

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6768798号
(P6768798)

(45) 発行日 令和2年10月14日(2020. 10. 14)

(24) 登録日 令和2年9月25日(2020. 9. 25)

(51) Int.Cl.	F I
C 1 2 N 15/12 (2006.01)	C 1 2 N 15/12 Z N A
C O 7 K 14/755 (2006.01)	C O 7 K 14/755
C 1 2 N 15/62 (2006.01)	C 1 2 N 15/62 Z
C 1 2 N 15/864 (2006.01)	C 1 2 N 15/864 1 O O Z
C 1 2 N 7/01 (2006.01)	C 1 2 N 7/01

請求項の数 38 (全 116 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2018-524747 (P2018-524747)	(73) 特許権者	315010787
(86) (22) 出願日	平成28年11月11日(2016. 11. 11)		バクスアルタ インコーポレイテッド
(65) 公表番号	特表2018-537087 (P2018-537087A)		アメリカ合衆国 6 0 0 1 5 イリノイ州
(43) 公表日	平成30年12月20日(2018. 12. 20)		、バンノックバーン、レイクサイド ドラ
(86) 国際出願番号	PCT/US2016/061684		イブ 1 2 0 0
(87) 国際公開番号	W02017/083762	(73) 特許権者	515351758
(87) 国際公開日	平成29年5月18日(2017. 5. 18)		バクスアルタ ゲーエムベーパー
審査請求日	令和1年10月31日(2019. 10. 31)		スイス連邦 8 1 5 2 グラットパーク
(31) 優先権主張番号	62/255, 317		(オブフィコン)、トゥーアガウアーシュ
(32) 優先日	平成27年11月13日(2015. 11. 13)		トラーセ 1 3 0
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100102978
			弁理士 清水 初志
早期審査対象出願		(74) 代理人	100102118
			弁理士 春名 雅夫
前置審査			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 組換え F V I I I 変異型をコードする血友病 A 遺伝子治療用高発現ウイルスベクター

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

第 V I I I 因子ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドであって、前記第 V I I I 因子ポリペプチドが、軽鎖、重鎖、及び前記重鎖の C 末端を前記軽鎖の N 末端に連結させるポリペプチドリンカーを含み、

前記第 V I I I 因子ポリペプチドの重鎖が、完全長の配列番号：3 に対して少なくとも 9 9 % の 相同性 を有する第 1 のヌクレオチド配列によってコードされ、

前記第 V I I I 因子ポリペプチドの軽鎖が、完全長の配列番号：4 に対して少なくとも 9 9 % の 相同性 を有する第 2 のヌクレオチド配列によってコードされ、かつ

前記ポリペプチドリンカーが、f u r i n 切断部位と配列番号：5 5 のアミノ酸配列を有するグリコシル化ペプチドとを含む、
前記ポリヌクレオチド。

【請求項 2】

前記ポリペプチドリンカーが、完全長の配列番号：3 8 に対して少なくとも 9 5 % の 相同性 を有する第 3 のヌクレオチド配列によってコードされる、請求項 1 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 3】

前記ポリペプチドリンカーが、配列番号：3 8 の第 3 のヌクレオチド配列によってコードされる、請求項 1 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 4】

10

20

前記第 1 のヌクレオチド配列が配列番号：3 であり、かつ
前記第 2 のヌクレオチド配列が配列番号：4 である、
請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 5】

前記ポリペプチドリンカーが、配列番号：38 の第 3 のヌクレオチド配列によってコードされる、請求項 4 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 6】

前記第 V I I I 因子ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに機能的に連結されたプロモーターエレメントをさらに含む、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチド。

10

【請求項 7】

前記プロモーターエレメントが、前記第 V I I I 因子ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列の上流の肝臓特異的プロモーター配列である、請求項 6 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 8】

前記肝臓特異的プロモーター配列と、前記第 V I I I 因子ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列との間に位置するイントロン配列をさらに含む、請求項 7 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 9】

請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチドを含む、アデノ随伴ウイルス（A A V）ベクター。

20

【請求項 10】

請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチドを含む、アデノ随伴ウイルス（A A V）粒子。

【請求項 11】

請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチドを含むアデノ随伴ウイルス（A A V）粒子に感染した、宿主細胞。

【請求項 12】

インビトロで哺乳類の宿主細胞内に請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチドを導入する段階を含む、アデノ随伴ウイルス（A A V）粒子を作製するための方法であって、前記ポリヌクレオチドが前記哺乳類宿主細胞において複製能力がある、前記方法。

30

【請求項 13】

血友病 A の治療に使用するための、請求項 10 に記載のアデノ随伴ウイルス（A A V）粒子を含む医薬組成物。

【請求項 14】

インビトロで宿主細胞を請求項 10 に記載のアデノ随伴ウイルス（A A V）粒子と接触させる段階を含む、宿主細胞に形質導入するための方法。

【請求項 15】

完全長の配列番号：1 に対して少なくとも 99 % の 相同性 を有するヌクレオチド配列を含む、ポリヌクレオチドであって、

40

配列番号：19 に対するアミノ酸置換 I 105 V、A 127 S、G 151 K、M 166 T、及び L 171 P を有する第 V I I I 因子ポリペプチドをコードする、前記ポリヌクレオチド。

【請求項 16】

前記第 V I I I 因子ポリペプチドが、軽鎖、重鎖、及び前記重鎖の C 末端を前記軽鎖の N 末端に連結させるポリペプチドリンカーを含み、かつ

前記ポリペプチドリンカーが、前記重鎖と前記軽鎖の間に挿入される配列番号：55 のアミノ酸配列を有するグリコシル化ペプチドを含む、
請求項 15 に記載のポリヌクレオチド。

50

【請求項 17】

配列番号：94の配列を含む、請求項15に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 18】

前記第V I I I因子ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに機能的に連結されたプロモーターエレメントをさらに含む、請求項15～17のいずれか1項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 19】

前記プロモーターエレメントが、前記第V I I I因子ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列の上流の肝臓特異的プロモーター配列である、請求項18に記載のポリヌクレオチド。

10

【請求項 20】

前記肝臓特異的プロモーター配列と、前記第V I I I因子ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列との間に位置するイントロン配列をさらに含む、請求項19に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 21】

請求項15～20のいずれか1項に記載のポリヌクレオチドを含む、アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクター。

【請求項 22】

請求項15～20のいずれか1項に記載のポリヌクレオチドを含む、アデノ随伴ウイルス(AAV)粒子。

20

【請求項 23】

請求項15～20のいずれか1項に記載のポリヌクレオチドを含むアデノ随伴ウイルス(AAV)粒子に感染した、宿主細胞。

【請求項 24】

インビトロで哺乳類の宿主細胞内に請求項15～20のいずれか1項に記載のポリヌクレオチドを導入する段階を含む、アデノ随伴ウイルス(AAV)粒子を作製するための方法であって、前記ポリヌクレオチドが前記哺乳類宿主細胞において複製能力がある、前記方法。

【請求項 25】

血友病Aの治療に使用するための、請求項22に記載のアデノ随伴ウイルス(AAV)粒子を含む医薬組成物。

30

【請求項 26】

インビトロで宿主細胞を請求項22に記載のアデノ随伴ウイルス(AAV)粒子と接触させる段階を含む、宿主細胞に形質導入するための方法。

【請求項 27】

第V I I I因子ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドであって、前記第V I I I因子ポリペプチドが、軽鎖、重鎖、及び前記重鎖のC末端を前記軽鎖のN末端に連結させるポリペプチドリンカーを含み、前記第V I I I因子ポリペプチドが、配列番号：19に対するアミノ酸置換I105V、A127S、G151K、M166T、及びL171Pを有し、

40

前記第V I I I因子ポリペプチドの重鎖が、完全長の配列番号：3に対して少なくとも99%の相同性を有する第1のヌクレオチド配列によってコードされ、

前記第V I I I因子ポリペプチドの軽鎖が、完全長の配列番号：4に対して少なくとも99%の相同性を有する第2のヌクレオチド配列によってコードされ、かつ

前記ポリペプチドリンカーが、f u r i n切断部位と配列番号：55のアミノ酸配列を有するグリコシル化ペプチドとを含む、前記ポリヌクレオチド。

【請求項 28】

前記ポリペプチドリンカーが、完全長の配列番号：38に対して少なくとも95%の相同性を有する第3のヌクレオチド配列によってコードされる、請求項27に記載のポリヌ

50

クレオチド。

【請求項 29】

前記ポリペプチドリンカーが、配列番号：38の第3のヌクレオチド配列によってコードされる、請求項27に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 30】

前記第V I I I 因子ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに機能的に連結されたプロモーターエレメントをさらに含む、請求項27～29のいずれか1項に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 31】

前記プロモーターエレメントが、前記第V I I I 因子ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列の上流の肝臓特異的プロモーター配列である、請求項30に記載のポリヌクレオチド。

10

【請求項 32】

前記肝臓特異的プロモーター配列と、前記第V I I I 因子ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列との間に位置するイントロン配列をさらに含む、請求項31に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 33】

請求項27～32のいずれか1項に記載のポリヌクレオチドを含む、アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクター。

【請求項 34】

20

請求項27～32のいずれか1項に記載のポリヌクレオチドを含む、アデノ随伴ウイルス(AAV)粒子。

【請求項 35】

請求項27～32のいずれか1項に記載のポリヌクレオチドを含むアデノ随伴ウイルス(AAV)粒子に感染した、宿主細胞。

【請求項 36】

インビトロで哺乳類の宿主細胞内に請求項27～32のいずれか1項に記載のポリヌクレオチドを導入する段階を含む、アデノ随伴ウイルス(AAV)粒子を作製するための方法であって、前記ポリヌクレオチドが前記哺乳類宿主細胞において複製能力がある、前記方法。

30

【請求項 37】

血友病Aの治療に使用するための、請求項34に記載のアデノ随伴ウイルス(AAV)粒子を含む医薬組成物。

【請求項 38】

インビトロで宿主細胞を請求項34に記載のアデノ随伴ウイルス(AAV)粒子と接触させる段階を含む、宿主細胞に形質導入するための方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

40

本出願は、2015年11月13日に出願された米国仮特許出願第62／255,317号に対する優先権を主張するものであり、その記載内容はあらゆる目的のために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、ASCII形式で電子的に提出した配列表を含み、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。2016年11月9日作成のかかるASCIIファイルの写しのファイル名は008073_5107_WO_Sequence_Listing.txtであり、サイズ353,479バイトである。

【背景技術】

50

【0003】

本開示の背景技術

血液凝固は、凝固カスケードと呼ばれる、複数の生化学反応が相互に依存する複雑かつ動的な生物学的経路を介して進行する。凝固第V I I I因子(F V I I I)はカスケードの主要成分である。第V I I I因子は出血部位に動員され、活性化第I X因子(F I X a)及び因子X(F X)とX a s e(テナーゼ)複合体を形成する。X a s e複合体はF Xを活性化し、それによりプロトロンビンが活性化されてトロンビンとなり、次いで、凝固カスケードの他成分が活性化され安定な血餅を生成する(S a e n k o e t a l., Trends Cardiovasc. Med., 9:185-192(1999)(非特許文献1); L e n t i n g e t a l., Blood, 92:3983-3996(1998)(非特許文献2)に概説されている)。

10

【0004】

血友病Aは、第V I I I因子活性の欠乏を特徴とする先天性のX連鎖性出血性障害である。第V I I I因子活性の低下は、凝固カスケード内の正のフィードバックループを阻害する。これにより凝固が不完全となり、出血時間の延長、広範な出血斑、口と鼻の自然出血、関節硬直、及び慢性疼痛を伴う出血エピソードとして出現し、重度の場合は内出血及び貧血の可能性がある(Z h a n g e t a l., Clinic. Rev. Allerg. Immunol., 37:114-124(2009)(非特許文献3))。

【0005】

従来より、血友病Aは、血友病Aに罹患した個人に対する第V I I I因子タンパク質(例えば、血漿由来または遺伝子組換えにより作製された第V I I I因子)の投与からなる第V I I I因子補充療法によって治療される。第V I I I因子は、出血エピソードの予防もしくは発症頻度を低減させるための予防的投与、急性出血エピソードに応じた投与、及び/または術中の出血管理のための周術期投与が行われる。しかしながら、第V I I I因子補充療法の特徴には望ましくないものがいくつかある。

20

【0006】

第1に、第V I I I因子補充療法は血友病Aの治療または管理に使用されるが、基礎にある第V I I I因子の欠乏は治癒しない。このため、血友病Aに罹患した個人は、生涯を通じて第V I I I因子補充療法を受けなければならない。継続的な治療は高価である上、予防投与量を数回投与しないだけで、重症の血友病Aに罹患する個人に重篤な結果をもたらし得るため、罹患者は厳しいコンプライアンスを維持しなければならない。

30

【0007】

第2に、第V I I I因子は生体内での半減期が比較的短いため、従来の予防的第V I I I因子補充療法では2日または3日ごとの投与を要する。これは、生涯を通じてコンプライアンスを維持する個人にとっては負担となる。第三世代の「長時間作用型」第V I I I因子薬により投与頻度が低減され得るが、これらの薬物を用いた予防的第V I I I因子補充療法でも毎月、毎週、またはより頻回の投与を永久的に行わなければならない。例えば、E L O C T A T E(商標)[抗血友病因子(組換え型)、F c融合タンパク質]を用いた予防治療では、3日~5日ごとの投与を要する(E L O C T A T E(商標)処方情報、B i o g e n I d e c I n c.(2015)(非特許文献4))。さらに、化学的に修飾した生物製剤(例えば、P E G化ポリペプチド)の長期的効果は依然として十分に解明されていない。

40

【0008】

第3に、第V I I I因子補充療法を受けた全個人の15%~30%に抗第V I I I因子インヒビター抗体が産生され、この療法による効果が無効になってしまう。インヒビター抗体が産生される個人の血友病治療には第V I I I因子バイパス療法(例えば、血漿由来または遺伝子組換えにより作製されたプロトロンビン複合体濃縮物の投与)を使用することができる。しかし、第V I I I因子バイパス療法は第V I I I因子補充療法よりも効果が少なく(M a n n u c c i P. M., J Thromb Haemost., 1(7):1349-55(2003)(非特許文献5))、心血管系合併症のリスクの増加を

50

伴う場合がある (Luu and Ewenstein, Haemophilia, 10 Suppl. 2: 10-16 (2004) (非特許文献6))。

【0009】

体細胞遺伝子治療は、第V I I I因子活性の1回用量を個人に提供するのではなく、基礎にある第V I I I因子活性機能の低発現 (例えば、ミスセンス変異またはナンセンス変異による) を治療すると思われることから、血友病A治療にとって非常に有望である。こうした作用機序の相違から、第V I I I因子補充療法と比較すると、第V I I I因子遺伝子治療ベクターを1回投与することにより、第V I I I因子が数年間は個人に提供され、治療費用が削減されるとともに、患者の継続的コンプライアンスを不要にすることができる。

10

【0010】

凝固第I X因子 (F I X) 遺伝子治療は、第I X因子活性の低下を特徴とする関連血液凝固状態である血友病Bに罹患した個人の治療に有効に使用されてきた (Manno C. S., et al., Nat Med., 12 (3): 342-47 (2006) (非特許文献7))。しかし、第V I I I因子遺伝子治療には固有の課題がいくつか示されている。例えば、完全長野生型第V I I I因子ポリペプチド (2351アミノ酸; UniProt受託番号P00451) は、完全長野生型第I X因子ポリペプチド (461アミノ酸; UniProt受託番号P00740) よりも5倍大きい。したがって、野生型第V I I I因子のコード配列は7053塩基対となり、従来のAAV遺伝子治療ベクターにパッケージングするには大き過ぎる。さらに、第V I I I因子のBドメイン欠失変異型 (B D D-F V I I I) について報告されている組換え体発現は不良であった。そのため、いくつかのグループがB D D-F V I I I構成体のコドン使用頻度の改変を試みてはみたが、それほど成功してはいない。

20

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0011】

【非特許文献1】Saenko et al., Trends Cardiovasc. Med., 9: 185-192 (1999)

【非特許文献2】Lenting et al., Blood, 92: 3983-3996 (1998)

30

【非特許文献3】Zhang et al., Clin. Rev. Allerg. Immunol., 37: 114-124 (2009)

【非特許文献4】ELOCTATE (商標) 処方情報、Biogen Idec Inc. (2015)

【非特許文献5】Mannucci P. M., J Thromb Haemost., 1 (7): 1349-55 (2003)

【非特許文献6】Luu and Ewenstein, Haemophilia, 10 Suppl. 2: 10-16 (2004)

【非特許文献7】Manno C. S., et al., Nat Med., 12 (3): 342-47 (2006)

40

【発明の概要】

【0012】

開示の概要

したがって、コード配列がより効率的に遺伝子治療ベクターにパッケージングされ、その遺伝子治療ベクターを介して送達される第V I I I因子変異型が必要とされている。また、第V I I I因子をより効率的に発現するコドン改変合成核酸も必要とされている。そのような第V I I I因子変異型及びコドン改変核酸により、第V I I I因子欠乏症 (例えば、血友病A) の改善された治療が可能になる。開示のコドン改変第V I I I因子変異型により、上記の欠乏症及び第V I I I因子欠乏症 (例えば、血友病A) 治療に関連した他の問題が軽減または取り除かれる。

50

【0013】

いくつかの実施形態によれば、本開示は、第V I I I因子の重鎖（例えば、C S O 1－H C－N A、C S O 4－H C－N A、またはC S 2 3－H C－N A）及び軽鎖（C S O 1－L C－N A、C S O 4－L C－N A、またはC S 2 3－L C－N A）の開示コドン改変配列に対する配列同一性の高い第V I I I因子変異型をコードする核酸を提供する。いくつかの実施形態では、これらの核酸にはさらに、第V I I I因子の重鎖をコードする配列と軽鎖をコードする配列とに挟まれた天然型第V I I I因子Bドメインに置き換わるリンカー配列（例えば、f u r i n切断部位を含むリンカー配列）をコードする配列が含まれる。

【0014】

10

一態様では、本開示は、第V I I I因子ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドを提供する。第V I I I因子ポリペプチドには、軽鎖、重鎖、及び重鎖のC末端を軽鎖のN末端に連結させるポリペプチドリinkerが含まれる。第V I I I因子ポリペプチドの重鎖は、C S O 4－H C－N A（配列番号3）に対して少なくとも95%の同一性を有する第1のヌクレオチド配列によってコードされる。第V I I I因子ポリペプチドの軽鎖は、C S O 4－L C－N A（配列番号4）に対して少なくとも95%の同一性を有する第2のヌクレオチド配列によってコードされる。ポリペプチドリinkerは、f u r i n切断部位を含む。

【0015】

20

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、ポリペプチドリinkerは、B D L O 0 4（配列番号6）に対して少なくとも95%の同一性を有する第3のヌクレオチド配列によってコードされる。

【0016】

一態様では、本開示は、第V I I I因子ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドを提供する。第V I I I因子ポリペプチドには、軽鎖、重鎖、及び重鎖のC末端を軽鎖のN末端に連結させるポリペプチドリinkerが含まれる。第V I I I因子ポリペプチドの重鎖は、C S O 1－H C－N A（配列番号24）に対して少なくとも95%の同一性を有する第1のヌクレオチド配列によってコードされる。第V I I I因子ポリペプチドの軽鎖は、C S O 1－L C－N A（配列番号25）に対して少なくとも95%の同一性を有する第2のヌクレオチド配列によってコードされる。ポリペプチドリinkerは、f u r i n切断部位を含む。

30

【0017】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、ポリペプチドリinkerは、B D L O 0 1（配列番号5）に対して少なくとも95%の同一性を有する第3のヌクレオチド配列によってコードされる。

【0018】

一態様では、本開示は、第V I I I因子ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドを提供する。第V I I I因子ポリペプチドには、軽鎖、重鎖、及び重鎖のC末端を軽鎖のN末端に連結させるポリペプチドリinkerが含まれる。第V I I I因子ポリペプチドの重鎖は、C S 2 3－H C－N A（配列番号22）に対して少なくとも95%の同一性を有する第1のヌクレオチド配列によってコードされる。第V I I I因子ポリペプチドの軽鎖は、C S 2 3－L C－N A（配列番号23）に対して少なくとも95%の同一性を有する第2のヌクレオチド配列によってコードされる。ポリペプチドリinkerは、f u r i n切断部位を含む。

40

【0019】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、ポリペプチドリinkerは、B D L O 2 3（配列番号7）に対して少なくとも95%の同一性を有する第3のヌクレオチド配列によってコードされる。

【0020】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、第V I I I因子ポリペプチドの重鎖をコード

50

する第1のヌクレオチド配列は、それぞれの重鎖配列（例えば、CS04-HC-NA（配列番号3）、CS01-HC-NA（配列番号24）、またはCS23-HC-NA（配列番号22））に対して少なくとも96%の同一性を有し、第VII因子ポリペプチドの軽鎖をコードする第2のヌクレオチド配列は、それぞれの軽鎖配列（例えば、CS04-LC-NA（配列番号4）、CS01-LC-NA（配列番号25）、またはCS23-LC-NA（配列番号23））に対して少なくとも96%の同一性を有する。

【0021】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、第VII因子ポリペプチドの重鎖をコードする第1のヌクレオチド配列は、それぞれの重鎖配列（例えば、CS04-HC-NA（配列番号3）、CS01-HC-NA（配列番号24）、またはCS23-HC-NA（配列番号22））に対して少なくとも97%の同一性を有し、第VII因子ポリペプチドの軽鎖をコードする第2のヌクレオチド配列は、それぞれの軽鎖配列（例えば、CS04-LC-NA（配列番号4）、CS01-LC-NA（配列番号25）、またはCS23-LC-NA（配列番号23））に対して少なくとも97%の同一性を有する。

10

【0022】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、第VII因子ポリペプチドの重鎖をコードする第1のヌクレオチド配列は、それぞれの重鎖配列（例えば、CS04-HC-NA（配列番号3）、CS01-HC-NA（配列番号24）、またはCS23-HC-NA（配列番号22））に対して少なくとも98%の同一性を有し、第VII因子ポリペプチドの軽鎖をコードする第2のヌクレオチド配列は、それぞれの軽鎖配列（例えば、CS04-LC-NA（配列番号4）、CS01-LC-NA（配列番号25）、またはCS23-LC-NA（配列番号23））に対して少なくとも98%の同一性を有する。

20

【0023】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、第VII因子ポリペプチドの重鎖をコードする第1のヌクレオチド配列は、それぞれの重鎖配列（例えば、CS04-HC-NA（配列番号3）、CS01-HC-NA（配列番号24）、またはCS23-HC-NA（配列番号22））に対して少なくとも99%の同一性を有し、第VII因子ポリペプチドの軽鎖をコードする第2のヌクレオチド配列は、それぞれの軽鎖配列（例えば、CS04-LC-NA（配列番号4）、CS01-LC-NA（配列番号25）、またはCS23-LC-NA（配列番号23））に対して少なくとも99%の同一性を有する。

30

【0024】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、第VII因子ポリペプチドの重鎖をコードする第1のヌクレオチド配列は、それぞれの重鎖配列（例えば、CS04-HC-NA（配列番号3）、CS01-HC-NA（配列番号24）、またはCS23-HC-NA（配列番号22））に対して少なくとも99.5%の同一性を有し、第VII因子ポリペプチドの軽鎖をコードする第2のヌクレオチド配列は、それぞれの軽鎖配列（例えば、CS04-LC-NA（配列番号4）、CS01-LC-NA（配列番号25）、またはCS23-LC-NA（配列番号23））に対して少なくとも99.5%の同一性を有する。

。

【0025】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、第VII因子ポリペプチドの重鎖をコードする第1のヌクレオチド配列は、それぞれの重鎖配列（例えば、CS04-HC-NA（配列番号3）、CS01-HC-NA（配列番号24）、またはCS23-HC-NA（配列番号22））に対して少なくとも99.9%の同一性を有し、第VII因子ポリペプチドの軽鎖をコードする第2のヌクレオチド配列は、それぞれの軽鎖配列（例えば、CS04-LC-NA（配列番号4）、CS01-LC-NA（配列番号25）、またはCS23-LC-NA（配列番号23））に対して少なくとも99.9%の同一性を有する。

40

。

【0026】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、第VII因子ポリペプチドの重鎖をコード

50

する第1のヌクレオチド配列はC S 0 4－H C－N A（配列番号3）であり、第V I I I因子ポリペプチドの軽鎖をコードする第2のヌクレオチド配列はC S 0 4－L C－N A（配列番号4）である。

【0027】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、第V I I I因子ポリペプチドの重鎖をコードする第1のヌクレオチド配列はC S 0 1－H C－N A（配列番号24）であり、第V I I I因子ポリペプチドの軽鎖をコードする第2のヌクレオチド配列はC S 0 1－L C－N A（配列番号25）である。

【0028】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、第V I I I因子ポリペプチドの重鎖をコードする第1のヌクレオチド配列はC S 2 3－H C－N A（配列番号22）であり、第V I I I因子ポリペプチドの軽鎖をコードする第2のヌクレオチド配列はC S 2 3－L C－N A（配列番号23）である。

10

【0029】

一態様では、本開示は、C S 0 4－F L－N Aに対して少なくとも95%の同一性を有するヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドを提供し、ここで、かかるポリヌクレオチドは、第V I I I因子ポリペプチドをコードする。

【0030】

一態様では、本開示は、C S 0 1－F L－N Aに対して少なくとも95%の同一性を有するヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドを提供し、ここで、かかるポリヌクレオチドは、第V I I I因子ポリペプチドをコードする。

20

【0031】

一態様では、本開示は、C S 2 3－F L－N Aに対して少なくとも95%の同一性を有するヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドを提供し、ここで、かかるポリヌクレオチドは、第V I I I因子ポリペプチドをコードする。

【0032】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、ヌクレオチド配列は、それぞれの完全長ポリヌクレオチド配列（例えば、C S 0 4－F L－N A（配列番号1）、C S 0 1－F L－N A（配列番号13）、またはC S 2 3－F L－N A（配列番号20））に対して少なくとも96%の同一性を有する。

30

【0033】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、ヌクレオチド配列は、それぞれの完全長ポリヌクレオチド配列（例えば、C S 0 4－F L－N A（配列番号1）、C S 0 1－F L－N A（配列番号13）、またはC S 2 3－F L－N A（配列番号20））に対して少なくとも97%の同一性を有する。

【0034】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、ヌクレオチド配列は、それぞれの完全長ポリヌクレオチド配列（例えば、C S 0 4－F L－N A（配列番号1）、C S 0 1－F L－N A（配列番号13）、またはC S 2 3－F L－N A（配列番号20））に対して少なくとも98%の同一性を有する。

40

【0035】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、ヌクレオチド配列は、それぞれの完全長ポリヌクレオチド配列（例えば、C S 0 4－F L－N A（配列番号1）、C S 0 1－F L－N A（配列番号13）、またはC S 2 3－F L－N A（配列番号20））に対して少なくとも99%の同一性を有する。

【0036】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、ヌクレオチド配列は、それぞれの完全長ポリヌクレオチド配列（例えば、C S 0 4－F L－N A（配列番号1）、C S 0 1－F L－N A（配列番号13）、またはC S 2 3－F L－N A（配列番号20））に対して少なくとも99.5%の同一性を有する。

50

【0037】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、ヌクレオチド配列は、それぞれの完全長ポリヌクレオチド配列（例えば、CS04-FL-NA（配列番号1）、CS01-FL-NA（配列番号13）、またはCS23-FL-NA（配列番号20））に対して少なくとも99.9%の同一性を有する。

【0038】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、ヌクレオチド配列はCS04-FL-NA（配列番号1）である。

【0039】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、ヌクレオチド配列はCS01-FL-NA（配列番号13）である。 10

【0040】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、ヌクレオチド配列はCS23-FL-NA（配列番号20）である。

【0041】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、ポリヌクレオチドは、CS04-FL-AA（配列番号2）に対して少なくとも95%の同一性を有するアミノ酸配列を含む第VII因子ポリペプチドをコードする。

【0042】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、ポリヌクレオチドは、CS04-FL-AA（配列番号2）に対して少なくとも96%の同一性を有するアミノ酸配列を含む第VII因子ポリペプチドをコードする。 20

【0043】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、ポリヌクレオチドは、CS04-FL-AA（配列番号2）に対して少なくとも97%の同一性を有するアミノ酸配列を含む第VII因子ポリペプチドをコードする。

【0044】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、ポリヌクレオチドは、CS04-FL-AA（配列番号2）に対して少なくとも98%の同一性を有するアミノ酸配列を含む第VII因子ポリペプチドをコードする。 30

【0045】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、ポリヌクレオチドは、CS04-FL-AA（配列番号2）に対して少なくとも99%の同一性を有するアミノ酸配列を含む第VII因子ポリペプチドをコードする。

【0046】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、ポリヌクレオチドは、CS04-FL-AA（配列番号2）に対して少なくとも99.5%の同一性を有するアミノ酸配列を含む第VII因子ポリペプチドをコードする。

【0047】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、ポリヌクレオチドは、CS04-FL-AA（配列番号2）に対して少なくとも99.9%の同一性を有するアミノ酸配列を含む第VII因子ポリペプチドをコードする。 40

【0048】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、ポリヌクレオチドは、CS04-FL-AA（配列番号2）のアミノ酸配列を含む第VII因子ポリペプチドをコードする。

【0049】

一態様では、本開示は、CS04-SC1-NA（配列番号9）に対して少なくとも95%の同一性を有するヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドを提供し、ここで、かかるポリヌクレオチドは、第VII因子一本鎖ポリペプチドをコードする。

【0050】

一態様では、本開示は、CS04-SC2-NA（配列番号11）に対して少なくとも95%の同一性を有するヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドを提供し、ここで、かかるポリヌクレオチドは、第VII因子一本鎖ポリペプチドをコードする。

【0051】

一態様では、本開示は、CS01-SC1-NA（配列番号26）に対して少なくとも95%の同一性を有するヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドを提供し、ここで、かかるポリヌクレオチドは、第VII因子一本鎖ポリペプチドをコードする。

【0052】

一態様では、本開示は、CS01-SC2-NA（配列番号27）に対して少なくとも95%の同一性を有するヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドを提供し、ここで、かかるポリヌクレオチドは、第VII因子一本鎖ポリペプチドをコードする。

10

【0053】

一態様では、本開示は、CS23-SC1-NA（配列番号28）に対して少なくとも95%の同一性を有するヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドを提供し、ここで、かかるポリヌクレオチドは、第VII因子一本鎖ポリペプチドをコードする。

【0054】

一態様では、本開示は、CS23-SC2-NA（配列番号29）に対して少なくとも95%の同一性を有するヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドを提供し、ここで、かかるポリヌクレオチドは、第VII因子一本鎖ポリペプチドをコードする。

【0055】

20

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、ヌクレオチド配列は、それぞれの完全長ポリヌクレオチド配列（例えば、CS04-SC1-NA（配列番号9）、CS04-SC2-NA（配列番号11）、CS01-SC1-NA（配列番号26）、CS01-SC2-NA（配列番号27）、CS23-SC1-NA（配列番号28）、またはCS23-SC2-NA（配列番号29））に対して少なくとも96%の同一性を有する。

【0056】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、ヌクレオチド配列は、それぞれの完全長ポリヌクレオチド配列（例えば、CS04-SC1-NA（配列番号9）、CS04-SC2-NA（配列番号11）、CS01-SC1-NA（配列番号26）、CS01-SC2-NA（配列番号27）、CS23-SC1-NA（配列番号28）、またはCS23-SC2-NA（配列番号29））に対して少なくとも97%の同一性を有する。

30

【0057】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、ヌクレオチド配列は、それぞれの完全長ポリヌクレオチド配列（例えば、CS04-SC1-NA（配列番号9）、CS04-SC2-NA（配列番号11）、CS01-SC1-NA（配列番号26）、CS01-SC2-NA（配列番号27）、CS23-SC1-NA（配列番号28）、またはCS23-SC2-NA（配列番号29））に対して少なくとも98%の同一性を有する。

【0058】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、ヌクレオチド配列は、それぞれの完全長ポリヌクレオチド配列（例えば、CS04-SC1-NA（配列番号9）、CS04-SC2-NA（配列番号11）、CS01-SC1-NA（配列番号26）、CS01-SC2-NA（配列番号27）、CS23-SC1-NA（配列番号28）、またはCS23-SC2-NA（配列番号29））に対して少なくとも99%の同一性を有する。

40

【0059】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、ヌクレオチド配列は、それぞれの完全長ポリヌクレオチド配列（例えば、CS04-SC1-NA（配列番号9）、CS04-SC2-NA（配列番号11）、CS01-SC1-NA（配列番号26）、CS01-SC2-NA（配列番号27）、CS23-SC1-NA（配列番号28）、またはCS23-SC2-NA（配列番号29））に対して少なくとも99.5%の同一性を有する。

【0060】

50

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、ヌクレオチド配列は、それぞれの完全長ポリヌクレオチド配列（例えば、CS04-SC1-NA（配列番号9）、CS04-SC2-NA（配列番号11）、CS01-SC1-NA（配列番号26）、CS01-SC2-NA（配列番号27）、CS23-SC1-NA（配列番号28）、またはCS23-SC2-NA（配列番号29））に対して少なくとも99.9%の同一性を有する。

【0061】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、ヌクレオチド配列はCS04-SC1-NA（配列番号9）である。

【0062】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、ヌクレオチド配列はCS04-SC2-NA（配列番号11）である。

10

【0063】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、ヌクレオチド配列はCS01-SC1-NA（配列番号26）である。

【0064】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、ヌクレオチド配列はCS01-SC2-NA（配列番号27）である。

【0065】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、ヌクレオチド配列はCS23-SC1-NA（配列番号28）である。

20

【0066】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、ヌクレオチド配列はCS23-SC2-NA（配列番号29）である。

【0067】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、ヌクレオチド配列は、CS01-FL-NA、CS01-HC-NA、CS01-LC-NA、CS04-FL-NA、CS04-HC-NA、CS04-LC-NA、CS23-FL-NA、CS23-HC-NA、CS23-LC-NA、CS01m1-FL-NA、CS01m2-FL-NA、CS01m3-FL-NA、CS01m4-FL-NA、CS01m12-FL-NA、CS01m13-FL-NA、CS01m23-FL-NA、CS01m24-FL-NA、CS01m34-FL-NA、CS01m123-FL-NA、CS01m234-FL-NA、CS04m1-FL-NA、CS04m2-FL-NA、CS04m3-FL-NA、CS04m4-FL-NA、CS04m12-FL-NA、CS04m13-FL-NA、CS04m23-FL-NA、CS04m24-FL-NA、CS04m34-FL-NA、CS04m123-FL-NA、CS04m234-FL-NA、CS23m1-FL-NA、CS23m2-FL-NA、CS23m3-FL-NA、CS23m4-FL-NA、CS23m12-FL-NA、CS23m13-FL-NA、CS23m23-FL-NA、CS23m24-FL-NA、CS23m34-FL-NA、CS23m123-FL-NA、CS23m234-FL-NA、CS01-SC1-NA、CS04-SC1-NA、CS23-SC1-NA、CS01m1-SC1-NA、CS01m2-SC1-NA、CS01m3-SC1-NA、CS01m4-SC1-NA、CS01m12-SC1-NA、CS01m13-SC1-NA、CS01m23-SC1-NA、CS01m24-SC1-NA、CS01m34-SC1-NA、CS01m123-SC1-NA、CS01m234-SC1-NA、CS04m1-SC1-NA、CS04m2-SC1-NA、CS04m3-SC1-NA、CS04m4-SC1-NA、CS04m12-SC1-NA、CS04m13-SC1-NA、CS04m23-SC1-NA、CS04m24-SC1-NA、CS04m34-SC1-NA、CS04m123-SC1-NA、CS04m234-SC1-NA、CS23m1-SC1-NA、CS23m2-SC1-NA、CS23m3-SC1-NA、CS23m4-SC1-NA、CS23m12-SC1-NA、CS23m13-SC1-NA、CS23m23

30

40

50

-SC1-NA、CS23m24-SC1-NA、CS23m34-SC1-NA、CS
 23m123-SC1-NA、CS23m234-SC1-NA、CS01-SC2-N
 A、CS04-SC2-NA、CS23-SC2-NA、CS01m1-SC2-NA、
 CS01m2-SC2-NA、CS01m3-SC2-NA、CS01m4-SC2-N
 A、CS01m12-SC2-NA、CS01m13-SC2-NA、CS01m23-
 SC2-NA、CS01m24-SC2-NA、CS01m34-SC2-NA、CS0
 1m123-SC2-NA、CS01m234-SC2-NA、CS04m1-SC2-
 NA、CS04m2-SC2-NA、CS04m3-SC2-NA、CS04m4-SC
 2-NA、CS04m12-SC2-NA、CS04m13-SC2-NA、CS04m
 23-SC2-NA、CS04m24-SC2-NA、CS04m34-SC2-NA、
 CS04m123-SC2-NA、CS04m234-SC2-NA、CS23m1-S
 C2-NA、CS23m2-SC2-NA、CS23m3-SC2-NA、CS23m4
 -SC2-NA、CS23m12-SC2-NA、CS23m13-SC2-NA、CS
 23m23-SC2-NA、CS23m24-SC2-NA、CS23m34-SC2-
 NA、CS23m123-SC2-NA、及びCS23m234-SC2-NAからなる
 群から選択される配列に対して少なくとも95%の同一性を有する。

10

【0068】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、ヌクレオチド配列は、CS01-FL-NA
 、CS01-HC-NA、CS01-LC-NA、CS04-FL-NA、CS04-H
 C-NA、CS04-LC-NA、CS23-FL-NA、CS23-HC-NA、CS
 23-LC-NA、CS01m1-FL-NA、CS01m2-FL-NA、CS01m
 3-FL-NA、CS01m4-FL-NA、CS01m12-FL-NA、CS01m
 13-FL-NA、CS01m23-FL-NA、CS01m24-FL-NA、CS0
 1m34-FL-NA、CS01m123-FL-NA、CS01m234-FL-NA
 、CS04m1-FL-NA、CS04m2-FL-NA、CS04m3-FL-NA、
 CS04m4-FL-NA、CS04m12-FL-NA、CS04m13-FL-NA
 、CS04m23-FL-NA、CS04m24-FL-NA、CS04m34-FL-
 NA、CS04m123-FL-NA、CS04m234-FL-NA、CS23m1-
 FL-NA、CS23m2-FL-NA、CS23m3-FL-NA、CS23m4-F
 L-NA、CS23m12-FL-NA、CS23m13-FL-NA、CS23m23
 -FL-NA、CS23m24-FL-NA、CS23m34-FL-NA、CS23m
 123-FL-NA、CS23m234-FL-NA、CS01-SC1-NA、CS0
 4-SC1-NA、CS23-SC1-NA、CS01m1-SC1-NA、CS01m
 2-SC1-NA、CS01m3-SC1-NA、CS01m4-SC1-NA、CS0
 1m12-SC1-NA、CS01m13-SC1-NA、CS01m23-SC1-N
 A、CS01m24-SC1-NA、CS01m34-SC1-NA、CS01m123
 -SC1-NA、CS01m234-SC1-NA、CS04m1-SC1-NA、CS
 04m2-SC1-NA、CS04m3-SC1-NA、CS04m4-SC1-NA、
 CS04m12-SC1-NA、CS04m13-SC1-NA、CS04m23-SC
 1-NA、CS04m24-SC1-NA、CS04m34-SC1-NA、CS04m
 123-SC1-NA、CS04m234-SC1-NA、CS23m1-SC1-NA
 、CS23m2-SC1-NA、CS23m3-SC1-NA、CS23m4-SC1-
 NA、CS23m12-SC1-NA、CS23m13-SC1-NA、CS23m23
 -SC1-NA、CS23m24-SC1-NA、CS23m34-SC1-NA、CS
 23m123-SC1-NA、CS23m234-SC1-NA、CS01-SC2-N
 A、CS04-SC2-NA、CS23-SC2-NA、CS01m1-SC2-NA、
 CS01m2-SC2-NA、CS01m3-SC2-NA、CS01m4-SC2-N
 A、CS01m12-SC2-NA、CS01m13-SC2-NA、CS01m23-
 SC2-NA、CS01m24-SC2-NA、CS01m34-SC2-NA、CS0
 1m123-SC2-NA、CS01m234-SC2-NA、CS04m1-SC2-

20

30

40

50

NA、CS04m2-SC2-NA、CS04m3-SC2-NA、CS04m4-SC2-NA、CS04m12-SC2-NA、CS04m13-SC2-NA、CS04m23-SC2-NA、CS04m24-SC2-NA、CS04m34-SC2-NA、CS04m123-SC2-NA、CS04m234-SC2-NA、CS23m1-SC2-NA、CS23m2-SC2-NA、CS23m3-SC2-NA、CS23m4-SC2-NA、CS23m12-SC2-NA、CS23m13-SC2-NA、CS23m23-SC2-NA、CS23m24-SC2-NA、CS23m34-SC2-NA、CS23m123-SC2-NA、及びCS23m234-SC2-NAからなる群から選択される配列に対して少なくとも96%の同一性を有する。

【0069】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、ヌクレオチド配列は、CS01-FL-NA、CS01-HC-NA、CS01-LC-NA、CS04-FL-NA、CS04-HC-NA、CS04-LC-NA、CS23-FL-NA、CS23-HC-NA、CS23-LC-NA、CS01m1-FL-NA、CS01m2-FL-NA、CS01m3-FL-NA、CS01m4-FL-NA、CS01m12-FL-NA、CS01m13-FL-NA、CS01m23-FL-NA、CS01m24-FL-NA、CS01m34-FL-NA、CS01m123-FL-NA、CS01m234-FL-NA、CS04m1-FL-NA、CS04m2-FL-NA、CS04m3-FL-NA、CS04m4-FL-NA、CS04m12-FL-NA、CS04m13-FL-NA、CS04m23-FL-NA、CS04m24-FL-NA、CS04m34-FL-NA、CS04m123-FL-NA、CS04m234-FL-NA、CS23m1-FL-NA、CS23m2-FL-NA、CS23m3-FL-NA、CS23m4-FL-NA、CS23m12-FL-NA、CS23m13-FL-NA、CS23m23-FL-NA、CS23m24-FL-NA、CS23m34-FL-NA、CS23m123-FL-NA、CS23m234-FL-NA、CS01-SC1-NA、CS04-SC1-NA、CS23-SC1-NA、CS01m1-SC1-NA、CS01m2-SC1-NA、CS01m3-SC1-NA、CS01m4-SC1-NA、CS01m12-SC1-NA、CS01m13-SC1-NA、CS01m23-SC1-NA、CS01m24-SC1-NA、CS01m34-SC1-NA、CS01m123-SC1-NA、CS01m234-SC1-NA、CS04m1-SC1-NA、CS04m2-SC1-NA、CS04m3-SC1-NA、CS04m4-SC1-NA、CS04m12-SC1-NA、CS04m13-SC1-NA、CS04m23-SC1-NA、CS04m24-SC1-NA、CS04m34-SC1-NA、CS04m123-SC1-NA、CS04m234-SC1-NA、CS23m1-SC1-NA、CS23m2-SC1-NA、CS23m3-SC1-NA、CS23m4-SC1-NA、CS23m12-SC1-NA、CS23m13-SC1-NA、CS23m23-SC1-NA、CS23m24-SC1-NA、CS23m34-SC1-NA、CS23m123-SC1-NA、CS23m234-SC1-NA、CS01-SC2-NA、CS04-SC2-NA、CS23-SC2-NA、CS01m1-SC2-NA、CS01m2-SC2-NA、CS01m3-SC2-NA、CS01m4-SC2-NA、CS01m12-SC2-NA、CS01m13-SC2-NA、CS01m23-SC2-NA、CS01m24-SC2-NA、CS01m34-SC2-NA、CS01m123-SC2-NA、CS01m234-SC2-NA、CS04m1-SC2-NA、CS04m2-SC2-NA、CS04m3-SC2-NA、CS04m4-SC2-NA、CS04m12-SC2-NA、CS04m13-SC2-NA、CS04m23-SC2-NA、CS04m24-SC2-NA、CS04m34-SC2-NA、CS04m123-SC2-NA、CS04m234-SC2-NA、CS23m1-SC2-NA、CS23m2-SC2-NA、CS23m3-SC2-NA、CS23m4-SC2-NA、CS23m12-SC2-NA、CS23m13-SC2-NA、CS23m23-SC2-NA、CS23m24-SC2-NA、CS23m34-SC2-

10

20

30

40

50

NA、CS23m123-SC2-NA、及びCS23m234-SC2-NAからなる群から選択される配列に対して少なくとも97%の同一性を有する。

【0070】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、ヌクレオチド配列は、CS01-FL-NA、CS01-HC-NA、CS01-LC-NA、CS04-FL-NA、CS04-HC-NA、CS04-LC-NA、CS23-FL-NA、CS23-HC-NA、CS23-LC-NA、CS01m1-FL-NA、CS01m2-FL-NA、CS01m3-FL-NA、CS01m4-FL-NA、CS01m12-FL-NA、CS01m13-FL-NA、CS01m23-FL-NA、CS01m24-FL-NA、CS01m34-FL-NA、CS01m123-FL-NA、CS01m234-FL-NA、CS04m1-FL-NA、CS04m2-FL-NA、CS04m3-FL-NA、CS04m4-FL-NA、CS04m12-FL-NA、CS04m13-FL-NA、CS04m23-FL-NA、CS04m24-FL-NA、CS04m34-FL-NA、CS04m123-FL-NA、CS04m234-FL-NA、CS23m1-FL-NA、CS23m2-FL-NA、CS23m3-FL-NA、CS23m4-FL-NA、CS23m12-FL-NA、CS23m13-FL-NA、CS23m23-FL-NA、CS23m24-FL-NA、CS23m34-FL-NA、CS23m123-FL-NA、CS23m234-FL-NA、CS01-SC1-NA、CS04-SC1-NA、CS23-SC1-NA、CS01m1-SC1-NA、CS01m2-SC1-NA、CS01m3-SC1-NA、CS01m4-SC1-NA、CS01m12-SC1-NA、CS01m13-SC1-NA、CS01m23-SC1-NA、CS01m24-SC1-NA、CS01m34-SC1-NA、CS01m123-SC1-NA、CS01m234-SC1-NA、CS04m1-SC1-NA、CS04m2-SC1-NA、CS04m3-SC1-NA、CS04m4-SC1-NA、CS04m12-SC1-NA、CS04m13-SC1-NA、CS04m23-SC1-NA、CS04m24-SC1-NA、CS04m34-SC1-NA、CS04m123-SC1-NA、CS04m234-SC1-NA、CS23m1-SC1-NA、CS23m2-SC1-NA、CS23m3-SC1-NA、CS23m4-SC1-NA、CS23m12-SC1-NA、CS23m13-SC1-NA、CS23m23-SC1-NA、CS23m24-SC1-NA、CS23m34-SC1-NA、CS23m123-SC1-NA、CS23m234-SC1-NA、CS01-SC2-NA、CS04-SC2-NA、CS23-SC2-NA、CS01m1-SC2-NA、CS01m2-SC2-NA、CS01m3-SC2-NA、CS01m4-SC2-NA、CS01m12-SC2-NA、CS01m13-SC2-NA、CS01m23-SC2-NA、CS01m24-SC2-NA、CS01m34-SC2-NA、CS01m123-SC2-NA、CS01m234-SC2-NA、CS04m1-SC2-NA、CS04m2-SC2-NA、CS04m3-SC2-NA、CS04m4-SC2-NA、CS04m12-SC2-NA、CS04m13-SC2-NA、CS04m23-SC2-NA、CS04m24-SC2-NA、CS04m34-SC2-NA、CS04m123-SC2-NA、CS04m234-SC2-NA、CS23m1-SC2-NA、CS23m2-SC2-NA、CS23m3-SC2-NA、CS23m4-SC2-NA、CS23m12-SC2-NA、CS23m13-SC2-NA、CS23m23-SC2-NA、CS23m24-SC2-NA、CS23m34-SC2-NA、CS23m123-SC2-NA、及びCS23m234-SC2-NAからなる群から選択される配列に対して少なくとも98%の同一性を有する。

【0071】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、ヌクレオチド配列は、CS01-FL-NA、CS01-HC-NA、CS01-LC-NA、CS04-FL-NA、CS04-HC-NA、CS04-LC-NA、CS23-FL-NA、CS23-HC-NA、CS23-LC-NA、CS01m1-FL-NA、CS01m2-FL-NA、CS01m

10

20

30

40

50

3-FL-NA、CS01m4-FL-NA、CS01m12-FL-NA、CS01m13-FL-NA、CS01m23-FL-NA、CS01m24-FL-NA、CS01m34-FL-NA、CS01m123-FL-NA、CS01m234-FL-NA、CS04m1-FL-NA、CS04m2-FL-NA、CS04m3-FL-NA、CS04m4-FL-NA、CS04m12-FL-NA、CS04m13-FL-NA、CS04m23-FL-NA、CS04m24-FL-NA、CS04m34-FL-NA、CS04m123-FL-NA、CS04m234-FL-NA、CS23m1-FL-NA、CS23m2-FL-NA、CS23m3-FL-NA、CS23m4-FL-NA、CS23m12-FL-NA、CS23m13-FL-NA、CS23m23-FL-NA、CS23m24-FL-NA、CS23m34-FL-NA、CS23m123-FL-NA、CS23m234-FL-NA、CS01-SC1-NA、CS04-SC1-NA、CS23-SC1-NA、CS01m1-SC1-NA、CS01m2-SC1-NA、CS01m3-SC1-NA、CS01m4-SC1-NA、CS01m12-SC1-NA、CS01m13-SC1-NA、CS01m23-SC1-NA、CS01m24-SC1-NA、CS01m34-SC1-NA、CS01m123-SC1-NA、CS01m234-SC1-NA、CS04m1-SC1-NA、CS04m2-SC1-NA、CS04m3-SC1-NA、CS04m4-SC1-NA、CS04m12-SC1-NA、CS04m13-SC1-NA、CS04m23-SC1-NA、CS04m24-SC1-NA、CS04m34-SC1-NA、CS04m123-SC1-NA、CS04m234-SC1-NA、CS23m1-SC1-NA、CS23m2-SC1-NA、CS23m3-SC1-NA、CS23m4-SC1-NA、CS23m12-SC1-NA、CS23m13-SC1-NA、CS23m23-SC1-NA、CS23m24-SC1-NA、CS23m34-SC1-NA、CS23m123-SC1-NA、CS23m234-SC1-NA、CS01-SC2-NA、CS04-SC2-NA、CS23-SC2-NA、CS01m1-SC2-NA、CS01m2-SC2-NA、CS01m3-SC2-NA、CS01m4-SC2-NA、CS01m12-SC2-NA、CS01m13-SC2-NA、CS01m23-SC2-NA、CS01m24-SC2-NA、CS01m34-SC2-NA、CS01m123-SC2-NA、CS01m234-SC2-NA、CS04m1-SC2-NA、CS04m2-SC2-NA、CS04m3-SC2-NA、CS04m4-SC2-NA、CS04m12-SC2-NA、CS04m13-SC2-NA、CS04m23-SC2-NA、CS04m24-SC2-NA、CS04m34-SC2-NA、CS04m123-SC2-NA、CS04m234-SC2-NA、CS23m1-SC2-NA、CS23m2-SC2-NA、CS23m3-SC2-NA、CS23m4-SC2-NA、CS23m12-SC2-NA、CS23m13-SC2-NA、CS23m23-SC2-NA、CS23m24-SC2-NA、CS23m34-SC2-NA、CS23m123-SC2-NA、及びCS23m234-SC2-NAからなる群から選択される配列に対して少なくとも99%の同一性を有する。

【0072】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、ヌクレオチド配列は、CS01-FL-NA、CS01-HC-NA、CS01-LC-NA、CS04-FL-NA、CS04-HC-NA、CS04-LC-NA、CS23-FL-NA、CS23-HC-NA、CS23-LC-NA、CS01m1-FL-NA、CS01m2-FL-NA、CS01m3-FL-NA、CS01m4-FL-NA、CS01m12-FL-NA、CS01m13-FL-NA、CS01m23-FL-NA、CS01m24-FL-NA、CS01m34-FL-NA、CS01m123-FL-NA、CS01m234-FL-NA、CS04m1-FL-NA、CS04m2-FL-NA、CS04m3-FL-NA、CS04m4-FL-NA、CS04m12-FL-NA、CS04m13-FL-NA、CS04m23-FL-NA、CS04m24-FL-NA、CS04m34-FL-NA、CS04m123-FL-NA、CS04m234-FL-NA、CS23m1-

FL-NA、CS23m2-FL-NA、CS23m3-FL-NA、CS23m4-FL-NA、CS23m12-FL-NA、CS23m13-FL-NA、CS23m23-FL-NA、CS23m24-FL-NA、CS23m34-FL-NA、CS23m123-FL-NA、CS23m234-FL-NA、CS01-SC1-NA、CS04-SC1-NA、CS23-SC1-NA、CS01m1-SC1-NA、CS01m2-SC1-NA、CS01m3-SC1-NA、CS01m4-SC1-NA、CS01m12-SC1-NA、CS01m13-SC1-NA、CS01m23-SC1-NA、CS01m24-SC1-NA、CS01m34-SC1-NA、CS01m123-SC1-NA、CS01m234-SC1-NA、CS04m1-SC1-NA、CS04m2-SC1-NA、CS04m3-SC1-NA、CS04m4-SC1-NA、CS04m12-SC1-NA、CS04m13-SC1-NA、CS04m23-SC1-NA、CS04m24-SC1-NA、CS04m34-SC1-NA、CS04m123-SC1-NA、CS04m234-SC1-NA、CS23m1-SC1-NA、CS23m2-SC1-NA、CS23m3-SC1-NA、CS23m4-SC1-NA、CS23m12-SC1-NA、CS23m13-SC1-NA、CS23m23-SC1-NA、CS23m24-SC1-NA、CS23m34-SC1-NA、CS23m123-SC1-NA、CS23m234-SC1-NA、CS01-SC2-NA、CS04-SC2-NA、CS23-SC2-NA、CS01m1-SC2-NA、CS01m2-SC2-NA、CS01m3-SC2-NA、CS01m4-SC2-NA、CS01m12-SC2-NA、CS01m13-SC2-NA、CS01m23-SC2-NA、CS01m24-SC2-NA、CS01m34-SC2-NA、CS01m123-SC2-NA、CS01m234-SC2-NA、CS04m1-SC2-NA、CS04m2-SC2-NA、CS04m3-SC2-NA、CS04m4-SC2-NA、CS04m12-SC2-NA、CS04m13-SC2-NA、CS04m23-SC2-NA、CS04m24-SC2-NA、CS04m34-SC2-NA、CS04m123-SC2-NA、CS04m234-SC2-NA、CS23m1-SC2-NA、CS23m2-SC2-NA、CS23m3-SC2-NA、CS23m4-SC2-NA、CS23m12-SC2-NA、CS23m13-SC2-NA、CS23m23-SC2-NA、CS23m24-SC2-NA、CS23m34-SC2-NA、CS23m123-SC2-NA、及びCS23m234-SC2-NAからなる群から選択される配列に対して少なくとも99.5%の同一性を有する。

【0073】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、ヌクレオチド配列は、CS01-FL-NA、CS01-HC-NA、CS01-LC-NA、CS04-FL-NA、CS04-HC-NA、CS04-LC-NA、CS23-FL-NA、CS23-HC-NA、CS23-LC-NA、CS01m1-FL-NA、CS01m2-FL-NA、CS01m3-FL-NA、CS01m4-FL-NA、CS01m12-FL-NA、CS01m13-FL-NA、CS01m23-FL-NA、CS01m24-FL-NA、CS01m34-FL-NA、CS01m123-FL-NA、CS01m234-FL-NA、CS04m1-FL-NA、CS04m2-FL-NA、CS04m3-FL-NA、CS04m4-FL-NA、CS04m12-FL-NA、CS04m13-FL-NA、CS04m23-FL-NA、CS04m24-FL-NA、CS04m34-FL-NA、CS04m123-FL-NA、CS04m234-FL-NA、CS23m1-FL-NA、CS23m2-FL-NA、CS23m3-FL-NA、CS23m4-FL-NA、CS23m12-FL-NA、CS23m13-FL-NA、CS23m23-FL-NA、CS23m24-FL-NA、CS23m34-FL-NA、CS23m123-FL-NA、CS23m234-FL-NA、CS01-SC1-NA、CS04-SC1-NA、CS23-SC1-NA、CS01m1-SC1-NA、CS01m2-SC1-NA、CS01m3-SC1-NA、CS01m4-SC1-NA、CS01m12-SC1-NA、CS01m13-SC1-NA、CS01m23-SC1-NA、CS01m24-SC1-NA、CS01m34-SC1-NA、CS01m123-SC1-NA、CS01m234-SC1-NA、CS04m1-SC1-NA、CS04m2-SC1-NA、CS04m3-SC1-NA、CS04m4-SC1-NA、CS04m12-SC1-NA、CS04m13-SC1-NA、CS04m23-SC1-NA、CS04m24-SC1-NA、CS04m34-SC1-NA、CS04m123-SC1-NA、CS04m234-SC1-NA、CS23m1-SC1-NA、CS23m2-SC1-NA、CS23m3-SC1-NA、CS23m4-SC1-NA、CS23m12-SC1-NA、CS23m13-SC1-NA、CS23m23-SC1-NA、CS23m24-SC1-NA、CS23m34-SC1-NA、CS23m123-SC1-NA、CS23m234-SC1-NA、CS01-SC2-NA、CS04-SC2-NA、CS23-SC2-NA、CS01m1-SC2-NA、CS01m2-SC2-NA、CS01m3-SC2-NA、CS01m4-SC2-NA、CS01m12-SC2-NA、CS01m13-SC2-NA、CS01m23-SC2-NA、CS01m24-SC2-NA、CS01m34-SC2-NA、CS01m123-SC2-NA、CS01m234-SC2-NA、CS04m1-SC2-NA、CS04m2-SC2-NA、CS04m3-SC2-NA、CS04m4-SC2-NA、CS04m12-SC2-NA、CS04m13-SC2-NA、CS04m23-SC2-NA、CS04m24-SC2-NA、CS04m34-SC2-NA、CS04m123-SC2-NA、CS04m234-SC2-NA、CS23m1-SC2-NA、CS23m2-SC2-NA、CS23m3-SC2-NA、CS23m4-SC2-NA、CS23m12-SC2-NA、CS23m13-SC2-NA、CS23m23-SC2-NA、CS23m24-SC2-NA、CS23m34-SC2-NA、CS23m123-SC2-NA、及びCS23m234-SC2-NAからなる群から選択される配列に対して少なくとも99.5%の同一性を有する。

A、CS01m24-SC1-NA、CS01m34-SC1-NA、CS01m123-SC1-NA、CS01m234-SC1-NA、CS04m1-SC1-NA、CS04m2-SC1-NA、CS04m3-SC1-NA、CS04m4-SC1-NA、CS04m12-SC1-NA、CS04m13-SC1-NA、CS04m23-SC1-NA、CS04m24-SC1-NA、CS04m34-SC1-NA、CS04m123-SC1-NA、CS04m234-SC1-NA、CS23m1-SC1-NA、CS23m2-SC1-NA、CS23m3-SC1-NA、CS23m4-SC1-NA、CS23m12-SC1-NA、CS23m13-SC1-NA、CS23m23-SC1-NA、CS23m24-SC1-NA、CS23m34-SC1-NA、CS23m123-SC1-NA、CS23m234-SC1-NA、CS01-SC2-NA、CS04-SC2-NA、CS23-SC2-NA、CS01m1-SC2-NA、CS01m2-SC2-NA、CS01m3-SC2-NA、CS01m4-SC2-NA、CS01m12-SC2-NA、CS01m13-SC2-NA、CS01m23-SC2-NA、CS01m24-SC2-NA、CS01m34-SC2-NA、CS01m123-SC2-NA、CS01m234-SC2-NA、CS04m1-SC2-NA、CS04m2-SC2-NA、CS04m3-SC2-NA、CS04m4-SC2-NA、CS04m12-SC2-NA、CS04m13-SC2-NA、CS04m23-SC2-NA、CS04m24-SC2-NA、CS04m34-SC2-NA、CS04m123-SC2-NA、CS04m234-SC2-NA、CS23m1-SC2-NA、CS23m2-SC2-NA、CS23m3-SC2-NA、CS23m4-SC2-NA、CS23m12-SC2-NA、CS23m13-SC2-NA、CS23m23-SC2-NA、CS23m24-SC2-NA、CS23m34-SC2-NA、CS23m123-SC2-NA、及びCS23m234-SC2-NAからなる群から選択される配列に対して少なくとも99.5%の同一性を有する。

【0074】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、ヌクレオチド配列は、CS01-FL-NA、CS01-HC-NA、CS01-LC-NA、CS04-FL-NA、CS04-HC-NA、CS04-LC-NA、CS23-FL-NA、CS23-HC-NA、CS23-LC-NA、CS01m1-FL-NA、CS01m2-FL-NA、CS01m3-FL-NA、CS01m4-FL-NA、CS01m12-FL-NA、CS01m13-FL-NA、CS01m23-FL-NA、CS01m24-FL-NA、CS01m34-FL-NA、CS01m123-FL-NA、CS01m234-FL-NA、CS04m1-FL-NA、CS04m2-FL-NA、CS04m3-FL-NA、CS04m4-FL-NA、CS04m12-FL-NA、CS04m13-FL-NA、CS04m23-FL-NA、CS04m24-FL-NA、CS04m34-FL-NA、CS04m123-FL-NA、CS04m234-FL-NA、CS23m1-FL-NA、CS23m2-FL-NA、CS23m3-FL-NA、CS23m4-FL-NA、CS23m12-FL-NA、CS23m13-FL-NA、CS23m23-FL-NA、CS23m24-FL-NA、CS23m34-FL-NA、CS23m123-FL-NA、CS23m234-FL-NA、CS01-SC1-NA、CS04-SC1-NA、CS23-SC1-NA、CS01m1-SC1-NA、CS01m2-SC1-NA、CS01m3-SC1-NA、CS01m4-SC1-NA、CS01m12-SC1-NA、CS01m13-SC1-NA、CS01m23-SC1-NA、CS01m24-SC1-NA、CS01m34-SC1-NA、CS01m123-SC1-NA、CS01m234-SC1-NA、CS04m1-SC1-NA、CS04m2-SC1-NA、CS04m3-SC1-NA、CS04m4-SC1-NA、CS04m12-SC1-NA、CS04m13-SC1-NA、CS04m23-SC1-NA、CS04m24-SC1-NA、CS04m34-SC1-NA、CS04m123-SC1-NA、CS04m234-SC1-NA、CS23m1-SC1-NA、CS23m2-SC1-NA、CS23m3-SC1-NA、CS23m4-SC1-

NA、CS23m12-SC1-NA、CS23m13-SC1-NA、CS23m23-SC1-NA、CS23m24-SC1-NA、CS23m34-SC1-NA、CS23m123-SC1-NA、CS23m234-SC1-NA、CS01-SC2-NA、CS04-SC2-NA、CS23-SC2-NA、CS01m1-SC2-NA、CS01m2-SC2-NA、CS01m3-SC2-NA、CS01m4-SC2-NA、CS01m12-SC2-NA、CS01m13-SC2-NA、CS01m23-SC2-NA、CS01m24-SC2-NA、CS01m34-SC2-NA、CS01m123-SC2-NA、CS01m234-SC2-NA、CS04m1-SC2-NA、CS04m2-SC2-NA、CS04m3-SC2-NA、CS04m4-SC2-NA、CS04m12-SC2-NA、CS04m13-SC2-NA、CS04m23-SC2-NA、CS04m24-SC2-NA、CS04m34-SC2-NA、CS04m123-SC2-NA、CS04m234-SC2-NA、CS23m1-SC2-NA、CS23m2-SC2-NA、CS23m3-SC2-NA、CS23m4-SC2-NA、CS23m12-SC2-NA、CS23m13-SC2-NA、CS23m23-SC2-NA、CS23m24-SC2-NA、CS23m34-SC2-NA、CS23m123-SC2-NA、及びCS23m234-SC2-NAからなる群から選択される。

10

【0075】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、コードされた第VII因子ポリペプチドは、連続する2つのアミノ酸の間に位置するグリコシル化ポリペプチドを含む。

20

【0076】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、コードされたポリペプチドリンカーには、NG1-AA、NG4-AA、NG5-AA、NG6-AA、NG7-AA、NG9-AA、NG10-AA、NG16-AA、NG17-AA、NG18-AA、NG19-AA、NG20-AA、NG21-AA及びNGV-AAからなる群から選択されるグリコシル化ペプチドに対して少なくとも92%の同一性を有するアミノ酸配列を有するグリコシル化ペプチドが含まれる。

【0077】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、コードされたポリペプチドリンカーは、NG1-AA、NG4-AA、NG5-AA、NG6-AA、NG7-AA、NG9-AA、NG10-AA、NG16-AA、NG17-AA、NG18-AA、NG19-AA、NG20-AA、NG21-AA及びNGV-AAからなる群から選択されるアミノ酸配列を有するグリコシル化ペプチドを含む。

30

【0078】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、グリコシル化ペプチドは、NG1-NA、NG4-NA、NG5-NA、NG6-NA、NG7-NA、NG9-NA、NG10-NA、NG16-NA、NG17-NA、NG18-NA、NG19-NA、NG20-NA、NG21-NA及びNGV-NAからなる群から選択される配列に対して少なくとも95%の同一性を有するヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチドによってコードされる。

40

【0079】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、グリコシル化ペプチドは、NG1-NA、NG4-NA、NG5-NA、NG6-NA、NG7-NA、NG9-NA、NG10-NA、NG16-NA、NG17-NA、NG18-NA、NG19-NA、NG20-NA、NG21-NA及びNGV-NAの1つから選択されるヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチドによってコードされる。

【0080】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、ポリペプチドリンカーは、BDLNG1-NA、BDLNG3-NA、BDLNG5-NA、BDLNG6-NA、BDLNG9-NA、BDLNG10-NA、BDLNG16-NA、BDLNG17-NA、BDLNG

50

18-NA、BDLNG19-NA、BDLNG20-NA及びBDLNG21-NAからなる群から選択される配列に対して少なくとも95%の同一性を有する第3のヌクレオチド配列によってコードされる。

【0081】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、コードされた第VII因子ポリペプチドには、FVII-FL-AA（配列番号19）に対する、アミノ酸置換F328S（SPIの場合。SPEではF309S）が含まれる。

【0082】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、コードされた第VII因子ポリペプチドには、FVII-FL-AA（配列番号19）に対する、アミノ酸置換I105V、A127S、G151K、M166T、及びL171P（SPIの場合；SPEではそれぞれ、I86V、A108S、G132K、M147T、及びL152P）が含まれる。

10

【0083】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、コードされた第VII因子ポリペプチドには、（a）FVII-FL-AA（配列番号19）に関して、アミノ酸AIEPR755～759の欠失、及び（b）FVII-FL-AA（配列番号19）に対する、N754の後へのアミノ酸TTYVNRSL（配列番号33）の挿入が含まれる。いくつかの実施形態（例えば、コードされたFVII分子に、野生型BドメインのN末端領域の一部が含まれる場合）では、コードされた第VII因子ポリペプチドには、FVII-FL-AA（配列番号19）に関して、アミノ酸SF760～761の欠失も含まれる。

20

【0084】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、コードされた第VII因子ポリペプチドには、（a）FVII-FL-AA（配列番号19）に対する、アミノ酸置換F328S（SPIの場合；SPEではF309S）、及び（b）FVII-FL-AA（配列番号19）に対する、アミノ酸置換C1918G及びC1922G（SPIの場合；SPEではそれぞれ、C1899G及びC1903）が含まれる。

【0085】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、コードされた第VII因子ポリペプチドには、（a）FVII-FL-AA（配列番号19）に対する、アミノ酸置換F328S（SPIの場合；SPEではF309S）、及び（b）FVII-FL-AA（配列番号19）に対する、アミノ酸置換I105V、A127S、G151K、M166T、及びL171P（SPIの場合；SPEではそれぞれ、I86V、A108S、G132K、M147T、及びL152P）が含まれる。

30

【0086】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、コードされた第VII因子ポリペプチドには、（a）FVII-FL-AA（配列番号19）に対する、アミノ酸置換F328S、（b）FVII-FL-AA（配列番号19）に関して、アミノ酸AIEPR755～759の欠失、及び（c）FVII-FL-AA（配列番号19）に対する、N754の後へのアミノ酸TTYVNRSL（配列番号33）の挿入が含まれる。いくつかの実施形態（例えば、コードされたFVII分子に、野生型BドメインのN末端領域の一部が含まれる場合）では、コードされた第VII因子ポリペプチドには、FVII-FL-AA（配列番号19）に関して、アミノ酸SF760～761の欠失も含まれる。

40

【0087】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、コードされた第VII因子ポリペプチドには、（a）FVII-FL-AA（配列番号19）に対する、アミノ酸置換I105V、A127S、G151K、M166T、及びL171P、（b）FVII-FL-AA（配列番号19）に関して、アミノ酸AIEPR755～759の欠失、及び（c）FVII-FL-AA（配列番号19）に対する、N754の後へのアミノ酸TTYVNRSL（配列番号33）の挿入が含まれる。いくつかの実施形態（例えば、コードされたFVII分子に、野生型BドメインのN末端領域の一部が含まれる場合）では、コード

50

された第V I I I因子ポリペプチドには、F V I I I - F L - A A（配列番号19）に関して、アミノ酸S F 7 6 0～7 6 1の欠失も含まれる。

【0088】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、コードされた第V I I I因子ポリペプチドには、（a）F V I I I - F L - A A（配列番号19）に対する、アミノ酸置換F 3 2 8 S、（b）F V I I I - F L - A A（配列番号19）に対する、アミノ酸置換C 1 9 1 8 G及びC 1 9 2 2 G、及び（c）F V I I I - F L - A A（配列番号19）に対する、アミノ酸置換I 1 0 5 V、A 1 2 7 S、G 1 5 1 K、M 1 6 6 T、及びL 1 7 1 Pが含まれる。

【0089】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、コードされた第V I I I因子ポリペプチドには、（a）F V I I I - F L - A A（配列番号19）に対する、アミノ酸置換F 3 2 8 S、（b）F V I I I - F L - A A（配列番号19）に対する、アミノ酸置換C 1 9 1 8 G及びC 1 9 2 2 G、（c）F V I I I - F L - A A（配列番号19）に関して、アミノ酸A I E P R 7 5 5～7 5 9の欠失、及び（d）F V I I I - F L - A A（配列番号19）に対する、N 7 5 4の後へのアミノ酸T T Y V N R S L（配列番号33）の挿入が含まれる。いくつかの実施形態（例えば、コードされたF V I I I分子に、野生型BドメインのN末端領域の一部が含まれる場合）では、コードされた第V I I I因子ポリペプチドには、F V I I I - F L - A A（配列番号19）に関して、アミノ酸S F 7 6 0～7 6 1の欠失も含まれる。

【0090】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、コードされた第V I I I因子ポリペプチドには、（a）F V I I I - F L - A A（配列番号19）に対する、アミノ酸置換I 1 0 5 V、A 1 2 7 S、G 1 5 1 K、M 1 6 6 T、及びL 1 7 1 P、（b）F V I I I - F L - A A（配列番号19）に対する、アミノ酸置換F 3 2 8 S、（c）F V I I I - F L - A A（配列番号19）に対する、アミノ酸置換C 1 9 1 8 G及びC 1 9 2 2 G、（d）F V I I I - F L - A A（配列番号19）に関して、アミノ酸A I E P R 7 5 5～7 5 9の欠失、及び（e）F V I I I - F L - A A（配列番号19）に対する、N 7 5 4の後へのアミノ酸T T Y V N R S L（配列番号33）の挿入が含まれる。いくつかの実施形態（例えば、コードされたF V I I I分子に、野生型BドメインのN末端領域の一部が含まれる場合）では、コードされた第V I I I因子ポリペプチドには、F V I I I - F L - A A（配列番号19）に関して、アミノ酸S F 7 6 0～7 6 1の欠失も含まれる。

【0091】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、ポリヌクレオチドには、第V I I I因子ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに機能的に連結されたプロモーターエレメントも含まれる。

【0092】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、ポリヌクレオチドには、第V I I I因子ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに機能的に連結されたエンハンサーエレメントも含まれる。

【0093】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、ポリヌクレオチドには、第V I I I因子ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに機能的に連結されたポリアデニル化エレメントも含まれる。

【0094】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、ポリヌクレオチドには、第V I I I因子ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列に機能的に連結されたイントロンも含まれる。

【0095】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、イントロンは、プロモーターエレメントと、第V I I I因子ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列の翻訳開始部位（例えば、最

10

20

30

40

50

初にコードするA T G)との間に位置する。

【0096】

別の態様では、本開示は、上記のようなポリヌクレオチドを含む哺乳類遺伝子治療ベクターを提供する。

【0097】

上記哺乳類遺伝子治療ベクターの一実施形態では、哺乳類遺伝子治療ベクターはアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターである。

【0098】

上記哺乳類遺伝子治療ベクターの一実施形態では、AAVベクターはAAV-8ベクターである。

10

【0099】

別の態様では、本開示は、それを必要とする患者に対し上記のような哺乳類遺伝子治療ベクターを投与することを含む、血友病Aを治療する方法を提供する。

【0100】

別の態様では、本開示は、血友病Aを治療するための上記のような哺乳類遺伝子治療ベクターを提供する。

【0101】

別の態様では、本開示は、血友病A治療用医薬品を製造するための上記のような哺乳類遺伝子治療ベクターの使用を提供する。

【0102】

20

別の態様では、本開示は、軽鎖、重鎖、及び重鎖のC末端を軽鎖のN末端に連結させるポリペプチドリinkerを含む第V I I I因子ポリペプチドを提供する。第V I I I因子ポリペプチドの重鎖は、配列C S 0 1-H C-A A m 2 3に対して少なくとも95%同一な配列を有する。第V I I I因子ポリペプチドの軽鎖は、配列C S 0 1-L C-A A m 2 3に対して少なくとも95%同一な配列を有する。第V I I I因子ポリペプチドのポリペプチドリinkerには、f u r i n切断部位が含まれる。第V I I I因子ポリペプチドには、(i)アミノ酸置換I 1 0 5 V、A 1 2 7 S、G 1 5 1 K、M 1 6 6 T、及びL 1 7 1 P、(i i)F V I I I-F L-A A(配列番号19)に関して、アミノ酸A I E P R 7 5 5~7 5 9の欠失、及び(i i i)F V I I I-F L-A A(配列番号19)に対する、N 7 5 4の後へのアミノ酸T T Y V N R S L(配列番号33)の挿入が含まれる。

30

【0103】

別の態様では、本開示は、軽鎖、重鎖、及び重鎖のC末端を軽鎖のN末端に連結させるポリペプチドリinkerを含む第V I I I因子ポリペプチドを提供する。第V I I I因子ポリペプチドの重鎖は、配列C S 0 1-H C-A A m 1 2 3に対して少なくとも95%同一な配列を有する。第V I I I因子ポリペプチドの軽鎖は、配列C S 0 1-L C-A A m 1 2 3に対して少なくとも95%同一な配列を有する。第V I I I因子ポリペプチドのポリペプチドリinkerには、f u r i n切断部位が含まれる。第V I I I因子ポリペプチドには、(i)アミノ酸置換I 1 0 5 V、A 1 2 7 S、G 1 5 1 K、M 1 6 6 T、及びL 1 7 1 P、(i i)F V I I I-F L-A A(配列番号19)に関して、アミノ酸A I E P R 7 5 5~7 5 9の欠失、(i i i)F V I I I-F L-A A(配列番号19)に対する、N 7 5 4の後へのアミノ酸T T Y V N R S L(配列番号33)の挿入、及びi v)アミノ酸置換F 3 2 8 Sが含まれる。

40

【0104】

別の態様では、本開示は、軽鎖、重鎖、及び重鎖のC末端を軽鎖のN末端に連結させるポリペプチドリinkerを含む第V I I I因子ポリペプチドを提供する。第V I I I因子ポリペプチドの重鎖は、配列C S 0 1-H C-A A m 2 3 4に対して少なくとも95%同一な配列を有する。第V I I I因子ポリペプチドの軽鎖は、配列C S 0 1-L C-A A m 2 3 4に対して少なくとも95%同一な配列を有する。第V I I I因子ポリペプチドのポリペプチドリinkerには、f u r i n切断部位が含まれる。第V I I I因子ポリペプチドには、(i)アミノ酸置換I 1 0 5 V、A 1 2 7 S、G 1 5 1 K、M 1 6 6 T、及びL 1 7

50

1 P、(i i) F V I I I - F L - A A (配列番号 19) に関して、アミノ酸 A I E P R 755~759 の欠失、(i i i) F V I I I - F L - A A (配列番号 19) に対する、N 754 の後へのアミノ酸 T T Y V N R S L (配列番号 33) の挿入、及び i v) アミノ酸置換 F 328 S / C 1918 G / C 1922 G が含まれる。

【0105】

記載の第 V I I I 因子ポリペプチドの一実施形態では、第 V I I I 因子ポリペプチドの重鎖は、それぞれの重鎖配列 (例えば、C S 01 - H C - A A m 23、C S 01 - H C - A A m 123、または C S 01 - H C - A A m 234) に対して少なくとも 96% 同一な配列を有し、第 V I I I 因子ポリペプチドの軽鎖は、それぞれの軽鎖配列 (例えば、C S 01 - L C - A A m 23、C S 01 - L C - A A m 123、または C S 01 - L C - A A m 234) に対して少なくとも 96% 同一な配列を有する。

10

【0106】

記載の第 V I I I 因子ポリペプチドの一実施形態では、第 V I I I 因子ポリペプチドの重鎖は、それぞれの重鎖配列 (例えば、C S 01 - H C - A A m 23、C S 01 - H C - A A m 123、または C S 01 - H C - A A m 234) に対して少なくとも 97% 同一な配列を有し、第 V I I I 因子ポリペプチドの軽鎖は、それぞれの軽鎖配列 (例えば、C S 01 - L C - A A m 23、C S 01 - L C - A A m 123、または C S 01 - L C - A A m 234) に対して少なくとも 97% 同一な配列を有する。

【0107】

記載の第 V I I I 因子ポリペプチドの一実施形態では、第 V I I I 因子ポリペプチドの重鎖は、それぞれの重鎖配列 (例えば、C S 01 - H C - A A m 23、C S 01 - H C - A A m 123、または C S 01 - H C - A A m 234) に対して少なくとも 98% 同一な配列を有し、第 V I I I 因子ポリペプチドの軽鎖は、それぞれの軽鎖配列 (例えば、C S 01 - L C - A A m 23、C S 01 - L C - A A m 123、または C S 01 - L C - A A m 234) に対して少なくとも 98% 同一な配列を有する。

20

【0108】

記載の第 V I I I 因子ポリペプチドの一実施形態では、第 V I I I 因子ポリペプチドの重鎖は、それぞれの重鎖配列 (例えば、C S 01 - H C - A A m 23、C S 01 - H C - A A m 123、または C S 01 - H C - A A m 234) に対して少なくとも 99% 同一な配列を有し、第 V I I I 因子ポリペプチドの軽鎖は、それぞれの軽鎖配列 (例えば、C S 01 - L C - A A m 23、C S 01 - L C - A A m 123、または C S 01 - L C - A A m 234) に対して少なくとも 99% 同一な配列を有する。

30

【0109】

記載の第 V I I I 因子ポリペプチドの一実施形態では、第 V I I I 因子ポリペプチドの重鎖は、それぞれの重鎖配列 (例えば、C S 01 - H C - A A m 23、C S 01 - H C - A A m 123、または C S 01 - H C - A A m 234) に対して少なくとも 99.5% 同一な配列を有し、第 V I I I 因子ポリペプチドの軽鎖は、それぞれの軽鎖配列 (例えば、C S 01 - L C - A A m 23、C S 01 - L C - A A m 123、または C S 01 - L C - A A m 234) に対して少なくとも 99.5% 同一な配列を有する。

【0110】

記載の第 V I I I 因子ポリペプチドの一実施形態では、第 V I I I 因子ポリペプチドの重鎖は、それぞれの重鎖配列 (例えば、C S 01 - H C - A A m 23、C S 01 - H C - A A m 123、または C S 01 - H C - A A m 234) と同一な配列を有し、第 V I I I 因子ポリペプチドの軽鎖は、それぞれの軽鎖配列 (例えば、C S 01 - L C - A A m 23、C S 01 - L C - A A m 123、または C S 01 - L C - A A m 234) と同一な配列を有する。

40

【0111】

上記第 V I I I 因子ポリペプチドの一実施形態では、ポリペプチドリンカーは、B D L - S Q - A A (配列番号 30) に対して少なくとも 95% の同一性を有する。

【0112】

50

上記第V I I I因子ポリペプチドの一実施形態では、ポリペプチドリンカーは、BDL-SQ-AA（配列番号30）のアミノ酸配列を有する。

【0113】

上記第V I I I因子ポリペプチドの一実施形態では、ポリペプチドリンカーには、NG1-AA、NG4-AA、NG5-AA、NG6-AA、NG7-AA、NG9-AA、NG10-AA、NG16-AA、NG17-AA、NG18-AA、NG19-AA、NG20-AA、NG21-AA及びNGV-AAからなる群から選択されるグリコシル化ペプチドに対して少なくとも92%の同一性を有するアミノ酸配列を有するグリコシル化ペプチドが含まれる。

【0114】

上記第V I I I因子ポリペプチドの一実施形態では、ポリペプチドリンカーには、NG1-AA、NG4-AA、NG5-AA、NG6-AA、NG7-AA、NG9-AA、NG10-AA、NG16-AA、NG17-AA、NG18-AA、NG19-AA、NG20-AA、NG21-AA及びNGV-AAからなる群から選択されるグリコシル化ペプチドが含まれる。

【0115】

上記第V I I I因子ポリペプチドの一実施形態では、ポリペプチドリンカーは、BDLNG1-AA、BDLNG3-AA、BDLNG5-AA、BDLNG6-AA、BDLNG9-AA、BDLNG10-AA、BDLNG16-AA、BDLNG17-AA、BDLNG18-AA、BDLNG19-AA、BDLNG20-AA及びBDLNG21-AAからなる群から選択される配列に対して少なくとも95%の同一性を有するアミノ酸配列を有する。

【0116】

上記第V I I I因子ポリペプチドの一実施形態では、ポリペプチドリンカーは、BDLNG1-AA、BDLNG3-AA、BDLNG5-AA、BDLNG6-AA、BDLNG9-AA、BDLNG10-NA、BDLNG16-AA、BDLNG17-AA、BDLNG18-AA、BDLNG19-AA、BDLNG20-AA及びBDLNG21-AAからなる群から選択されるアミノ酸配列を有する。

【0117】

別の態様では、本開示は、CS40-FL-AAm23（配列番号104）に対する同一性が少なくとも95%であるアミノ酸配列を有する第V I I I因子ポリペプチドを提供する。第V I I I因子ポリペプチドには、(i)アミノ酸置換I105V、A127S、G151K、M166T、及びL171P、(ii)FV I I I-FL-AA（配列番号19）に関して、アミノ酸AIEPR755~759の欠失、及び(iii)FV I I I-FL-AA（配列番号19）に対する、N754の後へのアミノ酸TTYVNRSL（配列番号33）の挿入が含まれる。

【0118】

別の態様では、本開示は、CS40-FL-AAm123に対する同一性が少なくとも95%であるアミノ酸配列を有する第V I I I因子ポリペプチドを提供する。第V I I I因子ポリペプチドには、(i)アミノ酸置換I105V、A127S、G151K、M166T、及びL171P、(ii)FV I I I-FL-AA（配列番号19）に関して、アミノ酸AIEPR755~759の欠失、(iii)FV I I I-FL-AA（配列番号19）に対する、N754の後へのアミノ酸TTYVNRSL（配列番号33）の挿入、及びiv)アミノ酸置換F328Sが含まれる。

【0119】

別の態様では、本開示は、CS40-FL-AAm234に対する同一性が少なくとも95%であるアミノ酸配列を有する第V I I I因子ポリペプチドを提供する。第V I I I因子ポリペプチドには、(i)アミノ酸置換I105V、A127S、G151K、M166T、及びL171P、(ii)FV I I I-FL-AA（配列番号19）に関して、アミノ酸AIEPR755~759の欠失、(iii)FV I I I-FL-AA（配列番号

10

20

30

40

50

号19)に対する、N754の後へのアミノ酸TTYVNRL(配列番号33)の挿入、及びiv)アミノ酸置換F328S/C1918G/C1922Gが含まれる。

【0120】

記載の第VII因子ポリペプチドの一実施形態では、第VII因子ポリペプチドは、それぞれの完全長配列(例えばCS40-FL-AAm23(配列番号104)、CS40-FL-AAm123、またはCS40-FL-AAm234)に対して少なくとも96%同一な配列を有する。

【0121】

記載の第VII因子ポリペプチドの一実施形態では、第VII因子ポリペプチドは、それぞれの完全長配列(例えば、CS40-FL-AAm23(配列番号104)、CS40-FL-AAm123、またはCS40-FL-AAm234)に対して少なくとも97%同一な配列を有する。

10

【0122】

記載の第VII因子ポリペプチドの一実施形態では、第VII因子ポリペプチドは、それぞれの完全長配列(例えば、CS40-FL-AAm23(配列番号104)、CS40-FL-AAm123、またはCS40-FL-AAm234)に対して少なくとも98%同一な配列を有する。

【0123】

記載の第VII因子ポリペプチドの一実施形態では、第VII因子ポリペプチドは、それぞれの完全長配列(例えば、CS40-FL-AAm23(配列番号104)、CS40-FL-AAm123、またはCS40-FL-AAm234)に対して少なくとも99%同一な配列を有する。

20

【0124】

記載の第VII因子ポリペプチドの一実施形態では、第VII因子ポリペプチドは、それぞれの完全長配列(例えば、CS40-FL-AAm23(配列番号104)、CS40-FL-AAm123、またはCS40-FL-AAm234)に対して少なくとも99.5%同一な配列を有する。

【0125】

記載の第VII因子ポリペプチドの一実施形態では、第VII因子ポリペプチドは、それぞれの完全長配列(例えば、CS40-FL-AAm23(配列番号104)、CS40-FL-AAm123、またはCS40-FL-AAm234)と同一な配列を有する。

30

[本発明1001]

CS01-FL-NA(配列番号13)に対して少なくとも95%の同一性を有するヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドであって、第VII因子ポリペプチドをコードする、前記ポリヌクレオチド。

[本発明1002]

前記ヌクレオチド配列が、CS01-FL-NA(配列番号13)に対して少なくとも99%の同一性を有する、本発明1001のポリヌクレオチド。

[本発明1003]

前記ヌクレオチド配列がCS01-FL-NA(配列番号13)である、本発明1001のポリヌクレオチド。

40

[本発明1004]

第VII因子ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドであって、前記第VII因子ポリペプチドが、軽鎖、重鎖、及び前記重鎖のC末端を前記軽鎖のN末端に連結させるポリペプチドリンカーを含み、

前記第VII因子ポリペプチドの前記重鎖は、CS01-HC-NA(配列番号24)に対して少なくとも95%の同一性を有する第1のヌクレオチド配列によってコードされ、

前記第VII因子ポリペプチドの前記軽鎖は、CS01-LC-NA(配列番号25)に対して少なくとも95%の同一性を有する第2のヌクレオチド配列によってコードされ、か

50

つ

前記ポリペプチドリンカーは、f u r i n切断部位を含む、前記ポリヌクレオチド。

[本発明1005]

前記ポリペプチドリンカーが、B D L O 01（配列番号5）に対して少なくとも95%の同一性を有する第3のヌクレオチド配列によってコードされる、本発明1004のポリヌクレオチド。

[本発明1006]

前記第1のヌクレオチド配列が、C S 01-H C-N A（配列番号24）に対して少なくとも99%の同一性を有し、かつ

前記第2のヌクレオチド配列が、C S 01-L C-N A（配列番号25）に対して少なくとも99%の同一性を有する、本発明1004または1005のポリヌクレオチド。

10

[本発明1007]

前記第1のヌクレオチド配列が、C S 01-H C-N A（配列番号24）であり、かつ

前記第2のヌクレオチド配列が、C S 01-L C-N A（配列番号25）である、本発明1004または1005のポリヌクレオチド。

[本発明1008]

C S 04-F L-N A（配列番号1）に対して少なくとも95%の同一性を有するヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドであって、第 V I I I 因子ポリペプチドをコードする、前記ポリヌクレオチド。

[本発明1009]

前記ヌクレオチド配列が、C S 04-F L-N A（配列番号1）に対して少なくとも99%の同一性を有する、本発明1004のポリヌクレオチド。

20

[本発明1010]

前記ヌクレオチド配列が C S 04-F L-N A（配列番号1）である、本発明1004のポリヌクレオチド。

[本発明1011]

第 V I I I 因子ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドであって、前記第 V I I I 因子ポリペプチドが、軽鎖、重鎖、及び前記重鎖のC末端を前記軽鎖のN末端に連結させるポリペプチドリンカーを含み、

前記第 V I I I 因子ポリペプチドの前記重鎖は、C S 04-H C-N A（配列番号3）に対して少なくとも95%の同一性を有する第1のヌクレオチド配列によってコードされ、

30

前記第 V I I I 因子ポリペプチドの前記軽鎖は、C S 04-L C-N A（配列番号4）に対して少なくとも95%の同一性を有する第2のヌクレオチド配列によってコードされ、かつ

つ

前記ポリペプチドリンカーは、f u r i n切断部位を含む、前記ポリヌクレオチド。

[本発明1012]

前記ポリペプチドリンカーが、B D L O 04（配列番号6）に対して少なくとも95%の同一性を有する第3のヌクレオチド配列によってコードされる、本発明1011のポリヌクレオチド。

[本発明1013]

前記第1のヌクレオチド配列が、C S 04-H C-N A（配列番号3）に対して少なくとも99%の同一性を有し、かつ

40

前記第2のヌクレオチド配列が、C S 04-L C-N A（配列番号4）に対して少なくとも99%の同一性を有する、本発明1011または1012のポリヌクレオチド。

[本発明1014]

前記第1のヌクレオチド配列が、C S 04-H C-N A（配列番号3）であり、かつ

前記第2のヌクレオチド配列が、C S 04-L C-N A（配列番号4）である、本発明1011または1012のポリヌクレオチド。

[本発明1015]

C S 23-F L-N Aに対して少なくとも95%の同一性を有するヌクレオチド配列を含む

50

ポリヌクレオチドであって、第V I I I 因子ポリペプチドをコードする、前記ポリヌクレオチド。

[本発明1016]

前記ヌクレオチド配列が、C S 23－F L－N A（配列番号20）に対して少なくとも99%の同一性を有する、本発明1015のポリヌクレオチド。

[本発明1017]

前記ヌクレオチド配列がC S 23－F L－N A（配列番号20）である、本発明1015のポリヌクレオチド。

[本発明1018]

第V I I I 因子ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドであって、前記第V I I I 因子ポリペプチドが、軽鎖、重鎖、及び前記重鎖のC末端を前記軽鎖のN末端に連結させるポリペプチドリinkerを含み、

前記第V I I I 因子ポリペプチドの前記重鎖は、C S 23－H C－N A（配列番号22）に対して少なくとも95%の同一性を有する第1のヌクレオチド配列によってコードされ、

前記第V I I I 因子ポリペプチドの前記軽鎖は、C S 23－L C－N A（配列番号23）に対して少なくとも95%の同一性を有する第2のヌクレオチド配列によってコードされ、かつ

前記ポリペプチドリinkerは、f u r i n切断部位を含む、前記ポリヌクレオチド。

[本発明1019]

前記ポリペプチドリinkerが、B D L O 23（配列番号7）に対して少なくとも95%の同一性を有する第3のヌクレオチド配列によってコードされる、本発明1018のポリヌクレオチド。

[本発明1020]

前記第1のヌクレオチド配列が、C S 23－H C－N A（配列番号22）に対して少なくとも99%の同一性を有し、かつ

前記第2のヌクレオチド配列が、C S 23－L C－N A（配列番号23）に対して少なくとも99%の同一性を有する、本発明1018または1019のポリヌクレオチド。

[本発明1021]

前記第1のヌクレオチド配列が、C S 23－H C－N A（配列番号22）であり、かつ

前記第2のヌクレオチド配列が、C S 23－L C－N A（配列番号23）である、本発明1018または1019のポリヌクレオチド。

[本発明1022]

前記コードされたポリペプチドリinkerが、N G 1－A A、N G 4－A A、N G 5－A A、N G 6－A A、N G 7－A A、N G 9－A A、N G 10－A A、N G 16－A A、N G 17－A A、N G 18－A A、N G 19－A A、N G 20－A A、N G 21－A A及びN G V－A Aからなる群から選択されるグリコシル化ペプチドに対して少なくとも92%の同一性を有するアミノ酸配列を有するグリコシル化ペプチドを含む、本発明1004、1011、及び1018のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1023]

前記コードされたポリペプチドリinkerが、N G 1－A A、N G 4－A A、N G 5－A A、N G 6－A A、N G 7－A A、N G 9－A A、N G 10－A A、N G 16－A A、N G 17－A A、N G 18－A A、N G 19－A A、N G 20－A A、N G 21－A A及びN G V－A Aからなる群から選択されるグリコシル化ペプチドを含む、本発明1004、1011、及び1018のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1024]

前記グリコシル化ペプチドが、N G 1－N A、N G 4－N A、N G 5－N A、N G 6－N A、N G 7－N A、N G 9－N A、N G 10－N A、N G 16－N A、N G 17－N A、N G 18－N A、N G 19－N A、N G 20－N A、N G 21－N A及びN G V－N Aからなる群から選択される配列に対して少なくとも95%の同一性を有するヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチドによってコードされる、本発明1022または1023のポリヌクレオチド。

10

20

30

40

50

[本発明1025]

前記グリコシル化ペプチドが、NG1-NA、NG4-NA、NG5-NA、NG6-NA、NG7-NA、NG9-NA、NG10-NA、NG16-NA、NG17-NA、NG18-NA、NG19-NA、NG20-NA、NG21-NA及びNGV-NAのうち1つから選択される、ヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチドによってコードされる、本発明1022または1023のポリヌクレオチド。

[本発明1026]

前記ポリペプチドリンカーが、BDLNG1-NA、BDLNG3-NA、BDLNG5-NA、BDLNG6-NA、BDLNG9-NA、BDLNG10-NA、BDLNG16-NA、BDLNG17-NA、BDLNG18-NA、BDLNG19-NA、BDLNG20-NA及びBDLNG21-NAからなる群から選択される配列に対して少なくとも95%の同一性を有する第3のヌクレオチド配列によってコードされる、本発明1004、1011、及び1018のいずれかのポリヌクレオチド。

10

[本発明1027]

CS04-FL-AA（配列番号2）に対して少なくとも95%の同一性を有するアミノ酸配列を含む第V I I I因子ポリペプチドをコードする、本発明1001~1021のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1028]

CS04-FL-AA（配列番号2）のアミノ酸配列を含む第V I I I因子ポリペプチドをコードする、本発明1001~1021のいずれかのポリヌクレオチド。

20

[本発明1029]

CS01-SC1-NA（配列番号26）に対して少なくとも95%の同一性を有するヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドであって、第V I I I因子一本鎖ポリペプチドをコードする、前記ポリヌクレオチド。

[本発明1030]

前記ヌクレオチド配列が、CS01-SC1-NA（配列番号26）に対して少なくとも99%の同一性を有する、本発明1029のポリヌクレオチド。

[本発明1031]

前記ヌクレオチド配列がCS01-SC1-NA（配列番号26）である、本発明1029のポリヌクレオチド。

30

[本発明1032]

CS04-SC1-NA（配列番号9）に対して少なくとも95%の同一性を有するヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドであって、第V I I I因子一本鎖ポリペプチドをコードする、前記ポリヌクレオチド。

[本発明1033]

前記ヌクレオチド配列が、CS04-SC1-NA（配列番号9）に対して少なくとも99%の同一性を有する、本発明1029のポリヌクレオチド。

[本発明1034]

前記ヌクレオチド配列がCS04-SC1-NA（配列番号9）である、本発明1029のポリヌクレオチド。

40

[本発明1035]

CS23-SC1-NA（配列番号28）に対して少なくとも95%の同一性を有するヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドであって、第V I I I因子一本鎖ポリペプチドをコードする、前記ポリヌクレオチド。

[本発明1036]

前記ヌクレオチド配列が、CS23-SC1-NA（配列番号28）に対して少なくとも99%の同一性を有する、本発明1029のポリヌクレオチド。

[本発明1037]

前記ヌクレオチド配列がCS23-SC1-NA（配列番号28）である、本発明1029のポリヌクレオチド。

50

[本発明1038]

C S 01－S C 1－A A（配列番号10）に対して少なくとも95%の同一性を有するアミノ酸配列を含む第V I I I 因子一本鎖ポリペプチドをコードする、本発明1029～1037のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1039]

C S 01－S C 1－A A（配列番号10）のアミノ酸配列を含む第V I I I 因子一本鎖ポリペプチドをコードする、本発明1029～1037のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1040]

C S 01－S C 2－N A（配列番号27）に対して少なくとも95%の同一性を有するヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドであって、第V I I I 因子一本鎖ポリペプチドをコードする、前記ポリヌクレオチド。

10

[本発明1041]

前記ヌクレオチド配列が、C S 01－S C 2－N A（配列番号27）に対して少なくとも99%の同一性を有する、本発明1040のポリヌクレオチド。

[本発明1042]

前記ヌクレオチド配列がC S 01－S C 2－N A（配列番号27）である、本発明1040のポリヌクレオチド。

[本発明1043]

C S 04－S C 2－N A（配列番号11）に対して少なくとも95%の同一性を有するヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドであって、第V I I I 因子一本鎖ポリペプチドをコードする、前記ポリヌクレオチド。

20

[本発明1044]

前記ヌクレオチド配列が、C S 04－S C 2－N A（配列番号11）に対して少なくとも99%の同一性を有する、本発明1043のポリヌクレオチド。

[本発明1045]

前記ヌクレオチド配列がC S 04－S C 2－N A（配列番号11）である、本発明1043のポリヌクレオチド。

[本発明1046]

C S 23－S C 2－N A（配列番号29）に対して少なくとも95%の同一性を有するヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドであって、第V I I I 因子一本鎖ポリペプチドをコードする、前記ポリヌクレオチド。

30

[本発明1047]

前記ヌクレオチド配列が、C S 23－S C 2－N A（配列番号29）に対して少なくとも99%の同一性を有する、本発明1043のポリヌクレオチド。

[本発明1048]

前記ヌクレオチド配列がC S 23－S C 2－N A（配列番号29）である、本発明1043のポリヌクレオチド。

[本発明1049]

C S 01－S C 2－A A（配列番号12）に対して少なくとも95%の同一性を有するアミノ酸配列を含む第V I I I 因子一本鎖ポリペプチドをコードする、本発明1040～1048のいずれかのポリヌクレオチド。

40

[本発明1050]

C S 01－S C 2－A A（配列番号12）のアミノ酸配列を含む第V I I I 因子一本鎖ポリペプチドをコードする、本発明1040～1048のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1051]

C S 01－H C－N A、C S 01－L C－N A、C S 04－H C－N A、C S 04－L C－N A、C S 23－H C－N A、C S 23－L C－N Aからなる群から選択される配列に対して少なくとも95%の同一性を有する配列を含む、ポリヌクレオチド。

[本発明1052]

C S 01－H C－N A、C S 01－L C－N A、C S 04－H C－N A、C S 04－L C－N A

50

、C S 23-H C-N A、C S 23-L C-N Aからなる群から選択される配列に対して少なくとも99%の同一性を有する配列を含む、ポリヌクレオチド。

[本発明1053]

C S 01-H C-N A、C S 01-L C-N A、C S 04-H C-N A、C S 04-L C-N A、C S 23-H C-N A、C S 23-L C-N Aからなる群から選択される配列を含む、ポリヌクレオチド。

[本発明1054]

C S 01-F L-A A（配列番号2）に対して少なくとも95%の同一性を有するアミノ酸配列を含む第V I I I因子ポリペプチドをコードする、本発明1051~1053のいずれかのポリヌクレオチド。

10

[本発明1055]

C S 01-F L-A A（配列番号2）のアミノ酸配列を含む第V I I I因子ポリペプチドをコードする、本発明1051~1053のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1056]

前記コードされた第V I I I因子ポリペプチドが、F V I I I-F L-A A（配列番号19）に対するアミノ酸置換F 328 Sを含む、本発明1001~1055のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1057]

前記コードされた第V I I I因子ポリペプチドが、F V I I I-F L-A A（配列番号19）に対するアミノ酸置換I 105 V、A 127 S、G 151 K、M 166 T、及びL 171 Pを含む、本発明1001~1055のいずれかのポリヌクレオチド。

20

[本発明1058]

前記コードされた第V I I I因子ポリペプチドが、
（a）F V I I I-F L-A A（配列番号19）に関して、アミノ酸A I E P R S F 755~761の欠失、及び

（b）F V I I I-F L-A A（配列番号19）に対する、N 754の後へのアミノ酸T T Y V N R S L（配列番号33）の挿入を含む、本発明1001~1055のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1059]

前記コードされた第V I I I因子ポリペプチドが、
（a）F V I I I-F L-A A（配列番号19）に対するアミノ酸置換F 328 S、ならびに
（b）F V I I I-F L-A A（配列番号19）に対するアミノ酸置換C 1918 G及びC 1922 Gを含む、本発明1001~1055のいずれかのポリヌクレオチド。

30

[本発明1060]

前記コードされた第V I I I因子ポリペプチドが、F V I I I-F L-A A（配列番号19）に対するアミノ酸置換I 105 V、A 127 S、G 151 K、M 166 T、L 171 P、及びF 328 Sを含む、本発明1001~1055のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1061]

前記コードされた第V I I I因子ポリペプチドが、
（a）F V I I I-F L-A A（配列番号19）に対するアミノ酸置換F 328 S、
（b）F V I I I-F L-A A（配列番号19）に関して、アミノ酸A I E P R S F 755~761の欠失、及び

40

（c）F V I I I-F L-A A（配列番号19）に対する、N 754の後へのアミノ酸T T Y V N R S L（配列番号33）の挿入を含む、本発明1001~1055のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1062]

前記コードされた第V I I I因子ポリペプチドが、
（a）F V I I I-F L-A A（配列番号19）に対するアミノ酸置換I 105 V、A 127 S、G 151 K、M 166 T、及びL 171 P、

50

(b) F V I I I - F L - A A (配列番号19) に関して、アミノ酸 A I E P R S F 755~761の欠失、及び

(c) F V I I I - F L - A A (配列番号19) に対する、N754の後へのアミノ酸 T T Y V N R S L (配列番号33) の挿入

を含む、本発明1001~1055のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1063]

前記コードされた第 V I I I 因子ポリペプチドが、

(a) F V I I I - F L - A A (配列番号19) に対するアミノ酸置換 F 328 S、

(b) F V I I I - F L - A A (配列番号19) に対するアミノ酸置換 C 1918 G 及び C 1922 G、及び

(c) F V I I I - F L - A A (配列番号19) に対するアミノ酸置換 I 105 V、A 127 S、G 151 K、M 166 T、及び L 171 P

を含む、本発明1001~1055のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1064]

前記コードされた第 V I I I 因子ポリペプチドが、

(a) F V I I I - F L - A A (配列番号19) に対するアミノ酸置換 F 328 S、

(b) F V I I I - F L - A A (配列番号19) に対するアミノ酸置換 C 1918 G 及び C 1922 G、

(c) F V I I I - F L - A A (配列番号19) に関して、アミノ酸 A I E P R S F 755~761の欠失、及び

(d) F V I I I - F L - A A (配列番号19) に対する、N754の後へのアミノ酸 T T Y V N R S L (配列番号33) の挿入

を含む、本発明1001~1055のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1065]

前記コードされた第 V I I I 因子ポリペプチドが、

(a) F V I I I - F L - A A (配列番号19) に対するアミノ酸置換 I 105 V、A 127 S、G 151 K、M 166 T、及び L 171 P、

(b) F V I I I - F L - A A (配列番号19) に対するアミノ酸置換 F 328 S、

(c) F V I I I - F L - A A (配列番号19) に対するアミノ酸置換 C 1918 G 及び C 1922 G、

(d) F V I I I - F L - A A (配列番号19) に関して、アミノ酸 A I E P R S F 755~761の欠失、及び

(e) F V I I I - F L - A A (配列番号19) に対する、N754の後へのアミノ酸 T T Y V N R S L (配列番号33) の挿入

を含む、本発明1001~1055のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1066]

前記第 V I I I 因子ポリペプチドをコードする前記ポリヌクレオチドに機能的に連結されたプロモーターエレメントをさらに含む、本発明1001~1065のいずれかのポリヌクレオチド。

[本発明1067]

前記プロモーターエレメントが、前記第 V I I I 因子ポリペプチドをコードする前記ヌクレオチド配列の上流の肝臓特異的プロモーター配列である、本発明1066のポリヌクレオチド。

[本発明1068]

前記肝臓特異的プロモーター配列と、前記第 V I I I 因子ポリペプチドをコードする前記ヌクレオチド配列との間に位置するイントロン配列をさらに含む、本発明1067のポリヌクレオチド。

[本発明1069]

本発明1001~1068のいずれかのポリヌクレオチドを含む、アデノ随伴ウイルス (A A V) ベクター。

10

20

30

40

50

[本発明1070]

本発明1001～1068のいずれかのポリヌクレオチドを含む、アデノ随伴ウイルス（AAV）粒子。

[本発明1071]

本発明1001～1068のいずれかのポリヌクレオチドを含むアデノ随伴ウイルス（AAV）粒子に感染した、宿主細胞。

[本発明1072]

哺乳類の宿主細胞内に本発明1001～1068のいずれかのポリヌクレオチドを導入する段階を含む、アデノ随伴ウイルス（AAV）粒子を作製するための方法であって、前記ポリヌクレオチドは前記哺乳類宿主細胞における複製能力がある、前記方法。

10

[本発明1073]

血友病Aを治療するための方法であって、それを必要とする患者に対し、本発明1070のアデノ随伴ウイルス（AAV）粒子を投与する段階を含む、前記方法。

[本発明1074]

宿主細胞に形質導入するための方法であって、前記宿主細胞を本発明1070のアデノ随伴ウイルス（AAV）粒子と接触させる段階を含む、前記方法。

【図面の簡単な説明】【0126】

【図1】野生型及びReFacto型のヒト第VII因子タンパク質構成体の概略図を示す。

20

【図2A】いくつかの実施形態による第VII因子変異型をコードするCSO4コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号1）を示す（完全長コード配列の「CSO4-FL-NA」）。

【図2B】いくつかの実施形態による第VII因子変異型をコードするCSO4コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号1）を示す（完全長コード配列の「CSO4-FL-NA」）。

【図3】いくつかの実施形態によるCSO4コドン改変ヌクレオチド配列によってコードされる第VII因子変異型アミノ酸配列（配列番号2）を示す（完全長アミノ酸配列の「CSO4-FL-AA」）。

【図4】いくつかの実施形態による第VII因子変異型の重鎖をコードするCSO4コドン改変ヌクレオチド配列の部分（配列番号3）を示す（「CSO4-HC-NA」）。

30

【図5】いくつかの実施形態による第VII因子変異型の軽鎖をコードするCSO4コドン改変ヌクレオチド配列の部分（配列番号4）を示す（「CSO4-LC-NA」）。

【図6】いくつかの実施形態によるBドメイン置換リンカーの例示的コード配列（それぞれ出現順に配列番号5～7及び36～48）を示す。BDLO01（配列番号5）、BDLO04（配列番号6）、及びBDLO23（配列番号7）はそれぞれ、Bドメイン置換リンカーをコードするコドン改変ヌクレオチド配列CSO1、CSO4、及びCS23の各部分である。

【図7A】いくつかの実施形態によるCSO4コドン改変ヌクレオチド配列が含まれたAAVベクター配列（配列番号8）を示す（「CSO4-AV-NA」）。

40

【図7B】いくつかの実施形態によるCSO4コドン改変ヌクレオチド配列が含まれたAAVベクター配列（配列番号8）を示す（「CSO4-AV-NA」）。

【図7C】いくつかの実施形態によるCSO4コドン改変ヌクレオチド配列が含まれたAAVベクター配列（配列番号8）を示す（「CSO4-AV-NA」）。

【図8A】いくつかの実施形態によるアミノ酸置換F328Sを有する第VII因子変異型をコードするCSO1m1コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号49）を示す（「CSO1m1-FL-NA」）。

【図8B】いくつかの実施形態によるアミノ酸置換F328Sを有する第VII因子変異型をコードするCSO1m1コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号49）を示す（「CSO1m1-FL-NA」）。

50

【図 9 A】いくつかの実施形態による一本鎖第 V I I I 因子変異型をコードする C S O 4 Δ (7 6 0 ~ 1 6 6 7) (S P I の場合 ; S P E では C S O 4 Δ (7 4 1 ~ 1 6 4 8)) コドン改変ヌクレオチド配列 (配列番号 9) を示す (「 C S O 4 - S C 1 - N A 」) 。

【図 9 B】いくつかの実施形態による一本鎖第 V I I I 因子変異型をコードする C S O 4 Δ (7 6 0 ~ 1 6 6 7) (S P I の場合 ; S P E では C S O 4 Δ (7 4 1 ~ 1 6 4 8)) コドン改変ヌクレオチド配列 (配列番号 9) を示す (「 C S O 4 - S C 1 - N A 」) 。

【図 1 0】いくつかの実施形態による C S O 1 Δ (7 6 0 ~ 1 6 6 7) (S P I の場合 ; S P E では C S O 1 Δ (7 4 1 ~ 1 6 4 8)) 、 C S O 4 Δ (7 6 0 ~ 1 6 6 7) (S P I の場合 ; S P E では C S O 4 Δ (7 4 1 ~ 1 6 4 8)) 、及び C S 2 3 Δ (7 6 0 ~ 1 6 6 7) (S P I の場合 ; S P E では C S 2 3 Δ (7 4 1 ~ 1 6 4 8)) コドン改変ヌクレオチド配列によってコードされる第 V I I I 因子変異型アミノ酸配列 (配列番号 1 0) を示す (それぞれ、 「 C S O 1 - S C 1 - A A 」 、 「 C S O 4 - S C 1 - A A 」 、及び 「 C S 2 3 - S C 1 - A A 」) 。

10

【図 1 1 A】いくつかの実施形態による一本鎖第 V I I I 因子変異型をコードする C S O 4 Δ (7 7 2 ~ 1 6 6 7) (S P I の場合 ; S P E では C S O 4 Δ (7 5 3 ~ 1 6 4 8)) コドン改変ヌクレオチド配列 (配列番号 1 1) を示す (「 C S O 4 - S C 2 - N A 」) 。

【図 1 1 B】いくつかの実施形態による一本鎖第 V I I I 因子変異型をコードする C S O 4 Δ (7 7 2 ~ 1 6 6 7) (S P I の場合 ; S P E では C S O 4 Δ (7 5 3 ~ 1 6 4 8)) コドン改変ヌクレオチド配列 (配列番号 1 1) を示す (「 C S O 4 - S C 2 - N A 」) 。

20

【図 1 2】いくつかの実施形態による C S O 1 Δ (7 7 2 ~ 1 6 6 7) (S P I の場合 ; S P E では C S O 1 Δ (7 5 3 ~ 1 6 4 8)) 、 C S O 4 Δ (7 7 2 ~ 1 6 6 7) (S P I の場合 ; S P E では C S O 4 Δ (7 5 3 ~ 1 6 4 8)) 、及び C S 2 3 Δ (7 7 2 ~ 1 6 6 7) (S P I の場合 ; S P E では C S 2 3 Δ (7 5 3 ~ 1 6 4 8)) コドン改変ヌクレオチド配列によってコードされる第 V I I I 因子変異型アミノ酸配列 (配列番号 1 2) を示す (それぞれ、 「 C S O 1 - S C 2 - A A 」 、 「 C S O 4 - S C 2 - A A 」 、及び 「 C S 2 3 - S C 2 - A A 」) 。

【図 1 3 A】いくつかの実施形態による B ドメイン置換リンカーに挿入される例示的グリコシル化ペプチドのアミノ酸及びヌクレオチドの配列を示す。「N G 1」または N G 1 - A A は、上の行に示されているアミノ酸配列のコードである。「N G 1 - N A」は、各セットの下に行に示されている核酸配列のコードである。図 1 3 A 及び 1 3 B は、アミノ酸配列を配列番号 5 1、5 3、5 5、5 7、5 9、6 1、6 3、6 5、6 7、6 9、7 1、7 3、及び 7 5 として、またヌクレオチド配列を配列番号 5 0、5 2、5 4、5 6、5 8、6 0、6 2、6 4、6 6、6 8、7 0、7 2、及び 7 4 として、いずれもそれぞれの出現順に開示する。

30

【図 1 3 B】いくつかの実施形態による B ドメイン置換リンカーに挿入される例示的グリコシル化ペプチドのアミノ酸及びヌクレオチドの配列を示す。「N G 1」または N G 1 - A A は、上の行に示されているアミノ酸配列のコードである。「N G 1 - N A」は、各セットの下に行に示されている核酸配列のコードである。図 1 3 A 及び 1 3 B は、アミノ酸配列を配列番号 5 1、5 3、5 5、5 7、5 9、6 1、6 3、6 5、6 7、6 9、7 1、7 3、及び 7 5 として、またヌクレオチド配列を配列番号 5 0、5 2、5 4、5 6、5 8、6 0、6 2、6 4、6 6、6 8、7 0、7 2、及び 7 4 として、いずれもそれぞれの出現順に開示する。

40

【図 1 4】野生型第 V I I I 因子 B ドメインの生体内での N - グリコシル化についてインシリコで予測した結果を示す。同図は、配列番号 7 6 及び 7 6 ~ 8 2 をそれぞれ出現順に開示する。

【図 1 5】V 3 ペプチドリンカーの生体内での N - グリコシル化についてインシリコで予測した結果を示す。同図は、配列番号 8 3 及び 8 3 ~ 8 9 をそれぞれ出現順に開示する。

【図 1 6 A】いくつかの実施形態による第 V I I I 因子変異型をコードする C S O 1 コド

50

ン改変ヌクレオチド配列（配列番号13）を示す（「CS01-FL-NA」）。

【図16B】いくつかの実施形態による第VII因子変異型をコードするCS01コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号13）を示す（「CS01-FL-NA」）。

【図17A】いくつかの実施形態による第VII因子変異型をコードするCS08コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号14）を示す（「CS08-FL-NA」）。

【図17B】いくつかの実施形態による第VII因子変異型をコードするCS08コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号14）を示す（「CS08-FL-NA」）。

【図18A】いくつかの実施形態による第VII因子変異型をコードするCS10コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号15）を示す（「CS10-FL-NA」）。

【図18B】いくつかの実施形態による第VII因子変異型をコードするCS10コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号15）を示す（「CS10-FL-NA」）。

【図19A】いくつかの実施形態による第VII因子変異型をコードするCS11コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号16）を示す（「CS11-FL-NA」）。

【図19B】いくつかの実施形態による第VII因子変異型をコードするCS11コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号16）を示す（「CS11-FL-NA」）。

【図20A】いくつかの実施形態によるCS40野生型ReFactoコード配列（配列番号17）を示す（「CS40-FL-NA」）。

【図20B】いくつかの実施形態によるCS40野生型ReFactoコード配列（配列番号17）を示す（「CS40-FL-NA」）。

【図21A】いくつかの実施形態による第VII因子変異型をコードするCH25コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号18）を示す（「CH25-FL-NA」）。

【図21B】いくつかの実施形態による第VII因子変異型をコードするCH25コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号18）を示す（「CH25-FL-NA」）。

【図22】いくつかの実施形態による野生型ヒト第VII因子アミノ酸配列（配列番号19）を示す（「FVII-FL-AA」）。

【図23】ベクター骨格pCh-BB01にAscI及びNotI両制限部位を介してReFacto型合成BDD-FVIIのDNA配列を挿入することによって、pCS40、pCS01、pCS04、pCS08、pCS10、pCS11、及びpCh25の各構成体をクローニングするスキームを示す。

【図24】アガロースゲル電気泳動によって分析した、AAVベクターのゲノム調製物の完全性を示す。レーン1はDNAマーカー、レーン2はvCS40、レーン3はvCS01、レーン4はvCS04である。AAVベクターはすべて同一サイズのゲノムを有し、約5kb移動する（右側矢印）。左側の目盛りは、DNA断片の大きさをキロベース（kb）単位で示す。

【図25】PAGE及び銀染色によるAAVベクター調製物のタンパク質分析を示す。レーン1はタンパク質マーカー（M）、レーン2はvCS40、レーン3はvCS01、及びレーン4はvCS04である。いずれの構成体もVP1、VP2、及びVP3からなる同一AAV8カプシドを有している（右側矢印）。左側の目盛りは、タンパク質マーカーのサイズをキロダルトン（kDa）で示している。

【図26A】いくつかの実施形態による第VII因子変異型をコードするCS23コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号20）を示す（「CS23-FL-NA」）。

【図26B】いくつかの実施形態による第VII因子変異型をコードするCS23コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号20）を示す（「CS23-FL-NA」）。

【図27】いくつかの実施形態によるCS23コドン改変ヌクレオチド配列によってコードされる第VII因子変異型アミノ酸配列（配列番号21）を示す（「CS23-FL-AA」）。

【図28】いくつかの実施形態による第VII因子変異型の重鎖をコードするCS23コドン改変ヌクレオチド配列の部分（配列番号22）を示す（「CS23-HC-NA」）。

【図29】いくつかの実施形態による第VII因子変異型の軽鎖をコードするCS23

10

20

30

40

50

コドン改変ヌクレオチド配列の部分（配列番号23）を示す（「CS23-LC-NA」）。

【図30A】いくつかの実施形態によるm1（F328S）及びm3のアミノ酸置換を有する第VII因子変異型をコードするCS01m13コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号90）を示す（「CS01-FL-NA-m13」）。

【図30B】いくつかの実施形態によるm1（F328S）及びm3のアミノ酸置換を有する第VII因子変異型をコードするCS01m13コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号90）を示す（「CS01-FL-NA-m13」）。

【図31A】いくつかの実施形態によるm2とm3の変異セットを有する第VII因子変異型をコードするCS01m23コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号91）を示す（「CS01-FL-NA-m23」）。

10

【図31B】いくつかの実施形態によるm2とm3の変異セットを有する第VII因子変異型をコードするCS01m23コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号91）を示す（「CS01-FL-NA-m23」）。

【図32A】いくつかの実施形態によるm3のアミノ酸置換を有する第VII因子変異型をコードするCS01m3コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号92）を示す（「CS01-FL-NA-m3」）。

【図32B】いくつかの実施形態によるm3のアミノ酸置換を有する第VII因子変異型をコードするCS01m3コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号92）を示す（「CS01-FL-NA-m3」）。

20

【図33A】いくつかの実施形態によるm2変異セット（I105V/A127S/G151K/M166T/L171P（SPI））のアミノ酸置換を有する第VII因子変異型をコードするCS01m2コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号93）を示す（「CS01-FL-NA-m2」）。

【図33B】いくつかの実施形態によるm2変異セット（I105V/A127S/G151K/M166T/L171P（SPI））のアミノ酸置換を有する第VII因子変異型をコードするCS01m2コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号93）を示す（「CS01-FL-NA-m2」）。

【図34A】いくつかの実施形態によるm2変異体（I105V/A127S/G151K/M166T/L171P（SPI））のアミノ酸置換を有する第VII因子変異型をコードするCS04m2コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号94）を示す（「CS01-FL-NA-m2」）。

30

【図34B】いくつかの実施形態によるm2変異体（I105V/A127S/G151K/M166T/L171P（SPI））のアミノ酸置換を有する第VII因子変異型をコードするCS04m2コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号94）を示す（「CS01-FL-NA-m2」）。

【図35A】いくつかの実施形態によるm3のアミノ酸置換を有する第VII因子変異型をコードするCS04m3コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号95）を示す（「CS04-FL-NA-m3」）。

【図35B】いくつかの実施形態によるm3のアミノ酸置換を有する第VII因子変異型をコードするCS04m3コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号95）を示す（「CS04-FL-NA-m3」）。

40

【図36A】いくつかの実施形態によるm2変異体セット（I105V/A127S/G151K/M166T/L171P（SPI））とm3のアミノ酸置換とを有する第VII因子変異型をコードするCS04m23コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号96）を示す（「CS04-FL-NA-m23」）。

【図36B】いくつかの実施形態によるm2変異体セット（I105V/A127S/G151K/M166T/L171P（SPI））とm3のアミノ酸置換とを有する第VII因子変異型をコードするCS04m23コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号96）を示す（「CS04-FL-NA-m23」）。

50

【図37A】いくつかの実施形態によるm1 (F328S) アミノ酸置換を有する第VII因子変異型をコードするCS04m1コドン改変ヌクレオチド配列 (配列番号97) を示す (「CS04-FL-NA-m1」)。

【図37B】いくつかの実施形態によるm1 (F328S) アミノ酸置換を有する第VII因子変異型をコードするCS04m1コドン改変ヌクレオチド配列 (配列番号97) を示す (「CS04-FL-NA-m1」)。

【図38A】いくつかの実施形態によるm1及びm3のアミノ酸置換を有する第VII因子変異型をコードするCS04m13コドン改変ヌクレオチド配列 (配列番号98) を示す (「CS04-FL-NA-m13」)。

【図38B】いくつかの実施形態によるm1及びm3のアミノ酸置換を有する第VII因子変異型をコードするCS04m13コドン改変ヌクレオチド配列 (配列番号98) を示す (「CS04-FL-NA-m13」)。

【図39A】いくつかの実施形態によるm1及びm3のアミノ酸置換を有する第VII因子変異型をコードするCS23m13コドン改変ヌクレオチド配列 (配列番号99) を示す (「CS23m13-FL-NA」)。

【図39B】いくつかの実施形態によるm1及びm3のアミノ酸置換を有する第VII因子変異型をコードするCS23m13コドン改変ヌクレオチド配列 (配列番号99) を示す (「CS23m13-FL-NA」)。

【図40A】いくつかの実施形態によるm3のアミノ酸置換を有する第VII因子変異型をコードするCS23m3コドン改変ヌクレオチド配列 (配列番号100) を示す (「CS23-FL-NA-m3」)。

【図40B】いくつかの実施形態によるm3のアミノ酸置換を有する第VII因子変異型をコードするCS23m3コドン改変ヌクレオチド配列 (配列番号100) を示す (「CS23-FL-NA-m3」)。

【図41A】いくつかの実施形態によるm2変異体セット (I105V/A127S/G151K/M166T/L171Pのアミノ酸置換) を有する第VII因子変異型をコードするCS23m2コドン改変ヌクレオチド配列 (配列番号101) を示す (「CS23-FL-NA-m2」)。

【図41B】いくつかの実施形態によるm2変異体セット (I105V/A127S/G151K/M166T/L171Pのアミノ酸置換) を有する第VII因子変異型をコードするCS23m2コドン改変ヌクレオチド配列 (配列番号101) を示す (「CS23-FL-NA-m2」)。

【図42A】いくつかの実施形態によるm1 (F328S) アミノ酸置換を有する第VII因子変異型をコードするCS23m1コドン改変ヌクレオチド配列 (配列番号102) を示す (「CS23-FL-NA-m1」)。

【図42B】いくつかの実施形態によるm1 (F328S) アミノ酸置換を有する第VII因子変異型をコードするCS23m1コドン改変ヌクレオチド配列 (配列番号102) を示す (「CS23-FL-NA-m1」)。

【図43A】いくつかの実施形態によるm2変異体セット (I105V/A127S/G151K/M166T/L171P) とm3のアミノ酸置換を有する第VII因子変異型をコードするCS23m23コドン改変ヌクレオチド配列 (配列番号103) を示す (「CS23-FL-NA-m23」)。

【図43B】いくつかの実施形態によるm2変異体セット (I105V/A127S/G151K/M166T/L171P) とm3のアミノ酸置換を有する第VII因子変異型をコードするCS23m23コドン改変ヌクレオチド配列 (配列番号103) を示す (「CS23-FL-NA-m23」)。

【図44】ベクター骨格pCh-BB01にAscI及びNotI両制限部位を介して異なる変異を持つRefacto型合成BDD-FVIIを挿入することにより (挿入表を参照のこと) 実施するpCS構成体のクローニングを示す。

【図45】PAGE及び銀染色によるAAVベクター調製物のタンパク質分析を示す。レ

10

20

30

40

50

ーン1はタンパク質マーカー（M）、レーン2はv C S 0 1、レーン3はv C S 1 7、レーン4はv C S 1 9、レーン5はv C S 2 0、レーン6はv C S 4 0、レーン7はv C S 0 4、レーン8はv C S 1 7、レーン9はv C S 2 4の構成体である。いずれの構成体もV P 1、V P 2及びV P 3（右側矢印）からなる同一A A V 8カプシドを有する。左側の目盛りは、タンパク質マーカーのサイズを、キロダルトン（k D a）で示している。

【図46】アガロースゲル電気泳動によって分析したA A Vベクターのゲノム調製物の完全性を示す。レーン1はDNAマーカー（M）、レーン2はv C S 0 4、レーン3はv C S 1 7、レーン4はv C S 2 0、レーン5はv C S 2 4、レーン6はv C S 1 6、レーン7はv C S 4 0の構成体である。ベクター量はレーンあたり1. 5 E 1 0 v gである。A A Vベクターは同一サイズのゲノムを有し、約5 k b移動する（右側矢印）。左側の目盛りは、DNA断片の大きさをキロベース（k b）単位で示す。

10

【図47】いくつかの実施形態による第V I I I因子変異型の重鎖をコードするC S 0 1コドン改変ヌクレオチド配列の部分（配列番号24）を示す（「C S 0 1-H C-N A」）。

【図48】いくつかの実施形態による第V I I I因子変異型の軽鎖をコードするC S 0 1コドン改変ヌクレオチド配列の部分（配列番号25）を示す（「C S 0 1-L C-N A」）。

【図49A】いくつかの実施形態による一本鎖第V I I I因子変異型をコードするC S 0 1 Δ（7 6 0～1 6 6 7）（S P Iの場合；S P EではC S 0 1 Δ（7 4 1～1 6 4 8））コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号26）を示す（「C S 0 1-S C 1-N A」）

20

【図49B】いくつかの実施形態による一本鎖第V I I I因子変異型をコードするC S 0 1 Δ（7 6 0～1 6 6 7）（S P Iの場合；S P EではC S 0 1 Δ（7 4 1～1 6 4 8））コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号26）を示す（「C S 0 1-S C 1-N A」）

【図50A】いくつかの実施形態による一本鎖第V I I I因子変異型をコードするC S 0 1 Δ（7 7 2～1 6 6 7）（S P Iの場合；S P EではC S 0 1 Δ（7 5 3～1 6 4 8））コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号27）を示す（「C S 0 1-S C 2-N A」）

【図50B】いくつかの実施形態による一本鎖第V I I I因子変異型をコードするC S 0 1 Δ（7 7 2～1 6 6 7）（S P Iの場合；S P EではC S 0 1 Δ（7 5 3～1 6 4 8））コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号27）を示す（「C S 0 1-S C 2-N A」）

30

【図51A】いくつかの実施形態による一本鎖第V I I I因子変異型をコードするC S 2 3 Δ（7 6 0～1 6 6 7）（S P Iの場合；S P EではC S 2 3 Δ（7 4 1～1 6 4 8））コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号28）を示す（「C S 2 3-S C 1-N A」）

【図51B】いくつかの実施形態による一本鎖第V I I I因子変異型をコードするC S 2 3 Δ（7 6 0～1 6 6 7）（S P Iの場合；S P EではC S 2 3 Δ（7 4 1～1 6 4 8））コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号28）を示す（「C S 2 3-S C 1-N A」）

40

【図52A】いくつかの実施形態による一本鎖第V I I I因子変異型をコードするC S 2 3 Δ（7 7 2～1 6 6 7）（S P Iの場合；S P EではC S 2 3 Δ（7 5 3～1 6 4 8））コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号29）を示す（「C S 2 3-S C 2-N A」）

【図52B】いくつかの実施形態による一本鎖第V I I I因子変異型をコードするC S 2 3 Δ（7 7 2～1 6 6 7）（S P Iの場合；S P EではC S 2 3 Δ（7 5 3～1 6 4 8））コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号29）を示す（「C S 2 3-S C 2-N A」）

【図53】いくつかの実施形態によるC S 0 1 m 2 3コドン改変ヌクレオチド配列によ

50

てコードされる第V I I I因子変異型アミノ酸配列（配列番号104）を示す（「C S O 1 m 2 3 - F L - A A」）。

【図54】いくつかの実施形態によるC S O 4 m 3コドン改変ヌクレオチド配列によってコードされる第V I I I因子変異型アミノ酸配列（配列番号105）を示す（「C S O 1 m 2 3 - F L - A A」）。

【図55】いくつかの実施形態によるC S O 1 m 1 2コドン改変ヌクレオチド配列によってコードされる第V I I I因子変異型アミノ酸配列（配列番号106）を示す（「C S O 1 m 1 2 - F L - A A」）。

【図56】いくつかの実施形態によるC S O 4 m 1 2コドン改変ヌクレオチド配列によってコードされる第V I I I因子変異型アミノ酸配列（配列番号107）を示す（「C S O 4 m 1 2 - F L - A A」）。

10

【図57A】いくつかの実施形態によるm 1（F 3 2 8 S）及びm 2のアミノ酸置換を有する第V I I I因子変異型をコードするC S O 1 m 1 2コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号108）を示す（「C S O 1 - F L - N A m 1 2」）。

【図57B】いくつかの実施形態によるm 1（F 3 2 8 S）及びm 2のアミノ酸置換を有する第V I I I因子変異型をコードするC S O 1 m 1 2コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号108）を示す（「C S O 1 - F L - N A m 1 2」）。

【図58A】いくつかの実施形態によるm 1（F 3 2 8 S）及びm 2のアミノ酸置換を有する第V I I I因子変異型をコードするC S O 4 m 1 2コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号109）を示す（「C S O 4 - F L - N A m 1 2」）。

20

【図58B】いくつかの実施形態によるm 1（F 3 2 8 S）及びm 2のアミノ酸置換を有する第V I I I因子変異型をコードするC S O 4 m 1 2コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号109）を示す（「C S O 4 - F L - N A m 1 2」）。

【発明を実施するための形態】

【0127】

開示の詳細な説明

I. 緒言

A A Vを用いた遺伝子治療は血友病患者の治療にとって有望である。血友病Bの場合、最初の臨床データは期待できるものであり、約10%のF I Xレベルを少なくとも数人の患者で1年以上維持することができる。しかし、血友病Aの場合、A A Vベクターによる治療的発現レベル5~10%を達成することはさまざまな理由により依然として困難である。第1に、第V I I I因子コード配列は従来のA A Vを用いたベクターには大き過ぎる。第2に、工学的操作によるBドメイン欠失型または切断型の第V I I I因子構成体は、コドンが最適化されている場合でも生体内での発現が低いという問題がある。第3に、これらのBドメイン欠失型または切断型の第V I I I因子変異型構成体は生体内での半減期が短く、低発現という影響をさらに悪化させる。第4に、たとえ発現した場合でも、F V I I Iは第I X因子などの他の凝固因子のようには効率的に細胞から分泌されない。

30

【0128】

さらに、これらの問題は、単純に遺伝子治療構成体を高用量にして投与することでは対処できない。現在の知識によると、A A Vを用いた遺伝子治療ベクターのベクター用量を体重1 k gあたり 2×10^{12} v gに増量しなければならない。そのような高用量ではT細胞の免疫応答が誘発されるため、形質導入細胞が破壊され、その結果、導入遺伝子の発現が低下するかまたは消失すらしてしまう。したがって、F V I I I遺伝子治療を血友病A患者の実行可能な治療選択肢にするため、F V I I I発現を改善する戦略が求められている。

40

【0129】

本開示は、第V I I I因子遺伝子治療に関連するこれらの問題及び他の問題を解決する、コドン改変第V I I I因子変異型コード配列の発見に関する。例えば、本明細書に開示するポリヌクレオチドは、哺乳類細胞における発現を顕著に改善し、安定化されたパッキング相互作用による改善されたビリオンパッケージングを表す。いくつかの実施態様では

50

、これらの利点を、コドン改変型構成体CS01、CS04、及びCS23に対する配列同一性の高い（例えば、重鎖コード配列CS01-HC、CS04-HC、及びCS23-HCの1つに対する配列同一性が高く、軽鎖コード配列CS01-LC、CS04-LC、及びCS23-LCの1つに対する配列同一性が高い）第VII因子の重鎖及び軽鎖のコード配列の使用によって実現する。

【0130】

いくつかの実施態様では、本明細書に記載するポリヌクレオチドによってコードされる第VII因子分子は、野生型Bドメインの切断、欠失、または置換によって短縮されている。したがって、かかるポリヌクレオチドは、野生型第VII因子のような大きいポリペプチドの発現効率が悪い従来の遺伝子治療ベクターを介した第VII因子の発現にさらに適している。

10

【0131】

有利なことに、コドン改変第VII因子変異型コード配列であるCS01、CS04、及びCS23は、生体内におけるBドメイン欠失型第VII因子構成体の優れた発現を提供することが本明細書で示されている。例えば、第VII因子ノックアウトマウスにおいて、コード配列CS01（配列番号13）、CS04（配列番号1）、及びCS23（配列番号20）を有するAAVを用いた遺伝子治療ベクターを静脈内投与すると、第VII因子の発現が野生型ポリヌクレオチド配列（配列番号17）でコードされる対応するCS40構成体と比較して、18倍、74倍、及び30倍高まることが実施例2及び実施例4で実証されている（表4及び表7）。

20

【0132】

さらに、コドン改変第VII因子変異型コード配列CS01及びCS04は、優れたビリオンパッケージング及びウイルス産生を提供することも本明細書で示されている。例えば、同量の細胞ペレットから単離した場合、構成体CS01及びCS04を含有するAAVベクター構成体は、野生型ポリヌクレオチド配列でコードされる対応するCS40構成体と比較して、ウイルス収量が5〜7倍大きいことが実施例1で実証されている。

【0133】

有利なことに、出願人らは、コドン改変配列CS01、CS04、及びCS23から生じる改善された第VII因子活性は、基礎となる第VII因子ポリペプチド配列に変異を導入することによりさらなる増強が可能であることも見出した。例えば、実施例4で実証されているように、変異F328S、X5、及びX1は、CS01またはCS04のコドン改変背景で生体内に発現させた場合、単独でも互いに組み合わせても、野生型のコドン改変構成体と比較して、FVII活性をさらに2〜7倍高めた（表7）。さらに著しいことに、変異第VII因子変異体をコードするこれらのコドン改変配列は、野生型ポリヌクレオチド配列でコードされる対応するCS40構成体と比較して、最高246倍の増強を見せた（表7）。

30

【0134】

II. 定義

本明細書で使用する場合、以下の用語は、他に明記しない限り、それらに与えられている意味を有する。

40

【0135】

本明細書で使用する場合、「第VII因子」及び「FVII」という用語は、同じ意味で使用され、第VII因子活性のある任意のタンパク質（例えば、しばしばFVIIaと呼ばれる活性FVII）または第VII因子活性、特に第IXa因子補因子活性のあるタンパク質のタンパク質前駆体（例えば、プロタンパク質またはプレプロタンパク質）を指す。例示的な一実施形態では、第VII因子ポリペプチドは、野生型第VII因子ポリペプチドの重鎖及び軽鎖に対する配列同一性の高い（例えば、少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%、またはそれ以上）配列を有するポリペプチドを指す。いくつかの実施形態では、第VII因子ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドのサイズを短縮するため、第VII因子ポリペプチドのBドメ

50

インは欠失している、切断されている、またはリンカーポリペプチドと置換されている。例示的な一実施形態では、配列番号2のアミノ酸20～1457は第V I I I因子ポリペプチドを構成する。

【0136】

野生型第V I I I因子ポリペプチドの非限定的な例には、ヒトプレプロ第V I I I因子（例えば、GenBank受託番号AAA52485、CAA25619、AAA58466、AAA52484、AAA52420、AAV85964、BAF82636、BAG36452、CAI41660、CAI41666、CAI41672、CAI43241、CAO03404、EAW72645、AAH22513、AAH64380、AAH98389、AAI11968、AAI11970、またはAAB61261）、
10 対応するプロ第V I I I因子、及びその自然変異型；ブタのプレプロ第V I I I因子（例えば、UniProt受託番号F1RZ36またはK7GSZ5）、対応するプロ第V I I I因子、及びその自然変異型；マウスプレプロ第V I I I因子（例えば、GenBank受託番号AAA37385、CAM15581、CAM26492、またはEDL29229）、対応するプロ第V I I I因子、及びその自然変異型；ラットプレプロ第V I I I因子（例えば、GenBank受託番号AAQ21580）、対応するプロ第V I I I因子、及びその自然変異型；ラットプレプロ第V I I I因子；及び他の哺乳類の第V I I I因子ホモログ（例えば、サル、類人猿、ハムスター、モルモットなど）が挙げられる。

【0137】

本明細書で使用する場合、第V I I I因子ポリペプチドには、第I X因子補因子活性のある自然変異型及び人工構成体が含まれる。本開示で使用する場合、第V I I I因子には、ある程度の第I X因子補因子基礎活性（例えば、対応する野生型活性の少なくとも5%、10%、25%、50%、75%、またはそれ以上）を保持している任意の自然変異型、代替配列、アイソフォーム、または変異タンパク質が包含される。ヒト集団に見られる第V I I I因子アミノ酸変異（FV I I I-FL-AA（配列番号19）に関連して）の例には、限定することなく、S19R、R22T、Y24C、Y25C、L26P/R、E30V、W33G、Y35C/H、G41C、R48C/K、K67E/N、L69P、E72K、D75E/V/Y、P83R、G89D/V、G92A/V、A97P、E98K、V99D、D101G/H/V、V104D、K108T、M110V、A111T/V、H113R/Y、L117F/R、G121S、E129V、G130R、E132D、Y133C、D135G/Y、T137A/I、S138R、E141K、D145H、V147D、Y155H、V159A、N163K、G164D/V、P165S、C172W、S176P、S179P、V181E/M、K185T、D186G/N/Y、S189L、L191F、G193R、L195P、C198G、S202N/R、F214V、L217H、A219D/T、V220G、D222V、E223K、G224W、T252I、V253F、N254I、G255V、L261P、P262L、G263S、G266F、C267Y、W274C、H275L、G278R、G280D、E284K、V285G、E291G/K、T294I、F295L、V297A、N299I、R301C/H/L、A303E/P、I307S、S308L、F312S、T314A/I、A315V、G323E、L326P、L327P/V、C329F、I331V、M339T、E340K、V345A/L、C348R/S/Y、Y365C、R391C/H/P、S392L/P、A394S、W401G、I405F/S、E409G、W412G/R、K427I、L431F/S、R437P/W、I438F、G439D/S/V、Y442C、K444R、Y450D/N、T454I、F455C、G466E、P470L/R/T、G474E/R/V、E475K、G477V、D478N、T479R、F484C、A488G、R490G、Y492C/H、Y492H、I494T、P496R、G498R、R503H、G513S/V、I522Y、K529E、W532G、P540T、T541S、D544N、R546W、R550C/G/H、S553P、S554C/G、V556D、R560T、D561G/H/Y、I567T、P569R、S577F、V578A、D579A
20
30
40
50

／H、N583S、Q584H／K／R、I585R／T、M586V、D588G／Y、L594Q、S596P、N601D／K、R602G、S603I／R、W604C、Y605H／S、N609I、R612C、N631K／S、M633I、S635N、N637D／I／S、Y639C、L644V、L650F、V653A／M、L659P、A663V、Q664P、F677L、M681I、V682F、Y683C／N、T686R、F698L、M699T／V、M701I、G705V、G710W、N713I、R717L／W、G720D／S、M721I／L、A723T、L725Q、V727F、E739K、Y742C、R795G、P947R、V1012L、E1057K、H1066Y、D1260E、K1289Q、Q1336K、N1460K、L1481P、A1610S、I1698T、Y1699C／F、E1701K、Q1705H、R1708C／H、T1714S、R1715G、A1720V、E1723K、D1727V、Y1728C、R1740G、K1751Q、F1762L、R1768H、G1769R、L1771P、L1775F／V、L1777P、G1779E／R、P1780L、I1782R、D1788H、M1791T、A1798P、S1799H、R1800C／G／H、P1801A、Y1802C、S1803Y、F1804S、L1808F、M1842I、P1844S、T1845P、E1848G、A1853T／V、S1858C、K1864E、D1865N／Y、H1867P／R、G1869D／V、G1872E、P1873R、L1875P、V1876L、C1877R／Y、L1882P、R1888I、E1894G、I1901F、E1904D／K、S1907C／R、W1908L、Y1909C、A1939T／V、N1941D／S、G1942A、M1945V、L1951F、R1960L／Q、L1963P、S1965I、M1966I／V、G1967D、S1968R、N1971T、H1973L、G1979V、H1980P／Y、F1982I、R1985Q、L1994P、Y1998C、G2000A、T2004R、M2007I、G2013R、W2015C、R2016P／W、E2018G、G2022D、G2028R、S2030N、V2035A、Y2036C、N2038S、2040Y、G2045E／V、I2051S、I2056N、A2058P、W2065R、P2067L、A2070V、S2082N、S2088F、D2093G／Y、H2101D、T2105N、Q2106E／P／R、G2107S、R2109C、I2117F／S、Q2119R、F2120C／L、Y2124C、R2135P、S2138Y、T2141N、M2143V、F2145C、N2148S、N2157D、P2162L、R2169C／H、P2172L／Q／R、T2173A／I、H2174D、R2178C／H／L、R2182C／H／P、M2183R／V、L2185S／W、S2192I、C2193G、P2196R、G2198V、E2200D、I2204T、I2209N、A2211P、A2220P、P2224L、R2228G／L／P／Q、L2229F、V2242M、W2248C／S、V2251A／E、M2257V、T2264A、Q2265R、F2279C／I、I2281T、D2286G、W2290L、G2304V、D2307A、P2319L／S、R2323C／G／H／L、R2326G／L／P／Q、Q2330P、W2332R、I2336F、R2339T、G2344C／D／S、及びC2345S／Yが含まれる。第V I I I因子タンパク質には、翻訳後修飾が含まれているポリペプチドも含まれる。

【0138】

一般に、第V I I I因子をコードするポリヌクレオチドは、不活性な一本鎖ポリペプチド（例えば、プレプロタンパク質）をコードし、これが翻訳後プロセッシングを受けて活性第V I I I因子タンパク質（例えば、F V I I I a）を形成する。例えば、図1を参照にすると、野生型ヒト第V I I I因子プレプロタンパク質はまず切断されてコード済みシグナルペプチド（図示せず）を放出し、第1の一本鎖プロタンパク質（「ヒト野生型F V I I I」として表示）を形成する。その後、プロタンパク質はBドメインとA3ドメインの間で切断され、第V I I I因子の重鎖（例えば、A1ドメイン及びA2ドメイン）とBドメインが含まれている第1のポリペプチド、及び第V I I I因子の軽鎖（例えば、A3ド

10

20

30

40

50

メイン、C1ドメイン、及びC3ドメインを含む)が含まれている第2のポリペプチドを形成する。第1のポリペプチドはさらに切断を受け、Bドメインが除去されるとともにA1ドメインとA2ドメインも分離され、この部分は成熟第VII因子タンパク質では第VII因子の軽鎖との会合が維持されている。第VII因子の成熟プロセスの概説については、その記載内容があらゆる目的のために参照によりその全体が本明細書に組み込まれるGraw et al., Nat Rev Genet., 6(6):488-501(2005)を参照のこと。

【0139】

ただし、いくつかの実施形態では、第VII因子ポリペプチドは第VII因子一本鎖ポリペプチドである。第VII因子一本鎖ポリペプチドは、工学的に操作されて天然の切断部位が除去され、任意選択で、第VII因子のBドメインの除去、切断、または置換が行われる。したがって、それらは、切断(任意選択のシグナルペプチド及び/またはリーダーペプチドの切断以外の切断)により成熟状態ではなく、一本鎖として活性状態である。第VII因子一本鎖ポリペプチドの非限定的な例は、Zollner et al. (Thromb Res, 134(1):125-31(2014))及びDonath et al. (Biochem J., 312(1):49-55(1995))に記載されており、それらの開示内容は、あらゆる目的のために参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0140】

本明細書で使用する場合、「第VII因子の重鎖」または単に「重鎖」という用語は、第VII因子ポリペプチドのA1ドメインとA2ドメインの集合体を指す。例示的な一実施形態では、CS04-FL-AA(配列番号2)のアミノ酸20~759は第VII因子の重鎖を構成する。

【0141】

本明細書で使用する場合、「第VII因子の軽鎖」または単に「軽鎖」という用語は、第VII因子ポリペプチドのA3ドメインと、C1ドメインと、C2ドメインとの集合体を指す。例示的な一実施形態では、CS04-FL-AA(配列番号2)のアミノ酸774~1457は第VII因子の軽鎖を構成する。いくつかの実施形態では、生体内で成熟中に放出される酸性のa3ペプチドは第VII因子の軽鎖から除外される。

【0142】

一般に、第VII因子の重鎖及び軽鎖を一本のポリペプチド鎖として、例えば、任意選択のBドメインまたはBドメイン置換リンカーと共に発現させる。ただし、いくつかの実施形態では、第VII因子の重鎖及び第VII因子の軽鎖を別々のポリペプチド鎖として発現させ(例えば、共発現)、再構成して第VII因子タンパク質を(例えば、生体内または試験管内で)形成させる。

【0143】

本明細書で使用する場合、「Bドメイン置換リンカー」及び「第VII因子リンカー」という用語は同じ意味で使用され、野生型第VII因子Bドメイン(例えば、FVII-FL-AA(配列番号19)のアミノ酸760~1667)の切断型、または第VII因子ポリペプチドのBドメインを置換するよう工学的に操作されたペプチドを指す。本明細書で使用する場合、第VII因子リンカーは、いくつかの実施形態による第VII因子変異型ポリペプチドの第VII因子の重鎖C末端と第VII因子の軽鎖N末端の間に位置する。Bドメイン置換リンカーの非限定的な例は、米国特許第4,868,112号、第5,112,950号、第5,171,844号、第5,543,502号、第5,595,886号、第5,610,278号、第5,789,203号、第5,972,885号、第6,048,720号、第6,060,447号、第6,114,148号、第6,228,620号、第6,316,226号、第6,346,513号、第6,458,563号、第6,924,365号、第7,041,635号、及び第7,943,374号;米国特許出願公開第2013/024960号、第2015/0071883号、及び第2015/0158930号;ならびにPCT公開WO201

4／064277及びWO2014／127215に開示されており、それらの開示内容はあらゆる目的のために参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0144】

本明細書で特に明記しない限り、第V I I I因子アミノ酸の番号付けは、図22に配列番号19として提示される完全長野生型ヒト第V I I I因子配列(F V I I I－F L－A A)における対応アミノ酸を指す。したがって、本明細書に開示する第V I I I因子変異型タンパク質におけるアミノ酸置換に言及される場合、その記載アミノ酸番号は、完全長野生型第V I I I因子配列における類似(例えば、構造的または機能的に同等)アミノ酸及び／または相同(例えば、一次アミノ酸配列で進化的に保存された)アミノ酸を指す。例えば、アミノ酸置換T2105Nは、完全長野生型ヒト第V I I I因子配列(F V I I I－F L－A A；配列番号19)の位置2105におけるTからNへの置換、C S O 4 (C S O 4－F L－A A；配列番号2)によってコードされる第V I I I因子変異型タンパク質の位置1211におけるTからNへの置換、及びC S O 4 m 3 (C S O 4 m 3－F L－A A；配列番号105)によってコードされる第V I I I因子変異型の位置1212におけるTからNへの置換を指す。

10

【0145】

本明細書に記載の場合、第V I I I因子アミノ酸番号付けシステムは、第V I I I因子シグナルペプチド(例えば、完全長野生型ヒト第V I I I因子配列のアミノ酸1～19)が含まれているか否かによって異なる。シグナルペプチドが含まれている場合、番号付けは「シグナルペプチド含有」または「S P I」とする。シグナルペプチドが含まれていない場合、番号付けは「シグナルペプチド除外」または「S P E」とする。例えば、F328Sは、S P E番号付けでF309Sとされる同一アミノ酸をS P I番号付けで表したものである。特に明記しない限り、すべてのアミノ酸の番号付けは、図22に配列番号19として提示される完全長野生型ヒト第V I I I因子配列(F V I I I－F L－A A)における対応アミノ酸を指す。

20

【0146】

本明細書に記載の場合、コドン改変型ポリヌクレオチドは、自然にコードされた第V I I I因子構成体(例えば、野生型ヒトコドンを使用して同一の第V I I I因子構成体をコードするポリヌクレオチド)で得られる第V I I I因子発現レベルと比較して、トランスジェニック第V I I I因子の生体内での発現を増加させる(例えば、遺伝子治療ベクターの一部として投与した場合)。本明細書で使用する場合、「発現増加」という用語は、自然にコードされた第V I I I因子構成体を投与された動物のトランスジェニック第V I I I因子血中活性レベルと比較した場合に、第V I I I因子をコードするコドン改変型ポリヌクレオチドを投与された動物のトランスジェニック第V I I I因子血中活性レベルが上昇していることを指す。活性レベルは、当技術分野で公知の任意の第V I I I因子活性を使用して測定することができる。第V I I I因子活性を決定する例示的アッセイは、T e c h n o c h r o m e F V I I Iアッセイ(T e c h n o c l o n e、オーストラリア、ウィーン)である。

30

【0147】

いくつかの実施形態では、発現増加とは、自然にコードされた第V I I I因子ポリヌクレオチドを投与された動物のトランスジェニック第V I I I因子血中活性レベルと比較して、コドン改変第V I I I因子ポリヌクレオチドを投与された動物の血中トランスジェニック第V I I I因子活性が少なくとも25%高いことを指す。いくつかの実施形態では、発現増加とは、自然にコードされた第V I I I因子ポリヌクレオチドを投与された動物のトランスジェニック第V I I I因子血中活性レベルと比較して、コドン改変第V I I I因子ポリヌクレオチドを投与された動物の血中トランスジェニック第V I I I因子活性が少なくとも50%高い、少なくとも75%高い、少なくとも100%高い、少なくとも3倍高い、少なくとも4倍高い、少なくとも5倍高い、少なくとも6倍高い、少なくとも7倍高い、少なくとも8倍高い、少なくとも9倍高い、少なくとも10倍高い、少なくとも15倍高い、少なくとも20倍高い、少なくとも25倍高い、少なくとも30倍高い、少な

40

50

くとも40倍高い、少なくとも50倍高い、少なくとも60倍高い、少なくとも70倍高い、少なくとも80倍高い、少なくとも90倍高い、少なくとも100倍高い、少なくとも125倍高い、少なくとも150倍高い、少なくとも175倍高い、少なくとも200倍高い、少なくとも225倍高い、または少なくとも250倍高いことを指す。

【0148】

本明細書に記載の場合、コドン改変型ポリヌクレオチドは、自然にコードされた第V I I I因子構成体（例えば、野生型ヒトコドンを使用して同一の第V I I I因子構成体をコードするポリヌクレオチド）で得られるベクター産生レベルと比較して、ベクター産生を増加させる。本明細書で使用する場合、「ウイルス産生増加」という用語は、自然にコードされた第V I I I因子構成体と共に植菌された細胞培養におけるベクター収量（例えば、培養液1リットルあたりの力価）と比較して、第V I I I因子をコードするコドン改変型ポリヌクレオチドと共に植菌された細胞培養におけるベクター収量が増加していることを指す。ベクター収量は、当技術分野で公知の任意のベクター力価アッセイを使用して測定することができる。ベクター収量（例えば、AAVベクターの収量）を決定する例示的アッセイは、AAV2末端逆位反復配列を標的にするqPCRである（Aurnhammer, Human Gene Therapy Methods: Part B 23: 18-28 (2012)）。

10

【0149】

いくつかの実施形態では、ウイルス産生増加とは、同種の培養において、自然にコードされた第V I I I因子構成体の収量よりもコドン改変ベクター収量が少なくとも25%大きいことを指す。いくつかの実施形態では、ベクター産生増加とは、同種の培養において、自然にコードされた第V I I I因子構成体の収量よりもコドン改変ベクター収量が少なくとも50%大きい、少なくとも75%大きい、少なくとも100%大きい、少なくとも3倍大きい、少なくとも4倍大きい、少なくとも5倍大きい、少なくとも6倍大きい、少なくとも7倍大きい、少なくとも8倍大きい、少なくとも9倍大きい、少なくとも10倍大きい、少なくとも15倍大きい、または少なくとも20倍大きいことを指す。

20

【0150】

本明細書で使用する場合、「血友病」という用語は、血液の凝固（clotting）または凝固（coagulation）の低下により広く特徴付けられる一群の疾患状態を指す。血友病は、A型、B型、もしくはC型の血友病、または3つの疾患型すべての複合型を指し得る。A型血友病（血友病A）は第V I I I因子（F V I I I）活性の低下または欠損によって生じ、血友病サブタイプのうち最も顕著なものである。B型血友病（血友病B）は、第I X因子（F I X）の凝固機能の欠損または低下から生じる。C型血友病（血友病C）は、第X I因子（F X I）の凝固活性が欠損または低下した結果として生じる。血友病A及びBはX連鎖性疾患であるが、血友病Cは常染色体性疾患である。従来の血友病治療には、F V I I I、F I X（Bebulin（登録商標）-VHを含む）、及びF X Iなどの凝固因子、ならびにF E I B A-VH、デスマプレシンの予防的かつ必要に応じた（on-demand）投与、及び血漿注入が含まれる。

30

【0151】

本明細書で使用する場合、「F V I I I遺伝子治療」という用語には、第V I I I因子をコードする核酸を患者に提供して血友病に伴う1つ以上の症状（例えば、臨床因子）の再発を緩和、軽減、または予防する任意の治療法が含まれる。かかる用語は、血友病個人の健康を維持または改善するための、第V I I I因子の任意の修飾形態（例えば、第V I I I因子変異型）を含めた第V I I I因子分子をコードする核酸を含む、任意の化合物の投与、薬物、処置、またはレジメンを包含する。F V I I I療法の期間、F V I I I治療剤の用量はいずれも、例えば、本開示に従って得られた結果に基づいて、変更が可能であることを当業者は理解するであろう。

40

【0152】

本明細書で使用する場合、「バイパス療法」という用語には、第V I I I因子ではない止血薬、化合物または凝固因子を患者に提供して血友病に伴う1つ以上の症状（例えば、

50

臨床因子)の再発を緩和、軽減、または予防する任意の治療法が含まれる。第V I I I因子ではない化合物及び凝固因子には、第V I I I因子インヒビター迂回活性(F E I B A)、組換え活性型第V I I I因子(F V I I a)、プロトロンビン複合体濃縮物、及び活性型プロトロンビン複合体濃縮物が挙げられるが、これらに限定されるものではない。第V I I I因子ではないこれらの化合物及び凝固因子は組換えであっても血漿由来であってもよい。当業者は、バイパス療法の期間、バイパス療法の用量はいずれも、例えば、本開示に従って得られた結果に基づいて、変更が可能であることを理解するであろう。

【0153】

本明細書で使用する場合、第V I I I因子分子をコードする核酸及び従来の血友病A治療剤の投与が含まれる「併用療法」には、第V I I I因子分子をコードする核酸と第V I I I因子分子の両方及び／または第V I I I因子ではない止血薬(例えば、バイパス治療剤)を患者に提供して血友病に伴う1つ以上の症状(例えば、臨床因子)の再発を緩和、軽減、または予防する任意の治療法が含まれる。かかる用語は、血友病個人の健康を維持または改善するために有用であり、本明細書に記載する治療剤のいずれかが含まれる第V I I I因子の任意の修飾形態を含めた第V I I I因子分子をコードする核酸が含まれた、任意の化合物の投与、薬物、処置、またはレジメンを包含する。

【0154】

「治療的に有効な量または用量」または「治療的に十分な量または用量」または「有効または十分な量または用量」という用語は、被投与体に対し治療効果を生み出す用量を指す。例えば、血友病治療に有用な薬物の治療の有効量は、血友病に伴う1つ以上の症状を予防または軽減できる量であり得る。正確な用量は、治療目的に応じて異なることになり、公知の技術を使用して当業者により確認可能である(例えば、L i e b e r m a n, P h a r m a c e u t i c a l D o s a g e F o r m s (v o l s . 1 - 3, 1 9 9 2) ; L l o y d, T h e A r t, S c i e n c e a n d T e c h n o l o g y o f P h a r m a c e u t i c a l C o m p o u n d i n g (1 9 9 9) ; P i c k a r, D o s a g e C a l c u l a t i o n s (1 9 9 9) ; 及びR e m i n g t o n : T h e S c i e n c e a n d P r a c t i c e o f P h a r m a c y, 2 0 t h E d i t i o n, 2 0 0 3, G e n n a r o, E d . , L i p p i n c o t t, W i l l i a m s & W i l k i n sを参照のこと)。

【0155】

本明細書で使用する場合、「遺伝子」という用語は、ポリペプチド鎖(例えば、コード領域)をコードするDNA分子のセグメントを指す。いくつかの実施形態では、遺伝子に、ポリペプチド鎖の生成に関与するコード領域の直前、直後、及び／または介在する領域を配置する(例えば、プロモーター、エンハンサー、ポリアデニル化配列、5'非翻訳領域、3'非翻訳領域、またはイントロンなどの調節エレメント)。

【0156】

本明細書で使用する場合、「調節エレメント」という用語は、プロモーター、エンハンサー、ターミネーター、ポリアデニル化配列、イントロン等のような細胞にコード配列を発現させるヌクレオチド配列を指す。

【0157】

本明細書で使用する場合、「プロモーターエレメント」という用語は、コード配列の発現制御を助けるヌクレオチド配列を指す。一般に、プロモーターエレメントは、遺伝子の翻訳開始部位の5'末端に位置する。ただし、ある実施形態では、プロモーターエレメントは、イントロン配列内、またはコード配列の3'末端に位置し得る。いくつかの実施形態では、遺伝子治療ベクターに有用なプロモーターは、標的タンパク質の天然遺伝子由来である(例えば、第V I I I因子プロモーター)。いくつかの実施形態では、遺伝子治療ベクターに有用なプロモーターは、標的生物の特定の細胞または組織に特異的に発現する(例えば、肝臓特異的なプロモーター)。さらに別の実施形態では、特徴が十分に明らかになっている複数あるプロモーターエレメントの1つを本明細書に記載の遺伝子治療ベクターにおいて使用する。特徴が十分に明らかになっているプロモーターエレメントの非限定

的な例には、CMV初期プロモーター、β-アクチンプロモーター、及びメチル化CpG結合タンパク質2 (MeCP2) プロモーターが挙げられる。いくつかの実施形態では、プロモーターは構成的プロモーターであり、これは標的タンパク質の実質的に一定の発現を誘導する。他の実施形態では、プロモーターは誘導性プロモーターであり、これは特定の刺激（例えば、特定の治療または薬剤への曝露）に応答して標的タンパク質の発現を誘導する。AAV介在性遺伝子治療用プロモーターの設計の概説については、その記載内容があらゆる目的のために参照によりその全体が明示的に組み込まれるGray et al. (Human Gene Therapy 22:1143-53 (2011)) を参照のこと。

【0158】

本明細書で使用する場合、「ベクター」という用語は、宿主細胞に核酸（例えば、第V I I I 因子遺伝子治療構成体をコードするもの）を導入するために使用される任意の媒体を指す。いくつかの実施形態では、ベクターにはレプリコンが含まれ、これは、標的核酸と共に媒体を複製する機能がある。遺伝子治療に有用なベクターの非限定的な例には、プラスミド、ファージ、コスミド、人工染色体、及びウイルスが挙げられ、これらは生体内において自律的複製単位として機能する。いくつかの実施形態では、ベクターは、標的核酸（例えば、第V I I I 因子変異型をコードするコドン改変型ポリヌクレオチド）を導入するためのウイルス媒体である。遺伝子治療に有用な真核生物の改変型ウイルスが多数、当技術分野で公知である。例えば、アデノ随伴ウイルス (AAV) はヒトの遺伝子治療での使用に特に好適であり、理由として、ヒトはウイルスの自然宿主であること、このウイルスの野生型が寄与する疾患は知られていないこと、及びこのウイルスは穏やかな免疫応答を引き起こすことが挙げられる。

【0159】

本明細書で使用する場合、「CpGアイランド」という用語は、CpGジヌクレオチドの密度が統計的に高いポリヌクレオチド内領域を指す。本明細書で使用する場合、ポリヌクレオチド（例えば、コドン改変第V I I I 因子タンパク質をコードするポリヌクレオチド）の領域がCpGアイランドであるのは、200塩基対領域にわたり、(i) 領域のGC含量が50%より大きく、(ii) 下記関係式で定義される実測CpGジヌクレオチドと予測CpGジヌクレオチドの比が少なくとも0.6である場合である。

$$\frac{N[CpG]*N[\text{枠長}]}{N[C]*N[G]} \geq 0.6$$

CpGアイランドの同定方法に関するさらなる情報については、その記載内容はあらゆる目的のために参照によりその全体が本明細書に明示的に組み込まれるGardiner-Garden M. et al., J Mol Biol., 196 (2): 261-82 (1987) を参照のこと。

【0160】

本明細書で使用する場合、「核酸」という用語は、デオキシリボヌクレオチドまたはリボヌクレオチド及びそのポリマーの一本鎖または二本鎖形態のもの、及びその相補鎖を指す。かかる用語は、既知のヌクレオチド類似体または修飾された骨格残基または骨格結合を含有する合成、天然に生じる、及び天然には生じない核酸であって、参照核酸と同様の結合特性を有し、参照ヌクレオチドと同様の方法で代謝される核酸を包含する。そのような類似体の例には、限定することなく、ホスホロチオエート、ホスホルアミダート、メチルホスホナート、キラルーメチルホスホナート、2-Ο-メチルリボヌクレオチド、及びペプチド核酸 (PNA) が含まれる。

【0161】

「アミノ酸」という用語は、天然に生じるアミノ酸及び非天然アミノ酸を指し、それらには、天然に生じるアミノ酸と同様の方法で機能するアミノ酸類似体及びアミノ酸模倣物が含まれる。天然に生じるアミノ酸には、遺伝暗号によってコードされるもの、ならびに後に修飾を受けるアミノ酸、例えば、ヒドロキシプロリン、γ-カルボキシグルタミン酸、及びΟ-ホスホセリンが含まれる。天然に生じるアミノ酸には、例えば、D-アミノ酸

及びL-アミノ酸が含まれ得る。本明細書で使用するアミノ酸には、非天然アミノ酸も含まれ得る。アミノ酸類似体とは、天然に生じるアミノ酸と同一の基本化学構造を有する化合物、すなわち、任意の炭素が水素、カルボキシル基、アミノ基、R基に結合しているもの、例えば、ホモセリン、ノルロイシン、メチオニンスルホキシド、またはメチオニンメチルスルホニウムを指す。そのような類似体は、修飾R基（例えば、ノルロイシン）または修飾ペプチド骨格を有しているが、天然に生じるアミノ酸と同一の基本化学構造を保持している。アミノ酸模倣物は、アミノ酸の一般化学構造とは異なる構造を有するが、天然に生じるアミノ酸と同様の方法で機能する化学物質を指す。アミノ酸は、本明細書では、一般に知られている3文字表記またはIUPAC-IUB生化学命名委員会（Biochemical Nomenclature Commission）が推奨する1文字表記によって言及され得る。同様に、ヌクレオチドは、それらに対して一般に認められている1文字コードで言及され得る。

10

【0162】

本明細書において、変異第VII因子構成体をコードするヌクレオチド配列は、本明細書で提供するコード配列と同一配列であっても、または異なるコード配列であってもよく、この異なる配列は、遺伝暗号の冗長性または縮重の結果として、本明細書で提供するコード配列と同一のポリペプチドをコードする。当業者は、核酸中の各コドン（ただし、通常、メチオニンに対する唯一のコドンであるAUGと、通常、トリプトファンに対する唯一のコドンであるTGGを除く）を改変して機能的に同一な分子を得ることができると認識するであろう。したがって、同一ポリペプチドをコードする核酸の各変異は、実際の

20

【0163】

アミノ酸配列に関し、コードされた配列中の単一アミノ酸もしくはごく一部のアミノ酸を改変する、付加する、または欠失させる核酸もしくはペプチドの配列に対する個々の置換、欠失または付加は、かかる改変によってあるアミノ酸が化学的に類似したアミノ酸で置換される「保存的に修飾された変異型」であることを当業者は認識するであろう。機能的に類似したアミノ酸が記載された保存的置換表は当技術分野において周知である。そのような保存的に修飾された変異型は、本開示の多形変異型、種間のホモログ、及び対立遺伝子に対する追加であって、これらを除外するものではない。

【0164】

30

機能的に類似したアミノ酸を提供する保存的アミノ酸置換は当技術分野において周知である。特定のアミノ酸、例えば、触媒アミノ酸、構造アミノ酸、または立体的に重要なアミノ酸の機能性に応じて、異なる分類のアミノ酸を互いに保存的な置換とみなしてよい。表1に、アミノ酸の電荷と極性、アミノ酸の疎水性、アミノ酸の表面露出／構造上の性質、及びアミノ酸の二次構造の傾向に基づいて保存的置換とされるアミノ酸分類を記載する。

【0165】

（表1）タンパク質の残基の機能性に基づく保存的アミノ酸置換の分類

重要な特徴	保存的分類	
電荷／極性	1. H, R, 及び K 2. D 及び E 3. C, T, S, G, N, Q, 及び Y 4. A, P, M, L, I, V, F, 及び W	
疎水性	1. D, E, N, Q, R, 及び K 2. C, S, T, P, G, H, 及び Y 3. A, M, I, L, V, F, 及び W	10
構造上／表面の露出	1. D, E, N, Q, H, R, 及び K 2. C, S, T, P, A, G, W, 及び Y 3. M, I, L, V, 及び F	20
二次構造の傾向	1. A, E, Q, H, K, M, L, 及び R 2. C, T, I, V, F, Y, 及び W 3. S, G, P, D, 及び N	20
進化的保存	1. D 及び E 2. H, K, 及び R 3. N 及び Q 4. S 及び T 5. L, I, 及び V 6. F, Y, 及び W 7. A 及び G 8. M 及び C	30

【0166】

40

核酸またはペプチドの2つ以上の配列において「同一な」または「同一性」パーセントという用語は、BLASTまたはBLAST2.0の配列比較アルゴリズムを以下に記載のデフォルトのパラメータでを使用して測定するか、または手作業でアラインメントし目視確認した場合に、2つ以上の配列またはサブ配列が同一であるか、または同一であるアミノ酸残基もしくはヌクレオチドを明示された割合で有している（すなわち、比較枠または指定領域にわたり最大一致度について比較及びアラインメントを行った場合に、明示された領域にわたり、約60%の同一性、好ましくは65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、またはそれ以上の同一性がある）ことを指す。

【0167】

50

当技術分野で公知のように、タンパク質（または以下に考察する核酸）が既知配列に対して配列同一性または配列類似性を有するか否かを確認するために数あるさまざまなプログラムを使用してよい。配列の同一性及び／または類似性は、当技術分野で公知の標準的な技術を使用して決定され、それらには、好ましくはデフォルト設定値を使用した、Smith & Waterman, Adv. Appl. Math., 2: 482 (1981)の局所配列同一性アルゴリズム、Needleman & Wunsch, J. Mol. Biol., 48: 443 (1970)の配列同一性アラインメントアルゴリズムによるもの、Pearson & Lipman, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 85: 2444 (1988)の類似性検索法によるもの、コンピュータによるこれらのアルゴリズムの実施 (Wisconsin Genetics Software Package (Genetics Computer Group、ウィスコンシン州、マディソン、575 Science Drive) 同梱GAP、BESTFIT、FASTA、及びTFASTA) によるもの、Devereux et al., Nucl. Acid Res., 12: 387-395 (1984)に記載のBest Fit配列プログラム、または検査確認による方法が挙げられるが、これらに限定されるものではない。好ましくは、同一性パーセントは、ミスマッチペナルティ (mismatch penalty) 1; ギャップペナルティ (gap penalty) 1; ギャップサイズペナルティ (gap size penalty) 0.33; 及び結合ペナルティ (joining penalty) 30、"Current Methods in Sequence Comparison and Analysis, "Macromolecular Sequencing and Synthesis, Selected Methods and Applications, pp 127-149 (1988), Alan R. Liss, Inc., というパラメータに基づくFastDBによって計算され、そのいずれも参照により組み込まれる。

【0168】

有用なアルゴリズムの一例はPILEUPである。PILEUPでは、プログレッシブ・アラインメント、ペアワイズアラインメントを使用して一群の関連配列から多重配列アラインメントを作成する。アラインメント作成に使用されたクラスタリング関係を示す木のプロットも行われ得る。PILEUPは、Feng & Doolittle, J. Mol. Evol. 35: 351-360 (1987)のプログレッシブ・アラインメント法を簡便化したものを使用しており、かかる方法は、Higgins & Sharp CABIOS 5: 151-153 (1989)によって記載された方法と類似しており、いずれも参照により組み込まれる。有用なPILEUPパラメータとして、デフォルトのギャップ重み (default gap weight) 3.00、デフォルトのギャップ長重み (default gap length weight) 0.10、及び加重末端ギャップ (weighted end gaps) が挙げられる。

【0169】

有用なアルゴリズムの別の例は、Altschul et al., J. Mol. Biol. 215, 403-410, (1990); Altschul et al., Nucleic Acids Res. 25: 3389-3402 (1997); 及びKarlin et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 90: 5873-5877 (1993)に記載のBLASTアルゴリズムであり、いずれも参照により組み込まれる。特に有用なBLASTプログラムは、Altschul et al., Methods in Enzymology, 266: 460-480 (1996); <http://blast.wustl.edu/blast/README.html> から入手したWU-BLAST-2プログラムである。WU-BLAST-2はいくつかの検索パラメータを使用するが、そのほとんどはデフォルト値に設定されている。調整可能パラメータは以下の値に設定される：オーバーラップスパン (overlap span) = 1、オーバーラップフラクション (overlap fraction) = 0.125、文字列閾値 (word threshold) (T) = 11。HSP Sと

HSP S2のパラメータは、動的な値であり、特定配列の組成、及び関心対象配列の検索を行う特定データベースの組成に応じてプログラム自身により確定されるが、感度が増すよう各値を調整してよい。

【0170】

さらなる有用アルゴリズムは、参照により組み込まれるAltschul et al., Nucl. Acids Res., 25:3389-3402により報告されているギャップドBLAST (gapped BLAST) である。ギャップドBLAST (gapped BLAST) は、BLOSUM-62置換スコアを使用し、閾値のTパラメータは9に設定され、2ヒット法 (two-hit method) でギャップなしの伸長 (ungapped extension) を発生させ、ギャップ長kをコスト10+kにかけ、Xuを16に設定し、Xgはデータベース検索段階では40に、またアルゴリズムの出力段階では67に設定する。ギャップドアラインメントは、約22ビットに相当するスコアにより発生させる。

10

【0171】

アミノ酸配列同一性の%値は、一致する同一残基数をアラインメントを行った領域中の「より長い」配列の残基総数で除算することによって求められる。「より長い」配列は、アラインメントを行った領域中、実在残基を最も多く有する配列である (アラインメントスコアを最大にするためにWU-Blast-2で導入したギャップは無視する)。同様の方法で、同定されたポリペプチドのコード配列に関する「核酸配列同一性パーセント (%)」は、候補配列中の、細胞周期タンパク質のコード配列のヌクレオチド残基と同一なヌクレオチド残基の割合として定義される。好ましい方法では、オーバーラップスパン (overlap span) 及びオーバーラップフラクション (overlap fraction) がそれぞれ1及び0.125であるデフォルトのパラメータに設定されたWU-BLAST-2のBLASTNモジュールを利用する。

20

【0172】

アラインメントには、アラインメント対象配列へのギャップ導入を含めてよい。さらに、図2 (配列番号1) の配列によってコードされるタンパク質よりも多いまたは少ないアミノ酸を含有する配列の場合、一実施形態では、配列同一性の割合は、アミノ酸またはヌクレオチドの総数に対する同一なアミノ酸またはヌクレオチドの数に基づいて決定されることになる。したがって、例えば、以下に考察するように、図2 (配列番号1) に示す配列よりも短い配列の配列同一性は、一実施形態では、かかる短い配列中のヌクレオチド数を使用して決定されることになる。同一性パーセントの計算では、挿入、欠失、置換等といった配列変異のさまざまな発現に相対的重みを割り付けない。

30

【0173】

一実施形態では、同一性のみ正のスコア (+1) とし、ギャップを含む配列変異のすべての形態に値「0」を割り付け、これにより、配列類似性計算に以下に記載のような重みを付けたスケールまたはパラメータが不要になる。配列同一性パーセントは、例えば、一致同一残基数をアラインメントを行った領域中の「短い」配列の総残基数で除算したものに100を乗算して計算してよい。「より長い」配列は、アラインメントを行った領域中、実在残基を最も多く有する配列である。

40

【0174】

「対立遺伝子多型」という用語は、特定の遺伝子座における遺伝子の多型形態、ならびに遺伝子のmRNA転写産物に由来するcDNA、及びそれらによってコードされるポリペプチドを指す。「好ましい哺乳類コドン」という用語は、あるアミノ酸をコードするコドンセットのうち、哺乳類細胞に発現するタンパク質において使用頻度が最も高い、以下の一覧から選ばれるコドンセットのコドンサブセットを指す：Gly (GGC、GGG) ; Glu (GAG) ; Asp (GAC) ; Val (GTG、GTC) ; Ala (GCC、GCT) ; Ser (AGC、TCC) ; Lys (AAG) ; Asn (AAC) ; Met (ATG) ; Ile (ATC) ; Thr (ACC) ; Trp (TGG) ; Cys (TGC) ; Tyr (TAT、TAC) ; Leu (CTG) ; Phe (TTC) ; Arg (CGC、

50

A G G、A G A) ; G l n (C A G) ; H i s (C A C) ; 及び P r o (C C C) 。

【0175】

本明細書で使用する場合、コドン改変という用語は、あるポリペプチド（例えば、第V I I I 因子変異型タンパク質）をコードするポリヌクレオチド配列であって、かかるポリペプチドをコードする野生型ポリヌクレオチドの少なくとも1つのコドンが、そのポリヌクレオチド配列の特性が改善されるよう変更されているポリヌクレオチド配列を指す。いくつかの実施形態では、改善された特性により、ポリペプチドをコードするm R N A の転写増強、m R N A の安定性増大（例えば、m R N A 半減期の改善）、ポリペプチドの翻訳増強、及び／またはベクター内のポリヌクレオチドのパッケージング増大が促進される。改善された特性を達成するために使用可能な改変の非限定的な例には、特定アミノ酸に対するコドンの使用及び／または分布の変更、全体及び／または局所のG C 含量の調節、A T に富んだ配列の除去、反復配列エレメントの除去、全体及び／または局所のC p G ジヌクレオチド含量の調節、潜在的な調節エレメント（例えば、T A T A ボックス及びC C A A T ボックスエレメント）の除去、イントロン／エキソンのスプライス部位の除去、制御配列の改善（例えば、K o z a k コンセンサス配列の導入）、及び転写されたm R N A 内で二次構造（例えば、ステムループ）を形成することができる配列エレメントの除去が挙げられる。

10

【0176】

本明細書の考察において、本開示の構成要素を指すさまざまな命名法がある。「C S ー 数字」（例えば、「C S 0 4」、「C S 0 1」、「C S 2 3」など）は、F V I I I ポリペプチドをコードするコドン改変型ポリヌクレオチド及び／またはそのコードされた、変異型を含めたポリペプチドを指す。例えば、C S 0 1 ー F L は、C S 0 1 ポリヌクレオチド配列によってコードされる完全長（F u l l L e n g t h）のコドンが改変されたC S 0 1 ポリヌクレオチド配列またはアミノ酸配列（本明細書では場合により、アミノ酸配列（A m i n o A c i d）については「C S 0 1 ー F L ー A A」、また核酸配列（N u c l e i c A c i d）については「C S 0 1 ー F L ー N A」と呼ぶ）を指す。同様に、「C S 0 1 ー L C」は、F V I I I ポリペプチドの軽鎖をコードするコドン改変型核酸配列（「C S 0 1 ー L C ー N A」）、またはC S 0 1 ポリヌクレオチド配列によってコードされるF V I I I 軽鎖のアミノ酸配列（本明細書では場合により、「C S 0 1 ー L C ー A A」とも呼ばれる）を指す。同様に、C S 0 1 ー H C、C S 0 1 ー H C ー A A 及びC S 0 1 ー H C ー N A は、F V I I I 重鎖について同一である。当業者には理解されるように、コドンのみが改変された（例えば、R e f a c t o と比較した場合に、さらなるアミノ酸置換を含んでいない）C S 0 1、C S 0 4、C S 2 3 などの構成体の場合、アミノ酸配列はコドン最適化によって改変されないもので、同一のアミノ酸配列となる。したがって、開示の配列構成体には、C S 0 1 ー F L ー N A、C S 0 1 ー F L ー A A、C S 0 1 ー L C ー N A、C S 0 1 ー L C ー A A、C S 0 1 ー H C ー A A、C S 0 1 ー H C ー N A、C S 0 4 ー F L ー N A、C S 0 4 ー F L ー A A、C S 0 4 ー L C ー N A、C S 0 4 ー L C ー A A、C S 0 4 ー H C ー A A、C S 0 4 ー H C ー N A、C S 2 3 ー F L ー N A、C S 2 3 ー F L ー A A、C S 2 3 ー L C ー N A、C S 2 3 ー L C ー A A、C S 2 3 ー H C ー A A 及びC S 2 3 ー H C ー N A が含まれるが、これらに限定されるものではない。

20

30

40

【0177】

この命名法は、図13に示すグリコシル化ペプチドにも適用され、これにより「N G A 1 ー A A」はアミノ酸配列を指し、N G A 1 ー N A は核酸配列を指す。

【0178】

本開示には、以下に記載する、適切に命名されたさらなる新規第V I I I 因子変異型も含まれる。

【0179】

I I I . コドン改変第V I I I 因子変異型

いくつかの実施形態では、本開示は、第V I I I 因子変異型をコードするコドン改変型ポリヌクレオチドを提供する。これらのコドン改変型ポリヌクレオチドは、A A V を用い

50

た遺伝子治療構成体にして投与した場合、第V I I I因子の発現を顕著に改善する。また、コドン改変型ポリヌクレオチドは、従来の方法でコドンを最適化した構成体と比較して改善されたAAV-ビリオンパッケージングも示す。実施例2及び実施例4で実証されるように、出願人らは、ヒト野生型第V I I I因子の重鎖と軽鎖と、生体内で活性F V I I I aタンパク質の成熟を促進するf u r i n切断部位が含有される14アミノ酸の短いBドメイン置換リンカー（「S Q」リンカー）とを有した、第V I I I因子ポリペプチドをコードする3つのコドン改変型ポリヌクレオチド（C S 0 1 - F L - N A、C S 0 4 - F L - N A、及びC S 2 3 - F L - N A）の発見により、上記利点を達成している。実施例4でさらに実証されるように、コードされた第V I I I因子分子内にF 3 2 8 S、X 5、及びX 1の各アミノ酸変異をさまざまに組み合わせて組み込むことにより、第V I I I因子活性の生体内発現がさらに高まった。

10

【0180】

一実施形態では、本明細書で提供するコドン改変型ポリヌクレオチドは、少なくとも、第V I I I因子の重鎖及び第V I I I因子の軽鎖をコードするC S 0 1、C S 0 4、またはC S 2 3内の配列（それぞれ、配列番号13、1、及び20）に対する配列同一性の高いヌクレオチド配列を有する。当技術分野で公知のように、第V I I I因子のBドメインは生体内での活性に必要ではない。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書で提供するコドン改変型ポリヌクレオチドは第V I I I因子Bドメインを完全に欠失している。いくつかの実施形態では、天然型第V I I I因子Bドメインを、f u r i n切断部位を含有する短いアミノ酸リンカー、例えば、C S 0 1、C S 0 4、またはC S 2 3（それぞれ、配列番号2、2、及び21）構成体のアミノ酸760～773からなる「S Q」リンカーで置換する。「S Q」リンカーはB D L O 0 4とも呼ぶ（図6中、アミノ酸配列は-A A、ヌクレオチド配列は-N Aとなる）。

20

【0181】

一実施形態では、コドン改変型ポリヌクレオチドによってコードされる第V I I I因子の重鎖及び軽鎖はそれぞれ、ヒト第V I I I因子の重鎖及び軽鎖である。他の実施形態では、コドン改変型ポリヌクレオチドによってコードされる第V I I I因子の重鎖及び軽鎖は、別の哺乳類に由来する重鎖配列及び軽鎖配列（例えば、ブタの第V I I I因子）である。さらに別の実施形態では、第V I I I因子の重鎖及び軽鎖は、キメラの重鎖及び軽鎖である（例えば、ヒトと第2の哺乳類との組み合わせ配列）。さらに別の実施形態では、第V I I I因子の重鎖及び軽鎖は、別の哺乳類の重鎖及び軽鎖のヒト化型、例えば、ヒトに投与した場合に、得られるペプチドの免疫原性が低くなるよう選択位置でヒト残基が置換されている、別の哺乳類由来の重鎖配列及び軽鎖配列である。

30

【0182】

ヒト遺伝子のGC含量は、25%未満から90%超までばらつきが大きい。しかし、一般に、GC含量の高いヒト遺伝子は高レベルで発現する。例えば、K u d l aら（P L o S B i o l . , 4（6）：80（2006））は、主に転写を高め、定常状態のmRNA転写産物量を高めることによって、遺伝子のGC含量を上げるとコードされたポリペプチドの発現が増加することを実証している。一般に、コドンが最適化された遺伝子構成体の所望GC含量は60%以上である。しかしながら、野生型AAVゲノムはGC含量が約56%である。

40

【0183】

したがって、いくつかの実施形態では、本明細書で提供するコドン改変型ポリヌクレオチドは、野生型AAVビリオンのGC含量との一致度がより高いCG含量（例えば、約56%のGC）を有し、これは、哺乳類細胞での発現用に従来の方法でコドンが最適化されたポリヌクレオチドの好ましいCG含量（例えば、60%以上のGC）よりも低い。実施例1に概説されているように、GC含量が約56%であるC S 0 4 - F L - N A（配列番号1）は、同様にコドンを改変したGC含量の高いコード配列と比較して、ビリオンパッケージングが改善されている。

【0184】

50

したがって、いくつかの実施形態では、第V I I I因子ポリペプチドをコードするコドン改変型ポリヌクレオチドの全体的GC含量は60%未満である。いくつかの実施形態では、第V I I I因子ポリペプチドをコードするコドン改変型ポリヌクレオチドの全体的GC含量は59%未満である。いくつかの実施形態では、第V I I I因子ポリペプチドをコードするコドン改変型ポリヌクレオチドの全体的GC含量は58%未満である。いくつかの実施形態では、第V I I I因子ポリペプチドをコードするコドン改変型ポリヌクレオチドの全体的GC含量は57%未満である。いくつかの実施形態では、第V I I I因子ポリペプチドをコードするコドン改変型ポリヌクレオチドの全体的GC含量は56%以下である。

【0185】

いくつかの実施形態では、第V I I I因子ポリペプチドをコードするコドン改変型ポリヌクレオチドの全体的GC含量は54%~59%である。いくつかの実施形態では、第V I I I因子ポリペプチドをコードするコドン改変型ポリヌクレオチドの全体的GC含量は55%~59%である。いくつかの実施形態では、第V I I I因子ポリペプチドをコードするコドン改変型ポリヌクレオチドの全体的GC含量は56%~59%である。いくつかの実施形態では、第V I I I因子ポリペプチドをコードするコドン改変型ポリヌクレオチドの全体的GC含量は54%~58%である。いくつかの実施形態では、第V I I I因子ポリペプチドをコードするコドン改変型ポリヌクレオチドの全体的GC含量は55%~58%である。いくつかの実施形態では、第V I I I因子ポリペプチドをコードするコドン改変型ポリヌクレオチドの全体的GC含量は56%~58%である。いくつかの実施形態では、第V I I I因子ポリペプチドをコードするコドン改変型ポリヌクレオチドの全体的GC含量は54%~57%である。いくつかの実施形態では、第V I I I因子ポリペプチドをコードするコドン改変型ポリヌクレオチドの全体的GC含量は55%~57%である。いくつかの実施形態では、第V I I I因子ポリペプチドをコードするコドン改変型ポリヌクレオチドの全体的GC含量は56%~57%である。いくつかの実施形態では、第V I I I因子ポリペプチドをコードするコドン改変型ポリヌクレオチドの全体的GC含量は54%~56%である。いくつかの実施形態では、第V I I I因子ポリペプチドをコードするコドン改変型ポリヌクレオチドの全体的GC含量は55%~56%である。

【0186】

いくつかの実施形態では、第V I I I因子ポリペプチドをコードするコドン改変型ポリヌクレオチドの全体的GC含量は $56 \pm 0.5\%$ である。いくつかの実施形態では、第V I I I因子ポリペプチドをコードするコドン改変型ポリヌクレオチドの全体的GC含量は $56 \pm 0.4\%$ である。いくつかの実施形態では、第V I I I因子ポリペプチドをコードするコドン改変型ポリヌクレオチドの全体的GC含量は $56 \pm 0.3\%$ である。いくつかの実施形態では、第V I I I因子ポリペプチドをコードするコドン改変型ポリヌクレオチドの全体的GC含量は $56 \pm 0.2\%$ である。いくつかの実施形態では、第V I I I因子ポリペプチドをコードするコドン改変型ポリヌクレオチドの全体的GC含量は $56 \pm 0.1\%$ である。いくつかの実施形態では、第V I I I因子ポリペプチドをコードするコドン改変型ポリヌクレオチドの全体的GC含量は56%である。

【0187】

A. 第V I I I因子アミノ酸置換

本明細書に記載する第V I I I因子構成体のAAVベクターによる発現効率をさらに高めるため、いくつかの実施形態では、分泌改善、特定活性の増大、及び／または第V I I I因子の安定性増強が既知であるアミノ酸置換をさらに組み込む。所与のベクター用量でF V I I I活性の血漿レベルを高める多数の潜在的変異型を同定した。これらの変異型には、シグナルペプチド効率の高いもの、B i P相互作用を防げるアミノ酸置換、より効率的に分泌第V I I I因子オルソログ（例えば、ブタの第V I I I因子）に類似するアミノ酸置換、一本鎖の第V I I I因子変異型、ならびに第V I I I因子を安定化させ、かつ／またはサブユニットの解離を低下させるアミノ酸置換を有する変異型が含まれる。

【0188】

A1ドメインとC2ドメイン間の界面に位置する残基A108、R121、及びL2302 (SPE)の変異は第VII因子の安定性を高める。例えば、アミノ酸置換A108Iにより、ドメイン間の空間を良好に埋め、相互作用を安定化させる疎水性残基を導入する。同様に、アミノ酸二重置換のR121C/L2302C (SPE)により、A1～C2ドメインに伸長し、相互作用をさらに安定化させるジスルフィド結合を導入する。以上をまとめると、3つのアミノ酸置換はすべて第VII因子の熱安定性を3～4倍高める。概説については、Wakabayashi et al., J Biol Chem. 286 (29): 25748-55 (2011) 及びWakabayashi et al., Thromb Haemost. 10 (3): 492-95 (2012)を参照のこと。したがって、いくつかの実施形態では、コードされた第VII因子ポリペプチドにはアミノ酸置換A108I及び/またはR121C/L2302Cが含まれる。

10

【0189】

第VII因子のカルシウム結合ドメイン内に位置するE113 (SPE)の変異は特定のFVII凝固活性を高める。例えば、E113Aは、第IX因子aに対するFVIIの親和性を高めることによりFXaseの形成を高めるようである。具体的には、アミノ酸置換E113Aは特定のFVII凝固活性を2倍高め、第IXa因子に対する親和性を4倍高める (Biochemistry, 41: 8485 (2002); J. Biol. Chem., 279: 12677 (2004); 及びBiochemistry, 44: 10298 (2005))。したがって、いくつかの実施形態では、コードされた第VII因子ポリペプチドには、アミノ酸置換E113Aが含まれる。

20

【0190】

第VII因子APC切断部位周辺のアミノ酸残基 (残基331～341 (SPE)) の1つ以上を置換すると、活性化プロテインCによる第VIIa因子の不活性化が抑制されるが、FVII活性には影響を与えない。例えば、アミノ酸置換PQL333～335VDQ (SPE)は第VII因子の不活性化を16倍低下させる。同様に、アミノ酸置換MKN336～339GNQは第VII因子の不活性化を9倍低下させる。2つのアミノ酸三重置換を組み合わせると (例えば、PQLRMKN333～339VDQRGNQ) (それぞれ、配列番号34及び35)、第VII因子の不活性化を100倍低下させる (J. Biol. Chem., 282: 20264 (2007))。したがって、いくつかの実施形態では、コードされた第VII因子ポリペプチドには、アミノ酸置換PQL333～335VDQ及び/またはMKN337～339GNQ (SPE)が含まれる。

30

【0191】

また、A2ドメイン界面内の変異は、第VII因子の安定性も高める。具体的には、A1～A2ドメイン及びA2～A3ドメインの界面の荷電残基を変異させると、第VIIa因子のA2サブユニットの安定性及び保持が高まる。例えば、D519、E665、及びE1984をVまたはAに変異させると、第VII因子の最高2倍増の安定性、及び第VIIa因子の最高5倍増の安定性が得られる。具体的には、アミノ酸置換D519A/E665Vは安定性の3倍増をもたらし、アミノ酸置換D519V/E665Vは安定性の2倍増、A2解離の8倍減、及びトロンビン生成能の2～4倍増をもたらし、アミノ酸置換D519V/E1984Aは安定性の2倍増をもたらし、D519V/E665V/E1984Aアミノ酸置換は安定性の2倍増をもたらす (Blood 112: 2761-69 (2008); J. Thromb. Haemost., 7: 438-44 (2009))。したがって、いくつかの実施形態では、コードされた第VII因子ポリペプチドにはアミノ酸置換D519A/V、E665A/V、及びE1984A/Vの1つ以上が含まれる。

40

【0192】

本開示にとって特に重要なのは、個々別々でも、または本明細書に記載の他の変異型と組み合わせても含めることができる特定変異が多数あることである。これらの変異型は、本明細書ではコード表記され、すなわち、「m1」は単一のアミノ酸変化を指し、「m2

50

」は5つのアミノ酸変異型のセットであり、「m3」は、ポリペプチドリンカーと重鎖間の接合部に伸びる、アミノ酸7個の欠失とアミノ酸6個の挿入との組み合わせであり、「m4」は、m1単一変異とm5二重変異との組み合わせであり、「m5」はシステイン除去2つのセットである。これらの変異を以下に記載する。これらの変異は、単独でも他の変異型との組み合わせでも、個々の任意の構成体を含めることができ、それに応じてコード表記される。例えば、「m23」は、本明細書で概説するように、特定の足場に対するm2変異型とm3変異型との組み合わせであり、それに従えば、「CS01m23-FL-NA」または「CS01-FL-NA m23」は、m2及びm3の変異をコードするヌクレオチドが含まれているコドン改変型ポリヌクレオチドCS01配列を指し、「CS01m23-FL-AA」または「CS01-FL-AA m23」はそのようなアミノ酸配列を指す。CS01はコドンは改変されているがRefactoのアミノ酸配列は変化させないので、上記は、Refactoアミノ酸配列CS01-FL-AA（配列番号2）と比較するとアミノ酸レベルでは変異として考えられる。

【0193】

多くの実施形態では、開示のポリペプチドは、「m1」変異型を含めて作製される。BiPと相互作用する、A1ドメインの11アミノ酸疎水性βシート内で変異させると、第VII因子の分泌が増加する。例えば、かかるポケット内のアミノ酸置換F328S（SPIの場合。SPEではF309S）により、第VII因子の分泌が3倍増加する。F328S変異型は本明細書では「m1」変異と呼び、重鎖内にある。ここでもやはり、本明細書に記載の場合、変異型の番号付けは、シグナルペプチドを含めた「Signal Peptide Inclusive（シグナルペプチド含有）」もしくは「SPI」、またはプロセッシングを受けた最終タンパク質配列から開始する「Signal Peptide Exclusive（シグナルペプチド除外）」もしくは「SPE」で行われ得る。したがって、SPI番号付けを使用した変異F328SはSPEによる変異F309と同一である。一般に、本明細書ではSPI番号付けを使用するが、当業者により理解されるように、いずれの番号付けシステムも同一の変異（複数可）をもたらすものである。

【0194】

したがって、本開示には、CS01-FL-AA m1、CS01-HC-AA m1、CS04-FL-AA m1、CS04-HC-AA m1、CS23-FL-AA m1、CS23-HC-AA m1、CS40-FL-AA m1及びCS40-HC-AA m1（いずれも対応する同一タンパク質配列をコードする）などのm1変異を含むポリペプチドが含まれる。

【0195】

さらに、本開示には、m1変異を含むポリペプチド配列だけではなく、m1変異を有するタンパク質をコードするコドン改変型ポリヌクレオチド配列、例えばCS01-FL-NA m1、CS01-HC-NA m1、CS04-FL-NA m1、CS04-HC-NA m1、CS23-FL-NA m1、CS23-HC-NA m1、CS40-FL-NA m1及びCS40-HC-NA m1も含まれる。

【0196】

多くの実施形態では、開示のポリペプチドは、「m2」変異型セット、すなわち、変異I105V/A127S/G151K/M166T/L171P（SPI番号付け（SPE番号付けではそれぞれ、V86I/S108A/K132G/T147M/P152L）を含めて作製される。m2変異セットは、ブタのアミノ酸82～176で、Bドメイン欠失遺伝子治療構成体の対応するヒトアミノ酸を置換すると、HEK293細胞に発現させた場合に第VII因子活性が高まるという事実に基づいている（W. Xiao、論文）。同著者。ヒトBDD-FVII構成体内へのブタの単体アミノ酸の復帰変異では、この現象に寄与する5個のアミノ酸、すなわち、I105V、A127S、G151K、M166T、及びL171P（SPI）がA1ドメイン内に同定された。これらの変異の組み合わせをヒト構成体に導入すると、より大規模なブタでの置換による改善された活性

が再現された。同著者。したがって、いくつかの実施形態では、コードされた第V I I I 因子ポリペプチドには、I 1 0 5 V、A 1 2 7 S、G 1 5 1 K、M 1 6 6 T、及びL 1 7 1 Pから選択される1つ以上のアミノ酸置換が含まれ、アミノ酸全5個のセットであるm 2を用いた場合、多くの実施形態で特定の用途に用いられる。m 1変異の場合同様、m 2変異型は重鎖にあるため、本開示には、C S 0 1－F L－A A m 2、C S 0 1－H C－A A m 2、C S 0 4－F L－A A m 2、C S 0 4－H C－A A m 2、C S 2 3－F L－A A m 2、C S 2 3－H C－A A m 2、C S 4 0－F L－A A m 2及びC S 4 0－H C－A A m 2（いずれも対応する同一タンパク質配列をコードする）などのm 2変異を含むポリペプチドが含まれる。

【0197】

さらに、本開示には、m 2変異を含むポリペプチド配列だけではなく、m 2変異を有するタンパク質をコードするコドン改変型ポリヌクレオチド配列、例えばC S 0 1－F L－N A m 2、C S 0 1－H C－N A m 2、C S 0 4－F L－N A m 2、C S 0 4－H C－N A m 2、C S 2 3－F L－N A m 2、C S 2 3－H C－N A－m 2、C S 4 0－F L－N A m 2及びC S 4 0－H C－N A m 2も含まれる。

【0198】

さらなる実施形態では、本開示のポリペプチド及びポリヌクレオチドにはm 3変異が含まれる。m 3は、H CドメインからBドメインの界面にわたる6アミノ酸の7アミノ酸への置換であり、これにより界面近傍に導入するさらなるグリコシル化部位が導入される。したがって、いくつかの実施形態では、m 3は、F V I I I－F L－A A（配列番号19）に関して、アミノ酸A I E P R S F 7 5 5～7 6 1の欠失及びN 7 5 4の後へのアミノ酸T T Y V N R S L（配列番号33）の挿入（例えば、A I E P R S F 7 5 5～7 6 1 T T Y V N R S L）である（「T T Y V N R S L」は、配列番号33として開示される）。配列番号19に関連する残基A I E P R 7 5 5～7 5 9は重鎖末端内にあり、残基S 7 6 0とF 7 6 1はBドメイン内にある。いくつかの実施形態では、F V I I IのBドメインが欠失している、切断されている、または置換されている場合、残基S 7 6 0及びF 7 6 1は、変異対象である基礎アミノ酸配列に存在しなくてよい。したがって、いくつかの実施形態では、m 3は、F V I I I－F L－A A（配列番号19）に関して、アミノ酸A I E P R 7 5 5～7 5 9の欠失及びN 7 5 4の後へのアミノ酸T T Y V N R S L（配列番号33）の挿入である（例えば、A I E P R 7 5 5～7 5 9 T T Y V N R S L（「T T Y V N R S L」は、配列番号33として開示される）。

【0199】

m 3変異型は、重鎖とBドメイン間の接合部にあるため、本開示には、C S 0 1－F L－A A m 3、C S 0 1－H C－A A m 3、C S 0 4－F L－A A m 3、C S 0 4－H C－A A m 3、C S 2 3－F L－A A m 3、C S 2 3－H C－A A m 3、C S 4 0－F L－A A m 3及びC S 4 0－H C－A A m 3（いずれも対応する同一タンパク質配列をコードする）などのm 3変異を含むポリペプチドが含まれる。

【0200】

さらに、本開示には、m 3変異を含むポリペプチド配列だけではなく、m 3変異を有するタンパク質をコードするコドン改変型ポリヌクレオチド配列、例えばC S 0 1－F L－N A m 3、C S 0 1－H C－N A m 3、C S 0 4－F L－N A m 3、C S 0 4－H C－N A m 3、C S 2 3－F L－N A m 3、C S 2 3－H C－N A－m 3、C S 4 0－F L－N A m 3及びC S 4 0－H C－N A m 3も含まれる。

【0201】

さらなる実施形態では、本開示のポリペプチド及びポリヌクレオチドにはm 4変異が含まれる。第V I I I 因子のC 1 8 9 9－C 1 9 0 3ジスルフィド結合を取り除いても分泌は増加した。さらに、第V I I I 因子分泌増加は、F 3 2 8 S（S P Iの場合。S P EではF 3 0 9 S）とアミノ酸置換C 1 9 1 8 G／C 1 9 2 2 Gとの組み合わせでは相加的なものである（Miao et al., Blood, 103:3412-19 (2004) ; Selvaraj et al., J. Thromb. Haemost., 10:1

10

20

30

40

50

07-15(2012))。したがって、いくつかの実施形態では、コードされた第V I I I因子ポリペプチドには、F328S(SPIの場合。SPEではF309S)とアミノ酸置換C1918G/C1922G(SPI)であるm4変異が含まれる。F328S変異型は重鎖にあり、2つのシステイン変異型は軽鎖にあるので、m4変異を含むポリペプチド配列は、CS01-FL-AAm4、CS01-HC-AAm4、CS01-LC-AAm4、CS04-FL-AAm4、CS04-HC-AAm4、CS04-LC-AAm4、CS23-FL-AAm4、CS23-HC-AAm4及びCS23-LC-AAm4である。

【0202】

さらに、本開示には、m4変異を含むポリペプチド配列だけではなく、m4変異を有するタンパク質をコードするコドン改変型ポリヌクレオチド配列、例えばCS01-FL-NAm4、CS01-HC-NAm4、CS01-LC-NAm4、CS04-FL-NAm4、CS04-HC-NAm4、CS04-LC-NAm4、CS23-FL-NAm4、CS23-HC-NAm4、CS23-LC-NAm4、CS40-FL-NA-m4、CS40-HC-NA-m4及びCS40-LC-NA-m4も含まれる。

10

【0203】

さらなる実施形態では、本開示のポリペプチド及びポリヌクレオチドにはm5変異が含まれる。上記のように、第V I I I因子のC1899-C1903ジスルフィド結合を取り除いても分泌は増加した。軽鎖内に含有されるアミノ酸置換C1918G/C1922G(SPI)を本明細書ではm5変異セットと呼ぶ。

20

【0204】

m5変異型は軽鎖にあるため、本開示には、CS01-FL-AAm5、CS01-LC-AAm5、CS04-FL-AAm5、CS04-LC-AAm5、CS23-FL-AAm5、CS23-LC-AAm5、CS40-FL-AAm5及びCS40-LC-AAm5(いずれも対応する同一タンパク質配列をコードする)などのm5変異を含むポリペプチドが含まれる。

【0205】

さらに、本開示には、m5変異を含むポリペプチド配列だけではなく、m5変異を有するタンパク質をコードするコドン改変型ポリヌクレオチド配列、例えばCS01-FL-NAm5、CS01-LC-NAm5、CS04-FL-NAm5、CS04-LC-NAm5、CS23-FL-NA-m5、CS23-LC-NA-m5、CS40-FL-NA-m5及びCS40-LC-NA-m5も含まれる。

30

【0206】

m1、m2、m3、m4及びm5を個々別々に含む特定の構成体(アミノ酸と核酸の両方)に加え、本明細書で概説するように変異セットの組み合わせを作製することができる。本明細書に記載のように、これらは、m1とm2セットの組み合わせでは「m12」、またはm1、m2及びm3のセットの組み合わせでは「m123」と表記される。したがって、本開示には、m12、m13、m14、m15、m23、m24、m25、m34、m35及びm45など二重組み合わせが含まれる。また、三重組み合わせm123、m124、m125、m234、m235及びm345も含まれる。さらに、四重組み合わせm1234、m1235、m1345及びm12345という組み合わせが含まれる。いくつかの実施形態において特に注目されるのは、変異セットm1、m2、m3及びm4、m23、m123、ならびにm234である。

40

【0207】

B. 第V I I I因子Bドメイン置換リンカー

いくつかの実施形態では、FV I I Iの重鎖と軽鎖の間の結合(例えば、野生型第V I I I因子のBドメイン)をさらに改変する。AAVパッケージング量の大きさは限られているため、Bドメインが欠失している、切断されている、及びまたはリンカーが置換された変異型にはFV I I I遺伝子治療構成体の効率改善が必要である。従来より最も使用されているBドメイン置換リンカーはSQ FV I I Iのリンカーであり、わずか14アミ

50

ノ酸のBドメインをリンカー配列として保持している。ブタ第V I I I 因子（「O B I - 1」、米国特許第6, 458, 563号に記載）の別の変異型はCHO細胞で良好に発現し、24アミノ酸というわずかに長いリンカーを有する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のコドン改変型ポリヌクレオチドによってコードされる第V I I I 因子構成体には、S Q型Bドメインリンカー配列が含まれる。他の実施形態では、本明細書に記載のコドン改変型ポリヌクレオチドによってコードされる第V I I I 因子構成体には、O B I - 1型Bドメインリンカー配列が含まれる。

【0208】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のコードされた第V I I I 因子ポリペプチドには、野生型ヒト第V I I I 因子Bドメイン（F V I I I - F L - A A；配列番号19）の10
アミノ酸760～762/1657～1667を含む、S Q型Bドメインリンカーが含まれる（Sandberg et al. Thromb. Haemost. 85:93（2001））。いくつかの実施形態では、S Q型Bドメインリンカーは、対応する野生型配列と比較して1つのアミノ酸置換を有する。いくつかの実施形態では、S Q型Bドメインリンカーは、対応する野生型配列と比較して2つのアミノ酸置換を有する。いくつかの実施形態では、グリコシル化ペプチドは、S Q型Bドメインリンカーに挿入される。いくつかの実施形態では、グリコシル化ペプチドは、図13に示すペプチド（それぞれ出現順に配列番号51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、及び75）から選択される。

【0209】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のコードされた第V I I I 因子ポリペプチドには、野生型ヒト第V I I I 因子Bドメイン（F V I I I - F L - A A；配列番号19）の20
アミノ酸760/1582～1667を含む、Green gene型Bドメインリンカー（Oh et al., Biotechnol. Prog., 17:1999（2001））が含まれる。いくつかの実施形態では、Green gene型Bドメインリンカーは、対応する野生型配列と比較して1つのアミノ酸置換を有する。いくつかの実施形態では、Green gene型Bドメインリンカーは、対応する野生型配列と比較して2つのアミノ酸置換を有する。いくつかの実施形態では、グリコシル化ペプチドは、Green gene型Bドメインリンカーに挿入される。いくつかの実施形態では、グリコシル化ペプチドは、図13に示すペプチド（それぞれ出現順に配列番号51、53、55、57、30
59、61、63、65、67、69、71、73、及び75）から選択される。

【0210】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のコードされた第V I I I 因子ポリペプチドには、野生型ヒト第V I I I 因子Bドメイン（F V I I I - F L - A A；配列番号19）の30
アミノ酸760～769/1657～1667を含む、伸長S Q型Bドメインリンカー（SFSQNPPVLKRHQR; BDL-SQ-AA; SEQ ID NO: 30）

が含まれる（Thim et al., Haemophilia, 16:349（2010））。いくつかの実施形態では、伸長S Q型Bドメインリンカーは、対応する野生型配列と比較して1つのアミノ酸置換を有する。いくつかの実施形態では、伸長S Q型Bドメインリンカーは、対応する野生型配列と比較して2つのアミノ酸置換を有する。いくつか40
の実施形態では、グリコシル化ペプチドは、伸長S Q型Bドメインリンカーに挿入される。いくつかの実施形態では、グリコシル化ペプチドは、図13に示すペプチド（それぞれ出現順に配列番号51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、及び75）から選択される。

【0211】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のコードされた第V I I I 因子ポリペプチドには、野生型ブタ第V I I I 因子Bドメイン由来のアミノ酸
SFAQNSRPPSASAPKPPVLRHQR (SEQ ID NO: 31)

を含む、ブタO B I - 1型Bドメインリンカー（Toschi et al., Curr. Opin. Mol. Ther. 12:517（2010））が含まれる。いくつかの50

実施形態では、ブタOBI-1-型Bドメインリンカーは、対応する野生型配列と比較して1つのアミノ酸置換を有する。いくつかの実施形態では、ブタOBI-1-型Bドメインリンカーは、対応する野生型配列と比較して2つのアミノ酸置換を有する。いくつかの実施形態では、グリコシル化ペプチドは、ブタOBI-1-型Bドメインリンカーに挿入される。いくつかの実施形態では、グリコシル化ペプチドは、図13に示すペプチド（それぞれ出現順に配列番号51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、及び75）から選択される。

【0212】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のコードされた第VII因子ポリペプチドには、野生型ヒト第VII因子Bドメイン（FVII-FL- Δ A；配列番号19）の
10
アミノ酸760～772/1655～1667を含む、ヒトOBI-1-型Bドメインリンカーが含まれる。いくつかの実施形態では、ヒトOBI-1-型Bドメインリンカーは、対応する野生型配列と比較して1つのアミノ酸置換を有する。いくつかの実施形態では、ヒトOBI-1-型Bドメインリンカーは、対応する野生型配列と比較して2つのアミノ酸置換を有する。いくつかの実施形態では、グリコシル化ペプチドは、ヒトOBI-1-型Bドメインリンカーに挿入される。いくつかの実施形態では、グリコシル化ペプチドは、図13に示すペプチド（それぞれ出現順に配列番号51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、及び75）から選択される。

【0213】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のコードされた第VII因子ポリペプチドには、野生型ブタ第VII因子Bドメイン由来のアミノ酸
20

SFSQNSRHQAYRYRRG (SEQ ID NO: 32)

を含む、O8型Bドメインリンカー（Toschi et al., Curr. Opin. Mol. Ther. 12:517 (2010)）が含まれる。いくつかの実施形態では、ブタOBI-1-型Bドメインリンカーは、対応する野生型配列と比較して1つのアミノ酸置換を有する。いくつかの実施形態では、ブタOBI-1-型Bドメインリンカーは、対応する野生型配列と比較して2つのアミノ酸置換を有する。いくつかの実施形態では、グリコシル化ペプチドは、ブタOBI-1-型Bドメインリンカーに挿入される。いくつかの実施形態では、グリコシル化ペプチドは、図13に示すペプチド（それぞれ出現順に配列番号51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、及び75）から選択される。
30

【0214】

第VII因子構成体からBドメインを除去しても活性化酵素（例えば、FVIIa）の活性には影響を与えないようであり、恐らく活性化中にBドメインが除去されたことが理由と思われる。しかし、第VII因子のBドメインは、例えば、N-結合型またはO-結合型グリコシル化によって、翻訳後修飾を受ける残基をいくつか含有している。インシリコでの分析（Prediction of N-glycosylation sites in human proteins, R. Gupta, E. Jung and S. Brunak, in preparation (2004)）を野生型第VII因子Bドメインで行うと、これらの部位の少なくとも4つが生体内でグリコシル化されると予測される（図14）。Bドメイン内のこうした修飾は、生体内では、第VII因子の翻訳後調節及び／または半減期に寄与すると考えられている。
40

【0215】

成熟第VIIa因子タンパク質には第VII因子Bドメインは存在しないが、前駆体の第VII因子分子のBドメイン内のグリコシル化は、活性化に先立ちタンパク質の循環血中半減期を延長させ得る。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書に記載するコードされた第VII因子構成体のポリペプチドリンカーには、生体内でのグリコシル化を可能にするために1つ以上のグリコシル化配列が含まれる。いくつかの実施形態では、ポリペプチドリンカーには、少なくとも1つのグリコシル化コンセンサス配列（例えば、N-結合型またはO-結合型のグリコシル化コンセンサス配列）が含まれる。いく
50

つかの実施形態では、ポリペプチドリンカーには、少なくとも2つのグリコシル化コンセンサス配列が含まれる。いくつかの実施形態では、ポリペプチドリンカーには、少なくとも3つのグリコシル化コンセンサス配列が含まれる。いくつかの実施形態では、ポリペプチドリンカーには、少なくとも4つのグリコシル化コンセンサス配列が含まれる。いくつかの実施形態では、ポリペプチドリンカーには、少なくとも5つのグリコシル化コンセンサス配列が含まれる。いくつかの実施形態では、ポリペプチドリンカーには、少なくとも6つ、7つ、8つ、9つ、10、またはそれ以上のグリコシル化コンセンサス配列が含まれる。

【0216】

いくつかの実施形態では、ポリペプチドリンカーは、N-結合型グリコシル化配列N-X-S/Tを少なくとも1つ含有し、その場合、XはP、S、またはT以外の任意のアミノ酸である。いくつかの実施形態では、ポリペプチドリンカーは、N-結合型グリコシル化配列N-X-S/Tを少なくとも2つ含有し、その場合、XはP、S、またはT以外の任意のアミノ酸である。いくつかの実施形態では、ポリペプチドリンカーは、N-結合型グリコシル化配列N-X-S/Tを少なくとも3つ含有し、その場合、XはP、S、またはT以外の任意のアミノ酸である。いくつかの実施形態では、ポリペプチドリンカーは、N-結合型グリコシル化配列N-X-S/Tを少なくとも4つ含有し、その場合、XはP、S、またはT以外の任意のアミノ酸である。いくつかの実施形態では、ポリペプチドリンカーは、N-結合型グリコシル化配列N-X-S/Tを少なくとも5つ含有し、その場合、XはP、S、またはT以外の任意のアミノ酸である。いくつかの実施形態では、ポリペプチドリンカーは、N-結合型グリコシル化配列N-X-S/Tを少なくとも6つ、7つ、8つ、9つ、10、またはそれ以上含有し、その場合、XはP、S、またはT以外の任意のアミノ酸である。

【0217】

いくつかの実施形態では、ポリペプチドリンカーには、図13A~13Bに示すようにそれぞれ出現順に、配列番号51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、及び75のいずれか1つに対する配列同一性の高いグリコシル化ペプチドが含まれる。いくつかの実施形態では、グリコシル化ポリペプチドは、図13A~13Bに示すようにそれぞれ出現順に、配列番号51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、及び75のいずれか1つに対して少なくとも92%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、グリコシル化ペプチドは、図13A~13Bに示すようにそれぞれ出現順に、配列番号51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、及び75のいずれか1つに対して2つ以下のアミノ酸置換を有する。いくつかの実施形態では、グリコシル化ペプチドは、図13A~13Bに示すようにそれぞれ出現順に、配列番号51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、及び75のいずれかに対して1つ以下のアミノ酸置換を有する。いくつかの実施形態では、グリコシル化ペプチドは、図13A~13Bに示すようにそれぞれ出現順に、配列番号51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、及び75のいずれかから選択されるアミノ酸配列を有する。

【0218】

いくつかの実施形態では、グリコシル化ペプチドは、図13A~13Bに示すようにそれぞれ出現順に、配列番号51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、及び75のいずれか1つに対して少なくとも92%の同一性を有し、それぞれ、図13A~13Bに示すように、配列番号50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、及び74から選択される対応するヌクレオチド配列に対して少なくとも90%の同一性を有するポリヌクレオチド配列によってコードされる。いくつかの実施形態では、グリコシル化ペプチドは、図13A~13Bに示すようにそれぞれ出現順に、配列番号51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、及び75のいずれか1つに対して少なくとも92%の同一性を有し、図13A~13Bに示すようにそれぞれ出現順に、配列番号50、52、54、56、

58、60、62、64、66、68、70、72、及び74から選択される対応するヌクレオチド配列に対して少なくとも95%の同一性を有するポリヌクレオチド配列によってコードされる。いくつかの実施形態では、グリコシル化ペプチドは、図13A~13Bに示すようにそれぞれ出現順に、配列番号51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、及び75のいずれか1つに対して少なくとも92%の同一性を有し、図13A~13Bに示すようにそれぞれ出現順に、配列番号50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、及び74から選択される対応するヌクレオチド配列に対して少なくとも98%の同一性を有するポリヌクレオチド配列によってコードされる。

【0219】

いくつかの実施形態では、グリコシル化ペプチドは、図13A~13Bに示すようにそれぞれ出現順に、配列番号51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、及び75のいずれか1つに対して2つ以下のアミノ酸置換を有し、図13A~13Bに示すようにそれぞれ出現順に、配列番号50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、及び74から選択される対応するヌクレオチド配列に対して少なくとも90%の同一性を有するポリヌクレオチド配列によってコードされる。いくつかの実施形態では、グリコシル化ペプチドは、図13A~13Bに示すようにそれぞれ出現順に、配列番号51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、及び75のいずれか1つに対して2つ以下のアミノ酸置換を有し、図13A~13Bに示すようにそれぞれ出現順に、配列番号50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、及び74から選択される対応するヌクレオチド配列に対して少なくとも95%の同一性を有するポリヌクレオチド配列によってコードされる。いくつかの実施形態では、グリコシル化ペプチドは、図13A~13Bに示すようにそれぞれ出現順に、配列番号51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、及び75のいずれか1つに対して2つ以下のアミノ酸置換を有し、図13A~13Bに示すようにそれぞれ出現順に、配列番号50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、及び74から選択される対応するヌクレオチド配列に対して少なくとも98%の同一性を有するポリヌクレオチド配列によってコードされる。

【0220】

いくつかの実施形態では、グリコシル化ペプチドは、図13A~13Bに示すようにそれぞれ出現順に、配列番号51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、及び75のいずれか1つに対して1つ以下のアミノ酸置換を有し、図13A~13Bに示すようにそれぞれ出現順に、配列番号50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、及び74から選択される対応するヌクレオチド配列に対して少なくとも90%の同一性を有するポリヌクレオチド配列によってコードされる。いくつかの実施形態では、グリコシル化ペプチドは、図13A~13Bに示すようにそれぞれ出現順に、配列番号51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、及び75のいずれか1つに対して1つ以下のアミノ酸置換を有し、図13A~13Bに示すようにそれぞれ出現順に、配列番号50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、及び74から選択される対応するヌクレオチド配列に対して少なくとも95%の同一性を有するポリヌクレオチド配列によってコードされる。いくつかの実施形態では、グリコシル化ペプチドは、図13A~13Bに示すようにそれぞれ出現順に、配列番号51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、及び75のいずれか1つに対して1つ以下のアミノ酸置換を有し、図13A~13Bに示すようにそれぞれ出現順に、配列番号50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、及び74から選択される対応するヌクレオチド配列に対して少なくとも98%の同一性を有するポリヌクレオチド配列によってコードされる。

【0221】

いくつかの実施形態では、グリコシル化ペプチドは、図13A～13Bに示すようにそれぞれ出現順に、配列番号51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、及び75のいずれか1つから選択される配列を有し、図13A～13Bに示すようにそれぞれ出現順に、配列番号50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、及び74から選択される対応するヌクレオチド配列に対して少なくとも90%の同一性を有するポリヌクレオチド配列によってコードされる。いくつかの実施形態では、グリコシル化ペプチドは、図13A～13Bに示すようにそれぞれ出現順に、配列番号51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、及び75のいずれか1つから選択される配列を有し、図13A～13Bに示すようにそれぞれ出現順に、配列番号50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、及び74から選択される対応するヌクレオチド配列に対して少なくとも95%の同一性を有するポリヌクレオチド配列によってコードされる。いくつかの実施形態では、グリコシル化ペプチドは、図13A～13Bに示すようにそれぞれ出現順に、配列番号51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、及び75のいずれか1つから選択される配列を有し、図13A～13Bに示すようにそれぞれ出現順に、配列番号50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、及び74から選択される対応するヌクレオチド配列に対して少なくとも98%の同一性を有するポリヌクレオチド配列によってコードされる。

【0222】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載するコドン改変型ポリヌクレオチドによってコードされる第VII因子ポリペプチドはBドメイン置換リンカーを有し、ここで、グリコシル化ペプチドは、SQリンカー配列(CS04-FL-AA；配列番号2のアミノ酸760～773)に挿入される。特定の実施形態では、グリコシル化ペプチドは、図13A～13Bに示すようにそれぞれ出現順に、配列番号51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、及び75のいずれか1つから選択されるもの、図13A～13Bに示すようにそれぞれ出現順に、配列番号51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、及び75のいずれか1つに対して少なくとも92%の同一性を有するグリコシル化ペプチド、図13A～13Bに示すようにそれぞれ出現順に、配列番号51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、及び75のいずれか1つに対して2つ以下アミノ酸置換を有するグリコシル化ペプチド、ならびに図13A～13Bに示すようにそれぞれ出現順に、配列番号51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、及び75のいずれか1つに対して1つ以下のアミノ酸置換を有するグリコシル化ペプチドから選択される。いくつかの実施形態では、残基N768とP769(CS04-FL-AA；配列番号2について)の間のSQペプチドにグリコシル化ペプチドを挿入する。

【0223】

いくつかの実施形態では、第VII因子構成体のポリペプチドリンカーは、図6に示す配列(それぞれ出現順に配列番号5～7及び36～48)のいずれか1つに対する配列同一性の高い第3のヌクレオチド配列によってコードされる。いくつかの実施形態では、第3のヌクレオチド配列は、図13に示す配列(それぞれ出現順に、配列番号50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、及び74)のいずれか1つに対して少なくとも95%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、第3のヌクレオチド配列は、図13に示す配列(それぞれ出現順に、配列番号50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、及び74)のいずれか1つに対して少なくとも96%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、第3のヌクレオチド配列は、図13に示す配列(それぞれ出現順に、配列番号50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、及び74)のいずれか1つに対して少なくとも97%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、第3のヌクレオチド配列は、図13に示す配列(それぞれ出現順に、配列番号50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、及び74)のいずれか1つに対して少なくとも

98%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、第3のヌクレオチド配列は、図13に示す配列（それぞれ出現順に、配列番号50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、及び74）のいずれか1つに対して少なくとも99%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、第3のヌクレオチド配列は、図13に示す配列（それぞれ出現順に、配列番号50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、及び74）のいずれか1つに対して少なくとも99.5%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、第3のヌクレオチド配列は、図13に示す配列（それぞれ出現順に、配列番号50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、及び74）のいずれか1つに対して少なくとも99.9%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、第3のヌクレオチド配列は、図13に示す配列（それぞれ出現順に、配列番号50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、及び74）のいずれか1つと同一である。

10

【0224】

C. 切断可能なリンカーを有する第V I I I因子変異型をコードするコドン改変型ポリヌクレオチド

コドン改変型ポリヌクレオチドCS04

一実施形態では、本明細書で提供するコドン改変型ポリヌクレオチドには、生体内で切断可能なリンカーを有する第V I I I因子変異型ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列が含まれる。第V I I I因子ポリペプチドには、第V I I I因子の軽鎖、第V I I I因子の重鎖、及び重鎖のC末端を軽鎖のN末端に連結させるポリペプチドリンカーが含まれる。第V I I I因子ポリペプチドの重鎖は、CS04-FL-NA（配列番号1）の一部であり第V I I I因子の重鎖をコードするCS04-HC-NA（配列番号3）に対する配列同一性の高い、第1のヌクレオチド配列によってコードされる。第V I I I因子ポリペプチドの軽鎖は、CS04-FL-NA（配列番号1）の一部であり第V I I I因子の軽鎖をコードするCS04-LC-NA（配列番号4）に対する配列同一性の高い、第2のヌクレオチド配列によってコードされる。ポリペプチドリンカーには、生体内での成熟（例えば、生体内での発現後または前駆体ポリペプチドの投与後）を可能にするfurin切断部位が含まれる。

20

【0225】

いくつかの実施形態では、第1及び第2のヌクレオチド配列はそれぞれ、CS04-HC-NA及びCS04-LC-NA（配列番号3及び4）に対し少なくとも95%の配列同一性を有する。いくつかの実施形態では、第1及び第2のヌクレオチド配列はそれぞれ、CS04-HC-NA及びCS04-LC-NA（配列番号3及び4）に対し少なくとも96%の配列同一性を有する。いくつかの実施形態では、第1及び第2のヌクレオチド配列はそれぞれ、CS04-HC-NA及びCS04-LC-NA（配列番号3及び4）に対し少なくとも97%の配列同一性を有する。いくつかの実施形態では、第1及び第2のヌクレオチド配列はそれぞれ、CS04-HC-NA及びCS04-LC-NA（配列番号3及び4）に対し少なくとも98%の配列同一性を有する。いくつかの実施形態では、第1及び第2のヌクレオチド配列はそれぞれ、CS04-HC-NA及びCS04-LC-NA（配列番号3及び4）に対し少なくとも99%の配列同一性を有する。いくつかの実施形態では、第1及び第2のヌクレオチド配列はそれぞれ、CS04-HC-NA及びCS04-LC-NA（配列番号3及び4）に対し少なくとも99.5%の配列同一性を有する。いくつかの実施形態では、第1及び第2のヌクレオチド配列はそれぞれ、CS04-HC-NA及びCS04-LC-NA（配列番号3及び4）と同一である。

30

40

【0226】

いくつかの実施形態では、第V I I I因子構成体のポリペプチドリンカーは、CS04-FL-AA（配列番号2）のアミノ酸760～773に対応する14アミノ酸リンカー

50

をコードするBDL004（配列番号6）に対する配列同一性の高い、第3のヌクレオチド配列によってコードされる。いくつかの実施形態では、第3のヌクレオチド配列は、BDL004（配列番号6）に対して少なくとも95%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、第3のヌクレオチド配列は、BDL004（配列番号6）に対して少なくとも96%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、第3のヌクレオチド配列は、BDL004（配列番号6）に対して少なくとも97%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、第3のヌクレオチド配列は、BDL004（配列番号6）に対して少なくとも98%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、第3のヌクレオチド配列はBDL004（配列番号6）と同一である。

【0227】

いくつかの実施形態では、コドン改変型ポリヌクレオチドは、CS04-FL-NA（配列番号1）に対する配列同一性の高いヌクレオチド配列を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、CS04-FL-NA（配列番号1）に対して少なくとも95%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、CS04-FL-NA（配列番号1）に対して少なくとも96%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、CS04-FL-NA（配列番号1）に対して少なくとも97%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、CS04-FL-NA（配列番号1）に対して少なくとも98%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、CS04-FL-NA（配列番号1）に対して少なくとも99%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、CS04-FL-NA（配列番号1）に対して少なくとも99.5%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列はCS04-FL-NA（配列番号1）と同一である。

【0228】

いくつかの実施形態では、コドン改変型ポリヌクレオチドによってコードされる第VII因子変異型は、CS04-FL-AA（配列番号2）に対する配列同一性の高いアミノ酸配列を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸配列は、CS04-FL-AA（配列番号2）に対して少なくとも97%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸配列は、CS04-FL-AA（配列番号2）に対して少なくとも98%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸配列は、CS04-FL-AA（配列番号2）に対して少なくとも99%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸配列は、CS04-FL-AA（配列番号2）に対して少なくとも99.5%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸配列は、CS04-FL-AA（配列番号2）に対して少なくとも99.9%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸配列はCS04-FL-AA（配列番号2）と同一である。

【0229】

いくつかの実施形態では、CS04-FL-AAに対する高い配列相同性（例えば、少なくとも95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、または99.9%の同一性）を有する、CS04ポリヌクレオチドによってコードされる第VII因子変異型は、m1、m2、m3、m4、及びm5から選択される1つ以上のアミノ酸置換を含む。

【0230】

一実施形態では、CS04ポリヌクレオチドによってコードされる第VII因子変異型は、アミノ酸置換m1を含む。一実施形態では、CS04ポリヌクレオチドによってコードされる第VII因子変異型は、アミノ酸置換m2を含む。一実施形態では、CS04ポリヌクレオチドによってコードされる第VII因子変異型は、アミノ酸置換m3を含む。一実施形態では、CS04ポリヌクレオチドによってコードされる第VII因子変異型は、アミノ酸置換m4を含む。一実施形態では、CS04ポリヌクレオチドによってコードされる第VII因子変異型は、アミノ酸置換m5を含む。

【0231】

一実施形態では、C S O 4 ポリヌクレオチドによってコードされる第 V I I I 因子変異型は、アミノ酸置換 m 1 2 を含む。一実施形態では、C S O 4 ポリヌクレオチドによってコードされる第 V I I I 因子変異型は、アミノ酸置換 m 1 3 を含む。一実施形態では、C S O 4 ポリヌクレオチドによってコードされる第 V I I I 因子変異型は、アミノ酸置換 m 2 3 を含む。一実施形態では、C S O 4 ポリヌクレオチドによってコードされる第 V I I I 因子変異型は、アミノ酸置換 m 2 4 を含む。一実施形態では、C S O 4 ポリヌクレオチドによってコードされる第 V I I I 因子変異型は、アミノ酸置換 m 2 5 を含む。一実施形態では、C S O 4 ポリヌクレオチドによってコードされる第 V I I I 因子変異型は、アミノ酸置換 m 3 4 を含む。一実施形態では、C S O 4 ポリヌクレオチドによってコードされる第 V I I I 因子変異型は、アミノ酸置換 m 3 5 を含む。

10

【0232】

一実施形態では、C S O 4 ポリヌクレオチドによってコードされる第 V I I I 因子変異型は、アミノ酸置換 m 1 2 3 を含む。一実施形態では、C S O 4 ポリヌクレオチドによってコードされる第 V I I I 因子変異型は、アミノ酸置換 m 2 3 4 を含む。一実施形態では、C S O 4 ポリヌクレオチドによってコードされる第 V I I I 因子変異型は、アミノ酸置換 m 1 2 5 を含む。

【0233】

コドン改変型ポリヌクレオチド C S O 1

一実施形態では、本明細書で提供するコドン改変型ポリヌクレオチドには、生体内で切断可能なリンカーを有する第 V I I I 因子変異型ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列が含まれる。第 V I I I 因子ポリペプチドには、第 V I I I 因子の軽鎖、第 V I I I 因子の重鎖、及び重鎖の C 末端を軽鎖の N 末端に連結させるポリペプチドリinkerが含まれる。第 V I I I 因子ポリペプチドの重鎖は、C S O 1 - F L - N A (配列番号 1 3) の一部であり第 V I I I 因子の重鎖をコードする C S O 1 - H C - N A (配列番号 2 4) に対する配列同一性の高い、第 1 のヌクレオチド配列によってコードされる。第 V I I I 因子ポリペプチドの軽鎖は、C S O 1 - F L - N A (配列番号 1 3) の一部であり第 V I I I 因子の軽鎖をコードする C S O 1 - L C - N A (配列番号 2 5) に対する配列同一性の高い、第 2 のヌクレオチド配列によってコードされる。ポリペプチドリinkerには、生体内での成熟 (例えば、生体内での発現後または前駆体ポリペプチドの投与後) を可能にする f u r i n 切断部位が含まれる。

20

30

【0234】

いくつかの実施形態では、第 1 及び第 2 のヌクレオチド配列はそれぞれ、C S O 1 - H C - N A 及び C S O 1 - L C - N A (配列番号 2 4 及び 2 5) に対し少なくとも 9 5 % の配列同一性を有する。いくつかの実施形態では、第 1 及び第 2 のヌクレオチド配列はそれぞれ、C S O 1 - H C - N A 及び C S O 1 - L C - N A (配列番号 2 4 及び 2 5) に対し少なくとも 9 6 % の配列同一性を有する。いくつかの実施形態では、第 1 及び第 2 のヌクレオチド配列はそれぞれ、C S O 1 - H C - N A 及び C S O 1 - L C - N A (配列番号 2 4 及び 2 5) に対し少なくとも 9 7 % の配列同一性を有する。いくつかの実施形態では、第 1 及び第 2 のヌクレオチド配列はそれぞれ、C S O 1 - H C - N A 及び C S O 1 - L C - N A (配列番号 2 4 及び 2 5) に対し少なくとも 9 8 % の配列同一性を有する。いくつかの実施形態では、第 1 及び第 2 のヌクレオチド配列はそれぞれ、C S O 1 - H C - N A 及び C S O 1 - L C - N A (配列番号 2 4 及び 2 5) に対し少なくとも 9 9 % の配列同一性を有する。いくつかの実施形態では、第 1 及び第 2 のヌクレオチド配列はそれぞれ、C S O 1 - H C - N A 及び C S O 1 - L C - N A (配列番号 2 4 及び 2 5) に対し少なくとも 9 9 . 5 % の配列同一性を有する。いくつかの実施形態では、第 1 及び第 2 のヌクレオチド配列はそれぞれ、C S O 1 - H C - N A 及び C S O 1 - L C - N A (配列番号 2 4 及び 2 5) に対し少なくとも 9 9 . 9 % の配列同一性を有する。いくつかの実施形態では、第 1 及び第 2 のヌクレオチド配列はそれぞれ、C S O 1 - H C - N A 及び C S O 1 - L C - N A (配列番号 2 4 及び 2 5) と同一である。

40

【0235】

50

いくつかの実施形態では、第V I I I因子構成体のポリペプチドリンカーは、C S O 1－F L－A A（配列番号2）のアミノ酸760～773に対応する14アミノ酸リンカーをコードするB D L O O 4（配列番号6）に対する配列同一性の高い、第3のヌクレオチド配列によってコードされる。いくつかの実施形態では、第3のヌクレオチド配列は、B D L O O 4（配列番号6）に対して少なくとも95%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、第3のヌクレオチド配列は、B D L O O 4（配列番号6）に対して少なくとも96%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、第3のヌクレオチド配列は、B D L O O 4（配列番号6）に対して少なくとも97%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、第3のヌクレオチド配列は、B D L O O 4（配列番号6）に対して少なくとも98%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、第3のヌクレオチド配列はB D L O O 4（配列番号6）と同一である。

10

【0236】

いくつかの実施形態では、コドン改変型ポリヌクレオチドは、C S O 1－F L－N A（配列番号13）に対する配列同一性の高いヌクレオチド配列を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、C S O 1－F L－N A（配列番号13）に対して少なくとも95%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、C S O 1－F L－N A（配列番号13）に対して少なくとも96%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、C S O 1－F L－N A（配列番号13）に対して少なくとも97%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、C S O 1－F L－N A（配列番号13）に対して少なくとも98%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、C S O 1－F L－N A（配列番号13）に対して少なくとも99%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、C S O 1－F L－N A（配列番号13）に対して少なくとも99.5%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、C S O 1－F L－N A（配列番号13）に対して少なくとも99.9%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列はC S O 1－F L－N A（配列番号13）と同一である。

20

【0237】

いくつかの実施形態では、コドン改変型ポリヌクレオチドによってコードされる第V I I I因子変異型は、C S O 1－F L－A A（配列番号2）に対する配列同一性の高いアミノ酸配列を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸配列は、C S O 1－F L－A A（配列番号2）に対して少なくとも97%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸配列は、C S O 1－F L－A A（配列番号2）に対して少なくとも98%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸配列は、C S O 1－F L－A A（配列番号2）に対して少なくとも99%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸配列は、C S O 1－F L－A A（配列番号2）に対して少なくとも99.5%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸配列は、C S O 1－F L－A A（配列番号2）に対して少なくとも99.9%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸配列はC S O 1－F L－A A（配列番号2）と同一である。

30

【0238】

いくつかの実施形態では、C S O 1－F L－A Aに対する高い配列相同性（例えば、少なくとも95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、または99.9%の同一性）を有する、C S O 1ポリヌクレオチドによってコードされる第V I I I因子変異型は、m1、m2、m3、m4、及びm5から選択される1つ以上のアミノ酸置換を含む。

40

【0239】

一実施形態では、C S O 1ポリヌクレオチドによってコードされる第V I I I因子変異型は、アミノ酸置換m1を含む。一実施形態では、C S O 1ポリヌクレオチドによってコードされる第V I I I因子変異型は、アミノ酸置換m2を含む。一実施形態では、C S O 1ポリヌクレオチドによってコードされる第V I I I因子変異型は、アミノ酸置換m3を含む。一実施形態では、C S O 1ポリヌクレオチドによってコードされる第V I I I因子変異型は、アミノ酸置換m4を含む。一実施形態では、C S O 1ポリヌクレオチドによ

50

てコードされる第V I I I因子変異型は、アミノ酸置換m 5を含む。

【0240】

一実施形態では、C S O 1ポリヌクレオチドによってコードされる第V I I I因子変異型は、アミノ酸置換m 1 2を含む。一実施形態では、C S O 1ポリヌクレオチドによってコードされる第V I I I因子変異型は、アミノ酸置換m 1 3を含む。一実施形態では、C S O 1ポリヌクレオチドによってコードされる第V I I I因子変異型は、アミノ酸置換m 2 3を含む。一実施形態では、C S O 1ポリヌクレオチドによってコードされる第V I I I因子変異型は、アミノ酸置換m 2 4を含む。一実施形態では、C S O 1ポリヌクレオチドによってコードされる第V I I I因子変異型は、アミノ酸置換m 2 5を含む。一実施形態では、C S O 1ポリヌクレオチドによってコードされる第V I I I因子変異型は、アミノ酸置換m 3 4を含む。一実施形態では、C S O 1ポリヌクレオチドによってコードされる第V I I I因子変異型は、アミノ酸置換m 3 5を含む。

10

【0241】

一実施形態では、C S O 1ポリヌクレオチドによってコードされる第V I I I因子変異型は、アミノ酸置換m 1 2 3を含む。一実施形態では、C S O 1ポリヌクレオチドによってコードされる第V I I I因子変異型は、アミノ酸置換m 2 3 4を含む。一実施形態では、C S O 1ポリヌクレオチドによってコードされる第V I I I因子変異型は、アミノ酸置換m 1 2 5を含む。

【0242】

コドン改変型ポリヌクレオチドC S 2 3

20

一実施形態では、本明細書で提供するコドン改変型ポリヌクレオチドには、生体内で切断可能なリンカーを有する第V I I I因子変異型ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列が含まれる。第V I I I因子ポリペプチドには、第V I I I因子の軽鎖、第V I I I因子の重鎖、及び重鎖のC末端を軽鎖のN末端に連結させるポリペプチドリンカーが含まれる。第V I I I因子ポリペプチドの重鎖は、C S 2 3－F L－N A（配列番号20）の一部であり第V I I I因子の重鎖をコードするC S 2 3－H C－N A（配列番号22）に対する配列同一性の高い、第1のヌクレオチド配列によってコードされる。第V I I I因子ポリペプチドの軽鎖は、C S 2 3－F L－N A（配列番号20）の一部であり第V I I I因子の軽鎖をコードするC S 2 3－L C－N A（配列番号23）に対する配列同一性の高い、第2のヌクレオチド配列によってコードされる。ポリペプチドリンカーには、生体内での成熟（例えば、生体内での発現後または前駆体ポリペプチドの投与後）を可能にするf u r i n切断部位が含まれる。

30

【0243】

いくつかの実施形態では、第1及び第2のヌクレオチド配列はそれぞれ、C S 2 3－H C－N A及びC S 2 3－L C－N A（配列番号22及び23）に対し少なくとも95%の配列同一性を有する。いくつかの実施形態では、第1及び第2のヌクレオチド配列はそれぞれ、C S 2 3－H C－N A及びC S 2 3－L C－N A（配列番号22及び23）に対し少なくとも96%の配列同一性を有する。いくつかの実施形態では、第1及び第2のヌクレオチド配列はそれぞれ、C S 2 3－H C－N A及びC S 2 3－L C－N A（配列番号22及び23）に対し少なくとも97%の配列同一性を有する。いくつかの実施形態では、第1及び第2のヌクレオチド配列はそれぞれ、C S 2 3－H C－N A及びC S 2 3－L C－N A（配列番号22及び23）に対し少なくとも98%の配列同一性を有する。いくつかの実施形態では、第1及び第2のヌクレオチド配列はそれぞれ、C S 2 3－H C－N A及びC S 2 3－L C－N A（配列番号22及び23）に対し少なくとも99%の配列同一性を有する。いくつかの実施形態では、第1及び第2のヌクレオチド配列はそれぞれ、C S 2 3－H C－N A及びC S 2 3－L C－N A（配列番号22及び23）に対し少なくとも99.5%の配列同一性を有する。いくつかの実施形態では、第1及び第2のヌクレオチド配列はそれぞれ、C S 2 3－H C－N A及びC S 2 3－L C

40

50

－N A（配列番号 2 2 及び 2 3）と同一である。

【0 2 4 4】

いくつかの実施形態では、第 V I I I 因子構成体のポリペプチドリンカーは、C S 2 3－F L－A A（配列番号 2 1）のアミノ酸 7 6 0～7 7 3 に対応する 1 4 アミノ酸リンカーをコードする B D L O O 4（配列番号 6）に対する配列同一性の高い、第 3 のヌクレオチド配列によってコードされる。いくつかの実施形態では、第 3 のヌクレオチド配列は、B D L O O 4（配列番号 6）に対して少なくとも 9 5 %の同一性を有する。いくつかの実施形態では、第 3 のヌクレオチド配列は、B D L O O 4（配列番号 6）に対して少なくとも 9 6 %の同一性を有する。いくつかの実施形態では、第 3 のヌクレオチド配列は、B D L O O 4（配列番号 6）に対して少なくとも 9 7 %の同一性を有する。いくつかの実施形態では、第 3 のヌクレオチド配列は、B D L O O 4（配列番号 6）に対して少なくとも 9 8 %の同一性を有する。いくつかの実施形態では、第 3 のヌクレオチド配列は B D L O O 4（配列番号 6）と同一である。

10

【0 2 4 5】

いくつかの実施形態では、コドン改変型ポリヌクレオチドは、C S 2 3－F L－N A（配列番号 2 0）に対する配列同一性の高いヌクレオチド配列を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、C S 2 3－F L－N A（配列番号 2 0）に対して少なくとも 9 5 %の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、C S 2 3－F L－N A（配列番号 2 0）に対して少なくとも 9 6 %の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、C S 2 3－F L－N A（配列番号 2 0）に対して少なくとも 9 7 %の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、C S 2 3－F L－N A（配列番号 2 0）に対して少なくとも 9 8 %の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、C S 2 3－F L－N A（配列番号 2 0）に対して少なくとも 9 9 %の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、C S 2 3－F L－N A（配列番号 2 0）に対して少なくとも 9 9 . 5 %の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、C S 2 3－F L－N A（配列番号 2 0）に対して少なくとも 9 9 . 9 %の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は C S 2 3－F L－N A（配列番号 2 0）と同一である。

20

【0 2 4 6】

いくつかの実施形態では、コドン改変型ポリヌクレオチドによってコードされる第 V I I I 因子変異型は、C S 2 3－F L－A A（配列番号 2 1）に対する配列同一性の高いアミノ酸配列を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸配列は、C S 2 3－F L－A A（配列番号 2 1）に対して少なくとも 9 7 %の同一性を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸配列は、C S 2 3－F L－A A（配列番号 2 1）に対して少なくとも 9 8 %の同一性を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸配列は、C S 2 3－F L－A A（配列番号 2 1）に対して少なくとも 9 9 %の同一性を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸配列は、C S 2 3－F L－A A（配列番号 2 1）に対して少なくとも 9 9 . 5 %の同一性を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸配列は、C S 2 3－F L－A A（配列番号 2 1）に対して少なくとも 9 9 . 9 %の同一性を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸配列は C S 2 3－F L－A A（配列番号 2 1）と同一である。

30

40

【0 2 4 7】

いくつかの実施形態では、C S 2 3－F L－A Aに対する高い配列相同性（例えば、少なくとも 9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、9 9 . 5 %、または 9 9 . 9 %の同一性）を有する、C S 2 3 ポリヌクレオチドによってコードされる第 V I I I 因子変異型は、m 1、m 2、m 3、m 4、及び m 5 から選択される 1 つ以上のアミノ酸置換を含む。

【0 2 4 8】

一実施形態では、C S 2 3 ポリヌクレオチドによってコードされる第 V I I I 因子変異型は、アミノ酸置換 m 1 を含む。一実施形態では、C S 2 3 ポリヌクレオチドによってコードされる第 V I I I 因子変異型は、アミノ酸置換 m 2 を含む。一実施形態では、C S 2 3 ポリヌクレオチドによってコードされる第 V I I I 因子変異型は、アミノ酸置換 m 3 を

50

含む。一実施形態では、C S 2 3 ポリヌクレオチドによってコードされる第 V I I I 因子変異型は、アミノ酸置換 m 4 を含む。一実施形態では、C S 2 3 ポリヌクレオチドによってコードされる第 V I I I 因子変異型は、アミノ酸置換 m 5 を含む。

【0249】

一実施形態では、C S 2 3 ポリヌクレオチドによってコードされる第 V I I I 因子変異型は、アミノ酸置換 m 1 2 を含む。一実施形態では、C S 2 3 ポリヌクレオチドによってコードされる第 V I I I 因子変異型は、アミノ酸置換 m 1 3 を含む。一実施形態では、C S 2 3 ポリヌクレオチドによってコードされる第 V I I I 因子変異型は、アミノ酸置換 m 2 3 を含む。一実施形態では、C S 2 3 ポリヌクレオチドによってコードされる第 V I I I 因子変異型は、アミノ酸置換 m 2 4 を含む。一実施形態では、C S 2 3 ポリヌクレオチドによってコードされる第 V I I I 因子変異型は、アミノ酸置換 m 2 5 を含む。一実施形態では、C S 2 3 ポリヌクレオチドによってコードされる第 V I I I 因子変異型は、アミノ酸置換 m 3 4 を含む。一実施形態では、C S 2 3 ポリヌクレオチドによってコードされる第 V I I I 因子変異型は、アミノ酸置換 m 3 5 を含む。

【0250】

一実施形態では、C S 2 3 ポリヌクレオチドによってコードされる第 V I I I 因子変異型は、アミノ酸置換 m 1 2 3 を含む。一実施形態では、C S 2 3 ポリヌクレオチドによってコードされる第 V I I I 因子変異型は、アミノ酸置換 m 2 3 4 を含む。一実施形態では、C S 2 3 ポリヌクレオチドによってコードされる第 V I I I 因子変異型は、アミノ酸置換 m 1 2 5 を含む。

【0251】

D. 第 V I I I 因子一本鎖タンパク質をコードするコドン改変型ポリヌクレオチド

BドメインのC末端に位置する f u r i n 切断部位が除去されている第 V I I I 因子構成体は、第 V I I I 因子分子が正常に成熟できないにもかかわらず一本鎖ポリペプチドとしての活性を保持する (L e y t e e t a l. (1991))。同様に、弱い f u r i n 部位 (アミノ酸置換 R 1 6 6 4 H を含有) を有する Bドメイン欠失型第 V I I I 因子構成体は、野生型 f u r i n 切断部位を有する対応する第 V I I I 因子構成体よりも生物学的に活性である (S i n e r e t a l. (2013))。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書で提供するコドン改変型ポリヌクレオチドには、第 V I I I 因子変異型一本鎖ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列が含まれる。第 V I I I 因子一本鎖ポリペプチドには、第 V I I I 因子の軽鎖、第 V I I I 因子の重鎖、及び重鎖のC末端を軽鎖のN末端に連結させるポリペプチドリンカーが含まれる。ポリペプチドリンカーには、f u r i n 切断部位は含まれない。

【0252】

コドン改変型一本鎖ポリヌクレオチド C S 0 4

一実施形態では、本明細書で提供するコドン改変型ポリヌクレオチドには、第 V I I I 因子変異型一本鎖ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列が含まれる。第 V I I I 因子ポリペプチドには、第 V I I I 因子の軽鎖、第 V I I I 因子の重鎖、及び重鎖のC末端を軽鎖のN末端に連結させる任意選択ポリペプチドリンカーが含まれる。第 V I I I 因子ポリペプチドの重鎖は、C S 0 4 - F L - N A (配列番号 1) の一部であり第 V I I I 因子の重鎖をコードする C S 0 4 - H C - N A (配列番号 3) に対する配列同一性の高い、第 1 のヌクレオチド配列によってコードされる。第 V I I I 因子ポリペプチドの軽鎖は、C S 0 4 - F L - N A (配列番号 1) の一部であり第 V I I I 因子の軽鎖をコードする C S 0 4 - L C - N A (配列番号 4) に対する配列同一性の高い、第 2 のヌクレオチド配列によってコードされる。任意選択のポリペプチドリンカーには、f u r i n 切断部位は含まれない。

【0253】

いくつかの実施形態では、第 1 及び第 2 のヌクレオチド配列はそれぞれ、C S 0 4 - H C - N A 及び C S 0 4 - L C - N A (配列番号 3 及び 4) に対し少なくとも 9 5 % の配列同一性を有する。いくつかの実施形態では、第 1 及び第 2 のヌクレオチド配列はそれぞれ

、CS04-HC-NA及びCS04-LC-NA（配列番号3及び4）に対し少なくとも96%の配列同一性を有する。いくつかの実施形態では、第1及び第2のヌクレオチド配列はそれぞれ、CS04-HC-NA及びCS04-LC-NA（配列番号3及び4）に対し少なくとも97%の配列同一性を有する。いくつかの実施形態では、第1及び第2のヌクレオチド配列はそれぞれ、CS04-HC-NA及びCS04-LC-NA（配列番号3及び4）に対し少なくとも98%の配列同一性を有する。いくつかの実施形態では、第1及び第2のヌクレオチド配列はそれぞれ、CS04-HC-NA及びCS04-LC-NA（配列番号3及び4）に対し少なくとも99.5%の配列同一性を有する。いくつかの実施形態では、第1及び第2のヌクレオチド配列はそれぞれ、CS04-HC-NA及びCS04-LC-NA（配列番号3及び4）に対し少なくとも99.9%の配列同一性を有する。いくつかの実施形態では、第1及び第2のヌクレオチド配列はそれぞれ、CS04-HC-NA及びCS04-LC-NA（配列番号3及び4）と同一である。

10

【0254】

いくつかの実施形態では、コドン改変型ポリヌクレオチドは、CS04-SC1-NA（配列番号9）に対する配列同一性の高いヌクレオチド配列を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、CS04-SC1-NA（配列番号9）に対して少なくとも95%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、CS04-SC1-NA（配列番号9）に対して少なくとも96%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、CS04-SC1-NA（配列番号9）に対して少なくとも97%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、CS04-SC1-NA（配列番号9）に対して少なくとも98%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、CS04-SC1-NA（配列番号9）に対して少なくとも99%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、CS04-SC1-NA（配列番号9）に対して少なくとも99.5%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、CS04-SC1-NA（配列番号9）に対して少なくとも99.9%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列はCS04-SC1-NA（配列番号9）と同一である。

20

30

【0255】

いくつかの実施形態では、コドン改変型ポリヌクレオチドは、CS04-SC2-NA（配列番号11）に対する配列同一性の高いヌクレオチド配列を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、CS04-SC2-NA（配列番号11）に対して少なくとも95%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、CS04-SC2-NA（配列番号11）に対して少なくとも96%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、CS04-SC2-NA（配列番号11）に対して少なくとも97%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、CS04-SC2-NA（配列番号11）に対して少なくとも98%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、CS04-SC2-NA（配列番号11）に対して少なくとも99%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、CS04-SC2-NA（配列番号11）に対して少なくとも99.5%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、CS04-SC2-NA（配列番号11）に対して少なくとも99.9%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列はCS04-SC2-NA（配列番号11）と同一である。

40

【0256】

いくつかの実施形態では、コドン改変型ポリヌクレオチドによってコードされる一本鎖第VII因子変異型は、CS04-SC1-AA（配列番号10；ヒト第VII Δ 因子（760～1667）（SPIの場合；SPEではHsFVII Δ （741～1648）））に対する配列同一性の高いアミノ酸配列を有する。いくつかの実施形態では、コ

50

ドン改変型ポリヌクレオチドによってコードされる第V I I I 因子変異型は、C S O 4 - S C 1 - A A (配列番号10)に対する配列同一性の高いアミノ酸配列を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸配列は、C S O 4 - S C 1 - A A (配列番号10)に対して少なくとも97%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸配列は、C S O 4 - S C 1 - A A (配列番号10)に対して少なくとも98%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸配列は、C S O 4 - S C 1 - A A (配列番号10)に対して少なくとも99%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸配列は、C S O 4 - S C 1 - A A (配列番号10)に対して少なくとも99.5%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸配列は、C S O 4 - S C 1 - A A (配列番号10)に対して少なくとも99.9%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸配列は C S O 4 - S C 1 - A A (配列番号10)と同一である。

10

【0257】

いくつかの実施形態では、C S O 4 - S C 1 - A A に対する高い配列相同性（例えば、少なくとも95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、または99.9%の同一性）を有する、C S O 4 - S C 1 ポリヌクレオチドによってコードされる第V I I I 因子変異型は、m1、m2、m3、m4、及びm5から選択される1つ以上のアミノ酸置換を含む。

【0258】

いくつかの実施形態では、コドン改変型ポリヌクレオチドによってコードされる一本鎖第V I I I 因子変異型は、C S O 4 - S C 2 - A A (配列番号12；ヒト第V I I I Δ因子(772~1667)(S P I の場合；S P E ではH s F V I I I Δ(753~1648))) に対する配列同一性の高いアミノ酸配列を有する。いくつかの実施形態では、コドン改変型ポリヌクレオチドによってコードされる第V I I I 因子変異型は、C S O 4 - S C 2 - A A (配列番号12)に対する配列同一性の高いアミノ酸配列を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸配列は、C S O 4 - S C 2 - A A (配列番号12)に対して少なくとも97%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸配列は、C S O 4 - S C 2 - A A (配列番号12)に対して少なくとも98%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸配列は、C S O 4 - S C 2 - A A (配列番号12)に対して少なくとも99%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸配列は、C S O 4 - S C 2 - A A (配列番号12)に対して少なくとも99.5%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸配列は、C S O 4 - S C 2 - A A (配列番号12)に対して少なくとも99.9%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸配列は C S O 4 - S C 2 - A A (配列番号12)と同一である。

20

30

【0259】

いくつかの実施形態では、C S O 4 - S C 2 - A A に対する高い配列相同性（例えば、少なくとも95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、または99.9%の同一性）を有する、C S O 4 - S C 2 ポリヌクレオチドによってコードされる一本鎖第V I I I 因子変異型は、m1、m2、m3、m4、及びm5から選択される1つ以上のアミノ酸置換を含む。

【0260】

一実施形態では、C S O 4 ポリヌクレオチドによってコードされる一本鎖第V I I I 因子変異型は、アミノ酸置換m1を含む。一実施形態では、C S O 4 ポリヌクレオチドによってコードされる第V I I I 因子変異型は、アミノ酸置換m2を含む。一実施形態では、C S O 4 ポリヌクレオチドによってコードされる第V I I I 因子変異型は、アミノ酸置換m3を含む。一実施形態では、C S O 4 ポリヌクレオチドによってコードされる第V I I I 因子変異型は、アミノ酸置換m4を含む。一実施形態では、C S O 4 ポリヌクレオチドによってコードされる第V I I I 因子変異型は、アミノ酸置換m5を含む。

40

【0261】

一実施形態では、C S O 4 ポリヌクレオチドによってコードされる一本鎖第V I I I 因子変異型は、アミノ酸置換m12を含む。一実施形態では、C S O 4 ポリヌクレオチドに

50

よってコードされる第V I I I因子変異型は、アミノ酸置換m 1 3を含む。一実施形態では、C S O 4ポリヌクレオチドによってコードされる第V I I I因子変異型は、アミノ酸置換m 2 3を含む。一実施形態では、C S O 4ポリヌクレオチドによってコードされる第V I I I因子変異型は、アミノ酸置換m 2 4を含む。一実施形態では、C S O 4ポリヌクレオチドによってコードされる第V I I I因子変異型は、アミノ酸置換m 2 5を含む。一実施形態では、C S O 4ポリヌクレオチドによってコードされる第V I I I因子変異型は、アミノ酸置換m 3 4を含む。一実施形態では、C S O 4ポリヌクレオチドによってコードされる第V I I I因子変異型は、アミノ酸置換m 3 5を含む。

【0262】

一実施形態では、C S O 4ポリヌクレオチドによってコードされる一本鎖第V I I I因子変異型は、アミノ酸置換m 1 2 3を含む。一実施形態では、C S O 4ポリヌクレオチドによってコードされる第V I I I因子変異型は、アミノ酸置換m 2 3 4を含む。一実施形態では、C S O 4ポリヌクレオチドによってコードされる第V I I I因子変異型は、アミノ酸置換m 1 2 5を含む。

【0263】

コドン改変型一本鎖ポリヌクレオチドC S O 1

一実施形態では、本明細書で提供するコドン改変型ポリヌクレオチドには、第V I I I因子変異型一本鎖ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列が含まれる。第V I I I因子ポリペプチドには、第V I I I因子の軽鎖、第V I I I因子の重鎖、及び重鎖のC末端を軽鎖のN末端に連結させる任意選択ポリペプチドリンカーが含まれる。第V I I I因子ポリペプチドの重鎖は、C S O 1-F L-N A（配列番号13）の一部であり第V I I I因子の重鎖をコードするC S O 1-H C-N A（配列番号24）に対する配列同一性の高い、第1のヌクレオチド配列によってコードされる。第V I I I因子ポリペプチドの軽鎖は、C S O 1-F L-N A（配列番号13）の一部であり第V I I I因子の軽鎖をコードするC S O 1-L C-N A（配列番号25）に対する配列同一性の高い、第2のヌクレオチド配列によってコードされる。任意選択のポリペプチドリンカーには、f u r i n切断部位は含まれない。

【0264】

いくつかの実施形態では、第1及び第2のヌクレオチド配列はそれぞれ、C S O 1-H C-N A及びC S O 1-L C-N A（配列番号24及び25）に対し少なくとも95%の配列同一性を有する。いくつかの実施形態では、第1及び第2のヌクレオチド配列はそれぞれ、C S O 1-H C-N A及びC S O 1-L C-N A（配列番号24及び25）に対し少なくとも96%の配列同一性を有する。いくつかの実施形態では、第1及び第2のヌクレオチド配列はそれぞれ、C S O 1-H C-N A及びC S O 1-L C-N A（配列番号24及び25）に対し少なくとも97%の配列同一性を有する。いくつかの実施形態では、第1及び第2のヌクレオチド配列はそれぞれ、C S O 1-H C-N A及びC S O 1-L C-N A（配列番号24及び25）に対し少なくとも98%の配列同一性を有する。いくつかの実施形態では、第1及び第2のヌクレオチド配列はそれぞれ、C S O 1-H C-N A及びC S O 1-L C-N A（配列番号24及び25）に対し少なくとも99%の配列同一性を有する。いくつかの実施形態では、第1及び第2のヌクレオチド配列はそれぞれ、C S O 1-H C-N A及びC S O 1-L C-N A（配列番号24及び25）に対し少なくとも99.5%の配列同一性を有する。いくつかの実施形態では、第1及び第2のヌクレオチド配列はそれぞれ、C S O 1-H C-N A及びC S O 1-L C-N A（配列番号24及び25）と同一である。

【0265】

いくつかの実施形態では、コドン改変型ポリヌクレオチドは、C S O 1-S C 1-N A（配列番号26）に対する配列同一性の高いヌクレオチド配列を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、C S O 1-S C 1-N A（配列番号26）に対して少な

くとも95%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、CS01-SC1-NA（配列番号26）に対して少なくとも96%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、CS01-SC1-NA（配列番号26）に対して少なくとも97%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、CS01-SC1-NA（配列番号26）に対して少なくとも98%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、CS01-SC1-NA（配列番号26）に対して少なくとも99%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、CS01-SC1-NA（配列番号26）に対して少なくとも99.5%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、CS01-SC1-NA（配列番号26）に対して少なくとも99.9%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列はCS01-SC1-NA（配列番号26）と同一である。

10

【0266】

いくつかの実施形態では、コドン改変型ポリヌクレオチドは、CS01-SC2-NA（配列番号27）に対する配列同一性の高いヌクレオチド配列を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、CS01-SC2-NA（配列番号27）に対して少なくとも95%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、CS01-SC2-NA（配列番号27）に対して少なくとも96%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、CS01-SC2-NA（配列番号27）に対して少なくとも97%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、CS01-SC2-NA（配列番号27）に対して少なくとも98%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、CS01-SC2-NA（配列番号27）に対して少なくとも99%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、CS01-SC2-NA（配列番号27）に対して少なくとも99.5%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、CS01-SC2-NA（配列番号27）に対して少なくとも99.9%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列はCS01-SC2-NA（配列番号27）と同一である。

20

【0267】

いくつかの実施形態では、コドン改変型ポリヌクレオチドによってコードされる一本鎖第VII因子変異型は、CS01-SC1-AA（配列番号10；ヒト第VII Δ 因子（760～1667）（SPIの場合；SPEではHsFVII Δ （741～1648）））に対する配列同一性の高いアミノ酸配列を有する。いくつかの実施形態では、コドン改変型ポリヌクレオチドによってコードされる第VII因子変異型は、CS01-SC1-AA（配列番号10）に対する配列同一性の高いアミノ酸配列を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸配列は、CS01-SC1-AA（配列番号10）に対して少なくとも97%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸配列は、CS01-SC1-AA（配列番号10）に対して少なくとも98%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸配列は、CS01-SC1-AA（配列番号10）に対して少なくとも99%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸配列は、CS01-SC1-AA（配列番号10）に対して少なくとも99.5%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸配列は、CS01-SC1-AA（配列番号10）に対して少なくとも99.9%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸配列はCS01-SC1-AA（配列番号10）と同一である。

30

40

【0268】

いくつかの実施形態では、CS01-SC1-AAに対する高い配列相同性（例えば、少なくとも95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、または99.9%の同一性）を有する、CS01-SC1ポリヌクレオチドによってコードされる第VII因子変異型は、m1、m2、m3、m4、及びm5から選択される1つ以上のアミノ酸置換を含む。

【0269】

いくつかの実施形態では、コドン改変型ポリヌクレオチドによってコードされる一本鎖

50

第V I I I因子変異型は、C S O 1－S C 2－A A（配列番号12；ヒト第V I I I Δ因子（772～1667）（S P Iの場合；S P EではH s F V I I I Δ（753～1648）））に対する配列同一性の高いアミノ酸配列を有する。いくつかの実施形態では、コドン改変型ポリヌクレオチドによってコードされる第V I I I因子変異型は、C S O 1－S C 2－A A（配列番号12）に対する配列同一性の高いアミノ酸配列を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸配列は、C S O 1－S C 2－A A（配列番号12）に対して少なくとも97%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸配列は、C S O 1－S C 2－A A（配列番号12）に対して少なくとも98%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸配列は、C S O 1－S C 2－A A（配列番号12）に対して少なくとも99%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸配列は、C S O 1－S C 2－A A（配列番号12）に対して少なくとも99.5%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸配列は、C S O 1－S C 2－A A（配列番号12）に対して少なくとも99.9%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸配列はC S O 1－S C 2－A A（配列番号12）と同一である。

【0270】

いくつかの実施形態では、C S O 1－S C 2－A Aに対する高い配列相同性（例えば、少なくとも95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、または99.9%の同一性）を有する、C S O 1－S C 2ポリヌクレオチドによってコードされる一本鎖第V I I I因子変異型は、m1、m2、m3、m4、及びm5から選択される1つ以上のアミノ酸置換を含む。

【0271】

一実施形態では、C S O 1ポリヌクレオチドによってコードされる一本鎖第V I I I因子変異型は、アミノ酸置換m1を含む。一実施形態では、C S O 1ポリヌクレオチドによってコードされる第V I I I因子変異型は、アミノ酸置換m2を含む。一実施形態では、C S O 1ポリヌクレオチドによってコードされる第V I I I因子変異型は、アミノ酸置換m3を含む。一実施形態では、C S O 1ポリヌクレオチドによってコードされる第V I I I因子変異型は、アミノ酸置換m4を含む。一実施形態では、C S O 1ポリヌクレオチドによってコードされる第V I I I因子変異型は、アミノ酸置換m5を含む。

【0272】

一実施形態では、C S O 1ポリヌクレオチドによってコードされる一本鎖第V I I I因子変異型は、アミノ酸置換m12を含む。一実施形態では、C S O 1ポリヌクレオチドによってコードされる第V I I I因子変異型は、アミノ酸置換m13を含む。一実施形態では、C S O 1ポリヌクレオチドによってコードされる第V I I I因子変異型は、アミノ酸置換m23を含む。一実施形態では、C S O 1ポリヌクレオチドによってコードされる第V I I I因子変異型は、アミノ酸置換m24を含む。一実施形態では、C S O 1ポリヌクレオチドによってコードされる第V I I I因子変異型は、アミノ酸置換m25を含む。一実施形態では、C S O 1ポリヌクレオチドによってコードされる第V I I I因子変異型は、アミノ酸置換m34を含む。一実施形態では、C S O 1ポリヌクレオチドによってコードされる第V I I I因子変異型は、アミノ酸置換m35を含む。

【0273】

一実施形態では、C S O 1ポリヌクレオチドによってコードされる一本鎖第V I I I因子変異型は、アミノ酸置換m123を含む。一実施形態では、C S O 1ポリヌクレオチドによってコードされる第V I I I因子変異型は、アミノ酸置換m234を含む。一実施形態では、C S O 1ポリヌクレオチドによってコードされる第V I I I因子変異型は、アミノ酸置換m125を含む。

【0274】

コドン改変型一本鎖ポリヌクレオチドC S 23

一実施形態では、本明細書で提供するコドン改変型ポリヌクレオチドには、第V I I I因子変異型一本鎖ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列が含まれる。第V I I I因子ポリペプチドには、第V I I I因子の軽鎖、第V I I I因子の重鎖、及び重鎖のC末端

を軽鎖のN末端に連結させる任意選択ポリペプチドリンカーが含まれる。第V I I I 因子ポリペプチドの重鎖は、C S 2 3 - F L - N A (配列番号 2 0) の一部であり第V I I I 因子の重鎖をコードするC S 2 3 - H C - N A (配列番号 2 2) に対する配列同一性の高い、第1のヌクレオチド配列によってコードされる。第V I I I 因子ポリペプチドの軽鎖は、C S 2 3 - F L - N A (配列番号 2 0) の一部であり第V I I I 因子の軽鎖をコードするC S 2 3 - L C - N A (配列番号 2 3) に対する配列同一性の高い、第2のヌクレオチド配列によってコードされる。任意選択のポリペプチドリンカーには、f u r i n 切断部位は含まれない。

【0275】

いくつかの実施形態では、第1及び第2のヌクレオチド配列はそれぞれ、C S 2 3 - H C - N A 及び C S 2 3 - L C - N A (配列番号 2 2 及び 2 3) に対し少なくとも95%の配列同一性を有する。いくつかの実施形態では、第1及び第2のヌクレオチド配列はそれぞれ、C S 2 3 - H C - N A 及び C S 2 3 - L C - N A (配列番号 2 2 及び 2 3) に対し少なくとも96%の配列同一性を有する。いくつかの実施形態では、第1及び第2のヌクレオチド配列はそれぞれ、C S 2 3 - H C - N A 及び C S 2 3 - L C - N A (配列番号 2 2 及び 2 3) に対し少なくとも97%の配列同一性を有する。いくつかの実施形態では、第1及び第2のヌクレオチド配列はそれぞれ、C S 2 3 - H C - N A 及び C S 2 3 - L C - N A (配列番号 2 2 及び 2 3) に対し少なくとも98%の配列同一性を有する。いくつかの実施形態では、第1及び第2のヌクレオチド配列はそれぞれ、C S 2 3 - H C - N A 及び C S 2 3 - L C - N A (配列番号 2 2 及び 2 3) に対し少なくとも99%の配列同一性を有する。いくつかの実施形態では、第1及び第2のヌクレオチド配列はそれぞれ、C S 2 3 - H C - N A 及び C S 2 3 - L C - N A (配列番号 2 2 及び 2 3) に対し少なくとも99.5%の配列同一性を有する。いくつかの実施形態では、第1及び第2のヌクレオチド配列はそれぞれ、C S 2 3 - H C - N A 及び C S 2 3 - L C - N A (配列番号 2 2 及び 2 3) に対し少なくとも99.9%の配列同一性を有する。いくつかの実施形態では、第1及び第2のヌクレオチド配列はそれぞれ、C S 2 3 - H C - N A 及び C S 2 3 - L C - N A (配列番号 2 2 及び 2 3) と同一である。

【0276】

いくつかの実施形態では、コドン改変型ポリヌクレオチドは、C S 2 3 - S C 1 - N A (配列番号 2 8) に対する配列同一性の高いヌクレオチド配列を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、C S 2 3 - S C 1 - N A (配列番号 2 8) に対して少なくとも95%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、C S 2 3 - S C 1 - N A (配列番号 2 8) に対して少なくとも96%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、C S 2 3 - S C 1 - N A (配列番号 2 8) に対して少なくとも97%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、C S 2 3 - S C 1 - N A (配列番号 2 8) に対して少なくとも98%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、C S 2 3 - S C 1 - N A (配列番号 2 8) に対して少なくとも99%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、C S 2 3 - S C 1 - N A (配列番号 2 8) に対して少なくとも99.5%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、C S 2 3 - S C 1 - N A (配列番号 2 8) に対して少なくとも99.9%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列はC S 2 3 - S C 1 - N A (配列番号 2 8) と同一である。

【0277】

いくつかの実施形態では、コドン改変型ポリヌクレオチドは、C S 2 3 - S C 2 - N A (配列番号 2 9) に対する配列同一性の高いヌクレオチド配列を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、C S 2 3 - S C 2 - N A (配列番号 2 9) に対して少なくとも95%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、C S 2 3 - S C 2 - N A (配列番号 2 9) に対して少なくとも96%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、C S 2 3 - S C 2 - N A (配列番号 2 9) に対して少なくとも97%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は

、CS23-SC2-NA（配列番号29）に対して少なくとも98%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、CS23-SC2-NA（配列番号29）に対して少なくとも99%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、CS23-SC2-NA（配列番号29）に対して少なくとも99.5%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、CS23-SC2-NA（配列番号29）に対して少なくとも99.9%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列はCS23-SC2-NA（配列番号29）と同一である。

【0278】

いくつかの実施形態では、コドン改変型ポリヌクレオチドによってコードされる一本鎖第VII因子変異型は、CS23-SC1-AA（配列番号10；ヒト第VII Δ 因子（760～1667）（SPIの場合；SPEではCS04 Δ （741～1648）））に対する配列同一性の高いアミノ酸配列を有する。いくつかの実施形態では、コドン改変型ポリヌクレオチドによってコードされる第VII因子変異型は、CS23-SC1-AA（配列番号10）に対する配列同一性の高いアミノ酸配列を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸配列は、CS23-SC1-AA（配列番号10）に対して少なくとも97%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸配列は、CS23-SC1-AA（配列番号10）に対して少なくとも98%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸配列は、CS23-SC1-AA（配列番号10）に対して少なくとも99%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸配列は、CS23-SC1-AA（配列番号10）に対して少なくとも99.5%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸配列は、CS23-SC1-AA（配列番号10）に対して少なくとも99.9%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸配列はCS23-SC1-AA（配列番号10）と同一である。

【0279】

いくつかの実施形態では、CS23-SC1-AAに対する高い配列相同性（例えば、少なくとも95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、または99.9%の同一性）を有する、CS23-SC1ポリヌクレオチドによってコードされる第VII因子変異型は、m1、m2、m3、m4、及びm5から選択される1つ以上のアミノ酸置換を含む。

【0280】

いくつかの実施形態では、コドン改変型ポリヌクレオチドによってコードされる一本鎖第VII因子変異型は、CS23-SC2-AA（配列番号12；ヒト第VII Δ 因子（772～1667）（SPIの場合；SPEではHsFVII Δ （753～1648）））に対する配列同一性の高いアミノ酸配列を有する。いくつかの実施形態では、コドン改変型ポリヌクレオチドによってコードされる第VII因子変異型は、CS23-SC2-AA（配列番号12）に対する配列同一性の高いアミノ酸配列を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸配列は、CS23-SC2-AA（配列番号12）に対して少なくとも97%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸配列は、CS23-SC2-AA（配列番号12）に対して少なくとも98%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸配列は、CS23-SC2-AA（配列番号12）に対して少なくとも99%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸配列は、CS23-SC2-AA（配列番号12）に対して少なくとも99.5%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸配列は、CS23-SC2-AA（配列番号12）に対して少なくとも99.9%の同一性を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸配列はCS23-SC2-AA（配列番号12）と同一である。

【0281】

いくつかの実施形態では、CS23-SC2-AAに対する高い配列相同性（例えば、少なくとも95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、または99.9%の同一性）を有する、CS23-SC2ポリヌクレオチドによってコードされる一本鎖第VII因子変異型は、m1、m2、m3、m4、及びm5から選択される1つ以上のアミ

ノ酸置換を含む。

【0282】

一実施形態では、CS23ポリヌクレオチドによってコードされる一本鎖第VII因子変異型は、アミノ酸置換m1を含む。一実施形態では、CS23ポリヌクレオチドによってコードされる第VII因子変異型は、アミノ酸置換m2を含む。一実施形態では、CS23ポリヌクレオチドによってコードされる第VII因子変異型は、アミノ酸置換m3を含む。一実施形態では、CS23ポリヌクレオチドによってコードされる第VII因子変異型は、アミノ酸置換m4を含む。一実施形態では、CS23ポリヌクレオチドによってコードされる第VII因子変異型は、アミノ酸置換m5を含む。

【0283】

一実施形態では、CS23ポリヌクレオチドによってコードされる一本鎖第VII因子変異型は、アミノ酸置換m12を含む。一実施形態では、CS23ポリヌクレオチドによってコードされる第VII因子変異型は、アミノ酸置換m13を含む。一実施形態では、CS23ポリヌクレオチドによってコードされる第VII因子変異型は、アミノ酸置換m23を含む。一実施形態では、CS23ポリヌクレオチドによってコードされる第VII因子変異型は、アミノ酸置換m24を含む。一実施形態では、CS23ポリヌクレオチドによってコードされる第VII因子変異型は、アミノ酸置換m25を含む。一実施形態では、CS23ポリヌクレオチドによってコードされる第VII因子変異型は、アミノ酸置換m34を含む。一実施形態では、CS23ポリヌクレオチドによってコードされる第VII因子変異型は、アミノ酸置換m35を含む。

【0284】

一実施形態では、CS23ポリヌクレオチドによってコードされる一本鎖第VII因子変異型は、アミノ酸置換m123を含む。一実施形態では、CS23ポリヌクレオチドによってコードされる第VII因子変異型は、アミノ酸置換m234を含む。一実施形態では、CS23ポリヌクレオチドによってコードされる第VII因子変異型は、アミノ酸置換m125を含む。

【0285】

E. 第VII因子発現ベクター

いくつかの実施形態では、本明細書に記載するコドン改変型ポリヌクレオチドを発現ベクターに組み込む。発現ベクターの非限定的な例には、ウイルスベクター（例えば、遺伝子治療に好適なベクター）、プラスミドベクター、バクテリオファージベクター、コスミド、ファージミド、人工染色体等が含まれる。

【0286】

ウイルスベクターの非限定的な例には、レトロウイルス、例えば、モロニー Maus 白血病ウイルス (MMLV)、ハーベイ Maus 肉腫ウイルス、Maus 乳癌ウイルス、及びラウス肉腫ウイルス；アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス；SV40型ウイルス；ポリオマウイルス；エプスタインバーウイルス；パピローマウイルス；ヘルペスウイルス；ワクシニアウイルス；ならびにポリオウイルスが含まれる。

【0287】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載するコドン改変型ポリヌクレオチドを遺伝子治療ベクターに組み込む。いくつかの実施形態では、遺伝子治療ベクターはレトロウイルス、具体的には複製欠損レトロウイルスである。複製欠損レトロウイルスの作製プロトコルは当技術分野で公知である。概説については、Kriegler, M., Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual, W. H. Freeman Co., New York (1990) 及び Murry, E. J., Methods in Molecular Biology, Vol. 7, Humana Press, Inc., Clifton, N. J. (1991) を参照のこと。

【0288】

一実施形態では、遺伝子治療ベクターはアデノ随伴ウイルス (AAV) を用いた遺伝子

10

20

30

40

50

治療ベクターである。AAV系についてはこれまでに記載があり、当技術分野において一般に周知である (Kelleher and Vos, *Biotechniques*, 17 (6): 1110-17 (1994); Cotten et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 89 (13): 6094-98 (1992); Curiel, *Nat Immun*, 13 (2-3): 141-64 (1994); Muzyczka, *Curr Top Microbiol Immunol*, 158: 97-129 (1992); 及び Asokan A, et al., *Mol. Ther.*, 20 (4): 699-708 (2012)。なお、これらは各々、あらゆる目的のために参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)。rAAVベクターの作製及び使用に関する詳細は、例えば、米国特許第5, 139, 941号及び第4, 797, 368号に記載されており、各々、あらゆる目的のために参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。特定の実施形態では、AAVベクターはAAV-8ベクターである。

10

【0289】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載するコドン改変型ポリヌクレオチドをレトロウイルス発現ベクターに組み込む。これらの系についてはこれまでに記載があり、当技術分野において一般に周知である (Mann et al., *Cell*, 33: 153-159, 1983; Nicolas and Rubinstein, *In: Vectors: A survey of molecular cloning vectors and their uses*, Rodriguez and Denhardt, ed., Stoneham: Butterworth, pp. 494-513, 1988; Temin, *In: Gene Transfer*, Kucherlapati (ed.), New York: Plenum Press, pp. 149-188, 1986)。特定の実施形態では、レトロウイルスベクターはレンチウイルスベクターである (例えば、Naldini et al., *Science*, 272 (5259): 263-267, 1996; Zufferey et al., *Nat Biotechnol*, 15 (9): 871-875, 1997; Blomer et al., *J Virol.*, 71 (9): 6641-6649, 1997; 米国特許第6, 013, 516号及び第5, 994, 136号を参照のこと)。

20

【0290】

細胞培養においてコドン改変ポリペプチドから第VII因子ポリペプチドを発現させるために多種多様なベクターを使用することができ、それらには真核生物及び原核生物の発現ベクターが含まれる。ある実施形態では、細胞培養で第VII因子ポリペプチドの発現に使用されるものにはプラスミドベクターが意図される。一般に、宿主との関連では、それらの宿主細胞と適合性のある種に由来するレプリコン及び制御配列を含有しているプラスミドベクターを使用する。ベクターは、複製部位、ならびに形質転換を行った細胞において表現型の選択を可能にできるマーキング配列を担持することができる。プラスミドには、1つ以上の制御配列、例えば、プロモーターに機能的に連結された、第VII因子ポリペプチドをコードするコドン改変型ポリヌクレオチドが含まれるであろう。

30

【0291】

原核生物発現用ベクターの非限定的な例には、pRSET、pET、pBAD等のようなプラスミドが含まれ、その場合、原核生物発現ベクターで使用するプロモーターには、lac、trc、trp、recA、araBAD等が含まれる。真核生物発現用ベクターの例として、(i) 酵母での発現には、AOX1、GAP、GAL1、AUG1等のようなプロモーターを使用する、pAO、pPIC、pYES、pMETなどのベクター；(ii) 昆虫細胞での発現には、PH、p10、MT、Ac5、OpIE2、gp64、polh等のようなプロモーターを使用する、pMT、pAc5、pIB、pMIB、pBAC等のようなベクター、ならびに(iii) 哺乳類細胞での発現には、CMV、SV40、EF-1、UbC、RSV、ADV、BPV、及びβ-アクチンのようなプロモーターを使用する、pSVL、pCMV、pRc/RSV、pcDNA3、pBPV等のようなベクター、及び、ワクシニアウイルス、アデノ随伴ウイルス、ヘルペスウイルス、レ

40

50

トロウイルス等のようなウイルス系に由来するベクター、といったベクターが含まれる。

【実施例】

【0292】

I V. 実施例

実施例1ーコドン改変第V I I I因子変異型発現配列の構築

血友病Aの遺伝子治療に有効な第V I I I因子コード配列を作製するために、2つの障害を乗り越える必要があった。第1に、遺伝子治療用の従来の送達ベクター（例えば、AAVビリオン）ゲノムサイズには限界があるため、コードされた第V I I I因子ポリペプチドを大幅に短縮する必要があった。第2に、（i）送達ベクター内でのパッケージング相互作用の安定化、（i i）mRNA仲介の安定化、及び（i i i）mRNAの転写／翻訳の堅牢性改善を図るために、コード配列を改変する必要があった。

10

【0293】

第1の目標を達成するため、出願人らは、本明細書で「F V I I I－B D D－S Q」と呼ばれるBドメイン欠失第V I I I因子変異型構成体から開始した。この構成体では、Bドメインは、「S Q」配列と呼ぶ14アミノ酸配列で置換されている。組換え型F V I I I－B D D－S Qは、R E F A C T O（登録商標）の商品名で市販されており、血友病Aの管理に有効であることが示されている。しかし、第V I I I因子の重鎖及び軽鎖についてのヒト野生型核酸配列を含む、F V I I I－B D D－S Qの野生型コード配列は、遺伝子治療ベクターでは発現効率が良くない。

【0294】

野生型F V I I I－B D D－S Qの発現不良に対処するため、F a t h e t a l.（P L O S O N E, 6 : e 1 7 5 9 6（2011））に記載のコドン最適化アルゴリズムを、W a r d e t a l.（B l o o d, 1 1 7 : 7 9 8（2011））及びM c I n t o s h e t a l.（B l o o d, 1 2 1, 3 3 3 5－3 3 4 4（2013））に記載のように修正したものをF V I I I－B D D－S Q配列に応用して、第1の中間コード配列C S 0 4 aを作製した。しかし、出願人らは、修正アルゴリズムを使用して作製したC S 0 4 a配列は、さらなる配列修正によって改善され得ることを認めた。したがって、出願人らは、C p Gジヌクレオチドの再導入、アルギニンのC G Cコドンの再導入、ロイシンとセリンのコドン分布の変更、高度に保存されたコドン対の再導入、ならびに潜在的なT A T Aボックス、C C A A Tボックス、及びスプライス部位エレメントの除去を行う一方、C p Gアイランド、及びA Tに富む伸展部とG Cに富む伸展部の局所的過剰提示を回避した。

20

30

【0295】

第1に、修正アルゴリズムでは、C p Gジヌクレオチドを含有するコドン（例えば、アルギニンのコドン）は、C p Gジヌクレオチドではないコドンで体系的に置換され、かつ隣接コドンによって作製されたC p Gジヌクレオチドが排除／回避される。こうした厳密なC p Gジヌクレオチド回避は通常、DNAワクチンを筋肉内注射した後のTLR誘導性免疫を防ぐために行われる。しかし、そのようにするとコドン最適化の可能性が制限される。例えば、修正アルゴリズムでは、アルギニンのコドンC G Xのセット全体の使用が除外される。これは、ヒト細胞で発現させる場合の遺伝子コーディングでは特に破壊的である。なぜなら、C G Cは、高発現ヒト遺伝子においてアルギニンのコドンとして最も高い頻度で使用されるからである。その上、隣接コドンによるC p Gの作製が回避されることにより、最適化の可能性がさらに制限される（例えば、一緒に使用され得るコドン対の数が制限される）。

40

【0296】

AAVを用いた肝臓指向性の遺伝子治療に関連して、TLRにより誘導される免疫が問題となることはないと予測されることから、中間コード配列C S 0 4 a内に、第V I I I因子の軽鎖をコードする配列中に（例えば、F V I I I－B D D－S Qコード配列の3'末端に）選択的にC p Gを含むコドン、及びC p Gを作製する隣接コドンを再導入した。これにより、好ましいヒトコドン、特にアルギニンのコドンをより高頻度で使用できるよ

50

うになった。ただし、CpG部位を高頻度で有するコード配列の領域であるCpGアイランドが生じないように注意を払った。これは、転写開始部位の下流のCpGドメインは高レベルの遺伝子発現を促進することを示唆するKrinnerらの教示(Nucleic Acids Res., 42(6):3551-64(2014))に反する。

【0297】

第2に、修正アルゴリズムでは、ロイシンにはCTG、バリンにはGTG、及びグルタミンにはCAGというように特定のコドンのみが適用される。しかし、これは、例えばHaasら(Current Biology, 6(3):315-24(1996))で提案されているようなバランスのとれたコドン使用の原則に背く。修正アルゴリズムによる好ましいコドンの過剰使用に対応するため、コドン改変に適用される他の規則(例えば、CpG頻度及びGC含量)で認められている場合にロイシンの代替コドンを再導入した。

10

【0298】

第3に、修正アルゴリズムでは、特定の基準(例えば、CG-ジヌクレオチドの存在)が満たされていると、自然界における保存の程度に関係なくコドン対が置換される。進化によって保存されている可能性のある有益な特性を考慮するため、アルゴリズムによって置換された最も保存されているコドン対、及び最も保存されている好ましいコドン対、例えば、Tatsら(BMC Genomics 9:463(2008))の記載にあるようなコドン対を分析し、コドン改変に適用される他の規則(例えば、CpG頻度及びGC含量)で認められている場合は調整した。

20

【0299】

第4に、中間コード配列に使用するセリンのコドンも工学的に再操作した。具体的には、全体的にヒトのコドン使用頻度により良く一致させるため(Haas et al., 前掲)、改変コード配列にセリンのコドンAGC、TCC、及びTC Tを高頻度で導入した。

【0300】

第5に、TATAボックス、CCAATボックスの両エレメント、及びイントロン/エキソンのスプライス部位のスクリーニングを行い、改変コード配列から除去した。コード配列の改変に際し、ATに富む伸展部またはGCに富む伸展部が局所的に過剰提示されないよう注意を払った。

30

【0301】

最後に、コード配列内部のコドン使用頻度の最適化に加え、中間コード配列CS04aをさらに精製する場合に、基礎となるAAVビリオンの構造上の要件を検討した。AAVベクター(例えば、AAVビリオンの核酸部分)をそのカプシド内に一本鎖DNA分子としてパッケージングする(概説については、Daya and Berns, Clin. Microbiol. Rev., 21(4):583-93(2008)を参照のこと)。したがって、ベクターのGC含量は、ゲノムのパッケージング、ひいては産生の間のベクター収量を左右する可能性がある。多くのアルゴリズム同様、ここで使用した修正アルゴリズムでは、GC含量が少なくとも60%の最適化遺伝子配列が作製される(Fath et al., PLoS One, 6(3):e17596(2011)(PLoS One, (6)3(2011)内の正誤表を参照のこと)。しかし、AAV8カプシドタンパク質は、約56%という低いGC含量のヌクレオチド配列によってコードされる。したがって、野生型AAV8カプシドタンパク質コード配列をより良く模倣するために、中間コード配列CS04aのGC含量を56%に下げた。

40

【0302】

図2に示す得られたCS04コード配列は全体のGC含量が56%である。かかる配列のCpG-ジヌクレオチド含量は中等量である。ただし、CpG-ジヌクレオチドは、コード配列の下流部分、例えば、第VII因子の軽鎖をコードする部分に優勢に存在する。CS04配列は、野生型第VII因子の対応するコード配列(Genbank受託M14113)に対し、79.77%のヌクレオチド配列同一性を有する。

50

【0303】

比較するため、コドン最適化した他のReFacto構成体をいくつか調製した。CS01は、CS04について実施したように、Fathらのコドン最適化アルゴリズムをWardらによる修正のように応用して構築した。ただし、CS04とは異なり、CS01構成体にはCpGアイランドは含有されていない。その記載内容が本明細書であらゆる目的のために参照することによりその全体が本明細書に明示的に組み込まれるRadcliff P. M. et al., Gene Therapy, 15:289-97 (2008)に記載のように、ReFacto構成体CS08のコドン最適化を行った。コドンが最適化されたReFacto構成体CS10は、Eurofins Genomics (ドイツ、エーバースベルク) から入手した。コドンが最適化されたReFacto構成体CS11は、Integrated DNA Technologies, Inc. (米国、コーラルビル) から入手した。コドンが最適化されたReFacto構成体CH25は、ThermoFischer Scientific's GeneArt services (ドイツ、レーゲンスブルク) から入手した。ReFacto構成体CS40は、野生型第VII因子コード配列からなる。CS23の構築に使用されたアルゴリズムは、コドン最適化用オンラインツール (Grote et al., 2005; Nucleic Acids Res. W526-31) であるJCATツール (www.jcat.de) に基づいている。アルブミンスーパーファミリーのコドン使用頻度がより反映されるよう配列をさらに修正した (Mirsafian et al. 2014: Sci. World Journal 2014, ID 639682)。各ReFactoコード配列間で共有される配列同一性を下記表2に示す。

【0304】

(表2) コドン改変第VII因子構成体の同一性パーセント行列

	CS01	CS04	CS08	CS10	CS11	CS40	CH25	CS23
CS01	100%							
CS04	93.0%	100%						
CS08	80.7%	82.2%	100%					
CS10	79.1%	79.4%	78.4%	100%				
CS11	78.3%	78.3%	78.1%	77.5%	100%			
CS40	79.6%	79.8%	76.7%	77.6%	75.4%	100%		
CH25	81.3%	85.1%	85.0%	79.9%	79.4%	75.8%	100%	
CS23	84.3%	89.2%	85.1%	80.3%	79.9	76.5%	93.2%	100%

【0305】

同一のベクター骨格プラスミド (pCh-BB01) に異なる合成DNA断片をクローニングすることによって各構成体のプラスミドを構築した。AscI及びNotIの各酵素制限部位を隣接させたReFacto型BDD-FVII断片のDNA合成がThermoFischer Scientific (ドイツ、レーゲンスブルク) によって行われた。ベクター骨格は2つの隣接するAAV2由来末端逆位反復配列 (ITR) を含有し、これらは、肝臓特異的マウストランスサイレチン遺伝子由来のプロモーター/エンハンサー配列、それぞれのReFacto型BDD-FVIIを挿入するためのAscI及びNotIの各酵素制限部位、ならびに合成ポリA部位を包含する。調製したベクター骨格のライゲーション及びAscIとNotIの両部位を介した挿入を行った後、得られるプラスミドをミリグラム規模で増幅させた。ダイレクト・シーケンシング (Microsynth, スイス、バルガッハ) によって構成体のReFacto型BDD-FVII配列を検証した。クローニングにより、pCS40、pCS01、pCS04、pCS08、pCS10、pCS11、及びpCh25 (図23) とした7つの異なるプラスミ

ド構成体を得た。各構成体は、同一のベクター骨格を有し、かつ同一のBドメイン欠失FV I I Iタンパク質 (R e f a c t o型B D D - F V I I I) をコードするが、そのF V I I Iコード配列において異なる。

【0306】

AAV8を用いたベクターを、その記載内容はあらゆる目的のために本明細書で参照することによりその全体が明示的に本明細書に組み込まれるGrieger J C、et al. (Virus Vectors Using Suspension HEK293 Cells and Continuous Harvest of Vector From the Culture Media for GMP FIX and FLT1 Clinical Vector, Mol Ther., Oct 6. (2015) doi:10.1038/mt.2015.187. [Epub ahead of print]) に記載のように、3プラスミドトランスフェクション法によって調製した。対応するFV I I Iベクタープラスミド、ヘルパープラスミドpXX6-80 (アデノウイルスヘルパー遺伝子を担持)、及びパッケージングプラスミドpGSK2/8 (rep2遺伝子とcap8遺伝子に寄与) を使用するプラスミドトランスフェクションにはHEK293懸濁液細胞を使用した。AAV8構成体を単離するため、Grieger et al. (2015、前掲) に記載のようにイオジキサノールグラジエントを使用して、1リットル培養細胞ペレットを処理した。かかる手順により、vCS01、vCS04、vCS08、vCS10、vCS11、及びvCH25としたベクター調製物を得た。AAV2末端逆位反復配列を標的にするユニバーサルqPCR手順を使用するqPCR (Aurnhammer, Human Gene Therapy Methods: Part B 23:18-28 (2012)) によってベクターを定量した。AAV2末端逆位反復配列を担持する対照ベクタープラスミドは、標準曲線の作成に使用した。得られるvCS04構成体は図7A~7Cに配列番号8として提示されている。

【0307】

AAVアガロースゲル電気泳動によってベクターゲノムの完全性を分析した。Fagone et al., Human Gene Therapy Methods 23:1-7 (2012) に記載のように電気泳動を実施した。簡単に言えば、AAVベクター調製物を0.5% SDS存在下、75℃で10分インキュベートし、その後、室温まで冷却した。1% 1xTAEアガロースゲルのレーンあたり約1.5E10ベクターゲノム (vg) を載せ、ゲル長7V/cmで60分電気泳動にかけた。その後、2倍希釈Gel Red (Biotiumカタログ番号41003) 溶液中でゲルを染色し、ChemIDoc (商標) MP (Biorad) で撮像した。図24に示す結果は、ウイルスベクターvCS01、vCS04、及びvCS40は、5kbの範囲にはっきりとしたバンドが示され (図24、レーン2~4)、ゲノムサイズが同じであることを示している。ゲノムは、約5.2kbというベクターサイズにもかかわらず均一なバンドになっており、やや大きいサイズのゲノム (AAV野生型ゲノムの4.7kbとの対比) が適切にパッケージングされていることを裏付けている。他のvCSベクター調製物もすべて同じゲノムサイズを示す (データ図示せず)。

【0308】

カプシドタンパク質について予測パターンを確認するため、ベクターvCS01、vCS04、及びvCS40を用いてSDS PAGEを行った後、銀染色を実施した (図25)。図に示すように、下流の精製処理を行ったところ、VP1、VP2及びVP3について予測したタンパク質パターンを示す高度に精製された材料が得られた (図25、レーン2~4)。同じパターンが他のウイルス調製物すべてに関しても認められた (図示せず)。AAV調製物のSDS-PAGE法を標準手順に従って行った。各レーンにそれぞれのウイルス構成体を1E10vg入れ、4~12% Bis-Tris (NuPAGE (登録商標) Novex, Life Technologies) ゲル上で製造者の指示書に従って分離を行った。SilverQuest (商標) キット (Novex, Life Technologies) を用いて製造者の指示書に従って銀染色を実施した。

【0309】

驚くべきことに、AAVベクターvCS01及びvCS04は、野生型コード構成体vCS40及び他のコドン最適化構成体と比較して、AAVウイルス産生において高収量が測定され、ビリオンのパッケージングが高かった。表3に示すように、ベクターvCS01及びvCS04は、vCS40よりも実質的に優れた複製を示し、収量が5～7倍高いAAV力価が得られた。

【0310】

(表3) 細胞ペレットから精製した、AAVベクター構成体vCS01、vCS04、及びvCD40を用いて得た細胞培養1リットルあたりの収量

構成体	ベクター濃度 [vg/ml] x10E12	収量 [vg/リットル] x10E12	野生型に対する 増加倍率
vCS40	2.0	11.0	-
vCS01	9.2	51.4	4.7
vCS04 – 試料 1	17.6	79.2	7.2
vCS04 – 試料 2	15.9	58.8	5.4

10

【0311】

実施例2 – コドン改変第VII因子変異型発現配列の生体内発現

コドン改変第VII因子変異型配列の生物学的力価を検討するため、実施例1に記載のReFacto型FVII構成体を第VII因子欠損マウスに投与した。簡単に言えば、C57Bl/6系FVIIノックアウト(ko)マウス(1群あたり6～8匹)において、マウス体重1キログラムあたり4E12ベクターゲノム(vg)を尾静脈注射して評価を実施した。注射14日後に後眼窩への穿刺により採血して血漿を調製し、標準的手順を使用して凍結した。14日目の発現レベルを選択した理由は、これ以降の時期にこのマウスモデルの一部の動物に見られる阻害抗体の影響がこの時期には最小であることによる。Technochrome FVIIアッセイを使用してマウス血漿中のFVII活性を測定し、その際、修正は軽微にとどめ、製造者(Technoclone、オーストリア、ウィーン)の勧奨に従って実施した。アッセイでは、血漿試料を適切に希釈し、トロンビン、活性化第IX因子(FIXa)、リン脂質、第X因子及びカルシウムを含有するアッセイ試薬と混合した。トロンビンによるFVII活性化に続き、FIXa、リン脂質及びカルシウムの複合体が生成する。この複合体によりFXが活性化されて活性化FX(FXa)となり、それが発色基質のパラニトロアニリド(pNA)を切断する。pNA生成動態を405nmで測定する。比率は試料中のFVII濃度と直接比例している。基準曲線からFVII濃度を読み取り、結果をFVII IU/ミリリットルで与える。

20

30

【0312】

下記表4に提示の結果は、商用アルゴリズムを使用して設計されたコドン改変配列(CS10、CS11、及びCH25)では、野生型BDD第VII因子構成体(CS40)と比較した場合、BDD第VII因子の増加はわずかにすぎなかった(3～4倍)ことが示されている。同様に、Radcliffeらの記載にあるように調製したコドン改変BDD第VII因子構成体(CS08)では、BDD-FVII発現の増加は3～4倍にすぎなかった。この結果は、Radcliffeらの報告にある結果と一致している。驚くべきことに、構成体CS01、CS04、及びCS23は、生体内の生物学的力価試験でのBDD-FVII発現がはるかに高かった(それぞれ、18倍、74倍、及び30倍の増加)。

40

【0313】

(表4) 各種AAVベクター構成体により誘導されたFVIIノックアウトマウス血漿

50

中 F V I I I 発現

構成体	コドンの アルゴリズム	14日目の平均 FVIII 発現 [IU/ml]	標準偏差	マウス数	野生型に 対する 増加倍率
vCS40	ヒト野生型	0.03	0.03	12	-
vCS01	出願人らによる	0.55	0.28	22	18.3
vCS04	出願人らによる	2.21	1.20	55	73.7
vCS08	Radcliffe et al.	0.11	0.01	6	3.6
vCS10	Eurofins	0.09	0.01	7	3.0
vCS11	IDT	0.08	0.02	8	2.7
vCH25	GeneArt	0.13	0.12	18	4.3
vCS23	出願人らによる	0.91	0.32	5	30.3

10

【0314】

実施例3-Bドメイン置換リンカーのグリコシル化ペプチドの設計

他の研究者により、野生型第V I I I因子Bドメイン由来の推定上のN-結合型グリコシル化部位6つを含有する小さいペプチド（「V3ペプチド」）をBドメイン欠失遺伝子治療構成体に挿入すると、マウス血漿中の第V I I I因子レベルが上昇したことが示されている（McIntosh et al., Blood 121(17):3335-44(2013)）。しかし、Bドメイン置換リンカーの小さいサイズを維持するため、かかるグリコシル化部位は野生型Bドメインにおける状況から外した。V3ペプチドを含有するリンカーのインシリコ予測（Gupta et al., 前掲）では、V3ペプチド内のこれらのグリコシル化部位のうち2つしか生体内で修飾を受けないであろうことが示唆されている（図15）。

20

【0315】

したがって、出願人らは、高レベルの生体内グリコシル化を支持と思われる代替的グリコシル化ペプチドの同定を試みたところ、野生型グリコシル化との一致度がV3ペプチドよりも高かった。出願人らは、インシリコでいくつかの代替的グリコシル化ペプチドを設計し、試験した。図13A～13Bに示す、これらのペプチドのうちいくつかは、配列番号2におけるBドメイン置換リンカーのアミノ酸N768とP769の間に位置させた場合、生体内でのグリコシル化がV3ペプチドと同等であるかまたはそれ以上であることが予測された。インシリコでの予測結果を下記表5に示す。表5には、コドンが最適化されたCS01バックグラウンドにおいて、Bドメイン置換リンカーに組み込まれたグリコシル化ペプチドを有するReFacto型第V I I I因子タンパク質をコードするいくつかの構成体に対して実施した発現実験の結果も報告されている。

30

【0316】

（表5）Bドメイン置換リンカーペプチドにおけるN-グリコシル化予測及び生体内でのAAVベクター構成体の性能

40

配列	予想される N-グリコシル化 部位の数	28日目の発現 [IU/ml]	SD	マウス数 [n]	発現倍率
vCS01	0	0.74	0.52	5	21
vNG1/CS01	4	n.d.	-	-	-
vNG4/CS01	3	1.93	0.57	6	55
vNG5/CS01	2	n.d.	-	-	-
vNG6/CS01	1	0.80	0.67	5	23
vNG9/CS01	1	n.d.	-	-	-
vNG10/CS01	2	2.66	0.52	6	76
vNG16/CS01	2	1.59	0.57	6	45
vNG17/CS01	2	n.d.	-	-	-
vNG18/CS01	2	n.d.	-	-	-
vNG19/CS01	2	0.88	0.25	5	25
vNG20/CS01	2	n.d.	-	-	-
vNG21/CS01	2	n.d.	-	-	-
vCS40	0	0.035	0.030	12	1

【0317】

NG変異型を含有するAAVベクターを実施例1に記載のように構築し、実施例2に記載のようにFV111ノックアウトマウスで試験した。表5に示すウイルスベクター（対照ベクターvCS40を除く）はいずれも、vCS01に使用したアルゴリズムに基づいている。vCS04のアルゴリズムを使用した構成体の並行セットも調製し（vNG/CS04系列）、マウスモデルで試験した。結果を、野生型の構成体vCS40で達成された発現レベルと比較した。この実施例では28日目の発現レベルを選択したが、理由は、大部分の構成体の発現レベルがこの測定時点において最高レベルに達したからである。vNG4/CS01、vNG10/CS01及びvNG16/CS01など3つのAAVベクターで40倍以上のFV111発現レベルが達成された（表5）。対応する構成体vNG4/CS04、vNG10/CS04及びvNG16/CS04は、より優れたvCS04アルゴリズムに基づいていることから、いっそうの高発現を示すことが予測される。

【0318】

驚くべきことに、vNG/CS01系列のAAVベクターは、vCS40野生型コード構成体と比較して、AAVウイルス産生において高収量が測定され、ビリオンのパッケージングが高かった。表6に示すように、vNG/CS01を用いたベクターは、vCS40よりも実質的に優れた複製を示し、収量が約3倍高いAAV力価が得られた。

【0319】

（表6）細胞ペレットから精製した、AAVベクター構成体を用いて得た細胞培養1リットルあたりの収量

配列	ベクター濃度 [vg/ml] $\times 10^{12}$	収量 [vg/リットル] $\times 10^{12}$	野生型に対する 増加倍率
vCS01	9.17	51.35	4.7
vNG1/CS01	2.13	17.04	1.5
vNG4/CS01	5.74	33.01	3.0
vNG5/CS01	6.91	27.29	2.5
vNG6/CS01	7.01	40.66	3.7
vNG9/CS01	6.39	29.39	2.7
vNG10/CS01	8.57	37.71	3.4
vNG16/CS01	5.3	28.36	2.6
vNG17/CS01	4.24	32.22	2.9
vNG18/CS01	6.11	37.88	3.4
vNG19/CS01	9.42	39.56	3.6
vNG20/CS01	4.09	30.27	2.8
vNG21/CS01	n.d	-	-
vCS40	2.03	11	1.0

【0320】

実施例4－変異BDD－FV I I I構成体の構築

第V I I I因子の重鎖内アミノ酸変異及び／またはBドメイン置換リンカーを担持する、種々の変異Re f a c t o型BDD－FV I I I構成体を多数クローニングし、スクリーニングを行った。対応するベクターは、本明細書では「vCS」系列のベクターとされ、これらはコドンが改変されたCS01、CS04、及びCS23のバックグラウンドにおいてBDD－FV I I I変異型をコードする。CS01及びCS04のバックグラウンド構築に使用した方法は実施例1に記載されている。CS23の構築に使用した方法は、コドン最適化用オンラインツール（Grote et al., 2005; Nucleic Acids Res. W526-31）であるJCATツール（www.jcat.de）に基づいた。アルブミンスーパーファミリーのコドン使用頻度がより反映されるよう配列をさらに修正した（Mirsafian et al., Sc. Word Journal, ID 639682（2014））。なお、その記載内容はあらゆる目的のために参照によりその全体が本明細書により明示的に組み込まれる。

【0321】

vCS系列構成体のFV I I I配列には3種の変異の組み合わせが含まれた。FV I I I配列に導入された第1のアミノ酸変化は、X1変異（TTYVNRSL（配列番号33）；X. Xiao）であり、これにより、Bドメイン置換リンカー近傍にさらなるグリコシル化部位が導入される。X1変異もまた、本明細書では「m3」変異とする。FV I I I配列に行った第2のアミノ酸変化には、FV I I Iの分泌を改善することが既知のアミノ酸変化（Swaaroop, J. Biol. Chem., 272: 24121-24127（1997））であるF328S（SPIの場合。SPEではF309S）変異が含まれる。この変異もまた、本明細書では「m1」変異とする。第3の変化は、いわゆるX5変異であり、これは、BDD－FV I I Iの特定の活性及び分泌を改善する、重鎖A1ドメインにおけるアミノ酸変化5種の組み合わせである（Cao et al., 2014; ASGCT要約#460；変異詳細は口頭発表で開示）。X5変異もまた、本明細書では「m2」変異とする。次に、X1とF328S（SPIの場合。SPEではF309S）の組み合わせを作製し、続いて「X6」ともと呼ばれるX1とX5との組み合わせを行い、さらにX5とF328S（SPIの場合。SPEではF309S）の他の組み合わせを作

製した（表7）。

【0322】

遺伝子合成及びベクタープラスミドのクローニング。

同一のベクター骨格プラスミド（pCh-BB01）に異なる合成DNA断片をクローニングすることによってプラスミドを構築した。Asc I及びNot Iの各酵素制限部位を隣接させたRefecto型BDD-FV I I I断片のDNA合成がThermoFischer Scientific（ドイツ、レーゲンスブルク）によって行われた。ベクター骨格は2つの隣接するAAV2由来末端逆位反復配列（ITR）を含有し、これらは、肝臓特異的のマウストランスサイレチン遺伝子由来のプロモーター／エンハンサー配列、それぞれのRefecto型BDD-FV I I Iを挿入するためのAsc I及びNot Iの各酵素制限部位、ならびに合成ポリA部位を包含する。調製したベクター骨格のライゲーション及びAsc IとNot Iの両部位を介した挿入を行った後、得られるプラスミドをミリグラム規模で増幅させた。ダイレクト・シーケンシング（Microsynth、スイス、バルガッハ）によって構成体のRefecto型BDD-FV I I I配列を検証した。クローニングにより、図44に示すように異なるプラスミド構成体を得た。

10

【0323】

小規模ベクター調製及び定量PCR（qPCR）による定量。

AAV8を用いたベクターを、本質的にGrieger et al.（2015、前掲）に記載のように3プラスミドトランスフェクション法によって調製した。対応するFV I I Iベクタープラスミド、ヘルパープラスミドpXX6X80（アデノウイルスヘルパー遺伝子を担持）及びパッケージングプラスミドpGSK2/8（rep2遺伝子とcap8遺伝子に寄与）を使用するプラスミドトランスフェクションにはHEK293懸濁液細胞を使用した。下流の処理では、1リットル培養の細胞ペレットを、上記のようにイオジキサノールグラジエントを使用して処理した。かかる手順により、表8にまとめられているベクター調製物を得た。AAV2末端逆位反復配列を標的にするユニバーサルqPCR手順を使用するqPCR（Aurnhammer, Human Gene Therapy Methods: Part B 23:18-28（2012））によってベクターを定量した。正確に定量した、AAV2末端逆位反復配列を担持するベクタープラスミドは、標準曲線の作成に使用した。

20

【0324】

AAVベクターの特性解析。

AAVアガロースゲル電気泳動によってベクターゲノムの完全性を分析した。Fagone et al.（Human Gene Therapy Methods, 23:1-7（2012））の記載と同様に電気泳動を行った。AAVベクター調製物を0.5% SDS存在下、75℃で10分インキュベートし、その後、室温まで冷却した。1% 1xTAEアガロースゲルのレーンあたり約1.5E10ベクターゲノム（vg）を載せ、ゲル長7V/cmで60分電気泳動にかけた。その後、2倍希釈GelRed（Biotiumカタログ番号41003）溶液中でゲルを染色し、Chemidoc（商標）MP（Biorad）で撮像した。ベクターの選択結果を図45に示す。ウイルスベクターvCS04（対照）、vCS17、vCS20、vCS24、vCS16及びvCS40（対照）はいずれも、5kbの範囲にはっきりとしたバンドが示され（図45、レーン2～7；右側矢印）、ゲノムサイズが同一であることを示している。ゲノムは、約5.2kbというベクターサイズにもかかわらず均一なバンドになっており、やや大きいサイズのゲノム（AAV野生型ゲノムの4.7kbとの対比）が適切にパッケージングされていることを裏付けている。

30

40

【0325】

ベクター純度及びカプシドタンパク質について予測したパターンを確認するため、これらベクターを用いて図46に示すようにSDS PAGEを行った後、銀染色を実施した。図に示すように、下流の精製処理を行ったところ、VP1、VP2及びVP3について予測したタンパク質パターンを示す高度に精製された材料が得られた（図46レーン2～

50

9；右側矢印)。AAV調製物のSDS-PAGE法を標準手順に従って行った。レーンあたり1E10vgの量を4~12%Bis-Tris(NuPAGE(登録商標)Novex、Life Technologies)ゲル上で製造者の指示書に従って分離を行った。SilverQuest(商標)キット(Novex、Life Technologies)を製造者の指示書に従って用い、銀染色を実施した。

【0326】

ベクターの生体内生物学的力価スクリーニング。

種々のRefecto型BDD-FVIIII構成体のスクリーニングをマウスで行った。C57Bl/6系FVIIIIノックアウト(ko)マウス(1群あたり6~8匹)において、マウス体重1キログラムあたり4E12ベクターゲノム(vg)を尾静脈注射してアッセイを実施した。注射14日後に後眼窩への穿刺により採血して血漿を調製し、標準的手順を使用して凍結した。軽微な修正を加えたTechnocloneの化学発色法(Technochrome FVIIII、Technoclone、オーストリア、ウィーン)でマウス血漿中のFVIIII活性を測定した。簡単に言えば、血漿試料を適切に希釈し、トロンビン、活性化第IX因子(FIXa)、リン脂質、第X因子及びカルシウムを含有するアッセイ試薬と混合した。トロンビンによるFVIIII活性化に続き、FIXa、リン脂質及びカルシウムの複合体が生成する。この複合体によりFXが活性化されて活性化FX(FXa)となり、それが発色基質のパラーニトロアニリド(pNA)を切断する。pNA生成動態を405nmで測定する。比率は試料中のFVIIII濃度と直接比例している。基準曲線からFVIIII濃度を読み取り、結果をFVIIII IU/ミリリットルで与える。

【0327】

マウスの生物学的力価試験結果(14日目のマウス血漿中のFVIIII発現データを1ミリリットルあたりの国際単位[IU/ml]で表したもの、及び野生型対照vCS40と比較した発現倍率)を表7に示す。AAVベクターvCS19、vCS26及びvCS32はいずれも、X1グリコシル化部位をそれぞれ、コドン改変バックグラウンドCS01、CS04、及びCS23に含有している。表7に見られるように、驚くべきことに、野生型構成体vCS40(レベルを1とする)と比較して高レベルの発現が得られた。例えば、vCS26は、野生型ベクターvCS40より202倍高いレベルで発現した。Geneartコドンを背景にしたX1変異を含有する、X1系列ベクターの別の対照構成体vCH111は、より低い発現増加(12倍)を示した。

【0328】

ベクターvCS16、vCS28、及びvCS34はいずれも、それぞれコドン改変バックグラウンドCS01、CS04、及びCS23において、分泌を増強させるF328S(SPIの場合。SPEではF309S)変異を含有する。表7に見られるように、vCS16及びvCS28で高い(野生型対照vCS40よりも45~93倍高い)発現レベルが得られた。

【0329】

ベクターvCS20、vCS24、及びvCS33は、それぞれコドン改変バックグラウンドCS01、CS04、及びCS23においてX5変異を含有する。X5系列中、最も性能の高い変異型はvCS20であり、14日目以降に3ユニット/ml超のレベル、及び野生型対照vCS40に対し121倍増を達成した。

【0330】

ベクターvCS17、vCS29、及びvCS31はそれぞれ、コドン改変バックグラウンドCS01、CS04、及びCS23においてX1変異とF328S(SPIの場合。SPEではF309S)変異の組み合わせを含有する(表6)。構成体vCS17及びvCS29は、マウスでの試験中、非常に高い発現レベル(対照vCS40に対し115~246倍増)を達成した。際だったことに、使用したFVIIII KOマウスモデルでは、以降の測定ポイント(例えば、28日目及び42日目；データ図示せず)におけるFVIIIIレベルの上昇により示されるように、vCS17構成体で処置した大部分のマウ

スは、経時的に中和抗体を産生しなかった。これは予期しなかった知見である。なぜなら、他の一部の構成体では、中和抗体の生成により経時的に発現レベルが低下したからである。CS01のバックグラウンドに、分泌増強変異のF328S(SPIの場合。SPEではF309S)とX1を組み合わせたところ、免疫原性の誘導が低かった。

【0331】

ベクターvCS18、vCS27、及びvCS35はそれぞれ、コドン改変バックグラウンドCS01、CS04、及びCS23において、X1変異とX5変異の組み合わせを含有する。これらの2変異の組み合わせもまた非常に有効であった。例えば、vCS18では、対照vCS40に対し145倍の増加を達成できた(表7)。

【0332】

ベクターvCS48及びvCS49はそれぞれ、コドン改変バックグラウンドCS01及びCS04において、X5変異とF328S(SPIの場合。SPEではF309S)変異の組み合わせを含有する。これらの2変異の組み合わせもまた非常に有効であった。全変異体のうち最も高い増加の一つ、すなわち、対照vCS40に対する239倍の増加がvCS49を用いて達成できたが、これは、F328S(SPIの場合。SPEではF309S)変異を含めた組み合わせに特別な価値があることを裏付けている。

【0333】

さらに驚くべき所見は、変異AAVベクターが、野生型BDD-FVIIICodonを持つ構成体vCS40よりも実質的に良好に増殖したことである。配列の最適化は、数倍高い収量のベクター産生をもたらした。発現が最良の一部の構成体(例えば、vCS29、vCS17、vCS20、及びvCS26)では、コドン改変及び／または変異配列による収量増加は、野生型ベクターより約3～5倍高かった(表8)。

【0334】

各種AAVベクター構成体により誘導されたFVIIINockアウトマウス血漿中のBDD-FVIIICodon発現を表7に示す。それらの構成体は同一のベクター骨格を有するが、異なるコドン最適化バックグラウンドなど異なる種類の変異FVIIICodonをコードする。14日目の発現レベルを選択した理由は、これ以降の時期にこのマウスモデルの一部の動物に通常見られる阻害抗体の影響がこの測定時点に最小であることによる。n.d.は不検出。

【0335】

(表7) vCS構成体の生体内生物学的力価データ

10

20

30

#	ベクター	アルゴリズム、変異	14日目の発現 [IU/ml]	SD	マウス数 [n]	発現倍率
1	vCS19	CS01, X1	2.34	1.10	13	78
2	vCS26	CS04, X1	6.07	2.72	12	202
3	vCS32	CS23, X1	n.d.	-	-	-
4	vCS16	CS01, F328S	1.35	0.88	6	45
5	vCS28	CS04, F328S	2.78	0.92	7	93
6	vCS34	CS23, F328S	n.d.	-	-	-
7	vCS20	CS01, X5	3.62	1.96	21	121
8	vCS24	CS04, X5	0.79	0.89	18	26
9	vCS33	CS23, X5	n.d.	-	-	n.d.
10	vCS17	CS01, X1, F328S	3.44	1.92	20	115
11	vCS29	CS04, X1, F328S	7.39	2.64	9	246
12	vCS31	CS23, X1, F328S	n.d.			n.d.
13	vCS18	CS01, X1+X5 (X6)	4.34	2.50	6	145
14	vCS27	CS04, X1+X5 (X6)	8.03	3.97-	6-	268-
15	vCS35	CS23, X1+X5 (X6)	n.d.	-	-	-
19	vCS48	CS01, X5, F328S	2.54	0.72	8	85
20	vCS49	CS04, X5, F328S	7.17	1.30	7	239
	対照群					
16	vCS40	ヒト野生型	0.03	0.03	12	1
17	vCh25	Geneart	0.13	0.12	18	4
18	vCh111	Geneart +X1	0.37	0.21	17	12

【 0 3 3 6 】

(表 8) 異なる A A V ベクター構成体を用いて得た細胞培養 1 リットルあたりの収量 (パッケージング効率)。細胞ペレットからベクターを精製した。n. d. は不検出。

	構成体	アルゴリズム、変異	ベクター濃度 [vg/ml] $\times 10^{12}$	収量 [vg /リットル] $\times 10^{12}$	野生型に 対する 増加倍率
1	vCS19	CS01, X1	9.71	36	3.22
2	vCS26	CS04, X1	5.93	32	2.87
3	vCS32	CS23, X1	n.d.	n.d.	n.d.
4	vCS16	CS01, F328S	6.51	29	2.56
5	vCS28	CS04, F328S	5.85	32	2.88
6	vCS34	CS23, F328S	n.d.	n.d.	n.d.
7	vCS20	CS01, X5	9.90	50	4.48
8	vCS24	CS04, X5	3.00	16	1.46
9	vCS33	CS23, X5	n.d.	n.d.	n.d.
10	vCS17	CS01, X1, F328S	8.94	37	3.34
11	vCS29	CS04, X1, F328S	7.42	53	4.72
12	vCS31	CS23, X1, F328S	n.d.	n.d.	n.d.
13	vCS18	CS01, X1+X5 (X6)	21.20	53	4.75
14	vCS27	CS04, X1+X5 (X6)	4.15	19	1.67
15	vCS35	CS23, X1+X5 (X6)	n.d.	n.d.	n.d.
16	vCS48	CS01, X5, F328S	7.14	42.1	3.77
17	vCS49	CS04, X5, F328S	8.27	37.2	3.33
18	vCS40	ヒト野生型	2.03	11	1.00

【 0 3 3 7 】

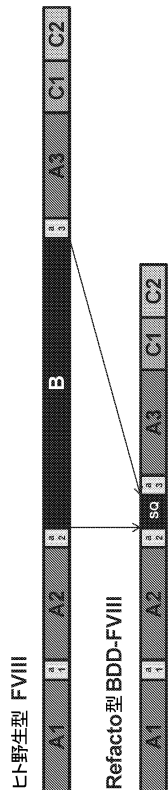
本明細書に記載する実施例及び実施形態はあくまでも例示を目的としたものであること、また、それに鑑みたさまざまな修正または変更が当業者に示唆され、かつ、それらは本出願の趣旨と範囲及び添付の請求項の範囲内に含まれることが理解される。本明細書で引用したすべての刊行物、特許、及び特許出願は、あらゆる目的のために参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

10

20

30

【図 1】



【図 2 A】

CS04-FL-NA

atgcagatgtgagctgagcacctgcttcttctctgtgctgctgaggttctgcttctctgccaccagga
gatactacctgtgggtgctgtggagcttcttctgggaactacatgcactgactgactgtgggtgagctgctgt
ggatgccaggttccaccacagatgcccacaaactcctcccatcaacacctctgtggtctacaagaag
acctcttctgtggagttcaactgaccacctgttcaacatggccaaacccagccacctgaggtgagac
tctctgggacccaccattcaggtctgaggtgtatgacactgtgttcacacctcagaagaactggcctc
ccacctgtgagcctgcatgtctgtgggtgctgactactggaaggtctctgaggggtgctgagatgat
gaccagacctccacagaggagagaggatgacaaagtgttccctgggggagccacacctatgtgt
ggcaggtcctcaaggagaatggcccatggcctctgaccacctctgctgactactcctaccttctc
tcatgtggacctgttcaaggacctcaactctggactgattggggcctctgtgtgtgacaggagggc
tccctggccaaagagaagaccagacctgcacaagtctcactctgttctgtgtcttctgatgagg
gcaagagctggcactctgaaaccaagaactcctgatgcaggacaggatgctgctctgcccagggc
ctggcccaagatgcacactgtgaatggctatgtgaacaggagcctgctgactgactgctgctgacac
aggaatctgtctactggcatgtgattggcatggggacaacctgaggtgcactccatttctctgg
agggccacaccttctgtgaggaacccagacaggcagcctggagatcagccccatcaacttctc
cactgccacagacctgctgatggacctcggacagttcctgtgttctgccacatcagctcccacag
catgatggcatggaggcctatgtcaaggtggacagctgacctgaggagccacagctcaggtagaaga
acaatgaggaggtgaggactatgatgatgacctgactgactgtgagatggatgtgtgtccgttttga
tgatgacaaagccatcctcattcagatcaggtctgtggccaaagaacccccagacctgggtg
cactacattgctgctgaggaggaggactgggactatgcccactgtgtctggccctgatgacagga
gttcaagaaggccagtagctcaacaatggccacagaggatggagcgcaagtacaagaagtcaggtt
catggctacactgatgaaacctcaagaccagggaggccattcagcatgagctggcatcctgggc
ccactcctgtatggggaggtgggggacacctgctcatcatctccaagaaccaggcctccaggccct
acaacatctaccacatggcatcactgatgtcaggccccctgtacagcgaggtgcccagaaggggtg
gaacacctcaaggacttccccattctgctggggagactctcaagtacaagtggactgtcactgtg
gaggtgagcaacaaactctgaccaccaggtgctcaccagatcactactccagcttctgtaactgg
agagggactggtcctctggcctgattggccactgctcatctgtcacaaggagctgtgtggaccagag
gggaacacagatcatgtctgacaagaggaatgtgatctgttctctgtcttctgtgagacaggagc
tggtaacctgactgagaacattcagcctctcctgccaaacctgctgggtgagctgtgaggagcctg
agttccaggccacacatcatgcactccatcaatggctatgtgttggacagctcagcttctctgt
ctgctgctgaggtggcctactggtacatttcttcttggggcccaagactgacttctctgtctgtc
tcttctctgtgctacacctccaacacacagatggtgtatgaggacacctgaccttcttccattct
ctggggagactgtgtctatgagcatggagaacctggcctgtgggattctgggtgacacacactctga
cttccgcaacaggggcatgactgacctgctcaagtctcctctgtgacaagaacactgggagctac
tatgaggacagctatgaggacatctctgctcactgctcagcaagaacaatgcatctgagccaggga
cttcagccaggaatccactgtcctgaaacgccacagaggagatcaccaggaacacacctccagtc
tgacaggaggaggtgactatgatgacaccttctgtggagatgaagaagaggagactttgacatc
tatgacaggagcagagaaccagagcccaaggagcttccaagaagaagaccagcactcacttctgtgt
ctgtggagcgcctgtgggactatggcatgagctccagccccatgctcctcaggaaacaggccagctc
tggctctgtgtccacagttcaagaaggtggtcttccaagagttcactgatggcagcttccaagagccc
ctgtacagaggggagctgaatgagcacctgggactcctggggccatcatcaggggtgaggtggag
acaacatcatgtgtgaccttccgcaacaggcctccagggcctacagcttctacagctccctcatcag
ctatgagggagccagaggcagggggctgagccacgcaagaacttctgtgaacccaatgaacccaag
acctacttctgaaagtccagaccacatggccccaccaggatgagtttgactgcaaggcctggg

(続く)

【図 2 B】

cctacttctctgatgtggacctggagaagatgtgcaactctggcctgattggcccactcctggctctg
ccacaccacacctgaacctgcccattggaaggcaagtgtgctgagaggttgcctcttcttctc
accactcttggatgaacccaagagctgtgtacttcatgagaacatggagcgcaactgcaggggcccat
gcaacattcagatggaggaccacaccttcaagagagaactaccgcttccatgccatcaatggctacat
catggacacctgctggctgtgtcatggcccaggaccagagatcaggtgtgactccttctctatgt
ggctccaatgagaacattcaactccatccacttctctggcatgtcttcaactgtgcgaagaaggagg
agtaacaagtggcctgtacaacctctaccctgggtcttggagactgtggagatgtgacctccaa
agctggcatctggagggtggaggtgctcattggggagcacctgcatgctggcatgagcacctgttc
ctggtctacagcaacaagtggcacacccccctgggaatggcctctggccacatcagggaactccaga
tcaactgctcctggcagatggcaggtggcccccaagctggccaggtccactactctggatccat
caatgctggagcaccaggagcattcagctggatcaaaaggagcctgctggccccactgatcctc
catggctcaagaccaggggggccaggcagaagttctccagcctgtacatcagccagttcatcatca
tgtacagcctggatggcaagaattggcagacctcagaggcaactccactggaaacactcatggtctt
cttggcaatgtggacagctctggcatcaagcacacactcttcaaccccccaatcatcgccagatc
atcaggtctgacccccaccactacagatcccgagcacctcaggatggagctgatgggctgtgacc
tgaactcctgcagcatgcccctggcatggaggaaggaacttctgatgccagatcactgctcctc
cagctacttccacaacatgttggccacctggagcccaagcaaggccaggtgcaactccaggggaagg
agcaatgctggaggccacaggtcaacaacccaaggaggtggctgaggtggacttccagaagacca
tgaaggtcactgggggtgaccacccaggggtccaagagcctgctcaccagcatgtatgtgaaggagt
cctgatcagctccagcaggtgcccagcaggtgagcctcttctcagaatggcaaggtccaaggtgt
ttccagggcaacaggagcagcttccCctgtggtgaacagcctggacccccctcctgacagat
acctgagattccaccacagagctgggtccacagattgacctgaggtggaggtcctgggatgtga
ggccaggacctgtactga (配列番号: 1)

【図 3】

CS04-FL-AA

MQIELSTCFLLRRCFSATRRYYLGAVELSWDYMQSDLDGELPVDAR' FPRVPKSPFFNTSVVYK
KTLFVREDFDLHLFIAPRPPMGLGPTIQAEVYDVTVIITLKNMASHPVSLHAVGVSYWKASEGAEY
DDQTSQREKEDDKVFFGGSHYVQVLKENGFMASDPLCLTYSYLSHVDLVKDLNSGLIGALLVCRE
GSLAKEK'QTLLHKFILLFAVFDDEKSWHSETKNSLMQORDAASARANPKMHTVNGYVNRSLPLIGC
HRKSVYVHVHVGMTTPEVHSIFLEGHTFLVRNHRQASLEISPTFLTAQTLMLDLQGLLFCIHSSH
QHDGMEAYVRKVDSCPEEPQLRMKNNEAEYDDDLTDSMDVVRFDNNSPSFTQIRSVAKKHPKTW
VHYIAAEEDWDYAPLVAPDDRSYKSYLNNGPQIRGRYKKVRFMAYTDETFKTREAIQHEGIL
GPLLYGEVGTLLIIIFKNQASRPYNIYPHGITDVRLYSRRLPKGVKHLKDFLIPGEI'FKYKWTVT
VEDGPTKSDPRCLTRYYSFVNMRDLASGLIGPLICYKESVDQRGNQIMSDKRNVLIFSVDENR
SWYLNTNIQRFLNPAGVQLEDPEFQASNIHMSINGVYFDSLQLSVCLHEVAYWYILSIGAQTFDLS
VFFSGYTFKHHMYYEDLLTLFFPSGETVFMSENPGLNWLILGCHNSDFRNRGMTALLKVSCKDNKTCG
YYEDSYEDISAYLLSKNNATEPRFSQNPVFLKHKQREITRTTLQSDQEEIDYDDTISVEMKKEDEFD
IYDEDENSPSPRQFKKTRHYFAAVERLWDYGMSSSPHVLNRNAQSGSPVFPKVVQEFDTGDSFTQ
PLYRGLNHLGLLGPYIRAEVDNIMVTFRNQASRPYSFYSSLLSYEEDQRQGAEPKRNVPKPNET
KTYFWVQHHMAPTDFDCWAYPSVDVLEKDVHSLGILPLVCHTNTLNPAHGRQVTVQEFALF
FTI'FDETKSWYFTENMRNCRAPCNIQMEDPTFKNYRFHAINGYIMDTPLGLVMAQDQRIWYLLS
MGSNENIHSIHFSGHVTVRKKEEYKMALYNLYPGVFTVEMPLSKAGIWRVECLIEHLHAGMSTL
FLVYSNKQTFPLGMASGHIRDFQITASQGYGQWAPKLARLHYSGSINAWSTKEPFSWIKVDLLAPMI
IHRLK'QGAQRQFSSLYISQFI'INYSLDGKWKQYTRGNSTGTLMVFFGNVDSGSIKHNI'FNPP'IAR
YIGLHPHTYSITSLRMLNMGCDLNSCSMPLGMESKATSDAQITASSYFTNMFTWSPSKARHLHQG
RSNAWRPQVNNKPEWLQVDFQTKMYGTGVT'QGVKSLTSMYVKEFLISSQDGHQWTLFQNGKVK
VFQNGQDSFTFPVNSLDPLLLTRYLRIHPQSWVHQI'ALRMEVLGCQAQDLY (配列番号: 2)

【図 4】

CS04-HC-NA

accaggagat actacctggg ggetgtggag otttcttggg aotacatgca gtotgacctg gcc
ggggagctgc ctgtggatgc caggttccca ccagagtgc ccaaatcctt cccattcaac
acctctgtgg tctacaagaa gacctctttt gtggagtcca ctgaccacct gtccaacatt
gccaacacca ggccacctgt gatgggactc ctgggaccca ccattcaggg tgaggtgtat
gacactgtgt tcatcacctc caagaacatg gctcccaacc ctgtgagcct gcatgctgtg
ggggtcagct actggaaggc cctgagggg gctgagtatg atgaccagac ctcccagagc
gagaaggagg atgacaaagt gttccctggg ggcagccaca cctatgtgtg caggtctctc
aaggagaagt gcccatggc ctctgaccca ctctgcotga cctactcota cctttctcat
ggcactctgg tcaaggacct caactctgga ctgattgggt cctgctgtgt tgcaggagag
ggctcctgtg ccaaagagaa gaccagacc ctgcacaagt ctgcacaagt tcatctctct
ttgtgtagag gcaagagctg cactgtctgc ccaactgtga atcctgtgga cctgatgtga
gacactgtgt ccagggctgt cctgctctgt ccatctctgt ggcattgtgt tgacctgtgt
ctgcctggac atgttctgtg ccatctctgt cactgtctgt ggcattgtgt tgacctgtgt
agacacctgt aggtgcaact cactttctgt aggtgcaact cactttctgt ggcattgtgt
agacaggcca gctggagatg cagccccact accttctcota cctcccagac cctgctgatg
gacctctggc gttctcctgc atgactctcc atcagctccc accagatgta tgcagtgga
gcctatgtca aggtggacag ctgacctgag gagccacag cagactctga tggatgtgtg
gaggtctgag actatgatga tgacctgact gactctgaga tggatgtgtg cctgttgtat
gatgacaaca gccatcctt cattcagatc aggtctgtgt ccaagaacaa cccaagacc
tgggtgcatc agattctgtc tgaggaggag gactgggact atgccccact gttctgtgcc
cctgatgaca gacatcaaa gagccagatc ctcaacaagt gccacagag gatggagcgc
aagtacaaga aagtcagggt catggcctac actgatgaaa cctccaagac cagggagccc
attcagcatc agtctggcat cctgggcccc cctctgtatg gggaggtggg ggcacctgt
ctcatcatct tcaagaacca ggcctccagg ccttccacca tctaccacca tggcatcact
gatgtcaggc cctgtacag ccgagggctg ccaaaagggg tgaacacact caagacttcc
cccattctgc ctggggagat ctccaagtac aagtggactg tcaactgtgga ggtatggaca
accaaatctg accccaggtg cctcaccaga tactactcca gtttctgtga catggagagg
gacctggcct ctggcctgat tggcccaactg ctcatctgct acaaggagtc tgtggaccag
aggggaaccc agatcatgtc tgacaagagg aatgtgattc tgttctctgt ctttgatgag
aacagagagct ggtacctgac tgagaacatt cagoccttcc tggccaacct tgcctgggtg
accctgagtt accctgagtt ccaggccagc ccaagctatgc actccatcaa tgcctatgtg
tttgacagcc tccagcttct tgtctgctgt catgaggtgt cctactggtg cattcttctc
agactgaact agactgaact cctttctgtc ttcttctgt cctacacctt caacacaaag
atggtgtatg aggcaccttc ccatctctgt gggagactgt gttactgagc gttactggag
atggagaacc ctggcctgtg gattctggga gattctgcca gaccacttcc caacggggc
atgactgccc tgcctcaaagt ctctctgtgt gacaaagaa ctggggacta ctatgaggac
agctatgagj acatctctgc ctacctgtct agcaagaaca atgccattga gccccagg

(配列番号: 3)

CS04-LC-NA

(配列番号: 4)

36)

८४	८४	८४
।	।	।

CS04-AV-NA

2461 cagg

egc

ectggagg c

【図 7 C】

5041 catgaaggtc actgggggtga ccacccaggg ggtcaagagc ctgctcacca gcatgtatgt
5101 gaaggagttc ctgtatcagct ccagcocaaga tggccaccag tcttccacgaa
5161 tggcaaggtc aaggtgttccc agggcaacca ggacagcttc acccctgtgg tgaacagcct
5221 ggacccccc ctctgacga gatacctgag gattcacccc cagagctggg tccaccagat
5281 tgcctcgagc ggcctcagtg agcgagcgag cgcgcagaga gggagtggcc tccagcgagg
5341 cgcctctagt agcagttatg ataataaaaa atcttttatt tcatatagat tgtgtgttgg
5401 tttttttagt gttaattaa gctcgcaagg aacccttagt gcatggagt tggcaactccct
5461 ctctcgcgcc tgcgtcgctc actgaggccg ggcgcacaaa ggtcgccoga cgcgccgggt
5521 ttgcccgggc ggcctcagtg agcgagcgag cgcgcagaga gggagtggcc tggatccgcg
5581 aaatgacaa cttggcgtaa tcatggtcat agctgtttcc tgtgtgaaat tggatatccg
5641 tcacaaatcc acacaacata cgagccggaa gcataaagt gcttaacgtg ggtgcctaat
5701 gagttagctta actcaacatta attgctgttc gctcactgcc cgttttccag tccgggaaacc
5761 tgtcgtgcca gctgcattaa tgaatcgccc aacgcgcggg gagaggcggt tttcgctattg
5821 ggcgctcttc cgttccctcg ctcaactgact cgtcgcgctc ggtcgttcgg cgtcgcgag
5881 cgttatcagc tcaotcaaa ggcgttaata ggttatccac agaatacagg gataacgcag
5941 gaagaacat gtgagcaaaa ggcacaaata aggcacaggaa ccgtaaaaag cgcggtttgc
6001 tggcggtttt caataggctc cgccccctcg acgagcataa caaaaaatcg cgttcgcttc
6061 agaggtggcg aaaccgcgac ggactataaa gataccaggc gtttccccct ggaagctccc
6121 tctgtcgctc tctgttcgg accctgcccg ttaccgggata cctgtccgcc tttctccctt
6181 cgggaagctg ggcggtttct catagctcac gctgtaggtta tctcagttcg tgttaggtcg
6241 ttcgctccaa gctgggctgt gtgcacgaac cccccgttca gccgcaccgc tggcccttat
6301 ccggttaacta tctgtcttag tccaacccgg taagacaoga tctctcgcaa cttgcgcagc
6361 ccactggtaa caggattagc agagcgaggt atgtaggcgg tctacacaga tctctgaaat
6421 ggtggcctaa ctacggctac actagaaaga cagtatttgg tatctcgctc tctctgaagc
6481 cagttacctt cggaaaaaga gttggtagct cttgatccgg caaaaaaacc accgctggta
6541 gcggtggttt cttgttttcg aagcagcaga ttacgcgcag aaaaaaagg cgtttaaggga
6601 atcctttgat cttttctacg ggtctgacg ctacgtggaa cgaaaaacta taaaaaatga
6661 ttttggctcat gagattatca aaaagatct tcacctagat ccgttttaaa caattgcttaa
6721 gtttttaact cgttaaaagt atatatgagt aaacttggtc tgacagttac caattgcttaa
6781 tcaagtggagc acctataagt cgcatctgtc tatttcgttc atccatagtc cgtctgactc
6841 ccgtcgtgta gataaactag atacggggag gcttaaccat tggccccagt gctcgcaatga
6901 taacgcgaga ccaactcgca ccggtccag atttaccag aataaacagg ccagccgggt
6961 ggcgcagagc cagaagtggt ccggcaactt tatccgcctc atccagctc attaattggt
7021 gccggyaagc tagagttaag agttcgccag ttaataagtt gcgcgaagtt gttgcgattg
7081 ctacaggcat cgtgggtgca cgtcgtctgt ttggtatggc ttcattcaac cccggttccc
7141 aacgatcaag cggagtttca tgatccccc aatcactaat atcactaatg atctggcgag
7201 gctctccagc cgttgtcaga agtaagttgg ccgcagtggt atcactaatg tccctggcag
7261 cactgcataa tctcttactg tcatgctcat ccgttaagat cttttctgtg tgcgccgacc
7321 actcaaccaa gtcattctga gaatagtgtg tgcggcgacc gaigtgtctc atgtgtctct
7381 caatcaggga taataaccgg ccacatagca gaactttaaa agtgcctcac attggaatac
7441 gctcttcggg gcgaaaaact taccgctgct taccgctgct gagatccagt tgcgatgaac
7501 ccaactcgtc acccaactga tcttaagcat cttttaactt caccagcgtt tctgggtgag
7561 caaaaaagg aagcacaatt gcgcacaaaa aggyaataaa ggcgcacagc aaatgttgaa
7621 taactatact cttctctttt caattattat gaagcattta tcagggttat tgtctcaatga
7681 cgggatacat atttgatagt atttagaaa aataaacaat aggggttcgc cgcacaattc
7741 cccgaaaaag gccacctgac gtctaaagaa ccattattat catgacatta acctataaaa
7801 ataggcgat caggaggccc tttcgtc (配列番号 : 8)

【図 8 A】

CS01ml -FL-NA
ATGCAGATTGAGCTGTCCACCTGCTTCTTTCTGTGCTGCTGAGATTCTGCTTCTCTGCCACCAGGA
GATACCTACCTGGGGCTGTGGAACTTTCTTGGGACTACATGCAGTGTGACCTGGGAGAGCTGCTGT
GGATGGCAGGTGCCACCAGAGTGGCCAAAGTCTTCCATTCAACACTCTGTGTGTACGAAGAG
ACACTCTTTTGGGAATTCATGACCACCTGTTCAACATTGCAAAACCAGACCCACTGCTGGATGGAC
TCTTGGGACCCACATTGAGCTGAGGTGTATGACACTGTGTGTATCACCTCAAGAACATGGCATC
CCACCTGTGTCTGTGCATGCTGTGGAGTCTCATCTGGAAAGCCCTCTGAAGSGGCTGAGTATGAT
GACACGACATCCAGAGAGAGAAAGAGGATGACAAGGTGTCTTCTGGGGATCTCACACTATGTGT
GGCAAGTCTCTCAAGGAGAATGGACCATGGCATCTGACCACCTCTGCCTGACATCTCTTACCTTTT
TCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATTGGGGCACTGCTGTTGTGCAGGGAAGGA
TCCCTGGCCAGGAGAAAACCCAGACACTGCACAAGTTCATTCTCTGTTTGTGTCTTGTATGAGG
GCAAGCTTTGGCACTCTGAAAACAAGAACTCCCTGATGCAAGACAGGATCTCCTCTGCGACGGGC
ATGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGATCACTGCCTGGACTCATTTGGCTGCCAC
AGGAAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGACAACCCCTGAAGTGCACTCCATTTTCTGG
AGGGACACACCTTCTGGTCAGGAACCCAGACAAGCCCTCTCTGGAGATCTCTCCCATCACTTCTCT
CATGCGACAGACACTGCTGATGGACCTTGGACAGTTCCTGCTGCTCTGCCACATCTCTTCCCACAG
CATGATGGCATGGAGGCTATGTCAAGTGGACTCATGCTGCTGAGGACCCAGACTGAGGATGAGGA
ACAATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGTGACTCTGAGATGAGTGTGTGTGATG
TGATGACAACCTTCCATCTCTTATTCAGATCAGGTCTGTGGCAAGAAGAACCCCAAGACATGGGTG
CACTACATTTGCTGCTGAGGAAGAGGACTGGGACTATGACCACTGGTCTCTGGSCCCTGATGACAGGA
GCTCAAGATCTCAGTACCTCAACAATGGGCCCAAGAAATGGGAAGATGACAAAGAAATCAGATT
CATGGCTTACACTGATGAAACCTTCAAGACAAGAGAGCCATTGAGATGAGTCTGGCATTTCTGGGA
CCACTCTGTATGGGGAAGTGGGAGACACCTGCTCATCATCTTCAAGAACCCAGGCTCCAGGCCCT
ACAACATCTACCCACATGGGCATCATGATGTCAAGGCCCTGTACAGCAGGAGACTGCCAAGAGGGGT
ACAACATCTAAGGACTTCCCATTTCTGCCTGGAGAGATCTTCAAGTACAAGTGGACTGTCACTGTG
GAGGATGACCAACAAGTCTGACCCAGGTGCTCACCAGATACTACTCTCTTTTGTGAACATGG
AGGACACCTGGCATCTGGACTGATTGGACCACTGCTCATCTCAAGAGGAGCTGTGGACAGAG
AGGCAACAGACTGTCTGTGACAAGAGAAATGTGATTCTGTTCTGCTTGTGATGAGACAGCACTCA
TGATGCTGTGCAAGACTGAGAATTCAGAGATTCTGCCAACCTGCTGGGCTGCACTGTGAAGACCTTG
AGTTCAGGCAAGCAACATCATGCACTCCATCAATGGCTATGTGTTGACTCTCTCCAGCTTTCTGT
TGCTGCTGATGAGGCTGCTACTGGTACATTTCTTATTTGGGGCAACAATGACTTCTTTCTGTCT
TCTCTCTGTGATACACCTTCAAGCACAAGATGGTGTATGAGGACACCTGACACTCTTCCCATTT
CTGGGGAACCTGTGTTTATGAGCATGAGAACCCTGGACTGTGACTTCTGGGATGCCAACCTCTG
CTTCAGAAACAGGGGAATGACTGCACTGCTCAAAGTCTCTCTCTGTGACAAGAACACTGSGGACTAC
TATGAGGACTCTTATGAGGACATCTTGCCTACCTGCTGACGAGAAGAAATGCATTGAGGCCAGAA
GCTTCTCTCAGAATCCACTGTGCTGAAGAGACACAGAGAGAGATCAACGAGAGACTCCCTGAGCT
TGACAGGAGAGATGACTATGATGACACCACTTCTGTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTTGACATC
TGAGGACAGGAGAGAACCTGCTCAAGATCATCTTCAAGATCATCTGACAGAGACAAGACACTTCTAT
GCTGTGAAAGACTGTGGGACTATGGCATGCTTCTCTCTCCCATCTGCTCAGGAACAGGGCAAGCT
TGCTCTGTGCAAGACTTCAAGAAAGTGGTCTTCCAGGAGTTCACATGAGGCTCATTTACCCAGCC
CTGTACAGAGGGGAGACTGAATGAGCACCTGGGACTCTTGGGACATACATCAGGCTGAGGTGGAG
ACAACATCATGGTGACTTCAAGAACCCAGGCTTCCAGGCTTCTTCTACTCTTCTCTCATCAG
CTATGAGGAGACAGAGACAGGGGCTGAGCCAGGAAGAGACTTTGTGAAACCCATGAAACCAAG
ACCTACTTCTGGAAGTCCAGACACCATGGCACCCACCAAGGATGAGTTTGATGCAAGGCCCTGGG

(続)

【図 8 B】

CATACTTCTCTGATGTGGACCTGGAGAAAGATGTGCACTCTGGCCCTGATTGGCCCACTCTTGGTCTG
CCACACCAACACCTGAACCTGCACATGGAAGGCAAGTGACTGTGCAGGAGTTTGCCCTCTTCTTC
ACCATCTTTGATGAAACCAAGTTCATGGTACTTCACTGAGAACATGGAGAGAACTGCAGAGCACAT
GCAACATTCAGATGGAAGACCCCACTTCAAGGAGAACTACAGGTTCCATGCCATCAATGGCTACAT
CATGGACACCTGCTGGGCTTGTGCATGGCACAGGACCAGAGAATCAGATGCTTACTCTTCTATG
GGATCCAATGAGAACATTCACCTCCACACTTCTCTGGGCATGTCTTCACTGTGAGAAAGAAAGGAG
AATAACAAGATGGCCCTGTACAACCTCTACCTCGGGGCTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCGAA
AGCTGGCATCTGGAGGGTGGAAATGCTTCATTGGGAGACCACTGCACTGCTGGCATGTCAACCTGTTC
CTGGCTACAGCAACAAGTGCCAGACACCCCTGGGAATGGCTCTTGGCCACATCAGGGACTCCAGA
TCACTGCTCTGGCCAGTATGGCCAGTGGGCCACCCAACTGGCCAGGCTCCACTACTTGGCTCCAT
CAATGCTGGTCAACCAAGGAGCCATTCTCTTGGATCAAGGTGGACCTGCTGGCACCCATGATCATTT
CATGGCATCAAGACAGGSGGCAAGACAAGAAATTCCTCTCTGTACATCTCACAGTTTACATGATCA
TGATCTCTCTGGATGGCAAGATGGGACAGATACAGAGGCAACTCCACTGGCACCCATGATCATTT
CTTTGGCAATGTGGACAGCTCTGCACTCAAGCAACAATCTTCAACCTTCCCATCATTTGCCAGATGAC
ATCAGGCTGCACCCCAACCCACTACTCAATCAGATCAACCTCAGGATGGAATGAGGAGTGTGAC
TGAACCTCTGCTCAATGCCCTGGGAATGGAGGCAAGGCCATTTCTGATGCCAGATGCATGCACTC
CTCTTACTTCAACCAACATGTTTGGCACTTGGTCAACATCAAAAGCCAGGCTGCACCTCCAGGGAGAA
AGCAATGCTGGAGACCCCAAGTCAACAACCCAAAGGAATGGCTGCAAGTGGACTTCCAGAGAGACAA
TGAAAGTCACTGGGGTGACAACCCAGGGGGTCAAGTCTCTGCTCACTCAATGATGTGAAGAGGATT
CCTGATCTCTTCTCAGAGGATGGCCACCACTGGACACTCTTCTTCCAGAATGGAAAGCTCAAGGT
TTCAGGGCAACAGGACTCTTTCACACTCTGGTGAACCTCACTGGACCCCCCTCTCTGACAAGAT
ACCTGAGAATTCACCCCAAGTCTTGGTCCACAGGATTCGCCGTGAGAATGGAAGTCTTGGGATGTGA
GGCACAAGACCTGTACTGA (配列番号 : 49)

【図 9 A】

CS04Δ(760-1667) - CS04-SC1-NA
ATGCAGATTGAGCTGAGACCTGCTTCTTCTGTGCTGCTGAGGTTCTGCTTCTCTGCCACCAGGAGATAC
TACCTTGGGGGCTGTGGAGCTTTCTTGGGACTACATGCAGTGTGACCTGGGAGAGCTGCTGTGTGGCAGG
TTCACCCAGAGGATGCCAAATCTTCCCATTCACACCTCTGTGGCTGAGAGAAAGACCTCTTGTGTGAG
TTCATCTGACCACTGTTCAACATTTGCCAAACCCAGGCCACCTGATGGGACTCCTGGGACCCACATTCAG
CTGTGAGGTTGTATGACACTTGGTCTACACCTCAAGAATGAGGCTCCCAAGCTGTGAGGCTGTGATGTG
GGGCTGAGCTATGCCAGGCTCTGTGAGGGGCTGAGTATGATGACCAAGCTTCCAGAGAGGAGAGAGGAT
GACAAGTTTCTTCCCTGGGGGACCCACACTATGTGTGGCAGGCTCTCAAGAGAAATGGCCCATGGCTCT
GACCCACTCTGCTGACCTACTCTACTCTTCTCATGTGGACTGCTGTCAGGAGCTCAACTCTGAGCTGATT
GGGGCCCTGCTGGTGTGCAAGGAGGGCTCCTGGCCAAAGAGAGACCCAGACCTGCACAAAGTTCAATTCT
CTGTTTGTGCTGTTTGTGAGGGCAAGAGCTGGCACTGTGAACCAAGAATTCCTGATGAGGACAGGAGT
GGGGCCCTGCTGGTGTGCAAGGAGGGCTCCTGGCCAAAGAGAGACCCAGACCTGCACAAAGTTCAATTCT
ATTGCTGCCACAGGAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGAGAACCCCTGAGGTGCATCCATT
TTCCTGAGGGCCACACTTCTGCTCAGGAACCCAGACAGGCGAGCTGTGAGATCAGGCCCATCTCACTTC
CTCACTGCCAGACCTGCTGATGACACTGGGACAGTTCCTGTGTTCTGCCACATCAGTCCCACAGCAT
GATGGCATGGAGGCTTATGTCAAGTGGACAGCTGCTGCTGAGGAGCCACAGCTCAGGATGAAGACAATGAG
GAGGCTGAGGACTATGATGATGACTGACTGCTGAGATGGAGTGTGGTCCCTTTGATGATGACACAGC
CCATCTCTTCAATCAGATCAGTCTGTGGCCAGAAACCCCAAGACTGGGTGCATACATTCTGCTGTGAG
GAGGAGACTGGGACTATGGCCCTGCTGCTGCTGCTGATGACAGGAGCTTACAGAGCCAGTACCTCAAC
AATGGCCACAGAGGATTGGACGCAAGTACAGAAAGTCAGGTTTATGGCTTCACTGATGAAACCTTCAAG
ACAGGAGGAGGCTCAGCATGATGCTGGACTCTGGGCCACTCTGATGGGAGTGGGGAGACCCCTGAG
TCTCATGACTTGAACATGGAGACCTGGCTGTGGATTCTGGGATGCCAATCTGACTTCCGCAACAGGGG
ATGACTGCCCTGCTCAAGTCTCTCTGTCAGAGAACACTGGGACTACTATGAGGACATCTTATGAGGAC
ATGCTCTGCTCTGCTCAGCAAGAACATGCCATTGAGCCAGGAGATCACAGGACACCCCTCCAGTCT
GACGAGGAGGAGTACTATGATGACACCACTTCTGTGGAGATGAAGAAGAGGACTTTGACATCTATGAC
GAGGACAGACACAGAGCCCAAGGAGCTTCCAGAGAGACAGGACACTTCTTCTGCTGTGGAGGCT
CTGTGGGACTATGAGCATGAGCTCCAGGCCCATGTCTCAGGAAGAGGCGGCACTGCTGCTGTGCCACAT
TTCAAGAAAGTGGTCTTCCAGAGTTTCACTGATGGCAGCTTCAACAGGCTTCTCAGAGGGGAGCTGAAT
GAGCAGCTGGGACTCTGGGCCATACATCAGGCGTGAAGTGAGGACACATCATGCTGACCTTCCGCAAC
CAGGCTCAGGCTCAGGCTTCTACAGCTTCTACAGCTTATGAGGAGGACAGGAGGAGGCGCTGAG
CCACGCAAGAACTTTGTGAACCCATGAACCAAGACACTTCTTGGAAAGTCCAGACACCACTTGGCCCC

(続)

【図 9 B】

ACC AAGATGAGTTTGACTGCAAGGCGCTGGGCGCTACTTCTCTGATGTGGACCTGGAGAAGGATGTGCACTCT
GGCCTGATTGGGCGCACTCCTGTGCTTGCACACCAACACCTGACCCCTGGCCATGGAAAGCAATGAGTGTG
CAGGAGTTTGGCCCTCTTCTTCAACATCTTTTGATGAACCAAGAGCTGGTACTTCTACTGAGAACATGGAGGCG
AATCTGAGGGCCCGCATGCAACATCTCAGATGGAGGACCCACCTTCAAGAGAACTACCGGTTCTCATGCGCATC
AATGGCTACATCTGACACCCCTGCCTGGGCTTGTCACTGGCCAGGACAGAGGATCAGGTGGTACCTGCTT
TCTATGGGCTCCAATGAGAACATCTACCTCCATCCACTTCTCTGGGCTGTCTTCACTGTGGCAGAAAGAG
GAGTACAAGATGGCCCTGTACAACTCTTAACCTTGGGGTCTTGTAGACTGTGGAGATGCTGGCCTCCAAGCT
GGCATCTGGAGGGTGGAGTGGCTCATTTGGGAGCACTGCATGCTGGCATGAGCACCCCTGTTCTGCTGTATC
AGCAACAAGTGCAGACCCCTCGGATGGGCTTGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACTGCCTCTGGC
CAGTATGGCCAGCTGGGCGCCCAAGCTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGATCCATCAATGCCCTGGAGCAACA
GAGCCATTTCAGCTGGATCAACTGGACTGCTGGCCCGCATGATCATCCATGGCATCAAGACCCAGGSGGCC
AGGCAAGAATCTCCAGGCTGTATCATCAGCCAGTTTCATCATGATGACAGCCCTGGATGGCAAGAARTGGAG
ACCTACAGAGGCAACTCCACTGGAACTCATGTGCTCTTCTTGGCAATGTGGACAGCTCTGGCATCAAGCAC
AATCATCTTCAACCCCCCAATCATGCGCAGATACATCAGGCTGACCCCAACCCACTACAGCATCCGACAGCACC
CTCAGGATGGAGCTGATGGGCTGTGACCTGAACTCTCGAGCATGCCCTGGGATGGAGAGCAAGGCCATT
TCTGATGCCAGATCACTGCCTCCAGCTACTTCAACCAATGTTTGGCCACTGGAGGCCAAGCAAGGCCAGG
CTGCACCTCCAGGGAAGGAGCAATGCTGGAGGCGCCAGGTCACCAACCCAAAGGAGTGGCTGCGAGCTGGAC
TTCGAGAGACCATGAGGCTCACTGGGCTGACCCAGGCGGGTCAAGAGCCTGCTCAACGACATGTATGTG
AAGGAGTTTCTGATCAGCTCCAGCCAGATGGCCAGCATGGACCTGTCCTTCTCCAGAATGGCAAGGTCAG
GTGTTCCAGGGCAAGCAGGACAGGTTCAACCCCTGTGGTGAACAGCCTGGACCCCGCCCTCCTGACCAAGATC
CTGAGGATTCACCCCAAGGCTGGGTCACCAAGATTGCCCTGAGGATGGAGTCTCTGGGATGTGAGGCCAG
GACCTGTACTGA (配列番号: 9)

【図 10】

CS04Δ(760-1667) - CS04-SC1-AA

MQIELSTCFFLCLLRFCFSATRRYYLGAVELSWDMQSDLGLPEVDARFPRVPKSPFPNTSVVYK
TLFVFETHLFIKPRPPWMLGPTIQAEVYDVTVITLKNMASHPVSLHAVGVSYWKASEGAEYD
DQTSQREKEDDKVFPGGSHYYVQVLKENGPMASDPLCLTYSYLSHVDLVKDLNSGLIGALLVCREG
SLAKEKTTQLHFPILLFAVDEGKSWHSETKNSLMQDRDAASARAWPKMHTVNGYVNRSLPGLIGCH
RKSVMYWHVIGMLPNPAGVQLDEPEFQASNIMHSINGYVFDLSQLSVCLHEVAYWYILSIGAGTDFLSV
FFSGYTFKKHMYVEDTLTLFPFSGETVMSMENPGLWLIGCHNSDFRNRGMTALLKVSSCDKMTGDY
YEDSYEDISAYLLSKNNAIEPREITRTTLQSDQEEIDYDDTISVEMKEDFDIYDEDENSPSPRSFQK
KTRHYFIAAVERLWDYGMSSSPHYLNRNRAQSGSVQPKFVYQFETDGSFTQPLYRGELNHLGLLK
PYIAEVEDNIMVTFRNQASRPYSFYSSLI SYEEDQRQGAEPKRNFKVPNETKTYFWKVQHMAFT
DEFDCKAWAYFSDVDLEKDVHSGLIGPLLVCHTNTLNPAGHRQVTVQEPALFPTTIDETKSWYFTEN
MERNCRAPCNIQMEDPTFKENYRPHAINGYIMDTLPLGLVMAQDQRIWYLLSMGSENHISIFHSGH
VFTVRKKEEYKMALYNLYPGVFETVEMLPKAGINRVECLI GEHLHAGMSTLFLVYSNKQPTPLGMA
SGHIRDFQITASQYQGWAPKLARLHYSGINAWSTKEPFSWIKVDLLAPMIHIGIKTQGARQKFS
LYISQPIIMYSLDGKKWQTYRGNSTGTLMVFFGNVDSSGIKHNIENPPIIARYIRLHPHTYSIRSTL
RMEIMGCDLNSCMLPGMESKAI SDAQITASSYFTNMFATWSPSKARLHLQGRSNARWPQVNNPKEW
LQVDFQKMTKVGVTTQGVKSLTSMYVKEFLISSQDGHQWTLFFQNGKVKVFQGNQDSPTFVNVN
SLDPLLTRYLRHPQSVWHQIALRMEVLGCEAQDLY (配列番号: 10)

【図 11 B】

CAGAAGAAGACCCAGGCACTACTTTCATTGCTGCTGTGGAGCGCCTGTGGGACTATGGCATGAGCTCC
AGGCCCATATGTCCTCAGGAACAGGGGCCAGTCTGGCTCTGTGGCCAGCTTCAAGAAAGTGGTCTTC
CAAGAGTTCACTGATGGCCAGCTTCAACCAGGCCCTGTACAGAGGGGAGCTGAATGAGCACTCGGA
CTCCTGGGCCCATACATCAGGGCTGAGGTGGAGGACAACATCATGGTGACCTTCCGCAACCAAGGCC
TCCAGGCCCTACAGCTTCTACAGCTCCCTCATCAGCTATGAGGAGGACCAGAGCGAGGGGCTGAG
CCACGCAAGAAGTTTGTGAAACCCAATGAAGCCCAAGACCTACTTCTGGAAAGTCCAGCACCAAGT
GCCGCCCAACAGGATGAGTTTGAAGCAAGGCGCTGGCCCTACTTCTCTGATGTGGCTCGGAGAG
GATGTGCATCTGGCCTGATTGGCCCACTCTGGTCTGCCACACCAACACCTTGAACCTTGCCCAT
GGAAGGCAAGTGACTGTGACGAGATTGGCCCTCTCTTCAACATCTTTGATGAAACCAAGAGCTGG
TACTTCACTGAGAACATGGAGGCAACTGCAGGGGCCCATGCAACATTCAGATGGAGGACCCCAAC
TTCAAAGAGAACCTACCGCTTCCATGCCATCAATGGCTACATCATGGACACCCCTGCCTGGGCTTGT
ATGGGCCAGGACCAAGGATCAGTGGGTACTTGCTTCTATGGGCTCCAATGAGAACATCACTCTC
ATCCACTTCTCTGGGATGCTTCACTGTGCGCAAGAAGGAGGAGTACAAGATGGCCCTGTACAAC
CTCTACCTCTGGGCTCTTTGAGACTGTGGAGTGTGCTGCCCTCCAAGCTGGCATCTGGAGGGTGGAG
TGCCCTCATTTGGGAGCACCTGTCATGCTGGCATGAGCACCCCTGTTCTCTGGTCTACAGCAACAAGTGC
CAGACCCCGCTGGGAATGGCCTTGCGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACTGCCTCTGGCCAGTAT
GGCCAGCTGGGCGCCCAAGCTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGATCCATCAATGCCCTGGAGCAACAG
GAGCCATTCACTGGATCAAGTGGACCTGCTGGCCCGCATGATCATCCATGGCATCAAGACCCAG
GGGCGCAGGCAAGTTCTCCAGCTGTACATCAGCCAGTTTCATCATCATGTACAGCTGAGGATGGC
AAGAATGGCAGACCTACAGAGGCAACTCCACTGGAACATCATGGTCTTCTTTGGCAATGTGGAC
AGCTCTGGCATCAAGCAACAACATCTTCAACCCCGCAATCATCGCCAGATACATCAGGCTGCACCC
ACCCACTACAGCATCCGACAGCACCTCAGGATGGAGCTGATGGGCTGTGACCTGAACCTCTGCAGC
ATGCCCCCTGGGCGATGGAGAGCAAGGCCATTCTGATGCCAGATCACTGCTCCAGCTACTTCAACC
AATATGTTTGCACCTGGAGCCCAAGCAAGGCCAGGCTGCACCTCCAGGGAAGGCAATGCTCTGG
AGGCCCGAGGTCAACAACCCCAAGGAGTGGCTGACAGGTGGACTTCCAGAGACCATGAAGGTCACT
GGGCTGACCAACCAGGGGTCAGAGGCTGCTCACAGCATGTATGTGAAGGAGTTCTGTATCAGC
TCCAGCCAGGATGGCCACCAAGTGGACCTCTTCTTCCAGAAATGGCAAGGTCAAGGTGTCCAGGGC
AACCAGGACAGCTTCAACCCTGTGGTGAACAGCCTGGACCCCGCCCTCCTGACAGATACCTGAGG
ATTCAACCCCAAGAGCTGGGTCACCAAGATTGCCCTGAGGATGGAGGTCTCTGGGATGTGAGGCCAG
GACCTGTACTGA (配列番号: 11)

【図 11 A】

CS04Δ(772-1667) - CS04-SC2-NA

ATGCAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTTCTGTCGCTGCTGAGGTTCTGCTTCTTCTGCCACCAAG
AGATACTACCTGGGGGCTGTGGAGCTTCTTGGGACTACATGAGCTGTGACCTGGGGGAGCTGGCT
GTGGATGGCCAGGTTCCACCCAGAGTGCCCAAATCTTCCCATTCACACCTCTGTGGTCTACAAG
AAGACCTCTTGTGGAGTTCACTGACCACCTGTTCAACATTGCCAAACCCAGGCCACCCCTGGATG
GGACTCTGGGAGCCACCATTCAGGCTGAGGTGTATGACACTTGGGTCACTACCTCCAAAGACATG
GCCCTCCACCTCTGAGCCTGCATGCTGTGGGGGTGAGTCAAGTGTGAGGAGGCTCTGAGGGGCTGAG
TATGATGACACAGACCTCCAGAGGGGAGAAGGAGGATGACAAAGTGTTCCTCTGGGGGACGCCACCC
TATGTGTGGCAGTGCTCAAGGAGAATGGCCCATGGCTCTGACCCACTCTGCCTGACCTACTCC
TACCTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATTGGGGCGCTGCTGGTGTGC
AGGGAGGGCTCCCTGGCCAAAGAGAAGACCCAGACCTCGCACAGTTCATTCTCTCTGTTGTGCTGTC
TTTGATGAGGGCAAGAGCTGGCACTCTGAACCAAGAACTCCCTGATGAGGACAGGAGTGTCTGCC
TCTGCCAGGGCTTGGCCAAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGGAGCCTGCTGGATC
ATTGGCTCCGACAGGAAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGACCAACCCCTGAGGTGCAC
TCCATTTCCTGGAGGGCCACCTCTCTGGTCAGGAACACAGACAGGCCAGCCTGGAGATCAGC
CCCATCACCTTCTCTACCTGCCAGACCTGCTGATGGACCTCGGACAGTTCCTGCTGTTCTGCCAC
ATCAGCTCCCAACAGCATGATGGCATGGAGGCTTATGTCAAGGTGGACAGCTGCCTGAGGAGGCA
CAGCTCAGGATGAAGAACAATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTCTGAGATG
GATCTGGTCCGCTTTGATGATGACAAACAGCCCATCTTTCATTGAGATCAGGTCTGTGGCCAAAGAA
CAGCCCAAGACCTGGGTGCATACATTGCTGCTGAGGAGGAGGACTGGGACTATGCCCACTGTGCT
CTGGCCCTGATGACAGGAGCTACAAGAGCCAGTACCTCAACAATGGCCACAGAGGATTGGACGC
AAGTACAAGAAAGTCAAGTTTCATGGCCTACACTGATGAACCTTCAAGACCCAGGGAGGCCATTGAG
CATGAGTCTGGCATCTCTGGGCCCTCCTGATGGGAGGTGGGGGACACCTCTGCTCATCATCTTC
AAGAACAGGGCCTCCAGGCCCTACAACATCTACCCACATGGCATCACTGATGTCAAGGCCCTGTAC
AGCCCGAGGCTGCCAAAGGGGTTGAACACCTCAAGGACTTCCCATTTCTGCTGGGAGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACTGTCACTGTGGAGGATGGACCAACCAATCTGACCCAGGTGCTCACCAGA
TACTACTCCAGCTTTGTGAACATGGAGAGGACCTGGCCTCTGGCCTGATTGGCCCACTGCTCATC
TGCTACAGAGGAGTCTGTGGACAGAGGGGAAACAGATCATGTCTGACAGAGGAATGTGATTCTG
TCTCTGTGCTTTGATGAGAACAGGAGCTGGTACCTGACTGAGAACATTACAGCGCTTCTGCCCCAC
CCTGCTGGGGTGCAGCTGGAGACCCCTGAGTTCAGGCCACGCAACATCATGCACTCCATCAATGGC
TATGTGTTTGACAGCCTCCAGCTTCTGTCTGCCTGCATGAGGTGGCCTACTGGTACATTTCTTTCT
TATGGGGCCAGACTGACTTCTTCTGTCTTCTTCTCTGGCTACACTTCAAAACAAGAGTGGTG
TATGAGGACACCCCTGACCTCTTCCCATTCTCTGGGAGACTGTGTTCATGAGCATGGAGAACCT
GGCCTGTGGATTCTGGGATGCCACAACCTGACTTCCGCAACAGGGGCACTGACTGCCCTGTCAAA
GTCTCTCTCTGTGACAAGAACACTGGGACTACTATGAGGACAGCTATGAGGACATCTCTGCCATC
CTGCTCAGCAAGAACAATGCCATTGAGCCAGGAGCTCAGCCAGAAATCCGACAGACCCCAAGCAC
AGGAGATCACCAGGACACCCCTCCAGTCTGACAGGAGGAGATTGACTATGATGACACCATTTCT
GTGGAGATGAAGAAAGAGGACTTTGACATCTATGACGAGGACGAGAACCAGAGCCCAAGGAGCTTC

(続)

【図 12】

CS04Δ(772-1667) - CS04-SC2-AA

MQIELSTCFFLCLLRFCFSATRRYYLGAVELSWDMQSDLGLPEVDARFPRVPKSPFPNTSVVYKTLFVE
FDHLFNIKPRPPWMLGPTIQAEVYDVTVITLKNMASHPVSLHAVGVSYWKASEGAEYDQTSQREKEDDK
VFPGGSHYYVQVLKENGPMASDPLCLTYSYLSHVDLVKDLNSGLIGALLVCREGSLAKERTQTLHKFLLLFA
VFDEGKSWHSETKNSLMQDRDAASARAWPKMHTVNGYVNRSLPGLIGCHRSKVMYWHVIGMGTTEPVHSIFLEG
HTFLVRNHRQASLEISPIITFLTAQTLLMDLQGLLFCIHSSHQDGMGEAYVKVDSCEPQPRLMRKNNEAEYD
DDDLTDEMDVVRFDNNSPSFIQIRSVAKKHPRKTWVHYIAAEEDWDYAPLVLPDDRYSKQYLLNNGPQR
IRKRYKKVRFMATDETFKTRAIQHESGILGPLYGEVGDTLIIIFKNQASRPYNIYPHGTIDVRLPSRLP
RGVKHLKDFPILPGEIFKYKWTVTEDGPTKSDPRCLTRYSSVFNMERDLASGLIGPLLCIKYESVDQRNG
IMSDKRNVLFSVFDENRSWYLTENIQRFELPNPAGVQLEDEPEFQASNIMHSINGYVFDLSQLSVCLHEVAYWY
ILSIGAGTDFLSVFFSGYTFKKHMYVEDTLTLFPFSGETVMSMENPGLWLIGCHNSDFRNRGMTALLKVSSC
DNRTGDYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRSFQNSRHPSTREITRTTLQSDQEEIDYDDTISVEMKEDFDIY
DEDENSPSPRSFQKTRHYFIAAVERLWDYGMSSSPHYLNRNRAQSGSVQPKFVYQFETDGSFTQPLYRGELN
EHLGLLGPYIRAEVEDNIMVTFRNQASRPYSFYSSLI SYEEDQRQGAEPKRNFKVPNETKTYFWKVQHMAFT
KDEFDCKAWAYFSDVDLEKDVHSGLIGPLLVCHTNTLNPAGHRQVTVQEPALFPTTIDETKSWYFTENMERNC
RAPCNIQMEDPTFKENYRPHAINGYIMDTLPLGLVMAQDQRIWYLLSMGSENHISIFHSGHVFTRKKEEYK
MALYNLYPGVFETVEMLPKAGINRVECLI GEHLHAGMSTLFLVYSNKQPTPLGMA SGHIRDFQITASQYQ
GWAPKLARLHYSGINAWSTKEPFSWIKVDLLAPMIHIGIKTQGARQKFSLYISQPIIMYSLDGKKWQTYRGN
STGTLMVFFGNVDSSGIKHNIENPPIIARYIRLHPHTYSIRSTLRMEIMGCDLNSCMLPGMESKAI SDAQIT
ASSYFTNMFATWSPSKARLHLQGRSNARWPQVNNPKEWLQVDFQKMTKVGVTTQGVKSLTSMYVKEFLISS
QDGHQWTLFFQNGKVKVFQGNQDSPTFVNVN SLDPLLTRYLRHPQSVWHQIALRMEVLGCEAQDLY
(配列番号: 12)

【図 18B】

TCTAGCTCTCCGCATGTACTTAGAAAAAGGGCACAAAGCGGATCCGTGCCTCAGTTTAAGAAAGTT
GTCTTTCAGGAGTTTACAGATGGCTTCCTTCACCCAGCCCTGTATCGCGGGAACTCAATGAACAC
CTGGGCTCTCTGGGTCTTTATATTAGGGCCGAAGTCGAGGACAATATCATGGTGACCTTTAGGAAC
CAGGCATCTAGACCTTACTCTTTCTACTCCTCCTGATATCCTATGAGGAGGACCAGCGGCAAGGC
GCTGAGCCTCGGAAGAACTTTGTGAAGCCAAATGAAACCAAAACATACTTTTGGAAAGTTTCAGCAC
CACATGGCTCCACGAAGACGAATTTGACTGTAAAGCCTGGGCCACTTCTCAGATGTAGATCTC
GAGAAGACGTTGCACTCAGGGCTCATTTGTGCCCTCCTGGTCTGTCTATACTAATAACCTCAATCCA
GCACCGGACGTCAGGTAAACGCTCCAGGAATTTGCCCTGTCTTTACCATTTCATGATGAGACTAAA
TCCTGGTACTTTTACCAGAAACATGGAGAGGAATTGCAAGGCCCATGCAACATCCAGATGGAGAC
CCTACCTTCAAAGAGAACTATCGCTTCCATGCCATTAAACGTTACATTATGGATACTCTCCCAGGA
CTTGTGATGGCCACAGGATCAGCGGATAAGATGGTATCTGTTGAGCATGGGCTCCAAACGAGAATATT
CACAGCATCCATTTCCTCGGTACGCTGTTTACAGTGAGAAAGAAAGAGTACAAGATGGCTCTG
TATAATCTCTATCCAGGCGTATTCGAAACGGTGGAGATGTTGCCTAGCAAGGCCGCGCATTTGGCGA
GTAGAATGCCTTATCGGGGAACATCTGCATGCCGAATGAGCACGCTCTTCTGGTGATAGTAAC
AAGTGCCAGACTCCGCTGGGATGGCATCTGGCCATATACGGGACTTTCAGATTACGGCTAGCGGG
CAGTATGGGCAGTGGCCACCCAACTTGCGCCACTGCATATTACGGCTCTATCAATGCATGGTCC
ACCAAGGAACCTTCTCTGGATTAAAGTGGACCTTTTGGCGCCCATGATAATCCATGGGATCAAA
ACCCAGGGCGCTCGTCAGAAATTCATCACTCTACATCTCTCAGTTCATAATAATGATTCACTG
GATGGGAAGAAATGGCAGACTTACAGAGGAAACAGCACCGGACGCTGATGGTGTCTTTGGCAAC
GTGGACAGCAGCGGCATCAACACACACATCTTCAATCCTCCCATATTGCCCCCTTATATTAGACTG
CATCCCCTCACTACTCTATACGCAGCACACTTAGGATGGAGCTCATGGGATGCGACCTGAACACTG
TGTAGTATGCCCTTGGGGATGGAGTCCAAAGCTATAAGCGACGCACAAATTACAGCTAGCTTCTTAC
TTTACGAATATGTTCCGCACGTGGAGCGTCAAGCAAAGCCCGGCTGCATTTGACGGGTCCGAGTAAAT
GCTTGGCGCCACAGGTGAATAACCTTAAGGAATGGTTGCAAGTAGATTTCAGAAAACATATGAAG
GTAAACCGGCTCACTACACAGGAGTCAAGTCCCTCTTGACCTCTATGTACGTCAAGGAGTTCCTG
ATTAGCAGCAGTCAGGATGGGACCAATGGACACTGTTCTTCAGAAATGGAAAGTTAAAGTATTT
CAGGGTAACACAGACTCCTTTACACTGTGGTGAATAGCTTCGACCCACCCCTGCTGACACGATAC
CTCCGATCTCACCCCTCAGCTCTGGGTGCATCAAAATGCCCTGCGAATGGAGGTGTTGGGATCGGAA
GCTCAGGACCTCTACTGA (配列番号:15)

【図 19A】

CS11-FL-NA

ATGCAGATCGAACTCTCTACTTGCTTCTTCTGTGCTTCTGAGGTCTGCTTCTCTGCCACTCGC
CGATATTACCTCGGGGCCGTGGAGTTGAGTTGGGACTACATGCAATCAGATCTGGGGCAACTCCCT
GTGGATGCCGATTTCCACCGCGCTGCCAAGTCTTTCCATTATAATCTCTGTGGTGTACAG
AAGACATTTGTTGTGGAGTTTACCGATCACCTGTTCAACATCGCCAAACCGCGGCCCATGGATG
GGTCTGCTTGGGCCACCATTCAGCGGAGTCTATGATACAGTGGTGATAACGCTTAAGAAACATG
CGGAGCCACCCAGTGTCTGTCATGCCCTGGTGTATCATATTGGAGGCCAGCGAAGGAGCGGAG
TACGATGACCAGACCTCTCAGAGAGAGAAGGAAGACGATAAGGTTTTCTTGGCGGAAGTCATACA
TATGTATGGCAGGTCTGAAAGAGAAATGGGCCGATGGCTTCTGACCCCTTTGTCTTACCTATAGT
TATCTGAGCCACGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACAGTGGTGTGATTGGGGCTCTGCTTGTGTT
AGAGAGGGTATGCTTGGCTAAGGAGAAACCCAAACACTCCATAGTTCATTGCTGTTCGGCGTG
TTCACGAGGGAAGAGTTGGCACAGCGAAACAAAGAAATTCATGATCAAGACAGGACCGCGCT
TCCGCAAGGCTTGGCCTAAGATGCATACGCTGAATGGGTATGTGAACCGGAGCCCTCCGCGGCTG
ATCGGCTGCCATCGCAAGTCTGTTTACTGGCAGCTCATTTGAATGGGGAACAACCGCAGAGTACAT
AGTATATTTCTTGAAGGCCACACGTTCTCTGTACGGAACACCGACAGGCTTCCCTGGAGATAAGC
CCCATTACCTTTCTGACCGCTCAGACTCTGCTGATGGACCTTGGCCAGTTTCTCTGTCTGCCAT
ATTAGACGCCACCGACAGCGGTATGGAAGCATAGTGAAGTCGATAGCTGTCTGAGGAGGCT
CAGCTCAGAAATGAAGAACACGAGGAGGCCGAAGCATGTACATGCTTACAGATTCCGAGATG
GACGTGGTGGCTTTGACAGCATAAACGATCTAGTTTCATTCAAATCAGATCCGTAGCCAAAAG
CATCAAAAGACATGGGTGCATTACATTGCAGCCGAAGAGGAGGATTTGGGATTTATGCCCTCTG
CTGGCTCCAGATGACAGGAGCTATAAGTCCAGTACTTGAACACCGGCCACAGGAAATCGGTAGA
AAATATAAAGAAAGTAAAGATTATGGCTACACTGACGAAACATTTAAACACAGGGAGAGTCTTCAA
CACGAATCTGGAATTTCTCGGCCCTCTGCTCTACGGTGAAGTGGGGACACCTTGCTGATCATTTTC
AAAAATCAGGACTCCAGGCTTACAACTATATACCCCATGGCATCACGATGTCCGCGCGCTGTAT
CTCAGAAGACTTCCCAAGGGAGTGAACATCTGAAAGATTTTCCCATCTTCGCGCGCGAGATCTTT
AAATACAAATGGACTGTGACTGTAGAGGACGGGCTACAAAATCAGACCCACGGTGCCTGACAAGG
TATTACAGTACGTTCTGCTCAACATGGAACGCGACCTCGCCAGCGGACTCATTTGGCCCACTGTTGATC
TGTTCACAAAGACTCAGTGGATCAGAGGGGAATCAGATCATGAGCAGTAGAGAAAGCTTATCTGT
TTTAGTGTCTTCAGCAGAAACCGGTCTTGGTACTCTACTGGAACACTCAGAGGTTCTCGCGCAAT
CCGGCTGGCGTTCACTCAGGACCCAGAGTTCCAGGCCAGTAAATATATGCACTCAATCAACGCT
TATGTGTTTCGATAGCTCGAGCTGAGCGTCTGCCTCCAGGAGTAGCCTATTGGTACATATTGTCC
ATCGGGCTCAGACCGATTTCCTGCTGGTCTTTTAGCGGGTATGGGACACACTTTAAACATAAAATGGTC
TATGAAGACACCTGACCTGTTCCTTCTCGGTGAGACTGTGTTCATGTCCATGGAGAACCCCA
GGGCTGTGGATCTCGGGGTGCACAAATAGTGACTTTAGGAATCGGGGAATGACCGCACTGCTGAAG
GTGAGTTCTTGGCATAAAATACAGGAGATTACTATGAGGATAGTTACGAGGATATCAGTGCCATT
CTGCTTTCAAAAACACAGCAATTTGAGCCCGGCTCTTCTCACA AAAACCCCGGCTGCTGAAGCGC
CACCCAGCGCAAAATACCCGGACAACTTGCAGTCCGACAGGAGGAATGCAATTATGACGATACT
ATCAGTGTAGAAATGAAAAGGAGGATTTTGATATTACGACGAGACGAGAACCAGCTCTCCGCGA

(続く)

【図 19B】

AGTTTTCAGAAGAAACGCGACACTACTTTTATAGCTCGCGTGAAGACACTCTGGGATTATGGCATG
TCCTTCAGCCCTCATGTCTTTAGGAATCGAGCGCAGAGTGGCTCTGTGCCCTCAGTTCAAAAAGGTT
GTGTTCCAGGAATTCACGACGGCTCATTTACCCACGCGCTGTACAGAGGCGAACTCAACGAACAC
CTTGGGCTGCTTGGGCATATATTGAGCAGAGGTTGGAAGATAATATCATGGTAACCTTTAGAAAC
CAGGCGTCAAGACCTTATTCCTTCTACAGTTCTCTGATCAGCTACGAGGAGGACCAAGACAGGGA
GCTGAACCCAGGAAGAACTTTGTGAACCTAATGAGACCAGACCTACTTCTGGAAGGTCAGGAC
CATATTGGCCCAACTAAGATGAATTCGATTTCGAGGCCCTGGGCTTATTCAGCGGCTGTGATCTC
GAAAAGGATGTGCACAGCGGGTGTATCGGACCGCTTTTGGTGTGCCACACAAATACCTCAATCCT
GCCACGGGGCGCAGGTCACAGTTCAAGAGTTTGCACCTCTCTTTACAAATATTTGACGAGACAAAG
TCATGGTATTTTACAGAGAATATGGAGAGAAATTTGCGCGCACCTTGCACAACTTCAGATGGAGGAC
CCACATTTAAGGAGAAATACAGATTTTCATGCTATCAATGGGTACATTATGGATACTCTGCCTGGT
CTGGTCACTGGGCCAGGATCAGCGCATAAAGTGGTACTTGTGAGCATGGGATCTAATGAGAATATA
CACAGCATTTCACTTCAGTGGCGACGTTTTTACTGTTAGAAAGAGGAGGAGTACAAAATGGCGCTG
TACAACTTTTACCCGGGTGTGTTTGAGACAGTGGAGATGCTGCCAAGCAAGGCAGGCATCTGGAGG
GTTGAGTGTCTTATTTGGGAGCATCTGCATGCTGGAATGCCACCTCTTCTCTGTGTACAGCAAT
AAGTGCCAGACACCGCTTGGCATGGCCAGCGGCCACATTAGGGACTTTCAGATAACTGCCAGTGG
CAGTACGGCCAGTGGGCTCCCAAGCTTGAAGACTCCACTACTCCGGAAGCATAAACGATGGAGC
ACCAAGGAACCTTCTCTGGATTAAAGTGGACCTGCTGGCGCAATGATCATTACGGGCATAAAA
ACCCAAGGGGACGACAGAAATTTTCATCTTTGTATATTAGTCAGTTTATCATCATGTACAGCTTG
GATGGAAGAAAGTGGCAGAGTACAGGGCAATTTACAGGAACACTTATGGTGTTTTTTGGGAAT
GTCGATTCCAGCGGGATCAAAACATAACATCTTCAATCCTCTCTATTATCGCCGATATATCCGCGT
CACCTTACGCAATTACTCCATCAGTGCACATTTGAGAAATGGAATGATGGGTGGGACCTGAATAGT
TGTAGTATGCCACTGGGATGGAGTCTAAAGCCATCAGCGATGCACAGATCACTGCCAGCTCTTAC
TTCACCAACATGTTTGAACCTTGGTCCCTCTAAAGCTCGCCTGCATCTGACGGGACGCTCAAAAT
GCATGGCGACCACAGGTGAACAAATCCAAAGAGTGGCTCCAGGTGCAGTTTCAGAAGACAATGAAG
GTAACGAGGATGACAACCCAGGGTGTAAAGGCTCCTTACGAGTATGTACGTTTAAAGAGTTTCTG
ATTTCTAGCTCCAGGACGACACAGTGGACTCTGTTCTTCAGAAACGGCAAGTGAAGGTTATTT
CAGGGAACCAAGGATCTTTTACCCGGTAGTGAATAGCCTGGATCCACCGTTGCTGACCGGCTAT
CTGAGAAATTCATCCAAATCCTGGGTGCATCAGATTGCCCTCGGATGGAAGTGTCTGGCTGTGAA
GCTCAGGATCTGTATTAG (配列番号:16)

【図 20A】

CS40-FL-NA

ATGCAATAGAGCTCTCCACCTGCTTCTTCTGTGCTTTTGGCATTTCTGCTTTAGTGCCACCAGA
AGATACTACCTGGGTGCACTGGAACCTGTATGGGACTATATGCAAAAGTATCTCGGTGAGCTGGCT
GTGAGCGCAAGATTTCTCCTAGAGTGCACAAATCTTTCCATTCAACACGCTCAGCTGTGTACAAA
AAGACTGTGTTGTAGAATTACGGATCACCTTTTCAACATCCGCTAAGCCAGGCCACCTGGATG
GGCTCTGCTAGGTCTTACCATCCAGGCTGAGGTTTATGATACAGTGGTCTTACCATTAAGAACATG
GCTTCCCCTCTGTGAGTCTTCATGCTGTGGTGTATCTTACTGGAAGCTTCTGAGGGAGCTGAA
TATGATGATCAGACAGTCAAGAGGAGAAAGAGATGATAAGTCTTCCCTGGTGGAGGCCATACA
TATGCTTGGCAGGTCTCGAAAGAGAAATGGTCCATGGCTCTCGACCACTTAOCCTACTCA
TATCTTTCTCATGTGGACCTGGTAAAGACTTGAATTCAGGCTCATTTGAGGCCCTACTAGTATGT
AGAGAAGGGTCTCGGCCAAGGAAAGACACAGACTTGCACAAATTTATACATCTTTTGTGCTGA
CTGCTTCAAGGGAAAGTTGGCCTCAGAAACAAAGAACTCCTTGATGCAGGATAGGATGCTGCA
TTGCTCTGGGCTGGCTTAAATGACACAGATCAATGGTTATGTAACAGGTCCTCTGCCAGTCTG
ATTGGATGCCACAGGAATCAGTCTATTGGCATGTGATTGGAATGGGCACCACTCTGAAGTGCAC
TCAATATTCTCGAAGGTACACATTTCTTGTGAGGAACCATCGCCAGGCGTCTTGGAAATCTCG
CCAATAACTTTTCTTACTGCTCAAACTCTTGTATGGACCTTGGACAGTTTCTACTGTTTGTGAT
ATCTCTTCCCACCAATGATGGCATGGAAGCTTATGTCAAATAGACAGCTGTCCAGAGGAACCC
CAACTACGAATGAAAAATAATGAAGAAGCGGAAGCATGATGATGATCTTACTGATTCTGAAATG
GATGTGGTCAGGTTTGTATGATGACAACTCTCCTTCTTTATCCAAATTCGCTCAGTTGCCAAGAG
CATCTTAAACTTGGGTACATTACATTGCTGCTGAAGAGGAGGACTGGGACTATGCTTCCCTTAGTC
CTCGCCCCGATGACAGAAGTTATAAAGATCAATATTGAAACATGGCCCTCAGCGGATTTGTAAG
AAGTACAAAAGTCCGATTTATGGCATACACAGATGAAACCTTTAAGACTCGTGAAGCTATTTCAG
CATGAATCAGGAATCTTGGGACCTTTACTTTATGGGAAGTTGGAGACACACTGTTGATTATATTT
AAGAATCAAGCAAGCAGACCATATAACATCTACCTCAGCGGAATCAGTATGTCGCTCTTTGTAT
TCAAGGAGATTACCAAAAGGTGTAACAACTTTGAAGATTTCCTCAATCTGCCAGGAGAAATATTC
AAATATAAATGGACAGTGACTGTAGAAGATGGGCCAATTAATCAGATCTCTGGTGCCTGACCCGC
TATTACTCTAGTTTTCGTTAATATGGAGAGAGATCTAGCTTCAGGACTCATTTGGCCCTCTCCTATC
TGCTACAAAGAACTCTGATGATCAAGAGGAAACAGATATGTCAGACAAGAGGAATGCTATCTCTG
TTTTCTGATTTGATGAGAAGCGAAGCTGGTACCTCACAGAAATATACAAAGCTTCTCCCAAT
CCAGCTGGAGTGGAGCTTGGATCCAGAGTTTCCAGGCTCCAACTCATGCACAGCATCAATCCGCT
TATGTTTGTATAGTTTGCAGTTTGTGAGTTTGTTCGATGAGGTGGCATACTGGTACATTTCAAGC
ATTGGAGCAGAGCTGACTTCTTCTGTCTTCTCTGATATACCTTCGAAACACAAATGGTCT
TATGAAGACACACTCACCTTATCCCATCTCAGGAGAACTGTCTCATGTGATGGAAGAACCA
GGCTATGATTTTGGGGTGGCACAACTCAGACTTTCCGAAACAGGAGCATGACCGCTTACTGAAG
GTTTCTAGTTTGTGACAAGAACCTGGTGATTATTACGAGGACAGTTATGAAGATATTTACGATAC
TGTCTGATGAATAAACAATGGCAATGGAACCAAGAGCTTCCCAAGATTCACAGGCTTCAACAGC
CATCAACGGGAAATAACTCGTACTACTCTTTCAGTCAGATCAAGAGGAAATGACTATGATGATACC
ATATCAGTTGAAATGAAGAAGGAGGATTTGACATTTATGATGAGGATGAAATCAGAGCCCGCCG
AGCTTTCAAAAAGAACACGACACTATTTTATGCTGCAAGTGGAGAGGCTCTGGGATTTAGGATG

(続く)

【図 20B】

AGTAGTCCCCCAGTGTCTAAGAAACAGGGCTCAGAGTGGCAGTGTCCCTCAGTTCAAGAAAGTT
GTTTCCAGGAATTTACTGATGGCTCGTTTACTCAGCCCTTATACCGTGGAGAACTAAATGAACAT
TTGGGACTCCTGGGGCCATATATAAGAGCAGAAGTTGAAGATAATATCATGTTAACTTTCAGAAAT
CAGGCGCTCTCGTCCCTATTCTTCTATTTAGCCTTATTTCTTATGAGGAAGATCAGAGGCAAGGA
GCAGAACTAGAAAAAATTTGTCAAGCCTAATGAAACCAAACTTTACTTTTGGAAAGTGCAACAT
CATATGGCACCCTAAAGATGAGTTTGACTGCAAAAGCCTGGGCTTATTTCTCTGATGTTGACCTG
GAAAAAGATGTGCACTCAGGCGCTGATTGGACCCCTTCTGGTCTGCCACACTAACACACTGAACCTG
GCTCATGGGAGCAAGTGACAGTACAGGAATTTGCTCTGTTTTCACCATCTTTGATGAGAACAAA
AGCTGGTACTTCACTGAAAAATATGGAAAGAACTGCAGGGCTCCCTGCAATATCCAGATGGAAGAT
CCCACCTTTTAAAGAGAAATATCGCTTCCATGCAATCAATGGCTACATAATGGATACACTACCTGGC
TTAGTAATGGCTCAGGATCAAGGATTCGATGGTATCTGCTCAGCATGGGCAGCAATGAAAAATC
CATTTCTATTCTTTCAGTGGACATGTGTTCACTGTACGAAAAAAGAGGAGTATAAAATGGCACTG
TACAATCTCTATCCAGGTGTTTTGAGACAGTGGAAATGTTACCATCCAAAGCTGGAATTTGGCGG
GTGGAATGCCTTATTGGCGAGCATCTACATGCTGGGATGAGCACACTTTTCTGGGTACAGCAAT
AAGTGTGACAGTCCCTGGGAATGGCTTCTGGACACATTAGAGATTTTCAGATACAGCTTCAGGA
CAATATGGACAGTGGGCCCCAAGCTGGCCAGACTTCATTATTCGGGATCAATCAATGCTTGGAGC
ACCAAGGAGCCCTTTTCTGGATCAAGGTGGATCTGTTGGCACCATGATTATTACGGCATCAAG
ACCCAGGGTGCCCGTCAGAAAGTTCTCCAGCCCTCTACATCTCTCAGTTTATCATCATGTATAGTCTT
GATGGGAAGAAAGTGGCAGACTTATCGAGGAAATTCACATGGAACCTTAATGGTCTCTTTTGGCAAT
GTGGATTCTATCTGGGATAAAACACAATTTTTAACCCCTCCAATATTGCTCGATACATCCGTTTG
CACCCAACCTCATTATAGCATTCGCAGCACTCTTCGCATGGAGTTGATGGGCTGTGATTTAAATAGT
TGCAGCATGCCATTTGGGAATGGAGAGTAAGCAATATCAGATGCACAGATTACTGCTTCATCCTAC
TTTACCAATATGTTTGGCACTGTGCTCTCTTCAAAGCTCGACTTCACTTCAAGGGAGGAGTAAT
GCCTGGAGACCTCAGGTGAATAATCAAAGAGATGGCTCGAAGTGCATTTCAGAAAGCAATGAA
GTCACAGGAGTAACCTACTCAGGGAGTAAAATCTCTGCTTACCAGCATGTATGTGAAGGAGTTCTCT
ATCTCCAGCAGTCAAGATGGCCATCAGTGGAACTCTTTTTTCAGAAATGGCAAGTAAGGTTTT
CAGGGAATCAAGACTCTCTTACACCTGTGGTGAACCTCTCTAGACCCACCGTTACTGACTCGCTAC
CTTCAATTCACCCCAAGAGTTGGGTGCACAGATTGCCCTGAGGATGGAGTTCTGGGCTGCGAG
GCACAGGACCTCTACTGA (配列番号:17)

【図 21A】

CH25-FL-NA

ATGCAGATCGAGCTGTCCACATGCTTTTTTCTGTGCTGCTGCGGTTCTGCTTCAGCGCCACCCGG
CGGTACTACCTGGGCGCGGTGGAGCTGCTCTGGGACTACATGTCAGAGGACCTGGGGGAGCTGCC
GTGGAGCGCCGGTTCCCCCCAGAGTGCCCAAGAGCTTCCCTTTCAAACCCACCGTGGTGTCAAAG
AAAAACCTGTTTCGTGGAGTTCACCGACCACTGTTCAACATCCGCCAAGCCAGGCCCTCCCTGGATG
GGCTCTGTGGGCCCCACCATCCAGGCGGAGTGTACAGCACCTGGTGTATCCTCAGGAAACATG
GCCAGCCACCCCGTGAGCTGCACGCCGTGGGCGTGAGCTACTGGAGGCTCCGAGGGCGCCGAG
TACGACGACACAGACAGCCAGCGGGGAGAAAGAGGACGACAAAGTCTTTCTGGCGGCAGCCACCC
TAGCTGTGGCAGGTCTCGAAAGAAACCGGCCCATGGCTCCGACCCCTGTGCTGTACCTACAGC
TACCTGAGCCACGTTGGACCTGGTGAAGGACCTGAACAGCGGGCTGATTGGGGCCCTGCTGGTCTG
CCGAGGGGACGCTGGCCAAAGAGAAAAACCCAGACCTGCACAGTTCATCCTGCTGTTCGCGCTGC
TTCGACGAGGGCAAGAGCTGGCACAGCGAGACCAAGAACACGCTGATGCAGGACCGGGACCGCGCC
TCTGCCAGAGCTTGGCCCAAGATGCACACCGTGAACGGCTACGTGAACAGAAAGCTGCCCGGCTG
ATTGGCTGCCACCGGAAGAGCGTGTACTGGCAGTGATCGCATGGGCACCAACCCGAGGTGCAC
AGCATCTTTCTGGAAGGGCACACTTTCTGTTGGGGAACCCAGCGGACGCTGGAAATCAGC
CCTATCACTTCTGACCGCCAGACACTGCTGATGACCTGGGCGAGTTCTGCTGTTTTGCCAC
ATCAGCTCTCACCAGCACGAGCGCATGGAAGCCTACGTGAAGTGGACTCCTGCCCGAGGAACCC
CAGCTCGGATGAAGAAACACGAGGAAGCCGAGGACTACGACGACGACCTGCAGGACCGAGGAGAT
GACGTGGTGGGTTTCGACGACGACAAACAGCCCGAGCTTCATCCAGATCAGAAGCGTGGCCAAAG
CACCCCAAGACTTGGTGCATACATCGCCCGCGAGGAAGAGGACTGGGACTACGCCCTCGGTTG
CTGGCCCCGACGACAGAAAGTACAAAGGCCAGTACTGAACATGGCCCCAGCGGATCGGCGG
AAGTACAAGAAAGTGGGTTTCATGGCTTACCCGACGAGACTTCAAGACCCGGGAGGACCTCAG
CAGGAGGCGGATCCTGGGCCCCCTGCTGACGGCGAAGTGGGCGACACACTGCTGATCATCTTTC
AAGAACCGGCCACGCCGCCCTTACAACATCTACCCCGCSCATCACGACGCTGGCGCCCTGTAC
AGCAGGCGGCTGCCAAGGGCTGAAGCACTGAAGACTTCCCCATCCTGCCCGGCGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACCTGACCGTGGAGGACGGCCCCAACAGAGCGACCCAGATGCTGACCCGG
TACTACGACGACTCTGTGAACATGGAACGGGACCTGGCTCCGGCTGATCGGACCTCTGCTGATC
TGCTACAAGAAAGCGTGGACGAGCGGGCAACAGATCATGAGGACGACAGCGGAAGCTGATCTCT
TTCAGCTGTGTCATGAGAACCGCTGCTGGTATCTGACGAGACACTCAGCGGTTTCTGCCCAAC
CCTGCCGGGTGACGCTGGAAGATCCGAGTTCCAGGCGACGACATCATGCACTTCATCAATGGC
TAGCTGTTGACAGCTGACGCTGTCCGTGTGTTCTGACGAGGTGGCTACTGGTACATCTGAGGC
ATCGGCGCCAGACCGACTTCTGAGCGTGTCTTTCAGCGGCTACACCTTCAAGCACAAAGATGGTG
TACGAGGACACCCCTGACCTGTTCCCTTTTACGCGGCGAGACGCTGTTGATGAGCATGGAAGAACCC
GGCTCTGGATCTGGGCTGCCACACAGCGACTTCCGGAACCGGACCTGACGCCCTCTGTTGAAG
GTGTCAGCTCGCAAGAACACCGGCGACTACTACGAGGACAGCTACGAGGATATCAGCGCTTAC
CTGCTGTCCAAGAACAAACGCCATCGAGCCCAAGAGCTTCAGCCAGAACCCCTGCTGACGCGG
CACCAGAGAGAGATCACC CGGACCCAGCTGACGTCCGACCGAGGAAGAGATCGATTACGACGACCC

(続)

【図 21B】

ATCAGCGTGGAGATGAAAAAGAAATTTTCGACATCTACGACGAGGACGAGAACGAGGCCCCGG
TCCTTCCAGAGAAACACCGGCACTACTTTATCGCCGCCGTGGAGCGGCTGTGGGACTACGGCATG
AGCAGACGCCCCCAGTGTCTGGGAACCGGGCCAGAGCGGACGCTGCCCACTCAAGAAAGTG
GTGTTCCAGGAATTCACCGAGCGCAGTTTCACCCAGCCCTGTACCGGGGCGAGCTGAACGAGCAC
CTGGGCTGCTGGGGCCCTACATCAGGGCGAAGTGGAGGACAAACATCATGTTGACCTTCCGGAA
CAGGCGCAGGACCCCTACTCCTTCTACAGCAGCTGATCAGCTACGAAAGAGGACGAGCGGACGGG
GCTGAACCCCGGAAGAACTTCTGGAAGCCCAATGAGACCAAGACCTACTTCTGGAAGTGCAGCAC
CACATGGCCCCCACCAGGACGAGTTGAGCTGCAAGGCTGGGCTACTTACGACAGCTGGATCTG
GAAAGGACGTTGCACTCTGGACTGATTGGCCCTCTGCTGGTGTGCCACACCAACCCCTGAACCCG
GCCACCGCGCGGAGGTGCACTGCGAGGAATTCGCCCTGTTCTTCAACATCTTCCAGCAGCAACAG
TCCTGGTACTTTCACGGAATATGGAACGGAATGCAAGAGCCCTGCAACATCCAGATGGAAGAT
CCTACCTTCAAAGAGAACTACCGGTTCCACGCGCATCAACGGCTACATCATGGAACCCCTGCTGGC
CTGGTGATGGCGCAGGACGAGGATCCGGTGGTATCTGCTGTCCATGGGACGACAGGAAATATC
CACAGCATCCACTTTACGCGCCACGTTTCACTGAGGAGGAAGCAAGAGTACAAGATGGCCCTG
TACAACCTGTACCCCGCGGTGTTTCGAGACCGTGGAGATGCTGCCAGCAAGCGCGGCTATGGCG
GTGGAGTGTCTGATCGCGGAGCACCTGCATGCCGGGATGAGCACCTGTTTCTGGTGTACAGCAAC
AAGTGGCAGACCCCTTGGGATGGCCAGCGGCCACATCCGGGACTTCCAGATCACCGCCCTCCGG
CAGTACGCCAGTGGGCCCCAAGCTGGCCGGCTGCATACAGCGGCGAGCATCAACGCCCTGGTCC
ACCAAGAGCCCTTTCAGCTGGATCAAGTGGACCTGCTGGCCCTATGATCATCCACGGCATTAAG
ACCCAGGGCGCCAGGACGAGGATTCAGGAGCCTGTACATCAGCCAGTTTCATCATCATGTACAGCCCTG
GACGGCAAGAAAGTGGCAGACTTACCGGGCAACAGCACCCGCACTGATGTTGTTCTTCCGCAAC
GTGGACGAGCGGCATCAAGCACACATCTTCAACCCCCCATCATCGCCCGGTACATCCGGCTG
CACCCACCCACTACAGCATCAGATCCACCCCTGGGATGGAAGTATGATGGGCTGCGAGCTGAACTCC
TGCAGATGCTCTGGCATGGAAAGCAAGGCCATCAGCGACGCCAGATCACAGCCAGCAGCTAC
TTCAACCAATGTTTCGACCTGTTCCCTCCAAAGGCCAGGCTGCACCTGCAGGGCGGTTCCAAAC
GCCTGGCGGCTCAGGTGAACAAACCCCAAGAAATGGCTGAGGTGGACTTTCAGAAACCATGAAG
GTGACCGGCTGACCAACCGGGCGTGAAGAGCTGCTGACGAGCATGTACGTGAAGAGTTTCTG
ATCAGCAGCAGCGCAGGACCGCCACCATGGACCTGTTCTTTCAGAACCGCAAGGTGAAGTGTCTG
CAGGGCAACGAGGACTCTTTCACCCCGGTGGTGAATCCCTGGAGCCCCCTGCTGACCCGCTAC
CTCGGATCCACCCCGAGTCTTGGGTGCACAGATGCCCTGAGGATGGAAGTGTGGGATGTGAG
GCCAGGATCTGTACTGA (配列番号:18)

【図 22】

FVIII-FL-AA

mgielstceff lcllrfcfssa trryylgave lswdymqsd l gelpvdarf p prvpksfpfn
tsvvykklif veftdhlfini akprppwmgl lgptigaevy dtvntlkmn ashpsvlhav
gvsywkaseg aeyddqtsqr ekeddkvfpg gshtyyvwgl kvgenpmasdp 1cltysylsh
vdlvkdlnsg lligallvcre gslakektqt lkhfilllav fdegkswhse tknslmqdrd
aasarawpkm htvnvyvnrs lpglighchrk svywhvigm ttpevhsfil eghtflvrnh
rqasleispi tfltaqtllm dlqgflilfch isshqhdgme ayvkvdscpe epqlrmknne
eaedydddl tsemdevrfd ddnspsfqi rsvakhhpki whyiaaeae dwdyapilva
pddrskyksy lnnppgrigr kykkvrfmay tdefktrea ighesgilpg llyvegdtl
liifkqasr pyniypghit dvrrplysril pkgvkhldkf pilpgeifky kwtvtvedgp
ktsdpnltrr yysfvmner dlasgliglp licykesvdq rgnqimsdrk nvilfsvdfp
nrswylteni qrlfnpagv gledpefqas nimhsingyv fdsllqlsvcl hevaywyils
igaqtdflsv ffsygtfkhh mvyedtltlf pfsgetvfms menpqlwilg chnsdfrnrg
ntallkvssc dkntgdyyed syedisayll sknnaieprs fsqnsrhpst rkgqfnatt
pendiektdp wfahrtmpmk iqnvssdl1 mlrrqsptph glslsdlqea kyetfsddps
pgaldsnsl semthfrpql hhsqdmvftp esglqlrlne klgttaatel kklfdkvsst
snnlstips dlnlaagtdnt sslgppsmvp hydsqldttl fgkksasple sgppslsee
nndskliesg lmsqesswg knvsstesgr lfkgrahp alltkdnalf kvslslktn
ktsnnsatnr kthidgpsll ienspsvwn ilestdtefk vtplihdrlm mdknatalrl
nhmsnktts knmemvqqk egpipdaqn pdmsffknlf lpesarwirg thgksnlsng
ggpspkqlvs lgpeksvegq nflsekmkv vkgfeftkdv glkemvfps rnlftnldn
lhennthnqe kkiqeeiekk etliqenvvl pqihtvtgtk nmfnklfls trqnvegsyd
gayapvltdq rslnstdnt kkhthafskk geenlelg1 ngtkqiveky acttrispt
sqgnfvtrqs kralkqfrlp leetelekri ivddtstqws kmnhkltpst ltqidyneke
kgaitqspls dcltrshsip qanrsplpia kvssfsipr iyltrvlfdq nshlpaasy
rkksdsvqes shflqgakkn nlsilaitle mtgdqrevgs lgtssatnsvt ykkventwlp
kdp1pktsq vellpkvhii qkdlfptets ngspghldv egsl1lggtg aikwnearp
gkvpflrvat essaktpskl ldplawndhy gtqipkeewk sqekspekt fkkdtilsl
nacesnhaia ainegnmkpe ievtwakqgr terlcsqnpv vlkrhqreit rttlgsdqe
idydttisve mkkedfdi yd edensqsrpf qkktrhyfia averlwdym sssphlrrn
pysvsvpqf kvvfqeftdg sftqplyrge lnehlgllpg yiraavedni mvtrfnqasr
qysfyslls yeedrggae prknfvkpe tktfywkvgh hmaptkdefd ckawayfsdv
dlekdvhsq1 igp1lvchtn tlnpahgrqv tvgefalfit ifdetkswyf tenmerncra
pcnigmedpt fkenyrfhai ngyimdtlpg lymaqdqrir wyllsmgsne nihsihfsg
vftvrksee kmalynlypg vfehtvnlpc kagiwrvecl igehlhags t1llyfvsnc
qtp1gmaash irdfqtasg ygqwapkla rlyhsygsina wstkepfswi kvdlapmi
hgiktggarq kfsslylsqf iimysldgk wqtryngnft tlmvffgnvd ssqikhnlf
ppliaryirl hpthysirst lrmelmgcdl nscsmplme skaisdaqit assyftnmfa
twspksarlh lqgrsnawrp qvnnpkew1 vdfqtkmkef kvtdgqksl ltsmykvefl
issqgdghw tllffngkvk vfgnqdsft prvnslldpl ltrylrihpq swvhqialrm
evlqceaql y (配列番号:19)

【図 3 0 B】

GTGGTCTTCCAGGAGTTCTACTGATGGCTCATTCACCCAGCCCTGTACAGAGGGGAAGTGAATGAG
CAOCTGGGACTCCTGGGACCATACATCAGGGCTGAGGTGGAAGACAACATCATGGTGACATTCAGA
AACCAGGCCCTCAGGCCCTACAGCTTCTACTCTTCCCTCATCAGCTATGAGGAAGACAGAGACAA
GGGGCTGAGCCCAAGAAAGAACTTTGTGAAACCCAATGAAACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTCCAG
CACCACATGGCACCCACCAAGGATGAGTTTGACTGCAAGGCCCTGGGCATACTTCTCTGATGTGGAC
CTGGAGAAAGATGTGCATCTGGCCTGATTGGCCCACTCCTGGTCTGCCACACCAACACCTTGAAC
CCTGCACATGGAAGGCAAGTGACTGTGCAGGAGTTTGCCTCTTCTCACCATCTTTTGATGAAACC
AAGTCATGGTACTTCTACTGAGAACATGGAGAGAACTGCAGAGCACCATGCAACATTCAGATGGAA
GACCCACCTTCAAGGAGAACTACAGGTTCCATGCCATCAATGGCTACATCATGGACACCTTGCTCT
GGCTTTGTCATGGCACAGGACCAGAGAAATCAGATGGTACCTGCTTTCTATGGGATCCAATGAGAAC
ATTCACTCCATCCACTTCTCTGGGCATGTCTTCACTGTGAGAAAGAGGAGGAATACAAGATGGCC
CTGTACAACCTCTACCCTGGGGTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCCAAAGCTGGCATCTTGG
AGGGTGAATGCCATCATTGGGGAGCACCTGCATGCTGGCATGTCAACCTGTTCCTGGTCTACAGC
AACAAAGTGCCAGACACCCCTGGGAATGGCCTCTGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACTGGCTCT
GGCCAGTATGGCCAGTGGGCACCCAAACTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGCTCCATCAATGCATGG
TCAACCAAGGAGCCATTTCTTTGGATCAAGGTGGACCTGCTGGCACCCATGATCATTATGGGCATC
AAGACACAGGGGGCAGACAGAAATTCCTCTCTGTACATCTCACAGTTCATCATCATGTACTCTCT
CTGGATGGCAAGAAGTGGCAGACATACAGAGGCAACTCCACTGGCACCTTCATGGTCTTCTTTGGC
AATGTGGACAGCTCTGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCTCCCATCATTGCCAGATACATCAGG
CTGCACCCACCCCACTACTCAATCAGATCAACCTCAGGATGGAACTGATGGGATGTGACCTGAAC
TCCTGCTCAATGCCCTGGGAATGGAGAGCAAGGCCATTTCTGATGCCAGATCACTGCATCTCTCT
TACTTCAACAACATGTTTGGCACCCTGGTCAACATCAAAAGCCAGGCTGCACCTCCAGGGAAGAAGC
AATGCTGGAGACCCAGGTCACAAACCCAAAGGAATGGCTGCAAGTGGACTTCCAGAAGACAATG
AAAGTCACTGGGGTGACAAACCAGSGGGTCAAGTCTCTGCTCACTCAATGTATGTGAAGGAGTTC
CTGATCTTCTCCTCACAGGATGGCCACCAAGTGGACACTCTTCTTCCAGAATGGCAAGTCAAGGTG
TTCCAGGGCAACCAGGACTCTTTCACACCTGTGGTGAACCTCACTGGACCCCCCTCTGACAAGA
TACCTGAGAATTCACCCCCAGTCTTGGGTCACCAAGATTGGCTGAGAATGGAAGTCTGGGATGT
GAGGCACAAGACCTGTACTGA (配列番号: 90)

【図 3 1 A】

CS01m23-FL-NA

ATGCAGATTGAGCTGTCCACCTGCTTCTTTCTGTGCTGCTGAGATTCTGCTTCTCTGCCACCAGG
AGATACTACCTTGGGGGCTGTGGAACTTCTTGGGACTACATGCAGTCTTGACCTGGGAGAGCTGGCT
GTGGATGGCAGGTTCCCAACCCAGAGTGCCCAAGTCTTCCCATTCACCACTCTGTGGTCTACAG
AAGACACTCTTTTGGAAATCACTGACCACCTGTTCAACATTCGAAACCCAGACACACCTGGATG
GGACTCCTGGGACCCACCATTCAGGCTGAGGTGATGACACTGTGGCTGCTCAACCTCAAGAACATG
GCATCCCACTCTGTCTCTGCTGCTGTGGGAGTCTCATACTGGAATCTCTGAGGGGCTGAG
TATGATGACCAGACATCCAGAGAGAGAAAGAGGATGACAAGGTGTTCCCTGGGAGGTCTCACACC
TATGTGTGGCAAGTCTCAAGGAGAATGGACCCACTGCATCTGACCCACCTGCTGACATACTCC
TACCTTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATTGGGGGACTGCTGGTGTGC
AGGAAGGATCCCTGGCCAAGGAGAAACCCAGACACTGCACAGTTTCAATTCCTGTTTGGTGTCT
TTTGATGAGGGCAAGTCTTGGCACTCTGAAACAAGAACTCCCTGATGCAAGACAGGATGCTGCC
TCTGCCAGGGCATGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGATCACTGCTGGACTC
ATTGGCTGCCACAGGAAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGGACAACCCCTGGAATGCAC
TCCATTTTCTCTGGAGGACACACCTTCTGCTCAGGAACCCAGACAAGCTCTCTGGAGATCTCT
CCCATCACTTCTCTCACTGCACAGACACTGCTGATGGACCTTGGACAGTCTCTGCTGTTCTGCCAC
ATCTCTTCCCACCAGCATGATGGCATGGAAGCTTATGTCAAGGTGGACTCATGCCCTGAGGAACCA
CAGCTCAGGATGAAGAACAATGAGGAGGTGAGGACTATGATGACCTGACTGACTGCTGAGATG
GATGTGGTCAGATTGATGATGACAACCTCCATCTCTCATTCAGATCAGGTCTGTGGCAAGAGAA
CATGCTCAGGATGGGTGCATACATTGCTGCTGAGGAGAGACCTGGGACTATGCACACTGTGCATC
CTGGCCCCGTGATGACAGGAGCTACAAGTCTCAGTACCTCAACAATGGCCACAAGAAATTTGGAAGA
AAGTACAAGATCAGATTTCATGGCTACACTGATGAACCTTCAAGCAAGAGAGACCATTCAG
CATGAGTCTGGCATCTCTGGGACCCTCTGATATGGGGAAGTGGGAGACACCTGCTCATCATCTTC
AAGAACCAAGGCTCTCAGGCCCTACAACTCTACCCACATGGCATCACTGATGTGAGGCCCTGTAC
AGCAGAGACTGCAAAAAGGGGTGAACACCTCAAGGACTTCCCCATTCTGCCCTGGAGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACTGTCACTGTGGAGATGGACCAACAAGTCTGACCCAGGTGCTCACCAGA
TACTACTCCTCTTTTGTGAACATGGAGAGAGACCTGGCATCTGGACTGATTGGGACACTGCTCATC
TGCTTACAGGAGCTGTGTGGACAGAGAGGCAACCATGATCTGTGACAAGAGAAATGTGATCTGT
TTCTCTGTCTTTGATGAGAACAGATCATGTACTCTGACTGAGAACATTCAGAGATTCCTGCCCAAC
CCTGCTGGGTGCAACTGGAAGACCTGAGTTCAGGCAAGCAACATCATGCATCCATCAATGGC
TATGTGTTTGACTCTCTCCAGCTTTCTGTCTGCTGCATGAGGTGGCTACTGGTACATTTCTTCT
ATTGGGCACAAACTGACTTCTTTCTGTCTTCTTCTGATACACTTCAAGACCAAGTGGTGTG
TATGAGGACACCTGACACTCTTCCCATCTCTGGGGAACCTGTGTTATGAGCATGGAGAACCTCT
GGACTGTGGATTCTGGGATGCCACAACCTGACTTCAAGAACAGGGGAATGACTGCATCTCTCAA
GTCTCTCTGTGACAAGAACACTGGGGACTACTATGAGGACTCTTATGAGGACACTGTGCTGCTAC
CTGCTCAGCAAGAACAATACCACCTACGTGAACCGCTCCCTGTCTCAGAATCCACCTGTCTGCAAG
AGACACCAGAGAGAGATCACCAGGACAACCTCCAGTCTGACCCAGGAAGAGATTGACTATGATGAC
ACCATTCTCTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTTGACATCTATGATGAGGACAGAGAACAGTCTCCA
AGATCATTCAGAGAAGAAGACAAGACACTACTTCAATTTGCTGCTGTGGAAAGACTGTGGGACATGGC
ATGTCTTCTCTCCCCATGTCTCAGGAACAGGGCAGCTGTGGCTCTGTGCCACAGTTCAAGAAA

(続く)

【図 3 1 B】

GTGGTCTTCCAGGAGTTCTACTGATGGCTCATTCACCCAGCCCTGTACAGAGGGGAAGTGAATGAG
CACTCTGGGACTCTCTGGGACCATACATCAGGGCTGAGGTGGAAGACAACATCATGGTGACATTCAGA
AACCAGGCCCTCCAGGCCCTACAGCTTCTACTCTTCCCTCATCAGCTATGAGGAAGACAGAGACAA
GGGGCTGAGCCCAAGAAAGAACTTTGTGAAACCCAATGAAACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTCCAG
CACCACATGGCACCCACCAAGGATGAGTTTGACTGCAAGGCCCTGGGCATACTTCTCTGATGTGGAC
CTGGAGAAAGATGTGCATCTGGCCTGATTGGCCCACTCCTGGTCTGCCACACCAACACCTTGAAC
CCTGCACATGGAAGCAAGTGACTGTGCAGGAGTTTGCCTCTTCTTCAACCATCTTTTGATGAACCC
AAGTCATGGTACTTCTACTGAGAACATGGAGAGAACTGCAGAGCACCATGCAACATTCAGATGGAA
GACCCACCTTCAAGGAGAACTACAGGTTCCATGCCATCAATGGCTACATCATGGACACCCCTGGCT
GGGCTTTGTCATGGCACAGGACCAGAGAAATCAGATGGTACCTGCTTTCTATGGGATCCAATGAGAAC
ATTCACTCCATCCACTTCTCTGGGCATGTCTTCACTGTGAGAAAGAAGGAGGAATAACAAGATGGCC
CTGTACAACCTCTACCCTGGGGTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCCAAAGCTGGCATCTGG
AGGGTGAATGCCATCATTGGGGAGCACCTGCATGCTGGCATGTCAACCTGTTCCTGGTCTACAGC
AACAAAGTGGCAGACACCCCTGGGAATGGCTCTGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACTGGCTCT
GGCCAGTATGGCAGTGGGCACCCAAACTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGCTCCATCAATGCATGG
TCAACCAAGGAGCCATTTCTTTGGATCAAGGTGGACCTGCTGGCACCCATGATCATTATGGCATC
AAGACACAGGGGGCAGAGACAGAAATTCCTCTCTGTACATCTCACAGTTTCATCATCATGTACTCT
CTGGATGGCAAGAGTGGCAGACATACAGAGGCAACTCCACTGGCACCTTCATGGTCTTCTTTGGC
AATGTGGACAGCTCTGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCTCCCATCATTTGCCAGATACATCAGG
CTGCACCCACCCCACTACTCAATCAGATCAACCTCAGGATGGAACTGATGGGATGTGACCTGAAC
TCCTGCTCAATGCCCTGGGAATGGAGAGCAAGGCCATTTCTGATGCCAGATCACTGCATCTCTCT
TACTTCAACAACATGTTTGGCACCCTGGTCAACATCAAAAGCCAGGCTGCACCTCCAGGGAAGAAGC
AATGCTGGAGACCCAGGTCACAAACCCAAAGGAATGGCTGCAAGTGGACTTCCAGAAGACAATG
AAAGTCACTGGGGTGACAAACCAGSGGGTCAAGTCTCTGCTCACTCAATGTATGTGAAGGAGTTC
CTGATCTCTTCTCACAGGATGGCCACCAAGTGGACACTCTTCTTCCAGAATGGCAAGTCAAGGTG
TTCCAGGGCAACCAGGACTCTTTCACACCTGTGGTGAACCTCACTGGACCCCCCTCTGACAAGA
TACCTGAGAATTCACCCCCAGTCTTGGGTCACCAAGATTGGCTGAGAATGGAAGTCTGGGATGT
GAGGCACAAGACCTGTACTGA (配列番号: 91)

【図 3 2 A】

CS01m3-FL-NA

ATGCAGATTGAGCTGTCCACCTGCTTCTTTCTGTGCTGCTGAGATTCTGCTTCTCTGCCACCAGG
AGATACTACCTTGGGGGCTGTGGAACTTCTTGGGACTACATGCAGTCTTGACCTGGGAGAGCTGGCT
GTGGATGGCAGGTTCCCAACCCAGAGTGCCCAAGTCTTCCCATTCACCACTCTGTGGTCTACAG
AAGACACTCTTTTGGAAATCACTGACCACCTGTTCAACATTCGAAACCCAGACACACCTGGATG
GGACTCCTGGGACCCACCATTCAGGCTGAGGTGATGACACTGTGGTCACTCACCCTCAAGAACATG
GCATCTGCCCTGTGTCTGTGCATGCTGTGGGAGTCTCATACTGGAAGAGCTCTCAAGGAGGCTGAG
TATGATGACCAGACATCCAGAGAGAGAAAGAGGATGACAAGGTGTTCCCTGGGGGATCTCACACC
TATCTGTGGCAAGTCTTCAAGGAGAATGGACCCATGGCATCTGACCCACTCTGACCATGACTCTCC
TACCTTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATTGGGGGACTGCTGGTGTGC
AGGAAGGATCCCTGGCCAAGGAGAGAAACCCAGACACTGCACAGTTCATTCCTGTTTGGTGTCT
TTTGATGAGGGCAAGTCTTGGCACTCTGAAACAAGAACTCCCTGATGCAAGACAGGAGATGCTGCC
TCTGCCAGGACATGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGATCACTGCTGGACTC
ATTGGCTGCCACAGGAAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGGACAACCCCTGAAGTGCAC
TCCATTTTCTGGAGGACACACCTTCTGCTCAGGAACCCAGACAAGCTCTCTGGAGATCTCTCT
CCCATCACTTCTCTCACTGCACAGACACTGCTGATGGACCTTGGACAGTTCTGCTGTGTTCTGCCAC
ATCTCTTCCCACCAGCATGATGGCATGGAAGCTTATGTCAAGGTGGACTCATGCCCTGAGGAACCA
CAGCTCAGGATGAAGAACAATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTCTGAGATG
GATGCTGCTCAGATTGATGATGACAACCTCCATCTCTCATTCAGATCAGGTCTGTGGCAAGAGAA
CATGCCCAAGACATGGGTGCATACATTGCTGCTGAGGAGAGAGACTGGGACTATGCACACTGTGC
CTGGCCCCGTGATGACAGGAGCTACAAGTCTCAGTACCTCAACAATGGCCACAAGAAATTTGGAAGA
AAGTACAAGAAAGTCAAGTTTCATGGCTACACTGATGAACCTTCAAGACAAGAGAAGCCATTCAG
CATGAGTCTGGCATTTCTGGGACCACTCCTGATGGGAAGTGGGAGACACCTGCTCATCATCTTCT
AAGAACCAAGGCTCTCAGGCCCTACAACTCTACCCACATGGCATCACTGATGTGAGGCCCTGTGAC
AGCAGGAGACTGCCAAAAGGGGTGAACACCTCAAGGACTTCCCCATTCTGCTGGAGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACTGTCACTGTGGAGATGGACCAACAAGTCTGACCCAGGTGCTCACCAGA
TACTACTCTCTCTTTTGTGAACATGGAGAGAGACTGGCATCTGGACTGATTGGACCACTGCTCATC
TGCTACAAGGAGTCTGTGGACAGAGAGGCAACCATGATGCTGTGACAAGAGAAATGTGATTCTG
TTCTTGTCTTTGATGAGAACAGATCATGGTACCTGACTGAGAACATTCAGAGATTCTCTGCCAAC
CCTGCTGGGTGCAACTGGAAGACCTGAGTTCCAGCAAGCAACATCATGCACTCTCATCAATGGC
TATGTGTTTGACTCTCTCCAGCTTTCTGTCTGCTGCATGAGGTGGCTACTGGTACATTTCTTCT
ATTGGGCACAAACTGACTTCTTTCTGTCTTCTTCTGATACACTTCAAGACAAGACTGAGTGTG
TATGAGGACACCTGACACTCTTCCCATCTCTGGGGAACCTGTGTTATGAGCATGGAGAACCTCT
GGACTGTGGATTCTGGGATGCCACAACCTGACTTCAAGAACAGGGGAATGACTGCATCTCTCAA
GTCTCTCTGTGACAAGAACACTGGGGACTACTATGAGGACTCTTATGAGGACATCTCTGCCCTAC
CTGCTCAGCAAGAACAATACCACCTACGTGAACCGCTCCCTGTCTCAGAATCCACCTGTCTGTAAG
AGACACCAGAGAGAGATCAACAGGACAACCTCCAGTCTGACCCAGGAAGAGATTGACTATGATGAC
ACCATTCTCTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTTGACATCTATGATGAGGACAGAGAACAGTCTCCA
AGATCATTCAGAGAAGAAGACAAGACACTACTTCAATTTGCTGCTGTGGAAAGACTGTGGGACATGGC
ATGTCTTCTCTCCCCATGTCTCAGGAACAGGGCAGCTGTGGCTCTGTGCCACAGTTCAAGAAA

(続く)

【図 3 2 B】

GTGGTCTTCCAGGAGTTCACTGATGGCTCATTCACCCAGCCCTGTACAGAGGGGAACCTGAATGAGC
CAOCTGGGACTCTCGGGACCATACATCAGGGCTGAGGTGGAAGACAACATCATGGTGACATTCAGA
AACCAGGCCCTCCAGGCCCTACAGCTTCTACTCTTCCCTCATCAGCTATGAGGAAGACAGAGACAA
GGGGCTGAGCCCAAGAAAGAACTTTGTGAAACCCAATGAAACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTCCAG
CACCACATGGCACCCACCAAGGATGAGTTTGACTGCAAGGCCCTGGGCATACTTCTCTGATGTGGAC
CTGAGAAAGATGTGCATCTGGCCTGATTGGCCCACTCTGGTCTGCCACACCAACACCTTGAAC
CCTGCACATGGAAGGCAAGTGACTGTGCAGGAGTTTGCCCTCTTCTCACCATCTTTGATGAAACC
AAGTCATGGTACTTCACTGAGAACATGGAGAGAACTGCAGAGCACCATGCAACATTCAGATGGAA
GACCCACCTTCAAGGAGAACTACAGGTTCCATGCCATCAATGGCTACATCATGGACACCCCTGCCT
GGCCTTGTCTATGGCACAGGACCAGAGAAATCAGATGGTACCTTGCTTTCTATGGGATCCAATGAGAAC
ATTCACTCCATCCACTTCTCTGGGCATGTCTTCACTGTGAGAAAGAGGAGGAATAACAAGATGGCC
CTGTACAACCTCTACCCTGGGGTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCCAAAGCTGGCATCTGG
AGGGTGAATGCCTCATTGGGGAGCACCTGCATGCTGGCATGTCAACCTGTTCCTGGTCTACAGC
AACAGTGCCAGACACCCCTGGGAATGGCCTCTGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACTGCCTCT
GGCCAGTATGGCCAGTGGGCACCCAAACTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGCTCCATCAATGCATGG
TCAACCAAGGAGCCATTTCTTTGGATCAAGGTGGACCTGCTGGCACCCATGATCATTATGGCATC
AAGACACAGGGGGCAGACAGAAATTCCTCTCTGTACATCTCACAGTTCATCATCATGTACTCT
CTGGATGGCAAGAAGTGGCAGACATACAGAGGCAACTCCACTGGCACCCCTCATGGTCTTCTTTGGC
AATGTGGACAGCTCTGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCCCTCCCATCATTGCCAGATACATCAGG
CTGCACCCACCCCACTACTCAATCAGATCAACCCCTCAGGATGGAACTGATGGGATGTGACCTGAAC
TCCTGCTCAATGCCCTGGGAATGGAGAGCAAGGCCATTTCTGATGCCAGATCACTGCATCCTCT
TACTTCACCAACATGTTTGGCACCCTGGTCACCATCAAAAGCCAGGCTGCACCTCCAGGGAGAGAAC
AATGCTGGAGACCCCAAGGTCAACAACCCAAAGGAATGGCTGCAAGTGGACTTCCAGAGACAATG
CAAGTCACTGGGGTGACAAACCAGGGGGTCAAGTCTCTGCTCACTCAATGTATGTGAAGGAGTTC
TGATCTCTTCTCTCACAGGATGGCCACCAAGTGGACACTCTTCTTCCAGAATGGCAAAAGTCAAGGT
TTCCAGGGCAACCAGGACTCTTTCACACCTGTGGTGAACCTCACTGGACCCCCCTCTGACAAGA
TACCTGAGAATTCACCCCAAGCTTTGGGTCCACAGATTGCCCTGAGAATGGAAGTCTGGGATGTG
GAGGCACAAGACCTGTACTGA (配列番号: 92)

【図 3 3 A】

CS01m2-FL-NA

ATGCAGATTGAGCTGTCCACCTGCTTCTTTCTGTGCTGCTGAGATTCTGCTTCTCTGCCACCAGG
AGATACTACCTTGGGGGCTGTGGAACTTCTTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGGAGCTGCTCT
GTGGATGCCAGGTTCCCAACCAGAGTGCCCAAGTCTTCCCATTCACCACTCTGTGGTCTACAAG
AAGACCTCTTTTGGAAATTCACTGACCACCTGTTCAACATTGCAAAACCCAGGCCACCTGGATG
GGACTCCTGGGACCCACCATTCAGGCTGAGGTGTATGACACTGTGGTCTGCTCACCTCAAGAATG
GCATCCCACTCTGTCTCTGCATGCTGTGGGAGTCTCATACTGGAATCCTCTGAAGGGCTGAG
TATGATGACCAGACATCCAGAGAGAGAAAGAGGTGACAAGGTGTTCCCTGGGAAGTCTCACACC
TATGTGTGGCAAGTCTCAAGGAGAATGGACCCACTGCATCTGACCACCCCTGCCTGACATACTCC
TACCTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATTGGGGCACTGCTGGTGTGC
AGGAAGGATCCCTGGCCAAGGAGAAACCCAGACACTGCACAACTTCAATTCCTGTCTGTGCTGTC
TTTGATGGGGCAAGTCTTGGCACTCTGAACAAGAACTCCCTGATGCAAGACAGGGATGCTGCC
TCTGCCAGGGCATGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGATCACTGCCTGGACT
ATTGGCTGCCACAGGAAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGGACAACCCCTGAAATGCAC
TCCATTTTCTCTGGAGGACACACCTTCTGCTCAGGAACACAGACAAGCTCTCTGGAGATCTCT
CCCATACCTTCTCTCACTGCACAGACACTGCTGATGGACCTTGGACAGTCTCTGCTGTCTGCCAC
ATCTCTTCCCAACCAGCATGATGGCATGGAAGCCTATGTCAAGGTGGACTCATGCCCTGAGGAACCA
CAGCTCAGGATGAAGAACAAATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGACCTGACTGACTGTGATGATG
GATGTGGTCAGATTGATGATGACAACCTCCACTCTTCTTATTCAGATCAGGTCTGTGGCAAGAA
ACCCCAAGACATGGGTGCATACATTGCTGCTGAGGAAGAGACTGGGACATATGCCACTGTCTCAT
CTGGCCCCGTGATGACAGGAGCTACAAGTCTCAGTACTCAACATGGGCCACAAGAAATTTGGAAG
AAGTGAAGGAAGTCAAGATTCTATGGCTACACTGATGAACCTTCAAGNCAAGAGAGACCATTCAG
CATGAGTCTGGCATCTCTGGGACCCTCTGATATGGGGAAGTGGGAGACACCTGCTCATCATCTTC
AAGAACCAAGGCTCTCAGGCCCTACAACTCTACCCACATGGCATCACTGATGTCAAGGCCCTGTAC
AGCAGGAGACTTGCCAAAAGGGGTGAACACCTCAAGGACTTCCCATTTCTGCTGGAGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACTGTCACTGTGGAGGATGGACCAACAAAGTCTGACCCAGGTGCTCACCAGA
TACTACTCCTCTTTGTGAACATGGAGAGAGCTGGCATCTGGACTGATTGGACCACTGCTCATC
TGCTTACAGGAGCTGTGTGGACAGAGAGGCCAAGCATGTCTCTGACAAGAGAAATGTGATCTGT
TTCTCTGTCTTTGATGAGAACAGATCATGCTACTGACTGAGAACATTCAGAGATCTGCTGCCAAC
CCTGCTGGGTGCACTGGAAGACCTGAGTTCAGGCCAAGCAACATCATGCATCTCCATCAATGGC
TATGTGTTGACTCTCTCCAGCTTTCTGTCTGCTGCATGAGGTGGCTACTGGTACATTTCTTCT
ATTGGGGCACAACTGACTTCTTCTGTCTTCTTCTGAGTACACTTCAAGACAAGATGGGTG
TATGAGGACACCTGACACTCTTCCCATTTCTCTGGGAAACTGTGTATGAGCATGGAGAACCTCT
GGACTGTGGATTCTGGGATGCCACAACCTGACTTCAGAACAAGGGGAATGACTGCATCTCAAA
GTCTCTCTGTGACAAGAACACTGGGGACTACTATGAGGACTCTTATGAGGACATCTCTGCCATAC
CTGCTCAGCAAGAACAAATGCCATTGAGCCCAAGAGCTTCTCTCAGAAATCCACTGCTCTGAGAGA
CACCAGAGAGAGATCACCAGGACAACCTCCAGTCTGACCAGGAAGAGATTGACTATGATGACACC
ATTTCTGTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTTGACATCTATGATGAGGACAGGAACAGTCTCCAGA
TCATTCTGGAAGAAGACAAGCACTACTCTATTGCTGTGTGGAAAGACTGTGGGACTATGGCATG
TCTTCTCTCTCCCATGTCTCTCAGGAACAGGGCCACAGTCTGCTGCTGTGCCACAGTTCAAGAAAGTG

(続)

【図 3 3 B】

GTCTTCCAGGAGTTCACTGATGGCTCATTCACCCAGCCCTGTACAGAGGGGAACCTGAATGAGCAC
CTGGGACTCTTGGGACCATACATCAGGGCTGAGGTGGAAGACAACATCATGGTGACATTCAGAAAC
CAGGCCCTCAGGGCCCTACAGCTTCTACTCTTCCCTCATCAGCTATGAGGAAGACAGAGACAAGGG
GCTGAGCCAAAGAAAGAACTTTGTGAAACCCAATGAAACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTCCAGCAC
CACATGGCACCCCAAGGATGAGTTTGACTGCAAGGCCCTGGGCATACTTCTCTGATGTGGACCTG
GAGAAGATGTGCATCTGGCTGATTGGCCCACTCTGGTCTGCCACACCAACACCTGAAACCT
GCACATGGAAGGCAAGTGACTGTGCAGGAGTTTGCCCTCTTCTTCAACATCTTTGATGAACAAG
TCATGCTACTTCACTGAGAACATGSAGAGAACTGCAGAGCACCATGCAACATTGATGGAAGAC
CCCACCTTCAAGGAGAACTACAGGTTCCATGGCATCAATGGCTACATCATGGACACCTGCTCTGGG
CTTGTCTATGGCCACAGGACAGAGAATCAGATGGTACCTGCTTTCTATGGGATCCAATGAGAACATT
CACTTCCATCCACTTCTCTGGGCATGCTTCTCACTGTGAGAAAGAGGAGGAATAACAAGATGGCCCTG
TACAACCTCTACCTGGGGTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCCAAGCTGGCATCTGGAGG
GTGGAAATGCCTCATTTGGGGAGCACCTGCATCTGGCATGTCAACCTGTTCTCTGGTCTACAGCAAC
AAGTGCCAGACACCCCTGGGAATGGCTCTGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACTGCTCCTTGGC
CAGTATGGCCAGTGGGCCACCAACTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGCTCCATCAATGCAATGGTCA
ACCAAGGAGCCATTCTCTTGGATCAAGGTGGACCTGCTGGCACCCATGATCATTATGGCATCAAG
ACACAGGGGGGCAAGCAGAAATTCCTCTCTGTGACATCTCAGATTCACTCATCATGTACTCTCTG
GATGGCAAGAAATGGCAGACATACAGAGGCAACTCCACTGGCACCTCATGGTCTTCTTTGGCAAT
GTGGACAGCTCTGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCTCCCATCAATTGCCAGATACATCAGGCTC
CACCACCCCACTACTCAATCAGATCAACCTCTCAGGATGGAATGATGGGATGTGACCTGAACTTAC
TGCTCAATGCCCTGGGAATGGAGAGCAAGGCCATTTCTGATGCCAGATCACTGCATCTCTTCTT
TTCAACCAATGTTTGGCACCTGGTCAACCATCAAAAGCCAGGCTGCACCTCCAGGGGAAGAGCAAT
GCCTTGGAGACCCCAAGTCAACAACCAAGGAATGGCTGCAAGTGGACTTCCAGAAGACAATGA
GTCACTGGGGTGACAACCCAGGGGCTCAAGTCTCTGCTCACTCAATGTATGTGAAGGAGTTCTGT
ATCTCTTCTCAGAGATGGCCACCAAGTGGACACTCTTCTTCCAGAATGGCAAGTCAAGGTGTTCC
CAGGGCAACCAGGACTCTTTCACACCTGTGGTGAACCTCACTGGACCCCCCTCTCTGACAAGATAC
CTGAGAATTCACCCCAAGCTTGTGGTCCACAGATTGCCCTGAGAATGGAAGTCTCTGGGATGTGAG
GCACAAGACCTGTACTGA (配列番号: 93)

【図 3 4 A】

CS04m2-FL-NA

ATGCAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTTCTGTGCTGCTGAGGTTCTGCTTCTCTGCCACCAGG
AGATACTACCTTGGGGGCTGTGGAACTTCTTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGGAGCTGCTCT
GTGGATGCCAGGTTCCCAACCAGAGTGCCCAAGTCTTCCCATTCACCACTCTGTGGTCTACAAG
AAGACCTCTTTTGGAAATTCACTGACCACCTGTTCAACATTGCAAAACCCAGGCCACCTGGATG
GGACTCCTGGGACCCACCATTCAGGCTGAGGTGTATGACACTGTGGTCTGCTCACCTCAAGAATG
GCCTCCCACTCTGAGCCTGCACTGCTGTGGGGGTGCACTACTGGGAAGTCTCTGAGGGGGCTGAG
TATGATGACCAGACATCCAGAGGGGAGAGGAGGATGACAAGGTGTTCCCTGGGAAGAGCCACAC
TATGCTGTGGCAGGTCTCCTCAAGGAGAATGGCCCACTGCTGACCCACTCTGACCCACTCTCC
TACCTTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGAGCATGATTGGGGCCCTGCTGGTGTGC
AGGGAGGGCTCCTTGGCCAAAGAGAGAGACCCAGACCTGCAACAGTTCATTCTCTGTGTGCTGTC
TTTGATGGGGCAAGAGCTGGCACTCTGAACAACAAAGACTCCCTGATGCAAGGACAGGATGCTGCC
TCTGCCAGGGCTCTGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGTATGATGCAAGGAGGAGCTGCTGCACT
ATTGGCTGCCACAGGAAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGGACACCCCTGAGGTGCAC
TCCATTTTCTTGGAGGGCCACACCTTCTGCTCAGGAACACAGACAGGCCAGGCTGGAGATCAGC
CCCATCACTTCTCTCACTGCCAGACCTGCTGATGGACCTCGGACAGTTCTCTGCTGTCTTCCAC
ATCAGCTCCCACAGCATGATGGCATGGAGGCTATGTCAAGGTGGACAGCTGCCCTGAGGAGCCA
CAGCTCAGGATGAAGAACAATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTCTGAGATG
GATGTGGTCCGCTTTGATGATGACAACAGCCCATCTTCTTATTCAGATCAGGTCTGTGCCACAAGAA
CACCACAAGACTTGGGTGCATACATTTGCTGCTGAGGAGGAGACTGGGACTTCCCTCAATGTCTC
CTGGCCCCGTGATGACAGGAGCTACAAGAGCCAGTACCTCAACAATGGCCACAGAGGATTGGAGC
AAGTACAAGAAAGTCAAGTTTATGGCTACACTGATGAACCTTCAAGACAGGGAGGACCATTCAG
CATGAGTCTGGCATCTTGGGCCCACTCTGTATGGGAGGTGGGGGACACCTGCTCATCATCTTTC
AAGAACAGGGCTCTCAGGCCCTACAACTCTACCCACATGGCATCACTGATGTCAAGGCCCTGTAC
AGCCGCAAGGCTGCCAAAGGGGGTGAACACCTCAAGGACTTCCCATTTCTGCTGGGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACTGTCACTGTGGAGGATGGACCAACAAATCTGACCCAGGTGCTCACCAGT
TACTACTCCAGCTTTGTGAACATGGAGAGGACTTGGCTCTGGCTGATTGGCCCACTGCTCATC
TGCTACAAGGAGTCTGTGGACAGAGGGGAAACAGATCATGTCTGACAAGAGGAATGTGATTCTG
TTCTTGTCTTTGATGAGAAGAGGAGCTGGTACCTGACTGAGAACATTCAGCGCTTCTGCCCCAAC
CCTGCTGGGTGCACTGGAGGACCTGAGTTCCAGGCCAGCAACATCATGCACTCTCAATGGC
TATGTGTTTGACAGCTCCAGCTTTCTGTCTGCTGCATGAGGTGGCTACTGGTACATTTCTTCT
ATTGGGGCCCAAGTCACTTCTTCTGTCTTCTTCTGCTGCTTCTGCTGCTTCAAGACAAGATGGTG
TATGAGGACACCTGACCTCTTCCCATTTCTCTGGGAGACTGTGTTGATGAGCATGGAGAACCTCT
GGCTCTGGGATTCTGGGATGCCACAACCTGACTTCTGCTGAGGAGGAGACTGGGACTTCCCTCAAA
GTCTCTCTGTGACAAGAACACTGGGGACTACTATGAGGACAGCTATGAGGACATCTCTGCCATC
CTGCTCAGCAAGAACAAATGCCATTGAGCCAGGAGCTTCAGGCAGAAATCCACCTGCTTCAAGCC
CACCAGGGGAGATCACCAGGACCACTCCAGTCTGACAGAGGAGGATGACTATGATGACACC
ATTTCTGTGGAGATGAAGAAGAGGACTTTGACATCTATGACAGGAGCAGAAACAGCCAGCTTCAAG
AGCTTCTGGAAGAAGACAGGCACTACTTCTATTGCTGTGTGGAGCGCTGTGGGACTTGGCATG
AGCTTCAAGCCCCATGTCTCTCAGGAACAGGGCCACAGTCTGCTGCTGTGCCACAGTTCAAGAAAGTG

(続)

【図 3 4 B】

GTCTTCCAAGAGTTCACTGATGGCAGCTTCAACCAGCCCCGTACAGAGGGGAGCTGAATGAGCAC
CTGGGACTCCTGGGCCATACATCAGGGCTGAGGTGGAGGACAACATCATGGTGACCTTCCGCAAC
CAGGSCCTCAGGCCCTACAGCTTCTACAGCTCCCTCATCAGCTATGAGGAGGACCAGAGGCAGGGG
GCTGAGCCACGCAAGAACTTTGTGAAACCAATGAAACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTCCAGCAC
CACATGGCCCCCAAGGATGAGTTTGACTGCAAGGCCCTGGGCTACTTCTCTGATGTGGACCTG
GAGAGGATGTGCACCTCTGGCCTGATTGGCCCACTCCTGGTCTGCCACACCAACACCTGAAACCT
GCCCCATGGAAGGCAAGTGACTGTGCAGGAGTTTGCCCTCTTCTTCAACATCTTTGATGAAACCAAG
AGCTGGTACTTCACTGAGAACATGGAGGCAACTGCAGGGCCCCATGCAACATTCAGATGGAGGAC
CCACCTTCAAGAGAACTACCGCTTCCATGCCATCAATGGTACATCATGGACACCTGCTGCTGGG
CTTGTCATGGCCAGGACCAGAGGATCAGGTGGTACCTGCTTCTTATGGGCTCCAATGAGAACATT
CACTCCATCCACTTCTCTGGGCATGTCTTCACTGTGCGCAAGGAGGATACAGATGGGCCCTG
TACAACCTCTACCTGGGGTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCCAAAGCTGGCATCTGGAGG
GTGGAGTGCTCTATTGGGGAGCACCTGCATGCTGGCATGAGCACCTGTTCCTGGTCTACAGCAAC
AAGTGCCAGACCCCTTGGGAATGGGCTCTGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACTGCCCTGTGGC
CAGTATGGCCAGTGGGCCCAAGCTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGATCCATCAATGCCCTGGAGC
ACCAAGGAGCCATTAGCTGGATCAAAGTGGACCTGCTGGCCCCATGATCATCCATGGCATCAAG
ACCCAGGGGGCCAGGCAGAACTTCTCCAGCCTGTACATCAGCCAGTTCATCATCATGTACAGCCTG
GATGGCAAGAAATGGCAGCTTACAGAGGCAACTCCAATGGAACTCATGGTCTTCTTTGGCAAT
GTGGACAGCTCTGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCCCCCAATCATCGCCAGATACATCAGGCTG
CACCCACCCCACTACAGCATCCGACGACCCCTCAGGATGGAGCTGATGGGCTGTGACCTGAACTCC
TGCAGATGCCCTGGGCATGGAGAGCAAGGCCATTTCTGATGCCAGATCACTGCCCTCCAGCTAC
TTCAACCAATGTTTGGCCACTTGGAGCCCAAGCAAGGCCAGGCTGCACCTCCAGGGAAGGACAAAT
GCCCTGGAGGCCCAAGGTCAACAACCCAAAGGAGTGGCTGCAGGTGGACTTCCAAGAGACCATGAAG
GTCACTGGGCTGACCACCCAGGGGTCAAGAGCCTGCTCACCAGCATGTATGTGAAGAGTTCTCTG
ATCAGCTCCAGCCAGGATGGACAGCTGGACCTCTTCTTCCAGAATGGCAAGGTCAAGGTGTTTC
CAGGSCAACCCAGGACAGCTTCAACCCCTGTGTGTAACAGCCTGGACCCCCCTCTCTGACCAGATAC
CTGAGGATTTCACCCCAGAGCTGGGTCCACAGAGATTGCCCTGAGGATGGAGGTCTCTGGGATGTGAG
GCCCAGGACCTGTACTGA (配列番号: 94)

【図 3 5 A】

CS04m3-FL-NA

ATGCAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTTCTGTGCTGCTGAGGTCTGCTTCTCTGCCACCAGG
AGATACTACTCTGGGGCTGTGGAGCTTCTTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGGGAGCTGCTCT
GTGGATGCCAGGTTCCCAACCAGAGTGCCCAAATCTTCCATTCAACCATCTCTGGTCTACAAG
AAGACCTCTTTGTGGAGTTCACTGACCACCTGTTCAACATTGCCAAACCCAGGCCACCTGGATG
GGACTCCTTGGGACCCACCATTCAGGCTGAGGTGTATGACACTGTGTCATCACCTCTCAAGAACATG
GCTTCCACCTCTGAGCCTGCATGCTGTGGGGGTGAGCTACTGGAAGGCCTCTGAGGGGCTGAG
TATGATGACCAGACCTCCAGAGGGGAGAAGGAGATGACAAAGTGTTCCTCTGGGGGACGCCACAC
TATGTGTGGCAGGTCTCAAGGAGAATGGCCCATGGGCTCTGACCACCTCTGCCTGACCTACTCC
TACCTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATTGGGGCCCTGCTGGTGTGC
AGGAGGGCTCCCTGGCCAAAGAGAAGACCCAGACCTGCAAGTTCATTCTCTGTTGGTGTGTC
TTTGATGAGGGCAAGAGCTGGCACTCTGAAACCAAGAACTCCCTGATGCAGGACAGGATGCTGCC
TCTGCCAGGGCTTGGCCAAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGGAGCCTGCTGGACATC
ATTGGCTGCCACAGGAAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGACAAACCTGAGGTGCAC
TCCATTTTCTTGGAGGCCACACCTTCTGCTCAGGAACACAGACAGGCCAGCCTGGAGATCAGC
CCCATACCTTCTCTCACTGCCAGACCTGCTGATGGACCTCGGACAGTTCCTGCTGTTCTGCCAC
ATCAGCTCCCACCAGCATGATGGCATGGAGGCTATGTCAAGGTGGACAGCTGCCCTGAGGAGCCA
CAGCTCAGGATGAAGAACAAATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGACCTGACTGACTCTGAGATG
GATGTGGTCCGCTTTGATGATGACAAACAGCCCATCTTCTTATTGATCAGGTCTGTGGCCAAAGAA
CACCCAAAGACCTTGGGTGCATACATTGCTGCTGAGGAGGAGACTGGGACTATGCTGCCACTGTGTC
CTGGCCCTGATGACAGGAGCTACAAGAGCCAGTCACTCAACAAATGGCCACAGAGGATTGGACGC
AAGTACAAGAAAGTCAGGTTTCTGCTGCTACACTGATGAACAACTTCAAGCCAGGAGGCCATTGAC
CATGAGTCTGGCATCCTGGGCCACTCTGCTGATGGGAGGTGGGGGACACCTGCTCATCATCTTC
AAGAACCCAGGCTCCAGGCCCTACAACTCTACCCACATGGCATCACTGATGTCAAGGCCCTGTAC
AGCCGACGGCTGCCAAAGGGGTGAACACCTCAAGGACTTCCCATTTCTGCCCTGGGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACTGTCACTGTGGAGGATGGACCAACCAAACTCTGACCCAGGTGCCCTCACCAGA
TACTACTCCAGCTTTGTGAACATGGAGGGGACTGGGCTCTGGCTGATTGGCCCACTGCTGCATC
TGCTACAAGGAGCTGTGTGGACAGAGGGGAAACAGATCATGTCTGACAAGAGGAATGTGATTCCTG
TTCTCTGCTTTTATGAGAACAGGAGCTGCTACTGACTGAGAACATTCAAGGCTCTGCTGCCAAC
CCTGCTGGGTGCAGCTGAGGAGCCCTGAGTTCAGGCCAGCAACATCATGCACTCCATCAATGGC
TATGGGTTTGACAGCCTCCAGCTTTCTGTCTGCCATGAGGTGGCTACTGGTACATTTCTTTCT
ATTGGGCCCCAGACTGACTTCTTCTGTCTTCTCTGCTGCTTCAAAACAAGATGGGTG
TATGAGGACACCTGACCTCTTCCCATTTCTCTGGGAGACTGTGTTATGAGCATGGAGAACCTCT
GGCTCTGGATTTCTGGGATGCCACAACCTGACTTCCGCAACAGGGGACTGACTGCCCTGCTCAAA
GTCTCTCTGTGACAAGAACACTGGGACTACTATGAGGACAGCTATGAGGACATCTCTGCCATCTC
CTGCTCAGCAAGAACATACCACCTACGTGAACCGCTCCCTGAGGCCAGATCCAGCTGTCTGTGAAA
CGCCACAGAGGGAGATCACAGGACACCTCCAGTCTGACCAGAGGAGATTGACTATGATGAC
ACCATTTCTGTGAGATGAAGAAAGAGGACTTTGACATCTATGACAGGAGCAGAGAACAGGCCCA
AGGAGCTTCCAGAGAAGAACAGGCCACTACTTCACTTGTGCTGTGAGGCCCTGTGGGACCTATGGC
ATGAGCTCCAGCCCCATGTCTCAGGAACAGGGCCAGTCTGGCTCTGTGCCACAGTTCAAGAAA

(続く)

【図 3 5 B】

GTGGTCTTCCAAGAGTTCACTGATGGCAGCTTCAACCAGCCCCGTACAGAGGGGAGCTGAATGAG
CACCTGGGACTCTCTGGGCCATACATCAGGGCTGAGGTGGAGGACAACATCATGGTGACCTTCCGC
AACCAGGCTCCAGGCCCTACAGCTTCTACAGCTCCCTCATCAGCTATGAGGAGGACCAGAGGACG
GGGGCTGAGCCACGCAAGAACTTTGTGAAACCAATGAAACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTCCAG
CACCCATATGGCCCCACCAAGGATGAGTTTGACTGCAAGGCCCTGGGCCCTACTTCTCTGATGTGGAC
CTGGAGAGGATGTGCACCTCTGGCCTGATTGGGCCACTCTGGTCTGCCACACCAACACCTTGAAAC
CCTGCCATGGAAAGCAAGTGACTGTGCAGGAGTTTGCCCTCTTCTTCAACATCTTTGATGAACAC
AAGAGCTGGTACTTCACTGAGAACATGGAGCGCAACTGCAGGGCCCCATGCAACATTCAGATGGAG
GACCCACCTTCAAGAGAGAACTACCGCTTCCATGCCATCAATGGCTACATCATGGACACCCCTGCC
GGGCTTGTGATGGCCCCAGGACCAGAGGATCAGGTGGTACCTGCTTCTATGGGCTCCAATGAGAAC
ATTCACTCCATCCACTTCTCTGGGCATGTCTTCACTGTGCGCAAGGAGGAGGTACAAGATGGCC
CTGTACAACCTTCAACCCTGGGCTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCCAAAGCTGGCATCTGGC
AGGTTGAGTGGCTCATTTGGGGAGCACCTGCATGCTGGCATGAGCACCTGTTCCTGGTCTACAGC
AACAAAGTGCCAGACCCCTGGGAATGGCTCTGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACTGGCTCT
GGCCAGTATGGCAGTGGGCCCCCAAGCTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGATCCATCAATGCCCTGG
AGCACAAGGAGGCATTCACTGGATCAAAGTGGACCTGCTGGCCCCCATGATCATCCATGGCATC
AAGACCCAGGGGGCCAGGCAGAAGTTCTCCAGCCTGTACATCAGCCAGTTTCATCATCATGTACAGC
CTGGATGGCAAGAAATGGCAGACCTACAGAGGCAACTCCACTGGAACACTCATGGTCTTCTTTGGC
AATGTGGACAGCTCTGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCCCCCAATCATCGCCAGATACATCAGG
CTGCACCCACCCACTACAGCATCCGACGACCCCTCAGGATGGAGCTGATGGGCTGTGACCTGAAC
TCCTGCAGCATGCCCTGGGCATGGAGAGCAAGGCCATTTCTGATGCCAGATCACTGCCCTCAGC
TACTTCAACAACATGTTTGGCCACTTGGAGGCCCAAGCAAGGCCAGGCTGCACCTTCCAGGGAAGGAGC
AATGCCCTGGAGGCCCAAGGTCAACAACCCAAAGGAGTGGCTGCAGCTGGACTTCCAGAAGACCATG
AAGGTCACTGGGCTGACCACCCAGGSGGTCAAGAGCCTGCTCACCAGCATGTATGTGAAGGAGTTC
CTGATCAGCTCCAGCCAGGATGGCCACAGTGGACCTCTTCTTCCAGAATGGCAAGGTCAAGGTG
TTCCAGGGCAACCCAGGACAGCTTCAACCTGTGGTGAACAGCCTGGAGCCCCCTCTCTGACCAGA
TACCTGAGGATTCACCCCCAGAGCTGGGTCCACCAGATTGCCCTGAGGATGGAGGTCTCTGGGATGT
GAGGCCCAGGACCTGTACTGA (配列番号: 95)

【図 3 6 A】

CS04m23-FL-NA

ATGCAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTTCTGTGCTGCTGAGGTCTGCTTCTCTGCCACCAGG
AGATACTACTCTGGGGCTGTGGAGCTTCTTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGGGAGCTGCTCT
GTGGATGCCAGGTTCCCAACCAGAGTGCCCAAATCTTCCATTCAACCATCTCTGGTCTACAAG
AAGACCTCTTTGTGGAGTTCACTGACCACCTGTTCAACATTGCCAAACCCAGGCCACCTGGATG
GGACTCTTGGGACCCACCATTCAGGCTGAGGTGTATGACACTGTGGCTTCTCCCTCAAGAACATG
GCCCTCCACCTGTGAGCCTGCATGCTGTGGGGGTGAGCTACTGGAAGTCTCTGAGGGGGCTGAG
TATGATGACCAGACCTCCAGAGGGGAGAAGGAGGATGACAAAGTGTTCCTCTGGGAAGAGCCACAC
TATCTGTGGCAGGTCTCCTCAAGGAGAATGGCCCACTGCCCTGACCCACCTCTGACCTGACTCTCC
TACCTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGAGCATGATTGGGGCCCTGCTGGTGTGC
ATGCTGTGGGCTCCCTGGCCAAAGAGAAGACCCAGACCTGACCAAGTTCATTCTCTGTTGGTGTG
TTTGATGAGGGCAAGAGCTGGCACTCTGAAACCAAGAACTCCCTGATGCAGGACAGGATGCTGCC
TCTGCCAGGGCTTGGCCAAAGATGCACACTGTGAATGGTATGTAACAGGAGGACCTGCTGCATCT
ATTGGCTGCCACAGGAAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGACACCCCTGAGGTGCAC
TCCATTTTCTTGGAGGGCCACACCTTCTGCTCAGGAACACAGACAGGCCAGCCTGGAGATCAGC
CCCATCACTTCTCTCACTGCCAGACCTGCTGATGGACCTCGGACAGTTCTCTGCTGTCTGCCAC
ATCAGCTCCCACCAGCATGATGGCATGGAGGCTATGTCAAGGTGGACAGCTGCCCTGAGGAGCCA
CAGCTCAGGATGAAGAACAAATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTCTGAGATCTC
GATGTGGTCCGCTTTGATGATGACAAACAGCCCATCTTCTTATTGATCAGGTCTGTGGCCAGAAA
CACCCCAAGACCTTGGGTGCATACATTGCTGCTGAGGAGGAGACTGGGACTTACCTGACCTGTGTC
CTGGCCCTGATGACAGGAGCTACAAGAGCCAGTACCTCAACAAATGGCCACAGAGGATTGGAGC
AAGTACAAGAAAGTCAGTTTATGGCTACACTGATGAACCTTCAAGACAGGGAGGACCATTCAG
CATGAGTCTGGCATCTCTGGGCCACTCTGTATGGGAGGTGGGGGACACCTGCTCATCATCTTTC
AAGAACAGGCTCCAGGCCCTACAACTCTACCCACATGGCATCACTGATGTCAAGGCCCTGTGAC
AGCCGACAGGCTGCCAAAGGGGTGAACACCTCAAGGACTTCCCATTTCTGCTGGGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACTGTCACTGTGGAGGATGGACCAACCAAACTCTGACCCAGGTGCCCTCACCAGA
TACTACTCCAGCTTTGTGAACATGGAGGGGACTGGCCTTGGCCTGATTGGCCCACTGCTCATC
TGCTACAAGGAGTCTGTGGACAGAGGGGAAACAGATCATGTCTGACAAGAGGAATGTGATTCTG
TTCTGTGCTTTGATGAGAACAGGAGCTGGTACCTGACTGAGAACATTCAAGCCTTCTGCCAAC
CCTGCTGGGTGCACTGGAGGACCTGAGTTCCAGGCCAGCAACATCATGCACTCTCAATGGC
TATGTGTTTGACAGCCTCCAGCTTTCTGTCTGCCATGAGGTGGCTACTGGTACATTTCTTTCT
ATTGGGCCCCAGACTGACTTCTTCTGTCTTCTCTGCTGCTTCAAAACAAGATGGGTG
TATGAGGACACCTGACCTCTTCCCATTTCTCTGGGAGACTGTGTTATGAGCATGGAGAACCTCT
GGCTCTGGATTTCTGGGATGCCACAACCTGACTTCCGCAACAGGGGACTGACTGCCCTGCTCAAA
GTCTCTCTGTGACAAGAACACTGGGACTACTATGAGGACAGCTATGAGGACATCTCTGCCCTAC
CTGCTCAGCAAGAACAAATACCACCTACGTGAACCGCTCCCTGAGGCCAGATCCACCTGTCTGAAA
CGCCACAGAGGGAGATCACAGGACACCTCCAGTCTGACCAGGAGATGACTATGATGAC
ACCATTTCTGTGAGATGAAGAAAGAGGACTTTGACATCTATGACAGGAGCAGAGAACAGGCCCA
AGGAGCTTCCAGAGAAGAACAGGCCACTACTTCACTTGTGCTGTGAGGCCCTGTGGGACCTATGGC
ATGAGCTCCAGCCCCATGTCTCAGGAACAGGGCCAGTCTGGCTCTGTGCCACAGTTCAAGAAA

(続く)

【図 3 6 B】

GTGGTCTTCCAAGAGTTCACTGATGGCAGCTTCACCCAGCCCTGTACAGAGGGGAGCTGAATGAG
CACTGGGACTCCTGGGCCATACATCAGGGCTGAGGTGGAGGACAACATCATGGTGACCTCCGC
AACCAGGCCCTCAGGCCCTACAGCTTCTACAGCTCCCTCATCAGCTATGAGGAGGACAGAGGCAG
GGGGCTGAGGCCAGCAAGAACTTTGTGAAACCCAATGAAACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTCCAG
CACCACATGGCCCCACCAAGGATGAGTTTGACTGCAAGGCCCTGGGCCACTTCTCTGATGTGGAAC
CTGGAGAGGATGTGCACCTTGGCCTGATTGGGCCACTCTGGTCTGCCACCAACACCTTGAAC
CCTGCCATGGAAGGCAAGTGACTGTGCAGGAGTTTGCCCTCTTCTTACCATCTTTGATGAAACC
AAGAGCTGGTACTTCACTGAGAACATGGAGGCCAAGTGCAGGGCCCCATGCAACATTCAGATGGAG
GACCCACCTTCAAGAGAACTACCGCTTCCATGCCATCAATGGCTACATCATGGACACCTTGCTT
GGCTTTGTCATGGCCAGGACCAGAGGATCAGGTGGTACCTGCTTTCTATGGGCTCCAATGAGAAC
ATTCACTCCATCCACTTCTCTGGGCATGTCTTCACTGTGCGCAAGAGGAGGAGTACAAGATGGCC
CTGTACAACCTCTACCCTGGGGTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCCAAAGCTGGCATCTGG
AGGGTGGAGTGCTCATTGGGGAGCACCTGCATGCTGGCATGAGCACCTGTTCCTGGTCTACAGC
AACAAAGTGCCAGACCCCTTGGGAATGGCCTTGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACTGGCTCT
GGCCAGTATGGCCAGTGGGCCCCCAAGCTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGATCCATCAATGCCTGG
AGCACCAAGGAGCCATTCAGCTGGATCAAGTGGAGCTGCTGGCCCCATGATCATCCATGGCATC
AAGACCCAGGGGGCCAGGCAGAGTTCTCCAGCCTGTACATCAGCCAGTTCATCATCATGTACAGGC
CTGGATGGCAAGAAATGGCAGACTACAGAGGCCAAGTCCACTGGAAACATCATGGTCTTCTTTGGC
AATGTGGACAGCTCTGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCCCCAATCATGCCAGATACATCAGG
CTGCACCCCAACCATACAGCATCCGCAGCACCTCAGGATGGAGCTGATGGGCTGTGACCTGAAC
TCCTGCAGCATGCCCTGGGCATGGAGAGCAAGGCCATTTCTGATGCCAGATCACTGCCTCCAGC
TACTTCAACAACATGTTTGCACCTTGGAGCCCCAAGCAAGGCCAGGCTGCACCTCCAGGGGAAGGAGC
AATGCTGGAGGCCCCAGGTCACAAACCCAAAGGAGTGGCTGCAGTGGACTTCCAGGAAGACCAT
GAGTCACTGGGGTGACCAACCCAGGGGGTCAAGAGCCTGCTCACCAGCATGTATGTGAAGAGTTT
CTGATCAGCTCCAGCCAGGATGCCACCAAGTGGACCTCTTCTTCCAGAATGGCAAGGTCAAGGTG
TTCCAGGGCAACCAGGACAGCTTCAACCTCTGTGTGAACAGCTGGACCCCCCTCTGACCAGA
TACCTGAGGATTCAACCCAGAGCTGGGTCCACAGATTGCCCTGAGGATGGAGGTCTGGGATGTG
GAGGCCAGGACCTGTACTGA (配列番号: 96)

【図 3 7 A】

CS04m1-FL-NA

ATGCAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTTCTGTGCTGCTGAGGTCTGCTTCTCTGCCACCAGG
AGATACTACCTTGGGGCTGTGGAGCTTCTTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGGGAGCTGCTC
GTGGATGCCAGGTTCCCAACCCAGAGTGCCCAAATCTTCCCATTCACACCTCTGTGGCTACAG
AAGACCTCTTTTGGAGTTCACTGACCACCTGTTCAACATTGCCAAACCCAGGCCACCTGGATG
GGACTCCTGGGACCCACCATTCAGGCTGAGGTGTATGACACTGTGGTCACTCACCTCAAGAATC
GCTCCACCTCTGAGCCTGCATGCTGTGGGGGTGAGTACTGGAAGGCCCTGAGGGGGCTGAG
TATGATGACACAGACCTCCAGAGGGGAGAAGGAGATGACAAAGTGTTCCTCTGGGGGACGCCAC
TATGTGTGGCAGGTCTCAAGGAGAATGGCCCCATGGCCTCTGACCCACTCTGCCTGACCTACTCC
TACCTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATTGGGGCCCTGCTGGTGTGC
AGGAGGGCTCCCTGGCCAAAGAGAAGACCCAGACCTCGACAAAGTTCAATTCTCTGTCTGTCTG
TTTGATGAGGGCAAGAGCTGGCACTCTGAACCAAGAACCTCCCTGATGCAGGACAGGGATGCTGCC
TCTGCCAGGGCTTGGCCAAAGATGACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGGAGCCTGCCTGGACT
TATGGCTGCCACAGGAAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGACACCCCTGAGGTGCAC
TCCATTTTCTTGGAGGCCACACCTTCTGCTCAGGAACACAGACAGGCCACCTCGAGATCAGC
CCCATACCTTCTCACTGCCCAGACCTGCTGATGGACCTCGGACAGTTCCTGCTGTCTGCCAC
ATCAGCTCCCACCAGCATGATGGCATGGAGGCTATGTCAAGGTGGACAGCTGCCTGAGGAGCCA
CAGCTCAGGATGAAGAACAAATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGACCTGACTGCTGTAGATG
GATGTGGTCCGCTTTGATGATGACAAACAGCCCATCTTCACTCAGATCAGGTCTGTGGCCAAAGAA
CATCCCAAGACCTTGGGTGCATACATTGCTGCTGAGGAGGAGCTGGGACTATGCCCTCAGTCTC
TGGCCCCATGATGACAGGAGCTACAAGAGCCAGTCACTCAACAAATGGCCACAGAGGATTGGACGC
AAGTACAAGAAAGTCAGGTTTATGGCTACACTGATGAACCTTCAAGCCAGGAGGAGCCATTCAG
CATGAGTCTGGCATCCTGGGCCACTCTGCTGATGGGAGGTGGGGGACACCTGCTCATCATCTTC
AAGAACCAGGCTCCAGGCCCTACAACTCTACCCACATGGCATCACTGATGTGAGGCCCTGTAC
AGCCGACGGCTGCCAAAGGGGTGAACACCTCAAGGACTTCCCATTTCTGCCTGGGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACTGTCACTGTGGAGGATGGACCAACCAAACTGACCCAGGTGCTCACCAGA
TACTACTCCAGCTTTGTGAACATGGAGGGACCTGGCCTCTGGCTGATTGGCCCACTGCTCATC
TGCTTACAGGAGCTGTGGACAGAGGGGAAACAGATCATGTCTGACAAGAGGAATGTCTTCTG
TTCTCTGTCTTTGATGAGAACAGGAGCTGGTACTGACTGAGAACATTACGCGCTTCTGCCAAC
CCTGCTGGGTGCAGCTGGAGGACCTGAGTTCAGGCCAGCAACATCATGCACTCCATCAATGGC
TATGTGTTGACAGCCTCCAGCTTTCTGTCTGCTGCATGAGGTGGCTACTGGTACATTTCTTCT
ATTGGGGCCAGACTGACTTCTTCTGTCTTCTCTGCTCTCAAAACAAGATGGTG
TATGAGGACACCTGACCTCTTCCCATTTCTCTGGGAGACTGTGTTATGAGCATGGAGAACCTC
GGCTCTGGATTTCTGGGATGCCACAACCTGACTTCCGCAACAGGGGATGACTGCCCTGCTCAAA
GTCTCTCTGTGACAAGAACACTGGGACTACTATGAGGACAGTATGAGGACATCTCTGCCCTAC
CTGCTCAGCAAGAACAAATGCCATTGAGCCAGGAGCTTCAAGCAAGTCCACTGCTGCAACAGC
CACCAGAGGAGATCACCAGGACACCTCCAGCTGACACAGGAGAGATTGACTATGATGACACC
ATTTCGTGGAGATGAAGAAAGAGGACTTTGACATCTATGACGAGGAGAGAACAGCAGGCCAAG
AGCTTCCAGAAAGAACAGGCACTACTCTATTGCTGTGTGGAGCGCTGTGGGACTATGGCATG
AGCTCCAGCCCCCATGTCTCCAGGAACAGGGCCACTGTGCTCTGTGCCACAGTTCAAGAAAGTG

(続)

【図 3 7 B】

GTCTTCCAAGAGTTCACTGATGGCAGCTTCACCCAGCCCTGTACAGAGGGGAGCTGAATGAGCAC
CTGGGACTCCTGGGCCATACATCAGGGCTGAGGTGGAGGACAACATCATGGTGACCTTCCGCAAC
CAGGCCCTCAGGCCCTACAGCTTCTACAGCTCCCTCATCAGCTATGAGGAGGACCAAGGAGAGGG
GCTGAGCCACGCAAGAACTTTGTGAACCCAATGAAACCAAGACCTACTTCTGGAAGTCCAGCAC
CACATGGCCCCCACAAGGATGAGTTTGACTGCAAGGCCCTGGGCCACTTCTCTGATGTGGACCTG
GAGAAGGATGTGCACCTTGGCTGATTGGCCCACTCCTGGTCTGCCACACCAACACCTGAACTC
GCCATGGGAAGGCAAGTGACTGTGCAGGAGTTTGCCCTCTTCTTACCATCTTTGATGAACCAAG
AGCTGCTACTTCACTGAGAACATGAGCGCAACTGCAGGGCCCCATGCAACATTAGATGGAGGAC
CCCACCTTCAAGAGAGAACTACCGCTTCCATGGCATCAATGGCTACATCATGGACACCTGCTGGG
CTTGTGATGGCCCCAGGACCAAGGATCAGGTGGTACCTGCTTTCTATGGGCTCCAATGAGAACATT
CACTTCACTCACTTCTCTGGGCATGTCTTCACTGTGCGCAAGAAGGAGGAGTACAAGATGGCCCTG
TACAACCTCTACCTGGGGTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCCAAGCTGGCATCTGGAGG
GTGGAGTGCTCATTTGGGAGCACCTGCATGCTGGCATGAGCACCTGTTCTCTGTCTACAGCAAC
AAGTGCCAGACCCCTTGGGAATGGCTCTGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACTGCTTGGC
CAGTATGGCCAGTGGGCCCCCAAGCTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGATCCATCAATGGCTGGAGC
ACCAAGGAGCCATTCACTGGATCAAGGTGACCTGCTGGCCCCCATGATCATCCATGGCATCAAG
ACCCAGGGGGCCAGCAGAAGTTCTCCAGCCTGTACATCAGCCAGTTCACTCATGTACAGCCCTG
GATGGCAAGAAATGGCAGACTTACAGAGGCAACTCCACTTGAACACATCATGGTCTTCTTTGCAAT
GTGGACAGCTCTGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCCCCAATCATCGCCAGATACATCAGGCTG
CACCACCCCACTACAGCATCCGCAAGCACCTCAGGATGGAGCTGATGGGCTGTGACCTGAACTCC
TGCAGCATGCCCTGGGCATGGAGAGCAAGGCCATTTCTGATGCCAGATCACTGCTCCAGCTAC
TTCAACCAATGTTTGGCACCTTGGAGCCCAAGCAAGGCCAGGCTGCACCTTCCAGGGGAAGGAGCAAT
GCCTTGGAGGCCCAAGTCAACAACCAAGGAGTGGCTGCAGGTGGACTTCCAGAAGACCATGAAG
GTCACCTGGGGTGACCAACCCAGGGGTCAAGAGCCTGCTCACCAGCATGTATGTGAAGGAGTTCTGT
ATCAGCTCCAGCCAGGATGGCCACCAAGTGGACCTCTTCTTCCAGAATGGCAAGGTCAAGGTGTT
CAGGGCAACCAAGGACAGCTTCAACCTGTGGTGAACAGCCTGGACCCCCCTCTCTGACCAAGAT
CTGAGGATTCAACCCAGAGCTGGGTCCACAGATTGCCCTGAGGATGGAGGTCTCTGGGATGTGAG
GCCAGGACCTGTACTGA (配列番号: 97)

【図 3 8 A】

CS04m13-FL-NA

ATGCAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTTCTGTGCTGCTGAGGTCTGCTTCTCTGCCACCAGG
AGATACTACCTTGGGGCTGTGGAGCTTCTTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGGGAGCTGCTC
GTGGATGCCAGGTTCCCAACCCAGAGTGCCCAAATCTTCCCATTCACACCTCTGTGGCTACAG
AAGACCTCTTTTGGAGTTCACTGACCACCTGTTCAACATTGCCAAACCCAGGCCACCTGGATG
GGACTCCTGGGACCCACCATTCAGGCTGAGGTGTATGACACTGTGGTCACTCACCTCAAGAATC
GCCTCCACCTGTGAGCCTGCACTGCTGTGGGGGTGAGCTACTGAGAGGGCTCTGAGGGGGCTGAG
TATGATGACCAAGACTTCCAGAGGGGAGAAGGAGGATGACAAAGTGTTCCTCTGGGGGACGCCAC
CATCTGTGGCAGGTCTTCAAGGAGAATGGCCCCATGGCCTCTGACCCACTGCACTGACCTCTCC
TACCTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGAGCATGATTGGGGCCCTGCTGGTGTGC
AGGGAGGGCTCCTTGGCCAAAGAGAAGACCCAGACCTGCAACAGTTCATTCTCTGTTTGTGCTG
TTTGATGAGGGCAAGAGCTGGCACTTGAACCAAGAACTCCCTGATGCAGGACAGGATGCTGGCC
TCTGCCAGGCTTGGCCAAAGATGCACTGTGAATGGCTATGTAATGGCTATGCAACAGGAGCCTGCTG
ATTGGCTGCCACAGGAAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGACACCCCTGAGGTGCAC
TCCATTTTCTTGGAGGGCCACACCTTCTGCTCAGGAACCAAGACAGGCCAGCCTGGAGATCAGC
CCCATCACTTCTCACTGCCCAGACCTGCTGATGGACCTCGGACAGTTCTCTGCTGTCTGCCAC
ATCAGCTCCCACCAGCATGATGGCATGGAGGCTATGTCAAGGTGGACAGCTGCCTGAGGAGCCA
CAGCTCAGGATGAAGAACAAATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTCTGAGATG
GATGTGGTCCGCTTTGATGATGACAAACAGCCCATCTTCACTCAGATCAGGTCTGTGCCCAAGAAA
CACCCTCAAGACTTGGGTGCATACATTGCTGCTGAGGAGGAGACTGGGACTTCTGCCACTGTGTC
CTGGCCCCATGATGACAGGAGCTACAAGAGCCAGTACCTCAACAAATGGCCACAGAGGATTGGAGC
AAGTACAAGAAAGTCAGGTTTATGGCTACACTGATGAACCTTCAAGACAGGGAGGAGCATTCAG
CATGACTTGGCATCTTGGGCCACTCTGTATGGGAGGTGGGGGACACCTGCTCATCATCTTCC
AAGAACCAGGCTCCAGGCCCTACAACTCTACCCACATGGCATCACTGATGTGAGGCCCTGTAC
AGCCGACGGCTGCCAAAGGGGTGAACACCTCAAGGACTTCCCATTTCTGCTGGGAGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACTGTCACTGTGGAGGATGGACCAACCAAACTGACCCAGGTGCTCACCAGA
TACTACTCCAGCTTTGTGAACATGGAGGGACCTGGCCTCTGGCTGATTGGCCCACTGCTCATC
TGCTACAAGGAGTCTGTGGACAGAGGGGAAACAGATCATGTCTGACAAGAGGAATGTGATTCTG
TTCTGTGCTTTGATGAGAACAGGAGCTGGTACCTGACTGAGAACATTACGCGCTTCTGCCAAC
CCTGCTGGGTGCACTGGAGGACCTGAGTTCCAGGCCAGCAACATCATGCACTCTCAATGGC
TATGTGTTGACAGCCTCCAGCTTTCTGTCTGCTGCATGAGGTGGCTACTGGTACATTTCTTCT
ATTGGGGCCAGACTGACTTCTTCTGTCTTCTCTGCTTCTCTGCTTCAAAACAAGATGGTG
TATGAGGACACCTGACCTCTTCCCATTTCTCTGGGAGACTGTGTTATGAGCATGGAGAACCTC
GGCTCTGGATTTCTGGGATGCCACAACCTGACTTCCGCAACAGGGGATGACTGCCCTGCTCAAA
GTCTCTCTGTGACAAGAACACTGGGACTACTATGAGGACAGCTATGAGGACATCTCTGCCCTAC
CTGCTCAGCAAGAACAAATACCACCTAGCTGAACCGCTCCCTGAGCCAGAATCCACCTGTCTGAAA
CGCCACAGAGGGAGATCAACAGGACACCTCCAGTCTGACAGGAGAGATTGACTATGATGAC
ACCATTTCTGTGAGATGAAGAAAGAGGACTTTGACATCTATGACGAGGACAGAGAACAGGCCCA
AGGAGTTCTCAGAAAGAACAGGCACTACTTCACTTGTGCTGTGGAGCGCTGTGGGACTATGGC
ATGAGCTCCAGCCCCCATGTCTTCCAGGAACAGGGCCAGTCTGCTGCTGTGCCACAGTTCAAGAAA

(続)

【図 3 8 B】

GTGGTCTTCCAAGAGTTCTACTGATGGCAGCTTCACCCAGCCCTGTACAGAGGGGAGCTGAATGAG
CACTTGGGACTCTCTGGGCCATACATCAGGGCTGAGGTGGAGACAACATCATGTTGACTCTCCGC
AACCAGGCCCTCAGGCCCTACAGCTTCTACAGCTCCCTCATCAGCTATGAGGAGGACAGAGGCAG
GGGGCTGAGCCACGCAAGAACTTTGTGAAACCCAATGAAACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTCCAG
CACCACATGGCCCCCACCAGGATGAGTTTGACTGCAAGGCCCTGGGCCCTACTTCTCTGATGTGGAC
CTGGAGAAGGATGTGCACCTCTGGCCTGATTGGGCCACTCTGGTCTGCCACACCAACACCTTGAAC
CCTGCCATGGAAGGCAAGTGACTGTGCAGGAGTTTGGCCCTTCTTCCACCATCTTTGATGAAACC
AAGAGCTGGTACTTCTACTGAGAACATGGAGCGCAACTGCAAGGCCCATGCAACATTCAGATGGAG
GACCCACCTTCAAGAGAACTACCGCTTCCATGCCATCAATGGCTACATCATGGACACCCCTGCCT
GGCCTTGTCTATGGCCAGGACCAGAGGATCAGGTGGTACCTGCTTTCTATGGGCTCCAATGAGAAC
ATTCACTCCATCCACTTCTCTGGGCATGTCTTCACTGTGCGCAAGAGGAGGAGTACAAGATGGCC
CTGTACAACCTCTACCCTGGGGTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCCAAAGCTGGCATCTGG
AGGGTGGAGTGCTCATTGGGGAGCACCTGCATGCTGGCATGAGCACCCCTGTTCTCTGGTCTACAGC
AACAACTGCCAGACCCCTTGGGAATGGCCTCTGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACTGGCTCT
GGCCAGTATGGCCAGTGGGCCCCCAAGCTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGATCCATCAATGCCTGG
AGCACCAAGGAGCCATTCAGTGGATCAAGTGGAGCTGCTGGCCCCATGATCATCCATGGCATG
AAGACCCAGGGGGCCAGGCAGAGTTCTCCAGCCTGTACATCAGCCAGTTCATCATCATGTACAGC
CTGGATGGCAAGAAATGGCAGACTTACAGAGGCCAATCCACTGGAACTCATGGTCTTCTTTGGC
AATGTGGACAGCTCTGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCCCCAATCATGCCAGATACATCAGG
CTGCACCCCAACCATACAGCATCCGCAGCACCTCAGGATGGAGCTGATGGGCTGTGACCTGAAC
TCCTGCAGCATGCCCTGGGCATGGAGAGCAAGGCCATTTCTGATGCCAGATCACTGCCTCCAGC
TACTTCAACAACATGTTTGCACCTTGGAGCCCCAAGCAAGGCCAGGCTGCACCTCCAGGGAGGAGC
AATGCTGGAGGCCCCAGGTCACAACCCCAAGGAGTGGCTGCAGTGGACTTCCAGAAGACCATG
AAGTCTACTGGGGTGACCAACCCAGGGGGTCAAGAGCCTGCTCACCAGCATGTATGTGAAGAGTTT
CTGATCAGCTCCAGCCAGATGCCACCAAGTGGACCTCTTCTTCCAGAATGGCAAGGTCAAGGTG
TTCCAGGGCAACCAGGACAGCTTCAACCTCTGTGGTGAACAGCTGGACCCCCCTCTGACCAGA
TACCTGAGGATTCAACCCAGAGCTGGGTCCACCAAGATTGCCCTGAGGATGGAGGTCTGGGATGT
GAGGCCAGGACCTGTACTGA (配列番号: 98)

【図 3 9 A】

CS23m13-FL-NA

ATGCAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTTCTGTGCTGCTGAGGTTCTGCTTCTCTGCCACCAGG
AGATACTACCTTGGGCGCCGTGGAGCTGAGCTGGGACTACATGCAGTCTGACCTTGGGCGAGCTGCT
GTGGAGCCAGGTTTCCCCCAGAGTGCCCAAGAGTTTCCCTTCAACACTCACTGTTGTATCAAG
AAGACCTTGTTCGTGGAGTTTCAACGACACCTGTTCAACATTCGCCAAGCCAGGCCCCCTGGATG
GGCTGCTGGGCCCCACCATCCAGGCCAGGTGTACGACACCTTGGTATCACTCTGATCACTGAAGAATG
GTCAGCCACCCCTGAGCTGCACGCCGTGGGCGTGAGCTACTGGAAGGCTCTGAGGGCCCGAG
TATGACAGCCAGACCAGCCAGAGGGGAGAGGAGGACGACAAGGTGTTCCCTGGCGGCGACGCACACC
TACSTGTGGCAGGTGCTGAAGGAGAAOGCCCCATGGCCAGCGACCCCTGTGCCTGACCTACAGC
TACCTGAGCCACGTGGACCTGGTGAAGGACCTGAACTCTGGCCTGATCGGCGCCCTGCTGGTGTGC
AGGAGGGGCGCCTGGCCAGGAGAAGACCCAGACCTGCAACAGTTTATCCTGCTGCTTCTGCTGCTG
TTGCTGAGGGGCAAGAGCTGGCACAGCGAGACCAAGAACAGCTGATGCAGGACAGGGATGCGCCG
TCTGCCAGGGCCTGGCCCAAGATGCACACCTGAAACGGCTACGTGAACAGGAGCCTGCCCGGCTG
ATCGGCTGCCACAGGAAGTCTGTGTACTGGCAGCTGATCGGATGGGCACCAACCCCGAGGTGCAC
AGCATCTTCTTGGAGGCCACACCTTCTGCTGAGGAACACAGGCGAGGCCAGCTGGAGATCAGC
CCCATACCTTCTGACCGCCAGACCTGCTGATGGACCTGGGCGAGTTCTGCTGCTCTGCCAC
ATCAGCAGCCACCAAGCAGCGGCATGGAGGCTTACGTGAAGTGGAGAGCTGCCCGAGGAGGCC
CAGCTGAGGATGAAGAACACAGGAGGCGGAGGACTATGATGATGACCTGACCGCATCTGATGAT
GACCTGGTGAGGTTTGTATGATGACAAACAGCCCGAGTTTCACTCAGATCAGGTCTGTGGCCAAAG
ACCCCAAGAGCTTGGGTGCATACATCGCCCGGAGGAGGAGCTGGGACTACCTGCCCTCTGGT
CTGGCCCCGACGACAGGAGCTACAAAGGCCAGTACTGAAACAGGGCCCCCAGAGGATCGCGAGC
AAGTACAAGAGCTCAGATTTCATGGCCTACACCGAGGAGGCTTCAAGCCAGGAGGCCATCCAG
CAGAGTCTGGCATCCTGGGCCCCCTGCTGTACGGCGAGGTGGGCGACACCTGCTGATCATCTTC
AAGAACAGGCGCAGCAGGCCCTACAACTCTACCCCCAGCGCATCACGATGTGAGGCCCCCTGTAC
AGCAGGAGGCTGCCAAGGGCGTGAAGCACTGAAGGACTTCCCATCTTGCCTGGCGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACCGTGACCTGGAGGATGGCCCCACCAAGTCTGACCCAGGTGCTGACCAAGG
TACTACAGCAGTCTCGTGAACATGGAGGGACCTGGCCTCTGGCCTGATCGGCCCTCTGCTGATC
TGCTACAGGAGAGCGTGGACAGAGGGGCAACAGATCATGTCTGACAAGAGGAAGCTGATCTCTG
TTCTCTGTGTTTCGATGAGAACAGGAGCTGTTATCTGACCGAGAACATCCAGAGTTCTCGCCAC
CCCCCGGCGTGCAGCTGGAGGACCCCGAGTTCCAGGCCAGCAACATCATGCACAGCATCAACGGC
TACGTGTTGCAGAGCCTGCAGCTGTCTGTGTGCTGCACAGGTGGCCTACTGGTACATCTCTGAGC
ATCGAGGCCAGACCGGACTTCTGTCTGTGTTCTTCTGTGGTCACTCAAGAGCAAGATGTGTG
TACGAGGACACCTGACCTGTTTCCCTTTCAGCGGCGAGACCGTGTTCATGAGCATGGAGAACCC
GGCTCTGGATCTCTGGGCTGCCACAACAGCGACTTCAGGAACAGGGGATGACCCCTGCTGATG
GTCAGCAGCTGCGACAAGAACCCGGCGACTACTACAGGAGCAGCTACGAGGACATCAGCGCTTAC
CTGCTGAGCAAGAACCAACCCACTACGTGAACCGCTCCCTGAGCGCAACCCCGCTGCTGAAG
AGGCACAGAGGGAGATCACCAAGACACCTTGCAGAGCGACAGGAGGAGATGCACTATGATGAC
ACCATCAGCGCTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTGACATCTACGACAGGAGCAGAGAACAGGCCCC
AGGAGCTTCCAGAAGAAGACAGGCACTACTTCACTGCGCGCGTGGAGAGGCTGTGGGACTATGGC
ATGAGCAGCAGCCCCACGTGCTGAGGAACAGGGCCCAAGCGGCGAGCGTGCCCGAGTTCAAGAA

(続)

【図 3 9 B】

GTGGTGTTCAGGAGTTTCAACGACGGCAGCTTCAACCAGCCCTGTACAGAGGCGAGCTGAACGAG
CACTTGGGCTGTCTGGGCCCTACATCAGGGCCGAGGTGGAGGACAACATCATGTTGACTCTCAGG
AACCAGGCCAGCAGGCCCTACAGCTTCTACAGCAGCTGATCAGTACGAGGAGGACCAAGGACAG
GGCGCGCAGGCCAGGAAGAACTTCGTGAAGCCCAACGAGACCAAGACCTACTTCTGGAAGGTGCAG
CACCACATGGCCCCCACCAGGAGAGTTTCACTGCAAGGCCCTGGGCCCTACTTCTCTGATGTGGAC
CTGGAGAAGGACGTGCACAGCGGCCCTGATCGGCCCTCTGCTGGTGTGCCACACCAACACCTTGAAC
CCGCCCCAGGCGAGCGAGTGAACCGTGCAGGAGTTTGGCCCTGTTCTTCAACATCTTTCAGCAGAC
AAGAGCTGGTACTTCAACGAGAACATGGAGAGAACTGCAGGGCCCCCTGCAACATCCAGATGGAG
GACCCACCTTCAAGGAGAACTACAGGTTCAACGCCATCAACGGCTACATCATGGACACCCCTGCC
GGCTGTGTGATGGCCCCAGGACCAGAGGATCAGGTGGTATCTGCTGAGCATGGGCAGCAACGAGAAC
ATCCACAGCATCCACTTCAAGCGGCCAGTGTTCACCGTGAAGGAAGGAGGAGTACAAGATGGCC
CTGTACAACCTGTACCCCGCGCTGTTTCAGACAGCTGGAGATGCTGCCAGCAAGGCCCGCATCTGG
AGGGTGAAGTGCTGATCGCGAGCACCTGCACCGCGGCATGAGCACCTGTTCTCTGGTGTACAGC
AACAACTGCCAGACCCCTTGGCATGGCCAGCGGCCACATCAGGAGCTTCCAGATCAACCGCTCT
GGCCAGTACGGCCAGTGGGCCCCCAAGCTGGCCAGGCTGCATACAGCGGACGATCAACGCTTGG
AGCACAAGGAGGCCCTCAGCTGGATCAAGGTGGACCTGCTGGCCCCCATGATCATCCAGGCACTC
AAGACCCAGGGCGCCAGGACAGAGTTCAAGCAGCTGTACATCAGCCAGTTCACTCATCATGTACAGC
CTGGACGGCAAGAGTGGCAGACCTACAGGGGCAACAGCACCGGCACCTGATGGTGTCTTCTGGC
AAGCTGGACAGCAGCGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCCCCCATCATCGCCAGGTACATCAGG
CTGCACCCCAACCATACAGCATCAGGAGCACCTCGGGATGGAACATGATGGGCTGCACCTGAAAC
AGCTGCAGCATGCCCTGGGCATGGAGAGCAAGGCCATCTCTGACGCCAGATCACCGCCAGCAGC
TACTTCAACAACATGTTGCCACCTTGGAGCCCCAGCAAGGCCAGGCTGCACCTTGCAGGGCGAGGAGC
AACCCTTGGAGGCCCGAGTTGAACAACCCCAAGGAGTGGCTGCAGCTGGACTTCCAGAAGACCATG
AAGGTGACCGGCGTGACCACCCAGGSGCTGAAGAGCTGCTGACCAGCATGTACGTGAAGGAGTTCT
CTGATCAGCAGCAGCCAGGACGGCCACAGTGGACCTGTCTTCCAGAAGCGCAAGTGAAGGTG
TTCCAGGGCAACCAAGGACAGCTTCAACCCCTGGTGAACAGCTTGAACCCCCCTCTGTCAGCAGG
TATCTGAGGATCCACCCCAAGAGCTGGGTGCACCAAGATGCCCTGAGAATGGAAGTGTCTGGATGC
GAGGCCAGGACCTGTACTGA (配列番号: 99)

【図 4 0 A】

CS23m3-FL-NA

ATGCAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTTCTGTGCTGCTGAGGTTCTGCTTCTCTGCCACCAGG
AGATACTACCTTGGGCGCCGTGGAGCTGAGCTGGGACTACATGCAGTCTGACCTTGGGCGAGCTGCT
GTGGAGCCAGGTTTCCCCCAGAGTGCCCAAGAGTTTCCCTTCAACACTCACTGTTGTATCAAG
AAGACCTTGTTCGTGGAGTTTCAACGACACCTGTTCAACATTCGCCAAGCCAGGCCCCCTGGATG
GGCTGCTGGGCCCCACCATCCAGGCCAGGTTGTACGACACCTGAGGTGATCACCCTGAAGAACATG
GCTGACCCACCCCTGAGCCTGCAAGCGTGGGCGTGAGCTCTGAGGAGCCTTGAAGGCGCCGAG
TATGACAGCCAGACAGCCAGAGGGGAGAGGAGGAGCAGCAAGGTGTTCCCTGGCGGCGAGCCACACC
TACSTGTGGCAGGTGCTGAAGGAGAAGCGCCCATGACCTGCAACAGCTGTGCTGCTGCTGCTGCTG
TACCTGAGCCACGTGGACCTGGTGAAGGACCTGAACTCTGGCCTGATCGGCGCCCTGCTGGTGTGC
AGGAGGGCGAGCTTGGCCAGGAGAGAGACCCAGACCTTGCACAAAGTTTATCTCTGTTGCTGGCTG
TCTGATGGGGCAAGAGCTGGCACAGCGAGACCAAGAACAGCTGATGCAGGACAGGATGCGCCG
TCTGCCAGGGCCTTGGCCCAAGATGCACACCTGAAACCGTGAACGCTACGTCAGGAGCCTGCCGCGCTG
ATCGGCTGCCACAGGAAGTCTGTGTACTGGCAGCTGATCGGATGGGCACCAACCCCGAGGTGCAC
AGCATCTTCTTGGAGGGCCACACCTTCTGCTGAGGAACACAGGCGAGGCCAGCTGGAGATCAGC
CCCATCACTTCTTCAACGCCAGACCTGCTGATGGACCTGGGCGAGTTCTCTGCTGTTCTTCCAC
ATCAGCAGCCACCAAGCAGCAGCGCATGGAGGCTTACGTGAAGTGGACAGCTGCCCGAGGAGGCC
CAGCTGAGGATGAAGAACACAGGAGGCGCGAGGACTATGATGATGACCTGACCGACTCTGAGATG
GACSTGTGGAGTTTGTATGATGACAAACAGCCCGAGTTTCACTCAGATCAGGTCTGTGGCCAAAG
ACCCCAAGACTTGGGTGCATACATCGCCCGGAGGAGGAGCTGGGACTACGCCCTCTGCTGCTG
TGGCCCCCGACAGCAGGAGCTACAAGAGCCAGTACCTGAACAACGGGCCCCCAGAGGATCGCGAGG
AAGTACAAGAAGGTGAGATTTCATGGCTACACCGAGCAGACTTCAAGCAGGAGGAGGATCCAGC
CAGGATCTGGCATCTTGGGCCCTGCTGTACGGCGAGGTGGGCGACACCTGCTGCTCATCTTTC
AAGAACAGGCGCAGCAGGCCCTACAACTCTACCCCCAGCGCATCACGATGTGAGGCCCCCTGTAC
AGCAGGAGGCTGCCAAGGGCGTGAAGCACTGAAGGACTTCCCATCTTGCCTGGCGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACCGTGACCTGGAGGATGGCCCCACCAAGTCTGACCCAGGTGCTGACCAAGG
TACTACAGCAGCTTCTGTAACATGGAGGGGACTGGCCTCTGGCCTGATCGGCCCTCTGCTGATC
TGCTACAAGGAGAGCGTGGACAGAGGGGCAACAGATCATGTCTGACAAGAGGAACGTGATCTGT
TTCTGTGTTTCGATGAGAAGAGGAGCTGGTATCTGACCGAGAACATCCAGAGGTTCTCTGCCAAC
CCGCGCGGCGTGCAGCTGGAGGACCCGAGTTTCCAGGCCAGCAACATCATGCACAGCATCAACGGC
TACSTGTTGCAGAGCCTGCAGCTGTCTGTGTGCTGCACAGGTGGCCTACTGGTACATCTCTGAGC
ATCGGCGCCAGACCGGACTTCTGTCTGTGTTCTTCTGTGGTACACTTCAAGCACAAGATGTGTG
TACGAGGACACCTGACCTGTTTCCCTTTCAGCGGCGAGACCGTGTTCATGAGCATGGAGAACCC
GGCTCTGGATCTCTGGGCTGCCACAACAGCGACTTCAGGAACAGGGGATGACCCCTGCTGTAAG
GTCAGCAGCTGCGACAAGAACCCGGCGACTACTACAGGAGCAGCTACGAGGACATCAGCGCTTAC
CTGCTGAGCAAGAACCAACCCACTACGTGAACCGCTCCCTGAGCGCAACCCCGCTGCTGAAG
ATGAGCAGCAGCCCCACGTGCTGAGGAACAGGGCCCAAGCGGCGAGCGTGCCCGAGTTCAAGAA

(続)

【図 4 0 B】

GTGGTGTTCAGAGAGTTTACCAGCGGCAGCTTCACCCAGCCCCGTGACAGAGGCGAGCTGAACGAG
CACTGGGCGCTGTGGGCCCCACATCAGGGCCGAGGTGGAGGACAACATCATGGTGACCTTCAGG
AACCAGGCGCAGCGCCCTACAGCTTCTACAGCAGCCTGATCAGCTACGAGGAGGACGACAGGCGAG
GGCGCGAGGCCAGGAAGAACTTCGTGAAGCCCCACGAGACCAAGACCTACTTCTGGAAGGTGCAG
CACCACATGGCCCCCACCAGGACGAGTTTCGACTGCAAGGCGTGGGCGCTACTTCTCTGATGTGGAC
CTGAGAGAGGACGTGCACAGCGGCCCTGATCGGCGCCCTGCTGGTGTGCCACACCAACACCTTGAAC
CCGCGCCACGGGAGGAGGTTGACCGTGCAGGAGTTTCGCCCTGTTCTTCCACATCTTCGACGAGACCC
AAGAGCTGGTACTTCAACGAGAACATGGAGAGGAATGCAAGGGCCCCCTGCACACATCCAGATGGAG
GACCCCACTTCAAGGAGAACTACAGGTTCCACGCCATCAACGGCTACATCATGGACACCTTGCC
GGCCTGGTGATGGCCAGGACCAGAGGATCAGGTGGTATCTGCTGAGCATGGGCGAGCAACGAGAAC
ATCCACAGCATCCACTTCAGCGGCCCACTGTTCCACCGTGAGGAAGAAGGAGGATACAAGATGGCC
CTGTACAACCTGTACCCCGGCGTGTTCGAGACCGTGAGATGCTGCCACGAAAGGCCGGCATCTGG
AGGGTGGAGTGCTGATCGCGGAGCACTGCACCGCCGCATGAGCACCTGTTCTCTGGTGTACAGC
AACAAAGTGCCAGACCCCGTGGGCATGGCCAGCGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACCGCCCTCT
GGCCAGTACGGCCAGTGGGCCCCAACGTGGCCAGGCTGCATACAGCGGCAGCATCAACGCCCTGG
AGCACCAAGGAGCCCTTCAGTGGATCAAGGTGGACCTGCTGGCCCCATGATCATCCACGGCATC
AAGACCCAGGGCGCCAGGAGAGTTTACGAGCGTGTACATCAGCCAGTTCATCATCATGTACAGC
CTGGACGGCAAGAAGTGGCAGACCTTACAGGGCCAAACGACCCGCCACCTTGATGGTGTCTCTCGGC
AACGTGGACAGCAGCGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCCCCCATCATCGCCAGGTACATCAGG
CTGCACCCACCCACTACAGCATCAGGAGCACCTCGCGATGGAACCTGATGGGCTGCACCTGAAC
AGCTGCAGCATGCCCTGGGCATGGAGAGCAAGGCCATCTCTGACGCCAGATCACCGCCAGCAGC
TACTTCAACAACTGTTGCCACCTTGGAGCCCCAGCAAGGCCAGGCTGCACCTGCAGGGCGAGGAGC
AACGCCCTGGAGGCCCGAGGTGAACAACCCCAAGGAGTGGCTGCAGGTGGACTTCCAGAAAGCATCA
AAGGTGACCGGCGTGAACCCAGGCGGTGAAGAGCTGCTGACCAAGCATGTACGTGAAGAGGTTT
CTGATCAGCAGCAGCAGGACCGACCAAGTGGACCTGTTCTTCCAGAACGGCAAGTGAAGGT
TTCCAGGGCAACGAGCAGCTTCAACCCCGTGGTGAACAGCTGGACCCCCCTGCTGACCAAG
TATCTGAGGATCCACCCCAAGAGCTGGGTGCACACAGATCGCCCTGAGAATGGAAGTCTGGGATGC
GAGGCCAGGACCTGTACTGA (配列番号:100)

【図 4 1 A】

CS23m2-FL-NA
ATGCAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTTCTGTGCTGCTGAGGTCTGCTTCTCTGCCACCAGG
AGATACTACTTGGGCGCCGTGGAGCTGAGCTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGCGAGCTGCC
GTGGAGCCAGAGTTTCCCCCAGAGTGCACAGAGCTTCCCCCTCAACACCTCAGTGGTGATCAAG
AAGACCTGTTCTGGAGTTTCAACGACACCTGTTCAACATTCGCCAAGCCAGGCCCCCTGGATG
GGCTGCTGGGCCCCACCATCCAGGCGAGGTGTACGACACCTGTGCTTCACTGCTGCTGCTGCTG
GACAGCCACCCCTGAGCTGCACGCCGTGGGCGTGGCTACTGGAAGTCTCTGAGGGCGCGAG
TATGACGACACAGACCAGCCAGAGGGGAGAGGAGGACGACAAAGTGTCTCCCGCGAAGGACCAACC
TACSTGTGGCAGGTGCTGAAGGAGAAOGCCCCACTGCCAGCGACCCCCCTGCCTGACCTACAGC
TACCTGAGCCACGTGGACCTGGTGAAGGACCTGAACCTTGGCCTGATCGGCGCCCTGCTGGTGTGC
AGGGAGGGCAGCCTGGCCAGGAGAGAACGCCAGACCTGCGACACCTTATCTGCTGCTGCTGCTGCTG
TTGCTGAGGGGCAAGAGCTGGCACAGCGAGACCAAGAACGCTGATGCAGGACAGGGATGCGCGCC
TCTGCCAGGGCCTGGCCCAAGATGCACACCTGGAACGGCTACGTGAACAGGAGCCTGCCCGGCTG
ATCGGCTGCCACAGGAAGTCTGTGTACTGGCAGCTGATCGGATGGGCACCAACCCCGAGGTGCAC
AGCATCTTCTTGGAGGCCACACCTTCTGCTGAGGAACACAGCGAGGCCAGCTGGAGATCAGC
CCCATACCTTCTGACCGCCAGACCTGCTGATGGACCTGGGCGAGTCTCTGCTGTTCTGCCAC
ATCAGCAGCCACCAAGCAGCGGCATGGAGGCTTACGTGAAGTGGAGAGCTGCCCGAGGAGGCC
CAGCTGAGGATGAAGAACACAGGAGGCGGAGGACTATGATGATGACCTGACCGCATCTGAGATCTC
GACCTGGTGAGGTTTGTATGATGACAAACAGCCCGAGTTCATCCAGATCAGGTCTGTGGCCAAAGAC
AGCCCAAGAGCTGGGTGCATACATCGCCCGCAGGAGGAGGACTGGGACTGACCTGCCCGCTGTG
CTGGCCCCGACGACAGGAGCTACAAAGGCCAGTACTGAAACAGGGCCCCCAGAGGATCGGAGC
AAGTACAAGAGCTCAGATTATATGGCCTACACCGCAGGAGACCTTCAAGCCAGGAGGCCATCCAG
CAGAGTCTGGCATCTTGGGCCCCCTGCTGTACGGCGAGGTGGGCGACACCTGCTGATCATCTTC
AAGAACCGAGCCAGCAGGCCCTACAACTCTACCCCCAGCGCATCAGCATGTGAGGCCCCCTGTAC
AGCAGGAGGCTGCCAAGGGCGTGAAGCACTGAAGGACTTCCCCATCTTGGCCCGGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACCTGACCTGGAGGATGGCCCCACCAAGTCTGACCCAGGTGCTGACCAAGG
TACTACAGCAGCTTCTGTAACATGGAGGGACCTGGCCTCTGGCCTGATCGGCCCTGCTGTGATC
TGCTACAGGAGAGCGTGGACAGAGGGGCAACAGATCATGTCTGACAAAGGAAGTCTGATCTCTG
TTCTCTGTGTTTCGATGAGAACAGGAGCTGTTATCTGACCGAGAACATCCAGAGTCTCTGCCAAT
CCCCCGCGCTGCAGCTGGAGGACCCGAGTTCAGGCCAGCAACATCATGCACAGCATCAACGGC
TACGTGTTGCACAGCCTGCAGCTGTCTGTGTGCTGCACAGGTTGGCCTACTGGTACATCTTCAGC
ATCGGCCCCAGACCGGACTTCTGTCTGTGTTCTTCTGTGGCTCAAGAGCAAGATGTGTG
TACGAGGACACCTGACCTGTTTCCCCCTTACGCGGCGAGACCGTGTTCATGAGCATGGAGAACCCC
GGCCTGTGGATCTGGGCTGCCACAACAGCGACTTCAGGAACAGGGGATGACCCGCTGCTGA
GTCAGAGCTGCGACAAGAACACCGGCGACTACTACGAGGACAGCTACGAGGACATCAGCGCCTAC
CTGCTGAGCAAGAACACCGCATCGAGGCCAGGAGCTTCAGCCAGACCCCCCTGCTGGAAGAGG
CACCAGAGGGAGATCACCAGSACCACTCGACAGCGACCCAGGAGAGATCGACTATGATGACACC
ATCAGGCTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTCAGACATACAGACGAGGACGAGAACAGCAGGCCAGG
AGCTTCCAGAAGAAGACCAAGGCACTACTTCTATCGCCGCTGGAGAGGCTGTGGGACTATGGCATG
AGCAGCAGCCCCACGCTGCTGAGGAACAGGGCCACAGCGCGACGCTGCCCAAGTTCAAGAAGGTG

(続く)

【図 4 1 B】

GTGTTCCAGGAGTTTACCAGCGGCAGCTTACCCAGCCCCGTGACAGAGGCGAGCTGAACGAGCAC
CTGGGCGTGTGGGCCCCACATCAGGGCCGAGGTGGAGGACAACATCATGGTGACCTTCAGGAAC
CAGGCCAGCGGCCCTACAGCTTCTACAGCAGCCTGATCAGTACGAGGAGGACCAAGGCGAGGG
GCGGAGCCAGGAAGAACTTCGTGAAGCCCCAACGAGACCAAGACCTACTTCTGGAAGGTGCAGCAC
CACATGGCCCCCACCAGGACGAGTTTCGACTGCAAGGCCCTGGGCGCTACTTCTCTGATGTGGACCTG
GAGAGGAGCGTGCACAGCGGCCCTGATCGGCCCCCTGCTGGTGTGCCACACCAACACCTGAAACCC
GCCACGCGAGGCGAGGTGACCTGCGAGGAGTTTCCGCTGTTCTTCCACATCTTCGAGGAGACCAAG
AGCTGCTACTTCAACGAGAACATGSAGAGAACTGCAGGGCCCCCTGCAACATCCAGATGGAGGAC
CCCACCTTCAAGGAGAACTACAGGTTCCAGGCCATCAACGGCTACATCATGGACACCTGCCCGGC
CTGGTGATGGCCCCAGGACAGAGGATCAGGTGGTATCTGCTGAGCATGGGCGACCAACGAGAACATC
CACAGCATCCACTTCAGCGGCCACGTGTTACCGGTGAGGAAGAAGGAGGAGTACAAGATGGCCCTG
TACAACCTGTACCCCGGCGTGTTCGAGACCGTGGAGATGCTGCCACGCAAGGCCGGCATCTGGAGG
GTGGAGTGCTGATCGCGGAGCACTGCACGCCGGCATGAGCACCTGTTCTCTGGTGATCAGCAAC
AAGTGCCAGACCCCTGGGCATGGCCAGCGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACCGCCTCTGGC
CAGTACGCCCATGTGGGCCCCCAAGCTGGCCAGGCTGCATACAGCGCGCAGCATCAAGCCTGGAGC
ACCAAGGAGCCCTTCAGCTGGATCAAGGTGACCTGCTGGCCCCCATGATCATCCACGGCATCAAG
ACCCAGGGCGCGCAGGAGAACTTCAAGCAGCCTGTACATCAGCCAGTTTCAATCATGTACAGCCTG
GACGGCAAGAAAGTGGCAGACTTACAGGGCGAACAGCACCGGCACCTGATGTTGTTCTTCGGCAAC
GTGGACAGCAGCGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCCCCCATCATCGCCAGGTACATCAGGCTG
CACCACCCCACTACAGCATCAGGAGCACCTTGGGATGGAATGATGGGCTGCGACCTGAACAGC
TGCAGCATGCCCTGGCGATGGAGAGCAAGGCCATCTCTGACGCCAGATCACCGCCAGCAGCTAC
TTTCAACATGTTTGGCCACCTTGGAGGCCCAAGGCCAGGCTGCACCTGCAGGGCAGGAGCAAC
GCCTGGAGGCCCTCAGTGAACAACCCCAAGGAGTGGCTGCAGGTGGACTTCCAGAAGACATGAAG
GTGACCGGCGTGACACCCAGGGCGTGAAGAGCCTGCTGACCAGCATGTACGTGAAGGAGTTCTCTG
ATCAGCAGCAGCGAGGACGGCCACCGAGTGGACCTGTTCTTCCAGAACGGCAAGTGAAGGTGTTT
CAGGGCAACCAAGGACAGCTTCAACCCCGTGGTGAACAGCCTGGACCCCCCTGCTGACCAAGTAT
CTGAGGATCCACCCCAAGAGCTGGGTGCACACAGATCGCCCTGAGAATGGAAGTCTGGGATGCGAG
GCCAGGACCTGTACTGA (配列番号:101)

【図 4 2 A】

CS23m1-FL-NA
ATGCAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTTCTGTGCTGCTGAGGTCTGCTTCTCTGCCACCAGG
AGATACTACTTGGGCGCCGTGGAGCTGAGCTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGCGAGCTGCC
GTGGAGCCAGAGTTTCCCCCAGAGTGCACAGAGCTTCCCCCTCAACACCTCAGTGGTGATCAAG
AAGACCTGTTCTGGAGTTTCAACGACACCTGTTCAACATTCGCCAAGCCAGGCCCCCTGGATG
GGCCTGCTGGGCCCCACCATCCAGGCGAGGTGTACGACACCTGTGGTGCATCACCCTGAAGAACATG
CGCAGCCAGCCTGAGCCTGCACGCGTGGGCGTGAGCTTGCAGGCGCTGAGGAGCTTGGGCGCCGAG
TATGACGACCAAGACGACCGAGAGGGGAGAGGAGGAGCAGCAAGGTGTTCTCCGGCGGCGAGCCACCC
TACCTGTGGCAGGTGCTGAAGGAGAACCGCCCATGACCGACGACCCCTGCTGCTGACCTACAGC
TACCTGAGCCACGTGGACCTGGTGAAGGACCTGAACCTTGGCCTGATCGGCGCCCTGCTGGTGTGC
AGGAGGGGCGAGCCTGGCCAGGAGAGAACGCCAGACCTGCAAGAGTTTATCTCTGTTGTTTCCGCTG
TCTGATGGGGCAAGAGCTGGCACAGCGAGACCAAGAACGCTGATGCAGGACAGGATGCGCGCC
TTCGCCAGGCGCTTGGCCCAAGATGCACACCTGAAACGCTTACGCGCAGCAGCTGCCGCGCTG
ATCGGCTGCCACAGGAAGTCTGTGTACTGGCAGCTGATCGGATGGGCACCAACCCCGAGGTGCAC
AGCATCTTCTTGGAGGGCCACACCTTCTGCTGAGGAACACAGGCGAGGCCAGCTGGAGATCAGC
CCCATCACTTCTTGAACGCCAGACCTGCTGATGGACCTGGGCGAGTTCTCTGCTGCTCTGCCAC
ATCAGCAGCCACCAAGCAGCAGCGCATGGAGGCTTACGTGAAGTGGACAGCTGCCCGAGGAGCCC
CAGCTGAGGATGAAGAACACAGGAGGGCCAGGAGTATGATGATGACCTGACCGACTCTGAGATG
GACGTGGTGAGGTTTGTATGATGACAAACAGCCCGAGTTCATCCAGATCAGGTCTGTGGCCAAAGAC
CACCCCAAGACCTTGGGTGCATACATCGCCCGCAGGAGGAGACTGGGACTACGCCCTCTGCTGATG
CTGGCCCCCGACAGCAGGAGCTACAAGAGCCAGTACCTGAACAACGGGCCCCCAGAGGATCGCGAGG
AAGTACAAGAAGGTGAGATTATGGCCTACACGACGAGACCTTCAAGACCAAGGAGGCCATCCAG
CAGGATCTGGCATCTGGGCCCCCTGCTGTACGGCGAGGTGGGCGACACCTGCTGATCATCTTC
AAGAACCGAGCCAGCAGGCCCTACAACTCTACCCCCAGCGCATCAGCATGTGAGGCCCCCTGTAC
AGCAGGAGGCTGCCAAGGGCGTGAAGCACTGAAGGACTTCCCCATCTTGGCCCGGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACCTGACCTGGAGGATGGCCCCACCAAGTCTGACCCAGGTGCTGACCAAGG
TACTACAGCAGCTTCTGTAACATGGAGGGACCTGGCCTCTGGCCTGATCGGCGCCCTGCTGTATC
TGCTACAAGGAGAGCGTGGACCAAGAGGGCAACAGATCATGTCTGACAAGAGGAACGTGATCTGT
TTCTCTGTGTTTCGATGAGAACAGGAGCTGGTATCTGACCGAGAACATCCAGAGGTTCTCTGCCAAC
CCCGCGCGGCTGACCTGGAGGACCCCGAGTTCCAGGCCAGCAACATCATGCACAGCATCAACGGC
TACSTGTTCGACAGCCTGCAGCTGTCTGTGTGCTGCACAGGTTGGCCTACTGGTACATCTTCAGC
ATCGGCGCCCAAGACCGGACTTCTGTCTGTGTTCTTCTGTGGCTACACCTTCAAGAGCAAGATGTG
TACGAGGACACCTGACCTGTTTCCCCCTTACGCGGCGAGACCGTGTTCATGAGCATGGAGAACCCC
GGCCTGTGGATCTTGGGCTGCCACAACAGCGACTTCAGGAACAGGGGCGAGCATGACCCGCTGCTGA
GTCAGCAGCTGCGACAAGAACACCGGCGACTACTACGAGGACAGCTACGAGGACATCAGCGCCTAC
CTGCTGAGCAAGAACACCGCATCGAGGCCAGGAGCTTGGACTTGGCCTGATCGGCGCCCTGCTGTATC
TGCTACAAGGAGAGCGTGGACCAAGAGGGCAACAGATCATGTCTGACAAGAGGAACGTGATCTGT
TTCTCTGTGTTTCGATGAGAACAGGAGCTGGTATCTGACCGAGAACATCCAGAGGTTCTCTGCCAAC
CCCGCGCGGCTGACCTGGAGGACCCCGAGTTCCAGGCCAGCAACATCATGCACAGCATCAACGGC
TACSTGTTCGACAGCCTGCAGCTGTCTGTGTGCTGCACAGGTTGGCCTACTGGTACATCTTCAGC
ATCGGCGCCCAAGACCGGACTTCTGTCTGTGTTCTTCTGTGGCTACACCTTCAAGAGCAAGATGTG
TACGAGGACACCTGACCTGTTTCCCCCTTACGCGGCGAGACCGTGTTCATGAGCATGGAGAACCCC
GGCCTGTGGATCTTGGGCTGCCACAACAGCGACTTCAGGAACAGGGGCGAGCATGACCCGCTGCTGA
GTCAGCAGCTGCGACAAGAACACCGGCGACTACTACGAGGACAGCTACGAGGACATCAGCGCCTAC
CTGCTGAGCAAGAACACCGCATCGAGCCAGGAGCTTCAGGCAGAACCCCCCGTGTGAAGAGG
CACCAGGAGGACTCACCAGGACCCCTGCAGAGCGACCCAGGAGAGATCGACTATGATGACACC
ATCAGGCTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTCAGACATACAGACGAGGACGAGAACAGCAGGCCAGG
AGCTTCCAGAAGAAGACCAAGGCACTACTTCTATCGCCGCTGGAGAGGCTGTGGGACTATGGCATG
AGCAGCAGCCCCACGCTGCTGAGGAACAGGGCCACAGCGCGACGCTGCCCAAGTTCAAGAAGGTG

(続く)

【图 4 2 B】

ATGTTCTCAGGAGTCTACCGAGGCGAGCTTACACCGGCCCCGTGTACAGAGGCGAGCTGAACGAGGACAT
CTGGGCTCTCTGGGCCCCCTACATCAGGGCCGGGTTGAGGAGCAACATCATGTGAGCTTCTACGAAG
CAGCGCAGCAGGCCCCATACAGTCTACAGCAGCTTGATACAGTACAGAGGAGGCAGAGGCGCAGGCG
GCCGAGGCCGAGGAAGACTCTGTGATAGGCCCAAGGATACAGCTTACTTCTGGAAGTTGCAGCAGC
CATCATCTGGCCCCACCAAGACGAGTTGCAGCTGCAAGGCTCTGGGCTACTTCTCTGATGTGGAGCTCT
GAGAAGGAGCTGTGCACAGGCGGCTGATCGGCCCTCTGTGTGTGCCAACCAACACCTCTGAACCCCTG
GCCGACGGCAGGAGAGTGTACGCTGTACAGAGTCTGCCCTCTGTCTTCTACATCTCTCAGCAGAACCAAG
AGCTGGTACTTCACCGAGCAATCTGGAGGAGAACTGCAGGGGCCCTCTGCAACCTACAGATGGAGGAGC
CCCCCTTCAAGGAGAACTACAGGTTTACGCCCATCAAGGCTCATCATGTGACCACTCTGCCCGCTG
CTGGTGTATGGCCAGGACAGGAGCTACAGTGTGTATCTGCTGAGCATGGGACGACACAGGAACATCT
TACAGCATCTCACTTACAGGCTTCTGCTTCCAGCTGAGGAAAGGAGGTACAAGATGGCCCTGT
TACAACCTCTATACCCCGGTGTCTCAGACAGCTGGAGATCTGCCCCAGCAAGGCCGATCTCTGGAGG
GTGGAGTGTGCTATCTGGCGAGACATCTGCAGCCGGCATGAGCAACCTGTCTCTGGTGTACAACAACAA
AAGTGCAGCAACCCCCCTGGGACTTGGCCAGGCCCACTTACAGGGACTCTCAGATCAACCGCCTCTGGG
AGTACAGCGGCTAGGCGCCCCAGCTGTGGCAGAGCTGTCTACAGCGGACAGATCAACCGCTGGAGGAC
AACCAAGGACCTTCTGAGCTGATCAAGCTGTGAGCTGTGGCCCCGATCATCATCCGCGATCAG
ACCCAGGGCGGCCAGGACAGAGTTCTACAGAGCTGTACATCAACCCAGTTTCATCATCTGTACAACGCTGT
CAGCGGCAAGAGTTGGCAGACTACAGGCGGCAACAGCCAGCCCTGTATGGTGTCTTCTCGGCAAC
GTGACAGCAGCGGCATCAAGCAACAATCTTCAACCCCCCATCATGCGCAGGTACATCAGCTGT
CACCACCACCTCATGAGCATCAGGACACCTCTCGGATGGAATCTGTGGGTCTGCAGCTTGAAAGCGT
TGCAGATCTCCCTTGGGCTGGAGAGGAGGCCATCTTCTGAGCGCCAGATCGCCAGCAGGACATCT
TCTCCACCAATATCTTGCACACTTGGAGCGCCAGCAGGAGGCTGACCTTGCAGCGGCGAGGACGATC
GCTCGAGGCGCCGAGTGAACAAACCCCAAGAGTGGTCTGAGGTGAGTCTTCAGAGACCATGAAG
GTGACCGGGCTGACCACCGGCGCTGAAGAGCTGTGTGACCAAGCTGTACGTGTGAAGGAGTCTCTGT
ATCAGCAGGACAGCAGGACGGCCAGGCTGTGACCTCTTCTTCCAGAAAGCGGCAAGTGAAGGTGTCT
CAGGCGAACCCAGGACAGCTTCAACCCCGTGTGAACAGCTGTGAGCCCCCTCTGTGACAGGTAT
CTGAGGATCAACCCCGAGAGCTGGTGCACCAATCTGCCCTGAGAATGGAGTGTCTGGATTCGAG
GCCGAGGACTCTGACTGA (配列番号: 102)

【图 4 3 A】

CS23m23-FL-NA

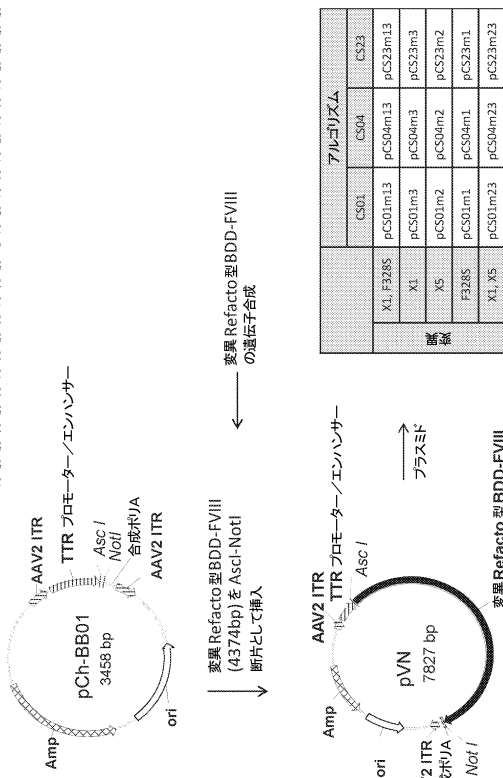
ATCGAATTAGAGCTGAGCTCTGGTTCTTCTCTGTGCCCTGCTGAGGTTCTGCTTCTCTGTGCCACAGG
AGATACATCTCTGGGCGCCGTGGAGCTGAGCTGGGACTACATCGAGTCTGACCTGGGCGAGGCTGCTCT
GTGGACGACAGGTTCCCCCGAGAGCTGCCAAGAGCTCCGCTTCAACCTCACTAGTGGTGTACAG
AGAACCCCTGTTCTGTGAGTTCACCGACCACTGTTTCAACATCGCCAGGCCGACCCCTCTGGATG
GGCTCTGTGGGCGCCACATCCAGGCGAGSGTTATGACACCGCTGGTGTGCTACCTGAAGAACATG
CGCCAGCCACCCCTGAGCTCTGACCGCTGGGGCTGAGTCTATGAACTCTCTGAGGCGCCGAG
TATGACGACGAGCAGCGGACGAGGAGGAGGAGGACGACAGGTGTTCCCGGCGACGACCAACG
TACGTTGTGGCAGTGCTGAAGGAGAACGCGCCACTGACGACGACCCCTCGCTGACCTACAGT
TACCTGAGGAGCTGTCGACCTGGTGGAAGCACTGAATCTTGCCCTGATCGGGCCGCTGTTGTGTG
AGGAGGAGGACGCTGGCCAAAGGAGAACCCAGCACTTGCACAACTTATCTCTGCTGTTCGCGTG
TTCGATGAGGCGCAAGAGTGTGCACAGCAGGACAGGAAACAGCTGATGACGACAGAGGATGCGCCG
TCTGCGAGGCGCTGGCCAAAGTGTACAACTGACCAAGGCTGACCAAGGAGGCTGCGCCGCTGAT
ATCGGCTGCCACAGGAAGTCTGTGTACTTGGACAGTGATCGGCTATGGGACCAACCCGAGTGTGAC
AGTCATCTCTCTGGAGGCCCACAGCTCTCTGGTGAGGAAACCAAGCGAGGCGCCAGCTGGATACAG
CCCATCACTCTTGACGCCACAGCTCTGCTGATGACCTGGGCGACTTCTGCTGTCTTGGCCAC
ATCAGACCCACCAAGCAGCGAGTGTGAGGCGCTACTGTAAGGTGGAACGAGTGGCCGCGAGAGCCC
CAGCTGAGGATGAGAAACACGAGGAGGCGAGGACTGATGATGATGACCTTGACGAGCTCTGAGATG
GAGCTGTTGAGGTTGATGATGACAAACGCGCCAGTCTTATCCAGATCAGGTTCTGGGCCAAAGAG
CACCCCAAGACTGGTGCACTACATCGCCCGCGAGGAGGAGGACTGGGACTACGCCGCCCTCTGTG
TGGCCCGACGACCTGAGCTACATAAGAGCCAGTACTGAAACAGGGCCCCAGAGGATGCGGAGG
AAGTACAAAGAGGCTCAGATTCTGCTGTCTACCCAGCAGAGCACTTCAAGCAACGAGGATCAATCCAG
CAGAGTTCTGTGACTCTTGGGCCCTCGCTGATGACGCGAGGTTGGGGCAGACCTGCTGATCTTTC
AAGAACGAGGCGCAGCGGCGCTTCAACATCTACCCCGCCGAGTACAGGATGTGAGGCCCGCTGTGAC
ACGAGGAGGCTGGCCACAGGGGCTGAAGCACTTGCATGAGGACTTCCCATCTCTGGCCGCGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACGTGACCGTGGAGGATGGCCCACTAAGTCTGACCCGAGGTGCTTGACCAGG
TACTACAGAGCTTGTGTGAATGAGAGGAGGACTGGGCTCTGGGCTGTGCGGCTCTGATCTGATCT
TGCTACAGGAGAGCGCTGACACAGAGGGGCAACAGCATATGTTCTGACAGAGGAAGCTGTGATCT
TCTCTCTGTGCTGATGAGAACAGGAGTGTGTTATCTGACCGAGAAACATCAGAGGTTCTCTGCCAAC
CCCGCGGGTGTGAGTGTGAGGAGCCCGAGTTTCAGGCGAGCAACATCATGTCACAGATCAACGGG
TACTGTGTCGACAGCTCGACCTGTCTGTGTGCTCTCTCTGAGTGTGAGCTTCAAGCTGACCTGAGT
ATCGGCGCCGACAGCGACTCTGTGCTGTGTTCTCTCTGCGGTACCTTCAAGCAACAAGTATGSGT
TACGAGGACACCTTGACCTGTTCCTCTCAGCGGCGAGCGCTGTTCTAGTACATGGAGAAACCC
GGCTCTGTGATCTCTGGGCTGCCAACAAACGACATCTCAGGAACAGGGGCTACGACCGCTCTGTAAAT
CTGACAGCTTCGCAAGAACACCCGGGCACTACTACGAGGAGCACTCAGGAGCAATCAGGCGCTCAT
CTGCTGAGAGAGGACACACCACTACGTGACAGCTCCGCTCAGGCGAGAACCTGAGCTGCTGGAAG
AGGCACTGACAGGAGGATCACCAAGCAACCTCGCAGCGACGACAGGAGATCGCATATGATGAC
ACCATCAGCTGGAGATGAAGAGAGGAGGACTTCGACATCTACGACAGGACGAGAAACAGAGCCCC
AGGAGCTTCCAGAGAGAGCAGGACCACTTCTATCGCCCGCTGGAGAGGCTGTGGGACTATGGC
ATGACGAGCAACCCCCATGTGCTGAGAAACAGGCGCCAGGCGGACGCTGCCCACTTCAAGAA

(続<)

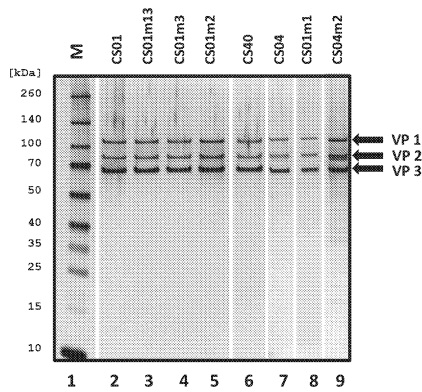
【図 4 3 B】

CTCGGTGTTCAGGAGATCTCACGAGCGGACGCTACCCACGCGCTGTACAGAGCGGAGCTGAAGACG
 CACTGGGCCCTGTGGGCCCTCTACATCAGGCGCGAGGTGGAGAGCAACATCATGGTGACCTTCAGG
 AACCCAGGCCACGAGGCCCTACAGCTTCTACAGACGCTGTATCAGTACGAGGAGGACCAAGAGCAG
 GCGCCGGAGCGCCAGGAAGAACTCTGGTAGGCGCAACGAGACCAAGCACTTCTGGAAAGTGAGCTG
 CACACATATGGCCGCCCAAGGAGCAATTCGATCGAAGGCTGGGCCATCTTCTCTGATGTGGAC
 CTGGAGAAGACGCTGCACAGCGGCTGTATCGGCCCTCTCTGGTGTGCACACCAACCACTGAAAC
 CGCCGCCACGGGAGCGAGTGCAGCTGCAGAGTGTGCCCTCTTCTACCATATCTCTGACGAGCAAG
 AAGAGCTGTGTACTTACCGAGAACTGGAGAGGAATCGAAGGCGCTGTGCAACTCCAGATCCAGATGGAG
 GACCCCTCTCTACAGGAAGATACAGGTTTCCAGCGCATACACGGCTACATATGGACACCTCTCG
 GGCTTGTGTATGGCCAGGACACAGGATCAGSTGGTATCTGCTGAGCATGGGCGACCAACGAGAAT
 ATGCACACGATCCACTTCAGGCGGCGATGTGTCACCTGTAGGAAGAGAGGAGATACAAATGGCC
 CTGTACAACTTGTACCCGGGTGTTCGACAGCTGGAGATGCTGCCACGAAAGCGGCGGATCTCG
 AGGTTGAAGTGTGCTGTATGGGACGAGCATCGACCGCGGATACAGGACCTGTCTCTGGTGTACAGG
 AACTGAGTGTGCAGACCCCTGGGATGTGCACGGGCGCATACAGGAGTCTTCAGATACAGCGCTCT
 GGCCAGTACGGCCAGTGGGCCCTCAAGTGTGGACAGGCTGCATACAGCGGACGAGATCAAGCGCTG
 AGCACCAAGGAGCCCTTCAGCTGGATCAAGGTGGACCTGTCTGGCCCCATCATCATCCAGGCATC
 AAGACCCAGGGCGCCGAGCAGAACTTCAGCAGGCTGTACATCAGCCASTTCACTCATGTACAGCT
 CTGGACCGCCAGAAGTGTGGACACTACAGGGGCAACAGCCAGCCGACATGATGGTGTCTTCGGG
 AACTGTGCACAGCAGCGGCATCAGCAACAATCTTCAACCCCCCATCTCGCGAGTGATACATGAG
 CTCGACCCACCACTACAGCATCAGGACAGCTCGGGATGGAATCATGGGCTCGGCACCTGAAC
 AGCTGACATTCGCTCTGGGATGTGAGAGCAAGGCCATCTCTGACGCCCACTGCCGACAGCAGG
 TACTTTCACAACTGCTTGTGCCCACTGGAGCGCCAGCAGGAGAGCTGCACTTGCAGGGCAGGAGC
 AACGCTGTGAGGGCCGAGTGTGAACAAACCCAGGAGTGGCTCAGGTGTGACTTCAGAAAGACATC
 AAGGTGACCGGGCTGACCACCAGGGGCTGAAGAGCTGTCTGACCAGCATGTACGTGAAGAGTGT
 CTGTATCAGCAGCAGCAGGAGGGCCACCATGTGAGCCTGTCTTCCAGAGAGCGCAAGTGAAGGTG
 TTCGAGGAGCAACAGCAGACGATCTACCCCGTGTGAACAGCTGCACCCCCCTGCTGACAGG
 TATCTTGAGATCACCCCTCAGCTGGGTGCACAGATCGCCCTTGAGATGGAAGTGTCTGGGATCG
 GAGGCCACCGGCTGTGTACTGA (配列番号:103)

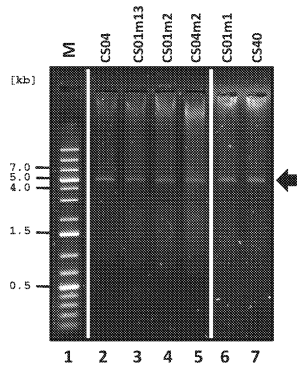
【図 4 4】



【図 4 5】



【図 4 6】



【図 4 8】

CS01-LC-NA

g agatcaccag gacaaccctc
cagctctgacc aggaagagat tgactatgat gacaccattt ctgtggagat gaagaaggag
gactttgaca tctatgatga cagtctccaa gatcattcca gaagaagaca
agacactact tcaattgtctc tgtggaaaga ctgtgggact atggcatgtc tteectctccc
catgtctctca ggaacagggc acagtctggc tctgtgccac agttcaagaa agtggctctc
caggagttca ctgatggctc attcaccacg cccctgtaca gaggggaact gaatgagcac
ctgggactcc tgggaccata catcagggct gaggtggaag acaacatcat ggtgacattc
agaaaccagg cctccaggcc ctacagcttc taactctccc tcatcageta tgaggaagac
cagagacaag gggctgagcc aagaagaac tttgtgaaac ccaatgaac caagacctac
ttctggaaag tccagacca catggcacc accaaggatg agtttgactg caaggcctg
gcatacttct ctgatgtgga cctggagaaa gatgtgact ctggcctgat tggccactc
ctggctctgcc acaccaaac cctgaaccct gcacatgaaa ggaagtgac tgtgcaggag
tttgccctct tcttccacct ctltgatgaa accaagtcat ggtacttca tgagaacatg
gagaaaaact cgagagcacc atgcaacatt cagatggaag accccacctt caaggagac
tacaggttcc atggcatcaa tggctacatc tgcctgggct tgtcatggca
caggaccaga gaatcagatg gtacctgctt tctatggat ccaatgagaa cattcactcc
atccacttct ctgggcatg ctctcactgt agaaagaagg aggaatacaa gatggccctg
tacaacctct accctgggtg ctttggagat gtggagatgc tggcctcaa agctggcatc
tggagggtg aatgcctcat tggggagcac ctgcatgtct gcatgtcaac cctgttctct
gtctacagca acaagtggca gacaccctg ggaatggcct ctggccacat cagggaactc
cagatcactg cctctggcca gtagtgccag tgggaccca aactggccag gctccactac
tctggctcca tcaatgcatg gtcaaccaag gagccattct ctggatcaa ggtggacctg
ctggcaccga tgatcattca tggcatcaag acacagggg caagacagaa attctcctct
ctgtacatct cacagttcat catcatgtac tctctggat gcaagaagt gcagacatac
agaggcaact ccactggcac cctcatggtc tctttggca atgtggacag ctctggcatc
aagacaacaa tcttcaacc tcccatcatt gccagataca tcaggctgca cctctgtcga
tactcaatca gatcaaccct caggatggaa ctgtatggat gtgacctgaa ctctctgtca
atgccccctg gaatggagac caaggccatt tctgatgccc agatcactgc actctettac
ttcaccaca tglttgccac ctggtcacc tcaaaagcca gctgcacot ccaggggaaga
agcaatgcct ggagaccaca ggtcaacaac ccaaaggat ggctgcaagt ggaactccag
aagacaatga aagtcactgg ggtgacaacc cagggggtca agtctctgt cactctcaatg
tatgtgaagg agttcctgat ctcttctcca caggatggcc accagtggac actottctct
cagaatggca aagtcgaagt gttccagggc aaccaggact ctttcaacac ttgtgtgaa
tcaactggacc cccctctctc gacaagatac ctgagaattc accccagtc ttgggtccac
cagattggcc tgagaatgga agtctctgga tgtgaggac aagacctgta c

(配列番号: 25)

【図 4 7】

CS01-HC-NA

gcc
accaggagat actacctggg ggctgtggaa ctttcttggg actacatgca gtctgacctg
ggagagctgc ctgtggatgc caggttccca cccagagtgc ccaagtctct ccaatgctcc
acctctgtgg tctacaagaa gacactcttt gtggaattca ctgaccacct gtccaacatt
gcaaaaccga gccaccctg gatgggactc ctgggaccca ccaatcaggc gtgaggtgat
gacactgtgg tcatcaccct caaagaatgc gcattccccc ctgtgtctct gcattgtgtg
ggagtctcat actggaagc ctctgaagg gctgagtatg atgaccagac atccacagaga
gagaagagg atgacaaggt gttccctggg ggaatctaca cctatgtgtg gcaagtctct
aaggagaatg gacctactgc atctgaccca ctctgctga cactactccta ctttctctcat
gtggacctgg tcaaggacct caactctgga ctgattggg cactgtgtgt gtgcagggaa
ggatccctgg ccaaggagaa aaccacagca ctgcacaagt taattctctc gtttctgtct
tttgatgagg gcaagtcttg gcactctgaa acaagaact cctgatgca agacagggat
gtgctctctg ccaggggcat gcccaagatg cacaactgtg atggctatgt gaacagatca
ctgctgtgac taattggctg ccacaggaaa tctgtctact ggcattgtgt tggcatgggg
acaaccctg aagtgcact catcttctct gagggacaca ccttctgtgt cagggaaccac
agacaagcct ctctggagat ctctcccatc acccttctca ctgcacagac actgtgtgatg
gacctgggac agttctctgt gttctgccc atctcttccc accagcatga tctgtgtgaa
gcctatgtca aggtggactc atgcccctgag gaaccacagc tcaggatgaa gaacaatgag
gaggctgagg actatgatga tgacctgact gactctgaga tggatgtgtg cagatttgat
gatgacaact ctccatctct cattcagatc aggtctgtgg caaagaaaca ccccaagaca
ttgggtgact acattgtctg tgagggaagg gactgggact atgcaccact ggtcctggcc
ctgatgaca ggagctacaa gtctcagta ctcaacaatg gcccaaaa aattgggaaga
aagtacaaga aagtcatgatt catggcctac actgatgaaa ccttcaagac aagagaagcc
attcagcatg agtctggcat tctgggacca ctctgtatg ggggaagtgg agacaccctg
ctcatctatc tcaagaacca ggctccagg cctacaaca tctaccaca tggcatcact
gatgtcaggc caggtctacag caggagactg ccaaaagggg tgaacacct caaggactct
cccattctgc ctggagagat cttcaagatc aagtggactg tcaactgtgga ggaatggacca
acaaagtctg accccaggtg cctcaaccga tactactctc ctttctgtga catggagaga
gacctggcat ctggactgat tggaccactg ctcatctgct acaaggagtc tttggaccag
agaggcaacc agatcatgtc tgacaagaga aatgtgattc tttctctctg ctttgtatgag
aacagatcat ggtacctgac tgagaacatt cagagattcc tgcccaacc tgcctgggtg
caactggaag accctgagtt ccaggcaagc aacatcatgc actccatcaa tggctatgtg
tttgactctc tccagcttct tgtctgctg catgaggtg cctactggta ctacttctct
attggggcac aaactgactt ctttctctgc ttctctctg gatacacctt caagcacaa
atgggtgatg aggaacacct gacactcttc ccatctctct gggaaactgt gttcatgagc
atggagaacc ctggactgtg gattctggga tgcacaaact ctgacttca aaacagggtg
atgactgcac tgcctcaagt ctctcctgt gacaagaaca ctggggacta ctatgaggac
tcttatgagg acatctctgc ctactctgc agcaagaaca atggccattga gccccaga
(配列番号: 24X)

【図 4 9 A】

CS01Δ(760-1667) - CS01-SC1-NA

ATGCAGATTGAGCTGTCCACTGCTTCTTTCTGTGCTGCTGAGATTCTGCTTCTCTGCCACCAGGAGATAC
TACCTGGGGGCTGTGGAACTTTCTTGGGACTACATGCAGTGTGACCTGGGAGAGCTGCTGCTGGATGCCAGG
TTCCACCAGAGAGTGCCCAAGTCTTCCATTCAACACTCTGTGGTCTACAGAAGAGACTCTTTGTGGAA
TTCACTGAACCACTGTTCAACATTGCAAAACCCAGACACCTGGATGGGACTCCTGGGACCCACCACTTCAAG
GCTGAGGTGTATGACACTGTGGTCTACACCTCAAGAACATGGCATCCCACTGCTGTCTCTGCTGCTGTG
GGATCTCATATCTGGAAGGCTCTGAAGGGGCTGAGTATGATGACACAGATCCCAAGAGAGAGAAAGAGAT
GACAAGGTGTCTCCCTGGGGATCTCACACCTATGTGTGGGACATCTCAAGGAGAAATGGACCATGGCATCT
GACCCACTCTGCTGACATCTCTACCTTTCTCATGTGGGACTGTGTCAAGGACTCAACTCTGGACTGATT
GGGGACTCTGTGTGTGCGAGGAAGGATCCTGGCCAGGAGAAACCCAGACACTGCACAAATTCATTCTC
CTGTTTGTCTCTTGTGATGAGGGCAAGTCTTGGCACTCTGAACCAAGAACTCCCTGATGCAGACAGGAGAT
GCTGCTCTGCGAGGGCATGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGATCACTGTGCTGACTC
ATTGCTGCGCAGGAAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGAGAACCCCTGAAGTGCATCCATT
TTCCTGGAGGGACACACCTTCTGTGTCAGGAACACAGACAAAGCCTCTCTGGAGATCTCTCCCATCACTTTC
CTCATCTGCACAGACACTGCTGATGGACTTGGACAGTCTCTGTCTGCTGCCACATCTCTTCCACAGCAGT
GATGGCATGGAAGCTATGTCAAGTGGACTCATGCTGAGGAGACACAGCTCAGGATGAAGAACATGAG
GCTGCTGAGGACTATGATGATGACTGACTGACTCTGAGATGAGATGGTGTGATGATGATGATGATGATGAT
CCATCTCTTCACTCAGATCAGTCTGTGGCAAGAAACCCCAAGAGATGGGTGCATCACTTCTGTGAG
GAGGAGACTGGGACTATGCAACCTGTGCTGCGCCCTGATGACAGGAGCTTACAGTCTCAGTACTCTCAAC
AATGGCCCAAGAAATTTGAAGAAGTACAGAACTCAGATTCTGAGGCTACACTGATGAAGAACTTCAAG
ACAGAGAGACCACTCAGATGATGCTGGCATTTGGGACCACTCTGTATGGGAACTGGGAGACACCTTCAAG
CTCATCTCTTCAAGAACAGGCTCCAGGCCCTACACATCTTACCACTGATGCTGAGGCTCTGAGGCC
CTGTACAGGAGAGACTGCCAAAGGGGTGAACACACTCAGGACTTCCCATTTCTGCTGGAGAGATCTTTC
AAGTACAGATGAGCTGCTGCTGTGGAGATGGACCAAAAGTCTGACCCAGGCTGCTCAGGAGATCTATC
TCTCTTTTGTGAACATGGAGAGAGACTGGCATCTGGACTGATTGGACCACTGCTCATCTGCTACAGAGAG
TCTGTGAGCAGGAGAGGCAACAGATCATGTCTGACAAGAGAAATGTGATTCTGTTCTGTCTTTGATGAG
AACAGATCATGTTGACTGACTGAGAACATTCAGAGATTCTGCTGCCAACCTCTGCTGGGTGCACTGGAGAG
CCTGAGTTCCAGGCAAGCAACATCATGCACTTCCATCAATGGCTATGTGTTTGTGCTCTCCAGCTTTCTGTCT
TGCTGCTATGAGGTGGCTACTGGTACATTTCTTTCTATTGGGGCAAACTGACTTCTTCTGTCTTCTTCT
TCTGTATACACTTCAAGCAAGATGGTGTATGAGGACACCTGACACTTCTTCCATTTCTCTGGGAAACT
GTGTTCTATGAGCATGGAGAACCCTGGACTGTGGATTCTGGGATGCCAACTCTGACTCTCAGAAACAGGGGA
ATGACTGCACTGCTCAAAGTCTCTCTCTGTGACAAGAACTCTGGGACTACTATGAGGACTCTTATGAGGAC
ATCTCTGCTTCTCTGCTCAGCAAGAACATGGCCATTGAGCCCAAGAGATACACAGGACACCTCCAGTCT
GACCAAGAGAGATTGACTATGATGACACCACTTCTGTGGAGATGAAGAGAGGAGACTTTGACATCTATGAT
GAGGACAGAGAACCACTTCCAGATCAITCCAGAAGAGACAGACACTACTTCAITGCTGTGGAAGA
CTGTGGGACTATGGCATGCTTCTCTCTCCCATGCTCTCAGGACAGGCGAGCTGCTGCTGTGCCAAG
TTCAAGAAAGTGTCTTCCAGGAGTCTCACTGATGGCTCATTCACCCAGCCCTGTGCTGAGAGGAGTCAAT
GAGCACTCTGGGACTCTGGGACCATACATCAGGGCTGAGGTGAAGACACATCATGCTGACATTCAGAAAC
CAGCCCTCAGGCCCTACAGCTTCTACTCTTCCCTCATCAGCTATGAGGAGACAGAGAGAGGCGCTGAG
CCAGAAAGAACTTTGTGAACCCATGAACACAGACACTACTTCTGGAAGTCCAGACACCACTGGCACC

(続)

【図 4 9 B】

ACCAAGGATGAGTTTGACTGCAAGGCTTGGGCATACCTTCTCTGATGTGGACCTGGAGAAAGATGTGCACCTT
GGCCTGATTGGCCCCATCTCTTGTGCCCACACCAACACCCCTGAACCTGCACATGGGAAGGCATGACTGTG
CAGGAGTTTGGCCCTCTTCTTACCATCTTTTGATGAACCAAGTCATGGTACTTCTACTGAGAACATGGAGAGA
AAGTCGAGAGCACCATGCAACATTCAGATTGGAAGACCCACCTTCAAGGAGAATACAGGTTCATGTGCCATC
AATGGCTACATCATGGACACCCCTGCCTGGGCTTGTATGGCACAGGCAGAGAATCAGATTGGTACTGGCTT
TCTATGGGATCCAATTGAGAACATTCACCTCATCCACTTCTTGGGCATGTCTTCACTGTGAGAAAGAGGAG
GAATACAAGATGGCCCTGTACAACTCTTAOCCTTGGGGTCTTGTAGACTGTGGAGATGTCGCCCTTCAAAGCT
GGCATCTGGAGGGTGGAAATGGCTCATTTGGGAGACACCTGCATGTGGCATGTCAACCCCTGTCTCTGGTCTTAC
AGCAACAAGTGCACAGCACCCCTGGGAATGGCCCTTGGCCACATCAGGAGACTTCCAGATCACTGCCCTCTGGC
CAGTATGGCCAGTGGGCACCCAACTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGCTCCATCAATGCATGGTCAACCAAG
GAGCCATTCTCTTGGATCAAGCTGGACCTGCTGGCACCCATGATCATTTGATGGCATCAAGCACAGSGSGCA
AGACAGAAATTTCTCTCTGTACATTCACAGTTTCATCATCATGTACTCTTGGATGGCAAGAAGTGGCAG
ACATACAGAGGCAACTCCACTGGCACCCCTCATGGTCTTCTTTGGCAATGTGGACAGCTCTGGCATCAAGCAC
AACATCTTCAACCCCTCCCATCATTTGCCAGATACATCAGGCTGCACCCCAACCACTACTCAATCAGATCAACC
CTCAGGATGSAACTGATGGGATGTGACCTGAACTCTGTCTCAATGCCCTTGGGAATGGAGAGCAAGGCCATT
TCTGATGCCAGATCACTGCATCTCTTACTTCAACCAATGTTTGGCCACCTGGTCACCATCAAAAGCCAGG
CTGCACCTCCAGGGAAGAAGCAATGGCTGGAGACCCAGGTCACCAACCCAAAGGAATGGCTGCAAGTGGAG
TTCCAGAGACAATGAAAGTCACTGGGGTGACACCCAGGGGGTCAAGTCTCTGCTCAACCTCAATGTATGTG
AAGGAGTTTCTGTATCTTCTTCCACAGGATGGCCACCAAGTGGACACTTCTTCCAGAATGGCAAGTCAAG
GTGTTCCAGGGCCACCCAGACTCTTTCAACACTGTGGTGAATCACTGTGACCCCCCTCCTGACAGGATAC
CTGAGAATTGCCCCAGTCTTGGGTCCACAGATTGCCCTGAGAATGGAAGTCTTGGGATGTGAGGCCACAA
GACCTGTACTGA (配列番号: 26)

【図 5 0 A】

CS01Δ(772-1667) - CS01-SC2-NA

ATGCAGATTGAGCTGTCCACCTGCTTCTTTCTGTGCTGCTGAGATTCTGCTTCTCTGCCACCAAGG
AGATACTACCTTGGGGGCTGTGGAACTTCTTGGGACTACATGCAGTGTGACCTTGGGAGAGCTGGCT
GTGGATGCCAGGTTCCCAACCAGAGTGGCCAAAGTCTTCCATTCAACCACTCTGTGGTGTACAAAG
AAGACACTCTTTGTGGAATTCACTGACCACCTGTTCACATTTCAAACCCAGACACCCCTGGATG
GGACTCCTGGGACCCACCATTCAGGCTGAGGTGTATGACACTTGGGTACACCTCTCAAGAACATG
GCATCCCACCTGTGTCTGTGCATGCTGTGGGAGTCTCATACTGGAAGCCCTCTGAAGGGGCTGAG
TATGATGACACAGACATCCAGAGAGAGAAAGAGGATGACAAGGTGTCTCCTTGGGGGATCTCACACC
TATGTGTGGCAAGTCTCAAGGAGAATGGACCCATGGCATCTGACCCACTCTGCCCTGACATACTCC
TACCTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATTGGGGCACTGCTGGTGTGC
AGGGAAGGATCCCTGGCCAGGAGAGAAACCCAGACACTGCACAAGTTCATTCTCTGTTTGTGCTGTC
TTTGATGAGGGCAAGTCTTGGCACTCTGAACAAAGAATCCTCCTGATGCAAGACAGGAGTGTCTGCC
TCTGCCAGGGCATGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGATCACTGCOCTGGACTC
TATGGCTGCCACAGGAAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGGACAACCCCTGAAGTGCAC
TCCATTTTCTGGAGGACACACCTTCTGTGTCAGGAACACAGACAAGCCTCTCTGGAGATCTCTCT
CCCATCACCTTCTCTCACTGCACAGACACTGCTGATGGACCTTGGACAGTTCCTGCTGTTCTGCCAC
ATCTCTTCCCAACAGCATGATGGCATGGAAGCCTATGTCAAGGTGGACTCATGCOCTGAGGAACCA
CAGCTCAGGATGAAGAACAAATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTCACTGACTCTGAGATG
GATGTGGTCAGATTTGATGATGACAACCTCCATCTCTTATTGATCAGATCAGGTCTGTGGCAAGAAAA
CACCCCAAGACATGGGTGCATACTTGTGCTGTGAGGAAGAGACTGGGACTATGCACCACTGGTCT
CTGGCCCCGTGATGACAGGAGCTACAAGTCTCAGTACCTCAACAATGGCCACAAGAATTTGGAAGA
AAGTACAAGAAAGTCAGATTCATGGCCTACACTGATGAACCTTCAAGACAAGAGAAGCCATTGAG
CATGACTTGGCATCTTGGGACCACTCCTGTATGGGGAATGGGAGACACCCCTGCTCATCATCTTC
AAGAACCAGGCCCTCCAGGCCCTACAACATCTACCCACATGGCATCACTGATGTGAGGCCCTGTAC
AGCAGGAGACTGCCAAAAGGGGTGAACACCTCAAGGACTTCCCATTTCTGCCCTGGAGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACTGTCACTGTGGAGATGGACCAACAAGTCTGACCCAGGTGCTCACCAGT
TACTACTCCTCTTTGTGAACATGGAGAGAGCTGGCATCTGGACTGATTGGACACTGCTCATC
TGCTACAAGGAGTCTGTGGACAGAGAGGCAACAGATCATGTCTGACAAGAGAAATGTGATTCTG
TCTCTGTCTTTGATGAGAACAGATCATGTTACTGTGACTGAGAACATCAGAGATTCCTGCCCCAAC
CCTGCTGGGGTGCACCTGGAAGACCTTGAGTTCCAGGCCAAGCAACATCATGCACTCCATCAATGGC
TATGTGTTTGACTCTCTCCAGCTTTCTGTCTGCCATGAGGTGGCCCTACTGGTACATCTTTCTT
ATTGGGGACAAAACCTGACTTCTTTCTGTCTTCTCTGATACACTCAAGACAAGATGGGTG
TATGAGGACACCCCTGACACTCTTCCCATTTCTCTGGGGAACCTGTGTTTATGAGCATGGAAACCTC
TGACTGTGGATTCTGGGATGCCACAACCTCTGACTTCAGAAACAGGGGAATGACTGCACTGCTCAAA
GTCTCTCTCTGTGACAAGAACACTGGGGACTACTATGAGGAGCTTATGAGGAGCATCTTGTGCTAC
CTGCTCAGCAAGAACAATGCCATTGAGCCAGAGCTTCTCTCAGAATTCAGACACACCCAGCAGC
AGGAGATCACCAGGACACCCCTCCAGTCTGACCAGGAAGAGATTGACTATGATGACACCATTTCT
GTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTTGACATCTATGATGAGGACGAGAACCAGTCTCCAAGATCATTC

(続)

【図 5 0 B】

CAGAAGAAGACAAGACACTACTTTCATTGTGCTGTGGAAGAGACTGTGGGACTATGGCATGTCTTCC
TCTCCCCATGTCTCAGGAACAGGGGCACAGTCTGGCTCTGTGCCACAGTTCAAGAAAGTGGTCTTC
CAGGAGTTCACTGATGGCTCATTCACCCAGGCCCTGTACAGAGGGGAATGAATGAGCACTCGGGA
CTCTCTGGGACCATACATCAGGGCTGAGGTGGAAGACAACATCATGGTGACATTCAGAAACAGGCC
TCCAGGGCCTACAGCTTCTACTCTTCCCTCATCAGCTATGAGGAAGACCAGAGACAAGGGGCTGAG
CCAAGAAAGAACTTTGTGAAACCCAATGAACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTCCAGACACACATG
GCACCCACCAAGGATGAGTTGACTGCAAGGCTTGGGCATACTTCTCTGATGTGGACCTTGGGAGAA
GATGTGCACCTTGGCCTGATTGGCCCACTCTGGTCTGCCACACCAACACCCCTGAACCCCTGCACAT
GGAAGGCAAGTGAATGTGCAGGAGTTTGGCCCTCTTCTTCAACCATTTGATGAAACCAAGTCATGG
TACTTTCAGTGAGAACATGGAGAGAAATCGAGAGCACCATGCAACATTCAGATGGAAGACCCACCC
TTCAAGGAGAATCAGGTTCCATGCCATCAATGGCTACATCATGGACACCCCTGCCTGGGCTTGTCT
ATGGCACAGGACCAGAGAATCAGATGGTACTTGCTTTCTATGGGATCCAATGAGAACATTCACCTC
ATCCACTTCTCTGGCATGTCTTCACTGTGAGAAAGAAGGAGGAATACAAGATGGCCCTGTACAAC
CTCTACCCCTGGGGTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCCAAGCTTGGCATCTGGAGGGTGGAA
TGCCCTCATTTGGGAGCACCTGCACTGCTGGCATGTCAACCCCTGTCTCTGTTCTACAGCAACAAGTGC
CAGACACCCCTGGGAATGGCCCTTGGCCACATCAGGAGACTTCCAGATCACTGCCCTTGGCCAGTAT
GGCCAGTGGGCACCCAACTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGCTCCATCAATGCATGGTCAACCAAG
GAGCCATTCTCTTGATCAAGGTGGACCTGTCTGGCACCCATGATCATTCATGGCATCAAGACACAG
GGGGCAAGACAGAAATTTCTCTCTCTGTACATCTCACAGTTTCATCATCATGTACTCTTGGATGGC
AAGAAGTGGCAGACATACAGAGGCAACTCCACTGGCACCCCTCATGGTCTTCTTTGGCAATGTGGAC
AGCTCTGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCCCTCCATCATTTGCCAGATACATCAGGCTGCACCC
ACCCACTACTCAATCAGATCAACCCCTCAGGATGGAAGTGTGGGATGTGACCTGAACTCTCTGCTCA
ATGCCCCCTGGGAATGGAGAGCAAGGCCAATTTCTGATGCCAGATCACTGCATCTCTTACTTCACC
AACATGTTTGGCCACCTGGTCAACATCAAAAGCCAGGCTGCACCTCCAGGGAAGAAGCAATGGCTGG
AGACCCCAAGTCAACAACCCCAAGGAATGGCTGCAAGTGGACTTCCAGAGAGCAATGAAAGTCACT
GGGTGACAACCCAGGGGGTCAAGTCTCTGTCTCACTCAATGTATGTGAAGGAGTTCTGTATCTCT
TCTTCAAGGATGGCCACCAAGTGGACACTCTTCTTCCAGAAATGGCAAGTCAAGGTGTCCAGGGC
AACCAGGACTCTTTCAACCTGTGGTGAATCACTGGACCCCCCTCCTGACAAGATACTGTGAGA
ATTCAACCCCAAGTCTTGGGTCCACAGATTGCCCTGAGAATGGAAGTCTTGGGATGTGAGGCACAA
GACCTGTACTGA (配列番号: 27)

【図 5 1 A】

CS23Δ(760-1667) - CS23-SC1-NA

ATGCAGATTGAGCTGAGACCTGCTTCTTCTGTGCTGCTGAGGTTCTGCTTCTCTGCCAACCAGGAGATAC
TACTTGGGGCCCTGGAGCTGAGCTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGGAGAGCTGCTTGGGACGCCAGG
TTCCCCCACAGAGTGGCCAAAGAGCTTCCCTTCAACACCTCAGTGGTGTACAGAAGAACCTGTTCTGGAG
TTACCCAGGACCACTGTTCAACATCGCCAAAGCCAGGCCCCCTGTGATGGGCTGCTGGGCCCCACCATCCAG
CCGAGGTTGTACGACACCCGTGGTGATCACCTGAAGAACATGGCCAGCCACCCCTGAGCTGTGACGCCCTG
GGCTGTGAGCTACTGGAAGGCTCTGTGAGGGCGCCGAGTATGACGACACAGCACAGCCAGCAGAGGGAGAGGAGG
GACAAAGTGTTCGCCGCGGCAGCCACACTACGTGTGGCAGGTGCTGAAGGAGAACGGCCCCATGGCCAGC
GACCCCTCTGTGCTGACCTACAGTACCTGAGCCACCTGGACCTGGTGAAGGACATGCACTGTGGCTGATC
GGCCCTCTGTGCTGTGACAGGAGGGCAGCCTGGCCAGGAGAGAACCCAGACCTGCACAAGTCTATCCTG
CTGTTGCCGCTGTGCTGATGAGGGCAAGAGCTGGCACAGGAGAGCCAGAACAGCTGATGAGGACAGGAGT
GCCGCTCTGCCAGGGCTGGCCAAAGATGCACACCTGGAACGCTGACTGAAACAGGAGCTTGGCCGCTG
ATCGCTGCCACAGGAAGTCTGTACTGGCACCTGATGGCATGGGCACCAACCCCGAGGTGCACAGCTTC
TCTCTGAGGGGCCACACCTTCTGTGTGAGGAACACAGGCAGGCCAGCTGGAGATCAGCCCCATCACTTCT
GTGACCGCCAGACCTGCTGATGGAGCTGGGCCAGTTCCTGTGTTCTGCCACATCAGAGCCACACAGCAC
GAGGCGATGGAGGCOCTAGTGAAGTGGACAGCTGCCCGAGGAGCCCACTGAGGATGAAGAACACAGAG
GAGGCCGAGCATATGATGATGACCTGACCGACTCTGAGATGGAGCTGGTGGGTTTATGATGACACAGC
CCAGCTTCTACGACATCAGGTCTGTGCCCAGAAAGCACCCAGACCTTCAAGCTGACACGACGACCTTCAAG
GAGGAGATCTGGGACTACGCCCCCTGTGCTGGCCCCAGCAGACAGGACTTACACAGGACAGTACTGGAAC
ACAGGCCCCAGCAGGATCGCAGGAGTACAGAGSTCAGATTATGGCTTCAACAGGACGACCTTCAAG
ACGAGGAGGCCATCCAGCAGAGTCTGGCATCTGGGCCCTGCTGTACGGCGAGGTGGCGACACCTTCTG
CTGATCATCTTCAAGAACCGGCCAGCAGGCCCTACAACATCAACCCACGGCATCCAGATGTGAGGCC
CTGTACAGCAGGAGGCTGCCAAGGCGGTGAAGCACTGAAGGAGTTCCTCCATCTGTCGCCGCGGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACCGTGACCTGGAGAGTGGCCCAACCAAGTCTGACCCCTAGTGTGCTGAACAGTACTAC
AGCAGCTTCTGGAACATGGAGAGGAGCTTGGCTCTGGCTGATCGGCCCTCTGCTGTCTGTCAAGGAG
AGCCTGGACAGGAGGGGCAACAGATCATGTCTGACAGAGGAACTGATCTCTGTTCTGTGTTCGATGAG
AACAGAGGCTGATCTGACCGAGAACATCCAGAGTTCCTGTGCCAACCCCGCCGGCTGCGAGCTGGAGGAC
CCCGAGTTCCAGGCCAGCAACATCATGCACAGCATCAACGGTACGTGTTGACAGGCTGCAGCTGTCTGTG
TGCTGACAGAGGTGGCCTACTGTTACATCTGAGCATCGGCCCCAGACCGCACTTCTGTCTGTCTTCTTCT
TCTGCTACACCTTCAAGCACAAAGTGTGTACAGGACACCCCTGACCTGTTCCTTCAAGCGGCGAGACC
GTGTTTATGAGCATGGAGAACCCCGGCTGTGGATCTCTGGGTGCCACACAGGACTTCAGGAACAGGGGC
ATGACCGCCTCTGTAAGATCAGCAGCTGGACAGAACACCCGGCAGCTACTACGAGGACAGCTACGAGGAC
ATCAGCGCCTACTGCTGAGCAAGAACACGCCATCGAGCCCAAGGAGATCACAGGACACCCCTCGAGAGC
GACCAAGGAGAGATCGACTATGATGACACCATCAGCGTGGATGAAGAAGAGGAGACTTCGACATCTACAGC
GAGGACGAGAACACAGAGCCCCAGGAGCTTCCAGAAGAGACAGGCACTACTTCATCGCCGCGCTGGAGG
CTGTGGACTATGGCATGAGCAGCAGCCCCACGTGCTGAGGACAGGGGCCAGGCGGACGCTGCCCCAG
TTCAAGAAGGTGTTCCAGGAGTTACCGAGCGGAGCTTCCACGAGGCTGTACAGAGGCGAGCTGAAC
GAGCAGCTTGGGCTGCTGGGCCCTACATCAGGGCCGAGGTGGAGGACACATCATGTGTAACCTTCAAGAAC
CAGGCCAGCAGGCCCTACAGCTTACAGGACAGCTGATCAGCTAGGAGGAGCACAGAGCGCAGGGCGCGAG

(続)

【図 5 1 B】

CCCAGGAAGAACTTCGTGAAGCCCAACGAGACCAAGACCTACTTCTGGAAGGTGCAGCAACCACATGGCCCCC
ACCAAGGACAGGTTCCGATCGAAGGCTTGGGCCCTACTTCTGTGATGGACCTGGAGAAGGACCTGCACAGC
GGCCTGTATCGGCCCTTGTCTGCTGTGCCACACCAACACCTGAAACCCCGGCCACGGCAGGACAGTGACCTTG
CAGGAGTTTCGCTTGTCTTACCATCTTTCGACGAGACCAAGAGCTGGTACTTCCACGAGAACATGGAGAGG
AACTCGAGGSCCCTTGCACATCCAGATGAGAGACCCACCTTCAAGGAGAACTACAGGTTCCAGGSCATC
AACGGCTACATCATGGACACCTTCCCGGCTTGGTATGGCCAGGACCAAGGATCAGGTTGGTATCTTCCTG
AGCATGGCAGCAACAGAAACATCCACAGATCCAATTCAGCGGCCACCTGTTCCCTCAGGAAGAAGAGG
GAGTACAAGATGGCCCTGTACAACTTGTACCCCGGCTGTTCSAGAACCTGGAGATGCTGCCCAACAGGCC
GGCATCTGGAGGGTGGAGTGCCTGATCGGCGAGACCTGCACGCGGCATGAGCACCTCTTCTGTTGCTAC
AGCAACAAGTGCAGACCCCTTGGCATGGCCAGCGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACCGCTCTGGC
CAGTACGGCCAGTGGGCCCCAAGCTGGCAGGCTGCACCTACAGCGGCAGCATCAACGCTGGAGCAACAG
GAGCCCTTCAGCTGGATCAAGGTGGACCTGCTGGCCCCCATGATCATCCACGGCATCAAGACCCAGGGCGCC
AGGCAGAAGTTCAGCAGCTGTACATCAGCCAGTTTCATCATCATGTACAGCTGGACGGCAAGAAGTGGCAG
ACCTACAGGSGCAACAGCACCGGCACTGATGTTCTTTCGSCAACGTGGACAGCAGCGGCATCAAGCAC
AACATCTTCAACCCCCCATCATCTGCCAGGTACATCAGGCTGCACCCCAACCCACTACAGCATCAGGAGCAAC
CTGCGGATGGAATGATGGCTGCGACCTGAACAGCTGCAGCATGCCCTTGGCCTGGAGAGCAAGGCCATC
TCTGACGCCAGATCACCGCCAGCAGCTACTTCCACCAACATGTTGCCACCTGGAGGCCACAGCAAGGCCAGG
CTGCACCTGCAGGGCAGGAGCAACGCTGGAGGCCACCAAGGTGAACAACCCCAAGGAGTGGCTGCAGGTGGAC
TTCCAGAAAGCCATGAAGTGAACGCTGACCGGCTGACCAACCGAGGCGTGAAGAGCCTGCTGACCAAGCATGTACGT
AAGGAGTTCTGTATGCAGCAGCAGCAGGACGGCCACAGCATGGACCTGTTCTTCCAGAACCGCAAGTGAAG
GTGTTCCAGGGCAACAGGACAGCTTCAACCCCTGTGGTGAACAGCCTGGACCCCCCTGCTGACCAAGGTAT
CTGAGGATCCACCCCAAGAGCTGGGTGACCCAGATGCCTGAGAATGGAACTGOTGGGATGCGAGGCCCGAG
GACCTGTACTGA (配列番号：28)

【図 5 2 A】

CS23Δ(772-1667) - CS23-SC2-NA

ATGCAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTTCTGCTGCTGCTGAGGTTCTGCTTCTTCTGCCACCAGS
AGATACTACCTTGGGCGCGGTGGAGCTGAGCTGGAGTACATGCGAGTCTGACCTTGGGCGAGCTGGCT
GTGGAGCCAGGTTCCCCCCAGAGTGCACCAAGAGCTTCCCCCTTCAACACCTCAGTGGTGTACAA
AAGACCTTGTTCGTGGAGTTCACCGACCACTGTTCAACATTCGCCAAGCCAGGCCCCCTGGATG
GGCTGCTGGGCCCCACCATCCAGGCGAGGTGTACGACACCGTGGTGTATCACCTCGAAGAACATG
GCCAGCCACCCCTGAGCTTGCACGCGCTGGGCGTGAGCTACTGGAAGGCCCTCGAGGGCGCCGAG
TATGACGACACAGCCAGCCAGAGGGAGAAGGAGGACGACAAAGTGTTCCTCCGGCGGCAGCCACACC
TACCTGTGGCAGGTGCTGAAGGAGAACGGCCCCATGGCCAGCAGCCCCCTGTGCTGACCTACAGC
TACCTGAGCCACGTGGACCTGGTGAAGGACCTGAACCTTGGCCTGATCGGCGCCCTGCTGGTGTGC
AGGGAGGCGAGCCTGGCCAAGGAGAAGACCCAGACCTTCACAAAGTTACTCTTGTCTTTCGCGCTG
TTCGTGAGGGCAAGAGCTGGCACAGGACAGCAAGAAGACCTGATCGAGGACAGGATGCGCGCC
TCTGCCAGGGCCTGGCCCAAGATGCACACCGTGAACGGCTACGTGAACAGGAGCCTGCCCGGCTG
ATCGCTGCCACAGGAAGTCTGTGACTGGCACGTGATCGCATGGGCACACCCCTCAGGTTGCAC
AGCATCTTCTTGGAGGGCCACACCTTCTGCTGAGGAACCAAGGCGAGGCCAGCTGGAGATCAGC
CCCATCACCTTCTGACCGCCAGACCTGCTGTAGGACCTGGGCCAGTTCTGCTGTTCTGCCAC
ATCAGCAGCCACCAAGCAGCAGCGCATGGAGGCTACGTGAAGTGGACAGCTGCCCGAGGAGGCC
CAGCTGAGGATGAAGAACAACGAGGAGGCCGAGGACTATGATGACCTGACCGACTCTGAGATG
GACCTGGTGAAGTTTGTATGATGACAAACGCCCCAGCTTCATCCAGATCAGGTCTGTGGCCAAAG
CACCCCAAGACCTGGGTGCATACATCGCGCCGAGGAGGAGGACTGGGACTACGCCCCCTGGTG
CTGGCCCCGACGACAGGAGCTACAAGAGCCAGTACCTGAACACGCGCCCCAGAGGATCGCAGG
AAGTACAAGAAGGTGAGATTCTATGGCCTACACCGCAGGACCTTCAAGACAGGAGGCGCATCCAG
CAGGATCTGGCATCTTGGGCCCCCTGCTGTACGGCGAGGTGGGCGACACCTGCTGATCATCTTC
AAGAACCAGGCCAGCAGGCGCTACAACTCTACCCCCACGGCATCCCGATGTGAGGGCCCCGTGAC
AGCAGAGGAGCTGCCAAGGGCGTGAAGCAGCTGAAGGACTTCCCCATCTGCGCCGCGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACCGTGAACCTGGAGGATGGCCCCACCAAGTCTGACCCAGGTGCTGACCAAG
TACTACAGCAGCTTCTGAACTGGAGGGGACCTGGCCTTGGCCTGATCGGCCCTCTGCTGATC
TGCTACAAGGAGAGCGTGGACAGAGGGGCAACAGATCATGTCTGACAAAGGAGAGCTGATCTGT
TTCTCTGTGTTTCATGAGAACAGGAGCTGGTATCTGACCGAGAACATCCAGAGGTTCTCTGCCAAC
CCCCCGCGCTGCAGCTGGAGGACCCGAGTTCAGGCCACGAACATCATGCAACAGCATCAACGGC
TACGTGTTCCAGACCTGCAGCTGTCTGTGTGCTGCACAGGTGGCCTTACGCTGGTACATCTCGAGC
ATCGGGCCCCAGACCGACTTCTGTCTGTGTTCTTCTGCTGCTACACTCAAGCAACAGATGGTG
TACGAGGACACCTGACCTGTTTCCCCCTCAGCGGCGAGACCGTGTTCATGAGCATGGAGAACCCC
GGCCTGTGGATCTGGGCTGCCACAACAGCGACTTCAGGAACAGGGGCGATGACCGCCTGCTGAAA
GTCAAGAGCTGCCACAAGAACCGGCGACTACTACGAGGACAGCTACGAGGACATCAGCGCCTTAC
CTGCTGAGCAAGAACACGCCATCGAGCCCGAGGAGCTTCAGCCAGAACTCCAGAACCCCCAGCACCC

(続く)

【図 5 2 B】

AGGGAGATCACCAAGGACCACTTGCAGAGCGACCAAGGAGAGATCGACTATGATGACACCATCAGC
GTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTCGACATCTACGACGAGGACGAGAACGAGAGCCCCAGGAGCTTC
CAGAAGAAGACCAAGCACTACTTCATCGCCGCGTGGAGAGGCTTGGGACTATGGCATGACGAGC
AGCCCCACAGTGTGAGGAACAGGGGCCAGAGCGGCAGCGTGCCTCAGTTCAGAAGGTGGTGTTC
CAGGAGTTTCAACGACGGCAGCTTCAACGAGCCCTGTACAGAGGCGAGCTGAACGACACCTGGGC
CTGCTGGGCCCCATCATCAGGGCCAGGTGGAGGACAACTCATGTTGACCTTCAGGAACCAAGGCC
AGCAGGCCCTACAGCTTCTACAGCAGCTGTATCAGCTACGAGGAGGACCAAGGCGAGGCGGCCAG
CCCAGGAAGAAGTTCGTGAAGCCCAACGAGACCAAGACCTACTTCTGGAAGGTGCAGCACCCATG
GCCCCCAACAGGACGAGTTCGACTGCAAGGCGCTGGGCCCTACTTCTGTGATGTGGACCTGGAGAAG
GACGTGCACAGCGGCTGATCGGCCCTGCTGGTGTGCCACCAACACCTTGAACCCCGCCAC
GGCAGGCGAGTGACCGTGACGAGTTCGCCCTGTTCTTCAACATCTTCGACGAGACCAAGAGCTGG
TACTTCAACGAGAACATGGAGGGAAGTGCAGGGGCCCTGCAACATCCAGATGGAGGACCCACCC
TTCAGGAGAACTACAGGTTCCACGCCATCAACGGCTACATCATGGACACCTTGCCTGGCCTGGTG
ATGGCCAGGACCAAGGATCAGGTGGTATCTGCTGAGCATGGCGAGCAACGAGAACATCCACAGC
ATCCACTTCAGCGGCCACCTGTTCAACGCTGAGGAAGAAGGAGGAGTACAAGATGGCCCTGTACAA
CTGTACCCCGGCTGTTGCAGACCTGGAGATGCTGCCAGCAAGCGCGGCATCTGGAGGGTGGAG
TGCCTGATCGGCGAGCACTTGCACGCCGCGATGAGCACCTTGTCTGCTGTTACAGCAACAGTGC
CAGACCCCTTGGCATGGCCAGCGGCCACATCAGGACTTCCAGATCACCGCTCTGGCCAGTAC
GGCCAGTGGGCCCCAAGCTTGGCAGGCTGCATACAGCGGCAGCATCAACGCTTGGAGCAACAG
GAGCCTTCAGCTGGATCAAGTGGACCTGCTGGCCCCATGATCATCCACGGCATCAAGACCCAG
GGCGCCAGGCAAGTTCAGCAGCCTGTACATCAGCCAGTTTCATCATCATGTATACAGCTGGACGCT
AAGAAGTGGCAGACCTACAGGGGCAACAGCACCCGCAACCTGATGCTGTTCTTCCGCAACCTGGAC
AGCAGCGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCCCCCATCATCGCCAGGTACATCAGGCTGCACCCC
ACCCACTACAGCATCAGGAGCACCTTCCGGATGGAACCTGATGGCTGCGACCTGAACAGCTGCAGC
ATGCCCCCTGGGCATGGAGAGCAAGGCCATCTCTGACGCCAGATCACCGCCAGCAGCTACTTCACC
AACATGTTCCGCCACTTGGAGGCCAGCAAGGCCAGGCTGCACCTGCGAGGCGAGGACCAACGCTG
AGGCCCCAGGTGAACAACCCCAAGGAGTGGCTGCAAGTGGACTTCCAGAAGACCATGAAGGTGACC
GGCGTGACCAACCCAGGCGTGAAGAGCCTGCTGACCAAGCATGTACGTGAAGGAGTTCTGATCAGC
AGCAGCCAGGACGGCCACAGTGGACCTGTTCTTCCAGAACCGGCAAGTGAAGGTGTTCCAGGGC
AACCAGGACAGCTTCAACCCCTGGTGAACAGCCTGGACCCCCCTGCTGACCAAGGTATCTGAG
ATCCACCCCAAGCTGGGTCACAGATCGCCCTGAGAAATGGAAGTGGAGGCTGGAGGCGCCAG
GACCTGTACTGA (配列番号：29)

【図 5 3】

CS01m23-FL-AA (配列番号：104)

MQIELSTCTFFLCLLRFCFSATRRYYLGAVELSWDMQSDLGELPVDARFPFPRVPSFPFN
TSVYVKTLFVEFTDHLFNIAPRPPWMLLGPITQAEVYDVVVTLKNMASHPVSLHAV
GVSYWKSSEGAEDDQTSQREKEDDKVFGKSHYVWQVLKENGTPASDPPCLTYSYLSH
VDLVKDLNSGLIGALLVCREGSLAKEKTQLHKFILLFAVDEGKSHWSETKNSLMQDRD
AASARAWPKMHTVNGYVNRSLPLIGCHRKSVYWHVIMGTTPEVHSIFLEGHTFLVRNH
RQASLEISPIFTLTAQTLMLDLGQFLLFCHISSHQHDGMEAYVKVDSCEPEPQLRMKNNE
EAEDYDDDLTDSSEMDVVRFDNNSPFIQIRSVAKHKPKTWVHYIAEEDDNDYAPLVLA
PDRSRYKSQYLMNPGQRIGRKYKVRPMAYTDETFKTREAIQHSIGLPLLYGEVGDTL
LIIIFKNQASRPYNIYPHGITDVRPLYSRRLPKGVKHLKDFIPILPGEIFYKWTVTVEDGP
TKSDPRCLTRYSSFVNMERDLASGLIGPLLCYKESVDQRGNQIMSDKRNVLIFSVDPE
NRSWYLTENIQRFLENPAGVQLEDPEFQASNIMHSINGYVFDLSQLSVCLHEVAYWYIIS
IGAQTFDLVSFFSGYTFKHKMVEDTLTLFPFSGETVFMSEMPGLWILGCHNSDFNRNG
MTALLKVSSCDKNTGDIYEDSYEDISAYLLSKNNTTVNRSLSQNPVLVRKHQREITRTT
LQSDQEEIDYDPTISVEMKKEFDIYDEENQSPRSFQKTRHYFIAAVERLWDYGMSSS
PHVLRNRAQSGSVPOFKVVFQETDGSFTQPLYRGLNELHLLGPIYIAEVEDNIMVT
FENQASRPYSFYSSLISYEEDQRQGAEPKRNFKPNETKTYFVKVQHHMAPTKDEFDCKA
WAYFSDVDLEKDVHSLIGPLLVCHTNTLNPAPHGRQVTVQEFALFFTIIFDETKSWYFTEN
MERNCRAPCNIQMEDPTFKENYRFAHNGYIMDTLPLGLVMAQDQIRIRWYLLSMGNSNENIH
SIHFGSHVFTVRKKEEYKMALYNLPGVFETVEMLPSKAGIWRVECLIEGHLHAGMSTLF
LVYSNKCQTPLGMAIGHIRDFOITASGOYQWAPKLARLHYSGSINAWSTKEPFSWIKVD
LLAPMIIHGIKTQGARQKFSLSYISQPIIMYSLDGKWKQTYRGNSTGTLMVFFGNVDSSG
TKHNIENPPIIARYIRLHPHYSIRSLRMLMGCDLNSCMLGMSKASDAQITASS
YFTNMFAWSPSKARLHLQGRSNAWRPQVNNPKEWLQVDFQKTMKVTVTTQGVKSLLTS
MYVKEFLISSQDGHQWTLFFQNGKVKVFQGNQDSFTPVNNSLDPPLLTRYLRIRHPQSWV
HQIALRMEVLGCEAQDLY

(続<)

【図 5 7 B】

GTCTCCAGGAGTTCACTGATGGCTCATTCACCCAGCCCCGTACAGAGGGGAACCTGAATGAGCAC
CTGGGACTCCTGGGACCATACATCAGGGCTGAGGTGGAAGACAACATCATGGTGACATTCAGAAAC
CAGGCGCTCCAGGCGCTACAGCTTCTACTCTTCCCTCATCAGCTATGAGGAAGACCAGAGACAAGGG
GCTGAGCCAAGAAAGAACTTTGTGAAACCAATGAAACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTCCAGCAC
CACATGGCACCCCAAGGATGAGTTTGACTGCAAGGCCTGGGCATACTTCTCTGATGTGGACCTG
GAGAAGATGTGCACCTCTGGCCTGATTGGCCCACTCCTGGTCTGCCACACCAACACCCCTGAACCCCT
GCACATGGAAGGCAAGTGACTGTGCAGGAGTTTGCCCTCTTCTTCCACATCTTTGATGAAACCAAG
TCATGGTACTTCACTGAGAACATGGAGAGAACTGCAGAGCACCATGCAACATTCAGATGGAAGAC
CCCACCTTCAAGGAGAATACAGGTTCCATGCCATCAATGGGTACATCATGGAACCCCTGCCTGGG
CTTGTCTATGGCCACAGGACCAGAGAATCAGATGGTACCTGCTTTCTATGGGATCCAATGAGAACATT
CACTCCATCCACTTCTCTGGGCATGTCTTCACTGTGAGAAAGAAGGAGGAATACAAGATGGCCCTG
TACAACCTCTACCCCTGGGGTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCCAAAGCTGGCATCTGGAGG
GTGGAATGCCTCATTTGGGGAGCACCTGCATGCTGGCATGTCAACCCCTGTTCCCTGGTCTACAGCAAC
AAGTGCCAGACACCCCTGGGAATGGCCTCTGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACTGCCTCTGGC
CAGTATGGCCAGTGGGCCACCAACTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGCTCCATCAATGCATGGTCA
ACCAAGGAGCCATTCTCTTGGATCAAGGTGGACCTGCTGGCACCCATGATCATTCATGGCATCAAG
ACACAGGGGGCAAGACAGAAATTCCTCTCTGTACATCTCACAGTTTCATCATCATGTACTCTCTG
GATGGCAAGAAGTGGCAGACATACAGAGGCAACTCCACTGGCACCCCTCATGGTCTTCTTTTGGCAAT
GTGGACAGCTCTGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCCCTCCCATCATTTGCCAGATACATCAGGCTG
CACCCCAACCCACTACTCAATCAGATCAACCCCTCAGGATGGAACATGATGGGATGTGACCTGAACTCC
TGCTCAATGCCCTGGGAATGGAGAGCAAGGCCATTTCTGATGCCAGATCACTGCATCTCTTAC
TTACCAACATGTTTGGCACCTGGTTCACCATCAAAGCCAGGCTGCACCTCCAGGGAAGAAGCAAT
GCCCTGGAGACCCAGGTCAACAACCCAAAGGAATGGCTGCAAGTGGACTTCCAGAGACAATGA
GTCACCTGGGTTGACAAACCAGGGGGTCAAGTCTCTGCTCACCTCAATGTATGTGAAGAGTTCTCTG
ATCTCTTCTTCTCACAGGATGGCCACCACTGGACACTCTTCTTCCAGAATGGCAAACTCAAGGTGTTC
CAGGGAACACAGGACTCTTTACACCTGTGGTGAACCTCACTGGACCCCCCTCTGACAGATAC
CTGAGAATTCACCCCAAGTCTGGGTCCACAGATGGCCCTGAGAATGGAAGTCTCTGGGATGTGAG
GCACAAGACCTGTACTGA

【図 5 8 A】

CS04-FL-NAm12 (SEQ ID NO: 109)

ATGCAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTTCTGTGCTGCTGAGGTTCTGCTTCTCTGCCACCAGG
AGATACTACCTGGGGCTGTGGAGCTTCTTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGGAGCTGCCT
GTGGATGCCAGGTTCCCACCAGAGTGCCCAAATCTTCCATTCAACACTTCCAAACCCAGGCCACCCCTGGATG
AAGACCCCTCTTTGTGGAGTTCACTGACCACCTGTTCAACATTTGCCAAACCCAGGCCACCCCTGGATG
GGACTCCTGGGAGCCACCATTCAGGCTGAGGTGTATGACACTTGGTGTGTCACCCCTCAAGAACATG
GCCCTCCACCCCTGTGAGCCTGCATGCTGTGGGGGTGAGTACTTGAAGTCTCTGAGGGGGCTGAG
TATGATGACCAGACCTCCAGAGGGGAGAAGGAGGATGACAAAGTGTCTCTGGGAAGAGCCACACC
TATGTGTGGCAGGTCTCTCAAGGAGAATGGCCCACTGCCTCTGACCCACCCCTGCCTGACCTACTCC
TACCTTTTCTATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATTGGGGCCCTGCTGGTGTGC
AGGGAGGGCTCCTGGCCAAAGAGAAGACCCAGACCCCTGCACAAGTTCATTCTCTCTGTTTGTCTGTC
TTTGATGAGGGCAAGAGCTGGCACTCTGAAACCAAGAACTCCCTGATGCAGGACAGGATGCTGCC
TCTGCCAGGGCCTGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGGAGCCTGCCTGGACTC
ATTGGCTGCCACAGGAAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGGACAACCCCTGAGGTGCAC
TCCATTTTCTTGGAGGGCCACACCTTCTGCTGAGGAGCCAGACAGAGAGGCGAGCTGGAGATCAGC
CCCATCACCTTCTCTCACTGCCAGACCTGCTGATGGACCTCGGACAGTTCCTGCTGCTCTGCCAC
ATCAGCTCCCAACAGCATGATGGCATGGAGGCTATGTCAGGTGGACAGCTGCCCTCAGGAGCCA
CAGCTCAGGATGAAGACAATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGAGATG
GATGTGGTCCGCTTTGATGATGACAACAGCCCATCTTCTTATTCAGATCAGGTCTGTGCCAAGAAA
CACCCCAAGACCTGGGTGCATACATTTGCTGCTGAGGAGGAGGACTGGGACTATGCCCACTGGTC
CTGGCCCTGATGACAGGAGCTACAAGAGCCAGTACCTCAACAATGGCCACAGAGGATTGGAGCC
AAGTACAAGAAAGTCAGGTTTATGGCTACACTGATGAAACCTTCAAGACAGGAGGAGCCATTGAG
CATGAGTCTGGCATCTCTGGGCCACTCTCTGATGGGAGGTGGGGGACACCCCTGCTCATCATCTTC
AAGAACCAAGGCTCCAGGCCCTACAACAATCAACCACATGGCATCACTGATGTGAGGCCCTGTATC
AGCCCGCAGGCTGCCAAGGGGGGTGAACACCTCAAGGACTTCCCCATTCTGCCTGGGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACTGTCACTGTGGAGGATGGACCAACCAATCTGACCCAGGTGCCCTCACCAGA
TCTCTCCAGCTTTGTGAACATGGAGAGGACCTGGCCTCTGGCCTGATTGGCCACTGCTCATC
TGCTACAAGGAGTCTGTGGACCAGAGGGGAAACAGATCATGTCTGACAAGAGGAATGTGATTCTG
TTCTCTGTCTTTGATGAGAACAGGAGCTGGTACCTGACTGAGAACATTCAGCGCTTCTCTGCCAAC
CCTGCTGGGGTGCAGCTGGAGGACCTTGAGTTCCAGGCCAGCAACATCATGCACTCATCAATGGC
TATGTGTTTGAACAGCTCCAGCTTTCTGTCTGCCTGCATGAGGTGGCTACTGGTATCATCTTTCT
ATTGGGGCCAGACTGACTTCTTCTGTCTTCTTCTCTGCTACACCTTCAACACAAAGATGGTG
TATGAGGACACCTGACCTCTTCCATTCTCTGGGGAGACTGTGTTCATGAGCATGGAGAACCTCT
GGCTCTGGATTCTGGGATGCCACAACCTCTGACTTCCGCAACAGGGGGCATGACTGCCCTGCTCAAA
GTCCTCTCTGTGACAAGAACACTGGGGACTACTATGAGGACAGCTATGAGGACATCTCTGCTTAC
CTGCTCAGCAAGACAATGGCCATTGAGGCCAGGAGCTTCAGGCAGAACTCAACCTGTCTGAAACGC
CACCAGAGGGAGATCACCAGGACCCCTCCAGTCTGACCAAGGAGGAGATTGACTATGATGACACC
ATTTCTGTGGAGATGAAGAAAGAGGACTTTGACATCTATGACGAGGAGAGAGACAGAGGCCAAGG
AGCTTCCAGAGAAGAGACAGGCACTACTTCACTGCTCTGTGGAGCCCTCTGGGACTATGGCATG
AGCTCCAGCCCCCATGTCTCAGGAACAGGGGCCAGTCTGGCTCTGTGCCACAGTTCAAGAAAGTG
GTCCTCCAGAGTTCATGATGGCAGCTTCAACCCAGCCCTGTACAGAGGGGAGCTGAATGAGCAC
CTGGGACTCTCTGGGGCCATACATCAGGGCTGAGGTGGAGGACAACATCATGTGTGACCTTCCGCAC

(続)

【図 5 8 B】

CAGGCGCTCCAGGCGCTACAGCTTCTACAGCTCCCTCATCAGCTATGAGGAGGACCAGAGGCAGGGG
GCTGAGCCACGCAAGAACTTTGTGAAACCAATGAAACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTCCAGCAC
CACATGGCCCCCAAGGATGAGTTTGACTGCAAGGCCTGGGCCTACTTCTCTGATGTGGACCTG
GAGAAGATGTGCACCTCTGGCCTGATTGGCCCACTCCTGGTCTGCCACACCAACACCCCTGAACCCCT
GCCCATGGAAGGCAAGTGACTGTGCAGGAGTTTGCCCTCTTCTTCCACATCTTTGATGAAACCAAG
AGCTGTGACTTCACTGAGAACATGGAGGCCAACTGCAGGGCCCCATGCAACATTCAGATGGAGGAC
CCACCTTCAAGAGAGAATACCGCTTCCATGCCATCAATGGGTACATCATGGACACCCCTGCCTGGG
CTTGTCTATGGCCAGGACCAGAGGATCAGGTGGTACCTGCTTTCTATGGGCTCCAATGAGAACATT
CACTCCATCCACTTCTCTGGGCATGTCTTCACTGTGCCAAGAAGGAGGAGTACAAGATGGGCCCTG
TACAACCTCTACCCCTGGGGTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCCAAAGCTGGCATCTGGAGG
GTGAGTGCCTCATTTGGGGAGCACCTGCATGCTGGCATGAGCACCCCTGTTCCCTGGTCTACAGCAAC
AAGTGCCAGACACCCCTGGGAATGGCCTCTGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACTGCCTCTGGC
CAGTATGGCCAGTGGGCCCCCAAGCTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGATCCATCAATGCCTGGAGC
ACCAAGGAGCCATTGAGTGGATCAAAGTGGACCTGCTGGCCCCCATGATCATCCATGGCATCAAG
ACCCAGGGGGCCAGGCAGAAATTCCTCAGCCCTGTACATCAGCCAGTTTCATCATCATGTACAGCCCTG
GATGGCAAGAAGATGGCAGACCTACAGAGGCAACTCCACTGGAACACTCATGGTCTTCTTTTGGCAAT
GTGGACAGCTCTGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCCCAATCATGCCAGATACATCAGGCTG
CACCCCAACCCACTACAGCATCCGAGCACCCCTCAGGATGGAGTGTATGGGCTGTGACCTGAACTCC
TGACAGATGCCCCCTGGGCATGGAGAGCAAGGCCATTTCTGATGCCAGATCACTGCCTCCAGCTAC
TTCAACCAACATGTTTGGCACCTGGAGCCCAAGCAAGGCCAGGCTGCACCTCCAGGGAAGGAGCAAT
GCCCTGGAGGCCCCAGGTCAACAACCCAAAGGAGTGGCTGCAGGTGGACTTCCAGAAAGACCATGAAG
GTCACCTGGGTTGACCAACCAGGGGGTCAAGAGCCTGCTCACCAGCATGTATGTGAAGAGTTCTCTG
ATCAGCTCCAGCCAGGATGGCCACCACTGGACCTCTTCTTCCAGAATGGCAAGGTCAAGGTGTTC
CAGGGAACACAGGACTCTTCAACCCCTGTGGTGAACAGCCTGGACCCCCCTCTCTGACAGATAC
CTGAGGATTACCCCCAGAGTGGGTCCACAGATGGCCCTGAGGATGGAGGTCTCTGGGATGTGAG
GCCCAGGACCTGTACTGA

【配列表】

0006768798000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
C 1 2 N	5/10 (2006.01)	C 1 2 N 5/10
A 6 1 K	48/00 (2006.01)	A 6 1 K 48/00
A 6 1 K	35/76 (2015.01)	A 6 1 K 35/76
A 6 1 P	7/04 (2006.01)	A 6 1 P 7/04
A 6 1 K	35/12 (2015.01)	A 6 1 K 35/12
C 0 7 K	19/00 (2006.01)	C 0 7 K 19/00

(74)代理人 100160923
弁理士 山口 裕孝

(74)代理人 100119507
弁理士 刑部 俊

(74)代理人 100142929
弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889
弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥

(72)発明者 フォークナー ファルコーガンター
オーストリア共和国 2 3 0 4 オルト／ドナウ ノイジードルツァイレ 7 6 エイ

(72)発明者 ホーリング フランツィスカ
オーストリア共和国 2 2 3 0 ゲンゼルンドルフ バームフェルトガッセ 3／9

(72)発明者 レングラー ヨハネス
オーストリア共和国 1 0 2 0 ウィーン シュロツツベルクシュトラーセ 2／2 3

(72)発明者 ロッテンスティナー ハンスピーター
オーストリア共和国 1 0 2 0 ウィーン ハイダガッセ 1 0／1 7

(72)発明者 シェイフリンガー フリードリッヒ
オーストリア共和国 1 0 9 0 ウィーン ミシエルベームガッセ 4／1 7

審査官 福澤 洋光

(56)参考文献 国際公開第2 0 1 5／0 3 8 6 2 5 (WO, A 1)
特表2 0 1 5－5 2 1 4 6 5 (JP, A)
特表2 0 1 5－5 1 2 8 7 6 (JP, A)
米国特許出願公開第2 0 1 3／0 0 1 7 9 9 7 (US, A 1)
特表2 0 1 5－5 0 4 8 9 8 (JP, A)
Blood, 2 0 1 1年, Vol.117, No.3, p.798-807

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 1 2 N 1／0 0－1 5／9 0

C07K 1/00-19/00

CA/MEDLINE/BIOSIS/WPIDS (STN)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

Genbank/EMBL/DDBJ/GeneSeq

UniProt/GeneSeq

PubMed