGCATCTGCGACCTACACCACAGCTCATAGCAATGC
TTGATCCTTAACCCACTGGGCAAGGTCAGGGATCGAACCCTCAACCTCATGGTTCCTATTCGGATTCATCTCCGCGG
AGCCATGATGGGAACTCCCAATCCAGTGTGTTTTTCCCCCTAGGCTTTCCCATACCTAGCGCCAGGGTTGGGTTGAG
ACCCTGGAATCACAGCAGCGGCCGCTCCCAAAGACACAGGGAAGGAAGGGAAGAGAGGAAGGAAGGAGGGCGAGAAG
GCCCCCTCTCTGGAATCAAAGTCCTTTATTTATTATTATTATTATTATTTGCTTTGTAGGGCTGCACCCGCAGCATA
TGCAGGTTCCCAGGCTAGGGGTCCAATCGGAGCTACAGCTGCCAACCTACACCACAGCCACAGCAAGATCAGATCCA
AGCGGCGTCTGGGACCTACACCACAGTTCACGGCAACCCCGATCCTTAACCCATGGAGCGAGGCCAGGGATCAAACC
CACAACCTCATGCTTCCTAGCCAGATTCGTTTCTGCAGCGACATGACAGGAACTCCCCAAACTCCTTTAAACTTGAG
AGTCACAGGAATCTCAGAGGCATTGCAGCCCCACCCACCAGATGAAAAGGCCAGAGGGCCAGAAAGGCCACATCTTT
CCTATAATTTTGTTTAGTTTTGGGGGTTTTAATGTGTTTTTGTTTTTTAGGGCCACATCTGCAGCATATGGAAGTTC
TCAGGCTAGCGGTGGAATCGGAGCTACAGCTGCCGGCCTACACCACAGCCACAGAAACATGGGATCTGAGCTGCGTC
TTCAATCTACACCACAGCTCACCGCAACCCTGGATCCCCGACTCACTGAGCGAAGCCAAGGATCAAATCTGCGCATC
CTCATGGATCCTAGTTGGGTTTGTCACCACTGAGCCACAACGGGAACTCCTCCTACAGTTTTGGTTAAATAGGCCCT
CCAAAGTCCTAAAGAACTTTGCTGGGTGCTATAGAGGCTATGCCCAGCAGACCAAGCCCCTTTCTAGTCCCGCCGTT
TGCAGTCAAATGCTCTACCCCTGAGCCATACTCCCACCAGGTCCCGCAGTCAGGATTCACATTCCCAATCAGCACAG
GTGCAGAAAGGTAGGGAACTGGCTGTAAAGTGGGCATAAGAGGACACAGTAGGAGTTCCCGTCGTGGCGCAGTGGTT
AACCAATCCGACTAGGAACCATGAGGTTGAGGGTTCGATCCCTGGCCTTGCTCAGTGGGTTAAGGAGCCAGTGTTGC
TGCGAGCTGTGGTGTAGGTTGCAGATGTGGCTCGGATCCTGCGTTGCTGTGGCTCTGGCGTAGGCCGGTGGCTACAG

【表１８－６３】

CTCCGATGGGACCCCTAGCCTGGGAACCTCCATATGCTGCGAGAAGGGCCCAAGAAATAGCAAAAAGACAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAGAAAAAAGGGCACAGTAAAGCCACAGGAGGAGCCAGGGAAGTGTCAGTGCAAAGTGGTATTCTTGC
CATCTCACCCGTTTTCACCGTAGAAATCGGGTTTCTCAGGTAGAAGCTTCAGCGTCTGCGCATCCAGGGTGGGGGAC
GGGATGGGTGAGTTGAGGAGACTGAAGTCTGTATCGAGGAACACGCTTTGGAACATAAAGAGTCCAACGCTCAGGAC
CAAAAGCACCATCAATATCTTGAGGATCGACAGACATCTAGGGCTGTTGGGACACAAGAGAGCAAACGCTGTTAAAA
TCTTTTCTGAGTATGTTAAAAAAGATTTCATTGTGCGACATAGATGGGAATAGCAACTTGAGCAAAAATGCAAGTCA
AACCTGTTTTGTACACTACGTATCAAAATTGATTTCTTCCCAAGGCAAAAGAGAAAGAAAAGCAAAAATAAACCTAA
GCAAACTGACAAGCTTTTGCACAGCAAAGGAAACCATAAAATAACCCAAAAAGATCCTGCTGGGATCCACTGGGAAC
GATGTCTGGTCACTTGCGATGGAGCATGATCATGTGAGAAAAAAGAATGTATACATGTGTGTGTGACTGGGTCACCT
TGCTGTGCAGTAGAAAATTGACAGAACACTGCAAACCAGCTATAATGGGAATGATAAAAATCATTTAAAAAACTGAT
TTCAGATAAATAGAAAAGTAAAGAATCAAATCTGCAGAGAGTTCCCTGGTGGCTCATTGGGTTAAGGATCTGGTGTG
GTCACTGCTGTGGCTCTGGTCACCACCGCGGCATGACCTCCATCCCTAGCCCAGGAACTTCTGCATACGTGGGCATG
GCCAAAAAACTATACTCAGTGGAAAATGTGAAGTTTTTCAAATACGCACTTCTGATCACAAGACCTAAAATTAATAA
ATGAAGCAATAAAATAAGAGATTTGAAAATGGACAACAAAATGAACCTACGAAAAGCAGAAACAAGATTTTAGAGAT
AGCCAAATAGAAAGTGGTGAATTTAAAAAAAAAAAAAACTAAAATGGAATCATCGTTAAATCTAAGCACAGAGTAGAC
AACTGGTTTTTTCTTTTATTTTTTTAAAATTTTATGGCCACAGCCATGGCCTGTGGAAGTTCCCAGGCCAAGGACTG
AATCCAATCCATAGCTTCAACCTACACCTTTAACCACCGCACTGGGCCCAGGGATCAAACCTGCACCTCTCCAGTGA
CCTGAGCCACTGCAGTCGGATTCTTAACCCACTGTGCCAGGGTGGGAATTCCAGACAACTTTATAACCTCCTTGCTC
TAAGACTTTCCTCCTGACCCAGAAGTGACACCTACAAACGAGTCTGGTTATATCACATGACGCTCCCCTGGTCCTGG
CTGAGTAAGCGGATGTTCACCTCATCCGAATGGGGCTAATCAGCCAGAATTTCCTTCCCAGAAATGGGGAACCAGAG
ATATTGTTCGGCTAATCCTAATCCCCTGAACTGAGAATAGAGGGGAGGAAAGAAGAGAGAGAAGACAGAAGGTGAGA
GAAACAAAAGAAGCCTAGAAGGACTTCCCATTGTGGCTCAGTGGGTTAAGACCATGACCAGTGTCCCTAAGGATGCA
GGTTCAATCCCCACCCTTGCTCTGGCATTGCCACAAACTGGTGGCAGATGCGGCTTGGATCTGGCGTTGCTGTGCCT
GGGGCATAGGCTGGCATCTGTGGATCCAATTCGACCCCTAGCCTGGGAACTTCCATGTGACACAGGTGCGGCCCTAA
AAAAAAATCGTTTTTAATTTAAAATTTTGGGGGCAGTGTCTTTAAGGCATTAGTCTGCTATGGCTCCCTTTGCCTGA
CAAAGCAATAAAGCTATCTTTTTCTCCTTCACCTGCTCCTCCCCCCAAAAAAGAGTTCCCATTGTGCCGCAGCAGAA
ACGAATACAACTAGTAACCATGAGGTTTCACGTTCGATCCCTGGCCTTGCTGGGTGGGTTATGGATCCAGCATTGCC
ATGAGCTGTGGTGTAGGTTGCAGATGTGGCTCGGATCCTGCATTGCTGTGGCTGTGGTGTAGGCCTAGCCTTGGAAC
CTCCGTATACCATGGGTATGGCACTAAAAGCCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAATTTAATTTAATTTTT
AAAATTAAAAAATTTTTAATTTAGTTTTTTTAACTTAAAAAAATTTTTTTAAATAGAGAAGCCTAGATCCTGAATAC
CTAGATGAAAGGGATGACTTTCTACAAAAACGCAAATGAATAATGTATTGGGGAAATAAAATAAACAAATAAACAAA
TAAATAAAAGAATTCCCACTGAAGCACCGCCCCCCCAAAAAAAAACCCACAAAAGACTTAAACAGACCTGTAAAAAT
TTAAAAAAAAAAAATCAAGGAGTTCCTTTCATGCCTCAGGGGTTAATGAATTCAACTATGAACCATGAGGTTTCGGGT
TCAATCCCTGGCCTTGCTCAGTGGGTTAGGGATCCAGCGTTGCCGTGAGCTGTGGCTCTGGCGTAGGCTGACAGCTG
TAGCTCCAATTAGACCCCTAGCCTGGGAACATCCATATGCCACTGGTTCGACCCTACAAAAGCCCAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAATCCAGGAATTTATCAAAGGTCTATGTACTTTTCAAAGTCCCAAATCCACACTTCACAAGTAACTC
CAGACTGGTTTGTAAGAAACCAGCTTTGCAGTGATGCAAATATAGGTACTGACCAATAACGATGTAAATACGCCAAA
CAAATATTAACCAGTGGGACACAACAGTATCTTAAATGAATGAGTCACCGTTAACGAATGCTGTTCTTGGAGTTCCC
GTCATGGCTCAGCAGATACGAATCTGACTAGTATCCATGAGGACACAGGCTCCATCCCTGGCCTTGCTCAGTGGGTC
AGGGCTCTGGAATTGCTGTGGCTGTGGTGTAGGTCACAGACGTGGCTCAGATCCCGCATTGCTGTGGCTGTGGTGTA
GGCCGGCAGCTGTAGCTCCGATTCCACCCCTAGCCTGGGAACCTCCATGTGCCGCAGGTGCGGCCCTAAAAAGACAA

【表１８－６４】

AAACAAAAGCATGTTCCTTCTAGGAGAGCAAGGATAACTCAGTGCCACTGTGGGGCAAAACCACACCGACGCCATGC
TGTCAGCTCATCTTAGGCCCACAGTCTCATCTGCTCCCCCTCCTTATTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGAATGATC
ACATCCTAAGTTCCTAACACAATTTTCAGACTATCAGATAGAAACAAATCACTGACAACCTGGGTGGGGGGCAGCAT
TTGGGGGAAGTGAGTGTGGTCTTGGCCTTTTTGAGGGTTGGGTTTGTTTCCTTTTGCTATTAGGTACTAAAACTTAA
AATTGCATCACTTAGTGAAAACAGAACAAAAATAGGGTCGGACTTTCTCTGTGGCTCAACAGGTTAAAGACCCAGTG
TTGTCACTGCAGTGGCCCTGGTCGTTGCTGTGCCATGGGTTCCATTCCTGGCCTGAGAACTTCTGTATGCCTCGGGC
GTGGCCAAAAAAAACCCAAACAAAAACAAAAACAGAAACATGAGTTCCTGTCGTGGCGCAGTGGTTAACGAATCCAA
CTAGGAACCATGAGGTTGTAGGTTCGATCCCTAGCCTCGCTCAGTGAGTTAAGGGTCTAGCGTTGCCATGAGCTGTG
GTGTAGGTCACAGACACAGCTCAGATCTGGCCTTGCTGTGGCTCTGCCGTAGGCCAGTGGCCACAGCTCTGTTTCAA
CACCTAACCTGGGAACCTCCATGTGCGGTGCATTCAGCCTTAAAGAGAAAAGAAAAAAACAAACAAACAAACAAAAA
AAAACAATAGTGAGGAAAAGTGGCATCATTTTACCTTTTTGCCTATTTAATGTTTAGCTTAATAGATAAAATGAACC
ATCTGTTAGGACAGGTTGTTTCGCTGAAGAATATGAAGAAAATACAACCCCACACAGGTATGTCACCAGAAAAGGGA
GAAACACTTTAATTGCTTTTTCAATATTGTAGATATTTATCTTTGATACTACACCAAAAATCAAGAAGTTAGTAGCA
GGTTATTGTTTTGTTTTGTTTTGCCTGTGGCATGCATTAGCTCGATGTGGGATTTTTTTTTTTTTTTTTTGGCTTTT
TTTTTGGCCTTTTGCCATTTCTAGGGCTGCTCCCAGGGCATATGGAGGTTCCTAGGCTAGGGGTCCAATTGGAGCTG
TAGCCACCAGCCTATGCCAGAGCCACAGGAAACGGGGGGAGTTGAGCCAGGTCTGCTCACCTTACGCCACAGCTCAC
AGTAATGCTGGATCCTTAATCCATCTGACCCAGGCCAGGGATCGAACCCTCAACCTCATGGCTCCTAGTCAAATTCA
TTAACCTCTGAGCCACGACGGGAACTCCTCAATGTGGGATTTCAGTTCCCAGTCCAGAGACTGAACCTAGGCCACAG
AGGAAAAAAGCGTGAACCTGAACCCTTAGTAGCTAGGGAACTTCCAAGAAGTGGTACTTTCTTAAAAAGTTAGTTAA
GTGTGGACTCTGAAACCATATCAGTGAAAAAAAAATTTTTTTGCTTTTTTTTTTTAGGACCCCACCTGGTGCATATG
GAAGTTCCCAGGCTAGGGGTGGAATGAGAGCTACAGCTGCTGGCCTACACCACAGCCATAGCAACGCCGGATCCTAA
ACCCACCAAGCAAGGGAACAAATAGAGGGAGTTTCCACTGCGCACAATGGGATCGGTGGCATCACTGCAGCGCCAGG
GACACAGGTTTGATCCCTGACAGCATAGGTTGCAACTGTGGCTCAGATCTGATCCCTGGCCCAGGAACTCCATATGC
CACTGGCACGGCCCCTCCACCCTGCCAAAAAGAGTTTGGAGGCGTTCCCTGGTGGTTCAGTGGTTATGGATCTACAC
TCTCACCACTGTGGCCCAGGTTCAATCCCTGGTCTGGGAACTGAGATCCCACATCAAGCCGCTGCACACCTTGCCCA
AAAAACAGGGTTTTTTAACCTTTTTTTTTTTAAACTGTTATTCCCCAATGCGATTTTTTTCCCCTACTGTACAGTAT
GGTGACCCAGTTACACATACATGTACACATTCTGTTTTCTCACATTATCATGCTCCATCATAAGTGACTAGACAGAG
TTTCTTTCCTTTTTTCTTTTTTTCTTTATTTTTTAATTACTTCCCCAATACAATTTGTTAAAAGGGTTTTTTAATCC
TGATAATAAACACATAAAATTTAGTACCTTGGAGTTCCCGTTGAGGCTCAGCAGAAACAAACCTGACTGGTATCCAT
GAGGATGCAGGTTCAATCCCTGGCCTCACTCAGTGGGTTAACGATCCCGCATTTGCCATGAGCTGCGGTGTAGGTCG
CAGATGCAGCTCAAATCTGGCATTGCTGTGGCTGTGGTGTAGGCTGGCAGCTATAGCTCCGATTTGACCCCTAGCCT
GGGAACCTCCATATGCCATAGGTGTGGCCCTCAATAAAACAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAGGAAGGAAGGA
AGGAAGGAAAGGAAGGAAGAAGGGAAGGAAAGGAAGGAAAGGAAGAAAGAAAAAATTTATCACCTTAACTACTTCTA
AGTGTACATATACTTTCATAATGTAGATTGTTCATGTCGTTTTAGAACGGATCTCCAGAACTTTTTTCTGCTTTTTT
CTTTGCTTATATTTTTGCATGCAACTATTTTTATCCATTTTTTCTGATTATGAAATTTTTATCTTTTACCCATTGAA
GAAAAAAAAAGTTCCTCTTTACAAAAACAAAACAAAACAAAACAAATATATGTAGGAGAAATGATAGAATTAGAAAA
ATCACCACTTTGCTACCAACAATGTAATAAATGATTCTGGCCAGGATTGTCCATCTTTTTTTTTTTTTTTCCTCGT
TTTTTTGCAATTTCTTGGGCCACTCCTGCGGCATATGGAGGTTCCAAGGCCAGGGGTCCAATCCGAGCTGTAGCCGC
CAGCCTATGCCAGAGCCACAGCAACGAGGGATCCAAGCCGCGTCTGCAACCTACACCACAGCTCATGGCAACGCCGG
ATCGTTAACCCACTGAGCAAGGCCAGGGATCGAACCTACAACCTCATGGTTCCTAGTTGGATTCGTTAACCACTGAG
CCACAATGGGAACTCCAGGATTGTCCATCTGTTCTAAAACATTTGCCAGGTGCAGGATTTTGTTTTGTTTTGTTCTG

【表１８－６５】

CTTTTTGTGTTTTTCTTCTTCTTTTTCTTTTTTCTTTTTCTTTTTTTTTTTTTCTTTTTTGTCTTTTTAGTGCTGCA
CCCACAGCATATGGAAGTTCCCAGGCTAGGGGTCTAACCACAGCTGCAGCTGCCAGCCTACGCCACAACAGCAACAG
CAACGTTGGATCCAAGCTGTGCCTCCAACCTACACCCCAGCTCACGGCAATGCCAGATCCTTAACCCGCTGAGCGAG
GCCAGGGATCAAGCCTGCATCATCATGGATACTAGTCGGGTTCATTAGCCACTGAGCCACGACAGGAACTCCTGGAG
GCAGGATATTGAATGGTGCCATTCCGGAGAACACTTACTACTTACAAAGAGATAAAAACACATCTTTGCAATGAAAG
GATCATGCATCACTACCTTAACCACATGGTCAAATAAACATCCCTAATAGTGAGGCAGCCTGACCAACTGTCCTCCG
GATATGATGATAGGAAGCACACAGATCATTTAAAGGAGTATTACTGCCAAAATATTTAACCGAAATGTAATCAAGGA
TCAGAGACCTCACTGCCAATTTATAGGAAAAAACAGGGGATAAAAATTTAGTAACACCATCAAGAACAATAGACAAA
TCAGGGACATCAGAATGTTTTCTGCAAGACAACAGGCCTGAACTCTTGACAAAGGAAAAAAAGTGGGAGTTCCCGCT
ATGGCACAGTGGGTTAGGAATCGGACTACAGCAGCTCGGGGCATTGTGGAGGTGCGGGTTTGATCCCTGGCCCGCTA
TAGTGGGTTAAAGGATCTGGCGCTGTCAAAGCTGCGGCCATTAAAAAAAAAAAAAAAAAGAAAAGAAAAAAGAAAAA
GCAATTGAAAAAAATAAAAAGAATGAGAGTGAATGAGTAACATTTCTAGTAAAGGGTTGCCTGTATCTTGTGCAGAA
CATACAGAATACATCTTTCAATGATTTTAGTCAATTTTTTTGCATTTTAAGAAATTTCTTTTTTTTTAATTGTGGTA
TAGTTAATTTACAATGTTGTGTGAATTTCAAGTACACAGCAATGTGATTCAATTACATATATACATATATACACATA
CATATCCTTTGCAGATTCTTTTCTATTATAGGTTGTTACAACATTTTTTTTTTCTTTTTAAGGCTGCATGTGTGGCA
TATGGAAGTTTCCAGACTAGGGGTCGAACTGGAGCTATAGCTGCCCGCCTACACCACGGCCACTGCCACAGCAACAC
GGTTTCCGAGCCATGTCTGCAACCTACACCACAGCTCACAGCACGCTGGATCCTTGACCCACTGGGCGAGGCCAGGG
ATCCAACCTACACCCTCATGGATACTAGTCAGATTCCTTTCTGCTGCACCACACAGGAACTCCCTATTATAAGATAT
TGAGAATAGCTGTCCTGTGGCACAGTGGGTAAAGGATCTGGTGTTGTCACTGTAGTGGCTCAGGTTGCTGCTGTTGC
ACAAGTATGATCCCTGGCCCAGGAACGCTTGGGATGGCATTAATAGGAATTGTTTGGTAGGAGATTTTTAATAAAAT
GTTCAACCGCCCAATTTTTAATAGATAACTACAAATGTTCTCCACTGTTAAAACTGCACTTTATGTACTTAAGTGGG
GATGTTAAAATTATATGGGTCCGCCCGCTATTATAGTTGAACCACATTTGAGACACATTCAAAAAAGGGTAAAAATC
GGGAGTTCCCACTGCAGCTGCGGGTTCAATCCCTGGCCTCACTCAGTGGGTTAAGGTTCCGGCATTGCCATGAGCGG
TGGTGTAGGTCGCAGTCGCGGCTCAAATCTCGTGTTGCTGTGGCTGTGGCATAGGCTGGCAGCTACAGCTCTGATTG
GACCCCTAGCCTGGGAACCTCCATATGCCGCAGGTGTGGCCCTAGAAAAGACACACACACAAAAAAAAGGTTATGTT
GAAGTTCCCGTTGTGGCTCAGCAGTAACAAACCGGACTAGTATCCGTGAGGACACGGGTTTGATCCCTGGCCTTGCT
CAGTGGGTTAAGGACCCAGTGTTGCCACAAGCTGTGGTTGCAGTGCAGGTCACAGACAAAGCTTAGATCTGACATTG
CTGTGGCTGTGACACAGGCCAGCAGCTACAGCTCAAATTCGACCCCTAGCCTAGGAACATCCACCCACAGGGGGCGG
CCCTAAAAAAAAAAATATATATATATATATGTGTGTGTATATATATATATATATATATTTTATATATAAAACATTTT
ATATATATATATAAAATATATATATATAAAAATATATATATATATAACATTTTATATATATATATAAAATGTTAACA
TTGAGTAGGTTTAAGGTTATTATTTTAATAACTTTATAAATAAAAATTTTAGATTTTCTCAGCTTTAATTTTTAATT
AGGTGTGGAGTTCCCACTGTGGAGCAACAGGATCAGCAGCATCTCTGAAGCGCAGGGATGCAGGTTTGATCTCCAGT
CCTGCACAGTGGGTCAAAGATCCAGCATTGCCACAACTGGGGCATAAGTCTCAACTGGGGCTCAGCTCTGATCACTG
GCCCAGGAACTCCATATGCATCGGGGCAGCCAAAAAAGAAGAAAAAAAAAGTGTCTAATATGGTAATAGGAATAGAT
ACAACCCATGTAAACAAAAGTTTTTTGGGGTCTTCAATAATTTCGAAGAGTGTAAGGGGTCCTGAGACCAAAAAGAT
CAAGAACGGCTGGTCTACGTTCTAAGCAACTGCTGTGGTTCTTGTTAAGTTTTAATACTGAAGATGAGTTTTTACAA
GGACAAACAATATAATACAGGGCATGTAGCCAATATTTCGTAATAACTATAAATGGAATATAGCCTTTAAAAAGGCC
AATCATTCTGTGGCACCCTGAAATTTATATGATACATGAACTGTACCTCAATAAAAAAATTTAATAAGATAATAATA
ATATAGGTGAGCTTCAATTAGCACATTCTATTACTTATCTTTAATAAAAATTATATTCTGTGTGCAAGGTAATCTGA
CAAACTCACCAGTACAACTGGTTTCCAACATAGACCTGGCTCAGCTGCAGAGGTTCCTTTCAAGAGTAAACTTGCAG
GGCTTTCCCCGCTGTGGCACAGCAGAAATGAATCAGACTAGCATCCATGAGGATTCAGGGCACAGAAACAGCTCAGA

【表１８－６６】

TTTAGTGTTGCTGTGGCTGTGGCCATGGTGTAGGCCAGCAGCTGCAGCTCCAATTCGACCCCTAGCCTGGGAACTTC
CATATGCTGATGTAGGAGAAAATGTCCCAATAAAATGTAGAAAGGAGAGACCCCGGCCATGACGACTAAGCAAAGTC
TAGCCAACTGCCCCAACCAGTCCTCCCCCATGCATCTGCTTCTGTAAATTTGTTTCCGCATCTACTACCTTGCCTGA
CGTCACTCCAGTCCAACTAGCCAAGCTTGGACCTGGAAGACGTAGCCCATAAAAGCCTTGTGAAACCCTTCTTCCGG
GCTCAGACTCTGGAGAGTGATCTCGTCTGAGCCCGCCGGCGTAATAAACCTGAGTTCTCCAACTCTCCAAGTGCTCG
CTTGGTTTCTCGCCGGGTAAAAGAGCTGCTCCACTATGGCCACAGAGCTACTGGAGCTGGTACGCTACAGCCACGGG
GCTGTCGCCAGAGCTGATACGCTGCAGCGCAGGGCTGCTGGGTATCTGCTGTAACATTTCTGGAGGCCCCAGCGAGA
TTCCAACCTTTCTGGCCCCTTGAGCCACTGGAACAGAGGTAAGGCCGCCCGGGAGCCGGGGAGCCTCAAACCGAACG
AGGCGGCGCACCACCCGACGGTATTCTGGGTCCTCCTTCGTCAGCGGCATTCCTGATTCCCGGGTGACCAAACCCTG
ACCAGACTCAGTGGAGAGATGGACCAACTCACCAGAAAGGTATCCGGACAAGGTAAGGCAGCGGGGCCAACCCCAGT
CAGGTCCTGCCCCAGTGGGCAGAAGAGGGGACTGATCACCCCCTGAGGGAGACTCTCCCGGTCAGAAGCTGTGCCTG
ACTGGAGCAGCAGTCCTAGTGCTCCAGATTGGAAGCAGAGGAACCTCTTGCTTGGGTGGAGCAACTGTCAGGTGTAG
CCAATTGAAAGTTGTGCTTGATCGAGCTACTAGTTAGGGACTCCCAGGGAGTGGGAGGCATTGTGATAACCTCTGAG
TGTGTGTGAGAGTGAATGAGCGGCCTGATTCGCTTGTGCTTCAGGTTCGAGTTTGTGGCTCCACGGTCTTAGTGGCT
ATGGAGTCTGAGTGGGTCCTAACCTGCAGTTCCGTGGTGACCTCATAGGGCTTATGGCTGCAGCAGACTCTGAGGGT
TCTGTTCCCTCCCTGCAAGTCCAATCCAAGTTCGGGGATTATACGAACCAGCCAATTGCTAAGAGGCACCTAAACTC
CCGAGAGGGGGGCAGTCAGGCGGACATCTGAATGGCCACCTTCTGAGAAGGAGGCACCCTCCCTTGTTTTGTCTGCG
ACACTGGCACAGGGCGTCCACATGGGGTGGGACCTAACCCAGAAGCCCACGAGCCAGAGACCCCTGTGCTTCCGCCA
TTTTGGGCCATAAATTCCTCCAAGGAGATGACCTAATTTGATCTTGCCCCTGGGCCTCCAGGAACTCCCGGCCCAGA
TTCTAAACCAGCCATGGGACTGCCTATTTTGTCAGTTCATGGAGGCCCAGGATCTGAGTCAGGGAGACAAGCCTGTC
ATCCCTGGCTCAGTTCAGGGTATAGGGAGGATTGGGTACAAGGTCCCCTGTCCTTTGCCCAAAACATTAGAACTTGT
CTGAGAGTGCCTTCCTGAGACCGGGGGTCCAGATGGATTGGAGATACTTGCAATAAAGCAGGTGCTCTTCCCAGTCA
TAGAGCAAGCTGAGTGGGATCTGTCTTGCTTTCAAGAGTGGTGGAGGCAAAGCTACTGGGGATACCACCCACGAGGC
CAGAAAAGGTCTCATAATATCAGGCCATAGAAAAGATCCACATAAAGACACCATGGGTTCACCCAAGTCTAAACCTG
TGGTTGTAGACTGTGTGATCAAAGATTTCAAAAAGGGATTTTCTGAAGATTATGGTATAAAACTAACCTGATCTTTC
ATCATTTCCTTTGCCATTACCTCAAATAGAGCTGTGGGGGCAAAGGAAACAGACCTCTAGATGTTAAGACCATCCTG
AGTTGTTACCAGGCCTGTGGGGGAAAAGGAGTTCATAGCTAGTATTCATCCAACTTAGGCCAAGTGTTTAGCCTCAG
AGCCTCGGCATAGTCAGTTTTGCTTTTTGCTGTTTACTTTCATCCTGGTTGGAGTAATTGATGGCTGGTTCATCCAA
TTTACCTGTTAACTGTGGTTTAGAAACTTTCCTAATGTTAATACAGGGCATGTCAGAGTGAGCATCTTAGGATTTGA
AAACTCAGGGCAGGGCCTGTATGCCTGGGTTTTCTTCACCTCTGTCCAGAGACAGGCACTGGGCAGGGATGACGGGA
AGAGAGGCTACGCTGGTAAGGAGTGGTTAATTCCAGTCAGCCTGAGGTCGGATGGGACATTTGACCACTAGTGTCTA
GCTGCTCCATATAAGAGAGGGGACACCCTCACATAGCCAAGAAAGGACAATAGGCGCTGGATGCTGTTTTTTGTCTT
TTTCGGATGGGAGCCACATCCTCAAGCCTGCTGCATGACTCAATAGCAACCCCTCTGACATGTGCCTTGAAGAACTG
GAAAAAGTTTGACCCTGAGATTCTGAAAAAGAAACATTTAATTTTCTTTCGAACAAAAGCCTGGCCGTTATATAATC
TGTCAGATGGAGAGTGACAGCCATCTGAAGGCTCACTAGCTTATAATACCATTCTCCAATTAGCCAGAAGTTAGTCA
GCCTTCTCCAATACTGCTCAAGGCTCCTTCTCCCCGCAAGCCAGTGCCAAAGTTATATCTCTCTCTACTCCCTTTAC
AAGAAGTAGCAAACAGAGAATGGAGGCCAAATACAGGTCTATATACCTATTTCACTTCAGGACTTAGGGCAAATAAA
AACAGATTTGGGAAAATTTGCTGATGACCCAGATATATTGAGGTTTTCAGGGTCTCATGCAGTCCTTTGAGTTAGCC
TTCAAGGACGTCATGTTATTACGGAAACAGACATTGACTATAAGTGGAAAATTACATAAAGTCTCCAAAACTGCTCA
AAGCTGGGGAAGATGAATGGAATGATGCTAAAAATGCCAGAGGCAGATTAGAAGAGGAATGATCAAGATTCCCCACA
GGGTGTCAGGCAGTTCCTATGAGCGATCCCAATTGGTCTGCTGATGAGGGAGATAACAACAATTGGCATAGAAATCA

【表１８－６７】

TTTTATTACTTGTATAGTTAAGGGATTAAAAGCCCGTTAAAACTATCGGAGGTTTACTAGGGGAACAAGAGTCCATC
AGCTTTCTTAAAAAGGCTCAGAAAGGCATTGAGAAAACATAAAACAGGGAACCCAGAAACAATGGAGGGCCAAATAA
TTATTTATTTATTTATTTATTGTCTTTTTGCTATTTCTTTGGCCGCTCCCGTGGCATATGGAGGTTCCCAGGCTAGG
GGTCTAATCAGAGCTGTGGCCACCAGCCTACACCAGAGCCACAGCAATGCAGGATCCGAGCCGAGTCTGCAATCTAC
ACCACAGCTCACGGCAATGCCGGATCGTTAACCCACTGAGCAAGGGCAGGGATCGAACCCTCAACCTCATGGTTCCT
AGTCGGATTCGTTAACCACTGCGCCATGACGGGAACTCCCGAATAATTCTTAAGGATAAATTCATAGCTCAATTGGT
GCCAGATATATGGAGAAAGCTCCAAAAATTGGCTTTTGGCCCTGATCAGGACCTGGAGCACCTCCTCAGAGTAGCAA
CTCAAGTATGTTATAATCTGGGCCAGGAAGAATAAAAGGAGAATGAGAGGAGAGACAGAGAAAAGGCTGAGGCTCTA
GTTATGGCACTACAGGGAGTCAACCTGGAAGTTGCCAAGGTGAGAGGACTAGGGCAGAGACCTATGCCTGCAGCCTG
TTTCCTCTGTGGAAAAGAGGGACCCTTTAAATGGGAATGCCCCAAGCCTCAGACCACAGCACCTAGGCCATGCCCCA
TATGTTGGGGAGATCACTGGAAGAGGGACTGCCCCTGAAGATGAAGGTCTCTGGGGTTGACCCCTCAGGCCCAGGAT
CAAGGCTGACAGGACATTTCCATAATGGCTCCTGTCCTTCTCACCACTCAGGAGTCCTGGGTGACTCTAAATGTAGG
AAGACAGCCTATTGACTTCCTCCTGAATACGGGAGCCACTTTTCAGTCCTCCTCTCCAATCCTGGGCCCCTCCCTCA
TGAATCTGCCACATTTATATTTCCGGCAAGCCGGTTACAAAATTTCTTACACAGCCTTTGAGTTGTGGCTGGGAATC
CATTTTCTTCTCTCATGCCTTTCTGATTGTTCCAGAGAGTCCAACTCCTCTTTTAGAAAGAGATATTTTGTAAGAGG
TTAAAGCCTCAATTCACATGGCAATGGAGCCTAATCAAGGTTTATGCCTGCCTTGGATGGAAGTATATACTGACCCA
GAAGTCTGGGCCATAGGAGGAAACATAGGAAGAGAAAAGAATACTCAACTGGTGGAAATAGGTCTTAAAGACTGGAA
TTTATTTCTTTGCCAAAAGCAGTATCCTCTGAGACCCAAGGCATGACAGGGACTTGTATCAATTATAGGAAGCGTAA
GAGAACAGATTATTAATTGACTGTATCAGCCCTTGTAACACTCCTATATTGGGAGTGCAAAAACTTAACAGGGATTG
GTTCCTAGTACAAGACCTCCATCTAATAAATGAGACACTGGTCTCATTACATCCAGTGGTGCCCAATCTCTACACTC
TTCTTTCACAAATTCCAGAAACAGCAGCATGGGTTACTGTATCATATTTAAAAGATGCCTTTATTCTGCATTTCCTT
GACTAAGGCTTTGCATATATAAATTCTCAAAATATGGAAGGTAACTAACTGACCAGAATTAATTTTAGGTTCAAGTC
AACTGGGAAATATTCAGTATTAAATTAATATCTTAAATTAGAATTGAAGTTTGCTGATCTAATTAATACACACATGT
CGTTACAGCTGTCAACATTAGGTATAATATCTTATCGTACCTAGGTTTAACAGAAGTCAAATGAGACACTGAGACAT
CAGTTACTAAACAGAAACTAAAGGTATTTAGAATAATTAATCAATATGATCAGTTTCACCCTGAATGGTCTCCATAA
GAAAAACATGTGTTTTTAGAAATTATAAAGGACAGTCTGTGGTTGCTTTAGAAACGTAGAATCTGTGTGCTTTCAAT
ATAGAAGGAATGAGGGATGGAACTGCATTTTATGAAGGCAAAAGAAAGTCTGTCTTCAGCTGATTGCTCTGGTTGGA
AAATAAGGGACAGACTAATATGGATACAGAAAGTGATACAAGGTGTGTGGGAAGTGGACACTGAGAATTTTGTGCAT
GGTGGGGACTGTCTATATTTGAGTAAGTTAACTTTAAAAGTAATGTGGTGCCATAAATCATACTGCTCACAAGGACA
TAAGGTAGCTTTCAATTACATGTTGACCAAGGCATACAAGTGTTTCATAACCAGCCAGAGAAATCAGAAAAATCATA
CAAGTTACCTGTGCTATTATAAAATCTAAATGTTGTATTCTTGATGGTTCACAGAATGTGTCTAATTCCCTGCTAGA
TCTTCAACAGTAGATTCATGAGCGGTCCTATCCAGCTCCAGCTTTTGGAGCTGCCCTGTGGAACCAGCCGACCTCCT
CCTCCTGGTGAAAATATTTCTTCACCATATCTTTTTATTCAGACCCTGTATAATTAACTGTATTTCTTGCTTCATTA
CATCCTGATTAAAAGCCATCAGCCTTAAAATGTTGATAGAAGGGGTACCCAAAGCAATGTATCAAAGCCCACTTGAC
CGTCCCATGAGTGGAGACCTAACTGCTTTCCCTAATGACGCCCCTTTTCAGCAGGAAGAAGTCAGAGCGGTCATCGC
CCCCTTTCCCCACAGTTAGAGTCTCTAACTCACTGGTGGGATTGAGGCAGAATATTCACTCAGGTAGTCAGTGTAGG
AACATGGGCTTCGATACATTCTTTGATGTGGCTATTGGTTAACATTTGTAAAGTAAGGGTTGCACAGCAACCCCAAC
TGCTATAAAGGTTACAGGTATTACCCCATGGATCCATCACACCGGAATAAAGAAGGCTGCTCCCGCCATTGACACAG
ACACCTGGGAAGCTGTCCGGCACCCTGAGAACCCCCCTCAGGATCAAGTTCCAGAGACATATGGCACTGGAGGATGG
CAGGCCCTGCTCTGGTCACACCCAGAAGCTGGCCAGTCTATGCACGGCAGAAACTTGAGGAGTCTACAGCCCTGCCC
CAGCCACATACTGGAGTTGGTTGGTTTGTACAAGTGGAGGCCAGAGGATCTCTATGCAAACTTGAATTGAACTCATG

【表１８－６８】

CTCTGGTGGGGAATATTGGTAATTGAAATTGCCATAGCCCTCATATTTGGAGTGGGGCTATATGCAGTATCCCCTTC
AGAATGGGGACAGGGAGCCCAGCTACTCATCTGTGTGATGTATCTCCTGACTGTCAGTATACTAGAATCCCTGTTCA
TAATGGGTCAGTGAAAAGGATCAAAGGAATCATAGTTCTGTTAACACTCACCCTGCTGCTCACTCCAGGGGCAACAG
ACTGGGACAATGATCTATGGGATGGGACGGGATTAACAGATGCTTACCAGTGCCTCCCTGCTAATTGGACAGGGACC
TGCACTCTAGCCTTTGTCACTCTTCAAATAGATATTGTCCCTGGGAATCAGTCTCTTATGGTGCCCATAGAGGCACA
TGGCAGAACAAGACAGCAATGCAAGTTATCCCCTTATTTAGTTGGTTTGGGAATTCCAGCAGGGATAGGAGCAGGAG
TGGGAGGAATAGAATCCTCCACTGCTTATTATCATCAATTATCTAAAGAATTCACGGATGATGTGGAACAAGTAGCC
CCTTCCCTAGTAGCCTTACAGGATTAGGTAGACTCTCTGGCAGAAGTGGCCCTTCAAGACAGGAGAGCACTGGACTT
ATTCACTGCTGAAAAAGGGGAACTTTGCCTGATGAAGAATGCTGTCTTTATGCCAGCAGATCTGGAATAGTCAGAAA
CATGGCCCAACAAATAAAAGAACGCATAGCAAAGAGAAGGGAAGACTTAGATAACTCCTGGTTAAATTGGAGCAACT
ACTGGAGTTGGGTGGCATGGCTCACGCTTTGGTTGGGCCCCTCCTCATGCTCTTCATGGCCCTCACATTTGGCCCCT
GTATCCTGAACTGTCTTGTCAAGTTTGTCTCCTCAGGCCTAGAATCTATAAAGCTACAAACGGTGGTGATGTCCCGG
CCACACTTATATCAGCCTCTGGGCCAAGAAGACCAGAAAGGTTGATGCTTGCTCCAAGAATGTGAAAAAGCATCAAG
AGGGGGGGATGTAGGAGAAAATGTCCCAATAAAATGTGGAAAGGAGAGACCCCGGCCATGACGACTAAGCAAAGTCT
AGCCAACTGCCCCAACCAGTCCTCCCCCATGCATCTGCTTCTGTAAATTTGTTTCCGCATCTACTACCTTGCCTGAC
GTCACTCCAGTCCAACTACCCAAGCTTGGACCTGGAAGACGTAGCCCATAAAAGCCTTGTGAAACCCTTCTTCCAGG
CTCAGACTCTGGAGAGTGATCTCATCTGAGCCCGCCGGCGTAATAAACCTGAGTTCTCCAACTCTCCAAGTGCTTGC
TTGGTTTCTCGCCGGGTAAAAGAGCTGCTCCACTATGGCCACAGAGCTACTGGAGCTGGTACGCTACAGCCACGGGG
CTGTCGCCAGAGCTGATACGCTGCAGCGCAGGGCTGCTGGGTATCTGCTGTAACACTGAGGGTGCAGCCCGAAATGG
TAAAAAAAAAAAAGAAAAGAAAAAAAAAATAGTAAACTTGCAACCACAGTAAGTATATAACGGAGTTCCTGTCATGG
CTCAGCAGGAAAGAATCCAAGTAGGAACCATGAGGTTGGGGGGTTCGATCCCTGGCCTCGCTCAGTGGGTTAAGGGTC
CAGTGTTGCCGTGAACTGTGGTGTAGGTCGCAGACATGGCTTGGATCTGACATTACTGTGGCTGTGGTGTAGGTCAG
AGGCTACAGTCCCAATTAGACCCCTAGCCTGGGAACCTCCATATGTCGCGGGAGCGGCCCTAAAAGGACAAAAAGAC
CAAAGGGAAAAAAAAAAAGAATGTATATATATGTATGAGTGAGTCACTTGGCTGTACAGCATAAATTGGCACAACACT
GTAAATCAACTATACTTTAACTTTTCAAAAAGATTAAAAAAGAAGCATTGGCGTTATCCTCAAGTACAGCTGGATTC
CCATCTGCTCCTTATAATGCTGCCCTTGGGCAACCTCCATTCTCCATGTTCACAGCTCTGAAGTGGACATAACTCTT
CCAAGAGTGTTGCTGGGCGCATTAGAGGCACAATCTAGAACAGGGCCTGTACGTAACAGATAAGTGCTCCACAGTGG
ATGAAATGAAATGAATTCACCAACAGGAAGTAACGATCATTTCCTGGGTTGGTAGGGTGTGTTGTAGTGAAACATCC
TTTCTCAGAGGGACAAAGATCAGAAATGCACATTTCAAAATCAGACACTCTTTAATTTAAAAAAAAAAAAAGAAAGA
AAGAAAAGAAAACGAAAAAGGCAAATAAACATTTAAAAGAGTAAGTTTCTTCTGAGGAAGAAACCTGTTTCCCAAGG
TCACCCAAGCCAGCAGCCTTAAAATCTTAGAGACATAAACACAGCAACATGGACTTGCCAGAATGTTCGGTTGGCAC
CAGTTTGGATCCTGGTATCAAGACTCCTGGTCATTCTCCTCATTCACTAAGGAATGTGGGATGAGATAATTTTGGGG
AAGTGCTGGAAGGAAAGCCTTAGAAGGGACTTTAGCTGGTAACGCAAGAGCTACCTCCCTTTGCTGAGTTCTGCCAT
AGCCTCAGTACAAACGTGTTTCTTGGTTTCCTTATTTGTTTCGGCAGCGCCAGGGCATGAGGAAGTTCCCCGGGTGG
CCAAGGATCAAACCCTTGCCACAGGAGGAAAAACGCTGGATCCTTAACCTGCTGCACCATCAGAGAACTCGTATACT
TCATTTTAATCCTCATAAAACATCATCTAACCAACACGGTTCCCCCCCTCCCCTTTTTTAAGCCATTTAGGGCCGCA
GGTGCCTGTGTATGGAGGTTCCCAGGCTGGAGGTCTAATTGAAGCTGTAGCCATCGGCCTACACCAGAGCCACAGCA
ACGCGGGATCCGAGCCACGTCTGCGACCTACACCACAGCTCACGGTGACACCGGATCCTTCACCCACTGAGCAAGGC
CAGGGATGGAACTTGCAACCTCATAGTTCGTAGTCGGATTCGTTACCCACTGAGCCACGACGGGAACTCCCACAAGA
CGTATTTCTGATCCTTCTTTCTGTTTATAAAAATTAAATGAGCTCACCAAGTCCGCACTTCCTCCGTTAATTATTAT
GCTACTCAGAAGTTTTTTTTAGCACCCCAAACCACAAAACGGACGCTCGCTCCACCGCGAGGCTGTCTTCCGGAGCA

【表１８－６９】

GAAAACTGACCTTTTAAAATTTTTTTTTCTTTTGGTCTTTTTGGGGCCGTACCCTAGGGCATATGTAAGTTCCCAGG
CTAGGAGGTCTAACCAGAACTGCAGCCGCCGGCCTTACGCTGCAACTAGATGCTACGCCAGGTCCGAGTGCGTCTGC
GACCTACACCACAGCTCACAGCAACATACCCACTGAGCGAGGCAAGGGATCGAACCCGCGTCCTCGTGGATACGGGG
GGCGGGGAGGGGCGTAAACCGTTGAGCTAGAACAGGAACTCCTAGAAAACCGACTTCTTCAAAAACTCTGCCTCTAA
AACCCCCAAGCTGTTATTTAATGCAGCGTAAAGGACGCAGCCTCCGCTTCCCCACAGCCTGGGGCCCCACAGCCTGG
GGCCCGCACATCCCCCGAGACTTACATCCCCAGCCCTGGTCATAACCTCCGAGTTCCGGGCCGCCCCCCGTGCTCTG
CGCCACGAGAGGCAACCTCCACGTCGAATGTTCCCCTGGAAAACCAGTGTTCCTTGGGGCGCAGGGCGGGGGAACGA
GCAGGAACTCTCAACAGCGTCCCGAGGCGCAGTCTCCTTCTCGCTGTCTCACCGACGTACGGAGCCGGTCGGACTTA
TTTTGGAGACCCGCCGCCCCCCCTACTCGGCTCCGGGGTCCCGGGACCTGGCCGCTCCCGGGTGGCGCCACTGGCTG
GCCAAGTTTGACTTCCCATTTGTCTCTGCTCGAGGGACACGCACCTGTACGAAGTCATCCTTAATCCCGCCGCCTCG
GGACATTCTGGGCTGGTGGTGCCACTCCGCGGATTGGACAGCCCTAGCACCAACCCCGGCAAATTCTTCCTGGTAAA
CCGCGAGAGCTTGGGTCGGACCCGCCCACGTCACCACCAACCCCCGC

配列番号 24	B4GALNT2 cDNA 配列

TCCGCGGAGTGGCACCACCAGCCCAGAATGTTCCGAGGCGGCGGGATTAAGGATGACTTCGTACAGCCCTAGATGTC
TGTCGATCCTCAAGATATTGATGGTGCTTTTGGTCCTGAGCGTTGGACTCTTTATGTTCCAAAGCGTGTTCCTCGAT
ACAGACTTCAGTCTCCTCAACTCACCCATCCCGTCCCCCACCCTGGATGCGCAGACGCTGAAGCTTCTACCTGAGAA
ACCCGATTTCTACGGTGAAAACGGGCTGTTCCCGAAAAACCAGTGCCAATGTGACGCCTTCGGGCATCAGGAAAGCT
ATAACTTGGAGGATGCCTACGACCCGCAAGACCTCCCCGCAGTGAACCTGAGGAGACAGGCTGAGCTCGAACACTTT
CAGAGGAGAGAAGGGCTCCCTCGCCCACCGCCCCTGCTGGCTCAGCCCAACCTCCCCTTTGGGTACCCGGTCCACGG
GGTGGAAGTGATGCCTCTACACACCATCCCCATCCCAGGCCTCCGGTTTGAAGGACCTGATGCTCCCATCTATGAGG
TCACCCTGACAGCTTCTCTGGGGACACTGAACACCCTTGCTGACGTCCCAGACAATGTGGTGAAGGGCAGAGGCCAG
AAGCAGCTGAACATTTTGACCAGTAGCCGGGAGCTTTTGAATTTCATCCTCCAGCATGTGACATACACGAGCACAGA
GTACCACCTCCACAGAGTGGATGTGGTGAGTCTGGAGTCCAAGTCCTCAGTGGCCAAGTTTCCAGTGACCATCCGCT
ATCCTGTCATGCCCAAGTTATATGACCCTGGACCAGAGAGGAAGCTCCGAGACCTGGTGACCATTGCCACCAAAACC
TTCCTCCGTCCCCACAAGCTCATGACCATGCTCCGGAGTGTTCGTGAGTACTACCCAGACCTGACGGTGATCGTGGC
CGATGACAGCAAGGAGCCCCTGAAAATCACTGACAGCCACGTGGAGTATTACACCATGCCATTTGGGAAGGGCTGGT
TTGCTGGCAGGAACCTGGCCATATCTCAGGTCACCACCAAATATGTGCTCTGGGTGGACGATGACTTCATCTTCAAC
AGCAAGACCAGGATCGAGGCGCTGGTGGACGTCCTAGAGAAAACGGAACTGGACGTGGTAGGTGGCAGCGTGATTGA
AAACACATTCCAGTTCAAGCTGTTGCTGGAGCAGGGGAAGAATGGCGACTGTCTCCACCAGCAGCCAGGATTTTTCC
GGCCCGTGGATGGCTTCCCCGACTGCGTGGTGACCAGTGGTGTTGTCAACTTCTTCCTGGCTCACACAGAGCGACTC
CAAAGAATTGGCTTCGACCCCCGGCTGCAGCGAGTGGCTCACTCAGAGTTCTTTATTGATGGGCTCGGGAGCCTGCT
CGTGGGGTCCTGCCCACACGTGATCATAGGTCACCAGCCCCATTTACCAGTGATGGACCCAGAGCTGGCCACCCTGG
AGGGGAACTACACCAGTTATCGGGCCAACACCGAAGCCCAGATCAAATTCAAGTTGGCTCTCCACTACTTCAAGAAC
TATCTCCAATGTGTCACCTAAGGTATCCGGGCATTGGAAAAGCGCTGAGCTGCCTGGTTGCAAGTATCTAAGACAGC
GGATGCGGTGGCTGGGATACCAATATTTGAACTCCTCATAAGATAAGCACTGTAATGCCCAGGGAGCAGGGTAGGCA
GGTGGGTCTGACTCCGTTACTGGAAGTACCAATAAAAGTACAGGGTCATTAGAAATGGACCAGTCACTGAGGTGGGC
AATGGAGACTTCATTCATAACGATTACGGCGGTGTTTCCATCATGGCTCAGAGGTAGCAATCCAGACTGCTATCCAC
GAAGATGCGAGTTGGATCCCTGGCCTTGCTCAGTGGGCTAAGGATCTGGCATTGCTGTGGCTGTGGCATAGGCTGGC
AGCTGCAGCTCTGATGCGCCCCCTAGCCTGGGAACTTCCAGATGCTAAGTGTGTGGCCATAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAA

配列番号 25	B4GALNT2 タンパク質配列

【表１８－７０】

MTSYSPRCLSILKILMVLLVLSVGLFMFQSVFLDTDFSLLNSPIPSPTLDAQTLKLLPEKPDFYGENGLFPKNQCQC
DAFGHQESYNLEDAYDPQDLPAVNLRRQAELEHFQRREGLPRPPPLLAQPNLPFGYPVHGVEVMPLHTIPIPGLRFE
GPDAPIYEVTLTASLGTLNTLADVPDNVVKGRGQKQLNILTSSRELLNFILQHVTYTSTEYHLHRVDVVSLESKSSV
AKFPVTIRYPVMPKLYDPGPERKLRDLVTIATKTFLRPHKLMTMLRSVREYYPDLTVIVADDSKEPLKITDSHVEYY
TMPFGKGWFAGRNLAISQVTTKYVLWVDDDFIFNSKTRIEALVDVLEKTELDVVGGSVIENTFQFKLLLEQGKNGDC
LHQQPGFFRPVDGFPDCVVTSGVVNFFLAHTERLQRIGFDPRLQRVAHSEFFIDGLGSLLVGSCPHVIIGHQPHLPV
MDPELATLEGNYTSYRANTEAQIKFKLALHYFKNYLQCVT

配列番号 26	C3 ゲノム配列

CTCACTTCCCCCCCCACCCCCGTCCTTTCCCTCTGTCCCTTTGTCCCTCCACCGTCCCTCCATCATGGGGTCCACCT
CGGGTCCCAGGCTGCTGCTGCTGCTCCTGACCAGCCTCCCCCTAGCCCTGGGGGATCCCATGTGAGTAATCACAACC
CCAACCCCCAAACAAGGCTGCTTCTGCATTGGGAGTGGGCACTTGTGAGTATAGGTCTCTGCAGGTTTAGGGTGCAT
GTACGGTGCTGGTTGATTCTGTGGCTTGTGATGAGGTTGGGGTGAGTCTCAGAAGTTGGGGTTGGGTGAGTCTCAGA
AGTTTGGACTCCATAGGATCTGGGAGTTTGTAGTTTTAGCATTTAGGAGTTTCAGAGATGCGGTTTGGATGTATGTG
GCTGAGGGGATGGATTGGGTTGTATTTATAGGTCTGGGGTGCTAGAGGTTTAGGAGGCTGTTTAGGGTGTTCCAGGG
TTTGGGTATTTAGAGACTTGAGGTATTTAAAGATTTAGGAGTTCTGACCTTGGAGCAGTGGGTTAAGAATTCGACTG
CAGAGGCCAGGGTCGCTGATCCGGTGCGACCATAAAATGATAAAAAATAAATAAACGATTAAAAAAAAGATTGAAGG
GTTGAGACTTCTGGAATTTGTGGGTTTGATTGTGGGCTTGGAAGTCCATCGTCTTGGAGGAATTGGTTCTGATTTTG
AGGTTCAGGAATTGATGGGATCTGAAGCCCCCAAGCTGTCCTCCAGTCATCGGATCCCCCGCAGGGCTAGGGGCTGG
GGCAGAGCGCTGACCCTGGGGGTGCCTAGCATCTCGTGCCCCTGGGATGACAGCTCTACGCCTCGTCCTCCCCTCCC
GCAGTTACACCATAATCACCCCCAACGTCCTGCGTCTGGAGAGTGAGGAGATGGTGGTGTTGGAGGCCCACGAAGGG
CAAGGGGATATTCGGGTTTCGGTCACCGTCCATGACTTCCCGGCCAAGAGACAGGTGCTGTCCAGCGAGACCACGAC
GCTGAACAACGCCAACAACTACCTGAGCACCGTCAACATCAAGGTGGGCGCGCTCAACAGCCGGACCGCTGAAGCCC
CACCCCTTCTTTGAGTCCTCTTGGTAGCTGAGCCCCTCCTCCCTTTCTGAGCCCCACCCACCCTGCCTGAGCCCCGC
CCCTTCTGTCTGAGTGTCTCCATTCTGAACCCCGCCCCTCTGAGTCTCCTCCCCTTCGGAGCCCTTCCCCTTTTGGA
GTCCGGGTCACTTTTTGGAGCCCCCTCCCACTCTCTCATCCCGGTCTTTCTCTGAGTGTCCCCACCTTCTGAGCCCT
CGTCTTTCTCTCAGCCCGGCCCCCTTCCAAGCCCCACCATGTCTGAGCCCTTCCCCATTTCTGACCCCTCCCCTCCA
ACCCTCCTCCCTAAGTCCTTTCTTCTTTTAGAACCCGTCCCCTCTCCGAGTCTCCTCCCCTTTCTGAACCCCCTACC
CCTTCTGAGCCCTCCTTCCGCTAAGCCCCCTGCCTGAATCCCCCTTCCCATCCCTCCCTCTGACTCCCTACCCCCTC
TCTTGCCCTTTGGCCCTTCCCCGAGTACCTCTTCTCTCCCCAAACCTGGGCAAAGCAGGAGGACCAGAAGTGACAAG
CAGGCTCTGTTGCGAGGAGGGGCGGGTGCGGACCCAGCCGAAGTCCTAGAGGCTGGATGGTGGGCAAGGGGTCTTGG
CCCCTAGTGATCCCCTGGTTCCTGCTCAGATCCCGGCCAGCAAGGAGTTCAAATCAGAGAAGGGGCACAAGTTCGTG
ACCGTTCAGGCGCTCTTTGGGAACGTCCAGGTGGAGAAGGTGGTGCTGGTCAGCCTTCAGAGCGGGTACCTCTTCAT
CCAGACGGACAAGACTATCTACACCCCAGGCTCCACGGGTAAGGGGCTGAGGGTGGCTGCAGAGAGCCAGGGGCAGG
GCTGGAGGAAGGGGCAGGGCCTCACCCGGCTCTGCTTTTCTCTCCCACCACTGCTCAGTCCTCTATCGGATCTTCAC
CGTTGACCACAAGCTGCTGCCCGTGGGCCAGACCATTGTCGTCACCATTGAGGTACCAGCCGACTGGGGCCCCAGAC
ATACCCAGGGCAGGGACTCGGGGAGAGACAAAGAGAGAGAGAGAAACAGAGAAAGGGATTCCGGCAAAGGCCCAGCA
GCAGAGACATAAAGGCAAAAAACAAAACCCCAAAAACGTAAGGGCACACAGAGAGATCGGGAGAGAGGCGGGGACCC
AGCGATGCTTACCGTGGATGACGGCTCCAGATAAGTCCCTGGTCACTGTGTGAATCTGGACAGGTCACTTCATCTTT
CCAAGCCTCAGTTTCCTCATTTGAAGACTGACACGACAGGTACTAATTCTATGTAGTCTGTTCCGCCTACTGCCCGC
CAGAGGGCGCGTGGGAGCACCTGAGTCAGGTTCCACCCCTCCTCTGCCTGCCGTTTTCCAGGGCTCCCCGCTCCTGG
GGTAAATGCCCAAGTCCTCCCCACGGGCCTCAAGGCCCTGCAAGACCTGCTCCCGCACCCTGCCCACCCTCCTTTCT

【表１８－７１】

TCCCTCTCTCTTCCTCCCTCCGCTCCAGCCACGTGGGCCTCGTCACCGTTCTTGCAACAATCCAGGCACAGTCCTGC
CCCAAGACCTTTGCAGGGGTTGTTCCCCCTCCCCCCCAAATGCTCTTCCTGCAAATATCCACACAGTTTGCTCCCTC
ACCTCCTTCAAGTCTTTGCTCAAATGTCACCAGTGTACCAATTTTACAGTGAGGCTTGTCAGAGCGCCCTGTAAAAT
TGCAACAGAACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACTCCCTTTTTTGCCTTCCTGCCATCTCTT
TTTGGCATCTTATAAATCGGAGTTATTTCCCCCCTCCCTTTTTTGGTCTTTTTATCTTTTTAGGGCCGCACCCGCAG
CATATGGAAGTTCCCAGGCTAGGGGTCGATTTGGCCTAGGCCACAGCAATGTGGGATCTGAGTTGCACAGCTCACAG
CAACGCAGGATCCTTAACCCAGGGAGCGAGGCCAGGGTTCAAACCCAAGTCCTCATGGATACTTGTTGGGTTCGTTA
ACCACTGAAGCACGATGGGAAGTTTTTTGGGGTTTTTTTTTGTGGGACCTATTCCTTTGTTAACTGCGCCTTCCCCC
AATCTGCACTGAACCTAAGTTCTGTTCAGAAAGGGATTATCTGTTGGCCCAGAGTTTGGCGGGTAGTAGGGTAAATA
AAAACTTACTGGAAGAAGGGAGGGAGGGAAGGAGAGGGGAGTGAGAAGCAGGGAGTGATGGGGAGAGAAAGACAAGT
GGAGGAGGAAGGGGAGGAATGGGGCCTGTCCTCCTTGTGGGATCTTTGTATTTATTGAAATCAGGCAAACCTAACAA
GGACCAGAGTTTTTGTGTGTGTGTGGTATCAGTATGTGTGTGGGGTTTTTTTGGTTTTTGTTTGTTTGTTTTTTGCT
TTTTAGGGCCATACCCTCAGCATATGGAGGTTCCCAGGCTTAGGGTCCAATCAGAGCTACAGCTGCTGGTCTACACC
ACAGCCACAGAAAGGCAGGATCCAAACCACATCTGCGACCTACACCGCAGCTCACAGCAATGCCGGATCCTTAATGC
CGGACTGAACATGCAACCTCATGGTTCCTAGTTGGATTCGTTTCCACTGCACTACGATGGGAACTCCAAGGAGCGGG
TTCTGAAGGCTGTGTGCTCACTTTAGTGATGGTGGAAAACAGAGAACACCCTCCTCTAAAGATGTGGCGCTGCCAGA
CTCCCATTGAACGTCACCTCATGCCATTGGGAAGAACATATCCACAATTACCTCCACTTGCCAGAGAAGCTAGAGAA
TCAGATTTCTCTTTGAAGTCTCCTGATGTTTAGCTATTGGCAACAAATGAAATCATATACTTATTAGGTTGAGCCAC
ACGAAGTTGCTATTCTTGCAGGTCAAAAAGGTGAATGTAGGCAGTGATGTGTGCCTTCTACAAATCAAATGCTCAGC
CCAGGGTCCTATATCAAAGGAGGTGATAAATTCTAGTAATTACTAGTCTTCAGAGCGACACAGATCATCACAAGCAC
TTGCCTACACTAACAGGTCCCAAACCAGTGACACAGGAGCTGTAGTTATCTCCTTTTTCCAAGAGGTTCACATTGAG
CACAAAGAGGTTAAGTAATTTGCCCAAGATCACACAGGCTTGTAAGTGGTGCAGTGGGGACAGGAACCCAGGCTACC
TGGTTTGGGTGCCCATTCTTAACCACTGCCCCTGTAGACACGACACAGAGGAGAACCAAGGGGCTAAGCCTGGTCTC
TGAAGAGCCACTTCCCTTCCTGTCTCCTCACAGACCCCTGAAGGCATTGACATCAAACGGGACTCCCTGTCATCCCA
CAACCAGTTTGGCATCTTGGCTTTGTCTTGGAACATCCCAGAGCTGGTCAAGTAGGTCGGGCCCTCCAGCAGGGGTG
GGGTGGAGTGGTCGTGTGTTTTAGGGCTCCCCAGGAGAGGGAGTGGGGGGGCTGCCAGACCTGGCGGACTCACTAGC
CTGCCTCCCCCACAGCATGGGGCAGTGGAAGATCCGAGCCCACTATGAGGATGCTCCCCAGCAAGTCTTCTCTGCTG
AGTTTGAGGTGAAGGAATATGGTAAGAAGAGGAGGGAGCTGGGGGGGGGGGGGGCGTGCATAATGTTGGACCCAGCGT
TGACCCCCCCCCACCGAACGAATACCATCTGCTCCCCCCCAATAGTGCTGCCCAGTTTTGAGGTCCAAGTGGAGCCTT
CAGAGAAATTCTACTACATCGATGACCCAAATGGCCTAACTGTCAACATCATTGCCAGGTGAGGGTCTAGGGGGAGG
GCCTGGGGAGAGGGAAGGTCAAGGGATAGGGCAGGGATGGAGGGGGAGGGGCTCGTCACGGCCAGTGGACATTTGGG
GGAAGACTCCTCTTTTCAGGACCGGGGGAGTCTGAGACCCCTTCCCACTTTGCAGGTTCTTGTACGGGGAGAGTGTG
GATGGAACAGCTTTCGTCATCTTTGGGGTCCAGGACGGTGACCAGAGGATTTCATTGTCTCAGTCCCTCACCCGTGT
TCCGGTACCTAACAGTGGCCCCCTCTGAGTAACTCTTCCTCTCCCCCTCGGAAGCCCTTCCCCTCCCTGAGCCCTCG
CTTTCTCCCCCAGATCATTGATGGGACGGGGGAAGCCACGCTGAGCCAAGGGGTCTTGCTGAATGGAGTACATTATT
CCAGTGTCAATGACTTGGTGGGAAAATCCATATATGTATCTGTCACTGTCATTCTGAACTCAGGTGAGGCCCGATCT
GAGGGCGGAGGCTCCGTACCACCATGTGGTCCAGCCTGAGAGGGGCAGCTCAGTGGAGGGGAGAGGATCAGAATGAA
GGGCGACCCAGTCTGGTGGGGGGCGGTGTGTCCAGTCTGAGGGAGGAGGTCCAGAATGAAGGCAGGGTCGGGTCTGA
CAGGGGAGACCTAGGCTGGGACACAAACCCAGTCTGAGGGGGGAGGCCCAGTCAGAGGGGGGAGGCCCAAAATCAAG
GTGGGATCCAGTTCATGGGGGAGACCTAGTCTGAGGAAGGTGGGGTCCGTGTTGAGGAGGGCAGTCTGGCCCTCCCT
CATGGCTGGCCCCCCTCAGGCAGCGACATGGTGGAGGCAGAGCGCACCGGGATCCCCATCGTGACCTCCCCCTATCA

【表１８－７２】

GATCCACTTCACCAAGACCCCCAAGTTCTTCAAACCCGCCATCCTTCGACCTCANNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN
NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN
AGCTGTGGTGTAGGTTGCAGACTCAGCTTAGATCTGGCATTGCTGTGGCTGTGGTGTAGGCCAGAGGCTACAGCTCT
GATTTGACCCTTAGCCTAGGAAACTCCATATGCAGTGGGTGTGGCCCTAAAAAAAAAAAAAAAAGTTTTCCCTCCTGC
ACCAGCTCCAACACCCCAAATAGTTTGGTGTGTGTTTTCTAGAAAAAAAAAGATACAGGCAGACCTCGGAGTCAGTT
CCTGGCCATGTTAATAAAGCAAGTCACATAAATTTTTTAGTTTCCTAGTACATATAAAAGTTATGTTTACACTATGC
TATATTCTATTAACTGTGCAACTGCATTGTTTAAAAAAATGTACATACCTTTATTTTAAAATACTTGATTGCTATCA
GAGTTTCCCAGCGGCTCAGCAGATTAAGAATCCAGTATTGTCACTGCTGTGACTCTGGTTACTGCTGTTGATGGGGG
TTCAATCCCCTGGCCTGGAACTTCTGCATGCCGTGGGCATGGCCAAAAAATAAAAGAAGAAAAAAAATTTAAAAATT
AAAAAATGCTTTACTGCTATCAACTATACTTCAAAGAAAAAATTGCTAGAGTAAAAAATAAATGCTTTATTGCTAAC
AAAAGTTAACCATCCTCTGATAACGCAGAGGTCACAAGCCTTTGATTTGTTTTTCAAAAATGCAGTATCTGCAAAAC
TCAATAAACTGAGGTATGCCTGCATTCTCCTACAAACCCACAGTGCAGTCATTAGAATTAGGACGTCAACATTAATT
CATTACTACCCTCAAATCCTCCATCACCATTCAAATTTTGCCAGGGTTTTGTTTTGTTTTGTTTTTTGGTGTTTGGG
GTTTTGAGGTTTTGTTTTTGTTTTTGTCGTTTATAGGGAAAGGATCCTGTCCAGAATCACAGGCTGTGTTTTCTGGT
TGGGTCTCTTCAGTGTCCTTGGACCTGTCTGACCTTTAGAGCACTTTCTTCTTTCTGTGACTTTCACATCCTTGATG
GATACGAAGTACACAGACTGAGATCTTGGGGACTGTCCCACCATCTGGGTCTGCCTGATGCTCCTTCATGACAGCAC
TCAGGTTTTGCATTTTTGGCAGGACTGTCACGGAAGAGACATCGTGTCCTTCTTGGTGCACCATTTCAGGTGACAAA
GGGTACTGATTTATCCCACTCTTTGGTGATGTGTACCCTGATTGCCTGATTAAGCTAATGTCTGCCGGGTCTCTCCA
TTGTAAATGTCCTCTTTATTCCTTTTTAGTTATTTTTAAAAACTTCTCTTTAACTATCAGATAGTGGCAAAATTCAA
GTCAAGAGAGATTTCCCTCCAAATCAGTGTTCACTTAGCCTTTAAGACAACAGGGGTGGATTCCTTATATTGTAATG
TATGATTTTCAAACACAACCGTACTTTTTTTTTCTTTTCTTTCTTCCTTCCTCCCTCCTTTCATCCCTTCATTCTTC
CTTCCTTTCTTCTCTTTTTCTTTCCTTCCTTTTTTTTTTTCCTTACAAAAAAGCACCCACCTCTCAAAGGCAGCCAT
TGATTGCCAAAATGGGCAAACATTTCTAAATTCCTGTAGTGGAAAGCTAGCAGCCCCTGCAGCCCTCCAAAAAGAAA
AAGATTCCCAATACACATGAGCAAAGGATCTTCAGTCTCTTTGCACTTTATAACTAGGCGTGCTGCTTTCTGCTCCA
GTGACCCAAGATGTTCTTTTGCAAAGAGGAACGTTTTTTTGCAAGGAGGAAATTTAGACAAAACATCTGATTTAGAG
GGGTACAGTTTACACATACGTGGATTTTTTTCAACATTGTGTCATTACTTTAACCAGTTGGGGGTGAGCCAGAGGAT
TGATTAAAAGTCAGTACCCCAAAGGCACTTTGATGGATTATTCCAGAGCGCAGATGGATTTAGGCATCTCTGGAATT
CCACCTACTTGGTTGTAAGGCAGACCCAGAGCCAAAATAAAATCTGTTCATCATTTTTTTGAGGAAAGCCCAGCCAG
GGTTGAACTCTGTTCCCGCCCAGCTTGCTGATGGTGTCAAGCTGGCTTTTAAAGGCCACCTCCTCTCCAGCAGTCTC
CATCAAAGTCCAGGGAATCTTTCAACTCACCCCATTGCTTTCAGGAAGGACTTTTAACCATCAGACACAGCAGCAGG
CATGGTACTCAGGGCCCAGGATGCTTCTGGAGGGTCTTCCGTGCAAAGGTTTCATTCCCTCAAAAACCAAAGAAGGG
AAAGAAATCAATACAATTCAGCCTGGATTATTTTTGCCTTTATGCCAACACAGTTGTAAAATAGGGTTTCCCATATA
TTTTATGGAAGAAGGAGCCCCCAGAGTCAAATGGGCCTGGGGTCCCTGGAAGTGATCACATGGTCATGGGTGTGTGG
CAGCTAGGAATCCCTCCGGGGGATTGTAGAGATACGTGTCTAAAAGGGGACAGCGAGAAAGTGAGTCTGTTCCAAACC
TGGGTTGTTCCCCTCCTCCCCTCTTCCCCCAAAAGGTGACCTGGATGAAGAAATAATCCCAGAGGAAGACATCATTT
CCAGAAGCCAGTTCCCCGAGAGCTGGCTGTGGACCATTGAGGAGTTTAAAGAACCAGACAAAAATGGGTAAGGCTGG
GATGACCCTGCTTCAACCCCCGCCGCCAGTACCCAGGGACAGCCCCCTCTCATCACACTAGAACTGGACAATGAATT
TGCAGGTACCTGGAGTCCCCCTTCTTTTCTTTCTTGGGGGAATCCCACAACCCAACCTAAAAAAATCAAGCCCTTGG
GCTATCAGCCACTGCCCCACACACTACAGTCCGTTCCTTTCGCATCTACTAAAAATTTATCTTGTGTTTGTTTATTC
TTCATTCATTATATTTTCTTTCTTTCTCACTGCCTGCGCTGTGACTCCTTTTCTCTCTACATTCTGTTTATCATCAT
CTTCCACACAACTCATTTCTTATCCTCACCACCACCACTCTCTGCTCCAAATTTTGAATTTTACACCCAGACTCCTC

【表１８－７３】

TCTGCTATGTGAAGCGCCTACACCCCGTCACTAGTGTTACTCTCTTATCGCTGACCTCCCTTGTACCCTCCCATTTA
TTTCTTTTTTTTTTTTCTTTTGCCCTATCTACCTGCCTCTCTTTCCCATCCCATGTTTGCCATGTTGAATTATGTTT
ATTTAAGAATATGTTTAGAGAGTGATGTCTCTATTGATGATGACTACCTGCTGTCTCTCATCCGCGCGACATATTCA
TTATTTATACCATTTGGCGTACTTCACTTGTCTAACACAATCCTTATCCGTATATAAAGAGATGATGAAGAACCCCC
CGCCCGCCCCTGNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN
NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNTAACCCACTGAGCAAGACCAGGGATCCTTAACCCGCTTTGCA
CAGCAGGAACTCCTGGGCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGAGCCCTGAGATTTTTTAATCCCCCCCCCCTTTTTT
TGGCTTTTCTAGGGCCGCACCCGTGGCATATGGAGGTTCCCAGGCTAGGGGTCTAATGGGAGCTGTAGCCGCTGGCC
TACACCACAGCCACAGCCACAGCCACTCAGGATCCGAGCTGCATCTGCAACCTACACCACAGCTCATGGCAACACCA
GATCCTTAACCCACTGAGCAAGGCCAGGGATTGAATCTGCAACCTCATGCTTCCTAGTCAGCTTCGTTAACCACTGA
GCCAGGATGGGAACTCCCTTAAATTCCTGACATCTTCTCAACATCAACTCTCTTCTCAAGATCAACTCTCTCTCATC
TCATTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTCTTTTCTAGGGACGCTCCCGTGGCATATGGAGGTTCCCAGGCTAGGGGT
CGAATCGGAGCTGTAGCCACCAGCCTACAGCAGTGTGGGATCTGAGCCGCATCTGCAACCTACACCACAGCTCAAGG
CAACACCAGATCCTTAAGCCACTGAGCAAGGCCAGGGATCGAACCCGAAACCTCATGGTTCCTAGTCGGATTCGTTA
ACCACTGTGCCACAACGGGAACTCCCAAAATAAGAGATTTTTAAAAACCGTTTTAGGATTCCAGAAACAACTGAGCA
AAAAAATATACCAATGGCTGAGTAATAGTCCATCATGTATCTGTACTACATCTTCTTTATCCACTCCTCTGGACACT
TAGGTTGCTTCCGTGTCTTGGCTATTGTCAGTAGCACTGCAGTGAACACCTGGTGCATTCAAATTATGGTTTTCTTC
AGTCTTTTCCATTTTTAATTCCTTTTTTTCCTTTCAAATAGAGAGCAAGGGGTCTAGCTTTCCTCAGGCAGCATAAG
CTAACCAATATTTAACACAATCATTCTATTTTCCTTGAGGACACTCTTATTTATAGCACAAGAACCTGGTTTCTCAC
CCATGTCCTAAATTAAATTTAAGTTTAGAAAAATTTATAAAAACAAATAGTAAGTAAGAAATGGTAAGGAGCACCAG
TGACTAATCAGACACCCCGAGGGTGATGAGTAAATGACAGTAGGTTGGGAAATAAGGATTTTGTTCAAGCCTCTGAT
TATAATTTTTTTTTTTGCTCTTGAAGAATAAGAACAATGCACAAATCTTAATAGATTTCTTAGTGTAACATTATTAA
TAATGTGTTAACAGTTTGTGCAGTTTCACTTGCATCAGCACTCTGCTTGCATTTGATCAGGTAATTTTTGTGTCATA
TATAACATTGTTTTCAGCATCATTTTTGATCAAGGTTGTTATCAAAATTCAACGGAGTAAATTTGAAGATGTAATTG
GCTTTATTAAACAATTCATGAATTGGGCAGCGTCTCATCTGGCAGGCAGAGAGATACTCAGAGGAGTTGTGAAAAAT
GGAAGGTTTTAATAGAATGAAGTCTAGGGCAAGAGAGTAATCGCAAGATACAAATTTCATCATTGGAGGAAAATAAC
AATTCAGGTGGGAGAGGATCTCCTTGGCTGAGCTACAGTATTTTCATTCGCTGGGCTTTTTACTGGGCAGGAAGAAA
GTCTTCCTTCCTCCTGCTGCAGTAAATTTCACTTCCTATTTGGGAGTGCAAGGTACTTCTCTTTCCTTTGGGGTCTG
TAATTGATGCTTCTTCCTGTTGGGATCTGTAATTGACATCTTCCTGTTTGGGGTAATTGACTTGCTTGGTGGAGCAT
TAGAGCTCCCTCTACAGGCCTTCCCTACTTCAATTTAGTTAAGGTTTACTTTTACTAATTTTTACAATGTAAATCAG
TGCTGTCCATTAGAAATATAATGCAGGTTGTAAACGTCATTTAAAATTTTCTGATAGCCCTGTAAAAAAGGGATAGG
TGAGTGAGTTCCCTTGTGGCACAGTGGGTTAGGGATCCTGCATCATCACTGCAGCAGCCCATCCCTGCTGTGGTGTG
GGTTTGATCCCTGGCCCAGGAACTTCCACATGCTGTAGGGGCAGCCAAAAAGAAGGGATGGTAGGTGAAATCAATTT
TAATAATACATTTTATTTAATCCAAATATATCCTAGGAGTTCTCATTGTGGCTCAGTGGGTTATGAACCCAACTTAG
TGTTGTGAGGATGTGGGCTGGATTCCTGGCCTTGCTCAGTGTGTTAAGGATCCGGCACTACCTCAAGCTTTGCATAG
GTCGCAGATGGGGCTGGAAGCTGGTGTTGCTGTGACTGTAGTGTAGGCTGGCAGTGACAGCTCAGATTCAGCCCCTA
GCCTGGGAACTTCCACATGCTGCAGGTGCAGCCCTAAAGAGAAAACAAACAAATATATCCAAAATATTATTATTTCA
ACATTTTGTAAAAACTTGCAAAACCACTATCACACTGATACTGTTACAATAATAAATCCATTAATATTTTAAAATAA
GCTATTAATAATCTCAAAATTGTGATATCTTTTAGTTTTATTTGTACTAAGCCTTCAAAATCTGCCATGTATTTTAT
ACTTACTGATATCTCAATTAGAATGTTAGCTTTTCATTAGAAATACTTTGATCTGTAATTACCATCCATAAAATTTA
CAGTTAAAAAGGAAAGTGTACCCAAGTTGTTGTAAATATTCTTTTTTCTTTCTTTTTTTTTGTATTTTTGACTTTTC

【表１８－７４】

TAGGGCCACTTCTGCGGCATATGGAGATTCCCAGGCTAGGGGTCTAATTGGAGCTGTAGCCACCGGCCTACGCCAGA
GCCATGTCTGCAATCTACACCACAGCTCACAGCAATGCCAGATCCTTAACCCACTGAGCAAGGACAGGGATTGAACC
CGCAACCTCATGGTTCTTAGTCGGATTCGTTAACCACTGTGCCACAATGGGAACTCTGTAAATATTCTTTAAAAAGT
TATCCAGTCACTGAATCAAGCATCCTTTTAAAAATTGAGATACAGGAGTTCTCTGGTAGCCTAGCAGTTAAGGATCC
ATTGTGCCACTGCTGTGGCTCAGGTCGCTGCTGTGATATGGGTTCAATCCCTGGCCCAAGAACTTTCACATGCCATA
TGCACAGCCAAAAAAGTGTAAAATAAAACAAAATTGTGATCTAATTCACATACCACAAAAGTCACCCTTTGAAAGTG
TACAATTCAGCGGTTTTTAGTATATTCACGATGCACATTGTTTTTGTTTTTTGGTATTTTTTTTTTTAGGGCTGCAC
CCACGGCATATGGAGGCTCCCAGGCTAGGGGTTGAATCAGAGCTGCAGCTGCTGGCCTATACCACAGCCACAGCAAC
ACCAGATCTGAGCCATGTCTGTGACCTACACTGCAGCTTGAGGAAATGCCACATCCTTAACCCACTAAGCAAGGCCA
GGGATCGAATCCATATCTTCATGGATACTAATTGCATTTGTAACCACTGAGCCGCAATGGGAACTCCTGCACAGTGT
TTTTTCTTTTCTTTTTTTTTTTTTTTTCTTGTCTTTTTGTCTTCTCTAGGGCCGCTCCTGCAGCCTATGGAGGTTCC
CAGGCTAGGGATCCAGTTGGAGCTATAGCCACTGGCCTACGCCACAGCCACAGCAACACCAGATCCGAGCTGCATCT
GTGACCTACACCACCGTTCATGGCAACACCGGATCCTTAACCCACTGAGCGAGGCCAGGGATTGAACCCGCAACCTC
ATGGTTCCTAGTCGGATTCGTTAACCACTGAGCCACGACGGGAACTCCTGGTTTTTAAGTTGAAATCTGAGTTAACT
AAAACGAAATAAAAGTAGGAATCCAGTTCTCAACTGAGCTAGCCACATTTCAAGTGCCCAGGGTCCACTTACAGTCA
TCATTTTGGAGAGCACAGATCAGAACCTTCAGTTATGCTTGCCTTCTTCCCTTCTGCATATTTACCTATGAATAACA
TTACAAAGAAAATGAGAATTTCTCTCACAGCAACTCCCATCCACCACCACCACCTGTAAGATATCACTATTAATGAT
GTGTCTCTGGGCTCTGCCAGGGCAGGCGGAGCTTGGGACAGCTCTTGTGGTCAGGGGTGAGCCCTGAGATATTGGCA
GGGTCAGGAACTTGGACCTGAACTTGGATCCAGCCCACCCTCCCTGCCCCCTACCACCGACGCTGTGTTCTGTTTCC
ACCTGGGCAGGGATCTGCGTGGCTGACCCCTATGAGGTTGTGGTGAAGCAAGATTTCTTCATCGATCTGCGTCTCCC
CTACTCCGTTGTGCGCAATGAGCAGGTGGAGATCCGAGCTATCCTCTATAACTACAGGGAGGCAGAGGATCTCAAGG
TGAGCCTCTAGTGTGACAGGCATGATGGGGAGCTTGGAGGGAGGGTCCATGGCACACTCTCCTGACTTGATACTCCC
TCTTCCTGGCAGGTCAGGGTGGAACTGCTCTACAATCCAGCTTTCTGCAGCCTGGCCACCGCCAAGAAGCGCCACCA
ACAGACTCTAACGGTCCCAGCCAAGTCCTCAGTGCCCGTGCCTTACATCATTGTGCCCTTGAAGACTGGCCTCCAGG
AGGTGGAGGTCAAGGCCGCCGTCTACAACCACTTCATCAGTGATGGTGTCAAGAAGACCCTGAAGGTCGTGGTGAGT
CTTTGGGGATACCTGCTGCCCCTTGTCCTTCAGGAAAGACTCCTGTCTTCCTGTGCTGTGAACCCAGGTTGGAGACC
CAGGCTAAGAATACGGAGTACTTCTCAGAAAATTTAGGAGTTCCGGAAGTTTGGAAGCAGGGCTGGGATTAGGGTGA
GGCAAGTGAGGCATTCTCCTTGGGCATGGAATTTCAGGGGACACTCCAAAGCTTAGTAACAGAGATCAATGATATTT
TTTCGTTAAAATATAGTTTAATGTCAAATATGACATTTCGTAACACATTTCAGCAGAGGAGTTTTCTCTTGACTAAA
AATCTTGGGAGGAGTTCCCATTGTGGCTCAGTGGTTAACGAATCCGACTTGGAACCATGAGGTTTTGGGTTCGGTCC
CTGGCCTCGCTCAGTGGGTTAAGGATCCAGCGTTGCCATGAGCTGTGGTGTAGGTCGCAGACACCGCTCGCATCCCA
CATTGCTATGGCTCTGGTGTAGGCCAGCGACTGTGGCTCCAATTAGACCCCTAGCCTGGGAACCTCCATGTGCCGAG
GGAGCGGCCCTAGAAAAAGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAATCTTGGGAAAGCATATTTCACAGAACAAATATTATA
AAGCCATAACATACAATGCTAGAACAGAGGAAACGTCTATTTCTACCTATGATTCTTACCTTAAAATATGCATTAAC
AGTTACTTTTCCATGTCCTATGATTAAACATATAATAGATAAAATCAACAATAAAAATAAAAGTATTATCATCTTTT
AGTAACGTTTTAAAGCAAAATGTGAGATCATAAACAAGATCAAAAATATTTAATTCAAGAGTACCTGTTGTGGCTTA
GCGGTAACAAAAATATTTAATTCAAGAGTTCCTGTTGTGGCTCTGACTAGAATCCATGAGGATGTGGGCTTGATCCC
TGACCCTGCTCAGTGGGTTAAGGATCTGGCATTGCCATGAGCTGTGGTGTAGGTCATAGAAGCAGCTTGGATCTGGC
ATTACTGTGGTTATGGTGTAGCCAGCAGCTGCTGCTCCAATTCAACTCCTACCCTGGGAACTTCCATGTGCTGTAAG
TGCAGCCCTAAAAAGACAAAAAAAGTAATGCAATATATTAAGAAATCAAAATTAATGCCCCAAACCCTCACAACAAA
CAAAATATCAAAATTTTAAATAGAGACAGGATCTGACAGTGTCAAGGCAAACCATATTGGAGCCTGAAGCAGAAGAA

【表１８－７５】

AAATGAGTTGCTCCATAAATGTGCCTGTATGTATTTTTAAATGGTTAATTTTCCCCAAAAACATTACAGTAGCTGAA
AAAATATTGAAACATTGAAAACCAAGTGTATTAAAATTGACAGAGTGATTTTCCATTGAAGTATTTTGTTTATACCC
AAACCAGAATTTATTATAATTTTTCTTTATTGGCTTTAATAAAAGCAAACTCATATTTTTTTCAACTACTTTACTGT
TCTGGAATAAAATTAACCATTAAAAATATGTGAAAGTATATATTTTGGGGCACATATTTTTCTTTCTTTTCTTTCTT
TTTTGGGGGGTGTCTTTTTAGGGCCGCACCATCAGCATATGGAGGTTCCCAGGCTGGGGGTCGAATTGGAGCCATTG
GCCTATGTCACAGCCACAGCAACGCCATTTCTGAGCCAAGTTTGTGACCTACACCACAGCTCATGGCAATGCCAGAT
CCTTAACCCACTGAGTGAGGTCAGGGATAGAACCTGCATCCTCATGGATACTGGTCAGATTGGTTTTCACTGAGCCA
CGATGGGAACTCCACACACATTTGTCCTTTTGCCTTGAGTTTCTATATGGCTCAGCTTGGGCACTGGTGAGAAGAAA
GCCAGGATTTTGTTAGAGTTTATATTGCCCAGCTCCCAAAAGCCAGTGTGCCCATCACTTCACAATTCTGTACTCAC
TGTGGCTGGTAGCTTGAAAATCACCATGTTGGGAATATTTACACCAAGGAAATTGGCAGCACTACAAATTAGGAACT
TTTCTTCCTGAAAAGCTGGATGTTATATATTTACCAACACACCATTGGAGGCATCTTAGTCTGCAAAGGAAAATCTG
GGAATTACTACCAGGTGAAAGGAGAATGAGTTCTAGGAAGACAAAAACAGCCACCGTCCACCATGGAGATTTATGTG
TAGACACATAAGGGCTTGTAGTGGGCCTTTGATCCTAATTAAGACAGTTCTGATTTTAACTGAGCCCTTACTATGTG
CTAGGCACTATGTTAAATACTTGTGTGAATCCTTTCATTTCTTTTGTGAGAGGGGGGTCTTTTTTAGGACCACACCTG
TAGCATGTGGGAGTTCCCAGGCTAGAAGCTGAACGGGAGCTTCAGCTGCCAGCCTTCGCCTCTGCCACAGCAACGCC
AGATCCGAACCACATCTGCAACGCCACACCACAGCCCATAGCAATGCCGTATCTTTAACCCACTGAGCAGGGCCAGG
GATCAAACTCGGGTCCTCATGGATACTAGTCAGGTTCATTACCCTGAGTCACAACAGGAACTCCTCATTTCTTTTTT
CTTTACTATTTATTCTCATTTGTTTATTTGAAAATGTTGTTTTACTTTTAAATTATTTGTTTTATTTTACAATTTTT
ATTTTTATTTTAGTTAGCCTATTGAGAGGCACTGGGTTAAAAACAGACTCTGGAACCAGACTCTCAGGTTCAAATCC
ACACTGTGTTCTACTAGCTATGTGACCTTGGGCAAATGACTTCATCCATCTGTACCCCAGTTCCCCCATCTTGAAAA
TGGAAGTGATAATAGCAGTATCCACCCCATTGAGTCGTTGTGAGGATTAAATGAATTAACCCCAGTAAAGAAATCTT
TTAGGCACATAGGAAGATTTCTATAGATTTTGTTAGGTCATTATTAACTTATAATTTTATTATTAATCTATACAACA
ATGGGTACGAGGTAGATGTTTATATTATGTCTTTATAAGGAAGAGAGCTGAGGCACAGACAGGTGAAGTAAGTGACT
TCCAGTCACACAGCTAAGATCTAGTGGATGCCATCGTGCATATGCTACAGTAATCCCCAGAACAATGCCTCGCTGAC
CAGCTGTCTGTCTGTCTGTCCTTTTCTTCACGGGACTCCCCCTGCCCCCAACACTATCCAGCCAGAAGGAATGAGAG
TCAACAAAACTGTGGTCACTCGCACACTGGATCCAGAACATAAGGGCCAACGTGAGTCAGCCACAGAAGGGGTGAGG
GCTGGGTGGTTGAGGCAGGGTAGGGTGGGAGGGGGGTGGTTGAGGCAGGGTAAGAGTGGGAGGGGGCTGGTGCAATG
GGTGTCTCCCATTCTCCCGGCAGAGGGAGTGCAACGAGAGGAAATCCCACCTGCGGATCTCAGCGACCAAGTCCCAG
ACACGGAGTCAGAGACCAAGATCCTCCTGCAAGGTGAGAGGCCCTTGGCTTCGACCCCAGGGGACCCAGAACTGTGT
TGGGGGGGCATGAGCCCAGTTCCATCTCATCCCTCCTCCTCTTCAGCTAGAATTTCTCTTTGATCTGCTTCAGGAAG
GCTCCAGGCACTATTTAGTTCAGCCAATAGCTTTTGCTGATGAAGAAATTTATTATTTTTTAATGAATTTATTATAT
TTATAGTTGTACGACGACCACCACAACCCAATTTTATAGGCTTTCCATTCCTAACCCCCAGCACATCCCCTCTCCTC
CCACCCTGCCTCATTTGGAAACCATACGTTTTTCAAAGTCTGTGAGTCAGTATCTGTTCTGCAAAGAAGATAGATCA
TTGTAGCTCTGATAAAGAAATTTAAATAAGAAGCAGTATAGTTCCAGAGCAGAAATTCTGGATCTGATTGCCCTGGA
TGGGGAACTCGGGCAAGAAGGGACAAGATAGATCTGAAAAGGCACCTTGCAACCTGTAAGGTGTAAAGTTTTGGGAG
GAGACCCTTGGTTCCCTCATCTGTGACGGGGGCAAATAACAGTATGGTTACCTAAGGGTTGTTGGGTGGGATTAAAT
GAGATACTATACAGTGTTCTCTTAGAATAGAGCCTAGCAAATAGCATTAAGCACGATATAAATATTCCTGACTATTG
TTACTGGAATTATGTTACCACTGGTGTGTAACGAGAGGAACCAGGGACTGGAAATCCCCTGTGAAGCACAAGCTCAC
CCCCACCACTCCGCAAATGCAGAATCCCCCTCCAGCTGCTCAGCTCCTCCCATCACATACCCTCCAGCTGTCCCTGA
CTCCTTTGGCCCTGGCTGGTCAGAGTCTGGAAATGCTGGGGGCAGCCCTGGTCTTGAATGCCATCTTACCGTCTGGC
TGCAGGGACCCCGGTGGCCCAGATGGTAGAGGATGCCATCGACGGGGACCGGCTGAAGCACCTCATCCAAACCCCCT

【表１８－７６】

CCGGCTGTGGGGAGCAGAACATGATCGGCATGACGCCCACAGTCATCGCTGTGCACTACCTGGACAGCACCGAACAA
TGGGAGAAGTTCGGCCTGGAGAAGAGGCAGGAAGCCTTGGAGCTCATCAAGAAGGGTATATGCCGCACCTCCTCCTC
TGAGCTGTCTAGGCCCCTGAGACCCCGCCCCTCCGAGCCCCCTCCAACCAGAGGCCCCTCCCCTCTAGAGGCCCCAC
CTCTCTGAGCCCTCTCCAACCAGAGACTCCGCCCCTCTATAGGCACCACCCCTCTGAGCCCCTCCCAACCAGGGGCC
CCGCCCCTCCTCTGAGACCACCCCCTTGCTCCTCTCNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN
NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNCCTCTATCTGATCCTCCC
ACTTTCTACTTTAAGCTCCCCTTCCCCACCCCAAACTTGTCCCCTGCTCAGAACCCTCTCTTTCTTCTCTGTACCCC
TGTCCCACCTCTCACAGAATCTTTATCCTCTTTCTAAGCCCCTCCCCTCCCTGGCCTACCCATGGTAGCCACCCCCT
CCACTCAGCCTCTGTTGACACTTCTCCCTTCTCGGCAGGGTACACCCAGCAACTGGCCTTCAGACAAAAGAACTCAG
CCTTTGCCGCCTTCCAGGACCGGCTGTCCAGCACCTGGTGAGTCTCCAAGATCTGCTTGCCCATCCTTAGCCTTGCA
CCTCCCTGAGCAGGGCCTGGATCCCGGCCTCAGGTGGTCTAGGTTGGCCTCGCCCACACAGCCCTGTGCGACTTGAC
CCCTCTACTCACGAAGTCAAAACACCAGCCAGATGAGTGGCCTGCATGCCACACCGGGTCCTGAGTTTGGGGAAGAG
AAACTGGGCGGACCAGGCCAGGCCCCGCCTCTCTCTGTTCATTGCTTGGCTGGGATGCAGTCTTCGGATCCCAGAGC
CAATTGGCTCATGCTCTGTGTCCGCAGGCTGACAGCCTATGTGGTCAAGGTCTTCGCTATGGCAGCCAACCTCATCG
CCATCGACTCCCAGGTCCTCTGTGGGGCCGTCAAATGGCTGATCCTGGAGAAGCAGAAGCCTGATGGAGTCTTCGAG
GAGAATGGGCCCGTGATACACCAAGAAATGATTGTAAGAGGAAGGGACTCAGAGCAGGCAGGGGGAGAGGGGCATCT
GAGCATCACAGGTTAGCGGGGTGGGGGGGTGGGAGGAAGACTCCACCATCCACCCATGGCCCAATCCATTGTGCCAG
GGGACAGGGGATAAGGGAGCTGGGAGTGCCACTCCTCCATTGCAAAAAACAAAGACTTGCAGGATCCGGTGCAAAAG
GAAAGTTCCCAGGTCACAGAGCTGCTTAGAGCCGTGGTCCTCAAAGTGTGGTCCCCAAGCCAGCAGCATCAGCACCA
CCTGCAAACTTGTTAAAAATACACATTTTCAGGATGGACTCCAGAGGCACTGAATCAGAAACAATAGGGGCAACGTC
TAGAAATTGGAGCTTTAACGCACATATACACACATCTCTGCTGATGCTGGTGTGTGCTGAAGTTGGAGAGTTGCTGC
CTTAGCCTGACCTTGCTGGCTTTCACACAGCTTTCTCCTGCCCCCCTTCACACTCTACCTGGACTGCTAGAAGCCTT
GCTCTGTCCAGCCACAGGGCCTTTGAACATGCTGTTTCTGCTGCCTGCCCTGCTAACCCCTGCCCTCTTTGAGAGTT
GACTCCTACTCACTCTTCAGATTGTGGTTCCATCTGTCACCCCTCAGAGACACTTTTCCACGACTGAGTCACTCTTC
CACTGTCCATTCTCAATGCCATCTCCACTTCTCCTGCACAGCACTCATCAGTTTGTAATTATATATCTGTGGATGAC
CTGGTTGGCTCATGTCTGTCTCCCCTACTAGACAGGGAGCTCCATGAGGGCTGGGCTGGGGTCTGGTTTTCTCCCAC
CATCTTATCCACAGCTCCATCAACATTTGCAGAATGAATGAATGGATACTAAAGAGCTTGGCCCTCTTGGGGAGACC
CTGGGGAGAGACCCAGCCCTGCCTTGACCTGCTGATCCTACAGGGGGGTGGTGGGCATGTGGGGACATGATGTTCAC
CCGCTCCGGGCTTCCTGCTTCCCCTCTAGGGTGGCTTCAAGAACACTGAGGAGAAAGACGTGTCCCTGACAGCCTTT
GTTCTCATCGCGCTGCAGGAGGCTAAAGACATCTGTGAACCACAGGTCAATGTAAGTGTCCCTTGCCTCTCCCTCCT
CCCCTCCCCTGCTCAGGACACATCAGGTGAGGTATGGATTTGGGGCCATTTCCAGTCCTCCCAGTGTGACAACCACC
ATCACAGTGGCCATAAGAGTACCTAACATTTATCGAGCCATTAACTAAGATACTCACCTAAAAGCTTCACATGTTTA
AGTCCTGTAATCCTTGTAGCAGCCCAAGAGACAGGCTACCCTTATTATCCCCAGTTTTTAGAAGAGAAAACTGGAGC
TCCCATCATGGCTCAGCATAAATGAATCTGACTAGTAGCCATGGGGACACAGGTCTGATCCCTGGCCTTGCTCAGTG
GGTTAAGGATCTGGCGTTGCTGTGAGCTGTGGTGTAGATCACAGACGAGGCTCGGATCCTGTGTTGCTGTGGTATAG
GCTGGCAACTATAGCTCCTATTTAACCCCTAGCCTGGGAACCTCCATATGCTGTAGGTGCAGCCCTAAAAAGACAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGAGAGAGAGAGAGAGAGAAAATTGAGGCACAGAGAGATCAAAGATCAGGTCCTTTCC
GCCTGTTCTCCCATTTCTAGAGAGTCATAGCCAATTTCAGCAGAAGTCCTCTCAGTTTGCTTTCCACAGCACTCCTC
CACATGCCTCCTTGCTGCTTCCCTAGAGAAAACTCAAGACACAGAGCTTAAAAAGAGGAGAAAAAAAATCCTCAAGA
CCATTTCCTTAGTTTAGAGGGTCTTTCAGGGTATTTTTTTAAAGGAGTCCATGATCCCAAAAGGGAAGGGATTTAAA
ATGTTGACTATTCACTGTCCCCTTTTCCTCTGGCTTTGGTTCTGAAGCAGAGAAGTTTGAAAAGACAGGCTCTGGAG

【表１８－７７】

AATCTGTAATCACTCCATCTGCTTTGCCCTGGGATTTTGAGGCTGGGTTGCTTGACTTTAGCTTCCCTACAGGGGAA
CCTCAGGCTCTCATCTTCAGCCAGCTGCTTCTACCTCCTCAGAACCCCAGAAAAGGGATGGAGGGGAGGGGCCGTTG
CCTTTAATGCCCAAAAGGGCCCAGGCCTTCCTGGTTCCAACCTGGAAGATTTGAGAGAAATTATAGTAGAAATGAGA
CAACACTAGGACTAGGCACGGGGTAGGGGTGGGGATGTCAGAGAGAAGTGACTTCAAAGCCTGACTCTCAGGCACTT
CCCCTTCAAGGCCTTAATGTGTGCATCTGTAAAACGGGTATGGTGGTCTTTGTATTGTTTAGGACTCTCTGCATTGT
CCTAGATGGAACACAAGTGTGACCCAGATTATGCAAAAATAGGGTATTTATTTTAGGGATCCAAGAATTTATCAAGT
GCAACGATAAAAGAGTCCTCAGGGACTCTGCCAGAATGCTTCGTTTTTCACGTCCTCCCATATCTTTCCTTCCCTTC
TTGCCTAATAATTCAACTTTCCTGGCCATCCGGCCTGCCTGGCCAAACTGTCTTCCTTGGGGAAATAGACCAAAGCA
CCAGCAGCAGAATCTCAGTGACAGATTCTGATTGGCTCACCGTGGGTCAGGTGATCACCTGTGGACCAATCAGCTGA
GGGAGGCAGTAGGTCTTAGTGGGCAACTATGTGCGCTTCTGGTGCGGCCTTGTGAGTGGAAGTGAGGTGTTCTAACA
ACAGTCATCGACAGGTGTAGAAGAGATTCCTGGGCAGGCAAAAGGATCATTTCTACTGTAATATAACATTTTTTACT
ATACATATTATAATGAAGTATGGCATAGGCTGTGGAACCCGACTGCTGGCATTTAAATCAGGAGTATGCTGAACCCA
TCCGTGTAAAATCTGTAAAACCAGTTGTTAAATTTCCAGGAATTTGCAAGCTGGCTGTTAAACACGATCGTGATTAA
ATTAAATTATAAACTTACAGTGAAAAACTGTAAACATTAAACAGTAAAAACAGGCGTTCCCGTCGTGACGTAGCGGA
AACTAATCTGACTAGGAACCATGAGGTTTCGGGTTCGATCCCTGGCCTGGCTCAGTGGGTTAAGAATCCAGCGTTGC
CATGAGCTGTGGTGTAGGTCGCAGATGCGGCTCAGATCTGGCGGTGCTGTGGCTGTGGTGTAGACCGGCAGCTGTAG
CTCCAATTAGACCCCTGGCCTGGGAACCTCCATAAGCCTCAGGTGCAGCCCTAAAAAGACAAAAAAGATTTTTAAAA
AAAGGACAAAAAAAGGAGTTCCGTGGTGGCGCAGTGGTTAACGAATCCGACTAGGAACCATGAGGTTGCGGGTTCGG
TCCCTGCCCTTGCTCAGTGGGTTAACGATTCGGCTTGCCGTGAGCTGTGGTGTAGGTTGCAGACGCGGCTCGGATCC
CGCGTTGCTGTGGCTCTGGCGTAGGCTGGTGGCTACAGCTCCGATTAGACCCCTAGCCTGGGAACCTCCATATGCCG
CGGGAGCCGCCCAAGAAATAGCAACACCACCAAAAGCCAAAAGCCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGACA
AAAAAAAAAGTAAAAACGCAGGTAGTAAACACTTAAAATGTATCACTTCCTAAACATTTTGCTATCTTTTATCATGG
TTCTTTTGAGAATTTATGTGTATTGTACTTGTATAGTGGAAATATTATGTAATGTTGAACTACTGCCCATCTCTTCC
CAAATCTACATTCAATGATGTGGGTTGATTGATGGATTGAAAGCAGCCATGATAATATTGACATCATAGAAATGACA
AACCCTTCAAATTATGTTTTCCCCCAACCCCTATCTTTCTGGGTCACAGCATTTTTCTCTGACAGGAGGATAATGAT
GAAAATAATACCTACCTCATAGTATATTATGAGATTAAGTGAGCAAGTATATGCCTGGGACATAGTAAGAGCTAGCT
ATGATGGGGATTACTCTCAGATAAGAAGTGTTCCCTTGGTGAGCTGAATCTGGCTCACACTAGCTCACGAGTGCCTA
CGGGGGGCATCTCTACCCCACTCCATGTTCAGGGACTTCACATTGGTAGCTTAAAACTGACCATGGTAGAATTTTTA
CACCACAGTAATTGGTGATGCATAAAGGAGCACCCCTCCCCCAACCCCATGCCTCCATTGGAGAGCTGATTGTTAAA
CATTCACCAGCACACCATGGGGTATACAGACTGCCCCCCCCATCCCCGCTGCCAGCACATAGTAGGTACTCAGCAAC
AAAGCAGCTCACAATGAGAAAACTTCAAAAGTAGGTAGTAGATCCAAGGCAGGTCCCAAGGACAGATACCATCCTGG
CGCCCAGGAAGTGATGCTTGTGTGATCCTTACTAGTTCTCTGTGGCAGCAACGCCCACTTGATCAGAATACCCAATC
CTCTTTCTCATAGAGCCTGTTGCGCAGCATCAATAAGGCAAGAGACTTCCTCGCAGACTACTACCTAGAATTAAAAA
GACCATATACTGTGGCCATTGCTGGTTATGCCCTGGCTCTATCTGACAAGCTGGATGAGCCCTTCCTCAACAAACTT
CTGAGCACAGCCAAAGGTAAGAGGCAGCCTGGAGAGATAAAGAAGGGGGTGCATGGCTAGGGTTTGAGGGTGGTCCT
CTCAAGCTGGGATGCATGCCTCTAAGCTGCACTGGGATGTGCATCTCCAAGTGGAGCTGGGCTGGATGGCTCTACAA
GGTGAAAAGCTCTCATTGTAAACCACACAGGAAGGCTCACTGCATAATTCATGACAGCAGTGAGGTGTCATTAAGAA
CATGGGCTCTGACCTCAGGCAGACTGAAACCGAAACCCCACTCAGCCACTTTCTCACTGCCTGACCTTGGACAAGTC
ATTTAACTTCTCTGGACCTTAGTTTCCTCATCTTAATACCTACATCGCAGGGTGGTCATGAAGATTAAATGTATAAT
GCAAGTAGAAGAGAGTCTAGCACACAGTAAGAGCTCTGTCACTGATACCATTAGTGCCTTTAATTTTATTTTAATTT
TTGTCTTTTTAGGGCCACACCTGCCGCATATGGAAGTTCCCAGGCTAGGGGTTAAATTGGAGCCACTGCTGCTGGCC

【表１８－７８】

TATGCCACAGCACAGCAATGCAGGATCCGAGCCATATATGCAACCTAGCTCACGGAAATGCCAGATCCTTAACCCAC
TGAGCAAGGCTAGGGATTGAACCCGCATCCTCATGGATCCTAGTCAGATTCATTAACTGCTGAGCCACAAAGGGAAT
CCACCTTCAATATTGTTAAAAATATTATCATTATCTGAAAGCATAGGGAACTTAGCACAGTGCCTAGCACAGAGTGA
GTGCTTAATTTTTGGTCCCAGCTGATGACACTGTATCATGTTTGCACTCACTGATGTGACATATCTCAAGTAATGGA
ATGTAACATATACAAAAGTCATTTAACACAAGAATAATTTATTGGTGGTGGCCGGCTCTCCTCCACACAGAGATGCA
GAGATCTAGGCCTCTATCTTTTCATAGCTCTGCCGCTCAGAATCCATCCATGTAAGCTGAGGGGGAAATAGTCAGGA
AGACTGTGCAAGGGAGGTGGACCAAACATGGAAGGGGTCCCATCATTGCTGTGCACATTCCATTGGTCAAAGCTTAG
TTATGTGGCCATACCTACCTGCAAAGGCATCTGGGAGATGTAGTCCAACTCTGTGCCCAGGAAGAGGAGGGTATGAT
TCTTAGTGACAGCCTCTGCCATCAGTATTTTCTTAGGCACTTGTGACATACAGTGAATACAGTGCAGCCCTTCCCAT
TATGGCCTCACACCTCAGTTGAGGAGGGAAAATGAATTAATAGATTACTGTAGAACATTATAGCATTGGGATAGTAG
AAGCACAGGATGCTTTAACGGACAGGAGGAAGAAGGGCCTCACTTCCTCTTAGGGTGCCATTGAAGCTGAATTGTGC
GGGGTGAGAATTAACCACAGGTAGATGGAGAAAAATTGCTCCAAGTAGAGGGAACAGAATATGCAAAGGCTCATAGG
TTTAAAAAAAAAAAAGAGCAAGTTTAGGGAATCTCCTGCAGTGGGGCTGCAGTTGAGAATTCAAATGGAGGAGTGAGG
GTTGATGAGGGAAGAGAGCAAGGCAGAAGACAGCAGATTGAGGGTCTTGAATGTGGGCCAGGACACTTGAAAACCAA
GTCCAGTATGAGTCTTTTTTTTTTTTTCTGAGCTTTCTCTGAGCTATTTACAGGCTGAACAGAGCATTGAGAGTGGG
GGTTCTCTCTGCAGAAAGGAACCGCTGGGAGGAACCTGGCCAGAAGCTCTACAATGTGGAGGCCACATCCTACGCCC
TCTTGGCTCTGCTGGTAGTCAAAGACTTTGACTCTGTCCCTCCTATTGTGCGCTGGCTCAATGAGCAGAGATACTAC
GGAGGTGGCTATGGATCTACCCAGGCAAGTAGCCCCACCCCCACCCCACCTCCACCCCAGGCACCTGCATCCCAACC
TCTTCTGGCCTCCCACTAGCCTTCTGGAGTAGGCACTGAGACCAAGAGAGGTAGGTCTTCTGTCCCATAAGCCAGGA
TGGTTGGAATGAAGTTGAGAAATCTTTTTTTCCCCCCTTATAAACCCATCTCTGGATCTAGACTACATTCTGAGTGC
TCCAAGCTGTGTTCTGAGCCTCTCTTTCCCTCTTGACATCTAGGTCATGTTCTCAGGGCTCAGGTTCAGATGTGAGC
CTCTCTCTCCCCCTGGTTCCCCAGTTCCACCAGATTCCCTATCTTATCCTGTCTCACTGGTAGGTTCTAGATCCTGT
TCATCTCACCAGACCCCCAATATTACCTTGTCTCATTGGTAGGTTCTAGACTGGATTTTTAGTTGTTCTGGGCCATT
ATCCAAGCTTCTTTCTCTCACTTGTGGGATCTAGACCATGTTCTCAGCTCCTTCAGGCTCTCAATATTACCCTGTCT
TACTGTGAGTTCTAGAAAAGGGTCTCAGCTATTCTAGCCCCCAGTAGGTTCTAGACCATGGGTTCTTTAGCCCCCTT
TATTTCTAGTGGGCTCTCAATCACATTCTCAGTGTTTGGGATTCCAAATCAGATGCTCAGTGTTCCCAACTTTACTC
TTTTTTAATGAGTGGGTTCTAGACATATTCCCAGCACTTCTAGACTCTTGTCTTAGATGCTCTCCTCTAGATGGGTC
TAGACTACTTTCTCACTGTGGCTAGACTTTCAGTCTTATGTCTGCCCTTTCTGGTGAATTCTAGACATGTTCCCCAT
GTCTCCAAGCTCTTGTCTGAACCCCTCTCACTCAGAGAGTTCTAGAACATGTCCTCAGTAGCCAACAACCCTCGATC
TTGTTCTTGAAGGCCACAATGGGTGGGTTCAAGGCCACAGTTTCAGGGCCCCAGCTCTGATCTGAGACTCTTCATCC
CTCAGTGGGGTCTAACAACTTTCTTGTTGCCCAGATTCANNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN
NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNAAGGTAGCTGCGGGA
AACTTTCCCAGGGAAACGGTATTCCGGTGTGAAATGGTATGGACAAGAAAAGCTATTTCTGTGTGAAATTGTTATCC
GCAATCCAGGCTCTGGACCCCTTCCATGAATTTTCTGCAGTCCTCATAGTAGTGCTTCGAGGTAGGGTGACCAAGCT
ATTCTGCCATTCCTGAGACTCTCTCAGTGTTCGCACTCCAAGTACTGCATCCTGGGAAAAACCCCTTCCCCCAAGAC
GGGACCTGGGACCCTTGGCTGCGGGGCTTGCACCTGGGAAATGTCTCCTTGAGCAACAACATACAAAGAAACCAAAT
GGGACTAAAAATAGCTGCATGGGCGTTCCCGTCGTGGCGAAGTGTTTAACGAATCCAACTAGGAACCATGAGGTTGT
GGGTTCGGTCCCTGCCCTTGCTCAGTGGGTTAACGATCCGGCGTTGCCATGAGCTGTGGTGTAGGTTGCAGATGCAG
CTCGGATCCTGCATTGCTGTGGCTCTGGCGTGGGCCGGTGGCTGCAGCTCTGATTCGACCCCTAGCCTGGGAACCTC
CATATGCGGCGGGAGCGGCCCAAGAAATGGAAAAAAGACAAAAAAAAAAAAAAATAGCAGCATGCTTGCACAGTTGGG
GCAGATTATGGACAGCAAGATATAAAAAGACCAAAAACCCAGCTGCCATATCTGAGGAGCCAGGAGCAAAAGCTGGG

【表１８－７９】

TGCTGTGCATGCCCTCTGCACACAGCCCCACCAAGGGGGCAGGCAGACCACCTAAGCCACCCCTCTGGCACCCCTAC
CCTCACCCCACTTAAGGAACCAGCTACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACCTGCCCCA
AGTAAGGGACACACACGCACATCTGCCCCCAGCAAGGGAATACTTGTTTTCCTTTCTTCCTGCTGCAGCAGGAGCTA
AATAAAGCCTTGCCTGAATTTCTTATCGGGCCTCTTACTCAATTTCTGTTGACTGGGAAAGCCAAGAAGCCTCATGG
TTAACACCCCCAGTCTGGGGCAAGCCGGAATGGTCAGTCACTCTACTTCAAGGTAGACATTAGGACTCCCTTTTCCA
GATGCAGAAAAGAGTGCCCAAGAGAGGTTGCCTAACTGTTCCAGGTCAGCCCCCAAGTCAGAACACAGGAGGAGAGC
CAAGCAGACCAGACCACGCTGGGAAGGAGTTCAGGAGATTTGCTCATCATTCTGGCTGTACCCCTCATGGGCTACCA
GCTTTGACCCAGCTGCAGCGGAGCCTATAAGAACCAGTGAATTTGTGATTCTCAGAGGAGGAAAGGGGGAGGGGGAA
AGGACAGAAGAAGAGGGAGGGGAGGAGGAGGGAGAAGGGGAGGAGGAAGAGATGGGGGGAGAGGAAAAGGAAGAGGG
GGAGGGAAGGGAGGCGCAGGGGAGGAGGATGGGGAAGGAGGAGAGGGGAGAAGGCTAACATATTACACTTATGATGT
TCCAAGTATCTACTAAGCACTGCCTATATCTTACCTCGTTTAATCCTCATCAAACCCCTATGGGATTAACTCCTCTT
ACTCTCATTTCCATGGAACCAAAGTCATGGGGCATGGATTGGAACAGCCGAGGTCCCCATGTCAATGAACCCTGGAA
CCAAGATTTGAACCTAGGCAGTGCGACTCCAGAGCCTATCTCATAACAACTCCCCATGGAGTTGAATCCTCAGAACT
TAATCCCATCAGGTAGGCAGGGGTTCATCACCCTACCGGATAATCAGGTGACAAAACCAAGAGATGAAGGCATGTCC
CCAAGGTCTAATTGCCTTCAAGCTGGGGAAGTCTCTTACCAAAATCTGACCACGATCGCCATGGCCACTCACCTGCA
AGCAAAGAGAAGTCTACAGATCCCTTTGATTTTTCTTTCCTCTCTTTTATGGCTGCACCCGCAGCCCATGGAAGCTC
CCGGGCTAGGGGTCAAATCTGAGCAGCAGCTTCCAGCCTACAGCACAGCCATAGCAAAACAGGATCTGAGCCACATC
TGTAATCTGCGCCACAGATCCTTAACCCACTGAAGGAGGCCAGGGATTGAACCTGCATTCTCATGGACACTATGTCA
TGTTCGTAACTCACTGAGCCACAATGGGAAGTCCCTATAGATCCCTCTGAGATCTGGCCATAAGCCATCCTTTCACA
ACCAGGTACCCTGTCTCCCTGGGTACCAGTGATCACAGTGGTGAGTTATGAAAGTGGGAACGGGATGTGAAGAGGAA
AACCCAGTCTCTTTCTGGGGATTTACCTCTATCAGCTCACGAGTTCTTCACACTTTGCCAGGTAAGAAAGGATGGGA
TACCAATGTTCATTGCCGCCCTACACACAGTAGCCAAGACGTGGAAGCAACCTATGCATCCATATGCAGAGGAATGG
ATAAAGAAGATGTGGTATATACATACAGTGGAATATTATTCAGCCATAAAAAAGAAGGAAATCATGCCATCTACAGC
AACATGGATGGACCTAGAGATTATCATACTAAGTGAAGTAAGTCATACAAATTTACAGTTAACCAAGGGGATAGCAG
GGGGTGGGGAAAGATAAATTAGGATTTGGGGATTAGCAGATACCCACTGCCATATACACAAGGACCTACTATATAGC
ATGGGGAGCTATATTCAATATCTTGTAATAACTTATAATGGAAAATAATCTAAAAGTAAACATGTATGTGTGTGTGT
GTGTTCACTTTGCTATACACCAGAAACTAAAACACCATTGTAAATCAGCTATAATTTTTTTTAAGGGTTTGGGAGTT
CCCTGGTGGTCTAGTGGTAAGGACTCAGCACTTTCTCCATTGCTGCCCAGGTTCAATCCCTGATCTAGGAACCGAAA
TCCCACATCAAGCTGCTGCACACCACAGCCAAAAAAATGAAAAAAAAAAAATTTTTTTTGTCTTTTTGCTATTTCTTG
GGCTGCTCCAGCAGCATATGGAGGTTACCAGGCTAGGGGTCAAATCAGAGCTGTAGCCACCGGCCTATGCCAGAGCC
ACAGCAACACAAGATCCGAGCCGCGTCTGCAGCCTACACCACAGCTCACGGCAACGCTGGGTCGTTAACCCACTGGG
CAAGGGCAGGGATCGAACCCACAACCTCATGGTTCCTAGTCGGATTCGTTAACCACTGCGCCACGACGGGAACTCCA
AAAATGAAAATTTTTTTAAAATTTTTAATGGTTAAAAGAGGGGGGGAATATCAGCCACTCTTGGCCCCACCCGCATC
CACCTTGCCAGGTTAGCATCCTATCCCCCGCTGTCTCACTAGCCTTGAAGCACTGCCTGACACATCCAGGCATGTAA
CAGCACAGCCTCCGAGCAGGTGAACCTCTGTGGTATAATTCACACTCCAGAGCTCCTCCTGGGACCAGGCTGCGGCT
GAAAATCTCCTGAAACACCTTCTGAGTGGCCATTTCCTCCTCCTGCCCCATCCTGCTTCCCTCCCTGCAAGGGTCTC
CTGAGAGCCCTCCCTCAACAAATGAGTCACATAAAATCCTCATCTCAGGCTTTGCTTCTCCAGAAATGAATGAAAAA
CAAGTGGCGATCCTTATTTTTGTGTTTCAGTTTTGTTTTGTTTTTTCAAATTTTGAAGGTCTCCTGTGGTGCAGTGG
ATTAAGGATCCTGTGCTGTCACTGCAGCGGCTCAGGTTGCTGCTGCAGTTGGGGAGTTCAAACCCTGACCCAGGAAC
TTCCGCATGCCATGCATGTGGCTAAAAAATAAAATGTTAATTGAAGGCACAAGGGAAAGAGCCAGGGTGGGAACCAA
GAGACCTGATGTTATCCCTTGTTCGGCCACCATCTCCTAGCAAGTGGCCAGCTGTGGTTCAACCTCCTGGGACACAA

【表１８－８０】

GTCTCCTCCCCACCACATTGGGCATATGCATTTTCCTCGTGCAACTTACACTGTGCCATTGACTCCAACGGAGATAA
CGTGAATATTACCCAGCTGTAGAAACCACAACACCCTGTCGGAAAGAAAAGGAAAACACCATGAAACATCAAGAAGC
TCTTTAGATTCAACCTGAAAAATTACTTCTGGCACGGCTTCATGGAAACAGGTTTGGGGAGCCTAGATGAAAGCTGC
AGCTGAGTGATATACGTTGTTCAATATAATCTGCACAACAACCATTCCTGCTTTTCTGCATGTCACTTCTGTTTTTC
ATTCTGTTTATATTATCTTCATTTTCTTTTCAAAGAGTTCTAGCTGATTTTCAAAAATATGCATTTAAGTATGCGTC
CTCAAAGGGAACGACATCTCTCCTAAAAGGGCAAAACTGGAGTTCCCGTCATGGCGCAGTGGTTAACGAATTGGACT
AGGATCCATGAGGTTGCAGGTTCGATCCCTGGCCTTGCTCAGTGGGTTAACGATCTGGCGTTGCCGTGAGCTCTGGT
GTAGGTCACAGACATGGCTCGGATCCCGCGTTGCTGTGGCTCTGGCGTAGGCCAGCGGCTACAGCTCTGATTAGACC
CCTAGCCTGGGAACCTCCATATGCGGCAGGATCGGCCCTATAAGGGCAACACGACAAAAAATCAGAGAAAAAAAAAA
GGGCAAAACTTGGTTCTTGGGGAAAGATGAAAAACATTGTACTCTTTTATATACAAGACACATAGATATACATATAC
CATATAAATAAATACACACTATATCTGTAGTATTATTTTTTTTGGTCTTTTGTCTATTTAGGGCCGCACCCACGGCA
TTTGGAGGTTCCCAGGATAGGGGCTGAATCAGCTACAGCTGCTGGCCTCCACCACAGCCACAGCAACACCAGATCTG
AGCTGCAACTGTGACCTACACCACAGTTCACGGTAATGCCGGCCCCTTAACCCACTGAGCGAGGCCAGGGATCGAAC
CCGCGTCCTCATGGATGCTAGTCTTGTTCATGATGCTAGTCTTGTTCATTAACCACTGAGCCACGATGGGAACTCCT
GTAGTATTAATTTTTTTGGGGAGAGTAAGACAATTCATTTTTTTTAATGTCTAAAAGGCAGCCCAGTCCCCCGTATT
TAGTTCCTCTCCAACTACATCATCATCATCACCCTCATCATCACCATCATCTTCAGCATCACCATCACCAGTCTCAC
CAGCATCTTCACCACCACCATCATCATCCCCATCATTATCATCACTGCTATCAACCTCATCATTATCTTCAGCATCA
CCATCATCACCACCACCATCATCATTATCCCCATCATCATCATCACCATCACCAGTGTCATCACCACCACTCTTTGT
TTCTTGCGGGCAGAATAAAGAGTGCTAATGGCAGGGAGTTCCCGTGGCGCAGTGGTTAACGAATCTAACTAGGAACC
ATGAGATTGCAGGTTCGATCCCTGGGCTTGCTCAGCGGGTTAAGGATCCGCGTTGCTGTGAGCTGTGGTGTAGGTGG
CAGATGCAGCTCAGATCCCACATTGCTGTGGCTCTGGCGTAGGCCGGTGGCTACAGCTCCGATTTGACCCCTGTCCT
GGGAACCTCCATATGCCGTGGGAGCAGCCCAAGAAATGGTAAAAAGACAAAAAAAAAAAGAGTGCTAATGGCTAATC
CCAGTGCTGACACCCCCAAAGAAACAAGGCCACAATTCAGGATTTGGGGTCCACAGTCACCTGCTCTTTCTAATGAA
ACCTGCCACTCAACAAGTCTCACAAACCTAAACTTCCAACTTCCCTCAGTATCACTAATTGAAATTTCTCTTGCTCT
TTAGTTATTTTAGAGGCAACAGAGCATCATGTTTAAGCATATCAACTCTGACATCACATGTTTGGTGTCAAAATCTA
GCTTCACCAATTACAGACTGTGCGGCCTTGGGAAAGTTACTTAATTTCTTTGTGCCTATGTTTTCTCTTATGTGTAA
TAAGGGAAACAAATCCACTGTACAACAGCTGAGGAAACCCACACTTGTTGCTTAGAAAAGGTCTCCTATTCTTAGAT
TTGAACCAATGATGAAAACTCACAAGACCCATGAAGGGAACAATGACATGAAAAAAGCAAGACCAAGAAAAACTGAC
ACCTGAAGAAAAAGAAATAAAAGAACAGGAAAGGAGTTCTCATCTTGGAGCAGCAGAAATGAATCTGACTAGTGTAC
ATGAGGACGTGAGTTTGATCCCTGGCCTCGCTCAGTGGGTTAAGGATCCAGCGTTGCTGGGAGCTGTAGTGTTGGTC
ACAGATGCAGCTTGGATCCTGCATTGCTGTGGCTGTGGTGTAGGCCAGCAGCTGTTGCTCTGATTCAACCTCTGGCC
TGGGAACTTCCATAAGCTGTGGGTGCAGCCCTAAAAAGAAAAGAAAGAAAGAAAGAAAAGAAATACCTTCCCT
GGTTTCCTCCTTCTATATAACCCCCGATCACACTATACGACAGCTTCTTTCATAGCTCTTATCACCCCTGGAATGCC
CCGTTTTATATATTCTTCGGAGCAGCATAGTTTAGGAATAAAACATACAGACTCTGGAACCAGGCTGGCTTTAAAAC
CCTGGCTCTACTCCCTTATTACATAAGTGGTCTTGGGCAAGTTATTCAATTTCTTTTACCTCATTTTTTTCTCCTTT
GTAAAATGGGACTGTTTCAGGACCCAATATCAGAGGAATTTAGTGAAGACTGAATATGTTCTCTATTTGAGGAACTT
AGAACAGTGCTAAGTGAGTGGTTGCTATTACCGTTAGTGGCTTCCTTTCTGCCTACCTCTTCCTGCTGGTAAGTCAG
CCTCACAGGGCAGGAACTTTGTCTGTTCACTGCTCTATCCTCAGTGCCTAGAACGGCAGCTGGTACACGGTGGGTGC
TCAGAAAATACATGCCAAATGAAGGACTATAAAGAAATTCTTTCTTGGCAGATGAATTCCCTGATTTTTATCAAAGC
TTTCCTGATGAAGATGTTTGCAGTGTCCAGTCTAGAATTATGATCTCTTGGCTGGATAGCCCAAGGCCCTCCCTTTT
CCCTGCAGCCTATATCCAGTGTAATCTTCCCCCGGACTCCCTAGTCAGCCTCATACTCACCCCAAAAGAGAAGGAAA

【表１８－８１】

CTGAAGCTCCACATCTTGCTGTGTTTCTGTCATTCGAAGAGGAGAATCTTTTCTCTGTTCCCAGAGTTTTTAATAAC
AGAGGGTGTGGAGAGAGGGGAAGGGCAGAGCCAGCATTGCTCAATGCAACCAGAGCATCACAGCCCTTTTTGCTGAG
TTGCCACCACTCGGAAAGGACAGTGTAGCAAACCCCTAATTTTCTCCTTTCTCCACAGTGTAGAGAGGTTGGTCTGG
CTGGTGGGTCAGTGTGTGGATCCATCTCCCTCTCTCTCTCTCTCTTTCCTTCCTGCTGGATTCTTTCTTTCTTTTTT
TTTTTTTTTTAATTGCAGCATAGTTAATTTACAATGTATACACATATATATTCTTTTTCAGCCTTTCCATTACAGGT
TATTATAAGATACTGAGTATAATTTACTGTGCTATATAGTAGGTCCTTGTTGTTTATCTCTTTTATATACAGTAGTG
TGTATATGTTAATCCCAAACTCCTCATTTATCTCCCCCTTCCACTTTGTTCTTTCCCCACCAACATCTATCTCCCAT
TTCTCATCATCTTATTTTATTGCACCCAGTAATAAATGAGCTTCCACCATCTATCCCCAATGAAGCAAGAGCAAAAC
TCAAGGGTCCTTTCCCAGTTTTCCCCGTACAATAACCACCATAAACCTCAAGTACCAGGCACTGTGCTAAATATGTT
TCCAAGAAAATTTAATTTCATCGCCATGTCAGCATCATCAAGTAGGGATTCCTACCCCTACCTATCTCATTTAAAAA
TACAATAGAATGGAAATTGCAACTACCAACCCCAAGCTCCCTGTCAACTATTACATTTAGAATGGATGAGCTAAGCA
ATGGGGTCCTGGCTGCACAGCACAAGGAAATATGTCCAGTCTCTTGGAATAGAACATGACGGAAGACAGTATGAAAA
AAAGAATGTATATACATGTATGTTTGGGTCACTATGCTGTGCAGCAGAAATTGATACAACGCTGTAAATCAACTACA
CTCTAATAAAAAATAAAGAAAGAAAAGTTAAAAATAAAGATGCTAGAAACAAAAAAGAAAAAAGGAAACTGAGGCTT
GGAGAGAAGATGTGTCTTGTCCAAGACTACCTGGACTTGAGATTTGAATCCAGGACCCTCTGACCCCAAAGACTAGA
ACTTTCACCATTTTGTTTGCCTTCAGCTCCCCATAATATCTGATCACTGTCGGTGACACTCCCACTCCATCCCCCCT
CCCCAAGCCCAACCGAAGACACACATACACATGCAACTTCTCATAAACAGGGTGGCCTAGGAATATCTTAGTTAGGG
TCTCCCAGATGCAGAGGCTGAGACAAGGCGTCTAGTGAAAGCAGTTCATCAGGGAGGTGACCCCAAAAACGCTCCAG
CTGAGGATGGGAGAAGTGAGAGAAGGAAGGAAAAGAGCCCACAATGAATGTTATCCAGTAAGTTACCCAGTAAAAAA
CTGAAACTGAAACAGAGGTTGAGGACATCTGTGCTATGTAGTAGGTCCTTGTTGTTTCTCTCGTTTATATGTAATTG
TGTGTATATGTTAATCCCAAACTACCTAAGAGACAGCCTAAAGCACCCTCTTCAGACTTATCCCAAACGAGGCGGGT
GAGGGAGCTGGGGTATTTATCCACCAGATGCTGTCGGTCACTGATTGAGGCTTGTGTTAACTTAAGACCTGGCCTCC
AAGCAGATAGAATGCGCTCCAGACCATAGCCCTGTTGATGACAAAATGCAGTGGCTGGCAGATGTCAGGCTAGGGCA
CCCAAATCCTGTGCTCCAAGATAAAACAGAAGGGCAAAGCCCAGCCCTGAGGTCTTGGGAAGAAGAGCCCCATTTGT
TTTCATATTCTCCTTTTTCGCTCTGGGCAAGGCAAAATACCTACCCTGGAATTATGGTCACCGAAGAAGATTCATCA
ACAGCTCCATCTGTGGATCAAGAGACCCTATCCAGTGAAGCTGCAGCTAAGAACGAGCACGAAAATACAGCAAAGCC
CTCCAAGAAGGAGGATAAACAGAGCTGTGTTACATTTAAGAGACACACTGGTGGATCAACACAGACCCTAGCACCAG
ATCGCAGGGGATTTAAATCCCGACTCCACCACTTGCTAGTCATATGCGGTCCTGGGCAACTTCTTAATGTCTCTATG
CCTCAACATTCCCATCTGTAAAATGGGGCTGATAAAAGGAGAATCTATTTCATGGAGTTAAGATGAGCATCAGAGGA
GTGGGTATATATCTCACGCTTAGAACCAAGCCTGGCACATAGAGAAAACTCCAAGATGTGGCTATTACTCAAATTCT
TTGATATTTCTCCCTTCCAGAGGGGGAACCCAGTTTTTCTCTCCTTGAATATGAGCTGGACTCAGTGACTTGCTTCC
AAGGAACAGGAAAAGGAAGATGTGACGTGTGGCCTCTGAAACATCTGAAAGTCATTGTGGCTTCCCCCTCGCTCTTA
CTTTCCAGGATCATTCAGTTGGGGGAAGCTAGTTATCGTATTGTGAGTTCACTCAAGCAGCGTGATAGAGAAGCCCT
CATGAGGAGGAACTGAGATTCCAGCCAAAACCTTGACTGTGACCTCATAAGACACTCTGATCCAGCCCCACCCAGCT
AAGCCACCTCTAGATTCCTGACCCTCAGAAACTGTAAGAAAATAAAAGTTTGTTGTTTGAAGCTGTTACATTTGGAG
GAGAGATGTGTTACACTGCAGGAGATAACTGATACGCTTAGAACCAATTGTCCTTGTCAATTAAAAAAAGGATAACA
ATAACATCATAAGAGTTTGAGGTTTGCTGGAATAAAACCTTAAAGTTCTACCTGGCAAAATAATGCCCACTAATATC
AGTAATTCTTGTTATTATTATTATCCCATTAGGCTAAGTGGTCACAGCTACTCATTGGCATCTGTTCCTGGGTACCA
GCAAGGACAGAAGTCAGCAACCCATTTCATGCAAGACCATCTAATGTGGGTGAGAAAGTTTAGACTTTCTCTGCTGG
GCAATAAAGGGATTTCAGCAAAGGAGTAACCATCCTGTTGGTAGTTTACAACACTCGTGTTGTGTAGACAGGATGTG
GTCATGGGTGGGGAGATGGGGAGAAGAACATAGCGACAAGCTCGTCTAGGGCACGGGTTGTGGAGACAGAGAGGAAT

【表１８－８２】

TTAGGAAGCAGGAAAAGCAGAATGGGGGGAATGCATGCATGTGGGTGGGGGAGTCTAAAGCAGAAGGAGGAATTGAC
CTCTGGACATTGGGCTACAGAATTGAAAGTTCTTCCCATCCGGCCCAGGCTCCTTCTCGGGGTGGGATGGGATGGGA
TGAAATGGTGGAGGAGTTTTCCCGCTACTGCCAAAACAAATCGCCACAAACATATGGCTTGAAACAATACAAATGCA
ATACACGACAGGTCGGGAGGTCAGGGTCCCCGATGAGTCTTAGGAGGCTGAAATCAAGATATCCATGGGGGCTCCTA
GAGGCTCTGGGGAGAAGTCCATTCCCTGTCTTTGACAGCTTCTGGAGGATGCCCATATTCCTTCGCATTCCAAAGCC
CCTTCCTCCATCTGCACAGGCGGTGTAGTATCTCAAAATCTCTCTCCTCTCCCTCTCTCTCCTTCTCCCTCTTTC
TCCCTCTCTTTCACTCTCTCTCCCTTCCTCCCTCCTTCCCTCTCTCCCTCTCTTTCTCTCCCTCCCTCCCTCCTCTC
CCTCTCTCACACATACACACATACAAACACACACACATTTGCTCCATGGATGGATGGATGGATAGGTAGGTGGATTG
GTGGGTGGGTAAGATATAGATGGATCAATGGATGAATAAACAGGTAAGTAGATGTGTGTATTATGCTTTGATAGAGA
GAGAGAGAGATTGCTCTCATTCTCTAGATACATTTCTCTCATTCTCTCTATCCTCAATTTCTCTCTCTCCCCCACCT
CTCCCTCCCCTTTCCTCTCTGACCCTCCCTCCGCTCCCTTAAAAGGACTTTGTGATTCCATTAGACCTACTCAGATA
ATCCGCAATAATCTCCTATCTCAAAATCTTTAACTTCACTGCACTTGCAAAGCCCCCTTGGCAGTGTAAGGTATATA
TGTACAGCTTTCCAGGAGTGGGATATGGACAACCTGGTGGGAATTAGGGGGAATTTCATTATTCTACCTACTGAAGG
TGGGGTCTGGGGTCCTGGTGCGTGACTGAGGATGGCAAGATGCCAGTCACCCTTCAAATCCAAAAGAGGTGACCAAG
GCTATGAACTCTGGACCACAGAGATCCTCCAGGATGAGGGCAGGTAGCAGGCGTGAGGGGAGAAAAAAGGGAAGGAA
ATGCACAATTGGAGCCACATGGCTTGCAGAAGCCTAACCCCTTGTGACTTTCCCAGCAAAGAGGAAATTGAGAGATA
CTCAAGAAGTCATCTGAGGGTGTAATAGGAAAGAACAAATCTGACTCCATATTAGACCTGTTCCTTTTACTTTAACC
TTTGTGTCCTGTTGTTTTCCCTGAAAGAATGTTACCTAGAGCCTGAAATTCATCCCCCAGCCTGCATAGTCTCAAGC
CTCTGACCTTTAAGAGTATAACACGTTTCCATTCACATAGAGATAAAAAGTTGCAGAACAGAGAATTACATTTGTTT
TGTTGGAACCTTACAGGAACATCGGTGACCTGACCTATGCAGACAAAGGACTCCTGTACCAAGAAGGCTGCGACAAC
CAACCTGCCCTGCCCCACTTCCCCTGGCCTTTAAAAATGCTCTGCTGGGTATTCCCATTGTGGCTCAGTGGTAGCAA
ACGTAACTAGTATCCTTGAGGACTCTGGGGTTCGATCCCCCAGGCCTCACTTAGTGTGTTAAAGGATCCAGCGTTGC
TGTGAGCTGTGGGATAGGTTGCAGATGCAGCTCAGATCCTGCGTTGTTGTGGCAAAGGCTGGCTGCTATAGCTTGGA
TTCAACTCCTAGCCTGGGAACTTCCATGTGCCCTGGGTTCCGCCTGTGGAAAGTAACATAATGTCTTTTCTATCAAA
GGAAATCTTGGTTACTCCATTTTGCTCAGGTTTCACCTTCCTGCGACCCCCCCCACCCCTCCCCTTTCCCTCTTCTC
CCAATAACAATTTGTTTCAAATTAGCCAGCCGGGAAGAATGTGCACCCTGACCTGACCAATGGGAAGGGGACAGGTA
CATCACCTGCGTTAGGGATAAATAGGGGAGGGTCCTTTGTTCGGGGCGCACACTTTTTGGAGTGGCTGTGCCCTTCT
GCAGAAGTAAAGAGCCTTGTCGAGATTTCTCCTTGTCCATGTGTCTCACTTTCTGACACTGACGACCCAGCCCGAGC
TAGAGTTATTGGAATTTCCAACAGGCCTTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGACAATAAACATGCTTTGCTG
AAACCCTTTGGGAAGTTCCGGGTTTGGCAGTGGCGGGGGGAGGTGCATGAGGGCCCTTCCCCTCCAGCCCCCGCCCA
AGTCTCCTTGCACAGCCCTGCAATAAACCTCTCTCTGCTCCCAACTCCCCTGTTTTGTATAGTTTGGCCGCACTGAG
CAACAGGCACATGATCTGAGTTCGGTAACAGAGAAGCCCGGCCCCAGAGCATCCCTGGGTTCATGCTTAATGAGGGT
GTTGGAGGAAGGGCGGCTCCTGGGAAGCCCTCCCTACCCAACTGGACCGTGTTCCTCTCTCGTTCCCTCTAAACCCT
CCCCTGGCTCCCTGTGACCTTCGGGATGAAGTCCAGTCTCATTAATACGACACTCAAGACCTCACTGAGTCTTATAC
TGGTGCCCTTCTTCCTTATTGCCCCCCCTCACAAGTCCCAGTCATCCCAAATGAACCTGCAGTGCACACTGTCGCTG
ACCTGTCCAGCCATCCTTCAGCTACTGGAGCACCATCCCCCCGCTGCTGCGGGTGTTGCCTGCTAACAGTTCACAGC
TTCCCCTTCTCCAGAGAACGTTCCAGTTCAATGCCTGCATAAACCCTCAGGCCCATCCTGCAGCCAATAAGCAATGG
GCACAGGGGTCAAAAGCCAGCGTTCACCCCAAGGTGACTTCAACTTAGTGGTGTTATTCAGGCTCCGGGTGTTGGAA
ATTACAGTAACTCTGGCTCCGGTTGTCAGTGTTGGAAAGTGAGACACATGGACAAGGAGAAATCTCGACAAGGCTCT
TTACTTCTGCAGAAGGGCACAGCCACTCCAAAAAGTGTGCGCCCCGAACAAAGGACCCTCCCCTATTTATCCCTAAC
GCAGGTGATGTACCTGTCCCCTTCCCATTGGTCAGGTCAGGGTGCACATTCTTCCCGGCTGGCTAATTTGAAACAAA

【表１８－８３】

TTGTTATTGGGAGAAGAGGGAAAGGGGAGGGGTGGGGGGGGTCGCAGGAAGGTGAAACCTGAGCAAAATGGAGTAAC
CAAGATTTCCTTTGATAGAAAAGACATTATGTTACTTTCCACACTACCCTTCCTCATCCTCTGCTAAATGTCCTCTC
TCAATAAACCCTGAAACAAACATCCTCAGGGCAGAGTCTGTTTCCAGGGGGACCTAAGAATCCCTCCCAGCCATTAA
ACTCTAAGCTGTCTCTTGACCTCAGGTTGCACATGGGTACTCACTCCATATTGTAGGCTTCCTTCCCATGTCAATAT
CACCTCCTCTTCCGTGCCTTCCTTTGTCAATCTCACCGCCTCTAGGAAGCCTTCCCACAAAAATATCACCTCCCCCA
GGGAGCCTTCCCATGTAAAATCACCTCCTCCAGGAAGCCTTCCCATAGAAATATCACCTCCAGAAAGCCCTCCCTGA
CCTCTCCTTCAGGATTAGGGACTTCTTCTATGCTTTCCTAATCCCAACACTTAATATGATCTTTGCTTGTTTCTGGA
TTTGGGGGTGGGGGTATGCTTGCTTTTGGTTTTTTCTGGGGTTTTTGGCCGCACCTGCTGCATACGGAAGTTCTCAA
GCTAGGGGTCAAATCAGGGCTGCAGCTGTCAGCCTACACCACAGCCACAGCAACGCCAGATCCGAGCCACATCTGCG
ACCTACACCACAGCTCATGGCAACACCAGATCCTTAACCCACTGAACGAGGCCAGGGATTGAACCTGCAGCCTCATG
GATGCTAGTTGGATTTGTTTCCTCTGGGCCACAACAGGAACTCCTGAAAAAACTAAAAATCTTAAAAAAAAAAAAAA
AGAAAGAAAGAAAGAACCAATGAGGAAAAAGAAGAAGGAACTGAAGAATCTCCTGACATCCCCCCCTAAGCCCTCAG
AACCAAGACCAAGAATGTAAGGGGATGGCCGATGGGCAGCCACTGCCCTCCCCCTGGAAGGAAGGAACACGAGTTCT
GCAAGGGGCAGCACTTGCTGAGGGGCAGAGTCCCAGCTTGCTGGGAAGGATGCATAGTTATCCAGGCTCCTAAGACC
CCTGGCAAGTGGAGAGGGGGGGTTGTTGAAATTCCCCTAGAACCACACCCAGGTCAAAGATTCCCCAGGATGGCTAC
ACAACTCAGTGCATAGCCATCCTCAGGCTGCTTTATTACAGCGAAAAGATACAAAGCAAAGACACAGAGGAAACCAA
AAATGAGGAAAGGGTTGAAATACATACAAGCTTCCAGCGGAGAGGTTCCCAGGAGAATGGAAGAAGCAGCCCCCATC
CATCAATTCCTTTTGCTGCGCTGATCTCGGTATGAGACTCCGACCCCAACCATCCTCTCCCGTTGTGTGATTTTTTT
CCTTTCCCCTATAATTTTCCCTGCCATGCCACCCCTCCCCCAAATTGTGTGACCTTCCTTTCATTGTCCTTGCCACA
AGTTCCCACCATGACCCTTTACAAGAGTAACATCTCAGGCGTTCCCGTCGTGGCTCAGTGGCTAACGAATCCGACTA
GGAACCATGAGGTTGAGGGTTTGATCCCTGGTCTTGCCCAGTGGGTTAAGGATCCGGCGTTGCCGTGAACTGTGGTG
TAGGTTGCAGACGCAGCTCAGATCCTGCGTTGCTGTGGCTGTGGTGTAGGCTGGCGGCTATAGCTCCGATGCAACCC
TTAGCCTAGGAACCTCCATATGCCGCGGGAGCAGCCCTGAAATGACAAAAAGAAAAACACTAAAGTCTCCTCACAGT
TGGAGCTGCTACTCTCTTGAGCTCAGCCCTTTGGTTCCGGAGGCCCTAATAAATCTCTCTTCTTGACTGACTTGGCC
TTGGGCGTTCTTCCTTCGAGCAAACCTAACACCAGGGTGGCCTGGAACCAGAGGGGCAGGGCGGGAGGGATCACAAG
AGAGCTCCAGAAAATTTAGGGAAACAATGGAAATGTTCCGTATCTTGAGTGTGGCCAAGGTTGCCAAACTCATCCAA
TTTTTACACTGAGAAACGAAGCAGTTTGTTGTATGTAAGTCACCCTCTCGTAAAATGGATAAGCTTGGCTCCAAAAT
AAAAGAGGACCCAGCATTCCATCAAATTATTTTCTTGTGCCGTGCCACATGAAAGGACCCAGTTGTGTTATTGTGCAG
GCAATATATAAAGGGACCAGTTTATTTTATGCTATATAAAAGGGAACAAAAGATGGGCATTTTGAGTTTCTCCAGGG
AGGTGTGGGCTCTTTTACATTTAAACATTTGGGTTTTTTCGTTTTGTTTTTTTTTTTTTTTGCTTTTCAGGGCCAC
ACCGGCGGCATATGGAGGTTCCCAGGCTAGGGGTTATTTCAGAGCTACAGCTGCCAGCCTACACCACAGCCACAGCA
ACACCAGATCCGAGCCGCATCTGCGATCTACACCCGACAGCTCACAGCAACACTGGATCCTTAACCCACTGAGTGAG
GCCAGGGATTGAACCCACGACCTCATGTTTCCTAGTCGGATTCGTTTCCACTGCACCATGATGGGAACTCCTAAACA
TTTGTTTAAATGGATAGCTTATCTTATTCCACAATAATAAATACATTTGACCTTAAGAAGCTTAGGAATGATCTAAA
TCTATACTTCCTTCAAAATTAAAATGAAACCAAAAAAAAAAAAAAAAACTAGTACAGTTCACATTTCCTAACTGCACC
CTGACAGATAAGAAATGTTTCTTAGAATAATGCCATTTGCAGCAATATGGGTGGACCTAGAGATTATCATACTAAGT
GAAGTTAGTCAGAGAAAAACAAATGTCATATGATATCACTTGTGGAATCTCAAAAAATGATACAGAAAATTCCTTCG
TGATTCAGCAGGTTAAGGACCCAGCATTGCCACAGCTCTGGCATGGGTTTGAACCCTAGCCCGGCGAACTCTGCATG
CTGTAGTTGCTGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAATTAATTAAAAGAATATTTTAAATAAAGTGTTAAATG
ATATAAATTAACTTATTTACAAAGCAGAAATAGACTCACTGACATAGAAAACAAATTTATAGTTACCAAAGGGGATA
GTGGGGGTAGGGGGGAGATAAATTAGAAGTTTAAGGGTTAACATATACACATCACTATATATAAAATAGATCAGCAA

【表１８－８４】

CGAAGACCTACTGTATAACTTAAACTATATTCAACATCTTGTCATAACCTATAATGGAACAGAATCTGAAAAAGGAT
ATATAAACATATTATATAAGTGAATCACTTTACTGTACACTTGAGACTAACACAACGTTGCAGATTAACTATACCTC
AATATTTTAATTTCACTCACATACCCTGCCCTGGGACTTACTAACTCTGACGAAGGCATCCACAGGTGATATTGGTG
GACATATTTCAAACACAGCCAGGCAGATATGGCATTGAATCAAACAGGGGCCTTTATAAACATCTCTTTCTCTCTTT
ATAAACATCTCTTTCTCTCTCTCTCCACCCCCCCAACACACTCTCAAACACGCGAGAGCGCTTTCCAACGCAGAT
AGCACCAAAGTAAAGCCAAGCTTGCCCTCTGGTGGACAGTATCAGTAGTGTCCCAAACTGCTGGGCTGATACTTGGA
TCCCAGCTTGGTGAAAGAAGTAGAGAGAGAGAGAGAAAGAGAGGGAGAGAGAGAAAGAAAGGTGTATCTGTGCACCT
GAGTTTGTTCACAAGCCTATATATATGAGCCCATATTTGGGCACCATAAAGGGCCCCTGATGCTTATGGCTTTGTAG
CATCCTCACACTGCCCAGTGGTATCTCCCATTCATTCACCCAAAAGCACAGAGAAGGGACTTATAGAGTCATTTCAG
AGTCTTGTTGGACACAAGCAGTCATAGCCTCATGTAGCCAGGATGGGGCAAGAGGTAGAAACACAGAGCTGGAGGAA
GCTAGAGGGAGAGTTTGGATCTAAGTCTCTGAAGGGTAAACATGGGCCTATACTGTTGCAAAGGCAGAGAAACCTAT
TGTAGATGGAGTGGGCTCTACTCAAAGCCTTTTACTGTAGCACAAAGCCTCTTCTTAATTCTTTAATCCCTTCCAGA
GGGCTAGGTTTGGGCTGTTGAGTTAGTACTTGGTATCTTCTAGAAGAGAAATGAGTGAGCCAAAGAAATGACTCTCT
AATGGTGGAATGACAATGAAGTCAGGCATAGGGCAGATTTTCTTTCTTTTTAAAAACAGTTTTTTGAGGTAAGACTG
AAACATACAAATTGTACATATTGAGTGTATACATAGCGATAAGTTTGGGGATACACATCCACTTGTGAGACCATCAC
CACCATCAAGGCCGTAAACATACCCATCACTTCTCAAAGTTTCCTTCTGCAGTGGATTTTCATTTTGGGGTCCCATC
ACATTTCATGGGGACTGTTGACTTGAGGAAAGTCTGTTCTCAGGGAGCCAGCACTCCTGTTTGAGTTGCGGGGGAGT
GTCTCAGGTCCCATGAAATATTTTCCCCGCTGCCTCCAAACTCATCAGTTTGAAGCTGTGTGCTGCTCTCTAGTGGC
CACCGCTCATTTGGCTCTAAGCTTTCCGCATAGATTGTTCTGGGACCAGACTGAAAGCGCAGGCTCCAAGTCAGGCT
TACAACTTTGAGCCTTAAATTGCAGGAGGTGGGGAGCCATGGATTAAGGAGACTTAATCAGTGGACAATTTGAGGTT
TTAATCAGTGTGGCCATTTCACACTTGACCTGGCAGATTTCCATTCATTAGTATCATCACTTGGTCTCCAGTCTCTC
CCATTTCCAATCTATTCTGCAAAAGCACAACCCAAGTCATATAGTCCAGGCAGCAGATTGAATCCTTAGGATGACCC
ACAGGGACTTATGTAATTTGCATCCTCCTCTTGATCTGGCTGCACTGACCTCTGGAAGCAGGAAAGGGCAGAAGAAA
AAGCTGAGCAAATATGCGGGCTCAGCTTGAGTTTACTTAGAATTAGTTTCATGGCGAAAATTAGTGTAGAGGAGCAA
GGTAGAGAGTATCTTGATGGTGGTGGGTGGTTATTATTGACTATGTGGTCAGAGAAGCCATCTTGGACATTTGAGCT
GAGACCTTGAGTGAATGGAGAGAGTGCCCAGGGAAAAGGGGGGAGGAGAAAATGTGTGTTAAGGCAGAGGGAATAGC
AGGTGCCAAGGCTCTGAGGAGGCTGTTGAGTCAGTACCCTGTATTTTCTGGAAGAGAAATTATTTAGCAAAAGAAAT
GACTCTCTAATAATGGAATTTTGGGCAATGAAGTGAGACAAGGAACAGATTTTCTTTTTCTGTTAAAAACCATTNNN
NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN
NNNNNNNNNNNNNNNNNNNCCAGCCCGCCCCGGGCCCTGGGAGGGGAAGCCACCCGAACGCCTCAAACCTTTGCTC
TGGAAGCCCCAGGAATTTTTCCCCCTCTCCTAGCCGGGATATATGACCCCTCCTCTTTCTGGGGTGGTGGTAATCCT
GGGTTCCTGGGCGCCCTGGGGTAACTAGATAGCCCCTCGTGCCAACTCTGGGATTTCTTTTGGAGGTGCAGTGGAGT
CAGTGAGGGAAACCAAGTCACCCCTCGGGGGGGACCCGCGGAAGCATGGCGACCGGGAGAACCTGGTGCCTGCTCTC
TGGCCGTTCTGGGGGCCCCCCAAGCTGCGGGGAACCCTGTCCCTCTGGCCCTGACTCACGCCGGGCCGGCCGGATTT
TCCGGAATCTGGGGGGGATTAGGGGAGCCGGGGCAGGGGGAGTGGCCTTGCCCCATTCCACACCCCTGTTGGACGTC
TGGAGAGGGGACACTGTAGTCCGGCTGGGGCCCCGCCCCTGTTCCCTGGCCCTTCCTGGGAAGGGGAGGGGGTTCCC
GCCGGTTTCCTGCTTCCCCCCACCCCACGCCGCTCCGGGGCGGGGCCGGGAAGCCACTCCTTCTGGGAGCTCAGAGC
TTGGAGGCTCCCCTGGGCCAGGTCAGCGGGCTGTGGGGTCCCAAAGTCTTGATCCCGGTCCTCCCAATCCCCCGCTA
GGATCAGTTTGAGGTGCTTGAGCGGCACACGCAATGGGGTCTGGACCTGTTGGACAGATATGTGAAGTTCGTGAAAG
AGCGGACGGAGGTGGAGCAGGCTTATGCAAAGCAGCTGCGGTGAGACCCTAGGGTGGCCGCGCCCTGGGCTTCGGGG
GAGCGGTTGGAGGGCTGGGGGCTCAGTCTTCCTGCCTCTCTCCGTAGGAGCCTGGTGAAAAAATATCTGCCCAAGAG

【表１８－８５】

ACCTGCCAAAGATGACCCTGAATCCAAGTAAGAATGAAGAGGGGAGGCAGAGTTAGATTTGGGAGGACTGGGGTATT
GGATCCTTTTCCTCTCCCTCCATTTGGGCCACCCAAGCACTCCTGGCTTCTCCACCCAGTTCCACTTAGAGGTATGA
GCTGGGAACCAGGAACCGTATTACCTGGGTTGGAATTCAAAATCCACTACTTTCTAGCTGAACTGCTTTGGGCAGTT
GACTCCAGTTCTCCGCCTCCATTTTTCTTGCCTATTAAATGGGAGAGGCTCCAACAGTTATTAAATGAATGACTCTG
AGCAAGTGACTTAAGTTTTGTGCCTCTGTCTTCCTCACTGTGAACTGGGGATGATGATCACAATACTGATCATAATG
ATAATGACCTTGTAGGGGCTCATTTGAAGATTAAGATAATGTGTTAAAACAATGCCCAGCCCATTTCACTTTATTCC
AAGCCCCCAGTTCCAGAATCCCCAAAGCTCTAAGAATCAGAAGCTTTTCTGGGCACCTATCCAGAGGCAACCTCTGA
CCTGAACTAATTTGACATTAATTACATTAATTGCGTTCTTGGTTTTTATCCCACTGAGTGTGAATGTTAATACTTAT
CATTGAGAGTTCCCGTTGTGGCTCAGCAGGTTAAGAATCTGACTAGTATCCATGAGGATATGGGTCAGATCCCTGAC
CTTTCTCAGTGGGTTAAAGCCCTGTGTTGCCATGAGCTGTGGTGTAGGTCACAGATGGGGCTTGGATCCTGCATTGC
TCTGGCTGGGGTGTAAGGCCTGCAGCTGCAGCTCCAATTTGACCCCTAGCCTGGGAACTTCCATATGCCTCAGGTAC
AGCCCTAAAAAGAGAAGAAAAAAAATCTCATACAAAAATGTTTATTAGATGCTGCCACTAACACCACTAGGGTAATG
TGAAAAGTGATATAAGCATCATATCCCCCTTCTGAACCCCCCTCAAAATCCTGAGAATTCTGAGTTCCCCCTCAGCG
GGTGGGGATAAGGGAGATTGGTTAGAATTTATCATTGCTTCTGGGTGAATGTTTTGGAGCTTACACTCTTCTGGGGC
ATATGGCTTCCAAGGGCCCTGACCCCTAGCCCCTGCCCCCTTCCCCCCACCCCAGGTTCAGCCAGCAGCAGTCCTTT
GTGCAGCTTCTCCAGGAGGTGAATGATTTTGCAGGCCAGCGGGAGCTGGTGGCTGAGAACCTCAGTGTCCAAGTATG
TCTCGAGCTGGCCAAGTATTCGCAGGAGATGAAGCAGGAGAGAAAGATGGTAGGTGATGCCCTCCTTGGGACTTCCC
CAGGGCCCTGGCCACCAGGCTGAGCCTTATTACCCCCTTCTTTCTGTAGCACTTCCAAGAAGGCCGCCGGGCTCAGC
AGCAGCTGGAAAGTGGCTTCAAGCAGCTGGAGAATGTGAGTTTGTGCATGGGGAGAAGAGGGGCACCCCTGAGCAGT
GGGGTGAGGGTGGCTGATCCATGGAGGTACCCCCTTGGTCTGGCCTGGTCCCCCACCTTCATTGTGGGTTTCCCCCT
CCATGTGCTGGGTGACTTCCCACCTGTCCCTGAAACCTTAGTTGGTGGCTCCTTCATGCCGGTCCTGTCCTCTACAC
AGAGTAAGCGTAAATTTGAGCGGGACTGCCGGGAGGCAGAGAAGGCAGCCCAGACAGCTGAGCGGCTGGACCAAGAT
ATCAACGCCACCAAGGCTGATGTGGAAAAGGTGCTTGTGCGGTCTGAGGCAGGCTTGGGGGGGGGGGGGGGCAGGGC
CCGAACCTGGCAGTGACCCCTGCTTTCATATTCCTCAGGCCAAGCAACAAGCCCACCTTCGGAGTCACATGGCAAAA
GAAAGCAAAAATGAGTATGCGGCCCAACTCCAGCGCTTCAACCGAGACCAGGCTCACTTCTATTTTTCCCAAATGCC
CCAAATATTCGATGTGAGTATTCAAAACCCACAGCCCCACCTCCTCCCCAAATTCTAAAATTAACCAACTCCTACAC
ATTTGTTGAAACCCCAGCTGCAATGCCCTAATCTCTAAATTGAAAGAGAATTAGAAATGAAGAGTCACAGTGCACTC
TGCCTTTTCTCAAGCTATTCGTTCTGCCCGGGTTGTCTTTCTTTCCTTTTAAAACTTCCATTTATTCTTTCAAGCCC
CATCAATTAACCCCTNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN
NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNTTCCTGCCTTCTTTGAAATCACCTCCGTTAACTATACCT
GACTCCCATGAGTGATTCTGCCATGCACATGTCCAATCTCTCTCTCTCCCCACAGTAGATAATCAATTCCAGGAGAA
CAAGTATTTGGGCCTGTATTTCTCACTGCTGCATCCTCCATCCCTAGAATCTGGGCGGGCATACAGTAGGTGCTCAA
CAAGTATTTTTGAATGAGTGCATGAATGAACGAAGAAATGAATGAATGATTATTGGCTTCAGCTTTGCAACTGAACT
CAGCTGAGACTCACTCGAACGCCTCTCCCACGAATGCTGTCTGTGAAAACAGATAGGACCTGATTCCCCCACAGACC
CCTGCACCTACCTCTACACATCTGTCCCGGGCCCTGGACACTCGTCTTTCCCCTGCTGGATTCAAATCCGGGCTTGC
AGACACAAGAGTAGCTCCCCACACTGTTTCGGCAAATCGCGTGCTCTGGGCAAGTTTTGGGATTGGCACATTCATTT
ACATCTAGTGAATGGGAATGAAAACCCGGGTCAAGGCAGAGGAAACAGTGAGGACAGGAAGCTGCGAACAGGACATT
CATCTCACCCACAAGGGTAGGAGCGAAGCATTCGAGGGACGGAACCCCCGTTACCCTCAATTACTGCCTTATCTACT
GCTTAGCTCCTAATAGACCCTCAACAAGAATTCAAATCCAAGTTTCTCTACTTGATAGTTATCTATCCTTATGCAAG
GGACTGTACCTCTCTGGGCCTCAATTTAATCATTTCTAAAATCAAGATCATAGACGCTACCCATAAGATCATCACAT
ATTACCTGTACAGATGAAACGACCTTTCTTTCCCAAGATCCAGTTGTTTCCAGTGGGAGATGAGAAACCAGTCAAAC

【表１８－８６】

AGCTGCACCTGTACCTCCCTGGCAGGTCTTGCAGATTGAGTGAGGACCACATACTGGGGGGCTTTGAGAACACTCAT
CTATATCTGGACAGGAAAAGAGAGTCATAGTTGCCAATATGCTCCTTCATGTACAACAGATTGTATTTTTCAAAGAG
CTTGAAACACTGTCTTCCATCCCATGTGACCTGCATGCAATGTCCTTTAACTGGTACACTTTCCATCAAGCAGTGGG
TCTATATTTCCTTCCCTTGAATCTGAGTATGGTGGTGGGGACATTAGGTCATCAAAATACCATGGTAAATCATCAAA
ATATCATACACTTCCACCTTGTTCTCTTGAGATGCTCATGCTTGGCTCAGCCGCCATACTGTGAGGAAGCCTTGCAA
GTCATGAAAAACCAGCTCACACGGTAAGATTAAGACTTCCCACTCACAGCCCTGGAGCAGCCAACCAATAGCCAGCA
CCATCTTGAAGCCACAGGAGTGAGCCCCCTTCAAAGAGAATCCTCTAGCCCCCAGTTGAGCCAACACAACTCACACT
GTGGGGAACAGAGTTGAGCCATTCTCACCCAACTCAGCCCAAATAGCAGATTTATTTGTGAGCAAAATAAATGATTG
TTGCTGTCTTAATGTACCAACACCAATAGATAACCAGAACTTTTGCAAACCCACTTCTAGGAATTTACTCATTGGCG
CACCCATAGAATTGTGCAGCCATTGTACCATGGGGTGGGCCTCCCCAAATCTCCTTCAGCCCTGCTCTGCCAAGTCA
TCCTAAGTAAACATTTGCTTTGAAGTTGCTGGACAAATACAACTTCAAGGCAAGCGCCCTATAGCTCTCTTCCAGGA
AAATGCACCTCTCCAAGAGAGAAATCTGGACCTGCCACATGCATCAAGATAAGATCACAGGGATATTCTTCCCAGTT
TTAAGTAATGGAACATTAAACATCTAAATGTCTGTTGATAATAGGATGATTAAATCAGGAGTTGACATAAAGAATAA
TGTAGCATGTTCCTTCATTTGAGAAATATCTATTGAATATTCACAGTGTCTTAGGTACCATATTGGGAGTCAAAGAC
ATGCAGTGGACAAGGTCCTTACCATAGTATCCATCATTTTCTAGTTGGGGCATGTTGATTCTACCTGTATTTTATTT
TATTTTTTGCTTTTTATGGCCACACCCACAGCATATGGAGGTTCCCAGGCTAGGGGTCGAATCAGAGCTACAGCTGC
TGGCCTACACCACAGCCACAGCAACGCCAGATCCAAGCCACGTCTGTGACCTACACCACAGCTCACGGCAACACTGG
ATCCTTCACCCACTGAGCAAGGCCAGGGATCAAACCCACAACCACATGGTTCCTAGTCATATAATTTCTGCTGTTCC
ATGACAGGAACTCCTGATCCTACCTGTATTTTAAAACGAGGGACCAAAAAGACTACTGTGCTCACTGAATAATCCAT
GAACGATAGCCCAAAGGTTTAAAAAAGGATGTTTGGAGCTCCCTAGGAAATATAGTAATAGATATTAAATCATCTTA
TTCAGAGATTATCAAACTACAGCCCAAGTGTGAAATCTGGCCCACTACTTGTTTGTGTAAATAAAGTTTTATTGGAA
CACAGCCACATCCATTCATTTATGCATTATCTCTGGATGCTTTTGCATTACAACTGGAGTGTTGAATAATCAAGACC
TCCATATCATATGGCCTGCAACCTCCAAAATGTTTACTATCTGGCCCCTTGCAGAAAAATTTTGCGGATCCCTGGTC
TTATTCAGAAACATAGTCAGATCTTCACTGTTAAAAGGAAGTTTGGGTCTAAATATAAGGAATACATATCAAAAACT
AGCTCATTCTGGGTATTATTTTAGCTTATATTCTTTATGTTAACTGTAGCTCTTGGCACTCTACATGTGCCAAGCAG
GTTGTATACATTATTGCATTTAATTTTCCCAACTATCATTTAAGGTAAATACTTCTTTCTCTCTCTCTCTCTCCCTC
TCGGCCACCCTGTGCCATATGGAGTTCCTTCGTCAGATCCCAGCCACAGTTGCAACTCGCACAGCAGCTGTGCCACA
CCAGATCCTTAACCCACTGTGCTGGGCTGGGGACTGAATTTGCATCCCAGCCCTGCAGAGACGCTGAAGATCCGGTT
GCACCACAGCAGAACCCCTAAGGTAGATACTCACATACACCCATTTTATAGATGGAAATATTGAGGCTTAGAGATAT
TAATGATGTTTCTGCAACGCTTTACAACTGCTGTGTGGCAAACAGGTAATGTGGTTTGGAGACCGCCATTAGAGTCG
GAAAGTCCCGGGTTTGCATTCCAATTTAACTGCATGACTCTGAACACATCACTTCAGATATCCAAGCCTCAGGCTTC
TCATCTGTACAATGGAGGTCCTAGCAATGCCTATGCTCAATGTCATGTGAACAGGCACATAAAGCCCTTCACACAGG
GCCTGGCACTCCGTACAGGTTAGGAATTCATATTATTCACATGGAAGGAAATCAATGTCTATTTGGGGATATTGGCA
AATAGCATCTTTTTCTTTTTTTTCTAATGCAAGTCTCTAATCGCAAGAATTTTTGCTGGCCAGGTATCATTTCTCAT
AATCAAAACGCGTTGTCCCGGGCTAAATGTCTGCACCAGACTGNNNNNACCNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN
NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNAGAA
GCCGAGAGCCGGGTCCTAAGCAACCGAGGGGACACCCTGGGCCGGCACACTCGGCCCCCAGACCCCCCAGCCAGCGC
CCCGCCAGACAGCAGCAGCAGCAACAACGGATCACAGGATAACAAGGAGAGGTGAGCAGGGAGGCCAGAGTGTGTGT
CTGCATCCAGGCCCAGGAGTGATGGGGAGGGGTCCTGTCCTCACCGGCTTTGCCCTCTCCAACCAGCTCTGAAGAGC
CCCCTGCAGAGGAGGGTCAGGATGCTCCCATCTACACGGAGTTTGATGAGGATTTTGAAGAGGAGCCCGCATCGCCC
ATAGGCCACTGTGTGGCCATCTACCACTTTGAAGGTAAGGACAGCCTGGGTGGCGCATCGGTGGCTTCGGGGATAGC

【表１８－８７】

ATTTTTGGCTAGGCTCTGTTTAGGTTCACCTTGAGCAGATCTGAGCCCACCGCCACCCCCACCCCATGACAGGGTCC
AGCGAGGGCACCATCTCCATGGCCGAGGGCGAGGACCTTAGTCTCATGGAAGAGGACAAAGGTGACGGCTGGACCCG
GGTCAGGCGGAAACAGGGAGGTGAGGGCTATGTGCCCACCTCCTACCTCCGTGTCACGCTCAACTGAACCCTGCCAG
AGGCGGGAAGAGGGGGGGCTGTTGGCTGCTGCTTCTGGGCCACGGGGGGCCCCAGGACCTACGCACTTTATTTCTGC
CCCCGTGGCTTCGGCTGAGACCTGTGTAACCTGCTGCCCTCCCCCCCACCCTGCCCCGGAGCCCCCACTCAAGGGAC
CCACTGTGCCTTCCACCATCGATGTACATACTCATGTTTCCCATCTTTTCTTCCTGCCACTCGGCTGGGGCCGTTTT
GTTTTATATAAAACAATTATGAAAAGCTCTTACAGTCTGTGTCCTATTACGAGATTCTGATACTGGGGCTGGAGATT
CAAACACCACCCTCCCGACAGGTGGCACCAGGAAGGAGGAAGGGAAGGCGAACTTGGGCACACGTTGGCATCCCCTG
TCCCTTCCTGGGGGGTTGGGTGTGTTGATAGGGAGGAGGGTGCCAGATGTCACCCCTTTGGTGTTCTGCTATAGCTC
ACTGAGAACAGGTCACACCTGTTGAGCCCCTACTGTGTGCCAGGCATTTTCCACCCATGATCTCATTCAAACGCTGA
GCTTTAATCCCCATGACAACCCCTGGAAAGTACACAGTCTCACTTTTATGTTGAAGGCGGGGATAGAGAGAGAGGTC
AAGTGATCTGCTGGAAGTCACACAGCATTTAAAATGGATTTAAACTCTGGCCTCTTACAGATCTGCGAGTTCTCTTT
AACATTCAAAGCCTCACATTCACCACTTGTGGGATATGTTGAGGGGGGTGTGGGCATGGGGTGGTGAGAAAGGGCGT
TCAGAACCTCCAGATGTCGGGTCTTCTCATATGGGGAAGTAGGCTGCCCTCCCTTAGGATTCGTGCTCAGTTTTAGG
GTGCAGGGTGCGTTCTTGCAAACCAGGACCCGTCCCTTCTGTGAGGCTGGGTGCAGGTCCCACTGCATTTGGCTGCC
TGAGGACACTGGGGATCCCTGGAAGACTGGGTATCGCCGCGTGAAGAAGTGGATCTGTGCTTTCAAAGGTCAGGCTC
CAGGCGCTGCGACAGGACACTGAGGACGTGCTGGAACTTGTCGAAACGTGTGACCCACGGTGCCCCAGCCCCTCTGC
TTCCCCAGAGCAGCCTCCGCAAGAAACCGGTGGTCAGGGCCTCTTTCAGCTCAGGGTTGGGCTGGAATCCTGGGGGC
GGAGCCAGGTTAGCTGGAGGCGTGGCCAGGCACCTGCCTTACCCTCTGATAACTGCCTGGTCCCCTTGGGACTTTGA
CCCAGCAGGGGCCAGGAGGGATTCTGTCCCAGGTTATCTGAACTGCTGGGCAAGGTTAGCGGGGAGGGGGCTCCTGG
GTCTCTGCAGGGAGTGGGGTGGGGGTGGCTAACGGGCCCAGTGGAAGCGGGCTCTGCCAGGAGTGCATGGGAGCAGT
CTGCTCCAGGTGCAAGACCTGGTGGCCCCACCTTAGGGCTTGTGCCTGGAGATGGAGCTGCCCCGGGGGGCGGGACT
TGGGGTCCAGGCTACCCTACGCGACAAACGCCCAGGGGGTGGGGGTGGAGTTGGGCCTAGTTGGAGGGAGAAGAGTG
CTAAGTGAAGGCAGGAACTACCCAGGTGGGAGATTCTGGAAGCTGGGCTGCCCCAGAGAGGTGTGGCTCTGAGCTCA
GAGGGAGAGCAGTACCATCAGGTTGAAGGACTGAATCATTTTGGGGGGATCGAGATCCTCTGGGGGCAGGACCTTCC
CAAGTGTGAGAGAGTGGGACTCTGCGGGCGTGGCTCTGGGGGGATAGGGCCGCCCTTTAGGGGCGGACGGCACCATC
TGGTCTATTGCAGCATGCTTGAGTCGAGAAACACCCACCCAGGGCGGGGCCGTCTCAATTTGGGTGGGGCCCTCAGT
TTGGGAGGTGTAGCGGGAGGCTCTAGTCCCTGGGCCGGTGGGTTTGGGGGTGCCGGGCTACAGCATACGGCGTGTTC
TTAAAGTCAGGATCCTCTGGCAGCCGGGCGCAGATGGGGCGCTCACCTCGCAGGCGCCGGGCTGTCGCCTCGCGGAA
TCTGGGCGCGTCCCGGGCCGTCTGACGCGCCCGGTCCAGGGTGCGCAGCAGCCGCTCGCAGCTCTCGTCCAAGGGCC
CCGGGACTTCCTCGCCCTCCAGCAGGCGCACCACGGGTGCCACGTGCGGCAGCGCCACCTCGCCCGGGTCGCAAGGT
CCTGTTGGGGTAAGGGTCTGGGCTGGGCTAGGGGCAGAGGGTGGGTCCTAGGGTGAAGAGGGTGCGCCATACATTGG
GCCGAAACACCCTAGGACAAAAGCAAGGGGTGGAGTTTGGGTCAGATACGAAGTCTTGAGCAGGACCGAGTCAGGGG
AGGGGCCCAGGGAAGGGGCGGAGCCTAGGAGATAGTGAGGGCGGGGCCTAGGGATCTGGTCCTGGACCTAGCTTCGC
ACAGAGGGCGGGGGCTAGGGCGAGGGGGCGGGGCCTTGGACCCAAACAGCCAGCTGAATGTAGGGCGGAGGTGGAGC
AAAGGACAGAAACAAGGGGTGGATTTTGGTTGGAAAGAGACCCAGAGGCCAGAGAGCCTAGCAAAGAGCTGGATGGG
AGACAGGGACCAGGCCTAAGGCGCGGAGTGGGGTACTAAAACCCCCGCGGGGCTTAGAACCGGATTGAGGTCCTGAT
TAGAGTTACCACTTATCTAAAGATGCCACTCACCGGTGCCCTCATCCAGCGTCCGCATTAGAGGCTTCAGCTCCTGC
TCGAAGGCCAGCGCAGCCTCCGTGTGGCTCCTCCGGAGCTGGCGCCACGTGCGTTCCAACCGCGACACCTGGAAGAA
GAGACCCGAGCCCGCCTTCTCTCCACTCTTCCCCTTCACTTGCTCTCTGGCCTCGTCCCGCATCCCTGCTTCCTACG
CACCTGGGGCATGAGCAAGGCGCCCATGACCGCAGCCAGTCCAGGCAGGTCCCCCGCCGCCCCTGGCCGCAGCGCCA

【表１８－８８】

GAGCCAGCTCCACCAGGCCCTTCAGGGCGGCGGCGCGCTCCTCCAGCGGTCCCGCGCAGCCCAGCACTGCCAGCGCC
CCCGCCAACGCCAGCGTCTCGAGCCTGCAGAGGCGGAGGGCAAGGTTTTGGAGGCAGTGGCGGGGTTTGCGATGTGG
GGGTGAGGAGGGAGAGCAGGTGACACAGCTCATCTCCCCTCCTCCCTGGGGGGCCGTGAATGGGGGGGAGGTTGAGG
ACCCTAGGGATTTTAGGTGGCTGCCTTACCTCTCCAGCAGTTCCAACCTCAGGCGATGTCCATGGGGAAGAGTGAGC
AGCTCCAGACCAGAGGCAACCCCCATGGCGCCCCGCTGAGCCTTGGTCACCCCCAGGAGGCCTGTCTCCTGGCAGTG
GGGGAGGGGTAAGAGTAGGGAGTTCAGAGGAGCAGAATGAGTAAATGGGTATGAGGTGAGACTGGGCCATGCCCTGG
CTTCAGCCCTACCTGGTAGGGGACCCACCTGGCAGTCCACCAATAGCAGGTGGAGGGCAGTGCTCCCAGGATGGTGC
TCCAGGAACAGGCCACGGAGAATGCGCAGGGCTTTAGGTTCCAGAGGCCGATTCTGGGGGCCCAGCAGGCAGGAGGG
GTTGTCAGGGGGACAGAAAGAGACCTCACCCTGTGGTCTTGCAAAACATCTTTGCTCCTCCTCCTCTTCCTCTTCAT
TGGCCTCCCACCATGGTGCCTCTGGCTCTGGGCAGCTGTGGCCAGGGGGTGTTCCATGGACCCTAGGCACTCGGGGC
ACCAGCTCACAGTACGTTGGGGAGCGTCCAGAGGCATCAGGCAGCATCAGTGAAGGTGTTCGAGGTGGCTTGGTTGG
TGCCTTGGCATGAAGCTGCCCATCGGAGGCCCTCAGGTTGTCAGCAATGGACCCCAGGAGAGCTGGGGTCTTTAGCA
ACACAGGGTCACTTCCTGTCCGAGGCAATGCAGATGCGGGCACAGTGGAGGCTCCTGGGGGTCACACAAGAGAGGGT
AAAAGAGGTCCACAGAGAAAATAGCTGGTTGGGGCTTTGTGGGGTACCAACCTCCAGGTTCATTCACTCGTTCAGCC
AATAACCAGGTACCCCACCTAACCTGGCGCAGCTTTGGACTTGAACGACTTCACCAAAACTCCTCTAGCCCATATGG
AGTTTTGCAAATTCTGAATGCTAAATTTTAAATTTGAATTCTTTGTTCTTGCCCCTCGGTTCCTGCATTGCTATAGC
TGTGGCATAAGCCAGCAGCTACAGCTCTGATTCAGCCCCTAGCCTCGGAACCTCCATATGCCGTGGGTGTGGCCCTA
AAAAGCAAAAATAAATAAATAAATACTCCCGTCTCCATACTCCTTACTCTGTTCTACTTTAGTTTTTGCCCCAAAGC
ATACATAATTGACTAATTTTTGTTGTTCATGGTCCTTCTTCCTCTAAAAGGATGTTGGCTCCACCAGCGCAGGGATC
TGTGTCATTCTTGTTCATTGATGTTATCACAGCACTTCATACAGTCTCAGGCATGTCACGAGACTTTGGGTGGAGGG
CAGGGCTGACAAGGCAGTCAGGACACAAAGGGGACTCTTCCTTTATGTAGGATTATCAGGGTCGGCTGCTCTGATGA
ACTCATGTTAGATGAGAAGGAGTCAGTCAGGTAAAGGTAGGGAATGAGCTTTTTCCAGTGGTGAGAATAGCAAGTGC
AAAGGCCCTGAGGCCGGAACATATTCGGCAGGTTCCAGCAACTGTAAAAAAAGACTGTGTGATTGACGTGAAGAGGGG
ATGTAGCAGGAGTTATTAGGTCAGCCATGGTTAGAGCATATAGGGCTCCTTGGAATAATAACAAACCCACATTTTAT
TTTCTTCTTCTTATTTTTGGCCACACCCACAGCATGCAGAAGTTCTGGGGCCAGGGATGGAACCTGTGCCACAGCAG
AGACCTGAGCCGCAGCAGTGACAATGCCAGATCCTTAACTTGAGCCAATAGGGAACTCTGGAACTCCATAAACACAT
ATTTTTTTTTAAATTTTTTTACAAAGTTCCTGTGTGTTTTTAAATTACTGTGACAACATGAAGAGTATTACCATCCC
TTTTTTCCAAAAGGTTAAGTCCCCTGCCCAAGGTTCCTTAGGTATAGCCTGGCAGAGCCGTCCCTGAGCTCTGTGCT
GCCTGGGAAGCCCCTTACCTGGTCCAGGGTGGTCTTCTGTTGGGTGCCCCACATGCTCC

配列番号 27	C3 cDNA 配列

CTCACTTCCCCCCCCACCCCCGTCCTTTCCCTCTGTCCCTTTGTCCCTCCACCGTCCCTCCATCATGGGGTCCACCT
CGGGTCCCAGGCTGCTGCTGCTGCTCCTGACCAGCCTCCCCCTAGCCCTGGGGGATCCCATTTACACCATAATCACC
CCCAACGTCCTGCGTCTGGAGAGTGAGGAGATGGTGGTGTTGGAGGCCCACGAAGGGCAAGGGGATATTCGGGTTTC
GGTCACCGTCCATGACTTCCCGGCCAAGAGACAGGTGCTGTCCAGCGAGACCACGACGCTGAACAACGCCAACAACT
ACCTGAGCACCGTCAACATCAAGATCCCGGCCAGCAAGGAGTTCAAATCAGAGAAGGGGCACAAGTTCGTGACCGTT
CAGGCGCTCTTTGGGAACGTCCAGGTGGAGAAGGTGGTGCTGGTCAGCCTTCAGAGCGGGTACCTCTTCATCCAGAC
GGACAAGACTATCTACACCCCAGGCTCCACGGTCCTCTATCGGATCTTCACCGTTGACCACAAGCTGCTGCCCGTGG
GCCAGACCATTGTCGTCACCATTGAGACACCTGAAGGCATTGACATCAAACGGGACTCCCTGTCATCCCACAACCAG
TTTGGCATCTTGGCTTTGTCTTGGAACATCCCAGAGCTGGTCAACATGGGGCAGTGGAAGATCCGAGCCCACTATGA
GGATGCTCCCCAGCAAGTCTTCTCTGCTGAGTTTGAGGTGAAGGAATATGTGCTGCCCAGTTTTGAGGTCCAAGTGG
AGCCTTCAGAGAAATTCTACTACATCGATGACCCAAATGGCCTAACTGTCAACATCATTGCCAGGTTCTTGTACGGG

【表１８－８９】

GAGAGTGTGGATGGAACAGCTTTCGTCATCTTTGGGGTCCAGGACGGTGACCAGAGGATTTCATTGTCTCAGTCCCT
CACCCGTGTTCCGATCATTGATGGGACGGGGGAAGCCACGCTGAGCCAAGGGGTCTTGCTGAATGGAGTACATTATT
CCAGTGTCAATGACTTGGTGGGAAAATCCATATATGTATCTGTCACTGTCATTCTGAACTCAGGCAGCGACATGGTG
GAGGCAGAGCGCACCGGGATCCCCATCGTGACCTCCCCCTATCAGATCCACTTCACCAAGACCCCCAAGTTCTTCAA
ACCCGCCATGCCCTTCGACCTCATGGTGTATGTGACGAACCCCGACGGCTCCCCTGCCCGCCACATCCCGGTGGTGA
CTGAGGACTTCAAAGTGAGGTCCTTAACCCAGGAGGACGGTGTTGCCAAACTGAGCATCAACACACCCGACAACCGG
AATTCCCTGCCCATCACCGTACGCACTGAGAAGGACGGTATCCCAGCTGCACGGCAAGCGTCCAAGACCATGCACGT
CCTACCCTACAACACCCAGGGTAACTCCAAGAACTACCTCCACCTCTCGTTGCCCCGCGTGGAGCTCAAGCCAGGGG
AGAATCTCAATGTTAACTTCCACCTGCGCACGGACCCCGGCTACCAAGACAAGATCCGATACTTTACCTACCTGATC
ATGAACAAGGGCAAGCTGTTGAAGGTGGGACGCCAGCCGCGCGAGTCTGGCCAGGTCGTGGTGGTGCTGCCCTTGAC
CATCACGACGGACTTCATCCCTTCCTTCCGCCTGGTGGCTTATTACACCCTGATTGCTGCCAATGGCCAGAGGGAGG
TGGTGGCCGATTCCGTATGGGTGGATGTCAAGGACTCATGTGTGGGCACGCTGGTGGTAAAAGGTGGCGGGAAGCAA
GACAAGCAGCATCGGCCTGGGCAACAGATGACCCTGGAGATCCAGGGTGAGCGAGGGGCCCGAGTGGGGCTGGTGGC
CGTGGACAAGGGCGTGTTTGTGCTGAATAAGAAAAACAAATTGACCCAGCGTAGGATCTGGGATGTCGTGGAGAAGG
CAGACATTGGTTGCACACCAGGCAGTGGAAAGGACTTTGCCGGCGTCTTCACAGATGCAGGGCTGGCCTTCAAGAGC
AGCAAGGGCCTACAGACTCCCCAGAGGGCAGATCTTGAGTGTCCGAAACCAGCCGCCCGCAAACGCCGTTCCGTGCA
GCTCATGGAGAAAAGGATGGACAAACTGGGTCAGTACAGCAAGGACGTGCGCAGATGCTGTGAGCATGGCATGCGGG
ACAACCCCATGAAGTTCTCGTGCCAGCGCCGGGCTCAGTTCATCCAGCATGGTGATGCCTGCGTGAAGGCCTTCCTG
GACTGCTGCGAATACATCGCAAAGTTGCGGCAGCAGCACAGCCGAAACAAGCCCCTGGGGCTGGCCAGGAGTGACCT
GGATGAAGAAATAATCCCAGAGGAAGACATCATTTCCAGAAGCCAGTTCCCCGAGAGCTGGCTGTGGACCATTGAGG
AGTTTAAAGAACCAGACAAAAATGGAATCTCCACCAAGACCATGAATGTGTTTTTAAAAGACTCCATCACCACTTGG
GAGATTCTGGCTGTGAGCTTGTCGGACAAGAAAGGGATCTGCGTGGCTGACCCCTATGAGGTTGTGGTGAAGCAAGA
TTTCTTCATCGATCTGCGTCTCCCCTACTCCGTTGTGCGCAATGAGCAGGTGGAGATCCGAGCTATCCTCTATAACT
ACAGGGAGGCAGAGGATCTCAAGGTCAGGGTGGAACTGCTCTACAATCCAGCTTTCTGCAGCCTGGCCACCGCCAAG
AAGCGCCACCAACAGACTCTAACGGTCCCAGCCAAGTCCTCAGTGCCCGTGCCTTACATCATTGTGCCCTTGAAGAC
TGGCCTCCAGGAGGTGGAGGTCAAGGCCGCCGTCTACAACCACTTCATCAGTGATGGTGTCAAGAAGACCCTGAAGG
TCGTGCCAGAAGGAATGAGAGTCAACAAAACTGTGGTCACTCGCACACTGGATCCAGAACATAAGGGCCAACAGGGA
GTGCAACGAGAGGAAATCCCACCTGCGGATCTCAGCGACCAAGTCCCAGACACGGAGTCAGAGACCAAGATCCTCCT
GCAAGGGACCCCGGTGGCCCAGATGGTAGAGGATGCCATCGACGGGGACCGGCTGAAGCACCTCATCCAAACCCCCT
CCGGCTGTGGGGAGCAGAACATGATCGGCATGACGCCCACAGTCATCGCTGTGCACTACCTGGACAGCACCGAACAA
TGGGAGAAGTTCGGCCTGGAGAAGAGGCAGGAAGCCTTGGAGCTCATCAAGAAGGGGTACACCCAGCAACTGGCCTT
CAGACAAAAGAACTCAGCCTTTGCCGCCTTCCAGGACCGGCTGTCCAGCACCCTGCTGACAGCCTATGTGGTCAAGG
TCTTCGCTATGGCAGCCAACCTCATCGCCATCGACTCCCAGGTCCTCTGTGGGGCCGTCAAATGGCTGATCCTGGAG
AAGCAGAAGCCTGATGGAGTCTTCGAGGAGAATGGGCCCGTGATACACCAAGAAATGATTGGTGGCTTCAAGAACAC
TGAGGAGAAAGACGTGTCCCTGACAGCCTTTGTTCTCATCGCGCTGCAGGAGGCTAAAGACATCTGTGAACCACAGG
TCAATAGCCTGTTGCGCAGCATCAATAAGGCAAGAGACTTCCTCGCAGACTACTACCTAGAATTAAAAAGACCATAT
ACTGTGGCCATTGCTGGTTATGCCCTGGCTCTATCTGACAAGCTGGATGAGCCCTTCCTCAACAAACTTCTGAGCAC
AGCCAAAGAAAGGAACCGCTGGGAGGAACCTGGCCAGAAGCTCCACAATGTGGAGGCCACATCCTACGCCCTCTTGG
CTCTGCTGGTAGTCAAAGACTTTGACTCTGTCCCTCCTATTGTGCGCTGGCTCAATGAGCAGAGATACTACGGAGGT
GGCTATGGATCTACCCAGGCCACTTTCATGGTGTTCCAAGCCTTGGCCCAATACCAGAAGGATGTCCCTGATCACAA
GGATCTGAACCTGGATGTGTCCATCCACCTGCCCAGCCGCAGCGCTCCAGTCAGGCATCGTATCCTCTGGGAATCTG

【表１８－９０】

CTAGCCTTCTGCGGTCAGAAGAGACAAAAGAAAATGAGGGATTCACATTAATAGCTGAAGGGAAAGGGCAAGGCACC
TTGTCGGTGGTGACCATGTACCACGGCAAGGCCAAAGGCAAAACCACCTGCAAGAAGTTTGACCTCAAGGTTTCCAT
ACATCCAGCCCCTGAACCAGTGAAGAAGCCTCAGGAAGCCAAGAGCTCCATGGTCCTTGACATCTGTACCAGGTACC
TTGGAAACCAGGATGCCACTATGTCAATCCTGGATATATCCATGATGACTGGCTTCTCTCCTGATACTGAAGACCTC
AAACTGCTGAGCACTGGTGTGGACAGATACATCTCTAAGTATGAGCTGAACAAAGCCCTCTCCAACAAAAACACCCT
CATCATCTACCTGGACAAGATCTCACACACCCTGGAGGACTGTATATCCTTCAAAGTTCACCAGTACTTTAATGTGG
GGCTTATACAGCCTGGGTCAGTCAAGGTGTACTCCTATTACAACCTGGATGAGTCTTGCACCCGGTTCTACCACCCC
GAGAAGGAGGACGGGATGCTAAACAAACTCTGCCACAAAGAAATGTGTCGCTGTGCTGAGGAGAACTGCTTCATGCA
CCATGACGAAGAGGAGGTCACCCTGGACGACCGGCTGGAAAGGGCCTGCGAGCCCGGCGTGGACTATGTGTACAAGA
CCAGACTTCTCAAGAAGGAGCTGTCAGATGACTTTGACGATTACATCATGGTCATCGAGCAGATCATCAAATCAGGC
TCCGATGAAGTGCAGGTTGGACAGGAGCGCAGGTTCATCAGCCACATCAAATGCAGAGAAGCCCTCAAACTAAAGGA
GGGGGGACACTACCTTGTGTGGGGAGTCTCCTCCGACCTGTGGGGAGAGAAACCCAACATCAGCTACATCATTGGGA
AGGACACCTGGGTGGAGCTGTGGCCTGATGGTGATGTATGCCAAGATGAGGAGAACCAGAAACAGTGCCAGGACCTG
GCCAACTTCTCTGAGAACATGGTCGTCTTTGGTTGCCCCAACTGATGCCACTCCCCCACAGTCTACCCAATAAAGCT
CCAGTTATCTTTCACATTTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

配列番号 28	C3 タンパク質配列

MGSTSGPRLLLLLLTSLPLALGDPIYTIITPNVLRLESEEMVVLEAHEGQGDIRVSVTVHDFPAKRQVLSSETTTLN
NANNYLSTVNIKIPASKEFKSEKGHKFVTVQALFGNVQVEKVVLVSLQSGYLFIQTDKTIYTPGSTVLYRIFTVDHK
LLPVGQTIVVTIETPEGIDIKRDSLSSHNQFGILALSWNIPELVNMGQWKIRAHYEDAPQQVFSAEFEVKEYVLPSF
EVQVEPSEKFYYIDDPNGLTVNIIARFLYGESVDGTAFVIFGVQDGDQRISLSQSLTRVPIIDGTGEATLSQGVLLN
GVHYSSVNDLVGKSIYVSVTVILNSGSDMVEAERTGIPIVTSPYQIHFTKTPKFFKPAMPFDLMVYVTNPDGSPARH
IPVVTEDFKVRSLTQEDGVAKLSINTPDNRNSLPITVRTEKDGIPAARQASKTMHVLPYNTQGNSKNYLHLSLPRVE
LKPGENLNVNFHLRTDPGYQDKIRYFTYLIMNKGKLLKVGRQPRESGQVVVVLPLTITTDFIPSFRLVAYYTLIAAN
GQREVVADSVWVDVKDSCVGTLVVKGGGKQDKQHRPGQQMTLEIQGERGARVGLVAVDKGVFVLNKKNKLTQRRIWD
VVEKADIGCTPGSGKDFAGVFTDAGLAFKSSKGLQTPQRADLECPKPAARKRRSVQLMEKRMDKLGQYSKDVRRCCE
HGMRDNPMKFSCQRRAQFIQHGDACVKAFLDCCEYIAKLRQQHSRNKPLGLARSDLDEEIIPEEDIISRSQFPESWL
WTIEEFKEPDKNGISTKTMNVFLKDSITTWEILAVSLSDKKGICVADPYEVVVKQDFFIDLRLPYSVVRNEQVEIRA
ILYNYREAEDLKVRVELLYNPAFCSLATAKKRHQQTLTVPAKSSVPVPYIIVPLKTGLQEVEVKAAVYNHFISDGVK
KTLKVVPEGMRVNKTVVTRTLDPEHKGQQGVQREEIPPADLSDQVPDTESETKILLQGTPVAQMVEDAIDGDRLKHL
IQTPSGCGEQNMIGMTPTVIAVHYLDSTEQWEKFGLEKRQEALELIKKGYTQQLAFRQKNSAFAAFQDRLSSTLLTA
YVVKVFAMAANLIAIDSQVLCGAVKWLILEKQKPDGVFEENGPVIHQEMIGGFKNTEEKDVSLTAFVLIALQEAKDI
CEPQVNSLLRSINKARDFLADYYLELKRPYTVAIAGYALALSDKLDEPFLNKLLSTAKERNRWEEPGQKLHNVEATS
YALLALLVVKDFDSVPPIVRWLNEQRYYGGGYGSTQATFMVFQALAQYQKDVPDHKDLNLDVSIHLPSRSAPVRHRI
LWESASLLRSEETKENEGFTLIAEGKGQGTLSVVTMYHGKAKGKTTCKKFDLKVSIHPAPEPVKKPQEAKSSMVLDI
CTRYLGNQDATMSILDISMMTGFSPDTEDLKLLSTGVDRYISKYELNKALSNKNTLIIYLDKISHTLEDCISFKVHQ
YFNVGLIQPGSVKVYSYYNLDESCTRFYHPEKEDGMLNKLCHKEMCRCAEENCFMHHDEEEVTLDDRLERACEPGVD
YVYKTRLLKKELSDDFDDYIMVIEQIIKSGSDEVQVGQERRFISHIKCREALKLKEGGHYLVWGVSSDLWGEKPNIS
YIIGKDTWVELWPDGDVCQDEENQKQCQDLANFSENMVVFGCPN

配列番号 29	MICA ゲノム配列

GTATCATTTCAGTGAAGGTCACTCCAGTCTTTCATGGAGGCCAAACTAAGGGTGTAAATTAGGATCCTCACTGAAGT
GGCGGGACCCTAAGAGGCTTTTTCCTGGCCCCTTAGTTGTGGGTTTTCCTGCGGGCGGCGCAGCCGGTTTCCATCAG

【表１８－９１】

AACCGCCCAGAGGCGGACGCTGCCTTCCTGGGGTGACGGAGCAGCAGGAAGCGTTTTCGGATCCTGGAATACGTGGG
CGGCCCGTGGGAGGGGCTGAGGCGCAGTTTCCTACTCACCCGGATCCGAATCCTCCGCGGTGCTGTTTCAAGAGAGC
CGGATTCCAGATCACGCTCCAGCCCGGACTCGGAATTCCTGCCCTGCGGGTCTGCATTTTCATAACGGGCAGGTGTG
AGTGCCCTGCAGCTGGAGACCAGAAGCCTGAAGGCAGCTCGGCCCTCCCCAGCCCACAGCGCCGTTATTCCGTTTCT
ATATCAGTAAACACATTTCATTTTCCGTAGACCAGGGCGGGGTGACGGGTGATCCCAGTCCTCGCAGTGAATTCCGG
GCAGCAAAATTCAAAACACATGCGGCCAAGGCCGGGCACGGTGGTTCACGCCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGTC
GAGGCGGGCGATCACCTGAGGTCGGGAGCTCGAGACCAACCTGACCAACATGGGGAAATCCCGTCTCTACTAAAAAT
ATAAAATTAGACGGGCTTGGTGGTGAATGCCTGTAATCCCAGCTAGTCGGGAGGCTGAGGCAGGAGAATCGCTTAAA
CCTTGGAGGCGGAGGTTGCGGTGAGCCGAGATCGCGCCATTGCACTTCAGCCTGGGCAACAAGAGGGAAAACTCCGT
CGCAAAAACTTTCGGGGGCGGAGCGGAGCCCCGCCCTGGGTTATGTAAGCGACCGCGCTGGGCCGTTTCTCTTTCTT
TTCCGGACCCTGCAGTGGCGCCTAAAGTCTGAGAGAGGGAAGTCGCCTCTGTGCTCGTGAGTGCATGGGGTATAAGG
CAAGTGCTGAGGGAGAAAACGTAGTTGATGGGGTAGAGCAGACGGGGTTGGAGGTGGGGTGGAGGGGGAGGGCTTTG
GACAGAAGACCTGGGAGGCTTGGTGGGGGAGGGGCGCCCAGGCCTGGGCACTAAGAAACAAGTCCCCTGGAGCTCAA
GACCATCTCGGCCTCCCCTAGCCCAAGAGAGGACTGGCTTCATGACTCCCTGAAACCATTTCTAAATGCCTTAGAAC
AAACCTTGCATATTCATTATTGTTATTGAACTATTAAAAGTCTTTTTTGGGGGCGAGCTGAATCAGATCCTTTGCTG
GAGCTGGCACACGGAGGAAGTCCTGGAGGGAGGGTAGACACCGTGGAGGTAAGGGCTTGGGACCTGTGTCAGGAGAG
CTAGGTCCATCTCCCTCCCAGTCTCTCACTAGGCTTATGATCTTTAGCAGTGAAAATAATCTCTCTAAGGTGGGGAA
AGGACCCCGGTCCCTGCTGTGCTCAATAAATTATGAGGATCAAAATAAATTATCAGTGAATGTGAATGGGAAAACTA
AGAAATTGTTAAAATTCTCGAATACATTACATTTTCATCCACAGAAAAGTGTAGGCTAGGGATCATGGGGGAATAGT
TAGTAATGACAGGGATAGTTGAACTTAAAAAAAAAAGTTTGTGAGGCTGACAAAGAAGAAACGGACACATTTCCTGAT
CTTGGAGGGTTCATAGGGTAGAAGATGGTAGATGACAGCTGGGTGTGGTGGCACTCGCCTGTAGTCCCAGCTACTCA
AGAGGCTGTGGTGGGAGGATTGCTTGAGCCCAGGCATTCAAGGCTGCAGTGAGCTATAATCATGCCACTGCATTCCA
ACTGAGTGACACAGCAAGACTCCTCTCTTAAAAAAAAAAAAAAAAATTCATGGCAGGGCACAATGAGTACTATCAGGA
AGGTTCAAACCACGGGCTAAATCAGTAGTTCTAAAACTTGACTACACATCGGAATCACCTAGGGAACTTTAAAAGAT
ACTAAGATTTAGGTCCAACCTGGGTTTACTGATTTAACAACCTAGGTTGTGGCTGTGGCCTGGGAACATGGATATTA
AAAACTCTCCAGGTGGTTCTACGCAGTGGCTAGGTTTGATGACCTCTGCCTAGATGTCCCAACGACTAAGAGATGTG
CGTTGGGGACAAGGCAATTCTCTTAGTAGAAAGAGGCTTTCGGGACAGCATTCTTATTATTGAGAATTGAGAATTCA
TATGCCACACAATTTATCCTTTTAAAGTGTGCAGCTCAGTGGCTTCTAGCGTAATCACAAGGTTGTGCCACCGTCAC
CACTGTCTACCCTGGAAGATTTTTTTTCCTTTTTTTCTTTTTTCTTTTCTTTTTATTTTAAAGGCTAGTCAAGTGAA
ACAGTGGGAGTGAAGAAGAAACAAAGACATCTATAACTGGTTGTGATCAATTAGTTGTAAACACTGCACTCAGACCA
GCCTGGGAAGATTTTAAGGATATGGTGTGGTCTGATGGGTTCCAAGGCAGAGGTTACAATAGCCTGGAAGAGGGAGA
CTGCTTAGGCAGTGGCATCCTGGTGGGATAGGGTGAGGAGATCCCAGAGCCCACGTTTACTGCAACCCTGGGGAGAT
GTCACCAGAGAAATGGGGGTGGTGCCAGACAGCAGATTGTGGCAGCTGAGGTTTTCCACGGTAGAGTAGAAGCATCC
ATCATGTGTGACATTCAGCAGATGGGGCGCTGTGGGTGGCTTGGAGCACTCTGGTTGTAACTGAGGCAGGCACCGTG
TTTAGGAAGGCTGTGCAGTAATCTAGGCTGAAGGGAGGGGAAAGCCTAGACTAAGATTGTGGCTGTGGGATTGAAAT
AGCGTTGAAGGAGCTGACTTTGACTCCCGGAGATGATGGGGAAAGAGGAAATCAGAAGGGACCAAGGATGGTGATGT
TCTTAAGAGAAACTGAGGAGGAAGAGAGGATGATATGGTGGCAGACGTATAGAGAGTCTTTGTAGATCTCTCACATT
GGAGGGGACTATGGTCGGAGGTACAGATGTCCTAAGGCAGGCTGGAAAAGGGAGTCTGGAGAGAGCTTGGTGTTGTA
GTGAACCACAGGGAGCCGCCTCCTTGGCCCTGTGATCACCCAGGGACTGAATAGAGAGGCGGCCCTGGGAGACTTCA
GACACTTAGAGGATATAAGGGGGTGAAAGGGGGGCCTGGCTTTGAGTCAAAGGGAGGAGAAGGAGATTATAAAGCTG
AAACGTCTAAGAGAGTTTGTGGTCTGAGCGGTTCTACTGCGGCAGGTGCTTCTGAGAGGCAGAGGTGGCTGAGATCT

【表１８－９２】

GGAAACAGGTCTGCAAATCTGGTCACTGGTCTCATTGCCAGTAACGCTGTGCGCGGTTGAGGGAGTGTGTTGGGAGA
ATAGCCACGCGTTGTCTGTCCTGGAAGGAACAAGCCAGTGAGAGCCGGTTTAATGGGGCGGCCGGCGAAAGGGGCTT
GGTGAGGCCCGCGCTCCTCGGGGTGGGGGCGCGGGGATGGGTGGTCGCGATGCCGGGAGGGCAGGCAGGGCCCTGGC
CGTGCTTATGAAGTTGGAGCTGTACTCTCAGCTACTCGAAGCTGGTCCCTGCTTTAGGCTGCGCTCCCGCGTGCTCC
CCATTTTCTGGGCCCCAGGTCCCGCCTTCTAAATCTCCCCAGGTCTCCAGCCCACTGGAATTTTCTCTTCCAAGCGT
GGCCCCGCCCTCTCCGCTCGTGATTGGCCCTAAGTTCCGGGCCCCAGTTTCATTGGATGAGCGGTCGGGGGACCGGG
CCAGGTGACTAAGTTTCCGCGGCGCCTTCTCCCCGGCCACTGCTTGAGCCGCTGAGAGGGTGGCGACGTCGGGGCCA
TGGGGCTGGGCCCGGTCTTTCTGCTTCTGGCTGGCATCTTCCCTTTTGCACCTCCGGGAGCTGCTGCTGGTGAGTGG
CGTTCCTGGCGGTCCTCGGCGGAGCGGGAGCAGTGGGACGTTTCCGGGGGTCGGGTGGGTAGCGGCGAGCGCTGTGC
GGTCAGGGCGGGGCTCCTGTGCCCTGTCGGTGGCGCAGGGAGCTGGACGCGGCCCGTTACCGCCACACTTCAGCCCT
GCTTCCCCGTCACTTTTCAGTCCTCCTCGGGATCGCGCATCACCTGCACTTTCTGGTCTCCTCCTGCTCTTTCTCTC
CTCGCGTCTCCTCCGCTTCCTCTCACTTTTCGGACAAACCAGTCCTTCTGAGGCCCATGGGTTCCCGGGCTGCCTCC
GGGGCTGCTCCTGTGAATGGCATTCGAGTGCCCTTCCAGCGCGGCCACTGAAGCAGCCACAACCCCCGGTGCTCGGG
GCGGCTCTCAGGTCCCTGAAGTCCTGTCCTCTCCCGGAGCCGACGTGTTCTCAGCTCCTGGGCCGCAGCTCCTGGAG
TAGGGGCCCTCCTTTCTCGGGACCCGGAGCTGGTGCTTCCTGCTGCTGTGGGGACTGTGGGGGGTCCTGACTCTCAA
GCTGAGGGGTTGGAGTCTGCAGGCTCCGGGCAGAGGATTCTTCCTGCGACTTCTCTCATCCCCAGCTCATTCTCCCC
TCGCCTCTGGCTCCGAGGGTCCTCTCCTCTCTCTCATCCCACCCCTACTAATGACCAGTGATCTAAGGACACCAGAT
TCCCTCTCACCTCCTCCCTGCCCATCTCAGGGCCCGCTGAGTCCTTTTGCCCTCCCAGCTCCCTGCTACCCCTTCCT
GTGTGCTGTTCTCTGATCCATTTCTAGGGTGTCCTCTGCCCTCATCCCCTGTCCCCGCCACCGAAGGTCCCTCCTGC
ACCCCTTATGGGCCTTTCCTACAAGCAGCCTTCACCCAGTGCTGCCCCTATGCCTCCCCGTTCCCAAATGTCCCTGA
CTCTAACTTTCTGGTGCTGCCTTTTATCCGGGGGGGTCTTCCCTCCATCCCACTCCCCTCCAGACCCCCAAGGGGAA
CCCTGATGCTAATGGCAGTTGGGCCTTAGGCAGGGCGCAGGGCAGCGCAGATGCCCCCTCCCCTCCAGTGCAGATGC
CTGCTCTGGACCCTGCCTCATGGTGGCCCCTTCCCCACTCCTTCATCCTCAGCCTCACCCTCTTGAGGACCCCACCC
TCCAGCCCACAGGTGCTGGACCATCCCTCCCTGGTCCCTCCGCCCCTCTCCACCTTGGGACCTTGTGCTGCTCCTGT
CTCTTGCCCAGCTGCCTTGGGCCCTCAGCACGTTCTCATCTTTCAGTGGGAAAGTGGGAGTGCTGGAGCATATGACA
GTGCTGAGCATCTTTCCCAAGCCCCACCCTCCCCCAGAGCACCCTCCCCTCCTGTCCTCACCCTACCCCAAGTTCTC
CCACAGTCACTCCTGCCCCATGCTCATGCCGCCCTCCAGTTCTTGCTCTGCCCATCTCCCCTCCCCAACCCAGACCT
AAAACAGGCTGTTGGGCCAACTGTTCCTTGACCTTCCTTCTTTTCTTTTGGTTCCTTGACCCCAGTGGGCTCTCACT
CCCCACACCGCATATCTAAAATCTGTTTTGCCTGCTCTTGGGGTGCCACTGCTCCCCCTCCAGCATTACTCCTTTTG
GCAGGTCCTTCCTCAGGCTGAGAATCTCCCCCTCTACCTTGGTTTTCTCTCTCTGGCCAGCACCCCCACCCCTTGCT
TTGTTTTTAATTTTTAACTTTTGTTTGGGTACGTAGTAGATATATATGTATATATTTATGGGGTACATGGGATATTT
TGACACAGGCCTACAATATGTAATAATCACATCAGGGTAAATGGGTTATATCACAACAAGCATTTATCCTTTCTTTG
TGCTACAAACAATCCCATTATGCTCTTTCAGTTATTTTTAAATGTACAATAAATTATTGTTGACTGTACTCACCCTG
CTGTGCTATCTACTAGATCTTATTCATTCTAATTATATTTTTGTACCCATTATTAACCATCCCTGCTCCCCCACTCC
CCACTACCCTTCTCAGCCTCTGGTAATCATCATTCTATTGTCTCTCCCCATGAGGTCCATTGTTTTAAATTTTGGCT
GCCACAAATAAGTGAGAACATGCAAAGTTTGTCTGTCTGGGCCTGGGGCTTATTTCACTTCACAGGATGACCTCCAG
TTCTTTGCAAATGACACGATGGCTGAATAGTTCTCCACATACACATGTACACCACATTTTCTTTATCCATGCGTCTG
TTGATGGACACTTAGATTGCTTGCAGATCTTGGCTACTTTGAATAGTGCTGCAATAAACATGGAAAAGTAGATAGCT
CTTTAATATACCGATTTCCTTTCTTTGGAGTATATGCCTAACAGTGGGAGTGCTGGAGCATATGACAGCTCTATTGT
ATTTTTAGTTTTTGGAAGAACCTCCACATTGTTTCCCATAGTGGTTGTACTAGTTTACGTTCCCACCAACAGTGTAC
ATCCTCACCAGCATTCCTTATTTCTACATCCTCGCCAGCATTCCTTATTGCCTGTCTTCTGGATAAAAGCCAGTTTA

【表１８－９３】

TCTGGGGTGGGATGTTATCTCGTAGGAGTTTTGATTTGCCTTCATCTGTTGACGAATGATGTTGAGCACCTTTTCAT
ATACCTGTTTGCCATTTATATGTCTTCTTTTGAGAAATGACTATTCAGATCTTTTCTCATTTTTAAATTGGATTATT
ATATTTTTTTTCCTATAGTTGTTCGAGCTCCTTATATGTTTCAGTTACTGATCCTTTGTCAGATGAATAGTTTGAAA
ATATTTTCTCCCATTCTTGGATGGTCTCTTCATTTTGTTTATTGTTTCCTTTGCTGTGCAGAAGCCTTTTTACTTGA
TATGATCCCATTTATGCAATTTTACTTTGGTTACCTGTGCTTGTGGGGTATTACTTTAAAAATCTTTGCCCAGTCCA
ATATCCTAGAGAGTTTCCCCAATGTTTTCTTGTATAGTTTCATAGTTTGAGGTCATAGATTTACATCTTTAATCCAC
TTTGATTTGATTTTTGTATATGGTGAAAGACAGGGTCTAGTTTCATTCTTCTGCATAAGGATATCTAGTTTCCCCAG
CACCATTTTTGAAGAGACTCTCCTTTGCCAATGTGTGTTCTTGGTACCTTTGTTGGAAATGAGTTTACTGTAGATGT
ATGGAATTGTTTCTGGGTTCTCTATTCTGTTTCATTGGTCTGTGTGTCTGTTTTTATGCCAGTATCATGCTGTTTTG
GTTACTGTAGCTCTGTAGTATAATTTGAAGTCAGATAATGTGATTCCTCTAGTTTTGTTCATTTTGCTCAGGATAGC
TTTATCTATTCTGGTTTTTTTGTGGTTCCATATGCATTTTAGGATTATTTTTATTATTTCTGTGAAGAATGTCATTA
GTGTTTTGATAGGGATTGCATTGAATCTGTAGATTACTTTGGGTAGTATGGATATTTCAACAAAACTGATTCTTCCA
ATCCATGAACGTGGACTATCTTTTCCATTTTTTGTGTCCTTCAATTTTTTGCATCAGTGTTTTTTGTTTTTGGTTTT
TGAGATGGAGTTTCACTCTTGTTGCCCAGGCTAGAATGCAAGGGTGTGATCTTGGCTCACCGCAACCTCCGCCTCCC
AGGTTCAAGCTATTCTTCTGCCTCAGCCTCCCAAGTAGCTGGGATTACAGGCATGTGCCACTGTGCCTGGCTAATTT
TCTATTTTTATTAGAGATGGGGTTTCTCTATGTTGGCCAGGCTAGTCTTGAACTCCTGACCTCAGGTGATCCACCTG
CCTCGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGCATGAGCCACCACGCCCAGCCACATCACTGTTTTATAGTTTTTATT
GGAGAGGTCTTTCACTTCTTCAGTTAGGTTTATTCCTCAGTATTTTATTTTATTTGTAGCTATTGTAAATGGGATTC
GTTTCTTGATTTCTTTTTCAGATTATTTGCTGTTAGCACTGATTTTTGCATGTTGATTTTGTATCCTGCAACTTTAC
TGAATTTGTTCTTCAGTTCTAATGGTTTTTTGGTGGAGTCTTTAGGTTTTTCCAAATATCAGACCACATGATCTGCA
AACAAGGATAATTTGACTTCTTCTTTTCCAGTTTTAATGCCCTTTCTTTCTTTCTCCTGTCTGATTGCTCTAGTTAG
GATCTGCAGTACTGTGTTGCATAACTGTGGTAAAATTAGTCATCCTTGTCTTATTCCAGATCTTAGAGAAAAGGCTT
TCAGTTTTCCCCCATTCAGTATGTTACTAGCTGTGAGTTTGTCATATATGGCTTTTATTATATTGAGGTCTGTTCCT
TGTATACTTAGTTTTTTGAGAGTTTTTATCATGAAGGGATGTTGAATTTATCAAATGCTTTTTCAGTATCAATTGAA
TGATACTGGCTTTTGTCCTTTATTCTGTTGATATGACGTATTACATTGATTGATTTGTGTATGTTAAATCATCCTTG
CATACCTGGAATACATTCCACTTGCTCATAAAGAATGATCTTTTTTAATGTATTGTTGAATGTGGTTTGCTAGTATT
TCCTTGACGATTTTTGCATCGGTGTTCATCAGGGATATAGGCCTGTAGTTTTCTTTTTTATGATGTGTCTTTGCCTG
GTTTTTGTATCAGGATATTCCTGGCTTTGTAAAATGAGTTTGGAAGTATTCCCTCCTCCTCTATTTTTCAGAACAGT
TTGAATAGGACTGACATATGTTGTTCTTTAAAAGTTTAATTGTGGTAAATTATACATTACATAAATTTTACTGTTTT
AACCACTTTTAAGTGTATACTCGGTGGCATTAGATACATTCACATTTTTGTGCAACCCAAAACTCTGTGCCCATTAA
TCGGTAACTCCCCATTCCTCCCTACCTCTGGCCCCTGGTAACCACCATTCTACTTTTTGTTTCTATGAATTTGACCA
CTCTAGGTACCTCATTTAAGCAGAATCATGTAATGTTTGTCTTTTTGTTTCTGGCTTATTTCACTTATAATATTTTT
GAGGTTCGGTGGGCACAGTGGCTCACGCCTGGATTTCCAGCACTTTGGGAGGCTGAAGCAGGTGGATCACCTGAGTT
TCGGAGTTCGAAACCAGCCTGGCCAACATGGTGAAACCCCATCTCTACTAAAAATAATAAAAGTTAGCCGGGCGTGA
TGGCGGGTGCCTGTAATCCCAACTACTTGGGAGGCTGAGGCAGGAGAATCGCTTGAATCCGGGAAGTGGAGGTTGCA
GTGAGCTGAGATCAGGCCACTGCACTCCAGCCTGGGCAACAAGAGTGAAATTCCATCTCCAAAAAAAAAAATAAAAC
AATAATAATAATAATATTTTTGAGGTTCATCCAAGTTGTAGTATGGGTCAGAATTTCATTCCTTTTAAGGATGGATA
ATACTCATTATATGTATGTACCACATCTTGGTTATCCATCCCTCAGACAATGGACACTTGGGTTACTTCTACCTTTT
GGATATTGGCAAATATTTCATTTCCTTTGGGTATATATTTATTTCCTTTGGGTATTTCTTTTGGGTATATATCCAGA
AATAGAAGCAGTACACAGGGGCTTCATTTTCTCTGTCTCTTTGCCAACCTTGCTCTGTGTGTGTGTGTATGTGTGTG
TGTAGGTGTGTGATAACAGCCATCCTGATTGGTTTCAGGTGGCATCTCATTGTGGTTTGGATTTGCATTTTCCTAAT

【表１８－９４】

GAGTGCTGATATTGAGCATCTTTTCATGTGTTTGTTGATCATTTGTAATTTTCTTTGAAGAATTGGCCATTTAAGTC
TTTTGCCCATTTTTTCCCCCACATAGCTTCTCTTATCAGATATATGACTTGCAATATTTATTTCATTTCGGGGTTGA
TTGCTTTTTCACTCTGATTGTGCCCTTTGATGCATAGATGTTTTGAATTTTCATCAGTCTACTTTGTCAGTTCTTTC
TATTCTATCTGTGCTTTGGTGTCATATCCATGAAAGCACTGTCAAATCCTATGTCATGAACATTATCCCCAATGTTT
GCTTCTAAGAAATTTTTAGGTTTTAGTTCTTGAGTGTAGAGTTTAGGTCTTTGATTCATTTTGAGTTAATTTTTGTA
TATAGTGCAAATTAAGGGTCCAATTTTATTTTAACACCCCCTGCCCCCAGAACTATTTGCTGAAAAGATCAACTGAC
TCTTTGTCACCTGCTCACCCCAGTGGACACTAGCTGTTCCATCCAATTGCTGTCCTGGGGCCTTGTCATGCTACTCT
TCCACTTTGAACCCAAGCCCACACCGTTCGTTGCTCCCCTCTGGGATACTGACCCCACTATAAACTTCTCTGGGGCT
ACAACCTTCCTACCCTTTGTGCCTCATGACCACCCCCTCCCTTGTCCCCGCCATGCCCATGATGAGTCTCTTCTCGA
GGCAGCTCCCCTTGCCTCCATCTCACCCTCAGCCTATGCACCACAGCCACACTGGACATGGGTCCCTCTGAGCCTGA
GTCCCTTCCCATTCCCACCATCCCCTCTGGCAAGACCTTCCTTCCACCACCTTCATGCTCCTCCCTTGCCCCTGCAG
GGCAGCCTCTCCCCTTGGCCCCTATTCCCTTAGGGGGCTTGTGGCCACCCAGTCCTTGCACCTGGCCTACAAGTTTG
CCATCTTCATTCCCCCTTCTTCTGTTCATCAGCCCCCTCCTCTATCCTCCCACCCTCACAGTTTTCTTTGTATATGA
AATCCTCGTTCTTGTCCCTTTGCCCGTGTGCATTTCCTGCCCCAGGAAGGTTGGGACAGCAGACCTGTGTGTTAAAC
ATCAATGTGAAGTTACTTCCAGGAAGAAGTTTCACCTGTGATTTCCTCTTCCCCAGAGCCCCACAGTCTTCGTTATA
ACCTCACGGTGCTGTCCTGGGATGGATCTGTGCAGTCAGGGTTTCTTGCTGAGGTACATCTGGATGGTCAGCCCTTC
CTGCGCTATGACAGGCAGAAATGCAGGGCAAAGCCCCAGGGACAGTGGGCAGAAGATGTCCTGGGAAATAAGACATG
GGACAGAGAGACCAGGGACTTGACAGGGAACGGAAAGGACCTCAGGATGACCCTGGCTCATATCAAGGACCAGAAAG
AAGGTGAGAGTCGGCAGGGGCAAGAGTGACTGGAGAGGCCTTTTCCAGAAAAGTTAGGGGCAGAGAGCAGGGACCTG
TCTCTTCCCACTGGATCTGGCTCAGGCTGGGGGTGAGGAATGGGGGTCAGTGGAACTCAGCAGGGAGGTGAGCCGGC
ACTCAGCCCACACAGGGAGGCATGGAGGAGGGCCAGGGAGGCATACCCCCTGGGCTGAGTTCCTCACTTGGGTGGAA
AGGTGATGGGTTCGGGAATGGAGAAGTCACTGCTGGGTGGGGGCAGGCTTGCATTCCCTCCAGGAGATTAGGGTCTG
TGAGATCCATGAAGACAACAGCACCAGGAGCTCCCAGCATTTCTACTACGATGGGGAGCTCTTCCTCTCCCAAAACC
TGGAGACTGAGGAATGGACAGTGCCCCAGTCCTCCAGAGCTCAGACCTTGGCCATGAACGTCAGGAATTTCTTGAAG
GAAGATGCCATGAAGACCAAGACACACTATCACGCTATGCATGCAGACTGCCTGCAGGAACTACGGCGATATCTAGA
ATCCGGCGTAGTCCTGAGGAGAACAGGTACCGACGCTGGCCAGGGGCTCTCCTCTCCCTCCAATTCTGCTAGAGTTG
CCTCACCTCCCAGATGTGTCCAGGGAAACCCTCCCTGTGCTATGGATGAAGGCATTTCCTGTTGGCACATCGTGTCC
TGATTTTCCTCTATTGTTAGAGCCACTGGATAAAGACAGAGGGTCAGGGACTGGACCATCCAGTGTTGTAATCAGGG
CAAGTAGAGGACCCTCCGACAGAATCCTGAGCCTGTGGTGGGTGTCAGGCAGGAGAGGAAGCCTTCAGGGCCAGGGC
TGCCCCCTCTGCCTCCCAGCCTGCCCATCCTGGAGAGTTCCCTCCTGGCCCCACAACCCAGGAGTCCACCCCTGACA
TCCCCCTCCTCAGCATCAATGTGGGGATCCCAGAGCCTGAGGCCACAGTCCCAAGGCCCATCCTCCTGCCAGCCTGG
AAGAACTGGGCCCCAGAGTGAGGACAGACTTGCAGGTCAGGGGTCCCGGAGGGCTTCAGCCAGAGTGAGAACAGTGA
AGAGAAACAGCCCTGTTCCTCTCCCCTCCTTAGAGGGGAGCAGGGCTTCACTGGCTCTGCCCTTTCTTCTCCAGTGC
CCCCCATGGTGAATGTCACCCGCAGCGAGGCCTCAGAGGGCAACATCACCGTGACATGCAGGGCTTCCAGCTTCTAT
CCCCGGAATATCATACTGACCTGGCGTCAGGATGGGGTATCTTTGAGCCACGACACCCAGCAGTGGGGGGATGTCCT
GCCTGATGGGAATGGAACCTACCAGACCTGGGTGGCCACCAGGATTTGCCGAGGAGAGGAGCAGAGGTTCACCTGCT
ACATGGAACACAGCGGGAATCACAGCACTCACCCTGTGCCCTCTGGTGAGCCTAGGGTGACCCTGGAGAGGGTCAGG
CCAGGGTAGGGACAGCAGGGATGGCTGTGGCTCTCTGCCCAGTGTATAACAAGTCCCTTTTTTTTCAGGGAAAGTGCT
GGTGCTTCAGAGTCATTGGCAGACATTCCATGTTTCTGCTGTTGCTGCTGGCTGCTGCTATTTTTGTTATTATTATT
TTCTATGTCCGTTGTTGTAAGAAGAAAACATCAGCTGCAGAGGGTCCAGGTGAGAAAAGCGGGCAGTTTCTGGAGAT
GGTAAGGCCCCTGTCTGGGCAGTAGGGTCCCCTCATTGCTCCTGCAAAGATAGGCATGTTGGTGACAAGGCTTCCAT

【表１８－９５】

AACAGGGGATGAAAGTTGGGGAATTTGGGAAGGGAATGGGGGCAGCATCTCCATCTACACCCATAAGTGCTGCCCAA
GCAAGGGTCAAACGCCCAGCTGTGGCATCCTCCTGCTGCAGGTGAGGAGTGGGCAGCAGGGAGGGCTGCGGCGCCTG
CTCTGTCCCCATCCCGGTCTCTGTGTCTCTTGAACTCACTAGGGCGCATCCAGGTGGGGTGAGCTGGGAATCACGTG
CTGAATGCTAAGGGCCTGGATGATCACGGCCTCAGAGGGAGCAAATAGTAAAGGCAGCTGTGATCTGGGGAGGGCCA
GAAACTGGAGAGGAATCTGAGGAGAGGCGGTGCCCCTATTCCCTTCCTCTCTGCATCCCCCTCCCCTGTTTCTCCAG
CCATCGGGGCGGACACCGAGAAAAAGACCTATGAGGCCCAGCCTGGGGGCCCTGCCTGTGTAGCCCTTTGGAGACCC
CTTGTAACAGGGAGGGTCCTGAGCACACATGGCCATCTCTGTCCACTTTGCAGCTCCCCATGCACCTCCTCCAGGAG
CTTTCTTGGGGTTGTCGTGTCCTCTGCACCATTCGAGGCCCTACTCTTTCCAGGTTCCCACGGCCTGGCCTCCCTGA
GTTTCTTGCAGATGACATGGATGAGTAGATAAGCAGATGTCCCTGGGCCATTTGAGGAGTGGGGCCCAGCCCCTCAT
CAGGGCAGCTGTGGTCCCTGTTTTCATCCTACCTCCGAGTGTTTTCTTCTCCAGTCCCTGAGGGACACAGTCCTCAG
GGCCCATGTTTTTGGGGATTTAATCTGTGCTCTGTGGCCTCACCTTGCCCTCCCTGAGCCAATTTCCCTTTCTAAAG
GTGGTCACTGCCTGGTAAGTTTGGAGTAAGGGACGGTCAGAATCATTTCCCCTACAGTCAGGTTGTTTGATGGGGGA
TGAAAAGAGACAGCAGGAAGTTTTGTGTTTCTGCAAAGACAGAAGCAGTTCAGGCGACAGTAAGAGGCTGGGGTGTC
CAGGAGGATGTGTCTGGCAGTAGGGTCGCTGGTTTCTCATCCTTGAACCTAATTGCACTGTCAATCGGCCCCTCAGG
CCTGAGCAGATGGGAAGGTTTGTCCCCTGCCCTGCAGCAAGAGGGCCCTGTCCAGGAGGCACCCACAACAGGGGCAG
TGCAGGTCTGTGGTCACTCCTGCTCTCACCTGTGGCGTCTCCCGTAGAGGGATTGTCAGTTCTGGTTCCCTGTGGGC
AGGAATGGTTTCCTCATAGGTCACTGGAGTTTTGGCCAGGAAAAGAGTATGAAGTTCATGTGCCAGTTTCTCAAAAT
TCCTGCTTTCAATGTTGATGTCCAGTAAAGATATTCGTAATTTCAGCTCTATAATCTTAATAGGATTTCCTCTAATA
TTGTGAAGCATATTATATGAAACAGGAACACAAATTTCTCAAAATTCCTGCGATGTCCAATAAAGATTTTCATAATT
TCAGCTCTGCAATCTTAATAGGATTTCCTAATACTGTAAAGCATATTAAATGAAACAGGAACTCAAATTTGGAGCCC
CCTCTCCAGGAGGTTCTGTGTGGAGATGGTGGCTGTGGCAGTGGCAGTTCCCAGGTGCAGAGGGTGGGCAGAGGCAG
CCTCAGGCTAAGGGGTCTCCCCTACTCCACATGGAGAAAATCCCTTGTAGGTTGCAAGGGCAGTGGCCGGGTGGAAT
CCCTGCTAGGGACAGAGCAGGAAGGCCTCGCAGCCTCACCAAGCAGCAGCCCTGGGGTGGAGCTGCGTTTCCAGGGT
TAAGCGGACCAGGCAGGAGTAGCGGTTACTCAAGAGCAGGTCACAGGCTTGGGTTGTGAGGGTCAGGAGAGGCCAGG
CCTCCTCGAGCAAGGTGGGGGTCCCAGGGTCAGGTCAGGTGCAGATCCTGTGGCAGCCACGTCTTTCCATGCTGGGC
CTGCTGGGCCCCCCAGGCTTCCTGATGGGGTCCCCAGTTAGGAGCTGCCTGCTCAGGGCTGGGAGGGGAGGAGCACT
GAGCTGCAGATAGAGGGCAGAGCCCACAGTGGGCAGGGCCTGCCCTGGTGTGTAGGTGCCTCTGAAGGAGAGGAGGG
CCTGGGGACTGAGAGCAAGGGTCAGGGCCTCTCTTTGGGGAGGCCTCTCACTGTAACAGGACTGGTCAGGCCTGAGA
GGAGGGCACTGGGTTCCCTCTTGGGTCTTGTCCTTTAGTCTTGGGGCCCTTTCCCTCCCTGCACGATGAGTGGTGGG
CACAGGGCACGGGCTGATGTTGATGGAGTGATGGGAGGGAACTGGCAGGGGCTGGGAAAAGCAAGGAGGGAGGAAGA
AAAAAGTGGGGGCCTCATCTTCCCTCAGAGAAAGGGCAAATCTGGTTTTGGAGCAACTGAAGAGAGAAAAGTCCCCA
GGGAATAAACACAACACTGCACCCAGTGGAGCATTTACCCATTTCCCTCTTTTCTCCAGAGCTCGTGAGCCTGCAGG
TCCTGGATCAACACCCAGTTGGGACGAGTGACCACAGGGATGCCACACAGCTCGGATTTCAGCCTCTGATGTCAGCT
CTTGGGTCCACTGGCTCCACTGAGGGCACCTAGACTCTACAGCCAGGCGGCTGGAATTGAATTCCCTGCCTGGATCT
CACAAGCACTTTCCCTCTTGGTGCCTCAGTTTCCTGACCTATGAAACAGAGAAAATAAAAGCACTTATTTATTGTTG
TTGGAGGCTGCAAAATGTTAGTAGATATGAGGCATTTGCAGCTGTGCCATATTAA

配列番号 30	MICA cDNA 配列

AAGTTTCCGCGGCGCCTTCTCCCCGGCCACTGCTTGAGCCGCTGAGAGGGTGGCGACGTCGGGGCCATGGGGCTGGG
CCCGGTCTTCCTGCTTCTGGCTGGCATCTTCCCTTTTGCACCTCCGGGAGCTGCTGCTGAGCCCCACAGTCTTCGTT
ATAACCTCACGGTGCTGTCCTGGGATGGATCTGTGCAGTCAGGGTTTCTCACTGAGGTACATCTGGATGGTCAGCCC
TTCCTGCGCTGTGACAGGCAGAAATGCAGGGCAAAGCCCCAGGGACAGTGGGCAGAAGATGTCCTGGGAAATAAGAC

【表１８－９６】

ATGGGACAGAGAGACCAGAGACTTGACAGGGAACGGAAAGGACCTCAGGATGACCCTGGCTCATATCAAGGACCAGA
AAGAAGGCTTGCATTCCCTCCAGGAGATTAGGGTCTGTGAGATCCATGAAGACAACAGCACCAGGAGCTCCCAGCAT
TTCTACTACGATGGGGAGCTCTTCCTCTCCCAAAACCTGGAGACTAAGGAATGGACAATGCCCCAGTCCTCCAGAGC
TCAGACCTTGGCCATGAACGTCAGGAATTTCTTGAAGGAAGATGCCATGAAGACCAAGACACACTATCACGCTATGC
ATGCAGACTGCCTGCAGGAACTACGGCGATATCTAAAATCCGGCGTAGTCCTGAGGAGAACAGTGCCCCCCATGGTG
AATGTCACCCGCAGCGAGGCCTCAGAGGGCAACATTACCGTGACATGCAGGGCTTCTGGCTTCTATCCCTGGAATAT
CACACTGAGCTGGCGTCAGGATGGGGTATCTTTGAGCCACGACACCCAGCAGTGGGGGGATGTCCTGCCTGATGGGA
ATGGAACCTACCAGACCTGGGTGGCCACCAGGATTTGCCAAGGAGAGGAGCAGAGGTTCACCTGCTACATGGAACAC
AGCGGGAATCACAGCACTCACCCTGTGCCCTCTGGGAAAGTGCTGGTGCTTCAGAGTCATTGGCAGACATTCCATGT
TTCTGCTGTTGCTGCTGCTGCTATTTTTGTTATTATTATTTTCTATGTCCGTTGTTGTAAGAAGAAAACATCAGCTG
CAGAGGGTCCAGAGCTCGTGAGCCTGCAGGTCCTGGATCAACACCCAGTTGGGACGAGTGACCACAGGGATGCCACA
CAGCTCGGATTTCAGCCTCTGATGTCAGATCTTGGGTCCACTGGCTCCACTGAGGGCGCCTAGACTCTACAGCCAGG
CAGCTGGGATTCAATTCCCTGCCTGGATCTCACGAGCACTTTCCCTCTTGGTGCCTCAGTTTCCTGACCTATGAAAC
AGAGAAAATAAAAGCACTTATTTATTGTTGTTGGAGGCTGCAAAATGTTAGTAGATATGAGGCGTTTGCAGCTGTAC
CATATTAAAAAAAAAAAAAAAAAA

配列番号 31	MICA タンパク質配列

MGLGPVFLLLAGIFPFAPPGAAAEPHSLRYNLTVLSWDGSVQSGFLTEVHLDGQPFLRCDRQKCRAKPQGQWAEDVL
GNKTWDRETRDLTGNGKDLRMTLAHIKDQKEGLHSLQEIRVCEIHEDNSTRSSQHFYYDGELFLSQNLETKEWTMPQ
SSRAQTLAMNVRNFLKEDAMKTKTHYHAMHADCLQELRRYLKSGVVLRRTVPPMVNVTRSEASEGNITVTCRASGFY
PWNITLSWRQDGVSLSHDTQQWGDVLPDGNGTYQTWVATRICQGEEQRFTCYMEHSGNHSTHPVPSGKVLVLQSHWQ
TFHVSAVAAAAIFVIIIFYVRCCKKKTSAAEGPELVSLQVLDQHPVGTSDHRDATQLGFQPLMSDLGSTGSTEGA

配列番号 32	MICB ゲノム配列

CTGTTTCCAGCGAGTCAGATTCCAGATCGCGCTCCAGCCTGGACTCGGAATTCCTGCCCCGCGGGTCTGCATTTTCA
CAGCGGCAGGTGTGAGTGCCGCGCAGCTGGAGACCAGAAGCCTGAGGCAGCTCGGCCCTCCCCAGCCCAAAGTGCCG
TTATTCCGTTTCTGTATCAGTAAACACGTTTCATTTTCCGTAGACCAGGGAAGGGTGATGGGTGATCCCAGTCCTCG
CAGTGAATTCCGGGCCACAAAATTCAAAACGCTTGCGGGCAAAGCCGTGCGCGGTGGCTCAAGCCTGTAATTCCAGC
ACTTTGGGAGGCCGAGGCGGGCGGATCACCTGAGGTCGGGATTTCCAGACCAGCCTGACCAACATAGAGAAACCCCG
CCTCTACTAAAAATACAAAATTAGCCGGGGGTGGCGCATGCCTGTAATCCCAGCTAGTCGGGAGGCTGAGGCAGGAG
ACTCACTTGAACCCGGGAGGCGGAGGTTGCTGTGAGCCGAGATCGCGCCACTGCACTCCAGCCTGGGCAACAAGAGC
GAAACTCCGTTTCAAAAAAAAACAAAAAACAAAAAGCTTTCGGGCGCCGAGGGCAGCCCCGCCCTGAATTTTGTGAG
CGACCGCGCTGGGCCGTTTCTCTTTCTTTTCCGGACCCTGCAGTGGCGCCTAAAGTCTGCGAGGAGGAAGTCGCCTC
TGTGCTCGTGAGTCCAGGGATCTAAGGCAAGTGCTGAGGGAGAAAACATAGTTGATGGGGCAGAGCAGAGGGGGCTG
GAGGTGGGGTGGAGGGGGAGGGCTTTGAACAGAAGACCTGGGAGGCTTGGTGGGGGAGGGGACCCAGGCCTCGGCGC
TGAGAAGCAACTCCCCTGGAGCTCAAGACCTTCTTGGCCTCCCCTAGCCCAGGGGAGGACTGGCTTCATGTCTCCCT
GAAACCGCTTCTAAATGCCTTAGAACAAACCTTAAATATTCATTATTATTATTGAACTATTAAAAGTCTTTTTTGGA
GGCGAGCTGAATGAGACCCTTTGCTGGAGCTGGCACACGGAGGAAGTCCTGGAGGGAGGGTAGACACCGTGGAGGGA
AGGGCTTGGGACCTGTGTCAGGAGAGCTGGGTCCATCTGCCTCTCTGTCTCAAACTATGCTTATGATCTTTAGCAGT
GAAAATAATCTCTCTAAGGTGGGGACAGGACCCCAGTCCCTGCTGTGCTTAATAAATTATGAGGATCAAAATAAATT
ATCAGTGAATGTGTATGGGAAGACTAAGAAATTGTTAAAATTCTCGAATACATTACATTTTCATCCACAGAAAAGTG
TAGGCTAGGGATGATAGGGGAATAGTTAGTAATGACAGGGATAGTTGAACTTAAAAAAAAAGGTTGTGAGGCCAACA
AAAAAGAAATGGACACAGTTCCTGATCCTGGAGGGTTCATAGTCTAATGGGGGAGGAGGGTAGAAGATGGTAGGTGA

【表１８－９７】

TGGCTGGGTGTGTGGCACTCGCCTGTAGTCCCAGCTACTCAAGAGGCTGTGGTGGGAGGATTGCTTGAGCCCAGGCA
TTTGAGGCTGCAGTGAGCTATAATCACACCACTGCATTCCAACTGAGTGACACAGCAAGACTCCTCTCTTAAAAAAA
TAAAATAAAGTAAATGAAAAAAATAAGATTCAAGACAGGGCACAGTCGGTACCATCAGGAAGGTTCAAACCATGGGC
TAGATCAGTAGTTCTAAAACTTGACTACACATCGGAATCACGTAGGGAACTTTAAAAGATACTAAGGTTTAGGTCCA
ACCTAGGTTTACTGATTTAACTGGTTGTGGCTGTGGCCTGGGAACATGGATATTAAAAACTCTCCAGGTGGTTCTAC
GCAGTGGCTAGGTTTGAAGACCACTGCCTAGATGTCCCAATGACTAAGAATGTGCGCTGGGGACAAGCCAATTCTCT
TAGTAGAGGCTTTCCAGACAGAATTCTTATTATTGAGAATTGAGAATTCACATGCCACACATAATTTATCGTTTTAA
AGTGTACAGATCAGTGGCTTCTAGCATAATCACAAGGTTGTGCCACCGTCACCACTATCTACTTGGGAAGATTTTCT
TCCTTTTTTTCTTTTTTTTTTTTTTTTTTGAGGCGGAGCCTTGCTCTGTTGCCCAGGCTGGAGTGCAGTGGCGCAAT
CTCAGCTCACTGCAAGCTCCGCCTCCCGGGTTGACCCCATTCTCCTGCCTCAGCCTTCTGAGCAGCTGGGACTACAG
GTACCCGCCACCACGCCCAGCTAAGTTTTTTGTATTTTTAGTAGAGACGGGGTTTCACTGTGTTAGCAGGATGCTCT
CGATCTCCTGACCTCGTGATCTGCCCACCTCGACCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGCGTGAGCCACCGTGCCCGG
ACCCTTTTTCCTTTTTTTTTTTTTTTAAAGGCTAGTCAAGTGAAACAGTGGGAGTGAAGATGAAACAAAAACATCTA
TAACTGGTTGTGATCAATTAGTTGTAAACACCACTGCACTCAGACCAGCCTAACTGGGAAGATTTTGAGGATATGCT
GTGGTCTGATGGGTTCCAAGGCAGAGGTGACAGTAACCTGGAAGAGGGAGACTGCTTAGGCAGTGGCATCCTGGTGG
GATAGGGTGAGGAGATCCCAGAGCCCACGTTTACTGCAACCCTGGGGAAATGTCACCAGAGAAATGGGGGTGGTGCC
AGACAATAGATTGTGGGAGCTATGGTTTCCATGGTAGAGTAGAAGCATCCACCATGTGTGACATTCAGCAGATGGGG
CGCTGTGGGTGGCTTGGAGCACTCTGGTTGTAACTGAGGCAGGCACAGTGTTTAGGAAGCCTGTGCAGTAATCCAGA
CTGAAGGGAGGGGAAAGCCTAGACTAAGACTATGGCTGTGGGATTGAAATAGCGTTGAAGGAGCTGACTTTGACTCC
CGGAGATGAAGGAGAAAGAGGAAATCAGAAGGGACCAAGGATGGTGAAGTTCTTAAGAGAAACTGAGGAGGAAGAGA
GGATGATGTGGTGGGAGACGTGTAGAGAGTCCTTGTAGATCTGTCATATTGAAGGGGACTATGGTCCCAGAGGTACA
GATGTCCTAAAACAGGCTGGAAAAGGGAGTCTGGAGAGAGCTTGGTGTTGTAATGAACCATGGGGAGCCGCCTCGTT
GGCCCTGTGATTACCCAGGAACTGAATAGAGAGGGGGCCCTGGGAGACCTCAGACACTTAGAGGATATAAGGGGGTG
AAAGGGGGGACCTGGCTTTGAGTCGAAGGGAGGAGAAGGAGATTATATAGCTGAAACGTCTAAGAGAATTTGTGATC
TGAGCGTTTCTACTGGGGCAAGTGCTTCTGAAAGGCAGAGGCGGCTGAGATCTGGAAACAGGTCTGCAAATCTGGTC
ACTGGTCTCATTGCAGTAACGCTGTGCGCGGTTGAGGGAGTGTATTGGGAGAAAAACCACGCGTTGTCTGTCCCGGA
AGGAACAAGCCAGTGAGAGCCGGCCTGATGGGAGGACCGGCGAAAGGGGCTTGGTGAAGCCCGCGCTCCTTGGGGGT
GGGAATGCGGGGATGGGGTGGTCGCGATGCAGGGAGGGCGACAGGGTCCAGGTCGTGCTCATAAGTTTGGAGCTGTA
CTCTCAGCTACTCGGGGCTGGTCCTTGATTTTGGCTGCGCTCGCGCACGCTCCCCCTTTTCTGGCCGCCAGGTCCCG
CCTTCTAAATTTCCCCAGGTCTCCAGGCCGCTAGAATTTTCTCTTCTGAACGTGGCCCCGCCCTCTCCACTCATGAT
TGGCCCTAAGTTCCGGGCCTCAGTTTTCACTGGATAAGCGGTCGCTGAGCGGGGCGCAGGTGACTAAATTTCGACGG
GGTCTTCTCACGGGTTTCATTCAGTTGGCCACTGCTGAGCAGCTGAGAAGGTGGCGACGTAGGGGCCATGGGGCTGG
GCCGGGTCCTGCTGTTTCTGGCCGTCGCCTTCCCTTTTGCACCCCCGGCAGCCGCCGCTGGTGAGTGGGGTTCCTGG
CGGTCCCCGGCGGAGCGGGAGCGGCGGGGCGTTTCCGGGGGTCCGGGTGGGTTGCCGCGAGCGCTGTGCGGTCAGGG
CGGGGCTCAGGTGTGCTGTCTGGAGTGCAGGGAGCTGGACGCCGCCTGTTCCCGCCACACCTCAGCCCTGCTTTCCC
ATCTCCCGTCTCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTCTTTCTGAGACGGAGTCTCTGTCGCCTA
GGCTGTAGTGCAGTGGCGCGATCTTGGCTCACTGCAAGCGCCGCCTCCCGGGTTCACGCCATTCTCCTGCCTCAGCC
TCCCTAGTAGCTGGGACTACAGGCGCCCGCCACCACGCCCGGCTAATTTTTTGTGTTTTTAGTAGAGATGGGGTTTC
ACCGTGTTAGTCAGGATGGTCTCGATCTCCTGACCTCGTGATCCGCCCGCCTCGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTAC
AGGCGTGAGCCACCGCGCCCGACCTCCTGTCTCCTTTCAGTCCTCCTCGGGATCGCGCATCACCCGCATTTTCTGGT
CTCTCCTGCACTTGCTCTCCTCGCCTCTCCTCCGTCTCCTCTCACTTTTCGGACAAACCAGTCCTTCTGAGGCCCCT

【表１８－９８】

GGGTTCCCGGGCTGCTCCTGTGAATGGCATTGGAAGGCCGTTCCAGCGCGGCCGCTGAGGCAGCCACTTCCCCCGGT
GCTGGGGGCGGATCTCAGGTCCCTGAAGTCCTGTCCTCTCCCGGAGCCGATGTGTTCTCAGCTCCTGGGCCGCAGCT
CCTGGAGTTGGGGCCCTCCTTTCTTGGGACCCGGAGGTGGTGCTTCTTGCTGCTGTGGGGACTGTGGGGGGTCCTGA
CTCTCAAGCTGAGGGGTTGGAGTCTGCAGGCTCCGGGCAGAGGATTCTTCCTGCGACTTCTGTCATCCCCAGCTCAT
TCTCCCCTCGCCTCCGGCTCCGGGGGTCCTCTCCTCTCTCGCATCCCACCCCTACTAATGACCAATGATCTAAGGAC
ACCAGATTCCCTCTCACCTCCTCCCTGCCCATCTTACGGCGCCCTGGGTCCTGTTGCTCTCCCAGCTCCCTGCTACC
CCTTCCTGTGTGCTGTTCTCTGATCCATTTCTAGGGTGTCCTCTGCCTTCATCCCCCGCCCCCGCCACTGAAGGTCC
CTCCTGCCTCCTTTATGGGCCTTTCCTGCAAGCAGCCTTCACTCCGTGCTGCCCCTATGCCTCCCCATTCCCAAATG
TCCCTGACTCTAACTTTCTGGTGCTGCCTTTTGTCCGGGGGGGTCTTCCCTCCATCCCACTCCCCTCCAGACCCCCA
AGGAGAGCCCTGATGCTAATGGCAGTTGGGCCTTAGGCAGGGCGCAGGGCAGCGCAGATGCCCCCTCCCCTCCAGTG
CAGGTGCCTGCTCTGGGCCCTGCCTCATTGTGGCCCCTTCCCCACTCCTTCATCCTCAGCCTCACCCTCTTGAGGAC
CCCACCCTCCAGCCCACAGGTGCTGGACCATCCCTCCCTGGTCCCTCCGCCCCTCTCCACCTTGGGACCTTGTGCTG
CTCCTATCTCTTGCCCAGCTGCCTGGGGCCCTCAGCAAGTTCTCATCTTTCAGTGGGAAAGTGGGAGTGCTGGAGCA
TATGACAGTGCTGAGAATCTTTCCCAAGCCCCACCCTCCCCCAGAGCACCCTCCCCTCCTGTCCTCACCCTACCCCA
AGTTCTCCCACAGTCACTCCTGCCCCATGCTCATGCCGCCCTCCAGTTCTTGCTCTGCCCATCTCCCCTCCCCAACC
CAGACCTAAAACAGGCTGTTGGGCCAGCTGTTCCTTGACCTTCCTTCTTTTCTTTTGGTTCCTTGACCCCAGTGGGC
TCTCACTCCCCACACCGCATATCTAAAATCTGTTTTGCCTGCTCTTGGGGTGCCACTGCTCCCCCTCCAGCATTACT
CCTTTTGGCAGGTCCTTCCTCAGGCTGAGAATCTCCCCCTCTACCTTGGTTTTCTCTCTCTGGCCAGCACCCCCACC
CCTTGCTTTGTTTTTAATTTTTAACTTTTGTTTGGGTACGTAGTAGATATGTATGTATATATTTATGGGGTACATGG
GATATTTTGACACAGGCCTACAATATGTCATAATCACATCAGGGTAAATGGGTTATCTATCACAACAAGCATTTATC
CTTTCTTTGTGCTACAAACAATCCCATTATGCTCTTTCAGTTATTTTTAAATGTACAATAAATTATTGTTGGCTGTA
CTCACCCTGCTGTGCTATCTACTAGATCTTATTCATTCTAACTATATTTTTGTACCCATTAACCATCCGCACTCCCC
CACTCCCCACTACCCTTCTCAGCCTCTGGTAGTCGTCATTCTATTGTCTCTCCCCATGAGGTCCATTGTTTTAATTT
TTGGCTGCCACAAATAAGTGAGAACATGCGAAGTTTGTCTCTCTGGGCCTGGGGCTTATTTCACTTCACATGATGAC
CTCCAGTTCTTTGCAAATGACATGATGGCTGAATAGTACTCCACATACACGTGTGCACCACATTTTCTTTCTCCATT
CGTCTGTTGATGGACACTTAGGTCGCTTGCAGATCTTGGCTATTTTGAATAGTGCTGCAATAAACATGGAAAAGTAG
ATAGCTCTTTAATATACCGATTTCCTTTCTTTTGGGTATATGCCTAACAGTGGGAGTGCTGGAGCATATGACAGCTC
TATTATATTTTTAGTTTTTGGAAGAACCTCCACATTATTTCCCACAGTGGTTATACTAGTTTACGTTCCCACCAACA
GTGTACAAGGGTTCTCTTTTGCTACATCCTCGCCAGGATTCCTTATTGCCTGTCTTCTGGATAAAAGCCAGTTTATC
TGGGGTGGGATGATATCTCGTAGGAGTTTTGATTTGCCTTCATCTGATGACGAATGATGTTGAGCACCTTTTGATAT
ACCTGTTTGCCATTTGTATGTCTTCTTTTGAGAAATGACTATTCAGATCTTTTGCTCATTTTTAAGTTGGATTATTA
GATATTTTTCCTATAGAGTTGTTTGAGATCCTTATATGTTTTGGTTACTAATCCTTTGTCAGATGAATAGTTTGAAA
ATATTTTCTCCCATTCTTGGATGGTCTCTTCACTTTGTTTATTGTTTCCTTTGCTGTGCAGAAGCTTTTTAACTTGA
TATGATCCCATTTATGCATTTTTACTTTGGTTGCCTCTGCTTGTGGGGTATTACTTAAAAAATCTTTGCCAGTCCAA
TATCTTAGAGAGTTTCCCCAATGTTTTCTTTCATAGTTTTCATAGTTTGAGGTCATAGATTTACATCTTTAATCCTT
TTTGATTGGATTTTTATATGTGGTGAGAGATAGGGTCCAGTTTCATTCTTCTGCATAAGGATATCTAGTTTCCCCAG
CACCATTTATTGAAGAGACTCTCCTTTGCCCTGTATGTGTTCTTGGTAACTTTGTTAGAAATAACTTCACTGTAGAT
ATATGGATTTGTTTCTGGGTTCTCTATTCTGTTTCATTGGTCCGTGTGTCTGTTTTTATGCCACTACCGTGCTGTTT
TGATTACTCTAGCTCTGTAGTATAATTTGAAGTCAGATAATGTGATTCCGCTAGTTTTGTTCTTTTTGCTCAGGGTA
GCTTTATCTATTCTGGGTTTTTTGTGATTCCATATACATTTTAGGATTGTTTTTCTATTTCTGTGAAGAATGTCATT
GGTGTTTTGATAGCAATTGCATTGAATTTGTAGATTGCTTTGGGTAGGATGGATATTTTAACAAAATTGATTCTTCC

【表１８－９９】

GGCTGGGCACGGTGGCTCACTCCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCCGAGTCAGGTGGATCACTTGAGATCAGGAG
TTCAAGACCAGCCTGATCAACATGGGGAAACCCCGCCTCTACTAAAAATACAAAATTAGCCAGGCGTGGTGGCATAT
GCCTGTAATCCCAGCTACTCAGGAAAGCTGAGGCAGGAGAATCGCTTGAACCCAGGAGGCAGAGGTTGTGGTGAGCT
GAGATTGCACCATTGCACTCCAGCCTGGGCAACAGGAGCAAAACTCCATCTCAGAAAATAAAAATAAACATTGATTC
TTCCAGTCCGTGAACATGGAATGCCTTTTCCATTTTTTGTGTCCTCTTCAATGTTTTGCATCAGTGCTTTATAGTTT
TTATTGGAGAGATCTTTCACTTCTTCAGTTAAGTCTATTCCTAGGTATTTTATTTTATTTGTAGCTAATGAAAATGG
GATTCGTTTCTTGATTTCTTTTTCAGATTATTTGCTGTTAGCACATAGAAGTGCTATTGTTTTTTGCATGTTGATTT
TGTATCCTGCAACTTTACTGAATTTGTTCTTCAGTTCTAATAGTTTTTTGGTGGAGTCTTTAGGTTTTCCAAATATC
AGACCACATGATGTGCAAACAAGGATAATTTGACTTCTTCTTTTCCAATTTTGATGCCCTTTATTTCCTTCTCCTGT
CAGATTGCTCTAGCTAGGACTTGCAGTATTGTGTTGCATAACTGTAGTGAAAGTAGTCATCCTTGTCTTGTTCCAGA
TCTTAAAGAAAAGGCTTTCAGTTTTCCCCCATTCAGTATGTTACTAGCTGTGAGTTGTCATATATGGCTTTTGTTAT
ATTGAGGTCTGTTCCTTGTATACTCAGTTTTTTTAGAGTTTTTATCATGAAGGGATGTTAAACTTATCAAATGCTTT
TTCAGTATCAATTGAAATGGTGATATGGCTTTTGTCCTTTATTCTGTTGATACGATGTATTACATTGATTGATTTGT
GTATGCATACCTGGAATACATTCCACTTGGTCATGAAGAATGATCTTTTTAATATACTGTTGAATGTGGTTTGCTAG
TATTTCATTGATGATATTTGCCTCAATGTTCATCAGGGATATAGGCCTGTAGTTTTCTTTTTTTGATGTGTCTTTGC
CTGATTTTGATATCAGGATATTCCTGGCTTTGTAAAATGAGTTTGGAAGTATTCCCTCCTCCTCTGTTTTTCAGAAC
AATTTGAATAGGACTGATATTTCTTGTTCTTTAAACGTTTAATTGTGGTAAATTATACATTACATACATTTTACTGT
TTTAACCGCTTTTAAGTGTATACTCGGTGGCATTAGATACATTCACATTTTTGTGCAACCCAAAACTCTGTACCCAT
TAATCAGTAACTCCCCATTCCTCCCTACCTCTGGCCCCTGGTAACCATCATTCTACTTTTTGTTTCTATGAATTTGA
CCACTCTAGGTACCTCATTTAAGTAGAATCGTGTAATGTTTGTCTTTTTGATTCTGGCTTATTTCACTTATAATATT
TCGAGGTTCATCCAGGTTGTAGTATGGGTCAGATTTTCATTCCTTTTAATGATGAATAATACTCATTATATGTATGT
ACCACATCTTGGTTATCCATTCCTCAGACAATGGACACTTGGGTTACTTCTACCTTTTGGATATTGGCAAATATTTC
ATTTCTCTTGGGTATATATTTATTTCTTTTGAGTATTTCTTTTGGGTATATATCCAGAAATAGAATTGTTGGATCAT
ACGGTATTTCATTTTTTAATTTTTAGAGGAATCACCATAGTGTTTTCCATTGCAGGCGTGCCATTTTGTATTTCTAG
AAGCAGTATACAGGGGCTTCAGTTTCTCTACCTCCTTGCCAAACTTGCTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGT
GTGTGTGTGATAATAGCCACCCTGATTGGTTTGAAGTGGTATCTCATTGTGGTTTGGATTTGCATTTTCCTAATGAG
TACTGATATTGAGCATCTTTTCATGTGTTTATTGATCATTTGTATATTTTCTTTGAAGAATTGGCCATTGAAGTCTT
GCCCATTTTTCTCCCCCCACATAGCTTCTCATGGCTATTTTGCCCATTTTTGAGTGGGTTGACTGTTTTGTTGTTTTT
GTCAAACTTTTTTGCATATTCTGGAAACTAATCTCTCTCTTTTTCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGAGATGGAG
TCTTGCTCTGTTGCCCAGGCTGGAGTGCAGTGGCACGATCTCAGCTCACTGCAAGCTCCGCCCGCTAGCTTCATGCC
ATTCTCCCGCCTCAGCCTCCCGAGTAGCTGGGACTACAGGCGCCCGCCACCACACCCGGCTAATTTTTTGTATTTTT
AGTAGAGATAGGGTTTCACCATGTTAGCCAGGATGGTCTCAATCTCCTGACCTGGTGATACACCCGCCTCGGCCTCC
CAAAGTGCTGGAACTACAGGCTTGAGCCACCACGCCTGGCCTTCTGGAAACTAATCTCTTATCAGATATATGACTTG
CAATATTTATTTCATTTCAGGGGTTGATTGCTTTCTCACTCTGATTGTGCCCTTTGATGCACAGATATTTTGAATTT
TTCATGAGTCCAGTTTGTCAGTTCTTTCTATTCTATCTGTGCTTTGGCGTCATATCCATGAAAGCACTGTCAAACCC
TATGTCATGAACATTATACCCAATGTTTTTTTCTAAGATATTTTTATGTTTTAGTTCTTGAGTTTAGAGTTTAGGTC
TTTGATTCATTTTGAGTTAATTTTTGTATATAGTACAAATTAAGGGTCCAATTTTATATTATTTGAACATCCAGTTC
CCCCAGCACTATTTGCTGAAAAGATGGACTTACTCTTTGAGACCCTGTCACCTGCCCACCCCAGTGGACACTAGCTG
GTCCATCCAATTGCTGTCCTGGGGCCTTGTCATGCTACTCTTCCACTTTGGACCCAAGCCCACATCATTGCTCCCCT
CTGGGATACTGACCCCACTATAAACTTCACTGGGGCTACAACCTTCCTACCCCTTGTGCCTCATGACCACCCCCTCC
CTTGTCCCCACCATGCCCATGATGAGTCTTTTCTCAAGGCAGCTCGCCTTGCCTCCATCTCACCCTCACCTGTGCAC

【表１８－１００】

CACAGCCACACTGGACATGGGTCCCTCTGAGCCTGAGTCCCTTCCCATTCCCACTGTCCCCTCTGGCAAGACCTTCC
TTCCAACACTGCCTTCATGCTCCTCCCTTGCCCCTGCAGGGCAGCCTCTCCCCTTGGCCCCTATTCCCTTAGGGGGC
TTGTGGCCACCCAGTCCTGGCACCTGACCTACAAGTTTGCCATCTTCATTCCCCCTTCTTCTGTTCATCAGCCCCCT
CCTCTATCCTCCCACCCTCACAGTTTTCCTTGTATATGAAATCTTCGTTCTTGTCCTTTTGCCCATGCGCATTTCCT
GCCTCCTCAGGGAGGTCGGGACAGCAGACCTGTGTGTTAAACATCAATGTGAAGTTATTTCCAGGAAGAAGTTTCAC
CTGTGATTTCCTCTTCCCCAGAGCCCCACAGTCTTCGTTACAACCTCATGGTGCTGTCCCAGGATGGATCTGTGCAG
TCAGGGTTTCTCGCTGAGGGACATCTGGATGGTCAGCCCTTCCTGCGCTATGACAGGCAGAAACGCAGGGCAAAGCC
CCAGGGACAGTGGGCAGAAAATGTCCTGGGAGCTAAGACCTGGGACACAGAGACCGAGGACTTGACAGAGAATGGGC
AAGACCTCAGGAGGACCCTGACTCATATCAAGGACCAGAAAGGAGGTGAGAGTCGGCAGGGGCAAGAGTAATGGGAG
GCCTTCTCCAGGAAAGTTGGAGACAGAGAGCAGGGACCTGTCTCTTCCCGCTGGATCTGGCTGGGGGTGGGGATGAG
GAATAGGGTCAGGGAGGCTCAGCAGGGTGGTGAGCCGGAACTCAGCCCACACAGGGAGGCATGGAGGAGGGCCAGGG
AGGGGTCGCTGCTGGGCTGAGTTCCTCACTTGGGTGGAAAGGTGATGGGTTCGGGAATGGAGAAGTCACTGCTGGGT
GGGGGCAGGCTTGCATTCCCTCCAGGAGATTAGGGTCTGTGAGATCCATGAAGACAGCAGCACCAGGGGCTCCCGGC
ATTTCTACTACGATGGGGAGCTCTTCCTCTCCCAAAACCTGGAGACTCAAGAATCGACAGTGCCCCAGTCCTCCAGA
GCTCAGACCTTGGCTATGAACGTCACAAATTTCTGGAAGGAAGATGCCATGAAGACCAAGACACACTATCGCGCTAT
GCAGGCAGACTGCCTGCAGAAACTACAGCGATATCTGAAATCCGGGGTGGCCATCAGGAGAACAGGTACCGACCCTG
GCCAGGGGCTCTACTGTTCCCGCAATTCTGCTAGAGTTGCCTCGCCTCCCAGCTCTGTCCGGGGAAACCCTCCCTGT
GCTATGGATGCAGGCGTTTCCTGTTGGCATATTGTGTCCTGATTTGCCTCTCCTGTTAGAGCCATTGGATAAAGACA
GTGGGTCTGGGACTGAACTGTCCAGTGTTGTAATCTGGGAAAGCAGTGGGCCCTCTGACAGAAGCCTGAGCCTGGTG
TGGGAGTTAGGCAGGAGAGGAAGCCCTCAGGGCCAGGGCTGCCCCCTCTGCCTCCCGGCCTGCCCATCCCGGAGAGT
TCCCTCCTGGCCCCATGACCCAGGAGTCCACCCTTGACATCCCCCTCCTCAGCATCAATGTGGGGATCCCAGAGCCT
GAGGCCACAGTCCCAAGGCCCATCCTCCTGCTAGCCTGGAGGAATTAGGCCCCAGGGTGAGGACAGACTTACAGAAG
GTCCGGTATCTGTGAGGGATTCAGCCAGAGTGAGAACAGTGGAGAGGAGCAGCCCTGTTCCCTGCATCTCCCTTAGA
GGGGAGCAGGGCTTCACTGGCTCTGCCCTTTCTTCTCCAGTGCCCCCCATGGTGAATGTCACCTGCAGCGAGGTCTC
AGAGGGCAACATCACCGTGACATGCAGGGCTTCCAGCTTCTATCCCCGGAATATCACACTGACCTGGCGTCAGGATG
GGGTATCTTTGAGCCACAACACCCAGCAGTGGGGGGATGTCCTGCCTGATGGGAATGGAACCTACCAGACCTGGGTG
GCCACCAGGATTCGCCAAGGAGAGGAGCAGAGGTTCACCTGCTACATGGAACACAGCGGGAATCACGGCACTCACCC
TGTGCCCTCTGGTGAGCCTGGGGTGACCCTGGAGAGGGTCAGGCCAGGGTAGGAACAGCAAGGACGGCTGTGGCTCT
CTGCCCAGTGTATAACAAGTCCCTTTTTTTCAGGGAAGGCGCTGGTGCTTCAGAGTCAACGGACAGACTTTCCATAT
GTTTCTGCTGCTATGCCATGTTTTGTTATTATTATTATTCTCTGTGTCCCTTGTTGCAAGAAGAAAACATCAGCGGC
AGAGGGTCCAGGTGAGAAAAGGGGACAGTTTCTGGAGATGGGAAAGCTCCTTTCTAGGCAGTAGGGTCTCCTCATTG
CTCCTGCCCAGACAAGACGTAGGTGACAAGGCTGCTGGGACAGGGGATGGAAGCTGGGGTATTTGGGAGGGGAATGG
GAGCTGCATCTCCATCTACACCCATAAGTGCTTCCCAAGCCAGGGCTGGGGCAAGGCCTTCGAATATCCAGCTGTGG
CCTCCTCCTGCTGCAAGTGAGGAGTGGGCAGCAGGGAGGGCTGTGGCACCTGCTCTGTCCCCATCCCAGCCTCTCTG
TCTCTCGGGCTCACTAGGGTGCGTCCAGGTGGGGTGAGTTGGGAATCACGTGCTGATTGCTGAGGGCCTGGATGATC
ATGGTGTCAGAGGGAGGAAATAGTAAAGGTGGCTGTGATCTGGGGAGGGCCAGAAACTGGAGAGGAATCCAAGGAGA
GGCGATGCCCACCCGTGTGCCTCCTCCAGGAGGCACTTTCCAGGTTCCCACTACCTGGCCTCCCTGAGTTTCCTTGC
AGATGACACAGATGAATAGATAAGCAGATGTCCCTGGGCCATTTGAGGAGCGGGGCCCAGCCCCTCATCAGGGCAGA
TGTGGTCCCTGTTTTCATCCTACCTCCAGCGTGTTTTCTTCTGCAGTCCCTGAGGGACACAGTCCCCAGGCGCCATC
TCTTTGAGGCTTTGTTCTGTGCTCTGTGGCCTTACCTTGCCCTCCCTGAGCCAATTTCCCTTTCTCAAGGTGGTCAC
TGCCTGGTAAGTTTGGAGTAAGGGACAGTCAGAAGCATTTCCCCCACAGTCAGGTTGTTTGATGGGAGATGAAAAGA

【表１８－１０１】

GACAGCAGAAGTTTTGTGTTTCTGCAAAAACAGAGGCAGTGCAGGGGACAGTGAGAGGCTGGGGTGTCCAGGAGACC
TGAGTCTGGCGGTAGGGGCGCTGGTTTCTCATCCTTGAACCTAGTTGCACTGTCAGTCGGCCCCTCATGCCTGAGCA
GATGGGAAGGTTCGTCCCCTGCCCTGCAGCAAGAGGGCCCCATCCAGGAGGCACCCACAGCAGGGGCAGTGCAGGTC
TGTGGTCACTCCTGCTCTCACCTGCGGCGTCTCCCGTGGAGGGATTGTCACTTCTGGTTCCCTGTGGGCAGGAATGG
TTTCCTCGTAGGTCACTGGGGTTTTGGCCAGGAAAAGGGTATGAAATTCATGTGCCAGTTTCTCAAAATTCCTGCTT
TCAATGTTGATGTCCAATAAAGATGTTCGTAATTTCAGCTCTATAATCTTAATAGGATTTCCTCTAATACTGCTGTT
GTAAAGCATATTAAATAAAACAGGAACTCAAATTTGGAGCCCCCTCTCCAGAAGGGTCTGTGTGGAGATGGTGGCTG
TGGCAGCGGCAGTTCCCAGGTGCAGAGGGTGGGCAGAGGCAGCCTCAGGCTAAGGGGTCTCCCCTACTCCACGTGGA
GAAAAGTCCTTGTAGGTTGCAAGGGCAGTGGCCTGGGTGGAATCCCTGCTAGGGACAGAGCAGGAAGGCCTCACAGC
CTCACCAAGCAGCAGCCCTGGGGTGAAGTAAGTGGACCAGGAGTAAGTGGACCAGGCAGGAGCAGTAGTGACTCAAC
AGCAGGTCACAGGCCTAGGTGGGTGCTGAAGGTCATGGGAGGCCAGGCCTCCTCGAGCAAGGTGGGGGGTCCCAGGG
TCAGGTCAGGTGCAGATCCTGTGGCAGCCACGTCTTTCCATGCTGGGCCTGCTGGGCCCCCCAGGCTTCCTGATGGG
GTCCCCAGTTAGGAGCTGCCTGCTCAGGGCTGGGAGGGGAGGAGTGCTGAGCTGCAGATAGAGGGCAGGGCCCACAG
TGGGCAGGGCCTGCCCTGGTGTGCAGGTGCCTCTGCAGGAGAGAAGGGCCTGGGGACTGAGAGCAAGGGTCAGGGCC
TCTCTTTGGGGAGGCCTCTCACTGTAACAGGACTGGTCAGGCCTGAGAGGAGGGCACTGGGTTCCCTCTTGGGTCTT
GTCCTTTTGTCTTGGGGCCCTTTCACTCCCTGCACGGTGAGTGGTGGGCACAGGACAGGGGCTGATGTTGATGGAGT
GATGGGAGAGAACTGACAGGGGCTGGGAAAAGCAAGGAGGGAGGAAGAAAAAAGTGGGGGCCTCATCTTCTCTCAGA
GAAAGGGCGAATCTGATTTTGGGGCAACTGAAGAGAGAAAAGTCCTTAGGGAATAAACACAACACTGCACCCAGTGG
AGCATTTACCCGTTTCCCTCTTCTCCAGAGCTTGTGAGCCTGCAGGTCCTGGATCAACACCCAGTTGGGACAGGAGA
CCACAGGGATGCAGCACAGCTGGGATTTCAGCCTCTGATGTCAGCTACTGGGTCCACTGGTTCCACTGAGGGCACCT
AGACTCTACAGCCAGGCGGCCAGGATTCAACTCCCTGCCTGGATCTCACCAGCACTTTCCCTCTGTTTCCTGACCTA
TGAAACAGAGAAAATAACATCACTTATTTATTGTTGTTGGATGCTGCAAAGTGTTAGTAGGTATGAGGTGTTTGCTG
CTCTGCCACGTAGAGAGCCAGCAAAGGGATCATGACCAACTCAACATTCCATTGGAGGCTATATGATCAAACAGCAA
ATTGTTTATCATGAATGCAGGATGTGGGCAAACTCACGACTGCTCCTGCCAACAGAAGGTTTGCTGAGGGCATTCAC
TCCATGGTGCTCATTGGAGTTATCTACTGGGTCATCTAGAGCCTATTGTTTGAGGAATGCAGTCTTACAAGCCTACT
CTGGACCCAGCAGCTGACTCCTTCTTCCACCCCTCTTCTTGCTATCTCCTATACCAATAAATACGAAGGGCTGTGGA
AGATCAGAGCCCTTGTTCACGAGAAGCAAGAAGCCCCCTGACCCCTTGTTCCAAATATACTCTTTTGTCTTTCTCTT
TATTCCCACGTTCGCCCTTTGTTCAGTCCAATACAGGGTTGTGGGGCCCTTAACAGTGCCATATTAATTGGTATCAT
TATTTCTGTTGTTTTTGTTTTTGTTTTTGTTTTTGTTTTTGAGACAGAGTCTCACTCTGTCACCCAGGCTGCAGTTC
ACTGGTGTGATCTCAGCTCACTGCAACCTCTGCCTCCCAGGTTCAAGCACTTCTCGTACCTCAGACTCCCGAATAGC
TGGGATTACAGACAGGCACCACCACACCCAGCTAATTTTTTGTATTTTTTGTAGAGACGGGGTTTCGCCAAGTTGACC
AGCCCAGTTTCAAACTCCTGACCTCAGGTGATCTGCCTGCCTTGGCATCCCAAAGTGCTGGGATTACAAGAATGAGC
CACCGTGCCTGGCCTATTTTATTATATTGTAATATATTTTATTATATTAGCCACCATGCCTGTCCTATTTTCTTATG
TTTTAATATATTTTAATATATTACATGTGCAGTAATTAGATTATCATGGGTGAACTTTATGAGTGAGTATCTTGGTG
ATGACTCCTCCTGACCAGCCCAGGACCAGCTTTCTTGTCACCTTGAGGTCCCCTCGCCCCGTCACACCGTTATGCAT
TACTCTGTGTCTACTATTATGTGTGCATAATTTATACCGTAAATGTTTACTCTTTAAATAGA

配列番号 33	MICB cDNA 配列

GAATTTTGTGAGCGACCGCGCTGGGCCGTTTCTCTTTCTTTTCCGGACCCTGCAGTGGCGCCTAAAGTCTGCGAGGA
GGAAGTCGCCTCTGTGCTCGTGAGTCCAGGGATCTAAGAGCCCCACAGTCTTCGTTACAACCTCATGGTGCTGTCCC
AGGATGGATCTGTGCAGTCAGGGTTTCTCGCTGAGGGACATCTGGATGGTCAGCCCTTCCTGCGCTATGACAGGCAG
AAACGCAGGGCAAAGCCCCAGGGACAGTGGGCAGAAAATGTCCTGGGAGCTAAGACCTGGGACACAGAGACCGAGGA

【表１８－１０２】

CTTGACAGAGAATGGGCAAGACCTCAGGAGGACCCTGACTCATATCAAGGACCAGAAAGGAGGCTTGCATTCCCTCC
AGGAGATTAGGGTCTGTGAGATCCATGAAGACAGCAGCACCAGGGGCTCCCGGCATTTCTACTACGATGGGGAGCTC
TTCCTCTCCCAAAACCTGGAGACTCAAGAATCGACAGTGCCCCAGTCCTCCAGAGCTCAGACCTTGGCTATGAACGT
CACAAATTTCTGGAAGGAAGATGCCATGAAGACCAAGACACACTATCGCGCTATGCAGGCAGACTGCCTGCAGAAAC
TACAGCGATATCTGAAATCCGGGGTGGCCATCAGGAGAACAGTGCCCCCCATGGTGAATGTCACCTGCAGCGAGGTC
TCAGAGGGCAACATCACCGTGACATGCAGGGCTTCCAGCTTCTATCCCCGGAATATCACACTGACCTGGCGTCAGGA
TGGGGTATCTTTGAGCCACAACACCCAGCAGTGGGGGGATGTCCTGCCTGATGGGAATGGAACCTACCAGACCTGGG
TGGCCACCAGGATTCGCCAAGGAGAGGAGCAGAGGTTCACCTGCTACATGGAACACAGCGGGAATCACGGCACTCAC
CCTGTGCCCTCTGGGAAGGCGCTGGTGCTTCAGAGTCAACGGACAGACTTTCCATATGTTTCTGCTGCTATGCCATG
TTTTGTTATTATTATTATTCTCTGTGTCCCTTGTTGCAAGAAGAAAACATCAGCGGCAGAGGGTCCAGAGCTTGTGA
GCCTGCAGGTCCTGGATCAACACCCAGTTGGGACAGGAGACCACAGGGATGCAGCACAGCTGGGATTTCAGCCTCTG
ATGTCAGCTACTGGGTCCACTGGTTCCACTGAGGGCACCTAGACTCTACAGCCAGGCGGCCAGGATTCAACTCCCTG
CCTGGATCTCACCAGCACTTTCCCTCTGTTTCCTGACCTATGAAACAGAGAAAATAACATCACTTATTTATTGTTGT
TGGATGCTGCAAAGTGTTAGTAGGTATGAGGTGTTTGCTGCTCTGCCACGTAGAGAGCCAGCAAAGGGATCATGACC
AACTCAACATTCCATTGGAGGCTATATGATCAAACAGCAAATTGTTTATCATGAATGCAGGATGTGGGCAAACTCAC
GACTGCTCCTGCCAACAGAAGGTTTGCTGAGGGCATTCACTCCATGGTGCTCATTGGAGTTATCTACTGGGTCATCT
AGAGCCTATTGTTTGAGGAATGCAGTCTTACAAGCCTACTCTGGACCCAGCAGCTGACTCCTTCTTCCACCCCTCTT
CTTGCTATCTCCTATACCAATAAATACGAAGGGCTGTGGAAGATCAGAGCCCTTGTTCACGAGAAGCAAGAAGCCCC
CTGACCCCTTGTTCCAAATATACTCTTTTGTCTTTCTCTTTATTCCCACGTTCGCCCTTTGTTCAGTCCAATACAGG
GTTGTGGGGCCCTTAACAGTGCCATATTAATTGGTATCATTATTTCTGTTGTTTTTGTTTTTGTTTTTGTTTTTGTT
TTTGAGACAGAGTCTCACTCTGTCACCCAGGCTGCAGTTCACTGGTGTGATCTCAGCTCACTGCAACCTCTGCCTCC
CAGGTTCAAGCACTTCTCGTACCTCAGACTCCCGAATAGCTGGGATTACAGACAGGCACCACCACACCCAGCTAATT
TTTGTATTTTTTGTAGAGACGGGGTTTCGCCAAGTTGACCAGCCCAGTTTCAAACTCCTGACCTCAGGTGATCTGCC
TGCCTTGGCATCCCAAAGTGCTGGGATTACAAGAATGAGCCACCGTGCCTGGCCTATTTTATTATATTGTAATATAT
TTTATTATATTAGCCACCATGCCTGTCCTATTTTCTTATGTTTTAATATATTTTAATATATTACATGTGCAGTAATT
AGATTATCATGGGTGAACTTTATGAGTGAGTATCTTGGTGATGACTCCTCCTGACCAGCCCAGGACCAGCTTTCTTG
TCACCTTGAGGTCCCCTCGCCCCGTCACACCGTTATGCATTACTCTGTGTCTACTATTATGTGTGCATAATTTATAC
CGTAAATGTTTACTCTTTAAATAGAAAAAAAAAAAAAAA

配列番号 34	MICB タンパク質配列

MVLSQDGSVQSGFLAEGHLDGQPFLRYDRQKRRAKPQGQWAENVLGAKTWDTETEDLTENGQDLRRTLTHIKDQKGG
LHSLQEIRVCEIHEDSSTRGSRHFYYDGELFLSQNLETQESTVPQSSRAQTLAMNVTNFWKEDAMKTKTHYRAMQAD
CLQKLQRYLKSGVAIRRTVPPMVNVTCSEVSEGNITVTCRASSFYPRNITLTWRQDGVSLSHNTQQWGDVLPDGNGT
YQTWVATRIRQGEEQRFTCYMEHSGNHGTHPVPSGKALVLQSQRTDFPYVSAAMPCFVIIIILCVPCCKKKTSAAEG
PELVSLQVLDQHPVGTGDHRDAAQLGFQPLMSATGSTGSTEGT

配列番号 37	CD46 cDNA 配列

GGAACTCGGAGAGGTCTCCGCTAGGCTGGTGTCGGGTTACCTGCTCATCTTCCCGAAAATGATGGCGTTTTGCGCGC
TGCGCAAGGCACTTCCCTGCCGTCCCGAGAATCCCTTTTCTTCGAGGTGCTTCGTTGAGATTCTTTGGGTGTCGTTG
GCCCTAGTGTTCCTGCTTCCCATGCCCTCAGATGCCTGTGATGAGCCACCGAAGTTTGAAAGCATGCGGCCCCAATT
TTTGAATACCACTTACAGACCTGGAGACCGTGTAGAGTATGAATGTCGCCCCGGGTTCCAGCCCATGGTTCCTGCGC
TTCCCACCTTTTCCGTCTGTCAGGACGATAATACGTGGTCACCCCTCCAGGAGGCTTGTCGACGAAAAGCCTGTTCG
AATCTACCAGACCCGTTAAATGGCCAAGTTAGCTACCCAAATGGGGATATGCTGTTTGGTTCAAAGGCTCAGTTTAC

【表１８－１０３】

CTGTAACACTGGTTTTTACATAATTGGAGCCGAGACTGTGTATTGTCAGGTTTCTGGGAATGTTATGGCCTGGAGTG
AGCCCTCCCCGCTATGTGAGAAGATTTTGTGTAAACCACCTGGCGAAATTCCAAATGGAAAATACACCAATAGCCAT
AAGGATGTATTTGAATACAATGAAGTAGTAACTTACAGTTGTCTTTCTTCAACTGGACCGGATGAATTTTCACTTGT
TGGAGAGAGCAGCCTTTTTTGTATTGGGAAGGACGAGTGGAGTAGTGACCCCCCTGAGTGTAAAGTGGTCAAATGTC
CATATCCAGTAGTCCCAAATGGAGAAATTGTATCAGGATTTGGATCAAAATTTTACTACAAAGCAGAGGTTGTATTT
AAATGCAATGCTGGTTTTACCCTTCATGGCAGAGACACAATTGTCTGCGGTGCAAACAGCACGTGGGAGCCTGAGAT
GCCCCAATGTATCAAAGATTCCAAGCCTACTGATCCACCTGCAACCCCAGGACCAAGCCATCCAGGACCTCCCAGTC
CCAGTGATGCATCACCACCTAAAGATGCTGAGAGTTTAGATGGAGGAATCATCGCTGCAATTGTTGTGGGCGTCTTA
GCTGCCATTGCAGTAATTGCTGGTGGTGTATACTTTTTTCATCATAAATACAACAAGAAAAGGTCGAAGTAAAACTG
ATGTGCTTAAAGTAAAAGTTGCTGAGAGGACGTGGAATCCAGCCCCTTCCCTCTCCTGTGCTGCTGCCTGGGTCCCG
TTTTGCATGTCATGACTGTGTGCTTCCAAAAAATGCCTTTTGTTCGTATTTTTTTGCCTAAACGCATGATTTTGTCT
CTACTTGAATTAAATCATCACTGAATCCACGC

配列番号 38	CD55 cDNA 配列

CGGCACGAGATTTCGTCTTAATCGCGGAGGTCGCAGAGTCCGGGAGCCGCTCGGGGTCCCCGTTCCCGCGCGCCATG
AGTCCCCTGCCGCGGAGCGCCCCCGCGGTGAGGCGCCTAATGGGCGGACAGACGCCGCCGCCGCTGCTGCTGCTGCT
GCTGCTGCTGTGTATCCCGGCTGCGCAGGGTGACTGCAGCCTTCCACCCGATGTACCTAATGCCCAACCAGATTTGC
GAGGTCTTGCAAGTTTTCCTGAACAAACCACAATAACATACAAATGTAACAAAGGCTTTGTCAAAGTTCCTGGCATG
GCAGACTCAGTGCTCTGTCTTAATGATAAATGGTCAGAAGTTGCAGAATTTTGTAATCGTAGCTGTGATGTTCCAAC
CAGGCTACATTTTGCATCTCTTAAAAAGTCTTACAGCAAACAGAATTATTTCCCAGAGGGTTTCACCGTGGAATATG
AGTGCCGTAAGGGCTATAAAAGGGATCTTACTCTATCAGAAAAACTAACTTGCCTTCAGAATTTTACGTGGTCCAAA
CCTGATGAATTTTGCAAAAAAAAACAATGTCCGACTCCTGGAGAACTAAAAAATGGTCATGTCAATATAACAACTGA
CTTGTTATTTGGCGCATCCATCTTTTTCTCATGTAACGCAGGGTACAGACTAGTTGGTGCAACTTCTAGTTACTGTT
TTGCCATAGCAAATGATGTTGAGTGGAGTGATCCATTGCCAGAATGCCAAGAAATTTCTCCAACTGTCAAAGCCATA
CCAGCTGTTGAGAAACCCATCACAGTAAATTTTCCAGCAACAAAGTATCCAGCTATTCCCAGGGCCACAACGAGTTT
TCATTCAAGTACATCTAAAAATCGAGGAAACCCTTCTTCAGGCATGAGAATCATGTCGTCTGGTACCATGCTACTTA
TTGCAGGAGGTGTTGCTGTTATTATAATAATTGTTGCCCTAATTCTAGCCAAAGGTTTCTGGCACTATGGAAAATCA
GGCTCTTACCACACTCATGAGAACAACAAAGCCGTTAATGTTGCATTTTATAATTTACCTGCGACTGGCGATGCCGC
AGATGTAAGACCTGGTAATTAACAAAAGGACGGTGCATGTGTAACACTGACAGTTTTGCTTATGGTGCTAGTAACCA
TTGGCTAGCTGACTTAGCCAAAGAAGAGTTAAGAAGAAAGTGCACACAAGTACACAGAATATTTTCAGTTTCTTAGA
ACTTTCAGGTGGAGTGGACATAGTTTGTGGATAGTGTTCTTCGTTTTGCATGTTTTCATTGTCTCTAAGGTACATAG
GAATGTCACAGAACCAAAGAGAAACAAATCTATCCTGAAATTACATCCTCAACACTCCTAAGACTCTTGAAAATAGA
ACAGCTCATAAGATTGAGAGCAATTACTTTCCAAAAAGGGTGAGAAAATGGAGAGATTTGTTCATGGTTAGAATATA
AGAAAAAAGAAAACAAAAAGGTGATTTTTCCCACCAAATGTGTAATGTTATTTTTATTAATAAAGGAAAAAAAAAAA
AAAAAA

配列番号 39	CD59 cDNA 配列

GAAAAGACGCGCAGGCCGGGCCGCTCTCCCGACGGGGAGTAGCGCTGCAGCCGGACGCAGGGTGCAGTTAGAATCCA
TAGACGGTCACGATGGGAAGCAAAGGAGGGTTCATTTTGCTCTGGCTCCTGTCCATCCTGGCTGTTCTCTGCCACTT
AGGTCACAGCCTGCAGTGCTATAACTGTATCAACCCAGCTGGTAGCTGCACTACGGCCATGAATTGTTCACATAATC
AGGATGCCTGTATCTTCGTTGAAGCCGTGCCACCCAAAACTTACTACCAGTGTTGGAGGTTCGATGAATGCAATTTC
GATTTCATTTCGAGAAACCTAGCGGAGAAGAAGCTGAAGTACAACTGCTGCCGGAAGGACCTGTGTAACAAGAGTGA
TGCCACGATTTCATCAGGGAAAACCGCTCTGCTGGTGATCCTGCTGCTGGTAGCAACCTGGCACTTTTGTCTCTAAC

【表１８－１０４】

TGTACACCAGGAGAGTTTCTCCTCAACTTCCTCTGTCTCTCTGTTCCTATTTCCCATGCTGCGGTGTTCCAAAGGCT GTGTATGCTCCAGCTTCTTCCTGTTGGGAAGGACTAAACCTAGCTTGAGCACTTTGGATTAGAGAGAGAAACTTTGA GCGACTTTGAAGACCAGGCCTGTTGGCAGAGAAGACCTGTCAGAGGGGAAACGTTTTAAGAGTGAAGCACAGGTGAT TTGAGCGAGGCCTATGCGTCTTCCTCTGCTCTTGGCAGGACCAGCTTTGCGGTAACCATTCGATAGATTCCACAATC CTT
配列番号 40　　ICP47 cDNA 配列
TCAAGGGGCCAGCACGCGATCCTGCCGCTCGTTCGATCTAGCACACCCACGGGTCTGCTGTGTGGGATTTCGACTCG CGGGATCCGATCGCACGTCCGGAGGACACAGCAGCGGGAGCTCCGGGTCGGTCACCGCAGTTCTGGCCGCCTCTCGG TCCTCCCGTTCCCTTTTATGGATCTCCGCGCAGACATCGCCATACGTCCGGTGTGTGCACCGCGAAGAATCCAGAAA CATGTCCGTCGTTTTCAGGGCCCAAGACAT
配列番号 41　　HLA-G1 cDNA 配列
AGTGTGGTACTTTGTCTTGAGGAGATGTCCTGGACTCACACGGAAACTTAGGGCTACGGAATGAAGTTCTCACTCCC ATTAGGTGACAGGTTTTTAGAGAAGCCAATCAGCGTCGCCGCGGTCCTGGTTCTAAAGTCCTCGCTCACCCACCCGG ACTCATTCTCCCCAGACGCCAAGGATGGTGGTCATGGCGCCCCGAACCCTCTTCCTGCTGCTCTCGGGGGCCCTGAC CCTGACCGAGACCTGGGCGGGCTCCCACTCCATGAGGTATTTCAGCGCCGCCGTGTCCCGGCCCGGCCGCGGGGAGC CCCGCTTCATCGCCATGGGCTACGTGGACGACACGCAGTTCGTGCGGTTCGACAGCGACTCGGCGTGTCCGAGGATG GAGCCGCGGGCGCCGTGGGTGGAGCAGGAGGGGCCGGAGTATTGGGAAGAGGAGACACGGAACACCAAGGCCCACGC ACAGACTGACAGAATGAACCTGCAGACCCTGCGCGGCTACTACAACCAGAGCGAGGCCAGTTCTCACACCCTCCAGT GGATGATTGGCTGCGACCTGGGGTCCGACGGACGCCTCCTCCGCGGGTATGAACAGTATGCCTACGATGGCAAGGAT TACCTCGCCCTGAACGAGGACCTGCGCTCCTGGACCGCAGCGGACACTGCGGCTCAGATCTCCAAGCGCAAGTGTGA GGCGGCCAATGTGGCTGAACAAAGGAGAGCCTACCTGGAGGGCACGTGCGTGGAGTGGCTCCACAGATACCTGGAGA ACGGGAAGGAGATGCTGCAGCGCGCGGACCCCCCCAAGACACACGTGACCCACCACCCTGTCTTTGACTATGAGGCC ACCCTGAGGTGCTGGGCCCTGGGCTTCTACCCTGCGGAGATCATACTGACCTGGCAGCGGGATGGGGAGGACCAGAC CCAGGACGTGGAGCTCGTGGAGACCAGGCCTGCAGGGGATGGAACCTTCCAGAAGTGGGCAGCTGTGGTGGTGCCTT CTGGAGAGGAGCAGAGATACACGTGCCATGTGCAGCATGAGGGGCTGCCGGAGCCCCTCATGCTGAGATGGAAGCAG TCTTCCCTGCCCACCATCCCCATCATGGGTATCGTTGCTGGCCTGGTTGTCCTTGCAGCTGTAGTCACTGGAGCTGC GGTCGCTGCTGTGCTGTGGAGAAAGAAGAGCTCAGATTGAAAAGGAGGGAGCTACTCTCAGGCTGCAATGTGAAACA GCTGCCCTGTGTGGGACTGAGTGGCAAGTCCCTTTGTGACTTCAAGAACCCTGACTCCTCTTTGTGCAGAGACCAGC CCACCCCTGTGCCCACCATGACCCTCTTCCTCATGCTGAACTGCATTCCTTCCCCAATCACCTTTCCTGTTCCAGAA AAGGGGCTGGGATGTCTCCGTCTCTGTCTCAAATTTGTGGTCCACTGAGCTATAACTTACTTCTGTATTAAAATTAG AATCTGAGTATAAATTTACTTTTTCAAATTATTTCCAAGAGAGATTGATGGGTTAATTAAAGGAGAAGATTCCTGAA ATTTGAGAGACAAAATAAATGGAAGACATGAGAACTTT
配列番号 42　　HLA-E cDNA 配列
GCAGACTCAGTTCTCATTCCCAATGGGTGTCGGGTTTCTAGAGAAGCCAATCAGCGTCGCCACGACTCCCGACTATA AAGTCCCCATCCGGACTCAAGAAGTTCTCAGGACTCAGAGGCTGGGATCATGGTAGATGGAACCCTCCTTTTACTCC TCTCGGAGGCCCTGGCCCTTACCCAGACCTGGGCGGGCTCCCACTCCTTGAAGTATTTCCACACTTCCGTGTCCCGG CCCGGCCGCGGGGAGCCCCGCTTCATCTCTGTGGGCTACGTGGACGACACCCAGTTCGTGCGCTTCGACAACGACGC CGCGAGTCCGAGGATGGTGCCGCGGGCGCCGTGGATGGAGCAGGAGGGGTCAGAGTATTGGGACCGGGAGACACGGA GCGCCAGGGACACCGCACAGATTTTCCGAGTGAATCTGCGGACGCTGCGCGGCTACTACAATCAGAGCGAGGCCGGG TCTCACACCCTGCAGTGGATGCATGGCTGCGAGCTGGGGCCCGACGGGCGCTTCCTCCGCGGGTATGAACAGTTCGC CTACGACGGCAAGGATTATCTCACCCTGAATGAGGACCTGCGCTCCTGGACCGCGGTGGACACGGCGGCTCAGATCT

【表１８－１０５】

CCGAGCAAAAGTCAAATGATGCCTCTGAGGCGGAGCACCAGAGAGCCTACCTGGAAGACACATGCGTGGAGTGGCTC
CACAAATACCTGGAGAAGGGGAAGGAGACGCTGCTTCACCTGGAGCCCCCAAAGACACACGTGACTCACCACCCCAT
CTCTGACCATGAGGCCACCCTGAGGTGCTGGGCCCTGGGCTTCTACCCTGCGGAGATCACACTGACCTGGCAGCAGG
ATGGGGAGGGCCATACCCAGGACACGGAGCTCGTGGAGACCAGGCCTGCAGGGGATGGAACCTTCCAGAAGTGGGCA
GCTGTGGTGGTGCCTTCTGGAGAGGAGCAGAGATACACGTGCCATGTGCAGCATGAGGGGCTACCCGAGCCCGTCAC
CCTGAGATGGAAGCCGGCTTCCCAGCCCACCATCCCCATCGTGGGCATCATTGCTGGCCTGGTTCTCCTTGGATCTG
TGGTCTCTGGAGCTGTGGTTGCTGCTGTGATATGGAGGAAGAAGAGCTCAGGTGGAAAAGGAGGGAGCTACTCTAAG
GCTGAGTGGAGCGACAGTGCCCAGGGGTCTGAGTCTCACAGCTTGTAAAGCCTGAGACAGCTGCCTTGTGTGCGACT
GAGATGCACAGCTGCCTTGTGTGCGACTGAGATGCAGGATTTCCTCACGCCTCCCCTATGTGTCTTAGGGGACTCTG
GCTTCTCTTTTTGCAAGGGCCTCTGAATCTGTCTGTGTCCCTGTTAGCACAATGTGAGGAGGTAGAGAAACAGTCCA
CCTCTGTGTCTACCATGACCCCCTTCCTCACACTGACCTGTGTTCCTTCCCTGTTCTCTTTTCTATTAAAAATAAGA
ACCTGGGCAGAGTGCGGCAGCTCATGCCTGTAATCCCAGCACTTAGGGAGGCCGAGGAGGGCAGATCACGAGGTCAG
GAGATCGAAACCATCCTGGCTAACACGGTGAAACCCCGTCTCTACTAAAAAATACAAAAAATTAGCTGGGCGCAGAG
GCACGGGCCTGTAGTCCCAGCTACTCAGGAGGCGGAGGCAGGAGAATGGCGTCAACCCGGGAGGCGGAGGTTGCAGT
GAGCCAGGATTGTGCGACTGCACTCCAGCCTGGGTGACAGGGTGAAACGCCATCTCAAAAAATAAAAATTGAAAAAT
AAAAAAAGAACCTGGATCTCAATTTAATTTTTCATATTCTTGCAATGAAATGGACTTGAGGAAGCTAAGATCATAGC
TAGAAATACAGATAATTCCACAGCACATCTCTAGCAAATTTAGCCTATTCCTATTCTCTAGCCTATTCCTTACCACC
TGTAATCTTGACCATATACCTTGGAGTTGAATATTGTTTTCATACTGCTGTGGTTTGAATGTTCCCTCCAACACTCA
TGTTGAGACTTAATCCCTAATGTGGCAATACTGAAAGGTGGGGCCTTTGAGATGTGATTGGATCGTAAGGCTGTGCC
TTCATTCATGGGTTAATGGATTAATGGGTTATCACAGGAATGGGACTGGTGGCTTTATAAGAAGAGGAAAAGAGAAC
TGAGCTAGCATGCCCAGCCCACAGAGAGCCTCCACTAGAGTGATGCTAAGTGGAAATGTGAGGTGCAGCTGCCACAG
AGGGCCCCCACCAGGGAAATGTCTAGTGTCTAGTGGATCCAGGCCACAGGAGAGAGTGCCTTGTGGAGCGCTGGGAG
CAGGACCTGACCACCACCAGGACCCCAGAACTGTGGAGTCAGTGGCAGCATGCAGCGCCCCCTTGGGAAAGCTTTAG
GCACCAGCCTGCAACCCATTCGAGCAGCCACGTAGGCTGCACCCAGCAAAGCCACAGGCACGGGGCTACCTGAGGCC
TTGGGGGCCCAATCCCTGCTCCAGTGTGTCCGTGAGGCAGCACACGAAGTCAAAAGAGATTATTCTCTTCCCACAGA
TACCTTTTCTCTCCCATGACCCTTTAACAGCATCTGCTTCATTCCCCTCACCTTCCCAGGCTGATCTGAGGTAAACT
TTGAAGTAAAATAAAAGCTGTGTTTGAGCATCATTTGTATTTCAAAAAAAAAAAAAAAAAA

配列番号 43	ヒト　β-2-ミクログロブリン　cDNA 配列

AATATAAGTGGAGGCGTCGCGCTGGCGGGCATTCCTGAAGCTGACAGCATTCGGGCCGAGATGTCTCGCTCCGTGGC
CTTAGCTGTGCTCGCGCTACTCTCTCTTTCTGGCCTGGAGGCTATCCAGCGTACTCCAAAGATTCAGGTTTACTCAC
GTCATCCAGCAGAGAATGGAAAGTCAAATTTCCTGAATTGCTATGTGTCTGGGTTTCATCCATCCGACATTGAAGTT
GACTTACTGAAGAATGGAGAGAGAATTGAAAAAGTGGAGCATTCAGACTTGTCTTTCAGCAAGGACTGGTCTTTCTA
TCTCTTGTACTACACTGAATTCACCCCCACTGAAAAAGATGAGTATGCCTGCCGTGTGAACCATGTGACTTTGTCAC
AGCCCAAGATAGTTAAGTGGGATCGAGACATGTAAGCAGCATCATGGAGGTTTGAAGATGCCGCATTTGGATTGGAT
GAATTCCAAATTCTGCTTGCTTGCTTTTTAATATTGATATGCTTATACACTTACACTTTATGCACAAAATGTAGGGT
TATAATAATGTTAACATGGACATGATCTTCTTTATAATTCTACTTTGAGTGCTGTCTCCATGTTTGATGTATCTGAG
CAGGTTGCTCCACAGGTAGCTCTAGGAGGGCTGGCAACTTAGAGGTGGGGAGCAGAGAATTCTCTTATCCAACATCA
ACATCTTGGTCAGATTTGAACTCTTCAATCTCTTGCACTCAAAGCTTGTTAAGATAGTTAAGCGTGCATAAGTTAAC
TTCCAATTTACATACTCTGCTTAGAATTTGGGGGAAAATTTAGAAATATAATTGACAGGATTATTGGAAATTTGTTA
TAATGAATGAAACATTTTGTCATATAAGATTCATATTTACTTCTTATACATTTGATAAAGTAAGGCATGGTTGTGGT
TAATCTGGTTTATTTTTGTTCCACAAGTTAAATAAATCATAAAACTTGATGTGTTATCTCTTA

【表１８－１０６】

配列番号 44	ヒト PD-L1 cDNA 配列
GGCGCAACGCTGAGCAGCTGGCGCGTCCCGCGCGGCCCCAGTTCTGCGCAGCTTCCCGAGGCTCCGCACCAGCCGCG	
CTTCTGTCCGCCTGCAGGGCATTCCAGAAAGATGAGGATATTTGCTGTCTTTATATTCATGACCTACTGGCATTTGC	
TGAACGCCCCATACAACAAAATCAACCAAAGAATTTTGGTTGTGGATCCAGTCACCTCTGAACATGAACTGACATGT	
CAGGCTGAGGGCTACCCCAAGGCCGAAGTCATCTGGACAAGCAGTGACCATCAAGTCCTGAGTGGTAAGACCACCAC	
CACCAATTCCAAGAGAGAGGAGAAGCTTTTCAATGTGACCAGCACACTGAGAATCAACACAACAACTAATGAGATTT	
TCTACTGCACTTTTAGGAGATTAGATCCTGAGGAAAACCATACAGCTGAATTGGTCATCCCAGAACTACCTCTGGCA	
CATCCTCCAAATGAAAGGACTCACTTGGTAATTCTGGGAGCCATCTTATTATGCCTTGGTGTAGCACTGACATTCAT	
CTTCCGTTTAAGAAAAGGGAGAATGATGGATGTGAAAAAATGTGGCATCCAAGATACAAACTCAAAGAAGCAAAGTG	
ATACACATTTGGAGGAGACGTAATCCAGCATTGGAACTTCTGATCTTCAAGCAGGGATTCTCAACCTGTGGTTTAGG	
GGTTCATCGGGGCTGAGCGTGACAAGAGGAAGGAATGGGCCCGTGGGATGCAGGCAATGTGGGACTTAAAAGGCCCA	
AGCACTGAAAATGGAACCTGGCGAAAGCAGAGGAGGAGAATGAAGAAAGATGGAGTCAAACAGGGAGCCTGGAGGGA	
GACCTTGATACTTTCAAATGCCTGAGGGGCTCATCGACGCCTGTGACAGGGAGAAAGGATACTTCTGAACAAGGAGC	
CTCCAAGCAAATCATCCATTGCTCATCCTAGGAAGACGGGTTGAGAATCCCTAATTTGAGGGTCAGTTCCTGCAGAA	
GTGCCCTTTGCCTCCACTCAATGCCTCAATTTGTTTTCTGCATGACTGAGAGTCTCAGTGTTGGAACGGGACAGTAT	
TTATGTATGAGTTTTTCCTATTTATTTTGAGTCTGTGAGGTCTTCTTGTCATGTGAGTGTGGTTGTGAATGATTTCT	
TTTGAAGATATATTGTAGTAGATGTTACAATTTTGTCGCCAAACTAAACTTGCTGCTTAATGATTTGCTCACATCTA	
GTAAAACATGGAGTATTTGTAAGGTGCTTGGTCTCCTCTATAACTACAAGTATACATTGGAAGCATAAAGATCAAAC	
CGTTGGTTGCATAGGATGTCACCTTTATTTAACCCATTAATACTCTGGTTGACCTAATCTTATTCTCAGACCTCAAG	
TGTCTGTGCAGTATCTGTTCCATTTAAATATCAGCTTTACAATTATGTGGTAGCCTACACACATAATCTCATTTCAT	
CGCTGTAACCACCCTGTTGTGATAACCACTATTATTTTACCCATCGTACAGCTGAGGAAGCAAACAGATTAAGTAAC	
TTGCCCAAACCAGTAAATAGCAGACCTCAGACTGCCACCCACTGTCCTTTTATAATACAATTTACAGCTATATTTTA	
CTTTAAGCAATTCTTTTATTCAAAAACCATTTATTAAGTGCCCTTGCAATATCAATCGCTGTGCCAGGCATTGAATC	
TACAGATGTGAGCAAGACAAAGTACCTGTCCTCAAGGAGCTCATAGTATAATGAGGAGATTAACAAGAAAATGTATT	
ATTACAATTTAGTCCAGTGTCATAGCATAAGGATGATGCGAGGGGAAAACCCGAGCAGTGTTGCCAAGAGGAGGAAA	
TAGGCCAATGTGGTCTGGGACGGTTGGATATACTTAAACATCTTAATAATCAGAGTAATTTTCATTTACAAAGAGAG	
GTCGGTACTTAAAATAACCCTGAAAAATAACACTGGAATTCCTTTTCTAGCATTATATTTATTCCTGATTTGCCTTT	
GCCATATAATCTAATGCTTGTTTATATAGTGTCTGGTATTGTTTAACAGTTCTGTCTTTTCTATTTAAATGCCACTA	
AATTTTAAATTCATACCTTTCCATGATTCAAAATTCAAAAGATCCCATGGGAGATGGTTGGAAAATCTCCACTTCAT	
CCTCCAAGCCATTCAAGTTTCCTTTCCAGAAGCAACTGCTACTGCCTTTCATTCATATGTTCTTCTAAAGATAGTCT	
ACATTTGGAAATGTATGTTAAAAGCACGTATTTTTAAAATTTTTTTCCTAAATAGTAACACATTGTATGTCTGCTGT	
GTACTTTGCTATTTTTATTTATTTTAGTGTTTCTTATATAGCAGATGGAATGAATTTGAAGTTCCCAGGGCTGAGGA	
TCCATGCCTTCTTTGTTTCTAAGTTATCTTTCCCATAGCTTTTCATTATCTTTCATATGATCCAGTATATGTTAAAT	
ATGTCCTACATATACATTTAGACAACCACCATTTGTTAAGTATTTGCTCTAGGACAGAGTTTGGATTTGTTTATGTT	
TGCTCAAAAGGAGACCCATGGGCTCTCCAGGGTGCACTGAGTCAATCTAGTCCTAAAAAGCAATCTTATTATTAACT	
CTGTATGACAGAATCATGTCTGGAACTTTTGTTTTCTGCTTTCTGTCAAGTATAAACTTCACTTTGATGCTGTACTT	
GCAAAATCACATTTTCTTTCTGGAAATTCCGGCAGTGTACCTTGACTGCTAGCTACCCTGTGCCAGAAAAGCCTCAT	
TCGTTGTGCTTGAACCCTTGAATGCCACCAGCTGTCATCACTACACAGCCCTCCTAAGAGGCTTCCTGGAGGTTTCG	
AGATTCAGATGCCCTGGGAGATCCCAGAGTTTCCTTTCCCTCTTGGCCATATTCTGGTGTCAATGACAAGGAGTACC	
TTGGCTTTGCCACATGTCAAGGCTGAAGAAACAGTGTCTCCAACAGAGCTCCTTGTGTTATCTGTTTGTACATGTGC	
ATTTGTACAGTAATTGGTGTGACAGTGTTCTTTGTGTGAATTACAGGCAAGAATTGTGGCTGAGCAAGGCACATAGT	

【表１８－１０７】

CTACTCAGTCTATTCCTAAGTCCTAACTCCTCCTTGTGGTGTTGGATTTGTAAGGCACTTTATCCCTTTTGTCTCAT
GTTTCATCGTAAATGGCATAGGCAGAGATGATACCTAATTCTGCATTTGATTGTCACTTTTTGTACCTGCATTAATT
TAATAAAATATTCTTATTTATTTTGTTACTTGGTACACCAGCATGTCCATTTTCTTGTTTATTTTGTGTTTAATAAA
ATGTTCAGTTTAACATCCCAGTGGAGAAAGTTAAAAAA

配列番号 45	ヒト PD-L2 cDNA 配列

GCAAACCTTAAGCTGAATGAACAACTTTTCTTCTCTTGAATATATCTTAACGCCAAATTTTGAGTGCTTTTTTGTTA
CCCATCCTCATATGTCCCAGCTAGAAAGAATCCTGGGTTGGAGCTACTGCATGTTGATTGTTTTGTTTTCCTTTTG
GCTGTTCATTTTGGTGGCTACTATAAGGAAATCTAACACAAACAGCAACTGTTTTTTGTTGTTTACTTTTGCATCTT
TACTTGTGGAGCTGTGGCAAGTCCTCATATCAAATACAGAACATGATCTTCCTCCTGCTAATGTTGAGCCTGGAATT
GCAGCTTCACCAGATAGCAGCTTTATTCACAGTGACAGTCCCTAAGGAACTGTACATAATAGAGCATGGCAGCAATG
TGACCCTGGAATGCAACTTTGACACTGGAAGTCATGTGAACCTTGGAGCAATAACAGCCAGTTTGCAAAAGGTGGAA
AATGATACATCCCCACACCGTGAAAGAGCCACTTTGCTGGAGGAGCAGCTGCCCCTAGGGAAGGCCTCGTTCCACAT
ACCTCAAGTCCAAGTGAGGGACGAAGGACAGTACCAATGCATAATCATCTATGGGGTCGCCTGGGACTACAAGTACC
TGACTCTGAAAGTCAAAGCTTCCTACAGGAAAATAAACACTCACATCCTAAAGGTTCCAGAAACAGATGAGGTAGAG
CTCACCTGCCAGGCTACAGGTTATCCTCTGGCAGAAGTATCCTGGCCAAACGTCAGCGTTCCTGCCAACACCAGCCA
CTCCAGGACCCCTGAAGGCCTCTACCAGGTCACCAGTGTTCTGCGCCTAAAGCCACCCCCTGGCAGAAACTTCAGCT
GTGTGTTCTGGAATACTCACGTGAGGGAACTTACTTTGGCCAGCATTGACCTTCAAAGTCAGATGGAACCCAGGACC
CATCCAACTTGGCTGCTTCACATTTTCATCCCCTTCTGCATCATTGCTTTCATTTTCATAGCCACAGTGATAGCCCT
AAGAAAACAACTCTGTCAAAAGCTGTATTCTTCAAAAGACACAACAAAAAGACCTGTCACCACAACAAAGAGGGAAG
TGAACAGTGCTATCTGAACCTGTGGTCTTGGGAGCCAGGGTGACCTGATATGACATCTAAAGAAGCTTCTGGACTCT
GAACAAGAATTCGGTGGCCTGCAGAGCTTGCCATTTGCACTTTTCAAATGCCTTTGGATGACCCAGCACTTTAATCT
GAAACCTGCAACAAGACTAGCCAACACCTGGCCATGAAACTTGCCCCTTCACTGATCTGGACTCACCTCTGGAGCCT
ATGGCTTTAAGCAAGCACTACTGCACTTTACAGAATTACCCCACTGGATCCTGGACCCACAGAATTCCTTCAGGATC
CTTCTTGCTGCCAGACTGAAAGCAAAAGGAATTATTTCCCCTCAAGTTTTCTAAGTGATTTCCAAAAGCAGAGGTGT
GTGGAAATTTCCAGTAACAGAAACAGATGGGTTGCCAATAGAGTTATTTTTTATCTATAGCTTCCTCTGGGTACTAG
AAGAGGCTATTGAGACTATGAGCTCACAGACAGGGCTTCGCACAAACTCAAATCATAATTGACATGTTTTATGGATT
ACTGGAATCTTGATAGCATAATGAAGTTGTTCTAATTAACAGAGAGCATTTAAATATACACTAAGTGCACAAATTGT
GGAGTAAAGTCATCAAGCTCTGTTTTTGAGGTCTAAGTCACAAAGCATTTGTTTTAACCTGTAATGGCACCATGTTT
AATGGTGGTTTTTTTTTTGAACTACATCTTTCCTTTAAAAATTATTGGTTTCTTTTTATTTGTTTTTACCTTAGAAA
TCAATTATATACAGTCAAAAATATTTGATATGCTCATACGTTGTATCTGCAGCAATTTCAGATAAGTAGCTAAAATG
GCCAAAGCCCCAAACTAAGCCTCCTTTTCTGGCCCTCAATATGACTTTAAATTTGACTTTTCAGTGCCTCAGTTTGC
ACATCTGTAATACAGCAATGCTAAGTAGTCAAGGCCTTTGATAATTGGCACTATGGAAATCCTGCAAGATCCCACTA
CATATGTGTGGAGCAGAAGGGTAACTCGGCTACAGTAACAGCTTAATTTTGTTAAATTTGTTCTTTATACTGGAGCC
ATGAAGCTCAGAGCATTAGCTGACCCTTGAACTATTCAAATGGGCACATTAGCTAGTATAACAGACTTACATAGGTG
GGCCTAAAGCAAGCTCCTTAACTGAGCAAAATTTGGGGCTTATGAGAATGAAAGGGTGTGAAATTGACTAACAGACA
AATCATACATCTCAGTTTCTCAATTCTCATGTAAATCAGAGAATGCCTTTAAAGAATAAAACTCAATTGTTATTCTT
CAACGTTCTTTATATATTCTACTTTTGGGTA

配列番号 46	ヒト Spi9 cDNA 配列

AGCGGGAGTCCGCGGCGAGCGCAGCAGCAGGGCCGGGTCCTGCGCCTCGGGGGTCGGCGTCCAGGCTCGGAGCGCGG
CACGGAGACGGCGGCAGCGCTGGACTAGGTGGCAGGCCCTGCATCATGGAAACTCTTTCTAATGCAAGTGGTACTTT
TGCCATACGCCTTTTAAAGATACTGTGTCAAGATAACCCTTCGCACAACGTGTTCTGTTCTCCTGTGAGCATCTCCT

【表１８－１０８】

CTGCCCTGGCCATGGTTCTCCTAGGGGCAAAGGGAAACACCGCAACCCAGATGGCCCAGGCACTGTCTTTAAACACA
GAGGAAGACATTCATCGGGCTTTCCAGTCGCTTCTCACTGAAGTGAACAAGGCTGGCACACAGTACCTGCTGAGAAC
GGCCAACAGGCTCTTTGGAGAGAAAACTTGTCAGTTCCTCTCAACGTTTAAGGAATCCTGTCTTCAATTCTACCATG
CTGAGCTGAAGGAGCTTTCCTTTATCAGAGCTGCAGAAGAGTCCAGGAAACACATCAACACCTGGGTCTCAAAAAAG
ACCGAAGGTAAAATTGAAGAGTTGTTGCCGGGTAGCTCAATTGATGCAGAAACCAGGCTGGTTCTTGTCAATGCCAT
CTACTTCAAAGGAAAGTGGAATGAACCGTTTGACGAAACATACACAAGGGAAATGCCCTTTAAAATAAACCAGGAGG
AGCAAAGGCCAGTGCAGATGATGTATCAGGAGGCCACGTTTAAGCTCGCCCACGTGGGCGAGGTGCGCGCGCAGCTG
CTGGAGCTGCCCTACGCCAGGAAGGAGCTGAGCCTGCTGGTGCTGCTGCCTGACGACGGCGTGGAGCTCAGCACGGT
GGAAAAAAGTCTCACTTTTGAGAAACTCACAGCCTGGACCAAGCCAGACTGTATGAAGAGTACTGAGGTTGAAGTTC
TCCTTCCAAAATTTAAACTACAAGAGGATTATGACATGGAATCTGTGCTTCGGCATTTGGGAATTGTTGATGCCTTC
CAACAGGGCAAGGCTGACTTGTCGGCAATGTCAGCGGAGAGAGACCTGTGTCTGTCCAAGTTCGTGCACAAGAGTTT
TGTGGAGGTGAATGAAGAAGGCACCGAGGCAGCGGCAGCGTCGAGCTGCTTTGTAGTTGCAGAGTGCTGCATGGAAT
CTGGCCCCAGGTTCTGTGCTGACCACCCTTTCCTTTTCTTCATCAGGCACAACAGAGCCAACAGCATTCTGTTCTGT
GGCAGGTTCTCATCGCCATAAAGGGTGCACTTACCGTGCACTCGGCCATTTCCCTCTTCCTGTGTCCCCAGATCCCC
ACTACAGCTCCAAGAGGATGGGCCTAGAAAGCCAAGTGCAAAGATGAGGGCAGATTCTTTACCTGTCTGCCCTCATG
ATTTGCCAGCATGAATTCATGATGCTCCACACTCGCTTATGCTACTTAATCAGAATCTTGAGAAAATAGACCATAAT
GATTCCCTGTTGTATTAAAATTGCAGTCCAAATCCCATAGGATGGCAAGCAAAGTTCTTCTAGAATTCCACATGCAA
TTCACTCTGGCGACCCTGTGCTTTCCTGACACTGCGAATACATTCCTTAACCCGCTGCCTCAGTGGTAATAAATGGT
GCTAGATATTGCTACTATTTTATAGATTTCCTGGTGCTTAGCCTTATAAAAAAGGTTGTAAAATGTACATTTATATT
TTATCTTTTTTTTTTTTTTTTTTCTGAGACGCAGTCTGGCTCTCTGTCGCCCAGGCTGGAGTGCAGTGGCTCGATCT
CGGCTCACTGCAAGCTCCGCCTCCCGGGTTCACGCCATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCGAGTAGCTGGGACTACAGGC
GCCCGCCACCACGCCCGGCTAATTTTTTGTATTTTTAGTAGAGACGGGGTTTCACCGTGTTAGCCAGGATGGTGTCG
ATCTCCTGACCTCGTGATCCACCCGCCTCGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGCTTGAGCCACCGCGCCCGGCT
ATATTTTATCTTTTATCTTTTTCTTTGACATTTACCAATCACCAAGCATGCACCAAACACTGCTTTAGGCACTGGGG
ACACAAAGGGGACAGAGCCATCCTCCTTTGACACCTGGTCTTCAGTTCTGTGCCCAACGTATATAGTTTTGACAATG
ACCAGGTTGGACTGTTTAATGTCTTTCAACTTACCACGTAATCCTCTTGTAGGGATCACATCTTTCTTTATGATATT
GTATTTCTCTACCTCTAACAGTAAAAATTCCATTCAACCCTTAAAGCTCACTTCAAATTCTTCTTTGAGAAGTTTTT
CCTTTCTCCGCAACCAGATGTACATATTTGAACTCTCTTTGTACTTGGAGGGCACTTCTTTCGTGGTAGTTCTTTTA
TTTTTATTAATCTCTGTATCCTTAGATAGTCCTCCAACAACCAAAGGTTGGGACTCTGTCTTACATATCTGGGTGCC
CCTCATAGTGCAGTAATAAGTAAGTTGATTATATACGAGCTATGTAACTTATATTTTTTAATGGTTGGATATCACTG
AGTTTTTTTTTTTAAGAATTTTTTTATTGAGGTAAACTTCACATAACATAAAATTAACTATTTTAAAGTGAGAAGTT
CAGTGCCACTTAGTATTGTTAACAATGTTGCATAACCACCACCTTTATTTAAAGTTCCAAAAAAAATGTTCTCCTCT
AAAAGGAAACCCCATCCCATTAAGCAGATACTCTCCATTCCTTCCTTCCTCCAGCCCCCAGCAACCACCAATCTGCT
TTCTGTCTCTATGGATTTATCTATTCTTGCTATTTTATATAAATTGAATTGTATGAGACCTTTTGTGTCTGGCTTCT
TTCACTTAGTACAAGTTTTTGAGATTTATTTACATAGTAGCATGTATCAACACTTCATTTTTATGGCCAAATAAAAT
TGTATTATGTGTTTATAGCACAATTTATTTATCCACTCATTCATTGATGGACTTTGGGTTGTTTCTGACTTTTGGCT
ATTGGGAATAGTGCTGCTATGAATGTTTGTGTACCTGTATTTGTTTGAATGCCTATTTTGCATTCTCTTGGGTATAT
ATCTAGGAGTGGAACTGCTGGGTCATATGTTAATTCTATGTTTAGCTTTTTGAGGAACAGACAAACTGTTTTCCACA
GCAGTTGAACCATTCCACATTCCCACCAGCAATGTATGAGAATTCCAATTTCTGTCCACTTCCTCACCAACACTTAT
TATTTTCCTTTTCCTTTTTTTAAAAAAAATAAGTTATGGCCATCTTAGTGGGTGTGAAGTGGTATCTCATTGTGTTT
TTTATTTGCATTTCCTATGTAATGAGCTAGAAACTAAAGTACAAACTAGATGGGACATCCAGTCCCTTTGATAGATA

【表１８－１０９】

ATGCTGAGTAAAAAATGAGATGAAAGACATTTGTTTGTTTTTAGAACACGAGTGACAGTTTGTTAAAAAGCTTTAGA
GGAGGAATGAAAACAAAGTGAAGTACACTTAGAAAAGGGCCAAGTGGACATCTTGGATGTCAAGTGCCTAGTTCAGT
ATCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGAGACAGTGCCTCACTCTGTCACCCAGGCTGGAGTGTAGTGGCATGATCT
GGGCTCACTGCAACCTCCTCCTCCTGGATTCAAGCAATTCTCTTGCTTCAGCCTCCCAAGTAGCTGAGACTACAAGC
ACCCACCATCACACCCAGCTAATTTTGTATTTTTCAGTAGAGACGGGGTTTCGCCACATTGGCCGTGTTGGTCTTGA
ACTCCTGGCCTCAAGCGATCCGCCTACCTCAGCCTCCCAAAGTGCTAGGATTACAGGCATAAGCCACTGAGCCCAGC
CCTAGTTCAGTATCTTTTATGTAAATTACAAACATCTGCAACATTATGTATCATATGCAGATACTTATTGCATTTCT
TTTATTAGTGGTGAAAGTGTTCTATGCATTTATTGGCTCTTGAATTTCCTCATCTATGAATTGTCATTCATACACCT
ACTTTTCTGCTTCGTTTTTACATATGTCTTTGCCTATTAAAGATATTATCCCTCTGTTTTATATTTTCTCTCATTCT
TGTATTGCCTTTTAAATTTTGTTATGATGTTTCATTAATAAACAGTGTTTTGTTTTCCTCTATAATCAAAAAAAAAA
AAAAAAAAA

配列番号 47	ヒト CD47 cDNA 配列

GGGGAGCAGGCGGGGGAGCGGGCGGGAAGCAGTGGGAGCGCGCGTGCGCGCGGCCGTGCAGCCTGGGCAGTGGGTCC
TGCCTGTGACGCGCGGCGGCGGTCGGTCCTGCCTGTAACGGCGGCGGCGGCTGCTGCTCCAGACACCTGCGGCGGCG
GCGGCGACCCCGCGGCGGGCGCGGAGATGTGGCCCCTGGTAGCGGCGCTGTTGCTGGGCTCGGCGTGCTGCGGATCA
GCTCAGCTACTATTTAATAAAACAAAATCTGTAGAATTCACGTTTTGTAATGACACTGTCGTCATTCCATGCTTTGT
TACTAATATGGAGGCACAAAACACTACTGAAGTATACGTAAAGTGGAAATTTAAAGGAAGAGATATTTACACCTTTG
ATGGAGCTCTAAACAAGTCCACTGTCCCCACTGACTTTAGTAGTGCAAAAATTGAAGTCTCACAATTACTAAAAGGA
GATGCCTCTTTGAAGATGGATAAGAGTGATGCTGTCTCACACACAGGAAACTACACTTGTGAAGTAACAGAATTAAC
CAGAGAAGGTGAAACGATCATCGAGCTAAAATATCGTGTTGTTTCATGGTTTTCTCCAAATGAAAATATTCTTATTG
TTATTTTCCCAATTTTTGCTATACTCCTGTTCTGGGGACAGTTTGGTATTAAAACACTTAAATATAGATCCGGTGGT
ATGGATGAGAAAACAATTGCTTTACTTGTTGCTGGACTAGTGATCACTGTCATTGTCATTGTTGGAGCCATTCTTTT
CGTCCCAGGTGAATATTCATTAAAGAATGCTACTGGCCTTGGTTTAATTGTGACTTCTACAGGGATATTAATATTAC
TTCACTACTATGTGTTTAGTACAGCGATTGGATTAACCTCCTTCGTCATTGCCATATTGGTTATTCAGGTGATAGCC
TATATCCTCGCTGTGGTTGGACTGAGTCTCTGTATTGCGGCGTGTATACCAATGCATGGCCCTCTTCTGATTTCAGG
TTTGAGTATCTTAGCTCTAGCACAATTACTTGGACTAGTTTATATGAAATTTGTGGCTTCCAATCAGAAGACTATAC
AACCTCCTAGGAAAGCTGTAGAGGAACCCCTTAATGCATTCAAAGAATCAAAAGGAATGATGAATGATGAATAACTG
AAGTGAAGTGATGGACTCCGATTTGGAGAGTAGTAAGACGTGAAAGGAATACACTTGTGTTTAAGCACCATGGCCTT
GATGATTCACTGTTGGGGAGAAGAAACAAGAAAAGTAACTGGTTGTCACCTATGAGACCCTTACGTGATTGTTAGTT
AAGTTTTTATTCAAAGCAGCTGTAATTTAGTTAATAAAATAATTATGATCTATGTTGTTTGCCCAATTGAGATCCAG
TTTTTTGTTGTTATTTTTAATCAATTAGGGGCAATAGTAGAATGGACAATTTCCAAGAATGATGCCTTTCAGGTCCT
AGGGCCTCTGGCCTCTAGGTAACCAGTTTAAATTGGTTCAGGGTGATAACTACTTAGCACTGCCCTGGTGATTACCC
AGAGATATCTATGAAAACCAGTGGCTTCCATCAAACCTTTGCCAACTCAGGTTCACAGCAGCTTTGGGCAGTTATGG
CAGTATGGCATTAGCTGAGAGGTGTCTGCCACTTCTGGGTCAATGGAATAATAAATTAAGTACAGGCAGGAATTTGG
TTGGGAGCATCTTGTATGATCTCCGTATGATGTGATATTGATGGAGATAGTGGTCCTCATTCTTGGGGGGTTGCCATT
CCCACATTCCCCCTTCAACAAACAGTGTAACAGGTCCTTCCCAGATTTAGGGTACTTTTATTGATGGATATGTTTTC
CTTTTATTCACATAACCCCTTGAAACCCTGTCTTGTCCTCCTGTTACTTGCTTCTGCTGTACAAGATGTAGCACCTT
TTCTCCTCTTTGAACATGGTCTAGTGACACGGTAGCACCAGTTGCAGGAAGGAGCCAGACTTGTTCTCAGAGCACTG
TGTTCACACTTTTCAGCAAAAATAGCTATGGTTGTAACATATGTATTCCCTTCCTCTGATTTGAAGGCAAAAATCTA
CAGTGTTTCTTCACTTCTTTTCTGATCTGGGGCATGAAAAAAGCAAGATTGAAATTTGAACTATGAGTCTCCTGCAT
GGCAACAAAATGTGTGTCACCATCAGGCCAACAGGCCAGCCCTTGAATGGGGATTTATTACTGTTGTATCTATGTTG

【表１８－１１０】

CATGATAAACATTCATCACCTTCCTCCTGTAGTCCTGCCTCGTACTCCCCTTCCCCTATGATTGAAAAGTAAACAAA
ACCCACATTTCCTATCCTGGTTAGAAGAAAATTAATGTTCTGACAGTTGTGATCGCCTGGAGTACTTTTAGACTTTT
AGCATTCGTTTTTTACCTGTTTGTGGATGTGTGTTTGTATGTGCATACGTATGAGATAGGCACATGCATCTTCTGTA
TGGACAAAGGTGGGGTACCTACAGGAGAGCAAAGGTTAATTTTGTGCTTTTAGTAAAAACATTTAAATACAAAGTTC
TTTATTGGGTGGAATTATATTTGATGCAAATATTTGATCACTTAAAACTTTTAAAACTTCTAGGTAATTTGCCACGC
TTTTTGACTGCTCACCAATACCCTGTAAAAATACGTAATTCTTCCTGTTTGTGTAATAAGATATTCATATTTGTAGT
TGCATTAATAATAGTTATTTCTTAGTCCATCAGATGTTCCCGTGTGCCTCTTTTATGCCAAATTGATTGTCATATTT
CATGTTGGGACCAAGTAGTTTGCCCATGGCAAACCTAAATTTATGACCTGCTGAGGCCTCTCAGAAAACTGAGCATA
CTAGCAAGACAGCTCTTCTTGAAAAAAAAAATATGTATACACAAATATATACGTATATCTATATATACGTATGTATA
TACACACATGTATATTCTTCCTTGATTGTGTAGCTGTCCAAAATAATAACATATATAGAGGGAGCTGTATTCCTTTA
TACAAATCTGATGGCTCCTGCAGCACTTTTTCCTTCTGAAAATATTTACATTTTGCTAACCTAGTTTGTTACTTTAA
AAATCAGTTTTGATGAAAGGAGGGAAAAGCAGATGGACTTGAAAAAGATCCAAGCTCCTATTAGAAAAGGTATGAAA
ATCTTTATAGTAAAATTTTTTATAAACTAAAGTTGTACCTTTTAATATGTAGTAAACTCTCATTTATTTGGGGTTCG
CTCTTGGATCTCATCCATCCATTGTGTTCTCTTTAATGCTGCCTGCCTTTTGAGGCATTCACTGCCCTAGACAATGC
CACCAGAGATAGTGGGGGAAATGCCAGATGAAACCAACTCTTGCTCTCACTAGTTGTCAGCTTCTCTGGATAAGTGA
CCACAGAAGCAGGAGTCCTCCTGCTTGGGCATCATTGGGCCAGTTCCTTCTCTTTAAATCAGATTTGTAATGGCTCC
CAAATTCCATCACATCACATTTAAATTGCAGACAGTGTTTTGCACATCATGTATCTGTTTTGTCCCATAATATGCTT
TTTACTCCCTGATCCCAGTTTCTGCTGTTGACTCTTCCATTCAGTTTTATTTATTGTGTGTTCTCACAGTGACACCA
TTTGTCCTTTTCTGCAACAACCTTTCCAGCTACTTTTGCCAAATTCTATTTGTCTTCTCCTTCAAAACATTCTCCTT
TGCAGTTCCTCTTCATCTGTGTAGCTGCTCTTTTGTCTCTTAACTTACCATTCCTATAGTACTTTATGCATCTCTGC
TTAGTTCTATTAGTTTTTTGGCCTTGCTCTTCTCCTTGATTTTAAAATTCCTTCTATAGCTAGAGCTTTTCTTTCTT
TCATTCTCTCTTCCTGCAGTGTTTTGCATACATCAGAAGCTAGGTACATAAGTTAAATGATTGAGAGTTGGCTGTAT
TTAGATTTATCACTTTTTAATAGGGTGAGCTTGAGAGTTTTCTTTCTTTCTGTTTTTTTTTTTTGTTTTTTTTTTT
TTTTTTTTTTTTTTTTTTTGACTAATTTCACATGCTCTAAAAACCTTCAAAGGTGATTATTTTTCTCCTGGAAACT
CCAGGTCCATTCTGTTTAAATCCCTAAGAATGTCAGAATTAAAATAACAGGGCTATCCCGTAATTGGAAATATTTCT
TTTTTCAGGATGCTATAGTCAATTTAGTAAGTGACCACCAAATTGTTATTTGCACTAACAAAGCTCAAAACACGATA
AGTTTACTCCTCCATCTCAGTAATAAAAATTAAGCTGTAATCAACCTTCTAGGTTTCTCTTGTCTTAAAATGGGTAT
TCAAAAATGGGGATCTGTGGTGTATGTATGGAAACACATACTCCTTAATTTACCTGTTGTTGGAAACTGGAGAAATG
ATTGTCGGGCAACCGTTTATTTTTTATTGTATTTTATTTGGTTGAGGGATTTTTTTATAAACAGTTTTACTTGTGTC
ATATTTTAAAATTACTAACTGCCATCACCTGCTGGGGTCCTTTGTTAGGTCATTTTCAGTGACTAATAGGGATAATC
CAGGTAACTTTGAAGAGATGAGCAGTGAGTGACCAGGCAGTTTTTCTGCCTTTAGCTTTGACAGTTCTTAATTAAGA
TCATTGAAGACCAGCTTTCTCATAAATTTCTCTTTTTGAAAAAAAGAAAGCATTTGTACTAAGCTCCTCTGTAAGAC
AACATCTTAAATCTTAAAAGTGTTGTTATCATGACTGGTGAGAGAAGAAAACATTTTGTTTTTATTAAATGGAGCAT
TATTTACAAAAAGCCATTGTTGAGAATTAGATCCCACATCGTATAAATATCTATTAACCATTCTAAATAAAGAGAAC
TCCAGTGTTGCTATGTGCAAGATCCTCTCTTGGAGCTTTTTTGCATAGCAATTAAAGGTGTGCTATTTGTCAGTAGC
CATTTTTTTGCAGTGATTTGAAGACCAAAGTTGTTTTACAGCTGTGTTACCGTTAAAGGTTTTTTTTTTTATATGTA
TTAAATCAATTTATCACTGTTTAAAGCTTTGAATATCTGCAATCTTTGCCAAGGTACTTTTTTATTTAAAAAAAAAC
ATAACTTTGTAAATATTACCCTGTAATATTATATATACTTAATAAAACATTTTAAGCTATTTTGTTGGGCTATTTCT
ATTGCTGCTACAGCAGACCACAAGCACATTTCTGAAAAATTTAATTTATTAATGTATTTTTAAGTTGCTTATATTCT
AGGTAACAATGTAAAGAATGATTTAAAATATTAATTATGAATTTTTTGAGTATAATACCCAATAAGCTTTTAATTAG
AGCAGAGTTTTAATTAAAAGTTTTAAATCAGTC

【表１８－１１１】

配列番号 48	ヒト　ガレクチン　-9 cDNA 配列
TCCCCATTGAATAACAGCCAAGTTGCTTTGGTTTCTATTTCTTTGTTAAGTCGTTCCCTCTACAAAGGACTTCCTAG TGGGTGTGAAAGGCAGCGGTGGCCACAGAGGCGGCGGAGAGATGGCCTTCAGCGGTTCCCAGGCTCCCTACCTGAGT CCAGCTGTCCCCTTTTCTGGGACTATTCAAGGAGGTCTCCAGGACGGACTTCAGATCACTGTCAATGGGACCGTTCT CAGCTCCAGTGGAACCAGGTTTGCTGTGAACTTTCAGACTGGCTTCAGTGGAAATGACATTGCCTTCCACTTCAACC CTCGGTTTGAAGATGGAGGGTACGTGGTGTGCAACACGAGGCAGAACGGAAGCTGGGGGCCCGAGGAGAGGAAGACA CACATGCCTTTCCAGAAGGGGATGCCCTTTGACCTCTGCTTCCTGGTGCAGAGCTCAGATTTCAAGGTGATGGTGAA CGGGATCCTCTTCGTGCAGTACTTCCACCGCGTGCCCTTCCACCGTGTGGACACCATCTCCGTCAATGGCTCTGTGC AGCTGTCCTACATCAGCTTCCAGAACCCCCGCACAGTCCCTGTTCAGCCTGCCTTCTCCACGGTGCCGTTCTCCCAG CCTGTCTGTTTCCCACCCAGGCCCAGGGGGCGCAGACAAAAACCTCCCGGCGTGTGGCCTGCCAACCCGGCTCCCAT TACCCAGACAGTCATCCACACAGTGCAGAGCGCCCCTGGACAGATGTTCTCTACTCCCGCCATCCCACCTATGATGT ACCCCCACCCCGCCTATCCGATGCCTTTCATCACCACCATTCTGGGAGGGCTGTACCCATCCAAGTCCATCCTCCTG TCAGGCACTGTCCTGCCCAGTGCTCAGAGGTTCCACATCAACCTGTGCTCTGGGAACCACATCGCCTTCCACCTGAA CCCCCGTTTTGATGAGAATGCTGTGGTCCGCAACACCCAGATCGACAACTCCTGGGGGTCTGAGGAGCGAAGTCTGC CCCGAAAAATGCCCTTCGTCCGTGGCCAGAGCTTCTCAGTGTGGATCTTGTGTGAAGCTCACTGCCTCAAGGTGGCC GTGGATGGTCAGCACCTGTTTGAATACTACCATCGCCTGAGGAACCTGCCCACCATCAACAGACTGGAAGTGGGGGG CGACATCCAGCTGACCCATGTGCAGACATAGGCGGCTTCCTGGCCCTGGGGCCGGGGGCTGGGGTGTGGGGCAGTCT GGGTCCTCTCATCATCCCCACTTCCCAGGCCCAGCCTTTCCAACCCTGCCTGGGATCTGGGCTTTAATGCAGAGGCC ATGTCCTTGTCTGGTCCTGCTTCTGGCTACAGCCACCCTGGAACGGAGAAGGCAGCTGACGGGGATTGCCTTCCTCA GCCGCAGCAGCACCTGGGGCTCCAGCTGCTGGAATCCTACCATCCCAGGAGGCAGGCACAGCCAGGGAGAGGGGAGG AGTGGGCAGTGAAGATGAAGCCCCATGCTCAGTCCCCTCCCATCCCCCACGCAGCTCCACCCCAGTCCCAAGCCACC AGCTGTCTGCTCCTGGTGGGAGGTGGCCTCCTCAGCCCCTCCTCTCTGACCTTTAACCTCACTCTCACCTTGCACCG TGCACCAACCCTTCACCCCTCCTGGAAAGCAGGCCTGATGGCTTCCCACTGGCCTCCACCACCTGACCAGAGTGTTC TCTTCAGAGGACTGGCTCCTTTCCCAGTGTCCTTAAAATAAAGAAATGAAAATGCTTGTTGGCACATTCAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA	
配列番号 49	CD46 タンパク質配列
MMAFCALRKALPCRPENPFSSRCFVEILWVSLALVFLLPMPSDACDEPPKFESMRPQFLNTTYRPGDRVEYECRPGF QPMVPALPTFSVCQDDNTWSPLQEACRRKACSNLPDPLNGQVSYPNGDMLFGSKAQFTCNTGFYIIGAETVYCQVSG NVMAWSEPSPLCEKILCKPPGEIPNGKYTNSHKDVFEYNEVVTYSCLSSTGPDEFSLVGESSLFCIGKDEWSSDPPE CKVVKCPYPVVPNGEIVSGFGSKFYYKAEVVFKCNAGFTLHGRDTIVCGANSTWEPEMPQCIKDSKPTDPPATPGPS HPGPPSPSDASPPKDAESLDGGIIAAIVVGVLAAIAVIAGGVYFFHHKYNKKRSK	
配列番号 50	CD55 タンパク質配列
MSPLPRSAPAVRRLMGGQTPPPLLLLLLLLCIPAAQGDCSLPPDVPNAQPDLRGLASFPEQTTITYKCNKGFVKVPG MADSVLCLNDKWSEVAEFCNRSCDVPTRLHFASLKKSYSKQNYFPEGFTVEYECRKGYKRDLTLSEKLTCLQNFTWS KPDEFCKKKQCPTPGELKNGHVNITTDLLFGASIFFSCNAGYRLVGATSSYCFAIANDVEWSDPLPECQEISPTVKA IPAVEKPITVNFPATKYPAIPRATTSFHSSTSKNRGNPSSGMRIMSSGTMLLIAGGVAVIIIIVALILAKGFWHYGK SGSYHTHENNKAVNVAFYNLPATGDAADVRPGN	
配列番号 51	CD59 タンパク質配列
MGSKGGFILLWLLSILAVLCHLGHSLQCYNCINPAGSCTTAMNCSHNQDACIFVEAVPPKTYYQCWRFDECNFDFIS RNLAEKKLKYNCCRKDLCNKSDATISSGKTALLVILLLVATWHFCL	
配列番号 52	ICP47 タンパク質配列

【表１８－１１２】

MSWALKTTDMFLDSSRCTHRTYGDVCAEIHKREREDREAARTAVTDPELPLLCPPDVRSDPASRNPTQQTRGCARSN ERQDRVLAP	
配列番号 53	HLA-G1 タンパク質配列
MVVMAPRTLFLLLSGALTLTETWAGSHSMRYFSAAVSRPGRGEPRFIAMGYVDDTQFVRFDSDSACPRMEPRAPWVE QEGPEYWEEETRNTKAHAQTDRMNLQTLRGYYNQSEASSHTLQWMIGCDLGSDGRLLRGYEQYAYDGKDYLALNEDL RSWTAADTAAQISKRKCEAANVAEQRRAYLEGTCVEWLHRYLENGKEMLQRADPPKTHVTHHPVFDYEATLRCWALG FYPAEIILTWQRDGEDQTQDVELVETRPAGDGTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPEPLMLRWKQSSLPTIPI MGIVAGLVVLAAVVTGAAVAAVLWRKKSSD	
配列番号 54	HLA-E タンパク質配列
MVDGTLLLLLSEALALTQTWAGSHSLKYFHTSVSRPGRGEPRFISVGYVDDTQFVRFDNDAASPRMVPRAPWMEQEG SEYWDRETRSARDTAQIFRVNLRTLRGYYNQSEAGSHTLQWMHGCELGPDGRFLRGYEQFAYDGKDYLTLNEDLRSW TAVDTAAQISEQKSNDASEAEHQRAYLEDTCVEWLHKYLEKGKETLLHLEPPKTHVTHHPISDHEATLRCWALGFYP AEITLTWQQDGEGHTQDTELVETRPAGDGTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPEPVTLRWKPASQPTIPIVGI IAGLVLLGSVVSGAVVAAVIWRKKSSGGKGGSYSKAEWSDSAQGSESHSL	
配列番号 55	ヒト β-2-ミクログロブリン タンパク質配列
MSRSVALAVLALLSLSGLEAIQRTPKIQVYSRHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFS KDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSQPKIVKWDRDM	
配列番号 56	ヒト PD-L1 タンパク質配列
MRIFAVFIFMTYWHLLNAPYNKINQRILVVDPVTSEHELTCQAEGYPKAEVIWTSSDHQVLSGKTTTTNSKREEKLF NVTSTLRINTTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVIPELPLAHPPNERTHLVILGAILLCLGVALTFIFRLRKGRMMD VKKCGIQDTNSKKQSDTHLEET	
配列番号 57	ヒト PD-L2 タンパク質配列
MIFLLLMLSLELQLHQIAALFTVTVPKELYIIEHGSNVTLECNFDTGSHVNLGAITASLQKVENDTSPHRERATLLE EQLPLGKASFHIPQVQVRDEGQYQCIIIYGVAWDYKYLTLKVKASYRKINTHILKVPETDEVELTCQATGYPLAEVS WPNVSVPANTSHSRTPEGLYQVTSVLRLKPPPGRNFSCVFWNTHVRELTLASIDLQSQMEPRTHPTWLLHIFIPFCI IAFIFIATVIALRKQLCQKLYSSKDTTKRPVTTTKREVNSAI	
配列番号 58	ヒト Spi9 タンパク質配列
METLSNASGTFAIRLLKILCQDNPSHNVFCSPVSISSALAMVLLGAKGNTATQMAQALSLNTEEDIHRAFQSLLTEV NKAGTQYLLRTANRLFGEKTCQFLSTFKESCLQFYHAELKELSFIRAAEESRKHINTWVSKKTEGKIEELLPGSSID AETRLVLVNAIYFKGKWNEPFDETYTREMPFKINQEEQRPVQMMYQEATFKLAHVGEVRAQLLELPYARKELSLLVL LPDDGVELSTVEKSLTFEKLTAWTKPDCMKSTEVEVLLPKFKLQEDYDMESVLRHLGIVDAFQQGKADLSAMSAERD LCLSKFVHKSFVEVNEEGTEAAAASSCFVVAECCMESGPRFCADHPFLFFIRHNRANSILFCGRFSSP	
配列番号 59	ヒト CD47 タンパク質配列
MWPLVAALLLGSACCGSAQLLFNKTKSVEFTFCNDTVVIPCFVTNMEAQNTTEVYVKWKFKGRDIYTFDGALNKSTV PTDFSSAKIEVSQLLKGDASLKMDKSDAVSHTGNYTCEVTELTREGETIIELKYRVVSWFSPNENILIVIFPIFAIL LFWGQFGIKTLKYRSGGMDEKTIALLVAGLVITVIVIVGAILFVPGEYSLKNATGLGLIVTSTGILILLHYYVFSTA IGLTSFVIAILVIQVIAYILAVVGLSLCIAACIPMHGPLLISGLSILALAQLLGLVYMKFVASNQKTIQPPRKAVEE PLNAFKESKGMMNDE	
配列番号 60	ヒト ガレクチン -9 タンパク質配列
MAFSGSQAPYLSPAVPFSGTIQGGLQDGLQITVNGTVLSSSGTRFAVNFQTGFSGNDIAFHFNPRFEDGGYVVCNTR QNGSWGPEERKTHMPFQKGMPFDLCFLVQSSDFKVMVNGILFVQYFHRVPFHRVDTISVNGSVQLSYISFQNPRTVP	

【表１８－１１３】

VQPAFSTVPFSQPVCFPPRPRGRRQKPPGVWPANPAPITQTVIHTVQSAPGQMFSTPAIPPMMYPHPAYPMPFITTI LGGLYPSKSILLSGTVLPSAQRFHINLCSGNHIAFHLNPRFDENAVVRNTQIDNSWGSEERSLPRKMPFVRGQSFSV WILCEAHCLKVAVDGQHLFEYYHRLRNLPTINRLEVGGDIQLTHVQT

【０６２７】

本明細書において一部の実施形態を示し、説明してきたが、このような実施形態は、単に例として提供したものに過ぎない。今や当業者であれば、本発明から逸脱することなく

、非常に多くの変形形態、変更形態および置換形態を考え付き得る。本明細書に記載の本発明の実施形態の様々な代替形態が本発明を実施する際に使用されるであろうことは、理解されるはずである。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目１)

配列番号３５９と少なくとも９５％同一である外因性核酸配列を含む、遺伝子改変された非ヒト動物。

(項目２)

前記外因性核酸が、配列番号３５９または配列番号５０２と少なくとも９６％同一である、項目１に記載の遺伝子改変された非ヒト動物。

(項目３)

前記外因性核酸が、配列番号３５９または配列番号５０２と少なくとも９７％同一である、項目１に記載の遺伝子改変された非ヒト動物。

(項目４)

前記外因性核酸が、配列番号３５９または配列番号５０２と少なくとも９８％同一である、項目１に記載の遺伝子改変された非ヒト動物。

(項目５)

前記外因性核酸が、配列番号３５９または配列番号５０２と少なくとも９９％同一である、項目１に記載の遺伝子改変された非ヒト動物。

(項目６)

前記外因性核酸が、配列番号３５９または配列番号５０２と１００％同一である、項目１に記載の遺伝子改変された非ヒト動物。

(項目７)

改変された３’非翻訳領域を有するヒト白血球抗原Ｇ（ＨＬＡ－Ｇ）ｍＲＮＡとして転写される外因性核酸を含む、遺伝子改変された非ヒト動物。

(項目８)

前記改変された３’非翻訳領域が、１または複数の欠失を含む、項目７に記載の遺伝子改変された非ヒト動物。

(項目９)

前記改変された３’非翻訳領域が、未改変のＨＬＡ－Ｇ　ｍＲＮＡと比較して前記ｍＲＮＡの安定性を増加させる、項目７または８に記載の遺伝子改変された非ヒト動物。

(項目１０)

前記ＨＬＡ－Ｇが、ＨＬＡ－Ｇ１、ＨＬＡ－Ｇ２、ＨＬＡ－Ｇ３、ＨＬＡ－Ｇ４、ＨＬＡ－Ｇ５、ＨＬＡ－Ｇ６、またはＨＬＡ－Ｇ７である、項目７～９のいずれか一項に記載の遺伝子改変された非ヒト動物。

(項目１１)

前記ＨＬＡ－Ｇが、ＨＬＡ－Ｇ１である、項目７～９のいずれか一項に記載の遺伝子改変された非ヒト動物。

(項目１２)

前記ＨＬＡ－Ｇが、ＨＬＡ－Ｇ２である、項目７～９のいずれか一項に記載の遺伝子改変された非ヒト動物。

(項目１３)

前記遺伝子改変された非ヒト動物の少なくとも１つの細胞が、ＨＬＡ－Ｇタンパク質を発現する、項目１～１２のいずれか一項に記載の遺伝子改変された非ヒト動物。

(項目１４)

前記ＨＬＡ－Ｇタンパク質が、ＨＬＡ－Ｇ１である、項目１３に記載の遺伝子改変された非ヒト動物。

(項目１５)

β－２－ミクログロブリン（Ｂ２Ｍ）タンパク質をコードする第２の外因性核酸をさらに含む、項目１～１４のいずれか一項に記載の遺伝子改変された非ヒト動物。

(項目１６)
前記Ｂ２Ｍタンパク質が、ヒトＢ２Ｍタンパク質である、項目１５に記載の遺伝子改変された非ヒト動物。
(項目１７)
配列番号２４０と少なくとも７５％同一である外因性核酸配列を含む、遺伝子改変された非ヒト動物。
(項目１８)
前記外因性核酸配列が、配列番号２４０と少なくとも８０％同一である、項目１７に記載の遺伝子改変された非ヒト動物。
(項目１９)
前記外因性核酸配列が、配列番号２４０と少なくとも８５％同一である、項目１７に記載の遺伝子改変された非ヒト動物。
(項目２０)
前記外因性核酸配列が、配列番号２４０と少なくとも９０％同一である、項目１７に記載の遺伝子改変された非ヒト動物。
(項目２１)
前記外因性核酸配列が、配列番号２４０と少なくとも９５％同一である、項目１７に記載の遺伝子改変された非ヒト動物。
(項目２２)
前記外因性核酸配列が、配列番号２４０と同一である、項目１７に記載の遺伝子改変された非ヒト動物。
(項目２３)
前記遺伝子改変された非ヒト動物の少なくとも１つの細胞が、ヒトＣＤ４７タンパク質を発現する、項目１７～２２のいずれか一項に記載の遺伝子改変された非ヒト動物。
(項目２４)
改変された３’非翻訳領域を有するヒト白血球抗原Ｇ（ＨＬＡ－Ｇ）ｍＲＮＡとして転写される第２の外因性核酸配列をさらに含む、項目１７～２３のいずれか一項に記載の遺伝子改変された非ヒト動物。
(項目２５)
前記改変された３’非翻訳領域が、１または複数の欠失を含む、項目２４に記載の遺伝子改変された非ヒト動物。
(項目２６)
前記改変された３’非翻訳領域が、未改変のＨＬＡ－Ｇ　ｍＲＮＡと比較して前記ｍＲＮＡの安定性を増加させる、項目２４または２５に記載の遺伝子改変された非ヒト動物。
(項目２７)
前記ＨＬＡ－Ｇが、ＨＬＡ－Ｇ１、ＨＬＡ－Ｇ２、ＨＬＡ－Ｇ３、ＨＬＡ－Ｇ４、ＨＬＡ－Ｇ５、ＨＬＡ－Ｇ６、またはＨＬＡ－Ｇ７である、項目２４～２６のいずれか一項に記載の遺伝子改変された非ヒト動物。
(項目２８)
前記ＨＬＡ－Ｇが、ＨＬＡ－Ｇ１である、項目２４～２６のいずれか一項に記載の遺伝子改変された非ヒト動物。
(項目２９)
前記ＨＬＡ－Ｇが、ＨＬＡ－Ｇ２である、項目２４～２６のいずれか一項に記載の遺伝子改変された非ヒト動物。
(項目３０)
前記第２の外因性核酸配列が、配列番号３５９または配列番号５０２と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一である、項目２４～２６のいずれか一項に記載の遺伝子改変された非ヒト動物。
(項目３１)
前記外因性核酸配列が、構成的に活性な内因性プロモーターに作動可能に連結されてい

る、項目１～３０のいずれか一項に記載の遺伝子改変された非ヒト動物。
(項目３２)
前記外因性核酸配列が、ＲＯＳＡ２６遺伝子部位において前記遺伝子改変された非ヒト動物のゲノム中に挿入されている、項目１～３１のいずれか一項に記載の遺伝子改変された非ヒト動物。
(項目３３)
前記外因性核酸配列が、前記外因性核酸配列を有しない同じ種の動物または異なる部位に挿入された前記外因性核酸を有する同じ種の動物と比較して、糖タンパク質ガラクトシルトランスフェラーゼアルファ１，３（ＧＧＴＡ１）、推定上のシチジン一リン酸－Ｎ－アセチルノイラミン酸ヒドロキシラーゼ様タンパク質（ＣＭＡＨ）、β１，４　Ｎ－アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼ（Ｂ４ＧＡＬＮＴ２）、Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフケモカイン１０（ＣＸＣＬ１０）、ＭＨＣクラスＩポリペプチド関連配列Ａ（ＭＩＣＡ）、ＭＨＣクラスＩポリペプチド関連配列Ｂ（ＭＩＣＢ）、抗原プロセシング関連トランスポーター１（ＴＡＰ１）、ＮＯＤ様受容体ファミリーＣＡＲＤドメイン含有５（ＮＬＲＣ５）、またはこれらの組合せの発現を低減させるために効果的な部位において前記遺伝子改変された非ヒト動物のゲノム中に挿入されている、項目１～３１のいずれか一項に記載の遺伝子改変された非ヒト動物。
(項目３４)
前記外因性核酸配列が、前記糖タンパク質ガラクトシルトランスフェラーゼアルファ１，３（ＧＧＴＡ１）の発現を低減させるために効果的な前記部位において前記遺伝子改変された非ヒト動物のゲノム中に挿入されている、項目１～３１のいずれか一項に記載の遺伝子改変された非ヒト動物。
(項目３５)
糖タンパク質ガラクトシルトランスフェラーゼアルファ１，３（ＧＧＴＡ１）、推定上のシチジン一リン酸－Ｎ－アセチルノイラミン酸ヒドロキシラーゼ様タンパク質（ＣＭＡＨ）、β１，４　Ｎ－アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼ（Ｂ４ＧＡＬＮＴ２）、Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフケモカイン１０（ＣＸＣＬ１０）、ＭＨＣクラスＩポリペプチド関連配列Ａ（ＭＩＣＡ）、ＭＨＣクラスＩポリペプチド関連配列Ｂ（ＭＩＣＢ）、抗原プロセシング関連トランスポーター１（ＴＡＰ１）、ＮＯＤ様受容体ファミリーＣＡＲＤドメイン含有５（ＮＬＲＣ５）、およびこれらの任意の組合せからなるリストから選択される１または複数の遺伝子におけるゲノム破壊をさらに含む、項目１～３４のいずれか一項に記載の遺伝子改変された非ヒト動物。
(項目３６)
ＭＨＣ　Ｉ特異的エンハンセオソームの成分、ＭＨＣ　Ｉ結合ペプチドのトランスポーター、ナチュラルキラー（ＮＫ）群２Ｄリガンド、ＣＸＣケモカイン受容体（ＣＸＣＲ）３リガンド、ＭＨＣ　ＩＩトランスアクチベーター（ＣＩＩＴＡ）、Ｃ３、ヒトにおいて発現されない内因性遺伝子、およびこれらの任意の組合せからなるリストから選択される１または複数の遺伝子におけるゲノム破壊をさらに含む、項目１～３４のいずれか一項に記載の遺伝子改変された非ヒト動物。
(項目３７)
前記ＭＨＣ　Ｉ特異的エンハンセオソームの成分の前記ゲノム破壊を含み、前記ＭＨＣ　Ｉ特異的エンハンセオソームの成分が、ＮＯＤ様受容体ファミリーＣＡＲＤドメイン含有５（ＮＬＲＣ５）である、項目３６に記載の遺伝子改変された非ヒト動物。
(項目３８)
前記ＭＨＣ　Ｉ結合ペプチドのトランスポーターの前記ゲノム破壊を含み、前記トランスポーターが、抗原プロセシング関連トランスポーター１（ＴＡＰ１）である、項目３６または３７に記載の遺伝子改変された非ヒト動物。
(項目３９)
Ｃ３の前記ゲノム破壊を含む、項目３６～３８のいずれか一項に記載の遺伝子改変された非ヒト動物。

(項目４０)
前記ＮＫ群２Ｄリガンドの前記ゲノム破壊を含み、前記ＮＫ群２Ｄリガンドが、ＭＨＣクラスＩポリペプチド関連配列Ａ（ＭＩＣＡ）またはＭＨＣクラスＩポリペプチド関連配列Ｂ（ＭＩＣＢ）である、項目３６～３９のいずれか一項に記載の遺伝子改変された非ヒト動物。
(項目４１)
前記ヒトにおいて発現されない内因性遺伝子の前記ゲノム破壊を含み、前記ヒトにおいて発現されない内因性遺伝子が、糖タンパク質ガラクトシルトランスフェラーゼアルファ１，３（ＧＧＴＡ１）、推定上のシチジン一リン酸－Ｎ－アセチルノイラミン酸ヒドロキシラーゼ様タンパク質（ＣＭＡＨ）、またはβ１，４　Ｎ－アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼ（Ｂ４ＧＡＬＮＴ２）である、項目３６～４０のいずれか一項に記載の遺伝子改変された非ヒト動物。
(項目４２)
前記ＣＸＣＲ３リガンドの前記ゲノム破壊を含み、前記ＣＸＣＲ３リガンドが、Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフケモカイン１０（ＣＸＣＬ１０）である、項目３６～４１のいずれか一項に記載の遺伝子改変された非ヒト動物。
(項目４３)
前記ゲノム破壊が、前記ゲノム破壊を有しない同じ種の動物と比較して、破壊された遺伝子の発現を低減させる、項目３５～４２のいずれか一項に記載の遺伝子改変された非ヒト動物。
(項目４４)
前記ゲノム破壊が、前記ゲノム破壊を有しない同じ種の動物と比較して、破壊された遺伝子からのタンパク質の発現を低減させる、項目３５～４２のいずれか一項に記載の遺伝子改変された非ヒト動物。
(項目４５)
感染細胞タンパク質４７（ＩＣＰ４７）をコードするさらなる外因性核酸配列をさらに含む、項目１～４４のいずれか一項に記載の遺伝子改変された非ヒト動物。
(項目４６)
Ｌａｕｒａｓｉａｔｈｅｒｉａ上目のメンバーである、項目１～４５のいずれか一項に記載の遺伝子改変された非ヒト動物。
(項目４７)
有蹄動物である、項目１～４５のいずれか一項に記載の遺伝子改変された非ヒト動物。
(項目４８)
ブタである、項目１～４５のいずれか一項に記載の遺伝子改変された非ヒト動物。
(項目４９)
非ヒト霊長類動物である、項目１～４５のいずれか一項に記載の遺伝子改変された非ヒト動物。
(項目５０)
胎仔である、項目１～４９のいずれか一項に記載の遺伝子改変された非ヒト動物。
(項目５１)
項目１～５０のいずれか一項に記載の遺伝子改変された非ヒト動物から単離された細胞。
(項目５２)
島細胞である、項目５１に記載の細胞。
(項目５３)
幹細胞である、項目５１に記載の細胞。
(項目５４)
項目１～５０のいずれか一項に記載の遺伝子改変された非ヒト動物から単離された組織。
(項目５５)
実質臓器移植片である、項目５４に記載の組織。
(項目５６)

肝臓の全体または部分である、項目５４に記載の組織。
(項目５７)
腎臓の全体または部分である、項目５４に記載の組織。
(項目５８)
配列番号３５９と少なくとも９５％同一である外因性核酸配列を含む非ヒト細胞。
(項目５９)
前記外因性核酸が、配列番号３５９または配列番号５０２と少なくとも９６％同一である、項目５８に記載の非ヒト細胞。
(項目６０)
前記外因性核酸が、配列番号３５９または配列番号５０２と少なくとも９７％同一である、項目５８に記載の非ヒト細胞。
(項目６１)
前記外因性核酸が、配列番号３５９または配列番号５０２と少なくとも９８％同一である、項目５８に記載の非ヒト細胞。
(項目６２)
前記外因性核酸が、配列番号３５９または配列番号５０２と少なくとも９０％同一である、項目５８に記載の非ヒト細胞。
(項目６３)
前記外因性核酸が、配列番号３５９または配列番号５０２と１００％同一である、項目５８の非ヒト細胞。
(項目６４)
細胞表面にヒト白血球抗原Ｇ１（ＨＬＡ－Ｇ１）を発現する、項目５８～６３のいずれか一項に記載の非ヒト細胞。
(項目６５)
改変された３’非翻訳領域を有するヒト白血球抗原Ｇ（ＨＬＡ－Ｇ）ｍＲＮＡとして転写される外因性核酸を含む非ヒト細胞。
(項目６６)
前記改変された３’非翻訳領域が、１または複数の欠失を含む、項目６５に記載の非ヒト細胞。
(項目６７)
前記改変された３’非翻訳領域が、未改変のＨＬＡ－Ｇ　ｍＲＮＡと比較して前記ｍＲＮＡの安定性を増加させる、項目６５または６６に記載の非ヒト細胞。
(項目６８)
前記ＨＬＡ－Ｇが、ＨＬＡ－Ｇ１、ＨＬＡ－Ｇ２、ＨＬＡ－Ｇ３、ＨＬＡ－Ｇ４、ＨＬＡ－Ｇ５、ＨＬＡ－Ｇ６、またはＨＬＡ－Ｇ７である、項目６５～６７のいずれか一項に記載の非ヒト細胞。
(項目６９)
前記ＨＬＡ－Ｇが、ＨＬＡ－Ｇ１である、項目６５～６７のいずれか一項に記載の非ヒト細胞。
(項目７０)
前記ＨＬＡ－Ｇが、ＨＬＡ－Ｇ２である、項目６５～６７のいずれか一項に記載の非ヒト細胞。
(項目７１)
β－２－ミクログロブリン（Ｂ２Ｍ）タンパク質をコードする第２の外因性核酸をさらに含む、項目５８～７０のいずれか一項に記載の非ヒト細胞。
(項目７２)
前記Ｂ２Ｍタンパク質が、ヒトＢ２Ｍタンパク質である、項目７１に記載の非ヒト細胞。
(項目７３)
配列番号２４０と少なくとも７５％同一である外因性核酸を含む非ヒト細胞。
(項目７４)

前記外因性核酸配列が、配列番号２４０と少なくとも８０％同一である、項目７３に記載の非ヒト細胞。
(項目７５)
前記外因性核酸配列が、配列番号２４０と少なくとも８５％同一である、項目７３に記載の非ヒト細胞。
(項目７６)
前記外因性核酸配列が、配列番号２４０と少なくとも９０％同一である、項目７３に記載の非ヒト細胞。
(項目７７)
前記外因性核酸配列が、配列番号２４０と少なくとも９５％同一である、項目７３に記載の非ヒト細胞。
(項目７８)
前記外因性核酸配列が、配列番号２４０と１００％同一である、項目７３に記載の非ヒト細胞。
(項目７９)
少なくとも１つの非ヒト細胞が、ヒトＣＤ４７タンパク質を発現する、項目７３～７８のいずれか一項に記載の非ヒト細胞。
(項目８０)
改変された３’非翻訳領域を有するヒト白血球抗原Ｇ（ＨＬＡ－Ｇ）ｍＲＮＡとして転写される第２の外因性核酸配列をさらに含む、項目７３～７９のいずれか一項に記載の非ヒト細胞。
(項目８１)
前記改変された３’非翻訳領域が、１または複数の欠失を含む、項目８０に記載の非ヒト細胞。
(項目８２)
前記改変された３’非翻訳領域が、未改変のＨＬＡ－Ｇ　ｍＲＮＡと比較して前記ｍＲＮＡの安定性を増加させる、項目８０または８１に記載の非ヒト細胞。
(項目８３)
前記ＨＬＡ－Ｇが、ＨＬＡ－Ｇ１、ＨＬＡ－Ｇ２、ＨＬＡ－Ｇ３、ＨＬＡ－Ｇ４、ＨＬＡ－Ｇ５、ＨＬＡ－Ｇ６、またはＨＬＡ－Ｇ７である、項目８０～８２のいずれか一項に記載の非ヒト細胞。
(項目８４)
前記ＨＬＡ－Ｇが、ＨＬＡ－Ｇ１である、項目８０～８２のいずれか一項に記載の非ヒト細胞。
(項目８５)
前記ＨＬＡ－Ｇが、ＨＬＡ－Ｇ２である、項目８０～８２のいずれか一項に記載の非ヒト細胞。
(項目８６)
前記第２の外因性核酸配列が、配列番号３５９または配列番号５０２と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一である、項目８０～８２のいずれか一項に記載の非ヒト細胞。
(項目８７)
前記外因性核酸配列が、構成的に活性な内因性プロモーターに作動可能に連結されている、項目５８～８６のいずれか一項に記載の非ヒト細胞。
(項目８８)
前記外因性核酸配列が、ＲＯＳＡ２６遺伝子部位において非ヒト細胞のゲノム中に挿入されている、項目５８～８７のいずれか一項に記載の非ヒト細胞。
(項目８９)
前記外因性核酸配列が、前記外因性核酸配列を有しない同じ種の細胞または前記外因性核酸が異なる部位に挿入されている同じ種の細胞と比較して、糖タンパク質ガラクトシル

トランスフェラーゼアルファ１，３（ＧＧＴＡ１）、推定上のシチジン一リン酸－Ｎ－アセチルノイラミン酸ヒドロキシラーゼ様タンパク質（ＣＭＡＨ）、β１，４　Ｎ－アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼ（Ｂ４ＧＡＬＮＴ２）、Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフケモカイン１０（ＣＸＣＬ１０）、ＭＨＣクラスＩポリペプチド関連配列Ａ（ＭＩＣＡ）、ＭＨＣクラスＩポリペプチド関連配列Ｂ（ＭＩＣＢ）、抗原プロセシング関連トランスポーター１（ＴＡＰ１）、ＮＯＤ様受容体ファミリーＣＡＲＤドメイン含有５（ＮＬＲＣ５）、またはこれらの組合せの発現を低減させるために効果的な部位において前記非ヒト細胞のゲノム中に挿入されている、項目５８～８７のいずれか一項に記載の非ヒト細胞。

(項目９０)

前記外因性核酸配列が、糖タンパク質ガラクトシルトランスフェラーゼアルファ１，３（ＧＧＴＡ１）の発現を低減させる部位において前記非ヒト細胞のゲノム中に挿入されている、項目５８～８７のいずれか一項に記載の非ヒト細胞。

(項目９１)

糖タンパク質ガラクトシルトランスフェラーゼアルファ１，３（ＧＧＴＡ１）、推定上のシチジン一リン酸－Ｎ－アセチルノイラミン酸ヒドロキシラーゼ様タンパク質（ＣＭＡＨ）、β１，４　Ｎ－アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼ（Ｂ４ＧＡＬＮＴ２）、Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフケモカイン１０（ＣＸＣＬ１０）、ＭＨＣクラスＩポリペプチド関連配列Ａ（ＭＩＣＡ）、ＭＨＣクラスＩポリペプチド関連配列Ｂ（ＭＩＣＢ）、抗原プロセシング関連トランスポーター１（ＴＡＰ１）、ＮＯＤ様受容体ファミリーＣＡＲＤドメイン含有５（ＮＬＲＣ５）、およびこれらの任意の組合せからなるリストから選択される１または複数の遺伝子におけるゲノム破壊をさらに含む、項目５８～８７のいずれか一項に記載の非ヒト細胞。

(項目９２)

ＭＨＣ　Ｉ特異的エンハンセオソームの成分、ＭＨＣ　Ｉ結合ペプチドのトランスポーター、ナチュラルキラー（ＮＫ）群２Ｄリガンド、ＣＸＣケモカイン受容体（ＣＸＣＲ）３リガンド、ＭＨＣ　ＩＩトランスアクチベーター（ＣＩＩＴＡ）、Ｃ３、ヒトにおいて発現されない内因性遺伝子、およびこれらの任意の組合せからなるリストから選択される１または複数の遺伝子におけるゲノム破壊をさらに含む、項目５８～８７のいずれか一項に記載の非ヒト細胞。

(項目９３)

前記ＭＨＣ　Ｉ特異的エンハンセオソームの成分の前記ゲノム破壊を含み、前記ＭＨＣ　Ｉ特異的エンハンセオソームの成分が、ＮＯＤ様受容体ファミリーＣＡＲＤドメイン含有５（ＮＬＲＣ５）である、項目９２に記載の非ヒト細胞。

(項目９４)

前記ＭＨＣ　Ｉ結合ペプチドのトランスポーターの前記ゲノム破壊を含み、前記トランスポーターが、抗原プロセシング関連トランスポーター１（ＴＡＰ１）である、項目９２または９３に記載の非ヒト細胞。

(項目９５)

Ｃ３の前記ゲノム破壊を含む、項目９２～９４のいずれか一項に記載の非ヒト細胞。

(項目９６)

前記ＮＫ群２Ｄリガンドの前記ゲノム破壊を含み、前記ＮＫ群２Ｄリガンドが、ＭＨＣクラスＩポリペプチド関連配列Ａ（ＭＩＣＡ）またはＭＨＣクラスＩポリペプチド関連配列Ｂ（ＭＩＣＢ）である、項目９２～９５のいずれか一項に記載の非ヒト細胞。

(項目９７)

前記ヒトにおいて発現されない内因性遺伝子の前記ゲノム破壊を含み、前記ヒトにおいて発現されない内因性遺伝子が、糖タンパク質ガラクトシルトランスフェラーゼアルファ１，３（ＧＧＴＡ１）、推定上のシチジン一リン酸－Ｎ－アセチルノイラミン酸ヒドロキシラーゼ様タンパク質（ＣＭＡＨ）、またはβ１，４　Ｎ－アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼ（Ｂ４ＧＡＬＮＴ２）である、項目９２～９６のいずれか一項に記載の非ヒト細胞。

(項目９８)
ＣＸＣＲ３リガンドの前記ゲノム破壊を含み、前記ＣＸＣＲ３リガンドが、Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフケモカイン１０（ＣＸＣＬ１０）である、項目９２～９７のいずれか一項に記載の非ヒト細胞。
(項目９９)
前記ゲノム破壊が、前記ゲノム破壊を有しない同じ種に由来する細胞と比較して、破壊された遺伝子の発現を低減させる、項目９１～９８のいずれか一項に記載の非ヒト細胞。
(項目１００)
前記ゲノム破壊が、前記ゲノム破壊を有しない同じ種に由来する細胞と比較して、破壊された遺伝子からのタンパク質の発現を低減させる、項目９１～９８のいずれか一項に記載の非ヒト細胞。
(項目１０１)
感染細胞タンパク質４７（ＩＣＰ４７）をコードするさらなる外因性核酸配列をさらに含む、項目５８～１００のいずれか一項に記載の非ヒト細胞。
(項目１０２)
Ｌａｕｒａｓｉａｔｈｅｒｉａ上目の細胞である、項目５８～１０１のいずれか一項に記載の非ヒト細胞。
(項目１０３)
有蹄動物の細胞である、項目５８～１０１のいずれか一項に記載の非ヒト細胞。
(項目１０４)
ブタ細胞である、項目５８～１０１のいずれか一項に記載の非ヒト細胞。
(項目１０５)
非ヒト霊長類動物の細胞である、項目５８～１０１のいずれか一項に記載の非ヒト細胞。
(項目１０６)
胎仔細胞である、項目５８～１０５のいずれか一項に記載の非ヒト細胞。
(項目１０７)
幹細胞である、項目５８～１０６のいずれか一項に記載の非ヒト細胞。
(項目１０８)
前記非ヒト細胞が島細胞である、項目５８～１０６のいずれか一項に記載の方法。
(項目１０９)
項目５８～１０６のいずれか一項に記載の非ヒト細胞を含む実質臓器移植片。
(項目１１０)
項目５８～１０６のいずれか一項に記載の非ヒト細胞を含む胚。
(項目１１１)
項目５８～１０６のいずれか一項に記載の少なくとも１つの非ヒト細胞を対象に提供することを含む方法。
(項目１１２)
前記少なくとも１つの非ヒト細胞が、実質臓器移植片である、項目１１１に記載の方法。
(項目１１３)
前記少なくとも１つの非ヒト細胞が、幹細胞移植片である、項目１１１に記載の方法。
(項目１１４)
前記少なくとも１つの非ヒト細胞が、島細胞移植片である、項目１１１に記載の方法。
(項目１１５)
寛容化ワクチンを前記対象に提供することをさらに含む、項目１１１～１１４のいずれか一項に記載の方法。
(項目１１６)
前記寛容化ワクチンが、前記少なくとも１つの非ヒト細胞が前記対象に提供される前に、それと同時に、またはその後に、提供される、項目１１５に記載の方法。
(項目１１７)
前記寛容化ワクチンが、アポトーシス性細胞を含む、項目１１５または１１６に記載の

方法。
(項目１１８)
前記寛容化ワクチンが、前記対象に提供される前記少なくとも１つの非ヒト細胞と同じ種に由来する細胞を含む、項目１１５～１１７のいずれか一項に記載の方法。
(項目１１９)
前記寛容化ワクチンが、前記対象に提供される前記少なくとも１つの非ヒト細胞と遺伝学的に同一である細胞を含む、項目１１５～１１８のいずれか一項に記載の方法。
(項目１２０)
抗ＣＤ４０抗体を前記対象に提供することをさらに含む、項目１１１～１１９のいずれか一項に記載の方法。
(項目１２１)
前記抗ＣＤ４０抗体が、前記少なくとも１つの非ヒト細胞が前記対象に提供される前に、それと同時に、またはその後に、提供される、項目１２０に記載の方法。
(項目１２２)
前記抗ＣＤ４０抗体が、配列番号４８７のアミノ酸配列内のエピトープに特異的に結合する、項目１２０または１２１に記載の方法。
(項目１２３)
前記抗ＣＤ４０抗体が、配列番号４８８のアミノ酸配列内のエピトープに特異的に結合する、項目１２０または１２１に記載の方法。
(項目１２４)
ａ）項目１～５０のいずれか一項に記載の遺伝子改変された非ヒト動物から単離された少なくとも１つの細胞と、
ｂ）寛容化ワクチン、抗ＣＤ４０抗体、またはこれらの組合せと
を含む異種移植用システム。
(項目１２５)
前記少なくとも１つの細胞が、島細胞、幹細胞、またはこれらの組合せを含む、項目１２４に記載のシステム。
(項目１２６)
前記少なくとも１つの細胞が、実質臓器移植片である、項目１２４に記載のシステム。
(項目１２７)
前記少なくとも１つの細胞が、肝臓の全体または部分である、項目１２４に記載のシステム。
(項目１２８)
前記少なくとも１つの細胞が、腎臓の全体または部分である、項目１２４に記載のシステム。
(項目１２９)
前記寛容化ワクチンを含む、項目１２４～１２８のいずれか一項に記載のシステム。
(項目１３０)
前記寛容化ワクチンが、アポトーシス性細胞を含む、項目１２９に記載のシステム。
(項目１３１)
前記寛容化ワクチンが、前記少なくとも１つの細胞と同じ種に由来する細胞を含む、項目１２９または１３０に記載のシステム。
(項目１３２)
前記寛容化ワクチンが、前記少なくとも１つの細胞と遺伝学的に同一である細胞を含む、項目１２９～１３１のいずれか一項に記載のシステム。
(項目１３３)
前記抗ＣＤ４０抗体を含む、項目１２９～１３２のいずれか一項に記載のシステム。
(項目１３４)
前記抗ＣＤ４０抗体が、配列番号４８７のアミノ酸配列内のエピトープに特異的に結合する、項目１３３に記載のシステム。

(項目１３５)
前記抗ＣＤ４０抗体が、配列番号４８８のアミノ酸配列内のエピトープに特異的に結合する、項目１３３に記載のシステム。
(項目１３６)
ａ）項目５８～１０８のいずれか一項に記載の少なくとも１つの非ヒト細胞と、
ｂ）寛容化ワクチン、抗ＣＤ４０抗体、またはこれらの組合せと
を含む異種移植用システム。
(項目１３７)
前記少なくとも１つの非ヒト細胞が、島細胞、幹細胞、またはこれらの組合せを含む、項目１３６に記載のシステム。
(項目１３８)
前記少なくとも１つの非ヒト細胞が、実質臓器移植片である、項目１３６に記載のシステム。
(項目１３９)
前記少なくとも１つの非ヒト細胞が、肝臓の全体または部分である、項目１３６に記載のシステム。
(項目１４０)
前記少なくとも１つの非ヒト細胞が、腎臓の全体または部分である、項目１３６に記載のシステム。
(項目１４１)
前記寛容化ワクチンを含む、項目１３６～１４０のいずれか一項に記載のシステム。
(項目１４２)
前記寛容化ワクチンが、アポトーシス性細胞を含む、項目１４１に記載のシステム。
(項目１４３)
前記寛容化ワクチンが、前記少なくとも１つの細胞と同じ種に由来する細胞を含む、項目１４１または１４２に記載のシステム。
(項目１４４)
前記寛容化ワクチンが、前記少なくとも１つの細胞と遺伝学的に同一である細胞を含む、項目１４１～１４３のいずれか一項に記載のシステム。
(項目１４５)
前記抗ＣＤ４０抗体を含む、項目１４１～１４４のいずれか一項に記載のシステム。
(項目１４６)
前記抗ＣＤ４０抗体が、配列番号４８７のアミノ酸配列内のエピトープに特異的に結合する、項目１４５に記載のシステム。
(項目１４７)
前記抗ＣＤ４０抗体が、配列番号４８８のアミノ酸配列内のエピトープに特異的に結合する、項目１４５に記載のシステム。

【図面】

【図１】

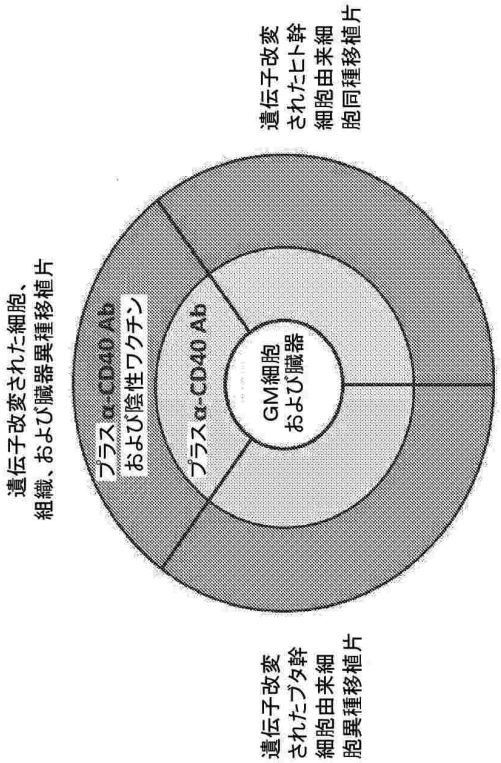


FIG. 1

【図２】

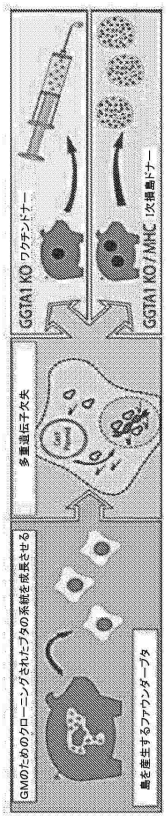


FIG. 2

【図３】

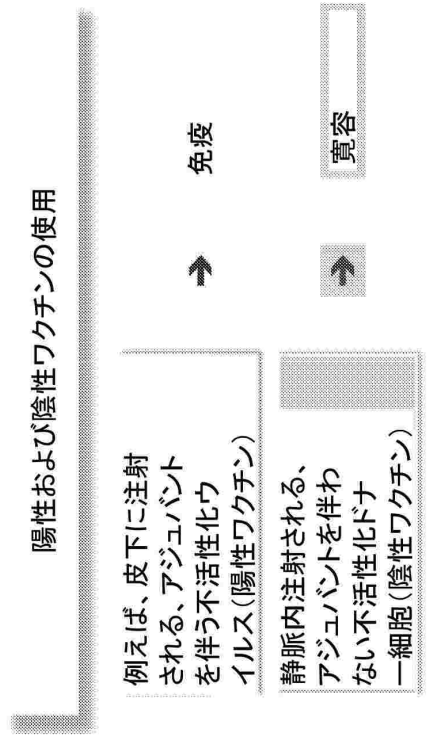


FIG. 3

【図４】

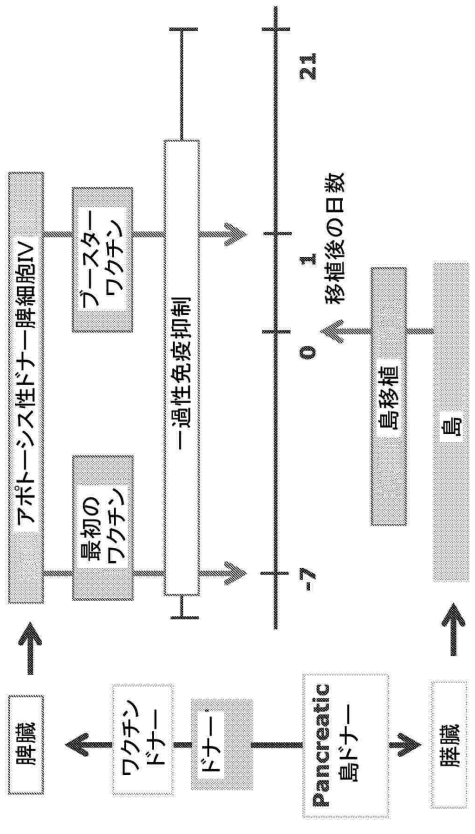


FIG. 4

【図５】

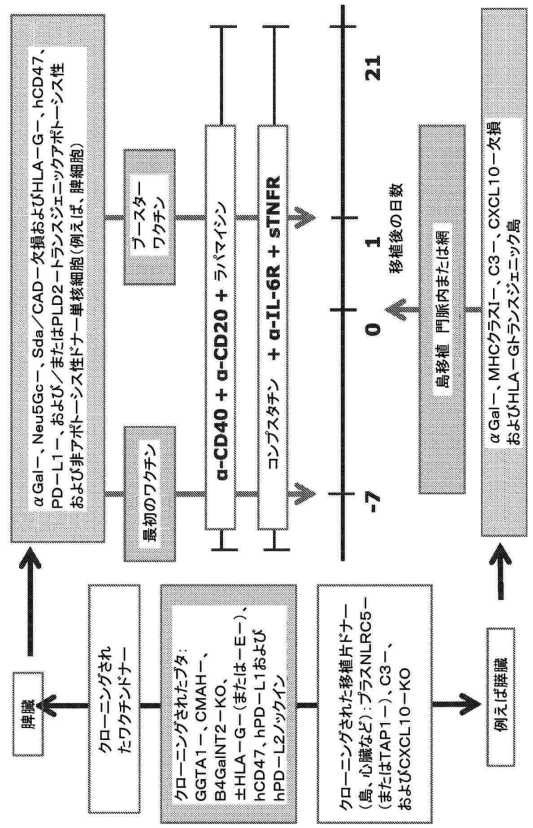


FIG. 5

【図６】

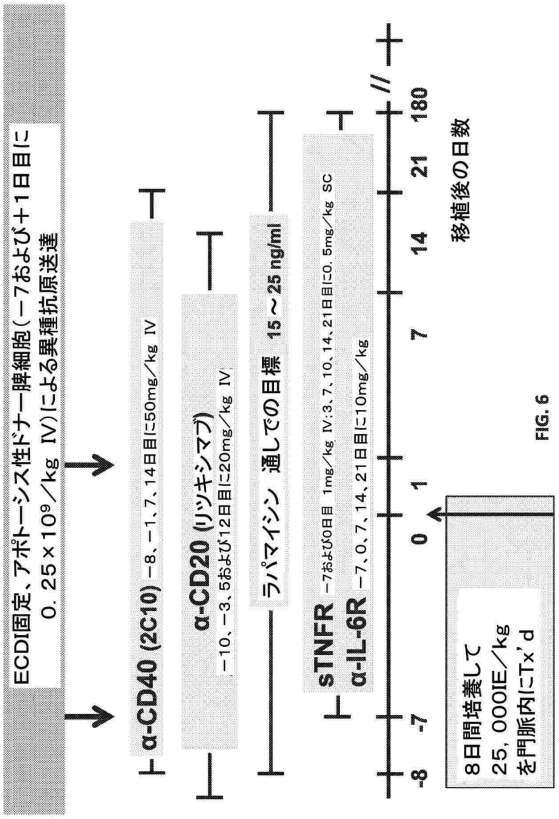


FIG. 6

【図７Ａ】

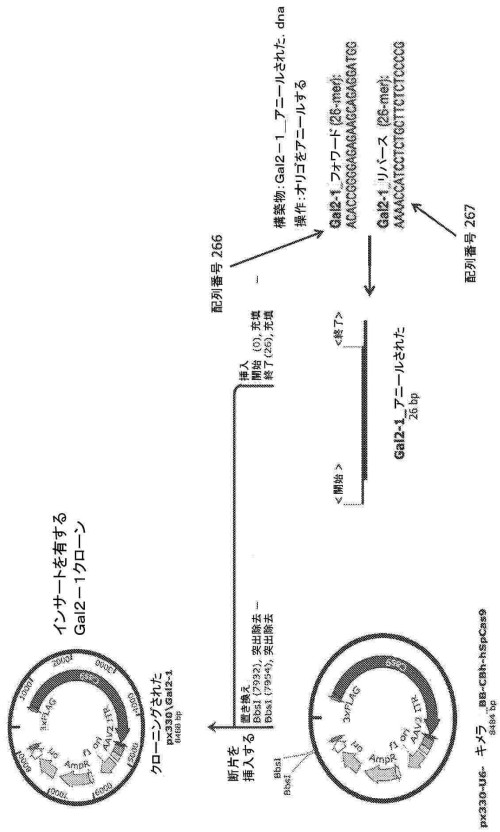


FIG. 7A

【図７Ｂ】

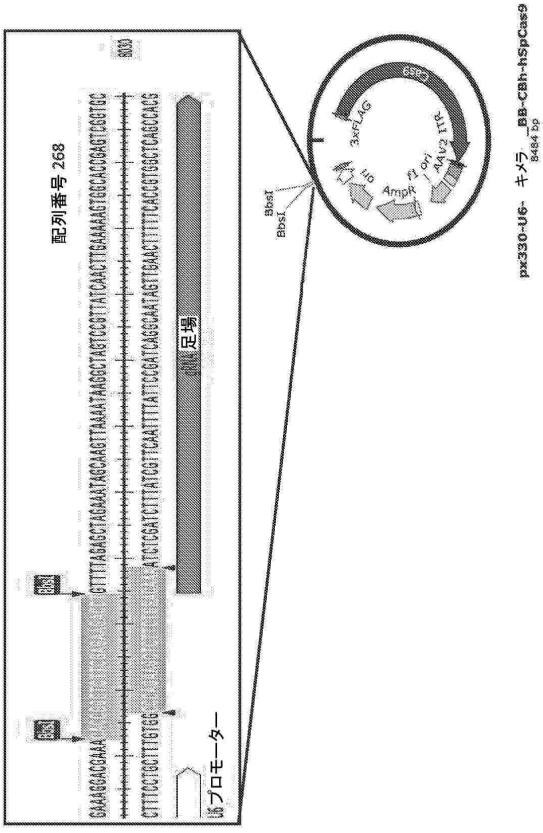


FIG. 7B

【図７Ｅ】

予想クローン（上部）に対して示された構築
プラスミド（下部）のZas29シーケンシングの結果

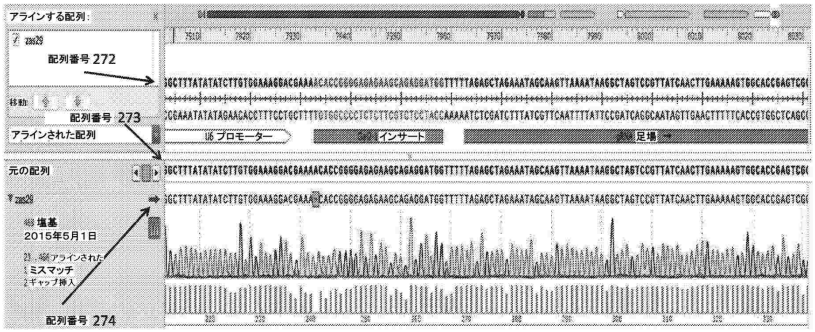


FIG. 7E

【図７Ｃ】

挿入時のGal2－1クローン配列

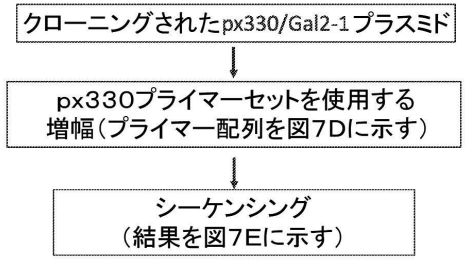


FIG. 7C

【図７Ｄ】

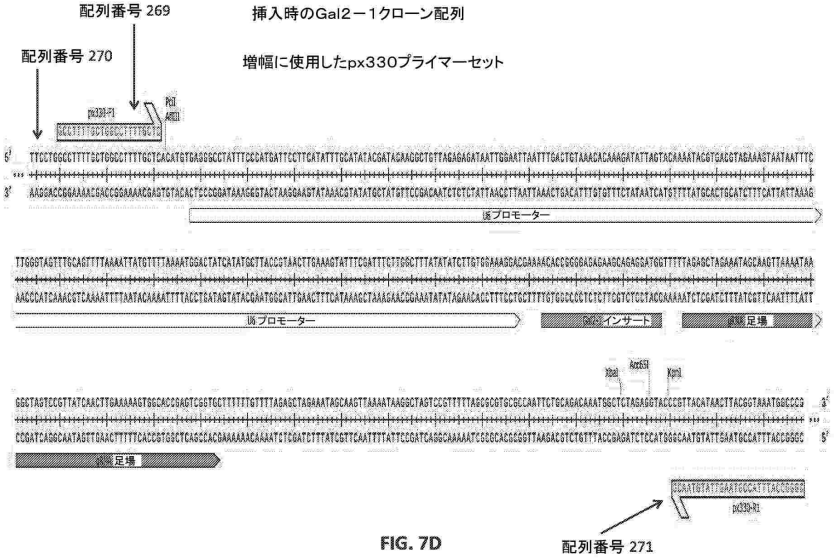


FIG. 7D

【図８Ａ】

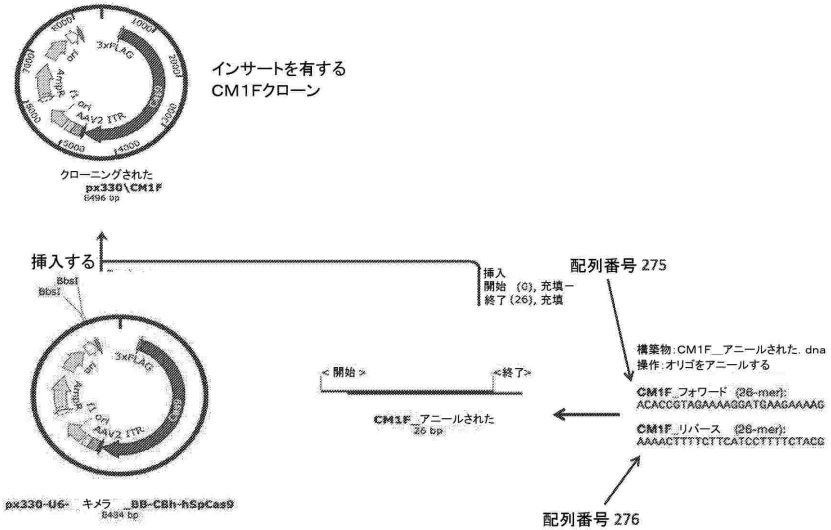


FIG. 8A

【図８Ｂ】

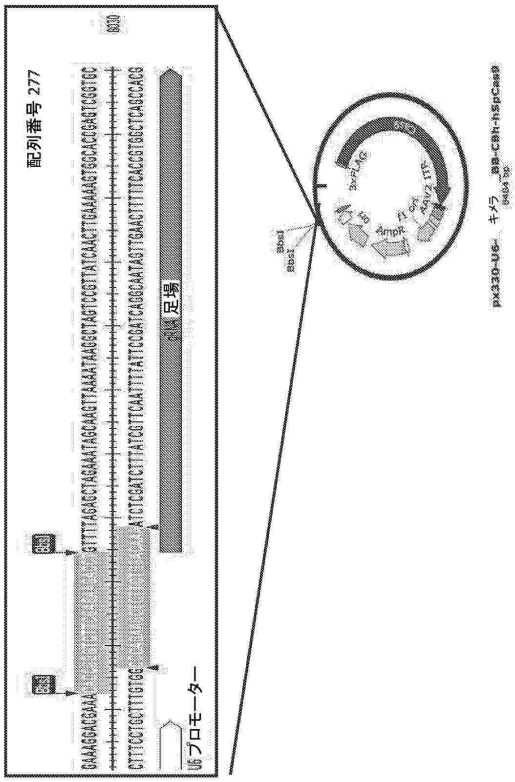


FIG. 8B

【図８Ｃ】

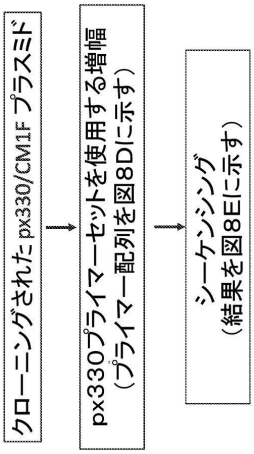


FIG. 8C

【図８Ｄ】

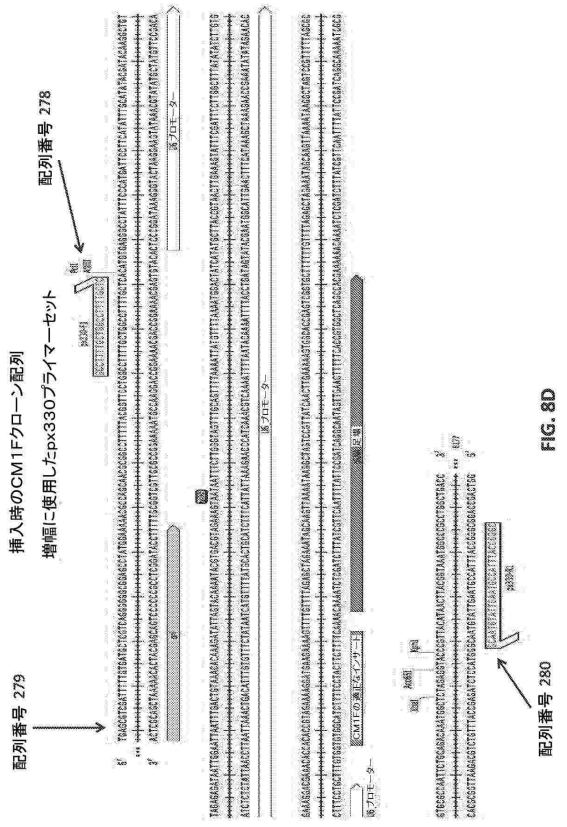


FIG. 8D

【図８Ｅ】

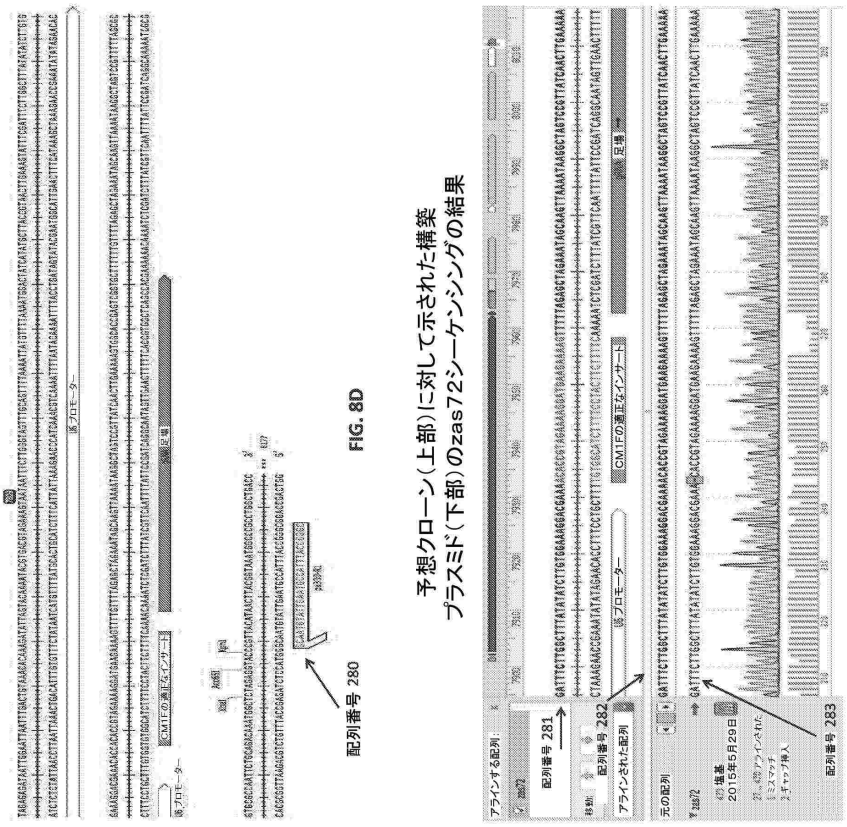


FIG. 8E

【図９Ａ】

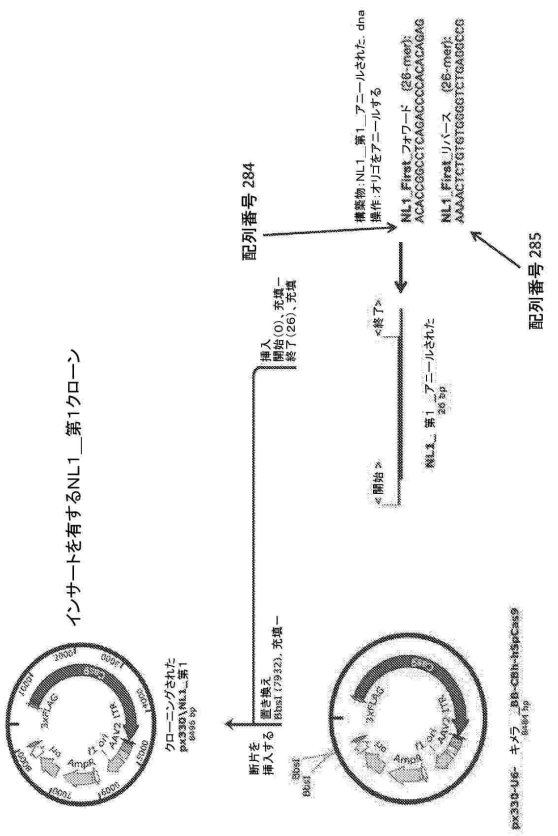


FIG. 9A

【図９Ｂ】

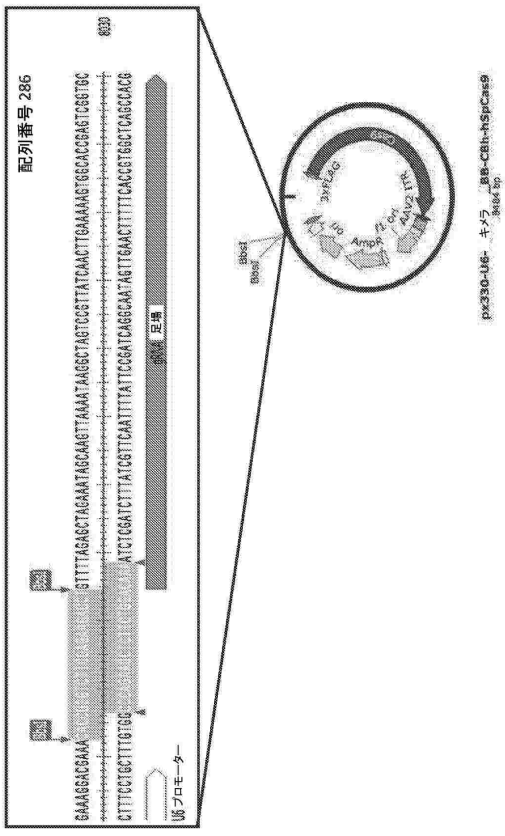


FIG. 9B

【図９Ｃ】

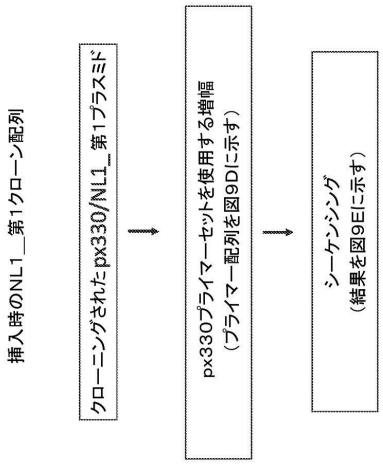


FIG. 9C

【図９Ｄ】

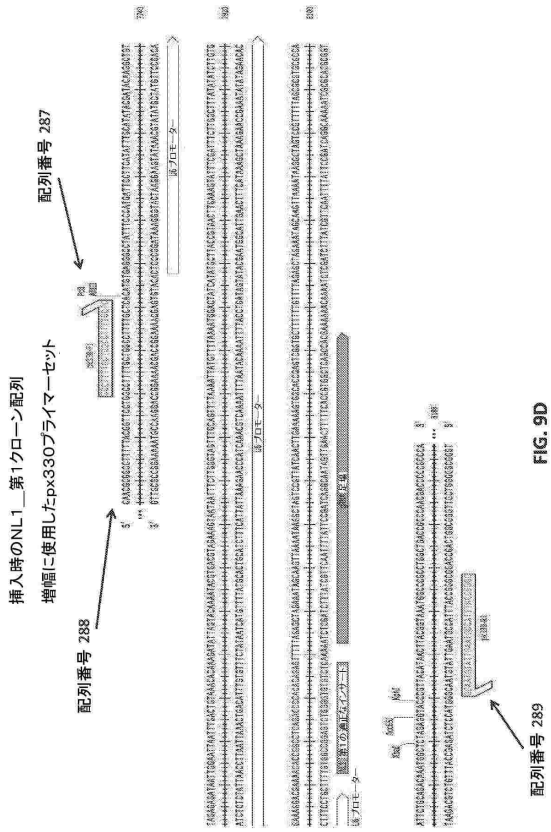


FIG. 9D

【図９Ｅ】

予想クローン（上部）に対して示された構築
プラスミド（下部）のzas40シーケンシングの結果

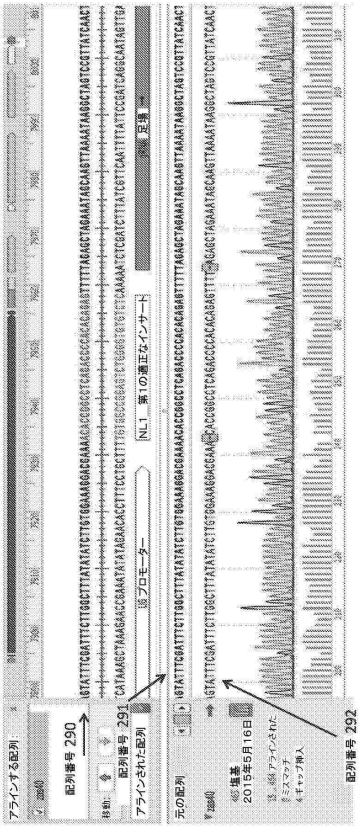


FIG. 9E

【図１０Ａ】

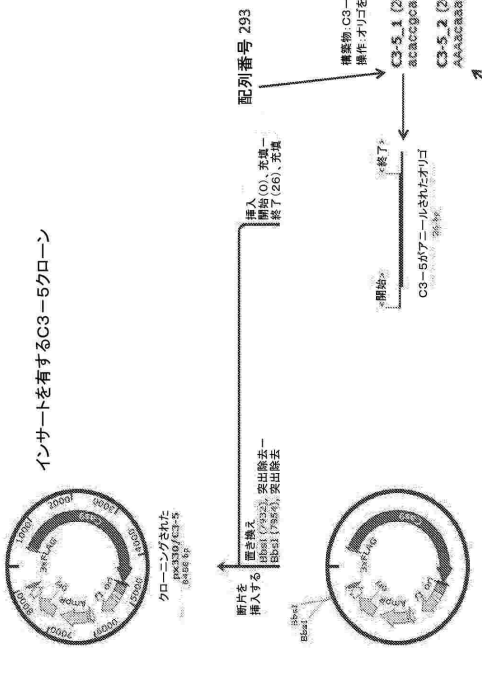


FIG. 10A

【図１０Ｂ】

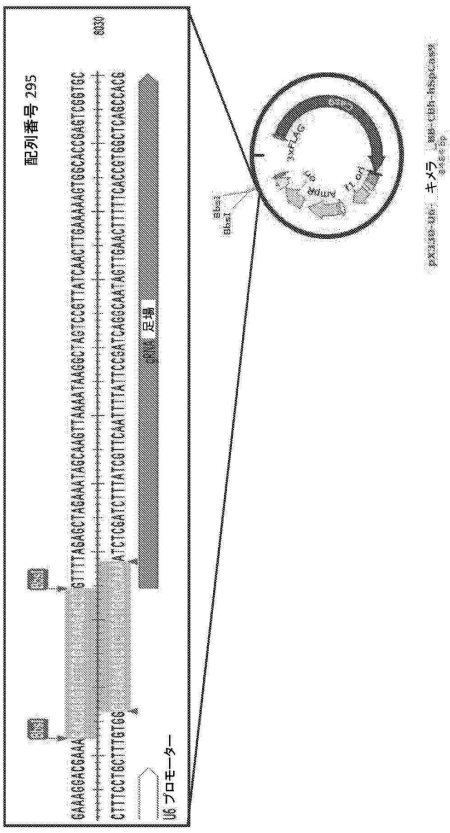


FIG. 10B

【図１０Ｃ】

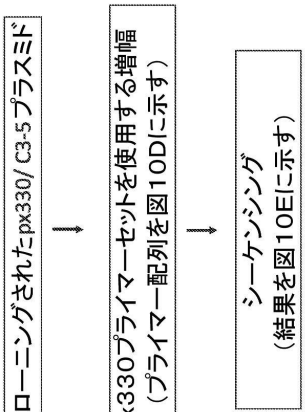


FIG. 10C

【図１０Ｄ】

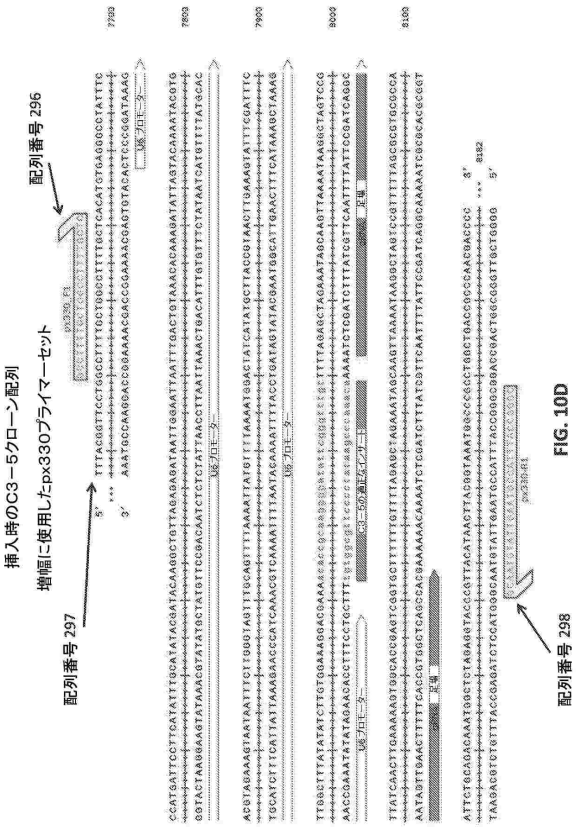


FIG. 10D

【図１０Ｅ】

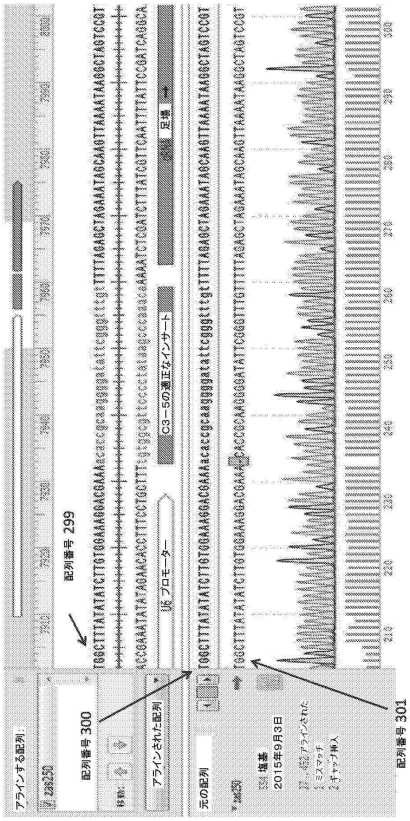


FIG. 10E

【図１１Ａ】

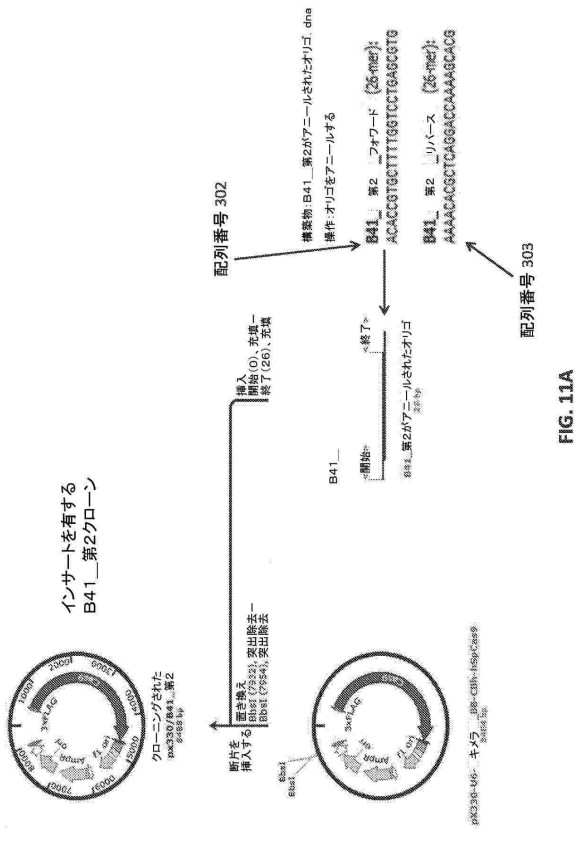


FIG. 11A

【図１１Ｂ】

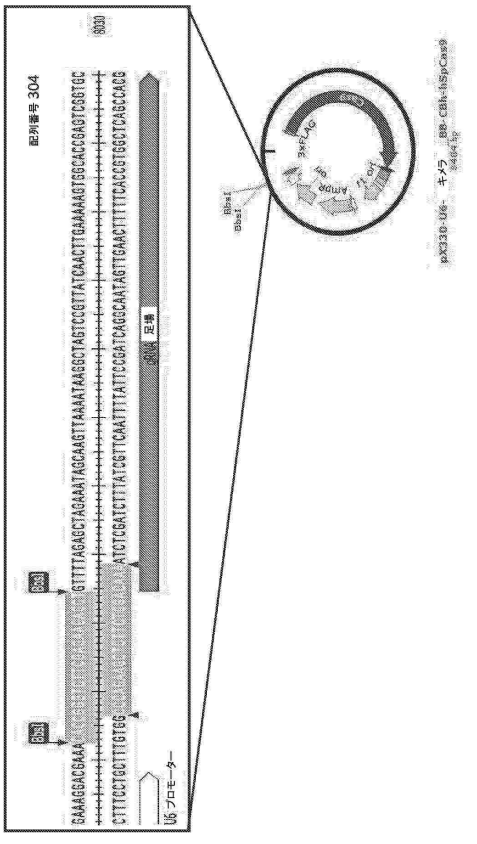


FIG. 11B

【図１１Ｃ】

【図１１Ｄ】

FIG. 11C

FIG. 11D

【図１１Ｅ】

FIG. 11E

【図１２】

FIG. 12

【図１３Ａ】

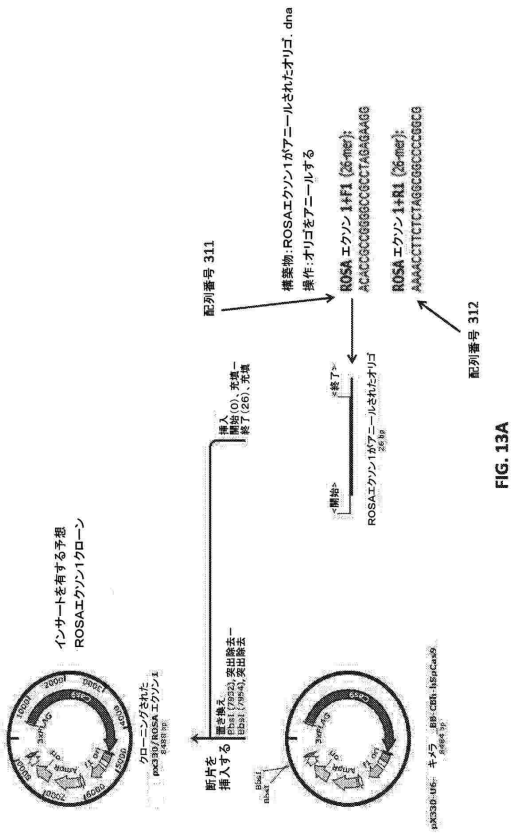


FIG. 13A

【図１３Ｂ】

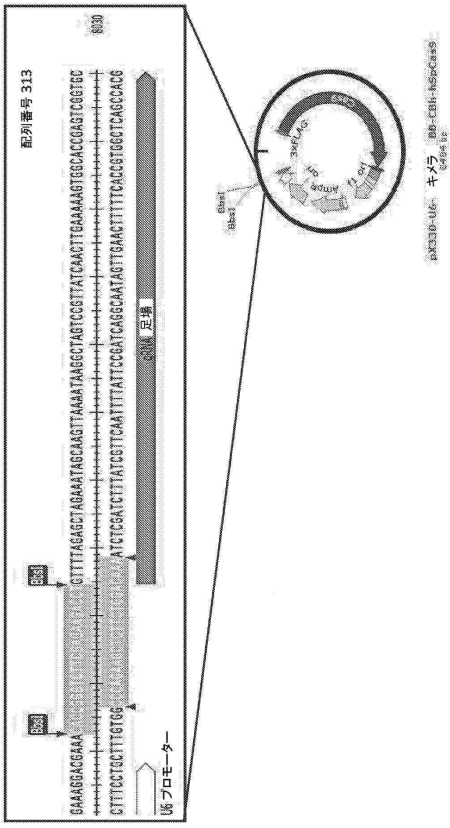


FIG. 13B

【図１３Ｃ】

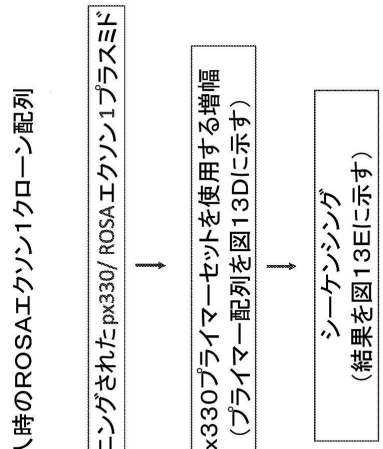


FIG. 13C

【図１３Ｄ】



FIG. 13D

【図１３Ｅ】

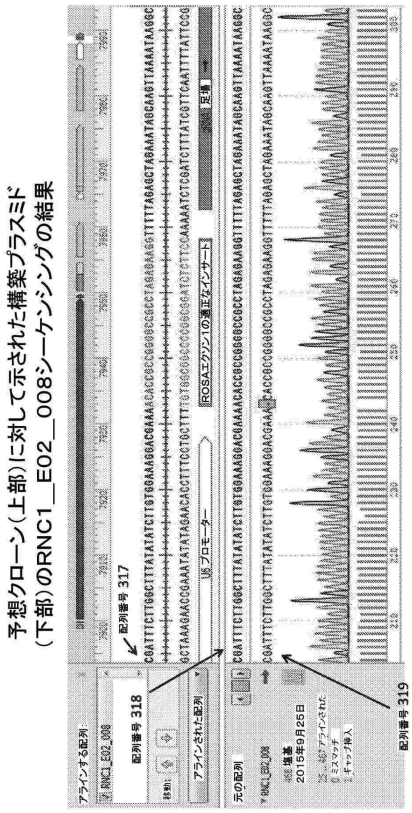


FIG. 13E

【図１４Ａ】

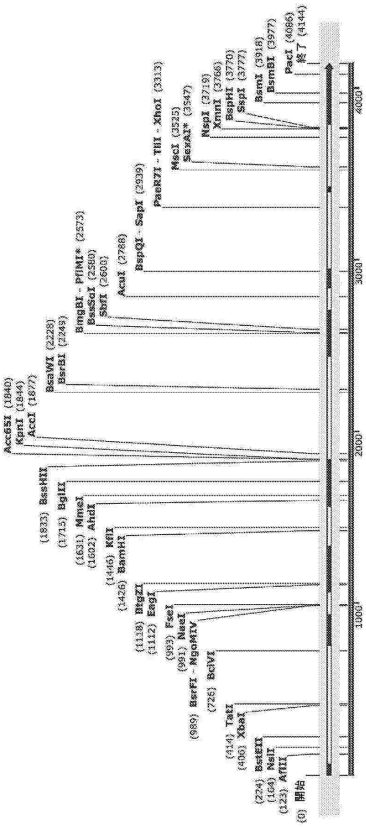


FIG. 14A

【図１４Ｂ】

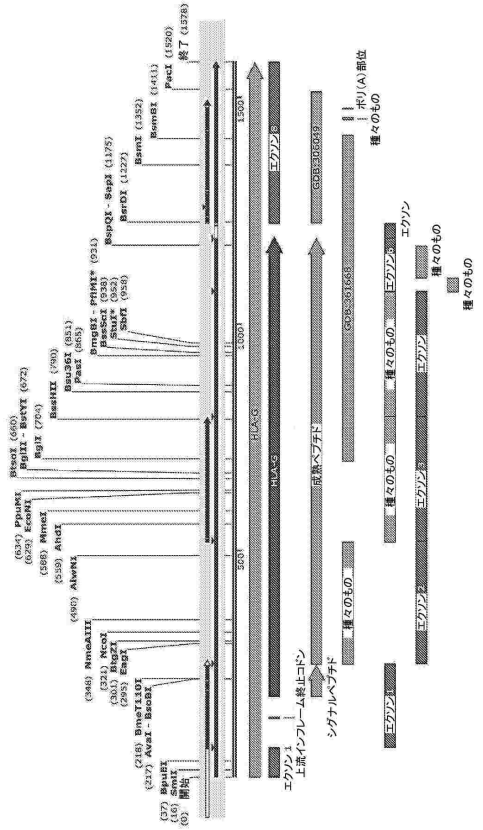


FIG. 14B

【図１５】



FIG. 15

【図１６】

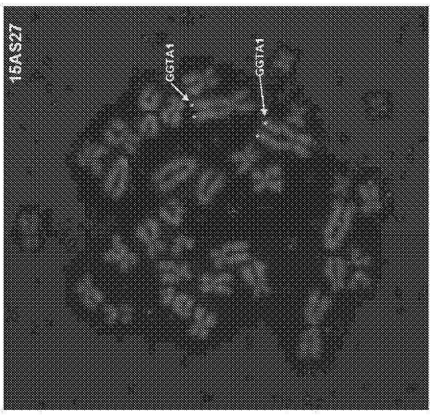


FIG. 16

【図１７】

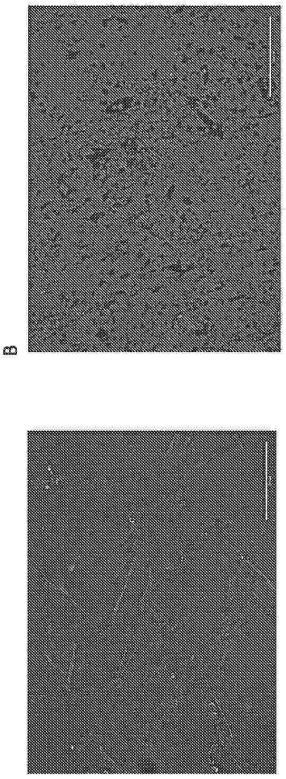


FIG. 17B

FIG. 17A

【図１８Ａ】

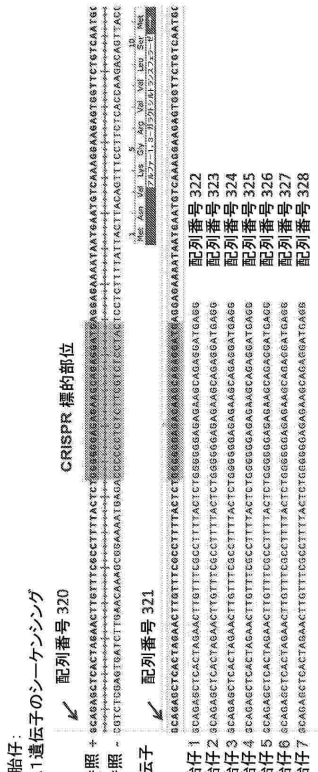


FIG. 18A

【図１８Ｂ】

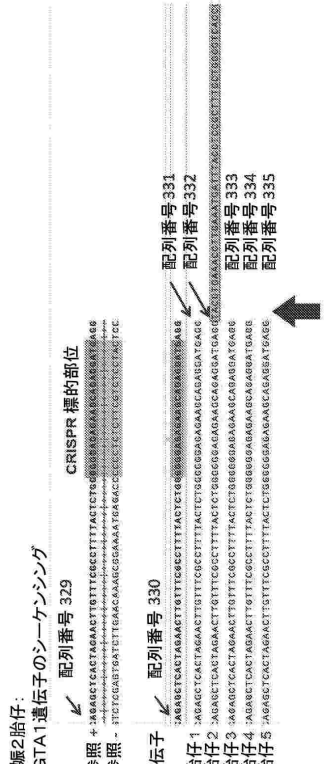


FIG. 18B

【図１９Ａ】

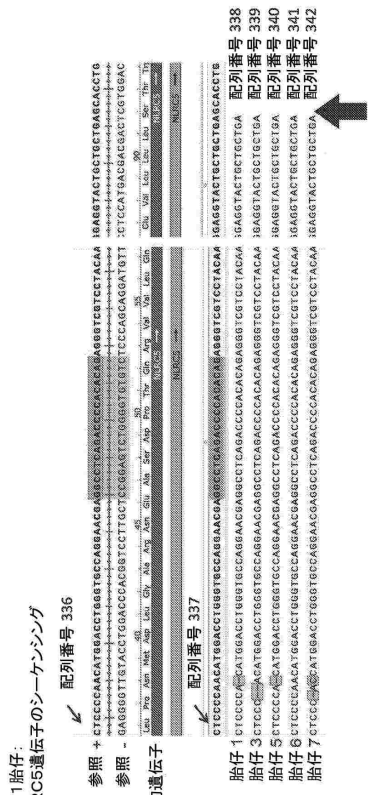


FIG. 19A

【図１９Ｂ】

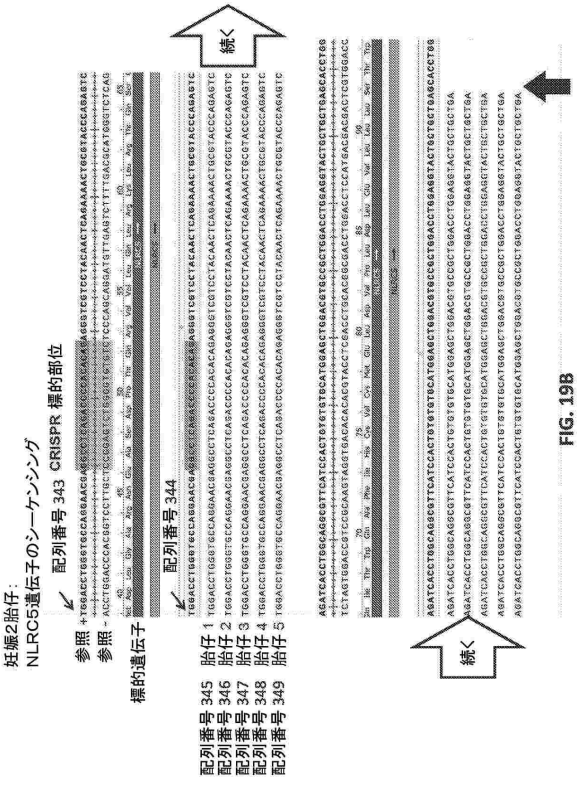


FIG. 19B

【図２０】

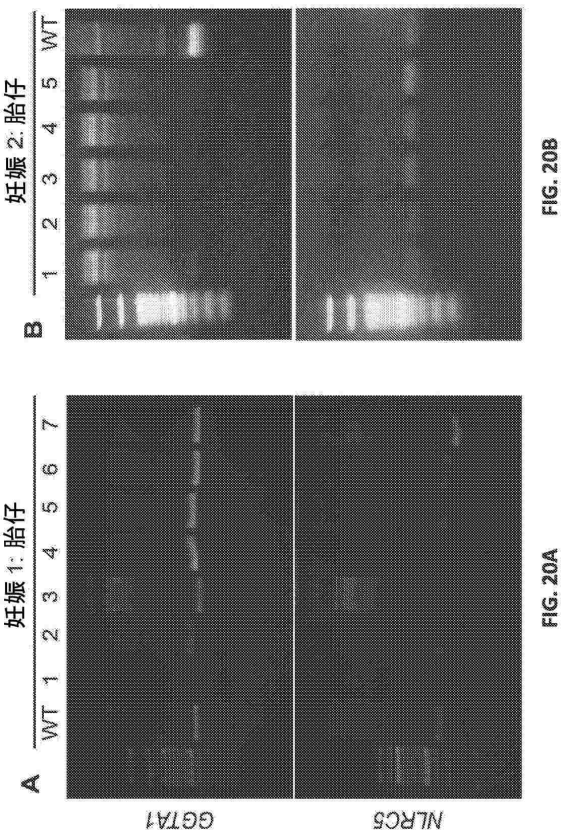


FIG. 20A

FIG. 20B

【図２１Ａ】

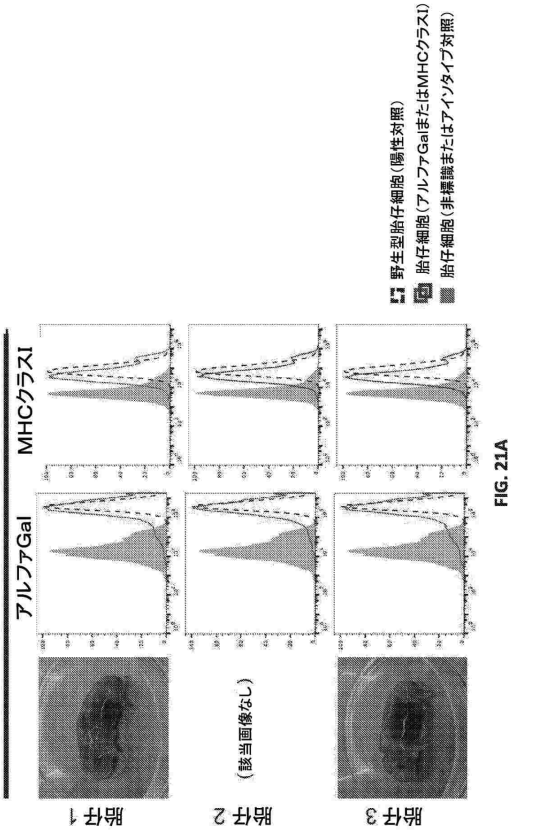


FIG. 21A

【図２１Ｂ】

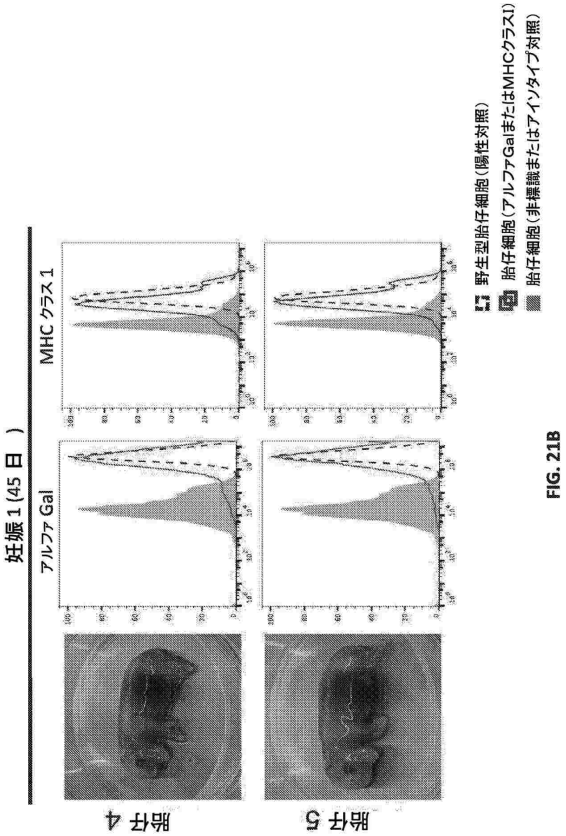


FIG. 21B

【図２１Ｃ】

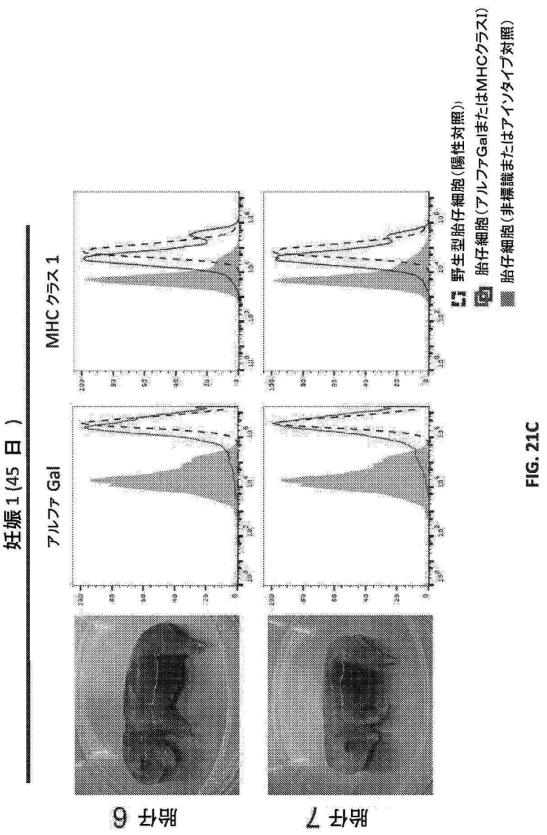


FIG. 21C

【図２１Ｄ】

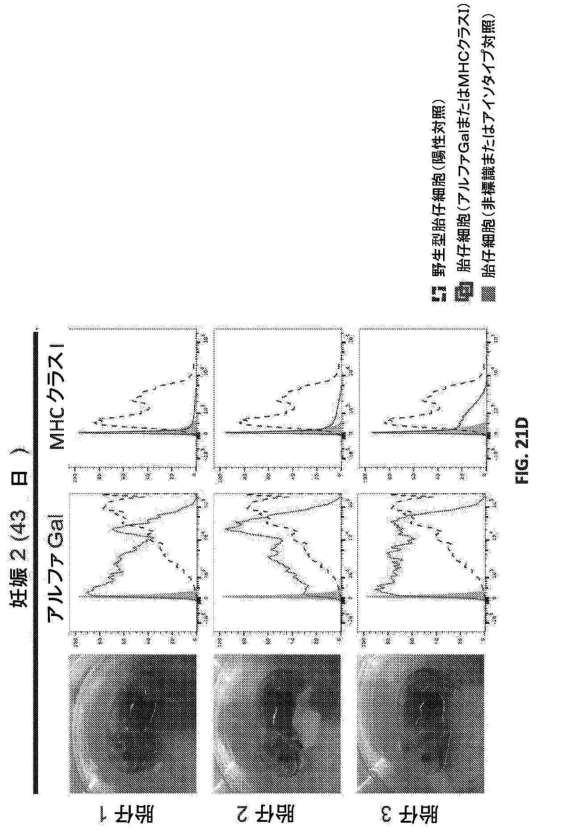


FIG. 21D

【図２１Ｅ】

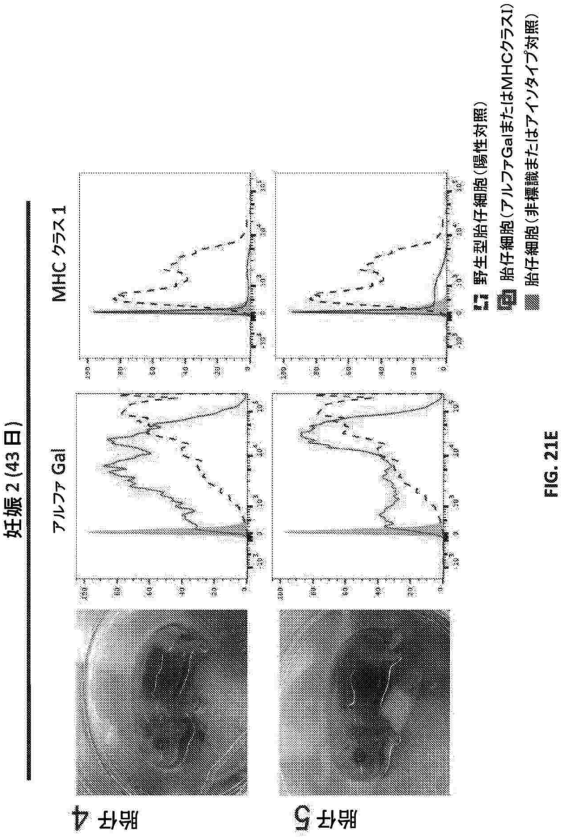


FIG. 21E

【図２２Ａ】

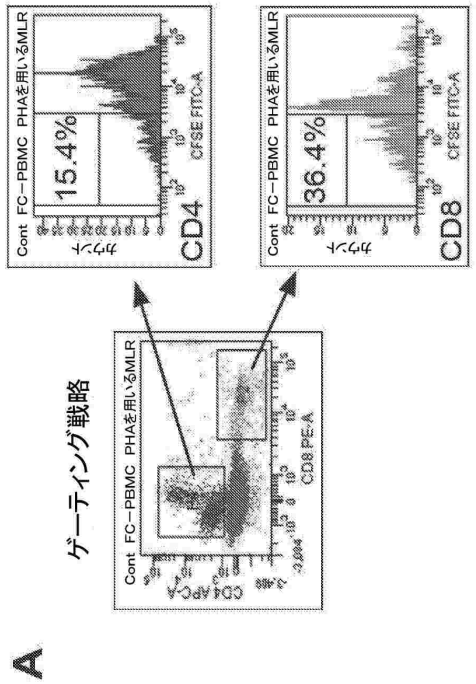


FIG. 22A

【図２２Ｂ】

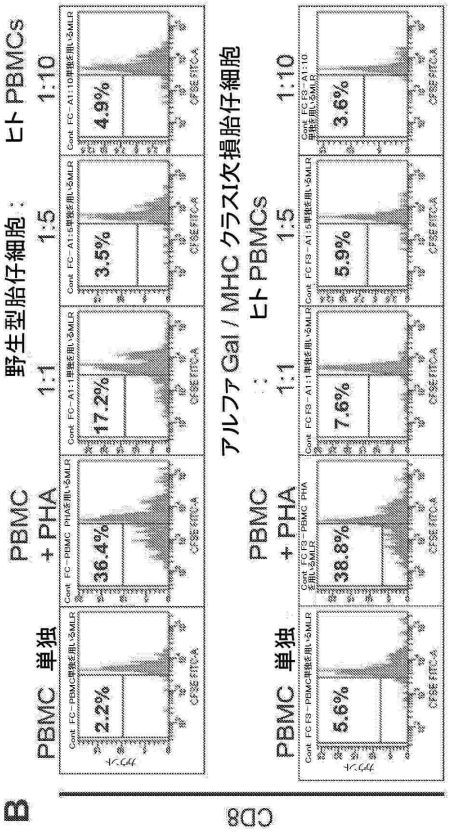


FIG. 22B

【図２２Ｃ】

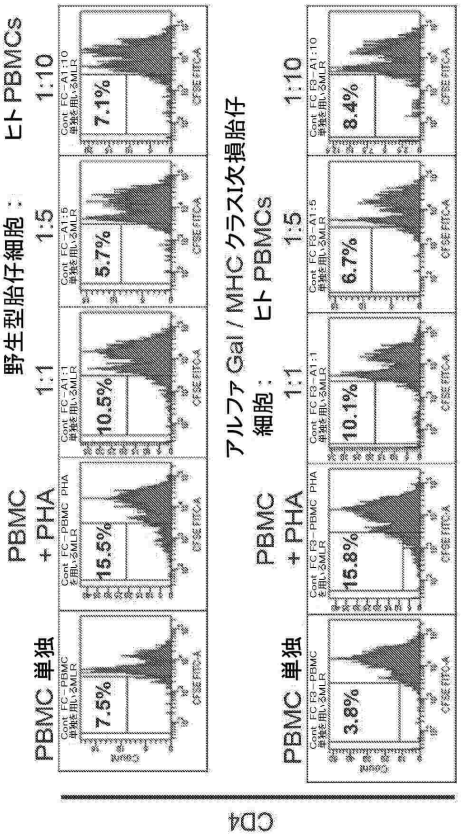


FIG. 22C

【図２３】



FIG. 23

【図２４Ａ】

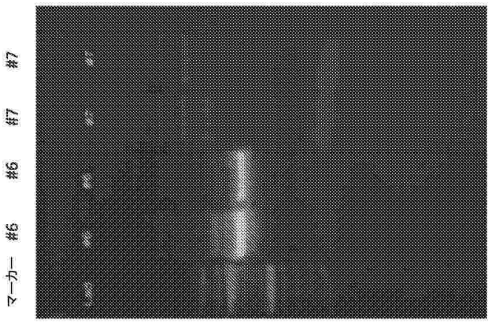


FIG. 24A

【図２４Ｂ】

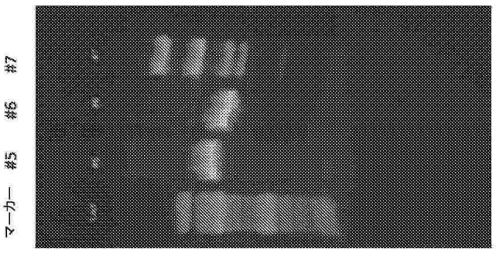


FIG. 24B

【図２４Ｃ】

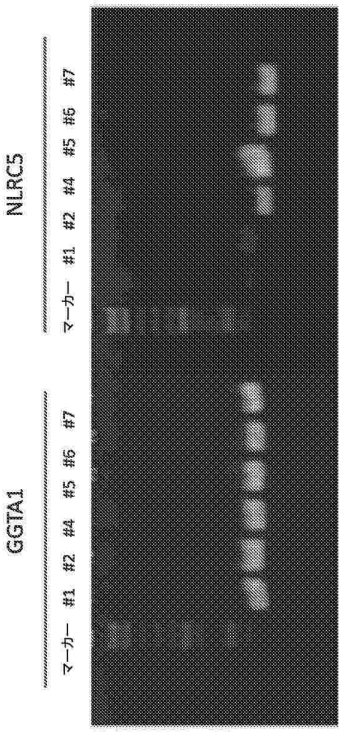


FIG. 24C

【図２５Ａ】

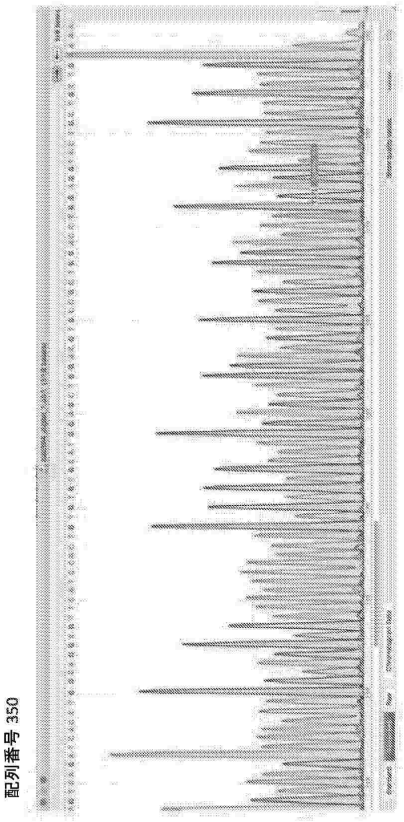
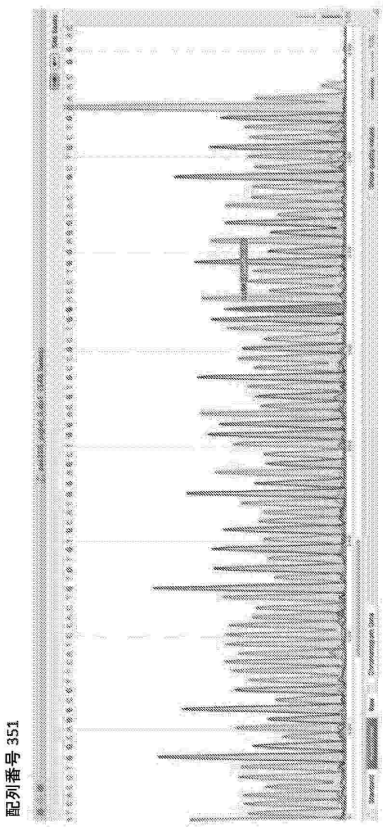


FIG. 25A

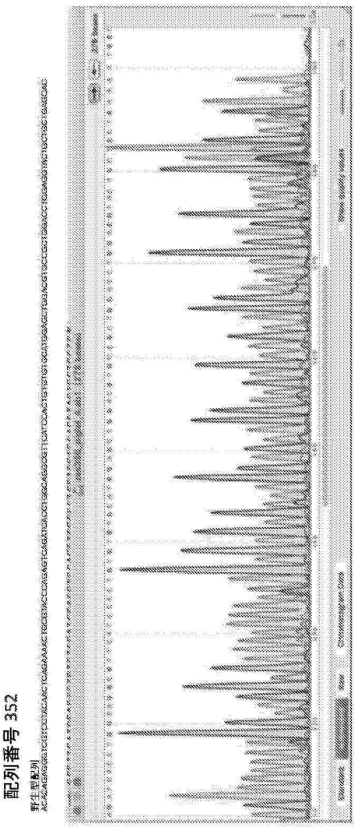
【図２５Ｂ】



子プタ#2：179／180付近で始まる配列多様性と
186におけるGCのAAへの置換

FIG. 25B

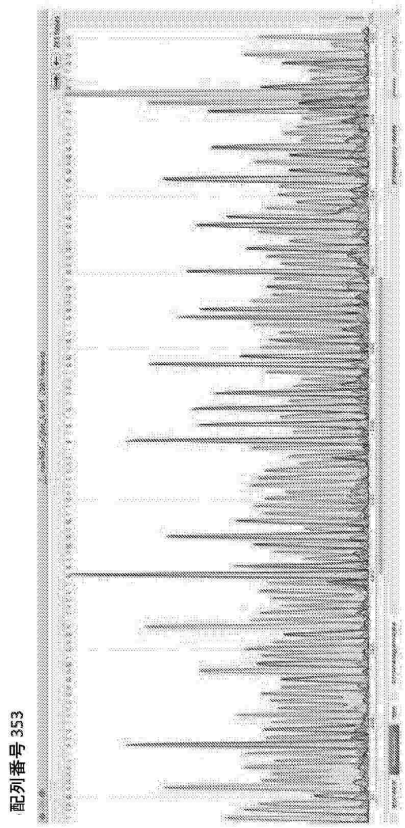
【図２５Ｃ】



子プタ#4：
118 TからGへ；135 CからGへ、欠失；179 欠失を伴いCTからGへ；
181 CからGへ；182 TからAへ；185／186 TGが欠失してAへ；
188／189 GCのAAへの置換

FIG. 25C

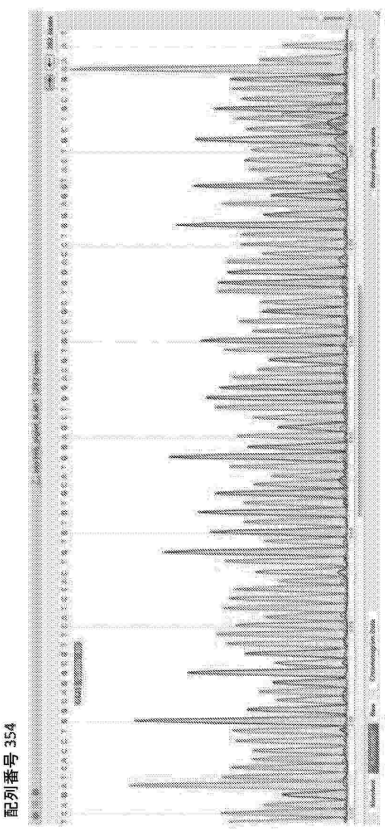
【図２５Ｄ】



子プタ#5
119 TからGへ；136 CからGへ；181～183 GCTからTGAへ；
186／187 欠失置換 TGからAへ

FIG. 25D

【図２５Ｅ】



子プタ#6：177／178における置換または欠失と、182～184、
187、188および189における置換

FIG. 25E

【図２５Ｆ】

FIG. 25F

【図２６Ａ】

配列番号 356

```
GGTGAACACATTGCACAAGTAACATGAGAAAGCAGAAATGCAGGTCATACACGCACCCCT      60
GACCCAGACCAGCAGAGCTGGCTGCAGCATCAATATCCAAGAGAAAGACCACTTATTCCC     120
AAGAAGTGAGACAAGCAAGCACGCTCTATAGAATAAATTAGCATAGAAGGGGCTTTCCCA     180
ACAGTTAAACTTCCCTBTCAHGCGATTYACCTACTTAAAAACCAGGGCTTTTCYCACT       240
ACCATTCACTTCGCATYCCTGGCTTVCACGCAGAGGGAAAGGCAATTCATARAGGSWATA     300
TTTTTCTGCCTTTAAAGATATTCTCAAAAGATCGCTCTCCACGCCCAAGGCAGGGAAAAC     360
GACACAATCTGGCTCAACTCCAGGCTAGAACCCTACAAATTCAACGGGGCTATCTCAGAG     420
ATACTGGGCATACGCCCACDGGGAGCCCAAGAATGTGAGGTGGGGGTGGCGAAGGTCAAT     480
GTCTTTGGTGTGGGAARGAAGCAGCCATCTGAGATAGGAASCCDGAAACGAGAGGAAAG      540
GCGTCCAGGAAAGATTCTTARGGAGGGGAGATCGVGGCCCCCCACGAGCGACCAGATTGTCT   600
GTCACAAGGCCGCGAGAACGGGGGGTGGGGGGHTCGGGGAGAGAAAAAWGTGT 660
GCTGTGTATTTTGAGMGGAGGGCRGCGAGAGGCCTVTCCTCAADKAAAAGYAAACGTGG     720
AGTAGGCAGTTCCCAGGAAAAAGGGGTGAAGAGGGTDGGGGGAGGGGAAGGGTCCCTGAC    780
CCAGGAAAGACATGAAAAAGGGTAGTGGGGTCGACTAGATTAAGAGGGGGGCCTCTCTCCC   840
TGGGAAAAGAGGGGTGTTGCAATGGTGTGTRCAAGGBGGCGAGGGGGGATGAGAAGGGGCA   900
GCATCCTCCTGCTAAGAGCCCTGGGGAGGGCCCAGGCCCCACGACCCMGAGGAGAGCGAGCGV 960
GGGAGACGGAGGAGGTGACCCTTCCCTCCCCGGGGCCGGTCTGTGAGGTTCGGTCTCTCT    1020
TTTCTGTCGGACCCTTACCTTGTCCCAGGCGCTGCCGGGCCCGGGCTGCGGCGC          1080
ACGGCACTCCGGGGAGGCAGCAGGACTCGACTTAGGCCCAACGCGGCGCCACGGCGTTTC    1140
CTGGCCGGAATGGCCCGTACCCGTGAGGTGGGGGTGGGGGGCAGAAAAGGCGGAGCGAGC    1200
AAAGGCGGGGAAGGGGGGGGCAGGGCCAGGGAAGGAGGGGGGGCCCGGCACTACTGTGTTG   1260
GCGGACTGGCGGGACTGGGGCTGCGTGAGTCTCTGAGCGCAGGCGGGCGCGCCGCCCC      1320
TCCCCCGCAGCGGCGGCGCCAGCGCCGGCGCCACGGGGCACCCCGGGACACGCCCCCTCCC   1380
GCCGCGCCATTGGCCTCTCCGCCCACCCGCCCCATTGGCCVGCTCGCCGCCAATC         1440
AGC GGAAGCCGCCGGGGCCGCCTAGAAGAAGGCTGTGCTTTGGGGCTCCGGCTCCTCAG    1500
AGAGCCTCGGCTAGGTAGGGGAGCGGGGACTCTGGTGGGAGGGVGGGGTGCGGTGCDTTGGC  1560
GGGGGATGGGTGG CTGVGGBGCCGTCTGDCCGVTHGCGGGGGTYGCCTTTCCTAGTGGG    1620
ACAGTCGGGAAACATAWYGTTTGTTACGCTGGAAGGGGAAGRGRGGCGGGAGGCAGGCGG    1680
GAGTGCGGCCCGCCCTGCGGCAACCGGAGGGGGAGGGAGAAGGGAGCGGAAACBCTCGAA    1740
WCCGGACGGAGCCATTGCTCBCGCAGAGGGGGGCGAGCGGAGGAGCGCTTCCGGCTVDCCT   1800
CTCTTGTCGCTGATTGGCCGCTTCTCCTCCCGCCGTTCCCGCCGTGTGTGAAAACAC       1850
```

FIG. 26A

【図２６Ｂ】

FIG. 26B

【図２６Ｃ】

配列番号 357

```
GCTCTGGGGCTCCGGCTCCTCAGAGAG
CCTCGGCTAGGTAGGGGAGCGGGACTCTGGTTTGGGGGAGGGCCGGCGGTTTGGCGGGGGG
ATGGGTGCTTGAGGTGGTCTGACCGGTAGCGGGGGTCGCCTTCCCTAGCGGGAAGTCGGG
AGCATATCGTTGTTACGCTGGAAGGGGAAAGGTGGTGAGAGGCAGGCGGAGTGCGGC
CCGCCCTGCGGCAACCGGAGGGGGAGGGGAGCGGAAAAGCCTGGAATACGGACG
GAGCCATTGCTCCCGCAGAGGGAGGAGCGCTTCCTGTCTCTTCTTGTCACTGATTGGCC
GCTTCTCCTCCCGCCGTGTGTGAAAACACAAATGGGCGTGTTTTGGTTGGAGTAAAGCTCC
TGTCAGTTACAGCCTCGGGAGTGCGCAGCCTCCCAGGAACTCTCGCATTGCCCCCTGGGT
GGGTAGGTAGGTGGGGGTGGAGAGAGCTGCACAGGCGGGCGCTGTCGGCCTCCTGCGGGGG
GAGGGGAGGGGTCAGTGAAAGTGGCTCCCGCGCGGGCGTCCTGCCACCCTCCCCTCGGGG
GAGTCGGTTTACCCGCCGCCTGCTCGGCTTTGGTATCTGATTGGCTGCTGAAGTCCTGGG
AACGGCCCCTTGTTATTGGCTTGGGTCCCAAATGAGCGAAACCACTACGCGAGTCGGCAG
GGAGGCGGTCTTTGGTACGGCCCTCCCCGAGGCCAGCGCCGCGAGTGTCTGGCCCCTCGCC
CCTGCGCAACGTGGCAGGAAGCGCGCGCAGGAGGCGGGGGCGGGCTGCCGGGCCGAGGCT
TCTGGGGTGGTGGTGACTGCGGCTCCGCCCTGGGGCGTCCGCCGCCTGAAGGACGACGAGACTAG
CTCTCTACCTGCTCTCGGACCCGTGGGGGTGGAGGAAGGAGTGGGGGGTCGGT
CCTGCTGGCTTGTGGGTGGGAGGCGCATGTTCTCCAAAACCCGCGCGAGCTGCAATCCT
GAGGGAGCTGCAGTGGAGGAGGCGGAGAAGGCCGCACCCTTCTCCGCAGGGGGGAGGGG
AGTGCCGCAATACCTTTAT
```

FIG. 26C

【図２６Ｄ】

配列番号 358

左アーム Rosa26:

AATGTCTTTGGTGTGGGAAAGGAAGCAGCCATCTGAGATAGGAACCCTGAAAACGAGAGGAAAGGCGTCCAGGAAG
ATTCTTGGGGAGGGGAGATCGAGGCCCCCAGAGCGACCAGATTGTCTGTCACAAGGCCGCGAGAACGGGGGTGGG
GGGTGGGGGTTCGGGGAGAGAAAAAAAGTGTGCTGTATTTTGAGGGGAGGGCCGCGAGAGGCCTATCCTCAA
GTAAAAGGTAAACGTGGAGTAGGCAGTTCCCAGGAAAAGGGTGAAGAGGCGTGGGGGGAGGGGAAGCGTCCCT
GACCCAGGAAAGACATGAAAAGGGTAGTGGGGTCGACTAGATTAAGAGGGGGGCCTCTCTCCCTGGGAAAGAGGG
GTGTTGCAATGGTGTGTCAAGGGGGCGAGGGGGGATGAGAAGGGGCAGCATCTCCTGCTAAGAGCCTGGGGAGG
GCCAGGCCCACGACCCGAGGAGAGCGAGCGCGGGAGACGGAGGAGGTGACCCTTCCCTCCCCGGGCCCGGTCG
TGAGGTTCGGTCTCTCTTTCTGTCGGACCCTTACCTTGTCCAGGCGCTGCCGGGCCTGGGCCCGGGCTGCGGCGCA
CGGCACTCCCGGGAGGCAGCAGGACTCGACTTAGGCCCAACGCGGCGCCACGGCGTTTCCTGGCCGGAATGGCCCG
TACCCGTGAGGTGGGGGTGGGGGGCAGAAAAGGCGGAGCGAGCAAAGGCGGGAGAGGGGGGGCAGGGCCAGGG
AAGGAGGGGGGGGGCCGGCACTACTGTGTTGGCGGACTGGGCGGGACTGGGGCTGCGTGAGTCTCTGAGCGCAGGC
GGGCGGCGGCCCCCCTCCCCGCAGCGGCCGGCCAGCGCCGGCGCCAGGGGCACCCGGGACACACGCCCCCTCC
CGCCGCCATTGGCCTCTCCGCCCACCGCCCCGCACCCATTGGCCVGCTCGCCGCCAATCAGCGGAAGCCGCCGGG
GCCGCCTAGAGAAGAGGCTGT

FIG. 26D

【図２６Ｅ】

配列番号 359

合成 HLAG1:

AGTGTGGTACTTTGTCTTGAGGAGATGTCCTGGACTCACACGGAAACTTAGGGCTACGGAATGAAGTTCTCACTCCCAT
TAGGTGACAGGTTTTTAGAGAAGCCAATCAGCGTCGCCGCGGTCCTGGTTCTAAAGTCCTCGCTCACCCACCCGGACT
CATTCTCCCCAGACGCCAAGGATGGTGGTCATGGCGCCCCGAACCCTCTTCCTGCTGCTCTCGGGGGCCCTGACCCTG
ACCGAGACCTGGGCGGGCTCCCACTCCATGAGGTATTTCAGCGCCGCCGTGTCCCGGCCGCGGGGAGCCCCG
CTTCATCGCCATGGGCTACGTGGACGACACGCAGTTCGTGCGGTTCGACAGCGACTCGGCGTGTCCGAGGATGGAGC
CGCGGGCGCCGTGGGTGGAGCAGGAGGGGCCGGAGTATTGGGAAGAGGAGACACGGAACACCAAGGCCCACGCA
CAGACTGACAGAATGAACCTGCAGACCCTGCGCGGCTACTACAACCAGAGCGAGGCCAGTTCTCACACCCTCCAGTG
GATGATTGGCTGCGACCTGGGGTCCGACGGACGCCTCCTCCGCGGGTATGAACAGTATGCCTACGATGGCCAAGGATTA
CCTCGCCCTGAACGAGGACCTGCGCTCCTGGACCGCAGCGGACACTGCGGCTCAGATCTCCAAGCGCAAGTGTGAGG
CGGCCAATGTGGCTGAACAAGGAGAGCCTACCTGGAGGGCACGTGCGTGGAGTGGCTCCACAGATACCTGGAGAA
CGGGAAGGAGATGCTGCAGCGCGCGGACCCCCCAAGACACACGTGACCTGCCACCACCCTGTCTTTGACTATGAGGCCA
CCCTGAGGTGCTGGGCCCTGGGCTTCTACCCTGCGGAGATCATACTGACCTGGCAGCGGGATGGGGAGGACCAGACC
CAGGACGTGGAGCTCGTGGAGACCAGGCCTGCAGGGGATGGAACCTTCCAGAAGTGGGCAGCTGTGGTGGTGCCTT
CTGGAGAGGAGCAGAGATACACGTGCCATGTGCAGCATGAGGGGCTGCCGGAGCCCCTCATGCTGAGATGGAAGCA
GTCTTCCCTGCCCACCATCCCCATCATGGGTATCGTTGCTGGCCTGGTTGTCCTTGCAGCTGTAGTCACTGGAGCTGCGG
TCGCTGCTGTGCTGTGGAGAAAGAAGAGCTCAGATTGAAAAGGAGGGAGCTACTCTCAGGCTGCAGAGACCAGCCC
ACCCTGTGCCACCATGACCCTCTTCCTCATGCTGAACTGCATTCCTTCCCCAATCACCTTTCCTGTTCCAGAAAAGGGGC
TGGGATGTCTCCGTCTCTGTCTCAAATTTGTGGTCACTGAGCTATAACTTACTTCTGTATTAAAATTAGAATCTGAGTATAA
ATTTACTTTTTCAAATTATTTCCAAGAGAGATTGATGGGTTAATTAAAGGAGAAGATTCCTGAAATTTGAGAGACAAAAT
AAATGGAAGACATGAGAACTTT

FIG. 26E

【図２６Ｆ】

配列番号 360

右アーム Rosa26:

GCTTTGGGGCTCCGGCTCCTCAGAGAGCCTCGGCTAGGTAGGGGAGCGGGACTCTGGTGGGAGGGVGGGTG
CGGTGCDTTGGCGGGGGATGGGTGGCTGVGGBGGCCGTCTGDCCGVTHGCGGGGGTYGCCTTTCCYAGTGG
GACAGTCGGGAACATAWYGTTTGTTACGCTGGAAGGGGAAGRGGRGGCGGGAGGCAGGCGGGAGTGCGG
CCCGCCCTGCGGCAACCGGAGGGGGGAGGGAGAAGGGAGCGGAAACBCTCGAAWCCGGACGGAGCCATTG
CTCBCGCAGAGGGGGGCAGCGGAGGGAGCGCTTCCGGCTVDCCTCTCTGTCGCTGATTGGCCGCTTCTCCTCC
CGCCGTCCCGCCGTGTGTGAAAACACAAATGGCGTGTTTTGGTTGGAGTAAAGCTCCTGTCAGTTACAGCCTC
GGGAGTGCGCAGCCTCCCAGGAACTCTCGCATTGCCCCCTGGGTGGGTAGGTGGGGTGGAGAGAGCT
GCACAGGCGGGCGCTGTCGGCCTCCTGCGGGGGAGGGGAGGGTCAGTGAAAGTGGCTCCCGCGGGGCG
TCCTGCCACCCTCCCCTCCGGGGGAGTCGGTTTACCCGCCGCCTGCTCGGCTTTGGTATCTGATTGGCTGCTGA
AGTCCTGGGAACGGCCCCCTTGTTATTGGCTTGGGTCCCAAATGAGCGAAACCACTACGCGAGTCGGCAGGGA
GGCGGTCTTTGGTACGGCCCTCCCCGAGGCCAGCGCCGCAGTGTCTGGCCCCTCGCCCCTGCGCAACGTGGC
AGGAAGCGCGCCAGGAGGCGGGGGCGGGCTGCCGGGCCGAGGCTTCTGGGTGGTGGTGACTGCGGCTCC
GCCCTGGGCGTCCGCCGCCTGAAGGACGAGACTAGCTCTCTACCTGCTCTCGGACCCGTGGGGGGTGGGGGGT
GGAGGAAGGAGTGGGGGGGTCCGTCCTGCTGGCTTGTGGGTGGGAGGCGCAT

【図２７Ａ】

FIG. 26F

FIG. 27A

【図２７Ｂ】

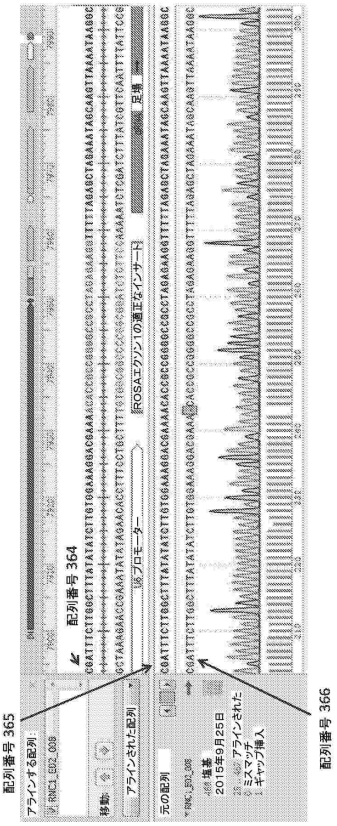


FIG. 27B

【図２７Ｃ】

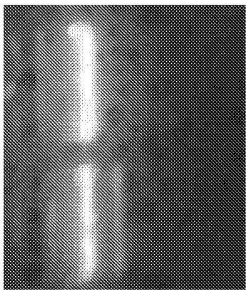


FIG. 27C

【図２８】

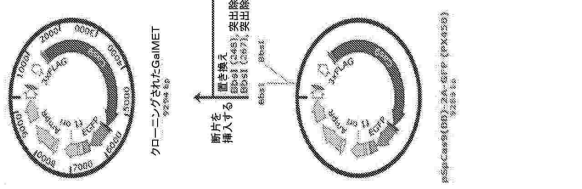


FIG. 28

【図２９】

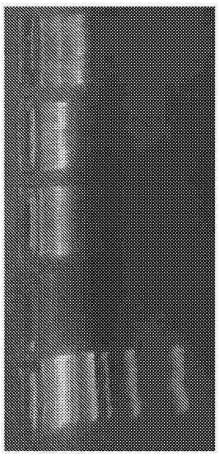


FIG. 29

【図３０】

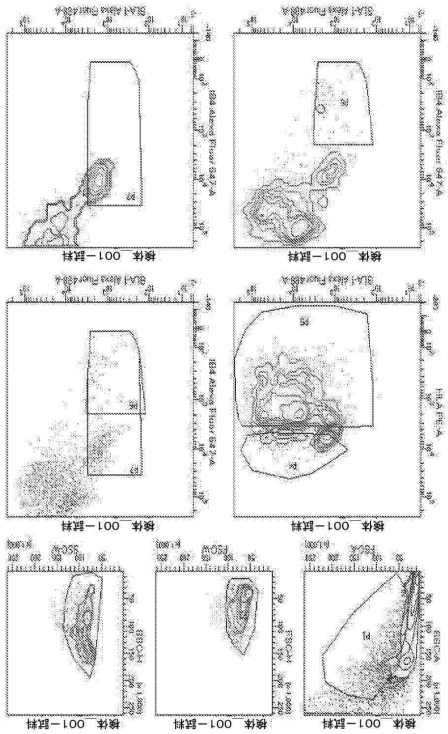
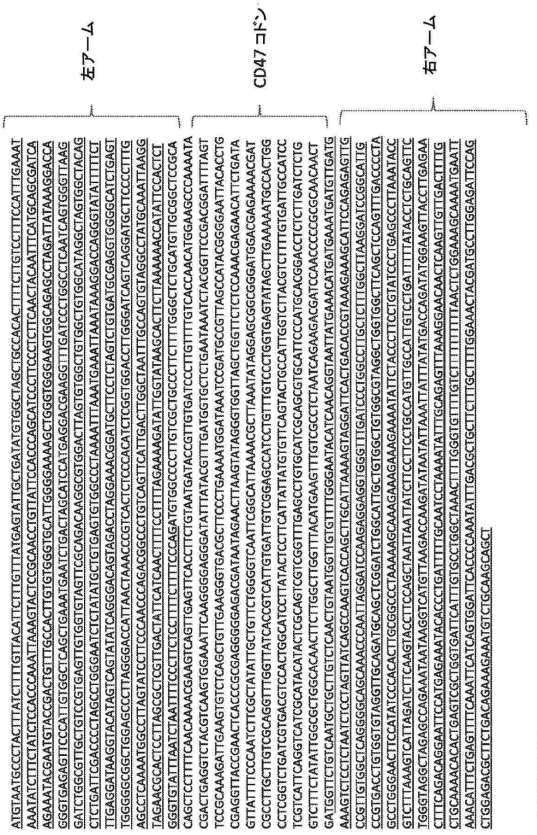


FIG. 30

【図３１】



配列番号 369

FIG. 31

【図３２】

配列番号 370

右アームのギブソンアセンブリについての配列確認：

CTCTCTTTCATCTCTGGTCTTTCTATATTGGCGCTGGCACAACTTCTTGGCTTGGTTTACATG
AAGTTTGTCGCCTCTAATCAGAAGACGATCCAACCCCCGCGCAACAACTGATGGTTCTGTC
AATGCTGCTTGTCTCAACTGTAATGGTTGTGTTTTGGGAATACATCAACAGGTAATTATGAA
ACATGATGAAATGATGTTGATGAAAGTCTCCTCTAATCTCCTAGTTATCAGCCAAGTCACCA
GCTTGATTAAAAGT

FIG. 32A

配列番号 371

左アームのギブソンアセンブリについての配列確認：

AGAAAAGATATTGGGTATAAGCACTTACTTAAAAAACCATATTCCACTCAGGGTGTATTTA
ATCTAATTCTTCCCTTCTCCTTTTCTTTTCCCAGATGTGGCCCCTTGTCGCTGCCCTTCTTT
TGGGCTCTGCATGTTGCGGCTCCGCACAGCTCCTTTTCAACAAAACGAAGTCAGTTGAG
TTCACCTTCTGTAATGATACCGTTGTGATCCCTTGTTTTGTCACCAACATGGAGCCCAAAA

FIG. 32B

【図３３Ａ】

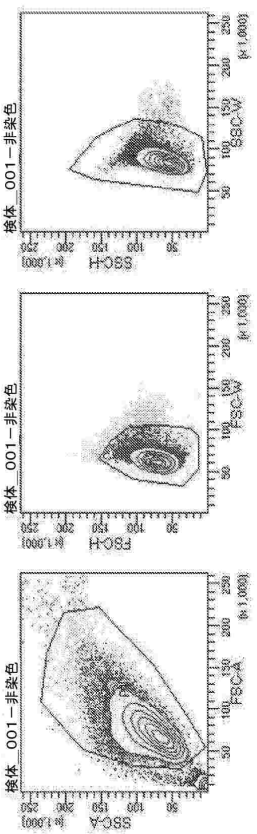


FIG. 33A

【図３３Ｂ】

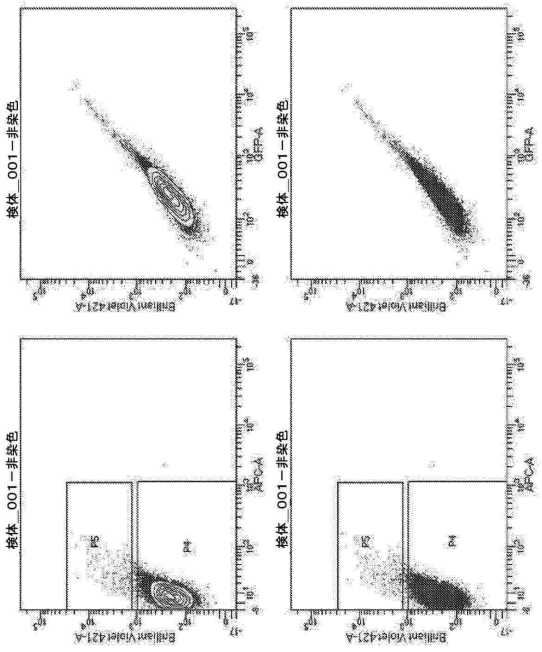


FIG. 33B

【図３３Ｃ】

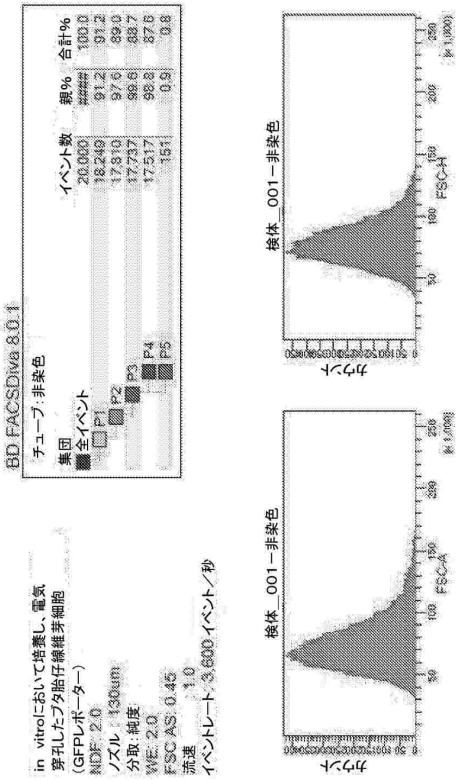


FIG. 33C

【図３４Ａ】

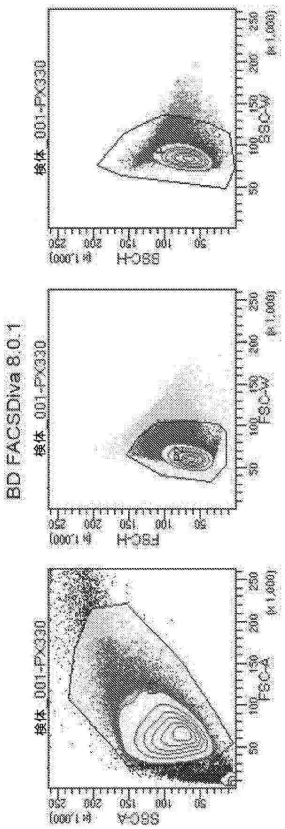


FIG. 34A

【図３４Ｂ】

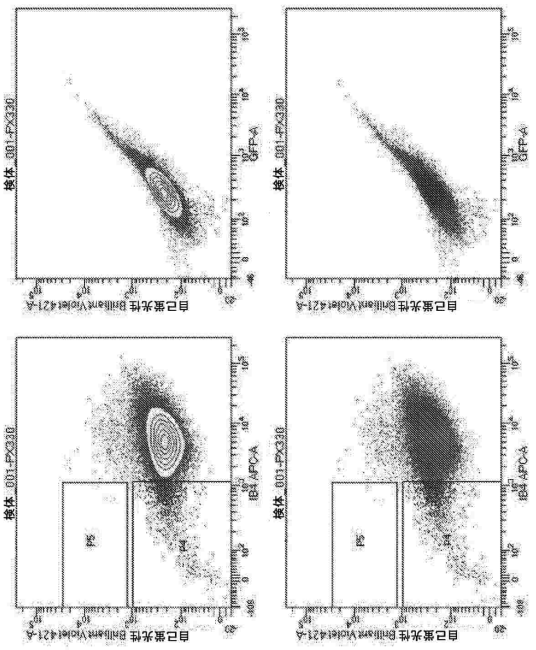


FIG. 34B

【図３４Ｃ】

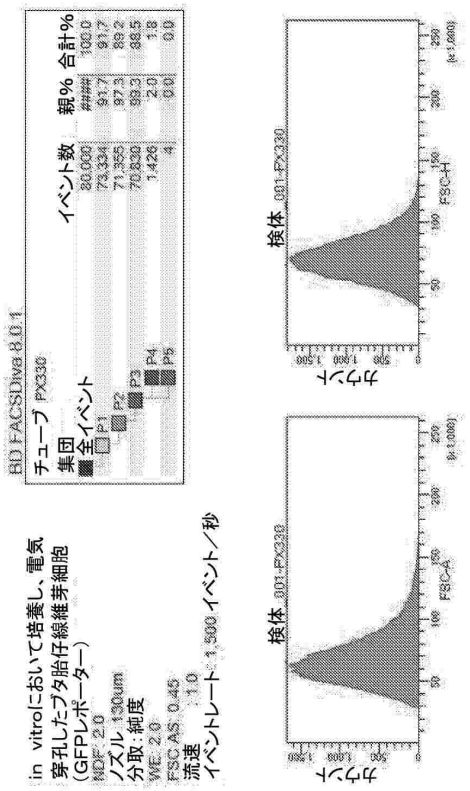


FIG. 34C

【図３５Ａ】

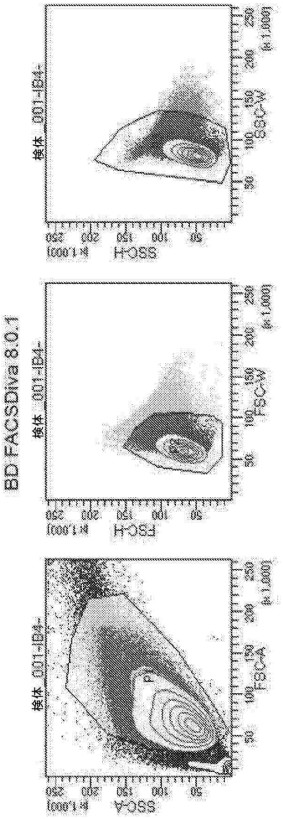


FIG. 35A

【図３５Ｂ】

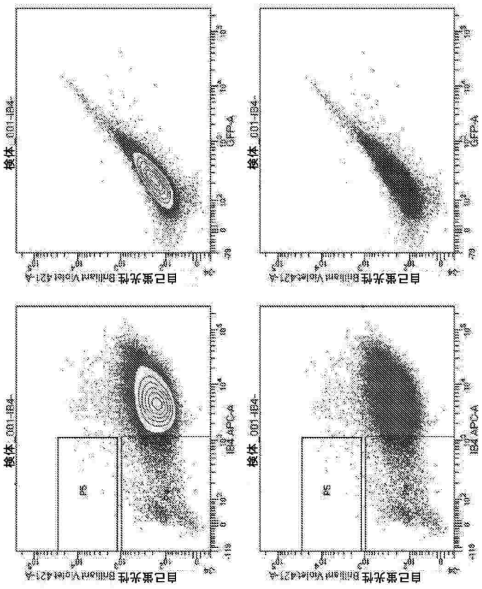


FIG. 35B

【図３５Ｃ】

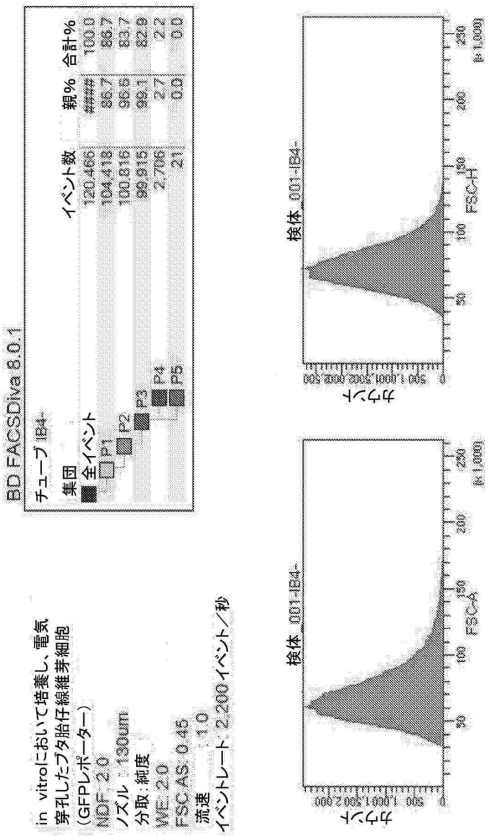


FIG. 35C

【図３６Ａ】

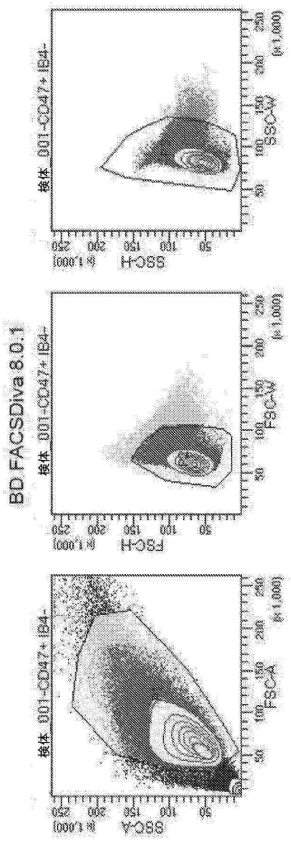


FIG. 36A

【図３６Ｂ】

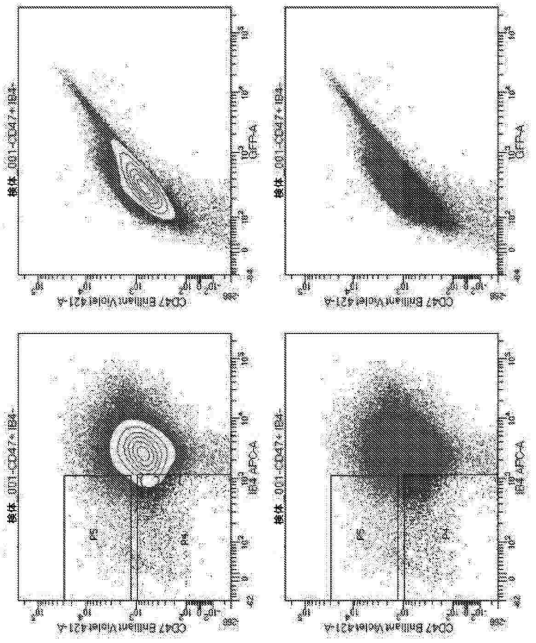


FIG. 36B

【図３６Ｃ】

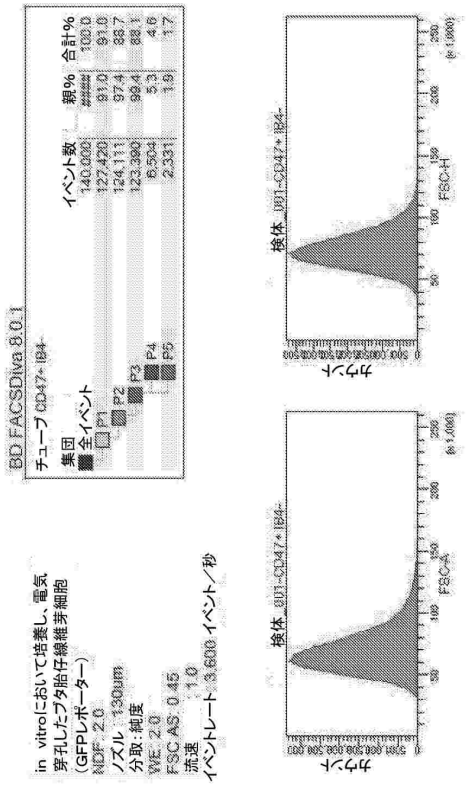


FIG. 36C

【図３７Ａ】

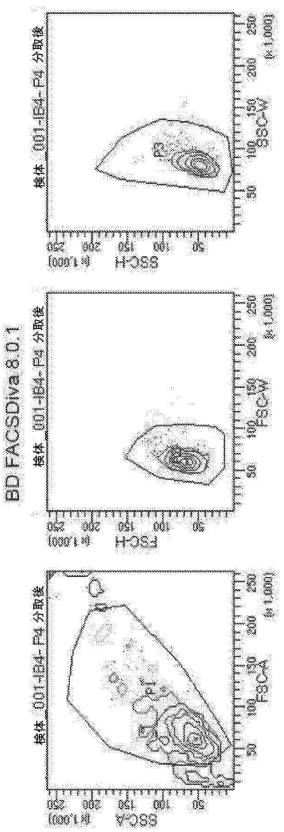


FIG. 37A

【図３７Ｂ】

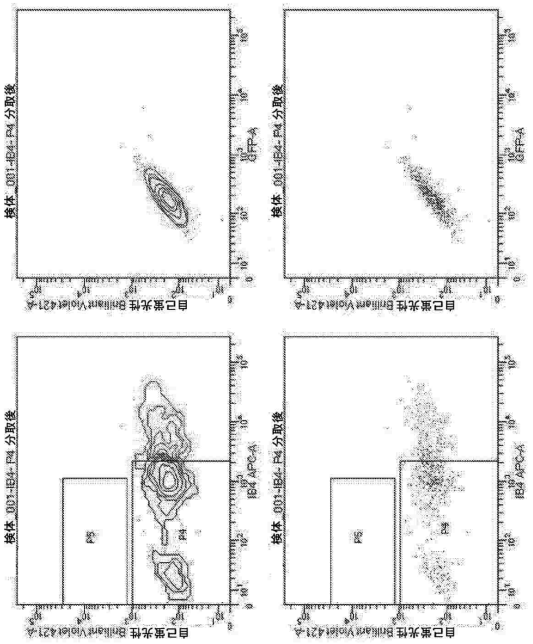


FIG. 37B

【図３７Ｃ】

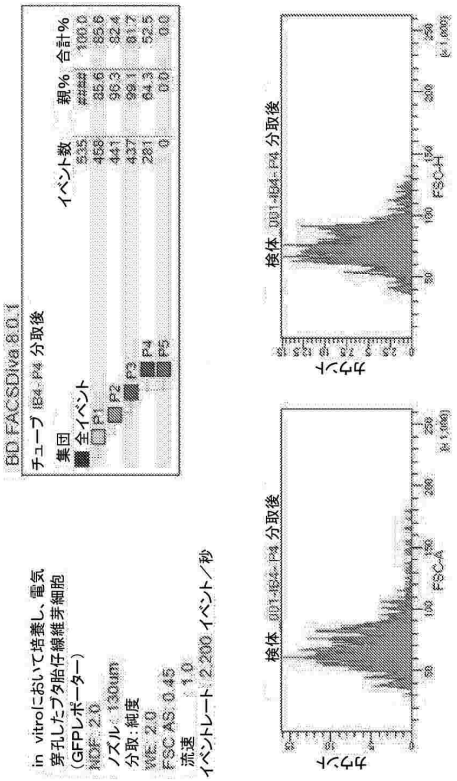


FIG. 37C

【図３８Ａ】

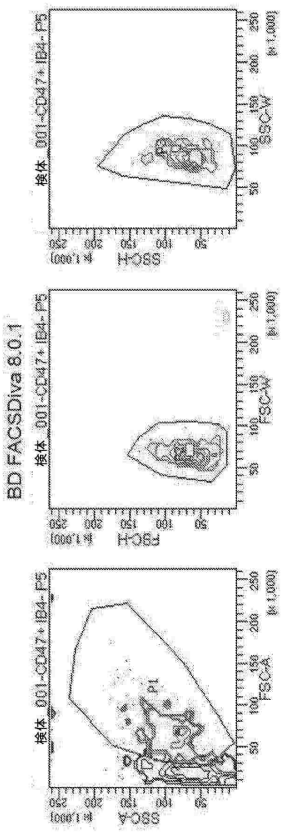


FIG. 38A

【図３８Ｂ】

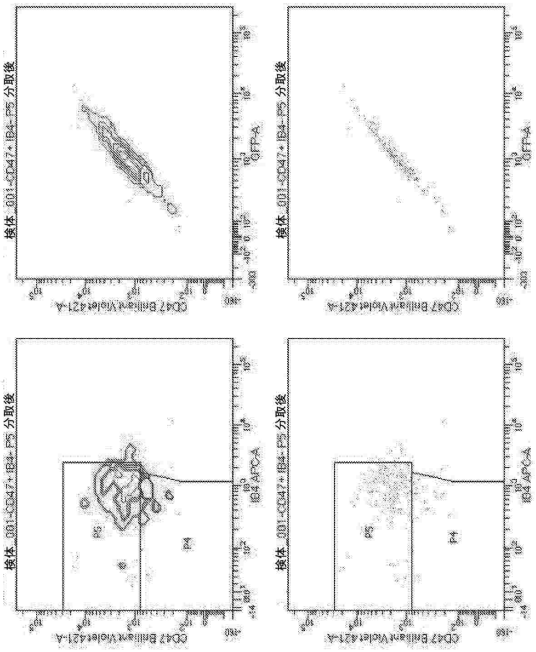


FIG. 38B

【図３８Ｃ】

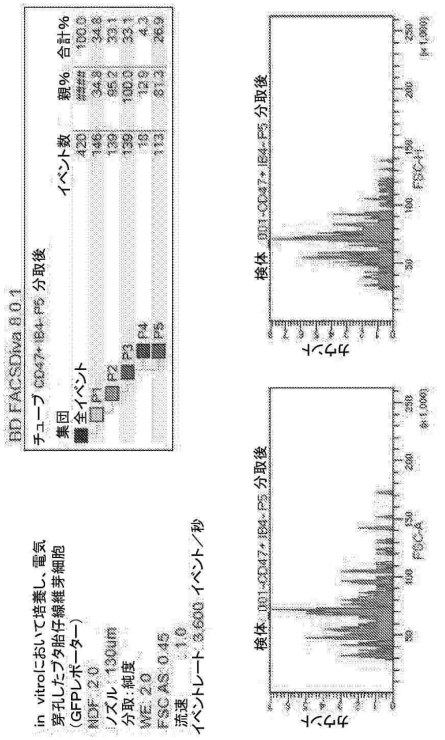


FIG. 38C

【図３９】

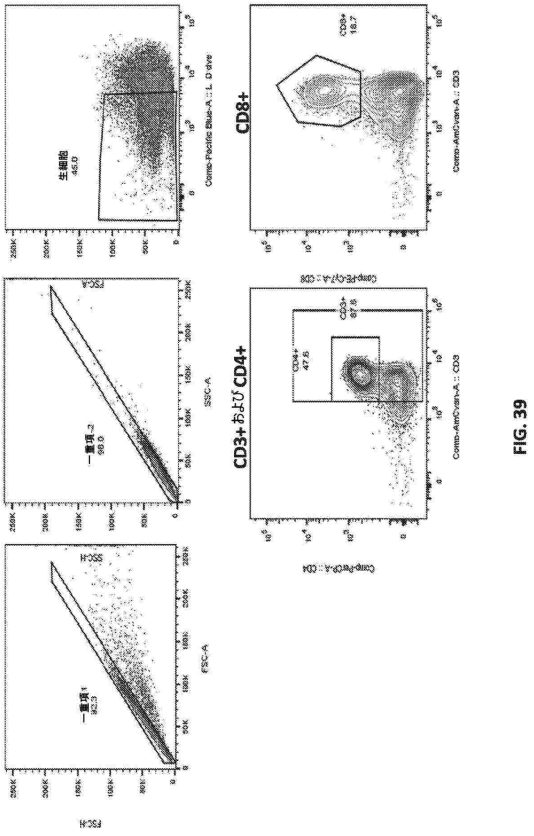


FIG. 39

【図４０】

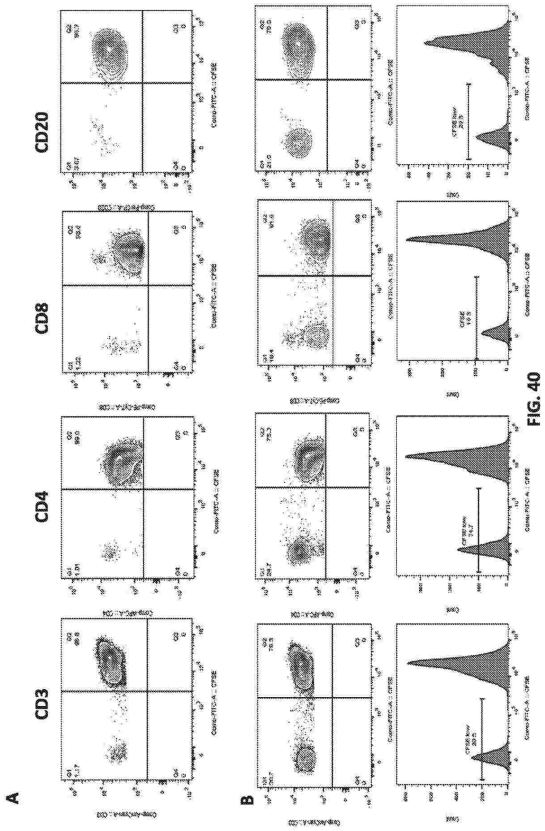


FIG. 40

【図４１】

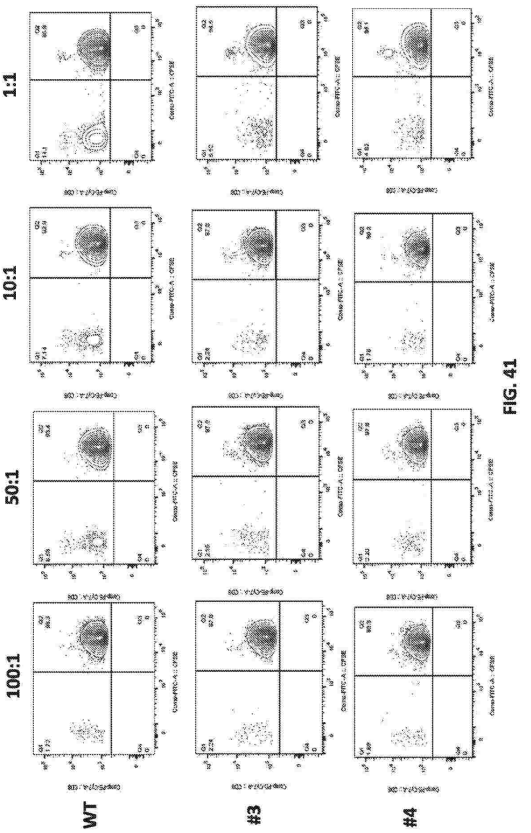


FIG. 41

【図４２】

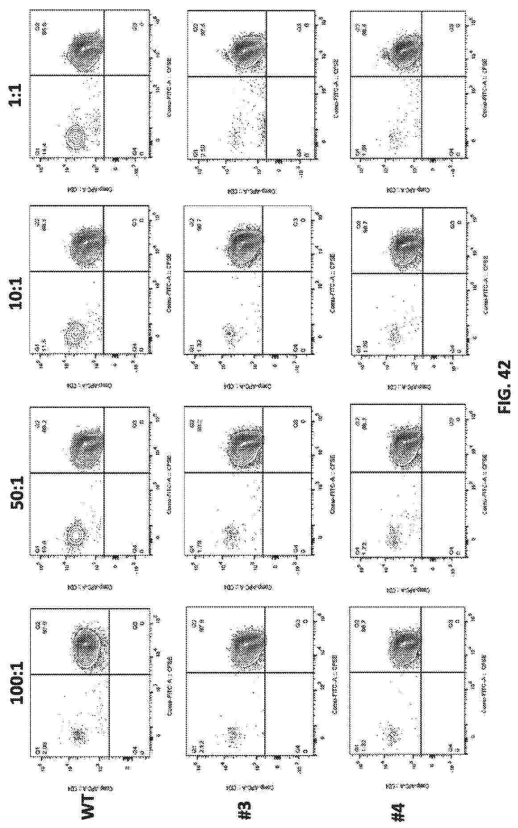


FIG. 42

【図４３】

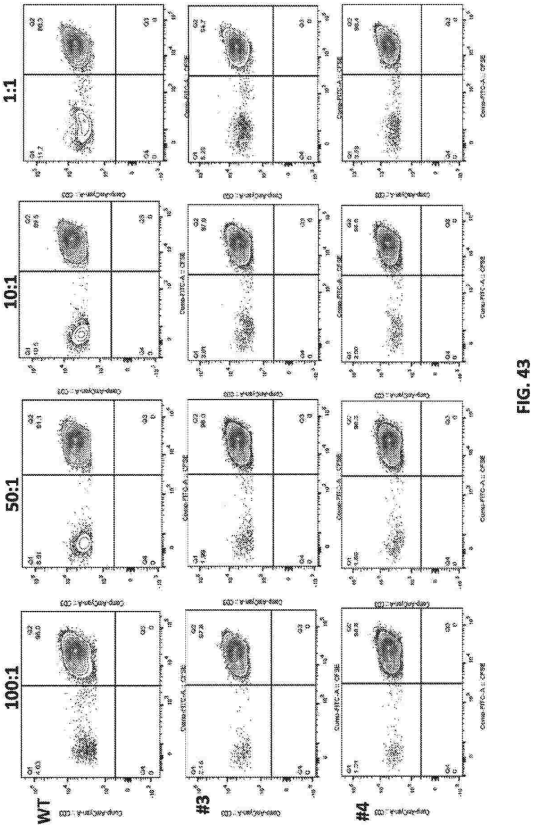


FIG. 43

【図４４】

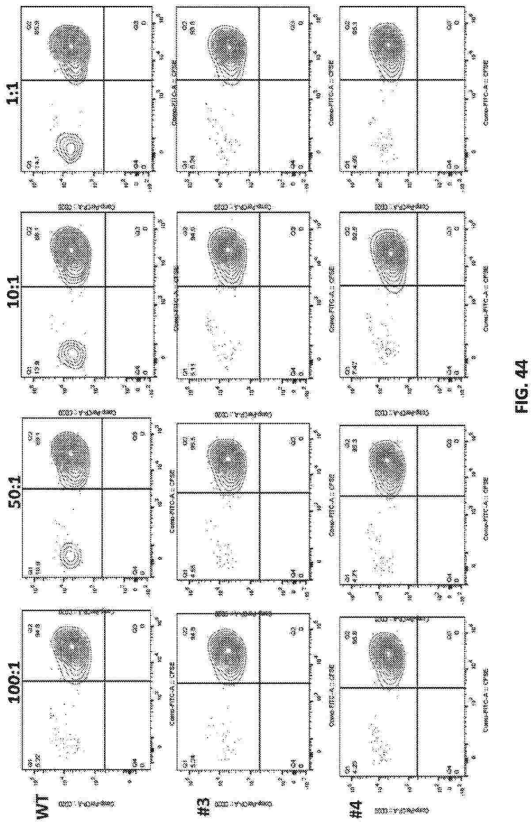


FIG. 44

【図４５】

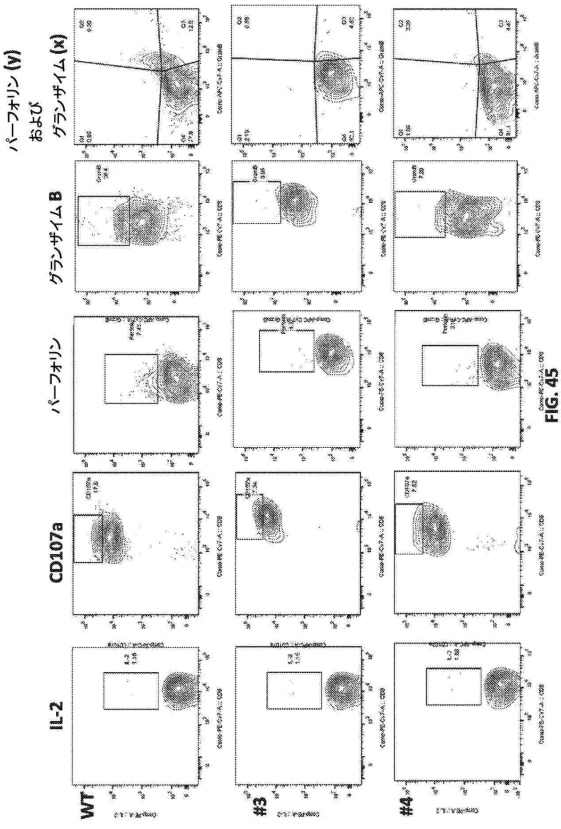


FIG. 45

【図４６】

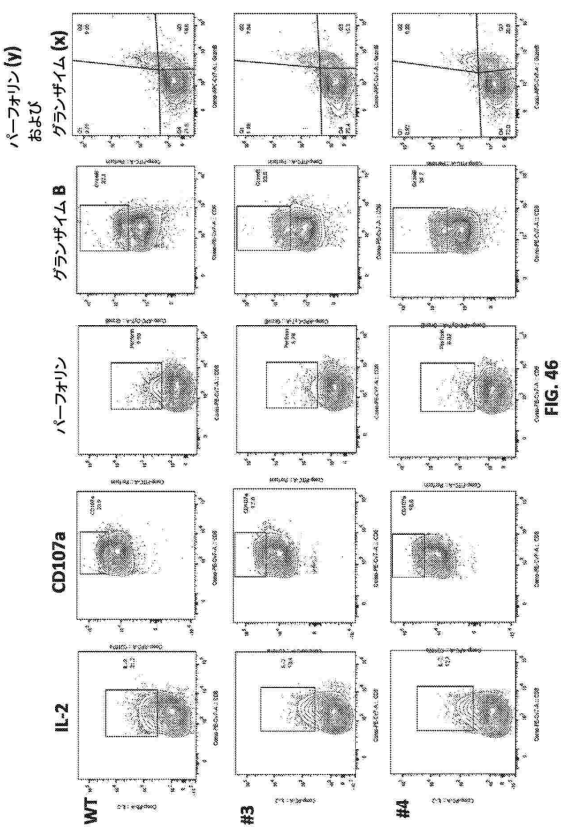


FIG. 46

【図４７】

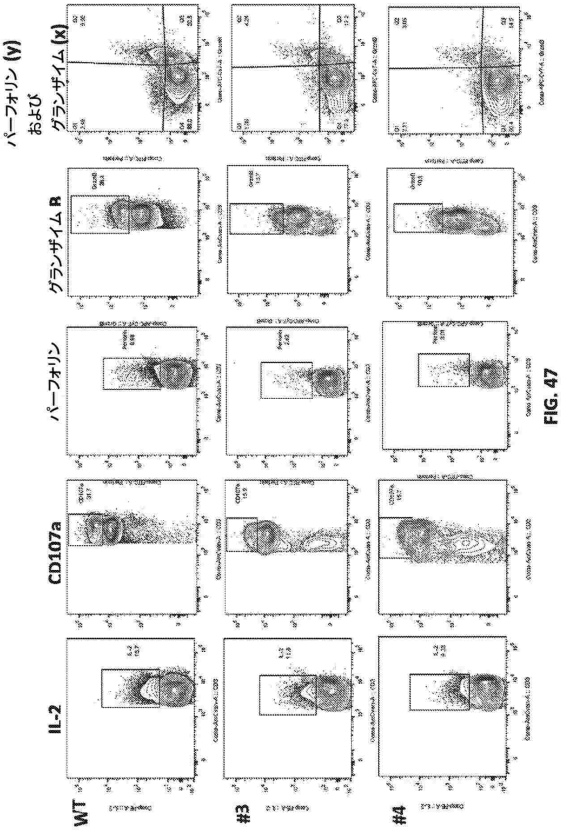


FIG. 47

【図４８】

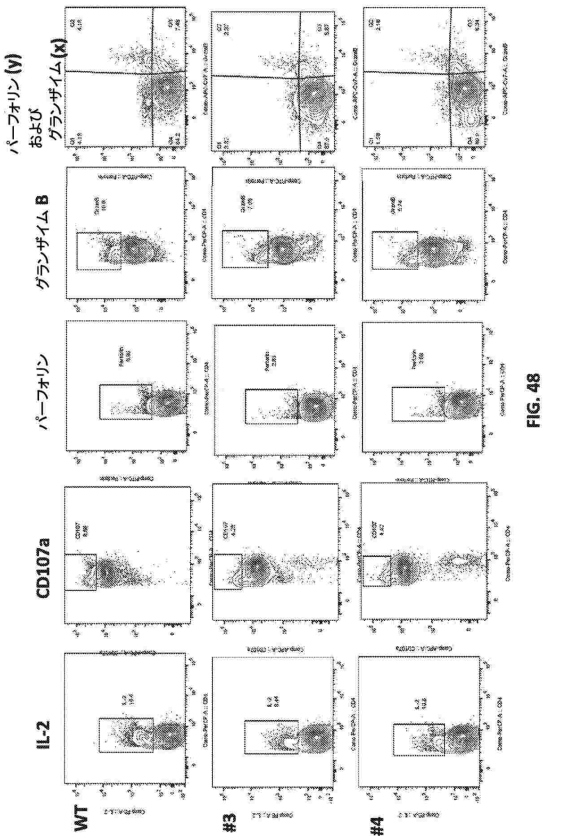


FIG. 48

【図４９】

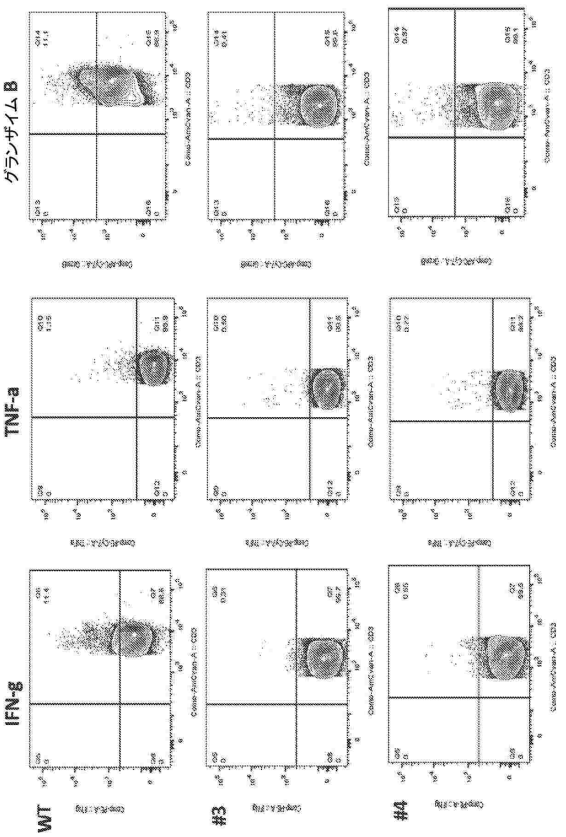


FIG. 49

【図５０】

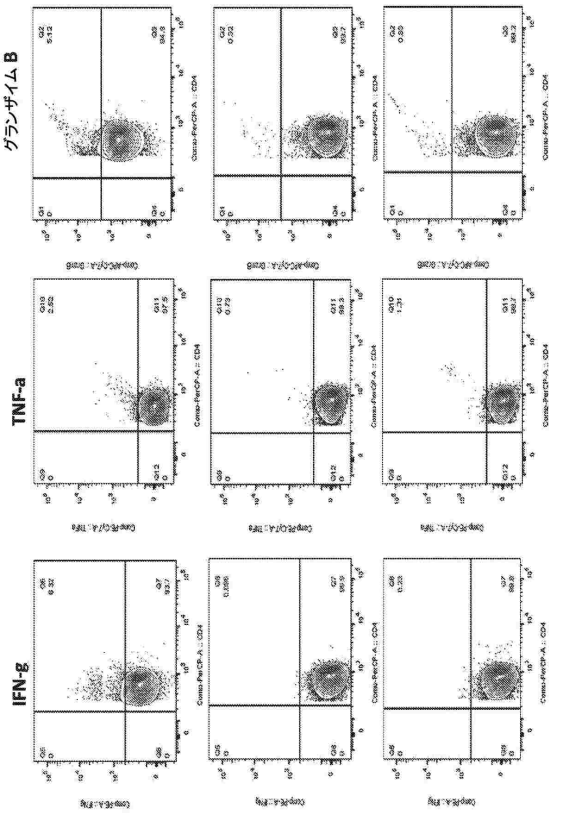


FIG. 50

【図５１】

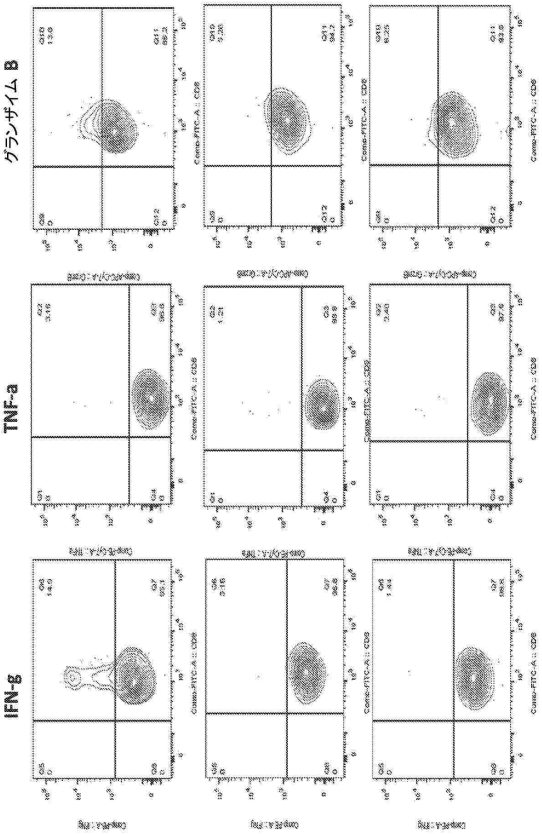


FIG. 51

【図５２】

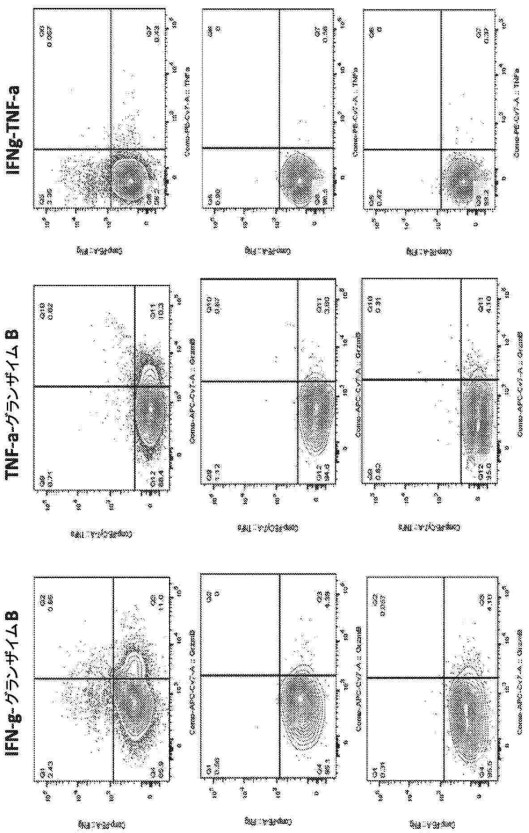


FIG. 52

【図５３】

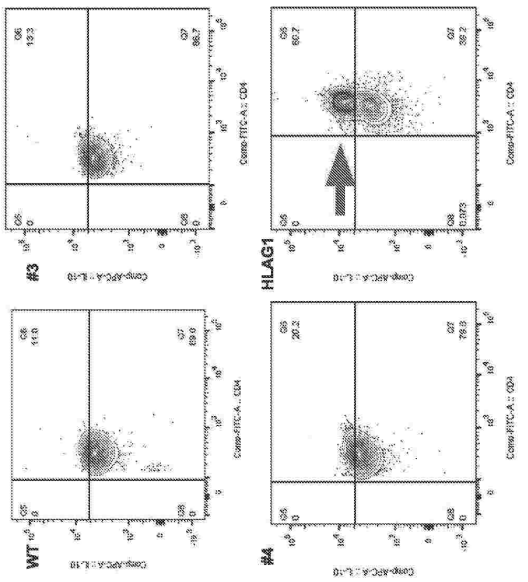


FIG. 53

【図５４】

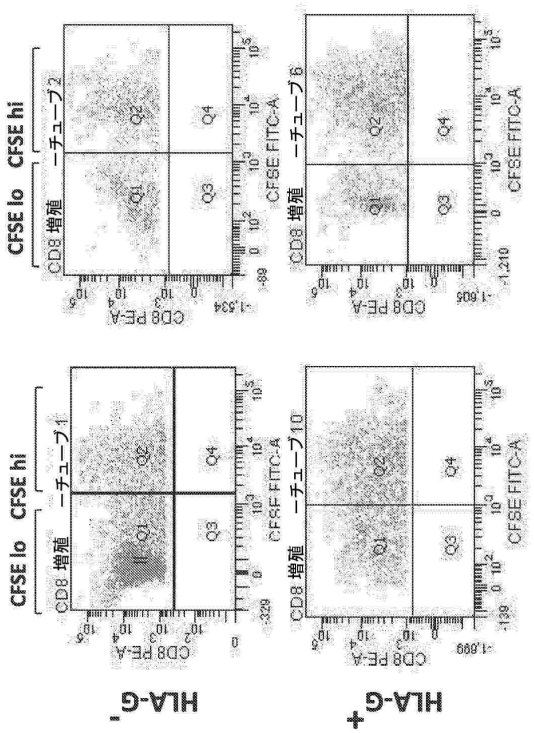


FIG. 54

【図５５】

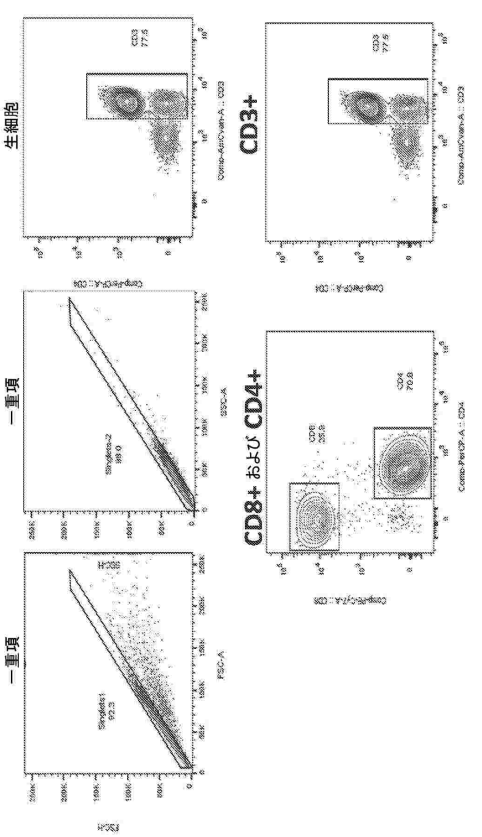


FIG. 55

【図５６】

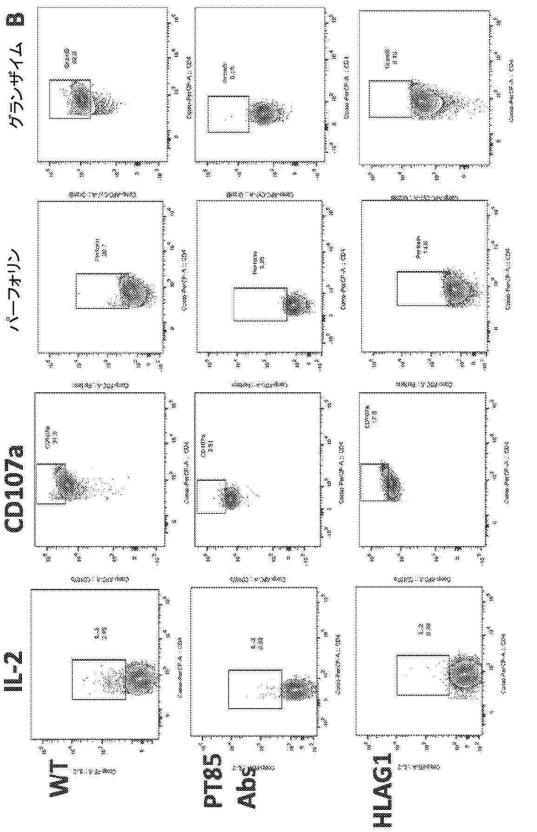


FIG. 56

【図５７】

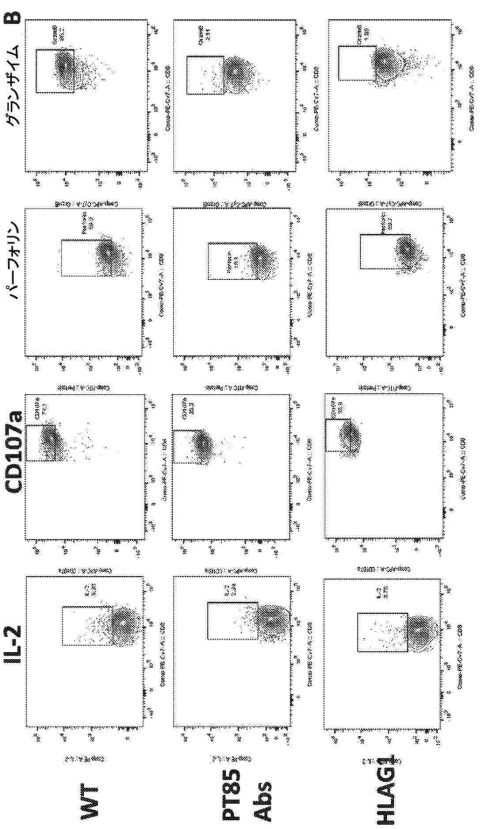


FIG. 57

【図５８】

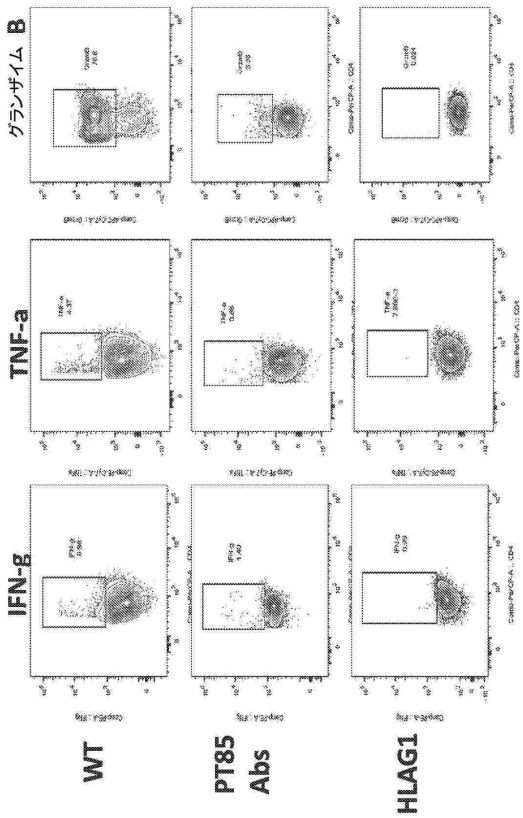


FIG. 58

【図５９】

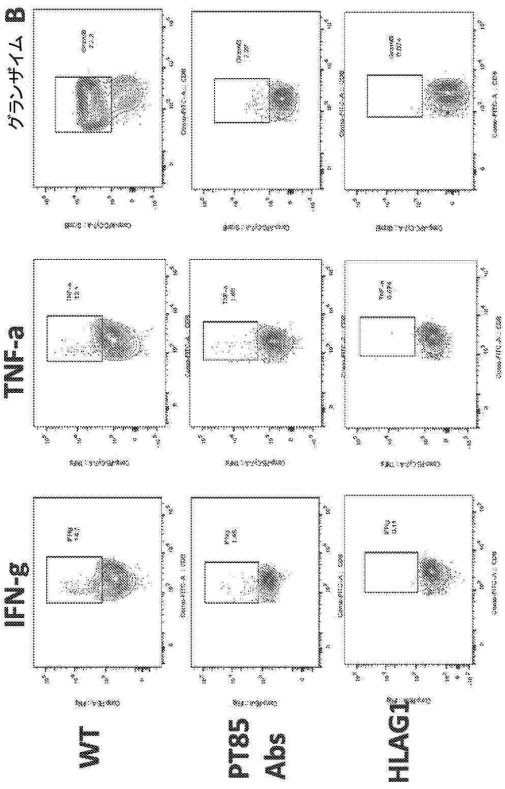


FIG. 59

【図６０】

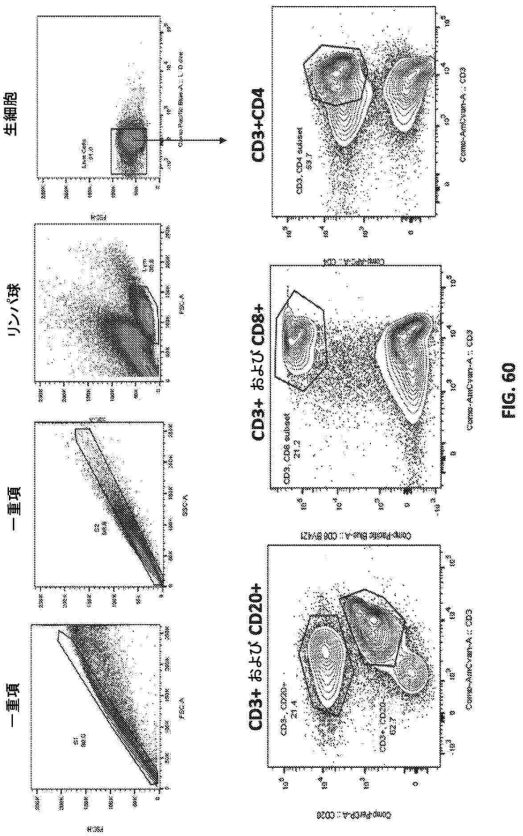


FIG. 60

【図６１】

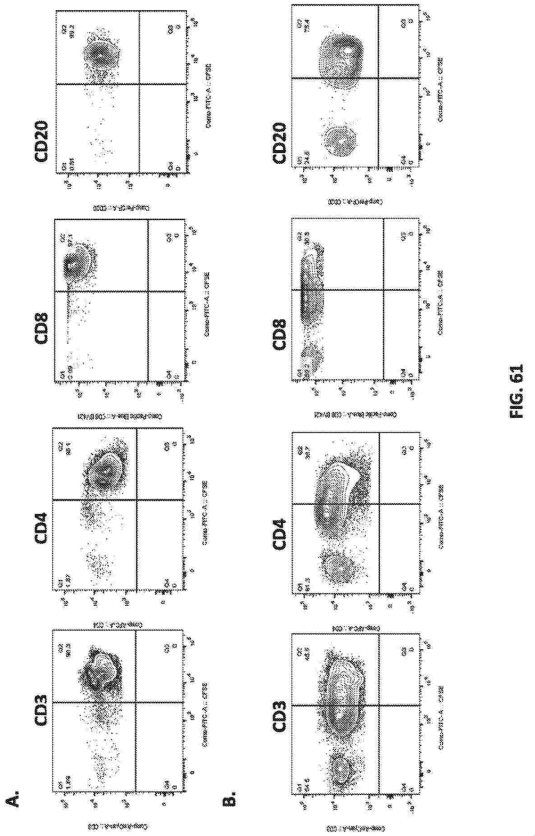


FIG. 61

【図６２】

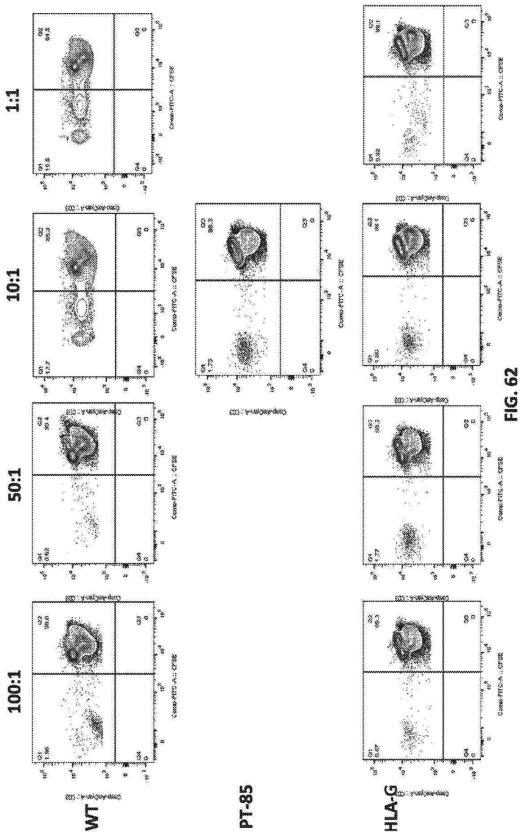


FIG. 62

【図６３】

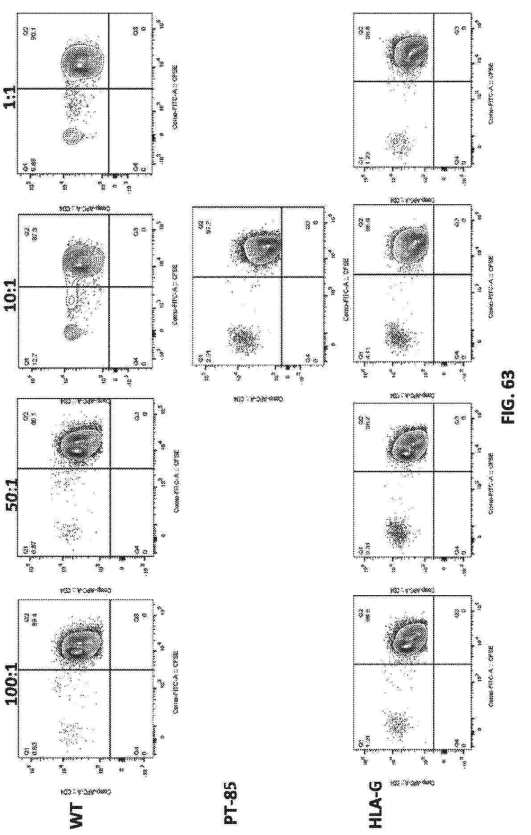


FIG. 63

【図６４】

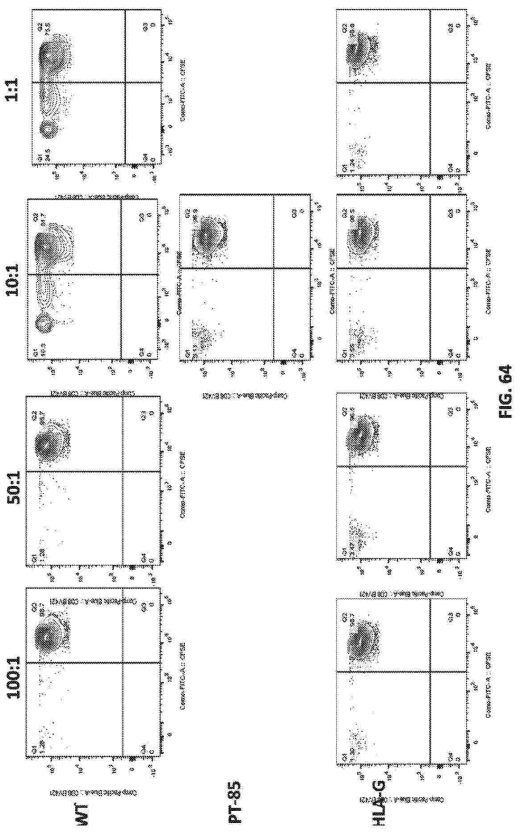


FIG. 64

【図６５】

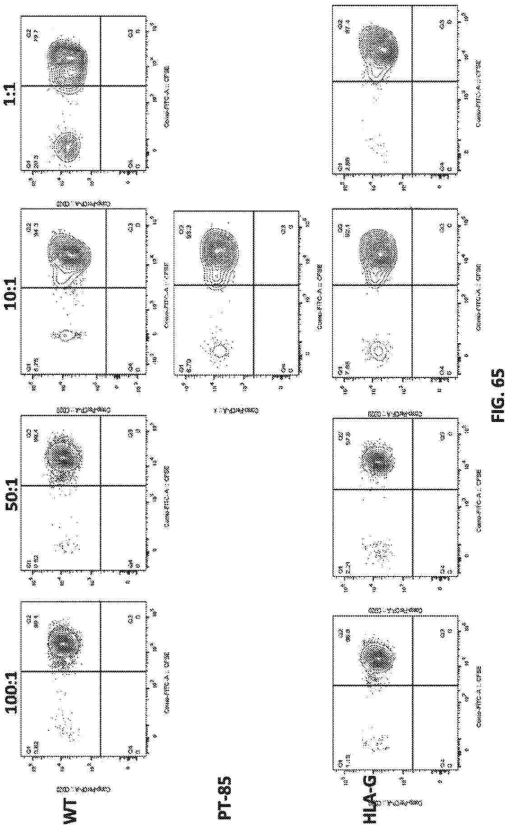


FIG. 65

【図６６】

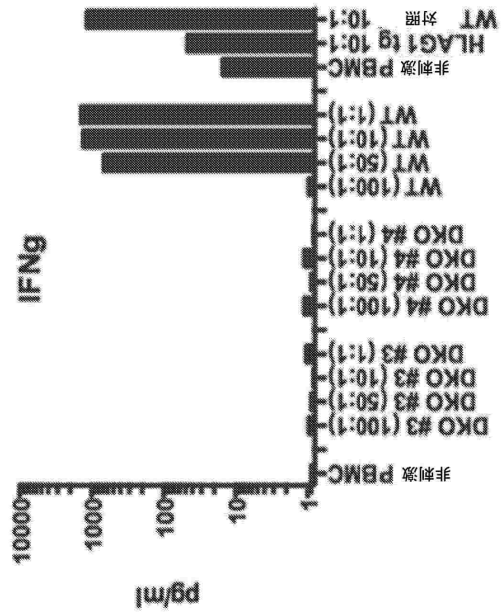


FIG. 66

【図６７】

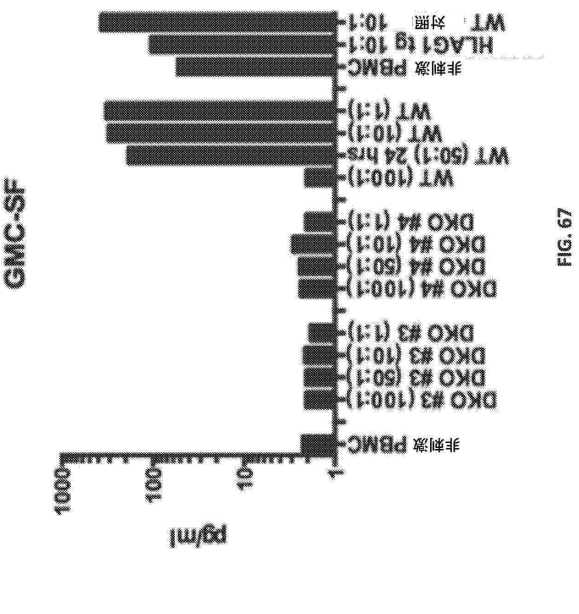


FIG. 67

【図６８】

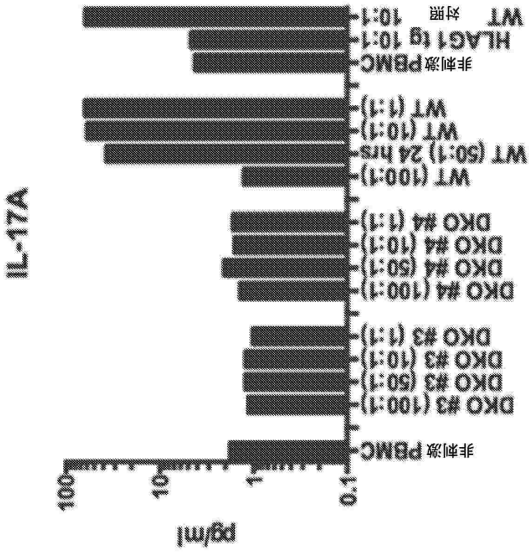


FIG. 68

【図６９】

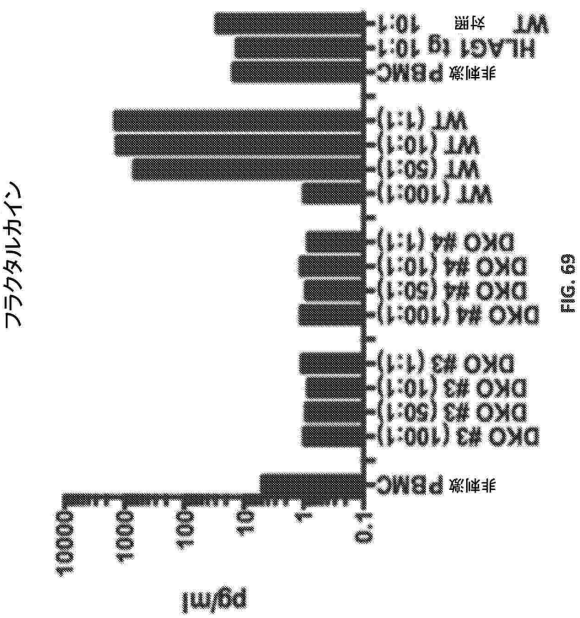


FIG. 69

【図７０】

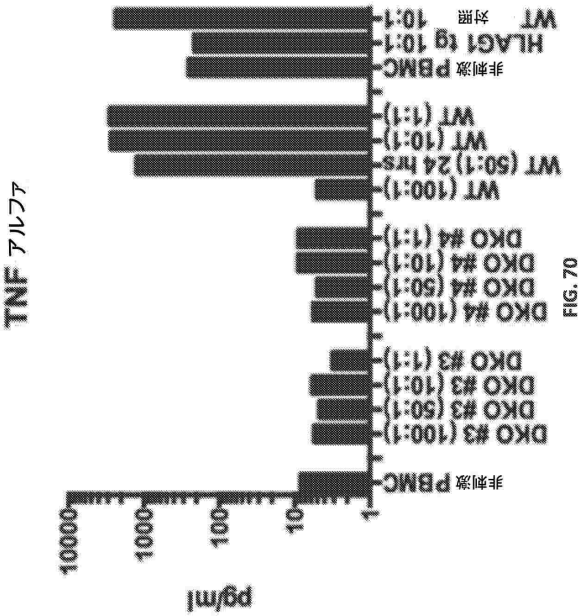


FIG. 70

【図７１】

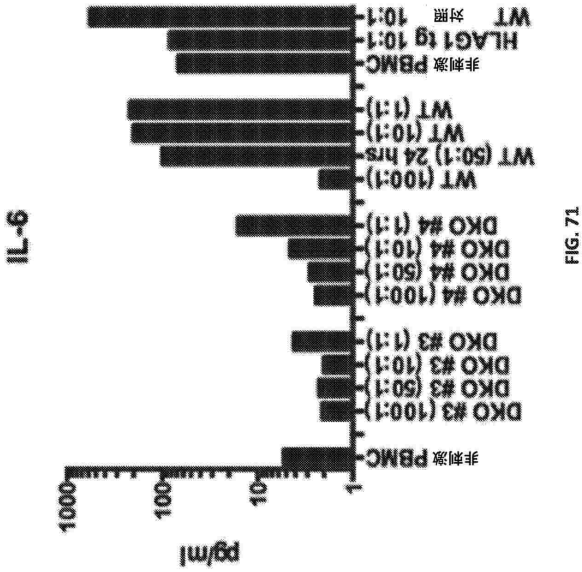


FIG. 71

【図７２】

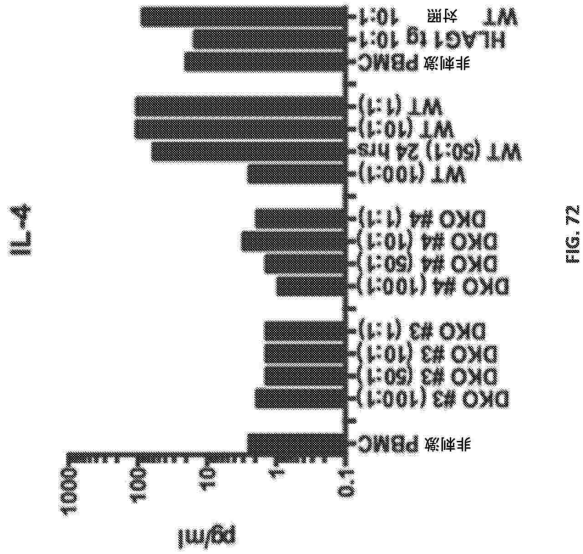


FIG. 72

【図７３】

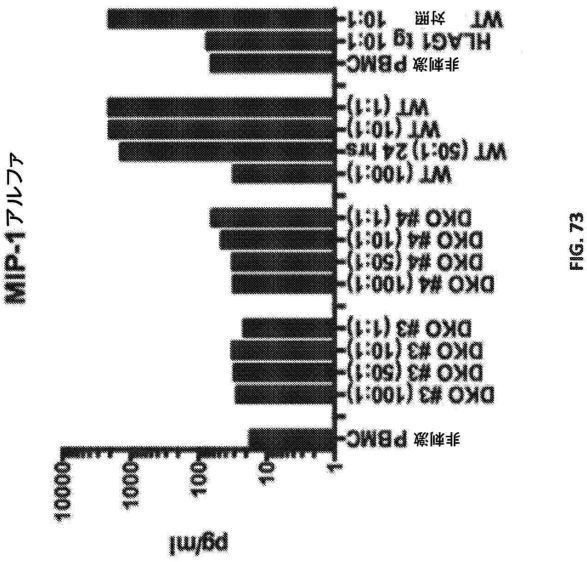


FIG. 73

【図７４】

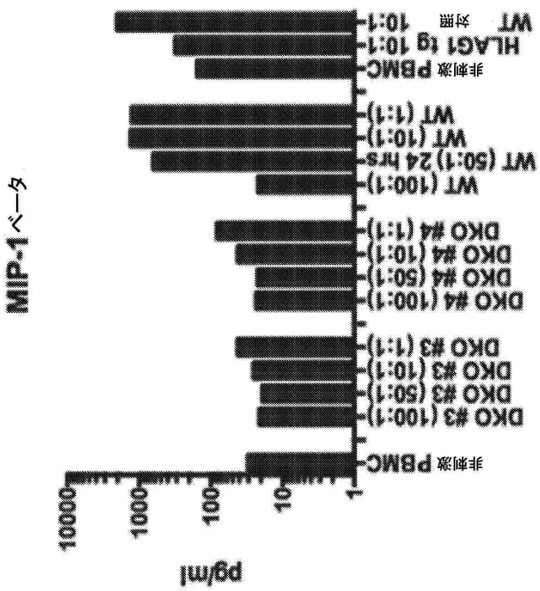


FIG. 74

【図７５】

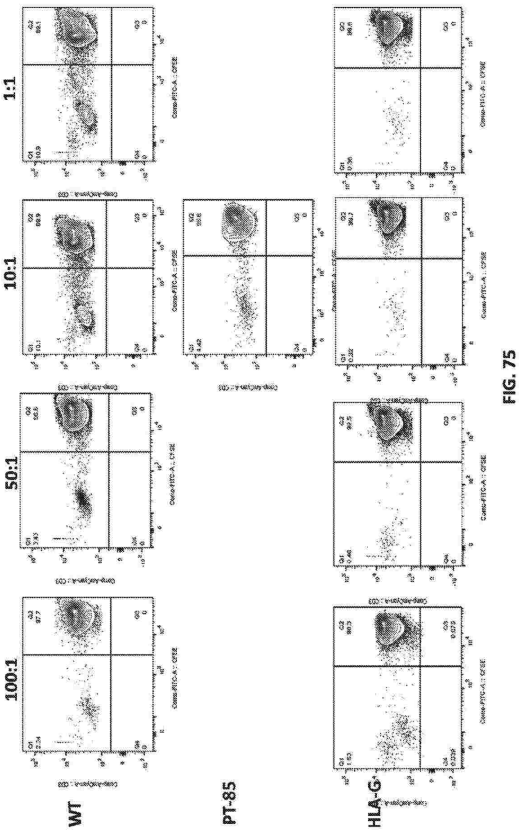


FIG. 75

【図７６】

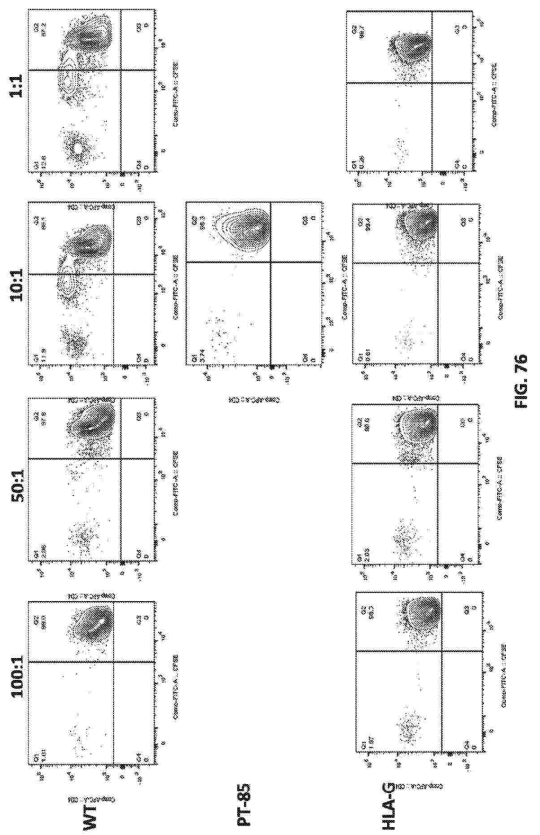


FIG. 76

【図７７】

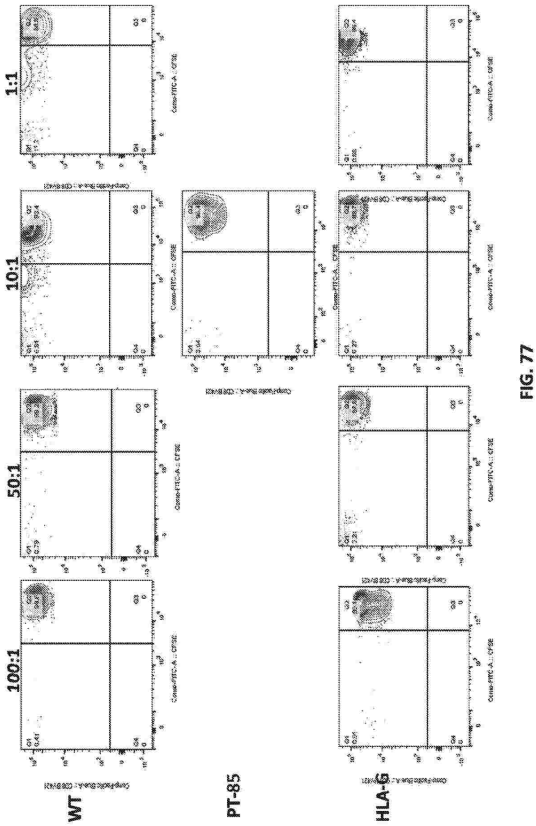


FIG. 77

【図７８】

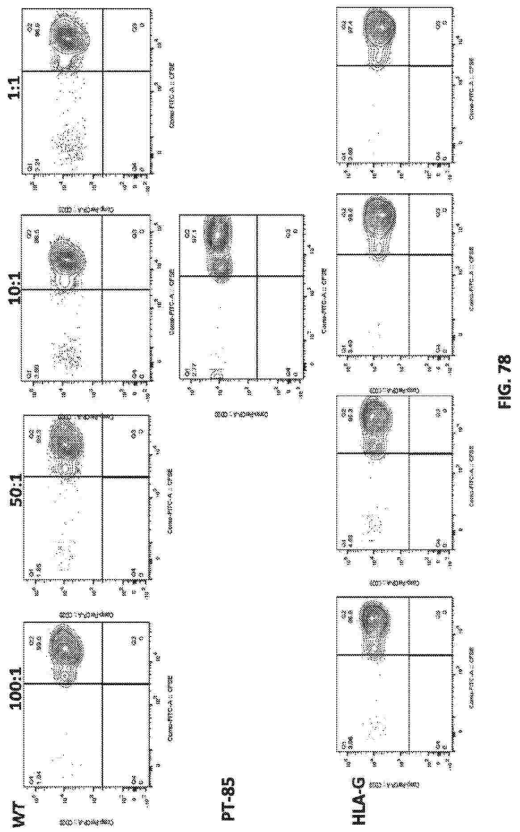


FIG. 78

【図７９】

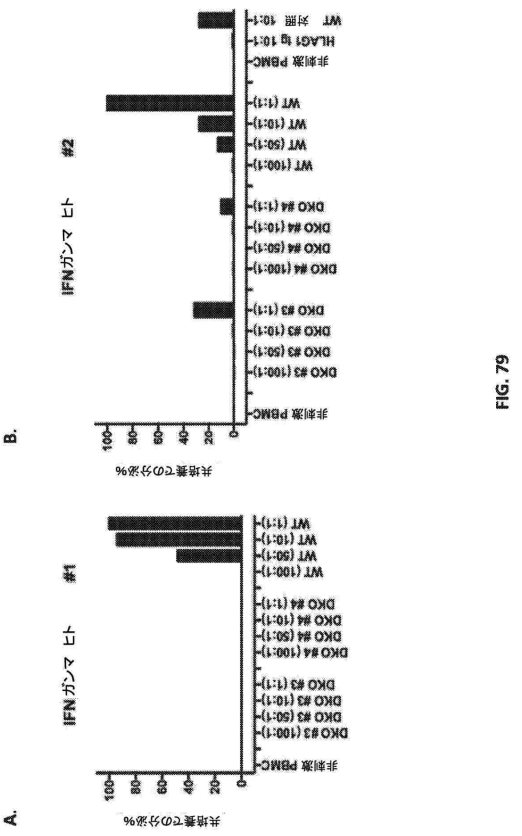


FIG. 79

【図８０】

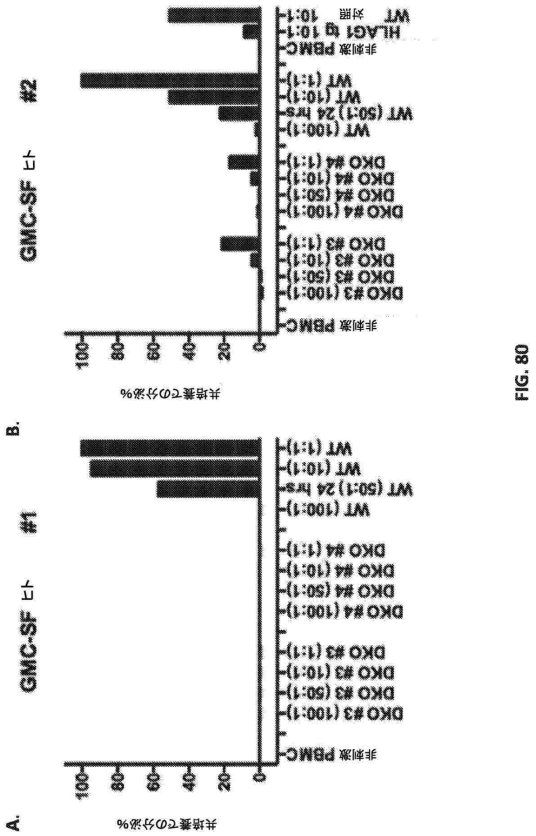


FIG. 80

【図８１】

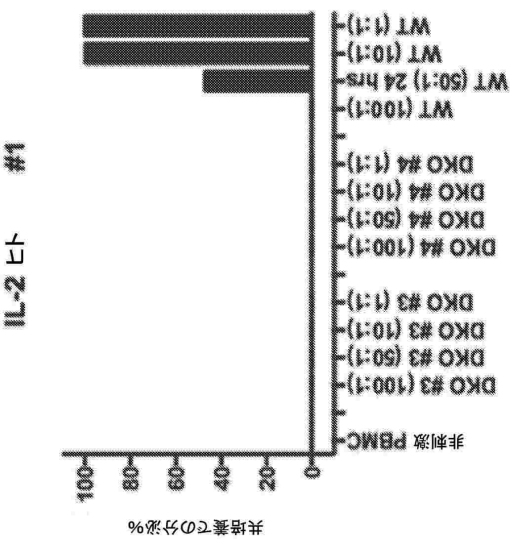


FIG. 81

【図８２】

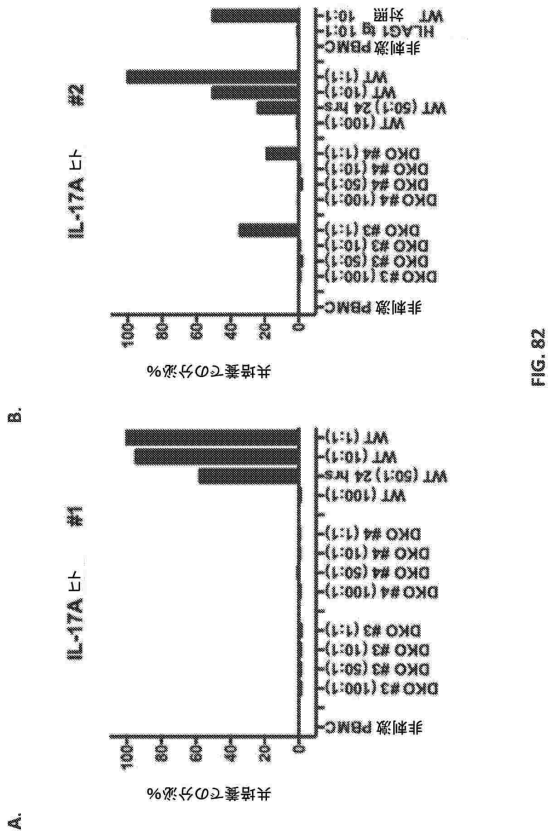


FIG. 82

【図８３】

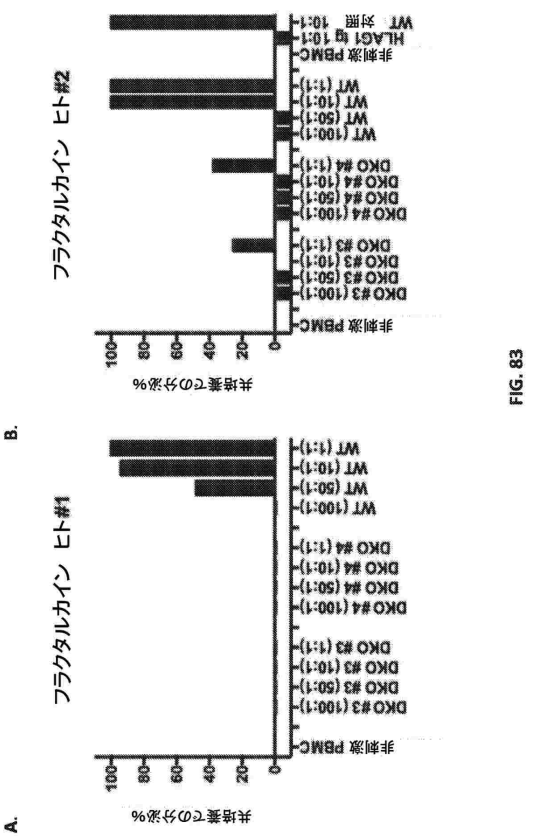


FIG. 83

【図８４】

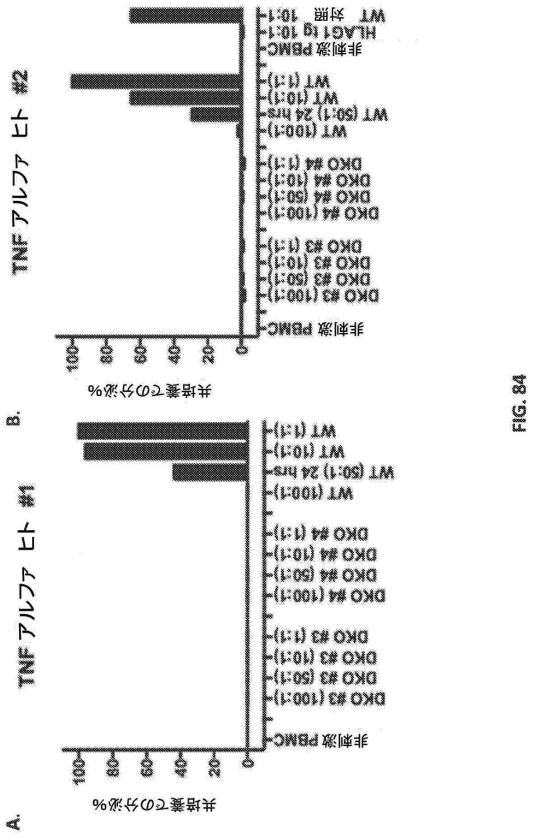


FIG. 84

【図８５】

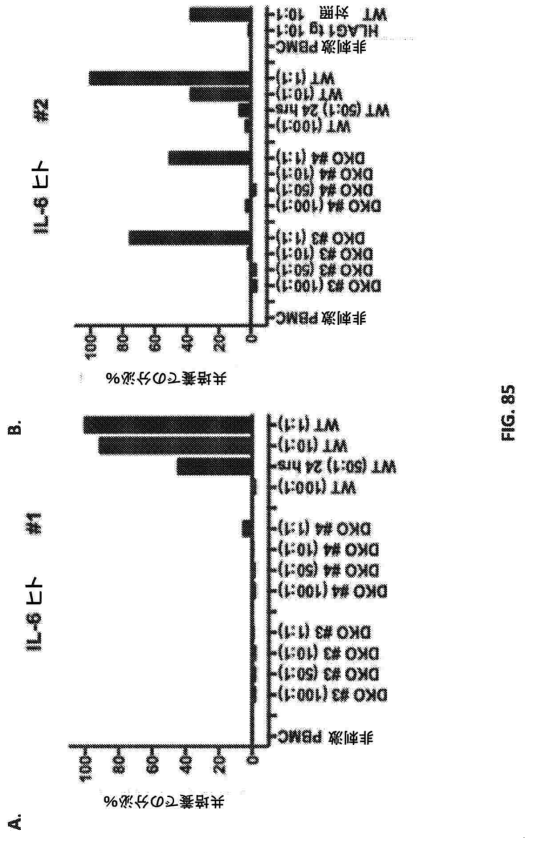


FIG. 85

【図８６】

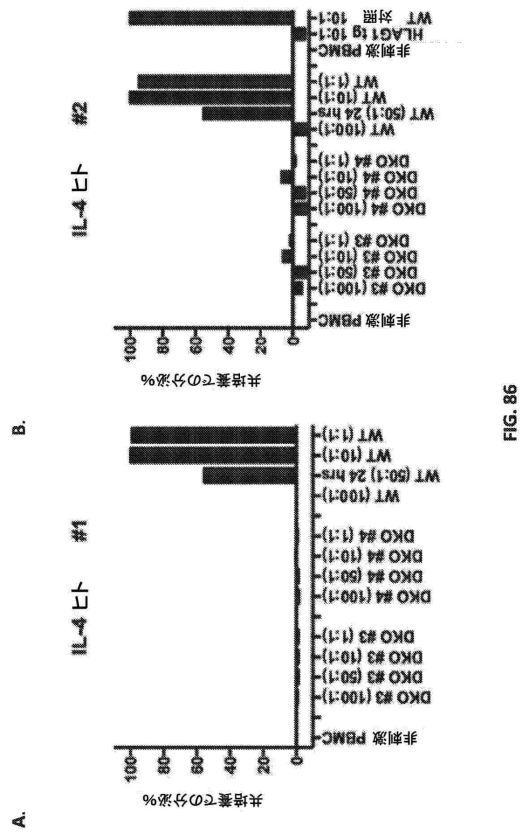


FIG. 86

【図８７】

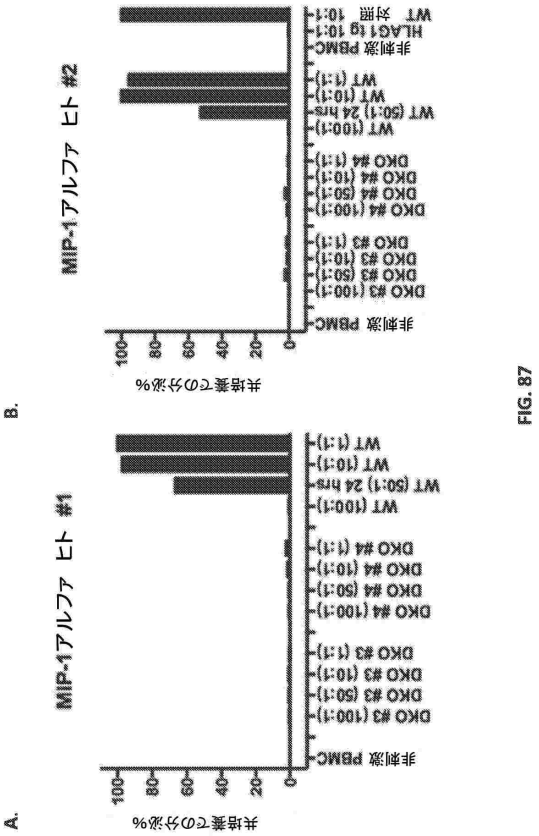


FIG. 87

【図８８】

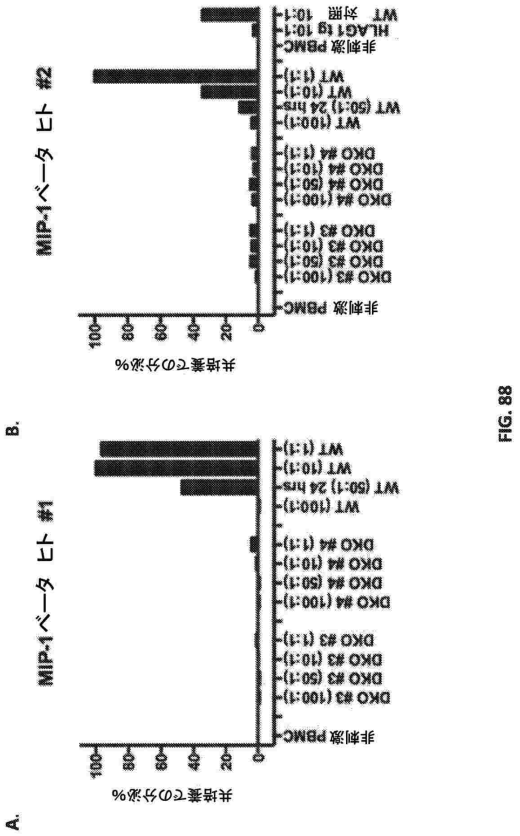


FIG. 88

【図８９】

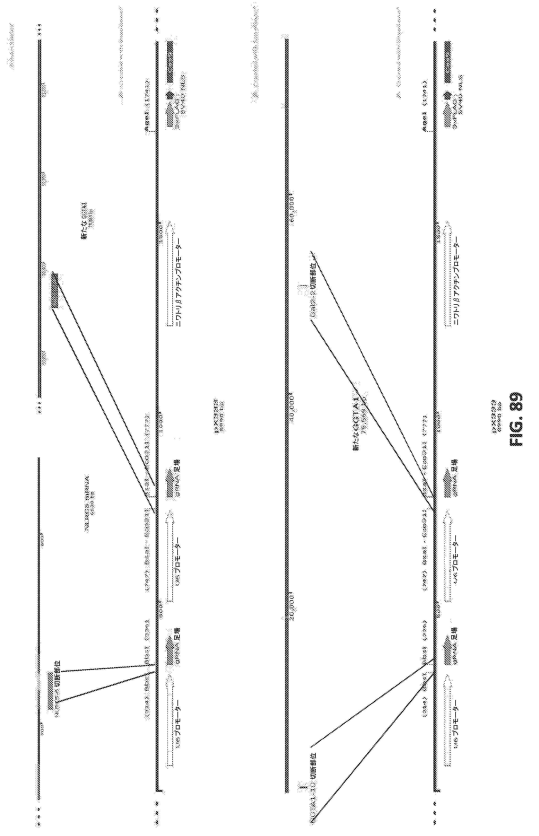


FIG. 89

【図９０】

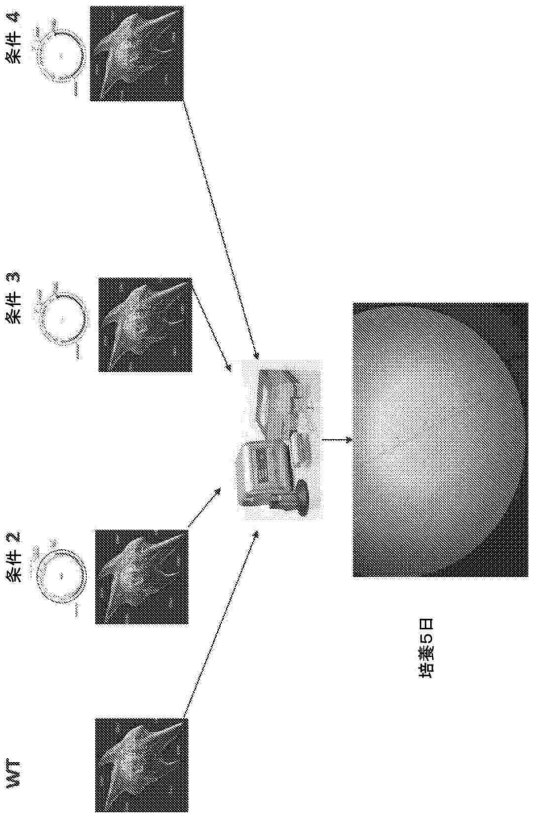


FIG. 90

【図９１】

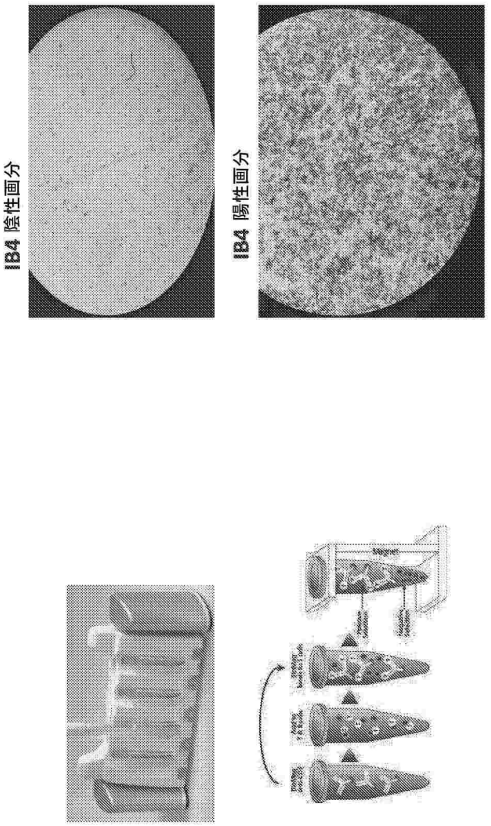


FIG. 91

【図９２】

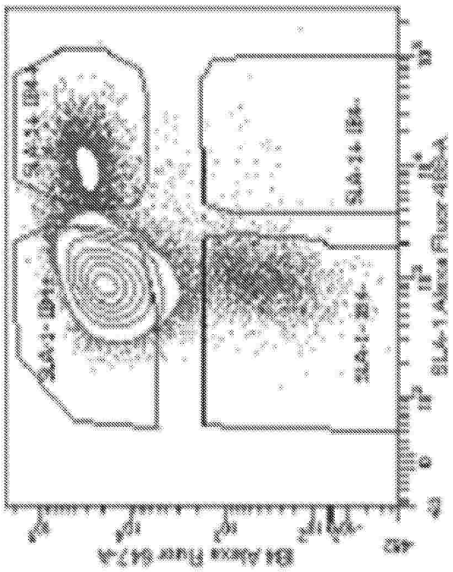


FIG. 92

【図９３】

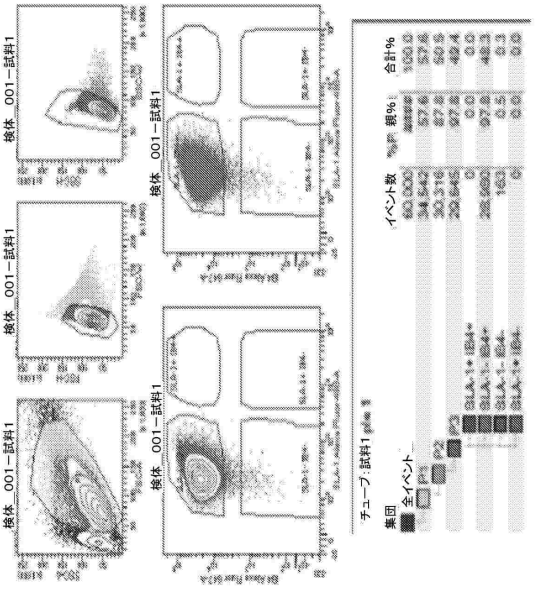


FIG. 93

【図９４】

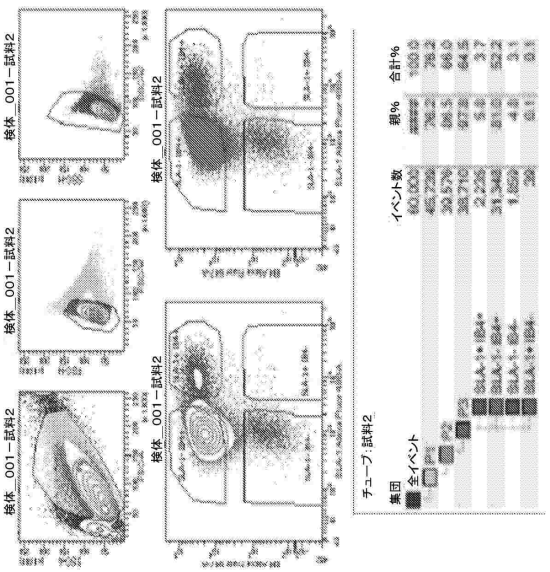


FIG. 94

【図９５】

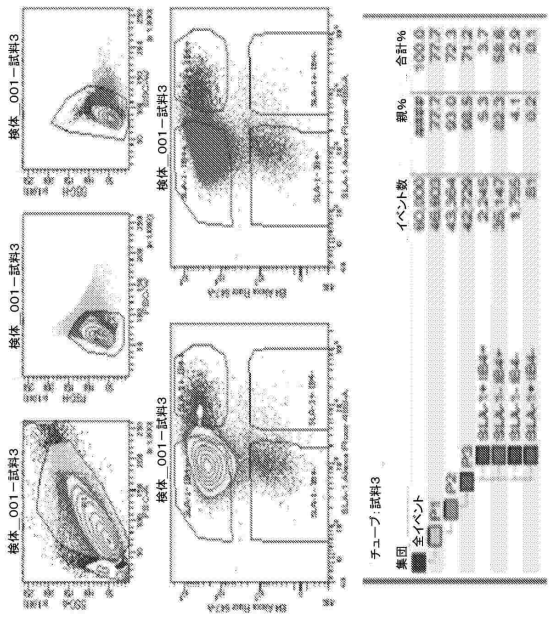


FIG. 95

【図９６】

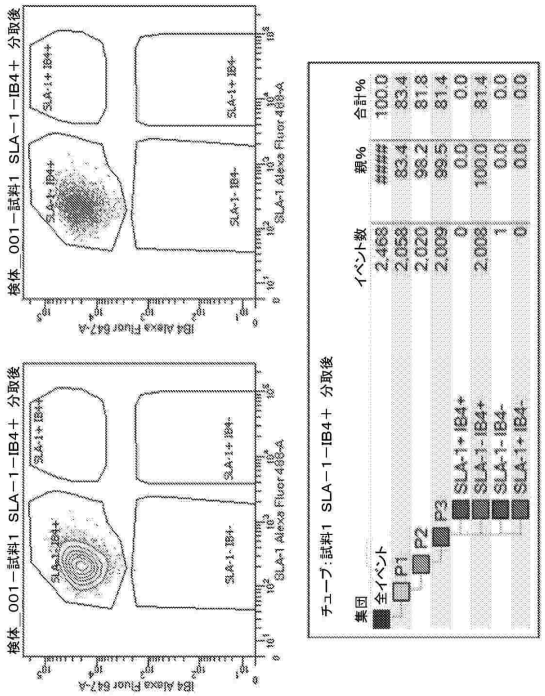


FIG. 96

【図９７】

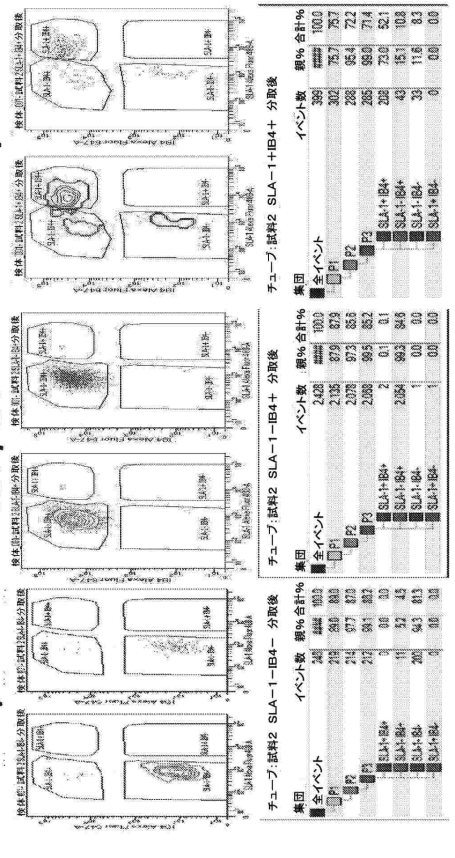


FIG. 97

【図９８】

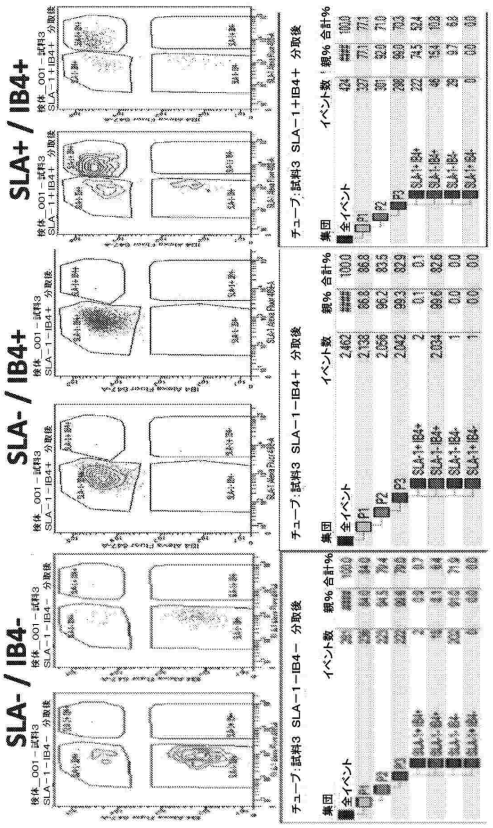


FIG. 98

【図９９】

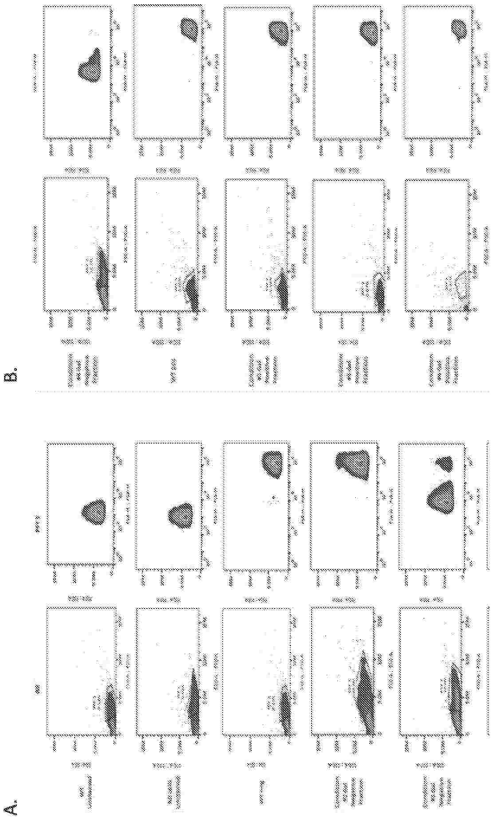


FIG. 99

【図１００】

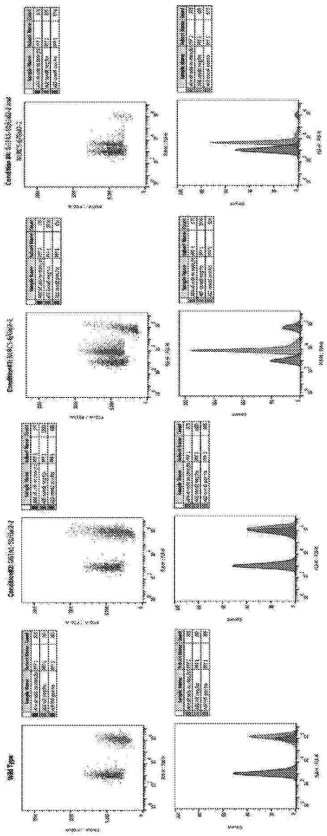


FIG. 100

【図１０１】

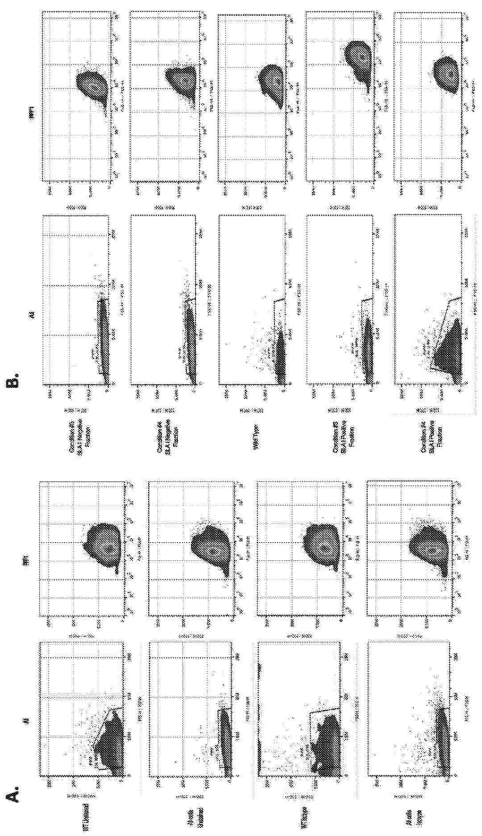


FIG. 101

【図１０２】

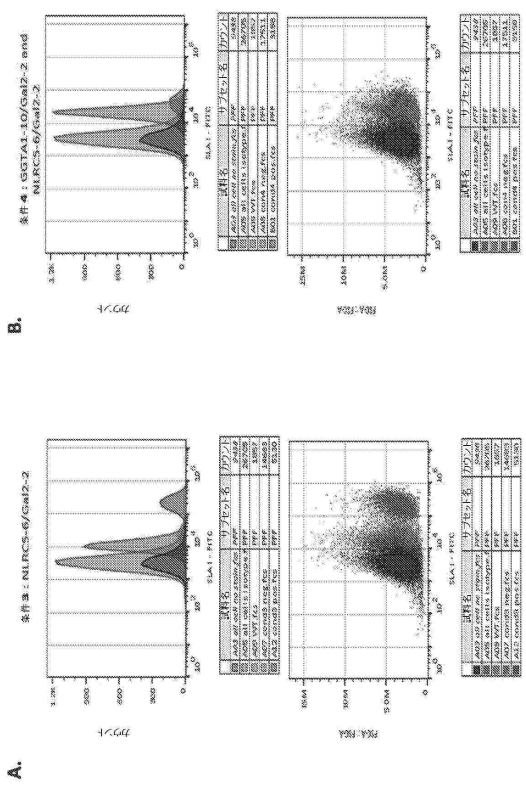


FIG. 102

【図１０３】

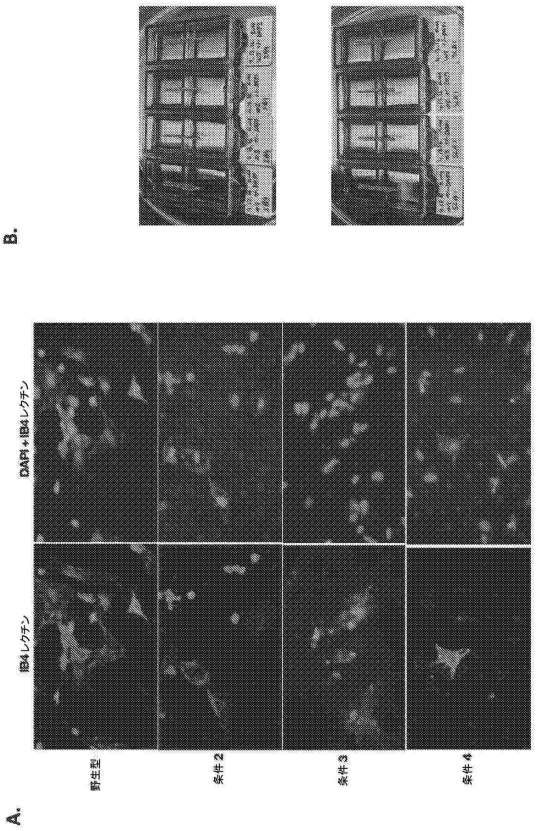


FIG. 103

【図１０４】

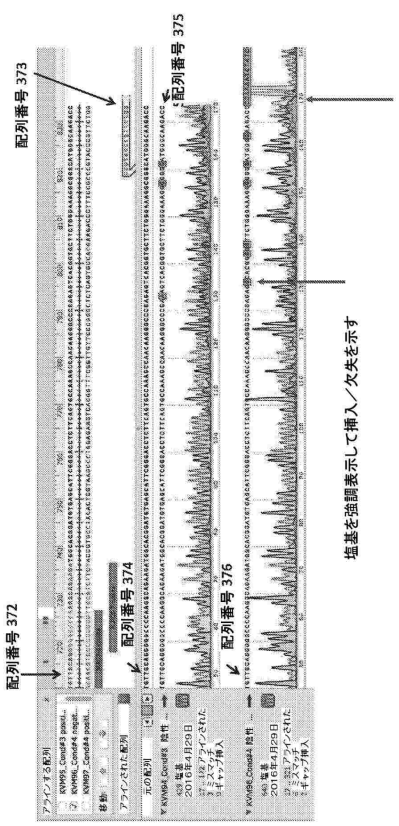


FIG. 104

【図１０５】

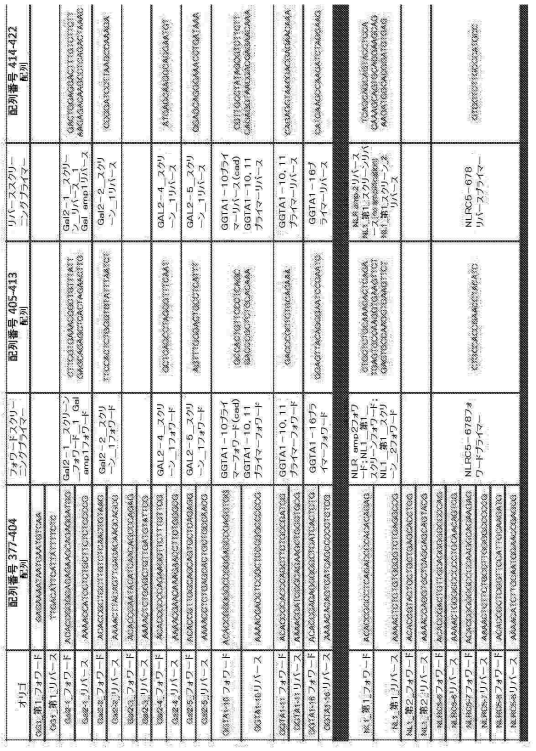


FIG. 105

【図１０６】

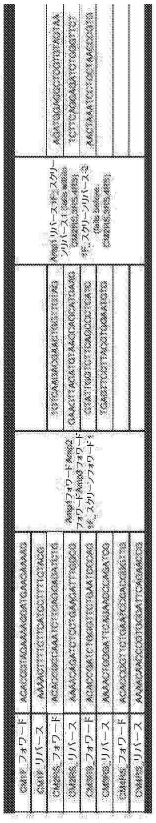


FIG. 106

【図１０７】

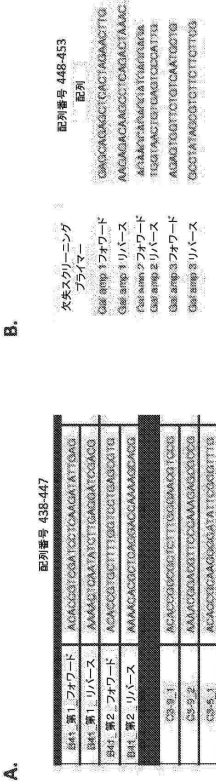


FIG. 107

【図１０８】

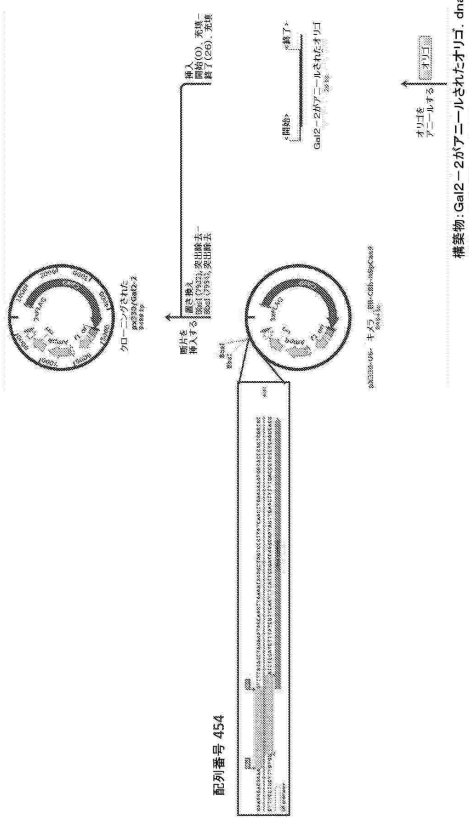


FIG. 108

【図１０９】

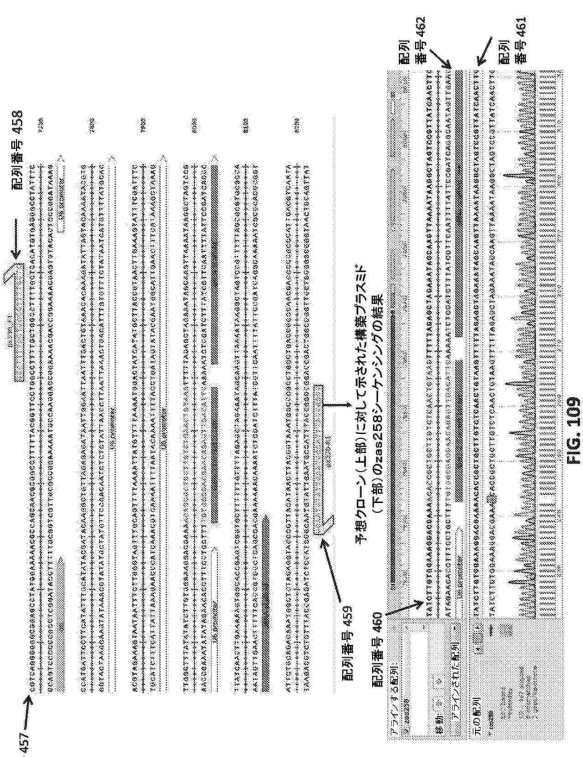


FIG. 109

【図１１０】

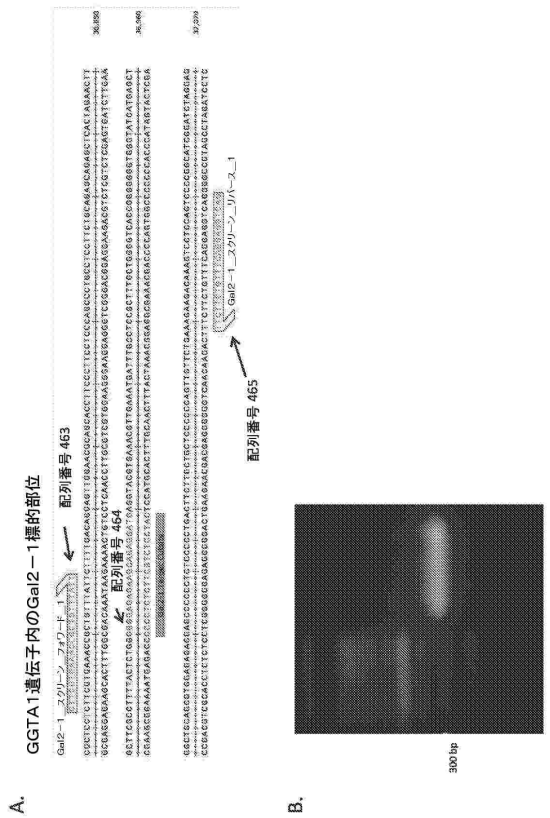


FIG. 110

【図１１１】

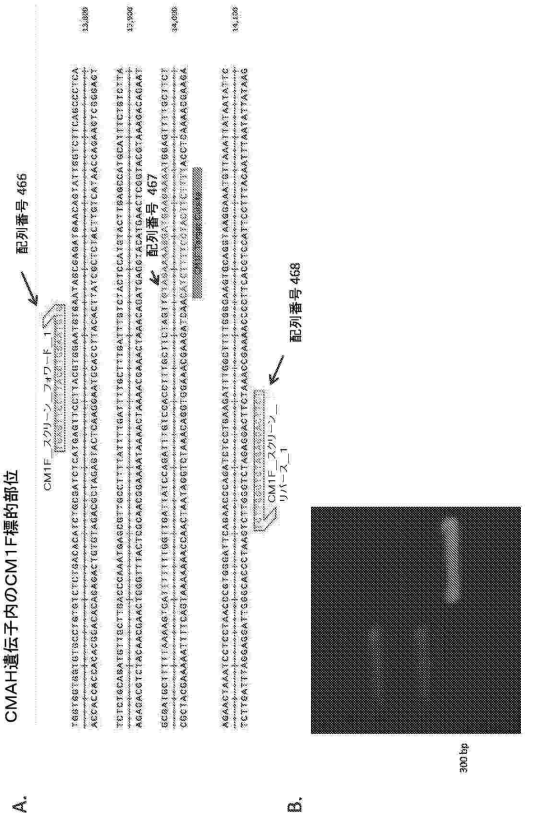


FIG. 111

【図１１２】

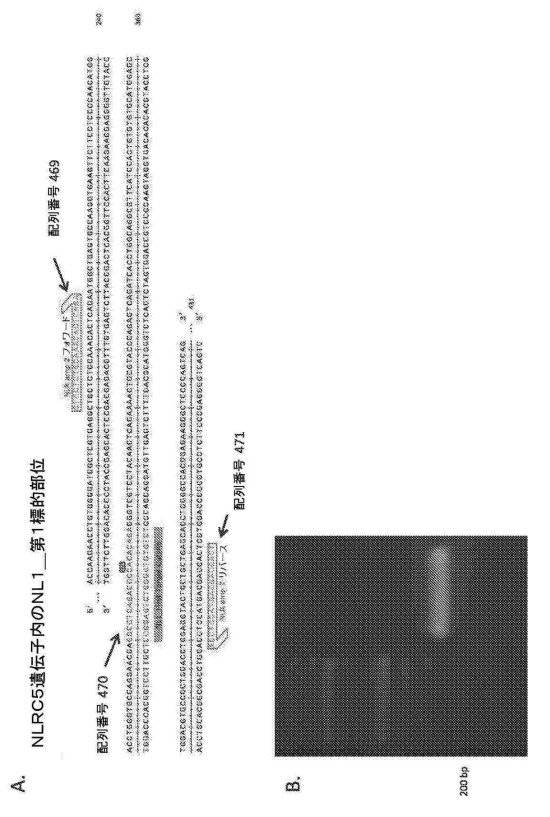


FIG. 112

【図１１３Ａ】

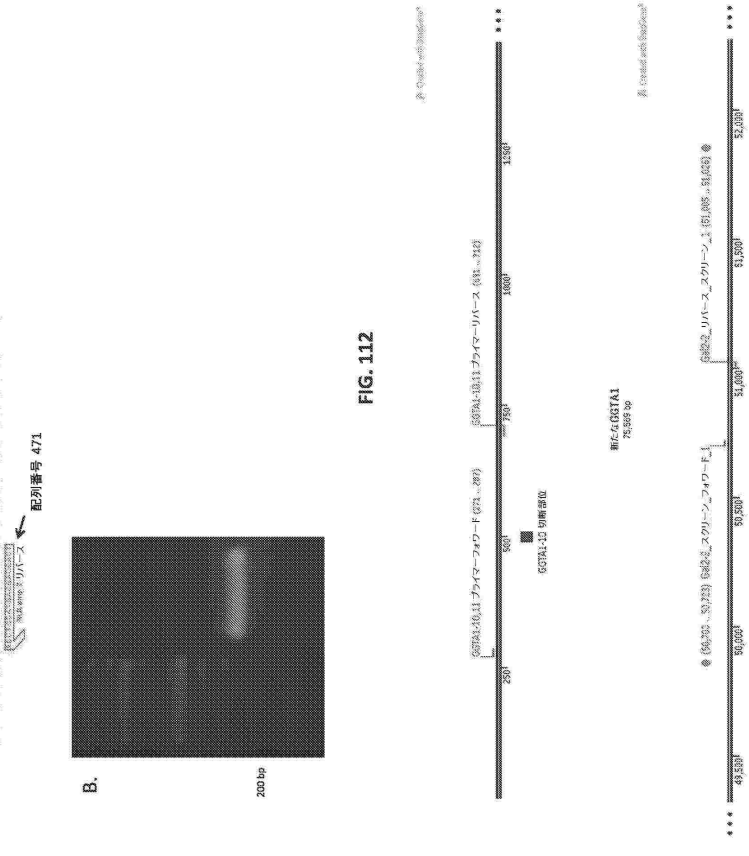


FIG. 113 A

【図１１３Ｂ】

予想産物サイズ：324bp
1.2%ゲルとSYBR safe

1. Hi-Low 分子ラダー (BN2050) Bionexus
2. PicoPure 野生型
3. PicoPure 条件 3 Gal 陰性
4. PicoPure 条件 3 Gal 陽性
5. PicoPure 条件 4 Gal 陰性
6. PicoPure 条件 4 Gal 陽性
7. Qiagen 野生型
8. Qiagen 条件 3 Gal 陰性
9. Qiagen 条件 3 Gal 陽性
10. Qiagen 条件 4 Gal 陰性
11. Qiagen 条件 4 Gal 陽性
12. 鋳型なし対照（水）

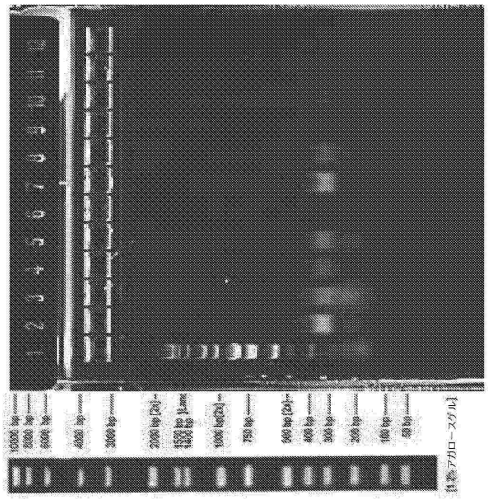


FIG. 113 B

【図１１３Ｃ】

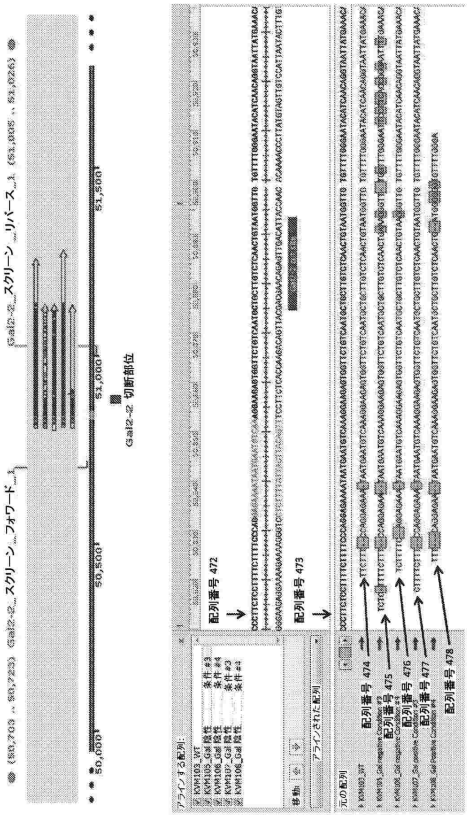


FIG. 113 C

【図１１３Ｄ】

予想産物サイズ：442bp
1.2% ゲルと SYBR safe

1. Hi-Low 分子ラダー (BN2050) Bionexus
2. PicoPure 野生型
3. PicoPure 条件 3 Gal 陰性
4. PicoPure 条件 3 Gal 陽性
5. PicoPure 条件 4 Gal 陰性
6. PicoPure 条件 4 Gal 陽性
7. Qiagen 野生型
8. Qiagen 条件 3 Gal 陰性
9. Qiagen 条件 3 Gal 陽性
10. Qiagen 条件 4 Gal 陰性
11. Qiagen 条件 4 Gal 陽性
12. 鋳型なし対照（水）

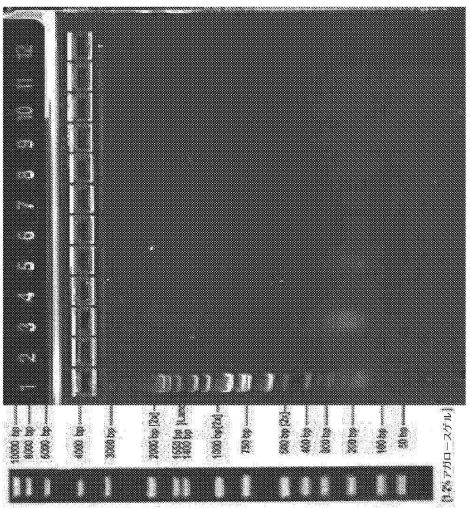


FIG. 113 D

【図１１３Ｅ】

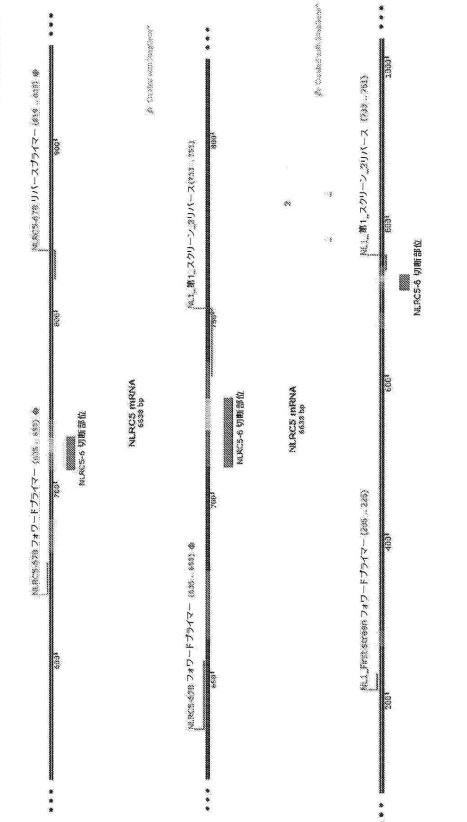


FIG. 113 E

【図１１３Ｆ】

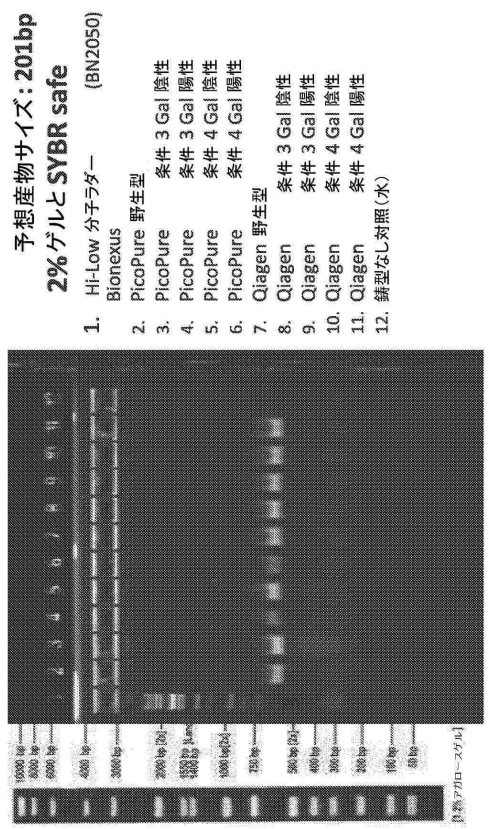


FIG. 113 F

【図１１３Ｇ】

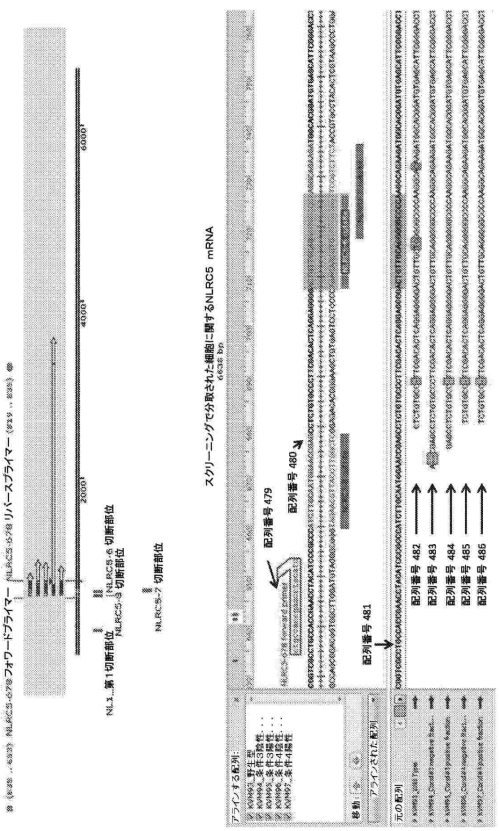


FIG. 113 G

【図１１３Ｈ】

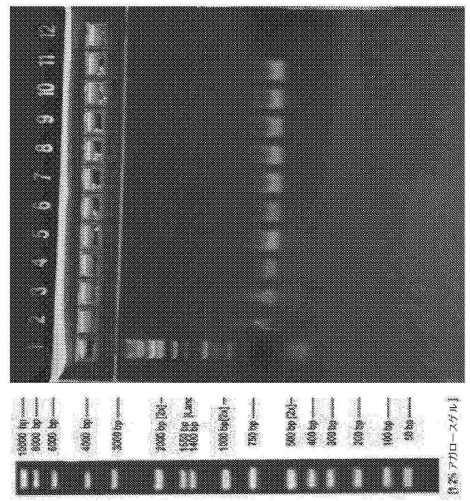


FIG. 113 H

【図１１３Ｉ】

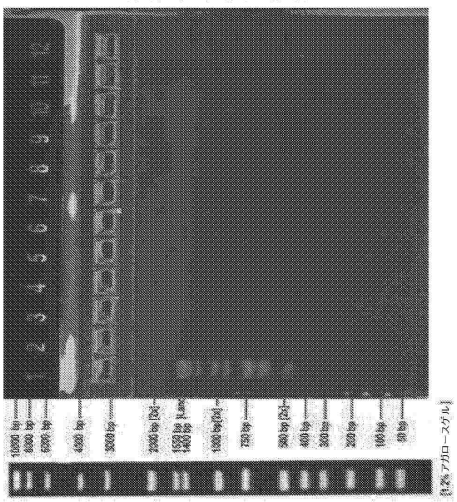


FIG. 113 I

【図１１４】

FIG. 114 A

FIG. 114 B

FIG. 114 C

【図１１５】

ヌプタの遺伝子型を識別するための次世代スクリーニング

FIG. 115

【図１１６】

ROSA26にHLA－G1を挿入するための相同性により導かれる組換え構築物の適正な構築の配列確認

FIG. 116

【図１１７】

ROSA26にHLA－G1を挿入するための相同性により導かれる組換え構築物の構築のための左アームの配列

FIG. 117

【図１１８】

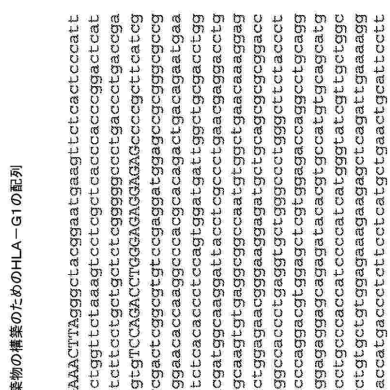


FIG. 118

【図１１９】

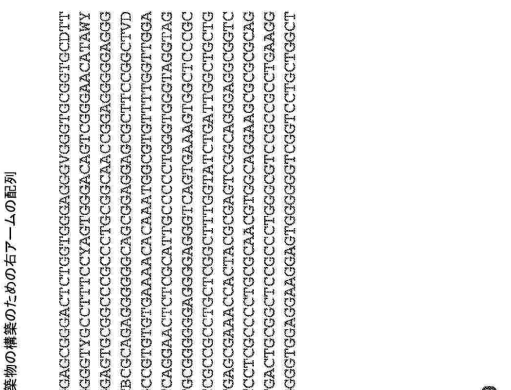


FIG. 119

【配列表】

0007519660000001.app

フロントページの続き

(51)国際特許分類　　FI
Ｃ１２Ｎ　15/09　(2006.01)　　Ｃ１２Ｎ　15/09　Ｚ

米国(US)
(72)発明者　ブルラク，クリストファー
アメリカ合衆国 ミネソタ ５５３４５，ミネトンカ，ラーチウッド ドライブ ３５７５

合議体
審判長　長井 啓子
審判官　小金井 悟
審判官　高堀 栄二

(56)参考文献
特表２０１２－５０７９９５（ＪＰ，Ａ）
特表２０１２－５０７９９４（ＪＰ，Ａ）
特表２００３－５０９０３１（ＪＰ，Ａ）
米国特許出願公開第２０１３／０１７７５７７（ＵＳ，Ａ１）
中国特許出願公開第１０２９１１２７０（ＣＮ，Ａ）
国際公開第２０１１／０１９３８５（ＷＯ，Ａ１）
特表２００１－５１８０６６（ＪＰ，Ａ）
米国特許第５７７０２０１（ＵＳ，Ａ）
米国特許出願公開第２００５／０１２３５２５（ＵＳ，Ａ１）
特表平１１－５１０６９８（ＪＰ，Ａ）
特表２０００－５１０７０９（ＪＰ，Ａ）
韓国公開特許第１０－２０１０－００２２６８４（ＫＲ，Ａ）
韓国公開特許第１０－２００９－００６８６４６（ＫＲ，Ａ）
特表２０１５－５２９４５７（ＪＰ，Ａ）
米国特許第６１５６３０６（ＵＳ，Ａ）
特表２０１６－５１４４６２（ＪＰ，Ａ）
特表２０１３－５４５４６９（ＪＰ，Ａ）
特表２０１２－５０２０７４（ＪＰ，Ａ）
特表２０１３－５０１５２８（ＪＰ，Ａ）
特表２０１４－５０９１９５（ＪＰ，Ａ）
Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔ Ｉｍｍｕｎｏｌ．，２０１５，Ｖｏｌ．３２，ｐｐ．１０９－１１５
Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．，２００１，Ｖｏｌ．１９３，Ｎｏ．８，ｐｐ．９７５－９８０
Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．，２０１３，Ｖｏｌ．３１，Ｎｏ．３，ｐｐ．２２７－２２９
Ｘｅｎｏｔｒａｎｓｐｌａｎｔａｔｉｏｎ，２０１３，Ｖｏｌ．２０，ｐ．６４
Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，２００１，Ｖｏｌ．１６７，ｐｐ．６００２－６００８
Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔ Ｉｍｍｕｎｏｌ．，２００３，Ｖｏｌ．１１，ｐｐ．１４７－１５３
Ｒｅｇｅｎ．Ｍｅｄ．，２０１４，Ｖｏｌ．９，Ｎｏ．６，ｐｐ．７７５－７８４
Ｓｔｅｍ Ｃｅｌｌ Ｒｅｓ．，２０１４，Ｖｏｌ．１３，ｐｐ．３４２－３５４
Ｘｅｎｏｔｒａｎｓｐｌａｎｔａｔｉｏｎ，１９９９，Ｖｏｌ．６，ｐｐ．５２－６５
Ａｍ．Ｊ．Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔ．，２０１４，Ｖｏｌ．１４，ｐｐ．２７１３－２７２２

(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
C12N 1/00- 7/08
C12N 15/00-15/90
A01K 67/02-67/027, 67/033
ＣＡｐｌｕｓ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）