(19)日本国特許庁(JP)　　(12)公表特許公報(A)　　(11)公表番号
特表2022-516006
(P2022-516006A)
(43)公表日　令和4年2月24日(2022.2.24)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）	
Ｃ１２Ｎ	*15/39*	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/39	ＺＮＡ	４Ｂ０６５	
Ｃ１２Ｎ	*15/13*	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/13		４Ｃ０８４	
Ｃ１２Ｎ	*15/12*	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/12		４Ｃ０８５	
Ｃ１２Ｎ	*15/11*	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/11	Ｚ	４Ｃ０８７	
Ｃ１２Ｎ	*7/01*	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	7/01			

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全882頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-535833(P2021-535833)
(86)(22)出願日　令和1年12月20日(2019.12.20)
(85)翻訳文提出日　令和3年8月18日(2021.8.18)
(86)国際出願番号　PCT/CA2019/051899
(87)国際公開番号　WO2020/124274
(87)国際公開日　令和2年6月25日(2020.6.25)
(31)優先権主張番号　62/784,372
(32)優先日　平成30年12月21日(2018.12.21)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/872,699
(32)優先日　令和1年7月10日(2019.7.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/930,524
最終頁に続く

(71)出願人　505357317
オタワ ホスピタル リサーチ インスティチュート
カナダ， ケー１エイチ ８エル６， オンタリオ， オタワ， スマイス ロード ５０１
(71)出願人　520244164
ターンストーン バイオロジクス コーポレーション
ＴＵＲＮＳＴＯＮＥ ＢＩＯＬＯＧＩＣＳ ＣＯＲＰ．
アメリカ合衆国， ニューヨーク州， ニューヨーク， ブロードウェイ ９２０，１６階
(74)代理人　100107456
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　修飾オルソポックスウイルスベクター

(57)【要約】
本開示は、修飾オルソポックスウイルスベクター、ならびに様々ながんの治療のためにそれを使用する方法に関する。本開示は、増強された腫瘍溶解活性、感染の拡散、免疫回避、腫瘍残留性、外因性ＤＮＡ配列の取り込み能力、大規模製造のための快適性、及び安全性を含む、様々な有益な治療活性を示す修飾オルソポックスウイルスベクターを提供する。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、
（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ８Ｒ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失と、
（ｂ）３′逆位末端配列（ＩＴＲ）におけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、
（ｃ）細胞傷害性Ｔリンパ球関連タンパク質４（ＣＴＬＡ－４）と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子と、を含み、
前記Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における前記欠失が部分欠失である、前記核酸。
【請求項２】
前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む、請求項１に記載の核酸。
【請求項３】
前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーター、ｐＳプロモーター、またはＬＥＯプロモーターである、請求項２に記載の核酸。
【請求項４】
前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、請求項２に記載の核酸。
【請求項５】
組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、
（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失、ならびに任意でＢ８Ｒ遺伝子における欠失と、
（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、
（ｃ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子と、
（ｄ）前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーター、ｐＳプロモーター、またはＬＥＯプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、を含み、
前記Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における前記欠失が部分欠失である、前記核酸。
【請求項６】
前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、請求項５に記載の核酸。
【請求項７】
前記第１のヌクレオチド配列が、前記第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある、請求項１～６のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項８】
前記第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１１に記載されるアミノ酸配列を含むアミノ酸配列をコードする、請求項１～７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項９】
前記第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載される配列を含む、請求項１～８

のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１０】
前記第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載される、請求項１～８のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１１】
組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、
（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ８Ｒ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失と、
（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、
（ｃ）インターロイキン１２（ＩＬ－１２）ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子と、を含み、
前記Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における前記欠失が部分欠失である、前記核酸。
【請求項１２】
前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む、請求項１１に記載の核酸。
【請求項１３】
前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、後期プロモーターである、請求項１２に記載の核酸。
【請求項１４】
前記後期プロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列、Ｆ１７Ｒプロモーター、またはＤ１３Ｌプロモーターを含む、請求項１３に記載の核酸。
【請求項１５】
前記後期プロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む、請求項１３に記載の核酸。
【請求項１６】
組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、
（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失、ならびに任意でＢ８Ｒ遺伝子における欠失と、
（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、
（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子と、
（ｄ）前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、後期プロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、を含み、
前記Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における前記欠失が部分欠失である、前記核酸。
【請求項１７】
前記後期プロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列、Ｆ１７Ｒプロモーター、またはＤ１３Ｌプロモーターを含む、請求項１６に記載の核酸。
【請求項１８】
前記後期プロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む、請求項１６に記載の核酸。
【請求項１９】

前記第２のヌクレオチド配列が、前記第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある、請求項１１～１８のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項２０】
前記ＩＬ－１２ポリペプチドが、膜結合である、請求項１１～１９のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項２１】
前記ＩＬ－１２ポリペプチドが、ＩＬ－１２　ｐ３５またはＩＬ－１２　ｐ７０を含む、請求項１１～２０のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項２２】
前記ＩＬ－１２ポリペプチドが、配列番号２１２に記載されるアミノ酸配列を含む、請求項１１～２１のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項２３】
前記第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載される配列を含む、請求項１１～２２のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項２４】
前記第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載される、請求項１１～２２のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項２５】
組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、
（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ８Ｒ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失と、
（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、
（ｃ）ＦＭＳ様チロシンキナーゼ３リガンド（ＦＬＴ３Ｌ）をコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子と、を含み、
前記Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における前記欠失が部分欠失である、前記核酸。
【請求項２６】
前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む、請求項２５に記載の核酸。
【請求項２７】
前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター、Ｂ１９Ｒプロモーター、Ｅ３Ｌプロモーター、Ｆ１１Ｌプロモーター、またはＢ２Ｒプロモーターである、請求項２６に記載の核酸。
【請求項２８】
前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーターである、請求項２６に記載の核酸。
【請求項２９】
前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ１９Ｒプロモーターである、請求項２６に記載の核酸。
【請求項３０】
前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである、請求項２６に記載の核酸。
【請求項３１】
組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、
（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失、ならびに任意でＢ８Ｒ遺伝子における欠失と、

（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、
（ｃ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子と、
（ｄ）前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター、Ｂ１９Ｒプロモーター、Ｅ３Ｌプロモーター、Ｆ１１Ｌプロモーター、またはＢ２Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、を含み、
前記Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における前記欠失が部分欠失である、前記核酸。

【請求項３２】
前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーターである、請求項３１に記載の核酸。

【請求項３３】
前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ１９Ｒプロモーターである、請求項３１に記載の核酸。

【請求項３４】
前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである、請求項３１に記載の核酸。

【請求項３５】
前記第３のヌクレオチド配列が、前記第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある、請求項２５～３４のいずれか１項に記載の核酸。

【請求項３６】
前記ＦＬＴ３Ｌが、配列番号２１３に記載されるアミノ酸配列を含む、請求項２５～３５のいずれか１項に記載の核酸。

【請求項３７】
前記第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載される配列を含む、請求項２５～３６のいずれか１項に記載の核酸。

【請求項３８】
前記第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載される、請求項２５～３６のいずれか１項に記載の核酸。

【請求項３９】
組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、
（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ８Ｒ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失と、
（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、
（ｃ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子と、
（ｄ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子と、を含み、
前記Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における前記欠失が部分欠失である、前記核酸。

【請求項４０】
前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む、請求項３９に記載の核酸。

【請求項４１】
前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーター、ｐＳプロモーター、またはＬＥＯプロモーターである、請求項

４０に記載の核酸。
【請求項４２】
前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、請求項４０に記載の核酸。
【請求項４３】
前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む、請求項３９～４２のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項４４】
前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、後期プロモーターである、請求項４３に記載の核酸。
【請求項４５】
前記後期プロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列、Ｆ１７Ｒプロモーター、またはＤ１３Ｌプロモーターを含む、請求項４４に記載の核酸。
【請求項４６】
前記後期プロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む、請求項４４に記載の核酸。
【請求項４７】
組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、
（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失、ならびに任意でＢ８Ｒ遺伝子における欠失と、
（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、
（ｃ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子と、
（ｄ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子と、を含み、
前記Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における前記欠失が部分欠失であり、
前記核酸が、
（ｉ）前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーター、ｐＳプロモーター、またはＬＥＯプロモーターである、前記ヌクレオチド配列、及び／または
（ｉｉ）前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、後期プロモーターである、前記ヌクレオチド配列をさらに含む、前記核酸。
【請求項４８】
前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、請求項４７を含む核酸。
【請求項４９】
前記後期プロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列、Ｆ１７Ｒプロモーター、またはＤ１３Ｌプロモーターを含む、請求項４７または４８を含む核酸。
【請求項５０】
前記後期プロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む、請求項４７または４８に記載の核酸。
【請求項５１】
前記第１のヌクレオチド配列が、前記第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニ

アウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第２のヌクレオチド配列が、前記第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある、請求項３９～５０のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項５２】
前記ＩＬ－１２ポリペプチドが、膜結合である、請求項３９～５１のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項５３】
前記ＩＬ－１２ポリペプチドが、ＩＬ－１２　ｐ３５またはＩＬ－１２　ｐ７０を含む、請求項３９～５２のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項５４】
前記第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１１に記載されるアミノ酸配列を含むアミノ酸配列をコードする、請求項３９～５３のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項５５】
前記第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載される配列を含む、請求項３９～５４のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項５６】
前記第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載される、請求項３９～５４のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項５７】
前記ＩＬ－１２ポリペプチドが、配列番号２１２に記載されるアミノ酸配列を含む、請求項３９～５６のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項５８】
前記第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載される配列を含む、請求項３９～５７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項５９】
前記第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載される、請求項３９～５７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項６０】
組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、
（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ８Ｒ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失と、
（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、
（ｃ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子と、
（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子と、を含み、
前記Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における前記欠失が部分欠失である、前記核酸。
【請求項６１】
前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む、請求項６０に記載の核酸。
【請求項６２】
前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーター、ｐＳプロモーター、またはＬＥＯプロモーターである、請求項６１に記載の核酸。
【請求項６３】
前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、請求項６１に記載の核酸。

【請求項６４】
前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む、請求項６０～６３のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項６５】
前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター、Ｂ１９Ｒプロモーター、Ｅ３Ｌプロモーター、Ｆ１１Ｌプロモーター、またはＢ２Ｒプロモーターである、請求項６４に記載の核酸。
【請求項６６】
前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーターである、請求項６４に記載の核酸。
【請求項６７】
前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ１９Ｒプロモーターである、請求項６４に記載の核酸。
【請求項６８】
前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである、請求項６４に記載の核酸。
【請求項６９】
組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、
（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失、ならびに任意でＢ８Ｒ遺伝子における欠失と、
（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、
（ｃ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子と、
（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子と、を含み、
前記Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における前記欠失が部分欠失であり、
前記核酸が、
（ｉ）前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーター、ｐＳプロモーター、またはＬＥＯプロモーターである、前記ヌクレオチド配列、及び／または
（ｉｉ）前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター、Ｂ１９Ｒプロモーター、Ｅ３Ｌプロモーター、Ｆ１１Ｌプロモーター、またはＢ２Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列をさらに含む、前記核酸。
【請求項７０】
前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、請求項６９に記載の核酸。
【請求項７１】
前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーターである、請求項６９または７０に記載の核酸。
【請求項７２】
前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ１９Ｒプロモーターである、請求項６９または７０に記載の核酸。
【請求項７３】

前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである、請求項６９または７０に記載の核酸。
【請求項７４】
前記第１のヌクレオチド配列が、前記第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第３のヌクレオチド配列が、前記第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある、請求項６０～７３のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項７５】
前記第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１１に記載されるアミノ酸配列を含むアミノ酸配列をコードする、請求項６０～７４のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項７６】
前記第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載される配列を含む、請求項６０～７５のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項７７】
前記第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載される、請求項６０～７５のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項７８】
前記ＦＬＴ３Ｌが、配列番号２１３に記載されるアミノ酸配列を含む、請求項６０～７７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項７９】
前記第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載される配列を含む、請求項６０～７８のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項８０】
前記第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載される、請求項６０～７８のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項８１】
組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、
（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ８Ｒ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失と、
（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、
（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子と、
（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子と、を含み、
前記Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における前記欠失が部分欠失である、前記核酸。
【請求項８２】
前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む、請求項８１に記載の核酸。
【請求項８３】
前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、後期プロモーターである、請求項８２に記載の核酸。
【請求項８４】
前記後期プロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列、Ｆ１７Ｒプロモーター、またはＤ１３Ｌプロモーターを含む、請求項８３に記載の核酸。
【請求項８５】
前記後期プロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む、請求項８３に記載

の核酸。
【請求項８６】
前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む、請求項８１～８５のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項８７】
前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター、Ｂ１９Ｒプロモーター、Ｅ３Ｌプロモーター、Ｆ１１Ｌプロモーター、またはＢ２Ｒプロモーターである、請求項８６に記載の核酸。
【請求項８８】
前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーターである、請求項８６に記載の核酸。
【請求項８９】
前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ１９Ｒプロモーターである、請求項８６に記載の核酸。
【請求項９０】
前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである、請求項８６に記載の核酸。
【請求項９１】
組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、
（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失、ならびに任意でＢ８Ｒ遺伝子における欠失と、
（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、
（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子と、
（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子と、を含み、
前記Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における前記欠失が部分欠失であり、
前記核酸が、
（ｉ）前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、後期プロモーターである、前記ヌクレオチド配列、及び／または
（ｉｉ）前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター、Ｂ１９Ｒプロモーター、Ｅ３Ｌプロモーター、Ｆ１１Ｌプロモーター、またはＢ２Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列をさらに含む、前記核酸。
【請求項９２】
前記後期プロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列、Ｆ１７Ｒプロモーター、またはＤ１３Ｌプロモーターを含む、請求項９１に記載の核酸。
【請求項９３】
前記後期プロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む、請求項９１に記載の核酸。
【請求項９４】
前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーターである、請求項９１～９３のいずれか１項に記載の核酸。

【請求項９５】
前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ１９Ｒプロモーターである、請求項９１～９３のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項９６】
前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである、請求項９１～９３のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項９７】
前記第２のヌクレオチド配列が、前記第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第３のヌクレオチド配列が、前記第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子と同じ方向にある、請求項８１～９６のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項９８】
前記ＩＬ－１２ポリペプチドが、膜結合である、請求項８１～９７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項９９】
前記ＩＬ－１２ポリペプチドが、ＩＬ－１２　ｐ３５またはＩＬ－１２　ｐ７０を含む、請求項８１～９８のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１００】
前記ＩＬ－１２ポリペプチドが、配列番号２１２に記載されるアミノ酸配列を含む、請求項８１～９９のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１０１】
前記第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載される配列を含む、請求項８１～１００のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１０２】
前記第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載される、請求項８１～１００のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１０３】
前記ＦＬＴ３Ｌが、配列番号２１３に記載されるアミノ酸配列を含む、請求項８１～１０２のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１０４】
前記第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載される配列を含む、請求項８１～１０３のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１０５】
前記第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載される、請求項８１～１０３のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１０６】
組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、
（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ８Ｒ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失と、
（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、
（ｃ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子と、
（ｄ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子と、
（ｅ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子と、を含み、
前記Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における前記欠失が部分

欠失である、前記核酸。
【請求項１０７】
前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む、請求項１０６に記載の核酸。
【請求項１０８】
前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーター、ｐＳプロモーター、またはＬＥＯプロモーターである、請求項１０７に記載の核酸。
【請求項１０９】
前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、請求項１０７に記載の核酸。
【請求項１１０】
前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む、請求項１０６～１０９のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１１１】
前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、後期プロモーターである、請求項１１０に記載の核酸。
【請求項１１２】
前記後期プロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列、Ｆ１７Ｒプロモーター、またはＤ１３Ｌプロモーターを含む、請求項１１１に記載の核酸。
【請求項１１３】
前記後期プロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む、請求項１１１に記載の核酸。
【請求項１１４】
前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む、請求項１０６～１１３のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１１５】
前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター、Ｂ１９Ｒプロモーター、Ｅ３Ｌプロモーター、Ｆ１１Ｌプロモーター、またはＢ２Ｒプロモーターである、請求項１１４に記載の核酸。
【請求項１１６】
前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーターである、請求項１１４に記載の核酸。
【請求項１１７】
前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ１９Ｒプロモーターである、請求項１１４に記載の核酸。
【請求項１１８】
前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである、請求項１１４に記載の核酸。
【請求項１１９】
組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、
（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失、ならびに任意でＢ８Ｒ遺伝子における欠失と、
（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、
（ｃ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子と、
（ｄ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺

伝子と、
（ｅ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子と、を含み、
前記Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における前記欠失が部分欠失であり、
前記核酸が、
（ｉ）前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーター、ｐＳプロモーター、またはＬＥＯプロモーターである、前記ヌクレオチド配列、
（ｉｉ）前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、後期プロモーターである、前記ヌクレオチド配列、及び／または
（ｉｉｉ）前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター、Ｂ１９Ｒプロモーター、Ｅ３Ｌプロモーター、Ｆ１１Ｌプロモーター、またはＢ２Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列をさらに含む、前記核酸。
【請求項１２０】
前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、請求項１１９に記載の核酸。
【請求項１２１】
前記後期プロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列、Ｆ１７Ｒプロモーター、またはＤ１３Ｌプロモーターを含む、請求項１１９または１２０に記載の核酸。
【請求項１２２】
前記後期プロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む、請求項１１９または１２０に記載の核酸。
【請求項１２３】
前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーターである、請求項１１９～１２２のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１２４】
前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ１９Ｒプロモーターである、請求項１１９～１２２のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１２５】
前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである、請求項１１９～１２２のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１２６】
前記第１のヌクレオチド配列が、前記第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第２のヌクレオチド配列が、前記第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第３のヌクレオチド配列が、前記第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある、請求項１０６～１２５のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１２７】
前記ＩＬ－１２ポリペプチドが、膜結合である、請求項１０６～１２６のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１２８】
前記ＩＬ－１２ポリペプチドが、ＩＬ－１２　ｐ３５またはＩＬ－１２　ｐ７０を含む、請求項１０６～１２７のいずれか１項に記載の核酸。

【請求項１２９】
前記第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１１に記載されるアミノ酸配列を含むアミノ酸配列をコードする、請求項１０６～１２８のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１３０】
前記第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載される配列を含む、請求項１０６～１２９のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１３１】
前記第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載される、請求項１０６～１２９のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１３２】
前記ＩＬ－１２ポリペプチドが、配列番号２１２に記載されるアミノ酸配列を含む、請求項１０６～１３１のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１３３】
前記第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載される配列を含む、請求項１０６～１３２のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１３４】
前記第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載される、請求項１０６～１３２のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１３５】
前記ＦＬＴ３Ｌが、配列番号２１３に記載されるアミノ酸配列を含む、請求項１０６～１３４のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１３６】
前記第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載される配列を含む、請求項１０６～１３５のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１３７】
前記第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載される、請求項１０６～１３５のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１３８】
前記第１の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第２の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在する、請求項１０６～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１３９】
前記第３の導入遺伝子が、前記第２の導入遺伝子の上流にある、請求項１３８に記載の核酸。
【請求項１４０】
前記第１の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在する、請求項１～１０、３９～８０、及び１０６～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１４１】
前記第２の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在する、請求項１１～２４、３９～５９、及び８１～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１４２】
前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在する、請求項２５～３８及び６０～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１４３】
前記第１の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在する、請求項１～１０、３９～８０、及び１０６～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１４４】
前記第２の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在する、請求項１１～２４、３９～５９、及び８１～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１４５】

前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在する、請求項２５～３８及び６０～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１４６】
前記第１の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、請求項１～１０、３９～８０、及び１０６～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１４７】
前記第２の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、請求項１１～２４、３９～５９、及び８１～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１４８】
前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、請求項２５～３８及び６０～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１４９】
前記第１の導入遺伝子及び前記第２の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在する、請求項３９～５９及び１０６～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１５０】
前記第１の導入遺伝子及び前記第２の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在する、請求項３９～５９及び１０６～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１５１】
前記第１の導入遺伝子及び前記第２の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、請求項３９～５９及び１０６～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１５２】
前記第１の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在する、請求項６０～８０及び１０６～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１５３】
前記第１の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在する、請求項６０～８０及び１０６～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１５４】
前記第１の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、請求項６０～８０及び１０６～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１５５】
前記第２の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在する、請求項８１～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１５６】
前記第２の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在する、請求項８１～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１５７】
前記第２の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、請求項８１～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１５８】
前記第１の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第２の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在する、請求項３９～５９及び１０６～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１５９】
前記第２の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前

記第１の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在する、請求項３９～５９及び１０６～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１６０】
前記第１の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在する、請求項６０～８０及び１０６～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１６１】
前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第１の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在する、請求項６０～８０及び１０６～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１６２】
前記第２の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在する、請求項８１～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１６３】
前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第２の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在する、請求項８１～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１６４】
前記第１の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第２の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、請求項３９～５９及び１０６～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１６５】
前記第２の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第１の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、請求項３９～５９及び１０６～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１６６】
前記第１の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、請求項６０～８０及び１０６～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１６７】
前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第１の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、請求項６０～８０及び１０６～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１６８】
前記第２の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、請求項８１～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１６９】
前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第２の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、請求項８１～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１７０】
前記第１の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在し、前記第２の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、請求項３９～５９及び１０６～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１７１】
前記第２の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在し、前記第１の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、請求項３９～５９及び１０６～１３７のいずれか１項に記載の核酸。

【請求項１７２】
前記第１の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、請求項６０～８０及び１０６～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１７３】
前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在し、前記第１の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、請求項６０～８０及び１０６～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１７４】
前記第２の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、請求項８１～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１７５】
前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在し、前記第２の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、請求項８１～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１７６】
前記第１の導入遺伝子、前記第２の導入遺伝子、及び前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在する、請求項１０６～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１７７】
前記第１の導入遺伝子、前記第２の導入遺伝子、及び前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在する、請求項１０６～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１７８】
前記第１の導入遺伝子、前記第２の導入遺伝子、及び前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、請求項１０６～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１７９】
前記第１の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第２の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在する、請求項１０６～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１８０】
前記第２の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第１の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在する、請求項１０６～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１８１】
前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第１の導入遺伝子及び前記第２の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在する、請求項１０６～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１８２】
前記第１の導入遺伝子及び前記第２の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在する、請求項１０６～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１８３】
前記第１の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第２の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在する、請求項１０６～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１８４】
前記第２の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア

遺伝子との間に存在し、前記第１の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在する、請求項１０６～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１８５】
前記第１の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第２の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、請求項１０６～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１８６】
前記第２の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第１の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、請求項１０６～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１８７】
前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第１の導入遺伝子及び前記第２の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、請求項１０６～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１８８】
前記第１の導入遺伝子及び前記第２の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、請求項１０６～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１８９】
前記第１の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第２の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、請求項１０６～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１９０】
前記第２の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第１の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、請求項１０６～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１９１】
前記第１の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在し、前記第２の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、請求項１０６～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１９２】
前記第２の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在し、前記第１の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、請求項１０６～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１９３】
前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在し、前記第１の導入遺伝子及び前記第２の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、請求項１０６～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１９４】
前記第１の導入遺伝子及び前記第２の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、請求項１０６～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１９５】
前記第１の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在し、前記第２の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、請求項１０６～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１９６】
前記第２の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在し、前記第１の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、請求項１０６～１３７のいずれか１項に記載の核酸。

【請求項１９７】
前記第１の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第２の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、請求項１０６～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１９８】
前記第１の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在し、前記第２の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、請求項１０６～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項１９９】
前記第２の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第１の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、請求項１０６～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項２００】
前記第２の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在し、前記第１の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、請求項１０６～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項２０１】
前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第１の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在し、前記第２の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、請求項１０６～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項２０２】
前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第２の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在し、前記第１の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、請求項１０６～１３７のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項２０３】
前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子配列の少なくとも５０％の欠失である、請求項１～２０２のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項２０４】
前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子配列の少なくとも６０％の欠失である、請求項１～２０２のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項２０５】
前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子配列の少なくとも７０％の欠失である、請求項１～２０２のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項２０６】
前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子配列の少なくとも８０％の欠失である、請求項１～２０２のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項２０７】
前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子配列の約７５％の欠失である、請求項１～２０２のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項２０８】
前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子配列の約８０％の欠失である、請求項１～２０２のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項２０９】
前記組換えワクシニアウイルスゲノムが、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ株ワクシニアウイルスの

ゲノムに由来する、請求項１～２０８のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項２１０】
組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、
（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失、ならびに任意でＢ８Ｒ遺伝子における欠失と、
（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、
（ｃ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子と、
（ｄ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子と、
（ｅ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子と、を含み、
前記Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における前記欠失が部分欠失であり、
前記核酸が、
（ｉ）前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉ）前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉｉ）前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８ＲプロモーターおよびＢ１９Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、をさらに含む、前記核酸。
【請求項２１１】
前記第１のヌクレオチド配列が、前記第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第２のヌクレオチド配列が、前記第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第３のヌクレオチド配列が、前記第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある、請求項２１０に記載の核酸。
【請求項２１２】
前記第１の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第２の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在する、請求項２１０または２１１に記載の核酸。
【請求項２１３】
前記第１の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第２の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在する、請求項２１０または２１１に記載の核酸。
【請求項２１４】
前記第３の導入遺伝子が、前記第２の導入遺伝子の上流にある、請求項２１２または２１３に記載の核酸。
【請求項２１５】
前記第３の導入遺伝子が、前記第２の導入遺伝子の下流にある、請求項２１２または２１３に記載の核酸。

【請求項２１６】
組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、
（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失、ならびに任意でＢ８Ｒ遺伝子における欠失と、
（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、
（ｃ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、前記第１のヌクレオチド配列が、前記第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第１の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在する、前記第１の導入遺伝子と、
（ｄ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、前記第２のヌクレオチド配列が、前記第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第２の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在する、前記第２の導入遺伝子と、
（ｅ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、前記第３のヌクレオチド配列が、前記第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記第２の導入遺伝子の上流にある、前記第３の導入遺伝子と、を含み、
前記Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における前記欠失が部分欠失であり、
前記核酸が、
（ｉ）前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉ）前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉｉ）前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、をさらに含む、前記核酸。
【請求項２１７】
組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、
（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失、ならびに任意でＢ８Ｒ遺伝子における欠失と、
（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、
（ｃ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、前記第１のヌクレオチド配列が、前記第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第１の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在する、前記第１の導入遺伝子と、

（ｄ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、前記第２のヌクレオチド配列が、前記第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第２の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在する、前記第２の導入遺伝子と、
（ｅ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子と、を含み、
前記Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における前記欠失が、部分欠失であり、前記第３のヌクレオチド配列が、前記第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記第２の導入遺伝子の下流にあり、
前記核酸が、
（ｉ）前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉ）前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉｉ）前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、をさらに含む、前記核酸。
【請求項２１８】
組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、
（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失、ならびに任意でＢ８Ｒ遺伝子における欠失と、
（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、
（ｃ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、前記第１のヌクレオチド配列が、前記第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第１の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、前記第１の導入遺伝子と、
（ｄ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、前記第２のヌクレオチド配列が、前記第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第２の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在する、前記第２の導入遺伝子と、
（ｅ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子と、を含み、
前記Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における前記欠失が、部分欠失であり、前記第３のヌクレオチド配列が、前記第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記第２の導入遺伝子の上流にあり、
前記核酸が、
（ｉ）前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモータ

ーを含むヌクレオチド配列であって、前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉ）前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉｉ）前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、をさらに含む、前記核酸。
【請求項２１９】
組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、
（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失、ならびに任意でＢ８Ｒ遺伝子における欠失と、
（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、
（ｃ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、前記第１のヌクレオチド配列が、前記第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第１の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、前記第１の導入遺伝子と、
（ｄ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、前記第２のヌクレオチド配列が、前記第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第２の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在する、前記第２の導入遺伝子と、
（ｅ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子と、を含み、
前記Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における前記欠失が、部分欠失であり、前記第３のヌクレオチド配列が、前記第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記第２の導入遺伝子の下流にあり、
前記核酸が、
（ｉ）前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉ）前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉｉ）前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、をさらに含む、前記核酸。
【請求項２２０】
前記組換えワクシニアウイルスゲノムが、配列番号６２４のワクシニアウイルスヌクレオ

チド配列を含む、請求項１～２１９のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項２２１】
前記組換えワクシニアウイルスゲノムが、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列を含む、請求項１～１０５のいずれか１項に記載の核酸。
【請求項２２２】
請求項１～２２１のいずれか１項に記載の組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸を含む、ウイルス。
【請求項２２３】
請求項１～２２１のいずれか１項に記載の核酸を含む、パッケージング細胞株。
【請求項２２４】
請求項２２２に記載のウイルスを含む、パッケージング細胞株。
【請求項２２５】
請求項２２２に記載のウイルスと、生理学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物。
【請求項２２６】
キットであって、請求項１～２２１のいずれか１項に記載の核酸と、宿主細胞において前記核酸を発現するように前記キットの使用者に指示する添付文書と、を含む、前記キット。
【請求項２２７】
キットであって、請求項２２２に記載のウイルスと、宿主細胞において前記ウイルスを発現するように前記キットの使用者に指示する添付文書と、を含む、前記キット。
【請求項２２８】
キットであって、請求項２２２に記載のウイルスと、がんを有する哺乳動物患者に治療有効量の前記ウイルスを投与し、それによって前記がんを治療するように使用者に指示する添付文書と、を含む、前記キット。
【請求項２２９】
前記哺乳動物患者が、ヒト患者である、請求項２２８に記載のキット。
【請求項２３０】
哺乳動物患者においてがんを治療する方法であって、治療有効量の請求項２２２に記載のウイルスを前記哺乳動物患者に投与することを含む、前記方法。
【請求項２３１】
哺乳動物患者においてがんを治療する方法であって、治療有効量の請求項２２５に記載の薬学的組成物を前記哺乳動物患者に投与することを含む、前記方法。
【請求項２３２】
前記哺乳動物患者が、ヒト患者である、請求項２３０または２３１に記載の方法。
【請求項２３３】
前記がんが、白血病、リンパ腫、肝臓癌、骨癌、肺癌、脳癌、膀胱癌、胃腸癌、乳癌、心臓癌、子宮頸癌、子宮癌、頭頸部癌、胆嚢癌、喉頭癌、口唇及び口腔癌、眼癌、黒色腫、膵臓癌、前立腺癌、大腸癌、精巣癌、ならびに喉癌からなる群から選択される、請求項２３０～２３２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２３４】
前記方法が、前記哺乳動物患者に免疫チェックポイント阻害剤を投与することをさらに含む、請求項２３０～２３３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２３５】
前記免疫チェックポイント阻害剤が、ＯＸ４０リガンド、ＩＣＯＳリガンド、抗ＣＤ４７抗体またはその抗原結合断片、抗ＣＤ４０／ＣＤ４０Ｌ抗体またはその抗原結合断片、抗Ｌａｇ３抗体またはその抗原結合断片、抗ＣＴＬＡ－４抗体またはその抗原結合断片、抗ＰＤ－Ｌ１抗体またはその抗原結合断片、抗ＰＤ１抗体またはその抗原結合断片、及び抗Ｔｉｍ－３抗体またはその抗原結合断片からなる群から選択される、請求項２３４に記載の方法。

【請求項２３６】
前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＰＤ１抗体もしくはその抗原結合断片、または抗ＣＴＬＡ－４抗体もしくはその抗原結合断片である、請求項２３４に記載の方法。
【請求項２３７】
前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＰＤ１抗体またはその抗原結合断片である、請求項２３４に記載の方法。
【請求項２３８】
前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＣＴＬＡ－４抗体またはその抗原結合断片である、請求項２３４に記載の方法。
【請求項２３９】
前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＰＤ－Ｌ１抗体またはその抗原結合断片である、請求項２３４に記載の方法。
【請求項２４０】
前記方法が、前記哺乳動物患者にインターロイキンを投与することをさらに含む、請求項２１９～２２８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２４１】
前記インターロイキンが、ＩＬ－１アルファ、ＩＬ－１ベータ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－７、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２　ｐ３５、ＩＬ－１２　ｐ４０、ＩＬ－１２　ｐ７０、ＩＬ－１５、ＩＬ－１８、ＩＬ－２１、及びＩＬ－２３からなる群から選択される、請求項２４０に記載の方法。
【請求項２４２】
前記インターロイキンが、ＩＬ－１２　ｐ３５、ＩＬ－１２　ｐ４０、及びＩＬ－１２　ｐ７０からなる群から選択される、請求項２４０に記載の方法。
【請求項２４３】
前記インターロイキンが、膜結合である、請求項２４０～２４２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２４４】
前記方法が、前記哺乳動物患者にインターフェロンを投与することをさらに含む、請求項２３０～２４３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２４５】
前記インターフェロンが、ＩＦＮ－アルファ、ＩＦＮ－ベータ、ＩＦＮ－デルタ、ＩＦＮ－イプシロン、ＩＦＮ－タウ、ＩＦＮ－オメガ、ＩＦＮ－ゼータ、及びＩＦＮ－ガンマからなる群から選択される、請求項２４４に記載の方法。
【請求項２４６】
前記方法が、前記哺乳動物患者にサイトカインを投与することをさらに含む、請求項２３０～２４５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２４７】
前記サイトカインが、ＴＮＦスーパーファミリーメンバータンパク質である、請求項２４６に記載の方法。
【請求項２４８】
前記ＴＮＦスーパーファミリーメンバータンパク質が、ＴＲＡＩＬ、Ｆａｓリガンド、ＬＩＧＨＴ（ＴＮＦＳＦ－１４）、ＴＮＦ－アルファ、及び４－１ＢＢリガンドからなる群から選択される、請求項２４７に記載の方法。
【請求項２４９】
前記サイトカインが、ＧＭ－ＣＳＦ、Ｆｌｔ３リガンド、ＣＤ４０リガンド、ＴＧＦ－ベータ、ＶＥＧＦ－Ｒ２、及びｃＫｉｔからなる群から選択される、請求項２４６に記載の方法。
【請求項２５０】
前記サイトカインが、Ｆｌｔ３リガンドである、請求項２４６に記載の方法。
【発明の詳細な説明】

【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０１９年１１月４日に出願された米国仮特許出願第６２／９３０，５２４号、２０１９年７月１０日に出願された米国仮特許出願第６２／８７２，６９９号、及び２０１８年１２月２１日に出願された米国仮特許出願第６２／７８４，３７２号の優先権の利益を主張し、これらの各々の開示は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。
【０００２】
配列表
本出願は、２０１９年１２月１８日に作成された、１，２５２，７２９バイトのサイズを有する、１４５９６－０５１－２２８＿ＳＬ．ｔｘｔと題されるＡＳＣＩＩテキストファイルとして本出願と共に提出された配列表を参照により組み込む。
【０００３】
１．分野
本発明は、例えば、がんなどの細胞増殖障害の治療のための免疫療法の分野に関する。特に、本発明は、遺伝子修飾オルソポックスウイルス、ならびにそれらの作製及び使用方法に関する。
【０００４】
２．背景
免疫系は、腫瘍細胞を特定し、それらを破壊の標的とするために刺激され得る。腫瘍溶解性オルソポックスウイルスを利用する免疫療法は、がん研究において急速に進化している分野である。効率及び安全性を最大化するために、腫瘍溶解性ウイルスに対する腫瘍選択性を操作及び／または増強するために新しいアプローチが必要である。この選択性は、潜在的に毒性のある治療剤または遺伝子がウイルスに追加される場合に、特に重要である。
【０００５】
臨床腫瘍溶解ベクターとしてのオルソポックスウイルスの使用は、がん治療に有望なパラダイムであるが、患者における水痘病変などの毒性、及び免疫抑制性副作用のために、現在の大部分の臨床候補は、中程度の臨床的成功のみが示されている。より強固なウイルス複製、がん細胞殺傷、及び感染の観点からの拡散を示すオルソポックスウイルスを操作する方法の必要性が存在する。本発明は、この必要性に対応し、修飾オルソポックスウイルスを利用することにより、選択性及び安全性の制限に対する解決策を提供する。
【０００６】
３．概要
本開示は、がんの治療のためのオルソポックスウイルスの使用を記載する。特に、本開示は、部分的には、オルソポックスウイルスが、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子のうちの１つ以上または全てにおいて欠失を含むように遺伝子修飾された場合に生じる増強された腫瘍溶解活性、感染の拡散、及び安全性の結果に基づく。これらの遺伝子のうちの１つ以上または全てに変異を示す、遺伝子修飾オルソポックスウイルス、例えば、ワクシニアウイルス（例えば、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ、Ｗｅｓｔｅｒｎ Ｒｅｓｅｒｖｅ、Ｗｙｅｔｈ、Ｌｉｓｔｅｒ、ＥＭ６３、ＡＣＡＭ２０００、ＬＣ１６ｍ８、ＣＶ－１、修飾ワクシニアアンカラ（ＭＶＡ）、Ｄａｉｒｅｎ Ｉ、ＧＬＶ－１ｈ６８、ＩＨＤ－Ｊ、Ｌ－ＩＶＰ、ＬＣ１６ｍＯ、Ｔａｓｈｋｅｎｔ、Ｔｉａｎ Ｔａｎ、及びＷＡＵ８６／８８－１ウイルス）は、改善された腫瘍溶解能力、腫瘍における複製、感染性、免疫回避、腫瘍残留性、外因性ＤＮＡ配列の組み込み能力、及び／または大規模製造のための快適性などの一連の有益な機能を示し得る。本開示は、Ｂ８Ｒ遺伝子において欠失を含むようにさらに遺伝子修飾されたオルソポックスウイルスを記載する。様々な実施形態において、修飾オルソポックスウイルスは、３つの導入遺伝子：膜貫通ドメイン（ＩＬ－１２－ＴＭ）を含むインターロイキン１２、ＦＭＳ様チロシンキナーゼ３リガンド（ＦＬＴ３－Ｌ）、及び抗細胞傷害性Ｔリンパ球関連タンパク質４（ＣＴＬＡ－４）抗体のうちの少

なくとも１つを発現する。
【０００７】
一態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であり、（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ８Ｒ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失と、（ｂ）３′逆位末端配列（ＩＴＲ）におけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、（ｃ）細胞傷害性Ｔリンパ球関連タンパク質４（ＣＴＬＡ－４）と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子と、を含み、Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が部分欠失である。
【０００８】
特定の実施形態では、核酸は、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｈ５Ｒプロモーター、ｐＳプロモーター、またはＬＥＯプロモーターである。別の特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｈ５Ｒプロモーターである。
【０００９】
いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。
【００１０】
特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号２１１に記載されるアミノ酸配列を含むアミノ酸配列をコードする。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号２１４に記載される配列を含む。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号２１４に記載される。
【００１１】
別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であり、（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失、ならびに任意でＢ８Ｒ遺伝子における欠失と、（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、（ｃ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子と、（ｄ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列と、を含み、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｈ５Ｒプロモーター、ｐＳプロモーター、またはＬＥＯプロモーターであり、Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が部分欠失である。特定の実施形態では、核酸は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む組換えワクシニアウイルスゲノムを含む。
【００１２】
特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｈ５Ｒプロモーターである。
【００１３】
いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。
【００１４】
特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号２１１に記載されるアミノ酸

配列を含むアミノ酸配列をコードする。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号２１４に記載される配列を含む。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号２１４に記載される。

【００１５】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であり、（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ８Ｒ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失と、（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、（ｃ）インターロイキン１２（ＩＬ－１２）ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子と、を含み、Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が部分欠失である。

【００１６】

特定の実施形態では、核酸は、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、後期プロモーターである。さらなる特定の実施形態では、後期プロモーターは、配列番号５６１のヌクレオチド配列、Ｆ１７Ｒプロモーター、またはＤ１３Ｌプロモーターを含む。別のさらなる特定の実施形態では、後期プロモーターは、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む。別の実施形態では、Ｆ１７Ｒプロモーターは、配列番号５６３のヌクレオチド配列を含む。さらに別の実施形態では、Ｄ１３Ｌプロモーターは、配列番号５６２のヌクレオチド配列を含む。

【００１７】

いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。

【００１８】

特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、膜結合である。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、ＩＬ－１２　ｐ３５またはＩＬ－１２　ｐ７０を含む。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、配列番号２１２に記載されるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、配列番号２１５に記載される配列を含む。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、配列番号２１５に記載される。

【００１９】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であり、（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失、ならびに任意でＢ８Ｒ遺伝子における欠失と、（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子と、（ｄ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列と、を含み、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、後期プロモーターであり、Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が部分欠失である。特定の実施形態では、核酸は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む組換えワクシニアウイルスゲノムを含む。

【００２０】

特定の実施形態では、後期プロモーターは、配列番号５６１のヌクレオチド配列、Ｆ１７Ｒプロモーター、またはＤ１３Ｌプロモーターを含む。特定の実施形態では、後期プロモ

ーターは、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む。別の実施形態では、Ｆ１７Ｒプロモーターは、配列番号５６３のヌクレオチド配列を含む。さらに別の実施形態では、Ｄ１３Ｌプロモーターは、配列番号５６２のヌクレオチド配列を含む。

【００２１】

いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。

【００２２】

特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、膜結合である。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、ＩＬ－１２　ｐ３５またはＩＬ－１２　ｐ７０を含む。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、配列番号２１２に記載されるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、配列番号２１５に記載される配列を含む。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、配列番号２１５に記載される。

【００２３】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であり、（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ８Ｒ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失と、（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、（ｃ）ＦＭＳ様チロシンキナーゼ３リガンド（ＦＬＴ３Ｌ）をコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子と、を含み、Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が部分欠失である。

【００２４】

特定の実施形態では、核酸は、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーター、Ｂ１９Ｒプロモーター、Ｅ３Ｌプロモーター、Ｆ１１Ｌプロモーター、またはＢ２Ｒプロモーターである。別の特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーターである。別の特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ１９Ｒプロモーターである。別の特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターは、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｂ１９Ｒプロモーターは、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｅ３Ｌプロモーターは、配列番号５６７のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｆ１１Ｌプロモーターは、配列番号５６８のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｂ２Ｒプロモーターは、配列番号５６９のヌクレオチド配列を含む。

【００２５】

いくつかの実施形態では、第３のヌクレオチド配列は、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。

【００２６】

特定の実施形態では、ＦＬＴ３Ｌは、配列番号２１３に記載されるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列は、配列番号２１６に記載される配列を含む。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列は、配列番号２１６に記載される。

【００２７】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であり、（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ

、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失、ならびに任意でＢ８Ｒ遺伝子における欠失と、（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、（ｃ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子と、（ｄ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列と、を含み、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーター、Ｂ１９Ｒプロモーター、Ｅ３Ｌプロモーター、Ｆ１１Ｌプロモーター、またはＢ２Ｒプロモーターであり、Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が部分欠失である。特定の実施形態では、核酸は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む組換えワクシニアウイルスゲノムを含む。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターは、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｂ１９Ｒプロモーターは、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｅ３Ｌプロモーターは、配列番号５６７のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｆ１１Ｌプロモーターは、配列番号５６８のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｂ２Ｒプロモーターは、配列番号５６９のヌクレオチド配列を含む。

【００２８】

特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ１９Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターは、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｂ１９Ｒプロモーターは、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。

【００２９】

いくつかの実施形態では、第３のヌクレオチド配列は、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。

【００３０】

特定の実施形態では、ＦＬＴ３Ｌは、配列番号２１３に記載されるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列は、配列番号２１６に記載される配列を含む。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列は、配列番号２１６に記載される。

【００３１】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であり、（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ８Ｒ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失と、（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、（ｃ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子と、（ｄ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子と、を含み、Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が部分欠失である。

【００３２】

特定の実施形態では、核酸は、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｈ５Ｒプロモーター、ｐＳプロモーター、またはＬＥＯプロモーターである。別の特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｈ５Ｒプロモーターである。

【００３３】

特定の実施形態では、核酸は、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、後期プロモーターである。さらなる特定の実施形態では、後期プロモーターは、配列番号５６１のヌクレオチド配列、Ｆ１７Ｒプロモーター、またはＤ１３Ｌプロモーターを含む。別のさらなる特定の実施形態では、後期プロモーターは、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む。別の実施形態では、Ｆ１７Ｒプロモーターは、配列番号５６３のヌクレオチド配列を含む。さらに別の実施形態では、Ｄ１３Ｌプロモーターは、配列番号５６２のヌクレオチド配列を含む。

【００３４】

いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２のヌクレオチド配列は、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。

【００３５】

特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号２１１に記載されるアミノ酸配列を含むアミノ酸配列をコードする。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号２１４に記載される配列を含む。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号２１４に記載される。

【００３６】

特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、膜結合である。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、ＩＬ－１２　ｐ３５またはＩＬ－１２　ｐ７０を含む。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、配列番号２１２に記載されるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、配列番号２１５に記載される配列を含む。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、配列番号２１５に記載される。

【００３７】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であり、（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失、ならびに任意でＢ８Ｒ遺伝子における欠失と、（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、（ｃ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子と、（ｄ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子と、を含み、Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が部分欠失であり、核酸は、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーター、ｐＳプロモーター、またはＬＥＯプロモーターである、ヌクレオチド配列、及び／または（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、後期プロモーターである、ヌクレオチド配列をさらに含む。特定の実施形態では、核酸は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む組換えワクシニアウイルスゲノムを含む。

【００３８】

特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｈ５Ｒプロモーターである。

【００３９】

特定の実施形態では、後期プロモーターは、配列番号５６１のヌクレオチド配列、Ｆ１７Ｒプロモーター、またはＤ１３Ｌプロモーターを含む。特定の実施形態では、後期プロモ

ーターは、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む。別の実施形態では、Ｆ１７Ｒプロモーターは、配列番号５６３のヌクレオチド配列を含む。さらに別の実施形態では、Ｄ１３Ｌプロモーターは、配列番号５６２のヌクレオチド配列を含む。

【００４０】

いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２のヌクレオチド配列は、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。

【００４１】

特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号２１１に記載されるアミノ酸配列を含むアミノ酸配列をコードする。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号２１４に記載される配列を含む。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号２１４に記載される。

【００４２】

特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、膜結合である。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、ＩＬ－１２　ｐ３５またはＩＬ－１２　ｐ７０を含む。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、配列番号２１２に記載されるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、配列番号２１５に記載される配列を含む。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、配列番号２１５に記載される。

【００４３】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であり、（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ８Ｒ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失と、（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、（ｃ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子と、（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子と、を含み、Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が部分欠失である。

【００４４】

特定の実施形態では、核酸は、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｈ５Ｒプロモーター、ｐＳプロモーター、またはＬＥＯプロモーターである。別の特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｈ５Ｒプロモーターである。

【００４５】

特定の実施形態では、核酸は、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーター、Ｂ１９Ｒプロモーター、Ｅ３Ｌプロモーター、Ｆ１１Ｌプロモーター、またはＢ２Ｒプロモーターである。別の特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーターである。別の特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ１９Ｒプロモーターである。別の特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターは、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｂ１９Ｒプロモーターは、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。

【００４６】
いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３のヌクレオチド配列は、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。
【００４７】
特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号２１１に記載されるアミノ酸配列を含むアミノ酸配列をコードする。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号２１４に記載される配列を含む。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号２１４に記載される。
【００４８】
特定の実施形態では、ＦＬＴ３Ｌは、配列番号２１３に記載されるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列は、配列番号２１６に記載される配列を含む。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列は、配列番号２１６に記載される。
【００４９】
別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であり、（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失、ならびに任意でＢ８Ｒ遺伝子における欠失と、（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、（ｃ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子と、（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子と、を含み、Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が部分欠失であり、核酸は、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーター、ｐＳプロモーター、またはＬＥＯプロモーターである、ヌクレオチド配列、及び／または（ｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター、Ｂ１９Ｒプロモーター、Ｅ３Ｌプロモーター、Ｆ１１Ｌプロモーター、またはＢ２Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列をさらに含む。特定の実施形態では、核酸は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む組換えワクシニアウイルスゲノムを含む。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターは、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｂ１９Ｒプロモーターは、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｅ３Ｌプロモーターは、配列番号５６７のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｆ１１Ｌプロモーターは、配列番号５６８のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｂ２Ｒプロモーターは、配列番号５６９のヌクレオチド配列を含む。
【００５０】
特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｈ５Ｒプロモーターである。
【００５１】
特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ１９Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターは、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｂ１９Ｒプロモーターは、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。

【００５２】
いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３のヌクレオチド配列は、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。
【００５３】
特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号２１１に記載されるアミノ酸配列を含むアミノ酸配列をコードする。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号２１４に記載される配列を含む。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号２１４に記載される。
【００５４】
特定の実施形態では、ＦＬＴ３Ｌは、配列番号２１３に記載されるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列は、配列番号２１６に記載される配列を含む。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列は、配列番号２１６に記載される。
【００５５】
別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であり、（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ８Ｒ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失と、（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子と、（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子と、を含み、Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が部分欠失である。
【００５６】
特定の実施形態では、核酸は、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、後期プロモーターである。さらなる特定の実施形態では、後期プロモーターは、配列番号５６１のヌクレオチド配列、Ｆ１７Ｒプロモーター、またはＤ１３Ｌプロモーターを含む。別のさらなる特定の実施形態では、後期プロモーターは、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む。別の実施形態では、Ｆ１７Ｒプロモーターは、配列番号５６３のヌクレオチド配列を含む。さらに別の実施形態では、Ｄ１３Ｌプロモーターは、配列番号５６２のヌクレオチド配列を含む。
【００５７】
特定の実施形態では、核酸は、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーター、Ｂ１９Ｒプロモーター、Ｅ３Ｌプロモーター、Ｆ１１Ｌプロモーター、またはＢ２Ｒプロモーターである。別の特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーターである。別の特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ１９Ｒプロモーターである。別の特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターは、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｂ１９Ｒプロモーターは、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｅ３Ｌプロモーターは、配列番号５６７のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｆ１１Ｌプロモーターは、配列番号５６８のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｂ２Ｒプロモーターは、配列番号５６９のヌクレオチド配列を含む。

【００５８】
いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３のヌクレオチド配列は、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。
【００５９】
特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、膜結合である。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、ＩＬ－１２　ｐ３５またはＩＬ－１２　ｐ７０を含む。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、配列番号２１２に記載されるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、配列番号２１５に記載される配列を含む。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、配列番号２１５に記載される。
【００６０】
特定の実施形態では、ＦＬＴ３Ｌは、配列番号２１３に記載されるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列は、配列番号２１６に記載される配列を含む。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列は、配列番号２１６に記載される。
【００６１】
別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であり、（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失、ならびに任意でＢ８Ｒ遺伝子における欠失と、（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子と、（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子と、を含み、Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が部分欠失であり、核酸は、（ｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは後期プロモーターである、ヌクレオチド配列、及び／または（ｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター、Ｂ１９Ｒプロモーター、Ｅ３Ｌプロモーター、Ｆ１１Ｌプロモーター、またはＢ２Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列をさらに含む。特定の実施形態では、核酸は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む組換えワクシニアウイルスゲノムを含む。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターは、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｂ１９Ｒプロモーターは、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｅ３Ｌプロモーターは、配列番号５６７のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｆ１１Ｌプロモーターは、配列番号５６８のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｂ２Ｒプロモーターは、配列番号５６９のヌクレオチド配列を含む。
【００６２】
特定の実施形態では、後期プロモーターは、配列番号５６１のヌクレオチド配列、Ｆ１７Ｒプロモーター、またはＤ１３Ｌプロモーターを含む。特定の実施形態では、後期プロモーターは、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む。別の実施形態では、Ｆ１７Ｒプロモーターは、配列番号５６３のヌクレオチド配列を含む。さらに別の実施形態では、Ｄ１３Ｌプロモーターは、配列番号５６２のヌクレオチド配列を含む。
【００６３】
特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ１９Ｒプロモーターで

ある。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターは、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｂ１９Ｒプロモーターは、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。

【００６４】

いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３のヌクレオチド配列は、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。

【００６５】

特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、膜結合である。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、ＩＬ－１２　ｐ３５またはＩＬ－１２　ｐ７０を含む。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、配列番号２１２に記載されるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、配列番号２１５に記載される配列を含む。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、配列番号２１５に記載される。

【００６６】

特定の実施形態では、ＦＬＴ３Ｌは、配列番号２１３に記載されるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列は、配列番号２１６に記載される配列を含む。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列は、配列番号２１６に記載される。

【００６７】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であり、（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ８Ｒ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失と、（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、（ｃ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子と、（ｄ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子と、（ｅ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子と、を含み、Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が部分欠失である。

【００６８】

特定の実施形態では、核酸は、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｈ５Ｒプロモーター、ｐＳプロモーター、またはＬＥＯプロモーターである。別の特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｈ５Ｒプロモーターである。

【００６９】

特定の実施形態では、核酸は、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、後期プロモーターである。さらなる特定の実施形態では、後期プロモーターは、配列番号５６１のヌクレオチド配列、Ｆ１７Ｒプロモーター、またはＤ１３Ｌプロモーターを含む。別のさらなる特定の実施形態では、後期プロモーターは、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む。別の実施形態では、Ｆ１７Ｒプロモーターは、配列番号５６３のヌクレオチド配列を含む。さらに別の実施形態では、Ｄ１３Ｌプロモーターは、配列番号５６２のヌクレオチド配列を含む。

【００７０】

特定の実施形態では、核酸は、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくと

も１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーター、Ｂ１９Ｒプロモーター、Ｅ３Ｌプロモーター、Ｆ１１Ｌプロモーター、またはＢ２Ｒプロモーターである。別の特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーターである。別の特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ１９Ｒプロモーターである。別の特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターは、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｂ１９Ｒプロモーターは、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｅ３Ｌプロモーターは、配列番号５６７のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｆ１１Ｌプロモーターは、配列番号５６８のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｂ２Ｒプロモーターは、配列番号５６９のヌクレオチド配列を含む。

【００７１】

いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列において、第１のヌクレオチド配列は、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２のヌクレオチド配列は、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３のヌクレオチド配列は、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。

【００７２】

特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号２１１に記載されるアミノ酸配列を含むアミノ酸配列をコードする。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号２１４に記載される配列を含む。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号２１４に記載される。

【００７３】

特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、膜結合である。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、ＩＬ－１２　ｐ３５またはＩＬ－１２　ｐ７０を含む。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、配列番号２１２に記載されるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、配列番号２１５に記載される配列を含む。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、配列番号２１５に記載される。

【００７４】

特定の実施形態では、ＦＬＴ３Ｌは、配列番号２１３に記載されるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列は、配列番号２１６に記載される配列を含む。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列は、配列番号２１６に記載される。

【００７５】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であり、（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失、ならびに任意でＢ８Ｒ遺伝子における欠失と、（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、（ｃ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子と、（ｄ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子と、（ｅ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子と、を含み、Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が部分欠失であり、核酸は、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少

なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーター、ｐＳプロモーター、またはＬＥＯプロモーターである、ヌクレオチド配列、（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、後期プロモーターである、ヌクレオチド配列、及び／または（ｉｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター、Ｂ１９Ｒプロモーター、Ｅ３Ｌプロモーター、Ｆ１１Ｌプロモーター、またはＢ２Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列をさらに含む。特定の実施形態では、核酸は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む組換えワクシニアウイルスゲノムを含む。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターは、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｂ１９Ｒプロモーターは、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｅ３Ｌプロモーターは、配列番号５６７のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｆ１１Ｌプロモーターは、配列番号５６８のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｂ２Ｒプロモーターは、配列番号５６９のヌクレオチド配列を含む。

【００７６】

特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｈ５Ｒプロモーターである。

【００７７】

特定の実施形態では、後期プロモーターは、配列番号５６１のヌクレオチド配列、Ｆ１７Ｒプロモーター、またはＤ１３Ｌプロモーターを含む。特定の実施形態では、後期プロモーターは、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む。別の実施形態では、Ｆ１７Ｒプロモーターは、配列番号５６３のヌクレオチド配列を含む。さらに別の実施形態では、Ｄ１３Ｌプロモーターは、配列番号５６２のヌクレオチド配列を含む。

【００７８】

特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ１９Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターは、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｂ１９Ｒプロモーターは、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。

【００７９】

いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２のヌクレオチド配列は、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３のヌクレオチド配列は、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。

【００８０】

特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号２１１に記載されるアミノ酸配列を含むアミノ酸配列をコードする。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号２１４に記載される配列を含む。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号２１４に記載される。

【００８１】

特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、膜結合である。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、ＩＬ－１２　ｐ３５またはＩＬ－１２　ｐ７０を含む。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、配列番号２１２に記載されるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、配列番号２１５に記載される配列を含む。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、配列番号２１５に記載さ

れる。
【００８２】
特定の実施形態では、ＦＬＴ３Ｌは、配列番号２１３に記載されるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列は、配列番号２１６に記載される配列を含む。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列は、配列番号２１６に記載される。
【００８３】
特定の実施形態では、第１の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され（すなわち、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌ遺伝子との間に存在する）、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される（すなわち、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に存在する）。特定の実施形態では、第１の導入遺伝子は、残存するＣ２Ｌワクシニア遺伝子の部分と、残存するＦ３Ｌワクシニア遺伝子の部分との間に挿入され（すなわち、残存するＣ２Ｌワクシニア遺伝子の部分と、残存するＦ３Ｌワクシニア遺伝子の部分との間に存在する）、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される（すなわち、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に存在する）。さらなる特定の実施形態では、第３の導入遺伝子は、第２の導入遺伝子の上流にある。
【００８４】
本明細書に記載の様々な実施形態及び態様のいくつかの実施形態では、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失は、Ｂ８Ｒ遺伝子配列の少なくとも５０％の欠失である。他の実施形態では、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失は、Ｂ８Ｒ遺伝子配列の少なくとも６０％の欠失である。他の実施形態では、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失は、Ｂ８Ｒ遺伝子配列の少なくとも７０％の欠失である。他の実施形態では、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失は、Ｂ８Ｒ遺伝子配列の少なくとも８０％の欠失である。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失は、Ｂ８Ｒ遺伝子配列の約７５％の欠失である。別の特定の実施形態では、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失は、Ｂ８Ｒ遺伝子配列の約８０％の欠失である。
【００８５】
本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の特定の実施形態では、組換えワクシニアウイルスゲノムは、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ株ワクシニアウイルスのゲノムに由来する。
【００８６】
本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の特定の実施形態では、組換えワクシニアウイルスゲノムは、配列番号２１０のヌクレオチド配列を含む。
【００８７】
別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であり、（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失、ならびに任意でＢ８Ｒ遺伝子における欠失と、（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、（ｃ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子と、（ｄ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子と、（ｅ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子と、を含み、Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が部分欠失であり、核酸は、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列、（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、ヌクレオチド配列、及び（ｉｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された

少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列をさらに含む。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２のヌクレオチド配列は、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３のヌクレオチド配列は、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。

【００８８】

特定の実施形態では、第１の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。特定の実施形態では、第１の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入され、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。特定の実施形態では、第１の導入遺伝子は、残存するＢ１４Ｒワクシニア遺伝子の部分と、残存するＢ２９Ｒワクシニア遺伝子の部分との間に挿入され、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。特定の実施形態では、第３の導入遺伝子は、第２の導入遺伝子の上流にある。特定の実施形態において、第３の導入遺伝子は、第２の導入遺伝子の下流にある。特定の実施形態では、核酸は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む組換えワクシニアウイルスゲノムを含む。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターは、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含む。

【００８９】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であり、（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失、ならびに任意でＢ８Ｒ遺伝子における欠失と、（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、（ｃ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、第１のヌクレオチド配列が、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第１の導入遺伝子が、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入される、第１の導入遺伝子と、（ｄ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、第２のヌクレオチド配列が、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される、第２の導入遺伝子と、（ｅ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、第３のヌクレオチド配列が、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子が、第２の導入遺伝子の上流にある、第３の導入遺伝子と、を含み、Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が部分欠失であり、核酸は、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列、（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、ヌクレオチド配列、及び（ｉｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列をさらに含む。特定の実施

形態では、核酸は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む組換えワクシニアウイルスゲノムを含む。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターは、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｂ１９Ｒプロモーターは、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。

【００９０】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であり、（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失、ならびに任意でＢ８Ｒ遺伝子における欠失と、（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、（ｃ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、第１のヌクレオチド配列が、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第１の導入遺伝子が、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入される、第１の導入遺伝子と、（ｄ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、第２のヌクレオチド配列が、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される、第２の導入遺伝子と、（ｅ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子と、を含み、Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が部分欠失であり、第３のヌクレオチド配列が、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子が、第２の導入遺伝子の下流にあり、核酸は、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列、（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、ヌクレオチド配列、及び（ｉｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列をさらに含む。特定の実施形態では、核酸は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む組換えワクシニアウイルスゲノムを含む。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターは、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｂ１９Ｒプロモーターは、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。

【００９１】

特定の実施形態では、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子のうちのいずれか１つ、２つ、または３つは、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入される（すなわち、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌ遺伝子との間に存在する）。特定の実施形態では、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子のうちのいずれか１つ、２つ、または３つは、残存するＣ２Ｌワクシニア遺伝子の部分と、残存するＦ３Ｌワクシニア遺伝子の部分との間に挿入される。

【００９２】

特定の実施形態では、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子のうちのいずれか１つ、２つ、または３つは、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される（すなわち、Ｂ８Ｒ遺伝子の遺伝子座に存在する）。

【００９３】

特定の実施形態では、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子のう

ちのいずれか１つ、２つ、または３つは、部分Ｂ１３ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される（すなわち、部分Ｂ１３ＲとＢ２９Ｒ遺伝子との間に存在する）。特定の実施形態では、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子のうちのいずれか１つ、２つ、または３つは、残存するＢ１３Ｒワクシニア遺伝子の部分と、残存するＢ２９Ｒワクシニア遺伝子の部分との間に挿入される。

【００９４】

特定の実施形態では、第１の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子の間に挿入され（すなわち、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌ遺伝子との間に存在する）、第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され（すなわち、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に存在する）、第３の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される（すなわち、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する）。特定の実施形態では、第１の導入遺伝子は、残存するＣ２Ｌワクシニア遺伝子の部分と、残存するＦ３Ｌワクシニア遺伝子の部分との間に挿入され、第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子は、残存するＢ１４Ｒワクシニア遺伝子の部分と、残存するＢ２９Ｒワクシニア遺伝子の部分との間に挿入される。

【００９５】

特定の実施形態では、第２の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子の間に挿入され（すなわち、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌ遺伝子との間に存在する）、第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され（すなわち、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に存在する）、第１の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される（すなわち、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する）。特定の実施形態では、第２の導入遺伝子は、残存するＣ２Ｌワクシニア遺伝子の部分と、残存するＦ３Ｌワクシニア遺伝子の部分との間に挿入され、第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第１の導入遺伝子は、残存するＢ１４Ｒワクシニア遺伝子の部分と、残存するＢ２９Ｒワクシニア遺伝子の部分との間に挿入される。

【００９６】

特定の実施形態では、第３の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子の間に挿入され（すなわち、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌ遺伝子との間に存在する）、第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され（すなわち、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に存在する）、第１の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される（すなわち、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する）。特定の実施形態では、第３の導入遺伝子は、残存するＣ２Ｌワクシニア遺伝子の部分と、残存するＦ３Ｌワクシニア遺伝子の部分との間に挿入され、第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第１の導入遺伝子は、残存するＢ１４Ｒワクシニア遺伝子の部分と、残存するＢ２９Ｒワクシニア遺伝子の部分との間に挿入される。

【００９７】

特定の実施形態では、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され（すなわち、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌ遺伝子との間に存在する）、第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される（すなわち、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に存在する）。特定の実施形態では、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子は、残存するＣ２Ｌワクシニア遺伝子の部分と、残存するＦ３Ｌワクシニア遺伝子の部分との間に挿入され、第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。

【００９８】

特定の実施形態では、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され（すなわち、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌ遺伝子との間に存在する）、第３の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入され

る（すなわち、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する）。特定の実施形態では、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子は、残存するＣ２Ｌワクシニア遺伝子の部分と、残存するＦ３Ｌワクシニア遺伝子の部分との間に挿入され、第３の導入遺伝子は、残存するＢ１４Ｒワクシニア遺伝子の部分と、残存するＢ２９Ｒワクシニア遺伝子の部分との間に挿入される。

【００９９】

特定の実施形態では、第３の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され（すなわち、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌ遺伝子との間に存在する）、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される（すなわち、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に存在する）。特定の実施形態では、第３の導入遺伝子は、残存するＣ２Ｌワクシニア遺伝子の部分と、残存するＦ３Ｌワクシニア遺伝子の部分との間に挿入され、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。

【０１００】

特定の実施形態では、第３の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され（すなわち、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌ遺伝子との間に存在する）、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される（すなわち、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する）。特定の実施形態では、第３の導入遺伝子は、残存するＣ２Ｌワクシニア遺伝子の部分と、残存するＦ３Ｌワクシニア遺伝子の部分との間に挿入され、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子は、残存するＢ１４Ｒワクシニア遺伝子の部分と、残存するＢ２９Ｒワクシニア遺伝子の部分との間に挿入される。

【０１０１】

特定の実施形態では、第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され（すなわち、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に存在する）、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子は、部分Ｂ１３ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される（すなわち、部分Ｂ１３ＲとＢ２９Ｒ遺伝子との間に存在する）。特定の実施形態では、第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子は、残存するＢ１３Ｒワクシニア遺伝子の部分と、残存するＢ２９Ｒワクシニア遺伝子の部分との間に挿入される。

【０１０２】

特定の実施形態では、第３の導入遺伝子は、部分Ｂ１３ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入され（すなわち、部分Ｂ１３ＲとＢ２９Ｒ遺伝子との間に存在する）、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される（すなわち、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に存在する）。特定の実施形態では、第３の導入遺伝子は、残存するＢ１３Ｒワクシニア遺伝子の部分と、残存するＢ２９Ｒワクシニア遺伝子の部分との間に挿入され、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。

【０１０３】

特定の実施形態では、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入される（すなわち、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌ遺伝子との間に存在する）。特定の実施形態では、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子は、残存するＣ２Ｌワクシニア遺伝子の部分と、残存するＦ３Ｌワクシニア遺伝子の部分との間に挿入される。

【０１０４】

特定の実施形態では、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される（すなわち、Ｂ８Ｒ遺伝子の遺伝子座に存在する）。

【０１０５】

特定の実施形態では、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子は、

部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される（すなわち、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒ遺伝子との間に存在する）。特定の実施形態では、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子は、残存するＢ１４Ｒワクシニア遺伝子の部分と、残存するＢ２９Ｒワクシニア遺伝子の部分との間に挿入される。

【０１０６】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であり、（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失、ならびに任意でＢ８Ｒ遺伝子における欠失と、（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、（ｃ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、第１のヌクレオチド配列が、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第１の導入遺伝子が、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される、第１の導入遺伝子と、（ｄ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、第２のヌクレオチド配列が、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される、第２の導入遺伝子と、（ｅ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子と、を含み、Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が部分欠失であり、第３のヌクレオチド配列が、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子が、第２の導入遺伝子の上流にあり、核酸は、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列、（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、ヌクレオチド配列、及び（ｉｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列をさらに含む。特定の実施形態では、核酸は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む組換えワクシニアウイルスゲノムを含む。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターは、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含む。

【０１０７】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であり、（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失、ならびに任意でＢ８Ｒ遺伝子における欠失と、（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、（ｃ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、第１のヌクレオチド配列が、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第１の導入遺伝子が、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される、第１の導入遺伝子と、（ｄ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、第２のヌクレオチド配列が、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２の導入

遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される、第２の導入遺伝子と、（ｅ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子と、を含み、Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が部分欠失であり、第３のヌクレオチド配列が、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子が、第２の導入遺伝子の下流にあり、核酸は、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列、（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、ヌクレオチド配列、及び（ｉｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列をさらに含む。特定の実施形態では、核酸は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む組換えワクシニアウイルスゲノムを含む。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターは、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含む。

【０１０８】

別の態様では、本明細書に提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、（ｂ）細胞傷害性Ｔリンパ球関連タンパク質４（ＣＴＬＡ－４）と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載される、第１の導入遺伝子と、（ｃ）インターロイキン１２（ＩＬ－１２）ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載される、第２の導入遺伝子と、（ｄ）ＦＭＳ様チロシンキナーゼ３リガンド（ＦＬＴ３Ｌ）をコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載される、第３の導入遺伝子と、を含む、核酸である。

【０１０９】

いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２のヌクレオチド配列は、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３のヌクレオチド配列は、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。

【０１１０】

特定の実施形態では、核酸は、抗ＣＴＬＡ－４抗体をコードする第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む。特定の実施形態では、抗ＣＴＬＡ－４抗体をコードする第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｈ５Ｒプロモーター、ｐＳプロモーター、またはＬＥＯプロモーターである。別の特定の実施形態では、抗ＣＴＬＡ－４抗体をコードする第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｈ５Ｒプロモーターである。

【０１１１】

特定の実施形態では、核酸は、ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、後期プロモーターである。さらなる特定の実施形態では、後期プロモーターは、配列番号５６１のヌクレオチド

配列、Ｆ１７Ｒプロモーター、またはＤ１３Ｌプロモーターを含む。別のさらなる特定の実施形態では、後期プロモーターは、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む。別の実施形態では、Ｆ１７Ｒプロモーターは、配列番号５６３のヌクレオチド配列を含む。さらに別の実施形態では、Ｄ１３Ｌプロモーターは、配列番号５６２のヌクレオチド配列を含む。

【０１１２】

特定の実施形態では、核酸は、ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む。特定の実施形態では、ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーター、Ｂ１９Ｒプロモーター、Ｅ３Ｌプロモーター、Ｆ１１Ｌプロモーター、またはＢ２Ｒプロモーターである。別の特定の実施形態では、ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーターである。別の特定の実施形態では、ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ１９Ｒプロモーターである。別の特定の実施形態では、ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターは、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｂ１９Ｒプロモーターは、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｅ３Ｌプロモーターは、配列番号５６７のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｆ１１Ｌプロモーターは、配列番号５６８のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｂ２Ｒプロモーターは、配列番号５６９のヌクレオチド配列を含む。

【０１１３】

別の態様では、本明細書に提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、（ｂ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載される、第１の導入遺伝子と、（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載される、第２の導入遺伝子と、（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載される、第３の導入遺伝子と、を含み、核酸が、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、をさらに含む、核酸である。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２のヌクレオチド配列は、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３のヌクレオチド配列は、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、第１の導入遺伝子は、配列番号２１０における部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。特定の実施形態では、第１の導入遺伝子は、配列番号２１０における部

分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入され、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。特定の実施形態では、第３の導入遺伝子は、第２の導入遺伝子の上流にある。特定の実施形態において、第３の導入遺伝子は、第２の導入遺伝子の下流にある。

【０１１４】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、（ｂ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、第１のヌクレオチド配列が、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入される、第１の導入遺伝子と、（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、第２のヌクレオチド配列が、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される、第２の導入遺伝子と、（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、第３のヌクレオチド配列が、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子が、第２の導入遺伝子の上流にある、第３の導入遺伝子と、を含み、核酸が、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８ＲプロモーターまたはＢ１９Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、をさらに含む、核酸である。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターが、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含み、Ｂ１９Ｒプロモーターが、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーターまたはＨ５Ｒ後期プロモーターである。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーター及びＨ５Ｒ後期プロモーターである。特定の実施形態では、Ｈ５Ｒ初期プロモーターが、配列番号５５３のヌクレオチド配列を含み、Ｈ５Ｒ後期プロモーターが、配列番号５５４のヌクレオチド配列を含む。

【０１１５】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、（ｂ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、第１のヌクレオチド配列が、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における部分Ｃ

２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入される、第１の導入遺伝子と、（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、第２のヌクレオチド配列が、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される、第２の導入遺伝子と、（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、第３のヌクレオチド配列が、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子が、第２の導入遺伝子の下流にある、第３の導入遺伝子と、を含み、核酸が、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８ＲプロモーターまたはＢ１９Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、をさらに含む、核酸である。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターが、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含み、Ｂ１９Ｒプロモーターが、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーターまたはＨ５Ｒ後期プロモーターである。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーター及びＨ５Ｒ後期プロモーターである。特定の実施形態では、Ｈ５Ｒ初期プロモーターが、配列番号５５３のヌクレオチド配列を含み、Ｈ５Ｒ後期プロモーターが、配列番号５５４のヌクレオチド配列を含む。

【０１１６】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、（ｂ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、第１のヌクレオチド配列が、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される、第１の導入遺伝子と、（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、第２のヌクレオチド配列が、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される、第２の導入遺伝子と、（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、第３のヌクレオチド配列が、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子が、第２の導入遺伝子の上流にある、第３の導入遺伝子と、を含み、核酸が、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少

なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーターまたは Ｂ１９Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、をさらに含む、核酸である。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターが、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含み、Ｂ１９Ｒプロモーターが、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーターまたはＨ５Ｒ後期プロモーターである。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーター及びＨ５Ｒ後期プロモーターである。特定の実施形態では、Ｈ５Ｒ初期プロモーターが、配列番号５５３のヌクレオチド配列を含み、Ｈ５Ｒ後期プロモーターが、配列番号５５４のヌクレオチド配列を含む。

【０１１７】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、（ｂ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、第１のヌクレオチド配列が、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される、第１の導入遺伝子と、（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、第２のヌクレオチド配列が、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される、第２の導入遺伝子と、（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、第３のヌクレオチド配列が、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子が、第２の導入遺伝子の下流にある、第３の導入遺伝子と、を含み、核酸が、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーターまたは Ｂ１９Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、をさらに含む、核酸である。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターが、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含み、Ｂ１９Ｒプロモーターが、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、第１のヌクレオ

チド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーターまたはＨ５Ｒ後期プロモーターである。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーター及びＨ５Ｒ後期プロモーターである。特定の実施形態では、Ｈ５Ｒ初期プロモーターが、配列番号５５３のヌクレオチド配列を含み、Ｈ５Ｒ後期プロモーターが、配列番号５５４のヌクレオチド配列を含む。

【０１１８】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、（ｂ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、第１のヌクレオチド配列が、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入される、第１の導入遺伝子と、（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、第２のヌクレオチド配列が、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される、第２の導入遺伝子と、（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、第３のヌクレオチド配列が、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子が、第２の導入遺伝子の上流にある、第３の導入遺伝子と、を含み、核酸が、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、ｐＳプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８ＲプロモーターまたはＢ１９Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、をさらに含む、核酸である。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターが、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含み、Ｂ１９Ｒプロモーターが、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、ｐＳのヌクレオチド配列は、配列番号５５５、配列番号５５６、または配列番号５５７のヌクレオチド配列を含む。

【０１１９】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、（ｂ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、第１のヌクレオチド配列が、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入される、第１の導入遺伝子と、（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって

、第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、第２のヌクレオチド配列が、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される、第２の導入遺伝子と、（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、第３のヌクレオチド配列が、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子が、第２の導入遺伝子の下流にある、第３の導入遺伝子と、を含み、核酸が、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、ｐＳプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８ＲプロモーターまたはＢ１９Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、をさらに含む、核酸である。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターが、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含み、Ｂ１９Ｒプロモーターが、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、ｐＳのヌクレオチド配列は、配列番号５５５、配列番号５５６、または配列番号５５７のヌクレオチド配列を含む。

【０１２０】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、（ｂ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、第１のヌクレオチド配列が、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される、第１の導入遺伝子と、（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、第２のヌクレオチド配列が、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される、第２の導入遺伝子と、（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、第３のヌクレオチド配列が、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子が、第２の導入遺伝子の上流にある、第３の導入遺伝子と、を含み、核酸が、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、ｐＳプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列

と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーターまたは
Ｂ１９Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、をさらに含む、核酸である。特定の実
施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモー
ターは、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、Ｂ
８Ｒプロモーターが、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含み、Ｂ１９Ｒプロモーター
が、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、ｐＳのヌクレオチ
ド配列は、配列番号５５５、配列番号５５６、または配列番号５５７のヌクレオチド配列
を含む。

【０１２１】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸
であって、（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み
、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド
配列と、（ｂ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配
列を含む第１の導入遺伝子であって、第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載
され、第１のヌクレオチド配列が、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア
ウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における部分Ｂ
１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される、第１の導入遺伝子と、（ｃ）Ｉ
Ｌ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であ
って、第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、第２のヌクレオチド配列
が、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあ
り、第２の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される、第２の導
入遺伝子と、（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺
伝子であって、第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、第３のヌクレオ
チド配列が、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ
方向にあり、第３の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第
３の導入遺伝子が、第２の導入遺伝子の下流にある、第３の導入遺伝子と、を含み、核酸
が、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモータ
ーを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少
なくとも１つのプロモーターが、ｐＳプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉ
）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含む
ヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも
１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターであ
る、ヌクレオチド配列と、（ｉｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少
なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列
と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーターまたは
Ｂ１９Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、をさらに含む、核酸である。特定の実
施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモー
ターは、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、Ｂ
８Ｒプロモーターが、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含み、Ｂ１９Ｒプロモーター
が、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、ｐＳのヌクレオチ
ド配列は、配列番号５５５、配列番号５５６、または配列番号５５７のヌクレオチド配列
を含む。

【０１２２】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸
であって、（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み
、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド
配列と、（ｂ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配
列を含む第１の導入遺伝子であって、第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載
され、第１のヌクレオチド配列が、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア
ウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における部分Ｃ

２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入される、第１の導入遺伝子と、（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、第２のヌクレオチド配列が、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される、第２の導入遺伝子と、（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、第３のヌクレオチド配列が、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子が、第２の導入遺伝子の上流にある、第３の導入遺伝子と、を含み、核酸が、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｆ１７Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８ＲプロモーターまたはＢ１９Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、をさらに含む、核酸である。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターが、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含み、Ｂ１９Ｒプロモーターが、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーターまたはＨ５Ｒ後期プロモーターである。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーター及びＨ５Ｒ後期プロモーターである。特定の実施形態では、Ｈ５Ｒ初期プロモーターが、配列番号５５３のヌクレオチド配列を含み、Ｈ５Ｒ後期プロモーターが、配列番号５５４のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｆ１７Ｒプロモーターのヌクレオチド配列は、配列番号５６３のヌクレオチド配列を含む。

【０１２３】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、（ｂ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、第１のヌクレオチド配列が、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入される、第１の導入遺伝子と、（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、第２のヌクレオチド配列が、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される、第２の導入遺伝子と、（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、第３のヌクレオチド配列が、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子が、第２の導入遺伝子の下流にある、第３の導入遺伝子と、を含み、核酸が、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを

含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｆ１７Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８ＲプロモーターまたはＢ１９Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、をさらに含む、核酸である。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターが、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含み、Ｂ１９Ｒプロモーターが、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーターまたはＨ５Ｒ後期プロモーターである。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーター及びＨ５Ｒ後期プロモーターである。特定の実施形態では、Ｈ５Ｒ初期プロモーターが、配列番号５５３のヌクレオチド配列を含み、Ｈ５Ｒ後期プロモーターが、配列番号５５４のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｆ１７Ｒプロモーターのヌクレオチド配列は、配列番号５６３のヌクレオチド配列を含む。

【０１２４】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、（ｂ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、第１のヌクレオチド配列が、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される、第１の導入遺伝子と、（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、第２のヌクレオチド配列が、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される、第２の導入遺伝子と、（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、第３のヌクレオチド配列が、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子が、第２の導入遺伝子の上流にある、第３の導入遺伝子と、を含み、核酸が、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｆ１７Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８ＲプロモーターまたはＢ１９Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、をさらに含む、核酸である。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターが、配列番号５６

４のヌクレオチド配列を含み、Ｂ１９Ｒプロモーターが、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーターまたはＨ５Ｒ後期プロモーターである。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーター及びＨ５Ｒ後期プロモーターである。特定の実施形態では、Ｈ５Ｒ初期プロモーターが、配列番号５５３のヌクレオチド配列を含み、Ｈ５Ｒ後期プロモーターが、配列番号５５４のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｆ１７Ｒプロモーターのヌクレオチド配列は、配列番号５６３のヌクレオチド配列を含む。

【０１２５】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、（ｂ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、第１のヌクレオチド配列が、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される、第１の導入遺伝子と、（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、第２のヌクレオチド配列が、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される、第２の導入遺伝子と、（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、第３のヌクレオチド配列が、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子が、第２の導入遺伝子の下流にある、第３の導入遺伝子と、を含み、核酸が、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｆ１７Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、をさらに含む、核酸である。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターが、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含み、Ｂ１９Ｒプロモーターが、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーターまたはＨ５Ｒ後期プロモーターである。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーター及びＨ５Ｒ後期プロモーターである。特定の実施形態では、Ｈ５Ｒ初期プロモーターが、配列番号５５３のヌクレオチド配列を含み、Ｈ５Ｒ後期プロモーターが、配列番号５５４のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｆ１７Ｒプロモーターのヌクレオチド配列は、配列番号５６３のヌクレオチド配列を含む。

【０１２６】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸

であって、（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、（ｂ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、第１のヌクレオチド配列が、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入される、第１の導入遺伝子と、（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、第２のヌクレオチド配列が、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される、第２の導入遺伝子と、（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、第３のヌクレオチド配列が、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子が、第２の導入遺伝子の上流にある、第３の導入遺伝子と、を含み、核酸が、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｅ３Ｌプロモーターである、ヌクレオチド配列と、をさらに含む、核酸である。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーターまたはＨ５Ｒ後期プロモーターである。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーター及びＨ５Ｒ後期プロモーターである。特定の実施形態では、Ｈ５Ｒ初期プロモーターが、配列番号５５３のヌクレオチド配列を含み、Ｈ５Ｒ後期プロモーターが、配列番号５５４のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｅ３Ｌプロモーターのヌクレオチド配列は、配列番号５６７のヌクレオチド配列を含む。

【０１２７】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、（ｂ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、第１のヌクレオチド配列が、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入される、第１の導入遺伝子と、（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、第２のヌクレオチド配列が、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される、第２の導入遺伝子と、（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、第３のヌクレオチド配列が、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の

導入遺伝子が、第２の導入遺伝子の下流にある、第３の導入遺伝子と、を含み、核酸が、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｅ３Ｌプロモーターである、ヌクレオチド配列と、をさらに含む、核酸である。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーターまたはＨ５Ｒ後期プロモーターである。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーター及びＨ５Ｒ後期プロモーターである。特定の実施形態では、Ｈ５Ｒ初期プロモーターが、配列番号５５３のヌクレオチド配列を含み、Ｈ５Ｒ後期プロモーターが、配列番号５５４のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｅ３Ｌプロモーターのヌクレオチド配列は、配列番号５６７のヌクレオチド配列を含む。

【０１２８】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、（ｂ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、第１のヌクレオチド配列が、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される、第１の導入遺伝子と、（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、第２のヌクレオチド配列が、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される、第２の導入遺伝子と、（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、第３のヌクレオチド配列が、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子が、第２の導入遺伝子の上流にある、第３の導入遺伝子と、を含み、核酸が、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｅ３Ｌプロモーターである、ヌクレオチド配列と、をさらに含む、核酸である。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーターまたはＨ５Ｒ後期プロモーターである。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーター及びＨ５Ｒ後期プロモーターである。特定の実施形態では、Ｈ５Ｒ初期プロモーターが、

配列番号５５３のヌクレオチド配列を含み、Ｈ５Ｒ後期プロモーターが、配列番号５５４のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｅ３Ｌプロモーターのヌクレオチド配列は、配列番号５６７のヌクレオチド配列を含む。

【０１２９】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、（ｂ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、第１のヌクレオチド配列が、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される、第１の導入遺伝子と、（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、第２のヌクレオチド配列が、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される、第２の導入遺伝子と、（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、第３のヌクレオチド配列が、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子が、第２の導入遺伝子の下流にある、第３の導入遺伝子と、を含み、核酸が、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｅ３Ｌプロモーターである、ヌクレオチド配列と、をさらに含む、核酸である。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーターまたはＨ５Ｒ後期プロモーターである。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーター及びＨ５Ｒ後期プロモーターである。特定の実施形態では、Ｈ５Ｒ初期プロモーターが、配列番号５５３のヌクレオチド配列を含み、Ｈ５Ｒ後期プロモーターが、配列番号５５４のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｅ３Ｌプロモーターのヌクレオチド配列は、配列番号５６７のヌクレオチド配列を含む。

【０１３０】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、（ｂ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、第１のヌクレオチド配列が、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入される、第１の導入遺伝子と、（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、第２のヌクレオチド配列が、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、

第２の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される、第２の導入遺伝子と、（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、第３のヌクレオチド配列が、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子が、第２の導入遺伝子の上流にある、第３の導入遺伝子と、を含み、核酸が、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、ｐＳプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｆ１７Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｅ３Ｌプロモーターである、ヌクレオチド配列と、をさらに含む、核酸である。特定の実施形態では、ｐＳプロモーターのヌクレオチド配列は、配列番号５５５、配列番号５５６、または配列番号５５７のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｆ１７Ｒプロモーターのヌクレオチド配列は、配列番号５６３のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｅ３Ｌプロモーターのヌクレオチド配列は、配列番号５６７のヌクレオチド配列を含む。

【０１３１】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、（ｂ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、第１のヌクレオチド配列が、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入される、第１の導入遺伝子と、（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、第２のヌクレオチド配列が、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される、第２の導入遺伝子と、（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、第３のヌクレオチド配列が、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子が、第２の導入遺伝子の下流にある、第３の導入遺伝子と、を含み、核酸が、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、ｐＳプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｆ１７Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｅ３Ｌプロモーターである、ヌクレオチド配列と、をさらに含む、核酸である。特定の実施形態では、ｐＳプロモーターのヌクレオチド配列は、配列番号５５５、配列番号５５６、または配列番号５５７のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｆ１７Ｒプロモーターのヌクレオチド配列は、配列番号５６３のヌクレオチド配列を

含む。特定の実施形態では、Ｅ３Ｌプロモーターのヌクレオチド配列は、配列番号５６７のヌクレオチド配列を含む。

【０１３２】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、（ｂ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、第１のヌクレオチド配列が、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される、第１の導入遺伝子と、（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、第２のヌクレオチド配列が、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される、第２の導入遺伝子と、（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、第３のヌクレオチド配列が、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子が、第２の導入遺伝子の上流にある、第３の導入遺伝子と、を含み、核酸が、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、ｐＳプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｆ１７Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｅ３Ｌプロモーターである、ヌクレオチド配列と、をさらに含む、核酸である。特定の実施形態では、ｐＳプロモーターのヌクレオチド配列は、配列番号５５５、配列番号５５６、または配列番号５５７のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｆ１７Ｒプロモーターのヌクレオチド配列は、配列番号５６３のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｅ３Ｌプロモーターのヌクレオチド配列は、配列番号５６７のヌクレオチド配列を含む。

【０１３３】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、（ｂ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、第１のヌクレオチド配列が、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される、第１の導入遺伝子と、（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、第２のヌクレオチド配列が、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される、第２の導入遺伝子と、（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、第３のヌクレオチド配列が、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ

方向にあり、第３の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子が、第２の導入遺伝子の下流にある、第３の導入遺伝子と、を含み、核酸が、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、ｐＳプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｆ１７Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｅ３Ｌプロモーターである、ヌクレオチド配列と、をさらに含む、核酸である。特定の実施形態では、ｐＳプロモーターのヌクレオチド配列は、配列番号５５５、配列番号５５６、または配列番号５５７のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｆ１７Ｒプロモーターのヌクレオチド配列は、配列番号５６３のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｅ３Ｌプロモーターのヌクレオチド配列は、配列番号５６７のヌクレオチド配列を含む。

【０１３４】

本明細書に記載の様々な実施形態及び態様のいくつかの実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。

【０１３５】

本明細書に記載の様々な実施形態及び態様のいくつかの実施形態では、核酸は、第２の導入遺伝子を含み、第２の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第２の導入遺伝子を含み、第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第２の導入遺伝子を含み、第２の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。

【０１３６】

本明細書に記載の様々な実施形態及び態様のいくつかの実施形態では、核酸は、第３の導入遺伝子を含み、第３の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第３の導入遺伝子を含み、第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第３の導入遺伝子を含み、第３の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。

【０１３７】

本明細書に記載の様々な実施形態及び態様のいくつかの実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。

【０１３８】

本明細書に記載の様々な実施形態及び態様のいくつかの実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。

【０１３９】

本明細書に記載の様々な実施形態及び態様のいくつかの実施形態では、核酸は、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子を含み、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子を含み、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子を含み、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。

【０１４０】

本明細書に記載の様々な実施形態及び態様のいくつかの実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子を含み、第２の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第１の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第２の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子を含み、第２の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第１の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子を含み、第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第１の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。

【０１４１】

本明細書に記載の様々な実施形態及び態様のいくつかの実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子を含み、第３の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第１の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子を含み、第３の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第１の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子を含み、第３

の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第１の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子を含み、第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第１の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。

【０１４２】

本明細書に記載の様々な実施形態及び態様のいくつかの実施形態では、核酸は、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子を含み、第２の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子を含み、第３の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子を含み、第３の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第３の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子を含み、第２の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第２の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子を含み、第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第２の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。

【０１４３】

本明細書に記載の様々な実施形態及び態様のいくつかの実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。

【０１４４】

本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子を含み、第２の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核

酸は、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子を含み、第３の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子を含み、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第１の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子を含み、第２の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第３の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第２の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子を含み、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第１の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子を含み、第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子を含み、第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第

３の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第２の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子を含み、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第１の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。

【０１４５】

本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第２の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子を含み、第２の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第１の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子を含み、第３の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第１の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第２の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子を含み、第３の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第１の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。

【０１４６】

本明細書に記載の様々な実施形態及び態様では、核酸は、配列番号２１０のヌクレオチド配列を含み、部分Ｃ２Ｌ及びＦ３Ｌワクシニア遺伝子は、配列番号２１０における部分Ｃ２Ｌ及びＦ３Ｌワクシニア遺伝子である。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様では、核酸は、配列番号２１０のヌクレオチド配列を含み、部分Ｂ１４Ｒ及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子は、配列番号２１０の部分Ｂ１４Ｒ及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子である。

【０１４７】

一態様では、本明細書で提供されるのは、本明細書に記載の核酸を含むウイルスである。

【０１４８】

一態様では、提供されるのは、本明細書に開示される核酸またはウイルスを含むパッケージング細胞株である。

【０１４９】

一態様では、本明細書に提供されるのは、本明細書に開示されるウイルスと、生理学的に許容される担体と、を含む薬学的組成物である。

【０１５０】
一態様では、提供されるのは、哺乳動物患者におけるがんを治療する方法であり、該方法は、治療有効量の本明細書に開示されるようなウイルスを該患者に投与することを含む。別の態様では、提供されるのは、哺乳動物患者におけるがんを治療する方法であり、該方法は、治療有効量の本明細書に開示されるような薬学的組成物を該患者に投与することを含む。いくつかの実施形態では、哺乳動物患者は、ヒト患者である。
【０１５１】
いくつかの実施形態では、ウイルスは、プライム：ブースト治療において刺激として使用される。いくつかの実施形態では、ウイルスは、プライム：ブースト治療における追加免疫として使用される。
【０１５２】
いくつかの実施形態では、哺乳動物患者は、がんを有する。例えば、いくつかの実施形態では、がんは、白血病、リンパ腫、肝臓癌、骨癌、肺癌、脳癌、膀胱癌、胃腸癌、乳癌、心臓癌、子宮頸癌、子宮癌、頭頸部癌、胆嚢癌、喉頭癌、口唇及び口腔癌、眼癌、黒色腫、膵臓癌、前立腺癌、大腸癌、精巣癌、ならびに喉癌からなる群から選択される。
【０１５３】
いくつかの実施形態では、がんは、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、副腎皮質癌、ＡＩＤＳ関連リンパ腫、原発性ＣＮＳリンパ腫、肛門癌、虫垂癌、星状細胞腫、異型奇形／ラブドイド腫瘍、基底細胞癌、胆管癌、肝外癌、ユーイング肉腫ファミリー、骨肉腫及び悪性線維性組織球腫、中枢神経系胚性腫瘍、中枢神経系胚細胞腫瘍、頭蓋咽頭腫、上衣腫、気管支腫瘍、バーキットリンパ腫、カルチノイド腫瘍、原発性リンパ腫、脊索腫、慢性骨髄増殖性腫瘍、結腸癌、肝外胆管癌、非浸潤性乳管癌（ＤＣＩＳ）、子宮内膜癌、上衣腫、食道癌、嗅神経芽細胞腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、卵管癌、骨の線維性組織球腫、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、精巣胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛性疾患、神経膠腫、小児脳幹神経膠腫、有毛細胞白血病、肝細胞癌、ランゲルハンス細胞組織球症、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、膵島細胞腫瘍、膵臓神経内分泌腫瘍、ウィルムス腫瘍及び他の小児腎臓腫瘍、ランゲルハンス細胞組織球症、小細胞肺癌、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、眼内黒色腫、メルケル細胞癌、中皮腫、転移性頸部扁平上皮癌、正中線管癌、多発性内分泌腺腫症候群、多発性骨髄腫／形質細胞新生物、骨髄異形成症候群、鼻腔及び副鼻腔癌、鼻咽頭癌、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、上皮性卵巣癌、胚細胞卵巣癌、低悪性度卵巣癌、膵臓神経内分泌腫瘍、乳頭腫症、傍神経節腫、副鼻腔及び鼻腔癌、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、褐色細胞腫、下垂体腫瘍、胸膜肺芽腫、原発性腹膜癌、直腸癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺癌、カポジ肉腫、横紋筋肉腫、セザリー症候群、小腸癌、軟部肉腫、喉癌、胸腺腫及び胸腺癌、甲状腺癌、腎盂及び尿管の移行上皮癌、尿道癌、子宮内膜癌、子宮肉腫、膣癌、外陰癌、ならびにワルデンストレームマクログロブリン血症からなる群から選択される。
【０１５４】
いくつかの実施形態では、提供される方法は、該患者に免疫チェックポイント阻害剤を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、ＯＸ４０リガンド、ＩＣＯＳリガンド、抗ＣＤ４７抗体またはその抗原結合断片、抗ＣＤ４０／ＣＤ４０Ｌ抗体またはその抗原結合断片、抗Ｌａｇ３抗体またはその抗原結合断片、抗ＣＴＬＡ－４抗体またはその抗原結合断片、抗ＰＤ－Ｌ１抗体またはその抗原結合断片、抗ＰＤ１抗体またはその抗原結合断片、及び抗Ｔｉｍ－３抗体またはその抗原結合断片からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、抗ＰＤ１抗体もしくはその抗原結合断片、または抗ＣＴＬＡ－４抗体もしくはその抗原結合断片である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、抗ＰＤ１抗体またはその抗原結合断片である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、抗ＰＤ－Ｌ１抗体またはその抗原結合断片である。いくつかの実施形態では、免疫チ

ェックポイント阻害剤は、抗ＰＤ１もしくは抗ＰＤ－Ｌ１抗体またはその抗原結合断片である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、抗ＣＴＬＡ－４抗体またはその抗原結合断片である。

【０１５５】

いくつかの実施形態では、提供される方法は、該患者にインターロイキンを投与することをさらに含む。

【０１５６】

いくつかの実施形態では、該インターロイキンは、ＩＬ－１アルファ、ＩＬ－１ベータ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－７、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２　ｐ３５、ＩＬ－１２　ｐ４０、ＩＬ－１２　ｐ７０、ＩＬ－１５、ＩＬ－１８、ＩＬ－２１、及びＩＬ－２３からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、インターロイキンは、ＩＬ－１２　ｐ３５、ＩＬ－１２　ｐ４０、及びＩＬ－１２　ｐ７０からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、インターロイキンは、膜結合である。

【０１５７】

いくつかの実施形態では、方法は、該患者にインターフェロンを投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、インターフェロンは、ＩＦＮ－アルファ、ＩＦＮ－ベータ、ＩＦＮ－デルタ、ＩＦＮ－イプシロン、ＩＦＮ－タウ、ＩＦＮ－オメガ、ＩＦＮ－ゼータ、及びＩＦＮ－ガンマからなる群から選択される。

【０１５８】

いくつかの実施形態では、提供される方法は、該患者にサイトカインを投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、サイトカインは、ＴＮＦスーパーファミリーメンバータンパク質である。いくつかの実施形態では、ＴＮＦスーパーファミリーメンバータンパク質は、ＴＲＡＩＬ、Ｆａｓリガンド、ＬＩＧＨＴ（ＴＮＦＳＦ－１４）、ＴＮＦ－アルファ、及び４－１ＢＢリガンドからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、サイトカインは、ＧＭ－ＣＳＦ、Ｆｌｔ３リガンド、ＣＤ４０リガンド、ＴＧＦ－ベータ、ＶＥＧＦ－Ｒ２、及びｃＫｉｔからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、サイトカインは、Ｆｌｔ３リガンドである。

【０１５９】

一態様では、本明細書に開示される核酸またはウイルスと、宿主細胞において該核酸または該ウイルスを発現するように該キットの使用者に指示する添付文書と、を含むキットが提供される。

【０１６０】

一態様では、本明細書に開示されるウイルスと、がんを有する哺乳動物患者に治療有効量の該ウイルスを投与し、それによって該がんを治療するように使用者に指示する添付文書と、を含むキットが提供される。いくつかの実施形態では、哺乳動物患者は、ヒト患者である。

【０１６１】

３．１．定義

本明細書で使用される場合、「約」という用語は、記載される値を１０％上回らないまたは下回らない値を指す。例えば、「約５ｎＭ」という用語は、４．５ｎＭ～５．５ｎＭの範囲を示す。

【０１６２】

本明細書で使用される場合、「抗体」（Ａｂ）という用語は、特定の抗原と特異的に結合するか、または特定の抗原と免疫学的に反応する免疫グロブリン分子を指し、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヘテロ複合抗体（例えば、二重、三重、及び四重特異的抗体、ダイアボディ、トリアボディ、及びテトラボディ）、ならびに例えば、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆａｂ、Ｆｖ、ｒＩｇＧ、及びｓｃＦｖ断片を含む抗体の抗原結合断片を含むがこれらに限定されない、ポリクローナル、モノクローナル、遺伝子操作及びその他の方法で修飾された形態の抗体を含む。さらに、別段の指示がない限り、「モノクローナル抗体」（ｍＡｂ）という用語は、無傷分子、ならびに標的タンパク質と特異的に結合することができる抗

体断片（例えば、Ｆａｂ及びＦ（ａｂ’）２断片など）の両方を含むことを意図する。Ｆａｂ及びＦ（ａｂ’）２断片は、無傷抗体のＦｃ断片を欠き、動物の循環からより迅速に除去され、無傷抗体よりも少ない非特異的組織結合を有し得る（Ｗａｈｌ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｎｕｃｌ．Ｍｅｄ．２４：３１　６，１　９８３を参照されたく、参照により本明細書に組み込まれる）。

【０１６３】

本明細書で使用される「抗原結合断片」という用語は、標的抗原と特異的に結合する能力を保持する抗体の１つ以上の断片を指す。抗体の抗原結合機能は、全長抗体の断片によって実行され得る。抗体断片は、Ｆａｂ、Ｆ（ａｂ’）２、ｓｃＦｖ、ＳＭＩＰ、ダイアボディ、トリアボディ、アフィボディ、ナノボディ、アプタマー、またはドメイン抗体であり得る。抗体の「抗原結合断片」という用語に包含される結合断片の例には、これらに限定されないが、（ｉ）Ｆａｂ断片、ＶＬ、ＶＨ、ＣＬ、及びＣＨ１ドメインからなる一価断片、（ｉｉ）Ｆ（ａｂ’）２断片、ヒンジ領域でジスルフィド架橋によって連結された２つのＦａｂ断片を含む二価断片、（ｉｉｉ）ＶＨ及びＣＨ１ドメインからなるＦｄ断片、（ｉｖ）抗体の単一アームのＶＬ及びＶＨドメインからなるＦｖ断片、（ｖ）ＶＨ及びＶＬドメインを含むｄＡｂ、（ｖｉ）ＶＨドメインからなるｄＡｂ断片（Ｗａｒｄ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ　３４１：５４４－５４６，１　９８９）、（ｖｉｉ）ＶＨまたはＶＬドメインからなるｄＡｂ、（ｖｉｉｉ）単離された相補性決定領域（ＣＤＲ）、及び（ｉｘ）任意に合成リンカーによって連結され得る２つ以上の単離されたＣＤＲの組み合わせが含まれる。さらに、Ｆｖ断片の２つのドメイン、ＶＬ及びＶＨは、別個の遺伝子によってコードされるが、組換え方法を使用して、それらを、ＶＬ及びＶＨ領域が対合して一価の分子を形成する単一のタンパク質鎖として作製することを可能にするリンカーによって連結することができる（単鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）として知られている；例えば、Ｂｉｒｄ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ　２４２：４２３－４２６，１９８８、及びＨｕｓｔｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　８５：５８７９－５８８３，１９８８を参照されたい）。これらの抗体断片は、当業者に知られている従来の技法を使用して得ることができ、断片は、無傷抗体と同様の方法で有用性についてスクリーニングすることができる。抗原結合断片は、組換えＤＮＡ技法、無傷免疫グロブリンの酵素的もしくは化学的切断、またはいくつかの実施形態では、当該技術分野で既知の化学ペプチド合成手順によって産生され得る。

【０１６４】

本明細書で使用される場合、「二重特異性抗体」という用語は、少なくとも２つの異なる抗原に対する結合特異性を有するモノクローナル、しばしばヒトまたはヒト化抗体を指す。

【０１６５】

本明細書で使用される場合、「細胞」、「細胞株」、及び「細胞培養」という用語は、互換的に使用され得る。これらの用語の全てはまた、あらゆる後世であるそれらの子孫も含む。すべての子孫は、意図的または不用意な変異に起因して同一ではない可能性があることを理解されたい。

【０１６６】

本明細書で使用される場合、「キメラ」抗体という用語は、ラットまたはマウスなどの１つの供給源生物の免疫グロブリンに由来する可変配列、及び異なる生物（例えば、ヒト）の免疫グロブリンに由来する定常領域を有する抗体を指す。キメラ抗体を産生する方法は、当該技術分野で既知である。例えば、Ｍｏｒｒｉｓｏｎ，１９８５，Ｓｃｉｅｎｃｅ　２２９（４７１９）：１２０２－７、Ｏｉ　ｅｔ　ａｌ．，１９８６，ＢｉｏＴｅｃｈｎｉｑｕｅｓ　４：２１４－２２１、Ｇｉｌｌｉｅｓ　ｅｔ　ａｌ．，１９８５，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ　１２５：１９１－２０２、米国特許第５，８０７，７１５号、同第４，８１６，５６７号、及び同第４，８１６，３９７号を参照されたく、参照により本明細書に組み込まれる。

【０１６７】

本明細書で使用される場合、「相補性決定領域」（ＣＤＲ）という用語は、軽鎖及び重鎖可変ドメインの両方に見られる超可変領域を指す。可変ドメインのより高度に保存された部分は、フレームワーク領域（ＦＲ）と称される。当該技術分野で理解されるように、抗体の超可変領域を画定するアミノ酸位置は、文脈及び当該技術分野で既知の様々な定義に応じて変化することができる。可変ドメイン内のいくつかの位置は、ハイブリッド超可変位置とみなされてもよく、その点、これらの位置は、１つの基準セットの下で超可変領域内にあるとみなされ得る一方で、異なる基準セットの下で超可変領域の外にあるとみなされ得る。これらの位置のうちの１つ以上は、伸長超可変領域において見出すこともできる。天然重鎖及び軽鎖の可変ドメインはそれぞれ、主にβシート構成を採用し、３つのＣＤＲによって接続され、βシート構造を接続し、場合によってはその一部を形成するループを形成する４つのフレームワーク領域を含む。各鎖におけるＣＤＲは、ＦＲ１－ＣＤＲ１－ＦＲ２－ＣＤＲ２－ＦＲ３－ＣＤＲ３－ＦＲ４の順序でＦＲ領域によって近接して一緒に保持され、他の抗体鎖由来のＣＤＲと共に、抗体の標的結合部位の形成に寄与する（Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ．１９８７、参照により本明細書に組み込まれる）。

【０１６８】

本明細書で使用される場合、免疫グロブリンアミノ酸残基の番号付けは、別途示されない限り、Ｋａｂａｔらの免疫グロブリンアミノ酸残基番号付けシステムに従って行われる。

【０１６９】

本明細書で使用される場合、「保存的変異」、「保存的置換」、または「保存的アミノ酸置換」という用語は、極性、静電荷、及び立体体積などの類似の物理化学的特性を示す１つ以上の異なるアミノ酸に対する１つ以上のアミノ酸の置換を指す。これらの特性を、以下の表１の２０個の天然アミノ酸の各々について要約した。この表から、保存的アミノ酸ファミリーには、（ｉ）Ｇ、Ａ、Ｖ、Ｌ、及びＩ；（ｉｉ）Ｄ及びＥ；（ｉｉｉ）Ｃ、Ｓ、及びＴ；（ｉｖ）Ｈ、Ｋ、及びＲ；（ｖ）Ｎ及びＱ；ならびに（ｖｉ）Ｆ、Ｙ、及びＷが含まれることが理解される。したがって、保存的変異または置換は、同じアミノ酸ファミリーのメンバーに対して１つのアミノ酸を置換するものである（例えば、Ｔｈｒに対するＳｅｒまたはＡｒｇに対するＬｙｓの置換）。

【表１】

表1. 天然に存在するアミノ酸の代表的な物理化学的性質

アミノ酸	3文字コード	1文字コード	側鎖極性	生理学的pH(7. 4)での静電特性	立体的体積†
アラニン	Ala	A	非極性	中性	小
アルギニン	Arg	R	極性	カチオン性	大
アスパラギン	Asn	N	極性	中性	中
アスパラギン酸	Asp	D	極性	アニオン性	中
システイン	Cys	C	非極性	中性	中
グルタミン酸	Glu	E	極性	アニオン性	中
グルタミン	Gln	Q	極性	中性	中
グリシン	Gly	G	非極性	中性	小
ヒスチジン	His	H	極性	PH7. 4で平衡にある中性及びカチオン性の両方の形態	大
イソロイシン	Ile	I	非極性	中性	大
ロイシン	Leu	L	非極性	中性	大
リジン	Lys	K	極性	カチオン性	大
メチオニン	Met	M	非極性	中性	大
フェニルアラニン	Phe	F	非極性	中性	大
プロリン	Pro	P	非極性	中性	中
セリン	Ser	S	極性	中性	小
スレオニン	Thr	T	極性	中性	中
トリプトファン	Trp	W	非極性	中性	巨大
チロシン	Tyr	Y	極性	中性	大
バリン	Val	V	非極性	中性	中

†A^3の体積に基づく:50～100は小、100～150は中、150～200は大、及び＞200は巨大

【０１７０】

本明細書で使用される場合、「欠失する」、「欠失」などの用語は、遺伝子もしくはそれに関連する、またはそれに作動可能に連結されて遺伝子（例えば、プロモーターまたはエンハンサー要素などの転写因子結合部位）を除去するか、さもなければ遺伝子を機能しないようにする調節要素への修飾を指す。本明細書に記載の例示的な欠失には、標的遺伝子の開始コドンから終止コドンまでの、目的の遺伝子をコードする核酸全体の除去が含まれる。本明細書に記載の欠失の他の例には、部分的に欠失した標的遺伝子の発現時に、生成物（例えば、ＲＮＡ転写産物、タンパク質産物、または制御性ＲＮＡ）が機能しないか、または標的遺伝子の野生型形態よりも機能しにくいように、標的遺伝子をコードする核酸の一部（例えば、１つ以上のコドン、またはその一部、例えば、単一のヌクレオチド欠失）の除去することが含まれる。本明細書に記載の例示的な欠失には、対象遺伝子に関連す

る制御性要素（複数可）の全てまたは一部、例えば標的遺伝子の発現を制御するプロモーター及び／またはエンハンサー核酸の全てまたは一部の除去が含まれる。

【０１７１】

特定の実施形態では、本開示に記載される組換えワクシニアウイルスゲノムは、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ８Ｒ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｂ２０Ｒ、Ｂ２１Ｒ（３’ＩＴＲにおける）、Ｂ２２Ｒ（３’ＩＴＲにおける）、Ｂ２３Ｒ（３’ＩＴＲにおける）、Ｂ２４Ｒ（３’ＩＴＲにおける）、Ｂ２５Ｒ（３’ＩＴＲにおける）、Ｂ２６Ｒ（３’ＩＴＲにおける）、Ｂ２７Ｒ（３’ＩＴＲにおける）、Ｂ２８Ｒ（３’ＩＴＲにおける）、及びＢ２９Ｒ（３’ＩＴＲにおける）の遺伝子のうちの１つ以上における欠失を含む。特定の実施形態では、本開示に記載される組換えワクシニアウイルスゲノムは、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ８Ｒ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失と、３’ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、を含む。特定の実施形態では、本開示に記載される組換えワクシニアウイルスゲノムは、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｂ２０Ｒ、Ｂ２０Ｒ、Ｂ２１Ｒ（３’ＩＴＲにおける）、Ｂ２２Ｒ（３’ＩＴＲにおける）、Ｂ２３Ｒ（３’ＩＴＲにおける）、Ｂ２４Ｒ（３’ＩＴＲにおける）、Ｂ２５Ｒ（３’ＩＴＲにおける）、Ｂ２６Ｒ（３’ＩＴＲにおける）、Ｂ２７Ｒ（３’ＩＴＲにおける）、Ｂ２８Ｒ（３’ＩＴＲにおける）、及びＢ２９Ｒ（３’ＩＴＲにおける）の遺伝子のうちの１つ以上における欠失を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失をさらに含む。

【０１７２】

いくつかの実施形態では、遺伝子欠失は、遺伝子の配列全体を除去する。他の実施形態において、遺伝子欠失は、部分欠失、すなわち、遺伝子の配列の一部を除去するものである。一実施形態では、遺伝子欠失は、遺伝子の配列の少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％を除去する部分欠失である。一実施形態では、遺伝子欠失は、遺伝子のタンパク質コード配列の少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、または少なくとも９０％を除去する部分欠失である。他の実施形態では、遺伝子欠失は、遺伝子の配列の１００％を除去する。さらに他の実施形態では、遺伝子欠失は、遺伝子のタンパク質コード配列の１００％を除去する。一実施形態では、遺伝子欠失は、遺伝子の配列の少なくとも５０、少なくとも１００、少なくとも２００、少なくとも３００、少なくとも４００、少なくとも５００、少なくとも６００、少なくとも７００、少なくとも８００、少なくとも９００、または少なくとも１０００ヌクレオチドを除去する。別の実施形態では、遺伝子欠失は、遺伝子の配列の少なくとも５０、少なくとも１００、少なくとも２００、少なくとも３００、少なくとも４００、少なくとも５００、少なくとも６００、少なくとも７００、少なくとも８００、少なくとも９００、または少なくとも１０００ヌクレオチドを除去する部分欠失である。特定の実施形態では、遺伝子における部分欠失は、部分遺伝子をもたらす。

【０１７３】

本明細書で使用される場合、「誘導体化抗体」という用語は、単離された抗体に天然ではない残基を切断または化学部分を付加するように化学反応によって修飾される抗体を指す。誘導体化抗体は、グリコシル化、アセチル化、ペグ化、リン酸化、アミド化、既知の化学的保護／遮断基の付加による誘導体化、タンパク質分解切断、細胞リガンドまたは他のタンパク質との結合によって得ることができる。様々な化学修飾のうちのいずれかは、限

定されないが、確立された手順を使用して、特定の化学切断、アセチル化、ホルミル化、ツニカマイシンの代謝合成などを含む、既知の技術によって実行することができる。加えて、誘導体は、例えば、アンバー抑制技術を使用して、１つ以上の非天然アミノ酸を含有することができる（例えば、米国特許第６，９６４，８５９号を参照されたく、参照により本明細書に組み込まれる）。

【０１７４】

本明細書で使用される場合、「ダイアボディ」という用語は、２つのポリペプチド鎖を含む二価抗体を指し、各ポリペプチド鎖は、同じペプチド鎖上のＶＨ及びＶＬドメインの分子内会合を可能にするには短すぎるリンカー（例えば、５つのアミノ酸からなるリンカー）によって連結されたＶＨ及びＶＬドメインを含む。この構成は、ホモ二量体構造を形成するために、各ドメインを別のポリペプチド鎖上の相補的ドメインと対合させる。したがって、「トリアボディ」という用語は、３つのペプチド鎖を含む三価抗体を指し、これらの各々は、同じペプチド鎖内のＶＨドメイン及びＶＬドメインの分子内会合を可能にするために極めて短いリンカー（例えば、１～２アミノ酸からなるリンカー）によって連結された１つのＶＨドメイン及び１つのＶＬドメインを含む。それらの天然構造に折り畳むために、このように構成されるペプチドは典型的には、適切な折り畳みを可能にするために隣接するペプチド鎖のＶＨ及びＶＬドメインを互いに空間的に近位に配置するように三量体化する（Ｈｏｌｌｉｇｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　９０：６４４４－４８，１９９３を参照されたく、参照により本明細書に組み込まれる）。

【０１７５】

本明細書で使用される場合、「二重可変ドメイン免疫グロブリン」（「ＤＶＤ－Ｉｇ」）は、リンカーを介して２つのモノクローナル抗体の標的結合可変ドメインを組み合わせて、四価の二重標的化単剤を作製する抗体を指す。（Ｇｕ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｅｔｈ．Ｅｎｚｙｍｏｌ．，５０２：２５－４１，２０１２、参照により本明細書に組み込まれる）。

【０１７６】

本明細書で使用される場合、「内因性」という用語は、特定の生物（例えば、ヒト）または生物内の特定の位置（例えば、器官、組織、またはヒト細胞などの細胞）に天然に見出される分子（例えば、ポリペプチド、核酸、または補因子）を記載する。

【０１７７】

本明細書で使用される場合、「外因性」という用語は、特定の生物（例えば、ヒト）または生物内の特定の位置（例えば、器官、組織、またはヒト細胞などの細胞）に天然に見出されない分子（例えば、ポリペプチド、核酸、または補因子）を記載する。外因性物質には、外部供給源から生物に、またはそこから抽出された培養物質に提供されるものが含まれる。

【０１７８】

本明細書で使用される場合、「フレームワーク領域」または「ＦＷ領域」という用語は、ＣＤＲと隣接するアミノ酸残基を含む。ＦＷ領域残基は、とりわけ、例えば、ヒト抗体、げっ歯類由来抗体（例えば、マウス抗体）、ヒト化抗体、霊長類化抗体、キメラ抗体、抗体断片（例えば、Ｆａｂ断片）、一本鎖抗体断片（例えば、ｓｃＦｖ断片）、抗体ドメイン、及び二重特異性抗体に存在し得る。

【０１７９】

本明細書で使用される場合、「ヘテロ特異性抗体」という用語は、少なくとも２つの異なる抗原に対する結合特異性を有するモノクローナル、好ましくはヒトまたはヒト化抗体を指す。従来、ヘテロ特異性抗体の組換え産生は、２つの免疫グロブリン重鎖－軽鎖対の共発現に基づき、２つの重鎖は異なる特異性を有する（Ｍｉｌｓｔｅｉｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ　３０５：５３７，１　９８３）。同様の手順が、例えば、ＷＯ９３／０８８２９、米国特許第６，２１０，６６８号、同第６，１９３，９６７号、同第６，１３２，９９２号、同第６，１０６，８３３号、同第６，０６０，２８５号、同第６，０３７，４５３号、同第６，０１０，９０２号、同第５，９８９，５３０号、同第５，９５９，０

８４号、同第５，９５９，０８３号、同第５，９３２，４４８号、同第５，８３３，９８５号、同第５，８２１，３３３号、同第５，８０７，７０６号、同第５，６４３，７５９号、同第５，６０１，８１９号、同第５，５８２，９９６号、同第５，４９６，５４９号、同第４，６７６，９８０号、ＷＯ９１／００３６０、ＷＯ９２／００３７３、ＥＰ０３０８９、Ｔｒａｕｎｅｃｋｅｒ ｅｔ ａｌ．，ＥＭＢＯ Ｊ．１０：３６５５（１９９１）、Ｓｕｒｅｓｈ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ １２１：２１０（１９８６）に開示され、参照により本明細書に組み込まれる。異種特異性抗体は、Ｋｌｅｉｎ ｅｔ ａｌ．，ｍＡｂｓ ４（６）：６５３－６６３，２０１２に記載されるように、多重特異性抗体における正しい鎖会合を強制するＦｃ変異が含まれ得、参照により本明細書に組み込まれる。

【０１８０】

本明細書で使用される場合、「ヒト抗体」という用語は、タンパク質の実質的に全ての部分（例えば、ＣＤＲ、フレームワーク、C_L、C_Hドメイン（例えば、C_H1、C_H2、C_H3）、ヒンジ、（V_L、V_H））は、わずかな配列変化または変動のみを有するヒトにおいて実質的に非免疫原性である抗体を指す。ヒト抗体は、ヒト細胞において（例えば、組換え発現によって）、または機能的に再配列されたヒト免疫グロブリン（例えば、重鎖及び／または軽鎖）遺伝子を発現することができる非ヒト動物もしくは原核もしくは真核細胞によって産生され得る。さらに、ヒト抗体が一本鎖抗体である場合、それは天然ヒト抗体には見られないリンカーペプチドを含むことができる。例えば、Ｆｖは、重鎖の可変領域と軽鎖の可変領域とを接続する、２～約８個のグリシンまたは他のアミノ酸残基などのリンカーペプチドを含むことができる。かかるリンカーペプチドは、ヒト起源であると見なされる。ヒト抗体は、ヒト免疫グロブリン配列に由来する抗体ライブラリを使用するファージディスプレイ方法を含む、当該技術分野で既知の様々な方法によって作製することができる。米国特許第４，４４４，８８７号及び同第４，７１６，１１１号、ならびにＰＣＴ公開第ＷＯ１９９８／４６６４５号、同第ＷＯ１９９８／５０４３３号、同第ＷＯ１９９８／２４８９３号、同第ＷＯ１９９８／１６６５４号、同第ＷＯ１９９６／３４０９６号、同第ＷＯ１９９６／３３７３５号、及び同第ＷＯ１９９１／１０７４１号を参照されたく、参照により本明細書に組み込まれる。ヒト抗体は、機能的な内因性免疫グロブリンを発現することができないが、ヒト免疫グロブリン遺伝子を発現することができるトランスジェニックマウスを使用して産生することもできる。例えば、ＰＣＴ公開第ＷＯ９８／２４８９３号、同第ＷＯ９２／０１０４７号、同第ＷＯ９６／３４０９６号、同第ＷＯ９６／３３７３５号、米国特許第５，４１３，９２３号、同第５，６２５，１２６号、同第５，６３３，４２５号、同第５，５６９，８２５号、同第５，６６１，０１６号、同第５，５４５，８０６号、同第５，８１４，３１８号、同第５，８８５，７９３号、同第５，９１６，７７１号、及び同第５，９３９，５９８号を参照されたく、参照により本明細書に組み込まれる。

【０１８１】

本明細書で使用される場合、「ヒト化」抗体という用語は、非ヒト免疫グロブリンに由来する最小配列を含む、キメラ免疫グロブリン、免疫グロブリン鎖またはその断片（例えば、Ｆｖ、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$、または抗体の他の標的結合サブドメイン）である非ヒト（例えば、マウス）抗体の形態を指す。一般に、ヒト化抗体は、少なくとも１つ、典型的には２つの可変ドメインの実質的に全てを含み、ＣＤＲ領域の全てまたは実質的に全てが、非ヒト免疫グロブリンの領域に対応するであろう。ＦＲ領域の全てまたは実質的に全てはまた、ヒト免疫グロブリン配列のものであり得る。ヒト化抗体はまた、免疫グロブリン定常領域（Ｆｃ）の少なくとも一部、典型的にはヒト免疫グロブリンコンセンサス配列の一部を含み得る。抗体ヒト化の方法は、当該技術分野で既知である。例えば、Ｒｉｅｃｈｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３３２：３２３－７，１９８８、米国特許第５，５３０，１０１号、同第５，５８５，０８９号、同第５，６９３，７６１号、同第５，６９３，７６２号、及び同第６，１８０，３７０号、Ｑｕｅｅｎ ｅｔ ａｌ、ＥＰ２３９４００、ＰＣＴ公開第ＷＯ９１／０９９６７号、米国特許第５，２２５，５

３９号、ＥＰ５９２１０６、ならびにＥＰ５１９５９６を参照されたく、参照により本明細書に組み込まれる。

【０１８２】

本明細書で使用される場合、「モノクローナル抗体」という用語は、それが産生される方法ではなく、任意の真核、原核、またはファージクローンを含む単一のクローンに由来する抗体を指す。

【０１８３】

本明細書で使用される場合、「多重特異性抗体」という用語は、２つ以上の標的抗原に対する親和性を示す抗体を指す。多重特異性抗体は、完全免疫グロブリン分子と同様の構造を有し得、Ｆｃ領域、例えばＩｇＧ　Ｆｃ領域を含む。かかる構造は、これらに限定されないが、ＩｇＧ－Ｆｖ、ＩｇＧ－（ｓｃＦｖ）２、ＤＶＤ－Ｉｇ、（ｓｃＦｖ）２－（ｓｃＦｖ）２－Ｆｃ、及び（ｓｃＦｖ）２－Ｆｃ－（ｓｃＦｖ）２を含むことができる。ＩｇＧ－（ｓｃＦｖ）２の事例では、ｓｃＦｖは、重鎖または軽鎖のいずれかのＮ末端またはＣ末端のいずれかと結合することができる。例示的な多重特異性分子は、Ｋｏｎｔｅｒｍａｎｎ，２０１２，ｍＡｂｓ　４（２）：１８２－１９７、Ｙａｚａｋｉ　ｅｔ　ａｌ．，２０１３，Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ，Ｄｅｓｉｇｎ　＆　Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ　２６（３）：１　８７－１　９３、及びＧｒｏｔｅ　ｅｔ　ａｌ．，２０１２，ｉｎ　Ｐｒｏｅｔｚｅｌ　＆　Ｅｂｅｒｓｂａｃｈ（ｅｄｓ．），Ａｎｔｉｂｏｄｙ　Ｍｅｔｈｏｄｓ　ａｎｄ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ，Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ　ｖｏｌ．９０１，ｃｈａｐｔｅｒ　１６：２４７－２６３により概説されており、参照により本明細書に組み込まれる。Ｆｃ領域を欠き、抗体または抗体断片を組み込むことができる例示的な多重特異性分子には、ｓｃＦｖ二量体（ダイアボディ）、三量体（トリアボディ）、及び四量体（テトラボディ）、Ｆａｂ二量体（接着ポリペプチドまたはタンパク質ドメインによる複合体）、ならびにＦａｂ三量体（化学的に複合される）が含まれ、Ｈｕｄｓｏｎ　ａｎｄ　Ｓｏｕｒｉａｕ，２００３，Ｎａｔｕｒｅ　Ｍｅｄｉｃｉｎｅ　９：１２９－１３４に記載され、参照により本明細書に組み込まれる。

【０１８４】

本明細書で使用される場合、「パーセント（％）配列同一性」という用語は、配列を整列させ、必要に応じてギャップを導入して最大パーセント配列同一性を達成した後の参照配列のアミノ酸（または核酸）残基と同一である候補配列のアミノ酸（または核酸）残基のパーセンテージを指す（例えば、ギャップは、最適な整列のために候補配列及び参照配列の一方または両方に導入され得、非相同配列は比較目的のために無視され得る）。パーセント配列同一性を決定する目的での整列は、例えば、ＢＬＡＳＴ、ＡＬＩＧＮ、またはＭｅｇａｌｉｇｎ（ＤＮＡＳＴＡＲ）ソフトウェアなどの公的に利用可能なコンピュータソフトウェアを使用して、当技術分野の技術の範囲内である様々な方法で達成することができる。当業者は、比較される配列の全長にわたって最大整列を達成するために必要な任意のアルゴリズムを含む、整列を測定するための適切なパラメータを決定することができる。例えば、候補配列と比較するために整列された参照配列は、候補配列が候補配列の全長または候補配列の連続するアミノ酸（または核酸）残基の選択部分にわたって５０％～１００％の配列同一性を示すことを示し得る。比較目的のために整列された候補配列の長さは、例えば、参照配列の長さの少なくとも３０％、（例えば、３０％、４０、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、または１００％）であり得る。候補配列内の位置が、参照配列内の対応する位置と同じアミノ酸残基によって占有される場合、次いで、分子は、その位置で同一である。

【０１８５】

本明細書で使用される場合、「霊長類化抗体」という用語は、霊長類由来抗体、ならびに非霊長類供給源の抗体からのＣＤＲ及び定常領域などの他の領域からのフレームワーク領域を含む抗体を指す。霊長類化抗体を産生する方法は、当該技術分野で既知である。例えば、米国特許第５，６５８，５７０号、同第５，６８１，７２２号、及び同第５，６９３

，７８０号を参照されたく、参照により本明細書に組み込まれる。
【０１８６】
本明細書で使用される場合、ポリヌクレオチド断片との関連で「作動可能に連結された」という用語は、２つのポリヌクレオチド断片が連結され、２つのポリヌクレオチド断片によってコードされるアミノ酸配列がフレーム内に残存することを意味することが意図される。
【０１８７】
本明細書で使用される場合、「制御性要素」などの用語は、抗体鎖遺伝子の転写または翻訳を制御するプロモーター、エンハンサー、及び他の発現制御要素（例えば、ポリアデニル化シグナル）を指す。かかる制御性配列は、例えば、Ｇｏｅｄｄｅｌ，Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ：Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ １８５（Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ ，１９９０）に記載され、参照により本明細書に組み込まれる。
【０１８８】
本明細書で使用される場合、「対象」及び「患者」という用語は、本明細書に記載の特定の疾患または状態（がんまたは感染症など）の治療を受ける生物を指す。対象及び患者の例としては、疾患または状態、例えば、がんなどの細胞増殖障害の治療を受けるヒトなどの哺乳動物が含まれる。
【０１８９】
本明細書で使用される場合、「ｓｃＦｖ」という用語は、抗体由来の重鎖及び軽鎖の可変ドメインが連結されて１つの鎖を形成した一本鎖Ｆｖ抗体を指す。ｓｃＦｖ断片は、リンカーによって分離された抗体軽鎖（ＶＬ）（例えば、ＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及び／またはＣＤＲ－Ｌ３）の可変領域及び抗体重鎖（ＶＨ）（例えば、ＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及び／またはＣＤＲ－Ｈ３）の可変領域を含む単一のポリペプチド鎖を含む。ＳｃＦｖ断片のＶＬ及びＶＨ領域を連結するリンカーは、タンパク質生成アミノ酸からなるペプチドリンカーであり得る。代替的なリンカーは、ｓｃＦｖ断片のタンパク質分解に対する耐性を増大させるために（例えば、Ｄ－アミノ酸を含むリンカー）、ｓｃＦｖ断片の溶解性を増強するために（例えば、ポリエチレングリコール含有リンカーまたは反復グリシン及びセリン残基を含有するポリペプチドなどの親水性リンカー）、分子（例えば、分子内もしくは分子間ジスルフィド結合を形成するシステイン残基を含むリンカー）の生体物理的安定性を改善するために、またはｓｃＦｖ断片（例えば、グリコシル化部位を含有するリンカー）の免疫原性を減衰させるために使用することができる。ｓｃＦｖ分子は、当該技術分野において既知であり、例えば、米国特許第５，８９２，０１９号、Ｆｌｏｅｔ ａｌ．，（Ｇｅｎｅ ７７：５１，１９８９）、Ｂｉｒｄ ｅｔ ａｌ．，（Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４２：４２３，１９８８）、Ｐａｎｔｏｌｉａｎｏ ｅｔ ａｌ．，（Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ３０：１０１１７，１９９１）、Ｍｉｌｅｎｉｃ ｅｔ ａｌ．，（Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ５１：６３６３， １９９１）、及びＴａｋｋｉｎｅｎ ｅｔ ａｌ．，（Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ ４：８３７，１９９１）に記載される。ｓｃＦｖ分子のＶＬ及びＶＨドメインは、１つ以上の抗体分子に由来し得る。また、本発明のｓｃＦｖ分子の可変領域は、それらが由来する抗体分子からのアミノ酸配列が異なるように修飾され得ることも、当業者には理解されよう。例えば、いくつかの実施形態では、アミノ酸残基における保存的置換または変化をもたらすヌクレオチドまたはアミノ酸置換が行われ得る（例えば、ＣＤＲ及び／またはフレームワーク残基において）。代替的にまたは追加的に、ＣＤＲアミノ酸残基に変異を行い、当該技術分野で認識される技術を使用して抗原結合を最適化する。ｓｃＦｖ断片は、例えば、ＷＯ２０１１／０８４７１４に記載され、参照により本明細書に組み込まれる。
【０１９０】
本明細書で使用される場合、「特異的に結合する」という語句は、例えば、抗体またはその抗原結合断片によって特異的に認識されるタンパク質及び他の生物学的分子の異種集団における抗原の存在を決定する結合反応を指す。抗原と特異的に結合する抗体またはその

抗原結合断片は、１００ｎＭ未満のＫＤで抗原と結合し得る。例えば、抗原と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、最大１００ｎＭ（例えば、１ｐＭ～１００ｎＭ）のＫＤで抗原と結合し得る。特定の抗原もしくはそのエピトープとの特異的結合を示さない抗体またはその抗原結合断片は、その特定の抗原またはそのエピトープに対して１００ｎＭ超（例えば、５００ｎｍ、１μＭ、１００μＭ、５００μＭ、または１ｍＭ超）のＫＤを示し得る。特定のタンパク質または炭水化物と特異的に免疫反応性の抗体を選択するために、様々な免疫アッセイ形式が使用され得る。例えば、固相ＥＬＩＳＡイムノアッセイは、タンパク質または炭水化物と特異的に免疫反応性の抗体を選択するために日常的に使用される。特定の免疫反応性を決定するために使用することができる免疫アッセイ形式及び条件の記載については、Ｈａｒｌｏｗ　＆　Ｌａｎｅ，Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，Ａ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｍａｎｕａｌ，Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ　Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ（１９８８）、及びＨａｒｌｏｗ　＆　Ｌａｎｅ，Ｕｓｉｎｇ　Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，Ａ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｍａｎｕａｌ，Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ　Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ（１９９９）を参照されたい。

【０１９１】

本明細書で使用される場合、「トランスフェクション」という用語は、原核生物または真核生物の宿主細胞への外因性ＤＮＡの導入に一般的に使用される多種多様な技術、例えば、エレクトロポレーション、リポフェクション、リン酸カルシウム沈殿、ＤＥＡＥ－デキストラントランスフェクションなどのいずれかを指す。

【０１９２】

本明細書で使用される場合、「治療する」または「治療」という用語は、がんなどの細胞増殖性障害の進行等の望ましくない生理学的変化または障害を予防または減速（軽減）させることが目的である療法的治療を指す。有益なまたは所望の臨床結果としては、限定されないが、症状の軽減、疾患の程度の減少、疾患の安定化（すなわち、悪化しない）状態、疾患進行の遅延または緩徐、疾患状態の改善または緩和、ならびに検出可能であるか検出不可能であるかにかかわらず、寛解（部分的または完全であるかにかかわらず）が含まれる。治療を必要としているものには、既にその状態もしくは障害を患っているもの、及びその状態もしくは障害を患いやすいもの、またはその状態もしくは障害が防止されるべきであるべきものが含まれる。

【０１９３】

本明細書で使用される場合、「ベクター」という用語は、核酸ベクター、例えば、プラスミドなどのＤＮＡベクター、ＲＮＡベクター、ウイルス、または他の好適なレプリコン（例えば、ウイルスベクター）を指す。外因性タンパク質をコードするポリヌクレオチドを原核細胞または真核細胞に送達するための様々なベクターが開発されている。かかる発現ベクターの例は、例えば、ＷＯ１９９４／１　１０２６に開示され、参照により本明細書に組み込まれる。本発明の発現ベクターは、タンパク質の発現及び／または哺乳動物細胞（例えば、ヒト細胞）などの宿主細胞のゲノムへのこれらのポリヌクレオチド配列の組み込みに使用される１つ以上の追加の配列要素を含み得る。本明細書に記載の抗体及び抗体断片の発現に使用することができる例示的なベクターには、遺伝子転写を指示するプロモーター領域及びエンハンサー領域などの制御性配列を含むプラスミドが含まれる。ベクターは、標的遺伝子の翻訳速度を調節するか、または遺伝子転写から生じるｍＲＮＡの安定性もしくは核輸送を改善する核酸を含み得る。これらの配列要素は、発現ベクター上に担持される遺伝子の効率的な転写を誘導するために、例えば、５’及び３’非翻訳領域、内部リボソーム侵入部位（ＩＲＥＳ）、ならびにポリアデニル化シグナル部位を含み得る。本明細書に記載のベクターはまた、かかるベクターを含む細胞を選択するためのマーカーをコードするポリヌクレオチドを含み得る。好適なマーカーの例には、アンピシリン、クロラムフェニコール、カナマイシン、またはノルセオトリシン（ｎｏｕｒｓｅｏｔｈｒｉｃｉｎ）等の抗生物質に対する耐性をコードする遺伝子が含まれる。

【０１９４】

本明細書で使用される場合、「ＶＨ」という用語は、Ｆｖ、ｓｃＦｖ、またはＦａｂの重

鎖を含む、抗体の免疫グロブリン重鎖の可変領域を指す。「ＶＬ」への言及は、Ｆｖ、ｓｃＦｖ、ｄｓＦｖ、またはＦａｂの軽鎖を含む免疫グロブリン軽鎖の可変領域を指す。抗体（Ａｂ）及び免疫グロブリン（Ｉｇ）は、同じ構造特性を有する糖タンパク質である。抗体は、特定の標的に対する結合特異性を示すが、免疫グロブリンは、標的特異性を欠く抗体及び他の抗体様分子の両方を含む。天然抗体及び免疫グロブリンは、通常、２つの同一の軽（Ｌ）鎖及び２つの同一の重（Ｈ）鎖からなる、約１５０，０００ダルトンのヘテロ四量体糖タンパク質である。天然抗体の各重鎖は、アミノ末端に可変ドメイン（ＶＨ）、続いていくつかの定常ドメインを有する。天然抗体の各軽鎖は、アミノ末端（ＶＬ）に可変ドメイン、及びカルボキシ末端に定常ドメインを有する。

【０１９５】

３．２．遺伝子定義

本明細書で使用される場合、「Ｂ８Ｒ」は、ガンマインターフェロン（ＩＦＮ－γ）受容体と相同性を有する分泌タンパク質をコードする遺伝子などのオルソポックスウイルス（例えば、ワクシニア、例えば、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ）遺伝子を指す。ワクシニアウイルスのＣｏｐｅｎｈａｇｅｎ株における例示的なＢ８Ｒ遺伝子によってコードされるタンパク質配列の非限定的な例は、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢデータベースエントリＰ２１００４に与えられ、以下に再現される：ＭＲＹＩＩＩＬＡＶＬＦＩＮＳＩＨＡＫＩＴＳＹＫＦＥＳＶＮＦＤＳＫＩＥＷＴＧＤＧＬＹＮＩＳＬＫＮＹＧＩＫＴＷＱＴＭＹＴＮＶＰＥＧＴＹＤＩＳＡＦＰＫＮＤＦＶＳＦＷＶＫＦＥＱＧＤＹＫＶＥＥＹＣＴＧＬＣＶＥＶＫＩＧＰＰＴＶＴＬＴＥＹＤＤＨＩＮＬＹＩＥＨＰＹＡＴＲＧＳＫＫＩＰＩＹＫＲＧＤＭＣＤＩＹＬＬＹＴＡＮＦＴＦＧＤＳＥＥＰＶＴＹＤＩＤＤＹＤＣＴＳＴＧＣＳＩＤＦＡＴＴＥＫＶＣＶＴＡＱＧＡＴＥＧＦＬＥＫＩＴＰＷＳＳＥＶＣＬＴＰＫＫＮＶＹＴＣＡＩＲＳＫＥＤＶＰＮＦＫＤＫＭＡＲＶＩＫＲＫＦＮＫＱＳＱＳＹＬＴＫＦＬＧＳＴＳＮＤＶＴＴＦＬＳＭＬＮＬＴＫＹＳ（配列番号１）。

【０１９６】

「Ｂ８Ｒ」という用語は、上記に列挙されるタンパク質の断片もしくはバリアント、または別のワクシニアウイルス株由来の相同遺伝子の断片もしくはバリアントも含み得る。バリアントには、本明細書に開示される配列との８５％以上の同一性を有するこれらの配列が含まれるが、これらに限定されない。

【０１９７】

本明細書で使用される場合、「Ｂ１４Ｒ」は、オルソポックスウイルス（例えば、ワクシニア、例えば、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ）遺伝子を指す。ワクシニアウイルスのＣｏｐｅｎｈａｇｅｎ株における例示的なＢ１４Ｒ遺伝子によってコードされるタンパク質配列の例は、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢデータベースエントリＰ２０８４２に与えられ、以下に再現される：

ＭＮＨＣＬＬＡＩＳＡＶＹＦＫＡＫＷＬＴＰＦＥＫＥＦＴＳＤＹＰＦＹＶＳＰＴＥＭＶＤＶＳＭＭＳＭＹＧＥＬＦＮＨＡＳＶＫＥＳＦＧＮＦＳＩＩＥＬＰＹＶＧＤＴＳＭＭＶＩＬＰＤＫＩＤＧＬＥＳＩＥＱＮＬＴＤＴＮＦＫＫＷＣＮＳＬＤＡＭＦＩＤＶＨＩＰＫＦＫＶＴＧＳＹＮＬＶＤＴＬＶＫＳＧＬＴＥＶＦＧＳＴＧＤＹＳＮＭＣＮＬＤＶＳＶＤＡＭＩＨＫＴＹＩＤＶＮＥＥＹＴＥＡＡＡＡＴＣＡＬＶＳＤＣＡＳＴＩＴＮＥＦＣＶＤＨＰＦＩＹＶＩＲＨＶＤＧＫＩＬＦＶＧＲＹＣＳＰＴＴＮＣ（配列番号２）。

【０１９８】

本明細書で使用される場合、「Ｂ１５Ｒ」は、オルソポックスウイルス（例えば、ワクシニア、例えば、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ）遺伝子を指す。ワクシニアウイルスのＣｏｐｅｎｈａｇｅｎ株における例示的なＢ１５Ｒ遺伝子によってコードされるタンパク質配列の例は、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢデータベースエントリＰ２１０８９に与えられ、以下に再現される：

ＭＴＡＮＦＳＴＨＶＦＳＰＱＨＣＧＣＤＲＬＴＳＩＤＤＶＫＱＣＬＴＥＹＩＹＷＳＳＹＡＹＲＮＲＱＣＡＧＱＬＹＳＴＬＬＳＦＲＤＤＡＥＬＶＦＩＤＩＲＥＬＶＫＮＭＰＷＤＤＶＫＤＣＴＥＩＩＲＣＹＩＰＤＥＱＫＴＩＲＥＩＳＡＩＩＧＬＣＡＹＡＡＴＹＷＧＧＥＤＨ

ＰＴＳＮＳＬＮＡＬＦＶＭＬＥＭＬＮＹＶＤＹＮＩＩＦＲＲＭＮ（配列番号３）。

【０１９９】

本明細書で使用される場合、「Ｂ１６Ｒ」は、ＩＬ－１－ベータ阻害剤をコードする遺伝子などのオルソポックスウイルス（例えば、ワクシニア、例えば、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ）遺伝子を指す。ワクシニアウイルスのＣｏｐｅｎｈａｇｅｎ株における例示的なＢ１６Ｒ遺伝子によってコードされるタンパク質配列の例は、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢデータベースエントリＰ２１１１６に与えられ、以下に再現される：

ＭＳＩＬＰＶＩＦＬＰ　ＩＦＦＹＳＳＦＶＱＴ　ＦＮＡＳＥＣＩＤＫＧ（配列番号４）。

【０２００】

本明細書で使用される場合、「Ｂ１７Ｌ」は、オルソポックスウイルス（例えば、ワクシニア、例えば、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ）遺伝子を指す。ワクシニアウイルスのＣｏｐｅｎｈａｇｅｎ株における例示的なＢ１７Ｌ遺伝子によってコードされるタンパク質配列の例は、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢデータベースエントリＰ２１０７５に与えられ、以下に再現される：

ＭＳＲＫＦＭＱＶＹＥＹＤＲＥＱＹＬＤＥＦＩＥＤＲＹＮＤＳＦＩＴＳＰＥＹＹＳＡＥＫ
ＹＭＣＲＹＴＴＬＮＨＮＣＶＮＶＲＲＣＡＬＤＳＫＬＬＨＤＩＩＴＮＣＫＩＹＮＮＩＥＬ
ＶＲＡＴＫＦＶＹＹＬＤＬＩＫＣＮＷＶＳＫＶＧＤＳＶＬＹＰＶＩＦＩＴＨＴＳＴＲＮＬ
ＤＫＶＳＶＫＴＹＫＧＶＫＶＫＫＬＮＲＣＡＤＨＡＩＶＩＮＰＦＶＫＦＫＬＴＬＰＮＫＴ
ＳＨＡＫＶＬＶＴＦＣＫＬＲＴＤＩＴＰＶＥＡＰＬＰＧＮＶＬＶＹＴＦＰＤＩＮＫＲＩＰ
ＧＹＩＨＶＮＩＥＧＣＩＤＧＭＩＹＩＮＳＳＫＦＡＣＶＬＫＬＨＲＳＭＹＲＩＰＰＦＰＩ
ＤＩＣＳＣＣＳＱＹＴＮＤＤＩＥＩＰＩＨＤＬＩＫＤＶＡＩＦＫＮＫＥＴＶＹＹＬＫＬＮ
ＮＫＴＩＡＲＦＴＹＦＮＮＩＤＴＡＩＴＱＥＨＥＹＶＫＩＡＬＧＩＶＣＫＬＭＩＮＮＭＨ
ＳＩＶＧＶＮＨＳＮＴＦＶＮＣＬＬＥＤＮＶ（配列番号５）。

【０２０１】

本明細書で使用される場合、「Ｂ１８Ｒ」は、アンキリン反復タンパク質をコードする遺伝子などのオルソポックスウイルス（例えば、ワクシニア、例えば、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ）遺伝子を指す。ワクシニアウイルスのＣｏｐｅｎｈａｇｅｎ株における例示的なＢ１８Ｒ遺伝子によってコードされるタンパク質配列の例は、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢデータベースエントリＰ２１０７６に与えられ、以下に再現される：

ＭＳＲＲＬＩＹＶＬＮＩＮＲＫＳＴＨＫＩＱＥＮＥＩＹＴＹＦＳＨＣＮＩＤＨＴＳＴＥＬ
ＤＦＶＶＫＮＹＤＬＮＲＲＱＨＶＴＧＹＴＡＬＨＣＹＬＹＮＮＹＦＴＮＤＶＬＫＩＬＬＮ
ＨＤＶＮＶＴＭＫＴＳＳＧＲＭＰＶＹＩＬＬＴＲＣＣＮＩＳＨＤＶＶＩＤＭＩＤＫＤＫＮ
ＨＬＳＨＲＤＹＳＮＬＬＬＥＹＩＫＳＲＹＭＬＬＫＥＥＤＩＤＥＮＩＶＳＴＬＬＤＫＧＩ
ＤＰＮＦＫＱＤＧＹＴＡＬＨＹＹＹＬＣＬＡＨＶＹＫＰＧＥＣＲＫＰＩＴＩＫＫＡＫＲＩ
ＩＳＬＦＩＱＨＧＡＮＬＮＡＬＤＮＣＧＮＴＰＦＨＬＹＬＳＩＥＭＣＮＮＩＨＭＴＫＭＬ
ＬＴＦＮＰＮＦＫＩＣＮＮＨＧＬＴＰＩＬＣＹＩＴＳＤＹＩＱＨＤＩＬＶＭＬＩＨＨＹＥ
ＴＮＶＧＥＭＰＩＤＥＲＲＭＩＶＦＥＦＩＫＴＹＳＴＲＰＡＤＳＩＴＹＬＭＮＲＦＫＮＩ
ＮＩＹＴＲＹＥＧＫＴＬＬＨＶＡＣＥＹＮＮＴＱＶＩＤＹＬＩＲＩＮＧＤＩＮＡＬＴＤＮ
ＮＫＨＡＴＱＬＩＩＤＮＫＥＮＳＰＹＴＩＮＣＬＬＹＩＬＲＹＩＶＤＫＮＶＩＲＳＬＶＤ
ＱＬＰＳＬＰＩＦＤＩＫＳＦＥＫＦＩＳＹＣＩＬＬＤＤＴＦＹＤＲＨＶＫＮＲＤＳＫＴＹ
ＲＹＡＦＳＫＹＭＳＦＤＫＹＤＧＩＩＴＫＣＨＤＥＴＭＬＬＫＬＳＴＶＬＤＴＴＬＹＡＶ
ＬＲＣＨＮＳＲＫＬＲＲＹＬＴＥＬＫＫＹＮＮＤＫＳＦＫＩＹＳＮＩＭＮＥＲＹＬＮＶＹ
ＹＫＤＭＹＶＳＫＶＹＤＫＬＦＰＶＦＴＤＫＮＣＬＬＴＬＬＰＳＥＩＩＹＥＩＬＹＭＬＴ
ＩＮＤＬＹＮＩＳＹＰＰＴＫＶ（配列番号６）。

【０２０２】

本明細書で使用される場合、「Ｂ１９Ｒ」は、ＩＦＮ－アルファ－ベータ受容体様分泌糖タンパク質をコードする遺伝子などのオルソポックスウイルス（例えば、ワクシニア、例えば、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ）遺伝子を指す。ワクシニアウイルスのＣｏｐｅｎｈａｇｅｎ株における例示的なＢ１９Ｒ遺伝子によってコードされるタンパク質配列の例は、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢデータベースエントリＰ２１０７７に与えられ、以下に再現される：

ＭＴＭＫＭＭＶＨＩＹＦＶＳＬＳＬＬＬＬＬＦＨＳＹＡＩＤＩＥＮＥＩＴＥＦＦＮＫＭＲ
ＤＴＬＰＡＫＤＳＫＷＬＮＰＡＣＭＦＧＧＴＭＮＤＭＡＴＬＧＥＰＦＳＡＫＣＰＰＩＥＤ
ＳＬＬＳＨＲＹＫＤＹＶＶＫＷＥＲＬＥＫＮＲＲＲＱＶＳＮＫＲＶＫＨＧＤＬＷＩＡＮＹ
ＴＳＫＦＳＮＲＲＹＬＣＴＶＴＴＫＮＧＤＣＶＱＧＩＶＲＳＨＩＫＫＰＰＳＣＩＰＫＴＹ
ＥＬＧＴＨＤＫＹＧＩＤＬＹＣＧＩＬＹＡＫＨＹＮＮＩＴＷＹＫＤＮＫＥＩＮＩＤＤＩＫ
ＹＳＱＴＧＫＥＬＩＩＨＮＰＥＬＥＤＳＧＲＹＤＣＹＶＨＹＤＤＶＲＩＫＮＤＩＶＶＳＲ
ＣＫＩＬＴＶＩＰＳＱＤＨＲＦＫＬＩＬＤＰＫＩＮＶＴＩＧＥＰＡＮＩＴＣＴＡＶＳＴＳ
ＬＬＩＤＤＶＬＩＥＷＥＮＰＳＧＷＬＩＧＦＤＦＤＶＹＳＶＬＴＳＲＧＧＩＴＥＡＴＬＹ
ＦＥＮＶＴＥＥＹＩＧＮＴＹＫＣＲＧＨＮＹＹＦＥＫＴＬＴＴＴＶＶＬＥ（配列番号７）
。

【０２０３】

本明細書で使用される場合、「Ｂ２０Ｒ」は、アンキリン反復タンパク質をコードする遺伝子などのオルソポックスウイルス（例えば、ワクシニア、例えば、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ）遺伝子を指す。ワクシニアウイルスのＣｏｐｅｎｈａｇｅｎ株における例示的なＢ２０Ｒ遺伝子によってコードされるタンパク質配列の例は、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢデータベースエントリＰ２１０７８に与えられ、以下に再現される：ＭＤＥＤＴＲＬＳＲＹＬＹＬＴ
ＤＲＥＨＩＮＶＤＳＩＫＱＬＣＫＩＳＤＰＮＡＣＹＲＣＧＣＴＡＬＨＥＹＦＹＮＹＲＳＶ
ＮＧＫＹＫＹＲＹＮＧＹＹＱＹＹＳＳＳＤＹＥＮＹＮＥＹＹＹＤＤＹＤＲＴＧＭＮＳＥＳ
ＤＳＥＳＤＮＩＳＩＫＴＥＹＥＮＥＹＥＦＹＤＥＴＱＤＱＳＴＱＨＮＤＬ（配列番号８）
。

【０２０４】

本明細書で使用される場合、「Ｃ１Ｌ」は、オルソポックスウイルス（例えば、ワクシニア、例えば、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ）遺伝子を指す。ワクシニアウイルスのＣｏｐｅｎｈａｇｅｎ株における例示的なＣ１Ｌ遺伝子によってコードされるタンパク質配列の例は、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢデータベースエントリＰ２１０３６に与えられ、以下に再現される：
ＭＶＫＮＮＫＩＳＮＳＣＲＭＩＭＳＴＮＰＮＮＩＬＭＲＨＬＫＮＬＴＤＤＥＦＫＣＩＩＨ
ＲＳＳＤＦＬＹＬＳＤＳＤＹＴＳＩＴＫＥＴ
ＬＶＳＥＩＶＥＥＹＰＤＤＣＮＫＩＬＡＩＩＦＬＶＬＤＫＤＩＤＶＤＩＥＴＫＬＫＰＫＰ
ＡＶＲＦＡＩＬＤＫＭＴＥＤＩＫＬＴＤＬＶ
ＲＨＹＦＲＹＩＥＱＤＩＰＬＧＰＬＦＫＫＩＤＳＹＲＴＲＡＩＮＫＹＳＫＥＬＧＬＡＴＥ
ＹＦＮＫＹＧＨＬＭＦＹＴＬＰＩＰＹＮＲＦ
ＦＣＲＮＳＩＧＦＬＡＶＬＳＰＴＩＧＨＶＫＡＦＹＫＦＩＥＹＶＳＩＤＤＲＲＫＦＫＫＥ
ＬＭＳＫ（配列番号９）。

【０２０５】

本明細書で使用される場合、「Ｃ２Ｌ」は、細胞外マトリックスへのカルシウム非依存性接着に影響を与えるケルチ様タンパク質をコードする遺伝子などのオルソポックスウイルス（例えば、ワクシニア、例えば、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ）遺伝子を指す。ワクシニアウイルスのＣｏｐｅｎｈａｇｅｎ株における例示的なＣ２Ｌ遺伝子によってコードされるタンパク質配列の例は、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢデータベースエントリＰ２１０３７に与えられ、以下に再現される：
ＭＥＳＶＩＦＳＩＮＧＥＩＩＱＶＮＫＥＩＩＴＡＳＰＹＮＦＦＫＲＩＱＤＨＨＬＫＤＥＡ
ＩＩＬＮＧＩＮＹＨＡＦＥＳＬＬＤＹＭＲＷＫＫＩＮＩＴＩＮＮＶＥＭＩＬＶＡＡＶＩＩ
ＤＶＰＰＶＶＤＬＣＶＫＴＭＩＨＮＩＮＳＴＮＣＩＲＭＦＮＦＳＫＲＹＧＩＫＫＬＹＮＡ
ＳＭＳＥＩＩＮＮＩＴＡＶＴＳＤＰＥＦＧＫＬＳＫＤＥＬＴＴＩＬＳＨＥＤＶＮＶＮＨＥ
ＤＶＴＡＭＩＬＬＫＷＩＨＫＮＰＮＤＶＤＩＩＮＩＬＨＰＫＦＭＴＮＴＭＲＮＡＩＳＬＬ
ＧＬＴＩＳＫＳＴＫＰＶＴＲＮＧＩＫＨＮＩＶＶＩＫＮＳＤＹＩＳＴＩＴＨＹＳＰＲＴＥ
ＹＷＴＩＶＧＮＴＤＲＱＦＹＮＡＮＶＬＨＮＣＬＹＩＩＧＧＭＩＮＮＲＨＶＹＳＶＳＲＶ
ＤＬＥＴＫＫＷＫＴＶＴＮＭＳＳＬＫＳＥＶＳＴＣＶＮＤＧＫＬＹＶＩＧＧＬＥＦＳＩＳ
ＴＧＶＡＥＹＬＫＨＧＴＳＫＷＩＲＬＰＮＬＩＴＰＲＹＳＧＡＳＶＦＶＮＤＤＩＹＶＭＧ
ＧＶＹＴＴＹＥＫＹＶＶＬＮＤＶＥＣＦＴＫＮＲＷＩＫＫＳＰＭＰＲＨＨＳＩＶＹＡＶＥ

ＹＤＧＤＩＹＶＩＴＧＩＴＨＥＴＲＮＹＬＹＫＹＩＶＫＥＤＫＷＩＥＬＹＭＹＦＮＨＶＧ
ＫＭＦＶＣＳＣＧＤＹＩＬＩＩＡＤＡＫＹＥＹＹＰＫＳＮＴＷＮＬＦＤＭＳＴＲＮＩＥＹ
ＹＤＭＦＴＫＤＥＴＰＫＣＮＶＴＨＫＳＬＰＳＦＬＳＮＣＥＫＱＦＬＱ（配列番号１０）
。

【０２０６】

本明細書で使用される場合、「Ｆ１Ｌ」は、カスパーゼ－９阻害剤をコードする遺伝子などのオルソポックスウイルス（例えば、ワクシニア、例えば、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ）遺伝子を指す。ワクシニアウイルスのＣｏｐｅｎｈａｇｅｎ株における例示的なＦ１Ｌ遺伝子によってコードされるタンパク質配列の例は、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢデータベースエントリＰ６８４５０に与えられ、以下に再現される：

ＭＬＳＭＦＭＣＮＮＩＶＤＹＶＤＤＩＤＮＧＩＶＱＤＩＥＤＥＡＳＮＮＶＤＨＤＹＶＹＰ
ＬＰＥＮＭＶＹＲＦＤＫＳＴＮＩＬＤＹＬＳＴＥＲＤＨＶＭＭＡＶＲＹＹＭＳＫＱＲＬＤ
ＤＬＹＲＱＬＰＴＫＴＲＳＹＩＤＩＩＮＩＹＣＤＫＶＳＮＤＹＮＲＤＭＮＩＭＹＤＭＡＳ
ＴＫＳＦＴＶＹＤＩＮＮＥＶＮＴＩＬＭＤＮＫＧＬＧＶＲＬＡＴＩＳＦＩＴＥＬＧＲＲＣ
ＭＮＰＶＫＴＩＫＭＦＴＬＬＳＨＴＩＣＤＤＣＦＶＤＹＩＴＤＩＳＰＰＤＮＴＩＰＮＴＳ
ＴＲＥＹＬＫＬＩＧＩＴＡＩＭＦＡＴＹＫＴＬＫＹＭＩＧ（配列番号１１）。

【０２０７】

本明細書で使用される場合、「Ｆ２Ｌ」は、デオキシウリジントリホスファターゼ（ｄＵＴＰａｓｅ）をコードする遺伝子などのオルソポックスウイルス（例えば、ワクシニア、例えば、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ）遺伝子を指す。ワクシニアウイルスのＣｏｐｅｎｈａｇｅｎ株における例示的なＦ２Ｌ遺伝子によってコードされるタンパク質配列の例は、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢデータベースエントリＰ６８６３４に与えられ、以下に再現される：

ＭＦＮＭＮＩＮＳＰＶＲＦＶＫＥＴＮＲＡＫＳＰＴＲＱＳＰＧＡＡＧＹＤＬＹＳＡＹＤＹ
ＴＩＰＰＧＥＲＱＬＩＫＴＤＩＳＭＳＭＰＫＩＣＹＧＲＩＡＰＲＳＧＬＳＬＫＧＩＤＩＧ
ＧＧＶＩＤＥＤＹＲＧＮＩＧＶＩＬＩＮＮＧＫＣＴＦＮＶＮＴＧＤＲＩＡＱＬＩＹＱＲＩ
ＹＹＰＥＬＥＥＶＱＳＬＤＳＴＮＲＧＤＱＧＦＧＳＴＧＬＲ（配列番号１２）。

【０２０８】

本明細書で使用される場合、「Ｆ３Ｌ」は、自然免疫応答修飾因子及び病原性因子であるケルチ様タンパク質をコードする遺伝子などのオルソポックスウイルス（例えば、ワクシニア、例えば、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ）遺伝子を指す。ワクシニアウイルスのＣｏｐｅｎｈａｇｅｎ株における例示的なＦ３Ｌ遺伝子によってコードされるタンパク質配列の例は、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢデータベースエントリＰ２１０１３に与えられ、以下に再現される：

ＭＰＩＦＶＮＴＶＹＣＫＮＩＬＡＬＳＭＴＫＫＦＫＴＩＩＤＡＩＧＧＮＩＩＶＮＳＴＩＬ
ＫＫＬＳＰＹＦＲＴＨＬＲＱＫＹＴＫＮＫＤＰＶＴＲＶＣＬＤＬＤＩＨＳＬＴＳＩＶＩＹ
ＳＹＴＧＫＶＹＩＤＳＨＮＶＶＮＬＬＲＡＳＩＬＴＳＶＥＦＩＩＹＴＣＩＮＦＩＬＲＤＦ
ＲＫＥＹＣＶＥＣＹＭＭＧＩＥＹＧＬＳＮＬＬＣＨＴＫＮＦＩＡＫＨＦＬＥＬＥＤＤＩＩ
ＤＮＦＤＹＬＳＭＫＬＩＬＥＳＤＥＬＮＶＰＤＥＤＹＶＶＤＦＶＩＫＷＹＩＫＲＲＮＫＬ
ＧＮＬＬＬＬＩＫＮＶＩＲＳＮＹＬＳＰＲＧＩＮＮＶＫＷＩＬＤＣＴＫＩＦＨＣＤＫＱＰ
ＲＫＳＹＫＹＰＦＩＥＹＰＭＮＭＤＱＩＩＤＩＦＨＭＣＴＳＴＨＶＧＥＶＶＹＬＩＧＧＷ
ＭＮＮＥＩＨＮＮＡＩＡＶＮＹＩＳＮＮＷＩＰＩＰＰＭＮＳＰＲＬＹＡＴＧＩＰＡＮＮＫ
ＬＹＶＶＧＧＬＰＮＰＴＳＶＥＲＷＦＨＧＤＡＡＷＶＮＭＰＳＬＬＫＰＲＣＮＰＡＶＡＳ
ＩＮＮＶＩＹＶＭＧＧＨＳＥＴＤＴＴＴＥＹＬＬＰＮＨＤＱＷＱＦＧＰＳＴＹＹＰＨＹＫ
ＳＣＡＬＶＦＧＲＲＬＦＬＶＧＲＮＡＥＦＹＣＥＳＳＮＴＷＴＬＩＤＤＰＩＹＰＲＤＮＰ
ＥＬＩＩＶＤＮＫＬＬＬＩＧＧＦＹＲＧＳＹＩＤＴＩＥＶＹＮＨＨＴＹＳＷＮＩＷＤＧＫ
（配列番号１３）。

【０２０９】

本明細書で使用される場合、「Ｋ１Ｌ」は、ＮＦ－κＢ阻害剤をコードする遺伝子などのオルソポックスウイルス（例えば、ワクシニア、例えば、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ）遺伝子を指す。ワクシニアウイルスのＣｏｐｅｎｈａｇｅｎ株における例示的なＫ１Ｌ遺伝子に

よってコードされるタンパク質配列の例は、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢデータベースエントリＰ２０６３２に与えられ、以下に再現される：
ＭＤＬＳＲＩＮＴＷＫＳＫＱＬＫＳＦＬＳＳＫＤＴＦＫＡＤＶＨＧＨＳＡＬＹＹＡＩＡＤ
ＮＮＶＲＬＶＣＴＬＬＮＡＧＡＬＫＮＬＬＥＮＥＦＰＬＨＱＡＡＴＬＥＤＴＫＩＶＫＩＬ
ＬＦＳＧＭＤＤＳＱＦＤＤＫＧＮＴＡＬＹＹＡＶＤＳＧＮＭＱＴＶＫＬＦＶＫＫＮＷＲＬ
ＭＦＹＧＫＴＧＷＫＴＳＦＹＨＡＶＭＬＮＤＶＳＩＶＳＹＦＬＳＥＩＰＳＴＦＤＬＡＩＬ
ＬＳＣＩＨＴＴＩＫＮＧＨＶＤＭＭＩＬＬＬＤＹＭＴＳＴＮＴＮＮＳＬＬＦＩＰＤＩＫＬ
ＡＩＤＮＫＤＩＥＭＬＱＡＬＦＫＹＤＩＮＩＹＳＶＮＬＥＮＶＬＬＤＤＡＥＩＴＫＭＩＩ
ＥＫＨＶＥＹＫＳＤＳＹＴＫＤＬＤＩＶＫＮＮＫＬＤＥＩＩＳＫＮＫＥＬＲＬＭＹＶＮＣ
ＶＫＫＮ（配列番号１４）。

【０２１０】

本明細書で使用される場合、「Ｋ２Ｌ」は、細胞融合を防止するセリンプロテアーゼ阻害剤をコードする遺伝子などのオルソポックスウイルス（例えば、ワクシニア、例えば、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ）遺伝子を指す。ワクシニアウイルスのＣｏｐｅｎｈａｇｅｎ株における例示的なＫ２Ｌ遺伝子によってコードされるタンパク質配列の例は、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢデータベースエントリＰ２０５３２に与えられ、以下に再現される：
ＭＩＡＬＬＩＬＳＬＴＣＳＶＳＴＹＲＬＱＧＦＴＮＡＧＩＶＡＹＫＮＩＱＤＤＮＩＶＦＳ
ＰＦＧＹＳＦＳＭＦＭＳＬＬＰＡＳＧＮＴＲＩＥＬＬＫＴＭＤＬＲＫＲＤＬＧＰＡＦＴＥ
ＬＩＳＧＬＡＫＬＫＴＳＫＹＴＹＴＤＬＴＹＱＳＦＶＤＮＴＶＣＩＫＰＬＹＹＱＱＹＨＲ
ＦＧＬＹＲＬＮＦＲＲＤＡＶＮＫＩＮＳＩＶＥＲＲＳＧＭＳＮＶＶＤＳＮＭＬＤＮＮＴＬ
ＷＡＩＩＮＴＩＹＦＫＧＴＷＱＹＰＦＤＩＴＫＴＲＮＡＳＦＴＮＫＹＧＴＫＴＶＰＭＭＮ
ＶＶＴＫＬＱＧＮＴＩＴＩＤＤＥＥＹＤＭＶＲＬＰＹＫＤＡＮＩＳＭＹＬＡＩＧＤＮＭＴ
ＨＦＴＤＳＩＴＡＡＫＬＤＹＷＳＦＱＬＧＮＫＶＹＮＬＫＬＰＫＦＳＩＥＮＫＲＤＩＫＳ
ＩＡＥＭＭＡＰＳＭＦＮＰＤＮＡＳＦＫＨＭＴＲＤＰＬＹＩＹＫＭＦＱＮＡＫＩＤＶＤＥ
ＱＧＴＶＡＥＡＳＴＩＭＶＡＴＡＲＳＳＰＥＫＬＥＦＮＴＰＦＶＦＩＩＲＨＤＩＴＧＦＩ
ＬＦＭＧＫＶＥＳＰ（配列番号１５）。

【０２１１】

本明細書で使用される場合、「Ｋ３Ｌ」は、ＰＫＲ阻害剤をコードする遺伝子などのオルソポックスウイルス（例えば、ワクシニア、例えば、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ）遺伝子を指す。ワクシニアウイルスのＣｏｐｅｎｈａｇｅｎ株における例示的なＫ３Ｌ遺伝子によってコードされるタンパク質配列の例は、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢデータベースエントリＰ２０６３９に与えられ、以下に再現される：
ＭＬＡＦＣＹＳＬＰＮＡＧＤＶＩＫＧＲＶＹＥＫＤＹＡＬＹＩＹＬＦＤＹＰＨＳＥＡＩＬ
ＡＥＳＶＫＭＨＭＤＲＹＶＥＹＲＤＫＬＶＧＫＴＶＫＶＫＶＩＲＶＤＹＴＫＧＹＩＤＶＮ
ＹＫＲＭＣＲＨＱ（配列番号１６）。

【０２１２】

本明細書で使用される場合、「Ｋ４Ｌ」は、ＤＮＡ修飾ヌクレアーゼ（例えば、ＤＮＡニッキング酵素）をコードする遺伝子などのオルソポックスウイルス（例えば、ワクシニア、例えば、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ）遺伝子を指す。ワクシニアウイルスのＣｏｐｅｎｈａｇｅｎ株における例示的なＫ４Ｌ遺伝子によってコードされるタンパク質配列の例は、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢデータベースエントリＰ２０５３７に与えられ、以下に再現される：
ＭＮＰＤＮＴＩＡＶＩＴＥＴＩＰＩＧＭＱＦＤＫＶＹＬＳＴＦＮＭＷＲＥＩＬＳＮＴＴＫ
ＴＬＤＩＳＳＦＹＷＳＬＳＤＥＶＧＴＮＦＧＴＩＩＬＮＥＩＶＱＬＰＫＲＧＶＲＶＲＶＡ
ＶＮＫＳＮＫＰＬＫＤＶＥＲＬＱＭＡＧＶＥＶＲＹＩＤＩＴＮＩＬＧＧＶＬＨＴＫＦＷＩ
ＳＤＮＴＨＩＹＬＧＳＡＮＭＤＷＲＳＬＴＱＶＫＥＬＧＩＡＩＦＮＮＲＮＬＡＡＤＬＴＱ
ＩＦＥＶＹＷＹＬＧＶＮＮＬＰＹＮＷＫＮＦＹＰＳＹＹＮＴＤＨＰＬＳＩＮＶＳＧＶＰＨ
ＳＶＦＩＡＳＡＰＱＱＬＣＴＭＥＲＴＮＤＬＴＡＬＬＳＣＩＲＮＡＳＫＦＶＹＶＳＶＭＮ
ＦＩＰＩＩＹＳＫＡＧＫＩＬＦＷＰＹＩＥＤＥＬＲＲＳＡＩＤＲＱＶＳＶＫＬＬＩＳＣＷ
ＱＲＳＳＦＩＭＲＮＦＬＲＳＩＡＭＬＫＳＫＮＩＤＩＥＶＫＬＦＩＶＰＤＡＤＰＰＩＰＹ
ＳＲＶＮＨＡＫＹＭＶＴＤＫＴＡＹＩＧＴＳＮＷＴＧＮＹＦＴＤＴＣＧＡＳＩＮＩＴＰＤ

ＤＧＬＧＬＲＱＱＬＥＤＩＦＭＲＤＷＮＳＫＹＳＹＥＬＹＤＴＳＰＴＫＲＣＫＬＬＫＮＭＫＱＣＴＮＤＩＹＣＤＥＩＱＰＥＫＥＩＰＥＹＳＬＥ（配列番号１７）。

【０２１３】

本明細書で使用される場合、「Ｋ５Ｌ」は、推定モノグリセリドリパーゼをコードする遺伝子などのオルソポックスウイルス（例えば、ワクシニア、例えば、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ）遺伝子を指す。ワクシニアウイルスのＣｏｐｅｎｈａｇｅｎ株における例示的なＫ５Ｌ遺伝子によってコードされるタンパク質配列の例は、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢデータベースエントリＰ２１０８４に与えられ、以下に再現される：

ＭＧＡＴＩＳＩＬＡＳＹＤＮＰＮＬＦＴＡＭＩＬＭＳＰＬＶＮＡＤＡＶＳＲＬＮＬＬＡＡＫＬＭＧＴＩＴＰＮＡＰＶＧＫＬＣＰＥＳＶＳＲＤＭＤＫＶＹＫＹＱＹＤＰＬＩＮＨＥＫＩＫＡＧＦＡＳＱＶＬＫＡＴＮＫＶＲＫＩＩＳＫＩＮＴＰＲＬＳＹＳＲＥＱＴＭＲＬＶＭＦＱＶＨＩＩＳＣＮＭＱＩＶＩＥＫ（配列番号１８）。

【０２１４】

本明細書で使用される場合、「Ｋ６Ｌ」は、推定モノグリセリドリパーゼをコードする遺伝子などのオルソポックスウイルス（例えば、ワクシニア、例えば、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ）遺伝子を指す。ワクシニアウイルスのＣｏｐｅｎｈａｇｅｎ株における例示的なＫ６Ｌ遺伝子によってコードされるタンパク質配列の例は、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢデータベースエントリＰ６８４６５に与えられ、以下に再現される：

ＭＳＡＮＣＭＦＮＬＤＮＤＹＩＹＷＫＰＩＴＹＰＫＡＬＶＦＩＳＨＧＡＧＫＨＳＧＲＹＤＥＬＡＥＮＩＳＳＬＧＩＬＶＦＳＨＤＨＩＧＨＧＲＳＮＧＥＫＭＭＩＤＤＦＧＴＡＲＧＮＹ（配列番号１９）。

【０２１５】

本明細書で使用される場合、「Ｋ７Ｒ」は、ＮＦ－κＢ及びＩＲＦ３の阻害剤をコードする遺伝子などのオルソポックスウイルス（例えば、ワクシニア、例えば、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ）遺伝子を指す。ワクシニアウイルスのＣｏｐｅｎｈａｇｅｎ株における例示的なＫ７Ｒ遺伝子によってコードされるタンパク質配列の例は、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢデータベースエントリＰ６８４６７に与えられ、以下に再現される：

ＭＡＴＫＬＤＹＥＤＡＶＦＹＦＶＤＤＤＫＩＣＳＲＤＳＩＩＤＬＩＤＥＹＩＴＷＲＮＨＶＩＶＦＮＫＤＩＴＳＣＧＲＬＹＫＥＬＭＫＦＤＤＶＡＩＲＹＹＧＩＤＫＩＮＥＩＶＥＡＭＳＥＧＤＨＹＩＮＦＴＫＶＨＤＱＥＳＬＦＡＴＩＧＩＣＡＫＩＴＥＨＷＧＹＫＫＩＳＥＳＲＦＱＳＬＧＮＩＴＤＬＭＴＤＤＮＩＮＩＬＩＬＦＬＥＫＫＬＮ（配列番号２０）。

【０２１６】

本明細書で使用される場合、「Ｍ１Ｌ」は、アンキリン反復タンパク質をコードする遺伝子などのオルソポックスウイルス（例えば、ワクシニア、例えば、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ）遺伝子を指す。ワクシニアウイルスのＣｏｐｅｎｈａｇｅｎ株における例示的なＭ１Ｌ遺伝子によってコードされるタンパク質配列の例は、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢデータベースエントリＰ２０６４０に与えられ、以下に再現される：

ＭＩＦＶＩＥＳＫＬＬＱＩＹＲＮＲＮＲＮＩＮＦＹＴＴＭＤＮＩＭＳＡＥＹＹＬＳＬＹＡＫＹＮＳＫＮＬＤＶＦＲＮＭＬＱＡＩＥＰＳＧＮＮＹＨＩＬＨＡＹＣＧＩＫＧＬＤＥＲＦＶＥＥＬＬＨＲＧＹＳＰＮＥＴＤＤＤＧＮＹＰＬＨＩＡＳＫＩＮＮＮＲＩＶＡＭＬＬＴＨＧＡＤＰＮＡＣＤＫＨＮＫＴＰＬＹＹＬＳＧＴＤＤＥＶＩＥＲＩＮＬＬＶＱＹＧＡＫＩＮＮＳＶＤＥＥＧＣＧＰＬＬＡＣＴＤＰＳＥＲＶＦＫＫＩＭＳＩＧＦＥＡＲＩＶＤＫＦＧＫＮＨＩＨＲＨＬＭＳＤＮＰＫＡＳＴＩＳＷＭＭＫＬＧＩＳＰＳＫＰＤＨＤＧＮＴＰＬＨＩＶＣＳＫＴＶＫＮＶＤＩＩＤＬＬＬＰＳＴＤＶＮＫＱＮＫＦＧＤＳＰＬＴＬＬＩＫＴＬＳＰＡＨＬＩＮＫＬＬＳＴＳＮＶＩＴＤＱＴＶＮＩＣＩＦＹＤＲＤＤＶＬＥＩＩＮＤＫＧＫＱＹＤＳＴＤＦＫＭＡＶＥＶＧＳＩＲＣＶＫＹＬＬＤＮＤＩＩＣＥＤＡＭＹＹＡＶＬＳＥＹＥＴＭＶＤＹＬＬＦＮＨＦＳＶＤＳＶＶＮＧＨＴＣＭＳＥＣＶＲＬＮＮＰＶＩＬＳＫＬＭＬＨＮＰＴＳＥＴＭＹＬＴＭＫＡＩＥＫＤＫＬＤＫＳＩＩＩＰＦＩＡＹＦＶＬＭＨＰＤＦＣＫＮＲＲＹＦＴＳＹＫＲＦＶＴＤＹＶＨＥＧＶＳＹＥＶＦＤＤＹＦ（配列番号２１）。

【０２１７】
本明細書で使用される場合、「Ｍ２Ｌ」は、ＮＦ－κＢ及びアポトーシスの阻害剤をコードする遺伝子などのオルソポックスウイルス（例えば、ワクシニア、例えば、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ）遺伝子を指す。ワクシニアウイルスのＣｏｐｅｎｈａｇｅｎ株における例示的なＭ２Ｌ遺伝子によってコードされるタンパク質配列の例は、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢデータベースエントリＱ１ＰＪ１８に与えられ、以下に再現される：
ＭＶＹＫＬＶＬＬＦＣＩＡＳＬＧＹＳＶＥＹＫＮＴＩＣＰＰＲＱＤＹＲＹＷＹＦＡＡＥＬ
ＴＩＧＶＮＹＤＩＮＳＴＩＩＧＥＣＨＭＳＥＳＹＩＤＲＮＡＮＩＶＬＴＧＹＧＬＥＩＮＭ
ＴＩＭＤＴＤＱＲＦＶＡＡＡＥＧＶＧＫＤＮＫＬＳＶＬＬＦＴＴＱＲＬＤＫＶＨＨＮＩＳ
ＶＴＩＴＣＭＥＭＮＣＧＴＴＫＹＤＳＤＬＰＥＳＩＨＫＳＳＳＣＤＩＴＩＮＧＳＣＶＴＣ
ＶＮＬＥＴＤＰＴＫＩＮＰＨＹＬＨＰＫＤＫＹＬＹＨＮＳＥＹＧＭＲＧＳＹＧＶＴＦＩＤ
ＥＬＮＱＣＬＬＤＩＫＥＬＳＹＤＩＣＹＲＥ（配列番号２２）。
【０２１８】
本明細書で使用される場合、「Ｎ１Ｌ」は、ＮＦ－κＢ及びアポトーシスを阻害するＢＣＬ－２様タンパク質をコードする遺伝子などのオルソポックスウイルス（例えば、ワクシニア、例えば、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ）遺伝子を指す。ワクシニアウイルスのＣｏｐｅｎｈａｇｅｎ株における例示的なＮ１Ｌ遺伝子によってコードされるタンパク質配列の例は、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢデータベースエントリＰ２１０５４に与えられ、以下に再現される：
ＭＲＴＬＬＩＲＹＩＬＷＲＮＤＮＤＱＴＹＹＮＤＤＦＫＫＬＭＬＬＤＥＬＶＤＤＧＤＶＣ
ＴＬＩＫＮＭＲＭＴＬＳＤＧＰＬＬＤＲＬＮＱＰＶＮＮＩＥＤＡＫＲＭＩＡＩＳＡＫＶＡ
ＲＤＩＧＥＲＳＥＩＲＷＥＥＳＦＴＩＬＦＲＭＩＥＴＹＦＤＤＬＭＩＤＬＹＧＥＫ（配列番号２３）。
【０２１９】
本明細書で使用される場合、「Ｎ２Ｌ」は、ＩＲＦ３の阻害剤をコードする遺伝子などのオルソポックスウイルス（例えば、ワクシニア、例えば、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ）遺伝子を指す。ワクシニアウイルスのＣｏｐｅｎｈａｇｅｎ株における例示的なＮ２Ｌ遺伝子によってコードされるタンパク質配列の例は、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢデータベースエントリＰ２０６４１に与えられ、以下に再現される：
ＭＴＳＳＡＭＤＮＮＥＰＫＶＬＥＭＶＹＤＡＴＩＬＰＥＧＳＳＭＤＰＮＩＭＤＣＩＮＲＨ
ＩＮＭＣＩＱＲＴＹＳＳＳＩＩＡＩＬＮＲＦＬＴＭＮＫＤＥＬＮＮＴＱＣＨＩＩＫＥＦＭ
ＴＹＥＱＭＡＩＤＨＹＧＥＹＶＮＡＩＬＹＱＩＲＫＲＰＮＱＨＨＴＩＤＬＦＫＫＩＫＲＴ
ＰＹＤＴＦＫＶＤＰＶＥＦＶＫＫＶＩＧＦＶＳＩＬＮＫＹＫＰＶＹＳＹＶＬＹＥＮＶＬＹ
ＤＥＦＫＣＦＩＮＹＶＥＴＫＹＦ（配列番号２６）。
【０２２０】
本明細書に記載の遺伝子のコード配列（ＣＤＳ）の例示的なＣｏｐｅｎｈａｇｅｎ株ヌクレオチド配列は、以下の表４２に提供される。例示的な野生型Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ株ワクシニアウイルスゲノムのヌクレオチド配列も、以下の表４２に提供される。別の例示的な野生型Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ株ワクシニアウイルスゲノムは、配列番号５９０（表４２に提供される）であるが、表４６に特定される１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、またはすべてのヌクレオチド多型を伴う。特定の実施形態では、本明細書に記載の遺伝子のＣＤＳは、表４６に特定される１、２、３以上のヌクレオチド多型を除いて、表４２に提供されるヌクレオチド配列と同一のヌクレオチド配列を有する。
【図面の簡単な説明】
【０２２１】
４．図面の簡単な説明
【図１】オルソポックスウイルスウイルス株を含む５９個のポックスウイルス株の系統発生分析を示す。
【図２】異なる腫瘍型における５個のワクチンウイルスを継代した後の異なるウイルス株

の存在量を示す。
【図３】様々な異なる患者腫瘍コアにおいて複製するワクシニア野生型株の能力を示す。
【図４】異なるワクシニア野生型株のプラークサイズ測定値を示す。
【図５】５ｐ欠失（ＣｏｐＭＤ５ｐ）及び３ｐ欠失（ＣｏｐＭＤ３ｐ）のゲノム構造を示す。ＣｏｐＭＤ５ｐ及びＣｏｐＭＤ３ｐの両方を交差させてＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐを生成した。
【図６】様々な用量でのＣｏｐｅｎｈａｇｅｎまたはＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐのいずれかによる感染後のがん細胞死を示すヒートマップを示す。
【図７】４つの異なるがん細胞株におけるＣｏｐｅｎｈａｇｅｎ及びＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐ複製の成長曲線を示す。
【図８】Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ及びＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐが、力価測定によって示されるように、患者のエクスビボ試料で複製する能力を示す。
【図９】修飾ＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐウイルスが、親ウイルスとは異なるプラークを形成することを示す。ＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐプラークは中央ではるかに鮮明であり、目に見えるシンシチウム（細胞融合）を伴う。
【図１０】ＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐが７８６－Ｏ細胞においてシンシチウム（細胞融合）を誘導することを示す。
【図１１】ＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐが、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ野生型と同様に腫瘍成長を制御することができるが、体重減少を引き起こさないことを示す。
【図１２】チミジンキナーゼの腫瘍溶解性ノックアウトを保有する他の２つのワクシニア株（Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ及びＷｙｅｔｈ）と比較した場合、ＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐがポックス病変形成を引き起こさないことを示す。
【図１３】ヌードＣＤ－１マウスにおける全身投与後のワクシニアのＩＶＩＳ生物分布を示す。ＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐ（ＴＫ　ＫＯ）をコードするルシフェラーゼは、腫瘍特異的であり、標的外の組織において複製しない。
【図１４】全身投与後のワクシニアの生体分布を示す。ＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐは、腫瘍内の他の腫瘍溶解性ワクチンと同様に複製されるが、標的外組織／器官からの複製は少ない。
【図１５】ヒトＰＢＭＣにおけるワクシニアの免疫原性を示す。ヒト自然免疫細胞活性化を誘導するＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐの能力は、野生型Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎの能力よりも強力である。
【図１６】マウス脾細胞におけるワクシニアの免疫原性を示す。マウス自然免疫細胞活性化を誘導するＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐの能力は、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎの能力よりも強力である。
【図１７】ヒト細胞におけるワクシニアの免疫原性を示す。ＮＦ－ｋＢ免疫転写因子を活性化するＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐの能力は、ＣｏｐｅｎｈａｇｅｎまたはＶＶｄｄよりも強力であるが、ＭＧ－１と同様である。
【図１８】侵襲性黒色腫モデル（Ｃ５７ＢＬ６マウスにおけるＢ１６－Ｆ１０同系黒色腫モデル）において、免疫チェックポイント阻害剤抗ＣＴＬＡ－４抗体との相乗効果を示す。インビボでの有効性は、ワクシニア及び免疫チェックポイント阻害剤抗ＣＴＬＡ－４抗体で処置した免疫適格マウスモデルにおける生存によって測定した。
【図１９】免疫チェックポイント阻害剤抗ＣＴＬＡ－４抗体との相乗効果を示す。インビボ有効性は、ワクシニア及び免疫チェックポイント阻害剤抗ＣＴＬＡ－４抗体で処置した免疫適格マウスモデルにおける腫瘍成長（上段）及び生存（下段）によって測定した。ＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐ（左列）を腫瘍溶解性のＣｏｐｅｎｈａｇｅｎ　ＴＫ　ＫＯ（右列）と比較した。
【図２０】免疫チェックポイント阻害剤抗ＰＤ１抗体との相乗効果を示す。インビボ有効性は、ワクシニア及び免疫チェックポイント阻害剤抗ＰＤ１抗体で処置した免疫適格マウスモデルにおける腫瘍成長（上段）及び生存（下段）によって測定した。ＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐ（左列）を腫瘍溶解性のＣｏｐｅｎｈａｇｅｎ　ＴＫ　ＫＯ（右列）と比較した。
【図２１】免疫チェックポイント阻害剤抗ＰＤ１抗体及び抗ＣＴＬＡ－４抗体との相乗効

果を示す。インビボ有効性は、ワクシニア及び免疫チェックポイント阻害剤抗ＰＤ１抗体及び抗ＣＴＬＡ－４抗体で処置した免疫適格マウスモデルにおける腫瘍成長（上段）及び生存（下段）によって測定した。ＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐ（左列）を腫瘍溶解性のＣｏｐｅｎｈａｇｅｎ　ＴＫ　ＫＯ（右列）と比較した。

【図２２】５’（「５ｐ」）主要欠失遺伝子座（左）及び３’（「３ｐ」）主要欠失遺伝子座（右）を有する修飾ポックスウイルスベクター（例えば、修飾ワクシニアウイルスベクター、例えば、修飾Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎワクシニアウイルスベクター）の産生のためのスキームを示す。５ｐ標的構築物は、Ｃ２Ｌに対する１ｋｂ相同領域、続いてｅＧＦＰ発現導入遺伝子、及びＦ３Ｌに対する１ｋｂ相同領域からなる。３ｐ標的構築物は、Ｂ１４Ｒに対する７２９ｂｐ相同領域、続いてｍＣｈｅｒｒｙ発現導入遺伝子、及びＢ２９Ｒに対する４１５ｂｐ相同領域からなる。

【図２３】野生型Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎワクシニアウイルス及びいくつかの修飾Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎワクシニアウイルスが様々な細胞株において増殖する能力を示す。

【図２４】クリスタルバイオレット（上パネル）及びアラマーブルーアッセイ（下パネル）によって評価したように、野生型Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎワクシニアウイルス及びいくつかの修飾Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎワクシニアビリオンの様々な細胞株上での細胞傷害性効果を示す。下パネルに示されるチャートのｘ軸に沿って各細胞株について列挙される株の順序は、左から右へ、ＣｏｐＭＤ５ｐ、ＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐ、ＣｏｐＭＤ３ｐ、及びＣｏｐＷＴ（野生型Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎワクシニア株）である。

【図２５】マウスへの投与時の野生型Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎワクシニアウイルス及びいくつかの修飾Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎワクシニアビリオンの分布を示す。

【図２６】野生型Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎワクシニアウイルス及びいくつかの修飾Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎワクシニアビリオンが、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞を活性化し、抗腫瘍免疫を促進する能力を示す。

【図２７】野生型Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎワクシニアウイルス及びいくつかの修飾Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎワクシニアビリオンが、ＨＴ２９細胞に対するＮＫ細胞媒介性脱顆粒を増強する能力、ＮＫ細胞活性及び抗腫瘍免疫の尺度を示す。

【図２８】野生型Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎワクシニアウイルス及びいくつかの修飾ＣｏｐｅｎｈａｇｅｎワクシニアビリオンがＴ細胞をプライミングして抗腫瘍免疫応答を開始する能力を示す。

【図２９】野生型Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎワクシニアウイルス及びいくつかの修飾Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎワクシニアウイルスが、初期感染点から遠隔位置に拡散する能力を示す。

【図３０】野生型Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎワクシニアウイルス及びいくつかの修飾Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎワクシニアビリオンが、ウイルス増殖の尺度であるプラークを形成する能力を示す。

【図３１】野生型Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎワクシニアウイルス及びいくつかの修飾Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎワクシニアビリオンが、Ｕ２ＯＳ細胞においてプラークを形成する能力を示す。

【図３２】野生型Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎワクシニアウイルス及びいくつかの修飾Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎワクシニアビリオンが、７８６－Ｏ細胞においてプラークを形成する能力を示す。

【図３３】様々なポックスウイルスゲノムにおけるＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐにおける欠失遺伝子のパーセンテージを示す。

【図３４】ＳＫＶ－Ｂ８Ｒ＋ウイルスの正常細胞株対がん細胞株の感染を示す。

【図３５】ＳＫＶ－Ｂ８Ｒ＋が、インターフェロンシグナル伝達を損なわないことを示す。

【図３６】ＦＬｔ３－ＬＧ及びＩＬ－１２－ＴＭ導入遺伝子についてのＢ８Ｒ組換え標的化戦略を示す。

【図３７】ＳＫＶ（ＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐ－Ｂ８Ｒ－）は、ＳＫＶ－Ｂ８Ｒ＋と比較して、腫瘍対照において同様の有効性を有する。

【図３８】塩基性野生型Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎワクシニアウイルスゲノムと比較したＳＫＶ－１２３ｖ２腫瘍溶解プラットフォームのゲノム組織を示す線形模式概略図を示す。ＦＲＴはフリップパーゼ酵素の認識部位である。
【図３９】２つの免疫療法導入遺伝子及び抗体を発現するように操作されたＳＫＶを示す。
【図４０】２つの免疫療法導入遺伝子及び抗体を発現するように操作されたＳＫＶを示す。
【図４１】導入遺伝子を発現する様々なＳＫＶウイルスについて定量化されたｈＩＬ－１２産生を示す。
【図４２】ＳＫＶ－１２３、ＳＫＶ－３、及び対照ＳＫＶ－ｅＧＦＰウイルス（ＭＯＩ　０．１、感染２４時間後）に感染した生Ｖｅｒｏ細胞でのＩＬ－１２　ｐ３５（ＩＬ－１２）細胞表面免疫染色を示す。
【図４３】結合したマウスＩＬ－１２　ｐ３５膜を発現するＳＫＶは、マウス腫瘍の制御においてより大きな有効性を有する。
【図４４】様々なワクシニア株で操作された主要な二重欠失が、インビトロでのがん細胞殺傷を増強することを示す。
【図４５】様々なワクシニア株に感染したＨｅＬａ細胞の表現型の特徴付けを示す。
【図４６】５ｐ３ｐワクシニア株が、野生型株と比較して体重減少を誘導しないことを示す。マウスの体重測定値を示す。ＣＤ－１ヌードマウスを尾静脈内注入を介して１ｘ１０７ｐｆｕ（粒子形成単位）で処置し、示される時点で測定した。
【図４７】５ｐ３ｐワクシニア株が、野生型株と比較してポックス病変を誘導しないことを示す。ポックス病変の存在の評価を示した。ＣＤ－１ヌードマウスを、尾静脈内注入を介して、示されるワクシニアウイルス株で、１×１０７ｐｆｕで処置した。マウスを、注入後６日のポックス病変について検査した。
【図４８Ａ】０．０５ｍｌのＳＫＶ（ワクシニアウイルス）（用量：１ｅ７ｐｆｕ）で処置した８匹の異種移植マウスモデルにおける経時的な腫瘍体積及び生存曲線であって、ＭｉａＰａｃａ－２異種移植片マウスモデルからの結果を示す。
【図４８Ｂ】０．０５ｍｌのＳＫＶ（ワクシニアウイルス）（用量：１ｅ７ｐｆｕ）で処置した８匹の異種移植マウスモデルにおける経時的な腫瘍体積及び生存曲線であって、ＰＣ－３異種移植片マウスモデルからの結果を示す。
【図４８Ｃ】０．０５ｍｌのＳＫＶ（ワクシニアウイルス）（用量：１ｅ７ｐｆｕ）で処置した８匹の異種移植マウスモデルにおける経時的な腫瘍体積及び生存曲線であって、Ｕ８７ＭＧ異種移植片モデルからの結果を示す。
【図４８Ｄ】０．０５ｍｌのＳＫＶ（ワクシニアウイルス）（用量：１ｅ７ｐｆｕ）で処置した８匹の異種移植マウスモデルにおける経時的な腫瘍体積及び生存曲線であって、ＵＡＣＣ－６２異種移植片モデルからの結果を示す。
【図４８Ｅ】０．０５ｍｌのＳＫＶ（ワクシニアウイルス）（用量：１ｅ７ｐｆｕ）で処置した８匹の異種移植マウスモデルにおける経時的な腫瘍体積及び生存曲線であって、ＵＭ－ＵＣ－３異種移植片マウスモデルからの結果を示す。
【図４８Ｆ】０．０５ｍｌのＳＫＶ（ワクシニアウイルス）（用量：１ｅ７ｐｆｕ）で処置した８匹の異種移植マウスモデルにおける経時的な腫瘍体積及び生存曲線であって、ＣＯＬＯ－２０５異種移植片マウスモデルからの結果を示す。
【図４８Ｇ】０．０５ｍｌのＳＫＶ（ワクシニアウイルス）（用量：１ｅ７ｐｆｕ）で処置した８匹の異種移植マウスモデルにおける経時的な腫瘍体積及び生存曲線であって、ＮＣＩ－Ｈ４６０異種移植片マウスモデルからの結果を示す。
【図４８Ｈ】０．０５ｍｌのＳＫＶ（ワクシニアウイルス）（用量：１ｅ７ｐｆｕ）で処置した８匹の異種移植マウスモデルにおける経時的な腫瘍体積及び生存曲線であって、ＨＴ２９異種移植片モデルからの結果を示す。
【図４９】活性導入遺伝子をコードするＳＫＶで処置されたＭＣ－３８腫瘍を有する、ヒトＣＴＬＡ－４を発現するトランスジェニックＣ５７／ＢＬ６マウスモデルにおける経時

的な平均腫瘍体積及び生存曲線を示す。次いで、動物を５つの処置群に無作為化し、次いでＰＢＳ、ＰＢＳ＋イピリムマブ、ＳＫＶ、抗ＰＤ－１抗体、ＳＫＶ－１２ｍ３ｖ２－ｅＧＦＰ、またはＳＫＶ－１２ｍ３ｖ２－ｅＧＦＰ＋抗ＰＤ－１抗体で処置した。ＳＫＶ－１２ｍ３ｖ２－ｅＧＦＰは、ヒト抗ＣＴＬＡ－４抗体、ヒトＦｌｔ３リガンド、及びマウスＩＬ－１２　ＴＭｐ３５を発現するＳＫＶである。

【図５０】図４９に示した実験の個々の腫瘍体積を示す。

【図５１】膜結合マウスＩＬ－１２　ｐ３５または膜結合マウスＩＬ－１２　ｐ７０のいずれかで処置されたＭＣ－３８マウスモデルにおける経時的な平均腫瘍体積を示す。

【図５２】ウイルス（ＳＫＶＢ８Ｒ＋ＴＫ－コード化ＯＶＡ抗原）を使用した異種プライム：ブースト腫瘍溶解性ワクチンレジメンの結果を示す。

【図５３Ａ】ＣＴ２６腫瘍細胞を移植し、ＩＴまたはＩＶのいずれかでＳＫＶ－１２３ｖ２を投与したＢＡＬＢ／ｃマウスの血清及び組織におけるＦＬＴ３－Ｌ及び抗ＣＴＬＡ－４抗体の生体内分布を示す。

【図５３Ｂ】ＣＴ２６腫瘍細胞を移植し、ＩＴまたはＩＶのいずれかでＳＫＶ－１２３ｖ２を投与したＢＡＬＢ／ｃマウスの血清及び組織におけるＦＬＴ３－Ｌ及び抗ＣＴＬＡ－４抗体の生体内分布を示す。

【図５３Ｃ】ＣＴ２６腫瘍細胞を移植し、ＩＴまたはＩＶのいずれかでＳＫＶ－１２３ｖ２を投与したＢＡＬＢ／ｃマウスの血清及び組織におけるＦＬＴ３－Ｌ及び抗ＣＴＬＡ－４抗体の生体内分布を示す。

【図５３Ｄ】ＣＴ２６腫瘍細胞を移植し、ＩＴまたはＩＶのいずれかでＳＫＶ－１２３ｖ２を投与したＢＡＬＢ／ｃマウスの血清及び組織におけるＦＬＴ３－Ｌ及び抗ＣＴＬＡ－４抗体の生体内分布を示す。

【図５３Ｅ】ＣＴ２６腫瘍細胞を移植し、ＩＴまたはＩＶのいずれかでＳＫＶ－１２３ｖ２を投与したＢＡＬＢ／ｃマウスの血清及び組織におけるＦＬＴ３－Ｌ及び抗ＣＴＬＡ－４抗体の生体内分布を示す。

【図５３Ｆ】ＣＴ２６腫瘍細胞を移植し、ＩＴまたはＩＶのいずれかでＳＫＶ－１２３ｖ２を投与したＢＡＬＢ／ｃマウスの血清及び組織におけるＦＬＴ３－Ｌ及び抗ＣＴＬＡ－４抗体の生体内分布を示す。

【図５４Ａ】ＣＴ２６腫瘍細胞を移植し、ＩＴまたはＩＶのいずれかでＳＫＶ－１２３ｖ２を投与したＢＡＬＢ／ｃマウスの血清及び組織におけるＩＬ－１２－ＴＭの生体内分布を示す。

【図５４Ｂ】ＣＴ２６腫瘍細胞を移植し、ＩＴまたはＩＶのいずれかでＳＫＶ－１２３ｖ２を投与したＢＡＬＢ／ｃマウスの血清及び組織におけるＩＬ－１２－ＴＭの生体内分布を示す。

【図５４Ｃ】ＣＴ２６腫瘍細胞を移植し、ＩＴまたはＩＶのいずれかでＳＫＶ－１２３ｖ２を投与したＢＡＬＢ／ｃマウスの血清及び組織におけるＩＬ－１２－ＴＭの生体内分布を示す。

【図５４Ｄ】ＣＴ２６腫瘍細胞を移植し、ＩＴまたはＩＶのいずれかでＳＫＶ－１２３ｖ２を投与したＢＡＬＢ／ｃマウスの血清及び組織におけるＩＬ－１２－ＴＭの生体内分布を示す。

【図５５】未処置またはＳＫＶ－１２３ｖ２で処置されたＮＧＳマウスにおける腫瘍体積を示す。

【図５６】ＳＫＶ－１２３ｖ２ウイルス感染がん細胞（上パネル）及び正常細胞（下パネル）のアラマーブルー生存動態を示す。

【図５７】ＳＫＶ－１２３ｖ２ウイルス感染がん細胞（７８６－Ｏ、ＨｅＬａ）及び正常細胞（ＰＢＭＣ、ＰｒＥＣ）におけるウイルス複製成長曲線を示す。

【図５８】ＳＫＶ－１２３ｖ２ウイルス感染がん細胞（７８６－Ｏ、ＨｅＬａ）及び正常細胞（ＰＢＭＣ、ＰｒＥＣ）における抗ＣＴＬＡ－４抗体発現レベルを示す。

【図５９】ＳＫＶ－１２３ｖ２ウイルス感染がん細胞（７８６－Ｏ、ＨｅＬａ）及び正常細胞（ＰＢＭＣ、ＰｒＥＣ）におけるＦＬＴ３Ｌ発現レベルを示す。

【図６０】ワクシニアウイルスゲノムにおいて導入遺伝子を挿入するための標的構築物の設計を示す。構築物は、増幅のＰＣＲ産物または細菌プラスミドの一部のいずれかであり得る。導入遺伝子の数及びそれらの方向は柔軟である。導入遺伝子及び蛍光マーカーの順序は柔軟である。

【０２２２】

５．詳細な説明

本発明は、ワクシニアウイルス（例えば、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ、Ｗｅｓｔｅｒｎ Ｒｅｓｅｒｖｅ、Ｗｙｅｔｈ、Ｌｉｓｔｅｒ、ＥＭ６３、ＡＣＡＭ２０００、ＬＣ１６ｍ８、ＣＶ－１、修飾ワクシニアアンカラ（ＭＶＡ）、Ｄａｉｒｅｎ Ｉ、ＧＬＶ－１ｈ６８、ＩＨＤ－Ｊ、Ｌ－ＩＶＰ、ＬＣ１６ｍ８、ＬＣ１６ｍＯ、Ｔａｓｈｋｅｎｔ、Ｔｉａｎ Ｔａｎ、及びＷＡＵ８６／８８－１ウイルス）などの遺伝子修飾オルソポックスウイルス、ならびに様々ながんの治療のためのそれらの使用を特徴とする。本発明は、部分的には、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ、Ｗｅｓｔｅｒｎ Ｒｅｓｅｒｖｅ、Ｗｙｅｔｈ、Ｌｉｓｔｅｒ、ＥＭ６３、ＡＣＡＭ２０００、ＬＣ１６ｍ８、ＣＶ－１、修飾ワクシニアアンカラ（ＭＶＡ）、Ｄａｉｒｅｎ Ｉ、ＧＬＶ－１ｈ６８、ＩＨＤ－Ｊ、Ｌ－ＩＶＰ、ＬＣ１６ｍ８、ＬＣ１６ｍＯ、Ｔａｓｈｋｅｎｔ、Ｔｉａｎ Ｔａｎ、及びＷＡＵ８６／８８－１ウイルスなどのオルソポックスウイルスが、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｂ２０Ｒ、ＫＯＲＦ Ａ、ＫＯＲＦ Ｂ、ＢＯＲＦ Ｅ、ＢＯＲＦ Ｆ、及びＢＯＲＦ Ｇ遺伝子、ならびにＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒ ＩＴＲのコピーのうちの１つ以上または全ての遺伝子の欠失を含むように操作された場合に、著しく改善された腫瘍溶解活性、腫瘍における複製、感染性、免疫回避、腫瘍残留性、外因性ＤＮＡ配列の取り込み能力、及び大規模製造の快適性を示すという発見に基づく。本発明の様々な実施形態では、修飾オルソポックスウイルスは、Ｂ８Ｒ遺伝子の欠失を含む。マウスにおいては不活性であるが、Ｂ８Ｒ遺伝子は、ヒトＩＦＮ－γの抗ウイルス活性を中和する。様々な実施形態では、少なくとも１つの導入遺伝子は、その後、相同組換え標的化戦略を通じてＢ８Ｒ遺伝子（現在は欠失している）の遺伝子座に挿入される。様々な実施形態において、修飾オルソポックスウイルスは、３つの導入遺伝子：ＩＬ－１２－ＴＭ、ＦＬＴ３－Ｌ、及び抗ＣＬＴＡ４抗体のうちの少なくとも１つを発現する。本明細書で使用される場合、ＦＬＴ３Ｌ、Ｆｌｔ－３リガンド、ＦＬＴ３ＬＧ、ＦＬＴ３－ＬＧ、ＦＬＴ３－Ｌは同義語であり、全てＦＭＳ様チロシンキナーゼ３リガンドを指す。

【０２２３】

本明細書に記載のオルソポックスウイルスは、哺乳類患者（例えば、ヒト患者）などの患者に投与して、広範囲のがんを含む様々な細胞増殖障害を治療することができる。以下の節は、オルソポックスウイルス及びその遺伝子修飾、ならびに遺伝子修飾オルソポックスウイルスの産生及び増殖方法、ならびにそれを患者に投与するための技術を記載する。

【０２２４】

５．１．ポックスウイルス

一般に、ポックスウイルス粒子は、楕円形またはレンガ状であり、長さは約２００～４００ｎｍである。外面は平行な列で隆起しており、時には螺旋状に配置される。かかる粒子は非常に複雑であり、１００を超える異なるタンパク質が含まれる。細胞外形態は、２つの膜（ＥＥＶ：細胞外エンベロープビリオン）を含むが、細胞内粒子は、内部膜（ＩＭＶ：細胞内成熟ビリオン）のみを有する。外側表面は、しっかりと圧縮された核酸タンパク質からなるコアを取り囲む脂質及びタンパク質からなる。抗原的には、ポックスウイルスもまた非常に複雑であり、特異的抗体及び交差反応抗体の両方を誘導する。粒子内に少なくとも１０個の酵素が存在し、主に核酸代謝／ゲノム複製に関する。

【０２２５】

野生型ポックスウイルスのゲノムは、１３０～３００Ｋｂｐの直鎖状二本鎖ＤＮＡである

。ゲノムの末端は、いくつかのタンデムリピート配列を有する末端ヘアピンループを有する。いくつかのポックスウイルスゲノムが配列決定されており、必須遺伝子の大部分はゲノムの中央部分に位置し、非必須遺伝子は末端に位置する。ポックスウイルスゲノムには約２５０個の遺伝子が存在する。複製は、ウイルスがゲノム複製に必要なすべての機能を獲得するのに十分に複雑であるため、細胞質内で行われる。細胞による寄与はあるが、この寄与の性質は不明である。しかしながら、ポックスウイルス遺伝子発現及びゲノム複製は、除核された細胞において生じるが、成熟は遮断され、細胞によってある程度の役割を示す。

【０２２６】

細胞質に入ると、遺伝子発現は、コアに関連するウイルス酵素によって実行される。発現は、ゲノム複製の前に発現される約５０％のゲノムを表す初期遺伝子と、ゲノム複製後に発現される後期遺伝子との２つの相に分割される。発現の時間的制御は、活性についてＤＮＡ複製に依存する後期プロモーターによって提供される。ゲノム複製は、自己プライミングを伴うと考えられ、これは、その後、ウイルスゲノムを作製するために切断及び修復される高分子量コンカテーマーの形成につながる。ウイルス組立は、細胞骨格において生じ、おそらく細胞骨格タンパク質（例えば、アクチン結合タンパク質）との相互作用を伴う。細胞質に封入体が形成され、成熟してウイルス粒子となる。細胞間の拡散は、感染の拡散のための代替機構を提供し得る。全体的に、この大きく複雑なウイルスの複製はかなり迅速で、平均してわずか１２時間である。少なくとも９つの異なるポックスウイルスがヒトに疾患を引き起こすが、痘瘡ウイルス及びワクシニアが最も知られている。痘瘡株は、主要な痘瘡株（死亡率２５～３０％）及び少数の痘瘡株（同じ症状だが死亡率は１％未満）に分類される。両方のウイルスによる感染は、呼吸経路によって自然に生じ、全身的であり、様々な症状を生じさせるが、最も顕著には、痘瘡に特徴的な膿疱及び皮膚の瘢痕を伴う。

【０２２７】

５．２．オルソポックスウイルス

５．２．１．ワクシニアウイルス

ワクチンウイルスは、ポックスウイルスまたはポックスウイルス科、コードポックスウイルス亜科、及びオルソポックスウイルス属のメンバーである。オルソポックスウイルスは、コードポックスウイルス亜科の他のメンバーよりも比較的均質であり、ワクシニアウイルス、バリオラウイルス（天然痘の原因物質）、ウシポックスウイルス、バッファロポックスウイルス、サルポックスウイルス、マウスポックスウイルス、ウマポックスウイルス種など、１１の異なるが密接に関連する種が含まれる（Ｍｏｓｓ，１９９６を参照されたい）。

【０２２８】

ワクシニアウイルスは、約１９０ｋｂの直鎖状二本鎖ＤＮＡゲノムを有し、約２５０個の遺伝子をコードする大型複合体封入ウイルスである。ワクチンは、天然痘を根絶するワクチンとしての役割でよく知られている。天然痘の根絶後、科学者は、生物学的組織に遺伝子を送達するためのツールとしてのワクシニアの使用を探求してきた（遺伝子療法及び遺伝子工学）。ワクシニアウイルスは、宿主細胞の細胞質にのみ複製されるため、ＤＮＡウイルス間でも固有である。したがって、ウイルスＤＮＡ複製に必要な様々な酵素及びタンパク質をコードするためには、大きなゲノムが必要である。複製中、ワクシニアは、細胞内成熟ビリオン（ＩＭＶ）、細胞内エンベロープビリオン（ＩＥＶ）、細胞関連エンベロープビリオン（ＣＥＶ）、及び細胞外エンベロープビリオン（ＥＥＶ）の、外膜が異なるいくつかの感染形態を産生する。ＩＭＶは最も豊富な感染性形態であり、宿主間の拡散の原因であると考えられる。他方では、ＣＥＶは細胞間の拡散において役割を果たすと考えられ、ＥＥＶは宿主生物内の長距離拡散にとって重要であると考えられる。

【０２２９】

ワクシニアウイルスは、ウシポックスを引き起こすウイルスと密接に関連している。ワクシニアの正確な起源は不明であるが、最も一般的な見解は、ワクシニアウイルス、ウシポ

ックスウイルス、及び痘瘡ウイルス（天然痘の原因物質）が全て共通の先祖ウイルスに由来していたことである。また、ワクシニアウイルスはもともとウマから単離されたものであったという推測もある。ワクシニアウイルス感染症は、健康な個体においては軽度であり、典型的には無症状であるが、軽度の発疹及び発熱を引き起こし得、死亡率が極めて低い。ワクシニアウイルス感染に対して生成される免疫応答は、致命的な天然痘感染からその人を保護する。このため、ワクシニアウイルスを天然痘に対する生ウイルスワクチンとして使用される。ワクシニアウイルスワクチンは天然痘ウイルスを含まないため安全であるが、特にワクチンが免疫障害を受けている場合、時折特定の合併症及び／またはワクチンの副作用が生じる場合がある。

【０２３０】

ワクシニアウイルスの例示的な株には、これらに限定されないが、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ、Ｗｅｓｔｅｒｎ　Ｒｅｓｅｒｖｅ、Ｗｙｅｔｈ、Ｌｉｓｔｅｒ、ＥＭ６３、ＡＣＡＭ２０００、ＬＣ１６ｍ８、ＣＶ－１、修飾ワクシニアアンカラ（ＭＶＡ）、Ｄａｉｒｅｎ　Ｉ、ＧＬＶ－１ｈ６８、ＩＨＤ－Ｊ、Ｌ－ＩＶＰ、ＬＣ１６ｍ８、ＬＣ１６ｍＯ、Ｔａｓｈｋｅｎｔ、Ｔｉａｎ　Ｔａｎ、及びＷＡＵ８６／８８－１が含まれる。

【０２３１】

５．２．２．チミジンキナーゼ変異体及びヘマグルチニン変異体

腫瘍溶解性ウイルスとしてワクシニアウイルスを試験するいくつかの現在の臨床研究は、ウイルス性チミジンキナーゼ（ＴＫ）遺伝子において欠失を保有する。この欠失はウイルスを減衰させ、ＤＮＡ複製、したがってウイルス増殖のための細胞チミジンキナーゼの活性にウイルスを依存させる。細胞チミジンキナーゼは、ほとんどの正常組織において低いレベルで、及び多くのがん細胞において上昇したレベルで発現される。代謝標的化を通じて、ＴＫ－ウイルスは、高い代謝速度を有する細胞（例えば、健康な細胞または腫瘍細胞）において増殖することができ、低レベルのチミジンキナーゼを有する細胞においてあまり増殖しない。静止腫瘍細胞（例えば、がん幹細胞）が存在するため、ＴＫウイルスは、化学療法がほとんど効果がないように、このがん細胞集団を殺傷能力が損なわれる可能性が高い。いくつかの実施形態では、本開示において記載される修飾ウイルスベクターは、ウイルス合成機構（ＴＫを含む）を保持し、静止がん細胞において増殖し得る。かかる実施形態において、本開示のウイルス修飾は、ＴＫまたは他のＤＮＡ代謝酵素（例えば、リボヌクレオチドレダクターゼ）を欠失させることなく、ウイルスが高度に選択的であることを可能にし得、低い代謝速度を有する腫瘍においてより効果的であり得る。いくつかの実施形態では、本開示において記載される修飾ウイルスベクターは、機能的ＴＫ遺伝子（例えば、野生型ＴＫ遺伝子）を含む。他の実施形態では、本開示に記載される修飾ウイルスベクターは、ＴＫ遺伝子における欠失（複数可）または機能喪失変異（複数可）を含む。

【０２３２】

同様に、ワクシニアウイルスのヘマグルチニン（ＨＡ）遺伝子の不活性化は、ウイルスの減衰をもたらし得る。いくつかの実施形態では、本開示において記載される修飾ウイルスベクターは、機能的ＨＡ遺伝子（例えば、野生型ＨＡ遺伝子）を含む。他の実施形態では、本開示に記載される修飾ウイルスベクターは、ＨＡ遺伝子における欠失（複数可）または機能喪失変異（複数可）を含む。

【０２３３】

特定の実施形態では、本開示に記載される修飾ウイルスベクターは、機能的ＴＫ遺伝子（例えば、野生型ＴＫ遺伝子）及び機能的ＨＡ遺伝子（例えば、野生型ＨＡ遺伝子）を含む。別の特定の実施形態では、本開示に記載される修飾ウイルスベクターは、機能的ＴＫ遺伝子（例えば、野生型ＴＫ遺伝子）及びＨＡ遺伝子における欠失（複数可）または機能喪失変異（複数可）を含む。別の特定の実施形態では、本開示に記載される修飾ウイルスベクターは、ＴＫ遺伝子及び機能的ＨＡ遺伝子（例えば、野生型ＨＡ遺伝子）における欠失（複数可）または機能喪失変異（複数可）を含む。別の特定の実施形態では、本開示に記載される修飾ウイルスベクターは、ＴＫ遺伝子における欠失（複数可）または機能喪失変

異（複数可）、及びＨＡ遺伝子における欠失（複数可）または機能喪失変異（複数可）を含む。

【０２３４】

５．２．３．組換えオルソポックスウイルスゲノム

一態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であり、（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ８Ｒ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失と、（ｂ）３’逆位末端配列（ＩＴＲ）におけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、（ｃ）細胞傷害性Ｔリンパ球関連タンパク質４（ＣＴＬＡ－４）と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子と、を含み、Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が部分欠失である。

【０２３５】

特定の実施形態では、核酸は、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｈ５Ｒプロモーター、ｐＳプロモーター、またはＬＥＯプロモーターである。別の特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｈ５Ｒプロモーター（例えば、初期Ｈ５Ｒプロモーター、後期Ｈ５Ｒプロモーター、または初期Ｈ５Ｒプロモーター及び後期Ｈ５Ｒプロモーター）である。

【０２３６】

いくつかの実施形態では、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が同じ方向を有する場合、第１のヌクレオチド配列は、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。他の実施形態では、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が同じ方向を有する場合、第１のヌクレオチド配列は、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と比較して逆方向にある。他の実施形態では、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が反対方向を有する場合、第１のヌクレオチド配列は、組換えワクシニアウイルスゲノムの５’末端に近い隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。他の実施形態では、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が反対方向を有する場合、第１のヌクレオチド配列は、組換えワクシニアウイルスゲノムの３’末端に近い隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｃ２Ｌ及びＦ３Ｌ遺伝子である。別の特定の実施形態では、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｃ３Ｌ及びＦ４Ｌ遺伝子である。別の特定の実施形態では、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｂ１４Ｒ及びＢ２９Ｒ遺伝子である。別の特定の実施形態では、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｂ１３Ｒ及びＢ２９Ｒ遺伝子である。さらに別の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子は、Ｂ１３Ｒ遺伝子である。

【０２３７】

好ましい実施形態では、本開示におけるヌクレオチド配列と隣接する内因性遺伝子（すなわち、ヌクレオチド配列の隣接する内因性遺伝子）は、ヌクレオチド配列に最も近い２つの内因性遺伝子である（ヌクレオチド配列の一方が上流及び他方が下流）。内因性遺伝子は、部分遺伝子または全長遺伝子であり得る。

【０２３８】

特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列によってコードされる抗ＣＴＬＡ－４抗体またはその抗原結合断片は、イピリムマブの６つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号２１１に記載されるアミノ酸配

列を含むアミノ酸配列をコードする。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号２１４に記載される配列を含む。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号２１４に記載される。

【０２３９】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であり、（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失と、（ｂ）３’ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、（ｃ）ＣＴＬＡ－４（例えば、ヒトＣＴＬＡ－４）と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子と、（ｄ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列と、を含み、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｈ５Ｒプロモーター、ｐＳプロモーター、またはＬＥＯプロモーターであり、Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が部分欠失である。特定の実施形態では、核酸は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失をさらに含む。

【０２４０】

特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｈ５Ｒプロモーター（例えば、初期Ｈ５Ｒプロモーター、後期Ｈ５Ｒプロモーター、または初期Ｈ５Ｒプロモーター及び後期Ｈ５Ｒプロモーター）である。

【０２４１】

いくつかの実施形態では、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が同じ方向を有する場合、第１のヌクレオチド配列は、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。他の実施形態では、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が同じ方向を有する場合、第１のヌクレオチド配列は、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と比較して逆方向にある。他の実施形態では、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が反対方向を有する場合、第１のヌクレオチド配列は、組換えワクシニアウイルスゲノムの５’末端に近い隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。他の実施形態では、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が反対方向を有する場合、第１のヌクレオチド配列は、組換えワクシニアウイルスゲノムの３’末端に近い隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｃ２Ｌ及びＦ３Ｌ遺伝子である。別の特定の実施形態では、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｃ３Ｌ及びＦ４Ｌ遺伝子である。別の特定の実施形態では、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｂ１４Ｒ及びＢ２９Ｒ遺伝子である。別の特定の実施形態では、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｂ１３Ｒ及びＢ２９Ｒ遺伝子である。さらに別の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子は、Ｂ１３Ｒ遺伝子である。

【０２４２】

特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列によってコードされる抗ＣＴＬＡ－４抗体またはその抗原結合断片は、イピリムマブの６つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号２１１に記載されるアミノ酸配列を含むアミノ酸配列をコードする。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号２１４に記載される配列を含む。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号２１４に記載される。

【０２４３】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であり、（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ

３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ８Ｒ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失と、（ｂ）３’ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、（ｃ）インターロイキン１２（ＩＬ－１２）ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子と、を含み、Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が部分欠失である。

【０２４４】

特定の実施形態では、核酸は、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、後期プロモーターである。さらなる特定の実施形態では、後期プロモーターは、配列番号５６１のヌクレオチド配列、Ｆ１７Ｒプロモーター、またはＤ１３Ｌプロモーターを含む。別のさらなる特定の実施形態では、後期プロモーターは、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む。別の実施形態では、Ｆ１７Ｒプロモーターは、配列番号５６３のヌクレオチド配列を含む。さらに別の実施形態では、Ｄ１３Ｌプロモーターは、配列番号５６２のヌクレオチド配列を含む。

【０２４５】

いくつかの実施形態では、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が同じ方向を有する場合、第２のヌクレオチド配列は、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。他の実施形態では、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が同じ方向を有する場合、第２のヌクレオチド配列は、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と比較して逆方向にある。他の実施形態では、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が反対方向を有する場合、第２のヌクレオチド配列は、組換えワクシニアウイルスゲノムの５’末端に近い隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。他の実施形態では、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が反対方向を有する場合、第２のヌクレオチド配列は、組換えワクシニアウイルスゲノムの３’末端に近い隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｃ２Ｌ及びＦ３Ｌ遺伝子である。別の特定の実施形態では、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｃ３Ｌ及びＦ４Ｌ遺伝子である。別の特定の実施形態では、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｂ１４Ｒ及びＢ２９Ｒ遺伝子である。別の特定の実施形態では、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｂ１３Ｒ及びＢ２９Ｒ遺伝子である。さらに別の実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子は、Ｂ１３Ｒ遺伝子である。

【０２４６】

特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、膜結合である。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、ＩＬ－１２　ｐ３５（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ３５）、ＩＬ－１２　ｐ４０（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ４０）、またはＩＬ－１２　ｐ７０（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ７０）を含む。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、膜結合であり、ＩＬ－１２　ｐ３５（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ３５）、またはＩＬ－１２　ｐ７０（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ７０）、ならびに膜貫通ドメイン及び細胞質ドメイン（例えば、Ｂ７－１、ＴＮＦα、またはＦＬＴ３Ｌの膜貫通ドメイン及び細胞質ドメイン）を含む。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、配列番号２１２に記載されるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、配列番号２１５に記載される配列を含む。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、配列番号２１５に記載される。

【０２４７】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸

であり、（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失と、（ｂ）３’ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子と、（ｄ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列と、を含み、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、後期プロモーターであり、Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が部分欠失である。特定の実施形態では、核酸は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失をさらに含む。

【０２４８】

特定の実施形態では、後期プロモーターは、配列番号５６１のヌクレオチド配列、Ｆ１７Ｒプロモーター、またはＤ１３Ｌプロモーターを含む。特定の実施形態では、後期プロモーターは、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む。別の実施形態では、Ｆ１７Ｒプロモーターは、配列番号５６３のヌクレオチド配列を含む。さらに別の実施形態では、Ｄ１３Ｌプロモーターは、配列番号５６２のヌクレオチド配列を含む。

【０２４９】

いくつかの実施形態では、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が同じ方向を有する場合、第２のヌクレオチド配列は、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。他の実施形態では、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が同じ方向を有する場合、第２のヌクレオチド配列は、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と比較して逆方向にある。他の実施形態では、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が反対方向を有する場合、第２のヌクレオチド配列は、組換えワクシニアウイルスゲノムの５’末端に近い隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。他の実施形態では、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が反対方向を有する場合、第２のヌクレオチド配列は、組換えワクシニアウイルスゲノムの３’末端に近い隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｃ２Ｌ及びＦ３Ｌ遺伝子である。別の特定の実施形態では、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｃ３Ｌ及びＦ４Ｌ遺伝子である。別の特定の実施形態では、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｂ１４Ｒ及びＢ２９Ｒ遺伝子である。別の特定の実施形態では、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｂ１３Ｒ及びＢ２９Ｒ遺伝子である。さらに別の実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子は、Ｂ１３Ｒ遺伝子である。

【０２５０】

特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、膜結合である。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、ＩＬ－１２　ｐ３５（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ３５）、ＩＬ－１２　ｐ４０（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ４０）、またはＩＬ－１２　ｐ７０（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ７０）を含む。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、膜結合であり、ＩＬ－１２　ｐ３５（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ３５）、またはＩＬ－１２　ｐ７０（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ７０）、ならびに膜貫通ドメイン及び細胞質ドメイン（例えば、Ｂ７－１、ＴＮＦα、またはＦＬＴ３Ｌの膜貫通ドメイン及び細胞質ドメイン）を含む。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、配列番号２１２に記載されるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、配列番号２１５に記載される配列を含む。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、配列番号２１５に記載される。

【０２５１】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸

であり、（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ８Ｒ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失と、（ｂ）３’ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、（ｃ）ＦＭＳ様チロシンキナーゼ３リガンド（ＦＬＴ３Ｌ）をコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子と、を含み、Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が部分欠失である。

【０２５２】

特定の実施形態では、核酸は、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーター、Ｂ１９Ｒプロモーター、Ｅ３Ｌプロモーター、Ｆ１１Ｌプロモーター、及び／またはＢ２Ｒプロモーターである。別の特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーターである。別の特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ１９Ｒプロモーターである。別の特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターは、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｂ１９Ｒプロモーターは、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｅ３Ｌプロモーターは、配列番号５６７のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｆ１１Ｌプロモーターは、配列番号５６８のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｂ２Ｒプロモーターは、配列番号５６９のヌクレオチド配列を含む。

【０２５３】

いくつかの実施形態では、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が同じ方向を有する場合、第３のヌクレオチド配列は、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。他の実施形態では、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が同じ方向を有する場合、第３のヌクレオチド配列は、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と比較して逆方向にある。他の実施形態では、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が反対方向を有する場合、第３のヌクレオチド配列は、組換えワクシニアウイルスゲノムの５’末端に近い隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。他の実施形態では、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が反対方向を有する場合、第３のヌクレオチド配列は、組換えワクシニアウイルスゲノムの３’末端に近い隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｃ２Ｌ及びＦ３Ｌ遺伝子である。別の特定の実施形態では、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｃ３Ｌ及びＦ４Ｌ遺伝子である。別の特定の実施形態では、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｂ１４Ｒ及びＢ２９Ｒ遺伝子である。別の特定の実施形態では、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｂ１３Ｒ及びＢ２９Ｒ遺伝子である。さらに別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列は、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子は、Ｂ１３Ｒ遺伝子である。

【０２５４】

特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、可溶性形態のＦＬＴ３Ｌである。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、可溶性形態のヒトＦＬＴ３Ｌである。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載される可溶性形態のヒトＦＬＴ３Ｌである。例えば、特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通全体

（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるヒトＦＬＴ３Ｌの膜貫通ドメイン）を欠く。他の例では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるヒトＦＬＴ３Ｌの膜貫通ドメイン）の少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％を欠く。一実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体及びＦＬＴ３Ｌ細胞質ドメイン全体を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞質ドメイン全体を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、及び５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個のＦＬＴ３Ｌ細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、及び１、２、３、または４個のＦＬＴ３Ｌ細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン及び細胞質ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０２５５】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０２５６】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０２５７】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ

３Ｌ膜貫通ドメイン全体、細胞質ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、細胞質ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、細胞質ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン、及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０２５８】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、細胞質ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、細胞質ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、細胞質ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン、及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０２５９】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン、及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８

．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。
【０２６０】
別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン、及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。
【０２６１】
別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個の細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個の細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個の細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン、及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。
【０２６２】
別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個の細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、

または１５個の細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個の細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン、及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０２６３】

特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、Ｘ７アイソフォームであり、第３のヌクレオチド配列は、Ｌｙｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．，１９９４，Ｂｌｏｏｄ　８３：２７９５－２８０１に記載されるような１７９個のヌクレオチド配列を欠く。特定の実施形態では、ＦＬＴ３Ｌは、配列番号２１３に記載されるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列は、配列番号２１６に記載される配列を含む。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列は、配列番号２１６に記載される。

【０２６４】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であり、（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失と、（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、（ｃ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子と、（ｄ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列と、を含み、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーター、Ｂ１９Ｒプロモーター、Ｅ３Ｌプロモーター、Ｆ１１Ｌプロモーター、及び／またはＢ２Ｒプロモーターであり、Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が部分欠失である。特定の実施形態では、核酸は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失をさらに含む。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターは、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｂ１９Ｒプロモーターは、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｅ３Ｌプロモーターは、配列番号５６７のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｆ１１Ｌプロモーターは、配列番号５６８のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｂ２Ｒプロモーターは、配列番号５６９のヌクレオチド配列を含む。

【０２６５】

特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ１９Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターは、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｂ１９Ｒプロモーターは、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。

【０２６６】

いくつかの実施形態では、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が同じ方向を有する場合、第３のヌクレオチド配列は、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。他の実施形態では、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が同じ方向を有する場合、第３のヌクレオチド配列は、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と比較し

て逆方向にある。他の実施形態では、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が反対方向を有する場合、第３のヌクレオチド配列は、組換えワクシニアウイルスゲノムの５’末端に近い隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。他の実施形態では、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が反対方向を有する場合、第３のヌクレオチド配列は、組換えワクシニアウイルスゲノムの３’末端に近い隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｃ２Ｌ及びＦ３Ｌ遺伝子である。別の特定の実施形態では、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｃ３Ｌ及びＦ４Ｌ遺伝子である。別の特定の実施形態では、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｂ１４Ｒ及びＢ２９Ｒ遺伝子である。別の特定の実施形態では、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｂ１３Ｒ及びＢ２９Ｒ遺伝子である。さらに別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列は、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子は、Ｂ１３Ｒ遺伝子である。

【０２６７】

特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、可溶性形態のＦＬＴ３Ｌである。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、可溶性形態のヒトＦＬＴ３Ｌである。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載される可溶性形態のヒトＦＬＴ３Ｌである。例えば、特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通全体（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるヒトＦＬＴ３Ｌの膜貫通ドメイン）を欠く。他の例では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるヒトＦＬＴ３Ｌの膜貫通ドメイン）の少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％を欠く。一実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体及びＦＬＴ３Ｌ細胞質ドメイン全体を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞質ドメイン全体を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、及び５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個のＦＬＴ３Ｌ細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、及び１、２、３、または４個のＦＬＴ３Ｌ細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン及び細胞質ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０２６８】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、及

びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０２６９】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０２７０】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、細胞質ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、細胞質ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、細胞質ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン、及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０２７１】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、細胞質ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、細胞質ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、細胞質ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ド

メイン、細胞質ドメイン、及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０２７２】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン、及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０２７３】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン、及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０２７４】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個の細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸

を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個の細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個の細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン、及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０２７５】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個の細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個の細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個の細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン、及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０２７６】

特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、Ｘ７アイソフォームであり、第３のヌクレオチド配列は、Ｌｙｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．，１９９４，Ｂｌｏｏｄ　８３：２７９５－２８０１に記載されるような１７９個のヌクレオチド配列を欠く。特定の実施形態では、ＦＬＴ３Ｌは、配列番号２１３に記載されるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列は、配列番号２１６に記載される配列を含む。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列は、配列番号２１６に記載される。

【０２７７】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であり、（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ８Ｒ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失と、（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、（ｃ）ＣＴＬＡ－４（例えば、ヒトＣＴＬＡ－４）と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子と、（ｄ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子と、を含み、Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が部分欠失である。

【０２７８】
特定の実施形態では、核酸は、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｈ５Ｒプロモーター、ｐＳプロモーター、またはＬＥＯプロモーターである。別の特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｈ５Ｒプロモーター（例えば、初期Ｈ５Ｒプロモーター、後期Ｈ５Ｒプロモーター、または初期Ｈ５Ｒプロモーター及び後期Ｈ５Ｒプロモーター）である。
【０２７９】
特定の実施形態では、核酸は、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、後期プロモーターである。さらなる特定の実施形態では、後期プロモーターは、配列番号５６１のヌクレオチド配列、Ｆ１７Ｒプロモーター、またはＤ１３Ｌプロモーターを含む。別のさらなる特定の実施形態では、後期プロモーターは、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む。別の実施形態では、Ｆ１７Ｒプロモーターは、配列番号５６３のヌクレオチド配列を含む。さらに別の実施形態では、Ｄ１３Ｌプロモーターは、配列番号５６２のヌクレオチド配列を含む。
【０２８０】
いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が同じ方向を有する場合、第１のヌクレオチド配列は、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。他の実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が同じ方向を有する場合、第１のヌクレオチド配列は、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と比較して逆方向にある。他の実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が反対方向を有する場合、第１のヌクレオチド配列は、組換えワクシニアウイルスゲノムの５’末端に近い隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。他の実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が反対方向を有する場合、第１のヌクレオチド配列は、組換えワクシニアウイルスゲノムの３’末端に近い隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｃ２Ｌ及びＦ３Ｌ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｃ３Ｌ及びＦ４Ｌ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｂ１４Ｒ及びＢ２９Ｒ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｂ１３Ｒ及びＢ２９Ｒ遺伝子である。さらに別の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子は、Ｂ１３Ｒ遺伝子である。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が同じ方向を有する場合、第２のヌクレオチド配列は、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。他の実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が同じ方向を有する場合、第２のヌクレオチド配列は、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と比較して逆方向にある。他の実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が反対方向を有する場合、第２のヌクレオチド配列は、組換えワクシニアウイルスゲノムの５’末端に近い隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。他の実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が反対方向を有する場合、第２のヌクレオチド配列は、組換えワクシニアウイルスゲノムの３’末端に近い隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺

伝子は、Ｃ２Ｌ及びＦ３Ｌ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｃ３Ｌ及びＦ４Ｌ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｂ１４Ｒ及びＢ２９Ｒ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｂ１３Ｒ及びＢ２９Ｒ遺伝子である。さらに別の実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子は、Ｂ１３Ｒ遺伝子である。

【０２８１】

特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列によってコードされる抗ＣＴＬＡ－４抗体またはその抗原結合断片は、イピリムマブの６つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号２１１に記載されるアミノ酸配列を含むアミノ酸配列をコードする。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号２１４に記載される配列を含む。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号２１４に記載される。

【０２８２】

特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、膜結合である。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、ＩＬ－１２　ｐ３５（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ３５）、ＩＬ－１２　ｐ４０（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ４０）、またはＩＬ－１２　ｐ７０（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ７０）を含む。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、膜結合であり、ＩＬ－１２　ｐ３５（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ３５）、またはＩＬ－１２　ｐ７０（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ７０）、ならびに膜貫通ドメイン及び細胞質ドメイン（例えば、Ｂ７－１、ＴＮＦα、またはＦＬＴ３Ｌの膜貫通ドメイン及び細胞質ドメイン）を含む。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、配列番号２１２に記載されるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、配列番号２１５に記載される配列を含む。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、配列番号２１５に記載される。

【０２８３】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であり、（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失と、（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、（ｃ）ＣＴＬＡ－４（例えば、ヒトＣＴＬＡ－４）と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子と、（ｄ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子と、を含み、Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が部分欠失であり、核酸は、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーター、ｐＳプロモーター、またはＬＥＯプロモーターである、ヌクレオチド配列、及び／または（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、後期プロモーターである、ヌクレオチド配列をさらに含む。特定の実施形態では、核酸は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失をさらに含む。

【０２８４】

特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｈ５Ｒプロモーター（例えば、初期Ｈ５Ｒプロモーター、後期Ｈ５Ｒプロモーター、または初期Ｈ５Ｒプロモーター及び後期Ｈ５Ｒプロモーター）である。

【０２８５】
特定の実施形態では、後期プロモーターは、配列番号５６１のヌクレオチド配列、Ｆ１７Ｒプロモーター、またはＤ１３Ｌプロモーターを含む。特定の実施形態では、後期プロモーターは、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む。別の実施形態では、Ｆ１７Ｒプロモーターは、配列番号５６３のヌクレオチド配列を含む。さらに別の実施形態では、Ｄ１３Ｌプロモーターは、配列番号５６２のヌクレオチド配列を含む。
【０２８６】
いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が同じ方向を有する場合、第１のヌクレオチド配列は、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。他の実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が同じ方向を有する場合、第１のヌクレオチド配列は、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と比較して逆方向にある。他の実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が反対方向を有する場合、第１のヌクレオチド配列は、組換えワクシニアウイルスゲノムの５’末端に近い隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。他の実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が反対方向を有する場合、第１のヌクレオチド配列は、組換えワクシニアウイルスゲノムの３’末端に近い隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｃ２Ｌ及びＦ３Ｌ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｃ３Ｌ及びＦ４Ｌ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｂ１４Ｒ及びＢ２９Ｒ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｂ１３Ｒ及びＢ２９Ｒ遺伝子である。さらに別の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子は、Ｂ１３Ｒ遺伝子である。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が同じ方向を有する場合、第２のヌクレオチド配列は、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。他の実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が同じ方向を有する場合、第２のヌクレオチド配列は、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と比較して逆方向にある。他の実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が反対方向を有する場合、第２のヌクレオチド配列は、組換えワクシニアウイルスゲノムの５’末端に近い隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。他の実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が反対方向を有する場合、第２のヌクレオチド配列は、組換えワクシニアウイルスゲノムの３’末端に近い隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｃ２Ｌ及びＦ３Ｌ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｃ３Ｌ及びＦ４Ｌ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｂ１４Ｒ及びＢ２９Ｒ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｂ１３Ｒ及びＢ２９Ｒ遺伝子である。さらに別の実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子は、Ｂ１３Ｒ遺伝子である。
【０２８７】
特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列によってコードされる抗ＣＴＬＡ－４抗体またはその抗原結合断片は、イピリムマブの６つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号２１１に記載されるアミノ酸配

列を含むアミノ酸配列をコードする。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号２１４に記載される配列を含む。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号２１４に記載される。

【０２８８】

特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、膜結合である。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、ＩＬ－１２　ｐ３５（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ３５）、ＩＬ－１２　ｐ４０（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ４０）、またはＩＬ－１２　ｐ７０（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ７０）を含む。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、膜結合であり、ＩＬ－１２　ｐ３５（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ３５）、またはＩＬ－１２　ｐ７０（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ７０）、ならびに膜貫通ドメイン及び細胞質ドメイン（例えば、Ｂ７－１、ＴＮＦα、またはＦＬＴ３Ｌの膜貫通ドメイン及び細胞質ドメイン）を含む。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、配列番号２１２に記載されるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、配列番号２１５に記載される配列を含む。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、配列番号２１５に記載される。

【０２８９】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であり、（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ８Ｒ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失と、（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、（ｃ）ＣＴＬＡ－４（例えば、ヒトＣＴＬＡ－４）と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子と、（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子と、を含み、Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が部分欠失である。

【０２９０】

特定の実施形態では、核酸は、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｈ５Ｒプロモーター、ｐＳプロモーター、またはＬＥＯプロモーターである。別の特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｈ５Ｒプロモーター（例えば、初期Ｈ５Ｒプロモーター、後期Ｈ５Ｒプロモーター、または初期Ｈ５Ｒプロモーター及び後期Ｈ５Ｒプロモーター）である。

【０２９１】

特定の実施形態では、核酸は、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーター、Ｂ１９Ｒプロモーター、Ｅ３Ｌプロモーター、Ｆ１１Ｌプロモーター、及び／またはＢ２Ｒプロモーターである。別の特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーターである。別の特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ１９Ｒプロモーターである。別の特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターは、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｂ１９Ｒプロモーターは、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｅ３Ｌプロモーターは、配列番号５６７のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｆ１１Ｌプロモーターは、配列番号５６８のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｂ２Ｒプロモーターは、配列番号５６９のヌクレオチド配列を含む。

【０２９２】
いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が同じ方向を有する場合、第１のヌクレオチド配列は、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。他の実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が同じ方向を有する場合、第１のヌクレオチド配列は、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と比較して逆方向にある。他の実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が反対方向を有する場合、第１のヌクレオチド配列は、組換えワクシニアウイルスゲノムの５’末端に近い隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。他の実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が反対方向を有する場合、第１のヌクレオチド配列は、組換えワクシニアウイルスゲノムの３’末端に近い隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｃ２Ｌ及びＦ３Ｌ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｃ３Ｌ及びＦ４Ｌ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｂ１４Ｒ及びＢ２９Ｒ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｂ１３Ｒ及びＢ２９Ｒ遺伝子である。さらに別の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子は、Ｂ１３Ｒ遺伝子である。いくつかの実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が同じ方向を有する場合、第３のヌクレオチド配列は、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。他の実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が同じ方向を有する場合、第３のヌクレオチド配列は、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と比較して逆方向にある。他の実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が反対方向を有する場合、第３のヌクレオチド配列は、組換えワクシニアウイルスゲノムの５’末端に近い隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。他の実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が反対方向を有する場合、第３のヌクレオチド配列は、組換えワクシニアウイルスゲノムの３’末端に近い隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｃ２Ｌ及びＦ３Ｌ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｃ３Ｌ及びＦ４Ｌ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｂ１４Ｒ及びＢ２９Ｒ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｂ１３Ｒ及びＢ２９Ｒ遺伝子である。さらに別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列は、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子は、Ｂ１３Ｒ遺伝子である。

【０２９３】
特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列によってコードされる抗ＣＴＬＡ－４抗体またはその抗原結合断片は、イピリムマブの６つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号２１１に記載されるアミノ酸配列を含むアミノ酸配列をコードする。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号２１４に記載される配列を含む。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号２１４に記載される。

【０２９４】
特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、可溶性形態のＦＬＴ３Ｌである。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコー

ドされるＦＬＴ３Ｌは、可溶性形態のヒトＦＬＴ３Ｌである。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載される可溶性形態のヒトＦＬＴ３Ｌである。例えば、特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通全体（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるヒトＦＬＴ３Ｌの膜貫通ドメイン）を欠く。他の例では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるヒトＦＬＴ３Ｌの膜貫通ドメイン）の少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％を欠く。一実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体及びＦＬＴ３Ｌ細胞質ドメイン全体を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞質ドメイン全体を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、及び５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個のＦＬＴ３Ｌ細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、及び１、２、３、または４個のＦＬＴ３Ｌ細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン及び細胞質ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０２９５】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０２９６】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態

様では、膜貫通ドメイン及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０２９７】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、細胞質ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、細胞質ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、細胞質ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン、及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０２９８】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、細胞質ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、細胞質ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン、及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０２９９】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％

、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン、及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０３００】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン、及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０３０１】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個の細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個の細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個の細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン、及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０３０２】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個の細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカ

ルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個の細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個の細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン、及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０３０３】

特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、Ｘ７アイソフォームであり、第３のヌクレオチド配列は、Ｌｙｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．，１９９４，Ｂｌｏｏｄ　８３：２７９５－２８０１に記載されるような１７９個のヌクレオチド配列を欠く。特定の実施形態では、ＦＬＴ３Ｌは、配列番号２１３に記載されるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列は、配列番号２１６に記載される配列を含む。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列は、配列番号２１６に記載される。

【０３０４】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であり、（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失と、（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、（ｃ）ＣＴＬＡ－４（例えば、ヒトＣＴＬＡ－４）と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子と、（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子と、を含み、Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が部分欠失であり、核酸は、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーター、ｐＳプロモーター、またはＬＥＯプロモーターである、ヌクレオチド配列、及び／または（ｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター、Ｂ１９Ｒプロモーター、Ｅ３Ｌプロモーター、Ｆ１１Ｌプロモーター、及び／またはＢ２Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列をさらに含む。特定の実施形態では、核酸は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失をさらに含む。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターは、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｂ１９Ｒプロモーターは、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｅ３Ｌプロモーターは、配列番号５６７のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｆ１１Ｌプロモーターは、配列番号５６８のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｂ２Ｒプロモーターは、配列番号５６９のヌクレオチド配列を含む。

【０３０５】

特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｈ５Ｒプロモーター（例えば、初期Ｈ５Ｒプロモーター、後期Ｈ５Ｒプ

ロモーター、または初期Ｈ５Ｒプロモーター及び後期Ｈ５Ｒプロモーター）である。

【０３０６】

特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ１９Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターは、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｂ１９Ｒプロモーターは、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。

【０３０７】

いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が同じ方向を有する場合、第１のヌクレオチド配列は、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。他の実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が同じ方向を有する場合、第１のヌクレオチド配列は、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と比較して逆方向にある。他の実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が反対方向を有する場合、第１のヌクレオチド配列は、組換えワクシニアウイルスゲノムの５’末端に近い隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。他の実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が反対方向を有する場合、第１のヌクレオチド配列は、組換えワクシニアウイルスゲノムの３’末端に近い隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｃ２Ｌ及びＦ３Ｌ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｃ３Ｌ及びＦ４Ｌ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｂ１４Ｒ及びＢ２９Ｒ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｂ１３Ｒ及びＢ２９Ｒ遺伝子である。さらに別の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子は、Ｂ１３Ｒ遺伝子である。いくつかの実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が同じ方向を有する場合、第３のヌクレオチド配列は、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。他の実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が同じ方向を有する場合、第３のヌクレオチド配列は、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と比較して逆方向にある。他の実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が反対方向を有する場合、第３のヌクレオチド配列は、組換えワクシニアウイルスゲノムの５’末端に近い隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。他の実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が反対方向を有する場合、第３のヌクレオチド配列は、組換えワクシニアウイルスゲノムの３’末端に近い隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｃ２Ｌ及びＦ３Ｌ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｃ３Ｌ及びＦ４Ｌ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｂ１４Ｒ及びＢ２９Ｒ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｂ１３Ｒ及びＢ２９Ｒ遺伝子である。さらに別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列は、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子は、Ｂ１３Ｒ遺伝子である。

【０３０８】

特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列によってコードされる抗ＣＴＬＡ－４抗体またはその抗原結合断片は、イピリムマブの６つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号２１１に記載されるアミノ酸配列を含むアミノ酸配列をコードする。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号２１４に記載される配列を含む。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号２１４に記載される。

【０３０９】

特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、可溶性形態のＦＬＴ３Ｌである。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、可溶性形態のヒトＦＬＴ３Ｌである。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載される可溶性形態のヒトＦＬＴ３Ｌである。例えば、特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通全体（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるヒトＦＬＴ３Ｌの膜貫通ドメイン）を欠く。他の例では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるヒトＦＬＴ３Ｌの膜貫通ドメイン）の少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％を欠く。一実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体及びＦＬＴ３Ｌ細胞質ドメイン全体を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞質ドメイン全体を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、及び５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個のＦＬＴ３Ｌ細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、及び１、２、３、または４個のＦＬＴ３Ｌ細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン及び細胞質ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０３１０】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０３１１】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４

、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０３１２】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、細胞質ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、細胞質ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、細胞質ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン、及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０３１３】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、細胞質ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、細胞質ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、細胞質ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン、及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０３１４】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０

個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン、及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０３１５】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン、及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０３１６】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個の細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個の細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個の細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１

０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン、及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０３１７】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個の細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個の細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個の細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン、及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０３１８】

特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、Ｘ７アイソフォームであり、第３のヌクレオチド配列は、Ｌｙｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．，１９９４，Ｂｌｏｏｄ　８３：２７９５－２８０１に記載されるような１７９個のヌクレオチド配列を欠く。特定の実施形態では、ＦＬＴ３Ｌは、配列番号２１３に記載されるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列は、配列番号２１６に記載される配列を含む。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列は、配列番号２１６に記載される。

【０３１９】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であり、（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ８Ｒ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失と、（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子と、（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子と、を含み、Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が部分欠失である。

【０３２０】

特定の実施形態では、核酸は、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、後期プロモーターである。さらなる特定の実施形態では、後期プロモーターは、配列番号５６１のヌクレオチド配列、Ｆ１７Ｒプロモーター、またはＤ１３Ｌプロモーターを含む。別のさらなる特定の実施形態では、後期プロモーターは、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む。別の実施形態では、Ｆ１７Ｒプロモーターは、配列番号５６３のヌクレオチド配列

を含む。さらに別の実施形態では、Ｄ１３Ｌプロモーターは、配列番号５６２のヌクレオチド配列を含む。

【０３２１】

特定の実施形態では、核酸は、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーター、Ｂ１９Ｒプロモーター、Ｅ３Ｌプロモーター、Ｆ１１Ｌプロモーター、及び／またはＢ２Ｒプロモーターである。別の特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーターである。別の特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ１９Ｒプロモーターである。別の特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターは、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｂ１９Ｒプロモーターは、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｅ３Ｌプロモーターは、配列番号５６７のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｆ１１Ｌプロモーターは、配列番号５６８のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｂ２Ｒプロモーターは、配列番号５６９のヌクレオチド配列を含む。

【０３２２】

いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が同じ方向を有する場合、第２のヌクレオチド配列は、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。他の実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が同じ方向を有する場合、第２のヌクレオチド配列は、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と比較して逆方向にある。他の実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が反対方向を有する場合、第２のヌクレオチド配列は、組換えワクシニアウイルスゲノムの５’末端に近い隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。他の実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が反対方向を有する場合、第２のヌクレオチド配列は、組換えワクシニアウイルスゲノムの３’末端に近い隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｃ２Ｌ及びＦ３Ｌ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｃ３Ｌ及びＦ４Ｌ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｂ１４Ｒ及びＢ２９Ｒ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｂ１３Ｒ及びＢ２９Ｒ遺伝子である。さらに別の実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子は、Ｂ１３Ｒ遺伝子である。いくつかの実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が同じ方向を有する場合、第３のヌクレオチド配列は、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。他の実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が同じ方向を有する場合、第３のヌクレオチド配列は、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と比較して逆方向にある。他の実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が反対方向を有する場合、第３のヌクレオチド配列は、組換えワクシニアウイルスゲノムの５’末端に近い隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。他の実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が反対方向を有する場合、第３のヌクレオチド配列は、組換えワクシニアウイルスゲノムの３’末端に近い隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺

伝子は、Ｃ２Ｌ及びＦ３Ｌ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｃ３Ｌ及びＦ４Ｌ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｂ１４Ｒ及びＢ２９Ｒ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｂ１３Ｒ及びＢ２９Ｒ遺伝子である。さらに別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列は、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子は、Ｂ１３Ｒ遺伝子である。

【０３２３】

特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、膜結合である。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、ＩＬ－１２　ｐ３５（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ３５）、ＩＬ－１２　ｐ４０（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ４０）、またはＩＬ－１２　ｐ７０（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ７０）を含む。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、膜結合であり、ＩＬ－１２　ｐ３５（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ３５）、またはＩＬ－１２　ｐ７０（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ７０）、ならびに膜貫通ドメイン及び細胞質ドメイン（例えば、Ｂ７－１、ＴＮＦα、またはＦＬＴ３Ｌの膜貫通ドメイン及び細胞質ドメイン）を含む。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、配列番号２１２に記載されるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、配列番号２１５に記載される配列を含む。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、配列番号２１５に記載される。

【０３２４】

特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、可溶性形態のＦＬＴ３Ｌである。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、可溶性形態のヒトＦＬＴ３Ｌである。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載される可溶性形態のヒトＦＬＴ３Ｌである。例えば、特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通全体（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるヒトＦＬＴ３Ｌの膜貫通ドメイン）を欠く。他の例では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるヒトＦＬＴ３Ｌの膜貫通ドメイン）の少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％を欠く。一実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体及びＦＬＴ３Ｌ細胞質ドメイン全体を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞質ドメイン全体を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、及び５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個のＦＬＴ３Ｌ細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、及び１、２、３、または４個のＦＬＴ３Ｌ細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン及び細胞質ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０３２５】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ

３Ｌ膜貫通ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０３２６】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０３２７】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、細胞質ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、細胞質ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、細胞質ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン、及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０３２８】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、細胞質ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、細胞質ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３

のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、細胞質ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン、及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０３２９】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン、及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０３３０】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン、及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦ

ＬＴ３Ｌ配列のものである。
【０３３１】
別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個の細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個の細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個の細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン、及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。
【０３３２】
別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個の細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個の細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個の細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン、及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。
【０３３３】
特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、Ｘ７アイソフォームであり、第３のヌクレオチド配列は、Ｌｙｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．，１９９４，Ｂｌｏｏｄ　８３：２７９５－２８０１に記載されるような１７９個のヌクレオチド配列を欠く。特定の実施形態では、ＦＬＴ３Ｌは、配列番号２１３に記載されるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列は、配列番号２１６に記載される配列を含む。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列は、配列番号２１６に記載される。
【０３３４】
別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であり、（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失と、（

ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子と、（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子と、を含み、Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が部分欠失であり、核酸は、（ｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは後期プロモーターである、ヌクレオチド配列、及び／または（ｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター、Ｂ１９Ｒプロモーター、Ｅ３Ｌプロモーター、Ｆ１１Ｌプロモーター、及び／またはＢ２Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列をさらに含む。特定の実施形態では、核酸は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失をさらに含む。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターは、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｂ１９Ｒプロモーターは、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｅ３Ｌプロモーターは、配列番号５６７のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｆ１１Ｌプロモーターは、配列番号５６８のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｂ２Ｒプロモーターは、配列番号５６９のヌクレオチド配列を含む。

【０３３５】

特定の実施形態では、後期プロモーターは、配列番号５６１のヌクレオチド配列、Ｆ１７Ｒプロモーター、またはＤ１３Ｌプロモーターを含む。特定の実施形態では、後期プロモーターは、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む。別の実施形態では、Ｆ１７Ｒプロモーターは、配列番号５６３のヌクレオチド配列を含む。さらに別の実施形態では、Ｄ１３Ｌプロモーターは、配列番号５６２のヌクレオチド配列を含む。

【０３３６】

特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ１９Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターは、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｂ１９Ｒプロモーターは、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。

【０３３７】

いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が同じ方向を有する場合、第２のヌクレオチド配列は、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。他の実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が同じ方向を有する場合、第２のヌクレオチド配列は、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と比較して逆方向にある。他の実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が反対方向を有する場合、第２のヌクレオチド配列は、組換えワクシニアウイルスゲノムの５’末端に近い隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。他の実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が反対方向を有する場合、第２のヌクレオチド配列は、組換えワクシニアウイルスゲノムの３’末端に近い隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｃ２Ｌ及びＦ３Ｌ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｃ３Ｌ及びＦ４Ｌ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｂ１４Ｒ及びＢ２９Ｒ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニア

ウイルス遺伝子は、Ｂ１３Ｒ及びＢ２９Ｒ遺伝子である。さらに別の実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子は、Ｂ１３Ｒ遺伝子である。いくつかの実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が同じ方向を有する場合、第３のヌクレオチド配列は、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。他の実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が同じ方向を有する場合、第３のヌクレオチド配列は、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と比較して逆方向にある。他の実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が反対方向を有する場合、第３のヌクレオチド配列は、組換えワクシニアウイルスゲノムの５’末端に近い隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。他の実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が反対方向を有する場合、第３のヌクレオチド配列は、組換えワクシニアウイルスゲノムの３’末端に近い隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｃ２Ｌ及びＦ３Ｌ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｃ３Ｌ及びＦ４Ｌ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｂ１４Ｒ及びＢ２９Ｒ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｂ１３Ｒ及びＢ２９Ｒ遺伝子である。さらに別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列は、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子は、Ｂ１３Ｒ遺伝子である。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、膜結合である。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、ＩＬ－１２　ｐ３５（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ３５）、ＩＬ－１２　ｐ４０（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ４０）、またはＩＬ－１２　ｐ７０（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ７０）を含む。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、膜結合であり、ＩＬ－１２　ｐ３５（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ３５）、またはＩＬ－１２　ｐ７０（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ７０）、ならびに膜貫通ドメイン及び細胞質ドメイン（例えば、Ｂ７－１、ＴＮＦα、またはＦＬＴ３Ｌの膜貫通ドメイン及び細胞質ドメイン）を含む。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、配列番号２１２に記載されるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、配列番号２１５に記載される配列を含む。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、配列番号２１５に記載される。

【０３３８】

特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、可溶性形態のＦＬＴ３Ｌである。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、可溶性形態のヒトＦＬＴ３Ｌである。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載される可溶性形態のヒトＦＬＴ３Ｌである。例えば、特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通全体（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるヒトＦＬＴ３Ｌの膜貫通ドメイン）を欠く。他の例では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるヒトＦＬＴ３Ｌの膜貫通ドメイン）の少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％を欠く。一実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体及びＦＬＴ３Ｌ細胞質ドメイン全体を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞質ドメイン全体

を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、及び５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個のＦＬＴ３Ｌ細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、及び１、２、３、または４個のＦＬＴ３Ｌ細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン及び細胞質ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０３３９】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０３４０】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０３４１】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、細胞質ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、細胞質ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、細胞質ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様

では、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン、及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０３４２】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、細胞質ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、細胞質ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、細胞質ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン、及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０３４３】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン、及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０３４４】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ

３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン、及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０３４５】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個の細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個の細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個の細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン、及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０３４６】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個の細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個の細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個の細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン、及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢ

ａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。
【０３４７】
特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、Ｘ７アイソフォームであり、第３のヌクレオチド配列は、Ｌｙｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．，１９９４，Ｂｌｏｏｄ　８３：２７９５－２８０１に記載されるような１７９個のヌクレオチド配列を欠く。特定の実施形態では、ＦＬＴ３Ｌは、配列番号２１３に記載されるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列は、配列番号２１６に記載される配列を含む。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列は、配列番号２１６に記載される。
【０３４８】
別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であり、（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ８Ｒ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失と、（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、（ｃ）ＣＴＬＡ－４（例えば、ヒトＣＴＬＡ－４）と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子と、（ｄ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子と、（ｅ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子と、を含み、Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が部分欠失である。
【０３４９】
特定の実施形態では、核酸は、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｈ５Ｒプロモーター、ｐＳプロモーター、またはＬＥＯプロモーターである。別の特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｈ５Ｒプロモーター（例えば、初期Ｈ５Ｒプロモーター、後期Ｈ５Ｒプロモーター、または初期Ｈ５Ｒプロモーター及び後期Ｈ５Ｒプロモーター）である。
【０３５０】
特定の実施形態では、核酸は、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、後期プロモーターである。さらなる特定の実施形態では、後期プロモーターは、配列番号５６１のヌクレオチド配列、Ｆ１７Ｒプロモーター、またはＤ１３Ｌプロモーターを含む。別のさらなる特定の実施形態では、後期プロモーターは、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む。別の実施形態では、Ｆ１７Ｒプロモーターは、配列番号５６３のヌクレオチド配列を含む。さらに別の実施形態では、Ｄ１３Ｌプロモーターは、配列番号５６２のヌクレオチド配列を含む。
【０３５１】
特定の実施形態では、核酸は、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーター、Ｂ１９Ｒプロモーター、Ｅ３Ｌプロモーター、Ｆ１１Ｌプロモーター、及び／またはＢ２Ｒプロモーターである。別の特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーターである。別の特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ１９Ｒプロモーターである。別の特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターは、

配列番号５６４のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｂ１９Ｒプロモーターは、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｅ３Ｌプロモーターは、配列番号５６７のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｆ１１Ｌプロモーターは、配列番号５６８のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｂ２Ｒプロモーターは、配列番号５６９のヌクレオチド配列を含む。

【０３５２】

いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が同じ方向を有する場合、第１のヌクレオチド配列は、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。他の実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が同じ方向を有する場合、第１のヌクレオチド配列は、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と比較して逆方向にある。他の実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が反対方向を有する場合、第１のヌクレオチド配列は、組換えワクシニアウイルスゲノムの５’末端に近い隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。他の実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が反対方向を有する場合、第１のヌクレオチド配列は、組換えワクシニアウイルスゲノムの３’末端に近い隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｃ２Ｌ及びＦ３Ｌ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｃ３Ｌ及びＦ４Ｌ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｂ１４Ｒ及びＢ２９Ｒ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｂ１３Ｒ及びＢ２９Ｒ遺伝子である。さらに別の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子は、Ｂ１３Ｒ遺伝子である。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が同じ方向を有する場合、第２のヌクレオチド配列は、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。他の実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が同じ方向を有する場合、第２のヌクレオチド配列は、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と比較して逆方向にある。他の実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が反対方向を有する場合、第２のヌクレオチド配列は、組換えワクシニアウイルスゲノムの５’末端に近い隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。他の実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が反対方向を有する場合、第２のヌクレオチド配列は、組換えワクシニアウイルスゲノムの３’末端に近い隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｃ２Ｌ及びＦ３Ｌ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｃ３Ｌ及びＦ４Ｌ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｂ１４Ｒ及びＢ２９Ｒ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｂ１３Ｒ及びＢ２９Ｒ遺伝子である。さらに別の実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子は、Ｂ１３Ｒ遺伝子である。いくつかの実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が同じ方向を有する場合、第３のヌクレオチド配列は、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。他の実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が同じ方向を有する場合、第３のヌクレオチド配列は、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と比較して逆方向にある。他の実施形態では、第３のヌク

レオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が反対方向を有する場合、第３のヌクレオチド配列は、組換えワクシニアウイルスゲノムの５’末端に近い隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。他の実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が反対方向を有する場合、第３のヌクレオチド配列は、組換えワクシニアウイルスゲノムの３’末端に近い隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｃ２Ｌ及びＦ３Ｌ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｃ３Ｌ及びＦ４Ｌ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｂ１４Ｒ及びＢ２９Ｒ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｂ１３Ｒ及びＢ２９Ｒ遺伝子である。さらに別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列は、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子は、Ｂ１３Ｒ遺伝子である。

【０３５３】

特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列によってコードされる抗ＣＴＬＡ－４抗体またはその抗原結合断片は、イピリムマブの６つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号２１１に記載されるアミノ酸配列を含むアミノ酸配列をコードする。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号２１４に記載される配列を含む。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号２１４に記載される。

【０３５４】

特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、膜結合である。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、ＩＬ－１２　ｐ３５（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ３５）、ＩＬ－１２　ｐ４０（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ４０）、またはＩＬ－１２　ｐ７０（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ７０）を含む。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、膜結合であり、ＩＬ－１２　ｐ３５（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ３５）、またはＩＬ－１２　ｐ７０（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ７０）、ならびに膜貫通ドメイン及び細胞質ドメイン（例えば、Ｂ７－１、ＴＮＦα、またはＦＬＴ３Ｌの膜貫通ドメイン及び細胞質ドメイン）を含む。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、配列番号２１２に記載されるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、配列番号２１５に記載される配列を含む。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、配列番号２１５に記載される。

【０３５５】

特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、可溶性形態のＦＬＴ３Ｌである。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、可溶性形態のヒトＦＬＴ３Ｌである。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載される可溶性形態のヒトＦＬＴ３Ｌである。例えば、特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通全体（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるヒトＦＬＴ３Ｌの膜貫通ドメイン）を欠く。他の例では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるヒトＦＬＴ３Ｌの膜貫通ドメイン）の少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％を欠く。一実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体及びＦＬＴ３Ｌ細胞質ドメイン全体を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞質ドメイン全体

を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、及び５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個のＦＬＴ３Ｌ細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、及び１、２、３、または４個のＦＬＴ３Ｌ細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン及び細胞質ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０３５６】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０３５７】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０３５８】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、細胞質ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、細胞質ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、細胞質ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様

では、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン、及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０３５９】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、細胞質ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、細胞質ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、細胞質ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン、及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０３６０】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン、及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０３６１】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ

３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン、及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０３６２】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個の細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個の細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個の細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン、及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０３６３】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個の細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個の細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個の細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン、及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢ

ａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。
【０３６４】
特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、Ｘ７アイソフォームであり、第３のヌクレオチド配列は、Ｌｙｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．，１９９４，Ｂｌｏｏｄ　８３：２７９５－２８０１に記載されるような１７９個のヌクレオチド配列を欠く。特定の実施形態では、ＦＬＴ３Ｌは、配列番号２１３に記載されるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列は、配列番号２１６に記載される配列を含む。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列は、配列番号２１６に記載される。
【０３６５】
別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であり、（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失と、（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、（ｃ）ＣＴＬＡ－４（例えば、ヒトＣＴＬＡ－４）と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子と、（ｄ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子と、（ｅ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子と、を含み、Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が部分欠失であり、核酸は、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーター、ｐＳプロモーター、またはＬＥＯプロモーターである、ヌクレオチド配列、（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、後期プロモーターである、ヌクレオチド配列、及び／または（ｉｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター、Ｂ１９Ｒプロモーター、Ｅ３Ｌプロモーター、Ｆ１１Ｌプロモーター、及び／またはＢ２Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列をさらに含む。特定の実施形態では、核酸は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失をさらに含む。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターは、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｂ１９Ｒプロモーターは、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｅ３Ｌプロモーターは、配列番号５６７のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｆ１１Ｌプロモーターは、配列番号５６８のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｂ２Ｒプロモーターは、配列番号５６９のヌクレオチド配列を含む。
【０３６６】
特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｈ５Ｒプロモーター（例えば、初期Ｈ５Ｒプロモーター、後期Ｈ５Ｒプロモーター、または初期Ｈ５Ｒプロモーター及び後期Ｈ５Ｒプロモーター）である。
【０３６７】
特定の実施形態では、後期プロモーターは、配列番号５６１のヌクレオチド配列、Ｆ１７Ｒプロモーター、またはＤ１３Ｌプロモーターを含む。特定の実施形態では、後期プロモーターは、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む。別の実施形態では、Ｆ１７Ｒプロモーターは、配列番号５６３のヌクレオチド配列を含む。さらに別の実施形態では、Ｄ１３Ｌプロモーターは、配列番号５６２のヌクレオチド配列を含む。
【０３６８】
特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つの

プロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ１９Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターは、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｂ１９Ｒプロモーターは、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。

【０３６９】

いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が同じ方向を有する場合、第１のヌクレオチド配列は、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。他の実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が同じ方向を有する場合、第１のヌクレオチド配列は、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と比較して逆方向にある。他の実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が反対方向を有する場合、第１のヌクレオチド配列は、組換えワクシニアウイルスゲノムの５’末端に近い隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。他の実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が反対方向を有する場合、第１のヌクレオチド配列は、組換えワクシニアウイルスゲノムの３’末端に近い隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｃ２Ｌ及びＦ３Ｌ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｃ３Ｌ及びＦ４Ｌ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｂ１４Ｒ及びＢ２９Ｒ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｂ１３Ｒ及びＢ２９Ｒ遺伝子である。さらに別の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子は、Ｂ１３Ｒ遺伝子である。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が同じ方向を有する場合、第２のヌクレオチド配列は、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。他の実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が同じ方向を有する場合、第２のヌクレオチド配列は、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と比較して逆方向にある。他の実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が反対方向を有する場合、第２のヌクレオチド配列は、組換えワクシニアウイルスゲノムの５’末端に近い隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。他の実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が反対方向を有する場合、第２のヌクレオチド配列は、組換えワクシニアウイルスゲノムの３’末端に近い隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｃ２Ｌ及びＦ３Ｌ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｃ３Ｌ及びＦ４Ｌ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｂ１４Ｒ及びＢ２９Ｒ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｂ１３Ｒ及びＢ２９Ｒ遺伝子である。さらに別の実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子は、Ｂ１３Ｒ遺伝子である。いくつかの実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が同じ方向を有する場合、第３のヌクレオチド配列は、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。他の実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が同じ方向を有する場合、第３のヌクレオチド配列は、隣接する内

因性ワクシニアウイルス遺伝子と比較して逆方向にある。他の実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が反対方向を有する場合、第３のヌクレオチド配列は、組換えワクシニアウイルスゲノムの５’末端に近い隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。他の実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が反対方向を有する場合、第３のヌクレオチド配列は、組換えワクシニアウイルスゲノムの３’末端に近い隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｃ２Ｌ及びＦ３Ｌ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｃ３Ｌ及びＦ４Ｌ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｂ１４Ｒ及びＢ２９Ｒ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｂ１３Ｒ及びＢ２９Ｒ遺伝子である。さらに別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列は、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子は、Ｂ１３Ｒ遺伝子である。

【０３７０】

特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列によってコードされる抗ＣＴＬＡ－４抗体またはその抗原結合断片は、イピリムマブの６つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号２１１に記載されるアミノ酸配列を含むアミノ酸配列をコードする。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号２１４に記載される配列を含む。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号２１４に記載される。

【０３７１】

特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、膜結合である。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、ＩＬ－１２　ｐ３５（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ３５）、ＩＬ－１２　ｐ４０（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ４０）、またはＩＬ－１２　ｐ７０（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ７０）を含む。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、膜結合であり、ＩＬ－１２　ｐ３５（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ３５）、またはＩＬ－１２　ｐ７０（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ７０）０、ならびに膜貫通ドメイン及び細胞質ドメイン（例えば、Ｂ７－１、ＴＮＦα、またはＦＬＴ３Ｌの膜貫通ドメイン及び細胞質ドメイン）を含む。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、配列番号２１２に記載されるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、配列番号２１５に記載される配列を含む。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、配列番号２１５に記載される。

【０３７２】

特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、可溶性形態のＦＬＴ３Ｌである。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、可溶性形態のヒトＦＬＴ３Ｌである。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載される可溶性形態のヒトＦＬＴ３Ｌである。例えば、特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通全体（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるヒトＦＬＴ３Ｌの膜貫通ドメイン）を欠く。他の例では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるヒトＦＬＴ３Ｌの膜貫通ドメイン）の少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％を欠く。一実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体及びＦＬＴ３Ｌ細胞質ドメイン全体を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８

５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞質ドメイン全体を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、及び５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個のＦＬＴ３Ｌ細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、及び１、２、３、または４個のＦＬＴ３Ｌ細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン及び細胞質ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０３７３】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０３７４】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０３７５】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、細胞質ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、細胞質ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、細胞質ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１

～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン、及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０３７６】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、細胞質ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、細胞質ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、細胞質ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン、及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０３７７】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン、及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０３７８】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のア

ミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン、及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０３７９】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個の細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個の細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個の細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン、及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０３８０】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個の細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個の細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個の細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施

形態及び態様では、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン、及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０３８１】

特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、Ｘ７アイソフォームであり、第３のヌクレオチド配列は、Ｌｙｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．，１９９４，Ｂｌｏｏｄ　８３：２７９５－２８０１に記載されるような１７９個のヌクレオチド配列を欠く。特定の実施形態では、ＦＬＴ３Ｌは、配列番号２１３に記載されるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列は、配列番号２１６に記載される配列を含む。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列は、配列番号２１６に記載される。

【０３８２】

特定の実施形態では、第１の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。さらなる特定の実施形態では、第３の導入遺伝子は、第２の導入遺伝子の上流にある。

【０３８３】

本明細書に記載の様々な実施形態及び態様のいくつかの実施形態では、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失は、Ｂ８Ｒ遺伝子配列の少なくとも３０％の欠失である。他の実施形態では、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失は、Ｂ８Ｒ遺伝子配列の少なくとも４０％の欠失である。他の実施形態では、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失は、Ｂ８Ｒ遺伝子配列の少なくとも５０％の欠失である。他の実施形態では、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失は、Ｂ８Ｒ遺伝子配列の少なくとも６０％の欠失である。他の実施形態では、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失は、Ｂ８Ｒ遺伝子配列の少なくとも７０％の欠失である。他の実施形態では、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失は、Ｂ８Ｒ遺伝子配列の少なくとも８０％の欠失である。他の実施形態では、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失は、Ｂ８Ｒ遺伝子配列の３０％～９０％、３０％～８５％、４０％～９０％、４０％～８５％、５０％～９０％、５０％～８５％、６０％～９０％、６０％～８５％、７０％～９０％、７０％～８５％、７５％～９０％、７５％～８５％、または８０％～８５％の欠失である。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失は、Ｂ８Ｒ遺伝子配列の約７５％の欠失である。別の特定の実施形態では、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失は、Ｂ８Ｒ遺伝子配列の約８０％の欠失である。別の特定の実施形態では、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失は、Ｂ８Ｒ遺伝子配列の約８２％の欠失である。

【０３８４】

例えば、いくつかの実施形態では、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失は、配列番号５９１のヌクレオチド配列の少なくとも３０％の欠失である。他の実施形態では、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失は、配列番号５９１のヌクレオチド配列の少なくとも４０％の欠失である。他の実施形態では、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失は、配列番号５９１のヌクレオチド配列の少なくとも５０％の欠失である。他の実施形態では、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失は、配列番号５９１のヌクレオチド配列の少なくとも６０％の欠失である。他の実施形態では、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失は、配列番号５９１のヌクレオチド配列の少なくとも７０％の欠失である。他の実施形態では、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失は、配列番号５９１のヌクレオチド配列の少なくとも８０％の欠失である。他の実施形態では、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失は、配列番号５９１のヌクレオチド配列の３０％～９０％、３０％～８５％、４０％～９０％、４０％～８５％、５０％～９０％、５０％～８５％、６０％～９０％、６０％～８５％、７０％～９０％、７０％～８５％、７５％～９０％、７５％～８５％、または８０％～８５％の欠失である。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失は、配列番号５９１のヌクレオチド配列の約７５％の欠失である。別の特定の実施形態では、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失は、配列番号５９１のヌクレオチド配列の約８０％の欠失である。別の特定の実施形態では、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失は、配列番号５９１のヌクレオチド配列の約８２％の欠失である。

【０３８５】

別の例では、いくつかの実施形態では、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失は、ＡＣＡＡＣＡＣＣＡＴＧＡＧＡＴＡＴＡＴＴＡＴＡ　ＡＴＴＣＴＣＧＣＡＧＴＴＴＴＧＴＴＣＡＴＴＡＡＴＡＧＴＡＴＡＣＡＣＧＣＴＡＡＡＡＴＡＡＣＴＡＧＴＴＡＴＡＡＧＴＴＴＧＡＡＴＣＣＧＴＣＡＡＴＴＴＴＧＡＴＴＣＣＡＡＡＡＴＴＧＡＡＴＧＧＡＣＴＧＧＧＧＡＴＧＧＴＣＴＡＴＡＣＡＡＴＡＴＡＴＣＣＣＴＴＡＡＡＡＡＴＴＡＴＧＧＣＡＴＣＡＡＧＡＣＧＴＧＧＣＡＡＡＣＡＡＴＧＴＡＴＡＣＡＡＡＴＧＴＡＣＣＡＧＡＡＧＧＡＡＣＡＴＡＣＧＡＣＡＴＡＴＣＣＧＣＡＴＴＴＣＣＡＡＡＧＡＡＴＧＡＴＴＴＣＧＴＡＴＣＴＴＴＣＴＧＧＧＴＴＡＡＡＴＴＴＧＡＡＣＡＡＧＧＣＧＡＴＴＡＴＡＡＡＧＴＧＧＡＡＧＡＧＴＡＴＴＧＴＡＣＧＧＧＡＣＴＡＴＧＣＧＴＣＧＡＡＧＴＡＡＡＡＡＴＴＧＧＡＣＣＡＣＣＧＡＣＴＧＴＡＡＣＡＴＴＧＡＣＴＧＡＡＴＡＣＧＡＣＧＡＣＣＡＴＡＴＣＡＡＴＴＴＧＴＡＣＡＴＣＧＡＧＣＡＴＣＣＧＴＡＴＧＣＴＡＣＴＡＧＡＧＧＴＡＧＣＡＡＡＡＡＧＡＴＴＣＣＴＡＴＴＴＡＣＡＡＡＣＧＣＧＧＴＧＡＣＡＴＧＴＧＴＧＡＴＡＴＣＴＡＣＴＴＧＴＴＧＴＡＴＡＣＧＧＣＴＡＡＣＴＴＣＡＣＡＴＴＣＧＧＡＧＡＴＴＣＴＧＡＡＧＡＡＣＣＡＧＴＡＡＣＡＴＡＴＧＡＴＡＴＣＧＡＴＧＡＣＴＡＣＧＡＴＴＧＣＡＣＧＴＣＴＡＣＡＧＧＴＴＧＣＡＧＣＡＴＡＧＡＣＴＴＴＧＣＣＡＣＡＡＣＡＧＡＡＡＡＡＡＧＴＧＴＧＣＧＴＧＡＣＡＧＣＡＣＡＧＧＧＡＧＣＣＡＣＡＧＡＡＧＧＧＴＴＴＣＴＣＧＡＡＡＡＡＡＴＴＡＣＴＣＣＡＴＧＧＡＧＴＴＣＧＧＡＡＧＴＡＴＧＴＣＴＧＡＣＡＣＣＴＡＡＡＡＡＡＧＡＡＴＧＴＡＴＡＴＡＣＡＴＧＴＧＣＡＡＴＴＡＧＡＴＣＣＡＡＡＧＡＡＧＡＴＧＴＴＣＣＣＡＡＴＴＴＣＡＡＧＧＡＣＡＡＡＡＴＧＧＣＣＡＧＡＧＴＴＡＴＣＡＡＧＡＧＡＡＡＡＴＴＴＡＡＴＡＡＡＣＡＧＴＣＴＣＡＡＴＣＴＴＡＴＴＴＡＡＣＴＡＡＡＴＴＴＣＴＣＧＧＴＡＧＣＡＣＡＴＣＡＡＡＴＧＡＴＧＴＴＡＣＣＡＣＴＴＴＴＣＴＴＡＧＣＡＴＧＣＴＴＡＡＣＴＴＧＡＣＴＡＡＡＴＡＴＴＣＡＴＡＡ（配列番号５５０）のヌクレオチド配列の少なくとも３０％の欠失である。他の実施形態では、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失は、配列番号５５０のヌクレオチド配列の少なくとも４０％の欠失である。他の実施形態では、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失は、配列番号５５０のヌクレオチド配列の少なくとも５０％の欠失である。他の実施形態では、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失は、配列番号５５０のヌクレオチド配列の少なくとも６０％の欠失である。他の実施形態では、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失は、配列番号５５０のヌクレオチド配列の少なくとも７０％の欠失である。他の実施形態では、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失は、配列番号５５０のヌクレオチド配列の少なくとも８０％の欠失である。他の実施形態では、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失は、配列番号５５０のヌクレオチド配列の３０％～９０％、３０％～８５％、４０％～９０％、４０％～８５％、５０％～９０％、５０％～８５％、６０％～９０％、６０％～８５％、７０％～９０％、７０％～８５％、７５％～９０％、７５％～８５％、または８０％～８５％の欠失である。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失は、配列番号５５０のヌクレオチド配列の約７５％の欠失である。別の特定の実施形態では、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失は、配列番号５５０のヌクレオチド配列の約８０％の欠失である。別の特定の実施形態では、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失は、配列番号５５０のヌクレオチド配列の約８２％の欠失である。

【０３８６】

特定の実施形態では、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失は、ワクシニアゲノムのＢ９Ｒ遺伝子の機能を妨害しない。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失は、Ｂ９Ｒ遺伝子の発現を妨害しない。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失は、Ｂ９Ｒ遺伝子のプロモーター（複数可）を除去しない。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失は、Ｂ９Ｒ遺伝子の転写制御性配列を除去しない。特定の実施形態では、欠失後に残存するＢ８Ｒ遺伝子の唯一の配列は、適切なＢ９Ｒ機能及び／または発現に必要な配列である。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失はＡＡＡＡＴＴＴＡＡＴＡＡＡＣＡ（配列番号５５１）を含むヌクレオチド配列を除去しない。別の特定の実施形態では、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失は、ヌクレオチド配列ＡＡＡＡＴＴＴＡＡＴＡＡＡＣＡ（配列番号５５１）を除去しない。特定の実施形態では、残存するＢ８Ｒ遺伝子の唯一の配列は、ＧＡＴＧＴＴＣＣＣＡＡＴＴＴＣＡＡＧＧＡＣＡＡＡＡＴＧＧＣＣＡＧＡＧＴＴＡＴＣＡＡ

ＧＡＧＡＡＡＴＴＴＡＡＴＡＡＡＣＡＧＴＣＴＣＡＡＴＣＴＴＡＴＴＴＡＡＣＴＡＡＡＴＴＴＣＴＣＧＧＴＡＧＣＡＣＡＴＣＡＡＡＴＧＡＴＧＴＴＡＣＣＡＣＴＴＴＴＣＴＴＡＧＣＡＴＧＣＴＴＡＡＣＴＴＧＡＣＴＡＡＡＴＡＴＴＣＡＴＡＡ（配列番号５５２）のヌクレオチド配列である。

【０３８７】

本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の特定の実施形態では、組換えワクシニアウイルスゲノムは、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ株ワクシニアウイルスのゲノムに由来する。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の特定の実施形態では、組換えワクシニアウイルスゲノムは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｍ３５０２７．１のヌクレオチド配列（配列番号５９０）に由来する。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の特定の実施形態では、組換えワクシニアウイルスゲノムは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｍ３５０２７．１のヌクレオチド配列（配列番号５９０）を含む。

【０３８８】

本明細書に提供される特定の実施形態及び態様では、組換えワクシニアウイルスゲノムは、ヌクレオチド配列が、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個の表４６に特定されるヌクレオチド多型を含むことを除き、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｍ３５０２７．１のヌクレオチド配列（配列番号５９０）と同一のヌクレオチド配列を含む。本明細書で提供される実施形態及び態様のいくつかの実施形態では、組換えワクシニアウイルスゲノムは、ヌクレオチド配列が、１～３、１～５、２～４、２～５、１～９、２～８、４～８、６～８、１～９、２～９、４～９、６～９、７～９、１～１０、２～１０、５～１０、または８～１０個の表４６に特定されるヌクレオチド多型を含むことを除き、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｍ３５０２７．１のヌクレオチド配列（配列番号５９０）と同一のヌクレオチド配列を含む。本明細書に提供される特定の実施形態及び態様では、組換えワクシニアウイルスゲノムは、ヌクレオチド配列が、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個の表４６に特定されるヌクレオチド多型を含むことを除き、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｍ３５０２７．１のヌクレオチド配列（配列番号５９０）と同一のヌクレオチド配列を含む。本明細書で提供される実施形態及び態様のいくつかの実施形態では、組換えワクシニアウイルスゲノムは、ヌクレオチド配列が、１１～２０、１２～１５、１５～２０、または１８～２０個の表４６に特定されるヌクレオチド多型を含むことを除き、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｍ３５０２７．１のヌクレオチド配列（配列番号５９０）と同一のヌクレオチド配列を含む。本明細書で提供される実施形態及び態様の特定の実施形態では、組換えワクシニアウイルスゲノムは、ヌクレオチド配列が、１～２０、１～１５、５～２０、または１０～２０個の表４６に特定されるヌクレオチド多型を含むことを除き、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｍ３５０２７．１のヌクレオチド配列（配列番号５９０）と同一のヌクレオチド配列を含む。本明細書で提供されるいくつかの実施形態及び態様では、組換えワクシニアウイルスゲノムは、ヌクレオチド配列が、全ての表４６に特定されるヌクレオチド多型を含むことを除き、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｍ３５０２７．１のヌクレオチド配列（配列番号５９０）と同一のヌクレオチド配列を含む。特定のかかる実施形態では、組換えワクシニアウイルスゲノムは、本明細書で特定されるワクシニアウイルス遺伝子における１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個の欠失（例えば、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ８Ｒ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｂ２０Ｒ、Ｂ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒ）、ならびに本明細書に記載の導入遺伝子（複数可）のうちの１、２、または３個の挿入を含むように操作され得る。いくつかのかかる実施形態では、組換えウイルスゲノムは、本明細書で特定されるワクシニアウイルス遺伝子における１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個の欠失（例えば、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ８Ｒ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ

、Ｂ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒ）、ならびに本明細書に記載の導入遺伝子（複数可）のうちの１、２、または３個の挿入を含むように操作され得る。特定のかかる実施形態では、組換えワクシニアウイルスゲノムは、本明細書で特定されるワクシニアウイルス遺伝子における２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、または３２個の欠失（例えば、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ８Ｒ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ、Ｂ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒ）、ならびに本明細書に記載の導入遺伝子（複数可）のうちの１、２、または３個の挿入を含むように操作され得る。かかる実施形態のいくつかでは、組換えウイルスゲノムは、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ８Ｒ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、ならびび３′逆位末端配列（ＩＴＲ）におけるＢ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ、Ｂ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、本明細書に記載の導入遺伝子（複数可）のうちの１、２、または３個の挿入と、を含むように操作され得る。

【０３８９】

本明細書に提供される特定の実施形態及び態様では、組換えワクシニアウイルスゲノムは、ヌクレオチド配列が、１、２、３、または４個の同義バリアントである表４６に特定されるヌクレオチド多型を含むことを除き、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｍ３５０２７．１のヌクレオチド配列（配列番号５９０）と同一のヌクレオチド配列を含む。本明細書で提供される実施形態及び態様のいくつかの実施形態では、組換えワクシニアウイルスゲノムは、ヌクレオチド配列が、１、２、３、４、５、６、または７個のタンパク質コード領域内でない表４６に特定されるヌクレオチド多型を含むことを除き、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｍ３５０２７．１のヌクレオチド配列（配列番号５９０）と同一のヌクレオチド配列を含む。本明細書に提供される特定の実施形態及び態様では、組換えワクシニアウイルスゲノムは、ヌクレオチド配列が、１、２、３、４、５、６、または７個のアミノ酸配列内の変化をもたらす表４６に特定されるヌクレオチド多型を含むことを除き、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｍ３５０２７．１のヌクレオチド配列（配列番号５９０）と同一のヌクレオチド配列を含む。本明細書で提供される実施形態及び態様のいくつかの実施形態では、組換えワクシニアウイルスゲノムは、ヌクレオチド配列が、１または２個のフレームシフトをもたらす表４６に特定されるヌクレオチド多型を含むことを除き、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｍ３５０２７．１のヌクレオチド配列（配列番号５９０）と同一のヌクレオチド配列を含む。特定のかかる実施形態では、組換えワクシニアウイルスゲノムは、本明細書で特定されるワクシニアウイルス遺伝子における１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個の欠失（例えば、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ８Ｒ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｂ２０Ｒ、Ｂ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒ）、ならびに本明細書に記載の導入遺伝子（複数可）のうちの１、２、または３個の挿入を含むように操作され得る。いくつかのかかる実施形態では、組換えウイルスゲノムは、本明細書で特定されるワクシニアウイルス遺伝子における１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個の欠失（例えば、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ８Ｒ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ、Ｂ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒ）、ならびに本明細書に記載の導入遺伝子（複数可）のうちの１、２、または３個の挿入を含むように操作され得る。特定のかかる実施形態では、組換えワクシニアウイルスゲノムは、本明細書で特定されるワクシニアウイルス

遺伝子における２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、または３２個の欠失（例えば、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ８Ｒ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ、Ｂ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒ）、ならびに本明細書に記載の導入遺伝子（複数可）のうちの１、２、または３個の挿入を含むように操作され得る。かかる実施形態のいくつかでは、組換えウイルスゲノムは、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ８Ｒ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、ならびび３′逆位末端配列（ＩＴＲ）におけるＢ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ、Ｂ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、本明細書に記載の導入遺伝子（複数可）のうちの１、２、または３個の挿入と、を含むように操作され得る。

【０３９０】

本明細書に提供される特定の実施形態及び態様では、組換えワクシニアウイルスゲノムは、ヌクレオチド配列が、１、２、３、４、５、６、または７個の表４６に特定される遺伝子において見出されるヌクレオチド多型を含むことを除き、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｍ３５０２７．１のヌクレオチド配列（配列番号５９０）と同一のヌクレオチド配列を含む。本明細書に提供されるいくつかの実施形態及び態様では、組換えワクシニアウイルスゲノムは、ヌクレオチド配列が、８、９、１０、１１、１２、または１３個の表４６に特定される遺伝子において見出されるヌクレオチド多型を含むことを除き、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｍ３５０２７．１のヌクレオチド配列（配列番号５９０）と同一のヌクレオチド配列を含む。本明細書に提供される特定の実施形態及び態様では、組換えワクシニアウイルスゲノムは、ヌクレオチド配列が、全ての表４６に特定される遺伝子において見出されるヌクレオチド多型を含むことを除き、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｍ３５０２７．１のヌクレオチド配列（配列番号５９０）と同一のヌクレオチド配列を含む。本明細書に提供される特定の実施形態及び態様では、組換えワクシニアウイルスゲノムは、ヌクレオチド配列が、１～５、５～１０、１～１３、５～１３、または１０～１３個の表４６に特定される遺伝子において見出されるヌクレオチド多型を含むことを除き、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｍ３５０２７．１のヌクレオチド配列（配列番号５９０）と同一のヌクレオチド配列を含む。

特定のかかる実施形態では、組換えワクシニアウイルスゲノムは、本明細書で特定されるワクシニアウイルス遺伝子における１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個の欠失（例えば、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ８Ｒ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｂ２０Ｒ、Ｂ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒ）、ならびに本明細書に記載の導入遺伝子（複数可）のうちの１、２、または３個の挿入を含むように操作され得る。いくつかのかかる実施形態では、組換えウイルスゲノムは、本明細書で特定されるワクシニアウイルス遺伝子における１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個の欠失（例えば、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ８Ｒ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ、Ｂ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒ）、ならびに本明細書に記載の導入遺伝子（複数可）のうちの１、２、または３個の挿入を含むように操作され得る。特定のかかる実施形態では、組換えワクシニアウイルスゲノムは、本明細書で特定されるワクシニアウイルス遺伝子における２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、または３２個の欠失（例えば、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ８Ｒ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ、Ｂ

２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒ）、ならびに本明細書に記載の導入遺伝子（複数可）のうちの１、２、または３個の挿入を含むように操作され得る。かかる実施形態のいくつかでは、組換えウイルスゲノムは、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ８Ｒ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、ならびび３′逆位末端配列（ＩＴＲ）におけるＢ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ、Ｂ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、本明細書に記載の導入遺伝子（複数可）のうちの１、２、または３個の挿入と、を含むように操作され得る。

【０３９１】

本明細書で提供される特定の実施形態及び態様では、組換えワクシニアウイルスゲノムは、ヌクレオチド配列が、ワクシニア遺伝子Ｃ１４Ｌ、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｆ１３Ｌ、Ｆ１６Ｌ、Ｇ７Ｌ、Ｌ３Ｌ、Ｊ３Ｒ、Ｄ６Ｒ、Ａ４１Ｌ、またはＡ４６Ｒについて表４６に特定されるヌクレオチド多型（複数可）を含むことを除き、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｍ３５０２７．１のヌクレオチド配列（配列番号５９０）と同一のヌクレオチド配列を含む。本明細書で提供されるいくつかの実施形態及び態様では、組換えワクシニアウイルスゲノムは、ヌクレオチド配列が、ワクシニア遺伝子Ｃ１４Ｌ、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｆ１３Ｌ、Ｆ１６Ｌ、Ｇ７Ｌ、Ｌ３Ｌ、Ｊ３Ｒ、Ｄ６Ｒ、Ａ４１Ｌ、及びＡ４６Ｒについて表４６に特定されるヌクレオチド多型を含むことを除き、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｍ３５０２７．１のヌクレオチド配列（配列番号５９０）と同一のヌクレオチド配列を含む。本明細書に提供される特定の実施形態及び態様では、組換えワクシニアウイルスゲノムは、ヌクレオチド配列が、１、２、３、４、５、６、または７個のワクシニア遺伝子Ｃ１４Ｌ、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｆ１３Ｌ、Ｆ１６Ｌ、Ｇ７Ｌ、Ｌ３Ｌ、Ｊ３Ｒ、Ｄ６Ｒ、Ａ４１Ｌ、及びＡ４６Ｒについて表４６に特定されるヌクレオチド多型を含むことを除き、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｍ３５０２７．１のヌクレオチド配列（配列番号５９０）と同一のヌクレオチド配列を含む。本明細書に提供される特定の実施形態及び態様では、組換えワクシニアウイルスゲノムは、ヌクレオチド配列が、８、９、１０、１１、１２、または１３個のワクシニア遺伝子Ｃ１４Ｌ、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｆ１３Ｌ、Ｆ１６Ｌ、Ｇ７Ｌ、Ｌ３Ｌ、Ｊ３Ｒ、Ｄ６Ｒ、Ａ４１Ｌ、及びＡ４６Ｒについて表４６に特定されるヌクレオチド多型を含むことを除き、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｍ３５０２７．１のヌクレオチド配列（配列番号５９０）と同一のヌクレオチド配列を含む。特定のかかる実施形態では、組換えワクシニアウイルスゲノムは、本明細書で特定されるワクシニアウイルス遺伝子における１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個の欠失（例えば、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ８Ｒ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｂ２０Ｒ、Ｂ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒ）、ならびに本明細書に記載の導入遺伝子（複数可）のうちの１、２、または３個の挿入を含むように操作され得る。いくつかのかかる実施形態では、組換えウイルスゲノムは、本明細書で特定されるワクシニアウイルス遺伝子における１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個の欠失（例えば、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ８Ｒ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ、Ｂ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒ）、ならびに本明細書に記載の導入遺伝子（複数可）のうちの１、２、または３個の挿入を含むように操作され得る。特定のかかる実施形態では、組換えワクシニアウイルスゲノムは、本明細書で特定されるワクシニアウイルス遺伝子における２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、または３２個の欠失（例えば、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、

Ｆ３Ｌ、Ｂ８Ｒ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ、Ｂ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒ）、ならびに本明細書に記載の導入遺伝子（複数可）のうちの１、２、または３個の挿入を含むように操作され得る。かかる実施形態のいくつかでは、組換えウイルスゲノムは、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ８Ｒ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、ならびび３′逆位末端配列（ＩＴＲ）におけるＢ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ、Ｂ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、本明細書に記載の導入遺伝子（複数可）のうちの１、２、または３個の挿入と、を含むように操作され得る。

【０３９２】

本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の特定の実施形態では、組換えワクシニアウイルスゲノムは、配列番号２１０のヌクレオチド配列を含む。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の特定の実施形態では、組換えワクシニアウイルスゲノムは、１、２、３、４、５、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個の表４６に特定されるヌクレオチド多型を除き、配列番号２１０のヌクレオチド配列と同一であるヌクレオチド配列を含む。

【０３９３】

特定の実施形態では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、（ａ）配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列、ならびに（ｂ）（ｉ）ＣＴＬＡ－４（例えば、ヒトＣＴＬＡ－４）と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子（例えば、第１のヌクレオチド配列は、配列番号２１４に記載されるヌクレオチド配列を含む）、（ｉｉ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子（例えば、第２のヌクレオチド配列は、配列番号２１５に記載されるヌクレオチド配列を含む）、及び（ｉｉｉ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子（例えば、第３のヌクレオチド配列は、配列番号２１６に記載されるヌクレオチド配列を含む）のうちの１、２、または３個を含む、核酸である。

【０３９４】

特定の実施形態では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、（ａ）配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列、ならびに（ｂ）（ｉ）ＣＴＬＡ－４（例えば、ヒトＣＴＬＡ－４）と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子（例えば、第１のヌクレオチド配列は、配列番号２１４に記載されるヌクレオチド配列を含む）、（ｉｉ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子（例えば、第２のヌクレオチド配列は、配列番号２１５に記載されるヌクレオチド配列を含む）、及び（ｉｉｉ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子（例えば、第３のヌクレオチド配列は、配列番号２１６に記載されるヌクレオチド配列を含む）のうちの２または３個を含む、核酸である。

【０３９５】

特定の実施形態では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、（ａ）配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、（ｂ）（ｉ）ＣＴＬＡ－４（例えば、ヒトＣＴＬＡ－４）と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子（例えば、第１のヌクレオチド配列は、配列番号２１４に記載されるヌクレオチド配列を含む）、（ｉｉ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子（例えば、第２のヌクレオチド配列は、配列番号２１５に記載されるヌクレオチド配列を含む）、及び（ｉｉｉ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子（例えば、第３のヌクレオチド配列は、配列番号２１６に記載されるヌクレオ

チド配列を含む）と、を含む、核酸である。
【０３９６】
上記の特定の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子を含み、核酸は、抗ＣＴＬＡ－４抗体をコードする第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結されたＨ５Ｒプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む。上記の特定の実施形態では、核酸は、第２の導入遺伝子を含み、核酸は、ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された後期プロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含み、後期プロモーターは、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む。上記の特定の実施形態では、核酸は、第３の導入遺伝子を含み、核酸は、ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結されたＢ８Ｒプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む。上記の特定の実施形態では、核酸は、第３の導入遺伝子を含み、核酸は、ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結されたＢ１９Ｒプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む。上記の特定の実施形態では、核酸は、第３の導入遺伝子を含み、核酸は、ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結されたＢ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む。上記の特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、同じ方向を有し、第１のヌクレオチド配列は、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。上記の特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、同じ方向を有し、第２のヌクレオチド配列は、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。上記の特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、同じ方向を有し、第３のヌクレオチド配列は、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。上記の特定の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターは、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｂ１９Ｒプロモーターは、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。
【０３９７】
本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の特定の実施形態では、組換えワクシニアウイルスゲノムは、配列番号６２４のヌクレオチド配列を含む。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の特定の実施形態では、組換えワクシニアウイルスゲノムは、１、２、３、４、５、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個の表４６に特定されるヌクレオチド多型を除き、配列番号６２４のヌクレオチド配列と同一であるヌクレオチド配列を含む。
【０３９８】
特定の実施形態では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、（ａ）配列番号６２４のワクシニアウイルスヌクレオチド配列、ならびに（ｂ）（ｉ）ＣＴＬＡ－４（例えば、ヒトＣＴＬＡ－４）と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子（例えば、第１のヌクレオチド配列は、配列番号２１４に記載されるヌクレオチド配列を含む）、（ｉｉ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子（例えば、第２のヌクレオチド配列は、配列番号２１５に記載されるヌクレオチド配列を含む）、及び（ｉｉｉ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子（例えば、第３のヌクレオチド配列は、配列番号２１６に記載されるヌクレオチド配列を含む）のうちの１、２、または３個を含む、核酸である。特定の実施形態では、核酸は、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された本明細書に記載のプロモーター、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された本明細書に記載のプロモーター、または第３のプロモーターと作動可能に連結された本明細書に記載のプロモーターを

さらに含む。特定の実施形態では、核酸は、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された本明細書に記載のプロモーター、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された本明細書に記載のプロモーター、及び第３のプロモーターと作動可能に連結された本明細書に記載のプロモーターをさらに含む。特定の実施形態では、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び／または第３の導入遺伝子は、本明細書に記載の遺伝子座または複数の遺伝子座に挿入される。

【０３９９】

特定の実施形態では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、（ａ）配列番号６２４のワクシニアウイルスヌクレオチド配列、ならびに（ｂ）（ｉ）ＣＴＬＡ－４（例えば、ヒトＣＴＬＡ－４）と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子（例えば、第１のヌクレオチド配列は、配列番号２１４に記載されるヌクレオチド配列を含む）、（ｉｉ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子（例えば、第２のヌクレオチド配列は、配列番号２１５に記載されるヌクレオチド配列を含む）、及び（ｉｉｉ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子（例えば、第３のヌクレオチド配列は、配列番号２１６に記載されるヌクレオチド配列を含む）のうちの２または３個を含む、核酸である。特定の実施形態では、核酸は、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された本明細書に記載のプロモーター、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された本明細書に記載のプロモーター、または第３のプロモーターと作動可能に連結された本明細書に記載のプロモーターをさらに含む。特定の実施形態では、２または３個の導入遺伝子は、本明細書に記載の遺伝子座または複数の遺伝子座に挿入される。

【０４００】

特定の実施形態では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、（ａ）配列番号６２４のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、（ｂ）（ｉ）ＣＴＬＡ－４（例えば、ヒトＣＴＬＡ－４）と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子（例えば、第１のヌクレオチド配列は、配列番号２１４に記載されるヌクレオチド配列を含む）、（ｉｉ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子（例えば、第２のヌクレオチド配列は、配列番号２１５に記載されるヌクレオチド配列を含む）、及び（ｉｉｉ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子（例えば、第３のヌクレオチド配列は、配列番号２１６に記載されるヌクレオチド配列を含む）と、を含む、核酸である。特定の実施形態では、核酸は、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された本明細書に記載のプロモーター、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された本明細書に記載のプロモーター、または第３のプロモーターと作動可能に連結された本明細書に記載のプロモーターをさらに含む。特定の実施形態では、核酸は、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された本明細書に記載のプロモーター、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された本明細書に記載のプロモーター、及び第３のプロモーターと作動可能に連結された本明細書に記載のプロモーターをさらに含む。特定の実施形態では、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子は、本明細書に記載の遺伝子座または複数の遺伝子座に挿入される。

【０４０１】

上記の特定の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子を含み、核酸は、抗ＣＴＬＡ－４抗体をコードする第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結されたＨ５Ｒプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む。上記の特定の実施形態では、核酸は、第２の導入遺伝子を含み、核酸は、ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された後期プロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含み、後期プロモーターは、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む。上記の特定の実施形態では、核酸は、第３の導入遺伝子を含み、核酸は、ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結されたＢ８Ｒプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む。上記

の特定の実施形態では、核酸は、第３の導入遺伝子を含み、核酸は、ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結されたＢ１９Ｒプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む。上記の特定の実施形態では、核酸は、第３の導入遺伝子を含み、核酸は、ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結されたＢ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む。上記の特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、同じ方向を有し、第１のヌクレオチド配列は、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。上記の特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、同じ方向を有し、第２のヌクレオチド配列は、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。上記の特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、同じ方向を有し、第３のヌクレオチド配列は、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、核酸は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失をさらに含む。上記の特定の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失をさらに含み、第１の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターは、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｂ１９Ｒプロモーターは、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。

【０４０２】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であり、（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失、ならびに任意でＢ８Ｒ遺伝子における欠失と、（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、（ｃ）ＣＴＬＡ－４（例えば、ヒトＣＴＬＡ－４）と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子と、（ｄ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子と、（ｅ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子と、を含み、Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が部分欠失であり、核酸は、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列、（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、ヌクレオチド配列、及び（ｉｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列をさらに含む。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２のヌクレオチド配列は、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３のヌクレオチド配列は、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、第１の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。特定の実施形態では、第１の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入され、第２の導入遺伝子及び第

３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。特定の実施形態では、第３の導入遺伝子は、第２の導入遺伝子の上流にある。特定の実施形態において、第３の導入遺伝子は、第２の導入遺伝子の下流にある。特定の実施形態では、核酸は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む組換えワクシニアウイルスゲノムを含む。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターは、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｂ１９Ｒプロモーターは、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。

【０４０３】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であり、（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失、ならびに任意でＢ８Ｒ遺伝子における欠失と、（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、（ｃ）ＣＴＬＡ－４（例えば、ヒトＣＴＬＡ－４）と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、第１のヌクレオチド配列が、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第１の導入遺伝子が、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入される、第１の導入遺伝子と、（ｄ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、第２のヌクレオチド配列が、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される、第２の導入遺伝子と、（ｅ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、第３のヌクレオチド配列が、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子が、第２の導入遺伝子の上流にある、第３の導入遺伝子と、を含み、Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が部分欠失であり、核酸は、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列、（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、ヌクレオチド配列、及び（ｉｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列をさらに含む。特定の実施形態では、核酸は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む組換えワクシニアウイルスゲノムを含む。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターは、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｂ１９Ｒプロモーターは、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。

【０４０４】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であり、（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失、ならびに任意でＢ８Ｒ遺伝子における欠失と、（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、（ｃ）ＣＴＬＡ－４（例えば、ヒトＣＴＬＡ－４）と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、第１のヌクレオチド配列が、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワ

クシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第１の導入遺伝子が、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入される、第１の導入遺伝子と、（ｄ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、第２のヌクレオチド配列が、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される、第２の導入遺伝子と、（ｅ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子と、を含み、Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が部分欠失であり、第３のヌクレオチド配列が、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子が、第２の導入遺伝子の下流にあり、核酸は、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列、（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、ヌクレオチド配列、及び（ｉｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列をさらに含む。特定の実施形態では、核酸は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む組換えワクシニアウイルスゲノムを含む。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターは、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｂ１９Ｒプロモーターは、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。

【０４０５】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であり、（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失、ならびに任意でＢ８Ｒ遺伝子における欠失と、（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、（ｃ）ＣＴＬＡ－４（例えば、ヒトＣＴＬＡ－４）と特異的結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、第１のヌクレオチド配列が、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第１の導入遺伝子が、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される、第１の導入遺伝子と、（ｄ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、第２のヌクレオチド配列が、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される、第２の導入遺伝子と、（ｅ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子と、を含み、Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が部分欠失であり、第３のヌクレオチド配列が、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子が、第２の導入遺伝子の上流にあり、核酸は、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列、（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後

期プロモーターである、ヌクレオチド配列、及び（ｉｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列をさらに含む。特定の実施形態では、核酸は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む組換えワクシニアウイルスゲノムを含む。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターは、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｂ１９Ｒプロモーターは、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。

【０４０６】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であり、（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失、ならびに任意でＢ８Ｒ遺伝子における欠失と、（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、（ｃ）ＣＴＬＡ－４（例えば、ヒトＣＴＬＡ－４）と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、第１のヌクレオチド配列が、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第１の導入遺伝子が、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される、第１の導入遺伝子と、（ｄ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、第２のヌクレオチド配列が、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される、第２の導入遺伝子と、（ｅ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子と、を含み、Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が部分欠失であり、第３のヌクレオチド配列が、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子が、第２の導入遺伝子の下流にあり、核酸は、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列、（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、ヌクレオチド配列、及び（ｉｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列をさらに含む。特定の実施形態では、核酸は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む組換えワクシニアウイルスゲノムを含む。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターは、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｂ１９Ｒプロモーターは、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。

【０４０７】

別の態様では、本明細書に提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、（ｂ）細胞傷害性Ｔリンパ球関連タンパク質４（ＣＴＬＡ－４）と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載される、第１の導入遺伝子と、（ｃ）インターロイキン１２（ＩＬ－１２）ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む

第２の導入遺伝子であって、第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載される、第２の導入遺伝子と、（ｄ）ＦＭＳ様チロシンキナーゼ３リガンド（ＦＬＴ３Ｌ）をコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載される、第３の導入遺伝子と、を含む、核酸である。

【０４０８】

いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が同じ方向を有する場合、第１のヌクレオチド配列は、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。他の実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が同じ方向を有する場合、第１のヌクレオチド配列は、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と比較して逆方向にある。他の実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が反対方向を有する場合、第１のヌクレオチド配列は、組換えワクシニアウイルスゲノムの５’末端に近い隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。他の実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が反対方向を有する場合、第１のヌクレオチド配列は、組換えワクシニアウイルスゲノムの３’末端に近い隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｃ２Ｌ及びＦ３Ｌ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｃ３Ｌ及びＦ４Ｌ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｂ１４Ｒ及びＢ２９Ｒ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｂ１３Ｒ及びＢ２９Ｒ遺伝子である。さらに別の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子は、Ｂ１３Ｒ遺伝子である。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が同じ方向を有する場合、第２のヌクレオチド配列は、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。他の実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が同じ方向を有する場合、第２のヌクレオチド配列は、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と比較して逆方向にある。他の実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が反対方向を有する場合、第２のヌクレオチド配列は、組換えワクシニアウイルスゲノムの５’末端に近い隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。他の実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が反対方向を有する場合、第２のヌクレオチド配列は、組換えワクシニアウイルスゲノムの３’末端に近い隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｃ２Ｌ及びＦ３Ｌ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｃ３Ｌ及びＦ４Ｌ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｂ１４Ｒ及びＢ２９Ｒ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｂ１３Ｒ及びＢ２９Ｒ遺伝子である。さらに別の実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子は、Ｂ１３Ｒ遺伝子である。いくつかの実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が同じ方向を有する場合、第３のヌクレオチド配列は、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。他の実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が同じ方向を有する場合、第３のヌクレオチド配列は、隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と比較して逆方向にある。他の実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が反対方向を有する場合、第３

のヌクレオチド配列は、組換えワクシニアウイルスゲノムの５’末端に近い隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。他の実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子が反対方向を有する場合、第３のヌクレオチド配列は、組換えワクシニアウイルスゲノムの３’末端に近い隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｃ２Ｌ及びＦ３Ｌ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｃ３Ｌ及びＦ４Ｌ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｂ１４Ｒ及びＢ２９Ｒ遺伝子である。別の特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列の隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子は、Ｂ１３Ｒ及びＢ２９Ｒ遺伝子である。さらに別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列は、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子は、Ｂ１３Ｒ遺伝子である。特定の実施形態では、核酸は、抗ＣＴＬＡ－４抗体をコードする第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む。特定の実施形態では、抗ＣＴＬＡ－４抗体をコードする第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｈ５Ｒプロモーター、ｐＳプロモーター、またはＬＥＯプロモーターである。別の特定の実施形態では、抗ＣＴＬＡ－４抗体をコードする第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｈ５Ｒプロモーター（例えば、初期Ｈ５Ｒプロモーター、後期Ｈ５Ｒプロモーター、または初期Ｈ５Ｒプロモーター及び後期Ｈ５Ｒプロモーター）である。

【０４０９】

特定の実施形態では、核酸は、ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、後期プロモーターである。さらなる特定の実施形態では、後期プロモーターは、配列番号５６１のヌクレオチド配列、Ｆ１７Ｒプロモーター、またはＤ１３Ｌプロモーターを含む。別のさらなる特定の実施形態では、後期プロモーターは、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む。別の実施形態では、Ｆ１７Ｒプロモーターは、配列番号５６３のヌクレオチド配列を含む。さらに別の実施形態では、Ｄ１３Ｌプロモーターは、配列番号５６２のヌクレオチド配列を含む。

【０４１０】

特定の実施形態では、核酸は、ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む。特定の実施形態では、ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーター、Ｂ１９Ｒプロモーター、Ｅ３Ｌプロモーター、Ｆ１１Ｌプロモーター、及び／またはＢ２Ｒプロモーターである。別の特定の実施形態では、ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーターである。別の特定の実施形態では、ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ１９Ｒプロモーターである。別の特定の実施形態では、ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターは、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｂ１９Ｒプロモーターは、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｅ３Ｌプロモーターは、配列番号５６７のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｆ１１Ｌプロモーターは、配列番号５６８のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｂ２Ｒプロモーターは、配列番号５６９のヌクレオチド配列を含む

。

【０４１１】

別の態様では、本明細書に提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、（ｂ）ＣＴＬＡ－４（例えば、ヒトＣＴＬＡ－４）と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載される、第１の導入遺伝子と、（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載される、第２の導入遺伝子と、（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載される、第３の導入遺伝子と、を含み、核酸が、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、をさらに含む、核酸である。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２のヌクレオチド配列は、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３のヌクレオチド配列は、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある。特定の実施形態では、第１の導入遺伝子は、配列番号２１０における部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。特定の実施形態では、第１の導入遺伝子は、配列番号２１０における部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入され、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。特定の実施形態では、第３の導入遺伝子は、第２の導入遺伝子の上流にある。特定の実施形態において、第３の導入遺伝子は、第２の導入遺伝子の下流にある。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターは、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｂ１９Ｒプロモーターは、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。

【０４１２】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、（ｂ）ＣＴＬＡ－４（例えば、ヒトＣＴＬＡ－４）と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、第１のヌクレオチド配列が、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入される、第１の導入遺伝子と、（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、第２のヌクレオチド配列が、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される、第２の導入遺伝子と、（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に

記載され、第３のヌクレオチド配列が、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子が、第２の導入遺伝子の上流にある、第３の導入遺伝子と、を含み、核酸が、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーターまたは Ｂ１９Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、をさらに含む、核酸である。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターが、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含み、Ｂ１９Ｒプロモーターが、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーターまたはＨ５Ｒ後期プロモーターである。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーター及びＨ５Ｒ後期プロモーターである。特定の実施形態では、Ｈ５Ｒ初期プロモーターが、配列番号５５３のヌクレオチド配列を含み、Ｈ５Ｒ後期プロモーターが、配列番号５５４のヌクレオチド配列を含む。

【０４１３】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、（ｂ）ＣＴＬＡ－４（例えば、ヒトＣＴＬＡ－４）と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、第１のヌクレオチド配列が、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入される、第１の導入遺伝子と、（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、第２のヌクレオチド配列が、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される、第２の導入遺伝子と、（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、第３のヌクレオチド配列が、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子が、第２の導入遺伝子の下流にある、第３の導入遺伝子と、を含み、核酸が、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、

Ｂ８Ｒプロモーターまたは Ｂ１９Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、をさらに含む、核酸である。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターが、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含み、Ｂ１９Ｒプロモーターが、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーターまたはＨ５Ｒ後期プロモーターである。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーター及びＨ５Ｒ後期プロモーターである。特定の実施形態では、Ｈ５Ｒ初期プロモーターが、配列番号５５３のヌクレオチド配列を含み、Ｈ５Ｒ後期プロモーターが、配列番号５５４のヌクレオチド配列を含む。

【０４１４】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、（ｂ）ＣＴＬＡ－４（例えば、ヒトＣＴＬＡ－４）と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、第１のヌクレオチド配列が、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される、第１の導入遺伝子と、（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、第２のヌクレオチド配列が、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される、第２の導入遺伝子と、（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、第３のヌクレオチド配列が、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子が、第２の導入遺伝子の上流にある、第３の導入遺伝子と、を含み、核酸が、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーターまたは Ｂ１９Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、をさらに含む、核酸である。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターが、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含み、Ｂ１９Ｒプロモーターが、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーターまたはＨ５Ｒ後期プロモーターである。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーター及びＨ５Ｒ後期プロモーターである。特定の実施形態では、Ｈ５Ｒ初期プロモーターが、配列番号５５３のヌクレオチド配列を含み、Ｈ５Ｒ後期プロモーターが、配列番号５５４のヌクレオチド配列を含む。

【０４１５】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、（ｂ）ＣＴＬＡ－４（例えば、ヒトＣＴＬＡ－４）と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、第１のヌクレオチド配列が、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される、第１の導入遺伝子と、（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、第２のヌクレオチド配列が、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される、第２の導入遺伝子と、（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、第３のヌクレオチド配列が、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子が、第２の導入遺伝子の下流にある、第３の導入遺伝子と、を含み、核酸が、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８ＲプロモーターまたはＢ１９Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、をさらに含む、核酸である。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターが、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含み、Ｂ１９Ｒプロモーターが、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーターまたはＨ５Ｒ後期プロモーターである。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーター及びＨ５Ｒ後期プロモーターである。特定の実施形態では、Ｈ５Ｒ初期プロモーターが、配列番号５５３のヌクレオチド配列を含み、Ｈ５Ｒ後期プロモーターが、配列番号５５４のヌクレオチド配列を含む。

【０４１６】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、（ｂ）ＣＴＬＡ－４（例えば、ヒトＣＴＬＡ－４）と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、第１のヌクレオチド配列が、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入される、第１の導入遺伝子と、（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、第２のヌクレオチド配列が、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子

座に挿入される、第２の導入遺伝子と、（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、第３のヌクレオチド配列が、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子が、第２の導入遺伝子の上流にある、第３の導入遺伝子と、を含み、核酸が、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、ｐＳプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８ＲプロモーターまたはＢ１９Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、をさらに含む、核酸である。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターが、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含み、Ｂ１９Ｒプロモーターが、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、ｐＳのヌクレオチド配列は、配列番号５５５、配列番号５５６、または配列番号５５７のヌクレオチド配列を含む。

【０４１７】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、（ｂ）ＣＴＬＡ－４（例えば、ヒトＣＴＬＡ－４）と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、第１のヌクレオチド配列が、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入される、第１の導入遺伝子と、（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、第２のヌクレオチド配列が、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される、第２の導入遺伝子と、（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、第３のヌクレオチド配列が、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子が、第２の導入遺伝子の下流にある、第３の導入遺伝子と、を含み、核酸が、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、ｐＳプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８ＲプロモーターまたはＢ１９Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、をさらに含む、核酸である。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された

少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターが、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含み、Ｂ１９Ｒプロモーターが、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、ｐＳのヌクレオチド配列は、配列番号５５５、配列番号５５６、または配列番号５５７のヌクレオチド配列を含む。

【０４１８】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、（ｂ）ＣＴＬＡ－４（例えば、ヒトＣＴＬＡ－４）と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、第１のヌクレオチド配列が、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される、第１の導入遺伝子と、（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、第２のヌクレオチド配列が、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される、第２の導入遺伝子と、（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、第３のヌクレオチド配列が、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子が、第２の導入遺伝子の上流にある、第３の導入遺伝子と、を含み、核酸が、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、ｐＳプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーターまたは Ｂ１９Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、をさらに含む、核酸である。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターが、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含み、Ｂ１９Ｒプロモーターが、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、ｐＳのヌクレオチド配列は、配列番号５５５、配列番号５５６、または配列番号５５７のヌクレオチド配列を含む。

【０４１９】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、（ｂ）ＣＴＬＡ－４（例えば、ヒトＣＴＬＡ－４）と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、第１のヌクレオチド配列が、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される、第１の導入遺伝子と、（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載

され、第２のヌクレオチド配列が、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される、第２の導入遺伝子と、（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、第３のヌクレオチド配列が、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子が、第２の導入遺伝子の下流にある、第３の導入遺伝子と、を含み、核酸が、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、ｐＳプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８ＲプロモーターまたはＢ１９Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、をさらに含む、核酸である。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターが、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含み、Ｂ１９Ｒプロモーターが、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、ｐＳのヌクレオチド配列は、配列番号５５５、配列番号５５６、または配列番号５５７のヌクレオチド配列を含む。

【０４２０】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、（ｂ）ＣＴＬＡ－４（例えば、ヒトＣＴＬＡ－４）と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、第１のヌクレオチド配列が、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入される、第１の導入遺伝子と、（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、第２のヌクレオチド配列が、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される、第２の導入遺伝子と、（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、第３のヌクレオチド配列が、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子が、第２の導入遺伝子の上流にある、第３の導入遺伝子と、を含み、核酸が、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｆ１７Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８ＲプロモーターまたはＢ１９Ｒプ

ロモーターである、ヌクレオチド配列と、をさらに含む、核酸である。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターが、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含み、Ｂ１９Ｒプロモーターが、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーターまたはＨ５Ｒ後期プロモーターである。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーター及びＨ５Ｒ後期プロモーターである。特定の実施形態では、Ｈ５Ｒ初期プロモーターが、配列番号５５３のヌクレオチド配列を含み、Ｈ５Ｒ後期プロモーターが、配列番号５５４のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｆ１７Ｒプロモーターのヌクレオチド配列は、配列番号５６３のヌクレオチド配列を含む。

【０４２１】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、（ｂ）ＣＴＬＡ－４（例えば、ヒトＣＴＬＡ－４）と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、第１のヌクレオチド配列が、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入される、第１の導入遺伝子と、（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、第２のヌクレオチド配列が、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される、第２の導入遺伝子と、（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、第３のヌクレオチド配列が、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子が、第２の導入遺伝子の下流にある、第３の導入遺伝子と、を含み、核酸が、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｆ１７Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８ＲプロモーターまたはＢ１９Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、をさらに含む、核酸である。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターが、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含み、Ｂ１９Ｒプロモーターが、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーターまたはＨ５Ｒ後期プロモーターである。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーター及びＨ５Ｒ後期プロモーターである。特定の実施形態では、Ｈ５Ｒ初期プロモーターが、配列番号５５３のヌクレオチド配列を含み、Ｈ５Ｒ後期プロモーターが、配列番号５５４のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｆ１７Ｒプロモーターのヌクレオチド配列は、配列

番号５６３のヌクレオチド配列を含む。
【０４２２】
別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、（ｂ）ＣＴＬＡ－４（例えば、ヒトＣＴＬＡ－４）と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、第１のヌクレオチド配列が、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される、第１の導入遺伝子と、（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、第２のヌクレオチド配列が、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される、第２の導入遺伝子と、（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、第３のヌクレオチド配列が、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子が、第２の導入遺伝子の上流にある、第３の導入遺伝子と、を含み、核酸が、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｆ１７Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８ＲプロモーターまたはＢ１９Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、をさらに含む、核酸である。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターが、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含み、Ｂ１９Ｒプロモーターが、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーターまたはＨ５Ｒ後期プロモーターである。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーター及びＨ５Ｒ後期プロモーターである。特定の実施形態では、Ｈ５Ｒ初期プロモーターが、配列番号５５３のヌクレオチド配列を含み、Ｈ５Ｒ後期プロモーターが、配列番号５５４のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｆ１７Ｒプロモーターのヌクレオチド配列は、配列番号５６３のヌクレオチド配列を含む。
【０４２３】
別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、（ｂ）ＣＴＬＡ－４（例えば、ヒトＣＴＬＡ－４）と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、第１のヌクレオチド配列が、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される、第１の導入遺伝子と、（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配

列を含む第２の導入遺伝子であって、第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、第２のヌクレオチド配列が、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される、第２の導入遺伝子と、（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、第３のヌクレオチド配列が、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子が、第２の導入遺伝子の下流にある、第３の導入遺伝子と、を含み、核酸が、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｆ１７Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、をさらに含む、核酸である。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターが、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含み、Ｂ１９Ｒプロモーターが、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーターまたはＨ５Ｒ後期プロモーターである。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーター及びＨ５Ｒ後期プロモーターである。特定の実施形態では、Ｈ５Ｒ初期プロモーターが、配列番号５５３のヌクレオチド配列を含み、Ｈ５Ｒ後期プロモーターが、配列番号５５４のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｆ１７Ｒプロモーターのヌクレオチド配列は、配列番号５６３のヌクレオチド配列を含む。

【０４２４】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、（ｂ）ＣＴＬＡ－４（例えば、ヒトＣＴＬＡ－４）と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、第１のヌクレオチド配列が、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入される、第１の導入遺伝子と、（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、第２のヌクレオチド配列が、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される、第２の導入遺伝子と、（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、第３のヌクレオチド配列が、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子が、第２の導入遺伝子の上流にある、第３の導入遺伝子と、を含み、核酸が、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、

ヌクレオチド配列と、（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｅ３Ｌプロモーターである、ヌクレオチド配列と、をさらに含む、核酸である。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーターまたはＨ５Ｒ後期プロモーターである。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーター及びＨ５Ｒ後期プロモーターである。特定の実施形態では、Ｈ５Ｒ初期プロモーターが、配列番号５５３のヌクレオチド配列を含み、Ｈ５Ｒ後期プロモーターが、配列番号５５４のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｅ３Ｌプロモーターのヌクレオチド配列は、配列番号５６７のヌクレオチド配列を含む。

【０４２５】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、（ｂ）ＣＴＬＡ－４（例えば、ヒトＣＴＬＡ－４）と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、第１のヌクレオチド配列が、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入される、第１の導入遺伝子と、（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、第２のヌクレオチド配列が、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される、第２の導入遺伝子と、（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、第３のヌクレオチド配列が、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子が、第２の導入遺伝子の下流にある、第３の導入遺伝子と、を含み、核酸が、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｅ３Ｌプロモーターである、ヌクレオチド配列と、をさらに含む、核酸である。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーターまたはＨ５Ｒ後期プロモーターである。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーター及びＨ５Ｒ後期プロモーターである。特定の実施形態では、Ｈ５Ｒ初期プロモーターが、配列番号５５３のヌクレオチド配列を含み、Ｈ５Ｒ後期プロモーターが、配列番号５５４のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｅ３Ｌプロモーターのヌクレオチド配列は、配列番号５６７のヌクレオチド配列を含む。

【０４２６】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、（ｂ）ＣＴＬＡ－４（例えば、ヒトＣＴＬＡ－４）と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、第１のヌクレオチド配列が、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される、第１の導入遺伝子と、（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、第２のヌクレオチド配列が、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される、第２の導入遺伝子と、（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、第３のヌクレオチド配列が、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子が、第２の導入遺伝子の上流にある、第３の導入遺伝子と、を含み、核酸が、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｅ３Ｌプロモーターである、ヌクレオチド配列と、をさらに含む、核酸である。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーターまたはＨ５Ｒ後期プロモーターである。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーター及びＨ５Ｒ後期プロモーターである。特定の実施形態では、Ｈ５Ｒ初期プロモーターが、配列番号５５３のヌクレオチド配列を含み、Ｈ５Ｒ後期プロモーターが、配列番号５５４のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｅ３Ｌプロモーターのヌクレオチド配列は、配列番号５６７のヌクレオチド配列を含む。

【０４２７】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、（ｂ）ＣＴＬＡ－４（例えば、ヒトＣＴＬＡ－４）と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、第１のヌクレオチド配列が、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される、第１の導入遺伝子と、（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、第２のヌクレオチド配列が、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される、第２の導入遺伝子と、（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、第３のヌクレオチド配列が、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワ

クシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子が、第２の導入遺伝子の下流にある、第３の導入遺伝子と、を含み、核酸が、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｅ３Ｌプロモーターである、ヌクレオチド配列と、をさらに含む、核酸である。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーターまたはＨ５Ｒ後期プロモーターである。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーター及びＨ５Ｒ後期プロモーターである。特定の実施形態では、Ｈ５Ｒ初期プロモーターが、配列番号５５３のヌクレオチド配列を含み、Ｈ５Ｒ後期プロモーターが、配列番号５５４のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｅ３Ｌプロモーターのヌクレオチド配列は、配列番号５６７のヌクレオチド配列を含む。

【０４２８】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、（ｂ）ＣＴＬＡ－４（例えば、ヒトＣＴＬＡ－４）と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、第１のヌクレオチド配列が、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入される、第１の導入遺伝子と、（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、第２のヌクレオチド配列が、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される、第２の導入遺伝子と、（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、第３のヌクレオチド配列が、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子が、第２の導入遺伝子の上流にある、第３の導入遺伝子と、を含み、核酸が、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、ｐＳプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｆ１７Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｅ３Ｌプロモーターである、ヌクレオチド配列と、をさらに含む、核酸である。特定の実施形態では、ｐＳプロモーターのヌクレオチド配列は、配列番号５５５、配列番号５５６、または配列番号５５７のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｆ１７Ｒプロモーターのヌクレオチド配列は、配列番号５６３のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｅ３Ｌプロモーターのヌクレ

オチド配列は、配列番号５６７のヌクレオチド配列を含む。
【０４２９】
別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、（ｂ）ＣＴＬＡ－４（例えば、ヒトＣＴＬＡ－４）と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、第１のヌクレオチド配列が、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入される、第１の導入遺伝子と、（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、第２のヌクレオチド配列が、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される、第２の導入遺伝子と、（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、第３のヌクレオチド配列が、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子が、第２の導入遺伝子の下流にある、第３の導入遺伝子と、を含み、核酸が、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、ｐＳプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｆ１７Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｅ３Ｌプロモーターである、ヌクレオチド配列と、をさらに含む、核酸である。特定の実施形態では、ｐＳプロモーターのヌクレオチド配列は、配列番号５５５、配列番号５５６、または配列番号５５７のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｆ１７Ｒプロモーターのヌクレオチド配列は、配列番号５６３のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｅ３Ｌプロモーターのヌクレオチド配列は、配列番号５６７のヌクレオチド配列を含む。
【０４３０】
別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、（ｂ）ＣＴＬＡ－４（例えば、ヒトＣＴＬＡ－４）と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、第１のヌクレオチド配列が、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される、第１の導入遺伝子と、（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、第２のヌクレオチド配列が、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される、第２の導入遺伝子と、（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、第３のヌクレオチド配列が、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における

欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子が、第２の導入遺伝子の上流にある、第３の導入遺伝子と、を含み、核酸が、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、ｐＳプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｆ１７Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｅ３Ｌプロモーターである、ヌクレオチド配列と、をさらに含む、核酸である。特定の実施形態では、ｐＳプロモーターのヌクレオチド配列は、配列番号５５５、配列番号５５６、または配列番号５５７のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｆ１７Ｒプロモーターのヌクレオチド配列は、配列番号５６３のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｅ３Ｌプロモーターのヌクレオチド配列は、配列番号５６７のヌクレオチド配列を含む。

【０４３１】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、（ｂ）ＣＴＬＡ－４（例えば、ヒトＣＴＬＡ－４）と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、第１のヌクレオチド配列が、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される、第１の導入遺伝子と、（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、第２のヌクレオチド配列が、第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第２の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される、第２の導入遺伝子と、（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、第３のヌクレオチド配列が、第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、第３の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子が、第２の導入遺伝子の下流にある、第３の導入遺伝子と、を含み、核酸が、（ｉ）第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、ｐＳプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉ）第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｆ１７Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、（ｉｉｉ）第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターが、Ｅ３Ｌプロモーターである、ヌクレオチド配列と、をさらに含む、核酸である。特定の実施形態では、ｐＳプロモーターのヌクレオチド配列は、配列番号５５５、配列番号５５６、または配列番号５５７のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｆ１７Ｒプロモーターのヌクレオチド配列は、配列番号５６３のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｅ３Ｌプロモーターのヌクレオチド配列は、配列番号５６７のヌクレオチド配列を含む。

【０４３２】

本明細書に記載の様々な実施形態及び態様のいくつかの実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿

入される。別の実施形態では、第１の導入遺伝子は、部分ワクシニアＣ２Ｌ遺伝子と隣接して挿入される。別の実施形態では、第１の導入遺伝子は、部分ワクシニアＦ３Ｌ遺伝子と隣接して挿入される。別の実施形態では、第１の導入遺伝子は、ワクシニア遺伝子Ｃ３ＬとＦ４Ｌとの間に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。別の実施形態では、第１の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ１４Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。別の実施形態では、第１の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ２９Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。特定の実施形態では、Ｂ１４ＲからＢ２９Ｒ遺伝子が欠失し、第１の導入遺伝子が、Ｂ１３Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。

【０４３３】

本明細書に記載の様々な実施形態及び態様のいくつかの実施形態では、核酸は、第２の導入遺伝子を含み、第２の導入遺伝子は、部分ＣＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入される。別の実施形態では、第２の導入遺伝子は、部分ワクシニアＣ２Ｌ遺伝子と隣接して挿入される。別の実施形態では、第２の導入遺伝子は、部分ワクシニアＦ３Ｌ遺伝子と隣接して挿入される。別の実施形態では、第２の導入遺伝子は、ワクシニア遺伝子Ｃ３ＬとＦ４Ｌとの間に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第２の導入遺伝子を含み、第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第２の導入遺伝子を含み、第２の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。別の実施形態では、第２の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ１４Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。別の実施形態では、第２の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ２９Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。特定の実施形態では、Ｂ１４ＲからＢ２９Ｒ遺伝子が欠失し、第２の導入遺伝子が、Ｂ１３Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。

【０４３４】

本明細書に記載の様々な実施形態及び態様のいくつかの実施形態では、核酸は、第３の導入遺伝子を含み、第３の導入遺伝子は、部分ＣＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入される。別の実施形態では、第３の導入遺伝子は、部分ワクシニアＣ２Ｌ遺伝子と隣接して挿入される。別の実施形態では、第３の導入遺伝子は、部分ワクシニアＦ３Ｌ遺伝子と隣接して挿入される。別の実施形態では、第３の導入遺伝子は、ワクシニア遺伝子Ｃ３ＬとＦ４Ｌとの間に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第３の導入遺伝子を含み、第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第３の導入遺伝子を含み、第３の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。別の実施形態では、第３の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ１４Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。別の実施形態では、第３の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ２９Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。特定の実施形態では、Ｂ１４ＲからＢ２９Ｒ遺伝子が欠失し、第３の導入遺伝子が、Ｂ１３Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。

【０４３５】

本明細書に記載の様々な実施形態及び態様のいくつかの実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子は、部分ＣＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入される。別の実施形態では、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子は、部分ワクシニアＣ２Ｌ遺伝子と隣接して挿入される。別の実施形態では、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子は、部分ワクシニアＦ３Ｌ遺伝子と隣接して挿入される。別の実施形態では、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子は、ワクシニア遺伝子Ｃ３ＬとＦ４Ｌとの間に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態

及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。別の実施形態では、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ１４Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。別の実施形態では、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ２９Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。特定の実施形態では、Ｂ１４ＲからＢ２９Ｒ遺伝子が欠失し、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子が、Ｂ１３Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。

【０４３６】

本明細書に記載の様々な実施形態及び態様のいくつかの実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入される。別の実施形態では、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、部分ワクシニアＣ２Ｌ遺伝子と隣接して挿入される。別の実施形態では、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、部分ワクシニアＦ３Ｌ遺伝子と隣接して挿入される。別の実施形態では、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、ワクシニア遺伝子Ｃ３ＬとＦ４Ｌとの間に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。別の実施形態では、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ１４Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。別の実施形態では、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ２９Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。特定の実施形態では、Ｂ１４ＲからＢ２９Ｒ遺伝子が欠失し、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子が、Ｂ１３Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。

【０４３７】

本明細書に記載の様々な実施形態及び態様のいくつかの実施形態では、核酸は、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子を含み、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入される。別の実施形態では、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、部分ワクシニアＣ２Ｌ遺伝子と隣接して挿入される。別の実施形態では、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、部分ワクシニアＦ３Ｌ遺伝子と隣接して挿入される。別の実施形態では、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、ワクシニア遺伝子Ｃ３ＬとＦ４Ｌとの間に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子を含み、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子を含み、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。別の実施形態では、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ１４Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。別の実施形態では、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ２９Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。特定の実施形態では、Ｂ１４ＲからＢ２９Ｒ遺伝子が欠失し、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子が、Ｂ１３Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。

【０４３８】

本明細書に記載の様々な実施形態及び態様のいくつかの実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子

座に挿入される。別の実施形態では、第１の導入遺伝子は、部分ワクシニアＣ２Ｌ遺伝子と隣接して挿入され、第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。別の実施形態では、第１の導入遺伝子は、部分ワクシニアＦ３Ｌ遺伝子と隣接して挿入され、第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。別の実施形態では、第１の導入遺伝子は、ワクシニア遺伝子Ｃ３ＬとＦ４Ｌとの間に挿入され、第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子を含み、第２の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第１の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。別の実施形態では、第２の導入遺伝子は、部分ワクシニアＣ２Ｌ遺伝子と隣接して挿入され、第１の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。別の実施形態では、第２の導入遺伝子は、部分ワクシニアＦ３Ｌ遺伝子と隣接して挿入され、第１の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。別の実施形態では、第２の導入遺伝子は、ワクシニア遺伝子Ｃ３ＬとＦ４Ｌとの間に挿入され、第１の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第２の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。別の実施形態では、第１の導入遺伝子は、部分ワクシニアＣ２Ｌ遺伝子と隣接して挿入されるか、部分ワクシニアＦ３Ｌ遺伝子と隣接して挿入されるか、またはワクシニア遺伝子Ｃ３ＬとＦ４Ｌとの間に挿入され、第２の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ１４Ｒ遺伝子と隣接して挿入されるか、部分ワクシニアＢ２９Ｒ遺伝子と隣接して挿入されるか、またはＢ１４ＲからＢ２９Ｒ遺伝子が欠失する場合、Ｂ１３Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子を含み、第２の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第１の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。別の実施形態では、第２の導入遺伝子は、部分ワクシニアＣ２Ｌ遺伝子と隣接して挿入されるか、部分ワクシニアＦ３Ｌ遺伝子と隣接して挿入されるか、またはワクシニア遺伝子Ｃ３ＬとＦ４Ｌとの間に挿入され、第１の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ１４Ｒ遺伝子と隣接して挿入されるか、部分ワクシニアＢ２９Ｒ遺伝子と隣接して挿入されるか、またはＢ１４ＲからＢ２９Ｒ遺伝子が欠失する場合、Ｂ１３Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第２の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。別の実施形態では、第１の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第２の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ１４Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。別の実施形態では、第１の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第２の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ２９Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。特定の実施形態では、Ｂ１４ＲからＢ２９Ｒ遺伝子が欠失し、第１の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第２の導入遺伝子が、Ｂ１３Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子を含み、第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第１の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。別の実施形態では、第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第１の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ１４Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。別の実施形態では、第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第１の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ２９Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。特定の実施形態では、Ｂ１４ＲからＢ２９Ｒ遺伝子が欠失し、第２の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第１の導入遺伝子が、Ｂ１３Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。

【０４３９】
本明細書に記載の様々な実施形態及び態様のいくつかの実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。別の実施形態では、第１の導入遺伝子は、部分ワクシニアＣ２Ｌ遺伝子と隣接して挿入され、第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。別の実施形態では、第１の導入遺伝子は、部分ワクシニアＦ３Ｌ遺伝子と隣接して挿入され、第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。別の実施形態では、第１の導入遺伝子は、ワクシニア遺伝子Ｃ３ＬとＦ４Ｌとの間に挿入され、第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子を含み、第３の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第１の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。別の実施形態では、第３の導入遺伝子は、部分ワクシニアＣ２Ｌ遺伝子と隣接して挿入され、第１の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。別の実施形態では、第３の導入遺伝子は、部分ワクシニアＦ３Ｌ遺伝子と隣接して挿入され、第１の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。別の実施形態では、第３の導入遺伝子は、ワクシニア遺伝子Ｃ３ＬとＦ４Ｌとの間に挿入され、第１の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第３の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。別の実施形態では、第１の導入遺伝子は、部分ワクシニアＣ２Ｌ遺伝子と隣接して挿入されるか、部分ワクシニアＦ３Ｌ遺伝子と隣接して挿入されるか、またはワクシニア遺伝子Ｃ３ＬとＦ４Ｌとの間に挿入され、第３の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ１４Ｒ遺伝子と隣接して挿入されるか、部分ワクシニアＢ２９Ｒ遺伝子と隣接して挿入されるか、またはＢ１４ＲからＢ２９Ｒ遺伝子が欠失する場合、Ｂ１３Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子を含み、第３の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第１の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。別の実施形態では、第３の導入遺伝子は、部分ワクシニアＣ２Ｌ遺伝子と隣接して挿入されるか、部分ワクシニアＦ３Ｌ遺伝子と隣接して挿入されるか、またはワクシニア遺伝子Ｃ３ＬとＦ４Ｌとの間に挿入され、第１の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ１４Ｒ遺伝子と隣接して挿入されるか、部分ワクシニアＢ２９Ｒ遺伝子と隣接して挿入されるか、またはＢ１４ＲからＢ２９Ｒ遺伝子が欠失する場合、Ｂ１３Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。別の実施形態では、第１の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ１４Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。別の実施形態では、第１の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ２９Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。特定の実施形態では、Ｂ１４ＲからＢ２９Ｒ遺伝子が欠失し、第１の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子が、Ｂ１３Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子を含み、第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第１の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。別の実施形態では、第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第１の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ１４Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。別の実施形態では、第３の導入遺

伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第１の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ２９Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。特定の実施形態では、Ｂ１４ＲからＢ２９Ｒ遺伝子が欠失し、第３の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第１の導入遺伝子が、Ｂ１３Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。

【０４４０】

本明細書に記載の様々な実施形態及び態様のいくつかの実施形態では、核酸は、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子を含み、第２の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。別の実施形態では、第２の導入遺伝子は、部分ワクシニアＣ２Ｌ遺伝子と隣接して挿入され、第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。別の実施形態では、第２の導入遺伝子は、部分ワクシニアＦ３Ｌ遺伝子と隣接して挿入され、第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。別の実施形態では、第２の導入遺伝子は、ワクシニア遺伝子Ｃ３ＬとＦ４Ｌとの間に挿入され、第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子を含み、第３の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。別の実施形態では、第３の導入遺伝子は、部分ワクシニアＣ２Ｌ遺伝子と隣接して挿入され、第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。別の実施形態では、第３の導入遺伝子は、部分ワクシニアＦ３Ｌ遺伝子と隣接して挿入され、第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。別の実施形態では、第３の導入遺伝子は、ワクシニア遺伝子Ｃ３ＬとＦ４Ｌとの間に挿入され、第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子を含み、第２の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第３の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。別の実施形態では、第２の導入遺伝子は、部分ワクシニアＣ２Ｌ遺伝子と隣接して挿入されるか、部分ワクシニアＦ３Ｌ遺伝子と隣接して挿入されるか、またはワクシニア遺伝子Ｃ３ＬとＦ４Ｌとの間に挿入され、第３の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ１４Ｒ遺伝子と隣接して挿入されるか、部分ワクシニアＢ２９Ｒ遺伝子と隣接して挿入されるか、またはＢ１４ＲからＢ２９Ｒ遺伝子が欠失する場合、Ｂ１３Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子を含み、第３の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第２の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。別の実施形態では、第３の導入遺伝子は、部分ワクシニアＣ２Ｌ遺伝子と隣接して挿入されるか、部分ワクシニアＦ３Ｌ遺伝子と隣接して挿入されるか、またはワクシニア遺伝子Ｃ３ＬとＦ４Ｌとの間に挿入され、第２の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ１４Ｒ遺伝子と隣接して挿入されるか、部分ワクシニアＢ２９Ｒ遺伝子と隣接して挿入されるか、またはＢ１４ＲからＢ２９Ｒ遺伝子が欠失する場合、Ｂ１３Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子を含み、第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。別の実施形態では、第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ１４Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。別の実施形態では、第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ２９Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。特定の実施形態では、Ｂ１４ＲからＢ２９Ｒ遺伝子が欠失し、第２の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子が、Ｂ１３Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子を含み、第３の導

入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第２の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。別の実施形態では、第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第２の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ１４Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。別の実施形態では、第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第２の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ２９Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。特定の実施形態では、Ｂ１４ＲからＢ２９Ｒ遺伝子が欠失し、第３の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第２の導入遺伝子が、Ｂ１３Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。

【０４４１】

本明細書に記載の様々な実施形態及び態様のいくつかの実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入される。別の実施形態では、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子は、部分ワクシニアＣ２Ｌ遺伝子と隣接して挿入される。別の実施形態では、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子は、部分ワクシニアＦ３Ｌ遺伝子と隣接して挿入される。別の実施形態では、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子は、ワクシニア遺伝子Ｃ３ＬとＦ４Ｌとの間に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。別の実施形態では、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ１４Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。別の実施形態では、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ２９Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。特定の実施形態では、Ｂ１４ＲからＢ２９Ｒ遺伝子が欠失し、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子が、Ｂ１３Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。

【０４４２】

本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。別の実施形態では、第１の導入遺伝子は、部分ワクシニアＣ２Ｌ遺伝子と隣接して挿入され、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。別の実施形態では、第１の導入遺伝子は、部分ワクシニアＦ３Ｌ遺伝子と隣接して挿入され、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。別の実施形態において、第１の導入遺伝子は、ワクシニア遺伝子Ｃ３ＬとＦ４Ｌとの間に挿入され、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子を含み、第２の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。別の実施形態では、第２の導入遺伝子は、部分ワクシニアＣ２Ｌ遺伝子と隣接して挿入され、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。別の実施形態では、第２の導入遺伝子は、部分ワクシニアＦ３Ｌ遺伝子と隣接して挿入され、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。別の実施形態において、第２の導入遺伝子は、ワクシニア遺伝子Ｃ３ＬとＦ４Ｌとの間に挿入され、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失

の遺伝子座に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子を含み、第３の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。別の実施形態では、第３の導入遺伝子は、部分ワクシニアＣ２Ｌ遺伝子と隣接して挿入され、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。別の実施形態では、第３の導入遺伝子は、部分ワクシニアＦ３Ｌ遺伝子と隣接して挿入され、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。別の実施形態において、第３の導入遺伝子は、ワクシニア遺伝子Ｃ３ＬとＦ４Ｌとの間に挿入され、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。別の実施形態では、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子は、部分ワクシニアＣ２Ｌ遺伝子と隣接して挿入され、第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。別の実施形態では、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子は、部分ワクシニアＦ３Ｌ遺伝子と隣接して挿入され、第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。別の実施形態では、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子は、ワクシニア遺伝子Ｃ３ＬとＦ４Ｌとの間に挿入され、第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。別の実施形態では、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、部分ワクシニアＣ２Ｌ遺伝子と隣接して挿入され、第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。別の実施形態では、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、部分ワクシニアＦ３Ｌ遺伝子と隣接して挿入され、第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。別の実施形態では、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、ワクシニア遺伝子Ｃ３ＬとＦ４Ｌとの間に挿入され、第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子を含み、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第１の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。別の実施形態では、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、部分ワクシニアＣ２Ｌ遺伝子と隣接して挿入され、第１の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。別の実施形態では、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、部分ワクシニアＦ３Ｌ遺伝子と隣接して挿入され、第１の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。別の実施形態では、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、ワクシニア遺伝子Ｃ３ＬとＦ４Ｌとの間に挿入され、第１の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。別の実施形態では、第１の導入遺伝子は、部分ワクシニアＣ２Ｌ遺伝子と隣接して挿入されるか、部分ワクシニアＦ３Ｌ遺伝子と隣接して挿入されるか、またはワクシニア遺伝子Ｃ３ＬとＦ４Ｌとの間に挿入され、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ１４Ｒ遺伝子と隣接して挿入されるか、部分ワクシニアＢ２９Ｒ遺伝子と隣接して挿入されるか、またはＢ１４ＲからＢ２９Ｒ遺伝子が欠失する場合、Ｂ１３Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。本明細書に記載の様々

な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子を含み、第２の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。別の実施形態では、第２の導入遺伝子は、部分ワクシニアＣ２Ｌ遺伝子と隣接して挿入されるか、部分ワクシニアＦ３Ｌ遺伝子と隣接して挿入されるか、またはワクシニア遺伝子Ｃ３ＬとＦ４Ｌとの間に挿入され、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ１４Ｒ遺伝子と隣接して挿入されるか、部分ワクシニアＢ２９Ｒ遺伝子と隣接して挿入されるか、またはＢ１４ＲからＢ２９Ｒ遺伝子が欠失する場合、Ｂ１３Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子を含み、第３の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。別の実施形態では、第３の導入遺伝子は、部分ワクシニアＣ２Ｌ遺伝子と隣接して挿入されるか、部分ワクシニアＦ３Ｌ遺伝子と隣接して挿入されるか、またはワクシニア遺伝子Ｃ３ＬとＦ４Ｌとの間に挿入され、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ１４Ｒ遺伝子と隣接して挿入されるか、部分ワクシニアＢ２９Ｒ遺伝子と隣接して挿入されるか、またはＢ１４ＲからＢ２９Ｒ遺伝子が欠失する場合、Ｂ１３Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第３の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。別の実施形態では、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子は、部分ワクシニアＣ２Ｌ遺伝子と隣接して挿入されるか、部分ワクシニアＦ３Ｌ遺伝子と隣接して挿入されるか、またはワクシニア遺伝子Ｃ３ＬとＦ４Ｌとの間に挿入され、第３の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ１４Ｒ遺伝子と隣接して挿入されるか、部分ワクシニアＢ２９Ｒ遺伝子と隣接して挿入されるか、またはＢ１４ＲからＢ２９Ｒ遺伝子が欠失する場合、Ｂ１３Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第２の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。別の実施形態では、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、部分ワクシニアＣ２Ｌ遺伝子と隣接して挿入されるか、部分ワクシニアＦ３Ｌ遺伝子と隣接して挿入されるか、またはワクシニア遺伝子Ｃ３ＬとＦ４Ｌとの間に挿入され、第２の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ１４Ｒ遺伝子と隣接して挿入されるか、部分ワクシニアＢ２９Ｒ遺伝子と隣接して挿入されるか、またはＢ１４ＲからＢ２９Ｒ遺伝子が欠失する場合、Ｂ１３Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子を含み、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第１の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。別の実施形態では、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、部分ワクシニアＣ２Ｌ遺伝子と隣接して挿入されるか、部分ワクシニアＦ３Ｌ遺伝子と隣接して挿入されるか、またはワクシニア遺伝子Ｃ３ＬとＦ４Ｌとの間に挿入され、第１の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ１４Ｒ遺伝子と隣接して挿入されるか、部分ワクシニアＢ２９Ｒ遺伝子と隣接して挿入されるか、またはＢ１４ＲからＢ２９Ｒ遺伝子が欠失する場合、Ｂ１３Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。別の実施形態では、第１の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、部

分ワクシニアＢ１４Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。別の実施形態では、第１の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ２９Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。特定の実施形態では、Ｂ１４ＲからＢ２９Ｒ遺伝子が欠失し、第１の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子が、Ｂ１３Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子を含み、第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。別の実施形態では、第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ１４Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。別の実施形態では、第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ２９Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。特定の実施形態では、Ｂ１４ＲからＢ２９Ｒ遺伝子が欠失し、第２の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子が、Ｂ１３Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子を含み、第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。別の実施形態では、第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ１４Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。別の実施形態では、第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ２９Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。特定の実施形態では、Ｂ１４ＲからＢ２９Ｒ遺伝子が欠失し、第３の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子が、Ｂ１３Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。別の実施形態では、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ１４Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。別の実施形態では、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ２９Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。特定の実施形態では、Ｂ１４ＲからＢ２９Ｒ遺伝子が欠失し、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子は、Ｂ１３Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第２の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。別の実施形態では、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第２の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ１４Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。別の実施形態では、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第２の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ２９Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。特定の実施形態では、Ｂ１４ＲからＢ２９Ｒ遺伝子が欠失し、第１の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第２の導入遺伝子は、Ｂ１３Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子を含み、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第１

の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。別の実施形態では、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第１の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ１４Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。別の実施形態では、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第１の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ２９Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。特定の実施形態では、Ｂ１４ＲからＢ２９Ｒ遺伝子が欠失し、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第１の導入遺伝子は、Ｂ１３Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。

【０４４３】

本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。別の実施形態では、第１の導入遺伝子は、部分ワクシニアＣ２Ｌ遺伝子と隣接して挿入されるか、部分ワクシニアＦ３Ｌ遺伝子と隣接して挿入されるか、またはワクシニア遺伝子Ｃ３ＬとＦ４Ｌとの間に挿入され、第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ１４Ｒ遺伝子と隣接して挿入されるか、部分ワクシニアＢ２９Ｒ遺伝子と隣接して挿入されるか、またはＢ１４ＲからＢ２９Ｒ遺伝子が欠失する場合、Ｂ１３Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子を含み、第１の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第２の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。別の実施形態では、第１の導入遺伝子は、部分ワクシニアＣ２Ｌ遺伝子と隣接して挿入されるか、部分ワクシニアＦ３Ｌ遺伝子と隣接して挿入されるか、またはワクシニア遺伝子Ｃ３ＬとＦ４Ｌとの間に挿入され、第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第２の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ１４Ｒ遺伝子と隣接して挿入されるか、部分ワクシニアＢ２９Ｒ遺伝子と隣接して挿入されるか、またはＢ１４ＲからＢ２９Ｒ遺伝子が欠失する場合、Ｂ１３Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子を含み、第２の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第１の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。別の実施形態では、第２の導入遺伝子は、部分ワクシニアＣ２Ｌ遺伝子と隣接して挿入されるか、部分ワクシニアＦ３Ｌ遺伝子と隣接して挿入されるか、またはワクシニア遺伝子Ｃ３ＬとＦ４Ｌとの間に挿入され、第１の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第３の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ１４Ｒ遺伝子と隣接して挿入されるか、部分ワクシニアＢ２９Ｒ遺伝子と隣接して挿入されるか、またはＢ１４ＲからＢ２９Ｒ遺伝子が欠失する場合、Ｂ１３Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子を含み、第２の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第１の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。別の実施形態では、第２の導入遺伝子は、部分ワクシニアＣ２Ｌ遺伝子と隣接して挿入されるか、部分ワクシニアＦ３Ｌ遺伝子と隣接して挿入されるか、またはワクシニア遺伝子Ｃ３ＬとＦ４Ｌとの間に挿入され、第３の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第１の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ１４Ｒ遺伝子と隣接して挿入されるか、部分ワクシニアＢ２９Ｒ遺伝子と隣接して挿入されるか、またはＢ１４ＲからＢ２９Ｒ遺伝子が欠失する場合、Ｂ１３Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及

び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子を含み、第３の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第１の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第２の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。別の実施形態では、第３の導入遺伝子は、部分ワクシニアＣ２Ｌ遺伝子と隣接して挿入されるか、部分ワクシニアＦ３Ｌ遺伝子と隣接して挿入されるか、またはワクシニア遺伝子Ｃ３ＬとＦ４Ｌとの間に挿入され、第１の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第２の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ１４Ｒ遺伝子と隣接して挿入されるか、部分ワクシニアＢ２９Ｒ遺伝子と隣接して挿入されるか、またはＢ１４ＲからＢ２９Ｒ遺伝子が欠失する場合、Ｂ１３Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、核酸は、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、及び第３の導入遺伝子を含み、第３の導入遺伝子は、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に挿入され、第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第１の導入遺伝子は、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に挿入される。別の実施形態では、第３の導入遺伝子は、部分ワクシニアＣ２Ｌ遺伝子と隣接して挿入されるか、部分ワクシニアＦ３Ｌ遺伝子と隣接して挿入されるか、またはワクシニア遺伝子Ｃ３ＬとＦ４Ｌとの間に挿入され、第２の導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入され、第１の導入遺伝子は、部分ワクシニアＢ１４Ｒ遺伝子と隣接して挿入されるか、部分ワクシニアＢ２９Ｒ遺伝子と隣接して挿入されるか、またはＢ１４ＲからＢ２９Ｒ遺伝子が欠失する場合、Ｂ１３Ｒ遺伝子と隣接して挿入される。

【０４４４】

本明細書に記載の様々な実施形態及び態様では、核酸は、配列番号２１０のヌクレオチド配列を含み、部分Ｃ２Ｌ及びＦ３Ｌワクシニア遺伝子は、配列番号２１０における部分Ｃ２Ｌ及びＦ３Ｌワクシニア遺伝子である。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様では、核酸は、配列番号２１０のヌクレオチド配列を含み、部分Ｂ１４Ｒ及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子は、配列番号２１０における部分Ｂ１４Ｒ及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子である。

【０４４５】

本明細書に記載の様々な実施形態及び態様では、核酸は、配列番号６２４のヌクレオチド配列を含み、部分Ｃ２Ｌ及びＦ３Ｌワクシニア遺伝子は、配列番号６２４における部分Ｃ２Ｌ及びＦ３Ｌワクシニア遺伝子である。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様では、核酸は、配列番号６２４のヌクレオチド配列を含み、部分Ｂ１４Ｒ及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子は、配列番号６２４における部分Ｂ１４Ｒ及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子である。

【０４４６】

本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の特定の実施形態では、部分Ｃ２Ｌ及びＦ３Ｌワクシニア遺伝子への挿入は、組換えワクシニアウイルスゲノムに存在する５ｐ欠失の境界内への挿入である。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の特定の実施形態では、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間の挿入は、組換えワクシニアウイルスゲノムに存在する３ｐ欠失の境界内への挿入である。

【０４４７】

本明細書に記載の様々な実施形態及び態様のいくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列によってコードされる抗ＣＴＬＡ－４抗体またはその抗原結合断片は、完全長抗体（例えば、完全長ヒト抗体、完全長ヒト化抗体、または完全長マウス抗体）である。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、切断ペプチド、例えば、２Ａ自己切断ペプチド（例えば、Ｔ２Ａペプチド）などの自己切断ペプチドによって連結されたイピリムマブの重鎖及び軽鎖を含むポリペプチドをコードする。別の特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、切断ペプチド、例えば、２Ａ自己切断ペプチド（例えば、Ｔ２Ａペプチド）などの自己切断ペプチドによって連結されたイピリムマブの重鎖シグナルペプチド及び重鎖、ならびに軽鎖シグナルペプチド及び軽鎖を含むポリペプチドをコードする。本

明細書に記載の様々な実施形態及び態様の他の実施形態では、第１のヌクレオチド配列によってコードされる抗ＣＴＬＡ－４抗体またはその抗原結合断片は、一本鎖抗体（例えば、一本鎖ヒト抗体、一本鎖ヒト化抗体、または一本鎖マウス抗体、例えば、９Ｄ９）である。

【０４４８】

本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の特定の実施形態では、抗ＣＴＬＡ－４抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーターである。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の別の特定の実施形態では、抗ＣＴＬＡ－４抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｈ５Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターは、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含む。

【０４４９】

本明細書に記載の様々な実施形態及び態様のいくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列によってコードされるＩＬ－１２ペプチドは、サイトカインの膜結合バージョンである。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、ＩＬ－１２　ｐ３５（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ３５）及び膜貫通ドメインを含む。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、ＩＬ－１２　ｐ３５（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ３５）及び膜貫通ドメイン（ＩＬ１２－ＴＭｐ３５）からなる。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、ＩＬ－１２　ｐ３５（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ３５）、膜貫通ドメイン、及び細胞質ドメインを含む。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、ＩＬ－１２　ｐ３５（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ３５）、膜貫通ドメイン、及び細胞質ドメインからなる。膜貫通ドメインは、任意の膜結合タンパク質（例えば、Ｂ７－１、膜結合ＴＮＦα、または膜結合ＦＬＴ３Ｌ）に由来し得る。細胞質ドメインは、細胞質ドメイン（例えば、Ｂ７－１、ＴＮＦα、またはＦＬＴ３Ｌ）を含む任意のタンパク質に由来し得る。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、ＩＬ－１２　ｐ３５（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ３５）、ならびに哺乳動物表面ディスプレイに一般的に使用される要素であるＢ７－１抗原からのＢ７細胞質及び膜ドメインを含む。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、ＩＬ－１２　ｐ３５（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ３５）、ならびにＢ７－１抗原からのＢ７細胞質及び膜ドメインからなる。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、ＩＬ－１２　ｐ７０（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ７０）を含み、これは、ｐ４０サブユニット（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ４０）及びｐ３５サブユニット（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ３５）、ならびに膜貫通ドメインを含む。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、ＩＬ－１２　ｐ７０（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ７０）からなり、これは、ｐ４０サブユニット（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ４０）及びｐ３５サブユニット（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ３５）、ならびに膜貫通ドメイン（ＩＬ１２－ＴＭｐ７０、またはｐ４０－ｐ３５－ＴＭ）を含む。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、ＩＬ－１２　ｐ７０（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ７０）を含み、これは、ｐ４０サブユニット（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ４０）及びｐ３５サブユニット（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ３５）、ならびに膜貫通ドメイン及び細胞質ドメインを含む。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、ＩＬ－１２　ｐ７０（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ７０）を含み、これは、ｐ４０サブユニット（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ４０）及びｐ３５サブユニット（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ３５）、ならびに膜貫通ドメイン及び細胞質ドメインを含む。膜貫通ドメインは、任意の膜結合タンパク質（例えば、Ｂ７－１、膜結合ＴＮＦα、または膜結合ＦＬＴ３Ｌ）に由来し得る。細胞質ドメインは、細胞質ドメイン（例えば、Ｂ７－１、ＴＮＦα、またはＦＬＴ３Ｌ）を含む任意のタンパク質に由来し得る。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、ＩＬ－１２　ｐ７０（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ７０）を含み、これは、ｐ４０サブユニット（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ４０）及びｐ３５サブユニット（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ３５）、ならびにＢ７－１抗原からのＢ７細胞質及び膜ドメインを含む。特定の実施形態で

は、ＩＬ－１２ポリペプチドは、ＩＬ－１２　ｐ７０（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ７０）からなり、これは、ｐ４０サブユニット（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ４０）及びｐ３５サブユニット（例えば、ヒトＩＬ－１２　ｐ３５）、ならびにＢ７－１抗原からのＢ７細胞質及び膜ドメインを含む。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、ヒトＩＬ－１２ポリペプチド（例えば、ヒトＩＬ１２－ＴＭｐ３５またはヒトＩＬ１２－ＴＭｐ７０）である。特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、マウスＩＬ－１２ポリペプチド（例えば、マウスＩＬ１２－ＴＭｐ３５またはマウスＩＬ１２－ＴＭｐ７０）である。

【０４５０】

本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、配列番号５６１のヌクレオチド配列を有する後期プロモーターである。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーターである。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、配列番号５６１のヌクレオチド配列を有する後期プロモーター及びＢ８Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターは、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含む。

【０４５１】

特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、可溶性形態のＦＬＴ３Ｌである。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、可溶性形態のヒトＦＬＴ３Ｌである。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載される可溶性形態のヒトＦＬＴ３Ｌである。例えば、特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通全体（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるヒトＦＬＴ３Ｌの膜貫通ドメイン）を欠く。他の例では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるヒトＦＬＴ３Ｌの膜貫通ドメイン）の少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％を欠く。一実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体及びＦＬＴ３Ｌ細胞質ドメイン全体を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞質ドメイン全体を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、及び５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個のＦＬＴ３Ｌ細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、及び１、２、３、または４個のＦＬＴ３Ｌ細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン及び細胞質ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０４５２】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、

３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０４５３】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０４５４】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、細胞質ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、細胞質ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、細胞質ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン、及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０４５５】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、細胞質ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、細胞質ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少

なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、細胞質ドメイン全体、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン、及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０４５６】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン、及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０４５７】

別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、細胞質ドメインの少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン、及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０４５８】
別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個の細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個の細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメイン全体、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個の細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン、及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０４５９】
別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個の細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個の細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸を欠く。別の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、ＦＬＴ３Ｌ膜貫通ドメインの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１３、１４、または１５個の細胞質ドメインのＮ末端アミノ酸残基、及びＦＬＴ３Ｌ細胞外ドメインのカルボキシ末端から１～５、１～１０、５～１０、１０～２０、１５～２０、１～２０、５～２０、または１０～２０個のアミノ酸を欠く。いくつかの実施形態及び態様では、膜貫通ドメイン、細胞質ドメイン、及び細胞外ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ０３８５８．１に記載されるＦＬＴ３Ｌ配列のものである。

【０４６０】
特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列によってコードされるＦＬＴ３Ｌは、Ｘ７アイソフォームであり、第３のヌクレオチド配列は、Ｌｙｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．，１９９４，Ｂｌｏｏｄ　８３：２７９５－２８０１に記載されるような１７９個のヌクレオチド配列を欠く。特定の実施形態では、ＦＬＴ３Ｌは、配列番号２１３に記載されるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列は、配列番号２１６に記載される配列を含む。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列は、配列番号２１６に記載される。

【０４６１】
本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の特定の実施形態では、ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーターである。本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の特定の実施形態では、ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ１９Ｒプロモーターである。本明細書に記載の様々な実施形態

及び態様の特定の実施形態では、ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである。特定の実施形態では、Ｂ８Ｒプロモーターは、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含む。特定の実施形態では、Ｂ１９Ｒプロモーターは、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む。

【０４６２】

本発明はまた、検出可能なマーカー、例えば、蛍光マーカー（例えば、増強されたＧＦＰ（ｅＧＦＰ）などの緑色蛍光タンパク質（ＧＦＰ））をコードする第４のヌクレオチド配列を含む第４の導入遺伝子をさらに含む、本明細書に記載の核酸を企図する。特定の実施形態では、核酸は、蛍光マーカーをコードする第４のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む。特定の実施形態では、蛍光マーカーをコードする第４のヌクレオチド配列は、第１、第２、及び第３のヌクレオチド配列のうちの１つと連結され、その下流にある。

【０４６３】

特定の実施形態では、蛍光マーカーをコードする第４のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｅ３Ｌプロモーターである。別の特定の実施形態では、蛍光マーカーをコードする第４のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、ｐ７．５プロモーターである。

【０４６４】

特定の実施形態では、本明細書に提供されるのは、表４５で特定され、表４５で特定された遺伝子座（複数の遺伝子座）に挿入され、表４５で特定されたプロモーター（複数可）と作動可能に連結された導入遺伝子（複数可）を有する、配列番号２１０または配列番号６２４のヌクレオチド配列を含むベクターである。特定の実施形態では、本明細書に提供されるのは、表４５に記載されるようなベクターである。

【０４６５】

第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、第３の導入遺伝子、及び／または第４の導入遺伝子がＴＫ遺伝子座に挿入され得ることも企図される。他の導入遺伝子（存在する場合）は、他の遺伝子座、例えば、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間、及び／またはＨＡ遺伝子座に挿入することができる。いくつかの実施形態では、組換えワクシニアウイルスゲノムは、ＴＫ遺伝子における欠失を含む。特定の実施形態では、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、第３の導入遺伝子、及び／または第４の導入遺伝子がＴＫ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。他の実施形態では、ＴＫ遺伝子は欠失しないが、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、第３の導入遺伝子、及び／または第４の導入遺伝子がＴＫ遺伝子に挿入され、ＴＫ遺伝子の機能を破壊する。

【０４６６】

他の実施形態では、組換えワクシニアウイルスゲノムは、機能的、例えば、野生型ＴＫ遺伝子を含み、導入遺伝子（複数可）のいずれもＴＫ遺伝子座に挿入されない。野生型ＴＫ遺伝子は、ワクシニアウイルスゲノムにおいて天然に見られるＴＫ遺伝子を含む。

【０４６７】

第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、第３の導入遺伝子、及び／または第４の導入遺伝子がＨＡ遺伝子座に挿入され得ることも企図される。他の導入遺伝子（存在する場合）は、他の遺伝子座、例えば、部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失の遺伝子座、部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間、及び／またはＴＫ遺伝子座に挿入することができる。いくつかの実施形態では、組換えワクシニアウイルスゲノムは、ＨＡ遺伝子における欠失を含む。特定の実施形態では、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、第３の導入遺伝子、及び／または第４の導入遺伝子がＨＡ遺伝子における欠失の遺伝子座に挿入される。他の実施形態では、ＨＡ遺伝子は欠失しないが、第１の導入遺伝子、第２の導入遺伝子、第３の導入遺伝子、及び／または第４の導入遺伝子がＨＡ遺伝子に挿入され、ＨＡ遺伝子の機能を破壊する。

【０４６８】
他の実施形態では、組換えワクシニアウイルスゲノムは、機能的、例えば、野生型ＨＡ遺伝子を含み、導入遺伝子（複数可）のいずれもＨＡ遺伝子座に挿入されない。野生型ＨＡ遺伝子は、ワクシニアウイルスゲノムにおいて天然に見られるＨＡ遺伝子を含む。
【０４６９】
本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の特定の実施形態では、少なくとも１つのプロモーターは、第１のヌクレオチド配列、第２のヌクレオチド配列、及び／または第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結され、少なくとも１つのプロモーターは、初期プロモーター、後期プロモーター、または初期／後期プロモーターである。特定の実施形態では、少なくとも１つのプロモーターは、初期プロモーター及び後期プロモーターである。特定の実施形態では、後期プロモーターは、ＴＡＡＡＴヌクレオチド配列（配列番号６３１）を含み得る。
【０４７０】
本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の特定の実施形態では、抗ＣＴＬＡ－４抗体をコードする第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、初期プロモーター、後期プロモーター、または初期／後期プロモーターである。特定の実施形態では、少なくとも１つのプロモーターは、初期プロモーター及び後期プロモーターである。特定の実施形態では、後期プロモーターは、ＴＡＡＡＴヌクレオチド配列（配列番号６３１）を含み得る。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｈ５Ｒ初期プロモーター（例えば、任意で配列の上流及び／または下流に１つ、２つ、３つ、４つ、５つ以上のヌクレオチドを有する、ＡＡＡＡＡＴＧＡＡＡＡＴＡＡＡ（配列番号６３０）またはＴＡＡＡＡＡＡＴＧＡＡＡＡＴＡＡＡＴＡＣＡＡＡＧＧＴＴＣＴＴ（配列番号５５３）のヌクレオチド配列を含む）である。別の特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｈ５Ｒ後期プロモーター（例えば、任意で配列の上流及び／または下流に１つ、２つ、３つ、４つ、５つ以上のヌクレオチドを有する、ＴＡＡＡＴ（配列番号６３１）、ＴＣＴＴＧＡＧＧＧＴＴＧＴＧＴＴＡＡＡＴＴＧＡＡＡＧＣＧＡＧＡＡＡＴＡＡＴＣＡＴＡＡＡＴ（配列番号６３２）、またはＡＡＡＴＴＧＡＡＡＧＣＧＡＧＡＡＡＴＡＡＴＣＡＴＡＡＡＴ（配列番号５５４）のヌクレオチド配列を含む）である。特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｈ５Ｒ初期プロモーター（例えば、任意で配列の上流及び／または下流に１つ、２つ、３つ、４つ、５つ以上のヌクレオチドを有する、ＡＡＡＡＡＴＧＡＡＡＡＴＡＡＡ（配列番号６３０）またはＴＡＡＡＡＡＡＴＧＡＡＡＡＴＡＡＡＴＡＣＡＡＡＧＧＴＴＣＴＴ（配列番号５５３）のヌクレオチド配列を含む）、及びＨ５Ｒ後期プロモーター（例えば、任意で配列の上流及び／または下流に１つ、２つ、３つ、４つ、５つ以上のヌクレオチドを有する、ＴＡＡＡＴ（配列番号６３１）、ＴＣＴＴＧＡＧＧＧＴＴＧＴＧＴＴＡＡＡＴＴＧＡＡＡＧＣＧＡＧＡＡＡＴＡＡＴＣＡＴＡＡＡＴ（配列番号６３２）、またはＡＡＡＴＴＧＡＡＡＧＣＧＡＧＡＡＡＴＡＡＴＣＡＴＡＡＡＴ（配列番号５５４）のヌクレオチド配列を含む）である。Ｈ５Ｒ後期プロモーターがＴＡＡＡＴのヌクレオチド配列（配列番号６３１）を含む場合、一実施形態では、核酸は、ＴＡＡＡＴとＡＴＧ翻訳開始コドンとの間の介在配列（例えば、長さが約１０、２０、３０、または４０ヌクレオチドである介在配列）を含み、別の実施形態では、ＴＡＡＡＴとＡＴＧ翻訳開始コドンとの間に介在配列が存在しない（例えば、ＴＡＡＡＴの最後の２つのヌクレオチドが、ＡＴＧ翻訳開始コドンの最初の２つのヌクレオチドである）。別の特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、ｐＳ初期プロモーター（例えば、ＡＡＡＡＴＴＧＡＡＡＴＴＴＴＡ（配列番号５５５）のヌクレオチド配列を含む）である。別の特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、ｐＳ後期プロモーター（例えば、ＴＴＴＴＡＴＴＴＴＴＴＴＴＴＴＴＴＧＧＡＡＴＡＴＡＡＡＴＡ（配列番号５５６）のヌクレオチド配列を含む）である。別の特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配

列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、ｐＳ初期／後期プロモーター（例えば、ＡＡＡＡＴＴＧＡＡＡＴＴＴＴＡＴＴＴＴＴＴＴＴＴＴＴＴＧＧＡＡＴＡＴＡＡＡＴＡ（配列番号５５７）のヌクレオチド配列を含む）である。別の特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、ＬＥＯ初期プロモーター（例えば、ＴＴＴＴＡＴＴＴＴＴＴＴＴＴＴＴＧＧＡＡＴＡＴＡＡＡＴＡ（配列番号５５６）のヌクレオチド配列を含む）である。別の特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、ＬＥＯ後期プロモーター（例えば、ＡＡＡＡＴＴＧＡＡＡＡＡＡＡＴＡ（配列番号５５８）のヌクレオチド配列を含む）である。別の特定の実施形態では、第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、ＬＥＯ初期／後期プロモーター（例えば、ＴＴＴＴＡＴＴＴＴＴＴＴＴＴＴＴＧＧＡＡＴＡＴＡＡＡＴＡＴＣＣＧＧＴＡＡＡＡＴＴＧＡＡＡＡＡＡＴＡ（配列番号５５９）のヌクレオチド配列を含む）である。

【０４７１】

本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の特定の実施形態では、ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、後期プロモーターである。特定の実施形態では、後期プロモーターは、ＴＴＮＴＴＴＴＴＴＮＴＴＴＴＴＴＴＮＮＮＮＴＡＴＡＡＡＴ（配列番号５６０、Ｎが任意のヌクレオチドである）のヌクレオチド配列を含む。別の特定の実施形態では、後期プロモーターは、ＴＴＧＴＡＴＴＴＴＣＴＴＴＴＧＴＴＧＧＣＡＴＡＴＡＡＡＴ（配列番号５６１）のヌクレオチド配列を含む。別の特定の実施形態では、後期プロモーターは、Ｄ１３Ｌプロモーター（例えば、ＴＴＴＡＴＴＧＴＡＡＧＣＴＴＴＴＴＣＣＡＴＴＴＴＡＡＡＴ（配列番号５６２）のヌクレオチド配列を含む）である。別の特定の実施形態では、後期プロモーターは、Ｆ１７Ｒプロモーター（例えば、ＴＣＡＴＴＴＴＧＴＴＴＴＴＴＴＣＴＡＴＧＣＴＡＴＡＡＡＴ（配列番号５６３）のヌクレオチド配列を含む）である。

【０４７２】

本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の特定の実施形態では、ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、初期プロモーター、後期プロモーター、または初期／後期プロモーターである。特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ８Ｒプロモーター（例えば、ＴＡＡＡＡＡＴＴＴＡＡＡＡＴＡＴＡＴＴＡＴＣＡＣＴＴＣＡＧＴ（配列番号５６４）のヌクレオチド配列を含む）である。別の特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ１９Ｒプロモーター（例えば、ＡＡＡＡＡＡＣＴＧＡＴＡＴＴＡＴＡＴＡＡＡＴＡＴＴＴＴＡＧＴ（配列番号５６５）のヌクレオチド配列を含む）である。別の特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、ＮＮＡＡＡＡＮＴＧＡＡＡＡＮＡＴＡＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮ（配列番号５６６、Ｎが任意のヌクレオチドである）のヌクレオチド配列を含む。別の特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｅ３Ｌプロモーター（例えば、ＡＡＡＡＡＡＡＴＧＡＴＡＡＡＧＴＡＧＧＴＴＣＡＧＴＴＴＴＡＴ（配列番号５６７）のヌクレオチド配列を含む）である。別の特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｆ１１Ｌプロモーター（例えば、ＴＡＡＡＡＡＧＴＧＡＡＡＡＡＣＡＡＴＡＴＴＡＴＴＴＴＴＡＴＣ（配列番号５６８）のヌクレオチド配列を含む）である。別の特定の実施形態では、第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターは、Ｂ２Ｒプロモーター（例えば、ＡＡＡＡＴＴＡＡＡＡＡＡＴＡＡＣＴＴＡＡＴＴＴＡＴＴＡＴＴＧ（配列番号５６９）のヌクレオチド配列を含む）である。

【０４７３】

本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の特定の実施形態では、プロモーター配列は、プロモーターが作動可能に連結された導入遺伝子の翻訳開始コドンの約１００ヌクレオチ

ドと重複するか、またはその内にある。特定の実施形態では、プロモーター配列は、プロモーターが作動可能に連結された導入遺伝子の翻訳開始コドンの約８０ヌクレオチド内である。特定の実施形態では、プロモーター配列は、プロモーターが作動可能に連結された導入遺伝子の翻訳開始コドンの約７０ヌクレオチド内である。特定の実施形態では、プロモーター配列は、プロモーターが作動可能に連結された導入遺伝子の翻訳開始コドンの約６０ヌクレオチド内である。特定の実施形態では、プロモーター配列は、プロモーターが作動可能に連結された導入遺伝子の翻訳開始コドンの約５０ヌクレオチド内である。別の特定の実施形態では、プロモーター配列は、プロモーターが作動可能に連結された導入遺伝子の翻訳開始コドンの約４０ヌクレオチド内である。別の特定の実施形態では、プロモーター配列は、プロモーターが作動可能に連結された導入遺伝子の翻訳開始コドンの約３０ヌクレオチド内である。別の特定の実施形態では、プロモーター配列は、プロモーターが作動可能に連結された導入遺伝子の翻訳開始コドンの約２０ヌクレオチド内である。別の特定の実施形態では、プロモーター配列は、プロモーターが作動可能に連結された導入遺伝子の翻訳開始コドンの約１０ヌクレオチド内である。別の特定の実施形態では、プロモーター配列は、プロモーターが作動可能に連結された導入遺伝子の翻訳開始コドンの約５ヌクレオチド内である。別の特定の実施形態では、プロモーター配列は、プロモーターが作動可能に連結された導入遺伝子の翻訳開始コドンの２ヌクレオチド内である。別の特定の実施形態では、プロモーター配列は、プロモーターが作動可能に連結された導入遺伝子の翻訳開始コドンと重複する。

【０４７４】

本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の特定の実施形態では、核酸は、ヌクレオチド配列を含む導入遺伝子を含み、核酸が、ヌクレオチド配列と作動可能に連結された非翻訳領域（ＵＴＲ）、例えば、Ｈ５Ｒ　ＵＴＲまたはその一部、例えば、Ｈ５Ｒ　ＵＴＲの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％を含むヌクレオチド配列をさらに含み得る。特定の実施形態では、Ｈ５Ｒ　ＵＴＲまたはその一部は、Ｈ５Ｒ初期プロモーター（例えば、任意で配列の上流及び／または下流に１つ、２つ、３つ、４つ、５つ以上のヌクレオチドを有する、ＡＡＡＡＡＴＧＡＡＡＡＴＡＡＡ（配列番号６３０）またはＴＡＡＡＡＡＡＴＧＡＡＡＡＴＡＡＡＴＡＣＡＡＡＧＧＴＴＣＴＴ（配列番号５５３）のヌクレオチド配列を含む）を含む。別の特定の実施形態では、Ｈ５Ｒ　ＵＴＲまたはその一部は、Ｈ５Ｒ後期プロモーター（例えば、任意で配列の上流及び／または下流に１つ、２つ、３つ、４つ、５つ以上のヌクレオチドを有する、ＴＡＡＡＴ（配列番号６３１）、ＴＣＴＴＧＡＧＧＧＴＴＧＴＧＴＴＡＡＡＴＴＧＡＡＡＧＣＧＡＧＡＡＡＴＡＡＴＣＡＴＡＡＡＴ（配列番号６３２）、またはＡＡＡＴＴＧＡＡＡＧＣＧＡＧＡＡＡＴＡＡＴＣＡＴＡＡＡＴ（配列番号５５４）のヌクレオチド配列を含む）を含む。別の特定の実施形態では、Ｈ５Ｒ　ＵＴＲまたはその一部は、Ｈ５Ｒ初期プロモーター（例えば、任意で配列の上流及び／または下流に１つ、２つ、３つ、４つ、５つ以上のヌクレオチドを有する、ＡＡＡＡＡＴＧＡＡＡＡＴＡＡＡ（配列番号６３０）またはＴＡＡＡＡＡＡＴＧＡＡＡＡＴＡＡＡＴＡＣＡＡＡＧＧＴＴＣＴＴ（配列番号５５３）のヌクレオチド配列を含む）、及びＨ５Ｒ後期プロモーター（例えば、任意で配列の上流及び／または下流に１つ、２つ、３つ、４つ、５つ以上のヌクレオチドを有する、ＴＡＡＡＴ（配列番号６３１）、ＴＣＴＴＧＡＧＧＧＴＴＧＴＧＴＴＡＡＡＴＴＧＡＡＡＧＣＧＡＧＡＡＡＴＡＡＴＣＡＴＡＡＡＴ（配列番号６３２）、またはＡＡＡＴＴＧＡＡＡＧＣＧＡＧＡＡＡＴＡＡＴＣＡＴＡＡＡＴ（配列番号５５４）のヌクレオチド配列を含む）を含む。別の特定の実施形態では、Ｈ５Ｒ　ＵＴＲは、ＴＴＡＡＡＧＴＴＡＣＡＡＡＣＡＡＣＴＡＧＧＡＡＡＴＴＧＧＴＴＴＡＴＧＡＴＧＴＡＴＡＡＴＴＴＴＴＴＴＡＧＴＴＴＴＴＡＴＡＧＡＴＴＣＴＴＴＡＴＴＣＴＡＴＡＣＴＴＡＡＡＡＡＡＡＴＧＡＡＡＡＴＡＡＡＴＡＣＡＡＡＧＧＴＴＣＴＴＧＡＧＧＧＴＴＧＴＧＴＴＡＡＡＴＴＧＡＡＡＧＣＧＡＧＡＡＡＴＡＡＴＣＡＴＡＡＡＴＴＡＴＴＴＣＡＴＴＡＴＣＧＣＧＡＴＡＴＣＣＧＴＴＡＡＧＴＴＴＧＴＡＴＣＧＴＡ（配列番号６２６）のヌクレオチド配列を含む。

【０４７５】

本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の特定の実施形態では、核酸は、ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子を含み、核酸は、非翻訳領域（ＵＴＲ）をコードするヌクレオチド配列をさらに含み得る。例えば、ＵＴＲは、第１のヌクレオチド配列に作動可能に連結されたＨ５Ｒ　ＵＴＲまたはその一部（例えば、Ｈ５Ｒ　ＵＴＲの少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％）を含むことができる。特定の実施形態では、Ｈ５Ｒ　ＵＴＲは、Ｈ５Ｒ初期プロモーター（例えば、任意で配列の上流及び／または下流に１つ、２つ、３つ、４つ、５つ以上のヌクレオチドを有する、ＡＡＡＡＴＧＡＡＡＡＴＡＡＡ（配列番号６３０）またはＴＡＡＡＡＡＡＴＧＡＡＡＡＴＡＡＡＴＡＣＡＡＡＧＧＴＴＣＴＴ（配列番号５５３）のヌクレオチド配列を含む）を含む。別の特定の実施形態では、Ｈ５Ｒ　ＵＴＲは、Ｈ５Ｒ後期プロモーター（例えば、任意で配列の上流及び／または下流に１つ、２つ、３つ、４つ、５つ以上のヌクレオチドを有する、ＴＡＡＡＴ（配列番号６３１）、ＴＣＴＴＧＡＧＧＧＴＴＧＴＧＴＴＡＡＡＴＴＧＡＡＡＧＣＧＡＧＡＡＡＴＡＡＴＣＡＴＡＡＡＴ（配列番号６３２）、またはＡＡＡＴＴＧＡＡＡＧＣＧＡＧＡＡＡＴＡＡＴＣＡＴＡＡＡＴ（配列番号５５４）のヌクレオチド配列を含む）を含む。別の特定の実施形態では、Ｈ５Ｒ　ＵＴＲは、Ｈ５Ｒ初期プロモーター（例えば、任意で配列の上流及び／または下流に１つ、２つ、３つ、４つ、５つ以上のヌクレオチドを有する、ＡＡＡＡＡＴＧＡＡＡＡＴＡＡＡ（配列番号６３０）またはＴＡＡＡＡＡＡＴＧＡＡＡＡＴＡＡＡＴＡＣＡＡＡＧＧＴＴＣＴＴ（配列番号５５３）のヌクレオチド配列を含む）、及びＨ５Ｒ後期プロモーター（例えば、任意で配列の上流及び／または下流に１つ、２つ、３つ、４つ、５つ以上のヌクレオチドを有する、ＴＡＡＡＴ（配列番号６３１）、ＴＣＴＴＧＡＧＧＧＴＴＧＴＧＴＴＡＡＡＴＴＧＡＡＡＧＣＧＡＧＡＡＡＴＡＡＴＣＡＴＡＡＡＴ（配列番号６３２）、またはＡＡＡＴＴＧＡＡＡＧＣＧＡＧＡＡＡＴＡＡＴＣＡＴＡＡＡＴ（配列番号５５４）のヌクレオチド配列を含む）を含む。別の特定の実施形態では、Ｈ５Ｒ　ＵＴＲは、ＴＴＡＡＡＧＴＴＡＣＡＡＡＣＡＡＣＴＡＧＧＡＡＡＴＴＧＧＴＴＴＡＴＧＡＴＧＴＡＴＡＡＴＴＴＴＴＴＴＡＧＴＴＴＴＴＡＴＡＧＡＴＴＣＴＴＴＡＴＴＣＴＡＴＡＣＴＴＡＡＡＡＡＡＴＧＡＡＡＡＴＡＡＡＴＡＣＡＡＡＧＧＴＴＣＴＴＧＡＧＧＧＴＴＧＴＧＴＴＡＡＡＴＴＧＡＡＡＧＣＧＡＧＡＡＡＴＡＡＴＣＡＴＡＡＡＴＴＡＴＴＴＣＡＴＴＡＴＣＧＣＧＡＴＡＴＣＣＧＴＴＡＡＧＴＴＴＧＴＡＴＣＧＴＡ（配列番号６２６）のヌクレオチド配列を含む。

【０４７６】

本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の特定の実施形態では、以下の遺伝子のうちの少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０個、２０個、３０個、４０個、５０個、６０個、７０個、８０個、９０個、もしくは１００個、または全てが組換えワクシニアウイルスゲノムから欠失されない：Ｃ３Ｌ、Ｃ４Ｌ、Ｃ５Ｌ、Ｃ６Ｌ、Ｃ７Ｌ、Ｃ８Ｌ、Ｃ９Ｌ、Ｃ１０Ｌ、Ｃ１１Ｒ、Ｃ１２Ｌ、Ｃ１３Ｌ、Ｃ１４Ｌ、Ｃ１５Ｌ（５’ＩＴＲにおける）、Ｃ１６Ｌ（５’ＩＴＲにおける）、Ｃ１７Ｌ（５’ＩＴＲにおける）、Ｃ１８Ｌ（５’ＩＴＲにおける）、Ｃ１９Ｌ（５’ＩＴＲにおける）、Ｃ２０Ｌ（５’ＩＴＲにおける）、Ｃ２１Ｌ（５’ＩＴＲにおける）、Ｃ２２Ｌ（５’ＩＴＲにおける）、Ｃ２３Ｌ（５’ＩＴＲにおける）、Ｆ４Ｌ、Ｆ５Ｌ、Ｆ６Ｌ、Ｆ７Ｌ、Ｆ８Ｌ、Ｆ９Ｌ、Ｆ１０Ｌ、Ｆ１１Ｌ、Ｆ１２Ｌ、Ｆ１３Ｌ、Ｆ１４Ｌ、Ｆ１５Ｌ、Ｆ１６Ｌ、Ｆ１７Ｒ、Ｅ１Ｌ、Ｅ２Ｌ、Ｅ３Ｌ、Ｅ４Ｌ、Ｅ５Ｒ、Ｅ６Ｒ、Ｅ７Ｒ、Ｅ８Ｒ、Ｅ９Ｌ、Ｅ１０Ｒ、Ｅ１１Ｌ、Ｏ１Ｌ、Ｏ２Ｌ、Ｉ１Ｌ、Ｉ２Ｌ、Ｉ３Ｌ、Ｉ４Ｌ、Ｉ５Ｌ、Ｉ６Ｌ、Ｉ７Ｌ、Ｉ８Ｒ、Ｇ１Ｌ、Ｇ２Ｒ、Ｇ３Ｌ、Ｇ４Ｌ、Ｇ５Ｒ、Ｇ６Ｒ、Ｇ７Ｌ、Ｇ８Ｒ、Ｇ９Ｒ、Ｌ１Ｒ、Ｌ２Ｒ、Ｌ３Ｌ、Ｌ４Ｒ、Ｌ５Ｒ、Ｊ１Ｒ、Ｊ２Ｒ、Ｊ３Ｒ、Ｊ４Ｒ、Ｊ５Ｌ、Ｊ６Ｒ、Ｈ１Ｌ、Ｈ２Ｒ、Ｈ３Ｌ、Ｈ４Ｌ、Ｈ５Ｒ、Ｈ６Ｒ、Ｈ７Ｒ、Ｄ１Ｒ、Ｄ２Ｌ、Ｄ３Ｒ、Ｄ４Ｒ、Ｄ５Ｒ、Ｄ６Ｒ、Ｄ７Ｒ、Ｄ８Ｌ、Ｄ９Ｒ、Ｄ１０Ｒ、Ｄ１１Ｌ、Ｄ１２Ｌ、Ｄ１３Ｌ、Ａ１Ｌ、Ａ２Ｌ、Ａ３Ｌ、Ａ４Ｌ、Ａ５Ｒ、Ａ６Ｌ、Ａ７Ｌ、Ａ８Ｒ、Ａ９Ｌ、Ａ１０Ｌ、Ａ１１Ｒ、Ａ１２Ｌ、Ａ１３Ｌ、Ａ１４Ｌ、Ａ１５Ｌ、Ａ１６Ｌ、Ａ１７Ｌ、Ａ１８Ｒ、Ａ１９Ｌ、Ａ２０Ｒ、Ａ２１Ｌ、Ａ２２Ｒ、Ａ２３Ｒ

、Ａ２４Ｒ、Ａ２５Ｌ、Ａ２６Ｌ、Ａ２７Ｌ、Ａ２８Ｌ、Ａ２９Ｌ、Ａ３０Ｌ、Ａ３１Ｒ、Ａ３２Ｌ、Ａ３３Ｒ、Ａ３４Ｒ、Ａ３５Ｒ、Ａ３６Ｒ、Ａ３７Ｒ、Ａ３８Ｌ、Ａ３９Ｒ、Ａ４０Ｒ、Ａ４１Ｌ、Ａ４２Ｒ、Ａ４３Ｒ、Ａ４４Ｌ、Ａ４５Ｒ、Ａ４６Ｒ、Ａ４７Ｌ、Ａ４８Ｒ、Ａ４９Ｒ、Ａ５０Ｒ、Ａ５１Ｒ、Ａ５２Ｒ、Ａ５３Ｒ、Ａ５４Ｌ、Ａ５５Ｒ、Ａ５６Ｒ、Ａ５７Ｒ、Ｂ１Ｒ、Ｂ２Ｒ、Ｂ３Ｒ、Ｂ４Ｒ、Ｂ５Ｒ、Ｂ６Ｒ、Ｂ７Ｒ、Ｂ８Ｒ、Ｂ９Ｒ、Ｂ１０Ｒ、Ｂ１１Ｒ、Ｂ１２Ｒ、及びＢ１３Ｒ（例えば、遺伝子の記載についてＧｏｅｂｅｌ　ｅｔ　ａｌ．，１９９０，Ｖｉｒｏｌｏｇｙ　１７９（１）：２４７－２６６を参照されたく、かかる記載について参照により本明細書に組み込まれる）。

【０４７７】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、表４３に記載の核酸配列を含む核酸である。

【０４７８】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、セクション６の実施例に記載されている核酸である。

【０４７９】

一態様では、提供されるのは、組換えオルソポックスウイルスゲノムを含む核酸であり、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される少なくとも２つの遺伝子の欠失を含む。

【０４８０】

いくつかの実施形態では、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、少なくとも３つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子は、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される。

【０４８１】

いくつかの実施形態では、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、少なくとも４つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子は、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される。

【０４８２】

いくつかの実施形態では、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、少なくとも５つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子は、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される。

【０４８３】

いくつかの実施形態では、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、少なくとも６つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子は、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される。

【０４８４】

いくつかの実施形態では、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、少なくとも７つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子は、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される。

【０４８５】

いくつかの実施形態では、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、少なくとも８つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子は、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される。

【０４８６】

いくつかの実施形態では、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、少なくとも９つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子は、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される。

【０４８７】

いくつかの実施形態では、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、少なくとも１０個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子は、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される。

【０４８８】

いくつかの実施形態では、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、少なくとも１１個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子は、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される。

【０４８９】

いくつかの実施形態では、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、少なくとも１２個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子は、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される。

【０４９０】

いくつかの実施形態では、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、少なくとも１３個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子は、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される。

【０４９１】

いくつかの実施形態では、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、少なくとも１４個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子は、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される。

【０４９２】

いくつかの実施形態では、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、少なくとも１５個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子は、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される。

【０４９３】

いくつかの実施形態では、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、少なくとも１６個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子は、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ

、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される。

【０４９４】

いくつかの実施形態では、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、少なくとも１７個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子は、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される。

【０４９５】

いくつかの実施形態では、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、少なくとも１８個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子は、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される。

【０４９６】

いくつかの実施形態では、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、少なくとも１９個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子は、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される。

【０４９７】

いくつかの実施形態では、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、少なくとも２０個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子は、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される。

【０４９８】

いくつかの実施形態では、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、少なくとも２１個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子は、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される。

【０４９９】

いくつかの実施形態では、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、少なくとも２２個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子は、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される。

【０５００】

いくつかの実施形態では、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子の各々の欠失を含む。

【０５０１】

一態様では、提供されるのは組換えオルソポックスウイルスゲノムを含む核酸であり、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む。

【０５０２】

いくつかの実施形態では、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、少なくとも２つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子は、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される。

【０５０３】

いくつかの実施形態では、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、少なくとも３つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子は、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される。

【０５０４】

いくつかの実施形態では、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、少なくとも４つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子は、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される。

【０５０５】

いくつかの実施形態では、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、少なくとも５つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子は、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される。

【０５０６】

いくつかの実施形態では、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、少なくとも６つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子は、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される。

【０５０７】

いくつかの実施形態では、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子の各々の欠失を含む。

【０５０８】

一態様では、提供されるのは、組換えオルソポックスウイルスゲノムを含む核酸であり、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、及びＦ３Ｌ遺伝子からなる群から選択される少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む。

【０５０９】

いくつかの実施形態では、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、少なくとも２つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子は、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、及びＦ３Ｌ遺伝子からなる群から選択される。

【０５１０】

いくつかの実施形態では、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、少なくとも３つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子は、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、及びＦ３Ｌ遺伝子からなる群から選択される。

【０５１１】

いくつかの実施形態では、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、少なくとも４つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子は、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、及びＦ３Ｌ遺伝子からなる群から選択される。

【０５１２】

いくつかの実施形態では、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、少なくとも５つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子は、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、及びＦ３Ｌ遺伝子からなる群から選択される。

【０５１３】

いくつかの実施形態では、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、少なくとも６つの

遺伝子の欠失を含み、各遺伝子は、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、及びＦ３Ｌ遺伝子からなる群から選択される。

【０５１４】

いくつかの実施形態では、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、少なくとも７つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子は、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、及びＦ３Ｌ遺伝子からなる群から選択される。

【０５１５】

いくつかの実施形態では、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、少なくとも８つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子は、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、及びＦ３Ｌ遺伝子からなる群から選択される。

【０５１６】

いくつかの実施形態では、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、少なくとも９つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子は、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、及びＦ３Ｌ遺伝子からなる群から選択される。

【０５１７】

いくつかの実施形態では、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、少なくとも１０個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子は、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、及びＦ３Ｌ遺伝子からなる群から選択される。

【０５１８】

いくつかの実施形態では、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、少なくとも１１個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子は、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、及びＦ３Ｌ遺伝子からなる群から選択される。

【０５１９】

いくつかの実施形態では、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、少なくとも１２個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子は、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、及びＦ３Ｌ遺伝子からなる群から選択される。

【０５２０】

いくつかの実施形態では、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、少なくとも１３個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子は、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、及びＦ３Ｌ遺伝子からなる群から選択される。

【０５２１】

いくつかの実施形態では、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、少なくとも１４個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子は、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、及びＦ３Ｌ遺伝子からなる群から選択される。

【０５２２】

いくつかの実施形態では、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、少なくとも１５個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子は、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、及びＦ３Ｌ遺伝子からなる群から選択される。

【０５２３】

いくつかの実施形態では、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、

Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、及びＦ３Ｌ遺伝子の各々の欠失を含む。

【０５２４】

いくつかの実施形態では、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、宿主相互作用に関与するタンパク質をコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む。例えば、いくつかの実施形態では、該タンパク質は、細胞外マトリックスへのカルシウム非依存性接着に影響を及ぼす。いくつかの実施形態では、該タンパク質は、ＮＦ－κＢ阻害剤、例えば、Ｃ２Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、及びＫ７Ｒ遺伝子からなる群から選択される遺伝子によってコードされるＮＦ－κＢ阻害剤である。いくつかの実施形態では、該タンパク質は、アポトーシス阻害剤、例えば、カスパーゼ－９阻害剤（Ｆ１Ｌ遺伝子によってコードされるものなど）、ＢＣＬ－２様タンパク質（Ｎ１Ｌによってコードされるものなど）である。いくつかの実施形態では、該タンパク質は、インターフェロン制御性因子３（ＩＲＦ３）阻害剤（Ｎ２ＬまたはＫ７Ｒによってコードされるものなど）、セリンプロテアーゼ阻害剤、細胞融合を防止するタンパク質（Ｋ２Ｌによってコードされるものなど）、ＲＮＡ活性化タンパク質キナーゼ（ＰＫＲ）阻害剤（Ｋ１ＬまたはＫ３Ｌによってコードされるものなど）、病原性因子（Ｆ３Ｌによってコードされるものなど）、ＩＬ－１－ベータ阻害剤（Ｂ１６Ｒによってコードされるものなど）、または分泌型ＩＦＮα隔離剤（Ｂ１９Ｒによってコードされるものなど）である。

【０５２５】

いくつかの実施形態では、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、ＤＮＡ複製に関与するタンパク質をコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む。例えば、いくつかの実施形態では、該タンパク質は、ＤＮＡ修飾ヌクレアーゼ（例えば、Ｋ４Ｌによってコードされるタンパク質）またはデオキシウリジントリホスファターゼ（ｄＵＴＰａｓｅ）（例えば、Ｆ２Ｌによってコードされるタンパク質）である。

【０５２６】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つの欠失遺伝子のヌクレオチド配列全体が欠失する。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの欠失遺伝子は、部分的にのみ欠失しており、部分欠失は、宿主細胞への導入時に該部分的に欠失した遺伝子を機能しないようにするのに十分である。

【０５２７】

いくつかの実施形態では、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、逆位末端配列（ＩＴＲ）の少なくとも２つのコピーを含む。

【０５２８】

いくつかの実施形態において、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、ＩＴＲの任意のコピーを欠く。

【０５２９】

いくつかの実施形態では、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、Ｂ２１Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２２Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２３Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２４Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２５Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２６Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２７Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２８Ｒ－ＩＴＲ、及びＢ２９Ｒ－ＩＴＲからなる群から選択されるＩＴＲの少なくとも１つのコピーにおける欠失を含む。

【０５３０】

いくつかの実施形態では、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、ＩＴＲのＢ２１Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２２Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２３Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２４Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２５Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２６Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２７Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２８Ｒ－ＩＴＲ、及びＢ２９Ｒ－ＩＴＲのコピーの少なくとも全てにおける欠失を含む。

【０５３１】

いくつかの実施形態では、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む。

【０５３２】

いくつかの実施形態では、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、無傷Ｂ８Ｒ遺伝子

を含む。
【０５３３】
一態様では、提供されるのは、組換えオルソポックスウイルスゲノムを含む核酸であり、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、（ｉ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｂ２０Ｒ、及びＢ８Ｒ遺伝子の各々の欠失と、（ｉｉ）ＩＴＲ：Ｂ２１Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２２Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２３Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２４Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２５Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２６Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２７Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２８Ｒ－ＩＴＲ、及びＢ２９Ｒ－ＩＴＲの各コピーにおける欠失と、を含む。
【０５３４】
一態様では、提供されるのは、組換えオルソポックスウイルスゲノムを含む核酸であり、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、（ｉ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子の各々の欠失と、（ｉｉ）ＩＴＲ：Ｂ２１Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２２Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２３Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２４Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２５Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２６Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２７Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２８Ｒ－ＩＴＲ、及びＢ２９Ｒ－ＩＴＲの各コピーにおける欠失と、を含み、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、無傷Ｂ８Ｒ遺伝子を含む。
【０５３５】
いくつかの実施形態では、提供される核酸は、免疫チェックポイント阻害剤をコードする導入遺伝子、インターロイキン（ＩＬ）をコードする導入遺伝子、及びサイトカインをコードする導入遺伝子からなる群から選択される少なくとも１つの導入遺伝子をさらに含む。いくつかの実施形態では、提供される核酸は、免疫チェックポイント阻害剤をコードする導入遺伝子、インターロイキン（ＩＬ）をコードする導入遺伝子、及びサイトカインをコードする導入遺伝子からなる群から選択される少なくとも２つの導入遺伝子をさらに含む。いくつかの実施形態では、提供される核酸は、免疫チェックポイント阻害剤をコードする導入遺伝子、インターロイキン（ＩＬ）をコードする導入遺伝子、及びサイトカインをコードする導入遺伝子をさらに含む。
【０５３６】
例えば、いくつかの実施形態では、提供される核酸は、免疫チェックポイント阻害剤をコードする導入遺伝子を含む。いくつかの実施形態では、該免疫チェックポイント阻害剤は、ＯＸ４０リガンド、ＩＣＯＳリガンド、抗ＣＤ４７抗体またはその抗原結合断片、抗ＣＤ４０／ＣＤ４０Ｌ抗体またはその抗原結合断片、抗Ｌａｇ３抗体またはその抗原結合断片、抗ＣＴＬＡ－４抗体またはその抗原結合断片、抗ＰＤ－Ｌ１抗体またはその抗原結合断片、抗ＰＤ１抗体またはその抗原結合断片、及び抗Ｔｉｍ－３抗体またはその抗原結合断片からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、該免疫チェックポイント阻害剤は、抗ＰＤ－Ｌ１抗体もしくはその抗原結合断片、または抗ＣＴＬＡ－４抗体もしくはその抗原結合断片である。いくつかの実施形態では、該免疫チェックポイント阻害剤は、抗ＰＤ１抗体またはその抗原結合断片である。いくつかの実施形態では、該免疫チェックポイント阻害剤は、抗ＣＴＬＡ－４抗体またはその抗原結合断片である。
【０５３７】
例えば、いくつかの実施形態では、提供される核酸は、インターロイキン（ＩＬ）をコードする導入遺伝子を含む。いくつかの実施形態では、該インターロイキンは、ＩＬ－１アルファ、ＩＬ－１ベータ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－７、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２　ｐ３５、ＩＬ－１２　ｐ４０、ＩＬ－１２　ｐ７０、ＩＬ－１５、ＩＬ－１８、ＩＬ－２１、及びＩＬ－２３からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、該インターロイキンは、ＩＬ－１２　ｐ３５、ＩＬ－１２　ｐ４０、及びＩＬ－１２　ｐ７０からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、該インターロイキンは、膜結合である。いくつかの実施形態では、該インターロイキンは、膜結合ＩＬ－１２　ｐ７０である。いくつ

かの実施形態では、該インターロイキンは、膜結合ＩＬ－１２　ｐ３５である。
【０５３８】
例えば、いくつかの実施形態では、提供される核酸は、サイトカインをコードする導入遺伝子を含む。いくつかの実施形態では、該サイトカインは、インターフェロン（ＩＦＮ）である。いくつかの実施形態では、インターフェロンは、ＩＦＮ－アルファ、ＩＦＮ－ベータ、ＩＦＮ－デルタ、ＩＦＮ－イプシロン、ＩＦＮ－タウ、ＩＦＮ－オメガ、ＩＦＮ－ゼータ、及びＩＦＮ－ガンマからなる群から選択される。
【０５３９】
いくつかの実施形態では、サイトカインは、ＴＮＦスーパーファミリーメンバータンパク質である。いくつかの実施形態では、ＴＮＦスーパーファミリーメンバータンパク質は、ＴＲＡＩＬ、Ｆａｓリガンド、ＬＩＧＨＴ（ＴＮＦＳＦ－１４）、ＴＮＦ－アルファ、及び４－１ＢＢリガンドからなる群から選択される。
【０５４０】
いくつかの実施形態では、サイトカインは、ＧＭ－ＣＳＦ、Ｆｌｔ３リガンド、ＣＤ４０リガンド、ＴＧＦ－ベータ、ＶＥＧＦ－Ｒ２、及びｃ－ｋｉｔからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、サイトカインは、Ｆｌｔ３リガンドである。
【０５４１】
いくつかの実施形態では、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含み、少なくとも１つの導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失に挿入される。いくつかの実施形態において、少なくとも２つの導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子の欠失に挿入される。いくつかの実施形態において、少なくとも３つの導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子の欠失に挿入される。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの導入遺伝子は、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失がない遺伝子座、例えば、オルソポックスウイルスゲノムの５’末端での欠失の境界にある遺伝子座、またはオルソポックスウイルスゲノムの３’末端での欠失の境界にある遺伝子座に挿入される。
【０５４２】
一態様では、提供されるのは、組換えオルソポックスウイルスゲノムを含む核酸であり、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、（ｉ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｂ２０Ｒ、及びＢ８Ｒ遺伝子の各々の欠失と、（ｉｉ）ＩＴＲ：Ｂ２１Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２２Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２３Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２４Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２５Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２６Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２７Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２８Ｒ－ＩＴＲ、及びＢ２９Ｒ－ＩＴＲの各コピーにおける欠失と、（ｉｉｉ）Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失に挿入されるＩＬ－１２－ＴＭ導入遺伝子と、（ｉｖ）Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失に挿入されるＦｌｔ３リガンド導入遺伝子と、（ｖ）（ａ）一本鎖抗ＣＴＬＡ－４抗体もしくはその抗原結合断片をコードする導入遺伝子、または（ｂ）（ｉ）抗ＣＴＬＡ－４抗体もしくはその抗原結合断片の重鎖をコードする導入遺伝子及び（ｉｉ）抗ＣＴＬＡ－４抗体もしくはその抗原結合断片の軽鎖をコードする導入遺伝子のいずれかと、を含み、パート（ｖ）における導入遺伝子（複数可）が、組換えオルソポックスウイルスゲノムに存在する５ｐ欠失の境界内に挿入され、抗ＣＴＬＡ－４抗体またはその抗原結合断片が、ＣＴＬＡ－４と結合することが可能である。
【０５４３】
いくつかの実施形態では、オルソポックスウイルスゲノムは、配列番号２１０の配列に由来し、（ａ）該由来配列は、Ｂ８Ｒ遺伝子の欠失、ＩＬ－１２－ＴＭ導入遺伝子、Ｆｌｔ３リガンド導入遺伝子、及び一本または二本鎖抗ＣＴＬＡ－４抗体をコードする導入遺伝子（複数可）を含み、（ｂ）ＩＬ－１２－ＴＭ導入遺伝子は、配列番号２１２のアミノ酸配列を含むタンパク質をコードし、（ｃ）Ｆｌｔ３リガンド導入遺伝子は、配列番号２１３のアミノ酸配列を含むタンパク質をコードし、（ｄ）抗ＣＴＬＡ－４抗体は、配列番号２１１のアミノ酸配列を含む。
【０５４４】

提供される核酸のいくつかの実施形態では、核酸は、腫瘍関連抗原、例えば、表３～３０のいずれか１つに列挙される腫瘍関連抗原をコードする導入遺伝子をさらに含む。いくつかの実施形態では、腫瘍関連抗原は、ＣＤ１９、ＣＤ３３、ＥｐＣＡＭ、ＣＥＡ、ＰＳＭＡ、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、ＣＤ１３３、ＥＧＦＲ、ＣＤＨ１９、ＥＮＰＰ３、ＤＬＬ３、ＭＳＬＮ、ＲＯＲ１、ＨＥＲ２、ＨＬＡＡ２、ＥｐＨＡ２、ＥｐＨＡ３、ＭＣＳＰ、ＣＳＰＧ４、ＮＧ２、ＲＯＮ、ＦＬＴ３、ＢＣＭＡ、ＣＤ２０、ＦＡＰα、ＦＲα、ＣＡ－９、ＰＤＧＦＲα、ＰＤＧＦＲβ、ＦＳＰ１、Ｓ１００Ａ４、ＡＤＡＭ１２ｍ、ＲＥＴ、ＭＥＴ、ＦＧＦＲ、ＩＮＳＲ、及びＮＴＲＫからなる群から選択される腫瘍関連抗原である。

【０５４５】

いくつかの実施形態において、腫瘍関連抗原は、ＭＡＧＥ－Ａ３またはその１つ以上の断片を含む。

【０５４６】

いくつかの実施形態において、腫瘍関連抗原は、ＮＹ－ＥＳＯ－１またはその１つ以上の断片を含む。

【０５４７】

いくつかの実施形態では、腫瘍関連抗原は、１つ以上のヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）タンパク質またはその断片を含む。いくつかの実施形態では、ＨＰＶタンパク質またはその断片は、（ｉ）ＨＰＶ１６のＥ６及びＥ７タンパク質またはその断片、ならびに（ｉｉ）ＨＰＶ１８のＥ６及びＥ７タンパク質またはその断片のうちの１つ以上を含む。いくつかの実施形態では、該ＨＰＶタンパク質または断片の配列は、国際特許公開第ＷＯ／２０１４／１２７４７８号に開示され、その内容が参照により本明細書に組み込まれる。

【０５４８】

いくつかの実施形態では、腫瘍関連抗原は、ブラキュリまたはその１つ以上の断片を含む。

【０５４９】

いくつかの実施形態では、腫瘍関連抗原は、前立腺酸ホスファターゼまたはその１つ以上の断片を含む。

【０５５０】

本明細書に記載の２つ以上の導入遺伝子が組換えオルソポックスウイルスゲノム（例えば、組換えワクシニアウイルスゲノム）に挿入される場合、導入遺伝子は、１つの遺伝子座または複数の遺伝子座（例えば、２つの遺伝子座または３つの遺伝子座）に挿入され得る。上述の２つ以上の導入遺伝子が同じ遺伝子座に挿入される場合、導入遺伝子は、隣接する内因性オルソポックスウイルス遺伝子（例えば、ワクシニアウイルス遺伝子）の一方または両方に対して、及び互いに同じ方向または異なる方向で挿入され得る。また、２つ以上の導入遺伝子が同じ遺伝子座に挿入される場合、組換えオルソポックスウイルスゲノム（例えば、組換えワクシニアウイルスゲノム）の同じ遺伝子座に挿入される導入遺伝子の順序が異なり得ることも企図される。

【０５５１】

本明細書に記載の様々な実施形態及び態様の特定の実施形態では、ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードするヌクレオチド配列は、切断ペプチド、例えば、自己切断ペプチド、例えば、２Ａ自己切断ペプチドによって分離される抗ＣＴＬＡ－４抗体（例えば、イピリムマブ）の重鎖及び軽鎖をコードする。特定の実施形態では、２Ａ自己切断ペプチドは、Ｔ２Ａペプチドである。特定の実施形態では、Ｔ２ＡペプチドはＧＳＧＥＧＲＧＳＬＬＴＣＧＤＶＥＥＮＰＧＰ（配列番号５７０）のアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、Ｔ２ＡペプチドはＰＲＧＳＧＥＧＲＧＳＬＬＴＣＧＤＶＥＥＮＰＧＰ（配列番号５７１）のアミノ酸配列を含む。別の特定の実施形態では、Ｔ２ＡペプチドはＥＧＲＧＳＬＬＴＣＧＤＶＥＥＮＰＧＰ（配列番号５７２）のアミノ酸配列を含む。別の特定の実施形態では、２Ａ自己切断ペプチドは、Ｐ２Ａペプチドである。特定の実施形態では、Ｐ２ＡペプチドはＧＳＧＡＴＮＦＳＬＬＫＱＡＧＤＶＥＥＮＰＧＰ（配列番号５７３）のアミノ酸配列を含む。別の特定の実施形態では、Ｐ２Ａペプチ

ドは、ＡＴＮＦＳＬＬＫＱＡＧＤＶＥＥＮＰＧＰ（配列番号５７４）のアミノ酸配列を含む。別の特定の実施形態では、２Ａ自己切断ペプチドは、Ｅ２Ａペプチドである。特定の実施形態では、Ｅ２Ａペプチドは、ＧＳＧＱＣＴＮＹＡＬＬＫＬＡＧＤＶＥＳＮＰＧＰ（配列番号５７５）のアミノ酸配列を含む。別の特定の実施形態では、Ｅ２Ａペプチドは、ＱＣＴＮＹＡＬＬＫＬＡＧＤＶＥＳＮＰＧＰ（配列番号５７６）のアミノ酸配列を含む。別の特定の実施形態では、２Ａ自己切断ペプチドは、Ｆ２Ａペプチドである。特定の実施形態では、Ｆ２Ａペプチドは、ＧＳＧＶＫＱＴＬＮＦＤＬＬＫＬＡＧＤＶＥＳＮＰＧＰ（配列番号５７７）のアミノ酸配列を含む。別の特定の実施形態では、Ｆ２Ａペプチドは、ＶＫＱＴＬＮＦＤＬＬＫＬＡＧＤＶＥＳＮＰＧＰ（配列番号５７８）のアミノ酸配列を含む。２Ａ自己切断ペプチドによる抗体の重鎖及び軽鎖の連結により、抗体導入遺伝子を１つのオープンリーディングフレーム内で翻訳することが可能となり、自己切断が共翻訳的に生じ、同等量の共発現重鎖及び軽鎖がもたらされる。特定の実施形態では、本明細書に記載のヌクレオチド配列によってコードされる抗ＣＴＬＡ－４抗体は、配列番号２１１のアミノ酸配列を含む。

【０５５２】

様々な実施形態では、本明細書に提供される核酸は、組換え核酸である。

【０５５３】

５．２．４．修飾オルソポックスウイルス

一態様では、本明細書で提供されるのは、セクション５．２．３に記載の核酸を含むウイルスである。特定の実施形態では、本明細書に提供されるのは、セクション５．２．３に記載の核酸を含むウイルスであり、核酸は、膜結合ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子を含む組換えワクシニアウイルスゲノムを含む。

【０５５４】

別の態様では、本明細書に提供されるのは、セクション６の実施例に記載のウイルスである。

【０５５５】

別の態様では、提供されるのは、本明細書に記載の組換えオルソポックスウイルスゲノムを含む核酸を含むウイルスである。いくつかの実施形態では、ａ）組換えオルソポックスウイルスゲノムは、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される少なくとも２つの遺伝子の欠失を含み、ｂ）該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される少なくとも１つの遺伝子の欠失を含み、またはｃ）該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、及びＦ３Ｌ遺伝子からなる群から選択される少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む。

【０５５６】

いくつかの実施形態では、該ウイルスは、ワクシニアウイルスに由来する。いくつかの実施形態では、該ワクシニアウイルスは、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ、Ｗｅｓｔｅｒｎ Ｒｅｓｅｒｖｅ、Ｗｙｅｔｈ、Ｌｉｓｔｅｒ、ＥＭ６３、ＡＣＡＭ２０００、ＬＣ１６ｍ８、ＣＶ－１、修飾ワクシニアアンカラ（ＭＶＡ）、Ｄａｉｒｅｎ Ｉ、ＧＬＶ－１ｈ６８、ＩＨＤ－Ｊ、Ｌ－ＩＶＰ、ＬＣ１６ｍＯ、Ｔａｓｈｋｅｎｔ、Ｔｉａｎ Ｔａｎ、及びＷＡＵ８６／８８－１からなる群から選択される株に由来する。いくつかの実施形態では、該ワクシニアウイルスは、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ、Ｗｅｓｔｅｒｎ Ｒｅｓｅｒｖｅ、Ｔｉａｎ Ｔａｎ、Ｗｙｅｔｈ、及びＬｉｓｔｅｒからなる群から選択される株に由来する。いくつかの実施形態では、該ワクシニアウイルスは、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ株ワクシニアウイルスに由来する。

【０５５７】

いくつかの実施形態では、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、チミジンキナーゼ（ＴＫ）遺伝子をさらに含む。いくつかの実施形態では、該組換えオルソポックスウイルスゲノムは、リボヌクレオチドレダクターゼ遺伝子をさらに含む。

【０５５８】

提供されるウイルスのいくつかの実施形態では、細胞（例えば、哺乳動物細胞）の集団を該ウイルスと接触させると、該欠失を含まないウイルスの形態と接触した同じ型の細胞（例えば、哺乳動物細胞）の集団と比較して、細胞（例えば、哺乳動物細胞）の集団が増加した合成細胞形成を示す。

【０５５９】

提供されるウイルスのいくつかの実施形態では、細胞（例えば、哺乳動物細胞）の集団を該ウイルスと接触させると、該欠失を含まないウイルスの形態と接触した同じ型の細胞（例えば、哺乳動物細胞）の集団と比較して、細胞（例えば、哺乳動物細胞）の集団がウイルスの増加した拡散を示す。

【０５６０】

提供されるウイルスのいくつかの実施形態では、該組換えオルソポックスウイルスベクターは、該欠失を含まないウイルスの形態と比較して、細胞（例えば、哺乳類細胞）の集団に増加した細胞障害性効果を発揮する。

【０５６１】

いくつかの実施形態では、該哺乳動物細胞は、ヒト細胞である。

【０５６２】

いくつかの実施形態では、該ヒト細胞は、がん細胞である。

【０５６３】

いくつかの実施形態では、該哺乳動物細胞は、Ｕ２ＯＳ、２９３、２９３Ｔ、Ｖｅｒｏ、ＨｅＬａ、Ａ５４９、ＢＨＫ、ＢＳＣ４０、ＣＨＯ、ＯＶＣＡＲ－８、７８６－０、ＮＣＩ－Ｈ２３、Ｕ２５１、ＳＦ－２９５、Ｔ－４７Ｄ、ＳＫＭＥＬ２、ＢＴ－５４９、ＳＫ－ＭＥＬ－２８、ＭＤＡ－ＭＢ－２３１、ＳＫ－ＯＶ－３、ＭＣＦ７、Ｍ１４、ＳＦ－２６８、ＣＡＫＩ－１、ＨＰＡＶ、ＯＶＣＡＲ－４、ＨＣＴ１５、Ｋ－５６２、及びＨＣＴ－１１６からなる群から選択される細胞株由来である。

【０５６４】

提供されるウイルスのいくつかの実施形態では、ウイルスは、腫瘍関連抗原、例えば、表３～３０のいずれか１つに列挙される腫瘍関連抗原をコードする導入遺伝子をさらに含む。いくつかの実施形態では、腫瘍関連抗原は、ＣＤ１９、ＣＤ３３、ＥｐＣＡＭ、ＣＥＡ、ＰＳＭＡ、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、ＣＤ１３３、ＥＧＦＲ、ＣＤＨ１９、ＥＮＰＰ３、ＤＬＬ３、ＭＳＬＮ、ＲＯＲ１、ＨＥＲ２、ＨＬＡＡ２、ＥｐＨＡ２、ＥｐＨＡ３、ＭＣＳＰ、ＣＳＰＧ４、ＮＧ２、ＲＯＮ、ＦＬＴ３、ＢＣＭＡ、ＣＤ２０、ＦＡＰα、ＦＲα、ＣＡ－９、ＰＤＧＦＲα、ＰＤＧＦＲβ、ＦＳＰ１、Ｓ１００Ａ４、ＡＤＡＭ１２ｍ、ＲＥＴ、ＭＥＴ、ＦＧＦＲ、ＩＮＳＲ、及びＮＴＲＫからなる群から選択される腫瘍関連抗原である。

【０５６５】

いくつかの実施形態において、腫瘍関連抗原は、ＭＡＧＥ－Ａ３またはその１つ以上の断片を含む。

【０５６６】

いくつかの実施形態において、腫瘍関連抗原は、ＮＹ－ＥＳＯ－１またはその１つ以上の断片を含む。

【０５６７】

いくつかの実施形態では、腫瘍関連抗原は、１つ以上のヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）タンパク質またはその断片を含む。いくつかの実施形態では、ＨＰＶタンパク質またはその断片は、（ｉ）ＨＰＶ１６のＥ６及びＥ７タンパク質またはその断片、ならびに（ｉｉ）ＨＰＶ１８のＥ６及びＥ７タンパク質またはその断片のうちの１つ以上を含む。いくつかの実施形態では、該ＨＰＶタンパク質または断片の配列は、国際特許公開第ＷＯ／２

０１４／１２７４７８号に開示され、その内容が参照により本明細書に組み込まれる。
【０５６８】
いくつかの実施形態では、腫瘍関連抗原は、ブラキュリまたはその１つ以上の断片を含む。
【０５６９】
いくつかの実施形態では、腫瘍関連抗原は、前立腺酸ホスファターゼまたはその１つ以上の断片を含む。
【０５７０】
特定の実施形態では、本明細書に提供されるウイルスは、単離される。特定の実施形態では、本明細書に提供されるウイルスは、精製される。
【０５７１】
様々な実施形態では、本明細書に提供されるウイルスは、組換えウイルスである。
【０５７２】
特定の実施形態では、本明細書に提供されるウイルスは、患者（例えば、哺乳動物患者）に投与された場合にポックス病変形成を引き起こさない。特定の実施形態では、本明細書で提供されるウイルスは、インビトロで、及び／または患者（例えば、哺乳動物患者）に投与された場合に複製することが可能である。特定の実施形態では、本明細書で提供されるウイルスは、インビトロで、及び／または患者（例えば、哺乳動物患者）に投与された場合に、本明細書に記載の導入遺伝子（複数可）を発現することができる。特定の実施形態では、本明細書で提供されるウイルスは、インビトロで、及び／または患者（例えば、哺乳動物患者）に投与された場合に、標的腫瘍細胞を殺傷することが可能である（例えば、がん細胞障害性を示す）。ポックス病変の形成、複製、導入遺伝子発現、または標的腫瘍細胞の殺傷（例えば、がん細胞障害性）を決定するために使用され得る例示的なアッセイについては、セクション６の実施例を参照されたい。
【０５７３】
５．２．５．ウイルス特性を測定するためのアッセイ
特定の実施形態では、本明細書に記載のウイルスは、当該技術分野で知られる方法を使用して、それらの複製／拡散能力、生存率、導入遺伝子発現、及び／または標的腫瘍細胞を殺傷させる能力（例えば、がん細胞傷害性）について試験された。複製／拡散、生存率、導入遺伝子の発現、または標的腫瘍細胞の殺傷（例えば、がん細胞障害性）を決定するために使用され得る例示的なアッセイについて、セクション６の実施例を参照されたい。
【０５７４】
ウイルスの腫瘍拡散及び毒性を測定するための当該技術分野で既知のアッセイには、これらに限定されないが、プラークサイズ、シンシチウム形成、及び／またはコメットアッセイ（ＥＥＶ）を測定することが含まれる。ウイルスの免疫刺激活性を測定するための当該技術分野で既知のアッセイには、これらに限定されないが、ＮＫ活性化（ＣＤ６９発現％で測定）、ＮＫ脱顆粒（ＣＤ１０７ａの増加倍率で測定）、及び／またはＴ細胞プライミングアッセイが含まれる。ウイルスの選択性を測定するための当該技術分野で既知のアッセイには、これらに限定されないが、尾のポックス病変、生体分布、及び／または体重測定が含まれる。
【０５７５】
５．２．６．細胞、細胞株、及びパッケージング細胞株
一態様では、本明細書で提供されるのは、セクション５．２．３に記載の核酸を含む細胞である。別の態様では、本明細書に提供されるのは、セクション５．２．４に記載のウイルスを含む細胞である。特定の実施形態では、本明細書に提供される細胞は、哺乳動物細胞（例えば、ヒト細胞）である。特定の実施形態では、本明細書に提供される細胞は、宿主細胞（例えば、セクション５．４に記載の宿主細胞）である。
【０５７６】
一態様では、本明細書で提供されるのは、セクション５．２．３に記載の核酸を含む細胞株である。別の態様では、本明細書に提供されるのは、セクション５．２．４に記載のウ

イルスを含む細胞株である。特定の実施形態では、本明細書に提供される細胞株は、哺乳動物細胞株（例えば、ヒト細胞株）である。

【０５７７】

一態様では、本明細書で提供されるのは、セクション５．２．３に記載の核酸を含むパッケージング細胞株である。別の態様では、本明細書に提供されるのは、セクション５．２．４に記載のウイルスを含むパッケージング細胞株である。パッケージング細胞株は、オルソポックスウイルスウイルス（例えば、ワクシニアウイルス）をパッケージングするのに好適な任意の細胞株であり得る。特定の実施形態では、本明細書に提供されるパッケージング細胞株は、哺乳動物パッケージング細胞株（例えば、ヒトパッケージング細胞株）である。

【０５７８】

本明細書に記載のウイルスを培養するために使用され得る例示的な細胞には、例えば、ＨｅＬａ細胞、Ｕ２ＯＳ細胞、２９３Ｔ細胞、ＮＩＨ３Ｔ３細胞、Ｊｕｒｋａｔ細胞、２９３細胞、ＣＯＳ細胞、ＣＨＯ細胞、Ｓａｏｓ細胞、ＰＣ１２細胞、及びニワトリ胚線維芽細胞（ＣＥＦ）が含まれる。本明細書に記載のウイルスをパッケージするために使用され得る例示的なパッケージング細胞株には、例えば、ＨｅＬａ細胞株、Ｕ２－ＯＳ細胞株、ＨＥＫ２９３Ｔ細胞株、７８６－Ｏ細胞株、Ａ５４９細胞株、または付着性ヒトがん細胞株が含まれる。特定の実施形態では、細胞はまた、ワクシニアウイルスの複製及び／またはパッケージングに必要な１つ以上の因子を発現するか、または発現するように操作される。

【０５７９】

特定の実施形態では、本明細書で提供される細胞、細胞株、またはパッケージング細胞株は、セクション６の実施例に記載の細胞、細胞株、またはパッケージング細胞株である。

【０５８０】

５．２．７．オルソポックスウイルス遺伝子によってコードされるタンパク質の例

本開示に記載のオルソポックスウイルス遺伝子によってコードされる例示的なタンパク質は、以下の表３１～４０に再現される。以下で使用される場合、「位置」という用語は、本明細書に記載の例示的なオルソポックスウイルスベクターにおける欠失核酸に対する遺伝子の位置を指す。様々な遺伝子について、アミノ酸配列情報及びタンパク質受託ＩＤ番号が提供される。

【０５８１】

５．３．遺伝子修飾の方法

標的ゲノムからの核酸の挿入または欠失のための方法は、本明細書に記載され、当該技術分野で既知であるものを含む。本発明の組成物の発現をもたらすための核酸送達の方法は、本明細書に記載のように、または当業者に既知であるように、核酸（例えば、ウイルスベクター及び非ウイルスベクターを含むＤＮＡ）を細胞小器官、細胞、組織、または生物に導入することができる実質的に任意の方法を含むと考えられる。かかる方法には、これらに限定されないが、マイクロインジェクション（Ｈａｒｌａｎｄ ａｎｄ Ｗｅｉｎｔｒａｕｂ，１９８５、米国特許第５，７８９，２１５号、参照により本明細書に組み込まれる）を含む注入による（米国特許第５，９９４，６２４号、同第５，９８１，２７４号、同第５，９４５，１００号、同第５，７８０，４４８号、同第５，７３６，５２４号、同第５，７０２，９３２号、同第５，６５６，６１０号、同第５，５８９，４６６号、及び第５，５８０，８５９号、各々が参照により本明細書に組み込まれる）、エレクトロポレーションによる（米国特許第５，３８４，２５３号、参照により本明細書に組み込まれる）、リン酸カルシウム沈殿による（Ｇｒａｈａｍ ａｎｄ Ｖａｎ Ｄｅｒ Ｅｂ，１９７３、Ｃｈｅｎ ａｎｄ Ｏｋａｙａｍａ，１９８７、Ｒｉｐｐｅ ｅｔ ａｌ．，１９９０）、ＤＥＡＥ－デキストランに続いてポリエチレングリコールを使用することによる（Ｇｏｐａｌ，１９８５）、直接音波負荷による（Ｆｅｃｈｈｅｉｍｅｒ ｅｔ ａｌ．，１９８７）、リポソームを介したトランスフェクションによる（Ｎｉｃｏｌａｕ ａｎｄ Ｓｅｎｅ，１９８２、Ｆｒａｌｅｙ ｅｔ ａｌ．，１９７９、Ｎｉｃｏｌａｕ

ｅｔ　ａｌ．，１９８７、Ｗｏｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，１９８０、Ｋａｎｅｄａ　ｅｔ　ａｌ．，１９８９、Ｋａｔｏ　ｅｔ　ａｌ．，１９９１）、微粒子銃による（ＰＣＴ出願第ＷＯ９４／０９６９９号及び同第９５／０６１２８号、米国特許第５，６１０，０４２号、同第５，３２２，７８３号、同第５，５６３，０５５号、同第５，５５０，３１８号、同第５，５３８，８７７号、及び同第５，５３８，８８０号、各々が参照により本明細書に組み込まれる）、炭化ケイ素繊維との撹拌による（Ｋａｅｐｐｌｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，１９９０、米国特許第５，３０２，５２３号及び同第５，４６４，７６５号、各々が参照により本明細書に組み込まれる）、アグロバクテリウムを介した形質転換による（米国特許第５，５９１，６１６号及び同第５，５６３，０５５号、各々が参照により本明細書に組み込まれる）、またはプロトプラストのＰＥＧを介した形質転換による（Ｏｍｉｒｕｌｌｅｈ　ｅｔ　ａｌ．，１９９３、米国特許第４，６８４，６１１号及び同第４，９５２，５００号、各々が参照により本明細書に組み込まれる）、乾燥／阻害を介したＤＮＡ取り込みによる（Ｐｏｔｒｙｋｕｓ　ｅｔ　ａｌ．，１９８５）などのＤＮＡの直接的な送達が含まれる。これらのような技術の適用を通じて、細胞小器官（複数可）、細胞（複数可）、組織（複数可）、または生物（複数可）は、安定的または一時的に形質転換され得る。

【０５８２】

以下示すのは、ＣｏｐＭＤ５ｐ、ＣｏｐＭＤ３ｐ、及びＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐウイルスにおける欠失遺伝子のクラスター及びそれらの機能である。ＩＴＲ遺伝子（「ＩＴＲ」及び「＊」によって表２で指定される）は、ゲノムの右側のＩＴＲである１つのコピーで欠失される。しかしながら、これらの遺伝子は、左側のＩＴＲにおいて第２のコピーを有し、これは、これらのウイルスにおいて無傷のままである。欠失は、全ゲノム配列決定により確認した。欠失した遺伝子の大部分は、ウイルス感染に対する宿主応答の遮断に関与するか、または未知の機能を有するかのいずれかである。

【表２】

表２：ワクシニアウイルスにおける欠失遺伝子

名称	カテゴリ	機能	ウイルス欠失	
C2L	宿主相互作用	NFkBを阻害する	CopM D5p	CopM D5p3p
C1L	不明	不明		
N1L	宿主相互作用	NFkB及びアポトーシスを阻害する		
N2L	宿主相互作用	IRF3を阻害する		
M1L	不明	不明		
M2L	宿主相互作用	NFkB及びアポトーシスを阻害する		
K1L	宿主相互作用	PKR及びNF－kBを阻害する		
K2L	宿主相互作用	細胞融合を防止する		
K3L	宿主相互作用	PKRを阻害する		
K4L	DNA複製	DNA修飾ヌクレアーゼ		
K5L	偽遺伝子	偽遺伝子		
K6L	偽遺伝子	偽遺伝子		
K7R	宿主相互作用	NFkB及びIRF3を阻害する		
F1L	宿主相互作用	アポトーシスを阻害する		
F2L	DNA複製	デオキシウリジントリホスファターゼ		
F3L	宿主相互作用	病原性因子		
B14R	偽遺伝子	偽遺伝子	CopM D3p	
B15R	不明	不明		
B16R	宿主相互作用	IL－1－ベータ阻害剤		
B17L	不明	不明		
B18R	不明	アンキリン様		
B19R	宿主相互作用	分泌型IFNα隔離剤		
B20R	不明	アンキリン様		
B21R－ITR＊	不明	不明		
B22R－ITR＊	不明	不明		
B23R－ITR＊	不明	不明		
B24R－ITR＊	不明	不明		
B25R－ITR＊	不明	不明		
B26R－ITR＊	不明	不明		
B27R－ITR＊	不明	不明		
B28R－ITR＊	偽遺伝子	TNF－a受容体		
B29R－ITR＊	宿主相互作用	分泌型CC－ケモカイン隔離剤		

【０５８３】

様々な実施形態では、オルソポックスウイルスは、Ｂ８Ｒ遺伝子において欠失を含むようにさらに遺伝子修飾される。ワクシニアウイルスＢ８Ｒ遺伝子は、ガンマインターフェロン受容体（ＩＦＮ－γ）と相同性を有する分泌タンパク質をコードする。インビトロにおいて、Ｂ８Ｒタンパク質は、ヒト及びラットガンマインターフェロンを含むいくつかの種のガンマインターフェロンと結合し、抗ウイルス活性を中和するが、マウスＩＦＮ－γとは有意に結合しない。Ｂ８Ｒ遺伝子を欠失させることは、ヒトにおけるＩＦＮ－γの障害を防止する。様々な実施形態では、１つ、２つ、または３つの導入遺伝子が、欠失したＢ８Ｒ遺伝子の遺伝子座に挿入される。いくつかの株において、Ｂ８Ｒ欠失の部位に存在する導入遺伝子（複数可）に加えて、株はまた、欠失したＢ８Ｒ遺伝子の遺伝子座ではないオルソポックスウイルス上の追加の遺伝子座に挿入される少なくとも１つの導入遺伝子を

有する。様々な実施形態では、少なくとも１つの導入遺伝子が５ｐ欠失の境界に挿入され、少なくとも１つの導入遺伝子が３ｐ欠失の境界に挿入され、またはその両方に挿入される。様々な実施形態では、少なくとも３つ、４つ、５つ以上の導入遺伝子が、修飾オルソポックスウイルスゲノムに挿入される。

【０５８４】

様々な実施形態では、修飾オルソポックスウイルスベクターの配列は、以下の表４３において、配列番号２１０として示される配列である。いくつかの実施形態において、修飾オルソポックスウイルスベクターの配列は、配列番号２１０の誘導体である。例えば、本明細書に記載のように、修飾オルソポックスウイルスベクターは、本明細書で考察されるように、１つ以上の導入遺伝子を発現するように修飾され得る。

【０５８５】

様々な実施形態では、修飾オルソポックスウイルスベクターの配列は、以下の表４３において、配列番号６２４として示される配列である。いくつかの実施形態において、修飾オルソポックスウイルスベクターの配列は、配列番号６２４の誘導体である。例えば、本明細書に記載のように、修飾オルソポックスウイルスベクターは、本明細書で考察されるように、Ｂ８Ｒ配列の欠失を含み得、及び／または１つ以上の導入遺伝子を発現するように修飾され得る。

【０５８６】

様々な実施形態において、修飾オルソポックスウイルスは、３つの導入遺伝子：ＩＬ－１２－ＴＭ、ＦＬＴ３－Ｌ、及び抗ＣＬＴＡ４抗体のうちの少なくとも１つを発現する。これらの導入遺伝子の配列及び／またはそれらによってコードされるアミノ酸配列の非限定的な例を以下に記載する：

【表Ａ】

完全長抗ヒトCTLA－４抗体（イピリムマブ重鎖及び軽鎖を含み、T2Aが重鎖及び軽鎖を介在する完全長抗体	
ヌクレオチド配列番号214	ATGGAAACAGACACCCTATTATTATGGGTTTTGCTTCTATGGG TGCCAGGATCTACGGGTCAGGTTCAGCTAGTCGAATCGGGTG GAGGAGTCGTGCAGCCGGGACGTTCCTTACGTTTATCTTGCG CAGCGTCTGGTTTTACTTTCTCGTCCTACACTATGCATTGGGT TCGTCAGGCTCCGGGAAAGGGATTGGAGTGGGTAACATTTAT AAGTTACGACGGTAATAATAAATACTATGCAGACAGTGTGAA GGGACGTTTCACTATATCTCGAGATAATAGTAAGAACACTTT GTATTTGCAGATGAATTCATTGAGAGCGGAAGATACAGCAAT TTACTACTGCGCCAGAACCGGATGGTTGGGTCCCTTTGACTA TTGGGGACAGGGTACTCTTGTTACGGTGTCTTCTGCTTCAAC AAAGGGTCCCTCTGTCTTCCCGCTTGCGCCCTCATCAAAATC GACGTCGGGTGGAACCGCTGCCTTGGGATGCTTGGTTAAGG ACTATTTCCCCGAACCTGTCACCGTGTCTTGGAATTCCGGTG CTCTAACGTCTGGTGTGCACACTTTCCCTGCCGTTTTACAAA GTTCCGGACTATATTCACTTTCGTCCGTAGTAACTGTTCCAAG TTCGTCCCTTGGAACACAGACCTATATATGCAACGTAAACCA CAAACCCTCCAATACCAAAGTCGATAAAAGAGTTGAGCCTAA ATCCTGCGACAAAACACACACCTGCCCACCTTGCCCGGCCC CTGAACTTCTTGGAGGACCATCTGTATTCCTTTTCCCACCGA AGCCTAAGGACACCTTGATGATATCCAGAACTCCCGAAGTCA CGTGCGTAGTAGTCGATGTGAGTCACGAAGATCCGGAAGTCA AGTTTAACTGGTATGTAGACGGAGTAGAGGTTCATAACGCCA AGACCAAGCCAAGAGAAGAACAATATAACTCGACTTACAGA GTCGTGTCTGTATTAACCGTCTTGCATCAGGACTGGTTAAAC GGTAAAGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAATAAAGCCCTACCT GCCCCCATCGAAAAAACCATATCCAAGGCTAAGGGTCAGCC TAGAGAACCTCAAGTTTACACATTACCGCCCAGTAGAGATGA ACTTACGAAGAATCAAGTGAGTCTAACCTGCCTTGTTAAAGG ATTCTACCCCAGTGACATAGCGGTGGAGTGGGAGTCCAACG GTCAACCCGAGAACAATTATAAGACGACACCGCCCGTTCTTG ACAGTGACGGATCGTTCTTTCTATACTCTAAGTTGACTGTGG ATAAATCCCGATGGCAGCAGGGAAACGTATTCTCTTGCTCAG TGATGCATGAGGCGTTGCACAATCATTACACCCAAAAGTCTT TGTCGCTAAGTCCAGGTAAACCGCGGGGCAGCGGAGAGGGC AGAGGAAGCCTGCTGACTTGTGGCGATGTGGAAGAGAACCC TGGCCCTAAGCTTATGGCTTGGACACCAGGAATCTTCATGGT ACTTAGTTACTTGACAGGATCTTTCTCGGAAATAGTCTTAACT CAGTCACCGGGTACACTTTCCCTTTCGCCCGGAGAGCGTGC GACCCTATCGTGTCGAGCTTCCCAGTCGGTTGGTTCTTCGTA TCTTGCTTGGTATCAGCAGAAGCCCGGACAAGCTCCTCGTCT TTTGATCTACGGTGCGTTTTCGAGAGCGACTGGTATCCCGGA TAGATTTTCTGGATCGGGTTCTGGTACTGATTTCACTTTAACG

	ATTTCGAGACTAGAGCCCGAAGATTTTGCTGTGTATTATTGC CAGCAATATGGATCTAGTCCGTGGACGTTCGGTCAGGGTACC AAGGTCGAGATAAAAAGAACTGTGGCCGCACCCTCCGTGTTT ATCTTTCCCCCTTCCGACGAACAGCTAAAGTCGGGTACTGCA TCGGTGGTATGTTTACTTAACAACTTTTACCCACGAGAGGCC AAGGTACAATGGAAGGTGGATAACGCCTTACAATCAGGAAAC TCACAAGAGTCCGTCACCGAGCAAGATTCCAAGGACAGTAC ATACTCGTTATCCTCGACATTAACATTGAGTAAGGCGGATTAT GAGAAGCATAAGGTTTACGCATGCGAAGTGACGCACCAAGG ACTTTCATCCCCCGTCACCAAGTCTTTCAATCGTGGTGAGTG CTGA
アミノ酸 配列番号 211	*METDTLLLWVLLLWVPGSTG***QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYTM** **HWVRQAPGKGLEWVTFISYDGNNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA** **EDTAIYYCARTGWLGPFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA** **LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT** **QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD** **TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV** **SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE** **LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT** **VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKPRGSGEGRGSLLTCGDVE** ********** **ENPG***PKLMAWTPGIFMVLSYLTGSFS***EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQS** ***** **VGSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAFSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE** **DFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL** **LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH** **KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC** （斜体：シグナルペプチド配列；文字の下に＊を有する配列：T2A配列（PRGSG（配列番号589）リンカーを含む）、太字：重鎖配列；太字及び下線付き：軽鎖配列）
重鎖 （アミノ酸） （配列番号217）	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYTMHWVRQAP GKGLEWVTFISYDGNNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAIYYCARTGWLGPFDYWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKPRGSGEGRGSLL TCGDVEENPG
軽鎖 （アミノ酸） （配列番号218）	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVGSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYGAFSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQYGSSPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN

	RGEC
抗CTLA－4（ヒト一本鎖）	
ヌクレオチド配列番号579	ATGGAGACAGATACTCTATTGCTATGGGTTTTGTTATTATGGG TGCCGGGTTCCACGGGAATTCGTCGTGCTGACATTGTTTTAA CACAGTCTCCAGGTACCCTATCATTGTCCCCTGGTGAGCGTG CCACGCTTAGTTGCAGAGCCTCTCAGTCTGTGGGATCAAGTT ATTTAGCTTGGTATCAACAAAAACCTGGACAAGCACCTCGTT TGTTAATATATGGTGCATTCAGTAGAGCAACTGGAATTCCTG ATCGATTCTCAGGATCTGGATCTGGAACAGACTTCACACTTA CCATCTCACGTCTTGAACCCGAGGACTTTGCGGTCTACTACT GCCAGCAGTATGGTTCGTCGCCTTGGACTTTCGGACAAGGAA CCAAAGTTGAAATCAAGCGAGGAGGAGGTGGATCGGGTGGT GGAGGATCCGGTGGAGGTGGAAGTGAAGCGAAGCTAGTCGA ATCTGGAGGTGGTGTAGTGCAGCCTGGACGTTCGCTTCGACT ATCCTGTGCTGCTTCAGGATTTACCTTTTCATCTTACACGATG CACTGGGTGCGTCAAGCGCCTGGTAAAGGACTAGAGTGGGT CACGTTTATCTCATACGACGGTAATAACAAGTATTATGCTGAT TCCGTAAAGGGACGTTTCACCATATCGCGTGACAATTCTAAG AATACCTTGTATCTTCAAATGAATAGTCTTAGAGCTGAAGAC ACTGCCATTTACTATTGTGCACGAACGGGATGGCTTGGACCT TTTGATTATTGGGGTCAGGGTACTTTGGTCACCGTCTCCACA GCGAAGACAACACCTCCCTCAGTCTATCCACTTGCTCCGCGT AGTTAA
アミノ酸配列番号580	METDTLLLWVLLLWVPGSTGIRRADIVLTQSPGTLSLSPGERA TLSCRASQSVGSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAFSRATGIPD RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGT KVEIKRGGGGSGGGGSGGGGSEAKLVESGGGVVQPGRSLRL SCAASGFTFSSYTMHWVRQAPGKGLEWVTFISYDGNNKYYA DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARTGWLG PFDYWGQGTLVTVSTAKTTPPSVYPLAPRS
抗CTLA－4（マウス一本鎖）	
ヌクレオチド配列番号581	ATGGAAACCGATACTTTGCTTCTATGGGTCCTTTTGCTATGGG TGCCCGGATCAACCGGAATAAGACGTGCTGATATCGTTATGA CCCAGACCACGCTATCATTACCAGTTAGTCTAGGTGACCAGG CCAGTATCAGTTGCCGTTCATCTCAGTCCATTGTACACTCAA ACGGAAACACCTACTTGGAGTGGTATCTTCAGAAACCTGGTC AATCTCCCAAGCTTCTAATTTACAAAGTGTCTAACCGATTTTC TGGTGTGCCGGATCGATTTTCGGGTTCTGGTAGTGGAACGGA TTTCACGCTAAAAATATCCCGAGTCGAAGCTGAAGACCTAGG AGTATATTATTGCTTTCAAGGATCTCACGTCCCGTACACCTTT GGTGGAGGAACCAAGCTTGAAATAAAGCGAGGAGGTGGAGG ATCAGGAGGAGGTGGTTCGGGTGGTGGTGGTTCCGAGGCGA AGTTACAGGAGTCGGGACCCGTATTAGTGAAGCCTGGTGCG AGTGTCAAAATGAGTTGCAAAGCCAGTGGTTACACCTTCACA

	GACTATTACATGAACTGGGTGAAGCAGTCTCACGGAAAATCT TTAGAGTGGATAGGAGTAATTAACCCGTACAATGGTGATACG AGTTACAACCAGAAGTTCAAAGGTAAGGCGACCTTGACGGTC GATAAATCCTCTAGTACTGCGTACATGGAACTAAACTCTTTA ACCTCTGAGGATTCTGCCGTATATTATTGTGCCAGATATTATG GTTCGTGGTTCGCATATTGGGGACAGGGAACTTTAATTACGG TCTCGACAGCCAAAACGACTCCCCCCTCAGTTTATCCCCTTG CTCCTAGAAGTTAA
アミノ酸 配列番号 582	METDTLLLWVLLLWVPGSTGIRRADIVMTQTTLSLPVSLGDQ ASISCRSSQSIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFS GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHVPYTF GGGTKLEIKRGGGGSGGGGSGGGGSEAKLQESGPVLVKPGA SVKMSCKASGYTFTDYYMNWVKQSHGKSLEWIGVINPYNGD TSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYYCARY YGSWFAYWGQGTLITVSTAKTTPPSVYPLAPRS
ヒトIL－12　TM　p35	
ヌクレオチド 配列番号 215	ATGTGTCCCGCGCGATCGTTATTGTTAGTTGCGACGTTGGTCCTACTTGACCAT CTATCACTAGCGCGTAATTTGCCCGTTGCCACACCAGATCCCGGAATGTTTCCT TGCTTACATCATAGTCAGAACTTACTTCGTGCAGTCTCCAACATGTTACAGAAA GCCCGACAGACCTTAGAGTTCTATCCCTGTACTTCCGAAGAGATAGATCACGAG GACATAACGAAAGACAAAACATCGACCGTTGAAGCGTGCTTACCCTTAGAACTA ACCAAAAATGAAAGTTGTCTAAACTCTAGAGAAACGAGTTTTATCACCAATGGA AGTTGCTTGGCGTCTAGAAAAACATCATTTATGATGGCCTTGTGTCTTTCCTCC ATATACGAGGACTTGAAGATGTATCAGGTCGAGTTCAAGACAATGAACGCGAAA TTGCTTATGGACCCCAAACGACAGATATTTTTGGACCAAAACATGTTAGCTGTT ATAGACGAATTGATGCAGGCGCTAAACTTCAATTCGGAAACTGTGCCACAGAAG TCATCCTTAGAGGAGCCCGATTTTTACAAGACAAAAATCAAGTTATGCATTCTT CTTCACGCGTTTAGAATTCGTGCCGTTACGATTGATAGAGTAATGTCGTACTTG AATGCGTCGGGTGGAGGAGGTTCCGGAGGAGGAGGATCCGGAGGAGGTGGATCC **TTACTTCCTTCGTGGGCTATAACATTAATCTCCGTTAATGGTATCTTCGTGATT TGCTGTCTAACATACTGCTTTGCA**TGA （下線及び太字：B7－1膜貫通ドメイン； 太字：B7－1細胞質ドメイン。）
アミノ酸： 配列番号 212	MCPARSLLLVATLVLLDHLSLARNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQK ARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNG SCLASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAV IDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYL NASGGGGSGGGGSGGGGS**LLPSWAITLISVNGIFVICCLTYCFA** （下線及び太字：B7－1膜貫通ドメイン； 太字：B7－1細胞質ドメイン。）
ヒトIL－12　TM　p70	

ヌクレオチド 配列番号 ５８３	ATGTGTCACCAGCAGTTGGTCATCTCTTGGTTTTCCCTGGTTTTTCTGGCATCT CCCCTCGTGGCCATATGGGAACTGAAGAAAGATGTTTATGTCGTAGAATTGGAT TGGTATCCGGATGCCCCTGGAGAAATGGTGGTCCTCACCTGTGACACCCCTGAA GAAGATGGTATCACCTGGACCTTGGACCAGAGCAGTGAGGTCTTAGGCTCTGGC AAAACCCTGACCATCCAAGTCAAAGAGTTTGGAGATGCTGGCCAGTACACCTGT CACAAAGGAGGCGAGGTTCTAAGCCATTCGCTCCTGCTGCTTCACAAAAAGGAA GATGGAATTTGGTCCACTGATATTTTAAAGGACCAGAAAGAACCCAAAAATAAG ACCTTTCTAAGATGCGAGGCCAAGAATTATTCTGGACGTTTCACCTGCTGGTGG CTGACGACAATCAGTACTGATTTGACATTCAGTGTCAAAAGCAGCAGAGGCTCT TCTGACCCCCAAGGGGTGACGTGCGGAGCTGCTACACTCTCTGCAGAGAGAGTC AGAGGGGACAACAAGGAGTATGAGTACTCAGTGGAGTGCCAGGAGGACAGTGCC TGCCCAGCTGCTGAGGAGAGTCTGCCCATTGAGGTCATGGTGGATGCCGTTCAC AAGCTCAAGTATGAAAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCAGGGACATCATCAAA CCTGACCCACCCAAGAACTTGCAGCTGAAGCCATTAAAGAATTCTCGGCAGGTG GAGGTCAGCTGGGAGTACCCTGACACCTGGAGTACTCCACATTCCTACTTCTCC CTGACATTCTGCGTTCAGGTCCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAAAAGAAAGATAGA GTCTTCACGGACAAGACCTCAGCCACGGTCATCTGCCGCAAAAATGCCAGCATT AGCGTGCGGGCCCAGGACCGCTACTATAGCTCATCTTGGAGCGAATGGGCATCT GTGCCCTGCAGTGTTCCTGGAGTAGGGGTACCTGGGGTGGGCGCCAGAAACCTC CCCGTGGCCACTCCAGACCCAGGAATGTTCCCATGCCTTCACCACTCCCAAAAC CTGCTGAGGGCCGTCAGCAACATGCTCCAGAAGGCCAGACAAACTCTAGAATTT TACCCTTGCACTTCTGAAGAGATTGATCATGAAGATATCACAAAAGATAAAACC AGCACAGTGGAGGCCTGTTTACCATTGGAATTAACCAAGAATGAGAGTTGCCTA AATTCCAGAGAGACCTCTTTCATAACTAATGGGAGTTGCCTGGCCTCCAGAAAG ACCTCTTTTATGATGGCCCTGTGCCTTAGTAGTATTTATGAAGACTTGAAGATG TACCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAATGCAAAGCTGCTGATGGACCCTAAGAGG CAGATCTTTCTAGATCAAAACATGCTGGCAGTTATTGATGAGCTGATGCAGGCC CTGAATTTCAACAGTGAGACTGTGCCACAAAAATCCTCCCTTGAAGAACCGGAT TTTTATAAAACTAAAATCAAGCTCTGCATACTTCTTCATGCTTTCAGAATTCGG GCAGTGACTATTGATAGAGTGATGAGCTATCTGAATGCTTCCGGAGGAGGTGGA TCGGGTGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGAAGT**CTGCTCCCATCCTGGGCCATT** **ACCTTAATCTCAGTAAATGGAATTTTTGTGATATGCTGCCTGA**CCTACTGCTTT **GCC**TAA （下線及び太字：Ｂ７－１膜貫通ドメイン； 太字：Ｂ７－１細胞質ドメイン。）
アミノ酸： 配列番号 ５８４	MCHQQLVISWFSLVFLASPLVAIWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPE EDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKE DGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGS SDPQGVTCGAATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDAVH KLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFS LTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYYSSSWSEWAS VPCSVPGVGVPGVGARNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEF YPCTSEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRK TSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQA LNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASGGGG SGGGGSGGGGS**LLPSWAITLISVNGIFVICCLTYCFA** （下線及び太字：Ｂ７－１膜貫通ドメイン； 太字：Ｂ７－１細胞質ドメイン。）
マウスＩＬ－１２　ＴＭ　ｐ３５	

ヌクレオチド 配列番号 585	ATGTGTCAGTCTCGATACCTTCTTTTCCTAGCAACCTTAGCGTTATTGAATCAT CTTTCATTAGCGCGTGTCATTCCGGTCTCCGGTCCCGCCCGTTGCCTTTCGCAA AGTCGTAACTTGCTTAAGACTACGGATGATATGGTCAAAACTGCTAGAGAAAAG TTAAAACACTACTCGTGTACGGCTGAAGACATAGACCACGAAGACATCACGCGA GATCAAACAAGTACCCTAAAGACTTGCTTACCGCTAGAGCTTCATAAAAACGAG AGTTGCCTAGCGACCCGAGAGACATCTTCAACAACCAGAGGATCTTGTCTACCC CCTCAGAAGACTTCTCTAATGATGACCTTGTGCCTTGGTAGTATATATGAAGAT TTAAAGATGTACCAGACTGAATTTCAGGCAATCAATGCGGCATTACAAAACCAC AACCATCAGCAGATAATATTAGATAAAGGAATGCTTGTAGCCATTGACGAACTT ATGCAGTCTCTAAACCACAACGGTGAGACACTTCGTCAGAAACCTCCGGTTGGT GAGGCAGATCCTTACCGTGTGAAAATGAAGTTGTGCATTCTATTGCATGCATTT TCGACGCGTGTGGTCACCATCAACAGAGTCATGGGTTATCTAAGTTCTGCTGGT GGAGGTGGAAGTGGAGGTGGAGGAAGTGGTGGAGGAGGAAGT**ACCTTAGTGTTG TTTGGAGCAGGTTTCGGTGCAGTCATAACGGTTGTCGTTATCGTGGTGATCATA AAATGTTTCTGCAAG**TGA （下線及び太字：膜貫通ドメイン及び細胞質ドメイン。）
アミノ酸： 配列番号 586	MCQSRYLLFLATLALLNHLSLARVIPVSGPARCLSQSRNLLKTTDDMVKTAREK LKHYSCTAEDIDHEDITRDQTSTLKTCLPLELHKNESCLATRETSSTTRGSCLP PQKTSLMMTLCLGSIYEDLKMYQTEFQAINAALQNHNHQQIILDKGMLVAIDEL MQSLNHNGETLRQKPPVGEADPYRVKMKLCILLHAFSTRVVTINRVMGYLSSAG GGGSGGGGSGGGGS**TLVLFGAGFGAVITVVVIVVIIKCFCK** （下線及び太字：膜貫通ドメイン及び細胞質ドメイン。）
マウスIL－12　TM　p70	

ヌクレオチド 配列番号 587	ATGTGCCCCCAAAAGTTGACCATCTCATGGTTCGCAATTGTACTACTAGTGAGT CCCTTGATGGCAATGTGGGAGCTTGAAAAGGACGTCTATGTGGTGGAGGTTGAC TGGACGCCCGATGCGCCAGGAGAAACAGTGAATCTAACTTGCGACACACCTGAA GAGGATGACATAACGTGGACATCTGATCAAAGACATGGTGTGATAGGTTCTGGT AAGACACTTACGATTACCGTCAAGGAATTTTTGGACGCTGGACAATACACTTGT CACAAAGGAGGTGAAACACTATCGCATTCACACCTACTTTTACACAAGAAGGAA AATGGTATTTGGAGTACGGAGATCCTAAAGAATTTTAAAAATAAGACCTTTTTA AAGTGCGAAGCACCAAATTATTCCGGACGATTTACATGTTCATGGTTAGTTCAA CGAAATATGGATTTAAAATTCAATATCAAGTCAAGTTCTAGTTCCCCGGATTCC CGAGCGGTTACTTGCGGTATGGCCAGTTTGAGTGCCGAGAAAGTCACACTAGAC CAGCGAGATTATGAGAAATATTCCGTTTCCTGCCAGGAGGACGTAACTTGTCCG ACTGCCGAGGAGACTTTGCCGATAGAGCTTGCCTTAGAGGCCCGACAGCAGAAT AAGTACGAGAATTACTCTACCTCTTTTTTCATCCGAGACATCATCAAACCTGAC CCACCAAAGAATTTGCAAATGAAACCCTTAAAAAACTCACAGGTGGAGGTGTCC TGGGAATATCCTGACTCTTGGTCTACCCCCCATTCTTACTTTTCCCTTAAGTTC TTCGTTAGAATACAACGTAAAAAAGAGAAGATGAAAGAAACGGAAGAAGGTTGC AACCAGAAAGGAGCATTTCTAGTTGAAAAGACCTCTACGGAAGTCCAGTGTAAA GGTGGAAATGTGTGTGTGCAAGCCCAGGACCGATATTACAACAGTTCGTGTTCG AAGTGGGCTTGCGTGCCGTGTCGTGTCCGATCTGTACCAGGAGTCGGAGTTCCT GGAGTAGGTCGTGTAATACCGGTATCCGGACCAGCTCGTTGCTTATCTCAATCG CGAAACCTACTTAAAACAACCGATGACATGGTGAAGACAGCGAGAGAAAAGCTT AAACATTATTCCTGTACCGCCGAAGACATCGATCATGAGGATATCACGAGAGAC CAGACCTCGACACTTAAGACATGCTTGCCACTAGAACTTCATAAAAATGAGTCT TGCTTAGCAACGCGAGAAACGTCGTCTACGACGCGTGGTTCATGTTTGCCGCCC CAAAAGACATCCTTGATGATGACGTTGTGTCTTGGATCCATCTATGAGGATTTA AAAATGTACCAGACAGAATTTCAGGCTATCAATGCAGCTCTACAGAATCATAAT CACCAGCAGATTATCTTAGACAAGGGAATGTTAGTAGCAATCGATGAGCTTATG CAATCCTTGAATCATAACGGAGAAACATTACGACAAAAGCCTCCGGTCGGTGAA GCGGATCCATATCGTGTGAAGATGAAATTATGTATATTGTTGCACGCCTTTAGT ACGCGTGTGGTCACCATAAACCGAGTAATGGGATACTTGTCCTCGGCGGGAGGT GGTGGTTCTGGTGGAGGTGGATCAGGTGGTGGTGGTTCA**ACCTTGGTTCTTTTT GGTGCGGGTTTCGGTGCCGTGATTACTGTCGTCGTCATAGTCGTCATTATTAAA TGTTTTTGTAAG**TAA （下線及び太字：膜貫通ドメイン及び細胞質ドメイン。）
アミノ酸： 配列番号 588	MCPQKLTISWFAIVLLVSPLMAMWELEKDVYVVEVDWTPDAPGETVNLTCDTPE EDDITWTSDQRHGVIGSGKTLTITVKEFLDAGQYTCHKGGETLSHSHLLLHKKE NGIWSTEILKNFKNKTFLKCEAPNYSGRFTCSWLVQRNMDLKFNIKSSSSSPDS RAVTCGMASLSAEKVTLDQRDYEKYSVSCQEDVTCPTAEETLPIELALEARQQN KYENYSTSFFIRDIIKPDPPKNLQMKPLKNSQVEVSWEYPDSWSTPHSYFSLKF FVRIQRKKEKMKETEEGCNQKGAFLVEKTSTEVQCKGGNVCVQAQDRYYNSSCS KWACVPCRVRSVPGVGVPGVGRVIPVSGPARCLSQSRNLLKTTDDMVKTAREKL KHYSCTAEDIDHEDITRDQTSTLKTCLPLELHKNESCLATRETSSTTRGSCLPP QKTSLMMTLCLGSIYEDLKMYQTEFQAINAALQNHNHQQIILDKGMLVAIDELM QSLNHNGETLRQKPPVGEADPYRVKMKLCILLHAFSTRVVTINRVMGYLSSAGG GGSGGGGSGGGGS**TLVLFGAGFGAVITVVVIVVIIKCFCK** （下線及び太字：膜貫通ドメイン及び細胞質ドメイン。）
ヒトFLT3－L	
ヌクレオチド 配列番号 216	ATGACAGTCTTAGCGCCAGCTTGGAGTCCTACCACATATTTA CTACTATTATTGCTTTTATCTAGTGGTTTATCAGGAACGCAAG ACTGCTCATTCCAACATTCACCGATCAGTTCCGACTTTGCAG TTAAGATTCGAGAACTATCAGACTACCTATTGCAAGACTATC

	CGGTGACGGTAGCATCGAATCTTCAAGACGAAGAGCTTTGTG GTGGACTATGGCGTCTTGTACTTGCCCAAAGATGGATGGAGC GACTAAAAACCGTTGCCGGTTCAAAGATGCAGGGTTTACTAG AGCGTGTGAATACGGAAATTCATTTTGTTACGAAATGTGCGTT CCAACCCCCACCCAGTTGCTTGCGTTTCGTGCAGACTAATAT CTCTCGTTTACTACAAGAAACATCCGAGCAACTAGTGGCGCT AAAGCCCTGGATAACACGTCAAAACTTTAGTCGTTGCTTGGA GTTACAGTGCCAACCCGGTGCCCCACGACCTCAAAGTCCTG GTCCAGCGGCTTGCGGAGCCCTTACCTGGCCTCGACCGCAT CCGGCCGAACCATGA
アミノ酸 配列番号 213	MTVLAPAWSPTTYLLLLLLLSSGLSGTQDCSFQHSPISSDFAV KIRELSDYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWME RLKTVAGSKMQGLLERVNTEIHFVTKCAFQPPPSCLRFVQTNI SRLLQETSEQLVALKPWITRQNFSRCLELQCQPGAPRPQSPG PAACGALTWPRPHPAEP

【０５８７】

本明細書に記載の組換えワクシニアウイルスを生成する例示的な方法については、セクション６．３２の実施例３２を参照されたい。

【０５８８】

５．４．ウイルス増殖

本発明は、組み換えオルソポックスウイルスを特徴とし、野生型と比較して１つ以上の遺伝子欠失を用いて構築されたものが含まれ、これにより、ウイルスは、非がん細胞に対して毒性が低いまたは非毒性である一方で、がん細胞に対して使用するための所望の特性を示す。このセクションは、例えば、組換えＤＮＡ技術の使用を介して変異ウイルスを生成する方法など、本明細書に記載の組換えオルソポックスウイルスを産生するための様々なプロトコルを要約する。

【０５８９】

例えば、オルソポックスウイルスゲノムにおける変異を生成するために、天然及び修飾ポリペプチドは、ベクターに含まれる核酸分子によってコードされ得る。ベクターは、例えば、プラスミド、コスミド、ウイルス（バクテリオファージ、動物ウイルス、及び植物ウイルス）、及び人工染色体（例えば、ＹＡＣ）を含み得る。当業者は、Ｓａｍｂｒｏｏｋｅｔ　ａｌ．，（１９８９）及びＡｕｓｕｂｅｌ　ｅｔ　ａｌ．，１９９４に記載される標準的な組換え技法を通じてベクターを構築するのに十分に備わっており、これらの両方は参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。修飾ポリペプチドをコードすることに加えて、ベクターは、タグまたは標的分子などの非修飾ポリペプチド配列をコードし得る。

【０５９０】

宿主細胞内でベクターを増殖させるために、それは、複製が開始される特定の核酸配列である複製部位の１つ以上の起源（多くの場合、「オリ」と称される）を含み得る。代替的に、宿主細胞が酵母である場合、自律複製配列（ＡＲＳ）を用いることができる。

【０５９１】

異種核酸配列を発現する文脈において、「宿主細胞」は、原核細胞または真核細胞を指し、ベクターを複製することができ、及び／またはベクターによってコードされる異種遺伝子を発現することができる任意の形質転換可能な生物を含む。宿主細胞は、ベクターまたはウイルス（それらが外因性ポリペプチドを発現する場合、ベクターとして適格である）のレシピエントとして使用することができ、これまでに使用されている。宿主細胞は、「トランスフェクト」または「形質転換」され得、これは、修飾されたタンパク質をコード

する配列などの外因性核酸が宿主細胞に移入または導入されるプロセスを指す。形質転換細胞は、初代対象細胞及びその子孫を含む。宿主細胞は、所望の結果がベクターの複製であるか、またはベクターコード核酸配列の一部もしくは全ての発現であるかに応じて、酵母細胞、昆虫細胞、及び哺乳動物細胞を含む原核生物または真核生物に由来し得る。宿主細胞として使用するために多数の細胞株及び培養物が利用可能であり、それらは、生体培養及び遺伝子物質のアーカイブとして機能する組織であるＡｍｅｒｉｃａｎ　Ｔｙｐｅ　Ｃｕｌｔｕｒｅ　Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ（ＡＴＣＣ）を通じて得ることができる（ｗｗｗ．ａｔｃｃ．ｏｒｇ）。適切な宿主は、ベクター骨格及び所望の結果に基づいて、当業者によって決定することができる。プラスミドまたはコスミドは、例えば、多くのベクターの複製のために原核生物宿主細胞に導入され得る。ベクター複製及び／または発現のための宿主細胞として使用される細菌細胞には、ＤＨ５α、ＪＭ１０９、及びＫＣＢ、ならびにＳＵＲＥ（登録商標）Ｃｏｍｐｅｔｅｎｔ　Ｃｅｌｌｓ、及びＳＯＬＯＰＡＣＫ（商標）Ｇｏｌｄ　Ｃｅｌｌｓ（ＳＴＲＡＴＡＧＥＮＥ（登録商標）、Ｌａ　Ｊｏｌｌａ、Ｃａｌｉｆ．）などの市販の多数の細菌宿主が含まれる。代替的に、Ｅ．ｃｏｌｉ　ＬＥ３９２などの細菌細胞が、ファージウイルスの宿主細胞として使用することができる。適切な酵母細胞には、Ｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ　ｃｅｒｅｖｉｓｉａｅ、Ｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ　ｐｏｍｂｅ、及びＰｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓが含まれる。ベクター複製及び／または発現のための真核生物宿主細胞の例には、ＨｅＬａ、ＮＩＨ３Ｔ３、Ｊｕｒｋａｔ、２９３、ＣＯＳ、ＣＨＯ、Ｓａｏｓ、及びＰＣ１２が含まれる。様々な細胞型及び生物由来の多くの宿主細胞が入手可能であり、当該技術分野の技能者には既知であろう。同様に、ウイルスベクターは、真核宿主細胞または原核宿主細胞、特にベクターの複製または発現を許容する宿主細胞と併せて使用することができる。いくつかのベクターは、それが原核細胞及び真核細胞の両方において複製及び／または発現されることを可能にする制御配列を用いることができる。当業者は、上記の宿主細胞を全てインキュベートしてそれらを維持し、ベクターの複製を可能にする条件をさらに理解するであろう。ベクターの大規模な産生、ならびにベクター及びそれらの同族ポリペプチド、タンパク質、またはペプチドによってコードされる核酸の産生を可能にする技術及び条件も理解され、既知である。

【０５９２】

また、本明細書に提供されるのは、セクション５．２．６及び５．４に記載の細胞、細胞株、またはパッケージング細胞株を使用して、セクション５．２．４に記載のウイルスを増殖させる方法である。一態様では、本明細書に提供されるのは、本明細書に記載のウイルスに感染した細胞、細胞株、またはパッケージング細胞株を培養することを含む、ウイルスを増殖させる方法である。いくつかの実施形態では、ウイルスは、増殖後に単離または精製される。ウイルスを増殖させるための例示的な方法及び技法については、セクション６の例を参照されたい。

【０５９３】

５．５．治療方法

５．５．１．薬学的組成物、投与、及び用量

また、本明細書に提供されるのは、セクション５．２．４に記載のウイルス及び生理学的に許容される担体を含む薬学的組成物である。特定の実施形態では、本明細書で提供される薬学的組成物は、治療有効量のウイルスを含む。特定の実施形態では、本明細書に提供される薬学的組成物は、本明細書に記載の治療方法において使用される。

【０５９４】

本発明の組換えオルソポックスウイルスベクターを含む治療組成物は、当該技術分野で既知の方法を使用して調製することができる。例えば、かかる組成物は、例えば、生理学的に許容される担体、賦形剤、または安定剤（Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ　１６ｔｈ　ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｏｓｏｌ，Ａ．Ｅｄ．（１９８０）、参照により本明細書に組み込まれる）を使用して、所望の形態、例えば、凍結乾燥製剤または水溶液の形態で調製することができる。

【０５９５】
本発明の方法及び組成物を使用して、腫瘍溶解を誘導し、細胞を殺傷させ、成長を阻害し、転移を阻害し、腫瘍サイズを減少させ、さもなければ腫瘍細胞の悪性表現型を逆転または減少させるために、例えば、本明細書に記載の投与経路のうちの１つ以上を介して、がんを有する患者にオルソポックスウイルスを投与することによって、腫瘍を修飾オルソポックスウイルスと接触させ得る。投与経路は、がんの位置及び性質に応じて変化し得、例えば、皮内、経皮、非経口、静脈内、筋肉内、鼻腔内、皮下、局所的（例えば、腫瘍の近く、特に腫瘍の血管系または隣接する血管系を伴う）、経皮的、気管内、腹腔内、動脈内、膀胱内、腫瘍内、吸入、灌流、洗浄、及び経口投与ならびに製剤を含み得る。特定の実施形態では、本明細書において提供される薬学的組成物は、使用される投与経路に適するように製剤化される。

【０５９６】
「血管内」という用語は、患者の血管系への送達を指し、患者の血管もしくは複数の血管への（ｉｎｔｏ）、その内（ｗｉｔｈｉｎ）またはその内（ｉｎ）への送達を意味すると理解される。特定の実施形態では、投与は静脈（静脈内）と見なされる血管内へのものであり、他の実施形態では、投与は動脈と見なされる血管内へのものである。静脈には、これらに限定されないが、内頸静脈、末梢静脈、冠状静脈、肝静脈、門脈、大伏在静脈、肺静脈、上大静脈、下大静脈、胃静脈、脾静脈、下腸間膜静脈、上腸間膜静脈、橈側皮静脈、及び／または大腿静脈が含まれる。動脈には、これらに限定されないが、冠状動脈、肺動脈、上腕動脈、内頸動脈、大動脈弓、大腿動脈、末梢動脈、及び／または繊毛動脈が含まれる。送達は、細動脈または毛細血管を通して、またはそれに送達され得ることが企図される。

【０５９７】
腫瘍内注入、または腫瘍血管系への直接的な注入は、離散した、固体の、アクセス可能な腫瘍に対して特に企図される。局所的、領域的、または全身投与もまた、適切であり得る。ウイルス粒子は、例えば、約１ｃｍ間隔で、腫瘍に複数回の注入を投与することによって有利に接触させることができる。外科的介入の場合、本発明は、手術不能な腫瘍を切除の対象にするためなどに、手術前に使用し得る。連続投与はまた、必要に応じて、例えば、カテーテルを腫瘍または腫瘍血管系に移植することによって適用され得る。かかる連続灌流は、例えば、治療開始後、約１～２時間、約２～６時間、約６～１２時間、または約１２～２４時間の期間にわたって行われ得る。一般に、連続灌流を介した治療用組成物の用量は、灌流が発生する期間にわたって調整された単一または複数の注射によって与えられる用量と同等であり得る。特に黒色腫及び肉腫の治療には、四肢灌流を使用して本発明の治療組成物を投与することがさらに企図される。

【０５９８】
治療レジメンは様々であり得、多く場合、腫瘍型、腫瘍位置、疾患進行、ならびに患者の健康及び年齢に依存する。特定の型の腫瘍は、より積極的な治療を必要とするが、同時に、特定の患者は、より負担となるプロトコルを許容できない。臨床医は、治療製剤の既知の有効性及び毒性（存在する場合）に基づいてかかる決定を行うのに最も好適である。特定の実施形態では、治療される腫瘍は、少なくとも最初は切除可能ではない場合がある。本開示の治療剤を用いた治療は、周辺部位での収縮または特定の特に侵襲的な部分の除去によって腫瘍の切除可能性を増加させ得る。治療後、切除が可能であり得る。切除後の追加の治療は、腫瘍部位における顕微鏡的な残存疾患を排除する役割を果たす。

【０５９９】
治療は、様々な「単位用量」を含み得る。単位用量は、所定量の治療用組成物を含有するものとして定義される。投与される量、ならびに特定の経路及び製剤は、臨床分野の技術の範囲内である。単位用量は、単一の注入として投与する必要はないが、設定された期間にわたる連続注入を含み得る。本発明の単位用量は、ウイルス構築物のプラーク形成単位（ｐｆｕ）の観点から好都合に記載され得る。単位用量は、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１０１０、１０１１、１０１２、～１０１３ｐｆｕ以上

の範囲であり得る。追加的にまたは代替的に、達成可能なウイルスの種類及び力価に応じて、１～１００、１０～５０、１００～１０００、または最大約もしくは少なくとも約１×１０４、１×１０５、１×１０６、１×１０７、１×１０８、１×１０９、１×１０１０、１×１０１１、１×１０１２、１×１０１３、１×１０１４、もしくは１×１０１５以上の感染性ウイルス粒子（ｖｐ）が、その間の全ての値及び範囲を含めて、腫瘍または腫瘍部位に送達され得る。

【０６００】

本明細書に開示される組み換えオルソポックスウイルスゲノムのがんまたは腫瘍細胞への送達の別の方法は、腫瘍内注入を介し得る。しかしながら、本明細書に開示される薬学的組成物は、代替的に、米国特許第５，５４３，１５８号、米国特許第５，６４１，５１５号、及び米国特許第５，３９９，３６３号（各々が参照によりその全体が本明細書に詳細に組み込まれる）に記載されるように、非経口的に、静脈内に、皮内に、筋肉内に、経皮的に、またはさらには腹腔内に投与され得る。核酸構築物の注入は、発現構築物が注入に必要とされる特定の針の規格を通過することができる限り、シリンジまたは溶液の注射に使用される任意の他の方法によって送達され得る。本明細書に記載の組換えオルソポックスウイルスの投与のために使用され得る例示的な針なし注入システムは、米国特許第５，８４６，２３３号に例示される。このシステムは、溶液を保持するためのアンプルチャンバを規定するノズル、及び溶液をノズルから送達部位に押し出すためのエネルギーデバイスを特徴とする。別の例示的なシリンジシステムは、任意の深さで正確に所定量の溶液を複数回注入することを可能にするものである（米国特許第５，８４６，２２５号）。

【０６０１】

本明細書に記載のウイルス粒子または核酸の混合物は、１つ以上の賦形剤、担体、または希釈剤と好適に混合した水中で調製することができる。分散液は、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、及びそれらの混合物中、ならびに油中で調製することもできる。通常の保存及び使用条件下では、これらの調製物は、微生物の成長を防止するための防腐剤を含有し得る。注射可能な使用に好適な薬学的形態には、滅菌水溶液、または滅菌注入液もしくは分散液を即時調製するための分散液及び滅菌粉末を含む（具体的には、米国特許第５，４６６，４６８号、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）。すべての事例において、形態は滅菌であり得、容易な注射可能性が存在する程度まで流体であり得る。これは、製造及び保存条件下で安定であり、細菌及び真菌などの微生物の汚染作用から保護される必要がある。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、及び液体ポリエチレングリコールなど）、それらの好適な混合物、及び／または植物油を含有する溶媒または分散媒であり得る。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用によって、分散の場合に必要な粒子サイズの維持によって、及び界面活性剤の使用によって維持され得る。微生物作用の予防は、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサールなどの様々な抗菌剤及び抗真菌剤によってもたらすことができる。多くの事例において、等張剤、例えば、糖または塩化ナトリウムを含むことが好ましい。注射可能な組成物の持続的吸収は、吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンの組成物における使用によってもたらすことができる。

【０６０２】

例えば、水溶液中の非経口投与の場合、溶液は、必要に応じて適切に緩衝され得、液体希釈剤は、最初に十分な生理食塩水またはグルコースで等張性をもたらし得る。これらの特定の水溶液は、静脈内、筋肉内、皮下、腫瘍内、及び腹腔内投与に特に好適である。これに関連して、使用することができる滅菌水性媒体は、本開示に照らして当業者に知られているであろう。例えば、１回の投薬量は、１ｍｌの等張ＮａＣｌ溶液に溶解され、１０００ｍｌの皮下溶解液に追加されるか、または提案された注入部位に注射され得る。治療される対象の状態に応じて、投与量にいくらかの変動が必然的に生じる。投与の責任者は、いずれにしても、個々の対象に適切な用量を決定する。さらに、ヒト投与のために、調製物は、ＦＤＡ Ｏｆｆｉｃｅ ｏｆ Ｂｉｏｌｏｇｉｃｓ基準によって要求される滅菌性

、発熱性、一般的な安全性、及び純度基準を満たす必要がある。
【０６０３】
本明細書で使用される場合、「担体」は、任意及び全ての溶媒、分散媒体、ビヒクル、コーティング、希釈剤、抗菌剤及び抗真菌剤、等張剤及び吸収遅延剤、緩衝液、担体溶液、懸濁液、コロイドなどを含む。薬学的活性物質のためのかかる媒体及び薬剤の使用は、当該技術分野で周知である。任意の従来の媒体または薬剤が活性成分と互換性がない限り、治療組成物中でのその使用が企図される。補助的な活性成分も組成物に組み入れることもできる。「薬学的に許容される」または「薬理学的に許容される」という句は、ヒトに投与された場合にアレルギーまたは同様の有害な反応を生じない分子実体及び組成物を指す。活性成分としてタンパク質を含有する水性組成物の調製は、当該技術分野で十分に理解されている。典型的には、かかる組成物は、液体溶液または懸濁液のいずれかとして注射用として調製され、注入前の液体中への溶解または懸濁に好適な固体形態も調製することができる。
【０６０４】
５．５．２．治療方法
さらに本明細書で提供されるのは、患者（例えば、ヒト患者などの哺乳類患者）におけるがんなどの細胞増殖障害を治療する方法である。
【０６０５】
一態様では、本明細書で提供されるのは、患者（例えば、ヒト患者などの哺乳動物患者）におけるがんなどの細胞増殖障害を治療する方法であり、方法は、セクション５．２．４に記載の治療有効量のウイルスを患者（例えば、ヒト患者などの哺乳動物患者）に投与することを含む。
【０６０６】
別の態様では、本明細書で提供されるのは、患者（例えば、ヒト患者などの哺乳動物患者）におけるがんなどの細胞増殖障害を治療する方法であり、方法は、セクション５．５．１に記載の治療有効量の薬学的組成物を患者（例えば、ヒト患者などの哺乳動物患者）に投与することを含む。
【０６０７】
本明細書に記載の治療方法の特定の実施形態では、哺乳動物患者は、ヒト患者である。
【０６０８】
本明細書に記載の治療方法の特定の実施形態では、がんは、白血病、リンパ腫、肝臓癌、骨癌、肺癌、脳癌、膀胱癌、胃腸癌、乳癌、心臓癌、子宮頸癌、子宮癌、頭頸部癌、胆嚢癌、喉頭癌、口唇及び口腔癌、眼癌、黒色腫、膵臓癌、前立腺癌、大腸癌、精巣癌、ならびに喉癌からなる群から選択される。
【０６０９】
本明細書に記載の治療方法の特定の実施形態では、がんは、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、副腎皮質癌、ＡＩＤＳ関連リンパ腫、原発性ＣＮＳリンパ腫、肛門癌、虫垂癌、星状細胞腫、異型奇形／ラブドイド腫瘍、基底細胞癌、胆管癌、肝外癌、ユーイング肉腫ファミリー、骨肉腫及び悪性線維性組織球腫、中枢神経系胚性腫瘍、中枢神経系胚細胞腫瘍、頭蓋咽頭腫、上衣腫、気管支腫瘍、バーキットリンパ腫、カルチノイド腫瘍、原発性リンパ腫、脊索腫、慢性骨髄増殖性腫瘍、結腸癌、肝外胆管癌、非浸潤性乳管癌（ＤＣＩＳ）、子宮内膜癌、上衣腫、食道癌、嗅神経芽細胞腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、卵管癌、骨の線維性組織球腫、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、精巣胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛性疾患、神経膠腫、小児脳幹神経膠腫、有毛細胞白血病、肝細胞癌、ランゲルハンス細胞組織球症、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、膵島細胞腫瘍、膵臓神経内分泌腫瘍、ウィルムス腫瘍及び他の小児腎臓腫瘍、ランゲルハンス細胞組織球症、小細胞肺癌、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、眼内黒色腫、メルケル細胞癌、中皮腫、転移性頸部扁平上皮癌、正中線管癌、多発性内分泌腺腫症候群、多発性骨髄腫／形質細胞新生物、骨髄異形成症候群、鼻腔及び副鼻腔癌、鼻咽頭癌、神経芽細胞腫、非ホジキン

リンパ腫（ＮＨＬ）、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、上皮性卵巣癌、胚細胞卵巣癌、低悪性度卵巣癌、膵臓神経内分泌腫瘍、乳頭腫症、傍神経節腫、副鼻腔及び鼻腔癌、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、褐色細胞腫、下垂体腫瘍、胸膜肺芽腫、原発性腹膜癌、直腸癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺癌、カポジ肉腫、横紋筋肉腫、セザリー症候群、小腸癌、軟部肉腫、喉癌、胸腺腫及び胸腺癌、甲状腺癌、腎盂及び尿管の移行上皮癌、尿道癌、子宮内膜癌、子宮肉腫、膣癌、外陰癌、ならびにワルデンストレームマクログロブリン血症からなる群から選択される。

【０６１０】

本明細書に記載の治療方法のいくつかの実施形態では、ウイルス及び薬学的組成物は、細胞増殖障害（がんなど）を治療するための別の薬剤と組み合わせて投与されない。

【０６１１】

本明細書に記載の治療方法の他の実施形態では、ウイルスまたは薬学的組成物は、細胞増殖障害（がんなど）を治療するための１つ以上の追加の薬剤、例えば、セクション５．５．３に記載の１つ以上の追加の薬剤と組み合わせて投与される。

【０６１２】

本明細書に開示される組換えオルソポックスウイルス及び薬学的組成物は、例えば、腫瘍溶解によってがん細胞を直接的に殺傷させるため、及び／または標的がん細胞に対する適応免疫応答の有効性を増強するために、がんなどの細胞増殖障害に罹患している対象、例えば、ヒトなどの哺乳類対象に投与することができる。いくつかの実施形態では、細胞増殖障害は、がん、例えば、白血病、リンパ腫、肝臓癌、骨癌、肺癌、脳癌、膀胱癌、胃腸癌、乳癌、心臓癌、子宮頸癌、子宮癌、頭頸部癌、胆嚢癌、喉頭癌、口唇及び口腔癌、眼癌、黒色腫、膵臓癌、前立腺癌、大腸癌、精巣癌、または喉癌である。特定の事例では、細胞増殖障害は、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、副腎皮質癌、ＡＩＤＳ関連リンパ腫、原発性ＣＮＳリンパ腫、肛門癌、虫垂癌、星状細胞腫、異型奇形／ラブドイド腫瘍、基底細胞癌、胆管癌、肝外癌、ユーイング肉腫ファミリー、骨肉腫及び悪性線維性組織球腫、中枢神経系胚性腫瘍、中枢神経系胚細胞腫瘍、頭蓋咽頭腫、上衣腫、気管支腫瘍、バーキットリンパ腫、カルチノイド腫瘍、原発性リンパ腫、脊索腫、慢性骨髄増殖性腫瘍、結腸癌、肝外胆管癌、非浸潤性乳管癌（ＤＣＩＳ）、子宮内膜癌、上衣腫、食道癌、嗅神経芽細胞腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、卵管癌、骨の線維性組織球腫、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、精巣胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛性疾患、神経膠腫、小児脳幹神経膠腫、有毛細胞白血病、肝細胞癌、ランゲルハンス細胞組織球症、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、膵島細胞腫瘍、膵臓神経内分泌腫瘍、ウィルムス腫瘍及び他の小児腎臓腫瘍、ランゲルハンス細胞組織球症、小細胞肺癌、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、眼内黒色腫、メルケル細胞癌、中皮腫、転移性頸部扁平上皮癌、正中線管癌、多発性内分泌腺腫症候群、多発性骨髄腫／形質細胞新生物、骨髄異形成症候群、鼻腔及び副鼻腔癌、鼻咽頭癌、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、上皮性卵巣癌、胚細胞卵巣癌、低悪性度卵巣癌、膵臓神経内分泌腫瘍、乳頭腫症、傍神経節腫、副鼻腔及び鼻腔癌、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、褐色細胞腫、下垂体腫瘍、胸膜肺芽腫、原発性腹膜癌、直腸癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺癌、カポジ肉腫、横紋筋肉腫、セザリー症候群、小腸癌、軟部肉腫、喉癌、胸腺腫及び胸腺癌、甲状腺癌、腎盂及び尿管の移行上皮癌、尿道癌、子宮内膜癌、子宮肉腫、膣癌、外陰癌、ならびにワルデンストレームマクログロブリン血症からなる群から選択されるがんであり得る。

【０６１３】

当業者は、対象、例えば、それを必要とする哺乳動物対象（例えば、ヒト）への投与のための組換えオルソポックスウイルスベクターの有効量を容易に決定することができる。例えば、医師は、所望の治療効果を達成し、所望の効果が達成されるまで徐々に用量を増加させるために必要なレベルよりも低いレベルで組換えオルソポックスウイルスベクターの処方を開始し得る。代替的に、医師は、ある用量の組換えオルソポックスウイルスベクタ

ーを投与することによって治療レジメンを開始し、その後、治療効果が達成されるまで徐々により低い用量を投与し得る（例えば、１つ以上の腫瘍の体積の減少）。概して、本発明の組換えオルソポックスウイルスベクターの好適な１日用量は、治療効果をもたらすのに有効な最低用量である組換えオルソポックスウイルスベクターの量であろう。本発明の組換えオルソポックスウイルスベクターの治療組成物の１日用量は、単回用量として、または１日、１週間、１ヶ月、または１年を通じて適切な間隔で別々に投与される２回、３回、４回、５回、６回以上の用量として、任意選択で単位剤形で投与され得る。本発明の組換えオルソポックスウイルスベクターが単独で投与されることが可能であるが、それはまた、薬学的製剤として、賦形剤、担体、及び任意に追加の治療剤と組み合わせて投与され得る。

【０６１４】

本発明の組換えオルソポックスウイルスベクターは、当該技術分野で既知の様々な方法のいずれかによって、がんなどの細胞増殖疾患の進行を減衰させるそれらの能力についてモニタリングすることができる。例えば、医師は、患者における１つ以上の腫瘍の体積を分析することによって、本発明の組換えオルソポックスウイルスベクターによる治療に対する対象、例えば、哺乳類対象（例えば、ヒト）の応答をモニタリングし得る。代替的に、医師は、特定の対象のリンパ液中のＴ－ｒｅｇ細胞集団を分析することによって、本発明の組換えオルソポックスウイルスベクターによる治療に対する対象（例えば、ヒト）の応答性をモニタリングすることができる。例えば、医師は、対象、例えば、哺乳動物対象（例えば、ヒト）からサンプルを採取し、蛍光活性化セルソーティングなどの確立された手順を使用して、がん細胞の量または密度を決定することができる。試料中のがん細胞の量が、組換えオルソポックスウイルスの投与前に対象から得られた試料中のがん細胞の量と比較して減少した（例えば、１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％以上）という発見は、オルソポックスウイルス投与ががんを効果的に治療していることを示すものであり得る。

【０６１５】

５．５．３．併用療法

本明細書に記載の組換えオルソポックスウイルスベクターは、免疫チェックポイント阻害剤などの１つ以上の追加の薬剤と共に投与することができる。例えば、組換えオルソポックスウイルスベクターは、免疫チェックポイント阻害剤と同時に投与するか、混合するか、または別々に投与することができる。本発明の組成物及び方法と組み合わせて使用するための例示的な免疫チェックポイント阻害剤には、これらに限定されないが、ＯＸ４０リガンド、ＩＣＯＳリガンド、抗ＣＤ４７抗体またはその抗原結合断片、抗ＣＤ４０／ＣＤ４０Ｌ抗体またはその抗原結合断片、抗Ｌａｇ３抗体またはその抗原結合断片、抗ＣＴＬＡ－４抗体またはその抗原結合断片、抗ＰＤ－Ｌ１抗体またはその抗原結合断片、抗ＰＤ１抗体またはその抗原結合断片、及び抗Ｔｉｍ－３抗体またはその抗原結合断片が含まれる。追加的にまたは代替的に、本発明のベクターは、インターロイキン（ＩＬ）と同時に投与するか、混合するか、または別々に投与することができる。例えば、組換えオルソポックスウイルスベクターは、インターロイキンと同時に投与するか、混合するか、または別々に投与することができる。本発明の組成物及び方法と組み合わせて使用するための例示的なインターロイキンには、これらに限定されないが、ＩＬ－１アルファ、ＩＬ－１ベータ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－７、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２　ｐ３５、ＩＬ－１２　ｐ４０、ＩＬ－１２　ｐ７０、ＩＬ－１５、ＩＬ－１８、ＩＬ－２１、及びＩＬ－２３が含まれる。追加的にまたは代替的に、本発明のベクターは、インターフェロンと同時に投与するか、混合するか、または別々に投与することができる。例えば、組換えオルソポックスウイルスベクターは、インターフェロンと同時に投与するか、混合するか、または別々に投与することができる。本発明の組成物及び方法と組み合わせて使用するための例示的なインターフェロンには、これらに限定されないが、ＩＦＮ－アルファ、ＩＦＮ－ベータ、ＩＦＮ－デルタ、ＩＦＮ－イプシロン、ＩＦＮ－タウ、ＩＦＮ－オメガ、ＩＦＮ－ゼ

ータ、及びＩＦＮ－ガンマが含まれる。追加的にまたは代替的に、本発明のベクターは、ＴＮＦスーパーファミリーメンバータンパク質と同時に投与するか、混合するか、または別々に投与することができる。例えば、組換えオルソポックスウイルスベクターは、ＴＮＦスーパーファミリーメンバータンパク質と同時に投与するか、混合するか、または別々に投与することができる。本発明の組成物及び方法と組み合わせて使用するための例示的なＴＮＦスーパーファミリーメンバータンパク質には、これらに限定されないが、ＴＲＡＩＬ、Ｆａｓリガンド、ＬＩＧＨＴ（ＴＮＦＳＦ－１４）、ＴＮＦ－アルファ、及び４－１ＢＢリガンドが含まれる。追加的にまたは代替的に、本発明のベクターは、サイトカインと同時に投与するか、混合するか、または別々に投与することができる。例えば、組換えオルソポックスウイルスベクターは、サイトカインと同時に投与するか、混合するか、または別々に投与することができる。本発明の組成物及び方法と組み合わせて使用するための例示的なサイトカインには、これらに限定されないが、ＧＭ－ＣＳＦ、Ｆｌｔ３リガンド、ＣＤ４０リガンド、抗ＴＧＦ－ベータ、抗ＶＥＧＦ－Ｒ２、及びｃＧＡＳ（グアニルアデニル酸シクラーゼ）が含まれる。

【０６１６】

追加的にまたは代替的に、免疫チェックポイント阻害剤は、オルソポックスウイルス自体において発現され得る。例えば、組換えオルソポックスウイルスベクターは、免疫チェックポイント阻害剤をコードする導入遺伝子を含むことができる。本発明の組成物及び方法のオルソポックスウイルスによる発現のための例示的な免疫チェックポイント阻害剤には、これらに限定されないが、ＯＸ４０リガンド、ＩＣＯＳリガンド、抗ＣＤ４７抗体またはその抗原結合断片、抗ＣＤ４０／ＣＤ４０Ｌ抗体またはその抗原結合断片、抗Ｌａｇ３抗体またはその抗原結合断片、抗ＣＴＬＡ－４抗体またはその抗原結合断片、抗ＰＤ－Ｌ１抗体またはその抗原結合断片、抗ＰＤ１抗体またはその抗原結合断片、及び抗Ｔｉｍ－３抗体またはその抗原結合断片が含まれる。追加的にまたは代替的に、インターロイキンは、オルソポックスウイルス自体において発現され得る。例えば、組換えオルソポックスウイルスベクターは、インターロイキンをコードする導入遺伝子を含むことができる。本発明の組成物及び方法のオルソポックスウイルスによる発現のための例示的な免疫チェックポイント阻害剤には、これらに限定されないが、ＩＬ－１アルファ、ＩＬ－１ベータ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－７、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２　ｐ３５、ＩＬ－１２　ｐ４０、ＩＬ－１２　ｐ７０、ＩＬ－１５、ＩＬ－１８、ＩＬ－２１、及びＩＬ－２３が含まれる。追加的にまたは代替的に、インターフェロンは、オルソポックスウイルス自体において発現され得る。例えば、組換えオルソポックスウイルスベクターは、インターフェロンをコードする導入遺伝子を含むことができる。本発明の組成物及び方法のオルソポックスウイルスによる発現のための例示的なインターフェロンには、これらに限定されないが、ＩＦＮ－アルファ、ＩＦＮ－ベータ、ＩＦＮ－デルタ、ＩＦＮ－イプシロン、ＩＦＮ－タウ、ＩＦＮ－オメガ、ＩＦＮ－ゼータ、及びＩＦＮ－ガンマが含まれる。追加的にまたは代替的に、ＴＮＦスーパーファミリーメンバータンパク質は、オルソポックスウイルス自体において発現され得る。例えば、組換えオルソポックスウイルスベクターは、ＴＮＦスーパーファミリーメンバータンパク質をコードする導入遺伝子を含むことができる。本発明の組成物及び方法のオルソポックスウイルスによる発現のための例示的なＴＮＦスーパーファミリーメンバータンパク質には、これらに限定されないが、ＴＲＡＩＬ、Ｆａｓリガンド、ＬＩＧＨＴ（ＴＮＦＳＦ－１４）、ＴＮＦ－アルファ、及び４－１ＢＢリガンドが含まれる。追加的にまたは代替的に、サイトカインは、オルソポックスウイルス自体において発現され得る。例えば、組換えオルソポックスウイルスベクターは、サイトカインをコードする導入遺伝子を含むことができる。本発明の組成物及び方法のオルソポックスウイルスによる発現のための例示的なサイトカインには、これらに限定されないが、ＧＭ－ＣＳＦ、ｆｍｓ関連チロシンキナーゼ３（Ｆｌｔ３）リガンド、ＣＤ４０リガンド、ＴＧＦ－ベータ、ＶＥＧＦ－Ｒ２、及びｃ－ＫＩＴが含まれる。

【０６１７】

追加的にまたは代替的に、腫瘍関連抗原は、オルソポックスウイルス自体において発現さ

れ得る。例えば、組換えオルソポックスウイルスベクターは、腫瘍関連抗原をコードする導入遺伝子を含むことができる。本発明の組成物及び方法のオルソポックスウイルスによる発現のための例示的な腫瘍関連抗原には、これらに限定されないが、ＣＤ１９、ＣＤ３３、ＥｐＣＡＭ、ＣＥＡ、ＰＳＭＡ、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、ＣＤ１３３、ＥＧＦＲ、ＣＤＨ１９、ＥＮＰＰ３、ＤＬＬ３、ＭＳＬＮ、ＲＯＲ１、ＨＥＲ２、ＨＬＡＡ２、ＥｐＨＡ２、ＥｐＨＡ３、ＭＣＳＰ、ＣＳＰＧ４、ＮＧ２、ＲＯＮ、ＦＬＴ３、ＢＣＭＡ、ＣＤ２０、ＦＡＰα、ＦＲα、ＣＡ－９、ＰＤＧＦＲα、ＰＤＧＦＲβ、ＦＳＰ１、Ｓ１００Ａ４、ＡＤＡＭ１２ｍ、ＲＥＴ、ＭＥＴ、ＦＧＦＲ、ＩＮＳＲ、ＮＴＲＫ、ＭＡＧＥ－Ａ３、ＮＹ－ＥＳＯ－１、１つ以上のヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）タンパク質、ＨＰＶ１６のＥ６及びＥ７タンパク質、ＨＰＶ１８のＥ６及びＥ７タンパク質、ブラキュリ、もしくは前立腺酸性ホスファターゼ、またはその１つ以上の断片が含まれる。本明細書に記載の組成物及び方法と組み合わせて使用するための腫瘍関連抗原の追加の例には、これらに限定されないが、表３～３０に記載されているものが含まれる。

【０６１８】

本明細書に記載の治療方法の特定の実施形態では、方法は、患者（例えば、ヒト患者などの哺乳動物患者）に免疫チェックポイント阻害剤を投与することをさらに含む。特定の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、ＯＸ４０リガンド、ＩＣＯＳリガンド、抗ＣＤ４７抗体またはその抗原結合断片、抗ＣＤ４０／ＣＤ４０Ｌ抗体またはその抗原結合断片、抗Ｌａｇ３抗体またはその抗原結合断片、抗ＣＴＬＡ－４抗体またはその抗原結合断片、抗ＰＤ－Ｌ１抗体またはその抗原結合断片、抗ＰＤ１抗体またはその抗原結合断片、及び抗Ｔｉｍ－３抗体またはその抗原結合断片からなる群から選択される。特定の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、抗ＰＤ１抗体もしくはその抗原結合断片、または抗ＣＴＬＡ－４抗体もしくはその抗原結合断片である。別の特定の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、抗ＰＤ１抗体またはその抗原結合断片である。別の特定の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、抗ＣＴＬＡ－４抗体またはその抗原結合断片である。別の特定の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、抗ＰＤ－Ｌ１抗体またはその抗原結合断片である。特定の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、イピリムマブである。別の特定の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、トレメリムマブである。別の特定の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、ニボルマブである。別の特定の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、ペムブロリズマブである。別の特定の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、セミプリマブである。別の特定の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、アテゾリズマブである。別の特定の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、アベルマブである。別の特定の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、デュルバルマブである。

【０６１９】

本明細書に記載の治療方法の特定の実施形態では、方法は、患者（例えば、ヒト患者などの哺乳動物患者）にインターロイキンを投与することをさらに含む。特定の実施形態では、インターロイキンは、ＩＬ－１アルファ、ＩＬ－１ベータ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－７、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２　ｐ３５、ＩＬ－１２　ｐ４０、ＩＬ－１２　ｐ７０、ＩＬ－１５、ＩＬ－１８、ＩＬ－２１、及びＩＬ－２３からなる群から選択される。特定の実施形態では、インターロイキンは、ＩＬ－１２　ｐ３５、ＩＬ－１２　ｐ４０、及びＩＬ－１２　ｐ７０からなる群から選択される。特定の実施形態では、インターロイキンは、膜結合である。

【０６２０】

本明細書に記載の治療方法の特定の実施形態では、方法は、患者（例えば、ヒト患者などの哺乳動物患者）にインターフェロンを投与することをさらに含む。特定の実施形態では、インターフェロンは、ＩＦＮ－アルファ、ＩＦＮ－ベータ、ＩＦＮ－デルタ、ＩＦＮ－イプシロン、ＩＦＮ－タウ、ＩＦＮ－オメガ、ＩＦＮ－ゼータ、及びＩＦＮ－ガンマからなる群から選択される。

【０６２１】

本明細書に記載の治療方法の特定の実施形態では、方法は、患者（例えば、ヒト患者などの哺乳動物患者）にサイトカインを投与することをさらに含む。特定の実施形態では、サイトカインは、ＴＮＦスーパーファミリーメンバータンパク質である。特定の実施形態では、ＴＮＦスーパーファミリーメンバータンパク質は、ＴＲＡＩＬ、Ｆａｓリガンド、ＬＩＧＨＴ（ＴＮＦＳＦ－１４）、ＴＮＦ－アルファ、及び４－１ＢＢリガンドからなる群から選択される。特定の実施形態では、サイトカインは、ＧＭ－ＣＳＦ、Ｆｌｔ３リガンド、ＣＤ４０リガンド、ＴＧＦ－ベータ、ＶＥＧＦ－Ｒ２、及びｃＫｉｔからなる群から選択される。特定の実施形態では、サイトカインは、Ｆｌｔ３リガンドである。

【０６２２】

５．６．キット

さらに本明細書で提供されるのは、本発明に従って使用することができるキットである。

【０６２３】

一態様では、本明細書で提供されるのは、セクション５．２．３に記載の核酸と、宿主細胞において核酸を発現するようにキットの使用者に指示する添付文書と、を含むキットである。

【０６２４】

別の態様では、本明細書に提供されるのは、セクション５．２．４に記載のウイルスと、ウイルスを宿主細胞において発現するようにキットの使用者に指示する添付文書と、を含むキットである。

【０６２５】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、セクション５．２．４に記載のウイルスと、がんを有する患者（例えば、ヒト患者などの哺乳動物患者）に治療有効量のウイルスを投与し、それによってがんを治療するように使用者に指示する添付文書と、を含むキットである。特定の実施形態では、哺乳動物患者は、ヒト患者である。治療されるがんは、セクション５．５に記載されるがんであり得る。

【０６２６】

好ましい実施形態では、核酸またはウイルスは、核酸またはウイルスを保管するのに好適な１つ以上の容器に保管される。特定の実施形態では、本明細書に提供されるキットは、それらの意図される使用に好適な対照をさらに含む。

【０６２７】

５．７．例示的な実施形態

５．７．１．セット１

１．組換えオルソポックスウイルスゲノムを含む核酸であって、前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも２つの遺伝子の欠失を含み、各々が独立して、Ｆ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｃ２Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、及びＢ２０Ｒからなる群から選択される、前記核酸。

【０６２８】

２．前記欠失が、少なくとも３つの遺伝子を含み、各々が独立して、Ｆ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｃ２Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、及びＢ２０Ｒからなる群から選択される、実施形態１に記載の核酸。

【０６２９】

３．前記欠失が、少なくとも４つの遺伝子を含み、各々が独立して、Ｆ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｃ２Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、及びＢ２０Ｒからなる群から選択される、実施形態２に記載の核酸。

【０６３０】

４．前記欠失が、少なくとも５つの遺伝子を含み、各々が独立して、Ｆ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｃ２Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｆ３Ｌ、

Ｂ１６Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、及びＢ２０Ｒからなる群から選択される、実施形態３に記載の核酸。

【０６３１】

５．前記欠失が、少なくとも６つの遺伝子を含み、各々が独立して、Ｆ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｃ２Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、及びＢ２０Ｒからなる群から選択される、実施形態４に記載の核酸。

【０６３２】

６．前記欠失が、少なくとも７つの遺伝子を含み、各々が独立して、Ｆ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｃ２Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、及びＢ２０Ｒからなる群から選択される、実施形態５に記載の核酸。

【０６３３】

７．前記欠失が、少なくとも８つの遺伝子を含み、各々が独立して、Ｆ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｃ２Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、及びＢ２０Ｒからなる群から選択される、実施形態６に記載の核酸。

【０６３４】

８．前記欠失が、少なくとも９つの遺伝子を含み、各々が独立して、Ｆ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｃ２Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、及びＢ２０Ｒからなる群から選択される、実施形態７に記載の核酸。

【０６３５】

９．前記欠失が、少なくとも１０個の遺伝子を含み、各々が独立して、Ｆ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｃ２Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、及びＢ２０Ｒからなる群から選択される、実施形態８に記載の核酸。

【０６３６】

１０．前記欠失が、少なくとも１１個の遺伝子を含み、各々が独立して、Ｆ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｃ２Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、及びＢ２０Ｒからなる群から選択される、実施形態９に記載の核酸。

【０６３７】

１１．前記欠失が、少なくとも１２個の遺伝子を含み、各々が独立して、Ｆ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｃ２Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、及びＢ２０Ｒからなる群から選択される、実施形態１０に記載の核酸。

【０６３８】

１２．前記欠失が、少なくとも１３個の遺伝子を含み、各々が独立して、Ｆ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｃ２Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、及びＢ２０Ｒからなる群から選択される、実施形態１１に記載の核酸。

【０６３９】

１３．前記欠失が、少なくとも１４個の遺伝子を含み、各々が独立して、Ｆ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｃ２Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、及びＢ２０Ｒからなる群から選択される、実施形態１２に記載の核酸。

【０６４０】

１４．前記欠失が、少なくとも１５個の遺伝子を含み、各々が独立して、Ｆ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｃ２Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｆ３

Ｌ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、及びＢ２０Ｒからなる群から選択される、実施形態１３に記載の核酸。

【０６４１】

１５．前記欠失が、少なくとも１６個の遺伝子を含み、各々が独立して、Ｆ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｃ２Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、及びＢ２０Ｒからなる群から選択される、実施形態１４に記載の核酸。

【０６４２】

１６．前記欠失が、少なくとも１７個の遺伝子を含み、各々が独立して、Ｆ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｃ２Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、及びＢ２０Ｒからなる群から選択される、実施形態１５に記載の核酸。

【０６４３】

１７．前記欠失が、少なくとも１８個の遺伝子を含み、各々が独立して、Ｆ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｃ２Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、及びＢ２０Ｒからなる群から選択される、実施形態１６に記載の核酸。

【０６４４】

１８．前記欠失が、少なくとも１９個の遺伝子を含み、各々が独立して、Ｆ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｃ２Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、及びＢ２０Ｒからなる群から選択される、実施形態１７に記載の核酸。

【０６４５】

１９．前記欠失が、少なくとも２０個の遺伝子を含み、各々が独立して、Ｆ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｃ２Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、及びＢ２０Ｒからなる群から選択される、実施形態１８に記載の核酸。

【０６４６】

２０．前記欠失が、少なくとも２１個の遺伝子を含み、各々が独立して、Ｆ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｃ２Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、及びＢ２０Ｒからなる群から選択される、実施形態１９に記載の核酸。

【０６４７】

２１．前記欠失が、前記Ｆ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｃ２Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子の各々を含む、実施形態２０に記載の核酸。

【０６４８】

２２．組換えオルソポックスウイルスゲノムを含む核酸であって、前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒからなる群から選択される少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、前記核酸。

【０６４９】

２３．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒからなる群から選択される少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、実施形態１～２２のいずれか１つに記載の核酸。

【０６５０】

２４．前記欠失が、少なくとも２つの遺伝子を含み、各々が独立して、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒからなる群から選択される、実施形態２３に記載の核酸。

【０６５１】

２５．前記欠失が、少なくとも３つの遺伝子を含み、各々が独立して、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒからなる群から選択される、実施形態２４に記載の核酸。

【０６５２】

２６．前記欠失が、少なくとも４つの遺伝子を含み、各々が独立して、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒからなる群から選択される、実施形態２５に記載の核酸。

【０６５３】

２７．前記欠失が、少なくとも５つの遺伝子を含み、各々が独立して、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒからなる群から選択される、実施形態２６に記載の核酸。

【０６５４】

２８．前記欠失が、前記Ｂ１４Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子の各々を含む、実施形態２７に記載の核酸。

【０６５５】

２９．組換えオルソポックスウイルスゲノムを含む核酸であって、前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ７Ｒ、及びＦ２Ｌからなる群から選択される少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、前記核酸。

【０６５６】

３０．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ７Ｒ、及びＦ２Ｌからなる群から選択される少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、実施形態１～２９のいずれか１つに記載の核酸。

【０６５７】

３１．前記欠失が、少なくとも２つの遺伝子を含み、各々が独立して、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ７Ｒ、及びＦ２Ｌからなる群から選択される、実施形態３０に記載の核酸。

【０６５８】

３２．前記欠失が、少なくとも３つの遺伝子を含み、各々が独立して、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ７Ｒ、及びＦ２Ｌからなる群から選択される、実施形態３１に記載の核酸。

【０６５９】

３３．前記欠失が、少なくとも４つの遺伝子を含み、各々が独立して、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ７Ｒ、及びＦ２Ｌからなる群から選択される、実施形態３２に記載の核酸。

【０６６０】

３４．前記欠失が、少なくとも５つの遺伝子を含み、各々が独立して、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ７Ｒ、及びＦ２Ｌからなる群から選択される、実施形態３３に記載の核酸。

【０６６１】

３５．前記欠失が、少なくとも６つの遺伝子を含み、各々が独立して、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ７Ｒ、及びＦ２Ｌからなる群から選択される、実施形態３４に記載の核酸。

【０６６２】

３６．前記欠失が、少なくとも７つの遺伝子を含み、各々が独立して、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ７Ｒ、及びＦ２Ｌからなる群から選択される、実施形態３５に記載の核酸。

【０６６３】

３７．前記欠失が、少なくとも８つの遺伝子を含み、各々が独立して、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、

Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ７Ｒ、及びＦ２Ｌからなる群から選択される、実施形態３６に記載の核酸。

【０６６４】

３８．前記欠失が、少なくとも９つの遺伝子を含み、各々が独立して、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ７Ｒ、及びＦ２Ｌからなる群から選択される、実施形態３７に記載の核酸。

【０６６５】

３９．前記欠失が、少なくとも１０個の遺伝子を含み、各々が独立して、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ７Ｒ、及びＦ２Ｌからなる群から選択される、実施形態３８に記載の核酸。

【０６６６】

４０．前記欠失が、前記Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ７Ｒ、及びＦ２Ｌ遺伝子の各々を含む、実施形態３９に記載の核酸。

【０６６７】

４１．組換えオルソポックスウイルスゲノムを含む核酸であって、前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、カスパーゼ－９阻害剤をコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、前記核酸。

【０６６８】

４２．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、カスパーゼ－９阻害剤をコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、実施形態１～４１のいずれか１つに記載の核酸。

【０６６９】

４３．前記カスパーゼ－９阻害剤をコードする遺伝子が、Ｆ１Ｌである、実施形態４１または４２に記載の核酸。

【０６７０】

４４．組換えオルソポックスウイルスゲノムを含む核酸であって、前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、ＢＣＬ－２阻害剤をコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、前記核酸。

【０６７１】

４５．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、ＢＣＬ－２阻害剤をコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、実施形態１～４４のいずれか１つに記載の核酸。

【０６７２】

４６．前記ＢＣＬ－２阻害剤をコードする遺伝子が、Ｎ１Ｌである、実施形態４４または４５に記載の核酸。

【０６７３】

４７．組換えオルソポックスウイルスゲノムを含む核酸であって、前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、ｄＵＴＰａｓｅをコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、前記核酸。

【０６７４】

４８．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、ｄＵＴＰａｓｅをコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、実施形態１～４７のいずれか１つに記載の核酸。

【０６７５】

４９．前記ｄＵＴＰａｓｅをコードする遺伝子が、Ｆ２Ｌである、実施形態４６または４７に記載の核酸。

【０６７６】

５０．組換えオルソポックスウイルスゲノムを含む核酸であって、前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、ＩＦＮ－アルファ／ベータ受容体様分泌型糖タンパク質をコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、前記核酸。

【０６７７】

５１．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、ＩＦＮ－アルファ／ベータ受容体様分泌型糖タンパク質をコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、実施形態１～５

０のいずれか１つに記載の核酸。
【０６７８】
５２．前記ＩＦＮ－アルファ／ベータ受容体様分泌型糖タンパク質をコードする遺伝子が、Ｂ１９Ｒである、実施形態５０または５１に記載の核酸。
【０６７９】
５３．組換えオルソポックスウイルスゲノムを含む核酸であって、前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、ＩＬ－１－ベータ阻害剤をコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、前記核酸。
【０６８０】
５４．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、ＩＬ－１－ベータ阻害剤をコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、実施形態１～５３のいずれか１つに記載の核酸。
【０６８１】
５５．前記ＩＬ－１－ベータ阻害剤をコードする遺伝子が、Ｂ１６Ｒである、実施形態５３または５４に記載の核酸。
【０６８２】
５６．組換えオルソポックスウイルスゲノムを含む核酸であって、前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、ホスホリパーゼ－Ｄをコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、前記核酸。
【０６８３】
５７．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、ホスホリパーゼ－Ｄをコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、実施形態１～５６のいずれか１つに記載の核酸。
【０６８４】
５８．前記ホスホリパーゼ－Ｄをコードする遺伝子が、Ｋ４Ｌである、実施形態５６または５７に記載の核酸。
【０６８５】
５９．組換えオルソポックスウイルスゲノムを含む核酸であって、前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、ＰＫＲ阻害剤をコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、前記核酸。
【０６８６】
６０．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、ＰＫＲ阻害剤をコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、実施形態１～５９のいずれか１つに記載の核酸。
６１．前記ＰＫＲ阻害剤をコードする遺伝子が、Ｋ３Ｌである、実施形態５９または６０に記載の核酸。
【０６８７】
６２．組換えオルソポックスウイルスゲノムを含む核酸であって、前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、セリンプロテアーゼ阻害剤をコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、前記核酸。
【０６８８】
６３．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、セリンプロテアーゼ阻害剤をコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、実施形態１～６２のいずれか１つに記載の核酸。
【０６８９】
６４．前記セリンプロテアーゼ阻害剤をコードする遺伝子が、Ｋ２Ｌである、実施形態６２または６３に記載の核酸。
【０６９０】
６５．組換えオルソポックスウイルスゲノムを含む核酸であって、前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、ＴＬＲシグナル伝達阻害剤をコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、前記核酸。
【０６９１】

６６．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、ＴＬＲシグナル伝達阻害剤をコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、実施形態１～６５のいずれか１つに記載の核酸。

【０６９２】

６７．前記ＴＬＲシグナル伝達阻害剤をコードする遺伝子が、Ｎ２Ｌである、実施形態６５または６６に記載の核酸。

【０６９３】

６８．組換えオルソポックスウイルスゲノムを含む核酸であって、前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、ケルチ様タンパク質をコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、前記核酸。

【０６９４】

６９．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、ケルチ様タンパク質をコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、実施形態１～６８のいずれか１つに記載の核酸。

【０６９５】

７０．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、ケルチ様タンパク質を各々コードする少なくとも２つの遺伝子の欠失を含む、実施形態６９に記載の核酸。

【０６９６】

７１．前記ケルチ様タンパク質をコードする遺伝子が独立して、Ｆ３Ｌ及びＣ２Ｌからなる群から選択される、実施形態６８～７０のいずれか１つに記載の核酸。

【０６９７】

７２．組換えオルソポックスウイルスゲノムを含む核酸であって、前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、モノグリセリドリパーゼをコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、前記核酸。

【０６９８】

７３．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、モノグリセリドリパーゼをコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、実施形態１～７２のいずれか１つに記載の核酸。

【０６９９】

７４．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、モノグリセリドリパーゼを各々コードする少なくとも２つの遺伝子の欠失を含む、実施形態７３に記載の核酸。

【０７００】

７５．前記モノグリセリドリパーゼをコードする遺伝子が独立して、Ｋ５Ｌ及びＫ６Ｌからなる群から選択される、実施形態７２～７４のいずれか１つに記載の核酸。

【０７０１】

７６．組換えオルソポックスウイルスゲノムを含む核酸であって、前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、ＮＦ－κＢ阻害剤をコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、前記核酸。

【０７０２】

７７．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、ＮＦ－κＢ阻害剤をコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、実施形態１～７６のいずれか１つに記載の核酸。

【０７０３】

７８．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、ＮＦ－κＢ阻害剤を各々コードする少なくとも２つの遺伝子の欠失を含む、実施形態７７に記載の核酸。

【０７０４】

７９．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、ＮＦ－κＢ阻害剤を各々コードする少なくとも３つの遺伝子の欠失を含む、実施形態７８に記載の核酸。

【０７０５】

８０．前記ＮＦ－κＢ阻害剤をコードする遺伝子が独立して、Ｋ７Ｒ、Ｋ１Ｌ、及びＭ２Ｌからなる群から選択される、実施形態７６～７９のいずれか１つに記載の核酸。

【０７０６】

８１．組換えオルソポックスウイルスゲノムを含む核酸であって、前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、アンキリン反復タンパク質をコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、前記核酸。

【０７０７】

８２．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、アンキリン反復タンパク質をコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、実施形態１～８１のいずれか１つに記載の核酸。

【０７０８】

８３．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、アンキリン反復タンパク質を各々コードする少なくとも２つの遺伝子の欠失を含む、実施形態８２に記載の核酸。

【０７０９】

８４．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、アンキリン反復タンパク質を各々コードする少なくとも３つの遺伝子の欠失を含む、実施形態８３に記載の核酸。

【０７１０】

８５．前記アンキリン反復タンパク質をコードする遺伝子が独立して、Ｂ１８Ｒ、Ｂ２０Ｒ、及びＭ１Ｌからなる群から選択される、実施形態８１～８４のいずれか１つに記載の核酸。

【０７１１】

８６．組換えオルソポックスウイルスゲノムを含む核酸であって、前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１７Ｒ、及びＢ１４Ｒからなる群から選択される少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、前記核酸。

【０７１２】

８７．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１７Ｒ、及びＢ１４Ｒからなる群から選択される少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、実施形態１～８６のいずれか１つに記載の核酸。

【０７１３】

８８．前記欠失が、少なくとも２つの遺伝子を含み、各々が独立して、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１７Ｒ、及びＢ１４Ｒからなる群から選択される、実施形態８７に記載の核酸。

【０７１４】

８９．前記欠失が、前記Ｂ１５Ｒ、Ｂ１７Ｒ、及びＢ１４Ｒ遺伝子の各々を含む、実施形態８８に記載の核酸。

【０７１５】

９０．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、Ｂ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９ＲからなるＩＴＲ遺伝子の群から選択される少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、実施形態１～８９のいずれか１つに記載の核酸。

【０７１６】

９１．前記欠失が、少なくとも２つの遺伝子を含み、各々が独立して、前記Ｂ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９ＲからなるＩＴＲ遺伝子の群から選択される、実施形態９０に記載の核酸。

【０７１７】

９２．前記欠失が、少なくとも３つの遺伝子を含み、各々が独立して、前記Ｂ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９ＲからなるＩＴＲ遺伝子の群から選択される、実施形態９１に記載の核酸。

【０７１８】

９３．前記欠失が、少なくとも４つの遺伝子を含み、各々が独立して、前記Ｂ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９ＲからなるＩＴＲ遺伝子の群から選択される、実施形態９２に記載の核酸。

【０７１９】

９４．前記欠失が、少なくとも５つの遺伝子を含み、各々が独立して、前記Ｂ２１Ｒ、Ｂ

２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９ＲからなるＩＴＲ遺伝子の群から選択される、実施形態９３に記載の核酸。

【０７２０】

９５．前記欠失が、少なくとも６つの遺伝子を含み、各々が独立して、前記Ｂ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９ＲからなるＩＴＲ遺伝子の群から選択される、実施形態９４に記載の核酸。

【０７２１】

９６．前記欠失が、少なくとも７つの遺伝子を含み、各々が独立して、前記Ｂ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９ＲからなるＩＴＲ遺伝子の群から選択される、実施形態９５に記載の核酸。

【０７２２】

９７．前記欠失が、少なくとも８つの遺伝子を含み、各々が独立して、前記Ｂ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９ＲからなるＩＴＲ遺伝子の群から選択される、実施形態９６に記載の核酸。

【０７２３】

９８．前記欠失が、前記Ｂ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒ遺伝子の各々を含む、実施形態９７に記載の核酸。

【０７２４】

９９．

【０７２５】

１００．

【０７２６】

１０２．前記ワクシニアウイルスが、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ、Ｗｅｓｔｅｒｎ Ｒｅｓｅｒｖｅ、Ｗｙｅｔｈ、Ｌｉｓｔｅｒ、ＥＭ６３、ＡＣＡＭ２０００、ＬＣ１６ｍ８、ＣＶ－１、修飾ワクシニアアンカラ（ＭＶＡ）、Ｄａｉｒｅｎ Ｉ、ＧＬＶ－１ｈ６８、ＩＨＤ－Ｊ、Ｌ－ＩＶＰ、ＬＣ１６ｍ８、ＬＣ１６ｍＯ、Ｔａｓｈｋｅｎｔ、Ｔｉａｎ Ｔａｎ、及びＷＡＵ８６／８８－１からなる群から選択される株である、実施形態１０１に記載の核酸。

【０７２７】

１０３．前記ワクシニアウイルスが、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ、Ｗｅｓｔｅｒｎ Ｒｅｓｅｒｖｅ、Ｔｉａｎ Ｔａｎ、Ｗｙｅｔｈ、及びＬｉｓｔｅｒからなる群から選択される株である、実施形態１０１に記載の核酸。

【０７２８】

１０４．前記ワクシニアウイルスが、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ株ワクシニアウイルスである、実施形態１０１に記載の核酸。

【０７２９】

１０５．前記欠失の各々が、対応する遺伝子をコードするポリヌクレオチド全体の欠失である、実施形態１～１０４のいずれか１つに記載の核酸。

【０７３０】

１０６．前記欠失の各々が、対応する遺伝子をコードするポリヌクレオチドの一部の欠失であり、前記欠失が、宿主細胞への導入時に前記遺伝子を機能しないようにするのに十分である、実施形態１～１０４のいずれか１つに記載の核酸。

【０７３１】

１０７．前記核酸が、腫瘍関連抗原をコードする導入遺伝子をさらに含む、実施形態１～１０６のいずれか１つに記載の核酸。

【０７３２】

１０８．前記腫瘍関連抗原が、表３～３０のいずれか１つに列挙される腫瘍関連抗原である、実施形態１０７に記載の核酸。

【０７３３】

１０９．前記腫瘍関連抗原が、ＣＤ１９、ＣＤ３３、ＥｐＣＡＭ、ＣＥＡ、ＰＳＭＡ、Ｅ

ＧＦＲｖＩＩＩ、ＣＤ１３３、ＥＧＦＲ、ＣＤＨ１９、ＥＮＰＰ３、ＤＬＬ３、ＭＳＬＮ、ＲＯＲ１、ＨＥＲ２、ＨＬＡＡ２、ＥｐＨＡ２、ＥｐＨＡ３、ＭＣＳＰ、ＣＳＰＧ４、ＮＧ２、ＲＯＮ、ＦＬＴ３、ＢＣＭＡ、ＣＤ２０、ＦＡＰα、ＦＲα、ＣＡ－９、ＰＤＧＦＲα、ＰＤＧＦＲβ、ＦＳＰ１、Ｓ１００Ａ４、ＡＤＡＭ１２ｍ、ＲＥＴ、ＭＥＴ、ＦＧＦＲ、ＩＮＳＲ、及びＮＴＲＫからなる群から選択される腫瘍関連抗原である、実施形態１０７に記載の核酸。

【０７３４】

１１０．前記腫瘍関連抗原が、ＭＡＧＥ－Ａ３またはその１つ以上の断片を含む、実施形態１０７に記載の核酸。

【０７３５】

１１１．前記腫瘍関連抗原が、ＮＹ－ＥＳＯ－１またはその１つ以上の断片を含む、実施形態１０７に記載の核酸。

【０７３６】

１１２．前記腫瘍関連抗原が、１つ以上のヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）タンパク質またはその断片を含む、実施形態１０７に記載の核酸。

【０７３７】

１１３．前記腫瘍関連抗原が、（ｉ）ＨＰＶ１６のＥ６及びＥ７タンパク質またはその断片、ならびに（ｉｉ）ＨＰＶ１８のＥ６及びＥ７タンパク質またはその断片を含む、実施形態１０７に記載の核酸。

【０７３８】

１１４．前記腫瘍関連抗原が、ブラキュリまたはその１つ以上の断片を含む、実施形態１０７に記載の核酸。

【０７３９】

１１５．前記腫瘍関連抗原が、前立腺酸性ホスファターゼまたはその１つ以上の断片を含む、実施形態１０７に記載の核酸。

【０７４０】

１１６．実施形態１０７～１１５のいずれか１つに記載の核酸を産生する方法であって、

ａ．実施形態１～１０６のいずれか１つに記載の核酸にトランスポゾン挿入部位を導入することと、

ｂ．（ａ）で形成された核酸を、前記腫瘍関連抗原をコードする遺伝子を含む転位因子と接触させ、それによって前記遺伝子を前記核酸に導入することと、

ｃ．（ｂ）で形成された核酸を回収することと、を含む、前記方法。

【０７４１】

１１７．前記核酸が、免疫チェックポイント阻害剤をコードする導入遺伝子をさらに含む、実施形態１～１１５のいずれか１つに記載の核酸。

【０７４２】

１１８．前記免疫チェックポイント阻害剤が、ＯＸ４０リガンド、ＩＣＯＳリガンド、抗ＣＤ４７抗体またはその抗原結合断片、抗ＣＤ４０／ＣＤ４０Ｌ抗体またはその抗原結合断片、抗Ｌａｇ３抗体またはその抗原結合断片、抗ＣＴＬＡ－４抗体またはその抗原結合断片、抗ＰＤ－Ｌ１抗体またはその抗原結合断片、抗ＰＤ１抗体またはその抗原結合断片、及び抗Ｔｉｍ－３抗体またはその抗原結合断片からなる群から選択される、実施形態１１７に記載の核酸。

【０７４３】

１１９．前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＰＤ－Ｌ１抗体もしくはその抗原結合断片、または抗ＣＴＬＡ－４抗体もしくはその抗原結合断片である、実施形態１１７に記載の核酸。

【０７４４】

１２０．前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＰＤ１抗体またはその抗原結合断片である、実施形態１１７に記載の核酸。

【０７４５】

１２１．前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＣＴＬＡ－４抗体またはその抗原結合断片である、実施形態１１７に記載の核酸。
【０７４６】
１２２．実施形態１１７～１２１のいずれか１つに記載の核酸を産生する方法であって、
ａ．実施形態１～１１６のいずれか１つに記載の核酸にトランスポゾン挿入部位を導入することと、
ｂ．（ａ）で形成された核酸を、前記免疫チェックポイント阻害剤をコードする遺伝子を含む転位因子と接触させ、それによって前記遺伝子を前記核酸に導入することと、
ｃ．（ｂ）で形成された核酸を回収することと、を含む、前記方法。
【０７４７】
１２３．前記核酸が、インターロイキン（ＩＬ）をコードする導入遺伝子をさらに含む、実施形態１～１１５及び１１７～１２１のいずれか１つに記載の核酸。
【０７４８】
１２４．前記インターロイキンが、
ＩＬ－１アルファ、ＩＬ－１ベータ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－７、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２　ｐ３５、ＩＬ－１２　ｐ４０、ＩＬ－１２　ｐ７０、ＩＬ－１５、ＩＬ－１８、ＩＬ－２１、及びＩＬ－２３からなる群から選択される、実施形態１２３に記載の核酸。
【０７４９】
１２５．前記インターロイキンが、ＩＬ－１２　ｐ３５、ＩＬ－１２　ｐ４０、及びＩＬ－１２　ｐ７０からなる群から選択される、実施形態１２３に記載の核酸。
【０７５０】
１２６．前記インターロイキンが、膜結合である、実施形態１２５に記載の核酸。
【０７５１】
１２７．実施形態１２３～１２６の１つに記載の核酸を産生する方法であって、
ａ．実施形態１～１１５及び１１７～１２１のいずれか１つに記載の核酸にトランスポゾン挿入部位を導入することと、
ｂ．（ａ）で形成された核酸を、前記インターロイキンをコードする遺伝子を含む転位因子と接触させ、それによって前記遺伝子を前記核酸に導入することと、
ｃ．（ｂ）で形成された核酸を回収することと、を含む、前記方法。
【０７５２】
１２８．前記核酸が、インターフェロン（ＩＦＮ）をコードする導入遺伝子をさらに含む、実施形態１～１１５、１１７～１２１、及び１２３～１２６のいずれか１つに記載の核酸。
【０７５３】
１２９．前記インターフェロンが、ＩＦＮ－アルファ、ＩＦＮ－ベータ、ＩＦＮ－デルタ、ＩＦＮ－イプシロン、ＩＦＮ－タウ、ＩＦＮ－オメガ、ＩＦＮ－ゼータ、及びＩＦＮ－ガンマからなる群から選択される、実施形態１２８に記載の核酸。
【０７５４】
１３０．実施形態１２８または１２９に記載の核酸を産生する方法であって、
ａ．実施形態１～１１５、１１７～１２１、及び１２３～１２６のいずれか１つに記載の核酸にトランスポゾン挿入部位を導入することと、
ｂ．（ａ）で形成された核酸を、前記インターフェロンをコードする遺伝子を含む転位因子と接触させ、それによって前記遺伝子を前記核酸に導入することと、
ｃ．（ｂ）で形成された核酸を回収することと、を含む、前記方法。
【０７５５】
１３１．前記核酸が、ＴＮＦスーパーファミリーメンバータンパク質をコードする導入遺伝子をさらに含む、実施形態１～１１５、１１７～１２１、１２３～１２６、１２８、及び１２９のいずれか１つに記載の核酸。
【０７５６】
１３２．前記ＴＮＦスーパーファミリーメンバータンパク質が、ＴＲＡＩＬ、ＦａｓリガＮ

ンド、ＬＩＧＨＴ（ＴＮＦＳＦ－１４）、ＴＮＦ－アルファ、及び４－１ＢＢリガンドからなる群から選択される、実施形態１３１に記載の核酸。
【０７５７】
１３３．実施形態１３１または１３２に記載の核酸を産生する方法であって、
ａ．実施形態１～１１５、１１７～１２１、１２３～１２６、１２８、及び１２９のいずれか１つに記載の核酸にトランスポゾン挿入部位を導入することと、
ｂ．（ａ）で形成された核酸を、前記ＴＮＦスーパーファミリーメンバータンパク質をコードする遺伝子を含む転位因子と接触させ、それによって前記遺伝子を前記核酸に導入することと、
ｃ．（ｂ）で形成された核酸を回収することと、を含む、前記方法。
【０７５８】
１３４．前記核酸が、サイトカインをコードする導入遺伝子をさらに含む、実施形態１～１１５、１１７～１２１、１２３～１２６、１２８、１２９、１３１、及び１３２のいずれか１つに記載の核酸。
【０７５９】
１３５．前記サイトカインが、ＧＭ－ＣＳＦ、Ｆｌｔ３リガンド、ＣＤ４０リガンド、抗ＴＧＦ－ベータ、抗ＶＥＧＦ－Ｒ２、及びｃＧＡＳ（グアニルアデニル酸シクラーゼ）からなる群から選択される、実施形態１３４に記載の核酸。
【０７６０】
１３６．前記サイトカインが、Ｆｌｔ３リガンドである、実施形態１３４に記載の核酸。
【０７６１】
１３７．実施形態１３５または１３６に記載の核酸を産生する方法であって、
ａ．実施形態１～１１５、１１７～１２１、１２３～１２６、１２８、１２９、１３１、及び１３２のいずれか１つに記載の核酸にトランスポゾン挿入部位を導入することと、
ｂ．（ａ）で形成された核酸を、前記サイトカインをコードする遺伝子を含む転位因子と接触させ、それによって前記遺伝子を前記核酸に導入することと、
ｃ．（ｂ）で形成された核酸を回収することと、を含む、前記方法。
【０７６２】
１３８．前記核酸が、マイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）をコードする導入遺伝子をさらに含む、実施形態１～１１５、１１７～１２１、１２３～１２６、１２８、１２９、１３１、１３２、及び１３４～１３６のいずれか１つに記載の核酸。
【０７６３】
１３９．前記ｍｉＲＮＡが、ｍｉｒ－６である、実施形態１３８に記載の核酸。
【０７６４】
１４０．実施形態１３８または１３９に記載の核酸を産生する方法であって、
ａ．実施形態１～１１５、１１７～１２１、１２３～１２６、１２８、１２９、１３１、１３２、及び１３４～１３６のいずれか１つに記載の核酸にトランスポゾン挿入部位を導入することと、
ｂ．（ａ）で形成された核酸を、前記ｍｉＲＮＡをコードする遺伝子を含む転位因子と接触させ、それによって前記遺伝子を前記核酸に導入することと、
ｃ．（ｂ）で形成された核酸を回収することと、を含む、前記方法。
【０７６５】
１４１．少なくとも２つの遺伝子の欠失を含み、各々が独立して、Ｆ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｃ２Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、及びＢ２０Ｒからなる群から選択される、組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０７６６】
１４２．前記欠失が、少なくとも３つの遺伝子を含み、各々が独立して、Ｆ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｃ２Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１

８Ｒ、及びＢ２０Ｒからなる群から選択される、実施形態１４１に記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０７６７】
１４３．前記欠失が、少なくとも４つの遺伝子を含み、各々が独立して、Ｆ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｃ２Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、及びＢ２０Ｒからなる群から選択される、実施形態１４２に記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０７６８】
１４４．前記欠失が、少なくとも５つの遺伝子を含み、各々が独立して、Ｆ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｃ２Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、及びＢ２０Ｒからなる群から選択される、実施形態１４３に記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０７６９】
１４５．前記欠失が、少なくとも６つの遺伝子を含み、各々が独立して、Ｆ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｃ２Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、及びＢ２０Ｒからなる群から選択される、実施形態１４４に記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０７７０】
１４６．前記欠失が、少なくとも７つの遺伝子を含み、各々が独立して、Ｆ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｃ２Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、及びＢ２０Ｒからなる群から選択される、実施形態１４５に記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０７７１】
１４７．前記欠失が、少なくとも８つの遺伝子を含み、各々が独立して、Ｆ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｃ２Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、及びＢ２０Ｒからなる群から選択される、実施形態１４６に記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０７７２】
１４８．前記欠失が、少なくとも９つの遺伝子を含み、各々が独立して、Ｆ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｃ２Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、及びＢ２０Ｒからなる群から選択される、実施形態１４７に記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０７７３】
１４９．前記欠失が、少なくとも１０個の遺伝子を含み、各々が独立して、Ｆ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｃ２Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、及びＢ２０Ｒからなる群から選択される、実施形態１４８に記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０７７４】
１５０．前記欠失が、少なくとも１１個の遺伝子を含み、各々が独立して、Ｆ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｃ２Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、及びＢ２０Ｒからなる群から選択される、実施形態１４９に記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。

【０７７５】
１５１．前記欠失が、少なくとも１２個の遺伝子を含み、各々が独立して、Ｆ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｃ２Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、及びＢ２０Ｒからなる群から選択される、実施形態１５０に記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０７７６】
１５２．前記欠失が、少なくとも１３個の遺伝子を含み、各々が独立して、Ｆ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｃ２Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、及びＢ２０Ｒからなる群から選択される、実施形態１５１に記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０７７７】
１５３．前記欠失が、少なくとも１４個の遺伝子を含み、各々が独立して、Ｆ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｃ２Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、及びＢ２０Ｒからなる群から選択される、実施形態１５２に記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０７７８】
１５４．前記欠失が、少なくとも１５個の遺伝子を含み、各々が独立して、Ｆ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｃ２Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、及びＢ２０Ｒからなる群から選択される、実施形態１５３に記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０７７９】
１５５．前記欠失が、少なくとも１６個の遺伝子を含み、各々が独立して、Ｆ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｃ２Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、及びＢ２０Ｒからなる群から選択される、実施形態１５４に記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０７８０】
１５６．前記欠失が、少なくとも１７個の遺伝子を含み、各々が独立して、Ｆ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｃ２Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、及びＢ２０Ｒからなる群から選択される、実施形態１５５に記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０７８１】
１５７．前記欠失が、少なくとも１８個の遺伝子を含み、各々が独立して、Ｆ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｃ２Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、及びＢ２０Ｒからなる群から選択される、実施形態１５６に記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０７８２】
１５８．前記欠失が、少なくとも１９個の遺伝子を含み、各々が独立して、Ｆ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｃ２Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、及びＢ２０Ｒからなる群から選択される、実施形態１５７に記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０７８３】
１５９．前記欠失が、少なくとも２０個の遺伝子を含み、各々が独立して、Ｆ１Ｌ、Ｎ１

Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｃ２Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、及びＢ２０Ｒからなる群から選択される、実施形態１５８に記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。

【０７８４】

１６０．前記欠失が、少なくとも２１個の遺伝子を含み、各々が独立して、Ｆ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｃ２Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、及びＢ２０Ｒからなる群から選択される、実施形態１５９に記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。

【０７８５】

１６１．前記欠失が、前記Ｆ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｃ２Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子の各々を含む、実施形態１６０に記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。

【０７８６】

１６２．Ｂ１４Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒからなる群から選択される少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、組換えオルソポックスウイルスベクター。

【０７８７】

１６３．前記ベクターが、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒからなる群から選択される少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、実施形態１４１～１６２のいずれか１つに記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。

【０７８８】

１６４．前記欠失が、少なくとも２つの遺伝子を含み、各々が独立して、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒからなる群から選択される、実施形態１６３に記載のベクター。

【０７８９】

１６５．前記欠失が、少なくとも３つの遺伝子を含み、各々が独立して、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒからなる群から選択される、実施形態１６４に記載のベクター。

【０７９０】

１６６．前記欠失が、少なくとも４つの遺伝子を含み、各々が独立して、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒからなる群から選択される、実施形態１６５に記載のベクター。

【０７９１】

１６７．前記欠失が、少なくとも５つの遺伝子を含み、各々が独立して、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒからなる群から選択される、実施形態１６６に記載のベクター。

【０７９２】

１６８．前記欠失が、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの各々を含む、実施形態１６７に記載のベクター。

【０７９３】

１６９．Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ７Ｒ、及びＦ２Ｌからなる群から選択される少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、組換えオルソポックスウイルスベクター。

【０７９４】

１７０．前記ベクターが、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ７Ｒ、及びＦ２Ｌからなる群から選択される少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、実施形態１４１～１６９のいずれか１つに記載の組換えオルソポックスウ

イルスベクター。
【０７９５】
１７１．前記欠失が、少なくとも２つの遺伝子を含み、各々が独立して、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ７Ｒ、及びＦ２Ｌからなる群から選択される、実施形態１７０に記載のベクター。
【０７９６】
１７２．前記欠失が、少なくとも３つの遺伝子を含み、各々が独立して、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ７Ｒ、及びＦ２Ｌからなる群から選択される、実施形態１７１に記載のベクター。
【０７９７】
１７３．前記欠失が、少なくとも４つの遺伝子を含み、各々が独立して、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ７Ｒ、及びＦ２Ｌからなる群から選択される、実施形態１７２に記載のベクター。
【０７９８】
１７４．前記欠失が、少なくとも５つの遺伝子を含み、各々が独立して、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ７Ｒ、及びＦ２Ｌからなる群から選択される、実施形態１７３に記載のベクター。
【０７９９】
１７５．前記欠失が、少なくとも６つの遺伝子を含み、各々が独立して、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ７Ｒ、及びＦ２Ｌからなる群から選択される、実施形態１７４に記載のベクター。
【０８００】
１７６．前記欠失が、少なくとも７つの遺伝子を含み、各々が独立して、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ７Ｒ、及びＦ２Ｌからなる群から選択される、実施形態１７５に記載のベクター。
【０８０１】
１７７．前記欠失が、少なくとも８つの遺伝子を含み、各々が独立して、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ７Ｒ、及びＦ２Ｌからなる群から選択される、実施形態１７６に記載のベクター。
【０８０２】
１７８．前記欠失が、少なくとも９つの遺伝子を含み、各々が独立して、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ７Ｒ、及びＦ２Ｌからなる群から選択される、実施形態１７７に記載のベクター。
【０８０３】
１７９．前記欠失が、少なくとも１０個の遺伝子を含み、各々が独立して、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ７Ｒ、及びＦ２Ｌからなる群から選択される、実施形態１７８に記載のベクター。
【０８０４】
１８０．前記欠失が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ７Ｒ、及びＦ２Ｌの各々を含む、実施形態１７９に記載のベクター。
【０８０５】
１８１．カスパーゼ－９阻害剤をコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８０６】
１８２．前記ベクターが、カスパーゼ－９阻害剤をコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、実施形態１４１～１８１のいずれか１つに記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８０７】
１８３．前記カスパーゼ－９阻害剤をコードする遺伝子が、Ｆ１Ｌである、実施形態１８１または１８２に記載のベクター。

【０８０８】
１８４．組換えオルソポックスウイルスベクターであって、前記ベクターが、ＢＣＬ－２阻害剤をコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、前記組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８０９】
１８５．前記ベクターが、ＢＣＬ－２阻害剤をコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、実施形態１４１～１８４のいずれか１つに記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８１０】
１８６．前記ＢＣＬ－２阻害剤をコードする遺伝子が、Ｎ１Ｌである、実施形態１８４または１８５に記載のベクター。
【０８１１】
１８７．組換えオルソポックスウイルスベクターであって、前記ベクターが、ｄＵＴＰａｓｅをコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、前記組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８１２】
１８８．前記ベクターが、ｄＵＴＰａｓｅをコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、実施形態１４１～１８７のいずれか１つに記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８１３】
１８９．前記ｄＵＴＰａｓｅをコードする遺伝子が、Ｆ２Ｌである、実施形態１８７または１８８に記載のベクター。
【０８１４】
１９０．組換えオルソポックスウイルスベクターであって、前記ベクターが、ＩＦＮ－アルファ／ベータ受容体様分泌型糖タンパク質をコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、前記組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８１５】
１９１．前記ベクターが、ＩＦＮ－アルファ／ベータ受容体様分泌型糖タンパク質をコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、実施形態１４１～１９０のいずれか１つに記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８１６】
１９２．前記ＩＦＮ－アルファ／ベータ受容体様分泌糖タンパク質をコードする遺伝子が、Ｂ１９Ｒである、実施形態１９０または１９１に記載のベクター。
【０８１７】
１９３．組換えオルソポックスウイルスベクターであって、前記ベクターが、ＩＬ－１－ベータ阻害剤をコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、前記組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８１８】
１９４．前記ベクターが、ＩＬ－１－ベータ阻害剤をコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、実施形態１４１～１９３のいずれか１つに記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８１９】
１９５．前記ＩＬ－１－ベータ阻害剤をコードする遺伝子が、Ｂ１６Ｒである、実施形態１９３または１９４に記載のベクター。
【０８２０】
１９６．組換えオルソポックスウイルスベクターであって、前記ベクターが、ホスホリパーゼ－Ｄをコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、前記組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８２１】
１９７．前記ベクターが、ホスホリパーゼ－Ｄをコードする少なくとも１つの遺伝子の欠

失を含む、実施形態１４１～１９６のいずれか１つに記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８２２】
１９８．前記ホスホリパーゼ－Ｄをコードする遺伝子が、Ｋ４Ｌである、実施形態１９６または１９７に記載のベクター。
【０８２３】
１９９．組換えオルソポックスウイルスベクターであって、前記ベクターが、ＰＫＲ阻害剤をコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、前記組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８２４】
２００．前記ベクターが、ＰＫＲ阻害剤をコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、実施形態１４１～１９９のいずれか１つに記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８２５】
２０１．前記ＰＫＲ阻害剤をコードする遺伝子が、Ｋ３Ｌである、実施形態１９９または２００に記載のベクター。
【０８２６】
２０２．組換えオルソポックスウイルスベクターであって、前記ベクターが、セリンプロテアーゼ阻害剤をコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、前記組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８２７】
２０３．前記ベクターが、セリンプロテアーゼ阻害剤をコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、実施形態１４１～２０２のいずれか１つに記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８２８】
２０４．前記セリンプロテアーゼ阻害剤をコードする遺伝子が、Ｋ２Ｌである、実施形態２０２または２０３に記載のベクター。
【０８２９】
２０５．組換えオルソポックスウイルスベクターであって、前記ベクターが、ＴＬＲシグナル伝達阻害剤をコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、前記組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８３０】
２０６．前記ベクターが、ＴＬＲシグナル伝達阻害剤をコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、実施形態１４１～２０５のいずれか１つに記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８３１】
２０７．前記ＴＬＲシグナル伝達阻害剤をコードする遺伝子が、Ｎ２Ｌである、実施形態２０５または２０６に記載のベクター。
【０８３２】
２０８．組換えオルソポックスウイルスベクターであって、前記ベクターが、ケルチ様タンパク質をコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、前記組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８３３】
２０９．前記ベクターが、ケルチ様タンパク質をコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、実施形態１４１～２０８のいずれか１つに記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８３４】
２１０．前記ベクターが、ケルチ様タンパク質を各々コードする少なくとも２つの遺伝子の欠失を含む、実施形態２０９に記載のベクター。
【０８３５】

２１１．前記ケルチ様タンパク質をコードする遺伝子が独立して、Ｆ３Ｌ及びＣ２Ｌからなる群から選択される、実施形態２０８～２１０のいずれか１つに記載のベクター。
【０８３６】
２１２．組換えオルソポックスウイルスベクターであって、前記ベクターが、モノグリセリドリパーゼをコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、前記組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８３７】
２１３．前記ベクターが、モノグリセリドリパーゼをコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、実施形態１４１～２１２のいずれか１つに記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８３８】
２１４．前記ベクターが、モノグリセリドリパーゼを各々コードする少なくとも２つの遺伝子の欠失を含む、実施形態２１３に記載のベクター。
【０８３９】
２１５．前記モノグリセリドリパーゼをコードする遺伝子が独立して、Ｋ５Ｌ及びＫ６Ｌからなる群から選択される、実施形態２１２～２１４のいずれか１つに記載のベクター。
【０８４０】
２１６．組換えオルソポックスウイルスベクターであって、前記ベクターが、ＮＦ－κＢ阻害剤をコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、前記組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８４１】
２１７．前記ベクターが、ＮＦ－κＢ阻害剤をコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、実施形態１４１～２１６のいずれか１つに記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８４２】
２１８．前記欠失が、ＮＦ－κＢ阻害剤をそれぞれコードする少なくとも２つの遺伝子を含む、実施形態２１７に記載のベクター。
【０８４３】
２１９．前記欠失が、ＮＦ－κＢ阻害剤をそれぞれコードする少なくとも３つの遺伝子を含む、実施形態２１８に記載のベクター。
【０８４４】
２２０．前記ＮＦ－κＢ阻害剤をコードする遺伝子が独立して、Ｋ７Ｒ、Ｋ１Ｌ、及びＭ２Ｌからなる群から選択される、実施形態２１６～２１９のいずれか１つに記載のベクター。
【０８４５】
２２１．組換えオルソポックスウイルスベクターであって、前記ベクターが、アンキリン反復タンパク質をコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、前記組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８４６】
２２２．前記ベクターが、アンキリン反復タンパク質をコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、実施形態１４１～２２１のいずれか１つに記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８４７】
２２３．前記欠失が、アンキリン反復タンパク質をそれぞれコードする少なくとも２つの遺伝子を含む、実施形態２２２に記載のベクター。
【０８４８】
２２４．前記欠失が、アンキリン反復タンパク質をそれぞれコードする少なくとも３つの遺伝子を含む、実施形態２２３に記載のベクター。
【０８４９】
２２５．前記アンキリン反復タンパク質をコードする遺伝子が独立して、Ｂ１８Ｒ、Ｂ２

０Ｒ、及びＭ１Ｌからなる群から選択される、実施形態２２１～２２４のいずれか１つに記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８５０】
２２６．組換えオルソポックスウイルスベクターであって、前記ベクターが、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１７Ｒ、及びＢ１４Ｒからなる群から選択される少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、前記組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８５１】
２２７．前記ベクターが、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１７Ｒ、及びＢ１４Ｒからなる群から選択される少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、実施形態１～２２６のいずれか１つに記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８５２】
２２８．前記欠失が、少なくとも２つの遺伝子を含み、各々が独立して、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１７Ｒ、及びＢ１４Ｒからなる群から選択される、実施形態２２７に記載のベクター。
【０８５３】
２２９．前記欠失が、前記Ｂ１５Ｒ、Ｂ１７Ｒ、及びＢ１４Ｒ遺伝子の各々を含む、実施形態２２８に記載のベクター。
【０８５４】
２３０．前記ベクターが、Ｂ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９ＲからなるＩＴＲ遺伝子の群から選択される少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、実施形態１４１～２２９のいずれか１つに記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８５５】
２３１．前記欠失が、少なくとも２つの遺伝子を含み、各々が独立して、前記Ｂ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９ＲからなるＩＴＲ遺伝子の群から選択される、実施形態２３０に記載のベクター。
【０８５６】
２３２．前記欠失が、少なくとも３つの遺伝子を含み、各々が独立して、前記Ｂ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９ＲからなるＩＴＲ遺伝子の群から選択される、実施形態２３１に記載のベクター。
【０８５７】
２３３．前記欠失が、少なくとも４つの遺伝子を含み、各々が独立して、前記Ｂ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９ＲからなるＩＴＲ遺伝子の群から選択される、実施形態２３２に記載のベクター。
【０８５８】
２３４．前記欠失が、少なくとも５つの遺伝子を含み、各々が独立して、前記Ｂ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９ＲからなるＩＴＲ遺伝子の群から選択される、実施形態２３３に記載のベクター。
【０８５９】
２３５．前記欠失が、少なくとも６つの遺伝子を含み、各々が独立して、前記Ｂ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９ＲからなるＩＴＲ遺伝子の群から選択される、実施形態２３４に記載のベクター。
【０８６０】
２３６．前記欠失が、少なくとも７つの遺伝子を含み、各々が独立して、前記Ｂ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９ＲからなるＩＴＲ遺伝子の群から選択される、実施形態２３５に記載のベクター。
【０８６１】
２３７．前記欠失が、少なくとも８つの遺伝子を含み、各々が独立して、前記Ｂ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９ＲからなるＩＴＲ遺伝子の群から選択される、実施形態２３６に記載のベクター。
【０８６２】

２３８．前記欠失が、Ｂ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの各々を含む、実施形態２３７に記載のベクター。
【０８６３】
２３９．
【０８６４】
２４２．前記ワクシニアウイルスが、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ、Ｗｅｓｔｅｒｎ　Ｒｅｓｅｒｖｅ、Ｗｙｅｔｈ、Ｌｉｓｔｅｒ、ＥＭ６３、ＡＣＡＭ２０００、ＬＣ１６ｍ８、ＣＶ－１、修飾ワクシニアアンカラ（ＭＶＡ）、Ｄａｉｒｅｎ　Ｉ、ＧＬＶ－１ｈ６８、ＩＨＤ－Ｊ、Ｌ－ＩＶＰ、ＬＣ１６ｍ８、ＬＣ１６ｍＯ、Ｔａｓｈｋｅｎｔ、Ｔｉａｎ　Ｔａｎ、及びＷＡＵ８６／８８－１からなる群から選択される株である、実施形態２４１に記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８６５】
２４３．前記ワクシニアウイルスが、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ、Ｗｅｓｔｅｒｎ　Ｒｅｓｅｒｖｅ、Ｔｉａｎ　Ｔａｎ、Ｗｙｅｔｈ、及びＬｉｓｔｅｒからなる群から選択される株である、実施形態２４１に記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８６６】
２４４．前記ワクシニアウイルスが、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ株ワクシニアウイルスである、実施形態２４１に記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８６７】
２４５．前記欠失が、対応する遺伝子をコードするポリヌクレオチド全体の欠失である、実施形態１４１～２４４のいずれか１つに記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８６８】
２４６．前記欠失の各々が、対応する遺伝子をコードするポリヌクレオチドの一部の欠失であり、前記欠失が、宿主細胞への導入時に前記遺伝子を機能しないようにするのに十分である、実施形態１４１～２４４のいずれか１つに記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８６９】
２４７．前記ベクターが、腫瘍関連抗原をコードする導入遺伝子をさらに含む、実施形態１４１４１～２４６のいずれか１つに記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８７０】
２４８．前記組換えオルソポックスウイルスベクターが、腫瘍関連抗原をコードする導入遺伝子をさらに含む、実施形態１４１～２４７のいずれか１つに記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８７１】
２４９．前記腫瘍関連抗原が、表３～３０のいずれか１つに列挙される腫瘍関連抗原である、実施形態２４８に記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８７２】
２５０．前記腫瘍関連抗原が、ＣＤ１９、ＣＤ３３、ＥｐＣＡＭ、ＣＥＡ、ＰＳＭＡ、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、ＣＤ２７４、ＥＧＦＲ、ＣＤＨ１９、ＥＮＰＰ３、ＤＬＬ３、ＭＳＬＮ、ＲＯＲ１、ＨＥＲ２、ＨＬＡＡ２、ＥｐＨＡ２、ＥｐＨＡ３、ＭＣＳＰ、ＣＳＰＧ４、ＮＧ２、ＲＯＮ、ＦＬＴ３、ＢＣＭＡ、ＣＤ２０、ＦＡＰα、ＦＲα、ＣＡ－９、ＰＤＧＦＲα、ＰＤＧＦＲβ、ＦＳＰ１、Ｓ１００Ａ４、ＡＤＡＭ１２ｍ、ＲＥＴ、ＭＥＴ、ＦＧＦＲ、ＩＮＳＲ、及びＮＴＲＫからなる群から選択される腫瘍関連抗原である、実施形態２４８に記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８７３】
２５１．前記腫瘍関連抗原が、ＭＡＧＥ－Ａ３またはその１つ以上の断片を含む、実施形態２４８に記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８７４】
２５２．前記腫瘍関連抗原が、ＮＹ－ＥＳＯ－１またはその１つ以上の断片を含む、実施

形態２４８に記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８７５】
２５３．前記腫瘍関連抗原が、１つ以上のヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）タンパク質またはその断片を含む、実施形態２４８に記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８７６】
２５４．前記腫瘍関連抗原が、（ｉ）ＨＰＶ１６のＥ６及びＥ７タンパク質またはその断片、ならびに（ｉｉ）ＨＰＶ１８のＥ６及びＥ７タンパク質またはその断片を含む、実施形態２４８に記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８７７】
２５５．前記腫瘍関連抗原が、ブラキュリまたはその１つ以上の断片を含む、実施形態２４８に記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８７８】
２５６．前記腫瘍関連抗原が、前立腺酸性ホスファターゼまたはその１つ以上の断片を含む、実施形態２４８に記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８７９】
２５７．実施形態２４８～２５６のいずれか１つに記載の組換えオルソポックスウイルスベクターを産生する方法であって、
ｄ．実施形態１４１～２４７のいずれか１つに記載の組換えオルソポックスウイルスベクターにトランスポゾン挿入部位を導入することと、
ｅ．（ａ）で形成された組換えオルソポックスウイルスベクターを、前記腫瘍関連抗原をコードする遺伝子を含む転位因子と接触させ、それによって前記遺伝子を前記組換えオルソポックスウイルスベクターに導入することと、
ｆ．（ｂ）で形成された組換えオルソポックスウイルスベクターを回収することと、を含む、前記方法。
【０８８０】
２５８．前記組換えオルソポックスウイルスベクターが、免疫チェックポイント阻害剤をコードする導入遺伝子をさらに含む、実施形態１４１～２５６のいずれか１つに記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８８１】
２５９．前記免疫チェックポイント阻害剤が、ＯＸ４０リガンド、ＩＣＯＳリガンド、抗ＣＤ４７抗体またはその抗原結合断片、抗ＣＤ４０／ＣＤ４０Ｌ抗体またはその抗原結合断片、抗Ｌａｇ３抗体またはその抗原結合断片、抗ＣＴＬＡ－４抗体またはその抗原結合断片、抗ＰＤ－Ｌ１抗体またはその抗原結合断片、抗ＰＤ１抗体またはその抗原結合断片、及び抗Ｔｉｍ－３抗体またはその抗原結合断片からなる群から選択される、実施形態２５８に記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８８２】
２６０．前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＰＤ－Ｌ１抗体もしくはその抗原結合断片、または抗ＣＴＬＡ－４抗体もしくはその抗原結合断片である、実施形態２５８に記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８８３】
２６１．前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＰＤ１抗体またはその抗原結合断片である、実施形態２５８に記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８８４】
２６２．前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＣＴＬＡ－４抗体またはその抗原結合断片である、実施形態２５８に記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８８５】
２６３．実施形態２５８～２６２のいずれか１つに記載の組換えオルソポックスウイルスベクターを産生する方法であって、
ｄ．実施形態１４１～２５７のいずれか１つに記載の組換えオルソポックスウイルスベク

ターにトランスポゾン挿入部位を導入することと、
ｅ．（ａ）で形成された組換えオルソポックスウイルスベクターを、前記免疫チェックポイント阻害剤をコードする遺伝子を含む転位因子と接触させ、それによって前記遺伝子を前記組換えオルソポックスウイルスベクターに導入することと、
ｆ．（ｂ）で形成された組換えオルソポックスウイルスベクターを回収することと、を含む、前記方法。
【０８８６】
２６４．前記組換えオルソポックスウイルスベクターが、インターロイキン（ＩＬ）をコードする導入遺伝子をさらに含む、実施形態１４１～２５６及び２５８～２６２のいずれか１つに記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８８７】
２６５．前記インターロイキンが、
ＩＬ－１アルファ、ＩＬ－１ベータ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－７、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２　ｐ３５、ＩＬ－１２　ｐ４０、ＩＬ－１２　ｐ７０、ＩＬ－１５、ＩＬ－１８、ＩＬ－２１、及びＩＬ－２３からなる群から選択される、実施形態２６４に記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８８８】
２６６．前記インターロイキンが、ＩＬ－１２　ｐ３５、ＩＬ－１２　ｐ４０、及びＩＬ－１２　ｐ７０からなる群から選択される、実施形態２６４に記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８８９】
２６７．前記インターロイキンが、膜結合である、実施形態２６６に記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８９０】
２６８．実施形態２６４～２６７の１つに記載の組換えオルソポックスウイルスベクターを産生する方法であって、
ｄ．実施形態１４１～２５６及び２５８～２６２のいずれか１つに記載の組換えオルソポックスウイルスベクターにトランスポゾン挿入部位を導入することと、
ｅ．（ａ）で形成された組換えオルソポックスウイルスベクターを、前記インターロイキンをコードする遺伝子を含む転位因子と接触させ、それによって前記遺伝子を前記組換えオルソポックスウイルスベクターに導入することと、
ｆ．（ｂ）で形成された組換えオルソポックスウイルスベクターを回収することと、を含む、前記方法。
【０８９１】
２６９．前記組換えオルソポックスウイルスベクターが、インターフェロン（ＩＦＮ）をコードする導入遺伝子をさらに含む、実施形態１４１～２５６、２５８～２６２、及び２６４～２６７のいずれか１つに記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８９２】
２７０．前記インターフェロンが、ＩＦＮ－アルファ、ＩＦＮ－ベータ、ＩＦＮ－デルタ、ＩＦＮ－イプシロン、ＩＦＮ－タウ、ＩＦＮ－オメガ、ＩＦＮ－ゼータ、及びＩＦＮ－ガンマからなる群から選択される、実施形態２６９に記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８９３】
２７１．実施形態２６９または２７０に記載の組換えオルソポックスウイルスベクターを産生する方法であって、
ｄ．実施形態１４１～２５６、２５８～２６２、及び２６４～２６７のいずれか１つに記載の組換えオルソポックスウイルスベクターにトランスポゾン挿入部位を導入することと、
ｅ．（ａ）で形成された組換えオルソポックスウイルスベクターを、前記インターフェロンをコードする遺伝子を含む転位因子と接触させ、それによって前記遺伝子を前記組換え

オルソポックスウイルスベクターに導入することと、
ｆ．（ｂ）で形成された組換えオルソポックスウイルスベクターを回収することと、を含む、前記方法。
【０８９４】
２７２．前記組換えオルソポックスウイルスベクターが、ＴＮＦスーパーファミリーメンバータンパク質をコードする導入遺伝子をさらに含む、実施形態１４１～２５６、２５８～２６２、２６４～２６７、２６９、及び２７０のいずれか１つに記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８９５】
２７３．前記ＴＮＦスーパーファミリーメンバータンパク質が、ＴＲＡＩＬ、Ｆａｓリガンド、ＬＩＧＨＴ（ＴＮＦＳＦ－１４）、ＴＮＦ－アルファ、及び４－１ＢＢリガンドからなる群から選択される、実施形態２７２に記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８９６】
２７４．実施形態２７２または２７３に記載の組換えオルソポックスウイルスベクターを産生する方法であって、
ｄ．実施形態１４１～２５６、２５８～２６２、２６４～２６７、２６９、及び２７０のいずれか１つに記載の組換えオルソポックスウイルスベクターにトランスポゾン挿入部位を導入することと、
ｅ．（ａ）で形成された組換えオルソポックスウイルスベクターを、前記ＴＮＦスーパーファミリーメンバータンパク質をコードする遺伝子を含む転位因子と接触させ、それによって前記遺伝子を前記組換えオルソポックスウイルスベクターに導入することと、
ｆ．（ｂ）で形成された組換えオルソポックスウイルスベクターを回収することと、を含む、前記方法。
【０８９７】
２７５．前記組換えオルソポックスウイルスベクターが、サイトカインをコードする導入遺伝子をさらに含む、実施形態１４１～２５６、２５８～２６２、２６４～２６７、２６９、２７０、２７２、及び２７３のいずれか１つに記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８９８】
２７６．前記サイトカインが、ＧＭ－ＣＳＦ、Ｆｌｔ３リガンド、ＣＤ４０リガンド、抗ＴＧＦ－ベータ、抗ＶＥＧＦ－Ｒ２、及びｃＧＡＳ（グアニルアデニル酸シクラーゼ）からなる群から選択される、実施形態２７５に記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０８９９】
２７７．前記サイトカインが、Ｆｌｔ３リガンドである、実施形態２７５に記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。
【０９００】
２７８．実施形態２７６または２７７に記載の組換えオルソポックスウイルスベクターを産生する方法であって、
ｄ．実施形態１４１～２５６、２５８～２６２、２６４～２６７、２６９、２７０、２７２、及び２７３のいずれか１つに記載の組換えオルソポックスウイルスベクターにトランスポゾン挿入部位を導入することと、
ｅ．（ａ）で形成された組換えオルソポックスウイルスベクターを、前記サイトカインをコードする遺伝子を含む転位因子と接触させ、それによって前記遺伝子を前記組換えオルソポックスウイルスベクターに導入することと、
ｆ．（ｂ）で形成された組換えオルソポックスウイルスベクターを回収することと、を含む、前記方法。
【０９０１】
２７９．前記組換えオルソポックスウイルスベクターが、マイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）

をコードする導入遺伝子をさらに含む、実施形態１４１～２５６、２５８～２６２、２６４～２６７、２６９、２７０、２７２、２７３、及び２７５～２７７のいずれか１つに記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。

【０９０２】

２８０．前記ｍｉＲＮＡが、ｍｉｒ－６である、実施形態２７９に記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。

【０９０３】

２８１．実施形態２７９または２８０に記載の組換えオルソポックスウイルスベクターを産生する方法であって、

ｄ．実施形態１４１～２５６、２５８～２６２、２６４～２６７、２６９、２７０、２７２、２７３、及び２７５～２７７のいずれか１つに記載の組換えオルソポックスウイルスベクターにトランスポゾン挿入部位を導入することと、

ｅ．（ａ）で形成された組換えオルソポックスウイルスベクターを、前記ｍｉＲＮＡをコードする遺伝子を含む転位因子と接触させ、それによって前記遺伝子を前記組換えオルソポックスウイルスベクターに導入することと、

ｆ．（ｂ）で形成された組換えオルソポックスウイルスベクターを回収することと、を含む、前記方法。

【０９０４】

２８２．前記核酸または前記組換えオルソポックスウイルスベクターが、チミジンキナーゼ（ＴＫ）遺伝子を含む、実施形態１～１１５、１１７～１２１、１２３～１２６、１２８、１２９、１３１、１３２、１３４～１３６、１３８、及び１３９のいずれか１つに記載の核酸、または実施形態１４１～２５６、２５８～２６２、２６４～２６７、２６９、２７０、２７２、２７３、２７５～２７７、２７９、及び２８０のいずれか１つに記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。

【０９０５】

２８３．前記核酸または前記組換えオルソポックスウイルスベクターが、リボヌクレオチドレダクターゼ遺伝子を含む、実施形態１～１１５、１１７～１２１、１２３～１２６、１２８、１２９、１３１、１３２、１３４～１３６、１３８、１３９、及び２８２のいずれか１つに記載の核酸、または実施形態１４１～２５６、２５８～２６２、２６４～２６７、２６９、２７０、２７２、２７３、２７５～２７７、２７９、２８０、及び２８２のいずれか１つに記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。

【０９０６】

２８４．哺乳動物細胞の集団を前記核酸または前記組換えオルソポックスウイルスベクターと接触させると、前記細胞が、前記欠失を含まないオルソポックスウイルスベクターの形態と接触した同じ種類の哺乳動物細胞の集団と比較して、増加したシンシチウム形成を示す、実施形態１～１１５、１１７～１２１、１２３～１２６、１２８、１２９、１３１、１３２、１３４～１３６、１３８、１３９、２８２、及び２８３のいずれか１つに記載の核酸、または実施形態１４１～２５６、２５８～２６２、２６４～２６７、２６９、２７０、２７２、２７３、２７５～２７７、２７９、２８０、２８２、及び２８３のいずれか１つに記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。

【０９０７】

２８５．哺乳動物細胞の集団を前記核酸または前記組換えオルソポックスウイルスベクターと接触させると、前記細胞が、前記欠失を含まないオルソポックスウイルスベクターの形態と接触した同じ種類の哺乳動物細胞の集団と比較して、前記オルソポックスウイルスベクターの増加した拡散を示す、実施形態１～１１５、１１７～１２１、１２３～１２６、１２８、１２９、１３１、１３２、１３４～１３６、１３８、１３９、及び２８２～２８４のいずれか１つに記載の核酸、または実施形態１４１～２５６、２５８～２６２、２６４～２６７、２６９、２７０、２７２、２７３、２７５～２７７、２７９、２８０、及び２８２～２８４のいずれか１つに記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。

【０９０８】

２８６．前記核酸または前記組換えオルソポックスウイルスベクターが、前記欠失を含まないオルソポックスウイルスベクターの形態と比較して、哺乳動物細胞の集団に対して増加した細胞傷害性効果を発揮する、実施形態１～１１５、１１７～１２１、１２３～１２６、１２８、１２９、１３１、１３２、１３４～１３６、１３８、１３９、及び２８２～２８５のいずれか１つに記載の核酸、または実施形態１４１～２５６、２５８～２６２、２６４～２６７、２６９、２７０、２７２、２７３、２７５～２７７、２７９、２８０、及び２８２～２８５のいずれか１つに記載の組換えオルソポックスウイルスベクター。

【０９０９】

２８７．前記哺乳動物細胞が、ヒト細胞である、実施形態２８４～２８６のいずれか１つに記載の核酸または組換えオルソポックスウイルスベクター。

【０９１０】

２８８．前記ヒト細胞が、がん細胞である、実施形態２８７に記載の核酸または組換えオルソポックスウイルスベクター。

【０９１１】

２８９．前記哺乳動物細胞が、Ｕ２ＯＳ、２９３、２９３Ｔ、Ｖｅｒｏ、ＨｅＬａ、Ａ５４９、ＢＨＫ、ＢＳＣ４０、ＣＨＯ、ＯＶＣＡＲ－８、７８６－０、ＮＣＩ－Ｈ２３、Ｕ２５１、ＳＦ－２９５、Ｔ－４７Ｄ、ＳＫＭＥＬ２、ＢＴ－５４９、ＳＫ－ＭＥＬ－２８、ＭＤＡ－ＭＢ－２３１、ＳＫ－ＯＶ－３、ＭＣＦ７、Ｍ１４、ＳＦ－２６８、ＣＡＫＩ－１、ＨＰＡＶ、ＯＶＣＡＲ－４、ＨＣＴ１５、Ｋ－５６２、及びＨＣＴ－１１６からなる群から選択される細胞株由来である、実施形態２８４～２８６のいずれか１つに記載の核酸または組換えオルソポックスウイルスベクター。

【０９１２】

２９０．実施形態１～１１５、１１７～１２１、１２３～１２６、１２８、１２９、１３１、１３２、１３４～１３６、１３８、１３９、及び２８２～２８９のいずれか１つに記載の核酸、または実施形態１４１～２５６、２５８～２６２、２６４～２６７、２６９、２７０、２７２、２７３、２７５～２７７、２７９、２８０、及び２８２～２８９のいずれか１つに記載の組換えオルソポックスウイルスベクターを含む、パッケージング細胞株。

【０９１３】

２９１．哺乳類患者においてがんを治療する方法であって、治療有効量の実施形態１～１１５、１１７～１２１、１２３～１２６、１２８、１２９、１３１、１３２、１３４～１３６、１３８、１３９、及び２８２～２８９のいずれか１つに記載の核酸、または実施形態１４１～２５６、２５８～２６２、２６４～２６７、２６９、２７０、２７２、２７３、２７５～２７７、２７９、２８０、及び２８２～２８９のいずれか１つに記載の組換えオルソポックスウイルスベクターを前記患者に投与することを含む、前記方法。

【０９１４】

２９２．前記哺乳動物患者が、ヒト患者である、実施形態２９１に記載の方法。

【０９１５】

２９３．前記がんが、白血病、リンパ腫、肝臓癌、骨癌、肺癌、脳癌、膀胱癌、胃腸癌、乳癌、心臓癌、子宮頸癌、子宮癌、頭頸部癌、胆嚢癌、喉頭癌、口唇及び口腔癌、眼癌、黒色腫、膵臓癌、前立腺癌、大腸癌、精巣癌、ならびに喉癌からなる群から選択される、実施形態２９１または２９２に記載の方法。

【０９１６】

２９４．前記がんが、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、副腎皮質癌、ＡＩＤＳ関連リンパ腫、原発性ＣＮＳリンパ腫、肛門癌、虫垂癌、星状細胞腫、異型奇形／ラブドイド腫瘍、基底細胞癌、胆管癌、肝外癌、ユーイング肉腫ファミリー、骨肉腫及び悪性線維性組織球腫、中枢神経系胚性腫瘍、中枢神経系胚細胞腫瘍、頭蓋咽頭腫、上衣腫、気管支腫瘍、バーキットリンパ腫、カルチノイド腫瘍、原発性リンパ腫、脊索腫、慢性骨髄増殖性腫瘍、結腸癌、肝外胆管癌、非浸潤性乳管癌（ＤＣＩＳ）、子宮内膜癌、上衣腫、食

道癌、嗅神経芽細胞腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、卵管癌、骨の線維性組織球腫、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、精巣胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛性疾患、神経膠腫、小児脳幹神経膠腫、有毛細胞白血病、肝細胞癌、ランゲルハンス細胞組織球症、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、膵島細胞腫瘍、膵臓神経内分泌腫瘍、ウィルムス腫瘍及び他の小児腎臓腫瘍、ランゲルハンス細胞組織球症、小細胞肺癌、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、眼内黒色腫、メルケル細胞癌、中皮腫、転移性頸部扁平上皮癌、正中線管癌、多発性内分泌腺腫症候群、多発性骨髄腫／形質細胞新生物、骨髄異形成症候群、鼻腔及び副鼻腔癌、鼻咽頭癌、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、上皮性卵巣癌、胚細胞卵巣癌、低悪性度卵巣癌、膵臓神経内分泌腫瘍、乳頭腫症、傍神経節腫、副鼻腔及び鼻腔癌、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、褐色細胞腫、下垂体腫瘍、胸膜肺芽腫、原発性腹膜癌、直腸癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺癌、カポジ肉腫、横紋筋肉腫、セザリー症候群、小腸癌、軟部肉腫、喉癌、胸腺腫及び胸腺癌、甲状腺癌、腎盂及び尿管の移行上皮癌、尿道癌、子宮内膜癌、子宮肉腫、膣癌、外陰癌、ならびにワルデンストレームマクログロブリン血症からなる群から選択される、実施形態２９１または２９２に記載の方法。

【０９１７】

２９５．前記方法が、前記患者に免疫チェックポイント阻害剤を投与することをさらに含む、実施形態２９１～２９４のいずれか１つに記載の方法。

【０９１８】

２９６．前記免疫チェックポイント阻害剤が、ＯＸ４０リガンド、ＩＣＯＳリガンド、抗ＣＤ４７抗体またはその抗原結合断片、抗ＣＤ４０／ＣＤ４０Ｌ抗体またはその抗原結合断片、抗Ｌａｇ３抗体またはその抗原結合断片、抗ＣＴＬＡ－４抗体またはその抗原結合断片、抗ＰＤ－Ｌ１抗体またはその抗原結合断片、抗ＰＤ１抗体またはその抗原結合断片、及び抗Ｔｉｍ－３抗体またはその抗原結合断片からなる群から選択される、実施形態２９５に記載の方法。

【０９１９】

２９７．前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＰＤ１抗体もしくはその抗原結合断片、または抗ＣＴＬＡ－４抗体もしくはその抗原結合断片である、実施形態２９５に記載の方法。

【０９２０】

２９８．前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＰＤ１抗体またはその抗原結合断片である、実施形態２９５に記載の方法。

【０９２１】

２９９．前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＣＴＬＡ－４抗体またはその抗原結合断片である、実施形態２９５に記載の方法。

【０９２２】

３００．前記方法が、前記患者にインターロイキンを投与することをさらに含む、実施形態２９１～２９９のいずれか１つに記載の方法。

【０９２３】

３０１．前記インターロイキンが、ＩＬ－１アルファ、ＩＬ－１ベータ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－７、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２　ｐ３５、ＩＬ－１２　ｐ４０、ＩＬ－１２　ｐ７０、ＩＬ－１５、ＩＬ－１８、ＩＬ－２１、及びＩＬ－２３からなる群から選択される、実施形態３００に記載の方法。

【０９２４】

３０２．前記インターロイキンが、ＩＬ－１２　ｐ３５、ＩＬ－１２　ｐ４０、及びＩＬ－１２　ｐ７０からなる群から選択される、実施形態３００に記載の方法。

【０９２５】

３０３．前記インターロイキンが、膜結合である、実施形態３０１または３０２に記載の方法。

【０９２６】

３０４．前記方法が、前記患者にインターフェロンを投与することをさらに含む、実施形態２９１～３０３のいずれか１つに記載の方法。
【０９２７】
３０５．前記インターフェロンが、
ＩＦＮ－アルファ、ＩＦＮ－ベータ、ＩＦＮ－デルタ、ＩＦＮ－イプシロン、ＩＦＮ－タウ、ＩＦＮ－オメガ、ＩＦＮ－ゼータ、及びＩＦＮ－ガンマからなる群から選択される、実施形態３０４に記載の方法。
【０９２８】
３０６．前記方法が、前記患者にＴＮＦスーパーファミリーメンバータンパク質を投与することをさらに含む、実施形態２９１～３０５のいずれか１つに記載の方法。
【０９２９】
３０７．前記ＴＮＦスーパーファミリーメンバータンパク質が、ＴＲＡＩＬ、Ｆａｓリガンド、ＬＩＧＨＴ（ＴＮＦＳＦ－１４）、ＴＮＦ－アルファ、及び４－１ＢＢリガンドからなる群から選択される、実施形態３０６に記載の方法。
【０９３０】
３０８．前記方法が、前記患者にサイトカインを投与することをさらに含む、実施形態２９１～３０７のいずれか１つに記載の方法。
【０９３１】
３０９．前記サイトカインが、ＧＭ－ＣＳＦ、Ｆｌｔ３リガンド、ＣＤ４０リガンド、抗ＴＧＦ－ベータ、抗ＶＥＧＦ－Ｒ２、及びｃＧＡＳ（グアニルアデニル酸シクラーゼ）からなる群から選択される、実施形態３０８に記載の方法。
【０９３２】
３１０．前記サイトカインが、Ｆｌｔ３リガンドである、実施形態３０８に記載の方法。
【０９３３】
３１１．前記方法が、前記患者にｍｉＲＮＡを投与することをさらに含む、実施形態２９１～３１０のいずれか１つに記載の方法。
【０９３４】
３１２．前記ｍｉＲＮＡが、ｍｉｒ－６である、実施形態３１１に記載の方法。
【０９３５】
３１３．キットであって、実施形態１～１１５、１１７～１２１、１２３～１２６、１２８、１２９、１３１、１３２、１３４～１３６、１３８、１３９、及び２８２～２８９のいずれか１つに記載の核酸、または実施形態１４１～２５６、２５８～２６２、２６４～２６７、２６９、２７０、２７２、２７３、２７５～２７７、２７９、２８０、及び２８２～２８９のいずれか１つに記載の組換えオルソポックスウイルスベクターと、宿主細胞において前記核酸または前記ベクターを発現するように前記キットの使用者に指示する添付文書と、を含む、前記キット。
【０９３６】
３１４．実施形態１～１１５、１１７～１２１、１２３～１２６、１２８、１２９、１３１、１３２、１３４～１３６、１３８、１３９、及び２８２～２８９のいずれか１つに記載の核酸、または実施形態１４１～２５６、２５８～２６２、２６４～２６７、２６９、２７０、２７２、２７３、２７５～２７７、２７９、２８０、及び２８２～２８９のいずれか１つに記載の組換えオルソポックスウイルスベクターと、がんを有する哺乳動物患者に治療有効量の前記核酸または組換えオルソポックスウイルスベクターを投与し、それによって前記がんを治療するように使用者に指示する添付文書と、を含むキット。
【０９３７】
３１５．前記哺乳動物患者が、ヒト患者である、実施形態３１４に記載のキット。
【０９３８】
３１６．Ｂ８Ｒ遺伝子が欠失する、先行する実施形態のいずれかに記載のオルソポックスウイルス。
【０９３９】

３１７．少なくとも１つの導入遺伝子が、前記欠失したＢ８Ｒ遺伝子の遺伝子座に挿入される、実施形態３１６に記載のオルソポックスウイルス。
【０９４０】
３１８．少なくとも２つの導入遺伝子が、前記欠失したＢ８Ｒ遺伝子の遺伝子座に挿入される、実施形態３１７に記載のオルソポックスウイルス。
【０９４１】
３１９．少なくとも３つの導入遺伝子が、前記欠失したＢ８Ｒ遺伝子の遺伝子座に挿入される、実施形態３１８に記載のオルソポックスウイルス。
【０９４２】
３２０．少なくとも１つの追加の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子の遺伝子座ではない遺伝子座に挿入される、実施形態３１６～３１９のいずれか１つに記載のオルソポックスウイルス。
【０９４３】
３２１．前記遺伝子座が、５ｐ欠失の境界である、実施形態３２０に記載のオルソポックスウイルス。
【０９４４】
３２２．前記遺伝子座が、３ｐ欠失の境界である、実施形態３２１に記載のオルソポックスウイルス。
【０９４５】
３２３．ＩＬ－１２ＴＭ、ＦＬＴ３－Ｌ、抗ＣＬＴＡ－４抗体のうちの少なくとも１つが挿入される、実施形態３１６～３２２に記載のオルソポックスウイルス。
【０９４６】
３２４．前記ＩＬ－１２－ＴＭ及びＦＬＴ３－Ｌ遺伝子が、前記欠失したＢ８Ｒ遺伝子の遺伝子座に挿入されている、実施形態３２３に記載のオルソポックスウイルス。
【０９４７】
３２５．前記抗ＣＬＴＡ－４抗体が、前記５ｐ欠失の境界内に挿入される、実施形態３２３～３２４のいずれか１つに記載のオルソポックスウイルス。
【０９４８】
３２６．前記ウイルスが、配列番号２１０の配列を含む、実施形態３２３～３２５に記載のいずれか１つに記載のオルソポックスウイルス。
【０９４９】
３２６．前記抗ＣＬＴＡ抗体が、配列番号２１１である、実施形態３２３～３２５のいずれか１つに記載のオルソポックスウイルス。
【０９５０】
３２７．前記ＩＬ－１２－ＴＭが、配列番号２１２である、実施形態３２３～３２６のいずれか１つに記載のオルソポックスウイルス。
【０９５１】
３２８．前記ＦＬＴ３－Ｌが、配列番号２１３である、実施形態３２３～３２７のいずれか１つに記載のオルソポックスウイルス。
【０９５２】
３２９．核酸配列を含むオルソポックスウイルスであって、前記核酸配列が、配列番号２１０の誘導体であり、
前記誘導体が、配列番号２１０のＢ８Ｒ遺伝子の欠失を含み、
ＩＬ－１２－ＴＭ及びＦＬＴ３－Ｌ導入遺伝子が、前記欠失したＢ８Ｒ遺伝子の遺伝子座に挿入され、
抗ＣＬＴＡ－４抗体の重鎖及び軽鎖をコードする遺伝子が、配列番号２１０に存在する５ｐ欠失の境界内に挿入され、
前記ＩＬ－１２－ＴＭが、配列番号２１２であり
前記ＦＬＴ３－Ｌが、配列番号２１３であり、
前記抗ＣＬＴＡ４抗体が、配列番号２１１によってコードされる、前記オルソポックスウ

イルス。
【０９５３】
５．７．２．セット２
１．組換えオルソポックスウイルスゲノムを含む核酸であって、前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される少なくとも２つの遺伝子の欠失を含む、前記核酸。
【０９５４】
２．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも３つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される、実施形態１に記載の核酸。
【０９５５】
３．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも４つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される、実施形態２に記載の核酸。
【０９５６】
４．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも５つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される、実施形態３に記載の核酸。
【０９５７】
５．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも６つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される、実施形態４に記載の核酸。
【０９５８】
６．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも７つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される、実施形態５に記載の核酸。
【０９５９】
７．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも８つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される、実施形態６に記載の核酸。
【０９６０】
８．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも９つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される、実施形態７に記載の核酸。

【０９６１】
９．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも１０個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される、実施形態８に記載の核酸。
【０９６２】
１０．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも１１個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される、実施形態９に記載の核酸。
【０９６３】
１１．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも１２個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される、実施形態１０に記載の核酸。
【０９６４】
１２．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも１３個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される、実施形態１１に記載の核酸。
【０９６５】
１３．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも１４個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される、実施形態１２に記載の核酸。
【０９６６】
１４．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも１５個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される、実施形態１３に記載の核酸。
【０９６７】
１５．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも１６個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される、実施形態１４に記載の核酸。
【０９６８】
１６．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも１７個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される、実施形態１５に記載の核酸。
【０９６９】
１７．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも１８個の遺伝子の欠失を

含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される、実施形態１６に記載の核酸。

【０９７０】

１８．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも１９個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される、実施形態１７に記載の核酸。

【０９７１】

１９．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも２０個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される、実施形態１８に記載の核酸。

【０９７２】

２０．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも２１個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される、実施形態１９に記載の核酸。

【０９７３】

２１．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも２２個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される、実施形態２０に記載の核酸。

【０９７４】

２２．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子の各々の欠失を含む、実施形態２１に記載の核酸。

【０９７５】

２３．組換えオルソポックスウイルスゲノムを含む核酸であって、前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、前記核酸。

【０９７６】

２４．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも２つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される、実施形態２３に記載の核酸。

【０９７７】

２５．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも３つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される、実施形態２４に記載の核酸。

【０９７８】

２６．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも４つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される、実施形態２５に記載の核酸。

【０９７９】
２７．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも５つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される、実施形態２６に記載の核酸。
【０９８０】
２８．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも６つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される、実施形態２７に記載の核酸。
【０９８１】
２９．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子の各々の欠失を含む、実施形態２８に記載の核酸。
【０９８２】
３０．組換えオルソポックスウイルスゲノムを含む核酸であって、前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、及びＦ３Ｌ遺伝子からなる群から選択される少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、前記核酸。
【０９８３】
３１．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも２つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、及びＦ３Ｌ遺伝子からなる群から選択される、実施形態３０に記載の核酸。
【０９８４】
３２．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも３つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、及びＦ３Ｌ遺伝子からなる群から選択される、実施形態３１に記載の核酸。
【０９８５】
３３．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも４つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、及びＦ３Ｌ遺伝子からなる群から選択される、実施形態３２に記載の核酸。
【０９８６】
３４．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも５つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、及びＦ３Ｌ遺伝子からなる群から選択される、実施形態３３に記載の核酸。
【０９８７】
３５．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも６つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、及びＦ３Ｌ遺伝子からなる群から選択される、実施形態３４に記載の核酸。
【０９８８】
３６．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも７つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、及びＦ３Ｌ遺伝子からなる群から選択される、実施形態３５に記載の核酸。
【０９８９】
３７．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも８つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、

Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、及びＦ３Ｌ遺伝子からなる群から選択される、実施形態３６に記載の核酸。

【０９９０】

３８．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも９つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、及びＦ３Ｌ遺伝子からなる群から選択される、実施形態３７に記載の核酸。

【０９９１】

３９．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも１０個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、及びＦ３Ｌ遺伝子からなる群から選択される、実施形態３８に記載の核酸。

【０９９２】

４０．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも１１個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、及びＦ３Ｌ遺伝子からなる群から選択される、実施形態３９に記載の核酸。

【０９９３】

４１．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも１２個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、及びＦ３Ｌ遺伝子からなる群から選択される、実施形態４０に記載の核酸。

【０９９４】

４２．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも１３個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、及びＦ３Ｌ遺伝子からなる群から選択される、実施形態４１に記載の核酸。

【０９９５】

４３．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも１４個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、及びＦ３Ｌ遺伝子からなる群から選択される、実施形態４２に記載の核酸。

【０９９６】

４４．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも１５個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、及びＦ３Ｌ遺伝子からなる群から選択される、実施形態４３に記載の核酸。

【０９９７】

４５．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、及びＦ３Ｌ遺伝子の各々の欠失を含む、実施形態４４に記載の核酸。

【０９９８】

４６．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、宿主相互作用に関与するタンパク質をコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、実施形態１～４５のいずれか１つに記載の組換えオルソポックスウイルスゲノムを含む核酸。

【０９９９】

４７．前記タンパク質が、細胞外マトリックスへのカルシウム非依存性接着に影響を及ぼす、実施形態４６に記載の核酸。

【１０００】

４８．前記タンパク質が、ＮＦ－κＢ阻害剤である、実施形態４６に記載の核酸。

【１００１】
４９．前記タンパク質が、Ｃ２Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、及びＫ７Ｒ遺伝子からなる群から選択される遺伝子によってコードされる、実施形態４８に記載の核酸。
【１００２】
５０．前記タンパク質が、アポトーシス阻害剤である、実施形態４６に記載の核酸。
【１００３】
５１．前記アポトーシス阻害剤が、カスパーゼ－９阻害剤である、実施形態４７に記載の核酸。
【１００４】
５２．前記カスパーゼ－９阻害剤が、前記Ｆ１Ｌ遺伝子によってコードされる、実施形態５１に記載の核酸。
【１００５】
５３．前記アポトーシス阻害剤が、ＢＣＬ－２様タンパク質である、実施形態５０に記載の核酸。
【１００６】
５４．前記ＢＣＬ－２様タンパク質が、Ｎ１Ｌによってコードされる、実施形態５３に記載の核酸。
【１００７】
５５．前記タンパク質が、インターフェロン制御性因子３（ＩＲＦ３）阻害剤である、実施形態４６に記載の核酸。
【１００８】
５６．前記ＩＲＦ３阻害剤が、Ｎ２ＬまたはＫ７Ｒによってコードされる、実施形態５５に記載の核酸。
【１００９】
５７．前記タンパク質が、セリンプロテアーゼ阻害剤である、実施形態４６に記載の核酸。
【１０１０】
５８．前記タンパク質が、細胞融合を防止する、実施形態４６に記載の核酸。
【１０１１】
５９．前記タンパク質が、Ｋ２Ｌによってコードされる、実施形態５８に記載の核酸。
【１０１２】
６０．前記タンパク質が、ＲＮＡ活性化タンパク質キナーゼ（ＰＫＲ）阻害剤である、実施形態４６に記載の核酸。
【１０１３】
６１．前記タンパク質が、Ｋ１ＬまたはＫ３Ｌによってコードされる、実施形態６０に記載の核酸。
【１０１４】
６２．前記タンパク質が、病原性因子である、実施形態４６に記載の核酸。
【１０１５】
６３．前記タンパク質が、Ｆ３Ｌによってコードされる、実施形態６３に記載の核酸。
【１０１６】
６４．前記タンパク質が、ＩＬ－１－ベータ阻害剤である、実施形態４６に記載の核酸。
【１０１７】
６５．前記タンパク質が、Ｂ１６Ｒによってコードされる、実施形態６４に記載の核酸。
【１０１８】
６６．前記タンパク質が、分泌型ＩＦＮα隔離剤である、実施形態４６に記載の核酸。
【１０１９】
６７．前記タンパク質が、Ｂ１９Ｒによってコードされる、実施形態６７に記載の核酸。
【１０２０】
６８．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、ＤＮＡ複製に関与するタンパク質を

コードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、実施形態１～６７のいずれか１つに記載の組換えオルソポックスウイルスゲノムを含む核酸。
【１０２１】
６９．前記タンパク質が、ＤＮＡ修飾ヌクレアーゼである、実施形態６８に記載の核酸。
【１０２２】
７０．前記タンパク質が、Ｋ４Ｌによってコードされる、実施形態６９に記載の核酸。
【１０２３】
７１．前記タンパク質が、デオキシウリジントリホスファターゼ（ｄＵＴＰａｓｅ）である、実施形態７０に記載の核酸。
【１０２４】
７２．前記ｄＵＴＰａｓｅが、Ｆ２Ｌによってコードされる、実施形態７１に記載の核酸。
【１０２５】
７３．少なくとも１つの欠失遺伝子のヌクレオチド配列全体が欠失する、実施形態１～７２のいずれか１つに記載の核酸。
【１０２６】
７４．少なくとも１つの欠失遺伝子が、部分的にのみ欠失しており、前記部分的欠失が、宿主細胞への導入時に前記部分的に欠失した遺伝子を機能しないようにするのに十分である、実施形態１～７２のいずれか１つに記載の核酸。
【１０２７】
７５．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、逆位末端配列（ＩＴＲ）の少なくとも２つのコピーを含む、実施形態１～７４のいずれか１つに記載の核酸。
【１０２８】
７６．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、ＩＴＲの任意のコピーを欠く、実施形態１～７４のいずれか１つに記載の核酸。
【１０２９】
７７．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、Ｂ２１Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２２Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２３Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２４Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２５Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２６Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２７Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２８Ｒ－ＩＴＲ、及びＢ２９Ｒ－ＩＴＲからなる群から選択されるＩＴＲの少なくとも１つのコピーにおける欠失を含む、実施形態１～７４のいずれか１つに記載の核酸。
【１０３０】
７８．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、ＩＴＲのＢ２１Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２２Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２３Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２４Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２５Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２６Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２７Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２８Ｒ－ＩＴＲ、及びＢ２９Ｒ－ＩＴＲのコピーの少なくとも全てにおける欠失を含む、実施形態１～７４のいずれか１つに記載の核酸。
【１０３１】
７９．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、実施形態１～７８のいずれか１つに記載の核酸。
【１０３２】
８０．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、無傷Ｂ８Ｒ遺伝子を含む、実施形態１～７８のいずれか１つに記載の核酸。
【１０３３】
８１．組換えオルソポックスウイルスゲノムを含む核酸であって、前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、
（ｉ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｂ２０Ｒ、及びＢ８Ｒ遺伝子の各々の欠失と、
（ｉｉ）ＩＴＲのＢ２１Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２２Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２３Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２４Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２５Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２６Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２７Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２８Ｒ－ＩＴＲ、

及びＢ２９Ｒ－ＩＴＲの各コピーにおける欠失と、を含む、前記核酸。
【１０３４】
８２．組換えオルソポックスウイルスゲノムを含む核酸であって、前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、
（ｉ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子の各々の欠失と、
（ｉｉ）ＩＴＲのＢ２１Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２２Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２３Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２４Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２５Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２６Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２７Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２８Ｒ－ＩＴＲ、及びＢ２９Ｒ－ＩＴＲの各コピーにおける欠失と、を含み、
前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、無傷Ｂ８Ｒ遺伝子を含む、前記核酸。
【１０３５】
８３．免疫チェックポイント阻害剤をコードする導入遺伝子、インターロイキン（ＩＬ）をコードする導入遺伝子、及びサイトカインをコードする導入遺伝子からなる群から選択される少なくとも１つの導入遺伝子をさらに含む、実施形態１～８２のいずれか１つに記載の核酸。
【１０３６】
８４．前記核酸が、免疫チェックポイント阻害剤をコードする導入遺伝子、インターロイキン（ＩＬ）をコードする導入遺伝子、及びサイトカインをコードする導入遺伝子からなる群から選択される少なくとも２つの導入遺伝子を含む、実施形態８３に記載の核酸。
【１０３７】
８５．前記核酸が、免疫チェックポイント阻害剤をコードする導入遺伝子、インターロイキン（ＩＬ）をコードする導入遺伝子、及びサイトカインをコードする導入遺伝子を含む、実施形態８４に記載の核酸。
【１０３８】
８６．前記核酸が、免疫チェックポイント阻害剤をコードする導入遺伝子を含む、実施形態８３または８４のいずれか１つに記載の核酸。
【１０３９】
８７．前記免疫チェックポイント阻害剤が、ＯＸ４０リガンド、ＩＣＯＳリガンド、抗ＣＤ４７抗体またはその抗原結合断片、抗ＣＤ４０／ＣＤ４０Ｌ抗体またはその抗原結合断片、抗Ｌａｇ３抗体またはその抗原結合断片、抗ＣＴＬＡ－４抗体またはその抗原結合断片、抗ＰＤ－Ｌ１抗体またはその抗原結合断片、抗ＰＤ１抗体またはその抗原結合断片、及び抗Ｔｉｍ－３抗体またはその抗原結合断片からなる群から選択される、実施形態８５または８６に記載の核酸。
【１０４０】
８８．前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＰＤ－Ｌ１抗体もしくはその抗原結合断片、または抗ＣＴＬＡ－４抗体もしくはその抗原結合断片である、実施形態８７に記載の核酸。
【１０４１】
８９．前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＰＤ１抗体またはその抗原結合断片である、実施形態８８に記載の核酸。
【１０４２】
９０．前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＣＴＬＡ－４抗体またはその抗原結合断片である、実施形態８８に記載の核酸。
【１０４３】
９１．前記核酸が、インターロイキン（ＩＬ）をコードする導入遺伝子を含む、実施形態８３または８４に記載の核酸。
【１０４４】
９２．前記インターロイキンが、ＩＬ－１アルファ、ＩＬ－１ベータ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－７、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２　ｐ３５、ＩＬ－１２　ｐ４０、ＩＬ－１２　ｐ

７０、ＩＬ－１５、ＩＬ－１８、ＩＬ－２１、及びＩＬ－２３からなる群から選択される、実施形態８５または９１に記載の核酸。

【１０４５】

９３．前記インターロイキンが、ＩＬ－１２　ｐ３５、ＩＬ－１２　ｐ４０、及びＩＬ－１２　ｐ７０からなる群から選択される、実施形態９２に記載の核酸。

【１０４６】

９４．前記インターロイキンが、膜結合である、実施形態９３に記載の核酸。

【１０４７】

９５．前記インターロイキンが、膜結合ＩＬ－１２　ｐ７０である、実施形態９４に記載の核酸。

【１０４８】

９６．前記核酸が、サイトカインをコードする導入遺伝子を含む、実施形態８３または８４に記載の核酸。

【１０４９】

９７．前記サイトカインが、インターフェロン（ＩＦＮ）である、実施形態９６に記載の核酸。

【１０５０】

９８．前記インターフェロンが、ＩＦＮ－アルファ、ＩＦＮ－ベータ、ＩＦＮ－デルタ、ＩＦＮ－イプシロン、ＩＦＮ－タウ、ＩＦＮ－オメガ、ＩＦＮ－ゼータ、及びＩＦＮ－ガンマからなる群から選択される、実施形態９７に記載の核酸。

【１０５１】

９９．前記サイトカインが、ＴＮＦスーパーファミリーメンバータンパク質である、実施形態９６に記載の核酸。

【１０５２】

１００．前記ＴＮＦスーパーファミリーメンバータンパク質が、ＴＲＡＩＬ、Ｆａｓリガンド、ＬＩＧＨＴ（ＴＮＦＳＦ－１４）、ＴＮＦ－アルファ、及び４－１ＢＢリガンドからなる群から選択される、実施形態９９に記載の核酸。

【１０５３】

１０１．前記サイトカインが、ＧＭ－ＣＳＦ、Ｆｌｔ３リガンド、ＣＤ４０リガンド、ＴＧＦ－ベータ、ＶＥＧＦ－Ｒ２、及びｃ－ｋｉｔからなる群から選択される、実施形態９６に記載の核酸。

【１０５４】

１０２．前記サイトカインが、Ｆｌｔ３リガンドである、実施形態１０１に記載の核酸。

【１０５５】

１０３．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムは、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失を含み、少なくとも１つの導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失に挿入される、実施形態８３～１０２に記載の核酸。

【１０５６】

１０４．少なくとも２つの導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失に挿入される、実施形態１０３に記載の核酸。

【１０５７】

１０５．少なくとも３つの導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失に挿入される、実施形態１０４に記載の核酸。

【１０５８】

１０６．少なくとも１つの導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子の欠失ではない遺伝子座に挿入される、実施形態１０３～１０５のいずれか１つに記載の核酸。

【１０５９】

１０７．前記遺伝子座が、前記オルソポックスウイルスゲノムの５’末端における欠失の境界にある、実施形態１０６に記載の核酸。

【１０６０】

１０８．前記遺伝子座が、前記オルソポックスウイルスゲノムの３’末端における欠失の境界にある、実施形態１０６に記載の核酸。
【１０６１】
１０９．組換えオルソポックスウイルスゲノムを含む核酸であって、前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、
（ｉ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｂ２０Ｒ、及びＢ８Ｒ遺伝子の各々の欠失と、
（ｉｉ）ＩＴＲのＢ２１Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２２Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２３Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２４Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２５Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２６Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２７Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２８Ｒ－ＩＴＲ、及びＢ２９Ｒ－ＩＴＲの各コピーにおける欠失と、
（ｉｉｉ）前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失に挿入されたＩＬ－１２－ＴＭ導入遺伝子と、
（ｉｖ）前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失に挿入されたＦｌｔ３リガンド導入遺伝子と、
（ｖ）
（ａ）一本鎖抗ＣＴＬＡ－４抗体もしくはその抗原結合断片をコードする導入遺伝子、または
（ｂ）（ｉ）抗ＣＴＬＡ－４抗体もしくはその抗原結合断片の重鎖をコードする導入遺伝子、及び
（ｉｉ）抗ＣＴＬＡ－４抗体もしくはその抗原結合断片の軽鎖をコードする導入遺伝子のいずれかと、を含み、
パート（ｖ）における導入遺伝子（複数可）が、前記組換えオルソポックスウイルスゲノムに存在する５ｐ欠失の境界内に挿入され、
前記抗ＣＴＬＡ－４抗体またはその抗原結合断片が、ＣＴＬＡ－４と結合することが可能である、前記核酸。
【１０６２】
１１０．前記オルソポックスウイルスゲノムが、配列番号２１０の配列に由来し、
（ａ）前記由来配列が、Ｂ８Ｒ遺伝子の欠失、ならびに前記ＩＬ－１２－ＴＭ導入遺伝子、前記Ｆｌｔ３リガンド導入遺伝子、及び前記一本鎖または二本鎖抗ＣＴＬＡ－４抗体をコードする導入遺伝子（複数可）を含み、
（ｂ）前記ＩＬ－１２－ＴＭ導入遺伝子が、配列番号２１２のアミノ酸配列を含むタンパク質をコードし、
（ｃ）前記Ｆｌｔ３リガンド導入遺伝子が、配列番号２１３のアミノ酸配列を含むタンパク質をコードし、
（ｄ）前記抗ＣＴＬＡ－４抗体が、配列番号２１１のアミノ酸配列を含む、実施形態１０９に記載の核酸。
【１０６３】
１１１．実施形態１～１１０のいずれか１つに記載の組換えオルソポックスウイルスゲノムを含む核酸を含む、ウイルス。
【１０６４】
１１２．
ａ）前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される少なくとも２つの遺伝子の欠失を含むか、
ｂ）前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される少なくとも１つの遺伝子の欠失を含むか、または
Ｃ）前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ

１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、及びＦ３Ｌ遺伝子からなる群から選択される少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、実施形態１１１に記載のウイルス。

【１０６５】

１１３．前記ウイルスが、ワクシニアウイルスに由来する、実施形態１１１または１１２に記載のウイルス。

【１０６６】

１１４．前記ワクシニアウイルスが、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ、Ｗｅｓｔｅｒｎ Ｒｅｓｅｒｖｅ、Ｗｙｅｔｈ、Ｌｉｓｔｅｒ、ＥＭ６３、ＡＣＡＭ２０００、ＬＣ１６ｍ８、ＣＶ－１、修飾ワクシニアアンカラ（ＭＶＡ）、Ｄａｉｒｅｎ Ｉ、ＧＬＶ－１ｈ６８、ＩＨＤ－Ｊ、Ｌ－ＩＶＰ、ＬＣ１６ｍＯ、Ｔａｓｈｋｅｎｔ、Ｔｉａｎ Ｔａｎ、及びＷＡＵ８６／８８－１からなる群から選択される株に由来する、実施形態１１３に記載のウイルス。

【１０６７】

１１５．前記ワクシニアウイルスが、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ、Ｗｅｓｔｅｒｎ Ｒｅｓｅｒｖｅ、Ｔｉａｎ Ｔａｎ、Ｗｙｅｔｈ、及びＬｉｓｔｅｒからなる群から選択される株に由来する、実施形態１１４に記載のウイルス。

【１０６８】

１１６．前記ワクシニアウイルスが、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ株ワクシニアウイルスに由来する、実施形態１１５に記載のウイルス。

【１０６９】

１１７．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、チミジンキナーゼ（ＴＫ）遺伝子をさらに含む、実施形態１１１～１１６のいずれか１つに記載のウイルス。

【１０７０】

１１８．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、リボヌクレオチドレダクターゼ遺伝子をさらに含む、実施形態１１１～１１７のいずれか１つに記載のウイルス。

【１０７１】

１１９．哺乳動物細胞の集団を前記ウイルスと接触させると、前記欠失を含まないウイルスの形態と接触した同じ型の哺乳動物細胞の集団と比較して、哺乳動物細胞の集団が、増加したシンシチウム形成を示す、実施形態１１１～１１８のいずれか１つに記載のウイルス。

【１０７２】

１２０．哺乳動物細胞の集団を前記ウイルスと接触させると、前記欠失を含まないウイルスの形態と接触した同じ型の哺乳動物細胞の集団と比較して、哺乳動物細胞の集団が、ウイルスの増加した拡散を示す、実施形態１１１～１１９のいずれか１つに記載のウイルス。

【１０７３】

１２１．前記ウイルスが、前記欠失を含まないウイルスの形態と比較して、哺乳類細胞集団に増加した細胞傷害性効果を発揮する、実施形態１１１～１２０のいずれか１つに記載のウイルス。

【１０７４】

１２２．前記哺乳類細胞が、ヒト細胞である、実施形態１１９～１２１のいずれか１つに記載のウイルス。

【１０７５】

１２３．前記ヒト細胞が、がん細胞である、実施形態１２２に記載のウイルス。

【１０７６】

１２４．前記哺乳動物細胞が、Ｕ２ＯＳ、２９３、２９３Ｔ、Ｖｅｒｏ、ＨｅＬａ、Ａ５４９、ＢＨＫ、ＢＳＣ４０、ＣＨＯ、ＯＶＣＡＲ－８、７８６－０、ＮＣＩ－Ｈ２３、Ｕ２５１、ＳＦ－２９５、Ｔ－４７Ｄ、ＳＫＭＥＬ２、ＢＴ－５４９、ＳＫ－ＭＥＬ－２８、ＭＤＡ－ＭＢ－２３１、ＳＫ－ＯＶ－３、ＭＣＦ７、Ｍ１４、ＳＦ－２６８、ＣＡＫＩ

－１、ＨＰＡＶ、ＯＶＣＡＲ－４、ＨＣＴ１５、Ｋ－５６２、及びＨＣＴ－１１６からなる群から選択される細胞株由来である、実施形態１１９～１２１のいずれか１つに記載のウイルス。

【１０７７】

１２５．前記核酸または前記ウイルスが、腫瘍関連抗原をコードする導入遺伝子をさらに含む、実施形態１～１１０のいずれか１つに記載の核酸または実施形態１１１～１２４のいずれか１つに記載のウイルス。

【１０７８】

１２６．前記腫瘍関連抗原が、表３～３０のいずれか１つに列挙される腫瘍関連抗原である、実施形態１２５に記載の核酸またはウイルス。

【１０７９】

１２７．前記腫瘍関連抗原が、ＣＤ１９、ＣＤ３３、ＥｐＣＡＭ、ＣＥＡ、ＰＳＭＡ、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、ＣＤ１３３、ＥＧＦＲ、ＣＤＨ１９、ＥＮＰＰ３、ＤＬＬ３、ＭＳＬＮ、ＲＯＲ１、ＨＥＲ２、ＨＬＡＡ２、ＥｐＨＡ２、ＥｐＨＡ３、ＭＣＳＰ、ＣＳＰＧ４、ＮＧ２、ＲＯＮ、ＦＬＴ３、ＢＣＭＡ、ＣＤ２０、ＦＡＰα、ＦＲα、ＣＡ－９、ＰＤＧＦＲα、ＰＤＧＦＲβ、ＦＳＰ１、Ｓ１００Ａ４、ＡＤＡＭ１２ｍ、ＲＥＴ、ＭＥＴ、ＦＧＦＲ、ＩＮＳＲ、及びＮＴＲＫからなる群から選択される腫瘍関連抗原である、実施形態１２６に記載の核酸またはウイルス。

【１０８０】

１２８．前記腫瘍関連抗原が、ＭＡＧＥ－Ａ３またはその１つ以上の断片を含む、実施形態１２５に記載の核酸またはウイルス。

【１０８１】

１２９．前記腫瘍関連抗原が、ＮＹ－ＥＳＯ－１またはその１つ以上の断片を含む、実施形態１２５に記載の核酸またはウイルス。

【１０８２】

１３０．前記腫瘍関連抗原が、１つ以上のヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）タンパク質またはその断片を含む、実施形態１２５に記載の核酸またはウイルス。

【１０８３】

１３１．前記ＨＰＶタンパク質またはその断片が、（ｉ）ＨＰＶ１６のＥ６及びＥ７タンパク質またはその断片、ならびに（ｉｉ）ＨＰＶ１８のＥ６及びＥ７タンパク質またはその断片のうちの１つ以上を含む、実施形態１２５に記載の核酸またはウイルス。

【１０８４】

１３２．前記ＨＰＶタンパク質または断片の配列は、国際特許公開第ＷＯ／２０１４／１２７４７８号に開示され、その内容が参照により本明細書に組み込まれる、実施形態１３１に記載の核酸またはウイルス。

【１０８５】

１３３．前記腫瘍関連抗原が、ブラキュリまたはその１つ以上の断片を含む、実施形態１２５に記載の核酸またはウイルス。

【１０８６】

１３４．前記腫瘍関連抗原が、前立腺酸性ホスファターゼまたはその１つ以上の断片を含む、実施形態１２５に記載の核酸またはウイルス。

【１０８７】

１３５．実施形態１～１１０のいずれか１つに記載の核酸または実施形態１１１～１２４のいずれか１つに記載のウイルスを含む、パッケージング細胞株。

【１０８８】

１３６．哺乳類患者においてがんを治療する方法であって、治療有効量の実施形態１１１～１３４のいずれか１つに記載のウイルスを前記患者に投与することを含む、前記方法。

【１０８９】

１３７．前記哺乳動物患者が、ヒト患者である、実施形態１３６に記載の方法。

【１０９０】

１３８．前記ウイルスが、プライム：ブースト治療において刺激として使用される、実施形態１３６または１３７に記載の方法。
【１０９１】
１３９．前記ウイルスが、プライム：ブースト治療における追加免疫として使用される、実施形態１３６または１３７に記載の方法。
【１０９２】
１４０．前記哺乳動物患者が、がんを有する、実施形態１３６～１３９のいずれか１つに記載の方法。
【１０９３】
１４１．前記がんが、白血病、リンパ腫、肝臓癌、骨癌、肺癌、脳癌、膀胱癌、胃腸癌、乳癌、心臓癌、子宮頸癌、子宮癌、頭頸部癌、胆嚢癌、喉頭癌、口唇及び口腔癌、眼癌、黒色腫、膵臓癌、前立腺癌、大腸癌、精巣癌、ならびに喉癌からなる群から選択される、実施形態１４０に記載の方法。
【１０９４】
１４２．前記がんが、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、副腎皮質癌、ＡＩＤＳ関連リンパ腫、原発性ＣＮＳリンパ腫、肛門癌、虫垂癌、星状細胞腫、異型奇形／ラブドイド腫瘍、基底細胞癌、胆管癌、肝外癌、ユーイング肉腫ファミリー、骨肉腫及び悪性線維性組織球腫、中枢神経系胚性腫瘍、中枢神経系胚細胞腫瘍、頭蓋咽頭腫、上衣腫、気管支腫瘍、バーキットリンパ腫、カルチノイド腫瘍、原発性リンパ腫、脊索腫、慢性骨髄増殖性腫瘍、結腸癌、肝外胆管癌、非浸潤性乳管癌（ＤＣＩＳ）、子宮内膜癌、上衣腫、食道癌、嗅神経芽細胞腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、卵管癌、骨の線維性組織球腫、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、精巣胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛性疾患、神経膠腫、小児脳幹神経膠腫、有毛細胞白血病、肝細胞癌、ランゲルハンス細胞組織球症、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、膵島細胞腫瘍、膵臓神経内分泌腫瘍、ウィルムス腫瘍及び他の小児腎臓腫瘍、ランゲルハンス細胞組織球症、小細胞肺癌、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、眼内黒色腫、メルケル細胞癌、中皮腫、転移性頸部扁平上皮癌、正中線管癌、多発性内分泌腺腫症候群、多発性骨髄腫／形質細胞新生物、骨髄異形成症候群、鼻腔及び副鼻腔癌、鼻咽頭癌、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、上皮性卵巣癌、胚細胞卵巣癌、低悪性度卵巣癌、膵臓神経内分泌腫瘍、乳頭腫症、傍神経節腫、副鼻腔及び鼻腔癌、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、褐色細胞腫、下垂体腫瘍、胸膜肺芽腫、原発性腹膜癌、直腸癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺癌、カポジ肉腫、横紋筋肉腫、セザリー症候群、小腸癌、軟部肉腫、喉癌、胸腺腫及び胸腺癌、甲状腺癌、腎盂及び尿管の移行上皮癌、尿道癌、子宮内膜癌、子宮肉腫、膣癌、外陰癌、ならびにワルデンストレームマクログロブリン血症からなる群から選択される、実施形態１４０に記載の方法。
【１０９５】
１４３．前記方法が、前記患者に免疫チェックポイント阻害剤を投与することをさらに含む、実施形態１３６～１４２のいずれか１つに記載の方法。
【１０９６】
１４４．前記免疫チェックポイント阻害剤が、ＯＸ４０リガンド、ＩＣＯＳリガンド、抗ＣＤ４７抗体またはその抗原結合断片、抗ＣＤ４０／ＣＤ４０Ｌ抗体またはその抗原結合断片、抗Ｌａｇ３抗体またはその抗原結合断片、抗ＣＴＬＡ－４抗体またはその抗原結合断片、抗ＰＤ－Ｌ１抗体またはその抗原結合断片、抗ＰＤ１抗体またはその抗原結合断片、及び抗Ｔｉｍ－３抗体またはその抗原結合断片からなる群から選択される、実施形態１４３に記載の方法。
【１０９７】
１４５．前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＰＤ１抗体もしくはその抗原結合断片、または抗ＣＴＬＡ－４抗体もしくはその抗原結合断片である、実施形態１４４に記載の方法。

【１０９８】
１４６．前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＰＤ１抗体またはその抗原結合断片である、実施形態１４５に記載の方法。
【１０９９】
１４７．前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＣＴＬＡ－４抗体またはその抗原結合断片である、実施形態１４５に記載の方法。
【１１００】
１４８．前記方法が、前記患者にインターロイキンを投与することをさらに含む、実施形態１３６～１４７のいずれか１つに記載の方法。
【１１０１】
１４９．前記インターロイキンが、ＩＬ－１アルファ、ＩＬ－１ベータ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－７、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２　ｐ３５、ＩＬ－１２　ｐ４０、ＩＬ－１２　ｐ７０、ＩＬ－１５、ＩＬ－１８、ＩＬ－２１、及びＩＬ－２３からなる群から選択される、実施形態１４８に記載の方法。
【１１０２】
１５０．前記インターロイキンが、ＩＬ－１２　ｐ３５、ＩＬ－１２　ｐ４０、及びＩＬ－１２　ｐ７０からなる群から選択される、実施形態１４９に記載の方法。
【１１０３】
１５１．前記インターロイキンが、膜結合である、実施形態１４９または１５０に記載の方法。
【１１０４】
１５２．前記方法が、前記患者にインターフェロンを投与することをさらに含む、実施形態１３６～１５１のいずれか１つに記載の方法。
【１１０５】
１５３．前記インターフェロンが、
ＩＦＮ－アルファ、ＩＦＮ－ベータ、ＩＦＮ－デルタ、ＩＦＮ－イプシロン、ＩＦＮ－タウ、ＩＦＮ－オメガ、ＩＦＮ－ゼータ、及びＩＦＮ－ガンマからなる群から選択される、実施形態１５２に記載の方法。
【１１０６】
１５４．前記方法が、前記患者にサイトカインを投与することをさらに含む、実施形態１３６～１５３のいずれか１つに記載の方法。
【１１０７】
１５５．前記サイトカインが、ＴＮＦスーパーファミリーメンバータンパク質である、実施形態１５４に記載の方法。
【１１０８】
１５６．前記ＴＮＦスーパーファミリーメンバータンパク質が、ＴＲＡＩＬ、Ｆａｓリガンド、ＬＩＧＨＴ（ＴＮＦＳＦ－１４）、ＴＮＦ－アルファ、及び４－１ＢＢリガンドからなる群から選択される、実施形態１５５に記載の方法。
【１１０９】
１５７．前記サイトカインが、ＧＭ－ＣＳＦ、Ｆｌｔ３リガンド、ＣＤ４０リガンド、ＴＧＦ－ベータ、ＶＥＧＦ－Ｒ２、及びｃＫｉｔからなる群から選択される、実施形態１５４に記載の方法。
【１１１０】
１５８．前記サイトカインが、Ｆｌｔ３リガンドである、実施形態１５７に記載の方法。
【１１１１】
１５９．キットであって、実施形態１～１１０のいずれか１つに記載の核酸または実施形態１１１～１３４のいずれか１つに記載のウイルスと、宿主細胞において前記核酸または前記ウイルスを発現するように前記キットの使用者に指示する添付文書と、を含む、前記キット。
【１１１２】

１６０．キットであって、実施形態１１１～１３４のいずれか１つに記載のウイルスと、がんを有する哺乳動物患者に治療有効量の前記ウイルスを投与し、それによって前記がんを治療するように使用者に指示する添付文書と、を含む、前記キット。
【１１１３】
１６１．前記哺乳動物患者が、ヒト患者である、実施形態１６０に記載のキット。
【１１１４】
１６２．前記インターロイキンが、膜結合ＩＬ－１２　ｐ３５である、実施形態９４に記載の核酸。
【１１１５】
５．７．３．セット３
１．組換えオルソポックスウイルスゲノムを含む核酸であって、前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される少なくとも２つの遺伝子の欠失を含む、前記核酸。
【１１１６】
２．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも３つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される、実施形態１に記載の核酸。
【１１１７】
３．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも４つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される、実施形態２に記載の核酸。
【１１１８】
４．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも５つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される、実施形態３に記載の核酸。
【１１１９】
５．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも６つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される、実施形態４に記載の核酸。
【１１２０】
６．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも７つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される、実施形態５に記載の核酸。
【１１２１】
７．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも８つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択さ

れる、実施形態６に記載の核酸。
【１１２２】
８．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも９つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される、実施形態７に記載の核酸。
【１１２３】
９．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも１０個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される、実施形態８に記載の核酸。
【１１２４】
１０．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも１１個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される、実施形態９に記載の核酸。
【１１２５】
１１．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも１２個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される、実施形態１０に記載の核酸。
【１１２６】
１２．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも１３個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される、実施形態１１に記載の核酸。
【１１２７】
１３．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも１４個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される、実施形態１２に記載の核酸。
【１１２８】
１４．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも１５個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される、実施形態１３に記載の核酸。
【１１２９】
１５．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも１６個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される、実施形態１４に記載の核酸。
【１１３０】

１６．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも１７個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される、実施形態１５に記載の核酸。

【１１３１】

１７．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも１８個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される、実施形態１６に記載の核酸。

【１１３２】

１８．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも１９個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される、実施形態１７に記載の核酸。

【１１３３】

１９．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも２０個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される、実施形態１８に記載の核酸。

【１１３４】

２０．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも２１個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される、実施形態１９に記載の核酸。

【１１３５】

２１．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも２２個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される、実施形態２０に記載の核酸。

【１１３６】

２２．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子の各々の欠失を含む、実施形態２１に記載の核酸。

【１１３７】

２３．組換えオルソポックスウイルスゲノムを含む核酸であって、前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、前記核酸。

【１１３８】

２４．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも２つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される、実施形態２３に記載の核酸。

【１１３９】

２５．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも３つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される、実施形態２４に記載の核酸。

【１１４０】

２６．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも４つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される、実施形態２５に記載の核酸。

【１１４１】

２７．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも５つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される、実施形態２６に記載の核酸。

【１１４２】

２８．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも６つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される、実施形態２７に記載の核酸。

【１１４３】

２９．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子の各々の欠失を含む、実施形態２８に記載の核酸。

【１１４４】

３０．組換えオルソポックスウイルスゲノムを含む核酸であって、前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、及びＦ３Ｌ遺伝子からなる群から選択される少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、前記核酸。

【１１４５】

３１．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも２つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、及びＦ３Ｌ遺伝子からなる群から選択される、実施形態３０に記載の核酸。

【１１４６】

３２．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも３つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、及びＦ３Ｌ遺伝子からなる群から選択される、実施形態３１に記載の核酸。

【１１４７】

３３．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも４つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、及びＦ３Ｌ遺伝子からなる群から選択される、実施形態３２に記載の核酸。

【１１４８】

３４．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも５つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、及びＦ３Ｌ遺伝子からなる群から選択される、実施形態３３に記載の核酸。

【１１４９】

３５．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも６つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、及びＦ３Ｌ遺伝子からなる群から選択される、実施形態３４に記載の核酸。

【１１５０】

３６．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも７つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、及びＦ３Ｌ遺伝子からなる群から選択される、実施形態３５に記載の核酸。

【１１５１】

３７．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも８つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、及びＦ３Ｌ遺伝子からなる群から選択される、実施形態３６に記載の核酸。

【１１５２】

３８．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも９つの遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、及びＦ３Ｌ遺伝子からなる群から選択される、実施形態３７に記載の核酸。

【１１５３】

３９．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも１０個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、及びＦ３Ｌ遺伝子からなる群から選択される、実施形態３８に記載の核酸。

【１１５４】

４０．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも１１個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、及びＦ３Ｌ遺伝子からなる群から選択される、実施形態３９に記載の核酸。

【１１５５】

４１．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも１２個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、及びＦ３Ｌ遺伝子からなる群から選択される、実施形態４０に記載の核酸。

【１１５６】

４２．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも１３個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、及びＦ３Ｌ遺伝子からなる群から選択される、実施形態４１に記載の核酸。

【１１５７】

４３．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも１４個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、及びＦ３Ｌ遺伝子からなる群から選択される、実施形態４２に記載の核酸。

【１１５８】

４４．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、少なくとも１５個の遺伝子の欠失を含み、各遺伝子が、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、及びＦ３Ｌ遺伝子からなる群から選択される、実施形態４３に記載の核酸。

【１１５９】

４５．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、及びＦ３Ｌ遺伝子の各々の欠失を含む、実施形態４４に記載の核酸。

【１１６０】

４６．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、宿主相互作用に関与するタンパク質

をコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、実施形態１～４５のいずれか１つに記載の組換えオルソポックスウイルスゲノムを含む核酸。

【１１６１】

４７．前記タンパク質が、細胞外マトリックスへのカルシウム非依存性接着に影響を及ぼす、実施形態４６に記載の核酸。

【１１６２】

４８．前記タンパク質が、ＮＦ－κＢ阻害剤である、実施形態４６に記載の核酸。

【１１６３】

４９．前記タンパク質が、Ｃ２Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、及びＫ７Ｒ遺伝子からなる群から選択される遺伝子によってコードされる、実施形態４８に記載の核酸。

【１１６４】

５０．前記タンパク質が、アポトーシス阻害剤である、実施形態４６に記載の核酸。

【１１６５】

５１．前記アポトーシス阻害剤が、カスパーゼ－９阻害剤である、実施形態４７に記載の核酸。

【１１６６】

５２．前記カスパーゼ－９阻害剤が、Ｆ１Ｌ遺伝子によってコードされる、実施形態５１に記載の核酸。

【１１６７】

５３．前記アポトーシス阻害剤が、ＢＣＬ－２様タンパク質である、実施形態５０に記載の核酸。

【１１６８】

５４．前記ＢＣＬ－２様タンパク質が、Ｎ１Ｌによってコードされる、実施形態５３に記載の核酸。

【１１６９】

５５．前記タンパク質が、インターフェロン制御性因子３（ＩＲＦ３）阻害剤である、実施形態４６に記載の核酸。

【１１７０】

５６．前記ＩＲＦ３阻害剤が、Ｎ２ＬまたはＫ７Ｒによってコードされる、実施形態５５に記載の核酸。

【１１７１】

５７．前記タンパク質が、セリンプロテアーゼ阻害剤である、実施形態４６に記載の核酸。

【１１７２】

５８．前記タンパク質が、細胞融合を防止する、実施形態４６に記載の核酸。

【１１７３】

５９．前記タンパク質が、Ｋ２Ｌによってコードされる、実施形態５８に記載の核酸。

【１１７４】

６０．前記タンパク質が、ＲＮＡ活性化タンパク質キナーゼ（ＰＫＲ）阻害剤である、実施形態４６に記載の核酸。

【１１７５】

６１．前記タンパク質が、Ｋ１ＬまたはＫ３Ｌによってコードされる、実施形態６０に記載の核酸。

【１１７６】

６２．前記タンパク質が、病原性因子である、実施形態４６に記載の核酸。

【１１７７】

６３．前記タンパク質が、Ｆ３Ｌによってコードされる、実施形態６３に記載の核酸。

【１１７８】

６４．前記タンパク質が、ＩＬ－１－ベータ阻害剤である、実施形態４６に記載の核酸。

【１１７９】

６５．前記タンパク質が、Ｂ１６Ｒによってコードされる、実施形態６４に記載の核酸。
【１１８０】
６６．前記タンパク質が、分泌型ＩＦＮα隔離剤である、実施形態４６に記載の核酸。
【１１８１】
６７．前記タンパク質が、Ｂ１９Ｒによってコードされる、実施形態６７に記載の核酸。
【１１８２】
６８．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、ＤＮＡ複製に関与するタンパク質をコードする少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、実施形態１～６７のいずれか１つに記載の組換えオルソポックスウイルスゲノムを含む核酸。
【１１８３】
６９．前記タンパク質が、ＤＮＡ修飾ヌクレアーゼである、実施形態６８に記載の核酸。
【１１８４】
７０．前記タンパク質が、Ｋ４Ｌによってコードされる、実施形態６９に記載の核酸。
【１１８５】
７１．前記タンパク質が、デオキシウリジントリホスファターゼ（ｄＵＴＰａｓｅ）である、実施形態７０に記載の核酸。
【１１８６】
７２．前記ｄＵＴＰａｓｅが、Ｆ２Ｌによってコードされる、実施形態７１に記載の核酸。
【１１８７】
７３．少なくとも１つの欠失遺伝子のヌクレオチド配列全体が欠失する、実施形態１～７２のいずれか１つに記載の核酸。
【１１８８】
７４．少なくとも１つの欠失遺伝子が、部分的にのみ欠失しており、前記部分的欠失が、宿主細胞への導入時に前記部分的に欠失した遺伝子を機能しないようにするのに十分である、実施形態１～７２のいずれか１つに記載の核酸。
【１１８９】
７５．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、逆位末端配列（ＩＴＲ）の少なくとも２つのコピーを含む、実施形態１～７４のいずれか１つに記載の核酸。
【１１９０】
７６．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、ＩＴＲの任意のコピーを欠く、実施形態１～７４のいずれか１つに記載の核酸。
【１１９１】
７７．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、Ｂ２１Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２２Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２３Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２４Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２５Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２６Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２７Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２８Ｒ－ＩＴＲ、及びＢ２９Ｒ－ＩＴＲからなる群から選択されるＩＴＲの少なくとも１つのコピーにおける欠失を含む、実施形態１～７４のいずれか１つに記載の核酸。
【１１９２】
７８．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、ＩＴＲのＢ２１Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２２Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２３Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２４Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２５Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２６Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２７Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２８Ｒ－ＩＴＲ、及びＢ２９Ｒ－ＩＴＲのコピーの少なくとも全てにおける欠失を含む、実施形態１～７４のいずれか１つに記載の核酸。
【１１９３】
７９．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、実施形態１～７８のいずれか１つに記載の核酸。
【１１９４】
８０．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、無傷Ｂ８Ｒ遺伝子を含む、実施形態１～７８のいずれか１つに記載の核酸。
【１１９５】

８１．組換えオルソポックスウイルスゲノムを含む核酸であって、前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、
（ｉ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｂ２０Ｒ、及びＢ８Ｒ遺伝子の各々の欠失と、
（ｉｉ）ＩＴＲのＢ２１Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２２Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２３Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２４Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２５Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２６Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２７Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２８Ｒ－ＩＴＲ、及びＢ２９Ｒ－ＩＴＲの各コピーにおける欠失と、を含む、前記核酸。

【１１９６】

８２．組換えオルソポックスウイルスゲノムを含む核酸であって、前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、
（ｉ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子の各々の欠失と、
（ｉｉ）ＩＴＲのＢ２１Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２２Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２３Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２４Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２５Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２６Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２７Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２８Ｒ－ＩＴＲ、及びＢ２９Ｒ－ＩＴＲの各コピーにおける欠失と、を含み、
前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、無傷Ｂ８Ｒ遺伝子を含む、前記核酸。

【１１９７】

８３．免疫チェックポイント阻害剤をコードする導入遺伝子、インターロイキン（ＩＬ）をコードする導入遺伝子、及びサイトカインをコードする導入遺伝子からなる群から選択される少なくとも１つの導入遺伝子をさらに含む、実施形態１～８２のいずれか１つに記載の核酸。

【１１９８】

８４．前記核酸が、免疫チェックポイント阻害剤をコードする導入遺伝子、インターロイキン（ＩＬ）をコードする導入遺伝子、及びサイトカインをコードする導入遺伝子からなる群から選択される少なくとも２つの導入遺伝子を含む、実施形態８３に記載の核酸。

【１１９９】

８５．前記核酸が、免疫チェックポイント阻害剤をコードする導入遺伝子、インターロイキン（ＩＬ）をコードする導入遺伝子、及びサイトカインをコードする導入遺伝子を含む、実施形態８４に記載の核酸。

【１２００】

８６．前記核酸が、免疫チェックポイント阻害剤をコードする導入遺伝子を含む、実施形態８３または８４のいずれか１つに記載の核酸。

【１２０１】

８７．前記免疫チェックポイント阻害剤が、ＯＸ４０リガンド、ＩＣＯＳリガンド、抗ＣＤ４７抗体またはその抗原結合断片、抗ＣＤ４０／ＣＤ４０Ｌ抗体またはその抗原結合断片、抗Ｌａｇ３抗体またはその抗原結合断片、抗ＣＴＬＡ－４抗体またはその抗原結合断片、抗ＰＤ－Ｌ１抗体またはその抗原結合断片、抗ＰＤ１抗体またはその抗原結合断片、及び抗Ｔｉｍ－３抗体またはその抗原結合断片からなる群から選択される、実施形態８５または８６に記載の核酸。

【１２０２】

８８．前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＰＤ－Ｌ１抗体もしくはその抗原結合断片、または抗ＣＴＬＡ－４抗体もしくはその抗原結合断片である、実施形態８７に記載の核酸。

【１２０３】

８９．前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＰＤ１抗体またはその抗原結合断片である、実施形態８８に記載の核酸。

【１２０４】

９０．前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＣＴＬＡ－４抗体またはその抗原結合断片

である、実施形態８８に記載の核酸。
【１２０５】
９１．前記核酸が、インターロイキン（ＩＬ）をコードする導入遺伝子を含む、実施形態８３または８４に記載の核酸。
【１２０６】
９２．前記インターロイキンが、ＩＬ－１アルファ、ＩＬ－１ベータ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－７、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２　ｐ３５、ＩＬ－１２　ｐ４０、ＩＬ－１２　ｐ７０、ＩＬ－１５、ＩＬ－１８、ＩＬ－２１、及びＩＬ－２３からなる群から選択される、実施形態８５または９１に記載の核酸。
【１２０７】
９３．前記インターロイキンが、ＩＬ－１２　ｐ３５、ＩＬ－１２　ｐ４０、及びＩＬ－１２　ｐ７０からなる群から選択される、実施形態９２に記載の核酸。
【１２０８】
９４．前記インターロイキンが、膜結合である、実施形態９３に記載の核酸。
【１２０９】
９５．前記インターロイキンが、膜結合ＩＬ－１２　ｐ７０である、実施形態９４に記載の核酸。
【１２１０】
９６．前記核酸が、サイトカインをコードする導入遺伝子を含む、実施形態８３または８４に記載の核酸。
【１２１１】
９７．前記サイトカインが、インターフェロン（ＩＦＮ）である、実施形態９６に記載の核酸。
【１２１２】
９８．前記インターフェロンが、ＩＦＮ－アルファ、ＩＦＮ－ベータ、ＩＦＮ－デルタ、ＩＦＮ－イプシロン、ＩＦＮ－タウ、ＩＦＮ－オメガ、ＩＦＮ－ゼータ、及びＩＦＮ－ガンマからなる群から選択される、実施形態９７に記載の核酸。
【１２１３】
９９．前記サイトカインが、ＴＮＦスーパーファミリーメンバータンパク質である、実施形態９６に記載の核酸。
【１２１４】
１００．前記ＴＮＦスーパーファミリーメンバータンパク質が、ＴＲＡＩＬ、Ｆａｓリガンド、ＬＩＧＨＴ（ＴＮＦＳＦ－１４）、ＴＮＦ－アルファ、及び４－１ＢＢリガンドからなる群から選択される、実施形態９９に記載の核酸。
【１２１５】
１０１．前記サイトカインが、ＧＭ－ＣＳＦ、Ｆｌｔ３リガンド、ＣＤ４０リガンド、ＴＧＦ－ベータ、ＶＥＧＦ－Ｒ２、及びｃ－ｋｉｔからなる群から選択される、実施形態９６に記載の核酸。
【１２１６】
１０２．前記サイトカインが、Ｆｌｔ３リガンドである、実施形態１０１に記載の核酸。
【１２１７】
１０３．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムは、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失を含み、少なくとも１つの導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失に挿入される、実施形態８３～１０２に記載の核酸。
【１２１８】
１０４．少なくとも２つの導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失に挿入される、実施形態１０３に記載の核酸。
【１２１９】
１０５．少なくとも３つの導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失に挿入される、実施形態１０４に記載の核酸。

【１２２０】
１０６．少なくとも１つの導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子の欠失ではない遺伝子座に挿入される、実施形態１０３～１０５のいずれか１つに記載の核酸。
【１２２１】
１０７．前記遺伝子座が、前記オルソポックスウイルスゲノムの５’末端における欠失の境界にある、実施形態１０６に記載の核酸。
【１２２２】
１０８．前記遺伝子座が、前記オルソポックスウイルスゲノムの３’末端における欠失の境界にある、実施形態１０６に記載の核酸。
【１２２３】
１０９．組換えオルソポックスウイルスゲノムを含む核酸であって、前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、
（ｉ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、Ｂ２０Ｒ、及びＢ８Ｒ遺伝子の各々の欠失と、
（ｉｉ）ＩＴＲのＢ２１Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２２Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２３Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２４Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２５Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２６Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２７Ｒ－ＩＴＲ、Ｂ２８Ｒ－ＩＴＲ、及びＢ２９Ｒ－ＩＴＲの各コピーにおける欠失と、
（ｉｉｉ）前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失に挿入されたＩＬ－１２－ＴＭ導入遺伝子と、
（ｉｖ）前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失に挿入されたＦｌｔ３リガンド導入遺伝子と、
（ｖ）
（ａ）一本鎖抗ＣＴＬＡ－４抗体もしくはその抗原結合断片をコードする導入遺伝子、
または
（ｂ）（ｉ）抗ＣＴＬＡ－４抗体もしくはその抗原結合断片の重鎖をコードする導入遺伝子、及び
（ｉｉ）抗ＣＴＬＡ－４抗体もしくはその抗原結合断片の軽鎖をコードする導入遺伝子のいずれかと、を含み、
パート（ｖ）における導入遺伝子（複数可）が、前記組換えオルソポックスウイルスゲノムに存在する５ｐ欠失の境界内に挿入され、
前記抗ＣＴＬＡ－４抗体またはその抗原結合断片が、ＣＴＬＡ－４と結合することが可能である、前記核酸。
【１２２４】
１１０．前記オルソポックスウイルスゲノムが、配列番号２１０の配列に由来し、
（ａ）前記由来配列が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子の欠失、ならびに前記ＩＬ－１２－ＴＭ導入遺伝子、前記Ｆｌｔ３リガンド導入遺伝子、及び前記一本鎖または二本鎖抗ＣＴＬＡ－４抗体をコードする導入遺伝子（複数可）を含み、
（ｂ）前記ＩＬ－１２－ＴＭ導入遺伝子が、配列番号２１２のアミノ酸配列を含むタンパク質をコードし、
（ｃ）前記Ｆｌｔ３リガンド導入遺伝子が、配列番号２１３のアミノ酸配列を含むタンパク質をコードし、
（ｄ）前記抗ＣＴＬＡ－４抗体が、配列番号２１１のアミノ酸配列を含む、実施形態１０９に記載の核酸。
【１２２５】
１１１．実施形態１～１１０のいずれか１つに記載の組換えオルソポックスウイルスゲノムを含む核酸を含む、ウイルス。
【１２２６】
１１２．
ａ）前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ

１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される少なくとも２つの遺伝子の欠失を含むか、
ｂ）前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子からなる群から選択される少なくとも１つの遺伝子の欠失を含むか、または
Ｃ）前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、及びＦ３Ｌ遺伝子からなる群から選択される少なくとも１つの遺伝子の欠失を含む、実施形態１１１に記載のウイルス。

【１２２７】
１１３．前記ウイルスが、ワクシニアウイルスに由来する、実施形態１１１または１１２に記載のウイルス。

【１２２８】
１１４．前記ワクシニアウイルスが、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ、Ｗｅｓｔｅｒｎ　Ｒｅｓｅｒｖｅ、Ｗｙｅｔｈ、Ｌｉｓｔｅｒ、ＥＭ６３、ＡＣＡＭ２０００、ＬＣ１６ｍ８、ＣＶ－１、修飾ワクシニアアンカラ（ＭＶＡ）、Ｄａｉｒｅｎ　Ｉ、ＧＬＶ－１ｈ６８、ＩＨＤ－Ｊ、Ｌ－ＩＶＰ、ＬＣ１６ｍＯ、Ｔａｓｈｋｅｎｔ、Ｔｉａｎ　Ｔａｎ、及びＷＡＵ８６／８８－１からなる群から選択される株に由来する、実施形態１１３に記載のウイルス。

【１２２９】
１１５．前記ワクシニアウイルスが、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ、Ｗｅｓｔｅｒｎ　Ｒｅｓｅｒｖｅ、Ｔｉａｎ　Ｔａｎ、Ｗｙｅｔｈ、及びＬｉｓｔｅｒからなる群から選択される株に由来する、実施形態１１４に記載のウイルス。

【１２３０】
１１６．前記ワクシニアウイルスが、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ株ワクシニアウイルスに由来する、実施形態１１５に記載のウイルス。

【１２３１】
１１７．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、チミジンキナーゼ（ＴＫ）遺伝子をさらに含む、実施形態１１１～１１６のいずれか１つに記載のウイルス。

【１２３２】
１１８．前記組換えオルソポックスウイルスゲノムが、リボヌクレオチドレダクターゼ遺伝子をさらに含む、実施形態１１１～１１７のいずれか１つに記載のウイルス。

【１２３３】
１１９．哺乳動物細胞の集団を前記ウイルスと接触させると、前記欠失を含まないウイルスの形態と接触した同じ型の哺乳動物細胞の集団と比較して、哺乳動物細胞の集団が、増加したシンシチウム形成を示す、実施形態１１１～１１８のいずれか１つに記載のウイルス。

【１２３４】
１２０．哺乳動物細胞の集団を前記ウイルスと接触させると、前記欠失を含まないウイルスの形態と接触した同じ型の哺乳動物細胞の集団と比較して、哺乳動物細胞の集団が、ウイルスの増加した拡散を示す、実施形態１１１～１１９のいずれか１つに記載のウイルス。

【１２３５】
１２１．前記ウイルスが、前記欠失を含まないウイルスの形態と比較して、哺乳類細胞集団に増加した細胞傷害性効果を発揮する、実施形態１１１～１２０のいずれか１つに記載のウイルス。

【１２３６】
１２２．前記哺乳類細胞が、ヒト細胞である、実施形態１１９～１２１のいずれか１つに記載のウイルス。

【１２３７】
１２３．前記ヒト細胞が、がん細胞である、実施形態１２２に記載のウイルス。
【１２３８】
１２４．前記哺乳動物細胞が、Ｕ２ＯＳ、２９３、２９３Ｔ、Ｖｅｒｏ、ＨｅＬａ、Ａ５４９、ＢＨＫ、ＢＳＣ４０、ＣＨＯ、ＯＶＣＡＲ－８、７８６－０、ＮＣＩ－Ｈ２３、Ｕ２５１、ＳＦ－２９５、Ｔ－４７Ｄ、ＳＫＭＥＬ２、ＢＴ－５４９、ＳＫ－ＭＥＬ－２８、ＭＤＡ－ＭＢ－２３１、ＳＫ－ＯＶ－３、ＭＣＦ７、Ｍ１４、ＳＦ－２６８、ＣＡＫＩ－１、ＨＰＡＶ、ＯＶＣＡＲ－４、ＨＣＴ１５、Ｋ－５６２、及びＨＣＴ－１１６からなる群から選択される細胞株由来である、実施形態１１９～１２１のいずれか１つに記載のウイルス。
【１２３９】
１２５．前記核酸または前記ウイルスが、腫瘍関連抗原をコードする導入遺伝子をさらに含む、実施形態１～１１０のいずれか１つに記載の核酸または実施形態１１１～１２４のいずれか１つに記載のウイルス。
【１２４０】
１２６．前記腫瘍関連抗原が、表３～３０のいずれか１つに列挙される腫瘍関連抗原である、実施形態１２５に記載の核酸またはウイルス。
【１２４１】
１２７．前記腫瘍関連抗原が、ＣＤ１９、ＣＤ３３、ＥｐＣＡＭ、ＣＥＡ、ＰＳＭＡ、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、ＣＤ１３３、ＥＧＦＲ、ＣＤＨ１９、ＥＮＰＰ３、ＤＬＬ３、ＭＳＬＮ、ＲＯＲ１、ＨＥＲ２、ＨＬＡＡ２、ＥｐＨＡ２、ＥｐＨＡ３、ＭＣＳＰ、ＣＳＰＧ４、ＮＧ２、ＲＯＮ、ＦＬＴ３、ＢＣＭＡ、ＣＤ２０、ＦＡＰα、ＦＲα、ＣＡ－９、ＰＤＧＦＲα、ＰＤＧＦＲβ、ＦＳＰ１、Ｓ１００Ａ４、ＡＤＡＭ１２ｍ、ＲＥＴ、ＭＥＴ、ＦＧＦＲ、ＩＮＳＲ、及びＮＴＲＫからなる群から選択される腫瘍関連抗原である、実施形態１２６に記載の核酸またはウイルス。
【１２４２】
１２８．前記腫瘍関連抗原が、ＭＡＧＥ－Ａ３またはその１つ以上の断片を含む、実施形態１２５に記載の核酸またはウイルス。
【１２４３】
１２９．前記腫瘍関連抗原が、ＮＹ－ＥＳＯ－１またはその１つ以上の断片を含む、実施形態１２５に記載の核酸またはウイルス。
【１２４４】
１３０．前記腫瘍関連抗原が、１つ以上のヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）タンパク質またはその断片を含む、実施形態１２５に記載の核酸またはウイルス。
【１２４５】
１３１．前記ＨＰＶタンパク質またはその断片が、（ｉ）ＨＰＶ１６のＥ６及びＥ７タンパク質またはその断片、ならびに（ｉｉ）ＨＰＶ１８のＥ６及びＥ７タンパク質またはその断片のうちの１つ以上を含む、実施形態１２５に記載の核酸またはウイルス。
【１２４６】
１３２．前記ＨＰＶタンパク質または断片の配列は、国際特許公開第ＷＯ／２０１４／１２７４７８号に開示され、その内容が参照により本明細書に組み込まれる、実施形態１３１に記載の核酸またはウイルス。
【１２４７】
１３３．前記腫瘍関連抗原が、ブラキュリまたはその１つ以上の断片を含む、実施形態１２５に記載の核酸またはウイルス。
【１２４８】
１３４．前記腫瘍関連抗原が、前立腺酸性ホスファターゼまたはその１つ以上の断片を含む、実施形態１２５に記載の核酸またはウイルス。
【１２４９】
１３５．実施形態１～１１０のいずれか１つに記載の核酸または実施形態１１１～１２４

のいずれか１つに記載のウイルスを含む、パッケージング細胞株。
【１２５０】
１３６．哺乳類患者においてがんを治療する方法であって、治療有効量の実施形態１１１～１３４のいずれか１つに記載のウイルスを前記患者に投与することを含む、前記方法。
【１２５１】
１３７．前記哺乳動物患者が、ヒト患者である、実施形態１３６に記載の方法。
【１２５２】
１３８．前記ウイルスが、プライム：ブースト治療において刺激として使用される、実施形態１３６または１３７に記載の方法。
【１２５３】
１３９．前記ウイルスが、プライム：ブースト治療における追加免疫として使用される、実施形態１３６または１３７に記載の方法。
【１２５４】
１４０．前記哺乳動物患者が、がんを有する、実施形態１３６～１３９のいずれか１つに記載の方法。
【１２５５】
１４１．前記がんが、白血病、リンパ腫、肝臓癌、骨癌、肺癌、脳癌、膀胱癌、胃腸癌、乳癌、心臓癌、子宮頸癌、子宮癌、頭頸部癌、胆嚢癌、喉頭癌、口唇及び口腔癌、眼癌、黒色腫、膵臓癌、前立腺癌、大腸癌、精巣癌、ならびに喉癌からなる群から選択される、実施形態１４０に記載の方法。
【１２５６】
１４２．前記がんが、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、副腎皮質癌、ＡＩＤＳ関連リンパ腫、原発性ＣＮＳリンパ腫、肛門癌、虫垂癌、星状細胞腫、異型奇形／ラブドイド腫瘍、基底細胞癌、胆管癌、肝外癌、ユーイング肉腫ファミリー、骨肉腫及び悪性線維性組織球腫、中枢神経系胚性腫瘍、中枢神経系胚細胞腫瘍、頭蓋咽頭腫、上衣腫、気管支腫瘍、バーキットリンパ腫、カルチノイド腫瘍、原発性リンパ腫、脊索腫、慢性骨髄増殖性腫瘍、結腸癌、肝外胆管癌、非浸潤性乳管癌（ＤＣＩＳ）、子宮内膜癌、上衣腫、食道癌、嗅神経芽細胞腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、卵管癌、骨の線維性組織球腫、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、精巣胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛性疾患、神経膠腫、小児脳幹神経膠腫、有毛細胞白血病、肝細胞癌、ランゲルハンス細胞組織球症、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、膵島細胞腫瘍、膵臓神経内分泌腫瘍、ウィルムス腫瘍及び他の小児腎臓腫瘍、ランゲルハンス細胞組織球症、小細胞肺癌、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、眼内黒色腫、メルケル細胞癌、中皮腫、転移性頸部扁平上皮癌、正中線管癌、多発性内分泌腺腫症候群、多発性骨髄腫／形質細胞新生物、骨髄異形成症候群、鼻腔及び副鼻腔癌、鼻咽頭癌、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、上皮性卵巣癌、胚細胞卵巣癌、低悪性度卵巣癌、膵臓神経内分泌腫瘍、乳頭腫症、傍神経節腫、副鼻腔及び鼻腔癌、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、褐色細胞腫、下垂体腫瘍、胸膜肺芽腫、原発性腹膜癌、直腸癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺癌、カポジ肉腫、横紋筋肉腫、セザリー症候群、小腸癌、軟部肉腫、喉癌、胸腺腫及び胸腺癌、甲状腺癌、腎盂及び尿管の移行上皮癌、尿道癌、子宮内膜癌、子宮肉腫、膣癌、外陰癌、ならびにワルデンストレームマクログロブリン血症からなる群から選択される、実施形態１４０に記載の方法。
【１２５７】
１４３．前記方法が、前記患者に免疫チェックポイント阻害剤を投与することをさらに含む、実施形態１３６～１４２のいずれか１つに記載の方法。
【１２５８】
１４４．前記免疫チェックポイント阻害剤が、ＯＸ４０リガンド、ＩＣＯＳリガンド、抗ＣＤ４７抗体またはその抗原結合断片、抗ＣＤ４０／ＣＤ４０Ｌ抗体またはその抗原結合断片、抗Ｌａｇ３抗体またはその抗原結合断片、抗ＣＴＬＡ－４抗体またはその抗原結合

断片、抗ＰＤ－Ｌ１抗体またはその抗原結合断片、抗ＰＤ１抗体またはその抗原結合断片、及び抗Ｔｉｍ－３抗体またはその抗原結合断片からなる群から選択される、実施形態１４３に記載の方法。

【１２５９】

１４５．前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＰＤ１抗体もしくはその抗原結合断片、または抗ＣＴＬＡ－４抗体もしくはその抗原結合断片である、実施形態１４４に記載の方法。

【１２６０】

１４６．前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＰＤ１抗体またはその抗原結合断片である、実施形態１４５に記載の方法。

【１２６１】

１４７．前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＣＴＬＡ－４抗体またはその抗原結合断片である、実施形態１４５に記載の方法。

【１２６２】

１４８．前記方法が、前記患者にインターロイキンを投与することをさらに含む、実施形態１３６～１４７のいずれか１つに記載の方法。

【１２６３】

１４９．前記インターロイキンが、ＩＬ－１アルファ、ＩＬ－１ベータ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－７、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２　ｐ３５、ＩＬ－１２　ｐ４０、ＩＬ－１２　ｐ７０、ＩＬ－１５、ＩＬ－１８、ＩＬ－２１、及びＩＬ－２３からなる群から選択される、実施形態１４８に記載の方法。

【１２６４】

１５０．前記インターロイキンが、ＩＬ－１２　ｐ３５、ＩＬ－１２　ｐ４０、及びＩＬ－１２　ｐ７０からなる群から選択される、実施形態１４９に記載の方法。

【１２６５】

１５１．前記インターロイキンが、膜結合である、実施形態１４９または１５０に記載の方法。

【１２６６】

１５２．前記方法が、前記患者にインターフェロンを投与することをさらに含む、実施形態１３６～１５１のいずれか１つに記載の方法。

【１２６７】

１５３．前記インターフェロンが、
ＩＦＮ－アルファ、ＩＦＮ－ベータ、ＩＦＮ－デルタ、ＩＦＮ－イプシロン、ＩＦＮ－タウ、ＩＦＮ－オメガ、ＩＦＮ－ゼータ、及びＩＦＮ－ガンマからなる群から選択される、実施形態１５２に記載の方法。

【１２６８】

１５４．前記方法が、前記患者にサイトカインを投与することをさらに含む、実施形態１３６～１５３のいずれか１つに記載の方法。

【１２６９】

１５５．前記サイトカインが、ＴＮＦスーパーファミリーメンバータンパク質である、実施形態１５４に記載の方法。

【１２７０】

１５６．前記ＴＮＦスーパーファミリーメンバータンパク質が、ＴＲＡＩＬ、Ｆａｓリガンド、ＬＩＧＨＴ（ＴＮＦＳＦ－１４）、ＴＮＦ－アルファ、及び４－１ＢＢリガンドからなる群から選択される、実施形態１５５に記載の方法。

【１２７１】

１５７．前記サイトカインが、ＧＭ－ＣＳＦ、Ｆｌｔ３リガンド、ＣＤ４０リガンド、ＴＧＦ－ベータ、ＶＥＧＦ－Ｒ２、及びｃＫｉｔからなる群から選択される、実施形態１５４に記載の方法。

【１２７２】

１５８．前記サイトカインが、Ｆｌｔ３リガンドである、実施形態１５７に記載の方法。
【１２７３】
１５９．キットであって、実施形態１～１１０のいずれか１つに記載の核酸または実施形態１１１～１３４のいずれか１つに記載のウイルスと、宿主細胞において前記核酸または前記ウイルスを発現するように前記キットの使用者に指示する添付文書と、を含む、前記キット。
【１２７４】
１６０．キットであって、実施形態１１１～１３４のいずれか１つに記載のウイルスと、がんを有する哺乳動物患者に治療有効量の前記ウイルスを投与し、それによって前記がんを治療するように使用者に指示する添付文書と、を含む、前記キット。
【１２７５】
１６１．前記哺乳動物患者が、ヒト患者である、実施形態１６０に記載のキット。
【１２７６】
１６２．前記インターロイキンが、膜結合ＩＬ－１２　ｐ３５である、実施形態９４に記載の核酸。
【１２７７】
５．７．４．セット４
１．組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、
（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、
（ｂ）細胞傷害性Ｔリンパ球関連タンパク質４（ＣＴＬＡ－４）と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、前記第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載される、前記第１の導入遺伝子と、
（ｃ）インターロイキン１２（ＩＬ－１２）ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、前記第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載される、前記第２の導入遺伝子と、
（ｄ）ＦＭＳ様チロシンキナーゼ３リガンド（ＦＬＴ３Ｌ）をコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、前記第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載される、前記第３の導入遺伝子と、を含む、前記核酸。
【１２７８】
２．前記第１のヌクレオチド配列が、前記第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第２のヌクレオチド配列が、前記第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第３のヌクレオチド配列が、前記第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある、実施形態１に記載の核酸。
【１２７９】
３．前記抗ＣＴＬＡ－４抗体をコードする前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む、実施形態１または２に記載の核酸。
【１２８０】
４．前記抗ＣＴＬＡ－４抗体をコードする前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーター、ｐＳプロモーター、またはＬＥＯプロモーターである、実施形態３に記載の核酸。
【１２８１】
５．前記抗ＣＴＬＡ－４抗体をコードする前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、実施形態３に記載の核酸。
【１２８２】
６．前記ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む、実施形

態１～５のいずれか１つに記載の核酸。
【１２８３】
７．前記ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、後期プロモーターである、実施形態６に記載の核酸。
【１２８４】
８．前記後期プロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列、Ｆ１７Ｒプロモーター、またはＤ１３Ｌプロモーターを含む、実施形態７に記載の核酸。
【１２８５】
９．前記後期プロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む、実施形態７に記載の核酸。
【１２８６】
１０．ＦＬＴ３Ｌをコードする前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む、実施形態１～９のいずれか１つに記載の核酸。
【１２８７】
１１．ＦＬＴ３Ｌをコードする前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター、Ｂ１９Ｒプロモーター、Ｅ３Ｌプロモーター、Ｆ１１Ｌプロモーター、またはＢ２Ｒプロモーターである、実施形態１０に記載の核酸。
【１２８８】
１２．ＦＬＴ３Ｌをコードする前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーターである、実施形態１０に記載の核酸。
【１２８９】
１３．ＦＬＴ３Ｌをコードする前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ１９Ｒプロモーターである、実施形態１０に記載の核酸。
【１２９０】
１４．ＦＬＴ３Ｌをコードする前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである、実施形態１０に記載の核酸。
【１２９１】
１５．前記第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。
【１２９２】
１６．前記第２の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。
【１２９３】
１７．前記第３の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。
【１２９４】
１８．前記第１の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。
【１２９５】
１９．前記第２の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。
【１２９６】
２０．前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。

【１２９７】
２１．前記第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。
【１２９８】
２２．前記第２の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。
【１２９９】
２３．前記第３の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。
【１３００】
２４．前記第１の導入遺伝子及び前記第２の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。
【１３０１】
２５．前記第１の導入遺伝子及び前記第２の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。
【１３０２】
２６．前記第１の導入遺伝子及び前記第２の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。
【１３０３】
２７．前記第１の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。
【１３０４】
２８．前記第１の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。
【１３０５】
２９．前記第１の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。
【１３０６】
３０．前記第２の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。
【１３０７】
３１．前記第２の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。
【１３０８】
３２．前記第２の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。
【１３０９】
３３．前記第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第２の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。
【１３１０】
３４．前記第２の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第１の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。

【１３１１】
３５．前記第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。
【１３１２】
３６．前記第３の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第１の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。
【１３１３】
３７．前記第２の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。
【１３１４】
３８．前記第３の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第２の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。
【１３１５】
３９．前記第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第２の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。
【１３１６】
４０．前記第２の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。
【１３１７】
４１．前記第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第３の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。
【１３１８】
４２．前記第３の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。
【１３１９】
４３．前記第２の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第３の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。
【１３２０】
４４．前記第３の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第２の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。
【１３２１】
４５．前記第１の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在し、前記第２の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。

【１３２２】
４６．前記第２の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在し、前記第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。
【１３２３】
４７．前記第１の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在し、前記第３の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。
【１３２４】
４８．前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在し、前記第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。
【１３２５】
４９．前記第２の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在し、前記第３の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。
【１３２６】
５０．前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在し、前記第２の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。
【１３２７】
５１．前記第１の導入遺伝子、前記第２の導入遺伝子、及び前記第３の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。
【１３２８】
５２．前記第１の導入遺伝子、前記第２の導入遺伝子、及び前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。
【１３２９】
５３．前記第１の導入遺伝子、前記第２の導入遺伝子、及び前記第３の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。
【１３３０】
５４．前記第１の導入遺伝子が、配列番号２１０の前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第２の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。
【１３３１】
５５．前記第２の導入遺伝子が、配列番号２１０の前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第１の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。
【１３３２】
５６．前記第３の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第１の導入遺伝子及び前記第２の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。
【１３３３】
５７．前記第１の導入遺伝子及び前記第２の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ

８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。

【１３３４】

５８．前記第１の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第２の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。

【１３３５】

５９．前記第２の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第１の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。

【１３３６】

６０．前記第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第２の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。

【１３３７】

６１．前記第２の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第１の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。

【１３３８】

６２．前記第３の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第１の導入遺伝子及び前記第２の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。

【１３３９】

６３．前記第１の導入遺伝子及び前記第２の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第３の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。

【１３４０】

６４．前記第１の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第２の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。

【１３４１】

６５．前記第２の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。

【１３４２】

６６．前記第１の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在し、前記第２の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。

【１３４３】

６７．前記第２の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在し、前記第１の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分

Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。

【１３４４】

６８．前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在し、前記第１の導入遺伝子及び前記第２の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。

【１３４５】

６９．前記第１の導入遺伝子及び前記第２の導入遺伝子が、Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在し、前記第３の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。

【１３４６】

７０．前記第１の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在し、前記第２の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。

【１３４７】

７１．前記第２の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在し、前記第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。

【１３４８】

７２．前記第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第２の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在し、前記第３の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。

【１３４９】

７３．前記第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在し、前記第２の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。

【１３５０】

７４．前記第２の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第１の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在し、前記第３の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。

【１３５１】

７５．前記第２の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在し、前記第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。

【１３５２】

７６．前記第３の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第１の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在し、前記第２の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｂ

１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。

【１３５３】

７７．前記第３の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第２の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在し、前記第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の核酸。

【１３５４】

７８．組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、

（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、

（ｂ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、前記第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載される、前記第１の導入遺伝子と、

（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、前記第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載される、前記第２の導入遺伝子と、

（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、前記第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載される、前記第３の導入遺伝子と、を含み、

前記核酸が、

（ｉ）前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、

（ｉｉ）前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、

（ｉｉｉ）前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである、ヌクレオチド配列と、をさらに含む、前記核酸。

【１３５５】

７９．前記第１のヌクレオチド配列が、前記第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第２のヌクレオチド配列が、前記第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第３のヌクレオチド配列が、前記第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある、実施形態７８に記載の核酸。

【１３５６】

８０．前記第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第２の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在する、実施形態７８または７９に記載の核酸。

【１３５７】

８１．前記第１の導入遺伝子が、配列番号２１０における前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第２の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在する、実施形態７８または７９に記載の核酸。

【１３５８】
８２．前記第３の導入遺伝子が、前記第２の導入遺伝子の上流にある、実施形態８０または８１に記載の核酸。
【１３５９】
８３．前記第３の導入遺伝子が、前記第２の導入遺伝子の下流にある、実施形態８０または８１に記載の核酸。
【１３６０】
８４．組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、
（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、
（ｂ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、前記第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、第１のヌクレオチド配列が、前記第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第１の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在する、前記第１の導入遺伝子と、
（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、前記第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、前記第２のヌクレオチド配列が、前記第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第２の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在する、前記第２の導入遺伝子と、
（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、前記第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、前記第３のヌクレオチド配列が、前記第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第３の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記第２の導入遺伝子の上流にある、第３の導入遺伝子と、を含み、
前記核酸が、
（ｉ）前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉ）前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉｉ）前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８ＲプロモーターまたはＢ１９Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、をさらに含む、前記核酸。
【１３６１】
８５．前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである、実施形態８４に記載の核酸。
【１３６２】
８６．前記Ｂ８Ｒプロモーターが、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含み、前記Ｂ１９Ｒプロモーターが、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む、実施形態８５に記載の核酸。
【１３６３】

８７．前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーターまたはＨ５Ｒ後期プロモーターである、実施形態８４～８６のいずれか１つに記載の核酸。

【１３６４】

８８．前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーター及びＨ５Ｒ後期プロモーターである、実施形態８７に記載の核酸。

【１３６５】

８９．前記Ｈ５Ｒ初期プロモーターが、配列番号５５３のヌクレオチド配列を含み、前記Ｈ５Ｒ後期プロモーターが、配列番号５５４のヌクレオチド配列を含む、実施形態８８に記載の核酸。

【１３６６】

９０．組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、

（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、

（ｂ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、前記第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、前記第１のヌクレオチド配列が、前記第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第１の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在する、前記第１の導入遺伝子と、

（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、前記第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、前記第２のヌクレオチド配列が、前記第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第２の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在する、前記第２の導入遺伝子と、

（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、前記第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、第３のヌクレオチド配列が、前記第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第３の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記第２の導入遺伝子の下流にある、前記第３の導入遺伝子と、を含み、

前記核酸が、

（ｉ）前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、

（ｉｉ）前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、

（ｉｉｉ）前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８ＲプロモーターまたはＢ１９Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、をさらに含む、前記核酸。

【１３６７】

９１．前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである、実施形態９０に記載の核酸。

【１３６８】
９２．前記Ｂ８Ｒプロモーターが、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含み、前記Ｂ１９Ｒプロモーターが、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む、実施形態９１に記載の核酸。
【１３６９】
９３．前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーターまたはＨ５Ｒ後期プロモーターである、実施形態９０～９２のいずれか１つに記載の核酸。
【１３７０】
９４．前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーター及びＨ５Ｒ後期プロモーターである、実施形態９３に記載の核酸。
【１３７１】
９５．前記Ｈ５Ｒ初期プロモーターが、配列番号５５３のヌクレオチド配列を含み、前記Ｈ５Ｒ後期プロモーターが、配列番号５５４のヌクレオチド配列を含む、実施形態９４に記載の核酸。
【１３７２】
９６．組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、
（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、
（ｂ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、前記第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、前記第１のヌクレオチド配列が、前記第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第１の導入遺伝子が、配列番号２１０の前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、前記第１の導入遺伝子と、
（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、前記第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、前記第２のヌクレオチド配列が、前記第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第２の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在する、前記第２の導入遺伝子と、
（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、前記第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、前記第３のヌクレオチド配列が、前記第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第３の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記第２の導入遺伝子の上流にある、前記第３の導入遺伝子と、を含み、
前記核酸が、
（ｉ）前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉ）前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉｉ）前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８ＲプロモーターまたはＢ１９Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、をさらに含む、前記核酸。

【１３７３】
９７．前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである、実施形態９６に記載の核酸。
【１３７４】
９８．前記Ｂ８Ｒプロモーターが、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含み、前記Ｂ１９Ｒプロモーターが、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む、実施形態９７に記載の核酸。
【１３７５】
９９．前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーターまたはＨ５Ｒ後期プロモーターである、実施形態９６～９８のいずれか１つに記載の核酸。
【１３７６】
１００．前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーター及びＨ５Ｒ後期プロモーターである、実施形態９９に記載の核酸。
【１３７７】
１０１．前記Ｈ５Ｒ初期プロモーターが、配列番号５５３のヌクレオチド配列を含み、前記Ｈ５Ｒ後期プロモーターが、配列番号５５４のヌクレオチド配列を含む、実施形態１００に記載の核酸。
【１３７８】
１０２．組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、
（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、
（ｂ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、前記第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、前記第１のヌクレオチド配列が、前記第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第１の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、前記第１の導入遺伝子と、
（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、前記第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、前記第２のヌクレオチド配列が、前記第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第２の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在する、前記第２の導入遺伝子と、
（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、前記第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、前記第３のヌクレオチド配列が、前記第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第３の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記第２の導入遺伝子の下流にある、前記第３の導入遺伝子と、を含み、
前記核酸が、
（ｉ）前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉ）前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後

期プロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉｉ）前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーターまたは Ｂ１９Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、をさらに含む、前記核酸。
【１３７９】
１０３．前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである、実施形態１０２に記載の核酸。
【１３８０】
１０４．前記Ｂ８Ｒプロモーターが、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含み、前記Ｂ１９Ｒプロモーターが、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む、実施形態１０３に記載の核酸。
【１３８１】
１０５．前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーターまたはＨ５Ｒ後期プロモーターである、実施形態１０２～１０４のいずれか１つに記載の核酸。
【１３８２】
１０６．前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーター及びＨ５Ｒ後期プロモーターである、実施形態１０５に記載の核酸。
【１３８３】
１０７．前記Ｈ５Ｒ初期プロモーターが、配列番号５５３のヌクレオチド配列を含み、前記Ｈ５Ｒ後期プロモーターが、配列番号５５４のヌクレオチド配列を含む、実施形態１０６に記載の核酸。
【１３８４】
１０８．組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、
（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、
（ｂ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、前記第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、前記第１のヌクレオチド配列が、前記第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第１の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在する、前記第１の導入遺伝子と、
（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、前記第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、前記第２のヌクレオチド配列が、前記第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第２の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在する、前記第２の導入遺伝子と、
（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、前記第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、前記第３のヌクレオチド配列が、前記第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第３の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記第２の導入遺伝子の上流にある、前記第３の導入遺伝子と、を含み、
前記核酸が、
（ｉ）前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結され

た前記少なくとも１つのプロモーターが、ｐＳプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉ）前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉｉ）前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーターまたは Ｂ１９Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、をさらに含む、前記核酸。

【１３８５】
１０９．前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである、実施形態１０８に記載の核酸。

【１３８６】
１１０．前記Ｂ８Ｒプロモーターが、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含み、前記Ｂ１９Ｒプロモーターが、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む、実施形態１０９に記載の核酸。

【１３８７】
１１１．前記ｐＳのヌクレオチド配列が、配列番号５５５、配列番号５５６、または配列番号５５７のヌクレオチド配列を含む、実施形態１０８～１１０のいずれか１つに記載の核酸。

【１３８８】
１１２．組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、
（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、
（ｂ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、前記第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、前記第１のヌクレオチド配列が、前記第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第１の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在する、前記第１の導入遺伝子と、
（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、前記第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、前記第２のヌクレオチド配列が、前記第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第２の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在する、前記第２の導入遺伝子と、
（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、前記第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、前記第３のヌクレオチド配列が、前記第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第３の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記第２の導入遺伝子の下流にある、前記第３の導入遺伝子と、を含み、
前記核酸が、
（ｉ）前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、ｐＳプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉ）前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモー

ターを含むヌクレオチド配列であって、前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉｉ）前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーターまたは Ｂ１９Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、をさらに含む、前記核酸。
【１３８９】
１１３．前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである、実施形態１１２に記載の核酸。
【１３９０】
１１４．前記Ｂ８Ｒプロモーターが、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含み、前記Ｂ１９Ｒプロモーターが、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む、実施形態１１３に記載の核酸。
【１３９１】
１１５．前記ｐＳのヌクレオチド配列が、配列番号５５５、配列番号５５６、または配列番号５５７のヌクレオチド配列を含む、実施形態１１２～１１４のいずれか１つに記載の核酸。
【１３９２】
１１６．組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、
（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、
（ｂ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、前記第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、前記第１のヌクレオチド配列が、前記第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第１の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、前記第１の導入遺伝子と、
（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、前記第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、前記第２のヌクレオチド配列が、前記第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第２の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列のＢ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在する、前記第２の導入遺伝子と、
（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、前記第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、前記第３のヌクレオチド配列が、前記第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第３の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列のＢ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記第２の導入遺伝子の上流にある、前記第３の導入遺伝子と、を含み、
前記核酸が、
（ｉ）前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、ｐＳプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉ）前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、

（ｉｉｉ）前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーターまたは Ｂ１９Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、をさらに含む、前記核酸。

【１３９３】

１１７．前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである、実施形態１１６に記載の核酸。

【１３９４】

１１８．前記Ｂ８Ｒプロモーターが、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含み、前記Ｂ１９Ｒプロモーターが、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む、実施形態１１７に記載の核酸。

【１３９５】

１１９．前記ｐＳのヌクレオチド配列が、配列番号５５５、配列番号５５６、または配列番号５５７のヌクレオチド配列を含む、実施形態１１６～１１８のいずれか１つに記載の核酸。

【１３９６】

１２０．組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、

（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、

（ｂ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、前記第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、前記第１のヌクレオチド配列が、前記第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第１の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、前記第１の導入遺伝子と、

（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、前記第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、前記第２のヌクレオチド配列が、前記第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第２の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在する、前記第２の導入遺伝子と、

（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む前記第３の導入遺伝子であって、前記第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、前記第３のヌクレオチド配列が、前記第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第３の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記第２の導入遺伝子の下流にある、前記第３の導入遺伝子と、を含み、

前記核酸が、

（ｉ）前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、ｐＳプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、

（ｉｉ）前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、

（ｉｉｉ）前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーターまたは Ｂ１９Ｒプロモ

ーターである、前記ヌクレオチド配列と、をさらに含む、前記核酸。
【１３９７】
１２１．前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである、実施形態１２０に記載の核酸。
【１３９８】
１２２．前記Ｂ８Ｒプロモーターが、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含み、前記Ｂ１９Ｒプロモーターが、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む、実施形態１２１に記載の核酸。
【１３９９】
１２３．前記ｐＳのヌクレオチド配列が、配列番号５５５、配列番号５５６、または配列番号５５７のヌクレオチド配列を含む、実施形態１２０～１２２のいずれか１つに記載の核酸。
【１４００】
１２４．組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、
（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、
（ｂ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、前記第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、前記第１のヌクレオチド配列が、第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第１の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在する、前記第１の導入遺伝子と、
（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、前記第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、前記第２のヌクレオチド配列が、前記第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第２の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在する、前記第２の導入遺伝子と、
（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、前記第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、前記第３のヌクレオチド配列が、前記第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第３の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列のＢ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記第２の導入遺伝子の上流にある、前記第３の導入遺伝子と、を含み、
前記核酸が、
（ｉ）前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉ）前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｆ１７Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉｉ）前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８ＲプロモーターまたはＢ１９Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、をさらに含む、前記核酸。
【１４０１】
１２５．前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロ

モーターが、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである、実施形態１２４に記載の核酸。
【１４０２】
１２６．前記Ｂ８Ｒプロモーターが、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含み、前記Ｂ１９Ｒプロモーターが、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む、実施形態１２５に記載の核酸。
【１４０３】
１２７．前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーターまたはＨ５Ｒ後期プロモーターである、実施形態１２４～１２６のいずれか１つに記載の核酸。
【１４０４】
１２８．前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーター及びＨ５Ｒ後期プロモーターである、実施形態１２７に記載の核酸。
【１４０５】
１２９．前記Ｈ５Ｒ初期プロモーターが、配列番号５５３のヌクレオチド配列を含み、前記Ｈ５Ｒ後期プロモーターが、配列番号５５４のヌクレオチド配列を含む、実施形態１２８に記載の核酸。
【１４０６】
１３０．前記Ｆ１７Ｒプロモーターのヌクレオチド配列が、配列番号５６３のヌクレオチド配列を含む、実施形態１２４～１２９のいずれか１つに記載の核酸。
【１４０７】
１３１．組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、
（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、
（ｂ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、前記第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、前記第１のヌクレオチド配列が、前記第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第１の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在する、前記第１の導入遺伝子と、
（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、前記第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、前記第２のヌクレオチド配列が、前記第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第２の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在する、前記第２の導入遺伝子と、
（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、前記第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、前記第３のヌクレオチド配列が、前記第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第３の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記第２の導入遺伝子の下流にある、前記第３の導入遺伝子と、を含み、
前記核酸が、
（ｉ）前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉ）前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結さ

れた前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｆ１７Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉｉ）前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８ＲプロモーターまたはＢ１９Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、をさらに含む、前記核酸。
【１４０８】
１３２．前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである、実施形態１３１に記載の核酸。
【１４０９】
１３３．前記Ｂ８Ｒプロモーターが、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含み、前記Ｂ１９Ｒプロモーターが、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む、実施形態１３２に記載の核酸。
【１４１０】
１３４．前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーターまたはＨ５Ｒ後期プロモーターである、実施形態１３１～１３３のいずれか１つに記載の核酸。
【１４１１】
１３５．前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーター及びＨ５Ｒ後期プロモーターである、実施形態１３４に記載の核酸。
【１４１２】
１３６．前記Ｈ５Ｒ初期プロモーターが、配列番号５５３のヌクレオチド配列を含み、前記Ｈ５Ｒ後期プロモーターが、配列番号５５４のヌクレオチド配列を含む、実施形態１３５に記載の核酸。
【１４１３】
１３７．前記Ｆ１７Ｒプロモーターのヌクレオチド配列が、配列番号５６３のヌクレオチド配列を含む、実施形態１３１～１３６のいずれか１つに記載の核酸。
【１４１４】
１３８．組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、
（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、
（ｂ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、前記第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、前記第１のヌクレオチド配列が、前記第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第１の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、前記第１の導入遺伝子と、
（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、前記第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、前記第２のヌクレオチド配列が、前記第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第２の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在する、前記第２の導入遺伝子と、
（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、前記第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、前記第３のヌクレオチド配列が、前記第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第３の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在し、前記第３の導入遺伝

子が、前記第２の導入遺伝子の上流にある、前記第３の導入遺伝子と、を含み、
前記核酸が、
（ｉ）前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉ）前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｆ１７Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉｉ）前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８ＲプロモーターまたはＢ１９Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、をさらに含む、前記核酸。
【１４１５】
１３９．前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである、実施形態１３８に記載の核酸。
【１４１６】
１４０．前記Ｂ８Ｒプロモーターが、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含み、前記Ｂ１９Ｒプロモーターが、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む、実施形態１３９に記載の核酸。
【１４１７】
１４１．前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーターまたはＨ５Ｒ後期プロモーターである、実施形態１３８～１４０のいずれか１つに記載の核酸。
【１４１８】
１４２．前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーター及びＨ５Ｒ後期プロモーターである、実施形態１４１に記載の核酸。
【１４１９】
１４３．前記Ｈ５Ｒ初期プロモーターが、配列番号５５３のヌクレオチド配列を含み、前記Ｈ５Ｒ後期プロモーターが、配列番号５５４のヌクレオチド配列を含む、実施形態１４２に記載の核酸。
【１４２０】
１４４．前記Ｆ１７Ｒプロモーターのヌクレオチド配列が、配列番号５６３のヌクレオチド配列を含む、実施形態１３８～１４３のいずれか１つに記載の核酸。
【１４２１】
１４５．組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、
（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、
（ｂ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、前記第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、前記第１のヌクレオチド配列が、前記第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第１の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、前記第１の導入遺伝子と、
（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、前記第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、前記第２のヌクレオチド配列が、前記第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス

遺伝子と同じ方向にあり、前記第２の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在する、前記第２の導入遺伝子と、
（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、前記第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、前記第３のヌクレオチド配列が、前記第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第３の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記第２の導入遺伝子の下流にある、前記第３の導入遺伝子と、を含み、
前記核酸が、
（ｉ）前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉ）前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｆ１７Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉｉ）前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、をさらに含む、前記核酸。
【１４２２】
１４６．前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである、実施形態１４５に記載の核酸。
【１４２３】
１４７．前記Ｂ８Ｒプロモーターが、配列番号５６４のヌクレオチド配列を含み、前記Ｂ１９Ｒプロモーターが、配列番号５６５のヌクレオチド配列を含む、実施形態１４６に記載の核酸。
【１４２４】
１４８．前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーターまたはＨ５Ｒ後期プロモーターである、実施形態１４５～１４７のいずれか１つに記載の核酸。
【１４２５】
１４９．前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーター及びＨ５Ｒ後期プロモーターである、実施形態１４８に記載の核酸。
【１４２６】
１５０．前記Ｈ５Ｒ初期プロモーターが、配列番号５５３のヌクレオチド配列を含み、前記Ｈ５Ｒ後期プロモーターが、配列番号５５４のヌクレオチド配列を含む、実施形態１４９に記載の核酸。
【１４２７】
１５１．前記Ｆ１７Ｒプロモーターのヌクレオチド配列が、配列番号５６３のヌクレオチド配列を含む、実施形態１４５～１５０のいずれか１つに記載の核酸。
【１４２８】
１５２．組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、
（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、
（ｂ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む

第１の導入遺伝子であって、前記第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、前記第１のヌクレオチド配列が、前記第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第１の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在する、前記第１の導入遺伝子と、
（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、前記第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、前記第２のヌクレオチド配列が、前記第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第２の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在する、前記第２の導入遺伝子と、
（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、前記第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、前記第３のヌクレオチド配列が、前記第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第３の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記第２の導入遺伝子の上流にある、前記第３の導入遺伝子と、を含み、
前記核酸が、
（ｉ）前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉ）前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉｉ）前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｅ３Ｌプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、をさらに含む、前記核酸。
【１４２９】
１５３．前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーターまたはＨ５Ｒ後期プロモーターである、実施形態１５２に記載の核酸。
【１４３０】
１５４．前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーター及びＨ５Ｒ後期プロモーターである、実施形態１５３に記載の核酸。
【１４３１】
１５５．前記Ｈ５Ｒ初期プロモーターが、配列番号５５３のヌクレオチド配列を含み、前記Ｈ５Ｒ後期プロモーターが、配列番号５５４のヌクレオチド配列を含む、実施形態１５４に記載の核酸。
【１４３２】
１５６．前記Ｅ３Ｌプロモーターのヌクレオチド配列が、配列番号５６７のヌクレオチド配列を含む、実施形態１５２～１５５のいずれか１つに記載の核酸。
【１４３３】
１５７．組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、
（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、
（ｂ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む

第１の導入遺伝子であって、前記第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、前記第１のヌクレオチド配列が、前記第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第１の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在する、前記第１の導入遺伝子と、
（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、前記第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、前記第２のヌクレオチド配列が、前記第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第２の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在する、前記第２の導入遺伝子と、
（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、前記第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、前記第３のヌクレオチド配列が、前記第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第３の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記第２の導入遺伝子の下流にある、前記第３の導入遺伝子と、を含み、
前記核酸が、
（ｉ）前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉ）前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉｉ）前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｅ３Ｌプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、をさらに含む、前記核酸。
【１４３４】
１５８．前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーターまたはＨ５Ｒ後期プロモーターである、実施形態１５７に記載の核酸。
【１４３５】
１５９．前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーター及びＨ５Ｒ後期プロモーターである、実施形態１５８に記載の核酸。
【１４３６】
１６０．前記Ｈ５Ｒ初期プロモーターが、配列番号５５３のヌクレオチド配列を含み、前記Ｈ５Ｒ後期プロモーターが、配列番号５５４のヌクレオチド配列を含む、実施形態１５９に記載の核酸。
【１４３７】
１６１．前記Ｅ３Ｌプロモーターのヌクレオチド配列が、配列番号５６７のヌクレオチド配列を含む、実施形態１５７～１６０のいずれか１つに記載の核酸。
【１４３８】
１６２．組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、
（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、
（ｂ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む

第１の導入遺伝子であって、前記第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、前記第１のヌクレオチド配列が、前記第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第１の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、前記第１の導入遺伝子と、
（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、前記第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、前記第２のヌクレオチド配列が、前記第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第２の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列のＢ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在する、前記第２の導入遺伝子と、
（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、前記第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、前記第３のヌクレオチド配列が、前記第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第３の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記第２の導入遺伝子の上流にある、前記第３の導入遺伝子と、を含み、
前記核酸が、
（ｉ）前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉ）前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉｉ）前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｅ３Ｌプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、をさらに含む、前記核酸。
【１４３９】
１６３．前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーターまたはＨ５Ｒ後期プロモーターである、実施形態１６２に記載の核酸。
【１４４０】
１６４．前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーター及びＨ５Ｒ後期プロモーターである、実施形態１６３に記載の核酸。
【１４４１】
１６５．前記Ｈ５Ｒ初期プロモーターが、配列番号５５３のヌクレオチド配列を含み、前記Ｈ５Ｒ後期プロモーターが、配列番号５５４のヌクレオチド配列を含む、実施形態１６４に記載の核酸。
【１４４２】
１６６．前記Ｅ３Ｌプロモーターのヌクレオチド配列が、配列番号５６７のヌクレオチド配列を含む、実施形態１６２～１６５のいずれか１つに記載の核酸。
【１４４３】
１６７．組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、
（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、
（ｂ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む

第１の導入遺伝子であって、前記第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、前記第１のヌクレオチド配列が、前記第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第１の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、前記第１の導入遺伝子と、
（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、前記第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、前記第２のヌクレオチド配列が、前記第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第２の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在する、前記第２の導入遺伝子と、
（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、前記第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、前記第３のヌクレオチド配列が、前記第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第３の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記第２の導入遺伝子の下流にある、前記第３の導入遺伝子と、を含み、
前記核酸が、
（ｉ）前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉ）前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉｉ）前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｅ３Ｌプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、をさらに含む、前記核酸。
【１４４４】
１６８．前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーターまたはＨ５Ｒ後期プロモーターである、実施形態１６７に記載の核酸。
【１４４５】
１６９．前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒ初期プロモーター及びＨ５Ｒ後期プロモーターである、実施形態１６８に記載の核酸。
【１４４６】
１７０．前記Ｈ５Ｒ初期プロモーターが、配列番号５５３のヌクレオチド配列を含み、前記Ｈ５Ｒ後期プロモーターが、配列番号５５４のヌクレオチド配列を含む、実施形態１６９に記載の核酸。
【１４４７】
１７１．前記Ｅ３Ｌプロモーターのヌクレオチド配列が、配列番号５６７のヌクレオチド配列を含む、実施形態１６７～１７０のいずれか１つに記載の核酸。
【１４４８】
１７２．組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、
（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、
（ｂ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む

第１の導入遺伝子であって、前記第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、前記第１のヌクレオチド配列が、前記第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第１の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在する、前記第１の導入遺伝子と、
（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、前記第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、前記第２のヌクレオチド配列が、前記第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第２の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在する、前記第２の導入遺伝子と、
（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、前記第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、前記第３のヌクレオチド配列が、前記第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第３の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記第２の導入遺伝子の上流にある、前記第３の導入遺伝子と、を含み、
前記核酸が、
（ｉ）前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、ｐＳプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉ）前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｆ１７Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉｉ）前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｅ３Ｌプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、をさらに含む、前記核酸。
【１４４９】
１７３．前記ｐＳプロモーターのヌクレオチド配列が、配列番号５５５、配列番号５５６、または配列番号５５７のヌクレオチド配列を含む、実施形態１７２に記載の核酸。
【１４５０】
１７４．前記Ｆ１７Ｒプロモーターのヌクレオチド配列が、配列番号５６３のヌクレオチド配列を含む、実施形態１７２または１７３に記載の核酸。
【１４５１】
１７５．前記Ｅ３Ｌプロモーターのヌクレオチド配列が、配列番号５６７のヌクレオチド配列を含む、実施形態１７２～１７４のいずれか１つに記載の核酸。
【１４５２】
１７６．組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、
（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、
（ｂ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、前記第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、前記第１のヌクレオチド配列が、前記第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第１の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在する、前記第１の導入遺伝子と、
（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺

伝子であって、前記第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、前記第２のヌクレオチド配列が、前記第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第２の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在する、前記第２の導入遺伝子と、
（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、前記第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、前記第３のヌクレオチド配列が、前記第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第３の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記第２の導入遺伝子の下流にある、前記第３の導入遺伝子と、を含み、
前記核酸が、
（ｉ）前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、ｐＳプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉ）前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｆ１７Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉｉ）前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｅ３Ｌプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、をさらに含む、前記核酸。
【１４５３】
１７７．前記ｐＳプロモーターのヌクレオチド配列が、配列番号５５５、配列番号５５６、または配列番号５５７のヌクレオチド配列を含む、実施形態１７６に記載の核酸。
【１４５４】
１７８．前記Ｆ１７Ｒプロモーターのヌクレオチド配列が、配列番号５６３のヌクレオチド配列を含む、実施形態１７６または１７７に記載の核酸。
【１４５５】
１７９．前記Ｅ３Ｌプロモーターのヌクレオチド配列が、配列番号５６７のヌクレオチド配列を含む、実施形態１７６～１７８のいずれか１つに記載の核酸。
【１４５６】
１８０．組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、
（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、
（ｂ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、前記第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、前記第１のヌクレオチド配列が、前記第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第１の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、前記第１の導入遺伝子と、
（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、前記第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、前記第２のヌクレオチド配列が、前記第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第２の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在する、前記第２の導入遺伝子と、
（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって

、前記第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、前記第３のヌクレオチド配列が、前記第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第３の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記第２の導入遺伝子の上流にある、前記第３の導入遺伝子と、を含み、
前記核酸が、
（ｉ）前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、ｐＳプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉ）前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｆ１７Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉｉ）前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｅ３Ｌプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、をさらに含む、前記核酸。
【１４５７】
１８１．前記ｐＳプロモーターのヌクレオチド配列が、配列番号５５５、配列番号５５６、または配列番号５５７のヌクレオチド配列を含む、実施形態１８０に記載の核酸。
【１４５８】
１８２．前記Ｆ１７Ｒプロモーターのヌクレオチド配列が、配列番号５６３のヌクレオチド配列を含む、実施形態１７０または１８１に記載の核酸。
【１４５９】
１８３．前記Ｅ３Ｌプロモーターのヌクレオチド配列が、配列番号５６７のヌクレオチド配列を含む、実施形態１８０～１８２のいずれか１つに記載の核酸。
【１４６０】
１８４．組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、
（ａ）部分Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子を含み、Ｂ８Ｒ遺伝子における欠失を含む、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列と、
（ｂ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、前第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載され、前記第１のヌクレオチド配列が、前記第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第１の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、前記第１の導入遺伝子と、
（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、前記第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載され、前記第２のヌクレオチド配列が、前記第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第２の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在する、前記第２の導入遺伝子と、
（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、前記第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載され、前記第３のヌクレオチド配列が、前記第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第３の導入遺伝子が、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列の前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記第２の導入遺伝子の下流にある、前記第３の導入遺伝子と、を含み、
前記核酸が、

（ｉ）前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、ｐＳプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉ）前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｆ１７Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉｉ）前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｅ３Ｌプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、をさらに含む、前記核酸。
【１４６１】
１８５．前記ｐＳプロモーターのヌクレオチド配列が、配列番号５５５、配列番号５５６、または配列番号５５７のヌクレオチド配列を含む、実施形態１８４に記載の核酸。
【１４６２】
１８６．前記Ｆ１７Ｒプロモーターのヌクレオチド配列が、配列番号５６３のヌクレオチド配列を含む、実施形態１７４または１８５に記載の核酸。
【１４６３】
１８７．前記Ｅ３Ｌプロモーターのヌクレオチド配列が、配列番号５６７のヌクレオチド配列を含む、実施形態１８４～１８６のいずれか１つに記載の核酸。
【１４６４】
１８８．実施形態１～１８７のいずれか１つに記載の組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸を含む、ウイルス。
【１４６５】
１８９．実施形態１～１８７のいずれか１つに記載の核酸を含む、パッケージング細胞株。
【１４６６】
１９０．実施形態１８８に記載のウイルスを含む、パッケージング細胞株。
【１４６７】
１９１．実施形態１８８に記載のウイルスと、生理学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物。
【１４６８】
１９２．キットであって、実施形態１～１８７のいずれか１つに記載の核酸と、宿主細胞において前記核酸を発現するように前記キットの使用者に指示する添付文書と、を含む、前記キット。
【１４６９】
１９３．キットであって、実施形態１８８に記載のウイルスと、前記ウイルスを宿主細胞において発現するように前記キットの使用者に指示する添付文書と、を含む、前記キット。
【１４７０】
１９４．キットであって、実施形態１８８に記載のウイルスと、がんを有する哺乳動物患者に治療有効量のウイルスを投与し、それによって前記がんを治療するように使用者に指示する添付文書と、を含む、前記キット。
【１４７１】
１９５．前記哺乳動物患者が、ヒト患者である、実施形態１９４に記載のキット。
【１４７２】
１９６．哺乳動物患者においてがんを治療する方法であって、治療有効量の実施形態１８８に記載のウイルスを前記哺乳動物患者に投与することを含む、前記方法。
【１４７３】

１９７．哺乳動物患者においてがんを治療する方法であって、治療有効量の実施形態１９１に記載の薬学的組成物を前記哺乳動物患者に投与することを含む、前記方法。
【１４７４】
１９８．前記哺乳動物患者が、ヒト患者である、実施形態１９６または１９７に記載の方法。
【１４７５】
１９９．前記がんが、白血病、リンパ腫、肝臓癌、骨癌、肺癌、脳癌、膀胱癌、胃腸癌、乳癌、心臓癌、子宮頸癌、子宮癌、頭頸部癌、胆嚢癌、喉頭癌、口唇及び口腔癌、眼癌、黒色腫、膵臓癌、前立腺癌、結腸直腸癌、精巣癌、ならびに喉癌からなる群から選択される、実施形態１９６～１９８のいずれか１つに記載の方法。
【１４７６】
２００．前記方法が、前記哺乳動物患者に抗ＰＤ１抗体または抗ＰＤ－Ｌ１抗体を投与することをさらに含む、実施形態１９９に記載の方法。
【１４７７】
５．７．５．セット５
１．組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、
（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ８Ｒ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失と、
（ｂ）３′逆位末端配列（ＩＴＲ）におけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、
（ｃ）細胞傷害性Ｔリンパ球関連タンパク質４（ＣＴＬＡ－４）と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子と、を含み、
前記Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が部分欠失である、前記核酸。
【１４７８】
２．前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む、実施形態１に記載の核酸。
【１４７９】
３．前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーター、ｐＳプロモーター、またはＬＥＯプロモーターである、実施形態２に記載の核酸。
【１４８０】
４．前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、実施形態２に記載の核酸。
【１４８１】
５．組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、
（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失、ならびに任意でＢ８Ｒ遺伝子における欠失と、
（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、
（ｃ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子と、
（ｄ）前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーター、ｐＳプロモーター、またはＬＥＯプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、を含み、

前記Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が部分欠失である、前記核酸。

【１４８２】

６．前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、実施形態５に記載の核酸。

【１４８３】

７．前記第１のヌクレオチド配列が、前記第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある、実施形態１～６のいずれか１つに記載の核酸。

【１４８４】

８．前記第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１１に記載されるアミノ酸配列を含むアミノ酸配列をコードする、実施形態１～７のいずれか１つに記載の核酸。

【１４８５】

９．前記第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載される配列を含む、実施形態１～８のいずれか１つに記載の核酸。

【１４８６】

１０．前記第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載される、実施形態１～８のいずれか１つに記載の核酸。

【１４８７】

１１．組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、

（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ８Ｒ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失と、

（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、

（ｃ）インターロイキン１２（ＩＬ－１２）ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子と、を含み、

前記Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が部分欠失である、前記核酸。

【１４８８】

１２．前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む、実施形１１に記載の核酸。

【１４８９】

１３．前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、後期プロモーターである、実施形態１２に記載の核酸。

【１４９０】

１４．前記後期プロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列、Ｆ１７Ｒプロモーター、またはＤ１３Ｌプロモーターを含む、実施形態１３に記載の核酸。

【１４９１】

１５．前記後期プロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む、実施形態１３に記載の核酸。

【１４９２】

１６．組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、

（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失、ならびに任意でＢ８Ｒ遺伝子における欠失と、

（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、

（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子と、

（ｄ）前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、後期プロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、を含み、
前記Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が部分欠失である、前記核酸。
【１４９３】
１７．前記後期プロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列、Ｆ１７Ｒプロモーター、またはＤ１３Ｌプロモーターを含む、実施形態１６に記載の核酸。
【１４９４】
１８．前記後期プロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む、実施形態１６に記載の核酸。
【１４９５】
１９．前記第２のヌクレオチド配列が、前記第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある、実施形態１１～１８のいずれか１つに記載の核酸。
【１４９６】
２０．前記ＩＬ－１２ポリペプチドが、膜結合である、実施形態１１～１９のいずれか１つに記載の核酸。
【１４９７】
２１．前記ＩＬ－１２ポリペプチドが、ＩＬ－１２　ｐ３５またはＩＬ－１２　ｐ７０を含む、実施形態１１～２０のいずれか１つに記載の核酸。
【１４９８】
２２．前記ＩＬ－１２ポリペプチドが、配列番号２１２に記載されるアミノ酸配列を含む、実施形態１１～２１のいずれか１つに記載の核酸。
【１４９９】
２３．前記第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載される配列を含む、実施形態１１～２２のいずれか１つに記載の核酸。
【１５００】
２４．前記第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載される、実施形態１１～２２のいずれか１つに記載の核酸。
【１５０１】
２５．組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、
（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ８Ｒ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失と、
（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、
（ｃ）ＦＭＳ様チロシンキナーゼ３リガンド（ＦＬＴ３Ｌ）をコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子と、を含み、
前記Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が部分欠失である、前記核酸。
【１５０２】
２６．前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む、実施形２５に記載の核酸。
【１５０３】
２７．前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター、Ｂ１９Ｒプロモーター、Ｅ３Ｌプロモーター、Ｆ１１Ｌプロモーター、またはＢ２Ｒプロモーターである、実施形態２６に記載の核酸。
【１５０４】

２８．前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーターである、実施形態２６に記載の核酸。
【１５０５】
２９．前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ１９Ｒプロモーターである、実施形態２６に記載の核酸。
【１５０６】
３０．前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである、実施形態２６に記載の核酸。
【１５０７】
３１．組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、
（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失、ならびに任意でＢ８Ｒ遺伝子における欠失と、
（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、
（ｃ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子と、
（ｄ）前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター、Ｂ１９Ｒプロモーター、Ｅ３Ｌプロモーター、Ｆ１１Ｌプロモーター、またはＢ２Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、を含み、
前記Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が部分欠失である、前記核酸。
【１５０８】
３２．前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーターである、実施形態３１に記載の核酸。
【１５０９】
３３．前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ１９Ｒプロモーターである、実施形態３１に記載の核酸。
【１５１０】
３４．前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである、実施形態３１に記載の核酸。
【１５１１】
３５．前記第３のヌクレオチド配列が、前記第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある、実施形態２５～３４のいずれか１つに記載の核酸。
【１５１２】
３６．前記ＦＬＴ３Ｌが、配列番号２１３に記載されるアミノ酸配列を含む、実施形態２５～３５のいずれか１つに記載の核酸。
【１５１３】
３７．前記第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載される配列を含む、実施形態２５～３６のいずれか１つに記載の核酸。
【１５１４】
３８．前記第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載される、実施形態２５～３６のいずれか１つに記載の核酸。
【１５１５】
３９．組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、

（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ８Ｒ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失と、
（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、
（ｃ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子と、
（ｄ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子と、を含み、
前記Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が部分欠失である、前記核酸。

【１５１６】

４０．前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む、実施形態３９に記載の核酸。

【１５１７】

４１．前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーター、ｐＳプロモーター、またはＬＥＯプロモーターである、実施形態４０に記載の核酸。

【１５１８】

４２．前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、実施形態４０に記載の核酸。

【１５１９】

４３．前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む、実施形態３９～４２のいずれか１つに記載の核酸。

【１５２０】

４４．前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、後期プロモーターである、実施形態４３に記載の核酸。

【１５２１】

４５．前記後期プロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列、Ｆ１７Ｒプロモーター、またはＤ１３Ｌプロモーターを含む、実施形態４４に記載の核酸。

【１５２２】

４６．前記後期プロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む、実施形態４４に記載の核酸。

【１５２３】

４７．組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、
（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失、ならびに任意でＢ８Ｒ遺伝子における欠失と、
（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、
（ｃ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子と、
（ｄ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子と、を含み、
前記Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が部分欠失であり、
前記核酸が、
（ｉ）前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモータ

ーを含むヌクレオチド配列であって、前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーター、ｐＳプロモーター、またはＬＥＯプロモーターである、前記ヌクレオチド配列、及び／または
（ｉｉ）前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、後期プロモーターである、前記ヌクレオチド配列、をさらに含む、前記核酸。

【１５２４】

４８．前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、実施形態４７を含む核酸。

【１５２５】

４９．前記後期プロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列、Ｆ１７Ｒプロモーター、またはＤ１３Ｌプロモーターを含む、実施形態４７または４８を含む核酸。

【１５２６】

５０．前記後期プロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む、実施形態４７または４８に記載の核酸。

【１５２７】

５１．第１のヌクレオチド配列が、前記第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第２のヌクレオチド配列が、前記第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある、実施形態３９～５０のいずれか１つに記載の核酸。

【１５２８】

５２．前記ＩＬ－１２ポリペプチドが、膜結合である、実施形態３９～５１のいずれか１つに記載の核酸。

【１５２９】

５３．前記ＩＬ－１２ポリペプチドが、ＩＬ－１２　ｐ３５またはＩＬ－１２　ｐ７０を含む、実施形態３９～５２のいずれか１つに記載の核酸。

【１５３０】

５４．前記第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１１に記載されるアミノ酸配列を含むアミノ酸配列をコードする、実施形態３９～５３のいずれか１つに記載の核酸。

【１５３１】

５５．前記第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載される配列を含む、実施形態３９～５４のいずれか１つに記載の核酸。

【１５３２】

５６．前記第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載される、実施形態３９～５４のいずれか１つに記載の核酸。

【１５３３】

５７．前記ＩＬ－１２ポリペプチドが、配列番号２１２に記載されるアミノ酸配列を含む、実施形態３９～５６のいずれか１つに記載の核酸。

【１５３４】

５８．前記第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載される配列を含む、実施形態３９～５７のいずれか１つに記載の核酸。

【１５３５】

５９．前記第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載される、実施形態３９～５７のいずれか１つに記載の核酸。

【１５３６】

６０．組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、
（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ８Ｒ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失と、

（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、
（ｃ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子と、
（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子と、を含み、
前記Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が部分欠失である、前記核酸。
【１５３７】
６１．前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む、実施形態６０に記載の核酸。
【１５３８】
６２．前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーター、ｐＳプロモーター、またはＬＥＯプロモーターである、実施形態６１に記載の核酸。
【１５３９】
６３．前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、実施形態６１に記載の核酸。
【１５４０】
６４．前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む、実施形態６０～６３のいずれか１つに記載の核酸。
【１５４１】
６５．前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター、Ｂ１９Ｒプロモーター、Ｅ３Ｌプロモーター、Ｆ１１Ｌプロモーター、またはＢ２Ｒプロモーターである、実施形態６４に記載の核酸。
【１５４２】
６６．前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーターである、実施形態６４に記載の核酸。
【１５４３】
６７．前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ１９Ｒプロモーターである、実施形態６４に記載の核酸。
【１５４４】
６８．前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである、実施形態６４に記載の核酸。
【１５４５】
６９．組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、
（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失、ならびに任意でＢ８Ｒ遺伝子における欠失と、
（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、
（ｃ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子と、
（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子と、を含み、
前記Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が部分欠失であり、

前記核酸が、
（ｉ）前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーター、ｐＳプロモーター、またはＬＥＯプロモーターである、前記ヌクレオチド配列、及び／または
（ｉｉ）前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター、Ｂ１９Ｒプロモーター、Ｅ３Ｌプロモーター、Ｆ１１Ｌプロモーター、またはＢ２Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列をさらに含む、前記核酸。

【１５４６】
７０．前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、実施形態６９に記載の核酸。
【１５４７】
７１．前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーターである、実施形態６９または７０に記載の核酸。
【１５４８】
７２．前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ１９Ｒプロモーターである、実施形態６９または７０に記載の核酸。
【１５４９】
７３．前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである、実施形態６９または７０に記載の核酸。
【１５５０】
７４．前記第１のヌクレオチド配列が、前記第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第３のヌクレオチド配列が、前記第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある、実施形態６０～７３のいずれか１つに記載の核酸。
【１５５１】
７５．前記第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１１に記載されるアミノ酸配列を含むアミノ酸配列をコードする、実施形態６０～７４のいずれか１つに記載の核酸。
【１５５２】
７６．前記第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載される配列を含む、実施形態６０～７５のいずれか１つに記載の核酸。
【１５５３】
７７．前記第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載される、実施形態６０～７５のいずれか１つに記載の核酸。
【１５５４】
７８．前記ＦＬＴ３Ｌが、配列番号２１３に記載されるアミノ酸配列を含む、実施形態６０～７７のいずれか１つに記載の核酸。
【１５５５】
７９．前記第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載される配列を含む、実施形態６０～７８のいずれか１つに記載の核酸。
【１５５６】
８０．前記第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載される、実施形態６０～７８のいずれか１つに記載の核酸。
【１５５７】
８１．組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、
（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ８Ｒ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ

、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失と、
（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、
（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子と、
（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子と、を含み、
前記Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が部分欠失である、前記核酸。

【１５５８】

８２．前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む、実施形８１に記載の核酸。

【１５５９】

８３．前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、後期プロモーターである、実施形態８２に記載の核酸。

【１５６０】

８４．前記後期プロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列、Ｆ１７Ｒプロモーター、またはＤ１３Ｌプロモーターを含む、実施形態８３に記載の核酸。

【１５６１】

８５．前記後期プロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む、実施形態８３に記載の核酸。

【１５６２】

８６．前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む、実施形態８１～８５のいずれか１つに記載の核酸。

【１５６３】

８７．前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター、Ｂ１９Ｒプロモーター、Ｅ３Ｌプロモーター、Ｆ１１Ｌプロモーター、またはＢ２Ｒプロモーターである、実施形態８６に記載の核酸。

【１５６４】

８８．前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーターである、実施形態８６に記載の核酸。

【１５６５】

８９．前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ１９Ｒプロモーターである、実施形態８６に記載の核酸。

【１５６６】

９０．前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである、実施形態８６に記載の核酸。

【１５６７】

９１．組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、
（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失、ならびに任意でＢ８Ｒ遺伝子における欠失と、
（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、
（ｃ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子と、
（ｄ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子と、を含

み、
前記Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が部分欠失であり、
前記核酸が、
（ｉ）前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、後期プロモーターである、前記ヌクレオチド配列、及び／または
（ｉｉ）前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター、Ｂ１９Ｒプロモーター、Ｅ３Ｌプロモーター、Ｆ１１Ｌプロモーター、またはＢ２Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列をさらに含む、前記核酸。
【１５６８】
９２．前記後期プロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列、Ｆ１７Ｒプロモーター、またはＤ１３Ｌプロモーターを含む、実施形態９１に記載の核酸。
【１５６９】
９３．前記後期プロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む、実施形態９１に記載の核酸。
【１５７０】
９４．前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーターである、実施形態９１～９３のいずれか１つに記載の核酸。
【１５７１】
９５．前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ１９Ｒプロモーターである、実施形態９１～９３のいずれか１つに記載の核酸。
【１５７２】
９６．前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである、実施形態９１～９３のいずれか１つに記載の核酸。
【１５７３】
９７．前記第２のヌクレオチド配列が、前記第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第３のヌクレオチド配列が、前記第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニア遺伝子と同じ方向にある、実施形態８１～９６のいずれか１つに記載の核酸。
【１５７４】
９８．前記ＩＬ－１２ポリペプチドが、膜結合である、実施形態８１～９７のいずれか１つに記載の核酸。
【１５７５】
９９．前記ＩＬ－１２ポリペプチドが、ＩＬ－１２　ｐ３５またはＩＬ－１２　ｐ７０を含む、実施形態８１～９８のいずれか１つに記載の核酸。
【１５７６】
１００．前記ＩＬ－１２ポリペプチドが、配列番号２１２に記載されるアミノ酸配列を含む、実施形態８１～９９のいずれか１つに記載の核酸。
【１５７７】
１０１．前記第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載される配列を含む、実施形態８１～１００のいずれか１つに記載の核酸。
【１５７８】
１０２．前記第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載される、実施形態８１～

１００のいずれか１つに記載の核酸。
【１５７９】
１０３．前記ＦＬＴ３Ｌが、配列番号２１３に記載されるアミノ酸配列を含む、実施形態８１～１０２のいずれか１つに記載の核酸。
【１５８０】
１０４．前記第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載される配列を含む、実施形態８１～１０３のいずれか１つに記載の核酸。
【１５８１】
１０５．前記第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載される、実施形態８１～１０３のいずれか１つに記載の核酸。
【１５８２】
１０６．組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、
（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ８Ｒ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失と、
（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、
（ｃ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子と、
（ｄ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子と、
（ｅ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子と、を含み、
前記Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が部分欠失である、前記核酸。
【１５８３】
１０７．前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む、実施形態１０６に記載の核酸。
【１５８４】
１０８．前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーター、ｐＳプロモーター、またはＬＥＯプロモーターである、実施形態１０７に記載の核酸。
【１５８５】
１０９．前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、実施形態１０７に記載の核酸。
【１５８６】
１１０．前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列をさらに含む、実施形態１０６～１０９のいずれか１つに記載の核酸。
【１５８７】
１１１．前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、後期プロモーターである、実施形態１１０に記載の核酸。
【１５８８】
１１２．前記後期プロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列、Ｆ１７Ｒプロモーター、またはＤ１３Ｌプロモーターを含む、実施形態１１１に記載の核酸。
【１５８９】
１１３．前記後期プロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む、実施形態１１１に記載の核酸。
【１５９０】
１１４．前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモー

ターを含むヌクレオチド配列をさらに含む、実施形態１０６～１１３のいずれか１つに記載の核酸。
【１５９１】
１１５．前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター、Ｂ１９Ｒプロモーター、Ｅ３Ｌプロモーター、Ｆ１１Ｌプロモーター、またはＢ２Ｒプロモーターである、実施形態１１４に記載の核酸。
【１５９２】
１１６．前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーターである、実施形態１１４に記載の核酸。
【１５９３】
１１７．前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ１９Ｒプロモーターである、実施形態１１４に記載の核酸。
【１５９４】
１１８．前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである、実施形態１１４に記載の核酸。
【１５９５】
１１９．組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、
（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失、ならびに任意でＢ８Ｒ遺伝子における欠失と、
（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、
（ｃ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子と、
（ｄ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子と、
（ｅ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子と、を含み、
前記Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が部分欠失であり、
前記核酸が、
（ｉ）前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーター、ｐＳプロモーター、またはＬＥＯプロモーターである、前記ヌクレオチド配列、
（ｉｉ）前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、後期プロモーターである、前記ヌクレオチド配列、及び／または
（ｉｉｉ）前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター、Ｂ１９Ｒプロモーター、Ｅ３Ｌプロモーター、Ｆ１１Ｌプロモーター、またはＢ２Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列をさらに含む、前記核酸。
【１５９６】
１２０．前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、実施形態１１９に記載の核酸。
【１５９７】

１２１．前記後期プロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列、Ｆ１７Ｒプロモーター、またはＤ１３Ｌプロモーターを含む、実施形態１１９または１２０に記載の核酸。

【１５９８】

１２２．前記後期プロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む、実施形態１１９または１２０に記載の核酸。

【１５９９】

１２３．前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーターである、実施形態１１９～１２２のいずれか１つに記載の核酸。

【１６００】

１２４．前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ１９Ｒプロモーターである、実施形態１１９～１２２のいずれか１つに記載の核酸。

【１６０１】

１２５．前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである、実施形態１１９～１２２のいずれか１つに記載の核酸。

【１６０２】

１２６．前記第１のヌクレオチド配列が、前記第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第２のヌクレオチド配列が、前記第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第３のヌクレオチド配列が、前記第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある、実施形態１０６～１２５のいずれか１つに記載の核酸。

【１６０３】

１２７．前記ＩＬ－１２ポリペプチドが、膜結合である、実施形態１０６～１２６のいずれか１つに記載の核酸。

【１６０４】

１２８．前記ＩＬ－１２ポリペプチドが、ＩＬ－１２　ｐ３５またはＩＬ－１２　ｐ７０を含む、実施形態１０６～１２７のいずれか１つに記載の核酸。

【１６０５】

１２９．前記第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１１に記載されるアミノ酸配列を含むアミノ酸配列をコードする、実施形態１０６～１２８のいずれか１つに記載の核酸。

【１６０６】

１３０．前記第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載される配列を含む、実施形態１０６～１２９のいずれか１つに記載の核酸。

【１６０７】

１３１．前記第１のヌクレオチド配列が、配列番号２１４に記載される、実施形態１０６～１２９のいずれか１つに記載の核酸。

【１６０８】

１３２．前記ＩＬ－１２ポリペプチドが、配列番号２１２に記載されるアミノ酸配列を含む、実施形態１０６～１３１のいずれか１つに記載の核酸。

【１６０９】

１３３．前記第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載される配列を含む、実施形態１０６～１３２のいずれか１つに記載の核酸。

【１６１０】

１３４．前記第２のヌクレオチド配列が、配列番号２１５に記載される、実施形態１０６～１３２のいずれか１つに記載の核酸。

【１６１１】

１３５．前記ＦＬＴ３Ｌが、配列番号２１３に記載されるアミノ酸配列を含む、実施形態

１０６～１３４のいずれか１つに記載の核酸。
【１６１２】
１３６．前記第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載される配列を含む、実施形態１０６～１３５のいずれか１つに記載の核酸。
【１６１３】
１３７．前記第３のヌクレオチド配列が、配列番号２１６に記載される、実施形態１０６～１３５のいずれか１つに記載の核酸。
【１６１４】
１３８．前記第１の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第２の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在する、実施形態１０６～１３７のいずれか１つに記載の核酸。
【１６１５】
１３９．前記第３の導入遺伝子が、前記第２の導入遺伝子の上流にある、実施形態１３８に記載の核酸。
【１６１６】
１４０．前記第１の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１～１０、３９～８０、及び１０６～１３７のいずれか１つに記載の核酸。
【１６１７】
１４１．前記第２の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１１～２４、３９～５９、及び８１～１３７のいずれか１つに記載の核酸。
【１６１８】
１４２．前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態２５～３８及び６０～１３７のいずれか１つに記載の核酸。
【１６１９】
１４３．前記第１の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在する、実施形態１～１０、３９～８０、及び１０６～１３７のいずれか１つに記載の核酸。
【１６２０】
１４４．前記第２の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在する、実施形態１１～２４、３９～５９、及び８１～１３７のいずれか１つに記載の核酸。
【１６２１】
１４５．前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在する、実施形態２５～３８及び６０～１３７のいずれか１つに記載の核酸。
【１６２２】
１４６．前記第１の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１～１０、３９～８０、及び１０６～１３７のいずれか１つに記載の核酸。
【１６２３】
１４７．前記第２の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１１～２４、３９～５９、及び８１～１３７のいずれか１つに記載の核酸。
【１６２４】
１４８．前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態２５～３８及び６０～１３７のいずれか１つに記載の核酸。
【１６２５】
１４９．前記第１の導入遺伝子及び前記第２の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態３９～５９及び１０６～１３７のいずれか１

つに記載の核酸。
【１６２６】
１５０．前記第１の導入遺伝子及び前記第２の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在する、実施形態３９～５９及び１０６～１３７のいずれか１つに記載の核酸。
【１６２７】
１５１．前記第１の導入遺伝子及び前記第２の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態３９～５９及び１０６～１３７のいずれか１つに記載の核酸。
【１６２８】
１５２．前記第１の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態６０～８０及び１０６～１３７のいずれか１つに記載の核酸。
【１６２９】
１５３．前記第１の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在する、実施形態６０～８０及び１０６～１３７のいずれか１つに記載の核酸。
【１６３０】
１５４．前記第１の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態６０～８０及び１０６～１３７のいずれか１つに記載の核酸。
【１６３１】
１５５．前記第２の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態８１～１３７のいずれか１つに記載の核酸。
【１６３２】
１５６．前記第２の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在する、実施形態８１～１３７のいずれか１つに記載の核酸。
【１６３３】
１５７．前記第２の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態８１～１３７のいずれか１つに記載の核酸。
【１６３４】
１５８．前記第１の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第２の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在する、実施形態３９～５９及び１０６～１３７のいずれか１つに記載の核酸。
【１６３５】
１５９．前記第２の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第１の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在する、実施形態３９～５９及び１０６～１３７のいずれか１つに記載の核酸。
【１６３６】
１６０．前記第１の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在する、実施形態６０～８０及び１０６～１３７のいずれか１つに記載の核酸。
【１６３７】
１６１．前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第１の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在する、実施形態６０～８０及び１０６～１３７のいずれか１つに記載の核酸。
【１６３８】
１６２．前記第２の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在す

る、実施形態８１～１３７のいずれか１つに記載の核酸。
【１６３９】
１６３．前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第２の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在する、実施形態８１～１３７のいずれか１つに記載の核酸。
【１６４０】
１６４．前記第１の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第２の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態３９～５９及び１０６～１３７のいずれか１つに記載の核酸。
【１６４１】
１６５．前記第２の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第１の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態３９～５９及び１０６～１３７のいずれか１つに記載の核酸。
【１６４２】
１６６．前記第１の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態６０～８０及び１０６～１３７のいずれか１つに記載の核酸。
【１６４３】
１６７．前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第１の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態６０～８０及び１０６～１３７のいずれか１つに記載の核酸。
【１６４４】
１６８．前記第２の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態８１～１３７のいずれか１つに記載の核酸。
【１６４５】
１６９．前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第２の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態８１～１３７のいずれか１つに記載の核酸。
【１６４６】
１７０．前記第１の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在し、前記第２の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態３９～５９及び１０６～１３７のいずれか１つに記載の核酸。
【１６４７】
１７１．前記第２の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在し、前記第１の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態３９～５９及び１０６～１３７のいずれか１つに記載の核酸。
【１６４８】
１７２．前記第１の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態６０～８０及び１０６～１３７のいずれか１つに記載の核酸。
【１６４９】
１７３．前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在し、前記第１の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態６０～８０及び１０６～１３７のいずれか１つに記載の核酸。
【１６５０】
１７４．前記第２の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態８１～１３７のいずれか１つに記載の核酸。
【１６５１】

１７５．前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在し、前記第２の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態８１～１３７のいずれか１つに記載の核酸。

【１６５２】

１７６．前記第１の導入遺伝子、前記第２の導入遺伝子、及び前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１０６～１３７のいずれか１つに記載の核酸。

【１６５３】

１７７．前記第１の導入遺伝子、前記第２の導入遺伝子、及び前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在する、実施形態１０６～１３７のいずれか１つに記載の核酸。

【１６５４】

１７８．前記第１の導入遺伝子、前記第２の導入遺伝子、及び前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１０６～１３７のいずれか１つに記載の核酸。

【１６５５】

１７９．前記第１の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第２の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在する、実施形態１０６～１３７のいずれか１つに記載の核酸。

【１６５６】

１８０．前記第２の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第１の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在する、実施形態１０６～１３７のいずれか１つに記載の核酸。

【１６５７】

１８１．前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第１の導入遺伝子及び前記第２の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在する、実施形態１０６～１３７のいずれか１つに記載の核酸。

【１６５８】

１８２．前記第１の導入遺伝子及び前記第２の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在する、実施形態１０６～１３７のいずれか１つに記載の核酸。

【１６５９】

１８３．前記第１の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第２の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在する、実施形態１０６～１３７のいずれか１つに記載の核酸。

【１６６０】

１８４．前記第２の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第１の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在する、実施形態１０６～１３７のいずれか１つに記載の核酸。

【１６６１】

１８５．前記第１の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第２の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１０６～１３７のいずれか１つに記載の核酸。

【１６６２】

１８６．前記第２の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第１の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１０６～１３７のいずれか１つに記載の核酸。

【１６６３】

１８７．前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第１の導入遺伝子及び前記第２の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１０６～１３７のいずれか１つに記載の核酸。

【１６６４】

１８８．前記第１の導入遺伝子及び前記第２の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１０６～１３７のいずれか１つに記載の核酸。

【１６６５】

１８９．前記第１の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第２の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１０６～１３７のいずれか１つに記載の核酸。

【１６６６】

１９０．前記第２の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第１の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１０６～１３７のいずれか１つに記載の核酸。

【１６６７】

１９１．前記第１の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在し、前記第２の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１０６～１３７のいずれか１つに記載の核酸。

【１６６８】

１９２．前記第２の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在し、前記第１の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１０６～１３７のいずれか１つに記載の核酸。

【１６６９】

１９３．前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在し、前記第１の導入遺伝子及び前記第２の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１０６～１３７のいずれか１つに記載の核酸。

【１６７０】

１９４．前記第１の導入遺伝子及び前記第２の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１０６～１３７のいずれか１つに記載の核酸。

【１６７１】

１９５．前記第１の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在し、前記第２の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１０６～１３７のいずれか１つに記載の核酸。

【１６７２】

１９６．前記第２の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在し、前記第１の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１０６～１３７のいずれか１つに記載の核酸。

【１６７３】

１９７．前記第１の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第２の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１０６～１３７のいずれか１つに記載の核酸。

【１６７４】

１９８．前記第１の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在し、前記第２の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１０６～１３７のいずれか１つに記載の核酸。

【１６７５】

１９９．前記第２の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第１の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１０６～１３７のいずれか１つに記載の核酸。

【１６７６】

２００．前記第２の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在し、前記第１の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１０６～１３７のいずれか１つに記載の核酸。

【１６７７】

２０１．前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第１の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在し、前記第２の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１０６～１３７のいずれか１つに記載の核酸。

【１６７８】

２０２．前記第３の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第２の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在し、前記第１の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、実施形態１０６～１３７のいずれか１つに記載の核酸。

【１６７９】

２０３．前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子配列の少なくとも５０％の欠失である、実施形態１～２０２のいずれか１つに記載の核酸。

【１６８０】

２０４．前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子配列の少なくとも６０％の欠失である、実施形態１～２０２のいずれか１つに記載の核酸。

【１６８１】

２０５．前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子配列の少なくとも７０％の欠失である、実施形態１～２０２のいずれか１つに記載の核酸。

【１６８２】

２０６．前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子配列の少なくとも８０％の欠失である、実施形態１～２０２のいずれか１つに記載の核酸。

【１６８３】

２０７．前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子配列の約７５％の欠失である、実施形態１～２０２のいずれか１つに記載の核酸。

【１６８４】

２０８．前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子配列の約８０％の欠失である、実施形態１～２０２のいずれか１つに記載の核酸。

【１６８５】

２０９．前記組換えワクシニアウイルスゲノムが、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ株ワクシニアウイルスのゲノムに由来する、実施形態１～２０８のいずれか１つに記載の核酸。

【１６８６】
２１０．組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、
（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失、ならびに任意でＢ８Ｒ遺伝子における欠失と、
（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、
（ｃ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子と、
（ｄ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子と、
（ｅ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子と、を含み、
前記Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が部分欠失であり、
前記核酸が、
（ｉ）前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉ）前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉｉ）前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、をさらに含む、前記核酸。
【１６８７】
２１１．前記第１のヌクレオチド配列が、前記第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第２のヌクレオチド配列が、前記第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第３のヌクレオチド配列が、前記第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある、実施形態２１０に記載の核酸。
【１６８８】
２１２．前記第１の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第２の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在する、実施形態２１０または２１１に記載の核酸。
【１６８９】
２１３．前記第１の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在し、前記第２の導入遺伝子及び前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在する、実施形態２１０または２１１に記載の核酸。
【１６９０】
２１４．前記第３の導入遺伝子が、前記第２の導入遺伝子の上流にある、実施形態２１２または２１３に記載の核酸。
【１６９１】
２１５．前記第３の導入遺伝子が、前記第２の導入遺伝子の下流にある、実施形態２１２または２１３に記載の核酸。
【１６９２】

２１６．組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、
（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失、ならびに任意でＢ８Ｒ遺伝子における欠失と、
（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、
（ｃ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、前記第１のヌクレオチド配列が、前記第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第１の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在する、前記第１の導入遺伝子と、
（ｄ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、前記第２のヌクレオチド配列が、前記第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第２の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在する、前記第２の導入遺伝子と、
（ｅ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子であって、前記第３のヌクレオチド配列が、前記第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記第２の導入遺伝子の上流にある、前記第３の導入遺伝子と、を含み、
前記Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が部分欠失であり、
前記核酸が、
（ｉ）前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉ）前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉｉ）前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、をさらに含む、前記核酸。
【１６９３】
２１７．組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、
（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失、ならびに任意でＢ８Ｒ遺伝子における欠失と、
（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、
（ｃ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、前記第１のヌクレオチド配列が、前記第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第１の導入遺伝子が、前記部分Ｃ２ＬとＦ３Ｌワクシニア遺伝子との間に存在する、前記第１の導入遺伝子と、
（ｄ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺

伝子であって、前記第２のヌクレオチド配列が、前記第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第２の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在する、前記第２の導入遺伝子と、
（ｅ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子と、を含み、
前記Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が、部分欠失であり、前記第３のヌクレオチド配列が、前記第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記第２の導入遺伝子の下流にあり、
前記核酸が、
（ｉ）前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉ）前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉｉ）前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、をさらに含む、前記核酸。
【１６９４】
２１８．組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、
（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失、ならびに任意でＢ８Ｒ遺伝子における欠失と、
（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、
（ｃ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、前記第１のヌクレオチド配列が、前記第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第１の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、前記第１の導入遺伝子と、
（ｄ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、前記第２のヌクレオチド配列が、前記第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第２の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在する、前記第２の導入遺伝子と、
（ｅ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子と、を含み、
前記Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が、部分欠失であり、前記第３のヌクレオチド配列が、前記第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記第２の導入遺伝子の上流にあり、
前記核酸が、
（ｉ）前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結され

た前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉ）前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉｉ）前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、をさらに含む、前記核酸。

【１６９５】
２１９．組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、
（ａ）Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒの遺伝子における欠失、ならびに任意でＢ８Ｒ遺伝子における欠失と、
（ｂ）３′ＩＴＲにおけるＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒの遺伝子における欠失と、
（ｃ）ＣＴＬＡ－４と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第１のヌクレオチド配列を含む第１の導入遺伝子であって、前記第１のヌクレオチド配列が、前記第１のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第１の導入遺伝子が、前記部分Ｂ１４ＲとＢ２９Ｒワクシニア遺伝子との間に存在する、前記第１の導入遺伝子と、
（ｄ）ＩＬ－１２ポリペプチドをコードする第２のヌクレオチド配列を含む第２の導入遺伝子であって、前記第２のヌクレオチド配列が、前記第２のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第２の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在する、前記第２の導入遺伝子と、
（ｅ）ＦＬＴ３Ｌをコードする第３のヌクレオチド配列を含む第３の導入遺伝子と、を含み、
前記Ｃ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、及びＢ２９Ｒワクシニア遺伝子における欠失が、部分欠失であり、前記第３のヌクレオチド配列が、前記第３のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり、前記第３の導入遺伝子が、前記Ｂ８Ｒ遺伝子における前記欠失の遺伝子座内に存在し、前記第３の導入遺伝子が、前記第２の導入遺伝子の下流にあり、
前記核酸が、
（ｉ）前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第１のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｈ５Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉ）前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第２のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、配列番号５６１のヌクレオチド配列を含む後期プロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、
（ｉｉｉ）前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、前記第３のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも１つのプロモーターが、Ｂ８Ｒプロモーター及びＢ１９Ｒプロモーターである、前記ヌクレオチド配列と、をさらに含む、前記核酸。

【１６９６】
２２０．前記組換えワクシニアウイルスゲノムが、配列番号６２４のワクシニアウイルスヌクレオチド配列を含む、実施形態１～２１９のいずれか１つに記載の核酸。

【１６９７】
２２１．前記組換えワクシニアウイルスゲノムが、配列番号２１０のワクシニアウイルスヌクレオチド配列を含む、実施形態１～１０５のいずれか１つに記載の核酸。
【１６９８】
２２２．実施形態１～２２１のいずれか１つに記載の組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸を含む、ウイルス。
【１６９９】
２２３．実施形態１～２２１のいずれか１つに記載の核酸を含む、パッケージング細胞株。
【１７００】
２２４．実施形態２２２に記載のウイルスを含む、パッケージング細胞株。
【１７０１】
２２５．実施形態２２２に記載のウイルスと、生理学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物。
【１７０２】
２２６．キットであって、実施形態１～２２１のいずれか１つに記載の核酸と、宿主細胞において前記核酸を発現するように前記キットの使用者に指示する添付文書と、を含む、前記キット。
【１７０３】
２２７．キットであって、実施形態２２２に記載のウイルスと、前記ウイルスを宿主細胞において発現するように前記キットの使用者に指示する添付文書と、を含む、前記キット。
【１７０４】
２２８．キットであって、実施形態２２２に記載のウイルスと、がんを有する哺乳動物患者に治療有効量の前記ウイルスを投与し、それによって前記がんを治療するように使用者に指示する添付文書と、を含む、前記キット。
【１７０５】
２２９．前記哺乳動物患者が、ヒト患者である、実施形態２２８に記載のキット。
【１７０６】
２３０．哺乳動物患者においてがんを治療する方法であって、治療有効量の実施形態２２２に記載のウイルスを前記哺乳動物患者に投与することを含む、前記方法。
【１７０７】
２３１．哺乳動物患者においてがんを治療する方法であって、治療有効量の実施形態２２５に記載の薬学的組成物を前記哺乳動物患者に投与することを含む、前記方法。
【１７０８】
２３２．前記哺乳動物患者が、ヒト患者である、実施形態２３０または２３１に記載の方法。
【１７０９】
２３３．前記がんが、白血病、リンパ腫、肝臓癌、骨癌、肺癌、脳癌、膀胱癌、胃腸癌、乳癌、心臓癌、子宮頸癌、子宮癌、頭頸部癌、胆嚢癌、喉頭癌、口唇及び口腔癌、眼癌、黒色腫、膵臓癌、前立腺癌、結腸直腸癌、精巣癌、ならびに喉癌からなる群から選択される、実施形態２３０～２３２のいずれか１つに記載の方法。
【１７１０】
２３４．前記方法が、前記哺乳動物患者に免疫チェックポイント阻害剤を投与することをさらに含む、実施形態２３０～２３３のいずれか１つに記載の方法。
【１７１１】
２３５．前記免疫チェックポイント阻害剤が、ＯＸ４０リガンド、ＩＣＯＳリガンド、抗ＣＤ４７抗体またはその抗原結合断片、抗ＣＤ４０／ＣＤ４０Ｌ抗体またはその抗原結合断片、抗Ｌａｇ３抗体またはその抗原結合断片、抗ＣＴＬＡ－４抗体またはその抗原結合断片、抗ＰＤ－Ｌ１抗体またはその抗原結合断片、抗ＰＤ１抗体またはその抗原結合断片

、及び抗Ｔｉｍ－３抗体またはその抗原結合断片からなる群から選択される、実施形態２３４に記載の方法。

【１７１２】

２３６．前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＰＤ１抗体もしくはその抗原結合断片、または抗ＣＴＬＡ－４抗体もしくはその抗原結合断片である、実施形態２３４に記載の方法。

【１７１３】

２３７．前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＰＤ１抗体またはその抗原結合断片である、実施形態２３４に記載の方法。

【１７１４】

２３８．前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＣＴＬＡ－４抗体またはその抗原結合断片である、実施形態２３４に記載の方法。

【１７１５】

２３９．前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＰＤ－Ｌ１抗体またはその抗原結合断片である、実施形態２３４に記載の方法。

【１７１６】

２４０．前記方法が、前記哺乳動物患者にインターロイキンを投与することをさらに含む、実施形態２１９～２２８のいずれか１つに記載の方法。

【１７１７】

２４１．前記インターロイキンが、ＩＬ－１アルファ、ＩＬ－１ベータ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－７、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２　ｐ３５、ＩＬ－１２　ｐ４０、ＩＬ－１２　ｐ７０、ＩＬ－１５、ＩＬ－１８、ＩＬ－２１、及びＩＬ－２３からなる群から選択される、実施形態２４０に記載の方法。

【１７１８】

２４２．前記インターロイキンが、ＩＬ－１２　ｐ３５、ＩＬ－１２　ｐ４０、及びＩＬ－１２　ｐ７０からなる群から選択される、実施形態２４０に記載の方法。

【１７１９】

２４３．前記インターロイキンが、膜結合である、実施形態２４０～２４２のいずれか１つに記載の方法。

【１７２０】

２４４．前記方法が、前記哺乳動物患者にインターフェロンを投与することをさらに含む、実施形態２３０～２４３のいずれか１つに記載の方法。

【１７２１】

２４５．前記インターフェロンが、ＩＦＮ－アルファ、ＩＦＮ－ベータ、ＩＦＮ－デルタ、ＩＦＮ－イプシロン、ＩＦＮ－タウ、ＩＦＮ－オメガ、ＩＦＮ－ゼータ、及びＩＦＮ－ガンマからなる群から選択される、実施形態２４４に記載の方法。

【１７２２】

２４６．前記方法が、前記哺乳動物患者にサイトカインを投与することをさらに含む、実施形態２３０～２４５のいずれか１つに記載の方法。

【１７２３】

２４７．前記サイトカインが、ＴＮＦスーパーファミリーメンバータンパク質である、実施形態２４６に記載の方法。

【１７２４】

２４８．前記ＴＮＦスーパーファミリーメンバータンパク質が、ＴＲＡＩＬ、Ｆａｓリガンド、ＬＩＧＨＴ（ＴＮＦＳＦ－１４）、ＴＮＦ－アルファ、及び４－１ＢＢリガンドからなる群から選択される、実施形態２４７に記載の方法。

【１７２５】

２４９．前記サイトカインが、ＧＭ－ＣＳＦ、Ｆｌｔ３リガンド、ＣＤ４０リガンド、ＴＧＦ－ベータ、ＶＥＧＦ－Ｒ２、及びｃＫｉｔからなる群から選択される、実施形態２４６に記載の方法。

【１７２６】
２５０．前記サイトカインが、Ｆｌｔ３リガンドである、実施形態２４６に記載の方法。
【１７２７】
５．８．出願において参照される表３～４５
【表３】

表3．卵巣癌

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
1	カリクレイン4	FLGYLILGV（配列番号410）、SVSESDTIRSISIAS（配列番号199）、LLANGRMPTVLQCVN（配列番号209）、及びRMPTVLQCVNVSVVS（配列番号220）	Wilkinson et al. Cancer Immunol. Immunother. 61(2):169－79(2012). Hural et al. J. Immunol. 169(1):557－65(2002).
2	PBF	CTACRWKKACQR（配列番号221）	Tsukahara et al. Cancer Res. 64(15):5442－8(2004).
3	PRAME	VLDGLDVLL（配列番号222）、SLYSFPEPEA（配列番号223）、ALYVDSLFFL（配列番号224）、SLLQHLIGL（配列番号225）、及びLYVDSLFFL（配列番号226）	Kessler et al. J. Exp. Med. 193(1):73－88(2001). Ikeda et al. Immunity 6(2):199－208(1997).
4	WT1	TSEKRPFMCAY（配列番号227）、CMTWNQMNL（配列番号228）、LSHLQMHSRKH（配列番号229）、KRYFKLSHLQMHSRKH（配列番号230）、及びKRYFKLSHLQMHSRKH（配列番号230）	Asemissen et al. Clin. Cancer Res. 12(24):7476－82(2006) Ohminami et al. Blood. 95(1):286－93(2000). Guo et al. Blood. 106(4):1415－8(2005). Lin et al. J. Immunother. 36(3):159－70(2013). Fujiki et al. J. Immunother. 30(3):282－93(2007).
5	HSDL1	CYMEAVAL（配列番号231）	Wick et al. Clin. Cancer Res. 20(5):1125－34(2014).

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
6	メソテリン	SLLFLLFSL(配列番号232) VLPLTVAEV(配列番号233) ALQGGGPPY(配列番号234) LYPKARLAF(配列番号235) AFLPWHRLF(配列番号236)	Hassan et al. Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol. 13(3):243−7(2005). Thomas et al J Exp Med. 2004 Aug 2;200(3):297−306.

7	NY－ESO－1	HLA－A2制限型ペプチドp157－165(SLLMWITQC(配列番号237))、HLA－Cw3制限型p92－100(LAMPFATPM(配列番号238))、及びHLA－Cw6制限型p80－88(ARGPESRLL(配列番号239)) SLLMWITQC(配列番号237) MLMAQEALAFL(配列番号240) YLAMPFATPME(配列番号241) ASGPGGGAPR(配列番号242) LAAQERRVPR(配列番号243) TVSGNILTIR(配列番号244) APRGPHGGAASGL(配列番号245) MPFATPMEAEL(配列番号246) KEFTVSGNILTI(配列番号247) MPFATPMEA(配列番号248) FATPMEAEL(配列番号249) FATPMEAELAR(配列番号250) LAMPFATPM(配列番号238) ARGPESRLL(配列番号239) SLLMWITQCFLPVF(配列番号251) LLEFYLAMPFATPMEAELARRSLAQ(配列番号252) EFYLAMPFATPM(配列番号253) PGVLLKEFTVSGNIL	Jager et al. Proc. Natl. Acad. Scie. U. S. A. 103(39):14453－8(2006). Gnjatic et al. PNAS September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager et al. J Exp Med. 187(2):265－70(1998). Chen et al. J Immunol. 165(2):948－55(2000). Valmori et al. Cancer Res. 60(16):4499－506(2000). Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442－8(1999). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345－54(2013). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598－606(1998). Matsuzaki et al. Cancer Immunol Immunother. 57(8)1185－95(2008). Ebert et al. Cancer Res. 69(3):1046－54(2009). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345－54(2013). Knights et al. Cancer Immunol Immunother. 58(3):325－38(2009). Jager et al. Cancer Immun. 2:12(2002). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964－9(2001). Mandic et al. J Immunol. 174(3):1751－9(2005). Chen et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 101(25):9363－8(2004). Ayyoub et al. Clin Cancer

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
		TIRLTAADHR（配列番号254） RLLEFYLAMPFA（配列番号255） QGAMLAAQERRVPRAAEVPR（配列番号256） PFATPMEAELARR（配列番号257） PGVLLKEFTVSGNILTIRLT（配列番号258） VLLKEFTVSG（配列番号259） AADHRQLQLSISSCLQQL（配列番号260） LKEFTVSGNILTIRL（配列番号261） PGVLLKEFTVSGNILTIRLTAADHR（配列番号254） LLEFYLAMPFATPMEAELARRSLAQ（配列番号252） KEFTVSGNILT（配列番号262） LLEFYLAMPFATPM（配列番号263） AGATGGRGPRGAGA（配列番号264）	Res. 16(18):4607－15(2010). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095－102(2004). Mizote et al. Vaccine. 28(32):5338－46(2010). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625－30(2000). Zarour et al. Cancer Res. 60(17):4946－52(2000). Zeng et al. J Immunol. 165(2):1153－9(2000). Bioley et al. Clin Cancer Res. 15(13):4467－74(2009). Zarour et al. Cancer Res. 62(1):213－8(2002). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921－7(2006).

8	CEA／PMELまたはgp100	TYYRPGVNLSLSC（配列番号265） EIIYPNASLLIQN（配列番号266） YACFVSNLATGRNNS（配列番号267） LWWVNNQSLPVSP（配列番号268） LWWVNNQSLPVSP（配列番号268） LWWVNNQSLPVSP（配列番号268） EIIYPNASLLIQN（配列番号266） NSIVKSITVSASG（配列番号269） KTWGQYWQV（配列番号270） AMLGTHTMEV（配列番号271） MLGTHTMEV（配列番号627） ITDQVPFSV（配列番号272） YLEPGPVTA（配列番号273） LLDGTATLRL（配列番号274） VLYRYGSFSV（配列番号275） SLADTNSLAV（配列番号276） RLMKQDFSV（配列番号277） RLPRIFCSC（配列番号278） LIYRRRLMK（配列番号279） ALLAVGATK（配列番号280） IALNFPGSQK（配列番号281） RSYVPLAHR（配列番号282）	Galanis et al. Cancer Res. 70(3):875－82(2010). Bast et al. Am. J. Obstet. Gynecol. 149(5):553－9(1984). Crosti et al. J Immunol. 176(8):5093－9(2006). Kobayashi et al. Clin Cancer Res. 8(10):3219－25(2002). Campi et al. Cancer Res. 63(23):8481－6(2003). Bakker et al. Int J Cancer. 62(1):97－102(1995). Tsai et al. J Immunol. 158(4):1796－802(1997). Kawakami et al. J Immunol. 154(8):3961－8(1995). Cox et al. Science. 264(5159):716－9(1994). Kawakami et al. J Immunol. 154(8):3961－8(1995). Kawakami et al. J Immunol. 161(12):6985－92(1998). Skipper et al. J Immunol. 157(11):5027－33(1996). Michaux et al. J Immunol. 192(4):1962－71(2014).
9	p53	VVPCEPPEV（配列番号	Hung et al. Immunol. Re

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
		283)	v. 222:43－69(2008).
10	Her2／Neu	HLYQGCQVV(配列番号284) YLVPQQGFFC(配列番号285) PLQPEQLQV(配列番号286) TLEEITGYL(配列番号287) ALIHHNTHL(配列番号288) PLTSIISAV(配列番号289) VLRENTSPK(配列番号290) TYLPTNASL(配列番号291)	Nakatsuka et al. Mod. Pathol. 19(6):804－814(2006). Pils et al. Br. J. Cancer 96(3):485－91(2007). Scardino et al. Eur J Immunol. 31(11):3261－70(2001). Scardino et al. J Immunol. 168(11):5900－6(2002). Kawashima et al. Cancer Res. 59(2):431－5(1999). Okugawa et al. Eur J Immunol. 30(11):3338－46(2000).
11	EpCAM	RYQLDPKFI(配列番号292)	Spizzo et al. Gynecol. Oncol. 103(2):483－8(2006). Tajima et al. Tissue Antigens. 64(6):650－9(2004).

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
12	CA125	ILFTINFTI(配列番号293) VLFTINFTI(配列番号294) TLNFTITNL(配列番号295) VLQGLLKPL(配列番号296) VLQGLLRPV(配列番号297) RLDPKSPGV(配列番号298) QLYWELSKL(配列番号299) KLTRGIVEL(配列番号300) QLTNGITEL(配列番号301) QLTHNITEL(配列番号302) TLDRNSLYV(配列番号303)	Bast et al. Cancer 116(12):2850−2853(2010).
13	葉酸受容体α	FLLSLALML(配列番号304) NLGPWIQQV(配列番号305)	Bagnoli et al. Gynecol. Oncol. 88:S140−4(2003). Pampeno et al. (2016) High−ranking In Silico epitopes [determined by 3 algorithms:BISMAS, IEDB, RANKPEP]未発表
14	精子タンパク質17	ILDSSEEDK(配列番号306)	Chiriva−Inernati et al. J. Immunother. 31(8):693−703(2008).
15	TADG−12	YLPKSWTIQV(配列番号307) WIHEQMERDLKT(配列番号308)	Bellone et al. Cancer 115(4):800−11(2009). Underwood et al. BBA Mol. Basis of Disease. 1502(3):337−350 (2000).

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
16	MUC－16	ILFTINFTI(配列番号293) VLFTINFTI(配列番号294) TLNFTITNL(配列番号295) VLQGLLKPL(配列番号296) VLQGLLRPV(配列番号297) RLDPKSPGV(配列番号298) QLYWELSKL(配列番号299) KLTRGIVEL(配列番号300) QLTNGITEL(配列番号301) QLTHNITEL(配列番号302) TLDRNSLYV(配列番号303)	Chekmasova et al. Clin. Cancer Res. 16(14):3594－606(2010).
17	L1CAM	LLANAYIYV(配列番号309) YLLCKAFGA(配列番号310) KLSPYVHYT(配列番号311)	Hong et al. J. Immunother. 37(2):93－104(2014). Pampeno et al. (2016) High－ranking In Silico epitopes [determined by 3 algorithms:BISMAS, IEDB, RANKPEP]未発表

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
18	マンナン－MUC－1	PDTRPAPGSTAPPAHGVTSA（配列番号312） STAPPVHNV（配列番号313） LLLLTVLTV（配列番号314） PGSTAPPAHGVT（配列番号315）	Loveland et al. Clin. Cancer Res. 12(3 Pt 1):869－77(2006). Godelaine et al. Cancer Immunol Immunother. 56(6):753－9(2007). Ma et al. Int J Cancer. 129(10):2427－34(2011). Wen et al. Cancer Sci. 102(8):1455－61(2011). Jerome et al. J Immunol. 151(3):1654－62(1993). Brossart et al. Blood. 93(12):4309－17(1999). Hiltbold et al. Cancer Res. 58(22):5066－70(1998).
19	HERV－K－MEL	MLAVISCAV（配列番号316）	Schiavetti et al. Cancer Res. 62(19):5510－6(2002).
20	KK－LC－1	RQKRILVNL（配列番号317）	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922－8(2006).
21	KM－HN－1	NYNNFYRFL（配列番号318） EYSKECLKEF（配列番号319） EYLSLSDKI（配列番号320）	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922－8(2006). Monji et al. Clin Cancer Res. 10(19 Pt 1):6047－57(2004).

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
22	LAGE－1	MLMAQEALAFL(配列番号240) SLLMWITQC(配列番号237) LAAQERRVPR(配列番号243) ELVRRILSR(配列番号321) APRGVRMAV(配列番号322) SLLMWITQCFLPVF(配列番号251) QGAMLAAQERRVPRAAEVPR(配列番号256) AADHRQLQLSISSCLQQL(配列番号260) CLSRRPWKRSWSAGSCPGMPHL(配列番号323) ILSRDAAPLPRPG(配列番号324) AGATGGRGPRGAGA(配列番号264)	Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442－8(1999). Rimoldi et al. J Immunol. 165(12):7253－61(2000). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598－606(1998). Sun et al. Cancer Immunol Immunother. 55(6):644－52(2006). Slager et al. Cancer Gene Ther. 11(3):227－36(2004). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964－9(2001). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095－102(2004). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625－30(2000). Slager et al. J Immunol. 170(3):1490－7(2003). Wang et al. Immunity. 20(1):107－18(2004). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921－7(2006).

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
23	MAGE－A4	EVDPASNTY(配列番号325) GVYDGREHTV(配列番号326) NYKRCFPVI(配列番号327) SESLKMIF(配列番号328)	Kobayashi et al. Tissue Antigens. 62(5):426－32(2003). Duffour et al. Eur J Immunol. 29(10):3329－37(1999). Miyahara et al. Clin Cancer Res. 11(15):5581－9(2005). Ottaviani et al. Cancer Immunol Immunother. 55(7):867－72(2006) Zhang et al. Tissue Antigens. 60(5):365－71(2002).
24	Sp17	ILDSSEEDK(配列番号306)	Chiriva－Internati et al. Int J Cancer. 107(5):863－5(2003).
25	SSX－4	INKTSGPKRGKHAWTHRLRE(配列番号329) YFSKKEWEKMKSSEKIVYVY(配列番号330) MKLNYEVMTKLGFKVTLPPF(配列番号331) KHAWTHRLRERKQLVVYEEI(配列番号332) LGFKVTLPPFMRSKRAADFH(配列番号333) KSSEKIVYVYMKLNYEVMTK(配列番号334) KHAWTHRLRERKQLVVYEEI(配列番号332)	Ayyoub et al. Clin Immunol. 114(1):70－8(2005). Valmori et al. Clin Cancer Res. 12(2):398－404(2006).
26	TAG－1	SLGWLFLLL(配列番号335) LSRLSNRLL(配列番号336)	Adair et al. J Immunother. 31(1):7－17(2008).
27	TAG－2	LSRLSNRLL(配列番号336)	Adair et al. J Immunother. 31(1):7－17(2008).

【表４】

表４．乳癌

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
1	ENAH(hMena)	TMNGSKSPV(配列番号337)	Di Modugno et al. Int. J. Cancer. 109(6):909－18(2004).
2	マンマグロビン－A	PLLENVISK(配列番号338)	Jaramillo et al. Int. J. Cancer. 102(5):499－506(2002).
3	NY－BR－1	SLSKILDTV(配列番号339)	Wang et al. Cancer Res. 66(13):6826－33(2006).
4	EpCAM	RYQLDPKFI(配列番号292)	Gastl et al. Lancet 356(9246):1981－2(2000). Tajima, 2004

5	NY－ESO－1	HLA－A2制限型ペプチドp157－165(SLLMWITQC(配列番号237))、HLA－Cw3制限型p92－100(LAMPFATPM(配列番号238))、及びHLA－Cw6制限型p80－88(ARGPESRLL(配列番号239)) SLLMWITQC(配列番号237) MLMAQEALAFL(配列番号240) YLAMPFATPME(配列番号241) ASGPGGGAPR(配列番号242) LAAQERRVPR(配列番号243) TVSGNILTIR(配列番号244) APRGPHGGAASGL(配列番号245) MPFATPMEAEL(配列番号246) KEFTVSGNILTI(配列番号247) MPFATPMEA(配列番号248) FATPMEAEL(配列番号249) FATPMEAELAR(配列番号250) LAMPFATPM(配列番号238) ARGPESRLL(配列番号239) SLLMWITQCFLPVF(配列番号251) LLEFYLAMPFATPMEAELARRSLAQ(配列番号252) EFYLAMPFATPM(配列番号253) PGVLLKEFTVSGNILTI	Jager et al. Proc. Natl. Acad. Scie. U. S. A. 103(39):14453－8(2006). Gnjatic et al. PNAS September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager et al. J Exp Med. 187(2):265－70(1998). Chen et al. J Immunol. 165(2):948－55(2000). Valmori et al. Cancer Res. 60(16):4499－506(2000). Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442－8(1999). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345－54(2013). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598－606(1998). Matsuzaki et al. Cancer Immunol Immunother. 57(8)1185－95(2008). Ebert et al. Cancer Res. 69(3):1046－54(2009). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345－54(2013). Knights et al. Cancer Immunol Immunother. 58(3):325－38(2009). Jager et al. Cancer Immun. 2:12(2002). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964－9(2001). Mandic et al. J Immunol. 174(3):1751－9(2005). Chen et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 101(25):9363－8(2004). Ayyoub et al. Clin Cance

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
		RLTAADHR(配列番号254) RLLEFYLAMPFA(配列番号255) QGAMLAAQERRVPRAAEVPR(配列番号256) PFATPMEAELARR(配列番号257) PGVLLKEFTVSGNILTIRLT(配列番号258) VLLKEFTVSG(配列番号259) AADHRQLQLSISSCLQQL(配列番号260) LKEFTVSGNILTIRL(配列番号261) PGVLLKEFTVSGNILTIRLTAADHR(配列番号254) LLEFYLAMPFATPMEAELARRSLAQ(配列番号252) KEFTVSGNILT(配列番号262) LLEFYLAMPFATPM(配列番号263) AGATGGRGPRGAGA(配列番号264)	r Res. 16(18):4607−15(2010). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095−102(2004). Mizote et al. Vaccine. 28(32):5338−46(2010). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625−30(2000). Zarour et al. Cancer Res. 60(17):4946−52(2000). Zeng et al. J Immunol. 165(2):1153−9(2000). Bioley et al. Clin Cancer Res. 15(13):4467−74(2009). Zarour et al. Cancer Res. 62(1):213−8(2002). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921−7(2006).
6	BAGE−1	AARAVFLAL(配列番号340)	Boel et al. Immunity. 2(2):167−75(1995).
7	HERV−K−MEL	MLAVISCAV(配列番号316)	Schiavetti et al. Cancer Res. 62(19):5510−6(2002).
8	KK−LC−1	RQKRILVNL(配列番号317)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922−8(2006).
9	KM−HN−1	NYNNFYRFL(配列番号318) EYSKECLKEF(配列番号319) EYLSLSDKI(配列番号320)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922−8(2006). Monji et al. Clin Cancer Res. 10(18 Pt 1):6047−57(2004).

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
10	LAGE－1	MLMAQEALAFL（配列番号240） SLLMWITQC（配列番号237） LAAQERRVPR（配列番号243） ELVRRILSR（配列番号321） APRGVRMAV（配列番号322） SLLMWITQCFLPVF（配列番号251） QGAMLAAQERRVPRAAEVPR（配列番号256） AADHRQLQLSISSCLQQL（配列番号260） CLSRRPWKRSWSAGSCPGMPHL（配列番号323） ILSRDAAPLPRPG（配列番号324） AGATGGRGPRGAGA（配列番号264）	Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442－8(1999). Rimoldi et al. J Immunol. 165(12):7253－61(2000). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598－606(1998). Sun et al. Cancer Immunol Immunother. 55(6):644－52(2006). Slager et al. Cancer Gene Ther. 11(3):227－36(2004). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964－9(2001). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095－102(2004). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625－30(2000). Slager et al. J Immunol. 170(3):1490－7(2003). Wang et al. Immunity. 20(1):107－18(2004). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921－7(2006).

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
11	MAGE－A1	EADPTGHSY(配列番号341) KVLEYVIKV(配列番号342) SLFRAVITK(配列番号343) EVYDGREHSA(配列番号344) RVRFFFPSL(配列番号345) EADPTGHSY(配列番号341) REPVTKAEML(配列番号346) KEADPTGHSY(配列番号347) DPARYEFLW(配列番号348) ITKKVADLVGF(配列番号349) SAFPTTINF(配列番号350) SAYGEPRKL(配列番号351) RVRFFFPSL(配列番号345) TSCILESLFRAVITK(配列番号352) PRALAETSYVKVLEY(配列番号353) FLLLKYRAREPVTKAE(配列番号354) EYVIKVSARVRF(配列番号355)	Traversari et al. J Exp Med. 176(5):1453－7(1992). Ottaviani et al. Cancer Immunol Immunother. 54(12):1214－20(2005). Pascolo et al. Cancer Res. 61(10):4072－7(2001). Chaux et al. J Immunol. 163(5):2928－36(1999). Luiten et al. Tissue Antigens. 55(2):49－52(2000). Luiten et al. Tissue Antigens. 56(1):77－81(2000). Tanzarella et al. Cancer Res. 59(11):2668－74(1999). Stroobant et al. Eur J Immunol. 42(6):1417－28(2012). Corbiere et al. Tissue Antigens. 63(5):453－7(2004). Goodyear et al. Cancer Immunol Immunother. 60(12):1751－61(2011). van der Bruggen et al. Eur J Immunol. 24(9):2134－40(1994). Wang et al. Cancer Immunol Immunother. 56(6):807－18(2007). Chaux et al. J Exp Med. 189(5):767－78(1999). Chaux et al. Eur J Immunol. 31(6):1910－6(2001).

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
12	MAGE－A2	YLQLVFGIEV(配列番号356) EYLQLVFGI(配列番号357) REPVTKAEML(配列番号346) EGDCAPEEK(配列番号358) LLKYRAREPVTKAE(配列番号359)	Kawashima et al. Hum Immunol. 59(1):1－14(1998). Tahara et al. Clin Cancer Res. 5(8):2236－41(1999). Tanzarella et al. Cancer Res. 59(11):2668－74(1999). Breckpot et al. J Immunol. 172(4):2232－7(2004). Chaux et al. J Exp Med. 89(5):767－78(1999).
13	mucink	PDTRPAPGSTAPPAHGVTSA(配列番号312)	Jerome et al. J Immunol. 151(3):1654－62(1993).
14	Sp17	ILDSSEEDK(配列番号306)	Chiriva－Internati et al. Int J Cancer. 107(5):863－5(2003).
15	SSX－2	KASEKIFYV(配列番号360) EKIQKAFDDIAKYFSK(配列番号361) FGRLQGISPKI(配列番号362) WEKMKASEKIFYVYMKRK(配列番号363) KIFYVYMKRKYEAMT(配列番号364) KIFYVYMKRKYEAM(配列番号365)	Ayyoub et al. J Immunol. 168(4):1717－22(2002). Ayyoub et al. J Immunol. 172(11):7206－11(2004). Neumann et al. Cancer Immunol Immunother. 60(9):1333－46(2011). Ayyoub et al. Clin Immunol. 114(1):70－8(2005). Neumann et al. Int J Cancer. 112(4):661－8(2004). Ayyoub et al. J Clin Invest. 113(8):1225－33(2004).
16	TAG－1	SLGWLFLLL(配列番号335) LSRLSNRLL(配列番号336)	Adair et al. J Immunother. 31(1):7－17(2008).

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
17	TAG－2	LSRLSNRLL（配列番号336）	Adair et al. J Immunother. 31(1):7－17(2008).
18	TRAG－3	CEFHACWPAFTVLGE（配列番号366）	Janjic et al. J Immunol. 177(4):2717－27(2006).
19	Her2／Neu	HLYQGCQVV（配列番号284） YLVPQQGFFC（配列番号285） PLQPEQLQV（配列番号286） TLEEITGYL（配列番号287） ALIHHNTHL（配列番号288） PLTSIISAV（配列番号289） VLRENTSPK（配列番号290） TYLPTNASL（配列番号291）	Nakatsuka et al. Mod. Pathol. 19(6):804－814(2006). Pils et al. Br. J. Cancer 96(3):485－91(2007). Scardino et al. Eur J Immunol. 31(11):3261－70(2001). Scardino et al. J Immunol. 168(11):5900－6(2002). Kawashima et al. Cancer Res. 59(2):431－5(1999). Okugawa et al. Eur J Immunol. 30(11):3338－46(2000).
20	c－myc		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535－1544(2009)
21	サイクリンB1		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535－1544(2009)
22	MUC1		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535－1544(2009)
23	p53	VVPCEPPEV（配列番号283）	Hung et al. Immunol. Rev. 222:43－69(2008). http:／／cancerimmunity.org／peptide／mutations／
24	p62		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535－1544(2009)
25	サバイビン		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535－1544(2009)

【表５】

表5. 精巣癌

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
1	CD45	KFLDALISL(配列番号367)	Tomita et al. Cancer Sci. 102(4):697−705(2011).
2	DKK1	ALGGHPLLGV(配列番号368)	Qian et al. Blood. (5):1587−94(2007).
3	PRAME	VLDGLDVLL(配列番号222)、SLYSFPEPEA(配列番号223)、ALYVDSLFFL(配列番号224)、SLLQHLIGL(配列番号225)、LYVDSLFFL(配列番号226)	Kessler et al. J Exp Med. 193(1):73−88(2001). Ikeda et al. Immunity 6(2):199−208(1997).
4	RU2AS	LPRWPPPQL(配列番号369)	Van Den Eynde et al. J. Exp. Med. 190(12):1793−800(1999).
5	テロメラーゼ	ILAKFLHWL(配列番号370) RLVDDFLLV(配列番号371)、RPGLLGASVLGLDDI(配列番号372)、及びLTDLQPYMRQFVAHL(配列番号373)	Vonderheide et al. Immunity 10(6):673−9(1999). Miney et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 97(9):4796−801(2000). Schroers et al. Cancer Res. 62(9):2600−5(2002). Schroers et al. Clin. Cancer Res. 9(13):4743−55(2003).

【表６】

表6. 膵臓癌

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
1	ENAH(hMena)	TMNGSKSPV(配列番号337)	Di Modugno et al. Int. J. Cancer. 109(6):909−18(2004).
2	PBF	CTACRWKKACQR(配列番号221)	Tsukahara et al. Cancer Res. 64(15):5442−8(2004).
3	K−ras	VVVGAVGVG(配列番号374)	Gjertsen et al. Int. J. Cancer. 72(5):784−90(1997).
4	メソテリン	SLLFLLFSL(配列番号232) VLPLTVAEV(配列番号233) ALQGGGPPY(配列番号234) LYPKARLAF(配列番号235) AFLPWHRLF(配列番号236)	Le et al. Clin. Cancer Res. 18(3):858−68(2012). Hassan et al. Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol. 13(3):243−7(2005). Thomas et al J Exp Med. 2004 Aug 2;200(3):297−306.
5	mucink	PDTRPAPGSTAPPAHGVTSA(配列番号312)	Jerome et al. J Immunol. 151(3):1654−62(1993).

【表７】

表7．肝臓癌

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
1	G250／MN／CAIX	HLSTAFARV（配列番号375） KIFGSLAFL（配列番号376） IISAVVGIL（配列番号377） ALCRWGLLL（配列番号378） ILHNGAYSL（配列番号379） RLLQETELV（配列番号380） VVKGVVFGI（配列番号381）、及びYMIMVKCWMI（配列番号382）	Vissers et al. Cancer Res. 59（21）:5554－9（1999）. Fisk et al. J Exp Med. 181（6）:2109－17（1995）. Brossart et al. Cancer Res. 58（4）:732－6（1998）. Kawashima et al. Hum Immunol. 59（1）:1－14（1998）. Rongcun et al. J Immunol. 163（2）:1037－44（1999）.
2	ヘプシン	SLLSGDWVL（配列番号383） GLQLGVQAV（配列番号384）、及びPLTEYIQPV（配列番号385）	Guo et al. Scand J Immunol. 78（3）:248－57（2013）.
3	腸カルボキシルエステラーゼ	SPRWWPTCL（配列番号386）	Ronsin et al. J Immunol. 163（1）:483－90（1999）.
4	アルファー胎児タンパク質	GVALQTMKQ（配列番号387） FMNKFIYEI（配列番号388）、及びQLAVSVILRV（配列番号389）	Butterfield et al. Cancer Res. 59（13）:3134－42（1999）. Pichard et al. J Immunother. 31（3）:246－53（2008） Alisa et al. Clin. Cancer Res. 11（18）:6686－94（2005）.
5	M－CSF	LPAVVGLSPGEQEY（配列番号390）	Probst－Kepper et al. J Exp Med. 193（10）:1189－98（2001）.
6	PBF	CTACRWKKACQR（配列番号221）	Tsukahara et al. Cancer Res. 64（15）:5442－8（2004）.
7	PSMA	NYARTEDFF（配列番号391）	Horiguchi et al. Clin Cancer Res. 8（12）:3885－92（2002）.

8	NY－ESO－1	HLA－A2制限型ペプチドp157－165(SLLMWITQC(配列番号237))、HLA－Cw3制限型p92－100(LAMPFATPM(配列番号238))、及びHLA－Cw6制限型p80－88(ARGPESRLL(配列番号239)) SLLMWITQC(配列番号237) MLMAQEALAFL(配列番号240) YLAMPFATPME(配列番号241) ASGPGGGAPR(配列番号242) LAAQERRVPR(配列番号243) TVSGNILTIR(配列番号244) APRGPHGGAASGL(配列番号245) MPFATPMEAEL(配列番号246) KEFTVSGNILTI(配列番号247) MPFATPMEA(配列番号248) FATPMEAEL(配列番号249) FATPMEAELAR(配列番号250) LAMPFATPM(配列番号238) ARGPESRLL(配列番号239) SLLMWITQCFLPVF(配列番号251) LLEFYLAMPFATPMEAELARRSLAQ(配列番号252) EFYLAMPFATPM(配列番号253)	Jager et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 103(39):14453－8(2006). Gnjatic et al. PNAS September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager et al. J Exp Med. 187(2):265－70(1998). Chen et al. J Immunol. 165(2):948－55(2000). Valmori et al. Cancer Res. 60(16):4499－506(2000). Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442－8(1999). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345－54(2013). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598－606(1998). Matsuzaki et al. Cancer Immunol Immunother. 57(8)1185－95(2008). Ebert et al. Cancer Res. 69(3):1046－54(2009). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345－54(2013). Knights et al. Cancer Immunol Immunother. 58(3):325－38(2009). Jager et al. Cancer Immun. 2:12(2002). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964－9(2001). Mandic et al. J Immunol. 174(3):1751－9(2005). Chen et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 101(25):9363－8(2004). Ayyoub et al. Clin Cancer Res. 16(18):4607－15(2010). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095－102(2004). Mizote et al. Vaccine. 28(32):5338－46(2010). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625－30(2000).

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
		PGVLLKEFTVSGNILTIRLTAADHR（配列番号254） RLLEFYLAMPFA（配列番号255） QGAMLAAQERRVPRAAEVPR（配列番号256） PFATPMEAELARR（配列番号257） PGVLLKEFTVSGNILTIRLT（配列番号258） VLLKEFTVSG（配列番号259） AADHRQLQLSISSCLQQL（配列番号260） LKEFTVSGNILTIRL（配列番号261） PGVLLKEFTVSGNILTIRLTAADHR（配列番号254） LLEFYLAMPFATPMEAELARRSLAQ（配列番号252） KEFTVSGNILT（配列番号262） LLEFYLAMPFATPM（配列番号263） AGATGGRGPRGAGA（配列番号264）	Zarour et al. Cancer Res. 60(17):4946－52(2000). Zeng et al. J Immunol. 165(2):1153－9(2000). Bioley et al. Clin Cancer Res. 15(13):4467－74(2009). Zarour et al. Cancer Res. 62(1):213－8(2002). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921－7(2006).

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
9	LAGE－1	MLMAQEALAFL(配列番号240) SLLMWITQC(配列番号237) LAAQERRVPR(配列番号243) ELVRRILSR(配列番号321) APRGVRMAV(配列番号322) SLLMWITQCFLPVF(配列番号251) QGAMLAAQERRVPRAAEVPR(配列番号256) AADHRQLQLSISSCLQQL(配列番号260) CLSRRPWKRSWSAGSCPGMPHL(配列番号323) ILSRDAAPLPRPG(配列番号324) AGATGGRGPRGAGA(配列番号264)	Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442－8(1999). Rimoldi et al. J Immunol. 165(12):7253－61(2000). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598－606(1998). Sun et al. Cancer Immunol Immunother. 55(6):644－52(2006). Slager et al. Cancer Gene Ther. 11(3):227－36(2004). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964－9(2001). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095－102(2004). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625－30(2000). Slager et al. J Immunol. 170(3):1490－7(2003). Wang et al. Immunity. 20(1):107－18(2004). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921－7(2006).
10	HERV－K－MEL	MLAVISCAV(配列番号316)	Schiavetti et al. Cancer Res. 62(19):5510－6(2002).
11	KK－LC－1	RQKRILVNL(配列番号317)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922－8(2006).
12	KM－HN－1	NYNNFYRFL(配列番号318) EYSKECLKEF(配列番号319) EYLSLSDKI(配列番号320)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922－8(2006). Monji et al. Clin Cancer Res. 10(18 Pt 1):6047－57(2004).
13	Sp17	ILDSSEEDK(配列番号306)	Chiriva－Internati et al. Int J Cancer. 107(5):863－5(2003).
14	c－myc		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535－1544(2009)
15	サイクリンB1		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535－1544(2009)

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
16	p53	VVPCEPPEV（配列番号283）	Hung et al. Immunol. Rev. 222: 43－69（2008）. http://cancerimmunity.org/peptide/mutations/
17	p62		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535－1544（2009）
18	サバイビン		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535－1544（2009）

【表８】

表８．大腸癌

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
1	ENAH（hMena）	TMNGSKSPV（配列番号337）	Di Modugno et al. Int. J Cancer. 109(6):909－18(2004).
2	腸カルボキシルエステラーゼ	SPRWWPTCL（配列番号386）	Ronsin et al. J Immunol. 163(1):483－90(1999).
3	CASP－5	FLIIWQNTM（配列番号392）	Schwitalle et al. Cancer Immun. 4:14(2004).
4	COA－1	TLYQDDTLTLQAAG（配列番号393）	Maccalli et al. Cancer Res. 63(20):6735－43(2003).
5	OGT	SLYKFSPFPL（配列番号394）	Ripberger. J Clin Immunol. 23(5):415－23(2003).
6	OS－9	KELEGILLL（配列番号395）	Vigneron et al. Cancer Immun. 2:9(2002).
7	TGF－ベータRII	RLSSCVPVA（配列番号396）	Linnebacher et al. Int. J. Cancer. 93(1):6－11(2001).
8	NY－ESO－1	HLA－A2制限型ペプチドp157－165（SLLMWITQC（配列番号237））、HLA－Cw3制限型p92－100（LAMPFATPM（配列番号238））、及びHLA－Cw6制限型p80－88（ARGPESRLL（配列番号239）） SLLMWITQC（配列番号237） MLMAQEALAFL（配列番号240） YLAMPFATPME（配列番号241） ASGPGGGAPR（配列番号242） LAAQERRVPR（配列番号243） TVSGNILTIR（配列番号244） APRGPHGGAASGL（配列番号245） MPFATPMEAEL（配	Jager et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 103(39):14453－8(2006). Gnjatic et al. PNAS September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager et al. J Exp Med. 187(2):265－70(1998). Chen et al. J Immunol. 165(2):948－55(2000). Valmori et al. Cancer Res. 60(16):4499－506(2000). Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442－8(1999). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345－54(2013). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598－606(1998). Matsuzaki et al. Cancer Immunol Immunother. 57(8)1185－95(2008). Ebert et al. Cancer Res. 69(3):1046－54(2009). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345－54(2013).

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
		列番号246) KEFTVSGNILTI(配列番号247) MPFATPMEA(配列番号248) FATPMEAEL(配列番号249) FATPMEAELAR(配列番号250) LAMPFATPM(配列番号238) ARGPESRLL(配列番号239) SLLMWITQCFLPVF(配列番号251) LLEFYLAMPFATPMEAELARRSLAQ(配列番号252) EFYLAMPFATPM(配列番号253) PGVLLKEFTVSGNILTIRLTAADHR(配列番号254) RLLEFYLAMPFA(配列番号255) QGAMLAAQERRVPRAAEVPR(配列番号256) PFATPMEAELARR(配列番号257) PGVLLKEFTVSGNILTIRLT(配列番号258) VLLKEFTVSG(配列番号259) AADHRQLQLSISSCLQQL(配列番号260) LKEFTVSGNILTIRL(配列番号261) PGVLLKEFTVSGNILTIRLTAADHR(配列番号254) LLEFYLAMPFATPM	Knights et al. Cancer Immunol Immunother. 58(3):325−38(2009). Jager et al. Cancer Immun. 2:12(2002). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964−9(2001). Mandic et al. J Immunol. 174(3):1751−9(2005). Chen et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 101(25):9363−8(2004). Ayyoub et al. Clin Cancer Res. 16(18):4607−15(2010). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095−102(2004). Mizote et al. Vaccine. 28(32):5338−46(2010). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625−30(2000). Zarour et al. Cancer Res. 60(17):4946−52(2000). Zeng et al. J Immunol. 165(2):1153−9(2000). Bioley et al. Clin Cancer Res. 15(13):4467−74(2009). Zarour et al. Cancer Res. 62(1):213−8(2002). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921−7(2006).

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
		EAELARRSLAQ（配列番号252） KEFTVSGNILT（配列番号262） LLEFYLAMPFATPM（配列番号263） AGATGGRGPRGAGA（配列番号264）	
9	CEA／PMELまたはgp100	TYYRPGVNLSLSC（配列番号265） EIIYPNASLLIQN（配列番号266） YACFVSNLATGRNNS（配列番号267） LWWVNNQSLPVSP（配列番号268） LWWVNNQSLPVSP（配列番号268） LWWVNNQSLPVSP（配列番号268） EIIYPNASLLIQN（配列番号266） NSIVKSITVSASG（配列番号269） KTWGQYWQV（配列番号270） AMLGTHTMEV（配列番号271） MLGTHTMEV（配列番号627） ITDQVPFSV（配列番号272） YLEPGPVTA（配列番号273） LLDGTATLRL（配列番号274） VLYRYGSFSV（配列番号275） SLADTNSLAV（配列番号276） RLMKQDFSV（配列番号277） RLPRIFCSC（配列番	Duffy, Clin. Chem. 47(4):624－30(2001). Parkhurst et al. Mol. Ther. 19(3):620－6(2011). Galanis et al. Cancer Res. 70(3):875－82(2010). Bast et al. Am. J. Obstet. Gynecol. 149(5):553－9(1984). Crosti et al. J Immunol. 176(8):5093－9(2006). Kobayashi et al. Clin Cancer Res. 8(10):3219－25(2002). Campi et al. Cancer Res. 63(23):8481－6(2003). Bakker et al. Int J Cancer. 62(1):97－102(1995). Tsai et al. J Immunol. 158(4):1796－802(1997). Kawakami et al. J Immunol. 154(8):3961－8(1995). Cox et al. Science. 264(5159):716－9(1994). Kawakami et al. J Immunol. 154(8):3961－8(1995). Kawakami et al. J Immunol. 161(12):6985－92(1998). Skipper et al. J Immunol. 157(11):5027－33(1996). Michaux et al. J Immunol. 192(4):1962－71(2014).

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
		号278） LIYRRRLMK（配列番号279） ALLAVGATK（配列番号280） IALNFPGSQK（配列番号281） RSYVPLAHR（配列番号282）	
10	HERV－K－MEL	MLAVISCAV（配列番号316）	Schiavetti et al. Cancer Res. 62(19):5510－6(2002).
11	KK－LC－1	RQKRILVNL（配列番号317）	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922－8(2006).
12	KM－HN－1	NYNNFYRFL（配列番号318） EYSKECLKEF（配列番号319） EYLSLSDKI（配列番号320）	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922－8(2006). Monji et al. Clin Cancer Res. 10(18 Pt 1):6047－57(2004).
13	LAGE－1	MLMAQEALAFL（配列番号240） SLLMWITQC（配列番号237） LAAQERRVPR（配列番号243） ELVRRILSR（配列番号321） APRGVRMAV（配列番号322） SLLMWITQCFLPVF（配列番号251） QGAMLAAQERRVPRAAEVPR（配列番号256） AADHRQLQLSISSCLQQL（配列番号260） CLSRRPWKRSWSAGSCPGMPHL（配列番号323） ILSRDAAPLPRPG（配列番号324） AGATGGRGPRGAGA（配列番号264）	Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442－8(1999). Rimoldi et al. J Immunol. 165(12):7253－61(2000). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598－606(1998). Sun et al. Cancer Immunol Immunother. 55(6):644－52(2006). Slager et al. Cancer Gene Ther. 11(3):227－36(2004). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964－9(2001). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095－102(2004). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625－30(2000). Slager et al. J Immunol. 170(3):1490－7(2003). Wang et al. Immunity. 20(1):107－18(2004). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921－7(2006).

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
14	MAGE－A2	YLQLVFGIEV(配列番号356) EYLQLVFGI(配列番号357) REPVTKAEML(配列番号346) EGDCAPEEK(配列番号358) LLKYRAREPVTKAE(配列番号359)	Kawashima et al. Hum Immunol. 59(1):1－14(1998). Tahara et al. Clin Cancer Res. 5(8):2236－41(1999). Tanzarella et al. Cancer Res. 59(11):2668－74(1999). Breckpot et al. J Immunol. 172(4):2232－7(2004). Chaux et al. J Exp Med. 89(5):767－78(1999).
15	Sp17	ILDSSEEDK(配列番号306)	Chiriva－Internati et al. Int J Cancer. 107(5):863－5(2003).
16	TAG－1	SLGWLFLLL(配列番号335) LSRLSNRLL(配列番号336)	Adair et al. J Immunother. 31(1):7－17(2008).
17	TAG－2	LSRLSNRLL(配列番号336)	Adair et al. J Immunother. 31(1):7－17(2008).
18	c－myc		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535－1544(2009)
19	サイクリンB1		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535－1544(2009)
20	MUC1		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535－1544(2009)
21	p53	VVPCEPPEV(配列番号283)	Hung et al. Immunol. Rev. 222:43－69(2008). http://cancerimmunity.org/peptide/mutations/
22	p62		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535－1544(2009)
23	サバイビン		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535－1544(2009)
24	gp70		Castle et al., BMC Genomics 15:190(2014)

【表９】

表9．甲状腺癌

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
1	CALCA	VLLQAGSLHA(配列番号397)	El Hage et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 105(29):10119－24(2008).

2	NY－ESO－1	HLA－A2制限型ペプチドp157－165(SLLMWITQC(配列番号237))、HLA－Cw3制限型p92－100(LAMPFATPM(配列番号238))、及びHLA－Cw6制限型p80－88(ARGPESRLL(配列番号239)) SLLMWITQC(配列番号237) MLMAQEALAFL(配列番号240) YLAMPFATPME(配列番号241) ASGPGGGAPR(配列番号242) LAAQERRVPR(配列番号243) TVSGNILTIR(配列番号244) APRGPHGGAASGL(配列番号245) MPFATPMEAEL(配列番号246) KEFTVSGNILTI(配列番号247) MPFATPMEA(配列番号248) FATPMEAEL(配列番号249) FATPMEAELAR(配列番号250) LAMPFATPM(配列番号238) ARGPESRLL(配列番号239) SLLMWITQCFLPVF(配列番号251) LLEFYLAMPFATPMEAELARRSLAQ(配列番号252) EFYLAMPFATPM(配列番号253)	Jager et al. Proc. Natl. Acad. Sci e. U. S. A. 103(39):14453－8(2006). Gnjatic et al. PNAS September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager et al. J Exp Med. 187(2):265－70(1998). Chen et al. J Immunol. 165(2):948－55(2000). Valmori et al. Cancer Res. 60(16):4499－506(2000). Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442－8(1999). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345－54(2013). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598－606(1998). Matsuzaki et al. Cancer Immunol Immunother. 57(8)1185－95(2008). Ebert et al. Cancer Res. 69(3):1046－54(2009). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345－54(2013). Knights et al. Cancer Immunol Immunother. 58(3):325－38(2009). Jager et al. Cancer Immun. 2:12(2002). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964－9(2001). Mandic et al. J Immunol. 174(3):1751－9(2005). Chen et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 101(25):9363－8(2004). Ayyoub et al. Clin Cancer Res. 16(18):4607－15(2010). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095－102(2004). Mizote et al. Vaccine. 28(32):5338－46(2010). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625－30(2000).

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
		PGVLLKEFTVSGNILTIRLTAADHR(配列番号254) RLLEFYLAMPFA(配列番号255) QGAMLAAQERRVPRAAEVPR(配列番号256) PFATPMEAELARR(配列番号257) PGVLLKEFTVSGNILTIRLT(配列番号258) VLLKEFTVSG(配列番号259) AADHRQLQLSISSCLQQL(配列番号260) LKEFTVSGNILTIRL(配列番号261) PGVLLKEFTVSGNILTIRLTAADHR(配列番号254) LLEFYLAMPFATPMEAELARRSLAQ(配列番号252) KEFTVSGNILT(配列番号262) LLEFYLAMPFATPM(配列番号263) AGATGGRGPRGAGA(配列番号264)	Zarour et al. Cancer Res. 60(17):4946−52(2000). Zeng et al. J Immunol. 165(2):1153−9(2000). Bioley et al. Clin Cancer Res. 15(13):4467−74(2009). Zarour et al. Cancer Res. 62(1):213−8(2002). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921−7(2006).
3	HERV−K−MEL	MLAVISCAV(配列番号316)	Schiavetti et al. Cancer Res. 62(19):5510−6(2002).
4	KK−LC−1	RQKRILVNL(配列番号317)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922−8(2006).
5	KM−HN−1	NYNNFYRFL(配列番号318) EYSKECLKEF(配列番号319) EYLSLSDKI(配列番号320)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922−8(2006). Monji et al. Clin Cancer Res. 10(18 Pt 1):6047−57(2004).

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
6	LAGE－1	MLMAQEALAFL（配列番号240） SLLMWITQC（配列番号237） LAAQERRVPR（配列番号243） ELVRRILSR（配列番号321） APRGVRMAV（配列番号322） SLLMWITQCFLPVF（配列番号251） QGAMLAAQERRVPRAAEVPR（配列番号256） AADHRQLQLSISSCLQQL（配列番号260） CLSRRPWKRSWSAGSCPGMPHL（配列番号323） ILSRDAAPLPRPG（配列番号324） AGATGGRGPRGAGA（配列番号264）	Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442－8(1999). Rimoldi et al. J Immunol. 165(12):7253－61(2000). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598－606(1998). Sun et al. Cancer Immunol Immunother. 55(6):644－52(2006). Slager et al. Cancer Gene Ther. 11(3):227－36(2004). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964－9(2001). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095－102(2004). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625－30(2000). Slager et al. J Immunol. 170(3):1490－7(2003). Wang et al. Immunity. 20(1):107－18(2004). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921－7(2006).
7	Sp17	ILDSSEEDK（配列番号306）	Chiriva－Internati et al. Int J Cancer. 107(5):863－5(2003).

【表１０】

表10．肺癌

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
1	CD274	LLNAFTVTV(配列番号398)	Munir et al. Cancer Res. 73(6):1764－76(2013).
2	mdm－2	VLFYLGQY(配列番号399)	Asai et al. Cancer Immun. 2:3(2002).
3	アルファーアクチニン－4	FIASNGVKLV(配列番号400)	Echchakir et al. Cancer Res. 61(10):4078－83(2001).
4	伸長因子2(肺の扁平上皮細胞癌)	ETVSEQSNV(配列番号401)	Hogan et al. Cancer Res. 58(22):5144－50(1998).
5	ME1(非小細胞肺癌)	FLDEFMEGV(配列番号402)	Karanikas et al. Cancer Res. 61(9):3718－24(2001).
6	NFYC(肺の扁平上皮細胞癌)	QQITKTEV(配列番号403)	Takenoyama et al. Int. J Cancer. 118(8):1992－7(2006).
7	NY－ESO－1	HLA－A2制限型ペプチドp157－165(SLLMWITQC(配列番号237))、HLA－Cw3制限型p92－100(LAMPFATPM(配列番号238))、及びHLA－Cw6制限型p80－88(ARGPESRLL(配列番号239)) SLLMWITQC(配列番号237) MLMAQEALAFL(配列番号240) YLAMPFATPME(配列番号241) ASGPGGGAPR(配列番号242) LAAQERRVPR(配列番号243) TVSGNILTIR(配列番号244) APRGPHGGAASGL(配列番号245)	Jager et al. Proc. Natl. Acad. Sci e. U. S. A. 103(39):14453－8(2006). Gnjatic et al. PNAS September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager et al. J Exp Med. 187(2):265－70(1998). Chen et al. J Immunol. 165(2):948－55(2000). Valmori et al. Cancer Res. 60(16):4499－506(2000). Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442－8(1999). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345－54(2013). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598－606(1998). Matsuzaki et al. Cancer Immunol Immunother. 57(8)1185－95(2008). Ebert et al. Cancer Res. 69(3):1046－54(2009). Eikawa et al. Int J Cancer. 132

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
		MPFATPMEAEL(配列番号246) KEFTVSGNILTI(配列番号247) MPFATPMEA(配列番号248) FATPMEAEL(配列番号249) FATPMEAELAR(配列番号250) LAMPFATPM(配列番号238) ARGPESRLL(配列番号239) SLLMWITQCFLPVF(配列番号251) LLEFYLAMPFATPMEAELARRSLAQ(配列番号252) EFYLAMPFATPM(配列番号253) PGVLLKEFTVSGNILTIRLTAADHR(配列番号254) RLLEFYLAMPFA(配列番号255) QGAMLAAQERRVPRAAEVPR(配列番号256) PFATPMEAELARR(配列番号257) PGVLLKEFTVSGNILTIRLT(配列番号258) VLLKEFTVSG(配列番号259) AADHRQLQLSISSCLQQL(配列番号260) LKEFTVSGNILTIRL(配列番号261) PGVLLKEFTVSGNILTIRLTAADHR(配列番号254)	(2):345−54(2013). Knights et al. Cancer Immunol Immunother. 58(3):325−38(2009). Jager et al. Cancer Immun. 2:12(2002). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964−9(2001). Mandic et al. J Immunol. 174(3):1751−9(2005). Chen et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 101(25):9363−8(2004). Ayyoub et al. Clin Cancer Res. 16(18):4607−15(2010). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095−102(2004). Mizote et al. Vaccine. 28(32):5338−46(2010). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625−30(2000). Zarour et al. Cancer Res. 60(17):4946−52(2000). Zeng et al. J Immunol. 165(2):1153−9(2000). Bioley et al. Clin Cancer Res. 15(13):4467−74(2009). Zarour et al. Cancer Res. 62(1):213−8(2002). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921−7(2006).

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
		LLEFYLAMPFATPMEAELARRSLAQ（配列番号252） KEFTVSGNILT（配列番号262） LLEFYLAMPFATPM（配列番号263） AGATGGRGPRGAGA（配列番号264）	
8	GAGE－1、2、8	YRPRPRRY（配列番号404）	Van den Eynde et al. J Exp Med. 182(3):689－98(1995).
9	HERV－K－MEL	MLAVISCAV（配列番号316）	Schiavetti et al. Cancer Res. 62(19):5510－6(2002).
10	KK－LC－1	RQKRILVNL（配列番号317）	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922－8(2006).
11	KM－HN－1	NYNNFYRFL（配列番号318） EYSKECLKEF（配列番号319） EYLSLSDKI（配列番号320）	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922－8(2006). Monji et al. Clin Cancer Res. 10(18 Pt 1):6047－57(2004).
12	LAGE－1	MLMAQEALAFL（配列番号240） SLLMWITQC（配列番号237） LAAQERRVPR（配列番号243） ELVRRILSR（配列番号321） APRGVRMAV（配列番号322） SLLMWITQCFLPVF（配列番号251） QGAMLAAQERRVPRAAEVPR（配列番号256） AADHRQLQLSISSCLQQL（配列番号260） CLSRRPWKRSWSAGSCPGMPHL（配列番号323） ILSRDAAPLPRPG（配列番号324）	Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442－8(1999). Rimoldi et al. J Immunol. 165(12):7253－61(2000). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598－606(1998). Sun et al. Cancer Immunol Immunother. 55(6):644－52(2006). Slager et al. Cancer Gene Ther. 11(3):227－36(2004). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964－9(2001). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095－102(2004). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625－30(2000). Slager et al. J Immunol. 170(3):1490－7(2003). Wang et al. Immunity. 20(1):107－18(2004). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921－7(2006).

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
		AGATGGRGPRGAGA(配列番号264)	
13	MAGE－A2	YLQLVFGIEV(配列番号356) EYLQLVFGI(配列番号357) REPVTKAEML(配列番号346) EGDCAPEEK(配列番号358) LLKYRAREPVTKAE(配列番号359)	Kawashima et al. Hum Immunol. 59(1):1－14(1998). Tahara et al. Clin Cancer Res. 5(8):2236－41(1999). Tanzarella et al. Cancer Res. 59(11):2668－74(1999). Breckpot et al. J Immunol. 172(4):2232－7(2004). Chaux et al. J Exp Med. 89(5):767－78(1999).
14	MAGE－A6(肺扁平上皮癌)	MVKISGGPR(配列番号529) EVDPIGHVY(配列番号530) REPVTKAEML(配列番号346) EGDCAPEEK(配列番号358) ISGGPRISY(配列番号406) LLKYRAREPVTKAE(配列番号359)	Zorn et al. Eur J Immunol. 29(2):602－7(1999). Benlalam et al. J Immunol. 171(11):6283－9(2003). Tanzarella et al. Cancer Res. 59(11):2668－74(1999). Breckpot et al. J Immunol. 172(4):2232－7(2004). Vantomme et al. Cancer Immun. 3:17(2003). Chaux et al. J Exp Med. 189(5):767－78(1999).
15	Sp17	ILDSSEEDK(配列番号306)	Chiriva－Internati et al. Int J Cancer. 107(5):863－5(2003).
16	TAG－1	SLGWLFLLL(配列番号335) LSRLSNRLL(配列番号336)	Adair et al. J Immunother. 31(1):7－17(2008).
17	TAG－2	LSRLSNRLL(配列番号336)	Adair et al. J Immunother. 31(1):7－17(2008).
18	TRAG－3	CEFHACWPAFTVLGE(配列番号366)	Janjic et al. J Immunol. 177(4):2717－27(2006).
19	XAGE－1b／GAGED2a(非小細胞肺癌)	RQKKIRIQL(配列番号407) HLGSRQKKIRIQLRSQ(配列番号408) CATWKVICKSCISQTPG(配列番号409)	Ohue et al. Int J Cancer. 131(5):E649－58(2012). Shimono et al. Int J Oncol. 30(4):835－40(2007).
20	c－myc		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535－1544(2009)

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
21	サイクリンB1		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535－1544(2009)
22	Her2／Neu	HLYQGCQVV(配列番号284) YLVPQQGFFC(配列番号285) PLQPEQLQV(配列番号286) TLEEITGYL(配列番号287) ALIHHNTHL(配列番号288) PLTSIISAV(配列番号289) VLRENTSPK(配列番号290) TYLPTNASL(配列番号291)	Nakatsuka et al. Mod. Pathol. 19(6):804－814(2006). Pils et al. Br. J. Cancer 96(3):485－91(2007). Scardino et al. Eur J Immunol. 31(11):3261－70(2001). Scardino et al. J Immunol. 168(11):5900－6(2002). Kawashima et al. Cancer Res. 59(2):431－5(1999). Okugawa et al. Eur J Immunol. 30(11):3338－46(2000).
23	MUC1		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535－1544(2009)
24	p53	VVPCEPPEV(配列番号283)	Hung et al. Immunol. Rev. 222:43－69(2008). http:／／cancerimmunity.org／peptide／mutations／
25	p62		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535－1544(2009)
26	サバイビン		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535－1544(2009)

【表１１】

表11．前立腺癌

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
1	DKK1	ALGGHPLLGV（配列番号368）	Qian et al. Blood. 110(5):1587－94(2007).
2	ENAH(hMena)	TMNGSKSPV（配列番号337）	Di Modugno et al. Int. J. Cancer. 109(6):909－18(2004).
3	カリクレイン4	FLGYLILGV（配列番号410）、SVSESDTIRSISIAS（配列番号199）、LLANGRMPTVLQCVN（配列番号209）、及びRMPTVLQCVNVSVVS（配列番号220）	Wilkinson et al. Cancer Immunol Immunother. 61(2):169－79(2012). Hural et al. J. Immunol. 169(1):557－65(2002).
4	PSMA	NYARTEDFF（配列番号391）	Horiguchi et al. Clin Cancer Res. 8(12):3885－92(2002).
5	STEAP1	MIAVFLPIV（配列番号411）、及びHQQYFYKIPILVINK（配列番号412）	Rodeberg et al. Clin. Cancer Res. 11(12):4545－52(2005). Kobayashi et al. Cancer Res. 67(11):5498－504(2007).
6	PAP	FLFLLFFWL（配列番号413）TLMSAMTNL（配列番号414）、及びALDVYNGLL（配列番号415）	Olson et al. Cancer Immunol Immunother. 59(6):943－53(2010).
7	PSA（前立腺癌）	FLTPKKLQCV（配列番号416）、及びVISNDVCAQV（配列番号417）	Correale et al. J Natl. Cancer Inst. 89(4):293－300(1997).

8	NY－ESO－1	HLA－A2制限型ペプチドp157－165(SLLMWITQC(配列番号237))、HLA－Cw3制限型p92－100(LAMPFATPM(配列番号238))、及びHLA－Cw6制限型p80－88(ARGPESRLL(配列番号239)) SLLMWITQC(配列番号237) MLMAQEALAFL(配列番号240) YLAMPFATPME(配列番号241) ASGPGGGAPR(配列番号242) LAAQERRVPR(配列番号243) TVSGNILTIR(配列番号244) APRGPHGGAASGL(配列番号245) MPFATPMEAEL(配列番号246) KEFTVSGNILTI(配列番号247) MPFATPMEA(配列番号248) FATPMEAEL(配列番号249) FATPMEAELAR(配列番号250) LAMPFATPM(配列番号238) ARGPESRLL(配列番号239) SLLMWITQCFLPVF(配列番号251) LLEFYLAMPFATPMEAELARRSLAQ(配列番号252) EFYLAMPFATPM(配列番号253) PGVLLKEFTVSGNILTIRLTAADHR(配列番号254)	Jager et al. Proc. Natl. Acad. Scie. U. S. A. 103(39):14453－8(2006). Gnjatic et al. PNAS September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager et al. J Exp Med. 187(2):265－70(1998). Chen et al. J Immunol. 165(2):948－55(2000). Valmori et al. Cancer Res. 60(16):4499－506(2000). Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442－8(1999). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345－54(2013). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598－606(1998). Matsuzaki et al. Cancer Immunol Immunother. 57(8)1185－95(2008). Ebert et al. Cancer Res. 69(3):1046－54(2009). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345－54(2013). Knights et al. Cancer Immunol Immunother. 58(3):325－38(2009). Jager et al. Cancer Immun. 2:12(2002). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964－9(2001).

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
		RLLEFYLAMPFA（配列番号255） QGAMLAAQERRVPRAAEVPR（配列番号256） PFATPMEAELARR（配列番号257） PGVLLKEFTVSGNILTIRLT（配列番号258） VLLKEFTVSG（配列番号259） AADHRQLQLSISSCLQQL（配列番号260） LKEFTVSGNILTIRL（配列番号261） PGVLLKEFTVSGNILTIRLTAADHR（配列番号254） LLEFYLAMPFATPMEAELARRSLAQ（配列番号252） KEFTVSGNILT（配列番号262） LLEFYLAMPFATPM（配列番号263） AGATGGRGPRGAGA（配列番号264）	Mandic et al. J Immunol. 174(3):1751－9(2005). Chen et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 101(25):9363－8(2004). Ayyoub et al. Clin Cancer Res. 16(18):4607－15(2010). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095－102(2004). Mizote et al. Vaccine. 28(32):5338－46(2010). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625－30(2000). Zarour et al. Cancer Res. 60(17):4946－52(2000). Zeng et al. J Immunol. 165(2):1153－9(2000). Bioley et al. Clin Cancer Res. 15(13):4467－74(2009). Zarour et al. Cancer Res. 62(1):213－8(2002). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921－7(2006).
9	BAGE－1（非小細胞肺癌）	AARAVFLAL（配列番号340）	Boel et al. Immunity. 2(2):167－75(1995).
10	GAGE－1、2、8（非小細胞肺癌）	YRPRPRRY（配列番号404）	Van den Eynde et al. J Exp Med. 182(3):689－98(1995).

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
11	GAGE－3、4、5、6、7（肺扁平上皮癌及び肺腺癌）	YYWPRPRRY（配列番号418）	De Backer et al. Cancer Res. 59(13):3157－65(1999).
12	HERV－K－MEL	MLAVISCAV（配列番号316）	Schiavetti et al. Cancer Res. 62(19):5510－6(2002).
13	KK－LC－1	RQKRILVNL（配列番号317）	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922－8(2006).
14	KM－HN－1	NYNNFYRFL（配列番号318） EYSKECLKEF（配列番号319） EYLSLSDKI（配列番号320）	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922－8(2006). Monji et al. Clin Cancer Res. 10(18 Pt 1):6047－57(2004).

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
15	LAGE－1	MLMAQEALAFL(配列番号240) SLLMWITQC(配列番号237) LAAQERRVPR(配列番号243) ELVRRILSR(配列番号321) APRGVRMAV(配列番号322) SLLMWITQCFLPVF(配列番号251) QGAMLAAQERRVPRAAEVPR(配列番号256) AADHRQLQLSISSCLQQL(配列番号260) CLSRRPWKRSWSAGSCPGMPHL(配列番号323) ILSRDAAPLPRPG(配列番号324) AGATGGRGPRGAGA(配列番号264)	Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442－8(1999). Rimoldi et al. J Immunol. 165(12):7253－61(2000). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598－606(1998). Sun et al. Cancer Immunol Immunother. 55(6):644－52(2006). Slager et al. Cancer Gene Ther. 11(3):227－36(2004). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964－9(2001). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095－102(2004). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625－30(2000). Slager et al. J Immunol. 170(3):1490－7(2003). Wang et al. Immunity. 20(1):107－18(2004). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921－7(2006).
16	Sp17	ILDSSEEDK(配列番号306)	Chiriva－Internati et al. Int J Cancer. 107(5):863－5(2003).

【表１２】

表12．腎臓癌

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
1	FGF5	NTYASPRFK（配列番号419）	Hanada et al. Nature. 427(6971):252－6(2004).
2	ヘプシン	SLLSGDWVL（配列番号383） GLQLGVQAV（配列番号384）、及び PLTEYIQPV（配列番号385）	Guo et al. Scand J Immunol. 78(3):248－57(2013).
3	腸カルボキシルエステラーゼ	SPRWWPTCL（配列番号386）	Ronsin et al. J Immunol. 163(1):483－90(1999).
4	M－CSF	LPAVVGLSPGEQEY（配列番号390）	Probst－Kepper et al. J Exp Med. 193(10):1189－98(2001).
5	RU2AS	LPRWPPPQL（配列番号369）	Van Den Eynde et al. J. Exp. Med. 190(12):1793－800(1999).
6	hsp70－2（腎細胞癌）	SLFEGIDIYT（配列番号420）	Gaudin et al. J. Immunol. 162(3):1730－8(1999).

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
7	マンナンーMUC－1(腎細胞癌)	PDTRPAPGSTAPPAHGVTSA(配列番号312) STAPPVHNV(配列番号313) LLLLTVLTV(配列番号314) PGSTAPPAHGVT(配列番号315)	Loveland et al. Clin. Cancer Res. 12(3 Pt 1):869－77(2006). Loveland et al. Clin. Cancer Res. 12(3 Pt 1):869－77(2006). Godelaine et al. Cancer Immunol Immunother. 56(6):753－9(2007). Ma et al. Int J Cancer. 129(10):2427－34(2011). Wen et al. Cancer Sci. 102(8):1455－61(2011). Jerome et al. J Immunol. 151(3):1654－62(1993). Brossart et al. Blood. 93(12):4309－17(1999). Hiltbold et al. Cancer Res. 58(22):5066－70(1998).
8	MAGE－A9(腎細胞癌)	ALSVMGVYV(配列番号421)	Oehlrich et al. Int J Cancer. 117(2):256－64(2005).

【表１３】

表13．黒色腫

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
1	ヘプシン	SLLSGDWVL（配列番号383） GLQLGVQA（配列番号422）、及び PLTEYIQPV（配列番号385）	Guo et al. Scand J Immunol. 78(3):248－57(2013).
2	ARTC1	YSVYFNLPADTIYTN（配列番号423）	Wang et al J Immunol. 174(5):2661－70(2005).
3	B－RAF	EDLTVKIGDFGLATEKSRWSGSHQFEQLS（配列番号424）	Sharkey et al. Cancer Res. 64(5):1595－9(2004).
4	ベーターカテニン	SYLDSGIHF（配列番号425）	Robbins et al. J. Exp. Med. 183(3):1185－92(1996).
5	Cdc27	FSWAMDLDPKGA（配列番号426）	Wang et al. Science. 284(5418):1351－4(1999).
6	CDK4	ACDPHSGHFV（配列番号427）	Wolfel et al. Science. 269(5228):1281－4(1995).
7	CDK12	CILGKLFTK（配列番号428）	Robbins et al. Nat Med. 19(6):747－52. (2013).
8	CDKN2A	AVCPWTWLR（配列番号429）	Huang et al. J Immunol. 172(10):6057－64(2004).
9	CLPP	ILDKVLVHL（配列番号430）	Corbiere et al. Cancer Res. 71(4):1253－62(2011).
10	CSNK1A1	GLFGDIYLA（配列番号431）	Robbins et al. Nat Med. 19(6):747－52(2013).
11	FN1	MIFEKHGFRRTTPP（配列番号432）	Wang et al. J Exp Med. 195(11):1397－406(2003).
12	GAS7	SLADEAEVYL（配列番号433）	Robbins, et al. Nat Med. 19(6):747－52(2013).
13	GPNMB	TLDWLLQTPK（配列番号434）	Lennerz et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 102(44):16013－8(2005).
14	HAUS3	ILNAMIAKI（配列番号435）	Robbins et al. Nat Med. 19(6):747－52(2013).

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
15	LDLR－フコシルトランスフェラーゼ	WRRAPAPGA（配列番号436）、及びPVTWRRAPA（配列番号437）	Wang et al. J Exp Med. 189(10):1659－68(1999).
16	MART2	FLEGNEVGKTY（配列番号438）	Kawakami et al. J Immunol. 166(4):2871－7(2001).
17	MATN	KTLTSVFQK（配列番号439）	Robbins et al. Nat Med. 19(6):747－52(2013).
18	MUM－1	EEKLIVVLF（配列番号440）	Coulie et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 92(17):7976－80(1995).
19	MUM－2	SELFRSGLDSY（配列番号441）、及びFRSGLDSYV（配列番号442）	Chiari et al. Cancer Res. 59(22):5785－92(1999).
20	MUM－3	EAFIQPITR（配列番号443）	Baurain et al. J. Immunol. 164(11):6057－66(2000).
21	neo－PAP	RVIKNSIRLTL（配列番号444）	Topalian et al. Cancer Res. 62(19):5505－9(2002).
22	ミオシンクラスI	KINKNPKYK（配列番号445）	Zorn, et al. Eur. J. Immunol. 29(2):592－601(1999).
23	PPP1R3B	YTDFHCQYV（配列番号446）	Robbins et al. Nat Med. 19(6):747－52(2013). Lu et al. J Immunol. 190(12):6034－42(2013).
24	PRDX5	LLLDDLLVSI（配列番号447）	Sensi et al. Cancer Res. 65(2):632－40(2005).
25	PTPRK	PYYFAAELPPRNLPEP（配列番号448）	Novellino et al. J. Immunol. 170(12):6363－70(2003).
26	N－ras	ILDTAGREEY（配列番号449）	Linard et al. J. Immunol. 168(9):4802－8(2002).
27	RBAF600	RPHVPESAF（配列番号450）	Lennerz et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 102(44):16013－8(2005).
28	SIRT2	KIFSEVTLK（配列番号451）	Lennerz et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 102(44):16013－8(2005).

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
29	SNRPD1	SHETVIIEL(配列番号452)	Lennerz et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 102(44):16013−8(2005).
30	トリオースリン酸イソメラーゼ	GELIGILNAAKVPAD(配列番号453)	Pieper et al. J Exp Med. 189(5):757−66(1999).
31	OA1	LYSACFWWL(配列番号454)	Touloukian et al. J. Immunol. 170(3):1579−85(2003).
32	RAB38／NY−MEL−1	VLHWDPETV(配列番号455)	Walton et al. J Immunol. 177(11):8212−8(2006).
33	TRP−1／gp75	MSLQRQFLR(配列番号456)、ISPNSVFSQWRVVCDSLEDY(配列番号457)、SLPYWNFATG(配列番号458)、及びSQWRVVCDSLEDYDT(配列番号459)	Touloukian et al. Cancer Res. 62(18):5144−7(2002). Robbins et al. J. Immunol. (10):6036−47(2002). Osen et al. PLoS One. 5(11):e14137(2010).
34	TRP−2	SVYDFFVWL(配列番号460)、TLDSQVMSL(配列番号461)、LLGPGRPYR(配列番号462)、ANDPIFVVL(配列番号463)、QCTEVRADTRPWSGP(配列番号464)、及びALPYWNFATG(配列番号465)	Parkhurst et al. Cancer Res. 58(21):4895−901(1998). Noppen et al. Int. J. Cancer. 87(2):241−6(2000). Wang et al. J. Exp. Med. 1184(6):2207−16(1996). Wang et al. J. Immunol. 160(2):890−7(1998). Castelli et al. J. Immunol. 162(3):1739−48(1999). Paschen et al. Clin. Cancer Res. (14):5241−7(2005). Robbins et al. J. Immunol. 169(10):6036−47(2002).

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
35	チロシナーゼ	KCDICTDEY(配列番号466)、SSDYVIPIGTY(配列番号467)、MLLAVLYCL(配列番号468)、CLLWSFQTSA(配列番号469)、YMDGTMSQV(配列番号470)、AFLPWHRLF(配列番号236)、IYMDGTADFSF(配列番号471)、QCSGNFMGF(配列番号472)、TPRLPSSADVEF(配列番号473)、LPSSADVEF(配列番号474)、LHHAFVDSIF(配列番号475)、SEIWRDIDF(配列番号476)、QNILLSNAPLGPQFP(配列番号477)、SYLQDSDPDSFQD(配列番号478)、及びFLLHHAFVDSIFEQWLQRHRP(配列番号479)	Kittlesen et al. J. Immunol. 160(5):2099－106(1998). Kawakami et al. J. Immunol. (12):6985－92(1998). Wolfel et al. Eur. J. Immunol. 24(3):759－64(1994). Riley et al. J. Immunother. 24(3):212－20(2001). Skipper et al. J. Exp. Med. 183(2):527－34(1996). Kang et al. J. Immunol. 155(3):1343－8(1995). Dalet et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 108(29):E323－31(2011) Lennerz et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 102(44):16013－8(2005). Benlalam et al. J. Immunol. 171(11):6283－9(2003). Morel et al. Int. J. Cancer. 83(6):755－9(1999). Brichard et al. Eur. J. Immunol. 26(1):224－30(1996). Topalian et al. J. Exp. Med. (5):1965－71(1996). Kobayashi et al. Cancer Res. 58(2):296－301(1998).
36	メランーA／MART－1	YTTAEEAAGIGILTVILGVLLLIGCWYCRR(配列番号480)	Meng et al. J. Immunother. 23:525－534(2011)

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
37	gp100／Pmel17	ALNFPGSQK(配列番号481) ALNFPGSQK(配列番号481) VYFFLPDHL(配列番号482) RTKQLYPEW(配列番号483) HTMEVTVYHR(配列番号484) SSPGCQPPA(配列番号485) VPLDCVLYRY(配列番号486) LPHSSSHWL(配列番号487) SNDGPTLI(配列番号488) GRAMLGTHTMEVTVY(配列番号489) WNRQLYPEWTEAQRLD(配列番号490) TTEWVETTARELPIPEPE(配列番号491) TGRAMLGTHTMEVTVYH(配列番号492) GRAMLGTHTMEVTVY(配列番号489)	El Hage et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 105(29):10119－24(2008). Kawashima et al. Hum Immunol. 59(1):1－14(1998). Robbins et al. J Immunol. 159(1):303－8(1997). Sensi et al. Tissue Antigens. 59(4):273－9(2002). Lennerz et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 102(44):16013－8(2005). Benlalam et al. J Immunol. 171(11):6283－9(2003). Vigneron et al. Tissue Antigens. 65(2):156－62(2005). Castelli et al. J Immunol. 162(3):1739－48(1999). Touloukian et al. J Immunol. 164(7):3535－42(2000). Parkhurst et al. J Immunother. 27(2):79－91(2004). Lapointe et al. J Immunol. 167(8):4758－64(2001). Kobayashi et al. Cancer Res. 61(12):4773－8(2001).

38	NY－ESO－1	HLA－A2制限型ペプチドp157－165(SLLMWITQC(配列番号237))、HLA－Cw3制限型p92－100(LAMPFATPM(配列番号238))、及びHLA－Cw6制限型p80－88(ARGPESRLL(配列番号239)) SLLMWITQC(配列番号237) MLMAQEALAFL(配列番号240) YLAMPFATPME(配列番号241) ASGPGGGAPR(配列番号242) LAAQERRVPR(配列番号243) TVSGNILTIR(配列番号244) APRGPHGGAASGL(配列番号245) MPFATPMEAEL(配列番号246) KEFTVSGNILTI(配列番号247) MPFATPMEA(配列番号248) FATPMEAEL(配列番号249) FATPMEAELAR(配列番号250) LAMPFATPM(配列番号238) ARGPESRLL(配列番号239) SLLMWITQCFLPVF(配列番号251) LLEFYLAMPFATPMEAELARRSLAQ(配列番号252) EFYLAMPFATPM(配列番号253) PGVLLKEFTVSGNIL	Jager et al. Proc. Natl. Acad. Scie. U. S. A. 103(39):14453－8(2006). Gnjatic et al. PNAS September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager et al. J Exp Med. 187(2):265－70(1998). Chen et al. J Immunol. 165(2):948－55(2000). Valmori et al. Cancer Res. 60(16):4499－506(2000). Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442－8(1999). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345－54(2013). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598－606(1998). Matsuzaki et al. Cancer Immunol Immunother. 57(8)1185－95(2008). Ebert et al. Cancer Res. 69(3):1046－54(2009). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345－54(2013). Knights et al. Cancer Immunol Immunother. 58(3):325－38(2009). Jager et al. Cancer Immun. 2:12(2002). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964－9(2001). Mandic et al. J Immunol. 174(3):1751－9(2005). Chen et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 101(25):9363－8(2004).

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
		TIRLTAADHR(配列番号254) RLLEFYLAMPFA(配列番号255) QGAMLAAQERRVPRAAEVPR(配列番号256) PFATPMEAELARR(配列番号257) PGVLLKEFTVSGNILTIRLT(配列番号258) VLLKEFTVSG(配列番号259) AADHRQLQLSISSCLQQL(配列番号260) LKEFTVSGNILTIRL(配列番号261) PGVLLKEFTVSGNILTIRLTAADHR(配列番号254) LLEFYLAMPFATPMEAELARRSLAQ(配列番号252) KEFTVSGNILT(配列番号262) LLEFYLAMPFATPM(配列番号263) AGATGGRGPRGAGA(配列番号264)	Ayyoub et al. Clin Cancer Res. 16(18):4607−15(2010). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095−102(2004). Mizote et al. Vaccine. 28(32):5338−46(2010). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625−30(2000). Zarour et al. Cancer Res. 60(17):4946−52(2000). Zeng et al. J Immunol. 165(2):1153−9(2000). Bioley et al. Clin Cancer Res. 15(13):4467−74(2009). Zarour et al. Cancer Res. 62(1):213−8(2002). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921−7(2006).
39	BAGE−1	AARAVFLAL(配列番号340)	Boel et al. Immunity. 2(2):167−75(1995).
40	GAGE−1、2、8	YRPRPRRY(配列番号404)	Van den Eynde et al. J Exp Med. 182(3):689−98(1995).
41	GAGE−3、4、5、6、7(皮膚黒色腫)	YYWPRPRRY(配列番号418)	De Backer et al. Cancer Res. 59(13):3157−65(1999).
42	GnTVf	VLPDVFIRCV(配列番号493) VLPDVFIRC(配列番号628)	Guilloux et al. J Exp Med. 183(3):1173−83(1996).

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
43	HERV－K－MEL	MLAVISCAV(配列番号316)	Schiavetti et al. Cancer Res. 62(19):5510－6(2002).
44	KK－LC－1	RQKRILVNL(配列番号317)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922－8(2006).
45	KM－HN－1	NYNNFYRFL(配列番号318) EYSKECLKEF(配列番号319) EYLSLSDKI(配列番号320)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922－8(2006). Monji et al. Clin Cancer Res. 10(18 Pt 1):6047－57(2004).
46	LAGE－1	MLMAQEALAFL(配列番号240) SLLMWITQC(配列番号237) LAAQERRVPR(配列番号243) ELVRRILSR(配列番号321) APRGVRMAV(配列番号322) SLLMWITQCFLPVF(配列番号251) QGAMLAAQERRVPRAAEVPR(配列番号256) AADHRQLQLSISSCLQQL(配列番号260) CLSRRPWKRSWSAGSCPGMPHL(配列番号323) ILSRDAAPLPRPG(配列番号324) AGATGGRGPRGAGA(配列番号264)	Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442－8(1999). Rimoldi et al. J Immunol. 165(12):7253－61(2000). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598－606(1998). Sun et al. Cancer Immunol Immunother. 55(6):644－52(2006). Slager et al. Cancer Gene Ther. 11(3):227－36(2004). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964－9(2001). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095－102(2004). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625－30(2000). Slager et al. J Immunol. 170(3):1490－7(2003). Wang et al. Immunity. 20(1):107－18(2004). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921－7(2006).

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
47	LY6K	RYCNLEGPPI(配列番号494) KWTEPYCVIAAVKIFPRFFMVAKQ(配列番号495) KCCKIRYCNLEGPPINSSVF(配列番号496)	Suda et al. Cancer Sci. 98(11):1803−8(2007). Tomita et al. Oncoimmunology. 3:e28100(2014).

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
48	MAGE－A1	EADPTGHSY(配列番号341) KVLEYVIKV(配列番号342) SLFRAVITK(配列番号343) EVYDGREHSA(配列番号344) RVRFFFPSL(配列番号345) EADPTGHSY(配列番号341) REPVTKAEML(配列番号346) KEADPTGHSY(配列番号347) DPARYEFLW(配列番号348) ITKKVADLVGF(配列番号349) SAFPTTINF(配列番号350) SAYGEPRKL(配列番号351) RVRFFFPSL(配列番号345) TSCILESLFRAVITK(配列番号352) PRALAETSYVKVLEY(配列番号353) FLLLKYRAREPVTKAE(配列番号354) EYVIKVSARVRF(配列番号355)	Traversari et al. J Exp Med. 176(5):1453－7(1992). Ottaviani et al. Cancer Immunol Immunother. 54(12):1214－20(2005). Pascolo et al. Cancer Res. 61(10):4072－7(2001). Chaux et al. J Immunol. 163(5):2928－36(1999). Luiten et al. Tissue Antigens. 55(2):149－52(2000). Luiten et al. Tissue Antigens. 56(1):77－81(2000). Tanzarella et al. Cancer Res. 59(11):2668－74(1999). Stroobant et al. Eur J Immunol. 42(6):1417－28(2012). Corbiere et al. Tissue Antigens. 63(5):453－7(2004). Goodyear et al. Cancer Immunol Immunother. 60(12):1751－61(2011). van der Bruggen et al. Eur J Immunol. 24(9):2134－40(1994). Wang et al. Cancer Immunol Immunother. 56(6):807－18(2007). Chaux et al. J Exp Med. 189(5):767－78(1999). Chaux et al. Eur J Immunol. 31(6):1910－6(2001).

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
49	MAGE－A6	MVKISGGPR（配列番号529） EVDPIGHVY（配列番号530） REPVTKAEML（配列番号346） EGDCAPEEK（配列番号358） ISGGPRISY（配列番号406） LLKYRAREPVTKAE（配列番号359）	Zorn et al. Eur J Immunol. 29(2):602－7(1999). Benlalam et al. J Immunol. 171(11):6283－9(2003). Tanzarella et al. Cancer Res. 59(11):2668－74(1999). Breckpot et al. J Immunol. 172(4):2232－7(2004). Vantomme et al. Cancer Immun. 3:17(2003). Chaux et al. J Exp Med. 189(5):767－78(1999).
50	MAGE－A10	GLYDGMEHL（配列番号497） DPARYEFLW（配列番号348）	Huang et al. J Immunol. 162(11):6849－54(1999). Chaux et al. J Immunol. 163(5):2928－36(1999).
51	MAGE－A12	FLWGPRALV（配列番号498） VRIGHLYIL（配列番号499） EGDCAPEEK（配列番号358） REPFTKAEMLGSVIR（配列番号500） AELVHFLLLKYRAR（配列番号501）	van der Bruggen et al. Eur J Immunol. 24(12):3038－43(1994). Heidecker et al. J Immunol. 164(11):6041－5(2000). Panelli et al. J Immunol. 164(8):4382－92(2000). Breckpot et al. J Immunol. 172(4):2232－7(2004). Wang et al. Cancer Immunol Immunother. 56(6):807－18(2007). Chaux et al. J Exp Med. 189(5):767－78(1999).

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
52	MAGE－C2	LLFGLALIEV(配列番号502) ALKDVEERV(配列番号405) SESIKKKVL(配列番号503) ASSTLYLVF(配列番号504) SSTLYLVFSPSSFST(配列番号505)	Ma et al. Int J Cancer. 109(5):698－702(2004). Godelaine et al. Cancer Immunol Immunother. 56(6):753－9(2007). Ma et al. Int J Cancer. 129(10):2427－34(2011). Wen et al. Cancer Sci. 102(8):1455－61(2011).
53	NA88－A	QGQHFLQKV(配列番号506)	Moreau－Aubry et al. J Exp Med. 191(9):1617－24(2000).
54	Sp17	ILDSSEEDK(配列番号306)	Chiriva－Internati et al. Int J Cancer. 107(5):863－5(2003).
55	SSX－2	KASEKIFYV(配列番号360) EKIQKAFDDIAKYFSK(配列番号361) FGRLQGISPKI(配列番号362) WEKMKASEKIFYVYMKRK(配列番号363) KIFYVYMKRKYEAMT(配列番号364) KIFYVYMKRKYEAM(配列番号365)	Ayyoub et al. J Immunol. 168(4):1717－22(2002). Ayyoub et al. J Immunol. 172(11):7206－11(2004). Neumann et al. Cancer Immunol Immunother. 60(9):1333－46(2011). Ayyoub et al. Clin Immunol. 114(1):70－8(2005). Neumann et al. Int J Cancer. 112(4):661－8(2004). Ayyoub et al. J Clin Invest. 113(8):1225－33(2004).

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
56	SSX－4	INKTSGPKRGKHAWTHRLRE(配列番号329) YFSKKEWEKMKSSEKIVYVY(配列番号330) MKLNYEVMTKLGFKVTLPPF(配列番号331) KHAWTHRLRERKQLVVYEEI(配列番号332) LGFKVTLPPFMRSKRAADFH(配列番号333) KSSEKIVYVYMKLNYEVMTK(配列番号334) KHAWTHRLRERKQLVVYEEI(配列番号332)	Ayyoub et al. J Immunol. 174(8):5092－9(2005). Valmori et al. Clin Cancer Res. 12(2):398－404(2006).
57	TRAG－3	CEFHACWPAFTVLGE(配列番号366)	Janjic et al. J Immunol. 177(4):2717－27(2006).
58	TRP2－INT2g	EVISCKLIKR(配列番号507)	Lupetti et al. J Exp Med. 188(6):1005－16(1998).
59	pgk		Morgan et al., J. Immunol. 171:3287－3295(2003)

【表１４】

表14. 扁平上皮癌

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
1	CASP－8	FPSDSWCYF(配列番号508)	Mandruzzato et al. J. Exp. Med. 186(5):785－93(1997).
2	p53	VVPCEPPEV(配列番号283)	Ito et al. Int. J. Cancer. 120(12):2618－24(2007).
3	SAGE	LYATVIHDI(配列番号509)	Miyahara et al. Clin Cancer Res. 11(15):5581－9(2005).

【表１５】

表15．慢性骨髄性白血病

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
1	BCR－ABL	SSKALQRPV（配列番号510） GFKQSSKAL（配列番号511）、ATGFKQSSKALQRPVAS（配列番号512）、及びATGFKQSSKALQRPVAS（配列番号512）	Yotnda et al. J. Clin. Invest. 101(10):2290－6(1998). Bosch et al. Blood. 88(9):3522－7(1996). Makita et al. Leukemia. 16(12):2400－7(2002).
2	dek－can	TMKQICKKEIRRLHQY（配列番号513）	Makita et al. Leukemia. 16(12):2400－7(2002).
3	EFTUD2	KILDAVVAQK（配列番号514）	Lennerz et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 102(44):16013－8(2005).
4	GAGE－3、4、5、6、7	YYWPRPRRY（配列番号418）	De Backer et al. Cancer Res. 59(13):3157－65(1999).

【表１６】

表16．急性リンパ芽球性白血病

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
1	ETV6－AML1	RIAECILGM（配列番号515）、及びIGRIAECILGMNPSR（配列番号516）	Yotnda et al. J. Clin. Invest. (2):455－62(1998). Yun et al. Tissue Antigens. 54(2):153－61(1999).
2	GAGE－3、4、5、6、7	YYWPRPRRY（配列番号418）	De Backer et al. Cancer Res. 59(13):3157－65(1999).

【表１７】

表17．急性骨髄性白血病

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
1	FLT3－ITD	YVDFREYEYY（配列番号517）	Graf et al. Blood. 109（7）:2985－8（2007）.
2	サイクリン－A1	FLDRFLSCM及び（配列番号518） SLIAAAAFCLA（配列番号519）	Ochsenreither et al. Blood. 119（23）:5492－501（2012）.
3	GAGE－3、4、5、6、7	YYWPRPRRY（配列番号418）	De Backer et al. Cancer Res. 59（13）:3157－65（1999）.

【表１８】

表18．慢性リンパ性白血病

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
1	FNDC3B	VVMSWAPPV（配列番号520）	Rajasagi et al. Blood. 124（3）:453－62（2014）.
2	GAGE－3、4、5、6、7	YYWPRPRRY（配列番号418）	De Backer et al. Cancer Res. 59（13）:3157－65（1999）.

【表１９】

表19．前骨髄球性白血病

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
1	pml－RARアルファ	NSNHVASGAGEAAIETQSSSSEEIV（配列番号521）	Gambacorti－Passerini et al. Blood. 81（5）:1369－75（1993）.
2	GAGE－3、4、5、6、7	YYWPRPRRY（配列番号418）	De Backer et al. Cancer Res. 59（13）:3157－65（1999）.

【表２０】

表20．多発性骨髄腫

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
1	MAGE－C1	ILFGISLREV（配列番号522） KVVEFLAML（配列番号523） SSALLSIFQSSPE（配列番号524） SFSYTLLSL（配列番号525） VSSFFSYTL（配列番号526）	Anderson et al. Cancer Immunol Immunother. 60(7):985－97(2011). Nuber et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 107(34):15187－92(2010).
2	NY－ESO－1	HLA－A2制限型ペプチドp157－165（SLLMWITQC（配列番号237））、HLA－Cw3制限型p92－100（LAMPFATPM（配列番号238））、及びHLA－Cw6制限型p80－88（ARGPESRLL（配列番号239）） SLLMWITQC（配列番号237） MLMAQEALAFL（配列番号240） YLAMPFATPME（配列番号241） ASGPGGGAPR（配列番号242） LAAQERRVPR（配列番号243） TVSGNILTIR（配列番号244） APRGPHGGAASGL（配列番号245） MPFATPMEAEL（配列番号246） KEFTVSGNILTI（配列番号247） MPFATPMEA（配列番号248） FATPMEAEL（配列番号249） FATPMEAELAR（配列	Jager et al. Proc. Natl. Acad. Scie. U. S. A. 103(39):14453－8(2006). Gnjatic et al. PNAS September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager et al. J Exp Med. 187(2):265－70(1998). Chen et al. J Immunol. 165(2):948－55(2000). Valmori et al. Cancer Res. 60(16):4499－506(2000). Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442－8(1999). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345－54(2013). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598－606(1998). Matsuzaki et al. Cancer Immunol Immunother. 57(8)1185－95(2008). Ebert et al. Cancer Res. 69(3):1046－54(2009). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345－54(2013). Knights et al. Cancer Immunol Immunother. 58(3):325－38(2009).

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
		番号250） LAMPFATPM（配列番号238） ARGPESRLL（配列番号239） SLLMWITQCFLPVF（配列番号251） LLEFYLAMPFATPMEAELARRSLAQ（配列番号252） EFYLAMPFATPM（配列番号253） PGVLLKEFTVSGNILTIRLTAADHR（配列番号254） RLLEFYLAMPFA（配列番号255） QGAMLAAQERRVPRAAEVPR（配列番号256） PFATPMEAELARR（配列番号257） PGVLLKEFTVSGNILTIRLT（配列番号258） VLLKEFTVSG（配列番号259） AADHRQLQLSISSCLQQL（配列番号260） LKEFTVSGNILTIRL（配列番号261） PGVLLKEFTVSGNILTIRLTAADHR（配列番号254） LLEFYLAMPFATPMEAELARRSLAQ（配列番号252） KEFTVSGNILT（配列番号262） LLEFYLAMPFATPM（配列番号263） AGATGGRGPRGAGA（配列番号264）	Jager et al. Cancer Immun. 2:12(2002). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964−9(2001). Mandic et al. J Immunol. 174(3):1751−9(2005). Chen et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 101(25):9363−8(2004). Ayyoub et al. Clin Cancer Res. 16(18):4607−15(2010). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095−102(2004). Mizote et al. Vaccine. 28(32):5338−46(2010). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625−30(2000). Zarour et al. Cancer Res. 60(17):4946−52(2000). Zeng et al. J Immunol. 165(2):1153−9(2000). Bioley et al. Clin Cancer Res. 15(13):4467−74(2009). Zarour et al. Cancer Res. 62(1):213−8(2002). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921−7(2006).
3	LAGE−1	MLMAQEALAFL（配列	Aarnoudse et al. Int J C

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
		番号240） SLLMWITQC（配列番号237） LAAQERRVPR（配列番号243） ELVRRILSR（配列番号321） APRGVRMAV（配列番号322） SLLMWITQCFLPVF（配列番号251） QGAMLAAQERRVPR AAEVPR（配列番号256） AADHRQLQLSISSCL QQL（配列番号260） CLSRRPWKRSWSAG SCPGMPHL（配列番号323） ILSRDAAPLPRPG（配列番号324） AGATGGRGPRGAGA （配列番号264）	ancer. 82(3):442－8(1999). Rimoldi et al. J Immunol. 165(12):7253－61(2000). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598－606(1998). Sun et al. Cancer Immunol Immunother. 55(6):644－52(2006). Slager et al. Cancer Gene Ther. 11(3):227－36(2004). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964－9(2001). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095－102(2004). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625－30(2000). Slager et al. J Immunol. 170(3):1490－7(2003). Wang et al. Immunity. 20(1):107－18(2004). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921－7(2006).
4	HERV－K－MEL	MLAVISCAV（配列番号316）	Schiavetti et al. Cancer Res. 62(19):5510－6(2002).
5	KK－LC－1	RQKRILVNL（配列番号317）	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922－8(2006).
6	KM－HN－1	NYNNFYRFL（配列番号318） EYSKECLKEF（配列番号319） EYLSLSDKI（配列番号320）	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922－8(2006). Monji et al. Clin Cancer Res. 10(18 Pt 1):6047－57(2004).
7	Sp17	ILDSSEEDK（配列番号306）	Chiriva－Internati et al. Int J Cancer. 107(5):863－5(2003).

【表２１】

表21．B細胞リンパ腫

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
1	D393－CD20	KPLFRRMSSLELVIA （配列番号528）	Vauchy et al. Int J Cancer. 137(1):116－26(2015).

【表２２】

表22．膀胱癌

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
1	BAGE－1	AARAVFLAL(配列番号340)	Boel et al. Immunity. 2(2):167－75(1995).
2	GAGE－1、2、8	YRPRPRRY(配列番号404)	Van den Eynde et al. J Exp Med. 182(3):689－98(1995).
3	GAGE－3、4、5、6、7	YYWPRPRRY(配列番号418)	De Backer et al. Cancer Res. 59(13):3157－65(1999).
4	MAGE－A4(膀胱移行細胞癌)	EVDPASNTY(配列番号325) GVYDGREHTV(配列番号326) NYKRCFPVI(配列番号327) SESLKMIF(配列番号328)	Kobayashi et al. Tissue Antigens. 62(5):426－32(2003). Duffour et al. Eur J Immunol. 29(10):3329－37(1999). Miyahara et al. Clin Cancer Res. 11(15):5581－9(2005). Ottaviani et al. Cancer Immunol Immunother. 55(7):867－72(2006) Zhang et al. Tissue Antigens. 60(5):365－71(2002).
5	MAGE－A6	MVKISGGPR(配列番号529) EVDPIGHVY(配列番号530) REPVTKAEML(配列番号346) EGDCAPEEK(配列番号358) ISGGPRISY(配列番号406) LLKYRAREPVTKAE(配列番号359)	Zorn et al. Eur J Immunol. 29(2):602－7(1999). Benlalam et al. J Immunol. 171(11):6283－9(2003). Tanzarella et al. Cancer Res. 59(11):2668－74(1999). Breckpot et al. J Immunol. 172(4):2232－7(2004). Vantomme et al. Cancer Immun. 3:17(2003). Chaux et al. J Exp Med. 189(5):767－78(1999).
6	SAGE	LYATVIHDI(配列番号509)	Miyahara et al. Clin Cancer Res. 11(15):5581－9(2005).
7	NY－ESO－1	HLA－A2制限型ペプチド	Jager et al. Proc. Natl. Ac

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
		p157－165(SLLMWITQC(配列番号237))、HLA－Cw3制限型p92－100(LAMPFATPM(配列番号238))、及びHLA－Cw6制限型p80－88(ARGPESRLL(配列番号239)) SLLMWITQC(配列番号237) MLMAQEALAFL(配列番号240) YLAMPFATPME(配列番号241) ASGPGGGAPR(配列番号242) LAAQERRVPR(配列番号243) TVSGNILTIR(配列番号244) APRGPHGGAASGL(配列番号245) MPFATPMEAEL(配列番号246) KEFTVSGNILTI(配列番号247) MPFATPMEA(配列番号248) FATPMEAEL(配列番号249) FATPMEAELAR(配列番号250) LAMPFATPM(配列番号238) ARGPESRLL(配列番号239) SLLMWITQCFLPVF(配列番号251) LLEFYLAMPFATPMEAELARRSLAQ(配列番号252) EFYLAMPFATPM(配列番号253)	ad. Scie. U. S. A. 103(39):14453－8(2006). Gnjatic et al. PNAS September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager et al. J Exp Med. 187(2):265－70(1998). Chen et al. J Immunol. 165(2):948－55(2000). Valmori et al. Cancer Res. 60(16):4499－506(2000). Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442－8(1999). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345－54(2013). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598－606(1998). Matsuzaki et al. Cancer Immunol Immunother. 57(8)1185－95(2008). Ebert et al. Cancer Res. 69(3):1046－54(2009). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345－54(2013). Knights et al. Cancer Immunol Immunother. 58(3):325－38(2009). Jager et al. Cancer Immun. 2:12(2002). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964－9(2001). Mandic et al. J Immunol. 174(3):1751－9(2005). Chen et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 101(25):9363－8(2004). Ayyoub et al. Clin Cancer Res. 16(18):4607－15(20

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
		PGVLLKEFTVSGNILTIRLTAADHR(配列番号254) RLLEFYLAMPFA(配列番号255) QGAMLAAQERRVPRAAEVPR(配列番号256) PFATPMEAELARR(配列番号257) PGVLLKEFTVSGNILTIRLT(配列番号258) VLLKEFTVSG(配列番号259) AADHRQLQLSISSCLQQL(配列番号260) LKEFTVSGNILTIRL(配列番号261) PGVLLKEFTVSGNILTIRLTAADHR(配列番号254) LLEFYLAMPFATPMEAELARRSLAQ(配列番号252) KEFTVSGNILT(配列番号262) LLEFYLAMPFATPM(配列番号263) AGATGGRGPRGAGA(配列番号264)	10). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095−102(2004). Mizote et al. Vaccine. 28(32):5338−46(2010). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625−30(2000). Zarour et al. Cancer Res. 60(17):4946−52(2000). Zeng et al. J Immunol. 165(2):1153−9(2000). Bioley et al. Clin Cancer Res. 15(13):4467−74(2009). Zarour et al. Cancer Res. 62(1):213−8(2002). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921−7(2006).
8	LAGE−1	MLMAQEALAFL(配列番号240) SLLMWITQC(配列番号237) LAAQERRVPR(配列番号243) ELVRRILSR(配列番号321) APRGVRMAV(配列番号322) SLLMWITQCFLPVF(配列番号251) QGAMLAAQERRVPR	Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442−8(1999). Rimoldi et al. J Immunol. 165(12):7253−61(2000). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598−606(1998). Sun et al. Cancer Immunol Immunother. 55(6):644−52(2006). Slager et al. Cancer Gene Ther. 11(3):227−36(2

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
		AAEVPR(配列番号256) AADHRQLQLSISSCLQQL(配列番号260) CLSRRPWKRSWSAGSCPGMPHL(配列番号323) ILSRDAAPLPRPG(配列番号324) AGATGGRGPRGAGA(配列番号264)	004). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964−9(2001). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095−102(2004). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625−30(2000). Slager et al. J Immunol. 170(3):1490−7(2003). Wang et al. Immunity. 20(1):107−18(2004). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921−7(2006).
9	HERV−K−MEL	MLAVISCAV(配列番号316)	Schiavetti et al. Cancer Res. 62(19):5510−6(2002).
10	KK−LC−1	RQKRILVNL(配列番号317)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922−8(2006).
11	KM−HN−1	NYNNFYRFL(配列番号318) EYSKECLKEF(配列番号319) EYLSLSDKI(配列番号320)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922−8(2006). Monji et al. Clin Cancer Res. 10(18 Pt 1):6047−57(2004).
12	Sp17	ILDSSEEDK(配列番号306)	Chiriva−Internati et al. Int J Cancer. 107(5):863−5(2003).

【表２３】

表23．頭頸部癌

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
1	BAGE－1（頭頸部扁平上皮癌）	AARAVFLAL（配列番号340）	Boel et al. Immunity. 2(2):167－75(1995).
2	GAGE－1、2、8	YRPRPRRY（配列番号404）	Van den Eynde et al. J Exp Med. 182(3):689－98(1995).
3	GAGE－3、4、5、6、7	YYWPRPRRY（配列番号418）	De Backer et al. Cancer Res. 59(13):3157－65(1999).
4	LY6K	RYCNLEGPPI（配列番号494） KWTEPYCVIAAVKIFPRFFMVAKQ（配列番号495） KCCKIRYCNLEGPPINSSVF（配列番号496）	Suda et al. Cancer Sci. 98(11):1803－8(2007). Tomita et al. Oncoimmunology. 3:e28100(2014).
5	MAGE－A3（頭頸部扁平上皮癌）	EVDPIGHLY（配列番号532） FLWGPRALV（配列番号498） KVAELVHFL（配列番号533） TFPDLESEF（配列番号534） VAELVHFLL（配列番号535） MEVDPIGHLY（配列番号536） EVDPIGHLY（配列番号532） REPVTKAEML（配列番号346） AELVHFLLL（配列番号537） MEVDPIGHLY（配列番号536） WQYFFPVIF（配列番号538） EGDCAPEEK（配列番号358） KKLLTQHFVQENYLEY（配列番号539） RKVAELVHFLLLKYR	Gaugler et al. J Exp Med. 179(3):921－30(1994). van der Bruggen et al. Eur J Immunol. 24(12):3038－43(1994). Kawashima et al. Hum Immunol. 59(1):1－14(1998). Oiso et al. Int J Cancer. 81(3):387－94(1999). Miyagawa et al. Oncology. 70(1):54－62(2006). Bilsborough et al. Tissue Antigens. 60(1):16－24(2002). Schultz et al. Tissue Antigens. 57(2):103－9(2001). Tanzarella et al. Cancer Res. 59(11):2668－74(1999). Schultz et al. J Exp Med. 195(4):391－9(2002). Herman et al. Immunogenetics. 43(6):377－83(1996).

		(配列番号540) KKLLTQHFVQENYLE Y(配列番号539) ACYEFLWGPRALVET S(配列番号541) RKVAELVHFLLLKYR (配列番号540) VIFSKASSSLQL(配列 番号542) VFGIELMEVDPIGHL (配列番号543) GDNQIMPKAGLLIIV (配列番号544) TSYVKVLHHMVKISG (配列番号545) RKVAELVHFLLLKYR A(配列番号546) FLLLKYRAREPVTKA E(配列番号354)	Russo et al. Proc Natl A cad Sci U S A. 97(5):2 185−90(2000). Breckpot et al. J Immuno l. 172(4):2232−7(200 4). Schultz et al. Cancer Re s. 60(22):6272−5(200 0). Cesson et al. Cancer Im munol Immunother. 60 (1):23−35(2011). Schultz et al. J Immuno l. 172(2):1304−10(200 4). Zhang et al. J Immunol. 171(1):219−25(2003). Cesson et al. Cancer Im munol Immunother. 60 (1):23−35(2010). Kobayashi et al. Cancer Res. 61(12):4773−8(200 1). Cesson et al. Cancer Im munol Immunother. 60 (1):23−35(2011). Consogno et al. Blood. 1 01(3):1038−44(2003). Manici et al. J Exp Med. 189(5):871−6(1999). Chaux et al. J Exp Med. 189(5):767−78(1999).
6	MAGE−A6	MVKISGGPR(配列番号 529) EVDPIGHVY(配列番号 530) REPVTKAEML(配列番 号346) EGDCAPEEK(配列番号 358) ISGGPRISY(配列番号4 06) LLKYRAREPVTKAE (配列番号359)	Zorn et al. Eur J Immun ol. 29(2):602−7(1999). Benlalam et al. J Immun ol. 171(11):6283−9(200 3). Tanzarella et al. Cancer Res. 59(11):2668−74(19 99). Breckpot et al. J Immuno l. 172(4):2232−7(200 4). Vantomme et al. Cancer I mmun. 3:17(2003).

			Chaux et al. J Exp Med. 189(5):767−78(1999).
7	SAGE	LYATVIHDI(配列番号5 09)	Miyahara et al. Clin Canc er Res. 11(15):5581−9 (2005).

【表２４】

表24．食道癌

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
1	GAGE－3、4、5、6、7（食道扁平上皮癌及び食道腺癌）	YYWPRPRRY（配列番号418）	De Backer et al. Cancer Res. 59(13):3157－65(1999).
2	MAGE－A2	YLQLVFGIEV（配列番号356） EYLQLVFGI（配列番号357） REPVTKAEML（配列番号346） EGDCAPEEK（配列番号358） LLKYRAREPVTKAE（配列番号359）	Kawashima et al. Hum Immunol. 59(1):1－14(1998). Tahara et al. Clin Cancer Res. 5(8):2236－41(1999). Tanzarella et al. Cancer Res. 59(11):2668－74(1999). Breckpot et al. J Immunol. 172(4):2232－7(2004). Chaux et al. J Exp Med. 189(5):767－78(1999).
3	MAGE－A6	MVKISGGPR（配列番号529） EVDPIGHVY（配列番号530） REPVTKAEML（配列番号346） EGDCAPEEK（配列番号358） ISGGPRISY（配列番号406） LLKYRAREPVTKAE（配列番号359）	Zorn et al. Eur J Immunol. 29(2):602－7(1999). Benlalam et al. J Immunol. 171(11):6283－9(2003). Tanzarella et al. Cancer Res. 59(11):2668－74(1999). Breckpot et al. J Immunol. 172(4):2232－7(2004). Vantomme et al. Cancer Immun. 3:17(2003). Chaux et al. J Exp Med. 189(5):767－78(1999).

4	NY－ESO－1	HLA－A2制限型ペプチドp157－165(SLLMWITQC(配列番号237))、HLA－Cw3制限型p92－100(LAMPFATPM(配列番号238))、及びHLA－Cw6制限型p80－88(ARGPESRLL(配列番号239)) SLLMWITQC(配列番号237) MLMAQEALAFL(配列番号240) YLAMPFATPME(配列番号241) ASGPGGGAPR(配列番号242) LAAQERRVPR(配列番号243) TVSGNILTIR(配列番号244) APRGPHGGAASGL(配列番号245) MPFATPMEAEL(配列番号246) KEFTVSGNILTI(配列番号247) MPFATPMEA(配列番号248) FATPMEAEL(配列番号249) FATPMEAELAR(配列番号250) LAMPFATPM(配列番号238) ARGPESRLL(配列番号239) SLLMWITQCFLPVF(配列番号251) LLEFYLAMPFATPMEAELARRSLAQ(配列番号252) EFYLAMPFATPM(配列番号253) PGVLLKEFTVSGNILT	Jager et al. Proc. Natl. Acad. Scie. U. S. A. 103(39):14453－8(2006). Gnjatic et al. PNAS September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager et al. J Exp Med. 187(2):265－70(1998). Chen et al. J Immunol. 165(2):948－55(2000). Valmori et al. Cancer Res. 60(16):4499－506(2000). Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442－8(1999). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345－54(2013). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598－606(1998). Matsuzaki et al. Cancer Immunol Immunother. 57(8)1185－95(2008). Ebert et al. Cancer Res. 69(3):1046－54(2009). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345－54(2013). Knights et al. Cancer Immunol Immunother. 58(3):325－38(2009). Jager et al. Cancer Immun. 2:12(2002). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964－9(2001). Mandic et al. J Immunol. 174(3):1751－9(2005). Chen et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 101(25):9363－8(2004). Ayyoub et al. Clin Cancer Res. 16(18):4607－15(2010).

		IRLTAADHR(配列番号254) RLLEFYLAMPFA(配列番号255) QGAMLAAQERRVPRAAEVPR(配列番号256) PFATPMEAELARR(配列番号257) PGVLLKEFTVSGNILTIRLT(配列番号258) VLLKEFTVSG(配列番号259) AADHRQLQLSISSCLQQL(配列番号260) LKEFTVSGNILTIRL(配列番号261) PGVLLKEFTVSGNILTIRLTAADHR(配列番号254) LLEFYLAMPFATPMEAELARRSLAQ(配列番号252) KEFTVSGNILT(配列番号262) LLEFYLAMPFATPM(配列番号263) AGATGGRGPRGAGA(配列番号264)	Slager et al. J Immunol. 172(8):5095−102(2004). Mizote et al. Vaccine. 28(32):5338−46(2010). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625−30(2000). Zarour et al. Cancer Res. 60(17):4946−52(2000). Zeng et al. J Immunol. 165(2):1153−9(2000). Bioley et al. Clin Cancer Res. 15(13):4467−74(2009). Zarour et al. Cancer Res. 62(1):213−8(2002). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921−7(2006).

5	LAGE－1	MLMAQEALAFL(配列番号240) SLLMWITQC(配列番号237) LAAQERRVPR(配列番号243) ELVRRILSR(配列番号321) APRGVRMAV(配列番号322) SLLMWITQCFLPVF(配列番号251) QGAMLAAQERRVPRAAEVPR(配列番号256) AADHRQLQLSISSCLQQL(配列番号260) CLSRRPWKRSWSAGSCPGMPHL(配列番号323) ILSRDAAPLPRPG(配列番号324) AGATGGRGPRGAGA(配列番号264)	Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442－8(1999). Rimoldi et al. J Immunol. 165(12):7253－61(2000). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598－606(1998). Sun et al. Cancer Immunol Immunother. 55(6):644－52(2006). Slager et al. Cancer Gene Ther. 11(3):227－36(2004). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964－9(2001). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095－102(2004). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625－30(2000). Slager et al. J Immunol. 170(3):1490－7(2003). Wang et al. Immunity. 20(1):107－18(2004). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921－7(2006).
6	HERV－K－MEL	MLAVISCAV(配列番号316)	Schiavetti et al. Cancer Res. 62(19):5510－6(2002).
7	KK－LC－1	RQKRILVNL(配列番号317)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922－8(2006).
8	KM－HN－1	NYNNFYRFL(配列番号318) EYSKECLKEF(配列番号319) EYLSLSDKI(配列番号320)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922－8(2006). Monji et al. Clin Cancer Res. 10(18 Pt 1):6047－57(2004).
9	Sp17	ILDSSEEDK(配列番号306)	Chiriva－Internati et al. Int J Cancer. 107(5):863－5(2003).

【表２５】

表25．脳癌

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
1	TAG－1	SLGWLFLLL（配列番号335） LSRLSNRLL（配列番号336）	Adair et al. J Immunother. 31(1):7－17(2008).
2	TAG－2	LSRLSNRLL（配列番号336）	Adair et al. J Immunother. 31(1):7－17(2008).

【表２６】

表26．咽頭癌

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
1	TAG－1	SLGWLFLLL（配列番号335） LSRLSNRLL（配列番号336）	Adair et al. J Immunother. 31(1):7－17(2008).
2	TAG－2	LSRLSNRLL（配列番号336）	Adair et al. J Immunother. 31(1):7－17(2008).

【表２７】

表27．舌の腫瘍

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
1	TAG－1	SLGWLFLLL（配列番号335） LSRLSNRLL（配列番号336）	Adair et al. J Immunother. 31(1):7－17(2008).
2	TAG－2	LSRLSNRLL（配列番号336）	Adair et al. J Immunother. 31(1):7－17(2008).

【表２８】

表28．滑膜細胞肉腫

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
1	LAGE－1	MLMAQEALAFL（配列番号240） SLLMWITQC（配列番号237） LAAQERRVPR（配列番号243） ELVRRILSR（配列番号321） APRGVRMAV（配列番号322） SLLMWITQCFLPVF（配列番号251） QGAMLAAQERRVPR AAEVPR（配列番号256） AADHRQLQLSISSCL QQL（配列番号260） CLSRRPWKRSWSAG SCPGMPHL（配列番号323） ILSRDAAPLPRPG（配列番号324） AGATGGRGPRGAGA （配列番号264）	Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442－8(1999). Rimoldi et al. J Immunol. 165(12):7253－61(2000). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598－606(1998). Sun et al. Cancer Immunol Immunother. 55(6):644－52(2006). Slager et al. Cancer Gene Ther. 11(3):227－36(2004). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964－9(2001). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095－102(2004). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625－30(2000). Slager et al. J Immunol. 170(3):1490－7(2003). Wang et al. Immunity. 20(1):107－18(2004). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921－7(2006).

2	NY－ESO－1	HLA－A2制限型ペプチドp157－165(SLLMWITQC(配列番号237))、HLA－Cw3制限型p92－100(LAMPFATPM(配列番号238))、及びHLA－Cw6制限型p80－88(ARGPESRLL(配列番号239)) SLLMWITQC(配列番号237) MLMAQEALAFL(配列番号240) YLAMPFATPME(配列番号241) ASGPGGGAPR(配列番号242) LAAQERRVPR(配列番号243) TVSGNILTIR(配列番号244) APRGPHGGAASGL(配列番号245) MPFATPMEAEL(配列番号246) KEFTVSGNILTI(配列番号247) MPFATPMEA(配列番号248) FATPMEAEL(配列番号249) FATPMEAELAR(配列番号250) LAMPFATPM(配列番号238) ARGPESRLL(配列番号239) SLLMWITQCFLPVF(配列番号251) LLEFYLAMPFATPMEAELARRSLAQ(配列番号252) EFYLAMPFATPM(配列番号253) PGVLLKEFTVSGNILT	Jager et al. Proc. Natl. Acad. Scie. U. S. A. 103(39):14453－8(2006). Gnjatic et al. PNAS September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager et al. J Exp Med. 187(2):265－70(1998). Chen et al. J Immunol. 165(2):948－55(2000). Valmori et al. Cancer Res. 60(16):4499－506(2000). Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442－8(1999). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345－54(2013). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598－606(1998). Matsuzaki et al. Cancer Immunol Immunother. 57(8)1185－95(2008). Ebert et al. Cancer Res. 69(3):1046－54(2009). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345－54(2013). Knights et al. Cancer Immunol Immunother. 58(3):325－38(2009). Jager et al. Cancer Immun. 2:12(2002). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964－9(2001). Mandic et al. J Immunol. 174(3):1751－9(2005). Chen et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 101(25):9363－8(2004). Ayyoub et al. Clin Cance

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
		IRLTAADHR(配列番号254) RLLEFYLAMPFA(配列番号255) QGAMLAAQERRVPRAAEVPR(配列番号256) PFATPMEAELARR(配列番号257) PGVLLKEFTVSGNILTIRLT(配列番号258) VLLKEFTVSG(配列番号259) AADHRQLQLSISSCLQQL(配列番号260) LKEFTVSGNILTIRL(配列番号261) PGVLLKEFTVSGNILTIRLTAADHR(配列番号254) LLEFYLAMPFATPMEAELARRSLAQ(配列番号252) KEFTVSGNILT(配列番号262) LLEFYLAMPFATPM(配列番号263) AGATGGRGPRGAGA(配列番号264)	r Res. 16(18):4607−15(2010). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095−102(2004). Mizote et al. Vaccine. 28(32):5338−46(2010). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625−30(2000). Zarour et al. Cancer Res. 60(17):4946−52(2000). Zeng et al. J Immunol. 165(2):1153−9(2000). Bioley et al. Clin Cancer Res. 15(13):4467−74(2009). Zarour et al. Cancer Res. 62(1):213−8(2002). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921−7(2006).
3	HERV−K−MEL	MLAVISCAV(配列番号316)	Schiavetti et al. Cancer Res. 62(19):5510−6(2002).
4	KK−LC−1	RQKRILVNL(配列番号317)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922−8(2006).
5	KM−HN−1	NYNNFYRFL(配列番号318) EYSKECLKEF(配列番号319) EYLSLSDKI(配列番号320)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922−8(2006).

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
6	Sp17	ILDSSEEDK(配列番号306)	Chiriva−Internati et al. Int J Cancer. 107(5):863−5(2003).

【表２９】

表29．神経芽細胞腫

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
1	LAGE－1	MLMAQEALAFL(配列番号240) SLLMWITQC(配列番号237) LAAQERRVPR(配列番号243) ELVRRILSR(配列番号321) APRGVRMAV(配列番号322) SLLMWITQCFLPVF(配列番号251) QGAMLAAQERRVPRAAEVPR(配列番号256) AADHRQLQLSISSCLQQL(配列番号260) CLSRRPWKRSWSAGSCPGMPHL(配列番号323) ILSRDAAPLPRPG(配列番号324) AGATGGRGPRGAGA(配列番号264)	Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442－8(1999). Rimoldi et al. J Immunol. 165(12):7253－61(2000). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598－606(1998). Sun et al. Cancer Immunol Immunother. 55(6):644－52(2006). Slager et al. Cancer Gene Ther. 11(3):227－36(2004). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964－9(2001). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095－102(2004). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625－30(2000). Slager et al. J Immunol. 170(3):1490－7(2003). Wang et al. Immunity. 20(1):107－18(2004). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921－7(2006).
2	NY－ESO－1	HLA－A2制限型ペプチドp157－165(SLLMWITQC(配列番号237))、HLA－Cw3制限型p92－100(LAMPFATPM(配列番号238))、及びHLA－Cw6制限型p80－88(ARGPESRLL(配列番号239)) SLLMWITQC(配列番号237) MLMAQEALAFL(配列番号240)	Jager et al. Proc. Natl. Acad. Scie. U. S. A. 103(39):14453－8(2006). Gnjatic et al. PNAS September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager et al. J Exp Med. 187(2):265－70(1998). Chen et al. J Immunol. 165(2):948－55(2000). Valmori et al. Cancer Res. 60(16):4499－506(2000).

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
		YLAMPFATPME(配列番号241) ASGPGGGAPR(配列番号242) LAAQERRVPR(配列番号243) TVSGNILTIR(配列番号244) APRGPHGGAASGL(配列番号245) MPFATPMEAEL(配列番号246) KEFTVSGNILTI(配列番号247) MPFATPMEA(配列番号248) FATPMEAEL(配列番号249) FATPMEAELAR(配列番号250) LAMPFATPM(配列番号238) ARGPESRLL(配列番号239) SLLMWITQCFLPVF(配列番号251) LLEFYLAMPFATPMEAELARRSLAQ(配列番号252) EFYLAMPFATPM(配列番号253) PGVLLKEFTVSGNILTIRLTAADHR(配列番号254) RLLEFYLAMPFA(配列番号255) QGAMLAAQERRVPRAAEVPR(配列番号256) PFATPMEAELARR(配列番号257) PGVLLKEFTVSGNILTIRLT(配列番号258)	Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442−8(1999). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345−54(2013). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598−606(1998). Matsuzaki et al. Cancer Immunol Immunother. 57(8)1185−95(2008). Ebert et al. Cancer Res. 69(3):1046−54(2009). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345−54(2013). Knights et al. Cancer Immunol Immunother. 58(3):325−38(2009). Jager et al. Cancer Immun. 2:12(2002). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964−9(2001). Mandic et al. J Immunol. 174(3):1751−9(2005). Chen et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 101(25):9363−8(2004). Ayyoub et al. Clin Cancer Res. 16(18):4607−15(2010). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095−102(2004). Mizote et al. Vaccine. 28(32):5338−46(2010). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625−30(2000). Zarour et al. Cancer Res. 60(17):4946−52(2000). Zeng et al. J Immunol. 1

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
		VLLKEFTVSG(配列番号259) AADHRQLQLSISSCLQQL(配列番号260) LKEFTVSGNILTIRL(配列番号261) PGVLLKEFTVSGNILTIRLTAADHR(配列番号254) LLEFYLAMPFATPMEAELARRSLAQ(配列番号252) KEFTVSGNILT(配列番号262) LLEFYLAMPFATPM(配列番号263) AGATGGRGPRGAGA(配列番号264)	65(2):1153−9(2000). Bioley et al. Clin Cancer Res. 15(13):4467−74(2009). Zarour et al. Cancer Res. 62(1):213−8(2002). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921−7(2006).
3	HERV−K−MEL	MLAVISCAV(配列番号316)	Schiavetti et al. Cancer Res. 62(19):5510−6(2002).
4	KK−LC−1	RQKRILVNL(配列番号317)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922−8(2006).
5	KM−HN−1	NYNNFYRFL(配列番号318) EYSKECLKEF(配列番号319) EYLSLSDKI(配列番号320)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922−8(2006). Monji et al. Clin Cancer Res. 10(18 Pt 1):6047−57(2004).
6	Sp17	ILDSSEEDK(配列番号306)	Chiriva−Internati et al. Int J Cancer. 107(5):863−5(2003).

【表３０】

表30．子宮癌

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
1	LAGE－1	MLMAQEALAFL(配列番号240) SLLMWITQC(配列番号237) LAAQERRVPR(配列番号243) ELVRRILSR(配列番号321) APRGVRMAV(配列番号322) SLLMWITQCFLPVF(配列番号251) QGAMLAAQERRVPRAAEVPR(配列番号256) AADHRQLQLSISSCLQQL(配列番号260) CLSRRPWKRSWSAGSCPGMPHL(配列番号323) ILSRDAAPLPRPG(配列番号324) AGATGGRGPRGAGA(配列番号264)	Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442－8(1999). Rimoldi et al. J Immunol. 165(12):7253－61(2000). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598－606(1998). Sun et al. Cancer Immunol Immunother. 55(6):644－52(2006). Slager et al. Cancer Gene Ther. 11(3):227－36(2004). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964－9(2001). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095－102(2004). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625－30(2000). Slager et al. J Immunol. 170(3):1490－7(2003). Wang et al. Immunity. 20(1):107－18(2004). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921－7(2006).

2	NY－ESO－1	HLA－A2制限型ペプチドp157－165(SLLMWITQC(配列番号237))、HLA－Cw3制限型p92－100(LAMPFATPM(配列番号238))、及びHLA－Cw6制限型p80－88(ARGPESRLL(配列番号239)) SLLMWITQC(配列番号237) MLMAQEALAFL(配列番号240) YLAMPFATPME(配列番号241) ASGPGGGAPR(配列番号242) LAAQERRVPR(配列番号243) TVSGNILTIR(配列番号244) APRGPHGGAASGL(配列番号245) MPFATPMEAEL(配列番号246) KEFTVSGNILTI(配列番号247) MPFATPMEA(配列番号248) FATPMEAEL(配列番号249) FATPMEAELAR(配列番号250) LAMPFATPM(配列番号238) ARGPESRLL(配列番号239) SLLMWITQCFLPVF(配列番号251) LLEFYLAMPFATPMEAELARRSLAQ(配列番号252) EFYLAMPFATPM(配列番号253) PGVLLKEFTVSGNILT	Jager et al. Proc. Natl. Acad. Scie. U. S. A. 103(39):14453－8(2006). Gnjatic et al. PNAS September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager et al. J Exp Med. 187(2):265－70(1998). Chen et al. J Immunol. 165(2):948－55(2000). Valmori et al. Cancer Res. 60(16):4499－506(2000). Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442－8(1999). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345－54(2013). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598－606(1998). Matsuzaki et al. Cancer Immunol Immunother. 57(8)1185－95(2008). Ebert et al. Cancer Res. 69(3):1046－54(2009). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345－54(2013). Knights et al. Cancer Immunol Immunother. 58(3):325－38(2009). Jager et al. Cancer Immun. 2:12(2002). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964－9(2001). Mandic et al. J Immunol. 174(3):1751－9(2005). Chen et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 101(25):9363－8(2004). Ayyoub et al. Clin Cancer Res. 16(18):4607－15(2010).

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
		IRLTAADHR(配列番号254) RLLEFYLAMPFA(配列番号255) QGAMLAAQERRVPRAAEVPR(配列番号256) PFATPMEAELARR(配列番号257) PGVLLKEFTVSGNILTIRLT(配列番号258) VLLKEFTVSG(配列番号259) AADHRQLQLSISSCLQQL(配列番号260) LKEFTVSGNILTIRL(配列番号261) PGVLLKEFTVSGNILTIRLTAADHR(配列番号254) LLEFYLAMPFATPMEAELARRSLAQ(配列番号252) KEFTVSGNILT(配列番号262) LLEFYLAMPFATPM(配列番号263) AGATGGRGPRGAGA(配列番号264)	Slager et al. J Immunol. 172(8):5095−102(2004). Mizote et al. Vaccine. 28(32):5338−46(2010). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625−30(2000). Zarour et al. Cancer Res. 60(17):4946−52(2000). Zeng et al. J Immunol. 165(2):1153−9(2000). Bioley et al. Clin Cancer Res. 15(13):4467−74(2009). Zarour et al. Cancer Res. 62(1):213−8(2002). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921−7(2006).
3	HERV−K−MEL	MLAVISCAV(配列番号316)	Schiavetti et al. Cancer Res. 62(19):5510−6(2002).
4	KK−LC−1	RQKRILVNL(配列番号317)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922−8(2006).
5	KM−HN−1	NYNNFYRFL(配列番号318) EYSKECLKEF(配列番号319) EYLSLSDKI(配列番号320)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922−8(2006). Monji et al. Clin Cancer Res. 10(18 Pt 1):6047−57(2004).

番号	腫瘍関連抗原	報告された免疫原性エピトープ	源
6	Sp17	ILDSSEEDK(配列番号306)	Chiriva−Internati et al. Int J Cancer. 107(5):863−5(2003).

【表３１】

表31．CopMD5pベクターにおいて欠失されたCopenhagenワクシニア遺伝子によってコードされるタンパク質の例

配列番号	遺伝子	タンパク質受託ID	アミノ酸配列	位置
配列番号219	C2L（26% 5'）	AAA47999.1	MESVIFSINGEIIQVNKEIITASPYNFFKRIQDHHLKDEAIILNGINYHAFESLLDYIRWKKINITINNVEMILVAAIIIDVPPVVDLCVKTMIHNINSTNCIRMFNFSKRYGIKKLYNASMSEIINNITAVTSDPEFGKLSKDELTTILSHENVNVNHEDVTAMILLKWIHKNPNDVDIINILHPKFMTNTMRNAISLLGLTISKSTKPVTRNGIKHNIVVIKNSDYISTITHYSPRTEYWTIVGNTDRQFYNANVLHNCLYIIGGMINNRHVYSVSRVDLETKKWKTVTNMSSLKSEVSTCVNDGKLYVIGGLEFSISTGVAEYLKHGTSKWIRLPNLITPRYSGASVFVNDDIYVMGGVYTTYEKYVVLNDVECFTKNRWIKKSPMPRHHSIVYAVEYDGDIYVITGITHETRNYLYKYIVKEDKWIELYMYFNHVGKMFVCSCGDYILIIADAKYEYYPKSNTWNLFDMSTRNIEYYDMFTKDETPKCNVTHKSLPSFLSNCEKQFLQ	内部欠失
配列番号24	C1L	AAA48000.1	MVKNNKISNSCRMIMSTNPNNILMRHLKNLTDDEFKCIIHRSSDFLYLSDSDYTSITKETLVSEIVEEYPDDCNKILAIIFLVLDKDIDVDIETKLKPKPAVRFAILDKMTEDIKLTDLVRHYFRYIEQDIPLGPLFKKIDSYRTRAINKYSKELGLATEYFNKYGHLMFYTLPIPYNRFFCRNSIGFLAVLSPTIGHVKAFYKFIEYVSIDDRRKFKKELMSK	内部欠失
配列番号25	N1L	AAA48001.1	MRTLLIRYILWRNDNDQTYYNDDFKKLMLLDELVDDGDVCTLIKNMRMTLSDGPLLDRLNQPVNNIEDAKRMIAISAKVARDIGERSEIRWEESFTILFRMIETYFDDLMIDLYGEK	内部欠失

配列番号	遺伝子	タンパク質受託ID	アミノ酸配列	位置
配列番号26	N2L	AAA48002．1	MTSSAMDNNEPKVLEMVYDATILPEGSSMDPNIMDCINRHINMCIQRTYSSSIIAILNRFLTMNKDELNNTQCHIIKEFMTYEQMAIDHYGEYVNAILYQIRKRPNQHHTIDLFKKIKRTPYDTFKVDPVEFVKKVIGFVSILNKYKPVYSYVLYENVLYDEFKCFINYVETKYF	内部欠失
配列番号27	M1L	AAA48003．1	MIFVIESKLLQIYRNRNRNINFYTTMDNIMSAEYYLSLYAKYNSKNLDVFRNMLQAIEPSGNNYHILHAYCGIKGLDERFVEELLHRGYSPNETDDDGNYPLHIASKINNNRIVAMLLTHGADPNACDKHNKTPLYYLSGTDDEVIERINLLVQYGAKINNSVDEEGCGPLLACTDPSERVFKKIMSIGFEARIVDKFGKNHIHRHLMSDNPKASTISWMMKLGISPSKPDHDGNTPLHIVCSKTVKNVDIIDLLLPSTDVNKQNKFGDSPLTLLIKTLSPAHLINKLLSTSNVITDQTVNICIFYDRDDVLEIINDKGKQYDSTDFKMAVEVGSIRCVKYLLDNDIICEDAMYYAVLSEYETMVDYLLFNHFSVDSVVNGHTCMSECVRLNNPVILSKLMLHNPTSETMYLTMKAIEKDKLDKSIIIPFIAYFVLMHPDFCKNRRYFTSYKRFVTDYVHEGVSYEVFDDYF	内部欠失
配列番号28	M2L	AAA48004．1	MVYKLVLLFCIASLGYSVEYKNTICPPRQDYRYWYFAAELTIGVNYDINSTIIGECHMSESYIDRNANIVLTGYGLEINMTIMDTDQRFVAAAEGVGKDNKLSVLLFTTQRLDKVHHNISVTITCMEMNCGTTKYDSDLPESIHKSSSCDITINGSCVTCVNLETDPTKINPHYLHPKDKYLYHNSEYGMRGSYGVTFIDELNQCLLDIKELSYDICYRE	内部欠失

配列番号	遺伝子	タンパク質受託ID	アミノ酸配列	位置
配列番号29	HR／K1L	AAA48005．1	MDLSRINTWKSKQLKSFLSSK DTFKADVHGHSALYYAIADNN VRLVCTLLNAGALKNLLENEF PLHQAATLEDTKIVKILLFSGM DDSQFDDKGNTALYYAVDSGN MQTVKLFVKKNWRLMFYGKT GWKTSFYHAVMLNDVSIVSYF LSEIPSTFDLAILLSCIHTTIKN GHVDMMILLLDYMTSTNTNNS LLFIPDIKLAIDNKDIEMLQALF KYDINIYSVNLENVLLDDAEITK MIIEKHVEYKSDSYTKDLDIVK NNKLDEIISKNKELRLMYVNC VKKN	内部欠失
配列番号30	SPI－3／K2L	AAA48006．1	MIALLILSLTCSVSTYRLQGFT NAGIVAYKNIQDDNIVFSPFGY SFSMFMSLLPASGNTRIELLK TMDLRKRDLGPAFTELISGLA KLKTSKYTYTDLTYQSFVDNT VCIKPLYYQQYHRFGLYRLNFR RDAVNKINSIVERRSGMSNVV DSNMLDNNTLWAIINTIYFKGT WQYPFDITKTRNASFTNKYGT KTVPMMNVVTKLQGNTITIDD EEYDMVRLPYKDANISMYLAI GDNMTHFTDSITAAKLDYWSF QLGNKVYNLKLPKFSIENKRDI KSIAEMMAPSMFNPDNASFK HMTRDPLYIYKMFQNAKIDVD EQGTVAEASTIMVATARSSPE KLEFNTPFVFIIRHDITGFILFM GKVESP	内部欠失
配列番号31	K ORF A	AAA48007．1	MGHIITYCQVHTNISILIRKAHH IIFFVIDCDCISLQFSNYVHHGN RFRTVLISKTSIACFSDIKRILP CTFKIYSINDCP	内部欠失
配列番号32	K ORF B	AAA48008．1	MGTVFVPYLLVKLALRVLVISN GYCHVPLKYIVLMIAHRVLLSS ILESTTLDIPDLRSTIELILLTAS RLKFNLYRPNL	内部欠失

配列番号	遺伝子	タンパク質受託ID	アミノ酸配列	位置
配列番号33	K3L	AAA48009.1	MLAFCYSLPNAGDVIKGRVYEKDYALYIYLFDYPHSEAILAESVKMHMDRYVEYRDKLVGKTVKVKVIRVDYTKGYIDVNYKRMCRHQ	内部欠失
配列番号34	K4L	AAA48010.1	MNPDNTIAVITETIPIGMQFDKVYLSTFNMWREILSNTTKTLDISSFYWSLSDEVGTNFGTIILNEIVQLPKRGVRVRVAVNKSNKPLKDVERLQMAGVEVRYIDITNILGGVLHTKFWISDNTHIYLGSANMDWRSLTQVKELGIAIFNNRNLAADLTQIFEVYWYLGVNNLPYNWKNFYPSYYNTDHPLSINVSGVPHSVFIASAPQQLCTMERTNDLTALLSCIRNASKFVYVSVMNFIPIIYSKAGKILFWPYIEDELRRSAIDRQVSVKLLISCWQRSSFIMRNFLRSIAMLKSKNIDIEVKLFIVPDADPPIPYSRVNHAKYMVTDKTAYIGTSNWTGNYFTDTCGASINITPDDGLGLRQQLEDIFMRDWNSKYSYELYDTSPTKRCKLLKNMKQCTNDIYCDEIQPEKEIPEYSLE	内部欠失
配列番号35	K5L	AAA48011.1	MGATISILASYDNPNLFTAMILMSPLVNADAVSRLNLLAAKLMGTITPNAPVGKLCPESVSRDMDKVYKYQYDPLINHEKIKAGFASQVLKATNKVRKIISKINTPRLSYSREQTMRLVMFQVHIISCNMQIVIE	内部欠失
配列番号36	K6L	AAA48012.1	MSANCMFNLDNDYIYWKPITYPKALVFISHGAGKHSGRYDELAENISSLGILVFSHDHIGHGRSNGEKMMIDDFGTARGNY	内部欠失
配列番号37	K7R	AAA48013.1	MATKLDYEDAVFYFVDDDKICSRDSIIDLIDEYITWRNHVIVFNKDITSCGRLYKELMKFDDVAIRYYGIDKINEIVEAMSEGDHYINFTKVHDQESLFATIGICAKITEHWGYKKISESRFQSLGNITDLMTDDNINILILFLEKKLN	内部欠失

配列番号	遺伝子	タンパク質受託ID	アミノ酸配列	位置
配列番号38	F1L	AAA48014.1	MLSMFMCNNIVDYVDDIDNGIVQDIEDEASNNVDHDYVYPLPENMVYRFDKSTNILDYLSTERDHVMMAVRYYMSKQRLDDLYRQLPTKTRSYIDIINIYCDKVSNDYNRDMNIMYDMASTKSFTVYDINNEVNTILMDNKGLGVRLATISFITELGRRCMNPVKTIKMFTLLSHTICDDCFVDYITDISPPDNTIPNTSTREYLKLIGITAIMFATYKTLKYMIG	内部欠失
配列番号39	DUT／F2L	AAA48015.1	MFNMNINSPVRFVKETNRAKSPTRQSPGAAGYDLYSAYDYTIPPGERQLIKTDISMSMPKICYGRIAPRSGLSLKGIDIGGGVIDEDYRGNIGVILINNGKCTFNVNTGDRIAQLIYQRIYYPELEEVQSLDSTNRGDQGFGSTGLR	内部欠失
配列番号40	F3L（75%3'）	AAA48016.1	MPIFVNTVYCKNILALSMTKKFKTIIDAIGGNIIVNSTILKKLSPYFRTHLRQKYTKNKDPVTRVCLDLDIHSLTSIVIYSYTGKVYIDSHNVVNLLRASILTSVEFIIYTCINFILRDFRKEYCVECYMMGIEYGLSNLLCHTKNFIAKHFLELEDDIIDNFDYLSMKLILESDELNVPDEDYVVDFVIKWYIKRRNKLGNLLLLIKNVIRSNYLSPRGINNVKWILDCTKIFHCDKQPRKSYKYPFIEYPMNMDQIIDIFHMCTSTHVGEVVYLIGGWMNNEIHNNAIAVNYISNNWIPIPPMNSPRLYATGIPANNKLYVVGGLPNPTSVERWFHGDAAWVNMPSLLKPRCNPAVASINNVIYVMGGHSETDTTTEYLLPNHDQWQFGPSTYYPHYKSCALVFGRRLFLVGRNAEFYCESSNTWTLIDDPIYPRDNPELIIVDNKLLLIGGFYRGSYIDTIEVYNHHTYSWNIWDGK	内部欠失

【表３２】

表32．CopMD5pベクターにおいて欠失されたものと同等のWestern Reserveワクシニア遺伝子によってコードされるタンパク質の例

配列番号	遺伝子	タンパク質受託ID	アミノ酸配列	位置
配列番号41	VACWR026(26%5')	AAO89305．1	MESVIFSINGEIIQVNKEIITAS PYNFFKRIQDHHLKDEAIILNGI NYHAFESLLDYIRWKKINITIN NVEMILVAAIIIDVPPVVDLCV KTMIHNINSTNCIRMFNFSKRY GIKKLYNASMSEIINNITAVTS DPEFGKLSKDELTTILSHENV NVNHEDVTAMILLKWIHKNPN DVDIINILHPKFMTNTMRNAIS LLGLTISKSTKPVTRNGIKHNI VVIKNSDYISTITHYSPRTEYW TIVGNTDRQFYNANVLHNCLYI IGGMINNRHVYSVSRVDLETK KWKTVTNMSSLKSEVSTCVN DGKLYVIGGLEFSISTGVAEYL KHGTSKWIRLPNLITPRYSGA SVFVNDDIYVMGGVYTTYEKY VVLNDVECFTKNRWIKKSPMP RHHSIVYAVEYDGDIYVITGITH ETRNYLYKYIVKEDKWIELYMY FNHVGKMFVCSCGDYILIIADA KYEYYPKSNTWNLFDMSTRNI EYYDMFTKDETPKCNVTHKSL PSFLSNCEKQFLQ	内部欠失
配列番号42	VACWR027	AAO89306．1	MVKNNKIQKNKISNSCRMIMS TDPNNILMRHLKNLTDDEFKCI IHRSSDFLYLSDSDYTSITKET LVSEIVEEYPDDCNKILAIIFLV LDKDIDVDIKTKLKPKPAVRFA ILDKMTEDIKLTDLVRHYFRYI EQDIPLGPLFKKIDSYRTRAIN KYSKELGLATEYFNKYGHLMF YTLPIPYNRFFCRNSIGFLAVL SPTIGHVKAFYKFIEYVSIDDR RKFKKELMSK	内部欠失
配列番号43	VACWR028	AAO89307．1	MRTLLIRYILWRNDNDQTYYN DNFKKLMLLDELVDDGDVCTL IKNMRMTLSDGPLLDRLNQPV NNIEDAKRMIAISAKVARDIGE RSEIRWEESFTILFRMIETYFD DLMIDLYGEK	内部欠失

配列番号	遺伝子	タンパク質受託ID	アミノ酸配列	位置
配列番号44	VACWR029	AAO89308.1	MTSSAMDNNEPKVLEMVYDATILPEGSSMDPNIMDCINRHINMCIQRTYSSSIIAILDRFLMMNKDELNNTQCHIIKEFMTYEQMAIDHYGGYVNAILYQIRKRPNQHHTIDLFKRIKRTRYDTFKVDPVEFVKKVIGFVSILNKYKPVYSYVLYENVLYDEFKCFINYVETKYF	内部欠失
配列番号45	VACWR030	AAO89309.1	MIFVIESKLLQIYRNRNRNINFYTTMDNIMSAEYYLSLYAKYNSKNLDVFRNMLQAIEPSGNNYHILHAYCGIKGLDERFVEELLHRGYSPNETDDDGNYPLHIASKINNNRIVAMLLTHGADPNACDKHNKTPLYYLSGTDDEVIERINLLVQYGAKINNSVDEEGCGPLLACTDPSERVFKKIMSIGFEARIVDKFGKNHIHRHLMSDNPKASTISWMMKLGISPSKPDHDGNTPLHIVCSKTVKNVDIIDLLLPSTDVNKQNKFGDSPLTLLIKTLSPAHLINKLLSTSNVITDQTVNICIFYDRDDVLEIINDKGKQYDSTDFKMAVEVGSIRCVKYLLDNDIICEDAMYYAVLSEYETMVDYLLFNHFSVDFVVNGHTCMSECVRLNNPVILSKLMLHNPTSETMYLTMKAIEKDRLDKSIIIPFIAYFVLMHPDFCKNRRYFTSYKRFVTDYVHEGVSYEVFDDYF	内部欠失
配列番号46	VACWR031	AAO89310.1	MVYKLVLLFCIASLGYSVEYKNTICPPRQDYRYWYFAAELTIGVNYDINSTIIGECHMSESYIDRNANIVLTGYGLEINMTIMDTDQRFVAAAEGVGKDNKLSVLLFTTQRLDKVHHNISVTITCMEMNCGTTKYDSDLPESIHKSSSCDITINGSCVTCVNLETDPTKINPHYLHPKDKYLYHNSEYSMRGSYGVTFIDELNQCLLDIKELSYDICYRE	内部欠失

配列番号	遺伝子	タンパク質受託ID	アミノ酸配列	位置
配列番号47	VACWR032	AAO89311.1	MDLSRINTWKSKQLKSFLSSKDAFKADVHGHSALYYAIADNNVRLVCTLLNAGALKNLLENEFPLHQAATLEDTKIVKILLFSGLDDSQFDDKGNTALYYAVDSGNMQTVKLFVKKNWRLMFYGKTGWKTSFYHAVMLNDVSIVSYFLSEIPSTFDLAILLSCIHITIKNGHVDMMILLLDYMTSTNTNNSLLFIPDIKLAIDNKDIEMLQALFKYDINIYSANLENVLLDDAEIAKMIIEKHVEYKSDSYTKDLDIVKNNKLDEIISKNKELRLMYVNCVKKN	内部欠失
配列番号48	SPI−3	AAO89312.1	MIALLILSLTCSVSTYRLQGFTNAGIVAYKNIQDDNIVFSPFGYSFSMFMSLLPASGNTRIELLKTMDLRKRDLGPAFTELISGLAKLKTSKYTYTDLTYQSFVDNTVCIKPSYYQQYHRFGLYRLNFRRDAVNKINSIVERRSGMSNVVDSNMLDNNTLWAIINTIYFKGIWQYPFDITKTRNASFTNKYGTKTVPMMNVVTKLQGNTITIDDEEYDMVRLPYKDANISMYLAIGDNMTHFTDSITAAKLDYWSFQLGNKVYNLKLPKFSIENKRDIKSIAEMMAPSMFNPDNASFKHMTRDPLYIYKMFQNAKIDVDEQGTVAEASTIMVATARSSPEKLEFNTPFVFIIRHDITGFILFMGKVESP	内部欠失
配列番号49	VACWR034	AAO89313.1	MLAFCYSLPNAGDVIKGRVYEKDYALYIYLFDYPHFEAILAESVKMHMDRYVEYRDKLVGKTVKVKVIRVDYTKGYIDVNYKRMCRHQ	内部欠失

配列番号	遺伝子	タンパク質受託ID	アミノ酸配列	位置
配列番号50	VACWR035	AAO89314.1	MNPDNTIAVITETIPIGMQFDKVYLSTFNMWREILSNTTKTLDISSFYWSLSDEVGTNFGTIILNKIVQLPKRGVRVRVAVNKSNKPLKDVERLQMAGVEVRYIDITNILGGVLHTKFWISDNTHIYLGSANMDWRSLTQVKELGIAIFNNRNLAADLTQIFEVYWYLGVNNLPYNWKNFYPSYYNTDHPLSINVSGVPHSVFIASAPQQLCTMERTNDLTALLSCIRNASKFVYVSVMNFIPIIYSKAGNILFWPYIEDELRRAAIDRQVSVKLLISCWQRSSFIMRNFLRSIAMLKSKNINIEVKLFIVPDADPPIPYSRVNHAKYMVTDKTAYIGTSNWTGNYFTDTCGASINITPDDGLGLRQQLEDIFMRDWNSKYSYELYDTSPTKRCRLLKNMKQCTNDIYCDEIQPEKEIPEYSLE	内部欠失
配列番号51	VACWR036	AAO89315.1	MQHANCNREIKIYEGAKHHLHKETDEVKKSVMKEIETWIFNRVK	外部欠失
配列番号52	VACWR037	AAO89316.1	MTLVQHVVTIKSTYWVIPWELASYDNPNLFTAMILMSPLVNADAVSKLNLLAAKLMGTITLNAPVGKLCPESVSRDMDKVYKYQYDPLINHEKIKAGFASQVLKATNKVRKIISKINTPRLSYSREQTIRLAMF	内部欠失
配列番号53	VACWR038	AAO89317.1	MSANCMFNLDNDYIYWKPITYPKALVFISHGAGKHSGRYDELAENISSLGILVFSHDHIGHGRSNGEKMMIDDFGTARGNY	内部欠失
配列番号54	VACWR039	AAO89318.1	MATKLDYEDAVFYFVDDDKICSRDSIIDLIDEYITWRNHVIVFNKDITSCGRLYKELMKFDDVAIRYYGIDKINEIVEAMSEGDHYINFTKVHDQESLFATIGICAKITEHWGYKKISESRFQSLGNITDLMTDDNINILILFLEKKLN	内部欠失

配列番号	遺伝子	タンパク質受託ID	アミノ酸配列	位置
配列番号55	VACWR040	AAO89319．1	MLSMFMCNNIVDYVDDIDNGIVQDIEDEASNNVDHDYVYPLPENMVYRFDKSTNILDYLSTERDHVMMAVRYYMSKQRLDDLYRQLPTKTRSYIDIINIYCDKVSNDYNRDMNIMYDMASTKSFTVYDINNEVNTILMDNKGLGVRLATISFITELGRRCMNPVETIKMFTLLSHTICDDYFVDYITDISPPDNTIPNTSTREYLKLIGITAIMFATYKTLKYMIG	内部欠失
配列番号56	DUT	AAO89320．1	MFNMNINSPVRFVKETNRAKSPTRQSPYAAGYDLYSAYDYTIPPGERQLIKTDISMSMPKFCYGRIAPRSGLSLKGIDIGGGVIDEDYRGNIGVILINNGKCTFNVNTGDRIAQLIYQRIYYPELEEVQSLDSTNRGDQGFGSTGLR	内部欠失
配列番号57	VACWR042（75%3’）	AAO89321．1	MPIFVNTVYCKNILALSMTKKFKTIIDAIGGNIIVNSTILKKLSPYFRTHLRQKYTKNKDPVTWVCLDLDIHSLTSIVIYSYTGKVYIDSHNVVNLLRASILTSVEFIIYTCINFILRDFRKEYCVECYMMGIEYGLSNLLCHTKNFIAKHFLELEDDIIDNFDYLSMKLILESDELNVPDEDYVVDFVIKWYIKRRNKLGNLLLLIKNVIRSNYLSPRGINNVKWILDCTKIFHCDKQPRKSYKYPFIEYPMNMDQIIDIFHMCTSTHVGEVVYLIGGWMNNEIHNNAIAVNYISNNWIPIPPMNSPRLYASGIPANNKLYVVGGLPNPTSVERWFHGDAAWVNMPSLLKPRCNPAVASINNVIYVMGGHSETDTTTEYLLPNHDQWQFGPSTYYPHYKSCALVFGRRLFLVGRNAEFYCESSNTWTLIDDPIYPRDNPELIIVDNKLLLIGGFYRESYIDTIEVYNHHTYSWNIWDGK	内部欠失

【表３３】

表33．CopMD5pベクターにおいて欠失されたものと同等のTian Tanワクシニア遺伝子によってコードされるタンパク質の例

配列番号	遺伝子	タンパク質受託ID	アミノ酸配列	位置
配列番号58	TC2L(26% 5')	AAF33878.1	MESVIFSINGEIIQVNKEIITAS PYNFFKRIQDHHLKDEAIILNGI NYHAFESLLDYIRWKKINITIN NVEMILVAAIIIDVPPVVDLCV KTMIHNINSTNCIRMFNFSKQY GIKKLYNASMSEIINNITAVTS DPEFGKLSKDELTTILSHEDV NVNHEDVTAMILLKWIHKNPN DVDIINILHPKFMTNTMRNAIS LLGLTISKSTKPVTRNGIKHNI VVIKNSDYISTITHYSPRTEYW TIVGNTDRQFYNANVLHNCLYI IGGMINNRHVYSVSRVDLETK KWKTVTNMSSLKSEVSTCVN NGKLYVIGGLEFSISTGVAEYL KHGTSKWIRLPNLITPRYSGA SVFVNDDIYVMGGVYTTYEKY VVLNDVECFTKNRWIKKSPMP RHHSIVYAVEYDGDIYVITGITH ETRNYLYKYIVKEDKWIELYMY FNHVGKMFVCSCGDYILIIADA KYEYYPKSNTWNLFDMSTRNI EYYDMFTKDETPKCNVTHKSL PSFLSNCEKQFLQ	内部欠失
配列番号59	TC1L	AAF33879.1	MVKNNKISNSCRMIMSTDPN NILMRHLKNLTDDEFKCIIHRS SDFLYLSDSDYTSITKETLVSE IVEEYPDDCNKILAIIFLVLDKD IDVDIKTKLKPKPAVRFAILDK MTEDIKLTDLVRHYFRYIEQDI PLGPLFKKIDSYRTRAINKYSK ELGLATEYFNKYGHLMFYTLPI PYNRFFCRNSIGFLAVLSPTIG HVKAFYKFIEYVSIDDRRKFKK ELMSK	内部欠失
配列番号60	TN1L	AAF33880.1	MRTLLIRYILWRNDNDQTYYN DDFKKLMLLDELVDDGDVCTL IKNMRMTLSDGPLLDRLNQPV NNIEDAKRMIAISAKVARDIGE RSEIRWEESFTILFRMIETYFD DLMIDLYGEK	内部欠失

配列番号	遺伝子	タンパク質受託ID	アミノ酸配列	位置
配列番号61	TN2L	AAF33881.1	MTSSAMDNNEPKVLEMVYDATILPEGSSMDPYIMDCINRHINMCIQRTYSSSIIAILDRFLMMNKDELNNTQCHIIKNL	内部欠失
配列番号62	TM1L	AAF33882.1	MIFVIESKLLQIYRNRNRNINFYTTMDNIMSAEYYLSLYAKYNSKNLDVFRNMLQAIEPSGNNYHILHAYCGIKGLDERFVEELLHRGYSPNETDDDGNYPLHIASKINNNRIVAMLLTHGADPNACDKHNKTPLYYLSGTDDEVIERINLLVQYGAKINNSVDEEGCGPLLACTDPSERVFKKIMSIGFEARIVDKFGKNHIHRHLMSDNPKASTISWMMKLGISPSKPDHDGNTPLHIVCSKTVKNVDIIDLLLPSTDVNKQNKFGDSPLTLLIKTLSPAHLINKLLSTSNVITDQTVNICIFYDRDDVLEIINDKGKQYDSTDFKMAVEVGSIRCVKYLLDNDIICEDAMYYAVLSEYETMVDYLLFNHFSVDFVVNGHTCMSECVRLNNPVILSKLMLHNLTSETMYLTMKAIEKDRLDKSIIIPFIAYFVLMHPDFCKNRRYFTSYKRFVTDYVHEGVSYEVFDDYF	内部欠失
配列番号63	TM2L	AAF33883.1	MSSSTRLPVLVLAAELTIGVNYDINSTIIGECHMSESYIDRNANIVLTGYGLEINMTIMDTDQRFVAAAEGVGKDNKLSVLLFTTQRLDKVHHNISVTITCMEMNCGTTKYDSDLPESIHKSSSCDITINGSCVTCVNLETDPTKINPHYLHPKDKYLYHNSEYGMRGSYGVTFIDELNQCLLDIKELSYDICYRE	内部欠失
配列番号64	TK1L	AAF33884.1	MLQALFKYDINIYSANLENVLLDDAEIAKMIIEKHVEYKSDSYTKDLDIVKNNKLDEIISKNKELRLMYVNCVKKN	内部欠失

配列番号	遺伝子	タンパク質受託ID	アミノ酸配列	位置
配列番号65	TK2L	AAF33885.1	MDLSRINTWKSKQLKSFLSSKDTFKADVHGHSALYYAIADNNVRLVCTLLNSGALKNLLENEFPLHQAATLEDTKIVKILLFSGLDDSQFDDKGNTALYYAVDSGNMQTVKLFVKKNWRLMFYGKTGWKTSFYHAVMLNDVSIVSYFLSEIPSTFDLAILLSCIHITIKNGHVDMMILLLDYMTVDKHQ	内部欠失
配列番号66	TK3L	AAF33886.1	MIALLILSLACSASAYRLQGFTNAGIVAYKNIQDDNIVFSPFGYSFSMFMSLLPASGNTRIELLKTMDLRKRDLGPAFTELISGLAKLKTSKYTYTDLTYQSFVDNTVCIKPSYYQQYHRFGLYRLNFRRDAVNKINSIVERRSGMSNVVDSNMLDNNTLWAIINTIYFKGTWQYPFDITKTRNASFTNKYGTKTVPMMNVVTKLQGNTITIDDEEYDMVRLPYKDANISMYLAIGDNMTHFTDSITAAKDYWSFQLGNKVYNLKLPKFSIENKRDIKSIAEMMAPSMFNPDNASFKHMTRDPLYIYKMFQNAKIDVDEQGTVAEASTIMVATARSSPEELEFNTPFVFIIRHDITGFILFMGKVESP	内部欠失
配列番号67	ORFR	AAF33887.1	MGHIITYCQVHTNISILIRKAYHIIFFVIDCDCISLQFSNYVHHGNRFRTVLISKTSIACFSDIKRILPCTFKIYSINDCP	
配列番号68	TK4L	AAF33888.1	MLAFCYSLPNAGDVIKGRVYEKDYALYIYLFDYPHSEAILAESVKMHMDRYVEYRDKLVGKTVKVKVIRVDYTKGYIDVNYKRMCRHQ	内部欠失
配列番号69	TK6L	AAF33889.1	MTLVQHVVTIKSTYWVIPWELASYDNPNLFTAMILMSPLVNADAVSKLNLLAAKLMGTITLNAPVGKLCPESVSRDMDKVYKYQYDPLINHEKIKAGFASQVLKATNKVRKIISKINTPRLSYSREQTIRLAMF	内部欠失

配列番号	遺伝子	タンパク質受託ID	アミノ酸配列	位置
配列番号70	TK8R	AAF33890.1	MATKLDYEDAVFYFVDDDKICSRDSIIDLIDEYITWRNHVIVFNKDITSCGRLYKELMKFDDVAIRYYGIDKINEIVEAMSEGDHYINFTKVHDQESLFATIGICAKITEHWGYKKISESRFQSLGNITDLMTDDNINILILFLEKKLN	内部欠失
配列番号71	TF1L	AAF33891.1	MLSMFMCNNIVDYVDDIDNGIVQDIEDEASNNVDRDYVYPLPENMVYRFDKSTNILDYLSTERDHVMMAVRYYMSKQRLDDLYRQLPTKTRSYIDIINIYCDKVSNDYNRDMNIMYDMASTKSFTVYDINNEVNTILMDNKGLGVRLATISFITELGRRCMNPVKTIKMFTLLSHTICDDCFVDYITDISPPDNTIPNTSTREYLKLIGITAIMFATYKTLKYMIG	内部欠失
配列番号72	TF2L	AAF33892.1	MFNMNINSPVRFVKETNRAKSPTRQSPGAAGYDLYSAYDYTIPPGERQLIKTDISMSMPKICYGRIAPRSGLSLKGIDIGGGVIDEDYRGNIGVILINNGKCTFNVNTGDRIAQLIYQRIYYPELEEVQSLDSTDRGDQGFGSTGLR	内部欠失

配列番号	遺伝子	タンパク質受託ID	アミノ酸配列	位置
配列番号73	TF3L(75% 3')	AAF33893.1	MPIFVNTVYCKNILALSMTKKFKTIIDAIGGNIIVNSTILKKLSPYFRTHLRQKYTKNKDPVTRVCLDLDIHSLTSIVIYSYTGKVYIDSHNVVNLLRASILTSVEFIIYTCINFILRDFRKEYCVECYMMGIEYGLSNLLCHTKNFIAKHFLELEDDIIDNFDYLSMKLILESDELNVPDEDYVVDFVIKWYIKRRNKLGNLLLLIKNVIRSNYLSPRGINNVKWILDCTKIFHCDKQPRKSYKYPFIEYPMNMDQIIDIFHMCTSTHVGEVVYLIGGWMNNEIHNNAIAVNYISNNWIPIPPMNSPRLYASGIPANNKLYVVGGLPNPTSVERWFHGDAAWVNMPSLLKPRCNPAVASINNVIYVMGGHSETDTTTEYLLPNHDQWQFGPSTYYPHYKSCALVFGRRLFLVGRNAEFYCESSNTWTLIDDPIYPRDNPELIIVDNKLLLIGGFYRESYIDTIEVYNHHTYSWNIWDGK	内部欠失
	TK5L			
	ORFR			
	TK7L			

【表３４】

表34．CopMD5pベクターにおいて欠失されたものと同等のWyethワクシニア遺伝子によってコードされるタンパク質の例

配列番号	遺伝子	タンパク質受託ID	アミノ酸配列	位置
配列番号74	VAC_DPP20_035（26% 5'）	AEY74729．1	MESVTFSINGEIIQVNKEIITAS PYNFFKRIQEHHINDEVIILNGI NYHAFESLLDYMRWKKINITIN NVEMILVAAVIIDVTPVVDLCV KTMIHNINSTNCIRMFNFSKRY GIKKLYNASMSEIINNITAVTS DPEFGKLSKDELTTILSHEDV NVNHEDVTAMILLKWIHKNPN DVDIINILHPKFMTNTMRNAIS LLGLTISKSTKPVTRNGIKHNI VVIKNSDYISTITHYSPRTEYW TIVGNTDRQFYNANVLHNCLYI IGGMINNRHVYSVSRVDLETK KWKTVTNMSSLKSEVSTCVN NGKLYVIGGLEFSISTGVAEYL KHGTSKWIRLPNLITPRYSGA SVFVNDDIYVMGGVYTTYEKY VVLNDVECFTKNRWIKKSPMP RHHSIVYAVEYDGDIYAITGITH ETRNYLYKYIVKEDKWIELYMY FNHVGKMFVCSCGDYILIIADA KYEYYPKSNTWNLFDMSTRNI EYYDMFTKDETHKSLPSFLSN CEKQFLQ	内部欠失
配列番号75	VAC_DPP10_036	AEY74730．1	MVKNNKISNSCRMIMSTNPN NILMRHLKNLTDDEFKCIIHRS SDFLYLSDRDYTSITKETLVSE IVEEYPDDCNKILAIIFLVLDKD IDVDIKTKLKPKPAVRFAILDK MTEDIKLTDLVRHYFRYIEQDI PLGPLFKKIDSYRTRAINKYSK ELGLATEYFNKYGHLMFYTLPI PYNRFFCRNSIGFLAVLSPTIG HVKAFYKFIEYVSIDDRRKFKK ELMSK	内部欠失
配列番号76	N1L	AEY74731．1	MRTLLIRYILWRNDNDQTYYN DDFKKLMLLDELVDDGDVCTL IKNMRMTLSDGPLLDRLNQPV NNIEDAKRMIAISAKVARDIGE RSEIRWEESFTILFRMIETYFD DLMIDLYGEK	内部欠失

配列番号	遺伝子	タンパク質受託ID	アミノ酸配列	位置
配列番号77	VAC_DPP11_038	AEY74732.1	MTSSAMDNNEPKVLEMVYDATILPEGSSMDPNIIDCINRHINMCIQRTYSSSIIAILDRFLTMNKDELNNTQCHIIKEFMTYEQMAIDHYGGYVNAILYQIRKRPNQHHTIDLFKKIKRTRYDTFKVDPVEFVKKVIGFVSILNKYKPVYSYVLYENVLYDEFKCFIDYVETKYF	内部欠失
配列番号78	VAC_DPP11_039	AEY74733.1	MLHNPTSETMYLTMNAIKKDKLDKSIIIPFIAYFVLMHPDFCKNRRYFTSYKRFVTDYVHEGVSYEVFDDYF	存在しない
配列番号79	VAC_DPP12_040	AEY74734.1	MSIGFEARIVDKFGKNHIHRHLMSDNPKASTISWMMKLGISPSKPDHDGNTPLHIVCSKTVKYVDIIDLLLPSTDVNKQNKFGDSPLTLLIKTLSLAHLINKLLSTSNVITDQTVNICIFYDRDDVLEIINDKGKQYDFKMAVEVGSIKCVKYLLDNDIICEDAMYYAVLSEYKTMVDYLLFNHFSVDSVVNGHTCMSECVKLNNRHFIEADVT	内部欠失
配列番号80	VAC_DPP12_041	AEY74735.1	MIFVIESKLLQIYRNRNRNINFYTTMDNIMSAEYYLSLYAKYNSKNLDVFRNMLQAIEPSGNNYHILHAYCGIKGLDERFVEELLHRGYSPNETDDDGNYPLHIASKINNNRIVAMLLTHGADPNACDKHNKTPLYYLSGTDDEVIERINLLVQYGAKINN	存在しない
配列番号81	VAC_DPP12_042	AEY74736.1	MVYKLVLLFCIASLGYSVEYKNTICPPRQDYRYWYFAAELTIGVNYDINSTIIGECHMSESYIDRNANIVLTGYGLEINMTIMDTDQRFVAAAEGVGKDNKLSVLLFTTQRLDKVHHNISVTITCMEMNCGTTKYDSDLPESIHKSSSCDITINGSCVTCVNLETDPTKINPHYLHPKDKYLYHNSEYGMRGSYGVTFIDELNQCLLDIKELSYDICYRE	内部欠失

配列番号	遺伝子	タンパク質受託ID	アミノ酸配列	位置
配列番号82	VAC_DPP10_043	AEY74737.1	MDLSRINTWKSKQLKSFLSSKDTFKADVHGHSALYYAIADNNVRLVCTLLNAGALKNLLENEFPLHQAATLEDTKIVKILLFSGLDDSQFDDKGNTALYYAVDSGNMQTVKLFVKKNWRLMFYGKTGWKTSFYHAVMLNDVSIVSYFLSEIPSTFDLAILLSCIHITIKNGHVDMMILLLDYMTSTNTNNSLLFIPDIKLAIDNKDIEMLQALFKYDINIYSANLENVLLDDAEIAKMIIEKHVEYKSDSYTKDLDIVKNNKLDEIISKNKELRLMYVNCVKKN	内部欠失
配列番号83	VAC_DPP20_044	AEY74738.1	MIALLILSLTCSVSTYRLQGFTNAGIVAYKNIQDDNIVFSPFGYSFSMFMSLLPASGNTRIELLKTMDLRKRDLGPAFTELISGLAKLKTSKYTYTDLTYQSFVDNTVCIKPSYYQQYHRLNFRRDAVNKINSIVERRSGMSNVVDSNMLDNNTLWAIINTIYFKGIWQYPFDITKTRNASFTNKYGTKTVPMMNVVTKLQGNTITIDDKEYDMVRLPYKDANISMYLAIGDNMTHFTDSITAAKLDYWSFQLGNKVYNLKLPKFSIENKRDIKSIAEMMAPSMFNPDNASFKHMTRDPLYIYKMFQNAKIDVDEQGTVAEASTIMVATARSSPEKLEFNTPFVFIIRHDITGFILFMGKVESP	内部欠失
配列番号84	VAC_DPP10_045	AEY74739.1	MLAFCYSLPNAGDVIKGRVYENDYALYIYLFDYPHFEAILAESVKMHMDRYVEYRDKLVGKTVKVKVIRVDYTKGYIDVNYKRMCRHQ	内部欠失

配列番号	遺伝子	タンパク質受託ID	アミノ酸配列	位置
配列番号85	K4L	AEY74740.1	MNPDNTIAVITETIPIGMQFDK VYLSTFNMWREILSNTTKTLDI SSFYWSLSDEVGTNFGTIILNE IVQLPKRGVRVRVAVNKSNKP LKDVERLQMAGVEVRYIDITNI LGGVLHTKFWISDNTHIYLGSA NMDWRSLTQVKELGIAIFNNR NLAADLTQIFEVYWYLGVNNL PYNWKNFYPSYYNTDHPLSIN VSGVPHSVFIASAPQQLCTME RTNDLTALLSCIRNASKFVYV SVMNFIPIIYSKAGKILFWPYIE DELRRSAIDRQVSVKLLISCW QRSSFIMRNFLRSIAMLKSKNI NIEVKLFIVPDADPPIPYSRVN HAKYMVTDKTAYIGTSNWTGN YFTDTCGASINITPDDGLGLRQ QLEDIFMRDWNSKYSYELYDT SPTKRCKLLKNMKQCTNDIYC DEIQPEKEIPEYSLE	内部欠失
配列番号86	VAC_DPP20_047	AEY74741.1	MGATISILASYDNPNLFTAMIL MSPLVNADAVSKLNLLAAKL MGTITPNAPVGKLCPESVSRD MDKVYKYQYDPLINHEKIKAG FASQVLKATNKVRKIISKINTP PTLILQGTNNEISDVLGAYYFM QHANCNREIKIYEGAKHHLHK ETDEVKKSVMKEIETWIFNRV K	内部欠失
配列番号87	List034／VAC_DPP20_048	AEY74742.1	MSANCMFNLDNDYIYWKPITY PKALVFISHGAGKHSGRYDEL AENISSLGILVFSHDHIGHGRS NGEKMMIDDFGTARGNY	内部欠失
配列番号88	K7R／VAC_DPP20_49	AEY74743.1	MATKLDYEDAVFYFVDDDKIC SRDSIIDLIDEYITWRNHVIVFN KDITSCGRLYKELMKFDDVAI RYYGIDKINEIVEAMSEGDHYI NFTKVHDQESLFATIGICAKIT EHWGYKKISESRFQSLGNITD LMTDDNINILILFLEKKLN	内部欠失

配列番号	遺伝子	タンパク質受託ID	アミノ酸配列	位置
配列番号89	LIVPclone14_046／VAC_DPP20_047	AEY74744.1	MLSMFMCNNIVDYVDDIDNGIVQDIEDEASNNVDHDYVYPLPENMVYRFDKSTNILDYLSTERDHVMMAVRYYMSKQRLDDLYRQLPTKTRSYIDIINIYCDKVSNDYNRDMNIMYDMASTKSFTVYDINNEVNTILMDNKGLGVRLATISFITKLGRRCMNPVKTIKMFTLLSHTICDDCFVDYITDISPPDNTIPNTSTREYLKLIGITAIMFATYKTLKYMIG	内部欠失
配列番号90	F2L／VAC_DPP20_051	AEY74745.1	MFNMNINSPVRFVKETNRAKSPTRQSPGAAGYDLYSAYDYTIPPGERQLIKTDISMSMPKICYGRIAPRSGLSLKGIDIGGGVIDEDYRGNIGVILINNGKCTFNVNTGDRIAQLIYQRIYYPELEEVQSLDSTNRGDQGFGSTGLR	内部欠失
配列番号91	F3L（75%3'）	AEY74746.1	MPIFVNTVYCKNILALSMTKKFKTIIDAIGGNIIVNSTILKKLSPYFRTHLRQKYTKNKDPVTRVCLDLDIHSLTSIVIYSYTGKVYIDSHNVVNLLRASILTSVEFIIYTCINFILRDFRKEYCVECYMMGIEYGLSNLLCHTKNFIAKHFLELEDDIIDNFDYLSMKLILESDELNVPDEDYVVDFVIKWYIKRRNKLGNLLLLIKNVIRSNYLSPRGINNVKWILDCTKIFHCDKQPRKSYKYPFIEYPMNMDQIIDIFHMCTSTHVGEVVYLIGGWMNNEIHNNAIAVNYISNNWIPIPPMNSPRLYASGIPANNKLYVVGGLPNPTSVERWFHGDAAWVNMPSLLKPRCNPAVASINNVIYVMGGHSETDTTTEYLLPNHDQWQFGPSTYYPHYKSCALVFGRRLFLVGRNAEFYCESSNTWTLIDDPIYPRDNPELIIVDNKLLLIGGFYRESYIDTIEVYNHHTYSWNIWDGK	内部欠失

【表３５】

表35．CopMD5pベクターにおいて欠失されたものと同等のListerワクシニア遺伝子によってコードされるタンパク質の例

配列番号	遺伝子	タンパク質受託ID	アミノ酸配列	位置
配列番号92	List023（26% 5'）	ABD52473．1	MESVIFSINGEIIQVNKEIITAS PYNFFKRIQDHHLKDEAIILNGI NYHAFESLLDYMRWKKINITIN NVEMILVAAIIIDVPPVVDLCV KTMIHNINFTNCIRMFNFSKRY GIKKLYNASMSEIINNITAVTS DPEFGKLSKDELTTILSHEDV NVNHEDVTAMILLKWIHKNPN DVDIINILHPKFMTNTMRNAIS LLGLTISKSTKPVTRNGIKHNI VVIKNSDYISTITHYSPRTEYW TIVGNTDRQFYNANVLHNCLYI IGGMINNRHVYSVSRVDLKTK KWKTVTNMSSLKSEVSTCVN DGKLYVIGGLEFSISTGVAEYL KHGTSKWIRLPNLITPRYSGA SVFVNDDIYVMGGVYTTYEKY VVLNDVECFTKNRWIKKSPMP RHHSIVYAVEYDGDIYVITGITH ETRNYLYKYIVKEDKWIELYMY FNHVGKMFVCSCGDYILIIADA KYEYYPKSNTWNLFDMSTRNI EYYDMFTKDETPKCNVTHKSL PSFLSNCEKQFLQ	内部欠失
配列番号93	C1L／List024	ABD52474．1	MVKNNKISNSCRMIMSTNPN NILMRHLKNLTDDEFKCIIHRS SDFLYLSDSDYTSITKETLVSE IVEEYPDDCNKILAIIFLVLDKD IDVDIETKLKPKPAVRFAILDK MTADIKLTDLVRHYFRYIEQDI PLGPLFKKIDSYRTRAINKYSK ELGLATEYFNKYGHLMFYTLPI PYNRFFCRNSIGFLAVLSPTIG HVKAFYKFIEYVSIDDRRKFKK ELMSK	内部欠失
配列番号94	N1L／List025	ABD52475．1	MRTLLIRYILWRNDNDQTYYN DDFKKLMLLDELVDDGDVCTL IKNMRMTLSDGPLLDRLNQPV NNIEDAKRMIAISAKVARDIGE RSEIRWEESFTILFRMIETYFD DLMIDLYGEK	内部欠失

配列番号	遺伝子	タンパク質受託ID	アミノ酸配列	位置
配列番号95	List026	ABD52476.1	MTSSAMDNNEPKVLEMVYDATILPEGSSMDPNIMDCINRHINMCIQRTYSSSIIAILDRFLTMNKDELNNTQCHIIKEFMTYEQMAIDHYGEYVNAILYQIRKRPNQHHTIDLFKKIKRTRYDTFKVDPVEFVKKVIGFVSILNKYKPVYSYVLYENVLYDEFKCFIDYVETKYF	内部欠失
配列番号96	List027	ABD52477.1	MIFVIESKLLQIYRNRNINFYTTMDNIMSAEYYLSLYAKYNSKNLDVFRNMLQAIEPSGNNYHILHAYCGIKGLDERFVEELLHRGYSPNETDDDGNYPLHIASKINNNRIVAMLLTHGADPNACDKQHKTPLYYLSGTDDEVIERINLLVQYGAKINNSVDEEGCGPLLACTDPSERVFKKIMSIGFEARIVDKFGKNHIHRHLMSDNPKASTISWMMKLGISPSKPDHDGNTPLHIVCSKTVKNVDIIDLLLPSTDVNKQNKFGDSPLTLLIKTLSPAHLINKLLSTSNVITDQTVNICIFYDRDDVLEIINDKGKQYDSTDFKMAVEVGSIRCVKYLLDNDIICEDAMYYAVLSEYETMVDYLLFNHFSVDSVVNGHTCMSECVRLNNPVILSKLMLHNPTSETMYLTMKAIEKDRLDKSIIIPFIAYFVLMHPDFCKNRRYFTSYKRFVTDYVHEGVSYEVFDDYF	内部欠失
配列番号97	List028	ABD52478.1	MVYKLVLLFCIASLGYSVEYKNTICPPRQDYRYWYFAAELTIGVNYDINSTIIGECHMSESYIDRNANIVLTGYGLEINMTIMDTDQRFVAAAEGVGKDNKLSVLLFTTQRLDKVHHNISVTITCMEMNCGTTKYDSDLPESIHKSSSCDITINGSCVTCVNLETDPTKINPHYLHPKDKYLYHNSEYGMRGSYGVTFIDELNQCLLDIKELSYDICYRE	内部欠失

配列番号	遺伝子	タンパク質受託ID	アミノ酸配列	位置
配列番号98	K1L／List029	ABD52479.1	MDLSRINTWKSKQLKSFLSSKDAFKADINGHSALYYAIADNNVRLVCTLLNAGALKNLLENEFPLHQAATLEDTKIVKILLFSGLDDSQFDDKGNTALYYAVDSGNMQTVKLFVKKNWRLMFYGKTGWKTSFYHAVMLNDVSIVSYFLSEIPSTFDLAILLSCIHITIKNGHVDMMILLLDYMTSTNTNNSLLFIPDIKLAIDNKDIEMLQALFKYDINIYSANLENVLLDDAEIAKMIIEKHVEYKSDSYTKDLDIVKNNKLDEIISKNKELKLMYVNCVKKN	内部欠失
配列番号99	List030	ABD52480.1	IELLKTMDLRKRDLGPAFTELISGLAKLKTSKYTYTDLTYQSFVDNTVCIKPSYYQQYHRFGLYRLNFRRDAVNKINSIVERRSGMSNVVDSNMLDNNTLWAIINTIYFKGIWQYPFDITKTRNASFTNKYGTKTVPMMNVVTKLQGNTITIDDEEYDMVRLPYKDANISMYLAIGDNMTHFTDSITAAKLDYWSSQLGNKVYNLKLPKFSIENKRDIKSIAEMMAPSMFNPDNASFKHMTRDPLYIYKMFQNAKIDVDEQGTVAEASTIMVATARSSPEKLEFNTPFVFIIRHDITGFILFMGKVESP	内部欠失
配列番号100	K3L／List031	ABD52483.1	MLAFCYSLPNAGDVIKGRVYENDYALYIYLFDYPHSEAILAESVKMHMDRYVEYRDKLVGKTVKVKVIRVDYTKGYIDVNYKRMCRHQ	内部欠失

配列番号	遺伝子	タンパク質受託ID	アミノ酸配列	位置
配列番号101	K4L／List032	ABD52484.1	MNPDNTIAVITETIPIGMQFDK VYLSTFNMWREILSNTTKTLDI SSFYWSLSDEVGTNFGTIILNE IVQLPKRGVRVRVAVNKSNKP LKDVERLQMAGVEVRYIDITNI LGGVLHTKFWISDNTHIYLGSA NMDWRSLTQVKELGIAIFNNR NLAADLTQIFEVYWYLGVNNL PYNWKNFYPSYYNTDHPLSIN VSGVPHSVFIASAPQQLCTME RTNDLTALLSCIRNASKFVYV SVMNFIPIIYSKAGKILFWPYIE DELRRSAIDRQVSVKLLISCW QRSSFIMRNFLRSIAMLKSKNI NIEVKLFIVPDADPPIPYSRVN HAKYMVTDKTAYIGTSNWTGN YFTDTCGASINITPDDGLGLRQ QLEDIFMRDWNSKYSYELYDT SPTKRCKLLKNMKQCTNDIYC DEIQPEKEIPEYSLE	内部欠失
配列番号102	List033	ABD52485.1	MGHSMGATISILASYDNPNLF TAMILMSPLVNADAVSRLNLL AAKLMGTITPNAPVGKLCPES VSRDMDKVYKYQYDPLINHEK IKAGFASQVLKATNKVRKIISK INTPPTLILQGTNNKISDVLGA YYFMQHANCNREIKIYEGAKH HLHKETDEVKKSVMKEIETWI FNRVK	外部欠失
配列番号103	List034	ABD52486.1	MSANCMFNLDNDYIYWKPITY PKALVFISHGAGKHSGRYDEL AENISSLGILVFSHDHIGHGRS NGEKMMIDDFGTARGNY	内部欠失
配列番号104	K7R／List035	ABD52487.1	MATKLDYEDAVFYFVDDDKIC SRDSIIDLIDEYITWRNHVIVFN KDITSCGRLYKELMKFDDVAI RYYGIDKINEIVEAMSEGDHYI NFTKVHDQESLFATIGICAKIT EHWGYKKISESRFQSLGNITD LMTDDNINILILFLEKKLN	内部欠失

配列番号	遺伝子	タンパク質受託ID	アミノ酸配列	位置
配列番号105	F1L／List036	ABD52489.1	MLSMFMCNNIVDYVDDIDNGIVQDIEDEASNNVDHDYVYPLPENMVYRFDKSTNILDYLSTERDHVMMAVRYYMSKQRLDDLYRQLPTKTRSYIDIINIYCDKVSNDYNRDMNIMYDMASTKSFTVYDINNEVNTILMDNKGLGVRLATISFITELGRRCMNPVKTIKMFTLLSHTICDDCFVDYITDISPPDNTIPNTSTREYLKLIGITAIMFATYKTLKYMIG	内部欠失
配列番号106	List037	ABD52490.1	MFNMNINSPVRFVKETNRAKSPTRQSPGAAGYDLYSAYDYTIPPGERQLIKTDISMSMPKFCYGRIAPRSGLSLKGIDIGGGVIDEDYRGNIGVILINNGKCTFNVNTGDRIAQLIYQRIYYPELEEVQSLDSTNRGDQGFGSTGLR	内部欠失
配列番号107	List038(75% 3')	ABD52491.1	MPIFVNTVYCKNILALSMTKKFKTIIDAIGGNIIVNSTILKKLSPYFRTHLRQKYTKNKDPVTRVCLDLDIHSLTSIVIYSYTGKVYIDSHNVVNLLRASILTSVEFIIYTCINFILRDFRKEYCVECYMMGIEYGLSNLLCHTKNFIAKHFLELEDDIIDNFDYLSIKLILESDELNVPDEDYVVDFVIKWYIKRRNKLGNLLLLIKNVIRSNYLSPRGINNVKWILDCTKIFHCDKQPRKSYKYPFIEYPMNMDQIIDIFHMCTSTHVGEVVYLIGGWMNNEIHNNAIAVNYISNNWIPIPPMNSPRLYASGIPANNKLYVVGGLPNPTSVERWFHGDAAWVNMPSLLKPRCNPAVASINNVIYVMGGHSETDTTTEYLLPNHDQWQFGPSTYYPHYKSCALVFGRRLFLVGRNAEFYCESSNTWTLIDDPIYPRDNPELIIVDNKLLLIGGFYRESYIDTIEVYNHHTYSWNIWDGK	内部欠失

【表３６】

表36．CopMD3pベクターにおいて欠失されたCopenhagenワクシニア遺伝子によってコードされるタンパク質の例

配列番号	遺伝子	タンパク質受託ID	アミノ酸配列	位置
配列番号108	B14R(41% 3')	AAA48211.1	MNHCLLAISAVYFKAKWLTPFEKEFTSDYPFYVSPTEMVDVSMMSMYGELFNHASVKESFGNFSIIELPYVGDTSMMVILPDKIDGLESIEQNLTDTNFKKWCNSLDAMFIDVHIPKFKVTGSYNLVDTLVKSGLTEVFGSTGDYSNMCNLDVSVDAMIHKTYIDVNEEYTEAAAATCALVSDCASTITNEFCVDHPFIYVIRHVDGKILFVGRYCSPTTNC	内部欠失
配列番号109	B15R	AAA48212.1	MTANFSTHVFSPQHCGCDRLTSIDDVKQCLTEYIYWSSYAYRNRQCAGQLYSTLLSFRDDAELVFIDIRELVKNMPWDDVKDCTEIIRCYIPDEQKTIREISAIIGLCAYAATYWGGEDHPTSNSLNALFVMLEMLNYVDYNIIFRRMN	内部欠失
配列番号110	B ORF E	AAA48213.1	MYNSSIHTPEYDVIIHVIEHLKHHKQCVQTVTSGMVFTSPVSSSICTKSDDGRNLSDGFLLIRYITTDDFCTIFDIIPRHIFYQLANVDEH	内部欠失
配列番号111及び625	B16R	AAA48214.1	MSILPVIFLPIFFYSSFVQTFNASECIDKGXYFASFMELENEPVILPCPQINTLSSGYNILDILWEKRGADNDRIIPIDNGSNMLILNPTQSDSGIYICITTNETYCDMMSLNLTIVSVSESNIDFISYPQIVNERSTGEMVCPNINAFIASNVNADIIWSGHRRLRNKRLKQRTPGIITIEDVRKNDAGYYTCVLEYIYGGKTYNVTRIVKLEVRDKIIHPTMQLPEGVVTSIGSNLTIACRVSLRPPTTDADVFWISNGMYYEEDDGDGDGRISVANKIYMTDKRRVITSRLNINPVKEEDATTFTCMAFTIPSISKTVTVSIT[a] [a]配列番号111は、「X」の前のアミノ酸配列を表し、配列番号625は、「X」の後のアミノ酸配列を表す。	内部欠失

配列番号	遺伝子	タンパク質受託ID	アミノ酸配列	位置
配列番号112	B ORF F	AAA48215.1	MVIIPGVRCLSLLFLRRRCPLHIISAFTLLAINALILGHTISPVDLSFTICGYEIKSIFDSETDTIVKFNDIMSQ	内部欠失
配列番号113	B17L	AAA48216.1	MSRKFMQVYEYDREQYLDEFIEDRYNDSFITSPEYYSAEKYMCRYTTLNHNCVNVRRCALDSKLLHDIITNCKIYNNIELVRATKFVYYLDLIKCNWVSKVGDSVLYPVIFITHTSTRNLDKVSVKTYKGVKVKKLNRCADHAIVINPFVKFKLTLPNKTSHAKVLVTFCKLRTDITPVEAPLPGNVLVYTFPDINKRIPGYIHVNIEGCIDGMIYINSSKFACVLKLHRSMYRIPPFPIDICSCCSQYTNDDIEIPIHDLIKDVAIFKNKETVYYLKLNNKTIARFTYFNNIDTAITQEHEYVKIALGIVCKLMINNMHSIVGVNHSNTFVNCLLEDNV	内部欠失

配列番号	遺伝子	タンパク質受託ID	アミノ酸配列	位置
配列番号114	B18R	AAA48217．1	MSRRLIYVLNINRKSTHKIQEN EIYTYFSHCNIDHTSTELDFVV KNYDLNRRQHVTGYTALHCYL YNNYFTNDVLKILLNHDVNVT MKTSSGRMPVYILLTRCCNIS HDVVIDMIDKDKNHLSHRDYS NLLLEYIKSRYMLLKEEDIDEN IVSTLLDKGIDPNFKQDGYTAL HYYYLCLAHVYKPGECRKPITI KKAKRIISLFIQHGANLNALDN CGNTPFHLYLSIEMCNNIHMT KMLLTFNPNFKICNNHGLTPIL CYITSDYIQHDILVMLIHHYETN VGEMPIDERRMIVFEFIKTYST RPADSITYLMNRFKNINIYTRY EGKTLLHVACEYNNTQVIDYLI RINGDINALTDNNKHATQLIID NKENSPYTINCLLYILRYIVDK NVIRSLVDQLPSLPIFDIKSFE KFISYCILLDDTFYDRHVKNRD SKTYRYAFSKYMSFDKYDGIIT KCHDETMLLKLSTVLDTTLYA VLRCHNSRKLRRYLTELKKYN NDKSFKIYSNIMNERYLNVYY KDMYVSKVYDKLFPVFTDKNC LLTLLPSEIIYEILYMLTINDLY NISYPPTKV	内部欠失

配列番号	遺伝子	タンパク質受託ID	アミノ酸配列	位置
配列番号115	B19R	AAA48218.1	MTMKMMVHIYFVSLSLLLLLFHSYAIDIENEITEFFNKMRDTLPAKDSKWLNPACMFGGTMNDMATLGEPFSAKCPPIEDSLLSHRYKDYVVKWERLEKNRRRQVSNKRVKHGDLWIANYTSKFSNRRYLCTVTTKNGDCVQGIVRSHIKKPPSCIPKTYELGTHDKYGIDLYCGILYAKHYNNITWYKDNKEINIDDIKYSQTGKELIIHNPELEDSGRYDCYVHYDDVRIKNDIVVSRCKILTVIPSQDHRFKLILDPKINVTIGEPANITCTAVSTSLLIDDVLIEWENPSGWLIGFDFDVYSVLTSRGGITEATLYFENVTEEYIGNTYKCRGHNYYFEKTLTTTVVLE	内部欠失
配列番号116	B20R	AAA48219.1	MDEDTRLSRYLYLTDREHINVDSIKQLCKISDPNACYRCGCTALHEYFYNYRSVNGKYKYRYNGYYQYYSSSDYENYNEYYYDDYDRTGMNSESDSESDNISIKTEYENEYEFYDETQDQSTQHNDL	内部欠失
配列番号117	B21R	AAA48220.1	MSLESFIITTFNNNSSTNIDNMCHLYVKVCPSSLLFRLFVECCDINKLVEGTTPLHCYLMNEGFESSVLKNLLKEYVMNTFNVHDIHYTNI	内部欠失
配列番号118	B22R	AAA48221.1	MISLSFLIHNPLKKWKLKPSISINGYRSTFTMAFPCAQFRPCHCHATKDSLNTVADVRHCLTEYILWVSHRWTHRESAGSLYRLLISFRTDATELFGGELKDSLPWDNIDNCVEIIKCFIRNDSMKTAEELRAIIGLCTQSAIVSGRVFNDKYIDILLMLRKILNENDYLTLLDHIRTAKY	内部欠失

配列番号	遺伝子	タンパク質受託ID	アミノ酸配列	位置
配列番号119	B23R	AAA48222.1	MIAFIIFREIGIISTRIAMDYCGRECTILCRLLDEDVTYKKIKLEIETCHNLSKHIDRRGNNALHCYVSNKCDTDIKIVRLLLSRGVERLCRNNEGLTPLGAYSKHRYVKSQIVHLLISSYSYSNSSNELKSNINDFDLSSDNIDLRLLKYLIVDKRIRPSKNTNYAINGLGLVDIYVTTPNPRPEVLLWLLKSECYSTGYVFRTCMYNSDMCKNSLHYYISSHRESQSLSKDVIKCLINNNVSIHGRDEGGSLPIQYYWSFSTIDIEIVKLLLIKDVDTCRVYDVSPILEAYYLNKRFRVTPYNVDMEIVNLLIERRHTLVDVMRSITSYDSREYNHYIIDNILKRFRQQDESIVQAMLINYLHYGDMVVRCMLDNGQQLSSARLLC	内部欠失
配列番号120	B24R	AAA48223.1	MYGLILSRFNNCGYHCYETILIDVFDILSKYMDDIDMIDNENKTLLYYAVDVNNIQFAKRLLEYGASVTTSRSIINTAIQKSSYQRENKTRIVDLLLSYHPTLETMIDAFNRDIRYLYPEPLFACIRYALILDDDFPSKVSMISPVIIRN	内部欠失
配列番号121	B ORF G	AAA48224.1	MRRCIHIKERKIHMTNIVDRNVTFILTVVHKYVRYVPHTVANDAHNLVHLAHLIHFIIYFFIIRDVRKKKKKKKKNRTIYFFSNVYARHIK	内部欠失
配列番号122	B25R	AAA48225.1	MSRINITKKIYCSVFLFLFLFLSYISNYEKVNDEMYEMGEMDEIVSIVRDSMWYIPNVFMDDGKNEGHVSVNNVCHMYFTFFDVDTSSHLFKLVIKHCDLNKRGNSPLHCYTMNTRFNPSVLKILLHHGMRNFDSKDEKGHHYLIHSLSIDNKIFDILTDTIDDFSKSSDLLLCYLRYKFNGSLNYYVLYKGSDPNCADEDELTSLHYYCKHISTFYKSNYYKLSHTKMRAEKRFIYAIIDYGANINAVTHLPSTVYQT	内部欠失

配列番号	遺伝子	タンパク質受託ID	アミノ酸配列	位置
配列番号123	B26R	AAA48226．1	MEQTLTRLHTYLQQYTKHSPRVVYALLSRGYVIILIVHPSWNDCATGHILIMLLNWHEQKEEGQHLLYLFIKHNQGYTLNILRYLLDRFDIQKDEYIYRLSKL	内部欠失
配列番号124	B27R	AAA48227．1	MLPHTSDTTSTFRLKTVFDLVFENRNIIYKADVVNDIIHHRLKVSLPMIKSLFYKMSEFSPYDDYYVKKILAYCLLRDESFAELHSKFCLNEDYKSVFMKNISFDKIDSIIVT	内部欠失
配列番号125	B28R	AAA48228．1	MKSVLYSYILFLSCIIINGRDIAPHAPSDGKCKDNEYKRHNLCPGTYASRLCDSKTNTQCTPCGSGTFTSRNNHLPACLSCNGRRDRVTLLTIESVNALPDIIVFSKDHPDARHVFPKQNVE	内部欠失
配列番号126	C23L／B29R（44%5'）	AAA48229．1	MHVPASLQQSSSSSSSCTEEENKHHMGIDVIIKVTKQDQTPTNDKICQSVTEITESESDPDPEVESEDDSTSVEDVDPPTTYYSIIGGGLRMNFGFTKCPQIKSISESADGNTVNARLSSVSPGQGKDSPAITREEALAMIKDCEVSIDIRCSEEEKDSDIKTHPVLGSNISHKKVSYEDIIGSTIVDTKCVKNLEFSVRIGDMCKESSELEVKDGFKYVDGSASEGATDDTSLIDSTKLKACV	内部欠失

【表３７】

表37．CopMD3pベクターにおいて欠失されたものと同等のWestern Reserveワクシニア遺伝子によってコードされるタンパク質の例

配列番号	遺伝子	タンパク質受託ID	アミノ酸配列	位置
配列番号127	SPI－2／B13R／VACWR195（26% 3'）	AAO89474．1	MDIFREIASSMKGENVFISPASISSVLTILYYGANGSTAEQLSKYVEKEENMDKVSAQNISFKSINKVYGRYSAVFKDSFLRKIGDKFQTVDFTDCRTIDAINKCVDIFTEGKINPLLDEPLSPDTCLLAISAVYFKAKWLTPFEKEFTSDYPFYVSPTEMVDVSMMSMYGKAFNHASVKESFGNFSIIELPYVGDTSMMVILPDKIDGLESIEQNLTDTNFKKWCNSLEATFIDVHIPKFKVTGSYNLVDTLVKSGLTEVFGSTGDYSNMCNSDVSVDAMIHKTYIDVNEEYTEAAAATCALVSDCASTITNEFCVDHPFIYVIRHVDGKILFVGRYCSPTTNC	内部欠失
配列番号128	VACWR196	AAO89475．1	MTANFSTHVFSPQHCGCDRLTSIDDVRQCLTEYIYWSSYAYRNRQCAGQLYSTLLSFRDDAELVFIDIRELVKNMPWDDVKDCAEIIRCYIPDEQKTIREISAIIGLCAYAATYWGGEDHPTSNSLNALFVMLEMLNYVDYNIIFRRMN	内部欠失
配列番号129	VACWR197	AAO89476．1	MSILPVIFLSIFFYSSFVQTFNAPECIDKGQYFASFMELENEPVILPCPQINTLSSGYNILDILWEKRGADNDRIIPIDNGSNMLILNPTQSDSGIYICITTNETYCDMMSLNLTIVSVSESNIDLISYPQIVNERSTGEMVCPNINAFIASNVNADIIWSGHRRLRNKRLKQRTPGIITIEDVRKNDAGYYTCVLEYIYGGKTYNVTRIVKLEVRDKIIPSTMQLPDGIVTSIGSNLTIACRVSLRPPTTDADVFWISNGMYYEEDDGDGNGRISVANKIYMTDKRRVITSRLNINPVKEEDATTFTCMAFTIPSISKTVTVSIT	内部欠失

配列番号	遺伝子	タンパク質受託ID	アミノ酸配列	位置
配列番号130	VACWR198	AAO89477.1	MSRKFMQVYEYDREQYLDEFIEDRYNDSFITSPEYYSAEKYMCRYTTLNHNCINVRRCALDSKLLHDIITNCKIYNNIELVRATKFVYYLDLIKCNWVSKVGDSVLYPVIFITHTSTRNLDKVSVKTYKGVKVKKLNRCADHAIVINPFVKFKLTLPNKTSHAKVLVTFCKLKTDITPVEAPLPGNVLVYTFPDINKRIPGYIHLNIEGCIDGMIYINSSKFACVLKLHRSMYRIPPFPIDICSCCSQYINYDIEIPIHDLIKDVAIFKNKETVYYLKLNNKTIARFTYFNNIDTAITQEHEYVKIALGIVCKLMINNMHSIVGVNHSNTFVNCLLEDNV	内部欠失
配列番号131	VACWR199	AAO89478.1	MSRRLIYVLNINRESTHKIQENEIYTYFSHCNIDHTSTELDFVVKNYDLNRRQPVTGYTALHCYLYNNYFTNDVLKILLNHGVDVTMKTSSGRMPVYILLTRCCNISHDVVIDMIDKDKNHLLHRDYSNLLLEYIKSRYMLLKEEDIDENIVSTLLDKGIDPNFKQDGYTALHYYYLCLAHVYKPGECRKPITIKKAKRIISLFIQHGANLNALDNCGNTPFHLYLSIEMCNNIHMTKMLLTFNPNFEICNNHGLTPILCYITSDYIQHDILVMLIHHYETNVGEMPIDERRIIVFEFIKTYSTRPADSITYLMNRFKNIDIYTRYEGKTLLHVACEYNNTHVIDYLIRINGDINALTDNNKHATQLIIDNKENSPYTINCLLYILRYIVDKNVIRSLVDQLPSLPIFDIKSFEKFISYCILLDDTFYNRHVRNRDSKTYRYAFSKYMSFDKYDGIITKCHKETILLKLSTVLDTTLYAVLRCHNSKKLRRYLTELKKYNNDKSFKIYSNIMNERYLNVYYKDMYVSKVYDKLFPVFTDKNCLLTLLPSEIIYEILYMLTINDLYNISYPPTKV	内部欠失

配列番号	遺伝子	タンパク質受託ID	アミノ酸配列	位置
配列番号132	B18R／VACWR200	AAO89479．1	MTMKMMVHIYFVSLLLLLFHSYAIDIENEITEFFNKMRDTLPAKDSKWLNPACMFGGTMNDIAALGEPFSAKCPPIEDSLLSHRYKDYVVKWERLEKNRRRQVSNKRVKHGDLWIANYTSKFSNRRYLCTVTTKNGDCVQGIVRSHIRKPPSCIPKTYELGTHDKYGIDLYCGILYAKHYNNITWYKDNKEINIDDIKYSQTGKELIIHNPELEDSGRYDCYVHYDDVRIKNDIVVSRCKILTVIPSQDHRFKLILDPKINVTIGEPANITCTAVSTSLLIDDVLIEWENPSGWLIGFDFDVYSVLTSRGGITEATLYFENVTEEYIGNTYKCRGHNYYFEKTLTTTVVLE	内部欠失
配列番号133	VACWR201	AAO89480．1	MHVIDVDVRLYMSTFIIIDQSTENTSIDTTVTINIIYLAIMKIIMNIIMMIMIELV	存在しない
配列番号134	VACWR202	AAO89481．1	MNSESDNISIKTEYEFYDETQDQSTQLVGYDIKLKTNEDDFMAMIDQWVSMII	存在しない
配列番号135	VACWR203	AAO89482．1	MEMYPRHRYSKHSVFKGFSDKVRKNDLDMNVVKELLSNGASLTIKDSSNKDPITVYFRRTIMNLEMIDERKYIVHSYLKNYKNFDYPFFRKLVLTNKHCLNNYYNISDSKYGTPLHILASNKKLITPNYMKLLVYNGNDINARGEDTQMRTPLHKYLCKFVYHNIEYGIRYYNEKIIDAFIELGADLTIPNDDGMIPVVYCIHSNAEYGYNNITNIKIIRKLLNLSRRASHNLFRDRVMHDYISNTYIDLECLDIIRSLDGFDINGYFEGRTPLHCAIQHNFTQIAKYLLDRGADIVVPNTLIIHQYIQ	内部欠失

配列番号	遺伝子	タンパク質受託ID	アミノ酸配列	位置
配列番号136	VACWR204	AAO89483．1	MEEDTNISNKVIRYNTVNNIWETLPNFWTGTINPGVVSHKDDIYVVCDIKDEKNVKTCIFRYNTNTYNGWELVTTTESRLSALHTILYNNTIMMLHCYESYMLQDTFNVYTREWNHMCHQHSNSYIMYNILPIY	存在しない
配列番号629	VACWR204．5	AAO89483．1	MLNFSLCLYPVFILNKLVLRTQSIILHTINNASIKNR	存在しない
配列番号137	SPI－1／VACWR205	AAO89484．1	MDIFKELILKHTDENVLISPVSILSTLSILNHGAAGSTAEQLSKYIENMNENTPDDNNDMDVDIPYCATLATANKIYGSDSIEFHASFLQKIKDDFQTVNFNNANQTKELINEWVKTMTNGKINSLLTSPLSINTRMTVVSAVHFKAMWKYPFSKHLTYTDKFYISKNIVTSVDMMVSTENNLQYVHINELFGGFSIIDIPYEGNSSMVIILPDDIEGIYNIEKNITDEKFKKWCGMLSTKSIDLYMPKFKVEMTEPYNLVPILENLGLTNIFGYYADFSKMCNETITVEKFLHTTFIDVNEEYTEASAVTGVFMTNFSMVYRTKVYINHPFMYMIKDNTGRILFIGKYCYPQ	外部欠失
配列番号138	C13L／VACWR206	AAO89485．1	MMIYGLIACLIFVTSSIASPLYIPVIPPISEDKSFNSVEVLVSLFRDDQKDYTVTSQFNNYTIDTKDWTIGVLSTPDGLDIPLTNITYWSRFTIGRALFKSESEDIFQKKMSILGVSIECKKSSTLLTFLTVRKMTRVFNKFPDMAYYRGDCLKAVYVTMTYKNTKTGETDYTYLSNGGLPAYYRNGVDG	外部欠失
配列番号139	VACWR207	AAO89486．1	MKLFTQNDRYFGLLDSCTHIFCITCINIWHKTRRETGASDNCPICRTRFRNITMSKFYKLVN	外部欠失

配列番号	遺伝子	タンパク質受託ID	アミノ酸配列	位置
配列番号140	p28／VACWR208	AAO89487．1	MEFDPAKINTSSIDHVTILQYIDEPNDIRLTVCIIRNINNITYYINITKINTHLANQFRAWKKRIAGRDYMTNLSRDTGIQQSKLTETIRNCQKNRNIYGLYIHYNLVINVVIDWITDVIVQSILRGLVNWYIANNTYTPNTPNNTTTISELDIIKILDKYEDVYRVSKEKECGICYEVVYSKR	外部欠失
配列番号141	C10L／VACWR209	AAO89488．1	MDIYDDKGLQTIKLFNNEFDCIRNDIRELFKHVTDSDSIQLPMEDNSDIIENIRKILYRRLKNVECVDIDSTITFMKYDPNDDNKRTCSNWVPLTNNYMEYCLVIYLETPICGGKIKLYHPTGNIKSDKDIMFAKTLDFKSKKVLTGRKTIAVLDISVSYNRSMTTIHYNDDVDIDIHTDKNGKELCYCYITIDDHYLVDVETIGVIVNRSGKCLLVNNHLGIGIVKDKRISDSFGDVCMDTIFDFSEARELFSLTNDDNRNIAWDTDKLDDDTDIWTPVTEDDYKFLSRLVLYAKSQSDTVFDYYVLTGDTEPPTVFIFKVTRFYFNMPK	外部欠失
配列番号142	VGF－1／VACWR210	AAO89489．1	MSMKYLMLLFAAMIIRSFADSGNAIETTSPEITNATTDIPAIRLCGPEGDGYCLHGDCIHARDIDGMYCRCSHGYTGIRCQHVVLVDYQRSENPNTTTSYIPSPGIMLVLVGIIIITCCLLSVYRFTRRTKLPIQDMVVP	外部欠失
配列番号143	VACWR211	AAO89490．1	MDEIVRIVRDSMWYIPNVFMDDGKNEGHVSVNNVCHMYFTFFDVDTSSHLFKLVIKHCDLNKRGNSPLHCYTMNTRFNPSVLKILLHHGMRNFDSKDEKGHHYQSITRSLIY	内部欠失

配列番号	遺伝子	タンパク質受託ID	アミノ酸配列	位置
配列番号144	C20L／VACWR212	AAO89491．1	MLFYLEEPIRGYVIILIVHPSWNDCATGHILIMLLNWHEQKEEGQHLLYLFIKHNQGYTLNILRYLLDRFDIQKDEYYNTAFQNCNNNVASYIGYDINLPTKDGIRLGV	内部欠失
配列番号145	VACWR213	AAO89492．1	MLPHTSDTTSTFRLKTVFDLVFENRNIIYKADVVNDIIHHRLKVSLPMIKSLFYKMSLPTTITT	内部欠失
配列番号146	VACWR214	AAO89493．1	MYDDLIEQCHLSMERKSKLVDKALNKLESTIGQSRLSYLPPEIMRNII	外部欠失
配列番号147	B28R／VACWR215	AAO89494．1	MKSVLYSYILFLSCIIINGRDIAPHAPSDGKCKDNEYKRHNLCPGTYASRLCDSKTNTQCTPCGSGTFTSRNNHLPACLSCNGRRDRVTRLTIESVNALPDIIVFSKDHPDARHVFPKQNVE	内部欠失
配列番号148	VACWR216	AAO89495．1	MDSLRPVVVVNWIQINFHIDIVKGITGYGFAFICGRDGVRICSETTRRTDDVSGYSVSYSTFCLGNTCLASG	外部欠失
配列番号149	VACWR217	AAO89496．1	MWKLICIQLTTTTGLSESISTSELTITMNHKDCNPVFREEYFSVLNKVATSGFFTGERCAL	外部欠失
配列番号150	B29R／VACWR218（44% 5'）	AAO89497．1	MHVPASLQQSSSSSSSCTEEENKHHMGIDVIIKVTKQDQTPTNDKICQSVTEITESESDPDPEVESEDDSTSVEDVDPPTTYYSIIGGGLRMNFGFTKCPQIKSISESADGNTVNARLSSVSPGQGKDSPAITHEEALAMIKDCEVSIDIRCSEEEKDSDIKTHPVLGSNISHKKVSYEDIIGSTIVDTKCVKNLEFSVRIGDMCKESSELEVKDGFKYVDGSASEGATDDTSLIDSTKLKACV	内部欠失

【表３８】

表38．CopMD3pベクターにおいて欠失されたものと同等のTian Tanワクシニア遺伝子によってコードされるタンパク質の例

配列番号	遺伝子	タンパク質受託ID	アミノ酸配列	位置
配列番号151	TF3L（41% 3'）	AAF34083．1	MNHCLLAISAVYFKAKWLTPFEKEFTSDYPFYVSPTEMVDVSMMSMYGKAFNHASVKESFGNFSIIELPYVGDTSMMVILPDKIDGLESIEQNLTDTNFKKWCDFMDAMFIDVHIPKFKVTGSYNLVDTLVKSGLTEVFGSTGDYSNMCNLDVSVDAMIHKTYIDVNEEYTEAAAATCALVSDCASTITNEFCVDHPFIYVIRHVDGKILFVGRYCSPTTNC	内部欠失
配列番号152	TB15R	AAF34084．1	MTANFSTHVFSPQHCGCDRLTSIDDVKQCLTEYIYWSSYAYRNRQCAGQLYSTLLSFRDDAELVFIDIRELVKNMPWDDVKDCTEIIRCYIPDEQKTIREISAIIGLCAYAATYWGGEDHPTSNSLNALFVMLEMLNYVDYNIIFRRMN	内部欠失
配列番号153	ORFL	AAF34085．1	MYNSSIHTPEYDVIIHVIEHLKHHKQCVQTVTSGMVFTSPVSSSICTKSDDGRNLSDGFLLIRYITTDDFCTIFDIIPRHIFYQLANVDEH	
配列番号154	TB16R	AAF34086．1	MELENEPVILPCPQINTLSSGYNILDILWEKRGADNDRIIPIDNGSNMLILNPTQSDSGIYICITTNETYCDMMSLNLTIVSVLESNIDLISYPQIVNERSTGEMVCPNINAFIASNVNADIIWSGHRRLRNKRLKQRTPGIITIEDVRKNDAGYYTCVLEYIYRGKTYNVTRIVKLEVRDKIIPSTMQLPDGIVTSIGSNLTIACRVSLRPPTTDADVFWISNGMYYEEDDGDGNGRISVANKIYMTDKRRVITSRLNINPVKEEDATTFTCMAFTIPSISKTVTVSIT	内部欠失

配列番号	遺伝子	タンパク質受託ID	アミノ酸配列	位置
配列番号155	ORFL	AAF34087．1	MVIIPGVRCLSLLFLRRRCPL HIISAFTLLAINALILGHTISPV DLSFTICGYEIRSIFDSKTDTIV KFNDIMSQ	
配列番号156	TB17L	AAF34088．1	MSRKFMQVYEYDREQYLDEFI EDRYNDSFITSPEYYSAEKYM CRYTTLNHNCVNVRRCALDS KLLHDIITNCKIYNNIELVRATK FVYYLDLIKCNWVSKVGDSVL YPVIFITHTSTRNLDKVSVKTY KGVKVKKLNRCADHAIVINPF VKFKLTLPNKTSHAKVLVTFC KLRTDITQIEAPLSGNVLVYTF PNINKRIPGYIHVNIEGCIDGMI YINSSKFACVLKLHRSMYRIP PFPIDICSCCSQYTNGDIEIPIH DLIKDVAIFKNKETVYYLKLNN KTIARFTYFNNIDTAITQEHEY VKIALGIVCKLMINNMHSIVGV NHSNTFVNCLLEDNV	内部欠失

配列番号	遺伝子	タンパク質受託ID	アミノ酸配列	位置
配列番号157	TB18R	AAF34089.1	MSRRLIYVLNINRESTHKIQEN EIYTYFSHCNIDHTSTELDFVV KNYDLNRRHPVTGYTALHCYL YNNYFTNDVLKILLNHGVDVT MKTSSGRMPVYILLTRCCNIS HDVVIDMIDKDKNHLLHRDYS NLLLEYIKSRYMLLKEEDIDEN IVSTLLDKGIDPNFKQDGYTAL HYYYLCLAHVYKPGECRKPITI KKAKRIISLFIQHGANLNALDN CGNTPFHLYLSIEMCNNIHMT KMLLTFNPNFKICNNHGLTPIL CYITSDYIQHDILVMLIHHYET NVGEMPIDERRIIVFEFIKTYS TRPADSITYLMNRFKNINIYTR YEGKTLLHVACEYNNTQVIDY LIRINGDINALTDNNKHATQLII DNKENSPYTINCLLYILRYIVD KNVIRSLVDQLPSLPIFDIKSF EKFISYCILLDDTFYDRHVKNR NSKTYRYAFSKYMSFDKYDGI ITKCHDETMLLKLSTVLDTTLY AVLRCHNSRKLRRYLTELKKY NNDKSFKIYSNIMNERYLNVY YKDMYVSKVYDKLFPVFTDK NCLLTLLPSEIIYEILYMLTIND LYNISYPPTKV	内部欠失

配列番号	遺伝子	タンパク質受託ID	アミノ酸配列	位置
配列番号158	TB19R	AAF34090.1	MTMKMMVHIYFVSLSLLLLLF HSYAIDIENEITEFFNKMRDTL PAKDSKWLNPACMFGGTMND IAALGEPFSAKCPPIEDSLLSH RYKDYVVKWERLEKNRRRQV SNKRVKHGDLWIANYTSKFS NRRYLCTVTTKNGDCVQGIVR SHIKKPPSCIPKTYELGTHDKY GIDLYCGILYAKHYNNITWYKD NKEINIDDIKYSQTGKELIIHNP ELEDSGRYDCYVHYDDVRIKN DIVVSRCKILTVIPSQDHRFKL ILDPKINVTIGEPANITCTAVST SLLIDDVLIEWENPSGWLIGFD FDVYSVLTSRGGITEATLYFEN VTEEYIGNTYKCRGHNYYFEK TLTTTVVLE	内部欠失
配列番号159	ORFR	AAF34091.1	MHVIDVDVRLYMSTFIIIDQST ENTSIDTTVTINIIYLAIMKIIMN IIMMIMIELV	
配列番号160	TB21R	AAF34092.1	LKNVECVDIDSTITFMKYDPN DDNKRTCSNWVPLTNNYMEY CLVIYLETPICGGKIKLYHPTG NIKSDKDIMFAKTLDFKSTKV LTGRKTIAVLDISVSYNRSMTT IHYNDDVDIDIHTDKNGKELCY CYITIDDHYLVDVETIGVIVNRS GKCLLVNNHLGIGIVKDKRISD SFGDVCMDTIFDFSEARELFS LTNDDNRNIAWDTDKLDDDTD IWTPVTENDYKFLSRLVLYAK SQSDTVFDYYVLTGDTEPPTV FIFKVTRFYFNMPK	
配列番号161	TB22L	AAF34093.1	MYCRCSHGYTGIRCQHVVLVD YQRSEKPNTTTSYIPSPGIML VLVGIIIITCCLLSVYRFTRRTK LPLQDMVVP	

配列番号	遺伝子	タンパク質受託ID	アミノ酸配列	位置
配列番号162	TB23R(44% 5')	AAF34094.1	MHVPASLQQSSSSSSSCTEEENKHHMGIDVIIKVTKQDQTPTNDKICQSVTEITESESDPDPEVESEDDSTSVEDVDPPTTYYSIIGGGLRMNFGFTKCPQIKSISESADGNTVNARLSSVSPGQGKDSPAITHEEALAMIKDCEVSIDIRCSEEEKDSDIKTHPVLGSNISHKKVSYEDIIGSTIVDTKCVKNLEFSVRIGDMCKESSELEVKDGFKYVDGSASEGATDDTSLIDSTKLKACV	内部欠失
	TB20R			
	ORFL			

【表３９】

表39．CopMD3pベクターにおいて欠失されたものと同等のWyethワクシニア遺伝子によってコードされるタンパク質の例

配列番号	遺伝子	タンパク質受託ID	アミノ酸配列	位置
配列番号163	VAC_DP P20_207	AEY7490 5．1	MNHCLLAISAVYFKAKWLTPF EKEFTSDYPFYVSPTEMVDVS MMSMYGKAFNHASVKESFGN FSIIELPYVGDTSMMVILPDKI DGLESIEQNLTDTNFKKWCDF MDAMFIDVHIPKFKVTGSYNL VDTLVKSGLTEVFGSTGDYSN MCNLDVSVDAMIHKTYIDVNE EYTEAAAATCALVSDCASTVT NEFCADHPFIYVIRHVDGKILF VGRYCSPTTNC	内部欠失
配列番号164	VAC_DP P10_208	AEY7490 6．1	MTANFSTHVFSPQHCGCDRL TSIDDVKQCLTEYIYWSSYAY RNRQCAGQLYSTLLSFRDDA ELVFIDIRELVKHMPWDDVKD CAEIIRCYIPDEQKTIREISAIIG LCAYAATYWGGEDHPTSNSL NALFVMLEMLNYVDYNIIFRR MN	内部欠失
配列番号165	VAC_DP P12_209	AEY7490 7．1	MSILPVIFLSIFFYSSFVQTFN ASECIDKGQYFASFMELENEP VILPCPQINTLSSGYNILDILW EKRGADNDRIIPIDNGSNMLIL NPTQSDSGIYICITTNETYCDM MSLNLTIVSVSESNIDLISYPQ IVNERSTGEMVCPNINAFIASN VNADIIWSGHRRLRNKRLKQR TPGIITIEDVRKNDAGYYTCVL EYIYGGKTYNVTRIVKLEVRDK IIPSTMQLPDGIVTSIGSNLTIA CRVSLRPPTTDTDVFWISNGM YYEEDDGDGDGRISVANKIYM TDKRRVITSRLNINPVKEEDA TTFTCMAFTIPSISKTVTVSIT	内部欠失

配列番号166	VAC_DP P20_210	AEY74908.1	MSRKFMQVYEYDREQYLDEFIEDRYNDSFITSPEYYSAEKYMCRYTTLNHNCVNVRRCALDSKLLHDIITNCKIYNNIELVRATKFVYYLDLIKCNWVSKVGDSVLYPVIFITHTSTRNLDKVSVKTYKGVKVKKLNRCADHAIVINPFVKFKLTLPNKTSHAKVLVTFCKLRTDITQIEAPLSGNVLVYTFPDINKRIPGYIHVNIEGCIDGMIYINSSKFACVLKLHRSMYRIPPFPIDICSCCSQYTNDDIEIPIHDLIKDVAIFKNKETVYYLKLNNKTIARFTYFNNIDTAITQEHEYVKIALGIVCKLMINNMHSIVGVNHSNTFVNCLLEDNV	内部欠失
配列番号167	VAC_DP P20_211	AEY74909.1	MSRRLIYVLNINRESTHKIQENEIYTYFSHCNIDHTSTELDFVVKNYDLNRRQPVTGYTALHCYLYNNYFTNDVLKILLNHGVDVTMKTSSGRMPVYILLTRCCNISHDVVIDMIDKDKNHLSHRDYSNLLLEYIKSRYMLLKEEDIDENIVSTLLDKGIDPNFKQDGYTALHYYYLCLAHVYKPGECRKPITIKKAKRIISLFIQHGANLNALDNCGNTPFHLYLSIEMCNNIHMTKMLLTFNPNFKICNNHGLTPILCYITSDYIQHDILVMLIHHYETNVGEMPIDERRIIVFEFIKTYSTRPADSITYLMNRFKNINIYTRYEGKTLLHVACEYNNTHVIDYLIRINGDINALTDNNKHAIQLIIDNKENSPYTIDCLLYILRYIVDKNVIRSLVDQLPSLPIFDIKSFEKFISYCILLDDTFYNRHVRNRNSKTYRYAFSKYMSFDKYDGIITKCHDETMLLKLSTVLDTTLYAVLRCHNSKKLRRYLNELKKYNNDKSFKIYSNIMNERYLNVYYKDMYVSKVYDKLFPVFTDKNCLLTLLPSEIIYEILYMLTINDLYNISYPPTKV	内部欠失

10

20

30

40

50

配列番号168	VAC_DP P20_212	AEY74910.1	MTMKMMVHIYFVSLSLLLLLF HSYAIDIENEITEFFNKMRDTL PAKDSKWLNPACMFGGTMND IATLGEPFSAKCPPIEDSLLSH RYKDYVVKWERLEKNRRRQV SNKRVKHGDLWIANYTSKFS NRRYLCTVTTKNGDCVQGIVR SHIRKPPSCIPKTYELGTHDKY GIDLYCGILYAKHYNNITWYKD NKEINIDDIKYSQTGKKLIIHNP ELEDSGRYDCYVHYDDVRIKN DIVVSRCKILTVIPSQDHRFKL KRNCGYASN	内部欠失
配列番号169	VAC_DP P10_217	AEY74911.1	MRQIKINGTDMLTVMYMLNKP TKKRYVNNPIFTDWANKQYKF YNQIIYNANKLIEQSKKIDDMI EEVSIDDNRLSTLPLEIRHLIF SYAFL	存在しない
配列番号170	VAC_DP P10_218	AEY74912.1	MSSKGGSGGMWSVFIHGHDG SNKGSKTYTSGGGGMWGGG SSSGVNGGVKSGTGKI	外部欠失
配列番号171	VAC_DP P10_219	AEY74913.1	MFDYLENEEVALDELKQMLR DRDPNDTRNQFKNNALHAYL FNEHCNNVEVVKLLLDSGTN PLRKNWRQLPH	外部欠失
配列番号172	VAC_DP P10_220	AEY74914.1	MLKLKDIAMALLEATGFSNIN DFNIFSYMKSKNVDVDLIKVL VEHGFDLSVKCENHRSVIENY VMTMILFIENGCSVLYEDEY	外部欠失
配列番号173	VAC_DP P10_221	AEY74915.1	MKGIDNTAYSYIDDLTCCTRGI MADYLNSDYRYNKDVDLVKL FLENGKPHGIMCSIVPLWRND KETIFLILKTMNSDVLQHILIEY MTFGDIPLVEYGTVVNKEAIH GYFRNINIDSYTMKYLLKKEG RCHQLSRLDTYVNPTMDVIIS TLIHTKRVFVTCLMLAQFLVL	外部欠失

配列番号174	VAC_DP P10_222	AEY74916.1	MPSIISIGHLCKSNYGCYNFYTYTYKKGLCDMSYACPILSTINICLPYLKDINMIDKRGETLLHKAVRYNKQSLVSLLLESGSDVNIRSNNGYTCIAIAINESKNIELLKMLLCHKPTLDYVIDSLREISNIVDNDYAIKQCIKYAMIIDDCTSSKIPEFISQRYNDYIDLCN	外部欠失
配列番号175	VAC_DP P10_223	AEY74917.1	MKKIMVGGNTMFSLIFTDHGAKIIHRYANNPELREYYELKQNKIYVEAYDIISNAIVKHDRIHKTIESVDDNTYISNLPYTIKYKIFEQQ	外部欠失
配列番号176	VAC_DP P10_224	AEY74918.1	MRILFLIAFMYGCVHSYVNAVETKCSNLDIVTSSGEFHCSGCVEHMPNFSYMYWLAKDMRSDEDAKFIEHLGEGIKEDETVRTIDGRIVTLQKVLHVTDTNKFAHYRFTCVLTTIDGVSKKNIWLK	外部欠失
配列番号177	VAC_DP P10_225	AEY74919.1	MKLFTQNDRYFGLLDSCNHIFCITCINIWHKTRRETGASDNCPICRTRFRNITMSKFYKLVN	外部欠失
配列番号178	VAC_DP P10_226	AEY74920.1	MHYPKYYINITKINPHLANQFRAWKKRIAGRDYMTNLSKDTGIQQSKLYVTVKKIETYMVYIYTTI	外部欠失
配列番号179	VAC_DP P20_227	AEY74921.1	MDIYDDKGLQTIKLFNNEFDCIRNDIRELFKHVTDSDSIQLPMEDNSDIIENIRKILYRRLKNVECVDIDNTITFMKYDPNDDNKRTCSNWVPLTNNYMEYCLVIYLETPICGGKIKLYHPTGNIKSDKDIMFAKTLDFKSKKVLTGRKTIAVLDISVSYNRSITTIHYNDDVDIDIHTDKNGKELCYCYITIDDHYLVDVETIGVIVNRSGKCLLVNNHLGIGIVKDKRISDSFGDVCMDTIFDFSEARELFSLTNDDNRNIAWDTDKLDDDTDIWTPVTENDYKFLSRLVLYAKSQSDTVFDYYVLTGDTEPPTVFIFKVTRFYFNMPK	外部欠失

配列番号180	VAC_DPP20_228	AEY74922.1	MLINYLMLLFAAMIIRSFADSGNAIETTLPEITNATTDIPAIRLCGPEGDGYCLHGDCIHARDIDGMYCRCSHGYTGIRCQHVVLVDYQRSEKPNTTTSYIPSPGIMLVLVGIIIITCCLLSVYRFTRRTNKLPLQDMVVP	外部欠失
配列番号181	VAC_DPP20_229	AEY74923.1	MDIFKELIVKHPDENVLISPVSILSTLSILNHGAAGSTAEQLSKYIENMNENTPDDKKDDNNDMDVDIPYCATLATANKIYGSDSIEFHASFLQKIKDDFQTVNFNNANQTKELINEWVKTMTNGKINSLLTSPLSINTRMTVVSAVHFKAMWKYPFSKHLTYTDKFYISKNIVTSVDMMVGTENNLQYVHINELFGGFSIIDIPYEGNSSMVIILPDDIEGIYNIEKNITDEKFKKWCGMLSTKSIDLYMPKFKVEMTEPYNLVPILENLGLTNIFGYYADFSKMCNETITVEKFLHTTFIDVNEEYTEASAVTGVFMTNFAMVYRTKVYINHPFMYMIKDTTGRILFIGKYCYPQ	外部欠失
配列番号182	C13L／VAC_DPP20_230	AEY74924.1	MMIYGLIACLIFVTSSIASPLYIPVIPPITEDKSFNSVEVLVSLFRDDQKDYTVTSQFNNYTIDTKDWTIGVLSTPDGLDIPLTNITYWSRFTIGRALFKSESEDIFQKKMSILGVSIECKKSSTLLTFLTVRKMTRVFNKFPDMAYYRGDCLKAVYVTMTYKNTKTGETDYTYLSNGGLPAYYRNGVDG	外部欠失
配列番号183	VAC_DPP20_231	AEY74925.1	MNLQKLSLAIYLTATCSWCYETCIRKTALYHDIQLEHVEDNKDSVASLPYK	外部欠失
配列番号184	VAC_DPP20_232	AEY74926.1	MSLESFIITTFNNNSSTNIDNMCHLYVKVCPSSLLFRLFVECCDINKLVEGTTPLHCYLMNEGFESSVLKNLLKEYVMTSITQIFNS	内部欠失

配列番号185	VAC_DP P20_233	AEY7492 7.1	MISLSFLIHNPLKKWKLKPSIS INGYRSTFTMAFPCAQFRPCH CHATKDSLNTVADVRHCLTEY ILWVSHRWTHRETAGPLYRLL ISFRTDATELFGGELKDSLPW DNIDNCVEIIKCFIRNDSMKTA EELRAIIGLCTQSAIVSGRVFN DKYIDILLMLRKILNENDYLTL LDHIRTAKY	内部欠失
配列番号186	VAC_DP P20_234	AEY7492 8.1	MIAFIIFREIGIISTRIAMDCTCI LCRLLDEDVTYKKIKLEIETCH NLSKHIDRRGNNALHCYVFNK CDTDIKIVRLLLSRGVERLCR NNEGLTPLGVYSKHRYVKSQI VHLLISSYSNSSNELKSNIND FDLSSDNIDLRLLKYLIVDKRI RPSKNTNYAINSLGLVDIYVTT PNPRPEVLLWLLKSECYSTGY VFRTCMYNSDMCKNSLHYYIS SHRESQSLSKDVIKCLINNNV SIHGRDEGGSLPIQYYWSFSTI DIEIVKLLLIKDVDTCRVYDVS PILEAYYLNKRFRVTPYNVDM EIVNLLIERRHTLVDVMRSITS YDSREYNHYIIDNILKRFRQQD ESIVQAMLINYLHYGDMVVRC MLDNGQQLSSARLLC	内部欠失
配列番号187	VAC_DP P20_235	AEY7492 9.1	MYGLILSRFNNCGYHCYETILI DVFDILSKYMDNIDMIDNENK TLLYYAVDVNNIQFAKRLLEY GASVTTSRSIINTAIQKSSYRR ENKTKLVDLLLSYHPTLETMI DAFNRDIRYLYPEPLFACIRYA LILDDDFPSKVKYDISGRHKE LKRYRVDINRMKNAYISGVSM FDILFKRSKRHRLRYAKNPTS NGTKKN	内部欠失
配列番号188	VAC_DP P20_236	AEY7493 0.1	MSRINITKKIYCSVFLFLFLSYI SNYEKVNDEMYEMGEMDEIV SIVRDSMWYIPNVFMDDGKN EGHVSVNNVCHMYFTFFDVD TSSHLFKLVIKHCDLNKRGNS PLHCYTMNTRFNPSVLKILLH HGMRNFDSKDDHYQSITRSLI Y	内部欠失

配列番号189	VAC_DPP20_237	AEY74931.1	MEQTLTRLHTYLQQYTKHSPRVVYALLSRGYVIILIVHPSWNDCATGHILIMLLNWHEQKEEGQHLLYLFIKHNQGYTLNILRYLLDRFDIQKDEYYNTAFQNCNNNVASYIGYDINLPTKDGIRLGV	内部欠失
配列番号190	VAC_DPP20_238	AEY74932.1	MLPHTSDTTSTFRLKTVFDLVFENRNIIYKADVVNDIIHHRLKVPMIKSLFYKMSEFSPYDDYYVKKILAYCLLRDESFAELHSKFCLNEDYKSVFMKNISFDKIDSIIVT	内部欠失
配列番号191	VAC_DPP20_239	AEY74933.1	MHHPMESVKTTNTNAIICVREHTLPDYANTQCTPCGSGTFTSRNNHLPACLSCNGRRDRVTLLTIESVNALPDIIVFSKDHPDARHVFPKQNVE	内部欠失
配列番号192	VAC_DPP20_241（43% 5'）	AEY74934.1	MHVPASLQQSSSSCTEEENKHHMGIDVIIKVTKQDQTPTNDKICQSVTEITESESDPDPEVESEDDSTSVEDVDLPTTYYSIIGGGLRMNFGFTKCPQIKSISESADGNTVNARLSSVSPGQGKDSPAITHEEALAMIKDCEVSIDIRCSEEEKDSDIKTHPVLGSNISHKKVSYEDIIGSTIVDTKCVKNLEFSVRIGDMCKESSELEVKDGFKYVDGSASEGATDDTSLIDSTKLKACV	内部欠失
配列番号193	VAC_DPP10_225	AEY74919.1	MKLFTQNDRYFGLLDSCNHIFCITCINIWHKTRRETGASDNCPICRTRFRNITMSKFYKLVN	外部欠失
配列番号194	VAC_DPP10_226	AEY74920.1	MHYPKYYINITKINPHLANQFRAWKKRIAGRDYMTNLSKDTGIQQSKLYVTVKKIETYMVYIYTTI	外部欠失

配列番号195	VAC_DP P20_227	AEY74921.1	MDIYDDKGLQTIKLFNNEFDCI RNDIRELFKHVTDSDSIQLPM EDNSDIIENIRKILYRRLKNVE CVDIDNTITFMKYDPNDDNKR TCSNWVPLTNNYMEYCLVIYL ETPICGGKIKLYHPTGNIKSDK DIMFAKTLDFKSKKVLTGRKTI AVLDISVSYNRSITTIHYNDDV DIDIHTDKNGKELCYCYITIDD HYLVDVETIGVIVNRSGKCLLV NNHLGIGIVKDKRISDSFGDV CMDTIFDFSEARELFSLTNDD NRNIAWDTDKLDDDTDIWTPV TENDYKFLSRLVLYAKSQSDT VFDYYVLTGDTEPPTVFIFKVT RFYFNMPK	外部欠失
配列番号196	VAC_DP P20_228	AEY74922.1	MLINYLMLLFAAMIIRSFADSG NAIETTLPEITNATTDIPAIRLC GPEGDGYCLHGDCIHARDIDG MYCRCSHGYTGIRCQHVVLVD YQRSEKPNTTTSYIPSPGIML VLVGIIIITCCLLSVYRFTRRTN KLPLQDMVVP	外部欠失
配列番号197	VAC_DP P20_239	AEY74933.1	MHHPMESVKTTNTNAIICVRE HTLPDYANTQCTPCGSGTFTS RNNHLPACLSCNGRRDRVTL LTIESVNALPDIIVFSKDHPDA RHVFPKQNVE	内部欠失
配列番号198	VAC_DP P20_241（43% 5'）	AEY74934.1	MHVPASLQQSSSSCTEEENK HHMGIDVIIKVTKQDQTPTND KICQSVTEITESESDPDPEVE SEDDSTSVEDVDLPTTYYSIIG GGLRMNFGFTKCPQIKSISES ADGNTVNARLSSVSPGQGKD SPAITHEEALAMIKDCEVSIDI RCSEEEKDSDIKTHPVLGSNI SHKKVSYEDIIGSTIVDTKCVK NLEFSVRIGDMCKESSELEVK DGFKYVDGSASEGATDDTSLI DSTKLKACV	内部欠失

【表４０】

表40．CopMD3pベクターにおいて欠失されたものと同等のListerワクシニア遺伝子によってコードされるタンパク質の例

配列番号	遺伝子	タンパク質受託ID	アミノ酸配列	位置
配列番号200	B15R／List191	ABD52695．1	MTANFSTHVFSPQHCGCDRLTSIDDVKQCLTEYIYWSSYAYRNRQCAGQLYSTLLSFRDDAELVFIDIRELVKNMPWDDVKDCTEIIRCYIPDEQKTIREISAIIGLCAYAATYWGGEDHPTSNSLNALFVMLEMLNYVDYNIIFRRMN	内部欠失
配列番号201	List192	ABD52696．1	MSILPVIFLPIFFYSSFVQTFNAPECIDKGQYFASFMELENEPVILPCPQINTLSSGYNILDILWEKRGADNDRIIPIDNGSNMLILNPTQSDSGIYICITTNETYCDMMSLNLTIVSVSESNIDLISYPQIVNERSTGEMVCPNINAFIASNVNADIIWSGHRRLRNKRLKQRTPGIITIEDVRKNDAGYYTCVLEYIYRGKTYNVTRIVKLEVRDKIIPSTMQLPDGIVTSIGSNLTIACRVSLRPPTTDADVFWISNGMYYEEDDGDGNGRISVANKIYMTDKRRVITSRLNINPVKEEDATTFTCMAFTIPSISKTVTVSIT	内部欠失
配列番号202	B17L／List193	ABD52698．1	MSRKFMQVYEYDREQYLDEFIEDRYNDSFITSPEYYSAEKYMCRYTTLNHNCINVRRCALDSKLLHDIITNCKIYNNIELVRATKFVYYLDLIKCNWVSKVGDSVLYPVIFITHTSTRNLDKVSVKTYKGVKVKKLNRCADHAIVINPFVKFKLTLPNKTSHAKVLVTFCKLRTDITQIEAPLSGNVLVYTFPDINKRIPGYIHVNIEGCIDGMIYINSSKFACVLKLHRSMYRIPPFPIDICSCCSQYTNDDIEIPIHDLIKDVAIFKNKETVYYLKLNNKTIARFTYFNNIDTAITQEHEYVKIALGIVCKLMINNMHSIVGVNHSNTFVNCLLEDNV	内部欠失

配列番号203	crmE／List195	ABD52700.1	MTKVIIILGFLIINTNSLSMKCEQGVSYYNSQELKCCKLCKPGTYSDHRCDKYSDTICGHCPSDTFTSIYNRSPWCHSCRGPCGTNRVEVTPCTPTTNRICHCDSNSYCLLKASDGNCVTCAPKTKCGRGYGKKGEDEMGNTICKKCRKGTYSDIVSDSDQCKPMTR	存在しない
配列番号204	L6／List196	ABD52701.1	MAMPSLSACSSIEDDFNYGSSVASASVHIRMAFLRKVYGILCLQFLLTTATTAVFLYFDCMRTFIQGSPVLILASMFGSIGLIFALTLHRHKHPLNLYLLCGFTLSESLTLASVVTFYDVHVVMQAFMLTTAAFLALTTYTLQSKRDFSKLGAGLFAALWILILSGLLGIFVQNETVKLVLSAFGALVFCGFIIYDTHSLIHKLSPEEYVLASINLYLDIINLFLHLLQLLEVSNKK	存在しない
配列番号205	List197	ABD52704.1	MASPCAKFRPCHCHATKDSLNTVADVRHCLTEYILWVSHRWTHRESAGSLYRLLISFRTDATELFGGELKDSLPWDNCVEIIKCFIRNDSMKTAEELRAIIGLCTQSAIVSGRVFNDKYIDILLMLRKILNENDYLTLLDHIRTAKY	内部欠失
配列番号206	List199C	ABD52706.1	MEQTLTRLHTYLQQYTKHSPRVVYALLSRGYVIILIVHPSWNDCATGHILIMLLNWHEQKEEGQHLLYLFIKHNQGYTLNILRYLLDRFDIQKDEYYNTAFQNCNNNVASYIGYDINLPTKDGIRLGV	内部欠失
配列番号207	List199D	ABL63830.1	MLPHTSDTTSTFRLKTVFDLVFENRNIIYKADVVNDIIHHRLKVSLPMIKSLFYKMSLPTTITT	内部欠失

配列番号208	C23L／List201（47% 5'）	ABL63827．1	MKQYIVLACMCLAAAAMPASLQQSSSSSSSCTEEENKHHMGIDVIIKVTKQDQTPTNDKICQSVTEITESESDPDPEVESEDDSTSVEDVDPPTTYYSIIGGGLRMNFGFTKCPQIKSISESADGNTVNARLSSVSPGQGKDSPAITHEEALAMIKDCEVSIDIRCSEEEKDSDIKTHPVLGSNISHKKVSYEDIIGSTIVDTKCVKNLEFSVRIGDMCKESSELEVKDGFKYVDGSASEGATDDTSLIDSTKLKACV	内部欠失
	List198A			
	List198B			
	List199A			
	List199B			
	List200			
	List194			

【１７２８】

表４１．遺伝子整列

選択されたオルソポックスウイルス遺伝子の例示的なアライメントを以下に示す。５個のワクシニアウイルス株、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ（「ｃｏｐ」）、Ｗｅｓｔｅｒｎ Ｒｅｓｅｒｖｅｒ（「ＷＲ」）、Ｔｉａｎ Ｔａｎ（「Ｔｉａｎ」）、Ｗｙｅｔｈ、及びＬｉｓｔｅｒの様々な遺伝子は、以下のようにアライメントする：

【表４１】

C2L

CLUSTAL O(1.2.4)多重配列アライメント

```
cop     MESVIFSINGEIIQVNKEIITASPYNFFKRIQDHHLKDEAIILNGINYHAFESLLDYIRW 60
WR      MESVIFSINGEIIQVNKEIITASPYNFFKRIQDHHLKDEAIILNGINYHAFESLLDYIRW 60
Tian    MESVIFSINGEIIQVNKEIITASPYNFFKRIQDHHLKDEAIILNGINYHAFESLLDYIRW 60
Wyeth   MESVTFSINGEIIQVNKEIITASPYNFFKRIQEHHINDEVIILNGINYHAFESLLDYMRW 60
Lister  MESVIFSINGEIIQVNKEIITASPYNFFKRIQDHHLKDEAIILNGINYHAFESLLDYMRW 60
        **** ****************************:**::**.*****************:**

cop     KKINITINNVEMILVAAIIIDVPPVVDLCVKTMIHNINSTNCIRMFNFSKRYGIKKLYNA 120
WR      KKINITINNVEMILVAAIIIDVPPVVDLCVKTMIHNINSTNCIRMFNFSKRYGIKKLYNA 120
Tian    KKINITINNVEMILVAAIIIDVPPVVDLCVKTMIHNINSTNCIRMFNFSKQYGIKKLYNA 120
Wyeth   KKINITINNVEMILVAAVIIDVTPVVDLCVKTMIHNINSTNCIRMFNFSKRYGIKKLYNA 120
Lister  KKINITINNVEMILVAAIIIDVPPVVDLCVKTMIHNINFTNCIRMFNFSKRYGIKKLYNA 120
        *****************:**** *************** ***********:*********

cop     SMSEIINNITAVTSDPEFGKLSKDELTTILSHENVNVNHEDVTAMILLKWIHKNPNDVDI 180
WR      SMSEIINNITAVTSDPEFGKLSKDELTTILSHENVNVNHEDVTAMILLKWIHKNPNDVDI 180
Tian    SMSEIINNITAVTSDPEFGKLSKDELTTILSHEDVNVNHEDVTAMILLKWIHKNPNDVDI 180
Wyeth   SMSEIINNITAVTSDPEFGKLSKDELTTILSHEDVNVNHEDVTAMILLKWIHKNPNDVDI 180
Lister  SMSEIINNITAVTSDPEFGKLSKDELTTILSHEDVNVNHEDVTAMILLKWIHKNPNDVDI 180
        **********************************:**************************

cop     INILHPKFMTNTMRNAISLLGLTISKSTKPVTRNGIKHNIVVIKNSDYISTITHYSPRTE 240
WR      INILHPKFMTNTMRNAISLLGLTISKSTKPVTRNGIKHNIVVIKNSDYISTITHYSPRTE 240
Tian    INILHPKFMTNTMRNAISLLGLTISKSTKPVTRNGIKHNIVVIKNSDYISTITHYSPRTE 240
Wyeth   INILHPKFMTNTMRNAISLLGLTISKSTKPVTRNGIKHNIVVIKNSDYISTITHYSPRTE 240
Lister  INILHPKFMTNTMRNAISLLGLTISKSTKPVTRNGIKHNIVVIKNSDYISTITHYSPRTE 240
        ************************************************************

cop     YWTIVGNTDRQFYNANVLHNCLYIIGGMINNRHVYSVSRVDLETKKWKTVTNMSSLKSEV 300
WR      YWTIVGNTDRQFYNANVLHNCLYIIGGMINNRHVYSVSRVDLETKKWKTVTNMSSLKSEV 300
Tian    YWTIVGNTDRQFYNANVLHNCLYIIGGMINNRHVYSVSRVDLETKKWKTVTNMSSLKSEV 300
Wyeth   YWTIVGNTDRQFYNANVLHNCLYIIGGMINNRHVYSVSRVDLETKKWKTVTNMSSLKSEV 300
Lister  YWTIVGNTDRQFYNANVLHNCLYIIGGMINNRHVYSVSRVDLKTKKWKTVTNMSSLKSEV 300
        ****************************************:*****************
```

```
cop     STCVNDGKLYVIGGLEFSISTGVAEYLKHGTSKWIRLPNLITPRYSGASVFVNDDIYVMG 360
WR      STCVNDGKLYVIGGLEFSISTGVAEYLKHGTSKWIRLPNLITPRYSGASVFVNDDIYVMG 360
Tian    STCVNNGKLYVIGGLEFSISTGVAEYLKHGTSKWIRLPNLITPRYSGASVFVNDDIYVMG 360
Wyeth   STCVNNGKLYVIGGLEFSISTGVAEYLKHGTSKWIRLPNLITPRYSGASVFVNDDIYVMG 360
Lister  STCVNDGKLYVIGGLEFSISTGVAEYLKHGTSKWIRLPNLITPRYSGASVFVNDDIYVMG 360
        *****:************************************************

cop     GVYTTYEKYVVLNDVECFTKNRWIKKSPMPRHHSIVYAVEYDGDIYVITGITHETRNYLY 420
WR      GVYTTYEKYVVLNDVECFTKNRWIKKSPMPRHHSIVYAVEYDGDIYVITGITHETRNYLY 420
Tian    GVYTTYEKYVVLNDVECFTKNRWIKKSPMPRHHSIVYAVEYDGDIYVITGITHETRNYLY 420
Wyeth   GVYTTYEKYVVLNDVECFTKNRWIKKSPMPRHHSIVYAVEYDGDIYAITGITHETRNYLY 420
Lister  GVYTTYEKYVVLNDVECFTKNRWIKKSPMPRHHSIVYAVEYDGDIYVITGITHETRNYLY 420
        ********************************************.*************

cop     KYIVKEDKWIELYMYFNHVGKMFVCSCGDYILIIADAKYEYYPKSNTWNLFDMSTRNIEY 480
WR      KYIVKEDKWIELYMYFNHVGKMFVCSCGDYILIIADAKYEYYPKSNTWNLFDMSTRNIEY 480
Tian    KYIVKEDKWIELYMYFNHVGKMFVCSCGDYILIIADAKYEYYPKSNTWNLFDMSTRNIEY 480
Wyeth   KYIVKEDKWIELYMYFNHVGKMFVCSCGDYILIIADAKYEYYPKSNTWNLFDMSTRNIEY 480
Lister  KYIVKEDKWIELYMYFNHVGKMFVCSCGDYILIIADAKYEYYPKSNTWNLFDMSTRNIEY 480
        ************************************************************

cop     YDMFTKDETPKCNVTHKSLPSFLSNCEKQFLQ 512 (配列番号219)
WR      YDMFTKDETPKCNVTHKSLPSFLSNCEKQFLQ 512 (配列番号41)
Tian    YDMFTKDETPKCNVTHKSLPSFLSNCEKQFLQ 512 (配列番号58)
Wyeth   YDMFTKDET------HKSLPSFLSNCEKQFLQ 506 (配列番号74)
Lister  YDMFTKDETPKCNVTHKSLPSFLSNCEKQFLQ 512 (配列番号92)
        *********      *****************
```

C1L

CLUSTAL O(1.2.4)多重配列アライメント

```
Cop     MVKNNKI-----SNSCRMIMSTNPNNILMRHLKNLTDDEFKCIIHRSSDFLYLSDSDYTS 55
WR      MVKNNKIQKNKISNSCRMIMSTDPNNILMRHLKNLTDDEFKCIIHRSSDFLYLSDSDYTS 60
Tian    MVKNNKI-----SNSCRMIMSTDPNNILMRHLKNLTDDEFKCIIHRSSDFLYLSDSDYTS 55
Wyeth   MVKNNKI-----SNSCRMIMSTNPNNILMRHLKNLTDDEFKCIIHRSSDFLYLSDRDYTS 55
Lister  MVKNNKI-----SNSCRMIMSTNPNNILMRHLKNLTDDEFKCIIHRSSDFLYLSDSDYTS 55
        *******     **********:********************************* ****

Cop     ITKETLVSEIVEEYPDDCNKILAIIFLVLDKDIDVDIETKLKPKPAVRFAILDKMTEDIK 115
WR      ITKETLVSEIVEEYPDDCNKILAIIFLVLDKDIDVDIKTKLKPKPAVRFAILDKMTEDIK 120
Tian    ITKETLVSEIVEEYPDDCNKILAIIFLVLDKDIDVDIKTKLKPKPAVRFAILDKMTEDIK 115
Wyeth   ITKETLVSEIVEEYPDDCNKILAIIFLVLDKDIDVDIKTKLKPKPAVRFAILDKMTEDIK 115
Lister  ITKETLVSEIVEEYPDDCNKILAIIFLVLDKDIDVDIETKLKPKPAVRFAILDKMTADIK 115
        ************************************:****************** ***

Cop     LTDLVRHYFRYIEQDIPLGPLFKKIDSYRTRAINKYSKELGLATEYFNKYGHLMFYTLPI 175
WR      LTDLVRHYFRYIEQDIPLGPLFKKIDSYRTRAINKYSKELGLATEYFNKYGHLMFYTLPI 180
Tian    LTDLVRHYFRYIEQDIPLGPLFKKIDSYRTRAINKYSKELGLATEYFNKYGHLMFYTLPI 175
Wyeth   LTDLVRHYFRYIEQDIPLGPLFKKIDSYRTRAINKYSKELGLATEYFNKYGHLMFYTLPI 175
Lister  LTDLVRHYFRYIEQDIPLGPLFKKIDSYRTRAINKYSKELGLATEYFNKYGHLMFYTLPI 175
        ************************************************************

Cop     PYNRFFCRNSIGFLAVLSPTIGHVKAFYKFIEYVSIDDRRKFKKELMSK 224 (配列番号24)
```

```
WR      PYNRFFCRNSIGFLAVLSPTIGHVKAFYKFIEYVSIDDRRKFKKELMSK 229(配列番号42)

Tian    PYNRFFCRNSIGFLAVLSPTIGHVKAFYKFIEYVSIDDRRKFKKELMSK 224(配列番号59)

Wyeth   PYNRFFCRNSIGFLAVLSPTIGHVKAFYKFIEYVSIDDRRKFKKELMSK 224(配列番号75)

Lister  PYNRFFCRNSIGFLAVLSPTIGHVKAFYKFIEYVSIDDRRKFKKELMSK 224(配列番号93)

        **************************************************
```

N1L

CLUSTAL O(1.2.4)多重配列アライメント

```
Cop     MRTLLIRYILWRNDNDQTYYNDDFKKLMLLDELVDDGDVCTLIKNMRMTLSDGPLLDRLN 60
WR      MRTLLIRYILWRNDNDQTYYNDNFKKLMLLDELVDDGDVCTLIKNMRMTLSDGPLLDRLN 60
Tian    MRTLLIRYILWRNDNDQTYYNDDFKKLMLLDELVDDGDVCTLIKNMRMTLSDGPLLDRLN 60
Wyeth   MRTLLIRYILWRNDNDQTYYNDDFKKLMLLDELVDDGDVCTLIKNMRMTLSDGPLLDRLN 60
Lister  MRTLLIRYILWRNDNDQTYYNDDFKKLMLLDELVDDGDVCTLIKNMRMTLSDGPLLDRLN 60
        ***********************:************************************

Cop     QPVNNIEDAKRMIAISAKVARDIGERSEIRWEESFTILFRMIETYFDDLMIDLYGEK 117
WR      QPVNNIEDAKRMIAISAKVARDIGERSEIRWEESFTILFRMIETYFDDLMIDLYGEK 117
Tian    QPVNNIEDAKRMIAISAKVARDIGERSEIRWEESFTILFRMIETYFDDLMIDLYGEK 117
Wyeth   QPVNNIEDAKRMIAISAKVARDIGERSEIRWEESFTILFRMIETYFDDLMIDLYGEK 117
Lister  QPVNNIEDAKRMIAISAKVARDIGERSEIRWEESFTILFRMIETYFDDLMIDLYGEK 117
        ************************************************************
```

Cop(配列番号25)
WR(配列番号43)
Tian(配列番号60)
Wyeth(配列番号76)
Lister(配列番号94)

N2L

CLUSTAL O(1.2.4)多重配列アライメント

```
Cop     MTSSAMDNNEPKVLEMVYDATILPEGSSMDPNIMDCINRHINMCIQRTYSSSIIAILNRF 60
WR      MTSSAMDNNEPKVLEMVYDATILPEGSSMDPNIMDCINRHINMCIQRTYSSSIIAILDRF 60
Tian    MTSSAMDNNEPKVLEMVYDATILPEGSSMDPYIMDCINRHINMCIQRTYSSSIIAILDRF 60
Wyeth   MTSSAMDNNEPKVLEMVYDATILPEGSSMDPNIIDCINRHINMCIQRTYSSSIIAILDRF 60
Lister  MTSSAMDNNEPKVLEMVYDATILPEGSSMDPNIMDCINRHINMCIQRTYSSSIIAILDRF 60
        ****************************** *:**********************:**

Cop     LTMNKDELNNTQCHIIKEFMTYEQMAIDHYGEYVNAILYQIRKRPNQHHTIDLFKKIKRT 120
WR      LMMNKDELNNTQCHIIKEFMTYEQMAIDHYGGYVNAILYQIRKRPNQHHTIDLFKRIKRT 120
Tian    LMMNKDELNNTQCHIIKNL---------------------------------------- 79
Wyeth   LTMNKDELNNTQCHIIKEFMTYEQMAIDHYGGYVNAILYQIRKRPNQHHTIDLFKKIKRT 120
Lister  LTMNKDELNNTQCHIIKEFMTYEQMAIDHYGEYVNAILYQIRKRPNQHHTIDLFKKIKRT 120
        * ***************::

Cop     PYDTFKVDPVEFVKKVIGFVSILNKYKPVYSYVLYENVLYDEFKCFINYVETKYF 175
```

```
WR      RYDTFKVDPVEFVKKVIGFVSILNKYKPVYSYVLYENVLYDEFKCFINYVETKYF 175
Tian    ---------------------------------------------------------
Wyeth   RYDTFKVDPVEFVKKVIGFVSILNKYKPVYSYVLYENVLYDEFKCFIDYVETKYF 175
Lister  RYDTFKVDPVEFVKKVIGFVSILNKYKPVYSYVLYENVLYDEFKCFIDYVETKYF 175
```

Cop(配列番号26)
WR (配列番号44)
Tian (配列番号61)
Wyeth (配列番号77)
Lister(配列番号95)

M1L

CLUSTAL O(1.2.4)多重配列アライメント

```
Cop     MIFVIESKLLQIYRNRNRNINFYTTMDNIMSAEYYLSLYAKYNSKNLDVFRNMLQAIEPS 60
WR      MIFVIESKLLQIYRNRNRNINFYTTMDNIMSAEYYLSLYAKYNSKNLDVFRNMLQAIEPS 60
Tian    MIFVIESKLLQIYRNRNRNINFYTTMDNIMSAEYYLSLYAKYNSKNLDVFRNMLQAIEPS 60
Wyeth   MIFVIESKLLQIYRNRNRNINFYTTMDNIMSAEYYLSLYAKYNSKNLDVFRNMLQAIEPS 60
Lister  MIFVIESKLLQIYRN--RNINFYTTMDNIMSAEYYLSLYAKYNSKNLDVFRNMLQAIEPS 58
        ***************  ******************************************

Cop     GNNYHILHAYCGIKGLDERFVEELLHRGYSPNETDDDGNYPLHIASKINNNRIVAMLLTH 120
WR      GNNYHILHAYCGIKGLDERFVEELLHRGYSPNETDDDGNYPLHIASKINNNRIVAMLLTH 120
Tian    GNNYHILHAYCGIKGLDERFVEELLHRGYSPNETDDDGNYPLHIASKINNNRIVAMLLTH 120
Wyeth   GNNYHILHAYCGIKGLDERFVEELLHRGYSPNETDDDGNYPLHIASKINNNRIVAMLLTH 120
Lister  GNNYHILHAYCGIKGLDERFVEELLHRGYSPNETDDDGNYPLHIASKINNNRIVAMLLTH 118
        ************************************************************

Cop     GADPNACDKHNKTPLYYLSGTDDEVIERINLLVQYGAKINNSVDEEGCGPLLACTDPSER 180
WR      GADPNACDKHNKTPLYYLSGTDDEVIERINLLVQYGAKINNSVDEEGCGPLLACTDPSER 180
Tian    GADPNACDKHNKTPLYYLSGTDDEVIERINLLVQYGAKINNSVDEEGCGPLLACTDPSER 180
Wyeth   GADPNACDKHNKTPLYYLSGTDDEVIERINLLVQYGAKINN------------------- 161
Lister  GADPNACDKQHKTPLYYLSGTDDEVIERINLLVQYGAKINNSVDEEGCGPLLACTDPSER 178
        *********::*****************************

Cop     VFKKIMSIGFEARIVDKFGKNHIHRHLMSDNPKASTISWMMKLGISPSKPDHDGNTPLHI 240
WR      VFKKIMSIGFEARIVDKFGKNHIHRHLMSDNPKASTISWMMKLGISPSKPDHDGNTPLHI 240
Tian    VFKKIMSIGFEARIVDKFGKNHIHRHLMSDNPKASTISWMMKLGISPSKPDHDGNTPLHI 240
Wyeth   ------------------------------------------------------------
Lister  VFKKIMSIGFEARIVDKFGKNHIHRHLMSDNPKASTISWMMKLGISPSKPDHDGNTPLHI 238

Cop     VCSKTVKNVDIIDLLLPSTDVNKQNKFGDSPLTLLIKTLSPAHLINKLLSTSNVITDQTV 300
WR      VCSKTVKNVDIIDLLLPSTDVNKQNKFGDSPLTLLIKTLSPAHLINKLLSTSNVITDQTV 300
Tian    VCSKTVKNVDIIDLLLPSTDVNKQNKFGDSPLTLLIKTLSPAHLINKLLSTSNVITDQTV 300
Wyeth   ------------------------------------------------------------
Lister  VCSKTVKNVDIIDLLLPSTDVNKQNKFGDSPLTLLIKTLSPAHLINKLLSTSNVITDQTV 298

Cop     NICIFYDRDDVLEIINDKGKQYDSTDFKMAVEVGSIRCVKYLLDNDIICEDAMYYAVLSE 360
WR      NICIFYDRDDVLEIINDKGKQYDSTDFKMAVEVGSIRCVKYLLDNDIICEDAMYYAVLSE 360
Tian    NICIFYDRDDVLEIINDKGKQYDSTDFKMAVEVGSIRCVKYLLDNDIICEDAMYYAVLSE 360
Wyeth   ------------------------------------------------------------
```

```
Lister NICIFYDRDDVLEIINDKGKQYDSTDFKMAVEVGSIRCVKYLLDNDIICEDAMYYAVLSE 358


Cop    YETMVDYLLFNHFSVDSVVNGHTCMSECVRLNNPVILSKLMLHNPTSETMYLTMKAIEKD 420
WR     YETMVDYLLFNHFSVDFVVNGHTCMSECVRLNNPVILSKLMLHNPTSETMYLTMKAIEKD 420
Tian   YETMVDYLLFNHFSVDFVVNGHTCMSECVRLNNPVILSKLMLHNLTSETMYLTMKAIEKD 420
Wyeth  ------------------------------------------------------------
Lister YETMVDYLLFNHFSVDSVVNGHTCMSECVRLNNPVILSKLMLHNPTSETMYLTMKAIEKD 418


Cop    KLDKSIIIPFIAYFVLMHPDFCKNRRYFTSYKRFVTDYVHEGVSYEVFDDYF 472
WR     RLDKSIIIPFIAYFVLMHPDFCKNRRYFTSYKRFVTDYVHEGVSYEVFDDYF 472
Tian   RLDKSIIIPFIAYFVLMHPDFCKNRRYFTSYKRFVTDYVHEGVSYEVFDDYF 472
Wyeth  ------------------------------------------------
Lister RLDKSIIIPFIAYFVLMHPDFCKNRRYFTSYKRFVTDYVHEGVSYEVFDDYF 470
```

Cop(配列番号27)
WR(配列番号45)
Tian(配列番号62)
Wyeth(配列番号80)
Lister(配列番号96)

M2L

CLUSTAL O(1.2.4)多重配列アライメント

```
Cop    MVYKLVLLFCIASLGYSVEYKNTICPPRQDYRYWYFAAELTIGVNYDINSTIIGECHMSE 60
WR     MVYKLVLLFCIASLGYSVEYKNTICPPRQDYRYWYFAAELTIGVNYDINSTIIGECHMSE 60
Tian   ------------------------MSSSTRLPVLVLAAELTIGVNYDINSTIIGECHMSE 36
Wyeth  MVYKLVLLFCIASLGYSVEYKNTICPPRQDYRYWYFAAELTIGVNYDINSTIIGECHMSE 60
Lister MVYKLVLLFCIASLGYSVEYKNTICPPRQDYRYWYFAAELTIGVNYDINSTIIGECHMSE 60
                                   :************************

Cop    SYIDRNANIVLTGYGLEINMTIMDTDQRFVAAAEGVGKDNKLSVLLFTTQRLDKVHHNIS 120
WR     SYIDRNANIVLTGYGLEINMTIMDTDQRFVAAAEGVGKDNKLSVLLFTTQRLDKVHHNIS 120
Tian   SYIDRNANIVLTGYGLEINMTIMDTDQRFVAAAEGVGKDNKLSVLLFTTQRLDKVHHNIS 96
Wyeth  SYIDRNANIVLTGYGLEINMTIMDTDQRFVAAAEGVGKDNKLSVLLFTTQRLDKVHHNIS 120
Lister SYIDRNANIVLTGYGLEINMTIMDTDQRFVAAAEGVGKDNKLSVLLFTTQRLDKVHHNIS 120
       ************************************************************

Cop    VTITCMEMNCGTTKYDSDLPESIHKSSSCDITINGSCVTCVNLETDPTKINPHYLHPKDK 180
WR     VTITCMEMNCGTTKYDSDLPESIHKSSSCDITINGSCVTCVNLETDPTKINPHYLHPKDK 180
Tian   VTITCMEMNCGTTKYDSDLPESIHKSSSCDITINGSCVTCVNLETDPTKINPHYLHPKDK 156
Wyeth  VTITCMEMNCGTTKYDSDLPESIHKSSSCDITINGSCVTCVNLETDPTKINPHYLHPKDK 180
Lister VTITCMEMNCGTTKYDSDLPESIHKSSSCDITINGSCVTCVNLETDPTKINPHYLHPKDK 180
       ************************************************************

Cop    YLYHNSEYGMRGSYGVTFIDELNQCLLDIKELSYDICYRE 220(配列番号28)
WR     YLYHNSEYSMRGSYGVTFIDELNQCLLDIKELSYDICYRE 220(配列番号46)
Tian   YLYHNSEYGMRGSYGVTFIDELNQCLLDIKELSYDICYRE 196(配列番号63)
Wyeth  YLYHNSEYGMRGSYGVTFIDELNQCLLDIKELSYDICYRE 220(配列番号81)
Lister YLYHNSEYGMRGSYGVTFIDELNQCLLDIKELSYDICYRE 220(配列番号97)
       ********.*******************************
```

K1L

CLUSTAL O(1.2.4)多重配列アライメント

```
Cop     MDLSRINTWKSKQLKSFLSSKDTFKADVHGHSALYYAIADNNVRLVCTLLNAGALKNLLE 60
WR      MDLSRINTWKSKQLKSFLSSKDAFKADVHGHSALYYAIADNNVRLVCTLLNAGALKNLLE 60
Tian    MDLSRINTWKSKQLKSFLSSKDTFKADVHGHSALYYAIADNNVRLVCTLLNSGALKNLLE 60
Wyeth   MDLSRINTWKSKQLKSFLSSKDTFKADVHGHSALYYAIADNNVRLVCTLLNAGALKNLLE 60
Lister  MDLSRINTWKSKQLKSFLSSKDAFKADINGHSALYYAIADNNVRLVCTLLNAGALKNLLE 60
        ************************:****::************************:********

Cop     NEFPLHQAATLEDTKIVKILLFSGMDDSQFDDKGNTALYYAVDSGNMQTVKLFVKKNWRL 120
WR      NEFPLHQAATLEDTKIVKILLFSGLDDSQFDDKGNTALYYAVDSGNMQTVKLFVKKNWRL 120
Tian    NEFPLHQAATLEDTKIVKILLFSGLDDSQFDDKGNTALYYAVDSGNMQTVKLFVKKNWRL 120
Wyeth   NEFPLHQAATLEDTKIVKILLFSGLDDSQFDDKGNTALYYAVDSGNMQTVKLFVKKNWRL 120
Lister  NEFPLHQAATLEDTKIVKILLFSGLDDSQFDDKGNTALYYAVDSGNMQTVKLFVKKNWRL 120
        ************************:************************************

Cop     MFYGKTGWKTSFYHAVMLNDVSIVSYFLSEIPSTFDLAILLSCIHTTIKNGHVDMMILLL 180
WR      MFYGKTGWKTSFYHAVMLNDVSIVSYFLSEIPSTFDLAILLSCIHITIKNGHVDMMILLL 180
Tian    MFYGKTGWKTSFYHAVMLNDVSIVSYFLSEIPSTFDLAILLSCIHITIKNGHVDMMILLL 180
Wyeth   MFYGKTGWKTSFYHAVMLNDVSIVSYFLSEIPSTFDLAILLSCIHITIKNGHVDMMILLL 180
Lister  MFYGKTGWKTSFYHAVMLNDVSIVSYFLSEIPSTFDLAILLSCIHITIKNGHVDMMILLL 180
        ********************************************** **************

Cop     DYMTSTNTNNSLLFIPDIKLAIDNKDIEMLQALFKYDINIYSVNLENVLLDDAEITKMII 240
WR      DYMTSTNTNNSLLFIPDIKLAIDNKDIEMLQALFKYDINIYSANLENVLLDDAEIAKMII 240
Tian    DYMTVDKHQ-------------------------------------------------- 189
Wyeth   DYMTSTNTNNSLLFIPDIKLAIDNKDIEMLQALFKYDINIYSANLENVLLDDAEIAKMII 240
Lister  DYMTSTNTNNSLLFIPDIKLAIDNKDIEMLQALFKYDINIYSANLENVLLDDAEIAKMII 240
        ****  : :

Cop     EKHVEYKSDSYTKDLDIVKNNKLDEIISKNKELRLMYVNCVKKN 284(配列番号29)
WR      EKHVEYKSDSYTKDLDIVKNNKLDEIISKNKELRLMYVNCVKKN 284(配列番号47)
Tian    ------------------------------------------- (配列番号65)
Wyeth   EKHVEYKSDSYTKDLDIVKNNKLDEIISKNKELRLMYVNCVKKN 284(配列番号82)
Lister  EKHVEYKSDSYTKDLDIVKNNKLDEIISKNKELKLMYVNCVKKN 284(配列番号98)
```

K2L

CLUSTAL O(1.2.4)多重配列アライメント

```
Cop     MIALLILSLTCSVSTYRLQGFTNAGIVAYKNIQDDNIVFSPFGYSFSMFMSLLPASGNTR 60
WR      MIALLILSLTCSVSTYRLQGFTNAGIVAYKNIQDDNIVFSPFGYSFSMFMSLLPASGNTR 60
Tian    MIALLILSLACSASAYRLQGFTNAGIVAYKNIQDDNIVFSPFGYSFSMFMSLLPASGNTR 60
Wyeth   MIALLILSLTCSVSTYRLQGFTNAGIVAYKNIQDDNIVFSPFGYSFSMFMSLLPASGNTR 60
Lister  ------------------------------------------------------------

Cop     IELLKTMDLRKRDLGPAFTELISGLAKLKTSKYTYTDLTYQSFVDNTVCIKPLYYQQYHR 120
WR      IELLKTMDLRKRDLGPAFTELISGLAKLKTSKYTYTDLTYQSFVDNTVCIKPSYYQQYHR 120
Tian    IELLKTMDLRKRDLGPAFTELISGLAKLKTSKYTYTDLTYQSFVDNTVCIKPSYYQQYHR 120
```

```
Wyeth  IELLKTMDLRKRDLGPAFTELISGLAKLKTSKYTYTDLTYQSFVDNTVCIKPSYYQQYHR 120
Lister IELLKTMDLRKRDLGPAFTELISGLAKLKTSKYTYTDLTYQSFVDNTVCIKPSYYQQYHR 60
       ************************************************** *******

Cop    FGLYRLNFRRDAVNKINSIVERRSGMSNVVDSNMLDNNTLWAIINTIYFKGTWQYPFDIT 180
WR     FGLYRLNFRRDAVNKINSIVERRSGMSNVVDSNMLDNNTLWAIINTIYFKGIWQYPFDIT 180
Tian   FGLYRLNFRRDAVNKINSIVERRSGMSNVVDSNMLDNNTLWAIINTIYFKGTWQYPFDIT 180
Wyeth  -----LNFRRDAVNKINSIVERRSGMSNVVDSNMLDNNTLWAIINTIYFKGIWQYPFDIT 175
Lister FGLYRLNFRRDAVNKINSIVERRSGMSNVVDSNMLDNNTLWAIINTIYFKGIWQYPFDIT 120
            ********************************************** ********

Cop    KTRNASFTNKYGTKTVPMMNVVTKLQGNTITIDDEEYDMVRLPYKDANISMYLAIGDNMT 240
WR     KTRNASFTNKYGTKTVPMMNVVTKLQGNTITIDDEEYDMVRLPYKDANISMYLAIGDNMT 240
Tian   KTRNASFTNKYGTKTVPMMNVVTKLQGNTITIDDEEYDMVRLPYKDANISMYLAIGDNMT 240
Wyeth  KTRNASFTNKYGTKTVPMMNVVTKLQGNTITIDDKEYDMVRLPYKDANISMYLAIGDNMT 235
Lister KTRNASFTNKYGTKTVPMMNVVTKLQGNTITIDDEEYDMVRLPYKDANISMYLAIGDNMT 180
       **********************************:************************

Cop    HFTDSITAAKLDYWSFQLGNKVYNLKLPKFSIENKRDIKSIAEMMAPSMFNPDNASFKHM 300
WR     HFTDSITAAKLDYWSFQLGNKVYNLKLPKFSIENKRDIKSIAEMMAPSMFNPDNASFKHM 300
Tian   HFTDSITAA-KDYWSFQLGNKVYNLKLPKFSIENKRDIKSIAEMMAPSMFNPDNASFKHM 299
Wyeth  HFTDSITAAKLDYWSFQLGNKVYNLKLPKFSIENKRDIKSIAEMMAPSMFNPDNASFKHM 295
Lister HFTDSITAAKLDYWSSQLGNKVYNLKLPKFSIENKRDIKSIAEMMAPSMFNPDNASFKHM 240
       *********  **** ********************************************

Cop    TRDPLYIYKMFQNAKIDVDEQGTVAEASTIMVATARSSPEKLEFNTPFVFIIRHDITGFI 360
WR     TRDPLYIYKMFQNAKIDVDEQGTVAEASTIMVATARSSPEKLEFNTPFVFIIRHDITGFI 360
Tian   TRDPLYIYKMFQNAKIDVDEQGTVAEASTIMVATARSSPEELEFNTPFVFIIRHDITGFI 359
Wyeth  TRDPLYIYKMFQNAKIDVDEQGTVAEASTIMVATARSSPEKLEFNTPFVFIIRHDITGFI 355
Lister TRDPLYIYKMFQNAKIDVDEQGTVAEASTIMVATARSSPEKLEFNTPFVFIIRHDITGFI 300
       ****************************************:*******************

Cop    LFMGKVESP 369 (配列番号 30)
WR     LFMGKVESP 369 (配列番号 48)
Tian   LFMGKVESP 368 (配列番号 66)
Wyeth  LFMGKVESP 364 (配列番号 83)
Lister LFMGKVESP 309 (配列番号 547)
       *********
```

K ORF A

CLUSTAL O(1.2.4)多重配列アライメント

```
Cop  MGHIITYCQVHTNISILIRKAHHIIFFVIDCDCISLQFSNYVHHGNRFRTVLISKTSIAC 60
Tian MGHIITYCQVHTNISILIRKAYHIIFFVIDCDCISLQFSNYVHHGNRFRTVLISKTSIAC 60
     **********************:***************************************

Cop  FSDIKRILPCTFKIYSINDCP 81 (配列番号 31)
Tian FSDIKRILPCTFKIYSINDCP 81 (配列番号 67)
     *********************
```

K3L

CLUSTAL O(1.2.4)多重配列アライメント

```
Cop     MLAFCYSLPNAGDVIKGRVYEKDYALYIYLFDYPHSEAILAESVKMHMDRYVEYRDKLVG 60
WR      MLAFCYSLPNAGDVIKGRVYEKDYALYIYLFDYPHFEAILAESVKMHMDRYVEYRDKLVG 60
Tian    MLAFCYSLPNAGDVIKGRVYEKDYALYIYLFDYPHSEAILAESVKMHMDRYVEYRDKLVG 60
Wyeth   MLAFCYSLPNAGDVIKGRVYENDYALYIYLFDYPHFEAILAESVKMHMDRYVEYRDKLVG 60
Lister MLAFCYSLPNAGDVIKGRVYENDYALYIYLFDYPHSEAILAESVKMHMDRYVEYRDKLVG 60
       ********************:************* ************************

Cop     KTVKVKVIRVDYTKGYIDVNYKRMCRHQ 88(配列番号33)
WR      KTVKVKVIRVDYTKGYIDVNYKRMCRHQ 88(配列番号49)
Tian    KTVKVKVIRVDYTKGYIDVNYKRMCRHQ 88(配列番号68)
Wyeth   KTVKVKVIRVDYTKGYIDVNYKRMCRHQ 88(配列番号84)
Lister KTVKVKVIRVDYTKGYIDVNYKRMCRHQ 88(配列番号100)
       ****************************
```

K4L

CLUSTAL O(1.2.4)多重配列アライメント

```
Cop     MNPDNTIAVITETIPIGMQFDKVYLSTFNMWREILSNTTKTLDISSFYWSLSDEVGTNFG 60
WR      MNPDNTIAVITETIPIGMQFDKVYLSTFNMWREILSNTTKTLDISSFYWSLSDEVGTNFG 60
Wyeth   MNPDNTIAVITETIPIGMQFDKVYLSTFNMWREILSNTTKTLDISSFYWSLSDEVGTNFG 60
Lister MNPDNTIAVITETIPIGMQFDKVYLSTFNMWREILSNTTKTLDISSFYWSLSDEVGTNFG 60
       ************************************************************

Cop     TIILNEIVQLPKRGVRVRVAVNKSNKPLKDVERLQMAGVEVRYIDITNILGGVLHTKFWI 120
WR      TIILNKIVQLPKRGVRVRVAVNKSNKPLKDVERLQMAGVEVRYIDITNILGGVLHTKFWI 120
Wyeth   TIILNEIVQLPKRGVRVRVAVNKSNKPLKDVERLQMAGVEVRYIDITNILGGVLHTKFWI 120
Lister TIILNEIVQLPKRGVRVRVAVNKSNKPLKDVERLQMAGVEVRYIDITNILGGVLHTKFWI 120
       *****:******************************************************

Cop     SDNTHIYLGSANMDWRSLTQVKELGIAIFNNRNLAADLTQIFEVYWYLGVNNLPYNWKNF 180
WR      SDNTHIYLGSANMDWRSLTQVKELGIAIFNNRNLAADLTQIFEVYWYLGVNNLPYNWKNF 180
Wyeth   SDNTHIYLGSANMDWRSLTQVKELGIAIFNNRNLAADLTQIFEVYWYLGVNNLPYNWKNF 180
Lister SDNTHIYLGSANMDWRSLTQVKELGIAIFNNRNLAADLTQIFEVYWYLGVNNLPYNWKNF 180
       ************************************************************

Cop     YPSYYNTDHPLSINVSGVPHSVFIASAPQQLCTMERTNDLTALLSCIRNASKFVYVSVMN 240
WR      YPSYYNTDHPLSINVSGVPHSVFIASAPQQLCTMERTNDLTALLSCIRNASKFVYVSVMN 240
Wyeth   YPSYYNTDHPLSINVSGVPHSVFIASAPQQLCTMERTNDLTALLSCIRNASKFVYVSVMN 240
Lister YPSYYNTDHPLSINVSGVPHSVFIASAPQQLCTMERTNDLTALLSCIRNASKFVYVSVMN 240
       ************************************************************

Cop     FIPIIYSKAGKILFWPYIEDELRRSAIDRQVSVKLLISCWQRSSFIMRNFLRSIAMLKSK 300
WR      FIPIIYSKAGNILFWPYIEDELRRAAIDRQVSVKLLISCWQRSSFIMRNFLRSIAMLKSK 300
Wyeth   FIPIIYSKAGKILFWPYIEDELRRSAIDRQVSVKLLISCWQRSSFIMRNFLRSIAMLKSK 300
Lister FIPIIYSKAGKILFWPYIEDELRRSAIDRQVSVKLLISCWQRSSFIMRNFLRSIAMLKSK 300
       **********:*************:***********************************

Cop     NIDIEVKLFIVPDADPPIPYSRVNHAKYMVTDKTAYIGTSNWTGNYFTDTCGASINITPD 360
WR      NINIEVKLFIVPDADPPIPYSRVNHAKYMVTDKTAYIGTSNWTGNYFTDTCGASINITPD 360
Wyeth   NINIEVKLFIVPDADPPIPYSRVNHAKYMVTDKTAYIGTSNWTGNYFTDTCGASINITPD 360
Lister NINIEVKLFIVPDADPPIPYSRVNHAKYMVTDKTAYIGTSNWTGNYFTDTCGASINITPD 360
       **:********************************************************
```

```
Cop     DGLGLRQQLEDIFMRDWNSKYSYELYDTSPTKRCKLLKNMKQCTNDIYCDEIQPEKEIPE 420
WR      DGLGLRQQLEDIFMRDWNSKYSYELYDTSPTKRCRLLKNMKQCTNDIYCDEIQPEKEIPE 420
Wyeth   DGLGLRQQLEDIFMRDWNSKYSYELYDTSPTKRCKLLKNMKQCTNDIYCDEIQPEKEIPE 420
Lister DGLGLRQQLEDIFMRDWNSKYSYELYDTSPTKRCKLLKNMKQCTNDIYCDEIQPEKEIPE 420
       **********************************:************************

Cop     YSLE 424(配列番号34)
WR      YSLE 424(配列番号50)
Wyeth   YSLE 424(配列番号85)
Lister YSLE 424(配列番号101)
       ****
```

K5L

CLUSTAL O(1.2.4)多重配列アライメント

```
Cop     ------------MGATISILASYDNPNLFTAMILMSPLVNADAVSRLNLLAAKLMGTIT 47
WR      MTLVQHVVTIKSTYWVIPWELASYDNPNLFTAMILMSPLVNADAVSKLNLLAAKLMGTIT 60
Tian    MTLVQHVVTIKSTYWVIPWELASYDNPNLFTAMILMSPLVNADAVSKLNLLAAKLMGTIT 60
Wyeth   ------------MGATISILASYDNPNLFTAMILMSPLVNADAVSKLNLLAAKLMGTIT 47
Lister ---------MGHSMGATISILASYDNPNLFTAMILMSPLVNADAVSRLNLLAAKLMGTIT 51
                     .    **************************:*************

Cop     PNAPVGKLCPESVSRDMDKVYKYQYDPLINHEKIKAGFASQVLKATNKVRKIISKINTPR 107
WR      LNAPVGKLCPESVSRDMDKVYKYQYDPLINHEKIKAGFASQVLKATNKVRKIISKINTPR 120
Tian    LNAPVGKLCPESVSRDMDKVYKYQYDPLINHEKIKAGFASQVLKATNKVRKIISKINTPR 120
Wyeth   PNAPVGKLCPESVSRDMDKVYKYQYDPLINHEKIKAGFASQVLKATNKVRKIISKINTPP 107
Lister PNAPVGKLCPESVSRDMDKVYKYQYDPLINHEKIKAGFASQVLKATNKVRKIISKINTPP 111
        ************************************************************

Cop     LSYSREQTMRL-----VMFQVHIISCNMQIVIE-------------------------- 135
WR      LSYSREQTIRL-----AMF----------------------------------------- 134
Tian    LSYSREQTIRL-----AMF----------------------------------------- 134
Wyeth   TLILQGTNNEISDVLGAYYFMQHANCNREIKIYEGAKHHLHKETDEVKKSVMKEIETWIF 167
Lister TLILQGTNNKISDVLGAYYFMQHANCNREIKIYEGAKHHLHKETDEVKKSVMKEIETWIF 171
           :  . .:     . :

Cop     ----(配列番号35)
WR      ----(配列番号52)
Tian    ----(配列番号69)
Wyeth   NRVK 171(配列番号86)
Lister NRVK 175(配列番号102)
```

K6L

CLUSTAL O(1.2.4)多重配列アライメント

```
Cop     MSANCMFNLDNDYIYWKPITYPKALVFISHGAGKHSGRYDELAENISSLGILVFSHDHIG 60
WR      MSANCMFNLDNDYIYWKPITYPKALVFISHGAGKHSGRYDELAENISSLGILVFSHDHIG 60
Wyeth   MSANCMFNLDNDYIYWKPITYPKALVFISHGAGKHSGRYDELAENISSLGILVFSHDHIG 60

Lister MSANCMFNLDNDYIYWKPITYPKALVFISHGAGKHSGRYDELAENISSLGILVFSHDHIG 60
       ************************************************************

Cop     HGRSNGEKMMIDDFGTARGNY 81(配列番号36)
WR      HGRSNGEKMMIDDFGTARGNY 81(配列番号53)
Wyeth   HGRSNGEKMMIDDFGTARGNY 81(配列番号87)
Lister HGRSNGEKMMIDDFGTARGNY 81(配列番号103)
       *********************
```

K7R

CLUSTAL O(1.2.4)多重配列アライメント

```
Cop     MATKLDYEDAVFYFVDDDKICSRDSIIDLIDEYITWRNHVIVFNKDITSCGRLYKELMKF 60
WR      MATKLDYEDAVFYFVDDDKICSRDSIIDLIDEYITWRNHVIVFNKDITSCGRLYKELMKF 60
Tian    MATKLDYEDAVFYFVDDDKICSRDSIIDLIDEYITWRNHVIVFNKDITSCGRLYKELMKF 60
Wyeth   MATKLDYEDAVFYFVDDDKICSRDSIIDLIDEYITWRNHVIVFNKDITSCGRLYKELMKF 60
Lister MATKLDYEDAVFYFVDDDKICSRDSIIDLIDEYITWRNHVIVFNKDITSCGRLYKELMKF 60
       ************************************************************

Cop     DDVAIRYYGIDKINEIVEAMSEGDHYINFTKVHDQESLFATIGICAKITEHWGYKKISES 120
WR      DDVAIRYYGIDKINEIVEAMSEGDHYINFTKVHDQESLFATIGICAKITEHWGYKKISES 120
Tian    DDVAIRYYGIDKINEIVEAMSEGDHYINFTKVHDQESLFATIGICAKITEHWGYKKISES 120
Wyeth   DDVAIRYYGIDKINEIVEAMSEGDHYINFTKVHDQESLFATIGICAKITEHWGYKKISES 120
Lister DDVAIRYYGIDKINEIVEAMSEGDHYINFTKVHDQESLFATIGICAKITEHWGYKKISES 120
       ************************************************************

Cop     RFQSLGNITDLMTDDNINILILFLEKKLN 149 (配列番号37)
WR      RFQSLGNITDLMTDDNINILILFLEKKLN 149 (配列番号54)
Tian    RFQSLGNITDLMTDDNINILILFLEKKLN 149 (配列番号70)
Wyeth   RFQSLGNITDLMTDDNINILILFLEKKLN 149 (配列番号88)
Lister RFQSLGNITDLMTDDNINILILFLEKKLN 149 (配列番号104)
       *****************************
```

F1L

CLUSTAL O(1.2.4)多重配列アライメント

```
Cop     MLSMFMCNNIVDYVDDIDNGIVQDIEDEASNNVDHDYVYPLPENMVYRFDKSTNILDYLS 60
WR      MLSMFMCNNIVDYVDDIDNGIVQDIEDEASNNVDHDYVYPLPENMVYRFDKSTNILDYLS 60
Tian    MLSMFMCNNIVDYVDDIDNGIVQDIEDEASNNVDRDYVYPLPENMVYRFDKSTNILDYLS 60
Wyeth   MLSMFMCNNIVDYVDDIDNGIVQDIEDEASNNVDHDYVYPLPENMVYRFDKSTNILDYLS 60
Lister MLSMFMCNNIVDYVDDIDNGIVQDIEDEASNNVDHDYVYPLPENMVYRFDKSTNILDYLS 60
       ***********************************:************************

Cop     TERDHVMMAVRYYMSKQRLDDLYRQLPTKTRSYIDIINIYCDKVSNDYNRDMNIMYDMAS 120
WR      TERDHVMMAVRYYMSKQRLDDLYRQLPTKTRSYIDIINIYCDKVSNDYNRDMNIMYDMAS 120
Tian    TERDHVMMAVRYYMSKQRLDDLYRQLPTKTRSYIDIINIYCDKVSNDYNRDMNIMYDMAS 120
Wyeth   TERDHVMMAVRYYMSKQRLDDLYRQLPTKTRSYIDIINIYCDKVSNDYNRDMNIMYDMAS 120
Lister TERDHVMMAVRYYMSKQRLDDLYRQLPTKTRSYIDIINIYCDKVSNDYNRDMNIMYDMAS 120
       ************************************************************

Cop     TKSFTVYDINNEVNTILMDNKGLGVRLATISFITELGRRCMNPVKTIKMFTLLSHTICDD 180
WR      TKSFTVYDINNEVNTILMDNKGLGVRLATISFITELGRRCMNPVETIKMFTLLSHTICDD 180
Tian    TKSFTVYDINNEVNTILMDNKGLGVRLATISFITELGRRCMNPVKTIKMFTLLSHTICDD 180
Wyeth   TKSFTVYDINNEVNTILMDNKGLGVRLATISFITKLGRRCMNPVKTIKMFTLLSHTICDD 180
Lister TKSFTVYDINNEVNTILMDNKGLGVRLATISFITELGRRCMNPVKTIKMFTLLSHTICDD 180
       ***********************************:*********:***************

Cop     CFVDYITDISPPDNTIPNTSTREYLKLIGITAIMFATYKTLKYMIG 226(配列番号38)

WR      YFVDYITDISPPDNTIPNTSTREYLKLIGITAIMFATYKTLKYMIG 226(配列番号55)

Tian    CFVDYITDISPPDNTIPNTSTREYLKLIGITAIMFATYKTLKYMIG 226(配列番号71)

Wyeth   CFVDYITDISPPDNTIPNTSTREYLKLIGITAIMFATYKTLKYMIG 226 (配列番号89)

Lister CFVDYITDISPPDNTIPNTSTREYLKLIGITAIMFATYKTLKYMIG 226(配列番号105)

        *******************************************
```

F2L

CLUSTAL O(1.2.4)多重配列アライメント

```
Cop     MFNMNINSPVRFVKETNRAKSPTRQSPGAAGYDLYSAYDYTIPPGERQLIKTDISMSMPK 60
WR      MFNMNINSPVRFVKETNRAKSPTRQSPYAAGYDLYSAYDYTIPPGERQLIKTDISMSMPK 60
Tian    MFNMNINSPVRFVKETNRAKSPTRQSPGAAGYDLYSAYDYTIPPGERQLIKTDISMSMPK 60
Wyeth   MFNMNINSPVRFVKETNRAKSPTRQSPGAAGYDLYSAYDYTIPPGERQLIKTDISMSMPK 60
Lister  MFNMNINSPVRFVKETNRAKSPTRQSPGAAGYDLYSAYDYTIPPGERQLIKTDISMSMPK 60
        ************************** ********************************

Cop     ICYGRIAPRSGLSLKGIDIGGGVIDEDYRGNIGVILINNGKCTFNVNTGDRIAQLIYQRI 120
WR      FCYGRIAPRSGLSLKGIDIGGGVIDEDYRGNIGVILINNGKCTFNVNTGDRIAQLIYQRI 120
Tian    ICYGRIAPRSGLSLKGIDIGGGVIDEDYRGNIGVILINNGKCTFNVNTGDRIAQLIYQRI 120
Wyeth   ICYGRIAPRSGLSLKGIDIGGGVIDEDYRGNIGVILINNGKCTFNVNTGDRIAQLIYQRI 120
Lister  FCYGRIAPRSGLSLKGIDIGGGVIDEDYRGNIGVILINNGKCTFNVNTGDRIAQLIYQRI 120
        :************************************************************

Cop     YYPELEEVQSLDSTNRGDQGFGSTGLR 147(配列番号39)
WR      YYPELEEVQSLDSTNRGDQGFGSTGLR 147(配列番号56)
Tian    YYPELEEVQSLDSTDRGDQGFGSTGLR 147(配列番号72)
Wyeth   YYPELEEVQSLDSTNRGDQGFGSTGLR 147(配列番号90)
Lister  YYPELEEVQSLDSTNRGDQGFGSTGLR 147(配列番号106)
        **************:************
```

F3L

CLUSTAL O(1.2.4)多重配列アライメント

```
Cop     MPIFVNTVYCKNILALSMTKKFKTIIDAIGGNIIVNSTILKKLSPYFRTHLRQKYTKNKD 60
WR      MPIFVNTVYCKNILALSMTKKFKTIIDAIGGNIIVNSTILKKLSPYFRTHLRQKYTKNKD 60
Tian    MPIFVNTVYCKNILALSMTKKFKTIIDAIGGNIIVNSTILKKLSPYFRTHLRQKYTKNKD 60
Wyeth   MPIFVNTVYCKNILALSMTKKFKTIIDAIGGNIIVNSTILKKLSPYFRTHLRQKYTKNKD 60
Lister  MPIFVNTVYCKNILALSMTKKFKTIIDAIGGNIIVNSTILKKLSPYFRTHLRQKYTKNKD 60
        ************************************************************

Cop     PVTRVCLDLDIHSLTSIVIYSYTGKVYIDSHNVVNLLRASILTSVEFIIYTCINFILRDF 120
WR      PVTWVCLDLDIHSLTSIVIYSYTGKVYIDSHNVVNLLRASILTSVEFIIYTCINFILRDF 120
Tian    PVTRVCLDLDIHSLTSIVIYSYTGKVYIDSHNVVNLLRASILTSVEFIIYTCINFILRDF 120
Wyeth   PVTRVCLDLDIHSLTSIVIYSYTGKVYIDSHNVVNLLRASILTSVEFIIYTCINFILRDF 120
Lister  PVTRVCLDLDIHSLTSIVIYSYTGKVYIDSHNVVNLLRASILTSVEFIIYTCINFILRDF 120
        *** ********************************************************
```

```
Cop     RKEYCVECYMMGIEYGLSNLLCHTKNFIAKHFLELEDDIIDNFDYLSMKLILESDELNVP 180
WR      RKEYCVECYMMGIEYGLSNLLCHTKNFIAKHFLELEDDIIDNFDYLSMKLILESDELNVP 180
Tian    RKEYCVECYMMGIEYGLSNLLCHTKNFIAKHFLELEDDIIDNFDYLSMKLILESDELNVP 180
Wyeth   RKEYCVECYMMGIEYGLSNLLCHTKNFIAKHFLELEDDIIDNFDYLSMKLILESDELNVP 180
Lister  RKEYCVECYMMGIEYGLSNLLCHTKNFIAKHFLELEDDIIDNFDYLSIKLILESDELNVP 180
        ************************************************:************

Cop     DEDYVVDFVIKWYIKRRNKLGNLLLLIKNVIRSNYLSPRGINNVKWILDCTKIFHCDKQP 240
WR      DEDYVVDFVIKWYIKRRNKLGNLLLLIKNVIRSNYLSPRGINNVKWILDCTKIFHCDKQP 240
Tian    DEDYVVDFVIKWYIKRRNKLGNLLLLIKNVIRSNYLSPRGINNVKWILDCTKIFHCDKQP 240
Wyeth   DEDYVVDFVIKWYIKRRNKLGNLLLLIKNVIRSNYLSPRGINNVKWILDCTKIFHCDKQP 240
Lister  DEDYVVDFVIKWYIKRRNKLGNLLLLIKNVIRSNYLSPRGINNVKWILDCTKIFHCDKQP 240
        ************************************************************

Cop     RKSYKYPFIEYPMNMDQIIDIFHMCTSTHVGEVVYLIGGWMNNEIHNNAIAVNYISNNWI 300
WR      RKSYKYPFIEYPMNMDQIIDIFHMCTSTHVGEVVYLIGGWMNNEIHNNAIAVNYISNNWI 300
Tian    RKSYKYPFIEYPMNMDQIIDIFHMCTSTHVGEVVYLIGGWMNNEIHNNAIAVNYISNNWI 300
Wyeth   RKSYKYPFIEYPMNMDQIIDIFHMCTSTHVGEVVYLIGGWMNNEIHNNAIAVNYISNNWI 300
Lister  RKSYKYPFIEYPMNMDQIIDIFHMCTSTHVGEVVYLIGGWMNNEIHNNAIAVNYISNNWI 300
        ************************************************************

Cop     PIPPMNSPRLYATGIPANNKLYVVGGLPNPTSVERWFHGDAAWVNMPSLLKPRCNPAVAS 360
WR      PIPPMNSPRLYASGIPANNKLYVVGGLPNPTSVERWFHGDAAWVNMPSLLKPRCNPAVAS 360
Tian    PIPPMNSPRLYASGIPANNKLYVVGGLPNPTSVERWFHGDAAWVNMPSLLKPRCNPAVAS 360
Wyeth   PIPPMNSPRLYASGIPANNKLYVVGGLPNPTSVERWFHGDAAWVNMPSLLKPRCNPAVAS 360
Lister  PIPPMNSPRLYASGIPANNKLYVVGGLPNPTSVERWFHGDAAWVNMPSLLKPRCNPAVAS 360
        ************:***********************************************

Cop     INNVIYVMGGHSETDTTTEYLLPNHDQWQFGPSTYYPHYKSCALVFGRRLFLVGRNAEFY 420
WR      INNVIYVMGGHSETDTTTEYLLPNHDQWQFGPSTYYPHYKSCALVFGRRLFLVGRNAEFY 420
Tian    INNVIYVMGGHSETDTTTEYLLPNHDQWQFGPSTYYPHYKSCALVFGRRLFLVGRNAEFY 420
Wyeth   INNVIYVMGGHSETDTTTEYLLPNHDQWQFGPSTYYPHYKSCALVFGRRLFLVGRNAEFY 420
Lister  INNVIYVMGGHSETDTTTEYLLPNHDQWQFGPSTYYPHYKSCALVFGRRLFLVGRNAEFY 420
        ************************************************************

Cop     CESSNTWTLIDDPIYPRDNPELIIVDNKLLLIGGFYRGSYIDTIEVYNHHTYSWNIWDGK 480
WR      CESSNTWTLIDDPIYPRDNPELIIVDNKLLLIGGFYRESYIDTIEVYNHHTYSWNIWDGK 480
Tian    CESSNTWTLIDDPIYPRDNPELIIVDNKLLLIGGFYRESYIDTIEVYNHHTYSWNIWDGK 480
Wyeth   CESSNTWTLIDDPIYPRDNPELIIVDNKLLLIGGFYRESYIDTIEVYNHHTYSWNIWDGK 480
Lister  CESSNTWTLIDDPIYPRDNPELIIVDNKLLLIGGFYRESYIDTIEVYNHHTYSWNIWDGK 480
        ************************************ **********************
```

Cop (配列番号40)
WR (配列番号57)
Tian (配列番号73)
Wyeth (配列番号91)
Lister (配列番号107)

B14R
CLUSTAL O(1.2.4)多重配列アライメント

```
Cop   ------------------------------------------------------------
WR    MDIFREIASSMKGENVFISPASISSVLTILYYGANGSTAEQLSKYVEKEENMDKVSAQNI 60
Tian  ------------------------------------------------------------
Wyeth ------------------------------------------------------------

Cop   ------------------------------------------------------------
WR    SFKSINKVYGRYSAVFKDSFLRKIGDKFQTVDFTDCRTIDAINKCVDIFTEGKINPLLDE 120
Tian  ------------------------------------------------------------
Wyeth ------------------------------------------------------------

Cop   ---MNHCLLAISAVYFKAKWLTPFEKEFTSDYPFYVSPTEMVDVSMMSMYGELFNHASVK 57
WR    PLSPDTCLLAISAVYFKAKWLTPFEKEFTSDYPFYVSPTEMVDVSMMSMYGKAFNHASVK 180
Tian  ---MNHCLLAISAVYFKAKWLTPFEKEFTSDYPFYVSPTEMVDVSMMSMYGKAFNHASVK 57
Wyeth ---MNHCLLAISAVYFKAKWLTPFEKEFTSDYPFYVSPTEMVDVSMMSMYGKAFNHASVK 57
          : ******************************************: *******

Cop   ESFGNFSIIELPYVGDTSMMVILPDKIDGLESIEQNLTDTNFKKWCNSLDAMFIDVHIPK 117
WR    ESFGNFSIIELPYVGDTSMMVILPDKIDGLESIEQNLTDTNFKKWCNSLEATFIDVHIPK 240
Tian  ESFGNFSIIELPYVGDTSMMVILPDKIDGLESIEQNLTDTNFKKWCDFMDAMFIDVHIPK 117
Wyeth ESFGNFSIIELPYVGDTSMMVILPDKIDGLESIEQNLTDTNFKKWCDFMDAMFIDVHIPK 117
      ********************************************: ::* ********

Cop   FKVTGSYNLVDTLVKSGLTEVFGSTGDYSNMCNLDVSVDAMIHKTYIDVNEEYTEAAAAT 177
WR    FKVTGSYNLVDTLVKSGLTEVFGSTGDYSNMCNSDVSVDAMIHKTYIDVNEEYTEAAAAT 300
Tian  FKVTGSYNLVDTLVKSGLTEVFGSTGDYSNMCNLDVSVDAMIHKTYIDVNEEYTEAAAAT 177
Wyeth FKVTGSYNLVDTLVKSGLTEVFGSTGDYSNMCNLDVSVDAMIHKTYIDVNEEYTEAAAAT 177
      ********************************* ************************

Cop   CALVSDCASTITNEFCVDHPFIYVIRHVDGKILFVGRYCSPTTNC 222(配列番号108)

WR    CALVSDCASTITNEFCVDHPFIYVIRHVDGKILFVGRYCSPTTNC 345(配列番号127)

Tian  CALVSDCASTITNEFCVDHPFIYVIRHVDGKILFVGRYCSPTTNC 222(配列番号151)

Wyeth CALVSDCASTVTNEFCADHPFIYVIRHVDGKILFVGRYCSPTTNC 222(配列番号548)

      **********:*****.****************************
```

B15R

CLUSTAL O(1.2.4)多重配列アライメント

```
Cop     MTANFSTHVFSPQHCGCDRLTSIDDVKQCLTEYIYWSSYAYRNRQCAGQLYSTLLSFRDD 60
WR      MTANFSTHVFSPQHCGCDRLTSIDDVRQCLTEYIYWSSYAYRNRQCAGQLYSTLLSFRDD 60
Tian    MTANFSTHVFSPQHCGCDRLTSIDDVKQCLTEYIYWSSYAYRNRQCAGQLYSTLLSFRDD 60
Wyeth   MTANFSTHVFSPQHCGCDRLTSIDDVKQCLTEYIYWSSYAYRNRQCAGQLYSTLLSFRDD 60
Lister  MTANFSTHVFSPQHCGCDRLTSIDDVKQCLTEYIYWSSYAYRNRQCAGQLYSTLLSFRDD 60
        *************************:**********************************

Cop     AELVFIDIRELVKNMPWDDVKDCTEIIRCYIPDEQKTIREISAIIGLCAYAATYWGGEDH 120
WR      AELVFIDIRELVKNMPWDDVKDCAEIIRCYIPDEQKTIREISAIIGLCAYAATYWGGEDH 120
```

```
Tian   AELVFIDIRELVKNMPWDDVKDCTEIIRCYIPDEQKTIREISAIIGLCAYAATYWGGEDH 120
Wyeth  AELVFIDIRELVKHMPWDDVKDCAEIIRCYIPDEQKTIREISAIIGLCAYAATYWGGEDH 120
Lister AELVFIDIRELVKNMPWDDVKDCTEIIRCYIPDEQKTIREISAIIGLCAYAATYWGGEDH 120
       *************:*********:************************************

Cop    PTSNSLNALFVMLEMLNYVDYNIIFRRMN 149(配列番号109)
WR     PTSNSLNALFVMLEMLNYVDYNIIFRRMN 149(配列番号128)
Tian   PTSNSLNALFVMLEMLNYVDYNIIFRRMN 149(配列番号152)
Wyeth  PTSNSLNALFVMLEMLNYVDYNIIFRRMN 149(配列番号164)
Lister PTSNSLNALFVMLEMLNYVDYNIIFRRMN 149(配列番号200)
       ******************************
```

B ORF E

CLUSTAL O(1.2.4)多重配列アライメント

```
Cop  MYNSSIHTPEYDVIIHVIEHLKHHKQCVQTVTSGMVFTSPVSSSICTKSDDGRNLSDGFL 60
Tian MYNSSIHTPEYDVIIHVIEHLKHHKQCVQTVTSGMVFTSPVSSSICTKSDDGRNLSDGFL 60
     ************************************************************

Cop  LIRYITTDDFCTIFDIIPRHIFYQLANVDEH 91(配列番号110)
Tian LIRYITTDDFCTIFDIIPRHIFYQLANVDEH 91(配列番号153)
     ********************************
```

B16R

CLUSTAL O(1.2.4)多重配列アライメント

```
Cop    MSILPVIFLPIFFYSSFVQTFNASECIDKGXYFASFMELENEPVILPCPQINTLSSGYNI 60
WR     MSILPVIFLSIFFYSSFVQTFNAPECIDKGQYFASFMELENEPVILPCPQINTLSSGYNI 60
Tian   ------------------------------------MELENEPVILPCPQINTLSSGYNI 24
Wyeth  MSILPVIFLSIFFYSSFVQTFNASECIDKGQYFASFMELENEPVILPCPQINTLSSGYNI 60
Lister MSILPVIFLPIFFYSSFVQTFNAPECIDKGQYFASFMELENEPVILPCPQINTLSSGYNI 60
                                           ************************

Cop    LDILWEKRGADNDRIIPIDNGSNMLILNPTQSDSGIYICITTNETYCDMMSLNLTIVSVS 120
WR     LDILWEKRGADNDRIIPIDNGSNMLILNPTQSDSGIYICITTNETYCDMMSLNLTIVSVS 120
Tian   LDILWEKRGADNDRIIPIDNGSNMLILNPTQSDSGIYICITTNETYCDMMSLNLTIVSVL 84
Wyeth  LDILWEKRGADNDRIIPIDNGSNMLILNPTQSDSGIYICITTNETYCDMMSLNLTIVSVS 120
Lister LDILWEKRGADNDRIIPIDNGSNMLILNPTQSDSGIYICITTNETYCDMMSLNLTIVSVS 120
       ************************************************************

Cop    ESNIDFISYPQIVNERSTGEMVCPNINAFIASNVNADIIWSGHRRLRNKRLKQRTPGIIT 180
WR     ESNIDLISYPQIVNERSTGEMVCPNINAFIASNVNADIIWSGHRRLRNKRLKQRTPGIIT 180
Tian   ESNIDLISYPQIVNERSTGEMVCPNINAFIASNVNADIIWSGHRRLRNKRLKQRTPGIIT 144
Wyeth  ESNIDLISYPQIVNERSTGEMVCPNINAFIASNVNADIIWSGHRRLRNKRLKQRTPGIIT 180
Lister ESNIDLISYPQIVNERSTGEMVCPNINAFIASNVNADIIWSGHRRLRNKRLKQRTPGIIT 180
       *****:******************************************************
Cop    IEDVRKNDAGYYTCVLEYIYGGKTYNVTRIVKLEVRDKIIHPTMQLPEGVVTSIGSNLTI 240
WR     IEDVRKNDAGYYTCVLEYIYGGKTYNVTRIVKLEVRDKIIPSTMQLPDGIVTSIGSNLTI 240
Tian   IEDVRKNDAGYYTCVLEYIYRGKTYNVTRIVKLEVRDKIIPSTMQLPDGIVTSIGSNLTI 204
Wyeth  IEDVRKNDAGYYTCVLEYIYGGKTYNVTRIVKLEVRDKIIPSTMQLPDGIVTSIGSNLTI 240
Lister IEDVRKNDAGYYTCVLEYIYRGKTYNVTRIVKLEVRDKIIPSTMQLPDGIVTSIGSNLTI 240
```

```
       ******************** ******************  *****:*:**********

Cop    ACRVSLRPPTTDADVFWISNGMYYEEDDGDGDGRISVANKIYMTDKRRVITSRLNINPVK 300
WR     ACRVSLRPPTTDADVFWISNGMYYEEDDGDGNGRISVANKIYMTDKRRVITSRLNINPVK 300
Tian   ACRVSLRPPTTDADVFWISNGMYYEEDDGDGNGRISVANKIYMTDKRRVITSRLNINPVK 264
Wyeth  ACRVSLRPPTTDTDVFWISNGMYYEEDDGDGDGRISVANKIYMTDKRRVITSRLNINPVK 300
Lister ACRVSLRPPTTDADVFWISNGMYYEEDDGDGNGRISVANKIYMTDKRRVITSRLNINPVK 300
       ************:******************:****************************

Cop    EEDATTFTCMAFTIPSISKTVTVSIT 326(配列番号111及び625)a
WR     EEDATTFTCMAFTIPSISKTVTVSIT 326(配列番号129)
Tian   EEDATTFTCMAFTIPSISKTVTVSI- 289(配列番号549)
Wyeth  EEDATTFTCMAFTIPSISKTVTVSIT 326(配列番号165)
Lister EEDATTFTCMAFTIPSISKTVTVSIT 326(配列番号201)
       *************************
```

a配列番号１１１は、「X」の前のアミノ酸配列を表し、配列番号６２５は、「X」の後のアミノ酸配列を表す。

B ORF F

CLUSTAL O(1.2.4)多重配列アライメント

```
Cop  MVIIPGVRCLSLLFLRRRCPLHIISAFTLLAINALILGHTISPVDLSFTICGYEIKSIFD 60
Tian MVIIPGVRCLSLLFLRRRCPLHIISAFTLLAINALILGHTISPVDLSFTICGYEIRSIFD 60
     ************************************************************:****

Cop  SETDTIVKFNDIMSQ 75(配列番号112)
Tian SKTDTIVKFNDIMSQ 75(配列番号155)
     *:**************
```

B17L

CLUSTAL O(1.2.4)多重配列アライメント

```
Cop    MSRKFMQVYEYDREQYLDEFIEDRYNDSFITSPEYYSAEKYMCRYTTLNHNCVNVRRCAL 60
WR     MSRKFMQVYEYDREQYLDEFIEDRYNDSFITSPEYYSAEKYMCRYTTLNHNCINVRRCAL 60
Tian   MSRKFMQVYEYDREQYLDEFIEDRYNDSFITSPEYYSAEKYMCRYTTLNHNCVNVRRCAL 60
Wyeth  MSRKFMQVYEYDREQYLDEFIEDRYNDSFITSPEYYSAEKYMCRYTTLNHNCVNVRRCAL 60
Lister MSRKFMQVYEYDREQYLDEFIEDRYNDSFITSPEYYSAEKYMCRYTTLNHNCINVRRCAL 60
       ************************************************:*******

Cop    DSKLLHDIITNCKIYNNIELVRATKFVYYLDLIKCNWVSKVGDSVLYPVIFITHTSTRNL 120
WR     DSKLLHDIITNCKIYNNIELVRATKFVYYLDLIKCNWVSKVGDSVLYPVIFITHTSTRNL 120
Tian   DSKLLHDIITNCKIYNNIELVRATKFVYYLDLIKCNWVSKVGDSVLYPVIFITHTSTRNL 120
Wyeth  DSKLLHDIITNCKIYNNIELVRATKFVYYLDLIKCNWVSKVGDSVLYPVIFITHTSTRNL 120
Lister DSKLLHDIITNCKIYNNIELVRATKFVYYLDLIKCNWVSKVGDSVLYPVIFITHTSTRNL 120
       ************************************************************

Cop    DKVSVKTYKGVKVKKLNRCADHAIVINPFVKFKLTLPNKTSHAKVLVTFCKLRTDITPVE 180
WR     DKVSVKTYKGVKVKKLNRCADHAIVINPFVKFKLTLPNKTSHAKVLVTFCKLKTDITPVE 180
Tian   DKVSVKTYKGVKVKKLNRCADHAIVINPFVKFKLTLPNKTSHAKVLVTFCKLRTDITQIE 180
Wyeth  DKVSVKTYKGVKVKKLNRCADHAIVINPFVKFKLTLPNKTSHAKVLVTFCKLRTDITQIE 180
Lister DKVSVKTYKGVKVKKLNRCADHAIVINPFVKFKLTLPNKTSHAKVLVTFCKLRTDITQIE 180
```

```
      ***************************************************:**** :*

Cop    APLPGNVLVYTFPDINKRIPGYIHVNIEGCIDGMIYINSSKFACVLKLHRSMYRIPPFPI 240
WR     APLPGNVLVYTFPDINKRIPGYIHLNIEGCIDGMIYINSSKFACVLKLHRSMYRIPPFPI 240
Tian   APLSGNVLVYTFPNINKRIPGYIHVNIEGCIDGMIYINSSKFACVLKLHRSMYRIPPFPI 240
Wyeth  APLSGNVLVYTFPDINKRIPGYIHVNIEGCIDGMIYINSSKFACVLKLHRSMYRIPPFPI 240
Lister APLSGNVLVYTFPDINKRIPGYIHVNIEGCIDGMIYINSSKFACVLKLHRSMYRIPPFPI 240
      *** *********:**********:***********************************

Cop    DICSCCSQYTNDDIEIPIHDLIKDVAIFKNKETVYYLKLNNKTIARFTYFNNIDTAITQE 300
WR     DICSCCSQYINYDIEIPIHDLIKDVAIFKNKETVYYLKLNNKTIARFTYFNNIDTAITQE 300
Tian   DICSCCSQYTNGDIEIPIHDLIKDVAIFKNKETVYYLKLNNKTIARFTYFNNIDTAITQE 300
Wyeth  DICSCCSQYTNDDIEIPIHDLIKDVAIFKNKETVYYLKLNNKTIARFTYFNNIDTAITQE 300
Lister DICSCCSQYTNDDIEIPIHDLIKDVAIFKNKETVYYLKLNNKTIARFTYFNNIDTAITQE 300
      ********* * ************************************************

Cop    HEYVKIALGIVCKLMINNMHSIVGVNHSNTFVNCLLEDNV 340(配列番号113)
WR     HEYVKIALGIVCKLMINNMHSIVGVNHSNTFVNCLLEDNV 340(配列番号130)
Tian   HEYVKIALGIVCKLMINNMHSIVGVNHSNTFVNCLLEDNV 340(配列番号156)
Wyeth  HEYVKIALGIVCKLMINNMHSIVGVNHSNTFVNCLLEDNV 340(配列番号166)
Lister HEYVKIALGIVCKLMINNMHSIVGVNHSNTFVNCLLEDNV 340(配列番号202)
      ****************************************
```

B18R

CLUSTAL O(1.2.4)多重配列アライメント

```
Cop    MSRRLIYVLNINRKSTHKIQENEIYTYFSHCNIDHTSTELDFVVKNYDLNRRQHVTGYTA 60
WR     MSRRLIYVLNINRESTHKIQENEIYTYFSHCNIDHTSTELDFVVKNYDLNRRQPVTGYTA 60
Tian   MSRRLIYVLNINRESTHKIQENEIYTYFSHCNIDHTSTELDFVVKNYDLNRRHPVTGYTA 60
Wyeth  MSRRLIYVLNINRESTHKIQENEIYTYFSHCNIDHTSTELDFVVKNYDLNRRQPVTGYTA 60
      *************:****************************************: ******

Cop    LHCYLYNNYFTNDVLKILLNHDVNVTMKTSSGRMPVYILLTRCCNISHDVVIDMIDKDKN 120
WR     LHCYLYNNYFTNDVLKILLNHGVDVTMKTSSGRMPVYILLTRCCNISHDVVIDMIDKDKN 120
Tian   LHCYLYNNYFTNDVLKILLNHGVDVTMKTSSGRMPVYILLTRCCNISHDVVIDMIDKDKN 120
Wyeth  LHCYLYNNYFTNDVLKILLNHGVDVTMKTSSGRMPVYILLTRCCNISHDVVIDMIDKDKN 120
      ********************.*:************************************

Cop    HLSHRDYSNLLLEYIKSRYMLLKEEDIDENIVSTLLDKGIDPNFKQDGYTALHYYYLCLA 180
WR     HLLHRDYSNLLLEYIKSRYMLLKEEDIDENIVSTLLDKGIDPNFKQDGYTALHYYYLCLA 180
Tian   HLLHRDYSNLLLEYIKSRYMLLKEEDIDENIVSTLLDKGIDPNFKQDGYTALHYYYLCLA 180
Wyeth  HLSHRDYSNLLLEYIKSRYMLLKEEDIDENIVSTLLDKGIDPNFKQDGYTALHYYYLCLA 180
      ** ************************************************************

Cop    HVYKPGECRKPITIKKAKRIISLFIQHGANLNALDNCGNTPFHLYLSIEMCNNIHMTKML 240
WR     HVYKPGECRKPITIKKAKRIISLFIQHGANLNALDNCGNTPFHLYLSIEMCNNIHMTKML 240
Tian   HVYKPGECRKPITIKKAKRIISLFIQHGANLNALDNCGNTPFHLYLSIEMCNNIHMTKML 240
Wyeth  HVYKPGECRKPITIKKAKRIISLFIQHGANLNALDNCGNTPFHLYLSIEMCNNIHMTKML 240
      ************************************************************

Cop    LTFNPNFKICNNHGLTPILCYITSDYIQHDILVMLIHHYETNVGEMPIDERRMIVFEFIK 300
WR     LTFNPNFEICNNHGLTPILCYITSDYIQHDILVMLIHHYETNVGEMPIDERRIIVFEFIK 300
```

```
Tian  LTFNPNFKICNNHGLTPILCYITSDYIQHDILVMLIHHYETNVGEMPIDERRIIVFEFIK 300
Wyeth LTFNPNFKICNNHGLTPILCYITSDYIQHDILVMLIHHYETNVGEMPIDERRIIVFEFIK 300
      *******:**************************************************:*******

Cop   TYSTRPADSITYLMNRFKNINIYTRYEGKTLLHVACEYNNTQVIDYLIRINGDINALTDN 360
WR    TYSTRPADSITYLMNRFKNIDIYTRYEGKTLLHVACEYNNTHVIDYLIRINGDINALTDN 360
Tian  TYSTRPADSITYLMNRFKNINIYTRYEGKTLLHVACEYNNTQVIDYLIRINGDINALTDN 360
Wyeth TYSTRPADSITYLMNRFKNINIYTRYEGKTLLHVACEYNNTHVIDYLIRINGDINALTDN 360
      ********************:********************:******************

Cop   NKHATQLIIDNKENSPYTINCLLYILRYIVDKNVIRSLVDQLPSLPIFDIKSFEKFISYC 420
WR    NKHATQLIIDNKENSPYTINCLLYILRYIVDKNVIRSLVDQLPSLPIFDIKSFEKFISYC 420
Tian  NKHATQLIIDNKENSPYTINCLLYILRYIVDKNVIRSLVDQLPSLPIFDIKSFEKFISYC 420
Wyeth NKHAIQLIIDNKENSPYTIDCLLYILRYIVDKNVIRSLVDQLPSLPIFDIKSFEKFISYC 420
      **** **************:****************************************

Cop   ILLDDTFYDRHVKNRDSKTYRYAFSKYMSFDKYDGIITKCHDETMLLKLSTVLDTTLYAV 480
WR    ILLDDTFYNRHVRNRDSKTYRYAFSKYMSFDKYDGIITKCHKETILLKLSTVLDTTLYAV 480
Tian  ILLDDTFYDRHVKNRNSKTYRYAFSKYMSFDKYDGIITKCHDETMLLKLSTVLDTTLYAV 480
Wyeth ILLDDTFYNRHVRNRNSKTYRYAFSKYMSFDKYDGIITKCHDETMLLKLSTVLDTTLYAV 480
      ********:***:**:*************************.**:***************

Cop   LRCHNSRKLRRYLTELKKYNNDKSFKIYSNIMNERYLNVYYKDMYVSKVYDKLFPVFTDK 540
WR    LRCHNSKKLRRYLTELKKYNNDKSFKIYSNIMNERYLNVYYKDMYVSKVYDKLFPVFTDK 540
Tian  LRCHNSRKLRRYLTELKKYNNDKSFKIYSNIMNERYLNVYYKDMYVSKVYDKLFPVFTDK 540
Wyeth LRCHNSKKLRRYLNELKKYNNDKSFKIYSNIMNERYLNVYYKDMYVSKVYDKLFPVFTDK 540
      ******:******.**************************************************

Cop   NCLLTLLPSEIIYEILYMLTINDLYNISYPPTKV 574(配列番号114)
WR    NCLLTLLPSEIIYEILYMLTINDLYNISYPPTKV 574(配列番号131)
Tian  NCLLTLLPSEIIYEILYMLTINDLYNISYPPTKV 574(配列番号157)
Wyeth NCLLTLLPSEIIYEILYMLTINDLYNISYPPTKV 574(配列番号167)
      **********************************
```

B19R

CLUSTAL O(1.2.4)多重配列アライメント

```
Cop   MTMKMMVHIYFVSLSLLLLLFHSYAIDIENEITEFFNKMRDTLPAKDSKWLNPACMFGGT 60
WR    MTMKMMVHIYFVSL--LLLLFHSYAIDIENEITEFFNKMRDTLPAKDSKWLNPACMFGGT 58
Tian  MTMKMMVHIYFVSLSLLLLLFHSYAIDIENEITEFFNKMRDTLPAKDSKWLNPACMFGGT 60
Wyeth MTMKMMVHIYFVSLSLLLLLFHSYAIDIENEITEFFNKMRDTLPAKDSKWLNPACMFGGT 60
      **************  *******************************************

Cop   MNDMATLGEPFSAKCPPIEDSLLSHRYKDYVVKWERLEKNRRRQVSNKRVKHGDLWIANY 120
WR    MNDIAALGEPFSAKCPPIEDSLLSHRYKDYVVKWERLEKNRRRQVSNKRVKHGDLWIANY 118
Tian  MNDIAALGEPFSAKCPPIEDSLLSHRYKDYVVKWERLEKNRRRQVSNKRVKHGDLWIANY 120
Wyeth MNDIATLGEPFSAKCPPIEDSLLSHRYKDYVVKWERLEKNRRRQVSNKRVKHGDLWIANY 120
      ***:*:**************************************************

Cop   TSKFSNRRYLCTVTTKNGDCVQGIVRSHIKKPPSCIPKTYELGTHDKYGIDLYCGILYAK 180
WR    TSKFSNRRYLCTVTTKNGDCVQGIVRSHIRKPPSCIPKTYELGTHDKYGIDLYCGILYAK 178
Tian  TSKFSNRRYLCTVTTKNGDCVQGIVRSHIKKPPSCIPKTYELGTHDKYGIDLYCGILYAK 180
Wyeth TSKFSNRRYLCTVTTKNGDCVQGIVRSHIRKPPSCIPKTYELGTHDKYGIDLYCGILYAK 180
      ****************************:*****************************
```

```
Cop    HYNNITWYKDNKEINIDDIKYSQTGKELIIHNPELEDSGRYDCYVHYDDVRIKNDIVVSR 240
WR     HYNNITWYKDNKEINIDDIKYSQTGKELIIHNPELEDSGRYDCYVHYDDVRIKNDIVVSR 238
Tian   HYNNITWYKDNKEINIDDIKYSQTGKELIIHNPELEDSGRYDCYVHYDDVRIKNDIVVSR 240
Wyeth  HYNNITWYKDNKEINIDDIKYSQTGKKLIIHNPELEDSGRYDCYVHYDDVRIKNDIVVSR 240
       ************************:*********************************

Cop    CKILTVIPSQDHRFKLILDPKINVTIGEPANITCTAVSTSLLIDDVLIEWENPSGWLIGF 300
WR     CKILTVIPSQDHRFKLILDPKINVTIGEPANITCTAVSTSLLIDDVLIEWENPSGWLIGF 298
Tian   CKILTVIPSQDHRFKLILDPKINVTIGEPANITCTAVSTSLLIDDVLIEWENPSGWLIGF 300
Wyeth  CKILTVIPSQDHRFKLKRNCGYASN---------------------------------- 265
       ****************  :     .

Cop    DFDVYSVLTSRGGITEATLYFENVTEEYIGNTYKCRGHNYYFEKTLTTTVVLE 353
WR     DFDVYSVLTSRGGITEATLYFENVTEEYIGNTYKCRGHNYYFEKTLTTTVVLE 351
Tian   DFDVYSVLTSRGGITEATLYFENVTEEYIGNTYKCRGHNYYFEKTLTTTVVLE 353
Wyeth  ------------------------------------------------------
```

Cop(配列番号115)
WR(配列番号132)
Tian(配列番号158)
Wyeth(配列番号168)

B21R

CLUSTAL O(1.2.4)多重配列アライメント

```
Cop    MSLESFIITTFNNNSSTNIDNMCHLYVKVCPSSLLFRLFVECCDINKLVEGTTPLHCYLM 60
Wyeth  MSLESFIITTFNNNSSTNIDNMCHLYVKVCPSSLLFRLFVECCDINKLVEGTTPLHCYLM 60
       ************************************************************

Cop    NEGFESSVLKNLLKEYVMNTFNVHDIHYTNI 91(配列番号117)
Wyeth  NEGFESSVLKNLLKEYVMTSITQIFNS---- 87(配列番号184)
       ******************.:::.
```

B22R

CLUSTAL O(1.2.4)多重配列アライメント

```
Cop    MISLSFLIHNPLKKWKLKPSISINGYRSTFTMAFPCAQFRPCHCHATKDSLNTVADVRHC 60
Wyeth  MISLSFLIHNPLKKWKLKPSISINGYRSTFTMAFPCAQFRPCHCHATKDSLNTVADVRHC 60
Lister ------------------------------MASPCAKFRPCHCHATKDSLNTVADVRHC 29
                                     ** ***:**********************

Cop    LTEYILWVSHRWTHRESAGSLYRLLISFRTDATELFGGELKDSLPWDNIDNCVEIIKCFI 120
Wyeth  LTEYILWVSHRWTHRETAGPLYRLLISFRTDATELFGGELKDSLPWDNIDNCVEIIKCFI 120
Lister LTEYILWVSHRWTHRESAGSLYRLLISFRTDATELFGGELKDSLPWD---NCVEIIKCFI 86
       ****************:** *************************   **********

Cop    RNDSMKTAEELRAIIGLCTQSAIVSGRVFNDKYIDILLMLRKILNENDYLTLLDHIRTAK 180
Wyeth  RNDSMKTAEELRAIIGLCTQSAIVSGRVFNDKYIDILLMLRKILNENDYLTLLDHIRTAK 180
Lister RNDSMKTAEELRAIIGLCTQSAIVSGRVFNDKYIDILLMLRKILNENDYLTLLDHIRTAK 146
       ************************************************************

Cop    Y 181(配列番号118)
Wyeth  Y 181(配列番号185)
Lister Y 147(配列番号205)
       *
```

B23R

CLUSTAL O(1.2.4)多重配列アライメント

```
Cop   MIAFIIFREIGIISTRIAMDYCGRECTILCRLLDEDVTYKKIKLEIETCHNLSKHIDRRG 60
Wyeth MIAFIIFREIGIISTRIAMDCT----CILCRLLDEDVTYKKIKLEIETCHNLSKHIDRRG 56
      ********************       *********************************

Cop   NNALHCYVSNKCDTDIKIVRLLLSRGVERLCRNNEGLTPLGAYSKHRYVKSQIVHLLISS 120
Wyeth NNALHCYVFNKCDTDIKIVRLLLSRGVERLCRNNEGLTPLGVYSKHRYVKSQIVHLLISS 116
      ******** *********************************.******************

Cop   YSNSSNELKSNINDFDLSSDNIDLRLLKYLIVDKRIRPSKNTNYAINGLGLVDIYVTTPN 180
Wyeth YSNSSNELKSNINDFDLSSDNIDLRLLKYLIVDKRIRPSKNTNYAINSLGLVDIYVTTPN 176
      ************************************************.************

Cop   PRPEVLLWLLKSECYSTGYVFRTCMYNSDMCKNSLHYYISSHRESQSLSKDVIKCLINNN 240
Wyeth PRPEVLLWLLKSECYSTGYVFRTCMYNSDMCKNSLHYYISSHRESQSLSKDVIKCLINNN 236
      ************************************************************

Cop   VSIHGRDEGGSLPIQYYWSFSTIDIEIVKLLLIKDVDTCRVYDVSPILEAYYLNKRFRVT 300
Wyeth VSIHGRDEGGSLPIQYYWSFSTIDIEIVKLLLIKDVDTCRVYDVSPILEAYYLNKRFRVT 296
      ************************************************************

Cop   PYNVDMEIVNLLIERRHTLVDVMRSITSYDSREYNHYIIDNILKRFRQQDESIVQAMLIN 360
Wyeth PYNVDMEIVNLLIERRHTLVDVMRSITSYDSREYNHYIIDNILKRFRQQDESIVQAMLIN 356
      ************************************************************

Cop   YLHYGDMVVRCMLDNGQQLSSARLLC 386 (配列番号119)
Wyeth YLHYGDMVVRCMLDNGQQLSSARLLC 382 (配列番号186)
      ***************************
```

B24R

CLUSTAL O(1.2.4)多重配列アライメント

```
Cop   MYGLILSRFNNCGYHCYETILIDVFDILSKYMDDIDMIDNENKTLLYYAVDVNNIQFAKR 60
Wyeth MYGLILSRFNNCGYHCYETILIDVFDILSKYMDNIDMIDNENKTLLYYAVDVNNIQFAKR 60
      ********************************:***************************

Cop   LLEYGASVTTSRSIINTAIQKSSYQRENKTRIVDLLLSYHPTLETMIDAFNRDIRYLYPE 120
Wyeth LLEYGASVTTSRSIINTAIQKSSYRRENKTKLVDLLLSYHPTLETMIDAFNRDIRYLYPE 120
      ************************:*****::*****************************

Cop   PLFACIRYALILDDDFPSKVSMISPVIIRN----------------------------- 150
Wyeth PLFACIRYALILDDDFPSKVKYDISGRHKELKRYRVDINRMKNAYISGVSMFDILFKRSK 180
      ********************.       ::
Cop   ------------------ (配列番号120)
Wyeth RHRLRYAKNPTSNGTKKN 198(配列番号187)
```

B25R

CLUSTAL O(1.2.4)多重配列アライメント

```
Cop    MSRINITKKIYCSVFLFLFLFLSYISNYEKVNDEMYEMGEMDEIVSIVRDSMWYIPNVFM 60
WR     -------------------------------------MDEIVRIVRDSMWYIPNVFM 20
Wyeth  MSRINITKKIYCSVFLF--LFLSYISNYEKVNDEMYEMGEMDEIVSIVRDSMWYIPNVFM 58
                                             ***** **************

Cop    DDGKNEGHVSVNNVCHMYFTFFDVDTSSHLFKLVIKHCDLNKRGNSPLHCYTMNTRFNPS 120
WR     DDGKNEGHVSVNNVCHMYFTFFDVDTSSHLFKLVIKHCDLNKRGNSPLHCYTMNTRFNPS 80
Wyeth  DDGKNEGHVSVNNVCHMYFTFFDVDTSSHLFKLVIKHCDLNKRGNSPLHCYTMNTRFNPS 118
       ************************************************************

Cop    VLKILLHHGMRNFDSKDEKGHHYLIHSLSIDNKIFDILTDTIDDFSKSSDLLLCYLRYKF 180
WR     VLKILLHHGMRNFDSKDEKGHHYQSITRSLIY---------------------------- 112
Wyeth  VLKILLHHGMRNFDSKD---DHYQSITRSLIY---------------------------- 147
       *****************   .**   : *:

Cop    NGSLNYYVLYKGSDPNCADEDELTSLHYYCKHISTFYKSNYYKLSHTKMRAEKRFIYAII 240
WR     ------------------------------------------------------------
Wyeth  ------------------------------------------------------------


Cop    DYGANINAVTHLPSTVYQT 259(配列番号122)
WR     -------------------(配列番号143)
Wyeth  -------------------(配列番号188)
```

B26R

CLUSTAL O(1.2.4)多重配列アライメント

```
Cop    MEQTLTRLHTYLQQYTKHSPRVVYALLSRGYVIILIVHPSWNDCATGHILIMLLNWHEQK 60
WR     -------------------MLFYLEEPIRGYVIILIVHPSWNDCATGHILIMLLNWHEQK 41
Wyeth  MEQTLTRLHTYLQQYTKHSPRVVYALLSRGYVIILIVHPSWNDCATGHILIMLLNWHEQK 60
Lister MEQTLTRLHTYLQQYTKHSPRVVYALLSRGYVIILIVHPSWNDCATGHILIMLLNWHEQK 60
                              .     *********************************

Cop    EEGQHLLYLFIKHNQGYTLNILRYLLDRFDIQKDEYIYRLSKL----------------- 103
WR     EEGQHLLYLFIKHNQGYTLNILRYLLDRFDIQKDEYYNTAFQNCNNNVASYIGYDINLPT 101
Wyeth  EEGQHLLYLFIKHNQGYTLNILRYLLDRFDIQKDEYYNTAFQNCNNNVASYIGYDINLPT 120
Lister EEGQHLLYLFIKHNQGYTLNILRYLLDRFDIQKDEYYNTAFQNCNNNVASYIGYDINLPT 120
       ************************************     :

Cop    --------(配列番号123)
WR     KDGIRLGV 109(配列番号144)
Wyeth  KDGIRLGV 128(配列番号189)
Lister KDGIRLGV 128(配列番号206)
```

B27R

CLUSTAL O(1.2.4)多重配列アライメント

```
Cop     MLPHTSDTTSTFRLKTVFDLVFENRNIIYKADVVNDIIHHRLKVSLPMIKSLFYKMSEFS 60
WR      MLPHTSDTTSTFRLKTVFDLVFENRNIIYKADVVNDIIHHRLKVSLPMIKSLFYKMSLPT 60
Wyeth   MLPHTSDTTSTFRLKTVFDLVFENRNIIYKADVVNDIIHHRLK--VPMIKSLFYKMSEFS 58
Lister MLPHTSDTTSTFRLKTVFDLVFENRNIIYKADVVNDIIHHRLKVSLPMIKSLFYKMSLPT 60
       ****************************************  :***********  :

Cop     PYDDYYVKKILAYCLLRDESFAELHSKFCLNEDYKSVFMKNISFDKIDSIIVT 113
WR      TITT---------------------------------------------------- 64
Wyeth   PYDDYYVKKILAYCLLRDESFAELHSKFCLNEDYKSVFMKNISFDKIDSIIVT 111
Lister TITT---------------------------------------------------- 64
```

Cop(配列番号124)
WR(配列番号207)
Wyeth(配列番号190)
Lister(配列番号145)

B28R

CLUSTAL O(1.2.4)多重配列アライメント

```
Cop    MKSVLYSYILFLSCIIINGRDIAPHAPSDGKCKDNEYKRHNLCPGTYASRLCDSKTNTQC 60
WR     MKSVLYSYILFLSCIIINGRDIAPHAPSDGKCKDNEYKRHNLCPGTYASRLCDSKTNTQC 60
Wyeth  ----------------------MHHPMESVKTTN--TNAIICV---REHTLPDYANTQC 32
                             * * :.  . *  ..  :*     .:   . :****

Cop    TPCGSGTFTSRNNHLPACLSCNGRRDRVTLLTIESVNALPDIIVFSKDHPDARHVFPKQN 120
WR     TPCGSGTFTSRNNHLPACLSCNGRRDRVTRLTIESVNALPDIIVFSKDHPDARHVFPKQN 120
Wyeth  TPCGSGTFTSRNNHLPACLSCNGRRDRVTLLTIESVNALPDIIVFSKDHPDARHVFPKQN 92
       ****************************** ********************************

Cop    VE 122(配列番号125)
WR     VE 122(配列番号147)
Wyeth  V- 93(配列番号527)
       *
```

C23L／B29R

CLUSTAL O(1.2.4)多重配列アライメント

```
Cop     --------------MHVPASLQQSSSSSSSCTEEENKHHMGIDVIIKVTKQDQTPTNDKI 46
WR      --------------MHVPASLQQSSSSSSSCTEEENKHHMGIDVIIKVTKQDQTPTNDKI 46
Tian    --------------MHVPASLQQSSSSSSSCTEEENKHHMGIDVIIKVTKQDQTPTNDKI 46
Wyeth   --------------MHVPASLQQ---SSSSCTEEENKHHMGIDVIIKVTKQDQTPTNDKI 43
Lister MKQYIVLACMCLAAAAMPASLQQSSSSSSSCTEEENKHHMGIDVIIKVTKQDQTPTNDKI 60
                      :******   **********************************

Cop     CQSVTEITESESDPDPEVESEDDSTSVEDVDPPTTYYSIIGGGLRMNFGFTKCPQIKSIS 106
WR      CQSVTEITESESDPDPEVESEDDSTSVEDVDPPTTYYSIIGGGLRMNFGFTKCPQIKSIS 106
Tian    CQSVTEITESESDPDPEVESEDDSTSVEDVDPPTTYYSIIGGGLRMNFGFTKCPQIKSIS 106
```

```
Wyeth   CQSVTEITESESDPDPEVESEDDSTSVEDVDLPTTYYSIIGGGLRMNFGFTKCPQIKSIS 103
Lister CQSVTEITESESDPDPEVESEDDSTSVEDVDPPTTYYSIIGGGLRMNFGFTKCPQIKSIS 120
       ****************************** ****************************

Cop     ESADGNTVNARLSSVSPGQGKDSPAITREEALAMIKDCEVSIDIRCSEEEKDSDIKTHPV 166
WR      ESADGNTVNARLSSVSPGQGKDSPAITHEEALAMIKDCEVSIDIRCSEEEKDSDIKTHPV 166
Tian    ESADGNTVNARLSSVSPGQGKDSPAITHEEALAMIKDCEVSIDIRCSEEEKDSDIKTHPV 166
Wyeth   ESADGNTVNARLSSVSPGQGKDSPAITHEEALAMIKDCEVSIDIRCSEEEKDSDIKTHPV 163
Lister ESADGNTVNARLSSVSPGQGKDSPAITHEEALAMIKDCEVSIDIRCSEEEKDSDIKTHPV 180
       ***************************:********************************

Cop     LGSNISHKKVSYEDIIGSTIVDTKCVKNLEFSVRIGDMCKESSELEVKDGFKYVDGSASE 226
WR      LGSNISHKKVSYEDIIGSTIVDTKCVKNLEFSVRIGDMCKESSELEVKDGFKYVDGSASE 226
Tian    LGSNISHKKVSYEDIIGSTIVDTKCVKNLEFSVRIGDMCKESSELEVKDGFKYVDGSASE 226
Wyeth   LGSNISHKKVSYEDIIGSTIVDTKCVKNLEFSVRIGDMCKESSELEVKDGFKYVDGSASE 223
Lister LGSNISHKKVSYEDIIGSTIVDTKCVKNLEFSVRIGDMCKESSELEVKDGFKYVDGSASE 240
       ************************************************************

Cop     GATDDTSLIDSTKLKACV 244(配列番号126)
WR      GATDDTSLIDSTKLKACV 244(配列番号531)
Tian    GATDDTSLIDSTKLKACV 244(配列番号162)
Wyeth   GATDDTSLIDSTKLKACV 241(配列番号192)
Lister GATDDTSLIDSTKLKACV 258(配列番号208)
       ******************
```

【表４２】

表42．野生型Copenhagen株ワクシニアウイルスゲノムのヌクレオチド配列及び代表的な遺伝子のコード配列（CDS）

説明及び配列番号	ヌクレオチド配列
ワクシニアウイルス Copenhagen、完全ゲノム（GenBank受託番号M35027.1）（配列番号590）	GTAAAATTAAATTAATTATAAAATTATGTATATGATTTACTAA CTTTAGTTAGATAAGTTAGTAATACAT AAATTTTAGTATATTAATATTATATTTTAAATATTTATTTAGT GTCTAGAAAAAAATGTGTGACCAACGA CCGTAGGAAACTCTAGAGGGTAAGAAAAATCAATCGCTTTA TAGAGACCATCAGAAAGAGGTTTAATATT TTTGTGAGACCATCGAAGGAGAAAGAGATAAAACTTTTTTAC GACTCCATCAGAAAGAGGTTTAATATTT TTGTGAGACCATCGAAGGAGAAAGAGATAAAACTTTTTTAC GACTCCATCAGAAAGAGGTTTAATATTTT TGTGAGACCATCGAAGGAGAAAGAGATAAAACTTTTTTACG ACTCCATCAGAAAGAGGTTTAATATTTTT GTGAGAAAGGAGAAAGAGATAAAACTTTTTTACGACTCCAT CAGAAAGAGGTTTAATATTTTTGTGAGAC CATCGAAGGAGAAAGAGATAAAACTTTTTTACGACTCCATC AGAAAGAGGTTTAATATTTTTGTGAGACC ATCGAAGGAGAAAGAGATAAAACTTTTTTACGACTCCATCA GAAAGAGGTTTAATATTTTTGTGAGACCA TCGAAGGAGAAAGAGATAAAACTTTTTTACGACTCCATCAG AAAGAGGTTTAATATTTTTGTGAGACCAT CGAAGGAGACTCCATCAGAAAGAGGTTTAATATTTTTGTGA GAAAGGAGAAAGAGATAAAACTTTTTTAC GACTCCATCAGAAAGAGGTTTAATATTTTTGTGAGAAAGGA GAAAGAGATAAAACTTTTTTACGACTCCA TCAGAAAGAGGTTTAATATTTTTGTGAGACCATCGAAGGAG AAAGAGATAAAACTTTTTTACGACTCCAT CAGAAAGAGGTTTAATATTTTTGTGAGACCATCGAAGGAGA AAGAGATAAAACTTTTTTACGACTCCATC AGAAAGAGGTTTAATATTTTTGTGAGACCATCGAAGAGAGA AAGAGATAAAACTTTTTTACGACTCCATC AGAAAGAGGTTTAATATTTTTGTGAGACCATCGAAGAGAGA AAGAGATAAAACTTTTTTACGACTCCATC AGAAAGAGGTTTAATATTTTTGTGAGACCATCGAAGAGAGA AAGAGATAAAACTTTTTTACGACTCCATC AGAAAGAGGTTTAATATTTTTGTGAGACCATCGAAGAGAGA AAGAGATAAAACTTTTTTACGACTACTCC ATCAGAAAGAGGTTTAATATTTTTGTGAGACCATCGAAGAGA GAAAGAGATAAAACTTTTTTACGACTCC ATCAGAAAGAGGTTTAATATTTTTGTGAGACCATCGAAGAGA

	GAAAGAGATAAAACTTTTTTACGACTCC
	ATCAGAAAGAGGTTTAATATTTTTGTGAGACCATCGAAGAGA
	GAAAGAGATAAAACTTTTTTACGACTCC
	ATCAGAAAGAGGTTTAATATTTTTGTGAGACCATCGAAGAGA
	GAAAGAGATAAAACTTTTTTACGACTCC
	ATCAGAAAGAGGTTTAATATTTTTGTGAGACCATCGAAGAGA
	GAAAGAGATAAAACTTTTTTACGACTCC
	ATCAGAAAGAGGTTTAATATTTTTGTGAGACCATCGAAGAGA
	GAAAGAGATAAAACTTTTTTACGACTCC
	ATCAGAAAGAGGTTTAATATTTTTGTGAGACCATCGAAGAGA
	GAAAGAGATAAAACTTTTTTACGACTCC
	ATCAGAAAGAGGTTTAATATTTTTGTGAGACCATCGAAGAGA
	GAAAGAGATAAAACTTTTTTACGACTCC
	ATCAGAAAGAGGTTTAATATTTTTGTGAGACCATCGAAGAGA
	GAAAGAGATAAAACTTTTTTACGACTCC
	ATCAGAAAGAGGTTTAATATTTTTGTGAGACCATCGAAGAGA
	GAAAGAGATAAAACTTTTTTACGACTCC
	ATCAGAAAGAGGTTTAATATTTTTGTGAGACCATCGAAGAGA
	GAAAGAGATAAAACTTTTTTACGACTCC
	ATCAGAAAGAGGTTTAATATTTTTGTGAGACCATCGAAGAGA
	GAAAGAGATAAAACTTTTTTACGACTCC
	ATCAGAAAGAGGTTTAATATTTTTGTGAGACCATCGAAGAGA
	GAAAGAGATAAAACTTTTTTACGACTCC
	ATCAGAAAGAGGTTTAATATTTTTGTGAGACCATCGAAGAGA
	GAAAGAGATAAAACTTTTTTACGACTCC
	ATCAGAAAGAGGTTTAATATTTTTGTGAGACCATCGAAGAGA
	GAAAGAGATAAAACTTTTTTACGACTCC
	ATCAGAAAGAGGTTTAATATTTTTGTGAGACCATCGAAGAGA
	GAAAGAGATAAAACTTTTTTACGACTCC
	ATCAGAAAGAGGTTTAATATTTTTGTGAGACCATCGAAGAGA
	GAAAGAGATAAAACTTTTTTACGACTCC
	ATCAGAAAGAGGTTTAATATTTTTGTGAGACCATCGAAGAGA
	GAAAGATAAAACTTTTTTACGACTCCAT
	CAGAAAGAGGTTTAATATTTTTGTGAGACCATCGAAGAGAG
	AAAGAGATAAAACTTTTTTACGACTCCAT
	CAGAAAGAGGTTTAATATTTTTGTGAGACCATCGAAGAGAG
	AAAGAGATAAAACTTTTTTACGACTCCAT
	CAGAAAGAGGTTTAATATTTTTGTGAGACCATCGAAGAGAG
	AAAGAGAAAGAGATAGTTAGTCTAGATAT

	TTTTCTTAGTACAAAAGTCAATGTTTTAAAATATATGGACAA GAATTTGTCTGTATAAAAACTTGTGTGA AATTTTGTACCAAAGAAAAAATGTGAGCAGTATCCCCTACAT GGATTTTACTAGATCATTTATATACCAA AAAATATTATACGATCTACGTTTTATTATATGATTTTAACGTG TAAATTATAAACATTATTTTATGATAT ACAATTGTCTGGTAACCTAGATGGGCATAGGGGATGTTGAT AAGCTCGACGAGTATATGTTGTTGGACGT TATTGTTTAAGAAATAGTTGATGCATCAGAAAGAGAATAAAA AATATTTTAGTGAGACCATCGAAGAGAG AAAGAGATAAAACTTTTTTACGACTCCATCAGAAAGAGGTTT AATATTTTTGTGAGACCATCGAAGAGAG AAAGAGAATAAAAATATTTTATGACTCCATTGAAGAGAGAAA GAGAAAATGAGAATGAGAATAAAAATAT TTTAGTGACACCATCAGAAAGAGGTTTAATATTTTTGTGAGA CCATCGAAGAGAGAAAGAGAATAAAAAT ATTTTATGACTCCATTGAAGAGAGAAAGAGAAAATGAGAAT GAGAATAAAAATATTTTAGTGACACCATC AGAAAGAGGTTTAATATTTTTTATGAGACCATCAAAGAGAGA AAGAGAATAAAAATATTTTTGTAAAACT TTTTTTATGAGACCATCAAAGAGAGAAAGAGAATAAAAATAT TTTTGTAAAACTTTTTTTGTGAGACCAT CGAAGAGAGAAAGAGAATAAAAATATTTTTGTAAAACTTTTT TTATGAGACCATCAAAGAGAGAAAGAGA ATAAAAATATTTTTGTAAAACTTTTTTTATGAGACCATCAAA GAGAGAAAGAGAATAAAAATATTTTTGT AAAACTTTTTTTATGAGACCATCAAAGAGAGAAAGAGAATAA AAATATTTTTGTAAAACTTTTTTTATGA GACCATCAAAGAGAGAAAGAGAATAAAAATATTTTTGTAAA ACTTTTTTTATGAGACCATCAAAGAGAGA AAGAGAATAAAAATATTTTTGTAAAACTTTTTTTATGAGACC ATCAAAGAGAGAAAGAGAATAAAAATAT TTTTGTAAAACTTTTTTTATGAGACCATCAGAAAGAGGTTTA ATATTTTTGTGATACCCTGAAAGGAAAT AGGAATAGGAATAGGAATAGTGTCATAATCGTATCACACTA TTGAGACAGAAAAAGAAGAAGTAACGAGA GGTAACTTTTTGTGAATGTAGTTAAGAACATTTTTGTTTTGCA AACCGGAATATAGTGTCCGGTACACTT TTTTAATTCGTGGTGTGCCTGAATCGTTCGATTAACCCTACT CATCCAATTTCAGATGAATAGAGTTATC GATTCAGACACACGCTTTGAGTTTTGTTGAATCGATGAGTGA AGTATCATCGGTTGCACCTTCAGATGCC GATCCGTCGACATACTTGAATCCATCCTTGACCTCAAGTTCA

10

20

30

40

50

	GATGATTCCTTGCACATGTCTCCGATAC
	GAACGCTAAACTCTAGATTCTTGACACATTTTGTATCGACGA
	TCGTTGAACCGATGATATCTTCGTAACT
	CACTTTCTTATGAGAGATGTTAGACCCGAGTACTGGATGGG
	TCTTGATGTCGCTGTCTTTCTCTTCTTCG
	CTACATCTGATGTCGATAGACACCTCACAGTCTTTGATCATA
	GCCAGAGCTTCTTCACGAGTGATCGCGG
	GAGAGTCCTTACCTTGTCCTGGGGACACGCTGGACAATCTA
	GCATTCACTGTGTTTCCATCAGCGGATTC
	TGAGATGGATTTAATCTGAGGACATTTGGTGAATCCAAAGTT
	CATTCTCAGACCTCCACCGATGATGGAG
	TAATAAGTGGTAGGAGGATCTACATCCTCGACTGATGTGGA
	ATCATCTTCTGATTCCACCTCGGGATCTG
	GATCTGACTCGGACTCTGTAATTTCCGTTACGGATTGGCAA
	ATCTTATCATTGGTCGGTGTTTGGTCTTG
	CTTTGTGACTTTGATAATAACATCGATTCCCATATGATGTTT
	GTTTTCTTCTTCCGTACACGAGGAGGAG
	GATGAGGATGATTGCTGAAGACTGGCAGGCACATGCATGCC
	AGGACGATATATTGTTTCATAATTGCTAT
	TGATTGAGTACTGTTCTTTATGATTCTACTTCCTTACCATGC
	AATAAATTAGAATATATTTTCTACTTTT
	ACGAGAAATTAATTATTGTATTTATTATTTATGGGTGAAAAA
	CTTACTATAAAAAGCGGGTGGGTTTGGA
	ATTAGTGATCAGTTTATGTATATCGCAACTACCGGGCATATG
	GCTATCGACATCGAGAACATTACCCACA
	TGATAAGAGATTGTATCAGTTTCGTAGTCTTGAGTATTGGTA
	TTACTATATAGTATATAGATGTCGACGC
	TAGATATACAGTCTCCGAATGCGGCATGATACCGTCATCAT
	TCTTTGCTTTCGTTAACTGTTTGGAGGAA
	GAATCTTTGTTATTGCATTTAATCTCGAAATTCAGAGTGCAC
	ACCTTTCTCCTGTAAAGAATCCTGAAGT
	CGCTACCTTATTAAGAACGGAGAAGTATCCATCACGAAATA
	CGGGATTACAGTCTTTATGATTCATAGTA
	ATAGTTAGTTCCGACGTTGAGATGGATTCACTGAGACCGGT
	AGTGGTCGTCCGAGTACACGACGTGTCGT
	TGACGGGATACAGATTAATTTCCACATCGATATAGTTAAAGG
	TATTTCTGGGTACGGGTTCGCATTTATC
	TGCGGAAGAGACGGTGTGAGAATATGTTCCGAGACCACACG
	GAGAACAGATGACGTCTCCGGATACTCCG
	TATCCTATTCCACATTTTGTTTGGGAAACACATGCCTTGCAT
	CCGGATGATCCTTTGAGAAGACAATAAT
	ATCCGGGAGAGCATTCACAGATTCTATTGTGAGTAGTGTTA
	CACGATCGCGTCTTCCGTTACAACTTAGA

	CAAGCGGGTAAATGATTATTGCGAGATGTGAAGGTACCCGA ACCACACGGCGTACATTGTGTGTTAGTCT TGCTATCGCATAATCTGGAAGCGTATGTTCCCGGACACAAA TTATGGCGTTTGTATTCGTTGTCTTTACA CTTTCCATCGGATGGTGCATGCGGTGCTATATCTCTTCCGTT TATTATTATACATGAGAGAAACAATATA TACGAGTATAATACGGACTTCATAATTTAATAATGTAGTAAT CGTTGTCGTGTTCCTGTTTCCTACTTCT CCAATCATATAGATATTTTCTTTCTATCATGGATAATATTTGT AATGGTTCTTTCCGTACAACATACTGT TTAGATGATATTGCGCATAATTTCCGGAGGCAAATACGATA GTCTAGATTGACCGATGGTAGACTCTAAT TTATTGAGTGCTTTGTCGACGAGTTTACTTTTACGCTCCATC GATAGATGGCACTGTTCTATGAGATCGT CGTACATGGGAAATGAAATGTGTCTGTCCGAATGTATGGCT TCAAGATAGCTGTGATACCGTATACAGGT CGGTGTCGGAGATTCGAATCTCTTTGAGGCGACTTATGTCA CGATGATGGAATCTATCTTATCGAATGAT ATATTTTTCATAAATACACTTTTATAGTCCTCGTTTAAACAGA ATTTACTATGTAGTTCCGCGAATGACT CGTCCCTTAATAGGCAGTAGGCTAGTATCTTTTTTTACGTAGT AATCGTCGTAGGGAGAGAATTCTGACAT CTTGTAGAACAACGATTTAATCATAGGTAGAGATACTTTCAG TCTGTGGTGGATGATGTCATTCACAACA TCCGCCTTGTATATGATGTTTCTGTTTTCAAACACCAAGTCG AATACCGTCTTTAGTCGGAAGGTTGATG TCGTATCCGATGTATGAGGCAACATTGTTGTTACAATTTTGA AAGGCGGTATATGTATTCGTCTTTCTGA ATGTCGAACCTATCTAGTAGATACCGTAGTATATTGAGAGTG TATCCTTGATTATGTTTTATGAATAGAT AAAGTAGATGTTGTCCTTCTTCCTTTTGTTCGTGCCAATTGA GTAACATTATGAGAATATGACCTGTTGC ACAATCGTTCCATGATGGGTGTACAATCAAGATTATTACGTA TCCTCGAGATAAAAGAGCATACACCACA CGAGGACTATGTTTGGTATACTGTTGAAGGTAAGTGTGTAAC CGCGTTAATGTTTGCTCCATAATCTATT ATCGCGTAGATGAATCGCTTCTCGGCTCGCATCTTAGTGTG ACTTAACTTGTAATAATTGCTTTTGTAGA ACGTGGATATGTGTTTACAGTAGTAATGAAGAGAAGTGAGT TCATCCTCGTCGGCGCAATTAGGGTCGGA TCCTTTGTACAGAACGTAGTAGTTTAAGCTCCCATTGAATTT ATATCTAAGATAACACAGCAATAGATCG GATGATTTACTAAAGTCATCAATGGTGTCCGTTAGTATATCA

10

20

30

40

50

	AAGATCTTGTTATCGATTGATAGTGAAT GAATCAGATAGTGGTGTCCTTTTTCATCCTTGCTATCAAAGT TACGCATGCCGTGGTGTAACAATATCTT TAATACAGATGGATTAAATCGTGTATTCATCGTATAGCAATG TAATGGAGAGTTACCTCGTTTATTCAGA TCGCAGTGTTTAATAACTAGCTTAAACAGATGAGACGATGTA TCCACATCAAAGAACGTAAAATACATAT GACAAACATTGTTGACAGAAACGTGACCTTCATTCTTACCGT CGTCCATAAATACGTTAGGTATGTACCA CATACTGTCGCGAACGATGCTCACAATCTCGTCCATCTCGC CCATCTCATACATTTCATCATTTACTTTT TCATAATTAGAGATGTACGAAAGAAAAAGAAAAAGAAAAAG AAAAACAGAACAATATATTTTTTTAGTAA TGTTTATGCGAGACATATAAAATAAACTCCGTGTTTATGATG CCGGTAAATGTTTTTATCATCTTGGACG GAATCGATTTTGTAATATGTCATGGAAACAAATGAAACAGG ACATTATCACTCCATGATAAATTATTTAA TGGAGTAATAAAGTATCTCCATGGGTAATTTCGAAATCAAGT TATCGTCTGTATTAATGTTGTCCACTAT GGAGTCGATCCTCTCACTGTTCTTTACAGTTTCTGTAATGAT GGACGTTAGTTCTTTTTTGTACCATTTG ATGTCGGATTCTTTGCGTATCTCAGTCTGTGGCGTTTGCTTC GTTTAAATAATATATCAAACATGGAGAC GCCTGATATGTAGGCATTCTTCATTCTATTAATGTCTACTCT ATAGCGCTTTAGTTCCTTATGATGACCG GCGATATCATACTTACTTTAGAAGGAAAATCATCATCTAGGA TTAAGGCGTATCTGATACAGGCGAATAA TGGTTCAGGATATAGATAGCGTATATCTCTATTAAATGCGTC AATCATAGTCTCTAGAGTGGGATGGTAG CTAAGTAATAAATCAACTATCCTCGTTTTGTTTTCTCTTTGGT AACTGCTTTTCTGGATGGCCGTATTGA TTATCGAGCGTGATGTTGTAACACTCGCTCCATATTCCAATA ACCGCTTTGCAAATTGTATATTATTGAC ATCGACCGCGTAATATAGTAGAGTTTTATTCTCATTATCGAT CATATCTATATCATCCATGTACTTGCTT AGTATATCAAATACATCTATTAGTATGGTTTCATAACAGTGA TACCCGCAATTATTAAATCTCGATAATA TCAGACCGTACATACATAGACGGCCATTGTTAGATATGTGA TTTACAGCCGCGTGTCCATATTTTCCACG ATAAACCTTACGACGTTTACATCGACGAGATTATTATTAACA AAGTAGTCGTGCAGAGGATAGTTGTTGT CCGTTATCTAACATGCATCGAACGACCATATCGCCGTAATG TAAGTAGTTTATCAACATGGCTTGTACGA

	TGGATTCATCCTGTTGTCTAAATCTCTTTAGAATGTTATCGA TGATGTAGTGGTTATATTCTCTGGAATC GTACGAAGTAATACTACGCATTACGTCGACAAGAGTATGAC GTCTCTCAATAAGAAGATTAACGATTTCC ATGTCTACATTATATGGGGTTACTCTAAATCGCTTGTTTAGA TAATACGCCTCTAATATAGGGCTGACGT CGTATACTCTACACGTGTCCACATCCTTTATTAATAATAATT TAACAATCTCTATATCTATGGTTGAGAA AGACCAGTAGTATTGGATGGGTAAAGATCCTCCTTCGTCTC TGCCATGGATGGAAACATTGTTATTGATC AAACATTTAATTACATCCTTGGATAGAGATTGAGATTCTCTA TGAGACGATATATAGTAATGAAGAGAGT TCTTACACATATCACTGTTGTACATACAGGTACGAAATACGT AACCGGTGCTGTAACATTCTGATTTAAG AAGCCATAGCAATACTTCTGGTCTCGGATTAGGCGTCGTTA CGTATATATCCACCAATCCGAGACCATTG ATTGCATAATTCGTATTCTTGGACGGACGTATCCGTTTATCC ACAATTAGGTATTTTAGCAGACGTAAGT CGATATTATCCGAAGACAGATCGAAATCATTTATATTCGACT TGAGTTCGTTAGAGGAATTCGAATAGCT GGATATCAGTAGATGCACAATCTGAGATTTTACGTATCTATG CTTACTGTATGCTCCTAGCGGAGTTAAT CCTTCGTTGTTTCTACAAAGTCTCTCGACTCCGCGAGAGAG TAACAGTCGAACAATCTTAATGTCTGTAT CGCATTTATTGGAGACGTAACAATGTAGCGCATTGTTTCCTC GTCTATCTATATGTTTTGATAAGTTGTG ACACGTTTCAATCTCTAGTTTTATTTTTTTGTACGTCACATCT TCATCCAGTAGACGACATAGAATAGTG CACTCTCTACCACAATAATCCATAGCTATTCTGGTGCTAATT ATTCCTATTTCACGAAAAATGATGAAGG CAATCATTCCTCATAAGATGATAAAAAGTGTAGTGAGAGAG CATGAAGGAGATTTAGTATTTAGCAGTGC GGATATGATCCAAGAGGGTGAGATAGTCGTTCTCGTTCAGA ATCTTTCGCAGCATAAGTAGTATGTCGAT ATACTTATCGTTGAAGACTCTTCCAGAGACGATAGCTGATTG AGTACAAAGTCCAATGATTGCACGAAGT TCTTCGGCGGTTTTCATGGAGTCATTTCTGATGAAACATTTA ATGATCTCCACGCAATTGTCGATATTGT CCCACGGAAGTGAATCCTTCAACTCACCACCAAAGAGCTCC GTTGCATCAGTTCTGAAAGAGATGAGAAG CCTGTAGAGAGACCCTGCGCTTTCTCTATGGGTCCATCTAT GAGAAACCCACAGGATGTATTCAGTCAGA CAATGTCTGACGTCGGCCACGGTATTCAGGGAGTCCTTAGT

10

20

30

40

50

	AGCGTGGCAATGACAGGGTCTGAACTGGG CACAAGGAAAGGCCATTGTAAAGGTAGACCTGTAGCCGTTT ATGCTAATAGAGGGCTTTAATTTCCATTT TTTTAATGGGTTGTGGATGAGGAATGAGAGTGATATCATATT GAGATACGTAGTTATGTAGAGGTGTATT TCCTATATTATTTACTTTCGGTTTCATATTTTACCAACTCTTT AATAAATTTCTTTTCACGATGCATCTT ATTGAATGACGTTTTCTCATAAGTGGACATATAGATGCAGAA GTAATGAAGAAAAGTATTACCTCTATCA TCTACATAATTAGGGTCTGCTCCTTTTTTTAACAACTTATAC AGTACGTAGTAGTAGTTTATCGGTTTTA AATCAAGTCTAGAATATATAGTGGATTAATATATTTTTATATT AGCTAAAGCTATCTATACTATCAGAAA GCATATCATTCTCAACTTCATCATGAGTTAAATATTTGTGTA ATGGATGTCATGAACATTAAACGTATTC ATGACATACTCCTTTAATAGGTTTTTTAAAACAGATGATTCA AATCCTTCATTCATTAGATAACAGTGTA ACGGAGTCGTACCTTCTACTAGTTTGTTTATATCACAGCATT CTACAAACAGTCTAAACAATAGAGAAGA CGGACAGACTTTAACGTATAAATGACACATGTTATCGATATT CGTTGATGAATTATTATTAAACGTAGTT ATGATAAATGATTCTAACGACATCTCTCGCTAGAGATAAAAT CTAGTATCGTATCATTAAACATCTTTGC ATCATACTCGCATAGCATAGTTTTTCATAATTAATACAATAT TTAAAAGACTTATTCGGAAAGTATTTTA ATACATGTATCATCGATGGAGATCCATATGAGGAGTCACTT GTAGTTCTTCAGTAGTAATAACAGTGCTA TCATCGATAGTATAATTATATGTAGAAGGTTCATATGTTGTT GTAATTGGAGTAACTGTTGGTAGTTCTT CCGTGGAATCAATAATTATACTAACAGCAATAGTATAATTAT ATAAATATGTTCCGTTGATATCACATAT TTTAATGAACTCATTTCTAACACCCTCAGCTATATCTGTCCA ATTAAATGTAGCCAACAATCTACTACGT TCTCTTTGATTGACTACTTGTACGGTAGCGACGCTACACTAT CTTTATTGTCTTCTACATGCTCCAATTG AATGTCATGATACAACGCAGTTTTTCTTATGCATGTTTCATA ACACCACGAACATGTCGCAGTAAGATAT ATAGCCAGAGATAATTTCTGTAAATTCATGATTGCCGGTCAT AAACAAGCCCGTCAATAATTGTGGCTAT ATATTCAGTTTATAGAGCAAAATAATTAAGCACAATAGCGCT TAATCTCAAAATATGTTATGTTTATTTT TTTCATATTAAACATACTGGTTAAAATCCTCTAAAGGCTGAT CTTCATCTATAAATCAAGATCATAATTA

10 20 30 40 50

	CATTTAGACAGTGGTTTCATGTTTATAAAAATGTTCTTTTTGT GTGAATAAGGAATATACTAATCAATAA TCAACCATCGACCCCATTACGATAGTATGCAGGCAACCCCC ATTAGAGAGGTACGTGTAATCAGTCTCTC CAGTTTTAGTATTTTTATAAGTCATTGTTACATAAACGGCTTT TAAACAGTCTCCTCGATAATAAGCCAT ATCTGGAAATTTATTAAATACTCGAGTCATTTTACGCACGGT CAAAAAAGTAAGTAATGTCGACGACTTC TTACATTCTATAGAAACACCTAGAATACTCATTTTCTTTTGG AAAATATCCTCAGACTCTGATTTGAACA ATGCACGACCTATAGTAAACCGTGACCAATAAGTTATATTA GTCAATGGTATATCCAAACCATCAGGTGT GGATAGTCCAGTCTTTGGTATCGATAGTGTAGTTATTGAACT GAGAAGTTACCGTATAGTCTTTTTGGTC ATCTCTAAACAAGGAAACTAATACCTCTACACTATTGAACGA TTTATCTTCCGTAATGGGTGGACTAGCG ATGGATGAAGTCACGAATATAAGACACGCTATTAATCCGTA TATCATCATTTTGATATTACTTATAATAA CGATTTGTTTAATTTTTAGTTTATACTATTAATTGTAAATGAT ATTATTATTTTTTTTAAGTATTATCAGC TTTAGTTTATACTATTACTATTTGTAATATTTAGACATAGATA AACGTGATAAAAGTCTATTTGTTTATA TTTATTGCGGATAGCAGTATTTCCCTATAAAAAGTATACGTC CTGTGGTGTCTTTAATCATGTACATGAA TGGATGGTTTATGTAGACCTTCGTACGATATACCATCGAAAA GTTAATCGTAAATACTCCTGTAACGGCC GATGCTTCTGTATACTCCTCATTAACATCTATAAACGTCGTA TGTAGAAATTTTTCTACAGTGATAGTTT CATTACACATCTTGCTAAAATCTGCATAATATCCGAATATAT TAGTAAGTCCTAAATTTTCTAAAATCGG TACCAGATTATACGGTTCTGTCATTTCCACTTTAAACTTTGG CATATACAAGTCTATACTTTTAGTAGAT AACATACCACACCATTTTTTAAATTTTTCATCTGTTATATTTT TTTCTATGTTATATATACCTTCTATGT CGTCCGGTAGTATAATCACCATACTAGAGTTTCCCTCGTATG GAATATCGATAATAGAGAATCCTCCGAA TAATTCATTAATATGTACATATTGCAAGTTATTCTCGGTACC CACCATCATATCAACACTGGTAACTATA TTCTTAGAAATATAAAACTTGTCTGTATATGTAAGATGTTTA GAAAATGGATATTTCCACATTGCTTTAA AATGGACGGCGCTAACAACTGTCATACGAGTATTAATGGAT AGCGGACTAGTCAATAAGGAATTAATTTT ACCATTTGTCATTGTCTTAACCCATTCGTTGATTAGTTCCTTT

10

20

30

40

50

	GTTTGGTTAGCATTATTAAAGTTTACA GTTTGAAAATCGTCTTTTATTTTTTGTAGGAAGGAGGCGTGG AACTCGATACTATCGCTACCGTATATTT TATTTGCGGTAGCTAGTGTCGCACAATACGGAATATCTACGT CCATGTCATTATTGTCATCGGGTGTATT CTCATTCATATTCTCTATATATTTTGATAGTTGTTCAGCTGTA GAACCAGCTGCTCCATGATTTAGAATA GATAAAGTAGATAAAATAGAAACTGGAGAAATCAAAACATT TTCATCAGGGTGTTTTACGATTAGTTCTT TAAAGATATCCATGGTATAGACCAAACAATAACGATAACGA TATATATCATAAATAAATAATGTTAAATT TCAGTTTATGTTTGTACCCCGTATTCATACTTAACAAATTGG TATTGCGTACACAATCAATCATATTACA TACCATTAATAATGCAAGCATAAAAAATCGTTAGTAGATGTT TCTAAATATAGGTTCCGTAAGCAAAGAA TATAAGAATGAAGCGGTAATGATAAAATCAATCGTTATCTAA AATGATCATACTCATTTATTTTATTCTA TTATATTAACACATACATTTTTAACAGCAACACATTCAATAT TGTATTGTTATTTTTATATTATTTACAC AATTAACAATATATTATTAGTTTATATTACTGAATTAATAATA TAAAATTCCCAATCTTGTTATAAACAC ACACTGAGAAACAGCATAAACACAGAATCCATCAAAAATGT CGATGAAATATCTGATGTTGTTGTTCGCT GCTATGATAATCAGATCATTCGCCGATAGTGGTAACGCTAT CGAAACGACATTGCCAGAAATTACAAACG CTACAACAGATATTCCAGCTATCAGATTATGCGGTCCAGAG GGAGATGGATATTGTTTACACGGTGACTG TATCCACGCTAGAGATATCGACGGTATGTATTGTAGATGCTC TCATGGTTATACAGGCATTAGATGTCAG CATGTAGTATTAGTAGACTATCAACGTTCAGAAAACCCAAA CACTACAACGTCATATATCCCATCTCCCG GTATTATGCTTGTATTAGTAGGCATTATTATTATTATTACGTG TTGTCTATTATCTGTTTATAGGTTCAC TCGAAGAACTAATAAACTACCTCTACAAGATATGGTTGTGC CATAATTTTTATAAATTTTTTTTTATGAGT ATTTTTACAAAAATGTATAAAGTGTATGTCTTATGTATATTTA TAAAAATGCTAAATATGCGATGTATCT ATGTTATTTGTATTTATCTAAACAATACCTCTACCTCTAGATA TTATACAAAAATTTTTTATTTCAGCAT ATTAAAGTAAAATCTAGTTACCTTGAAAATGAATACAGTGGG TGGTTCCGTATCACCAGTAAGAACATAA TAGTCGAATACAGTATCCGATTGAGATTTTGCATACAATACT AGTCTAGAAAGAAATTTGTAATCATCTT

10

20

30

40

50

	CTGTGACGGGAGTCCATATATCTGTATCATCGTCTAGTTTAT CAGTGTCCCATGCTATATTCCTGTTATC ATCATTAGTTAATGAAAATAACTCTCGTGCTTCAGAAAAGTC AAATATTGTATCCATACATACATCTCCA AAACTATCGCTTATACGTTTATCTTTAACGATACCTATACCT AGATGGTTATTTACTAACAGACATTTTC CAGATCTATTGACTATAACTCCTATAGTTTCCACATCAACCA AGTAATGATCATCTATTGTTATATAACA ATAACATAACTCTTTTCCGTTTTTATCAGTATGTATATCTATA TTAACGTCGTCGTTGTAGTGAATAGTA GTTATTGATCTATTATATGAAACGGATATGTCTAGAACGGCA ATTGTTTTACGTCCAGTTAACACTTTCT TTGATTTAAAGTCTAGAGTCTTTGCAAACATAATATCCTTAT CCGACTTTATATTTCCTGTAGGGTGGTA TAATTTTATTTTGCCTCCACATATCGGTGTTTCCAAATATATT ACTAGACAATATTCCATATAGTTATTA GTTAAGGGTACCCAATTAGAACACGTACGCTTATTATCATCA TTTGGATCGTATTTCATAAAAGTTATTG TACTATCGATGTCAACACATTCTACATTTTTTAATCGTCTATA TAGTATTTTTCTGATATTTTCTATAAT ATCAGAATTGTCTTCCATCGGAAGTTGTATACTATCAGAATC AGTTACATGTTTAAATAATTCTCTGATG TCATTCCTTATACAATCAAATTCATTATTAAACAGTTTAATAG TCTGTAGACCTTTATCGTCGTAAATAT CCATTGTCTTATTAGTTACGCTTATTTTTATGTGTTTTTACGT TGCTTTATTATATTTTATAAGAATGAT TGTTTGACGAATCACGAGAACTATTAAGACATATATTATTAG AGGTATATATTATAAAAAAGTTTTTGAT TACGATGTTATAAGAGGAAAGAGGACACATTAACATCATAC ATCAATTAACTACATTCTTATAACATCGT AATCAAAAGAATTGCAATTTTGATGTATAACAACTGTCAATG GGTTATGGAATTGTATATTACATATTAT ACAGTATGTTGGTAACGACAAATACCGATCGGTAATTGTCT GCCGGTGTAATAGAATTATATATATCTAT CTATTACACCGGCTGAGTACCTACACTATTATATGATTATAG TTTCTATTTTTACAGTACCTTAACTAAA GTCTCTAGTCACAAGAGCAATACTACCAACCTACACTATTAT ATGATTATAGTTTCTATTTTTATAGGAA CGCGTACGAGAAAATCAAATGTCTAATTTCTAACGGTAGTG TTGATAAACGATTATCGTCAATGGATACC TCCTCTATCATGTCGTCTATTTTCTTACTTTGTTCTATTAACT TATTAGCATTATATATTATTTGATTAT AAAACTTATATTGCTTATTAGCCCAATCTGTAAATATCGGAT

	TATTAACATATCGTTTCTTTGTAGGTTT ATTTAACATGTACATCACTGTAAGCATGTCCGTACCATTTAT TTTAATTTGACGCATATCCGCAATTTCT TTTTCGCAGTCGGTTATAAATTCTATATATGATGGATACATG CTACATGTGTACTTATAATCGACTAATA TGAAGTACTTGATACATATTTTCAGTAACGATTTATTATTAC CACCTATGAATAAGTACCTGTGATCGTC TAGGTAATCAACTGTTTTCTTAATACATTCGATGGTTGGTAA TTTACTCAGAATAATTTCCAATATCTTA ATATATAATTCTGCTATTTCTGGAATATATTTATCTGCCAGTA TAACACAAATAGTAATACATGTAAACC CATATTTTGTTATTATATTAATGTCTGCGCCATTATCTATTAA CCATTCTACTAGGCTGACACTATGCGA CTTAATACAATGATAAAGTATACTACATCCATGTTTATCTAT TTTGTTTATATCATCAATATACGGCTTA CAAAGTTTTAGTATCGATAACACATCCAACTCACGCATAGA GAAGGTAGGGAATAATGGCATAATATTTA TTAGGTTATCATCATTGTCATTATCTACAACTAAGTTTCCATT TTTTAAAATATACTCGACAACTTTAGG ATCTCTATTGCCAAATTTTTGAAAATATTTATTTATATGCTTA AATCTATATAATGTAGCTCCTTCATCA ATCATACATTTAATAACATTGATGTATACTGTATGATAAGAT ACATATTCTAACAATAGATCTTGTATAG AAACTGTATATCTTTTAAGAATTGTGGATATTAGGATATTATT ACGTAAACTATTACACAATTCTAAAAT ATAAAACGTATCACGGTCGAATAATAGTTGATCAACTATATA ATTATCGATTTTGTGATTTTTCTTCCTA AACTGTTTACGTAAATAGTTAGATAGAATATTCATTAGTTCA TGACCACTATAGTTACTATCGAATAACG CGTCAAATATTTCCCGTTTAATATCGCATTTGTCAAGATAAT AATAGAGTGTGGTATGTTCACGATAAGT ATAATAACGCATCTCTTTTTTGTGTGAAATTAAATAGTTTATT ACGTCCAAAGATGTAGCATAACCATCT TGTGACCTAGTAATAATATAATAATAGAGAACTGTTTTACCC ATTCTATCATCATAATCAGTGGTGTAGT CGTAATCGTAATCGTCTAATTCATCATCCCAATTATAATATT CACCAGCACGTCTAATCTGTTCTATTTT GATCTTGTATCCATACTGTATGTTGCTACATGTAGGTATTCC TTTATCCAATAATAGTTTAAACACATCT ACATTGGGATTTGATGTTGTAGCGTATTTCTCTACAATATTA ATACCATTTTTGATACTATTTATTTCTA TACCTTTCGAAATTAGTAATTTCAATAAGTCTATATCGATGT TATCAGAACATAGATATTCGAATATATC

10 20 30 40 50

	AAAATCATTGATATTTTTATAGTCGACTGACGACAATAACAA AATCACAACATCGTTTTTGATATTATTA TTTTTCTTGGTAACGTATGCCTTTAATGGAGTTTCACCATCA TACTCATATAATGGATTTGCACCACTTT CTATCAATGATTGTGCACTGCTGGCATCGATGTTAAATGTTT TACAACTATCATAGAGTATCTTATCGTT AACCATGATTGGTTGTTGATGCTATCGCATTTTTTGGTTTCTT TCATTTCAGTTATGTATGGATTTAGCA CGTTTGGGAAGCATGAGCTCATATGATTTCAGTACTGTAGTG TCAGTACTATTAGTTTCGATCAGATCAA TGTCTAGATCTATAGAATCAAAACACGATAGGTCAGAAGAT AATGAATATCTGTACGCTTCTTTTTGTAC TGTAACTTCTCGTTTTGTTAGATGTTTGCATCGTGCTTTAAC ATCAATGGTACAAATTTTATCCTCGCTT TGTGTATCATATTCGTCCCTACTATAAAATTGTATATTCAGA TTATCATGAGATGTGTATACGCTAACGG TATCAATAAACGGAGCACACCATTTAGTCATAACCGTAATC CAAAAATTTTTAAAGTATATCTTAACGAA AGAAGTTGTATCATCGTTAGGATTTGGTAAATCATTATCTAC AGTGTATGGTACTAGATCCTCATAAGTG TATATATCTAGAGTAATGTTTAATTTATCAAATGGTTGATAAT ATGGATCCTCATGACAATTTCCGAAGA TGGAAATGAGATATAGACATGCAATAAATCTAATCGAAGAC ATGGTTACTCCTTAAAAAAATACGAATAA TCACCTTGGCTATTTAGTAAGTGTCATTTAACACTATACTCA TATTAATCCATGGACTCATAATCTCTAT ACGGGATTAACGGATGTTCTATATACGGGGATGAGTAGTTC TCTTCTTTAACTTTATACTTTTTACTAAT CATATTTAGACTGATGTATGGGTAATAGTGTTTGAAGAGCTC GTTCTCATCATCAGAATAAATCAATATC TCTGTTTTTTTGTTATACAGATGTATTACAGCCTCATATATTA CGTAATAGAACGTGTCATCTACCTTAT TAACTTTCACCGCATAGTTGTTTGCAAATACGGTTAATCCTT TGACCTCGTCGATTTCCGACCAATCTGG GCGTATAATGAATCTAAACTTTAATTTCTTGTAATCATTCGA AATAATTTTTAGTTTGCATCCGTAGTTA TCCCCTTTATGTAACTGTAAATTTCTCAACGCGATATCTCCA TTAATAATGATGTCGAATTCGTGCTGTA TACCCATACTGAATGGATGAACGAATACCGACGGCGTTAAT AGTAATTTACTTTTTCATCTTTACATATT GGGTACTAGTTTTACTATCATAAGTTTATAAATTCCACAAGC TACTATGGAATAAGCCAACCATCTTAGT ATAACACACATGTCTTAAAGTTTATTAATTAATTACATGTTGT

10 20 30 40 50

	TTTATATATCGCTACGAATTTAAACAG AGAAATCAGTTTAGGAAAAAAAATTATCTATCTACATCATCA CGTCTCTGTATTCTACGATAGAGTGCTA CTTTAAGATGAGACATATCCGTGTCATCAAAAATATACTCCA TTAAAATGATTATTCCGGCAGCGAACTT GATATTGGATATATCACAACCTTTGTTAATATCTACGACAAT AGACAGCAGTCCCATGGTTCCATAAACA GTGAGTTTATCTTTCTTTGAAGAGATATTTTGTAGAGATCTTA TAAAACTGTCGAATGACATCGCATTTA TATCTTTAGCTAAATCGTATATGTTACCATCGTAATATCTAA CCGCGTCTATCTTAAACGTTTCCATCGC TTTAAAGACGTTTCCGATAGATGGTCTCATTTCATCAGTCAT ACTGAGCCAACAAATATAATCGTGTATA ACATCTTTGATAGAATCAGACTCTAAAGAAAACGAATCGGC TTTATTATACGCATTCATGATAAACTTAA TGAAAAATGTTTTTCGTTGTTTAAGTTGGATGAATAGTATGT CTTAATAATTGTTATTATTTCATTAATT AATATTTAGTAACGAGTACACTCTATAAAAACGAGAATGACA TAACTAGTTATCAAAGTGTCTAGGACGC GTAATTTTCATATGGTATAGATCCTGTAAGCATTGTCTGTAT TCTGGAGCTATTTTCTCTATCGCATTAG TGAGTTCAGAATATGTTATAAATTTAAATCGAATAACGAACA TAACTTTAGTAAAGTCGTCTATATTAAC TCTTTTATTTTCTAGCCATCGTAATACCATGTTTAAGATAGTA TATTCTCTAGTTACTACGATCTCATCG TTGTCTAGAATATCACATACTGAATCTACATCCAATTTTAGA AATTGGTCTGTGTTACATATCTCTTCTA TATTATTGTTGATGTATTGTCGTAGAAAACTATTACGTAGAC CATTTTCTTTATAAAACGAATATATAGT ACTCCAATTATCTTTACCGATATATTTGCACACATAATCCAT TCTCTCAATCACTACATCTTTAAGATTT TCGTTGTTAAGATATTTGGCTAAACTATATAATTCTATTAGAT CATCAACAGAATCAGTATATATTTTTC TAGATCCAAAGACGAACTCTTTGGCGTCCTCTATAATATTCC CAGAAAAGATATTTTCGTGTTTTAGTTT ATCGAGATCTGATCTGTTCATATACGCCATGATTGTACGGTA CGTTATGATAACCGCATAAAATAAAAAT CCATTTTCATTTTTAACCAATACTATTCATAATTGAGATTGAT GTAATACTTTGTTACTTTGAACGTAAA GACAGTACACGGATCCGTATCTCCAACAAGCACGTAGTAAT CAAATTTGGTGTTGTTAAACTTCGCAATA TTCATCAATTTAGATAGAAACTTATACTCATCATCTGTTTTAG GAATCCATGTATTATTACCACTTTCCA

	ACTTATCATTATCCCAGGCTATGTTTCGTCCATCATCGTTGC GCAGAGTGAATAATTCTTTTGTATTCGG TAGTTCAAATATATGATCCATGCATAGATCGGCAAAGCTATT GTAGATGTGATTTTTCCTAAATCTAATA TAAAACTCGTTTACTAGCAAACACTTTCCTGATTTATCGACC AAGACACATATGGTTTCTAAATCTATCA AGTGGTGGGGATCCATAGTTATGACGCAGTAACATATATTAT TACATTCTTGACTGTCGCTAATATCTAA ATATTTATTGTTATCGTATTGGATTCTGCATATAGATGGCTT GTATGTCAAAGATATAGAACACATAACC AATTTATAGTCGCGCTTTACATTCTCGAATCTAAAGTTAAGA GATTTAGAAAACATTATATCCTCGGATG ATGTTATCACTGTTTCTGGAGTAGGATATATTAAAGTCTTTA CAGATTTCGTCCGATTCAAATAAATCAC TAAATAATATCCCACATTATCATCTGTTAGAGTAGTATCATT AAATCTATTATATTTTATGAAAGATATA TCACTGCTCACCTCTATATTTCGTACATTTTTAAACTGTTTGT ATAATATCTCTCTGATACAATCAGATA TATCTATTGTGTCGGTAGACGATACCGTTACATTTGAATTAA TGGTGTTCCATTTTACAACTTTTAACAA GTTGACCAATTCATTTCTAATAGTATCAAACTCTCCATGATT AAATATTTTAATAGTATCCATTTTATAT CACTACGGACACAAAGTAGCTGACATAAACCATTGTATAAT TTTTATGTTTTATGTTTATTAGCGTACAC ATTTTGGAAGTTCCGGCTTCCATGTATTTCCTGGAGAGCAAG TAGATGATGAGGAACCAGATAGTTTATA TCCGTACTTGCACTTAAAGTCTACATTGTCGTTGTATGAGTA TGATCTTTTAAACCCGCTAGACAAGTAT CCGTTTGATATTGTAGGATGTGGACATTTAACAATCTGACAC GTGGGTGGATCGGACCATTCTCCTCCTG AACACAGGACACCAGAGTTACCAATCAACGAATATCCACTA TTGCAACTATAAGTTACAACGCTTCCATC GGTATAAAAATCCTCGTATCCGTTATGTCTTCCGTTGGATAT AGATGGAGGGGATTGGCATTTAACAGAT TCACAAATAGGTGCCTCGGGATTCCATACCATAGATCCAGT AGATCCTAATTCACAATACGATTTAGATT CACCGATCAAATGATATCCGCTATTACAAGAGTACGTTATA CTAGAGCCAAAGTCTACTCCACCAATATC AAGTTGGCCATTATCGATATCTCGAGGCGATGGGCATCTCC GTTTAATACATTGATTAAAGAGTGTCCAT CCAGTACCTGTACATTTAGCATATATAGGTCCCATTTTTTGC TTTCTGTATCCAGGTAGACATAGATATT CTATAGTGTCTCCTATGTTGTAATTAGCATTAGCATCAGTCT

10

20

30

40

50

	CCACACTATTCTTAAATTTCATATTAAT GGGTCGTGACGGAATAGTACAGCATGATAGAACGCATCCTA TTCCCAACAATGTCAGGAACGTCACGCTC TCCACCTTCATATTTATTTATCCGTAAAAATGTTATCCTGGA CATCGTACAAATAATAAAAAGCCCATAT ATGTTCGCTATTGTAGAAATTGTTTTTCACAGTTGCTCAAAA ACGATGGCAGTGACTTATGAGTTACGTT ACACTTTGGAGTCTCATCTTTAGTAAACATATCATAATATTC GATATTACGAGTTGACATATCGAACAAA TTCCAAGTATTTGATTTTGGATAATATTCGTATTTTGCATCTG CTATAATTAAGATATAATCACCGCAAG AACACACGAACATCTTTCCTACATGGTTAAAGTACATGTACA ATTCTATCCATTTGTCTTCCTTAACTAT ATATTTGTATAGATAATTACGAGTCTCGTGAGTAATTCCAGT AATTACATAGATGTCGCCGTCGTACTCT ACAGCATAAACTATACTATGATGTCTAGGCATGGGAGACTT TTTTATCCAACGATTTTTAGTGAAACATT CCACATCGTTTAATACTACATATTTTTCATACGTGGTATAAA CTCCACCCATTACATATATATCATCGTT TACGAATACCGACGCGCCTGAATATCTAGGAGTAATTAAGT TTGGAAGTCTTATCCATTTCGAAGTGCCG TGTTTCAAATATTCTGCCACACCCGTTGAAATAGAAAATTCT AATCCTCCTATTACATATAACTTTCCAT CGTTAACACAAGTACTAACTTCTGATTTTAACGACGACATAT TAGTAACCGTTTTCCATTTTTTCGTTTC AAGATCTACCCGCGATACGGAATAAACATGTCTATTGTTAAT CATGCCGCCAATAATGTATAGACAATTA TGTAAAACATTTGCATTATAGAATTGTCTATCTGTATTACCG ACTATCGTCCAATATTCTGTCCTAGGAG AGTAATGGGTTATTGTGGATATATAATCAGAGTTTTTAATGA CTACTATATTATGTTTTATACCATTTCG TGTCACTGGCTTTGTAGATTTGGATATAGTTAATCCCAACAA TGATATAGCATTGCGCATAGTATTAGTC ATAAACTTGGGATGTAAAATGTTGATGATATCTACATCGTTT GGATTTTTATGTATCCACTTTAATAATA TCATAGCTGTAACATCCTCATGATTTACGTTAACGTCTTCGT GGGATAAGATAGTTGTCAGTTCATCCTT TGATAATTTTCCAAATTCTGGATCGGATGTCACCGCAGTAAT ATTGTTGATTATTTCTGACATCGACGCA TTATATAGTTTTTTTAATTCCATATCTTTTAGAAAAGTTAAACA TCCTTATACAATTTGTGGAATTAATAT TATGAATCATAGTTTTTACACATAGATCTACTACAGGCGGAA CATCAATTATTACGGCAGCAACTAGTAT

10

20

30

40

50

	CATTTCTACATTGTTTATGGTGATGTTTATCTTCTTCCAGCG CATATAGTCTAATAGCGATTCAAACGCG TGATAGTTTATACCATTCAATATAATCGCTTCATCCTTTAGA TGGTGATCCTGAATGCGTTTAAAAAAAT TATACGGAGACGCCGTAATAATTTCCTTATTCACTTGTATAA TTTCCCCATTGATAGAAAATATCACGCT TTCCATTCTTGAAGTACTATAAGTAATTATAGTATAATGTAA AGGTTTATATATTCAATATTTTTTATAA AAAAATCATTTCGACATTAATTCCTTTTTAAATTTGCGTCTAT CATCTATAGAAACATATTCTATGAATT TATAAAATGCTTTTACGTGTCCTATCGTAGGCGATAGAACCG CTAAAAAGCCTATCGAATTTCTACAAAA GAATCTGTTATATGGTATAGGGAGAGTATAAAACATTAAATG TCCGTACTTATTAAAGTATTCAGTAGCC AATCCTAACTCTTTCGAATACTTATTAATGGCTCTTGTTCTG TACGAATCTATTTTTTTGAACAACGGAC CTAGTGGTATATCTTGTTCTATGTATCTAAAATAATGTCTGA CTAGATCCGTTAGTTTAATATCCTCAGT CATCTTGTCTAGAATGGCAAATCTAACTGCGGGTTTAGGCTT TAGTTTAGTTTCTATATCTACATCTATG TCTTTATCTAACACCAAAAATATAATAGCTAATATTTTATTAC AATCATCCGGATATTCTTCTACGATCT CACTAACTAATGTTTCTTTGGTTATACTAGTATAGTCACTAT CGGACAAATAAAGAAAATCAGATGATCG ATGAATAATACATTTAAATTCATCATCTGTAAGATTTTTGAG ATGTCTCATTAGAATATTATTAGGGTTA GTACTCATTATCATTCGGCAGCTATTACTTATTTTATTATTTT TCACCATATAGATCAATCATTAGATCA TCAAAATATGTTTCAATCATCCTAAAGAGTATGGTGAATGAC TCTTCCCATCTAATTTCTGAACGTTCAC CAATGTCTCTAGCCACTTTGGCACTAATAGCGATCATTCGCT TAGCGTCTTCTATATTATTAACTGGTTG ATTCAATCTATCTAGCAATGGACCGTCGGACAGCGTCATTC TCATGTTCTTAATCAATGTACATACATCG CCGTCATCTACCAATTCATCCAACAACATAAGCTTTTTAAAA TCATCATTATAATAGGTTTGATCGTTGT CATTTCTCCAAAGAATATATCTAATAAGTAGAGTCCTCATGA TTAGTTAACAACTATTTTTTATGTTAAA TCAATTAGTACACCGCTATGTTTAATACTTATTCATATTTTAG TTTTTAGGATTGAGAATCAATACAAAA ATTAATGCATCATTAATTTTAGAAATACTTAGTTTCCACGTA GTTAATGAAACATTTGAACTCATCGTAC AGGACGTTCTCGTACAGGACGTAACTATAAACCGGTTTATA

10

20

30

40

50

	TTTGTTCAAGATAGATACAAATCCGATAA CTTTTTTTACGAATTCTACGGGATCCACTTTAAAAGTGTCAT ACGGGGTTCTTTTTATTTTTTTAAACAG ATCAATGGTGTGATGTTGATTAGGTCTTTTACGAATTTGATA TAGAATAGCGTTTACATATTCTCCATAA TGGTCAATCGCCATTTGTTCGTATGTCATAAATTCTTTAATT ATATGACACTGTGTATTGTTTAGTTCAT CCTTGTTCATTGTTAGGAATCTATTCAAAATGGCAATTATAC TAGAACTATAGGTGCGTTGTATACACAT ATTGATGTGTCTGTTTATACAATCCATGATATTTGGATCCAT GCTACTACCTTCGGGTAAAATTGTAGCA TCATATACCATTTCTAGTACTTTAGGTTCATTGTTATCCATTG CAGAGGACGTCATGATCGAATCATAAA AAAATATATTATTTTTATGTTATTTTGTTAAAAATAATCATCG AATACTTCGTAAGATACTCCTTCATGA ACATAATCAGTTACAAAACGTTTATATGAAGTAAAGTATCTA CGATTTTTACAAAAGTCCGGATGCATAA GTACAAAGTACGCGATAAACGGAATAATAATAGATTTATCTA GTTTATCTTTTTCTATAGCTTTCATAGT TAGATACATGGTCTCAGAAGTAGGATTATGTAACATCAGCTT CGATAAAATGACTGGGTTATTTAGTCTT ACACATTCGCTCATACATGTATGACCGTTAACTACAGAGTCT ACACTAAAATGATTGAACAATAGATAGT CTACCATTGTTTCGTATTCAGATAGTACAGCGTAGTACATAG CATCTTCACAAATTATATCATTGTCTAA TAGATATTTGACGCATCTTATGGATCCCACTTCAACAGCCAT CTTAAAATCGGTAGAATCATATTGCTTT CCTTTATCATTAATAATTTCTAGAACATCATCTCTATCATAAA AGATACAAATATTAACTGTTTGATCCG TAATAACATTGCTAGTCGATAGCAATTTGTTAATAAGATGCG CTGGGCTCAATGTCTTAATAAGAAGTGT AAGAGGACTATCTCCGAATTTGTTTTGTTTATTAACATCCGT TGATGGAAGTAAAAGATCTATAATGTCT ACATTCTTGACTGTTTTAGAGCATACAATATGGAGAGGTGTA TTTCCATCATGATCTGGTTTTGAGGGAC TAATTCCTAGTTTCATCATCCATGAGATTGTAGAAGCTTTTG GATTGTCTGACATAAGATGTCTATGAAT ATGATTTTTGCCAAATTTATCCACTATCCTGGCTTCGAATCC GATGGACATTATTTTTTTAAACACTCTT TCTGAAGGATCTGTACACGCCAACAACGGACCACATCCTTC TTCATCAACCGAGTTGTTAATCTTGGCTC CATACTGTACCAATAAATTTATTCTCTCTATGACTTCATCAT CTGTTCCCGAGAGATAATATAGAGGTGT

	TTTATTATGTTTATCACACGCGTTTGGATCTGCGCCGTGCGT CAGCAGCATCGCGACTATTCTATTATTA TTAATTTTAGAAGCTATATGCAATGGATAATTTCCATCATCA TCCGTCTCATTTGGAGAGTATCCTCTAT GAAGAAGTTCTTCGACAAATCGTTCATCTAGTCCTTTAATTC CACAATACGCATGTAGAATGTGATAATT ATTTCCAGAAGGTTCGATAGCTTGTAGCATATTCCTAAATAC ATCTAAATTTTTACTATTATATTTGGCA TAAAGAGATAGATAATACTCGGCCGACATAATGTTGTCCATT GTAGTATAAAAATTAATATTTCTATTTC TATTTCTGTATATTTGCAACAATTTACTCTCTATAACAAATAT CATAACTTAGTTCTTTTATGTCAAGAA GGCACTGGTTTAGTTCATCTATAAATGTCACGCCATAACTAC CACGCATGCCATACTCAGAATTATGATA AAGATATTTATCCTTGGGGTGTAGGTAATGGGGATTAATCTT TGTTGGATCAGTCTCTAAGTTAACACAT GTCACACATGATCCATTTATAGTTATATCACACGATGATGAT TTATGAATTGATTCCGGAAGATCGCTAT CGTATTTTGTGGTTCCACAATTCATTTCCATACATGTTATTGT CACACTAATATTATGATGAACTTTATC TAGCCGCTGAGTGGTAAACAACAGAACAGATAGTTTATTAT CTTTACCAACACCCTCAGCCGCTGCCACA AATCTCTGATCCGTATCCATGATGGTCATGTTTATTTCTAGT CCGTATCCAGTCAACACTATGTTAGCAT TTCTGTCGATATAGCTTTCACTCATATGACACTCACCAATAA TAGTAGAATTAATGTCGTAATTTACACC AATAGTGAGTTCGGCGGCAAAGTACCAATACCGGTAATCTT GTCGAGGAGGACATATAGTATTCTTGTAT TCTACCGAATACCCGAGAGATGCGATACAAAAGAGCAAGAC TAATTTGTAAACCATCTTACTCAAAATAT GTAACAATAGTACGATGCAATGAGTAAGACAATAGGAAATC TATCTTATATACACATAATTATTCTATCA ATTTTACCAATTAGTTAGTGTAATGTTAACAAAAATGTGGGA GAATCTAATTAGTTTTTCTTTACACAAT TGACGTACATGAGTCTGAGTTCCTTGTTTTTGCTAATTATTT CATCCAATTTATTATTCTTGACGATATC GAGATCTTTTGTATAGGAGTCAGACTTGTATTCAACATGCTT TTCTATAATCATCTTAGTTATTTCGGCA TCATCCAATAGTACATTTTCCAGATTAACAGAGTAGATATTA ATGTCGTATTTGAACAGAGCCTGTAACA TCTCAATGTCTTTATTATCTATAGCCAATTTAATGTCCGGAA TGAAGAGAAGGGAATTATTGGTGTTTGT CGACGTCATATAGTCGAGCAAGAGAATCATCATATCCACGT

	GTCCATTTTTTATAGTGGTGTGAATACAA CTAAGGAGAATAGCCAGATCAAAAGTAGATGGTATTTCTGA AAGAAAGTATGATACAATACTTACATCAT TAAGCATGACGGCATGATAAAATGAAGTTTTCCATCCAGTTT TCCCATAGAACATCAGTCTCCAATTTTT CTTAACAAACAGTTTCACCGTTTGCATGTTACCACTATCAAC CGCATAATACAATGCGGTGTTTCCTTTG TCATCAAATTGTGAATCATCCATTCCACTGAATAGCAAAATC TTTACTATTTTGGTATCTTCTAATGTGG CTGCCTGATGTAATGGAAATTCATTCTCTAGAAGATTTTTCA ATGCTCCAGCGTTCAACAACGTACATAC TAGACGCACGTTATTATCAGCTATTGCATAATACAAGGCACT ATGTCCATGGACATCCGCCTTAAATGTA TCTTTACTAGAGAGAAAGCTTTTCAGCTGCTTAGACTTCCAA GTATTAATTCGTGACAGATCCATGTCTG AAACGAGACGCTAATTAGTGTATATTTTTTCATTTTTTATAAT TTTGTCATATTGCACCAGAATTAATAA TATCTCTAATAGATCTGATTAGTAGATACATGGCTATCGCAA AACAACATATACACATTTAATAAAAATA ATATTTATTAAGAAAATTCAGATTTCACGTACCCATCAATAT AAATAAAATAATGATTCCTTCCACCGTA TCCATAAACAATATTAAGGAGATTCTACCTTACCCATAAACA ATATAAATCCAGTAATATCATGTCTAAT GATGAACACAAATGGTGTATTAAATTCCAGTTTTTCAGGAGA TGATCTCGCCGTAGCTACCATGATAGTA GATGCCTCTGCTACAGTTCCTTGTTCGTCGACATCTATCTTT GCATTCTGAAACATTTTATAAATATATA ATGGGTCCCTAGTCATATGTTTAAACGACGCATTATCTGGAT TAAACATACTAGGAGCCATCATTTCGGC TATCGACTTAATATCCCTCTTATTTTCGATAGAAAATTTAGG GAGTTTAAGATTGTACACTTTATTCCCT AATTGAAACGACCAATAGTCTAATTTTGCAGCCGTAATAGAA TCTGTGAAATGGGTCATATTATCACCTA TTGCCAGGTACATACTAATATTAGCATCCTTATACGGAAGGC GCACCATATCATATTCTTCGTCATCGAT TGTGATTGTATTTCCTTGCAATTTAGTAACTACGTTCATCAT GGGAACCGTTTTCGTACCGTACTTATTA GTAAAACTAGCATTGCGTGTTTTAGTGATATCAAACGGATAT TGCCATGTACCTTTAAAATATATAGTAT TAATGATTGCCCATAGAGTATTATTGTCGAGCATATTAGAAT CTACTACATTAGACATACCGGATCTACG TTCTACTATAGAATTAATTTTATTAACCGCATCTCGTCTAAA GTTTAATCTATATAGGCCGAATCTATGA

10

20

30

40

50

	TATTGTTGATAATACAACGGTTTAATGCACACAGTATTATCT ACGAAACTTTGATAAGTTAGATCAGTGT ACGTATATTTAGATGTTTTCAGCTTAGCTAATCCTGATATTA ATTCTGTAAATGCTGGACCCAGATCTCT TTTTCTCAAATCCATAGTCTTCAATAATTCTATTCTAGTATTA CCTGATGCAGGCAATAGCGACATAAAC ATAGAAAACGAATAACCAAACGGTGAGAAGACAATATTATC ATCTTGAATATTTTTATACGCTACTATAC CGGCATTGGTAAATCCTTGCAGACGATAGGTAGACACTGAA CACGTTAACGATAGTATCAATAACGCAAT CATGATTTTATGGTATTAATAATTAACCTTATTTTTATGTTCG GTATAAAAATTATTGATGTCTACACAT CCTTTTGTAATTGACATCTATATATCCTTTTGTATAATCAACT CTAATCACTTTAACTTTTACAGTTTTC CCTACCAGTTTATCCCTATATTCAACATATCTATCCATATGC ATCTTAACACTCTCTGCCAAGATAGCTT CAGAGTGAGGATAGTCAAAAAGATAAATGTATAGAGCATAA TCCTTCTCGTATACTCTGCCCTTTATTAC ATCGCCCGCATTGGGCAACGAATAACAAAATGCAAGCATCT TGTTAACGGGCTCGTAAATTGGGATAAAA ATTATGTTTTTATATCTATTTTATTCAAGAGAATATTCAGGAA TTTCTTTTTCCGGTTGTATCTCATCGC AGTATATATCATTTGTACATTGTTTCATATTTTTTAATAGTTT ACACCTTTTAGTAGGACTAGTATCGTA CAATTCATAGCTGTATTTTGAATTCCAATCACGCATAAAAAT ATCTTCCAATTGTTGACGAAGACCTAAT CCATCATCCGGTGTAATATTAATAGATGCTCCACATGTATCC GTAAAGTAATTTCCTGTCCAATTTGAGG TACCTATATAGGCCGTTTTATCGGTTACCATATATTTGGCAT GGTTTACCCTAGAATACGGAATGGGAGG ATCAGCATCTGGTACAATAAATAGCTTTACTTCTATATCTAT GTTTTTAGATTTTAGCATAGCGATAGAT CTTAAAAAGTTTCTCATGATAAACGAAGATCGTTGCCAGCA ACTAATCAATAGCTTAACGGATACTTGTC TGTCTATAGCGGATCTTCTTAATTCATCTTCTATATAAGGCC AAAACAAAATTTTACCCGCCTTCGAATA AATAATAGGGATAAAGTTCATAACAGATACATAAACGAATTT ACTCGCATTTCTAATACATGACAATAAA GCGGTTAAATCATTGGTTCTTTCCATAGTACATAGTTGTTGC GGTGCAGAAGCAATAAATACAGAGTGTG GAACACCACTTACGTTAATACTAAGAGGATGATCTGTATTAT AATACGACGGATAAAAGTTTTTCCAATT ATATGGTAGATTGTTAACTCCAAGATACCAGTATACCTCAAA

	AATTTGAGTGAGATCCGCTGCCAAGTTC CTATTATTGAAGATCGCAATACCCAATTCTTTGACCTGAGTT AGTGATCTCCAATCCATGTTAGCGCTTC CTAAATAAATATGTGTATTATCAGATATCCAAAATTTTGTAT GAAGAACTCCTCCTAGGATATTTGTAAT ATCTATGTATCGTACTTCAACTCCGGCCATTTGTAGTCTTTC AACATCCTTTAATGGTTTGTTAGATTTA TTGACGGCTACTCTAACTCGTACTCCTCTTTTGGGTAATTGT ACAATCTCGTTTAATATTATCGTGCCGA AATTCGTACCCACTTCATCCGATAAACTCCAATAAAAAGAT GATATATCTAGTGTTTTTGTGGTATTGGA TAGAATTTCCCTCCACATGTTAAATGTAGACAAATATACTTT ATCAAATTGCATACCTATAGGAATAGTC TCTGTAATCACTGCGATTGTATTATCCGGATTCATTTTATTTG TTAAAAGAATAATCCTATATCACTTCA CTCTATTAAAAATCCAAGTTTCTATTTCTTTCATGACTGATTT TTTAACTTCATCCGTTTCCTTATGAAG ATGATGTTTGGCACCTTCATAAATTTTTATTTCTCTATTACAA TTTGCATGTTGCATGAAATAATATGCA CCTGAAACATCACTAATCTCATTGTTTGTTCCCTGGAGTATG AGAGTCGGGGGGTGTTAATCTTGGAAAT TATTTTTCTAACCTTGTTGGTAGCCTTCAAGACCTGACTAGC AAATCCAGCCTTAATTTTTTCATGATTG ATTAATGGGTCGTATTGGTATTTATAAACTTTATCCATATCTC TAGATACTGATTCTGGACATAGCTTTC CGACTGGCGCATTTGGTGTGATGGTTCCCATAAGTTTGGCA GCTAGCAGATTCAGTCTTGAAACAGCATC TGCATTAACTAGAGGAGACATTAGAATCATTGCTGTAAACA AGTTTGGATTATCGTAAGAGGCTAGTATA GAAATTGTTGCTCCCATGGAATGACCCAATAAGTAGATTTAA TAGTTACCACGTGCTGTACCAAAGTCAT CAATCATCATTTTTTCACCATTACTTCTTCCATGTCCAATAT GATCATGTGAGAATACTAAAATTCCTAA CGATGATATGTTTTCAGCTAGTTCGTCATAACGTCCAGAATG TTTACCAGCTCCATGACTTATGAATACT AATGCCTTAGGATATGTAATAGGTTTCCAATATATGTAATCA TTGTCCAGATTGAACATACAGTTTGCAC TCATGATTCACGTTATATAACTATCAATATTAACAGTTCGTTT GATGATCATATTATTTTTATGTTTTAT TGATAATTGTAAAAACATACAATTAAATCAATATAGAGGAAG GAGACGGATACTGTCTTTTGTGAGATAG TCATGGCGACTAAATTAGATTATGAGGATGCTGTTTTTTACT TTGTGGATGATGATAAAATATGTAGTCG

10

20

30

40

50

	CGACTCCATCATCGATCTAATAGATGAATATATTACGTGGAG AAATCATGTTATAGTGTTTAACAAAGAT ATTACCAGTTGTGGAAGACTGTACAAGGAATTGATGAAGTT CGATGATGTCGCTATACGGTACTATGGTA TTGATAAAATTAATGAGATTGTCGAAGCTATGAGCGAAGGA GACCACTACATCAATTTTACAAAAGTCCA TGATCAGGAAAGTTTATTCGCTACCATAGGAATATGTGCTAA AATCACTGAACATTGGGGATACAAAAAG ATTTCAGAATCTAGATTCCAATCATTGGGAAACATTACAGAT CTGATGACCGACGATAATATAAACATCT TGATACTTTTTCTAGAAAAAAAATTGAATTGATGATATAGGG GTCTTCATAACGCATAATTATTACGTTA GCATTCTATATCCGTGTTAAAAAAAATTATCCTATCATGTAT TTGAGAGTTTTATATGTAGCAAACATGA TAGCTGTGATGCCAATAAGCTTTAGATATTCACGCGTGCTAG TGTTAGGGATGGTATTATCTGGTGGTGA AATGTCCGTTATATAATCTACAAAACAATCATCGCATATAGT ATGCGATAGTAGAGTAAACATTTTTATA GTTTTTACTGGATTCATACATCGTCTACCCAATTCGGTTATA AATGAAATTGTCGCCAATCTTACACCCA ACCCCTTGTTATCCATTAGTATAGTATTAACTTCGTTATTTAT GTCATAAACTGTAAATGATTTTGTAGA TGCCATATCATACATGATATTCATGTCCCTATTATAATCATT ACTAACTTTATCACAATATATGTTGATA ATATCTATATATGATCTAGTCTTTGTGGGCAACTGTCTATAC AAGTCGTCTAAACGTTGTTTACTCATAT AGTATCGAACAGCCATCATTACATGGTCCCGTTCCGTTGAT AGATAATCGAGTATGTTAGTGGACTTGTC AAATCTATATACCATATTTTCTGGAAGTGGATATACATAGTC GTGATCAACATTATTGCTAGCCTCATCT TCTATATCCTGTACTATACCATTATCTATATCATCTACATAAT CTACGATATTATTACACATAAACATCG ACAACATACTATTGTTTATTATCTAAGTCCTGTTGATCCAAA CCCTTGATCTCCTCTATTTGTACTATCT AGAGATTGTACTTCTTCCAGTTCTGGATAATATATACGTTGA TAGATTAGCTGAGCTATTCTATCTCCAG TATTTACATTAAACGTACATTTTCCATTATTAATAAGAATGAC TCCTATGTTTCCCCTATAATCTTCGTC TATTACACCACCTCCTATATCAATGCCTTTTAGTGACAGACC AGACCTAGGAGCTATTCTACCATAGCAA ATCTTAGGCATGGACATACTAATATCTGTCTTAATTAACTGT CTTTCTCCTGGAGGGATAGTATAATCGT AAGCGCTATACAAATCATATCCGGCAGCACCCGGCGATTGC

10

20

30

40

50

	CTAGTAGGAGATTTAGCTCTGTTAGTTTC CTTAACAAATCTAACTGGTGAGTTAATATTCATGTTGAACAT AAAACTAATATTTTATTTCAAAATTATT TACCATCCCATATATTCCATGAATAAGTGTGATGATTGTACA CTTCTATAGTATCTATATACGATCCACG ATAAAATCCTCCTATCAATAGCAGTTTATTATCCACTATGAT CAATTCTGGATTATCCCTCGGATAAATA GGATCATCTATCAGAGTCCATGTATTGCTGGATTCACAATAA AATTCCGCATTTCTACCAACCAAGAATA ACCTTCTACCGAACACTAACGCGCATGATTTATAATGAGGA TAATAAGTGGATGGTCCAAACTGCCACTG ATCATGATTGGGTAGCAAATATTCTGTAGTTGTATCAGTTTC AGAATGTCCTCCCATTACGTATATAACA TTGTTTATGGATGCCACTGCTGGATTACATCTAGGTTTCAGA AGACTCGGCATATTAACCCAAGCAGCAT CCCCGTGGAACCAACGCTCAACAGATGTGGGATTTGGTAGA CCTCCTACTACGTATAATTTATTGTTAGC GGGTATCCCCGTAGCATACAGTCTGGGGCTATTCATCGGAG GAATTGGAATCCAATTGTTTGATATATAA TTTACAGCTATAGCATTGTTATGTATTTCATTGTTCATCCATC CACCGATGAGATATACTACTTCTCCAA CATGAGTACTTGTACACATATGGAATATATCTATAATTTGAT CCATGTTCATAGGATACTCTATGAATGG ATACTTGTATGATTTGCGTGGTTGTTTATCACAATGAAATAT TTTGGTACAGTCTAGTATCCATTTTACA TTATTTATACCTCTGGGAGAAAGATAATTTGACCTGATTACA TTTTTGATAAGGAGTAGCAGATTTCCTA ATTTATTTCTTCGCTTTATATACCACTTAATGACAAAATCAA CTACATAATCCTCATCTGGAACATTTAG TTCATCGCTTTCTAGAATAAGTTTCATAGATAGATAATCAAA ATTGTCTATGATGTCATCTTCCAGTTCC AAAAAGTGTTTGGCAATAAAGTTTTTAGTATGACATAAGAGA TTGGATAGTCCGTATTCTATACCCATCA TGTAACACTCGACACAATATTCCTTTCTAAAATCTCGTAAGA TAAAGTTTATACAAGTGTAGATGATAAA TTCTACAGAGGTTAATATAGAAGCACGTAATAAATTGACGA CGTTATGACTATCTATATATACCTTTCCA GTATACGAGTAAATAACTATAGAAGTTAAACTGTGAATGTCA AGGTCTAGACAAACCCTTGTAACTGGAT CTTTATTTTTCGTGTATTTTTGACGTAAATGTGTGCGAAAGT AAGGAGATAACTTTTTCAATATCGTAGA ATTGACTATTATATTGCCACCTATAGCATCAATAATTGTTTT GAATTTCTTAGTCATAGACAATGCTAAT

	ATATTCTTACAGTACACAGTATTGACAAATATCGGCATTTAT GTTTCTTTAAAAGTCAACATCTAAAGAA AAATGATTATCTTCTTGAGACATAACTCCCATTTTTTGGTATT CACCCACACGTTTTTCGAAAAAATTAG TTTTTCCTTCCAATGATATATTTTCCATGAAATCAAACGGAT TGGTAACATTATAAATTTTTTTAAATCC CAATTCAGAAATCAATCTATCCGCGACAAATTCTATATATGT TTTCATCATTTCACAATTCATTCCTATA AGTTTAACTGGAAGAGCCGCAGTAAGAAATTCTTGTTCAAT GGATACTGCATCTGTTATAATAGATCTAA CGGTTTCTTCACTCGGTGGATACAATAAATGTTTAAACATCA AACATGCGAAGTCGCAGTGCAGACCCTC GTCTCTACTAATTAGTTCGTTGGAAAACGTGAGTCCGGGCA TTAGGCCACGCTTTTTAAGCCAAAATATG GAAGCGAATGATCCGGAAAAGAAGATTCCTTCTACTGCAGC AAAGGCAATAAGTCTCTCTCCATAACCGG CGCTGTCATGTATCCACTTTTGAGCCCAATCGGCCTTCTTTT TTACACAAGGCATTGTTTCTATGGCATT AAAGAGATAGTTTTTTTCATTACTATCTTTAACATAAGTATCG ATCAAAAGACTATACATTTCCGAATGA ATGTTTTCAATGGCCATCTGAAATCCGTAGAAACATCTAGCC TCGGTAATCTGTACTTCTGTACAAAATC GTTCCGCCAAATTTTCATTCACTATTCCGTCACTGGCTGCAA AAAACGCCAATACATGTTTTATAAAATA TTTTTCGTCTGGTGTTAGTTTATTCCAATCATTGATATCTTTA GATATATCTACTTCTTCCACTGTCCAA AATGATGCCTCTGCCTTTTTATACATGTTCCAGATGTCATAA TATTGGATTGGGAAAATAACAAATCTAT TTGGATTTGGTGCAAGGATGGGTTCCATAACTAAATTAACAA TATCAATAAATTTTTTTTCAGTTATCTA TATGCCTGTACTTGGATTTTTTGTACATCGATATCGCCGCAA TCACTACAATAATTACAAGTATTATTGA TAGCATTGTTATTAGTACTATCATAATTAAATTATCGACATTC ATGGGTGCTGAATAATCGTTATTATCA TCATTATCATTTTGTAATTGTGACATCATACTAGATAAATCG TTTGCGAGATTGTTGTGGGAAGCGGGCA TGGAGGATGCATTATCATTATTATTTAACGCCTTCCATTCGG ATTCACAAATATGGCGCGCGTTCAACAT TTTATGGAAACTATAATTTTGTGAAAACAGATAACAAGAAAA CTCGTCATCGTTCAAATTTTTAACGATA GTAAACCGATTAAACGTCGAGCTAATTTCTAACGCTAGCGA CTCTGTTGGATATGGGTTTCCAGATATAT ATCTTTTCAGTTCCCCTACGTATCTATAATCATCTGTAGGAA

10

20

30

40

50

	ATGGAAGATATTTCCATTTATCTACTGT TCCTAATATCATATGTGGTGGTGTAGTAGAACCATTAAGCGC GAAAGATGTTATTTCGCATCGTATTTTA ACTTCGCAATAATTTCTGGTTAGATAACGCACTCTACCAGTC AAGTCAATGATATTAGCCTTTACAGATA TATTCATAGTAGTCGTAACGATGACTCCATCTTTTAGATGCG ATACTCCTTTGTATGTACCAGAATCTTC GTACCTCAAACTCGATATATTTAAACAAGTTAATGAGATATT AACGCGTTTTATGAATGATGATATATAA CCAGAAGTTTTATCCTCGGTGGCTAGCGCTATAACCTTATCA TTATAATACCAACTAGTGTGATTAATAT GTGACACGTCAGTGTGGGTACAAATATGTACATTATCGTCTA CGTCGTATTCGATACATCCGCATACAGC CAACAAATATAAAATGACAAATACTCTAACGACGTTCGTAC CCATCTTGATGCGGTTTAATAAATGTTTT GATTTCAATTTATTGTAAAAAAAGATTCGGTTTTATACTGTTC GATATTCTCATTGCTTATATTTTCATC TATCATCTCCACACAGTCAAATCCGTGGTTAGCATGCACCT CATCAACCGGTAAAAGACTATCGGACTCT TCTATCATTATAACTCTAGAATATTTAATTTGGTCATTATTAA TCAAGTCAATTATCTTATTTTTAACAA ACGTGAGTATTTTACTCATTTTTTATAAAAACTTTTAGAAATA TACAGACTCTATCGTGTGTCTATATCT TCTTTTTATATCCAATGTATTTATGTCTGATTTTTCTTCATTTA TCATATATAATGGTCCAAATTCTACA CGTGCTTCGGATTCATCCAGATCATTAAGGTTCTTATAATTG TAACATCCTTCTCTTCCCTCTTCTACAT CTTCCTTCTTATTCTTATTCTTATTCTTATTCTTATTCTTATTC TTATTCTTATTCTTAGCGTCACAGAA TCTACCACAGCAGAATCCCATGACGAGCGTCATATTAAACT AATTCATTTTCAATTATAATATACGATTA GTAATGACCATTAAAATAAAAAATATTCTTCATAACCGGCAA GAAAGTGAAAAGTTCACATTGAAACTAT GTCAGTAGTATACATCATGAAATGATGATATATATATTCTCT ATTTTGGTGGAGGATTATATGATATAAT TCGTGGATAATCATTCTTAAGACACATTTCTTCATTCGTAAA TCTTTTCACGTTAAATGAGTGTCCATAT TTTGCAATTTCTTCATATGATGGCGGTGTACGTGGACGAGG CTGCTCCTGTTCTTGTTGTGGTCGCCGAC TATCGTGTTTGCGTTTAGATCCCTCCATTATCGCGATTGCGT AGATGGAGTACTATTTTATACCTTGTAA TTAAATTTTTTTATTAATTAAACGTATAAAAACGTTCCGTATC TGTATTTAAGAGCCAGATTTCGTCTAA

10 20 30 40 50

	TAGAACAAATAGCTACAGTAAAAATAACTAGAATAATTGCTA CACCCACTAGAAACCACGGATCGTAATA CGGCAATCGGTTTTCGATAATAGGTGGAACGTATATTTTATT TAAGGACTTAACAATTGTCTGTAAACCA CAATTTGCTTCAGCGGATCCTGTATTAACTATCTGTAAAAGC ATATGTTGACCGGGCGGAGCCGAACATT CTCCGATATCTAATTTCTGTATATCTATAATATTATTAACCTC CGCATACGCATTACAGTTCTTTTCTAG CTTGGATACCGCACTAGGTACATCGTCTAGATCTATTCCTAT TTCCTCAGCGATAGCTCTTCTATCCTTT TCCGGAAGCAATGAAATCACTTCAATAAATGATTCAACCAT GAGTGTGAAACTAAGTCTAGAATTACTCA TGCATTTGTTAGTTATTCGGAGCGCGCAATTTTTAAACTGTC CTATAACCTCTCCTATATGAATAGCACA AGTGACATTAGTAGGGATAGAATGTTGAGCTAATTTTTGTAA ATAACTATCTATAAAAAGATTATACAAA GTTTTAAACTCTTTAGTTTCCGCCATTTATCCAGTCTGAGAA AATGTCTCTCATAATAAATTTTTCCAAG AAACTAATTGGGTGAAGAATGGAAACCTTTAATCTATATTTA TCACAGTCTGTTTTGGTACACATGATGA ATTCTTCCAATGCCGTACTAAATTCGATATCTTTTTCGATTTC TGGATATGTTTTTAATAAAGTATGAAC AAAGAAATGGAAATCGTAATACCAGTTATGTTTAACTTTGAA ATTGTTTTTTATTTTCTTGTTAATGATT CCAGCCACTTGGGAAAAGTCAAAGTCGTTTAATGCCGATTT AATACGTTCATTAAAAACAAACTTTTTAT CCTTTAGATGAATTATTATTGGTTCATTGGAATCAAAAAGTA AGATATTATCGGGTTTAAGATCTGCGTG TAAAAAGTTGTCGCAGCATGGTAGTTCGTAGATTTTAATGTA TAACAGAGCCATCTGTAAAAAGATAAAC TTTATGTATTGTACCAAAGATTTAAATCCTAATTTGATAGCTA ACTCGGTATCTACTTTATCTGCCGAAT ACAGTGCTAGGGGAAAAATTATAATGTTTCCTCTTTCATATT CGTAGTTAGTTCTCTTTTCATGTTCGAA AAAGTGAAACATGCGGTTAAAATAGTTTATAACATTAATATT ACTGTTAATAACTGCCGGGTAAAAGTGG GATAGTAATTTCACGAATTTGATACTGTCCTTTCTCTCGTTA AACGCCTTTAGAAAAACTTTAGAAGAAT ATCTCAATGAGAGTTCCTGACCATCCATAGTTTGTATCAATA ATAGCAACATATGAAGAACACGTTTATA CAGAGTATGTAAAAATGTTAATTTATAGTTTAATCCCATGGC CCACGCACACACGATTAATTTTTTTTCA TCTCCCTTTAGATTGTTGTATAGAAATTTGGGTACTGTGAAC

10

20

30

40

50

	TCCGCCGTAGTTTCCATGGGACTATATA ATTTTGTGGCCTCGAATACAAATTTTACTACATAGTTATCTA TCTTAAAAACTATACCATATCCTCCTGT AGATATGTGATAAAAATCGTCGTTTATAGGATAAAATCGTTT ATCCTTTTGTTGGAAAAATGATGAATTA ATGTAATCATTCTCTTCTATCTTTAGTAGTGTTTCCCTATTAA AATTCTTAAAATAATTTAACAATCTAA CTGACGGAGCCCAATTTTGGTGTAAATCTAATTGGGACATTA TGTTGTTAAAATATAAACAGTCTCCTAA TATAACAGTATCTGATAATCTATGGGGAGACATCCATTGATA TTCAGGGGATGAATCATTGGCAACACCC ATTTATTGTACAAAAAGCCCCAATTTACAAACGAAAGTCCA GGTTTGATAGAGACAAACTATTAACTATT TTGTCTCTGTTTTTAACACCTCCACAGTTTTTAATTTCTTTGG TAATGAAATTATTCACAATATCAGTAT CTTCTTTATCTACCAGAGATTTTACTAACTTGATAACCTTGG CTGTCTCATTCAATAGGGTAGTAATATT TGTATGTGTGATATTGATATCTTTTTGAATTGTTTCTTTTAGA AGTGATTCTTTGATGGTGTCAGCATAC GAATTACAATAATGCAGAAACTCGGTTAACATGCAGGAATT ATAGTAAGCCAATTCCAATTGTTGCCTGT GTTGTATTAGAGTGTCAATATGAGCAATGGTGTCCTTGCGTT TCTCTGATAGAATGCGAGCAGCGATTTT GGCGTTATCATTTGACGATATTTCTGGAATGACGAATCCTGT TTCTACTAACTTTTTGGTAGGACAAAGT GAAACAATCAAGAAGATAGCTTCTCCTCCTATTTGTGGAAG AAATTGAACTCCTCTAGATGATCTACTGA CGATAGTATCTCCTTGACAGATATTGGACCGAATTACAGAA GTACCTGGAATGTAAAGCCCTGAAACCCC CTCATTTTTTAAGCAGATTGTTGCCGTAAATCCTGCACTGTG ACCAAGATAGAGAGCTCCTTTGGTGAAT CCATCTCTATGTTTCAGTTTAACCAAGAAACAGTCAGCTGGT CTAAAATTTCCATCTCTATCTAATACAG CATCTAACTTGATGTCAGGAACTATGACCGGTTTAATGTTAT ATGTAACATTGAGTAAATCCTTAAGTTC ATAATCATCACTGTCATCAGTTATGTACGATCCAAACAATGT TTCTACCGGCATAGTGGATACGAAGATG CTATCCATCAGAATGTTTCCCTGATTAGTATTTTCTATATAG CTATTCTTCTTTAAACGATTTTCCAAAT CAGTAACTATGTTCATTTTTTTAGGAGTAGGACGCCTAGCCA GTATGGAAGAGGATTTTCTAGATCCTCT CTTCAACATCTTTGATCTCAATGGAATGCAAAACCCCATAGT GAAACAACCAACGATAAAAATAATATTG

10

20

30

40

50

	TTTTTCACTTTTTATAATTTTACCATCTGACTCATGGATTCAT TAATATCTTTATAAGAGCTACTAACGT ATAATTCTTTATAACTGAACTGAGATATATACACCGGATCTA TGGTTTCCATAATTGAGTAAATGAATGC TCGGCAATAACTAATGGCAAATGTATAGAACAACGAAATTA TACTAGAGTTGTTAAAGTTAATATTTTCT ATGAGCTGTTCCAATAAATTATTTGTTGTGACTGCGTTCAAG TCATAAATCATCTTGATACTATCCAGTA AACCGTTTTTAAGTTCTGGAATATTATTATCCCATTGTAAAG CCCCTAATTCGACTATCGAATATCCTGC TCTGATAGCAGTTTCAATATCGACGGACGTCAATACTGTAAT AAAGGTGGTAGTATTGTCATCATCGTGA TAAACTACTGGAATATGGTCGTTAGTAGGTACGGTAACTTTA CACAACGCGATATATAACTTTCCTTTTG TACCATTTTTAACGTAGTTGGGACGTCCTGCAGGGTATTGTT TTGAAGAAATGATATCGAGAACAGATTT GATACGATATTTGTTGGATTCCTGATTATTTACTATAATATAA TCTAGACAGATAGATGATTCGATAAAT AGAGAAGGTATATCGTTGGTAGGATAATACATCCCCATTCC AGTATTCTCGGATACTCTATTAATGACAC TAGTTAAGAACATGTCTTCTATTCTAGAAAACGAAAACATCC TACATGGACTCATTAAAACTTCTAACGC TCCTGATTGTGTCTCGAATGCCTCGTACAAGGATTTCAAGG ATGCCATAGATTCTTTGACCAACGATTTA GAATTGCGTTTAGCATCTGATTTTTTTATTAAATCGAATGGT CGGCTCTCTGGTTTGCTACCCCAATGAT AACAATAGTCTTGTAAAGATAAACCGCAAGAAAATTTATACG CATCCATCCAAATAACCCTAGCACCATC GGATGATATTAATGTATTATTATAGATTTTCCATCCACAATTA TTGGGCCAGTATACTGTTAGCAACGGT ATATCGAATAGATTACTCATGTAACCTACTAGAATGATAGTT CGTGTACTAGTCATAATATCTTTAATCC AATCTAAGAAATTTAAAATTAGATTTTTTACACTGTTAAAGTT AACAAAGGTATTACCCGGGTACGTGGA TATCATATATGGTATTGGTCCATTATCAGTAATAGCTCCATA AACTGATACGGCGATGGTTTTTATATGT GTTTGATCTAACGAGGAAGAAATTCGCACCCACAATTCATC TCTAGATATGTATTTAATATCAAACGGTA ACACATCAATTTCGGGACGCGTATATGTTTCTAAATTTTTAA TCCAAATATAATGATGACCTATATGCCC TATTATCATACTGTCAACTATAGTACACCTAGAGAACTTACG ATACATCTGTTTCCTATAATCGTTAAAT TTTACAAATCTATAACATGCTAAACCTTTTGACGACAACCAT

10

20

30

40

50

	TCATTAATTTCTGATATGGAATCTGTAT TCTCGATACCGTATTGTTCTAAAGCCAGTGCTATATCTCCCT GTTCGTGGGAACGCTTTCGTATAATATC GATCAACGGATAATCTGAAGTTTTTGGAGAATAATATGACTC ATGATCTATTTCGTCCATAAACAATCTA GACATAGGAATTGGAGGCGATGATCTTAATTTTGTGCAATGA GTCGTCAATCCTATAACTTCTAATCTTG TAATATTCATCATCGACATAATACTATCTATGTTATCATCGT ATATTAGTATACCATGACCTTCTTCATT TCGTGCCAAAATGATATACAGTCTTAAATAGTTACGCAATAT CTCAATAGTTTCATAATTGTTAGCTGTT TTCATCAAGATTTGTACCCTGTTTAACATGATGGCGTTCTAT ACGTTTCTATTTTCTATTTTTTAAATTT TTAAATTTTTAACGATTTACTGTGGCTAGATACCCAATCTCT CTCAAATATTTTTTTAGCCTCGCTTACA AGCTGTTTATCTATACTATTAAAACTGACGAATCCGTGATTT TGGTAATGGGTTCCGTCGAAATTTGCCG AAGTGATATGAACATATTCGTCGTCGACTATCAACAATTTTG TATTATTCTGAATAGTGAAAACCTTCAC AGATAGATCATTTTGAACACACAACGCGTCTAGACTTCTGG CGGTTGCCATAGAATATACGTCGTTCTTA TCCCAATTACCAACTAGAAGTCTGATCTTAACTCCTCTATTA ATGGCTGCTTCTATAATGGAGTTGTAAA TATCGGGCCAATAGTAGCTATTACCGTCGACACGTGTAGTG GGAACTATGGCCAAATGTTCAATATCTAT ACTAGTCTTAGCTGACCTGAGTTTATCAATAACTACATCGGT ATCTAGATCTCTAGAATATCCCAATAGG TGTTCCGGAGAATCAGTAAAGAACACTCCACCTATAGGATT CTTAATATGATACGCAGTGCTAACTGGCA GACAACAAGCCGCAGAGCATAAATTCAACCATGAATTTTTT GCGCTATTAAAGGCTTTAAAAGTATCAAA TCTTCTACGAAGATCTGTGGCCAGCGGGGGATAATCAGAAT ATACACCTAACGTTTTAATCGTATGTATA GATCCTCCAGTAAATGACGCGTTTCCTACATAACATCTTTCA TCATCTGACACCCAAAAACAACCGAGTA GTAGTCCCACATTATTTTTTTTATCTATATTAACGGTTATAAA ATTTATATCCGGGCAGTGACTTTGTAG CTCTCCCAGATTTCTTTTCCCTCGTTCATCTAGCAAAACTAT TATTTTAATCCCTTTTTCAGATGCCTCT TTTAGTTTATCAAAAATAAGCGCTCCCCTAGTCGTACTCAGA GGATTACAACAAAAAGATGCTATGTATA TATATTTCTTAGCTAGAGTGATAATTTCGTTAAAACATTCAA ATGTTGTTAAATGATCGGATCTAAAATC

	CATATTTTCTGGTAGTGTTTCTACCAGCCTACATTTTGCTCC CGCAGGTACCGATGCAAATGGCCACATT TAGTTAACATAAAAACTTATACATCCTGTTCTATCAACGATT CTAGAATATCATCGGCTATATCGCTAAA ATTTTCATCAAAGTCGACATCACAACCTAACTCAGTCAATAT ATTAAGAAGTTCCATGATGTCATCTTCG TCTATTTCTATATCCGTATCCATTGTAGATTGTTGACCGATT ATCGAGTTTAAATCATTACTAATACTCA ATCCTTCAGAATACAATCTGTATTTCATTGTAAATTTATAGG CGGTGTATTTAAGTTGGTAGATTTTCAA TTATGTATCAATATAGCAACAGTAGTTCTTGCTCCTCCTTGA TTCTAGCATCCTCTTCATTATTTTCTTC TACGTACATAAACATGTCCAATACGTTAGACAACACACCGA CGATGGCGGCCGCCACAGACACGAATATG ACTAGACCGATGACCATTTAAAAACCCCTCTCTAGCTTTCAC TTAAACTGTATCGATCATTCTTTTAGCA CATGTATAATATAAAAAAACATTATTCTATTTCGAATTTAGG CTTCCAAAAATTTTTCATCCGTAAACCG ATAATAATATATATAGACTTGTTAATAGTCGGAATAAATAGA TTAATGCTTAAACTATCATCATCTCCAC GATTAGAGATACAATATTTACATTCTTTTTGCTGTTTCGAAA CTTTATCAATACACGTTAATACAAACCC AGGAAGGAGATATTGAAACTGAGGCTGTTGAAAATGAAACG GTGAATACAATAATTCAGATAATGTAAAA TCATGATTCCGTATTCTGATGATATTAGAACTGCTAATGGAT GTCGATGGTATGTATCTAGGAGTATCTA TTTTAACAAAGCATCGATTTGCTAATATACAATTATCATTTTG ATTAATTGTTATTTTATTCATATTCTT AAAAGGTTTCATATTTATCAATTCTTCTACATTAAAAATTTCC ATTTTTAATTTATGTAGCCCCGCAATA CTCCTCATTACGTTTCATTTTTTGTCTATAATATCCATTTTGT TCATCTCGGTACATAGATTATCCAATT GAGAAGCGCATTTAGTAGTTTTGTACATTTTAAGTTTATTGA CGAATCGTCGAAAACTAGTTATAGTTAA CATTTTATTATTTGATACCCTGATATTAATACCCCTGCCGTT ACTATTATTTATAACTGATGTAACCCAC GTAACATTGGAATTAACTATCGATAGTAATGCATCGACGCTT CCAAAATTGTCTATTATAAACTCACCGA TAATTTTTTTATTACATGTTTTCATATTCATTAGGATTATCAA ATCTTTAATCTTACTACGATTGTATGC GTTGATATTACAAGACGTCATTCTAAAAGACGGAGGATTTC CATCAAATGCCAGACAATCACGTACAAAG TACATGGAAATAGGTTTTGTTCTATTGCGCATCATAGATTCA

10

20

30

40

50

	TATAGAACACCCGTAGAAATACTAATTT GTTTTACTCTATAAAATACTAATGCATCTATTTCATCGTTTTG TATAACGTCTTTCCAAGTGTCAAATTC CAAATTTTTTTCATTGATAGTACCAAATTCTTCTATCTCTTTA ACTACTTGCATAGATAGGTAATTACAG TGATGCCTACATGCCGTTTTTTGAAACTGAATAGATGCGTCT AGAAGCGATCGTACGCTAGTCACAATCA CCACTTTCATATTTAGAATATATGTATGTAAAAATATAGTAG AATTTCATTTTGTTTTTTTCTATGCTAT AAATGAATTCTCATTTTGCATCTGCTCATACTCCGTTTTATAT CAATACCAAAGAAGGAAGATATCTGGT TCTAAAAGCCGTTAAAGTATGCGATGTTAGAACTGTAGAAT GCGAAGGAAGTAAAGCTTCCTGCGTACTC AAAGTAGATAAACCCTCATCACCCGCGTGTGAGAGAAGACC TTCGTCCCCGTCCAGATGCGAGAGAATGA ATAACCCTGGAAAACAAGTCCCGTTTATGAGGACGGACATG CTACAAAATATGTTCGCGGCTAATCGCGA TAATGTAGCTTCTAGACTTTTGAACTAAAATACAATTATATC TTTTTCGATATTAATAAATCCGTGTCGT CCAGGTTTTTTATCTCTTTCAGTATGTGAATAGATAGGTATTT TATCTCTATTCATCATCGAATTTAAGA GATCCGATAAACATTGTTTGTATTCTCCAGATGTCAGCATCT GATACAACAATATATGTGCACATAAACC TCTGGCACTTATTTCATGTACCTTCCCCTTATCACTAAGGAG AATAGTATTTGAGAAATATGTATACATG ATATTATCATGAATTAGATATACAGAATTTGTAACACTCTCG AAATCACACGATGTGTCGGCGTTAAGAT CTAATATATCACTCGATAACACATTTTCATCTAGATACACTA GACATTTTTTAAAGCTAAAATAGTCTTT AGTAGTGACAGTAACTATGCGATTATTTTCATCGATGATACA TTTCATCGGCATATTATTACGCTTACCA TCAAAGACTATACCATGTGTATATCTAACGTATTCTAGCATA GTTGCCATACGTGCATTAAACTTTTCAG GATCTTTGGATAGATCTTCCAATCTATCTATTTGAGAAAACA TTTTTATCATGTTCAATAGTTGAAACGT CGGATCCACTATATAGATATTATCTATAAAGATTTTAGGAAC TACGTTCATGGTATCCTGGCGAATATTA AAACTATCAATGATATGATTATCGTTTTCATCTTTTATCACCA TATAGTTTCTAAGATATGGGATTTTAC TTAATATAATATTATTTCCCGTAATAAATTTTATTAGAAATGC CAAATCTATAAGAAAAGTCCTCGAATT AGTTTGAAGAATATCTATATCGCCGTACCGTATATTTGGATT AATTAGATATAGAGAATATGATCCGTAA

10

20

30

40

50

	CATATACAACTTTTATTATGGCGTCTAAGATATTCTTCCATC AACTTATTAACATTTTTGACTAGGGAAG ATACATTATGACGTCCCATTACTTTTGCCTTGTCTATTATTG CGACGTTCATAGAATTTAGCATATCTCT TGCCAATTCTTCCATTGATGTTACATTATAAGAAATTTTAGA TGAAATTACATTTGGAGCTTTAATAGTA AGAACTCCTAATATGTCCGTGTATGTGGTCACTAATACAGAT TGTAGTTCTATAATCGTAAATAATTTAC CTATATTATATGTTTGAGTCTGTTTAGAAAAGTAGCTAAGTA TACGATCTTTTATTTCTGATGCAGATGT ATCAACATCGGAAAAAAATCTTTTTTTATTCTTTTTTACTAAA GATACAAATATGTCTTTGTTAAAAACA GTTATTTTTTGAATATTTCTAGCTTGTAATTTTAACATATGAT ATTCATTCACACTAGGTACTCTGCCTA AATAGGTTTCTATAATCTTTAATGTAATATTAGGAAAAGTATT CTGATCAGGATTCCTATTCATTTTGAG GATTTAAAACTCTGATTATTGTCTAATATGGTCTCTACGCAA ACTTTTTCACAGAGCGATAGAGTTTTTG ATAACTCGTTTTTCTTAAGAAATATAAAACTACTGTCTCCAG AGCTCGCTCTATCTTTTATTTTATTTAA TTCGATACAAACTCCTGATACTGGTTCAGAAAGTAATTCATT AATTTTCAGTCCTTTATAGAAGATATTT AATATAGATAATACAAAATCTTCAGTTTTTGATATCGATCTG ATTGATCCTAGAACTAGATATATTAATA ACGTGCTCATTAGGCAGTTTATGGCAGCTTGATAATTAGATA TAGTATATTCCAGTTCATATTTATTAGA TACCGCATTGCCCAGATTTTGATATTCTATGAATTCCTCTGA AAATAAATCCAAAATAACTAAACATTCT ATTTTTTGTGGATTAGTGTACTCTCTTCCCTCTATCATGTTCA CTACTGGTGTCCACGATGATAAATATC TAGAGGGAATATAATATAGTCCATAGGATGCCAATCTAGCA ATGTCGAATAACTGTAATTTGATTCTTCG TTCTTCATTATGAATTGATTCTTGAGGTATAAACCTAACACA AATTATATTATTAGACTTTTCGTATGTA ATGTCTTTCATGTTATAAGTTTTTAATCCTGGAATAGAATCTA TTTTAATGAGGCTTTTAAACGCAGAGT TCTCCAACGAGTCAAAGCATAATACTCTGTTGTTTTTCTTAT ATACGATGTTACGATTTTCTTCTTTGAA TGGAATAGGTTTTTGAATTAGTTTATAATTACAACATAATAG ATAAGGAAGTGTGCAAATAGTACGCGGA AAAAACATAATAGCTCCCCTGTTTTCATCCATGGTTTTAAGT AAATGATCACTGGCTTCTTTAGTTAATG GATATTCGAACATTAACCGTTTCATCATCATTGGACAGAATC

10

20

30

40

50

	CATATTTCTTAATGTAAAGAGTGATCAA ATCATTGTGTTTATTGTACCATCTTGTTGTAAATGTGTATTCG GTTATCGGATCTGCTCCTTTTTCTATT AAAGTATCGATGTCGATCTCGTCTAAGAATTCAACTATATCG ACATATTTCATTTGTATACACATAACCA TTACTAACGTAGAATGTATAGGAAGAGATGTAACGGGAACA GGGTTTGTTGATTCGCAAACTATTCTAAT ACATAATTCTTCTGTTAATACGTCTTGCACGTAATCTATTAT AGATGCCAAGATATCTATATAATTATTT TGTAAGATGATGTTAACTATGTGATCTATATAAGTAGTGTAA TAATTCATGTATTTCGATATATGTTCCA ACTCTGTCTTTGTGATGTCTAGTTTCGTAATATCTATAGCAT CCTCAAAAAATATATTCGCATATATTCC CAAGTCTTCAGTTCTATCTTCTAAAAAATCTTCAACGTATGG AATATAATAATCTATTTTACCTCTTCTG ATATCATTAATGATATAGTTTTTGACACTATCTTCTGTCAATT GATTCTTATTCACTATATCTAAGAAAC GGATAGCGTCCCTAGGACGAACTACTGCCATTAATATCTCT ATTATAGCTTCTGGACATAATTCATCTAT TATACCAGAATTAATGGGAACTATTCCGTATCTATCTAACAT AGTTTTAAGAAAGTCAGAATCTAAGACC TGATGTTCATATATTGGTTCATACATGAAATGATCTCTATTG ATGATAGTGACTATTTCATTCTCTGAAA ATTGGTAACTCATTCTATATATGCTTTCCTTGTTGATGAAGG ATAGAATATACTCAATAGAATTTGTACC AACAAACTGTTCTCTTATGAATCGTATATCATCATCTGAAAT AATCATGTAAGGCATACATTTAACAATT AGAGACTTGTCTCCTGTTATCAATATACTATTCTTGTGATAA TTTATGTGTGAGGCAAATTTGTCCACGT TCTTTAATTTTGTTATAGTAGATATCAAATCCAATGGAGCTA CAGTTCTTGGCTTAAACAGATATAGTTT TTCTGGAACAAATTCTACAACATTATTATAAAGGACTTTGGG TAGATAAGTGGGATGAAATCCTATTTTA ATTAATGCTATCGCATTGTCCTCGTGCAAATATCCAAACGCT TTTGTGATAGTATGGCATTCATTGTCTA GAAACGCTCTACGAATATCTGTGACAGATATCATCTTTAGAG AATATACTAGTCGCGTTAATAGTACTAC AATTTGTATTTTTTAATCTATCTCAATAAAAAAATTAATATGT ATGATTCAATGTATAACTAAACTACTA ACTGTTATTGATAACTAGAATCAGAATCTAATGATGACGTAA CCAAGAAGTTTATCTACTGCCAATTTAG CTGCATTATTTTTAGCATCTCGTTTAGATTTTCCATCTGCCTT ATCGAATACTCTTCCGTCGATGTCTAC

	ACAGGCATAAAATGTAGGAGAGTTACTAGGCCCAACTGATT CAATACGAAAAGACCAATCTCTCTTAGTT ATTTGGCAGTACTCATTAATAATGGTGACAGGGTTAGCATCT TTCCAATCAATAATTTTTTTAGCCGGAA TAACATCATCAAAAGACTTATGATCCTCTCTCATTGATTTTT CGCGGGATACATCATCTATTATGACGTC AGCCATAGCATCAGCATCCGGCTTATCCGCCTCCGTTGTCA TAAACCAACGAGGAGGAATATCGTCGGAG CTGTACACCATAGCACTACGTTGAAGATCGTACAGAGCTTT ATTAACTTCTCGCTTCTCCATATTAAGTT GTCTAGTTAGTTGTGCAGCAGTAGCTCCTTCGATTCCAATGT TTTTAATAGCCGCACACACAATCTCTGC GTCAGAACGCTCGTCAATATAGATCTTAGACATTTTTAGAGA GAACTAACACAACCAGCAATAAAACTGA ACCTACTTTATCATTTTTTTATTCATCATCCTCTGGTGGTTCG TCGTTTCTATCGAATGTAGCTCTGATT AACCCGTCATCTATAGGTGATGCTGGTTCTGGAGATTCTGG AGGAGATGGATTATTATCTGGAAGAATCT CTGTTATTTCCTTGTTTTCATGTATCGATTGCGTTGTAACATT AAGATTGCGAAATGCTCTAAATTTGGG AGGCTTAAAGTGTTGTTTGCAATCTCTACACGCGTGTCTAAC TAGTGGAGGTTCGTCAGCTGCTCTAGTT TGAATCATCATCGGCGTAGTATTCCTACTTTTACAGTTAGGA CACGGTGTATTGTATTTCTCGTCGAGAA CGTTAAAATAATCGTTGTAACTCACATCCTTTATTTTATCTAT ATTGTATTCTACTCCTTTCTTAATGCA TTTTATACCGAATAAGAGATAGCGAAGGAATTCTTTTTCGGT GCCGCTAGTACCCTTAATCATATCACAT AGTGTTTTATATTCCAAATTTGTGGCAATAGACGGTTTATTT CTATACGATAGTTTGTTTCTGGAATCCT TTGAGTATTCTATACCAATATTATTCTTTGATTCGAATTTAGT TTCTTCGATATTAGATTTTGTATTACC TATATTCTTGATGTAGTACTTTGATGATTTTTCCATGGCCCAT TCTATTAAGTCTTCCAAGTTGGCATCA TCCACATATTGTGATAGTAATTCTCGGATATCAGTAGCGGCT ACCGCCATTGATGTTTGTTCATTGGATG AGTAACTACTAATGTATACATTTTCCATTTATAACACTTATGT ATTAACTTTGTTCATTTATATTTTTTC ATTATTATGTTGATATTAACAAAAGTGAATATATATGTTAATA ATTGTATTGTGGTTATACGGCTACAAT TTCATAATGAGTGGAAGTCAGTGTCCGATGATCAATGACGA TAGCTTTACTCTGAAAAGAAAGTATCAAA TCGATAGTGCGGAGTCAACAATGAAAATGGATAAGAAGAGG

10 20 30 40 50

	ACAAAGTTTCAGAATAGAGCCAAAATGGT AAAAGAAATAAATCAGACAATAAGAGCAGCACAAACTCATT ACGAGACATTGAAACTAGGATACATAAAA TTTAAGAGAATGATTAGGACTACTACTCTAGAAGATATAGCA CCATCTATTCCAAATAATCAGAAAACTT ATAAACTATTCTCGGACATTTCAGCCATCGGCAAAGCATCA CAGAATCCGAGTAAGATGGTATATGCTCT GCTGCTTTACATGTTTCCCAATTTGTTTGGAGATGATCATAG ATTCATTCGTTATAGAATGCATCCAATG AGTAAAATCAAACACAAGATCTTCTCTCCTTTCAAACTTAAT CTTATTAGAATATTAGTGGAAGAAAGAT TCTATAATAATGAATGCAGATCTAATAAATGGAGAATAATTG GAACACAAGTTGATAAAATGTTGATAGC TGAATCTGATAAATATACAATAGATGCAAGGTATAACCTAAA ACCCATGTATAGAATCAAGGGAAAATCT GAAGAAGATACCCTCTTCATCAAACAGATGGTAGAACAATG TGTGACATCCCAGGAATTGGTGGAAAAAG TGTTGAAGATACTGTTTAGAGATTTGTTCAAGAGTGGAGAAT ACAAAGCGTACAGATACGATGATGATGT AGAAAATGGATTTATTGGATTGGATACACTAAAATTAAACAT TGTTCATGATATAGTTGAACCATGTATG CCTGTTCGTAGGCCAGTGGCTAAGATACTGTGTAAAGAAAT GGTAAATAAATACTTTGAGAATCCGCTAC ATATTATTGGTAAAAATCTTCAAGAGTGCATTGACTTTGTTA GTGAATAGGCATTTCATCTTTCTCCAAT ACTAATTCAAATTGTTAAATTAATAATGGATAGTATAAATAG TTATTAGTGATAAAATAGTAAAAATAAT TATTAGAATAAGAGTGTAGTATCATAGATAACTCTCTTCTAT AAAAATGGATTTTATTCGTAGAAAGTAT CTTATATACACAGTAGAAAATAATATAGATTTTTTAAAGGAT GATACATTAAGTAAAGTAAACAATTTTA CCCTCAATCATGTACTAGCTCTCAAGTATCTAGTTAGCAATT TTCCTCAACACGTTATTACTAAGGATGT ATTAGCTAATACCAATTTTTTTGTTTTCATACATATGGTACGA TGTTGTAAAGTGTACGAAGCGGTTTTA CGACACGCATTTGATGCACCCACGTTGTACGTTAAAGCATT GACTAAGAATTATTTATCGTTTAGTAACG CAATACAATCGTACAAGGAAACCGTGCATAAACTAACACAA GATGAAAAATTTTTAGAGGTTGCCGAATA CATGGACGAATTAGGAGAACTTATAGGCGTAAATTATGACT TAGTTCTTAATCCATTATTTCACGGAGGG GAACCCATCAAAGATATGGAAATCATTTTTTTAAAACTGTTT AAGAAAACAGACTTCAAAGTTGTTAAAA

10

20

30

40

50

	AATTAAGTGTTATAAGATTACTTATTTGGGCTTACCTAAGCA AGAAAGATACAGGCATAGAGTTTGCGGA TAATGATAGACAAGATATATACACTCTATTTCAACAAACTGG TAGAATCGTCCATAGCAATCTAACAGAA ACGTTTAGAGATTATATCTTTCCCGGAGATAAGACTAGCTAT TGGGTGTGGTTAAACGAAAGTATAGCTA ATGATGCGGATATTGTTCTTAATAGACACGCCATTACCATGT ATGATAAAATTCTTAGTTATATATACTC TGAGATAAAACAAGGACGCGTTAATAAAAACATGCTTAAGT TAGTTTATATCTTTGAGCCTGAAAAAGAT ATCAGAGAACTTCTGCTAGAAATCATATATGATATTCCTGGA GATATCCTATCTATTATTGATGCAAAAA ACGACGATTGGAAAAAATATTTTATTAGTTTTTATAAAGCTA ATTTTATTAACGGTAATACATTTATTAG TGATAGAACGTTTAACGAGGACTTATTCAGAGTTGTTGTTCA AATAGATCCCGAATATTTCGATAATGAA CGAATTATGTCTTTATTCTCTACGAGTGCTGCGGACATTAAA CGATTTGATGAGTTAGATATTAATAACA GTTATATATCTAATATAATTTATGAGGTGAACGATATCACAT TAGATACAATGGATGATATGAAGAAGTG TCAAATCTTTAACGAGGATACGTCGTATTATGTTAAGGAATA CAATACATACCTGTTTTTGCACGAGTCG GATCCCATGGTCATAGAGAACGGAATACTAAAGAAACTGTC ATCTATAAAATCCAAGAGTAAACGGCTGA ACTTGTTTAGCAAAAACATTTTAAAATATTATTTAGACGGAC AATTGGCTCGTCTAGGTCTTGTGTTAGA TGATTATAAAGGAGACTTGTTAGTTAAAATGATAAACCATCT TAAGTCTGTGGAGGATGTATCCGCATTC GTTCGATTTTCTACAGATAAAAACCCTAGTATTCTTCCATCG CTAATCAAAACTATTTTAGCTAGTTATA ATATTTCCATCATCGTCTTATTTCAAAGGTTTTTGAGAGATA ATCTATATCATGTAGAAGAATTCTTGGA TAAAAGCATCCATCTAACCAAGACGGATAAGAAATATATAC TTCAATTGATAAGACACGGTAGATCATAG AACAGACCAAATATATTATTAATAATTTGGTATATACATAGA TATTAATTATCACATATTAAAAATTCAC ACATTTTTGATAAATGGGAACTGCTGCAACAATTCAGACTCC CACCAAATTAATGAATAAAGAAAATGCA GAAATGATTTTGGAAAAAATTGTTGATCATATAGTTATGTAT ATTAGTGACGAATCAAGTGATTCAGAAA ATAATCCTGAATATATTGATTTTCGTAACAGATACGAAGACT ATAGATCTCTCATTATAAAAAGTGATCA CGAGTTTGTAAAGCTATGTAAAAATCATGCAGAGAAAAGTT

	CTCCAGAAACGCAACAAATGATTATCAAA CACATATACGAACAATATCTTATTCCAGTATCTGAAGTACTA TTAAAACCTATAATGTCCATGGGTGACA TAATTACATATAACGGATGTAAAGACAATGAATGGATGCTA GAACAACTCTCTACCCTAAACTTTAACAA TCTCCGCACATGGAACTCATGTAGCATAGGCAATGTAACGC GTCTGTTTTATACATTTTTTAGTTATCTG ATGAAAGATAAACTAAATATATAAGTATAATCCCATTCTAAT ACTTTAACCTGATGTATTAGCATCTTAT TAGAATATTAACCTAACTAAAAGACATAACATAAAAACTCAT TACATAGTTGATAAAAAGCGGTAGGATA TAAATATTATGGCTGCCACCGTTCCGCGTTTTGACGACGTGT ACAAAAATGCACAAAGAAGAATTCTAGA TCAAGAAACATTTTTTAGTAGAGGTCTAAGTAGACCGTTAAT GAAAAACACATATCTATTTGATAATTAC GCGTATGGATGGATACCAGAAACTGCAATTTGGAGTAGTAG ATACGCAAACTTAGATGCAAGTGACTATT ATCCCATTTCGTTGGGATTACTTAAAAAGTTCGAGTTTCTCA TGTCTCTATATAAAGGTCCTATTCCAGT ATACGAAGAAAAAGTAAATACTGAATTCATAGCCAATGGAT CGTTCTCTGGTAGATACGTATCATATCTT CGAAAGTTTTCTGCTCTTCCAACAAACGAGTTTATTAGTTTT TTATTATTGACCTCCATCCCTATCTATA ATATCTTATTCTGGTTTAAAAACACACAGTTTGATATTACTA AACACACATTATTCAGATACGTCTATAC AGATAATGCCAAACACCTGGCGTTGGCTAGGTATATGCATC AAACAGGAGACTATAAGCCTTTGTTTAGT CGTCTCAAAGAGAATTATATATTTACCGGTCCCGTTCCAATA TGTATCAAAGATATAGATCACCCTAATC TTAGTAGAGCAAGAAGTCCATCCGATTATGAGACATTAGCT AATATTAGTACTATATTGTACTTTACCAA GTATGATCCGGTATTAATGTTTTTATTGTTTTACGTACCTGG GTATTCAATTACTACAAAAATTACTCCA GCCGTAGAATATCTAATGGATAAACTGAATCTAACAAAGAG CGACGTACAACTGTTGTAAATTATTTTAT GCTTCGTAAAATGTAGGTTTTGAACCAAACATTCTTTCAAAG AATGAGATGCATAAAACTTTATTATCCA ATAGATTGACTATTTCGGACGTCAATCGTTTAAAGTAAACTT CGTAAAATATTCTTTGATCACTGCCGAG TTTAAAACTTCTATCGATAATTGTCTCATATGTTTTAATATTT ACAAGTTTTTTGGTCCATGGTACATTA GCCGGACAAATATATGCAAAATAATATCGTTCTCCAAGTTCT ATAGTTTCTGGATTATTTTTATTATATT

10 20 30 40 50

	CAGTAACCAAATACATATTAGGGTTATCTGCGGATTTATAAT TTGAGTGATGCATTCGACTCAACATAAA TAATTCTAGAGGAGACGATCTACTATCAAATTCGGATCGTAA ATCTGTTTCTAAAGAACGGAGAATATCT ATACATACCTGATTAGAATTCATCCGTCCTTCAGACAACATC TCAGACAGTCTGGTCTTGTATGTCTTAA TCATATTCTTATGAAACTTGGAAACATCTCTTCTAGTTTCAC TAGTACCTTTATTAATTCTCTCAGGTAC AGATTTTGAATTCGACGATGCTGAGTATTTCATCGTTGTATA TTTCTTCTTCGATTGCATAATCAGATTC TTATATACCGCCTCAAACTCTATTTTAAAATTATTAAACAAT ACTCTATTATTAATCAGTCGTTCTAACT CTTTCGCTATTTCTATAGACTTATCGACATCTTGACTGTCTA TCTCTGTAAACACGGAGTCGGTATCTCC ATACACGCTACGAAAACGAAATCTGTAATCTATAGGCAACG ATGTTTTCACAATCGGATTAATATCTCTA TCGTCCATATAAAATGGATTACTTAATGGATTGGCAAACCGT AACATACCGTTAGATAACTCTGCTCCAT TTAGTACCGATTCTAGATACAAGATCATTCTACGTCCTATGG ATGTGCAACTCTTAGCCGAAGCGTATGA GTATAGAGCACTATTTCTAAATCCCATCAGACCATATACTGA GTTGGCTACTATCTTGTACGTATATTGC ATGGAATCATAGATGGCCTTTTCAGTTGAACTGGTAGCCTGT TTTAACATCTTTTTATATCTGGCTCTCT CTGCCAAAAATGTTCTTAATAGTCTAGGAATGGTTCCTTCTA TCGATCTATCGAAAATTGCTATTTCAGA GATGAGGTTCGGTAGTCTAGGTTCACAATGAACCGTAATAT ATCTAGGAGGTGGATATTTCTGAAGCAAT AGCTGATTATTTATTTCTTCTTCCAATCTATTGGTACTAACAA CGACACCGACTAATGTTTCCGGAGATA GATTTCCAAAGATACACACATTAGGATACAGACTGTTATAAT CAAAGATTAATACATTATTACTAAACAT TTTTTGTTTTGGAGCAAATACCTTACCGCCTTCATAAGGAAA CTTTTGTTTTGTTTCTGATCTAACTAAG ATAGTTTTAGTTTCCAACAATAGCTTTAACAGTGGACCCTTG ATGACTGTACTCGCTCTATATTCGAATA CCATGGATTGAGGAAGCACATATGTTGACGCACCCGCGTCT GTTTTTGTTTCTACTCCATAATACTCCCA CAAATACTGACACAAACAAGCATCATGAATACAGTATCTAG CCATATCTAAAGCTATGTTTAGATTATAA TCCTTATACATCTGAGCTAAATCAACGTCATCCTTTCCGAAA GATAATTTATATGTATCATTAGGTAAAG TAGGACATAATAGTACGACTTTAAATCCATTTTCCCAAATAT

10

20

30

40

50

	CTTTACGAATTACTTTACATATAATATC CTCATCAACAGTCACATAATTACCTGTGGTTAAAACCTTTGC AAATGCAGCGGCTTTGCCTTTCGCGTCT GTAGTATCGTCACCGATAAACGTCATTTCTCTAACTCCTCTA TTTAATACTTTACCCATGCAACTGAACG CGTTCTTGGATATAGAATCCAATTTGTACGAATCCAATTTTT CAGATTTTTGAATGAATGAATATAGATC GAAAAATATAGTTCCATTATTGTTATTAACGTGAAACGTAGT ATTGGCCATGCCGCCTACTCCCTTATGA CTAGACTGATTTCTCTCATAAATACAGAGATGTACAGCTTCC TTTTTGTCCGGAGATCTAAAGATAATCT TCTCTCCTGTTAATAACTCTAGACGATTAGTAATATATCTCA GATCAAAGTTATGTCCGTTAAAGGTAAC GACGTAGTCGAACGTTAGTTCCAACAATTGTTTAGCTATTCG TAACAAAACTATTTCAGAACATAGAACT AGTTCTCGTTCGTAATCCATTTCCATTAGTGACTGTATCCTC AAACATCCTCTATCGACGGCTTCTTGTA TTTCCTGTTCCGTTAACATCTCTTCATTAATGAGCGTAAACA ATAATCGTTTACCACTTAAATCGATATA ACAGTAACTTGTATGCGAGATTGGGTTAATAAATACAGAAG GAAACTTCTTATCGAAGTGACACTCTATA TCTAGAAATAAGTACGATCTTGGGATATCGAATCTAGGTATT TTTTTAGCGAAACAGTTACGTGGATCGT CACAATGATAACATCCATTGTTAATCTTTGTCAAATATTGCT CGTCCAACGAGTAACATCCGTCTGGAGA TATCCCGTTAGAAATATAAAACCAACTAATATTGAGAAATTC ATCCATGGTGGCATTTTGTATGCTGCGT TTCTTTGGCTCTTCTATCAACCACATATCTGCGACGGAGCAT TTTCTATCTTTAATATCTAGATTATAAC TTATTGTCTCGTCAATGTCTATAGTTCTCATCTTTCCCAACG GCCTCGCATTAAATGGAGGAGGAGACAA TGACTGATATATTTCGTCCGTCACTACGTAATAAAAGTAATG AGGAAATCGTATAAATACGGTCTCACCA TTTCGACATCTGGATTTCAGATATAAAAATCTGTTTTCACCG TGACTTTCAAACCAATTAATGCACCGAA CATCCATTTATAGAATTTAGAAATATATTTTCATTTAAATGAA TCCCAAACATTGGGGAAGAGCCGTATG GACCATTATTTTTATAGTACTTTCGCAAGCGGGTTTAGACGG CAACATAGAAGCGTGTAAACGAAAACTA TATACTATAGTTAGCACTCTTCCATGTCCTGCATGTAGACGG CACGCGACTATTGCTATAGAGGACAATA ATGTCATGTCTAGCGATGATCTGAATTATATTTATTATTTTTT CATCAGATTATTTAACAATTTGGCATC

	TGATCCCAAATACGCAATCGATGTGTCAAAGGTTAAACCTTT ATAAACTTAACCCATTATAAAACTTATG ATTAGTCACGACTGAAATAACCGCGTGATTATTTTTTGGTAT AATTCTACACGGCATGGTTTCTGTGACT ATGAATTCAACCCCCGTTACATTAGTGAAATCTTTAACAAAC AGCAAGGGTTCGTCAAAGACATAAAACT CATTGTTTACAATCGAAATAGACCCCCTATCACACTTAAAAT AAAAAATATCCTTATCCTTTACCACCAA ATAAAATTCTGATTGGTCAATGTGAATGTATTCACTTAACAG TTCCACAAATTTATTTATTAACTCCGAG GCACATACATCGTCGGTATTTTTTATGGCAAACTTTACTCTT CCAGCATCCGTTTCTAAAAAAATATTAA CGAGTTCCATTTATATCATCCAATATTATTGAAATGACGTTG ATGGACAGATGATACAAATAAGAAGGTA CGGTACCTTTGTCCACCATCTCCTCCAATTCATGCTCTATTT TGTCATTAACTTTAATGTATGAAAACAG TACGCCACATGCTTCCATGACAGTGTGTAACACTTTGGATA CAAAATGTTTGACATTAGTATAATTGTTT AAGACTGTCAATCTATAATAGATAGTAGCTATAATATATTCT ATGATGGTATTGAAGAAGATGACAATCT TGGCATATTGATCATTTAACACAGACATGGTATCAACAGATA GCTTGAATGAAAGAGAATCAGTAATTGG AATAAGCGTCTTCTCGATGGAGTGTCCGTATACCAACATGT CTGATATTTTGATGTATTCCATTAAATTA TTTAGTTTTTTCTTTTTATTCTCGTTAAACAGCATTTCTGTCA ACGGACCCCAACATCGTTGACCGATTA AGTTTTGATTGATTTTTCCGTGTAAGGCGTATCTAGTCAGAT CGTATAGCCTATCCAATAATCCATCATC TGTGCGTAGATCACATCGTACACTTTTTAATTCTCTATAGAA GAGCGACAGACATCTGGAACAATTACAG ACAGCAATTTCTTTATTCTCTACAGATGTAAGATACTTGAAG ACATTCCTATGATGATGCAGAATTTTGG ATAACACGGTATTGATGGTATCTGTTACCATAATTCCTTTGA TGGCTGATAGTGTCAGAGCACAAGATTT CCAATCTTTGACAATTTTTAGCACCATTATCTTTGTTTTGATA TCTATATCAGACAGCATGGTGCGTCTG ACAACACAGGGATTAAGACGGAAAGATGAAATGATTCTCTC AACATCTTCAATGGATACCTTGCTATTTT TTCTGGCATTATCTATATGTGCGAGAATATCCTCTAGAGAAT CAGTATCCTTTTTGATGATAGTGGATCT CAATGACATGGGACGTCTAAACCTTCTTATTCTATCACCAGA TTGCATGGTGATTTGTCTTCTTTCTTTT ATCATAATGTAATCTCTAAATTCATCGGCAAATTGTCTATAT

10

20

30

40

50

	CTAAAATCATAATATGAGATGTTTACCT CTACAAATATCTGTTCGTCCAATGTTAGAGTATCTACATCAG TTTTGTATTCCAAATTAAACATGGCAAC GGATTTAATTTTATATTCCTCTATTAAGTCCTCGTCGATAATA ACAGAATGTAGATAATCATTTAATCCA TCGTACATGGTTGGAAGATGCTTGTTGACAAAATCTTTAATT GTCTTGATGAAGGTGGGACTATATCTAA CATCTTGATTAATAAAATTTATAACATTGTCCATAGGATACT TTGTAACTAGTTTTATACACATCTCTTC ATCGGTAAGTTTAGACAGAATATCGTGAACAGGTGGTATATT ATATTCATCAGATATACGAAGAACAATG TCCAAATCTATATTGTTTAATATATTATATAGATGTAGTGTAG CTCCTACAGGAATATCTTTAACTAAGT CAATGATTTCATCAACCGTTAGATCTATTTTAAAGTTAATCA TATAGGCATTGATTTTTAAAAGGTATGT AGCCTTGACTACATTCTCATTAATTAACCATTCCAAGTCACT GTGTGTAAGAAGATTATATTCTATCATA AGCTTGACTACATTTGGTCCCGATACCATTAAAGAATTCTTA TGATATAAGGAAACAGCTTTTAGGTACT CATCTACTCTACAAGAATTTTGGAGAGCCTTAACGATATCAG TGACGTTTATTATTTCAGGAGGAAAAAA CCTAACATTGAGAATGTCGGAGTTAATAGCTTCCAGATACA GTGATTTTGGCAATAGTCCGTGTAATCCA TAATCCAGTAACACGAGCTGGTGCTTGCTAGACACCTTTTC AATGTTTAATTTTTTTTGAAATAAGCTTTG ATAAAGCCTTCCTCGCAAATTCCGGATACATGAACATGTCG GCGACATGATTAAGTATTGTTTTTTCATT ATTTTTATATTTTCTCAACAAGTTCTCAATACCCCAATAGAT GATAGAATATCACCCAATGCGTCCATGT TGTCTATTTCCAACAGGTCGCTATATCCACCAATAGAAGTTT TCCCAAAAAAGATTCTAGGAACAGTTCT ACCACCAGTAATTTGTTCAAAATAATCCCGCAATTCATTTTC GGGTTTAAATTCTTTAATATCGACAATT TCATACGCTCCTCTTTTGAAACTAAACTTATTTAGAATATCC AGTGCATTTCTACAAAAAGGACATGTAT ACTTGACAAAAATTGTCACTTTGTTATTGGCCAACCTTTGTT GTACAAATTCCTCGGCCATTTTAATATT TAAGTGATATAAAACTATCTCGACTTATTTAACTCTTTAGTC GAGATATATGGACGCAGATAGCTATATG ATAGCCAACTACAGAAGGCAAACGCTATAAAAAACATAATT ACGACGAGCATATTTATAAATATTTTTAT TCAGCATTACTTGATATAGTAATATTAGGCACAGTCAAACAT TCAACCACTCTCGATACATTAACTCTCT

10

20

30

40

50

	CATTTTCTTTAACAAATTCTGCAATATCTTCGTAAAAAGATT CTTGAAACTTTTTAGAATATCTATCGAC TCTAGATGAAATAGCGTTCGTCAACATACTATGTTTTGTATA CATAAAGGCGCCCATTTTAACAGTTTCT AGTGACAAAATGCTAGCGATCCTAGGATCCTTTAGAATCAC ATAGATTGACGATTCGTCTCTCTTAGTAA CTCTAGTAAAATAATCATACAATCTAGTACGCGAAATAATAT TATCCTTGACTTGAGGAGATCTAAACAA TCTAGTTTTGAGAACATCGATAAGTTCATCGGGAATGACATA CATACTATCTTTAATAGAACTCTTTTCA TCCAGTTGAATGGATTCGTCCTTAACCAACTGATTAATGAGA TCTTCTATTTTATCATTTTCCAGATGAT ATGTATGTCCATTAAAGTTAAATTGTGTAGCGCTTCTTTTTA GTCTAGCAGCCAATACTTTAACATCACT AATATCGATATACAAAGGAGATGATTTATCTATGGTATTAAG AATTCGTTTTTCGACATCCGTCAAAACC AATTCCTTTTTGCCTGTATCATCCAGTTTTCCATCCTTTGTAA AGAAATTATTTTCTACTAGACTATTAA TAAGACTGATAAGGATTCCTCCATAATTGCACAATCCAAACT TTTTCACAAAACTAGACTTTACGAGATC TACAGGAATGCGTACTTCAGGTTTCTTAGCTTGTGATTTTTT CTTTTGCGGACATTTTCTTGTGACCAAC TCATCTACCATTTCATTGATTTTAGCAGTGAAATAAGCTTTC AATGCACGGGCACTGATACTATTGAAAA CGAGTTGATCTTCAAATTCCGCCATTTAAGTTCACCAAACAA CTTTTAAATACAAATATATCAATAGTAG TAGAATAAGAACTATAAAAAAAAATAATAATTAACCAATACCA ACCCCAACAACCGGTATTATTAGTTGAT GTGACTGTTTTCTCATCACTTAGAACAGATTTAACAATTTCT ATAAAGTCTGTCAAATCATCTTCCGGAG ACCCCATAAATACACCAAATATAGCGGCGTACAACTTATCC ATTTATACATTGAATATTGGCTTTTCTTT ATCGCTATCTTCATCATATTCATCATCAATATCAACAAGTCC CAGATTACGAGCCAGATCTTCTTCTACA TTTTCAGTCATTGATACACGTTCACTATCTCCAGAGAGTCCG ATAACGTTAGCCACCACTTCTCTATCAA TGATTAGTTTCTTGAGTGCGAATGTAATTTTTGTTTCCGTTCC GGATCTATAGAAGACGATAGGTGTGAT AATTGCCTTGGCCAATTGTCTTTCTCTTTTACTGAGTGATTC TAGTTCACCTTCTATAGATCTGAGAATG GATGATTCTCCAGCCGAAACATATTCTACCATGGCTCCGTTT AATTTGTTGATGAAGATGGATTCATCCT TAAATGTTTTCTCTGTAATAGTTTCCACCGAAAGACTATGCA

10

20

30

40

50

	AAGAATTTGGAATGCGTTCCTTGTGCTT AATGTTTCCATAGACGGCTTCTAGAAGTTGATACAACATAG GACTAGCCGCGGTAACTTTTATTTTTAGA AAGTATCCATCGCTTCTATCTTGTTTAGATTTATTTTTATAAA GTTTAGTCTCTCCTTCCAACATAATAA AAGTGGAAGTCATTTGACTAGATAAACTATCAGTAAGTTTTA TAGAGATAGACGAACAATTAGCGTATTG AGAAGCATTTAGTGTAACGTATTCGATACATTTTGCATTAGA TTTACTAATCGATTTTGCATACTCTATA ACACCCGCACAAGTCTGTAGAGAATCGCTAGATGCAGTAGG TCTTGGTGAAGTTTCAACTCTCTTCTTGA TTACCTTACTCATGATTAAACCTAAATAATTGTACTTTGTAAT ATAATGATATATATTTTCACTTTATCT CATTTGAGAATAAAAATGTTTTTGTTTAACCACTGCATGATG TACAGATTTCGGAATCGCAAACCACCAG TGGTTTTATTTTATCCTTGTCCAATGTGAATTGAATGGGAGC GGATGCGGGTTTCGTACGTAGATAGTAC ATTCCCGTTTTTAGACCGAGACTCCATCCGTAAAAATGCATA CTCGTTAGTTTGGAATAACTCGGATCTG CTATATGGATATTCATAGATTGACTTTGATCGATGAAGGCTC CCCTGTCTGCAGCCATTTTTATGATCGT CTTTTGTGGAATTTCCCAAATAGTTTTATAAACTCGCTTAAT ATCTTCTGGAAGGTTTGTATTCTGAATG GATCCACCATCTGCCATAATCCTATTCTTGATCTCATCATTC CATAATTTTCTCTCGGTTAAAACTCTAA GGAGATGCGGATTAACTACTTGAAATTCTCCAGACAATACT CTCCGAGTGTAAATATTACTGGTATACGG TTCCACCGACTCATTATTTCCCAAAATTTGAGCAGTTGATGC AGTCGGCATAGGTGCCACCAATAAACTA TTTCTAAGACCGTATGTTCTGATTTTATCTTTTAGAGGTTCCC AATTCCAAAGATCCGACGGTACAACAT TCCAAAGATCATATTGTAGAATACCGTTACTGGCGTACGATC CTACATATGTATCGTATGGTCCTTCCTT CTCAGCTAGTTCACAACTCGCCTCTAATGCACCGTAATAAA TGGTTTCGAAGATCTTCTTATTTAGATCT TGTGCTTCCAGGCTATCAAATGGATAATTTAAGAGAATAAAC GCGTCCGCTAATCCTTGAACACCAATAC CGATAGGTCTATGTCTCTTATTAGAGATTTCAGCTTCTGGAA TAGGATAATAATTAATATCTATAATTTT ATTGAGATTTCTGACAATTACTTTGACCACATCCTTCAGTTT GAGAAAATCAAATCGCCCATCTATTACA AACATGTTCAAGGCAACAGATGCCAGATTACAAACGGCTAC CTCATTAGCATCCGCATATTGTATTATCT

10

20

30

40

50

	CAGTGCAAAGATTACTACACTTGATAGTTCCTAAATTTTGTT
	GATTACTCTTTTTGTTACACGCATCCTT
	ATAAAGAATGAATGGAGTACCAGTTTCAATCTGAGATTCTAT
	AATCGCTTTCCAGACGACTCGAGCCTTT
	ATTATAGATTTGTATCTCCTTTCTCTTTCGTATAGTGTATACA
	ATCGTTCGAACTCGTCTCCCCAAACAT
	TGTCCAATCCAGGACATTCATCCGGACACATCAACGACCAC
	TCTCCGTCATCCTTCACTCGTTTCATAAA
	GAGATCAGGAATCCAAAGAGCTATAAATAGATCTCTGGTTC
	TATGTTCCTCGTTTCCTGTATTCTTTTTA
	AGATCGAGGAACGCCATAATATCAGAATGCCACGGTTCCAA
	GTATATGGCCATAACTCCAGGCCGTTTGT
	TTCCTCCCTGATCTATGTATCTAGCGGTGTTATTATAAACTC
	TCAACATTGGAATAATACCGTTTGATAT
	ACCATTGGTACCGGAGATATAGCTTCCACTGGCACGAATAT
	TACTAATTGATAGACCTATTCCCCCTGCC
	ATTTTAGAGATTAATGCGCATCGTTTTAACGTGTCATAGATA
	CCCTCTATGCTATCATCGATCATGTTAA
	GTAAAAAACAGCTAGACATTTGGTGACGACTAGTTCCCGCA
	TTAAATAAGGTAGGAGAAGCGTGCGTAAA
	CCATTTTTCAGAAAGTAGATTGTACGTCTCAATAGCTGAGTC
	TATATCCCATTGATGAATTCCTACTGCG
	ACACGCATTAACATGTGCTGAGGTCTTTCAACGATCTTGTTG
	TTTATTTTCAACAAGTAGGATTTTTCCA
	AAGTTTTAAAACCAAAATAGTTGTATGAAAAGTCTCGTTCGT
	AAATAATAACCGAGTTGAGTTTATCCTT
	ATATTTGTTAACTATATCCATGGTGATACTTGAAATAATCGG
	AGAATGTTTCCCATTTTTAGGATTAACA
	TAGTTGAATAAATCCTCCATCACTTCACTAAATAGTTTTTTT
	GTTTCCTTGTGTAGATTTGATACGGCTA
	TTCTGGCGGCTAGAATGGCATAATCCGGATGTTGTGTAGTA
	CAAGTGGCTGCTATTTCGGCTGCCAGAGT
	GTCCAATTCTACCGTTGTTACTCCATTATATATTCCTTGAAT
	AACCTTCATAGCTATTTTAATAGGATCT
	ATATGATCCGTGTTTAAGCCATAACATAATTTTCTAATACGA
	GACGTGATTTTATCAAACATGACATTTT
	CCTTGTATCCATTTCGTTTAATGACAAACATTTTTGTTGGTGT
	AATAAAAAAATTATTTAACTTTTCATT
	AATAGGGATTTGACGTATGTAGCGTACAAAATTATCGTTCCT
	GGTATATAGATAAAGAGTCCTATATATT
	TGAAAATCGTTACGGCTCGATTAAACTTTAATGATTGCATAG
	TGAATATATCATTAGGATTTAACTCCTT
	GACTATCATGGCGGCGCCAGAAATTACCATCAAAAGCATTA

	ATACAGTTATGCCGATCGCAGTTAGAACG GTTATAGCATCCACCATTTATATCTAAAAATTAGATCAAAGA ATATGTGACAAAGTCCTAGTTGTATACT GAGAATTGACGAAACAATGTTTCTTACATATTTTTTTCTTATT AGTAACTGACTTAATAGTAGGAACTGG AAAGCTAGACTTGATTATTCTATAAGTATAGATACCCTTCCA GATAATGTTCTCTTTGATAAAAGTTCCA GAAAATGTAGAATTTTTTAAAAAGTTATCTTTTGCTATTACCA AGATTGTGTTTAGACGCTTATTATTAA TATGAGTAATGAAATCCACACCGCCTCTAGATATCGCCTTTA TTTCCACATTAGATGGTAAATCCAATAG TGAAACTATCTTTTTAGGAATGTATGGACTCGCGTTTAGAGG AGTGAACGTCTTGGGCGTCGGAAAGGAT GATTCGTCAAACGAATAAACAATTTCACAAATGGATGTTAAT GTATTAGTAGGAAATTTCTTGACGCTAG TGGAGTTGAAGATTCTAATGGATGATGTTCTACCTATTTCAT CCGATAACATGTTAATTTCCGACACCAA CGGTTTTAATATTTCGATGATATACGGTAGTCTCTCTTTCGG ACTTATATAGCTTATTCCACAATACGAG TCATTATATACTCCAAAAAACAAAATAACTAGTATAAAATCT GTATCGAATGGGAAAAACGAAATTATCG ACATAGGTATAGAATCCGGAACATTGAACGTATTAATACTTA ATTCTTTTTCTGTGGTAAGTACCGATAG GTTATTGACATTGTATGGTTTTAAATATTCTATAACTTGAGAC TTGATAGATATTAGTGATGAATTGAAA ATTATTTTTATCACCACGTGTGTTTCAGGATCATCGTCGACG CCCGTCAACCAACCGAATGGAGTAAAAT AAATATCATTAATATATGCTCTAGATATTAGTATTTTTATCAA TCCTTTGATTATCATCTTCTCGTAGGC GAATGATTCCATGATCAAGAGTGATTTAAGAACATCCTCCG GAGTATTAATGGGCTTAGTAAACAGTCCA TCGTTGCAATAATAAAAGTTATCCAAGTTAAAGGATATTATG CATTCGTTTAAAGATATCACCTCATCTG ACGGAGACAATTTTTTGGTAGGTTTTAGAGACTTTGAAGCTA CTTGTTTAACAAAGTTATTCATCGTCGT CTACTATTCTATTTAATTTTGTAGTTAATTTATCACATATCAC ATTAATTGACTTTTTGGTCCATTTTTC CATACGTTTATATTCTTTTAATCCTGCGTTATCCGTTTCCGTT ATATCCAGTGATAGATCGTGCAGGTTA AATAGAATGCTCTTAAATAATGTCATTTTTTTATCCGCTAAA AATTTAAAGAATGTATAAACCTTTTTCA GAGATTTGAAACTCTTAGGTGGTGTCCTAGTACACAATATCA TAAACAAACTAATAAACATTCCACATTC

	AGATTCCAACAGCTGATTAACTTCCACATTAATACAGCCTAT TTTCGCTCCAAATGTACATTCGAAAAAT CTGAATAAAACATCGATGTCACAATTTGTATTATCCAATACA GAATGTCTGTGATTCGTGTTAAAACCAT CGGAGAAGGAATAGAAATAAAAATTATTATAGTGGTGGAAT TCAGTTGGAATATTGCCTCCGGAGTCATA AAAGGATACTAAACATTGTTTTTTATCATAAATTACACATTTC CAATGAGACAAATAACAAAATCCAAAC ATTACAAATCTAGAGGTAGAACTTTTAATTTTGTCTTTAAGT ATATACGATAAGATATGTTTATTCATAA ACGCGTCAAATTTTTCATGAATCGCTAAGGAGTTTAAGAATC TCATGTCAAATTGTCCTATATAATCCAC TTCGGATCCATAAGCAAACTGAGAGACTAAGTTCTTAATACT TCGATTGCTCATCCAGGCTCCTCTCTCA GGCTCTATTTTCATCTTGACGACCTTTGGATTTTCACCAGTA TGTATTCCTTTACGTGATAAATCATCGA TTTTCAAATCCATTTGTGAGAAGTCTATCGCCTTAGATACTT TTTCCCGTAGTCGAGGTTTAAAAAAATA CGCTAACGGTATACTAGTAGGTAACTCAAAGACATCATATA TAGAATGGTAACGCGTCTTTAACTCGTCG GTTAACTCTTTCTTTTGATCGAGTTCGTCGCTACTATTGGGT CTGCTCAGGTGCCCCGACTCTACTAGTT CCAACATCATACCGATAGGAATACAAGACACTTTGCCGGCG GTTGTAGATTTATCATATTTCTCCACTAC ATATCCGTTACAATTTGTTAAAAATTTAGATACATCTATATTG CTACATAATCCAGCTAGTGAATATATA TGACATAATAAATTGGTAAATCCTAGTTCTGGTATTTTACTA ATTACTAAATCTGTATATCTTTCCATTT ATCATGGAAAAGAATTTACCAGATATCTTCTTTTTTCCAAAC TGCGTTAATGTATTCTCTTACAAATATT CACAAGATGAATTCAGTAATATGAGTAAAACGGAACGTGAT AGTTTCTCATTGGCCGTGTTTCCAGTTAT AAAACATAGATGGCATAACGCACACGTTGTAAAACATAAAG GAATATACAAAGTTAGTACAGAAGCACGT GGAAAAAAAGTATCTCCTCCATCACTAGGAAAACCCGCACA CATAAACCTAACCACGAAACAATATATAT ACAGTGAACACACAATAAGCTTTGAATGTTATAGTTTTCTAA AATGTATAACAAATACAGAAATCAATTC GTTCGATGAGTATATATTAAGAGGACTATTAGAAGCTGGTAA TAGTTTACAGATATTTTCCAATTCCGTA GGTAAACGAACAGATACTATAGGTGTACTAGGGAATAAGTA TCCATTTAGCAAAATTCCATTGGCCTCAT TAACTCCTAAAGCACAACGAGAGATATTTTCAGCGTGGATTT

10

20

30

40

50

	CTCATAGACCTGTAGTTTTAACTGGAGG AACTGGAGTGGGTAAGACGTCACAGGTACCCAAGTTATTGC TTTGGTTTAATTATTTATTTGGTGGATTC TCTACTCTAGATAAAATCACTGACTTTCACGAAAGACCAGTC ATTCTATCTCTTCCTAGGATAGCTTTAG TTAGATTGCATAGCAATACCATTTTAAAATCATTGGGATTTA AGGTACTAGATGGATCTCCTATTTCTTT ACGGTACGGATCTATACCGGAAGAATTAATAAACAAACAAC CAAAAAAATATGGAATTGTATTTTCTACC CATAAGTTATCTCTAACAAAACTATTTAGTTATGGCACTCTT ATTATAGACGAAGTTCATGAGCATGATC AAATAGGAGATATTATTATAGCAGTAGCGAGAAAGCATCAT ACGAAAATAGATTCTATGTTTTTAATGAC TGCCACGTTAGAGGATGACAGGGAACGGCTAAAAGTATTTT TACCTAATCCCGCATTTATACATATTCCT GGAGATACACTGTTTAAAATTAGCGAGGTATTTATTCATAAT AAGATAAATCCATCTTCCAGAATGGCAT ACATAGAAGAAGAAAAGAGAAATTTAGTTACTGCTATACAG ATGTATACTCCTCCTGATGGATCATCCGG TATAGTCTTTGTGGCATCCGTTGCACAGTGTCACGAATATAA ATCATATTTAGAAAAAAGATTACCGTAT GATATGTATATTATTCATGGTAAGGTCTTAGATATAGACGAA ATATTAGAAAAAGTGTATTCATCACCTA ATGTATCGATAATTATTTCTACTCCTTATTTGGAATCCAGCG TTACTATACGCAATGTTACACACATTTA TGATATGGGTAGAGTTTTTGTCCCCGCTCCTTTTGGAGGATC GCAAGAATTTATTTCTAAATCTATGAGA GATCAACGAAAAGGAAGAGTAGGAAGAGTTAATCCTGGGAC ATACGTATATTTCTATGATCTGTCTTATA TGAAGTCTATACAGCGAATAGATTCAGAATTTCTACATAATT ATATATTGTACGCTAATAAGTTTAATCT AACACTCCCCGAAGATTTGTTTATAATCCCTACAAATTTGGA TATTCTATGGCGTACAAAGGAATATATA GACTCGTTCGATATTAGTACAGAAACATGGAATAAATTATTA TCCAATTATTATATGAAGATGATAGAGT ATGCTAAACTTTATGTACTAAGTCCTATTCTCGCTGAGGAGT TGGATAACTTTGAGAGGACGGGAGAATT AACTAGTATTGTACGAGAAGCCATTTTATCTCTAAATTTACG AATTAAGATTTTAAATTTTAAACATAAA GATGATGATACGTATATACACTTTTGTAAAATATTATTCGGT GTCTATAACGGAACAAACGCTACTATAT ATTATCATAGACCTCTAACGGGATATATGAATATGATTTCAG ATACTATATTTGTTCCTGTAGATAATAA

	CTAAAAATCAAACTCTAATGACCACATCTTTTTTTAGAGATG AAAAATTTTCCACATCTCCTTTTGTAGA CACGACTAAACATTTTGCAGAAAAAAGTTTATTAGTGTTTAG ATAATCGTATACTTCATCAGTGTAGATA GTAAATGTGAACAGATAAAAGGTATTCTTGCTCAATAGATTG GTAAATTCCATAGAATATATTAATCCTT TCTTCTTGAGATCCCACATCATTTCAACCAGAGACGTTTTAT CCAATGATTTACCTCGTACTATACCACA TACAAAACTAGATTTTGCAGTGACGTCGTACCTGGTATTCCT ACCAAACAAAATTTTACTTTTAGTTCTT TTAGAAAATTCTAAGGTAGAATCTCTATTTGCCAATATGTCA TCTATGGAATTACCACTAGCAAAAAATG ATAGAAATATATATTGATACATCGCAGCTGGTTTTGATCTAC TATACTTTAAAAACGAATCAGATTCCAT AATTGCCTGTATATCATCAGCTGAAAAACTATGTTTTACACG TATTCCTTCGGCATTTCTTTTTAATGAT ATATCTTGTTTAGACAATGATAAAGTTATCATGTCCATGAGA GACGCGTCTCCGTATCGTATAAATATTT CATTAGATGTTAGACGCTTCATTAGGGGTATACTTCTATAAG GTTTCTTAATCAGTCCATCATTGGTTGC GTCAAGAACTACTATCGGATGTTGTTGGGTATCTCTAGTGTT ACACATGGCCTTACTAAAGTTTGGGTAA ATAACTATGATATCTCTATTAATTATAGATGCATATATTTCAT TCGTCAAGGATATTAGTATCGACTTGC TATCGTCATTAATACGTGTAATGTAATCATATAAATCATGCG ATAGCCAAGGAAAATTCAAATAGATGTT CATCATATAATCGTCGCTATAATTCATATTAATACTTTGACA TTGACTAATTTGTAATATAGCCTCGCCA CGAAGAAAGCTCTCGTATTCAGTTTCATCGATAAAGGATAC CGTTAAATATAACTGGTTGCCGATAGTCT CATAGTCTATTAAGTGGTAAGTTTCGTACAAATACAGAATCC CTAAAATATTATCTAATGTTGGATTAAT CTTTACCATAACTGTATAAAATGGAGACGGAGTCATAACTAT TTTACCGTTTGTACTTACTGGAATAGAT GAAGGAATAATCTCCGGACATGCTGGTAAAGACCCAAATGT CTGTTTGAAGAAATCCAATGTTCCAGGTC CTAATCTCTTAACAAAAATTACGATATTCGATCCCGATATCC TTTGCATTCTATTTACCAGCATATCACG AACTATATTAAGATTATCTATCATGTCTATTCTCCCACCGTT ATATAAATCGCCTCCGCTAAGAAACGTT AGTATATCCATACAATGGAATACTTCATTTCTAAAATAGTAT TCGTTTTCTAATTCTTTAATGTGAAATC GTATACTAGAAAGGGAAAAATTATCTTTGAGTTTTCCGTTAG

10

20

30

40

50

	AAAAGAACCACGAAACTAATGTTCTGAT TGCGTCCGATTCCGTTGCTGAATTAATGGATTTACACCAAAA ACTCATATAACTTCTAGATGTAGAAGCA TTCGCTAAAAAATTAGTAGAATCAAAGGATATAAGTAGATGT TCCAACAAGTGAGCAATTCCCAAGATTT CATCTATATCATTCTCGAATCCGAAATTAGAAATTCCCAAGT AGATATCCTTTTTCATCCGATCATTGAT GAAAATACGAACTTTATTCGGTAAGACAATCATTTACTAAGG AGTAAAATAGGAAGTAATGTTCGTATGT CGTTATCATCGTATAAATTAAAGGTGTGTTTTTTACCATTAA GTGACATTATAATTTTACCAATATTGGA ATTATAATATAGGTGTATTTGCGCACTCGCGACGGTTGATGC ATCGGTAAATATAGCTGTATCTAATGTT CTAGTCGGTATTTCATCATTTCGCTGTCTAATAATAGCGTTT TCTCTATCTGTTTCCATTACAGCTGCCT GAAGTTTATTGGTCGGATAATATGTAAAATAATAAGAAATAC ATACGAATAACAAAAATAAAATAAGATA TAATAAAGATGCCATTTAGAGATCTAATTTTGTTCAACTTGT CCAAATTCCTACTTACAGAAGATGAGGA ATCGTTGGAGATAGTGTCTTCCTTATGTAGAGGATTTGAAAT ATCTTATGATGACTTGATAACTTACTTT CCAGATAGGAAATACCATAAATATATTTCTAAAGTATTTGAA CATGTAGATTTATCGGAGGAATTAAGTA TGGAATTCCATGATACAACTTTGCGAGATTTAGTTTATCTTA GATTGTACAAGTATTCCAAGTGTATACG GCCGTGTTATAAATTAGGAGATAATCTAAAAGGCATAGTTGT TATAAAGGACAGGAATATTTATATTAGG GAAGCAAATGATGACTTGATAGAATATCTCCTCAAGGAATA CACTCCTCAGATTTATACATATTCTAATG AGCGCGTCCCCATAACTGGTTCAAAATTAATTCTTTGTGGAT TTTCTCAAGTTACATTTATGGCGTATAC AACGTCGCATATAACAACAAATAAAAAGGTAGATGTTCTCG TTTCCAAAAAATGTATAGATGAACTAGTC GATCCAATAAATTATCAAATACTTCAAAATTTATTTGATAAA GGAAGCGGAACAATAAACAAAATACTCA GGAAGATATTTTATTCGGTAACAGGTGGCCAAACTCCATAG GTAGCTTTTTCTATTTCGGATTTTAGAAT TTCCAAATTCACCAGCGATTTATCGGTTTTGGTGAAATCCAA GGATTTATTAATGTCCACAAATGCCATT TGTTTTGTCTGTGGATTGTATTTGAAAATGGAAACGATGTAG TTAGATAGATGCGCTGCGAAGTTTCCTA TTAGGGTTCCGCGCTTCACGTCACCCAGCATACTTGAATCA CCATCCTTTAAAAAAAATGATAAGATATC

10

20

30

40

50

	AACATGGAGTATATCATACTCGGATTTTAATTCTTCTACTGC ATCACTGACATTTTCACAAATACTACAA TACGGTTTACCGAAAATAATCAGTACGTTCTTCATTTATGGG TATCAAAAACTTAAAATCGTTACTGCTG GAAAATAAATCACTGACGATATTAGATGATAATTTATACAAA GTATACAATGGAATATTTGTGGATACAA TGAGTATTTATATAGCCGTCGCCAATTGTGTCAGAAACTTAG AAGAGTTAACTACGGTATTCATAAAATA CGTAAACGGATGGGTAAAAAAGGGAGGGCATGTAACCCTTT TTATCGATAGAGGAAGTATAAAAATTAAA CAAGACGTTAGAGACAAGAGACGTAAATATTCTAAATTAAC CAAGGACAGAAAAATGCTAGAATTAGAAA AGTGTACATCCGAAATACAAAATGTTACCGGATTTATGGAA GAAGAAATAAAGGCAGAAATGCAATTAAA AATCGATAAACTCACATTTCAAATATATTTATCTGATTCTGA TAACATAAAAATATCATTGAATGAGATA CTAACACATTTCAACAATAATGAGAATGTTACATTATTTTATT GTGATGAACGAGACGCAGAATTCGTTA TGTGTCTCGAGGCTAAAACACATTTCTCTACCACAGGAGAA TGGCCGTTGATAATAAGTACCGATCAGGA TACTATGCTATTTGCATCTACTGATAATCATCCTAAGATGAT AAAAAACTTAACTCAACTGTTTAAATTT GTTCCCTCGGCAGAGGATAACTATTTAGCAAAATTAACGGC GTTAGTGAATGGATGTGATTTCTTTCCTG GACTCTATGGGGCATCTATAACACCCAACAACTTAAACAAA ATACAATTGTTTAGTGATTTTACAATCGA TAATATAGTCACTAGTTTGGCAATTAAAAATTATTATAGAAA GACTAACTCTACCGTAGACGTGCGTAAT ATTGTTACGTTTATAAACGATTACGCTAATTTAGACGATGTC TACTCGTATGTTCCTCCTTGTCAATGCA CTGTTCAAGAATTTATATTTTCCGCATTAGATGAAAAATGGA ACAATTTTAAATCATCTTATTTAGAGAC CGTTCCGTTACCCTGTCAATTAATGTACGCGTTAGAACCAC GCAAGGAGATTGATGTTTCAGAAGTTAAA ACTTTATCATCTTATATAGATTTCGAAAATACTAAATCAGAT ATCGATGTTATAAAATCTATATCCTCGA TCTTCGGATATTCTAACGAAAACTGTAACACGATAGTATTCG GCATCTATAAGGATAATTTACTACTGAG TATAAATAATTCATTTTACTTTAACGATAGTCTGTTAATAACC AATACTAAAAGTGATAATATAATAAAT ATAGGTTACTAGATTAAAAATGGTGTTCCAACTCGTGTGCTC TACATGCGGTAAAGATATTTCTCACGAA CGATATAAATTGATTATACGAAAAAAATCATTAAAGGATGTA

10

20

30

40

50

	CTCGTCAGTGTAAAGAACGAATGTTGTA GGTTAAAATTATCTACACAAATAGAACCTCAACGTAACTTAA CAGTGCAACCTCTATTGGATATAAACTA ATATGGATCCGGTTAATTTTATCAAGACATATGCGCCTAGAG GTTCTATTATTTTTATTAATTATACCAT GTCATTAACAAGTCATTTGAATCCATCGATAGAAAAACATGT GGGTATTTATTATGGTACGTTATTATCG GAACACTTGGTAGTTGAATCTACCTATAGAAAAGGAGTTCG AATAGTCCCATTGGATAGTTTTTTTGAAG GATATCTTAGTGCAAAAGTATACATGTTAGAGAATATTCAAG TTATGAAAATAGCAGCTGATACGTCATT AACTTTATTGGGTATTCCGTATGGATTTGGTCATAATAGAAT GTATTGTTTTAAATTGGTAGCTGACTGT TATAAAAATGCCGGTGTTGAAACATCGTCTAAACGAATATTA GGTAAAGATATTTTTCTGAGCCAAAACT TCACAGACGATAATAGATGGATAAAGATATATGATTCTAATA ATTTAACATTTTGGCAAATTGATTACCT TAAAGGGTGAGTTAATATGCATAACTACTCCTCCGTTGTTTT TTCCCACGTTCTTTTTCTTAACGTTGTT TGCCATCACTCTCATAATGTAAAGATATTCTAAAATGGTAAA CTTTTGCATATCGGACGCAGAAATTGGT ATAAATGTTGTAATTGTATTATTTCCCGTCAATGGACTAGTC ACAGCTCCATCAGTTTTATATCCTTTAG AGTATTTCTCACTCGTGTCTAGCATTCTAGAGCATTCCATGA TCTGTTTATCGTTGATATTGGCCGGAAA GATAGATTTTTTATTTTTTATTATATTACTATTGGCAATTGTA GATATAACTTCTGGTAAATATTTTTCT ACCTTTTCAATTTCTTCTATTTTCAAGCCGGCTATATATTCTG CTATATTGTTGCTAGTATCAATACCTT TTCTGGCTAAGAAGTCATATGTGGTATTCACTATATCAGTTT TAACTGGTAGTTCCATTAGCCTTTCCAC TTCTGCAGAATAATCAGAAATTGGTTCTTTACCAGAAAATCC AGCTACTATAATAGGCTCACCGATGATC ATTGGCAAAATCCTATATTGTACCAGATTAATGAGAGCATAT TTCATTTCCAATAATTCTGCTAGTTCTT GAGACATTGATTTATTTGATGAATCTAGTTGGTTCTCTAGAT ACTCTACCATTTCTGCCGCATACAATAA CTTGTTAGATAAAATCAGGGTTATCAAAGTGTTTAGCGTGGC TAGAATAGTGGGCTTGCATGTATTAAAG AATGCGGTAGTATGAGTAAACCGTTTTAACGAATTATATAGT CTCCAGAAATCTGTGGCGTTACATACAT GAGCCGAATGACATCGAAGATTGTCCAATATTTTTAATAGCT GCTCTTTGTCCATTATTTCTATATTTGA

10

20

30

40

50

	CTCGCAACAATTGTAGATACCATTAATCACTGATTCCTTTTT CGATGCCGGACAATAGCACAATTGTTTA GCTTTGGACTCTATGTATTCAGAATTAATAGATATATCTCTT AATACAGATTGCACTATACATTTTGAAA CTATGTCAAAAATTGTAGAACGACGCTGTTCTGCAGCCATTT AACTTTAAATAATTTACAAAAATTTAAA ATGAGCATCCGTATAAAAATCGATAAACTGCGCCAAATTGT GGCATATTTTTCAGAGTTCAGTGAAGAAG TGTCTATAAATGTAGACTCGACGGATGAGTTAATGTATATTT TTGCCGCCTTGGGCGGATCTGTAAACAT TTGGGCCATTATACCTCTCAGTGCATCAGTGTTCTACCGAG GAGCCGAAAACATTGTGTTTAATCTTCCT GTGTCCAAGGTAAAATCGTGTTTGTGTAGTTTTCACAATGAT GCCATCATAGATATAGAACCTGATCTGG AAAATAATCTAGTAAAACTTTCTAGTTATCATGTAGTAAGTG TCGATTGTAATAAGGAACTGATGCCTAT TAGGACAGATACTACTATTTGTCTAAGTATAGATCAAAAGAA ATCTTATGTGTTTAATTTTCACAAGTAT GAAGAAAAATGTTGTGGTAGAACCGTCATTCATTTAGAATG GTTGTTGGGCTTTATCAAGTGTATTAGTC AGCATCAGCATCTGGCTATTATGTTTAAAGATGACAATATTA TTATGAAGACTCCTGGTAATACTGATGC ATTTTCCAGGGAATATTCTATGACTGAATGTTCTCAAGAACT ACAAAAGTTTTCTTTCAAAATAGCTATC TCGTCTCTCAACAAACTACGAGGATTCAAAAAGAGAGTCAA TGTTTTTGAAACTAGAATCGTAATGGATA ATGACGATAACATTCTAGGAATGTTGTTTTCGGATAGAGTTC AATCCTTTAAGATCAACATCTTTATGGC GTTTTTAGATTAATACTTTCAATGAGATAAATATGGGTGGCG GAGTAAGTGTTGAGCTCCCTAAACGGGA TCCGCCTCCGGGAGTACCCACTGATGAGATGTTATTAAACG TGGATAAAATGCATGACGTGATAGCTCCC GCTAAGCTTTTAGAATATGTGCATATAGGACCACTAGCAAA AGATAAAGAGGATAAAGTAAAGAAAAGAT ATCCAGAGTTTAGATTAGTCAACACAGGACCCGGTGGTCTT TCGGCATTGTTAAGACAATCGTATAATGG AACCGCACCCAATTGCTGTCGCACTTTTAATCGTACTCATTA TTGGAAAAAGGATGGAAAGATATCAGAT AAGTATGAAGAGGGTGCAGTATTAGAATCGTGTTGGCCAGA CGTTCACGACACTGGAAAATGCGATGTTG ATTTATTCGACTGGTGTCAGGGGGATACGTTCGATAGAAAC ATATGCCATCAGTGGATCGGTTCAGCCTT TAATAGGAGTAATAGAACTGTAGAGGGTCAACAATCGTTAA

10

20

30

40

50

	TAAATCTGTATAATAAGATGCAAACATTA TGTAGTAAAGATGCTAGTGTACCAATATGTGAATCATTTTTG CATCATTTACGCGCACACAATACAGAAG ATAGCAAAGAGATGATCGATTATATTCTAAGACAACAGTCT GCGGACTTTAAACAGAAATATATGAGATG TAGTTATCCCACTAGAGATAAGTTAGAAGAGTCATTAAAATA TGCGGAACCTCGAGAATGTTGGGATCCA GAGTGTTCGAATGCCAATGTTAATTTCTTGCTAACACGTAAT TATAATAATTTAGGACTTTGCAATATTG TACGATGTAATACTAGCGTGAACAACTTACAGATGGATAAA ACTTCCTCATTAAGATTGTCATGTGGATT AAGCAATAGTGATAGATTTTCTACTGTTCCCGTCAATAGAGC AAAAGTAGTTCAACATAATATTAAACAC TCGTTCGACCTAAAATTGCATTTGATCAGTTTATTATCTCTC TTGGTAATATGGATACTAATTGTAGCTA TTTAAATGGGTGCCGCAGCAAGCATACAGACGACGGTGAAT ACACTCAGCGAACGTATCTCGTCTAAATT AGAACAAGAAGCGAATGCTAGTGCTCAAACAAAATGTGATA TAGAAATCGGAAATTTTTATATCCGACAA AACCATGGATGTAACCTCACTGTTAAAAATATGTGCTCTGCG GACGCGGATGCTCAGTTGGATGCTGTGT TATCAGCCGCTACAGAAACATATAGTGGATTAACACCGGAA CAAAAAGCATACGTGCCAGCTATGTTTAC TGCTGCGTTAAACATTCAGACGAGTGTAAACACTGTTGTTAG AGATTTTGAAAATTATGTAAAACAAACT TGTAATTCTAGCGCGGTCGTCGATAACAAATTAAAGATACA AAACGTAATCATAGATGAATGTTACGGAG CCCCAGGATCTCCAACAAATTTGGAATTTATTAATACAGGAT CTAGCAAAGGAAATTGTGCCATTAAGGC GTTGATGCAATTGACTACTAAGGCCACTACTCAAATAGCAC CTAGACAAGTTGCTGGTACAGGAGTTCAG TTTTATATGATTGTTATCGGTGTTATAATATTGGCAGCGTTGT TTATGTACTATGCCAAGCGTATGCTGT TCACATCCACCAATGATAAAATCAAACTTATTTTAGCCAATA AGGAAAACGTCCATTGGACTACTTACAT GGACACATTCTTTAGAACTTCTCCGATGGTTATTGCTACCAC GGATATGCAAAACTGAAAATATATTGAT AATATTTTAATAGATTAACATGGAAGTTATCGCTGATCGTCT AGACGATATAGTGAAACAAAATATAGCG GATGAAAAATTTGTAGATTTTGTTATACACGGTCTAGAGCAT CAATGTCCTGCTATACTTCGACCATTAA TTAGGTTGTTTATTGATATACTATTATTTGTTATAGTAATTTA TATTTTTACGGTACGTCTAGTAAGTAG

10

20

30

40

50

	AAATTATCAAATGTTGTTGGCGTTGGTGGCGCTAGTCATCAC ATTAACTATTTTTTATTACTTTATACTA TAATAGTACTAGACTGACTTCTAACAAACATCTCACCTGCCA TAAATAAATGCTTGATATTAAAGTCTTC TATTTCTAACACTATTCCATCTGTGGAAAATAATACTCTGAC ATTATCGCTAATTGACACATCGGTGAGT GATATGCCTATAAAGTAATAATCTTCTTTGGGCACATATACC AGTGTACCAGGTTCTAACAACCTATTTA CTGGTGCTCCTGTAGCATACTTTTTCTTTACCTTGAGAATAT CCATCGTTTGCTTGGTCAATAGCGATAT GTGATTTTTTATCAACCACTCGAAAAAGTAATTGGAGTGTTC ATATCCTCTACGGGCTATTGTCTCATGG CCGTGTATGAAATTTAAGTAACACGACTGTGGTAGATTTGTT CTATAGAGCCGGTTGCCGCAAATAGATA GAACTACCAATATGTCTGTACAAATGTTAAACATTAATTGAT TAACAGAAAAAACAATGTTCGTTCTGGG AATAGAAACCAGATCAAAACAAAATTCGTTAGAATATATGC CACGTTTATACATTGAATATAAAATAACT ACAGTTTGAAAAATAACAGTATCATTTAAACATTTAACTTGC GGGGTTAATTTCACAACTTTACTGTTTT TAAGCTGTTCAAAATATAGCATCGATCCATGAGAAATACGTT TAGCCGCCTTTAATAGAGGAAATCCCAC CGCCTTTCTGGATCTCACCAACGACGATAGTTCTGACCAGC AACTCATTTCTTCATCATCCACCTGTTTT AACATATAATAGGCAGGAGATAGATATCCGTCATTGCAATA TTCCTTTTCGTAGGCACACAATCTAATAT TGATAAAATCTCCATTCTCTTCTCTGCATTTATTATCTTGTTT CGGTGGCTGATTAGGCTGTAGTCTTGG TTTAGGCCTTGGTCTATCGTTGTTGAATCTATTTTGGTCATTA AATCTTTCATTTCTTCCTGGTATATTT CTATCACCTCGTTTGGTTGGATTTTTGTCTATATTATCGTTTG TAACATCGGTACGGGTATTCATTTATC ACAAAAAAAACTTCTCTAAATGAGTCTACTGCTAGAAAACCT CATCGAAGAAGATACCATATTTTTTGCA GGAAGTATATCTGAGTATGATGATTTACAAATGGTTATTGCC GGCGCAAAATCCAAATTTCCAAGATCTA TGCTTTCTATTTTTAATATAGTACCTAGAACGATGTCAAAAT ATGAGTTGGAGTTGATTCATAACGAAAA TATCACAGGAGCAATGTTTACCACAATGTATAATATAAGAAA CAATTTGGGTCTAGGAGATGATAAACTA ACTATTGAAGCCATTGAAAACTATTTCTTGGATCCTAACAAT GAAGTTATGCCTCTTATTATTAATAATA CGGATATGACTGCCGTCATTCCTAAAAAAAGTGGTAGGAGA

10

20

30

40

50

	AAGAATAAGAACATGGTTATCTTCCGTCA AGGATCATCACCTATCTTGTGCATTTTCGAAACTCGTAAAAA GATTAATATTTATAAAGAAAATATGGAA TCCGCATCGACTGAGTATACACCTATCGGAGACAACAAGGC TTTGATATCTAAATATGCGGGAATTAATG TCCTGAATGTGTATTCTCCTTCCACATCCATGAGATTGAATG CCATTTACGGATTCACCAATAAAAATAA ACTAGAGAAACTTAGTACTAATAAGGAACTAGAATCGTATA GTTCTAGCCCTCTTCAAGAACCCATTAGG TTAAATGATTTTCTGGGACTATTGGAATGTGTTAAAAAGAAT ATTCCTCTAACAGATATTCCGACAAAGG ATTGATTACTATAAATGGAGAATGTTCCTAATGTATACTTTA ATCCTGTGTTTATAGAGCCCACGTTTAA ACATTCTTTATTAAGTGTTTATAAACACAGATTAATAGTTTTA TTTGAAGTATTCGTTGTATTCATTCTA ATATATGTATTTTTTAGATCTGAATTAAATATGTTCTTCATGC CTAAACGAAAAATACCCGATCCTATTG ATAGATTACGACGTGCTAATCTAGCGTGTGAAGACGATAAA TTAATGATCTATGGATTACCATGGATGAC AACTCAAACATCTGCGTTATCAATAAATAGTAAACCGATAGT GTATAAAGATTGTGCAAAGCTTTTGCGA TCAATAAATGGATCACAACCAGTATCTCTTAACGATGTTCTT CGCAGATGATGATTCATTTTTTAAGTAT TTGGCTAGTCAAGATGATGAATCTTCATTATCTGATATATTG CAAATCACTCAATATCTAGACTTTCTGT TATTATTATTGATCCAATCAAAAAATAAATTAGAAGCCGTGG GTCATTGTTATGAATCTCTTTCAGAGGA ATACAGACAATTGACAAAATTCACAGACTCTCAAGATTTTAA AAAACTGTTTAACAAGGTCCCTATTGTT ACAGATGGAAGGGTCAAACTTAATAAAGGATATTTGTTCGA CTTTGTGATTAGTTTGATGCGATTCAAAA AAGAATCCTCTCTAGCTACCACCGCAATAGATCCTATTAGA TACATAGATCCTCGTCGCGATATCGCATT TTCTAACGTGATGGATATATTAAAGTCGAATAAAGTGAACAA TAATTAATTCTTTATTGTCATCATGAAC GGCGGACATATTCAGTTGATAATCGGCCCCATGTTTTCAGG TAAAAGTACAGAATTAATTAGACGAGTTA GACGTTATCAAATAGCTCAATATAAATGCGTGACTATAAAAT ATTCTAACGATAATAGATACGGAACGGG ACTATGGACGCATGATAAGAATAATTTTGAAGCATTGGAAG CAACTAAACTATGTGATGTCTTGGAATCA ATTACAGATTTCTCCGTGATAGGTATCGATGAAGGACAGTTC TTTCCAGACATTGTTGAATTCTGTGAGC

	GTATGGCAAACGAAGGAAAAATAGTTATAGTAGCCGCACTC GATGGGACATTTCAACGTAAACCGTTTAA TAATATTTTGAATCTTATTCCATTATCTGAAATGGTGGTAAA ACTAACTGCTGTGTGTATGAAATGCTTT AAGGAGGCTTCCTTTTCTAAACGATTGGGTGAGGAAACCGA GATAGAAATAATAGGAGGTAATGATATGT ATCAATCGGTGTGTAGAAAGTGTTACATCGACTCATAATATT ATATTTTTTATCTAAAAAACTAAAAATA AACATTGATTAAATTTTAATATAATACTTAAAAATGGATGTT GTGTCGTTAGATAAACCGTTTATGTATT TTGAGGAAATTGATAATGAGTTAGATTACGAACCAGAAAGT GCAAATGAGGTCGCAAAAAAACTGCCGTA TCAAGGACAGTTAAAACTATTACTAGGAGAATTATTTTTTCT TAGTAAGTTACAGCGACACGGTATATTA GATGGTGCCACCGTAGTGTATATAGGATCGGCTCCTGGTAC ACATATACGTTATTTGAGAGATCATTTCT ATAATTTAGGAATGATTATCAAATGGATGCTAATTGACGGAC GCCATCATGATCCTATTCTAAATGGATT GCGTGATGTGACTCTAGTGACTCGGTTCGTTGATGAGGAAT ATCTACGATCCATCAAAAAACAACTGCAT CCTTCTAAGATTATTTTAATTTCTGATGTAAGATCCAAACGA GGAGGAAATGAACCTAGTACGGCGGATT TACTAAGTAATTACGCTCTACAAAATGTCATGATTAGTATTT TAAACCCCGTGGCATCTAGTCTTAAATG GAGATGCCCGTTTCCAGATCAATGGATCAAGGACTTTTATAT CCCACACGGTAATAAAATGTTACAACCT TTTGCTCCTTCATATTCAGCTGAAATGAGATTATTAAGTATTT ATACCGGTGAGAACATGAGACTGACTC GAGTTACCAAATCAGACGTTGTAAATTATGAAAAAAAGATGT ACTACCTTAATAAGATCGTCCGTAACAA AGTAGTTGTTAACTTTGATTATCCTAATCAGGAATATGACTA TTTTCACATGTACTTTATGCTGAGGACC GTGTACTGCAATAAAACATTTCCTACTACTAAAGCAAAGGTA CTATTTCTACAACAATCTATATTTCGTT TCTTAAATATTCCAACAACATCAACTGAAAAAGTTAGTCATG AACCAATACAACGTAAAATATCTAGCAA AAATTCTATGTCTAAAAACAGAAATAGCAAGAGATCCGTAC GCGGTAATAAATAGAAACGTACTACTGAG ATATACTACCGATATAGAGTATAATGATTTAGTTACTTTAAT AACCGTTAGACATAAAATTGATTCTATG AAAACTGTGTTTCAGGTATTTAACGAATCATCCATAAATTAT ACTCCGGTTGATGATGATTATGGAGAAC CAATCATTATAACATCGTATCTTCAAAAAGGTCATAACAAGT

10

20

30

40

50

	TTCCTGTAAATTTTCTATACATAGATGT GGTAATATCTGACTTATTTCCTAGCTTTGTTAGACTAGATAC TACAGAAACTAATATAGTTAATAGTGTA CTACAAACAGGCGATGGTAAAAAGACTCTTCGTCTTCCCAA AATGTTAGAGACGGAAATAGTTGTCAAGA TTCTCTATCGCCCTAATATACCATTAAAAATTGTTAGATTTTT CCGCAATAACATGGTAACTGGAGTAGA GATAGCCGATAGATCTGTTATTTCAGTCGCTGATTAATCAAT TAGTAGAGATGAGATAAGAACATTATAA TAATCAATAATATATCTTATATCTTATATCTTATATCTTGTTT AGAAAAATGCTAATATTAAAATAGCTA ACGCTAGTAATCCAATCGGAAGCCATTTGATATCTATAATAG GGTATCTAATTTCCTGATTTAAATAGCG GACAGCTATATTCTCGGTAGCTACTCGTTTGGAATCACAAA CATTATTTACATCTAATTTACTATCTGTA ATGGAAACGTTTCCCAATGAAATGGTACAATCCGATACATT GCATTTTGTTATATTTTTTTTTAAAGAGG CTGGTAACAACGCATCGCTTCGTTTACATGGCTCGTACCAA CAATAATAGGGTAATCTTGTATCTATTCC TATCCGTACTATGCTTTTATCAGGATAAATACATTTACATCG TATATCGTCTTTGTTAGCATCACAGAAT GCATAAATTTGTTCGTCCGTCATGATAAAAATTTAAAGTGTA AATATAACTATTATTTTTATAGTTGTAA TAAAAAGGGAAATTTGATTGTATACTTTCGGTTCTTTAAAAG AAACTGACTTGATAAAAATGGCTGTAAT CTCTAAGGTTACGTATAGTCTATATGATCAAAAAGAGATTAA TGCTACAGATATTATCATTAGTCATGTT AAAAATGACGACGATATCGGTACCGTTAAAGATGGTAGACT AGGTGCTATGGATGGGGCATTATGTAAGA CTTGTGGGAAAACGGAATTGGAATGTTTCGGTCACTGGGGT AAAGTAAGTATTTATAAAACTCATATAGT TAAGCCTGAATTTATTTCAGAAATTATTCGTTTACTGAATCA TATATGTATTCACTGCGGATTATTGCGT TCACGAGAACCGTATTCCGACGATATTAACCTAAAAGAGTT ATCGGGACACGCTCTTAGGAGATTAAAGG ATAAAATATTATCCAAGAAAAAGTCATGTTGGAACAGCGAA TGTATGCAACCGTATCAAAAAATTACTTT TTCAAAGAAAAAGGTTTGTTTCGTCAACAAGTTGGATGATAT TAACGTTCCTAATTCTCTCATCTATCAA AAGTTAATTTCTATTCATGAAAAGTTTTGGCCATTATTAGAA ATTCATCAATATCCAGCTAACTTATTTT ATACAGACTACTTTCCCATCCCTCCGCTGATTATTAGACCG GCTATTAGTTTTTGGATAGATAGTATACC

10

20

30

40

50

	CAAAGAGACCAATGAATTAACTTACTTATTAGGTATGATCGT TAAGAATTGTAACTTGAATGCTGATGAA CAGGTTATCCAGAAGGCGGTAATAGAATACGATGATATTAA AATTATTTCTAATAACACTTCCAGTATCA ATTTATCATATATTACATCCGGCAAAAATAATATGATTAGAA GTTATATTGTCGCCCGACGAAAAGATCA GACCGCTAGATCTGTAATTGGTCCCAGTACATCTATCACCG TTAATGAGGTAGGAATGCCCGCATATATT AGAAATACACTTACAGAAAAGATATTTGTTAATGCCTTTACA GTGGATAAAGTTAAACAACTATTAGCGT CAAACCAAGTTAAATTTTACTTTAATAAACGATTAAACCAAT TAACAAGAATACGCCAAGGAAAGTTTAT TAAAAATAAAATACATTTATTGCCTGGTGATTGGGTAGAAGT AGCTGTTCAAGAATATACAAGTATTATT TTTGGAAGACAGCCGTCTCTACATAGATACAACGTCATCGC TTCATCTATCAGAGCTACCGAAGGAGATA CTATCAAAATATCTCCCGGAATTGCCAACTCTCAAAATGCT GATTTCGACGGAGATGAAGAATGGATGAT ATTGGAGCAAAATCCTAAAGCCGTAATTGAACAAAGTATTCT TATGTATCCGACGACGTTACTCAAACAC GATATTCATGGAGCCCCCGTTTATGGATCTATTCAAGATGAA ATCGTAGCAGCGTATTCATTGTTTAGAA TACAAGATCTTTGTTTAGATGAAGTATTGAACATCTTGGGGA AATATGGAAGAAAGTTCGATCCTAAAGG TAAATGTAAATTCAGCGGTAAAGATATCTATACTTACTTGAT AGGTGAAAAGATTAATTATCCGGGTCTC TTAAAGGATGGTGAAATTATTGCAAACGACGTAGATAGTAAT TTTGTTGTGGCTATGAGGCATCTGTCAT TGGCTGGACTCTTATCCGATCATAAGTCGAACGTGGAAGGT ATCAACTTTATTATCAAGTCATCTTATGT TTTTAAGAGATATCTATCTATTTACGGTTTTGGGGTGACATT CAAAGATCTGAGACCAAATTCGACGTTC ACTAATAAATTGGAGGCCATCAACGTAGAAAAAATAGAACT TATCAAAGAAGCATACGCCAAATATCTCA ACGATGTAAGAGACGGGAAAATAGTTCCATTATCTAAAGCT TTAGAGGCGGACTATGTGGAATCCATGTT ATCCAACTTGACAAATCTTAATATCCGAGAGATAGAAGAAC ATATGAGACAAACGCTGATAGATGATCCA GATAATAACCTCCTGAAAATGGCCAAAGCGGGTTATAAAGT AAATCCCACAGAACTAATGTATATTCTAG GTACTTATGGACAACAGAGGATTGATGGTGAACCAGCAGAG ACTCGAGTATTGGGTAGAGTCTTACCTTA CTATCTTCCAGACTCTAAGGATCCAGAAGGAAGAGGTTATA

10

20

30

40

50

	TTCTTAATTCTTTAACAAAAGGATTAACA GGTTCTCAATATTACTTTTCGATGCTGGTTGCCAGATCTCAA TCTACTGATATCGTCTGTGAAACATCAC GTACCGGAACACTGGCTAGAAAAATCATTAAAAAGATGGAG GATATGGTGGTCGACGGATACGGACAAGT AGTTATAGGTAATACGCTCATCAAGTACGCCGCCAATTATA CCAAAATTCTAGGCTCAGTATGTAAACCT GTAGATCTTATCTATCCAGATGAGTCCATGACTTGGTATTTG GAAATTAGTGCTCTGTGGAATAAAATAA AACAGGGATTCGTTTACTCTCAGAAACAGAAACTTGCAAAA AAGACATTGGCGCCGTTTAATTTCCTAGT ATTCGTCAAACCCACCACTGAGGATAATGCTATTAAGGTTA AGGATCTGTACGATATGATTCATAACGTC ATTGATGATGTGAGAGAGAAATACTTCTTTACGGTATCTAAT ATAGATTTTATGGAGTATATATTCTTGA CGCATCTTAATCCTTCTAGAATTAGAATTACAAAAGAAACGG CTATCACTATCTTTGAAAAGTTCTATGA AAAACTCAATTATACTCTAGGTGGTGGAACTCCTATTGGAAT TATTTCTGCACAGGTATTGTCTGAGAAG TTTACACAACAAGCCCTGTCCAGTTTTCACACTACTGAAAAA AGTGGTGCCGTCAAACAAAAACTTGGTT TCAACGAGTTTAATAACCTGACTAATTTGAGTAAGAATAAGA CCGAAATTATCACTCTGGTATCCGATGA TATCTCTAAACTTCAATCTGTTAAGATTAATTTCGAATTTGTA TGTTTGGGAGAATTAAATCCAAACATC ACTCTTCGAAAAGAAACAGATAGGTATGTAGTAGATATAATA GTCAATAGATTATACATCAAGAGAGCAG AAATTACCGAATTAGTCGTCGAATATATGATTGAACGATTTA TCTCCTTTAGCGTCATTGTAAAGGAATG GGGTATGGAGACATTCATTGAGGACGAGGATAATATTAGAT TTACTGTCTACCTAAATTTCGTTGAACCG GAAGAATTGAATCTTAGTAAGTTTATGATGGTTCTTCCGGGT GCCGCCAACAAGGGCAAGATTAGTAAAT TCAAGATTCCTATCTCTGACTATACGGGATATGACGACTTCA ATCAAACAAAAAAGCTCAATAAGATGAC TGTAGAACTCATGAATCTAAAAGAATTGGGTTCTTTCGATTT GGAAAACGTCAACGTGTATCCTGGAGTA TGGAATACATACGATATCTTCGGTATCGAGGCCGCTCGTGA ATACTTGTGCGAAGCCATGTTAAACACCT ATGGAGAAGGGTTCGATTATCTGTATCAGCCTTGTGATCTTC TCGCTAGTTTACTATGTGCTAGTTACGA ACCAGAATCAGTGAATAAATTCAAGTTCGGCGCAGCTAGTA CTCTTAAGAGAGCTACGTTCGGAGACAAT

	AAAGCATTGTTAAACGCGGCTCTTCATAAAAAGTCAGAACC TATTAACGATAATAGTAGCTGCCACTTTT TTAGCAAGGTCCCTAATATAGGAACTGGATATTACAAATACT TTATCGACTTGGGTCTTCTCATGAGAAT GGAAAGGAAACTATCTGATAAGATATCTTCTCAAAAGATCA AGGAAATGGAAGAAACAGAAGACTTTTAA TTCTTATCAATAACATATTTTTCTATGATCTGTCTTTTAAACG ATGGATTTTCCACAAATGCGCCTCTCA AGTCCCTCATAGAATGATACACGTATAAAAAATATAGCATA GGCGATGACTCCTTATTTTTAGACATTAG ATATGCCAAAATCATAGCCCCGCTTCTATTTACTCCCGCAG CACAATGAACCAACACGGGCTCGTTTCGT TGATCACATTTAGATAAAAAGGCGGTCACGTCGTCAAAATA TTTACTAATATCGGTAGTTGTATCATCTA CCAACGGTATATGAATAATATTAATATTAGAGTTAGGCAATG TATATTTATCCATCGTCAAATTTAAAAC ATATTTGAACTTAACTTCAGATGATGGTGCATCCATAGCATT TTTATAATTTCCCAAATACACATTATTG GTTACCCTTGTCATTATAGTGGGAGATTTGGCTTTGTGCATA TCTCCAGTTGAACGTAGTAGTAAGTATT TATACAAACTTTTCTTATCCATTTATAACGTACAAATGGATA AAACTACTTTATCGGTAAACGCGTGTAA TTTAGAATACGTTAGAGAAAAGGCTATAGTAGGCGTACAAG CAGCCAAAACATCAACACTTATATTCTTT GTTATTATATTGGCAATTAGTGCGCTATTACTCTGGTTTCAG ACGTCTGATAATCCAGTCTTTAATGAAT TAACGAGATATATGCGAATTAAAAATACGGTTAACGATTGG AAATCATTAACGGATAGCAAAACAAAATT AGAAAGTGATAGAGGTAAACTTCTAGCCGCTGGTAAGGATG ATATATTCGAATTCAAATGTGTGGATTTC GGCGCCTATTTTATAGCTATGCGATTGGATAAGAAAACATAT CTGCCGCAAGCTATTAGGCGAGGTACTG GAGACGCGTGGATGGTTAAAAAGGCGGCAAAGGTCGATCC ATCTGCTCAACAATTTTGTCAGTATTTGAT AAAACACAAGTCTAATAATGTTATTACTTGTGGTAATGAGAT GTTAAATGAATTAGGTTATAGCGGTTAT TTTATGTCACCGCATTGGTGTTCCGATTTTAGTAATATGGAA TAGTGTTAGATAAATGCGGTAACAAATG TTCCTGTAAGGAACCATAACAGCTTAGATTTAACGTTAAAGA TGAGCATAAACATAATAAACAAAATTAC AATCAAACCTATAACATTAATATCAAACAATCCAAAAAATGA AATCAGTGGAGTAGTAAACGCGTACATA ACTCCTGGATAACGTTTAGCAGCTGCCGTTCCTATTCTAGAC

	CAAAAATTCGGTTTCATGTTTTCGAAGC GGTGTTCTGCAACAAGTCGGGGATCGTGTTCTACATATTTG GCGGCATTATCCAGTATCTGCCTATTGAT CTTCATTTCGTTTTCGATTCTGGCTATTTCAAAATAAAATCC CGATGATAGACCTCCAGACTTTATAATT TCATCTACGATGTTCAGCGCCGTAGTAACTCTAATAATATAG GCTGATAAGCTAACATCATACCCTCCTG TATATGTGAATATGGTATGATTTTTGTCCATTACAAGCTCGG TTTTAACTTTATTGCCTGTAATAATTTC TCTCATCTGTAGGATATCTATTTTTTTGTCATGCATTGCCTTC AAGACGGGACGAAGAAACGTAATATCC TCAATAACGTTATCGTTTTCTACAATAACTACATATTCTACC TTTTTATTTTCTAACTCGGTAAAAAAAT TAGAATCCCATAGGGCTAAATGTCTAGCGATATTTCTTTTCG TTTCCTCTGTACACATAGTGTTACAAAA CCCTGAAAAGAAGTGAGTATACTTGTCATCATTTCTAATGTT TCCTCCAGTCCACTGTATAAACGCATAA TCCTTGTAATGATCTGGATCATCCTTGACTACCACAACATTT CTTTTTTCTGGCATAACTTCGTTGTCCT TTACATCATCGAACTTCTGATCATTAATATGCTCATGAACAT TAGGAAATGTTTCTGATGGAGGTCTATC AATAACTGGCACAACAATAACAGGAGTTTTCACCGCCGCCA TTTAGTTATTGAAATTAATCATATACAAC TCTTTAATACGAGTTATATTTTCGTCTATCCATTGTTTCACAT TTACATATTTCGACAAAAAGATATAAA ATGCGTATTCCAATGCTTCTCTGTTTAATGAATTACTAAAAT ATACAAACACGTCACTGTCTGGCAATAA ATGATATCTTAGAATATTGTAACAATTTATTTTGTATTGCACA TGTTCGTGATCTATGAGTTCTTCTTCG AATGGCATAGGATCTCCGAATCTGAAAACGTATAAATAGGA GTTAGAATAATAATATTTGAGAGTATTGG TAATATATAAACTCTTTAGCGGTATAATTAGTTTTTTTCTCTC AATTTCTATTTTTAGATGTGATGGAAA AATGACTAATTTTGTAGCATTAGTATCATGAACTCTAATCAA AATCTTAATATCTTCGTCACACGTTAGC TCTTTGAAGTTTTTAAGAGATGCATCAGTTGGTTCTACAGAT GGAGTAGGTGCAACAATTTTTTGTTCTA CACATGTATGTACTGGAGCCATTGTTTTAACTATAATGGTGC TTGTATCGAAAAACTTTAATGCAGATAG CGGAAGCTCTTCGCCGCGACTTTCTACATCGTAATTGGGTT CTAACGCCGATCTCTGAATGGATACTAGT TTTCTAAGTTCTAATGTGATTCTCTGAAAATGTAAATCCAAT TCCTCCGGCATTATAGATGTGTATACAT

10

20

30

40

50

	CGGTAAATAAAACTATAGTATCCAACGATCCCTTCTCGCAA ATTCTAGTCTTAACCAAAAAATCGTATAT AACCACGGAGATGGCGTATTTAAGAGTGGATTCTTCTACCG TTTTGTTCTTGGATGTCATATAGGAAACT ATAAAGTCCGCACTACTGTTAAGAATGATTACTAACGCAACT ATATAGTTCAAATTAAGCATTTTGGAAA CATAAAATAACTCTGTAGACGATACTTGACTTTCGAATAAGT TTGCAGACAAACGAAGAAAGAACAGACC TCTCTTAATTTCAGAAGAAAACTTTTTTTCGTATTCCTGACGT CTAGAGTTTATATCAATAAGAAAGTTA AGAATTAGTCGGTTAATGTTGTATTTCATTACCCAAGTTTGA GATTTCATAATATTATCAAAAGACATGA TAATATTAAAGATAAAGCGCTGACTATGAACGAAATAGCTAT ATGGTTCGCTCAAAAATATAGTCTTGTT AAACGTGGAAACGATAACTGTATTTTTAATCACGTCAGCGG CATCTAAATTAAATATAGGTATATTTATT CCACACACTCTACAATATGCCACACCATCTTCATAATAAATA AATTCGTTAGCAAAATTATTAATTTTAG TGAAATAGTTAGCGTCAACTTTCATAGCTTCCTTCAATCTAA TTTGATGCTCACACGGTGCGAATTCTAC TCTAACATCCCTTTTCCATGCCTCAGGTTCATCGATCTCTAT AATATCTAGTTTTTTGCGTTTCACAAAC ACAGGCTCGTCTCTCGCGATGAGATCTGTATAGTAACTATG TAAATGATAACTAGATAGAAAGATGTAGC TATATAGATGACGATCCTTTAAGAGAGGTATAATAACTTTAC CCCAATCAGATAGACTGTTGTTATGGTC TTCGGAAAAAGAATTTTTATAAATTTTTCCAGTATTTTCCAAA TATACGTACTTAACATCTAAAAAATCC TTAATGATAATAGGAATGGATAATCCGTCTATTTTATAAAGA AATACATATCGCACATTATACTTTTTTT TGGAAATGGGAATACCGATGTGTCTACATAAATATGCAAAG TCTAAATATTTTTTAGAGAATCTTAGTTG GTCCAAATTCTTTTCCAAGTACGGTAATAGATTTTTCATATT GAACGGTATCTTCTTAATCTCTGGTTCT AGTTCCGCATTAAATGATGAAACTAAGTCACTATTTTTATAA CTAACGATTACATCACCTCTAACATCAT CATTTACCAGAATACTGATCTTCTTTTGTCGTAAATACATGT CTAATGTGTTAAAAAAAAGATCATACAA GTTATACGTCATTTCATCTGTGGTATTCTTGTCATTGAAGGA TAAACTCGTACTAATCTCTTCTTTAACA GCCTGTTCAAATTTATATCCTATATACGAAAAAATAGCAACC AGTGTTTGATCATCCGCGTCAATATTCT GTTCTATCGTAGTGTATAACAATCGTATATCTTCTTCTGTGA

10

20

30

40

50

	TAGTCGATACGTTATAAAGGTTGATAAC GAAAATATTTTTATTTCGTGAAATAAAGTCATCGTAGGATTT TGGACTTATATTCGCGTCTAGTAGATAT GCTTTTATTTTTGGAATGATCTCAATTAGAATAGTCTCTTTAG AGTCCATTTAAAGTTACAAACAACTAG GAAATTGGTTTATGATGTATAATTTTTTTAGTTTTTATAGATT CTTTATTCTATACTTAAAAAATGAAAA TAAATACAAAGGTTCTTGAGGGTTGTGTTAAATTGAAAGCGA GAAATAATCATAAATTATTTCATTATCG CGATATCCGTTAAGTTTGTATCGTAATGGCGTGGTCAATTAC AAATAAAGCGGATACTAGTAGCTTCACA AAGATGGCTGAAATCAGAGCTCATCTAAAAAATAGCGCTGA AAATAAAGATAAAAACGAGGATATTTTCC CGGAAGATGTAATAATTCCATCTACTAAGCCCAAAACCAAA CGAGCCACTACTCCTCGTAAACCAGCGGC TACTAAAAGATCAACCAAAAAGGAGGAAGTGGAAGAAGAAG TAGTTATAGAGGAATATCATCAAACAACT GAAAAAAATTCTCCATCTCCTGGAGTCGGCGACATTGTAGA AAGCGTGGCTGCTGTAGAGCTCGATGATA GCGACGGGGATGATGAACCTATGGTACAAGTTGAAGCTGGT AAAGTAAATCATAGTGCTAGAAGCGATCT TTCTGACCTAAAGGTGGCTACCGACAATATCGTTAAAGATCT TAAGAAAATTATTACTAGAATCTCTGCA GTATCGACGGTTCTAGAGGATGTTCAAGCAGCTGGTATCTC TAGACAATTTACTTCTATGACTAAAGCTA TTACAACACTATCTGATCTAGTCACCGAGGGAAAATCTAAA GTTGTTCGTAAAAAAGTTAAAACTTGTAA GAAGTAAATGCGTGCACTTTTTTATAAAGATGGTAAACTCTT TACCGATAATAATTTTTTAAATCCTGTA TCAGACGATAATCCAGCGTATGAGGTTTTGCAACATGTTAA AATTCCTACTCATTTAACAGATGTAGTAG TATATGAACAAACGTGGGAAGAGGCATTAACTAGATTAATTT TTGTGGGAAGCGATTCAAAAGGACGTAG ACAATACTTTTACGGAAAAATGCATGTACAGAATCGCAACG CTAAAAGAGATCGTATTTTTGTTAGAGTA TATAACGTTATGAAACGAATTAATTGTTTTATAAACAAAAAT ATAAAGAAATCGTCCACAGATTCCAATT ATCAGTTGGCGGTTTTTATGTTAATGGAAACTATGTTTTTTAT TAGATTTGGTAAAATGAAATATCTTAA GGAGAATGAAACAGTAGGGTTATTAACACTAAAAAATAAAC ACATAGAAATAAGTCCCGATGAAATAGTT ATCAAGTTTGTAGGAAAGGACAAAGTTTCACATGAATTTGTT GTTCATAAGTCTAATAGACTATATAAAC

	CGCTATTGAAACTGACGGATGATTCTAGTCCCGAAGAATTT CTGTTCAACAAACTAAGTGAACGAAAGGT ATACGAATGTATCAAACAGTTTGGTATTAGAATCAAGGATCT CCGAACGTATGGAGTCAATTATACGTTT TTATATAATTTTTGGACAAATGTAAAGTCCATATCTCCTCTT CCGTCACCAAAAAAGTTAATAGCGTTAA CTATCAAACAAACTGCTGAAGTGGTAGGTCATACTCCATCA ATTTCAAAAAGAGCTTACATGGCAACGAC TATTTTAGAAATGGTAAAGGATAAAAATTTTTTAGATGTAGT ATCTAAAACTACGTTCGATGAATTCCTA TCTATAGTCGTAGATCACGTTAAATCATCTACGGATGGATGA TATAGATCTTTACACAAATAATTACAAG ACCGATAAATGGAAATGGATAAGCGTATAAAATCTCTCGCA ATGACAGCTTTCTTCGGAGAGCTAAACAC ATTAGATATTATGGCATTGATAATGTCTATATTTAAACGCCA TCCAAACAATACCATTTTTTCAGTGGAT AAGGATGGTCAGTTTATGATTGATTTCGAATACGATAATTAT AAGGCTTCTCAATATTTGGATCTGACCC TCACTCCGATATCTGGAGATGAATGCAAGACTCACGCATCG AGTATAGCCGAACAATTGGCGTGTGCGGA TATTATTAAAGAGGATATTAGCGAATATATCAAAACTACTCC CCGTCTTAAACGATTTATAAAAAAATAC CGCAATAGATCAGATACTCGCATCAGTCGAGATACAGAAAA GCTTAAAATAGCTCTAGCTAAAGGCATAG ATTACGAATATATAAAAGACGCTTGTTAATAAGTAAATGAAA AAAAACTAGTCGTTTATAATAAAACACG ATATGGATGCCAACGTAGTATCATCTTCTACTATTGCAACGT ATATAGACGCTTTAGCGAAGAATGCTTC AGAATTAGAACAGAGGTCTACCGCATACGAAATAAATAATG AATTGGAACTAGTATTTATTAAGCCGCCA TTAATTACTTTGACAAATGTAGTGAATATCTCTACGATTCAG GAATCGTTTATTCGATTTACCGTTACTA ATAAGGAAGGTGTTAAAATTAGAACTAAGATTCCATTATCTA AGGTACATGGTCTAGATGTAAAAAATGT ACAGTTAGTAGATGCTATAGATAACATAGTTTGGGAAAAGA AATCATTAGTGACGGAAAATCGTCTTCAC AAAGAATGCTTGTTGAGACTATCGACAGAGGAACGTCATAT ATTTTTGGATTACAAGAAATATGGATCCT CTATCCGACTAGAATTAGTCAATCTTATTCAAGCAAAAACAA AAAACTTTACGATAGACTTTAAGCTAAA ATATTTTCTAGGATCCGGTGCCCAGTCTAAAAGTTCTTTATT ACACGCTATTAATCATCCAAAGTCAAGG CCTAATACATCTCTGGAAATAGAATTCACACCTAGAGACAA

	TGAAAAAGTTCCATATGATGAACTAATAA AGGAATTGACGACTCTATCACGTCATATATTTATGGCTTCTC CAGAGAATGTAATTCTTTCTCCGCCTAT TAACGCACCTATAAAGACTTTTATGTTGCCTAAACAAGATAT AGTAGGTCTGGATCTGGAAAATCTATAC GCTGTAACTAAGACTGACGGCATTCCTATAACTATCAGAGTT ACATCAAACGGGTTGTATTGTTATTTTA CACATCTTGGTTATATTATTAGATATCCTGTTAAGAGAATAA TAGATTCCGAAGTAGTAGTCTTTGGTGA GGCAGTTAAGGATAAGAACTGGACCGTATATCTCATTAAGC TAATAGAGCCTGTGAATGCAATCAATGAT AGACTAGAAGAAAGTAAGTATGTTGAATCTAAACTAGTGGA TATTTGTGATCGGATAGTATTCAAGTCAA AGAAATACGAAGGTCCGTTTACTACAACTAGTGAAGTCGTC GATATGTTATCTACATATTTACCAAAGCA ACCAGAAGGTGTTATTCTGTTCTATTCAAAGGGACCTAAATC TAACATTGATTTTAAAATTAAAAAGGAA AATACTATAGACCAAACTGCAAATGTAGTATTTAGGTACATG TCCAGTGAACCAATTATCTTTGGAGAAT CGTCTATCTTTGTAGAGTATAAGAAATTTAGCAACGATAAAG GCTTTCCTAAAGAATATGGTTCTGGTAA GATTGTGTTATATAACGGCGTTAATTATCTAAATAATATCTA TTGTTTGGAATATATTAATACACATAAT GAAGTGGGTATTAAGTCCGTGGTTGTACCTATTAAGTTTATA GCAGAATTCTTAGTTAATGGAGAAATAC TTAAACCTAGAATCGATAAAACCATGAAATATATTAACTCAG AAGATTATTATGGAAATCAACATAATAT CATAGTCGAACATTTAAGAGATCAAAGCATCAAAATAGGAG ATATCTTTAACGAGGATAAACTATCGGAT GTGGGACATCAATACGCCAATAATGATAAATTTAGATTAAAT CCAGAAGTTAGTTATTTTACGAATAAAC GAACTAGAGGACCGTTGGGAATTTTATCAAACTACGTCAAG ACTCTTCTTATTTCTATGTATTGTTCCAA AACATTTTTAGACGATTCCAACAAACGAAAGGTATTGGCGA TTGATTTTGGAAACGGTGCTGACCTGGAA AAATACTTTTATGGAGAGATTGCGTTATTGGTAGCGACGGAT CCGGATGCTGATGCTATAGCTAGAGGAA ATGAAAGATACAACAAATTAAACTCTGGAATTAAAACCAAG TACTACAAATTTGACTACATTCAGGAAAC TATTCGATCCGATACATTTGTCTCTAGTGTCAGAGAAGTATT CTATTTTGGAAAGTTTAATATCATCGAC TGGCAGTTTGCTATCCATTATTCTTTTCATCCGAGACATTAT GCTACCGTCATGAATAACTTATCCGAAC

10

20

30

40

50

	TAACTGCTTCTGGAGGCAAGGTATTAATCACTACCATGGAC GGAGACAAATTATCAAAATTAACAGATAA AAAGACTTTTATAATTCATAAGAATTTACCTAGTAGCGAAAA CTATATGTCTGTAGAAAAAATAGCTGAT GATAGAATAGTGGTATATAATCCATCAACAATGTCTACTCCA ATGACTGAATACATTATCAAAAAGAACG ATATAGTCAGAGTGTTTAACGAATACGGATTTGTTCTTGTAG ATAACGTTGATTTCGCTACAATTATAGA ACGAAGTAAAAAGTTTATTAATGGCGCATCTACAATGGAAG ATAGACCGTCTACAAAAAACTTTTTCGAA CTAAATAGAGGAGCCATTAAATGTGAAGGTTTAGATGTCGA AGACTTACTTAGTTACTATGTTGTTTATG TCTTTTCTAAGCGGTAAATAATAATATGGTATGGGTTCTGAT ATCCCCGTTCTAAATGCATTAAATAATT CCAATAGAGCGATTTTTGTTCCTATAGGACCTTCCAACTGTG GATACTCTGTATTGTTAATAGATATATT AATACTTTTGTCGGGTAACAGAGGTTCTACGTCTTCTAAAAA TAAAAGTTTGATAACATCTGGCCTGTTC ATAAATAAAAACTTGGCGATTCTATATATACTCTTATTATCA AATCTAGCCATTGTCTTATAGATGTGAG CTACTGTAGGTGTACCATTTGATTTTCTTTCTAATACTATATA TTTCTCTCGAAGAAGTTCTTGCACATC ATCTGGGAATAAAATACTACTGTTGAGTAAATCAGTTATTTT TTTTATATCGATATTGATGGACATTTTT ATAGTTAAGGATAATAAGTATCCCAAAGTCGATAACGACGA TAACGAAGTATTTATACTTTTAGGAAATC ACAATGACTTTATCAGATTAAAATTAACAAAATTAAAGGAGC ATGTATTTTTTTCTGAATATATTGTGAC TCCAGATACATATGGATCTTTATGCGTCGAATTAAATGGGTC TAGTTTTCAGCACGGTGGTAGATATATA GAGGTGGAGGAATTTATAGATGCTGGAAGACAAGTTAGATG GTGTTCTACATCCAATCATATATCTGAAG ATATACCCGAAGATATACACACTGATAAATTTGTCATTTATG ATATATACACTTTTGACGCTTTCAAGAA TAAACGATTGGTATTCGTACAGGTACCTCCGTCGTTAGGAG ATGATAGTCATTTGACTAATCCGTTATTG TCTCCGTATTATCGTAATTCAGTAGCCAGACAAATGGTCAAT GATATGATTTTTAATCAAGATTCATTTT TAAAATATTTATTAGAACATCTGATTAGAAGCCACTATAGAG TTTCTAAACATATAACAATAGTTAGATA CAAGGATACCGAAGAATTAAATCTAACGAGAATATGTTATA ATAGAGATAAGTTTAAGGCGTTTGTATTC GCTTGGTTTAACGGCGTTTCGGAAAATGAAAAGGTACTAGA

10

20

30

40

50

	TACGTATAAAAAGGTATCTAATTTGATAT AATGAATTCAGTGACTGTATCACACGCGCCATATACTATTAC TTATCACGATGATTGGGAACCAGTTATG AGTCAATTGGTAGAGTTTTATAACGAAGTAGCCAGTTGGCT GCTACGAGACGAGACGTCGCCTATTCCTG ATAAGTTCTTTATACAGTTGAAACAACCGCTTAGAAATAAAC GAGTATGTGTGTGTGGTATAGATCCGTA TCCGAAAGATGGAACTGGTGTACCGTTCGAATCACCAAATT TTACAAAAAAAATCAATTAAGGAGATAGCT TCATCTATATCTAGATTAACCGGAGTAATTGATTATAAAGGT TATAACCTTAATATAATAGACGGGGTTA TACCCTGGAATTATTACTTAAGTTGTAAATTAGGAGAAACAA AAAGTCACGCGATCTACTGGGATAAGAT TTCCAAGTTACTGCTGCAGCATATAACTAAACACGTTAGTGT TCTTTATTGTTTGGGTAAAACAGATTTC TCGAATATACGGGCAAAGTTAGAATCCCCGGTAACTACCAT AGTGGGATATCATCCAGCGGCTAGAGACC GCCAATTCGAGAAAGATAGATCATTTGAAATTATCAACGTTT TACTGGAATTAGACAACAAGGTACCTAT AAATTGGGCTCAAGGGTTTATTTATTAATGCTTTAGTGAAAT TTTAACTTGTGTTCTAAATGGATGCGGC TATTAGAGGTAATGATGTTATCTTTGTCCTTAAGACTATAGG TGTCCCATCAGCATGTAGACAAAATGAA GATCCAAGATTCGTAGAAGCATTTAAATGCGACGAGTTAAA AAGATATATTGATAATAATCCAGAATGTA CACTATTCGAAAGTCTTAGGGATGAGGAAGCATACTCTATA GTCAGAATTTTCATGGATGTAGATTTAGA CGCGTGTCTAGACGAAATAGATTATTTAACGGCTATTCAAG ATTTTATTATCGAGGTGTCAAACTGTGTA GCTAGATTCGCGTTTACAGAATGCGGTGCCATTCATGAAAA TGTAATAAAATCCATGAGATCTAATTTTT CATTGACTAAGTCTACAAATAGAGATAAAACAAGTTTTCATA TTATCTTTTTAGACACGTATACCACTAT GGATACATTGATAGCTATGAAACGAACACTATTAGAATTAAG TAGATCATCTGAAAATCCACTAACAAGA TCGATAGACACTGCCGTATATAGGAGAAAAACAACTCTTCG GGTTGTAGGTACTAGGAAAAATCCAAATT GCGACACTATTCATGTAATGCAACCACCGCATGATAATATA GAAGATTACCTATTCACTTACGTGGATAT GAACAACAATAGTTATTACTTTTCTCTACAACGACGATTGGA GGATTTAGTTCCTGATAAGTTATGGGAA CCAGGGTTTATTTCATTCGAAGACGCTATAAAAAGAGTTTCA AAAATATTCATTAATTCTATAATAAACT

10

20

30

40

50

	TTAATGATCTCGATGAAAATAATTTTACAACGGTACCACTGG TCATAGATTACGTAACACCTTGTGCATT ATGTAAAAAACGATCGCATAAACATCCGCATCAACTATCGT TGGAAAATGGTGCTATTAGAATTTACAAA ACTGGTAATCCACATAGTTGTAAAGTTAAAATTGTTCCGTTG GATGGTAATAAACTGTTTAATATTGCAC AAAGAATTTTAGACACTAACTCTGTTTTATTAACCGAACGAG GAGACTATATAGTTTGGATTAATAATTC ATGGAAATTTAACAGCGAAGAACCCTTGATAACAAAACTAA TTCTGTCAATAAGACATCAACTACCTAAG GAATATTCAAGCGAATTACTCTGTCCGAGGAAACGAAAGAC TGTAGAAGCTAACATACGAGACATGTTAG TAGATTCAGTAGAGACCGATACCTATCCGGATAAACTTCCG TTTAAAAATGGTGTATTGGACCTGGTAGA CGGAATGTTTTACTCTGGAGATGATGCTAAAAAATATACGTG TACTGTATCAACCGGATTTAAATTTGAC GATACAAAGTTCGTCGAAGACAGTCCAGAAATGGAAGAGTT AATGAATATCATTAACGATATCCAACCAT TAACGGATGAAAATAAGAAAAATAGAGAGCTATATGAAAAA ACATTATCTAGTTGTTTATGTGGTGCTAC CAAAGGATGTTTAACATTCTTTTTTGGAGAAACTGCAACTGG AAAGTCGACAACCAAACGTTTGTTAAAG TCTGCTATCGGTGACCTGTTTGTTGAGACGGGTCAAACAATT TTAACAGATGTATTGGATAAAGGACCTA ATCCATTTATCGCTAACATGCATTTGAAAAGATCTGTATTCT GTAGCGAACTACCTGATTTTGCCTGTAG TGGATCAAAGAAAATTAGATCTGATAATATTAAAAAGTTGAC AGAACCTTGTGTCATTGGAAGACCGTGT TTCTCCAATAAAATTAATAATAGAAACCATGCTACAATCATT ATCGATACTAATTACAAACCTGTCTTTG ATAGGATAGATAACGCATTAATGAGAAGAATTGCCGTCGTG CGATTCAGAACACACTTTTCTCAACCTTC TGGTAGAGAGGCTGCTGAAAATAATGACGCGTACGATAAAG TCAAACTATTAGACGAGGGGTTAGATGGT AAAATACAAAATAATAGATATAGATTTGCATTTCTATACTTG TTGGTGAAATGGTACAAAAAATATCATG TTCCTATTATGAAACTATATCCTACACCCGAAGAGATTCCTG ACTTTGCATTCTATCTCAAAATAGGTAC TCTGTTAGTATCTAGCTCTGTAAAGCATATTCCATTAATGAC GGACCTCTCCAAAAAGGGATATATATTG TACGATAATGTGGTTACTCTTCCGTTGACTACTTTCCAACAG AAAATATCCAAGTATTTTAATTCTAGAC TATTTGGACACGATATAGAGAGCTTCATCAATAGACATAAG

10

20

30

40

50

	AAATTTGCCAATGTTAGTGATGAATATCT GCAATATATATTCATAGAGGATATTTCATCTCCGTAAATATA TGCTCATATATTTATAGAAGATATCACA TATCTAAATGAATACCGGAATTATAGATTTATTTGATAATCA TGTTGATAGTATACCAACTATATTACCT CATCAGTTAGCTACTCTAGATTATCTAGTTAGAACTATCATA GATGAGAACAGAAGCGTGTTATTGTTCC ATATTATGGGATCAGGTAAAACAATAATCGCTTTGTTGTTCG CCTTGGTAGCTTCCAGATTTAAAAAGGT TTACATTCTAGTGCCGAACATCAACATCTTAAAAATTTTCAA TTATAATATGGGTGTAGCTATGAACTTG TTTAATGACGAATTCATAGCTGAGAATATCTTTATTCATTCC ACAACAAGTTTTTATTCTCTTAATTATA ACGATAACGTCATTAATTATAACGGATTATCTCGCTACAATA ACTCTATTTTTATCGTTGATGAGGCACA TAATATCTTTGGGAATAATACTGGAGAACTTATGACCGTGAT AAAAAATAAAAACAAGATTCCTTTTCTA CTATTGTCTGGATCTCCCATTACTAACACACCTAATACTCTG GGTCATATTATAGATTTAATGTCCGAAG AGACGATAGATTTTGGTGAAATTATTAGTCGTGGTAAGAAAG TAATTCAGACACTTCTTAACGAACGAGG TGTGAATGTACTTAAGGATTTGCTTAAAGGAAGAATATCATA TTACGAAATGCCTGATAAAGATCTACCA ACGATAAGATATCACGGACGTAAGTTTCTAGATACTAGAGT AGTATATTGTCACATGTCTAAACTTCAAG AGAGAGATTATATGATTACTAGACGACAGCTATGTTATCATG AAATGTTTGATAAAAATATGTATAACGT GTCAACGGCAGTATTGGGACAACTTAATCTGATGAATAATTT AGATACTTTATTTCAGGAACAGGATAAG GAATTGTACCCAAATCTGAAAATAAATAATGGCGTGTTATAC GGAGAAGAATTGGTAACGTTAAACATTA GTTCCAAATTTAAGTACTTTATCAATCGGATACAGACACTCA ACGGAAAACATTTTATATACTTTTCTAA TTCTACATATGGTGGATTGGTAATTAAATATATCATGCTCAG TAATGGATATTCTGAATATAATGGTTCT CAGGGAACTAATCCACATATGATAAACGGCAAACCAAAAAC ATTTGCTATCGTTACTAGTAAAATGAAAT CGTCTTTAGAGGATCTATTAGATGTGTATAATTCTCCTGAAA ACGATGATGGTAGTCAATTGATGTTTTT GTTTTCATCAAACATTATGTCCGAATCCTATACTCTGAAAGA GGTAAGGCATATTTGGTTTATGACTATC CCAGATACTTTTTCTCAATACAACCAAATTCTTGGACGATCT ATTAGAAAATTCTCTTACGCCGATATTT

	CTGAACCAGTTAATGTATATCTTTTAGCCGCCGTATATTCCG ATTTCAATGACGAAGTAACGTCATTAAA CGATTACACACAGGATGAATTAATTAATGTTTTACCATTTGA CATCAAAAAGCTGTTGTATCTAAAATTT AAGACGAAAGAAACGAATAGAATATACTCTATTCTTCAAGA GATGTCTGAAACGTATTCTCTTCCACCAC ATCCATCAATTGTAAAAGTTTTATTGGGAGAATTGGTCAGAC AATTTTTTTATAATAATTCTCGTATTAA GTATAACGACTCCAAGTTACTTAAAATGGTTACATCAGTTAT AAAAAATAAAGAAGACGCTAGGAATTAC ATAGATGATATTGTAAACGGTCACTTCTTTGTATCGAATAAA GTATTTGATAAATCTCTTTTATACAAAT ACGAAAACGATATTATTACAGTACCGTTTAGACTTTCCTACG AACCATTTGTTTGGGGAGTTAACTTTCG TAAAGAATATAACGTGGTATCTTCTCCATAAAACTGATGAGA TATATAAAGAAATAAATGTCGAGCTTTG TTACCAATGGATACCTTTCCGTTACATTGGAACCTCATGAGC TGACGTTAGACATAAAAACTAATATTAG GAATGCCGTATATAAGACGTATCTCCATAGAGAAATTAGTG GTAAAATGGCCAAGAAAATAGAAATTCGT GAAGACGTGGAATTACCTCTCGGCGAAATAGTTAATAATTC TGTAGTTATAAACGTTCCGTGTGTAATAA CCTACGCGTATTATCACGTTGGGGATATAGTCAGAGGAACA TTAAACATCGAAGATGAATCAAATGTAAC TATTCAATGTGGAGATTTAATCTGTAAACTAAGTAGAGATTC GGGTACTGTATCATTTAGCGATTCAAAG TACTGCTTTTTTCGAAATGGTAATGCGTATGACAATGGCAGC GAAGTCACTGCCGTTCTAATGGAGGCTC AACAAGGTATCGAATCTAGTTTTGTTTTTCTCGCGAATATCG TCGACTCATAAGAAAGAGAATAGCGGTA AGTATAAACACGAATACTATGGCAATAATTGCGAATGTTTTA TTCCCTTCGATATATTTTTGATAATATG AAAAACATGTCTCTCTCAAATCGGACAACCATCTCATAAAAT AGTTCTCGCGCGCTGGAGAGGTAGTTGC TGCTCGTATAATCTCCCCAGAATAATATACTTGCGTGTCGTC GTTCAATTTATACGGATTTCTATAGTTC TCTGTTATATAATACGGTTTTCCATCATGATTAGACGACGAC AATAGTGTTCTAAATTTAGATAGTTGAT CAGAATGAATGTTTATTGGCGTTGGAAAAATTATCCATACAG CGTCTGCAGAGTGCTTGATAGTTGTTCC TAGATATGTAAAATAATCCAACGTACTAGGTAGCAAATTGTC TAGATAAAATACTGAATCAAACGGCGCA GACGTATTAGCGGATCTAATGGAATCCAATTGATTGACTATC

10

20

30

40

50

	TTTTGAAAATATACATTTTTATGATCCG ATACTTGTAAGAATATAGAAATAATGATAAGTCCATCATCGT GTTTTTTTGCCTCTTCATAAGAACTATA TTTTTTCTTATTCCAATGAACAAGATTAATCTCTCCAGAGTA TTTGTACACATCTATCAAGTGATTGGAT CCATAATCGTCTTCCTTTCCCCAATATATATGTAGTGATGAT AACACATATTCATTGGGGAGAAACCCTC CACTTATATATCCTCCTTTAAAATTAATCCTTACTAGTTTTCC AGTGTTCTGGATAGTGGTTGGTTTCGA CTCATTATAATGTATGTCTAACGGCTTCAATCGCGCGTTAGA AATTGCTTTTTTAGTTTCTATATTAATA GGAGATAGTTGTTGCGGCATAGTAAAAATGAAATGATAACT GTTTAAAAATAGCTCTTAGTATGGGAATT ACAATGGATGAGGAAGTGATATTTGAAACTCCTAGAGAATT AATATCTATTAAACGAATAAAAGATATTC CAAGATCAAAAGACACGCATGTGTTTGCTGCGTGTATAACA AGTGACGGATATCCGTTAATAGGAGCTAG AAGAACTTCATTCGCGTTCCAGGCGATATTATCTCAACAAA ATTCAGATTCTATCTTTAGAGTATCCACT AAACTATTACGGTTTATGTACTACAATGAACTAAGAGAAATC TTTAGACGGTTGAGAAAAGGTTCTATCA ACAATATCGATCCTCACTTCGAAGAGTTAATATTATTGGGTG GTAAACTAGATAAAAAGGAATCTATTAA AGATTGTTTAAGAAGAGAATTAAAAGAGGAAAGTGATGAAC GTATAACAGTAAAAGAATTTGGAAATGTA ATTCTAAAACTTACAACACGGGATAAATTATTTAATAAAGTA TATATAAGTTATTGCATGGCGTGTTTTA TTAATCAATCGTTGGAGGATTTATCGCATACTAGTATTTACA ATGTAGAAATTAGAAAGATTAAATCATT AAATGATTGTATTAACGACGATAAATACGAATATCTGTCTTA TATTTATAATATGCTAGTTAATAGTAAA TGAACTTTTACAGATCTAGTATAATTAGTCAGATTATTAAGT ATAATAGACGACTAGCTAAGTCTATTAT TTGCGAGGATGACTCTCAAATTATTACACTCACGGCATTCGT TAACCAATGCCTATGGTGTCATAAACGA GTATCCGTGTCCGCTATTTTATTAACTACTGATAACAAAATA TTAGTATGTAACAGACGAGATAGTTTTC TCTATTCTGAAATAATTAGAACTAGAAACATGTTTAGAAAGA AACGATTATTTCTGAATTATTCCAATTA TTTGTCCAAACAGGAAAGAAGTATACTATCGTCATTTTTTTC TCTATATCCAGCTACTGCTGATAATGAT AGAATAGATGCTATTTATCCGGGTGGCATACCCAAAAGGGG TGAGAATGTTCCAGAGTGTTTATCCAGGG

10

20

30

40

50

	AAATTAAAGAAGAAGTTAATATAGACAATTCTTTTGTATTCA TAGACACTCGGTTTTTTATTCATGGCAT CATAGAAGATACCATTATTAATAAATTTTTTGAGGTAATCTT CTTTGTCGGAAGAATATCTCTAACGAGT GATCAAATCATTGATACATTTAAAAGTAATCATGAAATCAAG GATCTAATATTTTTAGATCCGAATTCAG GTAATGGACTCCAATACGAAATTGCAAAATATGCTCTAGATA CTGCAAAACTCAAATGTTATGGCCATAG AGGATGTTATTACGAATCATTAAAAAAATTAACTGAGGATGA TTGATTAGAAAATATAAATTAATTTACC ATCGTGTATTTTTATAACGGGATTGTCCGGCATATCATGTAG ATAGTTACCGTCTACATCGTATACTCGA CCATCTACGCCTTTAAATCCTCTATTTATTGACATTAATCTAT TAGAATTGGAATACCAAATATTAGTAC CCTCAATTAGTTTATTGGTAATATTTTTTTTAGACGATAGATC GATGGCTCTTGAAACCAAGGTTTTCCA ACCGGACTCATTGTCGATCGGTGAGAAGTCTTTTTCATTAGC ATGAATCCATTCTAATGATGTATGTTTA AACACTCTAAACAATTGGACAAATTCTTTTGATTTGCTTTGA ATGATTTCAAATAGGTCTTCGTCTACAG TAGGCATACCATTAGATAATCTAGCCATTATAAAGTGCACGT TTACATATCTACGTTCTGGAGGAGTAAG AACGTGACTATTGAGACGAATGGCTCTTCCTACTATCTGAC GAAGAGACGCCTCGTTCCAAGTCATATCT AGAATGAAGATATCATTGATTGAGAAGAAGCTAATACCCTC GCCTCCACTAGAAGAGAATACGCATGTTT TAATGCATTCTCCGTTAGTGTTTGATTCTTGGTTAAACTCAG CCACCGCCTTGATTCTAGTATCTTTTGT TCTAGATGAGAACTCTATATTAGAGATACCAAAGACTTTGAA ATATAGTAATAAGATTTCTATTCCTGAC TGATTAACAAATGGTTCAAAGACTAGACATTTACCATGGGAT GCTAATATTCCCAAACATACATCTATAA ATTTGACGCTTTTCTCTTTTAATTCAGTAAATAGAGAGATAT CAGCCGCACTAGCATCCCCTTTCAATAG TTCTCCCTTTTTAAAGGTATCTAATGCGGATTTAGAAAACTC TCTATTTCTTAATGAATTTTTAAAATCA TTATATAGTGTTGCTATCTCTTGCGCGTATTCGCCCGGATCA CGATTTTGTCTTTCAGGAAAGCTATCGA ACGTAAACGTAGTAGCCATACGTCTCAGAATTCTAAATGAT GATATACCTGTTTTTATTTCAGCGAGTTT AGCCTTTTGATAAATTTCTTCTTGCTTTTTCGACATATTAACG TATCGCATTAATACTGTTTTCTTAGCG AATGATGCAGACCCTTCTACGTCATCAAAAATAGAAAACTC

10

20

30

40

50

	GTTATTAACTATGTACGAACATAGGCCTC CTAGTTTGGAGACTAATTCTTTCTCATCAACTAGACGTTTAT TCTCAAATAGCGATTGGTGTTGTAAGGA TCCTGGTCGTAGTAAGTTAACCAACATGGTGAATTCTTGCAC ACTATTGACGATAGGTGTAGCCGATAAA CAAATCATCTTATGGTTTTTTAACGCAATGGTTTTAGATAAA AAATTATATACTGAACGAGTAGGACGGA TCTTACCATCTTCTTTGATTAATGATTTAGAAATGAAGTTATG ACATTCATCAATAATGACGCATATTCT ACTCTTGGAATTAATAGTTTTGATATTAGTAAAAAATTTATTT CTAAAATTTTGATCATCGTAATTAATA AAAATACAATCCTTCGTTATCTCTGGAGCGTATCTGAGTATA GTGTTCATCCAAGGATCTTCTATCAAAG CCTTTTTCACCAATAAGATAATAGCCCAATTCGTATAAATAT CCTTAAGATGTTTGAGAATATATACAGT AGTCATTGTTTTACCGACACCCGTTTCATGGAACAATAAAAG AGAATGCATACTGTCTAATCCTAAGAAA ACTCTTGCTACAAAATGTTGATAATCCTTGAGGCGTACTACG TCCGACCCCATCATTTCAACAGGCATAT TAGTAGTTCTGCGCAATGCATAATCGATATAGGCCGCGTGT GATTTACTCATTTATGAGTGATAAGTAAT AACTATGTTTTAAAAATCACAGCAGTAGTTTAACTAGTCTTC TCTGATGTTTGTTTTCGATACTTTTCGA ATCAGAAGTCATACTAGAATAAAGCAGCGAGTGAACGTAAT AGAGAGCTTCGTATACTCTATTCGAAAAC TCTAAGAACTTATTAATGAATTCCGTATCCACTGGATCGTTT AAAATACTAAATTGAACACTGTTCACAT CCTTCCAAGAAGAAGACTTAGTGACGGACTTAACATGAGAC ATAAATAAATCCAAATTTTTTTTACAAAC ATCACTAGCCACCATAATGGCGCTATCTTTCAACCAGCTAT CGCTTACGCATTTTAGCAGTCTAACATTT TTAAAGAGACTACAATATATTCTCATAGTATCGATTACACCT CTACCGAATAAAGTTGGAAGTTTAATAA TACAATATTTTTCGTTTACAAAATCAAATAATGGTCGAAACA CGTCGAAGGTTAACATCTTATAATCGCT AATGTATAGATTGTTTTCAGTGAGATGATTATTAGATTTAATA GCATCTCGTTCACGTTTGAACAGTTTA TTGCGTGCGCTGAGGTCGGCAACTACGGCGTCCGCTTTAGT ACTCCTCCCATAATACTTTACGCTATTAA TCTTTAAAATTTCATAGACTTTATCTAGATCGCTTTCTGGTAA CATGATATCATGTGTAAAAAGTTTTAA CATGTCGGTCGGCATTCTATTTAGATCATTAACTCTAGAAAT CTGAAGAAAGTAATTAGCTCCGTATTCC

10

20

30

40

50

	AGACTAGGTAATGGGCTTTTACCTAGAGACAGATTAAGTTCT GGCAATGTTTCATAAAATGGAAGAAGGA CATGCGTTCCCTCCCGGATATTTTTTACAATTTCATCCATTT ACAACTCTATAGTTTGTTTTCATTATTA TTAGTTATTATCTCCCATAATCTTGGTAATACTTACCCCTTG ATCGTAAGATACCTTATACAGGTCATTA CATACAACTACCAATTGTTTTTGTACATAATAGATTGGATGG TTGACATCCATGGTGGAATAAACTACTC GAACAGATAGTTTATCTTTCCCCCTAGATACATTGGCCGTAA TAGTTGTCGGCCTAAAGAATATCTTTGG TGTAAAGTTAAAAGTTAGGGTTCTTGTTCCATTATTGCTTTTT GTCAGTAGTTCATTATAAATTCTCGAG ATGGGTCCGTTCTCTGAATATAGAACATCATTTCCAAATCTA ACTTCTAGTCTAGAAATAATATCGGTCT TATTCTTAAAATCTATTCCCTTGATGAAGGGATCGTTAATGA ACAAATCCTTGGCCTTTGATTCGGCTGA TCTATTATCTCCGTTATAGACGTTACGTTGACTAGTCCAAAG ACTTACAGGAATAGATGTATCGATGATG TTGATACTATGTGATATGTGAGCAAAGATTGTTCTCTTAGTG GCATCACTATATGTTCCAGTAATGGCGG AAAACTTTTTAGAAATGTTATATATAAAAGAATTTTTTCGTGT TCCAAACATTAGCAGATTAGTATGAAG ATAAACACTCATATTATCAGGAACATTATCAATTTTTACATA CACATCAGCATCTTGAATAGAAACGATA CCATCTTCTGGAACCTCTACGATCTCGGCAGACTCCGGATA ACCAGTCGGTGGGCCATCACTAACAATAA CTAGATCATCCAACAATCTACTCACATATGCATCTATATAAT CTTTTTCATCTTGTGAGTACCCTGGATA CGAAATAAATTTATTATCCGTATTTCCATAATAAGGTTTAGT ATAAACAGAGAGCGATGTTGCCGCATGA ACTTCAGTTACAGTCGCCGTTGGTTGGTTTATTTGACCTATT ACTCTCCTAGGTTTCTCTATAAACGATG GTTTAATTTGTACATTCTTAACCATATATCCAATAAAGCTCA ATTCAGGAACATAAACAAATTCTTTGTT GAACGTTTCAAAGTCGAACGAAGAGTCACGAATAACGATAT CGGATACTGGATTGAAGGTTACCGTTACG GTAATTTTTGAATCGGATAGTTTAAGACTGCTGAATGTATCT TCCACATCAAACGGAGTTTTAATATAAA CGTATACTGTAGATGGTTCTTTAATAGTGTCATTAGGAGTTA GGCCAATAGAAATATCATTAAGTTCACT AGAATATCCAGAGTGTTTCAAAGCAATTGTATTATTGATACA ATTATTATATAATTCTTCGCCCTCAATT TCCCAAATAACACCGTTACACGAAGAGATAGATACGTGATT

10

20

30

40

50

	AATACATTTATATCCAACATATGGTACGT AACCGAATCTTCCCATACCTTTAACTTCTGGAAGTTCCAAAC TCAGAACCAAATGATTAAGCGCAGTAAT ATACTGATCCCTAATTTCGAAGCTAGCGATAGCCTGATTGTC TGGACCATCGTTTGTCATAACTCCGGAT AGAGAAATATATTGCGGCATATATAAAGTTGGAATTTGACTA TCGACTGCGAAGACATTAGACCGTTTAA TAGAGTCATCCCCACCGATCAAAGAATTAATGATAGTATTAT TCATTTTCTATTTAAAATGGAAAAAGCT TACAATAAACTCCGTAGAGAAATATCTATAATTTGTGAGTTT TCCTTAAAGTAACAGCTTCCGTAAACGC CGTCTTTATCTCTTAGTAAGTTTATTGTATTTATAACCTTTTC CTTATCTTCATAGAATACTAAAGGCAA CAAAGAAATTTTTGGTTCTTCTCTAAGAGCTACGTGAGACTT AACCATAGAAGCCAACGAATCCCTACAT ATTTTAGAACAGAAATACCCTACTTCACCACCCTTGTATGTC TCAATACTAATAGGTCTAAAAACCAAAT CTTGATTACAAAACCAACACTTATCAATTACACTATTTGTCT TAATAGACACATCTGCCATAGATTTATA ATACTTTGGTAGTATACAAGCGAGTGCTTCTTCTTTAGCGGG CTTAAAGACTGCTTTAGGTGCTGAAATA ACCACATCTGGAAGGCTTACTCGCTTAGCCATTTAATTACG GAACTATTTTTTTATACTTCTAATGAGCA AGTAGAAAACCTCTCATCTACAAAAACGTACTCGTGTCCAT AATCCTCTACCATAGTAACACGTTTTTTA GATCTCATATGTGCTAAAAAGTTTTCCCATACTAATTGGTTA CTATTATTTTTCGTATAATTTTTAACAG TTTGAGGTTTTAGATTTTTAGTTACAGAAGTGATATCGAATA TTTTATCCAAAAAGAATGAGTAATTAAT TGTCTTAGAAGGAGTGTTTTCTTGGCAAAAGAATACCAAGTG CTTAAATATTTCTACTACTTCATTAATC TTTTCTGTACTCAGATTCAGTTTCTCATCTTTTACTTGATTGA TTATTTCAAAGACTAACTTATAATCCT TTTTATTTATTCTCTCGTTAGCCTTAAGAAAACTAGATACAA AATTTGCATCTACATCATCCGTGGATAT TTGATTTTTTTCCATGATATCCAAGAGTTCCGAGATAATTTC TCCAGAACATTGATGAGACAATAATCTC CGCAATACATTTCTCAAATGAATAAGTTTATTAGACACGTGG AAGTTTGACTTTTTTTGTACCTTTGTAC ATTTTTGAAATACCGACTCGCAAAAAATACAATATTCATATC CTTGTTCAGATACTATACCGTTGTGTCT ACAACCGCTACATAATCGTAGATTCATGTTAACACTCTACGT ATCTCGTCGTCCAATATTTTATATAAAA

	ACATTTTATTTCTAGACGTTGCCAGAAAATCCTGTAATATTT TTAGTTTTTTGGGCTGTGAATAAAGTAT CGCCCTAATATGGTTACCGTCCTCCGCCAATATAGTAGTTA AATTATCCGCACATGCAGAAGAACACGCT TAGGCGGATTCAGTACAATGTTATATTTTTCGTACCAACTCA TTTAAATATCATAATCTAAAATAGTTCT GTAATATGTCTAGCGCTAATATATTGATCATAATCCTGTGCA TAAATTAAGATACAACAATGTCTCGAAA TCATCGACATGGCTTCTTCCATAGTTAGAAGATCGTCGTCAA AGTTAGCAACGTGATTCATCAACATTTG CTGTTTTGAGGCAGCAAATACTGAACCATCGCCATTCAACC ATTCATAAAAACCATCGTCTGAATCCATT GATAATTTCTTGTACTGGTTTTTGAGAGCTCGCATCAATCTA GCATTTCTAGCTCCCGGATTGAAAACAG AAAGAGGATCGTACATCCAGGGTCCATTTTCTGTAAATAGA ATCGTATAATGTCCCTTCAAGAAGATATC AGACGATCCACAATCAAAGAATTGGTCTCCGAGTTTGTAAC AAACTGCGGACTTTAACCTATACATGATA CCGTTTAGCATAATTTCTGGTGATACGTCAATCGGAGTATCA TCTATTAGAGATCTAAAGCCGGTGTAAC ATTCTCCACCAAACATATTCTTATTCTGACGTCGTTCTACAT AAAACATCATTGCTCCATTAACGATAAC AGGGGAATGAACAGCACTACCCATCACATTAGTTCCCAATG GATCAATGTGTGTAACTCCAGAACATCTT CCATATCCTATGTTAGGAGGAGCGAACACCACTCTTCCACT ATTGCCATCGAATGCCATAGAATAAATAT CCTTGGAATTGATAGAAATCGGACTGTCGGATGTTGTGATC ATCTTCATAGGATTAACAACGATGTATGG TGCCGCCTGAAGTTTCATATCGTAACTGATGCCGTTTATAGG TCTAGCCACAGAAACCAACGTAGGTCTA AATCCAACTATAGACAAAATAGAAGCCAATATCTGTTCCTCA TCTGTCATAACTTGAGAGCATCCAGTAT GAATAATCTTCATTAGATGGGGATCTACCGCATCATCATCGT TACAATAAAAAATTCCCATTCTAATGTT CATAATTGCTTTTCTAATCATGGTATGCATGTTTGCTCTCTG AATCTCTGTGGAAATTAGATCTGATACA CCTGTAATCACTATCGGATTATCCTCCGTAAGACGATTAACC AACAACATATAATTATAAGACTTTACTT TTCTAAATTCATAAAGTTGCTGGATTAGGCTATAGGTGTCTC CATGTACATACGCGTTCTCGAGCGCAGG AAGTTTAATACCGAATAGTGCCATCAGAATAGGATGAATATA GTAATTAGTTTCTGGTTTTCTATAAATA AAAGACAAATCTTGTGAACTAGACATATCGGTAAAATGCAT

10

20

30

40

50

	GGATTGGAATCGTGTAGTCGACAGAAGAA TATGATGATTAGATGGAGAGTATATTTTATCTAACTCTTTGA GTTGGTCACCGATTCTAGGACTAGCTCG AGAATGAATAAGTACTAAAGGATGAGTACATTTCACAGAAA CACTAGCATTGTTCAATGTGCTCTTTACA TGGGTAAGGAGTTGAAATAGCTCGTTTCTATTTGTTCTGACA ATATTTAGTTTATTCATAATGTTAAGCA TATCCTGAATAGTAAAGTTAGATGTGTCATACTTGTTAGTAG TTAGATATTTAGCAATTGCATTCCCATC ATTTCTCAATCTCGTACTCCAATCATGTGTAGATGCTACTTC ATCTATAGAAACCATACAATCCTTTTTG ATAGGCTGTTGAGATTGATTATTTCCTGCACGTTTAGGTTTG GTACGTTGATTTCTAGCCCCTGCGGATA TAAAGTCATCGTCTACAATTTGGGACAATGAATTGCATACAC TACAAGACAAAGATTTATCAGAAGTGTG AATATGATCTTCATCTACCAAAGAAAGAGTTTGATTAGTATA ACTAGATTTTAGTCCTGCGTTAGATGTT AAAAAAACATCGCTATTGACCACGGCTTCCATTATTTATATT CGTAGTTTTTACTCGAAAGCGTGATTTT AATATCCAATCTTATTACTTTTGGAATCGTTCAAAACCTTTG ACTAGTTGTAGAATTTGATCTATTGCCC TACGCGTATACTCCCTTGCATCATATACGTTCGTCACCAGAT CGTTTGTTTCGGCCTGAAGTTGGTGCAT ATCTTTTTCAACACTCGACATGAGATCCTTAAGGGCCATATC GTCTAGATTTTGTTGAGATGCTGCTCCT GGATTTGGATTTTGTTGTGCTGTTGTACATACTGTACCACCA GTAGGTGTAGGAGTACATACAGTGGCCA CAATAGGAGGTTGAGGAGGTGTAACCGTTGGAGTAGTACAA GAAATATTTCCATCCGATTGTTGTGTACA TGTAGTTGTTGGTAACGTCTGAGAAGGTTGGGTAGATGGCG GCGTCGTCGTTTTTTGATCTTTATTAAAT TTAGAGATAATATCCTGAACAGCATTGCTCGGCGTCAACGC TGGAAGGAGTGAACTCGCCGGCGCATCAG TATCTTCAGACAGCCAATCAAAAAGATTAGACATATCAGAT GATGTATTAGTTTGTTGTCGTGGTTTTGG TGTAGGAGCAGTACTACTAGGTAGAAGAATAGGAGCCGGTG TAGCTGTTGGAACCGGCTGTGGAGTTATA TGAATAGTTGGTTGTAGCGGTTGGATAGGCTGTCTGCTGGC GGCCATCATATTATCTCTAGCTAGTTGTT CTCGCAACTGTCTTTGATAATACGACTCTTGAGACTTTAGTC CTATTTCAATCGCTTCATCCTTTTTCGT ATCCGGATCCTTTTCTTCAGAATAATAGATTGACGACTTTGG TGTAGAGGATTCTGCCAGCCCCTGTGAG

10

20

30

40

50

	AACTTGTTAAAGAAGTCCATTTAAGGCTTTAAAATTGAATTG CGATTATAAGATTAAATGGCAGACACAG ACGATATTATCGACTATGAATCCGATGATCTCACTGAATACG AGGATGATGAAGAAGAGGAAGAAGATGG AGAGTCACTAGAAACTAGTGATATAGATCCCAAATCTTCTTA TAAGATTGTAGAATCAGCATCCACTCAT ATAGAAGATGCGCATTCCAATCTTAAACATATAGGGAATCAT ATATCTGCTCTTAAACGACGCTATACTA GACGTATAAGTCTATTTGAAATAGCGGGTATAATAGCAGAA AGCTATAACTTGCTTCAACGAGGAAGATT ACCTCTAGTTTCAGAATTTTCTGACGAAACGATGAAGCAAA ATATGCTACATGTAATTATACAAGAGATA GAGGAGGGTTCTTGTCCTATAGTCATCGAAAAGAACGGAGA ATTGTTGTCGGTAAACGATTTTGACAAAG ATGGTCTAAAATTCCATCTAGACTATATTATCAAAATTTGGA AACTTCAAAAACGATATTAGAATTTATA CGAATATCGTTCTCTAAATGTCACAATCAAGTCTCGCATGTT CAGCAATTTATTGTCGTACTTTATATCG TGTTCATTAACGATATCTTGCAAAATAGTAATGATTCTATCT TCCTTCGATAGATATTCTTCAGAGATTA TTGTCTTATATTCTTTCTTGTTATCAGATATGAATTTGATAAG ACTTTGAACATTATTGATACCCGTCTG TTTAATTTTTTCTACAGATATTTTAGTTTTGGCAGATTCTATC GTATCTGTCAATAGACATCCAACATCG ACATTCGACGTCAATTGTCTATAAATCAACGTATAAATTTTA GAAATAACATTAGCGAATTGTTGTGCAT TGATGTCGTTATTCTGAAACAGTATGATTTTAGGTAGCATTT TCTTAACAAAGAGAACGTATTTATTGTT ACTCAGTTGAACAGATGATATATCCAGATTACTAACGCATCT GATTCCGTATACCAAACTTTCAGAAGAA ATGGTATACAATTGTTTGTATTCATTCAATGTCTCTTTTTCAG AAATTAGTTTAGAGTCGAATACTGCAA TAATTTTCAAGAGATAGTTTTCATCAGATAAGATTTTATTTAG TGTAGATATGATAAAACTATTGTTTTG TTGGAGAACTTGATACGCCGCGTTCTCTGTAGTCGACGCTC TCAAATGGGAAACAATCTCCATTATTTTT TTGGAATCGGATACAATATCTTCGGTATCTTGACGCAGTCTA GTATACATAGAGTTAAGAGAGATTAGAG TTTGTACATTAAGCAACATGTCTCTAAATGTGGCTACAAACT TTTCCTTTTCCACATCATCTAGTTTATT ATATACCGATTTCACAACGGCACCAGATTTAAGGAACCAGA ATGAAAAACTCTGATAACTACAATATTTC ATCATAGTTACGATTTTATCATCTTCTATAGTTGGTGTGATA

10

20

30

40

50

	GCGCATACCTTTTTCTCCAAGACTGGAA CCAACGTCATAAAAATGTTTAAATCAAAATCCATATCAACAT CTGATGCGCTAAGACCAGTCTCGCGTTC AAGATTATCTTTACTAATGGTGACGAACTCATCGTATAAAAC TCTAAGTTTGTCCATTATTTATTTACAG ATTTAGTTGTTTAATTTATTTGTGCTCTTCCAGAGTTGGGATA GTATTTTTCTAACGTCGGTATTATATT ATTAGGATCTACGTTCATATGTATCATAATATTAATCATCCA CGTTTTGATAAATCTATCTTTAGCTTCT GAAATAACGTATTTAAACAAAGGAGAAAAATATTTAGCTACG GCATCAGACGCAATAACATTTTTTGTAA ATGTAACATATTTAGACGACAGATCTTCGTTAAAAAGTTTTC CATCTATGTAGAATCCATCAGTTGTTAA CACCATTCCCGCGTCAGATTGAATAGGAGTTTGAATAGTTTG TTTTGGAAATAGATCCTTCAATAACTTA TAGTTGGGTGGGAAAAAATCGATTTTATCACTAGACTCTTTC TTTTTTACTATCATTACCTCATGAACTA TTTCTTGAATGAGTATATGTATTTTCTTTCCTATATCGGACGC GTTCATTGGAAAATATACCATGTCGTT AACTATAAGAATATTTTTATCCTCGTTTACAAACTGAATAAT ATCAGATGTAGTTCGTAAACGAACTATA TCATCACCAGCACAACATCTAACTATATGATATCCACTAGTT TCCTTTAGTCGTTTATTATCTTGTTCCA TATTAGCAGTCATTCCATCATTTAAGAAGGCGTCAAAGATAA TAGGGAGAAATGACATTTTGGATTCTGT TACAACTTTACCAAAATTAAGGATATACGGACTTACTATCTT TTTCTCAACGTCAATTTGATGAACACAC GATGAAAATGTACTTCGATGAGATTGATCATGTAGAAAACA ACAAGGGATACAATATTTCCGCATATCAT GAAATATATTAAGAAATCCCACCTTATTATATTTCCCCAAAG GATCCATGCACGTAAACATTATGCCGTT ATCATTAATAAAGACTTCTTTCTCATCGGATCTGTAAAAGTT GTTACTGATTTTTTTCATTCCAGGATCT AGATAATTAATAATGATGGGTTTTCTATTCTTATTCTTTGTAT TTTGGCATATCCTAGACCAGTAAACAG TTTCCACTTTGGTAAAATCAGCAGACTTTTGAACGCTATTAA ACATGGCATTAATGGCAATAACTAAAAA TGTAAAATATTTTTCTATGTTAGGAATATGGTTTTTCACTTTA ATAGATATATGGTTTTTGGCCAAAATG ATAGATATTTTTTTTATCCGAGGATAGTAAAATATTATTAGTC GCCGTCTCTATAAAAATGAAGCTAGTCT CGATATCCAATTTTATTCTAGAATTGATAGGAGTCGCCAAAT GTACCTTATACGTTATATCTCCCTTGAT

	GCGTTCCATTTGTGTATCTATATCGGACACAAGATCTGTAAA TAGTTTTACGTTATTAATCATCACGGTA TCGCCGTCGCTAGATAATGCTAATGTACCATCCAAGTCCCA AATGGAGAGATTTAACTGTTCATCGTTTA GAATAAAATGATTACCGGTCATATTAATAAAGTGTTCATCGT ATCTAGATAACAACGACTTATAATTAAT GTCCAAGTCTTGAACTCGCTGAATGATCTTTTTTAACCCAGT TAGTTTTAGATTGGTACGAAATATATTG TTAAACTTTGATTCTACAGTAATGTCCAAATCTAGTTGTGGA AATACTTCCATCAACATTGTTTCAAACT TGATAATATTATTATCTACATCTTCGTACGATCCAAATTCCG GAATAGATGTATCGCACGCTCTGACCAC CCAGATAACCAAAAAGTCACACGCTCCAGGATATACATTGT ATAAAAAGCTATCGTTTTTTAGTAGTGTT TTTTTCTGAGTATATACGAAGGGATTAAAAATAGTATTATCA ACGTAACTATATTCCAAATTATTCTTAT GAGAATAGATAATAATATCGTCCTTAATATCTAACAAATTTC CTAAATATCCCTTTAATTGAGTCATTCG AAGCGTCAATAGAATATGTCTCTTAACTATTTCCGGCTGTTG TATATTTAAATGACTTCGTAAAAAATAA TATATGGGCGACTTCTCATCTATGTAATCATATGGAGTGAGA TATAGGGCTCGTTCTACCTCCTGCCCCT TACCCACCTGTAATACCAATTGCGGACTTACTATATATCGCA TATTTATATCGTGGGGTAAAGTGAAAAT CTACTACCGATGATGTAAGTCTTACAATGTTCGAACCAGTAC CAGATCTTAATTTGGAGGCCTCCGTAGA ACTAGGGGAGGTAAATATAGATCAAACAACACCTATGATAA AGGAGAATAGCGGTTTTATATCCCGCAGT AGACGTCTATTCGCCCATAGATCTAAGGATGATGAGAGAAA ACTAGCACTACGATTCTTTTTACAAAGAC TTTATTTTTTAGATCATAGAGAGATTCATTATTTGTTCAGATG CGTTGACGCTGTAAAAGACGTCACTAT TACCAAAAAAAATAACATTATCGTGGCGCCTTATATAGCACT TTTAACTATCGCATCAAAAGGATGCAAA CTTACAGAAACAATGATTGAAGCATTCTTTCCAGAACTATAT AATGAACATAGTAAGAAATTTAAATTCA ACTCTCAAGTATCCATCATCCAAGAAAAACTCGGATACCAG TTTGGAAACTATCACGTTTATGATTTTGA ACCGTATTACTCTACAGTAGCTCTGGCTATTCGAGATGAAC ATTCATCTGGCATTTTTAATATCCGTCAA GAGAGTTATCTGGTAAGTTCATTATCTGAAATAACATATAGA TTTTATCTAATTAATCTAAAATCTGATC TTGTTCAATGGAGTGCTAGTACGGGCGCTGTAATTAATCAAA

	TGGTAAATACTGTATTGATTACAGTGTA TGAAAAGTTACAACTGGTCATAGAAAATGATTCACAATTTAC ATGTTCATTGGCTGTGGAATCAGAACTT CCAATAAAATTACTTAAAGATAGAAATGAATTATTTACAAAA TTCATTAACGAGTTAAAAAAGACCAGTT CATTCAAGATAAGCAAACGCGATAAGGATACGCTATTAAAA TATTTTACTTAGGACTGGAGTTAGAATTT ATAGACGACTCATTTCGTTTATCATTATTACTACCATCATTAT TAGTATTCTTCTTGTCATCTTGTTCAG AAATATACAGCAATGCTATACCTAATACTAAATACATTATCA TGCTCGCAATGGCTCTAACAACAACGAA CCAAAATGAATTTGGTCGTAGCTTTTGTTCACAAAAATACAT AAAGAAATGTCTACATAAATCTATGGCG CCATTGGCTACTTGAAATAGCGCCAGTCCTCCTACAGATTTT AATATAGCTGTATAACATGACATTTATT CATCATCAAAAGAGACAGAGTCACCATCTGTCATATTTAGAT TTTTTTTCATGTGTTCAAAGTATCCTCT ACTCATTTCATTATAATAGTTTATCATACTTAGAATTTTAGGA CGGATCAATGAGTAAGACTTGACTAGA TCGTCAGTAGTAATTTGTGCATCGTCTATTCTGCATCCGCTT CGTCGAATAATGTATAGCATCGCTTTGA GATTCTCCATAGCTATCAAGTCTTTATACAATGACATGGAAA TATCTGTGAATACTTTATACTTCTCCAA CATCGATGCCTTAACATCATCGCCTACTTTAGCATTGAAAAT ACGTTCTATTGTGTAGATGGATGTAGCA AGATTTTTAAACAACAATGCCATTTTACACGATGATTGCCTC AAGTCTCCAATCGTTTGTTTAGAACGAT TAGCTACAGAGTTCAACGCTTGGCTGACTAGCATATTATTAT CTTTAGAAATTGTATTCTTCAATGAGGC GTTTATCATATCTGTGATTTCGTTAGTCATATTACAGTCTGA CTGGGTTGTAATGTTATCCAACATATCA CCTATGGATACGGTACACGTACCAGCATTTGTAATAATCCTA TCTAAGATGTTGTATGGCATTGCGCAGA AAATATCTTCTCCTGTAATATCTCCACTCTCGATAAATCTAC TCAGATTATTCTTAAATGCCTTATTCTC TGGAGAAAAGATATCAGTGTCCATCATTTCATTAATAGTATA CGCAGAAAAGATACCACGAGTATCAATT CTATCCAAGATACTTATCGGTTCCGAGTCACAGATAATGGTT TCCTCTCCTTCGGGAGATCCTGCATAGA AATATCTAGGACAATAGTTTCTATACTGTCTGTAACTCTGAT AATCTCTAAAGTCACTAACTGATACCAT GAAATTGAGAAGATCAAACGCTGAAGTAATTAATTTTTCTGC CTCGTTTTTACTACAACTAGTTTTCATC

10

20

30

40

50

	AATGTAGTGACGATGTATTGTTTAGTTACTCTTGGTCTAATA CTGATGATAGAGATATTATTACTTCCCA TAATGGATCTTCTAGTAGTCACCTTAAAGCCCATTGATGCAA ATAGCAGATAGATAAAGTCTTGGTATGA CTCCTTTCTAATATAGTACGGACTACCTTTGTCACCCAACTT TATACCCACATAAGCCATAACAACCTCT TTAATAGCCGTTTCATGAGGTTTATCAGCCATGAGCCTGAGT AGTTGGAAGAATCTCATGAATCCCGTCT CAGAAAGTCCTATATGCATGATAGATTTATCTTTCCTGGGAA ACTCTCGTATAGTCATAGATGAAATACT CTTCAAAGTTTCTGAAATAAGATTAGTAACAGTCTTACCTCC GACTACTCTAGGTAACAAACAAACTCTA ATAGGTGTTTTCTCTGCGGAGATAATATCAGAAAGGATAGA GCAATAAGTAGTATTATTGTGATTATAAA GACCGAATACATAACAGGTAGAATTTATAAACATCATGTCCT GAAGGTTTTTAGACTTGTATTCCTCGTA ATCCATACCGTCCCAAAACATGGATTTGGTAACTTTGATAGC CGTAGATCTTTGTTCCTTCGCCAACAGG TTAAAGAAATTAATAAAGAATTTGTTGTTTCTATTTATGTCCA CAAATTGCACGTTTGGAAGCGCCACGG TTACATTCACTGCAGCATTTTGAGGATCGCGAGTATGAAGTA CGATGTTATTGTTTACTGGTATATCTGG AAAGAAATCTACCAGTCTAGGAATAAGAGATTGATATCGCA TAGAAATACAAAAGTTCATAATCTCATCA TCGAAGAGCATTTTGTTACCATTGTAATAAATATCCACTCTG TCATATGTATAAATGAAGTACTGTTCAA ACATGATGAGATGTTTATATGTTGGCATAGTAGTGAGATCGA CGTTTGGTAATGGCAATGTATTAAGATT AACTCCATAATGTCTAGCAGCATCTGCGATGTTATAAGTGTT GTCAAAGCGGGGTCGATCTTGTGCTGTT ATATATTGTCTAACACCTATAAGATTATCAAAATCTTGTCTG CTTAATACACCGTTAACAATTTTTGCCT TGAATTCTTTTATTGGTGCATTAATAACATCCTTATAGAGGA TGTTAAACAAATAAGTATTATCAAAGTT AAGATCTGGGTATTTCTTTTCTGCTAGAACATCCATTGAGTC GGAGCCATCTGGTTTAATATAACCACCG ATAAATCTAGCTCTGTATTCTGTATCCGTCAATCTAATATTA AGAAGGTGTTGAGTGAAAGGTGGAAGAT CGTAAAAGCTGTGAGTATTAATGATAGGATTAGTTTCCGAAC TAATGTTAATTGGGGTATTAATAATATC TATATTTCCAGCGTTAAGTGTAACATTAAACAGTTTTAATTC ACGTGACGTGGTATCAATTAAATAATTA ATGCCCAATTTGGATATAGCAGCCTGAAGCTCATCTTGTTTA

	GTTACGGATCCTAATGAGTTATTAAGCA ATATATCGAACGGATGAACGAAGGTTGTTTTGAGTTTGTCGC ATACTTTGTAATCTAGACATAGATGCGG AAGAACGGTAGAAACTATACGAAATAAATATTCAGAGTCCT CTAATTGATCAAGAGTAACTATTGACTTA ATAGGCATCATTTATTTAGTATTAAATGACGACCGTACCAGT GACGGATATACAAAACGATTTAATTACA GAGTTTTCAGAAGATAATTATCCATCTAACAAAAATTATGAA ATAACTCTTCGTCAAATGTCTATTCTAA CTCACGTTAACAACGTGGTAGATAGAGAACATAATGCCGCC GTAGTGTCATCTCCAGAGGAAATATCCTC ACAACTTAATGAAGATCTATTTCCAGATGATGATTCTCCGGC CACTATTATCGAAAGAGTACAACCTCAT ACTACTATTATTGACGATACTCCACCTCCTACGTTTCGTAGA GAGTTATTGATATCGGAACAACGTCAAC AACGAGAAAAAAGATTTAATATTACAGTATCGAAAAATGCTG AAGCAATAATGGAATCTAGATCTATGAT ATCTTCTATGCCAACACAAACACCATCCTTGGGAGTAGTTTA TGATAAAGATAAAAGAATTCAGATGTTG GAGGATGAAGTGGTTAATCTTAGAAATCAACGATCTAATAC AAAATCATCTGATAATTTAGATAATTTTA CCAGAATACTATTTGGTAAGACTCCGTATAAATCAACAGAA GTTAATAAGCGTATAGCCATCGTTAATTA TGCAAATTTGAACGGGTCTCCCTTATCAGTCGAGGACTTGG ATGTTTGTTCAGAGGATGAAATAGATAGA ATCTATAAAACGATTAAACAATATCACGAAAGTAGAAAACG AAAAATTATCGTCACTAACGTGATTATTA TTGTCATAAACATTATCGAGCAAGCATTGCTAAAACTCGGAT TTGAAGAAATCAAAGGACTGAGTACCGA TATCACTTCAGAAATTATCGATGTGGAGATCGGAGATGACT GCGATGCTGTAGCATCTAAACTAGGAATC GGTAACAGTCCGGTTCTTAATATTGTATTGTTTATACTCAAG ATATTCGTTAAACGAATTAAAATTATTT AATTTAATACATTCCCATATCCAGACAACAATCGTCTGGATT AATCTGTTCCTGTCGTCTCATACCGGAC GACATATTAATCTTTTTATTAGTAGGCATCTTTTTAGATGGTT TCTTTTTCCCAGCATTAACTGAGTCGA TACCTAGAAGATCGTGATTGATCTCTCCGACCATTCCACGA ACTTCTAATTGGCCGTCTCTGACGGTACC ATAAACTATTTTACCAGCATTAGTAACAGCTTGGACAATCTG ACCATCCATCGCATTGTACGATGTAGTA GTAACTGTTGTTCTACGTCTAGGAGCACCAGAAGTATTTTTG GAGCCCTTGGAGGTTGATGTAGAAGAAG

10

20

30

40

50

	ACGAGGATTTTGATTTTGGTTTACATGTAATACATTTTGAAC TCTTTGATTTTGTATCACATGCGCCGGC AGTCACATCTGTTTGAGAATTAAGATTATTGTTGCCTCCTTT GACGGCTGCATCTCCACCGATTTGCGCT AGTAGATTTTTAAGCTGTGGTGTAATCTTATTAACTGTTTCG ATATAATCATCGTAACTGCTTCTAACGG CTAAATTTTTTTTTATCCGCCATTTAGAAGCTAAAAATATTTTT ATTTATACAGAAGATTTAACTAGATTA TACAATGAACTAATATGATCCTTTTCCAGATTATTTACAAAC TTGGTATTTTTTGGTTCTGGAGGAGGCG AATTTAAATTCGGACTTGGATTCGGATTTTGTGAGTTCTTGA TCTTATTATACATCGAGTATAGGATGGC GACGGTAACTGCTACGCAAATACCGATCAACAAAAGAATAC CAATCATTTATTGACAATAACTTCACTAT TGATCAAGTATGCAATATATCATCTTTTCACTAAATAAGTAG TAATAATGATTCAACAATGTCGAGATAT ATGGACGATAATAATTTAGTTCATGGAAATATCGCTATGATT GGTATGAATGACTCCGCTAACTCTGTGG GGTGCGCAGTGCTTTCCCCACATAGAATAAATTAGCATTCC GACTGTGATAATAATACCAAGTATAAACG CCATAATACTCAATACTTTCCATGTACGAGTGGGACTGGTA GACTTACTAAAGTCAATAAAGGCGAAGAT ACACGAAAGAATCAAAAGAATGATTCCAGCGATTAGCACGC CGGAAAAATAATTTCCAATCATAAGCATC ATGTCCATTTAACTAATAAAAATTTTAAATCGCCGAATGAAC AAAGTGGAATATAAACCATATAAAAACA ATAGTTTGTACTGCAAAAATAATATCTATTTTTGTTTTCGAAG ATATGGTAAAATTAAATAGTAGTACAC AGCATGTTATAACTAACAGCAGCAACGGCTCGTAATTACTT ATCATTTACTAGACGAAAAGGTGGTGGGA TATTTTCTTGCTCAAATAATACGAATATATCACCCATCCATT TTATGCGATGTTTATATACTCTAATCTT TAATAGATCTATAGACGACGGGTTTACCAACAATATAGATTT TATCGATTCATCTAATTTAAACCCTTCC TTAAACGTGAATGATCTATTATCTGGCATAACGATGACTCTA CCTGATGAATCGGACAATGTACTGGGCC ATGTAGAATAAATTATCAACGAATTATCGTCTACGAACATTT ATATCATTTGTTTTAATTTTAGGACGCG AATAAATAGATATAAAATAGAAAATAACAGATATTACAACCA ATGTTATGGCCGCGCCCAACCAGGTAGG CAGTTTTATTTTATCTTTTACTACAGGTTCTCCTGGATGATGT ACGTCACCAACGGCGGACGTAGTTCTA GTACAATTAGACGTAAGTTCTGCTTGGGAATTTTTTAACGCT

	AAAGAGTTAACGTTAATCGTGCACCCAA CGTATTTACATCTAGTTCTTTGAACATCTTGATTATAATATAA CCATTTTCTATCTCTAGATTCGTCGGT GCACTCATGTAACCAACATACCCTAGGTCCTAAATATTTATC TCCGGAATTAGATTTTGGATAATTCGCG CACCAACAATTTCTATTTCCTTTATGATCGTTACAAAAGACG TATAATGCCGTATCCCCAAAAGTAAAAT AATCAGGACGAATAATTCTAATAAACTCAGAACAATATCTCG CATCCATATGTTTGGAGCAAATATCGGA ATAAGTAGACATAGCCGGTTTCCGTTTTGCACGTAACCATTC TAAACAATTGGGGTTTCCAGGATCGTTT CTACAAAATCCAGTCATGAAATCGTCACAATGTTCTGTCTTG TAATTATTATTAAATATTTTTGGACAGT GTTTGGTATTTGTCTTAGAACAACATTTTGCTACGCTATCAC TATCGCCCAGGAGATAATCCTTTTTTAT AAAATGACATCGTTGCCCGGATGCTATATAATCAGTAGCGT GTTTTAAATCCTTAATATATTCAGGAGTT ACCTCGTTCTGATAATAGATTAATGATCCAGGACGAAATTTG AAAGAACTACATGGTTCTCCATGAATTA ATACATATTGTTTAGCAAATTCAGGAACTATAAAACTACTAC AATGATCTATCGACATACCATCTATCAA ACAAAATTTGGGTTTAATTTCTCCCGGAGATGTTTCATAATA GTACGTATAACTTTCTTCTGCAAACTTA ACAGCTCTATTATATTCAGGATAATTAAAACCTAATTCCATA TATTTGTCTCGTATATCTGCTATTCCTG GTGCTATTTTGATTCTATTAAGAGTAACAGCTGCCCCCATTC TTAATAATCGTCAGTATTTAAACTGTTA AATGTTGGTATATCAACATCTACCTTATTTCCCGCAGTATAA GGTTTGTTGCAGGTATACTGTTCAGGAA TGGTTACATTTATACTTCTTCTATAGTCCTGTCTTTCGATGTT CATCACATATGCAAAGAACAGAATAAA CAAAATAATGTAAGAAATAATATTAAATATCTGTGAATTCGT AAATACATTGATTGCCATAATAATTACA GCAGCTACAATACACACAATAGACATTCCCACAGTGTTGCC ATTACCTCCACGATACATTTGAGTTACTA AGCAATAGGTAATAACTAAGCTAGTAAGAGGCAATAGAAAA GATGAGATAAATATCATCAATATAGAGAT TAGAGGAGGGCTATATAGAGCCAAGACGAACAAAATCAAAC CGAGTAACGTTCTAACATCATTATTTTTG AAGATTCCCAAATAATCATTCATTCCTCCATAATCGTTTTGC ATCATACCTCCATCTTTAGGCATAAACG ATTGCTGCTGTTCCTCTGTAAATAAATCTTTATCAAGCACTC CAGCACCCGCAGAGAAGTCGTCAAGCAT

10

20

30

40

50

	ATTGTAATATCTTAAATAACTCATTTATATATTAAAAAATGTC
	ACTATTAAAGATGGAGTATAATCTTTA
	TGCCGAACTAAAAAAAATGACTTGTGGTCAACCCCTAAGTC
	TTTTTAACGAAGACGGGGATTTCGTAGAA
	GTTGAACCGGGATCATCCTTTAAGTTTCTGATACCTAAGGGA
	TTTTACGCCTCTCCTTCCGTAAAGACGA
	GTCTAGTATTCGAGACATTAACAACGACCGATAATAAAATC
	ACTAGTATCAATCCAACAAATGCGCCAAA
	GTTATATCCTCTTCAACGCAAAGTCGTATCTGAAGTAGTTTC
	TAATATGAGGAAAATGATCGAATCAAAA
	CGTCCTCTATACATTACTCTTCACTTGGCGTGTGGATTTGGT
	AAGACTATTACCACGTGTTATCTTATGG
	CTACACACGGTAGAAAAACCGTCATTTGCGTACCCAATAAA
	ATGTTAATACATCAATGGAAGACACAGGT
	AGAGGCAGTCGGATTGGAACATAAGATATCCATAGATGGAG
	TAAGTAGTCTATTAAAGGAACTAAAGACT
	CAAAGTCCGGATGTATTAATAGTAGTCAGTAGACATCTGAC
	AAACGATGCCTTTTGTAAATATATCAATA
	AGCATTATGATTTGTTCATCTTGGATGAATCACATACGTATA
	ATCTGATGAACAATACAGCAGTTACAAG
	ATTTTTAGCGTATTATCCTCCGATGATGTGTTATTTTTTAACT
	GCTACACCTAGACCAGCTAACCGAATT
	TATTGTAACAGTATTATTAATATTGCCAAGTTATCCGATCTA
	AAAAAAACTATCTATGCGGTAGATAGTT
	TTTTTGAGCCATATTCCACAGATAATATTAGACATATGATAA
	AACGATTAGATGGACCATCTAATAAATA
	TCATATATATACTGAGAAGTTATTATCTGTAGACGAGCCTAG
	AAATCAACTTATTCTTGATACCCTGGTA
	GAAGAATTCAAGTCAGGAACTATTAATCGAATTTTAGTTATT
	ACTAAACTACGTGAACATATGGTATTCT
	TCTACAAACGATTATTAGATCTTTTCGGACCAGAGGTTGTAT
	TTATAGGAGACGCCCAAAATAGACGTAC
	TCCAGATATGGTCAAATCAATCAAGGAACTAAATAGATTTAT
	ATTCGTATCCACCTTATTTTATTCCGGT
	ACTGGTTTAGATATTCCTAGTTTGGATTCGTTGTTCATTTGCT
	CGGCAGTAATCAACAATATGCAAATAG
	AGCAATTACTAGGGAGGGTATGTCGAGAAACAGAACTATTA
	GATAGGACGGTATATGTATTTCCTAGCAC
	ATCCATCAAAGAAATAAAGTACATGATAGGAAATTTCATGCA
	ACGAATTATTAGTCTGTCTGTAGATAAA
	CTAGGATTTAAACAAAAAAGTTATCGGAAACATCAAGAATC
	CGATCCCACTTCTGTATGTACAACATCCT
	CCAGAGAAGAACGTGTATTAAATAGAATATTTAACTCGCAA

	AATCGTTAAGAAGTTTAAGCGACGATCCG CATGCTGCGCAGGCCAGTGTATTACCCCTCATAGTATTAAT ATAATCCAATGATACTTTTGTGATGTCGG AAATCTTAACCAATTTAGACTGACAGGCAGAACACGTCATG CAATCATCATCGTCATCGATAACTGTAGT CTTGGGCTTCTTTTTGCGGCTCTTCATTCCGGAACGCACATT GGTGCTATCCATTTAGGTAGTAAAAAAT AAGTCAGAATATGCCCTATAGCACGATCGTGCAAAACCTGG TATATCGTCTCTATCTTTATCACAATATA GTGTATCGACATCTTTATTATTATTGACTTCGTTTATCTTGGA ACATGGAATGGGAACATTTTTGTTATC AACGGCCACCTTTGCCTTAATTCCAGATGTTGTAAAATTATA ACTAAACAGTCTATCATCGACACAAATG AAATTCTTGTTTAGACGTTTGTAGTTTACGTATGCGGCTCGT TCGCGTCTCATTTTTTCAGATATTGCAG GTACTATAATATTAAAAATAAGAATGAAATAACATAGGATTA AAAATAAAGTTATCATGACTTCTAGCGC TGATTTAACTAACTTAAAAGAATTACTTAGTCTGTACAAAAG TTTGAGATTTTCAGATTCTGCGGCTATA GAAAAGTATAATTCTTTGGTAGAATGGGGAACATCTACTTAC TGGAAAATAGGCGTGCAAAAGGTAGCTA ATGTCGAGACGTCAATATCTGATTATTATGATGAGGTAAAAA ATAAACCGTTTAATATTGATCCGGGCTA TTACATTTTCTTACCGGTATATTTTGGGAGCGTCTTTATTTAT TCGAAGGGTAAAAATATGGTAGAACTT GGATCTGGAAACTCTTTTCAAATACCAGATGATATGCGAAG TGCGTGTAACAAAGTATTAGACAGCGATA ACGGAATAGACTTTCTGAGATTTGTTTTGTTAAACAATAGAT GGATAATGGAAGATGCTATATCAAAATA TCAGTCTCCAGTTAATATATTTAAACTAGCTAGTGAGTACGG ATTAAACATACCCAAATATTTAGAAATT GAAATAGAGGAAGACACATTATTTGACGACGAGTTATACTC TATTATAGAACGCTCTTTTGATGATAAAT TTCCAAAAATATCCATATCGTATATTAAGTTGGGAGAACTTA GACGGCAAGTTGTAGACTTTTTCAAATT CTCGTTCATGTATATTGAGTCCATCAAGGTAGATCGTATAGG AGATAATATTTTTATTCCTAGCGTTATA ACAAAATCAGGAAAAAAGATATTAGTAAAAGATGTAGACCA TTTAATACGATCCAAGGTTAGAGAACATA CATTTGTAAAAGTAAAAAAGAAAAACACATTTTCCATTTTAT ACGACTATGATGGAAACGGAACAGAAAC TAGAGGAGAAGTAATAAAACGAATTATAGACACTATAGGAC GAGACTATTATGTTAACGGAAAGTATTTC

10

20

30

40

50

	TCTAAGGTTGGTAGTGCAGGCTTAAAGCAATTGACTAATAA ATTAGATATTAATGAGTGCGCAACTGTCG ATGAGTTAGTTGATGAGATTAATAAATCCGGAACTGTAAAAC GAAAAATAAAAAACCAATCAGCATTTGA TTTAAGCAGAGAATGTTTGGGATATCCAGAAGCGGATTTTAT AACGTTAGTTAATAACATGCGGTTCAAA ATAGAAAATTGTAAGGTTGTAAATTTCAATATTGAAAATACT AATTGTTTAAATAACCCGAGTATTGAAA CTATATATAGAAACTTTAACCAGTTCGTCTCAATCTTTAATG TCGTCACCGATGTCAAAAAAAGATTATT CGAGTGAAATAATATGCGCCTTTGATATAGGTGCAAAAAAT CCTGCCAGAACTGTTTTAGAAGTCAAGGA TAACTCCGTTAGGGTATTGGATATATCAAAATTAGACTGGAG TTCTGATTGGGAAAGGCGCATAGCTAAA GATTTGTCACAATATGAATACACTACAGTTCTTCTAGAACGT CAGCCTAGAAGGTCGCCGTATGTTAAAT TTATCTATTTTATTAAAGGCTTTTTATATCATACATCGGCTGC CAAAGTTATTTGCGTCTCGCCTGTCAT GTCTGGTAATTCATATAGAGATCGAAAAAAGAGATCGGTCG AAGCATTTCTTGATTGGATGGACACATTC GGATTGCGAGACTCCGTTCCGGATAGACGCAAATTAGACGA TGTAGCGGATAGTTTCAATTTGGCTATGA GATACGTATTAGATAAATGGAATACTAATTATACACCTTATA ATAGGTGTAAATCTAGGAATTACATAAA AAAAATGTAATAACGTTAGTAACGCCATTATGGATAATCTAT TTACCTTTCTACATGAAATAGAAGATAG ATATGCCAGAACTATTTTTAACTTTCATCTAATAAGTTGCGA TGAAATAGGAGATATATATGGTCTTATG AAAGAACGAATTTCCTCAGAGGATATGTTTGATAATATAGTG TATAATAAAGATATACATCATGCCATTA AGAAACTAGTGTATTGCGACATCCAACTTACTAAACACATTA TTAATCAGAATACGTATCCGGTATTTAA CGATTCTTCACAAGTGAAATGTTGTCATTATTTCGATATAAA CTCAGATAATAGCAATATTAGCTCTCGT ACAGTAGAGATATTTGAGAGGGAAAAGTCATCTCTTGTATC ATATATTAAAACTACCAATAAGAAGAGAA AGGTCAATTACGGCGAAATAAAGAAAACTGTTCATGGAGGC ACTAATGCAAATTACTTTTCCGGTAAAAA GTCTGATGAGTATCTGAGTACTACAGTTAGATCCAACATTAA TCAACCTTGGATCAAAACCATTTCTAAG AGAATGAGAGTAGATATCATTAATCACTCTATAGTAACGCGT GGAAAAAGCTCTATATTACAAACTATAG AAATTATTTTTACTAATAGAACATGTGTGAAAATATTCAAGG

10

20

30

40

50

	ATTCTACTATGCACATTATTCTATCCAA GGACAAGGATGAAAAGGGGTGTATACACATGATTGACAAAT TATTCTATGTCTATTATAATTTATTTCTG TTGTTCGAAGATATCATCCAAAACGAGTACTTTAAAGAAGTA GCTAATGTTGTAAACCACGTACTTACGG CTACGGCATTAGATGAGAAATTATTCCTAATTAAGAAAATGG CTGAACACGATGTTTATGGAGTTAGCAA TTTCAAAATAGGGATGTTTAACCTGACATTTATTAAGTCGTT GGATCATACCGTTTTCCCCTCTCTGTTA GATGAGGATAGCAAAATAAAGTTTTTTAAGGGGAAAAAGCT CAATATTGTAGCATTACGATCTCTGGAGG ATTGTATAAATTACGTGACTAAATCCGAGAATATGATAGAAA TGATGAAGGAAAGATCGACTATTTTAAA TAGCATAGATATAGAAACGGAATCGGTAGATCGTCTAAAAG AATTGCTTCTAAAATGAAAAAAAACACTG ATTCAGAAATGGATCAACGACTCGGATATAAGTTTTTGGTGC CTGATCCTAAAGCCGGAGTTTTTTATAG ACCGTTACATTTCCAATATGTATCGTATTCTAATTTTATATTG CATCGATTGCATGAAATCTTGACCGTC AAGCGGCCACTCTTATCGTTTAAGAATAATACAGAACGAAT TATGATAGAAATTAGCAATGTTAAAGTGA CTCCTCCAGATTACTCACCTATAATCGCGAGTATTAAAGGTA AGAGTTATGACGCATTAGCCACGTTCAC TGTAAATATCTTTAAAGAGGTAATGACCAAAGAGGGTATATC CATCACTAAAATAAGTAGTTATGAGGGA AAAGATTCTCATTTGATAAAAATTCCGCTACTAATAGGATAC GGGAATAAAAATCCACTTGATACAGCCA AGTATCTTGTTCCTAATGTCATAGGTGGAGTCTTTATCAATA AACAATCTGTCGAAAAAGTAGGAATTAA TCTAGTAGAAAAGATTACAACATGGCCAAAATTTAGGGTTGT TAAGCCAAACTCATTCACTTTCTCGTTT TCCTCCGTATCCCCTCCTAATGTATTACCGACAAGATATCGC CATTACAAGATATCTCTGGATATATCAC AATTGGAAGCGTTGAATATATCATCGACAAAGACATTTATAA CGGTCAATATTGTTTTGCTGTCTCAATA TTTATCTAGAGTGAGTCTAGAATTCATTAGACGTAGCTTATC ATACGATATGCCTCCAGAAGTTGTCTAT CTAGTAAACGCGATAATAGATAGTGCTAAACGAATTACTGA ATCTATTACTGACTTTAATATTGATACAT ACATTAATGACCTGGTGGAAGCTGAACACATTAAACAAAAA TCTCAGTTAACGATCAACGAGTTCAAATA TGAAATGCTGCATAACTTTTTACCTCATATGAACTATACACC CGATCAACTAAAGGGATTTTATATGATA

10 20 30 40 50

	TCTTTACTAAGAAAGTTTCTCTACTGTATCTACCACACTTCT AGATATCCAGATAGAGATTCGATGGTTT GTCATCGTATACTAACATACGGCAAATATTTTGAGACGTTGG CACATGATGAATTAGAGAATTACATAGG CAACATCCGAAACGATATCATGAACAATCACAAGAACAGAG GCACTTACGCGGTAAACATTCATGTACTA ACAACTCCTGGACTTAATCATGCATTTTCTAGCTTATTGAGT GGAAAGTTCAAAAAGTCAGACGGTAGTT ATCGAACACATCCTCACTATTCATGGATGCAGAATATTTCTA TTCCTAGGAGTGTTGGATTTTATCCGGA TCAAGTAAAGATTTCAAAGATGTTTTCTGTCAGAAAATACCA TCCAAGTCAATATCTTTACTTTTGTTCA TCAGACGTTCCGGAAAGAGGTCCTCAGGTAGGTTTAGTATC TCAATTGTCTGTCTTGAGTTCCATTACAA ATATACTAACGTCTGAGTATTTGGATTTGGAAAAGAAAATTT GTGAGTATATCAGATCATATTATAAAGA TGATATAAGTTACTTTGAAACAGGATTTCCAATCACTATAGA AAATGCTCTAGTCGCATCTCTTAATCCA AATATGATATGTGATTTTGTAACTGACTTTAGACGTAGAAAA CGGATGGGATTCTTCGGTAACTTGGAGG TAGGTATTACTTTAGTTAGGGATCACATGAATGAAATTCGCA TTAATATTGGAGCGGGAAGATTAGTCAG ACCATTCTTGGTTGTGGATAACGGAGAGCTCATGATGGATG TGTGTCCGGAGTTAGAAAGCAGATTAGAC GATATGACATTCTCTGACATTCAGAAAGAGTTTCCACATGTC ATCGAAATGGTAGATATAGAACAATTTA CTTTTAGTAACGTATGTGAATCGGTTCAAAAATTTAGAATGA TGTCAAAGGATGAAAGAAAGCAATACGA TTTATGTGACTTTCCTGCCGAATTTAGAGATGGATATGTGGC ATCTTCATTAGTGGGAATCAATCACAAT TCTGGACCCAGAGCTATTCTTGGATGTGCTCAAGCTAAACA AGCTATCTCTTGTCTGAGTTCGGATATAC GAAATAAAATAGACAATGGAATTCATTTGATGTATCCAGAGA GGCCAATCGTGATTAGTAAGGCTTTAGA AACTTCAAAGATTGCGGCTAATTGCTTCGGCCAACATGTTA CTATAGCATTAATGTCGTACAAAGGTATC AATCAAGAGGATGGAATTATCATCAAAAAACAATTTATTCAG AGAGGCGGTCTCGATATAGTTACCGCAA AGAAACATCAAGTAGAAATTCCGTTGGAAAACTTTAATAACA AAGAAAGAGATAGGTCTAATGCATATTC GAAATTAGAAAGTAATGGATTAGTTAGACTGAATGCTTTCTT GGAATCCGGAGACGCTATGGCACGAAAT ATCTCATCAAGAACTCTTGAAGATGATTTTGCTAGAGATAAT

	CAGATTAGCTTCGATGTTTCCGAGAAAT ATACCGATATGTACAAATCTCGCGTTGAACGAGTACAAGTA GAACTTACTGACAAAGTTAAGGTACGAGT ATTAACCATGAAAGAAAGAAGACCCATTCTAGGAGACAAAT TTACCACTAGAACGAGTCAAAAGGGAACA GTCGCGTATGTCGCGGATGAAACGGAACTTCCATACGATGA AAATGGTATCACACCAGATGTCATTATTA ATTCTACATCCATCTTCTCTAGAAAAACTATATCTATGTTGA TAGAGGTTATTTTAACAGCCGCATATTC TGCTAAGCCGTACAACAATAAGGGAGAAAACCGACCTGTCT GTTTTCCTAGTAGTAACGAAACATCCATC GATACATATATGCAATTCGCTAAACAATGTTATGAGCATTCA AATCCGAAATTGTCTGATGAAGAATTAT CGGATAAAATCTTTTGTGAAAAGATTCTCTATGATCCTGAAA CGGATAAGCCTTATGCATCCAAAGTATT TTTTGGACCAATTTATTACTTGCGTCTGAGGCATTTAACTCA GGACAAGGCAACCGTTAGATGTAGAGGT AAAAAGACGAAGCTCATTAGACAAGCGAATGAGGGACGAA AACGTGGAGGAGGTATTAAGTTTGGAGAAA TGGAGAGAGACTGTTTAATAGCGCATGGCGCAGCCAATACT ATTACAGAAGTTTTGAAAGATTCGGAAGA AGATTATCAAGATGTGTATGTTTGTGAAAATTGTGGAGACAT AGCAGCACAAATCAAGGGTATTAATACA TGTCTTAGATGTTCAAAACTTAATCTCTCTCCTCTCTTAACA AAAATTGATACCACGCACGTATCTAAAG TATTTCTTACTCAAATGAACGCCAGAGGCGTAAAAGTCAAA TTAGATTTCGAACGAAGGCCTCCTTCGTT TTATAAACCATTAGATAAAGTTGATCTCAAGCCGTCTTTTCT GGTGTAATATTCTAGTTTGGTAGTAGAT ACATATCAATATCATCAAATTCGAGATCCGAATTATAAAATG GGCGTGGATTGTTAACTATAGAATCGGA CGTCTGATATTCGAAAATCTGTGGAGTTTCAGGTTTTGGTGG AGGTGTAACTGCTACTTGGGATACTGAA GTCTGATATTCAGAAAGCTGGGGGATGTTCTGGTTCGACAT CCACCGATGGTGTCACATCACTAATCGGT TCGGTAACGTCTGTGGATGGAGGTGCTACTTCTACAGAACC TGTAGCCTCAGTTGTCAACGGAGATACAT TTTTAATGCGAGGAAATGTATAATTTGGTAATGGTTTCTCAT GTGGATCTGAAGAAGAGGTAAGATATCT ACTAGAAAGATACCGATCACGTTCTAGTTCTCTTTTGTAGAA CTTAACTTTTTCTTTCTCAGCATCTAGT TGATATTCCAACCTCTTCACGTTACTACGTTCAGATTTCAAT TCACGTTCGCATGGGTTACCTCCGCAGT

	TTTTACGAGCGATTTCACGTTCAGCCTTCATGCGTCTCTGTG ATCCGTTTACGTTAAACCATAAATACAT GGGTGATCCTATAAACATGAATTTATTTCTAATTCTCAGAGC TATAGTTAATTGACCGTGTAATATTTGC TTACATGCATACTTGATACGCTCATTAATAAGATTTTTATCAT TGCTCGTTATCTCAGAATCGTATATAT AAGGAGTACCATCGTGATTCTTACCAGATATTATACAAAATA CTATATATAAAATATATTGACCAACGTT AGTAATCATATAAATGTTTAACGTTTTAAATTTTGTATTCAAT GATCCATTATCATACGCTAGCATGGTC TTATGATATTCATTCTTTAAAATATAATATTGTGTTAGCCATT GCATTGGAGCTCCTAATGGAGATTTTC TATTCTCGTCCATTTTAGGATATGCTTTCATAAAGTCCCTAA TAACTTCGTGAATAATGTTTCTATGTTT TCTACTGATGCATGTATTTGCTTCGATTTTTTTATCCCATGTT TCATCTATCATAGATTTAAACGCAGTA ATGCTCGCAACATTAACATCTTGAACCGTTGGTACAATTCCG TTCCATAAATTTATAATGTTCGCCATTT ATATAACTCATTTTTTGAATATACTTTTAATTAACAAAAGAGT TAAGTTACTCATATGGACGCCGTCCAG TCTGAACATCAATCTTTTTAGCCAGAGATATCATAGCCGCTC TTAGAGTTTCAGCGTGATTTTCCAACCT AAATAGAACTTCATCGTTGCGTTTACAACACTTTTCTATTTG TTCAAACTTTGTTGTTACATTAGTAATC TTTTTTTCCAAATTAGTTAGCCGTTGTTTGAGAGTTTCCTCAT TGTCGTCTTCATCGGCTTTAACAATTG CTTCGCGTTTAGCCTCTGGCTTTTTATCAGCCTTTGTAGAAA AAAATTCAGTTGCTGGAATTGCAAGATC GTCATCTCCGGGGAAAAGAGTTCCGTCCATTTAAAGTACAG ATTTTAGAAACTGACACTCTGCGTTATTT ATATTTGGTACAACACATGGATTATAAATATTGATGTTAATA ACATCAGAAAATGTAAAGTCTATACATT GTTGCATCGTGTTAAATTTTCTAATGGATCTAGTATTATTGG GTCCAACTTCTGCCTGAAATCCAAATAT GGAAGCGGATACAAAACCGTTTCCTGGATAAACCACACATC TCCACTTTTGCTTTACATCAGAAATTGTG TCGTTGACATCTTGAACTCTCCTATCTAATGCCGGTGTTCCA CCTATAGATTTTGAATATTCGAATGCTG CATGAGTAGCATTAAATTCCTTAATATTGCCATAATTTTCAT ATATTGAGTAACCCTGGATAAAAAGTAA ACACACCGCAGCCGTCGCTACCACAATAAAAAAAATTGATA GAGAGTTCATTTATAATCTATTAGAAGCT GACAAAATTTTTTTTACACGCATCAGACAATGCTTTAATAAAT

10

20

30

40

50

	AGTTCAACATCTACTTTTGTCATATCGA ACCGATGGTATGATTCTAACCTAGAATTACATCCGAAAAAG TTGACTATGTTCATAGTCATTAAGTCATT AACAAACAACATTCCAGACTCTGGATTATAAGACGATACTG TTTCGTCACAATCACCTACCTTAATCATG TGATTATGAATATTGGCTATTAGAGCACCTTCTAAGAAATCT ATAATATCTTTGAAACACGATTTAAAAT CAAACCACGAATATACTTCTACGAAGAAAGTTAGTTTACCC ATAGGAGAGATAACTATAAATGGAGATCT AAATACAAAATCCGGATCTATGATAGTTTTAACATTATTATA TTCTCTATTAAATACCTCCACATCTAAA AATGTTAATTTTGAAACTATGTCTTCGTTTATTACCGTACCT GAACTAAACGCTATAAGCTCTATTGTTT GAGAACTCTTTAAACGATATTCTTGAAATACATGTAACAAAG TTTCCTTTAACTCGGTCGGTTTATCTAC CATAGTTACAGAATTTGTATCCTTATCTATAATATAATAATCA AAATCGTATAAAGTTATATAATTATCG CGTTCAGATTGGGATCTTTTCAAATAGACTAAAAACCCCATT TCTCTAGTAAGTATCTTATGTATATGTT TGTAAAATATCTTCATGGTGGGAATATGCTCTACCGCAGTTA GCCATTCCTCATTGACAGCGGTAGATGT ATTAGACAAAACTATTCCAATGTTTAACAAGGGCCATTTTAC GAGATTATTAAATCCTTGTTTGATAAAT GTAGCCAATGAGGGTTCGAGTTCAACGACGATTGAATTCTC TTCCCGCGGATGCTGCATGATGAACGACG GGATGTTGTTCGATTGATTTGGAATTCTTTTTCGACTTTTTGT TTATATTAAATATTTTAAAATTTATAG CTGATAGCAATTCATGTACCACGGATAATGTAGACGCGTAT TGCGCATCGATATCTTTATTATTAGATAA ATTTATCAATAAATGTGAGAAGTTTGCCTCGTTAAGGTCTTC CATTTAAATATTATATAAACATTTGTGT TTGTATCTTATTCGTCTTTTATGGAATAGTTTTTTACTAGTAA AGCTGCAATTACACACTTTGTCCGTAA AACATAAATATAAACACCAGCTTTTATCAATCGTTCCAAAAA GTCGACGGCGGACATTTTTAACATGGCA TCTATTTTAAATACACTTAGGTTTTTGGAAAAAACATCATTTT ATAATTGTAACGATTCAATAACTAAAG AAAAGATTAAGATTAAACATAAGGGAATGTCATTTGTATTTT ATAAGCCAAAGCATTCTACCGTTGTTAA ATACTTGTCTGGAGGAGGTATATATCATGATGATTTGGTTGT ATTGGGGAAGGTAACAATTAATGATCTA AAGATGATGCTATTTTACATGGATTTATCATATCATGGAGTG ACAAGTAGTGGAGTAATTTACAAATTGG

10

20

30

40

50

	GATCGTCTATCGATAGACTTTCTCTAAATAGGACTATTGTTA CAAAAGTTAATAATTATGATGATACATT TTTTGACGACGATGATTGATCGCTATTGCACAATTTTGTTTTT TTACTTTCTAATATAGCGTTTAGATTC TTTTTCATGTGCGAATATTGATTTACTAAAATATCGATGTTTA ACTTTTGTTCTATGACGTCCTTATCGG CGGTATCGGTACATATACGTAATTCACCTTCACAAAATACG GAGTCTTCGATAATAATAGCCAATCGATT ATTGGATCTAGCTGTCTGTATCATATTCAACATGTTTAATAT ATCCTTTCGTTTCCCCTTTACAGGCATC GATCGTAGCATATTTTCCGCGTCTGAGATGGAAATGTTAAAA CTACAAAAATGCGTAATGTTAGCCCGTC CTAATATTGGTACGTGTCTATAAGTTTGGCATAGTAGAATAA TAGACGTGTTTAAATGCCTTCCAAAGTT TAAGAATTCTATTAGAGTATTGCATTTTGATAGTTTATCGCC TACATCATCAAAAATAAGTAAAAAGTGT GCTGATTTTTTATGATTTTGTGCGACAGCAATACATTTTTCTA TGTTACTTTTAGTTCGTATCAGATTAT ATTCTAGAGATTCCTGACTACTAACGAAATTAATATGATTTG GCCAAATGTATCCATCATAATCTGGGTT ATAAACGGGTGTAAACAAGAATATATGTTTATATTTTTTAAC TAGTGTAGAAAACAGAGATAGTAAATAG ATAGTTTTTCCAGATCCAGATCCTCCCGTTAAAACCATTCTA AACGGCATTTTTAATAAATTTTCTCTTG AAAATTGTTTTTCTTGGAAACAATTCATAATTATATTTACAGT TACTAAATTAATTTGATAATAAATCAA AATATGGAAAACTAAGGTCGTTAGTAGGGAGGAGAACAAAG AAGGCATATCGTGATATAAATAACATTTA TTATCATGATGACACCAGAAAACGACGAAGAGCAGACATCT GTGTTCTCCGCTACTGTTTACGGAGACAA AATTCAAGGAAAGAATAAACGCAAACGCGTGATTGGTCTAT GTATTAGAATATCTATGGTTATTTCACTA CTATCTATGATTACCATGTCCGCGTTTCTCATAGTGCGCCTA AATCAATGCATGTCTGCTAACGAGGCTG CTATTACTGACGCCGCTGTTGCCGTTGCTGCTGCATCATCTA CTCATAGAAAGGTTGCGTCTAGCACTAC GCAATATGATCACAAAGAAAGCTGTAATGGTTTATATTACCA GGGTTCTTGTTATATATTACATTCAGAC TACCAGTTATTCTCGGATGCTAAAGCAAATTGCACTGCGGA ATCATCAACACTACCCAATAAATCCGATG TCTTGATTACCTGGCTCATTGATTATGTTGAGGATACATGGG GATCTGATGGTAATCCAATTACAAAAAC TACATCCGATTATCAAGATTCTGATGTATCACAAGAAGTTAG

10

20

30

40

50

	AAAGTATTTTTGTGTTAAAACAATGAAC TAATATTTATTTTTGTACATTAATAAATGAAATCGCTTAATAG ACAAACTGTAAGTATGTTTAAGAAGTT GTCGGTGCCGGCCGCTATAATGATGATACTCTCAACCATTA TTAGTGGCATAGGAACATTTCTGCATTAC AAAGAAGAACTGATGCCTAGTGCTTGCGCCAATGGATGGAT ACAATACGATAAACATTGTTATCTAGATA CCAACATTAAAATGTCCACAGATAATGCGGTTTATCAGTGTC GTAAATTACGAGCTAGATTGCCTAGACC TGATACTAGACATCTGAGAGTATTGTTTAGTATTTTTTATAAA GATTATTGGGTAAGTTTAAAAAAGACC AATAATAAATGGTTAGATATTAATAATGATAAAGATATAGAT ATTAGTAAATTAACAAATTTTAAACAAC TAAACAGTACGACGGATGCTGAAGCGTGTTATATATACAAG TCTGGAAAACTGGTTAAAACAGTATGTAA AAGTACTCAATCTGTACTATGTGTTAAAAAATTCTACAAGTG ACAACAAAAAATGAATTAATAATAAGTC GTTAACGTACGCCGCCATGGACGCCGCGTTTGTTATTACTC CAATGGGTGTGTTGACTATAACAGATACA TTGTATGATGATCTCGATATTTCAATCATGGACTTTATAGGA CCATACATTATAGGTAACATAAAAACTG TCCAAATAGATGTACGGGATATAAAATATTCCGACATGCAA AAATGCTACTTTAGCTATAAGGGTAAAAT AGTTCCTCAGGATTCTAATGATTTGGCTAGATTCAACATTTA TAGCATTTGTGCCGCATACAGATCAAAA AATACCATCATCATAGCATGCGACTATGATATCATGTTAGAT ATAGAAGATAAACATCAGCCATTTTATC TATTCCCATCTATTGATGTTTTTAACGCTACAATCATAGAAG CGTATAACCTGTATACAGCTGGAGATTA TCATCTAATCATCAATCCTTCAGATAATCTGAAAATGAAATT GTCGTTTAATTCTTCATTCTGCATATCA GACGGCAATGGATGGATTATAATTGATGGGAAATGCAATAG TAATTTTTTATCATAAAAGTTGTAAAGTA AATAATAAAACAATAAATATTGAACTAGTAGTACGTATATTG AGCAATCAGAAATGATGCTGGTACCTCT TATCACGGTGACAGTAGTTGCGGGAACAATATTAGTATGTTA TATATTATATATTTGTAGGAAAAAGATA CGTACTGTCTATAATGACAATAAAATTATCATGACAAAATTA AAAAAGATAAAGAGTTCTAATTCCAGCA AATCTAGTAAATCAACTGATAGCGAATCAGACTGGGAGGAT CACTGTAGTGCTATGGAACAAAACAATGA CGTAGATAATATTTCTAGGAATGAGATATTGGACGATGATAG CTTCGCTGGTAGTTTAATATGGGATAAC

	GAATCCAATGTTATGGCGCCTAGCACAGAACACATTTACGA TAGTGTTGCTGGAAGCACGCTGCTAATAA ATAATGATCGTAATGAACAGACTATTTATCAGAACACTACAG TAGTAATTAATGAAACGGAGACTGTTGA AGTACTTAATGAAGATACCAAACAGAATCCTAACTATTCATC CAATCCTTTCGTAAATTATAATAAAACC AGTATTTGTAGCAAGTCAAATCCGTTTATTACAGAACTTAAC AATAAATTTAGTGAGAATAATCCGTTTA GACGAGCACATAGCGATGATTATCTTAATAAGCAAGAACAA GATCATGAACACGATGATATAGAATCATC GGTCGTATCATTGGTGTGATTAGTTTCCTTTTTATAAAATTG AAGTAATATTTAGTATTATTGCTGCCGT CACGTTGTACAAATGGAGATATTCCCTGTATTCGGCATTTCT AAAATTAGCAATTTTATTGCTAATAATG ACTGTAGATATTATATAGATACAGAACATCAAAAAATTATAT CTGATGAGATCAATAGACAGATGGATGA AACGGTACTTCTTACCAACATCTTAAGCGTAGAAGTTGTAAA TGACAATGAGATGTACCATCTTATTCCC CATAGACTATCGACTATTATACTCTGTATTAGTTCTGTCGGA GGATGTGTTATCTCTATAGATAATGACG TCAATGGCAAAAATATTCTAACCTTTCCCATTGATCATGCTG TAATCATATCCCCACTGAGTAAATGTGT CGTAGTTAGCAAGGGTCCTACAACCATATTGGTTGTTAAAG CGGATATACCTAGCAAACGATTGGTAACA TCGTTTACAAACGACATACTGTATGTAAACAATCTATCACTG ATTAATTATTTGCCGTTGTCTGTATTCA TTATTAGACGAGTTACCGACTATTTGGATAGACACATATGCG ATCAGATATTTGCGAATAATAAGTGGTA TTCCATTATAACCATCGACAATAAGCAGTTTCCTATTCCATC AAACTGTATAGGTATGTCCTCTGCCAAG TACATAAATTCTAGCATCGAGCAAGATACTTTAATACATGTT TGTAACCTCGAGCATCCATTCGACTTAG TATACAAAAAAATGCAGTCGTACAATTCTGTACCTATCAAGG AACAAATATTGTACGGTAGAATTGATAA TATAAATATGAGCATTAGTATTTCTGTGTATTAATAGATTTCT AGTATGGGGATCATTAATCATCTCTAA TCTCTAAATACCTCATAAAACGAAAAAAAAGCTATTATCAAA TACTGTACGGAATGGATTCATTCTCTTC TCTTTTTATGAAACTCTGTTGTATATCTACTGATAAAACTGG AAGCAAAAAATCTGATAGAAAGAATAAG AATAAGATCAAGATCAAGGATTATATGGAACACGATTATTAT AAAATAACAATAGTTCCTGGTTCCTCTT CCACGTCTACTAGCTCGTGGTATTATACTCATGCCTAGTAAT

	AGTCTCTTTGCGTTGACGGAAAGCAGAC TAGAAATAACAGGCTAAAATGTTCAGACACCATAATAGTTC CCAACCCAGATAATAACAGAGTACCATCA ACACATTCCTTTAAACTCAATCCCAAACCCAAAACCGTTAA AATGTATCCGGCCAATTGATAGTAGATAA TGAGGTGTACAGCGCATGATAATTTACACAGTAACCAAAAT GAAAATACTTTAGTAATTATAAGAAATAT AGATGGTAACGTCATCATCAACAATCCAATAATATGCCGGA GAGTAAACATTGACGGATAAAACAAAAAT GCTCCGCATAACTCTATCATGGCAATAACACAACCAAATAC TTGTAAGATTCCTAAATTAGTAGAAAATA CAACGGATATCGATGTATAAGTGATCTCGAGAAATAATAAG AATAAAGTAATGCCCGTAAAGATAAACAT CAACATTGTTTGGTAATCATTAAACCAATTAGTATGAAGTTG AACTAATTTCACAGTAGATTTTATTCCA GTGTTATCCTCGCATGTATAAGTACCTGGTAAGATATCTTTA TATTCTATAATCAATGAGACATCACTAT CCGATAACGAATGAAGTCTAGCACTAGTATGCCATTTACTTA ATATTGTCGTCTTGGAAGTTTTATTATA AGTTAAAATATCATGGTTATCCAATTTCCATCTAATATACTTT GTCGGATTATCTATAGTACACGGAATA ATGATGGTATCATTACATGCTGTATACTCTATGGTCTTTGTA GTTGTTATAACAACCAACGTATAGAGGT ATATCAACGATATTCTAACTCTTGACATTTTTTATTTATTTAA AATGATACCTTTGTTATTTATTTTATT CTATTTTGCTAACGGTATTGAATGGCATAAGTTTGAAACGAG TGAAGAAATAATTTCTACTTACTTATTA GACGACGTATTATACACGGGTGTTAATGGGGCGGTATACAC ATTTTCAAATAATAAACTAAACAAAACTG GTTTAACTAATAATAATTATATCACAACATCTATAAAAGTAG AGGATGCGGATAAGGATACATTAGTATG CGGAACCAATAACGGAAATCCCAAATGTTGGAAAATAGACG GTTCAGACGACCCAAAACATAGAGGTAGA GGATACGCTCCTTATCAAAATAGCAAAGTAACGATAATCAG TTACAACGAATGTGTACTATCTGACATAA ACATATCAAAAGAAGGAATTAAACGATGGAGAAGATTTGAC GGACCATGTGGTTATGATTTATACACGGC GGATAACGTAATTCCAAAAGATGGTTTACGAGGAGCATTCG TCGATAAAGATGGTACTTATGACAAAGTT TACATTCTTTTCACTGATACTATCGGCTCAAAGAGAATTGTC AAAATTCCGTATATAGCACAAATGTGCC TAAACGACGAAGGTGGTCCATCATCATTGTCTAGTCATAGA TGGTCGACGTTTCTCAAAGTCGAATTAGA

10

20

30

40

50

	ATGTGATATCGACGGAAGAAGTTATAGACAAATTATTCATTC TAGAACTATAAAAACAGATAATGATACG ATACTATATGTATTCTTCGATAGTCCTTATTCCAAGTCCGCA TTATGTACCTATTCTATGAATACCATTA AACAATCTTTTTCTACGTCAAAATTGGAAGGATATACAAAGC AATTGCCGTCTCCAGCTCCTGGTATATG TTTACCAGCTGGAAAAGTTGTTTCACATACCACGTTTGAAGT CATAGAAAAATATAATGTACTAGATGAT ATTATAAAGCCTTTATCTAACCAACCTATCTTCGAAGGACCG TCTGGTGTTAAATGGTTCGATATAAAGG AGAAGGAAAATGAACATCGGGAATATAGAATATACTTCATA AAAGAAAATTCTATATATTCGTTCGATAC AAAATCTAAACAAACTCGTAGCTCGCAAGTCGATGCGCGAC TATTTTCAGTAATGGTAACTTCGAAACCG TTATTTATAGCAGATATAGGGATAGGAGTAGGAATGCCACA AATGAAAAAAATACTTAAAATGTAATCTT AATCGAGTACACCACACGACAATGAACAAACCTAAGACAGA TTATGCTGGTTATGCTTGCTGCGTAATAT GCGGTCTAATTGTCGGAATTATTTTTACAGCGACACTATTAA AAGTTGTAGAACGTAAATTAGTTCATAC ACCATCAATAGATAAAACGATAAAAGATGCATATATTAGAG AAGATTGTCCTACTGACTGGATAAGCTAT AATAATAAATGTATCCATTTATCTACTGATCGAAAAACCTGG GAGGAAGGACGTAATACATGCAAAGCTC TAAATCCAAATTCGGATCTAATTAAGATAGAGACTCCAAAC GAGTTAAGTTTTTTAAGAAGCCTTAGACG AGGCTATTGGGTAGGAGAATCCGAAATATTAAACCAGACAA CCCCATATAATTTTATAGCTAAAAATGCC ACGAAGAATGGAAATATATTTGTAGCACAACGAATACTCCC AAACTGCATTCGTGTTACACTATATAACA ATTACACTACATTTTTATCATACCACTACTTCGGTTAGATGT TTTAGAAAAAAATAAATATCGCCGTACC GTTCTTGTTTTTATAAAAATAACAATTAACAATTATCAAATTT TTTCTTTAATATTTTACGTGGTTGACC ATTCTTGGTGGTAAAATAATCTCTTAGTGTTGGAATGGAATG CTGTTTAATGTTTCCGCACTCATCGTAT ATTTTGACGTATGCAGTCACATCGTTTACGCAATAGTCAGAC TGTAGTTCTATCATGCTTCCTACATCAG AAGGAGGAACAGTTTTAAAGTCTCTTGGTTTTAATCTATTGC CATTAGTTTTCATGAAATCCTTTGTTTT ATCCACTTCACATTTTAAATAAATGTCCACTATACATTCTTC TGTTAATTTTACTAGATCGTCATGGGTC ATAGAATTTATAGGTTCCGTAGTCCATGGATCCAAACTAGCA

	AACTTCGCGTATACGGTATCGCGATTAG TGTATACACCAACAGTATGAAAATTAAGAAAACAGTTTAATA GATCAACAGAAATATTTAATCCTCCGTT TGATACAGATGCGCCATATTTATGGATTTCGGATTCACACGT TGTTTGTCTGAGGGGTTCGTCTAGCGTT GCTTCTACGTAAACTTCGATTCCCATATATTCTTTATTGTCA GAATCGCATACCGATTTATCATCATACA CTGTTTGAAAACTAAATGGTATACACATCAAAATAATAAATA ATAACGAGTACATTCTGCAATATTGTTA TCGTAATTGGAAAAATAGTGTTCGAGTGAGTTGGATTATGTG AGTATTGGATTGTATATTTTATTTTATA TTTTATATTTTATATTTTGTAATAAGAATAAAATGCTAATGTC AAGTTTATTCCAATAGATGTCTTATTA AAAAACATATATAATAAATAACAATGGCTGAATGGCATAAAA TTATCGAGGATATCTCAAAAAATAATAA GTTCGAGGATGCCGCCATCGTTGATTACAAGACTACAAAGA ATGTTCTAGCTGCTATTCCTAACAGAACA TTTGCCAAGATTAATCCGGGTGAAATTATTCCTCTCATCACT AATCGTAATATTCTAAAACCTCTTATTG GTCAGAAATATTGTATTGTATATACTAACTCTCTAATGGATG AGAACACGTATGCTATGGAGTTGCTTAC TGGGTACGCCCCTGTATCTCCGATCGTTATAGCGAGAACTC ATACCGCACTTATATTTTTGATGGGTAAG CCAACAACATCCAGACGTGACGTGTATAGAACGTGTAGAGA TCACGCTACCCGTGTACGTGCAACTGGTA ATTAAAATAAAAAGTAATATTCATATGTAGTGTCAATTTTAA ATGATGATGATGAAATGGATAATATCCA TATTGACGATGTCAATAATGCCGGTATTGGCATACAGCTCAT CGATTTTTAGATTTCATTCAGAGGATGT GGAATTATGTTATGGGCATTTGTATTTTGATAGGATCTATAA TGTAGTAAATATAAAATATAATCCGCAT ATTCCATATAGATATAATTTTATTAATCGCACGTTAACCGTA GATGAACTAGACGATAATGTCTTTTTTA CACATGGTTATTTTTTAAAACACAAATATGGTTCACTTAATC CTAGTTTGATTGTCTCATTATCAGGAAA CTTAAAATATAATGATATACAATGCTCAGTAAATGTATCGTG TCTCATTAAAAATTTGGCAACGAGTACA TCTACTATATTAACATCTAAACATAAGACTTATTCTCTACAT CGGTCCACGTGTATTACTATAATAGGAT ACGATTCTATTATATGGTATAAAGATATAAATGACAAGTATA ATGACATCTATGATTTTACTGCAATATG TATGCTAATAGCGTCTACATTGATAGTGACCATATACGTGTT TAAAAAAATAAAAATGAACTCTTAATTA

10

20

30

40

50

	TGCTATGCTATTAGAAATGGATAAAATCAAAATTACGGTTGA TTCAAAAATTGGTAATGTTGTTACCATA TCGTATAACTTGGAAAAGATAACTATTGATGTTACACCAAAA AAGAAAAGGATGTATTATTAGCGCAATC AGTTGCTGTCGAAGAGGCAAAAGATGTCAAGGTAGAAGAAA AAAATATTATCGATATTGAAGATGACGAT GATATGGATGTAGAAAGCGCGTAATACTATCTATAAACATAA GTATATAATAAATACTTTTTATTTACGG TACTCTTGTAGTGGTGATACCCTACTCGATTATTTTTTTAAA AAAAAAATACTTATTCTGATTCTTCTAA CCATTTCCGTGTTCGTTTGAATGCCACATCGACGTCAAAGAT AGGGGAGTAGTTGAAATCTAGTTCTGCA TTGTTGGTACGCACCTCAAATGTAGTGTTGGATATCTTCAAC GTATAGTTGTTGAGTAGTGATGGTTTTC TAAATAGAATTCTCTTCATATCATTCTTGCACGCGTACATTT TTAGCATCCATCTTGGAATCCTAGATCC TTGTTCTATTCCCAATGGTTTCATCAATAGAAGATTAAACAT ATCGTACGAACACGATGGAGAGTAATCG TAGCAAAAGTAAGCATTTCCTTTAATCTTAGATCCCGGATAC TGGATATATTTTGCAGCCAACACGTGCA TCCATGCAGCATTTCCTACATATACCCGGCTATGTACCGCG TTATCATCGACTGTACGATACATAATGTT ACCGTGTTGCTTACATTGCTCGTAAAAGACTTTCGTCAATTT GTCTCCTTCTCCGTAAATTCCAGTGGGT CTTAGGCAACAAGTATACAATTTTGCTCCATTCATGATTACG GAATTATTGGCTTTCATAACCAGTTGCT CGGCCATACGTTTACTTTTTGCGTATACATGTCCTGGTGATA TATCATAAAGGGTATGCTCATGGCCGAT GAATGGATCACCGTGTTTATTGGGTCCTATTGCTTCCATGCT ACTAGTATAGATCAAATACTTGATTCCT AGGTCCACACAAGCTGCCAATATAGTCTGTGTTCCATAATA GTTTACTTTCATGATTTCATTATCGGTGT ATTTTCCAAATACATCCACTAGAGCAGCCGTATGAATAATCA GATTTACCCCATCTAGCGCTTCTCTCAC CTTATCAAAGTCGTTTATATCACATTGTATATAGTTTATAACC TTAACTTTCGAGGTTATTGGTTGTGGA TCTTCTACAATATCTATGACTCTGATTTCTTGAACATCATCT GCACTAATTAACAGTTTTACTATATACC TGCCTAGAAATCCGGCACCACCAGTAACCGCGTACACGGC CATTGCTGCCACTCATAATATCAGACTACT TATTCTATTTTACTAAATAATGGCTGTTTGTATAATAGACCA CGATAATATCAGAGGAGTTATTTACTTT GAACCAGTCCATGGAAAAGATAAAGTTTTAGGATCAGTTATT

10

20

30

40

50

	GGATTAAAATCCGGAACGTATAGTTTGA TAATTCATCGTTACGGAGATATTAGTCAAGGATGTGATTCCA TAGGCAGTCCAGAAATATTTATCGGTAA CATCTTTGTAAACAGATATGGTGTAGCATATGTTTATTTAGA TACAGATGTAAATATATTTACAATTATT GGAAAGGCGTTATCTATTTCAAAAAATGATCAGAGATTAGC GTGTGAAGTTATTGGTATTTCTTACATAA ATGAAAAGATAATACATTTTCTTACAATTAACGAGAATGGCG TTTGATATATCAGTTAATGCGTCTAAAA CAATAAATGCATTAGTTTACTTTTCTACTCAGCAAAATAAAT TAGTCATACGTAATGAAGTTAATGATAC ACACTACACTGTCGAATTTGATAGGGACAAAGTAGTTGACA CGTTTATTTCATATAATAGACATAATGAC ACCATAGAGATAAGAGGGGTGCTTCCAGAGGAAACTAATAT TGGTTGCGCGGTTAATACGCCGGTTAGTA TGACTTACTTGTATAATAAGTATAGTTTTAAACTGATTTTAGC AGAATATATAAGACACAGAAATACTAT ATCCGGCAATATTTATTCGGCATTGATGACACTAGATGATTT GGCTATTAAACAGTATGGAGACATTGAT CTATTATTTAATGAGAAACTTAAAGTAGACTCCGATTCGGGA CTATTTGACTTTGTCAACTTTGTAAAGG ATATGATATGTTGTGATTCTAGAATAGTAGTAGCTCTATCTA GTCTAGTATCTAAACATTGGGAATTGAC AAATAAAAAGTATAGGTGTATGGCATTAGCGAACATATATCT GATAGTATTCCAATATCTGAGCTATCTA GACTACGATACAATCTATGTAAGTATCTACGCGGGCACACT GAGAGCATAGAGGATGAATTTGATTATTT TGAAGACGATGATTCGTCTACATGTTCTGCCGTAACCGACA GGGAAACGGATGTATAATTTTTTTTATAG CGTGAAGGATATGATAAAAAATATAATTGTTGTATTTATCCC ATTCCAATCACCTTATATGATTCTGTAA AAAAATTATACTGTAACACAATAAAGGAGTCTTATAGATGTA TAGAGGTCAGATACTGGTTTGATAAACT GTTTATTCCACATAAGTATGTTTGACTTTATGGTTAGACCCG CATACTTTAACAAATCACTGAAAATTGG AGTTAGGTATTGACCTCTCAGAATCAGTTGCCGTTCTGGAA CATTAAATGTATTTTTTATGATATACTCC AACGCATTTATGTGGGCATACAACAAGTCATTACTAATGGA GTATTCCAAGAGTTTTAGTTGTCTAGTAT TTAACAAGAGAAGAGATTTCAACAGACTGTTTATGAACTCG AATGCCGCCTCATTGTCGCTTATATTGAT GATGTCGAATTCTCCCAATATCATCACCGATGAGTAGCTCAT CTTGTTATCGGGATCCAAGTTTTCTAAA

10

20

30

40

50

	GATGTCATTAAACCCTCGATCATGAATGGATTTATCATCATC GTTTTTATGTTGGACATGAGCTTAGTCC GTTTGTCCACATCTATAGACGACGATTTCTGAATTATTTCAT ATATCCCTCTCTTTAACTCCAGGAACTT GTCAGGATGGTCTACTTTAATATGTTCTCGTCTAAGAGATGA AAATCTTTGGATGGTTGCACGCGACTTT TCTCTAAAGGATGACGTTGCCCAAGATCCTCTCTTAAATGAA TCCATCTTATCCTTGGACAAGATGGACA GTCTATTTTCCTTAGATGGTTTAATATTTTTGTTACCCATGAT CTATAAAGGTAGACCTAATCGTCTCGG ATGACCATATATTTATTTTCAGTTTTATTATACGCATAAATTG TAAAAAATATGTTAGGTTTACGAAAAT GTCTCGTGGGGCATTAATCGTTTTTGAAGGATTGGACAAATC TGGAAAAACAACACAATGTATGAACATC ATGGAATCTATACCGGCAAACACGATAAAATATCTTAACTTT CCTCAGAGATCCACTGTCACTGGAAAGA TGATAGATGACTATCTAACTCGTAAAAAAACCTATAATGATC ATATAGTTAATCTATTATTTTGTGCAAA TAGATGGGAGTTTGCATCTTTTATACAAGAACAACTAGAACA GGGAATTACTTTAATAGTTGATAGATAC GCATTTTCTGGAGTAGCGTATGCCGCCGCTAAAGGCGCGTC AATGACTCTCAGTAAGAGTTATGAATCTG GATTGCCTAAACCCGACTTAGTTATATTCTTGGAATCTGGTA GCAAAGAAATTAATAGAAACGTCGGCGA GGAAATTTATGAAGATGTTACATTCCAACAAAAGGTATTACA AGAATATAAAAAAATGATTGAAGAAGGA GATATTCATTGGCAAATTATTTCTTCTGAATTCGAGGAAGAT GTAAAGAAGGAGTTGATTAAGAATATAG TTATAGAGGCTATACACACGGTTACTGGACCAGTGGGGCAA CTGTGGATGTAATAGTGAAATTACATTTT TTATAAATAGATGTTAGTACAGTGTTATAAATGGATGAAGCA TATTACTCTGGCAACTTGGAATCAGTAC TCGGATACGTGTCCGATATGCATACCGAACTCGCATCAATA TCTCAATTAGTTATTGCCAAGATAGAAAC TATAGATAATGATATATTAAACAAGGACATTGTAAATTTTAT CATGTGTAGATCAAACTTGGATAATCCA TTTATCTCTTTCCTAGATACTGTATATACTATTATAGATCAAG AGAACTATCAGACTGAGTTGATTAATT CATTAGACGACAATGAAATTATCGATTGTATAGTTAATAAGT TTATGAGCTTTTATAAGGATAACCTAGA AAATATAGTAGATGCTATCATCACTCTAAAATATATAATGAA TAATCCAGATTTTAAAACTACGTATGCC GAAGTACTCGGTTCCAGAATAGCCGATATAGATATTAAACA

	AGTGATACGTAAGAATATACTACAATTGT
	CTAATGATATCCGCGAACGATATTTGTGAAAAATATTAAAAA
	AAAATACTTTTTTTATTAAATGACGTCG
	CTTCGCGAATTTAGAAAATTATGCTGTGATATATATCACGCA
	TCAGGATATAAAGAAAAATCTAAATTAA
	TTAGAGACTTTATAACAGATAGGGATGATAAATATTTGATCA
	TTAAGCTATTGCTTCCCGGATTAGACGA
	TAGAATTTATAACATGAACGATAAACAAATTATAAAATTATA
	TAGTATAATATTTAAACAATCTCAGGAA
	GATATGCTACAAGATTTAGGATACGGATATATAGGAGACAC
	TATTAGGACTTTCTTCAAAGAAAACACAG
	AAATCCGTCCAAGAGATAAAAGCATTTTAACTTTAGAAGAC
	GTGGATAGTTTCTTAACTACGTTATCATC
	CGTAACTAAAGAATCGCATCAAATAAAATTATTGACTGATAT
	CGCATCCGTTTGTACATGTAATGATTTA
	AAATGTGTAGTCATGCTTATTGATAAAGATCTAAAAATTAAA
	GCGGGTCCTCGGTACGTACTTAACGCTA
	TTAGTCCTAATGCCTATGATGTGTTTAGAAAATCTAATAACT
	TGAAAGAGATAATAGAAAATTCATCTAA
	ACAAAATCTAGACTCTATATCTATTTCTGTTATGACTCCAAT
	TAATCCCATGTTAGCGGAATCGTGTGAT
	TCTGTCAATAAGGCGTTTAAAAAATTTCCATCAGGAATGTTT
	GCGGAAGTCAAATACGATGGTGAAAGAG
	TACAAGTTCATAAAAATAATAACGAGTTTGCCTTCTTTAGTA
	GAAACATGAAACCAGTACTCTCTCATAA
	AGTGGATTATCTCAAAGAATACATACCGAAAGCATTTAAAAA
	AGCTACGTCTATCGTATTGGATTCTGAA
	ATTGTTCTTGTAGACGAACATAATGTACCGCTCCCGTTTGGA
	AGTTTAGGTATACACAAAAAGAAAGAAT
	ATAAAAACTCTAACATGTGTTTGTTCGTGTTTGACTGTTTGT
	ACTTTGATGGATTCGATATGACGGACAT
	TCCATTGTACGAACGAAGATCTTTTCTCAAAGATGTTATGGT
	TGAAATACCCAATAGAATAGTATTCTCA
	GAGTTGACGAATATTAGTAACGAGTCTCAGTTAACTGACGT
	ATTGGATGATGCACTAACGAGAAAATTAG
	AAGGATTGGTCTTAAAAGATATTAATGGAGTATACGAACCG
	GGAAAGAGAAGATGGTTAAAAATAAAGCG
	AGACTATTTGAACGAGGGTTCCATGGCAGATTCTGCCGATT
	TAGTAGTACTAGGTGCCTACTATGGTAAA
	GGAGCAAAGGGTGGTATCATGGCAGTCTTTCTAATGGGTTG
	TTACGACGATGAATCCGGTAAATGGAAGA
	CGGTAACTAAATGTTCCGGTCACGATGATAATACGTTAAGG
	GTTTTGCAAGACCAATTAACGATGATTAA

	AATTAACAAGGATCCCAAAAAAATTCCAGAGTGGTTAGTAG TTAATAAAATCTATATTCCCGATTTTGTA GTAGAGGATCCGAAACAATCTCAGATATGGGAAATTTCAGG AGCAGAGTTTACATCTTCCAAGTCCCATA CCGCAAATGGAATATCCATTAGATTTCCTAGATTTACTAGGA TAAGAGAGGATAAAACGTGGAAAGAATC TACTCATCTAAACGATTTAGTAAACTTGACTAAATCTTAATA GTTACATACAAACTGAAAATTAAAATAA CACCATTTAGTTGGTGGTCGCCATGGATGGTGTTATTGTATA CTGTCTAAACGCGTTAGTAAAACATGGC GAGGAAATAAATCATATAAAAAATGATTTCATGATTAAACCA TGTTGTGAAAGAGTTTGTGAAAAAGTTA AGAACGTTCACATTGGCGGACAATCTAAAAACAATACAGTG ATTGCAGATTTGCCATATATGGATAATGC TGTATCGGATGTATGCAATTCACTGTATAAAAAGAATGTATC AAGAATATCCAGATTTGCTAATTTGATA AAGATAGATGACGATGACAAGACTCCTACTGGTGTATATAA TTATTTTAAACCTAAAGATGTTATTCCTG TTATCATATCTATAGGAAAGGATAAAGATGTCTGTGAACTAT TAATCTCATCAGACATATCGTGTGCATG CGTGGAGTTAAATTCATATAAAGTAGCCATTCTTCCCATGGA TGTTTCCTTTTTTACCAAAGGAAATGCA TCATTGATTATTCTCCTGTTTGATTTCTCTATCGATGCAGCA CCTCTCTTAAGAAGTGTAACCGATAATA ATGTTATTATATCTAGACACCAGCGTCTACATGACGAGCTTC CGAGTTCCAATTGGTTCAAGTTTTACAT AAGTATAAAGTCCGACTATTGTTCTATATTATATATGGTTGTT GATGGATCTGTGATGCATGCGATAGCT GATAATAGAACTCACGCAATTATTAGCAAAAATATATTAGAC AATACTACGATTAACGATGAGTGTAGAT GCTGTTATTTTGAACCACAGATTAGGATTCTTGATAGAGATG AGATGCTCAATGGATCATCGTGTGATAT GAACAGACATTGTATTATGATGAATTTACCTGATGTAGGCGA ATTTGGATCTAGTATGTTGGGGAAATAT GAACCTGACATGATTAAGATTGCTCTTTCGGTGGCTGGTAAT TTAATAAGAAATCGAGACTACATTCCCG GGAGACGAGGATATAGCTACTACGTTTACGGTATAGCCTCT AGATAATTTTTTTAAGCACGAAATAAAAA ACATAATTTTAAACCAATCTATTTCATACTATTTTGTGTGATC ACCATGGACATAAAGATAGATATTAGT ATTTCTGGTGATAAATTTACGGTGACTACTAGGAGGGAAAAT GAAGAAAGAAAAAAATATCTACCTCTCC AAAAAGAAAAAACTACTGATGTTATCAAACCTGATTATCTTG

10

20

30

40

50

	AGTACGATGACTTGTTAGATAGAGATGA GATGTCTACTATTCTAGAGGAATATTTTATGTACAGAGGTCT ATTAGGCCTCAGAATAAAATATGGACGA CTCTTTAACGAAATTAAAAAATTCGACAATGATGCGGAAGA ACAATTCGGTACTATAGAAGAACTCAAGC AGAAACTTAGATTAAATTCTGAAGAGGGAGCAGATAACTTT ATAGATTATATAAAGGTACAAAAACAGGA TATCGTCAAACTTACTGTATACGATTGCATATCTATGATAGG ATTGTGTGCATGCGTGGTAGATGTTTGG AGAAATGAGAAACTGTTTTCTAGATGGAAATATTGTTTACGA GCTATTAAACTGTTTATTAATGATCACA TGCTTGATAAGATAAAATCTATACTGCAGAATAGACTAGTAT ATGTGGAAATGTCATAGAAAGTTAAAAG TTAATGAGAGCAAAAATATATAAGGTTGTATTCCATATTTGT TATTTTTTCTGTAATAGTTAAAAAAATA CATTCGATGGTCTATCTATCAGATTATTATGTGTTATAAGGT ACTTTTTCTCATAATAAACTAGAGTATG AGTAAGATAGTGTTTTTCAAAACATATAAATCTAAAATTGAT GGATGAGATATACAGCTATTAATTTCGA AAATATATTTTAATCTGATAACTTTAAACATGGATTTTTGATG GTGGTTTAACGTTTTAAAAAAAGATTT TGTTATTGTAGTATATGATAATATTAAAAGATGGATATAAAG AATTTGCTGACTGCATGTACTATTTTTT ACATTACTACATTGGCTACGGCAGATATACCTACTCCGCCA CCAACGGGTCATGTGACAAGGGAGAATAT CTTGATAAGAGGCATAATCAATGTTGTAATCGGTGTCCACCT GGAGAATTTGCCAAGGTTAGATGTAATG GTAACGATAACACAAAATGTGAACGCTGCCCACCTCATACA TATACCACAATCCCAATTATTCTAATGGA TGTCATCAATGTAGAAAATGCCCAACAGGATCATTTGATAA GGTAAAGTGTACCGGAACACAGAACAGTA AATGTTCGTGTCTTCCTGGTTGGTATTGCGCTACTGATTCTT CACAGACTGAAGATTGTTGAAATTGTAT ACCAAAAAGGAGATGTCCATGCGGATACTTTGGTGGAATAG ATGAACAAGGAAATCCTATTTGTAAATCG TGTTGTGTTGGTGAATATTGCGACTACCTACGTAATTATAGA CTTGATCCATTTCCTCCATGCAAACTAT CTAAATGTAATTAATTATGATTTTGATGATAATGTTACCATAC ATTATATCGCTACTTGGTTAGTGTATT ATTCAGTATGAAGACCTATTAATAATTACTTATCTTTTGACG ATCTTGTTATAATTATAATATAAAAATA CTTATGGCATAGTAACTCATAATTGCTGACGCGATAAATTCG TAATAATCTGTTTTGTTCAAAGGAATCT

10

20

30

40

50

	ACAGGCATAAAAATAAAAATATAATTTATAATATACTCTTAC AACGCCATCATGAATAACAGCAGTGAAT TGATTGCTGTTATTAATGGATTTAGAAATAGTGGACGATTTT GTGATATTAATATAGTTATTAATGATGA AAGGATAAACGCTCATAAACTCATCCTATCTGGAGCCTCCG AATATTTTTCCATTCTGTTTTCCAATAAT TTTATCGATTCTAATGAATACGAAGTTAATCTAAGTCATTTA GATTATCAAAGTGTTAACGATTTGATCG ATTACATTTATGGGATACCTTTGAGCCTAACTAACGATAACG TGAAATATATTCTTTCAACCGCTGATTT TTTACAAATTGGATCTGCCATTACGGAGTGTGAAAATTACAT ACTTAAAAATCTTTGTTCTAAAAACTGT ATCGATTTCTACATATACGCTGATAAATATAATAACAAGAAA ATAGAATCAGCGTCGTTTAACACAATAT TACAAAATATTTTGAGACTCATCAACGATGAAAACTTTAAAT ACTTAACAGAGGAATCAATGATAAAAAT TTTAAGCGATGATATGTTAAATATAAAAAATGAGGATTTCGC CCCACTAATTCTCATTAAATGGTTAGAG AGTACTCAACAATCATGCACCGTCGAGTTACTTAAATGCCT CAGAATATCATTGCTTTCCCCACAAGTTA TAAAATCACTTTATAGTCATCGACTGGTTAGTTCAATCTACG AATGTATAACATTCTTAAACAATATAGC ATTCTTGGATGAATCATTTCCTAGATACCATAGCATCGAGTT GATATCTATCGGTATAAGTAATTCGCGT GATAAAATTTCCATAAACTGCTACAATCATAAAAAAAATACA TGGGAAATGATATCTTCACGTAGATATA GGTGTAGTTTCGCAGTGGCCGTCCTGGATAATATTATTTATA TGATGGGTGGATATGATCAGTCCCCGTA TAGAAGTTCAAAGGTTATAGCGTACAATACATGTACAAATTC TTGGATATATGATATACCAGAGCTAAAA TATCCTCGTTCTAATTGTGGGGGACTGGCTGATGACGAATA CATTTATTGTATAGGCGGCATACGCGATC AGGATTCATCGTTGACATCTAGTATTGATAAATGGAAGCCAT CAAAACCATATTGGCAGAAGTATGCTAA AATGCGCGAACCAAAATGTGATATGGGGGTTGCGATGTTAA ACGGATTAATATATGTTATAGGTGGAATC GTTAAAGGTGACACGTGTACCGACGCACTAGAGAGTTTATC AGAAGATGGATGGATGAAGCATCAACGTC TTCCAATAAAAATGTCCAATATGTCGACGATTGTTCATGATG GCAAGATTTATATATCTGGAGGTTACAA CAATAGTAGTGTAGTTAATGTAATATCGAATCTAGTCCTTAG CTATAATCCGATATATGATGAATGGACC AAATTATCATCATTAAACATTCCTAGAATTAATCCCGCTCTA

10

20

30

40

50

	TGGTCAGCGCATAATAAATTATATGTAG
	GAGGAGGAATATCTGATGATGTTCGAACTAATACATCTGAA
	ACATACGATAAAGAAAAAGATTGTTGGAC
	ATTGGATAATGGTCACGTGTTACCACGCAATTATATAATGTA
	TAAATGCGAACCGATTAAACATAAATAT
	CCATTGGAAAAAACACAGTACACGAATGATTTTCTAAAGTAT
	TTGGAAAGTTTTATAGGTAGTTGATAGA
	ACAAAATACATAATTTTGTAAAAATAAATCACTTTTTATACTA
	ATATGACACGATTACCAATACTTTTGT
	TACTAATATCATTAGTATACGCTACACCTTTTCCTCAGACAT
	CTAAAAAAATAGGTGATGATGCAACTCT
	ATCATGTAATCGAAATAATACAAATGACTACGTTGTTATGAG
	TGCTTGGTATAAGGAGCCCAATTCCATT
	ATTCTTTTAGCTGCTAAAAGCGACGTCTTGTATTTTGATAAT
	TATACCAAGGATAAAATATCTTACGACT
	CTCCATACGATGATCTAGTTACAACTATCACAATTAAATCAT
	TGACTGCTAGAGATGCCGGTACTTATGT
	ATGTGCATTCTTTATGACATCGCCTACAAATGACACTGATAA
	AGTAGATTATGAAGAATACTCCACAGAG
	TTGATTGTAAATACAGATAGTGAATCGACTATAGACATAATA
	CTATCTGGATCTACACATTCACCAGAAA
	CTAGTTCTGAGAAACCTGATTATATAGATAATTCTAATTGCT
	CGTCGGTATTCGAAATCGCGACTCCGGA
	ACCAATTACTGATAATGTAGAAGATCATACAGACACCGTCA
	CATACACTAGTGATAGCATTAATACAGTA
	AGTGCAACATCTGGAGAATCCACAACAGACGAGACTCCGGA
	ACCAATTACTGATAAAGAAGAAGATCATA
	CAGTCACAGACACTGTCTCATACACTACAGTAAGTACATCA
	TCTGGAATTGTCACTACTAAATCAACCAC
	CGATGATGCGGATCTTTATGATACGTACAATGATAATGATAC
	AGTACCATCAACTACTGTAGGTAGTAGT
	ACAACCTCTATTAGTAATTATAAAACCAAGGACTTTGTAGAA
	ATATTTGGTATTACCGCATTAATTATAT
	TGTCGGCCGTGGCAATATTCTGTATTACGTATTATATATGTA
	ATAAACGTTCACGTAAATACAAAACAGA
	GAACAAAGTCTAGATTTTTGACTTACATAAATGTCTGGGATA
	GTAAAATCTATCATATTGAGCGGACCAT
	CTGGTTCAGGAAAGACAGCCATAGCCAAAAGACTATGGGAA
	TATATTTGGATTTGTGGTGTCCCATACCA
	CTAGATTTCCTCGTCCTATGGAACGAGAAGGTGTCGATTAC
	CATTACGTTAACAGAGAGGCCATCTGGAA
	GGGAATAGCCGCCGGAAACTTTCTAGAACATACTGAGTTTT
	TAGGAAATATTTACGGAACTTCTAAAACT

	GCTGTGAATACAGCGGCTATTAATAATCGTATTTGTGTGATG GATTTAAACATCGACGGTGTTAGAAGTT TTAAAAATACTTACCTAATGCCTTACTCGGTGTATATAAGAC CTACCTCTCTTAAAATGGTTGAGACCAA GCTTCGTTGTAGAAACACTGAAGCTAACGATGAGATTCATC GTCGCGTGATATTGGCAAAAACGGATATG GATGAGGCCAACGAAGCAGGTCTATTCGACACTATTATTAT TGAAGATGATGTGAATTTAGCATATAGTA AGTTAATTCAGATACTACAGGACCGTATTAGAATGTATTTTA ACACTAATTAAAGACTTAAGACTTAAAA CTTGATAATTAATAATATAACTCGTTTTTATATGTGGCTATTT CAACGTCTAATGTATTAGTTAAATATT AAAACTTACCACGTAAAACTTAAAATTTAAAATGATATTTCA TTGACAGATAGATCACACATTATGAACT TTCAAGGACTTGTGTTAACTGACAATTGCAAAAATCAATGGG TCGTTGGACCATTAATAGGAAAAGGTGG ATTTGGTAGTATTTATACTACTAATGACAATAATTATGTAGTA AAAATAGAGCCCAAAGCTAACGGATCA TTATTTACCGAACAGGCATTTTATACTAGAGTACTTAAACCA TCCGTTATCGAAGAATGGAAAAAATCTC ACAATATAAAGCACGTAGGTCTTATCACGTGCAAGGCATTT GGTCTATACAAATCCATTAATGTGGAATA TAGATTCTTGGTAATTAATAGATTAGGTGTAGATCTAGATGC GGTGATCAGAGCCAATAATAATAGATTA CCAAAAAGGTCGGTGATGTTGATCGGAATCGAAATCTTAAA TACCATACAATTTATGCACGAGCAAGGAT ATTCTCACGGAGATATTAAAGCGAGTAATATAGTCTTGGATC AAATAGATAAGAATAAATTATATCTAGT GGATTACGGATTGGTTTCTAAATTCATGTCTAATGGCGAACA TGTTCCATTTATAAGAAATCCAAATAAA ATGGATAACGGTACTCTAGAATTTACACCTATAGATTCGCAT AAAGGATACGTTGTATCTAGACGTGGAG ATCTAGAAACACTTGGATATTGTATGATTAGATGGTTGGGAG GTATCTTGCCATGGACTAAGATATCTGA AACAAAGAATTGTGCATTAGTAAGTGCCACAAAACAGAAAT ATGTTAACAATACTGCGACTTTGTTAATG ACCAGTTTGCAATATGCACCTAGAGAATTGCTGCAATATATT ACCATGGTAAACTCTTTGACATATTTTG AGGAACCCAATTACGACGAGTTTCGGCACATATTAATGCAG GGTGTATATTATTAAGTGTGGTGTTTGGT CGATGTAAAATTTTTGTCGATAAAAATTAAAAAATAACTTAA TTTATTATTGATCTCGTGTGTACAACCG AAATCATGGCGATGTTTTACGCACACGCTCTCGGTGGGTAC

10

20

30

40

50

	GACGAGAATCTTCATGCCTTTCCTGGAAT ATCATCGACTGTTGCCAATGATGTCAGGAAATATTCTGTTGT GTCAGTTTATAATAACAAGTATGACATT GTAAAAGACAAATATATGTGGTGTTACAGTCAGGTGAACAA GAGATATATTGGAGCACTGCTGCCTATGT TTGAGTGCAATGAATATCTACAAATTGGAGATCCGATCCAT GATCAAGAAGGAAATCAAATCTCTATCAT CACATATCGCCACAAAAACTACTATGCTCTAAGCGGAATCG GGTACGAGAGTCTAGACTTGTGTTTGGAA GGAGTAGGGATTCATCATCACGTACTTGAAACAGGAAACGC TGTATATGGAAAAGTTCAACATGATTATT CTACTATCAAAGAGAAGGCCAAAGAAATGAGTACACTTAGT CCAGGACCTATAATTGATTACCACGTCTG GATAGGAGATTGTATCTGTCAAGTTACTGCTGTGGACGTAC ATGGAAAGGAAATTATGAGAATGAGATTC AAAAAGGGTGCGGTGCTTCCGATCCCAAATCTGGTAAAAGT TAAACTTGGGGAGAATGATACAGAAAATC TTTCTTCTACTATATCGGCGGCACCATCGAGGTAACCACCT CTCTGGAAGACAGCGTGAATAATGTACTC ATGAAACGTTTGGAAACTATACGCCATATGTGGTCTGTTGTA TATGATCATTTTGATATTGTGAATGGTA AAGAATGCTGTTATGTGCATACGCATTCATCTAATCAAAATC CTATACCGAGTACTGTAAAAACAAATTT GTACATGAAGACTATGGGATCATGCATTCAAATGGATTCCA TGGAAGCTCTAGAGTATCTTAGCGAACTG AAGGAATCAGGTGGATGGAGTCCCAGACCAGAAATGCAGG AATTTGAATATCCAGATGGAGTGGAAGACA CTGAATCAATTGAGAGATTGGTAGAGGAGTTCTTCAATAGAT CAGAACTTCAGGCTGGTAAATTAGTCAA ATTTGGTAATTCTATTAATTGTTAAACATACATCTGTTTCAGC TAAGCAACTAAGAACACGTATACGGCA GCAGCTTCCTTTATACTCTCATCTTTTACCAACACAAAGGGT GGATATTTGTTCATTGGAGTTGATAATA ATACACACAAAGTATTTGGATTCACGGTGGGTTACGACTAC CTCAGACTGGTAGAGAATGATATAGAAAA GCATATCAAAAGACTTTGTGTTGTGCATTTCTGTGAGAAGAA AGAGGACATCAAGTACGCGTGTCGATTC ATCAAGGTATATAAACCTGGGGATGAGGCTACCTCGACATA CGTGTGCGCTATCAAAGTGGAAAGATGCT GTTGTGCTGTGTTTGCAGATTGGCCAGAATCATGGTATATGG ATACTAATGGTATCAAGAAGTATTCTCC AGATGAATGGGTGTCACATATAAAATTTTAATTAATGTAACT ATAGAGAACAAATAATAGGTTGTAATAT

10

20

30

40

50

	CATATAGACAATAACTAACAATTAATTAGTAACTGTTATCTC TTTTTTAACTAACCAACTAACTATATAC CTATTAATACATCGTAATTATAGTTCTTAACATCTATTAATCA TTGATTCGCTTCTTTAATTTTTTATAA ACTAACATTGTTAATTGAAAAGGGATAACATGTTACAGAATA TAAATTATATATGGATTTTTTTAAAAAG GAAATACTTGACTGGAGTGTATATTTATCTCTTCATTATATA GCACGCGTGTGTTCCAATTCTTCCACAT CCCATATAATACAGGATTATAATCTCATTCGAACATACGAGA AAGTGGATAAAACAATAGTTGATTTTTT ATCTAGGTTGCCAAATTTATTCCATATTTTAGAATATGGGGA AAATATTCTACATATTTATTCTATGGAT GATGCTAATACGAATATTATAATTTTTTTTCTAGATAGAGTAT TAAATATTAATAAGAACGGGTCATTTA TACACAATCTCAGGTTATCATCATCCATTAATATAAAAGAAT ATGTATATCAATTAGTTAATAATGATCA TCCAGATAATAGGATAAGACTAATGCTTGAAAATGGACGTA GAACAAGACATTTTTTGTCCTATATATCA GATACAGTTAATATCTATATATGTATTTTAATAAATCATGGAT TTTATATAGATGCCGAAGACAGTTACG GTTGTACATTATTACATAGATGTATATATCACTATAAGAAAT CAGAATCAGAATCATACAATGAATTAAT TAAGATATTGTTAAATAATGGATCAGATGTAGATAAAAAAGA TACGTACGGAAACACACCTTTTATCCTA TTATGTAAACACGATATCAACAACGTGGAATTGTTTGAGATA TGTTTAGAGAATGCTAATATAGACTCTG TAGACTTTAATAGATATACACCTCTTCATTATGTCTCATGTC GTAATAAATATGATTTTGTAAAGTTATT AATTTCTAAAGGAGCAAATGTTAATGCGCGTAATAAATTCGG AACTACTCCATTTTATTGTGGAATTATA CACGGTATCTCGCTTATAAAACTATATTTGGAATCAGACACA GAGTTAGAAATAGATAATGAACATATAG TTCGTCATTTAATAATTTTTGATGCTGTTGAATCTTTAGATTA TCTATTATCCAGAGGAGTTATTGATAT TAACTATCGTACTATATACAACGAAACATCTATTTACGACGC TGTCAGTTATAATGCGTATAATACGTTG GTCTATCTATTAAACAGAAATGGTGATTTTGAGACGATTACT ACTAGTGGATGTACATGTATTTCGGAAG CAGTCGCAAACAACAACAAAATAATAATGGAAGTACTATTG TCTAAACGACCATCTTTGAAAATTATGAT ACAGTCTATGATAGCAATTACTAAAAATAAACAACATAATGC AGATTTATTGAAAATGTGTATAAAATAT ACTGCGTGTATGACCGATTATGATACTCTTATAGATGTACAG

	TCGCTACAGCAATATAAATGGTATATTT TAAAATGTTTCGATGAAATAGATATCATGAAGAGATGTTATA TAAAAAATAAAACTGTATTCCAATTAGT TTTTTGTATCAAAGACATTAATACTTTAATGAGATACGGTAA ACATCCTTCTTTCGTGAAGTGCACTAGT CTCGACGTATACGGAAGTCGTGTACGTAATATCATAGCATC TATTAGATATCGTCAGAGATTAATTAGTC TATTATCCAAGAAGCTGGATGCGGGAGATAAATGGTCGTGT TTTCCTAACGAAATAAAATATAAAATATT GGAAAACTTTAACGATAACGAACTGTCCACATATCTAAAAAT CTTATAAACACTATTAAAATATAAAATC TAAGTAGGATAAAATCACACTACATCATTGTTTCCTTTTAGT GCTCGACAGTGTATACTATTTTTAACAC TCATAAATAAAAATGAAAACGATTTCCGTTGTTACGTTGTTA TGCGTACTACCTGCTGTTGTTTATTCAA CATGTACTGTACCCACTATGAATAACGCTAAATTAACGTCTA CCGAAACATCGTTTAATAATAACCAGAA AGTTACGTTTACATGTGATCAGGGATATCATTCTTCGGATCC AAATGCTGTCTGCGAAACAGATAAATGG AAATACGAAAATCCATGCAAAAAAATGTGCACAGTTTCTGA TTACATCTCTGAACTATATAATAAACCGC TATACGAAGTGAATTCCACCATGACACTAAGTTGCAACGGC GAAACAAAATATTTTCGTTGCGAAGAAAA AAATGGAAATACTTCTTGGAATGATACTGTTACGTGTCCTAA TGCGGAATGTCAACCTCTTCAATTAGAA CACGGATCGTGTCAACCAGTTAAAGAAAAATACTCATTTGG GGAATATATGACTATCAACTGTGATGTTG GATATGAGGTTATTGGTGCTTCGTACATAAGTTGTACAGCTA ATTCTTGGAATGTTATTCCATCATGTCA ACAAAAATGTGATATACCGTCTCTATCTAATGGATTAATTTC CGGATCTACATTTTCTATCGGTGGCGTT ATACATCTTAGTTGTAAAAGTGGTTTTATACTAACGGGATCT CCATCATCCACATGTATCGACGGTAAAT GGAATCCCGTACTCCCAATATGTGTACGAACTAACGAAGAA TTTGATCCAGTGGATGATGGTCCCGACGA TGAGACAGATTTGAGCAAACTCTCGAAAGACGTTGTACAAT ATGAACAAGAAATAGAATCGTTAGAAGCA ACTTATCATATAATCATAGTGGCGTTAACAATTATGGGCGTC ATATTTTTAATCTCCGTTATAGTATTAG TTTGTTCCTGTGACAAAAATAATGACCAATATAAGTTCCATA AATTGCTACCGTAAATATAAATCCGTTA AAATAATTAATAATTAATAATTAATAATTAATAACGAACAAG TATCAAAAGATTAAAGACTTATAGCTAG

10

20

30

40

50

	AATCAATTGAGATGTCTTCTTCAGTGGATGTTGATATCTACG ATGCCGTTAGAGCATTTTTACTCAGGCA CTATTATAACAAGAGATTTATTGTGTATGGAAGAAGTAACGC CATATTACATAATATATACAGGCTATTT ACAAGATGCGCCGTTATACCGTTCGATGATATAGTACGTAC TATGCCAAATGAATCACGTGTTAAACAAT GGGTGATGGATACACTTAATGGTATAATGATGAATGAACGC GATGTTTCTGTAAGCGTTGGCACCGGAAT ACTATTCATGGAAATGTTTTTCGATTACAATAAAAATAGTAT CAACAATCAACTAATGTATGATATAATT AATAGCGTATCTATAATTCTAGCTAATGAGAGATATAGAAGC GCTTTTAACGACGATGGTATATACATCC GTAGAAATATGATTAACAAGTTGTACGGATACGCATCTCTAA CTACTATTGGCACGATCGCTGGAGGTGT TTGTTATTATCTGTTGATGCATCTAGTTAGTTTGTATAAATAA TTATTTCAATATACTAGTTAAAATTTT AAGATTTTAAATGTATAAAAAACTAATAACGTTTTTATTTGTA ATAGGTGCATTAGCATCCTATTCGAAT AATGAGTACACTCCGTTTAATAAACTGAGTGTAAAACTCTAT ATAGATGGAGTAGATAATATAGAAAATT CATATACTGATGATAATAATGAATTGGTGTTAAATTTTAAAG AGTACACAATTTCTATTATTACAGAGTC ATGCGACGTCGGATTTGATTCCATAGATATAGATGTTATAAA CGACTATAAAATTATTGATATGTATACC ATTGACTCGTCTACTATTCAACGCAGAGGTCACACGTGTAG AATATCTACCAAATTATCATGCCATTATG ATAAGTACCCTTATATTCACAAATATGATGGTGATGAGCGAC AATATTCTATTACTGCAGAGGGAAAATG CTATAAAGGAATAAAATATGAAATAAGTATGATCAACGATGA TACTCTATTGAGAAAACATACTCTTAAA ATTGGATCTACTTATATATTTGATCGTCATGGACATAGTAAT ACATATTATTCAAAATATGATTTTTAAA AATTTAAAATATATTATCACTTCAGTGACAGTAGTCAAATAA CAAACAACACCATGAGATATATTATAAT TCTCGCAGTTTTGTTCATTAATAGTATACACGCTAAAATAAC TAGTTATAAGTTTGAATCCGTCAATTTT GATTCCAAAATTGAATGGACTGGGGATGGTCTATACAATAT ATCCCTTAAAAATTATGGCATCAAGACGT GGCAAACAATGTATACAAATGTACCAGAAGGAACATACGAC ATATCCGCATTTCCAAAGAATGATTTCGT ATCTTTCTGGGTTAAATTTGAACAAGGCGATTATAAAGTGGA AGAGTATTGTACGGGACTATGCGTCGAA GTAAAAATTGGACCACCGACTGTAACATTGACTGAATACGA

	CGACCATATCAATTTGTACATCGAGCATC CGTATGCTACTAGAGGTAGCAAAAAGATTCCTATTTACAAA CGCGGTGACATGTGTGATATCTACTTGTT GTATACGGCTAACTTCACATTCGGAGATTCTGAAGAACCAG TAACATATGATATCGATGACTACGATTGC ACGTCTACAGGTTGCAGCATAGACTTTGCCACAACAGAAAA AGTGTGCGTGACAGCACAGGGAGCCACAG AAGGGTTTCTCGAAAAAATTACTCCATGGAGTTCGGAAGTA TGTCTGACACCTAAAAAGAATGTATATAC ATGTGCAATTAGATCCAAAGAAGATGTTCCCAATTTCAAGG ACAAAATGGCCAGAGTTATCAAGAGAAAA TTTAATAAACAGTCTCAATCTTATTTAACTAAATTTCTCGGTA GCACATCAAATGATGTTACCACTTTTC TTAGCATGCTTAACTTGACTAAATATTCATAACTAATTTTTAT TAATGATACAAAAACGAAATAAAACTG CATATTATACACTGGTTAACGCCCTTATAGGCTCTAACCATT TTCAAGATGAGGTCCCTGATTATAGTCC TTCTGTTCCCCTCTATCATCTACTCCATGTCTATTAGACGAT GTGAGAAGACTGAAGAGGAAACATGGGG ATTGAAAATAGGGTTGTGTATAATTGCCAAAGATTTCTATCC CGAAAGAACTGATTGCAGTGTTCATCTC CCAACTGCAAGTGAAGGATTGATAACTGAAGGCAATGGATT CAGGGATATACGAAACACCGATAAATTAT AAAAAAAGCAATGTGTCCGCTGTTTCCGTTAATAATACTATT TTCGTAACTGGCGGATTATTCATAAATA ACTCTAATAGCACGATCGTGGTTAACAATATGGAAAAACTT GACATTTATAAAGACAAACAATGGTCGAT TATAGAAATGCCTATGGCTAGGGTATATCACGGCATCGACT CGACATTTGGAATGTTATATTTTGCCGGA GGTCTATCCGTTACCGAACAATATGGTAATTTAGAGAAAAA CAACGAGATATCTTGTTACAATCCTAGAA CGAATAAGTGGTTTGATATTTCATATACTATTTATAAGATAT CCATATCATCATTGTGTAAACTAAATAA CGTCTTCTATGTATTTAGTAAGGACATTGGATATGTGGAAAA GTATGATGGTGCATGGAAGTTAGTACAT GATCGTCTCCCCGCTATAAAGGCATTATCAACTTCTCCTTAT TGATTGAAAATGAAAATATAAATAGTTT TTATGTATAGCAGTATTACCCTATAGTTTTATTGCTTACTACT AACATGGATACAGATACAGATACAGAT ACAGATACAGATACAGATACAGATACAGATACAGATGTTAC AAATGTAGAAGATATCATAAATGAAATAG ATAGAGAGAAAGAAGAAATACTAAAAAATGTAGAAATTGAA AATAATAAAAACATTAACAAGAATCATCC

	AAGTGGATATATTAGAGAAGCACTCGTTATTAATACAAGTAG TAATAGTGATTCCATTGATAAAGAAGTT ATAGAATGTATCAGTCACGATGTAGGAATATAGATCATATCT ACTAATTTTTATAATCAATACAAAACAT AAAAAACAACTCGTTATTACATAGCAGGCATGGAATCCTTC AAGTATTGTTTTGATAACGATGGCAAGAA ATGGATTATCGGAAATACTTTATATTCTGGTAATTCAATACT CTATAAGGTCAGAAAAAATTTCACTAGT TCGTTCTACAATTACGTAATGAAGATAGATCACAAATCACAC AAGCCATTGTTGTCTGAAATACGATTCT ATATATCTGTATTGGATCCTTTGACTATCGACAACTGGACAC GGGAACGTGGTATAAAGTATTTGGCTAT TCCAGATCTGTATGGAATTGGAGAAACCGATGATTATATGTT CTTCGTTATAAAGAATTTGGGAAGAGTA TTCGCCCCAAAGGATACTGAATCAGTCTTCGAAGCATGTGT CACTATGATAAACACGTTAGAGTTTATAC ACTCTCGAGGATTTACCCATGGAAAAATAGAACCGAGGAAT ATACTGATTAGAAATAAACGTCTTTCACT AATTGACTATTCTAGAACTAACAAACTATACAAGAGTGGAAA CTCACATATAGATTACAACGAGGACATG ATAACTTCAGGAAATATCAATTATATGTGTGTAGACAATCAT CTTGGAGCAACAGTTTCAAGACGAGGAG ATTTAGAAATGTTGGGATATTGCATGATAGAATGGTTCGGTG GCAAACTTCCATGGAAAAACGAAAGTAG TATAAAAGTAATAAAACAAAAAAAAGAATATAAAAAATTTAT AGCTACTTTCTTTGAGGACTGTTTTCCT GAAGGAAATGAACCTCTGGAATTAGTTAGATATATAGAATTA GTATACACGTTAGATTATTCTCAAACTC CTAATTATGACAGACTACGTAGACTGTTTATACAAGATTGAA ATTATATTCTTTTTTTATAGAGTGTGGT AGTGTTACGGATATCTAATATTAATATTAGACTATCTCTATC GCGCTACACGACCAATATCGATTACTAT GAATATCTTCTATGAAAGGAGAGAATGTATTCATTTCTCCAG CGTCAATCTCGTCAGTATTGACAATACT GTATTATGGAGCTAATGGATCCACTGCTGAACAGCTATCAA AATATGTAGAAACGGAGGAGAACACGGAT AAGGTTAGCGCTCAGAATATCTCATTCAAATCCATAAATAAA GTATATGGGCGATATTCTGCCGTGTTTA AAGATTTCTTTTTGGGAAAAATTGGCGATAAGTTTCAAACTG TTGACTTCACTGATTGTCGCACTATAGA TGCAATCAACAAGTGTGTAGATATCTTTACTGAGGGGAAAA TCAATCCACTATTGGATGAACCATTGTCT CCTAGCAATTAGTGCCGTATACTTTAAAGCAAAATGGTTGAC

10

20

30

40

50

	GCCATTCGAAAAGGAATTTACCAGTGAT TATCCCTTTTACGTATCACCAACGGAAATGGTAGATGTAAGT ATGATGTCTATGTACGGCGAGCTATTTA ATCACGCATCTGTAAAGGAATCATTCGGCAACTTTTCAATCA TAGAACTGCCATATGTTGGAGATACTAG TATGATGGTCATTCTTCCAGACAAGATTGATGGATTAGAATC CATAGAACAAAATCTAACAGATACAAAT TTTAAGAAATGGTGTAACTCTCTGGATGCTATGTTTATAGAT GTTCACATTCCCAAGTTTAAGGTAACAG GCTCGTATAATCTGGTGGATACTCTAGTAAAGTCAGGACTG ACAGAGGTGTTCGGTTCAACTGGAGATTA TAGCAATATGTGTAATTTAGATGTGAGTGTCGACGCTATGAT CCACAAAACGTATATAGATGTCAATGAA GAGTATACAGAAGCAGCTGCAGCAACTTGTGCACTGGTGTC AGACTGTGCATCAACAATTACAAATGAGT TCTGTGTAGATCATCCGTTCATCTATGTGATTAGGCATGTTG ATGGAAAAATTCTTTTCGTTGGTAGATA TTGCTCTCCAACAACTAATTGTTAACCATTTTTTTTAAAAAAA ATAGAAAAAACATGTGGTATTAGTGCA GGTCGTTGTTCTTCCAATTGCAATTGGTAAGATGACAGCCAA CTTTAGTACCCACGTCTTTTCACCACAG CACTGTGGATGTGACAGACTGACCAGTATTGATGACGTCAA ACAATGTTTGACTGAATATATTTATTGGT CGTCCTATGCATACCGCAACAGGCAATGCGCTGGACAGTTG TATTCCACACTCCTCTCTTTTAGAGATGA TGCGGAATTAGTGTTCATCGACATTCGCGAGCTGGTAAAAA ATATGCCGTGGGATGATGTCAAAGATTGT ACAGAAATCATCCGTTGTTATATACCGGATGAGCAAAAAAC CATCAGAGAGATTTCGGCCATCATCGGAC TTTGTGCATATGCTGCTACTTACTGGGGAGGTGAAGACCAT CCCACTAGTAACAGTCTGAACGCATTGTT TGTGATGCTTGAGATGCTCAATTACGTGGATTATAACATCAT ATTCCGGCGTATGAATTGATGAGTTGTA CATCTTGACATTTTCTTCTTTCTTCTCTTCTCCCTTTCCCAGA AACAAACTTTTTTACCCACTATAAAAT AAAATGAGTATACTACCTGTTATATTTCTTCCTATATTTTTTT ATTCTTCATTCGTTCAGACTTTTAACG CGTCTGAATGTATCGACAAAGGGTAATATTTTGCATCATTCA TGGAGTTAGAAAACGAGCCAGTAATCTT ACCATGTCCTCAAATAAATACGCTATCATCCGGATATAATAT ATTAGATATTTTATGGGAAAAACGAGGA GCGGATAATGATAGAATTATACCGATAGATAATGGTAGCAA TATGCTAATTCTGAACCCGACACAATCAG

10

20

30

40

50

	ACTCTGGTATTTATATATGCATTACCACGAACGAAACCTACT GTGACATGATGTCGTTAAATTTGACAAT CGTGTCTGTCTCAGAATCAAATATAGATTTTATCTCGTATCC ACAAATAGTAAATGAGAGATCTACTGGC GAAATGGTATGTCCCAATATTAATGCATTTATTGCTAGTAAC GTAAACGCAGATATTATATGGAGCGGAC ATCGACGCCTTAGAAATAAGAGACTTAAACAACGGACACCT GGAATTATTACCATAGAAGATGTTAGAAA AAATGATGCTGGTTATTATACATGTGTTTTAGAATATATATA CGGTGGCAAAACATATAACGTAACCAGA ATTGTAAAATTAGAGGTACGGGATAAAATAATACATCCTACT ATGCAATTACCAGAAGGTGTTGTAACTT CAATAGGTAGTAATTTGACTATTGCGTGTAGAGTATCGTTGA GACCTCCCACAACGGATGCAGACGTCTT TTGGATAAGTAATGGTATGTATTACGAAGAAGATGATGGGG ACGGAGACGGTAGAATAAGTGTAGCAAAT AAAATCTATATGACCGATAAGAGACGTGTTATTACATCCCG GTTAAACATTAATCCTGTCAAGGAAGAAG ATGCTACAACGTTTACGTGTATGGCGTTTACTATTCCTAGCA TCAGCAAAACAGTTACTGTTAGTATAAC GTGAATGTATGTTGTTACATTTCCATGTCAATTGAGTTTATA AGAATTTTTATACATTATCTTCCAACAA GCAATTGACGAACGTATTGCTATGATTAACTCCCACGATACT ATGCATATTATTAATCATTAACTTGCAG ACTATACCTAGAGCTATTTTGACATACTCGTGTTCTTGTGTA ATTGCAGTATCTATATTATTAAAGTACG TAAATCTAGCTATAGTTTTATTATTTAATTTTAGATAATATAC CGTCTCCTTATTTTTAAAAATTGCCAC ATCCTTTATTAAATCATGAATGGGAATTTCTATGTCATCGTT AGTATATTGTGAACAACAAGAGCAGATA TCTATAGGAAAGGGTGGAATGCGATACATTGATCTATGTAGT TTTAAAACACACGCAAACTTTGAAGAAT TTATATAAATCATTCCATCGATACATCCTTCTATGTTGACAT GTATATATCCAGGAATTCTTTTATTAAT GTCAGGAAATGTATAAACTAAAACATTGCCCGGAAGCGGAG CTTCTACCGGAGTTATATCCGTTCTTAAC TTACAAAATGTAACCAATACCTTTGCATGACTTGTTTTGTTC GGCAACGTTAGTTTAAACTTGACGAATG GATTAATTACAATAGCATGATCCGCGCATCTATTAAGTTTTT TTACTTTAACGCCCTTGTATGTTTTTAC AGAGACTTTATCTAAATTTCTAGTACTTGTATGTGTTATAAAT ATAACGGGATATAGAACCGAATCACCT ACCTTAGATACCCAATTACATTTTATCAGATCCAGATAATAA

10

20

30

40

50

	ACAAATTTTGTCGCCCTAACTAATTCTA
	TATTGTTATATATTTTACAATTGGTTATGATATCATGTAATAA
	CTTGGAATCTAACGCACATCGTCGTAC
	GTTTACACAATTGTGATTTAGTGTAGTATATCTACACATGTA
	TTTTTCCGCGCTATAGTATTCTGGACTA
	GTGATAAAACTATCGTTATATCTGTCTTCAATGAACTCATCG
	AGATATTGCTCTCTGTCATATTCATACA
	CCTGCATAAACTTTCTAGACATCTTACAATCCGTGTTATTTT
	AGGATCATATTTACATATTTACTGGTAT
	AAAGATGTTAGATTAGTTAATGGGAATCGTCTATAATAATGA
	ATATTAAACAATTATATGAGGACTTTTA
	CCACAAAGCATCATAAAAATGAGTCGTCGTCTGATTTATGTT
	TTAAATATCAACCGCAAATCAACTCATA
	AAATACAAGAGAATGAAATATATACATATTTTAGTCATTGCA
	ATATAGACCATACTTCTACAGAACTTGA
	TTTTGTAGTTAAAAACTATGATCTAAACAGACGACAACATGT
	AACTGGGTATACTGCACTACACTGCTAT
	TTGTATAATAATTACTTTACAAACGATGTACTGAAGATATTA
	TTAAATCATGACGTAAATGTAACGATGA
	AAACCAGTAGCGGACGTATGCCTGTTTATATATTGCTTACTA
	GATGTTGTAATATTTCACATGATGTAGT
	GATAGATATGATAGACAAAGATAAAAACCACTTATCGCATA
	GAGACTATTCCAACCTACTACTAGAGTAT
	ATAAAATCTCGTTACATGTTATTGAAGGAAGAGGATATCGAT
	GAGAACATAGTATCAACTTTATTAGATA
	AGGGAATCGATCCTAACTTTAAACAAGACGGATATACAGCG
	TTACATTATTATTATTTGTGTCTCGCACA
	CGTTTATAAACCAGGTGAGTGTAGAAAACCGATAACGATAA
	AAAAGGCCAAGCGAATTATTTCTTTGTTT
	ATACAACATGGAGCTAATCTAAACGCGTTAGATAATTGTGGT
	AATACACCATTCCATTTGTATCTTAGTA
	TTGAAATGTGTAATAATATTCATATGACTAAAATGCTGTTGA
	CTTTTAATCCGAATTTCAAAATATGTAA
	TAATCATGGATTAACGCCTATACTATGTTATATAACTTCCGA
	CTACATACAACACGATATTCTTGTTATG
	TTAATACATCACTATGAAACAAATGTTGGAGAAATGCCGATA
	GATGAGCGTCGTATGATCGTATTCGAGT
	TTATCAAAACATATTCTACACGTCCTGCAGATTCGATAACTT
	ATTTGATGAATAGGTTTAAAAATATAAA
	TATTTATACCCGCTATGAAGGAAAGACATTATTACACGTAGC
	ATGTGAATATAATAATACACAAGTAATA
	GATTATCTTATACGTATCAACGGAGATATAAATGCGTTAACC
	GACAATAACAAACACGCTACACAACTCA

	TTATAGATAACAAAGAAAATTCCCCATATACCATTAATTGTT TACTGTATATACTTAGATATATTGTAGA TAAGAATGTGATAAGATCGTTGGTGGATCAACTTCCATCTCT ACCTATCTTCGATATAAAATCATTTGAG AAATTCATATCCTACTGTATACTTTTAGATGACACATTTTAC GATAGGCACGTTAAGAATCGCGATTCTA AAACGTATCGATACGCATTTTCAAAATACATGTCGTTCGATA AATACGATGGTATAATAACTAAATGTCA CGACGAAACAATGTTACTCAAACTGTCCACTGTTCTAGACA CTACACTATATGCAGTTTTAAGATGTCAT AATTCGAGAAAGTTAAGAAGATACCTCACCGAGTTAAAAAA ATATAATAACGATAAGTCCTTTAAAATAT ATTCTAATATTATGAATGAGAGATACCTTAATGTATATTATA AAGATATGTACGTGTCAAAGGTATATGA TAAACTATTTCCTGTTTTCACAGATAAAAATTGTCTACTAAC ATTACTACCTTCAGAAATTATATACGAA ATATTATACATGCTGACAATTAACGATCTTTATAATATATCG TATCCACCTACCAAAGTATAGTTGTATT TTTCTCATGCGATGTGTGTAAAAAAACTGATATTATATAAAT ATTTTAGTGCCGTATAATAAAGATGACG ATGAAAATGATGGTACATATATATTTCGTATCATTATCATTAT TGTTATTGCTATTCCACAGTTACGCCA TAGACATCGAAAATGAAATCACAGAATTCTTCAATAAAATGA GAGATACTCTACCAGCTAAAGACTCTAA ATGGTTGAATCCAGCATGTATGTTCGGAGGCACAATGAATG ATATGGCCACTCTAGGAGAGCCATTCAGT GCAAAGTGTCCTCCTATTGAAGACAGTCTTTTATCGCACAG ATATAAAGACTATGTGGTTAAATGGGAGA GGCTAGAAAAGAATAGACGGCGACAGGTTTCTAATAAACGT GTTAAACATGGTGATTTATGGATAGCCAA CTATACATCTAAATTCAGTAACCGTAGGTATTTGTGCACCGT AACTACAAAGAATGGTGACTGTGTTCAG GGTATAGTTAGATCTCATATTAAAAAACCTCCTTCATGCATT CCAAAAACATATGAACTAGGTACTCATG ATAAGTATGGCATAGACTTATACTGTGGAATTCTTTACGCAA AACATTATAATAATATAACTTGGTATAA AGATAATAAGGAAATTAATATCGACGACATTAAGTATTCACA AACGGGAAAGGAATTAATTATTCATAAT CCAGAGTTAGAAGATAGCGGAAGATACGACTGTTACGTTCA TTACGACGACGTTAGAATCAAGAATGATA TCGTAGTATCAAGATGTAAAATACTTACGGTTATACCGTCAC AAGACCACAGGTTTAAACTAATACTAGA TCCGAAAATCAACGTAACGATAGGAGAACCTGCCAATATAA

10

20

30

40

50

	CATGCACTGCTGTGTCAACGTCATTATTG ATTGACGATGTACTGATTGAATGGGAAAATCCATCCGGATG GCTTATAGGATTCGATTTTGATGTATACT CTGTTTTAACTAGTAGAGGCGGTATCACCGAGGCGACCTTG TACTTTGAAAATGTTACTGAAGAATATAT AGGTAATACATATAAATGTCGTGGACACAACTATTATTTTGA AAAAACCCTTACAACTACAGTAGTATTG GAGTAAATATACAATGCATTTTTATATACATTACTGAATTATT ATTACTGAATTATTATTACTGAATTAT TATTAATTATATCGTATTTGTGCTATAGAATGGATGAAGATA CGCGACTATCTAGGTATTTGTATCTCAC CGATAGAGAACATATAAATGTAGACTCTATTAAACAGTTGTG TAAAATATCAGATCCTAATGCATGTTAT AGATGTGGATGTACGGCTTTACATGAGTACTTTTATAATTAT AGATCAGTCAACGGAAAATACAAGTATA GATACAACGGTTACTATCAATATTATTCATCTAGCGATTATG AAAATTATAATGAATATTATTATGATGA TTATGATAGAACTGGTATGAACAGCGAGAGCGATAGTGAGA GTGATAATATATCAATCAAAACAGAATAT GAGAATGAATATGAATTCTATGATGAAACACAAGATCAAAG TACACAACACAATGACTTATAAAAATACT AAAACTGGAGAGACTGATTACACGTACCTCTCTAATGGGGG TTGCCTGCATACTATCGTAATGGGGTCGA TGGTTGATTATTGATTAGTATATTCCTTATTCACACAAAAAG AACATTTTTATAAACATGAAACCACTGT CTAAATGTAATTATGATCTTGATTTATAGATGAAGATCAGCC TTTAGAGGATTTTAACCAGTATGTTTAA TATGAAAAAAATAAACATAACATATTTTGAGATTAAGCGCTA TTGTGCTTAATTATTTTGCTCTATAAAC TGAATATATAGCCACAATTATTGACGGGCTTGTTTATGACCG GCAATCATGAATTTACAGAAATTATCTC TGGCTATATATCTTACTGCGACATGTTCGTGGTGTTATGAAA CATGCATAAGAAAAACTGCGTTGTATCA TGACATTCAATTGGAGCATGTAGAAGACAATAAAGATAGTG TAGCGTCGCTACCGTACAAGTAGTCAATC AAAGAGAACGTAGTAGATTGTTGGCTACATTTAATTGGACA GATATAGCTGAGGGTGTTAGAAATGAGTT CATTAAAATATGTGATATCAACGGAACATATTTATATAATTA TACTATTGCTGTTAGTATAATTATTGAT TCCACGGAAGAACTACCAACAGTTACTCCAATTACAACAAC ATATGAACCTTCTACATATAATTATACTA TCGATGATAGCACTGTTATTACTACTGAAGAACTACAAGTGA CTCCTCATATGGATCTCCATCGATGATA

10

20

30

40

50

	CATGTATTAAAATACTTTCCGAATAAGTCTTTTAAATATTGTA TTAATTATGAAAAACTATGCTATGCGA GTATGATGCAAAGATGTTTAATGATACGATACTAGATTTTAT CTCTAGCGAGAGATGTCGTTAGAATCAT TTATCATAACTACGTTTAATAATAATTCATCAACGAATATCG ATAACATGTGTCATTTATACGTTAAAGT CTGTCCGTCTTCTCTATTGTTTAGACTGTTTGTAGAATGCTG TGATATAAACAAACTAGTAGAAGGTACG ACTCCGTTACACTGTTATCTAATGAATGAAGGATTTGAATCA TCTGTTTTAAAAAACCTATTAAAGGAGT ATGTCATGAATACGTTTAATGTTCATGACATCCATTACACAA ATATTTAACTCATGATGAAGTTGAGAAT GATATGCTTTCTGATAGTATAGATAGCTTTAGCTAATATAAA AATATATTAATCCACTATATATTCTAGA CTTGATTTAAAACCGATAAACTACTACTACGTACTGTATAAG TTGTTAAAAAAAGGAGCAGACCCTAATT ATGTAGATGATAGAGGTAATACTTTTCTTCATTACTTCTGCA TCTATATGTCCACTTATGAGAAAACGTC ATTCAATAAGATGCATCGTGAAAAGAAATTTATTAAAGAGTT GGTAAAATATGAAACCGAAAGTAAATAA TATAGGAAATACACCTCTACATAACTACGTATCTCAATATGA TATCACTCTCATTCCTCATCCACAACCC ATTAAAAAAATGGAAATTAAAGCCCTCTATTAGCATAAACGG CTACAGGTCTACCTTTACAATGGCCTTT CCTTGTGCCCAGTTCAGACCCTGTCATTGCCACGCTACTAA GGACTCCCTGAATACCGTGGCCGACGTCA GACATTGTCTGACTGAATACATCCTGTGGGTTTCTCATAGAT GGACCCATAGAGAAAGCGCAGGGTCTCT CTACAGGCTTCTCATCTCTTTCAGAACTGATGCAACGGAGC TCTTTGGTGGTGAGTTGAAGGATTCACTT CCGTGGGACAATATCGACAATTGCGTGGAGATCATTAAATG TTTCATCAGAAATGACTCCATGAAAACCG CCGAAGAACTTCGTGCAATCATTGGACTTTGTACTCAATCA GCTATCGTCTCTGGAAGAGTCTTCAACGA TAAGTATATCGACATACTACTTATGCTGCGAAAGATTCTGAA CGAGAACGACTATCTCACCCTCTTGGAT CATATCCGCACTGCTAAATACTAAATCTCCTTCATGCTCTCT CACTACACTTTTTATCATCTTATGAGGA ATGATTGCCTTCATCATTTTTCGTGAAATAGGAATAATTAGC ACCAGAATAGCTATGGATTATTGTGGTA GAGAGTGCACTATTCTATGTCGTCTACTGGATGAAGATGTG ACGTACAAAAAAATAAAACTAGAGATTGA AACGTGTCACAACTTATCAAAACATATAGATAGACGAGGAA

10

20

30

40

50

	ACAATGCGCTACATTGTTACGTCTCCAAT
	AAATGCGATACAGACATTAAGATTGTTCGACTGTTACTCTCT
	CGCGGAGTCGAGAGACTTTGTAGAAACA
	ACGAAGGATTAACTCCGCTAGGAGCATACAGTAAGCATAGA
	TACGTAAAATCTCAGATTGTGCATCTACT
	GATATCCAGCTATTCGAATTCCTCTAACGAACTCAAGTCGA
	ATATAAATGATTTCGATCTGTCTTCGGAT
	AATATCGACTTACGTCTGCTAAAATACCTAATTGTGGATAAA
	CGGATACGTCCGTCCAAGAATACGAATT
	ATGCAATCAATGGTCTCGGATTGGTGGATATATACGTAACG
	ACGCCTAATCCGAGACCAGAAGTATTGCT
	ATGGCTTCTTAAATCAGAATGTTACAGCACCGGTTACGTATT
	TCGTACCTGTATGTACAACAGTGATATG
	TGTAAGAACTCTCTTCATTACTATATATCGTCTCATAGAGAA
	TCTCAATCTCTATCCAAGGATGTAATTA
	AATGTTTGATCAATAACAATGTTTCCATCCATGGCAGAGACG
	AAGGAGGATCTTTACCCATCCAATACTA
	CTGGTCTTTCTCAACCATAGATATAGAGATTGTTAAATTATT
	ATTAATAAAGGATGTGGACACGTGTAGA
	GTATACGACGTCAGCCCTATATTAGAGGCGTATTATCTAAAC
	AAGCGATTTAGAGTAACCCCATATAATG
	TAGACATGGAAATCGTTAATCTTCTTATTGAGAGACGTCATA
	CTCTTGTCGACGTAATGCGTAGTATTAC
	TTCGTACGATTCCAGAGAATATAACCACTACATCATCGATAA
	CATTCTAAAGAGATTTAGACAACAGGAT
	GAATCCATCGTACAAGCCATGTTGATAAACTACTTACATTAC
	GGCGATATGGTCGTTCGATGCATGTTAG
	ATAACGGACAACAACTATCCTCTGCACGACTACTTTGTTAAT
	AATAATCTCGTCGATGTAAACGTCGTAA
	GGTTTATCGTGGAAAATATGGACACGCGGCTGTAAATCACA
	TATCTAACAATGGCCGTCTATGTATGTAC
	GGTCTGATATTATCGAGATTTAATAATTGCGGGTATCACTGT
	TATGAAACCATACTAATAGATGTATTTG
	ATATACTAAGCAAGTACATGGATGATATAGATATGATCGATA
	ATGAGAATAAAACTCTACTATATTACGC
	GGTCGATGTCAATAATATACAATTTGCAAAGCGGTTATTGGA
	ATATGGAGCGAGTGTTACAACATCACGC
	TCGATAATCAATACGGCCATCCAGAAAAGCAGTTACCAAAG
	AGAAAACAAAACGAGGATAGTTGATTTAT
	TACTTAGCTACCATCCCACTCTAGAGACTATGATTGACGCAT
	TTAATAGAGATATACGCTATCTATATCC
	TGAACCATTATTCGCCTGTATCAGATACGCCTTAATCCTAGA
	TGATGATTTTCCTTCTAAAGTAAGTATG

	ATATCGCCGGTCATCATAAGGAACTAAAGCGCTATAGAGTA GACATTAATAGAATGAAGAATGCCTACAT ATCAGGCGTCTCCATGTTTGATATATTATTTAAACGAAGCAA ACGCCACAGACTGAGATACGCAAAGAAT CCGACATCAAATGGTACAAAAAAGAACTAACGTCCATCATT ACAGAAACTGTAAAGAACAGTGAGAGGAT CGACTCCATAGTGGACAACATTAATACAGACGATAACTTGA TTTCGAAATTACCCATGGAGATACTTTAT TACTCCATTAAATAATTTATCATGGAGTGATAATGTCCTGTT TCATTTGTTTCCATGACATATTACAAAA TCGATTCCGTCCAAGATGATAAAAACATTTACCGGCATCAT AAACACGGAGTTTATTTTATATGTCTCGC ATAAACATTACTAAAAAAATATATTGTTCTGTTTTTCTTTTTC TTTTTCTTTTTCTTTCGTACATCTCTA ATTATGAAAAAGTAAATGATGAAATGTATGAGATGGGCGAG ATGGACGAGATTGTGAGCATCGTTCGCGA CAGTATGTGGTACATACCTAACGTATTTATGGACGACGGTA AGAATGAAGGTCACGTTTCTGTCAACAAT GTTTGTCATATGTATTTTACGTTCTTTGATGTGGATACATCGT CTCATCTGTTTAAGCTAGTTATTAAAC ACTGCGATCTGAATAAACGAGGTAACTCTCCATTACATTGCT ATACGATGAATACACGATTTAATCCATC TGTATTAAAGATATTGTTACACCACGGCATGCGTAACTTTGA TAGCAAGGATGAAAAAGGACACCACTAT CTGATTCATTCACTATCAATCGATAACAAGATCTTTGATATA CTAACGGACACCATTGATGACTTTAGTA AATCATCCGATCTATTGCTGTGTTATCTTAGATATAAATTCA ATGGGAGCTTAAACTACTACGTTCTGTA CAAAGGATCCGACCCTAATTGCGCCGACGAGGATGAACTCA CTTCTCTTCATTACTACTGTAAACACATA TCCACGTTCTACAAAAGCAATTATTACAAGTTAAGTCACACT AAGATGCGAGCCGAGAAGCGATTCATCT ACGCGATAATAGATTATGGAGCAAACATTAACGCGGTTACA CACTTACCTTCAACAGTATACCAAACATA GTCCTCGTGTGGTGTATGCTCTTTTATCTCGAGGATACGTAA TAATCTTGATTGTACACCCATCATGGAA CGATTGTGCAACAGGTCATATTCTCATAATGTTACTCAATTG GCACGAACAAAAGGAAGAAGGACAACAT CTACTTTATCTATTCATAAAACATAATCAAGGATACACTCTC AATATACTACGGTATCTACTAGATAGGT TCGACATTCAGAAAGACGAATACATATACCGCCTTTCAAAA TTGTAACAACAATGTTGCCTCATACATCG GATACGACATCAACCTTCCGACTAAAGACGGTATTCGACTT

	GGTGTTTGAAAACAGAAACATCATATACA AGGCGGATGTTGTGAATGACATCATCCACCACAGACTGAAA GTATCTCTACCTATGATTAAATCGTTGTT CTACAAGATGTCAGAATTCTCTCCCTACGACGATTACTACGT AAAAAAGATACTAGCCTACTGCCTATTA AGGGACGAGTCATTCGCGGAACTACATAGTAAATTCTGTTT AAACGAGGACTATAAAAGTGTATTTATGA AAAATATATCATTCGATAAGATAGATTCCATCATCGTGACAT AAGTCGCCTCAAAGAGATTCGAATCTCC GACACCGACCTGTATACGGTATCACAGCTATCTTGAAGCCA TACATTCGGACAGACACATTTCATTTCCC ATGTACGACGATCTCATAGAACAGTGCCATCTATCGATGGA GCGTAAAAGTAAACTCGTCGACAAAGCAC TCAATAAATTAGAGTCTACCATCGGTCAATCTAGACTATCGT ATTTGCCTCCGGAAATTATGCGCAATAT CATCTAAACAGTATGTTGTACGGAAAGAACCATTACAAATAT TATCCATGATAGAAAGAAAATATCTATA TGATTGGAGAAGTAGGAAACAGGAACACGACAACGATTACT ACATTATTAAATTATGAAGTCCGTATTAT ACTCGTATATATTGTTTCTCTCATGTATAATAATAAACGGAA GAGATATAGCACCGCATGCACCATCCGA TGGAAAGTGTAAAGACAACGAATACAAACGCCATAATTTGT GTCCGGGAACATACGCTTCCAGATTATGC GATAGCAAGACTAACACACAATGTACGCCGTGTGGTTCGGG TACCTTCACATCTCGCAATAATCATTTAC CCGCTTGTCTAAGTTGTAACGGAAGACGCGATCGTGTAACA CTACTCACAATAGAATCTGTGAATGCTCT CCCGGATATTATTGTCTTCTCAAAGGATCATCCGGATGCAA GGCATGTGTTTCCCAAACAAAATGTGGAA TAGGATACGGAGTATCCGGAGACGTCATCTGTTCTCCGTGT GGTCTCGGAACATATTCTCACACCGTCTC TTCCGCAGATAAATGCGAACCCGTACCCAGAAATACCTTTA ACTATATCGATGTGGAAATTAATCTGTAT CCCGTCAACGACACGTCGTGTACTCGGACGACCACTACCG GTCTCAGTGAATCCATCTCAACGTCGGAAC TAACTATTACTATGAATCATAAAGACTGTAATCCCGTATTTC GTGATGGATACTTCTCCGTTCTTAATAA GGTAGCGACTTCAGGATTCTTTACAGGAGAAAGGTGTGCAC TCTGAATTTCGAGATTAAATGCAATAACA AAGATTCTTCCTCCAAACAGTTAACGAAAGCAAAGAATGAT GACGGTATCATGCCGCATTCGGAGACTGT ATATCTAGCGTCGACATCTATATACTATATAGTAATACCAAT ACTCAAGACTACGAAACTGATACAATCT

	CTTATCATGTGGGTAATGTTCTCGATGTCGATAGCCATATGC CCGGTAGTTGCGATATACATAAACTGAT CACTAATTCCAAACCCACCCGCTTTTTATAGTAAGTTTTTCA CCCATAAATAATAAATACAATAATTAAT TTCTCGTAAAAGTAGAAAATATATTCTAATTTATTGCATGGT AAGGAAGTAGAATCATAAAGAACAGTAC TCAATCAATAGCAATTATGAAACAATATATCGTCCTGGCATG CATGTGCCTGCCAGTCTTCAGCAATCAT CCTCATCCTCCTCCTCGTGTACGGAAGAAGAAAACAAACAT CATATGGGAATCGATGTTATTATCAAAGT CACAAAGCAAGACCAAACACCGACCAATGATAAGATTTGCC AATCCGTAACGGAAATTACAGAGTCCGAG TCAGATCCAGATCCCGAGGTGGAATCAGAAGATGATTCCAC ATCAGTCGAGGATGTAGATCCTCCTACCA CTTATTACTCCATCATCGGTGGAGGTCTGAGAATGAACTTTG GATTCACCAAATGTCCTCAGATTAAATC CATCTCAGAATCCGCTGATGGAAACACAGTGAATGCTAGAT TGTCCAGCGTGTCCCCAGGACAAGGTAAG GACTCTCCCGCGATCACTCGTGAAGAAGCTCTGGCTATGAT CAAAGACTGTGAGGTGTCTATCGACATCA GATGTAGCGAAGAAGAGAAAGACAGCGACATCAAGACCCA TCCAGTACTCGGGTCTAACATCTCTCATAA GAAAGTGAGTTACGAAGATATCATCGGTTCAACGATCGTCG ATACAAAATGTGTCAAGAATCTAGAGTTT AGCGTTCGTATCGGAGACATGTGCAAGGAATCATCTGAACT TGAGGTCAAGGATGGATTCAAGTATGTCG ACGGATCGGCATCTGAAGGTGCAACCGATGATACTTCACTC ATCGATTCAACAAAACTCAAAGCGTGTGT CTGAATCGATAACTCTATTCATCTGAAATTGGATGAGTAGGG TTAATCGAACGATTCAGGCACACCACGA ATTAAAAAAGTGTACCGGACACTATATTCCGGTTTGCAAAA CAAAAATGTTCTTAACTACATTCACAAAA AGTTACCTCTCGTTACTTCTTCTTTTTCTGTCTCAATAGTGTG ATACGATTATGACACTATTCCTATTCC TATTCCTATTTCCTTTCAGGGTATCACAAAAATATTAAACCT CTTTCTGATGGTCTCATAAAAAAAGTTT TACAAAAATATTTTTATTCTCTTTCTCTCTTTGATGGTCTCAT AAAAAAAGTTTTACAAAAATATTTTTA TTCTCTTTCTCTCTTTGATGGTCTCATAAAAAAAGTTTTACAA AAATATTTTTATTCTCTTTCTCTCTTT GATGGTCTCATAAAAAAAGTTTTACAAAAATATTTTTATTCT CTTTCTCTCTTTGATGGTCTCATAAAAA AAGTTTTACAAAAATATTTTTATTCTCTTTCTCTCTTTGATGG

	TCTCATAAAAAAAGTTTTACAAAAATA TTTTTATTCTCTTTCTCTCTTTGATGGTCTCATAAAAAAAGTT TTACAAAAATATTTTTATTCTCTTTCT CTCTTCGATGGTCTCACAAAAAAAGTTTTACAAAAATATTTT TATTCTCTTTCTCTCTTTGATGGTCTCA TAAAAAAAGTTTTACAAAAATATTTTTATTCTCTTTCTCTCTT TGATGGTCTCATAAAAAATATTAAACC TCTTTCTGATGGTGTCACTAAAATATTTTTATTCTCATTCTCA TTTTCTCTTTCTCTCTTCAATGGAGTC ATAAAATATTTTTATTCTCTTTCTCTCTTCGATGGTCTCACAA AAATATTAAACCTCTTTCTGATGGTGT CACTAAAATATTTTTATTCTCATTCTCATTTTCTCTTTCTCTC TTCAATGGAGTCATAAAATATTTTTAT TCTCTTTCTCTCTTCGATGGTCTCACAAAAATATTAAACCTC TTTCTGATGGAGTCGTAAAAAAGTTTTA TCTCTTTCTCTCTTCGATGGTCTCACTAAAATATTTTTTATTC TCTTTCTGATGCATCAACTATTTCTTA AACAATAACGTCCAACAACATATACTCGTCGAGCTTATCAA CATCCCCTATGCCCATCTAGGTTACCAGA CAATTGTATATCATAAAATAATGTTTATAATTTACACGTTAAA ATCATATAATAAAACGTAGATCGTATA ATATTTTTTGGTATATAAATGATCTAGTAAAATCCATGTAGG GGATACTGCTCACATTTTTTCTTTGGTA CAAAATTTCACACAAGTTTTTATACAGACAAATTCTTGTCCA TATATTTTAAAACATTGACTTTTGTACT AAGAAAAATATCTAGACTAACTATCTCTTTCTCTTTCTCTCTT CGATGGTCTCACAAAAATATTAAACCT CTTTCTGATGGAGTCGTAAAAAAGTTTTATCTCTTTCTCTCTT CGATGGTCTCACAAAAATATTAAACCT CTTTCTGATGGAGTCGTAAAAAAGTTTTATCTCTTTCTCTCTT CGATGGTCTCACAAAAATATTAAACCT CTTTCTGATGGAGTCGTAAAAAAGTTTTATCTTTCTCTCTTC GATGGTCTCACAAAAATATTAAACCTCT TTCTGATGGAGTCGTAAAAAAGTTTTATCTCTTTCTCTCTTC GATGGTCTCACAAAAATATTAAACCTCT TTCTGATGGAGTCGTAAAAAAGTTTTATCTCTTTCTCTCTTC GATGGTCTCACAAAAATATTAAACCTCT TTCTGATGGAGTCGTAAAAAAGTTTTATCTCTTTCTCTCTTC GATGGTCTCACAAAAATATTAAACCTCT TTCTGATGGAGTCGTAAAAAAGTTTTATCTCTTTCTCTCTTC GATGGTCTCACAAAAATATTAAACCTCT

10

20

30

40

50

	TTCTGATGGAGTCGTAAAAAAGTTTTATCTCTTTCTCTCTTC GATGGTCTCACAAAAATATTAAACCTCT TTCTGATGGAGTCGTAAAAAAGTTTTATCTCTTTCTCTCTTC GATGGTCTCACAAAAATATTAAACCTCT TTCTGATGGAGTCGTAAAAAAGTTTTATCTCTTTCTCTCTTC GATGGTCTCACAAAAATATTAAACCTCT TTCTGATGGAGTCGTAAAAAAGTTTTATCTCTTTCTCTCTTC GATGGTCTCACAAAAATATTAAACCTCT TTCTGATGGAGTCGTAAAAAAGTTTTATCTCTTTCTCTCTTC GATGGTCTCACAAAAATATTAAACCTCT TTCTGATGGAGTCGTAAAAAAGTTTTATCTCTTTCTCTCTTC GATGGTCTCACAAAAATATTAAACCTCT TTCTGATGGAGTCGTAAAAAAGTTTTATCTCTTTCTCTCTTC GATGGTCTCACAAAAATATTAAACCTCT TTCTGATGGAGTCGTAAAAAAGTTTTATCTCTTTCTCTCTTC GATGGTCTCACAAAAATATTAAACCTCT TTCTGATGGAGTCGTAAAAAAGTTTTATCTCTTTCTCTCTTC GATGGTCTCACAAAAATATTAAACCTCT TTCTGATGGAGTCGTAAAAAAGTTTTATCTCTTTCTCTCTTC GATGGTCTCACAAAAATATTAAACCTCT TTCTGATGGAGTCGTAAAAAAGTTTTATCTCTTTCTCTCTTC GATGGTCTCACAAAAATATTAAACCTCT TTCTGATGGAGTAGTCGTAAAAAAGTTTTATCTCTTTCTCTC TTCGATGGTCTCACAAAAATATTAAACC TCTTTCTGATGGAGTCGTAAAAAAGTTTTATCTCTTTCTCTCT TCGATGGTCTCACAAAAATATTAAACC TCTTTCTGATGGAGTCGTAAAAAAGTTTTATCTCTTTCTCTCT TCGATGGTCTCACAAAAATATTAAACC TCTTTCTGATGGAGTCGTAAAAAAGTTTTATCTCTTTCTCTCT TCGATGGTCTCACAAAAATATTAAACC TCTTTCTGATGGAGTCGTAAAAAAGTTTTATCTCTTTCTCCTT CGATGGTCTCACAAAAATATTAAACCT CTTTCTGATGGAGTCGTAAAAAAGTTTTATCTCTTTCTCCTT CGATGGTCTCACAAAAATATTAAACCTC TTTCTGATGGAGTCGTAAAAAAGTTTTATCTCTTTCTCCTTTC TCACAAAAATATTAAACCTCTTTCTGA TGGAGTCGTAAAAAAGTTTTATCTCTTTCTCCTTTCTCACAA

	AAATATTAAACCTCTTTCTGATGGAGTC TCCTTCGATGGTCTCACAAAAATATTAAACCTCTTTCTGATG GAGTCGTAAAAAAGTTTTATCTCTTTCT CCTTCGATGGTCTCACAAAAATATTAAACCTCTTTCTGATGG AGTCGTAAAAAAGTTTTATCTCTTTCTC CTTCGATGGTCTCACAAAAATATTAAACCTCTTTCTGATGGA GTCGTAAAAAAGTTTTATCTCTTTCTCC TTCGATGGTCTCACAAAAATATTAAACCTCTTTCTGATGGAG TCGTAAAAAAGTTTTATCTCTTTCTCCT TTCTCACAAAAATATTAAACCTCTTTCTGATGGAGTCGTAAA AAAGTTTTATCTCTTTCTCCTTCGATGG TCTCACAAAAATATTAAACCTCTTTCTGATGGAGTCGTAAAA AAGTTTTATCTCTTTCTCCTTCGATGGT CTCACAAAAATATTAAACCTCTTTCTGATGGAGTCGTAAAAA AGTTTTATCTCTTTCTCCTTCGATGGTC TCACAAAAATATTAAACCTCTTTCTGATGGTCTCTATAAAGC GATTGATTTTTCTTACCCTCTAGAGTTT CCTACGGTCGTTGGTCACACATTTTTTTCTAGACACTAAATA AATAGTAAAATTAAATTAATTATAAAAT TATGTATATGATTTACTAACTTTAGTTAGATAAGTTAGTAATA CATAAATTTTAGTATATTAATATTATA TTTTAAA
B8R CDS、ワクシニアウイルスCopenhagen（GenBank受託番号M35027.1:169594..170412）（配列番号591）	ATGAGATATATTATAATTCTCGCAGTTTTGTTCATTAATAGTA TACACGC TAAAATAACTAGTTATAAGTTTGAATCCGTCAATTTTGATTC CAAAATTG AATGGACTGGGGATGGTCTATACAATATATCCCTTAAAAATT ATGGCATC AAGACGTGGCAAACAATGTATACAAATGTACCAGAAGGAAC ATACGACAT ATCCGCATTTCCAAAGAATGATTTCGTATCTTTCTGGGTTAA ATTTGAAC AAGGCGATTATAAAGTGGAAGAGTATTGTACGGGACTATGC GTCGAAGTA AAAATTGGACCACCGACTGTAACATTGACTGAATACGACGA CCATATCAA TTTGTACATCGAGCATCCGTATGCTACTAGAGGTAGCAAAA AGATTCCTA TTTACAAACGCGGTGACATGTGTGATATCTACTTGTTGTATA CGGCTAAC TTCACATTCGGAGATTCTGAAGAACCAGTAACATATGATATC GATGACTA CGATTGCACGTCTACAGGTTGCAGCATAGACTTTGCCACAA

	CAGAAAAAG TGTGCGTGACAGCACAGGGAGCCACAGAAGGGTTTCTCGAA AAAATTACT CCATGGAGTTCGGAAGTATGTCTGACACCTAAAAAGAATGT ATATACATG TGCAATTAGATCCAAAGAAGATGTTCCCAATTTCAAGGACA AAATGGCCA GAGTTATCAAGAGAAAATTTAATAAACAGTCTCAATCTTATT TAACTAAA TTTCTCGGTAGCACATCAAATGATGTTACCACTTTTCTTAGC ATGCTTAA CTTGACTAAATATTCATAA
B14R CDS、ワクシニアウイルスCopenhagen（GenBank受託番号M35027.1:172887..173555）（配列番号592）	ATGAACCATTGTCTCCTAGCAATTAGTGCCGTATACTTTAAA GCAAAATG GTTGACGCCATTCGAAAAGGAATTTACCAGTGATTATCCCTT TTACGTAT CACCAACGGAAATGGTAGATGTAAGTATGATGTCTATGTAC GGCGAGCTA TTTAATCACGCATCTGTAAAGGAATCATTCGGCAACTTTTCA ATCATAGA ACTGCCATATGTTGGAGATACTAGTATGATGGTCATTCTTCC AGACAAGA TTGATGGATTAGAATCCATAGAACAAAATCTAACAGATACAA ATTTTAAG AAATGGTGTAACTCTCTGGATGCTATGTTTATAGATGTTCAC ATTCCCAA GTTTAAGGTAACAGGCTCGTATAATCTGGTGGATACTCTAGT AAAGTCAG GACTGACAGAGGTGTTCGGTTCAACTGGAGATTATAGCAAT ATGTGTAAT TTAGATGTGAGTGTCGACGCTATGATCCACAAAACGTATAT AGATGTCAA TGAAGAGTATACAGAAGCAGCTGCAGCAACTTGTGCACTGG TGTCAGACT GTGCATCAACAATTACAAATGAGTTCTGTGTAGATCATCCGT TCATCTAT GTGATTAGGCATGTTGATGGAAAAATTCTTTTCGTTGGTAGA TATTGCTC TCCAACAACTAATTGTTAA
B15R CDS、ワクシニアウイルスCopenhag	ATGACAGCCAACTTTAGTACCCACGTCTTTTCACCACAGCA CTGTGGATG TGACAGACTGACCAGTATTGATGACGTCAAACAATGTTTGA CTGAATATA

en （GenBank受託番号M35027.1:173632..174081） （配列番号593）	TTTATTGGTCGTCCTATGCATACCGCAACAGGCAATGCGCTGGACAGTTG TATTCCACACTCCTCTCTTTTAGAGATGATGCGGAATTAGTGTTCATCGA CATTCGCGAGCTGGTAAAAAATATGCCGTGGGATGATGTCAAAGATTGTA CAGAAATCATCCGTTGTTATATACCGGATGAGCAAAAAACCATCAGAGAG ATTTCGGCCATCATCGGACTTTGTGCATATGCTGCTACTTACTGGGGAGG TGAAGACCATCCCACTAGTAACAGTCTGAACGCATTGTTTGTGATGCTTG AGATGCTCAATTACGTGGATTATAACATCATATTCCGGCGTATGAATTGA
B16R CDS、ワクシニアウイルスCopenhagen（GenBank受託番号M35027.1:174164..175144） （配列番号594）	ATGAGTATACTACCTGTTATATTTCTTCCTATATTTTTTTATTCTTCATT CGTTCAGACTTTTAACGCGTCTGAATGTATCGACAAA GGGTAATATTTT GCATCATTCATGGAGTTAGAAAACGAGCCAGTAATCTTACCATGTCCTCA AATAAATACGCTATCATCCGGATATAATATATTAGATATTTTATGGGAAA AACGAGGAGCGGATAATGATAGAATTATACCGATAGATAATGGTAGCAAT ATGCTAATTCTGAACCCGACACAATCAGACTCTGGTATTTATATATGCAT TACCACGAACGAAACCTACTGTGACATGATGTCGTTAAATTTGACAATCG TGTCTGTCTCAGAATCAAATATAGATTTTATCTCGTATCCACAAATAGTA AATGAGAGATCTACTGGCGAAATGGTATGTCCCAATATTAATGCATTTAT TGCTAGTAACGTAAACGCAGATATTATATGGAGCGGACATCGACGCCTTA GAAATAAGAGACTTAAACAACGGACACCTGGAATTATTACCATAGAAGAT GTTAGAAAAAATGATGCTGGTTATTATACATGTGTTTTAGAATATATATA CGGTGGCAAAACATATAACGTAACCAGAATTGTAAAATTAGAGGTACGGG ATAAAATAATACATCCTACTATGCAATTACCAGAAGGTGTTGTAACTTCA ATAGGTAGTAATTTGACTATTGCGTGTAGAGTATCGTTGAGA

	CCTCCCAC AACGGATGCAGACGTCTTTTGGATAAGTAATGGTATGTATTA CGAAGAAG ATGATGGGGACGGAGACGGTAGAATAAGTGTAGCAAATAAA ATCTATATG ACCGATAAGAGACGTGTTATTACATCCCGGTTAAACATTAAT CCTGTCAA GGAAGAAGATGCTACAACGTTTACGTGTATGGCGTTTACTAT TCCTAGCA TCAGCAAAACAGTTACTGTTAGTATAACGTGA
B17L CDS、ワクシニアウイルスCopenhagen（GenBank受託番号M35027.1:175190..176212）（配列番号595）	ATGTCTAGAAAGTTTATGCAGGTGTATGAATATGACAGAGA GCAATATCT CGATGAGTTCATTGAAGACAGATATAACGATAGTTTTATCAC TAGTCCAG AATACTATAGCGCGGAAAAATACATGTGTAGATATACTACA CTAAATCAC AATTGTGTAAACGTACGACGATGTGCGTTAGATTCCAAGTTA TTACATGA TATCATAACCAATTGTAAAATATATAACAATATAGAATTAGT TAGGGCGA CAAAATTTGTTTATTATCTGGATCTGATAAAATGTAATTGGG TATCTAAG GTAGGTGATTCGGTTCTATATCCCGTTATATTTATAACACAT ACAAGTAC TAGAAATTTAGATAAAGTCTCTGTAAAAACATACAAGGGCGT TAAAGTAA AAAAACTTAATAGATGCGCGGATCATGCTATTGTAATTAATC CATTCGTC AAGTTTAAACTAACGTTGCCGAACAAAACAAGTCATGCAAA GGTATTGGT TACATTTTGTAAGTTAAGAACGGATATAACTCCGGTAGAAGC TCCGCTTC CGGGCAATGTTTTAGTTTATACATTTCCTGACATTAATAAAA GAATTCCT GGATATATACATGTCAACATAGAAGGATGTATCGATGGAAT GATTTATAT AAATTCTTCAAAGTTTGCGTGTGTTTTAAAACTACATAGATC AATGTATC GCATTCCACCCTTTCCTATAGATATCTGCTCTTGTTGTTCAC AATATACT AACGATGACATAGAAATTCCCATTCATGATTTAATAAAGGAT GTGGCAAT TTTTAAAAATAAGGAGACGGTATATTATCTAAAATTAAATAA

	TAAAACTA TAGCTAGATTTACGTACTTTAATAATATAGATACTGCAATTA CACAAGAA CACGAGTATGTCAAAATAGCTCTAGGTATAGTCTGCAAGTT AATGATTAA TAATATGCATAGTATCGTGGGAGTTAATCATAGCAATACGTT CGTCAATT GCTTGTTGGAAGATAATGTATAA
B18R CDS、ワクシニアウイルスCopenhagen（GenBank受託番号M35027.1:176349..178073）（配列番号596）	ATGAGTCGTCGTCTGATTTATGTTTTAAATATCAACCGCAAA TCAACTCA TAAAATACAAGAGAATGAAATATATACATATTTTAGTCATTG CAATATAG ACCATACTTCTACAGAACTTGATTTTGTAGTTAAAAACTATG ATCTAAAC AGACGACAACATGTAACTGGGTATACTGCACTACACTGCTA TTTGTATAA TAATTACTTTACAAACGATGTACTGAAGATATTATTAAATCA TGACGTAA ATGTAACGATGAAAACCAGTAGCGGACGTATGCCTGTTTAT ATATTGCTT ACTAGATGTTGTAATATTTCACATGATGTAGTGATAGATATG ATAGACAA AGATAAAAACCACTTATCGCATAGAGACTATTCCAACCTAC TACTAGAGT ATATAAAATCTCGTTACATGTTATTGAAGGAAGAGGATATCG ATGAGAAC ATAGTATCAACTTTATTAGATAAGGGAATCGATCCTAACTTT AAACAAGA CGGATATACAGCGTTACATTATTATTATTTGTGTCTCGCACA CGTTTATA AACCAGGTGAGTGTAGAAAACCGATAACGATAAAAAAGGCC AAGCGAATT ATTTCTTTGTTTATACAACATGGAGCTAATCTAAACGCGTTA GATAATTG TGGTAATACACCATTCCATTTGTATCTTAGTATTGAAATGTG TAATAATA TTCATATGACTAAAATGCTGTTGACTTTTAATCCGAATTTCA AAATATGT AATAATCATGGATTAACGCCTATACTATGTTATATAACTTCC GACTACAT ACAACACGATATTCTTGTTATGTTAATACATCACTATGAAAC AAATGTTG GAGAAATGCCGATAGATGAGCGTCGTATGATCGTATTCGAG

	TTTATCAAA ACATATTCTACACGTCCTGCAGATTCGATAACTTATTTGATG AATAGGTT TAAAAATATAAATATTTATACCCGCTATGAAGGAAAGACATT ATTACACG TAGCATGTGAATATAATAATACACAAGTAATAGATTATCTTA TACGTATC AACGGAGATATAAATGCGTTAACCGACAATAACAAACACGC TACACAACT CATTATAGATAACAAAGAAAATTCCCCATATACCATTAATTG TTTACTGT ATATACTTAGATATATTGTAGATAAGAATGTGATAAGATCGT TGGTGGAT CAACTTCCATCTCTACCTATCTTCGATATAAAATCATTTGAG AAATTCAT ATCCTACTGTATACTTTTAGATGACACATTTTACGATAGGCA CGTTAAGA ATCGCGATTCTAAAACGTATCGATACGCATTTTCAAAATACA TGTCGTTC GATAAATACGATGGTATAATAACTAAATGTCACGACGAAAC AATGTTACT CAAACTGTCCACTGTTCTAGACACTACACTATATGCAGTTTT AAGATGTC ATAATTCGAGAAAGTTAAGAAGATACCTCACCGAGTTAAAA AAATATAAT AACGATAAGTCCTTTAAAATATATTCTAATATTATGAATGAG AGATACCT TAATGTATATTATAAAGATATGTACGTGTCAAAGGTATATGA TAAACTAT TTCCTGTTTTCACAGATAAAAATTGTCTACTAACATTACTAC CTTCAGAA ATTATATACGAAATATTATACATGCTGACAATTAACGATCTT TATAATAT ATCGTATCCACCTACCAAAGTATAG
B19R CDS、ワクシニアウイルスCopenhagen（GenBank受託番号M35027.1:17814	ATGACGATGAAAATGATGGTACATATATATTTCGTATCATTA TCATTATT GTTATTGCTATTCCACAGTTACGCCATAGACATCGAAAATGA AATCACAG AATTCTTCAATAAAATGAGAGATACTCTACCAGCTAAAGACT CTAAATGG TTGAATCCAGCATGTATGTTCGGAGGCACAATGAATGATAT GGCCACTCT AGGAGAGCCATTCAGTGCAAAGTGTCCTCCTATTGAAGACA

5..179206)（配列番号597）	GTCTTTTAT CGCACAGATATAAAGACTATGTGGTTAAATGGGAGAGGCTA GAAAAGAAT AGACGGCGACAGGTTTCTAATAAACGTGTTAAACATGGTGA TTTATGGAT AGCCAACTATACATCTAAATTCAGTAACCGTAGGTATTTGTG CACCGTAA CTACAAAGAATGGTGACTGTGTTCAGGGTATAGTTAGATCTC ATATTAAA AAACCTCCTTCATGCATTCCAAAAACATATGAACTAGGTACT CATGATAA GTATGGCATAGACTTATACTGTGGAATTCTTTACGCAAAACA TTATAATA ATATAACTTGGTATAAAGATAATAAGGAAATTAATATCGACG ACATTAAG TATTCACAAACGGGAAAGGAATTAATTATTCATAATCCAGAG TTAGAAGA TAGCGGAAGATACGACTGTTACGTTCATTACGACGACGTTA GAATCAAGA ATGATATCGTAGTATCAAGATGTAAAATACTTACGGTTATAC CGTCACAA GACCACAGGTTTAAACTAATACTAGATCCGAAAATCAACGT AACGATAGG AGAACCTGCCAATATAACATGCACTGCTGTGTCAACGTCAT TATTGATTG ACGATGTACTGATTGAATGGGAAAATCCATCCGGATGGCTT ATAGGATTC GATTTTGATGTATACTCTGTTTTAACTAGTAGAGGCGGTATC ACCGAGGC GACCTTGTACTTTGAAAATGTTACTGAAGAATATATAGGTAA TACATATA AATGTCGTGGACACAACTATTATTTTGAAAAAACCCTTACAA CTACAGTA GTATTGGAGTAA
B20R CDS、ワクシニアウイルスCopenhagen（GenBank受託番号M35027.1:17930	ATGGATGAAGATACGCGACTATCTAGGTATTTGTATCTCACC GATAGAGA ACATATAAATGTAGACTCTATTAAACAGTTGTGTAAAATATC AGATCCTA ATGCATGTTATAGATGTGGATGTACGGCTTTACATGAGTACT TTTATAAT TATAGATCAGTCAACGGAAAATACAAGTATAGATACAACGG TTACTATCA ATATTATTCATCTAGCGATTATGAAAATTATAATGAATATTAT

0..179683)（配列番号598）	TATGATGATTATGATAGAACTGGTATGAACAGCGAGAGCGATAGTGAGAGTGATAATATATCAATCAAAACAGAATATGAGAATGAATATGAATTCTATGATGAAACACAAGATCAAAGTACACAACACAATGACTTATAA
B21R CDS、ワクシニアウイルスCopenhagen（GenBank受託番号M35027.1:180585..180860）（配列番号599）	ATGTCGTTAGAATCATTTATCATAACTACGTTTAATAATAATTCATCAACGAATATCGATAACATGTGTCATTTATACGTTAAAGTCTGTCCGTCTTCTCTATTGTTTAGACTGTTTGTAGAATGCTGTGATATAAACAAACTAGTAGAAGGTACGACTCCGTTACACTGTTATCTAATGAATGAAGGATTTGAATCATCTGTTTTAAAAAACCTATTAAAGGAGTATGTCATGAATACGTTTAATGTTCATGACATCCATTACACAAATATTTAA
B22R CDS、ワクシニアウイルスCopenhagen（GenBank受託番号M35027.1:181199..181744）（配列番号600）	ATGATATCACTCTCATTCCTCATCCACAACCCATTAAAAAAATGGAAATTAAAGCCCTCTATTAGCATAAACGGCTACAGGTCTACCTTTACAATGGCCTTTCCTTGTGCCCAGTTCAGACCCTGTCATTGCCACGCTACTAAGGACTCCCTGAATACCGTGGCCGACGTCAGACATTGTCTGACTGAATACATCCTGTGGGTTTCTCATAGATGGACCCATAGAGAAAGCGCAGGGTCTCTCTACAGGCTTCTCATCTCTTTCAGAACTGATGCAACGGAGCTCTTTGGTGGTGAGTTGAAGGATTCACTTCCGTGGGACAATATCGACAATTGCGTGGAGATCATTAAATGTTTCATCAGAAATGACTCCATGAAAACCGCCGAAGAACTTCGTGCAATCATTGGACTTTGTACTCAATCAGCTATCGTCTCTGGAAGAGTCTTCAACGATAAGTATATCGACATACTACTTATGCTGCGAAAGATTCTGAACGAGAACGACTATCTCACCCTCTTGGATCATATCCGCACTGCTAAATACTAA
B23R CDS、ワクシニ	ATGATTGCCTTCATCATTTTTCGTGAAATAGGAATAATTAGCACCAGAAT

アウイルスCopenhagen（GenBank受託番号M35027.1:181791..182951）（配列番号601）	AGCTATGGATTATTGTGGTAGAGAGTGCACTATTCTATGTCGTCTACTGG ATGAAGATGTGACGTACAAAAAAATAAAACTAGAGATTGAAACGTGTCAC AACTTATCAAAACATATAGATAGACGAGGAAACAATGCGCTACATTGTTA CGTCTCCAATAAATGCGATACAGACATTAAGATTGTTCGACTGTTACTCT CTCGCGGAGTCGAGAGACTTTGTAGAAACAACGAAGGATTAACTCCGCTA GGAGCATACAGTAAGCATAGATACGTAAAATCTCAGATTGTGCATCTACT GATATCCAGCTATTCGAATTCCTCTAACGAACTCAAGTCGAATATAAATG ATTTCGATCTGTCTTCGGATAATATCGACTTACGTCTGCTAAAATACCTA ATTGTGGATAAACGGATACGTCCGTCCAAGAATACGAATTATGCAATCAA TGGTCTCGGATTGGTGGATATATACGTAACGACGCCTAATCCGAGACCAG AAGTATTGCTATGGCTTCTTAAATCAGAATGTTACAGCACCGGTTACGTA TTTCGTACCTGTATGTACAACAGTGATATGTGTAAGAACTCTCTTCATTA CTATATATCGTCTCATAGAGAATCTCAATCTCTATCCAAGGATGTAATTA AATGTTTGATCAATAACAATGTTTCCATCCATGGCAGAGACGAAGGAGGA TCTTTACCCATCCAATACTACTGGTCTTTCTCAACCATAGATATAGAGAT TGTTAAATTATTATTAATAAAGGATGTGGACACGTGTAGAGTATACGACG TCAGCCCTATATTAGAGGCGTATTATCTAAACAAGCGATTTAGAGTAACC CCATATAATGTAGACATGGAAATCGTTAATCTTCTTATTGAGAGACGTCA TACTCTTGTCGACGTAATGCGTAGTATTACTTCGTACGATTCCAGAGAAT ATAACCACTACATCATCGATAACATTCTAAAGAGATTTAGACAACAGGAT GAATCCATCGTACAAGCCATGTTGATAAACTACTTACATTACGGCGATAT GGTCGTTCGATGCATGTTAGATAACGGACAACAACTATCCT

	CTGCACGAC TACTTTGTTAA
B24R CDS、ワクシニアウイルスCopenhagen（GenBank受託番号M35027.1:183045..183497）（配列番号602）	ATGTACGGTCTGATATTATCGAGATTTAATAATTGCGGGTATCACTGTTA TGAAACCATACTAATAGATGTATTTGATATACTAAGCAAGTACATGGATG ATATAGATATGATCGATAATGAGAATAAAACTCTACTATATTACGCGGTC GATGTCAATAATATACAATTTGCAAAGCGGTTATTGGAATATGGAGCGAG TGTTACAACATCACGCTCGATAATCAATACGGCCATCCAGAAAAGCAGTT ACCAAAGAGAAAACAAAACGAGGATAGTTGATTTATTACTTAGCTACCAT CCCACTCTAGAGACTATGATTGACGCATTTAATAGAGATATACGCTATCT ATATCCTGAACCATTATTCGCCTGTATCAGATACGCCTTAATCCTAGATG ATGATTTTCCTTCTAAAGTAAGTATGATATCGCCGGTCATCATAAGGAAC TAA
B25R CDS、ワクシニアウイルスCopenhagen（GenBank受託番号M35027.1:183882..184661）（配列番号603）	ATGTCTCGCATAAACATTACTAAAAAAATATATTGTTCTGTTTTTCTTTT TCTTTTTCTTTTTCTTTCGTACATCTCTAATTATGAAAAAGTAAATGATG AAATGTATGAGATGGGCGAGATGGACGAGATTGTGAGCATCGTTCGCGAC AGTATGTGGTACATACCTAACGTATTTATGGACGACGGTAAGAATGAAGG TCACGTTTCTGTCAACAATGTTTGTCATATGTATTTTACGTTCTTTGATG TGGATACATCGTCTCATCTGTTTAAGCTAGTTATTAAACACTGCGATCTG AATAAACGAGGTAACTCTCCATTACATTGCTATACGATGAATACACGATT TAATCCATCTGTATTAAAGATATTGTTACACCACGGCATGCGTAACTTTG ATAGCAAGGATGAAAAAGGACACCACTATCTGATTCATTCACTATCAATC GATAACAAGATCTTTGATATACTAACGGACACCATTGATGACTTTAGTAA ATCATCCGATCTATTGCTGTGTTATCTTAGATATAAATTCAATGGGAGCT

	TAAACTACTACGTTCTGTACAAAGGATCCGACCCTAATTGC GCCGACGAG GATGAACTCACTTCTCTTCATTACTACTGTAAACACATATCC ACGTTCTA CAAAAGCAATTATTACAAGTTAAGTCACACTAAGATGCGAG CCGAGAAGC GATTCATCTACGCGATAATAGATTATGGAGCAAACATTAAC GCGGTTACA CACTTACCTTCAACAGTATACCAAACATAG
B26R CDS、ワクシニアウイルスCopenhagen（GenBank受託番号M35027.1:184606..184917）（配列番号604）	ATGGAGCAAACATTAACGCGGTTACACACTTACCTTCAACA GTATACCAA ACATAGTCCTCGTGTGGTGTATGCTCTTTTATCTCGAGGATA CGTAATAA TCTTGATTGTACACCCATCATGGAACGATTGTGCAACAGGT CATATTCTC ATAATGTTACTCAATTGGCACGAACAAAAGGAAGAAGGACA ACATCTACT TTATCTATTCATAAAACATAATCAAGGATACACTCTCAATAT ACTACGGT ATCTACTAGATAGGTTCGACATTCAGAAAGACGAATACATAT ACCGCCTT TCAAAATTGTAA
B27R CDS、ワクシニアウイルスCopenhagen（GenBank受託番号M35027.1:184923..185264）（配列番号605）	ATGTTGCCTCATACATCGGATACGACATCAACCTTCCGACT AAAGACGGT ATTCGACTTGGTGTTTGAAAACAGAAACATCATATACAAGG CGGATGTTG TGAATGACATCATCCACCACAGACTGAAAGTATCTCTACCT ATGATTAAA TCGTTGTTCTACAAGATGTCAGAATTCTCTCCCTACGACGAT TACTACGT AAAAAAGATACTAGCCTACTGCCTATTAAGGGACGAGTCAT TCGCGGAAC TACATAGTAAATTCTGTTTAAACGAGGACTATAAAAGTGTAT TTATGAAA AATATATCATTCGATAAGATAGATTCCATCATCGTGACATAA
B28R CDS、ワクシニアウイルスCopenhagen（GenBank受託番号M35027.	ATGAAGTCCGTATTATACTCGTATATATTGTTTCTCTCATGT ATAATAAT AAACGGAAGAGATATAGCACCGCATGCACCATCCGATGGAA AGTGTAAAG ACAACGAATACAAACGCCATAATTTGTGTCCGGGAACATAC GCTTCCAGA TTATGCGATAGCAAGACTAACACACAATGTACGCCGTGTGG TTCGGGTAC

1:185625..185993)（配列番号606）	CTTCACATCTCGCAATAATCATTTACCCGCTTGTCTAAGTTGTAACGGAA GACGCGATCGTGTAACACTACTCACAATAGAATCTGTGAATGCTCTCCCG GATATTATTGTCTTCTCAAAGGATCATCCGGATGCAAGGCATGTGTTTCC CAAACAAAATGTGGAATAG
B29R CDS、ワクシニアウイルスCopenhagen（GenBank受託番号M35027.1:186730..187464）（配列番号607）	ATGCATGTGCCTGCCAGTCTTCAGCAATCATCCTCATCCTCCTCCTCGTG TACGGAAGAAGAAAACAAACATCATATGGGAATCGATGTTATTATCAAAG TCACAAAGCAAGACCAAACACCGACCAATGATAAGATTTGCCAATCCGTA ACGGAAATTACAGAGTCCGAGTCAGATCCAGATCCCGAGGTGGAATCAGA AGATGATTCCACATCAGTCGAGGATGTAGATCCTCCTACCACTTATTACT CCATCATCGGTGGAGGTCTGAGAATGAACTTTGGATTCACCAAATGTCCT CAGATTAAATCCATCTCAGAATCCGCTGATGGAAACACAGTGAATGCTAG ATTGTCCAGCGTGTCCCCAGGACAAGGTAAGGACTCTCCCGCGATCACTC GTGAAGAAGCTCTGGCTATGATCAAAGACTGTGAGGTGTCTATCGACATC AGATGTAGCGAAGAAGAGAAAGACAGCGACATCAAGACCCATCCAGTACT CGGGTCTAACATCTCTCATAAGAAAGTGAGTTACGAAGATATTCATCGGTT CAACGATCGTCGATACAAAATGTGTCAAGAATCTAGAGTTTAGCGTTCGT ATCGGAGACATGTGCAAGGAATCATCTGAACTTGAGGTCAAGGATGGATT CAAGTATGTCGACGGATCGGCATCTGAAGGTGCAACCGATGATACTTCAC TCATCGATTCAACAAAACTCAAAGCGTGTGTCTGA
C1L CDS、ワクシニアウイルスCopenhagen（GenBank受託番号	ATGGTGAAAAATAATAAAATAAGTAATAGCTGCCGAATGATAATGAGTAC TAACCCTAATAATATTCTAATGAGACATCTCAAAAATCTTACAGATGATG AATTTAAATGTATTATTCATCGATCATCTGATTTTCTTTATTTGTCCGAT AGTGACTATACTAGTATAACCAAAGAAACATTAGTTAGTGAG

M35027.1:24226..24900)（配列番号608）	ATCGTAGA AGAATATCCGGATGATTGTAATAAAATATTAGCTATTATATT TTTGGTGT TAGATAAAGACATAGATGTAGATATAGAAACTAAACTAAAG CCTAAACCC GCAGTTAGATTTGCCATTCTAGACAAGATGACTGAGGATATT AAACTAAC GGATCTAGTCAGACATTATTTTAGATACATAGAACAAGATAT ACCACTAG GTCCGTTGTTCAAAAAAATAGATTCGTACAGAACAAGAGCC ATTAATAAG TATTCGAAAGAGTTAGGATTGGCTACTGAATACTTTAATAAG TACGGACA TTTAATGTTTTATACTCTCCCTATACCATATAACAGATTCTTT TGTAGAA ATTCGATAGGCTTTTTAGCGGTTCTATCGCCTACGATAGGAC ACGTAAAA GCATTTTATAAATTCATAGAATATGTTTCTATAGATGATAGA CGCAAATT TAAAAAGGAATTAATGTCGAAATGA
C2L CDS、ワクシニアウイルスCopenhagen（GenBank受託番号M35027.1:22618..24156）（配列番号609）	ATGGAAAGCGTGATATTTTCTATCAATGGGGAAATTATACAA GTGAATAA GGAAATTATTACGGCGTCTCCGTATAATTTTTTTAAACGCAT TCAGGATC ACCATCTAAAGGATGAAGCGATTATATTGAATGGTATAAACT ATCACGCG TTTGAATCGCTATTAGACTATATGCGCTGGAAGAAGATAAAC ATCACCAT AAACAATGTAGAAATGATACTAGTTGCTGCCGTAATAATTGA TGTTCCGC CTGTAGTAGATCTATGTGTAAAAACTATGATTCATAATATTA ATTCCACA AATTGTATAAGGATGTTTAACTTTTCTAAAAGATATGGAATT AAAAAACT ATATAATGCGTCGATGTCAGAAATAATCAACAATATTACTGC GGTGACAT CCGATCCAGAATTTGGAAAATTATCAAAGGATGAACTGACA ACTATCTTA TCCCACGAAGACGTTAACGTAAATCATGAGGATGTTACAGC TATGATATT ATTAAAGTGGATACATAAAAATCCAAACGATGTAGATATCAT CAACATTT TACATCCCAAGTTTATGACTAATACTATGCGCAATGCTATAT

	CATTGTTG GGATTAACTATATCCAAATCTACAAAGCCAGTGACACGAAA TGGTATAAA ACATAATATAGTAGTCATTAAAAACTCTGATTATATATCCAC AATAACCC ATTACTCTCCTAGGACAGAATATTGGACGATAGTCGGTAAT ACAGATAGA CAATTCTATAATGCAAATGTTTTACATAATTGTCTATACATTA TTGGCGG CATGATTAACAATAGACATGTTTATTCCGTATCGCGGGTAGA TCTTGAAA CGAAAAAATGGAAAACGGTTACTAATATGTCGTCGTTAAAAT CAGAAGTT AGTACTTGTGTTAACGATGGAAAGTTATATGTAATAGGAGGA TTAGAATT TTCTATTTCAACGGGTGTGGCAGAATATTTGAAACACGGCA CTTCGAAAT GGATAAGACTTCCAAACTTAATTACTCCTAGATATTCAGGCG CGTCGGTA TTCGTAAACGATGATATATATGTAATGGGTGGAGTTTATACC ACGTATGA AAAATATGTAGTATTAAACGATGTGGAATGTTTCACTAAAAA TCGTTGGA TAAAAAAGTCTCCCATGCCTAGACATCATAGTATAGTTTATG CTGTAGAG TACGACGGCGACATCTATGTAATTACTGGAATTACTCACGA GACTCGTAA TTATCTATACAAATATATAGTTAAGGAAGACAAATGGATAGA ATTGTACA TGTACTTTAACCATGTAGGAAAGATGTTCGTGTGTTCTTGCG GTGATTAT ATCTTAATTATAGCAGATGCAAAATACGAATATTATCCAAAA TCAAATAC TTGGAATTTGTTCGATATGTCAACTCGTAATATCGAATATTA TGATATGT TTACTAAAGATGAGACTCCAAAGTGTAACGTAACTCATAAGT CACTGCCA TCGTTTTTGAGCAACTGTGAAAAACAATTTCTACAATAG
F1L CDS、ワクシニアウイルスCopenhagen	ATGTTGTCGATGTTTATGTGTAATAATATCGTAGATTATGTA GATGATAT AGATAATGGTATAGTACAGGATATAGAAGATGAGGCTAGCA ATAATGTTG ATCACGACTATGTATATCCACTTCCAGAAAATATGGTATATA

(GenBank受託番号M35027.1:33417..34097) (配列番号610)	GATTTGAC AAGTCCACTAACATACTCGATTATCTATCAACGGAACGGGA CCATGTAAT GATGGCTGTTCGATACTATATGAGTAAACAACGTTTAGACG ACTTGTATA GACAGTTGCCCACAAAGACTAGATCATATATAGATATTATCA ACATATAT TGTGATAAAGTTAGTAATGATTATAATAGGGACATGAATATC ATGTATGA TATGGCATCTACAAAATCATTTACAGTTTATGACATAAATAA CGAAGTTA ATACTATACTAATGGATAACAAGGGGTTGGGTGTAAGATTG GCGACAATT TCATTTATAACCGAATTGGGTAGACGATGTATGAATCCAGTA AAAACTAT AAAAATGTTTACTCTACTATCGCATACTATATGCGATGATTG TTTTGTAG ATTATATAACGGACATTTCACCACCAGATAATACCATCCCTA ACACTAGC ACGCGTGAATATCTAAAGCTTATTGGCATCACAGCTATCATG TTTGCTAC ATATAAAACTCTCAAATACATGATAGGATAA
F2L CDS、ワクシニアウイルスCopenhagen(GenBank受託番号M35027.1:34109..34552) (配列番号611)	ATGTTCAACATGAATATTAACTCACCAGTTAGATTTGTTAAG GAAACTAA CAGAGCTAAATCTCCTACTAGGCAATCGCCGGGTGCTGCCG GATATGATT TGTATAGCGCTTACGATTATACTATCCCTCCAGGAGAAAGA CAGTTAATT AAGACAGATATTAGTATGTCCATGCCTAAGATTTGCTATGGT AGAATAGC TCCTAGGTCTGGTCTGTCACTAAAAGGCATTGATATAGGAG GTGGTGTAA TAGACGAAGATTATAGGGGAAACATAGGAGTCATTCTTATTA ATAATGGA AAATGTACGTTTAATGTAAATACTGGAGATAGAATAGCTCAG CTAATCTA TCAACGTATATATTATCCAGAACTGGAAGAAGTACAATCTCT AGATAGTA CAAATAGAGGAGATCAAGGGTTTGGATCAACAGGACTTAGA TAA
F3L CDS、ワクシニアウイルス	ATGCCGATATTTGTCAATACTGTGTACTGTAAGAATATATTA GCATTGTC TATGACTAAGAAATTCAAAACAATTATTGATGCTATAGGTGG

Copenhagen（GenBank受託番号M35027.1:3457 6..3601 8）（配列番号612）	CAATATAA TAGTCAATTCTACGATATTGAAAAAGTTATCTCCTTACTTTC GCACACAT TTACGTCAAAAATACACGAAAAATAAAGATCCAGTTACAAG GGTTTGTCT AGACCTTGACATTCACAGTTTAACTTCTATAGTTATTTACTC GTATACTG GAAAGGTATATATAGATAGTCATAACGTCGTCAATTTATTAC GTGCTTCT ATATTAACCTCTGTAGAATTTATCATCTACACTTGTATAAAC TTTATCTT ACGAGATTTTAGAAAGGAATATTGTGTCGAGTGTTACATGAT GGGTATAG AATACGGACTATCCAATCTCTTATGTCATACTAAAAACTTTA TTGCCAAA CACTTTTTGGAACTGGAAGATGACATCATAGACAATTTTGAT TATCTATC TATGAAACTTATTCTAGAAAGCGATGAACTAAATGTTCCAGA TGAGGATT ATGTAGTTGATTTTGTCATTAAGTGGTATATAAAGCGAAGAA ATAAATTA GGAAATCTGCTACTCCTTATCAAAAATGTAATCAGGTCAAAT TATCTTTC TCCCAGAGGTATAAATAATGTAAAATGGATACTAGACTGTA CCAAAATAT TTCATTGTGATAAACAACCACGCAAATCATACAAGTATCCAT TCATAGAG TATCCTATGAACATGGATCAAATTATAGATATATTCCATATG TGTACAAG TACTCATGTTGGAGAAGTAGTATATCTCATCGGTGGATGGAT GAACAATG AAATACATAACAATGCTATAGCTGTAAATTATATATCAAACA ATTGGATT CCAATTCCTCCGATGAATAGCCCCAGACTGTATGCTACGGG GATACCCGC TAACAATAAATTATACGTAGTAGGAGGTCTACCAAATCCCA CATCTGTTG AGCGTTGGTTCCACGGGGATGCTGCTTGGGTTAATATGCCG AGTCTTCTG AAACCTAGATGTAATCCAGCAGTGGCATCCATAAACAATGT TATATACGT AATGGGAGGACATTCTGAAACTGATACAACTACAGAATATT TGCTACCCA

10 20 30 40 50

	ATCATGATCAGTGGCAGTTTGGACCATCCACTTATTATCCTC ATTATAAA TCATGCGCGTTAGTGTTCGGTAGAAGGTTATTCTTGGTTGGT AGAAATGC GGAATTTTATTGTGAATCCAGCAATACATGGACTCTGATAGA TGATCCTA TTTATCCGAGGGATAATCCAGAATTGATCATAGTGGATAATA AACTGCTA TTGATAGGAGGATTTTATCGTGGATCGTATATAGATACTATA GAAGTGTA CAATCATCACACTTATTCATGGAATATATGGGATGGTAAATA A
K1L CDS、ワクシニアウイルスCopenhagen（GenBank受託番号M35027.1:28121..28975）（配列番号613）	ATGGATCTGTCACGAATTAATACTTGGAAGTCTAAGCAGCT GAAAAGCTT TCTCTCTAGTAAAGATACATTTAAGGCGGATGTCCATGGAC ATAGTGCCT TGTATTATGCAATAGCTGATAATAACGTGCGTCTAGTATGTA CGTTGTTG AACGCTGGAGCATTGAAAAATCTTCTAGAGAATGAATTTCC ATTACATCA GGCAGCCACATTAGAAGATACCAAAATAGTAAAGATTTTGC TATTCAGTG GAATGGATGATTCACAATTTGATGACAAAGGAAACACCGCA TTGTATTAT GCGGTTGATAGTGGTAACATGCAAACGGTGAAACTGTTTGT TAAGAAAAA TTGGAGACTGATGTTCTATGGGAAAACTGGATGGAAAACTT CATTTTATC ATGCCGTCATGCTTAATGATGTAAGTATTGTATCATACTTTC TTTCAGAA ATACCATCTACTTTTGATCTGGCTATTCTCCTTAGTTGTATTC ACACCAC TATAAAAAATGGACACGTGGATATGATGATTCTCTTGCTCGA CTATATGA CGTCGACAAACACCAATAATTCCCTTCTCTTCATTCCGGAC ATTAAATTG GCTATAGATAATAAAGACATTGAGATGTTACAGGCTCTGTTC AAATACGA CATTAATATCTACTCTGTTAATCTGGAAAATGTACTATTGGA TGATGCCG AAATAACTAAGATGATTATAGAAAAGCATGTTGAATACAAGT CTGACTCC TATACAAAAGATCTCGATATCGTCAAGAATAATAAATTGGAT

	GAAATAAT TAGCAAAAACAAGGAACTCAGACTCATGTACGTCAATTGTG TAAAGAAAA ACTAA
K2L CDS、ワクシニアウイルスCopenhagen（GenBank受託番号M35027.1:29204..30313）（配列番号614）	ATGATTGCGTTATTGATACTATCGTTAACGTGTTCAGTGTCT ACCTATCG TCTGCAAGGATTTACCAATGCCGGTATAGTAGCGTATAAAA ATATTCAAG ATGATAATATTGTCTTCTCACCGTTTGGTTATTCGTTTTCTAT GTTTATG TCGCTATTGCCTGCATCAGGTAATACTAGAATAGAATTATTG AAGACTAT GGATTTGAGAAAAAGAGATCTGGGTCCAGCATTTACAGAAT TAATATCAG GATTAGCTAAGCTGAAAACATCTAAATATACGTACACTGATC TAACTTAT CAAAGTTTCGTAGATAATACTGTGTGCATTAAACCGTTGTAT TATCAACA ATATCATAGATTCGGCCTATATAGATTAAACTTTAGACGAGA TGCGGTTA ATAAAATTAATTCTATAGTAGAACGTAGATCCGGTATGTCTA ATGTAGTA GATTCTAATATGCTCGACAATAATACTCTATGGGCAATCATT AATACTAT ATATTTTAAAGGTACATGGCAATATCCGTTTGATATCACTAA AACACGCA ATGCTAGTTTTACTAATAAGTACGGTACGAAAACGGTTCCCA TGATGAAC GTAGTTACTAAATTGCAAGGAAATACAATCACAATCGATGA CGAAGAATA TGATATGGTGCGCCTTCCGTATAAGGATGCTAATATTAGTAT GTACCTGG CAATAGGTGATAATATGACCCATTTCACAGATTCTATTACGG CTGCAAAA TTAGACTATTGGTCGTTTCAATTAGGGAATAAAGTGTACAAT CTTAAACT CCCTAAATTTTCTATCGAAAATAAGAGGGATATTAAGTCGAT AGCCGAAA TGATGGCTCCTAGTATGTTTAATCCAGATAATGCGTCGTTTA AACATATG ACTAGGGACCCATTATATATTTATAAAATGTTTCAGAATGCA AAGATAGA TGTCGACGAACAAGGAACTGTAGCAGAGGCATCTACTATCA

	TGGTAGCTA CGGCGAGATCATCTCCTGAAAAACTGGAATTTAATACACCA TTTGTGTTC ATCATTAGACATGATATTACTGGATTTATATTGTTTATGGGT AAGGTAGA ATCTCCTTAA
K3L CDS、ワクシニアウイルスCopenhagen（GenBank受託番号M35027.1:30363..30629）（配列番号615）	ATGCTTGCATTTTGTTATTCGTTGCCCAATGCGGGCGATGTA ATAAAGGG CAGAGTATACGAGAAGGATTATGCTCTATACATTTATCTTTT TGACTATC CTCACTCTGAAGCTATCTTGGCAGAGAGTGTTAAGATGCAT ATGGATAGA TATGTTGAATATAGGGATAAACTGGTAGGGAAAACTGTAAA AGTTAAAGT GATTAGAGTTGATTATACAAAAGGATATATAGATGTCAATTA CAAAAGGA TGTGTAGACATCAATAA
K4L CDS、ワクシニアウイルスCopenhagen（GenBank受託番号M35027.1:30681..31955）（配列番号616）	ATGAATCCGGATAATACAATCGCAGTGATTACAGAGACTAT TCCTATAGG TATGCAATTTGATAAAGTATATTTGTCTACATTTAACATGTG GAGGGAAA TTCTATCCAATACCACAAAAACACTAGATATATCATCTTTTT ATTGGAGT TTATCGGATGAAGTGGGTACGAATTTCGGCACGATAATATTA AACGAGAT TGTACAATTACCCAAAAGAGGAGTACGAGTTAGAGTAGCCG TCAATAAAT CTAACAAACCATTAAAGGATGTTGAAAGACTACAAATGGCC GGAGTTGAA GTACGATACATAGATATTACAAATATCCTAGGAGGAGTTCTT CATACAAA ATTTTGGATATCTGATAATACACATATTTATTTAGGAAGCGC TAACATGG ATTGGAGATCACTAACTCAGGTCAAAGAATTGGGTATTGCG ATCTTCAAT AATAGGAACTTGGCAGCGGATCTCACTCAAATTTTTGAGGT ATACTGGTA TCTTGGAGTTAACAATCTACCATATAATTGGAAAAACTTTTA TCCGTCGT ATTATAATACAGATCATCCTCTTAGTATTAACGTAAGTGGTG TTCCACAC

	TCTGTATTTATTGCTTCTGCACCGCAACAACTATGTACTATG GAAAGAAC CAATGATTTAACCGCTTTATTGTCATGTATTAGAAATGCGAG TAAATTCG TTTATGTATCTGTTATGAACTTTATCCCTATTATTTATTCGAA GGCGGGT AAAATTTTGTTTTGGCCTTATATAGAAGATGAATTAAGAAGA TCCGCTAT AGACAGACAAGTATCCGTTAAGCTATTGATTAGTTGCTGGC AACGATCTT CGTTTATCATGAGAAACTTTTTAAGATCTATCGCTATGCTAA AATCTAAA AACATAGATATAGAAGTAAAGCTATTTATTGTACCAGATGCT GATCCTCC CATTCCGTATTCTAGGGTAAACCATGCCAAATATATGGTAAC CGATAAAA CGGCCTATATAGGTACCTCAAATTGGACAGGAAATTACTTTA CGGATACA TGTGGAGCATCTATTAATATTACACCGGATGATGGATTAGGT CTTCGTCA ACAATTGGAAGATATTTTTATGCGTGATTGGAATTCAAAATA CAGCTATG AATTGTACGATACTAGTCCTACTAAAAGGTGTAAACTATTAA AAAATATG AAACAATGTACAAATGATATATACTGCGATGAGATACAACC GGAAAAAGA AATTCCTGAATATTCTCTTGAATAA
K5L CDS、ワクシニアウイルスCopenhagen（GenBank受託番号M35027.1:32087..32497）（配列番号617）	ATGGGAGCAACAATTTCTATACTAGCCTCTTACGATAATCCA AACTTGTT TACAGCAATGATTCTAATGTCTCCTCTAGTTAATGCAGATGC TGTTTCAA GACTGAATCTGCTAGCTGCCAAACTTATGGGAACCATCACA CCAAATGCG CCAGTCGGAAAGCTATGTCCAGAATCAGTATCTAGAGATAT GGATAAAGT TTATAAATACCAATACGACCCATTAATCAATCATGAAAAAAT TAAGGCTG GATTTGCTAGTCAGGTCTTGAAGGCTACCAACAAGGTTAGA AAAATAATT TCCAAGATTAACACCCCCCGACTCTCATACTCCAGGGAACA AACAATGAG ATTAGTGATGTTTCAGGTGCATATTATTTCATGCAACATGCA AATTGTAA

	TAGAGAAATAA
K6L CDS、ワクシニアウイルスCopenhagen（GenBank受託番号M35027.1:32519..32764）（配列番号618）	ATGAGTGCAAACTGTATGTTCAATCTGGACAATGATTACATATATTGGAA ACCTATTACATATCCTAAGGCATTAGTATTCATAAGTCATGGAGCTGGTA AACATTCTGGACGTTATGACGAACTAGCTGAAAACATATCATCGTTAGGA ATTTTAGTATTCTCACATGATCATATTGGACATGGAAGAAGTAATGGTGA AAAAATGATGATTGATGACTTTGGTACAGCACGTGGTAACTATTAA
K7R CDS、ワクシニアウイルスCopenhagen（GenBank受託番号M35027.1:32903..33352）（配列番号619）	ATGGCGACTAAATTAGATTATGAGGATGCTGTTTTTTACTTTGTGGATGA TGATAAAATATGTAGTCGCGACTCCATCATCGATCTAATAGATGAATATA TTACGTGGAGAAATCATGTTATAGTGTTTAACAAAGATATTACCAGTTGT GGAAGACTGTACAAGGAATTGATGAAGTTCGATGATGTCGCTATACGGTA CTATGGTATTGATAAAATTAATGAGATTGTCGAAGCTATGAGCGAAGGAG ACCACTACATCAATTTTACAAAAGTCCATGATCAGGAAAGTTTATTCGCT ACCATAGGAATATGTGCTAAAATCACTGAACATTGGGGATACAAAAAGAT TTCAGAATCTAGATTCCAATCATTGGGAAACATTACAGATCTGATGACCG ACGATAATATAAACATCTTGATACTTTTTCTAGAAAAAAAATTGAATTGA
M1L CDS、ワクシニアウイルスCopenhagen（GenBank受託番号M35027.1:25928..27346）	ATGATATTTGTTATAGAGAGTAAATTGTTGCAAATATACAGAAATAGAAA TAGAAATATTAATTTTTATACTACAATGGACAACATTATGTCGGCCGAGT ATTATCTATCTCTTTATGCCAAATATAATAGTAAAAATTTAGATGTATTT AGGAATATGCTACAAGCTATCGAACCTTCTGGAAATAATTATCACATTCT ACATGCGTATTGTGGAATTAAAGGACTAGATGAACGATTTGTCGAAGAAC TTCTTCATAGAGGATACTCTCCAAATGAGACGGATGATGAT

（配列番号620）	GGAAATTAT CCATTGCATATAGCTTCTAAAATTAATAATAATAGAATAGTC GCGATGCT GCTGACGCACGGCGCAGATCCAAACGCGTGTGATAAACATA ATAAAACAC CTCTATATTATCTCTCGGGAACAGATGATGAAGTCATAGAG AGAATAAAT TTATTGGTACAGTATGGAGCCAAGATTAACAACTCGGTTGAT GAAGAAGG ATGTGGTCCGTTGTTGGCGTGTACAGATCCTTCAGAAAGAG TGTTTAAAA AAATAATGTCCATCGGATTCGAAGCCAGGATAGTGGATAAA TTTGGCAAA AATCATATTCATAGACATCTTATGTCAGACAATCCAAAAGCT TCTACAAT CTCATGGATGATGAAACTAGGAATTAGTCCCTCAAAACCAG ATCATGATG GAAATACACCTCTCCATATTGTATGCTCTAAAACAGTCAAGA ATGTAGAC ATTATAGATCTTTTACTTCCATCAACGGATGTTAATAAACAA AACAAATT CGGAGATAGTCCTCTTACACTTCTTATTAAGACATTGAGCCC AGCGCATC TTATTAACAAATTGCTATCGACTAGCAATGTTATTACGGATC AAACAGTT AATATTTGTATCTTTTATGATAGAGATGATGTTCTAGAAATTA TTAATGA TAAAGGAAAGCAATATGATTCTACCGATTTTAAGATGGCTGT TGAAGTGG GATCCATAAGATGCGTCAAATATCTATTAGACAATGATATAA TTTGTGAA GATGCTATGTACTACGCTGTACTATCTGAATACGAAACAATG GTAGACTA TCTATTGTTCAATCATTTTAGTGTAGACTCTGTAGTTAACGG TCATACAT GTATGAGCGAATGTGTAAGACTAAATAACCCAGTCATTTTAT CGAAGCTG ATGTTACATAATCCTACTTCTGAGACCATGTATCTAACTATG AAAGCTAT AGAAAAAGATAAACTAGATAAATCTATTATTATTCCGTTTAT CGCGTACT TTGTACTTATGCATCCGGACTTTTGTAAAAATCGTAGATACT TTACTTCA

	TATAAACGTTTTGTAACTGATTATGTTCATGAAGGAGTATCT TACGAAGT ATTCGATGATTATTTTTAA
M2L CDS、ワクシニアウイルスCopenhagen（GenBank受託番号M35027.1:27324..27986）（配列番号621）	ATGGTTTACAAATTAGTCTTGCTCTTTTGTATCGCATCTCTC GGGTATTC GGTAGAATACAAGAATACTATATGTCCTCCTCGACAAGATT ACCGGTATT GGTACTTTGCCGCCGAACTCACTATTGGTGTAAATTACGAC ATTAATTCT ACTATTATTGGTGAGTGTCATATGAGTGAAAGCTATATCGAC AGAAATGC TAACATAGTGTTGACTGGATACGGACTAGAAATAAACATGA CCATCATGG ATACGGATCAGAGATTTGTGGCAGCGGCTGAGGGTGTTGGT AAAGATAAT AAACTATCTGTTCTGTTGTTTACCACTCAGCGGCTAGATAAA GTTCATCA TAATATTAGTGTGACAATAACATGTATGGAAATGAATTGTGG AACCACAA AATACGATAGCGATCTTCCGGAATCAATTCATAAATCATCAT CGTGTGAT ATAACTATAAATGGATCATGTGTGACATGTGTTAACTTAGAG ACTGATCC AACAAAGATTAATCCCCATTACCTACACCCCAAGGATAAAT ATCTTTATC ATAATTCTGAGTATGGCATGCGTGGTAGTTATGGCGTGACAT TTATAGAT GAACTAAACCAGTGCCTTCTTGACATAAAAGAACTAAGTTAT GATATTTG TTATAGAGAGTAA
N1L CDS、ワクシニアウイルスCopenhagen（GenBank受託番号M35027.1:24887..25240）（配列番号622）	ATGAGGACTCTACTTATTAGATATATTCTTTGGAGAAATGAC AACGATCA AACCTATTATAATGATGATTTTAAAAAGCTTATGTTGTTGGA TGAATTGG TAGATGACGGCGATGTATGTACATTGATTAAGAACATGAGA ATGACGCTG TCCGACGGTCCATTGCTAGATAGATTGAATCAACCAGTTAAT AATATAGA AGACGCTAAGCGAATGATCGCTATTAGTGCCAAAGTGGCTA GAGACATTG GTGAACGTTCAGAAATTAGATGGGAAGAGTCATTCACCATA CTCTTTAGG ATGATTGAAACATATTTTGATGATCTAATGATTGATCTATAT

	GGTGAAAA ATAA
N2L CDS、ワクシニアウイルスCopenhagen（GenBank受託番号M35027.1:25359..25886）（配列番号623）	ATGACGTCCTCTGCAATGGATAACAATGAACCTAAAGTACT AGAAATGGT ATATGATGCTACAATTTTACCCGAAGGTAGTAGCATGGATC CAAATATCA TGGATTGTATAAACAGACACATCAATATGTGTATACAACGCA CCTATAGT TCTAGTATAATTGCCATTTTGAATAGATTCCTAACAATGAAC AAGGATGA ACTAAACAATACACAGTGTCATATAATTAAAGAATTTATGAC ATACGAAC AAATGGCGATTGACCATTATGGAGAATATGTAAACGCTATTC TATATCAA ATTCGTAAAAGACCTAATCAACATCACACCATTGATCTGTTT AAAAAAAT AAAAAGAACCCCGTATGACACTTTTAAAGTGGATCCCGTAG AATTCGTAA AAAAAGTTATCGGATTTGTATCTATCTTGAACAAATATAAAC CGGTTTAT AGTTACGTCCTGTACGAGAACGTCCTGTACGATGAGTTCAA ATGTTTCAT TAACTACGTGGAAACTAAGTATTTCTAA

【表４３】

表43．組換えワクシニアウイルスゲノムのヌクレオチド配列

B8R遺伝子における欠失及びloxP部位を含むSKVゲノム：配列番号210

TCAGACACACGCTTTGAGTTTTGTTGAATCGATGAGTGAAGTATCATCGG
TTGCACCTTCAGATGCCGATCCGTCGACAT
ACTTGAATCCATCCTTGACCTCAAGTTCAGATGATTCCTTGCACATGTCTC
CGATACGAACGCTAAACTCTAGATTCTTG
ACACATTTTGTATCGACGATCGTTGAACCGATGATATCTTCGTAACTCACT
TTCTTATGAGAGATGTTAGACCCGAGTAC
TGGATGGGTCTTGATGTCGCTGTCTTTCTCTTCTTCGCTACATCTGATGTC
GATAGACACCTCACAGTCTTTGATCATAG
CCAGAGCTTCTTCACGAGTGATCGCGGGAGAGTCCTTACCTTGTCCTGGG
GACACGCTGGACAATCTAGCATTCACTGTG
TTTCCATCAGCGGATTCTGAGATGGATTTAATCTGAGGACATTTGGTGAAT
CCAAAGTTCATTCTCAGACCTCCACCGAT
GATGGAGTAATAAGTGGTAGGAGGATCTACATCCTCGACTGATGTGGAAT
CATCTTCTGATTCCACCTCGGGATCTGGAT
CTGACTCGGACTCTGTAATTTCCGTTACGGATTGGCAAATCTTATCATTGG
TCGGTGTTTGGTCTTGCTTTGTGACTTTG
ATAATAACATCGATTCCCATATGATGTTTGTTTTCTTCTTCCGTACACGAG
GAGGAGGATGAGGATGATTGCTGAAGACT
GGCAGGCACATGCATGCCAGGACGATATATTGTTTCATAATTGCTATTGA
TTGAGTACTGTTCTTTATGATTCTACTTCC
TTACCATGCAATAAATTAGAATATATTTTCTACTTTTACGAGAAATTAATTA
TTGTATTTATTATTTATGGGTGAAAAAC
TTACTATAAAAAGCGGGTGGGTTTGGAATTAGTGATCAGTTTATGTATATC
GCAACTACCGGGCATATGGCTATCGACAT
CGAGAACATTACCCACATGATAAGAGATTGTATCAGTTTCGTAGTCTTGA
GTATTGGTATTACTATATAGTATATAGATG
TCGACGCTAGATATACAGTCTCCGAATGCGGCATGATACCGTCATCATTC
TTTGCTTTCGTTAACTGTTTGGAGGAAGAA
TCTTTGTTATTGCATTTAATCTCGAAATTCAGAGTGCACACCTTTCTCCTG
TAAAGAATCCTGAAGTCGCTACCTTATTA
AGAACGGAGAAGTATCCATCACGAAATACGGGATTACAGTCTTTATGATT
CATAGTAATAGTTAGTTCCGACGTTGAGAT
GGATTCACTGAGACCGGTAGTGGTCGTCCGAGTACACGACGTGTCGTTGA
CGGGATACAGATTAATTTCCACATCGATAT
AGTTAAAGGTATTTCTGGGTACGGGTTCGCATTTATCTGCGGAAGAGACG
GTGTGAGAATATGTTCCGAGACCACACGGA
GAACAGATGACGTCTCCGGATACTCCGTATCCTATTCCACATTTTGTTTG
GGAAACACATGCCTTGCATCCGGATGATCC
TTTGAGAAGACAATAATATCCGGGAGAGCATTCACAGATTCTATTGTGAG
TAGTGTTACACGATCGCGTCTTCCGTTACA
ACTTAGACAAGCGGGTAAATGATTATTGCGAGATGTGAAGGTACCCGAAC
CACACGGCGTACATTGTGTGTTAGTCTTGC
TATCGCATAATCTGGAAGCGTATGTTCCCGGACACAAATTATGGCGTTTG
TATTCGTTGTCTTTACACTTTCCATCGGAT
GGTGCATGCGGTGCTATATCTCTTCCGTTTATTATTATACATGAGAGAAAC

AATATATACGAGTATAATACGGACTTCAT
AATTTAATAATGTAGTAATCGTTGTCGTGTTCCTGTTTCCTACTTCTCCAA
TCATATAGATATTTTCTTTCTATCATGGA
TAATATTTGTAATGGTTCTTTCCGTACAACATACTGTTTAGATGATATTGC
GCATAATTTCCGGAGGCAAATACGATAGT
CTAGATTGACCGATGGTAGACTCTAATTTATTGAGTGCTTTGTCGACGAGT
TTACTTTTACGCTCCATCGATAGATGGCA
CTGTTCTATGAGATCGTCGTACATGGGAAATGAAATGTGTCTGTCCGAAT
GTATGGCTTCAAGATAGCTGTGATACCGTA
TACAGGTCGGTGTCGGAGATTCGAATCTCTTTGAGGCGACTTATGTCACG
ATGATGGAATCTATCTTATCGAATGATATA
TTTTTCATAAATACACTTTTATAGTCCTCGTTTAAACAGAATTTACTATGTA
GTTCCGCGAATGACTCGTCCCTTAATAG
GCAGTAGGCTAGTATCTTTTTTACGTAGTAATCGTCGTAGGGAGAGAATT
CTGACATCTTGTAGAACAACGATTTAATCA
TAGGTAGAGATACTTTCAGTCTGTGGTGGATGATGTCATTCACAACATCC
GCCTTGTATATGATGTTTCTGTTTTCAAAC
ACCAAGTCGAATACCGTCTTTAGTCGGAAGGTTGATGTCGTATCCGATGT
ATGAGGCAACATTGTTGTTACAATTTTGAA
AGGCGGTATTATAGTATTCGTCTTTCTGAATGTCGAACCTATCTAGTAGAT
ACCGTAGTATATTGAGAGTGTATCCTTGA
TTATGTTTTATGAATAGATAAAGTAGATGTTGTCCTTCTTCCTTTTGTTCGT
GCCAATTGAGTAACATTATGAGAATATG
ACCTGTTGCACAATCGTTCCATGATGGGTGTACAATCAAGATTATTACGT
ATCCTCGAGATAAAAGAGCATACACCACAC
GAGGACTATGTTTGGTATACTGTTGAAGGTAAGTGTGTAACCGCGTTAAT
GTTTGCTCCATAATCTATTATCGCGTAGAT
GAATCGCTTCTCGGCTCGCATCTTAGTGTGACTTAACTTGTAATAATTGCT
TTTGTAGAACGTGGATATGTGTTTACAGT
AGTAATGAAGAGAAGTGAGTTCATCCTCGTCGGCGCAATTAGGGTCGGAT
CCTTTGTACAGAACGTAGTAGTTTAAGCTC
CCATTGAATTTATATCTAAGATAACACAGCAATAGATCGGATGATTTACTA
AAGTCATCAATGGTGTCCGTTAGTATATC
AAAGATCTTGTTATCGATTGATAGTGAATGAATCAGATAGTGGTGTCCTTT
TTCATCCTTGCTATCAAAGTTACGCATGC
CGTGGTGTAACAATATCTTTAATACAGATGGATTAAATCGTGTATTCATCG
TATAGCAATGTAATGGAGAGTTACCTCGT
TTATTCAGATCGCAGTGTTTAATAACTAGCTTAAACAGATGAGACGATGTA
TCCACATCAAAGAACGTAAAATACATATG
ACAAACATTGTTGACAGAAACGTGACCTTCATTCTTACCGTCGTCCATAA
ATACGTTAGGTATGTACCACATACTGTCGC
GAACGATGCTCACAATCTCGTCCATCTCGCCCATCTCATACATTTCATCA
TTTACTTTTTCATAATTAGAGATGTACGAA
AGAAAAAGAAAAAGAAAAAGAAAAACAGAACAATATATTTTTTTAGTAAT
GTTTATGCGAGACATATAAAATAAACTCCG

TGTTTATGATGCCGGTAAATGTTTTTATCATCTTGGACGGAATCGATTTTG
TAATATGTCATGGAAACAAATGAAACAGG
ACATTATCACTCCATGATAAATTATTTAATGGAGTAATAAAGTATCTCCAT
GGGTAATTTCGAAATCAAGTTATCGTCTG
TATTAATGTTGTCCACTATGGAGTCGATCCTCTCACTGTTCTTTACAGTTT
CTGTAATGATGGACGTTAGTTCTTTTTTG
TACCATTTGATGTCGGATTCTTTGCGTATCTCAGTCTGTGGCGTTTGCTTC
GTTTAAATAATATATCAAACATGGAGACG
CCTGATATGTAGGCATTCTTCATTCTATTAATGTCTACTCTATAGCGCTTT
AGTTCCTTATGATGACCGGCGATATCATA
CTTACTTTAGAAGGAAAATCATCATCTAGGATTAAGGCGTATCTGATACA
GGCGAATAATGGTTCAGGATATAGATAGCG
TATATCTCTATTAAATGCGTCAATCATAGTCTCTAGAGTGGGATGGTAGCT
AAGTAATAAATCAACTATCCTCGTTTTGT
TTTCTCTTTGGTAACTGCTTTTCTGGATGGCCGTATTGATTATCGAGCGTG
ATGTTGTAACACTCGCTCCATATTCCAAT
AACCGCTTTGCAAATTGTATATTATTGACATCGACCGCGTAATATAGTAGA
GTTTTATTCTCATTATCGATCATATCTAT
ATCATCCATGTACTTGCTTAGTATATCAAATACATCTATTAGTATGGTTTC
ATAACAGTGATACCCGCAATTATTAAATC
TCGATAATATCAGACCGTACATACATAGACGGCCATTGTTAGATATGTGA
TTTACAGCCGCGTGTCCATATTTTCCACGA
TAAACCTTACGACGTTTACATCGACGAGATTATTATTAACAAAGTAGTCGT
GCAGAGGATAGTTGTTGTCCGTTATCTAA
CATGCATCGAACGACCATATCGCCGTAATGTAAGTAGTTTATCAACATGG
CTTGTACGATGGATTCATCCTGTTGTCTAA
ATCTCTTTAGAATGTTATCGATGATGTAGTGGTTATATTCTCTGGAATCGT
ACGAAGTAATACTACGCATTACGTCGACA
AGAGTATGACGTCTCTCAATAAGAAGATTAACGATTTCCATGTCTACATTA
TATGGGGTTACTCTAAATCGCTTGTTTAG
ATAATACGCCTCTAATATAGGGCTGACGTCGTATACTCTACACGTGTCCA
CATCCTTTATTAATAATAATTTAACAATCT
CTATATCTATGGTTGAGAAAGACCAGTAGTATTGGATGGGTAAAGATCCT
CCTTCGTCTCTGCCATGGATGGAAACATTG
TTATTGATCAAACATTTAATTACATCCTTGGATAGAGATTGAGATTCTCTA
TGAGACGATATATAGTAATGAAGAGAGTT
CTTACACATATCACTGTTGTACATACAGGTACGAAATACGTAACCGGTGC
TGTAACATTCTGATTTAAGAAGCCATAGCA
ATACTTCTGGTCTCGGATTAGGCGTCGTTACGTATATATCCACCAATCCG
AGACCATTGATTGCATAATTCGTATTCTTG
GACGGACGTATCCGTTTATCCACAATTAGGTATTTTAGCAGACGTAAGTC
GATATTATCCGAAGACAGATCGAAATCATT
TATATTCGACTTGAGTTCGTTAGAGGAATTCGAATAGCTGGATATCAGTAG
ATGCACAATCTGAGATTTTACGTATCTAT
GCTTACTGTATGCTCCTAGCGGAGTTAATCCTTCGTTGTTTCTACAAAGTC

TCTCGACTCCGCGAGAGAGTAACAGTCGA
ACAATCTTAATGTCTGTATCGCATTTATTGGAGACGTAACAATGTAGCGC
ATTGTTTCCTCGTCTATCTATATGTTTTGA
TAAGTTGTGACACGTTTCAATCTCTAGTTTTATTTTTTTGTACGTCACATCT
TCATCCAGTAGACGACATAGAATAGTGC
ACTCTCTACCACAATAATCCATAGCTATTCTGGTGCTAATTATTCCTATTT
CACGAAAAATGATGAAGGCAATCATTCCT
CATAAGATGATAAAAAGTGTAGTGAGAGAGCATGAAGGAGATTTAGTATT
TAGCAGTGCGGATATGATCCAAGAGGGTGA
GATAGTCGTTCTCGTTCAGAATCTTTCGCAGCATAAGTAGTATGTCGATAT
ACTTATCGTTGAAGACTCTTCCAGAGACG
ATAGCTGATTGAGTACAAAGTCCAATGATTGCACGAAGTTCTTCGGCGGT
TTTCATGGAGTCATTTCTGATGAAACATTT
AATGATCTCCACGCAATTGTCGATATTGTCCCACGGAAGTGAATCCTTCA
ACTCACCACCAAAGAGCTCCGTTGCATCAG
TTCTGAAAGAGATGAGAAGCCTGTAGAGAGACCCTGCGCTTTCTCTATGG
GTCCATCTATGAGAAACCCACAGGATGTAT
TCAGTCAGACAATGTCTGACGTCGGCCACGGTATTCAGGGAGTCCTTAGT
AGCGTGGCAATGACAGGGTCTGAACTGGGC
ACAAGGAAAGGCCATTGTAAAGGTAGACCTGTAGCCGTTTATGCTAATAG
AGGGCTTTAATTTCCATTTTTTTAATGGGT
TGTGGATGAGGAATGAGAGTGATATCATATTGAGATACGTAGTTATGTAG
AGGTGTATTTCCTATATTATTTACTTTCGG
TTTCATATTTTACCAACTCTTTAATAAATTTCTTTTCACGATGCATCTTATT
GAATGACGTTTTCTCATAAGTGGACATA
TAGATGCAGAAGTAATGAAGAAAAGTATTACCTCTATCATCTACATAATTA
GGGTCTGCTCCTTTTTTTAACAACTTATA
CAGTACGTAGTAGTAGTTTATCGGTTTTAAATCAAGTCTAGAATATATAGT
GGATTAATATATTTTTATATTAGCTAAAG
CTATCTATACTATCAGAAAGCATATCATTCTCAACTTCATCATGAGTTAAA
TATTTGTGTAATGGATGTCATGAACATTA
AACGTATTCATGACATACTCCTTTAATAGGTTTTTTAAAACAGATGATTCA
AATCCTTCATTCATTAGATAACAGTGTAA
CGGAGTCGTACCTTCTACTAGTTTGTTTATATCACAGCATTCTACAAACAG
TCTAAACAATAGAGAAGACGGACAGACTT
TAACGTATAAATGACACATGTTATCGATATTCGTTGATGAATTATTATTAA
ACGTAGTTATGATAAATGATTCTAACGAC
ATCTCTCGCTAGAGATAAAATCTAGTATCGTATCATTAAACATCTTTGCAT
CATACTCGCATAGCATAGTTTTTCATAAT
TAATACAATATTTAAAAGACTTATTCGGAAAGTATTTTAATACATGTATCA
TCGATGGAGATCCATATGAGGAGTCACTT
GTAGTTCTTCAGTAGTAATAACAGTGCTATCATCGATAGTATAATTATATG
TAGAAGGTTCATATGTTGTTGTAATTGGA
GTAACTGTTGGTAGTTCTTCCGTGGAATCAATAATTATACTAACAGCAATA
GTATAATTATATAAATATGTTCCGTTGAT

ATCACATATTTTAATGAACTCATTTCTAACACCCTCAGCTATATCTGTCCA
ATTAAATGTAGCCAACAATCTACTACGTT
CTCTTTGATTGACTACTTGTACGGTAGCGACGCTACACTATCTTTATTGTC
TTCTACATGCTCCAATTGAATGTCATGAT
ACAACGCAGTTTTTCTTATGCATGTTTCATAACACCACGAACATGTCGCA
GTAAGATATATAGCCAGAGATAATTTCTGT
AAATTCATGATTGCCGGTCATAAACAAGCCCGTCAATAATTGTGGCTATA
TATTCAGTTTATAGAGCAAAATAATTAAGC
ACAATAGCGCTTAATCTCAAAATATGTTATGTTTATTTTTTTCATATTAAAC
ATACTGGTTAAAATCCTCTAAAGGCTGA
TCTTCATCTATAAATCAAGATCATAATTACATTTAGACAGTGGTTTCATGT
TTATAAAAATGTTCTTTTTGTGTGAATAA
GGAATATACTAATCAATAATCAACCATCGACCCCATTACGATAGTATGCA
GGCAACCCCCCCATTAGAGAGGTACGTGTAA
TCAGTCTCTCCAGTTTTAGTATTTTTATAAGTCATTGTTACATAAACGGCT
TTTAAACAGTCTCCTCGATAATAAGCCAT
ATCTGGAAATTTATTAAATACTCGAGTCATTTTACGCACGGTCAAAAAAGT
AAGTAATGTCGACGACTTCTTACATTCTA
TAGAAACACCTAGAATACTCATTTTCTTTTGGAAAATATCCTCAGACTCTG
ATTTGAACAATGCACGACCTATAGTAAAC
CGTGACCAATAAGTTATATTAGTCAATGGTATATCCAAACCATCAGGTGT
GGATAGTCCAGTCTTTGGTATCGATAGTGT
AGTTATTGAACTGAGAAGTTACCGTATAGTCTTTTTGGTCATCTCTAAACA
AGGAAACTAATACCTCTACACTATTGAAC
GATTTATCTTCCGTAATGGGTGGACTAGCGATGGATGAAGTCACGAATAT
AAGACACGCTATTAATCCGTATATCATCAT
TTTGATATTACTTATAATAACGATTTGTTTAATTTTTAGTTTATACTATTAAT
TGTAAATGATATTATTATTTTTTTAAG
TATTATCAGCTTTAGTTTATACTATTACTATTTGTAATATTTAGACATAGAT
AAACGTGATAAAAGTCTATTTGTTTATA
TTTATTGCGGATAGCAGTATTTCCCTATAAAAAGTATACGTCCTGTGGTGT
CTTTAATCATGTACATGAATGGATGGTTT
ATGTAGACCTTCGTACGATATACCATCGAAAAGTTAATCGTAAATACTCCT
GTAACGGCCGATGCTTCTGTATACTCCTC
ATTAACATCTATAAACGTCGTATGTAGAAATTTTTCTACAGTGATAGTTTC
ATTACACATCTTGCTAAAATCTGCATAAT
ATCCGAATATATTAGTAAGTCCTAAATTTTCTAAAATCGGTACCAGATTAT
ACGGTTCTGTCATTTCCACTTTAAACTTT
GGCATATACAAGTCTATACTTTTAGTAGATAACATACCACACCATTTTTTA
AATTTTTCATCTGTTATATTTTTTTCTAT
GTTATATATACCTTCTATGTCGTCCGGTAGTATAATCACCATACTAGAGTT
TCCCTCGTATGGAATATCGATAATAGAGA
ATCCTCCGAATAATTCATTAATATGTACATATTGCAAGTTATTCTCGGTAC
CCACCATCATATCAACACTGGTAACTATA
TTCTTAGAAATATAAAACTTGTCTGTATATGTAAGATGTTTAGAAAATGGA

TATTTCCACATTGCTTTAAAATGGACGGC
GCTAACAACTGTCATACGAGTATTAATGGATAGCGGACTAGTCAATAAGG
AATTAATTTTACCATTTGTCATTGTCTTAA
CCCATTCGTTGATTAGTTCCTTTGTTTGGTTAGCATTATTAAAGTTTACAG
TTTGAAAATCGTCTTTTATTTTTTGTAGG
AAGGAGGCGTGGAACTCGATACTATCGCTACCGTATATTTTATTTGCGGT
AGCTAGTGTCGCACAATACGGAATATCTAC
GTCCATGTCATTATTGTCATCGGGTGTATTCTCATTCATATTCTCTATATAT
TTTGATAGTTGTTCAGCTGTAGAACCAG
CTGCTCCATGATTTAGAATAGATAAAGTAGATAAAATAGAAACTGGAGAA
ATCAAAACATTTTCATCAGGGTGTTTTACG
ATTAGTTCTTTAAAGATATCCATGGTATAGACCAAACAATAACGATAACGA
TATATATCATAAATAAATAATGTTAAATT
TCAGTTTATGTTTGTACCCCGTATTCATACTTAACAAATTGGTATTGCGTA
CACAATCAATCATATTACATACCATTAAT
AATGCAAGCATAAAAAATCGTTAGTAGATGTTTCTAAATATAGGTTCCGTA
AGCAAAGAATATAAGAATGAAGCGGTAAT
GATAAAATCAATCGTTATCTAAAATGATCATACTCATTTATTTTATTCTATT
ATATTAACACATACATTTTTAACAGCAA
CACATTCAATATTGTATTGTTATTTTTATATTATTTACACAATTAACAATAT
ATTATTAGTTTATATTACTGAATTAATA
ATATAAAATTCCCAATCTTGTTATAAACACACACTGAGAAACAGCATAAA
CACAGAATCCATCAAAAATGTCGATGAAAT
ATCTGATGTTGTTGTTCGCTGCTATGATAATCAGATCATTCGCCGATAGTG
GTAACGCTATCGAAACGACATTGCCAGAA
ATTACAAACGCTACAACAGATATTCCAGCTATCAGATTATGCGGTCCAGA
GGGAGATGGATATTGTTTACACGGTGACTG
TATCCACGCTAGAGATATCGACGGTATGTATTGTAGATGCTCTCATGGTT
ATACAGGCATTAGATGTCAGCATGTAGTAT
TAGTAGACTATCAACGTTCAGAAAACCCAAACACTACAACGTCATATATC
CCATCTCCCGGTATTATGCTTGTATTAGTA
GGCATTATTATTATTATTACGTGTTGTCTATTATCTGTTTATAGGTTCACTC
GAAGAACTAATAAACTACCTCTACAAGA
TATGGTTGTGCCATAATTTTTATAAATTTTTTTTTATGAGTATTTTTACAAAA
ATGTATAAAGTGTATGTCTTATGTATAT
TTATAAAAATGCTAAATATGCGATGTATCTATGTTATTTGTATTTATCTAAA
CAATACCTCTACCTCTAGATATTATACA
AAAATTTTTTATTTCAGCATATTAAAGTAAAATCTAGTTACCTTGAAAATG
AATACAGTGGGTGGTTCCGTATCACCAGT
AAGAACATAATAGTCGAATACAGTATCCGATTGAGATTTTGCATACAATA
CTAGTCTAGAAAGAAATTTGTAATCATCTT
CTGTGACGGGAGTCCATATATCTGTATCATCGTCTAGTTTATCAGTGTCCC
ATGCTATATTCCTGTTATCATCATTAGTT
AATGAAAATAACTCTCGTGCTTCAGAAAAGTCAAATATTGTATCCATACAT
ACATCTCCAAAACTATCGCTTATACGTTT

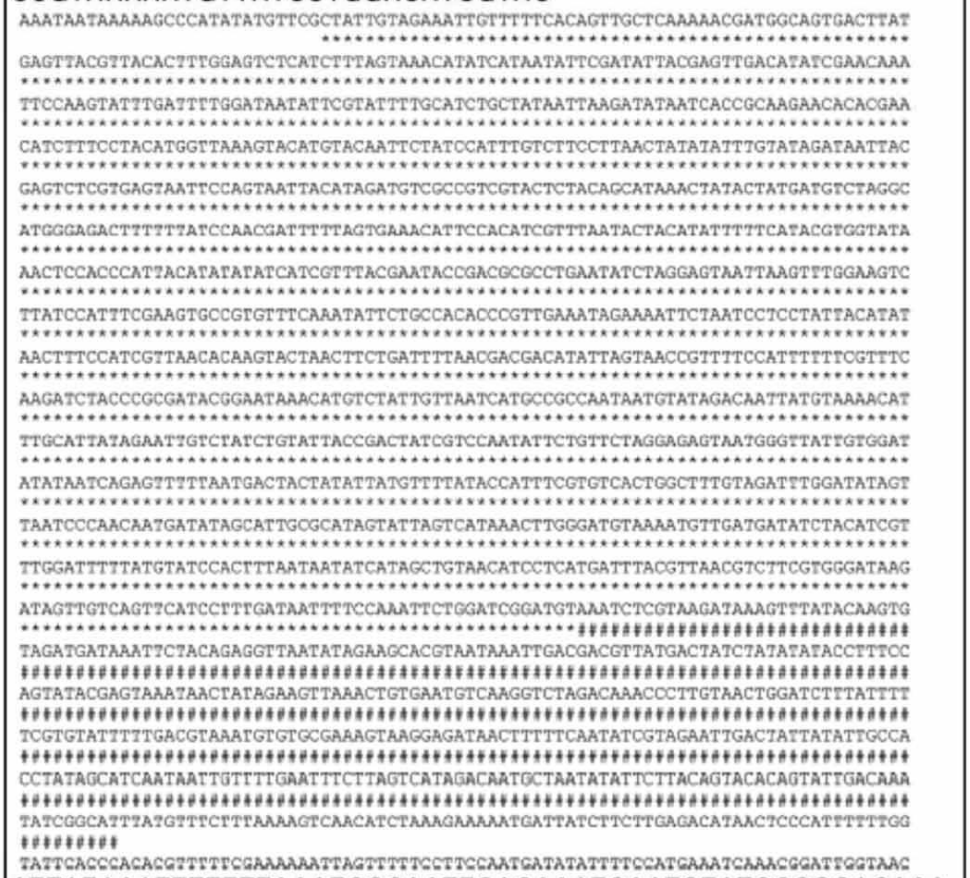
ATCTTTAACGATACCTATACCTAGATGGTTATTTACTAACAGACATTTTCC
AGATCTATTGACTATAACTCCTATAGTTT
CCACATCAACCAAGTAATGATCATCTATTGTTATATAACAATAACATAACT
CTTTTCCGTTTTTATCAGTATGTATATCT
ATATTAACGTCGTCGTTGTAGTGAATAGTAGTTATTGATCTATTATATGAA
ACGGATATGTCTAGAACGGCAATTGTTTT
ACGTCCAGTTAACACTTTCTTTGATTTAAAGTCTAGAGTCTTTGCAAACAT
AATATCCTTATCCGACTTTATATTTCCTG
TAGGGTGGTATAATTTTATTTTGCCTCCACATATCGGTGTTTCCAAATATA
TTACTAGACAATATTCCATATAGTTATTA
GTTAAGGGTACCCAATTAGAACACGTACGCTTATTATCATCATTTGGATC
GTATTTCATAAAAGTTATTGTACTATCGAT
GTCAACACATTCTACATTTTTTAATCGTCTATATAGTATTTTTCTGATATTT
TCTATAATATCAGAATTGTCTTCCATCG
GAAGTTGTATACTATCAGAATCAGTTACATGTTTAAATAATTCTCTGATGT
CATTCCTTATACAATCAAATTCATTATTA
AACAGTTTAATAGTCTGTAGACCTTTATCGTCGTAAATATCCATTGTCTTA
TTAGTTACGCTTATTTTTATGTGTTTTTA
CGTTGCTTTATTATATTTTATAAGAATGATTGTTTGACGAATCACGAGAAC
TATTAAGACATATATTATTAGAGGTATAT
ATTATAAAAAAGTTTTTGATTACGATGTTATAAGAGGAAAGAGGACACATT
AACATCATACATCAATTAACTACATTCTT
ATAACATCGTAATCAAAAGAATTGCAATTTTGATGTATAACAACTGTCAAT
GGGTTATGGAATTGTATATTACATATTAT
ACGGTATGTTGGTAACGACAAATACCGATCGGTAATTGTCTGCCGGTGTA
ATAGAATTATATATATCTATCTATTACACC
GGCTGAGTACCTACACTATTATATGATTATAGTTTCTATTTTTACAGTACC
TTAACTAAAGTCTCTAGTCACAAGAGCAA
TACTACCAACCTACACTATTATATGATTATAGTTTCTATTTTTATAGGAAC
GCGTACGAGAAAATCAAATGTCTAATTTC
TAACGGTAGTGTTGATAAACGATTATCGTCAATGGATACCTCCTCTATCAT
GTCGTCTATTTTCTTACTTTGTTCTATTA
ACTTATTAGCATTATATATTATTTGATTATAAAACTTATATTGCTTATTAGC
CCAATCTGTAAATATCGGATTATTAACA
TATCGTTTCTTTGTAGGTTTATTTAACATGTACATCACTGTAAGCATGTCC
GTACCATTTATTTTAATTTGACGCATATC
CGCAATTTCTTTTTCGCAGTCGGTTATAAATTCTATATATGATGGATACAT
GCTACATGTGTACTTATAATCGACTAATA
TGAAGTACTTGATACATATTTTCAGTAACGATTTATTATTACCACCTATGA
ATAAGTACCTGTGATCGTCTAGGTAATCA
ACTGTTTTCTTAATACATTCGATGGTTGGTAATTTACTCAGAATAATTTCC
AATATCTTAATATATAATTCTGCTATTTC
TGGAATATATTTATCTGCCAGTATAACACAAATAGTAATACATGTAAACCC
ATATTTTGTTATTATATTAATGTCTGCGC
CATTATCTATTAACCATTCTACTAGGCTGACACTATGCGACTTAATACAAT

GATAAAGTATACTACATCCATGTTTATCT
ATTTTGTTTATATCATCAATATACGGCTTACAAAGTTTTAGTATCGATAAC
ACATCCAACTCACGCATAGAGAAGGTAGG
GAATAATGGCATAATATTTATTAGGTTATCATCATTGTCATTATCTACAAC
TAAGTTTCCATTTTTTAAAATATACTCGA
CAACTTTAGGATCTCTATTGCCAAATTTTTGAAAATATTTATTTATATGCTT
AAATCTATATAATGTAGCTCCTTCATCA
ATCATACATTTAATAACATTGATGTATACTGTATGATAAGATACATATTCT
AACAATAGATCTTGTATAGAAACTGTATA
TCTTTTAAGAATTGTGGATATTAGGATATTATTACGTAAACTATTACACAA
TTCTAAAATATAAAACGTATCACGGTCGA
ATAATAGTTGATCAACTATATAATTATCGATTTTGTGATTTTTCTTCCTAAA
CTGTTTACGTAAATAGTTAGATAGAATA
TTCATTAGTTCATGACCACTATAGTTACTATCGAATAACGCGTCAAATATT
TCCCGTTTAATATCGCATTTGTCAAGATA
ATAATAGAGTGTGGTATGTTCACGATAAGTATAATAACGCATCTCTTTTTT
GTGTGAAATTAAATAGTTTATTACGTCCA
AAGATGTAGCATAACCATCTTGTGACCTAGTAATAATATAATAATAGAGAA
CTGTTTTACCCATTCTATCATCATAATCA
GTGGTGTAGTCGTAATCGTAATCGTCTAATTCATCATCCCAATTATAATAT
TCACCAGCACGTCTAATCTGTTCTATTTT
GATCTTGTATCCATACTGTATGTTGCTACATGTAGGTATTCCTTTATCCAA
TAATAGTTTAAACACATCTACATTGGGAT
TTGATGTTGTAGCGTATTTCTCTACAATATTAATACCATTTTTGATACTATT
TATTTCTATACCTTTCGAAATTAGTAAT
TTCAATAAGTCTATATCGATGTTATCAGAACATAGATATTCGAATATATCA
AAATCATTGATATTTTTATAGTCGACTGA
CGACAATAACAAAATCACAACATCGTTTTTGATATTATTATTTTTCTTGGT
AACGTATGCCTTTAATGGAGTTTCACCAT
CATACTCATATAATGGATTTGCACCACTTTCTATCAATGATTGTGCACTGC
TGGCATCGATGTTAAATGTTTTACAACTA
TCATAGAGTATCTTATCGTTAACCATGATTGGTTGTTGATGCTATCGCATT
TTTTGGTTTCTTTCATTTCAGTTATGTAT
GGATTTAGCACGTTTGGGAAGCATGAGCTCATATGATTTCAGTACTGTAG
TGTCAGTACTATTAGTTTCGATCAGATCAA
TGTCTAGATCTATAGAATCAAAACACGATAGGTCAGAAGATAATGAATAT
CTGTACGCTTCTTTTTGTACTGTAACTTCT
CGTTTTGTTAGATGTTTGCATCGTGCTTTAACATCAATGGTACAAATTTTA
TCCTCGCTTTGTGTATCATATTCGTCCCT
ACTATAAAATTGTATATTCAGATTATCATGAGATGTGTATACGCTAACGGT
ATCAATAAACGGAGCACACCATTTAGTCA
TAACCGTAATCCAAAAATTTTTAAAGTATATCTTAACGAAAGAAGTTGTAT
CATCGTTAGGATTTGGTAAATCATTATCT
ACAGTGTATGGTACTAGATCCTCATAAGTGTATATATCTAGAGTAATGTTT
AATTTATCAAATGGTTGATAATATGGATC

CTCATGACAATTTCCGAAGATGGAAATGAGATATAGACATGCAATAAATC
TAATCGAAGACATGGTTACTCCTTAAAAAA
ATACGAATAATCACCTTGGCTATTTAGTAAGTGTCATTTAACACTATACTC
ATATTAATCCATGGACTCATAATCTCTAT
ACGGGATTAACGGATGTTCTATATACGGGGATGAGTAGTTCTCTTCTTTAA
CTTTATACTTTTTACTAATCATATTTAGA
CTGATGTATGGGTAATAGTGTTTGAAGAGCTCGTTCTCATCATCAGAATAA
ATCAATATCTCTGTTTTTTTGTTATACAG
ATGTATTACAGCCTCATATATTACGTAATAGAACGTGTCATCTACCTTATT
AACTTTCACCGCATAGTTGTTTGCAAATA
CGGTTAATCCTTTGACCTCGTCGATTTCCGACCAATCTGGGCGTATAATG
AATCTAAACTTTAATTTCTTGTAATCATTC
GAAATAATTTTTAGTTTGCATCCGTAGTTATCCCCTTTATGTAACTGTAAA
TTTCTCAACGCGATATCTCCATTAATAAT
GATGTCGAATTCGTGCTGTATACCCATACTGAATGGATGAACGAATACCG
ACGGCGTTAATAGTAATTTACTTTTTCATC
TTTACATATTGGGTACTAGTTTTACTATCATAAGTTTATAAATTCCACAAG
CTACTATGGAATAAGCCAACCATCTTAGT
ATAACACACATGTCTTAAAGTTTATTAATTAATTACATGTTGTTTTATATAT
CGCTACGAATTTAAACAGAGAAATCAGT
TTAGGAAAAAAAAATTATCTATCTACATCATCACGTCTCTGTATTCTACGAT
AGAGTGCTACTTTAAGATGAGACATATCC
GTGTCATCAAAAATATACTCCATTAAAATGATTATTCCGGCAGCGAACTT
GATATTGGATATATCACAACCTTTGTTAAT
ATCTACGACAATAGACAGCAGTCCCATGGTTCCATAAACAGTGAGTTTAT
CTTTCTTTGAAGAGATATTTTGTAGAGATC
TTATAAAACTGTCGAATGACATCGCATTTATATCTTTAGCTAAATCGTATA
TGTTACCATCGTAATATCTAACCGCGTCT
ATCTTAAACGTTTCCATCGCTTTAAAGACGTTTCCGATAGATGGTCTCATT
TCATCAGTCATACTGAGCCAACAAATATA
ATCGTGTATAACATCTTTGATAGAATCAGACTCTAAAGAAAACGAATCGG
CTTTATTATACGCATTCATGATAAACTTAA
TGAAAAATGTTTTTCGTTGTTTAAGTTGGATGAATAGTATGTCTTAATAATT
GTTATTATTTCATTAATTAATATTTAGT
AACGAGTACACTCTATAAAAACGAGAATGACATAACTAGTTATCAAAGTG
TCTAGGACGCGTAATTTTCATATGGTATAG
ATCCTGTAAGCATTGTCTGTATTCTGGAGCTATTTTCTCTATCGCATTAGT
GAGTTCAGAATATGTTATAAATTTAAATC
GAATAACGAACATAACTTTAGTAAAGTCGTCTATATTAACTCTTTTATTTT
CTAGCCATCGTAATACCATGTTTAAGATA
GTATATTCTCTAGTTACTACGATCTCATCGTTGTCTAGAATATCACATACT
GAATCTACATCCAATTTTAGAAATTGGTC
TGTGTTACATATCTCTTCTATATTATTGTTGATGTATTGTCGTAGAAAACTA
TTACGTAGACCATTTTCTTTATAAAACG
AATATATAGTACTCCAATTATCTTTACCGATATATTTGCACACATAATCCA

TTCTCTCAATCACTACATCTTTAAGATTT
TCGTTGTTAAGATATTTGGCTAAACTATATAATTCTATTAGATCATCAACA
GAATCAGTATATATTTTTCTAGATCCAAA
GACGAACTCTTTGGCGTCCTCTATAATATTCCCAGAAAAGATATTTTCGTG
TTTTAGTTTATCGAGATCTGATCTGTTCA
TATACGCCATGATTGTACGGTACGTTATGATAACCGCATAAAATAAAAAT
CCATTTTCATTTTTAACCAATACTATTCAT
AATTGAGATTGATGTAATACTTTGTTACTTTGAACGTAAAGACAGTACACG
GATCCGTATCTCCAACAAGCACGTAGTAA
TCAAATTTGGTGTTGTTAAACTTCGCAATATTCATCAATTTAGATAGAAAC
TTATACTCATCATCTGTTTTAGGAATCCA
TGTATTATTACCACTTTCCAACTTATCATTATCCCAGGCTATGTTTCGTCC
ATCATCGTTGCGCAGAGTGAATAATTCTT
TTGTATTCGGTAGTTCAAATATATGATCCATGCATAGATCGGCAAAGCTAT
TGTAGATGTGATTTTTCCTAAATCTAATA
TAAAACTCGTTTACTAGCAAACACTTTCCTGATTTATCGACCAAGACACAT
ATGGTTTCTAAATCTATCAAGTGGTGGGG
ATCCATAGTTATGACGCAGTAACATATATTATTACATTCTTGACTGTCGCT
AATATCTAAATATTTATTGTTATCGTATT
GGATTCTGCATATAGATGGCTTGTATGTCAAAGATATAGAACACATAACC
AATTTATAGTCGCGCTTTACATTCTCGAAT
CTAAAGTTAAGAGATTTAGAAAACATTATATCCTCGGATGATGTTATCACT
GTTTCTGGAGTAGGATATATTAAAGTCTT
TACAGATTTCGTCCGATTCAAATAAATCACTAAATAATATCCCACATTATC
ATCTGTTAGAGTAGTATCATTAAATCTAT
TATATTTTATGAAAGATATATCACTGCTCACCTCTATATTTCGTACATTTTT
AAACTGTTTGTATAATATCTCTCTGATA
CAATCAGATATATCTATTGTGTCGGTAGACGATACCGTTACATTTGAATTA
ATGGTGTTCCATTTTACAACTTTTAACAA
GTTGACCAATTCATTTCTAATAGTATCAAACTCTCCATGATTAAATATTTT
AATAGTATCCATTTTATATCACTACGGAC
ACAAAGTAGCTGACATAAACCATTGTATAATTTTTATGTTTTATGTTTATTA
GCGTACACATTTTGGAAGTTCCGGCTTC
CATGTATTTCCTGGAGAGCAAGTAGATGATGAGGAACCAGATAGTTTATA
TCCGTACTTGCACTTAAAGTCTACATTGTC
GTTGTATGAGTATGATCTTTTAAACCCGCTAGACAAGTATCCGTTTGATAT
TGTAGGATGTGGACATTTAACAATCTGAC
ACGTGGGTGGATCGGACCATTCTCCTCCTGAACACAGGACACCAGAGTT
ACCAATCAACGAATATCCACTATTGCAACTA
TAAGTTACAACGCTTCCATCGGTATAAAAATCCTCGTATCCGTTATGTCTT
CCGTTGGATATAGATGGAGGGGATTGGCA
TTTAACAGATTCACAAATAGGTGCCTCGGGATTCCATACCATAGATCCAG
TAGATCCTAATTCACAATACGATTTAGATT
CACCGATCAAATGATATCCGCTATTACAAGAGTACGTTATACTAGAGCCA
AAGTCTACTCCACCAATATCAAGTTGGCCA

TTATCGATATCTCGAGGCGATGGGCATCTCCGTTTAATACATTGATTAAAG
AGTGTCCATCCAGTACCTGTACATTTAGC
ATATATAGGTCCCATTTTTTGCTTTCTGTATCCAGGTAGACATAGATATTC
TATAGTGTCTCCTATGTTGTAATTAGCAT
TAGCATCAGTCTCCACACTATTCTTAAATTTCATATTAATGGGTCGTGACG
GAATAGTACAGCATGATAGAACGCATCCT
ATTCCCAACAATGTCAGGAACGTCACGCTCTCCACCTTCATATTTATTTAT
CCGTAAAAATGTTATCCTGGACATCGTAC



ATTATAAATTTTTTTAAATCCCAATTCAGAAATCAATCTATCCGCGACAAA
TTCTATATATGTTTTCATCATTTCACAAT
TCATTCCTATAAGTTTAACTGGAAGAGCCGCAGTAAGAAATTCTTGTTCAA
TGGATACTGCATCTGTTATAATAGATCTA
ACGGTTTCTTCACTCGGTGGATACAATAAATGTTTAAACATCAAACATGC
GAAGTCGCAGTGCAGACCCTCGTCTCTACT
AATTAGTTCGTTGGAAAACGTGAGTCCGGGCATTAGGCCACGCTTTTTAA
GCCAAAATATGGAAGCGAATGATCCGGAAA
AGAAGATTCCTTCTACTGCAGCAAAGGCAATAAGTCTCTCTCCATAACCG
GCGCTGTCATGTATCCACTTTTGAGCCCAA

TCGGCCTTCTTTTTTACACAAGGCATTGTTTCTATGGCATTAAAGAGATAG
TTTTTTTCATTACTATCTTTAACATAAGT
ATCGATCAAAAGACTATACATTTCCGAATGAATGTTTTCAATGGCCATCTG
AAATCCGTAGAAACATCTAGCCTCGGTAA
TCTGTACTTCTGTACAAAATCGTTCCGCCAAATTTTCATTCACTATTCCGT
CACTGGCTGCAAAAAACGCCAATACATGT
TTTATAAAATATTTTTCGTCTGGTGTTAGTTTATTCCAATCATTGATATCTT
TAGATATATCTACTTCTTCCACTGTCCA
AAATGATGCCTCTGCCTTTTTATACATGTTCCAGATGTCATAATATTGGAT
TGGGAAAATAACAAATCTATTTGGATTTG
GTGCAAGGATGGGTTCCATAACTAAATTAACAATATCAATAAATTTTTTTT
CAGTTATCTATATGCCTGTACTTGGATTT
TTTGTACATCGATATCGCCGCAATCACTACAATAATTACAAGTATTATTGA
TAGCATTGTTATTAGTACTATCATAATTA
AATTATCGACATTCATGGGTGCTGAATAATCGTTATTATCATCATTATCAT
TTTGTAATTGTGACATCATACTAGATAAA
TCGTTTGCGAGATTGTTGTGGGAAGCGGGCATGGAGGATGCATTATCATT
ATTATTTAACGCCTTCCATTCGGATTCACA
AATATGGCGCGCGTTCAACATTTTATGGAAACTATAATTTTGTGAAAACAG
ATAACAAGAAAACTCGTCATCGTTCAAAT
TTTTAACGATAGTAAACCGATTAAACGTCGAGCTAATTTCTAACGCTAGC
GACTCTGTTGGATATGGGTTTCCAGATATA
TATCTTTTCAGTTCCCCTACGTATCTATAATCATCTGTAGGAAATGGAAGA
TATTTCCATTTATCTACTGTTCCTAATAT
CATATGTGGTGGTGTAGTAGAACCATTAAGCGCGAAAGATGTTATTTCGC
ATCGTATTTTAACTTCGCAATAATTTCTGG
TTAGATAACGCACTCTACCAGTCAAGTCAATGATATTAGCCTTTACAGATA
TATTCATAGTAGTCGTAACGATGACTCCA
TCTTTTAGATGCGATACTCCTTTGTATGTACCAGAATCTTCGTACCTCAAA
CTCGATATATTTAAACAAGTTAATGAGAT
ATTAACGCGTTTTATGAATGATGATATATAACCAGAAGTTTTATCCTCGGT
GGCTAGCGCTATAACCTTATCATTATAAT
ACCAACTAGTGTGATTAATATGTGACACGTCAGTGTGGGTACAAATATGT
ACATTATCGTCTACGTCGTATTCGATACAT
CCGCATACAGCCAACAAATATAAAATGACAAATACTCTAACGACGTTCGT
ACCCATCTTGATGCGGTTTAATAAATGTTT
TGATTTCAATTTATTGTAAAAAAAGATTCGGTTTTATACTGTTCGATATTCT
CATTGCTTATATTTTCATCTATCATCTC
CACACAGTCAAATCCGTGGTTAGCATGCACCTCATCAACCGGTAAAAGAC
TATCGGACTCTTCTATCATTATAACTCTAG
AATATTTAATTTGGTCATTATTAATCAAGTCAATTATCTTATTTTTAACAAA
CGTGAGTATTTTACTCATTTTTTATAAA
AACTTTTAGAAATATACAGACTCTATCGTGTGTCTATATCTTCTTTTTATAT
CCAATGTATTTATGTCTGATTTTTCTTC
ATTTATCATATATAATGGTCCAAATTCTACACGTGCTTCGGATTCATCCAG

ATCATTAAGGTTCTTATAATTGTAACATC
CTTCTCTTCCCTCTTCTACATCTTCCTTCTTATTCTTATTCTTATTCTTATT
CTTATTCTTATTCTTATTCTTATTCTTA
GCGTCACAGAATCTACCACAGCAGAATCCCATGACGAGCGTCATATTAAA
CTAATTCATTTTCAATTATAATATACGATT
AGTAATGACCATTAAAATAAAAAATATTCTTCATAACCGGCAAGAAAGTG
AAAAGTTCACATTGAAACTATGTCAGTAGT
ATACATCATGAAATGATGATATATATATATTCTCTATTTTGGTGGAGGATT
ATATGATATAATTCGTGGATAATCATTCT
TAAGACACATTTCTTCATTCGTAAATCTTTTCACGTTAAATGAGTGTCCAT
ATTTTGCAATTTCTTCATATGATGGCGGT
GTACGTGGACGAGGCTGCTCCTGTTCTTGTTGTGGTCGCCGACTATCGTG
TTTGCGTTTAGATCCCTCCATTATCGCGAT
TGCGTAGATGGAGTACTATTTTATACCTTGTAATTAAATTTTTTTATTAATT
AAACGTATAAAAACGTTCCGTATCTGTA
TTTAAGAGCCAGATTTCGTCTAATAGAACAAATAGCTACAGTAAAAATAA
CTAGAATAATTGCTACACCCACTAGAAACC
ACGGATCGTAATACGGCAATCGGTTTTCGATAATAGGTGGAACGTATATT
TTATTTAAGGACTTAACAATTGTCTGTAAA
CCACAATTTGCTTCAGCGGATCCTGTATTAACTATCTGTAAAAGCATATGT
TGACCGGGCGGAGCCGAACATTCTCCGAT
ATCTAATTTCTGTATATCTATAATATTATTAACCTCCGCATACGCATTACA
GTTCTTTTCTAGCTTGGATACCGCACTAG
GTACATCGTCTAGATCTATTCCTATTTCCTCAGCGATAGCTCTTCTATCCT
TTTCCGGAAGCAATGAAATCACTTCAATA
AATGATTCAACCATGAGTGTGAAACTAAGTCTAGAATTACTCATGCATTTG
TTAGTTATTCGGAGCGCGCAATTTTTAAA
CTGTCCTATAACCTCTCCTATATGAATAGCACAAGTGACATTAGTAGGGA
TAGAATGTTGAGCTAATTTTTGTAAATAAC
TATCTATAAAAAGATTATACAAAGTTTTAAACTCTTTAGTTTCCGCCATTT
ATCCAGTCTGAGAAAATGTCTCTCATAAT
AAATTTTTCCAAGAAACTAATTGGGTGAAGAATGGAAACCTTTAATCTATA
TTTATCACAGTCTGTTTTGGTACACATGA
TGAATTCTTCCAATGCCGTACTAAATTCGATATCTTTTTCGATTTCTGGAT
ATGTTTTTAATAAAGTATGAACAAAGAAA
TGGAAATCGTAATACCAGTTATGTTTAACTTTGAAATTGTTTTTTATTTTCT
TGTTAATGATTCCAGCCACTTGGGAAAA
GTCAAAGTCGTTTAATGCCGATTTAATACGTTCATTAAAAACAAACTTTTT
ATCCTTTAGATGAATTATTATTGGTTCAT
TGGAATCAAAAAGTAAGATATTATCGGGTTTAAGATCTGCGTGTAAAAAG
TTGTCGCAGCATGGTAGTTCGTAGATTTTA
ATGTATAACAGAGCCATCTGTAAAAAGATAAACTTTATGTATTGTACCAAA
GATTTAAATCCTAATTTGATAGCTAACTC
GGTATCTACTTTATCTGCCGAATACAGTGCTAGGGGAAAAATTATAATGTT
TCCTCTTTCATATTCGTAGTTAGTTCTCT

TTTCATGTTCGAAAAAGTGAAACATGCGGTTAAAATAGTTTATAACATTAA
TATTACTGTTAATAACTGCCGGGTAAAAG
TGGGATAGTAATTTCACGAATTTGATACTGTCCTTTCTCTCGTTAAACGCC
TTTAGAAAAACTTTAGAAGAATATCTCAA
TGAGAGTTCCTGACCATCCATAGTTTGTATCAATAATAGCAACATATGAA
GAACACGTTTATACAGAGTATGTAAAAATG
TTAATTTATAGTTTAATCCCATGGCCCACGCACACACGATTAATTTTTTTT
CATCTCCCTTTAGATTGTTGTATAGAAAT
TTGGGTACTGTGAACTCCGCCGTAGTTTCCATGGGACTATATAATTTTGTG
GCCTCGAATACAAATTTTACTACATAGTT
ATCTATCTTAAAAACTATACCATATCCTCCTGTAGATATGTGATAAAAATC
GTCGTTTATAGGATAAAATCGTTTATCCT
TTTGTTGGAAAAATGATGAATTAATGTAATCATTCTCTTCTATCTTTAGTAG
TGTTTCCCTATTAAAATTCTTAAAATAA
TTTAACAATCTAACTGACGGAGCCCAATTTTGGTGTAAATCTAATTGGGA
CATTATGTTGTTAAAATATAAACAGTCTCC
TAATATAACAGTATCTGATAATCTATGGGGAGACATCCATTGATATTCAGG
GGATGAATCATTGGCAACACCCATTTATT
GTACAAAAAGCCCCAATTTACAAACGAAAGTCCAGGTTTGATAGAGACAA
ACTATTAACTATTTTGTCTCTGTTTTTAAC
ACCTCCACAGTTTTTAATTTCTTTGGTAATGAAATTATTCACAATATCAGT
ATCTTCTTTATCTACCAGAGATTTTACTA
ACTTGATAACCTTGGCTGTCTCATTCAATAGGGTAGTAATATTTGTATGTG
TGATATTGATATCTTTTTGAATTGTTTCT
TTTAGAAGTGATTCTTTGATGGTGTCAGCATACGAATTACAATAATGCAGA
AACTCGGTTAACATGCAGGAATTATAGTA
AGCCAATTCCAATTGTTGCCTGTGTTGTATTAGAGTGTCAATATGAGCAAT
GGTGTCCTTGCGTTTCTCTGATAGAATGC
GAGCAGCGATTTTGGCGTTATCATTTGACGATATTTCTGGAATGACGAAT
CCTGTTTCTACTAACTTTTTGGTAGGACAA
AGTGAAACAATCAAGAAGATAGCTTCTCCTCCTATTTGTGGAAGAAATTG
AACTCCTCTAGATGATCTACTGACGATAGT
ATCTCCTTGACAGATATTGGACCGAATTACAGAAGTACCTGGAATGTAAA
GCCCTGAAACCCCCTCATTTTTTAAGCAGA
TTGTTGCCGTAAATCCTGCACTGTGACCAAGATAGAGAGCTCCTTTGGTG
AATCCATCTCTATGTTTCAGTTTAACCAAG
AAACAGTCAGCTGGTCTAAAATTTCCATCTCTATCTAATACAGCATCTAAC
TTGATGTCAGGAACTATGACCGGTTTAAT
GTTATATGTAACATTGAGTAAATCCTTAAGTTCATAATCATCACTGTCATC
AGTTATGTACGATCCAAACAATGTTTCTA
CCGGCATAGTGGATACGAAGATGCTATCCATCAGAATGTTTCCCTGATTA
GTATTTTCTATATAGCTATTCTTCTTTAAA
CGATTTTCCAAATCAGTAACTATGTTCATTTTTTTAGGAGTAGGACGCCTA
GCCAGTATGGAAGAGGATTTTCTAGATCC
TCTCTTCAACATCTTTGATCTCAATGGAATGCAAAACCCCATAGTGAAAC

AACCAACGATAAAAATAATATTGTTTTTCA
CTTTTTATAATTTTACCATCTGACTCATGGATTCATTAATATCTTTATAAGA
GCTACTAACGTATAATTCTTTATAACTG
AACTGAGATATATACACCGGATCTATGGTTTCCATAATTGAGTAAATGAAT
GCTCGGCAATAACTAATGGCAAATGTATA
GAACAACGAAATTATACTAGAGTTGTTAAAGTTAATATTTTCTATGAGCTG
TTCCAATAAATTATTTGTTGTGACTGCGT
TCAAGTCATAAATCATCTTGATACTATCCAGTAAACCGTTTTTAAGTTCTG
GAATATTATTATCCCATTGTAAAGCCCCT
AATTCGACTATCGAATATCCTGCTCTGATAGCAGTTTCAATATCGACGGA
CGTCAATACTGTAATAAAGGTGGTAGTATT
GTCATCATCGTGATAAACTACTGGAATATGGTCGTTAGTAGGTACGGTAA
CTTTACACAACGCGATATATAACTTTCCTT
TTGTACCATTTTTAACGTAGTTGGGACGTCCTGCAGGGTATTGTTTTGAAG
AAATGATATCGAGAACAGATTTGATACGA
TATTTGTTGGATTCCTGATTATTTACTATAATATAATCTAGACAGATAGAT
GATTCGATAAATAGAGAAGGTATATCGTT
GGTAGGATAATACATCCCCATTCCAGTATTCTCGGATACTCTATTAATGAC
ACTAGTTAAGAACATGTCTTCTATTCTAG
AAAACGAAAACATCCTACATGGACTCATTAAAACTTCTAACGCTCCTGAT
TGTGTCTCGAATGCCTCGTACAAGGATTTC
AAGGATGCCATAGATTCTTTGACCAACGATTTAGAATTGCGTTTAGCATCT
GATTTTTTTATTAAATCGAATGGTCGGCT
CTCTGGTTTGCTACCCCAATGATAACAATAGTCTTGTAAAGATAAACCGC
AAGAAAATTTATACGCATCCATCCAAATAA
CCCTAGCACCATCGGATGATATTAATGTATTATTATAGATTTTCCATCCAC
AATTATTGGGCCAGTATACTGTTAGCAAC
GGTATATCGAATAGATTACTCATGTAACCTACTAGAATGATAGTTCGTGTA
CTAGTCATAATATCTTTAATCCAATCTAA
GAAATTTAAAATTAGATTTTTTACACTGTTAAAGTTAACAAAGGTATTACC
CGGGTACGTGGATATCATATATGGTATTG
GTCCATTATCAGTAATAGCTCCATAAACTGATACGGCGATGGTTTTTATAT
GTGTTTGATCTAACGAGGAAGAAATTCGC
ACCCACAATTCATCTCTAGATATGTATTTAATATCAAACGGTAACACATCA
ATTTCGGGACGCGTATATGTTTCTAAATT
TTTAATCCAAATATAATGATGACCTATATGCCCTATTATCATACTGTCAAC
TATAGTACACCTAGAGAACTTACGATACA
TCTGTTTCCTATAATCGTTAAATTTTACAAATCTATAACATGCTAAACCTTT
TGACGACAACCATTCATTAATTTCTGAT
ATGGAATCTGTATTCTCGATACCGTATTGTTCTAAAGCCAGTGCTATATCT
CCCTGTTCGTGGGAACGCTTTCGTATAAT
ATCGATCAACGGATAATCTGAAGTTTTTGGAGAATAATATGACTCATGATC
TATTTCGTCCATAAACAATCTAGACATAG
GAATTGGAGGCGATGATCTTAATTTTGTGCAATGAGTCGTCAATCCTATAA
CTTCTAATCTTGTAATATTCATCATCGAC

ATAATACTATCTATGTTATCATCGTATATTAGTATACCATGACCTTCTTCAT
TTCGTGCCAAAATGATATACAGTCTTAA
ATAGTTACGCAATATCTCAATAGTTTCATAATTGTTAGCTGTTTTCATCAA
GATTTGTACCCTGTTTAACATGATGGCGT
TCTATACGTTTCTATTTTCTATTTTTTAAATTTTTAAATTTTTAACGATTTAC
TGTGGCTAGATACCCAATCTCTCTCAA
ATATTTTTTTAGCCTCGCTTACAAGCTGTTTATCTATACTATTAAAACTGA
CGAATCCGTGATTTTGGTAATGGGTTCCG
TCGAAATTTGCCGAAGTGATATGAACATATTCGTCGTCGACTATCAACAA
TTTTGTATTATTCTGAATAGTGAAAACCTT
CACAGATAGATCATTTTGAACACACAACGCGTCTAGACTTCTGGCGGTTG
CCATAGAATATACGTCGTTCTTATCCCAAT
TACCAACTAGAAGTCTGATCTTAACTCCTCTATTAATGGCTGCTTCTATAA
TGGAGTTGTAAATGTCGGGCCAATAGTAG
CTATTACCGTCGACACGTGTAGTGGGAACTATGGCCAAATGTTCAATATC
TATACTAGTCTTAGCTGACCTGAGTTTATC
AATAACTACATCGGTATCTAGATCTCTAGAATATCCCAATAGGTGTTCCG
GAGAATCAGTAAAGAACACTCCACCTATAG
GATTCTTAATATGATACGCAGTGCTAACTGGCAGACAACAAGCCGCAGAG
CATAAATTCAACCATGAATTTTTTGCGCTA
TTAAAGGCTTTAAAAGTATCAAATCTTCTACGAAGATCTGTGGCCAGCGG
GGGATAATCAGAATATACACCTAACGTTTT
AATCGTATGTATAGATCCTCCAGTAAATGACGCGTTTCCTACATAACATCT
TTCATCATCTGACACCCAAAAACAACCGA
GTAGTAGTCCCACATTATTTTTTTTATCTATATTAACGGTTATAAAATTTAT
ATCCGGGCAGTGACTTTGTAGCTCTCCC
AGATTTCTTTTCCCTCGTTCATCTAGCAAAACTATTATTTTAATCCCTTTTT
CAGATGCCTCTTTTAGTTTATCAAAAAT
AAGCGCTCCCCTAGTCGTACTCAGAGGATTACAACAAAAAGATGCTATGT
ATATATATTTCTTAGCTAGAGTGATAATTT
CGTTAAAACATTCAAATGTTGTTAAATGATCGGATCTAAAATCCATATTTT
CTGGTAGTGTTTCTACCAGCCTACATTTT
GCTCCCGCAGGTACCGATGCAAATGGCCACATTTAGTTAACATAAAAACT
TATACATCCTGTTCTATCAACGATTCTAGA
ATATCATCGGCTATATCGCTAAAATTTTCATCAAAGTCGACATCACAACCT
AACTCAGTCAATATATTAAGAAGTTCCAT
GATGTCATCTTCGTCTATTTCTATATCCGTATCCATTGTAGATTGTTGACC
GATTATCGAGTTTAAATCATTACTAATAC
TCAATCCTTCAGAATACAATCTGTATTTCATTGTAAATTTATAGGCGGTGT
ATTTAAGTTGGTAGATTTTCAATTATGTA
TCAATATAGCAACAGTAGTTCTTGCTCCTCCTTGATTCTAGCATCCTCTTC
ATTATTTTCTTCTACGTACATAAACATGT
CCAATACGTTAGACAACACACCGACGATGGCGGCCGCCACAGACACGAA
TATGACTAGACCGATGACCATTTAAAAACCC
CTCTCTAGCTTTCACTTAAACTGTATCGATCATTCTTTTAGCACATGTATA

ATATAAAAAAACATTATTCTATTTCGAAT
TTAGGCTTCCAAAAATTTTTCATCCGTAAACCGATAATAATATATATAGAC
TTGTTAATAGTCGGAATAAATAGATTAAT
GCTTAAACTATCATCATCTCCACGATTAGAGATACAATATTTACATTCTTT
TTGCTGTTTCGAAACTTTATCAATACACG
TTAATACAAACCCAGGAAGGAGATATTGAAACTGAGGCTGTTGAAAATGA
AACGGTGAATACAATAATTCAGATAATGTA
AAATCATGATTCCGTATTCTGATGATATTAGAACTGCTAATGGATGTCGAT
GGTATGTATCTAGGAGTATCTATTTTAAC
AAAGCATCGATTTGCTAATATACAATTATCATTTTGATTAATTGTTATTTTA
TTCATATTCTTAAAAGGTTTCATATTTA
TCAATTCTTCTACATTAAAAATTTCCATTTTTAATTTATGTAGCCCCGCAAT
ACTCCTCATTACGTTTCATTTTTTGTCT
ATAATATCCATTTTGTTCATCTCGGTACATAGATTATCCAATTGAGAAGCG
CATTTAGTAGTTTTGTACATTTTAAGTTT
ATTGACGAATCGTCGAAAACTAGTTATAGTTAACATTTTATTATTTGATAC
CCTGATATTAATACCCCTGCCGTTACTAT
TATTTATAACTGATGTAACCCACGTAACATTGGAATTAACTATCGATAGTA
ATGCATCGACGCTTCCAAAATTGTCTATT
ATAAACTCACCGATAATTTTTTTATTACATGTTTTCATATTCATTAGGATTA
TCAAATCTTTAATCTTACTACGATTGTA
TGCGTTGATATTACAAGACGTCATTCTAAAAGACGGAGGATTTCCATCAA
ATGCCAGACAATCACGTACAAAGTACATGG
AAATAGGTTTTGTTCTATTGCGCATCATAGATTCATATAGAACACCCGTAG
AAATACTAATTTGTTTTACTCTATAAAAT
ACTAATGCATCTATTTCATCGTTTTGTATAACGTCTTTCCAAGTGTCAAAT
TCCAAATTTTTTTCATTGATAGTACCAAA
TTCTTCTATCTCTTTAACTACTTGCATAGATAGGTAATTACAGTGATGCCT
ACATGCCGTTTTTTGAAACTGAATAGATG
CGTCTAGAAGCGATGCTACGCTAGTCACAATCACCACTTTCATATTTAGA
ATATATGTATGTAAAAATATAGTAGAATTT
CATTTTGTTTTTTTCTATGCTATAAATGAATTCTCATTTTGCATCTGCTCAT
ACTCCGTTTTATATCAATACCAAAGAAG
GAAGATATCTGGTTCTAAAAGCCGTTAAAGTATGCGATGTTAGAACTGTA
GAATGCGAAGGAAGTAAAGCTTCCTGCGTA
CTCAAAGTAGATAAACCCTCATCACCCGCGTGTGAGAGAAGACCTTCGTC
CCCGTCCAGATGCGAGAGAATGAATAACCC
TGGAAAACAAGTCCCGTTTATGAGGACGGACATGCTACAAAATATGTTCG
CGGCTAATCGCGATAATGTAGCTTCTAGAC
TTTTGAACTAAAATACAATTATATCTTTTTCGATATTAATAAATCCGTGTCG
TCCAGGTTTTTTATCTCTTTCAGTATGT
GAATAGATAGGTATTTTATCTCTATTCATCATCGAATTTAAGAGATCCGAT
AAACATTGTTTGTATTCTCCAGATGTCAG
CATCTGATACAACAATATATGTGCACATAAACCTCTGGCACTTATTTCATG
TACCTTCCCCTTATCACTAAGGAGAATAG

TATTTGAGAAATATGTATACATGATATTATCATGAATTAGATATACAGAAT
TTGTAACACTCTCGAAATCACACGATGTG
TCGGCGTTAAGATCTAATATATCACTCGATAACACATTTTCATCTAGATAC
ACTAGACATTTTTTAAAGCTAAAATAGTC
TTTAGTAGTGACAGTAACTATGCGATTATTTTCATCGATGATACATTTCAT
CGGCATATTATTACGCTTACCATCAAAGA
CTATACCATGTGTATATCTAACGTATTCTAGCATAGTTGCCATACGTGCAT
TAAACTTTTCAGGATCTTTGGATAGATCT
TCCAATCTATCTATTTGAGAAAACATTTTTATCATGTTCAATAGTTGAAAC
GTCGGATCCACTATATAGATATTATCTAT
AAAGATTTTAGGAACTACGTTCATGGTATCCTGGCGAATATTAAAACTATC
AATGATATGATTATCGTTTTCATCTTTTA
TCACCATATAGTTTCTAAGATATGGGATTTTACTTAATATAATATTATTTCC
CGTAATAAATTTTATTAGAAATGCCAAA
TCTATAAGAAAAGTCCTCGAATTAGTTTGAAGAATATCTATATCGCCGTAC
CGTATATTTGGATTAATTAGATATAGAGA
ATATGATCCGTAACATATACAACTTTTATTATGGCGTCTAAGATATTCTTC
CATCAACTTATTAACATTTTTGACTAGGG
AAGATACATTATGACGTCCCATTACTTTTGCCTTGTCTATTATTGCGACGT
TCATAGAATTTAGCATATCTCTTGCCAAT
TCTTCCATTGATGTTACATTATAAGAAATTTTAGATGAAATTACATTTGGA
GCTTTAATAGTAAGAACTCCTAATATGTC
CGTGTATGTGGTCACTAATACAGATTGTAGTTCTATAATCGTAAATAATTT
ACCTATATTATATGTTTGAGTCTGTTTAG
AAAAGTAGCTAAGTATACGATCTTTTATTTCTGATGCAGATGTATCAACAT
CGGAAAAAAATCTTTTTTTATTCTTTTTT
ACTAAAGATACAAATATGTCTTTGTTAAAAACAGTTATTTTTTGAATATTTC
TAGCTTGTAATTTTAACATATGATATTC
ATTCACACTAGGTACTCTGCCTAAATAGGTTTCTATAATCTTTAATGTAAT
ATTAGGAAAAGTATTCTGATCAGGATTCC
TATTCATTTTGAGGATTTAAAACTCTGATTATTGTCTAATATGGTCTCTAC
GCAAACTTTTTCACAGAGCGATAGAGTTT
TTGATAACTCGTTTTTCTTAAGAAATATAAAACTACTGTCTCCAGAGCTCG
CTCTATCTTTTATTTTATTTAATTCGATA
CAAACTCCTGATACTGGTTCAGAAAGTAATTCATTAATTTTCAGTCCTTTA
TAGAAGATATTTAATATAGATAATACAAA
ATCTTCAGTTTTTGATATCGATCTGATTGATCCTAGAACTAGATATATTAA
TAACGTGCTCATTAGGCAGTTTATGGCAG
CTTGATAATTAGATATAGTATATTCCAGTTCATATTTATTAGATACCGCATT
GCCCAGATTTTGATATTCTATGAATTCC
TCTGAAAATAAATCCAAAATAACTAAACATTCTATTTTTTGTGGATTAGTG
TACTCTCTTCCCTCTATCATGTTCACTAC
TGGTGTCCACGATGATAAATATCTAGAGGGAATATAATATAGTCCATAGG
ATGCCAATCTAGCAATGTCGAATAACTGTA
ATTTGATTCTTCGTTCTTCATTATGAATTGATTCTTGAGGTATAAACCTAAC

ACAAATTATATTATTAGACTTTTCGTAT
GTAATGTCTTTCATGTTATAAGTTTTTAATCCTGGAATAGAATCTATTTTAA
TGAGGCTTTTAAACGCAGAGTTCTCCAA
CGAGTCAAAGCATAATACTCTGTTGTTTTTCTTATATACGATGTTACGATT
TTCTTCTTTGAATGGAATAGGTTTTTGAA
TTAGTTTATAATTACAACATAATAGATAAGGAAGTGTGCAAATAGTACGCG
GAAAAAACATAATAGCTCCCCTGTTTTCA
TCCATGGTTTTAAGTAAATGATCACTGGCTTCTTTAGTTAATGGATATTCG
AACATTAACCGTTTCATCATCATTGGACA
GAATCCATATTTCTTAATGTAAAGAGTGATCAAATCATTGTGTTTATTGTA
CCATCTTGTTGTAAATGTGTATTCGGTTA
TCGGATCTGCTCCTTTTTCTATTAAAGTATCGATGTCGATCTCGTCTAAGA
ATTCAACTATATCGACATATTTCATTTGT
ATACACATAACCATTACTAACGTAGAATGTATAGGAAGAGATGTAACGGG
AACAGGGTTTGTTGATTCGCAAACTATTCT
AATACATAATTCTTCTGTTAATACGTCTTGCACGTAATCTATTATAGATGC
CAAGATATCTATATAATTATTTTGTAAGA
TGATGTTAACTATGTGATCTATATAAGTAGTGTAATAATTCATGTATTTCG
ATATATGTTCCAACTCTGTCTTTGTGATG
TCTAGTTTCGTAATATCTATAGCATCCTCAAAAAATATATTCGCATATATT
CCCAAGTCTTCAGTTCTATCTTCTAAAAA
ATCTTCAACGTATGGAATATAATAATCTATTTTACCTCTTCTGATATCATTA
ATGATATAGTTTTTGACACTATCTTCTG
TCAATTGATTCTTATTCACTATATCTAAGAAACGGATAGCGTCCCTAGGAC
GAACTACTGCCATTAATATCTCTATTATA
GCTTCTGGACATAATTCATCTATTATACCAGAATTAATGGGAACTATTCCG
TATCTATCTAACATAGTTTTAAGAAAGTC
AGAATCTAAGACCTGATGTTCATATATTGGTTCATACATGAAATGATCTCT
ATTGATGATAGTGACTATTTCATTCTCTG
AAAATTGGTAACTCATTCTATATATGCTTTCCTTGTTGATGAAGGATAGAA
TATACTCAATAGAATTTGTACCAACAAAC
TGTTCTCTTATGAATCGTATATCATCATCTGAAATAATCATGTAAGGCATA
CATTTAACAATTAGAGACTTGTCTCCTGT
TATCAATATACTATTCTTGTGATAATTTATGTGTGAGGCAAATTTGTCCAC
GTTCTTTAATTTTGTTATAGTAGATATCA
AATCCAATGGAGCTACAGTTCTTGGCTTAAACAGATATAGTTTTTCTGGAA
CAAATTCTACAACATTATTATAAAGGACT
TTGGGTAGATAAGTGGGATGAAATCCTATTTTAATTAATGCTATCGCATTG
TCCTCGTGCAAATATCCAAACGCTTTTGT
GATAGTATGGCATTCATTGTCTAGAAACGCTCTACGAATATCTGTGACAG
ATATCATCTTTAGAGAATATACTAGTCGCG
TTAATAGTACTACAATTTGTATTTTTTAATCTATCTCAATAAAAAAATTAAT
ATGTATGATTCAATGTATAACTAAACTA
CTAACTGTTATTGATAACTAGAATCAGAATCTAATGATGACGTAACCAAG
AAGTTTATCTACTGCCAATTTAGCTGCATT

ATTTTTAGCATCTCGTTTAGATTTTCCATCTGCCTTATCGAATACTCTTCC
GTCGATGTCTACACAGGCATAAAATGTAG
GAGAGTTACTAGGCCCAACTGATTCAATACGAAAAGACCAATCTCTCTTA
GTTATTTGGCAGTACTCATTAATAATGGTG
ACAGGGTTAGCATCTTTCCAATCAATAATTTTTTTAGCCGGAATAACATCA
TCAAAAGACTTATGATCCTCTCTCATTGA
TTTTTCGCGGGATACATCATCTATTATGACGTCAGCCATAGCATCAGCAT
CCGGCTTATCCGCCTCCGTTGTCATAAACC
AACGAGGAGGAATATCGTCGGAGCTGTACACCATAGCACTACGTTGAAG
ATCGTACAGAGCTTTATTAACTTCTCGCTTC
TCCATATTAAGTTGTCTAGTTAGTTGTGCAGCAGTAGCTCCTTCGATTCCA
ATGTTTTTAATAGCCGCACACACAATCTC
TGCGTCAGAACGCTCGTCAATATAGATCTTAGACATTTTTAGAGAGAACT
AACACAACCAGCAATAAAACTGAACCTACT
TTATCATTTTTTTATTCATCATCCTCTGGTGGTTCGTCGTTTCTATCGAATG
TAGCTCTGATTAACCCGTCATCTATAGG
TGATGCTGGTTCTGGAGATTCTGGAGGAGATGGATTATTATCTGGAAGAA
TCTCTGTTATTTCCTTGTTTTCATGTATCG
ATTGCGTTGTAACATTAAGATTGCGAAATGCTCTAAATTTGGGAGGCTTAA
AGTGTTGTTTGCAATCTCTACACGCGTGT
CTAACTAGTGGAGGTTCGTCAGCTGCTCTAGTTTGAATCATCATCGGCGT
AGTATTCCTACTTTTACAGTTAGGACACGG
TGTATTGTATTTCTCGTCGAGAACGTTAAAATAATCGTTGTAACTCACATC
CTTTATTTTATCTATATTGTATTCTACTC
CTTTCTTAATGCATTTTATACCGAATAAGAGATAGCGAAGGAATTCTTTTT
CGGTGCCGCTAGTACCCTTAATCATATCA
CATAGTGTTTTATATTCCAAATTTGTGGCAATAGACGGTTTATTTCTATAC
GATAGTTTGTTTCTGGAATCCTTTGAGTA
TTCTATACCAATATTATTCTTTGATTCGAATTTAGTTTCTTCGATATTAGAT
TTTGTATTACCTATATTCTTGATGTAGT
ACTTTGATGATTTTTCCATGGCCCATTCTATTAAGTCTTCCAAGTTGGCAT
CATCCACATATTGTGATAGTAATTCTCGG
ATATCAGTAGCGGCTACCGCCATTGATGTTTGTTCATTGGATGAGTAACT
ACTAATGTATACATTTTCCATTTATAACAC
TTATGTATTAACTTTGTTCATTTATATTTTTTCATTATTATGTTGATATTAAC
AAAAGTGAATATATATGTTAATAATTG
TATTGTGGTTATACGGCTACAATTTCATAATGAGTGGAAGTCAGTGTCCG
ATGATCAATGACGATAGCTTTACTCTGAAA
AGAAAGTATCAAATCGATAGTGCGGAGTCAACAATGAAAATGGATAAGAA
GAGGACAAAGTTTCAGAATAGAGCCAAAAT
GGTAAAAGAAATAAATCAGACAATAAGAGCAGCACAAACTCATTACGAGA
CATTGAAACTAGGATACATAAAATTTAAGA
GAATGATTAGGACTACTACTCTAGAAGATATAGCACCATCTATTCCAAAT
AATCAGAAAACTTATAAACTATTCTCGGAC
ATTTCAGCCATCGGCAAAGCATCACAGAATCCGAGTAAGATGGTATATGC

TCTGCTGCTTTACATGTTTCCCAATTTGTT
TGGAGATGATCATAGATTCATTCGTTATAGAATGCATCCAATGAGTAAAAT
CAAACACAAGATCTTCTCTCCTTTCAAAC
TTAATCTTATTAGAATATTAGTGGAAGAAAGATTCTATAATAATGAATGCA
GATCTAATAAATGGAGAATAATTGGAACA
CAAGTTGATAAAATGTTGATAGCTGAATCTGATAAATATACAATAGATGCA
AGGTATAACCTAAAACCCATGTATAGAAT
CAAGGGAAAATCTGAAGAAGATACCCTCTTCATCAAACAGATGGTAGAAC
AATGTGTGACATCCCAGGAATTGGTGGAAA
AAGTGTTGAAGATACTGTTTAGAGATTTGTTCAAGAGTGGAGAATACAAA
GCGTACAGATACGATGATGATGTAGAAAAT
GGATTTATTGGATTGGATACACTAAAATTAAACATTGTTCATGATATAGTT
GAACCATGTATGCCTGTTCGTAGGCCAGT
GGCTAAGATACTGTGTAAAGAAATGGTAAATAAATACTTTGAGAATCCGC
TACATATTATTGGTAAAAATCTTCAAGAGT
GCATTGACTTTGTTAGTGAATAGGCATTTCATCTTTCTCCAATACTAATTC
AAATTGTTAAATTAATAATGGATAGTATA
AATAGTTATTAGTGATAAAATAGTAAAAATAATTATTAGAATAAGAGTGTA
GTATCATAGATAACTCTCTTCTATAAAAA
TGGATTTTATTCGTAGAAAGTATCTTATATACACAGTAGAAAATAATATAG
ATTTTTTAAAGGATGATACATTAAGTAAA
GTAAACAATTTTACCCTCAATCATGTACTAGCTCTCAAGTATCTAGTTAGC
AATTTTCCTCAACACGTTATTACTAAGGA
TGTATTAGCTAATACCAATTTTTTTGTTTTCATACATATGGTACGATGTTGT
AAAGTGTACGAAGCGGTTTTACGACACG
CATTTGATGCACCCACGTTGTACGTTAAAGCATTGACTAAGAATTATTTAT
CGTTTAGTAACGCAATACAATCGTACAAG
GAAACCGTGCATAAACTAACACAAGATGAAAAATTTTTAGAGGTTGCCGA
ATACATGGACGAATTAGGAGAACTTATAGG
CGTAAATTATGACTTAGTTCTTAATCCATTATTTCACGGAGGGGAACCCAT
CAAAGATATGGAAATCATTTTTTTAAAAC
TGTTTAAGAAAACAGACTTCAAAGTTGTTAAAAAATTAAGTGTTATAAGAT
TACTTATTTGGGCTTACCTAAGCAAGAAA
GATACAGGCATAGAGTTTGCGGATAATGATAGACAAGATATATACACTCT
ATTTCAACAAACTGGTAGAATCGTCCATAG
CAATCTAACAGAAACGTTTAGAGATTATATCTTTCCCGGAGATAAGACTA
GCTATTGGGTGTGGTTAAACGAAAGTATAG
CTAATGATGCGGATATTGTTCTTAATAGACACGCCATTACCATGTATGATA
AAATTCTTAGTTATATATACTCTGAGATA
AAACAAGGACGCGTTAATAAAAACATGCTTAAGTTAGTTTATATCTTTGAG
CCTGAAAAAGATATCAGAGAACTTCTGCT
AGAAATCATATATGATATTCCTGGAGATATCCTATCTATTATTGATGCAAA
AAACGACGATTGGAAAAAATATTTTATTA
GTTTTTATAAAGCTAATTTTATTAACGGTAATACATTTATTAGTGATAGAAC
GTTTAACGAGGACTTATTCAGAGTTGTT

GTTCAAATAGATCCCGAATATTTCGATAATGAACGAATTATGTCTTTATTC
TCTACGAGTGCTGCGGACATTAAACGATT
TGATGAGTTAGATATTAATAACAGTTATATATCTAATATAATTTATGAGGT
GAACGATATCACATTAGATACAATGGATG
ATATGAAGAAGTGTCAAATCTTTAACGAGGATACGTCGTATTATGTTAAG
GAATACAATACATACCTGTTTTTGCACGAG
TCGGATCCCATGGTCATAGAGAACGGAATACTAAAGAAACTGTCATCTAT
AAAATCCAAGAGTAAACGGCTGAACTTGTT
TAGCAAAAACATTTTAAAATATTATTTAGACGGACAATTGGCTCGTCTAGG
TCTTGTGTTAGATGATTATAAAGGAGACT
TGTTAGTTAAAATGATAAACCATCTTAAGTCTGTGGAGGATGTATCCGCAT
TCGTTCGATTTTCTACAGATAAAAACCCT
AGTATTCTTCCATCGCTAATCAAAACTATTTTAGCTAGTTATAATATTTCC
ATCATCGTCTTATTTCAAAGGTTTTTGAG
AGATAATCTATATCATGTAGAAGAATTCTTGGATAAAAGCATCCATCTAAC
CAAGACGGATAAGAAATATATACTTCAAT
TGATAAGACACGGTAGATCATAGAACAGACCAAATATATTATTAATAATTT
GGTATATACATAGATATTAATTATCACAT
ATTAAAAATTCACACATTTTTGATAAATGGGAACTGCTGCAACAATTCAGA
CTCCCACCAAATTAATGAATAAAGAAAAT
GCAGAAATGATTTTGGAAAAAATTGTTGATCATATAGTTATGTATATTAGT
GACGAATCAAGTGATTCAGAAAATAATCC
TGAATATATTGATTTTCGTAACAGATACGAAGACTATAGATCTCTCATTAT
AAAAAGTGATCACGAGTTTGTAAAGCTAT
GTAAAAATCATGCAGAGAAAAGTTCTCCAGAAACGCAACAAATGATTATC
AAACACATATACGAACAATATCTTATTCCA
GTATCTGAAGTACTATTAAAACCTATAATGTCCATGGGTGACATAATTACA
TATAACGGATGTAAAGACAATGAATGGAT
GCTAGAACAACTCTCTACCCTAAACTTTAACAATCTCCGCACATGGAACT
CATGTAGCATAGGCAATGTAACGCGTCTGT
TTTATACATTTTTTAGTTATCTGATGAAAGATAAACTAAATATATAAGTATA
ATCCCATTCTAATACTTTAACCTGATGT
ATTAGCATCTTATTAGAATATTAACCTAACTAAAAGACATAACATAAAAAC
TCATTACATAGTTGATAAAAAGCGGTAGG
ATATAAATATTATGGCTGCCACCGTTCCGCGTTTTGACGACGTGTACAAA
AATGCACAAAGAAGAATTCTAGATCAAGAA
ACATTTTTTAGTAGAGGTCTAAGTAGACCGTTAATGAAAAACACATATCTA
TTTGATAATTACGCGTATGGATGGATACC
AGAAACTGCAATTTGGAGTAGTAGATACGCAAACTTAGATGCAAGTGACT
ATTATCCCATTTCGTTGGGATTACTTAAAA
AGTTCGAGTTTCTCATGTCTCTATATAAAGGTCCTATTCCAGTATACGAAG
AAAAAGTAAATACTGAATTCATAGCCAAT
GGATCGTTCTCTGGTAGATACGTATCATATCTTCGAAAGTTTTCTGCTCTT
CCAACAAACGAGTTTATTAGTTTTTTATT
ATTGACCTCCATCCCTATCTATAATATCTTATTCTGGTTTAAAAACACACA

GTTTGATATTACTAAACACACATTATTCA
GATACGTCTATACAGATAATGCCAAACACCTGGCGTTGGCTAGGTATATG
CATCAAACAGGAGACTATAAGCCTTTGTTT
AGTCGTCTCAAAGAGAATTATATATTTACCGGTCCCGTTCCAATATGTATC
AAAGATATAGATCACCCTAATCTTAGTAG
AGCAAGAAGTCCATCCGATTATGAGACATTAGCTAATATTAGTACTATATT
GTACTTTACCAAGTATGATCCGGTATTAA
TGTTTTTATTGTTTTACGTACCTGGGTATTCAATTACTACAAAAATTACTCC
AGCCGTAGAATATCTAATGGATAAACTG
AATCTAACAAAGAGCGACGTACAACTGTTGTAAATTATTTTATGCTTCGTA
AAATGTAGGTTTTGAACCAAACATTCTTT
CAAAGAATGAGATGCATAAAACTTTATTATCCAATAGATTGACTATTTCGG
ACGTCAATCGTTTAAAGTAAACTTCGTAA
AATATTCTTTGATCACTGCCGAGTTTAAAACTTCTATCGATAATTGTCTCA
TATGTTTTAATATTTACAAGTTTTTTGGT
CCATGGTACATTAGCCGGACAAATATATGCAAAATAATATCGTTCTCCAA
GTTCTATAGTTTCTGGATTATTTTTATTAT
ATTCAGTAACCAAATACATATTAGGGTTATCTGCGGATTTATAATTTGAGT
GATGCATTCGACTCAACATAAATAATTCT
AGAGGAGACGATCTACTATCAAATTCGGATCGTAAATCTGTTTCTAAAGA
ACGGAGAATATCTATACATACCTGATTAGA
ATTCATCCGTCCTTCAGACAACATCTCAGACAGTCTGGTCTTGTATGTCTT
AATCATATTCTTATGAAACTTGGAAACAT
CTCTTCTAGTTTCACTAGTACCTTTATTAATTCTCTCAGGTACAGATTTTG
AATTCGACGATGCTGAGTATTTCATCGTT
GTATATTTCTTCTTCGATTGCATAATCAGATTCTTATATACCGCCTCAAAC
TCTATTTTAAAATTATTAAACAATACTCT
ATTATTAATCAGTCGTTCTAACTCTTTCGCTATTTCTATAGACTTATCGAC
ATCTTGACTGTCTATCTCTGTAAACACGG
AGTCGGTATCTCCATACACGCTACGAAAACGAAATCTGTAATCTATAGGC
AACGATGTTTTCACAATCGGATTAATATCT
CTATCGTCCATATAAAATGGATTACTTAATGGATTGGCAAACCGTAACATA
CCGTTAGATAACTCTGCTCCATTTAGTAC
CGATTCTAGATACAAGATCATTCTACGTCCTATGGATGTGCAACTCTTAG
CCGAAGCGTATGAGTATAGAGCACTATTTC
TAAATCCCATCAGACCATATACTGAGTTGGCTACTATCTTGTACGTATATT
GCATGGAATCATAGATGGCCTTTTCAGTT
GAACTGGTAGCCTGTTTTAACATCTTTTTATATCTGGCTCTCTCTGCCAAA
AATGTTCTTAATAGTCTAGGAATGGTTCC
TTCTATCGATCTATCGAAAATTGCTATTTCAGAGATGAGGTTCGGTAGTCT
AGGTTCACAATGAACCGTAATATATCTAG
GAGGTGGATATTTCTGAAGCAATAGCTGATTATTTATTTCTTCTTCCAATC
TATTGGTACTAACAACGACACCGACTAAT
GTTTCCGGAGATAGATTTCCAAAGATACACACATTAGGATACAGACTGTT
ATAATCAAAGATTAATACATTATTACTAAA

CATTTTTTGTTTTGGAGCAAATACCTTACCGCCTTCATAAGGAAACTTTTG
TTTTGTTTCTGATCTAACTAAGATAGTTT
TAGTTTCCAACAATAGCTTTAACAGTGGACCCTTGATGACTGTACTCGCT
CTATATTCGAATACCATGGATTGAGGAAGC
ACATATGTTGACGCACCCGCGTCTGTTTTTGTTTCTACTCCATAATACTCC
CACAAATACTGACACAAACAAGCATCATG
AATACAGTATCTAGCCATATCTAAAGCTATGTTTAGATTATAATCCTTATA
CATCTGAGCTAAATCAACGTCATCCTTTC
CGAAAGATAATTTATATGTATCATTAGGTAAAGTAGGACATAATAGTACGA
CTTTAAATCCATTTTCCCAAATATCTTTA
CGAATTACTTTACATATAATATCCTCATCAACAGTCACATAATTACCTGTG
GTTAAAACCTTTGCAAATGCAGCGGCTTT
GCCTTTCGCGTCTGTAGTATCGTCACCGATAAACGTCATTTCTCTAACTCC
TCTATTTAATACTTTACCCATGCAACTGA
ACGCGTTCTTGGATATAGAATCCAATTTGTACGAATCCAATTTTTCAGATT
TTTGAATGAATGAATATAGATCGAAAAAT
ATAGTTCCATTATTGTTATTAACGTGAAACGTAGTATTGGCCATGCCGCCT
ACTCCCTTATGACTAGACTGATTTCTCTC
ATAAATACAGAGATGTACAGCTTCCTTTTTGTCCGGAGATCTAAAGATAAT
CTTCTCTCCTGTTAATAACTCTAGACGAT
TAGTAATATATCTCAGATCAAAGTTATGTCCGTTAAAGGTAACGACGTAGT
CGAACGTTAGTTCCAACAATTGTTTAGCT
ATTCGTAACAAAACTATTTCAGAACATAGAACTAGTTCTCGTTCGTAATCC
ATTTCCATTAGTGACTGTATCCTCAAACA
TCCTCTATCGACGGCTTCTTGTATTTCCTGTTCCGTTAACATCTCTTCATT
AATGAGCGTAAACAATAATCGTTTACCAC
TTAAATCGATATAACAGTAACTTGTATGCGAGATTGGGTTAATAAATACAG
AAGGAAACTTCTTATCGAAGTGACACTCT
ATATCTAGAAATAAGTACGATCTTGGGATATCGAATCTAGGTATTTTTTTA
GCGAAACAGTTACGTGGATCGTCACAATG
ATAACATCCATTGTTAATCTTTGTCAAATATTGCTCGTCCAACGAGTAACA
TCCGTCTGGAGATATCCCGTTAGAAATAT
AAAACCAACTAATATTGAGAAATTCATCCATGGTGGCATTTTGTATGCTGC
GTTTCTTTGGCTCTTCTATCAACCACATA
TCTGCGACGGAGCATTTTCTATCTTTAATATCTAGATTATAACTTATTGTC
TCGTCAATGTCTATAGTTCTCATCTTTCC
CAACGGCCTCGCATTAAATGGAGGAGGAGACAATGACTGATATATTTCGT
CCGTCACTACGTAATAAAAGTAATGAGGAA
ATCGTATAAATACGGTCTCACCATTTCGACATCTGGATTTCAGATATAAAA
ATCTGTTTTCACCGTGACTTTCAAACCAA
TTAATGCACCGAACATCCATTTATAGAATTTAGAAATATATTTTCATTTAA
ATGAATCCCAAACATTGGGGAAGAGCCGT
ATGGACCATTATTTTTATAGTACTTTCGCAAGCGGGTTTAGACGGCAACAT
AGAAGCGTGTAAACGAAAACTATATACTA
TAGTTAGCACTCTTCCATGTCCTGCATGTAGACGGCACGCGACTATTGCT

ATAGAGGACAATAATGTCATGTCTAGCGAT
GATCTGAATTATATTTATTATTTTTTCATCAGATTATTTAACAATTTGGCAT
CTGATCCCAAATACGCAATCGATGTGTC
AAAGGTTAAACCTTTATAAACTTAACCCATTATAAAACTTATGATTAGTCA
CGACTGAAATAACCGCGTGATTATTTTTT
GGTATAATTCTACACGGCATGGTTTCTGTGACTATGAATTCAACCCCCGTT
ACATTAGTGAAATCTTTAACAAACAGCAA
GGGTTCGTCAAAGACATAAAACTCATTGTTTACAATCGAAATAGACCCCC
TATCACACTTAAAATAAAAAATATCCTTAT
CCTTTACCACCAAATAAAATTCTGATTGGTCAATGTGAATGTATTCACTTA
ACAGTTCCACAAATTTATTTATTAACTCC
GAGGCACATACATCGTCGGTATTTTTTATGGCAAACTTTACTCTTCCAGCA
TCCGTTTCTAAAAAAATATTAACGAGTTC
CATTTATATCATCCAATATTATTGAAATGACGTTGATGGACAGATGATACA
AATAAGAAGGTACGGTACCTTTGTCCACC
ATCTCCTCCAATTCATGCTCTATTTTGTCATTAACTTTAATGTATGAAAAC
AGTACGCCACATGCTTCCATGACAGTGTG
TAACACTTTGGATACAAAATGTTTGACATTAGTATAATTGTTTAAGACTGT
CAATCTATAATAGATAGTAGCTATAATAT
ATTCTATGATGGTATTGAAGAAGATGACAATCTTGGCATATTGATCATTTA
ACACAGACATGGTATCAACAGATAGCTTG
AATGAAAGAGAATCAGTAATTGGAATAAGCGTCTTCTCGATGGAGTGTCC
GTATACCAACATGTCTGATATTTTGATGTA
TTCCATTAAATTATTTAGTTTTTTCTTTTTATTCTCGTTAAACAGCATTTCT
GTCAACGGACCCCAACATCGTTGACCGA
TTAAGTTTTGATTGATTTTTCCGTGTAAGGCGTATCTAGTCAGATCGTATA
GCCTATCCAATAATCCATCATCTGTGCGT
AGATCACATCGTACACTTTTTAATTCTCTATAGAAGAGCGACAGACATCT
GGAACAATTACAGACAGCAATTTCTTTATT
CTCTACAGATGTAAGATACTTGAAGACATTCCTATGATGATGCAGAATTTT
GGATAACACGGTATTGATGGTATCTGTTA
CCATAATTCCTTTGATGGCTGATAGTGTCAGAGCACAAGATTTCCAATCTT
TGACAATTTTTAGCACCATTATCTTTGTT
TTGATATCTATATCAGACAGCATGGTGCGTCTGACAACACAGGGATTAAG
ACGGAAAGATGAAATGATTCTCTCAACATC
TTCAATGGATACCTTGCTATTTTTTCTGGCATTATCTATATGTGCGAGAAT
ATCCTCTAGAGAATCAGTATCCTTTTTGA
TGATAGTGGATCTCAATGACATGGGACGTCTAAACCTTCTTATTCTATCAC
CAGATTGCATGGTGATTTGTCTTCTTTCT
TTTATCATAATGTAATCTCTAAATTCATCGGCAAATTGTCTATATCTAAAA
TCATAATATGAGATGTTTACCTCTACAAA
TATCTGTTCGTCCAATGTTAGAGTATCTACATCAGTTTTGTATTCCAAATT
AAACATGGCAACGGATTTAATTTTATATT
CCTCTATTAAGTCCTCGTCGATAATAACAGAATGTAGATAATCATTTAATC
CATCGTACATGGTTGGAAGATGCTTGTTG

ACAAAATCTTTAATTGTCTTGATGAAGGTGGGACTATATCTAACATCTTGA
TTAATAAAATTTATAACATTGTCCATAGG
ATACTTTGTAACTAGTTTTATACACATCTCTTCATCGGTAAGTTTAGACAG
AATATCGTGAACAGGTGGTATATTATATT
CATCAGATATACGAAGAACAATGTCCAAATCTATATTGTTTAATATATTAT
ATAGATGTAGTGTAGCTCCTACAGGAATA
TCTTTAACTAAGTCAATGATTTCATCAACCGTTAGATCTATTTTAAAGTTA
ATCATATAGGCATTGATTTTTAAAAGGTA
TGTAGCCTTGACTACATTCTCATTAATTAACCATTCCAAGTCACTGTGTGT
AAGAAGATTATATTCTATCATAAGCTTGA
CTACATTTGGTCCCGATACCATTAAAGAATTCTTATGATATAAGGAAACAG
CTTTTAGGTACTCATCTACTCTACAAGAA
TTTTGGAGAGCCTTAACGATATCAGTGACGTTTATTATTTCAGGAGGAAAA
AACCTAACATTGAGAATGTCGGAGTTAAT
AGCTTCCAGATACAGTGATTTTGGCAATAGTCCGTGTAATCCATAATCCA
GTAACACGAGCTGGTGCTTGCTAGACACCT
TTTCAATGTTTAATTTTTTTGAAATAAGCTTTGATAAAGCCTTCCTCGCAA
ATTCCGGATACATGAACATGTCGGCGACA
TGATTAAGTATTGTTTTTTCATTATTTTTATATTTTCTCAACAAGTTCTCAA
TACCCCAATAGATGATAGAATATCACCC
AATGCGTCCATGTTGTCTATTTCCAACAGGTCGCTATATCCACCAATAGA
AGTTTTCCCAAAAAAGATTCTAGGAACAGT
TCTACCACCAGTAATTTGTTCAAAATAATCCCGCAATTCATTTTCGGGTTT
AAATTCTTTAATATCGACAATTTCATACG
CTCCTCTTTTGAAACTAAACTTATTTAGAATATCCAGTGCATTTCTACAAA
AAGGACATGTATACTTGACAAAAATTGTC
ACTTTGTTATTGGCCAACCTTTGTTGTACAAATTCCTCGGCCATTTTAATA
TTTAAGTGATATAAAACTATCTCGACTTA
TTTAACTCTTTAGTCGAGATATATGGACGCAGATAGCTATATGATAGCCAA
CTACAGAAGGCAAACGCTATAAAAAACAT
AATTACGACGAGCATATTTATAAATATTTTTATTCAGCATTACTTGATATA
GTAATATTAGGCACAGTCAAACATTCAAC
CACTCTCGATACATTAACTCTCTCATTTTCTTTAACAAATTCTGCAATATC
TTCGTAAAAAGATTCTTGAAACTTTTTAG
AATATCTATCGACTCTAGATGAAATAGCGTTCGTCAACATACTATGTTTTG
TATACATAAAGGCGCCCATTTTAACAGTT
TCTAGTGACAAAATGCTAGCGATCCTAGGATCCTTTAGAATCACATAGAT
TGACGATTCGTCTCTCTTAGTAACTCTAGT
AAAATAATCATACAATCTAGTACGCGAAATAATATTATCCTTGACTTGAGG
AGATCTAAACAATCTAGTTTTGAGAACAT
CGATAAGTTCATCGGGAATGACATACATACTATCTTTAATAGAACTCTTTT
CATCCAGTTGAATGGATTCGTCCTTAACC
AACTGATTAATGAGATCTTCTATTTTATCATTTTCCAGATGATATGTATGTC
CATTAAAGTTAAATTGTGTAGCGCTTCT
TTTTAGTCTAGCAGCCAATACTTTAACATCACTAATATCGATATACAAAGG

AGATGATTTATCTATGGTATTAAGAATTC
GTTTTTCGACATCCGTCAAAACCAATTCCTTTTTGCCTGTATCATCCAGTT
TTCCATCCTTTGTAAAGAAATTATTTTCT
ACTAGACTATTAATAAGACTGATAAGGATTCCTCCATAATTGCACAATCC
AAACTTTTTCACAAAACTAGACTTTACGAG
ATCTACAGGAATGCGTACTTCAGGTTTCTTAGCTTGTGATTTTTTCTTTTG
CGGACATTTTCTTGTGACCAACTCATCTA
CCATTTCATTGATTTTAGCAGTGAAATAAGCTTTCAATGCACGGGCACTG
ATACTATTGAAAACGAGTTGATCTTCAAAT
TCCGCCATTTAAGTTCACCAAACAACTTTTAAATACAAATATATCAATAGT
AGTAGAATAAGAACTATAAAAAAAATAAT
AATTAACCAATACCAACCCCAACAACCGGTATTATTAGTTGATGTGACTG
TTTTCTCATCACTTAGAACAGATTTAACAA
TTTCTATAAAGTCTGTCAAATCATCTTCCGGAGACCCCATAAATACACCA
AATATAGCGGCGTACAACTTATCCATTTAT
ACATTGAATATTGGCTTTTCTTTATCGCTATCTTCATCATATTCATCATCAA
TATCAACAAGTCCCAGATTACGAGCCAG
ATCTTCTTCTACATTTTCAGTCATTGATACACGTTCACTATCTCCAGAGAG
TCCGATAACGTTAGCCACCACTTCTCTAT
CAATGATTAGTTTCTTGAGTGCGAATGTAATTTTTGTTTCCGTTCCGGATC
TATAGAAGACGATAGGTGTGATAATTGCC
TTGGCCAATTGTCTTTCTCTTTTACTGAGTGATTCTAGTTCACCTTCTATA
GATCTGAGAATGGATGATTCTCCAGCCGA
AACATATTCTACCATGGCTCCGTTTAATTTGTTGATGAAGATGGATTCATC
CTTAAATGTTTTCTCTGTAATAGTTTCCA
CCGAAAGACTATGCAAAGAATTTGGAATGCGTTCCTTGTGCTTAATGTTTC
CATAGACGGCTTCTAGAAGTTGATACAAC
ATAGGACTAGCCGCGGTAACTTTTATTTTTAGAAAGTATCCATCGCTTCTA
TCTTGTTTAGATTTATTTTTATAAAGTTT
AGTCTCTCCTTCCAACATAATAAAAGTGGAAGTCATTTGACTAGATAAACT
ATCAGTAAGTTTTATAGAGATAGACGAAC
AATTAGCGTATTGAGAAGCATTTAGTGTAACGTATTCGATACATTTTGCAT
TAGATTTACTAATCGATTTTGCATACTCT
ATAACACCCGCACAAGTCTGTAGAGAATCGCTAGATGCAGTAGGTCTTGG
TGAAGTTTCAACTCTCTTCTTGATTACCTT
ACTCATGATTAAACCTAAATAATTGTACTTTGTAATATAATGATATATATTT
TCACTTTATCTCATTTGAGAATAAAAAT
GTTTTTGTTTAACCACTGCATGATGTACAGATTTCGGAATCGCAAACCAC
CAGTGGTTTTATTTTATCCTTGTCCAATGT
GAATTGAATGGGAGCGGATGCGGGTTTCGTACGTAGATAGTACATTCCCG
TTTTTAGACCGAGACTCCATCCGTAAAAAT
GCATACTCGTTAGTTTGGAATAACTCGGATCTGCTATATGGATATTCATAG
ATTGACTTTGATCGATGAAGGCTCCCCTG
TCTGCAGCCATTTTTATGATCGTCTTTTGTGGAATTTCCCAAATAGTTTTAT
AAACTCGCTTAATATCTTCTGGAAGGTT

TGTATTCTGAATGGATCCACCATCTGCCATAATCCTATTCTTGATCTCATC
ATTCCATAATTTTCTCTCGGTTAAAACTC
TAAGGAGATGCGGATTAACTACTTGAAATTCTCCAGACAATACTCTCCGA
GTGTAAATATTACTGGTATACGGTTCCACC
GACTCATTATTTCCCAAAATTTGAGCAGTTGATGCAGTCGGCATAGGTGC
CACCAATAAACTATTTCTAAGACCGTATGT
TCTGATTTTATCTTTTAGAGGTTCCCAATTCCAAAGATCCGACGGTACAAC
ATTCCAAAGATCATATTGTAGAATACCGT
TACTGGCGTACGATCCTACATATGTATCGTATGGTCCTTCCTTCTCAGCTA
GTTCACAACTCGCCTCTAATGCACCGTAA
TAAATGGTTTCGAAGATCTTCTTATTTAGATCTTGTGCTTCCAGGCTATCA
AATGGATAATTTAAGAGAATAAACGCGTC
CGCTAATCCTTGAACACCAATACCGATAGGTCTATGTCTCTTATTAGAGAT
TTCAGCTTCTGGAATAGGATAATAATTAA
TATCTATAATTTTATTGAGATTTCTGACAATTACTTTGACCACATCCTTCA
GTTTGAGAAAATCAAATCGCCCATCTATT
ACAAACATGTTCAAGGCAACAGATGCCAGATTACAAACGGCTACCTCATT
AGCATCCGCATATTGTATTATCTCAGTGCA
AAGATTACTACACTTGATAGTTCCTAAATTTTGTTGATTACTCTTTTTGTTA
CACGCATCCTTATAAAGAATGAATGGAG
TACCAGTTTCAATCTGAGATTCTATAATCGCTTTCCAGACGACTCGAGCC
TTTATTATAGATTTGTATCTCCTTTCTCTT
TCGTATAGTGTATACAATCGTTCGAACTCGTCTCCCCAAACATTGTCCAAT
CCAGGACATTCATCCGGACACATCAACGA
CCACTCTCCGTCATCCTTCACTCGTTTCATAAAGAGATCAGGAATCCAAA
GAGCTATAAATAGATCTCTGGTTCTATGTT
CCTCGTTTCCTGTATTCTTTTTAAGATCGAGGAACGCCATAATATCAGAAT
GCCACGGTTCCAAGTATATGGCCATAACT
CCAGGCCGTTTGTTTCCTCCCTGATCTATGTATCTAGCGGTGTTATTATAA
ACTCTCAACATTGGAATAATACCGTTTGA
TATACCATTGGTACCGGAGATATAGCTTCCACTGGCACGAATATTACTAA
TTGATAGACCTATTCCCCCTGCCATTTTAG
AGATTAATGCGCATCGTTTTAACGTGTCATAGATACCCTCTATGCTATCAT
CGATCATGTTAAGTAAAAAACAGCTAGAC
ATTTGGTGACGACTAGTTCCCGCATTAAATAAGGTAGGAGAAGCGTGCGT
AAACCATTTTTCAGAAAGTAGATTGTACGT
CTCAATAGCTGAGTCTATATCCCATTGATGAATTCCTACTGCGACACGCA
TTAACATGTGCTGAGGTCTTTCAACGATCT
TGTTGTTTATTTTCAACAAGTAGGATTTTTCCAAAGTTTTAAAACCAAAAT
AGTTGTATGAAAAGTCTCGTTCGTAAATA
ATAACCGAGTTGAGTTTATCCTTATATTTGTTAACTATATCCATGGTGATA
CTTGAAATAATCGGAGAATGTTTCCCATT
TTTAGGATTAACATAGTTGAATAAATCCTCCATCACTTCACTAAATAGTTT
TTTTGTTTCCTTGTGTAGATTTGATACGG
CTATTCTGGCGGCTAGAATGGCATAATCCGGATGTTGTGTAGTACAAGTG

GCTGCTATTTCGGCTGCCAGAGTGTCCAAT
TCTACCGTTGTTACTCCATTATATATTCCTTGAATAACCTTCATAGCTATTT
TAATAGGATCTATATGATCCGTGTTTAA
GCCATAACATAATTTTCTAATACGAGACGTGATTTTATCAAACATGACATT
TTCCTTGTATCCATTTCGTTTAATGACAA
ACATTTTTGTTGGTGTAATAAAAAAATTATTTAACTTTTCATTAATAGGGAT
TTGACGTATGTAGCGTACAAAATTATCG
TTCCTGGTATATAGATAAAGAGTCCTATATATTTGAAAATCGTTACGGCTC
GATTAAACTTTAATGATTGCATAGTGAAT
ATATCATTAGGATTTAACTCCTTGACTATCATGGCGGCGCCAGAAATTAC
CATCAAAAGCATTAATACAGTTATGCCGAT
CGCAGTTAGAACGGTTATAGCATCCACCATTTATATCTAAAAATTAGATCA
AAGAATATGTGACAAAGTCCTAGTTGTAT
ACTGAGAATTGACGAAACAATGTTTCTTACATATTTTTTTCTTATTAGTAAC
TGACTTAATAGTAGGAACTGGAAAGCTA
GACTTGATTATTCTATAAGTATAGATACCCTTCCAGATAATGTTCTCTTTG
ATAAAAGTTCCAGAAAATGTAGAATTTTT
TAAAAAGTTATCTTTTGCTATTACCAAGATTGTGTTTAGACGCTTATTATTA
ATATGAGTAATGAAATCCACACCGCCTC
TAGATATCGCCTTTATTTCCACATTAGATGGTAAATCCAATAGTGAAACTA
TCTTTTTAGGAATGTATGGACTCGCGTTT
AGAGGAGTGAACGTCTTGGGCGTCGGAAAGGATGATTCGTCAAACGAAT
AAACAATTTCACAAATGGATGTTAATGTATT
AGTAGGAAATTTCTTGACGCTAGTGGAGTTGAAGATTCTAATGGATGATG
TTCTACCTATTTCATCCGATAACATGTTAA
TTTCCGACACCAACGGTTTTAATATTTCGATGATATACGGTAGTCTCTCTT
TCGGACTTATATAGCTTATTCCACAATAC
GAGTCATTATATACTCCAAAAAACAAAATAACTAGTATAAAATCTGTATCG
AATGGGAAAAACGAAATTATCGACATAGG
TATAGAATCCGGAACATTGAACGTATTAATACTTAATTCTTTTTCTGTGGT
AAGTACCGATAGGTTATTGACATTGTATG
GTTTTAAATATTCTATAACTTGAGACTTGATAGATATTAGTGATGAATTGA
AAATTATTTTTATCACCACGTGTGTTTCA
GGATCATCGTCGACGCCCGTCAACCAACCGAATGGAGTAAAATAAATATC
ATTAATATATGCTCTAGATATTAGTATTTT
TATCAATCCTTTGATTATCATCTTCTCGTAGGCGAATGATTCCATGATCAA
GAGTGATTTAAGAACATCCTCCGGAGTAT
TAATGGGCTTAGTAAACAGTCCATCGTTGCAATAATAAAAGTTATCCAAG
TTAAAGGATATTATGCATTCGTTTAAAGAT
ATCACCTCATCTGACGGAGACAATTTTTTGGTAGGTTTTAGAGACTTTGAA
GCTACTTGTTTAACAAAGTTATTCATCGT
CGTCTACTATTCTATTTAATTTTGTAGTTAATTTATCACATATCACATTAAT
TGACTTTTTGGTCCATTTTTCCATACGT
TTATATTCTTTTAATCCTGCGTTATCCGTTTCCGTTATATCCAGTGATAGAT
CGTGCAGGTTAAATAGAATGCTCTTAAA

TAATGTCATTTTTTTATCCGCTAAAAATTTAAAGAATGTATAAACCTTTTTC
AGAGATTTGAAACTCTTAGGTGGTGTCC
TAGTACACAATATCATAAACAAACTAATAAACATTCCACATTCAGATTCCA
ACAGCTGATTAACTTCCACATTAATACAG
CCTATTTTCGCTCCAAATGTACATTCGAAAAATCTGAATAAAACATCGATG
TCACAATTTGTATTATCCAATACAGAATG
TCTGTGATTCGTGTTAAAACCATCGGAGAAGGAATAGAAATAAAAATTATT
ATAGTGGTGGAATTCAGTTGGAATATTGC
CTCCGGAGTCATAAAAGGATACTAAACATTGTTTTTTATCATAAATTACAC
ATTTCCAATGAGACAAATAACAAAATCCA
AACATTACAAATCTAGAGGTAGAACTTTTAATTTTGTCTTTAAGTATATAC
GATAAGATATGTTTATTCATAAACGCGTC
AAATTTTTCATGAATCGCTAAGGAGTTTAAGAATCTCATGTCAAATTGTCC
TATATAATCCACTTCGGATCCATAAGCAA
ACTGAGAGACTAAGTTCTTAATACTTCGATTGCTCATCCAGGCTCCTCTCT
CAGGCTCTATTTTCATCTTGACGACCTTT
GGATTTTCACCAGTATGTATTCCTTTACGTGATAAATCATCGATTTTCAAA
TCCATTTGTGAGAAGTCTATCGCCTTAGA
TACTTTTTCCCGTAGTCGAGGTTTAAAAAAATACGCTAACGGTATACTAGT
AGGTAACTCAAAGACATCATATATAGAAT
GGTAACGCGTCTTTAACTCGTCGGTTAACTCTTTCTTTTGATCGAGTTCGT
CGCTACTATTGGGTCTGCTCAGGTGCCCC
GACTCTACTAGTTCCAACATCATACCGATAGGAATACAAGACACTTTGCC
GGCGGTTGTAGATTTATCATATTTCTCCAC
TACATATCCGTTACAATTTGTTAAAAATTTAGATACATCTATATTGCTACA
TAATCCAGCTAGTGAATATATATGACATA
ATAAATTGGTAAATCCTAGTTCTGGTATTTTACTAATTACTAAATCTGTATA
TCTTTCCATTTATCATGGAAAAGAATTT
ACCAGATATCTTCTTTTTTCCAAACTGCGTTAATGTATTCTCTTACAAATAT
TCACAAGATGAATTCAGTAATATGAGTA
AAACGGAACGTGATAGTTTCTCATTGGCCGTGTTTCCAGTTATAAAACAT
AGATGGCATAACGCACACGTTGTAAAACAT
AAAGGAATATACAAAGTTAGTACAGAAGCACGTGGAAAAAAAGTATCTCC
TCCATCACTAGGAAAACCCGCACACATAAA
CCTAACCACGAAACAATATATATACAGTGAACACACAATAAGCTTTGAAT
GTTATAGTTTTCTAAAATGTATAACAAATA
CAGAAATCAATTCGTTCGATGAGTATATATTAAGAGGACTATTAGAAGCT
GGTAATAGTTTACAGATATTTTCCAATTCC
GTAGGTAAACGAACAGATACTATAGGTGTACTAGGGAATAAGTATCCATT
TAGCAAAATTCCATTGGCCTCATTAACTCC
TAAAGCACAACGAGAGATATTTTCAGCGTGGATTTCTCATAGACCTGTAG
TTTTAACTGGAGGAACTGGAGTGGGTAAGA
CGTCACAGGTACCCAAGTTATTGCTTTGGTTTAATTATTTATTTGGTGGAT
TCTCTACTCTAGATAAAATCACTGACTTT
CACGAAAGACCAGTCATTCTATCTCTTCCTAGGATAGCTTTAGTTAGATTG

CATAGCAATACCATTTTAAAATCATTGGG
ATTTAAGGTACTAGATGGATCTCCTATTTCTTTACGGTACGGATCTATACC
GGAAGAATTAATAAACAAACAACCAAAAA
AATATGGAATTGTATTTTCTACCCATAAGTTATCTCTAACAAAACTATTTA
GTTATGGCACTCTTATTATAGACGAAGTT
CATGAGCATGATCAAATAGGAGATATTATTATAGCAGTAGCGAGAAAGCA
TCATACGAAAATAGATTCTATGTTTTTAAT
GACTGCCACGTTAGAGGATGACAGGGAACGGCTAAAAGTATTTTTACCTA
ATCCCGCATTTATACATATTCCTGGAGATA
CACTGTTTAAAATTAGCGAGGTATTTATTCATAATAAGATAAATCCATCTT
CCAGAATGGCATACATAGAAGAAGAAAAG
AGAAATTTAGTTACTGCTATACAGATGTATACTCCTCCTGATGGATCATCC
GGTATAGTCTTTGTGGCATCCGTTGCACA
GTGTCACGAATATAAATCATATTTAGAAAAAAGATTACCGTATGATATGTA
TATTATTCATGGTAAGGTCTTAGATATAG
ACGAAATATTAGAAAAAGTGTATTCATCACCTAATGTATCGATAATTATTT
CTACTCCTTATTTGGAATCCAGCGTTACT
ATACGCAATGTTACACACATTTATGATATGGGTAGAGTTTTTGTCCCCGCT
CCTTTTGGAGGATCGCAAGAATTTATTTC
TAAATCTATGAGAGATCAACGAAAAGGAAGAGTAGGAAGAGTTAATCCTG
GGACATACGTATATTTCTATGATCTGTCTT
ATATGAAGTCTATACAGCGAATAGATTCAGAATTTCTACATAATTATATAT
TGTACGCTAATAAGTTTAATCTAACACTC
CCCGAAGATTTGTTTATAATCCCTACAAATTTGGATATTCTATGGCGTACA
AAGGAATATATAGACTCGTTCGATATTAG
TACAGAAACATGGAATAAATTATTATCCAATTATTATATGAAGATGATAGA
GTATGCTAAACTTTATGTACTAAGTCCTA
TTCTCGCTGAGGAGTTGGATAACTTTGAGAGGACGGGAGAATTAACTAGT
ATTGTACGAGAAGCCATTTTATCTCTAAAT
TTACGAATTAAGATTTTAAATTTTAAACATAAAGATGATGATACGTATATA
CACTTTTGTAAAATATTATTCGGTGTCTA
TAACGGAACAAACGCTACTATATATTATCATAGACCTCTAACGGGATATA
TGAATATGATTTCAGATACTATATTTGTTC
CTGTAGATAATAACTAAAAATCAAACTCTAATGACCACATCTTTTTTTAGA
GATGAAAAATTTTCCACATCTCCTTTTGT
AGACACGACTAAACATTTTGCAGAAAAAAGTTTATTAGTGTTTAGATAATC
GTATACTTCATCAGTGTAGATAGTAAATG
TGAACAGATAAAAGGTATTCTTGCTCAATAGATTGGTAAATTCCATAGAAT
ATATTAATCCTTTCTTCTTGAGATCCCAC
ATCATTTCAACCAGAGACGTTTTATCCAATGATTTACCTCGTACTATACCA
CATACAAAACTAGATTTTGCAGTGACGTC
GTACCTGGTATTCCTACCAAACAAAATTTTACTTTTAGTTCTTTTAGAAAA
TTCTAAGGTAGAATCTCTATTTGCCAATA
TGTCATCTATGGAATTACCACTAGCAAAAAATGATAGAAATATATATTGAT
ACATCGCAGCTGGTTTTGATCTACTATAC

TTTAAAAACGAATCAGATTCCATAATTGCCTGTATATCATCAGCTGAAAAA
CTATGTTTTACACGTATTCCTTCGGCATT
TCTTTTTAATGATATATCTTGTTTAGACAATGATAAAGTTATCATGTCCATG
AGAGACGCGTCTCCGTATCGTATAAATA
TTTCATTAGATGTTAGACGCTTCATTAGGGGTATACTTCTATAAGGTTTCT
TAATCAGTCCATCATTGGTTGCGTCAAGA
ACTACTATCGGATGTTGTTGGGTATCTCTAGTGTTACACATGGCCTTACTA
AAGTTTGGGTAAATAACTATGATATCTCT
ATTAATTATAGATGCATATATTTCATTCGTCAAGGATATTAGTATCGACTT
GCTATCGTCATTAATACGTGTAATGTAAT
CATATAAATCATGCGATAGCCAAGGAAAATTCAAATAGATGTTCATCATAT
AATCGTCGCTATAATTCATATTAATACTT
TGACATTGACTAATTTGTAATATAGCCTCGCCACGAAGAAAGCTCTCGTA
TTCAGTTTCATCGATAAAGGATACCGTTAA
ATATAACTGGTTGCCGATAGTCTCATAGTCTATTAAGTGGTAAGTTTCGTA
CAAATACAGAATCCCTAAAATATTATCTA
ATGTTGGATTAATCTTTACCATAACTGTATAAAATGGAGACGGAGTCATAA
CTATTTTACCGTTTGTACTTACTGGAATA
GATGAAGGAATAATCTCCGGACATGCTGGTAAAGACCCAAATGTCTGTTT
GAAGAAATCCAATGTTCCAGGTCCTAATCT
CTTAACAAAAATTACGATATTCGATCCCGATATCCTTTGCATTCTATTTAC
CAGCATATCACGAACTATATTAAGATTAT
CTATCATGTCTATTCTCCCACCGTTATATAAATCGCCTCCGCTAAGAAAC
GTTAGTATATCCATACAATGGAATACTTCA
TTTCTAAAATAGTATTCGTTTTCTAATTCTTTAATGTGAAATCGTATACTAG
AAAGGGAAAAATTATCTTTGAGTTTTCC
GTTAGAAAAGAACCACGAAACTAATGTTCTGATTGCGTCCGATTCCGTTG
CTGAATTAATGGATTTACACCAAAAACTCA
TATAACTTCTAGATGTAGAAGCATTCGCTAAAAAATTAGTAGAATCAAAG
GATATAAGTAGATGTTCCAACAAGTGAGCA
ATTCCCAAGATTTCATCTATATCATTCTCGAATCCGAAATTAGAAATTCCC
AAGTAGATATCCTTTTTCATCCGATCATT
GATGAAAATACGAACTTTATTCGGTAAGACAATCATTTACTAAGGAGTAA
AATAGGAAGTAATGTTCGTATGTCGTTATC
ATCGTATAAATTAAAGGTGTGTTTTTTACCATTAAGTGACATTATAATTTTA
CCAATATTGGAATTATAATATAGGTGTA
TTTGCGCACTCGCGACGGTTGATGCATCGGTAAATATAGCTGTATCTAAT
GTTCTAGTCGGTATTTCATCATTTCGCTGT
CTAATAATAGCGTTTTCTCTATCTGTTTCCATTACAGCTGCCTGAAGTTTA
TTGGTCGGATAATATGTAAAATAATAAGA
AATACATACGAATAACAAAAATAAAATAAGATATAATAAAGATGCCATTTA
GAGATCTAATTTTGTTCAACTTGTCCAAA
TTCCTACTTACAGAAGATGAGGAATCGTTGGAGATAGTGTCTTCCTTATGT
AGAGGATTTGAAATATCTTATGATGACTT
GATAACTTACTTTCCAGATAGGAAATACCATAAATATATTTCTAAAGTATT

TGAACATGTAGATTTATCGGAGGAATTAA
GTATGGAATTCCATGATACAACTTTGCGAGATTTAGTTTATCTTAGATTGT
ACAAGTATTCCAAGTGTATACGGCCGTGT
TATAAATTAGGAGATAATCTAAAAGGCATAGTTGTTATAAAGGACAGGAA
TATTTATATTAGGGAAGCAAATGATGACTT
GATAGAATATCTCCTCAAGGAATACACTCCTCAGATTTATACATATTCTAA
TGAGCGCGTCCCCATAACTGGTTCAAAAT
TAATTCTTTGTGGATTTTCTCAAGTTACATTTATGGCGTATACAACGTCGC
ATATAACAACAAATAAAAAGGTAGATGTT
CTCGTTTCCAAAAAATGTATAGATGAACTAGTCGATCCAATAAATTATCAA
ATACTTCAAAATTTATTTGATAAAGGAAG
CGGAACAATAAACAAAATACTCAGGAAGATATTTTATTCGGTAACAGGTG
GCCAAACTCCATAGGTAGCTTTTTCTATTT
CGGATTTTAGAATTTCCAAATTCACCAGCGATTTATCGGTTTTGGTGAAAT
CCAAGGATTTATTAATGTCCACAAATGCC
ATTTGTTTTGTCTGTGGATTGTATTTGAAAATGGAAACGATGTAGTTAGAT
AGATGCGCTGCGAAGTTTCCTATTAGGGT
TCCGCGCTTCACGTCACCCAGCATACTTGAATCACCATCCTTTAAAAAAA
ATGATAAGATATCAACATGGAGTATATCAT
ACTCGGATTTTAATTCTTCTACTGCATCACTGACATTTTCACAAATACTAC
AATACGGTTTACCGAAAATAATCAGTACG
TTCTTCATTTATGGGTATCAAAAACTTAAAATCGTTACTGCTGGAAAATAA
ATCACTGACGATATTAGATGATAATTTAT
ACAAAGTATACAATGGAATATTTGTGGATACAATGAGTATTTATATAGCCG
TCGCCAATTGTGTCAGAAACTTAGAAGAG
TTAACTACGGTATTCATAAAATACGTAAACGGATGGGTAAAAAAGGGAGG
GCATGTAACCCTTTTTATCGATAGAGGAAG
TATAAAAATTAAACAAGACGTTAGAGACAAGAGACGTAAATATTCTAAAT
TAACCAAGGACAGAAAAATGCTAGAATTAG
AAAAGTGTACATCCGAAATACAAAATGTTACCGGATTTATGGAAGAAGAA
ATAAAGGCAGAAATGCAATTAAAAATCGAT
AAACTCACATTTCAAATATATTTATCTGATTCTGATAACATAAAAATATCA
TTGAATGAGATACTAACACATTTCAACAA
TAATGAGAATGTTACATTATTTTATTGTGATGAACGAGACGCAGAATTCGT
TATGTGTCTCGAGGCTAAAACACATTTCT
CTACCACAGGAGAATGGCCGTTGATAATAAGTACCGATCAGGATACTATG
CTATTTGCATCTACTGATAATCATCCTAAG
ATGATAAAAAACTTAACTCAACTGTTTAAATTTGTTCCCTCGGCAGAGGAT
AACTATTTAGCAAAATTAACGGCGTTAGT
GAATGGATGTGATTTCTTTCCTGGACTCTATGGGGCATCTATAACACCCA
ACAACTTAAACAAAATACAATTGTTTAGTG
ATTTTACAATCGATAATATAGTCACTAGTTTGGCAATTAAAAATTATTATA
GAAAGACTAACTCTACCGTAGACGTGCGT
AATATTGTTACGTTTATAAACGATTACGCTAATTTAGACGATGTCTACTCG
TATGTTCCTCCTTGTCAATGCACTGTTCA

AGAATTTATATTTTCCGCATTAGATGAAAAATGGAACAATTTTAAATCATC
TTATTTAGAGACCGTTCCGTTACCCTGTC
AATTAATGTACGCGTTAGAACCACGCAAGGAGATTGATGTTTCAGAAGTT
AAAACTTTATCATCTTATATAGATTTCGAA
AATACTAAATCAGATATCGATGTTATAAAATCTATATCCTCGATCTTCGGA
TATTCTAACGAAAACTGTAACACGATAGT
ATTCGGCATCTATAAGGATAATTTACTACTGAGTATAAATAATTCATTTTA
CTTTAACGATAGTCTGTTAATAACCAATA
CTAAAAGTGATAATATAATAAATATAGGTTACTAGATTAAAAATGGTGTTC
CAACTCGTGTGCTCTACATGCGGTAAAGA
TATTTCTCACGAACGATATAAATTGATTATACGAAAAAAATCATTAAAGGA
TGTACTCGTCAGTGTAAAGAACGAATGTT
GTAGGTTAAAATTATCTACACAAATAGAACCTCAACGTAACTTAACAGTG
CAACCTCTATTGGATATAAACTAATATGGA
TCCGGTTAATTTTATCAAGACATATGCGCCTAGAGGTTCTATTATTTTTAT
TAATTATACCATGTCATTAACAAGTCATT
TGAATCCATCGATAGAAAAACATGTGGGTATTTATTATGGTACGTTATTAT
CGGAACACTTGGTAGTTGAATCTACCTAT
AGAAAAGGAGTTCGAATAGTCCCATTGGATAGTTTTTTTGAAGGATATCTT
AGTGCAAAAGTATACATGTTAGAGAATAT
TCAAGTTATGAAAATAGCAGCTGATACGTCATTAACTTTATTGGGTATTCC
GTATGGATTTGGTCATAATAGAATGTATT
GTTTTAAATTGGTAGCTGACTGTTATAAAAATGCCGGTGTTGAAACATCGT
CTAAACGAATATTAGGTAAAGATATTTTT
CTGAGCCAAAACTTCACAGACGATAATAGATGGATAAAGATATATGATTC
TAATAATTTAACATTTTGGCAAATTGATTA
CCTTAAAGGGTGAGTTAATATGCATAACTACTCCTCCGTTGTTTTTTCCCT
CGTTCTTTTTCTTAACGTTGTTTGCCATC
ACTCTCATAATGTAAAGATATTCTAAAATGGTAAACTTTTGCATATCGGAC
GCAGAAATTGGTATAAATGTTGTAATTGT
ATTATTTCCCGTCAATGGACTAGTCACAGCTCCATCAGTTTTATATCCTTT
AGAGTATTTCTCACTCGTGTCTAGCATTC
TAGAGCATTCCATGATCTGTTTATCGTTGATATTGGCCGGAAAGATAGATT
TTTTATTTTTTTATTATATTACTATTGGCA
ATTGTAGATATAACTTCTGGTAAATATTTTTCTACCTTTTCAATTTCTTCTA
TTTTCAAGCCGGCTATATATTCTGCTAT
ATTGTTGCTAGTATCAATACCTTTTCTGGCTAAGAAGTCATATGTGGTATT
CACTATATCAGTTTTAACTGGTAGTTCCA
TTAGCCTTTCCACTTCTGCAGAATAATCAGAAATTGGTTCTTTACCAGAAA
ATCCAGCTACTATAATAGGCTCACCGATG
ATCATTGGCAAAATCCTATATTGTACCAGATTAATGAGAGCATATTTCATT
TCCAATAATTCTGCTAGTTCTTGAGACAT
TGATTTATTTGATGAATCTAGTTGGTTCTCTAGATACTCTACCATTTCTGC
CGCATACAATAACTTGTTAGATAAAATCA
GGGTTATCAAAGTGTTTAGCGTGGCTAGAATAGTGGGCTTGCATGTATTA

AAGAATGCGGTAGTATGAGTAAACCGTTTT
AACGAATTATATAGTCTCCAGAAATCTGTGGCGTTACATACATGAGCCGA
ATGACATCGAAGATTGTCCAATATTTTTAA
TAGCTGCTCTTTGTCCATTATTTCTATATTTGACTCGCAACAATTGTAGAT
ACCATTAATCACTGATTCCTTTTTCGATG
CCGGACAATAGCACAATTGTTTAGCTTTGGACTCTATGTATTCAGAATTAA
TAGATATATCTCTTAATACAGATTGCACT
ATACATTTTGAAACTATGTCAAAAATTGTAGAACGACGCTGTTCTGCAGC
CATTTAACTTTAAATAATTTACAAAAATTT
AAAATGAGCATCCGTATAAAAATCGATAAACTGCGCCAAATTGTGGCATA
TTTTTCAGAGTTCAGTGAAGAAGTGTCTAT
AAATGTAGACTCGACGGATGAGTTAATGTATATTTTTGCCGCCTTGGGCG
GATCTGTAAACATTTGGGCCATTATACCTC
TCAGTGCATCAGTGTTCTACCGAGGAGCCGAAAACATTGTGTTTAATCTT
CCTGTGTCCAAGGTAAAATCGTGTTTGTGT
AGTTTTCACAATGATGCCATCATAGATATAGAACCTGATCTGGAAAATAAT
CTAGTAAAACTTTCTAGTTATCATGTAGT
AAGTGTCGATTGTAATAAGGAACTGATGCCTATTAGGACAGATACTACTA
TTTGTCTAAGTATAGATCAAAAGAAATCTT
ATGTGTTTAATTTTCACAAGTATGAAGAAAAATGTTGTGGTAGAACCGTCA
TTCATTTAGAATGGTTGTTGGGCTTTATC
AAGTGTATTAGTCAGCATCAGCATCTGGCTATTATGTTTAAAGATGACAAT
ATTATTATGAAGACTCCTGGTAATACTGA
TGCATTTTCCAGGGAATATTCTATGACTGAATGTTCTCAAGAACTACAAAA
GTTTTCTTTCAAAATAGCTATCTCGTCTC
TCAACAAACTACGAGGATTCAAAAAGAGAGTCAATGTTTTTGAAACTAGA
ATCGTAATGGATAATGACGATAACATTCTA
GGAATGTTGTTTTCGGATAGAGTTCAATCCTTTAAGATCAACATCTTTATG
GCGTTTTTAGATTAATACTTTCAATGAGA
TAAATATGGGTGGCGGAGTAAGTGTTGAGCTCCCTAAACGGGATCCGCCT
CCGGGAGTACCCACTGATGAGATGTTATTA
AACGTGGATAAAATGCATGACGTGATAGCTCCCGCTAAGCTTTTAGAATA
TGTGCATATAGGACCACTAGCAAAAGATAA
AGAGGATAAAGTAAAGAAAAGATATCCAGAGTTTAGATTAGTCAACACAG
GACCCGGTGGTCTTTCGGCATTGTTAAGAC
AATCGTATAATGGAACCGCACCCAATTGCTGTCGCACTTTTAATCGTACT
CATTATTGGAAAAAGGATGGAAAGATATCA
GATAAGTATGAAGAGGGTGCAGTATTAGAATCGTGTTGGCCAGACGTTCA
CGACACTGGAAAATGCGATGTTGATTTATT
CGACTGGTGTCAGGGGGATACGTTCGATAGAAACATATGCCATCAGTGGA
TCGGTTCAGCCTTTAATAGGAGTAATAGAA
CTGTAGAGGGTCAACAATCGTTAATAAATCTGTATAATAAGATGCAAACA
TTATGTAGTAAAGATGCTAGTGTACCAATA
TGTGAATCATTTTTGCATCATTTACGCGCACACAATACAGAAGATAGCAA
AGAGATGATCGATTATATTCTAAGACAACA

GTCTGCGGACTTTAAACAGAAATATATGAGATGTAGTTATCCCACTAGAG
ATAAGTTAGAAGAGTCATTAAAATATGCGG
AACCTCGAGAATGTTGGGATCCAGAGTGTTCGAATGCCAATGTTAATTTC
TTGCTAACACGTAATTATAATAATTTAGGA
CTTTGCAATATTGTACGATGTAATACTAGCGTGAACAACTTACAGATGGAT
AAAACTTCCTCATTAAGATTGTCATGTGG
ATTAAGCAATAGTGATAGATTTTCTACTGTTCCCGTCAATAGAGCAAAAGT
AGTTCAACATAATATTAAACACTCGTTCG
ACCTAAAATTGCATTTGATCAGTTTATTATCTCTCTTGGTAATATGGATAC
TAATTGTAGCTATTTAAATGGGTGCCGCA
GCAAGCATACAGACGACGGTGAATACACTCAGCGAACGTATCTCGTCTAA
ATTAGAACAAGAAGCGAATGCTAGTGCTCA
AACAAAATGTGATATAGAAATCGGAAATTTTTATATCCGACAAAACCATG
GATGTAACCTCACTGTTAAAAATATGTGCT
CTGCGGACGCGGATGCTCAGTTGGATGCTGTGTTATCAGCCGCTACAGAA
ACATATAGTGGATTAACACCGGAACAAAAA
GCATACGTGCCAGCTATGTTTACTGCTGCGTTAAACATTCAGACGAGTGT
AAACACTGTTGTTAGAGATTTTGAAAATTA
TGTAAAACAAACTTGTAATTCTAGCGCGGTCGTCGATAACAAATTAAAGA
TACAAAACGTAATCATAGATGAATGTTACG
GAGCCCCAGGATCTCCAACAAATTTGGAATTTATTAATACAGGATCTAGC
AAAGGAAATTGTGCCATTAAGGCGTTGATG
CAATTGACTACTAAGGCCACTACTCAAATAGCACCTAGACAAGTTGCTGG
TACAGGAGTTCAGTTTTATATGATTGTTAT
CGGTGTTATAATATTGGCAGCGTTGTTTATGTACTATGCCAAGCGTATGCT
GTTCACATCCACCAATGATAAAATCAAAC
TTATTTTAGCCAATAAGGAAAACGTCCATTGGACTACTTACATGGACACA
TTCTTTAGAACTTCTCCGATGGTTATTGCT
ACCACGGATATGCAAAACTGAAAATATATTGATAATATTTTAATAGATTAA
CATGGAAGTTATCGCTGATCGTCTAGACG
ATATAGTGAAACAAAATATAGCGGATGAAAAATTTGTAGATTTTGTTATAC
ACGGTCTAGAGCATCAATGTCCTGCTATA
CTTCGACCATTAATTAGGTTGTTTATTGATATACTATTATTTGTTATAGTAA
TTTATATTTTTACGGTACGTCTAGTAAG
TAGAAATTATCAAATGTTGTTGGCGTTGGTGGCGCTAGTCATCACATTAAC
TATTTTTTATTACTTTATACTATAATAGT
ACTAGACTGACTTCTAACAAACATCTCACCTGCCATAAATAAATGCTTGA
TATTAAAGTCTTCTATTTCTAACACTATTC
CATCTGTGGAAAATAATACTCTGACATTATCGCTAATTGACACATCGGTG
AGTGATATGCCTATAAAGTAATAATCTTCT
TTGGGCACATATACCAGTGTACCAGGTTCTAACAACCTATTTACTGGTGC
TCCTGTAGCATACTTTTTCTTTACCTTGAG
AATATCCATCGTTTGCTTGGTCAATAGCGATATGTGATTTTTTATCAACCA
CTCGAAAAAGTAATTGGAGTGTTCATATC
CTCTACGGGCTATTGTCTCATGGCCGTGTATGAAATTTAAGTAACACGAC

TGTGGTAGATTTGTTCTATAGAGCCGGTTG
CCGCAAATAGATAGAACTACCAATATGTCTGTACAAATGTTAAACATTAAT
TGATTAACAGAAAAAACAATGTTCGTTCT
GGGAATAGAAACCAGATCAAAACAAAATTCGTTAGAATATATGCCACGTT
TATACATTGAATATAAAATAACTACAGTTT
GAAAAATAACAGTATCATTTAAACATTTAACTTGCGGGGTTAATTTCACAA
CTTTACTGTTTTTAAACTGTTCAAAATAT
AGCATCGATCCATGAGAAATACGTTTAGCCGCCTTTAATAGAGGAAATCC
CACCGCCTTTCTGGATCTCACCAACGACGA
TAGTTCTGACCAGCAACTCATTTCTTCATCATCCACCTGTTTTAACATATA
ATAGGCAGGAGATAGATATCCGTCATTGC
AATATTCCTTTTCGTAGGCACACAATCTAATATTGATAAAATCTCCATTCT
CTTCTCTGCATTTATTATCTTGTTTCGGT
GGCTGATTAGGCTGTAGTCTTGGTTTAGGCCTTGGTCTATCGTTGTTGAAT
CTATTTTGGTCATTAAATCTTTCATTTCT
TCCTGGTATATTTCTATCACCTCGTTTGGTTGGATTTTTGTCTATATTATCG
TTTGTAACATCGGTACGGGTATTCATTT
ATCACAAAAAAAACTTCTCTAAATGAGTCTACTGCTAGAAAACCTCATCG
AAGAAGATACCATATTTTTTGCAGGAAGTA
TATCTGAGTATGATGATTTACAAATGGTTATTGCCGGCGCAAAATCCAAAT
TTCCAAGATCTATGCTTTCTATTTTTAAT
ATAGTACCTAGAACGATGTCAAAATATGAGTTGGAGTTGATTCATAACGA
AAATATCACAGGAGCAATGTTTACCACAAT
GTATAATATAAGAAACAATTTGGGTCTAGGAGATGATAAACTAACTATTGA
AGCCATTGAAAACTATTTCTTGGATCCTA
ACAATGAAGTTATGCCTCTTATTATTAATAATACGGATATGACTGCCGTCA
TTCCTAAAAAAAAGTGGTAGGAGAAAGAAT
AAGAACATGGTTATCTTCCGTCAAGGATCATCACCTATCTTGTGCATTTTC
GAAACTCGTAAAAAGATTAATATTTATAA
AGAAAATATGGAATCCGCATCGACTGAGTATACACCTATCGGAGACAACA
AGGCTTTGATATCTAAATATGCGGGAATTA
ATGTCCTGAATGTGTATTCTCCTTCCACATCCATGAGATTGAATGCCATTT
ACGGATTCACCAATAAAAATAAACTAGAG
AAACTTAGTACTAATAAGGAACTAGAATCGTATAGTTCTAGCCCTCTTCAA
GAACCCATTAGGTTAAATGATTTTCTGGG
ACTATTGGAATGTGTTAAAAAGAATATTCCTCTAACAGATATTCCGACAAA
GGATTGATTACTATAAATGGAGAATGTTC
CTAATGTATACTTTAATCCTGTGTTTATAGAGCCCACGTTTAAACATTCTT
TATTAAGTGTTTATAAACACAGATTAATA
GTTTTATTTGAAGTATTCGTTGTATTCATTCTAATATATGTATTTTTTAGAT
CTGAATTAAATATGTTCTTCATGCCTAA
ACGAAAAATACCCGATCCTATTGATAGATTACGACGTGCTAATCTAGCGT
GTGAAGACGATAAATTAATGATCTATGGAT
TACCATGGATGACAACTCAAACATCTGCGTTATCAATAAATAGTAAACCG
ATAGTGTATAAAGATTGTGCAAAGCTTTTG

CGATCAATAAATGGATCACAACCAGTATCTCTTAACGATGTTCTTCGCAG
ATGATGATTCATTTTTTAAGTATTTGGCTA
GTCAAGATGATGAATCTTCATTATCTGATATATTGCAAATCACTCAATATC
TAGACTTTCTGTTATTATTATTGATCCAA
TCAAAAAATAAATTAGAAGCCGTGGGTCATTGTTATGAATCTCTTTCAGAG
GAATACAGACAATTGACAAAATTCACAGA
CTCTCAAGATTTTAAAAAACTGTTTAACAAGGTCCCTATTGTTACAGATGG
AAGGGTCAAACTTAATAAAGGATATTTGT
TCGACTTTGTGATTAGTTTGATGCGATTCAAAAAAGAATCCTCTCTAGCTA
CCACCGCAATAGATCCTATTAGATACATA
GATCCTCGTCGCGATATCGCATTTTCTAACGTGATGGATATATTAAAGTCG
AATAAAGTGAACAATAATTAATTCTTTAT
TGTCATCATGAACGGCGGACATATTCAGTTGATAATCGGCCCCATGTTTT
CAGGTAAAAGTACAGAATTAATTAGACGAG
TTAGACGTTATCAAATAGCTCAATATAAATGCGTGACTATAAAATATTCTA
ACGATAATAGATACGGAACGGGACTATGG
ACGCATGATAAGAATAATTTTGAAGCATTGGAAGCAACTAAACTATGTGA
TGTCTTGGAATCAATTACAGATTTCTCCGT
GATAGGTATCGATGAAGGACAGTTCTTTCCAGACATTGTTGAATTCTGTG
AGCGTATGGCAAACGAAGGAAAAATAGTTA
TAGTAGCCGCACTCGATGGGACATTTCAACGTAAACCGTTTAATAATATTT
TGAATCTTATTCCATTATCTGAAATGGTG
GTAAAACTAACTGCTGTGTGTATGAAATGCTTTAAGGAGGCTTCCTTTTCT
AAACGATTGGGTGAGGAAACCGAGATAGA
AATAATAGGAGGTAATGATATGTATCAATCGGTGTGTAGAAAGTGTTACA
TCGACTCATAATATTATATTTTTTATCTAA
AAAACTAAAAATAAACATTGATTAAATTTTAATATAATACTTAAAAATGGA
TGTTGTGTCGTTAGATAAACCGTTTATGT
ATTTTGAGGAAATTGATAATGAGTTAGATTACGAACCAGAAAGTGCAAAT
GAGGTCGCAAAAAAACTGCCGTATCAAGGA
CAGTTAAAACTATTACTAGGAGAATTATTTTTTCTTAGTAAGTTACAGCGA
CACGGTATATTAGATGGTGCCACCGTAGT
GTATATAGGATCGGCTCCTGGTACACATATACGTTATTTGAGAGATCATTT
CTATAATTTAGGAATGATTATCAAATGGA
TGCTAATTGACGGACGCCATCATGATCCTATTCTAAATGGATTGCGTGAT
GTGACTCTAGTGACTCGGTTCGTTGATGAG
GAATATCTACGATCCATCAAAAAACAACTGCATCCTTCTAAGATTATTTTA
ATTTCTGATGTAAGATCCAAACGAGGAGG
AAATGAACCTAGTACGGCGGATTTACTAAGTAATTACGCTCTACAAAATG
TCATGATTAGTATTTTAAACCCCGTGGCAT
CTAGTCTTAAATGGAGATGCCCGTTTCCAGATCAATGGATCAAGGACTTT
TATATCCCACACGGTAATAAAATGTTACAA
CCTTTTGCTCCTTCATATTCAGCTGAAATGAGATTATTAAGTATTTATACC
GGTGAGAACATGAGACTGACTCGAGTTAC
CAAATCAGACGCTGTAAATTATGAAAAAAAGATGTACTACCTTAATAAGA

TCGTCCGTAACAAAGTAGTTGTTAACTTTG
ATTATCCTAATCAGGAATATGACTATTTTCACATGTACTTTATGCTGAGGA
CCGTGTACTGCAATAAAACATTTCCTACT
ACTAAAGCAAAGGTACTATTTCTACAACAATCTATATTTCGTTTCTTAAAT
ATTCCAACAACATCAACTGAAAAAGTTAG
TCATGAACCAATACAACGTAAAATATCTAGCAAAAATTCTATGTCTAAAAA
CAGAAATAGCAAGAGATCCGTACGCGGTA
ATAAATAGAAACGTACTACTGAGATATACTACCGATATAGAGTATAATGAT
TTAGTTACTTTAATAACCGTTAGACATAA
AATTGATTCTATGAAAACTGTGTTTCAGGTATTTAACGAATCATCCATAAA
TTATACTCCGGTTGATGATGATTATGGAG
AACCAATCATTATAACATCGTATCTTCAAAAAGGTCATAACAAGTTTCCTG
TAAATTTTCTATACATAGATGTGGTAATA
TCTGACTTATTTCCTAGCTTTGTTAGACTAGATACTACAGAAACTAATATA
GTTAATAGTGTACTACAAACAGGCGATGG
TAAAAAGACTCTTCGTCTTCCCAAAATGTTAGAGACGGAAATAGTTGTCA
AGATTCTCTATCGCCCTAATATACCATTAA
AAATTGTTAGATTTTTCCGCAATAACATGGTAACTGGAGTAGAGATAGCC
GATAGATCTGTTATTTCAGTCGCTGATTAA
TCAATTAGTAGAGATGAGATAAGAACATTATAATAATCAATAATATATCTT
ATATCTTATATCTTATATCTTGTTTAGAA
AAATGCTAATATTAAAATAGCTAACGCTAGTAATCCAATCGGAAGCCATT
TGATATCTATAATAGGGTATCTAATTTCCT
GATTTAAATAGCGGACAGCTATATTCTCGGTAGCTACTCGTTTGGAATCA
CAAACATTATTTACATCTAATTTACTATCT
GTAATGGAAACGTTTCCCAATGAAATGGTACAATCCGATACATTGCATTTT
GTTATATTTTTTTTTAAAGAGGCTGGTAA
CAACGCATCGCTTCGTTTACATGGCTCGTACCAACAATAATAGGGTAATC
TTGTATCTATTCCTATCCGTACTATGCTTT
TATCAGGATAAATACATTTACATCGTATATCGTCTTTGTTAGCATCACAGA
ATGCATAAATTTGTTCGTCCGTCATGATA
AAAATTTAAAGTGTAAATATAACTATTATTTTTATAGTTGTAATAAAAAGG
GAAATTTGATTGTATACTTTCGGTTCTTT
AAAAGAAACTGACTTGATAAAAATGGCTGTAATCTCTAAGGTTACGTATA
GTCTATATGATCAAAAAGAGATTAATGCTA
CAGATATTATCATTAGTCATGTTAAAAATGACGACGATATCGGTACCGTTA
AAGATGGTAGACTAGGTGCTATGGATGGG
GCATTATGTAAGACTTGTGGGAAAACGGAATTGGAATGTTTCGGTCACTG
GGGTAAAGTAAGTATTTATAAAACTCATAT
AGTTAAGCCTGAATTTATTTCAGAAATTATTCGTTTACTGAATCATATATG
TATTCACTGCGGATTATTGCGTTCACGAG
AACCGTATTCCGACGATATTAACCTAAAAGAGTTATCGGGACACGCTCTT
AGGAGATTAAAGGATAAAATATTATCCAAG
AAAAAGTCATGTTGGAACAGCGAATGTATGCAACCGTATCAAAAAATTAC
TTTTTCAAAGAAAAAGGTTTGTTTCGTCAA

CAAGTTGGATGATATTAACGTTCCTAATTCTCTCATCTATCAAAAGTTAAT
TTCTATTCATGAAAAGTTTTGGCCATTAT
TAGAAATTCATCAATATCCAGCTAACTTATTTTATACAGACTACTTTCCCA
TCCCTCCGCTGATTATTAGACCGGCTATT
AGTTTTTGGATAGATAGTATACCCAAAGAGACCAATGAATTAACTTACTTA
TTAGGTATGATCGTTAAGAATTGTAACTT
GAATGCTGATGAACAGGTTATCCAGAAGGCGGTAATAGAATACGATGATA
TTAAAATTATTTCTAATAACACTTCCAGTA
TCAATTTATCATATATTACATCCGGCAAAAATAATATGATTAGAAGTTATA
TTGTCGCCCGACGAAAAGATCAGACCGCT
AGATCTGTAATTGGTCCCAGTACATCTATCACCGTTAATGAGGTAGGAAT
GCCCGCATATATTAGAAATACACTTACAGA
AAAGATATTTGTTAATGCCTTTACAGTGGATAAAGTTAAACAACTATTAGC
GTCAAACCAAGTTAAATTTTACTTTAATA
AACGATTAAACCAATTAACAAGAATACGCCAAGGAAAGTTTATTAAAAAT
AAAATACATTTATTGCCTGGTGATTGGGTA
GAAGTAGCTGTTCAAGAATATACAAGTATTATTTTTGGAAGACAGCCGTC
TCTACATAGATACAACGTCATCGCTTCATC
TATCAGAGCTACCGAAGGAGATACTATCAAAATATCTCCCGGAATTGCCA
ACTCTCAAAATGCTGATTTCGACGGAGATG
AAGAATGGATGATATTGGAGCAAAATCCTAAAGCCGTAATTGAACAAAGT
ATTCTTATGTATCCGACGACGTTACTCAAA
CACGATATTCATGGAGCCCCCGTTTATGGATCTATTCAAGATGAAATCGT
AGCAGCGTATTCATTGTTTAGAATACAAGA
TCTTTGTTTAGATGAAGTATTGAACATCTTGGGGAAATATGGAAGAAAGTT
CGATCCTAAAGGTAAATGTAAATTCAGCG
GTAAAGATATCTATACTTACTTGATAGGTGAAAAGATTAATTATCCGGGTC
TCTTAAAGGATGGTGAAATTATTGCAAAC
GACGTAGATAGTAATTTTGTTGTGGCTATGAGGCATCTGTCATTGGCTGG
ACTCTTATCCGATCATAAGTCGAACGTGGA
AGGTATCAACTTTATTATCAAGTCATCTTATGTTTTTAAGAGATATCTATCT
ATTTACGGTTTTGGGGTGACATTCAAAG
ATCTGAGACCAAATTCGACGTTCACTAATAAATTGGAGGCCATCAACGTA
GAAAAAATAGAACTTATCAAAGAAGCATAC
GCCAAATATCTCAACGATGTAAGAGACGGGAAAATAGTTCCATTATCTAA
AGCTTTAGAGGCGGACTATGTGGAATCCAT
GTTATCCAACTTGACAAATCTTAATATCCGAGAGATAGAAGAACATATGA
GACAAACGCTGATAGATGATCCAGATAATA
ACCTCCTGAAAATGGCCAAAGCGGGTTATAAAGTAAATCCCACAGAACTA
ATGTATATTCTAGGTACTTATGGACAACAG
AGGATTGATGGTGAACCAGCAGAGACTCGAGTATTGGGTAGAGTCTTACC
TTACTATCTTCCAGACTCTAAGGATCCAGA
AGGAAGAGGTTATATTCTTAATTCTTTAACAAAAGGATTAACAGGTTCTCA
ATATTACTTTTCGATGCTGGTTGCCAGAT
CTCAATCTACTGATATCGTCTGTGAAACATCACGTACCGGAACACTGGCT

AGAAAAATCATTAAAAAGATGGAGGATATG
GTGGTCGACGGATACGGACAAGTAGTTATAGGTAATACGCTCATCAAGTA
CGCCGCCAATTATACCAAAATTCTAGGCTC
AGTATGTAAACCTGTAGATCTTATCTATCCAGATGAGTCCATGACTTGGTA
TTTGGAAATTAGTGCTCTGTGGAATAAAA
TAAAACAGGGATTCGTTTACTCTCAGAAACAGAAACTTGCAAAAAAGACA
TTGGCGCCGTTTAATTTCCTAGTATTCGTC
AAACCCACCACTGAGGATAATGCTATTAAGGTTAAGGATCTGTACGATAT
GATTCATAACGTCATTGATGATGTGAGAGA
GAAATACTTCTTTACGGTATCTAATATAGATTTTATGGAGTATATATTCTTG
ACGCATCTTAATCCTTCTAGAATTAGAA
TTACAAAAGAAACGGCTATCACTATCTTTGAAAAGTTCTATGAAAAACTCA
ATTATACTCTAGGTGGTGGAACTCCTATT
GGAATTATTTCTGCACAGGTATTGTCTGAGAAGTTTACACAACAAGCCCT
GTCCAGTTTTCACACTACTGAAAAAAGTGG
TGCCGTCAAACAAAAACTTGGTTTCAACGAGTTTAATAACCTGACTAATTT
GAGTAAGAATAAGACCGAAATTATCACTC
TGGTATCCGATGATATCTCTAAACTTCAATCTGTTAAGATTAATTTCGAAT
TTGTATGTTTGGGAGAATTAAATCCAAAC
ATCACTCTTCGAAAAGAAACAGATAGGTATGTAGTAGATATAATAGTCAA
TAGATTATACATCAAGAGAGCAGAAATTAC
CGAATTAGTCGTCGAATATATGATTGAACGATTTATCTCCTTTAGCGTCAT
TGTAAAGGAATGGGGTATGGAGACATTCA
TTGAGGACGAGGATAATATTAGATTTACTGTCTACCTAAATTTCGTTGAAC
CGGAAGAATTGAATCTTAGTAAGTTTATG
ATGGTTCTTCCGGGTGCCGCCAACAAGGGCAAGATTAGTAAATTCAAGAT
TCCTATCTCTGACTATACGGGATATGACGA
CTTCAATCAAACAAAAAAGCTCAATAAGATGACTGTAGAACTCATGAATC
TAAAAGAATTGGGTTCTTTCGATTTGGAAA
ACGTCAACGTGTATCCTGGAGTATGGAATACATACGATATCTTCGGTATC
GAGGCCGCTCGTGAATACTTGTGCGAAGCC
ATGTTAAACACCTATGGAGAAGGGTTCGATTATCTGTATCAGCCTTGTGAT
CTTCTCGCTAGTTTACTATGTGCTAGTTA
CGAACCAGAATCAGTGAATAAATTCAAGTTCGGCGCAGCTAGTACTCTTA
AGAGAGCTACGTTCGGAGACAATAAAGCAT
TGTTAAACGCGGCTCTTCATAAAAAGTCAGAACCTATTAACGATAATAGT
AGCTGCCACTTTTTTAGCAAGGTCCCTAAT
ATAGGAACTGGATATTACAAATACTTTATCGACTTGGGTCTTCTCATGAGA
ATGGAAAGGAAACTATCTGATAAGATATC
TTCTCAAAAGATCAAGGAAATGGAAGAAACAGAAGACTTTTAATTCTTAT
CAATAACATATTTTTCTATGATCTGTCTTT
TAAACGATGGATTTTCCACAAATGCGCCTCTCAAGTCCCTCATAGAATGA
TACACGTATAAAAAATATAGCATAGGCGAT
GACTCCTTATTTTTAGACATTAGATATGCCAAAATCATAGCCCCGCTTCTA
TTTACTCCCGCAGCACAATGAACCAACAC

GGGCTCGTTTCGTTGATCACATTTAGATAAAAAGGCGGTCACGTCGTCAA
AATATTTACTAATATCGGTAGTTGTATCAT
CTACCAACGGTATATGAATAATATTAATATTAGAGTTAGGCAATGTATATT
TATCCATCGTCAAATTTAAAACATATTTG
AACTTAACTTCAGATGATGGTGCATCCATAGCATTTTTATAATTTCCCAAA
TACACATTATTGGTTACCCTTGTCATTAT
AGTGGGAGATTTGGCTTTGTGCATATCTCCAGTTGAACGTAGTAGTAAGT
ATTTATACAAACTTTTCTTATCCATTTATA
ACGTACAAATGGATAAAACTACTTTATCGGTAAACGCGTGTAATTTAGAAT
ACGTTAGAGAAAAGGCTATAGTAGGCGTA
CAAGCAGCCAAAACATCAACACTTATATTCTTTGTTATTATATTGGCAATT
AGTGCGCTATTACTCTGGTTTCAGACGTC
TGATAATCCAGTCTTTAATGAATTAACGAGATATATGCGAATTAAAAATAC
GGTTAACGATTGGAAATCATTAACGGATA
GCAAAACAAAATTAGAAAGTGATAGAGGTAAACTTCTAGCCGCTGGTAAG
GATGATATATTCGAATTCAAATGTGTGGAT
TTCGGCGCCTATTTTATAGCTATGCGATTGGATAAGAAAACATATCTGCC
GCAAGCTATTAGGCGAGGTACTGGAGACGC
GTGGATGGTTAAAAAGGCGGCAAAGGTCGATCCATCTGCTCAACAATTTT
GTCAGTATTTGATAAAACACAAGTCTAATA
ATGTTATTACTTGTGGTAATGAGATGTTAAATGAATTAGGTTATAGCGGTT
ATTTTATGTCACCGCATTGGTGTTCCGAT
TTTAGTAATATGGAATAGTGTTAGATAAATGCGGTAACAAATGTTCCTGTA
AGGAACCATAACAGCTTAGATTTAACGTT
AAAGATGAGCATAAACATAATAAACAAAATTACAATCAAACCTATAACAT
TAATATCAAACAATCCAAAAAATGAAATCA
GTGGAGTAGTAAACGCGTACATAACTCCTGGATAACGTTTAGCAGCTGCC
GTTCCTATTCTAGACCAAAAATTCGGTTTC
ATGTTTTCGAAGCGGTGTTCTGCAACAAGTCGGGGATCGTGTTCTACATA
TTTGGCGGCATTATCCAGTATCTGCCTATT
GATCTTCATTTCGTTTTCGATTCTGGCTATTTCAAAATAAAATCCCGATGA
TAGACCTCCAGACTTTATAATTTCATCTA
CGATGTTCAGCGCCGTAGTAACTCTAATAATATAGGCTGATAAGCTAACA
TCATACCCTCCTGTATATGTGAATATGGTA
TGATTTTTGTCCATTACAAGCTCGGTTTTAACTTTATTGCCTGTAATAATTT
CTCTCATCTGTAGGATATCTATTTTTTT
GTCATGCATTGCCTTCAAGACGGGACGAAGAAACGTAATATCCTCAATAA
CGTTATCGTTTTCTACAATAACTACATATT
CTACCTTTTTATTTTCTAACTCGGTAAAAAAATTAGAATCCCATAGGGCTA
AATGTCTAGCGATATTTCTTTTCGTTTCC
TCTGTACACATAGTGTTACAAAACCCTGAAAAGAAGTGAGTATACTTGTC
ATCATTTCTAATGTTTCCTCCAGTCCACTG
TATAAACGCATAATCCTTGTAATGATCTGGATCATCCTTGACTACCACAAC
ATTTCTTTTTTCTGGCATAACTTCGTTGT
CCTTTACATCATCGAACTTCTGATCATTAATATGCTCATGAACATTAGGAA

ATGTTTCTGATGGAGGTCTATCAATAACT
GGCACAACAATAACAGGAGTTTTCACCGCCGCCATTTAGTTATTGAAATT
AATCATATACAACTCTTTAATACGAGTTAT
ATTTTCGTCTATCCATTGTTTCACATTTACATATTTCGACAAAAAGATATA
AAATGCGTATTCCAATGCTTCTCTGTTTA
ATGAATTACTAAAATATACAAACACGTCACTGTCTGGCAATAAATGATATC
TTAGAATATTGTAACAATTTATTTTGTAT
TGCACATGTTCGTGATCTATGAGTTCTTCTTCGAATGGCATAGGATCTCCG
AATCTGAAAACGTATAAATAGGAGTTAGA
ATAATAATATTTGAGAGTATTGGTAATATATAAACTCTTTAGCGGTATAAT
TAGTTTTTTTCTCTCAATTTCTATTTTTA
GATGTGATGGAAAAATGACTAATTTTGTAGCATTAGTATCATGAACTCTAA
TCAAAATCTTAATATCTTCGTCACACGTT
AGCTCTTTGAAGTTTTTAAGAGATGCATCAGTTGGTTCTACAGATGGAGTA
GGTGCAACAATTTTTTGTTCTACACATGT
ATGTACTGGAGCCATTGTTTTAACTATAATGGTGCTTGTATCGAAAAACTT
TAATGCAGATAGCGGAAGCTCTTCGCCGC
GACTTTCTACATCGTAATTGGGTTCTAACGCCGATCTCTGAATGGATACTA
GTTTTCTAAGTTCTAATGTGATTCTCTGA
AAATGTAAATCCAATTCCTCCGGCATTATAGATGTGTATACATCGGTAAAT
AAAACTATAGTATCCAACGATCCCTTCTC
GCAAATTCTAGTCTTAACCAAAAAATCGTATATAACCACGGAGATGGCGT
ATTTAAGAGTGGATTCTTCTACCGTTTTGT
TCTTGGATGTCATATAGGAAACTATAAAGTCCGCACTACTGTTAAGAATG
ATTACTAACGCAACTATATAGTTCAAATTA
AGCATTTTGGAAACATAAAATAACTCTGTAGACGATACTTGACTTTCGAAT
AAGTTTGCAGACAAACGAAGAAAGAACAG
ACCTCTCTTAATTTCAGAAGAAAACTTTTTTTCGTATTCCTGACGTCTAGA
GTTTATATCAATAAGAAAGTTAAGAATTA
GTCGGTTAATGTTGTATTTCATTACCCAAGTTTGAGATTTCATAATATTAT
CAAAAGACATGATAATATTAAAGATAAAG
CGCTGACTATGAACGAAATAGCTATATGGTTCGCTCAAAAATATAGTCTT
GTTAAACGTGGAAACGATAACTGTATTTTT
AATCACGTCAGCGGCATCTAAATTAAATATAGGTATATTTATTCCACACAC
TCTACAATATGCCACACCATCTTCATAAT
AAATAAATTCGTTAGCAAAATTATTAATTTTAGTGAAATAGTTAGCGTCAA
CTTTCATAGCTTCCTTCAATCTAATTTGA
TGCTCACACGGTGCGAATTCTACTCTAACATCCCTTTTCCATGCCTCAGG
TTCATCGATCTCTATAATATCTAGTTTTTT
GCGTTTCACAAACACAGGCTCGTCTCTCGCGATGAGATCTGTATAGTAAC
TATGTAAATGATAACTAGATAGAAAGATGT
AGCTATATAGATGACGATCCTTTAAGAGAGGTATAATAACTTTACCCCAAT
CAGATAGACTGTTGTTATGGTCTTCGGAA
AAAGAATTTTTATAAATTTTTCCAGTATTTTCCAAATATACGTACTTAACAT
CTAAAAAATCCTTAATGATAATAGGAAT

GGATAATCCGTCTATTTTATAAAGAAATACATATCGCACATTATACTTTTT
TTTGGAAATGGGAATACCGATGTGTCTAC
ATAAATATGCAAAGTCTAAATATTTTTTAGAGAATCTTAGTTGGTCCAAAT
TCTTTTCCAAGTACGGTAATAGATTTTTC
ATATTGAACGGTATCTTCTTAATCTCTGGTTCTAGTTCCGCATTAAATGAT
GAAACTAAGTCACTATTTTTATAACTAAC
GATTACATCACCTCTAACATCATCATTTACCAGAATACTGATCTTCTTTTG
TCGTAAATACATGTCTAATGTGTTAAAAA
AAAGATCATACAAGTTATACGTCATTTCATCTGTGGTATTCTTGTCATTGA
AGGATAAACTCGTACTAATCTCTTCTTTA
ACAGCCTGTTCAAATTTATATCCTATATACGAAAAAATAGCAACCAGTGTT
TGATCATCCGCGTCAATATTCTGTTCTAT
CGTAGTGTATAACAATCGTATATCTTCTTCTGTGATAGTCGATACGTTATA
AAGGTTGATAACGAAAATATTTTTATTTC
GTGAAATAAAGTCATCGTAGGATTTTGGACTTATATTCGCGTCTAGTAGAT
ATGCTTTTATTTTTGGAATGATCTCAATT
AGAATAGTCTCTTTAGAGTCCATTTAAAGTTACAAACAACTAGGAAATTGG
TTTATGATGTATAATTTTTTTAGTTTTTA
TAGATTCTTTATTCTATACTTAAAAAATGAAAATAAATACAAAGGTTCTTG
AGGGTTGTGTTAAATTGAAAGCGAGAAAT
AATCATAAATTATTTCATTATCGCGATATCCGTTAAGTTTGTATCGTAATG
GCGTGGTCAATTACAAATAAAGCGGATAC
TAGTAGCTTCACAAAGATGGCTGAAATCAGAGCTCATCTAAAAAATAGCG
CTGAAAATAAAGATAAAAACGAGGATATTT
TCCCGGAAGATGTAATAATTCCATCTACTAAGCCCAAAACCAAACGAGCC
ACTACTCCTCGTAAACCAGCGGCTACTAAA
AGATCAACCAAAAAGGAGGAAGTGGAAGAAGAAGTAGTTATAGAGGAAT
ATCATCAAACAACTGAAAAAAATTCTCCATC
TCCTGGAGTCGGCGACATTGTAGAAAGCGTGGCTGCTGTAGAGCTCGAT
GATAGCGACGGGGATGATGAACCTATGGTAC
AAGTTGAAGCTGGTAAAGTAAATCATAGTGCTAGAAGCGATCTTTCTGAC
CTAAAGGTGGCTACCGACAATATCGTTAAA
GATCTTAAGAAAATTATTACTAGAATCTCTGCAGTATCGACGGTTCTAGAG
GATGTTCAAGCAGCTGGTATCTCTAGACA
ATTTACTTCTATGACTAAAGCTATTACAACACTATCTGATCTAGTCACCGA
GGGAAAATCTAAAGTTGTTCGTAAAAAAG
TTAAAACTTGTAAGAAGTAAATGCGTGCACTTTTTTATAAAGATGGTAAAC
TCTTTACCGATAATAATTTTTTAAATCCT
GTATCAGACGATAATCCAGCGTATGAGGTTTTGCAACATGTTAAAATTCC
TACTCATTTAACAGATGTAGTAGTATATGA
ACAAACGTGGGAAGAGGCATTAACTAGATTAATTTTTGTGGGAAGCGATT
CAAAAGGACGTAGACAATACTTTTACGGAA
AAATGCATGTACAGAATCGCAACGCTAAAAGAGATCGTATTTTTGTTAGA
GTATATAACGTTATGAAACGAATTAATTGT
TTTATAAACAAAAATATAAAGAAATCGTCCACAGATTCCAATTATCAGTTG

GCGGTTTTTATGTTAATGGAAACTATGTT
TTTTATTAGATTTGGTAAAATGAAATATCTTAAGGAGAATGAAACAGTAGG
GTTATTAACACTAAAAAATAAACACATAG
AAATAAGTCCCGATGAAATAGTTATCAAGTTTGTAGGAAAGGACAAAGTT
TCACATGAATTTGTTGTTCATAAGTCTAAT
AGACTATATAAACCGCTATTGAAACTGACGGATGATTCTAGTCCCGAAGA
ATTTCTGTTCAACAAACTAAGTGAACGAAA
GGTATACGAATGTATCAAACAGTTTGGTATTAGAATCAAGGATCTCCGAA
CGTATGGAGTCAATTATACGTTTTTATATA
ATTTTTGGACAAATGTAAAGTCCATATCTCCTCTTCCGTCACCAAAAAAGT
TAATAGCGTTAACTATCAAACAAACTGCT
GAAGTGGTAGGTCATACTCCATCAATTTCAAAAAGAGCTTACATGGCAAC
GACTATTTTAGAAATGGTAAAGGATAAAAA
TTTTTTAGATGTAGTATCTAAAACTACGTTCGATGAATTCCTATCTATAGT
CGTAGATCACGTTAAATCATCTACGGATG
GATGATATAGATCTTTACACAAATAATTACAAGACCGATAAATGGAAATG
GATAAGCGTATAAAATCTCTCGCAATGACA
GCTTTCTTCGGAGAGCTAAACACATTAGATATTATGGCATTGATAATGTCT
ATATTTAAACGCCATCCAAACAATACCAT
TTTTTCAGTGGATAAGGATGGTCAGTTTATGATTGATTTCGAATACGATAA
TTATAAGGCTTCTCAATATTTGGATCTGA
CCCTCACTCCGATATCTGGAGATGAATGCAAGACTCACGCATCGAGTATA
GCCGAACAATTGGCGTGTGCGGATATTATT
AAAGAGGATATTAGCGAATATATCAAAACTACTCCCCGTCTTAAACGATT
TATAAAAAAATACCGCAATAGATCAGATAC
TCGCATCAGTCGAGATACAGAAAAGCTTAAAATAGCTCTAGCTAAAGGCA
TAGATTACGAATATATAAAAGACGCTTGTT
AATAAGTAAATGAAAAAAAACTAGTCGTTTATAATAAAACACGATATGGAT
GCCAACGTAGTATCATCTTCTACTATTGC
AACGTATATAGACGCTTTAGCGAAGAATGCTTCAGAATTAGAACAGAGGT
CTACCGCATACGAAATAAATAATGAATTGG
AACTAGTATTTATTAAGCCGCCATTAATTACTTTGACAAATGTAGTGAATA
TCTCTACGATTCAGGAATCGTTTATTCGA
TTTACCGTTACTAATAAGGAAGGTGTTAAAATTAGAACTAAGATTCCATTA
TCTAAGGTACATGGTCTAGATGTAAAAAA
TGTACAGTTAGTAGATGCTATAGATAACATAGTTTGGGAAAAGAAATCATT
AGTGACGGAAAATCGTCTTCACAAAGAAT
GCTTGTTGAGACTATCGACAGAGGAACGTCATATATTTTTGGATTACAAG
AAATATGGATCCTCTATCCGACTAGAATTA
GTCAATCTTATTCAAGCAAAAACAAAAAACTTTACGATAGACTTTAAGCTA
AAATATTTTCTAGGATCCGGTGCCCAGTC
TAAAAGTTCTTTATTACACGCTATTAATCATCCAAAGTCAAGGCCTAATAC
ATCTCTGGAAATAGAATTCACACCTAGAG
ACAATGAAAAAGTTCCATATGATGAACTAATAAAGGAATTGACGACTCTA
TCACGTCATATATTTATGGCTTCTCCAGAG

AATGTAATTCTTTCTCCGCCTATTAACGCACCTATAAAGACTTTTATGTTG
CCTAAACAAGATATAGTAGGTCTGGATCT
GGAAAATCTATACGCTGTAACTAAGACTGACGGCATTCCTATAACTATCA
GAGTTACATCAAACGGGTTGTATTGTTATT
TTACACATCTTGGTTATATTATTAGATATCCTGTTAAGAGAATAATAGATT
CCGAAGTAGTAGTCTTTGGTGAGGCAGTT
AAGGATAAGAACTGGACCGTATATCTCATTAAGCTAATAGAGCCTGTGAA
TGCAATCAATGATAGACTAGAAGAAAGTAA
GTATGTTGAATCTAAACTAGTGGATATTTGTGATCGGATAGTATTCAAGTC
AAAGAAATACGAAGGTCCGTTTACTACAA
CTAGTGAAGTCGTCGATATGTTATCTACATATTTACCAAAGCAACCAGAA
GGTGTTATTCTGTTCTATTCAAAGGGACCT
AAATCTAACATTGATTTTAAAATTAAAAAGGAAAATACTATAGACCAAACT
GCAAATGTAGTATTTAGGTACATGTCCAG
TGAACCAATTATCTTTGGAGAATCGTCTATCTTTGTAGAGTATAAGAAATT
TAGCAACGATAAAGGCTTTCCTAAAGAAT
ATGGTTCTGGTAAGATTGTGTTATATAACGGCGTTAATTATCTAAATAATA
TCTATTGTTTGGAATATATTAATACACAT
AATGAAGTGGGTATTAAGTCCGTGGTTGTACCTATTAAGTTTATAGCAGAA
TTCTTAGTTAATGGAGAAATACTTAAACC
TAGAATCGATAAAACCATGAAATATATTAACTCAGAAGATTATTATGGAAA
TCAACATAATATCATAGTCGAACATTTAA
GAGATCAAAGCATCAAAATAGGAGATATCTTTAACGAGGATAAACTATCG
GATGTGGGACATCAATACGCCAATAATGAT
AAATTTAGATTAAATCCAGAAGTTAGTTATTTTACGAATAAACGAACTAGA
GGACCGTTGGGAATTTTATCAAACTACGT
CAAGACTCTTCTTATTTCTATGTATTGTTCCAAAACATTTTTAGACGATTC
CAACAAACGAAAGGTATTGGCGATTGATT
TTGGAAACGGTGCTGACCTGGAAAAATACTTTTATGGAGAGATTGCGTTA
TTGGTAGCGACGGATCCGGATGCTGATGCT
ATAGCTAGAGGAAATGAAAGATACAACAAATTAAACTCTGGAATTAAAAC
CAAGTACTACAAATTTGACTACATTCAGGA
AACTATTCGATCCGATACATTTGTCTCTAGTGTCAGAGAAGTATTCTATTT
TGGAAAGTTTAATATCATCGACTGGCAGT
TTGCTATCCATTATTCTTTTCATCCGAGACATTATGCTACCGTCATGAATA
ACTTATCCGAACTAACTGCTTCTGGAGGC
AAGGTATTAATCACTACCATGGACGGAGACAAATTATCAAAATTAACAGA
TAAAAAGACTTTTATAATTCATAAGAATTT
ACCTAGTAGCGAAAACTATATGTCTGTAGAAAAAATAGCTGATGATAGAA
TAGTGGTATATAATCCATCAACAATGTCTA
CTCCAATGACTGAATACATTATCAAAAAGAACGATATAGTCAGAGTGTTT
AACGAATACGGATTTGTTCTTGTAGATAAC
GTTGATTTCGCTACAATTATAGAACGAAGTAAAAAGTTTATTAATGGCGCA
TCTACAATGGAAGATAGACCGTCTACAAA
AAACTTTTTCGAACTAAATAGAGGAGCCATTAAATGTGAAGGTTTAGATGT

CGAAGACTTACTTAGTTACTATGTTGTTT
ATGTCTTTTCTAAGCGGTAAATAATAATATGGTATGGGTTCTGATATCCCC
GTTCTAAATGCATTAAATAATTCCAATAG
AGCGATTTTTGTTCCTATAGGACCTTCCAACTGTGGATACTCTGTATTGTT
AATAGATATATTAATACTTTTGTCGGGTA
ACAGAGGTTCTACGTCTTCTAAAAATAAAAGTTTGATAACATCTGGCCTGT
TCATAAATAAAAACTTGGCGATTCTATAT
ATACTCTTATTATCAAATCTAGCCATTGTCTTATAGATGTGAGCTACTGTA
GGTGTACCATTTGATTTTCTTTCTAATAC
TATATATTTCTCTCGAAGAAGTTCTTGCACATCATCTGGGAATAAAATACT
ACTGTTGAGTAAATCAGTTATTTTTTTTA
TATCGATATTGATGGACATTTTTATAGTTAAGGATAATAAGTATCCCAAAG
TCGATAACGACGATAACGAAGTATTTATA
CTTTTAGGAAATCACAATGACTTTATCAGATTAAAATTAACAAAATTAAAG
GAGCATGTATTTTTTTCTGAATATATTGT
GACTCCAGATACATATGGATCTTTATGCGTCGAATTAAATGGGTCTAGTTT
TCAGCACGGTGGTAGATATATAGAGGTGG
AGGAATTTATAGATGCTGGAAGACAAGTTAGATGGTGTTCTACATCCAAT
CATATATCTGAAGATATACCCGAAGATATA
CACACTGATAAATTTGTCATTTATGATATATACACTTTTGACGCTTTCAAG
AATAAACGATTGGTATTCGTACAGGTACC
TCCGTCGTTAGGAGATGATAGTCATTTGACTAATCCGTTATTGTCTCCGTA
TTATCGTAATTCAGTAGCCAGACAAATGG
TCAATGATATGATTTTTAATCAAGATTCATTTTTAAAATATTTATTAGAACA
TCTGATTAGAAGCCACTATAGAGTTTCT
AAACATATAACAATAGTTAGATACAAGGATACCGAAGAATTAAATCTAAC
GAGAATATGTTATAATAGAGATAAGTTTAA
GGCGTTTGTATTCGCTTGGTTTAACGGCGTTTCGGAAAATGAAAAGGTAC
TAGATACGTATAAAAAGGTATCTAATTTGA
TATAATGAATTCAGTGACTGTATCACACGCGCCATATACTATTACTTATCA
CGATGATTGGGAACCAGTTATGAGTCAAT
TGGTAGAGTTTTATAACGAAGTAGCCAGTTGGCTGCTACGAGACGAGACG
TCGCCTATTCCTGATAAGTTCTTTATACAG
TTGAAACAACCGCTTAGAAATAAACGAGTATGTGTGTGTGGTATAGATCC
GTATCCGAAAGATGGAACTGGTGTACCGTT
CGAATCACCAAATTTTACAAAAAAATCAATTAAGGAGATAGCTTCATCTAT
ATCTAGATTAACCGGAGTAATTGATTATA
AAGGTTATAACCTTAATATAATAGACGGGGTTATACCCTGGAATTATTACT
TAAGTTGTAAATTAGGAGAAACAAAAAGT
CACGCGATCTACTGGGATAAGATTTCCAAGTTACTGCTGCAGCATATAAC
TAAACACGTTAGTGTTCTTTATTGTTTGGG
TAAAACAGATTTCTCGAATATACGGGCAAAGTTAGAATCCCCGGTAACTA
CCATAGTGGGATATCATCCAGCGGCTAGAG
ACCGCCAATTCGAGAAAGATAGATCATTTGAAATTATCAACGTTTTACTG
GAATTAGACAACAAGGTACCTATAAATTGG

GCTCAAGGGTTTATTTATTAATGCTTTAGTGAAATTTTAACTTGTGTTCTAA
ATGGATGCGGCTATTAGAGGTAATGATG
TTATCTTTGTCCTTAAGACTATAGGTGTCCCATCAGCATGTAGACAAAATG
AAGATCCAAGATTCGTAGAAGCATTTAAA
TGCGACGAGTTAAAAAGATATATTGATAATAATCCAGAATGTACACTATTC
GAAAGTCTTAGGGATGAGGAAGCATACTC
TATAGTCAGAATTTTCATGGATGTAGATTTAGACGCGTGTCTAGACGAAAT
AGATTATTTAACGGCTATTCAAGATTTTA
TTATCGAGGTGTCAAACTGTGTAGCTAGATTCGCGTTTACAGAATGCGGT
GCCATTCATGAAAATGTAATAAAATCCATG
AGATCTAATTTTTCATTGACTAAGTCTACAAATAGAGATAAAACAAGTTTT
CATATTATCTTTTTAGACACGTATACCAC
TATGGATACATTGATAGCTATGAAACGAACACTATTAGAATTAAGTAGATC
ATCTGAAAATCCACTAACAAGATCGATAG
ACACTGCCGTATATAGGAGAAAAACAACTCTTCGGGTTGTAGGTACTAGG
AAAAATCCAAATTGCGACACTATTCATGTA
ATGCAACCACCGCATGATAATATAGAAGATTACCTATTCACTTACGTGGA
TATGAACAACAATAGTTATTACTTTTCTCT
ACAACGACGATTGGAGGATTTAGTTCCTGATAAGTTATGGGAACCAGGGT
TTATTTCATTCGAAGACGCTATAAAAAGAG
TTTCAAAAATATTCATTAATTCTATAATAAACTTTAATGATCTCGATGAAAA
TAATTTTACAACGGTACCACTGGTCATA
GATTACGTAACACCTTGTGCATTATGTAAAAAACGATCGCATAAACATCC
GCATCAACTATCGTTGGAAAATGGTGCTAT
TAGAATTTACAAAACTGGTAATCCACATAGTTGTAAAGTTAAAATTGTTCC
GTTGGATGGTAATAAACTGTTTAATATTG
CACAAAGAATTTTAGACACTAACTCTGTTTTATTAACCGAACGAGGAGAC
TATATAGTTTGGATTAATAATTCATGGAAA
TTTAACAGCGAAGAACCCTTGATAACAAAACTAATTCTGTCAATAAGACA
TCAACTACCTAAGGAATATTCAAGCGAATT
ACTCTGTCCGAGGAAACGAAAGACTGTAGAAGCTAACATACGAGACATGT
TAGTAGATTCAGTAGAGACCGATACCTATC
CGGATAAACTTCCGTTTAAAAATGGTGTATTGGACCTGGTAGACGGAATG
TTTTACTCTGGAGATGATGCTAAAAAATAT
ACGTGTACTGTATCAACCGGATTTAAATTTGACGATACAAAGTTCGTCGA
AGACAGTCCAGAAATGGAAGAGTTAATGAA
TATCATTAACGATATCCAACCATTAACGGATGAAAATAAGAAAAATAGAG
AGCTATATGAAAAAACATTATCTAGTTGTT
TATGTGGTGCTACCAAAGGATGTTTAACATTCTTTTTTGGAGAAACTGCAA
CTGGAAAGTCGACAACCAAACGTTTGTTA
AAGTCTGCTATCGGTGACCTGTTTGTTGAGACGGGTCAAACAATTTTAAC
AGATGTATTGGATAAAGGACCTAATCCATT
TATCGCTAACATGCATTTGAAAAGATCTGTATTCTGTAGCGAACTACCTGA
TTTTGCCTGTAGTGGATCAAAGAAAATTA
GATCTGATAATATTAAAAAGTTGACAGAACCTTGTGTCATTGGAAGACCG

TGTTTCTCCAATAAAATTAATAATAGAAAC
CATGCTACAATCATTATCGATACTAATTACAAACCTGTCTTTGATAGGATA
GATAACGCATTAATGAGAAGAATTGCCGT
CGTGCGATTCAGAACACACTTTTCTCAACCTTCTGGTAGAGAGGCTGCTG
AAAATAATGACGCGTACGATAAAGTCAAAC
TATTAGACGAGGGGTTAGATGGTAAAATACAAAATAATAGATATAGATTT
GCATTTCTATACTTGTTGGTGAAATGGTAC
AAAAAATATCATGTTCCTATTATGAAACTATATCCTACACCCGAAGAGATT
CCTGACTTTGCATTCTATCTCAAAATAGG
TACTCTGTTAGTATCTAGCTCTGTAAAGCATATTCCATTAATGACGGACCT
CTCCAAAAAGGGATATATATTGTACGATA
ATGTGGTTACTCTTCCGTTGACTACTTTCCAACAGAAAATATCCAAGTATT
TTAATTCTAGACTATTTGGACACGATATA
GAGAGCTTCATCAATAGACATAAGAAATTTGCCAATGTTAGTGATGAATA
TCTGCAATATATATTCATAGAGGATATTTC
ATCTCCGTAAATATATGCTCATATATTTATAGAAGATATCACATATCTAAA
TGAATACCGGAATTATAGATTTATTTGAT
AATCATGTTGATAGTATACCAACTATATTACCTCATCAGTTAGCTACTCTA
GATTATCTAGTTAGAACTATCATAGATGA
GAACAGAAGCGTGTTATTGTTCCATATTATGGGATCAGGTAAAACAATAA
TCGCTTTGTTGTTCGCCTTGGTAGCTTCCA
GATTTAAAAAGGTTTACATTCTAGTGCCGAACATCAACATCTTAAAAATTT
TCAATTATAATATGGGTGTAGCTATGAAC
TTGTTTAATGACGAATTCATAGCTGAGAATATCTTTATTCATTCCACAACA
AGTTTTTATTCTCTTAATTATAACGATAA
CGTCATTAATTATAACGGATTATCTCGCTACAATAACTCTATTTTTATCGT
TGATGAGGCACATAATATCTTTGGGAATA
ATACTGGAGAACTTATGACCGTGATAAAAAATAAAAACAAGATTCCTTTTC
TACTATTGTCTGGATCTCCCATTACTAAC
ACACCTAATACTCTGGGTCATATTATAGATTTAATGTCCGAAGAGACGAT
AGATTTTGGTGAAATTATTAGTCGTGGTAA
GAAAGTAATTCAGACACTTCTTAACGAACGAGGTGTGAATGTACTTAAGG
ATTTGCTTAAAGGAAGAATATCATATTACG
AAATGCCTGATAAAGATCTACCAACGATAAGATATCACGGACGTAAGTTT
CTAGATACTAGAGTAGTATATTGTCACATG
TCTAAACTTCAAGAGAGAGATTATATGATTACTAGACGACAGCTATGTTAT
CATGAAATGTTTGATAAAAATATGTATAA
CGTGTCAATGGCAGTATTGGGACAACTTAATCTGATGAATAATTTAGATA
CTTTATTTCAGGAACAGGATAAGGAATTGT
ACCCAAATCTGAAAATAAATAATGGCGTGTTATACGGAGAAGAATTGGTA
ACGTTAAACATTAGTTCCAAATTTAAGTAC
TTTATCAATCGGATACAGACACTCAACGGAAAACATTTTATATACTTTTCT
AATTCTACATATGGTGGATTGGTAATTAA
ATATATCATGCTCAGTAATGGATATTCTGAATATAATGGTTCTCAGGGAAC
TAATCCACATATGATAAACGGCAAACCAA

AAACATTTGCTATCGTTACTAGTAAAATGAAATCGTCTTTAGAGGATCTAT
TAGATGTGTATAATTCTCCTGAAAACGAT
GATGGTAGTCAATTGATGTTTTTGTTTTCATCAAACATTATGTCCGAATCC
TATACTCTGAAAGAGGTAAGGCATATTTG
GTTTATGACTATCCCAGATACTTTTTCTCAATACAACCAAATTCTTGGACG
ATCTATTAGAAAATTCTCTTACGCCGATA
TTTCTGAACCAGTTAATGTATATCTTTTAGCCGCCGTATATTCCGATTTCA
ATGACGAAGTAACGTCATTAAACGATTAC
ACACAGGATGAATTAATTAATGTTTTACCATTTGACATCAAAAAGCTGTTG
TATCTAAAATTTAAGACGAAAGAAACGAA
TAGAATATACTCTATTCTTCAAGAGATGTCTGAAACGTATTCTCTTCCACC
ACATCCATCAATTGTAAAAGTTTTATTGG
GAGAATTGGTCAGACAATTTTTTTATAATAATTCTCGTATTAAGTATAACG
ACTCCAAGTTACTTAAAATGGTTACATCA
GTTATAAAAAATAAAGAAGACGCTAGGAATTACATAGATGATATTGTAAA
CGGTCACTTCTTTGTATCGAATAAAGTATT
TGATAAATCTCTTTTATACAAATACGAAAACGATATTATTACAGTACCGTT
TAGACTTTCCTACGAACCATTTGTTTGGG
GAGTTAACTTTCGTAAAGAATATAACGTGGTATCTTCTCCATAAAACTGAT
GAGATATATAAAGAAATAAATGTCGAGCT
TTGTTACCAATGGATACCTTTCCGTTACATTGGAACCTCATGAGCTGACGT
TAGACATAAAAACTAATATTAGGAATGCC
GTATATAAGACGTATCTCCATAGAGAAATTAGTGGTAAAATGGCCAAGAA
AATAGAAATTCGTGAAGACGTGGAATTACC
TCTCGGCGAAATAGTTAATAATTCTGTAGTTATAAACGTTCCGTGTGTAAT
AACCTACGCGTATTATCACGTTGGGGATA
TAGTCAGAGGAACATTAAACATCGAAGATGAATCAAATGTAACTATTCAA
TGTGGAGATTTAATCTGTAAACTAAGTAGA
GATTCGGGTACTGTATCATTTAGCGATTCAAAGTACTGCTTTTTTCGAAAT
GGTAATGCGTATGACAATGGCAGCGAAGT
CACTGCCGTTCTAATGGAGGCTCAACAAGGTATCGAATCTAGTTTTGTTTT
TCTCGCGAATATCGTCGACTCATAAGAAA
GAGAATAGCGGTAAGTATAAACACGAATACTATGGCAATAATTGCGAATG
TTTTATTCCCTTCGATATATTTTTGATAAT
ATGAAAAACATGTCTCTCTCAAATCGGACAACCATCTCATAAAATAGTTCT
CGCGCGCTGGAGAGGTAGTTGCTGCTCGT
ATAATCTCCCCAGAATAATATACTTGCGTGTCGTCGTTCAATTTATACGGA
TTTCTATAGTTCTCTGTTATATAATACGG
TTTTCCATCATGATTAGACGACGACAATAGTGTTCTAAATTTAGATAGTTG
ATCAGAATGAATGTTTATTGGCGTTGGAA
AAATTATCCATACAGCGTCTGCAGAGTGCTTGATAGTTGTTCCTAGATATG
TAAAATAATCCAACGTACTAGGTAGCAAA
TTGTCTAGATAAAATACTGAATCAAACGGCGCAGACGTATTAGCGGATCT
AATGGAATCCAATTGATTGACTATCTTTTG
AAAATATACATTTTTATGATCCGATACTTGTAAGAATATAGAAATAATGAT

AAGTCCATCATCGTGTTTTTTTGCCTCTT
CATAAGAACTATATTTTTTCTTATTCCAATGAACAAGATTAATCTCTCCAG
AGTATTTGTACACATCTATCAAGTGATTG
GATCCATAATCGTCTTCCTTTCCCCAATATATATGTAGTGATGATAACACA
TATTCATTGGGGAGAAACCCTCCACTTAT
ATATCCTCCTTTAAAATTAATCCTTACTAGTTTTCCAGTGTTCTGGATAGT
GGTTGGTTTCGACTCATTATAATGTATGT
CTAACGGCTTCAATCGCGCGTTAGAAATTGCTTTTTTAGTTTCTATATTAA
TAGGAGATAGTTGTTGCGGCATAGTAAAA
ATGAAATGATAACTGTTTAAAAATAGCTCTTAGTATGGGAATTACAATGGA
TGAGGAAGTGATATTTGAAACTCCTAGAG
AATTAATATCTATTAAACGAATAAAAGATATTCCAAGATCAAAAGACACG
CATGTGTTTGCTGCGTGTATAACAAGTGAC
GGATATCCGTTAATAGGAGCTAGAAGAACTTCATTCGCGTTCCAGGCGAT
ATTATCTCAACAAAATTCAGATTCTATCTT
TAGAGTATCCACTAAACTATTACGGTTTATGTACTACAATGAACTAAGAGA
AATCTTTAGACGGTTGAGAAAAGGTTCTA
TCAACAATATCGATCCTCACTTCGAAGAGTTAATATTATTGGGTGGTAAAC
TAGATAAAAAGGAATCTATTAAAGATTGT
TTAAGAAGAGAATTAAAAGAGGAAAGTGATGAACGTATAACAGTAAAAGA
ATTTGGAAATGTAATTCTAAAACTTACAAC
ACGGGATAAATTATTTAATAAAGTATATATAAGTTATTGCATGGCGTGTTT
TATTAATCAATCGTTGGAGGATTTATCGC
ATACTAGTATTTACAATGTAGAAATTAGAAAGATTAAATCATTAAATGATT
GTATTAACGACGATAAATACGAATATCTG
TCTTATATTTATAATATGCTAGTTAATAGTAAATGAACTTTTACAGATCTAG
TATAATTAGTCAGATTATTAAGTATAAT
AGACGACTAGCTAAGTCTATTATTTGCGAGGATGACTCTCAAATTATTACA
CTCACGGCATTCGTTAACCAATGCCTATG
GTGTCATAAACGAGTATCCGTGTCCGCTATTTTATTAACTACTGATAACAA
AATATTAGTATGTAACAGACGAGATAGTT
TTCTCTATTCTGAAATAATTAGAACTAGAAACATGTTTAGAAAGAAACGAT
TATTTCTGAATTATTCCAATTATTTGTCC
AAACAGGAAAGAAGTATACTATCGTCATTTTTTTCTCTATATCCAGCTACT
GCTGATAATGATAGAATAGATGCTATTTA
TCCGGGTGGCATACCCAAAAGGGGTGAGAATGTTCCAGAGTGTTTATCCA
GGGAAATTAAAGAAGAAGTTAATATAGACA
ATTCTTTTGTATTCATAGACACTCGGTTTTTTATTCATGGCATCATAGAAG
ATACCATTATTAATAAATTTTTTGAGGTA
ATCTTCTTTGTCGGAAGAATATCTCTAACGAGTGATCAAATCATTGATACA
TTTAAAAGTAATCATGAAATCAAGGATCT
AATATTTTTAGATCCGAATTCAGGTAATGGACTCCAATACGAAATTGCAAA
ATATGCTCTAGATACTGCAAAACTCAAAT
GTTATGGCCATAGAGGATGTTATTACGAATCATTAAAAAAATTAACTGAG
GATGATTGATTAGAAAATATAAATTAATTT

ACCATCGTGTATTTTTATAACGGGATTGTCCGGCATATCATGTAGATAGTT
ACCGTCTACATCGTATACTCGACCATCTA
CGCCTTTAAATCCTCTATTTATTGACATTAATCTATTAGAATTGGAATACC
AAATATTAGTACCCTCAATTAGTTTATTG
GTAATATTTTTTTTAGACGATAGATCGATGGCTCTTGAAACCAAGGTTTTC
CAACCGGACTCATTGTCGATCGGTGAGAA
GTCTTTTTCATTAGCATGAATCCATTCTAATGATGTATGTTTAAACACTCT
AAACAATTGGACAAATTCTTTTGATTTGC
TTTGAATGATTTCAAATAGGTCTTCGTCTACAGTAGGCATACCATTAGATA
ATCTAGCCATTATAAAGTGCACGTTTACA
TATCTACGTTCTGGAGGAGTAAGAACGTGACTATTGAGACGAATGGCTCT
TCCTACTATCTGACGAAGAGACGCCTCGTT
CCAAGTCATATCTAGAATGAAGATATCATTGATTGAGAAGAAGCTAATAC
CCTCGCCTCCACTAGAAGAGAATACGCATG
TTTTAATGCATTCTCCGTTAGTGTTTGATTCTTGGTTAAACTCAGCCACCG
CCTTGATTCTAGTATCTTTTGTTCTAGAT
GAGAACTCTATATTAGAGATACCAAAGACTTTGAAATATAGTAATAAGATT
TCTATTCCTGACTGATTAACAAATGGTTC
AAAGACTAGACATTTACCATGGGATGCTAATATTCCCAAACATACATCTA
TAAATTTGACGCTTTTCTCTTTTAATTCAG
TAAATAGAGAGATATCAGCCGCACTAGCATCCCCTTTCAATAGTTCTCCC
TTTTTAAAGGTATCTAATGCGGATTTAGAA
AACTCTCTATTTCTTAATGAATTTTTAAAATCATTATATAGTGTTGCTATCT
CTTGCGCGTATTCGCCCGGATCACGATT
TTGTCTTTCAGGAAAGCTATCGAACGTAAACGTAGTAGCCATACGTCTCA
GAATTCTAAATGATGATATACCTGTTTTTA
TTTCAGCGAGTTTAGCCTTTTGATAAATTTCTTCTTGCTTTTTCGACATATT
AACGTATCGCATTAATACTGTTTTCTTA
GCGAATGATGCAGACCCTTCTACGTCATCAAAAATAGAAAACTCGTTATT
AACTATGTACGAACATAGGCCTCCTAGTTT
GGAGACTAATTCTTTCTCATCAACTAGACGTTTATTCTCAAATAGCGATTG
GTGTTGTAAGGATCCTGGTCGTAGTAAGT
TAACCAACATGGTGAATTCTTGCACACTATTGACGATAGGTGTAGCCGAT
AAACAAATCATCTTATGGTTTTTTAACGCA
ATGGTTTTAGATAAAAAATTATATACTGAACGAGTAGGACGGATCTTACC
ATCTTCTTTGATTAATGATTTAGAAATGAA
GTTATGACATTCATCAATAATGACGCATATTCTACTCTTGGAATTAATAGT
TTTGATATTAGTAAAAAATTTATTTCTAA
AATTTTGATCATCGTAATTAATAAAAATACAATCCTTCGTTATCTCTGGAG
CGTATCTGAGTATAGTGTTCATCCAAGGA
TCTTCTATCAAAGCCTTTTTCACCAATAAGATAATAGCCCAATTCGTATAA
ATATCCTTAAGATGTTTGAGAATATATAC
AGTAGTCATTGTTTTACCGACACCCGTTTCATGGAACAATAAAAGAGAAT
GCATACTGTCTAATCCTAAGAAAACTCTTG
CTACAAAATGTTGATAATCCTTGAGGCGTACTACGTCCGACCCCATCATT

TCAACAGGCATATTAGTAGTTCTGCGCAAT
GCATAATCGATATAGGCCGCGTGTGATTTACTCATTTATGAGTGATAAGTA
ATAACTATGTTTTAAAAATCACAGCAGTA
GTTTAACTAGTCTTCTCTGATGTTTGTTTTCGATACTTTTCGAATCAGAAG
TCATACTAGAATAAAGCAGCGAGTGAACG
TAATAGAGAGCTTCGTATACTCTATTCGAAAACTCTAAGAACTTATTAATG
AATTCCGTATCCACTGGATCGTTTAAAAT
ACTAAATTGAACACTGTTCACATCCTTCCAAGAAGAAGACTTAGTGACGG
ACTTAACATGAGACATAAATAAATCCAAAT
TTTTTTTACAAACATCACTAGCCACCATAATGGCGCTATCTTTCAACCAGC
TATCGCTTACGCATTTTAGCAGTCTAACA
TTTTTAAAGAGACTACAATATATTCTCATAGTATCGATTACACCTCTACCG
AATAAAGTTGGAAGTTTAATAATACAATA
TTTTTCGTTTACAAAATCAAATAATGGTCGAAACACGTCGAAGGTTAACAT
CTTATAATCGCTAATGTATAGATTGTTTT
CAGTGAGATGATTATTAGATTTAATAGCATCTCGTTCACGTTTGAACAGTT
TATTGCGTGCGCTGAGGTCGGCAACTACG
GCGTCCGCTTTAGTACTCCTCCCATAATACTTTACGCTATTAATCTTTAAA
ATTTCATAGACTTTATCTAGATCGCTTTC
TGGTAACATGATATCATGTGTAAAAAGTTTTAACATGTCGGTCGGCATTCT
ATTTAGATCATTAACTCTAGAAATCTGAA
GAAAGTAATTAGCTCCGTATTCCAGACTAGGTAATGGGCTTTTACCTAGA
GACAGATTAAGTTCTGGCAATGTTTCATAA
AATGGAAGAAGGACATGCGTTCCCTCCCGGATATTTTTTACAATTTCATC
CATTTACAACTCTATAGTTTGTTTTCATTA
TTATTAGTTATTATCTCCCATAATCTTGGTAATACTTACCCCTTGATCGTA
AGATACCTTATACAGGTCATTACATACAA
CTACCAATTGTTTTTGTACATAATAGATTGGATGGTTGACATCCATGGTGG
AATAAACTACTCGAACAGATAGTTTATCT
TTCCCCCTAGATACATTGGCCGTAATAGTTGTCGGCCTAAAGAATATCTTT
GGTGTAAAGTTAAAAGTTAGGGTTCTTGT
TCCATTATTGCTTTTTGTCAGTAGTTCATTATAAATTCTCGAGATGGGTCC
GTTCTCTGAATATAGAACATCATTTCCAA
ATCTAACTTCTAGTCTAGAAATAATATCGGTCTTATTCTTAAAATCTATTC
CCTTGATGAAGGGATCGTTAATGAACAAA
TCCTTGGCCTTTGATTCGGCTGATCTATTATCTCCGTTATAGACGTTACGT
TGACTAGTCCAAAGACTTACAGGAATAGA
TGTATCGATGATGTTGATACTATGTGATATGTGAGCAAAGATTGTTCTCTT
AGTGGCATCACTATATGTTCCAGTAATGG
CGGAAAACTTTTTAGAAATGTTATATATAAAAGAATTTTTTCGTGTTCCAA
ACATTAGCAGATTAGTATGAAGATAAACA
CTCATATTATCAGGAACATTATCAATTTTTACATACACATCAGCATCTTGA
ATAGAAACGATACCATCTTCTGGAACCTC
TACGATCTCGGCAGACTCCGGATAACCAGTCGGTGGGCCATCACTAACA
ATAACTAGATCATCCAACAATCTACTCACAT

ATGCATCTATATAATCTTTTTCATCTTGTGAGTACCCTGGATACGAAATAA
ATTTATTATCCGTATTTCCATAATAAGGT
TTAGTATAAACAGAGAGCGATGTTGCCGCATGAACTTCAGTTACAGTCGC
CGTTGGTTGGTTTATTTGACCTATTACTCT
CCTAGGTTTCTCTATAAACGATGGTTTAATTTGTACATTCTTAACCATATA
TCCAATAAAGCTCAATTCAGGAACATAAA
CAAATTCTTTGTTGAACGTTTCAAAGTCGAACGAAGAGTCACGAATAACG
ATATCGGATACTGGATTGAAGGTTACCGTT
ACGGTAATTTTTGAATCGGATAGTTTAAGACTGCTGAATGTATCTTCCACA
TCAAACGGAGTTTTAATATAAACGTATAC
TGTAGATGGTTCTTTAATAGTGTCATTAGGAGTTAGGCCAATAGAAATATC
ATTAAGTTCACTAGAATATCCAGAGTGTT
TCAAAGCAATTGTATTATTGATACAATTATTATATAATTCTTCGCCCTCAA
TTTCCCAAATAACACCGTTACACGAAGAG
ATAGATACGTGATTAATACATTTATATCCAACATATGGTACGTAACCGAAT
CTTCCCATACCTTTAACTTCTGGAAGTTC
CAAACTCAGAACCAAATGATTAAGCGCAGTAATATACTGATCCCTAATTT
CGAAGCTAGCGATAGCCTGATTGTCTGGAC
CATCGTTTGTCATAACTCCGGATAGAGAAATATATTGCGGCATATATAAA
GTTGGAATTTGACTATCGACTGCGAAGACA
TTAGACCGTTTAATAGAGTCATCCCCACCGATCAAAGAATTAATGATAGT
ATTATTCATTTTCTATTTAAAATGGAAAAA
GCTTACAATAAACTCCGTAGAGAAATATCTATAATTTGTGAGTTTTCCTTA
AAGTAACAGCTTCCGTAAACGCCGTCTTT
ATCTCTTAGTAAGTTTATTGTATTTATAACCTTTTCCTTATCTTCATAGAAT
ACTAAAGGCAACAAAGAAATTTTTGGTT
CTTCTCTAAGAGCTACGTGAGACTTAACCATAGAAGCCAACGAATCCCTA
CATATTTTAGAACAGAAATACCCTACTTCA
CCACCCTTGTATGTCTCAATACTAATAGGTCTAAAAACCAAATCTTGATTA
CAAAACCAACACTTATCAATTACACTATT
TGTCTTAATAGACACATCTGCCATAGATTTATAATACTTTGGTAGTATACA
AGCGAGTGCTTCTTCTTTAGCGGGCTTAA
AGACTGCTTTAGGTGCTGAAATAACCACATCTGGAAGGCTTACTCGCTTA
GCCATTTAATTACGGAACTATTTTTTTATA
CTTCTAATGAGCAAGTAGAAAACCTCTCATCTACAAAAACGTACTCGTGT
CCATAATCCTCTACCATAGTAACACGTTTT
TTAGATCTCATATGTGCTAAAAAGTTTTCCCATACTAATTGGTTACTATTA
TTTTTCGTATAATTTTTAACAGTTTGAGG
TTTTAGATTTTTAGTTACAGAAGTGATATCGAATATTTTATCCAAAAAGAA
TGAGTAATTAATTGTCTTAGAAGGAGTGT
TTTCTTGGCAAAAGAATACCAAGTGCTTAAATATTTCTACTACTTCATTAA
TCTTTTCTGTACTCAGATTCAGTTTCTCA
TCTTTTACTTGATTGATTATTTCAAAGACTAACTTATAATCCTTTTTATTTA
TTCTCTCGTTAGCCTTAAGAAAACTAGA
TACAAAATTTGCATCTACATCATCCGTGGATATTTGATTTTTTTCCATGAT

ATCCAAGAGTTCCGAGATAATTTCTCCAG
AACATTGATGAGACAATAATCTCCGCAATACATTTCTCAAATGAATAAGTT
TATTAGACACGTGGAAGTTTGACTTTTTT
TGTACCTTTGTACATTTTTGAAATACCGACTCGCAAAAAATACAATATTCA
TATCCTTGTTCAGATACTATACCGTTGTG
TCTACAACCGCTACATAATCGTAGATTCATGTTAACACTCTACGTATCTCG
TCGTCCAATATTTTATATAAAAACATTTT
ATTTCTAGACGTTGCCAGAAAATCCTGTAATATTTTTAGTTTTTTGGGCTG
TGAATAAAGTATCGCCCTAATATGGTTAC
CGTCCTCCGCCAATATAGTAGTTAAATTATCCGCACATGCAGAAGAACAC
CGCTTAGGCGGATTCAGTACAATGTTATAT
TTTTCGTACCAACTCATTTAAATATCATAATCTAAAATAGTTCTGTAATAT
GTCTAGCGCTAATATATTGATCATAATCC
TGTGCATAAATTAAGATACAACAATGTCTCGAAATCATCGACATGGCTTC
TTCCATAGTTAGAAGATCGTCGTCAAAGTT
AGCAACGTGATTCATCAACATTTGCTGTTTTGAGGCAGCAAATACTGAAC
CATCGCCATTCAACCATTCATAAAAACCAT
CGTCTGAATCCATTGATAATTTCTTGTACTGGTTTTTGAGAGCTCGCATCA
ATCTAGCATTTCTAGCTCCCGGATTGAAA
ACAGAAAGAGGATCGTACATCCAGGGTCCATTTTCTGTAAATAGAATCGT
ATAATGTCCCTTCAAGAAGATATCAGACGA
TCCACAATCAAAGAATTGGTCTCCGAGTTTGTAACAAACTGCGGACTTTA
ACCTATACATGATACCGTTTAGCATAATTT
CTGGTGATACGTCAATCGGAGTATCATCTATTAGAGATCTAAAGCCGGTG
TAACATTCTCCACCAAACATATTCTTATTC
TGACGTCGTTCTACATAAAACATCATTGCTCCATTAACGATAACAGGGGA
ATGAACAGCACTACCCATCACATTAGTTCC
CAATGGATCAATGTGTGTAACTCCAGAACATCTTCCATATCCTATGTTAGG
AGGAGCGAACACCACTCTTCCACTATTGC
CATCGAATGCCATAGAATAAATATCCTTGGAATTGATAGAAATCGGACTG
TCGGATGTTGTGATCATCTTCATAGGATTA
ACAACGATGTATGGTGCCGCCTGAAGTTTCATATCGTAACTGATGCCGTT
TATAGGTCTAGCCACAGAAACCAACGTAGG
TCTAAATCCAACTATAGACAAAATAGAAGCCAATATCTGTTCCTCATCTGT
CATAACTTGAGAGCATCCAGTATGAATAA
TCTTCATTAGATGGGGATCTACCGCATCATCATCGTTACAATAAAAAATTC
CCATTCTAATGTTCATAATTGCTTTTCTA
ATCATGGTATGCATGTTTGCTCTCTGAATCTCTGTGGAAATTAGATCTGAT
ACACCTGTAATCACTATCGGATTATCCTC
CGTAAGACGATTAACCAACAACATATAATTATAAGACTTTACTTTTCTAAA
TTCATAAAGTTGCTGGATTAGGCTATAGG
TGTCTCCATGTACATACGCGTTCTCGAGCGCAGGAAGTTTAATACCGAAT
AGTGCCATCAGAATAGGATGAATATAGTAA
TTAGTTTCTGGTTTTCTATAAATAAAAGACAAATCTTGTGAACTAGACATA
TCGGTAAAATGCATGGATTGGAATCGTGT

AGTCGACAGAAGAATATGATGATTAGATGGAGAGTATATTTTATCTAACTC
TTTGAGTTGGTCACCGATTCTAGGACTAG
CTCGAGAATGAATAAGTACTAAAGGATGAGTACATTTCACAGAAACACTA
GCATTGTTCAATGTGCTCTTTACATGGGTA
AGGAGTTGAAATAGCTCGTTTCTATTTGTTCTGACAATATTTAGTTTATTC
ATAATGTTAAGCATATCCTGAATAGTAAA
GTTAGATGTGTCATACTTGTTAGTAGTTAGATATTTAGCAATTGCATTCCC
ATCATTTCTCAATCTCGTACTCCAATCAT
GTGTAGATGCTACTTCATCTATAGAAACCATACAATCCTTTTTGATAGGCT
GTTGAGATTGATTATTTCCTGCACGTTTA
GGTTTGGTACGTTGATTTCTAGCCCCTGCGGATATAAAGTCATCGTCTAC
AATTTGGGACAATGAATTGCATACACTACA
AGACAAAGATTTATCAGAAGTGTGAATATGATCTTCATCTACCAAAGAAA
GAGTTTGATTAGTATAACTAGATTTTAGTC
CTGCGTTAGATGTTAAAAAAACATCGCTATTGACCACGGCTTCCATTATTT
ATATTCGTAGTTTTTACTCGAAAGCGTGA
TTTTAATATCCAATCTTATTACTTTTGGAATCGTTCAAAACCTTTGACTAGT
TGTAGAATTTGATCTATTGCCCTACGCG
TATACTCCCTTGCATCATATACGTTCGTCACCAGATCGTTTGTTTCGGCCT
GAAGTTGGTGCATATCTTTTTCAACACTC
GACATGAGATCCTTAAGGGCCATATCGTCTAGATTTTGTTGAGATGCTGC
TCCTGGATTTGGATTTTGTTGTGCTGTTGT
ACATACTGTACCACCAGTAGGTGTAGGAGTACATACAGTGGCCACAATAG
GAGGTTGAGGAGGTGTAACCGTTGGAGTAG
TACAAGAAATATTTCCATCCGATTGTTGTGTACATGTAGTTGTTGGTAACG
TCTGAGAAGGTTGGGTAGATGGCGGCGTC
GTCGTTTTTTGATCTTTATTAAATTTAGAGATAATATCCTGAACAGCATTG
CTCGGCGTCAACGCTGGAAGGAGTGAACT
CGCCGGCGCATCAGTATCTTCAGACAGCCAATCAAAAAGATTAGACATAT
CAGATGATGTATTAGTTTGTTGTCGTGGTT
TTGGTGTAGGAGCAGTACTACTAGGTAGAAGAATAGGAGCCGGTGTAGCT
GTTGGAACCGGCTGTGGAGTTATATGAATA
GTTGGTTGTAGCGGTTGGATAGGCTGTCTGCTGGCGGCCATCATATTATC
TCTAGCTAGTTGTTCTCGCAACTGTCTTTG
ATAATACGACTCTTGAGACTTTAGTCCTATTTCAATCGCTTCATCCTTTTT
CGTATCCGGATCCTTTTCTTCAGAATAAT
AGATTGACGACTTTGGTGTAGAGGATTCTGCCAGCCCCTGTGAGAACTTG
TTAAAGAAGTCCATTTAAGGCTTTAAAATT
GAATTGCGATTATAAGATTAAATGGCAGACACAGACGATATTATCGACTA
TGAATCCGATGATCTCACTGAATACGAGGA
TGATGAAGAAGAGGAAGAAGATGGAGAGTCACTAGAAACTAGTGATATA
GATCCCAAATCTTCTTATAAGATTGTAGAAT
CAGCATCCACTCATATAGAAGATGCGCATTCCAATCTTAAACATATAGGG
AATCATATATCTGCTCTTAAACGACGCTAT
ACTAGACGTATAAGTCTATTTGAAATAGCGGGTATAATAGCAGAAAGCTA

TAACTTGCTTCAACGAGGAAGATTACCTCT
AGTTTCAGAATTTTCTGACGAAACGATGAAGCAAAATATGCTACATGTAAT
TATACAAGAGATAGAGGAGGGTTCTTGTC
CTATAGTCATCGAAAAGAACGGAGAATTGTTGTCGGTAAACGATTTTGAC
AAAGATGGTCTAAAATTCCATCTAGACTAT
ATTATCAAAATTTGGAAACTTCAAAAACGATATTAGAATTTATACGAATAT
CGTTCTCTAAATGTCACAATCAAGTCTCG
CATGTTCAGCAATTTATTGTCGTACTTTATATCGTGTTCATTAACGATATC
TTGCAAAATAGTAATGATTCTATCTTCCT
TCGATAGATATTCTTCAGAGATTATTGTCTTATATTCTTTCTTGTTATCAGA
TATGAATTTGATAAGACTTTGAACATTA
TTGATACCCGTCTGTTTAATTTTTTCTACAGATATTTTAGTTTTGGCAGATT
CTATCGTATCTGTCAATAGACATCCAAC
ATCGACATTCGACGTCAATTGTCTATAAATCAACGTATAAATTTTAGAAAT
AACATTAGCGAATTGTTGTGCATTGATGT
CGTTATTCTGAAACAGTATGATTTTAGGTAGCATTTTCTTAACAAAGAGAA
CGTATTTATTGTTACTCAGTTGAACAGAT
GATATATCCAGATTACTAACGCATCTGATTCCGTATACCAAACTTTCAGAA
GAAATGGTATACAATTGTTTGTATTCATT
CAATGTCTCTTTTTCAGAAATTAGTTTAGAGTCGAATACTGCAATAATTTT
CAAGAGATAGTTTTCATCAGATAAGATTT
TATTTAGTGTAGATATGATAAAACTATTGTTTTGTTGGAGAACTTGATACG
CCGCGTTCTCTGTAGTCGACGCTCTCAAA
TGGGAAACAATCTCCATTATTTTTTTGGAATCGGATACAATATCTTCGGTA
TCTTGACGCAGTCTAGTATACATAGAGTT
AAGAGAGATTAGAGTTTGTACATTAAGCAACATGTCTCTAAATGTGGCTA
CAAACTTTTCCTTTTCCACATCATCTAGTT
TATTATATACCGATTTCACAACGGCACCAGATTTAAGGAACCAGAATGAA
AAACTCTGATAACTACAATATTTCATCATA
GTTACGATTTTATCATCTTCTATAGTTGGTGTGATAGCGCATACCTTTTTC
TCCAAGACTGGAACCAACGTCATAAAAAT
GTTTAAATCAAAATCCATATCAACATCTGATGCGCTAAGACCAGTCTCGC
GTTCAAGATTATCTTTACTAATGGTGACGA
ACTCATCGTATAAAACTCTAAGTTTGTCCATTATTTATTTACAGATTTAGTT
GTTTAATTTATTTGTGCTCTTCCAGAGT
TGGGATAGTATTTTTCTAACGTCGGTATTATATTATTAGGATCTACGTTCA
TATGTATCATAATATTAATCATCCACGTT
TTGATAAATCTATCTTTAGCTTCTGAAATAACGTATTTAAACAAAGGAGAA
AAATATTTAGCTACGGCATCAGACGCAAT
AACATTTTTTGTAAATGTAACATATTTAGACGACAGATCTTCGTTAAAAAG
TTTTCCATCTATGTAGAATCCATCAGTTG
TTAACACCATTCCCGCGTCAGATTGAATAGGAGTTTGAATAGTTTGTTTTG
GAAATAGATCCTTCAATAACTTATAGTTG
GGTGGGAAAAAATCGATTTTATCACTAGACTCTTTCTTTTTTTACTATCATT
ACCTCATGAACTATTTCTTGAATGAGTAT

ATGTATTTTCTTTCCTATATCGGACGCGTTCATTGGAAAATATACCATGTC
GTTAACTATAAGAATATTTTTATCCTCGT
TTACAAACTGAATAATATCAGATGTAGTTCGTAAACGAACTATATCATCAC
CAGCACAACATCTAACTATATGATATCCA
CTAGTTTCCTTTAGTCGTTTATTATCTTGTTCCATATTAGCAGTCATTCCAT
CATTTAAGAAGGCGTCAAAGATAATAGG
GAGAAATGACATTTTGGATTCTGTTACAACTTTACCAAAATTAAGGATATA
CGGACTTACTATCTTTTTCTCAACGTCAA
TTTGATGAACACACGATGAAAATGTACTTCGATGAGATTGATCATGTAGA
AAACAACAAGGGATACAATATTTCCGCATA
TCATGAAATATATTAAGAAATCCCACCTTATTATATTTCCCCAAAGGATCC
ATGCACGTAAACATTATGCCGTTATCATT
AATAAAGACTTCTTTCTCATCGGATCTGTAAAAGTTGTTACTGATTTTTTTC
ATTCCAGGATCTAGATAATTAATAATGA
TGGGTTTTCTATTCTTATTCTTTGTATTTTGGCATATCCTAGACCAGTAAAC
AGTTTCCACTTTGGTAAAATCAGCAGAC
TTTTGAACGCTATTAAACATGGCATTAATGGCAATAACTAAAAATGTAAAA
TATTTTTCTATGTTAGGAATATGGTTTTT
CACTTTAATAGATATATGGTTTTTGGCCAAAATGATAGATATTTTTTTATCC
GAGGATAGTAAAATATTATTAGTCGCCG
TCTCTATAAAAATGAAGCTAGTCTCGATATCCAATTTTATTCTAGAATTGA
TAGGAGTCGCCAAATGTACCTTATACGTT
ATATCTCCCTTGATGCGTTCCATTTGTGTATCTATATCGGACACAAGATCT
GTAAATAGTTTTACGTTATTAATCATCAC
GGTATCGCCGTCGCTAGATAATGCTAATGTACCATCCAAGTCCCAAATGG
AGAGATTTAACTGTTCATCGTTTAGAATAA
AATGATTACCGGTCATATTAATAAAGTGTTCATCGTATCTAGATAACAACG
ACTTATAATTAATGTCCAAGTCTTGAACT
CGCTGAATGATCTTTTTTAACCCAGTTAGTTTTAGATTGGTACGAAATATA
TTGTTAAACTTTGATTCTACAGTAATGTC
CAAATCTAGTTGTGGAAATACTTCCATCAACATTGTTTCAAACTTGATAAT
ATTATTATCTACATCTTCGTACGATCCAA
ATTCCGGAATAGATGTATCGCACGCTCTGACCACCCAGATAACCAAAAAG
TCACACGCTCCAGGATATACATTGTATAAA
AAGCTATCGTTTTTTAGTAGTGTTTTTTTCTGAGTATATACGAAGGGATTA
AAAATAGTATTATCAACGTAACTATATTC
CAAATTATTCTTATGAGAATAGATAATAATATCGTCCTTAATATCTAACAA
ATTTCCTAAATATCCCTTTAATTGAGTCA
TTCGAAGCGTCAATAGAATATGTCTCTTAACTATTTCCGGCTGTTGTATAT
TTAAATGACTTCGTAAAAAATAATATATG
GGCGACTTCTCATCTATGTAATCATATGGAGTGAGATATAGGGCTCGTTC
TACCTCCTGCCCCTTACCCACCTGTAATAC
CAATTGCGGACTTACTATATATCGCATATTTATATCGTGGGGTAAAGTGAA
AATCTACTACCGATGATGTAAGTCTTACA
ATGTTCGAACCAGTACCAGATCTTAATTTGGAGGCCTCCGTAGAACTAGG

GGAGGTAAATATAGATCAAACAACACCTAT
GATAAAGGAGAATAGCGGTTTTATATCCCGCAGTAGACGTCTATTCGCCC
ATAGATCTAAGGATGATGAGAGAAAACTAG
CACTACGATTCTTTTTACAAAGACTTTATTTTTTAGATCATAGAGAGATTC
ATTATTTGTTCAGATGCGTTGACGCTGTA
AAAGACGTCACTATTACCAAAAAAAATAACATTATCGTGGCGCCTTATAT
AGCACTTTTAACTATCGCATCAAAAGGATG
CAAACTTACAGAAACAATGATTGAAGCATTCTTTCCAGAACTATATAATGA
ACATAGTAAGAAATTTAAATTCAACTCTC
AAGTATCCATCATCCAAGAAAAACTCGGATACCAGTTTGGAAACTATCAC
GTTTATGATTTTGAACCGTATTACTCTACA
GTAGCTCTGGCTATTCGAGATGAACATTCATCTGGCATTTTTAATATCCGT
CAAGAGAGTTATCTGGTAAGTTCATTATC
TGAAATAACATATAGATTTTATCTAATTAATCTAAAATCTGATCTTGTTCAA
TGGAGTGCTAGTACGGGCGCTGTAATTA
ATCAAATGGTAAATACTGTATTGATTACAGTGTATGAAAAGTTACAACTGG
TCATAGAAAATGATTCACAATTTACATGT
TCATTGGCTGTGGAATCAGAACTTCCAATAAAATTACTTAAAGATAGAAAT
GAATTATTTACAAAATTCATTAACGAGTT
AAAAAAGACCAGTTCATTCAAGATAAGCAAACGCGATAAGGATACGCTAT
TAAAATATTTTACTTAGGACTGGAGTTAGA
ATTTATAGACGACTCATTTCGTTTATCATTATTACTACCATCATTATTAGTA
TTCTTCTTGTCATCTTGTTCAGAAATAT
ACAGCAATGCTATACCTAATACTAAATACATTATCATGCTCGCAATGGCT
CTAACAACAACGAACCAAAATGAATTTGGT
CGTAGCTTTTGTTCACAAAAATACATAAAGAAATGTCTACATAAATCTATG
GCGCCATTGGCTACTTGAAATAGCGCCAG
TCCTCCTACAGATTTTAATATAGCTGTATAACATGACATTTATTCATCATC
AAAAGAGACAGAGTCACCATCTGTCATAT
TTAGATTTTTTTTCATGTGTTCAAAGTATCCTCTACTCATTTCATTATAATA
GTTTATCATACTTAGAATTTTAGGACGG
ATCAATGAGTAAGACTTGACTAGATCGTCAGTAGTAATTTGTGCATCGTCT
ATTCTGCATCCGCTTCGTCGAATAATGTA
TAGCATCGCTTTGAGATTCTCCATAGCTATCAAGTCTTTATACAATGACAT
GGAAATATCTGTGAATACTTTATACTTCT
CCAACATCGATGCCTTAACATCATCGCCTACTTTAGCATTGAAAATACGT
TCTATTGTGTAGATGGATGTAGCAAGATTT
TTAAACAACAATGCCATTTTACACGATGATTGCCTCAAGTCTCCAATCGTT
TGTTTAGAACGATTAGCTACAGAGTTCAA
CGCTTGGCTGACTAGCATATTATTATCTTTAGAAATTGTATTCTTCAATGA
GGCGTTTATCATATCTGTGATTTCGTTAG
TCATATTACAGTCTGACTGGGTTGTAATGTTATCCAACATATCACCTATGG
ATACGGTACACGTACCAGCATTTGTAATA
ATCCTATCTAAGATGTTGTATGGCATTGCGCAGAAAATATCTTCTCCTGTA
ATATCTCCACTCTCGATAAATCTACTCAG

ATTATTCTTAAATGCCTTATTCTCTGGAGAAAAGATATCAGTGTCCATCAT
TTCATTAATAGTATACGCAGAAAAGATAC
CACGAGTATCAATTCTATCCAAGATACTTATCGGTTCCGAGTCACAGATA
ATGGTTTCCTCTCCTTCGGGAGATCCTGCA
TAGAAATATCTAGGACAATAGTTTCTATACTGTCTGTAACTCTGATAATCT
CTAAAGTCACTAACTGATACCATGAAATT
GAGAAGATCAAACGCTGAAGTAATTAATTTTTCTGCCTCGTTTTTACTACA
ACTAGTTTTCATCAATGTAGTGACGATGT
ATTGTTTAGTTACTCTTGGTCTAATACTGATGATAGAGATATTATTACTTC
CCATAATGGATCTTCTAGTAGTCACCTTA
AAGCCCATTGATGCAAATAGCAGATAGATAAAGTCTTGGTATGACTCCTT
TCTAATATAGTACGGACTACCTTTGTCACC
CAACTTTATACCCACATAAGCCATAACAACCTCTTTAATAGCCGTTTCATG
AGGTTTATCAGCCATGAGCCTGAGTAGTT
GGAAGAATCTCATGAATCCCGTCTCAGAAAGTCCTATATGCATGATAGAT
TTATCTTTCCTGGGAAACTCTCGTATAGTC
ATAGATGAAATACTCTTCAAAGTTTCTGAAATAAGATTAGTAACAGTCTTA
CCTCCGACTACTCTAGGTAACAAACAAAC
TCTAATAGGTGTTTTCTCTGCGGAGATAATATCAGAAAGGATAGAGCAAT
AAGTAGTATTATTGTGATTATAAAGACCGA
ATACATAACAGGTAGAATTTATAAACATCATGTCCTGAAGGTTTTTAGACT
TGTATTCCTCGTAATCCATACCGTCCCAA
AACATGGATTTGGTAACTTTGATAGCCGTAGATCTTTGTTCCTTCGCCAAC
AGGTTAAAGAAATTAATAAAGAATTTGTT
GTTTCTATTTATGTCCACAAATTGCACGTTTGGAAGCGCCACGGTTACATT
CACTGCAGCATTTTGAGGATCGCGAGTAT
GAAGTACGATGTTATTGTTTACTGGTATATCTGGAAAGAAATCTACCAGTC
TAGGAATAAGAGATTGATATCGCATAGAA
ATACAAAAGTTCATAATCTCATCATCGAAGAGCATTTTGTTACCATTGTAA
TAAATATCCACTCTGTCATATGTATAAAT
GAAGTACTGTTCAAACATGATGAGATGTTTATATGTTGGCATAGTAGTGA
GATCGACGTTTGGTAATGGCAATGTATTAA
GATTAACTCCATAATGTCTAGCAGCATCTGCGATGTTATAAGTGTTGTCAA
AGCGGGGTCGATCTTGTGCTGTTATATAT
TGTCTAACACCTATAAGATTATCAAAATCTTGTCTGCTTAATACACCGTTA
ACAATTTTTGCCTTGAATTCTTTTATTGG
TGCATTAATAACATCCTTATAGAGGATGTTAAACAAATAAGTATTATCAAA
GTTAAGATCTGGGTATTTCTTTTCTGCTA
GAACATCCATTGAGTCGGAGCCATCTGGTTTAATATAACCACCGATAAAT
CTAGCTCTGTATTCTGTATCCGTCAATCTA
ATATTAAGAAGGTGTTGAGTGAAAGGTGGAAGATCGTAAAAGCTGTGAGT
ATTAATGATAGGATTAGTTTCCGAACTAAT
GTTAATTGGGGTATTAATAATATCTATATTTCCAGCGTTAAGTGTAACATT
AAACAGTTTTAATTCACGTGACGTGGTAT
CAATTAAATAATTAATGCCCAATTTGGATATAGCAGCCTGAAGCTCATCTT

GTTTAGTTACGGATCCTAATGAGTTATTA
AGCAATATATCGAACGGATGAACGAAGGTTGTTTTGAGTTTGTCGCATAC
TTTGTAATCTAGACATAGATGCGGAAGAAC
GGTAGAAACTATACGAAATAAATATTCAGAGTCCTCTAATTGATCAAGAG
TAACTATTGACTTAATAGGCATCATTTATT
TAGTATTAAATGACGACCGTACCAGTGACGGATATACAAAACGATTTAAT
TACAGAGTTTTCAGAAGATAATTATCCATC
TAACAAAAATTATGAAATAACTCTTCGTCAAATGTCTATTCTAACTCACGT
TAACAACGTGGTAGATAGAGAACATAATG
CCGCCGTAGTGTCATCTCCAGAGGAAATATCCTCACAACTTAATGAAGAT
CTATTTCCAGATGATGATTCTCCGGCCACT
ATTATCGAAAGAGTACAACCTCATACTACTATTATTGACGATACTCCACCT
CCTACGTTTCGTAGAGAGTTATTGATATC
GGAACAACGTCAACAACGAGAAAAAAGATTTAATATTACAGTATCGAAAA
ATGCTGAAGCAATAATGGAATCTAGATCTA
TGATATCTTCTATGCCAACACAAACACCATCCTTGGGAGTAGTTTATGATA
AAGATAAAAGAATTCAGATGTTGGAGGAT
GAAGTGGTTAATCTTAGAAATCAACGATCTAATACAAAATCATCTGATAAT
TTAGATAATTTTACCAGAATACTATTTGG
TAAGACTCCGTATAAATCAACAGAAGTTAATAAGCGTATAGCCATCGTTA
ATTATGCAAATTTGAACGGGTCTCCCTTAT
CAGTCGAGGACTTGGATGTTTGTTCAGAGGATGAAATAGATAGAATCTAT
AAAACGATTAAACAATATCACGAAAGTAGA
AAACGAAAAATTATCGTCACTAACGTGATTATTATTGTCATAAACATTATC
GAGCAAGCATTGCTAAAACTCGGATTTGA
AGAAATCAAAGGACTGAGTACCGATATCACTTCAGAAATTATCGATGTGG
AGATCGGAGATGACTGCGATGCTGTAGCAT
CTAAACTAGGAATCGGTAACAGTCCGGTTCTTAATATTGTATTGTTTATAC
TCAAGATATTCGTTAAACGAATTAAAATT
ATTTAATTTAATACATTCCCATATCCAGACAACAATCGTCTGGATTAATCT
GTTCCTGTCGTCTCATACCGGACGACATA
TTAATCTTTTTTATTAGTAGGCATCTTTTTTAGATGGTTTCTTTTTCCCAGCAT
TAACTGAGTCGATACCTAGAAGATCGTG
ATTGATCTCTCCGACCATTCCACGAACTTCTAATTGGCCGTCTCTGACGG
TACCATAAACTATTTTACCAGCATTAGTAA
CAGCTTGGACAATCTGACCATCCATCGCATTGTACGATGTAGTAGTAACT
GTTGTTCTACGTCTAGGAGCACCAGAAGTA
TTTTTGGAGCCCTTGGAGGTTGATGTAGAAGAAGACGAGGATTTTGATTTT
GGTTTACATGTAATACATTTTGAACTCTT
TGATTTTGTATCACATGCGCCGGCAGTCACATCTGTTTGAGAATTAAGATT
ATTGTTGCCTCCTTTGACGGCTGCATCTC
CACCGATTTGCGCTAGTAGATTTTTAAGCTGTGGTGTAATCTTATTAACTG
TTTCGATATAATCATCGTAACTGCTTCTA
ACGGCTAAATTTTTTTTATCCGCCATTTAGAAGCTAAAAATATTTTTATTTA
TACAGAAGATTTAACTAGATTATACAAT

GAACTAATATGATCCTTTTCCAGATTATTTACAAACTTGGTATTTTTTGGTT
CTGGAGGAGGCGAATTTAAATTCGGACT
TGGATTCGGATTTTGTGAGTTCTTGATCTTATTATACATCGAGTATAGGAT
GGCGACGGTAACTGCTACGCAAATACCGA
TCAACAAAAGAATACCAATCATTTATTGACAATAACTTCACTATTGATCAA
GTATGCAATATATCATCTTTTCACTAAAT
AAGTAGTAATAATGATTCAACAATGTCGAGATATATGGACGATAATAATTT
AGTTCATGGAAATATCGCTATGATTGGTA
TGAATGACTCCGCTAACTCTGTGGGGTGCGCAGTGCTTTCCCCACATAGA
ATAAATTAGCATTCCGACTGTGATAATAAT
ACCAAGTATAAACGCCATAATACTCAATACTTTCCATGTACGAGTGGGAC
TGGTAGACTTACTAAAGTCAATAAAGGCGA
AGATACACGAAAGAATCAAAAGAATGATTCCAGCGATTAGCACGCCGGA
AAAATAATTTCCAATCATAAGCATCATGTCC
ATTTAACTAATAAAAATTTTAAATCGCCGAATGAACAAAGTGGAATATAAA
CCATATAAAAACAATAGTTTGTACTGCAA
AAATAATATCTATTTTTGTTTTCGAAGATATGGTAAAATTAAATAGTAGTA
CACAGCATGTTATAACTAACAGCAGCAAC
GGCTCGTAATTACTTATCATTTACTAGACGAAAAGGTGGTGGGATATTTTC
TTGCTCAAATAATACGAATATATCACCCA
TCCATTTTATGCGATGTTTATATACTCTAATCTTTAATAGATCTATAGACG
ACGGGTTTACCAACAATATAGATTTTATC
GATTCATCTAATTTAAACCCTTCCTTAAACGTGAATGATCTATTATCTGGC
ATAACGATGACTCTACCTGATGAATCGGA
CAATGTACTGGGCCATGTAGAATAAATTATCAACGAATTATCGTCTACGA
ACATTTATATCATTTGTTTTAATTTTAGGA
CGCGAATAAATAGATATAAAATAGAAAATAACAGATATTACAACCAATGT
TATGGCCGCGCCCAACCAGGTAGGCAGTTT
TATTTTATCTTTTACTACAGGTTCTCCTGGATGATGTACGTCACCAACGGC
GGACGTAGTTCTAGTACAATTAGACGTAA
GTTCTGCTTGGGAATTTTTTAACGCTAAAGAGTTAACGTTAATCGTGCACC
CAACGTATTTACATCTAGTTCTTTGAACA
TCTTGATTATAATATAACCATTTTCTATCTCTAGATTCGTCGGTGCACTCA
TGTAACCAACATACCCTAGGTCCTAAATA
TTTATCTCCGGAATTAGATTTTGGATAATTCGCGCACCAACAATTTCTATT
TCCTTTATGATCGTTACAAAAGACGTATA
ATGCCGTATCCCCAAAAGTAAAATAATCAGGACGAATAATTCTAATAAAC
TCAGAACAATATCTCGCATCCATATGTTTG
GAGCAAATATCGGAATAAGTAGACATAGCCGGTTTCCGTTTTGCACGTAA
CCATTCTAAACAATTGGGGTTTCCAGGATC
GTTTCTACAAAATCCAGTCATGAAATCGTCACAATGTTCTGTCTTGTAATT
ATTATTAAATATTTTTGGACAGTGTTTGG
TATTTGTCTTAGAACAACATTTTGCTACGCTATCACTATCGCCCAGGAGAT
AATCCTTTTTTATAAAATGACATCGTTGC
CCGGATGCTATATAATCAGTAGCGTGTTTTAAATCCTTAATATATTCAGGA

GTTACCTCGTTCTGATAATAGATTAATGA
TCCAGGACGAAATTTGAAAGAACTACATGGTTCTCCATGAATTAATACAT
ATTGTTTAGCAAATTCAGGAACTATAAAAC
TACTACAATGATCTATCGACATACCATCTATCAAACAAAATTTGGGTTTAA
TTTCTCCCGGAGATGTTTCATAATAGTAC
GTATAACTTTCTTCTGCAAACTTAACAGCTCTATTATATTCAGGATAATTA
AAACCTAATTCCATATATTTGTCTCGTAT
ATCTGCTATTCCTGGTGCTATTTTGATTCTATTAAGAGTAACAGCTGCCCC
CATTCTTAATAATCGTCAGTATTTAAACT
GTTAAATGTTGGTATATCAACATCTACCTTATTTCCCGCAGTATAAGGTTT
GTTGCAGGTATACTGTTCAGGAATGGTTA
CATTTATACTTCTTCTATAGTCCTGTCTTTCGATGTTCATCACATATGCAA
AGAACAGAATAAACAAAATAATGTAAGAA
ATAATATTAAATATCTGTGAATTCGTAAATACATTGATTGCCATAATAATT
ACAGCAGCTACAATACACACAATAGACAT
TCCCACAGTGTTGCCATTACCTCCACGATACATTTGAGTTACTAAGCAAT
AGGTAATAACTAAGCTAGTAAGAGGCAATA
GAAAAGATGAGATAAATATCATCAATATAGAGATTAGAGGAGGGCTATAT
AGAGCCAAGACGAACAAAATCAAACCGAGT
AACGTTCTAACATCATTATTTTTGAAGATTCCCAAATAATCATTCATTCCT
CCATAATCGTTTTGCATCATACCTCCATC
TTTAGGCATAAACGATTGCTGCTGTTCCTCTGTAAATAAATCTTTATCAAG
CACTCCAGCACCCGCAGAGAAGTCGTCAA
GCATATTGTAATATCTTAAATAACTCATTTATATATTAAAAAATGTCACTAT
TAAAGATGGAGTATAATCTTTATGCCGA
ACTAAAAAAAAATGACTTGTGGTCAACCCCTAAGTCTTTTTAACGAAGACG
GGGATTTCGTAGAAGTTGAACCGGGATCAT
CCTTTAAGTTTCTGATACCTAAGGGATTTTACGCCTCTCCTTCCGTAAAGA
CGAGTCTAGTATTCGAGACATTAACAACG
ACCGATAATAAAATCACTAGTATCAATCCAACAAATGCGCCAAAGTTATA
TCCTCTTCAACGCAAAGTCGTATCTGAAGT
AGTTTCTAATATGAGGAAAATGATCGAATCAAAACGTCCTCTATACATTAC
TCTTCACTTGGCGTGTGGATTTGGTAAGA
CTATTACCACGTGTTATCTTATGGCTACACACGGTAGAAAAACCGTCATTT
GCGTACCCAATAAAATGTTAATACATCAA
TGGAAGACACAGGTAGAGGCAGTCGGATTGGAACATAAGATATCCATAG
ATGGAGTAAGTAGTCTATTAAAGGAACTAAA
GACTCAAAGTCCGGATGTATTAATAGTAGTCAGTAGACATCTGACAAACG
ATGCCTTTTGTAAATATATCAATAAGCATT
ATGATTTGTTCATCTTGGATGAATCACATACGTATAATCTGATGAACAATA
CAGCAGTTACAAGATTTTTAGCGTATTAT
CCTCCGATGATGTGTTATTTTTTAACTGCTACACCTAGACCAGCTAACCG
AATTTATTGTAACAGTATTATTAATATTGC
CAAGTTATCCGATCTAAAAAAAACTATCTATGCGGTAGATAGTTTTTTTGA
GCCATATTCCACAGATAATATTAGACATA

TGATAAAACGATTAGATGGACCATCTAATAAATATCATATATATACTGAGA
AGTTATTATCTGTAGACGAGCCTAGAAAT
CAACTTATTCTTGATACCCTGGTAGAAGAATTCAAGTCAGGAACTATTAAT
CGAATTTTAGTTATTACTAAACTACGTGA
ACATATGGTATTCTTCTACAAACGATTATTAGATCTTTTCGGACCAGAGGT
TGTATTTATAGGAGACGCCCAAAATAGAC
GTACTCCAGATATGGTCAAATCAATCAAGGAACTAAATAGATTTATATTCG
TATCCACCTTATTTTATTCCGGTACTGGT
TTAGATATTCCTAGTTTGGATTCGTTGTTCATTTGCTCGGCAGTAATCAAC
AATATGCAAATAGAGCAATTACTAGGGAG
GGTATGTCGAGAAACAGAACTATTAGATAGGACGGTATATGTATTTCCTA
GCACATCCATCAAAGAAATAAAGTACATGA
TAGGAAATTTCATGCAACGAATTATTAGTCTGTCTGTAGATAAACTAGGAT
TTAAACAAAAAAGTTATCGGAAACATCAA
GAATCCGATCCCACTTCTGTATGTACAACATCCTCCAGAGAAGAACGTGT
ATTAAATAGAATATTTAACTCGCAAAATCG
TTAAGAAGTTTAAGCGACGATCCGCATGCTGCGCAGGCCAGTGTATTACC
CCTCATAGTATTAATATAATCCAATGATAC
TTTTGTGATGTCGGAAATCTTAACCAATTTAGACTGACAGGCAGAACACG
TCATGCAATCATCATCGTCATCGATAACTG
TAGTCTTGGGCTTCTTTTTGCGGCTCTTCATTCCGGAACGCACATTGGTGC
TATCCATTTAGGTAGTAAAAAATAAGTCA
GAATATGCCCTATAGCACGATCGTGCAAAACCTGGTATATCGTCTCTATC
TTTATCACAATATAGTGTATCGACATCTTT
ATTATTATTGACTTCGTTTATCTTGGAACATGGAATGGGAACATTTTTGTT
ATCAACGGCCACCTTTGCCTTAATTCCAG
ATGTTGTAAAATTATAACTAAACAGTCTATCATCGACACAAATGAAATTCT
TGTTTAGACGTTTGTAGTTTACGTATGCG
GCTCGTTCGCGTCTCATTTTTTCAGATATTGCAGGTACTATAATATTAAAA
ATAAGAATGAAATAACATAGGATTAAAAA
TAAAGTTATCATGACTTCTAGCGCTGATTTAACTAACTTAAAAGAATTACT
TAGTCTGTACAAAAGTTTGAGATTTTCAG
ATTCTGCGGCTATAGAAAAGTATAATTCTTTGGTAGAATGGGGAACATCT
ACTTACTGGAAAATAGGCGTGCAAAAGGTA
GCTAATGTCGAGACGTCAATATCTGATTATTATGATGAGGTAAAAAATAAA
CCGTTTAATATTGATCCGGGCTATTACAT
TTTCTTACCGGTATATTTTGGGAGCGTCTTTATTTATTCGAAGGGTAAAAA
TATGGTAGAACTTGGATCTGGAAACTCTT
TTCAAATACCAGATGATATGCGAAGTGCGTGTAACAAAGTATTAGACAGC
GATAACGGAATAGACTTTCTGAGATTTGTT
TTGTTAAACAATAGATGGATAATGGAAGATGCTATATCAAAATATCAGTCT
CCAGTTAATATATTTAAACTAGCTAGTGA
GTACGGATTAAACATACCCAAATATTTAGAAATTGAAATAGAGGAAGACA
CATTATTTGACGACGAGTTATACTCTATTA
TAGAACGCTCTTTTGATGATAAATTTCCAAAAATATCCATATCGTATATTA

AGTTGGGAGAACTTAGACGGCAAGTTGTA
GACTTTTTCAAATTCTCGTTCATGTATATTGAGTCCATCAAGGTAGATCGT
ATAGGAGATAATATTTTTATTCCTAGCGT
TATAACAAAATCAGGAAAAAAGATATTAGTAAAAGATGTAGACCATTTAAT
ACGATCCAAGGTTAGAGAACATACATTTG
TAAAAGTAAAAAAGAAAAACACATTTTCCATTTTATACGACTATGATGGAA
ACGGAACAGAAACTAGAGGAGAAGTAATA
AAACGAATTATAGACACTATAGGACGAGACTATTATGTTAACGGAAAGTA
TTTCTCTAAGGTTGGTAGTGCAGGCTTAAA
GCAATTGACTAATAAATTAGATATTAATGAGTGCGCAACTGTCGATGAGTT
AGTTGATGAGATTAATAAATCCGGAACTG
TAAAACGAAAAATAAAAAACCAATCAGCATTTGATTTAAGCAGAGAATGT
TTGGGATATCCAGAAGCGGATTTTATAACG
TTAGTTAATAACATGCGGTTCAAAATAGAAAATTGTAAGGTTGTAAATTTC
AATATTGAAAATACTAATTGTTTAAATAA
CCCGAGTATTGAAACTATATATAGAAACTTTAACCAGTTCGTCTCAATCTT
TAATGTCGTCACCGATGTCAAAAAAAGAT
TATTCGAGTGAAATAATATGCGCCTTTGATATAGGTGCAAAAAATCCTGC
CAGAACTGTTTTAGAAGTCAAGGATAACTC
CGTTAGGGTATTGGATATATCAAAATTAGACTGGAGTTCTGATTGGGAAA
GGCGCATAGCTAAAGATTTGTCACAATATG
AATACACTACAGTTCTTCTAGAACGTCAGCCTAGAAGGTCGCCGTATGTT
AAATTTATCTATTTTATTAAAGGCTTTTTA
TATCATACATCGGCTGCCAAAGTTATTTGCGTCTCGCCTGTCATGTCTGGT
AATTCATATAGAGATCGAAAAAAGAGATC
GGTCGAAGCATTTCTTGATTGGATGGACACATTCGGATTGCGAGACTCCG
TTCCGGATAGACGCAAATTAGACGATGTAG
CGGATAGTTTCAATTTGGCTATGAGATACGTATTAGATAAATGGAATACTA
ATTATACACCTTATAATAGGTGTAAATCT
AGGAATTACATAAAAAAAATGTAATAACGTTAGTAACGCCATTATGGATA
ATCTATTTACCTTTCTACATGAAATAGAAG
ATAGATATGCCAGAACTATTTTTAACTTTCATCTAATAAGTTGCGATGAAA
TAGGAGATATATATGGTCTTATGAAAGAA
CGAATTTCCTCAGAGGATATGTTTGATAATATAGTGTATAATAAAGATATA
CATCATGCCATTAAGAAACTAGTGTATTG
CGACATCCAACTTACTAAACACATTATTAATCAGAATACGTATCCGGTATT
TAACGATTCTTCACAAGTGAAATGTTGTC
ATTATTTCGATATAAACTCAGATAATAGCAATATTAGCTCTCGTACAGTAG
AGATATTTGAGAGGGAAAAGTCATCTCTT
GTATCATATATTAAAACTACCAATAAGAAGAGAAAGGTCAATTACGGCGA
AATAAAGAAAACTGTTCATGGAGGCACTAA
TGCAAATTACTTTTCCGGTAAAAAGTCTGATGAGTATCTGAGTACTACAGT
TAGATCCAACATTAATCAACCTTGGATCA
AAACCATTTCTAAGAGAATGAGAGTAGATATCATTAATCACTCTATAGTAA
CGCGTGGAAAAAGCTCTATATTACAAACT

ATAGAAATTATTTTTACTAATAGAACATGTGTGAAAATATTCAAGGATTCT
ACTATGCACATTATTCTATCCAAGGACAA
GGATGAAAAGGGGTGTATACACATGATTGACAAATTATTCTATGTCTATTA
TAATTTATTTCTGTTGTTCGAAGATATCA
TCCAAAACGAGTACTTTAAAGAAGTAGCTAATGTTGTAAACCACGTACTT
ACGGCTACGGCATTAGATGAGAAATTATTC
CTAATTAAGAAAATGGCTGAACACGATGTTTATGGAGTTAGCAATTTCAA
AATAGGGATGTTTAACCTGACATTTATTAA
GTCGTTGGATCATACCGTTTTCCCCTCTCTGTTAGATGAGGATAGCAAAA
TAAAGTTTTTTAAGGGGAAAAAGCTCAATA
TTGTAGCATTACGATCTCTGGAGGATTGTATAAATTACGTGACTAAATCCG
AGAATATGATAGAAATGATGAAGGAAAGA
TCGACTATTTTAAATAGCATAGATATAGAAACGGAATCGGTAGATCGTCT
AAAAGAATTGCTTCTAAAATGAAAAAAAAC
ACTGATTCAGAAATGGATCAACGACTCGGATATAAGTTTTTGGTGCCTGA
TCCTAAAGCCGGAGTTTTTTATAGACCGTT
ACATTTCCAATATGTATCGTATTCTAATTTTATATTGCATCGATTGCATGA
AATCTTGACCGTCAAGCGGCCACTCTTAT
CGTTTAAGAATAATACAGAACGAATTATGATAGAAATTAGCAATGTTAAA
GTGACTCCTCCAGATTACTCACCTATAATC
GCGAGTATTAAAGGTAAGAGTTATGACGCATTAGCCACGTTCACTGTAAA
TATCTTTAAAGAGGTAATGACCAAAGAGGG
TATATCCATCACTAAAATAAGTAGTTATGAGGGAAAAGATTCTCATTTGAT
AAAAATTCCGCTACTAATAGGATACGGGA
ATAAAAATCCACTTGATACAGCCAAGTATCTTGTTCCTAATGTCATAGGTG
GAGTCTTTATCAATAAACAATCTGTCGAA
AAAGTAGGAATTAATCTAGTAGAAAAGATTACAACATGGCCAAAATTTAG
GGTTGTTAAGCCAAACTCATTCACTTTCTC
GTTTTCCTCCGTATCCCCTCCTAATGTATTACCGACAAGATATCGCCATTA
CAAGATATCTCTGGATATATCACAATTGG
AAGCGTTGAATATATCATCGACAAAGACATTTATAACGGTCAATATTGTTT
TGCTGTCTCAATATTTATCTAGAGTGAGT
CTAGAATTCATTAGACGTAGCTTATCATACGATATGCCTCCAGAAGTTGTC
TATCTAGTAAACGCGATAATAGATAGTGC
TAAACGAATTACTGAATCTATTACTGACTTTAATATTGATACATACATTAA
TGACCTGGTGGAAGCTGAACACATTAAAC
AAAAATCTCAGTTAACGATCAACGAGTTCAAATATGAAATGCTGCATAAC
TTTTTACCTCATATGAACTATACACCCGAT
CAACTAAAGGGATTTTATATGATATCTTTACTAAGAAAGTTTCTCTACTGT
ATCTACCACACTTCTAGATATCCAGATAG
AGATTCGATGGTTTGTCATCGTATACTAACATACGGCAAATATTTTGAGAC
GTTGGCACATGATGAATTAGAGAATTACA
TAGGCAACATCCGAAACGATATCATGAACAATCACAAGAACAGAGGCAC
TTACGCGGTAAACATTCATGTACTAACAACT
CCTGGACTTAATCATGCATTTTCTAGCTTATTGAGTGGAAAGTTCAAAAAG

TCAGACGGTAGTTATCGAACACATCCTCA
CTATTCATGGATGCAGAATATTTCTATTCCTAGGAGTGTTGGATTTTATCC
GGATCAAGTAAAGATTTCAAAGATGTTTT
CTGTCAGAAAATACCATCCAAGTCAATATCTTTACTTTTGTTCATCAGACG
TTCCGGAAAGAGGTCCTCAGGTAGGTTTA
GTATCTCAATTGTCTGTCTTGAGTTCCATTACAAATATACTAACGTCTGAG
TATTTGGATTTGGAAAAGAAAATTTGTGA
GTATATCAGATCATATTATAAAGATGATATAAGTTACTTTGAAACAGGATT
TCCAATCACTATAGAAAATGCTCTAGTCG
CATCTCTTAATCCAAATATGATATGTGATTTTGTAACTGACTTTAGACGTA
GAAAACGGATGGGATTCTTCGGTAACTTG
GAGGTAGGTATTACTTTAGTTAGGGATCACATGAATGAAATTCGCATTAAT
ATTGGAGCGGGAAGATTAGTCAGACCATT
CTTGGTTGTGGATAACGGAGAGCTCATGATGGATGTGTGTCCGGAGTTAG
AAAGCAGATTAGACGATATGACATTCTCTG
ACATTCAGAAAGAGTTTCCACATGTCATCGAAATGGTAGATATAGAACAA
TTTACTTTTAGTAACGTATGTGAATCGGTT
CAAAAATTTAGAATGATGTCAAAGGATGAAAGAAAGCAATACGATTTATG
TGACTTTCCTGCCGAATTTAGAGATGGATA
TGTGGCATCTTCATTAGTGGGAATCAATCACAATTCTGGACCCAGAGCTA
TTCTTGGATGTGCTCAAGCTAAACAAGCTA
TCTCTTGTCTGAGTTCGGATATACGAAATAAAATAGACAATGGAATTCATT
TGATGTATCCAGAGAGGCCAATCGTGATT
AGTAAGGCTTTAGAAACTTCAAAGATTGCGGCTAATTGCTTCGGCCAACA
TGTTACTATAGCATTAATGTCGTACAAAGG
TATCAATCAAGAGGATGGAATTATCATCAAAAAACAATTTATTCAGAGAG
GCGGTCTCGATATAGTTACCGCAAAGAAAC
ATCAAGTAGAAATTCCGTTGGAAAACTTTAATAACAAAGAAAGAGATAGG
TCTAATGCATATTCGAAATTAGAAAGTAAT
GGATTAGTTAGACTGAATGCTTTCTTGGAATCCGGAGACGCTATGGCACG
AAATATCTCATCAAGAACTCTTGAAGATGA
TTTTGCTAGAGATAATCAGATTAGCTTCGATGTTTCCGAGAAATATACCGA
TATGTACAAATCTCGCGTTGAACGAGTAC
AAGTAGAACTTACTGACAAAGTTAAGGTACGAGTATTAACCATGAAAGAA
AGAAGACCCATTCTAGGAGACAAATTTACC
ACTAGAACGAGTCAAAAGGGAACAGTCGCGTATGTCGCGGATGAAACGG
AACTTCCATACGATGAAAATGGTATCACACC
AGATGTCATTATTAATTCTACATCCATCTTCTCTAGAAAAACTATATCTAT
GTTGATAGAGGTTATTTTAACAGCCGCAT
ATTCTGCTAAGCCGTACAACAATAAGGGAGAAAACCGACCTGTCTGTTTT
CCTAGTAGTAACGAAACATCCATCGATACA
TATATGCAATTCGCTAAACAATGTTATGAGCATTCAAATCCGAAATTGTCT
GATGAAGAATTATCGGATAAAATCTTTTG
TGAAAAGATTCTCTATGATCCTGAAACGGATAAGCCTTATGCATCCAAAG
TATTTTTTGGACCAATTTATTACTTGCGTC

TGAGGCATTTAACTCAGGACAAGGCAACCGTTAGATGTAGAGGTAAAAAG
ACGAAGCTCATTAGACAAGCGAATGAGGGA
CGAAAACGTGGAGGAGGTATTAAGTTTGGAGAAATGGAGAGAGACTGTTT
AATAGCGCATGGCGCAGCCAATACTATTAC
AGAAGTTTTGAAAGATTCGGAAGAAGATTATCAAGATGTGTATGTTTGTGA
AAATTGTGGAGACATAGCAGCACAAATCA
AGGGTATTAATACATGTCTTAGATGTTCAAAACTTAATCTCTCTCCTCTCT
TAACAAAAATTGATACCACGCACGTATCT
AAAGTATTTCTTACTCAAATGAACGCCAGAGGCGTAAAAGTCAAATTAGA
TTTCGAACGAAGGCCTCCTTCGTTTTATAA
ACCATTAGATAAAGTTGATCTCAAGCCGTCTTTTCTGGTGTAATATTCTAG
TTTGGTAGTAGATACATATCAATATCATC
AAATTCGAGATCCGAATTATAAAATGGGCGTGGATTGTTAACTATAGAAT
CGGACGTCTGATATTCGAAAATCTGTGGAG
TTTCAGGTTTTGGTGGAGGTGTAACTGCTACTTGGGATACTGAAGTCTGAT
ATTCAGAAAGCTGGGGGATGTTCTGGTTC
GACATCCACCGATGGTGTCACATCACTAATCGGTTCGGTAACGTCTGTGG
ATGGAGGTGCTACTTCTACAGAACCTGTAG
CCTCAGTTGTCAACGGAGATACATTTTTAATGCGAGGAAATGTATAATTTG
GTAATGGTTTCTCATGTGGATCTGAAGAA
GAGGTAAGATATCTACTAGAAAGATACCGATCACGTTCTAGTTCTCTTTTG
TAGAACTTAACTTTTTCTTTCTCAGCATC
TAGTTGATATTCCAACCTCTTCACGTTACTACGTTCAGATTTCAATTCACG
TTCGCATGGGTTACCTCCGCAGTTTTTAC
GAGCGATTTCACGTTCAGCCTTCATGCGTCTCTGTGATCCGTTTACGTTAA
ACCATAAATACATGGGTGATCCTATAAAC
ATGAATTTATTTCTAATTCTCAGAGCTATAGTTAATTGACCGTGTAATATTT
GCTTACATGCATACTTGATACGCTCATT
AATAAGATTTTTATCATTGCTCGTTATCTCAGAATCGTATATATAAGGAGT
ACCATCGTGATTCTTACCAGATATTATAC
AAAATACTATATATAAAATATATTGACCAACGTTAGTAATCATATAAATGT
TTAACGTTTTAAATTTTGTATTCAATGAT
CCATTATCATACGCTAGCATGGTCTTATGATATTCATTCTTTAAAATATAA
TATTGTGTTAGCCATTGCATTGGAGCTCC
TAATGGAGATTTTCTATTCTCGTCCATTTTAGGATATGCTTTCATAAAGTC
CCTAATAACTTCGTGAATAATGTTTCTAT
GTTTTCTACTGATGCATGTATTTGCTTCGATTTTTTTATCCCATGTTTCATC
TATCATAGATTTAAACGCAGTAATGCTC
GCAACATTAACATCTTGAACCGTTGGTACAATTCCGTTCCATAAATTTATA
ATGTTCGCCATTTATATAACTCATTTTTT
GAATATACTTTTAATTAACAAAAGAGTTAAGTTACTCATATGGACGCCGTC
CAGTCTGAACATCAATCTTTTTAGCCAGA
GATATCATAGCCGCTCTTAGAGTTTCAGCGTGATTTTCCAACCTAAATAGA
ACTTCATCGTTGCGTTTACAACACTTTTC
TATTTGTTCAAACTTTGTTGTTACATTAGTAATCTTTTTTTCCAAATTAGTT

AGCCGTTGTTTGAGAGTTTCCTCATTGT
CGTCTTCATCGGCTTTAACAATTGCTTCGCGTTTAGCCTCTGGCTTTTTAT
CAGCCTTTGTAGAAAAAAATTCAGTTGCT
GGAATTGCAAGATCGTCATCTCCGGGGAAAAGAGTTCCGTCCATTTAAAG
TACAGATTTTAGAAACTGACACTCTGCGTT
ATTTATATTTGGTACAACACATGGATTATAAATATTGATGTTAATAACATC
AGAAAATGTAAAGTCTATACATTGTTGCA
TCGTGTTAAATTTTCTAATGGATCTAGTATTATTGGGTCCAACTTCTGCCT
GAAATCCAAATATGGAAGCGGATACAAAA
CCGTTTCCTGGATAAACCACACATCTCCACTTTTGCTTTACATCAGAAATT
GTGTCGTTGACATCTTGAACTCTCCTATC
TAATGCCGGTGTTCCACCTATAGATTTTGAATATTCGAATGCTGCATGAGT
AGCATTAAATTCCTTAATATTGCCATAAT
TTTCATATATTGAGTAACCCTGGATAAAAAGTAAACACACCGCAGCCGTC
GCTACCACAATAAAAAAAATTGATAGAGAG
TTCATTTATAATCTATTAGAAGCTGACAAAATTTTTTTTACACGCATCAGAC
AATGCTTTAATAAATAGTTCAACATCTAC
TTTTGTCATATCGAACCGATGGTATGATTCTAACCTAGAATTACATCCGAA
AAAGTTGACTATGTTCATAGTCATTAAGT
CATTAACAAACAACATTCCAGACTCTGGATTATAAGACGATACTGTTTCGT
CACAATCACCTACCTTAATCATGTGATTA
TGAATATTGGCTATTAGAGCACCTTCTAAGAAATCTATAATATCTTTGAAA
CACGATTTAAAATCAAACCACGAATATAC
TTCTACGAAGAAAGTTAGTTTACCCATAGGAGAGATAACTATAAATGGAG
ATCTAAATACAAAATCCGGATCTATGATAG
TTTTAACATTATTATATTCTCTATTAAATACCTCCACATCTAAAAATGTTAA
TTTTGAAACTATGTCTTCGTTTATTACC
GTACCTGAACTAAACGCTATAAGCTCTATTGTTTGAGAACTCTTTAAACGA
TATTCTTGAAATACATGTAACAAAGTTTC
CTTTAACTCGGTCGGTTTATCTACCATAGTTACAGAATTTGTATCCTTATC
TATAATATAATAATCAAAATCGTATAAAG
TTATATAATTATCGCGTTCAGATTGGGATCTTTTCAAATAGACTAAAAACC
CCATTTCTCTAGTAAGTATCTTATGTATA
TGTTTGTAAAATATCTTCATGGTGGGAATATGCTCTACCGCAGTTAGCCAT
TCCTCATTGACAGCGGTAGATGTATTAGA
CAAAACTATTCCAATGTTTAACAAGGGCCATTTTACGAGATTATTAAATCC
TTGTTTGATAAATGTAGCCAATGAGGGTT
CGAGTTCAACGACGATTGAATTCTCTTCCCGCGGATGCTGCATGATGAAC
GACGGGATGTTGTTCGATTGATTTGGAATT
CTTTTTCGACTTTTTGTTTATATTAAATATTTTAAAATTTATAGCTGATAGC
AATTCATGTACCACGGATAATGTAGACG
CGTATTGCGCATCGATATCTTTATTATTAGATAAATTTATCAATAAATGTG
AGAAGTTTGCCTCGTTAAGGTCTTCCATT
TAAATATTATATAAACATTTGTGTTTGTATCTTATTCGTCTTTTATGGAATA
GTTTTTTACTAGTAAAGCTGCAATTACA

CACTTTGTCCGTAAAACATAAATATAAACACCAGCTTTTATCAATCGTTCC
AAAAAGTCGACGGCGGACATTTTTAACAT
GGCATCTATTTTAAATACACTTAGGTTTTTGGAAAAAACATCATTTTATAA
TTGTAACGATTCAATAACTAAAGAAAAGA
TTAAGATTAAACATAAGGGAATGTCATTTGTATTTTATAAGCCAAAGCATT
CTACCGTTGTTAAATACTTGTCTGGAGGA
GGTATATATCATGATGATTTGGTTGTATTGGGGAAGGTAACAATTAATGAT
CTAAAGATGATGCTATTTTACATGGATTT
ATCATATCATGGAGTGACAAGTAGTGGAGTAATTTACAAATTGGGATCGT
CTATCGATAGACTTTCTCTAAATAGGACTA
TTGTTACAAAAGTTAATAATTATGATGATACATTTTTTGACGACGATGATT
GATCGCTATTGCACAATTTTGTTTTTTTA
CTTTCTAATATAGCGTTTAGATTCTTTTTCATGTGCGAATATTGATTTACTA
AAATATCGATGTTTAACTTTTGTTCTAT
GACGTCCTTATCGGCGGTATCGGTACATATACGTAATTCACCTTCACAAA
ATACGGAGTCTTCGATAATAATAGCCAATC
GATTATTGGATCTAGCTGTCTGTATCATATTCAACATGTTTAATATATCCTT
TCGTTTCCCCTTTACAGGCATCGATCGT
AGCATATTTTCCGCGTCTGAGATGGAAATGTTAAAACTACAAAAATGCGT
AATGTTAGCCCGTCCTAATATTGGTACGTG
TCTATAAGTTTGGCATAGTAGAATAATAGACGTGTTTAAATGCCTTCCAAA
GTTTAAGAATTCTATTAGAGTATTGCATT
TTGATAGTTTATCGCCTACATCATCAAAAATAAGTAAAAAGTGTGCTGATT
TTTTATGATTTTGTGCGACAGCAATACAT
TTTTCTATGTTACTTTTAGTTCGTATCAGATTATATTCTAGAGATTCCTGAC
TACTAACGAAATTAATATGATTTGGCCA
AATGTATCCATCATAATCTGGGTTATAAACGGGTGTAAACAAGAATATAT
GTTTATATTTTTTAACTAGTGTAGAAAACA
GAGATAGTAAATAGATAGTTTTTCCAGATCCAGATCCTCCCGTTAAAACC
ATTCTAAACGGCATTTTTAATAAATTTTCT
CTTGAAAATTGTTTTTCTTGGAAACAATTCATAATTATATTTACAGTTACTA
AATTAATTTGATAATAAATCAAAATATG
GAAAACTAAGGTCGTTAGTAGGGAGGAGAACAAAGAAGGCATATCGTGA
TATAAATAACATTTATTATCATGATGACACC
AGAAAACGACGAAGAGCAGACATCTGTGTTCTCCGCTACTGTTTACGGAG
ACAAAATTCAAGGAAAGAATAAACGCAAAC
GCGTGATTGGTCTATGTATTAGAATATCTATGGTTATTTCACTACTATCTA
TGATTACCATGTCCGCGTTTCTCATAGTG
CGCCTAAATCAATGCATGTCTGCTAACGAGGCTGCTATTACTGACGCCGC
TGTTGCCGTTGCTGCTGCATCATCTACTCA
TAGAAAGGTTGCGTCTAGCACTACGCAATATGATCACAAAGAAAGCTGTA
ATGGTTTATATTACCAGGGTTCTTGTTATA
TATTACATTCAGACTACCAGTTATTCTCGGATGCTAAAGCAAATTGCACTG
CGGAATCATCAACACTACCCAATAAATCC
GATGTCTTGATTACCTGGCTCATTGATTATGTTGAGGATACATGGGGATCT

GATGGTAATCCAATTACAAAAACTACATC
CGATTATCAAGATTCTGATGTATCACAAGAAGTTAGAAAGTATTTTTGTGT
TAAAACAATGAACTAATATTTATTTTTGT
ACATTAATAAATGAAATCGCTTAATAGACAAACTGTAAGTATGTTTAAGAA
GTTGTCGGTGCCGGCCGCTATAATGATGA
TACTCTCAACCATTATTAGTGGCATAGGAACATTTCTGCATTACAAAGAA
GAACTGATGCCTAGTGCTTGCGCCAATGGA
TGGATACAATACGATAAACATTGTTATCTAGATACCAACATTAAAATGTCC
ACAGATAATGCGGTTTATCAGTGTCGTAA
ATTACGAGCTAGATTGCCTAGACCTGATACTAGACATCTGAGAGTATTGT
TTAGTATTTTTTATAAAGATTATTGGGTAA
GTTTAAAAAAGACCAATAATAAATGGTTAGATATTAATAATGATAAAGATA
TAGATATTAGTAAATTAACAAATTTTAAA
CAACTAAACAGTACGACGGATGCTGAAGCGTGTTATATATACAAGTCTGG
AAAACTGGTTAAAACAGTATGTAAAAGTAC
TCAATCTGTACTATGTGTTAAAAAATTCTACAAGTGACAACAAAAAATGAA
TTAATAATAAGTCGTTAACGTACGCCGCC
ATGGACGCCGCGTTTGTTATTACTCCAATGGGTGTGTTGACTATAACAGA
TACATTGTATGATGATCTCGATATTTCAAT
CATGGACTTTATAGGACCATACATTATAGGTAACATAAAAACTGTCCAAA
TAGATGTACGGGATATAAAATATTCCGACA
TGCAAAAATGCTACTTTAGCTATAAGGGTAAAATAGTTCCTCAGGATTCTA
ATGATTTGGCTAGATTCAACATTTATAGC
ATTTGTGCCGCATACAGATCAAAAAATACCATCATCATAGCATGCGACTA
TGATATCATGTTAGATATAGAAGATAAACA
TCAGCCATTTTATCTATTCCCATCTATTGATGTTTTTAACGCTACAATCAT
AGAAGCGTATAACCTGTATACAGCTGGAG
ATTATCATCTAATCATCAATCCTTCAGATAATCTGAAAATGAAATTGTCGT
TTAATTCTTCATTCTGCATATCAGACGGC
AATGGATGGATTATAATTGATGGGAAATGCAATAGTAATTTTTTATCATAA
AAGTTGTAAAGTAAATAATAAAACAATAA
ATATTGAACTAGTAGTACGTATATTGAGCAATCAGAAATGATGCTGGTAC
CTCTTATCACGGTGACAGTAGTTGCGGGAA
CAATATTAGTATGTTATATATTATATATTTGTAGGAAAAAGATACGTACTG
TCTATAATGACAATAAAATTATCATGACA
AAATTAAAAAAGATAAAGAGTTCTAATTCCAGCAAATCTAGTAAATCAACT
GATAGCGAATCAGACTGGGAGGATCACTG
TAGTGCTATGGAACAAAACAATGACGTAGATAATATTTCTAGGAATGAGA
TATTGGACGATGATAGCTTCGCTGGTAGTT
TAATATGGGATAACGAATCCAATGTTATGGCGCCTAGCACAGAACACATT
TACGATAGTGTTGCTGGAAGCACGCTGCTA
ATAAATAATGATCGTAATGAACAGACTATTTATCAGAACACTACAGTAGTA
ATTAATGAAACGGAGACTGTTGAAGTACT
TAATGAAGATACCAAACAGAATCCTAACTATTCATCCAATCCTTTCGTAAA
TTATAATAAAACCAGTATTTGTAGCAAGT

CAAATCCGTTTATTACAGAACTTAACAATAAATTTAGTGAGAATAATCCGT
TTAGACGAGCACATAGCGATGATTATCTT
AATAAGCAAGAACAAGATCATGAACACGATGATATAGAATCATCGGTCGT
ATCATTGGTGTGATTAGTTTCCTTTTTATA
AAATTGAAGTAATATTTAGTATTATTGCTGCCGTCACGTTGTACAAATGGA
GATATTCCCTGTATTCGGCATTTCTAAAA
TTAGCAATTTTATTGCTAATAATGACTGTAGATATTATATAGATACAGAAC
ATCAAAAAATTATATCTGATGAGATCAAT
AGACAGATGGATGAAACGGTACTTCTTACCAACATCTTAAGCGTAGAAGT
TGTAAATGACAATGAGATGTACCATCTTAT
TCCCCATAGACTATCGACTATTATACTCTGTATTAGTTCTGTCGGAGGATG
TGTTATCTCTATAGATAATGACGTCAATG
GCAAAAATATTCTAACCTTTCCCATTGATCATGCTGTAATCATATCCCCAC
TGAGTAAATGTGTCGTAGTTAGCAAGGGT
CCTACAACCATATTGGTTGTTAAAGCGGATATACCTAGCAAACGATTGGT
AACATCGTTTACAAACGACATACTGTATGT
AAACAATCTATCACTGATTAATTATTTGCCGTTGTCTGTATTCATTATTAG
ACGAGTTACCGACTATTTGGATAGACACA
TATGCGATCAGATATTTGCGAATAATAAGTGGTATTCCATTATAACCATCG
ACAATAAGCAGTTTCCTATTCCATCAAAC
TGTATAGGTATGTCCTCTGCCAAGTACATAAATTCTAGCATCGAGCAAGA
TACTTTAATACATGTTTGTAACCTCGAGCA
TCCATTCGACTTAGTATACAAAAAAATGCAGTCGTACAATTCTGTACCTAT
CAAGGAACAAATATTGTACGGTAGAATTG
ATAATATAAATATGAGCATTAGTATTTCTGTGTATTAATAGATTTCTAGTAT
GGGGATCATTAATCATCTCTAATCTCTA
AATACCTCATAAAACGAAAAAAAAGCTATTATCAAATACTGTACGGAATG
GATTCATTCTCTTCTCTTTTTATGAAACTC
TGTTGTATATCTACTGATAAAACTGGAAGCAAAAAATCTGATAGAAAGAA
TAAGAATAAGATCAAGATCAAGGATTATAT
GGAACACGATTATTATAAAATAACAATAGTTCCTGGTTCCTCTTCCACGTC
TACTAGCTCGTGGTATTATACACATGCCT
AGTAATAGTCTCTTTGCGTTGACGGAAAGCAGACTAGAAATAACAGGCTA
AAATGTTCAGACACCATAATAGTTCCCAAC
CCAGATAATAACAGAGTACCATCAACACATTCCTTTAAACTCAATCCCAA
ACCCAAAACCGTTAAAATGTATCCGGCCAA
TTGATAGTAGATAATGAGGTGTACAGCGCATGATAATTTACACAGTAACC
AAAATGAAAATACTTTAGTAATTATAAGAA
ATATAGATGGTAACGTCATCATCAACAATCCAATAATATGCCGGAGAGTA
AACATTGACGGATAAAACAAAAATGCTCCG
CATAACTCTATCATGGCAATAACACAACCAAATACTTGTAAGATTCCTAA
ATTAGTAGAAAATACAACGGATATCGATGT
ATAAGTGATCTCGAGAAATAATAAGAATAAAGTAATGCCCGTAAAGATAA
ACATCAACATTGTTTGGTAATCATTAAACC
AATTAGTATGAAGTTGAACTAATTTCACAGTAGATTTTATTCCAGTGTTAT

CCTCGCATGTATAAGTACCTGGTAAGATA
TCTTTATATTCTATAATCAATGAGACATCACTATCCGATAACGAATGAAGT
CTAGCACTAGTATGCCATTTACTTAATAT
TGTCGTCTTGGAAGTTTTATTATAAGTTAAAATATCATGGTTATCCAATTTC
CATCTAATATACTTTGTCGGATTATCTA
TAGTACACGGAATAATGATGGTATCATTACATGCTGTATACTCTATGGTCT
TTGTAGTTGTTATAACAACCAACGTATAG
AGGTATATCAACGATATTCTAACTCTTGACATTTTTTATTTATTTAAAATGA
TACCTTTGTTATTTATTTTATTCTATTT
TGCTAACGGTATTGAATGGCATAAGTTTGAAACGAGTGAAGAAATAATTT
CTACTTACTTATTAGACGACGTATTATACA
CGGGTGTTAATGGGGCGGTATACACATTTTCAAATAATAAACTAAACAAA
ACTGGTTTAACTAATAATAATTATATCACA
ACATCTATAAAAGTAGAGGATGCGGATAAGGATACATTAGTATGCGGAAC
CAATAACGGAAATCCCAAATGTTGGAAAAT
AGACGGTTCAGACGACCCAAAACATAGAGGTAGAGGATACGCTCCTTAT
CAAAATAGCAAAGTAACGATAATCAGTTACA
ACGAATGTGTACTATCTGACATAAACATATCAAAAGAAGGAATTAAACGA
TGGAGAAGATTTGACGGACCATGTGGTTAT
GATTTATACACGGCGGATAACGTAATTCCAAAAGATGGTTTACGAGGAGC
ATTCGTCGATAAAGATGGTACTTATGACAA
AGTTTACATTCTTTTCACTGATACTATCGGCTCAAAGAGAATTGTCAAAAT
TCCGTATATAGCACAAATGTGCCTAAACG
ACGAAGGTGGTCCATCATCATTGTCTAGTCATAGATGGTCGACGTTTCTC
AAAGTCGAATTAGAATGTGATATCGACGGA
AGAAGTTATAGACAAATTATTCATTCTAGAACTATAAAAACAGATAATGAT
ACGATACTATATGTATTCTTCGATAGTCC
TTATTCCAAGTCCGCATTATGTACCTATTCTATGAATACCATTAAACAATC
TTTTTCTACGTCAAAATTGGAAGGATATA
CAAAGCAATTGCCGTCTCCAGCTCCTGGTATATGTTTACCAGCTGGAAAA
GTTGTTTCACATACCACGTTTGAAGTCATA
GAAAAATATAATGTACTAGATGATATTATAAAGCCTTTATCTAACCAACCT
ATCTTCGAAGGACCGTCTGGTGTTAAATG
GTTCGATATAAAGGAGAAGGAAAATGAACATCGGGAATATAGAATATACT
TCATAAAAGAAAATTCTATATATTCGTTCG
ATACAAAATCTAAACAAACTCGTAGCTCGCAAGTCGATGCGCGACTATTT
TCAGTAATGGTAACTTCGAAACCGTTATTT
ATAGCAGATATAGGGATAGGAGTAGGAATGCCACAAATGAAAAAAATACT
TAAAATGTAATCTTAATCGAGTACACCACA
CGACAATGAACAAACCTAAGACAGATTATGCTGGTTATGCTTGCTGCGTA
ATATGCGGTCTAATTGTCGGAATTATTTTT
ACAGCGACACTATTAAAAGTTGTAGAACGTAAATTAGTTCATACACCATC
AATAGATAAAACGATAAAAGATGCATATAT
TAGAGAAGATTGTCCTACTGACTGGATAAGCTATAATAATAAATGTATCCA
TTTATCTACTGATCGAAAAACCTGGGAGG

AAGGACGTAATACATGCAAAGCTCTAAATCCAAATTCGGATCTAATTAAG
ATAGAGACTCCAAACGAGTTAAGTTTTTTA
AGAAGCCTTAGACGAGGCTATTGGGTAGGAGAATCCGAAATATTAAACCA
GACAACCCCATATAATTTTATAGCTAAAAA
TGCCACGAAGAATGGAAATATATTTGTAGCACAACGAATACTCCCAAACT
GCATTCGTGTTACACTATATAACAATTACA
CTACATTTTTATCATACCACTACTTCGGTTAGATGTTTTAGAAAAAAATAA
ATATCGCCGTACCGTTCTTGTTTTTATAA
AAATAACAATTAACAATTATCAAATTTTTTCTTTAATATTTTACGTGGTTGA
CCATTCTTGGTGGTAAAATAATCTCTTA
GTGTTGGAATGGAATGCTGTTTAATGTTTCCGCACTCATCGTATATTTTGA
CGTATGCAGTCACATCGTTTACGCAATAG
TCAGACTGTAGTTCTATCATGCTTCCTACATCAGAAGGAGGAACAGTTTT
AAAGTCTCTTGGTTTTAATCTATTGCCATT
AGTTTTCATGAAATCCTTTGTTTTATCCACTTCACATTTTAAATAAATGTCC
ACTATACATTCTTCTGTTAATTTTACTA
GATCGTCATGGGTCATAGAATTTATAGGTTCCGTAGTCCATGGATCCAAA
CTAGCAAACTTCGCGTATACGGTATCGCGA
TTAGTGTATACACCAACTGTATGAAAATTAAGAAAACAGTTTAATAGATCA
ACAGAAATATTTAATCCTCCGTTTGATAC
AGATGCGCCATATTTATGGATTTCGGATTCACACGTTGTTTGTCTGAGGG
GTTCGTCTAGCGTTGCTTCTACGTAAACTT
CGATTCCCATATATTCTTTATTGTCAGAATCGCATACCGATTTATCATCAT
ACACTGTTTGAAAACTAAATGGTATACAC
ATCAAAATAATAAATAATAACGAGTACATTCTGCAATATTGTTATCGTAAT
TGGAAAAATAGTGTTCGAGTGAGTTGGAT
TATGTGAGTATTGGATTGTATATTTTATTTTATATTTTATATTTTATATTTTG
TAATAAGAATAAAATGCTAATGTCAAG
TTTATTCCAATAGATGTCTTATTAAAAAACATATATAATAAATAACAATGG
CTGAATGGCATAAAATTATCGAGGATATC
TCAAAAAATAATAAGTTCGAGGATGCCGCCATCGTTGATTACAAGACTAC
AAAGAATGTTCTAGCTGCTATTCCTAACAG
AACATTTGCCAAGATTAATCCGGGTGAAATTATTCCTCTCATCACTAATCG
TAATATTCTAAAACCTCTTATTGGTCAGA
AATATTGTATTGTATATACTAACTCTCTAATGGATGAGAACACGTATGCTA
TGGAGTTGCTTACTGGGTACGCCCCTGTA
TCTCCGATCGTTATAGCGAGAACTCATACCGCACTTATATTTTTGATGGGT
AAGCCAACAACATCCAGACGTGACGTGTA
TAGAACGTGTAGAGATCACGCTACCCGTGTACGTGCAACTGGTAATTAAA
ATAAAAAGTAATATTCATATGTAGTGTCAA
TTTTAAATGATGATGATGAAATGGATAATATCCATATTGACGATGTCAATA
ATGCCGGTATTGGCATACAGCTCATCGAT
TTTTAGATTTCATTCAGAGGATGTGGAATTATGTTATGGGCATTTGTATTTT
GATAGGATCTATAATGTAGTAAATATAA
AATATAATCCGCATATTCCATATAGATATAATTTTATTAATCGCACGTTAA

CCGTAGATGAACTAGACGATAATGTCTTT
TTTACACATGGTTATTTTTTAAAACACAAATATGGTTCACTTAATCCTAGTT
TGATTGTCTCATTATCAGGAAACTTAAA
ATATAATGATATACAATGCTCAGTAAATGTATCGTGTCTCATTAAAAATTT
GGCAACGAGTACATCTACTATATTAACAT
CTAAACATAAGACTTATTCTCTACATCGGTCCACGTGTATTACTATAATAG
GATACGATTCTATTATATGGTATAAAGAT
ATAAATGACAAGTATAATGACATCTATGATTTTACTGCAATATGTATGCTA
ATAGCGTCTACATTGATAGTGACCATATA
CGTGTTTAAAAAAATAAAAATGAACTCTTAATTATGCTATGCTATTAGAAA
TGGATAAAATCAAAATTACGGTTGATTCA
AAAATTGGTAATGTTGTTACCATATCGTATAACTTGGAAAAGATAACTATT
GATGTTACACCAAAAAAGAAAAGGATGTA
TTATTAGCGCAATCAGTTGCTGTCGAAGAGGCAAAAGATGTCAAGGTAGA
AGAAAAAAATATTATCGATATTGAAGATGA
CGATGATATGGATGTAGAAAGCGCGTAATACTATCTATAAACATAAGTAT
ATAATAAATACTTTTTATTTACGGTACTCT
TGTAGTGGTGATACCCTACTCGATTATTTTTTTAAAAAAAAAATACTTATT
CTGATTCTTCTAACCATTTCCGTGTTCGT
TTGAATGCCACATCGACGTCAAAGATAGGGGAGTAGTTGAAATCTAGTTC
TGCATTGTTGGTACGCACCTCAAATGTAGT
GTTGGATATCTTCAACGTATAGTTGTTGAGTAGTGATGGTTTTCTAAATAG
AATTCTCTTCATATCATTCTTGCACGCGT
ACATTTTTAGCATCCATCTTGGAATCCTAGATCCTTGTTCTATTCCCAATG
GTTTCATCAATAGAAGATTAAACATATCG
TACGAACACGATGGAGAGTAATCGTAGCAAAAGTAAGCATTTCCTTTAAT
CTTAGATCCCGGATACTGGATATATTTTGC
AGCCAACACGTGCATCCATGCAGCATTTCCTACATATACCCGGCTATGTA
CCGCGTTATCATCGACTGTACGATACATAA
TGTTACCGTGTTGCTTACATTGCTCGTAAAAGACTTTCGTCAATTTGTCTC
CTTCTCCGTAAATTCCAGTGGGTCTTAGG
CAACAAGTATACAATTTTGCTCCATTCATGATTACGGAATTATTGGCTTTC
ATAACCAGTTGCTCGGCCATACGTTTACT
TTTTGCGTATACATGTCCTGGTGATATATCATAAAGGGTATGCTCATGGCC
GATGAATGGATCACCGTGTTTATTGGGTC
CTATTGCTTCCATGCTACTAGTATAGATCAAATACTTGATTCCTAGGTCCA
CACAAGCTGCCAATATAGTCTGTGTTCCA
TAATAGTTTACTTTCATGATTTCATTATCGGTGTATTTTCCAAATACATCCA
CTAGAGCAGCCGTATGAATAATCAGATT
TACCCCATCTAGCGCTTCTCTCACCTTATCAAAGTCGTTTATATCACATTG
TATATAGTTTATAACCTTAACTTTCGAGG
TTATTGGTTGTGGATCTTCTACAATATCTATGACTCTGATTTCTTGAACAT
CATCTGCACTAATTAACAGTTTTACTATA
TACCTGCCTAGAAATCCGGCACCACCAGTAACCGCGTACACGGCCATTG
CTGCCACTCATAATATCAGACTACTTATTCT

ATTTTACTAAATAATGGCTGTTTGTATAATAGACCACGATAATATCAGAGG
AGTTATTTACTTTGAACCAGTCCATGGAA
AAGATAAAGTTTTAGGATCAGTTATTGGATTAAAATCCGGAACGTATAGTT
TGATAATTCATCGTTACGGAGATATTAGT
CAAGGATGTGATTCCATAGGCAGTCCAGAAATATTTATCGGTAACATCTT
TGTAAACAGATATGGTGTAGCATATGTTTA
TTTAGATACAGATGTAAATATATTTACAATTATTGGAAAGGCGTTATCTAT
TTCAAAAAATGATCAGAGATTAGCGTGTG
AAGTTATTGGTATTTCTTACATAAATGAAAAGATAATACATTTTCTTACAAT
TAACGAGAATGGCGTTTGATATATCAGT
TAATGCGTCTAAAACAATAAATGCATTAGTTTACTTTTCTACTCAGCAAAA
TAAATTAGTCATACGTAATGAAGTTAATG
ATACACACTACACTGTCGAATTTGATAGGGACAAAGTAGTTGACACGTTT
ATTTCATATAATAGACATAATGACACCATA
GAGATAAGAGGGGTGCTTCCAGAGGAAACTAATATTGGTTGCGCGGTTAA
TACGCCGGTTAGTATGACTTACTTGTATAA
TAAGTATAGTTTTAAACTGATTTTAGCAGAATATATAAGACACAGAAATAC
TATATCCGGCAATATTTATTCGGCATTGA
TGACACTAGATGATTTGGCTATTAAACAGTATGGAGACATTGATCTATTAT
TTAATGAGAAACTTAAAGTAGACTCCGAT
TCGGGACTATTTGACTTTGTCAACTTTGTAAAGGATATGATATGTTGTGAT
TCTAGAATAGTAGTAGCTCTATCTAGTCT
AGTATCTAAACATTGGGAATTGACAAATAAAAAGTATAGGTGTATGGCAT
TAGCCGAACATATATCTGATAGTATTCCAA
TATCTGAGCTATCTAGACTACGATACAATCTATGTAAGTATCTACGCGGG
CACACTGAGAGCATAGAGGATGAATTTGAT
TATTTTGAAGACGATGATTCGTCTACATGTTCTGCCGTAACCGACAGGGA
AACGGATGTATAATTTTTTTTTATAGCGTGA
AGGATATGATAAAAAATATAATTGTTGTATTTATCCCATTCCAATCACCTT
ATATGATTCTGTAAAAAAATTATACTGTA
ACACAATAAAGGAGTCTTATAGATGTATAGAGGTCAGATACTGGTTTGAT
AAACTGTTTATTCCACATAAGTATGTTTGA
CTTTATGGTTAGACCCGCATACTTTAACAAATCACTGAAAATTGGAGTTAG
GTATTGACCTCTCAGAATCAGTTGCCGTT
CTGGAACATTAAATGTATTTTTTATGATATACTCCAACGCATTTATGTGGG
CATACAACAAGTCATTACTAATGGAGTAT
TCCAAGAGTTTTAGTTGTCTAGTATTTAACAAGAGAAGAGATTTCAACAGA
CTGTTTATGAACTCGAATGCCGCCTCATT
GTCGCTTATATTGATGATGTCGAATTCTCCCAATATCATCACCGATGAGTA
GCTCATCTTGTTATCGGGATCCAAGTTTT
CTAAAGATGTCATTAAACCCTCGATCATGAATGGATTTATCATCATCGTTT
TTATGTTGGACATGAGCTTAGTCCGTTTG
TCCACATCTATAGACGACGATTTCTGAATTATTTCATATATCCCTCTCTTT
AACTCCAGGAACTTGTCAGGATGGTCTAC
TTTAATATGTTCTCGTCTAAGAGATGAAAATCTTTGGATGGTTGCACGCGA

CTTTTCTCTAAAGGATGACGTTGCCCAAG
ATCCTCTCTTAAATGAATCCATCTTATCCTTGGACAAGATGGACAGTCTAT
TTTCCTTAGATGGTTTAATATTTTTGTTA
CCCATGATCTATAAAGGTAGACCTAATCGTCTCGGATGACCATATATTTAT
TTTCAGTTTTATTATACGCATAAATTGTA
AAAAATATGTTAGGTTTACGAAAATGTCTCGTGGGGCATTAATCGTTTTTG
AAGGATTGGACAAATCTGGAAAAACAACA
CAATGTATGAACATCATGGAATCTATACCGGCAAACACGATAAAATATCT
TAACTTTCCTCAGAGATCCACTGTCACTGG
AAAGATGATAGATGACTATCTAACTCGTAAAAAAACCTATAATGATCATAT
AGTTAATCTATTATTTTGTGCAAATAGAT
GGGAGTTTGCATCTTTTATACAAGAACAACTAGAACAGGGAATTACTTTA
ATAGTTGATAGATACGCATTTTCTGGAGTA
GCGTATGCCGCCGCTAAAGGCGCGTCAATGACTCTCAGTAAGAGTTATGA
ATCTGGATTGCCTAAACCCGACTTAGTTAT
ATTCTTGGAATCTGGTAGCAAAGAAATTAATAGAAACGTCGGCGAGGAAA
TTTATGAAGATGTTACATTCCAACAAAAGG
TATTACAAGAATATAAAAAAATGATTGAAGAAGGAGATATTCATTGGCAA
ATTATTTCTTCTGAATTCGAGGAAGATGTA
AAGAAGGAGTTGATTAAGAATATAGTTATAGAGGCTATACACACGGTTAC
TGGACCAGTGGGGCAACTGTGGATGTAATA
GTGAAATTACATTTTTTATAAATAGATGTTAGTACAGTGTTATAAATGGAT
GAAGCATATTACTCTGGCAACTTGGAATC
AGTACTCGGATACGTGTCCGATATGCATACCGAACTCGCATCAATATCTC
AATTAGTTATTGCCAAGATAGAAACTATAG
ATAATGATATATTAAACAAGGACATTGTAAATTTTATCATGTGTAGATCAA
ACTTGGATAATCCATTTATCTCTTTCCTA
GATACTGTATATACTATTATAGATCAAGAGAACTATCAGACTGAGTTGATT
AATTCATTAGACGACAATGAAATTATCGA
TTGTATAGTTAATAAGTTTATGAGCTTTTATAAGGATAACCTAGAAAATAT
AGTAGATGCTATCATCACTCTAAAATATA
TAATGAATAATCCAGATTTTAAAACTACGTATGCCGAAGTACTCGGTTCC
AGAATAGCCGATATAGATATTAAACAAGTG
ATACGTAAGAATATACTACAATTGTCTAATGATATCCGCGAACGATATTTG
TGAAAAATATTAAAAAAAAATACTTTTTT
TATTAAATGACGTCGCTTCGCGAATTTAGAAAATTATGCTGTGATATATAT
CACGCATCAGGATATAAAGAAAAATCTAA
ATTAATTAGAGACTTTATAACAGATAGGGATGATAAATATTTGATCATTAA
GCTATTGCTTCCCGGATTAGACGATAGAA
TTTATAACATGAACGATAAACAAATTATAAAATTATATAGTATAATATTTA
AACAATCTCAGGAAGATATGCTACAAGAT
TTAGGATACGGATATATAGGAGACACTATTAGGACTTTCTTCAAAGAAAA
CACAGAAATCCGTCCAAGAGATAAAAGCAT
TTTAACTTTAGAAGACGTGGATAGTTTCTTAACTACGTTATCATCCGTAAC
TAAAGAATCGCATCAAATAAAATTATTGA

CTGATATCGCATCCGTTTGTACATGTAATGATTTAAAATGTGTAGTCATGC
TTATTGATAAAGATCTAAAAATTAAAGCG
GGTCCTCGGTACGTACTTAACGCTATTAGTCCTAATGCCTATGATGTGTTT
AGAAAATCTAATAACTTGAAAGAGATAAT
AGAAAATTCATCTAAACAAAATCTAGACTCTATATCTATTTCTGTTATGAC
TCCAATTAATCCCATGTTAGCGGAATCGT
GTGATTCTGTCAATAAGGCGTTTAAAAAATTTCCATCAGGAATGTTTGCGG
AAGTCAAATACGATGGTGAAAGAGTACAA
GTTCATAAAAATAATAACGAGTTTGCCTTCTTTAGTAGAAACATGAAACCA
GTACTCTCTCATAAAGTGGATTATCTCAA
AGAATACATACCGAAAGCATTTAAAAAAGCTACGTCTATCGTATTGGATT
CTGAAATTGTTCTTGTAGACGAACATAATG
TACCGCTCCCGTTTGGAAGTTTAGGTATACACAAAAAGAAAGAATATAAA
AACTCTAACATGTGTTTGTTCGTGTTTGAC
TGTTTGTACTTTGATGGATTCGATATGACGGACATTCCATTGTACGAACGA
AGATCTTTTCTCAAAGATGTTATGGTTGA
AATACCCAATAGAATAGTATTCTCAGAGTTGACGAATATTAGTAACGAGT
CTCAGTTAACTGACGTATTGGATGATGCAC
TAACGAGAAAATTAGAAGGATTGGTCTTAAAAGATATTAATGGAGTATAC
GAACCGGGAAAGAGAAGATGGTTAAAAATA
AAGCGAGACTATTTGAACGAGGGTTCCATGGCAGATTCTGCCGATTTAGT
AGTACTAGGTGCCTACTATGGTAAAGGAGC
AAAGGGTGGTATCATGGCAGTCTTTCTAATGGGTTGTTACGACGATGAAT
CCGGTAAATGGAAGACGGTAACTAAATGTT
CCGGTCACGATGATAATACGTTAAGGGTTTTGCAAGACCAATTAACGATG
ATTAAAATTAACAAGGATCCCAAAAAAATT
CCAGAGTGGTTAGTAGTTAATAAAATCTATATTCCCGATTTTGTAGTAGAG
GATCCGAAACAATCTCAGATATGGGAAAT
TTCAGGAGCAGAGTTTACATCTTCCAAGTCCCATACCGCAAATGGAATAT
CCATTAGATTTCCTAGATTTACTAGGATAA
GAGAGGATAAAACGTGGAAAGAATCTACTCATCTAAACGATTTAGTAAAC
TTGACTAAATCTTAATAGTTACATACAAAC
TGAAAATTAAAATAACACCATTTAGTTGGTGGTCGCCATGGATGGTGTTAT
TGTATACTGTCTAAACGCGTTAGTAAAAC
ATGGCGAGGAAATAAATCATATAAAAAATGATTTCATGATTAAACCATGTT
GTGAAAGAGTTTGTGAAAAAGTTAAGAAC
GTTCACATTGGCGGACAATCTAAAAACAATACAGTGATTGCAGATTTGCC
ATATATGGATAATGCTGTATCGGATGTATG
CAATTCACTGTATAAAAAGAATGTATCAAGAATATCCAGATTTGCTAATTT
GATAAAGATAGATGACGATGACAAGACTC
CTACTGGTGTATATAATTATTTTAAACCTAAAGATGTTATTCCTGTTATCAT
ATCTATAGGAAAGGATAAAGATGTCTGT
GAACTATTAATCTCATCAGACATATCGTGTGCATGCGTGGAGTTAAATTC
ATATAAAGTAGCCATTCTTCCCATGGATGT
TTCCTTTTTTACCAAAGGAAATGCATCATTGATTATTCTCCTGTTTGATTTC

TCTATCGATGCAGCACCTCTCTTAAGAA
GTGTAACCGATAATAATGTTATTATATCTAGACACCAGCGTCTACATGAC
GAGCTTCCGAGTTCCAATTGGTTCAAGTTT
TACATAAGTATAAAGTCCGACTATTGTTCTATATTATATATGGTTGTTGAT
GGATCTGTGATGCATGCGATAGCTGATAA
TAGAACTCACGCAATTATTAGCAAAAATATATTAGACAATACTACGATTAA
CGATGAGTGTAGATGCTGTTATTTTGAAC
CACAGATTAGGATTCTTGATAGAGATGAGATGCTCAATGGATCATCGTGT
GATATGAACAGACATTGTATTATGATGAAT
TTACCTGATGTAGGCGAATTTGGATCTAGTATGTTGGGGAAATATGAACC
TGACATGATTAAGATTGCTCTTTCGGTGGC
TGGTAATTTAATAAGAAATCGAGACTACATTCCCGGGGAGACGAGGATATA
GCTACTACGTTTACGGTATAGCCTCTAGAT
AATTTTTTTAAGCACGAAATAAAAAACATAATTTTAAACCAATCTATTTCA
TACTATTTTGTGTGATCACCATGGACATA
AAGATAGATATTAGTATTTCTGGTGATAAATTTACGGTGACTACTAGGAGG
GAAAATGAAGAAAGAAAAAAATATCTACC
TCTCCAAAAAGAAAAAACTACTGATGTTATCAAACCTGATTATCTTGAGTA
CGATGACTTGTTAGATAGAGATGAGATGT
CTACTATTCTAGAGGAATATTTTATGTACAGAGGTCTATTAGGCCTCAGAA
TAAAATATGGACGACTCTTTAACGAAATT
AAAAAATTCGACAATGATGCGGAAGAACAATTCGGTACTATAGAAGAACT
CAAGCAGAAACTTAGATTAAATTCTGAAGA
GGGAGCAGATAACTTTATAGATTATATAAAGGTACAAAAACAGGATATCG
TCAAACTTACTGTATACGATTGCATATCTA
TGATAGGATTGTGTGCATGCGTGGTAGATGTTTGGAGAAATGAGAAACTG
TTTTCTAGATGGAAATATTGTTTACGAGCT
ATTAAACTGTTTATTAATGATCACATGCTTGATAAGATAAAATCTATACTG
CAGAATAGACTAGTATATGTGGAAATGTC
ATAGAAAGTTAAAAGTTAATGAGAGCAAAAATATATAAGGTTGTATTCCAT
ATTTGTTATTTTTTCTGTAATAGTTAAAA
AAATACATTCGATGGTCTATCTATCAGATTATTATGTGTTATAAGGTACTT
TTTCTCATAATAAACTAGAGTATGAGTAA
GATAGTGTTTTTCAAAACATATAAATCTAAAATTGATGGATGAGATATACA
GCTATTAATTTCGAAAATATATTTTAATC
TGATAACTTTAAACATGGATTTTTGATGGTGGTTTAACGTTTTAAAAAAAG
ATTTTGTTATTGTAGTATATGATAATATT
AAAAGATGGATATAAAGAATTTGCTGACTGCATGTACTATTTTTTACATTA
CTACATTGGCTACGGCAGATATACCTACT
CCGCCACCAACGGGTCATGTGACAAGGGAGAATATCTTGATAAGAGGCA
TAATCAATGTTGTAATCGGTGTCCACCTGGA
GAATTTGCCAAGGTTAGATGTAATGGTAACGATAACACAAAATGTGAACG
CTGCCCACCTCATACATATACCACAATCCC
AATTATTCTAATGGATGTCATCAATGTAGAAAATGCCCAACAGGATCATTT
GATAAGGTAAAGTGTACCGGAACACAGAA

CAGTAAATGTTCGTGTCTTCCTGGTTGGTATTGCGCTACTGATTCTTCACA
GACTGAAGATTGTTGAAATTGTATACCAA
AAAGGAGATGTCCATGCGGATACTTTGGTGGAATAGATGAACAAGGAAAT
CCTATTTGTAAATCGTGTTGTGTTGGTGAA
TATTGCGACTACCTACGTAATTATAGACTTGATCCATTTCCTCCATGCAAA
CTATCTAAATGTAATTAATTATGATTTTG
ATGATAATGTTACCATACATTATATCGCTACTTGGTTAGTGTATTATTCAG
TATGAAGACCTATTAATAATTACTTATCT
TTTGACGATCTTGTTATAATTATAATATAAAAATACTTATGGCATAGTAAC
TCATAATTGCTGACGCGATAAATTCGTAA
TAATCTGTTTTGTTCAAAGGAATCTACAGGCATAAAAATAAAAATATAATT
TATAATATACTCTTACAACGCCATCATGA
ATAACAGCAGTGAATTGATTGCTGTTATTAATGGATTTAGAAATAGTGGAC
GATTTTGTGATATTAATATAGTTATTAAT
GATGAAAGGATAAACGCTCATAAACTCATCCTATCTGGAGCCTCCGAATA
TTTTTCCATTCTGTTTTCCAATAATTTTAT
CGATTCTAATGAATACGAAGTTAATCTAAGTCATTTAGATTATCAAAGTGT
TAACGATTTGATCGATTACATTTATGGGA
TACCTTTGAGCCTAACTAACGATAACGTGAAATATATTCTTTCAACCGCTG
ATTTTTTACAAATTGGATCTGCCATTACG
GAGTGTGAAAATTACATACTTAAAAATCTTTGTTCTAAAAACTGTATCGAT
TTCTACATATACGCTGATAAATATAATAA
CAAGAAAATAGAATCAGCGTCGTTTAACACAATATTACAAAATATTTTGAG
ACTCATCAACGATGAAAACTTTAAATACT
TAACAGAGGAATCAATGATAAAAATTTTAAGCGATGATATGTTAAATATAA
AAAATGAGGATTTCGCCCCACTAATTCTC
ATTAAATGGTTAGAGAGTACTCAACAATCATGCACCGTCGAGTTACTTAA
ATGCCTCAGAATATCATTGCTTTCCCCACA
AGTTATAAAATCACTTTATAGTCATCGACTGGTTAGTTCAATCTACGAATG
TATAACATTCTTAAACAATATAGCATTCT
TGGATGAATCATTTCCTAGATACCATAGCATCGAGTTGATATCTATCGGTA
TAAGTAATTCGCGTGATAAAATTTCCATA
AACTGCTACAATCATAAAAAAAATACATGGGAAATGATATCTTCACGTAG
ATATAGGTGTAGTTTCGCAGTGGCCGTCCT
GGATAATATTATTTATATGATGGGTGGATATGATCAGTCCCCGTATAGAAG
TTCAAAGGTTATAGCGTACAATACATGTA
CAAATTCTTGGATATATGATATACCAGAGCTAAAATATCCTCGTTCTAATT
GTGGGGGACTGGCTGATGACGAATACATT
TATTGTATAGGCGGCATACGCGATCAGGATTCATCGTTGACATCTAGTAT
TGATAAATGGAAGCCATCAAAACCATATTG
GCAGAAGTATGCTAAAATGCGCGAACCAAAATGTGATATGGGGGTTGCG
ATGTTAAACGGATTAATATATGTTATAGGTG
GAATCGTTAAAGGTGACACGTGTACCGACGCACTAGAGAGTTTATCAGAA
GATGGATGGATGAAGCATCAACGTCTTCCA
ATAAAAATGTCCAATATGTCGACGATTGTTCATGATGGCAAGATTTATATA

TCTGGAGGTTACAACAATAGTAGTGTAGT
TAATGTAATATCGAATCTAGTCCTTAGCTATAATCCGATATATGATGAATG
GACCAAATTATCATCATTAAACATTCCTA
GAATTAATCCCGCTCTATGGTCAGCGCATAATAAATTATATGTAGGAGGA
GGAATATCTGATGATGTTCGAACTAATACA
TCTGAAACATACGATAAAGAAAAAGATTGTTGGACATTGGATAATGGTCA
CGTGTTACCACGCAATTATATAATGTATAA
ATGCGAACCGATTAAACATAAATATCCATTGGAAAAAACACAGTACACGA
ATGATTTTCTAAAGTATTTGGAAAGTTTTA
TAGGTAGTTGATAGAACAAAATACATAATTTTGTAAAAATAAATCACTTTT
TATACTAATATGACACGATTACCAATACT
TTTGTTACTAATATCATTAGTATACGCTACACCTTTTCCTCAGACATCTAA
AAAAATAGGTGATGATGCAACTCTATCAT
GTAATCGAAATAATACAAATGACTACGTTGTTATGAGTGCTTGGTATAAG
GAGCCCAATTCCATTATTCTTTTAGCTGCT
AAAAGCGACGTCTTGTATTTTGATAATTATACCAAGGATAAAATATCTTAC
GACTCTCCATACGATGATCTAGTTACAAC
TATCACAATTAAATCATTGACTGCTAGAGATGCCGGTACTTATGTATGTGC
ATTCTTTATGACATCGCCTACAAATGACA
CTGATAAAGTAGATTATGAAGAATACTCCACAGAGTTGATTGTAAATACA
GATAGTGAATCGACTATAGACATAATACTA
TCTGGATCTACACATTCACCAGAAACTAGTTCTGAGAAACCTGATTATATA
GATAATTCTAATTGCTCGTCGGTATTCGA
AATCGCGACTCCGGAACCAATTACTGATAATGTAGAAGATCATACAGACA
CCGTCACATACACTAGTGATAGCATTAATA
CAGTAAGTGCAACATCTGGAGAATCCACAACAGACGAGACTCCGGAACC
AATTACTGATAAAGAAGAAGATCATACAGTC
ACAGACACTGTCTCATACACTACAGTAAGTACATCATCTGGAATTGTCAC
TACTAAATCAACCACCGATGATGCGGATCT
TTATGATACGTACAATGATAATGATACAGTACCATCAACTACTGTAGGTA
GTAGTACAACCTCTATTAGTAATTATAAAA
CCAAGGACTTTGTAGAAATATTTGGTATTACCGCATTAATTATATTGTCGG
CCGTGGCAATATTCTGTATTACGTATTAT
ATATGTAATAAACGTTCACGTAAATACAAAACAGAGAACAAAGTCTAGAT
TTTTGACTTACATAAATGTCTGGGATAGTA
AAATCTATCATATTGAGCGGACCATCTGGTTCAGGAAAGACAGCCATAGC
CAAAAGACTATGGGAATATATTTGGATTTG
TGGTGTCCCATACCACTAGATTTCCTCGTCCTATGGAACGAGAAGGTGTC
GATTACCATTACGTTAACAGAGAGGCCATC
TGGAAGGGAATAGCCGCCGGAAACTTTCTAGAACATACTGAGTTTTTAGG
AAATATTTACGGAACTTCTAAAACTGCTGT
GAATACAGCGGCTATTAATAATCGTATTTGTGTGATGGATTTAAACATCGA
CGGTGTTAGAAGTTTTAAAAATACTTACC
TAATGCCTTACTCGGTGTATATAAGACCTACCTCTCTTAAAATGGTTGAGA
CCAAGCTTCGTTGTAGAAACACTGAAGCT

AACGATGAGATTCATCGTCGCGTGATATTGGCAAAAACGGATATGGATGA
GGCCAACGAAGCAGGTCTATTCGACACTAT
TATTATTGAAGATGATGTGAATTTAGCATATAGTAAGTTAATTCAGATACT
ACAGGACCGTATTAGAATGTATTTTAACA
CTAATTAAAGACTTAAGACTTAAAACTTGATAATTAATAATATAACTCGTT
TTTATATGTGGCTATTTCAACGTCTAATG
TATTAGTTAAATATTAAAACTTACCACGTAAAACTTAAAATTTAAAATGAT
ATTTCATTGACAGATAGATCACACATTAT
GAACTTTCAAGGACTTGTGTTAACTGACAATTGCAAAAATCAATGGGTCG
TTGGACCATTAATAGGAAAAGGTGGATTTG
GTAGTATTTATACTACTAATGACAATAATTATGTAGTAAAAATAGAGCCCA
AAGCTAACGGATCATTATTTACCGAACAG
GCATTTTATACTAGAGTACTTAAACCATCCGTTATCGAAGAATGGAAAAA
ATCTCACAATATAAAGCACGTAGGTCTTAT
CACGTGCAAGGCATTTGGTCTATACAAATCCATTAATGTGGAATATAGATT
CTTGGTAATTAATAGATTAGGTGTAGATC
TAGATGCGGTGATCAGAGCCAATAATAATAGATTACCAAAAAGGTCGGTG
ATGTTGATCGGAATCGAAATCTTAAATACC
ATACAATTTATGCACGAGCAAGGATATTCTCACGGAGATATTAAAGCGAG
TAATATAGTCTTGGATCAAATAGATAAGAA
TAAATTATATCTAGTGGATTACGGATTGGTTTCTAAATTCATGTCTAATGG
CGAACATGTTCCATTTATAAGAAATCCAA
ATAAAATGGATAACGGTACTCTAGAATTTACACCTATAGATTCGCATAAA
GGATACGTTGTATCTAGACGTGGAGATCTA
GAAACACTTGGATATTGTATGATTAGATGGTTGGGAGGTATCTTGCCATG
GACTAAGATATCTGAAACAAAGAATTGTGC
ATTAGTAAGTGCCACAAAACAGAAATATGTTAACAATACTGCGACTTTGTT
AATGACCAGTTTGCAATATGCACCTAGAG
AATTGCTGCAATATATTACCATGGTAAACTCTTTGACATATTTTGAGGAAC
CCAATTACGACGAGTTTCGGCACATATTA
ATGCAGGGTGTATATTATTAAGTGTGGTGTTTGGTCGATGTAAAATTTTTG
TCGATAAAAATTAAAAAATAACTTAATTT
ATTATTGATCTCGTGTGTACAACCGAAATCATGGCGATGTTTTACGCACA
CGCTCTCGGTGGGTACGACGAGAATCTTCA
TGCCTTTCCTGGAATATCATCGACTGTTGCCAATGATGTCAGGAAATATTC
TGTTGTGTCAGTTTATAATAACAAGTATG
ACATTGTAAAAGACAAATATATGTGGTGTTACAGTCAGGTGAACAAGAGA
TATATTGGAGCACTGCTGCCTATGTTTGAG
TGCAATGAATATCTACAAATTGGAGATCCGATCCATGATCAAGAAGGAAA
TCAAATCTCTATCATCACATATCGCCACAA
AAACTACTATGCTCTAAGCGGAATCGGGTACGAGAGTCTAGACTTGTGTT
TGGAAGGAGTAGGGATTCATCATCACGTAC
TTGAAACAGGAAACGCTGTATATGGAAAAGTTCAACATGATTATTCTACTA
TCAAAGAGAAGGCCAAAGAAATGAGTACA
CTTAGTCCAGGACCTATAATTGATTACCACGTCTGGATAGGAGATTGTAT

CTGTCAAGTTACTGCTGTGGACGTACATGG
AAAGGAAATTATGAGAATGAGATTCAAAAAGGGTGCGGTGCTTCCGATCC
CAAATCTGGTAAAAGTTAAACTTGGGGAGA
ATGATACAGAAAATCTTTCTTCTACTATATCGGCGGCACCATCGAGGTAA
CCACCTCTCTGGAAGACAGCGTGAATAATG
TACTCATGAAACGTTTGGAAACTATACGCCATATGTGGTCTGTTGTATATG
ATCATTTTGATATTGTGAATGGTAAAGAA
TGCTGTTATGTGCATACGCATTCATCTAATCAAAATCCTATACCGAGTACT
GTAAAAACAAATTTGTACATGAAGACTAT
GGGATCATGCATTCAAATGGATTCCATGGAAGCTCTAGAGTATCTTAGCG
AACTGAAGGAATCAGGTGGATGGAGTCCCA
GACCAGAAATGCAGGAATTTGAATATCCAGATGGAGTGGAAGACACTGAA
TCAATTGAGAGATTGGTAGAGGAGTTCTTC
AATAGATCAGAACTTCAGGCTGGTAAATTAGTCAAATTTGGTAATTCTATT
AATTGTTAAACATACATCTGTTTCAGCTA
AGCAACTAAGAACACGTATACGGCAGCAGCTTCCTTTATACTCTCATCTT
TTACCAACACAAAGGGTGGATATTTGTTCA
TTGGAGTTGATAATAATACACACAAAGTATTTGGATTCACGGTGGGTTAC
GACTACCTCAGACTGGTAGAGAATGATATA
GAAAAGCATATCAAAAGACTTTGTGTTGTGCATTTCTGTGAGAAGAAAGA
GGACATCAAGTACGCGTGTCGATTCATCAA
GGTATATAAACCTGGGGATGAGGCTACCTCGACATACGTGTGCGCTATCA
AAGTGGAAAGATGCTGTTGTGCTGTGTTTG
CAGATTGGCCAGAATCATGGTATATGGATACTAATGGTATCAAGAAGTAT
TCTCCAGATGAATGGGTGTCACATATAAAA
TTTTAATTAATGTAACTATAGAGAACAAATAATAGGTTGTAATATCATATA
GACAATAACTAACAATTAATTAGTAACTG
TTATCTCTTTTTTAACTAACCAACTAACTATATACCTATTAATACATCGTAA
TTATAGTTCTTAACATCTATTAATCATT
GATTCGCTTCTTTAATTTTTTATAAACTAACATTGTTAATTGAAAAGGGAT
AACATGTTACAGAATATAAATTATATATG
GATTTTTTTAAAAAGGAAATACTTGACTGGAGTGTATATTTATCTCTTCATT
ATATAGCACGCGTGTGTTCCAATTCTTC
CACATCCCATATAATACAGGATTATAATCTCATTCGAACATACGAGAAAG
TGGATAAAACAATAGTTGATTTTTTATCTA
GGTTGCCAAATTTATTCCATATTTTAGAATATGGGGAAAATATTCTACATA
TTTATTCTATGGATGATGCTAATACGAAT
ATTATAATTTTTTTTCTAGATAGAGTATTAAATATTAATAAGAACGGGTCAT
TTATACACAATCTCAGGTTATCATCATC
CATTAATATAAAAGAATATGTATATCAATTAGTTAATAATGATCATCCAGA
TAATAGGATAAGACTAATGCTTGAAAATG
GACGTAGAACAAGACATTTTTTGTCCTATATATCAGATACAGTTAATATCT
ATATATGTATTTTAATAAATCATGGATTT
TATATAGATGCCGAAGACAGTTACGGTTGTACATTATTACATAGATGTATA
TATCACTATAAGAAATCAGAATCAGAATC

ATACAATGAATTAATTAAGATATTGTTAAATAATGGATCAGATGTAGATAA
AAAAGATACGTACGGAAACACACCTTTTA
TCCTATTATGTAAACACGATATCAACAACGTGGAATTGTTTGAGATATGTT
TAGAGAATGCTAATATAGACTCTGTAGAC
TTTAATAGATATACACCTCTTCATTATGTCTCATGTCGTAATAAATATGATT
TTGTAAAGTTATTAATTTCTAAAGGAGC
AAATGTTAATGCGCGTAATAAATTCGGAACTACTCCATTTTATTGTGGAAT
TATACACGGTATCTCGCTTATAAAACTAT
ATTTGGAATCAGACACAGAGTTAGAAATAGATAATGAACATATAGTTCGT
CATTTAATAATTTTTGATGCTGTTGAATCT
TTAGATTATCTATTATCCAGAGGAGTTATTGATATTAACTATCGTACTATA
TACAACGAAACATCTATTTACGACGCTGT
CAGTTATAATGCGTATAATACGTTGGTCTATCTATTAAACAGAAATGGTGA
TTTTGAGACGATTACTACTAGTGGATGTA
CATGTATTTCGGAAGCAGTCGCAAACAACAACAAAATAATAATGGAAGTA
CTATTGTCTAAACGACCATCTTTGAAAATT
ATGATACAGTCTATGATAGCAATTACTAAAAATAAACAACATAATGCAGA
TTTATTGAAAATGTGTATAAAATATACTGC
GTGTATGACCGATTATGATACTCTTATAGATGTACAGTCGCTACAGCAAT
ATAAATGGTATATTTTAAAATGTTTCGATG
AAATAGATATCATGAAGAGATGTTATATAAAAAATAAAACTGTATTCCAAT
TAGTTTTTTGTATCAAAGACATTAATACT
TTAATGAGATACGGTAAACATCCTTCTTTCGTGAAGTGCACTAGTCTCGA
CGTATACGGAAGTCGTGTACGTAATATCAT
AGCATCTATTAGATATCGTCAGAGATTAATTAGTCTATTATCCAAGAAGCT
GGATGCGGGAGATAAATGGTCGTGTTTTC
CTAACGAAATAAAATATAAAATATTGGAAAACTTTAACGATAACGAACTGT
CCACATATCTAAAAATCTTATAAACACTA
TTAAAATATAAAATCTAAGTAGGATAAAATCACACTACATCATTGTTTCCT
TTTAGTGCTCGACAGTGTATACTATTTTT
AACACTCATAAATAAAAATGAAAACGATTTCCGTTGTTACGTTGTTATGCG
TACTACCTGCTGTTGTTTATTCAACATGT
ACTGTACCCACTATGAATAACGCTAAATTAACGTCTACCGAAACATCGTT
TAATAATAACCAGAAAGTTACGTTTACATG
TGATCAGGGATATCATTCTTCGGATCCAAATGCTGTCTGCGAAACAGATA
AATGGAAATACGAAAATCCATGCAAAAAAA
TGTGCACAGTTTCTGATTACATCTCTGAACTATATAATAAACCGCTATACG
AAGTGAATTCCACCATGACACTAAGTTGC
AACGGCGAAACAAAATATTTTCGTTGCGAAGAAAAAAATGGAAATACTTC
TTGGAATGATACTGTTACGTGTCCTAATGC
GGAATGTCAACCTCTTCAATTAGAACACGGATCGTGTCAACCAGTTAAAG
AAAAATACTCATTTGGGGAATATATGACTA
TCAACTGTGATGTTGGATATGAGGTTATTGGTGCTTCGTACATAAGTTGTA
CAGCTAATTCTTGGAATGTTATTCCATCA
TGTCAACAAAAATGTGATATACCGTCTCTATCTAATGGATTAATTTCCGGA


TCTACATTTTCTATCGGTGGCGTTATACA
TCTTAGTTGTAAAAGTGGTTTTATACTAACGGGATCTCCATCATCCACATG
TATCGACGGTAAATGGAATCCCGTACTCC
CAATATGTGTACGAACTAACGAAGAATTTGATCCAGTGGATGATGGTCCC
GACGATGAGACAGATTTGAGCAAACTCTCG
AAAGACGTTGTACAATATGAACAAGAAATAGAATCGTTAGAAGCAACTTA
TCATATAATCATAGTGGCGTTAACAATTAT
GGGCGTCATATTTTTAATCTCCGTTATAGTATTAGTTTGTTCCTGTGACAA
AAATAATGACCAATATAAGTTCCATAAAT
TGCTACCGTAAATATAAATCCGTTAAAATAATTAATAATTAATAATTAATA
ATTAATAACGAACAAGTATCAAAAGATTA
AAGACTTATAGCTAGAATCAATTGAGATGTCTTCTTCAGTGGATGTTGATA
TCTACGATGCCGTTAGAGCATTTTTACTC
AGGCACTATTATAACAAGAGATTTATTGTGTATGGAAGAAGTAACGCCAT
ATTACATAATATATACAGGCTATTTACAAG
ATGCGCCGTTATACCGTTCGATGATATAGTACGTACTATGCCAAATGAAT
CACGTGTTAAACAATGGGTGATGGATACAC
TTAATGGTATAATGATGAATGAACGCGATGTTTCTGTAAGCGTTGGCACC
GGAATACTATTCATGGAAATGTTTTTCGAT
TACAATAAAAATAGTATCAACAATCAACTAATGTATGATATAATTAATAGC
GTATCTATAATTCTAGCTAATGAGAGATA
TAGAAGCGCTTTTAACGACGATGGTATATACATCCGTAGAAATATGATTA
ACAAGTTGTACGGATACGCATCTCTAACTA
CTATTGGCACGATCGCTGGAGGTGTTTGTTATTATCTGTTGATGCATCTAG
TTAGTTTGTATAAATAATTATTTCAATAT
ACTAGTTAAAATTTTAAGATTTTAAATGTATAAAAAACTAATAACGTTTTTA
TTTGTAATAGGTGCATTAGCATCCTATT
CGAATAATGAGTACACTCCGTTTAATAAACTGAGTGTAAAACTCTATATAG
ATGGAGTAGATAATATAGAAAATTCATAT
ACTGATGATAATAATGAATTGGTGTTAAATTTTAAAGAGTACACAATTTCT
ATTATTACAGAGTCATGCGACGTCGGATT
TGATTCCATAGATATAGATGTTATAAACGACTATAAAATTATTGATATGTA
TACCATTGACTCGTCTACTATTCAACGCA
GAGGTCACACGTGTAGAATATCTACCAAATTATCATGCCATTATGATAAG
TACCCTTATATTCACAAATATGATGGTGAT
GAGCGACAATATTCTATTACTGCAGAGGGAAAATGCTATAAAGGAATAAA
ATATGAAATAAGTATGATCAACGATGATAC
TCTATTGAGAAAACATACTCTTAAAATTGGATCTACTTATATATTTGATCG
TCATGGACATAGTAATACATATTATTCAA
AATATGATTTTTAAAAATTTAAAATATATTATCACTTCAGTGACAGTAGTCAAATAACAAGCTGGCCGCATAACTTCGTA
TAATGTATGCTATACGAAGTTATGTCGACGATGTTCCCAATTTCAAGGACAAAATGGCCAGAGTTATCAAGAGAAAATTT
AATAAACAGTCTCAATCTTATTTAACTAAATTTCTCGGTAGCACATCAAATGATGTTACCACTTTTCTTAGCATGCTTAA
CTTGACTAAATATTCATAACTAATTTTTATTAATGATACAAAAACGAAATAAAACTGCATATTATACACTGGTTAACGCC
CTTATAGGCTCTAACCATTTTCAAGATGAGGTCCCTGATTATAGTCCTTCTGTTCCCCTCTATCATCTACTCCATGTCTA

TTAGACGATGTGAGAAGACTGAAGAGGAAACATGGGGATTGAAAATAGG
GTTGTGTATAATTGCCAAAGATTTCTATCCC
GAAAGAACTGATTGCAGTGTTCATCTCCCAACTGCAAGTGAAGGATTGAT
AACTGAAGGCAATGGATTCAGGGATATACG
AAACACCGATAAATTATAAAAAAAGCAATGTGTCCGCTGTTTCCGTTAAT
AATACTATTTTCGTAACTGGCGGATTATTC
ATAAATAACTCTAATAGCACGATCGTGGTTAACAATATGGAAAAACTTGA
CATTTATAAAGACAAACAATGGTCGATTAT
AGAAATGCCTATGGCTAGGGTATATCACGGCATCGACTCGACATTTGGAA
TGTTATATTTTGCCGGAGGTCTATCCGTTA
CCGAACAATATGGTAATTTAGAGAAAAACAACGAGATATCTTGTTACAAT
CCTAGAACGAATAAGTGGTTTGATATTTCA
TATACTATTTATAAGATATCCATATCATCATTGTGTAAACTAAATAACGTC
TTCTATGTATTTAGTAAGGACATTGGATA
TGTGGAAAAGTATGATGGTGCATGGAAGTTAGTACATGATCGTCTCCCCG
CTATAAAGGCATTATCAACTTCTCCTTATT
GATTGAAAATGAAAATATAAATAGTTTTTATGTATAGCAGTATTACCCTAT
AGTTTTATTGCTTACTACTAACATGGATA
CAGATACAGATACAGATACAGATACAGATACAGATACAGATACAGATACA
GATGTTACAAATGTAGAAGATATCATAAAT
GAAATAGATAGAGAGAAAGAAGAAATACTAAAAAATGTAGAAATTGAAAA
TAATAAAAACATTAACAAGAATCATCCAAG
TGGATATATTAGAGAAGCACTCGTTATTAATACAAGTAGTAATAGTGATTC
CATTGATAAAGAAGTTATAGAATGTATCA
GTCACGATGTAGGAATATAGATCATATCTACTAATTTTTATAATCAATACA
AAACATAAAAAACAACTCGTTATTACATA
GCAGGCATGGAATCCTTCAAGTATTGTTTTGATAACGATGGCAAGAAATG
GATTATCGGAAATACTTTATATTCTGGTAA
TTCAATACTCTATAAGGTCAGAAAAAATTTCACTAGTTCGTTCTACAATTA
CGTAATGAAGATAGATCACAAATCACACA
AGCCATTGTTGTCTGAAATACGATTCTATATATCTGTATTGGATCCTTTGA
CTATCGACAACTGGACACGGGAACGTGGT
ATAAAGTATTTGGCTATTCCAGATCTGTATGGAATTGGAGAAACCGATGA
TTATATGTTCTTCGTTATAAAGAATTTGGG
AAGAGTATTCGCCCCAAAGGATACTGAATCAGTCTTCGAAGCATGTGTCA
CTATGATAAACACGTTAGAGTTTATACACT
CTCGAGGATTTACCCATGGAAAAATAGAACCGAGGAATATACTGATTAGA
AATAAACGTCTTTCACTAATTGACTATTCT
AGAACTAACAAACTATACAAGAGTGGAAACTCACATATAGATTACAACGA
GGACATGATAACTTCAGGAAATATCAATTA
TATGTGTGTAGACAATCATCTTGGAGCAACAGTTTCAAGACGAGGAGATT
TAGAAATGTTGGGATATTGCATGATAGAAT
GGTTCGGTGGCAAACTTCCATGGAAAAACGAAAGTAGTATAAAAGTAATA
AAACAAAAAAAAGAATATAAAAAATTTATA
GCTACTTTCTTTGAGGACTGTTTTCCTGAAGGAAATGAACCTCTGGAATTA

GTTAGATATATAGAATTAGTATACACGTT
AGATTATTCTCAAACTCCTAATTATGACAGACTACGTAGACTGTTTATACA
AGATTGAAATTATATTCTTTTTTTATAGA
GTGTGGTAGTGTTACGGATATCTAATATTAATATTAGACTATCTCTATCGC
GCTACACGACCAATATCGATTACTATGAA
TATCTTCTATGAAAGGAGAGAATGTATTCATTTCTCCAGCGTCAATCTCGT
CAGTATTGACAATACTGTATTATGGAGCT
AATGGATCCACTGCTGAACAGCTATCAAAATATGTAGAAACGGAGGAGAA
CACGGATAAGGTTAGCGCTCAGAATATCTC
ATTCAAATCCATAAATAAAGTATATGGGCGATATTCTGCCGTGTTTAAAGA
TTTCTTTTTGGGAAAAATTGGCGATAAGT
TTCAAACTGTTGACTTCACTGATTGTCGCACTATAGATGCAATCAACAAGT
GTGTAGATATCTTTACTGAGGGGAAAATC

```
AATCCACTATTGGATGAACCATTGTCTCCTAGCAATTAGTGCCGTATACTTTAAAGCAAAATGGTTGACGCCATTCGAAA
          ----------------------------------------------------------------------
AGGAATTTACCAGTGATTATCCCTTTTACGTATCACCAACGGAAATGGTAGATGTAAGTATGATGTCTATGTACGGCGAG
-------------------------------------------------------------------------------
CTATTTAATCACGCATCTGTAAAGGAATCATTCGGCAACTTTTCAATCATAGAACTGCCATATGTTGGAGATACTAGTAT
-------------------------------------------------------------------------------
GATGGTCATTCTTCCAGACAAGATTGATGGATTAGAATCCATAGAACAAAATCTAACAGATACAAATTTTAAGAAATGGT
-------------------------------------------------------------------------------
GTAACTCTCTGGATGCTATGTTTATAGATGTTCACATTCCCAAGTTTAAGGTAACAGGCTCGTATAATCTGGTGGATACT
-------------------------------------------------------------------------------
CTAGTAAAGATCCGCTGATGGAAACACAGTGAATGCTAGATTGTCCAGCGTGTCCCCAGGACAAGGTAAGGACTCTCCCG
---------+++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++
CGATCACTCGTGAAGAAGCTCTGGCTATGATCAAAGACTGTGAGGTGTCTATCGACATCAGATGTAGCGAAGAAGAGAAA
+++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++
GACAGCGACATCAAGACCCATCCAGTACTCGGGTCTAACATCTCTCATAAGAAAGTGAGTTACGAAGATATCATCGGTTC
+++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++
AACGATCGTCGATACAAAATGTGTCAAGAATCTAGAGTTTAGCGTTCGTATCGGAGACATGTGCAAGGAATCATCTGAAC
+++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++
TTGAGGTCAAGGATGGATTCAAGTATGTCGACGGATCGGCATCTGAAGGTGCAACCGATGATACTTCACTCATCGATTCA
++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++
 ACAAAACTCAAAGCGTGTGTCTGA
 ++++++++++++++++++++++++
```

(文字の下に＊を有する配列：C2L遺伝子の残存する部分（すなわち、部分C2L遺伝子）；
文字の下に#を有する配列：F3L遺伝子の残存する部分（すなわち部分F3L遺伝子）；
文字の下にーを有する配列：B14R遺伝子の残存する部分（すなわち部分B14R遺伝子）；
文字の下に＋を有する配列：B29R（ITR）遺伝子の残存する部分（すなわち部分B29R（ITR）遺伝子）；
下線：B8R遺伝子配列の一部を置き換えた配列；
斜体及び太字：B8R遺伝子の残存する部分（すなわち部分B8R遺伝子）；
文字の下に^を有する配列：loxP部位、
文字の下にxを有する配列：B9R遺伝子の潜在的な転写制御性配列）

無傷B8R遺伝子を含むSKV^{B8R+}ゲノム：配列番号624

TCAGACACACGCTTTGAGTTTTGTTGAATCGATGAGTGAAGTATCATCGG
TTGCACCTTCAGATGCCGAT
CCGTCGACATACTTGAATCCATCCTTGACCTCAAGTTCAGATGATTCCTT
GCACATGTCTCCGATACGAA
CGCTAAACTCTAGATTCTTGACACATTTTGTATCGACGATCGTTGAACCG
ATGATATCTTCGTAACTCAC
TTTCTTATGAGAGATGTTAGACCCGAGTACTGGATGGGTCTTGATGTCGC
TGTCTTTCTCTTCTTCGCTA
CATCTGATGTCGATAGACACCTCACAGTCTTTGATCATAGCCAGAGCTTC
TTCACGAGTGATCGCGGGAG
AGTCCTTACCTTGTCCTGGGGACACGCTGGACAATCTAGCATTCACTGTG
TTTCCATCAGCGGATTCTGA
GATGGATTTAATCTGAGGACATTTGGTGAATCCAAAGTTCATTCTCAGAC
CTCCACCGATGATGGAGTAA
TAAGTGGTAGGAGGATCTACATCCTCGACTGATGTGGAATCATCTTCTGA
TTCCACCTCGGGATCTGGAT
CTGACTCGGACTCTGTAATTTCCGTTACGGATTGGCAAATCTTATCATTGG
TCGGTGTTTGGTCTTGCTT
TGTGACTTTGATAATAACATCGATTCCCATATGATGTTTGTTTTCTTCTTCC
GTACACGAGGAGGAGGAT
GAGGATGATTGCTGAAGACTGGCAGGCACATGCATGCCAGGACGATATA
TTGTTTCATAATTGCTATTGA
TTGAGTACTGTTCTTTATGATTCTACTTCCTTACCATGCAATAAATTAGAA
TATATTTTCTACTTTTACG
AGAAATTAATTATTGTATTTATTATTTATGGGTGAAAAACTTACTATAAAAA
GCGGGTGGGTTTGGAATT
AGTGATCAGTTTATGTATATCGCAACTACCGGGCATATGGCTATCGACAT
CGAGAACATTACCCACATGA
TAAGAGATTGTATCAGTTTCGTAGTCTTGAGTATTGGTATTACTATATAGT
ATATAGATGTCGACGCTAG
ATATACAGTCTCCGAATGCGGCATGATACCGTCATCATTCTTTGCTTTCGT
TAACTGTTTGGAGGAAGAA
TCTTTGTTATTGCATTTAATCTCGAAATTCAGAGTGCACACCTTTCTCCTG
TAAAGAATCCTGAAGTCGC
TACCTTATTAAGAACGGAGAAGTATCCATCACGAAATACGGGATTACAGT
CTTTATGATTCATAGTAATA
GTTAGTTCCGACGTTGAGATGGATTCACTGAGACCGGTAGTGGTCGTCCG
AGTACACGACGTGTCGTTGA
CGGGATACAGATTAATTTCCACATCGATATAGTTAAAGGTATTTCTGGGTA
CGGGTTCGCATTTATCTGC
GGAAGAGACGGTGTGAGAATATGTTCCGAGACCACACGGAGAACAGATG
ACGTCTCCGGATACTCCGTAT
CCTATTCCACATTTTGTTTGGGAAACACATGCCTTGCATCCGGATGATCCT
TTGAGAAGACAATAATATC
CGGGAGAGCATTCACAGATTCTATTGTGAGTAGTGTTACACGATCGCGTC

TTCCGTTACAACTTAGACAA
GCGGGTAAATGATTATTGCGAGATGTGAAGGTACCCGAACCACACGGCG
TACATTGTGTGTTAGTCTTGC
TATCGCATAATCTGGAAGCGTATGTTCCCGGACACAAATTATGGCGTTTG
TATTCGTTGTCTTTACACTT
TCCATCGGATGGTGCATGCGGTGCTATATCTCTTCCGTTTATTATTATACA
TGAGAGAAACAATATATAC
GAGTATAATACGGACTTCATAATTTAATAATGTAGTAATCGTTGTCGTGTT
CCTGTTTCCTACTTCTCCA
ATCATATAGATATTTTCTTTCTATCATGGATAATATTTGTAATGGTTCTTTC
CGTACAACATACTGTTTA
GATGATATTGCGCATAATTTCCGGAGGCAAATACGATAGTCTAGATTGAC
CGATGGTAGACTCTAATTTA
TTGAGTGCTTTGTCGACGAGTTTACTTTTACGCTCCATCGATAGATGGCAC
TGTTCTATGAGATCGTCGT
ACATGGGAAATGAAATGTGTCTGTCCGAATGTATGGCTTCAAGATAGCTG
TGATACCGTATACAGGTCGG
TGTCGGAGATTCGAATCTCTTTGAGGCGACTTATGTCACGATGATGGAAT
CTATCTTATCGAATGATATA
TTTTTCATAAATACACTTTTATAGTCCTCGTTTAAACAGAATTTACTATGTA
GTTCCGCGAATGACTCGT
CCCTTAATAGGCAGTAGGCTAGTATCTTTTTTACGTAGTAATCGTCGTAGG
GAGAGAATTCTGACATCTT
GTAGAACAACGATTTAATCATAGGTAGAGATACTTTCAGTCTGTGGTGGA
TGATGTCATTCACAACATCC
GCCTTGTATATGATGTTTCTGTTTTCAAACACCAAGTCGAATACCGTCTTT
AGTCGGAAGGTTGATGTCG
TATCCGATGTATGAGGCAACATTGTTGTTACAATTTTGAAAGGCGGTATTA
TAGTATTCGTCTTTCTGAA
TGTCGAACCTATCTAGTAGATACCGTAGTATATTGAGAGTGTATCCTTGAT
TATGTTTTATGAATAGATA
AAGTAGATGTTGTCCTTCTTCCTTTTGTTCGTGCCAATTGAGTAACATTAT
GAGAATATGACCTGTTGCA
CAATCGTTCCATGATGGGTGTACAATCAAGATTATTACGTATCCTCGAGA
TAAAAGAGCATACACCACAC
GAGGACTATGTTTGGTATACTGTTGAAGGTAAGTGTGTAACCGCGTTAAT
GTTTGCTCCATAATCTATTA
TCGCGTAGATGAATCGCTTCTCGGCTCGCATCTTAGTGTGACTTAACTTG
TAATAATTGCTTTTGTAGAA
CGTGGATATGTGTTTACAGTAGTAATGAAGAGAAGTGAGTTCATCCTCGT
CGGCGCAATTAGGGTCGGAT
CCTTTGTACAGAACGTAGTAGTTTAAGCTCCCATTGAATTTATATCTAAGA
TAACACAGCAATAGATCGG
ATGATTTACTAAAGTCATCAATGGTGTCCGTTAGTATATCAAAGATCTTGT
TATCGATTGATAGTGAATG

AATCAGATAGTGGTGTCCTTTTTCATCCTTGCTATCAAAGTTACGCATGCC
GTGGTGTAACAATATCTTT
AATACAGATGGATTAAATCGTGTATTCATCGTATAGCAATGTAATGGAGA
GTTACCTCGTTTATTCAGAT
CGCAGTGTTTAATAACTAGCTTAAACAGATGAGACGATGTATCCACATCA
AAGAACGTAAAATACATATG
ACAAACATTGTTGACAGAAACGTGACCTTCATTCTTACCGTCGTCCATAA
ATACGTTAGGTATGTACCAC
ATACTGTCGCGAACGATGCTCACAATCTCGTCCATCTCGCCCATCTCATA
CATTTCATCATTTACTTTTT
CATAATTAGAGATGTACGAAAGAAAAAGAAAAAGAAAAAGAAAAACAGAA
CAATATATTTTTTTAGTAAT
GTTTATGCGAGACATATAAAATAAACTCCGTGTTTATGATGCCGGTAAAT
GTTTTTATCATCTTGGACGG
AATCGATTTTGTAATATGTCATGGAAACAAATGAAACAGGACATTATCACT
CCATGATAAATTATTTAAT
GGAGTAATAAAGTATCTCCATGGGTAATTTCGAAATCAAGTTATCGTCTGT
ATTAATGTTGTCCACTATG
GAGTCGATCCTCTCACTGTTCTTTACAGTTTCTGTAATGATGGACGTTAGT
TCTTTTTTGTACCATTTGA
TGTCGGATTCTTTGCGTATCTCAGTCTGTGGCGTTTGCTTCGTTTAAATAA
TATATCAAACATGGAGACG
CCTGATATGTAGGCATTCTTCATTCTATTAATGTCTACTCTATAGCGCTTT
AGTTCCTTATGATGACCGG
CGATATCATACTTACTTTAGAAGGAAAATCATCATCTAGGATTAAGGCGT
ATCTGATACAGGCGAATAAT
GGTTCAGGATATAGATAGCGTATATCTCTATTAAATGCGTCAATCATAGTC
TCTAGAGTGGGATGGTAGC
TAAGTAATAAATCAACTATCCTCGTTTTGTTTTCTCTTTGGTAACTGCTTTT
CTGGATGGCCGTATTGAT
TATCGAGCGTGATGTTGTAACACTCGCTCCATATTCCAATAACCGCTTTG
CAAATTGTATATTATTGACA
TCGACCGCGTAATATAGTAGAGTTTTATTCTCATTATCGATCATATCTATA
TCATCCATGTACTTGCTTA
GTATATCAAATACATCTATTAGTATGGTTTCATAACAGTGATACCCGCAAT
TATTAAATCTCGATAATAT
CAGACCGTACATACATAGACGGCCATTGTTAGATATGTGATTTACAGCCG
CGTGTCCATATTTTCCACGA
TAAACCTTACGACGTTTACATCGACGAGATTATTATTAACAAAGTAGTCGT
GCAGAGGATAGTTGTTGTC
CGTTATCTAACATGCATCGAACGACCATATCGCCGTAATGTAAGTAGTTT
ATCAACATGGCTTGTACGAT
GGATTCATCCTGTTGTCTAAATCTCTTTAGAATGTTATCGATGATGTAGTG
GTTATATTCTCTGGAATCG
TACGAAGTAATACTACGCATTACGTCGACAAGAGTATGACGTCTCTCAAT

AAGAAGATTAACGATTTCCA
TGTCTACATTATATGGGGTTACTCTAAATCGCTTGTTTAGATAATACGCCT
CTAATATAGGGCTGACGTC
GTATACTCTACACGTGTCCACATCCTTTATTAATAATAATTTAACAATCTC
TATATCTATGGTTGAGAAA
GACCAGTAGTATTGGATGGGTAAAGATCCTCCTTCGTCTCTGCCATGGAT
GGAAACATTGTTATTGATCA
AACATTTAATTACATCCTTGGATAGAGATTGAGATTCTCTATGAGACGATA
TATAGTAATGAAGAGAGTT
CTTACACATATCACTGTTGTACATACAGGTACGAAATACGTAACCGGTGC
TGTAACATTCTGATTTAAGA
AGCCATAGCAATACTTCTGGTCTCGGATTAGGCGTCGTTACGTATATATC
CACCAATCCGAGACCATTGA
TTGCATAATTCGTATTCTTGGACGGACGTATCCGTTTATCCACAATTAGGT
ATTTTAGCAGACGTAAGTC
GATATTATCCGAAGACAGATCGAAATCATTTATATTCGACTTGAGTTCGTT
AGAGGAATTCGAATAGCTG
GATATCAGTAGATGCACAATCTGAGATTTTACGTATCTATGCTTACTGTAT
GCTCCTAGCGGAGTTAATC
CTTCGTTGTTTCTACAAAGTCTCTCGACTCCGCGAGAGAGTAACAGTCGA
ACAATCTTAATGTCTGTATC
GCATTTATTGGAGACGTAACAATGTAGCGCATTGTTTCCTCGTCTATCTAT
ATGTTTTGATAAGTTGTGA
CACGTTTCAATCTCTAGTTTTATTTTTTTGTACGTCACATCTTCATCCAGTA
GACGACATAGAATAGTGC
ACTCTCTACCACAATAATCCATAGCTATTCTGGTGCTAATTATTCCTATTT
CACGAAAAATGATGAAGGC
AATCATTCCTCATAAGATGATAAAAAGTGTAGTGAGAGAGCATGAAGGAG
ATTTAGTATTTAGCAGTGCG
GATATGATCCAAGAGGGTGAGATAGTCGTTCTCGTTCAGAATCTTTCGCA
GCATAAGTAGTATGTCGATA
TACTTATCGTTGAAGACTCTTCCAGAGACGATAGCTGATTGAGTACAAAG
TCCAATGATTGCACGAAGTT
CTTCGGCGGTTTTCATGGAGTCATTTCTGATGAAACATTTAATGATCTCCA
CGCAATTGTCGATATTGTC
CCACGGAAGTGAATCCTTCAACTCACCACCAAAGAGCTCCGTTGCATCAG
TTCTGAAAGAGATGAGAAGC
CTGTAGAGAGACCCTGCGCTTTCTCTATGGGTCCATCTATGAGAAACCCA
CAGGATGTATTCAGTCAGAC
AATGTCTGACGTCGGCCACGGTATTCAGGGAGTCCTTAGTAGCGTGGCAA
TGACAGGGTCTGAACTGGGC
ACAAGGAAAGGCCATTGTAAAGGTAGACCTGTAGCCGTTTATGCTAATAG
AGGGCTTTAATTTCCATTTT
TTTAATGGGTTGTGGATGAGGAATGAGAGTGATATCATATTGAGATACGT
AGTTATGTAGAGGTGTATTT

CCTATATTATTTACTTTCGGTTTCATATTTTACCAACTCTTTAATAAATTTC
TTTTCACGATGCATCTTA
TTGAATGACGTTTTCTCATAAGTGGACATATAGATGCAGAAGTAATGAAG
AAAAGTATTACCTCTATCAT
CTACATAATTAGGGTCTGCTCCTTTTTTTAACAACTTATACAGTACGTAGT
AGTAGTTTATCGGTTTTAA
ATCAAGTCTAGAATATATAGTGGATTAATATATTTTTATATTAGCTAAAGC
TATCTATACTATCAGAAAG
CATATCATTCTCAACTTCATCATGAGTTAAATATTTGTGTAATGGATGTCA
TGAACATTAAACGTATTCA
TGACATACTCCTTTAATAGGTTTTTTAAAACAGATGATTCAAATCCTTCAT
TCATTAGATAACAGTGTAA
CGGAGTCGTACCTTCTACTAGTTTGTTTATATCACAGCATTCTACAAACAG
TCTAAACAATAGAGAAGAC
GGACAGACTTTAACGTATAAATGACACATGTTATCGATATTCGTTGATGAA
TTATTATTAAACGTAGTTA
TGATAAATGATTCTAACGACATCTCTCGCTAGAGATAAAATCTAGTATCGT
ATCATTAAACATCTTTGCA
TCATACTCGCATAGCATAGTTTTTCATAATTAATACAATATTTAAAAGACT
TATTCGGAAAGTATTTTAA
TACATGTATCATCGATGGAGATCCATATGAGGAGTCACTTGTAGTTCTTCA
GTAGTAATAACAGTGCTAT
CATCGATAGTATAATTATATGTAGAAGGTTCATATGTTGTTGTAATTGGAG
TAACTGTTGGTAGTTCTTC
CGTGGAATCAATAATTATACTAACAGCAATAGTATAATTATATAAATATGT
TCCGTTGATATCACATATT
TTAATGAACTCATTTCTAACACCCTCAGCTATATCTGTCCAATTAAATGTA
GCCAACAATCTACTACGTT
CTCTTTGATTGACTACTTGTACGGTAGCGACGCTACACTATCTTTATTGTC
TTCTACATGCTCCAATTGA
ATGTCATGATACAACGCAGTTTTTCTTATGCATGTTTCATAACACCACGAA
CATGTCGCAGTAAGATATA
TAGCCAGAGATAATTTCTGTAAATTCATGATTGCCGGTCATAAACAAGCC
CGTCAATAATTGTGGCTATA
TATTCAGTTTATAGAGCAAAATAATTAAGCACAATAGCGCTTAATCTCAAA
ATATGTTATGTTTATTTTT
TTCATATTAAACATACTGGTTAAAATCCTCTAAAGGCTGATCTTCATCTAT
AAATCAAGATCATAATTAC
ATTTAGACAGTGGTTTCATGTTTATAAAAATGTTCTTTTTGTGTGAATAAG
GAATATACTAATCAATAAT
CAACCATCGACCCCATTACGATAGTATGCAGGCAACCCCCATTAGAGAG
GTACGTGTAATCAGTCTCTCC
AGTTTTAGTATTTTTATAAGTCATTGTTACATAAACGGCTTTTAAACAGTCT
CCTCGATAATAAGCCATA
TCTGGAAATTTATTAAATACTCGAGTCATTTTACGCACGGTCAAAAAAGTA

AGTAATGTCGACGACTTCT
TACATTCTATAGAAACACCTAGAATACTCATTTTCTTTTGGAAAATATCCT
CAGACTCTGATTTGAACAA
TGCACGACCTATAGTAAACCGTGACCAATAAGTTATATTAGTCAATGGTA
TATCCAAACCATCAGGTGTG
GATAGTCCAGTCTTTGGTATCGATAGTGTAGTTATTGAACTGAGAAGTTAC
CGTATAGTCTTTTTGGTCA
TCTCTAAACAAGGAAACTAATACCTCTACACTATTGAACGATTTATCTTCC
GTAATGGGTGGACTAGCGA
TGGATGAAGTCACGAATATAAGACACGCTATTAATCCGTATATCATCATTT
TGATATTACTTATAATAAC
GATTTGTTTAATTTTTAGTTTATACTATTAATTGTAAATGATATTATTATTTT
TTTAAGTATTATCAGCT
TTAGTTTATACTATTACTATTTGTAATATTTAGACATAGATAAACGTGATAA
AAGTCTATTTGTTTATAT
TTATTGCGGATAGCAGTATTTCCCTATAAAAAGTATACGTCCTGTGGTGTC
TTTAATCATGTACATGAAT
GGATGGTTTATGTAGACCTTCGTACGATATACCATCGAAAAGTTAATCGT
AAATACTCCTGTAACGGCCG
ATGCTTCTGTATACTCCTCATTAACATCTATAAACGTCGTATGTAGAAATT
TTTCTACAGTGATAGTTTC
ATTACACATCTTGCTAAAATCTGCATAATATCCGAATATATTAGTAAGTCC
TAAATTTTCTAAAATCGGT
ACCAGATTATACGGTTCTGTCATTTCCACTTTAAACTTTGGCATATACAAG
TCTATACTTTTAGTAGATA
ACATACCACACCATTTTTTAAATTTTTCATCTGTTATATTTTTTTCTATGTT
ATATATACCTTCTATGTC
GTCCGGTAGTATAATCACCATACTAGAGTTTCCCTCGTATGGAATATCGA
TAATAGAGAATCCTCCGAAT
AATTCATTAATATGTACATATTGCAAGTTATTCTCGGTACCCACCATCATA
TCAACACTGGTAACTATAT
TCTTAGAAATATAAAACTTGTCTGTATATGTAAGATGTTTAGAAAATGGAT
ATTTCCACATTGCTTTAAA
ATGGACGGCGCTAACAACTGTCATACGAGTATTAATGGATAGCGGACTAG
TCAATAAGGAATTAATTTTA
CCATTTGTCATTGTCTTAACCCATTCGTTGATTAGTTCCTTTGTTTGGTTAG
CATTATTAAAGTTTACAG
TTTGAAAATCGTCTTTTATTTTTTGTAGGAAGGAGGCGTGGAACTCGATAC
TATCGCTACCGTATATTTT
ATTTGCGGTAGCTAGTGTCGCACAATACGGAATATCTACGTCCATGTCAT
TATTGTCATCGGGTGTATTC
TCATTCATATTCTCTATATATTTTGATAGTTGTTCAGCTGTAGAACCAGCT
GCTCCATGATTTAGAATAG
ATAAAGTAGATAAAATAGAAACTGGAGAAATCAAAACATTTTCATCAGGG
TGTTTTACGATTAGTTCTTT

AAAGATATCCATGGTATAGACCAAACAATAACGATAACGATATATATCAT
AAATAAATAATGTTAAATTT
CAGTTTATGTTTGTACCCCGTATTCATACTTAACAAATTGGTATTGCGTAC
ACAATCAATCATATTACAT
ACCATTAATAATGCAAGCATAAAAAATCGTTAGTAGATGTTTCTAAATATA
GGTTCCGTAAGCAAAGAAT
ATAAGAATGAAGCGGTAATGATAAAATCAATCGTTATCTAAAATGATCATA
CTCATTTATTTTATTCTAT
TATATTAACACATACATTTTTAACAGCAACACATTCAATATTGTATTGTTAT
TTTTATATTATTTACACA
ATTAACAATATATTATTAGTTTATATTACTGAATTAATAATATAAAATTCCC
AATCTTGTTATAAACACA
CACTGAGAAACAGCATAAACACAGAATCCATCAAAAATGTCGATGAAATA
TCTGATGTTGTTGTTCGCTG
CTATGATAATCAGATCATTCGCCGATAGTGGTAACGCTATCGAAACGACA
TTGCCAGAAATTACAAACGC
TACAACAGATATTCCAGCTATCAGATTATGCGGTCCAGAGGGAGATGGAT
ATTGTTTACACGGTGACTGT
ATCCACGCTAGAGATATCGACGGTATGTATTGTAGATGCTCTCATGGTTA
TACAGGCATTAGATGTCAGC
ATGTAGTATTAGTAGACTATCAACGTTCAGAAAACCCAAACACTACAACG
TCATATATCCCATCTCCCGG
TATTATGCTTGTATTAGTAGGCATTATTATTATTATTACGTGTTGTCTATTA
TCTGTTTATAGGTTCACT
CGAAGAACTAATAAACTACCTCTACAAGATATGGTTGTGCCATAATTTTTA
TAAATTTTTTTTATGAGTA
TTTTTACAAAAATGTATAAAGTGTATGTCTTATGTATATTTATAAAAATGCT
AAATATGCGATGTATCTA
TGTTATTTGTATTTATCTAAACAATACCTCTACCTCTAGATATTATACAAAA
ATTTTTTATTTCAGCATA
TTAAAGTAAAATCTAGTTACCTTGAAAATGAATACAGTGGGTGGTTCCGTA
TCACCAGTAAGAACATAAT
AGTCGAATACAGTATCCGATTGAGATTTTGCATACAATACTAGTCTAGAA
AGAAATTTGTAATCATCTTC
TGTGACGGGAGTCCATATATCTGTATCATCGTCTAGTTTATCAGTGTCCCA
TGCTATATTCCTGTTATCA
TCATTAGTTAATGAAAATAACTCTCGTGCTTCAGAAAAGTCAAATATTGTA
TCCATACATACATCTCCAA
AACTATCGCTTATACGTTTATCTTTAACGATACCTATACCTAGATGGTTAT
TTACTAACAGACATTTTCC
AGATCTATTGACTATAACTCCTATAGTTTCCACATCAACCAAGTAATGATC
ATCTATTGTTATATAACAA
TAACATAACTCTTTTCCGTTTTTATCAGTATGTATATCTATATTAACGTCGT
CGTTGTAGTGAATAGTAG
TTATTGATCTATTATATGAAACGGATATGTCTAGAACGGCAATTGTTTTAC

GTCCAGTTAACACTTTCTT
TGATTTAAAGTCTAGAGTCTTTGCAAACATAATATCCTTATCCGACTTTAT
ATTTCCTGTAGGGTGGTAT
AATTTTATTTTGCCTCCACATATCGGTGTTTCCAAATATATTACTAGACAA
TATTCCATATAGTTATTAG
TTAAGGGTACCCAATTAGAACACGTACGCTTATTATCATCATTTGGATCGT
ATTTCATAAAAGTTATTGT
ACTATCGATGTCAACACATTCTACATTTTTTAATCGTCTATATAGTATTTTT
CTGATATTTTCTATAATA
TCAGAATTGTCTTCCATCGGAAGTTGTATACTATCAGAATCAGTTACATGT
TTAAATAATTCTCTGATGT
CATTCCTTATACAATCAAATTCATTATTAAACAGTTTAATAGTCTGTAGAC
CTTTATCGTCGTAAATATC
CATTGTCTTATTAGTTACGCTTATTTTTATGTGTTTTTACGTTGCTTTATTA
TATTTTATAAGAATGATT
GTTTGACGAATCACGAGAACTATTAAGACATATATTATTAGAGGTATATAT
TATAAAAAAGTTTTTGATT
ACGATGTTATAAGAGGAAAGAGGACACATTAACATCATACATCAATTAAC
TACATTCTTATAACATCGTA
ATCAAAAGAATTGCAATTTTGATGTATAACAACTGTCAATGGGTTATGGAA
TTGTATATTACATATTATA
CGGTATGTTGGTAACGACAAATACCGATCGGTAATTGTCTGCCGGTGTAA
TAGAATTATATATATCTATC
TATTACACCGGCTGAGTACCTACACTATTATATGATTATAGTTTCTATTTTT
ACAGTACCTTAACTAAAG
TCTCTAGTCACAAGAGCAATACTACCAACCTACACTATTATATGATTATAG
TTTCTATTTTTATAGGAAC
GCGTACGAGAAAATCAAATGTCTAATTTCTAACGGTAGTGTTGATAAACG
ATTATCGTCAATGGATACCT
CCTCTATCATGTCGTCTATTTTCTTACTTTGTTCTATTAACTTATTAGCATT
ATATATTATTTGATTATA
AAACTTATATTGCTTATTAGCCCAATCTGTAAATATCGGATTATTAACATA
TCGTTTCTTTGTAGGTTTA
TTTAACATGTACATCACTGTAAGCATGTCCGTACCATTTATTTTAATTTGA
CGCATATCCGCAATTTCTT
TTTCGCAGTCGGTTATAAATTCTATATATGATGGATACATGCTACATGTGT
ACTTATAATCGACTAATAT
GAAGTACTTGATACATATTTTCAGTAACGATTTATTATTACCACCTATGAA
TAAGTACCTGTGATCGTCT
AGGTAATCAACTGTTTTCTTAATACATTCGATGGTTGGTAATTTACTCAGA
ATAATTTCCAATATCTTAA
TATATAATTCTGCTATTTCTGGAATATATTTATCTGCCAGTATAACACAAA
TAGTAATACATGTAAACCC
ATATTTTGTTATTATATTAATGTCTGCGCCATTATCTATTAACCATTCTACT
AGGCTGACACTATGCGAC

TTAATACAATGATAAAGTATACTACATCCATGTTTATCTATTTTGTTTATAT
CATCAATATACGGCTTAC
AAAGTTTTAGTATCGATAACACATCCAACTCACGCATAGAGAAGGTAGGG
AATAATGGCATAATATTTAT
TAGGTTATCATCATTGTCATTATCTACAACTAAGTTTCCATTTTTTAAAATA
TACTCGACAACTTTAGGA
TCTCTATTGCCAAATTTTTGAAAATATTTATTTATATGCTTAAATCTATATA
ATGTAGCTCCTTCATCAA
TCATACATTTAATAACATTGATGTATACTGTATGATAAGATACATATTCTA
ACAATAGATCTTGTATAGA
AACTGTATATCTTTTAAGAATTGTGGATATTAGGATATTATTACGTAAACT
ATTACACAATTCTAAAATA
TAAAACGTATCACGGTCGAATAATAGTTGATCAACTATATAATTATCGATT
TTGTGATTTTTCTTCCTAA
ACTGTTTACGTAAATAGTTAGATAGAATATTCATTAGTTCATGACCACTAT
AGTTACTATCGAATAACGC
GTCAAATATTTCCCGTTTAATATCGCATTTGTCAAGATAATAATAGAGTGT
GGTATGTTCACGATAAGTA
TAATAACGCATCTCTTTTTTGTGTGAAATTAAATAGTTTATTACGTCCAAA
GATGTAGCATAACCATCTT
GTGACCTAGTAATAATATAATAATAGAGAACTGTTTTACCCATTCTATCAT
CATAATCAGTGGTGTAGTC
GTAATCGTAATCGTCTAATTCATCATCCCAATTATAATATTCACCAGCACG
TCTAATCTGTTCTATTTTG
ATCTTGTATCCATACTGTATGTTGCTACATGTAGGTATTCCTTTATCCAAT
AATAGTTTAAACACATCTA
CATTGGGATTTGATGTTGTAGCGTATTTCTCTACAATATTAATACCATTTTT
GATACTATTTATTTCTAT
ACCTTTCGAAATTAGTAATTTCAATAAGTCTATATCGATGTTATCAGAACA
TAGATATTCGAATATATCA
AAATCATTGATATTTTTATAGTCGACTGACGACAATAACAAAATCACAACA
TCGTTTTTGATATTATTAT
TTTTCTTGGTAACGTATGCCTTTAATGGAGTTTCACCATCATACTCATATA
ATGGATTTGCACCACTTTC
TATCAATGATTGTGCACTGCTGGCATCGATGTTAAATGTTTTACAACTATC
ATAGAGTATCTTATCGTTA
ACCATGATTGGTTGTTGATGCTATCGCATTTTTTGGTTTCTTTCATTTCAGT
TATGTATGGATTTAGCAC
GTTTGGGAAGCATGAGCTCATATGATTTCAGTACTGTAGTGTCAGTACTAT
TAGTTTCGATCAGATCAAT
GTCTAGATCTATAGAATCAAAACACGATAGGTCAGAAGATAATGAATATC
TGTACGCTTCTTTTTGTACT
GTAACTTCTCGTTTTGTTAGATGTTTGCATCGTGCTTTAACATCAATGGTA
CAAATTTTATCCTCGCTTT
GTGTATCATATTCGTCCCTACTATAAAATTGTATATTCAGATTATCATGAG

ATGTGTATACGCTAACGGT
ATCAATAAACGGAGCACACCATTTAGTCATAACCGTAATCCAAAAATTTTT
AAAGTATATCTTAACGAAA
GAAGTTGTATCATCGTTAGGATTTGGTAAATCATTATCTACAGTGTATGGT
ACTAGATCCTCATAAGTGT
ATATATCTAGAGTAATGTTTAATTTATCAAATGGTTGATAATATGGATCCT
CATGACAATTTCCGAAGAT
GGAAATGAGATATAGACATGCAATAAATCTAATCGAAGACATGGTTACTC
CTTAAAAAAATACGAATAAT
CACCTTGGCTATTTAGTAAGTGTCATTTAACACTATACTCATATTAATCCA
TGGACTCATAATCTCTATA
CGGGATTAACGGATGTTCTATATACGGGGATGAGTAGTTCTCTTCTTTAAC
TTTATACTTTTTACTAATC
ATATTTAGACTGATGTATGGGTAATAGTGTTTGAAGAGCTCGTTCTCATCA
TCAGAATAAATCAATATCT
CTGTTTTTTTGTTATACAGATGTATTACAGCCTCATATATTACGTAATAGA
ACGTGTCATCTACCTTATT
AACTTTCACCGCATAGTTGTTTGCAAATACGGTTAATCCTTTGACCTCGTC
GATTTCCGACCAATCTGGG
CGTATAATGAATCTAAACTTTAATTTCTTGTAATCATTCGAAATAATTTTTA
GTTTGCATCCGTAGTTAT
CCCCTTTATGTAACTGTAAATTTCTCAACGCGATATCTCCATTAATAATGA
TGTCGAATTCGTGCTGTAT
ACCCATACTGAATGGATGAACGAATACCGACGGCGTTAATAGTAATTTAC
TTTTTCATCTTTACATATTG
GGTACTAGTTTTACTATCATAAGTTTATAAATTCCACAAGCTACTATGGAA
TAAGCCAACCATCTTAGTA
TAACACACATGTCTTAAAGTTTATTAATTAATTACATGTTGTTTTATATATC
GCTACGAATTTAAACAGA
GAAATCAGTTTAGGAAAAAAAATTATCTATCTACATCATCACGTCTCTGTA
TTCTACGATAGAGTGCTAC
TTTAAGATGAGACATATCCGTGTCATCAAAAATATACTCCATTAAAATGAT
TATTCCGGCAGCGAACTTG
ATATTGGATATATCACAACCTTTGTTAATATCTACGACAATAGACAGCAGT
CCCATGGTTCCATAAACAG
TGAGTTTATCTTTCTTTGAAGAGATATTTTGTAGAGATCTTATAAAACTGT
CGAATGACATCGCATTTAT
ATCTTTAGCTAAATCGTATATGTTACCATCGTAATATCTAACCGCGTCTAT
CTTAAACGTTTCCATCGCT
TTAAAGACGTTTCCGATAGATGGTCTCATTTCATCAGTCATACTGAGCCAA
CAAATATAATCGTGTATAA
CATCTTTGATAGAATCAGACTCTAAAGAAAACGAATCGGCTTTATTATACG
CATTCATGATAAACTTAAT
GAAAAATGTTTTTCGTTGTTTAAGTTGGATGAATAGTATGTCTTAATAATT
GTTATTATTTCATTAATTA

ATATTTAGTAACGAGTACACTCTATAAAAACGAGAATGACATAACTAGTTA
TCAAAGTGTCTAGGACGCG
TAATTTTCATATGGTATAGATCCTGTAAGCATTGTCTGTATTCTGGAGCTA
TTTTCTCTATCGCATTAGT
GAGTTCAGAATATGTTATAAATTTAAATCGAATAACGAACATAACTTTAGT
AAAGTCGTCTATATTAACT
CTTTTATTTTCTAGCCATCGTAATACCATGTTTAAGATAGTATATTCTCTAG
TTACTACGATCTCATCGT
TGTCTAGAATATCACATACTGAATCTACATCCAATTTTAGAAATTGGTCTG
TGTTACATATCTCTTCTAT
ATTATTGTTGATGTATTGTCGTAGAAAACTATTACGTAGACCATTTTCTTTA
TAAAACGAATATATAGTA
CTCCAATTATCTTTACCGATATATTTGCACACATAATCCATTCTCTCAATC
ACTACATCTTTAAGATTTT
CGTTGTTAAGATATTTGGCTAAACTATATAATTCTATTAGATCATCAACAG
AATCAGTATATATTTTTCT
AGATCCAAAGACGAACTCTTTGGCGTCCTCTATAATATTCCCAGAAAAGA
TATTTTCGTGTTTTAGTTTA
TCGAGATCTGATCTGTTCATATACGCCATGATTGTACGGTACGTTATGATA
ACCGCATAAAATAAAAATC
CATTTTCATTTTTAACCAATACTATTCATAATTGAGATTGATGTAATACTTT
GTTACTTTGAACGTAAAG
ACAGTACACGGATCCGTATCTCCAACAAGCACGTAGTAATCAAATTTGGT
GTTGTTAAACTTCGCAATAT
TCATCAATTTAGATAGAAACTTATACTCATCATCTGTTTTAGGAATCCATG
TATTATTACCACTTTCCAA
CTTATCATTATCCCAGGCTATGTTTCGTCCATCATCGTTGCGCAGAGTGA
ATAATTCTTTTGTATTCGGT
AGTTCAAATATATGATCCATGCATAGATCGGCAAAGCTATTGTAGATGTG
ATTTTTCCTAAATCTAATAT
AAAACTCGTTTACTAGCAAACACTTTCCTGATTTATCGACCAAGACACAT
ATGGTTTCTAAATCTATCAA
GTGGTGGGGATCCATAGTTATGACGCAGTAACATATATTATTACATTCTTG
ACTGTCGCTAATATCTAAA
TATTTATTGTTATCGTATTGGATTCTGCATATAGATGGCTTGTATGTCAAA
GATATAGAACACATAACCA
ATTTATAGTCGCGCTTTACATTCTCGAATCTAAAGTTAAGAGATTTAGAAA
ACATTATATCCTCGGATGA
TGTTATCACTGTTTCTGGAGTAGGATATATTAAAGTCTTTACAGATTTCGT
CCGATTCAAATAAATCACT
AAATAATATCCCACATTATCATCTGTTAGAGTAGTATCATTAAATCTATTA
TATTTTATGAAAGATATAT
CACTGCTCACCTCTATATTTCGTACATTTTTAAACTGTTTGTATAATATCTC
TCTGATACAATCAGATAT
ATCTATTGTGTCGGTAGACGATACCGTTACATTTGAATTAATGGTGTTCCA

TTTTACAACTTTTAACAAG
TTGACCAATTCATTTCTAATAGTATCAAACTCTCCATGATTAAATATTTTAA
TAGTATCCATTTTATATC
ACTACGGACACAAAGTAGCTGACATAAACCATTGTATAATTTTTATGTTTT
ATGTTTATTAGCGTACACA
TTTTGGAAGTTCCGGCTTCCATGTATTTCCTGGAGAGCAAGTAGATGATG
AGGAACCAGATAGTTTATAT
CCGTACTTGCACTTAAAGTCTACATTGTCGTTGTATGAGTATGATCTTTTA
AACCCGCTAGACAAGTATC
CGTTTGATATTGTAGGATGTGGACATTTAACAATCTGACACGTGGGTGGA
TCGGACCATTCTCCTCCTGA
ACACAGGACACCAGAGTTACCAATCAACGAATATCCACTATTGCAACTAT
AAGTTACAACGCTTCCATCG
GTATAAAAATCCTCGTATCCGTTATGTCTTCCGTTGGATATAGATGGAGG
GGATTGGCATTTAACAGATT
CACAAATAGGTGCCTCGGGATTCCATACCATAGATCCAGTAGATCCTAAT
TCACAATACGATTTAGATTC
ACCGATCAAATGATATCCGCTATTACAAGAGTACGTTATACTAGAGCCAA
AGTCTACTCCACCAATATCA
AGTTGGCCATTATCGATATCTCGAGGCGATGGGCATCTCCGTTTAATACA
TTGATTAAAGAGTGTCCATC
CAGTACCTGTACATTTAGCATATATAGGTCCCATTTTTTGCTTTCTGTATC
CAGGTAGACATAGATATTC
TATAGTGTCTCCTATGTTGTAATTAGCATTAGCATCAGTCTCCACACTATT
CTTAAATTTCATATTAATG
GGTCGTGACGGAATAGTACAGCATGATAGAACGCATCCTATTCCCAACAA
TGTCAGGAACGTCACGCTCT
CCACCTTCATATTTATTTATCCGTAAAAATGTTATCCTGGACATCGTACAA
ATAATAAAAAGCCCATATA


TGTTCGCTATTGTAGAAATTGTTTTTCACAGTTGCTCAAAAACGATGGCAGTGACTTATGAGTTACGTTA
CACTTTGGAGTCTCATCTTTAGTAAACATATCATAATATTCGATATTACGAGTTGACATATCGAACAAAT
TCCAAGTATTTGATTTTGGATAATATTCGTATTTTGCATCTGCTATAATTAAGATATAATCACCGCAAGA
ACACACGAACATCTTTCCTACATGGTTAAAGTACATGTACAATTCTATCCATTTGTCTTCCTTAACTATA
TATTTGTATAGATAATTACGAGTCTCGTGAGTAATTCCAGTAATTACATAGATGTCGCCGTCGTACTCTA
CAGCATAAACTATACTATGATGTCTAGGCATGGGAGACTTTTTTATCCAACGATTTTTAGTGAAACATTC
CACATCGTTTAATACTACATATTTTTCATACGTGGTATAAACTCCACCCATTACATATATATCATCGTTT
ACGAATACCGACGCGCCTGAATATCTAGGAGTAATTAAGTTTGGAAGTCTTATCCATTTCGAAGTGCCGT
GTTTCAAATATTCTGCCACACCCGTTGAAATAGAAAATTCTAATCCTCCTATTACATATAACTTTCCATC
GTTAACACAAGTACTAACTTCTGATTTTAACGACGACATATTAGTAACCGTTTTCCATTTTTTCGTTTCA
AGATCTACCCGCGATACGGAATAAACATGTCTATTGTTAATCATGCCGCCAATAATGTATAGACAATTAT
GTAAAACATTTGCATTATAGAATTGTCTATCTGTATTACCGACTATCGTCCAATATTCTGTTCTAGGAGA
GTAATGGGTTATTGTGGATATATAATCAGAGTTTTTAATGACTACTATATTATGTTTTATACCATTTCGT
GTCACTGGCTTTGTAGATTTGGATATAGTTAATCCCAACAATGATATAGCATTGCGCATAGTATTAGTCA
TAAACTTGGGATGTAAAATGTTGATGATATCTACATCGTTTGGATTTTTATGTATCCACTTTAATAATAT
CATAGCTGTAACATCCTCATGATTTACGTTAACGTCTTCGTGGGATAAGATAGTTGTCAGTTCATCCTTT
GATAATTTTCCAAATTCTGGATCGGATGTAAATCTCGTAAGATAAAGTTTATACAAGTGTAGATGATAAA
TTCTACAGAGGTTAATATAGAAGCACGTAATAAATTGACGACGTTATGACTATCTATATATACCTTTCCA
GTATACGAGTAAATAACTATAGAAGTTAAACTGTGAATGTCAAGGTCTAGACAAACCCTTGTAACTGGAT
CTTTATTTTTCGTGTATTTTTGACGTAAATGTGTGCGAAAGTAAGGAGATAACTTTTTCAATATCGTAGA
ATTGACTATTATATTGCCACCTATAGCATCAATAATTGTTTTGAATTTCTTAGTCATAGACAATGCTAAT
ATATTCTTACAGTACACAGTATTGACAAATATCGGCATTTATGTTTCTTTAAAAGTCAACATCTAAAGAA
AAATGATTATCTTCTTGAGACATAACTCCCATTTTTTGGTATTCACCCACACGTTTTTCGAAAAAATTAG
TTTTTCCTTCCAATGATATATTTTCCATGAAATCAAACGGATTGGTAACAT
TATAAATTTTTTTAAATCC
CAATTCAGAAATCAATCTATCCGCGACAAATTCTATATATGTTTTCATCAT
TTCACAATTCATTCCTATA
AGTTTAACTGGAAGAGCCGCAGTAAGAAATTCTTGTTCAATGGATACTGC
ATCTGTTATAATAGATCTAA
CGGTTTCTTCACTCGGTGGATACAATAAATGTTTAAACATCAAACATGCG
AAGTCGCAGTGCAGACCCTC
GTCTCTACTAATTAGTTCGTTGGAAAACGTGAGTCCGGGCATTAGGCCAC
GCTTTTTAAGCCAAAATATG
GAAGCGAATGATCCGGAAAAGAAGATTCCTTCTACTGCAGCAAAGGCAAT
AAGTCTCTCTCCATAACCGG
CGCTGTCATGTATCCACTTTTGAGCCCAATCGGCCTTCTTTTTTACACAAG
GCATTGTTTCTATGGCATT
AAAGAGATAGTTTTTTTCATTACTATCTTTAACATAAGTATCGATCAAAAG
ACTATACATTTCCGAATGA

ATGTTTTCAATGGCCATCTGAAATCCGTAGAAACATCTAGCCTCGGTAAT
CTGTACTTCTGTACAAAATC
GTTCCGCCAAATTTTCATTCACTATTCCGTCACTGGCTGCAAAAAACGCC
AATACATGTTTTATAAAATA
TTTTTCGTCTGGTGTTAGTTTATTCCAATCATTGATATCTTTAGATATATCT
ACTTCTTCCACTGTCCAA
AATGATGCCTCTGCCTTTTTATACATGTTCCAGATGTCATAATATTGGATT
GGGAAAATAACAAATCTAT
TTGGATTTGGTGCAAGGATGGGTTCCATAACTAAATTAACAATATCAATAA
ATTTTTTTTCAGTTATCTA
TATGCCTGTACTTGGATTTTTTGTACATCGATATCGCCGCAATCACTACAA
TAATTACAAGTATTATTGA
TAGCATTGTTATTAGTACTATCATAATTAAATTATCGACATTCATGGGTGC
TGAATAATCGTTATTATCA
TCATTATCATTTTGTAATTGTGACATCATACTAGATAAATCGTTTGCGAGA
TTGTTGTGGGAAGCGGGCA
TGGAGGATGCATTATCATTATTATTTAACGCCTTCCATTCGGATTCACAAA
TATGGCGCGCGTTCAACAT
TTTATGGAAACTATAATTTTGTGAAAACAGATAACAAGAAAACTCGTCATC
GTTCAAATTTTTAACGATA
GTAAACCGATTAAACGTCGAGCTAATTTCTAACGCTAGCGACTCTGTTGG
ATATGGGTTTCCAGATATAT
ATCTTTTCAGTTCCCCTACGTATCTATAATCATCTGTAGGAAATGGAAGAT
ATTTCCATTTATCTACTGT
TCCTAATATCATATGTGGTGGTGTAGTAGAACCATTAAGCGCGAAAGATG
TTATTTCGCATCGTATTTTA
ACTTCGCAATAATTTCTGGTTAGATAACGCACTCTACCAGTCAAGTCAAT
GATATTAGCCTTTACAGATA
TATTCATAGTAGTCGTAACGATGACTCCATCTTTTAGATGCGATACTCCTT
TGTATGTACCAGAATCTTC
GTACCTCAAACTCGATATATTTAAACAAGTTAATGAGATATTAACGCGTTT
TATGAATGATGATATATAA
CCAGAAGTTTTATCCTCGGTGGCTAGCGCTATAACCTTATCATTATAATAC
CAACTAGTGTGATTAATAT
GTGACACGTCAGTGTGGGTACAAATATGTACATTATCGTCTACGTCGTAT
TCGATACATCCGCATACAGC
CAACAAATATAAAATGACAAATACTCTAACGACGTTCGTACCCATCTTGA
TGCGGTTTAATAAATGTTTT
GATTTCAATTTATTGTAAAAAAAGATTCGGTTTTATACTGTTCGATATTCTC
ATTGCTTATATTTTCATC
TATCATCTCCACACAGTCAAATCCGTGGTTAGCATGCACCTCATCAACCG
GTAAAAGACTATCGGACTCT
TCTATCATTATAACTCTAGAATATTTAATTTGGTCATTATTAATCAAGTCAA
TTATCTTATTTTTAACAA
ACGTGAGTATTTTACTCATTTTTTATAAAAACTTTTAGAAATATACAGACT

CTATCGTGTGTCTATATCT
TCTTTTTATATCCAATGTATTTATGTCTGATTTTTCTTCATTTATCATATATA
ATGGTCCAAATTCTACA
CGTGCTTCGGATTCATCCAGATCATTAAGGTTCTTATAATTGTAACATCCT
TCTCTTCCCTCTTCTACAT
CTTCCTTCTTATTCTTATTCTTATTCTTATTCTTATTCTTATTCTTATTCTTA
TTCTTAGCGTCACAGAA
TCTACCACAGCAGAATCCCATGACGAGCGTCATATTAAACTAATTCATTTT
CAATTATAATATACGATTA
GTAATGACCATTAAAATAAAAAATATTCTTCATAACCGGCAAGAAAGTGA
AAAGTTCACATTGAAACTAT
GTCAGTAGTATACATCATGAAATGATGATATATATATTCTCTATTTTGGTG
GAGGATTATATGATATAAT
TCGTGGATAATCATTCTTAAGACACATTTCTTCATTCGTAAATCTTTTCAC
GTTAAATGAGTGTCCATAT
TTTGCAATTTCTTCATATGATGGCGGTGTACGTGGACGAGGCTGCTCCTG
TTCTTGTTGTGGTCGCCGAC
TATCGTGTTTGCGTTTAGATCCCTCCATTATCGCGATTGCGTAGATGGAGT
ACTATTTTATACCTTGTAA
TTAAATTTTTTTATTAATTAAACGTATAAAAACGTTCCGTATCTGTATTTAA
GAGCCAGATTTCGTCTAA
TAGAACAAATAGCTACAGTAAAAATAACTAGAATAATTGCTACACCCACT
AGAAACCACGGATCGTAATA
CGGCAATCGGTTTTCGATAATAGGTGGAACGTATATTTTATTTAAGGACTT
AACAATTGTCTGTAAACCA
CAATTTGCTTCAGCGGATCCTGTATTAACTATCTGTAAAAGCATATGTTGA
CCGGGCGGAGCCGAACATT
CTCCGATATCTAATTTCTGTATATCTATAATATTATTAACCTCCGCATACG
CATTACAGTTCTTTTCTAG
CTTGGATACCGCACTAGGTACATCGTCTAGATCTATTCCTATTTCCTCAGC
GATAGCTCTTCTATCCTTT
TCCGGAAGCAATGAAATCACTTCAATAAATGATTCAACCATGAGTGTGAA
ACTAAGTCTAGAATTACTCA
TGCATTTGTTAGTTATTCGGAGCGCGCAATTTTTAAACTGTCCTATAACCT
CTCCTATATGAATAGCACA
AGTGACATTAGTAGGGATAGAATGTTGAGCTAATTTTTGTAAATAACTATC
TATAAAAAGATTATACAAA
GTTTTAAACTCTTTAGTTTCCGCCATTTATCCAGTCTGAGAAAATGTCTCT
CATAATAAATTTTTCCAAG
AAACTAATTGGGTGAAGAATGGAAACCTTTAATCTATATTTATCACAGTCT
GTTTTGGTACACATGATGA
ATTCTTCCAATGCCGTACTAAATTCGATATCTTTTTCGATTTCTGGATATG
TTTTTAATAAAGTATGAAC
AAAGAAATGGAAATCGTAATACCAGTTATGTTTAACTTTGAAATTGTTTTT
TATTTTCTTGTTAATGATT

CCAGCCACTTGGGAAAAGTCAAAGTCGTTTAATGCCGATTTAATACGTTC
ATTAAAAACAAACTTTTTAT
CCTTTAGATGAATTATTATTGGTTCATTGGAATCAAAAAGTAAGATATTAT
CGGGTTTAAGATCTGCGTG
TAAAAAGTTGTCGCAGCATGGTAGTTCGTAGATTTTAATGTATAACAGAG
CCATCTGTAAAAAGATAAAC
TTTATGTATTGTACCAAAGATTTAAATCCTAATTTGATAGCTAACTCGGTA
TCTACTTTATCTGCCGAAT
ACAGTGCTAGGGGAAAAATTATAATGTTTCCTCTTTCATATTCGTAGTTAG
TTCTCTTTTCATGTTCGAA
AAAGTGAAACATGCGGTTAAAATAGTTTATAACATTAATATTACTGTTAAT
AACTGCCGGGTAAAAGTGG
GATAGTAATTTCACGAATTTGATACTGTCCTTTCTCTCGTTAAACGCCTTT
AGAAAAACTTTAGAAGAAT
ATCTCAATGAGAGTTCCTGACCATCCATAGTTTGTATCAATAATAGCAACA
TATGAAGAACACGTTTATA
CAGAGTATGTAAAAATGTTAATTTATAGTTTAATCCCATGGCCCACGCAC
ACACGATTAATTTTTTTTCA
TCTCCCTTTAGATTGTTGTATAGAAATTTGGGTACTGTGAACTCCGCCGTA
GTTTCCATGGGACTATATA
ATTTTGTGGCCTCGAATACAAATTTTACTACATAGTTATCTATCTTAAAAA
CTATACCATATCCTCCTGT
AGATATGTGATAAAAATCGTCGTTTATAGGATAAAATCGTTTATCCTTTTG
TTGGAAAAATGATGAATTA
ATGTAATCATTCTCTTCTATCTTTAGTAGTGTTTCCCTATTAAAATTCTTAA
AATAATTTAACAATCTAA
CTGACGGAGCCCAATTTTGGTGTAAATCTAATTGGGACATTATGTTGTTAA
AATATAAACAGTCTCCTAA
TATAACAGTATCTGATAATCTATGGGGAGACATCCATTGATATTCAGGGG
ATGAATCATTGGCAACACCC
ATTTATTGTACAAAAAGCCCCAATTTACAAACGAAAGTCCAGGTTTGATA
GAGACAAACTATTAACTATT
TTGTCTCTGTTTTTAACACCTCCACAGTTTTTAATTTCTTTGGTAATGAAAT
TATTCACAATATCAGTAT
CTTCTTTATCTACCAGAGATTTTACTAACTTGATAACCTTGGCTGTCTCAT
TCAATAGGGTAGTAATATT
TGTATGTGTGATATTGATATCTTTTTGAATTGTTTCTTTTAGAAGTGATTCT
TTGATGGTGTCAGCATAC
GAATTACAATAATGCAGAAACTCGGTTAACATGCAGGAATTATAGTAAGC
CAATTCCAATTGTTGCCTGT
GTTGTATTAGAGTGTCAATATGAGCAATGGTGTCCTTGCGTTTCTCTGATA
GAATGCGAGCAGCGATTTT
GGCGTTATCATTTGACGATATTTCTGGAATGACGAATCCTGTTTCTACTAA
CTTTTTGGTAGGACAAAGT
GAAACAATCAAGAAGATAGCTTCTCCTCCTATTTGTGGAAGAAATTGAAC

TCCTCTAGATGATCTACTGA
CGATAGTATCTCCTTGACAGATATTGGACCGAATTACAGAAGTACCTGGA
ATGTAAAGCCCTGAAACCCC
CTCATTTTTTAAGCAGATTGTTGCCGTAAATCCTGCACTGTGACCAAGATA
GAGAGCTCCTTTGGTGAAT
CCATCTCTATGTTTCAGTTTAACCAAGAAACAGTCAGCTGGTCTAAAATTT
CCATCTCTATCTAATACAG
CATCTAACTTGATGTCAGGAACTATGACCGGTTTAATGTTATATGTAACAT
TGAGTAAATCCTTAAGTTC
ATAATCATCACTGTCATCAGTTATGTACGATCCAAACAATGTTTCTACCGG
CATAGTGGATACGAAGATG
CTATCCATCAGAATGTTTCCCTGATTAGTATTTTCTATATAGCTATTCTTCT
TTAAACGATTTTCCAAAT
CAGTAACTATGTTCATTTTTTTAGGAGTAGGACGCCTAGCCAGTATGGAA
GAGGATTTTCTAGATCCTCT
CTTCAACATCTTTGATCTCAATGGAATGCAAAACCCCATAGTGAAACAAC
CAACGATAAAAATAATATTG
TTTTTCACTTTTTATAATTTTACCATCTGACTCATGGATTCATTAATATCTT
TATAAGAGCTACTAACGT
ATAATTCTTTATAACTGAACTGAGATATATACACCGGATCTATGGTTTCCA
TAATTGAGTAAATGAATGC
TCGGCAATAACTAATGGCAAATGTATAGAACAACGAAATTATACTAGAGT
TGTTAAAGTTAATATTTTCT
ATGAGCTGTTCCAATAAATTATTTGTTGTGACTGCGTTCAAGTCATAAATC
ATCTTGATACTATCCAGTA
AACCGTTTTTAAGTTCTGGAATATTATTATCCCATTGTAAAGCCCCTAATT
CGACTATCGAATATCCTGC
TCTGATAGCAGTTTCAATATCGACGGACGTCAATACTGTAATAAAGGTGG
TAGTATTGTCATCATCGTGA
TAAACTACTGGAATATGGTCGTTAGTAGGTACGGTAACTTTACACAACGC
GATATATAACTTTCCTTTTG
TACCATTTTTAACGTAGTTGGGACGTCCTGCAGGGTATTGTTTTGAAGAAA
TGATATCGAGAACAGATTT
GATACGATATTTGTTGGATTCCTGATTATTTACTATAATATAATCTAGACA
GATAGATGATTCGATAAAT
AGAGAAGGTATATCGTTGGTAGGATAATACATCCCCATTCCAGTATTCTC
GGATACTCTATTAATGACAC
TAGTTAAGAACATGTCTTCTATTCTAGAAAACGAAAACATCCTACATGGA
CTCATTAAAACTTCTAACGC
TCCTGATTGTGTCTCGAATGCCTCGTACAAGGATTTCAAGGATGCCATAG
ATTCTTTGACCAACGATTTA
GAATTGCGTTTAGCATCTGATTTTTTTATTAAATCGAATGGTCGGCTCTCT
GGTTTGCTACCCCAATGAT
AACAATAGTCTTGTAAAGATAAACCGCAAGAAAATTTATACGCATCCATC
CAAATAACCCTAGCACCATC

GGATGATATTAATGTATTATTATAGATTTTCCATCCACAATTATTGGGCCA
GTATACTGTTAGCAACGGT
ATATCGAATAGATTACTCATGTAACCTACTAGAATGATAGTTCGTGTACTA
GTCATAATATCTTTAATCC
AATCTAAGAAATTTAAAATTAGATTTTTTACACTGTTAAAGTTAACAAAGG
TATTACCCGGGTACGTGGA
TATCATATATGGTATTGGTCCATTATCAGTAATAGCTCCATAAACTGATAC
GGCGATGGTTTTTTATATGT
GTTTGATCTAACGAGGAAGAAATTCGCACCCACAATTCATCTCTAGATAT
GTATTTAATATCAAACGGTA
ACACATCAATTTCGGGACGCGTATATGTTTCTAAATTTTTAATCCAAATAT
AATGATGACCTATATGCCC
TATTATCATACTGTCAACTATAGTACACCTAGAGAACTTACGATACATCTG
TTTCCTATAATCGTTAAAT
TTTACAAATCTATAACATGCTAAACCTTTTGACGACAACCATTCATTAATT
TCTGATATGGAATCTGTAT
TCTCGATACCGTATTGTTCTAAAGCCAGTGCTATATCTCCCTGTTCGTGGG
AACGCTTTCGTATAATATC
GATCAACGGATAATCTGAAGTTTTTGGAGAATAATATGACTCATGATCTAT
TTCGTCCATAAACAATCTA
GACATAGGAATTGGAGGCGATGATCTTAATTTTGTGCAATGAGTCGTCAA
TCCTATAACTTCTAATCTTG
TAATATTCATCATCGACATAATACTATCTATGTTATCATCGTATATTAGTAT
ACCATGACCTTCTTCATT
TCGTGCCAAAATGATATACAGTCTTAAATAGTTACGCAATATCTCAATAGT
TTCATAATTGTTAGCTGTT
TTCATCAAGATTTGTACCCTGTTTAACATGATGGCGTTCTATACGTTTCTA
TTTTCTATTTTTTAAATTT
TTAAATTTTTAACGATTTACTGTGGCTAGATACCCAATCTCTCTCAAATAT
TTTTTTAGCCTCGCTTACA
AGCTGTTTATCTATACTATTAAAACTGACGAATCCGTGATTTTGGTAATGG
GTTCCGTCGAAATTTGCCG
AAGTGATATGAACATATTCGTCGTCGACTATCAACAATTTTGTATTATTCT
GAATAGTGAAAACCTTCAC
AGATAGATCATTTTGAACACACAACGCGTCTAGACTTCTGGCGGTTGCCA
TAGAATATACGTCGTTCTTA
TCCCAATTACCAACTAGAAGTCTGATCTTAACTCCTCTATTAATGGCTGCT
TCTATAATGGAGTTGTAAA
TGTCGGGCCAATAGTAGCTATTACCGTCGACACGTGTAGTGGGAACTATG
GCCAAATGTTCAATATCTAT
ACTAGTCTTAGCTGACCTGAGTTTATCAATAACTACATCGGTATCTAGATC
TCTAGAATATCCCAATAGG
TGTTCCGGAGAATCAGTAAAGAACACTCCACCTATAGGATTCTTAATATG
ATACGCAGTGCTAACTGGCA
GACAACAAGCCGCAGAGCATAAATTCAACCATGAATTTTTTGCGCTATTA

AAGGCTTTAAAAGTATCAAA
TCTTCTACGAAGATCTGTGGCCAGCGGGGGATAATCAGAATATACACCTA
ACGTTTTAATCGTATGTATA
GATCCTCCAGTAAATGACGCGTTTCCTACATAACATCTTTCATCATCTGAC
ACCCAAAAACAACCGAGTA
GTAGTCCCACATTATTTTTTTTATCTATATTAACGGTTATAAAATTTATATC
CGGGCAGTGACTTTGTAG
CTCTCCCAGATTTCTTTTCCCTCGTTCATCTAGCAAAACTATTATTTTAAT
CCCTTTTTCAGATGCCTCT
TTTAGTTTATCAAAAATAAGCGCTCCCCTAGTCGTACTCAGAGGATTACA
ACAAAAAGATGCTATGTATA
TATATTTCTTAGCTAGAGTGATAATTTCGTTAAAACATTCAAATGTTGTTA
AATGATCGGATCTAAAATC
CATATTTTCTGGTAGTGTTTCTACCAGCCTACATTTTGCTCCCGCAGGTAC
CGATGCAAATGGCCACATT
TAGTTAACATAAAAACTTATACATCCTGTTCTATCAACGATTCTAGAATAT
CATCGGCTATATCGCTAAA
ATTTTCATCAAAGTCGACATCACAACCTAACTCAGTCAATATATTAAGAAG
TTCCATGATGTCATCTTCG
TCTATTTCTATATCCGTATCCATTGTAGATTGTTGACCGATTATCGAGTTT
AAATCATTACTAATACTCA
ATCCTTCAGAATACAATCTGTATTTCATTGTAAATTTATAGGCGGTGTATT
TAAGTTGGTAGATTTTCAA
TTATGTATCAATATAGCAACAGTAGTTCTTGCTCCTCCTTGATTCTAGCAT
CCTCTTCATTATTTTCTTC
TACGTACATAAACATGTCCAATACGTTAGACAACACACCGACGATGGCGG
CCGCCACAGACACGAATATG
ACTAGACCGATGACCATTTAAAAACCCCTCTCTAGCTTTCACTTAAACTGT
ATCGATCATTCTTTTAGCA
CATGTATAATATAAAAAAACATTATTCTATTTCGAATTTAGGCTTCCAAAA
ATTTTTCATCCGTAAACCG
ATAATAATATATATAGACTTGTTAATAGTCGGAATAAATAGATTAATGCTT
AAACTATCATCATCTCCAC
GATTAGAGATACAATATTTACATTCTTTTTGCTGTTTCGAAACTTTATCAAT
ACACGTTAATACAAACCC
AGGAAGGAGATATTGAAACTGAGGCTGTTGAAAATGAAACGGTGAATACA
ATAATTCAGATAATGTAAAA
TCATGATTCCGTATTCTGATGATATTAGAACTGCTAATGGATGTCGATGGT
ATGTATCTAGGAGTATCTA
TTTTAACAAAGCATCGATTTGCTAATATACAATTATCATTTTGATTAATTGT
TATTTTATTCATATTCTT
AAAAGGTTTCATATTTATCAATTCTTCTACATTAAAAATTTCCATTTTTAAT
TTATGTAGCCCCGCAATA
CTCCTCATTACGTTTCATTTTTTGTCTATAATATCCATTTTGTTCATCTCGG
TACATAGATTATCCAATT

GAGAAGCGCATTTAGTAGTTTTGTACATTTTAAGTTTATTGACGAATCGTC
GAAAACTAGTTATAGTTAA
CATTTTATTATTTGATACCCTGATATTAATACCCCTGCCGTTACTATTATTT
ATAACTGATGTAACCCAC
GTAACATTGGAATTAACTATCGATAGTAATGCATCGACGCTTCCAAAATT
GTCTATTATAAACTCACCGA
TAATTTTTTTATTACATGTTTTCATATTCATTAGGATTATCAAATCTTTAAT
CTTACTACGATTGTATGC
GTTGATATTACAAGACGTCATTCTAAAAGACGGAGGATTTCCATCAAATG
CCAGACAATCACGTACAAAG
TACATGGAAATAGGTTTTGTTCTATTGCGCATCATAGATTCATATAGAACA
CCCGTAGAAATACTAATTT
GTTTTACTCTATAAAATACTAATGCATCTATTTCATCGTTTTGTATAACGTC
TTTCCAAGTGTCAAATTC
CAAATTTTTTTCATTGATAGTACCAAATTCTTCTATCTCTTTAACTACTTGC
ATAGATAGGTAATTACAG
TGATGCCTACATGCCGTTTTTTGAAACTGAATAGATGCGTCTAGAAGCGA
TGCTACGCTAGTCACAATCA
CCACTTTCATATTTAGAATATATGTATGTAAAAATATAGTAGAATTTCATTT
TGTTTTTTTCTATGCTAT
AAATGAATTCTCATTTTGCATCTGCTCATACTCCGTTTTATATCAATACCA
AAGAAGGAAGATATCTGGT
TCTAAAAGCCGTTAAAGTATGCGATGTTAGAACTGTAGAATGCGAAGGAA
GTAAAGCTTCCTGCGTACTC
AAAGTAGATAAACCCTCATCACCCGCGTGTGAGAGAAGACCTTCGTCCC
CGTCCAGATGCGAGAGAATGA
ATAACCCTGGAAAACAAGTCCCGTTTATGAGGACGGACATGCTACAAAAT
ATGTTCGCGGCTAATCGCGA
TAATGTAGCTTCTAGACTTTTGAACTAAAATACAATTATATCTTTTTCGATA
TTAATAAATCCGTGTCGT
CCAGGTTTTTTATCTCTTTCAGTATGTGAATAGATAGGTATTTTATCTCTAT
TCATCATCGAATTTAAGA
GATCCGATAAACATTGTTTGTATTCTCCAGATGTCAGCATCTGATACAACA
ATATATGTGCACATAAACC
TCTGGCACTTATTTCATGTACCTTCCCCTTATCACTAAGGAGAATAGTATT
TGAGAAATATGTATACATG
ATATTATCATGAATTAGATATACAGAATTTGTAACACTCTCGAAATCACAC
GATGTGTCGGCGTTAAGAT
CTAATATATCACTCGATAACACATTTTCATCTAGATACACTAGACATTTTT
TAAAGCTAAAATAGTCTTT
AGTAGTGACAGTAACTATGCGATTATTTTCATCGATGATACATTTCATCGG
CATATTATTACGCTTACCA
TCAAAGACTATACCATGTGTATATCTAACGTATTCTAGCATAGTTGCCATA
CGTGCATTAAACTTTTCAG
GATCTTTGGATAGATCTTCCAATCTATCTATTTGAGAAAACATTTTTATCA

TGTTCAATAGTTGAAACGT
CGGATCCACTATATAGATATTATCTATAAAGATTTTAGGAACTACGTTCAT
GGTATCCTGGCGAATATTA
AAACTATCAATGATATGATTATCGTTTTCATCTTTTATCACCATATAGTTTC
TAAGATATGGGATTTTAC
TTAATATAATATTATTTCCCGTAATAAATTTTATTAGAAATGCCAAATCTAT
AAGAAAAGTCCTCGAATT
AGTTTGAAGAATATCTATATCGCCGTACCGTATATTTGGATTAATTAGATA
TAGAGAATATGATCCGTAA
CATATACAACTTTTATTATGGCGTCTAAGATATTCTTCCATCAACTTATTA
ACATTTTTGACTAGGGAAG
ATACATTATGACGTCCCATTACTTTTGCCTTGTCTATTATTGCGACGTTCA
TAGAATTTAGCATATCTCT
TGCCAATTCTTCCATTGATGTTACATTATAAGAAATTTTAGATGAAATTAC
ATTTGGAGCTTTAATAGTA
AGAACTCCTAATATGTCCGTGTATGTGGTCACTAATACAGATTGTAGTTCT
ATAATCGTAAATAATTTAC
CTATATTATATGTTTGAGTCTGTTTAGAAAAGTAGCTAAGTATACGATCTT
TTATTTCTGATGCAGATGT
ATCAACATCGGAAAAAAATCTTTTTTTATTCTTTTTTACTAAAGATACAAAT
ATGTCTTTGTTAAAAACA
GTTATTTTTTGAATATTTCTAGCTTGTAATTTTAACATATGATATTCATTCA
CACTAGGTACTCTGCCTA
AATAGGTTTCTATAATCTTTAATGTAATATTAGGAAAAGTATTCTGATCAG
GATTCCTATTCATTTTGAG
GATTTAAAACTCTGATTATTGTCTAATATGGTCTCTACGCAAACTTTTTCA
CAGAGCGATAGAGTTTTTG
ATAACTCGTTTTTCTTAAGAAATATAAAACTACTGTCTCCAGAGCTCGCTC
TATCTTTTATTTTATTTAA
TTCGATACAAACTCCTGATACTGGTTCAGAAAGTAATTCATTAATTTTCAG
TCCTTTATAGAAGATATTT
AATATAGATAATACAAAATCTTCAGTTTTTGATATCGATCTGATTGATCCT
AGAACTAGATATATTAATA
ACGTGCTCATTAGGCAGTTTATGGCAGCTTGATAATTAGATATAGTATATT
CCAGTTCATATTTATTAGA
TACCGCATTGCCCAGATTTTGATATTCTATGAATTCCTCTGAAAATAAATC
CAAAATAACTAAACATTCT
ATTTTTTGTGGATTAGTGTACTCTCTTCCCTCTATCATGTTCACTACTGGT
GTCCACGATGATAAATATC
TAGAGGGAATATAATATAGTCCATAGGATGCCAATCTAGCAATGTCGAAT
AACTGTAATTTGATTCTTCG
TTCTTCATTATGAATTGATTCTTGAGGTATAAACCTAACACAAATTATATT
ATTAGACTTTTCGTATGTA
ATGTCTTTCATGTTATAAGTTTTTAATCCTGGAATAGAATCTATTTTAATGA
GGCTTTTAAACGCAGAGT

TCTCCAACGAGTCAAAGCATAATACTCTGTTGTTTTTCTTATATACGATGT
TACGATTTTCTTCTTTGAA
TGGAATAGGTTTTTGAATTAGTTTATAATTACAACATAATAGATAAGGAAG
TGTGCAAATAGTACGCGGA
AAAAACATAATAGCTCCCCTGTTTTCATCCATGGTTTTAAGTAAATGATCA
CTGGCTTCTTTAGTTAATG
GATATTCGAACATTAACCGTTTCATCATCATTGGACAGAATCCATATTTCT
TAATGTAAAGAGTGATCAA
ATCATTGTGTTTATTGTACCATCTTGTTGTAAATGTGTATTCGGTTATCGG
ATCTGCTCCTTTTTCTATT
AAAGTATCGATGTCGATCTCGTCTAAGAATTCAACTATATCGACATATTTC
ATTTGTATACACATAACCA
TTACTAACGTAGAATGTATAGGAAGAGATGTAACGGGAACAGGGTTTGTT
GATTCGCAAACTATTCTAAT
ACATAATTCTTCTGTTAATACGTCTTGCACGTAATCTATTATAGATGCCAA
GATATCTATATAATTATTT
TGTAAGATGATGTTAACTATGTGATCTATATAAGTAGTGTAATAATTCATG
TATTTCGATATATGTTCCA
ACTCTGTCTTTGTGATGTCTAGTTTCGTAATATCTATAGCATCCTCAAAAA
ATATATTCGCATATATTCC
CAAGTCTTCAGTTCTATCTTCTAAAAAATCTTCAACGTATGGAATATAATA
ATCTATTTTACCTCTTCTG
ATATCATTAATGATATAGTTTTTGACACTATCTTCTGTCAATTGATTCTTAT
TCACTATATCTAAGAAAC
GGATAGCGTCCCTAGGACGAACTACTGCCATTAATATCTCTATTATAGCT
TCTGGACATAATTCATCTAT
TATACCAGAATTAATGGGAACTATTCCGTATCTATCTAACATAGTTTTAAG
AAAGTCAGAATCTAAGACC
TGATGTTCATATATTGGTTCATACATGAAATGATCTCTATTGATGATAGTG
ACTATTTCATTCTCTGAAA
ATTGGTAACTCATTCTATATATGCTTTCCTTGTTGATGAAGGATAGAATAT
ACTCAATAGAATTTGTACC
AACAAACTGTTCTCTTATGAATCGTATATCATCATCTGAAATAATCATGTA
AGGCATACATTTAACAATT
AGAGACTTGTCTCCTGTTATCAATATACTATTCTTGTGATAATTTATGTGT
GAGGCAAATTTGTCCACGT
TCTTTAATTTTGTTATAGTAGATATCAAATCCAATGGAGCTACAGTTCTTG
GCTTAAACAGATATAGTTT
TTCTGGAACAAATTCTACAACATTATTATAAAGGACTTTGGGTAGATAAGT
GGGATGAAATCCTATTTTA
ATTAATGCTATCGCATTGTCCTCGTGCAAATATCCAAACGCTTTTGTGATA
GTATGGCATTCATTGTCTA
GAAACGCTCTACGAATATCTGTGACAGATATCATCTTTAGAGAATATACTA
GTCGCGTTAATAGTACTAC
AATTTGTATTTTTTAATCTATCTCAATAAAAAAATTAATATGTATGATTCAA

TGTATAACTAAACTACTA
ACTGTTATTGATAACTAGAATCAGAATCTAATGATGACGTAACCAAGAAG
TTTATCTACTGCCAATTTAG
CTGCATTATTTTTAGCATCTCGTTTAGATTTTCCATCTGCCTTATCGAATA
CTCTTCCGTCGATGTCTAC
ACAGGCATAAAATGTAGGAGAGTTACTAGGCCCAACTGATTCAATACGAA
AAGACCAATCTCTCTTAGTT
ATTTGGCAGTACTCATTAATAATGGTGACAGGGTTAGCATCTTTCCAATCA
ATAATTTTTTTAGCCGGAA
TAACATCATCAAAAGACTTATGATCCTCTCTCATTGATTTTTCGCGGGATA
CATCATCTATTATGACGTC
AGCCATAGCATCAGCATCCGGCTTATCCGCCTCCGTTGTCATAAACCAAC
GAGGAGGAATATCGTCGGAG
CTGTACACCATAGCACTACGTTGAAGATCGTACAGAGCTTTATTAACTTCT
CGCTTCTCCATATTAAGTT
GTCTAGTTAGTTGTGCAGCAGTAGCTCCTTCGATTCCAATGTTTTTAATAG
CCGCACACACAATCTCTGC
GTCAGAACGCTCGTCAATATAGATCTTAGACATTTTTAGAGAGAACTAAC
ACAACCAGCAATAAAACTGA
ACCTACTTTATCATTTTTTTATTCATCATCCTCTGGTGGTTCGTCGTTTCTA
TCGAATGTAGCTCTGATT
AACCCGTCATCTATAGGTGATGCTGGTTCTGGAGATTCTGGAGGAGATGG
ATTATTATCTGGAAGAATCT
CTGTTATTTCCTTGTTTTCATGTATCGATTGCGTTGTAACATTAAGATTGC
GAAATGCTCTAAATTTGGG
AGGCTTAAAGTGTTGTTTGCAATCTCTACACGCGTGTCTAACTAGTGGAG
GTTCGTCAGCTGCTCTAGTT
TGAATCATCATCGGCGTAGTATTCCTACTTTTACAGTTAGGACACGGTGTA
TTGTATTTCTCGTCGAGAA
CGTTAAAATAATCGTTGTAACTCACATCCTTTATTTTATCTATATTGTATTC
TACTCCTTTCTTAATGCA
TTTTATACCGAATAAGAGATAGCGAAGGAATTCTTTTTCGGTGCCGCTAGT
ACCCTTAATCATATCACAT
AGTGTTTTATATTCCAAATTTGTGGCAATAGACGGTTTATTTCTATACGAT
AGTTTGTTTCTGGAATCCT
TTGAGTATTCTATACCAATATTATTCTTTGATTCGAATTTAGTTTCTTCGAT
ATTAGATTTTGTATTACC
TATATTCTTGATGTAGTACTTTGATGATTTTTCCATGGCCCATTCTATTAAG
TCTTCCAAGTTGGCATCA
TCCACATATTGTGATAGTAATTCTCGGATATCAGTAGCGGCTACCGCCAT
TGATGTTTGTTCATTGGATG
AGTAACTACTAATGTATACATTTTCCATTTATAACACTTATGTATTAACTTT
GTTCATTTATATTTTTTC
ATTATTATGTTGATATTAACAAAAGTGAATATATATGTTAATAATTGTATTG
TGGTTATACGGCTACAAT

TTCATAATGAGTGGAAGTCAGTGTCCGATGATCAATGACGATAGCTTTAC
TCTGAAAAGAAAGTATCAAA
TCGATAGTGCGGAGTCAACAATGAAAATGGATAAGAAGAGGACAAAGTTT
CAGAATAGAGCCAAAATGGT
AAAAGAAATAAATCAGACAATAAGAGCAGCACAAACTCATTACGAGACAT
TGAAACTAGGATACATAAAA
TTTAAGAGAATGATTAGGACTACTACTCTAGAAGATATAGCACCATCTATT
CCAAATAATCAGAAAACTT
ATAAACTATTCTCGGACATTTCAGCCATCGGCAAAGCATCACAGAATCCG
AGTAAGATGGTATATGCTCT
GCTGCTTTACATGTTTCCCAATTTGTTTGGAGATGATCATAGATTCATTCG
TTATAGAATGCATCCAATG
AGTAAAATCAAACACAAGATCTTCTCTCCTTTCAAACTTAATCTTATTAGA
ATATTAGTGGAAGAAAGAT
TCTATAATAATGAATGCAGATCTAATAAATGGAGAATAATTGGAACACAA
GTTGATAAAATGTTGATAGC
TGAATCTGATAAATATACAATAGATGCAAGGTATAACCTAAAACCCATGT
ATAGAATCAAGGGAAAATCT
GAAGAAGATACCCTCTTCATCAAACAGATGGTAGAACAATGTGTGACATC
CCAGGAATTGGTGGAAAAAG
TGTTGAAGATACTGTTTAGAGATTTGTTCAAGAGTGGAGAATACAAAGCG
TACAGATACGATGATGATGT
AGAAAATGGATTTATTGGATTGGATACACTAAAATTAAACATTGTTCATGA
TATAGTTGAACCATGTATG
CCTGTTCGTAGGCCAGTGGCTAAGATACTGTGTAAAGAAATGGTAAATAA
ATACTTTGAGAATCCGCTAC
ATATTATTGGTAAAAATCTTCAAGAGTGCATTGACTTTGTTAGTGAATAGG
CATTTCATCTTTCTCCAAT
ACTAATTCAAATTGTTAAATTAATAATGGATAGTATAAATAGTTATTAGTG
ATAAAATAGTAAAAATAAT
TATTAGAATAAGAGTGTAGTATCATAGATAACTCTCTTCTATAAAAATGGA
TTTTATTCGTAGAAAGTAT
CTTATATACACAGTAGAAAATAATATAGATTTTTTAAAGGATGATACATTA
AGTAAAGTAAACAATTTTA
CCCTCAATCATGTACTAGCTCTCAAGTATCTAGTTAGCAATTTTCCTCAAC
ACGTTATTACTAAGGATGT
ATTAGCTAATACCAATTTTTTTGTTTTCATACATATGGTACGATGTTGTAAA
GTGTACGAAGCGGTTTTA
CGACACGCATTTGATGCACCCACGTTGTACGTTAAAGCATTGACTAAGAA
TTATTTATCGTTTAGTAACG
CAATACAATCGTACAAGGAAACCGTGCATAAACTAACACAAGATGAAAAA
TTTTTAGAGGTTGCCGAATA
CATGGACGAATTAGGAGAACTTATAGGCGTAAATTATGACTTAGTTCTTAA
TCCATTATTTCACGGAGGG
GAACCCATCAAAGATATGGAAATCATTTTTTTAAAACTGTTTAAGAAAACA

GACTTCAAAGTTGTTAAAA
AATTAAGTGTTATAAGATTACTTATTTGGGCTTACCTAAGCAAGAAAGATA
CAGGCATAGAGTTTGCGGA
TAATGATAGACAAGATATATACACTCTATTTCAACAAACTGGTAGAATCGT
CCATAGCAATCTAACAGAA
ACGTTTAGAGATTATATCTTTCCCGGAGATAAGACTAGCTATTGGGTGTG
GTTAAACGAAAGTATAGCTA
ATGATGCGGATATTGTTCTTAATAGACACGCCATTACCATGTATGATAAAA
TTCTTAGTTATATATACTC
TGAGATAAAACAAGGACGCGTTAATAAAAACATGCTTAAGTTAGTTTATAT
CTTTGAGCCTGAAAAAGAT
ATCAGAGAACTTCTGCTAGAAATCATATATGATATTCCTGGAGATATCCTA
TCTATTATTGATGCAAAAA
ACGACGATTGGAAAAAATATTTTATTAGTTTTTATAAAGCTAATTTTATTAA
CGGTAATACATTTATTAG
TGATAGAACGTTTAACGAGGACTTATTCAGAGTTGTTGTTCAAATAGATCC
CGAATATTTCGATAATGAA
CGAATTATGTCTTTATTCTCTACGAGTGCTGCGGACATTAAACGATTTGAT
GAGTTAGATATTAATAACA
GTTATATATCTAATATAATTTATGAGGTGAACGATATCACATTAGATACAA
TGGATGATATGAAGAAGTG
TCAAATCTTTAACGAGGATACGTCGTATTATGTTAAGGAATACAATACATA
CCTGTTTTTGCACGAGTCG
GATCCCATGGTCATAGAGAACGGAATACTAAAGAAACTGTCATCTATAAA
ATCCAAGAGTAAACGGCTGA
ACTTGTTTAGCAAAAACATTTTAAAATATTATTTAGACGGACAATTGGCTC
GTCTAGGTCTTGTGTTAGA
TGATTATAAAGGAGACTTGTTAGTTAAAATGATAAACCATCTTAAGTCTGT
GGAGGATGTATCCGCATTC
GTTCGATTTTCTACAGATAAAAACCCTAGTATTCTTCCATCGCTAATCAAA
ACTATTTTAGCTAGTTATA
ATATTTCCATCATCGTCTTATTTCAAAGGTTTTTGAGAGATAATCTATATC
ATGTAGAAGAATTCTTGGA
TAAAAGCATCCATCTAACCAAGACGGATAAGAAATATATACTTCAATTGA
TAAGACACGGTAGATCATAG
AACAGACCAAATATATTATTAATAATTTGGTATATACATAGATATTAATTAT
CACATATTAAAAATTCAC
ACATTTTTGATAAATGGGAACTGCTGCAACAATTCAGACTCCCACCAAAT
TAATGAATAAAGAAAATGCA
GAAATGATTTTGGAAAAAATTGTTGATCATATAGTTATGTATATTAGTGAC
GAATCAAGTGATTCAGAAA
ATAATCCTGAATATATTGATTTTCGTAACAGATACGAAGACTATAGATCTC
TCATTATAAAAAGTGATCA
CGAGTTTGTAAAGCTATGTAAAAATCATGCAGAGAAAAGTTCTCCAGAAA
CGCAACAAATGATTATCAAA

CACATATACGAACAATATCTTATTCCAGTATCTGAAGTACTATTAAAACCT
ATAATGTCCATGGGTGACA
TAATTACATATAACGGATGTAAAGACAATGAATGGATGCTAGAACAACTC
TCTACCCTAAACTTTAACAA
TCTCCGCACATGGAACTCATGTAGCATAGGCAATGTAACGCGTCTGTTTT
ATACATTTTTTAGTTATCTG
ATGAAAGATAAACTAAATATATAAGTATAATCCCATTCTAATACTTTAACC
TGATGTATTAGCATCTTAT
TAGAATATTAACCTAACTAAAAGACATAACATAAAAACTCATTACATAGTT
GATAAAAAGCGGTAGGATA
TAAATATTATGGCTGCCACCGTTCCGCGTTTTGACGACGTGTACAAAAAT
GCACAAAGAAGAATTCTAGA
TCAAGAAACATTTTTTAGTAGAGGTCTAAGTAGACCGTTAATGAAAAACA
CATATCTATTTGATAATTAC
GCGTATGGATGGATACCAGAAACTGCAATTTGGAGTAGTAGATACGCAAA
CTTAGATGCAAGTGACTATT
ATCCCATTTCGTTGGGATTACTTAAAAAGTTCGAGTTTCTCATGTCTCTAT
ATAAAGGTCCTATTCCAGT
ATACGAAGAAAAAGTAAATACTGAATTCATAGCCAATGGATCGTTCTCTG
GTAGATACGTATCATATCTT
CGAAAGTTTTCTGCTCTTCCAACAAACGAGTTTATTAGTTTTTTATTATTGA
CCTCCATCCCTATCTATA
ATATCTTATTCTGGTTTAAAAACACACAGTTTGATATTACTAAACACACAT
TATTCAGATACGTCTATAC
AGATAATGCCAAACACCTGGCGTTGGCTAGGTATATGCATCAAACAGGAG
ACTATAAGCCTTTGTTTAGT
CGTCTCAAAGAGAATTATATATTTACCGGTCCCGTTCCAATATGTATCAAA
GATATAGATCACCCTAATC
TTAGTAGAGCAAGAAGTCCATCCGATTATGAGACATTAGCTAATATTAGT
ACTATATTGTACTTTACCAA
GTATGATCCGGTATTAATGTTTTTATTGTTTTACGTACCTGGGTATTCAATT
ACTACAAAAATTACTCCA
GCCGTAGAATATCTAATGGATAAACTGAATCTAACAAAGAGCGACGTACA
ACTGTTGTAAATTATTTTAT
GCTTCGTAAAATGTAGGTTTTGAACCAAACATTCTTTCAAAGAATGAGATG
CATAAAACTTTATTATCCA
ATAGATTGACTATTTCGGACGTCAATCGTTTAAAGTAAACTTCGTAAAATA
TTCTTTGATCACTGCCGAG
TTTAAAACTTCTATCGATAATTGTCTCATATGTTTTAATATTTACAAGTTTT
TTGGTCCATGGTACATTA
GCCGGACAAATATATGCAAAATAATATCGTTCTCCAAGTTCTATAGTTTCT
GGATTATTTTTATTATATT
CAGTAACCAAATACATATTAGGGTTATCTGCGGATTTATAATTTGAGTGAT
GCATTCGACTCAACATAAA
TAATTCTAGAGGAGACGATCTACTATCAAATTCGGATCGTAAATCTGTTTC

TAAAGAACGGAGAATATCT
ATACATACCTGATTAGAATTCATCCGTCCTTCAGACAACATCTCAGACAG
TCTGGTCTTGTATGTCTTAA
TCATATTCTTATGAAACTTGGAAACATCTCTTCTAGTTTCACTAGTACCTT
TATTAATTCTCTCAGGTAC
AGATTTTGAATTCGACGATGCTGAGTATTTCATCGTTGTATATTTCTTCTT
CGATTGCATAATCAGATTC
TTATATACCGCCTCAAACTCTATTTTAAAATTATTAAACAATACTCTATTAT
TAATCAGTCGTTCTAACT
CTTTCGCTATTTCTATAGACTTATCGACATCTTGACTGTCTATCTCTGTAA
ACACGGAGTCGGTATCTCC
ATACACGCTACGAAAACGAAATCTGTAATCTATAGGCAACGATGTTTTCA
CAATCGGATTAATATCTCTA
TCGTCCATATAAAATGGATTACTTAATGGATTGGCAAACCGTAACATACC
GTTAGATAACTCTGCTCCAT
TTAGTACCGATTCTAGATACAAGATCATTCTACGTCCTATGGATGTGCAAC
TCTTAGCCGAAGCGTATGA
GTATAGAGCACTATTTCTAAATCCCATCAGACCATATACTGAGTTGGCTA
CTATCTTGTACGTATATTGC
ATGGAATCATAGATGGCCTTTTCAGTTGAACTGGTAGCCTGTTTTAACATC
TTTTTATATCTGGCTCTCT
CTGCCAAAAATGTTCTTAATAGTCTAGGAATGGTTCCTTCTATCGATCTAT
CGAAAATTGCTATTTCAGA
GATGAGGTTCGGTAGTCTAGGTTCACAATGAACCGTAATATATCTAGGAG
GTGGATATTTCTGAAGCAAT
AGCTGATTATTTATTTCTTCTTCCAATCTATTGGTACTAACAACGACACCG
ACTAATGTTTCCGGAGATA
GATTTCCAAAGATACACACATTAGGATACAGACTGTTATAATCAAAGATTA
ATACATTATTACTAAACAT
TTTTTGTTTTGGAGCAAATACCTTACCGCCTTCATAAGGAAACTTTTGTTT
TGTTTCTGATCTAACTAAG
ATAGTTTTAGTTTCCAACAATAGCTTTAACAGTGGACCCTTGATGACTGTA
CTCGCTCTATATTCGAATA
CCATGGATTGAGGAAGCACATATGTTGACGCACCCGCGTCTGTTTTTGTT
TCTACTCCATAATACTCCCA
CAAATACTGACACAAACAAGCATCATGAATACAGTATCTAGCCATATCTA
AAGCTATGTTTAGATTATAA
TCCTTATACATCTGAGCTAAATCAACGTCATCCTTTCCGAAAGATAATTTA
TATGTATCATTAGGTAAAG
TAGGACATAATAGTACGACTTTAAATCCATTTTCCCAAATATCTTTACGAA
TTACTTTACATATAATATC
CTCATCAACAGTCACATAATTACCTGTGGTTAAAACCTTTGCAAATGCAG
CGGCTTTGCCTTTCGCGTCT
GTAGTATCGTCACCGATAAACGTCATTTCTCTAACTCCTCTATTTAATACT
TTACCCATGCAACTGAACG

CGTTCTTGGATATAGAATCCAATTTGTACGAATCCAATTTTTCAGATTTTT
GAATGAATGAATATAGATC
GAAAAATATAGTTCCATTATTGTTATTAACGTGAAACGTAGTATTGGCCAT
GCCGCCTACTCCCTTATGA
CTAGACTGATTTCTCTCATAAATACAGAGATGTACAGCTTCCTTTTTGTCC
GGAGATCTAAAGATAATCT
TCTCTCCTGTTAATAACTCTAGACGATTAGTAATATATCTCAGATCAAAGT
TATGTCCGTTAAAGGTAAC
GACGTAGTCGAACGTTAGTTCCAACAATTGTTTAGCTATTCGTAACAAAA
CTATTTCAGAACATAGAACT
AGTTCTCGTTCGTAATCCATTTCCATTAGTGACTGTATCCTCAAACATCCT
CTATCGACGGCTTCTTGTA
TTTCCTGTTCCGTTAACATCTCTTCATTAATGAGCGTAAACAATAATCGTT
TACCACTTAAATCGATATA
ACAGTAACTTGTATGCGAGATTGGGTTAATAAATACAGAAGGAAACTTCT
TATCGAAGTGACACTCTATA
TCTAGAAATAAGTACGATCTTGGGATATCGAATCTAGGTATTTTTTTAGCG
AAACAGTTACGTGGATCGT
CACAATGATAACATCCATTGTTAATCTTTGTCAAATATTGCTCGTCCAACG
AGTAACATCCGTCTGGAGA
TATCCCGTTAGAAATATAAAACCAACTAATATTGAGAAATTCATCCATGGT
GGCATTTTGTATGCTGCGT
TTCTTTGGCTCTTCTATCAACCACATATCTGCGACGGAGCATTTTCTATCT
TTAATATCTAGATTATAAC
TTATTGTCTCGTCAATGTCTATAGTTCTCATCTTTCCCAACGGCCTCGCAT
TAAATGGAGGAGGAGACAA
TGACTGATATATTTCGTCCGTCACTACGTAATAAAAGTAATGAGGAAATC
GTATAAATACGGTCTCACCA
TTTCGACATCTGGATTTCAGATATAAAAATCTGTTTTCACCGTGACTTTCA
AACCAATTAATGCACCGAA
CATCCATTTATAGAATTTAGAAATATATTTTCATTTAAATGAATCCCAAAC
ATTGGGGAAGAGCCGTATG
GACCATTATTTTTATAGTACTTTCGCAAGCGGGTTTAGACGGCAACATAG
AAGCGTGTAAACGAAAACTA
TATACTATAGTTAGCACTCTTCCATGTCCTGCATGTAGACGGCACGCGAC
TATTGCTATAGAGGACAATA
ATGTCATGTCTAGCGATGATCTGAATTATATTTATTATTTTTTCATCAGATT
ATTTAACAATTTGGCATC
TGATCCCAAATACGCAATCGATGTGTCAAAGGTTAAACCTTTATAAACTTA
ACCCATTATAAAACTTATG
ATTAGTCACGACTGAAATAACCGCGTGATTATTTTTTGGTATAATTCTACA
CGGCATGGTTTCTGTGACT
ATGAATTCAACCCCCGTTACATTAGTGAAATCTTTAACAAACAGCAAGGG
TTCGTCAAAGACATAAAACT
CATTGTTTACAATCGAAATAGACCCCCTATCACACTTAAAATAAAAAATAT

CCTTATCCTTTACCACCAA
ATAAAATTCTGATTGGTCAATGTGAATGTATTCACTTAACAGTTCCACAAA
TTTATTTATTAACTCCGAG
GCACATACATCGTCGGTATTTTTTATGGCAAACTTTACTCTTCCAGCATCC
GTTTCTAAAAAAATATTAA
CGAGTTCCATTTATATCATCCAATATTATTGAAATGACGTTGATGGACAGA
TGATACAAATAAGAAGGTA
CGGTACCTTTGTCCACCATCTCCTCCAATTCATGCTCTATTTTGTCATTAA
CTTTAATGTATGAAAACAG
TACGCCACATGCTTCCATGACAGTGTGTAACACTTTGGATACAAAATGTTT
GACATTAGTATAATTGTTT
AAGACTGTCAATCTATAATAGATAGTAGCTATAATATATTCTATGATGGTA
TTGAAGAAGATGACAATCT
TGGCATATTGATCATTTAACACAGACATGGTATCAACAGATAGCTTGAAT
GAAAGAGAATCAGTAATTGG
AATAAGCGTCTTCTCGATGGAGTGTCCGTATACCAACATGTCTGATATTTT
GATGTATTCCATTAAATTA
TTTAGTTTTTTCTTTTTATTCTCGTTAAACAGCATTTCTGTCAACGGACCCC
AACATCGTTGACCGATTA
AGTTTTGATTGATTTTTCCGTGTAAGGCGTATCTAGTCAGATCGTATAGCC
TATCCAATAATCCATCATC
TGTGCGTAGATCACATCGTACACTTTTTAATTCTCTATAGAAGAGCGACA
GACATCTGGAACAATTACAG
ACAGCAATTTCTTTATTCTCTACAGATGTAAGATACTTGAAGACATTCCTA
TGATGATGCAGAATTTTGG
ATAACACGGTATTGATGGTATCTGTTACCATAATTCCTTTGATGGCTGATA
GTGTCAGAGCACAAGATTT
CCAATCTTTGACAATTTTTAGCACCATTATCTTTGTTTTGATATCTATATCA
GACAGCATGGTGCGTCTG
ACAACACAGGGATTAAGACGGAAAGATGAAATGATTCTCTCAACATCTTC
AATGGATACCTTGCTATTTT
TTCTGGCATTATCTATATGTGCGAGAATATCCTCTAGAGAATCAGTATCCT
TTTTGATGATAGTGGATCT
CAATGACATGGGACGTCTAAACCTTCTTATTCTATCACCAGATTGCATGG
TGATTTGTCTTCTTTCTTTT
ATCATAATGTAATCTCTAAATTCATCGGCAAATTGTCTATATCTAAAATCA
TAATATGAGATGTTTACCT
CTACAAATATCTGTTCGTCCAATGTTAGAGTATCTACATCAGTTTTGTATT
CCAAATTAAACATGGCAAC
GGATTTAATTTTATATTCCTCTATTAAGTCCTCGTCGATAATAACAGAATG
TAGATAATCATTTAATCCA
TCGTACATGGTTGGAAGATGCTTGTTGACAAAATCTTTAATTGTCTTGATG
AAGGTGGGACTATATCTAA
CATCTTGATTAATAAAATTTATAACATTGTCCATAGGATACTTTGTAACTA
GTTTTATACACATCTCTTC

ATCGGTAAGTTTAGACAGAATATCGTGAACAGGTGGTATATTATATTCATC
AGATATACGAAGAACAATG
TCCAAATCTATATTGTTTAATATATTATATAGATGTAGTGTAGCTCCTACA
GGAATATCTTTAACTAAGT
CAATGATTTCATCAACCGTTAGATCTATTTTAAAGTTAATCATATAGGCAT
TGATTTTTAAAAGGTATGT
AGCCTTGACTACATTCTCATTAATTAACCATTCCAAGTCACTGTGTGTAAG
AAGATTATATTCTATCATA
AGCTTGACTACATTTGGTCCCGATACCATTAAAGAATTCTTATGATATAAG
GAAACAGCTTTTAGGTACT
CATCTACTCTACAAGAATTTTGGAGAGCCTTAACGATATCAGTGACGTTTA
TTATTTCAGGAGGAAAAAA
CCTAACATTGAGAATGTCGGAGTTAATAGCTTCCAGATACAGTGATTTTG
GCAATAGTCCGTGTAATCCA
TAATCCAGTAACACGAGCTGGTGCTTGCTAGACACCTTTTCAATGTTTAAT
TTTTTTGAAATAAGCTTTG
ATAAAGCCTTCCTCGCAAATTCCGGATACATGAACATGTCGGCGACATGA
TTAAGTATTGTTTTTTCATT
ATTTTTATATTTTCTCAACAAGTTCTCAATACCCCAATAGATGATAGAATA
TCACCCAATGCGTCCATGT
TGTCTATTTCCAACAGGTCGCTATATCCACCAATAGAAGTTTTCCCAAAAA
AGATTCTAGGAACAGTTCT
ACCACCAGTAATTTGTTCAAAATAATCCCGCAATTCATTTTCGGGTTTAAA
TTCTTTAATATCGACAATT
TCATACGCTCCTCTTTTGAAACTAAACTTATTTAGAATATCCAGTGCATTT
CTACAAAAAGGACATGTAT
ACTTGACAAAAATTGTCACTTTGTTATTGGCCAACCTTTGTTGTACAAATT
CCTCGGCCATTTTAATATT
TAAGTGATATAAAACTATCTCGACTTATTTAACTCTTTAGTCGAGATATAT
GGACGCAGATAGCTATATG
ATAGCCAACTACAGAAGGCAAACGCTATAAAAAACATAATTACGACGAGC
ATATTTATAAATATTTTTAT
TCAGCATTACTTGATATAGTAATATTAGGCACAGTCAAACATTCAACCACT
CTCGATACATTAACTCTCT
CATTTTCTTTAACAAATTCTGCAATATCTTCGTAAAAAGATTCTTGAAACT
TTTTAGAATATCTATCGAC
TCTAGATGAAATAGCGTTCGTCAACATACTATGTTTTGTATACATAAAGGC
GCCCATTTTAACAGTTTCT
AGTGACAAAATGCTAGCGATCCTAGGATCCTTTAGAATCACATAGATTGA
CGATTCGTCTCTCTTAGTAA
CTCTAGTAAAATAATCATACAATCTAGTACGCGAAATAATATTATCCTTGA
CTTGAGGAGATCTAAACAA
TCTAGTTTTGAGAACATCGATAAGTTCATCGGGAATGACATACATACTATC
TTTAATAGAACTCTTTTCA
TCCAGTTGAATGGATTCGTCCTTAACCAACTGATTAATGAGATCTTCTATT

TTATCATTTTCCAGATGAT
ATGTATGTCCATTAAAGTTAAATTGTGTAGCGCTTCTTTTTAGTCTAGCAG
CCAATACTTTAACATCACT
AATATCGATATACAAAGGAGATGATTTATCTATGGTATTAAGAATTCGTTT
TTCGACATCCGTCAAAACC
AATTCCTTTTTGCCTGTATCATCCAGTTTTCCATCCTTTGTAAAGAAATTAT
TTTCTACTAGACTATTAA
TAAGACTGATAAGGATTCCTCCATAATTGCACAATCCAAACTTTTTCACAA
AACTAGACTTTACGAGATC
TACAGGAATGCGTACTTCAGGTTTCTTAGCTTGTGATTTTTTCTTTTGCGG
ACATTTTCTTGTGACCAAC
TCATCTACCATTTCATTGATTTTAGCAGTGAAATAAGCTTTCAATGCACGG
GCACTGATACTATTGAAAA
CGAGTTGATCTTCAAATTCCGCCATTTAAGTTCACCAAACAACTTTTAAAT
ACAAATATATCAATAGTAG
TAGAATAAGAACTATAAAAAAAAATAATAATTAACCAATACCAACCCCAAC
AACCGGTATTATTAGTTGAT
GTGACTGTTTTCTCATCACTTAGAACAGATTTAACAATTTCTATAAAGTCT
GTCAAATCATCTTCCGGAG
ACCCCATAAATACACCAAATATAGCGGCGTACAACTTATCCATTTATACA
TTGAATATTGGCTTTTCTTT
ATCGCTATCTTCATCATATTCATCATCAATATCAACAAGTCCCAGATTACG
AGCCAGATCTTCTTCTACA
TTTTCAGTCATTGATACACGTTCACTATCTCCAGAGAGTCCGATAACGTTA
GCCACCACTTCTCTATCAA
TGATTAGTTTCTTGAGTGCGAATGTAATTTTTGTTTCCGTTCCGGATCTAT
AGAAGACGATAGGTGTGAT
AATTGCCTTGGCCAATTGTCTTTCTCTTTTACTGAGTGATTCTAGTTCACC
TTCTATAGATCTGAGAATG
GATGATTCTCCAGCCGAAACATATTCTACCATGGCTCCGTTTAATTTGTTG
ATGAAGATGGATTCATCCT
TAAATGTTTTCTCTGTAATAGTTTCCACCGAAAGACTATGCAAAGAATTTG
GAATGCGTTCCTTGTGCTT
AATGTTTCCATAGACGGCTTCTAGAAGTTGATACAACATAGGACTAGCCG
CGGTAACTTTTATTTTTAGA
AAGTATCCATCGCTTCTATCTTGTTTAGATTTATTTTTATAAAGTTTAGTCT
CTCCTTCCAACATAATAA
AAGTGGAAGTCATTTGACTAGATAAACTATCAGTAAGTTTTATAGAGATAG
ACGAACAATTAGCGTATTG
AGAAGCATTTAGTGTAACGTATTCGATACATTTTGCATTAGATTTACTAAT
CGATTTTGCATACTCTATA
ACACCCGCACAAGTCTGTAGAGAATCGCTAGATGCAGTAGGTCTTGGTGA
AGTTTCAACTCTCTTCTTGA
TTACCTTACTCATGATTAAACCTAAATAATTGTACTTTGTAATATAATGATA
TATATTTTCACTTTATCT

CATTTGAGAATAAAAATGTTTTTGTTTAACCACTGCATGATGTACAGATTT
CGGAATCGCAAACCACCAG
TGGTTTTATTTTATCCTTGTCCAATGTGAATTGAATGGGAGCGGATGCGGG
TTTCGTACGTAGATAGTAC
ATTCCCGTTTTTAGACCGAGACTCCATCCGTAAAAATGCATACTCGTTAGT
TTGGAATAACTCGGATCTG
CTATATGGATATTCATAGATTGACTTTGATCGATGAAGGCTCCCCTGTCTG
CAGCCATTTTTATGATCGT
CTTTTGTGGAATTTCCCAAATAGTTTTATAAACTCGCTTAATATCTTCTGG
AAGGTTTGTATTCTGAATG
GATCCACCATCTGCCATAATCCTATTCTTGATCTCATCATTCCATAATTTT
CTCTCGGTTAAAACTCTAA
GGAGATGCGGATTAACTACTTGAAATTCTCCAGACAATACTCTCCGAGTG
TAAATATTACTGGTATACGG
TTCCACCGACTCATTATTTCCCAAAATTTGAGCAGTTGATGCAGTCGGCA
TAGGTGCCACCAATAAACTA
TTTCTAAGACCGTATGTTCTGATTTTATCTTTTAGAGGTTCCCAATTCCAA
AGATCCGACGGTACAACAT
TCCAAAGATCATATTGTAGAATACCGTTACTGGCGTACGATCCTACATAT
GTATCGTATGGTCCTTCCTT
CTCAGCTAGTTCACAACTCGCCTCTAATGCACCGTAATAAATGGTTTCGA
AGATCTTCTTATTTAGATCT
TGTGCTTCCAGGCTATCAAATGGATAATTTAAGAGAATAAACGCGTCCGC
TAATCCTTGAACACCAATAC
CGATAGGTCTATGTCTCTTATTAGAGATTTCAGCTTCTGGAATAGGATAAT
AATTAATATCTATAATTTT
ATTGAGATTTCTGACAATTACTTTGACCACATCCTTCAGTTTGAGAAAATC
AAATCGCCCATCTATTACA
AACATGTTCAAGGCAACAGATGCCAGATTACAAACGGCTACCTCATTAGC
ATCCGCATATTGTATTATCT
CAGTGCAAAGATTACTACACTTGATAGTTCCTAAATTTTGTTGATTACTCT
TTTTGTTACACGCATCCTT
ATAAAGAATGAATGGAGTACCAGTTTCAATCTGAGATTCTATAATCGCTTT
CCAGACGACTCGAGCCTTT
ATTATAGATTTGTATCTCCTTTCTCTTTCGTATAGTGTATACAATCGTTCGA
ACTCGTCTCCCCAAACAT
TGTCCAATCCAGGACATTCATCCGGACACATCAACGACCACTCTCCGTCA
TCCTTCACTCGTTTCATAAA
GAGATCAGGAATCCAAAGAGCTATAAATAGATCTCTGGTTCTATGTTCCT
CGTTTCCTGTATTCTTTTTA
AGATCGAGGAACGCCATAATATCAGAATGCCACGGTTCCAAGTATATGGC
CATAACTCCAGGCCGTTTGT
TTCCTCCCTGATCTATGTATCTAGCGGTGTTATTATAAACTCTCAACATTG
GAATAATACCGTTTGATAT
ACCATTGGTACCGGAGATATAGCTTCCACTGGCACGAATATTACTAATTG

ATAGACCTATTCCCCCTGCC
ATTTTAGAGATTAATGCGCATCGTTTTAACGTGTCATAGATACCCTCTATG
CTATCATCGATCATGTTAA
GTAAAAAACAGCTAGACATTTGGTGACGACTAGTTCCCGCATTAAATAAG
GTAGGAGAAGCGTGCGTAAA
CCATTTTTCAGAAAGTAGATTGTACGTCTCAATAGCTGAGTCTATATCCCA
TTGATGAATTCCTACTGCG
ACACGCATTAACATGTGCTGAGGTCTTTCAACGATCTTGTTGTTTATTTTC
AACAAGTAGGATTTTTCCA
AAGTTTTAAAACCAAAATAGTTGTATGAAAAGTCTCGTTCGTAAATAATAA
CCGAGTTGAGTTTATCCTT
ATATTTGTTAACTATATCCATGGTGATACTTGAAATAATCGGAGAATGTTT
CCCATTTTTAGGATTAACA
TAGTTGAATAAATCCTCCATCACTTCACTAAATAGTTTTTTTGTTTCCTTGT
GTAGATTTGATACGGCTA
TTCTGGCGGCTAGAATGGCATAATCCGGATGTTGTGTAGTACAAGTGGCT
GCTATTTCGGCTGCCAGAGT
GTCCAATTCTACCGTTGTTACTCCATTATATATTCCTTGAATAACCTTCAT
AGCTATTTTAATAGGATCT
ATATGATCCGTGTTTAAGCCATAACATAATTTTCTAATACGAGACGTGATT
TTATCAAACATGACATTTT
CCTTGTATCCATTTCGTTTAATGACAAACATTTTTGTTGGTGTAATAAAAA
AATTATTTAACTTTTCATT
AATAGGGATTTGACGTATGTAGCGTACAAAATTATCGTTCCTGGTATATAG
ATAAAGAGTCCTATATATT
TGAAAATCGTTACGGCTCGATTAAACTTTAATGATTGCATAGTGAATATAT
CATTAGGATTTAACTCCTT
GACTATCATGGCGGCGCCAGAAATTACCATCAAAAGCATTAATACAGTTA
TGCCGATCGCAGTTAGAACG
GTTATAGCATCCACCATTTATATCTAAAAATTAGATCAAAGAATATGTGAC
AAAGTCCTAGTTGTATACT
GAGAATTGACGAAACAATGTTTCTTACATATTTTTTTCTTATTAGTAACTG
ACTTAATAGTAGGAACTGG
AAAGCTAGACTTGATTATTCTATAAGTATAGATACCCTTCCAGATAATGTT
CTCTTTGATAAAAGTTCCA
GAAAATGTAGAATTTTTTAAAAAGTTATCTTTTGCTATTACCAAGATTGTG
TTTAGACGCTTATTATTAA
TATGAGTAATGAAATCCACACCGCCTCTAGATATCGCCTTTATTTCCACAT
TAGATGGTAAATCCAATAG
TGAAACTATCTTTTTAGGAATGTATGGACTCGCGTTTAGAGGAGTGAACG
TCTTGGGCGTCGGAAAGGAT
GATTCGTCAAACGAATAAACAATTTCACAAATGGATGTTAATGTATTAGTA
GGAAATTTCTTGACGCTAG
TGGAGTTGAAGATTCTAATGGATGATGTTCTACCTATTTCATCCGATAACA
TGTTAATTTCCGACACCAA

CGGTTTTAATATTTCGATGATATACGGTAGTCTCTCTTTCGGACTTATATA
GCTTATTCCACAATACGAG
TCATTATATACTCCAAAAAACAAAATAACTAGTATAAAATCTGTATCGAAT
GGGAAAAACGAAATTATCG
ACATAGGTATAGAATCCGGAACATTGAACGTATTAATACTTAATTCTTTTT
CTGTGGTAAGTACCGATAG
GTTATTGACATTGTATGGTTTTAAATATTCTATAACTTGAGACTTGATAGAT
ATTAGTGATGAATTGAAA
ATTATTTTTATCACCACGTGTGTTTCAGGATCATCGTCGACGCCCGTCAAC
CAACCGAATGGAGTAAAAT
AAATATCATTAATATATGCTCTAGATATTAGTATTTTTATCAATCCTTTGAT
TATCATCTTCTCGTAGGC
GAATGATTCCATGATCAAGAGTGATTTAAGAACATCCTCCGGAGTATTAA
TGGGCTTAGTAAACAGTCCA
TCGTTGCAATAATAAAAGTTATCCAAGTTAAAGGATATTATGCATTCGTTT
AAAGATATCACCTCATCTG
ACGGAGACAATTTTTTGGTAGGTTTTAGAGACTTTGAAGCTACTTGTTTAA
CAAAGTTATTCATCGTCGT
CTACTATTCTATTTAATTTTGTAGTTAATTTATCACATATCACATTAATTGA
CTTTTTGGTCCATTTTTC
CATACGTTTATATTCTTTTAATCCTGCGTTATCCGTTTCCGTTATATCCAGT
GATAGATCGTGCAGGTTA
AATAGAATGCTCTTAAATAATGTCATTTTTTTATCCGCTAAAAATTTAAAG
AATGTATAAACCTTTTTCA
GAGATTTGAAACTCTTAGGTGGTGTCCTAGTACACAATATCATAAACAAA
CTAATAAACATTCCACATTC
AGATTCCAACAGCTGATTAACTTCCACATTAATACAGCCTATTTTCGCTCC
AAATGTACATTCGAAAAAT
CTGAATAAAACATCGATGTCACAATTTGTATTATCCAATACAGAATGTCTG
TGATTCGTGTTAAAACCAT
CGGAGAAGGAATAGAAATAAAAATTATTATAGTGGTGGAATTCAGTTGGA
ATATTGCCTCCGGAGTCATA
AAAGGATACTAAACATTGTTTTTTATCATAAATTACACATTTCCAATGAGA
CAAATAACAAAATCCAAAC
ATTACAAATCTAGAGGTAGAACTTTTAATTTTGTCTTTAAGTATATACGAT
AAGATATGTTTATTCATAA
ACGCGTCAAATTTTTCATGAATCGCTAAGGAGTTTAAGAATCTCATGTCAA
ATTGTCCTATATAATCCAC
TTCGGATCCATAAGCAAACTGAGAGACTAAGTTCTTAATACTTCGATTGCT
CATCCAGGCTCCTCTCTCA
GGCTCTATTTTCATCTTGACGACCTTTGGATTTTCACCAGTATGTATTCCT
TTACGTGATAAATCATCGA
TTTTCAAATCCATTTGTGAGAAGTCTATCGCCTTAGATACTTTTTCCCGTA
GTCGAGGTTTAAAAAAATA
CGCTAACGGTATACTAGTAGGTAACTCAAAGACATCATATATAGAATGGT

AACGCGTCTTTAACTCGTCG
GTTAACTCTTTCTTTTGATCGAGTTCGTCGCTACTATTGGGTCTGCTCAGG
TGCCCCGACTCTACTAGTT
CCAACATCATACCGATAGGAATACAAGACACTTTGCCGGCGGTTGTAGAT
TTATCATATTTCTCCACTAC
ATATCCGTTACAATTTGTTAAAAATTTAGATACATCTATATTGCTACATAAT
CCAGCTAGTGAATATATA
TGACATAATAAATTGGTAAATCCTAGTTCTGGTATTTTACTAATTACTAAA
TCTGTATATCTTTCCATTT
ATCATGGAAAAGAATTTACCAGATATCTTCTTTTTTCCAAACTGCGTTAAT
GTATTCTCTTACAAATATT
CACAAGATGAATTCAGTAATATGAGTAAAACGGAACGTGATAGTTTCTCA
TTGGCCGTGTTTCCAGTTAT
AAAACATAGATGGCATAACGCACACGTTGTAAAACATAAAGGAATATACA
AAGTTAGTACAGAAGCACGT
GGAAAAAAAGTATCTCCTCCATCACTAGGAAAACCCGCACACATAAACCT
AACCACGAAACAATATATAT
ACAGTGAACACACAATAAGCTTTGAATGTTATAGTTTTCTAAAATGTATAA
CAAATACAGAAATCAATTC
GTTCGATGAGTATATATTAAGAGGACTATTAGAAGCTGGTAATAGTTTACA
GATATTTTCCAATTCCGTA
GGTAAACGAACAGATACTATAGGTGTACTAGGGAATAAGTATCCATTTAG
CAAAATTCCATTGGCCTCAT
TAACTCCTAAAGCACAACGAGAGATATTTTCAGCGTGGATTTCTCATAGA
CCTGTAGTTTTAACTGGAGG
AACTGGAGTGGGTAAGACGTCACAGGTACCCAAGTTATTGCTTTGGTTTA
ATTATTTATTTGGTGGATTC
TCTACTCTAGATAAAATCACTGACTTTCACGAAAGACCAGTCATTCTATCT
CTTCCTAGGATAGCTTTAG
TTAGATTGCATAGCAATACCATTTTAAAATCATTGGGATTTAAGGTACTAG
ATGGATCTCCTATTTCTTT
ACGGTACGGATCTATACCGGAAGAATTAATAAACAAACAACCAAAAAAAT
ATGGAATTGTATTTTCTACC
CATAAGTTATCTCTAACAAAACTATTTAGTTATGGCACTCTTATTATAGAC
GAAGTTCATGAGCATGATC
AAATAGGAGATATTATTATAGCAGTAGCGAGAAAGCATCATACGAAAATA
GATTCTATGTTTTTAATGAC
TGCCACGTTAGAGGATGACAGGGAACGGCTAAAAGTATTTTTACCTAATC
CCGCATTTATACATATTCCT
GGAGATACACTGTTTAAAATTAGCGAGGTATTTATTCATAATAAGATAAAT
CCATCTTCCAGAATGGCAT
ACATAGAAGAAGAAAAGAGAAATTTAGTTACTGCTATACAGATGTATACT
CCTCCTGATGGATCATCCGG
TATAGTCTTTGTGGCATCCGTTGCACAGTGTCACGAATATAAATCATATTT
AGAAAAAAGATTACCGTAT

GATATGTATATTATTCATGGTAAGGTCTTAGATATAGACGAAATATTAGAA
AAAGTGTATTCATCACCTA
ATGTATCGATAATTATTTCTACTCCTTATTTGGAATCCAGCGTTACTATAC
GCAATGTTACACACATTTA
TGATATGGGTAGAGTTTTTGTCCCCGCTCCTTTTGGAGGATCGCAAGAAT
TTATTTCTAAATCTATGAGA
GATCAACGAAAAGGAAGAGTAGGAAGAGTTAATCCTGGGACATACGTATA
TTTCTATGATCTGTCTTATA
TGAAGTCTATACAGCGAATAGATTCAGAATTTCTACATAATTATATATTGT
ACGCTAATAAGTTTAATCT
AACACTCCCCGAAGATTTGTTTATAATCCCTACAAATTTGGATATTCTATG
GCGTACAAAGGAATATATA
GACTCGTTCGATATTAGTACAGAAACATGGAATAAATTATTATCCAATTAT
TATATGAAGATGATAGAGT
ATGCTAAACTTTATGTACTAAGTCCTATTCTCGCTGAGGAGTTGGATAACT
TTGAGAGGACGGGAGAATT
AACTAGTATTGTACGAGAAGCCATTTTATCTCTAAATTTACGAATTAAGAT
TTTAAATTTTAAACATAAA
GATGATGATACGTATATACACTTTTGTAAAATATTATTCGGTGTCTATAAC
GGAACAAACGCTACTATAT
ATTATCATAGACCTCTAACGGGATATATGAATATGATTTCAGATACTATAT
TTGTTCCTGTAGATAATAA
CTAAAAATCAAACTCTAATGACCACATCTTTTTTTAGAGATGAAAAATTTT
CCACATCTCCTTTTGTAGA
CACGACTAAACATTTTGCAGAAAAAAGTTTATTAGTGTTTAGATAATCGTA
TACTTCATCAGTGTAGATA
GTAAATGTGAACAGATAAAAGGTATTCTTGCTCAATAGATTGGTAAATTCC
ATAGAATATATTAATCCTT
TCTTCTTGAGATCCCACATCATTTCAACCAGAGACGTTTTATCCAATGATT
TACCTCGTACTATACCACA
TACAAAACTAGATTTTGCAGTGACGTCGTACCTGGTATTCCTACCAAACA
AAATTTTACTTTTAGTTCTT
TTAGAAAATTCTAAGGTAGAATCTCTATTTGCCAATATGTCATCTATGGAA
TTACCACTAGCAAAAAATG
ATAGAAATATATATTGATACATCGCAGCTGGTTTTGATCTACTATACTTTA
AAAACGAATCAGATTCCAT
AATTGCCTGTATATCATCAGCTGAAAAACTATGTTTTACACGTATTCCTTC
GGCATTTCTTTTTAATGAT
ATATCTTGTTTAGACAATGATAAAGTTATCATGTCCATGAGAGACGCGTCT
CCGTATCGTATAAATATTT
CATTAGATGTTAGACGCTTCATTAGGGGTATACTTCTATAAGGTTTCTTAA
TCAGTCCATCATTGGTTGC
GTCAAGAACTACTATCGGATGTTGTTGGGTATCTCTAGTGTTACACATGG
CCTTACTAAAGTTTGGGTAA
ATAACTATGATATCTCTATTAATTATAGATGCATATATTTCATTCGTCAAG

GATATTAGTATCGACTTGC
TATCGTCATTAATACGTGTAATGTAATCATATAAATCATGCGATAGCCAAG
GAAAATTCAAATAGATGTT
CATCATATAATCGTCGCTATAATTCATATTAATACTTTGACATTGACTAAT
TTGTAATATAGCCTCGCCA
CGAAGAAAGCTCTCGTATTCAGTTTCATCGATAAAGGATACCGTTAAATA
TAACTGGTTGCCGATAGTCT
CATAGTCTATTAAGTGGTAAGTTTCGTACAAATACAGAATCCCTAAAATAT
TATCTAATGTTGGATTAAT
CTTTACCATAACTGTATAAAATGGAGACGGAGTCATAACTATTTTACCGTT
TGTACTTACTGGAATAGAT
GAAGGAATAATCTCCGGACATGCTGGTAAAGACCCAAATGTCTGTTTGAA
GAAATCCAATGTTCCAGGTC
CTAATCTCTTAACAAAAATTACGATATTCGATCCCGATATCCTTTGCATTC
TATTTACCAGCATATCACG
AACTATATTAAGATTATCTATCATGTCTATTCTCCCACCGTTATATAAATC
GCCTCCGCTAAGAAACGTT
AGTATATCCATACAATGGAATACTTCATTTCTAAAATAGTATTCGTTTTCT
AATTCTTTAATGTGAAATC
GTATACTAGAAAGGGAAAAATTATCTTTGAGTTTTCCGTTAGAAAAGAAC
CACGAAACTAATGTTCTGAT
TGCGTCCGATTCCGTTGCTGAATTAATGGATTTACACCAAAAACTCATATA
ACTTCTAGATGTAGAAGCA
TTCGCTAAAAAATTAGTAGAATCAAAGGATATAAGTAGATGTTCCAACAA
GTGAGCAATTCCCAAGATTT
CATCTATATCATTCTCGAATCCGAAATTAGAAATTCCCAAGTAGATATCCT
TTTTCATCCGATCATTGAT
GAAAATACGAACTTTATTCGGTAAGACAATCATTTACTAAGGAGTAAAATA
GGAAGTAATGTTCGTATGT
CGTTATCATCGTATAAATTAAAGGTGTGTTTTTTACCATTAAGTGACATTA
TAATTTTACCAATATTGGA
ATTATAATATAGGTGTATTTGCGCACTCGCGACGGTTGATGCATCGGTAA
ATATAGCTGTATCTAATGTT
CTAGTCGGTATTTCATCATTTCGCTGTCTAATAATAGCGTTTTCTCTATCT
GTTTCCATTACAGCTGCCT
GAAGTTTATTGGTCGGATAATATGTAAAATAATAAGAAATACATACGAATA
ACAAAAATAAAATAAGATA
TAATAAAGATGCCATTTAGAGATCTAATTTTGTTCAACTTGTCCAAATTCC
TACTTACAGAAGATGAGGA
ATCGTTGGAGATAGTGTCTTCCTTATGTAGAGGATTTGAAATATCTTATGA
TGACTTGATAACTTACTTT
CCAGATAGGAAATACCATAAATATATTTCTAAAGTATTTGAACATGTAGAT
TTATCGGAGGAATTAAGTA
TGGAATTCCATGATACAACTTTGCGAGATTTAGTTTATCTTAGATTGTACA
AGTATTCCAAGTGTATACG

GCCGTGTTATAAATTAGGAGATAATCTAAAAGGCATAGTTGTTATAAAGG
ACAGGAATATTTATATTAGG
GAAGCAAATGATGACTTGATAGAATATCTCCTCAAGGAATACACTCCTCA
GATTTATACATATTCTAATG
AGCGCGTCCCCATAACTGGTTCAAAATTAATTCTTTGTGGATTTTCTCAAG
TTACATTTATGGCGTATAC
AACGTCGCATATAACAACAAATAAAAAGGTAGATGTTCTCGTTTCCAAAA
AATGTATAGATGAACTAGTC
GATCCAATAAATTATCAAATACTTCAAAATTTATTTGATAAAGGAAGCGGA
ACAATAAACAAAATACTCA
GGAAGATATTTTATTCGGTAACAGGTGGCCAAACTCCATAGGTAGCTTTTT
CTATTTCGGATTTTAGAAT
TTCCAAATTCACCAGCGATTTATCGGTTTTGGTGAAATCCAAGGATTTATT
AATGTCCACAAATGCCATT
TGTTTTGTCTGTGGATTGTATTTGAAAATGGAAACGATGTAGTTAGATAGA
TGCGCTGCGAAGTTTCCTA
TTAGGGTTCCGCGCTTCACGTCACCCAGCATACTTGAATCACCATCCTTT
AAAAAAAATGATAAGATATC
AACATGGAGTATATCATACTCGGATTTTAATTCTTCTACTGCATCACTGAC
ATTTTCACAAATACTACAA
TACGGTTTACCGAAAATAATCAGTACGTTCTTCATTTATGGGTATCAAAAA
CTTAAAATCGTTACTGCTG
GAAAATAAATCACTGACGATATTAGATGATAATTTATACAAAGTATACAAT
GGAATATTTGTGGATACAA
TGAGTATTTATATAGCCGTCGCCAATTGTGTCAGAAACTTAGAAGAGTTA
ACTACGGTATTCATAAAATA
CGTAAACGGATGGGTAAAAAAGGGAGGGCATGTAACCCTTTTTATCGATA
GAGGAAGTATAAAAATTAAA
CAAGACGTTAGAGACAAGAGACGTAAATATTCTAAATTAACCAAGGACAG
AAAAATGCTAGAATTAGAAA
AGTGTACATCCGAAATACAAAATGTTACCGGATTTATGGAAGAAGAAATA
AAGGCAGAAATGCAATTAAA
AATCGATAAACTCACATTTCAAATATATTTATCTGATTCTGATAACATAAA
AATATCATTGAATGAGATA
CTAACACATTTCAACAATAATGAGAATGTTACATTATTTTATTGTGATGAA
CGAGACGCAGAATTCGTTA
TGTGTCTCGAGGCTAAAACACATTTCTCTACCACAGGAGAATGGCCGTTG
ATAATAAGTACCGATCAGGA
TACTATGCTATTTGCATCTACTGATAATCATCCTAAGATGATAAAAAACTT
AACTCAACTGTTTAAATTT
GTTCCCTCGGCAGAGGATAACTATTTAGCAAAATTAACGGCGTTAGTGAA
TGGATGTGATTTCTTTCCTG
GACTCTATGGGGCATCTATAACACCCAACAACTTAAACAAAATACAATTG
TTTAGTGATTTTACAATCGA
TAATATAGTCACTAGTTTGGCAATTAAAAATTATTATAGAAAGACTAACTC

TACCGTAGACGTGCGTAAT
ATTGTTACGTTTATAAACGATTACGCTAATTTAGACGATGTCTACTCGTAT
GTTCCTCCTTGTCAATGCA
CTGTTCAAGAATTTATATTTTCCGCATTAGATGAAAAATGGAACAATTTTA
AATCATCTTATTTAGAGAC
CGTTCCGTTACCCTGTCAATTAATGTACGCGTTAGAACCACGCAAGGAGA
TTGATGTTTCAGAAGTTAAA
ACTTTATCATCTTATATAGATTTCGAAAATACTAAATCAGATATCGATGTT
ATAAAATCTATATCCTCGA
TCTTCGGATATTCTAACGAAAACTGTAACACGATAGTATTCGGCATCTATA
AGGATAATTTACTACTGAG
TATAAATAATTCATTTTACTTTAACGATAGTCTGTTAATAACCAATACTAA
AAGTGATAATATAATAAAT
ATAGGTTACTAGATTAAAAATGGTGTTCCAACTCGTGTGCTCTACATGCG
GTAAAGATATTTCTCACGAA
CGATATAAATTGATTATACGAAAAAAATCATTAAAGGATGTACTCGTCAGT
GTAAAGAACGAATGTTGTA
GGTTAAAATTATCTACACAAATAGAACCTCAACGTAACTTAACAGTGCAA
CCTCTATTGGATATAAACTA
ATATGGATCCGGTTAATTTTATCAAGACATATGCGCCTAGAGGTTCTATTA
TTTTTATTAATTATACCAT
GTCATTAACAAGTCATTTGAATCCATCGATAGAAAAACATGTGGGTATTTA
TTATGGTACGTTATTATCG
GAACACTTGGTAGTTGAATCTACCTATAGAAAAGGAGTTCGAATAGTCCC
ATTGGATAGTTTTTTTGAAG
GATATCTTAGTGCAAAAGTATACATGTTAGAGAATATTCAAGTTATGAAAA
TAGCAGCTGATACGTCATT
AACTTTATTGGGTATTCCGTATGGATTTGGTCATAATAGAATGTATTGTTT
TAAATTGGTAGCTGACTGT
TATAAAAATGCCGGTGTTGAAACATCGTCTAAACGAATATTAGGTAAAGA
TATTTTTCTGAGCCAAAACT
TCACAGACGATAATAGATGGATAAAGATATATGATTCTAATAATTTAACAT
TTTGGCAAATTGATTACCT
TAAAGGGTGAGTTAATATGCATAACTACTCCTCCGTTGTTTTTTCCCTCGT
TCTTTTTCTTAACGTTGTT
TGCCATCACTCTCATAATGTAAAGATATTCTAAAATGGTAAACTTTTGCAT
ATCGGACGCAGAAATTGGT
ATAAATGTTGTAATTGTATTATTTCCCGTCAATGGACTAGTCACAGCTCCA
TCAGTTTTATATCCTTTAG
AGTATTTCTCACTCGTGTCTAGCATTCTAGAGCATTCCATGATCTGTTTAT
CGTTGATATTGGCCGGAAA
GATAGATTTTTTATTTTTTATTATATTACTATTGGCAATTGTAGATATAACT
TCTGGTAAATATTTTTCT
ACCTTTTCAATTTCTTCTATTTTCAAGCCGGCTATATATTCTGCTATATTGT
TGCTAGTATCAATACCTT

TTCTGGCTAAGAAGTCATATGTGGTATTCACTATATCAGTTTTAACTGGTA
GTTCCATTAGCCTTTCCAC
TTCTGCAGAATAATCAGAAATTGGTTCTTTACCAGAAAATCCAGCTACTAT
AATAGGCTCACCGATGATC
ATTGGCAAAATCCTATATTGTACCAGATTAATGAGAGCATATTTCATTTCC
AATAATTCTGCTAGTTCTT
GAGACATTGATTTATTTGATGAATCTAGTTGGTTCTCTAGATACTCTACCA
TTTCTGCCGCATACAATAA
CTTGTTAGATAAAATCAGGGTTATCAAAGTGTTTAGCGTGGCTAGAATAGT
GGGCTTGCATGTATTAAAG
AATGCGGTAGTATGAGTAAACCGTTTTAACGAATTATATAGTCTCCAGAA
ATCTGTGGCGTTACATACAT
GAGCCGAATGACATCGAAGATTGTCCAATATTTTTAATAGCTGCTCTTTGT
CCATTATTTCTATATTTGA
CTCGCAACAATTGTAGATACCATTAATCACTGATTCCTTTTTCGATGCCGG
ACAATAGCACAATTGTTTA
GCTTTGGACTCTATGTATTCAGAATTAATAGATATATCTCTTAATACAGAT
TGCACTATACATTTTGAAA
CTATGTCAAAAATTGTAGAACGACGCTGTTCTGCAGCCATTTAACTTTAAA
TAATTTACAAAAATTTAAA
ATGAGCATCCGTATAAAAATCGATAAACTGCGCCAAATTGTGGCATATTT
TTCAGAGTTCAGTGAAGAAG
TGTCTATAAATGTAGACTCGACGGATGAGTTAATGTATATTTTTGCCGCCT
TGGGCGGATCTGTAAACAT
TTGGGCCATTATACCTCTCAGTGCATCAGTGTTCTACCGAGGAGCCGAAA
ACATTGTGTTTAATCTTCCT
GTGTCCAAGGTAAAATCGTGTTTGTGTAGTTTTCACAATGATGCCATCATA
GATATAGAACCTGATCTGG
AAAATAATCTAGTAAAACTTTCTAGTTATCATGTAGTAAGTGTCGATTGTA
ATAAGGAACTGATGCCTAT
TAGGACAGATACTACTATTTGTCTAAGTATAGATCAAAAGAAATCTTATGT
GTTTAATTTTCACAAGTAT
GAAGAAAAATGTTGTGGTAGAACCGTCATTCATTTAGAATGGTTGTTGGG
CTTTATCAAGTGTATTAGTC
AGCATCAGCATCTGGCTATTATGTTTAAAGATGACAATATTATTATGAAGA
CTCCTGGTAATACTGATGC
ATTTTCCAGGGAATATTCTATGACTGAATGTTCTCAAGAACTACAAAAGTT
TTCTTTCAAAATAGCTATC
TCGTCTCTCAACAAACTACGAGGATTCAAAAAGAGAGTCAATGTTTTTGA
AACTAGAATCGTAATGGATA
ATGACGATAACATTCTAGGAATGTTGTTTTCGGATAGAGTTCAATCCTTTA
AGATCAACATCTTTATGGC
GTTTTTAGATTAATACTTTCAATGAGATAAATATGGGTGGCGGAGTAAGTG
TTGAGCTCCCTAAACGGGA
TCCGCCTCCGGGAGTACCCACTGATGAGATGTTATTAAACGTGGATAAAA

TGCATGACGTGATAGCTCCC
GCTAAGCTTTTAGAATATGTGCATATAGGACCACTAGCAAAAGATAAAGA
GGATAAAGTAAAGAAAAGAT
ATCCAGAGTTTAGATTAGTCAACACAGGACCCGGTGGTCTTTCGGCATTG
TTAAGACAATCGTATAATGG
AACCGCACCCAATTGCTGTCGCACTTTTAATCGTACTCATTATTGGAAAA
AGGATGGAAAGATATCAGAT
AAGTATGAAGAGGGTGCAGTATTAGAATCGTGTTGGCCAGACGTTCACGA
CACTGGAAAATGCGATGTTG
ATTTATTCGACTGGTGTCAGGGGGATACGTTCGATAGAAACATATGCCAT
CAGTGGATCGGTTCAGCCTT
TAATAGGAGTAATAGAACTGTAGAGGGTCAACAATCGTTAATAAATCTGT
ATAATAAGATGCAAACATTA
TGTAGTAAAGATGCTAGTGTACCAATATGTGAATCATTTTTGCATCATTTA
CGCGCACACAATACAGAAG
ATAGCAAAGAGATGATCGATTATATTCTAAGACAACAGTCTGCGGACTTT
AAACAGAAATATATGAGATG
TAGTTATCCCACTAGAGATAAGTTAGAAGAGTCATTAAAATATGCGGAAC
CTCGAGAATGTTGGGATCCA
GAGTGTTCGAATGCCAATGTTAATTTCTTGCTAACACGTAATTATAATAAT
TTAGGACTTTGCAATATTG
TACGATGTAATACTAGCGTGAACAACTTACAGATGGATAAAACTTCCTCA
TTAAGATTGTCATGTGGATT
AAGCAATAGTGATAGATTTTCTACTGTTCCCGTCAATAGAGCAAAAGTAG
TTCAACATAATATTAAACAC
TCGTTCGACCTAAAATTGCATTTGATCAGTTTATTATCTCTCTTGGTAATA
TGGATACTAATTGTAGCTA
TTTAAATGGGTGCCGCAGCAAGCATACAGACGACGGTGAATACACTCAG
CGAACGTATCTCGTCTAAATT
AGAACAAGAAGCGAATGCTAGTGCTCAAACAAAATGTGATATAGAAATCG
GAAATTTTTATATCCGACAA
AACCATGGATGTAACCTCACTGTTAAAAATATGTGCTCTGCGGACGCGGA
TGCTCAGTTGGATGCTGTGT
TATCAGCCGCTACAGAAACATATAGTGGATTAACACCGGAACAAAAAGCA
TACGTGCCAGCTATGTTTAC
TGCTGCGTTAAACATTCAGACGAGTGTAAACACTGTTGTTAGAGATTTTGA
AAATTATGTAAAACAAACT
TGTAATTCTAGCGCGGTCGTCGATAACAAATTAAAGATACAAAACGTAAT
CATAGATGAATGTTACGGAG
CCCCAGGATCTCCAACAAATTTGGAATTTATTAATACAGGATCTAGCAAA
GGAAATTGTGCCATTAAGGC
GTTGATGCAATTGACTACTAAGGCCACTACTCAAATAGCACCTAGACAAG
TTGCTGGTACAGGAGTTCAG
TTTTATATGATTGTTATCGGTGTTATAATATTGGCAGCGTTGTTTATGTACT
ATGCCAAGCGTATGCTGT

TCACATCCACCAATGATAAAATCAAACTTATTTTAGCCAATAAGGAAAAC
GTCCATTGGACTACTTACAT
GGACACATTCTTTAGAACTTCTCCGATGGTTATTGCTACCACGGATATGC
AAAACTGAAAATATATTGAT
AATATTTTAATAGATTAACATGGAAGTTATCGCTGATCGTCTAGACGATAT
AGTGAAACAAAATATAGCG
GATGAAAAATTTGTAGATTTTGTTATACACGGTCTAGAGCATCAATGTCCT
GCTATACTTCGACCATTAA
TTAGGTTGTTTATTGATATACTATTATTTGTTATAGTAATTTATATTTTTAC
GGTACGTCTAGTAAGTAG
AAATTATCAAATGTTGTTGGCGTTGGTGGCGCTAGTCATCACATTAACTAT
TTTTTATTACTTTATACTA
TAATAGTACTAGACTGACTTCTAACAAACATCTCACCTGCCATAAATAAAT
GCTTGATATTAAAGTCTTC
TATTTCTAACACTATTCCATCTGTGGAAAATAATACTCTGACATTATCGCT
AATTGACACATCGGTGAGT
GATATGCCTATAAAGTAATAATCTTCTTTGGGCACATATACCAGTGTACCA
GGTTCTAACAACCTATTTA
CTGGTGCTCCTGTAGCATACTTTTTCTTTACCTTGAGAATATCCATCGTTT
GCTTGGTCAATAGCGATAT
GTGATTTTTTATCAACCACTCGAAAAAGTAATTGGAGTGTTCATATCCTCT
ACGGGCTATTGTCTCATGG
CCGTGTATGAAATTTAAGTAACACGACTGTGGTAGATTTGTTCTATAGAGC
CGGTTGCCGCAAATAGATA
GAACTACCAATATGTCTGTACAAATGTTAAACATTAATTGATTAACAGAAA
AAACAATGTTCGTTCTGGG
AATAGAAACCAGATCAAAACAAAATTCGTTAGAATATATGCCACGTTTAT
ACATTGAATATAAAATAACT
ACAGTTTGAAAAATAACAGTATCATTTAAACATTTAACTTGCGGGGTTAAT
TTCACAACTTTACTGTTTT
TAAACTGTTCAAAATATAGCATCGATCCATGAGAAATACGTTTAGCCGCC
TTTAATAGAGGAAATCCCAC
CGCCTTTCTGGATCTCACCAACGACGATAGTTCTGACCAGCAACTCATTT
CTTCATCATCCACCTGTTTT
AACATATAATAGGCAGGAGATAGATATCCGTCATTGCAATATTCCTTTTCG
TAGGCACACAATCTAATAT
TGATAAAATCTCCATTCTCTTCTCTGCATTTATTATCTTGTTTCGGTGGCT
GATTAGGCTGTAGTCTTGG
TTTAGGCCTTGGTCTATCGTTGTTGAATCTATTTTGGTCATTAAATCTTTCA
TTTCTTCCTGGTATATTT
CTATCACCTCGTTTGGTTGGATTTTTGTCTATATTATCGTTTGTAACATCG
GTACGGGTATTCATTTATC
ACAAAAAAAACTTCTCTAAATGAGTCTACTGCTAGAAAACCTCATCGAAG
AAGATACCATATTTTTTGCA
GGAAGTATATCTGAGTATGATGATTTACAAATGGTTATTGCCGGCGCAAA

ATCCAAATTTCCAAGATCTA
TGCTTTCTATTTTTAATATAGTACCTAGAACGATGTCAAAATATGAGTTGG
AGTTGATTCATAACGAAAA
TATCACAGGAGCAATGTTTACCACAATGTATAATATAAGAAACAATTTGG
GTCTAGGAGATGATAAACTA
ACTATTGAAGCCATTGAAAACTATTTCTTGGATCCTAACAATGAAGTTATG
CCTCTTATTATTAATAATA
CGGATATGACTGCCGTCATTCCTAAAAAAAGTGGTAGGAGAAAGAATAAG
AACATGGTTATCTTCCGTCA
AGGATCATCACCTATCTTGTGCATTTTCGAAACTCGTAAAAAGATTAATAT
TTATAAAGAAAATATGGAA
TCCGCATCGACTGAGTATACACCTATCGGAGACAACAAGGCTTTGATATC
TAAATATGCGGGAATTAATG
TCCTGAATGTGTATTCTCCTTCCACATCCATGAGATTGAATGCCATTTACG
GATTCACCAATAAAAATAA
ACTAGAGAAACTTAGTACTAATAAGGAACTAGAATCGTATAGTTCTAGCC
CTCTTCAAGAACCCATTAGG
TTAAATGATTTTCTGGGACTATTGGAATGTGTTAAAAAGAATATTCCTCTA
ACAGATATTCCGACAAAGG
ATTGATTACTATAAATGGAGAATGTTCCTAATGTATACTTTAATCCTGTGT
TTATAGAGCCCACGTTTAA
ACATTCTTTATTAAGTGTTTATAAACACAGATTAATAGTTTTATTTGAAGTA
TTCGTTGTATTCATTCTA
ATATATGTATTTTTTAGATCTGAATTAAATATGTTCTTCATGCCTAAACGAA
AAATACCCGATCCTATTG
ATAGATTACGACGTGCTAATCTAGCGTGTGAAGACGATAAATTAATGATC
TATGGATTACCATGGATGAC
AACTCAAACATCTGCGTTATCAATAAATAGTAAACCGATAGTGTATAAAG
ATTGTGCAAAGCTTTTGCGA
TCAATAAATGGATCACAACCAGTATCTCTTAACGATGTTCTTCGCAGATG
ATGATTCATTTTTTAAGTAT
TTGGCTAGTCAAGATGATGAATCTTCATTATCTGATATATTGCAAATCACT
CAATATCTAGACTTTCTGT
TATTATTATTGATCCAATCAAAAAATAAATTAGAAGCCGTGGGTCATTGTT
ATGAATCTCTTTCAGAGGA
ATACAGACAATTGACAAAATTCACAGACTCTCAAGATTTTAAAAAACTGTT
TAACAAGGTCCCTATTGTT
ACAGATGGAAGGGTCAAACTTAATAAAGGATATTTGTTCGACTTTGTGATT
AGTTTGATGCGATTCAAAA
AAGAATCCTCTCTAGCTACCACCGCAATAGATCCTATTAGATACATAGAT
CCTCGTCGCGATATCGCATT
TTCTAACGTGATGGATATATTAAAGTCGAATAAAGTGAACAATAATTAATT
CTTTATTGTCATCATGAAC
GGCGGACATATTCAGTTGATAATCGGCCCCATGTTTTCAGGTAAAAGTAC
AGAATTAATTAGACGAGTTA

GACGTTATCAAATAGCTCAATATAAATGCGTGACTATAAAATATTCTAACG
ATAATAGATACGGAACGGG
ACTATGGACGCATGATAAGAATAATTTTGAAGCATTGGAAGCAACTAAAC
TATGTGATGTCTTGGAATCA
ATTACAGATTTCTCCGTGATAGGTATCGATGAAGGACAGTTCTTTCCAGA
CATTGTTGAATTCTGTGAGC
GTATGGCAAACGAAGGAAAAATAGTTATAGTAGCCGCACTCGATGGGAC
ATTTCAACGTAAACCGTTTAA
TAATATTTTGAATCTTATTCCATTATCTGAAATGGTGGTAAAACTAACTGC
TGTGTGTATGAAATGCTTT
AAGGAGGCTTCCTTTTCTAAACGATTGGGTGAGGAAACCGAGATAGAAAT
AATAGGAGGTAATGATATGT
ATCAATCGGTGTGTAGAAAGTGTTACATCGACTCATAATATTATATTTTTT
ATCTAAAAAACTAAAAATA
AACATTGATTAAATTTTAATATAATACTTAAAAATGGATGTTGTGTCGTTA
GATAAACCGTTTATGTATT
TTGAGGAAATTGATAATGAGTTAGATTACGAACCAGAAAGTGCAAATGAG
GTCGCAAAAAAACTGCCGTA
TCAAGGACAGTTAAAACTATTACTAGGAGAATTATTTTTTCTTAGTAAGTT
ACAGCGACACGGTATATTA
GATGGTGCCACCGTAGTGTATATAGGATCGGCTCCTGGTACACATATACG
TTATTTGAGAGATCATTTCT
ATAATTTAGGAATGATTATCAAATGGATGCTAATTGACGGACGCCATCAT
GATCCTATTCTAAATGGATT
GCGTGATGTGACTCTAGTGACTCGGTTCGTTGATGAGGAATATCTACGAT
CCATCAAAAAACAACTGCAT
CCTTCTAAGATTATTTTAATTTCTGATGTAAGATCCAAACGAGGAGGAAAT
GAACCTAGTACGGCGGATT
TACTAAGTAATTACGCTCTACAAAATGTCATGATTAGTATTTTAAACCCCG
TGGCATCTAGTCTTAAATG
GAGATGCCCGTTTCCAGATCAATGGATCAAGGACTTTTATATCCCACACG
GTAATAAAATGTTACAACCT
TTTGCTCCTTCATATTCAGCTGAAATGAGATTATTAAGTATTTATACCGGT
GAGAACATGAGACTGACTC
GAGTTACCAAATCAGACGCTGTAAATTATGAAAAAAAGATGTACTACCTT
AATAAGATCGTCCGTAACAA
AGTAGTTGTTAACTTTGATTATCCTAATCAGGAATATGACTATTTTCACAT
GTACTTTATGCTGAGGACC
GTGTACTGCAATAAAACATTTCCTACTACTAAAGCAAAGGTACTATTTCTA
CAACAATCTATATTTCGTT
TCTTAAATATTCCAACAACATCAACTGAAAAAGTTAGTCATGAACCAATAC
AACGTAAAATATCTAGCAA
AAATTCTATGTCTAAAAACAGAAATAGCAAGAGATCCGTACGCGGTAATA
AATAGAAACGTACTACTGAG
ATATACTACCGATATAGAGTATAATGATTTAGTTACTTTAATAACCGTTAG

ACATAAAATTGATTCTATG
AAAACTGTGTTTCAGGTATTTAACGAATCATCCATAAATTATACTCCGGTT
GATGATGATTATGGAGAAC
CAATCATTATAACATCGTATCTTCAAAAAGGTCATAACAAGTTTCCTGTAA
ATTTTCTATACATAGATGT
GGTAATATCTGACTTATTTCCTAGCTTTGTTAGACTAGATACTACAGAAAC
TAATATAGTTAATAGTGTA
CTACAAACAGGCGATGGTAAAAAGACTCTTCGTCTTCCCAAAATGTTAGA
GACGGAAATAGTTGTCAAGA
TTCTCTATCGCCCTAATATACCATTAAAAATTGTTAGATTTTTCCGCAATA
ACATGGTAACTGGAGTAGA
GATAGCCGATAGATCTGTTATTTCAGTCGCTGATTAATCAATTAGTAGAGA
TGAGATAAGAACATTATAA
TAATCAATAATATATCTTATATCTTATATCTTATATCTTGTTTAGAAAAATG
CTAATATTAAAATAGCTA
ACGCTAGTAATCCAATCGGAAGCCATTTGATATCTATAATAGGGTATCTA
ATTTCCTGATTTAAATAGCG
GACAGCTATATTCTCGGTAGCTACTCGTTTGGAATCACAAACATTATTTAC
ATCTAATTTACTATCTGTA
ATGGAAACGTTTCCCAATGAAATGGTACAATCCGATACATTGCATTTTGTT
ATATTTTTTTTTAAAGAGG
CTGGTAACAACGCATCGCTTCGTTTACATGGCTCGTACCAACAATAATAG
GGTAATCTTGTATCTATTCC
TATCCGTACTATGCTTTTATCAGGATAAATACATTTACATCGTATATCGTC
TTTGTTAGCATCACAGAAT
GCATAAATTTGTTCGTCCGTCATGATAAAAATTTAAAGTGTAAATATAACT
ATTATTTTTATAGTTGTAA
TAAAAAGGGAAATTTGATTGTATACTTTCGGTTCTTTAAAAGAAACTGACT
TGATAAAAATGGCTGTAAT
CTCTAAGGTTACGTATAGTCTATATGATCAAAAAGAGATTAATGCTACAGA
TATTATCATTAGTCATGTT
AAAAATGACGACGATATCGGTACCGTTAAAGATGGTAGACTAGGTGCTAT
GGATGGGGCATTATGTAAGA
CTTGTGGGAAAACGGAATTGGAATGTTTCGGTCACTGGGGTAAAGTAAGT
ATTTATAAAACTCATATAGT
TAAGCCTGAATTTATTTCAGAAATTATTCGTTTACTGAATCATATATGTATT
CACTGCGGATTATTGCGT
TCACGAGAACCGTATTCCGACGATATTAACCTAAAAGAGTTATCGGGACA
CGCTCTTAGGAGATTAAAGG
ATAAAATATTATCCAAGAAAAAGTCATGTTGGAACAGCGAATGTATGCAA
CCGTATCAAAAAATTACTTT
TTCAAAGAAAAAGGTTTGTTTCGTCAACAAGTTGGATGATATTAACGTTCC
TAATTCTCTCATCTATCAA
AAGTTAATTTCTATTCATGAAAAGTTTTGGCCATTATTAGAAATTCATCAA
TATCCAGCTAACTTATTTT

ATACAGACTACTTTCCCATCCCTCCGCTGATTATTAGACCGGCTATTAGTT
TTTGGATAGATAGTATACC
CAAAGAGACCAATGAATTAACTTACTTATTAGGTATGATCGTTAAGAATTG
TAACTTGAATGCTGATGAA
CAGGTTATCCAGAAGGCGGTAATAGAATACGATGATATTAAAATTATTTCT
AATAACACTTCCAGTATCA
ATTTATCATATATTACATCCGGCAAAAATAATATGATTAGAAGTTATATTG
TCGCCCGACGAAAAGATCA
GACCGCTAGATCTGTAATTGGTCCCAGTACATCTATCACCGTTAATGAGG
TAGGAATGCCCGCATATATT
AGAAATACACTTACAGAAAAGATATTTGTTAATGCCTTTACAGTGGATAAA
GTTAAACAACTATTAGCGT
CAAACCAAGTTAAATTTTACTTTAATAAACGATTAAACCAATTAACAAGAA
TACGCCAAGGAAAGTTTAT
TAAAAATAAAATACATTTATTGCCTGGTGATTGGGTAGAAGTAGCTGTTCA
AGAATATACAAGTATTATT
TTTGGAAGACAGCCGTCTCTACATAGATACAACGTCATCGCTTCATCTAT
CAGAGCTACCGAAGGAGATA
CTATCAAAATATCTCCCGGAATTGCCAACTCTCAAAATGCTGATTTCGAC
GGAGATGAAGAATGGATGAT
ATTGGAGCAAAATCCTAAAGCCGTAATTGAACAAAGTATTCTTATGTATCC
GACGACGTTACTCAAACAC
GATATTCATGGAGCCCCCGTTTATGGATCTATTCAAGATGAAATCGTAGC
AGCGTATTCATTGTTTAGAA
TACAAGATCTTTGTTTAGATGAAGTATTGAACATCTTGGGGAAATATGGAA
GAAAGTTCGATCCTAAAGG
TAAATGTAAATTCAGCGGTAAAGATATCTATACTTACTTGATAGGTGAAAA
GATTAATTATCCGGGTCTC
TTAAAGGATGGTGAAATTATTGCAAACGACGTAGATAGTAATTTTGTTGTG
GCTATGAGGCATCTGTCAT
TGGCTGGACTCTTATCCGATCATAAGTCGAACGTGGAAGGTATCAACTTT
ATTATCAAGTCATCTTATGT
TTTTAAGAGATATCTATCTATTTACGGTTTTGGGGTGACATTCAAAGATCT
GAGACCAAATTCGACGTTC
ACTAATAAATTGGAGGCCATCAACGTAGAAAAAATAGAACTTATCAAAGA
AGCATACGCCAAATATCTCA
ACGATGTAAGAGACGGGAAAATAGTTCCATTATCTAAAGCTTTAGAGGCG
GACTATGTGGAATCCATGTT
ATCCAACTTGACAAATCTTAATATCCGAGAGATAGAAGAACATATGAGAC
AAACGCTGATAGATGATCCA
GATAATAACCTCCTGAAAATGGCCAAAGCGGGTTATAAAGTAAATCCCAC
AGAACTAATGTATATTCTAG
GTACTTATGGACAACAGAGGATTGATGGTGAACCAGCAGAGACTCGAGTA
TTGGGTAGAGTCTTACCTTA
CTATCTTCCAGACTCTAAGGATCCAGAAGGAAGAGGTTATATTCTTAATTC

TTTAACAAAAGGATTAACA
GGTTCTCAATATTACTTTTCGATGCTGGTTGCCAGATCTCAATCTACTGAT
ATCGTCTGTGAAACATCAC
GTACCGGAACACTGGCTAGAAAAATCATTAAAAAGATGGAGGATATGGTG
GTCGACGGATACGGACAAGT
AGTTATAGGTAATACGCTCATCAAGTACGCCGCCAATTATACCAAAATTC
TAGGCTCAGTATGTAAACCT
GTAGATCTTATCTATCCAGATGAGTCCATGACTTGGTATTTGGAAATTAGT
GCTCTGTGGAATAAAATAA
AACAGGGATTCGTTTACTCTCAGAAACAGAAACTTGCAAAAAAGACATTG
GCGCCGTTTAATTTCCTAGT
ATTCGTCAAACCCACCACTGAGGATAATGCTATTAAGGTTAAGGATCTGT
ACGATATGATTCATAACGTC
ATTGATGATGTGAGAGAGAAATACTTCTTTACGGTATCTAATATAGATTTT
ATGGAGTATATATTCTTGA
CGCATCTTAATCCTTCTAGAATTAGAATTACAAAAGAAACGGCTATCACT
ATCTTTGAAAAGTTCTATGA
AAAACTCAATTATACTCTAGGTGGTGGAACTCCTATTGGAATTATTTCTGC
ACAGGTATTGTCTGAGAAG
TTTACACAACAAGCCCTGTCCAGTTTTCACACTACTGAAAAAAGTGGTGC
CGTCAAACAAAAACTTGGTT
TCAACGAGTTTAATAACCTGACTAATTTGAGTAAGAATAAGACCGAAATT
ATCACTCTGGTATCCGATGA
TATCTCTAAACTTCAATCTGTTAAGATTAATTTCGAATTTGTATGTTTGGGA
GAATTAAATCCAAACATC
ACTCTTCGAAAAGAAACAGATAGGTATGTAGTAGATATAATAGTCAATAG
ATTATACATCAAGAGAGCAG
AAATTACCGAATTAGTCGTCGAATATATGATTGAACGATTTATCTCCTTTA
GCGTCATTGTAAAGGAATG
GGGTATGGAGACATTCATTGAGGACGAGGATAATATTAGATTTACTGTCT
ACCTAAATTTCGTTGAACCG
GAAGAATTGAATCTTAGTAAGTTTATGATGGTTCTTCCGGGTGCCGCCAA
CAAGGGCAAGATTAGTAAAT
TCAAGATTCCTATCTCTGACTATACGGGATATGACGACTTCAATCAAACA
AAAAAGCTCAATAAGATGAC
TGTAGAACTCATGAATCTAAAAGAATTGGGTTCTTTCGATTTGGAAAACGT
CAACGTGTATCCTGGAGTA
TGGAATACATACGATATCTTCGGTATCGAGGCCGCTCGTGAATACTTGTG
CGAAGCCATGTTAAACACCT
ATGGAGAAGGGTTCGATTATCTGTATCAGCCTTGTGATCTTCTCGCTAGTT
TACTATGTGCTAGTTACGA
ACCAGAATCAGTGAATAAATTCAAGTTCGGCGCAGCTAGTACTCTTAAGA
GAGCTACGTTCGGAGACAAT
AAAGCATTGTTAAACGCGGCTCTTCATAAAAAGTCAGAACCTATTAACGA
TAATAGTAGCTGCCACTTTT

TTAGCAAGGTCCCTAATATAGGAACTGGATATTACAAATACTTTATCGACT
TGGGTCTTCTCATGAGAAT
GGAAAGGAAACTATCTGATAAGATATCTTCTCAAAAGATCAAGGAAATGG
AAGAAACAGAAGACTTTTAA
TTCTTATCAATAACATATTTTTCTATGATCTGTCTTTTAAACGATGGATTTT
CCACAAATGCGCCTCTCA
AGTCCCTCATAGAATGATACACGTATAAAAAATATAGCATAGGCGATGAC
TCCTTATTTTTAGACATTAG
ATATGCCAAAATCATAGCCCCGCTTCTATTTACTCCCGCAGCACAATGAA
CCAACACGGGCTCGTTTCGT
TGATCACATTTAGATAAAAAGGCGGTCACGTCGTCAAAATATTTACTAATA
TCGGTAGTTGTATCATCTA
CCAACGGTATATGAATAATATTAATATTAGAGTTAGGCAATGTATATTTAT
CCATCGTCAAATTTAAAAC
ATATTTGAACTTAACTTCAGATGATGGTGCATCCATAGCATTTTTATAATT
TCCCAAATACACATTATTG
GTTACCCTTGTCATTATAGTGGGAGATTTGGCTTTGTGCATATCTCCAGTT
GAACGTAGTAGTAAGTATT
TATACAAACTTTTCTTATCCATTTATAACGTACAAATGGATAAAACTACTT
TATCGGTAAACGCGTGTAA
TTTAGAATACGTTAGAGAAAAGGCTATAGTAGGCGTACAAGCAGCCAAAA
CATCAACACTTATATTCTTT
GTTATTATATTGGCAATTAGTGCGCTATTACTCTGGTTTCAGACGTCTGAT
AATCCAGTCTTTAATGAAT
TAACGAGATATATGCGAATTAAAAATACGGTTAACGATTGGAAATCATTA
ACGGATAGCAAAACAAAATT
AGAAAGTGATAGAGGTAAACTTCTAGCCGCTGGTAAGGATGATATATTCG
AATTCAAATGTGTGGATTTC
GGCGCCTATTTTATAGCTATGCGATTGGATAAGAAAACATATCTGCCGCA
AGCTATTAGGCGAGGTACTG
GAGACGCGTGGATGGTTAAAAAGGCGGCAAAGGTCGATCCATCTGCTCA
ACAATTTTGTCAGTATTTGAT
AAAACACAAGTCTAATAATGTTATTACTTGTGGTAATGAGATGTTAAATGA
ATTAGGTTATAGCGGTTAT
TTTATGTCACCGCATTGGTGTTCCGATTTTAGTAATATGGAATAGTGTTAG
ATAAATGCGGTAACAAATG
TTCCTGTAAGGAACCATAACAGCTTAGATTTAACGTTAAAGATGAGCATA
AACATAATAAACAAAATTAC
AATCAAACCTATAACATTAATATCAAACAATCCAAAAAATGAAATCAGTG
GAGTAGTAAACGCGTACATA
ACTCCTGGATAACGTTTAGCAGCTGCCGTTCCTATTCTAGACCAAAAATT
CGGTTTCATGTTTTCGAAGC
GGTGTTCTGCAACAAGTCGGGGATCGTGTTCTACATATTTGGCGGCATTA
TCCAGTATCTGCCTATTGAT
CTTCATTTCGTTTTCGATTCTGGCTATTTCAAAATAAAATCCCGATGATAG

ACCTCCAGACTTTATAATT
TCATCTACGATGTTCAGCGCCGTAGTAACTCTAATAATATAGGCTGATAA
GCTAACATCATACCCTCCTG
TATATGTGAATATGGTATGATTTTTGTCCATTACAAGCTCGGTTTTAACTTT
ATTGCCTGTAATAATTTC
TCTCATCTGTAGGATATCTATTTTTTTTGTCATGCATTGCCTTCAAGACGGG
ACGAAGAAACGTAATATCC
TCAATAACGTTATCGTTTTCTACAATAACTACATATTCTACCTTTTTATTTT
CTAACTCGGTAAAAAAAT
TAGAATCCCATAGGGCTAAATGTCTAGCGATATTTCTTTTCGTTTCCTCTG
TACACATAGTGTTACAAAA
CCCTGAAAAGAAGTGAGTATACTTGTCATCATTTCTAATGTTTCCTCCAGT
CCACTGTATAAACGCATAA
TCCTTGTAATGATCTGGATCATCCTTGACTACCACAACATTTCTTTTTTCT
GGCATAACTTCGTTGTCCT
TTACATCATCGAACTTCTGATCATTAATATGCTCATGAACATTAGGAAATG
TTTCTGATGGAGGTCTATC
AATAACTGGCACAACAATAACAGGAGTTTTCACCGCCGCCATTTAGTTAT
TGAAATTAATCATATACAAC
TCTTTAATACGAGTTATATTTTCGTCTATCCATTGTTTCACATTTACATATT
TCGACAAAAAGATATAAA
ATGCGTATTCCAATGCTTCTCTGTTTAATGAATTACTAAAATATACAAACA
CGTCACTGTCTGGCAATAA
ATGATATCTTAGAATATTGTAACAATTTATTTTGTATTGCACATGTTCGTGA
TCTATGAGTTCTTCTTCG
AATGGCATAGGATCTCCGAATCTGAAAACGTATAAATAGGAGTTAGAATA
ATAATATTTGAGAGTATTGG
TAATATATAAACTCTTTAGCGGTATAATTAGTTTTTTTCTCTCAATTTCTAT
TTTTAGATGTGATGGAAA
AATGACTAATTTTGTAGCATTAGTATCATGAACTCTAATCAAAATCTTAAT
ATCTTCGTCACACGTTAGC
TCTTTGAAGTTTTTAAGAGATGCATCAGTTGGTTCTACAGATGGAGTAGGT
GCAACAATTTTTTGTTCTA
CACATGTATGTACTGGAGCCATTGTTTTAACTATAATGGTGCTTGTATCGA
AAAACTTTAATGCAGATAG
CGGAAGCTCTTCGCCGCGACTTTCTACATCGTAATTGGGTTCTAACGCCG
ATCTCTGAATGGATACTAGT
TTTCTAAGTTCTAATGTGATTCTCTGAAAATGTAAATCCAATTCCTCCGGC
ATTATAGATGTGTATACAT
CGGTAAATAAAACTATAGTATCCAACGATCCCTTCTCGCAAATTCTAGTCT
TAACCAAAAAATCGTATAT
AACCACGGAGATGGCGTATTTAAGAGTGGATTCTTCTACCGTTTTGTTCTT
GGATGTCATATAGGAAACT
ATAAAGTCCGCACTACTGTTAAGAATGATTACTAACGCAACTATATAGTTC
AAATTAAGCATTTTGGAAA

CATAAAATAACTCTGTAGACGATACTTGACTTTCGAATAAGTTTGCAGACA
AACGAAGAAAGAACAGACC
TCTCTTAATTTCAGAAGAAAACTTTTTTTCGTATTCCTGACGTCTAGAGTT
TATATCAATAAGAAAGTTA
AGAATTAGTCGGTTAATGTTGTATTTCATTACCCAAGTTTGAGATTTCATA
ATATTATCAAAAGACATGA
TAATATTAAAGATAAAGCGCTGACTATGAACGAAATAGCTATATGGTTCG
CTCAAAAATATAGTCTTGTT
AAACGTGGAAACGATAACTGTATTTTTAATCACGTCAGCGGCATCTAAAT
TAAATATAGGTATATTTATT
CCACACACTCTACAATATGCCACACCATCTTCATAATAAATAAATTCGTTA
GCAAAATTATTAATTTTAG
TGAAATAGTTAGCGTCAACTTTCATAGCTTCCTTCAATCTAATTTGATGCT
CACACGGTGCGAATTCTAC
TCTAACATCCCTTTTCCATGCCTCAGGTTCATCGATCTCTATAATATCTAG
TTTTTTGCGTTTCACAAAC
ACAGGCTCGTCTCTCGCGATGAGATCTGTATAGTAACTATGTAAATGATA
ACTAGATAGAAAGATGTAGC
TATATAGATGACGATCCTTTAAGAGAGGTATAATAACTTTACCCCAATCAG
ATAGACTGTTGTTATGGTC
TTCGGAAAAAGAATTTTTATAAATTTTTCCAGTATTTTCCAAATATACGTA
CTTAACATCTAAAAAATCC
TTAATGATAATAGGAATGGATAATCCGTCTATTTTATAAAGAAATACATAT
CGCACATTATACTTTTTTT
TGGAAATGGGAATACCGATGTGTCTACATAAATATGCAAAGTCTAAATAT
TTTTTAGAGAATCTTAGTTG
GTCCAAATTCTTTTCCAAGTACGGTAATAGATTTTTCATATTGAACGGTAT
CTTCTTAATCTCTGGTTCT
AGTTCCGCATTAAATGATGAAACTAAGTCACTATTTTTATAACTAACGATT
ACATCACCTCTAACATCAT
CATTTACCAGAATACTGATCTTCTTTTGTCGTAAATACATGTCTAATGTGT
TAAAAAAAAGATCATACAA
GTTATACGTCATTTCATCTGTGGTATTCTTGTCATTGAAGGATAAACTCGT
ACTAATCTCTTCTTTAACA
GCCTGTTCAAATTTATATCCTATATACGAAAAAATAGCAACCAGTGTTTGA
TCATCCGCGTCAATATTCT
GTTCTATCGTAGTGTATAACAATCGTATATCTTCTTCTGTGATAGTCGATA
CGTTATAAAGGTTGATAAC
GAAAATATTTTTATTTCGTGAAATAAAGTCATCGTAGGATTTTGGACTTAT
ATTCGCGTCTAGTAGATAT
GCTTTTATTTTTGGAATGATCTCAATTAGAATAGTCTCTTTAGAGTCCATTT
AAAGTTACAAACAACTAG
GAAATTGGTTTATGATGTATAATTTTTTTAGTTTTTATAGATTCTTTATTCT
ATACTTAAAAAATGAAAA
TAAATACAAAGGTTCTTGAGGGTTGTGTTAAATTGAAAGCGAGAAATAAT

CATAAATTATTTCATTATCG
CGATATCCGTTAAGTTTGTATCGTAATGGCGTGGTCAATTACAAATAAAG
CGGATACTAGTAGCTTCACA
AAGATGGCTGAAATCAGAGCTCATCTAAAAAATAGCGCTGAAAATAAAGA
TAAAAACGAGGATATTTTCC
CGGAAGATGTAATAATTCCATCTACTAAGCCCAAAACCAAACGAGCCACT
ACTCCTCGTAAACCAGCGGC
TACTAAAAGATCAACCAAAAAGGAGGAAGTGGAAGAAGAAGTAGTTATAG
AGGAATATCATCAAACAACT
GAAAAAAATTCTCCATCTCCTGGAGTCGGCGACATTGTAGAAAGCGTGGC
TGCTGTAGAGCTCGATGATA
GCGACGGGGATGATGAACCTATGGTACAAGTTGAAGCTGGTAAAGTAAAT
CATAGTGCTAGAAGCGATCT
TTCTGACCTAAAGGTGGCTACCGACAATATCGTTAAAGATCTTAAGAAAA
TTATTACTAGAATCTCTGCA
GTATCGACGGTTCTAGAGGATGTTCAAGCAGCTGGTATCTCTAGACAATT
TACTTCTATGACTAAAGCTA
TTACAACACTATCTGATCTAGTCACCGAGGGAAAATCTAAAGTTGTTCGT
AAAAAAGTTAAAACTTGTAA
GAAGTAAATGCGTGCACTTTTTTATAAAGATGGTAAACTCTTTACCGATAA
TAATTTTTTAAATCCTGTA
TCAGACGATAATCCAGCGTATGAGGTTTTGCAACATGTTAAAATTCCTACT
CATTTAACAGATGTAGTAG
TATATGAACAAACGTGGGAAGAGGCATTAACTAGATTAATTTTTGTGGGA
AGCGATTCAAAAGGACGTAG
ACAATACTTTTACGGAAAAATGCATGTACAGAATCGCAACGCTAAAAGAG
ATCGTATTTTTGTTAGAGTA
TATAACGTTATGAAACGAATTAATTGTTTTATAAACAAAAATATAAAGAAA
TCGTCCACAGATTCCAATT
ATCAGTTGGCGGTTTTTATGTTAATGGAAACTATGTTTTTTATTAGATTTGG
TAAAATGAAATATCTTAA
GGAGAATGAAACAGTAGGGTTATTAACACTAAAAAATAAACACATAGAAA
TAAGTCCCGATGAAATAGTT
ATCAAGTTTGTAGGAAAGGACAAAGTTTCACATGAATTTGTTGTTCATAAG
TCTAATAGACTATATAAAC
CGCTATTGAAACTGACGGATGATTCTAGTCCCGAAGAATTTCTGTTCAAC
AAACTAAGTGAACGAAAGGT
ATACGAATGTATCAAACAGTTTGGTATTAGAATCAAGGATCTCCGAACGT
ATGGAGTCAATTATACGTTT
TTATATAATTTTTGGACAAATGTAAAGTCCATATCTCCTCTTCCGTCACCA
AAAAAGTTAATAGCGTTAA
CTATCAAACAAACTGCTGAAGTGGTAGGTCATACTCCATCAATTTCAAAA
AGAGCTTACATGGCAACGAC
TATTTTAGAAATGGTAAAGGATAAAAATTTTTTAGATGTAGTATCTAAAAC
TACGTTCGATGAATTCCTA

TCTATAGTCGTAGATCACGTTAAATCATCTACGGATGGATGATATAGATCT
TTACACAAATAATTACAAG
ACCGATAAATGGAAATGGATAAGCGTATAAAATCTCTCGCAATGACAGCT
TTCTTCGGAGAGCTAAACAC
ATTAGATATTATGGCATTGATAATGTCTATATTTAAACGCCATCCAAACAA
TACCATTTTTTCAGTGGAT
AAGGATGGTCAGTTTATGATTGATTTCGAATACGATAATTATAAGGCTTCT
CAATATTTGGATCTGACCC
TCACTCCGATATCTGGAGATGAATGCAAGACTCACGCATCGAGTATAGCC
GAACAATTGGCGTGTGCGGA
TATTATTAAAGAGGATATTAGCGAATATATCAAAACTACTCCCCGTCTTAA
ACGATTTATAAAAAAATAC
CGCAATAGATCAGATACTCGCATCAGTCGAGATACAGAAAAGCTTAAAAT
AGCTCTAGCTAAAGGCATAG
ATTACGAATATATAAAAGACGCTTGTTAATAAGTAAATGAAAAAAAACTAG
TCGTTTATAATAAAACACG
ATATGGATGCCAACGTAGTATCATCTTCTACTATTGCAACGTATATAGACG
CTTTAGCGAAGAATGCTTC
AGAATTAGAACAGAGGTCTACCGCATACGAAATAAATAATGAATTGGAAC
TAGTATTTATTAAGCCGCCA
TTAATTACTTTGACAAATGTAGTGAATATCTCTACGATTCAGGAATCGTTT
ATTCGATTTACCGTTACTA
ATAAGGAAGGTGTTAAAATTAGAACTAAGATTCCATTATCTAAGGTACATG
GTCTAGATGTAAAAAATGT
ACAGTTAGTAGATGCTATAGATAACATAGTTTGGGAAAAGAAATCATTAG
TGACGGAAAATCGTCTTCAC
AAAGAATGCTTGTTGAGACTATCGACAGAGGAACGTCATATATTTTTGGA
TTACAAGAAATATGGATCCT
CTATCCGACTAGAATTAGTCAATCTTATTCAAGCAAAAACAAAAAACTTTA
CGATAGACTTTAAGCTAAA
ATATTTTCTAGGATCCGGTGCCCAGTCTAAAAGTTCTTTATTACACGCTAT
TAATCATCCAAAGTCAAGG
CCTAATACATCTCTGGAAATAGAATTCACACCTAGAGACAATGAAAAAGT
TCCATATGATGAACTAATAA
AGGAATTGACGACTCTATCACGTCATATATTTATGGCTTCTCCAGAGAAT
GTAATTCTTTCTCCGCCTAT
TAACGCACCTATAAAGACTTTTATGTTGCCTAAACAAGATATAGTAGGTCT
GGATCTGGAAAATCTATAC
GCTGTAACTAAGACTGACGGCATTCCTATAACTATCAGAGTTACATCAAA
CGGGTTGTATTGTTATTTTA
CACATCTTGGTTATATTATTAGATATCCTGTTAAGAGAATAATAGATTCCG
AAGTAGTAGTCTTTGGTGA
GGCAGTTAAGGATAAGAACTGGACCGTATATCTCATTAAGCTAATAGAGC
CTGTGAATGCAATCAATGAT
AGACTAGAAGAAAGTAAGTATGTTGAATCTAAACTAGTGGATATTTGTGAT

CGGATAGTATTCAAGTCAA
AGAAATACGAAGGTCCGTTTACTACAACTAGTGAAGTCGTCGATATGTTA
TCTACATATTTACCAAAGCA
ACCAGAAGGTGTTATTCTGTTCTATTCAAAGGGACCTAAATCTAACATTGA
TTTTAAAATTAAAAAGGAA
AATACTATAGACCAAACTGCAAATGTAGTATTTAGGTACATGTCCAGTGA
ACCAATTATCTTTGGAGAAT
CGTCTATCTTTGTAGAGTATAAGAAATTTAGCAACGATAAAGGCTTTCCTA
AAGAATATGGTTCTGGTAA
GATTGTGTTATATAACGGCGTTAATTATCTAAATAATATCTATTGTTTGGA
ATATATTAATACACATAAT
GAAGTGGGTATTAAGTCCGTGGTTGTACCTATTAAGTTTATAGCAGAATTC
TTAGTTAATGGAGAAATAC
TTAAACCTAGAATCGATAAAACCATGAAATATATTAACTCAGAAGATTATT
ATGGAAATCAACATAATAT
CATAGTCGAACATTTAAGAGATCAAAGCATCAAAATAGGAGATATCTTTA
ACGAGGATAAACTATCGGAT
GTGGGACATCAATACGCCAATAATGATAAATTTAGATTAAATCCAGAAGT
TAGTTATTTTACGAATAAAC
GAACTAGAGGACCGTTGGGAATTTTATCAAACTACGTCAAGACTCTTCTT
ATTTCTATGTATTGTTCCAA
AACATTTTTAGACGATTCCAACAAACGAAAGGTATTGGCGATTGATTTTG
GAAACGGTGCTGACCTGGAA
AAATACTTTTATGGAGAGATTGCGTTATTGGTAGCGACGGATCCGGATGC
TGATGCTATAGCTAGAGGAA
ATGAAAGATACAACAAATTAAACTCTGGAATTAAAACCAAGTACTACAAA
TTTGACTACATTCAGGAAAC
TATTCGATCCGATACATTTGTCTCTAGTGTCAGAGAAGTATTCTATTTTGG
AAAGTTTAATATCATCGAC
TGGCAGTTTGCTATCCATTATTCTTTTCATCCGAGACATTATGCTACCGTC
ATGAATAACTTATCCGAAC
TAACTGCTTCTGGAGGCAAGGTATTAATCACTACCATGGACGGAGACAAA
TTATCAAAATTAACAGATAA
AAAGACTTTTATAATTCATAAGAATTTACCTAGTAGCGAAAACTATATGTC
TGTAGAAAAAATAGCTGAT
GATAGAATAGTGGTATATAATCCATCAACAATGTCTACTCCAATGACTGA
ATACATTATCAAAAAGAACG
ATATAGTCAGAGTGTTTAACGAATACGGATTTGTTCTTGTAGATAACGTTG
ATTTCGCTACAATTATAGA
ACGAAGTAAAAAGTTTATTAATGGCGCATCTACAATGGAAGATAGACCGT
CTACAAAAAACTTTTTCGAA
CTAAATAGAGGAGCCATTAAATGTGAAGGTTTAGATGTCGAAGACTTACT
TAGTTACTATGTTGTTTATG
TCTTTTCTAAGCGGTAAATAATAATATGGTATGGGTTCTGATATCCCCGTT
CTAAATGCATTAAATAATT

CCAATAGAGCGATTTTTGTTCCTATAGGACCTTCCAACTGTGGATACTCTG
TATTGTTAATAGATATATT
AATACTTTTGTCGGGTAACAGAGGTTCTACGTCTTCTAAAAATAAAAGTTT
GATAACATCTGGCCTGTTC
ATAAATAAAAACTTGGCGATTCTATATATACTCTTATTATCAAATCTAGCC
ATTGTCTTATAGATGTGAG
CTACTGTAGGTGTACCATTTGATTTTCTTTCTAATACTATATATTTCTCTCG
AAGAAGTTCTTGCACATC
ATCTGGGAATAAAATACTACTGTTGAGTAAATCAGTTATTTTTTTTATATC
GATATTGATGGACATTTTT
ATAGTTAAGGATAATAAGTATCCCAAAGTCGATAACGACGATAACGAAGT
ATTTATACTTTTAGGAAATC
ACAATGACTTTATCAGATTAAAATTAACAAAATTAAAGGAGCATGTATTTT
TTTCTGAATATATTGTGAC
TCCAGATACATATGGATCTTTATGCGTCGAATTAAATGGGTCTAGTTTTCA
GCACGGTGGTAGATATATA
GAGGTGGAGGAATTTATAGATGCTGGAAGACAAGTTAGATGGTGTTCTAC
ATCCAATCATATATCTGAAG
ATATACCCGAAGATATACACACTGATAAATTTGTCATTTATGATATATACA
CTTTTGACGCTTTCAAGAA
TAAACGATTGGTATTCGTACAGGTACCTCCGTCGTTAGGAGATGATAGTC
ATTTGACTAATCCGTTATTG
TCTCCGTATTATCGTAATTCAGTAGCCAGACAAATGGTCAATGATATGATT
TTTAATCAAGATTCATTTT
TAAAATATTTATTAGAACATCTGATTAGAAGCCACTATAGAGTTTCTAAAC
ATATAACAATAGTTAGATA
CAAGGATACCGAAGAATTAAATCTAACGAGAATATGTTATAATAGAGATA
AGTTTAAGGCGTTTGTATTC
GCTTGGTTTAACGGCGTTTCGGAAAATGAAAAGGTACTAGATACGTATAA
AAAGGTATCTAATTTGATAT
AATGAATTCAGTGACTGTATCACACGCGCCATATACTATTACTTATCACG
ATGATTGGGAACCAGTTATG
AGTCAATTGGTAGAGTTTTATAACGAAGTAGCCAGTTGGCTGCTACGAGA
CGAGACGTCGCCTATTCCTG
ATAAGTTCTTTATACAGTTGAAACAACCGCTTAGAAATAAACGAGTATGTG
TGTGTGGTATAGATCCGTA
TCCGAAAGATGGAACTGGTGTACCGTTCGAATCACCAAATTTTACAAAAA
AATCAATTAAGGAGATAGCT
TCATCTATATCTAGATTAACCGGAGTAATTGATTATAAAGGTTATAACCTT
AATATAATAGACGGGGTTA
TACCCTGGAATTATTACTTAAGTTGTAAATTAGGAGAAACAAAAAGTCAC
GCGATCTACTGGGATAAGAT
TTCCAAGTTACTGCTGCAGCATATAACTAAACACGTTAGTGTTCTTTATTG
TTTGGGTAAAACAGATTTC
TCGAATATACGGGCAAAGTTAGAATCCCCGGTAACTACCATAGTGGGATA

TCATCCAGCGGCTAGAGACC
GCCAATTCGAGAAAGATAGATCATTTGAAATTATCAACGTTTTACTGGAAT
TAGACAACAAGGTACCTAT
AAATTGGGCTCAAGGGTTTATTTATTAATGCTTTAGTGAAATTTTAACTTG
TGTTCTAAATGGATGCGGC
TATTAGAGGTAATGATGTTATCTTTGTCCTTAAGACTATAGGTGTCCCATC
AGCATGTAGACAAAATGAA
GATCCAAGATTCGTAGAAGCATTTAAATGCGACGAGTTAAAAAGATATAT
TGATAATAATCCAGAATGTA
CACTATTCGAAAGTCTTAGGGATGAGGAAGCATACTCTATAGTCAGAATT
TTCATGGATGTAGATTTAGA
CGCGTGTCTAGACGAAATAGATTATTTAACGGCTATTCAAGATTTTATTAT
CGAGGTGTCAAACTGTGTA
GCTAGATTCGCGTTTACAGAATGCGGTGCCATTCATGAAAATGTAATAAA
ATCCATGAGATCTAATTTTT
CATTGACTAAGTCTACAAATAGAGATAAAACAAGTTTTCATATTATCTTTT
TAGACACGTATACCACTAT
GGATACATTGATAGCTATGAAACGAACACTATTAGAATTAAGTAGATCAT
CTGAAAATCCACTAACAAGA
TCGATAGACACTGCCGTATATAGGAGAAAAACAACTCTTCGGGTTGTAGG
TACTAGGAAAAATCCAAATT
GCGACACTATTCATGTAATGCAACCACCGCATGATAATATAGAAGATTAC
CTATTCACTTACGTGGATAT
GAACAACAATAGTTATTACTTTTCTCTACAACGACGATTGGAGGATTTAGT
TCCTGATAAGTTATGGGAA
CCAGGGTTTATTTCATTCGAAGACGCTATAAAAAGAGTTTCAAAAATATTC
ATTAATTCTATAATAAACT
TTAATGATCTCGATGAAAATAATTTTACAACGGTACCACTGGTCATAGATT
ACGTAACACCTTGTGCATT
ATGTAAAAAACGATCGCATAAACATCCGCATCAACTATCGTTGGAAAATG
GTGCTATTAGAATTTACAAA
ACTGGTAATCCACATAGTTGTAAAGTTAAAATTGTTCCGTTGGATGGTAAT
AAACTGTTTAATATTGCAC
AAAGAATTTTAGACACTAACTCTGTTTTATTAACCGAACGAGGAGACTATA
TAGTTTGGATTAATAATTC
ATGGAAATTTAACAGCGAAGAACCCTTGATAACAAAACTAATTCTGTCAA
TAAGACATCAACTACCTAAG
GAATATTCAAGCGAATTACTCTGTCCGAGGAAACGAAAGACTGTAGAAGC
TAACATACGAGACATGTTAG
TAGATTCAGTAGAGACCGATACCTATCCGGATAAACTTCCGTTTAAAAAT
GGTGTATTGGACCTGGTAGA
CGGAATGTTTTACTCTGGAGATGATGCTAAAAAATATACGTGTACTGTATC
AACCGGATTTAAATTTGAC
GATACAAAGTTCGTCGAAGACAGTCCAGAAATGGAAGAGTTAATGAATAT
CATTAACGATATCCAACCAT

TAACGGATGAAAATAAGAAAAATAGAGAGCTATATGAAAAAACATTATCT
AGTTGTTTATGTGGTGCTAC
CAAAGGATGTTTAACATTCTTTTTTGGAGAAACTGCAACTGGAAAGTCGA
CAACCAAACGTTTGTTAAAG
TCTGCTATCGGTGACCTGTTTGTTGAGACGGGTCAAACAATTTTAACAGA
TGTATTGGATAAAGGACCTA
ATCCATTTATCGCTAACATGCATTTGAAAAGATCTGTATTCTGTAGCGAAC
TACCTGATTTTGCCTGTAG
TGGATCAAAGAAAATTAGATCTGATAATATTAAAAAGTTGACAGAACCTT
GTGTCATTGGAAGACCGTGT
TTCTCCAATAAAATTAATAATAGAAACCATGCTACAATCATTATCGATACT
AATTACAAACCTGTCTTTG
ATAGGATAGATAACGCATTAATGAGAAGAATTGCCGTCGTGCGATTCAGA
ACACACTTTTCTCAACCTTC
TGGTAGAGAGGCTGCTGAAAATAATGACGCGTACGATAAAGTCAAACTAT
TAGACGAGGGGTTAGATGGT
AAAATACAAAATAATAGATATAGATTTGCATTTCTATACTTGTTGGTGAAA
TGGTACAAAAAATATCATG
TTCCTATTATGAAACTATATCCTACACCCGAAGAGATTCCTGACTTTGCAT
TCTATCTCAAAATAGGTAC
TCTGTTAGTATCTAGCTCTGTAAAGCATATTCCATTAATGACGGACCTCTC
CAAAAAGGGATATATATTG
TACGATAATGTGGTTACTCTTCCGTTGACTACTTTCCAACAGAAAATATCC
AAGTATTTTAATTCTAGAC
TATTTGGACACGATATAGAGAGCTTCATCAATAGACATAAGAAATTTGCC
AATGTTAGTGATGAATATCT
GCAATATATATTCATAGAGGATATTTCATCTCCGTAAATATATGCTCATAT
ATTTATAGAAGATATCACA
TATCTAAATGAATACCGGAATTATAGATTTATTTGATAATCATGTTGATAG
TATACCAACTATATTACCT
CATCAGTTAGCTACTCTAGATTATCTAGTTAGAACTATCATAGATGAGAAC
AGAAGCGTGTTATTGTTCC
ATATTATGGGATCAGGTAAAACAATAATCGCTTTGTTGTTCGCCTTGGTAG
CTTCCAGATTTAAAAAGGT
TTACATTCTAGTGCCGAACATCAACATCTTAAAAATTTTCAATTATAATAT
GGGTGTAGCTATGAACTTG
TTTAATGACGAATTCATAGCTGAGAATATCTTTATTCATTCCACAACAAGT
TTTTATTCTCTTAATTATA
ACGATAACGTCATTAATTATAACGGATTATCTCGCTACAATAACTCTATTT
TTATCGTTGATGAGGCACA
TAATATCTTTGGGAATAATACTGGAGAACTTATGACCGTGATAAAAAATAA
AAACAAGATTCCTTTTCTA
CTATTGTCTGGATCTCCCATTACTAACACACCTAATACTCTGGGTCATATT
ATAGATTTAATGTCCGAAG
AGACGATAGATTTTGGTGAAATTATTAGTCGTGGTAAGAAAGTAATTCAG

ACACTTCTTAACGAACGAGG
TGTGAATGTACTTAAGGATTTGCTTAAAGGAAGAATATCATATTACGAAAT
GCCTGATAAAGATCTACCA
ACGATAAGATATCACGGACGTAAGTTTCTAGATACTAGAGTAGTATATTGT
CACATGTCTAAACTTCAAG
AGAGAGATTATATGATTACTAGACGACAGCTATGTTATCATGAAATGTTTG
ATAAAAATATGTATAACGT
GTCAATGGCAGTATTGGGACAACTTAATCTGATGAATAATTTAGATACTTT
ATTTCAGGAACAGGATAAG
GAATTGTACCCAAATCTGAAAATAAATAATGGCGTGTTATACGGAGAAGA
ATTGGTAACGTTAAACATTA
GTTCCAAATTTAAGTACTTTATCAATCGGATACAGACACTCAACGGAAAA
CATTTTATATACTTTTCTAA
TTCTACATATGGTGGATTGGTAATTAAATATATCATGCTCAGTAATGGATA
TTCTGAATATAATGGTTCT
CAGGGAACTAATCCACATATGATAAACGGCAAACCAAAAACATTTGCTAT
CGTTACTAGTAAAATGAAAT
CGTCTTTAGAGGATCTATTAGATGTGTATAATTCTCCTGAAAACGATGATG
GTAGTCAATTGATGTTTTT
GTTTTCATCAAACATTATGTCCGAATCCTATACTCTGAAAGAGGTAAGGC
ATATTTGGTTTATGACTATC
CCAGATACTTTTTCTCAATACAACCAAATTCTTGGACGATCTATTAGAAAA
TTCTCTTACGCCGATATTT
CTGAACCAGTTAATGTATATCTTTTAGCCGCCGTATATTCCGATTTCAATG
ACGAAGTAACGTCATTAAA
CGATTACACACAGGATGAATTAATTAATGTTTTACCATTTGACATCAAAAA
GCTGTTGTATCTAAAATTT
AAGACGAAAGAAACGAATAGAATATACTCTATTCTTCAAGAGATGTCTGA
AACGTATTCTCTTCCACCAC
ATCCATCAATTGTAAAAGTTTTATTGGGAGAATTGGTCAGACAATTTTTTT
ATAATAATTCTCGTATTAA
GTATAACGACTCCAAGTTACTTAAAATGGTTACATCAGTTATAAAAAATAA
AGAAGACGCTAGGAATTAC
ATAGATGATATTGTAAACGGTCACTTCTTTGTATCGAATAAAGTATTTGAT
AAATCTCTTTTATACAAAT
ACGAAAACGATATTATTACAGTACCGTTTAGACTTTCCTACGAACCATTTG
TTTGGGGAGTTAACTTTCG
TAAAGAATATAACGTGGTATCTTCTCCATAAAACTGATGAGATATATAAAG
AAATAAATGTCGAGCTTTG
TTACCAATGGATACCTTTCCGTTACATTGGAACCTCATGAGCTGACGTTA
GACATAAAAACTAATATTAG
GAATGCCGTATATAAGACGTATCTCCATAGAGAAATTAGTGGTAAAATGG
CCAAGAAAATAGAAATTCGT
GAAGACGTGGAATTACCTCTCGGCGAAATAGTTAATAATTCTGTAGTTAT
AAACGTTCCGTGTGTAATAA

CCTACGCGTATTATCACGTTGGGGATATAGTCAGAGGAACATTAAACATC
GAAGATGAATCAAATGTAAC
TATTCAATGTGGAGATTTAATCTGTAAACTAAGTAGAGATTCGGGTACTGT
ATCATTTAGCGATTCAAAG
TACTGCTTTTTTCGAAATGGTAATGCGTATGACAATGGCAGCGAAGTCAC
TGCCGTTCTAATGGAGGCTC
AACAAGGTATCGAATCTAGTTTTGTTTTTCTCGCGAATATCGTCGACTCAT
AAGAAAGAGAATAGCGGTA
AGTATAAACACGAATACTATGGCAATAATTGCGAATGTTTTATTCCCTTCG
ATATATTTTTGATAATATG
AAAAACATGTCTCTCTCAAATCGGACAACCATCTCATAAAATAGTTCTCG
CGCGCTGGAGAGGTAGTTGC
TGCTCGTATAATCTCCCCAGAATAATATACTTGCGTGTCGTCGTTCAATTT
ATACGGATTTCTATAGTTC
TCTGTTATATAATACGGTTTTCCATCATGATTAGACGACGACAATAGTGTT
CTAAATTTAGATAGTTGAT
CAGAATGAATGTTTATTGGCGTTGGAAAAATTATCCATACAGCGTCTGCA
GAGTGCTTGATAGTTGTTCC
TAGATATGTAAAATAATCCAACGTACTAGGTAGCAAATTGTCTAGATAAAA
TACTGAATCAAACGGCGCA
GACGTATTAGCGGATCTAATGGAATCCAATTGATTGACTATCTTTTGAAAA
TATACATTTTTATGATCCG
ATACTTGTAAGAATATAGAAATAATGATAAGTCCATCATCGTGTTTTTTTG
CCTCTTCATAAGAACTATA
TTTTTTCTTATTCCAATGAACAAGATTAATCTCTCCAGAGTATTTGTACAC
ATCTATCAAGTGATTGGAT
CCATAATCGTCTTCCTTTCCCCAATATATATGTAGTGATGATAACACATAT
TCATTGGGGAGAAACCCTC
CACTTATATATCCTCCTTTAAAATTAATCCTTACTAGTTTTCCAGTGTTCTG
GATAGTGGTTGGTTTCGA
CTCATTATAATGTATGTCTAACGGCTTCAATCGCGCGTTAGAAATTGCTTT
TTTAGTTTCTATATTAATA
GGAGATAGTTGTTGCGGCATAGTAAAAATGAAATGATAACTGTTTAAAAA
TAGCTCTTAGTATGGGAATT
ACAATGGATGAGGAAGTGATATTTGAAACTCCTAGAGAATTAATATCTATT
AAACGAATAAAAGATATTC
CAAGATCAAAAGACACGCATGTGTTTGCTGCGTGTATAACAAGTGACGGA
TATCCGTTAATAGGAGCTAG
AAGAACTTCATTCGCGTTCCAGGCGATATTATCTCAACAAAATTCAGATT
CTATCTTTAGAGTATCCACT
AAACTATTACGGTTTATGTACTACAATGAACTAAGAGAAATCTTTAGACGG
TTGAGAAAAGGTTCTATCA
ACAATATCGATCCTCACTTCGAAGAGTTAATATTATTGGGTGGTAAACTAG
ATAAAAAGGAATCTATTAA
AGATTGTTTAAGAAGAGAATTAAAAGAGGAAAGTGATGAACGTATAACAG

TAAAAGAATTTGGAAATGTA
ATTCTAAAACTTACAACACGGGATAAATTATTTAATAAAGTATATATAAGT
TATTGCATGGCGTGTTTTA
TTAATCAATCGTTGGAGGATTTATCGCATACTAGTATTTACAATGTAGAAA
TTAGAAAGATTAAATCATT
AAATGATTGTATTAACGACGATAAATACGAATATCTGTCTTATATTTATAA
TATGCTAGTTAATAGTAAA
TGAACTTTTACAGATCTAGTATAATTAGTCAGATTATTAAGTATAATAGAC
GACTAGCTAAGTCTATTAT
TTGCGAGGATGACTCTCAAATTATTACACTCACGGCATTCGTTAACCAAT
GCCTATGGTGTCATAAACGA
GTATCCGTGTCCGCTATTTTATTAACTACTGATAACAAAATATTAGTATGT
AACAGACGAGATAGTTTTC
TCTATTCTGAAATAATTAGAACTAGAAACATGTTTAGAAAGAAACGATTAT
TTCTGAATTATTCCAATTA
TTTGTCCAAACAGGAAAGAAGTATACTATCGTCATTTTTTTCTCTATATCC
AGCTACTGCTGATAATGAT
AGAATAGATGCTATTTATCCGGGTGGCATACCCAAAAGGGGTGAGAATGT
TCCAGAGTGTTTATCCAGGG
AAATTAAAGAAGAAGTTAATATAGACAATTCTTTTGTATTCATAGACACTC
GGTTTTTTATTCATGGCAT
CATAGAAGATACCATTATTAATAAATTTTTTGAGGTAATCTTCTTTGTCGG
AAGAATATCTCTAACGAGT
GATCAAATCATTGATACATTTAAAAGTAATCATGAAATCAAGGATCTAATA
TTTTTAGATCCGAATTCAG
GTAATGGACTCCAATACGAAATTGCAAAATATGCTCTAGATACTGCAAAA
CTCAAATGTTATGGCCATAG
AGGATGTTATTACGAATCATTAAAAAAATTAACTGAGGATGATTGATTAGA
AAATATAAATTAATTTACC
ATCGTGTATTTTTATAACGGGATTGTCCGGCATATCATGTAGATAGTTACC
GTCTACATCGTATACTCGA
CCATCTACGCCTTTAAATCCTCTATTTATTGACATTAATCTATTAGAATTG
GAATACCAAATATTAGTAC
CCTCAATTAGTTTATTGGTAATATTTTTTTTAGACGATAGATCGATGGCTC
TTGAAACCAAGGTTTTCCA
ACCGGACTCATTGTCGATCGGTGAGAAGTCTTTTTCATTAGCATGAATCC
ATTCTAATGATGTATGTTTA
AACACTCTAAACAATTGGACAAATTCTTTTGATTTGCTTTGAATGATTTCA
AATAGGTCTTCGTCTACAG
TAGGCATACCATTAGATAATCTAGCCATTATAAAGTGCACGTTTACATATC
TACGTTCTGGAGGAGTAAG
AACGTGACTATTGAGACGAATGGCTCTTCCTACTATCTGACGAAGAGACG
CCTCGTTCCAAGTCATATCT
AGAATGAAGATATCATTGATTGAGAAGAAGCTAATACCCTCGCCTCCACT
AGAAGAGAATACGCATGTTT

TAATGCATTCTCCGTTAGTGTTTGATTCTTGGTTAAACTCAGCCACCGCCT
TGATTCTAGTATCTTTTGT
TCTAGATGAGAACTCTATATTAGAGATACCAAAGACTTTGAAATATAGTAA
TAAGATTTCTATTCCTGAC
TGATTAACAAATGGTTCAAAGACTAGACATTTACCATGGGATGCTAATATT
CCCAAACATACATCTATAA
ATTTGACGCTTTTCTCTTTTAATTCAGTAAATAGAGAGATATCAGCCGCAC
TAGCATCCCCTTTCAATAG
TTCTCCCTTTTTAAAGGTATCTAATGCGGATTTAGAAAACTCTCTATTTCTT
AATGAATTTTTAAAATCA
TTATATAGTGTTGCTATCTCTTGCGCGTATTCGCCCGGATCACGATTTTGT
CTTTCAGGAAAGCTATCGA
ACGTAAACGTAGTAGCCATACGTCTCAGAATTCTAAATGATGATATACCT
GTTTTTATTTCAGCGAGTTT
AGCCTTTTGATAAATTTCTTCTTGCTTTTTCGACATATTAACGTATCGCATT
AATACTGTTTTCTTAGCG
AATGATGCAGACCCTTCTACGTCATCAAAAATAGAAAACTCGTTATTAAC
TATGTACGAACATAGGCCTC
CTAGTTTGGAGACTAATTCTTTCTCATCAACTAGACGTTTATTCTCAAATA
GCGATTGGTGTTGTAAGGA
TCCTGGTCGTAGTAAGTTAACCAACATGGTGAATTCTTGCACACTATTGA
CGATAGGTGTAGCCGATAAA
CAAATCATCTTATGGTTTTTTAACGCAATGGTTTTAGATAAAAAATTATAT
ACTGAACGAGTAGGACGGA
TCTTACCATCTTCTTTGATTAATGATTTAGAAATGAAGTTATGACATTCAT
CAATAATGACGCATATTCT
ACTCTTGGAATTAATAGTTTTGATATTAGTAAAAAATTTATTTCTAAAATTT
TGATCATCGTAATTAATA
AAAATACAATCCTTCGTTATCTCTGGAGCGTATCTGAGTATAGTGTTCATC
CAAGGATCTTCTATCAAAG
CCTTTTTCACCAATAAGATAATAGCCCAATTCGTATAAATATCCTTAAGAT
GTTTGAGAATATATACAGT
AGTCATTGTTTTACCGACACCCGTTTCATGGAACAATAAAAGAGAATGCA
TACTGTCTAATCCTAAGAAA
ACTCTTGCTACAAAATGTTGATAATCCTTGAGGCGTACTACGTCCGACCC
CATCATTTCAACAGGCATAT
TAGTAGTTCTGCGCAATGCATAATCGATATAGGCCGCGTGTGATTTACTC
ATTTATGAGTGATAAGTAAT
AACTATGTTTTAAAAATCACAGCAGTAGTTTAACTAGTCTTCTCTGATGTT
TGTTTTCGATACTTTTCGA
ATCAGAAGTCATACTAGAATAAAGCAGCGAGTGAACGTAATAGAGAGCTT
CGTATACTCTATTCGAAAAC
TCTAAGAACTTATTAATGAATTCCGTATCCACTGGATCGTTTAAAATACTA
AATTGAACACTGTTCACAT
CCTTCCAAGAAGAAGACTTAGTGACGGACTTAACATGAGACATAAATAAA

TCCAAATTTTTTTTACAAAC
ATCACTAGCCACCATAATGGCGCTATCTTTCAACCAGCTATCGCTTACGC
ATTTTAGCAGTCTAACATTT
TTAAAGAGACTACAATATATTCTCATAGTATCGATTACACCTCTACCGAAT
AAAGTTGGAAGTTTAATAA
TACAATATTTTTCGTTTACAAAATCAAATAATGGTCGAAACACGTCGAAGG
TTAACATCTTATAATCGCT
AATGTATAGATTGTTTTCAGTGAGATGATTATTAGATTTAATAGCATCTCG
TTCACGTTTGAACAGTTTA
TTGCGTGCGCTGAGGTCGGCAACTACGGCGTCCGCTTTAGTACTCCTCCC
ATAATACTTTACGCTATTAA
TCTTTAAAATTTCATAGACTTTATCTAGATCGCTTTCTGGTAACATGATAT
CATGTGTAAAAAGTTTTAA
CATGTCGGTCGGCATTCTATTTAGATCATTAACTCTAGAAATCTGAAGAAA
GTAATTAGCTCCGTATTCC
AGACTAGGTAATGGGCTTTTACCTAGAGACAGATTAAGTTCTGGCAATGT
TTCATAAAATGGAAGAAGGA
CATGCGTTCCCTCCCGGATATTTTTTACAATTTCATCCATTTACAACTCTA
TAGTTTGTTTTCATTATTA
TTAGTTATTATCTCCCATAATCTTGGTAATACTTACCCCTTGATCGTAAGA
TACCTTATACAGGTCATTA
CATACAACTACCAATTGTTTTTGTACATAATAGATTGGATGGTTGACATCC
ATGGTGGAATAAACTACTC
GAACAGATAGTTTATCTTTCCCCCTAGATACATTGGCCGTAATAGTTGTCG
GCCTAAAGAATATCTTTGG
TGTAAAGTTAAAAGTTAGGGTTCTTGTTCCATTATTGCTTTTTGTCAGTAG
TTCATTATAAATTCTCGAG
ATGGGTCCGTTCTCTGAATATAGAACATCATTTCCAAATCTAACTTCTAGT
CTAGAAATAATATCGGTCT
TATTCTTAAAATCTATTCCCTTGATGAAGGGATCGTTAATGAACAAATCCT
TGGCCTTTGATTCGGCTGA
TCTATTATCTCCGTTATAGACGTTACGTTGACTAGTCCAAAGACTTACAGG
AATAGATGTATCGATGATG
TTGATACTATGTGATATGTGAGCAAAGATTGTTCTCTTAGTGGCATCACTA
TATGTTCCAGTAATGGCGG
AAAACTTTTTAGAAATGTTATATATAAAAGAATTTTTTCGTGTTCCAAACAT
TAGCAGATTAGTATGAAG
ATAAACACTCATATTATCAGGAACATTATCAATTTTTACATACACATCAGC
ATCTTGAATAGAAACGATA
CCATCTTCTGGAACCTCTACGATCTCGGCAGACTCCGGATAACCAGTCGG
TGGGCCATCACTAACAATAA
CTAGATCATCCAACAATCTACTCACATATGCATCTATATAATCTTTTTCAT
CTTGTGAGTACCCTGGATA
CGAAATAAATTTATTATCCGTATTTCCATAATAAGGTTTAGTATAAACAGA
GAGCGATGTTGCCGCATGA

ACTTCAGTTACAGTCGCCGTTGGTTGGTTTATTTGACCTATTACTCTCCTA
GGTTTCTCTATAAACGATG
GTTTAATTTGTACATTCTTAACCATATATCCAATAAAGCTCAATTCAGGAA
CATAAACAAATTCTTTGTT
GAACGTTTCAAAGTCGAACGAAGAGTCACGAATAACGATATCGGATACTG
GATTGAAGGTTACCGTTACG
GTAATTTTTGAATCGGATAGTTTAAGACTGCTGAATGTATCTTCCACATCA
AACGGAGTTTTAATATAAA
CGTATACTGTAGATGGTTCTTTAATAGTGTCATTAGGAGTTAGGCCAATAG
AAATATCATTAAGTTCACT
AGAATATCCAGAGTGTTTCAAAGCAATTGTATTATTGATACAATTATTATA
TAATTCTTCGCCCTCAATT
TCCCAAATAACACCGTTACACGAAGAGATAGATACGTGATTAATACATTT
ATATCCAACATATGGTACGT
AACCGAATCTTCCCATACCTTTAACTTCTGGAAGTTCCAAACTCAGAACC
AAATGATTAAGCGCAGTAAT
ATACTGATCCCTAATTTCGAAGCTAGCGATAGCCTGATTGTCTGGACCAT
CGTTTGTCATAACTCCGGAT
AGAGAAATATATTGCGGCATATATAAAGTTGGAATTTGACTATCGACTGC
GAAGACATTAGACCGTTTAA
TAGAGTCATCCCCACCGATCAAAGAATTAATGATAGTATTATTCATTTTCT
ATTTAAAATGGAAAAAGCT
TACAATAAACTCCGTAGAGAAATATCTATAATTTGTGAGTTTTCCTTAAAG
TAACAGCTTCCGTAAACGC
CGTCTTTATCTCTTAGTAAGTTTATTGTATTTATAACCTTTTCCTTATCTTC
ATAGAATACTAAAGGCAA
CAAAGAAATTTTTGGTTCTTCTCTAAGAGCTACGTGAGACTTAACCATAGA
AGCCAACGAATCCCTACAT
ATTTTAGAACAGAAATACCCTACTTCACCACCCTTGTATGTCTCAATACTA
ATAGGTCTAAAAACCAAAT
CTTGATTACAAAACCAACACTTATCAATTACACTATTTGTCTTAATAGACA
CATCTGCCATAGATTTATA
ATACTTTGGTAGTATACAAGCGAGTGCTTCTTCTTTAGCGGGCTTAAAGA
CTGCTTTAGGTGCTGAAATA
ACCACATCTGGAAGGCTTACTCGCTTAGCCATTTAATTACGGAACTATTTT
TTTATACTTCTAATGAGCA
AGTAGAAAACCTCTCATCTACAAAAACGTACTCGTGTCCATAATCCTCTA
CCATAGTAACACGTTTTTTA
GATCTCATATGTGCTAAAAAGTTTTCCCATACTAATTGGTTACTATTATTTT
TCGTATAATTTTTAACAG
TTTGAGGTTTTAGATTTTTAGTTACAGAAGTGATATCGAATATTTTATCCAA
AAAGAATGAGTAATTAAT
TGTCTTAGAAGGAGTGTTTTCTTGGCAAAAGAATACCAAGTGCTTAAATAT
TTCTACTACTTCATTAATC
TTTTCTGTACTCAGATTCAGTTTCTCATCTTTTACTTGATTGATTATTTCAA

AGACTAACTTATAATCCT
TTTTATTTATTCTCTCGTTAGCCTTAAGAAAACTAGATACAAAATTTGCAT
CTACATCATCCGTGGATAT
TTGATTTTTTTCCATGATATCCAAGAGTTCCGAGATAATTTCTCCAGAACA
TTGATGAGACAATAATCTC
CGCAATACATTTCTCAAATGAATAAGTTTATTAGACACGTGGAAGTTTGAC
TTTTTTTGTACCTTTGTAC
ATTTTTGAAATACCGACTCGCAAAAAATACAATATTCATATCCTTGTTCAG
ATACTATACCGTTGTGTCT
ACAACCGCTACATAATCGTAGATTCATGTTAACACTCTACGTATCTCGTC
GTCCAATATTTTATATAAAA
ACATTTTATTTCTAGACGTTGCCAGAAAATCCTGTAATATTTTTAGTTTTTT
GGGCTGTGAATAAAGTAT
CGCCCTAATATGGTTACCGTCCTCCGCCAATATAGTAGTTAAATTATCCG
CACATGCAGAAGAACACCGC
TTAGGCGGATTCAGTACAATGTTATATTTTTCGTACCAACTCATTTAAATA
TCATAATCTAAAATAGTTC
TGTAATATGTCTAGCGCTAATATATTGATCATAATCCTGTGCATAAATTAA
GATACAACAATGTCTCGAA
ATCATCGACATGGCTTCTTCCATAGTTAGAAGATCGTCGTCAAAGTTAGC
AACGTGATTCATCAACATTT
GCTGTTTTGAGGCAGCAAATACTGAACCATCGCCATTCAACCATTCATAA
AAACCATCGTCTGAATCCAT
TGATAATTTCTTGTACTGGTTTTTGAGAGCTCGCATCAATCTAGCATTTCT
AGCTCCCGGATTGAAAACA
GAAAGAGGATCGTACATCCAGGGTCCATTTTCTGTAAATAGAATCGTATA
ATGTCCCTTCAAGAAGATAT
CAGACGATCCACAATCAAAGAATTGGTCTCCGAGTTTGTAACAAACTGCG
GACTTTAACCTATACATGAT
ACCGTTTAGCATAATTTCTGGTGATACGTCAATCGGAGTATCATCTATTAG
AGATCTAAAGCCGGTGTAA
CATTCTCCACCAAACATATTCTTATTCTGACGTCGTTCTACATAAAACATC
ATTGCTCCATTAACGATAA
CAGGGGAATGAACAGCACTACCCATCACATTAGTTCCCAATGGATCAATG
TGTGTAACTCCAGAACATCT
TCCATATCCTATGTTAGGAGGAGCGAACACCACTCTTCCACTATTGCCAT
CGAATGCCATAGAATAAATA
TCCTTGGAATTGATAGAAATCGGACTGTCGGATGTTGTGATCATCTTCATA
GGATTAACAACGATGTATG
GTGCCGCCTGAAGTTTCATATCGTAACTGATGCCGTTTATAGGTCTAGCC
ACAGAAACCAACGTAGGTCT
AAATCCAACTATAGACAAAATAGAAGCCAATATCTGTTCCTCATCTGTCAT
AACTTGAGAGCATCCAGTA
TGAATAATCTTCATTAGATGGGGATCTACCGCATCATCATCGTTACAATAA
AAAATTCCCATTCTAATGT

TCATAATTGCTTTTCTAATCATGGTATGCATGTTTGCTCTCTGAATCTCTG
TGGAAATTAGATCTGATAC
ACCTGTAATCACTATCGGATTATCCTCCGTAAGACGATTAACCAACAACA
TATAATTATAAGACTTTACT
TTTCTAAATTCATAAAGTTGCTGGATTAGGCTATAGGTGTCTCCATGTACA
TACGCGTTCTCGAGCGCAG
GAAGTTTAATACCGAATAGTGCCATCAGAATAGGATGAATATAGTAATTA
GTTTCTGGTTTTCTATAAAT
AAAAGACAAATCTTGTGAACTAGACATATCGGTAAAATGCATGGATTGGA
ATCGTGTAGTCGACAGAAGA
ATATGATGATTAGATGGAGAGTATATTTTATCTAACTCTTTGAGTTGGTCA
CCGATTCTAGGACTAGCTC
GAGAATGAATAAGTACTAAAGGATGAGTACATTTCACAGAAACACTAGCA
TTGTTCAATGTGCTCTTTAC
ATGGGTAAGGAGTTGAAATAGCTCGTTTCTATTTGTTCTGACAATATTTAG
TTTATTCATAATGTTAAGC
ATATCCTGAATAGTAAAGTTAGATGTGTCATACTTGTTAGTAGTTAGATAT
TTAGCAATTGCATTCCCAT
CATTTCTCAATCTCGTACTCCAATCATGTGTAGATGCTACTTCATCTATAG
AAACCATACAATCCTTTTT
GATAGGCTGTTGAGATTGATTATTTCCTGCACGTTTAGGTTTGGTACGTTG
ATTTCTAGCCCCTGCGGAT
ATAAAGTCATCGTCTACAATTTGGGACAATGAATTGCATACACTACAAGA
CAAAGATTTATCAGAAGTGT
GAATATGATCTTCATCTACCAAAGAAAGAGTTTGATTAGTATAACTAGATT
TTAGTCCTGCGTTAGATGT
TAAAAAAACATCGCTATTGACCACGGCTTCCATTATTTATATTCGTAGTTT
TTACTCGAAAGCGTGATTT
TAATATCCAATCTTATTACTTTTGGAATCGTTCAAAACCTTTGACTAGTTG
TAGAATTTGATCTATTGCC
CTACGCGTATACTCCCTTGCATCATATACGTTCGTCACCAGATCGTTTGTT
TCGGCCTGAAGTTGGTGCA
TATCTTTTTCAACACTCGACATGAGATCCTTAAGGGCCATATCGTCTAGAT
TTTGTTGAGATGCTGCTCC
TGGATTTGGATTTTGTTGTGCTGTTGTACATACTGTACCACCAGTAGGTGT
AGGAGTACATACAGTGGCC
ACAATAGGAGGTTGAGGAGGTGTAACCGTTGGAGTAGTACAAGAAATATT
TCCATCCGATTGTTGTGTAC
ATGTAGTTGTTGGTAACGTCTGAGAAGGTTGGGTAGATGGCGGCGTCGTC
GTTTTTTGATCTTTATTAAA
TTTAGAGATAATATCCTGAACAGCATTGCTCGGCGTCAACGCTGGAAGGA
GTGAACTCGCCGGCGCATCA
GTATCTTCAGACAGCCAATCAAAAAGATTAGACATATCAGATGATGTATT
AGTTTGTTGTCGTGGTTTTG
GTGTAGGAGCAGTACTACTAGGTAGAAGAATAGGAGCCGGTGTAGCTGTT

GGAACCGGCTGTGGAGTTAT
ATGAATAGTTGGTTGTAGCGGTTGGATAGGCTGTCTGCTGGCGGCCATCA
TATTATCTCTAGCTAGTTGT
TCTCGCAACTGTCTTTGATAATACGACTCTTGAGACTTTAGTCCTATTTCA
ATCGCTTCATCCTTTTTCG
TATCCGGATCCTTTTCTTCAGAATAATAGATTGACGACTTTGGTGTAGAGG
ATTCTGCCAGCCCCTGTGA
GAACTTGTTAAAGAAGTCCATTTAAGGCTTTAAAATTGAATTGCGATTATA
AGATTAAATGGCAGACACA
GACGATATTATCGACTATGAATCCGATGATCTCACTGAATACGAGGATGA
TGAAGAAGAGGAAGAAGATG
GAGAGTCACTAGAAACTAGTGATATAGATCCCAAATCTTCTTATAAGATT
GTAGAATCAGCATCCACTCA
TATAGAAGATGCGCATTCCAATCTTAAACATATAGGGAATCATATATCTGC
TCTTAAACGACGCTATACT
AGACGTATAAGTCTATTTGAAATAGCGGGTATAATAGCAGAAAGCTATAA
CTTGCTTCAACGAGGAAGAT
TACCTCTAGTTTCAGAATTTTCTGACGAAACGATGAAGCAAAATATGCTA
CATGTAATTATACAAGAGAT
AGAGGAGGGTTCTTGTCCTATAGTCATCGAAAAGAACGGAGAATTGTTGT
CGGTAAACGATTTTGACAAA
GATGGTCTAAAATTCCATCTAGACTATATTATCAAAATTTGGAAACTTCAA
AAACGATATTAGAATTTAT
ACGAATATCGTTCTCTAAATGTCACAATCAAGTCTCGCATGTTCAGCAATT
TATTGTCGTACTTTATATC
GTGTTCATTAACGATATCTTGCAAAATAGTAATGATTCTATCTTCCTTCGA
TAGATATTCTTCAGAGATT
ATTGTCTTATATTCTTTCTTGTTATCAGATATGAATTTGATAAGACTTTGAA
CATTATTGATACCCGTCT
GTTTAATTTTTTCTACAGATATTTTAGTTTTGGCAGATTCTATCGTATCTGT
CAATAGACATCCAACATC
GACATTCGACGTCAATTGTCTATAAATCAACGTATAAATTTTAGAAATAAC
ATTAGCGAATTGTTGTGCA
TTGATGTCGTTATTCTGAAACAGTATGATTTTAGGTAGCATTTTCTTAACA
AAGAGAACGTATTTATTGT
TACTCAGTTGAACAGATGATATATCCAGATTACTAACGCATCTGATTCCGT
ATACCAAACTTTCAGAAGA
AATGGTATACAATTGTTTGTATTCATTCAATGTCTCTTTTTCAGAAATTAGT
TTAGAGTCGAATACTGCA
ATAATTTTCAAGAGATAGTTTTCATCAGATAAGATTTTATTTAGTGTAGAT
ATGATAAAACTATTGTTTT
GTTGGAGAACTTGATACGCCGCGTTCTCTGTAGTCGACGCTCTCAAATGG
GAAACAATCTCCATTATTTT
TTTGGAATCGGATACAATATCTTCGGTATCTTGACGCAGTCTAGTATACAT
AGAGTTAAGAGAGATTAGA

GTTTGTACATTAAGCAACATGTCTCTAAATGTGGCTACAAACTTTTCCTTT
TCCACATCATCTAGTTTAT
TATATACCGATTTCACAACGGCACCAGATTTAAGGAACCAGAATGAAAAA
CTCTGATAACTACAATATTT
CATCATAGTTACGATTTTATCATCTTCTATAGTTGGTGTGATAGCGCATAC
CTTTTTCTCCAAGACTGGA
ACCAACGTCATAAAAATGTTTAAATCAAAATCCATATCAACATCTGATGC
GCTAAGACCAGTCTCGCGTT
CAAGATTATCTTTACTAATGGTGACGAACTCATCGTATAAAACTCTAAGTT
TGTCCATTATTTATTTACA
GATTTAGTTGTTTAATTTATTTGTGCTCTTCCAGAGTTGGGATAGTATTTTT
CTAACGTCGGTATTATAT
TATTAGGATCTACGTTCATATGTATCATAATATTAATCATCCACGTTTTGA
TAAATCTATCTTTAGCTTC
TGAAATAACGTATTTAAACAAAGGAGAAAAATATTTAGCTACGGCATCAG
ACGCAATAACATTTTTTGTA
AATGTAACATATTTAGACGACAGATCTTCGTTAAAAAGTTTTCCATCTATG
TAGAATCCATCAGTTGTTA
ACACCATTCCCGCGTCAGATTGAATAGGAGTTTGAATAGTTTGTTTTGGAA
ATAGATCCTTCAATAACTT
ATAGTTGGGTGGGAAAAAATCGATTTTATCACTAGACTCTTTCTTTTTTAC
TATCATTACCTCATGAACT
ATTTCTTGAATGAGTATATGTATTTTCTTTCCTATATCGGACGCGTTCATT
GGAAAATATACCATGTCGT
TAACTATAAGAATATTTTTATCCTCGTTTACAAACTGAATAATATCAGATG
TAGTTCGTAAACGAACTAT
ATCATCACCAGCACAACATCTAACTATATGATATCCACTAGTTTCCTTTAG
TCGTTTATTATCTTGTTCC
ATATTAGCAGTCATTCCATCATTTAAGAAGGCGTCAAAGATAATAGGGAG
AAATGACATTTTGGATTCTG
TTACAACTTTACCAAAATTAAGGATATACGGACTTACTATCTTTTTCTCAA
CGTCAATTTGATGAACACA
CGATGAAAATGTACTTCGATGAGATTGATCATGTAGAAAACAACAAGGGA
TACAATATTTCCGCATATCA
TGAAATATATTAAGAAATCCCACCTTATTATATTTCCCCAAAGGATCCATG
CACGTAAACATTATGCCGT
TATCATTAATAAAGACTTCTTTCTCATCGGATCTGTAAAAGTTGTTACTGA
TTTTTTTCATTCCAGGATC
TAGATAATTAATAATGATGGGTTTTCTATTCTTATTCTTTGTATTTTGGCAT
ATCCTAGACCAGTAAACA
GTTTCCACTTTGGTAAAATCAGCAGACTTTTGAACGCTATTAAACATGGCA
TTAATGGCAATAACTAAAA
ATGTAAAATATTTTTCTATGTTAGGAATATGGTTTTTCACTTTAATAGATAT
ATGGTTTTTGGCCAAAAT
GATAGATATTTTTTTATCCGAGGATAGTAAAATATTATTAGTCGCCGTCTC

TATAAAAATGAAGCTAGTC
TCGATATCCAATTTTATTCTAGAATTGATAGGAGTCGCCAAATGTACCTTA
TACGTTATATCTCCCTTGA
TGCGTTCCATTTGTGTATCTATATCGGACACAAGATCTGTAAATAGTTTTA
CGTTATTAATCATCACGGT
ATCGCCGTCGCTAGATAATGCTAATGTACCATCCAAGTCCCAAATGGAGA
GATTTAACTGTTCATCGTTT
AGAATAAAATGATTACCGGTCATATTAATAAAGTGTTCATCGTATCTAGAT
AACAACGACTTATAATTAA
TGTCCAAGTCTTGAACTCGCTGAATGATCTTTTTTAACCCAGTTAGTTTTA
GATTGGTACGAAATATATT
GTTAAACTTTGATTCTACAGTAATGTCCAAATCTAGTTGTGGAAATACTTC
CATCAACATTGTTTCAAAC
TTGATAATATTATTATCTACATCTTCGTACGATCCAAATTCCGGAATAGAT
GTATCGCACGCTCTGACCA
CCCAGATAACCAAAAAGTCACACGCTCCAGGATATACATTGTATAAAAAG
CTATCGTTTTTTAGTAGTGT
TTTTTTCTGAGTATATACGAAGGGATTAAAAATAGTATTATCAACGTAACT
ATATTCCAAATTATTCTTA
TGAGAATAGATAATAATATCGTCCTTAATATCTAACAAATTTCCTAAATAT
CCCTTTAATTGAGTCATTC
GAAGCGTCAATAGAATATGTCTCTTAACTATTTCCGGCTGTTGTATATTTA
AATGACTTCGTAAAAAATA
ATATATGGGCGACTTCTCATCTATGTAATCATATGGAGTGAGATATAGGG
CTCGTTCTACCTCCTGCCCC
TTACCCACCTGTAATACCAATTGCGGACTTACTATATATCGCATATTTATA
TCGTGGGGTAAAGTGAAAA
TCTACTACCGATGATGTAAGTCTTACAATGTTCGAACCAGTACCAGATCTT
AATTTGGAGGCCTCCGTAG
AACTAGGGGAGGTAAATATAGATCAAACAACACCTATGATAAAGGAGAAT
AGCGGTTTTATATCCCGCAG
TAGACGTCTATTCGCCCATAGATCTAAGGATGATGAGAGAAAACTAGCAC
TACGATTCTTTTTACAAAGA
CTTTATTTTTTAGATCATAGAGAGATTCATTATTTGTTCAGATGCGTTGAC
GCTGTAAAAGACGTCACTA
TTACCAAAAAAAAATAACATTATCGTGGCGCCTTATATAGCACTTTTAACTA
TCGCATCAAAAGGATGCAA
ACTTACAGAAACAATGATTGAAGCATTCTTTCCAGAACTATATAATGAACA
TAGTAAGAAATTTAAATTC
AACTCTCAAGTATCCATCATCCAAGAAAAACTCGGATACCAGTTTGGAAA
CTATCACGTTTATGATTTTG
AACCGTATTACTCTACAGTAGCTCTGGCTATTCGAGATGAACATTCATCT
GGCATTTTTAATATCCGTCA
AGAGAGTTATCTGGTAAGTTCATTATCTGAAATAACATATAGATTTTATCT
AATTAATCTAAAATCTGAT

CTTGTTCAATGGAGTGCTAGTACGGGCGCTGTAATTAATCAAATGGTAAA
TACTGTATTGATTACAGTGT
ATGAAAAGTTACAACTGGTCATAGAAAATGATTCACAATTTACATGTTCAT
TGGCTGTGGAATCAGAACT
TCCAATAAAATTACTTAAAGATAGAAATGAATTATTTACAAAATTCATTAA
CGAGTTAAAAAAGACCAGT
TCATTCAAGATAAGCAAACGCGATAAGGATACGCTATTAAAATATTTTACT
TAGGACTGGAGTTAGAATT
TATAGACGACTCATTTCGTTTATCATTATTACTACCATCATTATTAGTATTC
TTCTTGTCATCTTGTTCA
GAAATATACAGCAATGCTATACCTAATACTAAATACATTATCATGCTCGCA
ATGGCTCTAACAACAACGA
ACCAAAATGAATTTGGTCGTAGCTTTTGTTCACAAAAATACATAAAGAAAT
GTCTACATAAATCTATGGC
GCCATTGGCTACTTGAAATAGCGCCAGTCCTCCTACAGATTTTAATATAG
CTGTATAACATGACATTTAT
TCATCATCAAAAGAGACAGAGTCACCATCTGTCATATTTAGATTTTTTTTC
ATGTGTTCAAAGTATCCTC
TACTCATTTCATTATAATAGTTTATCATACTTAGAATTTTAGGACGGATCA
ATGAGTAAGACTTGACTAG
ATCGTCAGTAGTAATTTGTGCATCGTCTATTCTGCATCCGCTTCGTCGAAT
AATGTATAGCATCGCTTTG
AGATTCTCCATAGCTATCAAGTCTTTATACAATGACATGGAAATATCTGTG
AATACTTTATACTTCTCCA
ACATCGATGCCTTAACATCATCGCCTACTTTAGCATTGAAAATACGTTCTA
TTGTGTAGATGGATGTAGC
AAGATTTTTAAACAACAATGCCATTTTACACGATGATTGCCTCAAGTCTCC
AATCGTTTGTTTAGAACGA
TTAGCTACAGAGTTCAACGCTTGGCTGACTAGCATATTATTATCTTTAGAA
ATTGTATTCTTCAATGAGG
CGTTTATCATATCTGTGATTTCGTTAGTCATATTACAGTCTGACTGGGTTG
TAATGTTATCCAACATATC
ACCTATGGATACGGTACACGTACCAGCATTTGTAATAATCCTATCTAAGA
TGTTGTATGGCATTGCGCAG
AAAATATCTTCTCCTGTAATATCTCCACTCTCGATAAATCTACTCAGATTA
TTCTTAAATGCCTTATTCT
CTGGAGAAAAGATATCAGTGTCCATCATTTCATTAATAGTATACGCAGAA
AAGATACCACGAGTATCAAT
TCTATCCAAGATACTTATCGGTTCCGAGTCACAGATAATGGTTTCCTCTCC
TTCGGGAGATCCTGCATAG
AAATATCTAGGACAATAGTTTCTATACTGTCTGTAACTCTGATAATCTCTA
AAGTCACTAACTGATACCA
TGAAATTGAGAAGATCAAACGCTGAAGTAATTAATTTTTCTGCCTCGTTTT
TACTACAACTAGTTTTCAT
CAATGTAGTGACGATGTATTGTTTAGTTACTCTTGGTCTAATACTGATGAT

AGAGATATTATTACTTCCC
ATAATGGATCTTCTAGTAGTCACCTTAAAGCCCATTGATGCAAATAGCAG
ATAGATAAAGTCTTGGTATG
ACTCCTTTCTAATATAGTACGGACTACCTTTGTCACCCAACTTTATACCCA
CATAAGCCATAACAACCTC
TTTAATAGCCGTTTCATGAGGTTTATCAGCCATGAGCCTGAGTAGTTGGA
AGAATCTCATGAATCCCGTC
TCAGAAAGTCCTATATGCATGATAGATTTATCTTTCCTGGGAAACTCTCGT
ATAGTCATAGATGAAATAC
TCTTCAAAGTTTCTGAAATAAGATTAGTAACAGTCTTACCTCCGACTACTC
TAGGTAACAAACAAACTCT
AATAGGTGTTTTCTCTGCGGAGATAATATCAGAAAGGATAGAGCAATAAG
TAGTATTATTGTGATTATAA
AGACCGAATACATAACAGGTAGAATTTATAAACATCATGTCCTGAAGGTT
TTTAGACTTGTATTCCTCGT
AATCCATACCGTCCCAAAACATGGATTTGGTAACTTTGATAGCCGTAGAT
CTTTGTTCCTTCGCCAACAG
GTTAAAGAAATTAATAAAGAATTTGTTGTTTCTATTTATGTCCACAAATTG
CACGTTTGGAAGCGCCACG
GTTACATTCACTGCAGCATTTTGAGGATCGCGAGTATGAAGTACGATGTT
ATTGTTTACTGGTATATCTG
GAAAGAAATCTACCAGTCTAGGAATAAGAGATTGATATCGCATAGAAATA
CAAAAGTTCATAATCTCATC
ATCGAAGAGCATTTTGTTACCATTGTAATAAATATCCACTCTGTCATATGT
ATAAATGAAGTACTGTTCA
AACATGATGAGATGTTTATATGTTGGCATAGTAGTGAGATCGACGTTTGGT
AATGGCAATGTATTAAGAT
TAACTCCATAATGTCTAGCAGCATCTGCGATGTTATAAGTGTTGTCAAAG
CGGGGTCGATCTTGTGCTGT
TATATATTGTCTAACACCTATAAGATTATCAAAATCTTGTCTGCTTAATAC
ACCGTTAACAATTTTTGCC
TTGAATTCTTTTATTGGTGCATTAATAACATCCTTATAGAGGATGTTAAAC
AAATAAGTATTATCAAAGT
TAAGATCTGGGTATTTCTTTTCTGCTAGAACATCCATTGAGTCGGAGCCAT
CTGGTTTAATATAACCACC
GATAAATCTAGCTCTGTATTCTGTATCCGTCAATCTAATATTAAGAAGGTG
TTGAGTGAAAGGTGGAAGA
TCGTAAAAGCTGTGAGTATTAATGATAGGATTAGTTTCCGAACTAATGTTA
ATTGGGGTATTAATAATAT
CTATATTTCCAGCGTTAAGTGTAACATTAAACAGTTTTAATTCACGTGACG
TGGTATCAATTAAATAATT
AATGCCCAATTTGGATATAGCAGCCTGAAGCTCATCTTGTTTAGTTACGG
ATCCTAATGAGTTATTAAGC
AATATATCGAACGGATGAACGAAGGTTGTTTTGAGTTTGTCGCATACTTTG
TAATCTAGACATAGATGCG

GAAGAACGGTAGAAACTATACGAAATAAATATTCAGAGTCCTCTAATTGA
TCAAGAGTAACTATTGACTT
AATAGGCATCATTTATTTAGTATTAAATGACGACCGTACCAGTGACGGAT
ATACAAAACGATTTAATTAC
AGAGTTTTCAGAAGATAATTATCCATCTAACAAAAATTATGAAATAACTCT
TCGTCAAATGTCTATTCTA
ACTCACGTTAACAACGTGGTAGATAGAGAACATAATGCCGCCGTAGTGTC
ATCTCCAGAGGAAATATCCT
CACAACTTAATGAAGATCTATTTCCAGATGATGATTCTCCGGCCACTATTA
TCGAAAGAGTACAACCTCA
TACTACTATTATTGACGATACTCCACCTCCTACGTTTCGTAGAGAGTTATT
GATATCGGAACAACGTCAA
CAACGAGAAAAAAGATTTAATATTACAGTATCGAAAAATGCTGAAGCAAT
AATGGAATCTAGATCTATGA
TATCTTCTATGCCAACACAAACACCATCCTTGGGAGTAGTTTATGATAAA
GATAAAAGAATTCAGATGTT
GGAGGATGAAGTGGTTAATCTTAGAAATCAACGATCTAATACAAAATCAT
CTGATAATTTAGATAATTTT
ACCAGAATACTATTTGGTAAGACTCCGTATAAATCAACAGAAGTTAATAA
GCGTATAGCCATCGTTAATT
ATGCAAATTTGAACGGGTCTCCCTTATCAGTCGAGGACTTGGATGTTTGTT
CAGAGGATGAAATAGATAG
AATCTATAAAACGATTAAACAATATCACGAAAGTAGAAAACGAAAAATTA
TCGTCACTAACGTGATTATT
ATTGTCATAAACATTATCGAGCAAGCATTGCTAAAACTCGGATTTGAAGA
AATCAAAGGACTGAGTACCG
ATATCACTTCAGAAATTATCGATGTGGAGATCGGAGATGACTGCGATGCT
GTAGCATCTAAACTAGGAAT
CGGTAACAGTCCGGTTCTTAATATTGTATTGTTTATACTCAAGATATTCGT
TAAACGAATTAAAATTATT
TAATTTAATACATTCCCATATCCAGACAACAATCGTCTGGATTAATCTGTT
CCTGTCGTCTCATACCGGA
CGACATATTAATCTTTTTATTAGTAGGCATCTTTTTAGATGGTTTCTTTTTC
CCAGCATTAACTGAGTCG
ATACCTAGAAGATCGTGATTGATCTCTCCGACCATTCCACGAACTTCTAA
TTGGCCGTCTCTGACGGTAC
CATAAACTATTTTACCAGCATTAGTAACAGCTTGGACAATCTGACCATCC
ATCGCATTGTACGATGTAGT
AGTAACTGTTGTTCTACGTCTAGGAGCACCAGAAGTATTTTTGGAGCCCT
TGGAGGTTGATGTAGAAGAA
GACGAGGATTTTGATTTTGGTTTACATGTAATACATTTTGAACTCTTTGATT
TTGTATCACATGCGCCGG
CAGTCACATCTGTTTGAGAATTAAGATTATTGTTGCCTCCTTTGACGGCTG
CATCTCCACCGATTTGCGC
TAGTAGATTTTTAAGCTGTGGTGTAATCTTATTAACTGTTTCGATATAATC

ATCGTAACTGCTTCTAACG
GCTAAATTTTTTTTATCCGCCATTTAGAAGCTAAAAATATTTTTATTTATAC
AGAAGATTTAACTAGATT
ATACAATGAACTAATATGATCCTTTTCCAGATTATTTACAAACTTGGTATT
TTTTGGTTCTGGAGGAGGC
GAATTTAAATTCGGACTTGGATTCGGATTTTGTGAGTTCTTGATCTTATTA
TACATCGAGTATAGGATGG
CGACGGTAACTGCTACGCAAATACCGATCAACAAAAGAATACCAATCATT
TATTGACAATAACTTCACTA
TTGATCAAGTATGCAATATATCATCTTTTCACTAAATAAGTAGTAATAATG
ATTCAACAATGTCGAGATA
TATGGACGATAATAATTTAGTTCATGGAAATATCGCTATGATTGGTATGAA
TGACTCCGCTAACTCTGTG
GGGTGCGCAGTGCTTTCCCCACATAGAATAAATTAGCATTCCGACTGTGA
TAATAATACCAAGTATAAAC
GCCATAATACTCAATACTTTCCATGTACGAGTGGGACTGGTAGACTTACT
AAAGTCAATAAAGGCGAAGA
TACACGAAAGAATCAAAAGAATGATTCCAGCGATTAGCACGCCGGAAAA
ATAATTTCCAATCATAAGCAT
CATGTCCATTTAACTAATAAAAATTTTAAATCGCCGAATGAACAAAGTGGA
ATATAAACCATATAAAAAC
AATAGTTTGTACTGCAAAAATAATATCTATTTTTGTTTTCGAAGATATGGT
AAAATTAAATAGTAGTACA
CAGCATGTTATAACTAACAGCAGCAACGGCTCGTAATTACTTATCATTTA
CTAGACGAAAAGGTGGTGGG
ATATTTTCTTGCTCAAATAATACGAATATATCACCCATCCATTTTATGCGA
TGTTTATATACTCTAATCT
TTAATAGATCTATAGACGACGGGTTTACCAACAATATAGATTTTATCGATT
CATCTAATTTAAACCCTTC
CTTAAACGTGAATGATCTATTATCTGGCATAACGATGACTCTACCTGATGA
ATCGGACAATGTACTGGGC
CATGTAGAATAAATTATCAACGAATTATCGTCTACGAACATTTATATCATT
TGTTTTAATTTTAGGACGC
GAATAAATAGATATAAAATAGAAAATAACAGATATTACAACCAATGTTATG
GCCGCGCCCAACCAGGTAG
GCAGTTTTATTTTATCTTTTACTACAGGTTCTCCTGGATGATGTACGTCAC
CAACGGCGGACGTAGTTCT
AGTACAATTAGACGTAAGTTCTGCTTGGGAATTTTTTAACGCTAAAGAGTT
AACGTTAATCGTGCACCCA
ACGTATTTACATCTAGTTCTTTGAACATCTTGATTATAATATAACCATTTTC
TATCTCTAGATTCGTCGG
TGCACTCATGTAACCAACATACCCTAGGTCCTAAATATTTATCTCCGGAA
TTAGATTTTGGATAATTCGC
GCACCAACAATTTCTATTTCCTTTATGATCGTTACAAAAGACGTATAATGC
CGTATCCCCAAAAGTAAAA

TAATCAGGACGAATAATTCTAATAAACTCAGAACAATATCTCGCATCCAT
ATGTTTGGAGCAAATATCGG
AATAAGTAGACATAGCCGGTTTCCGTTTTGCACGTAACCATTCTAAACAA
TTGGGGTTTCCAGGATCGTT
TCTACAAAATCCAGTCATGAAATCGTCACAATGTTCTGTCTTGTAATTATT
ATTAAATATTTTTGGACAG
TGTTTGGTATTTGTCTTAGAACAACATTTTGCTACGCTATCACTATCGCCC
AGGAGATAATCCTTTTTTA
TAAAATGACATCGTTGCCCGGATGCTATATAATCAGTAGCGTGTTTTAAAT
CCTTAATATATTCAGGAGT
TACCTCGTTCTGATAATAGATTAATGATCCAGGACGAAATTTGAAAGAAC
TACATGGTTCTCCATGAATT
AATACATATTGTTTAGCAAATTCAGGAACTATAAAACTACTACAATGATCT
ATCGACATACCATCTATCA
AACAAAATTTGGGTTTAATTTCTCCCGGAGATGTTTCATAATAGTACGTAT
AACTTTCTTCTGCAAACTT
AACAGCTCTATTATATTCAGGATAATTAAAACCTAATTCCATATATTTGTC
TCGTATATCTGCTATTCCT
GGTGCTATTTTGATTCTATTAAGAGTAACAGCTGCCCCCATTCTTAATAAT
CGTCAGTATTTAAACTGTT
AAATGTTGGTATATCAACATCTACCTTATTTCCCGCAGTATAAGGTTTGTT
GCAGGTATACTGTTCAGGA
ATGGTTACATTTATACTTCTTCTATAGTCCTGTCTTTCGATGTTCATCACAT
ATGCAAAGAACAGAATAA
ACAAAATAATGTAAGAAATAATATTAAATATCTGTGAATTCGTAAATACAT
TGATTGCCATAATAATTAC
AGCAGCTACAATACACACAATAGACATTCCCACAGTGTTGCCATTACCTC
CACGATACATTTGAGTTACT
AAGCAATAGGTAATAACTAAGCTAGTAAGAGGCAATAGAAAAGATGAGAT
AAATATCATCAATATAGAGA
TTAGAGGAGGGCTATATAGAGCCAAGACGAACAAAATCAAACCGAGTAA
CGTTCTAACATCATTATTTTT
GAAGATTCCCAAATAATCATTCATTCCTCCATAATCGTTTTGCATCATACC
TCCATCTTTAGGCATAAAC
GATTGCTGCTGTTCCTCTGTAAATAAATCTTTATCAAGCACTCCAGCACCC
GCAGAGAAGTCGTCAAGCA
TATTGTAATATCTTAAATAACTCATTTATATATTAAAAAATGTCACTATTAA
AGATGGAGTATAATCTTT
ATGCCGAACTAAAAAAAATGACTTGTGGTCAACCCCTAAGTCTTTTTAAC
GAAGACGGGGATTTCGTAGA
AGTTGAACCGGGATCATCCTTTAAGTTTCTGATACCTAAGGGATTTTACGC
CTCTCCTTCCGTAAAGACG
AGTCTAGTATTCGAGACATTAACAACGACCGATAATAAAATCACTAGTAT
CAATCCAACAAATGCGCCAA
AGTTATATCCTCTTCAACGCAAAGTCGTATCTGAAGTAGTTTCTAATATGA

GGAAAATGATCGAATCAAA
ACGTCCTCTATACATTACTCTTCACTTGGCGTGTGGATTTGGTAAGACTAT
TACCACGTGTTATCTTATG
GCTACACACGGTAGAAAAACCGTCATTTGCGTACCCAATAAAATGTTAAT
ACATCAATGGAAGACACAGG
TAGAGGCAGTCGGATTGGAACATAAGATATCCATAGATGGAGTAAGTAGT
CTATTAAAGGAACTAAAGAC
TCAAAGTCCGGATGTATTAATAGTAGTCAGTAGACATCTGACAAACGATG
CCTTTTGTAAATATATCAAT
AAGCATTATGATTTGTTCATCTTGGATGAATCACATACGTATAATCTGATG
AACAATACAGCAGTTACAA
GATTTTTAGCGTATTATCCTCCGATGATGTGTTATTTTTTAACTGCTACAC
CTAGACCAGCTAACCGAAT
TTATTGTAACAGTATTATTAATATTGCCAAGTTATCCGATCTAAAAAAAAC
TATCTATGCGGTAGATAGT
TTTTTTGAGCCATATTCCACAGATAATATTAGACATATGATAAAACGATTA
GATGGACCATCTAATAAAT
ATCATATATATACTGAGAAGTTATTATCTGTAGACGAGCCTAGAAATCAAC
TTATTCTTGATACCCTGGT
AGAAGAATTCAAGTCAGGAACTATTAATCGAATTTTAGTTATTACTAAACT
ACGTGAACATATGGTATTC
TTCTACAAACGATTATTAGATCTTTTCGGACCAGAGGTTGTATTTATAGGA
GACGCCCAAAATAGACGTA
CTCCAGATATGGTCAAATCAATCAAGGAACTAAATAGATTTATATTCGTAT
CCACCTTATTTTATTCCGG
TACTGGTTTAGATATTCCTAGTTTGGATTCGTTGTTCATTTGCTCGGCAGT
AATCAACAATATGCAAATA
GAGCAATTACTAGGGAGGGTATGTCGAGAAACAGAACTATTAGATAGGAC
GGTATATGTATTTCCTAGCA
CATCCATCAAAGAAATAAAGTACATGATAGGAAATTTCATGCAACGAATT
ATTAGTCTGTCTGTAGATAA
ACTAGGATTTAAACAAAAAAGTTATCGGAAACATCAAGAATCCGATCCCA
CTTCTGTATGTACAACATCC
TCCAGAGAAGAACGTGTATTAAATAGAATATTTAACTCGCAAAATCGTTA
AGAAGTTTAAGCGACGATCC
GCATGCTGCGCAGGCCAGTGTATTACCCCTCATAGTATTAATATAATCCA
ATGATACTTTTGTGATGTCG
GAAATCTTAACCAATTTAGACTGACAGGCAGAACACGTCATGCAATCATC
ATCGTCATCGATAACTGTAG
TCTTGGGCTTCTTTTTGCGGCTCTTCATTCCGGAACGCACATTGGTGCTAT
CCATTTAGGTAGTAAAAAA
TAAGTCAGAATATGCCCTATAGCACGATCGTGCAAAACCTGGTATATCGT
CTCTATCTTTATCACAATAT
AGTGTATCGACATCTTTATTATTATTGACTTCGTTTATCTTGGAACATGGA
ATGGGAACATTTTTGTTAT

CAACGGCCACCTTTGCCTTAATTCCAGATGTTGTAAAATTATAACTAAACA
GTCTATCATCGACACAAAT
GAAATTCTTGTTTAGACGTTTGTAGTTTACGTATGCGGCTCGTTCGCGTCT
CATTTTTTCAGATATTGCA
GGTACTATAATATTAAAAATAAGAATGAAATAACATAGGATTAAAAATAAA
GTTATCATGACTTCTAGCG
CTGATTTAACTAACTTAAAAGAATTACTTAGTCTGTACAAAAGTTTGAGAT
TTTCAGATTCTGCGGCTAT
AGAAAAGTATAATTCTTTGGTAGAATGGGGAACATCTACTTACTGGAAAA
TAGGCGTGCAAAAGGTAGCT
AATGTCGAGACGTCAATATCTGATTATTATGATGAGGTAAAAAATAAACC
GTTTAATATTGATCCGGGCT
ATTACATTTTCTTACCGGTATATTTTGGGAGCGTCTTTATTTATTCGAAGG
GTAAAAATATGGTAGAACT
TGGATCTGGAAACTCTTTTCAAATACCAGATGATATGCGAAGTGCGTGTA
ACAAAGTATTAGACAGCGAT
AACGGAATAGACTTTCTGAGATTTGTTTTGTTAAACAATAGATGGATAATG
GAAGATGCTATATCAAAAT
ATCAGTCTCCAGTTAATATATTTAAACTAGCTAGTGAGTACGGATTAAACA
TACCCAAATATTTAGAAAT
TGAAATAGAGGAAGACACATTATTTGACGACGAGTTATACTCTATTATAG
AACGCTCTTTTGATGATAAA
TTTCCAAAAATATCCATATCGTATATTAAGTTGGGAGAACTTAGACGGCA
AGTTGTAGACTTTTTCAAAT
TCTCGTTCATGTATATTGAGTCCATCAAGGTAGATCGTATAGGAGATAATA
TTTTTATTCCTAGCGTTAT
AACAAAATCAGGAAAAAAGATATTAGTAAAAGATGTAGACCATTTAATAC
GATCCAAGGTTAGAGAACAT
ACATTTGTAAAAGTAAAAAAGAAAAACACATTTTCCATTTTATACGACTAT
GATGGAAACGGAACAGAAA
CTAGAGGAGAAGTAATAAAACGAATTATAGACACTATAGGACGAGACTAT
TATGTTAACGGAAAGTATTT
CTCTAAGGTTGGTAGTGCAGGCTTAAAGCAATTGACTAATAAATTAGATAT
TAATGAGTGCGCAACTGTC
GATGAGTTAGTTGATGAGATTAATAAATCCGGAACTGTAAAACGAAAAAT
AAAAAACCAATCAGCATTTG
ATTTAAGCAGAGAATGTTTGGGATATCCAGAAGCGGATTTTATAACGTTA
GTTAATAACATGCGGTTCAA
AATAGAAAATTGTAAGGTTGTAAATTTCAATATTGAAAATACTAATTGTTT
AAATAACCCGAGTATTGAA
ACTATATATAGAAACTTTAACCAGTTCGTCTCAATCTTTAATGTCGTCACC
GATGTCAAAAAAAGATTAT
TCGAGTGAAATAATATGCGCCTTTGATATAGGTGCAAAAAATCCTGCCAG
AACTGTTTTAGAAGTCAAGG
ATAACTCCGTTAGGGTATTGGATATATCAAAATTAGACTGGAGTTCTGATT

GGGAAAGGCGCATAGCTAA
AGATTTGTCACAATATGAATACACTACAGTTCTTCTAGAACGTCAGCCTA
GAAGGTCGCCGTATGTTAAA
TTTATCTATTTTATTAAAGGCTTTTTATATCATACATCGGCTGCCAAAGTTA
TTTGCGTCTCGCCTGTCA
TGTCTGGTAATTCATATAGAGATCGAAAAAAGAGATCGGTCGAAGCATTT
CTTGATTGGATGGACACATT
CGGATTGCGAGACTCCGTTCCGGATAGACGCAAATTAGACGATGTAGCG
GATAGTTTCAATTTGGCTATG
AGATACGTATTAGATAAATGGAATACTAATTATACACCTTATAATAGGTGT
AAATCTAGGAATTACATAA
AAAAAATGTAATAACGTTAGTAACGCCATTATGGATAATCTATTTACCTTT
CTACATGAAATAGAAGATA
GATATGCCAGAACTATTTTTAACTTTCATCTAATAAGTTGCGATGAAATAG
GAGATATATATGGTCTTAT
GAAAGAACGAATTTCCTCAGAGGATATGTTTGATAATATAGTGTATAATAA
AGATATACATCATGCCATT
AAGAAACTAGTGTATTGCGACATCCAACTTACTAAACACATTATTAATCAG
AATACGTATCCGGTATTTA
ACGATTCTTCACAAGTGAAATGTTGTCATTATTTCGATATAAACTCAGATA
ATAGCAATATTAGCTCTCG
TACAGTAGAGATATTTGAGAGGGAAAAGTCATCTCTTGTATCATATATTAA
AACTACCAATAAGAAGAGA
AAGGTCAATTACGGCGAAATAAAGAAAACTGTTCATGGAGGCACTAATGC
AAATTACTTTTCCGGTAAAA
AGTCTGATGAGTATCTGAGTACTACAGTTAGATCCAACATTAATCAACCTT
GGATCAAAACCATTTCTAA
GAGAATGAGAGTAGATATCATTAATCACTCTATAGTAACGCGTGGAAAAA
GCTCTATATTACAAACTATA
GAAATTATTTTTACTAATAGAACATGTGTGAAAATATTCAAGGATTCTACT
ATGCACATTATTCTATCCA
AGGACAAGGATGAAAAGGGGTGTATACACATGATTGACAAATTATTCTAT
GTCTATTATAATTTATTTCT
GTTGTTCGAAGATATCATCCAAAACGAGTACTTTAAAGAAGTAGCTAATG
TTGTAAACCACGTACTTACG
GCTACGGCATTAGATGAGAAATTATTCCTAATTAAGAAAATGGCTGAACA
CGATGTTTATGGAGTTAGCA
ATTTCAAAATAGGGATGTTTAACCTGACATTTATTAAGTCGTTGGATCATA
CCGTTTTCCCCTCTCTGTT
AGATGAGGATAGCAAAATAAAGTTTTTTAAGGGGAAAAAGCTCAATATTG
TAGCATTACGATCTCTGGAG
GATTGTATAAATTACGTGACTAAATCCGAGAATATGATAGAAATGATGAA
GGAAAGATCGACTATTTTAA
ATAGCATAGATATAGAAACGGAATCGGTAGATCGTCTAAAAGAATTGCTT
CTAAAATGAAAAAAAACACT

GATTCAGAAATGGATCAACGACTCGGATATAAGTTTTTGGTGCCTGATCC
TAAAGCCGGAGTTTTTTATA
GACCGTTACATTTCCAATATGTATCGTATTCTAATTTTATATTGCATCGATT
GCATGAAATCTTGACCGT
CAAGCGGCCACTCTTATCGTTTAAGAATAATACAGAACGAATTATGATAG
AAATTAGCAATGTTAAAGTG
ACTCCTCCAGATTACTCACCTATAATCGCGAGTATTAAAGGTAAGAGTTA
TGACGCATTAGCCACGTTCA
CTGTAAATATCTTTAAAGAGGTAATGACCAAAGAGGGTATATCCATCACT
AAAATAAGTAGTTATGAGGG
AAAAGATTCTCATTTGATAAAAATTCCGCTACTAATAGGATACGGGAATA
AAAATCCACTTGATACAGCC
AAGTATCTTGTTCCTAATGTCATAGGTGGAGTCTTTATCAATAAACAATCT
GTCGAAAAAGTAGGAATTA
ATCTAGTAGAAAAGATTACAACATGGCCAAAATTTAGGGTTGTTAAGCCA
AACTCATTCACTTTCTCGTT
TTCCTCCGTATCCCCTCCTAATGTATTACCGACAAGATATCGCCATTACA
AGATATCTCTGGATATATCA
CAATTGGAAGCGTTGAATATATCATCGACAAAGACATTTATAACGGTCAA
TATTGTTTTGCTGTCTCAAT
ATTTATCTAGAGTGAGTCTAGAATTCATTAGACGTAGCTTATCATACGATA
TGCCTCCAGAAGTTGTCTA
TCTAGTAAACGCGATAATAGATAGTGCTAAACGAATTACTGAATCTATTAC
TGACTTTAATATTGATACA
TACATTAATGACCTGGTGGAAGCTGAACACATTAAACAAAAATCTCAGTT
AACGATCAACGAGTTCAAAT
ATGAAATGCTGCATAACTTTTTACCTCATATGAACTATACACCCGATCAAC
TAAAGGGATTTTATATGAT
ATCTTTACTAAGAAAGTTTCTCTACTGTATCTACCACACTTCTAGATATCC
AGATAGAGATTCGATGGTT
TGTCATCGTATACTAACATACGGCAAATATTTTGAGACGTTGGCACATGA
TGAATTAGAGAATTACATAG
GCAACATCCGAAACGATATCATGAACAATCACAAGAACAGAGGCACTTA
CGCGGTAAACATTCATGTACT
AACAACTCCTGGACTTAATCATGCATTTTCTAGCTTATTGAGTGGAAAGTT
CAAAAAGTCAGACGGTAGT
TATCGAACACATCCTCACTATTCATGGATGCAGAATATTTCTATTCCTAGG
AGTGTTGGATTTTATCCGG
ATCAAGTAAAGATTTCAAAGATGTTTTCTGTCAGAAAATACCATCCAAGTC
AATATCTTTACTTTTGTTC
ATCAGACGTTCCGGAAAGAGGTCCTCAGGTAGGTTTAGTATCTCAATTGT
CTGTCTTGAGTTCCATTACA
AATATACTAACGTCTGAGTATTTGGATTTGGAAAAGAAAATTTGTGAGTAT
ATCAGATCATATTATAAAG
ATGATATAAGTTACTTTGAAACAGGATTTCCAATCACTATAGAAAATGCTC

TAGTCGCATCTCTTAATCC
AAATATGATATGTGATTTTGTAACTGACTTTAGACGTAGAAAACGGATGG
GATTCTTCGGTAACTTGGAG
GTAGGTATTACTTTAGTTAGGGATCACATGAATGAAATTCGCATTAATATT
GGAGCGGGAAGATTAGTCA
GACCATTCTTGGTTGTGGATAACGGAGAGCTCATGATGGATGTGTGTCCG
GAGTTAGAAAGCAGATTAGA
CGATATGACATTCTCTGACATTCAGAAAGAGTTTCCACATGTCATCGAAA
TGGTAGATATAGAACAATTT
ACTTTTAGTAACGTATGTGAATCGGTTCAAAAATTTAGAATGATGTCAAAG
GATGAAAGAAAGCAATACG
ATTTATGTGACTTTCCTGCCGAATTTAGAGATGGATATGTGGCATCTTCAT
TAGTGGGAATCAATCACAA
TTCTGGACCCAGAGCTATTCTTGGATGTGCTCAAGCTAAACAAGCTATCT
CTTGTCTGAGTTCGGATATA
CGAAATAAAATAGACAATGGAATTCATTTGATGTATCCAGAGAGGCCAAT
CGTGATTAGTAAGGCTTTAG
AAACTTCAAAGATTGCGGCTAATTGCTTCGGCCAACATGTTACTATAGCA
TTAATGTCGTACAAAGGTAT
CAATCAAGAGGATGGAATTATCATCAAAAAACAATTTATTCAGAGAGGCG
GTCTCGATATAGTTACCGCA
AAGAAACATCAAGTAGAAATTCCGTTGGAAAACTTTAATAACAAAGAAAG
AGATAGGTCTAATGCATATT
CGAAATTAGAAAGTAATGGATTAGTTAGACTGAATGCTTTCTTGGAATCC
GGAGACGCTATGGCACGAAA
TATCTCATCAAGAACTCTTGAAGATGATTTTGCTAGAGATAATCAGATTAG
CTTCGATGTTTCCGAGAAA
TATACCGATATGTACAAATCTCGCGTTGAACGAGTACAAGTAGAACTTAC
TGACAAAGTTAAGGTACGAG
TATTAACCATGAAAGAAAGAAGACCCATTCTAGGAGACAAATTTACCACT
AGAACGAGTCAAAAGGGAAC
AGTCGCGTATGTCGCGGATGAAACGGAACTTCCATACGATGAAAATGGTA
TCACACCAGATGTCATTATT
AATTCTACATCCATCTTCTCTAGAAAAACTATATCTATGTTGATAGAGGTT
ATTTTAACAGCCGCATATT
CTGCTAAGCCGTACAACAATAAGGGAGAAAACCGACCTGTCTGTTTTCCT
AGTAGTAACGAAACATCCAT
CGATACATATATGCAATTCGCTAAACAATGTTATGAGCATTCAAATCCGA
AATTGTCTGATGAAGAATTA
TCGGATAAAATCTTTTGTGAAAAGATTCTCTATGATCCTGAAACGGATAAG
CCTTATGCATCCAAAGTAT
TTTTTGGACCAATTTATTACTTGCGTCTGAGGCATTTAACTCAGGACAAGG
CAACCGTTAGATGTAGAGG
TAAAAAGACGAAGCTCATTAGACAAGCGAATGAGGGACGAAAACGTGGA
GGAGGTATTAAGTTTGGAGAA

ATGGAGAGAGACTGTTTAATAGCGCATGGCGCAGCCAATACTATTACAGA
AGTTTTGAAAGATTCGGAAG
AAGATTATCAAGATGTGTATGTTTGTGAAAATTGTGGAGACATAGCAGCA
CAAATCAAGGGTATTAATAC
ATGTCTTAGATGTTCAAAACTTAATCTCTCTCCTCTCTTAACAAAAATTGA
TACCACGCACGTATCTAAA
GTATTTCTTACTCAAATGAACGCCAGAGGCGTAAAAGTCAAATTAGATTT
CGAACGAAGGCCTCCTTCGT
TTTATAAACCATTAGATAAAGTTGATCTCAAGCCGTCTTTTCTGGTGTAAT
ATTCTAGTTTGGTAGTAGA
TACATATCAATATCATCAAATTCGAGATCCGAATTATAAAATGGGCGTGG
ATTGTTAACTATAGAATCGG
ACGTCTGATATTCGAAAATCTGTGGAGTTTCAGGTTTTGGTGGAGGTGTA
ACTGCTACTTGGGATACTGA
AGTCTGATATTCAGAAAGCTGGGGGATGTTCTGGTTCGACATCCACCGAT
GGTGTCACATCACTAATCGG
TTCGGTAACGTCTGTGGATGGAGGTGCTACTTCTACAGAACCTGTAGCCT
CAGTTGTCAACGGAGATACA
TTTTTAATGCGAGGAAATGTATAATTTGGTAATGGTTTCTCATGTGGATCT
GAAGAAGAGGTAAGATATC
TACTAGAAAGATACCGATCACGTTCTAGTTCTCTTTTGTAGAACTTAACTT
TTTCTTTCTCAGCATCTAG
TTGATATTCCAACCTCTTCACGTTACTACGTTCAGATTTCAATTCACGTTC
GCATGGGTTACCTCCGCAG
TTTTTACGAGCGATTTCACGTTCAGCCTTCATGCGTCTCTGTGATCCGTTT
ACGTTAAACCATAAATACA
TGGGTGATCCTATAAACATGAATTTATTTCTAATTCTCAGAGCTATAGTTA
ATTGACCGTGTAATATTTG
CTTACATGCATACTTGATACGCTCATTAATAAGATTTTTATCATTGCTCGT
TATCTCAGAATCGTATATA
TAAGGAGTACCATCGTGATTCTTACCAGATATTATACAAAATACTATATAT
AAAATATATTGACCAACGT
TAGTAATCATATAAATGTTTAACGTTTTAAATTTTGTATTCAATGATCCATT
ATCATACGCTAGCATGGT
CTTATGATATTCATTCTTTAAAATATAATATTGTGTTAGCCATTGCATTGGA
GCTCCTAATGGAGATTTT
CTATTCTCGTCCATTTTAGGATATGCTTTCATAAAGTCCCTAATAACTTCG
TGAATAATGTTTCTATGTT
TTCTACTGATGCATGTATTTGCTTCGATTTTTTTATCCCATGTTTCATCTAT
CATAGATTTAAACGCAGT
AATGCTCGCAACATTAACATCTTGAACCGTTGGTACAATTCCGTTCCATA
AATTTATAATGTTCGCCATT
TATATAACTCATTTTTTGAATATACTTTTAATTAACAAAAGAGTTAAGTTAC
TCATATGGACGCCGTCCA
GTCTGAACATCAATCTTTTTAGCCAGAGATATCATAGCCGCTCTTAGAGTT

TCAGCGTGATTTTCCAACC
TAAATAGAACTTCATCGTTGCGTTTACAACACTTTTCTATTTGTTCAAACT
TTGTTGTTACATTAGTAAT
CTTTTTTTCCAAATTAGTTAGCCGTTGTTTGAGAGTTTCCTCATTGTCGTCT
TCATCGGCTTTAACAATT
GCTTCGCGTTTAGCCTCTGGCTTTTTATCAGCCTTTGTAGAAAAAAATTCA
GTTGCTGGAATTGCAAGAT
CGTCATCTCCGGGGAAAAGAGTTCCGTCCATTTAAAGTACAGATTTTAGA
AACTGACACTCTGCGTTATT
TATATTTGGTACAACACATGGATTATAAATATTGATGTTAATAACATCAGA
AAATGTAAAGTCTATACAT
TGTTGCATCGTGTTAAATTTTCTAATGGATCTAGTATTATTGGGTCCAACT
TCTGCCTGAAATCCAAATA
TGGAAGCGGATACAAAACCGTTTCCTGGATAAACCACACATCTCCACTTT
TGCTTTACATCAGAAATTGT
GTCGTTGACATCTTGAACTCTCCTATCTAATGCCGGTGTTCCACCTATAGA
TTTTGAATATTCGAATGCT
GCATGAGTAGCATTAAATTCCTTAATATTGCCATAATTTTCATATATTGAG
TAACCCTGGATAAAAAGTA
AACACACCGCAGCCGTCGCTACCACAATAAAAAAAATTGATAGAGAGTTC
ATTTATAATCTATTAGAAGC
TGACAAAATTTTTTTACACGCATCAGACAATGCTTTAATAAATAGTTCAAC
ATCTACTTTTGTCATATCG
AACCGATGGTATGATTCTAACCTAGAATTACATCCGAAAAAGTTGACTAT
GTTCATAGTCATTAAGTCAT
TAACAAACAACATTCCAGACTCTGGATTATAAGACGATACTGTTTCGTCA
CAATCACCTACCTTAATCAT
GTGATTATGAATATTGGCTATTAGAGCACCTTCTAAGAAATCTATAATATC
TTTGAAACACGATTTAAAA
TCAAACCACGAATATACTTCTACGAAGAAAGTTAGTTTACCCATAGGAGA
GATAACTATAAATGGAGATC
TAAATACAAAATCCGGATCTATGATAGTTTTAACATTATTATATTCTCTATT
AAATACCTCCACATCTAA
AAATGTTAATTTTGAAACTATGTCTTCGTTTATTACCGTACCTGAACTAAA
CGCTATAAGCTCTATTGTT
TGAGAACTCTTTAAACGATATTCTTGAAATACATGTAACAAAGTTTCCTTT
AACTCGGTCGGTTTATCTA
CCATAGTTACAGAATTTGTATCCTTATCTATAATATAATAATCAAAATCGT
ATAAAGTTATATAATTATC
GCGTTCAGATTGGGATCTTTTCAAATAGACTAAAAACCCCATTTCTCTAGT
AAGTATCTTATGTATATGT
TTGTAAAATATCTTCATGGTGGGAATATGCTCTACCGCAGTTAGCCATTCC
TCATTGACAGCGGTAGATG
TATTAGACAAAACTATTCCAATGTTTAACAAGGGCCATTTTACGAGATTAT
TAAATCCTTGTTTGATAAA

TGTAGCCAATGAGGGTTCGAGTTCAACGACGATTGAATTCTCTTCCCGCG
GATGCTGCATGATGAACGAC
GGGATGTTGTTCGATTGATTTGGAATTCTTTTTCGACTTTTTGTTTATATTA
AATATTTTAAAATTTATA
GCTGATAGCAATTCATGTACCACGGATAATGTAGACGCGTATTGCGCATC
GATATCTTTATTATTAGATA
AATTTATCAATAAATGTGAGAAGTTTGCCTCGTTAAGGTCTTCCATTTAAA
TATTATATAAACATTTGTG
TTTGTATCTTATTCGTCTTTTATGGAATAGTTTTTTACTAGTAAAGCTGCAA
TTACACACTTTGTCCGTA
AAACATAAATATAAACACCAGCTTTTATCAATCGTTCCAAAAAGTCGACG
GCGGACATTTTTAACATGGC
ATCTATTTTAAATACACTTAGGTTTTTGGAAAAAACATCATTTTATAATTGT
AACGATTCAATAACTAAA
GAAAAGATTAAGATTAAACATAAGGGAATGTCATTTGTATTTTATAAGCCA
AAGCATTCTACCGTTGTTA
AATACTTGTCTGGAGGAGGTATATATCATGATGATTTGGTTGTATTGGGGA
AGGTAACAATTAATGATCT
AAAGATGATGCTATTTTACATGGATTTATCATATCATGGAGTGACAAGTAG
TGGAGTAATTTACAAATTG
GGATCGTCTATCGATAGACTTTCTCTAAATAGGACTATTGTTACAAAAGTT
AATAATTATGATGATACAT
TTTTTGACGACGATGATTGATCGCTATTGCACAATTTTGTTTTTTTACTTTC
TAATATAGCGTTTAGATT
CTTTTTCATGTGCGAATATTGATTTACTAAAATATCGATGTTTAACTTTTGT
TCTATGACGTCCTTATCG
GCGGTATCGGTACATATACGTAATTCACCTTCACAAAATACGGAGTCTTC
GATAATAATAGCCAATCGAT
TATTGGATCTAGCTGTCTGTATCATATTCAACATGTTTAATATATCCTTTC
GTTTCCCCTTTACAGGCAT
CGATCGTAGCATATTTTCCGCGTCTGAGATGGAAATGTTAAAACTACAAA
AATGCGTAATGTTAGCCCGT
CCTAATATTGGTACGTGTCTATAAGTTTGGCATAGTAGAATAATAGACGTG
TTTAAATGCCTTCCAAAGT
TTAAGAATTCTATTAGAGTATTGCATTTTGATAGTTTATCGCCTACATCAT
CAAAAATAAGTAAAAAGTG
TGCTGATTTTTTATGATTTTGTGCGACAGCAATACATTTTTCTATGTTACTT
TTAGTTCGTATCAGATTA
TATTCTAGAGATTCCTGACTACTAACGAAATTAATATGATTTGGCCAAATG
TATCCATCATAATCTGGGT
TATAAACGGGTGTAAACAAGAATATATGTTTATATTTTTTAACTAGTGTAG
AAAACAGAGATAGTAAATA
GATAGTTTTTCCAGATCCAGATCCTCCCGTTAAAACCATTCTAAACGGCA
TTTTTAATAAATTTTCTCTT
GAAAATTGTTTTTCTTGGAAACAATTCATAATTATATTTACAGTTACTAAAT

TAATTTGATAATAAATCA
AAATATGGAAAACTAAGGTCGTTAGTAGGGAGGAGAACAAAGAAGGCAT
ATCGTGATATAAATAACATTT
ATTATCATGATGACACCAGAAAACGACGAAGAGCAGACATCTGTGTTCTC
CGCTACTGTTTACGGAGACA
AAATTCAAGGAAAGAATAAACGCAAACGCGTGATTGGTCTATGTATTAGA
ATATCTATGGTTATTTCACT
ACTATCTATGATTACCATGTCCGCGTTTCTCATAGTGCGCCTAAATCAATG
CATGTCTGCTAACGAGGCT
GCTATTACTGACGCCGCTGTTGCCGTTGCTGCTGCATCATCTACTCATAG
AAAGGTTGCGTCTAGCACTA
CGCAATATGATCACAAAGAAAGCTGTAATGGTTTATATTACCAGGGTTCTT
GTTATATATTACATTCAGA
CTACCAGTTATTCTCGGATGCTAAAGCAAATTGCACTGCGGAATCATCAA
CACTACCCAATAAATCCGAT
GTCTTGATTACCTGGCTCATTGATTATGTTGAGGATACATGGGGATCTGAT
GGTAATCCAATTACAAAAA
CTACATCCGATTATCAAGATTCTGATGTATCACAAGAAGTTAGAAAGTATT
TTTGTGTTAAAACAATGAA
CTAATATTTATTTTTGTACATTAATAAATGAAATCGCTTAATAGACAAACT
GTAAGTATGTTTAAGAAGT
TGTCGGTGCCGGCCGCTATAATGATGATACTCTCAACCATTATTAGTGGC
ATAGGAACATTTCTGCATTA
CAAAGAAGAACTGATGCCTAGTGCTTGCGCCAATGGATGGATACAATACG
ATAAACATTGTTATCTAGAT
ACCAACATTAAAATGTCCACAGATAATGCGGTTTATCAGTGTCGTAAATTA
CGAGCTAGATTGCCTAGAC
CTGATACTAGACATCTGAGAGTATTGTTTAGTATTTTTTATAAAGATTATTG
GGTAAGTTTAAAAAAGAC
CAATAATAAATGGTTAGATATTAATAATGATAAAGATATAGATATTAGTAA
ATTAACAAATTTTAAACAA
CTAAACAGTACGACGGATGCTGAAGCGTGTTATATATACAAGTCTGGAAA
ACTGGTTAAAACAGTATGTA
AAAGTACTCAATCTGTACTATGTGTTAAAAAATTCTACAAGTGACAACAAA
AAATGAATTAATAATAAGT
CGTTAACGTACGCCGCCATGGACGCCGCGTTTGTTATTACTCCAATGGGT
GTGTTGACTATAACAGATAC
ATTGTATGATGATCTCGATATTTCAATCATGGACTTTATAGGACCATACAT
TATAGGTAACATAAAAACT
GTCCAAATAGATGTACGGGATATAAAATATTCCGACATGCAAAAATGCTA
CTTTAGCTATAAGGGTAAAA
TAGTTCCTCAGGATTCTAATGATTTGGCTAGATTCAACATTTATAGCATTT
GTGCCGCATACAGATCAAA
AAATACCATCATCATAGCATGCGACTATGATATCATGTTAGATATAGAAG
ATAAACATCAGCCATTTTAT

CTATTCCCATCTATTGATGTTTTTAACGCTACAATCATAGAAGCGTATAAC
CTGTATACAGCTGGAGATT
ATCATCTAATCATCAATCCTTCAGATAATCTGAAAATGAAATTGTCGTTTA
ATTCTTCATTCTGCATATC
AGACGGCAATGGATGGATTATAATTGATGGGAAATGCAATAGTAATTTTTT
ATCATAAAAGTTGTAAAGT
AAATAATAAAACAATAAATATTGAACTAGTAGTACGTATATTGAGCAATCA
GAAATGATGCTGGTACCTC
TTATCACGGTGACAGTAGTTGCGGGAACAATATTAGTATGTTATATATTAT
ATATTTGTAGGAAAAAGAT
ACGTACTGTCTATAATGACAATAAAATTATCATGACAAAATTAAAAAAGAT
AAAGAGTTCTAATTCCAGC
AAATCTAGTAAATCAACTGATAGCGAATCAGACTGGGAGGATCACTGTAG
TGCTATGGAACAAAACAATG
ACGTAGATAATATTTCTAGGAATGAGATATTGGACGATGATAGCTTCGCT
GGTAGTTTAATATGGGATAA
CGAATCCAATGTTATGGCGCCTAGCACAGAACACATTTACGATAGTGTTG
CTGGAAGCACGCTGCTAATA
AATAATGATCGTAATGAACAGACTATTTATCAGAACACTACAGTAGTAATT
AATGAAACGGAGACTGTTG
AAGTACTTAATGAAGATACCAAACAGAATCCTAACTATTCATCCAATCCTT
TCGTAAATTATAATAAAAC
CAGTATTTGTAGCAAGTCAAATCCGTTTATTACAGAACTTAACAATAAATT
TAGTGAGAATAATCCGTTT
AGACGAGCACATAGCGATGATTATCTTAATAAGCAAGAACAAGATCATGA
ACACGATGATATAGAATCAT
CGGTCGTATCATTGGTGTGATTAGTTTCCTTTTTATAAAATTGAAGTAATA
TTTAGTATTATTGCTGCCG
TCACGTTGTACAAATGGAGATATTCCCTGTATTCGGCATTTCTAAAATTAG
CAATTTTATTGCTAATAAT
GACTGTAGATATTATATAGATACAGAACATCAAAAAATTATATCTGATGAG
ATCAATAGACAGATGGATG
AAACGGTACTTCTTACCAACATCTTAAGCGTAGAAGTTGTAAATGACAAT
GAGATGTACCATCTTATTCC
CCATAGACTATCGACTATTATACTCTGTATTAGTTCTGTCGGAGGATGTGT
TATCTCTATAGATAATGAC
GTCAATGGCAAAAATATTCTAACCTTTCCCATTGATCATGCTGTAATCATA
TCCCCACTGAGTAAATGTG
TCGTAGTTAGCAAGGGTCCTACAACCATATTGGTTGTTAAAGCGGATATA
CCTAGCAAACGATTGGTAAC
ATCGTTTACAAACGACATACTGTATGTAAACAATCTATCACTGATTAATTA
TTTGCCGTTGTCTGTATTC
ATTATTAGACGAGTTACCGACTATTTGGATAGACACATATGCGATCAGAT
ATTTGCGAATAATAAGTGGT
ATTCCATTATAACCATCGACAATAAGCAGTTTCCTATTCCATCAAACTGTA

TAGGTATGTCCTCTGCCAA
GTACATAAATTCTAGCATCGAGCAAGATACTTTAATACATGTTTGTAACCT
CGAGCATCCATTCGACTTA
GTATACAAAAAAATGCAGTCGTACAATTCTGTACCTATCAAGGAACAAAT
ATTGTACGGTAGAATTGATA
ATATAAATATGAGCATTAGTATTTCTGTGTATTAATAGATTTCTAGTATGG
GGATCATTAATCATCTCTA
ATCTCTAAATACCTCATAAAACGAAAAAAAAAGCTATTATCAAATACTGTAC
GGAATGGATTCATTCTCTT
CTCTTTTTATGAAACTCTGTTGTATATCTACTGATAAAACTGGAAGCAAAA
AATCTGATAGAAAGAATAA
GAATAAGATCAAGATCAAGGATTATATGGAACACGATTATTATAAAATAA
CAATAGTTCCTGGTTCCTCT
TCCACGTCTACTAGCTCGTGGTATTATACACATGCCTAGTAATAGTCTCTT
TGCGTTGACGGAAAGCAGA
CTAGAAATAACAGGCTAAAATGTTCAGACACCATAATAGTTCCCAACCCA
GATAATAACAGAGTACCATC
AACACATTCCTTTAAACTCAATCCCAAACCCAAAACCGTTAAAATGTATC
CGGCCAATTGATAGTAGATA
ATGAGGTGTACAGCGCATGATAATTTACACAGTAACCAAAATGAAAATAC
TTTAGTAATTATAAGAAATA
TAGATGGTAACGTCATCATCAACAATCCAATAATATGCCGGAGAGTAAAC
ATTGACGGATAAAACAAAAA
TGCTCCGCATAACTCTATCATGGCAATAACACAACCAAATACTTGTAAGA
TTCCTAAATTAGTAGAAAAT
ACAACGGATATCGATGTATAAGTGATCTCGAGAAATAATAAGAATAAAGT
AATGCCCGTAAAGATAAACA
TCAACATTGTTTGGTAATCATTAAACCAATTAGTATGAAGTTGAACTAATT
TCACAGTAGATTTTATTCC
AGTGTTATCCTCGCATGTATAAGTACCTGGTAAGATATCTTTATATTCTAT
AATCAATGAGACATCACTA
TCCGATAACGAATGAAGTCTAGCACTAGTATGCCATTTACTTAATATTGTC
GTCTTGGAAGTTTTATTAT
AAGTTAAAATATCATGGTTATCCAATTTCCATCTAATATACTTTGTCGGAT
TATCTATAGTACACGGAAT
AATGATGGTATCATTACATGCTGTATACTCTATGGTCTTTGTAGTTGTTAT
AACAACCAACGTATAGAGG
TATATCAACGATATTCTAACTCTTGACATTTTTTATTTATTTAAAATGATAC
CTTTGTTATTTATTTTAT
TCTATTTTGCTAACGGTATTGAATGGCATAAGTTTGAAACGAGTGAAGAA
ATAATTTCTACTTACTTATT
AGACGACGTATTATACACGGGTGTTAATGGGGCGGTATACACATTTTCAA
ATAATAAACTAAACAAAACT
GGTTTAACTAATAATAATTATATCACAACATCTATAAAAGTAGAGGATGCG
GATAAGGATACATTAGTAT

GCGGAACCAATAACGGAAATCCCAAATGTTGGAAAATAGACGGTTCAGA
CGACCCAAAACATAGAGGTAG
AGGATACGCTCCTTATCAAAATAGCAAAGTAACGATAATCAGTTACAACG
AATGTGTACTATCTGACATA
AACATATCAAAAGAAGGAATTAAACGATGGAGAAGATTTGACGGACCATG
TGGTTATGATTTATACACGG
CGGATAACGTAATTCCAAAAGATGGTTTACGAGGAGCATTCGTCGATAAA
GATGGTACTTATGACAAAGT
TTACATTCTTTTCACTGATACTATCGGCTCAAAGAGAATTGTCAAAATTCC
GTATATAGCACAAATGTGC
CTAAACGACGAAGGTGGTCCATCATCATTGTCTAGTCATAGATGGTCGAC
GTTTCTCAAAGTCGAATTAG
AATGTGATATCGACGGAAGAAGTTATAGACAAATTATTCATTCTAGAACTA
TAAAAACAGATAATGATAC
GATACTATATGTATTCTTCGATAGTCCTTATTCCAAGTCCGCATTATGTAC
CTATTCTATGAATACCATT
AAACAATCTTTTTCTACGTCAAAATTGGAAGGATATACAAAGCAATTGCC
GTCTCCAGCTCCTGGTATAT
GTTTACCAGCTGGAAAAGTTGTTTCACATACCACGTTTGAAGTCATAGAA
AAATATAATGTACTAGATGA
TATTATAAAGCCTTTATCTAACCAACCTATCTTCGAAGGACCGTCTGGTGT
TAAATGGTTCGATATAAAG
GAGAAGGAAAATGAACATCGGGAATATAGAATATACTTCATAAAAGAAAA
TTCTATATATTCGTTCGATA
CAAAATCTAAACAAACTCGTAGCTCGCAAGTCGATGCGCGACTATTTTCA
GTAATGGTAACTTCGAAACC
GTTATTTATAGCAGATATAGGGATAGGAGTAGGAATGCCACAAATGAAAA
AAATACTTAAAATGTAATCT
TAATCGAGTACACCACACGACAATGAACAAACCTAAGACAGATTATGCTG
GTTATGCTTGCTGCGTAATA
TGCGGTCTAATTGTCGGAATTATTTTTACAGCGACACTATTAAAAGTTGTA
GAACGTAAATTAGTTCATA
CACCATCAATAGATAAAACGATAAAAGATGCATATATTAGAGAAGATTGT
CCTACTGACTGGATAAGCTA
TAATAATAAATGTATCCATTTATCTACTGATCGAAAAACCTGGGAGGAAG
GACGTAATACATGCAAAGCT
CTAAATCCAAATTCGGATCTAATTAAGATAGAGACTCCAAACGAGTTAAG
TTTTTTAAGAAGCCTTAGAC
GAGGCTATTGGGTAGGAGAATCCGAAATATTAAACCAGACAACCCCATAT
AATTTTATAGCTAAAAATGC
CACGAAGAATGGAAATATATTTGTAGCACAACGAATACTCCCAAACTGCA
TTCGTGTTACACTATATAAC
AATTACACTACATTTTTATCATACCACTACTTCGGTTAGATGTTTTAGAAA
AAAATAAATATCGCCGTAC
CGTTCTTGTTTTTATAAAAATAACAATTAACAATTATCAAATTTTTTCTTTA

ATATTTTACGTGGTTGAC
CATTCTTGGTGGTAAAATAATCTCTTAGTGTTGGAATGGAATGCTGTTTAA
TGTTTCCGCACTCATCGTA
TATTTTGACGTATGCAGTCACATCGTTTACGCAATAGTCAGACTGTAGTTC
TATCATGCTTCCTACATCA
GAAGGAGGAACAGTTTTAAAGTCTCTTGGTTTTAATCTATTGCCATTAGTT
TTCATGAAATCCTTTGTTT
TATCCACTTCACATTTTAAATAAATGTCCACTATACATTCTTCTGTTAATTT
TACTAGATCGTCATGGGT
CATAGAATTTATAGGTTCCGTAGTCCATGGATCCAAACTAGCAAACTTCG
CGTATACGGTATCGCGATTA
GTGTATACACCAACTGTATGAAAATTAAGAAAACAGTTTAATAGATCAAC
AGAAATATTTAATCCTCCGT
TTGATACAGATGCGCCATATTTATGGATTTCGGATTCACACGTTGTTTGTC
TGAGGGGTTCGTCTAGCGT
TGCTTCTACGTAAACTTCGATTCCCATATATTCTTTATTGTCAGAATCGCA
TACCGATTTATCATCATAC
ACTGTTTGAAAACTAAATGGTATACACATCAAAATAATAAATAATAACGAG
TACATTCTGCAATATTGTT
ATCGTAATTGGAAAAATAGTGTTCGAGTGAGTTGGATTATGTGAGTATTGG
ATTGTATATTTTATTTTAT
ATTTTATATTTTATATTTTGTAATAAGAATAAAATGCTAATGTCAAGTTTAT
TCCAATAGATGTCTTATT
AAAAAACATATATAATAAATAACAATGGCTGAATGGCATAAAATTATCGA
GGATATCTCAAAAAATAATA
AGTTCGAGGATGCCGCCATCGTTGATTACAAGACTACAAAGAATGTTCTA
GCTGCTATTCCTAACAGAAC
ATTTGCCAAGATTAATCCGGGTGAAATTATTCCTCTCATCACTAATCGTAA
TATTCTAAAACCTCTTATT
GGTCAGAAATATTGTATTGTATATACTAACTCTCTAATGGATGAGAACACG
TATGCTATGGAGTTGCTTA
CTGGGTACGCCCCTGTATCTCCGATCGTTATAGCGAGAACTCATACCGCA
CTTATATTTTTGATGGGTAA
GCCAACAACATCCAGACGTGACGTGTATAGAACGTGTAGAGATCACGCT
ACCCGTGTACGTGCAACTGGT
AATTAAAATAAAAAGTAATATTCATATGTAGTGTCAATTTTAAATGATGAT
GATGAAATGGATAATATCC
ATATTGACGATGTCAATAATGCCGGTATTGGCATACAGCTCATCGATTTTT
AGATTTCATTCAGAGGATG
TGGAATTATGTTATGGGCATTTGTATTTTGATAGGATCTATAATGTAGTAA
ATATAAAATATAATCCGCA
TATTCCATATAGATATAATTTTATTAATCGCACGTTAACCGTAGATGAACT
AGACGATAATGTCTTTTTT
ACACATGGTTATTTTTTAAAACACAAATATGGTTCACTTAATCCTAGTTTG
ATTGTCTCATTATCAGGAA

ACTTAAAATATAATGATATACAATGCTCAGTAAATGTATCGTGTCTCATTA
AAAATTTGGCAACGAGTAC
ATCTACTATATTAACATCTAAACATAAGACTTATTCTCTACATCGGTCCAC
GTGTATTACTATAATAGGA
TACGATTCTATTATATGGTATAAAGATATAAATGACAAGTATAATGACATC
TATGATTTTACTGCAATAT
GTATGCTAATAGCGTCTACATTGATAGTGACCATATACGTGTTTAAAAAAA
TAAAAATGAACTCTTAATT
ATGCTATGCTATTAGAAATGGATAAAATCAAAATTACGGTTGATTCAAAAA
TTGGTAATGTTGTTACCAT
ATCGTATAACTTGGAAAAGATAACTATTGATGTTACACCAAAAAAGAAAA
GGATGTATTATTAGCGCAAT
CAGTTGCTGTCGAAGAGGCAAAAGATGTCAAGGTAGAAGAAAAAAATATT
ATCGATATTGAAGATGACGA
TGATATGGATGTAGAAAGCGCGTAATACTATCTATAAACATAAGTATATAA
TAAATACTTTTTATTTACG
GTACTCTTGTAGTGGTGATACCCTACTCGATTATTTTTTTAAAAAAAAAAT
ACTTATTCTGATTCTTCTA
ACCATTTCCGTGTTCGTTTGAATGCCACATCGACGTCAAAGATAGGGGAG
TAGTTGAAATCTAGTTCTGC
ATTGTTGGTACGCACCTCAAATGTAGTGTTGGATATCTTCAACGTATAGTT
GTTGAGTAGTGATGGTTTT
CTAAATAGAATTCTCTTCATATCATTCTTGCACGCGTACATTTTTAGCATC
CATCTTGGAATCCTAGATC
CTTGTTCTATTCCCAATGGTTTCATCAATAGAAGATTAAACATATCGTACG
AACACGATGGAGAGTAATC
GTAGCAAAAGTAAGCATTTCCTTTAATCTTAGATCCCGGATACTGGATATA
TTTTGCAGCCAACACGTGC
ATCCATGCAGCATTTCCTACATATACCCGGCTATGTACCGCGTTATCATC
GACTGTACGATACATAATGT
TACCGTGTTGCTTACATTGCTCGTAAAAGACTTTCGTCAATTTGTCTCCTT
CTCCGTAAATTCCAGTGGG
TCTTAGGCAACAAGTATACAATTTTGCTCCATTCATGATTACGGAATTATT
GGCTTTCATAACCAGTTGC
TCGGCCATACGTTTACTTTTTGCGTATACATGTCCTGGTGATATATCATAA
AGGGTATGCTCATGGCCGA
TGAATGGATCACCGTGTTTATTGGGTCCTATTGCTTCCATGCTACTAGTAT
AGATCAAATACTTGATTCC
TAGGTCCACACAAGCTGCCAATATAGTCTGTGTTCCATAATAGTTTACTTT
CATGATTTCATTATCGGTG
TATTTTCCAAATACATCCACTAGAGCAGCCGTATGAATAATCAGATTTACC
CCATCTAGCGCTTCTCTCA
CCTTATCAAAGTCGTTTATATCACATTGTATATAGTTTATAACCTTAACTTT
CGAGGTTATTGGTTGTGG
ATCTTCTACAATATCTATGACTCTGATTTCTTGAACATCATCTGCACTAAT

TAACAGTTTTACTATATAC
CTGCCTAGAAATCCGGCACCACCAGTAACCGCGTACACGGCCATTGCTG
CCACTCATAATATCAGACTAC
TTATTCTATTTTACTAAATAATGGCTGTTTGTATAATAGACCACGATAATAT
CAGAGGAGTTATTTACTT
TGAACCAGTCCATGGAAAAGATAAAGTTTTAGGATCAGTTATTGGATTAA
AATCCGGAACGTATAGTTTG
ATAATTCATCGTTACGGAGATATTAGTCAAGGATGTGATTCCATAGGCAG
TCCAGAAATATTTATCGGTA
ACATCTTTGTAAACAGATATGGTGTAGCATATGTTTATTTAGATACAGATG
TAAATATATTTACAATTAT
TGGAAAGGCGTTATCTATTTCAAAAAATGATCAGAGATTAGCGTGTGAAG
TTATTGGTATTTCTTACATA
AATGAAAAGATAATACATTTTCTTACAATTAACGAGAATGGCGTTTGATAT
ATCAGTTAATGCGTCTAAA
ACAATAAATGCATTAGTTTACTTTTCTACTCAGCAAAATAAATTAGTCATA
CGTAATGAAGTTAATGATA
CACACTACACTGTCGAATTTGATAGGGACAAAGTAGTTGACACGTTTATT
TCATATAATAGACATAATGA
CACCATAGAGATAAGAGGGGTGCTTCCAGAGGAAACTAATATTGGTTGCG
CGGTTAATACGCCGGTTAGT
ATGACTTACTTGTATAATAAGTATAGTTTTAAACTGATTTTAGCAGAATAT
ATAAGACACAGAAATACTA
TATCCGGCAATATTTATTCGGCATTGATGACACTAGATGATTTGGCTATTA
AACAGTATGGAGACATTGA
TCTATTATTTAATGAGAAACTTAAAGTAGACTCCGATTCGGGACTATTTGA
CTTTGTCAACTTTGTAAAG
GATATGATATGTTGTGATTCTAGAATAGTAGTAGCTCTATCTAGTCTAGTA
TCTAAACATTGGGAATTGA
CAAATAAAAAGTATAGGTGTATGGCATTAGCCGAACATATATCTGATAGT
ATTCCAATATCTGAGCTATC
TAGACTACGATACAATCTATGTAAGTATCTACGCGGGCACACTGAGAGCA
TAGAGGATGAATTTGATTAT
TTTGAAGACGATGATTCGTCTACATGTTCTGCCGTAACCGACAGGGAAAC
GGATGTATAATTTTTTTTAT
AGCGTGAAGGATATGATAAAAAATATAATTGTTGTATTTATCCCATTCCAA
TCACCTTATATGATTCTGT
AAAAAAATTATACTGTAACACAATAAAGGAGTCTTATAGATGTATAGAGG
TCAGATACTGGTTTGATAAA
CTGTTTATTCCACATAAGTATGTTTGACTTTATGGTTAGACCCGCATACTT
TAACAAATCACTGAAAATT
GGAGTTAGGTATTGACCTCTCAGAATCAGTTGCCGTTCTGGAACATTAAA
TGTATTTTTTATGATATACT
CCAACGCATTTATGTGGGCATACAACAAGTCATTACTAATGGAGTATTCC
AAGAGTTTTAGTTGTCTAGT

ATTTAACAAGAGAAGAGATTTCAACAGACTGTTTATGAACTCGAATGCCG
CCTCATTGTCGCTTATATTG
ATGATGTCGAATTCTCCCAATATCATCACCGATGAGTAGCTCATCTTGTTA
TCGGGATCCAAGTTTTCTA
AAGATGTCATTAAACCCTCGATCATGAATGGATTTATCATCATCGTTTTTA
TGTTGGACATGAGCTTAGT
CCGTTTGTCCACATCTATAGACGACGATTTCTGAATTATTTCATATATCCC
TCTCTTTAACTCCAGGAAC
TTGTCAGGATGGTCTACTTTAATATGTTCTCGTCTAAGAGATGAAAATCTT
TGGATGGTTGCACGCGACT
TTTCTCTAAAGGATGACGTTGCCCAAGATCCTCTCTTAAATGAATCCATCT
TATCCTTGGACAAGATGGA
CAGTCTATTTTCCTTAGATGGTTTAATATTTTTGTTACCCATGATCTATAAA
GGTAGACCTAATCGTCTC
GGATGACCATATATTTATTTTCAGTTTTATTATACGCATAAATTGTAAAAA
ATATGTTAGGTTTACGAAA
ATGTCTCGTGGGGCATTAATCGTTTTTGAAGGATTGGACAAATCTGGAAA
AACAACACAATGTATGAACA
TCATGGAATCTATACCGGCAAACACGATAAAATATCTTAACTTTCCTCAG
AGATCCACTGTCACTGGAAA
GATGATAGATGACTATCTAACTCGTAAAAAAACCTATAATGATCATATAGT
TAATCTATTATTTTGTGCA
AATAGATGGGAGTTTGCATCTTTTATACAAGAACAACTAGAACAGGGAAT
TACTTTAATAGTTGATAGAT
ACGCATTTTCTGGAGTAGCGTATGCCGCCGCTAAAGGCGCGTCAATGACT
CTCAGTAAGAGTTATGAATC
TGGATTGCCTAAACCCGACTTAGTTATATTCTTGGAATCTGGTAGCAAAG
AAATTAATAGAAACGTCGGC
GAGGAAATTTATGAAGATGTTACATTCCAACAAAAGGTATTACAAGAATA
TAAAAAAATGATTGAAGAAG
GAGATATTCATTGGCAAATTATTTCTTCTGAATTCGAGGAAGATGTAAAGA
AGGAGTTGATTAAGAATAT
AGTTATAGAGGCTATACACACGGTTACTGGACCAGTGGGGCAACTGTGGA
TGTAATAGTGAAATTACATT
TTTTATAAATAGATGTTAGTACAGTGTTATAAATGGATGAAGCATATTACT
CTGGCAACTTGGAATCAGT
ACTCGGATACGTGTCCGATATGCATACCGAACTCGCATCAATATCTCAAT
TAGTTATTGCCAAGATAGAA
ACTATAGATAATGATATATTAAACAAGGACATTGTAAATTTTATCATGTGT
AGATCAAACTTGGATAATC
CATTTATCTCTTTCCTAGATACTGTATATACTATTATAGATCAAGAGAACT
ATCAGACTGAGTTGATTAA
TTCATTAGACGACAATGAAATTATCGATTGTATAGTTAATAAGTTTATGAG
CTTTTATAAGGATAACCTA
GAAAATATAGTAGATGCTATCATCACTCTAAAATATATAATGAATAATCCA

GATTTTAAAACTACGTATG
CCGAAGTACTCGGTTCCAGAATAGCCGATATAGATATTAAACAAGTGATA
CGTAAGAATATACTACAATT
GTCTAATGATATCCGCGAACGATATTTGTGAAAAATATTAAAAAAAAATAC
TTTTTTTATTAAATGACGT
CGCTTCGCGAATTTAGAAAATTATGCTGTGATATATATCACGCATCAGGA
TATAAAGAAAAATCTAAATT
AATTAGAGACTTTATAACAGATAGGGATGATAAATATTTGATCATTAAGCT
ATTGCTTCCCGGATTAGAC
GATAGAATTTATAACATGAACGATAAACAAATTATAAAATTATATAGTATA
ATATTTAAACAATCTCAGG
AAGATATGCTACAAGATTTAGGATACGGATATATAGGAGACACTATTAGG
ACTTTCTTCAAAGAAAACAC
AGAAATCCGTCCAAGAGATAAAAGCATTTTAACTTTAGAAGACGTGGATA
GTTTCTTAACTACGTTATCA
TCCGTAACTAAAGAATCGCATCAAATAAAATTATTGACTGATATCGCATC
CGTTTGTACATGTAATGATT
TAAAATGTGTAGTCATGCTTATTGATAAAGATCTAAAAATTAAAGCGGGTC
CTCGGTACGTACTTAACGC
TATTAGTCCTAATGCCTATGATGTGTTTAGAAAATCTAATAACTTGAAAGA
GATAATAGAAAATTCATCT
AAACAAAATCTAGACTCTATATCTATTTCTGTTATGACTCCAATTAATCCC
ATGTTAGCGGAATCGTGTG
ATTCTGTCAATAAGGCGTTTAAAAAATTTCCATCAGGAATGTTTGCGGAA
GTCAAATACGATGGTGAAAG
AGTACAAGTTCATAAAAATAATAACGAGTTTGCCTTCTTTAGTAGAAACAT
GAAACCAGTACTCTCTCAT
AAAGTGGATTATCTCAAAGAATACATACCGAAAGCATTTAAAAAAGCTAC
GTCTATCGTATTGGATTCTG
AAATTGTTCTTGTAGACGAACATAATGTACCGCTCCCGTTTGGAAGTTTAG
GTATACACAAAAAGAAAGA
ATATAAAAACTCTAACATGTGTTTGTTCGTGTTTGACTGTTTGTACTTTGAT
GGATTCGATATGACGGAC
ATTCCATTGTACGAACGAAGATCTTTTCTCAAAGATGTTATGGTTGAAATA
CCCAATAGAATAGTATTCT
CAGAGTTGACGAATATTAGTAACGAGTCTCAGTTAACTGACGTATTGGAT
GATGCACTAACGAGAAAATT
AGAAGGATTGGTCTTAAAAGATATTAATGGAGTATACGAACCGGGAAAGA
GAAGATGGTTAAAAATAAAG
CGAGACTATTTGAACGAGGGTTCCATGGCAGATTCTGCCGATTTAGTAGT
ACTAGGTGCCTACTATGGTA
AAGGAGCAAAGGGTGGTATCATGGCAGTCTTTCTAATGGGTTGTTACGAC
GATGAATCCGGTAAATGGAA
GACGGTAACTAAATGTTCCGGTCACGATGATAATACGTTAAGGGTTTTGC
AAGACCAATTAACGATGATT

AAAATTAACAAGGATCCCAAAAAAATTCCAGAGTGGTTAGTAGTTAATAA
AATCTATATTCCCGATTTTG
TAGTAGAGGATCCGAAACAATCTCAGATATGGGAAATTTCAGGAGCAGAG
TTTACATCTTCCAAGTCCCA
TACCGCAAATGGAATATCCATTAGATTTCCTAGATTTACTAGGATAAGAG
AGGATAAAACGTGGAAAGAA
TCTACTCATCTAAACGATTTAGTAAACTTGACTAAATCTTAATAGTTACAT
ACAAACTGAAAATTAAAAT
AACACCATTTAGTTGGTGGTCGCCATGGATGGTGTTATTGTATACTGTCTA
AACGCGTTAGTAAAACATG
GCGAGGAAATAAATCATATAAAAAATGATTTCATGATTAAACCATGTTGTG
AAAGAGTTTGTGAAAAAGT
TAAGAACGTTCACATTGGCGGACAATCTAAAAACAATACAGTGATTGCAG
ATTTGCCATATATGGATAAT
GCTGTATCGGATGTATGCAATTCACTGTATAAAAAGAATGTATCAAGAAT
ATCCAGATTTGCTAATTTGA
TAAAGATAGATGACGATGACAAGACTCCTACTGGTGTATATAATTATTTTA
AACCTAAAGATGTTATTCC
TGTTATCATATCTATAGGAAAGGATAAAGATGTCTGTGAACTATTAATCTC
ATCAGACATATCGTGTGCA
TGCGTGGAGTTAAATTCATATAAAGTAGCCATTCTTCCCATGGATGTTTCC
TTTTTTACCAAAGGAAATG
CATCATTGATTATTCTCCTGTTTGATTTCTCTATCGATGCAGCACCTCTCT
TAAGAAGTGTAACCGATAA
TAATGTTATTATATCTAGACACCAGCGTCTACATGACGAGCTTCCGAGTT
CCAATTGGTTCAAGTTTTAC
ATAAGTATAAAGTCCGACTATTGTTCTATATTATATATGGTTGTTGATGGA
TCTGTGATGCATGCGATAG
CTGATAATAGAACTCACGCAATTATTAGCAAAAATATATTAGACAATACTA
CGATTAACGATGAGTGTAG
ATGCTGTTATTTTGAACCACAGATTAGGATTCTTGATAGAGATGAGATGCT
CAATGGATCATCGTGTGAT
ATGAACAGACATTGTATTATGATGAATTTACCTGATGTAGGCGAATTTGGA
TCTAGTATGTTGGGGAAAT
ATGAACCTGACATGATTAAGATTGCTCTTTCGGTGGCTGGTAATTTAATAA
GAAATCGAGACTACATTCC
CGGGAGACGAGGATATAGCTACTACGTTTACGGTATAGCCTCTAGATAAT
TTTTTTAAGCACGAAATAAA
AAACATAATTTTAAACCAATCTATTTCATACTATTTTGTGTGATCACCATG
GACATAAAGATAGATATTA
GTATTTCTGGTGATAAATTTACGGTGACTACTAGGAGGGAAAATGAAGAA
AGAAAAAAATATCTACCTCT
CCAAAAAGAAAAAACTACTGATGTTATCAAACCTGATTATCTTGAGTACG
ATGACTTGTTAGATAGAGAT
GAGATGTCTACTATTCTAGAGGAATATTTTATGTACAGAGGTCTATTAGGC

CTCAGAATAAAATATGGAC
GACTCTTTAACGAAATTAAAAAATTCGACAATGATGCGGAAGAACAATTC
GGTACTATAGAAGAACTCAA
GCAGAAACTTAGATTAAATTCTGAAGAGGGAGCAGATAACTTTATAGATT
ATATAAAGGTACAAAAACAG
GATATCGTCAAACTTACTGTATACGATTGCATATCTATGATAGGATTGTGT
GCATGCGTGGTAGATGTTT
GGAGAAATGAGAAACTGTTTTCTAGATGGAAATATTGTTTACGAGCTATTA
AACTGTTTATTAATGATCA
CATGCTTGATAAGATAAAATCTATACTGCAGAATAGACTAGTATATGTGG
AAATGTCATAGAAAGTTAAA
AGTTAATGAGAGCAAAAATATATAAGGTTGTATTCCATATTTGTTATTTTTT
CTGTAATAGTTAAAAAAA
TACATTCGATGGTCTATCTATCAGATTATTATGTGTTATAAGGTACTTTTTC
TCATAATAAACTAGAGTA
TGAGTAAGATAGTGTTTTTCAAAACATATAAATCTAAAATTGATGGATGAG
ATATACAGCTATTAATTTC
GAAAATATATTTTAATCTGATAACTTTAAACATGGATTTTTGATGGTGGTTT
AACGTTTTAAAAAAAGAT
TTTGTTATTGTAGTATATGATAATATTAAAAGATGGATATAAAGAATTTGC
TGACTGCATGTACTATTTT
TTACATTACTACATTGGCTACGGCAGATATACCTACTCCGCCACCAACGG
GTCATGTGACAAGGGAGAAT
ATCTTGATAAGAGGCATAATCAATGTTGTAATCGGTGTCCACCTGGAGAA
TTTGCCAAGGTTAGATGTAA
TGGTAACGATAACACAAAATGTGAACGCTGCCCACCTCATACATATACCA
CAATCCCAATTATTCTAATG
GATGTCATCAATGTAGAAAATGCCCAACAGGATCATTTGATAAGGTAAAG
TGTACCGGAACACAGAACAG
TAAATGTTCGTGTCTTCCTGGTTGGTATTGCGCTACTGATTCTTCACAGAC
TGAAGATTGTTGAAATTGT
ATACCAAAAAGGAGATGTCCATGCGGATACTTTGGTGGAATAGATGAACA
AGGAAATCCTATTTGTAAAT
CGTGTTGTGTTGGTGAATATTGCGACTACCTACGTAATTATAGACTTGATC
CATTTCCTCCATGCAAACT
ATCTAAATGTAATTAATTATGATTTTGATGATAATGTTACCATACATTATAT
CGCTACTTGGTTAGTGTA
TTATTCAGTATGAAGACCTATTAATAATTACTTATCTTTTGACGATCTTGTT
ATAATTATAATATAAAAA
TACTTATGGCATAGTAACTCATAATTGCTGACGCGATAAATTCGTAATAAT
CTGTTTTGTTCAAAGGAAT
CTACAGGCATAAAAATAAAAATATAATTTATAATATACTCTTACAACGCCA
TCATGAATAACAGCAGTGA
ATTGATTGCTGTTATTAATGGATTTAGAAATAGTGGACGATTTTGTGATAT
TAATATAGTTATTAATGAT

GAAAGGATAAACGCTCATAAACTCATCCTATCTGGAGCCTCCGAATATTT
TTCCATTCTGTTTTCCAATA
ATTTTATCGATTCTAATGAATACGAAGTTAATCTAAGTCATTTAGATTATC
AAAGTGTTAACGATTTGAT
CGATTACATTTATGGGATACCTTTGAGCCTAACTAACGATAACGTGAAAT
ATATTCTTTCAACCGCTGAT
TTTTTACAAATTGGATCTGCCATTACGGAGTGTGAAAATTACATACTTAAA
AATCTTTGTTCTAAAAACT
GTATCGATTTCTACATATACGCTGATAAATATAATAACAAGAAAATAGAAT
CAGCGTCGTTTAACACAAT
ATTACAAAATATTTTGAGACTCATCAACGATGAAAACTTTAAATACTTAAC
AGAGGAATCAATGATAAAA
ATTTTAAGCGATGATATGTTAAATATAAAAAATGAGGATTTCGCCCCACTA
ATTCTCATTAAATGGTTAG
AGAGTACTCAACAATCATGCACCGTCGAGTTACTTAAATGCCTCAGAATA
TCATTGCTTTCCCCACAAGT
TATAAAATCACTTTATAGTCATCGACTGGTTAGTTCAATCTACGAATGTAT
AACATTCTTAAACAATATA
GCATTCTTGGATGAATCATTTCCTAGATACCATAGCATCGAGTTGATATCT
ATCGGTATAAGTAATTCGC
GTGATAAAATTTCCATAAACTGCTACAATCATAAAAAAAATACATGGGAA
ATGATATCTTCACGTAGATA
TAGGTGTAGTTTCGCAGTGGCCGTCCTGGATAATATTATTTATATGATGGG
TGGATATGATCAGTCCCCG
TATAGAAGTTCAAAGGTTATAGCGTACAATACATGTACAAATTCTTGGATA
TATGATATACCAGAGCTAA
AATATCCTCGTTCTAATTGTGGGGGACTGGCTGATGACGAATACATTTATT
GTATAGGCGGCATACGCGA
TCAGGATTCATCGTTGACATCTAGTATTGATAAATGGAAGCCATCAAAAC
CATATTGGCAGAAGTATGCT
AAAATGCGCGAACCAAAATGTGATATGGGGGTTGCGATGTTAAACGGATT
AATATATGTTATAGGTGGAA
TCGTTAAAGGTGACACGTGTACCGACGCACTAGAGAGTTTATCAGAAGAT
GGATGGATGAAGCATCAACG
TCTTCCAATAAAAATGTCCAATATGTCGACGATTGTTCATGATGGCAAGAT
TTATATATCTGGAGGTTAC
AACAATAGTAGTGTAGTTAATGTAATATCGAATCTAGTCCTTAGCTATAAT
CCGATATATGATGAATGGA
CCAAATTATCATCATTAAACATTCCTAGAATTAATCCCGCTCTATGGTCAG
CGCATAATAAATTATATGT
AGGAGGAGGAATATCTGATGATGTTCGAACTAATACATCTGAAACATACG
ATAAAGAAAAAGATTGTTGG
ACATTGGATAATGGTCACGTGTTACCACGCAATTATATAATGTATAAATGC
GAACCGATTAAACATAAAT
ATCCATTGGAAAAAACACAGTACACGAATGATTTTCTAAAGTATTTGGAA

AGTTTTATAGGTAGTTGATA
GAACAAAATACATAATTTTGTAAAAATAAATCACTTTTTATACTAATATGA
CACGATTACCAATACTTTT
GTTACTAATATCATTAGTATACGCTACACCTTTTCCTCAGACATCTAAAAA
AATAGGTGATGATGCAACT
CTATCATGTAATCGAAATAATACAAATGACTACGTTGTTATGAGTGCTTGG
TATAAGGAGCCCAATTCCA
TTATTCTTTTAGCTGCTAAAAGCGACGTCTTGTATTTTGATAATTATACCA
AGGATAAAATATCTTACGA
CTCTCCATACGATGATCTAGTTACAACTATCACAATTAAATCATTGACTGC
TAGAGATGCCGGTACTTAT
GTATGTGCATTCTTTATGACATCGCCTACAAATGACACTGATAAAGTAGAT
TATGAAGAATACTCCACAG
AGTTGATTGTAAATACAGATAGTGAATCGACTATAGACATAATACTATCTG
GATCTACACATTCACCAGA
AACTAGTTCTGAGAAACCTGATTATATAGATAATTCTAATTGCTCGTCGGT
ATTCGAAATCGCGACTCCG
GAACCAATTACTGATAATGTAGAAGATCATACAGACACCGTCACATACAC
TAGTGATAGCATTAATACAG
TAAGTGCAACATCTGGAGAATCCACAACAGACGAGACTCCGGAACCAAT
TACTGATAAAGAAGAAGATCA
TACAGTCACAGACACTGTCTCATACACTACAGTAAGTACATCATCTGGAA
TTGTCACTACTAAATCAACC
ACCGATGATGCGGATCTTTATGATACGTACAATGATAATGATACAGTACC
ATCAACTACTGTAGGTAGTA
GTACAACCTCTATTAGTAATTATAAAACCAAGGACTTTGTAGAAATATTTG
GTATTACCGCATTAATTAT
ATTGTCGGCCGTGGCAATATTCTGTATTACGTATTATATATGTAATAAACG
TTCACGTAAATACAAAACA
GAGAACAAAGTCTAGATTTTTGACTTACATAAATGTCTGGGATAGTAAAAT
CTATCATATTGAGCGGACC
ATCTGGTTCAGGAAAGACAGCCATAGCCAAAAGACTATGGGAATATATTT
GGATTTGTGGTGTCCCATAC
CACTAGATTTCCTCGTCCTATGGAACGAGAAGGTGTCGATTACCATTACG
TTAACAGAGAGGCCATCTGG
AAGGGAATAGCCGCCGGAAACTTTCTAGAACATACTGAGTTTTTAGGAAA
TATTTACGGAACTTCTAAAA
CTGCTGTGAATACAGCGGCTATTAATAATCGTATTTGTGTGATGGATTTAA
ACATCGACGGTGTTAGAAG
TTTTAAAAATACTTACCTAATGCCTTACTCGGTGTATATAAGACCTACCTC
TCTTAAAATGGTTGAGACC
AAGCTTCGTTGTAGAAACACTGAAGCTAACGATGAGATTCATCGTCGCGT
GATATTGGCAAAAACGGATA
TGGATGAGGCCAACGAAGCAGGTCTATTCGACACTATTATTATTGAAGAT
GATGTGAATTTAGCATATAG

TAAGTTAATTCAGATACTACAGGACCGTATTAGAATGTATTTTAACACTAA
TTAAAGACTTAAGACTTAA
AACTTGATAATTAATAATATAACTCGTTTTTATATGTGGCTATTTCAACGTC
TAATGTATTAGTTAAATA
TTAAAACTTACCACGTAAAACTTAAAATTTAAAATGATATTTCATTGACAG
ATAGATCACACATTATGAA
CTTTCAAGGACTTGTGTTAACTGACAATTGCAAAAATCAATGGGTCGTTG
GACCATTAATAGGAAAAGGT
GGATTTGGTAGTATTTATACTACTAATGACAATAATTATGTAGTAAAAATA
GAGCCCAAAGCTAACGGAT
CATTATTTACCGAACAGGCATTTTATACTAGAGTACTTAAACCATCCGTTA
TCGAAGAATGGAAAAAATC
TCACAATATAAAGCACGTAGGTCTTATCACGTGCAAGGCATTTGGTCTAT
ACAAATCCATTAATGTGGAA
TATAGATTCTTGGTAATTAATAGATTAGGTGTAGATCTAGATGCGGTGATC
AGAGCCAATAATAATAGAT
TACCAAAAAGGTCGGTGATGTTGATCGGAATCGAAATCTTAAATACCATA
CAATTTATGCACGAGCAAGG
ATATTCTCACGGAGATATTAAAGCGAGTAATATAGTCTTGGATCAAATAG
ATAAGAATAAATTATATCTA
GTGGATTACGGATTGGTTTCTAAATTCATGTCTAATGGCGAACATGTTCCA
TTTATAAGAAATCCAAATA
AAATGGATAACGGTACTCTAGAATTTACACCTATAGATTCGCATAAAGGA
TACGTTGTATCTAGACGTGG
AGATCTAGAAACACTTGGATATTGTATGATTAGATGGTTGGGAGGTATCTT
GCCATGGACTAAGATATCT
GAAACAAAGAATTGTGCATTAGTAAGTGCCACAAAACAGAAATATGTTAA
CAATACTGCGACTTTGTTAA
TGACCAGTTTGCAATATGCACCTAGAGAATTGCTGCAATATATTACCATG
GTAAACTCTTTGACATATTT
TGAGGAACCCAATTACGACGAGTTTCGGCACATATTAATGCAGGGTGTAT
ATTATTAAGTGTGGTGTTTG
GTCGATGTAAAATTTTTGTCGATAAAAATTAAAAAATAACTTAATTTATTAT
TGATCTCGTGTGTACAAC
CGAAATCATGGCGATGTTTTACGCACACGCTCTCGGTGGGTACGACGAGA
ATCTTCATGCCTTTCCTGGA
ATATCATCGACTGTTGCCAATGATGTCAGGAAATATTCTGTTGTGTCAGTT
TATAATAACAAGTATGACA
TTGTAAAAGACAAATATATGTGGTGTTACAGTCAGGTGAACAAGAGATAT
ATTGGAGCACTGCTGCCTAT
GTTTGAGTGCAATGAATATCTACAAATTGGAGATCCGATCCATGATCAAG
AAGGAAATCAAATCTCTATC
ATCACATATCGCCACAAAAACTACTATGCTCTAAGCGGAATCGGGTACGA
GAGTCTAGACTTGTGTTTGG
AAGGAGTAGGGATTCATCATCACGTACTTGAAACAGGAAACGCTGTATAT

GGAAAAGTTCAACATGATTA
TTCTACTATCAAAGAGAAGGCCAAAGAAATGAGTACACTTAGTCCAGGAC
CTATAATTGATTACCACGTC
TGGATAGGAGATTGTATCTGTCAAGTTACTGCTGTGGACGTACATGGAAA
GGAAATTATGAGAATGAGAT
TCAAAAAGGGTGCGGTGCTTCCGATCCCAAATCTGGTAAAAGTTAAACTT
GGGGAGAATGATACAGAAAA
TCTTTCTTCTACTATATCGGCGGCACCATCGAGGTAACCACCTCTCTGGA
AGACAGCGTGAATAATGTAC
TCATGAAACGTTTGGAAACTATACGCCATATGTGGTCTGTTGTATATGATC
ATTTTGATATTGTGAATGG
TAAAGAATGCTGTTATGTGCATACGCATTCATCTAATCAAAATCCTATACC
GAGTACTGTAAAAACAAAT
TTGTACATGAAGACTATGGGATCATGCATTCAAATGGATTCCATGGAAGC
TCTAGAGTATCTTAGCGAAC
TGAAGGAATCAGGTGGATGGAGTCCCAGACCAGAAATGCAGGAATTTGA
ATATCCAGATGGAGTGGAAGA
CACTGAATCAATTGAGAGATTGGTAGAGGAGTTCTTCAATAGATCAGAAC
TTCAGGCTGGTAAATTAGTC
AAATTTGGTAATTCTATTAATTGTTAAACATACATCTGTTTCAGCTAAGCA
ACTAAGAACACGTATACGG
CAGCAGCTTCCTTTATACTCTCATCTTTTACCAACACAAAGGGTGGATATT
TGTTCATTGGAGTTGATAA
TAATACACACAAAGTATTTGGATTCACGGTGGGTTACGACTACCTCAGAC
TGGTAGAGAATGATATAGAA
AAGCATATCAAAAGACTTTGTGTTGTGCATTTCTGTGAGAAGAAAGAGGA
CATCAAGTACGCGTGTCGAT
TCATCAAGGTATATAAACCTGGGGATGAGGCTACCTCGACATACGTGTGC
GCTATCAAAGTGGAAAGATG
CTGTTGTGCTGTGTTTGCAGATTGGCCAGAATCATGGTATATGGATACTAA
TGGTATCAAGAAGTATTCT
CCAGATGAATGGGTGTCACATATAAAATTTTAATTAATGTAACTATAGAGA
ACAAATAATAGGTTGTAAT
ATCATATAGACAATAACTAACAATTAATTAGTAACTGTTATCTCTTTTTTAA
CTAACCAACTAACTATAT
ACCTATTAATACATCGTAATTATAGTTCTTAACATCTATTAATCATTGATTC
GCTTCTTTAATTTTTTAT
AAACTAACATTGTTAATTGAAAAGGGATAACATGTTACAGAATATAAATTA
TATATGGATTTTTTTAAAA
AGGAAATACTTGACTGGAGTGTATATTTATCTCTTCATTATATAGCACGCG
TGTGTTCCAATTCTTCCAC
ATCCCATATAATACAGGATTATAATCTCATTCGAACATACGAGAAAGTGG
ATAAAACAATAGTTGATTTT
TTATCTAGGTTGCCAAATTTATTCCATATTTTAGAATATGGGGAAAATATT
CTACATATTTATTCTATGG

ATGATGCTAATACGAATATTATAATTTTTTTTCTAGATAGAGTATTAAATAT
TAATAAGAACGGGTCATT
TATACACAATCTCAGGTTATCATCATCCATTAATATAAAAGAATATGTATA
TCAATTAGTTAATAATGAT
CATCCAGATAATAGGATAAGACTAATGCTTGAAAATGGACGTAGAACAAG
ACATTTTTTGTCCTATATAT
CAGATACAGTTAATATCTATATATGTATTTTAATAAATCATGGATTTTATAT
AGATGCCGAAGACAGTTA
CGGTTGTACATTATTACATAGATGTATATATCACTATAAGAAATCAGAATC
AGAATCATACAATGAATTA
ATTAAGATATTGTTAAATAATGGATCAGATGTAGATAAAAAAGATACGTAC
GGAAACACACCTTTTATCC
TATTATGTAAACACGATATCAACAACGTGGAATTGTTTGAGATATGTTTAG
AGAATGCTAATATAGACTC
TGTAGACTTTAATAGATATACACCTCTTCATTATGTCTCATGTCGTAATAA
ATATGATTTTGTAAAGTTA
TTAATTTCTAAAGGAGCAAATGTTAATGCGCGTAATAAATTCGGAACTACT
CCATTTTATTGTGGAATTA
TACACGGTATCTCGCTTATAAAACTATATTTGGAATCAGACACAGAGTTA
GAAATAGATAATGAACATAT
AGTTCGTCATTTAATAATTTTTGATGCTGTTGAATCTTTAGATTATCTATTA
TCCAGAGGAGTTATTGAT
ATTAACTATCGTACTATATACAACGAAACATCTATTTACGACGCTGTCAGT
TATAATGCGTATAATACGT
TGGTCTATCTATTAAACAGAAATGGTGATTTTGAGACGATTACTACTAGTG
GATGTACATGTATTTCGGA
AGCAGTCGCAAACAACAACAAAATAATAATGGAAGTACTATTGTCTAAAC
GACCATCTTTGAAAATTATG
ATACAGTCTATGATAGCAATTACTAAAAATAAACAACATAATGCAGATTTA
TTGAAAATGTGTATAAAAT
ATACTGCGTGTATGACCGATTATGATACTCTTATAGATGTACAGTCGCTAC
AGCAATATAAATGGTATAT
TTTAAAATGTTTCGATGAAATAGATATCATGAAGAGATGTTATATAAAAAA
TAAAACTGTATTCCAATTA
GTTTTTTGTATCAAAGACATTAATACTTTAATGAGATACGGTAAACATCCT
TCTTTCGTGAAGTGCACTA
GTCTCGACGTATACGGAAGTCGTGTACGTAATATCATAGCATCTATTAGA
TATCGTCAGAGATTAATTAG
TCTATTATCCAAGAAGCTGGATGCGGGAGATAAATGGTCGTGTTTTCCTA
ACGAAATAAAATATAAAATA
TTGGAAAACTTTAACGATAACGAACTGTCCACATATCTAAAAATCTTATAA
ACACTATTAAAATATAAAA
TCTAAGTAGGATAAAATCACACTACATCATTGTTTCCTTTTAGTGCTCGAC
AGTGTATACTATTTTTAAC
ACTCATAAATAAAAATGAAAACGATTTCCGTTGTTACGTTGTTATGCGTAC

TACCTGCTGTTGTTTATTC
AACATGTACTGTACCCACTATGAATAACGCTAAATTAACGTCTACCGAAA
CATCGTTTAATAATAACCAG
AAAGTTACGTTTACATGTGATCAGGGATATCATTCTTCGGATCCAAATGCT
GTCTGCGAAACAGATAAAT
GGAAATACGAAAATCCATGCAAAAAAATGTGCACAGTTTCTGATTACATC
TCTGAACTATATAATAAACC
GCTATACGAAGTGAATTCCACCATGACACTAAGTTGCAACGGCGAAACAA
AATATTTTCGTTGCGAAGAA
AAAAATGGAAATACTTCTTGGAATGATACTGTTACGTGTCCTAATGCGGA
ATGTCAACCTCTTCAATTAG
AACACGGATCGTGTCAACCAGTTAAAGAAAAATACTCATTTGGGGAATAT
ATGACTATCAACTGTGATGT
TGGATATGAGGTTATTGGTGCTTCGTACATAAGTTGTACAGCTAATTCTTG
GAATGTTATTCCATCATGT
CAACAAAAATGTGATATACCGTCTCTATCTAATGGATTAATTTCCGGATCT
ACATTTTCTATCGGTGGCG
TTATACATCTTAGTTGTAAAAGTGGTTTTATACTAACGGGATCTCCATCAT
CCACATGTATCGACGGTAA
ATGGAATCCCGTACTCCCAATATGTGTACGAACTAACGAAGAATTTGATC
CAGTGGATGATGGTCCCGAC
GATGAGACAGATTTGAGCAAACTCTCGAAAGACGTTGTACAATATGAACA
AGAAATAGAATCGTTAGAAG
CAACTTATCATATAATCATAGTGGCGTTAACAATTATGGGCGTCATATTTT
TAATCTCCGTTATAGTATT
AGTTTGTTCCTGTGACAAAAATAATGACCAATATAAGTTCCATAAATTGCT
ACCGTAAATATAAATCCGT
TAAAATAATTAATAATTAATAATTAATAATTAATAACGAACAAGTATCAAA
AGATTAAAGACTTATAGCT
AGAATCAATTGAGATGTCTTCTTCAGTGGATGTTGATATCTACGATGCCGT
TAGAGCATTTTTACTCAGG
CACTATTATAACAAGAGATTTATTGTGTATGGAAGAAGTAACGCCATATTA
CATAATATATACAGGCTAT
TTACAAGATGCGCCGTTATACCGTTCGATGATATAGTACGTACTATGCCA
AATGAATCACGTGTTAAACA
ATGGGTGATGGATACACTTAATGGTATAATGATGAATGAACGCGATGTTT
CTGTAAGCGTTGGCACCGGA
ATACTATTCATGGAAATGTTTTTCGATTACAATAAAAATAGTATCAACAAT
CAACTAATGTATGATATAA
TTAATAGCGTATCTATAATTCTAGCTAATGAGAGATATAGAAGCGCTTTTA
ACGACGATGGTATATACAT
CCGTAGAAATATGATTAACAAGTTGTACGGATACGCATCTCTAACTACTA
TTGGCACGATCGCTGGAGGT
GTTTGTTATTATCTGTTGATGCATCTAGTTAGTTTGTATAAATAATTATTTC
AATATACTAGTTAAAATT


TTAAGATTTTAAATGTATAAAAAACTAATAACGTTTTTATTTGTAATAGGTG
CATTAGCATCCTATTCGA
ATAATGAGTACACTCCGTTTAATAAACTGAGTGTAAAACTCTATATAGATG
GAGTAGATAATATAGAAAA
TTCATATACTGATGATAATAATGAATTGGTGTTAAATTTTAAAGAGTACAC
AATTTCTATTATTACAGAG
TCATGCGACGTCGGATTTGATTCCATAGATATAGATGTTATAAACGACTAT
AAAATTATTGATATGTATA
CCATTGACTCGTCTACTATTCAACGCAGAGGTCACACGTGTAGAATATCT
ACCAAATTATCATGCCATTA
TGATAAGTACCCTTATATTCACAAATATGATGGTGATGAGCGACAATATTC
TATTACTGCAGAGGGAAAA
TGCTATAAAGGAATAAAATATGAAATAAGTATGATCAACGATGATACTCTA
TTGAGAAAACATACTCTTA
AAATTGGATCTACTTATATATTTGATCGTCATGGACATAGTAATACATATT
ATTCAAAATATGATTTTTA
AAAATTTAAAATATATTATCACTTCAGTGACAGTAGTCAAATAACAAACAACACCATGAGATATATTATA
ATTCTCGCAGTTTTGTTCATTAATAGTATACACGCTAAAATAACTAGTTATAAGTTTGAATCCGTCAATT
TTGATTCCAAAATTGAATGGACTGGGGATGGTCTATACAATATATCCCTTAAAAATTATGGCATCAAGAC
GTGGCAAACAATGTATACAAATGTACCAGAAGGAACATACGACATATCCGCATTTCCAAAGAATGATTTC
GTATCTTTCTGGGTTAAATTTGAACAAGGCGATTATAAAGTGGAAGAGTATTGTACGGGACTATGCGTCG
AAGTAAAAATTGGACCACCGACTGTAACATTGACTGAATACGACGACCATATCAATTTGTACATCGAGCA
TCCGTATGCTACTAGAGGTAGCAAAAAGATTCCTATTTACAAACGCGGTGACATGTGTGATATCTACTTG
TTGTATACGGCTAACTTCACATTCGGAGATTCTGAAGAACCAGTAACATATGATATCGATGACTACGATT
GCACGTCTACAGGTTGCAGCATAGACTTTGCCACAACAGAAAAAGTGTGCGTGACAGCACAGGGAGCCAC
AGAAGGGTTTCTCGAAAAAATTACTCCATGGAGTTCGGAAGTATGTCTGACACCTAAAAAGAATGTATAT
ACATGTGCAATTAGATCCAAAGAA
GATGTTCCCAATTTCAAGGACAAAATGGCCAGAGTTATCAAGAGAA
AATTTAATAAACAGTCTCAATCTTATTTAACTAAATTTCTCGGTAGCACATCAAATGATGTTACCACTTT
TCTTAGCATGCTTAACTTGACTAAATATTCATAA
CTAATTTTTATTAATGATACAAAAACGAAATAAAAC
TGCATATTATACACTGGTTAACGCCCTTATAGGCTCTAACCATTTTCAAGATGAGGTCCCTGATTATAGT
CCTTCTGTTCCCCTCTATCATCTACTCCATGTCTATTAGACGATGTGAGAAGACTGAAGAGGAAACATGG
GGATTGAAAATAGGGTTGTGTATAATTGCCAAAGATTTCTATCCCGAAAG
AACTGATTGCAGTGTTCATC
TCCCAACTGCAAGTGAAGGATTGATAACTGAAGGCAATGGATTCAGGGAT
ATACGAAACACCGATAAATT
ATAAAAAAAGCAATGTGTCCGCTGTTTCCGTTAATAATACTATTTTCGTAA
CTGGCGGATTATTCATAAA
TAACTCTAATAGCACGATCGTGGTTAACAATATGGAAAAACTTGACATTTA
TAAAGACAAACAATGGTCG
ATTATAGAAATGCCTATGGCTAGGGTATATCACGGCATCGACTCGACATT
TGGAATGTTATATTTTGCCG
GAGGTCTATCCGTTACCGAACAATATGGTAATTTAGAGAAAAACAACGAG
ATATCTTGTTACAATCCTAG
AACGAATAAGTGGTTTGATATTTCATATACTATTTATAAGATATCCATATC
ATCATTGTGTAAACTAAAT
AACGTCTTCTATGTATTTAGTAAGGACATTGGATATGTGGAAAAGTATGAT
GGTGCATGGAAGTTAGTAC

ATGATCGTCTCCCCGCTATAAAGGCATTATCAACTTCTCCTTATTGATTGA
AAATGAAAATATAAATAGT
TTTTATGTATAGCAGTATTACCCTATAGTTTTATTGCTTACTACTAACATGG
ATACAGATACAGATACAG
ATACAGATACAGATACAGATACAGATACAGATACAGATGTTACAAATGTA
GAAGATATCATAAATGAAAT
AGATAGAGAGAAAGAAGAAATACTAAAAAATGTAGAAATTGAAAATAATA
AAAACATTAACAAGAATCAT
CCAAGTGGATATATTAGAGAAGCACTCGTTATTAATACAAGTAGTAATAG
TGATTCCATTGATAAAGAAG
TTATAGAATGTATCAGTCACGATGTAGGAATATAGATCATATCTACTAATT
TTTATAATCAATACAAAAC
ATAAAAAACAACTCGTTATTACATAGCAGGCATGGAATCCTTCAAGTATT
GTTTTGATAACGATGGCAAG
AAATGGATTATCGGAAATACTTTATATTCTGGTAATTCAATACTCTATAAG
GTCAGAAAAAATTTCACTA
GTTCGTTCTACAATTACGTAATGAAGATAGATCACAAATCACACAAGCCA
TTGTTGTCTGAAATACGATT
CTATATATCTGTATTGGATCCTTTGACTATCGACAACTGGACACGGGAAC
GTGGTATAAAGTATTTGGCT
ATTCCAGATCTGTATGGAATTGGAGAAACCGATGATTATATGTTCTTCGTT
ATAAAGAATTTGGGAAGAG
TATTCGCCCCAAAGGATACTGAATCAGTCTTCGAAGCATGTGTCACTATG
ATAAACACGTTAGAGTTTAT
ACACTCTCGAGGATTTACCCATGGAAAAATAGAACCGAGGAATATACTGA
TTAGAAATAAACGTCTTTCA
CTAATTGACTATTCTAGAACTAACAAACTATACAAGAGTGGAAACTCACA
TATAGATTACAACGAGGACA
TGATAACTTCAGGAAATATCAATTATATGTGTGTAGACAATCATCTTGGAG
CAACAGTTTCAAGACGAGG
AGATTTAGAAATGTTGGGATATTGCATGATAGAATGGTTCGGTGGCAAAC
TTCCATGGAAAAACGAAAGT
AGTATAAAAGTAATAAAACAAAAAAAAGAATATAAAAAATTTATAGCTACT
TTCTTTGAGGACTGTTTTC
CTGAAGGAAATGAACCTCTGGAATTAGTTAGATATATAGAATTAGTATACA
CGTTAGATTATTCTCAAAC
TCCTAATTATGACAGACTACGTAGACTGTTTATACAAGATTGAAATTATAT
TCTTTTTTTATAGAGTGTG
GTAGTGTTACGGATATCTAATATTAATATTAGACTATCTCTATCGCGCTAC
ACGACCAATATCGATTACT
ATGAATATCTTCTATGAAAGGAGAGAATGTATTCATTTCTCCAGCGTCAAT
CTCGTCAGTATTGACAATA
CTGTATTATGGAGCTAATGGATCCACTGCTGAACAGCTATCAAAATATGT
AGAAACGGAGGAGAACACGG
ATAAGGTTAGCGCTCAGAATATCTCATTCAAATCCATAAATAAAGTATATG

GGCGATATTCTGCCGTGTT
TAAAGATTTCTTTTTGGGAAAAATTGGCGATAAGTTTCAAACTGTTGACTT
CACTGATTGTCGCACTATA

```
GATGCAATCAACAAGTGTGTAGATATCTTTACTGAGGGGAAAATCAATCCACTATTGGATGAACCATTGT
                                                            ------------
CTCCTAGCAATTAGTGCCGTATACTTTAAAGCAAAATGGTTGACGCCATTCGAAAAGGAATTTACCAGTG
------------------------------------------------------------------------
ATTATCCCTTTTACGTATCACCAACGGAAATGGTAGATGTAAGTATGATGTCTATGTACGGCGAGCTATT
------------------------------------------------------------------------
TAATCACGCATCTGTAAAGGAATCATTCGGCAACTTTTCAATCATAGAACTGCCATATGTTGGAGATACT
------------------------------------------------------------------------
AGTATGATGGTCATTCTTCCAGACAAGATTGATGGATTAGAATCCATAGAACAAAATCTAACAGATACAA
------------------------------------------------------------------------
ATTTTAAGAAATGGTGTAACTCTCTGGATGCTATGTTTATAGATGTTCACATTCCCAAGTTTAAGGTAAC
------------------------------------------------------------------------
AGGCTCGTATAATCTGGTGGATACTCTAGTAAAGATCCGCTGATGGAAACACAGTGAATGCTAGATTGTC
-----------------------------------++++++++++++++++++++++++++++++++++
CAGCGTGTCCCCAGGACAAGGTAAGGACTCTCCCGCGATCACTCGTGAAGAAGCTCTGGCTATGATCAAA
++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++
GACTGTGAGGTGTCTATCGACATCAGATGTAGCGAAGAAGAGAAAGACAGCGACATCAAGACCCATCCAG
++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++
TACTCGGGTCTAACATCTCTCATAAGAAAGTGAGTTACGAAGATATCATCGGTTCAACGATCGTCGATAC
++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++
AAAATGTGTCAAGAATCTAGAGTTTAGCGTTCGTATCGGAGACATGTGCAAGGAATCATCTGAACTTGAG
++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++
GTCAAGGATGGATTCAAGTATGTCGACGGATCGGCATCTGAAGGTGCAACCGATGATACTTCACTCATCG
++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++
ATTCAACAAAACTCAAAGCGTGTGTCTGA
++++++++++++++++++++++++++++
```

(文字の下に＊を有する配列：C2L遺伝子の残存する部分（すなわち、部分C2L遺伝子）；
文字の下に＃を有する配列：F3L遺伝子の残存する部分（すなわち部分F3L遺伝子）；
文字の下にーを有する配列：B14R遺伝子の残存する部分（すなわち部分B14R遺伝子）；
文字の下に＋を有する配列：B29R（ITR）遺伝子の残存する部分（すなわち部分B29R（ITR）遺伝子）；
下線：配列番号210において欠失及び置き換えられた配列；
斜体及び太字：配列番号210において残存するB8R遺伝子の部分；
文字の下にxを有する配列：B9R遺伝子の潜在的な転写制御性配列）

【表４４】

表44．表43及び45で使用される特定の略語の名法

名法	説明
SKV^{B8R+}	CopMD5p3p
SKV	B8R遺伝子欠失を有するCopMD5p3p
1	完全長抗ヒトCTLA－4抗体（イピリムマブ重鎖及び軽鎖を含み、T2Aが重鎖及び軽鎖を介在する）
1sc	一本鎖可変断片抗ヒトCTLA－4
m1sc	一本鎖可変断片抗マウスCTLA－4（9D9）
2	FLT3L（ヒト及びマウスの両方において交差反応性であるヒトFLT3L）
3	ヒトIL12p35－TM
m3	マウスIL12p35－TM
SKV－123－v2	FLT3LGを駆動するB8R及びB19Rプロモーターを有するSKV－123
3F	ヒトIL12p70－TM（p40－p35－TM）
m3F	マウスIL12p70－TM（p40－p35－TM）
HeLa	ヒト子宮頸癌細胞株
U2OS	ヒト骨肉腫上皮細胞株
HT－29	ヒト大腸癌細胞株
CT26．WT	マウス大腸癌細胞株
COLO－205	ヒト大腸癌細胞株
MiaPaca－2	ヒト膵臓癌細胞株

【表４５】

表45．ベクター表

ベクター名	導入遺伝子及びプロモーター／挿入遺伝子座／コメント	複製能力	がん細胞株細胞傷害性＊	導入遺伝子発現	試験したがん細胞株
SKV抗CTLA－4ベクター					
SKV－1sc－eGFP	B8Rプロモーターによって駆動される一本鎖可変断片抗ヒトCTLA－4；p7．5プロモーターによって駆動されるeGFP。B8R遺伝子座に挿入され、B8R遺伝子の欠失をもたらす。	あり	あり	あり	HeLa U2OS
SKV－m1sc－eGFP	B8Rプロモーターによって駆動される一本鎖可変断片抗マウスCTLA－4（9D9）；p7．5プロモーターによって駆動されるeGFP。B8R遺伝子座に挿入され、B8R遺伝子の欠失をもたらす。	あり	あり	あり	HeLa U2OS
CopMD5p3p－1－eGFP	H5Rプロモーターによって駆動される完全長抗ヒトCTLA－4抗体（イピリムマブの重鎖及び軽鎖を含み、T2Aが重鎖及び軽鎖を介在する完全長抗体）；E3Lプロモーターによって駆動されるeGFP。5p欠失の境界内に挿入される。	あり	あり	あり	HeLa U2OS
CopMD5p3p－1	H5Rプロモーターによって駆動される完全長抗ヒトCTLA－4抗体（イピリムマブの重鎖及び軽鎖を含み、T2Aが重鎖及び軽鎖を介在する完全長抗体）。5p欠失の境界内に挿入される。	あり	あり	あり	HeLa U2OS

SKV－1－eGFP	H5Rプロモーターによって駆動される完全長抗ヒトCTLA－4抗体（イピリムマブの重鎖及び軽鎖を含み、T2Aが重鎖及び軽鎖を介在する完全長抗体）；E3Lプロモーターによって駆動されるeGFP。 5p欠失の境界内に挿入される。 B8R遺伝子欠失を含む。	あり	あり	あり	HeLa U2OS
SKV－1	H5Rプロモーターによって駆動される完全長抗ヒトCTLA－4抗体（イピリムマブの重鎖及び軽鎖を含み、T2Aが重鎖及び軽鎖を介在する完全長抗体）。 5p欠失の境界内に挿入される。 B8R遺伝子欠失を含む。	あり	あり	あり	HeLa U2OS
SKV FLT3Lベクター					
SKV－2－eGFP	B8Rプロモーター及びB19Rプロモーターによって駆動されるFLT3L；p7．5プロモーターによって駆動されるeGFP。 B8R遺伝子座に挿入され、B8R遺伝子の欠失をもたらす。	あり	あり	あり	HeLa U2OS
SKV IL12ベクター					
SKV－3－eGFP	B8Rプロモーター及び配列番号561のヌクレオチド配列を有する後期プロモーターによって駆動されるヒトIL12p35－TM；p7．5プロモーターによって駆動されるeGFP。 B8R遺伝子座に挿入され、B8R遺伝子の欠失をもたらす。	あり	あり	あり	HeLa U2OS
SKV－m3－eGFP	B8Rプロモーター及び配列番号561のヌクレオチド配列を有する後期プロモーターによって駆動されるマウスIL12p35－TM；p7．5プロモーターによって駆動されるeGFP。 B8R遺伝子座に挿入され、B8R遺伝子の欠失をもたらす。	あり	あり	あり	HeLa U2OS

SKV－m3F－eGFP	B8Rプロモーター及び配列番号561のヌクレオチド配列を有する後期プロモーターによって駆動されるマウスIL12p70－TM（p40－p35－TM）；p7.5プロモーターによって駆動されるeGFP。 B8R遺伝子座に挿入され、B8R遺伝子の欠失をもたらす。	あり	あり	あり	HeLa U2OS
SKV－3F－eGFP	B8Rプロモーター及び配列番号561のヌクレオチド配列を有する後期プロモーターによって駆動されるヒトIL12p70－TM（p40－p35－TM）；p7．5プロモーターによって駆動されるeGFP。 B8R遺伝子座に挿入され、B8R遺伝子の欠失をもたらす。	あり	あり	あり	HeLa U2OS
SKV抗CTLA－4及びFLT3Lベクター					
SKV－1sc2－eGFP	B8Rプロモーターによって駆動される一本鎖可変断片抗CTLA－4；B19Rプロモーターによって駆動されるFLT3L；p7．5プロモーターによって駆動されるeGFP。 B8R遺伝子座に挿入され、B8R遺伝子の欠失をもたらす。	あり	あり	あり	HeLa U2OS
SKV抗CTLA－4及びIL12ベクター					
SKV－1sc3－eGFP	B8Rプロモーターによって駆動される一本鎖可変断片抗ヒトCTLA－4；配列番号561のヌクレオチド配列を有する後期プロモーターによって駆動されるヒトIL12p35－TM；p7．5プロモーターによって駆動されるeGFP。 B8R遺伝子座に挿入され、B8R遺伝子の欠失をもたらす。	あり	あり	あり	HeLa U2OS
SKV　FLT3L及びIL12ベクター					

SKV－23－eGFP	B8Rプロモーターによって駆動されるFLT3L；配列番号561のヌクレオチド配列を有する後期プロモーターによって駆動されるヒトIL12p35－TM；p7．5プロモーターによって駆動されるeGFP。 B8R遺伝子座に挿入され、B8R遺伝子の欠失をもたらす。	あり	あり	あり	HeLa U2OS
SKV－2m3－eGFP	B8Rプロモーターによって駆動されるFLT3L；配列番号561のヌクレオチド配列を有する後期プロモーターによって駆動されるマウスIL12p35－TM；p7．5プロモーターによって駆動されるeGFP。 B8R遺伝子座に挿入され、B8R遺伝子の欠失をもたらす。	あり	あり	あり	HeLa U2OS
SKV－2m3－v2－eGFP	B8Rプロモーター及びB19Rプロモーターによって駆動されるFLT3L；配列番号561のヌクレオチド配列を有する後期プロモーターによって駆動されるマウスIL12p35－TM；p7．5プロモーターによって駆動されるeGFP。 B8R遺伝子座に挿入され、B8R遺伝子の欠失をもたらす。	あり	あり	あり	HeLa U2OS
SKV－2m3－v2	B8Rプロモーター及びB19Rプロモーターによって駆動されるFLT3L；配列番号561のヌクレオチド配列を有する後期プロモーターによって駆動されるマウスIL12p35－TM。 B8R遺伝子座に挿入され、B8R遺伝子の欠失をもたらす。	あり	あり	あり	HeLa U2OS
SKV抗CTLA－4、FLT3L、及びIL12ベクター					

SKV－1sc23－eGFP	B8Rプロモーターによって駆動される一本鎖可変断片抗ヒトCTLA－4；B19Rプロモーターによって駆動されるFLT3L；配列番号561のヌクレオチド配列を有する後期プロモーターによって駆動されるヒトIL12p35－TM；p7．5プロモーターによって駆動されるeGFP。 B8R遺伝子座に挿入され、B8R遺伝子の欠失をもたらす。	あり	あり	あり	HeLa U2OS
SKV－1sc23	B8Rプロモーターによって駆動される一本鎖可変断片抗ヒトCTLA－4；B19Rプロモーターによって駆動されるFLT3L；配列番号561のヌクレオチド配列を有する後期プロモーターによって駆動されるヒトIL12p35－TM。 B8R遺伝子座に挿入され、B8R遺伝子の欠失をもたらす。	あり	あり	あり	HeLa U2OS
SKV－123－eGFP	H5Rプロモーターによって駆動される完全長抗ヒトCTLA－4抗体（重鎖及び軽鎖を介在するT2Aを有するイピリムマブ重鎖及び軽鎖を含む完全長抗体）；B8Rプロモーターによって駆動されるFLT3L；配列番号561のヌクレオチド配列を有する後期プロモーターによって駆動されるヒトIL12p35－TM；E3Lプロモーターによって駆動され、抗ヒトCTLA－4の下流にあるeGFP。 抗ヒトCTLA－4及びeGFPは、5p欠失の境界内で、アンチセンス方向に挿入される。 ヒトIL12p35－TM及びFLT3Lは、B8R遺伝子座に挿入され、B8R遺伝子の欠失をもたらす。	あり	あり	あり	HeLa U2OS

SKV－123	H5Rプロモーターによって駆動される完全長抗ヒトCTLA－4抗体（重鎖及び軽鎖を介在するT2Aを有するイピリムマブ重鎖及び軽鎖を含む完全長抗体）；B8Rプロモーターによって駆動されるFLT3L；配列番号561のヌクレオチド配列を有する後期プロモーターによって駆動されるヒトIL12p35－TM。抗ヒトCTLA－4は、5p欠失の境界内で、アンチセンス方向に挿入される。ヒトIL12p35－TM及びFLT3Lは、B8R遺伝子座に挿入され、B8R遺伝子の欠失をもたらす。	あり	あり	あり	HeLa U2OS
SKV－123－v2－eGFP	H5Rプロモーターによって駆動される完全長抗ヒトCTLA－4抗体（重鎖及び軽鎖を介在するT2Aを有するイピリムマブ重鎖及び軽鎖を含む完全長抗体）；B8Rプロモーター及びB19Rプロモーターによって駆動されるFLT3L；配列番号561のヌクレオチド配列を有する後期プロモーターによって駆動されるヒトIL12p35－TM；p7．5プロモーターによって駆動され、抗ヒトCTLA－4の下流にあるeGFP。抗ヒトCTLA－4及びeGFPは、5p欠失の境界内で、アンチセンス方向に挿入される。ヒトIL12p35－TM及びFLT3Lは、B8R遺伝子座に挿入され、B8R遺伝子の欠失をもたらす。	あり	あり	あり	HeLa U2OS

SKV－123－v2	H5Rプロモーターによって駆動される完全長抗ヒトCTLA－4抗体（重鎖及び軽鎖を介在するT2Aを有するイピリムマブ重鎖及び軽鎖を含む完全長抗体）；B8Rプロモーター及びB19Rプロモーターによって駆動されるFLT3L；配列番号561のヌクレオチド配列を有する後期プロモーターによって駆動されるヒトIL12p35－TM。 抗ヒトCTLA－4は、5p欠失の境界内で、アンチセンス方向に挿入される。 ヒトIL12p35－TM及びFLT3Lは、B8R遺伝子座に挿入され、B8R遺伝子の欠失をもたらす。	あり	あり	あり	HeLa U2OS HT－29 CT26.WT COLO－205 MiaPaca－2
SKV－m1sc2m3－eGFP	B8Rプロモーターによって駆動される一本鎖可変断片抗マウスCTLA－4（9D9）；B19Rプロモーターによって駆動されるFLT3L；配列番号561のヌクレオチド配列を有する後期プロモーターによって駆動されるマウスIL12p35－TM；p7．5プロモーターによって駆動されるeGFP。 B8R遺伝子座に挿入され、B8R遺伝子の欠失をもたらす。	あり	あり	あり	HeLa U2OS

SKV－12m3－v2－eGFP	H5Rプロモーターによって駆動される完全長抗ヒトCTLA－4抗体（重鎖及び軽鎖を介在するT2Aを有するイピリムマブ重鎖及び軽鎖を含む完全長抗体）；B8Rプロモーター及びB19Rプロモーターによって駆動されるFLT3L；配列番号561のヌクレオチド配列を有する後期プロモーターによって駆動されるマウスIL12p35－TM；p7．5プロモーターによって駆動されるeGFP。 抗ヒトCTLA－4及びeGFPは、5p欠失の境界内に挿入される。 マウスIL12p35－TM及びFLT3Lは、B8R遺伝子座に挿入され、B8R遺伝子の欠失をもたらす。	あり	あり	あり	HeLa U2OS
SKV－123F－v2－eGFP	H5Rプロモーターによって駆動される完全長抗ヒトCTLA－4抗体（重鎖及び軽鎖を介在するT2Aを有するイピリムマブ重鎖及び軽鎖を含む完全長抗体）；B8Rプロモーター及びB19Rプロモーターによって駆動されるFLT3L；配列番号561のヌクレオチド配列を有する後期プロモーターによって駆動されるヒトIL12p70－TM（p40－p35）；p7．5プロモーターによって駆動されるeGFP。 抗ヒトCTLA－4及びeGFPは、5p欠失の境界内に挿入される。 ヒトIL12p70－TM（p40－p35－TM）及びFLT3Lは、B8R遺伝子座に挿入され、B8R遺伝子の欠失をもたらす。	あり	あり	あり	HeLa U2OS

SKV－123F－v2	H5Rプロモーターによって駆動される完全長抗ヒトCTLA－4抗体（重鎖及び軽鎖を介在するT2Aを有するイピリムマブ重鎖及び軽鎖を含む完全長抗体）；B8Rプロモーター及びB19Rプロモーターによって駆動されるFLT3L；配列番号561のヌクレオチド配列を有する後期プロモーターによって駆動されるヒトIL12p70－TM（p40－p35－TM）。 抗ヒトCTLA－4は、5p欠失の境界内に挿入される。 ヒトIL12p70－TM（p40－p35－TM）及びFLT3Lは、B8R遺伝子座に挿入され、B8R遺伝子の欠失をもたらす。	あり	あり	あり	HeLa U2OS
SKV－m1sc2m3F－eGFP	B8Rプロモーターによって駆動される一本鎖可変断片抗マウスCTLA－4（9D9）；B19Rプロモーターによって駆動されるFLT3L；配列番号561のヌクレオチド配列を有する後期プロモーターによって駆動されるマウスIL12p70－TM（p40－p30－TM）；p7．5プロモーターによって駆動されるeGFP。 B8R遺伝子座に挿入され、B8R遺伝子の欠失をもたらす。	あり	あり	あり	HeLa U2OS

＊0．01のMOIでウイルスに感染したがん細胞。

【表４６】

表46. Copenhagenウイルスゲノムにおけるヌクレオチド多型

GenBank参照	位置	参照配列	多型	遺伝子	変化	AA変化
M35027	34	G	A		タンパク質をコードしない	
M35027	58	GTTAG	ATTAA		タンパク質をコードしない	
M35027	12006	ACCCCCA	ACCCCCCA、CCCCCCA	C14L	フレームシフト	p. Cys70fs
M35027	16033	A	G		タンパク質をコードしない	
M35027	23443	C	T	C2L	同義バリアント	p. Arg238Arg
M35027	24256	G	C	C1L	同義バリアント	p. Arg215Arg
M35027	25525	G	C	N2L	アミノ酸変化	p. Pro121Arg
M35027	35080	CG	GC	F3L	アミノ酸変化	p. Thr313Ser
M35027	44312	A	G	F13L	同義バリアント	p. Asp256Asp
M35027	46742	CG	GC	F16L	アミノ酸変化	p. Arg10Ala
M35027	77258	A	T	G7L	アミノ酸変化	p. Val348Glu
M35027	81834	G	A	L3L	アミノ酸変化	p. Leu138Phe
M35027	85139	T	C	J3R	アミノ酸変化	p. Val229Ala
M35027	104656	C	T	D6R	アミノ酸変化	p. Thr280Met
M35027	145840	T	A		タンパク質をコードしない	
M35027	148905	A	T	A41L	同義バリアント	p. Thr84Thr
M35027	152700	GCG	GCCG	A46R	フレームシフト	p. Asn186fs
M35027	179727	TGGGGGT	TGGGGGGT、TGGGGGG		タンパク質をコードしない	
M35027	191671	G	A		タンパク質をコードしない	
M35027	191695	GTTAG	ATTAA		タンパク質をコードしない	

【１７２９】

６．実施例

以下の実施例は、当業者に本出願で特許請求される組成物及び方法がどのように実施、作製、及び評価されるかの説明を提供するために示されるのであって、本発明の純粋な例示であるものであり、本発明者らが本明細書の発明とみなすものの範囲を限定するものではない。

【１７３０】

６．１．実施例１－ＯｎｃｏＶａｃの発見

５９個のポックスウイルス株からのオープンリーディングフレーム（ＯＲＦ）をオルソログにクラスター化し、アミノ酸レベルで整列した（系統分析については、図１を参照されたい）。ベイジアン分析を行って、全ての株の相関性を決定した。ポックスウイルスは、遺伝子含有量及び宿主範囲において非常に多様である。いくつかの天然に存在するワクシニア野生型株があり、これらは互いに異なる。

【１７３１】

図３３は、様々なポックスウイルスゲノムにおけるＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐ（表２）における欠失遺伝子のパーセンテージを示す。グラフ上の各点は、１つのポックスウイルスゲノムを表す。相同性検索を使用して、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎゲノム由来の表２の遺伝子のアミノ酸配列を有する他の系統群からのポックスウイルスを照会した。他のポックスウイルスに存在する欠失遺伝子の量は、それらの増大する発散と共に減少する。

【１７３２】

ワクシニア野生型株を等しいプラーク形成単位数で混合し、ＮＧＳ（インプットプール）で配列決定した。得られた混合物を異なるがん細胞株で３回継代した。最終集団をＩｌｌｕｍｉｎａ　ＮＧＳ配列決定で配列決定した。読み取り（短いＤＮＡ断片）を配列同一性に基づいて様々な株に割り当て、最終集団における各株のパーセントを計算するために使用した。異なる腫瘍型における５個のワクシニアウイルスを継代した後の異なるウイルス株の存在量を図２に示す。Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ株は、他の株よりも成長することができるため、より速く複製する。

【１７３３】

異なるワクシニア野生型株も、様々な患者の腫瘍コアで低いＰＦＵ（１×１０４）で感染するために使用した。平均４回感染した各株は、各々３つの２ｘ２ｍｍの腫瘍コアを含む複製物である。複製をウイルス滴定によって評価し、図３に示すようにプラーク形成単位（ＰＦＵ）として表した。Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ株は、他の株よりも高い力価に成長し、したがって患者のエクスビボ試料においてより速く複製する。患者のエクスビボコアは、患者の３Ｄ腫瘍を良好に模倣する。

【１７３４】

次に、ワクシニア野生型株を、３％ＣＭＣオーバーレイを使用したＵ２－ＯＳ細胞でのプラークアッセイに供した。感染から２日後、各株について２０～３０個のプラークをそれらのサイズについて測定した。Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ、Ｗｅｓｔｅｒｎ　Ｒｅｓｅｒｖｅ、Ｗｙｅｔｈ、Ｌｉｓｔｅｒ、及びＴｉａｎ　Ｔａｎのプラークサイズ測定値を図４に示す。プラーク形成は、ウイルスが複製、拡散、及び殺傷する能力によって影響される。Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ株について観察されるより大きなプラークサイズは、この株が腫瘍溶解性ウイルスの発生に重要なこれらの能力において優れていることを示唆する。

【１７３５】

最後に、図１からの全ての５９個のポックスウイルスゲノムを使用して、ＯＲＦを見つけ、オルソロガス群にクラスター化した。Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ遺伝子を含む群は、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎゲノムにおける遺伝子の位置（ｘ軸）及び群のサイズ（ｙ軸）に基づいてプロットした。５９種全てが同じ遺伝子を共有する場合、保存は１００％であると見なされる。主要な欠失の一部である遺伝子ＣｏｐＭＤ５ｐ及びＣｏｐＭＤ３ｐは、それらの欠失が適合性に影響を及ぼさないため、ウイルス複製のためにあまり重要ではないことを見出した。

【１７３６】

以前に特徴付けられていないＡ４７Ｌ遺伝子を欠失させることによって、新規の表現型を発見した。Ａ４７Ｌを欠失させると、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎウイルスがより大きなプラークを作製するように誘導される。

【１７３７】

Ｉｌｌｕｍｉｎａ　ＮＧＳディープ配列決定は、プラーク精製プロセス中の主要な欠失の存在を明らかにした。ＣｏｐＭＤ５ｐ及びＣｏｐＭＤ３ｐは、プラーク精製され、主要なゲノム欠失を有することが見出されたクローンを表す。これらの２つのクローンを使用して、ＨｅＬａ細胞の単層を高いＭＯＩ（ＭＯＩ１０）で共感染させ、組換えを誘導した。無作為なプラークピッキング及びＰＣＲは、両方のゲノム欠失を含む二重欠失ＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐの存在を明らかにした（図５を参照されたい）。したがって、野生型Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ集団において２つの天然に存在する欠失を発見した。これら２つの欠失を組み合わせ、精製して、本明細書で「ＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐ」と称される複製ウイルスを得、これは、Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ

４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、Ｆ３Ｌ、Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子における欠失、ならびにＩＴＲのＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒコピーの各々における欠失を示す。本明細書で使用される場合、「ＣｏｐＷＴ」は、野生型Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎワクシニアウイルスを指し、「ＣｏｐＭＤ５ｐ」は、代表的な５’遺伝子（Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、及びＦ３Ｌ）における欠失を保有するＣｏｐｅｎｈａｇｅｎワクシニアウイルスを指し、「ＣｏｐＭＤ３ｐ」は、代表的な３’遺伝子（Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ）における欠失、ならびにＩＴＲのＢ２１Ｒ、Ｂ２２Ｒ、Ｂ２３Ｒ、Ｂ２４Ｒ、Ｂ２５Ｒ、Ｂ２６Ｒ、Ｂ２７Ｒ、Ｂ２８Ｒ、及びＢ２９Ｒコピーの各々における欠失を保有するＣｏｐｅｎｈａｇｅｎワクシニアウイルスを指す。

【１７３８】

６．２．実施例２－がん細胞死

がん細胞を、４回の複製で２４ウェルプレートにおいてＭＯＩ（１～０．０１）の範囲でＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐで感染させた。ウイルスに感染してから２日後に、プレートをクリスタルバイオレットで染色した。クリスタルバイオレット染色をＳＤＳに溶解させ、分光光度法により読み取った。データを、非感染細胞の吸光度パーセントとして表した（図６を参照されたい）。このデータは、ＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐウイルスに曝露すると、がん細胞株の大部分がより速く死滅することを示す。

【１７３９】

野生型Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎワクシニアウイルス及びいくつかの修飾コＣｏｐｅｎｈａｇｅｎワクシニアビリオンが抗腫瘍免疫応答を誘導し、様々ながん細胞株において増殖する能力も、図２３、２４、及び２６～３２に示す。

【１７４０】

６．３．実施例３－がん細胞における成長

４つのがん細胞株を、２４ウェルプレートで、低ＭＯＩ（０．００１）で３重にＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐで感染させ、異なる時点で、ウイルスを収集し、滴定した。０時間はインプットを表す。ＨｅＬａ、７８６－Ｏ、ＨＴ－２９、及びＭＣＦ７の成長曲線を図７に示す。このデータは、修飾ＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐウイルスがインビトロで成長するその能力を損なわないことを示す。これは、インターフェロン応答の存在下であっても、ウイルスが複製能があることを意味する。哺乳動物細胞株において複製する能力は、別の重要な利点を提供する。かかるウイルスは、増強した速度及び効率で製造され得る。

【１７４１】

６．４．実施例４－患者腫瘍試料における成長

患者腫瘍試料を手術直後に採取し、２ｍｍｘ２ｍｍコアに切断した。３つのコアを、野生型Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎまたは ＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐのいずれかの少量のウイルス（１ｘ１０４ＰＦＵ）に感染させた。７２時間後、ウイルスアウトプットをプラークアッセイによって評価し、最終ウイルス力価をＰＦＵとして表した（図８を参照されたい）。このデータは、修飾ＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐウイルスが新鮮な患者腫瘍試料において複製することができることを示す。患者腫瘍試料における複製は、患者３Ｄ腫瘍における複製の良好なモデルである。

【１７４２】

６．５．実施例５－Ｕ２－ＯＳ細胞におけるシンシチウム

Ｕ２－ＯＳ細胞の単層を、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ野生型またはＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐウイルスのいずれかに感染させた。２時間後、プラークアッセイの場合と同様に、培地をオーバーレイ培地と交換した。感染後４８時間で、プラーク表現型を評価するためにＥＶＯＳを用いて写真を撮影した（図９参照されたい）。シンシチウムとしても知られる細胞融合は、感染していない細胞が感染した細胞と結合するため、ウイルスの拡散を助けると考えられている。さらに、融合細胞は免疫原性であり、がん細胞の場合、抗腫瘍免疫応答を開始

するのに役立ち得ることが示されている。
【１７４３】
６．６．実施例６－７８６－Ｏ細胞におけるシンシチウム
７８６－Ｏ細胞の単層を、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ野生型またはＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐウイルスのいずれかに感染させた。２４時間後、１０倍の倍率でＥＶＯＳ用いて写真を撮影した（図１０を参照されたい）。これは、シンシチウムの発生の追加の証拠である。図９に、プラークの表現型を示す。現在の実験では、細胞の単層をオーバーレイなしで感染した。ＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐウイルスによって感染したほとんどの細胞が融合している。
【１７４４】
６．７．実施例７－マウスモデルにおける腫瘍制御及び体重減少
ヌードＣＤ－１マウスに、ＨＴ－２９ヒト結腸癌異種移植片を播種した。皮下腫瘍が約５ｍｍｘ５ｍｍのサイズを確立したら、マウスを２４時間間隔で３回（破線）、１ｘ１０^{7}ＰＦＵのいずれかのワクシニアウイルスで静脈内投与した。腫瘍サイズ及び体重減少について、マウスを約隔日で測定した（図１１を参照されたい）。この実験は、ＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐが免疫不全ヌードマウスにおいてあらゆる体重減少または病気の他の徴候を引き起こさないため、はるかに安全なウイルスであることを示す。この実験はまた、ＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐが、親Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ野生型ウイルスと同様に腫瘍増殖を制御することができることを示す。
【１７４５】
６．８．実施例８－ポックス病変形成
ヌードＣＤ－１マウスを、１ｘ１０^{7}ＰＦＵのいずれかのワクシニアウイルスで１回、群あたり６匹のマウスに静脈内投与した。治療の２週間後に、マウスを犠牲にし、尾の写真を撮影した。尾のポックス病変を、全てのマウス尾で手動で数えた。代表的な写真を図１２に示す。この実験は、ＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐが免疫不全ヌードマウスにおいてあらゆるポックス病変を引き起こさないため、はるかに安全なウイルスであることを示す。これは、以前の腫瘍溶解性ワクシニアの臨床データが、治療時にポックス病変を発症する患者を示しているため、重要である。チミジンキナーゼ（ＴＫ）のノックアウトは、ＯＶ（腫瘍溶解性ウイルス）の安全性を増加させる一般的な方法であり、現在、第ＩＩＩ相腫瘍溶解性ワクシニア及びＦＤＡ承認された腫瘍溶解性Ｔ－Ｖｅｃに存在する。データは、ＴＫを欠失させることは、このアッセイにおいて重要な役割を果たさず、マウスは、ＴＫ欠失ウイルスで負荷されるとポックス病変を発症するが、無傷ＴＫを有するＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐでポックス病変を発症しないことを示す。
【１７４６】
６．９．実施例９－全身投与後のワクシニアのＩＶＩＳ生体内分布
ワクシニアウイルス野生型Ｗｙｅｔｈ、野生型Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ、及びＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐを、ＴＫをＦｌｕｃに置き換えるｐＳＥＭ１プラスミドによる感染細胞のトランスフェクションを通じて、ホタルルシフェラーゼ（Ｆｌｕｃ）を発現するように操作した。ウイルスをプラーク精製し、拡張した。全てのウイルスはＴＫノックアウトであり、ＴＫ遺伝子座に機能的Ｆｌｕｃをコードする。
【１７４７】
次いで、ヌードＣＤ－１マウスに、ＨＴ－２９ヒト結腸癌異種移植片を播種した。皮下腫瘍が約５ｍｍｘ５ｍｍのサイズを確立したら、マウスを１ｅ７ＰＦＵのいずれかのワクシニアＦｌｕｃをコードするウイルスで、群あたり４匹のマウスに静脈内投与した。治療の４日後、マウスにルシフェリンをｉ．ｐ．（腹腔内）注入し、ウイルスの存在についてＩＶＩＳで画像化した（図１３を参照されたい）。この実験は、ＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐが腫瘍に対してより特異的であるため、はるかに安全なウイルスであることを示す。他のウイルスは、尾、筋肉、足、及び鼻腔内の標的外の複製を示す。ＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐは、腫瘍においてのみ局在する。前の図１２及び１３に示すように、尾には、他の株と比較して検出可能なＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐが少ない。図１４は、ＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐが他の腫瘍溶解性ワクシニアと比較した場合、他の器官においてもより低い力価を有することを示す。Ｃｏｐ

ＭＤ５ｐ３ｐは、腫瘍における他のウイルスと同じレベルで複製するが、標的外組織では少ないため、ＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐは、腫瘍溶解性ウイルスのプロファイルにより適合する。

【１７４８】

野生型Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎワクシニアウイルス及びいくつかの修飾Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎワクシニアビリオンを含む、様々なワクシニアウイルスベクターの生体内分布の追加の実施例を図２５に示す。

【１７４９】

６．１０．実施例１０－ヒトＰＢＭＣにおけるワクシニアの免疫原性

ＰＢＭＣを、健康なヒトドナー（ｎ＝２）の血液から単離した。ＰＢＭＣを、いずれかのワクシニアと共に２４時間インキュベートし、フローサイトメトリを使用して初期活性化マーカーを確認した（図１５を参照されたい）。この実験は、ＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐがより免疫原性であり、より容易に免疫細胞によって検出可能であることを示す。腫瘍組織において複製するＯＶは、抗腫瘍免疫応答を成功させるために免疫細胞を活性化する必要があるため、これは望ましい特性であると考える。

【１７５０】

６．１１．実施例１１－マウス脾細胞におけるワクシニアの免疫原性

免疫能のあるＢａｌｂ／Ｃマウスに、１ｅ７ワクシニアＰＦＵワクシニアウイルスを静脈内注入した。１日または２日後に、マウスを犠牲にし、脾臓を採取して、フローサイトメトリを使用して免疫活性化について分析した（図１６を参照されたい）。この実験は、ＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐがより免疫原性であり、より容易にマウス免疫細胞によって検出可能であることを示す。このデータは、ほとんどのインビボ実験がマウスにおいて行われるため、前の図１５を良好に補完する。

【１７５１】

６．１２．実施例１２－ヒト細胞におけるワクシニアの免疫原性

ヒト癌細胞７８６－Ｏを、０．０１のＭＯＩで、いずれかのウイルスで感染させた。翌日、細胞を採取し、細胞分画によって核及び細胞質を分離した。タンパク質を各画分から抽出し、ＮＦ－ｋＢサブユニットｐ６５及びｐ５０をブロットした（図１７を参照されたい）。ＮＦ－ｋＢ免疫転写因子は、そのサブユニットｐ６５及びｐ５０が核に移行すると、免疫応答を開始する。いくつかのウイルスは、免疫抑制性であり、この転座を遮断し、免疫応答を防止する。ＮＦ－ｋＢ機能を抑制することは、免疫療法アプローチと組み合わせて腫瘍溶解性ウイルスを使用するという目標に対して反直感的である。したがって、ＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐは、ＭＧ－１と同様に動作するため、より有利なウイルスである。

【１７５２】

６．１３．実施例１３－侵襲性黒色腫モデルにおける免疫チェックポイント阻害剤抗ＣＴＬＡ－４抗体との相乗効果

免疫能のあるＣ５７ＢＬ／６マウスに、Ｂ１６－Ｆ１０黒色腫腫瘍を皮下に播種した（５×１０^{5}細胞）。皮下腫瘍が約５ｍｍｘ５ｍｍのサイズを確立したら、治療を開始した。ＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐウイルスで治療したマウスは、１日間隔で３回の１ｅ７ＰＦＵ用量を腫瘍（腫瘍内）に受けた。抗ＣＴＬＡ－４で治療したマウスは、１日間隔で５回の１００ｕｇ用量の抗体を腹腔内に受けた。治療開始後、生存を１日おきに記録した（図１８参照されたい）。この実験では、ＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐウイルスの腫瘍溶解効果が、非常に侵襲性黒色腫マウスモデルにおいて周知のチェックポイント阻害剤ＣＴＬＡ－４と相乗作用することができるかを試験した。ウイルス及びチェックポイントで治療したマウスの生存中央値は、他の任意の群よりも高かった。これは、ＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐがチェックポイント遮断免疫療法と相乗作用するいくつかの刺激特性を有することを示唆する。

【１７５３】

６．１４．実施例１４－免疫チェックポイント阻害剤抗ＣＴＬＡ－４抗体との相乗効果

免疫能のあるＢａｌｂ／Ｃマウスに、ＣＴ２６－ＬａｃＺ腫瘍を皮下に播種した（５×１０^{5}細胞）。皮下腫瘍が約５ｍｍｘ５ｍｍのサイズを確立したら、治療を開始した。ワク

シニアウイルスで治療したマウスは、腫瘍（腫瘍内）に３回（２４時間間隔、最初の３つの破線）の１ｅ７ＰＦＵ用量を受けた。抗ＣＴＬＡ－４で治療したマウスは、５回（２４時間間隔、破線）の１００ｕｇ用量の抗体を腹腔内に受けた。治療開始後、腫瘍サイズ及び生存を１日おきに記録した（図１９を参照されたい）。データは、ＴＫノックアウトワクシニアウイルスが、ＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐと同様に抗ＣＴＬＡ－４と良好に機能しないことを示す。これは、ＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐがより免疫原性であり、抗腫瘍免疫応答を生成することがより可能であることを示唆する。

【１７５４】

６．１５．実施例１５－免疫チェックポイント阻害剤抗ＰＤ１抗体との相乗効果

免疫能のあるＢａｌｂ／Ｃマウスに、ＣＴ２６－ＬａｃＺ腫瘍を皮下に播種した（５×１０５細胞）。皮下腫瘍が約５ｍｍｘ５ｍｍのサイズを確立したら、治療を開始した。ワクシニアウイルスで治療したマウスは、腫瘍（腫瘍内）に３回（２４時間間隔、最初の３つの破線）の１ｅ７ＰＦＵ用量を受けた。抗ＰＤ１で治療したマウスは、ワクシニアウイルスの最後の投与の２４時間後に、５回（２４時間間隔、最後の５つの破線）の１００ｕｇ用量の抗体を腹腔内に受けた。治療開始後、腫瘍サイズ及び生存を１日おきに記録した（図２０を参照されたい）。データは、ＴＫノックアウトワクシニアウイルスが、ＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐと同様に抗ＰＤ１と良好に機能しないことを示す。これは、ＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐがより免疫原性であり、抗腫瘍免疫応答を生成することがより可能であることを示唆する。

【１７５５】

６．１６．実施例１６－免疫チェックポイント阻害剤抗ＰＤ１抗体及び抗ＣＴＬＡ－４抗体との相乗効果

免疫能のあるＢａｌｂ／Ｃマウスに、ＣＴ２６－ＬａｃＺ腫瘍を皮下に播種した（５×１０５細胞）。皮下腫瘍が約５ｍｍｘ５ｍｍのサイズを確立したら、治療を開始した。ワクシニアウイルスで治療したマウスは、腫瘍（腫瘍内）に３回（２４時間間隔、最初の３つの破線）の１ｅ７ＰＦＵ用量を受けた。抗ＣＴＬＡ－４で治療したマウスは、５回（２４時間間隔、最初の５つの破線）の１００ｕｇ用量の抗体を腹腔内に受けた。抗ＰＤ１で治療したマウスは、ワクシニアウイルスの最後の投与の２４時間後に、５回（２４時間間隔、最後の５つの破線）の１００μｇ用量の抗体を腹腔内に受けた。治療開始後、腫瘍サイズ及び生存を１日おきに記録した（図２１を参照されたい）。この実験では、両方のチェックポイントを同時に遮断した場合に、低用量（１００μｇではなく２５μｇ）のチェックポイント阻害剤抗体が機能するかを試験した。ＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐは依然として、このマウスモデルにおいて、より低い用量（合計５０μｇ）のチェックポイントで治療を達成することができた。チェックポイント阻害剤は用量依存性毒性を有するため、非常に少量のチェックポイント遮断剤が依然として観察可能な表現型を達成することができることが有利である。他の実験と同様に、ＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐウイルスは、確立された腫瘍を治癒させ、この効果は、対応するＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐの欠失を欠く野生型ウイルスでは観察されない。

【１７５６】

６．１７．実施例１７－対象の治療のための投与

本明細書に記載の方法を使用して、当技術分野の臨床医は、がんまたは腫瘍細胞を治療するために、本明細書に記載の組換えオルソポックスウイルスベクターを含む薬学的組成物を対象（例えば、患者）に投与することができる。がんは、とりわけ例えば、白血病、リンパ腫、肝臓癌、骨癌、肺癌、脳癌、膀胱癌、胃腸癌、乳癌、心臓癌、子宮頸癌、子宮癌、頭頸部癌、胆嚢癌、喉頭癌、口唇及び口腔癌、眼癌、黒色腫、膵臓癌、前立腺癌、大腸癌、精巣癌、または喉癌であり得る。

【１７５７】

例えば、当技術分野の臨床医は、患者ががんまたは腫瘍に罹患すると評価することができ、本明細書に開示される組換えオルソポックスウイルスベクターを含む薬学的組成物の治療有効量（例えば、腫瘍のサイズを減少させるのに十分な量）を患者に投与することがで

きる。薬学的組成物は、対象に、指定された時間間隔（例えば、毎週、毎日、または毎時）ごとに１回以上の用量（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５回以上）で投与され得る。患者は、治療の有効性をモニタリングし、患者の応答に基づいて用量を増加または減少させるために、用量間で評価され得る。薬学的組成物は、患者に経口、非経口（例えば、局所）、静脈内、筋肉内、皮下、または鼻腔内に投与され得る。治療は、薬学的組成物の単回投与を伴い得る。治療は、薬学的組成物の継続的な投与（例えば、日、週、月、または年）を伴い得る。治療は、別の治療剤（例えば、免疫チェックポイント阻害剤、例えば、他の薬剤の中でも、抗ＰＤ－１もしくは抗ＣＴＬＡ－４抗体またはその抗原結合断片、ＩＬ－１２、またはＦｌｔ３リガンド）の使用をさらに伴い得る。

【１７５８】

６．１８．実施例１８－いくつかのワクシニア株におけるＣｏｐＭＤ５ｐ及びＣｏｐＭＤ３ｐの標的欠失

修飾ワクシニアウイルスベクターを産生するための以下のプロトコルは、例えば、Ｒｉｎｔｏｕｌ　ｅｔ　ａｌ．ＰＬｏＳ　Ｏｎｅ．６（９）：ｅ２４６４３（２０１１）に記載される技法を利用し、その開示は参照により本明細書に組み込まれる。

【１７５９】

簡潔には、組換え構築物を標的とするＣｏｐＭＤ５ｐ（５’遺伝子において欠失を保有するＣｏｐｅｎｈａｇｅｎワクシニアウイルス：（Ｃ２Ｌ、Ｃ１Ｌ、Ｎ１Ｌ、Ｎ２Ｌ、Ｍ１Ｌ、Ｍ２Ｌ、Ｋ１Ｌ、Ｋ２Ｌ、Ｋ３Ｌ、Ｋ４Ｌ、Ｋ５Ｌ、Ｋ６Ｌ、Ｋ７Ｒ、Ｆ１Ｌ、Ｆ２Ｌ、及びＦ３Ｌ遺伝子）及びＣｏｐＭｄ３ｐ（３’遺伝子において欠失を保有するＣｏｐｅｎｈａｇｅｎワクシニアウイルス：Ｂ１４Ｒ、Ｂ１５Ｒ、Ｂ１６Ｒ、Ｂ１７Ｌ、Ｂ１８Ｒ、Ｂ１９Ｒ、及びＢ２０Ｒ遺伝子）は、ｇ－Ｂｌｏｃｋ技術（ＩＤＴ，Ｃｏｒａｌｖｉｌｌｅ　Ｉｏｗａ）によって合成した。Ｕ２ＯＳ細胞を、無血清ＤＭＥＭで０．０１のＭＯＩで１．５時間野生型ワクシニアウイルス（Ｗｙｅｔｈ、Ｗｅｓｔｅｒｎ　Ｒｅｓｅｒｖｅ、Ｔｉａｎ　Ｔａｎ、Ｌｉｓｔｅｒ）に感染させた。ウイルス上清を吸引し、ＯｐｔｉＭＥＭ（Ｇｉｂｃｏ）のＬｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ　２０００（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）により、ｇ－Ｂｌｏｃｋを標的とするＰＣＲ増幅ＣｏｐＭＤ５ｐまたはＣｏｐＭＤ３ｐをＵ２ＯＳ細胞にトランスフェクトした。１０％ＦＢＳを補充したＤＭＥＭを、トランスフェクションの３０分後に細胞に添加し、一晩放置した。翌日、トランスフェクション培地を吸引し、新鮮なＤＭＥＭ　１０％　ＦＢＳ培地を細胞に添加した。感染トランスフェクションの４８時間後、Ｕ２ＯＳ細胞を採取し、単一の凍結解凍サイクルによって溶解した。段階的に希釈した溶解物をＵ２ＯＳ細胞のコンフルエントな単層に播種し、ｅＧＦＰ陽性（ＣｏｐＭＤ５ｐ標的化）またはｍＣｈｅｒｒｙ陽性（ＣｏｐＭＤ３ｐ標的化）プラークを単離し、５ラウンドのプラーク精製を通して精製した。

【１７６０】

二重主要欠失ワクシニアウイルスは、Ｕ２ＯＳ細胞における各ウイルスについて５のＭＯＩでＣｏｐＭＤ５ｐ及びＣｏｐＭＤ３ｐ欠失ワクシニアウイルスの共感染によって生成した。細胞を翌日採取し、１ラウンドの凍結解凍によって溶解した。溶解物を段階的に希釈し、Ｕ２ＯＳ細胞のコンフルエントな単層に播種し、二重陽性プラーク（ｅＧＦＰ＋ｍＣｈｅｒｒｙ）のために選択した。プラークを、５ラウンドのプラーク精製によって精製した。

【１７６１】

本開示の修飾オルソポックスウイルスベクター（例えば、修飾ワクシニアウイルスベクター、例えば、修飾Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎワクシニアウイルスベクター）の産生のための例示的なスキームを図２２に示す。

【１７６２】

６．１９．実施例１９－ＳＫＶ（ＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐ－Ｂ８Ｒ－）が、ＳＫＶ－Ｂ８Ｒ＋と比較して、腫瘍対照において同様の有効性を有する

ワクシニアウイルス（ＶＶ）Ｂ８Ｒ遺伝子は、ガンマインターフェロン受容体（ＩＦＮ－

γ）と相同性を有する分泌タンパク質をコードする。インビトロにおいて、Ｂ８Ｒタンパク質は、ヒト及びラットガンマインターフェロンを含むいくつかの種のガンマインターフェロンと結合し、抗ウイルス活性を中和するが、マウスＩＦＮ－γとは有意に結合しない。ここでは、Ｂ８Ｒ遺伝子を欠く組換えＶＶの構築及び特徴付けを説明する。標的構築物とＢ８Ｒ遺伝子座との間の相同組換えにより、２つのｌｏｘＰ部位（ＳＫＶ－ＧＦＰ）に隣接するｅＧＦＰ導入遺伝子でＢ８Ｒ遺伝子の７５％を置き換えた。

【１７６３】

Ｂ８Ｒ－ウイルスは、Ｂ８Ｒ＋ウイルスと同様の有効性を示した。図３７は、ＳＫＶまたはＳＫＶ－ＧＦＰのいずれかで治療したマウスの生存を評価した。５×１０^{5}のＣＴ２６－ＬａｃＺ細胞を０日目に皮下に播種した。１４日目、１６日目及び１８日目に、ＳＫＶまたはＳＫＶ－ＧＦＰのいずれかの腫瘍内注入で１０^{7}ｐｆｕの用量で腫瘍を治療した。注入されたウイルスがＢ８Ｒ遺伝子座の欠失を有する場合、有効性の有意な減少は見られなかった。

【１７６４】

６．２０．実施例２０－ＳＫＶ－Ｂ８Ｒ＋ウイルスの正常細胞株対がん細胞株の感染

原発的な健常細胞の生存率をがん細胞のものと比較した。コンフルエントな正常細胞またはがん細胞を４８時時間のＭＯＩ（ｐｆｕ／細胞）の範囲で感染させ、その後、生存率を定量した。図３４に示されるように、ＳＫＶ－Ｂ８Ｒ＋ウイルスは、優先的にがん細胞に感染する。

【１７６５】

６．２１．実施例２１－ＳＫＶ－Ｂ８Ｒ＋が、インターフェロンシグナル伝達を損なわない。

インターフェロンシグナル伝達は、様々な正常細胞株及び１つのがん細胞株（７８６－Ｏ）において上方制御（誘導発現）または下方制御（抑制発現）されるインターフェロン経路における遺伝子の数を決定することによって評価した。図３５は、１００万個の細胞のコンフルエントな単層を、３のＭＯＩ（３ｅ６　ＰＦＵ）で１８時間、ＳＫＶ－Ｂ８Ｒ＋（ＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐ）またはＴＫ遺伝子が無効となっている親Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎウイルスに感染させた。ＲＮＡ－ｓｅｑを使用してＲＮＡを配列決定し、インターフェロン遺伝子の遺伝子発現を、読み取りマッピング及び発現正規化後に決定した。ＳＫＶ－Ｂ８Ｒ＋（ＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐ）ウイルスは、主にインターフェロン経路における遺伝子を誘導するが、親Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎは遺伝子を抑制する。これは、ＳＫＶ－Ｂ８Ｒ＋（ＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐ）が、正常細胞のウイルス排除において重要であるＩ型インターフェロンシグナル伝達を誘導することができることを示唆する。

【１７６６】

６．２２．実施例２２－Ｆｌｔ３Ｌ、ＩＬ－１２　ＴＭ、及び抗ｈＣＴＬＡ－４を発現するように操作されたＢ８Ｒ陰性ワクシニアウイルス

上記のように、ＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐ及びＢ８Ｒ欠失の両方を含む修飾ワクシニアウイルスを、図３８に示すように、免疫療法導入遺伝子、Ｆｌｔ３Ｌ及びＩＬ－１２－ＴＭ、ならびにｈＣＴＬＡ－４に対する抗体を発現するようにさらに操作した。Ｆｌｔ３Ｌ、ＩＬ－１２　ＴＭ、及びｅＧＦＰ導入遺伝子を、ＣｏｐｅｎｈａｇｅｎワクシニアウイルスゲノムのＢ８Ｒ遺伝子座に挿入した。図３６を参照されたい。標的構築物とＢ８Ｒ遺伝子座との間の相同組換えにより、Ｆｌｔ３－ＬＧ、ＩＬ－１２－ＴＭ、及びｅＧＦＰ導入遺伝子（ＳＫＶ－２３）でＢ８Ｒ遺伝子の７５％を置き換えた。この戦略は、Ｂ８Ｒの代わりに導入遺伝子を挿入しながら、Ｂ８Ｒノックアウトウイルスの作製を可能にした。抗ＣＴＬＡ－４ＩｇＧを、５ｐ欠失の境界を標的にして、Ｔ２Ａプロテオミクスモチーフによって分離されたヒト抗ＣＴＬＡ－４抗体の重鎖及び軽鎖を挿入することにより、ＳＫＶ－２３骨格に挿入した（ＳＫＶ－１２３ｖ２、図３８を参照されたい）。

【１７６７】

膜結合ＩＬ－１２導入遺伝子を発現するこれらの操作されたウイルスの能力を評価した。細胞は、ＳＫＶ－１ｓｃ２３、ＳＫＶ－３、またはＳＫＶ－ＧＦＰで操作されたワクシニ

ア遺伝子に感染させた。図４２に示されるように、Ｖｅｒｏ細胞をＩＬ－１２　ｐ３５特異的抗体で染色した。Ｖｅｒｏ細胞を、細胞膜特異的染色パターンを視覚化するための対比染色として、小麦胚芽凝集素（ＷＧＡ）結合フルオロフォアで共標識した。ｈＩＬ－１２産生を、ウエスタンブロット定量化を通じて導入遺伝子を発現する様々なＳＫＶウイルスについてさらに定量化した。図４１を参照されたい。１ｘ１０^{6}のＨｅＬａ細胞の単層を、ＭＯＩ　０．１（１ｘ１０^{5}ｐｆｕ）で、３つの導入遺伝子（抗ｈＣＴＬＡ－４、ＦＴＬ３Ｌ、ＩＬ－１２）の異なる組み合わせを発現する様々なワクシニアＳＫＶに感染させた。感染の４８時間後、上清及び溶解物を収集し、ＩＬ－１２　ｐ３５サブユニットについて発現を調査した。膜貫通ドメインを有するＩＬ－１２　ｐ３５サブユニットを発現するように設計されたウイルスであるＳＫＶ－１２３及びＳＫＶ－３は、溶解物画分にのみタンパク質を発現し、ＩＬ－１２が上清に分泌されないことを示唆している。

【１７６８】

抗ｈＣＴＬＡ－４及びｈＦＬＴ３Ｌの発現レベルを、ＥＬＩＳＡプロトコルを使用して測定した。１ｅ６　ＨｅＬａ細胞の単層を、ＭＯＩ　０．１（１ｘ１０^{5}ｐｆｕ）で、３つ全ての導入遺伝子を発現するＳＫＶ－１２３に感染させた。感染の４８時間後、上清を収集し、ＥＬＩＳＡを介して、ヒト抗ＣＴＬＡ－４抗体及びＦｌｔ３リガンドの発現についてアッセイした。図４０に示されるように、ＳＫＶ－１２３ウイルスは、Ｆｌｔ３リガンド可溶性タンパク質よりもＣＴＬＡ－４に対してより多くの抗体を産生することができた。

【１７６９】

３つ全ての導入遺伝子を発現するＳＫＶ－１２３ウイルスを、経時的な導入遺伝子発現動態の観点から評価した（図３９）。７８６－Ｏヒト腺癌細胞株のコンフルエントな単層を、３のＭＯＩ（３×１０^{6}ｐｆｕ）でＳＫＶ－１２３ウイルスに感染させた。ＲＮＡ－ｓｅｑを使用してＲＮＡを配列決定し、挿入された導入遺伝子の遺伝子発現を、読み取りマッピング及び発現正規化後に決定した。データは、導入遺伝子発現が、細胞感染が発生した後３～４時間でピークであることを示唆する。

【１７７０】

別の実験では、ＳＫＶ－１２３ｖ２ウイルス由来の３つの導入遺伝子の発現を、他の３つのがん細胞株：ＨｅＬａヒト子宮頸癌細胞（Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｔｙｐｅ　Ｃｕｌｔｕｒｅ　Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ（ＡＴＣＣ）カタログ番号：ＣＣＬ－２）、ＨＴ－２９ヒト大腸癌細胞（ＡＴＣＣカタログ番号：ＨＴＢ－３８）、及びＣＴ２６．ＷＴマウス大腸癌細胞（ＡＴＣＣカタログ番号：ＣＲＬ－２６３８）でさらに評価した。０．１または１．０のＭＯＩでのＳＫＶ－１２３ウイルス感染は、ＨｅＬａ、ＨＴ－２９、及びＣＴ２６．ＷＴがん細胞のそれぞれでＣＴＬＡ－４抗体、ＦＬＴ３Ｌ、及びＩＬ－１２導入遺伝子産物の産生をもたらした（図５６～５９）。

【１７７１】

６．２３．実施例２３　結合したマウスＩＬ－１２　ｐ３５膜を発現するＳＫＶは、マウス腫瘍の制御においてより大きな有効性を有する。

ＳＫＶまたはＳＫＶ－３ウイルス（マウス膜結合ｐ３５ＩＬ－１２を発現する）のいずれかで治療したマウスの生存を評価した。５ｅ６のＣＴ２６－ＬａｃＺ細胞を０日目に皮下に播種した。１４日目、１６日目及び１８日目に、ＳＫＶまたはＳＫＶ－３のいずれかの腫瘍内注入で１ｅ７の用量で腫瘍を治療した。ＳＫＶウイルスは、ＣＴ２６結腸腫瘍を有するマウスの生存を延長したが、ＩＬ－１２のＳＫＶ－３発現は、持続的な治癒につながる寛解を誘導することが可能である。図４３を参照されたい。

【１７７２】

６．２４．実施例２４－様々なワクシニア株で操作された主要な二重欠失が、インビトロでのがん細胞殺傷を増強する

Ｈｅｌａ細胞を、以下の遺伝子操作ワクシニアウイルスの株で０．１のＭＯＩで感染させた：（１）親野生型ウイルス（ＷＴ）、（２）５プライム主要欠失（５ｐ）、（３）３プライム主要欠失（３ｐ）、及び（４）組み換え５プライム及び３プライム主要二重欠失（

５ｐ３ｐ）。細胞生存率を、感染の７２時間後にアラマーブルーアッセイによって定量化した。５ｐ及び５ｐ３ｐの両方の主要な二重欠失ワクシニア株は、親野生型及び３ｐの主要欠失株と比較して、ＨｅＬａ細胞においてより細胞傷害性である。図４４～４７を参照されたい。

【１７７３】

６．２５．実施例２５－８つの異なる異種移植マウスモデルにおける腫瘍体積及び生存利益に対するＳＫＶの有効性

これらの有効性研究の目的は、Ｍｉａ　ＰａＣａ－２ヒト膵臓腫瘍細胞、ＰＣ－３ヒト前立腺腫瘍細胞、Ｕ８７ＭＧヒト神経膠腫細胞、ＵＡＣＣ－６２ヒト黒色腫細胞、ＵＭ－ＵＣ－３ヒト膀胱腫瘍細胞、ＣＯＬＯ－２０５ヒト大腸細胞、ＮＣＩ－Ｈ４６０ヒト肺腫瘍細胞、またはＨＴ２９ヒト結腸腺癌細胞のいずれかを皮下（ＳＣ）移植した無胸腺ヌードマウスにおいて静脈内（ＩＶ）及び／または腫瘍内（ＩＴ）に注入されるＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐ及びＢ８Ｒ欠失（ＳＫＶ）の両方を含む修飾ワクシニアウイルスの抗がん活性を決定することであった。

【１７７４】

細胞を培養し、必要な数の細胞を得たとき、合計４５匹の雌６～８週齢の無胸腺ヌードマウスに腫瘍細胞を接種した（０日目）。各マウスの側腹部に、０．２ｍＬの１：１　Ｍａｔｒｉｇｅｌ（商標）中の１，０００万個の細胞（１ｘ１０^{7}個の細胞）をＳＣで注入した。２５匹のマウスが約１００～２００ｍｇの腫瘍（標的群の平均腫瘍重量約２００ｍｇ）を有した場合、ワクシニアウイルスによる治療を開始した。

【１７７５】

マウスに、０．０５ｍｌのＳＫＶ（用量１ｅ７ｐｆｕ）をＩＴ（１０匹のマウス）及び／またはＩＶ（１０匹のマウス）のいずれかで投与した。対照（５匹のマウス）に０．０５ｍｌのＰＢＳを投与した。ＩＴ注入の場合、滅菌シリンジに取り付けられた３１Ｇ　１／２”の針を使用して各腫瘍を注入した。腫瘍が大きいまたは不規則な形状をしている場合、腫瘍を注入の各日で異なる領域に注入した。マウスの死亡及び瀕死については、１日２回観察した。腫瘍を治療の初日から週２回測定した。腫瘍体積（ｍｍ^{3}）を、楕円球（ｌｘｗ^{2}）／２＝ｍｍ^{3}の式を使用して計算し、式中、ｌ及びｗは、各測定で収集されたより大きい及びより小さい寸法を指す。

【１７７６】

腫瘍移植後６０日目以前に、任意の死体動物、過度の体重減少（治療の初日から体重の＞３０％）を有する任意の動物、または総腫瘍負荷が４，０００ｍｇに達した任意の動物、潰瘍化した、もしくは脱落した任意の動物を研究から除外した。

【１７７７】

これらの有効性試験は、図４８Ａ～４８Ｅに示されるように、１ｅ７ｐｆｕ　ＳＫＶの用量をＩＶまたはＩＴで投与した場合のＭｉａ　ＰａＣａ－２、ＰＣ－３、Ｕ８７ＭＧ、ＵＡＣＣ－６２、及びＵＭ－ＵＣ－３異種移植片モデルにおいて、ならびに図４８Ｆ～４８Ｈに示されるように、１ｅ７ｐｆｕ　ＳＫＶの用量をＩＴで投与した場合のＣＯＬＯ－２０５、Ｈ４６０、及びＨＴ２９異種移植片モデルにおいて、測定可能な腫瘍体積の減少を示した。これらの有効性研究はまた、図４８Ａ～４８Ｈに示されるように、ＰＢＳのみで治療した対照マウスと比較して、ＳＫＶをＩＶ及び／またはＩＴで投与した場合、８つ全ての異種移植モデルにおいて生存率の有意な増加（ｐ＜０．０００１）を示した。

【１７７８】

６．２６．実施例２６－同系マウスモデルにおける腫瘍体積及び生存利益に対する様々なＳＫＶベクターの有効性

いくつかのＳＫＶベクターを生成した（上記の表４４及び４５を参照されたい）。この研究の目的は、すべてのコード化された導入遺伝子が活性であった同系マウスモデルにおけるＳＫＶ－１２ｍ３ｖ２－ｅＧＦＰ、イピリムマブ、及びＳＫＶの有効性を比較することであった。１００μｌのＭａｔｒｉｇｅｌ及び無血清ＤＭＥＭ培地の１：１混合物中に再懸濁したＭＣ３８大腸癌細胞（５ｘ１０^{5}）を、ヒトＣＴＬＡ－４を発現するトランスジ

ェニックＣ５７ＢＬ／６マウスの右側腹部にＳＣ注入した。次いで、動物を５つの治療群に無作為化し、次いでＰＢＳ、ＰＢＳ＋イピリムマブ、ＳＫＶ、抗ＰＤ－１抗体、ＳＫＶ－１２ｍ３ｖ２－ｅＧＦＰ、またはＳＫＶ－１２ｍ３ｖ２－ｅＧＦＰ＋抗ＰＤ－１抗体で治療した。ＳＫＶ－１２ｍ３ｖ２－ｅＧＦＰは、ヒト抗ＣＴＬＡ－４抗体、ヒトＦｌｔ３リガンド、及びマウスＩＬ－１２　ＴＭｐ３５を発現するＳＫＶである。ウイルスをＰＢＳで希釈して、５０μｌで１ｘ１０^{8}ＰＦＵ／マウスを送達し、次いで腫瘍の中心に総体積を注入して、単一の針跡を作製した。抗体（１００μｌ中のイピリムマブ２０μｇ及び１００μｌ中の抗ＰＤ－１抗体２５０μｇ）を滅菌ＰＢＳで適切な用量に希釈し、ｉｐ注入によって送達した。ＳＣ　ＭＣ３８腫瘍を保有するマウスを、ａ）１ｍｇ／ｋｇのイピリムマブ、ｂ）１ｘ１０^{8}ＰＦＵのＳＫＶ、またはｃ）１ｘ１０^{8}ＰＦＵのＳＫＶ－１２ｍ３ｖ２－ｅＧＦＰのいずれかの３用量で治療した。腫瘍を測定し、体積を記録し、治療前及びその後の研究期間にわたって（２１日間）に基本的な健康状態を評価した。研究の結果を図４９（平均腫瘍体積及び生存曲線）及び図５０（個々の腫瘍体積）に示す。イピリムマブ単独では、腫瘍成長の遅延及び１治癒（１０％）をもたらし、ＳＫＶ単独では、有効性及び２治癒（２０％）を示し、３つの導入遺伝子を発現するＳＫＶは、腫瘍制御を有意に改善し、生存率を増加させ、３治癒（３０％）をもたらし、ＰＤ－１抗体の追加は、治癒速度を倍増させ（３０～６０％）、ＰＤ－１抗体単独では、効果を有さなかった（データは示さず）。

【１７７９】

研究での最初のヒトエンドポイント時のＰＢＳ治療群と比較して、腫瘍対照は、イピリムマブ（Ｐ＜０．０５）、ＳＫＶ（Ｐ＜０．０５）、ＳＫＶ－１２ｍ３ｖ２－ｅＧＦＰ（Ｐ＜０．０５）、及びＳＫＶ－１２ｍ３ｖ２－ｅＧＦＰ＋抗ＰＤ－１抗体（Ｐ＜０．０５）による治療に応答して観察された。異なるウイルス間または抗ＰＤ－１抗体の追加による腫瘍制御に、統計的に有意な差はなかった。全ての統計的試験は、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ８．２を用いた複数のｔ検定を使用して行った。

【１７８０】

ＰＢＳ治療群（生存期間中央値１９日）と比較した増加した生存期間を、ＳＫＶ（Ｐ＜０．００５、生存中央値２０＝５日、イピリムマブ（Ｐ＜０．００１、生存中央値３０日）、ＳＫＶ－１２ｍ３ｖ２－ｅＧＦＰ（Ｐ＜０．００１、生存中央値３３日）、及びＳＫＶ－１２ｍ３ｖ２－ｅＧＦＰ＋抗ＰＤ－１抗体（Ｐ＜０．００１）による治療で観察した。完全な腫瘍退縮を、イピリムマブ（ｎ＝１）、ＳＫＶ（ｎ＝２）、ＳＫＶ－１２ｍ３ｖ２－ｅＧＦＰ（ｎ＝３）、及びＳＫＶ－１２ｍ３ｖ２－ｅＧＦＰ（ｎ＝６）の治療群において観察した。ＳＫＶ－１２ｍ３ｖ２－ｅＧＦＰ＋抗ＰＤ－１抗体での治療は、ＳＫＶ単独での治療と比較して生存利益の増加を示した（Ｐ＜０．０５）が、ＳＫＶ－１２ｍ３ｖ２－ｅＧＦＰ＋抗ＰＤ－１抗体をＳＫＶ－１２ｍ３ｖ２－ｅＧＦＰ単独と比較した場合、生存に統計的に有意な差はなかった。全ての統計的試験は、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ８．２を用いたログランク（Ｍａｎｔｅｌ－Ｃｏｘ）試験を使用して行った。

【１７８１】

ＳＫＶ－１２ｍ３ｖ２－ｅＧＦＰ　＋抗ＰＤ－１抗体群における初期腫瘍が完全に退縮した６匹のマウスを、反対側の側腹部に５×１０^{5}個のＭＣ３８細胞を再負荷したところ、２匹のマウスが腫瘍成長を示し、４匹のマウスが腫瘍成長に対して耐性を維持した。

【１７８２】

６．２７．実施例２７－腫瘍体積ＭＣ－３８マウスモデルにおけるＳＫＶ発現膜結合ＩＬ－１２ｐ３５－ＴＭサブユニット対ＩＬ１２ｐ７０－ＴＭサブユニットの有効性の比較

この研究の目的は、ＭＣ３８腫瘍モデルにおけるＳＫＶ－ｍＩＬ１２ｐ３５対ＳＫＶ－ｍＩＬ１２ｐ７０及びＳＫＶの有効性を比較して、２つのＩＬ１２サブユニットの免疫刺激能に関連する腫瘍制御及び生存に差があるかを評価することであった。１００μｌのＭａｔｒｉｇｅｌ及び無血清ＤＭＥＭ培地の１：１混合物中に再懸濁したＭＣ３８大腸癌細胞（５ｘ１０^{5}）を、Ｃ５７ＢＬ／６マウスの右側腹部にＳＣ注入した。腫瘍を約３×３ｍｍになるまで７日間成長させた。次いで、動物を４つの治療群に無作為化し、次いでＰＢ

Ｓ、ＳＫＶ、ＳＫＶ－ｍＩＬ１２ｐ３５、またはＳＫＶ－ｍＩＬ１２ｐ７０で治療した。ウイルスをＰＢＳで希釈して、１００μｌで１ｘ１０^{7}ＰＦＵ／マウスを送達し、次いで腫瘍の中心に総体積を注入して、単一の針跡を作製した。結果を図５１に示す。ＳＫＶ、ＳＫＶ－ｍＩＬ１２ｐ３５、及びＳＫＶ－ｍＩＬ１２ｐ７０で治療したマウスは全て、対照ＰＢＳで治療したマウスと比較して腫瘍体積の減少を示した。ＳＫＶ－ｍＩＬ１２ｐ３５及びＳＫＶ－ｍＩＬ１２ｐ７０治療はいずれも、ＳＫＶ治療単独よりも効果的であった。ＳＫＶ－ｍＩＬ１２ｐ３５及びＳＫＶ－ｍＩＬ１２ｐ７０治療マウスは、腫瘍体積の同等の減少を示した。

【１７８３】

６．２８．実施例２８－異種プライムブースト腫瘍溶解性ワクチンレジメンにおけるＳＫＶ

予備的な結果は、ＳＫＶを使用して、異種ワクチンにおける免疫応答を刺激または増強することができることを示した。オバルブミン（ＯＶＡ）を異種プライムブーストの組み合わせで外来抗原として使用した。動物を１日目に刺激し、８～１０日目に評価し、次いで１４日目に追加免疫し、２１～２４日目に追加免疫後に再度評価した。健康なＣ５７黒色マウスを、ＰＢＳ（対照）、ＯＶＡを発現するアデノウイルス、ＯＶＡを発現する野生型Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎ株ワクシニアウイルス、または刺激もしくは追加免疫としてＯＶＡを発現するＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐ（ＳＫＶ骨格）で治療した。２１日目にＯＶＡ特異的応答を評価する四量体分析を実施した。マウスを１０日時点で評価し、図５２に示されるように、１日目に刺激を施し、次いで１４日目に免疫を追加免疫したＣ５７ＢＬ／６マウスにおいて、Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎウイルスではなく、ＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐまたはＳＫＶ骨格が刺激及び追加免疫設定の両方で免疫応答を誘導したことを示した。ＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐ（ＳＫＶ骨格）は刺激することができ、刺激応答は、Ｍａｒａｂａ　ＭＧ１腫瘍溶解性ラブドウイルスによって増強することができる。ＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐ（ＳＫＶ骨格）は、アデノウイルス刺激応答を促進することができる。ＣｏｐＭＤ５ｐ３ｐ（ＳＫＶ骨格）は、外来抗原に対する免疫応答の刺激及び追加免疫の両方で、親Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎウイルスを上回った。

【１７８４】

６．２９．実施例２９－ＩＴ対ＩＶ投与によるＳＫＶ－１２３導入遺伝子の生体内分布

ＳＫＶ－１２３での治療の結果として発現された導入遺伝子（抗ＣＴＬＡ－４抗体、ＦＬＴ３Ｌ、及びＩＬ－１２－ＴＭ）の生体内分布に対する異なる投与経路（ＩＶ対ＩＴ）の影響を研究した。雌のＢＡＬＢ／ｃマウスに、ＣＴ２６－ＬａｃＺ腫瘍細胞（３×１０^{5}個の細胞）を移植し、その後、２週間後（用量１×１０^{8}個のＰＦＵ）に、研究１日目、３日目、及び５日目のＩＶ注入、または研究１日目及び３日目のＩＴ注入のいずれかによってＳＫＶ－１２３を与えた。腫瘍を保有する群について、２日目、４日目、６日目、８日目、及び２２日目に血液及び組織を採取した。腫瘍を保有しない群について２８日目及び４３日目に脾臓を採取した。血清を血液試料から単離し（心臓穿刺から収集）、ＦＬＴ３ＬのＥＬＩＳＡ及び抗ＣＴＬＡ－４抗体発現について組織を均質化した。ＥＬＩＳＡは、ＰＣＲによってウイルスゲノムが陽性であることを試験した試料に対してのみ実行した。ＩＬ－１２－ＴＭの生体内分布については、２日目、４日目、８日目、２２日目、２８日目、及び４３日目に組織を採取した。組織を、ＩＬ－１２－ＴＭ導入遺伝子発現のウエスタンブロット分析のために均質化した。ウエスタンブロットは、ＰＣＲによってウイルスゲノムが陽性であることを試験した試料に対してのみ実行した。抗チューブリンを負荷対照として使用した。脾臓及び尾の試料でチューブリンを検出することはできなかったが、転写後のブロットのポンソー染色でタンパク質の存在を確認した。１日目及び３日目にＩＶ注入によって与えられたＳＫＶ－１２３は、血清中で検出可能なレベルの抗ＣＴＬＡ－４抗体及びＦＬＴ３Ｌを（図５３Ａ、５３Ｂ）、２日目にマウスの腫瘍においてより低い濃度で（図５３Ｃ、５３Ｄ）もたらした。ＦＬＴ３Ｌはまた、脾臓及び尾において２日目に、なおＩＶ治療後４日目に検出することができた（図５３Ｃ、５３Ｄ）。抗ＣＴＬＡ－４抗体は、ＩＶまたはＩＴ治療にかかわらず、４日目に血清中で検出可能なままであっ

た（図５３Ａ）。ＳＫＶ－１２３のＩＴ治療は４日目に腫瘍のＦＬＴ３Ｌ濃度をもたらし（図５３Ｆ）、一方で、抗ＣＴＬＡ－４抗体濃度は、低いが検出可能であった（図５３Ｅ）。腫瘍選択的導入遺伝子発現は、全身循環で検出される任意の検出可能な導入遺伝子産物なしで、腫瘍内で治療用ペイロード濃度（例えば、＞７．５ｎｇ／ｍｌのＦＬＴ３Ｌ）が達成されたマウス腫瘍モデルにおいて実証された。

【１７８５】

ＩＬ－１２－ＴＭのウエスタンブロットは、肝臓において非特異的バンドのみを示し（図５４Ａ）、一方で、動物の腫瘍、脾臓、肺、または尾においてＩＬ－１２－ＴＭは検出されなかった（図５４Ａ～５４Ｄ）。免疫能を有する腫瘍を有するマウスにおけるＳＫＶ－１２３の生体内分布は、ＩＴ治療動物における腫瘍、ならびにＩＶ治療後の最初の数日間において、腫瘍及び限られた数の他の組織に非常に低いレベルで制限された。

【１７８６】

ウイルスゲノムは、評価された時点のいずれにおいても、脳、心臓、腎臓、卵巣、鼠径部リンパ節、骨髄、または血清中で検出されなかった。ウイルスゲノムは、９日目の時点での１つの試料を除いて、４日目の時点で腫瘍試料においてのみ検出可能であった。ゲノムは、主に２日目及び４日目の時点で、いくつかの尾部、肺、脾臓、及び肝臓試料で検出可能であった。２３日目の採取群からのいかなる試料においてもゲノムは検出されなかった。

【１７８７】

ＳＫＶ－１２３ウイルスのウイルス力価は、ＩＶ注入による治療後２日目の尾において最も高く、脾臓、肺、及び肝臓において検出可能な低レベルであった。４日目に、力価は、ＩＶ注入群について尾でのみ検出された。ウイルス力価を両方の投与経路で腫瘍において検出し、ＩＶ注入と比較してＩＴ注入後に高い力価が見られた。ウイルスはまた、肺において、両方の投与経路において同等のレベルで検出された。

【１７８８】

この研究で検査した環境排出試料（血清、尿、唾液）のいずれも、検出可能なウイルスゲノムまたは複製ウイルスを含有しなかった。

【１７８９】

６．３０．実施例３０－ヒト化マウスモデルにおける腫瘍体積に対するＳＫＶ－１２３ｖ２の有効性

ヒト化マウスモデルにおける腫瘍の成長に対するＳＫＶ－１２３ｖ２の有効性を研究した。ＮＯＤ　ｓｃｉｄガンマ（ＮＳＧ）マウスは、ヒトＰＢＭＣで治療することができ、その結果、ヒト様免疫系を発達させる免疫不全実験マウスのブランドである。雌のＮＳＧマウスにヒトＰＢＭＣを移植し、２週間後に1×10^7個のＵＭ－ＵＣ－３異種移植ヒト膀胱腫瘍細胞を皮下移植した。腫瘍体積（mm^3）を、楕円球（ｌｘｗ^2）／２＝mm^3の式を使用して計算し、式中、ｌ及びｗは、各測定で収集されたより大きい及びより小さい寸法を指す。腫瘍が最小１００mm^3である場合、マウスを1×10^8ＰＦＵでＳＫＶ－１２３ｖ２または生理食塩水対照で２日ごとにＩＶ注入によって３週間治療した。研究の経過にわたって基本的なマウスの健康状態を評価し、腫瘍体積を測定した。腫瘍は、移植の４日目から開始して治療の初日から週に２回測定した。２１日目にＳＫＶ－１２３ｖ２で治療した動物は、ビヒクル治療対照と比較して－８．４％の差に対応する１６４mm^3の平均腫瘍体積を有し、最大効果は、対照と比較して－５３．２％の差で３２日目に観察した（図５５）。

【１７９０】

６．３１．実施例３１－腫瘍及び正常細胞におけるＳＫＶ－１２３ｖ２のインビトロ感染性比較

ヒト正常（ＰＢＭＣ、ＰｒＥＣ）及びがん（７８６－Ｏ、ＨｅＬａ）細胞のＳＫＶ－１２３ｖ２ウイルス感染後のウイルス複製、細胞傷害性、導入遺伝子発現、ならびにサイトカイン産生をインビトロで特徴付けた。ヒト末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）は、Ｌｏｎｚａ（カタログ番号：ＣＣ－２７０２）から購入した。ヒト前立腺上皮細胞（ＰｒＥＣ）は、Ｌ

ｏｎｚａ（カタログ番号：ＣＣ－２５５５）から購入した。７８６－Ｏヒト腎腺癌細胞は、ＡＴＣＣ（カタログ番号：ＣＲＬ－１９３２）から購入した。ＨｅＬａヒト子宮頸癌細胞は、ＡＴＣＣ（カタログ番号：ＣＣＬ－２）から購入した。

【１７９１】

細胞を２４ウェルプレートに播種した。細胞生存率及びサイトカイン発現を、感染後６時間、２４時間、４８時間、及び７２時間の４つの時点で評価した。生存細胞数／ｍＬ及び各細胞懸濁液の生存率を決定するために、細胞懸濁液を各々０．６ｍＬのＶｉＣｅｌｌカップに入れ、試料を計器に記録した。希釈液を調製した。単層が＞８０％コンフルエント（細胞播種の２４時間後）であった場合、細胞を感染させた。感染の当日、ウイルスを以下の表４７に概説されるように適切な用量に希釈した。感染は、２４ウェルプレートで実施した。

【表４７】

表47. 24ウェルプレートの感染計算

MOI	SKV－123v2			
	細胞数／ウェル	作製するためのウェル数	ウイルス体積	体積SFM（μL）
MOI 0. 01	2×10^5	55	1. 64μLの1:10×	2750
MOI 0. 1	2×10^5	55	1. 64μLストック	2750
MOI 1	2×10^5	55	16. 4μLストック	2733. 6

【１７９２】

サイトカインプロファイリングを示される時点で実施した。感染した細胞上清を等分し、－２０℃で保存して、ＩＬ－１８を含むＨｕｍａｎ Ｃｙｔｏｋｉｎｅ Ａｒｒａｙ／Ｃｈｅｍｏｋｉｎｅ Ａｒｒａｙ ４２－Ｐｌｅｘ（ＨＤ４２）を使用した分析のためにＥｖｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓに送った。ＦＬＴ３Ｌ及びイピリムマブ発現を、ＥＬＩＳＡアッセイを使用して評価した。細胞生存率を、アラマーブルーを使用して各採取時点で実施し、Ｆｌｕｏｒｏｓｋａｎで読み出して、未治療の対照ウェルと比較した治療ウェルの生存率％を決定した。ウイルス力価を決定して、異なる細胞株間の複製動態を評価した。

【１７９３】

正常な細胞を、感染時の細胞生存率を最大化するために、血清成長因子の存在下で、接触阻害の欠如下で培養した。試験した条件下で、ＳＫＶ－１２３ｖ２感染実験に使用した同等の細胞密度で、ＰｒＥＣ（前立腺上皮細胞）は、ＨｅＬａ癌細胞とほぼ同じ高い増殖速度を示した。これらの条件下で培養した場合の試験した正常細胞株の表現型をより良く定義するために、コンパニオン研究において、ＰｒＥＣ細胞及びＰＢＭＣに対してＢｒｄＵ取り込みを測定する増殖アッセイを行った。がん細胞株及びＰＢＭＣと比較したＰｒＥＣにおけるＳＫＶ－１２３ｖ２の中間複製は、インビトロ感染条件下で観察したこの正常細胞株の相対増殖速度と相関した。

【１７９４】

結果は、用量依存的及び時間依存的様式での細胞生存率の低下によって証明されるように、７８６－Ｏ及びＨｅＬａがん細胞株がＳＫＶ－１２３ｖ２ウイルス感染に対して感受性であったことを示す（図５６）。７８６－Ｏ細胞生存率は、試験した全てのＭＯＩで経時的に減少した一方で、ＨｅＬａ細胞生存率は、１及び０．１のＭＯＩでのＳＫＶ－１２３ｖ２ウイルス感染時に減少した。正常なヒトＰＢＭＣは、１、０．１、及び０．０１のＭＯＩでのＳＫＶ－１２３ｖ２ウイルス感染後の高細胞生存率によって証明されるように、感染に対して耐性であった（図５６）。正常なヒトＰｒＥＣは、がん細胞株と比較して、ＳＫＶ－１２３ｖ２ウイルス感染に対する感受性が低かった。感染後４８時間までに、いなかるＭＯＩ（１、０．１、０．０１）でも細胞生存率の低下は観察されなかった。感染後７２時間までに、１及び０．１のＭＯＩでＳＫＶ－１２３ｖ２ウイルス感染時に、細胞

生存率の低下が認められた（図５６）。
【１７９５】
ＳＫＶ－１２３ｖ２ウイルスは、正常なヒトＰｒＥＣと比較した場合、がん細胞株に感染し、より高い割合で複製された（図５７）。それらは、正常なヒトＰｒＥＣと比較した場合、１０倍を超えるレベルで７８６－Ｏ及びＨｅＬａがん細胞株において感染及び複製された。ＳＫＶ－１２３ｖ２ウイルスは、１、０．１、及び０．０１のＭＯＩで正常なヒトＰＢＭＣにおいて複製しなかった（図５９）。
【１７９６】
抗ＣＴＬＡ－４抗体及びＦＬＴ３Ｌ（ＳＫＶ－１２３ｖ２ウイルス感染細胞によって産生された２つの導入遺伝子産物）の産生を、各ＭＯＩ及び時点で細胞上清でモニタリングした。ＳＫＶ－１２３ｖ２ウイルス感染は、正常細胞（ＰｒＥＣ細胞またはＰＢＭＣ）と比較した場合、がん細胞において抗ＣＴＬＡ－４抗体及びＦＬＴ３Ｌのより多くの産生をもたらした（図５８及び５９）。抗ＣＴＬＡ－４抗体またはＦＬＴ３Ｌは、ＰＢＭＣ細胞上清中で検出されなかった。ＦＬＴ３Ｌ及び抗ＣＴＬＡ－４抗体導入遺伝子産物の濃度は、ＳＫＶ－１２３ｖ２感染に対する細胞の感受性と相関した。
【１７９７】
サイトカインプロファイリング実験では、ＳＫＶ－１２３ｖ２ウイルスに感染したがん細胞で正常細胞よりも高いレベルの細胞傷害性を観察した。
【１７９８】
細胞株ＰｒＥＣは、ウイルス感染に対して特に応答性であり、状況に応じてＥＧＦ、Ｇ－ＣＳＦ、ＩＬ－１ａ、ＩＬ－１ＲＡ、ＩＬ－４、及びＩＬ－１８を産生し、これらのサイトカインの低濃度または無視可能な濃度のみがＨｅＬａ、７８６－０、及びＰＢＭＣから検出可能であった。ＰｒＥＣ及び７８６－０が、感染に応答してＩＬ－８、ＴＧＦ－α、及びＴＮＦαを産生した唯一の細胞株であり、一方でＰｒＥＣ及びＰＢＭＣのみがＩＰ－１０を生産した。ＰｒＥＣは、ＥＧＦの用量依存的産生を示し、ウイルス感染のより高いＭＯＩでの産生が増加した。ＥＧＦ濃度は、ウイルスのＭＯＩ　１に感染した細胞については、７２時間でわずかな増加を伴い、２４～７２時間の間、同じ投与群内で一貫したままであった。ＰｒＥＣ細胞において、ＩＬ－１ａ産生は、感染後４８時間ほとんどベースラインと一貫したままであり、次いで７２時間で増加し、最も高い濃度をＭＯＩ　１で観察した。同様に、ＰｒＥＣによるＩＬ－１ＲＡ及びＩＬ－１８産生は、感染後７２時間で濃度の劇的な増加を示し、この時点より前は低い（より高いＭＯＩ　０．１及び１の感染において２４時間でわずかなＩＬ－１ＲＡ増加）または無視可能であった。ＩＬ－１ＲＡの産生は７２時間で用量依存的に見えたが、ウイルスのＭＯＩ　１は、ＭＯＩ　０．１と比較してＩＬ－１８産生の減少をもたらした。ＰｒＥＣは、未治療対照と比較して、全ての投与群において感染後６時間で低減したＩＬ－４を産生した。しかしながら、このＩＬ－４産生は、ベースラインを２４時間上回って増加し、感染後７２時間まで高いままであった。
【１７９９】
代替的に、ＰｒＥＣを除く全ての細胞株がＭＣＰ－１を産生した。ＨｅＬａ及び７８６－０細胞において、高濃度のＭＣＰ－１がベースラインで産生され、ウイルス感染の影響を受けなかった。ＰＢＭＣにおいて、ＭＣＰ－１は、高用量のウイルス：感染後２４時間でのＭＯＩ　１のウイルス、ならびに７２時間でのＭＯＩ　０．１及び１のウイルスによってベースラインを超えて誘導された。
【１８００】
いくつかのサイトカインは、ベースラインを超えて、感染後２４時間及び７２時間で増加したが、４８時間（またはわずかに）増加しなかった。ＨｅＬａ細胞において、これらは、ＦＧＦ－２（ＭＯＩ　１では、より低い投与量は７２時間でのみ産生を誘導することができた）及びＩＬ－６（ＭＯＩ　０．０１及び０．１のみ；ＭＯＩ　１濃度は経時的に一貫していた）である。ＰｒＥＣ細胞において、これらは、Ｇ－ＣＳＦ（ＭＯＩ　０．０１及び０．１のみ；ＭＯＩ　１濃度は経時的に一貫していた）、ＴＧＦ－α（ＭＯＩ　０．

０１及び０．１のみ；ＭＯＩ　１濃度は経時的に一貫していた）、ＴＮＦα（ＭＯＩ　０．０１及び０．１のみ；ＭＯＩ　１は経時的に増加した）、及びＩＰ－１０（ＭＯＩ　０．１及び０．１のみ；ＭＯＩ　１は低濃度を産生した）である。７８６－０細胞において、これらは、ＦＧＦ－２（ＭＯＩ　０．１及び１のみ；最低用量ＭＯＩ　０．０１のみが７２時間で産生を誘導した）、ＩＬ－８（ＭＯＩ　０．０１及び０．１のみ；ＭＯＩ　１濃度は経時的に一貫していた）、及びＴＧＦ－α（ＭＯＩ　０．０１及び０．１のみ）、ＴＮＦα（ＭＯＩ　０．０１及び０．１のみ；ＭＯＩ濃度は経時的にベースラインであった）である。ＰＢＭＣにおいて、サイトカインは、ＩＰ－１０（ＭＯＩ　１のみ）である。

【１８０１】

ＨｅＬａ及び７８６－０細胞でのＩＦＮα２産生は感染後２４時間でピークに達し、その後時間経過と共に低下したが、ＰｒＥＣ細胞ではＩＦＮα２産生は７２時間で最も高かった。３つ全ての細胞株において、ＭＯＩ　０．１または１でのより高い投与は、投与群の中で最も低いサイトカイン産生を示した。

【１８０２】

ＩＦＮγ産生は全ての細胞株において低く、７８６－０は２４時間でピーク産生を示し、次いで経時的に減少した。

【１８０３】

６．３２．実施例３２－組換えワクシニアウイルスの生成

この実施例に記載の方法及び技術を使用して、表４５に記載のベクターを生成した。表４５に要約されているように、ベクターの各々は、複製能があり、ベクターに含まれる導入遺伝子（複数可）を発現し、示されているようにがん細胞株で細胞傷害性を示すことが実証されている。以下に記載のアッセイを使用して、表４５に要約されたデータを生成した。

【１８０４】

組換え

【１８０５】

ほぼコンフルエント（８０～９０％）のＵ２ＯＳ細胞の単層を、最初に２時間ワクシニアウイルス（例えば、ＳＫＶウイルス）に感染させて修飾する。感染後、標的ＤＮＡ（図６０）を感染細胞にトランスフェクトする。翌日（トランスフェクションの１２～１８時間後）、トランスフェクション培地を除去し、新鮮な培地を細胞に添加する。２日目（トランスフェクション後約４８時間）に、細胞を凍結し、プラーク精製のために解凍する。

【１８０６】

プラーク精製及び増幅

【１８０７】

組換えワクシニアウイルスを特定するために、プラークを蛍光マーカーを使用してスクリーニングする。前のステップからの感染／トランスフェクション混合物の段階希釈（１：１０）をＵ２ＯＳ細胞のコンフルエントな単層に２時間添加し、その後、培地をオーバーレイ培地に置き換えてプラーク形成を可能にする。２日後、蛍光プラークを採取し、段階希釈し、Ｕ２ＯＳ細胞の新鮮な単層に添加し、続いてオーバーレイ培地を添加する。このプラーク精製のプロセスは、全てのプラークが蛍光するまで繰り返される。蛍光マーカーを除去するために、適切なリコンビナーゼを、上記のステップ（すなわち、組み換え）で概説される蛍光ウイルスでトランスフェクトする。次に、プラーク精製のプロセスを継続して、非蛍光プラークを選択する。

【１８０８】

次いで、純粋な組換えウイルスのプラークを使用して、増殖のために別の細胞株（例えば、ＨｅＬａ細胞）の単層に感染させ、このステップではオーバーレイは添加されない。感染した細胞に目に見える細胞変性効果が見られると、細胞溶解物が収集され、組換えウイルス濃度がウイルス滴定によって決定される。

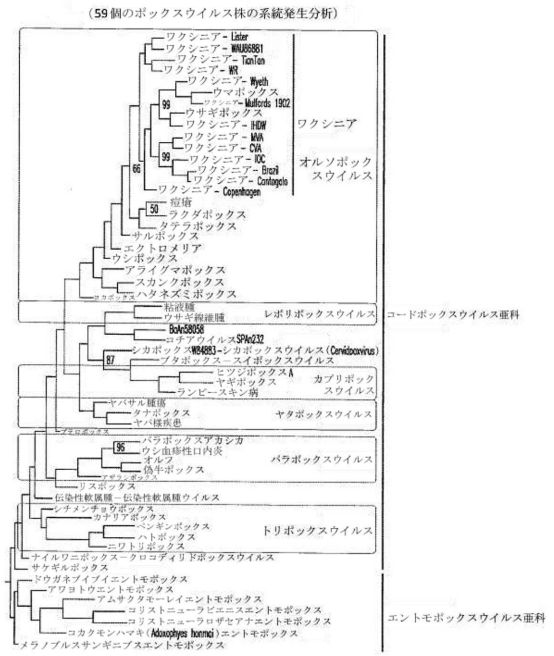
【１８０９】

導入遺伝子発現

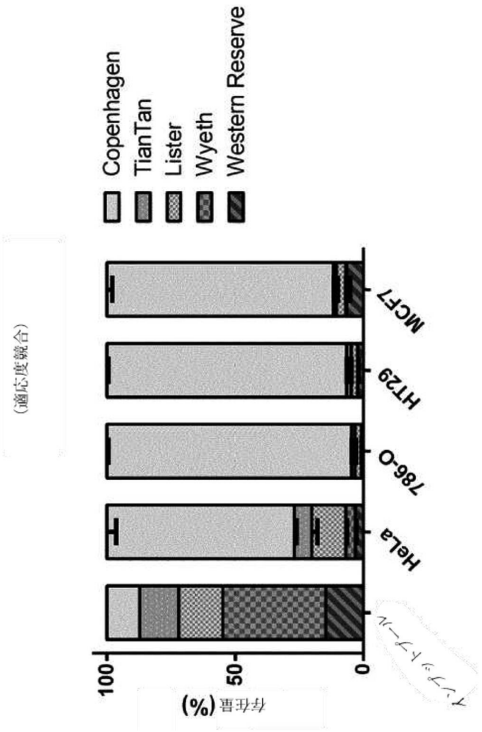
【１８１０】
組み換えウイルスを使用して、様々な濃度（例えば、ＭＯＩ　０．０１、０．１、または１）で様々ながん細胞（例えば、ＨｅＬａ、Ｕ２ＯＳ、７８６－Ｏなど）に、様々な時間（例えば、感染後６時間、２４時間、４８時間、及び７２時間）で感染させる。細胞溶解物（ウエスタンブロット用）及び細胞上清（ＥＬＩＳＡ用）を凍結し、導入遺伝子産生に関するアッセイのために－８０℃で保管する。可溶性タンパク質（例えば、ＦＬＴ３Ｌ、抗ＣＴＬＡ－４抗体）をコードする導入遺伝子については、ＥＬＩＳＡキットを用いて導入遺伝子産生を定量化する。細胞制限（例えば、細胞または膜結合内）タンパク質産物（例えば、膜結合ＩＬ－１２）をコードする導入遺伝子については、細胞溶解物のウエスタンブロットを使用して、導入遺伝子産生を定量化する。
【１８１１】
がん細胞株細胞傷害性
【１８１２】
がん細胞株の細胞傷害性は、感染細胞に対する光学顕微鏡法によって見られる可視的な細胞変性効果によって決定する。細胞溶解物を収集し、組換えウイルス濃度をウイルス力価測定によって決定することができる。
【１８１３】
いくつかの実施形態
本明細書で言及されている全ての刊行物、特許、及び特許出願は、各独立した刊行物または特許出願が参照により組み込まれることが詳細にかつ個別に示された場合と同じ程度に、参照により本明細書に組み込まれる。
【１８１４】
本発明は、その特定の実施形態に関連して記載されているが、さらなる修正が可能であり、本出願は、一般的に、本発明の原理に従った本発明の任意の変形、使用、または適応を網羅することが意図され、本発明が関連する技術分野内の既知のまたは慣習的な実践の範囲内にあり、前述の本質的な特徴に適用され得、特許請求の範囲に従う本発明からのかかる逸脱を含むことが理解されるであろう。
【１８１５】
いくつかの実施形態は、特許請求の範囲内にある。

【図面】

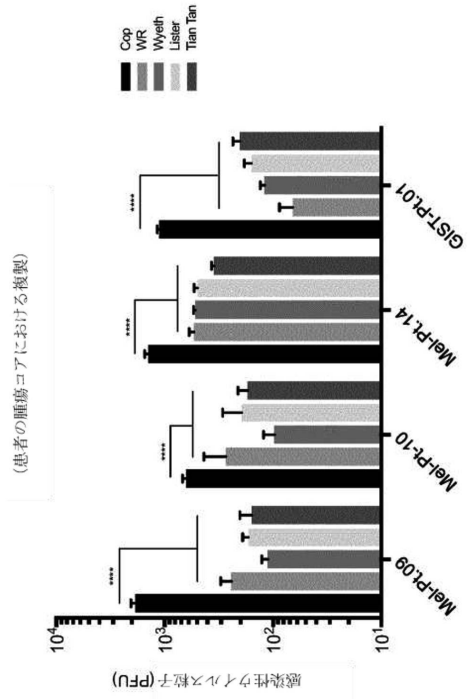
【図１】


（59個のポックスウイルス株の系統発生分析）
ワクシニア－Lister
ワクシニア－WAU86881
ワクシニア－TianTan
ワクシニア－WR
ワクシニア－Wyeth
ウマポックス
ワクシニア－Mulford's 1902
ウサギポックス
ワクシニア－IHDW
ワクシニア－MVA
ワクシニア－CVA
ワクシニア－IOC
ワクシニア－Brazil
ワクシニア－Contagolo
ワクシニア－Copenhagen
ワクシニア
オルソポックスウイルス
痘痂
ラクダポックス
タテラポックス
サルポックス
エクトロメリア
ウシポックス
アライグマポックス
スカンクポックス
ハタネズミポックス
粘液腫
ウサギ線維腫
レポリポックスウイルス
コードポックスウイルス亜科
SGAH38058
コチアウイルスSPAn232
シカポックスW84883－シカポックスウイルス（Cervidpoxvirus）
ブタポックス－スイポックスウイルス
ヒツジポックスA
ヤギポックス
ランピースキン病
カプリポックスウイルス
ヤバサル腫瘍
タナポックス
ヤバ様疾患
ヤタポックスウイルス
パラポックスアカシカ
ウシ伝染性口内炎
オルフ
偽牛ポックス
パラポックスウイルス
リスポックス
伝染性軟属腫－伝染性軟属腫ウイルス
シチメンチョウポックス
カナリアポックス
ペンギンポックス
ハトポックス
ニワトリポックス
トリポックスウイルス
ナイルワニポックス－クロコディリドポックスウイルス
サケギルポックス
ドウガネブイブイエントモポックス
アワヨトウエントモポックス
アムサクタモーレイエントモポックス
コリストニューラビエニスエントモポックス
コリストニューラロザセナエントモポックス
コカクモンハマキ（Adoxophyes honmai）エントモポックス
メラノプルスサンギニプスエントモポックス
エントモポックスウイルス亜科
99
99
99
66
50
97
96

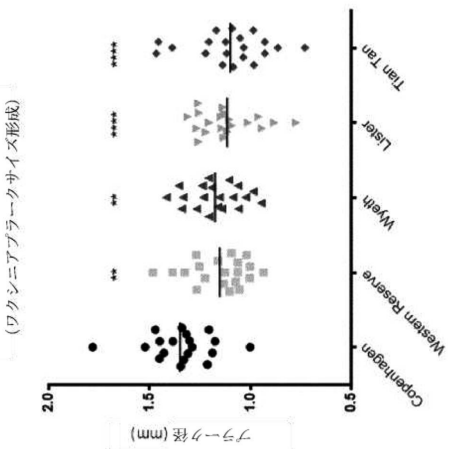
【図２】


Copenhagen
TianTan
Lister
Wyeth
Western Reserve
MCF7
HT29
786-O
HeLa
プラーク
100
50
0
存在量（%）
（適応度競合）

【図３】


Cop
WR
Wyeth
Lister
Tian Tan
GIST-PL01
MeH-PL14
MeH-PL10
MeH-PL09
感染性ウイルス粒子（PFU）
（患者の腫瘍コアにおける複製）

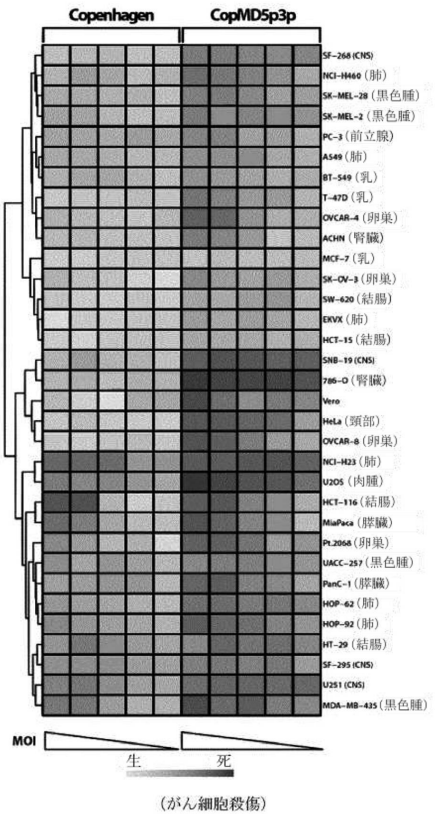
【図４】


Copenhagen
Western Reserve
Wyeth
Lister
Tian Tan
2.0
1.5
1.0
0.5
プラーク径（mm）
（ワクシニアプラークサイズ形成）

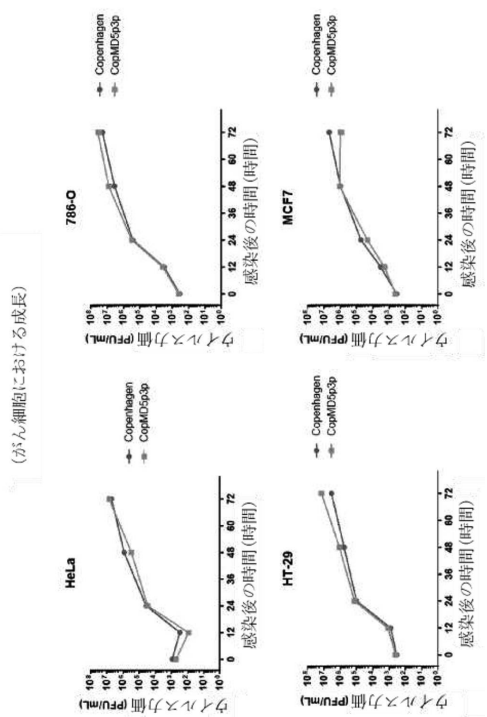
【図５】


（主な欠失）
3p 欠失 -1327kb
5p 欠失 -12kb
CopMD5p3p
Copenhagen
CopMD3p
CopWT

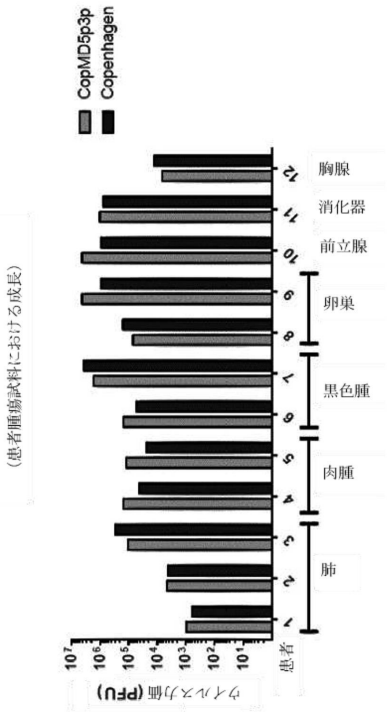
【図６】


Copenhagen
CopMD5p3p
SF-268 (CNS)
NCI-H460 (肺)
SK-MEL-28 (黒色腫)
SK-MEL-2 (黒色腫)
PC-3 (前立腺)
A549 (肺)
BT-549 (乳)
T-47D (乳)
OVCAR-4 (卵巣)
ACHN (腎臓)
MCF-7 (乳)
SK-OV-3 (卵巣)
SW-620 (結腸)
EKVX (肺)
HCT-15 (結腸)
SNB-19 (CNS)
786-O (腎臓)
Vero
HeLa (頸部)
OVCAR-8 (卵巣)
NCI-H23 (肺)
U2OS (肉腫)
HCT-116 (結腸)
MiaPaca (膵臓)
Pt.2068 (卵巣)
UACC-257 (黒色腫)
PanC-1 (膵臓)
HOP-62 (肺)
HOP-92 (肺)
HT-29 (結腸)
SF-295 (CNS)
U251 (CNS)
MDA-MB-435 (黒色腫)
MOI
生
死
（がん細胞殺傷）

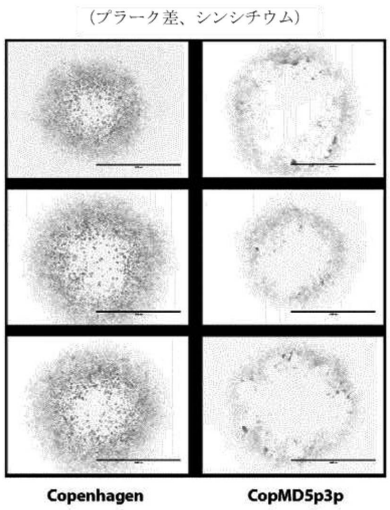
【図７】


（がん細胞における成長）
786-O
MCF7
HeLa
HT-29
Copenhagen
CopMD5p3p
感染後の時間（時間）
ウイルス力価（PFU/mL）

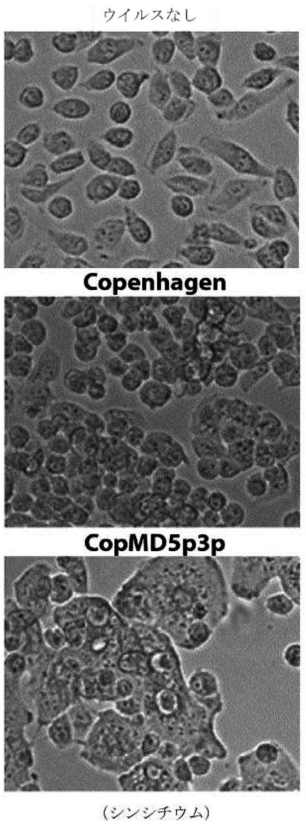
【図８】


（患者腫瘍試料における成長）
CopMD5p3p
Copenhagen
胸腺
消化器
前立腺
卵巣
黒色腫
肉腫
肺
患者
ウイルス力価（PFU）

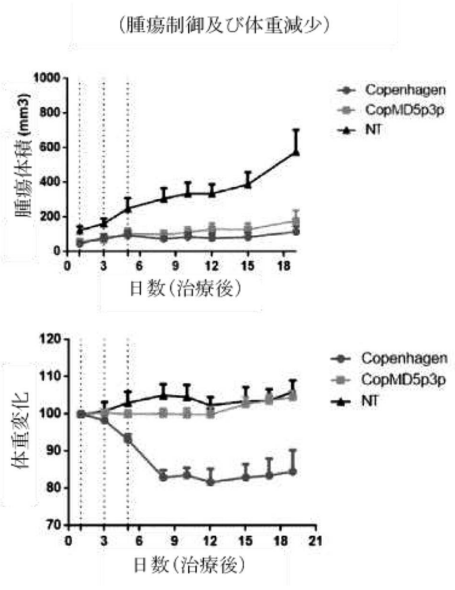
【図９】



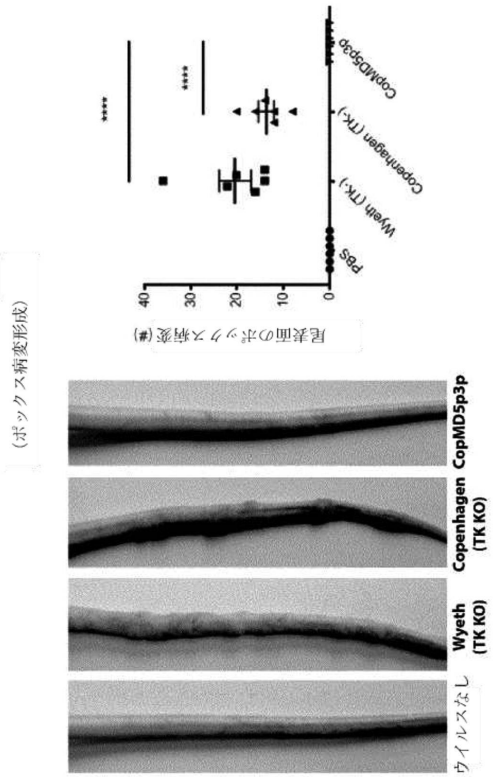
【図１０】



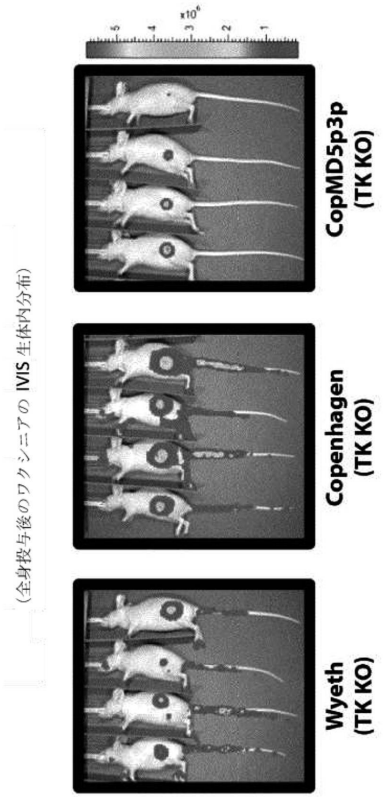
【図１１】



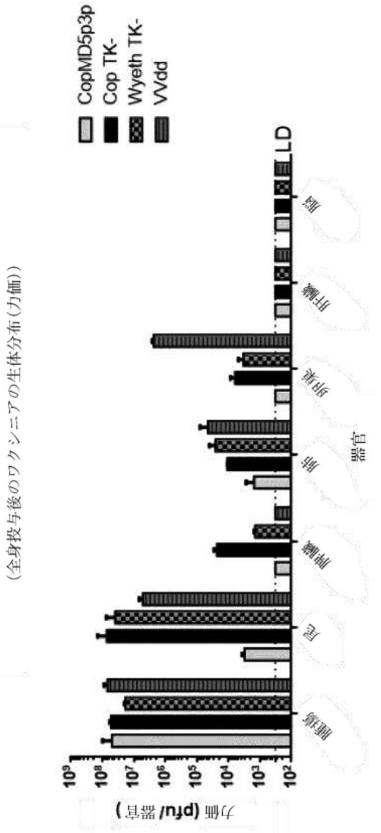
【図１２】



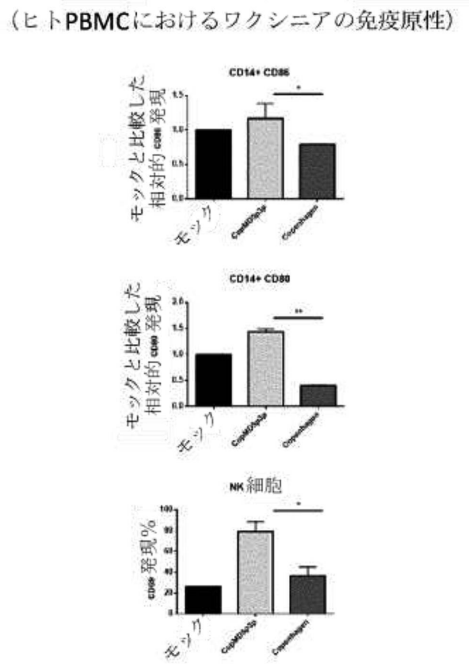
【図１３】



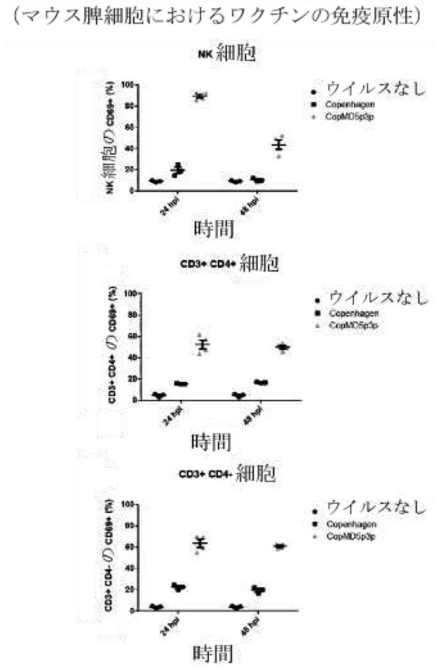
【図１４】



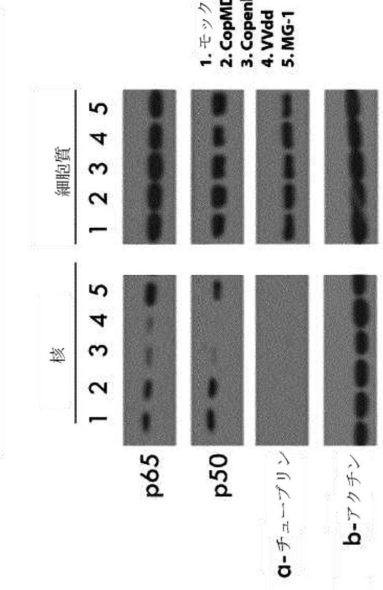
【図１５】



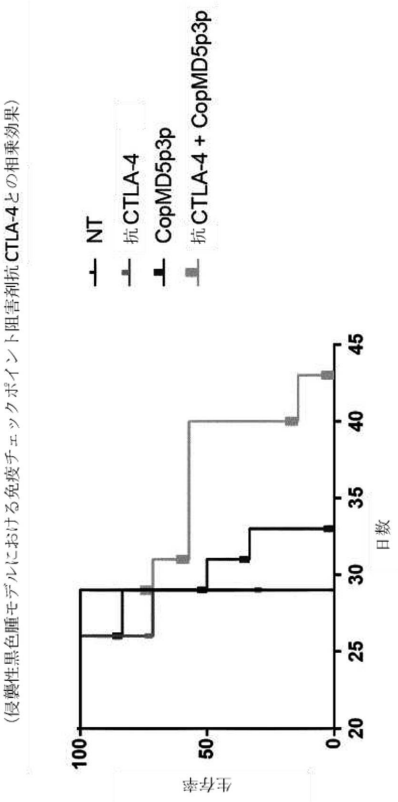
【図１６】



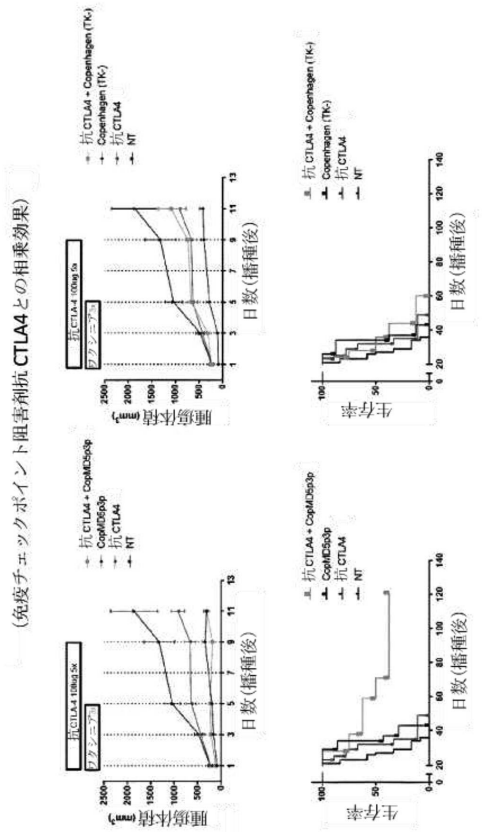
【図１７】



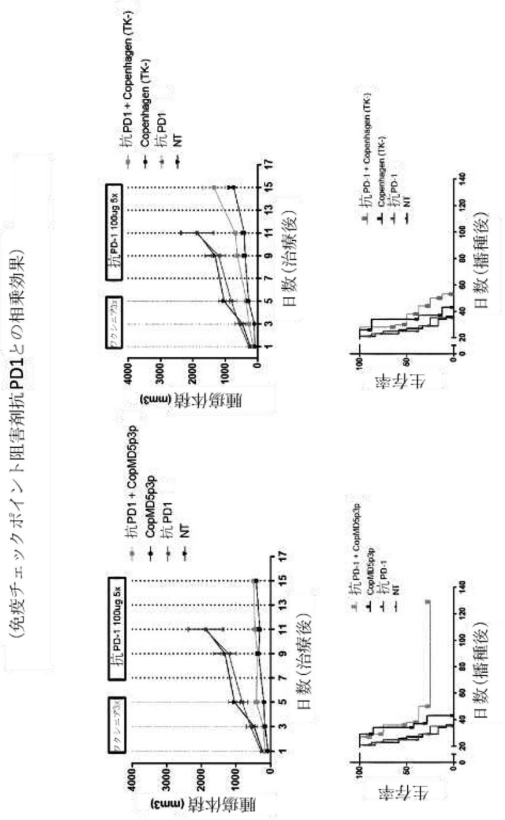
【図１８】



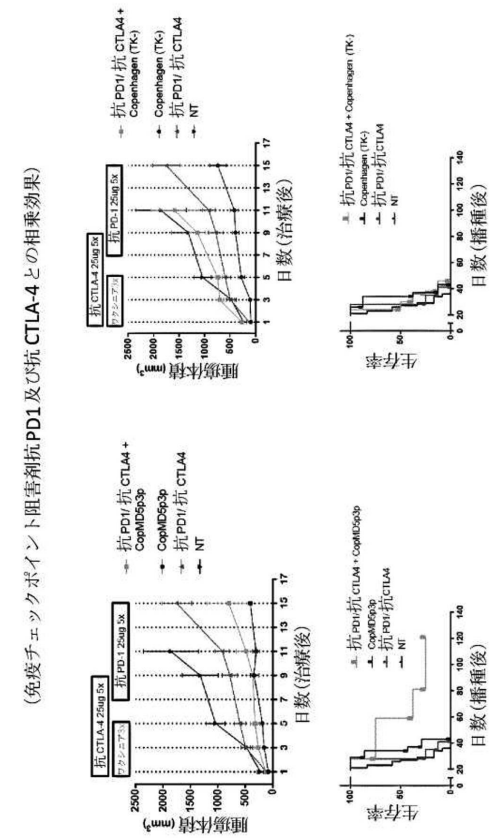
【図１９】



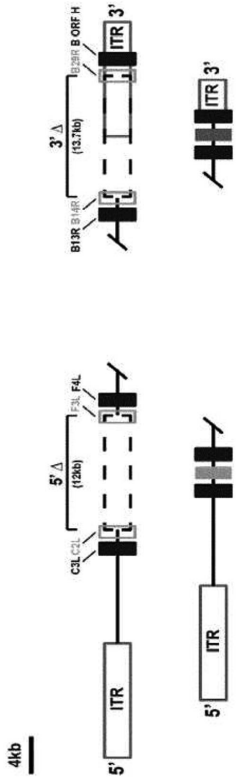
【図２０】



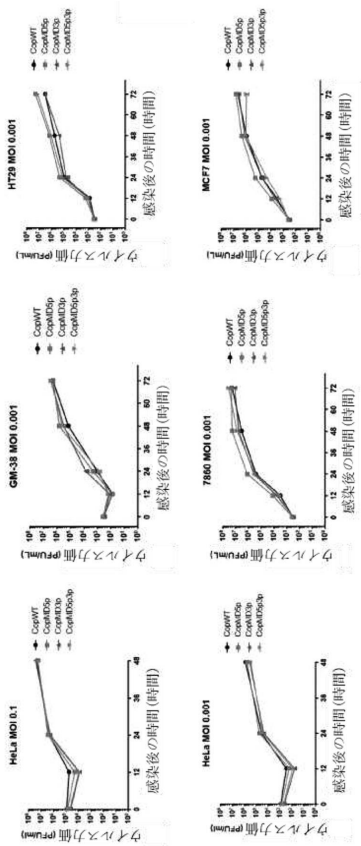
【図２１】



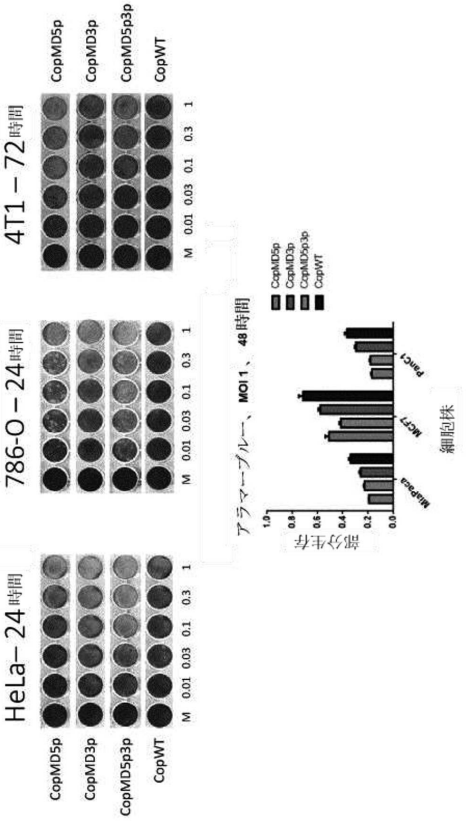
【図２２】



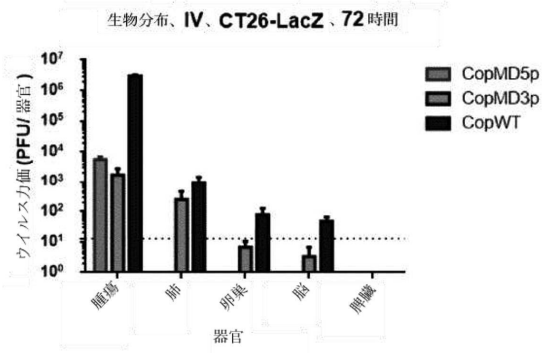
【図２３】



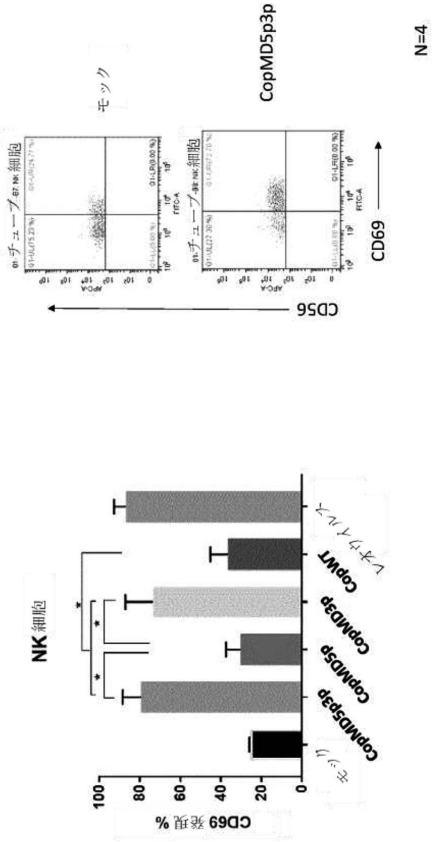
【図２４】



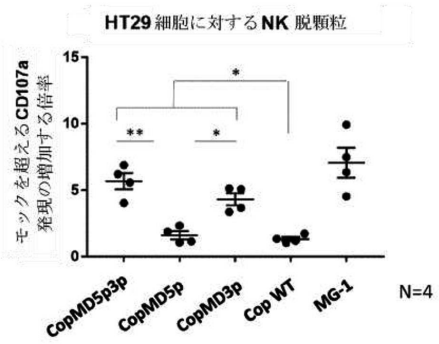
【図２５】



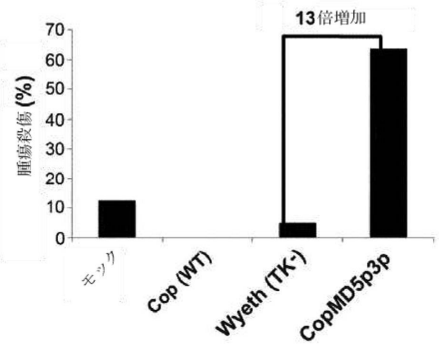
【図２６】



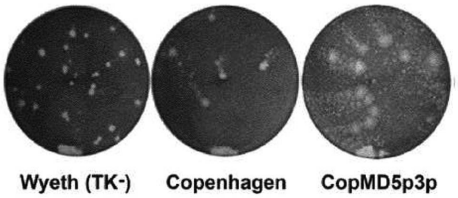
【図２７】



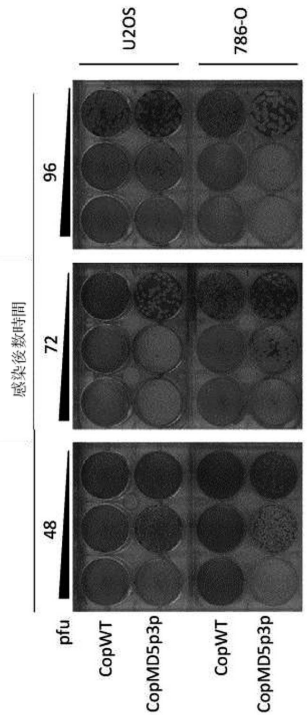
【図２８】



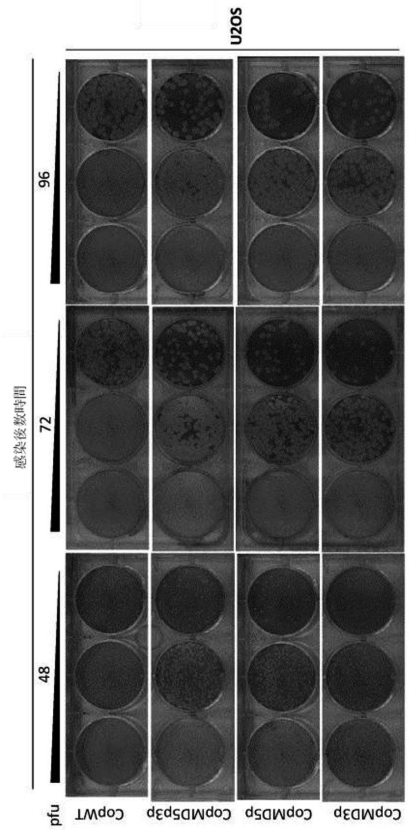
【図２９】



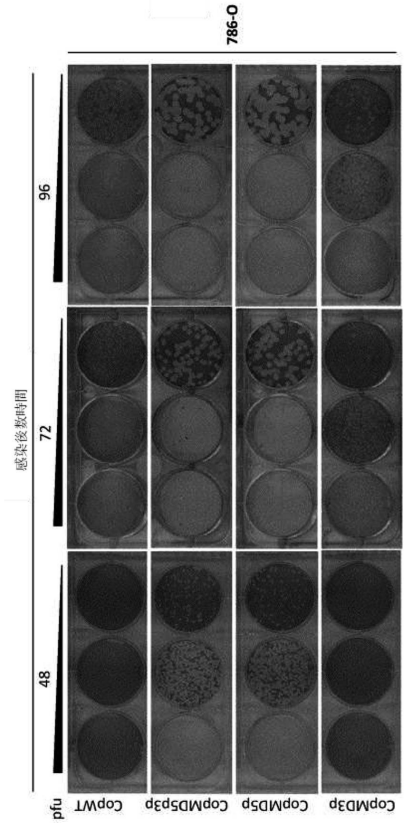
【図３０】



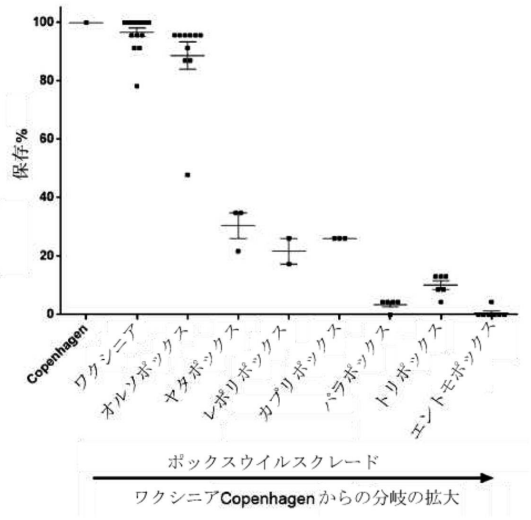
【図３１】



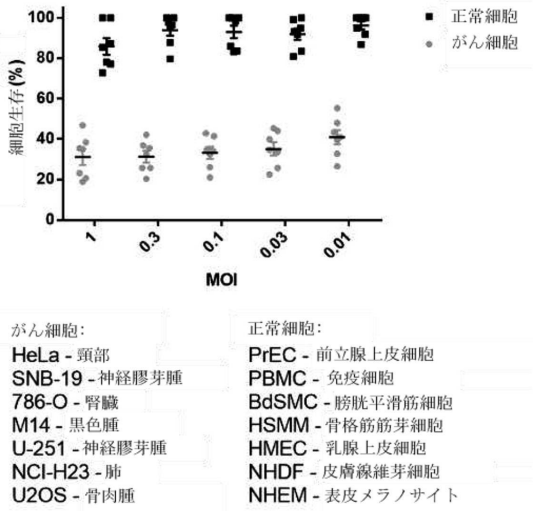
【図３２】



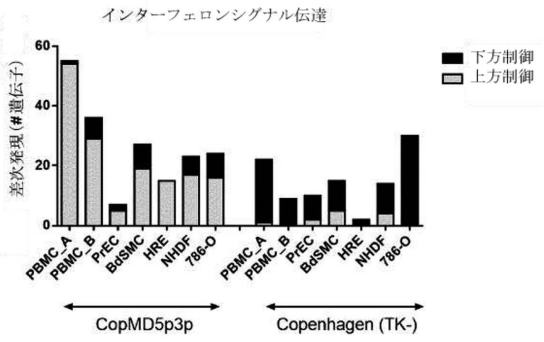
【図３３】



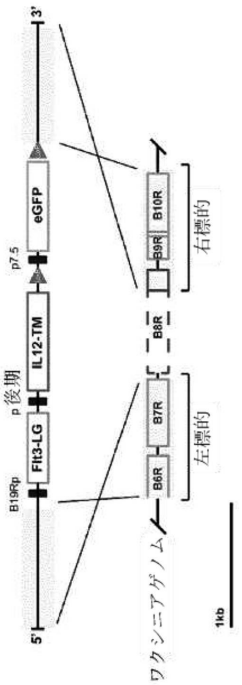
【図３４】



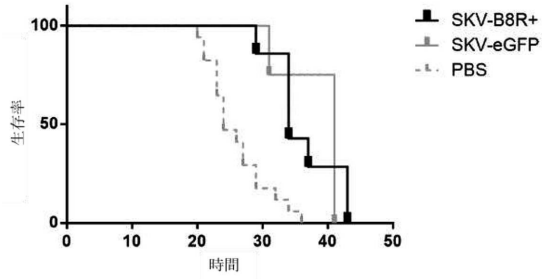
【図３５】



【図３６】



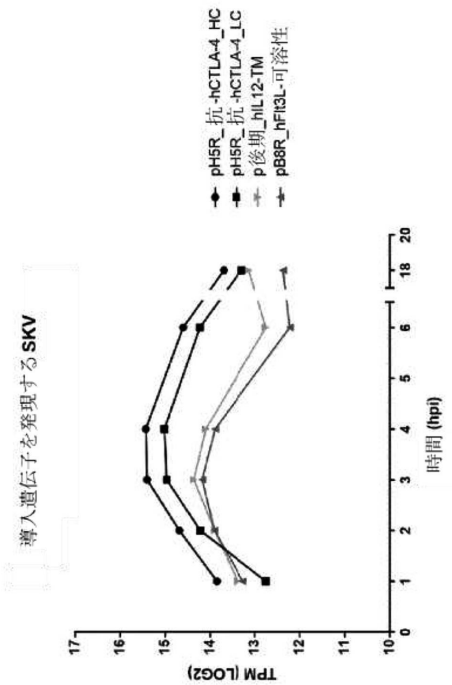
【図３７】



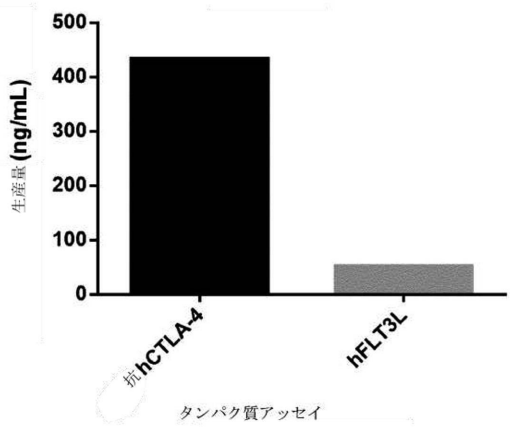
【図３８】



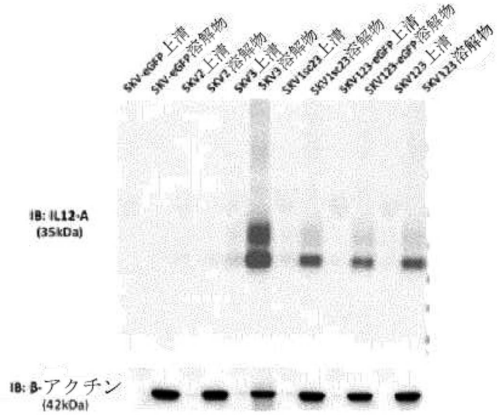
【図３９】



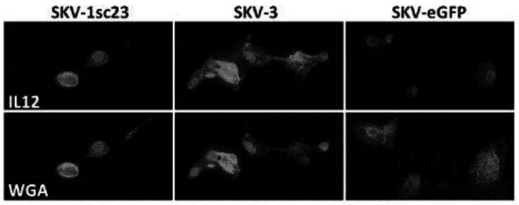
【図４０】



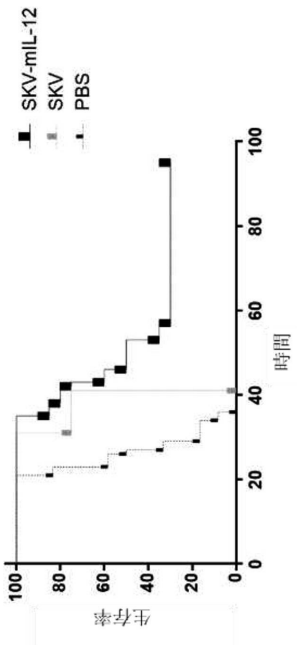
【図４１】



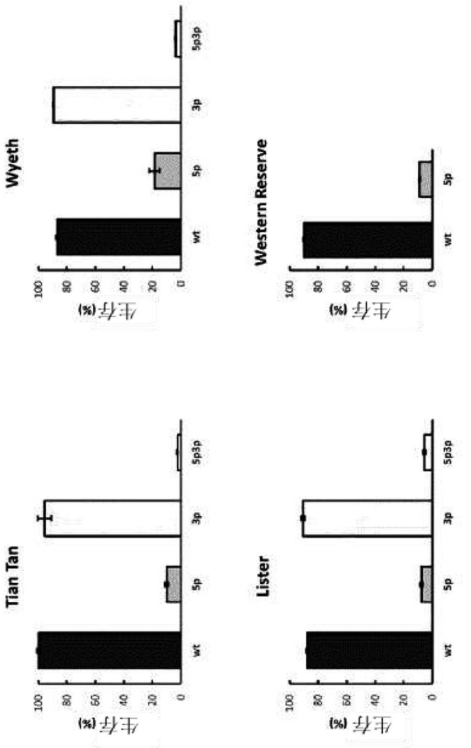
【図４２】



【図４３】



【図４４】



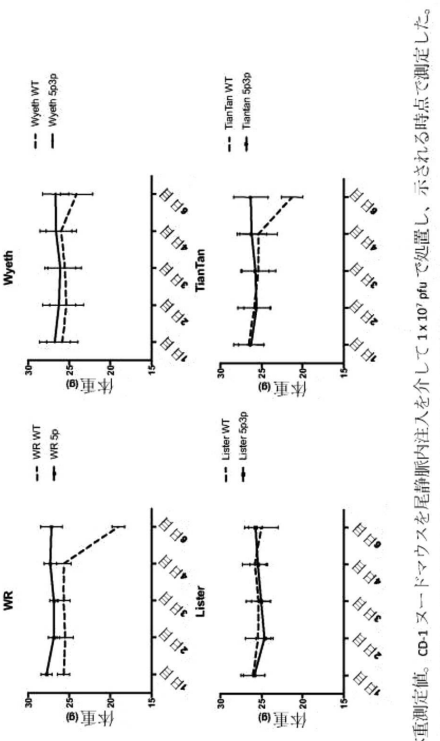
【図４５】

ウイルス	欠失	シンシチウム	細胞障害性(HeLa)	複製
Wyeth	NP	なし	+	あり
Wyeth	5p	あり	+++	あり
Wyeth	3p	なし	+	あり
Wyeth	5p3p	あり	+++	あり
TianTan	NP	なし	+	あり
TianTan	5p	あり	+++	あり
TianTan	3p	なし	+	あり
TianTan	5p3p	あり	+++	あり
Lister	NP	なし	+	あり
Lister	5p	あり	+++	あり
Lister	3p	なし	+	あり
Lister	5p3p	あり	+++	あり
Western Reserve	NP	なし	+	あり
Western Reserve	5p	あり	+++	あり
Western Reserve	3p	ND	ND	ND
Western Reserve	5p3p	ND	ND	ND

NP: 主要な欠失が存在しない野生型ウイルス
ND: 決定されていない

様々なワクシニア株に感染したHeLa細胞の表現型の特徴付け。

【図４６】



マウスの体重測定値。CD-1 ヌードマウスを尾静脈内注入を介して 1 x 10⁷ pfu で処置し、示される時点で測定した。
結論：5p3p ワクシニア株は、野生型株と比較して体重減少を誘導しない。

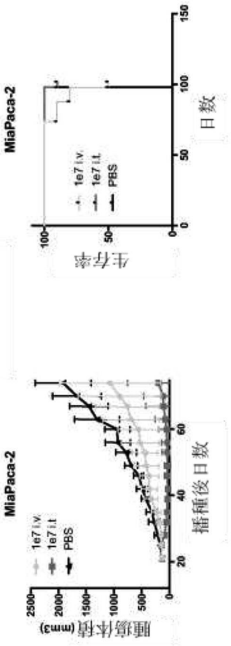
【図４７】

ワクシニア株	WR	Wyeth	Lister	TianTan
WT	++	+++	+++	+++
5p3p	ND	-	-	-
5p	+	ND	ND	ND

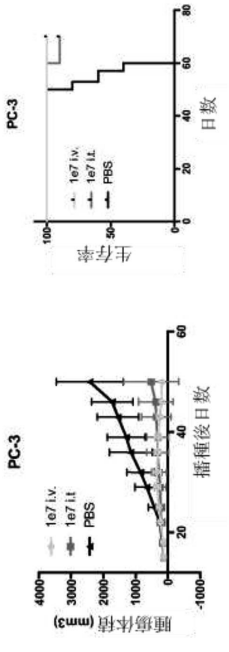
-	ポックス病変なし
+	尾のみ
++	尾及び足
+++	尾、足、身体の一部
ND	決定されていない

ポックス病変の存在を評価する表。CD-1 ヌードマウスを、尾静脈内注入を介して、示されるワクシニアウイルス株で、1 x 10⁷ pfu で処置した。マウスを、注入後 6 日のポックス病変について検査した。結論：5p3p ワクシニア株は、野生型株と比較してポックス病変を誘導しない。

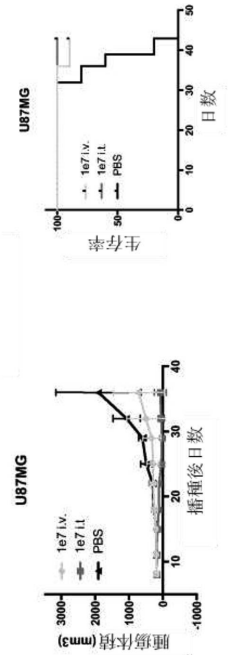
【図４８Ａ】



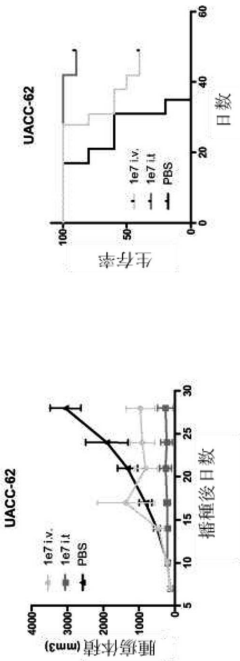
【図４８Ｂ】



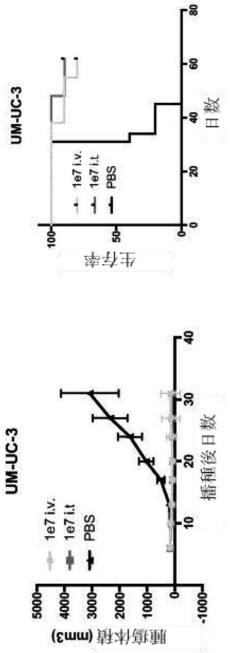
【図４８Ｃ】



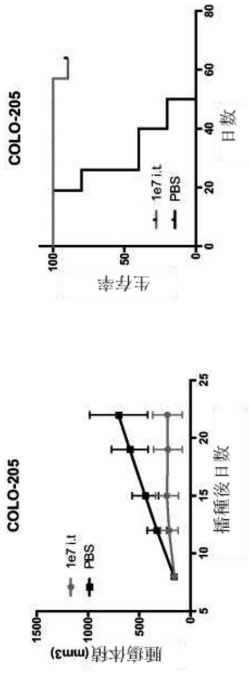
【図４８Ｄ】



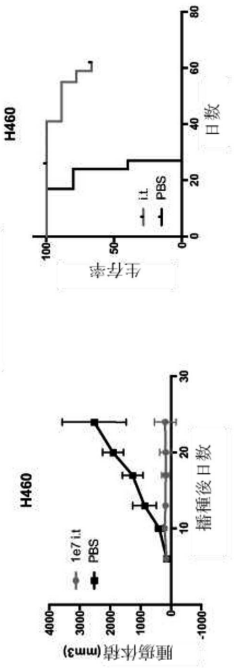
【図４８Ｅ】



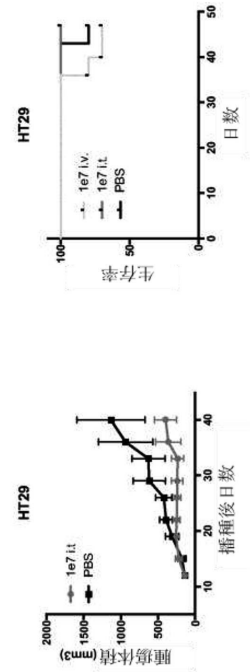
【図４８Ｆ】



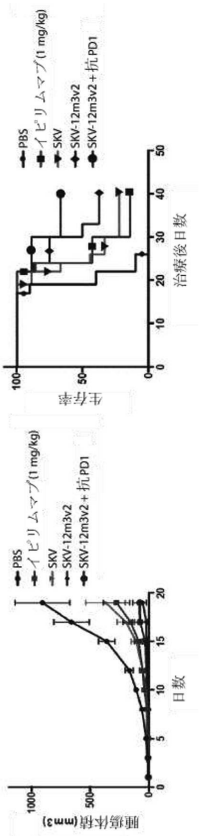
【図４８Ｇ】



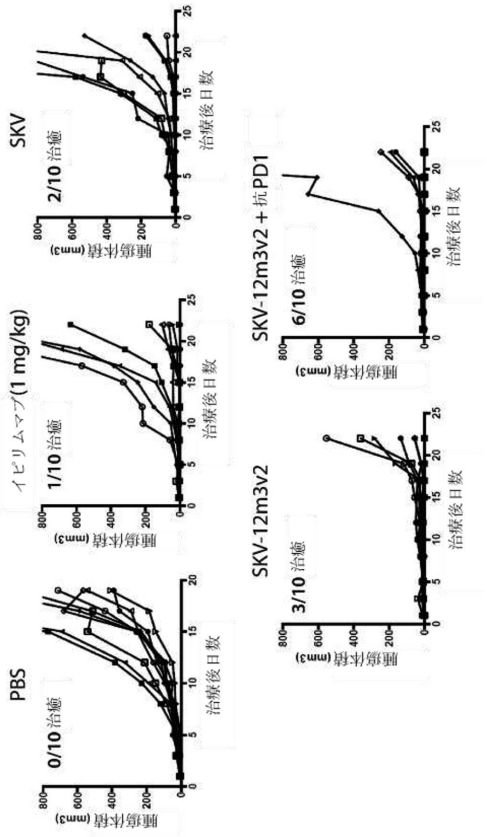
【図４８Ｈ】



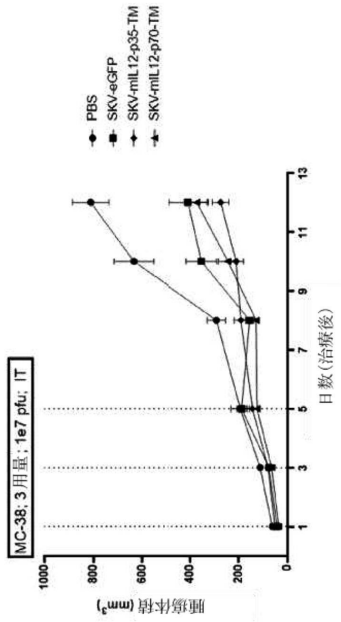
【図４９】



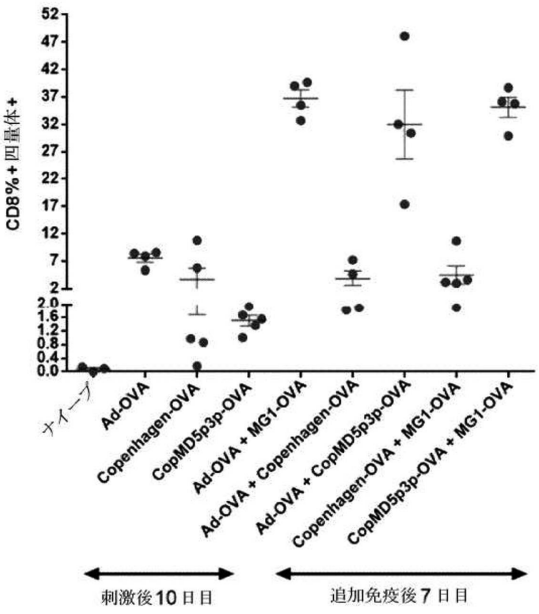
【図５０】



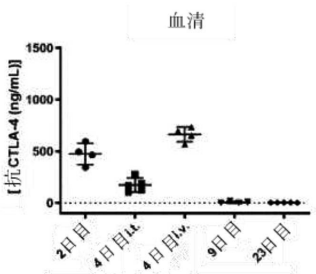
【図５１】



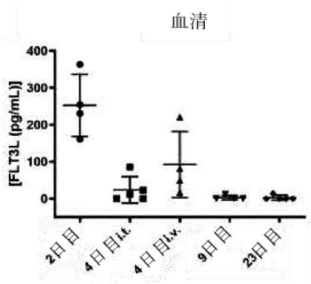
【図５２】



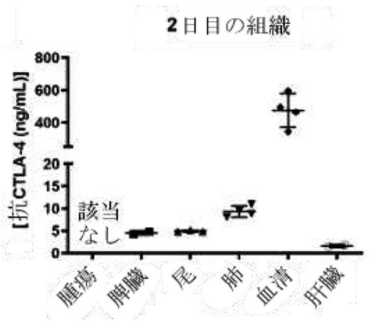
【図５３Ａ】



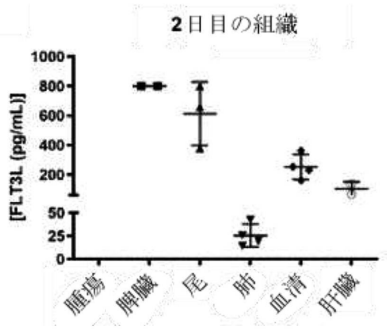
【図５３Ｂ】



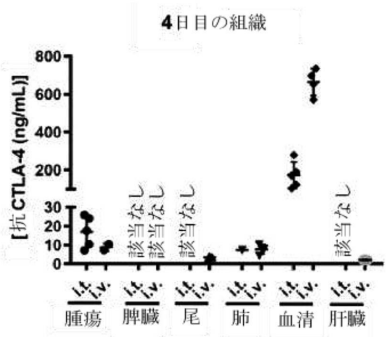
【図５３Ｃ】



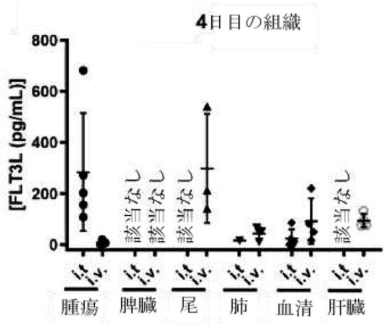
【図５３Ｄ】



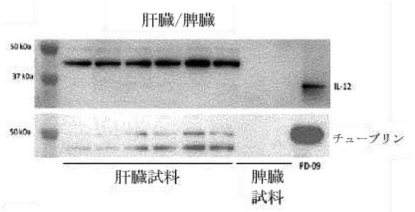
【図５３Ｅ】



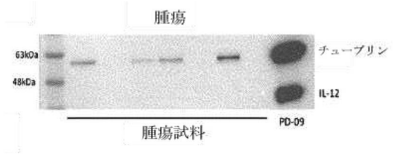
【図５３Ｆ】



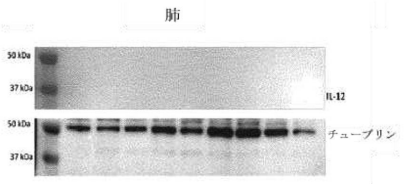
【図５４Ａ】



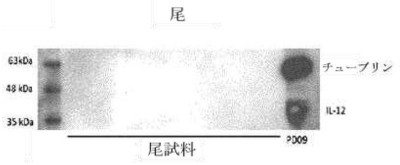
【図５４Ｂ】



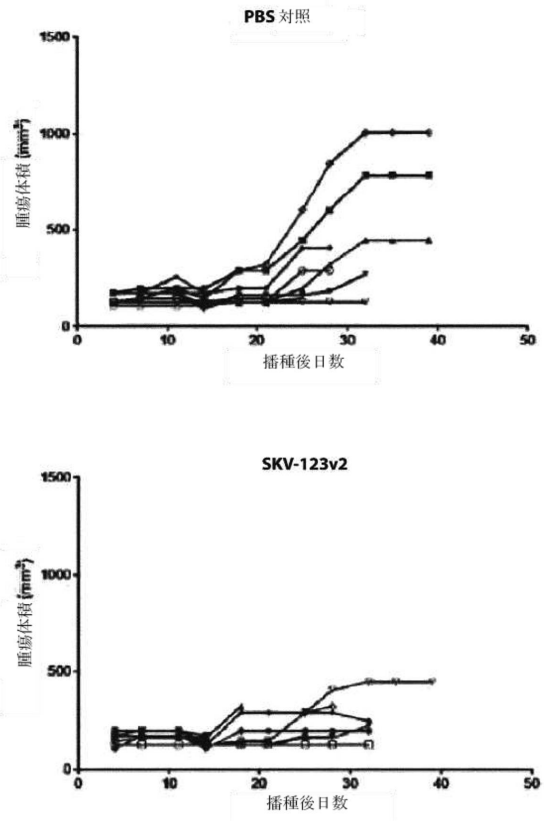
【図５４Ｃ】



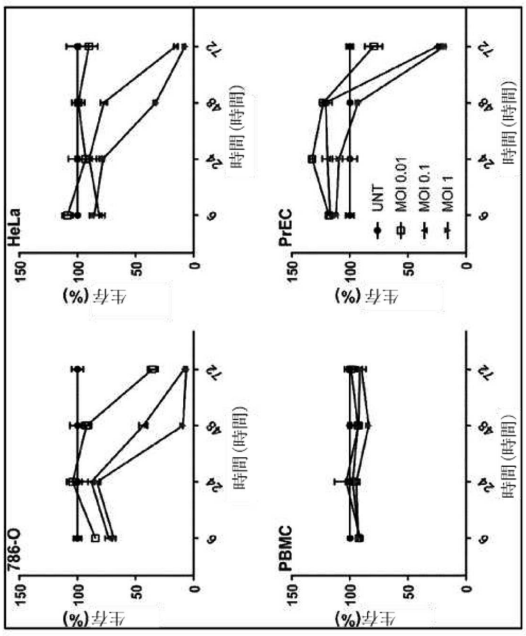
【図５４Ｄ】



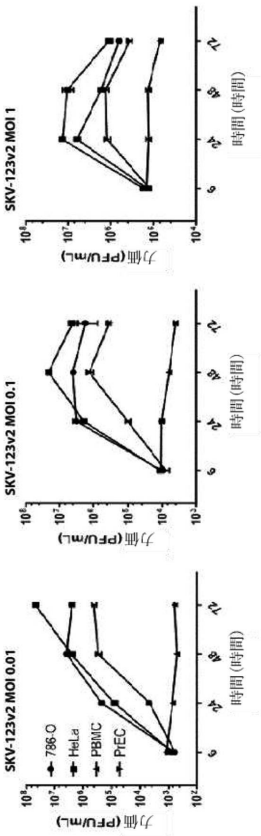
【図５５】



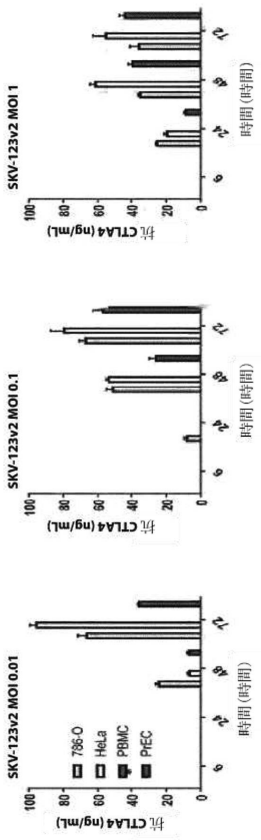
【図５６】



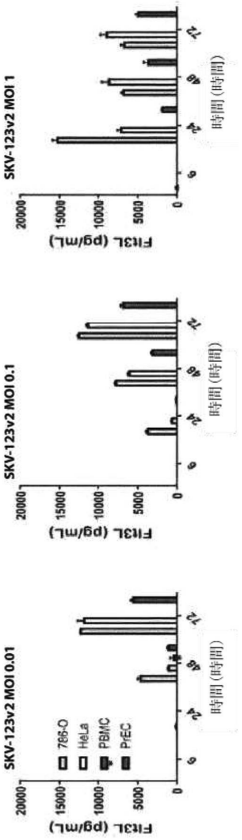
【図５７】



【図５８】


SKV-123v2 MOI 0.01
SKV-123v2 MOI 0.1
SKV-123v2 MOI 1
抗 CTLA4 (ng/mL)
時間 (時間)
786-O
HeLa
PBMC
PrEC

【図５９】


SKV-123v2 MOI 0.01
SKV-123v2 MOI 0.1
SKV-123v2 MOI 1
Flt3L (pg/mL)
時間 (時間)
786-O
HeLa
PBMC
PrEC

【図６０】


p初期またはp後期
導入遺伝子（例えば、FLT3L）
p初期またはp後期
導入遺伝子（例えば、IL-12）
リコンビナーゼモチーフ
（例えば、loxP）
p初期（例えば、pr15）
蛍光マーカー（例えば、eGFP）
リコンビナーゼモチーフ
（例えば、loxP）

【配列表】
20225160060000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2019/051899

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC: ***C12N 15/863*** (2006.01), ***A61K 35/768*** (2015.01), ***A61P 35/00*** (2006.01), ***C07K 14/07*** (2006.01), ***C07K 14/54*** (2006.01), ***C07K 14/575*** (2006.01) (more IPCs on the last page)

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Keywords used across all IPC

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

Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used)
PubMed, Questel-Orbit, Canadian Patent Database, Google Patent, Google Scholar
Keywords: oncolytic vaccinia virus encoding IL-12, oncolytic vaccinia virus CTLA-4, genetically modified and oncolytic vaccinia virus, oncolytic vaccinia virus expressing FLT3L, oncolytic vaccinia virus "antitumor therapy", oncolytic vaccinia virus chemokine expression

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	PERKUS, M.E. et AL, "*Deletion of 55 open reading frames from the termini of vaccinia virus*". Virology, January 1991 (1991), Vol. 180, No. 1, pp. 406-410, ISSN 0042-6822 *see whole document, especially vp811 in Figure 1.	1-250
Y	DOBSON, B.M. and TSCHARKE, D.C., "*Redundancy complicates the definition of essential genes for vaccinia virus*". Journal of General Virology, 2015, Vol. 96, pp. 3326-3337, ISSN 1098-5514 *see whole document, Figure 1. **Continued in Supplemental Box C**	1-250

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

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

Date of the actual completion of the international search 25 March 2020 (26-03-2020)	Date of mailing of the international search report 03 April 2020 (03-04-2020)
Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 819-953-2476	Authorized officer Marcin Kaminski (819) 639-7692

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2019/051899

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	VERARDI, P.H. et AL, "*Vaccinia Virus Vectors with an Inactivated Gamma Interferon Receptor Homolog Gene (B8R) Are Attenuated In Vivo without a Concomitant Reduction in Immunogenicity*". Journal of Virology, January 2001 (2001), Vol. 75, No. 1, pp. 11-18, ISSN 0022-538X *see whole document.	1-250
Y	BARNARD, Z. et AL, "*Expression of FMS-like Tyrosine Kinase 3 Ligand by Oncolytic Herpes Simplex Virus Type I Prolongs Survival in Mice Bearing Established Syngeneic Intracranial Malignant Glioma*". Neurosurgery, September 2012 (09-2012), Vol. 71, No: 3, pp. 741–748, ISSN0148-396X (Print) ; 1524-4040 (Electronic) *see whole document.	1-250
Y	WO2016/008976 A1 (SILVESTRE, Z. et al.) 21 January 2016 (21-01-2016) *see especially pages 14-15 and 18-20	1-250

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2019/051899

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
WO2016008976A1	21 January 2016 (21-01-2016)	AU2015289125A1	02 February 2017 (02-02-2017)
		AU2015289125B2	28 November 2019 (28-11-2019)
		AU2020200541A1	13 February 2020 (13-02-2020)
		CA2954841A1	21 January 2016 (21-01-2016)
		CN107208069A	26 September 2017 (26-09-2017)
		DK3169341T3	05 August 2019 (05-08-2019)
		EP3169341A1	24 May 2017 (24-05-2017)
		EP3169341B1	05 June 2019 (05-06-2019)
		EP3552615A1	16 October 2019 (16-10-2019)
		ES2743873T3	21 February 2020 (21-02-2020)
		HUE045108T2	30 December 2019 (30-12-2019)
		JP2017522025A	10 August 2017 (10-08-2017)
		PL3169341T3	31 December 2019 (31-12-2019)
		PT3169341T	09 September 2019 (09-09-2019)
		RU2017103162A	16 August 2018 (16-08-2018)
		RU2017103162A3	22 August 2018 (22-08-2018)
		RU2696312C2	01 August 2019 (01-08-2019)
		US2017157188A1	08 June 2017 (08-06-2017)
		US10555981B2	11 February 2020 (11-02-2020)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2019/051899

C07K 16/28 (2006.01), *C12N 15/12* (2006.01), *C12N 15/13* (2006.01), *C12N 15/24* (2006.01), *C12N 15/39* (2006.01), *C12N 5/10* (2006.01), *C12N 7/01* (2006.01)

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
C12N	*5/10*	*(2006.01)*	C12N	5/10		
A61P	*35/00*	*(2006.01)*	A61P	35/00		
A61P	*35/02*	*(2006.01)*	A61P	35/02		
A61P	*43/00*	*(2006.01)*	A61P	43/00	121	
A61K	*45/00*	*(2006.01)*	A61K	45/00		
A61K	*38/20*	*(2006.01)*	A61K	38/20		
A61K	*38/21*	*(2006.01)*	A61K	38/21		
A61K	*38/19*	*(2006.01)*	A61K	38/19		
A61K	*39/395*	*(2006.01)*	A61K	39/395	D	
A61K	*35/76*	*(2015.01)*	A61K	39/395	N	
			A61K	39/395	E	
			A61K	39/395	T	
			A61K	35/76		

(32)優先日 令和1年11月4日(2019.11.4)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

弁理士 池田 成人
(74)代理人 100162352
弁理士 酒巻 順一郎
(74)代理人 100123995
弁理士 野田 雅一
(72)発明者 ベル， ジョン シー．
カナダ， オンタリオ州 ケー１ジー ０ケー８， オタワ， ノックス クレセント ２４８
(72)発明者 ハ， マイケル エス．
カナダ， オンタリオ州 ケー１ケー ４ズィー９， オタワ， オザワ プライベート ５７７
(72)発明者 タン， マシュー ワイ．
カナダ， オンタリオ州 ケー１シー ５ズィー６， オーリーンズ， メドーグレン ドライヴ ５９３８
(72)発明者 ペリン， エイドリアン
アメリカ合衆国， カリフォルニア州 ９４１０７， サンフランシスコ， １６番 ストリート １０１０， ユニット ナンバー３２８
(72)発明者 ブライトバッハ， キャロライン ジェイ．
アメリカ合衆国， マサチューセッツ州 ０２１４３， サマービル， ベルモント ストリート ４６， ユニット ２
(72)発明者 バージェス， マイケル エフ．
アメリカ合衆国， ニュージャージー州 ０７９３０， チェスター， メドーブルック ロード ９
(72)発明者 バーンスタイン， スティーブン エイチ．
アメリカ合衆国， ニュージャージー州 ０８６４８， ローレンスビル， メイン ストリート ２７３９

Ｆターム（参考） 4B065 AA90X AA95X AB01 BA02 CA44
4C084 AA01 AA02 AA19 BA44 DA01 DA12 DA13 DA14 DA16 DA21
DA22 DA23 DA24 MA02 MA17 MA44 MA52 MA55 MA63 MA66 NA05
NA14 ZB072 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272 ZC751

Ｆターム（参考）

4C085 AA13 AA14 BB11 CC23 EE03 GG01 GG02 GG03 GG04 GG05
GG06 GG08
4C087 AA01 AA02 BC83 MA02 MA17 MA44 MA52 MA55 MA63 MA66
NA05 NA14 ZB26 ZB27 ZC75