(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		
C12N	15/12	(2006.01)	C12N	15/12	ZNA
C07K	14/755	(2006.01)	C07K	14/755	
C12N	15/62	(2006.01)	C12N	15/62	Z
C12N	15/864	(2006.01)	C12N	15/864	100Z
C12N	7/01	(2006.01)	C12N	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)
(86)(22)出願日　平成28年11月11日(2016.11.11)
(65)公表番号　特表2018-537087(P2018-537087A)
(43)公表日　平成30年12月20日(2018.12.20)
(86)国際出願番号　PCT/US2016/061684
(87)国際公開番号　WO2017/083762
(87)国際公開日　平成29年5月18日(2017.5.18)
審査請求日　令和1年10月31日(2019.10.31)
(31)優先権主張番号　62/255,317
(32)優先日　平成27年11月13日(2015.11.13)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

早期審査対象出願

前置審査

(73)特許権者　315010787
バクスアルタ　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　６００１５　イリノイ州、バンノックバーン、レイクサイド　ドライブ　１２００
(73)特許権者　515351758
バクスアルタ　ゲーエムベーハー
スイス連邦　８１５２　グラットパーク（オプフィコン），トゥーアガウアーシュトラーセ　１３０
(74)代理人　100102978
弁理士　清水　初志
(74)代理人　100102118
弁理士　春名　雅夫

最終頁に続く

(54)【発明の名称】組換えＦＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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、ｆｕｒｉｎ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２】

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：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１に記載のポリヌクレオチド。

【請求項４】

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ＶＩＩＩ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。
【請求項７】
前記プロモーターエレメントが、前記第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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（ＡＡＶ）ベクター。
【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（ＡＡＶ）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（ＡＡＶ）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（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（ＡＡＶ）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（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、
配列番号：１９に対するアミノ酸置換Ｉ１０５Ｖ、Ａ１２７Ｓ、Ｇ１５１Ｋ、Ｍ１６６Ｔ、及びＬ１７１Ｐを有する第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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。

【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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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。
【請求項２０】
前記肝臓特異的プロモーター配列と、前記第ＶＩＩＩ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。
【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。
【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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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、
前記第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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、ｆｕｒｉｎ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

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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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。
【請求項３２】
前記肝臓特異的プロモーター配列と、前記第ＶＩＩＩ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】
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。
【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
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】

【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ＶＩＩＩ因子（ＦＶＩＩＩ）はカスケードの主要成分である。第ＶＩＩＩ因子は出血部位に動員され、活性化第ＩＸ因子（ＦＩＸａ）及び因子×（ＦＸ）とＸａｓｅ（テナーゼ）複合体を形成する。Ｘａｓｅ複合体はＦＸ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（Ｓａｅｎｋｏ ｅｔ ａｌ．，Ｔｒｅｎｄｓ Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃ．Ｍｅｄ．，９：１８５－１９２（１９９９）（非特許文献１）；Ｌｅｎｔｉｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ，９２：３９８３－３９９６（１９９８）（非特許文献２）に概説されている）。
【０００４】
血友病Ａは、第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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（Ｚｈａｎｇ ｅｔ ａｌ．，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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子）の投与からなる第ＶＩＩＩ因子補充療法によって治療される。第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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。
【０００６】
第１に、第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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。
【０００７】
第２に、第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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、ＥＬＯＣＴＡＴＥ（商標）［抗血友病因子（組換え型）、Ｆｃ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（ＥＬＯＣＴＡＴＥ（商標）処方情報、Ｂｉｏｇｅｎ Ｉｄｅｃ Ｉｎｃ．（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、ＰＥＧ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。
【０００８】
第３に、第ＶＩＩＩ因子補充療法を受けた全個人の１５％～３０％に抗第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子バイパス療法は第ＶＩＩＩ因子補充療法よりも効果が少なく（Ｍａｎｎｕｃｃｉ 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

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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子補充療法と比較すると、第ＶＩＩＩ因子遺伝子治療ベクターを１回投与することにより、第ＶＩＩＩ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。

【００１０】

凝固第ＩＸ因子（ＦＩＸ）遺伝子治療は、第ＩＸ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＩＸ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子のＢドメイン欠失変異型（ＢＤＤ－ＦＶＩＩＩ）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ＢＤＤ－ＦＶＩＩＩ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。

【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）

【非特許文献３】Ｚｈａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｌｉｎｉｃ．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）

【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ＶＩＩＩ因子変異型が必要とされている。また、第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子変異型及びコドン改変核酸により、第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子変異型により、上記の欠乏症及び第ＶＩＩＩ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。

【００１３】
いくつかの実施形態によれば、本開示は、第ＶＩＩＩ因子の重鎖（例えば、ＣＳ０１－ＨＣ－ＮＡ、ＣＳ０４－ＨＣ－ＮＡ、またはＣＳ２３－ＨＣ－ＮＡ）及び軽鎖（ＣＳ０１－ＬＣ－ＮＡ、ＣＳ０４－ＬＣ－ＮＡ、またはＣＳ２３－ＬＣ－ＮＡ）の開示コドン改変配列に対する配列同一性の高い第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子Ｂドメインに置き換わるリンカー配列（例えば、ｆｕｒｉｎ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】
一態様では、本開示は、第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ンカーが含まれる。第ＶＩＩＩ因子ポリペプチドの重鎖は、ＣＳ０４－ＨＣ－ＮＡ（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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドの軽鎖は、ＣＳ０４－ＬＣ－ＮＡ（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。ポリペプチドリンカーは、ｆｕｒｉｎ切断部位を含む。

【００１５】
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、ＢＤＬＯ０４（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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ンカーが含まれる。第ＶＩＩＩ因子ポリペプチドの重鎖は、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る。第ＶＩＩＩ因子ポリペプチドの軽鎖は、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る。ポリペプチドリンカーは、ｆｕｒｉｎ切断部位を含む。

【００１７】
上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、ポリペプチドリンカーは、ＢＤＬＯ０１（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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ンカーが含まれる。第ＶＩＩＩ因子ポリペプチドの重鎖は、ＣＳ２３－ＨＣ－ＮＡ（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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドの軽鎖は、ＣＳ２３－ＬＣ－ＮＡ（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。ポリペプチドリンカーは、ｆｕｒｉｎ切断部位を含む。

【００１９】
上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、ポリペプチドリンカーは、ＢＤＬＯ２３（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ＶＩＩＩ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９６％の同一性を有し、第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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。

【００２２】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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。

【００２３】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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。

【００２４】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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。

【００２６】

上記ポリヌクレオチドの一実施形態では、第ＶＩＩＩ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ＣＳ０４－ＨＣ－ＮＡ（配列番号３）であり、第ＶＩＩＩ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ＣＳ０４－ＬＣ－ＮＡ（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ＶＩＩＩ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ＣＳ０１－ＨＣ－ＮＡ（配列番号２４）であり、第ＶＩＩＩ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ＣＳ０１－ＬＣ－ＮＡ（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ＶＩＩＩ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ＣＳ２３－ＨＣ－ＮＡ（配列番号２２）であり、第ＶＩＩＩ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ＣＳ２３－ＬＣ－ＮＡ（配列番号２３）である。

【００２９】

一態様では、本開示は、ＣＳ０４－ＦＬ－ＮＡ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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドをコードする。

【００３０】

一態様では、本開示は、ＣＳ０１－ＦＬ－ＮＡ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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドをコードする。

【００３１】

一態様では、本開示は、ＣＳ２３－ＦＬ－ＮＡ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ＶＩＩＩ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、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９６％の同一性を有する。

【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、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、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９８％の同一性を有する。

【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、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％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、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９９．５％の同一性を有する。

【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。
【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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドをコードする。
【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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドをコードする。
【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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドをコードする。
【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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子一本鎖ポリペプチドをコードする。

【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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子一本鎖ポリペプチドをコードする。

【００５５】

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。

【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。

【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】

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。

【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。

【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

－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９５％の同一性を有する。

【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－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－

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

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－Ｎ

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。

【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ＶＩＩＩ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。

【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。

【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。

【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

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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドには、ＦＶＩＩＩ－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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドには、ＦＶＩＩＩ－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。

【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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドには、（ａ）ＦＶＩＩＩ－ＦＬ－ＡＡ（配列番号１９）に関して、アミノ酸ＡＩＥＰＲ７５５～７５９の欠失、及び（ｂ）ＦＶＩＩＩ－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ＦＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドには、ＦＶＩＩＩ－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。

【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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドには、（ａ）ＦＶＩＩＩ－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）ＦＶＩＩＩ－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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドには、（ａ）ＦＶＩＩＩ－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）ＦＶＩＩＩ－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。

【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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドには、（ａ）ＦＶＩＩＩ－ＦＬ－ＡＡ（配列番号１９）に対する、アミノ酸置換Ｆ３２８Ｓ、（ｂ）ＦＶＩＩＩ－ＦＬ－ＡＡ（配列番号１９）に関して、アミノ酸ＡＩＥＰＲ７５５～７５９の欠失、及び（ｃ）ＦＶＩＩＩ－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ＦＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドには、ＦＶＩＩＩ－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。

【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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドには、（ａ）ＦＶＩＩＩ－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）ＦＶＩＩＩ－ＦＬ－ＡＡ（配列番号１９）に関して、アミノ酸ＡＩＥＰＲ７５５～７５９の欠失、及び（ｃ）ＦＶＩＩＩ－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ＦＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドには、ＦＶＩＩＩ－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。

【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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドには、（ａ）ＦＶＩＩＩ－ＦＬ－ＡＡ（配列番号１９）に対する、アミノ酸置換Ｆ３２８Ｓ、（ｂ）ＦＶＩＩＩ－ＦＬ－ＡＡ（配列番号１９）に対する、アミノ酸置換Ｃ１９１８Ｇ及びＣ１９２２Ｇ、及び（ｃ）ＦＶＩＩＩ－ＦＬ－ＡＡ（配列番号１９）に対する、アミノ酸置換Ｉ１０５Ｖ、Ａ１２７Ｓ、Ｇ１５１Ｋ、Ｍ１６６Ｔ、及びＬ１７１Ｐ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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドには、（ａ）ＦＶＩＩＩ－ＦＬ－ＡＡ（配列番号１９）に対する、アミノ酸置換Ｆ３２８Ｓ、（ｂ）ＦＶＩＩＩ－ＦＬ－ＡＡ（配列番号１９）に対する、アミノ酸置換Ｃ１９１８Ｇ及びＣ１９２２Ｇ、（ｃ）ＦＶＩＩＩ－ＦＬ－ＡＡ（配列番号１９）に関して、アミノ酸ＡＩＥＰＲ７５５～７５９の欠失、及び（ｄ）ＦＶＩＩＩ－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ＦＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドには、ＦＶＩＩＩ－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。

【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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドには、（ａ）ＦＶＩＩＩ－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）ＦＶＩＩＩ－ＦＬ－ＡＡ（配列番号１９）に対する、アミノ酸置換Ｆ３２８Ｓ、（ｃ）ＦＶＩＩＩ－ＦＬ－ＡＡ（配列番号１９）に対する、アミノ酸置換Ｃ１９１８Ｇ及びＣ１９２２Ｇ、（ｄ）ＦＶＩＩＩ－ＦＬ－ＡＡ（配列番号１９）に関して、アミノ酸ＡＩＥＰＲ７５５～７５９の欠失、及び（ｅ）ＦＶＩＩＩ－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ＦＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドには、ＦＶＩＩＩ－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。

【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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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

初にコードするＡＴＧ）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。

【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】

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ンカーを含む第ＶＩＩＩ因子ポリペプチドを提供する。第ＶＩＩＩ因子ポリペプチドの重鎖は、配列ＣＳ０１－ＨＣ－ＡＡｍ２３に対して少なくとも９５％同一な配列を有する。第ＶＩＩＩ因子ポリペプチドの軽鎖は、配列ＣＳ０１－ＬＣ－ＡＡｍ２３に対して少なくとも９５％同一な配列を有する。第ＶＩＩＩ因子ポリペプチドのポリペプチドリンカーには、ｆｕｒｉｎ切断部位が含まれる。第ＶＩＩＩ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）ＦＶＩＩＩ－ＦＬ－ＡＡ（配列番号１９）に関して、アミノ酸ＡＩＥＰＲ７５５～７５９の欠失、及び（ｉｉｉ）ＦＶＩＩＩ－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。

【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ンカーを含む第ＶＩＩＩ因子ポリペプチドを提供する。第ＶＩＩＩ因子ポリペプチドの重鎖は、配列ＣＳ０１－ＨＣ－ＡＡｍ１２３に対して少なくとも９５％同一な配列を有する。第ＶＩＩＩ因子ポリペプチドの軽鎖は、配列ＣＳ０１－ＬＣ－ＡＡｍ１２３に対して少なくとも９５％同一な配列を有する。第ＶＩＩＩ因子ポリペプチドのポリペプチドリンカーには、ｆｕｒｉｎ切断部位が含まれる。第ＶＩＩＩ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）ＦＶＩＩＩ－ＦＬ－ＡＡ（配列番号１９）に関して、アミノ酸ＡＩＥＰＲ７５５～７５９の欠失、（ｉｉｉ）ＦＶＩＩＩ－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。

【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ンカーを含む第ＶＩＩＩ因子ポリペプチドを提供する。第ＶＩＩＩ因子ポリペプチドの重鎖は、配列ＣＳ０１－ＨＣ－ＡＡｍ２３４に対して少なくとも９５％同一な配列を有する。第ＶＩＩＩ因子ポリペプチドの軽鎖は、配列ＣＳ０１－ＬＣ－ＡＡｍ２３４に対して少なくとも９５％同一な配列を有する。第ＶＩＩＩ因子ポリペプチドのポリペプチドリンカーには、ｆｕｒｉｎ切断部位が含まれる。第ＶＩＩＩ因子ポリペプチドには、（ｉ）アミノ酸置換Ｉ１０５Ｖ、Ａ１２７Ｓ、Ｇ１５１Ｋ、Ｍ１６６Ｔ、及びＬ１７

１Ｐ、（ｉｉ）ＦＶＩＩＩ－ＦＬ－ＡＡ（配列番号１９）に関して、アミノ酸ＡＩＥＰＲ７５５～７５９の欠失、（ｉｉｉ）ＦＶＩＩＩ－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／Ｃ１９１８Ｇ／Ｃ１９２２Ｇが含まれる。

【０１０５】

記載の第ＶＩＩＩ因子ポリペプチドの一実施形態では、第ＶＩＩＩ因子ポリペプチドの重鎖は、それぞれの重鎖配列（例えば、ＣＳ０１－ＨＣ－ＡＡｍ２３、ＣＳ０１－ＨＣ－ＡＡｍ１２３、またはＣＳ０１－ＨＣ－ＡＡｍ２３４）に対して少なくとも９６％同一な配列を有し、第ＶＩＩＩ因子ポリペプチドの軽鎖は、それぞれの軽鎖配列（例えば、ＣＳ０１－ＬＣ－ＡＡｍ２３、ＣＳ０１－ＬＣ－ＡＡｍ１２３、またはＣＳ０１－ＬＣ－ＡＡｍ２３４）に対して少なくとも９６％同一な配列を有する。

【０１０６】

記載の第ＶＩＩＩ因子ポリペプチドの一実施形態では、第ＶＩＩＩ因子ポリペプチドの重鎖は、それぞれの重鎖配列（例えば、ＣＳ０１－ＨＣ－ＡＡｍ２３、ＣＳ０１－ＨＣ－ＡＡｍ１２３、またはＣＳ０１－ＨＣ－ＡＡｍ２３４）に対して少なくとも９７％同一な配列を有し、第ＶＩＩＩ因子ポリペプチドの軽鎖は、それぞれの軽鎖配列（例えば、ＣＳ０１－ＬＣ－ＡＡｍ２３、ＣＳ０１－ＬＣ－ＡＡｍ１２３、またはＣＳ０１－ＬＣ－ＡＡｍ２３４）に対して少なくとも９７％同一な配列を有する。

【０１０７】

記載の第ＶＩＩＩ因子ポリペプチドの一実施形態では、第ＶＩＩＩ因子ポリペプチドの重鎖は、それぞれの重鎖配列（例えば、ＣＳ０１－ＨＣ－ＡＡｍ２３、ＣＳ０１－ＨＣ－ＡＡｍ１２３、またはＣＳ０１－ＨＣ－ＡＡｍ２３４）に対して少なくとも９８％同一な配列を有し、第ＶＩＩＩ因子ポリペプチドの軽鎖は、それぞれの軽鎖配列（例えば、ＣＳ０１－ＬＣ－ＡＡｍ２３、ＣＳ０１－ＬＣ－ＡＡｍ１２３、またはＣＳ０１－ＬＣ－ＡＡｍ２３４）に対して少なくとも９８％同一な配列を有する。

【０１０８】

記載の第ＶＩＩＩ因子ポリペプチドの一実施形態では、第ＶＩＩＩ因子ポリペプチドの重鎖は、それぞれの重鎖配列（例えば、ＣＳ０１－ＨＣ－ＡＡｍ２３、ＣＳ０１－ＨＣ－ＡＡｍ１２３、またはＣＳ０１－ＨＣ－ＡＡｍ２３４）に対して少なくとも９９％同一な配列を有し、第ＶＩＩＩ因子ポリペプチドの軽鎖は、それぞれの軽鎖配列（例えば、ＣＳ０１－ＬＣ－ＡＡｍ２３、ＣＳ０１－ＬＣ－ＡＡｍ１２３、またはＣＳ０１－ＬＣ－ＡＡｍ２３４）に対して少なくとも９９％同一な配列を有する。

【０１０９】

記載の第ＶＩＩＩ因子ポリペプチドの一実施形態では、第ＶＩＩＩ因子ポリペプチドの重鎖は、それぞれの重鎖配列（例えば、ＣＳ０１－ＨＣ－ＡＡｍ２３、ＣＳ０１－ＨＣ－ＡＡｍ１２３、またはＣＳ０１－ＨＣ－ＡＡｍ２３４）に対して少なくとも９９．５％同一な配列を有し、第ＶＩＩＩ因子ポリペプチドの軽鎖は、それぞれの軽鎖配列（例えば、ＣＳ０１－ＬＣ－ＡＡｍ２３、ＣＳ０１－ＬＣ－ＡＡｍ１２３、またはＣＳ０１－ＬＣ－ＡＡｍ２３４）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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドの一実施形態では、第ＶＩＩＩ因子ポリペプチドの重鎖は、それぞれの重鎖配列（例えば、ＣＳ０１－ＨＣ－ＡＡｍ２３、ＣＳ０１－ＨＣ－ＡＡｍ１２３、またはＣＳ０１－ＨＣ－ＡＡｍ２３４）と同一な配列を有し、第ＶＩＩＩ因子ポリペプチドの軽鎖は、それぞれの軽鎖配列（例えば、ＣＳ０１－ＬＣ－ＡＡｍ２３、ＣＳ０１－ＬＣ－ＡＡｍ１２３、またはＣＳ０１－ＬＣ－ＡＡｍ２３４）と同一な配列を有する。

【０１１１】

上記第ＶＩＩＩ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）に対して少なくとも９５％の同一性を有する。

【０１１２】

上記第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドを提供する。第ＶＩＩＩ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）ＦＶＩＩＩ－ＦＬ－ＡＡ（配列番号１９）に関して、アミノ酸ＡＩＥＰＲ７５５～７５９の欠失、及び（ｉｉｉ）ＦＶＩＩＩ－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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドを提供する。第ＶＩＩＩ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）ＦＶＩＩＩ－ＦＬ－ＡＡ（配列番号１９）に関して、アミノ酸ＡＩＥＰＲ７５５～７５９の欠失、（ｉｉｉ）ＦＶＩＩＩ－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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドを提供する。第ＶＩＩＩ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）ＦＶＩＩＩ－ＦＬ－ＡＡ（配列番号１９）に関して、アミノ酸ＡＩＥＰＲ７５５～７５９の欠失、（ｉｉｉ）ＦＶＩＩＩ－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／Ｃ１９１８Ｇ／Ｃ１９２２Ｇが含まれる。

【０１２０】

記載の第ＶＩＩＩ因子ポリペプチドの一実施形態では、第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドの一実施形態では、第ＶＩＩＩ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。

【０１２２】

記載の第ＶＩＩＩ因子ポリペプチドの一実施形態では、第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドの一実施形態では、第ＶＩＩＩ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。

【０１２４】

記載の第ＶＩＩＩ因子ポリペプチドの一実施形態では、第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドの一実施形態では、第ＶＩＩＩ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。

[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ＶＩＩＩ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。

[本発明1004]

第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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

つ
　前記ポリペプチドリンカーは、ｆｕｒｉｎ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、ＢＤＬＯ01（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、ＣＳ01－ＨＣ－ＮＡ（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、ＣＳ01－ＬＣ－ＮＡ（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。
[本発明1007]
　前記第1のヌクレオチド配列が、ＣＳ01－ＨＣ－ＮＡ（配列番号24）であり、かつ
　前記第2のヌクレオチド配列が、ＣＳ01－ＬＣ－ＮＡ（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]
　ＣＳ04－ＦＬ－ＮＡ（配列番号1）に対して少なくとも95％の同一性を有するヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドであって、第ＶＩＩＩ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、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、本発明1004のポリヌクレオチド。
[本発明1010]
　前記ヌクレオチド配列がＣＳ04－ＦＬ－ＮＡ（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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドの前記重鎖は、ＣＳ04－ＨＣ－ＮＡ（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、
　前記第ＶＩＩＩ因子ポリペプチドの前記軽鎖は、ＣＳ04－ＬＣ－ＮＡ（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
　前記ポリペプチドリンカーは、ｆｕｒｉｎ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、ＢＤＬＯ04（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、ＣＳ04－ＨＣ－ＮＡ（配列番号3）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、ＣＳ04－ＬＣ－ＮＡ（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、ＣＳ04－ＨＣ－ＮＡ（配列番号3）であり、かつ
　前記第2のヌクレオチド配列が、ＣＳ04－ＬＣ－ＮＡ（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]
　ＣＳ23－ＦＬ－ＮＡ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ＶＩＩＩ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、ＣＳ23－ＦＬ－ＮＡ（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ＣＳ23－ＦＬ－ＮＡ（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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドの前記重鎖は、ＣＳ23－ＨＣ－ＮＡ（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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドの前記軽鎖は、ＣＳ23－ＬＣ－ＮＡ（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ンカーは、ｆｕｒｉｎ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ンカーが、ＢＤＬＯ23（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、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、かつ

前記第2のヌクレオチド配列が、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、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、ＣＳ23－ＨＣ－ＮＡ（配列番号22）であり、かつ

前記第2のヌクレオチド配列が、ＣＳ23－ＬＣ－ＮＡ（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ンカーが、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ンカーが、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、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、本発明1022または1023のポリヌクレオチド。

[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。
[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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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。
[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ＶＩＩＩ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。
[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ＶＩＩＩ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。

[本発明1038]
ＣＳ01－ＳＣ1－ＡＡ（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ＶＩＩＩ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]
ＣＳ01－ＳＣ1－ＡＡ（配列番号10）のアミノ酸配列を含む第ＶＩＩＩ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]
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であって、第ＶＩＩＩ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1041]
前記ヌクレオチド配列が、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、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ＣＳ01－ＳＣ2－ＮＡ（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]
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であって、第ＶＩＩＩ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1044]
前記ヌクレオチド配列が、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、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ＣＳ04－ＳＣ2－ＮＡ（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]
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であって、第ＶＩＩＩ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1047]
前記ヌクレオチド配列が、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、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ＣＳ23－ＳＣ2－ＮＡ（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]
ＣＳ01－ＳＣ2－ＡＡ（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ＶＩＩＩ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1050]
ＣＳ01－ＳＣ2－ＡＡ（配列番号12）のアミノ酸配列を含む第ＶＩＩＩ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]
ＣＳ01－ＨＣ－ＮＡ、ＣＳ01－ＬＣ－ＮＡ、ＣＳ04－ＨＣ－ＮＡ、ＣＳ04－ＬＣ－ＮＡ、ＣＳ23－ＨＣ－ＮＡ、ＣＳ23－ＬＣ－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％の同一性を有する配列を含む、ポリヌクレオチド。
[本発明1052]
ＣＳ01－ＨＣ－ＮＡ、ＣＳ01－ＬＣ－ＮＡ、ＣＳ04－ＨＣ－ＮＡ、ＣＳ04－ＬＣ－ＮＡ

、ＣＳ23－ＨＣ－ＮＡ、ＣＳ23－ＬＣ－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％の同一性を有する配列を含む、ポリヌクレオチド。

[本発明1053]

ＣＳ01－ＨＣ－ＮＡ、ＣＳ01－ＬＣ－ＮＡ、ＣＳ04－ＨＣ－ＮＡ、ＣＳ04－ＬＣ－ＮＡ、ＣＳ23－ＨＣ－ＮＡ、ＣＳ23－ＬＣ－ＮＡ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]

ＣＳ01－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ＶＩＩＩ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1055]

ＣＳ01－ＦＬ－ＡＡ（配列番号2）のアミノ酸配列を含む第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドが、ＦＶＩＩＩ－ＦＬ－ＡＡ（配列番号19）に対するアミノ酸置換Ｆ328Ｓ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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドが、ＦＶＩＩＩ－ＦＬ－ＡＡ（配列番号19）に対するアミノ酸置換Ｉ105Ｖ、Ａ127Ｓ、Ｇ151Ｋ、Ｍ166Ｔ、及びＬ171Ｐ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1058]

前記コードされた第ＶＩＩＩ因子ポリペプチドが、

（ａ）ＦＶＩＩＩ－ＦＬ－ＡＡ（配列番号19）に関して、アミノ酸ＡＩＥＰＲＳＦ755～761の欠失、及び

（ｂ）ＦＶＩＩＩ－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

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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドが、

（ａ）ＦＶＩＩＩ－ＦＬ－ＡＡ（配列番号19）に対するアミノ酸置換Ｆ328Ｓ、ならびに

（ｂ）ＦＶＩＩＩ－ＦＬ－ＡＡ（配列番号19）に対するアミノ酸置換Ｃ1918Ｇ及びＣ1922Ｇ

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1060]

前記コードされた第ＶＩＩＩ因子ポリペプチドが、ＦＶＩＩＩ－ＦＬ－ＡＡ（配列番号19）に対するアミノ酸置換Ｉ105Ｖ、Ａ127Ｓ、Ｇ151Ｋ、Ｍ166Ｔ、Ｌ171Ｐ、及びＦ328Ｓ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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドが、

（ａ）ＦＶＩＩＩ－ＦＬ－ＡＡ（配列番号19）に対するアミノ酸置換Ｆ328Ｓ、

（ｂ）ＦＶＩＩＩ－ＦＬ－ＡＡ（配列番号19）に関して、アミノ酸ＡＩＥＰＲＳＦ755～761の欠失、及び

（ｃ）ＦＶＩＩＩ－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

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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドが、

（ａ）ＦＶＩＩＩ－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）ＦＶＩＩＩ－ＦＬ－ＡＡ（配列番号19）に関して、アミノ酸ＡＩＥＰＲＳＦ755～761の欠失、及び
（ｃ）ＦＶＩＩＩ－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
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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドが、
（ａ）ＦＶＩＩＩ－ＦＬ－ＡＡ（配列番号19）に対するアミノ酸置換Ｆ328Ｓ、
（ｂ）ＦＶＩＩＩ－ＦＬ－ＡＡ（配列番号19）に対するアミノ酸置換Ｃ1918Ｇ及びＣ1922Ｇ、及び
（ｃ）ＦＶＩＩＩ－ＦＬ－ＡＡ（配列番号19）に対するアミノ酸置換Ｉ105Ｖ、Ａ127Ｓ、Ｇ151Ｋ、Ｍ166Ｔ、及びＬ171Ｐ
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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドが、
（ａ）ＦＶＩＩＩ－ＦＬ－ＡＡ（配列番号19）に対するアミノ酸置換Ｆ328Ｓ、
（ｂ）ＦＶＩＩＩ－ＦＬ－ＡＡ（配列番号19）に対するアミノ酸置換Ｃ1918Ｇ及びＣ1922Ｇ、
（ｃ）ＦＶＩＩＩ－ＦＬ－ＡＡ（配列番号19）に関して、アミノ酸ＡＩＥＰＲＳＦ755～761の欠失、及び
（ｄ）ＦＶＩＩＩ－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
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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドが、
（ａ）ＦＶＩＩＩ－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）ＦＶＩＩＩ－ＦＬ－ＡＡ（配列番号19）に対するアミノ酸置換Ｆ328Ｓ、
（ｃ）ＦＶＩＩＩ－ＦＬ－ＡＡ（配列番号19）に対するアミノ酸置換Ｃ1918Ｇ及びＣ1922Ｇ、
（ｄ）ＦＶＩＩＩ－ＦＬ－ＡＡ（配列番号19）に関して、アミノ酸ＡＩＥＰＲＳＦ755～761の欠失、及び
（ｅ）ＦＶＩＩＩ－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
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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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（ＡＡＶ）ベクター。

[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。
[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ＶＩＩＩ因子タンパク質構成体の概略図を示す。
【図２Ａ】いくつかの実施形態による第ＶＩＩＩ因子変異型をコードするＣＳ０４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「ＣＳ０４－ＦＬ－ＮＡ」）。
【図２Ｂ】いくつかの実施形態による第ＶＩＩＩ因子変異型をコードするＣＳ０４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「ＣＳ０４－ＦＬ－ＮＡ」）。
【図３】いくつかの実施形態によるＣＳ０４コドン改変ヌクレオチド配列によってコードされる第ＶＩＩＩ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「ＣＳ０４－ＦＬ－ＡＡ」）。
【図４】いくつかの実施形態による第ＶＩＩＩ因子変異型の重鎖をコードするＣＳ０４コドン改変ヌクレオチド配列の部分（配列番号３）を示す（「ＣＳ０４－ＨＣ－ＮＡ」）。
【図５】いくつかの実施形態による第ＶＩＩＩ因子変異型の軽鎖をコードするＣＳ０４コドン改変ヌクレオチド配列の部分（配列番号４）を示す（「ＣＳ０４－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ＣＳ０１、ＣＳ０４、及びＣＳ２３の各部分である。
【図７Ａ】いくつかの実施形態によるＣＳ０４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（「ＣＳ０４－ＡＶ－ＮＡ」）。
【図７Ｂ】いくつかの実施形態によるＣＳ０４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（「ＣＳ０４－ＡＶ－ＮＡ」）。
【図７Ｃ】いくつかの実施形態によるＣＳ０４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（「ＣＳ０４－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ＶＩＩＩ因子変異型をコードするＣＳ０１ｍ１コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号４９）を示す（「ＣＳ０１ｍ１－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ＶＩＩＩ因子変異型をコードするＣＳ０１ｍ１コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号４９）を示す（「ＣＳ０１ｍ１－ＦＬ－ＮＡ」）。

【図９Ａ】いくつかの実施形態による一本鎖第ＶＩＩＩ因子変異型をコードするＣＳ０４Δ（７６０～１６６７）（ＳＰＩの場合；ＳＰＥではＣＳ０４Δ（７４１～１６４８））コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号９）を示す（「ＣＳ０４－ＳＣ１－ＮＡ」）。
【図９Ｂ】いくつかの実施形態による一本鎖第ＶＩＩＩ因子変異型をコードするＣＳ０４Δ（７６０～１６６７）（ＳＰＩの場合；ＳＰＥではＣＳ０４Δ（７４１～１６４８））コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号９）を示す（「ＣＳ０４－ＳＣ１－ＮＡ」）。
【図１０】いくつかの実施形態によるＣＳ０１Δ（７６０～１６６７）（ＳＰＩの場合；ＳＰＥではＣＳ０１Δ（７４１～１６４８））、ＣＳ０４Δ（７６０～１６６７）（ＳＰＩの場合；ＳＰＥではＣＳ０４Δ（７４１～１６４８））、及びＣＳ２３Δ（７６０～１６６７）（ＳＰＩの場合；ＳＰＥではＣＳ２３Δ（７４１～１６４８））コドン改変ヌクレオチド配列によってコードされる第ＶＩＩＩ因子変異型アミノ酸配列（配列番号１０）を示す（それぞれ、「ＣＳ０１－ＳＣ１－ＡＡ」、「ＣＳ０４－ＳＣ１－ＡＡ」、及び「ＣＳ２３－ＳＣ１－ＡＡ」）。
【図１１Ａ】いくつかの実施形態による一本鎖第ＶＩＩＩ因子変異型をコードするＣＳ０４Δ（７７２～１６６７）（ＳＰＩの場合；ＳＰＥではＣＳ０４Δ（７５３～１６４８））コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号１１）を示す（「ＣＳ０４－ＳＣ２－ＮＡ」）。
【図１１Ｂ】いくつかの実施形態による一本鎖第ＶＩＩＩ因子変異型をコードするＣＳ０４Δ（７７２～１６６７）（ＳＰＩの場合；ＳＰＥではＣＳ０４Δ（７５３～１６４８））コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号１１）を示す（「ＣＳ０４－ＳＣ２－ＮＡ」）。
【図１２】いくつかの実施形態によるＣＳ０１Δ（７７２～１６６７）（ＳＰＩの場合；ＳＰＥではＣＳ０１Δ（７５３～１６４８））、ＣＳ０４Δ（７７２～１６６７）（ＳＰＩの場合；ＳＰＥではＣＳ０４Δ（７５３～１６４８））、及びＣＳ２３Δ（７７２～１６６７）（ＳＰＩの場合；ＳＰＥではＣＳ２３Δ（７５３～１６４８））コドン改変ヌクレオチド配列によってコードされる第ＶＩＩＩ因子変異型アミノ酸配列（配列番号１２）を示す（それぞれ、「ＣＳ０１－ＳＣ２－ＡＡ」、「ＣＳ０４－ＳＣ２－ＡＡ」、及び「ＣＳ２３－ＳＣ２－ＡＡ」）。
【図１３Ａ】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。「ＮＧ１」またはＮＧ１－ＡＡ」は、上の行に示されているアミノ酸配列のコードである。「ＮＧ１－ＮＡ」は、各セットの下の行に示されている核酸配列のコードである。図１３Ａ及び１３Ｂは、アミノ酸配列を配列番号５１、５３、５５、５７、５９、６１、６３、６５、６７、６９、７１、７３、及び７５として、またヌクレオチド配列を配列番号５０、５２、５４、５６、５８、６０、６２、６４、６６、６８、７０、７２、及び７４として、いずれもそれぞれの出現順に開示する。
【図１３Ｂ】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。「ＮＧ１」またはＮＧ１－ＡＡ」は、上の行に示されているアミノ酸配列のコードである。「ＮＧ１－ＮＡ」は、各セットの下の行に示されている核酸配列のコードである。図１３Ａ及び１３Ｂは、アミノ酸配列を配列番号５１、５３、５５、５７、５９、６１、６３、６５、６７、６９、７１、７３、及び７５として、またヌクレオチド配列を配列番号５０、５２、５４、５６、５８、６０、６２、６４、６６、６８、７０、７２、及び７４として、いずれもそれぞれの出現順に開示する。
【図１４】野生型第ＶＩＩＩ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７６及び７６～８２をそれぞれ出現順に開示する。
【図１５】Ｖ３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８３及び８３～８９をそれぞれ出現に開示する。
【図１６Ａ】いくつかの実施形態による第ＶＩＩＩ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１６Ｂ】いくつかの実施形態による第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子アミノ酸配列（配列番号１９）を示す（「ＦＶＩＩＩ－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－ＦＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子変異型の軽鎖をコードする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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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－ＦＶＩＩＩ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

ーン１はタンパク質マーカー（Ｍ）、レーン２はｖＣＳ０１、レーン３はｖＣＳ１７、レーン４はｖＣＳ１９、レーン５はｖＣＳ２０、レーン６はｖＣＳ４０、レーン７はｖＣＳ０４、レーン８はｖＣＳ１７、レーン９はｖＣＳ２４の構成体である。いずれの構成体もＶＰ１、ＶＰ２及びＶＰ３（右側矢印）からなる同一ＡＡＶ８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（ｋＤａ）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（Ｍ）、レーン２はｖＣＳ０４、レーン３はｖＣＳ１７、レーン４はｖＣＳ２０、レーン５はｖＣＳ２４、レーン６はｖＣＳ１６、レーン７はｖＣＳ４０の構成体である。ベクター量はレーンあたり１．５Ｅ１０ｖｇである。ＡＡＶベクターは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４７】いくつかの実施形態による第ＶＩＩＩ因子変異型の重鎖をコードするＣＳ０１コドン改変ヌクレオチド配列の部分（配列番号２４）を示す（「ＣＳ０１－ＨＣ－ＮＡ」）。

【図４８】いくつかの実施形態による第ＶＩＩＩ因子変異型の軽鎖をコードするＣＳ０１コドン改変ヌクレオチド配列の部分（配列番号２５）を示す（「ＣＳ０１－ＬＣ－ＮＡ」）。

【図４９Ａ】いくつかの実施形態による一本鎖第ＶＩＩＩ因子変異型をコードするＣＳ０１Δ（７６０～１６６７）（ＳＰＩの場合；ＳＰＥではＣＳ０１Δ（７４１～１６４８））コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号２６）を示す（「ＣＳ０１－ＳＣ１－ＮＡ」）。

【図４９Ｂ】いくつかの実施形態による一本鎖第ＶＩＩＩ因子変異型をコードするＣＳ０１Δ（７６０～１６６７）（ＳＰＩの場合；ＳＰＥではＣＳ０１Δ（７４１～１６４８））コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号２６）を示す（「ＣＳ０１－ＳＣ１－ＮＡ」）。

【図５０Ａ】いくつかの実施形態による一本鎖第ＶＩＩＩ因子変異型をコードするＣＳ０１Δ（７７２～１６６７）（ＳＰＩの場合；ＳＰＥではＣＳ０１Δ（７５３～１６４８））コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号２７）を示す（「ＣＳ０１－ＳＣ２－ＮＡ」）。

【図５０Ｂ】いくつかの実施形態による一本鎖第ＶＩＩＩ因子変異型をコードするＣＳ０１Δ（７７２～１６６７）（ＳＰＩの場合；ＳＰＥではＣＳ０１Δ（７５３～１６４８））コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号２７）を示す（「ＣＳ０１－ＳＣ２－ＮＡ」）。

【図５１Ａ】いくつかの実施形態による一本鎖第ＶＩＩＩ因子変異型をコードするＣＳ２３Δ（７６０～１６６７）（ＳＰＩの場合；ＳＰＥではＣＳ２３Δ（７４１～１６４８））コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号２８）を示す（「ＣＳ２３－ＳＣ１－ＮＡ」）。

【図５１Ｂ】いくつかの実施形態による一本鎖第ＶＩＩＩ因子変異型をコードするＣＳ２３Δ（７６０～１６６７）（ＳＰＩの場合；ＳＰＥではＣＳ２３Δ（７４１～１６４８））コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号２８）を示す（「ＣＳ２３－ＳＣ１－ＮＡ」）。

【図５２Ａ】いくつかの実施形態による一本鎖第ＶＩＩＩ因子変異型をコードするＣＳ２３Δ（７７２～１６６７）（ＳＰＩの場合；ＳＰＥではＣＳ２３Δ（７５３～１６４８））コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号２９）を示す（「ＣＳ２３－ＳＣ２－ＮＡ」）。

【図５２Ｂ】いくつかの実施形態による一本鎖第ＶＩＩＩ因子変異型をコードするＣＳ２３Δ（７７２～１６６７）（ＳＰＩの場合；ＳＰＥではＣＳ２３Δ（７５３～１６４８））コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号２９）を示す（「ＣＳ２３－ＳＣ２－ＮＡ」）。

【図５３】いくつかの実施形態によるＣＳ０１ｍ２３コドン改変ヌクレオチド配列によっ

てコードされる第ＶＩＩＩ因子変異型アミノ酸配列（配列番号１０４）を示す（「ＣＳ０１ｍ２３－ＦＬ－ＡＡ」）。
【図５４】いくつかの実施形態によるＣＳ０４ｍ３コドン改変ヌクレオチド配列によってコードされる第ＶＩＩＩ因子変異型アミノ酸配列（配列番号１０５）を示す（「ＣＳ０１ｍ２３－ＦＬ－ＡＡ」）。
【図５５】いくつかの実施形態によるＣＳ０１ｍ１２コドン改変ヌクレオチド配列によってコードされる第ＶＩＩＩ因子変異型アミノ酸配列（配列番号１０６）を示す（「ＣＳ０１ｍ１２－ＦＬ－ＡＡ」）。
【図５６】いくつかの実施形態によるＣＳ０４ｍ１２コドン改変ヌクレオチド配列によってコードされる第ＶＩＩＩ因子変異型アミノ酸配列（配列番号１０７）を示す（「ＣＳ０４ｍ１２－ＦＬ－ＡＡ」）。
【図５７Ａ】いくつかの実施形態によるｍ１（Ｆ３２８Ｓ）及びｍ２のアミノ酸置換を有する第ＶＩＩＩ因子変異型をコードするＣＳ０１ｍ１２コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号１０８）を示す（「ＣＳ０１－ＦＬ－ＮＡｍ１２」）。
【図５７Ｂ】いくつかの実施形態によるｍ１（Ｆ３２８Ｓ）及びｍ２のアミノ酸置換を有する第ＶＩＩＩ因子変異型をコードするＣＳ０１ｍ１２コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号１０８）を示す（「ＣＳ０１－ＦＬ－ＮＡｍ１２」）。
【図５８Ａ】いくつかの実施形態によるｍ１（Ｆ３２８Ｓ）及びｍ２のアミノ酸置換を有する第ＶＩＩＩ因子変異型をコードするＣＳ０４ｍ１２コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号１０９）を示す（「ＣＳ０４－ＦＬ－ＮＡｍ１２」）。
【図５８Ｂ】いくつかの実施形態によるｍ１（Ｆ３２８Ｓ）及びｍ２のアミノ酸置換を有する第ＶＩＩＩ因子変異型をコードするＣＳ０４ｍ１２コドン改変ヌクレオチド配列（配列番号１０９）を示す（「ＣＳ０４－ＦＬ－ＮＡｍ１２」）。
【発明を実施するための形態】
【０１２７】
開示の詳細な説明
Ｉ．緒言
ＡＡＶ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ＦＩＸ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、ＡＡＶ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ＶＩＩＩ因子コード配列は従来のＡＡＶ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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、ＦＶＩＩＩは第ＩＸ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。
【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、ＡＡＶを用いた遺伝子治療ベクターのベクター用量を体重１ｋｇあたり２ｘ１０^{12}ｖｇ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、ＦＶＩＩＩ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、ＦＶＩＩＩ発現を改善する戦略が求められている。
【０１２９】
本開示は、第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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

、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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子の発現にさらに適している。

【０１３１】

有利なことに、コドン改変第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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）。

【０１３２】

さらに、コドン改変第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子活性は、基礎となる第ＶＩＩＩ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、ＦＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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）。

【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。

【０１３５】

本明細書で使用する場合、「第ＶＩＩＩ因子」及び「ＦＶＩＩＩ」という用語は、同じ意味で使用され、第ＶＩＩＩ因子活性のある任意のタンパク質（例えば、しばしばＦＶＩＩＩａと呼ばれる活性ＦＶＩＩＩ）または第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドは、野生型第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドのＢドメ

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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドを構成する。

【０１３６】

野生型第ＶＩＩＩ因子ポリペプチドの非限定的な例には、ヒトプレプロ第ＶＩＩＩ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）、対応するプロ第ＶＩＩＩ因子、及びその自然変異型；ブタのプレプロ第ＶＩＩＩ因子（例えば、ＵｎｉＰｒｏｔ受託番号Ｆ１ＲＺ３６またはＫ７ＧＳＺ５）、対応するプロ第ＶＩＩＩ因子、及びその自然変異型；マウスプレプロ第ＶＩＩＩ因子（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＡＡＡ３７３８５、ＣＡＭ１５５８１、ＣＡＭ２６４９２、またはＥＤＬ２９２２９）、対応するプロ第ＶＩＩＩ因子、及びその自然変異型；ラットプレプロ第ＶＩＩＩ因子（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＡＡＱ２１５８０）、対応するプロ第ＶＩＩＩ因子、及びその自然変異型；ラットプレプロ第ＶＩＩＩ因子；及び他の哺乳類の第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドには、第ＩＸ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ＶＩＩＩ因子には、ある程度の第ＩＸ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ＶＩＩＩ因子アミノ酸変異（ＦＶＩＩＩ－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

／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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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シングを受けて活性第ＶＩＩＩ因子タンパク質（例えば、ＦＶＩＩＩａ）を形成する。例えば、図１を参照にすると、野生型ヒト第ＶＩＩＩ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ＦＶＩＩＩ」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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子の軽鎖（例えば、Ａ３ド

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ＶＩＩＩａ因子タンパク質では第ＶＩＩＩ因子の軽鎖との会合が維持されている。第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドは第ＶＩＩＩ因子一本鎖ポリペプチドである。第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子の重鎖」または単に「重鎖」という用語は、第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子の重鎖を構成する。

【０１４１】

本明細書で使用する場合、「第ＶＩＩＩ因子の軽鎖」または単に「軽鎖」という用語は、第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子の軽鎖から除外される。

【０１４２】

一般に、第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子の重鎖及び第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子Ｂドメイン（例えば、ＦＶＩＩＩ－ＦＬ－ＡＡ（配列番号１９）のアミノ酸７６０～１６６７）の切断型、または第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子リンカーは、いくつかの実施形態による第ＶＩＩＩ因子変異型ポリペプチドの第ＶＩＩＩ因子の重鎖Ｃ末端と第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子配列（ＦＶＩＩＩ－ＦＬ－ＡＡ）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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子配列（ＦＶＩＩＩ－ＦＬ－ＡＡ；配列番号１９）の位置２１０５におけるＴからＮへの置換、ＣＳ０４（ＣＳ０４－ＦＬ－ＡＡ；配列番号２）によってコードされる第ＶＩＩＩ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ＣＳ０４ｍ３（ＣＳ０４ｍ３－ＦＬ－ＡＡ；配列番号１０５）によってコードされる第ＶＩＩＩ因子変異型の位置１２１２におけるＴからＮへの置換を指す。

【０１４５】

本明細書に記載の場合、第ＶＩＩＩ因子アミノ酸番号付けシステムは、第ＶＩＩＩ因子シグナルペプチド（例えば、完全長野生型ヒト第ＶＩＩＩ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「ＳＰＩ」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「ＳＰＥ」とする。例えば、Ｆ３２８Ｓは、ＳＰＥ番号付けでＦ３０９Ｓとされる同一アミノ酸をＳＰＩ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ＶＩＩＩ因子配列（ＦＶＩＩＩ－ＦＬ－ＡＡ）における対応アミノ酸を指す。

【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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子発現レベルと比較して、トランスジェニック第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子構成体を投与された動物のトランスジェニック第ＶＩＩＩ因子血中活性レベルと比較した場合に、第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子活性を使用して測定することができる。第ＶＩＩＩ因子活性を決定する例示的アッセイは、Ｔｅｃｈｎｏｃｈｒｏｍｅ　ＦＶＩＩＩアッセイ（Ｔｅｃｈｎｏｃｌｏｎｅ、オーストリア、ウィーン）である。

【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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子血中活性レベルと比較して、コドン改変第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子血中活性レベルと比較して、コドン改変第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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

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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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））。

【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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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。

【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ＶＩＩＩ因子（ＦＶＩＩＩ）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ＩＸ因子（ＦＩＸ）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ＸＩ因子（ＦＸＩ）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、ＦＶＩＩＩ、ＦＩＸ（Ｂｅｂｕｌｉｎ（登録商標）－ＶＨを含む）、及びＦＸＩなどの凝固因子、ならびにＦＥＩＢＡ－ＶＨ、デスモ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。

【０１５１】

本明細書で使用する場合、「ＦＶＩＩＩ遺伝子治療」という用語には、第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子の任意の修飾形態（例えば、第ＶＩＩＩ因子変異型）を含めた第ＶＩＩＩ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。ＦＶＩＩＩ療法の期間、ＦＶＩＩＩ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。

【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ＶＩＩＩ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、

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ＶＩＩＩ因子ではない化合物及び凝固因子には、第ＶＩＩＩ因子インヒビター迂回活性（ＦＥＩＢＡ）、組換え活性型第ＶＩＩ因子（ＦＶＩＩａ）、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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子分子をコードする核酸と第ＶＩＩＩ因子分子の両方及び／または第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子の任意の修飾形態を含めた第ＶＩＩＩ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的有効量は、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、Ｌｉｅｂｅｒｍａｎ，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ（ｖｏｌｓ．１－３，１９９２）；Ｌｌｏｙｄ，Ｔｈｅ Ａｒｔ，Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｉｎｇ（１９９９）；Ｐｉｃｋａｒ，Ｄｏｓａｇｅ Ｃａｌｃｕｌａｔｉｏｎｓ（１９９９）；及びＲｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，２０ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，２００３，Ｇｅｎｎａｒｏ，Ｅｄ．，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ，Ｗｉｌｌｉａｍｓ＆Ｗｉｌｋｉｎｓ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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－メチルホスホナート、２－Ｏ－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、ｙ－カルボキシグルタミン酸、及びＯ－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。

【０１６２】

本明細書において、変異第ＶＩＩＩ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、実際の遺伝子治療構成体についてではなく発現産物についての各記載配列に含まれる。

【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】

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
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
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
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

【０１６６】

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】

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，”Ｍａｃｒｏｍｏｌｅｃｕｌｅ 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．９０：５８７３－５７８７（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。

【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。

【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と理解される。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。

【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。

【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、

ＡＧＧ、ＡＧＡ）；Ｇｌｎ（ＣＡＧ）；Ｈｉｓ（ＣＡＣ）；及びＰｒｏ（ＣＣＣ）。

【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ＶＩＩＩ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ｍＲＮＡの転写増強、ｍＲＮＡの安定性増大（例えば、ｍＲＮＡ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ＧＣ含量の調節、ＡＴ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ＣｐＧ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、ＴＡＴＡボックス及びＣＣＡＡＴ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、Ｋｏｚａｋコンセンサス配列の導入）、及び転写されたｍＲＮＡ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。

【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。「ＣＳ－数字」（例えば、「ＣＳ０４」、「ＣＳ０１」、「ＣＳ２３」など）は、ＦＶＩＩＩ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、ＣＳ０１－ＦＬは、ＣＳ０１ポリヌクレオチド配列によってコードされる完全長（Ｆｕｌｌ　Ｌｅｎｇｔｈ）のコドンが改変されたＣＳ０１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（Ａｍｉｎｏ　Ａｃｉｄ）については「ＣＳ０１－ＦＬ－ＡＡ」、また核酸配列（Ｎｕｃｌｅｉｃ　Ａｃｉｄ）については「ＣＳ０１－ＦＬ－ＮＡ」と呼ぶ）を指す。同様に、「ＣＳ０１－ＬＣ」は、ＦＶＩＩＩ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（「ＣＳ０１－ＬＣ－ＮＡ」）、またはＣＳ０１ポリヌクレオチド配列によってコードされるＦＶＩＩＩ軽鎖のアミノ酸配列（本明細書では場合により、「ＣＳ０１－ＬＣ－ＡＡ」とも呼ばれる）を指す。同様に、ＣＳ０１－ＨＣ、ＣＳ０１－ＨＣ－ＡＡ及びＣＳ０１－ＨＣ－ＮＡは、ＦＶＩＩＩ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、Ｒｅｆａｃｔｏ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）ＣＳ０１、ＣＳ０４、ＣＳ２３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、ＣＳ０１－ＦＬ－ＮＡ、ＣＳ０１－ＦＬ－ＡＡ、ＣＳ０１－ＬＣ－ＮＡ、ＣＳ０１－ＬＣ－ＡＡ、ＣＳ０１－ＨＣ－ＡＡ、ＣＳ０１－ＨＣ－ＮＡ、ＣＳ０４－ＦＬ－ＮＡ、ＣＳ０４－ＦＬ－ＡＡ、ＣＳ０４－ＬＣ－ＮＡ、ＣＳ０４－ＬＣ－ＡＡ、ＣＳ０４－ＨＣ－ＡＡ、ＣＳ０４－ＨＣ－ＮＡ、ＣＳ２３－ＦＬ－ＮＡ、ＣＳ２３－ＦＬ－ＡＡ、ＣＳ２３－ＬＣ－ＮＡ、ＣＳ２３－ＬＣ－ＡＡ、ＣＳ２３－ＨＣ－ＡＡ及びＣＳ２３－ＨＣ－ＮＡが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【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「ＮＧＡ１－ＡＡ」はアミノ酸配列を指し、ＮＧＡ１－ＮＡ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ＶＩＩＩ因子変異型も含まれる。

【０１７９】

ＩＩＩ．コドン改変第ＶＩＩＩ因子変異型

いくつかの実施形態では、本開示は、第ＶＩＩＩ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、ＡＡＶを用い

た遺伝子治療構成体にして投与した場合、第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子の重鎖と軽鎖と、生体内で活性ＦＶＩＩＩａタンパク質の成熟を促進するｆｕｒｉｎ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（「ＳＱ」リンカー）とを有した、第ＶＩＩＩ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（ＣＳ０１－ＦＬ－ＮＡ、ＣＳ０４－ＦＬ－ＮＡ、及びＣＳ２３－ＦＬ－ＮＡ）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ＶＩＩＩ因子分子内にＦ３２８Ｓ、Ｘ５、及びＸ１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ＶＩＩＩ因子活性の生体内発現がさらに高まった。

【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ＶＩＩＩ因子の重鎖及び第ＶＩＩＩ因子の軽鎖をコードするＣＳ０１、ＣＳ０４、またはＣＳ２３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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子Ｂドメインを、ｆｕｒｉｎ切断部位を含有する短いアミノ酸リンカー、例えば、ＣＳ０１、ＣＳ０４、またはＣＳ２３（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「ＳＱ」リンカーで置換する。「ＳＱ」リンカーはＢＤＬＯ０４とも呼ぶ（図６中、アミノ酸配列は－ＡＡ、ヌクレオチド配列は－ＮＡとなる）。

【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ＶＩＩＩ因子の重鎖及び軽鎖はそれぞれ、ヒト第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子）である。さらに別の実施形態では、第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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。

【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、Ｋｕｄｌａら（ＰＬｏＳ　Ｂｉｏｌ．，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。

【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ＣＳ０４－ＦＬ－ＮＡ（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】

したがって、いくつかの実施形態では、第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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±０．５％である。いくつかの実施形態では、第ＶＩＩＩ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±０．４％である。いくつかの実施形態では、第ＶＩＩＩ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±０．３％である。いくつかの実施形態では、第ＶＩＩＩ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±０．２％である。いくつかの実施形態では、第ＶＩＩＩ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±０．１％である。いくつかの実施形態では、第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子アミノ酸置換

本明細書に記載する第ＶＩＩＩ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、いくつかの実施態様では、分泌改善、特定活性の増大、及び／または第ＶＩＩＩ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ＦＶＩＩＩ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、ＢｉＰ相互作用を防げるアミノ酸置換、より効率的に分泌第ＶＩＩＩ因子オルソログ（例えば、ブタの第ＶＩＩＩ因子）に類似するアミノ酸置換、一本鎖の第ＶＩＩＩ因子変異型、ならびに第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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。

【０１８９】

第ＶＩＩＩ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ＦＶＩＩＩ凝固活性を高める。例えば、Ｅ１１３Ａは、第ＩＸ因子ａに対するＦＶＩＩＩ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ＦＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドには、アミノ酸置換Ｅ１１３Ａが含まれる。

【０１９０】

第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩａ因子の不活性化が抑制されるが、ＦＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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。

【０１９１】

また、Ａ２ドメイン界面内の変異は、第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩａ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ＶＩＩＩ因子の最高２倍増の安定性、及び第ＶＩＩＩａ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ＶＩＩＩ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。

【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

」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に含めることができ、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－ＮＡｍ２３」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－ＡＡｍ２３」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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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－ＡＡｍ１、ＣＳ０１－ＨＣ－ＡＡｍ１、ＣＳ０４－ＦＬ－ＡＡｍ１、ＣＳ０４－ＨＣ－ＡＡｍ１　ＣＳ２３－ＦＬ－ＡＡｍ１、ＣＳ２３－ＨＣ－ＡＡｍ１、ＣＳ４０－ＦＬ－ＡＡｍ１及びＣＳ４０－ＨＣ－ＡＡｍ１（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－ＮＡｍ１、ＣＳ０１－ＨＣ－ＮＡｍ１、ＣＳ０４－ＦＬ－ＮＡｍ１、ＣＳ０４－ＨＣ－ＮＡｍ１、ＣＳ２３－ＦＬ－ＮＡｍ１、ＣＳ２３－ＨＣ－ＮＡ－ｍ１、ＣＳ４０－ＦＬ－ＮＡｍ１及びＣＳ４０－ＨＣ－ＮＡｍ１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ＶＩＩＩ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－ＦＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドには、Ｉ１０５Ｖ、Ａ１２７Ｓ、Ｇ１５１Ｋ、Ｍ１６６Ｔ、及びＬ１７１Ｐ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ｍ２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。ｍ１変異の場合同様、ｍ２変異型は重鎖にあるため、本開示には、ＣＳ０１－ＦＬ－ＡＡｍ２、ＣＳ０１－ＨＣ－ＡＡｍ２、ＣＳ０４－ＦＬ－ＡＡｍ２、ＣＳ０４－ＨＣ－ＡＡｍ２、ＣＳ２３－ＦＬ－ＡＡｍ２、ＣＳ２３－ＨＣ－ＡＡｍ２、ＣＳ４０－ＦＬ－ＡＡｍ２及びＣＳ４０－ＨＣ－ＡＡｍ２（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ｍ２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、ｍ２変異を含むポリペプチド配列だけではなく、ｍ２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－ＮＡｍ２、ＣＳ０１－ＨＣ－ＮＡｍ２、ＣＳ０４－ＦＬ－ＮＡｍ２、ＣＳ０４－ＨＣ－ＮＡｍ２、ＣＳ２３－ＦＬ－ＮＡｍ２、ＣＳ２３－ＨＣ－ＮＡ－ｍ２、ＣＳ４０－ＦＬ－ＮＡｍ２及びＣＳ４０－ＨＣ－ＮＡｍ２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ｍ３変異が含まれる。ｍ３は、ＨＣ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、ｍ３は、ＦＶＩＩＩ－ＦＬ－ＡＡ（配列番号１９）に関して、アミノ酸ＡＩＥＰＲＳＦ７５５～７６１の欠失及びＮ７５４の後へのアミノ酸ＴＴＹＶＮＲＳＬ（配列番号３３）の挿入（例えば、ＡＩＥＰＲＳＦ７５５～７６１ＴＴＹＶＮＲＳＬ）である（「ＴＴＹＶＮＲＳＬ」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ＡＩＥＰＲ７５５～７５９は重鎖末端内にあり、残基Ｓ７６０とＦ７６１はＢドメイン内にある。いくつかの実施形態では、ＦＶＩＩＩ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Ｓ７６０及びＦ７６１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、ｍ３は、ＦＶＩＩＩ－ＦＬ－ＡＡ（配列番号１９）に関して、アミノ酸ＡＩＥＰＲ７５５～７５９の欠失及びＮ７５４の後へのアミノ酸ＴＴＹＶＮＲＳＬ（配列番号３３）の挿入である（例えば、ＡＩＥＰＲ７５５～７５９ＴＴＹＶＮＲＳＬ（「ＴＴＹＶＮＲＳＬ」は、配列番号３３として開示される）。

【０１９９】

ｍ３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、ＣＳ０１－ＦＬ－ＡＡｍ３、ＣＳ０１－ＨＣ－ＡＡｍ３、ＣＳ０４－ＦＬ－ＡＡｍ３、ＣＳ０４－ＨＣ－ＡＡｍ３、ＣＳ２３－ＦＬ－ＡＡｍ３、ＣＳ２３－ＨＣ－ＡＡｍ３、ＣＳ４０－ＦＬ－ＡＡｍ３及びＣＳ４０－ＨＣ－ＡＡｍ３（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ｍ３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、ｍ３変異を含むポリペプチド配列だけではなく、ｍ３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－ＮＡｍ３、ＣＳ０１－ＨＣ－ＮＡｍ３、ＣＳ０４－ＦＬ－ＮＡｍ３、ＣＳ０４－ＨＣ－ＮＡｍ３、ＣＳ２３－ＦＬ－ＮＡｍ３、ＣＳ２３－ＨＣ－ＮＡ－ｍ３、ＣＳ４０－ＦＬ－ＮＡｍ３及びＣＳ４０－ＨＣ－ＮＡｍ３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ｍ４変異が含まれる。第ＶＩＩＩ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。さらに、第ＶＩＩＩ因子分泌増加は、Ｆ３２８Ｓ（ＳＰＩの場合。ＳＰＥではＦ３０９Ｓ）とアミノ酸置換Ｃ１９１８Ｇ／Ｃ１９２２Ｇ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

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ＶＩＩＩ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。

【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ＶＩＩＩ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。

【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。

【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。

【０２０７】

Ｂ．第ＶＩＩＩ因子Ｂドメイン置換リンカー

いくつかの実施形態では、ＦＶＩＩＩの重鎖と軽鎖の間の結合（例えば、野生型第ＶＩＩＩ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ＦＶＩＩＩ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　ＦＶＩＩＩのリンカーであり、わずか１４アミ

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ＶＩＩＩ因子（「ＯＢＩ－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ＶＩＩＩ因子構成体には、ＳＱ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ＶＩＩＩ因子構成体には、ＯＢＩ－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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドには、野生型ヒト第ＶＩＩＩ因子Ｂドメイン（ＦＶＩＩＩ－ＦＬ－ＡＡ；配列番号１９）のアミノ酸７６０～７６２／１６５７～１６６７を含む、ＳＱ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、ＳＱ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、ＳＱ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、ＳＱ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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドには、野生型ヒト第ＶＩＩＩ因子Ｂドメイン（ＦＶＩＩＩ－ＦＬ－ＡＡ；配列番号１９）のアミノ酸７６０／１５８２～１６６７を含む、Ｇｒｅｅｎｇｅｎｅ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、Ｇｒｅｅｎｇｅｎｅ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、Ｇｒｅｅｎｇｅｎｅ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、Ｇｒｅｅｎｇｅｎｅ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。

【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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドには、野生型ヒト第ＶＩＩＩ因子Ｂドメイン（ＦＶＩＩＩ－ＦＬ－ＡＡ；配列番号１９）のアミノ酸７６０～７６９／１６５７～１６６７を含む、伸長ＳＱ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ＳＱ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ＳＱ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、伸長ＳＱ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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドには、野生型ブタ第ＶＩＩＩ因子Ｂドメイン由来のアミノ酸
SFAQNSRPPSASAPKPPVLRRHQR (SEQ ID NO: 31)
を含む、ブタＯＢＩ－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

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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドには、野生型ヒト第ＶＩＩＩ因子Ｂドメイン（ＦＶＩＩＩ－ＦＬ－ＡＡ；配列番号１９）のアミノ酸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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドには、野生型ブタ第ＶＩＩＩ因子Ｂドメイン由来のアミノ酸

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。

【０２１４】

第ＶＩＩＩ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、ＦＶＩＩＩａ）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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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。

【０２１５】

成熟第ＶＩＩＩａ因子タンパク質には第ＶＩＩＩ因子Ｂドメインは存在しないが、前駆体の第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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

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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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。

【０２２４】

Ｃ．切断可能なリンカーを有する第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドには、第ＶＩＩＩ因子の軽鎖、第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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。

【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）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。

【０２２６】

いくつかの実施形態では、第ＶＩＩＩ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

をコードするＢＤＬＯ０４（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、ＢＤＬＯ０４（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、ＢＤＬＯ０４（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、ＢＤＬＯ０４（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、ＢＤＬＯ０４（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ＢＤＬＯ０４（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）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－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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ５を含む。

【０２３１】

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ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ１２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ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ１３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ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ２３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ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ２４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ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ２５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ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ３４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ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ３５を含む。

【０２３２】

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ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ１２３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ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ２３４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ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ１２５を含む。

【０２３３】

コドン改変型ポリヌクレオチドＣＳ０１

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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドには、第ＶＩＩＩ因子の軽鎖、第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドの重鎖は、ＣＳ０１－ＦＬ－ＮＡ（配列番号１３）の一部であり第ＶＩＩＩ因子の重鎖をコードするＣＳ０１－ＨＣ－ＮＡ（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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドの軽鎖は、ＣＳ０１－ＦＬ－ＮＡ（配列番号１３）の一部であり第ＶＩＩＩ因子の軽鎖をコードするＣＳ０１－ＬＣ－ＮＡ（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。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。

【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、ＣＳ０１－ＨＣ－ＮＡ及びＣＳ０１－ＬＣ－ＮＡ（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、ＣＳ０１－ＨＣ－ＮＡ及びＣＳ０１－ＬＣ－ＮＡ（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、ＣＳ０１－ＨＣ－ＮＡ及びＣＳ０１－ＬＣ－ＮＡ（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、ＣＳ０１－ＨＣ－ＮＡ及びＣＳ０１－ＬＣ－ＮＡ（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、ＣＳ０１－ＨＣ－ＮＡ及びＣＳ０１－ＬＣ－ＮＡ（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、ＣＳ０１－ＨＣ－ＮＡ及びＣＳ０１－ＬＣ－ＮＡ（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、ＣＳ０１－ＨＣ－ＮＡ及びＣＳ０１－ＬＣ－ＮＡ（配列番号２４及び２５）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、ＣＳ０１－ＨＣ－ＮＡ及びＣＳ０１－ＬＣ－ＮＡ（配列番号２４及び２５）と同一である。

【０２３５】

いくつかの実施形態では、第ＶＩＩＩ因子構成体のポリペプチドリンカーは、ＣＳ０１－ＦＬ－ＡＡ（配列番号２）のアミノ酸７６０～７７３に対応する１４アミノ酸リンカーをコードするＢＤＬＯ０４（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、ＢＤＬＯ０４（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、ＢＤＬＯ０４（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、ＢＤＬＯ０４（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、ＢＤＬＯ０４（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ＢＤＬＯ０４（配列番号６）と同一である。

【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、ＣＳ０１－ＦＬ－ＮＡ（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、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。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、ＣＳ０１－ＦＬ－ＮＡ（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、ＣＳ０１－ＦＬ－ＮＡ（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、ＣＳ０１－ＦＬ－ＮＡ（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、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。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、ＣＳ０１－ＦＬ－ＮＡ（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、ＣＳ０１－ＦＬ－ＮＡ（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ＣＳ０１－ＦＬ－ＮＡ（配列番号１３）と同一である。

【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ＶＩＩＩ因子変異型は、ＣＳ０１－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、ＣＳ０１－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、ＣＳ０１－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、ＣＳ０１－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、ＣＳ０１－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、ＣＳ０１－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ＣＳ０１－ＦＬ－ＡＡ（配列番号２）と同一である。

【０２３８】

いくつかの実施形態では、ＣＳ０１－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、ＣＳ０１ポリヌクレオチドによってコードされる第ＶＩＩＩ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。

【０２３９】

一実施形態では、ＣＳ０１ポリヌクレオチドによってコードされる第ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ１を含む。一実施形態では、ＣＳ０１ポリヌクレオチドによってコードされる第ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ２を含む。一実施形態では、ＣＳ０１ポリヌクレオチドによってコードされる第ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ３を含む。一実施形態では、ＣＳ０１ポリヌクレオチドによってコードされる第ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ４を含む。一実施形態では、ＣＳ０１ポリヌクレオチドによっ

てコードされる第ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ５を含む。

【０２４０】

一実施形態では、ＣＳ０１ポリヌクレオチドによってコードされる第ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ１２を含む。一実施形態では、ＣＳ０１ポリヌクレオチドによってコードされる第ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ１３を含む。一実施形態では、ＣＳ０１ポリヌクレオチドによってコードされる第ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ２３を含む。一実施形態では、ＣＳ０１ポリヌクレオチドによってコードされる第ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ２４を含む。一実施形態では、ＣＳ０１ポリヌクレオチドによってコードされる第ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ２５を含む。一実施形態では、ＣＳ０１ポリヌクレオチドによってコードされる第ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ３４を含む。一実施形態では、ＣＳ０１ポリヌクレオチドによってコードされる第ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ３５を含む。

【０２４１】

一実施形態では、ＣＳ０１ポリヌクレオチドによってコードされる第ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ１２３を含む。一実施形態では、ＣＳ０１ポリヌクレオチドによってコードされる第ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ２３４を含む。一実施形態では、ＣＳ０１ポリヌクレオチドによってコードされる第ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ１２５を含む。

【０２４２】

コドン改変型ポリヌクレオチドＣＳ２３

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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドには、第ＶＩＩＩ因子の軽鎖、第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドの重鎖は、ＣＳ２３－ＦＬ－ＮＡ（配列番号２０）の一部であり第ＶＩＩＩ因子の重鎖をコードするＣＳ２３－ＨＣ－ＮＡ（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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドの軽鎖は、ＣＳ２３－ＦＬ－ＮＡ（配列番号２０）の一部であり第ＶＩＩＩ因子の軽鎖をコードするＣＳ２３－ＬＣ－ＮＡ（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ｆｕｒｉｎ切断部位が含まれる。

【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、ＣＳ２３－ＨＣ－ＮＡ及びＣＳ２３－ＬＣ－ＮＡ（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、ＣＳ２３－ＨＣ－ＮＡ及びＣＳ２３－ＬＣ－ＮＡ（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、ＣＳ２３－ＨＣ－ＮＡ及びＣＳ２３－ＬＣ－ＮＡ（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、ＣＳ２３－ＨＣ－ＮＡ及びＣＳ２３－ＬＣ－ＮＡ（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、ＣＳ２３－ＨＣ－ＮＡ及びＣＳ２３－ＬＣ－ＮＡ（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、ＣＳ２３－ＨＣ－ＮＡ及びＣＳ２３－ＬＣ－ＮＡ（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、ＣＳ２３－ＨＣ－ＮＡ及びＣＳ２３－ＬＣ－ＮＡ（配列番号２２及び２３）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、ＣＳ２３－ＨＣ－ＮＡ及びＣＳ２３－ＬＣ

－ＮＡ（配列番号２２及び２３）と同一である。

【０２４４】

いくつかの実施形態では、第ＶＩＩＩ因子構成体のポリペプチドリンカーは、ＣＳ２３－ＦＬ－ＡＡ（配列番号２１）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ＢＤＬＯ０４（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、ＢＤＬＯ０４（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、ＢＤＬＯ０４（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、ＢＤＬＯ０４（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、ＢＤＬＯ０４（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ＢＤＬＯ０４（配列番号６）と同一である。

【０２４５】

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、ＣＳ２３－ＦＬ－ＮＡ（配列番号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。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、ＣＳ２３－ＦＬ－ＮＡ（配列番号２０）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、ＣＳ２３－ＦＬ－ＮＡ（配列番号２０）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、ＣＳ２３－ＦＬ－ＮＡ（配列番号２０）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－ＦＬ－ＮＡ（配列番号２０）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－ＦＬ－ＮＡ（配列番号２０）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－ＦＬ－ＮＡ（配列番号２０）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－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。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列はＣＳ２３－ＦＬ－ＮＡ（配列番号２０）と同一である。

【０２４６】

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ＶＩＩＩ因子変異型は、ＣＳ２３－ＦＬ－ＡＡ（配列番号２１）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－ＦＬ－ＡＡ（配列番号２１）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－ＦＬ－ＡＡ（配列番号２１）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－ＦＬ－ＡＡ（配列番号２１）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－ＦＬ－ＡＡ（配列番号２１）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－ＦＬ－ＡＡ（配列番号２１）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－ＦＬ－ＡＡ（配列番号２１）と同一である。

【０２４７】

いくつかの実施形態では、ＣＳ２３－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、ＣＳ２３ポリヌクレオチドによってコードされる第ＶＩＩＩ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。

【０２４８】

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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ５を含む。

【０２４９】

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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ３５を含む。

【０２５０】

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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ１２５を含む。

【０２５１】

Ｄ．第ＶＩＩＩ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ｆｕｒｉｎ切断部位が除去されている第ＶＩＩＩ因子構成体は、第ＶＩＩＩ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（Ｌｅｙｔｅ　ｅｔ　ａｌ．（１９９１））。同様に、弱いｆｕｒｉｎ部位（アミノ酸置換Ｒ１６６４Ｈを含有）を有するＢドメイン欠失型第ＶＩＩＩ因子構成体は、野生型ｆｕｒｉｎ切断部位を有する対応する第ＶＩＩＩ因子構成体よりも生物学的に活性である（Ｓｉｎｅｒ　ｅｔ　ａｌ．（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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子一本鎖ポリペプチドには、第ＶＩＩＩ因子の軽鎖、第ＶＩＩＩ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、ｆｕｒｉｎ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、第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドには、第ＶＩＩＩ因子の軽鎖、第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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。任意選択のポリペプチドリンカーには、ｆｕｒｉｎ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、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）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。

【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。

【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。

【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ＶＩＩＩ因子変異型は、ＣＳ０４－ＳＣ１－ＡＡ（配列番号１０；ヒト第ＶＩＩＩΔ因子（７６０～１６６７）（ＳＰＩの場合；ＳＰＥではＨｓＦＶＩＩＩΔ（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ＶＩＩＩ因子変異型は、ＣＳ０４－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、ＣＳ０４－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、ＣＳ０４－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、ＣＳ０４－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、ＣＳ０４－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、ＣＳ０４－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ＣＳ０４－ＳＣ１－ＡＡ（配列番号１０）と同一である。

【０２５７】

いくつかの実施形態では、ＣＳ０４－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、ＣＳ０４－ＳＣ１ポリヌクレオチドによってコードされる第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子変異型は、ＣＳ０４－ＳＣ２－ＡＡ（配列番号１２；ヒト第ＶＩＩＩΔ因子（７７２～１６６７）（ＳＰＩの場合；ＳＰＥではＨｓＦＶＩＩＩΔ（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ＶＩＩＩ因子変異型は、ＣＳ０４－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、ＣＳ０４－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、ＣＳ０４－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、ＣＳ０４－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、ＣＳ０４－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、ＣＳ０４－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ＣＳ０４－ＳＣ２－ＡＡ（配列番号１２）と同一である。

【０２５９】

いくつかの実施形態では、ＣＳ０４－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、ＣＳ０４－ＳＣ２ポリヌクレオチドによってコードされる一本鎖第ＶＩＩＩ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、ＣＳ０４ポリヌクレオチドによってコードされる一本鎖第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ５を含む。

【０２６１】

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一本鎖第ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ１２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ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ１３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ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ２３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ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ２４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ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ２５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ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ３４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ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ３５を含む。

【０２６２】

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一本鎖第ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ１２３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ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ２３４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ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ１２５を含む。

【０２６３】

コドン改変型一本鎖ポリヌクレオチドＣＳ０１

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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドには、第ＶＩＩＩ因子の軽鎖、第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドの重鎖は、ＣＳ０１－ＦＬ－ＮＡ（配列番号１３）の一部であり第ＶＩＩＩ因子の重鎖をコードするＣＳ０１－ＨＣ－ＮＡ（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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドの軽鎖は、ＣＳ０１－ＦＬ－ＮＡ（配列番号１３）の一部であり第ＶＩＩＩ因子の軽鎖をコードするＣＳ０１－ＬＣ－ＮＡ（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、ｆｕｒｉｎ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、ＣＳ０１－ＨＣ－ＮＡ及びＣＳ０１－ＬＣ－ＮＡ（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、ＣＳ０１－ＨＣ－ＮＡ及びＣＳ０１－ＬＣ－ＮＡ（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、ＣＳ０１－ＨＣ－ＮＡ及びＣＳ０１－ＬＣ－ＮＡ（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、ＣＳ０１－ＨＣ－ＮＡ及びＣＳ０１－ＬＣ－ＮＡ（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、ＣＳ０１－ＨＣ－ＮＡ及びＣＳ０１－ＬＣ－ＮＡ（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、ＣＳ０１－ＨＣ－ＮＡ及びＣＳ０１－ＬＣ－ＮＡ（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、ＣＳ０１－ＨＣ－ＮＡ及びＣＳ０１－ＬＣ－ＮＡ（配列番号２４及び２５）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、ＣＳ０１－ＨＣ－ＮＡ及びＣＳ０１－ＬＣ－ＮＡ（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、ＣＳ０１－ＳＣ１－ＮＡ（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、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。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。

【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。

【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ＶＩＩＩ因子変異型は、ＣＳ０１－ＳＣ１－ＡＡ（配列番号１０；ヒト第ＶＩＩＩΔ因子（７６０～１６６７）（ＳＰＩの場合；ＳＰＥではＨｓＦＶＩＩＩΔ（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ＶＩＩＩ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。

【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ＶＩＩＩ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

第ＶＩＩＩ因子変異型は、ＣＳ０１－ＳＣ２－ＡＡ（配列番号１２；ヒト第ＶＩＩＩΔ因子（７７２～１６６７）（ＳＰＩの場合；ＳＰＥではＨｓＦＶＩＩＩΔ（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ＶＩＩＩ因子変異型は、ＣＳ０１－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、ＣＳ０１－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、ＣＳ０１－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、ＣＳ０１－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、ＣＳ０１－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、ＣＳ０１－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ＣＳ０１－ＳＣ２－ＡＡ（配列番号１２）と同一である。

【０２７０】

いくつかの実施形態では、ＣＳ０１－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、ＣＳ０１－ＳＣ２ポリヌクレオチドによってコードされる一本鎖第ＶＩＩＩ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、ＣＳ０１ポリヌクレオチドによってコードされる一本鎖第ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ１を含む。一実施形態では、ＣＳ０１ポリヌクレオチドによってコードされる第ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ２を含む。一実施形態では、ＣＳ０１ポリヌクレオチドによってコードされる第ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ３を含む。一実施形態では、ＣＳ０１ポリヌクレオチドによってコードされる第ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ４を含む。一実施形態では、ＣＳ０１ポリヌクレオチドによってコードされる第ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ５を含む。

【０２７２】

一実施形態では、ＣＳ０１ポリヌクレオチドによってコードされる一本鎖第ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ１２を含む。一実施形態では、ＣＳ０１ポリヌクレオチドによってコードされる第ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ１３を含む。一実施形態では、ＣＳ０１ポリヌクレオチドによってコードされる第ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ２３を含む。一実施形態では、ＣＳ０１ポリヌクレオチドによってコードされる第ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ２４を含む。一実施形態では、ＣＳ０１ポリヌクレオチドによってコードされる第ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ２５を含む。一実施形態では、ＣＳ０１ポリヌクレオチドによってコードされる第ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ３４を含む。一実施形態では、ＣＳ０１ポリヌクレオチドによってコードされる第ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ３５を含む。

【０２７３】

一実施形態では、ＣＳ０１ポリヌクレオチドによってコードされる一本鎖第ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ１２３を含む。一実施形態では、ＣＳ０１ポリヌクレオチドによってコードされる第ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ２３４を含む。一実施形態では、ＣＳ０１ポリヌクレオチドによってコードされる第ＶＩＩＩ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ＣＳ２３

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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドには、第ＶＩＩＩ因子の軽鎖、第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドの重鎖は、ＣＳ２３－ＦＬ－ＮＡ（配列番号２０）の一部であり第ＶＩＩＩ因子の重鎖をコードするＣＳ２３－ＨＣ－ＮＡ（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ＶＩＩＩ因子ポリペプチドの軽鎖は、ＣＳ２３－ＦＬ－ＮＡ（配列番号２０）の一部であり第ＶＩＩＩ因子の軽鎖をコードするＣＳ２３－ＬＣ－ＮＡ（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。任意選択のポリペプチドリンカーには、ｆｕｒｉｎ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、ＣＳ２３－ＨＣ－ＮＡ及びＣＳ２３－ＬＣ－ＮＡ（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、ＣＳ２３－ＨＣ－ＮＡ及びＣＳ２３－ＬＣ－ＮＡ（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、ＣＳ２３－ＨＣ－ＮＡ及びＣＳ２３－ＬＣ－ＮＡ（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、ＣＳ２３－ＨＣ－ＮＡ及びＣＳ２３－ＬＣ－ＮＡ（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、ＣＳ２３－ＨＣ－ＮＡ及びＣＳ２３－ＬＣ－ＮＡ（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、ＣＳ２３－ＨＣ－ＮＡ及びＣＳ２３－ＬＣ－ＮＡ（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、ＣＳ２３－ＨＣ－ＮＡ及びＣＳ２３－ＬＣ－ＮＡ（配列番号２２及び２３）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、ＣＳ２３－ＨＣ－ＮＡ及びＣＳ２３－ＬＣ－ＮＡ（配列番号２２及び２３）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、ＣＳ２３－ＳＣ１－ＮＡ（配列番号２８）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、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。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、ＣＳ２３－ＳＣ１－ＮＡ（配列番号２８）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、ＣＳ２３－ＳＣ１－ＮＡ（配列番号２８）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－ＳＣ１－ＮＡ（配列番号２８）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－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。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、ＣＳ２３－ＳＣ１－ＮＡ（配列番号２８）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－ＳＣ１－ＮＡ（配列番号２８）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－ＳＣ１－ＮＡ（配列番号２８）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、ＣＳ２３－ＳＣ２－ＮＡ（配列番号２９）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、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。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、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。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ＶＩＩＩ因子変異型は、ＣＳ２３－ＳＣ１－ＡＡ（配列番号１０；ヒト第ＶＩＩＩΔ因子（７６０～１６６７）（ＳＰＩの場合；ＳＰＥではＣＳ０４Δ（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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子変異型は、ＣＳ２３－ＳＣ２－ＡＡ（配列番号１２；ヒト第ＶＩＩＩΔ因子（７７２～１６６７）（ＳＰＩの場合；ＳＰＥではＨｓＦＶＩＩＩΔ（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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子変異型は、アミノ酸置換ｍ１２５を含む。

【０２８５】

Ｅ．第ＶＩＩＩ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、モロニーマウス白血病ウイルス（ＭＭＬＶ）、ハーベイマウス肉腫ウイルス、マウス乳癌ウイルス、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；ポリオーマウイルス；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．，Ｃｌｉｆｆｔｏｎ，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

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。

【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，ｅｄｓ．，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）。

【０２９０】

細胞培養においてコドン改変ポリペプチドから第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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。

【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

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】

ＩＶ．実施例

実施例１－コドン改変第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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、（ｉｉ）ｍＲＮＡ仲介の安定化、及び（ｉｉｉ）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。

【０２９３】

第１の目標を達成するため、出願人らは、本明細書で「ＦＶＩＩＩ－ＢＤＤ－ＳＱ」と呼ばれるＢドメイン欠失第ＶＩＩＩ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、「ＳＱ」配列と呼ぶ１４アミノ酸配列で置換されている。組換え型ＦＶＩＩＩ－ＢＤＤ－ＳＱは、ＲＥＦＡＣＴＯ（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ＶＩＩＩ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、ＦＶＩＩＩ－ＢＤＤ－ＳＱ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ＦＶＩＩＩ－ＢＤＤ－ＳＱの発現不良に対処するため、Ｆａｔｈ　ｅｔ　ａｌ．（ＰＬｏＳ　ＯＮＥ，６：ｅ１７５９６（２０１１））に記載のコドン最適化アルゴリズムを、Ｗａｒｄ　ｅｔ　ａｌ．（Ｂｌｏｏｄ，１１７：７９８（２０１１））及びＭｃＩｎｔｏｓｈ　ｅｔ　ａｌ．（Ｂｌｏｏｄ，１２１，３３３５－３３４４（２０１３））に記載のように修正したものをＦＶＩＩＩ－ＢＤＤ－ＳＱ配列に応用して、第１の中間コード配列ＣＳ０４ａ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ＣＳ０４ａ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、ＣｐＧジヌクレオチドの再導入、アルギニンのＣＧＣ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ＴＡＴＡボックス、ＣＣＡＡＴ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、ＣｐＧアイランド、及びＡＴに富む伸展部とＧＣに富む伸展部の局所的過剰提示を回避した。

【０２９５】

第１に、修正アルゴリズムでは、ＣｐＧ－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、ＣｐＧ－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ＣｐＧ－ジヌクレオチドが排除／回避される。こうした厳密なＣｐＧ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ＣＧＸ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、ＣＧＣ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ＣｐＧ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）。

【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ＣＳ０４ａ内に、第ＶＩＩＩ因子の軽鎖をコードする配列中に（例えば、ＦＶＩＩＩ－ＢＤＤ－ＳＱコード配列の３’末端に）選択的にＣｐＧを含むコドン、及びＣｐＧ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

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。

【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 Ｇｅｎｏｍｉｃｓ９：４６３（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。

【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ＴＣＴ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。

【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。

【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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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。

【０３０３】
比較するため、コドンを最適化した他の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ＶＩＩＩ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；Ｎｕｃｌ．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：Ｓｃ．Ｗｏｒｄ 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ＶＩＩＩ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－ＦＶＩＩＩ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－ＦＶＩＩＩ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－ＦＶＩＩＩ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ＦＶＩＩＩタンパク質（Ｒｅｆａｃｔｏ型ＢＤＤ－ＦＶＩＩＩ）をコードするが、そのＦＶＩＩＩ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 ＪＣ、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ＦＶＩＩＩ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。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

【０３１１】
実施例２－コドン改変第ＶＩＩＩ因子変異型発現配列の生体内発現
コドン改変第ＶＩＩＩ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ＦＶＩＩＩ構成体を第ＶＩＩＩ因子欠損マウスに投与した。簡単に言えば、Ｃ５７Ｂｌ／６系ＦＶＩＩＩ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　ＦＶＩＩＩアッセイを使用してマウス血漿中のＦＶＩＩＩ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ＦＶＩＩＩ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ＦＶＩＩＩ濃度と直接比例している。基準曲線からＦＶＩＩＩ濃度を読み取り、結果をＦＶＩＩＩ　ＩＵ／ミリリットルで与える。
【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ＶＩＩＩ因子構成体（ＣＳ４０）と比較した場合、ＢＤＤ第ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ因子構成体（ＣＳ０８）では、ＢＤＤ－ＦＶＩＩＩ発現の増加は３～４倍にすぎなかった。この結果は、Ｒａｄｃｌｉｆｆ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－ＦＶＩＩＩ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）。
【０３１３】
（表４）各種ＡＡＶベクター構成体により誘導されたＦＶＩＩＩノックアウトマウス血漿

中ＦＶＩＩＩ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

【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ＶＩＩＩ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ＶＩＩＩ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）。

【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する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ＶＩＩＩ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。

【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

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ＦＶＩＩＩ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ＦＶＩＩＩ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] x10^{12}	収量 [vg/リットル] x10^{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－ＦＶＩＩＩ構成体の構築
第ＶＩＩＩ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Ｒｅｆａｃｔｏ型ＢＤＤ－ＦＶＩＩＩ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－ＦＶＩＩＩ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；Ｎｕｃｌ．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ＦＶＩＩＩ配列には３種の変異の組み合わせが含まれた。ＦＶＩＩＩ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。ＦＶＩＩＩ配列に行った第２のアミノ酸変化には、ＦＶＩＩＩの分泌を改善することが既知のアミノ酸変化（Ｓｗａａｒｏｏｐ，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．，２７２：２４１２１－２４（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－ＦＶＩＩＩ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。ＡｓｃＩ及びＮｏｔＩの各酵素制限部位を隣接させたＲｅｆａｃｔｏ型ＢＤＤ－ＦＶＩＩＩ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－ＦＶＩＩＩ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－ＦＶＩＩＩ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。

【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ＦＶＩＩＩ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。

【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。

【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～

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Ｒｅｆａｃｔｏ型ＢＤＤ－ＦＶＩＩＩ構成体のスクリーニングをマウスで行った。Ｃ５７Ｂｌ／６系ＦＶＩＩＩ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　ＦＶＩＩＩ、Ｔｅｃｈｎｏｃｌｏｎｅ、オーストリア、ウィーン）でマウス血漿中のＦＶＩＩＩ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ＦＶＩＩＩ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ＦＶＩＩＩ濃度と直接比例している。基準曲線からＦＶＩＩＩ濃度を読み取り、結果をＦＶＩＩＩ　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ＦＶＩＩＩ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ＦＶＩＩＩ　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ＦＶＩＩＩ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－ＦＶＩＩＩコドンを持つ構成体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ＦＶＩＩＩノックアウトマウス血漿中のＢＤＤ－ＦＶＩＩＩ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ＦＶＩＩＩ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

#	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

【０３３６】

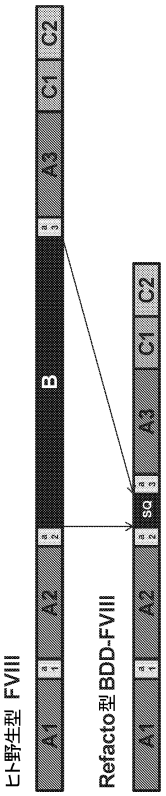
（表８）異なるＡＡＶベクター構成体を用いて得た細胞培養１リットルあたりの収量（パッケージング効率）。細胞ペレットからベクターを精製した。ｎ．ｄ．は不検出。

	構成体	アルゴリズム、変異	ベクター濃度 [vg/ml] x10^{12}	収量 [vg /リットル] x10^{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

【０３３７】

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。

【図１】



【図２Ａ】

CS04-FL-NA

```
atgcagattgagctgagcacctgcttcttcctgtgcctgctgaggttctgcttctctgccaccagga
gatactacctgggggctgtggagctttcttgggactacatgcagtctgacctgggggagctgcctgt
ggatgccaggttcccacccagagtgcccaaatccttcccattcaacacctctgtggtctacaagaag
accctctttgtggagttcactgaccacctgttcaacattgccaaacccaggccaccctggatgggac
tcctgggacccaccattcaggctgaggtgtatgacactgtggtcatcaccctcaagaacatggcctc
ccaccctgtgagcctgcatgctgtgggggtcagctactggaagggcctctgagggggctgagtatgat
gaccagacctcccagagggagaaggaggatgacaaagtgttccctgggggcagccacacctatgtgt
ggcaggtcctcaaggagaatggccccatggcctctgacccactctgcctgacctactcctacctttc
tcatgtggacctggtcaaggacctcaactctggactgattggggccctgctggtgtgcagggagggc
tccctggccaaagagaagacccagaccctgcacaagttcattctcctgtttgctgtctttgatgagg
gcaagagctggcactctgaaaccaagaactccctgatgcaggacagggatgctgcctctgccagggc
ctggcccaagatgcacactgtgaatggctatgtgaacaggagcctgcctggactcattggctgccac
aggaaatctgtctactggcatgtgattggcatggggacaacccctgaggtgcactccattttcctgg
agggccacaccttcctggtcaggaaccacagacaggccagcctggagatcagccccatcaccttcct
cactgcccagaccctgctgatggacctcggacagttcctgctgttctgccacatcagctcccaccag
catgatggcatggaggcctatgtcaaggtggacagctgccctgaggagccacagctcaggatgaaga
acaatgaggagctgaggactatgatgatgacctgactgactctgagatggatgtggtccgctttga
tgatgacaacagcccatccttcattcagatcaggtctgtggccaagaaacaccccaagacctgggtg
cactacattgctgctgaggaggaggactgggactatgccccactggtcctggcccctgatgacagga
gctacaagagccagtacctcaacaatggcccacagaggattggacgcaagtacaagaaagtcaggtt
catggcctacactgatgaaaccttcaagaccagggaggccattcagcatgagtctggcatcctgggc
ccactcctgtatgggaggtgggggacaccctgctcatcatcttcaagaaccaggcctccaggccct
acaacatctacccacatggcatcactgatgtcaggcccctgtacagccgcaggctgccaaaggggct
gaaacacctcaaggacttccccattctgcctggggagatcttcaagtacaagtggactgtcactgtg
gaggatggaccaaccaaatctgaccccaggtgcctcaccagatactactccagctttgtgaacatgg
agagggacctggcctctggcctgattggcccactgctcatctgctacaaggagtctgtggaccagag
gggaaaccagatcatgtctgacaagaggaatgtgattctgttctctgtctttgatgagaacaggagc
tggtacctgactgagaacattcagcgcttcctgcccaaccctgctggggtgcagctggaggaccctg
agttccaggccagcaacatcatgcactccatcaatggctatgtgtttgacagcctccagctttctgt
ctgcctgcatgaggtggcctactggtacattctttctattggggcccagactgacttcctttctgtc
ttcttctctggctacaccttcaaacacaagatggtgtatgaggacaccctgaccctcttcccattct
ctggggagactgtgttcatgagcatggagaaccctggcctgtggattctgggatgccacaactctga
cttccgcaacaggggcatgactgccctgctcaaagtctcctcctgtgacaagaacactggggactac
tatgaggacagctatgaggacatctctgcctacctgctcagcaagaacaatgccattgagcccagga
gcttcagccagaatccacctgtcctgaaacgccaccagagggagatcaccaggaccaccctccagtc
tgaccaggaggagattgactatgatgacaccatttctgtggagatgaagaaagaggactttgacatc
tatgacgaggacgagaaccagagcccaaggagcttccagaagaagaccaggcactacttcattgctg
ctgtggagcgcctgtgggactatggcatgagctccagcccccatgtcctcaggaacagggcccagtc
tggctctgtgccacagttcaagaaagtggtcttccaagagttcactgatggcagcttcacccagccc
ctgtacagaggggagctgaatgagcacctgggactcctgggcccatacatcagggctgaggtggagg
acaacatcatggtgaccttccgcaacccaggcctccaggccctacagcttctacagctccctcatcag
ctatgagGaggaccagaggcagggggctgagccacgcaagaacttttgtgaaacccaatgaaaccaag
acctacttctggaaagtccagcaccacatggcccccaccaaggatgagtttgactgcaaggcctggg
```

（続く）

【図２Ｂ】

```
cctacttctctgatgtggacctggagaaggatgtgcactctggcctgattggcccactcctggtctg
ccacaccaacaccctgaaccctgcccatggaaggcaagtgactgtgcaggagtttgccctcttcttc
accatctttgatgaaaccaagagctggtacttcactgagaacatggagcgcaactgcagggccccat
gcaacattcagatggaggaccccaccttcaaagagaactaccgcttccatgccatcaatggctacat
catggacaccctgcctgggcttgtcatggcccaggaccagaggatcaggtggtacctgctttctatg
ggctccaatgagaacattcactccatccacttctctgggcatgtcttcactgtgcgcaagaaggagg
agtacaagatggccctgtacaacctctaccctggggtctttgagactgtggagatgctgccctccaa
agctggcatctggagggtggagtgcctcattgggagcacctgcatgctggcatgagcaccctgttc
ctggtctacagcaacaagtgccagacccccctgggaatggcctctggccacatcagggacttccaga
tcactgcctctggccagtatggccagtgggcccccaagctggccaggctccactactctggatccat
caatgcctggagcaccaaggagccattcagctggatcaaagtggacctgctggcccccatgatcatc
catggcatcaagacccaggggggccaggcagaagttctccagcctgtacatcagccagttcatcatca
tgtacagcctggatggcaagaaatggcagacctacagaggcaactccactggaacactcatggtctt
ctttggcaatgtggacagctctggcatcaagcacaacatcttcaacccccccaatcatcgccagatac
atcaggctgcaccccacccactacagcatccgcagcaccctcaggatggagctgatgggctgtgacc
tgaactcctgcagcatgcccctgggcatggagagcaagggcatttctgatgcccagatcactgcctc
cagctacttcaccaacatgtttgccacctggagcccaagcaaggccaggctgcacctccagggaagg
agcaatgcctggaggccccaggtcaacaacccaaaggagtggctgcaggtggacttccagaagacca
tgaaggtcactgggtgaccacccaggggggtcaagagcctgctcaccagcatgtatgtgaaggagtt
cctgatcagctccagccaggatggccaccagtggaccctcttcttccagaatggcaaggtcaaggtg
ttccagggcaaccaggacagcttcacCcctgtggtgaacagcctggacccccccctcctgaccagat
acctgaggattcacccccagagctgggtccaccagattgccctgaggatggaggtcctgggatgtga
ggccccaggacctgtactga （配列番号:1）
```

【図３】

CS04-FL-AA

```
MQIELSTCFFLCLLRFCFSATRRYYLGAVELSWDYMQSDLGELPVDAR'FPPRVPKSFPFNTSVVYK
KTLFVEFTDHLFNIAKPRPPWMGLLGPTIQAEVYDTVVITLKNMASHPVSLHAVGVSYWKASEGAEY
DDQTSQREKEDDKVFPGGSHTYVWQVLKENGFMASDPLCLTYSYLSHVDLVKDLNSGLIGALLVCRE
GSLAKEKTQTLHKFILLFAVFDEGKSWHSETKNSLMQDRDAASARAWPKMHTVNGYVNRSLPGLIGC
HRKSVYWHVIGMGTTPEVHSIFLEGHTFLVRNHRQASLEISPITFLTAQTLLMDLGQFLLFCHISSH
QHDGMEAYVKVDSCPEEPQLRMKNNEEAEDYDDDLTDSEMDVVRFDDDNSPSFIQIRSVAKKHPKTW
VHYIAAEEEDWDYAPLVLAPDDRSYKSQYLNNGPQRIGRKYKKVRFMAYTDETFKTREAIQHESGIL
GPLLYGEVGDTLLIIFKNQASRPYNIYPHGITDVRPLYSRRLPKGVKHLKDFPILPGEIFKYKWTVT
VEDGPTKSDPRCLTRYYSSFVNMERDLASGLIGPLLICYKESVDQRGNQIMSDKRNVILFSVFDENR
SWYLTENIQRFLPNPAGVQLEDPEFQASNIMHSINGYVFDSLQLSVCLHEVAYWYILSIGAQTDFLS
VFFSGYTFKHKMVYEDTLTLFPFSGETVFMSMENPGLWILGCHNSDFRNRGMTALLKVSSCDKNTGD
YYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRSFSQNPPVLKRHQREITRTTLQSDQEEIDYDDTISVEMKKEDFD
IYDEDENQSPRSFQKKTRHYFIAAVERLWDYGMSSSPHVLRNRAQSGSVPQFKKVVFQEFTDGSFTQ
PLYRGELNEHLGLLGPYIRAEVEDNIMVTFRNQASRPYSFYSSLISYEEDQRQGAEPRKNFVKPNET
KTYFWKVQHHMAPTKDEFDCKAWAYFSDVDLEKDVHSGLIGPLLVCHTNTLNPAHGRQVTVQEFALF
FTIFDETKSWYFTENMERNCRAPCNIQMEDPTFKENYRFHAINGYIMDTLPGLVMAQDQRIRWYLLS
MGSNENIHSIHFSGHVFTVRKKEEYKMALYNLYPGVFETVEMLPSKAGIWRVECLIGEHLHAGMSTL
FLVYSNKCQTPLGMASGHIRDFQITASGQYGQWAPKLARLHYSGSINAWSTKEPFSWIKVDLLAFMI
IHGIKTQGARQKFSSLYISQFIIMYSLDGKKWQTYRGNSTGTLMVFFGNVDSSGIKHNIFNPPIIAR
YIRLHPTHYSIRSTLRMELMGCDLNSCSMPLGMESKAISDAQITASSYFTNMFATWSPSKARLHLQG
RSNAWRPQVNNPKEWLQVDFQKTMKVTGVTTQGVKSLLTSMYVKEFLISSSQDGHQWTLFFQNGKVK
VFQGNQDSFTPVVNSLDPPLLTRYLRIHPQSWVHQIALRMEVLGCEAQDLY （配列番号:2）
```

【図４】

CS04-HC-NA

```
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                
```

（配列番号:3）

【図５】

CS04-LC-NA

```
                                                g agatcaccag gaccaccctc
cagtctgacc aggaggagat tgactatgat gacaccattt ctgtggagat gaagaaagag
gactttgaca tctatgacga ggacgagaac cagagcccaa ggagcttcca gaagaagacc
aggcactact tcattgctgc tgtggagcgc ctgtgggact atggcatgag ctccagcccc
catgtcctca ggaacagggc ccagtctggc tctgtgccac agttcaagaa agtggtcttc
caagagttca ctgatggcag cttcacccag cccctgtaca gaggggagct gaatgagcac
ctgggactcc tgggcccata catcagggct gaggtggagg acaacatcat ggtgaccttc
cgcaaccagg cctccaggcc ctacagcttc tacagctccc tcatcagcta tgaggaggac
cagaggcagg gggctgagcc acgcaagaac tttgtgaaac ccaatgaaac caagacctac
ttctggaaag tccagcacca catggccccc accaaggatg agtttgactg caaggcctgg
gcctacttct ctgatgtgga cctggagaag gatgtgcact ctggcctgat tggcccactc
ctggtctgcc acaccaacac cctgaaccct gcccatggaa ggcaagtgac tgtgcaggag
tttgccctct tcttcaccat ctttgatgaa accaagagct ggtacttcac tgagaacatg
gagcgcaact gcagggcccc atgcaacatt cagatggagg accccacctt caaagagaac
taccgcttcc atgccatcaa tggctacatc atggacaccc tgcctgggct tgtcatggcc
caggaccaga ggatcaggtg gtacctgctt tctatgggct ccaatgagaa cattcactcc
atccacttct ctgggcatgt cttcactgtg cgcaagaagg aggagtacaa gatggccctg
tacaacctct accctggggt ctttgagact gtggagatgc tgccctccaa agctggcatc
tggagggtgg agtgcctcat tggggagcac ctgcatgctg gcatgagcac cctgttcctg
gtctacagca acaagtgcca gacccccctg ggaatggcct ctggccacat cagggacttc
cagatcactg cctctggcca gtatggccag tgggccccca agctggccag gctccactac
tctggatcca tcaatgcctg gagcaccaag gagccattca gctggatcaa agtggacctg
ctggccccca tgatcatcca tggcatcaag acccaggggg ccaggcagaa gttctccagc
ctgtacatca gccagttcat catcatgtac agcctggatg gcaagaaatg gcagacctac
agaggcaact ccactggaac actcatggtc ttctttggca atgtggacag ctctggcatc
aagcacaaca tcttcaaccc cccaatcatc gccagataca tcaggctgca ccccacccac
tacagcatcc gcagcaccct caggatggag ctgatgggct gtgacctgaa ctcctgcagc
atgcccctgg gcatggagag caaggccatt tctgatgccc agatcactgc ctccagctac
ttcaccaaca tgtttgccac ctggagccca agcaaggcca ggctgcacct ccagggaagg
agcaatgcct ggaggcccca ggtcaacaac ccaaaggagt ggctgcaggt ggacttccag
aagaccatga aggtcactgg ggtgaccacc caggggggtca agagcctgct caccagcatg
tatgtgaagg agttcctgat cagctccagc caggatggcc accagtggac cctcttcttc
cagaatggca aggtcaaggt gttccagggc aaccaggaca gcttcacccc tgtggtgaac
agcctggacc cccccctcct gaccagatac ctgaggattc acccccagag ctgggtccac
cagattgccc tgaggatgga ggtcctggga tgtgaggccc aggacctgta c
```

(配列番号：4)

【図６】

BDLO01 - agc ttcctctaga atccacctgt cctgaagaga caccagaga (配列番号：5)

BDLO04 - agc ttcagccaga atccacctgt cctgaaacgc caccagagg (配列番号：6)

BDLO23 - agc ttcagccaga acccccccgt gctgaagagg caccagagg (配列番号：7)

BDLNG1 - agcttcagccagaatGTGAGCAACAATGTGAGCAACAATTAATGCTACCAACcacacctgtcctgaaacgccaccagagg (配列番号：36)

BDLNG4 - agcttcagccagaatGTGAGCAACAATGTGCCACCAACAATGTGAGCAACcacctgtcctgaaacgccaccagagg (配列番号：37)

BDLNG5 - agcttcagccagaatGTGAGCAATAATGCCACCAACcacacctgtcctgaaacgccaccagagg (配列番号：38)

BDLNG6 - agcttcagccagaatGTGAGCAATAATcacctgtcctgaaacgccaccagagg (配列番号：39)

BDLNG9 - agcttcagccagaatAGGAGCCTGccacctgtcctgaaacgccaccagagg (配列番号：40)

BDLNG10 - agcttcagccagaatGCCACTAATGTGTCTAACAACTCTGCTGACTCTGCTGTGAGCccacctgtcctgaaacgccaccagagg (配列番号：41)

BDLNG16 - agcttcagccagaatGCCACCAACTATGTGAACAGGAGCCTGccacctgtcctgaaacgccaccagagg (配列番号：42)

BDLNG17 - agcttcagccagaatGCCACCAACTATGTGAACAGGAGCCTGTCTGCCACCTCTGCTGACTCTGCTGTGAGCCAGAATccacctgtcctgaaacgccaccagagg(配列番号：43)

BDLNG18 - agcttcagccagaatGTGAGCAACAATGTGAGCAATGCTGTGTCTGCTGTGTCTccacctgtcctgaaacgccaccagagg (配列番号：44)

BDLNG19 - agcttcagccagaatATCACTGTGGCCTCTGCCACCTCTTAACATCACTGTGGCCTCTGCTGACccacctgtcctgaaacgccaccagagg (配列番号：45)

BDLNG20 - agcttcagccagaatATCACTGTGACCAACATCACTGTGACTGCCcacctgtcctgaaacgccaccagagg (配列番号：46)

BDLNG21 - agcttcagccagaatCAGACTGTGACCAACATCACTGTGACTGCCcacctgtcctgaaacgccaccagagg (配列番号：47)

BDLNGV - agcttcagccagaatGCCACTAATGTGTCTAACAACAGCAACAGCAATGACAGCAATGTGTCTcacctgtcctgaaacgccaccagagg (配列番号：48)

【図７Ａ】

CS04-AV-NA

```
1    tcgcgcgttt cggtgatgac ggtgaaaacc tctgacacat gcagctcccg gagacggtca
61   cagcttgtct gtaagcggat gccgggagca gacaagcccg tcagggcgcg tcagcgggtg
121  ttggcgggtg tcggggctgg cttaactatg cggcatcaga gcagattgta ctgagagtgc
181  accatatgcg gtgtgaaata ccgcacagat gcgtaaggag aaaataccgc atcaggcgcc
241  attcgccatt caggctgcgc aactgttggg aagggcgatc ggtgcgggcc tcttcgctat
301  tacgccagct ggcgaaaggg ggatgtgctg caaggcgatt aagttgggta acgccagggt
361  tttcccagtc acgacgttgt aaaacgacgg ccagtgaatt cctcgagatt taaatgacgt
421  tggccactcc ctctctgcgc gctcgctcgc tcactgaggc cgggcgacca aaggtcgccc
481  gacgcccggg ctttgcccgg gcggcctcag tgagcgagcg agcgcgcaga gagggagtgg
541  ccaactccat cactaggggt tcctgagttt aaacttcgtc gacgattcga gcttgggctg
601  caggtcgagg gcactgggag gatgttgagt aagatggaaa actactgatg acccttgcag
661  agacagagta ttaggacatg tttgaacagg ggccgggcga tcagcaggta gctctagagg
721  atccccgtct gtctgcacat ttcgtagagc gagtgttccg atactctaat ctccctaggc
781  aaggttcata tttgtgtagg ttacttattc tccttttgtt gactaagtca ataatcagaa
841  tcagcaggtt tggagtcagc ttggcaggga tcagcagcct gggttggaag gagggggtat
901  aaaagcccct tcaccaggag aagccgtcac acagactagg cgcgccaccg ccaccatgca
961  gattgagctg agcacctgct tcttcctgtg cctgctgagg ttctgcttct ctgccaccag
1021 gagatactac ctgggggctg tggagctttc ttgggactac atgcagtctg acctggggga
1081 gctgcctgtg gatgccaggt tcccacccag agtgcccaaa tccttcccat tcaacacctc
1141 tgtggtctac aagaagaccc tctttgtgga gttcactgac cacctgttca acattgccaa
1201 acccaggcca ccctggatgg gactcctggg acccaccatt caggctgagg tgtatgacac
1261 tgtggtcatc accctcaaga acatggcctc ccaccctgtg agcctgcatg ctgtgggggt
1321 cagctactgg aaggcctctg agggggctga gtatgatgac cagacctccc agagggagaa
1381 ggaggatgac aaagtgttcc ctgggggcag ccacacctat gtgtggcagg tcctcaagga
1441 gaatggcccc atggcctctg acccactctg cctgacctac tcctacctttt ctcatgtgga
1501 cctggtcaag gacctcaact ctggactgat tggggccctg ctggtgtgca gggagggctc
1561 cctggccaaa gagaagaccc agaccctgca caagttcatt ctcctgtttg ctgtctttga
1621 tgagggcaag agctggcact ctgaaaccaa gaactccctg atgcaggaca gggatgctgc
1681 ctctgccagg gcctggccca agatgcacac tgtgaatggc tatgtgaaca ggagcctgcc
1741 tggactcatt ggctgccaca ggaaatctgt ctactggcat gtgattggca tggggacaac
1801 ccctgaggtg cactccattt tcctggaggg ccacaccttc ctggtcagga accacagaca
1861 ggccagcctg gagatcagcc ccatcacctt cctcactgcc cagaccctgc tgatggacct
1921 cggacagttc ctgctgttct gccacatcag ctcccaccag catgatggca tggaggccta
1981 tgtcaaggtg gacagctgcc ctgaggagcc acagctcagg atgaagaaca atgaggaggc
2041 tgaggactat gatgatgacc tgactgactc tgagatggat gtggtccgct ttgatgatga
2101 caacagccca tccttcattc agatcaggtc tgtggccaag aaacaccccca agacctgggt
2161 gcactacatt gctgctgagg aggaggactg ggactatgcc ccactggtcc tggcccctga
2221 tgacaggagc tacaagagcc agtacctcaa caatggcccca cagaggattg gacgcaagta
2281 caagaaagtc aggttcatgg cctacactga tgaaaccttc aagaccaggg aggccattca
2341 gcatgagtct ggcatcctgg gcccactcct gtatggggag gtggggggaca ccctgctcat
2401 catcttcaag aaccaggcct ccaggcccta caacatctac ccacatggca tcactgatgt
2461 caggcccctg tacagccgca ggctgccaaa gggggtgaaa cacctcaagg acttccccat
```

【図７Ｂ】

```
2521 tctgcctggg gagatcttca agtacaagtg gactgtcact gtggaggatg gaccaaccaa
2581 atctgacccc aggtgcctca ccagatacta ctccagcttt gtgaacatgg agagggacct
2641 ggcctctggc ctgattggcc cactgctcat ctgctacaag gagtctgtgg accagagggg
2701 aaaccagatc atgtctgaca agaggaatgt gattctgttc tctgtctttg atgagaacag
2761 gagctggtac ctgactgaga acattcagcg cttcctgccc aaccctgctg ggtgcagct
2821 ggaggaccct gagttccagg ccagcaacat catgcactcc atcaatggct atgtgtttga
2881 cagcctccag ctttctgtct gcctgcatga ggtggcctac tggtacattc tttctattgg
2941 ggcccagact gacttccttt ctgtcttctt ctctggctac accttcaaac acaagatggt
3001 gtatgaggac accctgaccc tcttcccatt ctctggggag actgtgttca tgagcatgga
3061 gaaccctggc ctgtggattc tgggatgcca caactctgac ttccgcaaca ggggcatgac
3121 tgccctgctc aaagtctcct cctgtgacaa gaacactggg gactactatg aggacagcta
3181 tgaggacatc tctgcctacc tgctcagcaa gaacaatgcc attgagccca ggagcttcag
3241 ccagaatcca cctgtcctga aacgccacca gagggagatc accaggacca ccctccagtc
3301 tgaccaggag gagattgact atgatgacac catttctgtg gagatgaaga aagaggactt
3361 tgacatctat gacgaggacg agaaccagag cccaaggagc ttccagaaga agaccaggca
3421 ctacttcatt gctgctgtgg agcgcctgtg ggactatggc atgagctcca gcccccatgt
3481 cctcaggaac agggccccagt ctggctctgt gccacagttc aagaaagtgg tcttccaaga
3541 gttcactgat ggcagcttca cccagcccct gtacagaggg gagctgaatg agcacctggg
3601 actcctgggc ccatacatca gggctgaggt ggaggacaac atcatggtga ccttccgcaa
3661 ccaggcctcc aggccctaca gcttctacag ctccctcatc agctatgagg aggaccagag
3721 gcagggggct gagcccacga agaactttgt gaaacccaat gaaaccaaga cctacttctg
3781 gaaagtccag caccacatgg cccccaccaa ggatgagttt gactgcaagg cctgggccta
3841 cttctctgat gtggacctgg agaaggatgt gcactctggc ctgattggcc cactcctggt
3901 ctgccacacc aacaccctga accctgccca tggaaggcaa gtgactgtgc aggagtttgc
3961 cctcttcttc accatctttg atgaaaccaa gagctggtac ttcactgaga acatggagcg
4021 caactgcagg gccccatgca acattcagat ggaggacccc accttcaaag agaactaccg
4081 cttccatgcc atcaatggct acatcatgga caccctgcct gggcttgtca tggcccagga
4141 ccagaggatc aggtggtacc tgctttctat gggctccaat gagaacattc actccatcca
4201 cttctctggg catgtcttca ctgtgcgcaa gaaggaggag tacaagatgg ccctgtacaa
4261 cctctaccct ggggtctttg agactgtgga gatgctgccc tccaaagctg gcatctggag
4321 ggtggagtgc ctcattgggg agcacctgca tgctggcatg agcaccctgt tcctggtcta
4381 cagcaacaag tgccagaccc ccctgggaat ggcctctggc cacatcaggg acttccagat
4441 cactgcctct ggccagtatg gccagtgggc ccccaagctg gccaggctcc actactctgg
4501 atccatcaat gcctggagca ccaaggagcc attcagctgg atcaaagtgg acctgctggc
4561 ccccatgatc atccatggca tcaagaccca gggggccagg cagaagttct ccagcctgta
4621 catcagccag ttcatcatca tgtacagcct ggatggcaag aaatggcaga cctacagagg
4681 caactccact ggaacactca tggtcttctt tggcaatgtg gacagctctg gcatcaagca
4741 caacatcttc aacccccccaa tcatcgccag atacatcagg ctgcacccca cccactacag
4801 catccgcagc accctcagga tggagctgat gggctgtgac ctgaactcct gcagcatgcc
4861 cctgggcatg gagagcaagg ccatttctga tgcccagatc actgcctcca gctacttcac
4921 caacatgttt gccacctgga gcccaagcaa ggccaggctg cacctccagg gaaggagcaa
4981 tgcctggagg ccccaggtca acaacccaaa ggagtggctg caggtggact tccagaagac
```

【図７Ｃ】

```
5041 catgaaggtc actggggtga ccacccaggg ggtcaagagc ctgctcacca gcatgtatgt
5101 gaaggagttc ctgatcagct ccagccagga tggccaccag tggaccctct tcttccagaa
5161 tggcaaggtc aaggtgttcc agggcaacca ggacagcttc acccctgtgg tgaacagcct
5221 ggaccccccc ctcctgacca gatacctgag gattcacccc cagagctggg tccaccagat
5281 tgccctgagg atggaggtcc tgggatgtga ggcccaggac ctgtactgat gacgagcggc
5341 cgctcttagt agcagtatcg ataataaaag atctttattt tcattagatc tgtgtgttgg
5401 ttttttgtgt gttaattaag ctcgcgaagg aacccctagt gatggagttg gccactccct
5461 ctctgcgcgc tcgctcgctc actgaggccg ggcgaccaaa ggtcgcccga cgcccgggct
5521 ttgcccgggc ggcctcagtg agcgagcgag cgcgcagaga gggagtggcc aagacgattt
5581 aaatgacaag cttggcgtaa tcatggtcat agctgtttcc tgtgtgaaat tgttatccgc
5641 tcacaattcc acacaacata cgagccggaa gcataaagtg taaagcctgg ggtgcctaat
5701 gagtgagcta actcacatta attgcgttgc gctcactgcc cgctttccag tcgggaaacc
5761 tgtcgtgcca gctgcattaa tgaatcggcc aacgcgcggg gagaggcggt ttgcgtattg
5821 ggcgctcttc cgcttcctcg ctcactgact cgctgcgctc ggtcgttcgg ctgcggcgag
5881 cggtatcagc tcactcaaag gcggtaatac ggttatccac agaatcaggg gataacgcag
5941 gaaagaacat gtgagcaaaa ggccagcaaa aggccaggaa ccgtaaaaag gccgcgttgc
6001 tggcgttttt ccataggctc cgcccccctg acgagcatca caaaaatcga cgctcaagtc
6061 agaggtggcg aaacccgaca ggactataaa gataccaggc gtttcccccct ggaagctccc
6121 tcgtgcgctc tcctgttccg accctgcgc ttaccggata cctgtccgcc tttctccctt
6181 cgggaagcgt ggcgctttct catagctcac gctgtaggta tctcagttcg gtgtaggtcg
6241 ttcgctccaa gctgggctgt gtgcacgaac cccccgttca gcccgaccgc tgcgccttat
6301 ccggtaacta tcgtcttgag tccaacccgg taagacacga cttatcgcca ctggcagcag
6361 ccactggtaa caggattagc agagcgaggt atgtaggcgg tgctacagag ttcttgaagt
6421 ggtggcctaa ctacggctac actagaagaa cagtatttgg tatctgcgct ctgctgaagc
6481 cagttacctt cggaaaaaga gttggtagct cttgatccgg caaacaaacc accgctggta
6541 gcggtggttt ttttgtttgc aagcagcaga ttacgcgcag aaaaaaaggg tctcaagaag
6601 atcctttgat cttttctacg gggtctgacg ctcagtggaa cgaaaactca cgttaagggg
6661 ttttggtcat gagattatca aaaaggatct tcacctagat ccttttaaat taaaaatgaa
6721 gttttaaatc aatctaaagt atatatgagt aaacttggtc tgacagttac caatgcttaa
6781 tcagtgaggc acctatctca gcgatctgtc tatttcgttc atccatagtt gcctgactcc
6841 ccgtcgtgta gataactacg atacgggagg gcttaccatc tggccccagt gctgcaatga
6901 taccgcgaga cccacgctca ccggctccag atttatcagc aataaaccag ccagccggaa
6961 gggccgagcg cagaagtggt cctgcaactt tatccgcctc catccagtct attaattgtt
7021 gccgggaagc tagagtaagt agttcgccag ttaatagttt gcgcaacgtt gttgccattg
7081 ctacaggcat cgtggtgtca cgctcgtcgt ttggtatggc ttcattcagc tccggttccc
7141 aacgatcaag gcgagttaca tgatccccca tgttgtgcaa aaaagcggtt agctccttcg
7201 gtcctccgat cgttgtcaga agtaagttgg ccgcagtgtt atcactcatg gttatggcag
7261 cactgcataa ttctcttact gtcatgccat ccgtaagatg cttttctgtg actggtgagt
7321 actcaaccaa gtcattctga gaatagtgta tgcggcgacc gagttgctct tgcccggcgt
7381 caatacggga taataccgcg ccacatagca gaactttaaa agtgctcatc attggaaaac
7441 gttcttcggg gcgaaaactc tcaaggatct taccgctgtt gagatccagt tcgatgtaac
7501 ccactcgtgc acccaactga tcttcagcat cttttacttt caccagcgtt tctgggtgag
7561 caaaaacagg aaggcaaaat gccgcaaaaa agggaataag ggcgacacgg aaatgttgaa
7621 tactcatact cttcctttt caatattatt gaagcattta tcagggttat tgtctcatga
7681 gcggatacat atttgaatgt atttagaaaa ataaacaaat aggggttccg cgcacatttc
7741 cccgaaaagt gccacctgac gtctaagaaa ccattattat catgacatta acctataaaa
7801 ataggcgtat cacgaggccc tttcgtc  (配列番号:8)
```

【図８Ａ】

```
CS01ml-FL-NA

ATGCAGATTGAGCTGTCCACCTGCTTCTTTCTGTGCCTGCTGAGATTCTGCTTCTCTGCCACCAGGA
GATACTACCTGGGGGCTGTGGAACTTTCTTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGAGAGCTGCCTGT
GGATGCCAGGTTCCCACCCAGAGTGCCCAAGTCCTTCCCATTCAACACCTCTGTGGTCTACAAGAAG
ACACTCTTTGTGGAATTCACTGACCACCTGTTCAACATTGCAAAACCCAGACCACCCTGGATGGGAC
TCCTGGGACCCACCATTCAGGCTGAGGTGTATGACACTGTGGTCATCACCCTCAAGAACATGGCATC
CCACCCTGTGTCTCTGCATGCTGTGGGAGTCTCATACTGGAAAGCCTCTGAAGGGGCTGAGTATGAT
GACCAGACATCCCAGAGAGAGAAAGAGGATGACAAGGTGTTCCCTGGGGGATCTCTCCCATCACCTTCT
GGCAAGTCCTCAAGGAGAATGGACCCATGGCATCTGACCCACTCTGCCTGACATACTCCTACCTTTC
TCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATTGGGGCACTGCTGGTGTGCAGGGAAGGA
TCCCTGGCCAAGGAGAAAACCCAGACACTGCACAAGTTCATTCTCCTGTTTGCTGTCTTTGATGAGG
GCAAGTCTTGGCACTCTGAAACAAAGAACTCCCTGATGCAAGACAGGGATGCTGCCTCTGCCAGGGC
ATGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGATCACTGCCTGGACTCATTGGCTGCCAC
AGGAAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGGACAACCCCTGAAGTGCACTCCATTTTCCTGG
AGGGACACACCTTCCTGGTCAGGAACCACAGACAAGCCTCTCTGGAGATCTCTCCCATCACCTTCCT
CACTGCACAGACACTGCTGATGGACCTTGGACAGTTCCTGCTGTCCTGCCACATCTCTTCCCACCAG
CATGATGGCATGGAAGCCTATGTCAAGGTGGACTCATGCCCTGAGGAACCACAGCTCAGGATGAAGA
ACAATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGAGATGGATGTGGTCAGATTTGA
TGATGACAACTCTCCATCCTTCATTCAGATCAGGTCTGTGGCAAAGAAACACCCCAAGACATGGGTG
CACTACATTGCTGCTGAGGAAGAGGACTGGGACTATGCACCACTGGTCCTGGCCCCTGATGACAGGA
GCTACAAGTCTCAGTACCTCAACAATGGCCCACAAAGAATTGGAAGAAAGTACAAGAAAGTCAGATT
CATGGCCTACACTGATGAAACCTTCAAGACAAGAGAAGCCATTCAGCATGAGTCTGGCATTCTGGGA
CCACTCCTGTATGGGGAAGTGGGAGACACCCTGCTCATCATCTTCAAGAACCAGGCCTCCAGGCCCT
ACAACATCTACCCACATGGCATCACTGATGTCAGGCCCCTGTACAGCAGGAGACTGCCAAAAGGGGT
GAAACACCTCAAGGACTTCCCCATTCTGCCTGGAGAGATCTTCAAGTACAAGTGGACTGTCACTGTG
GAGGATGGACCAACAAAGTCTGACCCCAGGTGCCTCACCAGATACTACTCCTCTTTTGTGAACATGG
AGAGAGACCTGGCATCTGGACTGATTGGACCACTGCTCATCTGCTACAAGGAGTCTGTGGACCAGAG
AGGCAACCAGATCATGTCTGACAAGAGAAATGTGATTCTGTTCTCTGTCTTTGATGAGAACAGATCA
TGGTACCTGACTGAGAACATTCAGAGATTCCTGCCCAACCCTGCTGGGGTGCAACTGGAAGACCCTG
AGTTCCAGGCAAGCAACATCATGCACTCCATCAATGGCTATGTGTTTGACTCTCTCCAGCTTTCTGT
CTGCCTGCATGAGGTGGCCTACTGGTACATTCTTTCTATTGGGGCACAAACTGACTTCCTTTCTGTC
TTCTTCTCTGGATACACCTTCAAGCACAAGATGGTGTATGAGGACACCCTGACACTCTTCCCATTCT
CTGGGGAAACTGTGTTCATGAGCATGGAGAACCCTGGACTGTGGATTCTGGGATGCCACAACTCTGA
CTTCAGAAACAGGGGAATGACTGCACTGCTCAAAGTCTCCTCCTGTGGACAAGAACACTGGGGACTAC
TATGAGGACTCTTATGAGGACATCTCTGCCTACCTGCTCAGCAAGAACAATGCCATTGAGCCCAGAA
GCTTCTCTCAGAATCCACCTGTCCTGAAGAGACACCAGAGAGAGATCACCAGGACAACCCTCCAGTC
TGACCAGGAAGAGATTGACTATGATGACACCATTTCTGTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTTGACATC
TATGATGAGGACGAGAACCAGTCTCCAAGATCATTCCAGAAGAAGACAAGACACTACTTCATTGCTG
CTGTGGAAAGACTGTGGGACTATGGCATGTCTTCCTCTCCCCATGTCCTCAGGAACAGGGCACAGTC
TGGCTCTGTGCCACAGTTCAAGAAAGTGGTCTTCCAGGAGTTCACTGATGGCTCATTCACCCAGCCC
CTGTACAGAGGGGAACTGAATGAGCACCTGGGACTCCTGGGACCATACATCAGGGCTGAGGTGGAAG
ACAACATCATGGTGACATTCAGAAACCAGGCCTCCAGGCCCTACAGCTTCTACTCTTCCCTCATCAG
CTATGAGGAAGACCAGAGACAAGGGGCTGAGCCAAGAAAGAACTTTGTGAAACCCAATGAAACCAAG
ACCTACTTCTGGAAAGTCCAGCACCACATGGCACCCACCAAGGATGAGTTTGACTGCAAGGCCTGGG
```

(続く)

【図８Ｂ】

```
CATACTTCTCTGATGTGGACCTGGAGAAAGATGTGCACTCTGGCCTGATTGGCCCACTCCTGGTCTG
CCACACCAACACCCTGAACCCTGCACATGGAAGGCAAGTGACTGTGCAGGAGTTTGCCCTCTTCTTC
ACCATCTTTGATGAAACCAAGTCATGGTACTTCACTGAGAACATGGAGAGAAACTGCAGAGCACCAT
GCAACATTCAGATGGAAGACCCCACCTTCAAGGAGAACTACAGGTTCCATGCCATCAATGGCTACAT
CATGGACACCCTGCCTGGGCTTGTCATGGCACAGGACCAGAGAATCAGATGGTACCTGCTTTCTATG
GGATCCAATGAGAACATTCACTCCATCCACTTCTCTGGGCATGTCTTCACTGTGAGAAAGAAGGAGG
AATACAAGATGGCCCTGTACAACCTCTACCCTGGGGTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCCAA
AGCTGGCATCTGGAGGGTGGAATGCCTCATTGGGGAGCACCTGCATGCTGGCATGTCAACCCTGTTC
CTGGTCTACAGCAACAAGTGCCAGACACCCCTGGGAATGGCCTCTGGCCACATCAGGGACTTCCAGA
TCACTGCCTCTGGCCAGTATGGCCAGTGGGCACCCAAACTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGCTCCAT
CAATGCATGGTCAACCAAGGAGCCATTCTCTTGGATCAAGGTGGACCTGCTGGCACCCATGATCATT
CATGGCATCAAGACACAGGGGGCAAGACAGAAATTCTCCTCTCTGTACATCTCACAGTTCATCATCA
TGTACTCTCTGGATGGCAAGAAGTGGCAGACATACAGAGGCAACTCCACTGGCACCCTCATGGTCTT
CTTTGGCAATGTGGACAGCTCTGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCCTCCCATCATTGCCAGATAC
ATCAGGCTGCACCCCACCCACTACTCAATCAGATCAACCCTCAGGATGGAACTGATGGGATGTGACC
TGAACTCCTGCTCAATGCCCCTGGGAATGGAGAGCAAGGCCATTTCTGATGCCCAGATCACTGCATC
CTCTTACTTCACCAACATGTTTGCCACCTGGTCACCATCAAAAGCCAGGCTGCACCTCCAGGGAAGA
AGCAATGCCTGGAGACCCCAGGTCAACAACCCAAAGGAATGGCTGCAAGTGGACTTCCAGAAGACAA
TGAAAGTCACTGGGGTGACAACCCAGGGGGTCAAGTCTCTGCTCACCTCAATGTATGTGAAGGAGTT
CCTGATCTCTTCCTCACAGGATGGCCACCAGTGGACACTCTTCTTCCAGAATGGCAAAGTCAAGGTG
TTCCAGGGCAACCAGGACTCTTTCACACCTGTGGTGAACTCACTGGACCCCCCCCTCCTGACAAGAT
ACCTGAGAATTCACCCCCAGTCTTGGGTCCACCAGATTGCCCTGAGAATGGAAGTCCTGGGATGTGA
GGCACAAGACCTGTACTGA (配列番号:49)
```

【図９Ａ】

```
CS04Δ(760-1667) - CS04-SC1-NA

ATGCAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTTCCTGTGCCTGCTGAGGTTCTGCTTCTCTGCCACCAGGAGATAC
TACCTGGGGGCTGTGGAGCTTTCTTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGGGAGCTGCCTGTGGATGCCAGG
TTCCCACCCAGAGTGCCCAAATCCTTCCCATTCAACACCTCTGTGGTCTACAAGAAGACCCTCTTTGTGGAG
TTCACTGACCACCTGTTCAACATTGCCAAACCCAGGCCACCCTGGATGGGACTCCTGGGACCCACCATTCAG
GCTGAGGTGTATGACACTGTGGTCATCACCCTCAAGAACATGGCCTCCCACCCTGTGAGCCTGCATGCTGTG
GGGGTCAGCTACTGGAAGGCCTCTGAGGGGGCTGAGTATGATGACCAGACCTCCCAGAGGGAGAAGGAGGAT
GACAAAGTGTTCCCTGGGGGCAGCCACACCTATGTGTGGCAGGTCCTCAAGGAGAATGGCCCCATGGCCTCT
GACCCACTCTGCCTGACCTACTCCTACCTTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATT
GGGGCCCTGCTGGTGTGCAGGGAGGGCTCCCTGGCCAAAGAGAAGACCCAGACCCTGCACAAGTTCATTCTC
CTGTTTGCTGTCTTTGATGAGGGCAAGAGCTGGCACTCTGAAACCAAGAACTCCCTGATGCAGGACAGGGAT
GCTGCCTCTGCCAGGGCCTGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGGAGCCTGCCTGGACTC
ATTGGCTGCCACAGGAAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGGACAACCCCTGAGGTGCACTCCATT
TTCCTGGAGGGCCACACCTTCCTGGTCAGGAACCACAGACAGGCCAGCCTGGAGATCAGCCCCATCACCTTC
CTCACTGCCCAGACCCTGCTGATGGACCTCGGACAGTTCCTGCTGTTCTGCCACATCAGCTCCCACCAGCAT
GATGGCATGGAGGCCTATGTCAAGGTGGACAGCTGCCCTGAGGAGCCACAGCTCAGGATGAAGAACAATGAG
GAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGAGATGGATGTGGTCCGCTTTGATGATGACAACAGC
CCATCCTTCATTCAGATCAGGTCTGTGGCCAAGAAACACCCCAAGACCTGGGTGCACTACATTGCTGCTGAG
GAGGAGGACTGGGACTATGCCCCACTGGTCCTGGCCCCTGATGACAGGAGCTACAAGAGCCAGTACCTCAAC
AATGGCCCACAGAGGATTGGACGCAAGTACAAGAAAGTCAGGTTCATGGCCTACACTGATGAAACCTTCAAG
ACCAGGGAGGCCATTCAGCATGAGTCTGGCATCCTGGGCCCACTCCTGTATGGGGAGGTGGGGGACACCCTG
CTCATCATCTTCAAGAACCAGGCCTCCAGGCCCTACAACATCTACCCACATGGCATCACTGATGTCAGGCCC
CTGTACAGCCGCAGGCTGCCAAAGGGGGTGAAACACCTCAAGGACTTCCCCATTCTGCCTGGGGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACTGTCACTGTGGAGGATGGACCAACCAAATCTGACCCCAGGTGCCTCACCAGATACTAC
TCCAGCTTTGTGAACATGGAGAGGGACCTGGCCTCTGGCCTGATTGGCCCACTGCTCATCTGCTACAAGGAG
TCTGTGGACCAGAGGGGAAACCAGATCATGTCTGACAAGAGGAATGTGATTCTGTTCTCTGTCTTTGATGAG
AACAGGAGCTGGTACCTGACTGAGAACATTCAGCGCTTCCTGCCCAACCCTGCTGGGGTGCAGCTGGAGGAC
CCTGAGTTCCAGGCCAGCAACATCATGCACTCCATCAATGGCTATGTGTTTGACAGCCTCCAGCTTTCTGTC
TGCCTGCATGAGGTGGCCTACTGGTACATTCTTTCTATTGGGGCCCAGACTGACTTCCTTTCTGTCTTCTTC
TCTGGCTACACCTTCAAACACAAGATGGTGTATGAGGACACCCTGACCCTCTTCCCATTCTCTGGGGAGACT
GTGTTCATGAGCATGGAGAACCCTGGCCTGTGGATTCTGGGATGCCACAACTCTGACTTCCGCAACAGGGGC
ATGACTGCCCTGCTCAAAGTCTCCTCCTGTGACAAGAACACTGGGGACTACTATGAGGACAGCTATGAGGAC
ATCTCTGCCTACCTGCTCAGCAAGAACAATGCCATTGAGCCCAGGGAGATCACCAGGACCACCCTCCAGTCT
GACCAGGAGGAGATTGACTATGATGACACCATTTCTGTGGAGATGAAGAAAGAGGACTTTGACATCTATGAC
GAGGACGAGAACCAGAGCCCAAGGAGCTTCCAGAAGAAGACCAGGCACTACTTCATTGCTGCTGTGGAGCGC
CTGTGGGACTATGGCATGAGCTCCAGCCCCCATGTCCTCAGGAACAGGGCCCAGTCTGGCTCTGTGCCACAG
TTCAAGAAAGTGGTCTTCCAAGAGTTCACTGATGGCAGCTTCACCCAGCCCCTGTACAGAGGGGAGCTGAAT
GAGCACCTGGGACTCCTGGGCCCATACATCAGGGCTGAGGTGGAGGACAACATCATGGTGACCTTCCGCAAC
CAGGCCTCCAGGCCCTACAGCTTCTACAGCTCCCTCATCAGCTATGAGGAGGACCAGAGGCAGGGGGCTGAG
CCACGCAAGAACTTTGTGAAACCCAATGAAACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTCCAGCACCACATGGCCCCC
```

(続く)

【図９Ｂ】

ACCAAGGATGAGTTTGACTGCAAGGCCTGGGCCTACTTCTCTGATGTGGACCTGGAGAAGGATGTGCACTCT
GGCCTGATTGGCCCACTCCTGGTCTGCCACACCAACACCCTGAACCCTGCCCATGGAAGGCAAGTGACTGTG
CAGGAGTTTGCCCTCTTCTTCACCATCTTTGATGAAACCAAGAGCTGGTACTTCACTGAGAACATGGAGCGC
AACTGCAGGGCCCCATGCAACATTCAGATGGAGGACCCCACCTTCAAAGAGAACTACCGCTTCCATGCCATC
AATGGCTACATCATGGACACCCTGCCTGGGCTTGTCATGGCCCAGGACCAGAGGATCAGGTGGTACCTGCTT
TCTATGGGCTCCAATGAGAACATTCACTCCATCCACTTCTCTGGGCATGTCTTCACTGTGCGCAAGAAGGAG
GAGTACAAGATGGCCCTGTACAACCTCTACCCTGGGGTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCCAAAGCT
GGCATCTGGAGGGTGGAGTGCCTCATTGGGGAGCACCTGCATGCTGGCATGAGCACCCTGTTCCTGGTCTAC
AGCAACAAGTGCCAGACCCCCCTGGGAATGGCCTCTGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACTGCCTCTGGC
CAGTATGGCCAGTGGGCCCCCAAGCTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGATCCATCAATGCCTGGAGCACCAAG
GAGCCATTCAGCTGGATCAAAGTGGACCTGCTGGCCCCCATGATCATCCATGGCATCAAGACCCAGGGGGCC
AGGCAGAAGTTCTCCAGCCTGTACATCAGCCAGTTCATCATCATGTACAGCCTGGATGGCAAGAAATGGCAG
ACCTACAGAGGCAACTCCACTGGAACACTCATGGTCTTCTTTGGCAATGTGGACAGCTCTGGCATCAAGCAC
AACATCTTCAACCCCCCAATCATCGCCAGATACATCAGGCTGCACCCCACCCACTACAGCATCCGCAGCACC
CTCAGGATGGAGCTGATGGGCTGTGACCTGAACTCCTGCAGCATGCCCCTGGGCATGGAGAGCAAGGCCATT
TCTGATGCCCAGATCACTGCCTCCAGCTACTTCACCAACATGTTTGCCACCTGGAGCCCAAGCAAGGCCAGG
CTGCACCTCCAGGGAAGGAGCAATGCCTGGAGGCCCCAGGTCAACAACCCAAAGGAGTGGCTGCAGGTGGAC
TTCCAGAAGACCATGAAGGTCACTGGGGTGACCACCCAGGGGGTCAAGAGCCTGCTCACCAGCATGTATGTG
AAGGAGTTCCTGATCAGCTCCAGCCAGGATGGCCACCAGTGGACCCTCTTCTTCCAGAATGGCAAGGTCAAG
GTGTTCCAGGGCAACCAGGACAGCTTCACCCCTGTGGTGAACAGCCTGGACCCCCCCCTCCTGACCAGATAC
CTGAGGATTCACCCCCAGAGCTGGGTCCACCAGATTGCCCTGAGGATGGAGGTCCTGGGATGTGAGGCCCAG
GACCTGTACTGA （配列番号：9）

【図１０】

CS04Δ(760-1667) - CS04-SC1-AA

MQIELSTCFFLCLLRFCFSATRRYYLGAVELSWDYMQSDLGELPVDARFPPRVPKSFPFNTSVVYKK
TLFVEFTDHLFNIAKPRPPWMGLLGPTIQAEVYDTVVITLKNMASHPVSLHAVGVSYWKASEGAEYD
DQTSQREKEDDKVFPGGSHTYVWQVLKENGPMASDPLCLTYSYLSHVDLVKDLNSGLIGALLVCREG
SLAKEKTQTLHKFILLFAVFDEGKSWHSETKNSLMQDRDAASARAWPKMHTVNGYVNRSLPGLIGCH
RKSVYWHVIGMGTTPEVHSIFLEGHTFLVRNHRQASLEISPITFLTAQTLLMDLGQFLLFCHISSHQ
HDGMEAYVKVDSCPEEPQLRMKNNEEAEDYDDDLTDSEMDVVRFDDDNSPSFIQIRSVAKKHPKTWV
HYIAAEEEDWDYAPLVLAPDDRSYKSQYLNNGPQRIGRKYKKVRFMAYTDETFKTREAIQHESGILG
PLLYGEVGDTLLIIFKNQASRPYNIYPHGITDVRPLYSRRLPKGVKHLKDFPILPGEIFKYKWTVTV
EDGPTKSDPRCLTRYYSSFVNMERDLASGLIGPLLICYKESVDQRGNQIMSDKRNVILFSVFDENRS
WYLTENIQRFLPNPAGVQLEDPEFQASNIMHSINGYVFDSLQLSVCLHEVAYWYILSIGAQTDFLSV
FFSGYTFKHKMVYEDTLTLFPFSGETVFMSMENPGLWILGCHNSDFRNRGMTALLKVSSCDKNTGDY
YEDSYEDISAYLLSKNNAIEPREITRTTLQSDQEEIDYDDTISVEMKKEDFDIYDEDENQSPRSFQK
KTRHYFIAAVERLWDYGMSSSPHVLRNRAQSGSVPQFKKVVFQEFTDGSFTQPLYRGELNEHLGLLG
PYIRAEVEDNIMVTFRNQASRPYSFYSSLISYEEDQRQGAEPRKNFVKPNETKTYFWKVQHHMAPTK
DEFDCKAWAYFSDVDLEKDVHSGLIGPLLVCHTNTLNPAHGRQVTVQEFALFFTIFDETKSWYFTEN
MERNCRAPCNIQMEDPTFKENYRFHAINGYIMDTLPGLVMAQDQRIRWYLLSMGSNENIHSIHFSGH
VFTVRKKEEYKMALYNLYPGVFETVEMLPSKAGIWRVECLIGEHLHAGMSTLFLVYSNKCQTPLGMA
SGHIRDFQITASGQYGQWAPKLARLHYSGSINAWSTKEPFSWIKVDLLAPMIIHGIKTQGARQKFSS
LYISQFIIMYSLDGKKWQTYRGNSTGTLMVFFGNVDSSGIKHNIFNPPIIARYIRLHPTHYSIRSTL
RMELMGCDLNSCSMPLGMESKAISDAQITASSYFTNMFATWSPSKARLHLQGRSNAWRPQVNNPKEW
LQVDFQKTMKVTGVTTQGVKSLLTSMYVKEFLISSSQDGHQWTLFFQNGKVKVFQGNQDSFTPVVNS
LDPPLLTRYLRIHPQSWVHQIALRMEVLGCEAQDLY （配列番号：10）

【図１１Ａ】

CS04Δ(772-1667) - CS04-SC2-NA

ATGCAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTTCCTGTGCCTGCTGAGGTTCTGCTTCTCTGCCACCAGG
AGATACTACCTGGGGGCTGTGGAGCTTTCTTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGGGAGCTGCCT
GTGGATGCCAGGTTCCCACCCAGAGTGCCCAAATCCTTCCCATTCAACACCTCTGTGGTCTACAAG
AAGACCCTCTTTGTGGAGTTCACTGACCACCTGTTCAACATTGCCAAACCCAGGCCACCCTGGATG
GGACTCCTGGGACCCACCATTCAGGCTGAGGTGTATGACACTGTGGTCATCACCCTCAAGAACATG
GCCTCCCACCCTGTGAGCCTGCATGCTGTGGGGGTCAGCTACTGGAAGGCCTCTGAGGGGGCTGAG
TATGATGACCAGACCTCCCAGAGGGAGAAGGAGGATGACAAAGTGTTCCCTGGGGGCAGCCACACC
TATGTGTGGCAGGTCCTCAAGGAGAATGGCCCCATGGCCTCTGACCCACTCTGCCTGACCTACTCC
TACCTTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATTGGGGCCCTGCTGGTGTGC
AGGGAGGGCTCCCTGGCCAAAGAGAAGACCCAGACCCTGCACAAGTTCATTCTCCTGTTTGCTGTC
TTTGATGAGGGCAAGAGCTGGCACTCTGAAACCAAGAACTCCCTGATGCAGGACAGGGATGCTGCC
TCTGCCAGGGCCTGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGGAGCCTGCCTGGACTC
ATTGGCTGCCACAGGAAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGGACAACCCCTGAGGTGCAC
TCCATTTTCCTGGAGGGCCACACCTTCCTGGTCAGGAACCACAGACAGGCCAGCCTGGAGATCAGC
CCCATCACCTTCCTCACTGCCCAGACCCTGCTGATGGACCTCGGACAGTTCCTGCTGTTCTGCCAC
ATCAGCTCCCACCAGCATGATGGCATGGAGGCCTATGTCAAGGTGGACAGCTGCCCTGAGGAGCCA
CAGCTCAGGATGAAGAACAATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGAGATG
GATGTGGTCCGCTTTGATGATGACAACAGCCCATCCTTCATTCAGATCAGGTCTGTGGCCAAGAAA
CACCCCAAGACCTGGGTGCACTACATTGCTGCTGAGGAGGAGGACTGGGACTATGCCCCACTGGTC
CTGGCCCCTGATGACAGGAGCTACAAGAGCCAGTACCTCAACAATGGCCCACAGAGGATTGGACGC
AAGTACAAGAAAGTCAGGTTCATGGCCTACACTGATGAAACCTTCAAGACCAGGGAGGCCATTCAG
CATGAGTCTGGCATCCTGGGCCCACTCCTGTATGGGGAGGTGGGGGACACCCTGCTCATCATCTTC
AAGAACCAGGCCTCCAGGCCCTACAACATCTACCCACATGGCATCACTGATGTCAGGCCCCTGTAC
AGCCGCAGGCTGCCAAAGGGGGTGAAACACCTCAAGGACTTCCCCATTCTGCCTGGGGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACTGTCACTGTGGAGGATGGACCAACCAAATCTGACCCCAGGTGCCTCACCAGA
TACTACTCCAGCTTTGTGAACATGGAGAGGGACCTGGCCTCTGGCCTGATTGGCCCACTGCTCATC
TGCTACAAGGAGTCTGTGGACCAGAGGGGAAACCAGATCATGTCTGACAAGAGGAATGTGATTCTG
TTCTCTGTCTTTGATGAGAACAGGAGCTGGTACCTGACTGAGAACATTCAGCGCTTCCTGCCCAAC
CCTGCTGGGGTGCAGCTGGAGGACCCTGAGTTCCAGGCCAGCAACATCATGCACTCCATCAATGGC
TATGTGTTTGACAGCCTCCAGCTTTCTGTCTGCCTGCATGAGGTGGCCTACTGGTACATTCTTTCT
ATTGGGGCCCAGACTGACTTCCTTTCTGTCTTCTTCTCTGGCTACACCTTCAAACACAAGATGGTG
TATGAGGACACCCTGACCCTCTTCCCATTCTCTGGGGAGACTGTGTTCATGAGCATGGAGAACCCT
GGCCTGTGGATTCTGGGATGCCACAACTCTGACTTCCGCAACAGGGGCATGACTGCCCTGCTCAAA
GTCTCCTCCTGTGACAAGAACACTGGGGACTACTATGAGGACAGCTATGAGGACATCTCTGCCTAC
CTGCTCAGCAAGAACAATGCCATTGAGCCCAGGAGCTTCAGCCAGAATTCCAGACACCCCAGCACC
AGGGAGATCACCAGGACCACCCTCCAGTCTGACCAGGAGGAGATTGACTATGATGACACCATTTCT
GTGGAGATGAAGAAAGAGGACTTTGACATCTATGACGAGGACGAGAACCAGAGCCCAAGGAGCTTC

（続き）

【図１１Ｂ】

CAGAAGAAGACCAGGCACTACTTCATTGCTGCTGTGGAGCGCCTGTGGGACTATGGCATGAGCTCC
AGCCCCCATGTCCTCAGGAACAGGGCCCAGTCTGGCTCTGTGCCACAGTTCAAGAAAGTGGTCTTC
CAAGAGTTCACTGATGGCAGCTTCACCCAGCCCCTGTACAGAGGGGAGCTGAATGAGCACCTGGGA
CTCCTGGGCCCATACATCAGGGCTGAGGTGGAGGACAACATCATGGTGACCTTCCGCAACCAGGCC
TCCAGGCCCTACAGCTTCTACAGCTCCCTCATCAGCTATGAGGAGGACCAGAGGCAGGGGGCTGAG
CCACGCAAGAACTTTGTGAAACCCAATGAAACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTCCAGCACCACATG
GCCCCCACCAAGGATGAGTTTGACTGCAAGGCCTGGGCCTACTTCTCTGATGTGGACCTGGAGAAG
GATGTGCACTCTGGCCTGATTGGCCCACTCCTGGTCTGCCACACCAACACCCTGAACCCTGCCCAT
GGAAGGCAAGTGACTGTGCAGGAGTTTGCCCTCTTCTTCACCATCTTTGATGAAACCAAGAGCTGG
TACTTCACTGAGAACATGGAGCGCAACTGCAGGGCCCCATGCAACATTCAGATGGAGGACCCCACC
TTCAAAGAGAACTACCGCTTCCATGCCATCAATGGCTACATCATGGACACCCTGCCTGGGCTTGTC
ATGGCCCAGGACCAGAGGATCAGGTGGTACCTGCTTTCTATGGGCTCCAATGAGAACATTCACTCC
ATCCACTTCTCTGGGCATGTCTTCACTGTGCGCAAGAAGGAGGAGTACAAGATGGCCCTGTACAAC
CTCTACCCTGGGGTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCCAAAGCTGGCATCTGGAGGGTGGAG
TGCCTCATTGGGGAGCACCTGCATGCTGGCATGAGCACCCTGTTCCTGGTCTACAGCAACAAGTGC
CAGACCCCCCTGGGAATGGCCTCTGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACTGCCTCTGGCCAGTAT
GGCCAGTGGGCCCCCAAGCTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGATCCATCAATGCCTGGAGCACCAAG
GAGCCATTCAGCTGGATCAAAGTGGACCTGCTGGCCCCCATGATCATCCATGGCATCAAGACCCAG
GGGGCCAGGCAGAAGTTCTCCAGCCTGTACATCAGCCAGTTCATCATCATGTACAGCCTGGATGGC
AAGAAATGGCAGACCTACAGAGGCAACTCCACTGGAACACTCATGGTCTTCTTTGGCAATGTGGAC
AGCTCTGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCCCCCAATCATCGCCAGATACATCAGGCTGCACCCC
ACCCACTACAGCATCCGCAGCACCCTCAGGATGGAGCTGATGGGCTGTGACCTGAACTCCTGCAGC
ATGCCCCTGGGCATGGAGAGCAAGGCCATTTCTGATGCCCAGATCACTGCCTCCAGCTACTTCACC
AACATGTTTGCCACCTGGAGCCCAAGCAAGGCCAGGCTGCACCTCCAGGGAAGGAGCAATGCCTGG
AGGCCCCAGGTCAACAACCCAAAGGAGTGGCTGCAGGTGGACTTCCAGAAGACCATGAAGGTCACT
GGGGTGACCACCCAGGGGGTCAAGAGCCTGCTCACCAGCATGTATGTGAAGGAGTTCCTGATCAGC
TCCAGCCAGGATGGCCACCAGTGGACCCTCTTCTTCCAGAATGGCAAGGTCAAGGTGTTCCAGGGC
AACCAGGACAGCTTCACCCCTGTGGTGAACAGCCTGGACCCCCCCCTCCTGACCAGATACCTGAGG
ATTCACCCCCAGAGCTGGGTCCACCAGATTGCCCTGAGGATGGAGGTCCTGGGATGTGAGGCCCAG
GACCTGTACTGA （配列番号：11）

【図１２】

CS04Δ(772-1667) - CS04-SC2-AA

MQIELSTCFFLCLLRFCFSATRRYYLGAVELSWDYMQSDLGELPVDARFPPRVPKSFPFNTSVVYKKTLFVEF
TDHLFNIAKPRPPWMGLLGPTIQAEVYDTVVITLKNMASHPVSLHAVGVSYWKASEGAEYDDQTSQREKEDDK
VFPGGSHTYVWQVLKENGPMASDPLCLTYSYLSHVDLVKDLNSGLIGALLVCREGSLAKEKTQTLHKFILLFA
VFDEGKSWHSETKNSLMQDRDAASARAWPKMHTVNGYVNRSLPGLIGCHRKSVYWHVIGMGTTPEVHSIFLEG
HTFLVRNHRQASLEISPITFLTAQTLLMDLGQFLLFCHISSHQHDGMEAYVKVDSCPEEPQLRMKNNEEAEDY
DDDLTDSEMDVVRFDDDNSPSFIQIRSVAKKHPKTWVHYIAAEEEDWDYAPLVLAPDDRSYKSQYLNNGPQRI
GRKYKKVRFMAYTDETFKTREAIQHESGILGPLLYGEVGDTLLIIFKNQASRPYNIYPHGITDVRPLYSRRLP
KGVKHLKDFPILPGEIFKYKWTVTVEDGPTKSDPRCLTRYYSSFVNMERDLASGLIGPLLICYKESVDQRGNQ
IMSDKRNVILFSVFDENRSWYLTENIQRFLPNPAGVQLEDPEFQASNIMHSINGYVFDSLQLSVCLHEVAYWY
ILSIGAQTDFLSVFFSGYTFKHKMVYEDTLTLFPFSGETVFMSMENPGLWILGCHNSDFRNRGMTALLKVSSC
DKNTGDYYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRSFSQNSRHPSTREITRTTLQSDQEEIDYDDTISVEMKKEDFDIY
DEDENQSPRSFQKKTRHYFIAAVERLWDYGMSSSPHVLRNRAQSGSVPQFKKVVFQEFTDGSFTQPLYRGELN
EHLGLLGPYIRAEVEDNIMVTFRNQASRPYSFYSSLISYEEDQRQGAEPRKNFVKPNETKTYFWKVQHHMAPT
KDEFDCKAWAYFSDVDLEKDVHSGLIGPLLVCHTNTLNPAHGRQVTVQEFALFFTIFDETKSWYFTENMERNC
RAPCNIQMEDPTFKENYRFHAINGYIMDTLPGLVMAQDQRIRWYLLSMGSNENIHSIHFSGHVFTVRKKEEYK
MALYNLYPGVFETVEMLPSKAGIWRVECLIGEHLHAGMSTLFLVYSNKCQTPLGMASGHIRDFQITASGQYGQ
WAPKLARLHYSGSINAWSTKEPFSWIKVDLLAPMIIHGIKTQGARQKFSSLYISQFIIMYSLDGKKWQTYRGN
STGTLMVFFGNVDSSGIKHNIFNPPIIARYIRLHPTHYSIRSTLRMELMGCDLNSCSMPLGMESKAISDAQIT
ASSYFTNMFATWSPSKARLHLQGRSNAWRPQVNNPKEWLQVDFQKTMKVTGVTTQGVKSLLTSMYVKEFLISS
SQDGHQWTLFFQNGKVKVFQGNQDSFTPVVNSLDPPLLTRYLRIHPQSWVHQIALRMEVLGCEAQDLY
（配列番号：12）

【図１３Ａ】

```
NG1:   V  S  N  N  V  S  N  N  A  T  N  N  A  T  N  (配列番号:51)
       GTG AGC AAC AAT GTG AGC AAC AAT GCC ACC AAT AAT GCT ACC AAC (配列番号:50)

NG4:   V  S  N  N  A  T  N  N  V  S  N  (配列番号:53)
       GTG AGC AAC AAT GCC ACC AAC AAT GTG AGC AAC (配列番号:52)

NG5:   V  S  N  N  A  T  N  (配列番号:55)
       GTG AGC AAT AAT GCC ACC AAC (配列番号:54)

NG6:   V  S  N  N  (配列番号:57)
       GTG AGC AAT AAT (配列番号:56)

NG9:   R  S  L  (配列番号:59)
       AGG AGC CTG (配列番号:58)

NG10:  A  T  N  N  V  S  N  N  S  A  T  S  A  D  S  A  V  S  (配列番号:61)
       GCC ACT AAT GTG TCT AAC AAC TCT GCT ACC TCT GCT GAC TCT GCT GTG AGC (配列番号:60)

NG16:  A  T  N  Y  V  N  R  S  L  (配列番号:63)
       GCC ACC AAC TAT GTG AAC AGG AGC CTG (配列番号:62)
```

【図１３Ｂ】

```
NG17:  A  T  N  Y  V  N  R  S  L  S  A  T  S  A  D  S  A  V  S  Q  N  (配列番号:65)
       GCC ACC AAC TAT GTG AAC AGG AGC CTG TCT GCC ACC TCT GCT GAC TCT GCT GTG AGC CAG AAT (配列番号:64)

NG18:  V  S  N  N  V  S  N  A  V  S  A  V  S  A  (配列番号:67)
       GTG AGC AAC AAT GTG AGC AAT GCT GTG TCT GCT GTG TCT GCT (配列番号:66)

NG19:  I  T  V  A  S  A  T  S  N  I  T  V  A  S  A  D  (配列番号:69)
       ATC ACT GTG GCC TCT GCC ACC TCT AAC ATC ACT GTG GCC TCT GCT GAC (配列番号:68)

NG20:  I  T  V  T  N  I  T  V  T  A  (配列番号:71)
       ATC ACT GTG ACC AAC ATC ACT GTG ACT GCC (配列番号:70)

NG21:  Q  T  V  T  N  I  T  V  T  A  (配列番号:73)
       CAG ACT GTG ACC AAC ATC ACT GTG ACT GCC (配列番号:72)

NGV:   A  T  N  V  S  N  N  S  N  T  S  N  D  S  N  V  S  (配列番号:75)
       GCC ACT AAT GTG TCT AAC AAC AGC AGC ACC AGC AAT GAC AGC AAT GTG TCT (配列番号:74)
```

【図１４】

```
*   1配列中のN-グリコシル化部位予測

名称:    CBG_HUMAN            長さ:   405

(配列)
Asn-Xaa-Ser/Thr 配列 (Asn-Pro-Ser/Thr を含む)は青色で示される。
N-グリコシル化が予測されるアスパラギンは赤色で示される。
すべての配列でグリコシル化が予測されるわけではないことに留意。
MPLLLYTCLLWLFTSGLWTVQAMDPNAAYVNSNNERGLASANVDFAFSLYKELVALSPKKNIFISPVSISMALAMLSLG      80
TCQNTTAQLLQGLGFNLTERSETEIHQGFQELHQLFARSDTSLEMTMGNALFLDGSLELLESFSADIKHYYESEVLAMNF     160
QDWATASRQINSYVKNKTQGRIVDLFSGLDSPAILVLVNYIFFKGTWTQPFDLASTRESENFYVDETTVVKVPMMLQSSTI     240
SYLHDSELPCQLVQMNYVGNGTVFFILPDRGKMQTVIAALSRDTINRHSAGLTSSQVDLYIPKVTISGVYDLGDVLEEMG     320
IADLFTNQANFSRITQDAQLKSSKVVHKAVLQLNEEGVDTAGSTGVTLNLTSKPIILRFNQPFIIMIFDHFTWSSLFLAR     400
VNNPV

(アノテーションライン)
「N」は、予測されたN-グリコシル化部位を表す。
「n」は、正のスコアであるが Asn-Xaa-Ser/Thr 配列内には生じない
Asnを表す。
.............................N.............................................      80
...............N..............................................................     160
................................................................................     240
...................N..........................................................     320
.............................................N..................................     400
.....

(閾値 =0.5)
--------------------------------------------------------------------------------
配列名          位置     能力     審査による一致   N-グリコシル化の結果
--------------------------------------------------------------------------------
CBG_HUMAN       31 NNSN   0.7166   (9/9)   ++   <-- N-グリコシル化されたと予測 (++)
CBG_HUMAN       96 NLTS   0.6356   (8/9)   +    <-- N-グリコシル化されたと予測 (+)
CBG_HUMAN      176 NKTQ   0.3941   (7/9)   -    <-- 負の部位
CBG_HUMAN      250 NGTV   0.7400   (9/9)   ++
CBG_HUMAN      330 NFSR   0.4223   (7/9)   -
CBG_HUMAN      369 NLTS   0.6684   (9/9)   ++       詳細は下記参照
--------------------------------------------------------------------------------
```

【図１５】

```
名称:   配列                    長さ: 41
LSKNNAIEPRSFSQNATNVSNNSNTSNDSNVSPPVLKRHQR
. . . . . N..N. . . . . . . . . . . .
(閾値 =0.5)
--------------------------------------------------------------------------------
配列名          位置     能力     審査による一致   N-グリコシル化の結果
--------------------------------------------------------------------------------
配列            15 NATN  0.6224   (8/9)   +
配列            18 NVSN  0.6453   (9/9)   ++
配列            21 NNSN  0.4158   (8/9)   -
配列            24 NTSN  0.4158   (8/9)   -
配列            27 NDSN  0.3619   (8/9)   -
配列            30 NVSP  0.1149   (9/9)   ---
--------------------------------------------------------------------------------
```

【図１６Ａ】

```
CS01-FL-NA

ATGCAGATTGAGCTGTCCACCTGCTTCTTTCTGTGCCTGCTGAGATTCTGCTTCTCTGCCACCAGG
AGATACTACCTGGGGGCTGTGGAACTTTCTTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGAGAGCTGCCT
GTGGATGCCAGGTTCCCACCCAGAGTGCCCAAGTCCTTCCCATTCAACACCTCTGTGGTCTACAAG
AAGACACTCTTTGTGGAATTCACTGACCACCTGTTCAACATTGCAAAACCCAGACCACCCTGGATG
GGACTCCTGGGACCCACCATTCAGGCTGAGGTGTATGACACTGTGGTCATCACCCTCAAGAACATG
GCATCCCACCCTGTGTCTCTGCATGCTGTGGGAGTCTCATACTGGAAAGCCTCTGAAGGGGCTGAG
TATGATGACCAGACATCCCAGAGAGAGAAAGAGGATGACAAGGTGTTCCCTGGGGGATCTCACACC
TATGTGTGGCAAGTCCTCAAGGAGAATGGACCCATGGCATCTGACCCACTCTGCCTGACATACTCC
TACCTTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATTGGGGCACTGCTGGTGTGC
AGGGAAGGATCCCTGGCCAAGGAGAAAACCCAGACACTGCACAAGTTCATTCTCCTGTTTGCTGTC
TTTGATGAGGGCAAGTCTTGGCACTCTGAAACAAAGAACTCCCTGATGCAAGACAGGGATGCTGCC
TCTGCCAGGGCATGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGATCACTGCCTGGACTC
ATTGGCTGCCACAGGAAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGGACAACCCCTGAAGTGCAC
TCCATTTTCCTGGAGGGACACACCTTCCTGGTCAGGAACCACAGACAAGCCTCTCTGGAGATCTCT
CCCATCACCTTCCTCACTGCACAGACACTGCTGATGGACCTTGGACAGTTCCTGCTGTTCTGCCAC
ATCTCTTCCCACCAGCATGATGGCATGGAAGCCTATGTCAAGGTGGACTCATGCCCTGAGGAACCA
CAGCTCAGGATGAAGAACAATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGAGATG
GATGTGGTCAGATTTGATGATGACAACTCTCCATCCTTCATTCAGATCAGGTCTGTGGCAAAGAAA
CACCCCAAGACATGGGTGCACTACATTGCTGCTGAGGAAGAGGACTGGGACTATGCACCACTGGTC
CTGGCCCCTGATGACAGGAGCTACAAGTCTCAGTACCTCAACAATGGCCCACAAAGAATTGGAAGA
AAGTACAAGAAAGTCAGATTCATGGCCTACACTGATGAAACCTTCAAGACAAGAGAAGCCATTCAG
CATGAGTCTGGCATTCTGGGACCACTCCTGTATGGGGAAGTGGGAGACACCCTGCTCATCATCTTC
AAGAACCAGGCCTCCAGGCCCTACAACATCTACCCACATGGCATCACTGATGTCAGGCCCCTGTAC
AGCAGGAGACTGCCAAAAGGGGTGAAACACCTCAAGGACTTCCCCATTCTGCCTGGAGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACTGTCACTGTGGAGGATGGACCAACAAAGTCTGACCCCAGGTGCCTCACCAGA
TACTACTCCTCTTTTGTGAACATGGAGAGAGACCTGGCATCTGGACTGATTGGACCACTGCTCATC
TGCTACAAGGAGTCTGTGGACCAGAGAGAGCAACCAGATCATGTCTGACAAGAGAAATGTGATTCTG
TTCTCTGTCTTTGATGAGAACAGATCATGGTACCTGACTGAGAACATTCAGAGATTCCTGCCCAAC
CCTGCTGGGGTGCAACTGGAAGACCCTGAGTTCCAGGCAAGCAACATCATGCACTCCATCAATGGC
TATGTGTTTGACTCTCTCCAGCTTTCTGTCTGCCTGCATGAGGTGGCCTACTGGTACATTCTTTCT
ATTGGGGCACAAACTGACTTCCTTTCTGTCTTCTTCTCTGGATACACCTTCAAGCACAAGATGGTG
TATGAGGACACCCTGACACTCTTCCCATTCTCTGGGGAAACTGTGTTCATGAGCATGGAGAACCCT
GGACTGTGGATTCTGGGATGCCACAACTCTGACTTCAGAAACAGGGGAATGACTGCACTGCTCAAA
GTCTCCTCCTGTGACAAGAACACTGGGGACTACTATGAGGACTCTTATGAGGACATCTCTGCCTAC
CTGCTCAGCAAGAACAATGCCATTGAGCCCAGAAGCTTCTCTCAGAATCCACCTGTCCTGAAGAGA
CACCAGAGAGAGATCACCAGGACAACCCTCCAGTCTGACCAGGAAGAGATTGACTATGATGACACC
ATTTCTGTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTTGACATCTATGATGAGGACGAGAACCAGTCTCCAAGA
TCATTCCAGAAGAAGACAAGACACTACTTCATTGCTGCTGTGGAAAGACTGTGGGACTATGGCATG
TCTTCCTCTCCCCATGTCCTCAGGAACAGGGCACAGTCTGGCTCTGTGCCACAGTTCAAGAAAGTG
GTCTTCCAGGAGTTCACTGATGGCTCATTCACCCAGCCCCTGTACAGAGGGGAACTGAATGAGCAC
```

(続く)

【図１６Ｂ】

CTGGGACTCCTGGGACCATACATCAGGGCTGAGGTGGAAGACAACATCATGGTGACATTCAGAAAC
CAGGCCTCCAGGCCCTACAGCTTCTACTCTTCCCTCATCAGCTATGAGGAAGACCAGAGACAAGGG
GCTGAGCCAAGAAAGAACTTTGTGAAACCCAATGAAACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTCCAGCAC
CACATGGCACCCACCAAGGATGAGTTTGACTGCAAGGCCTGGGCATACTTCTCTGATGTGGACCTG
GAGAAAGATGTGCACTCTGGCCTGATTGGCCCACTCCTGGTCTGCCACACCAACACCCTGAACCCT
GCACATGGAAGGCAAGTGACTGTGCAGGAGTTTGCCCTCTTCTTCACCATCTTTGATGAAACCAAG
TCATGGTACTTCACTGAGAACATGGAGAGAAACTGCAGAGCACCATGCAACATTCAGATGGAAGAC
CCCACCTTCAAGGAGAACTACAGGTTCCATGCCATCAATGGCTACATCATGGACACCCTGCCTGGG
CTTGTCATGGCACAGGACCAGAGAATCAGATGGTACCTGCTTTCTATGGGATCCAATGAGAACATT
CACTCCATCCACTTCTCTGGGCATGTCTTCACTGTGAGAAAGAAGGAGGAATACAAGATGGCCCTG
TACAACCTCTACCCTGGGGTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCCAAAGCTGGCATCTGGAGG
GTGGAATGCCTCATTGGGGAGCACCTGCATGCTGGCATGTCAACCCTGTTCCTGGTCTACAGCAAC
AAGTGCCAGACACCCCTGGGAATGGCCTCTGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACTGCCTCTGGC
CAGTATGGCCAGTGGGCACCCAAACTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGCTCCATCAATGCATGGTCA
ACCAAGGAGCCATTCTCTTGGATCAAGGTGGACCTGCTGGCACCCATGATCATTCATGGCATCAAG
ACACAGGGGGCAAGACAGAAATTCTCCTCTCTGTACATCTCACAGTTCATCATCATGTACTCTCTG
GATGGCAAGAAGTGGCAGACATACAGAGGCAACTCCACTGGCACCCTCATGGTCTTCTTTGGCAAT
GTGGACAGCTCTGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCCTCCCATCATTGCCAGATACATCAGGCTG
CACCCCACCCACTACTCAATCAGATCAACCCTCAGGATGGAACTGATGGGATGTGACCTGAACTCC
TGCTCAATGCCCCTGGGAATGGAGAGCAAGGCCATTTCTGATGCCCAGATCACTGCATCCTCTTAC
TTCACCAACATGTTTGCCACCTGGTCACCATCAAAAGCCAGGCTGCACCTCCAGGGAAGAAGCAAT
GCCTGGAGACCCCAGGTCAACAACCCAAAGGAATGGCTGCAAGTGGACTTCCAGAAGACAATGAAA
GTCACTGGGGTGACAACCCAGGGGGTCAAGTCTCTGCTCACCTCAATGTATGTGAAGGAGTTCCTG
ATCTCTTCCTCACAGGATGGCCACCAGTGGACACTCTTCTTCCAGAATGGCAAAGTCAAGGTGTTC
CAGGGCAACCAGGACTCTTTCACACCTGTGGTGAACTCACTGGACCCCCCCCTCCTGACAAGATAC
CTGAGAATTCACCCCCAGTCTTGGGTCCACCAGATTGCCCTGAGAATGGAAGTCCTGGGATGTGAG
GCACAAGACCTGTACTGA （配列番号：13）

【図１７Ａ】

CS08-FL-NA

ATGCAGATCGAACTGAGCACTTGCTTCTTCCTGTGTCTCCTGCGCTTTTGCTTCTCCGCCACAAGG
AGATACTATCTCGGTGCCGTGGAGCTCAGCTGGGACTACATGCAGAGCGACTTGGGTGAACTGCCT
GTGGACGCCAGGTTTCCACCCCGCGTGCCCAAGAGTTTCCCGTTCAACACCAGTGTCGTGTACAAG
AAAACCCTCTTCGTGGAATTCACCGACCACCTGTTCAACATCGCCAAACCGCGCCCTCCCTGGATG
GGGCTGCTCGGCCCGACGATCCAGGCTGAGGTCTATGACACGGTGGTGATTACCCTCAAGAACATG
GCTAGCCACCCGGTGAGCCTGCACGCCGTGGGCGTGTCCTATTGGAAAGCGTCCGAGGGTGCGGAG
TACGATGACCAGACTTCACAGCGGGAGAAGGAAGACGACAAAGTGTTCCCCGGGGGTTCCCACACC
TATGTCTGGCAGGTCCTGAAGGAGAATGGTCCTATGGCCTCCGACCCATTGTGCCTCACCTACTCT
TACCTAAGCCATGTGGATCTCGTCAAGGACCTGAACTCGGGGCTGATCGGCGCCCTGCTCGTGTGC
CGGGAGGGCTCACTGGCCAAGGAGAAGACCCAAACTCTGCACAAGTTCATCCTGCTGTTCGCGGTA
TTCGACGAGGGGAAGTCCTGGCACTCCGAGACCAAGAACAGCCTGATGCAGGACCGCGACGCAGCC
TCGGCCCGTGCGTGGCCAAAGATGCACACCGTGAACGGCTACGTTAACAGGAGCCTACCCGGCCTG
ATCGGCTGCCACCGCAAATCGGTCTACTGGCATGTGATCGGAATGGGCACAACGCCCGAGGTCCAC
AGTATCTTCCTCGAGGGCCACACTTTCCTGGTCCGGAATCACCGCCAGGCCAGCCTGGAGATCAGC
CCCATAACCTTTCTGACGGCGCAGACCTTACTCATGGATCTCGGCCAGTTCCTCCTGTTCTGCCAC
ATTTCGTCCCACCAGCACGATGGGATGGAAGCATATGTGAAAGTGGACTCCTGCCCCGAGGAACCC
CAGCTTAGGATGAAGAACAATGAGGAGGCCGAGGACTACGACGATGACCTTACCGATTCAGAAATG
GACGTAGTACGCTTTGACGACGACAACTCTCCATCCTTCATACAGATTCGCTCCGTCGCCAAGAAG
CACCCTAAGACTTGGGTGCACTACTGCGGCCGAGGAGGAGGACTGGGATTATGCTCCCCTGGTG
CTGGCCCCCGACGACCGCAGCTACAAGAGCCAGTACCTGAATAACGGGCCCCAGCGCATCGGCCGG
AAGTACAAGAAAGTGCGGTTCATGGCTTACACGGACGAGACCTTCAAGACCCGGGAGGCTATCCAG
CATGAGAGCGGCATCTTGGGGCCCCTCCTGTACGGCGAAGTTGGAGACACACTGCTGATCATCTTC
AAGAACCAGGCGAGCAGGCCCTACAACATCTACCCCCACGGCATTACCGATGTCCGGCCGTTGTAC
AGCCGACGGCTGCCCAAGGGCGTGAAGCACCTGAAGGACTTTCCGATCCTGCCGGGCGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACTGTGACCGTGGAGGATGGGCCGACCAAGAGCGATCCGCGCTGCCTGACCCGT
TACTACTCCAGCTTTGTCAATATGGAGCGCGACCTCGCTAGCGGCTTGATTGGCCCTCTGCTGATC
TGCTACAAGGAGTCCGTGGACCAGAGGGGGAATCAGATCATGAGTGACAAGAGGAACGTGATCCTG
TTCTCCGTGTTCGACGAAAACCGCAGCTGGTATCTCACCGAGAATATCCAGCGCTTCCTGCCCAAC
CCGGCCGGTGTGCAGCTGGAGGACCCCGAGTTTCAGGCCAGCAACATCATGCATTCTATCAACGGA
TATGTGTTTGATTCCCTGCAGCTCTCAGTGTGTCTGCACGAGGTCGCCTACTGGTATATCCTCAGC
ATTGGGGCACAGACCGACTTCCTGAGCGTGTTCTTCTCCGGGTATACCTTCAAGCACAAGATGGTG
TACGAGGATACCCTGACCCTGTTCCCCTTTAGCGGCGAAACCGTGTTTATGTCTATGGAGAACCCC
GGGCTCTGGATCCTTGGCTGCCATAACTCCGACTTCCGCAACCGCGGAATGACCGCGCTCCTGAAA
GTGTCGAGTTGTGACAAGAACACCGGCGACTATTACGAGGACAGTTACGAGGACATCTCTGCGTAC
CTCCTTAGCAAGAATAACGCCATCGAGCCAAGATCCTTCAGCCAGAACCCCCCAGTGCTGAAGAGG
CATCAGCGGGAGATCACCCGCACGACCCTGCAGTCGGATCAGGAGGAGATTGATTACGACGACACG
ATCAGTGTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTCGACATCTACGACGAAGATGAAAACCAGTCCCCTCGG
TCCTTCCAAAAGAAGACCCGGCACTACTTCATCGCCGCTGTGGAACGCCTGTGGGACTATGGAATG

（続く）

【図１７Ｂ】

TCTTCTAGCCCTCACGTTTTGAGGAACCGCGCCCAGTCGGGCAGCGTGCCCCAGTTCAAGAAAGTG
GTGTTCCAGGAGTTCACCGACGGCTCCTTCACCCAGCCACTTTACCGGGGCGAGCTCAATGAACAT
CTGGGCCTGCTGGGACCCTACATCAGGGCTGAGGTGGAGGACAACATCATGGTGACATTCCGGAAT
CAGGCCAGCAGACCATACAGTTTCTACAGTTCACTCATCTCCTACGAGGAGGACCAGCGCCAGGGG
GCTGAACCCCGTAAGAACTTCGTGAAGCCAAACGAAACAAAGACCTACTTCTGGAAGGTCCAGCAC
CACATGGCACCTACCAAGGACGAGTTCGATTGCAAAGGCCTGGGCCTACTTCTCCGACGTGGACCTG
GAGAAAGATGTGCACAGCGGCCTGATTGGCCCTCTGCTGGTGTGTCACACGAACACACTCAACCCT
GCACACGGGCGGCAGGTCACTGTGCAGGAATTCGCCCTGTTCTTTACCATCTTTGATGAGACGAAG
TCCTGGTATTTCACCGAAAACATGGAGAGGAACTGCCGCGCACCCTGCAACATCCAGATGGAAGAT
CCGACATTCAAGGAGAACTACCGGTTCCATGCCATCAATGGCTACATCATGGACACCCTGCCTGGC
CTCGTGATGGCCCAAGACCAGCGTATCCGCTGGTATCTGCTGTCGATGGGCTCCAACGAGAACATC
CATAGTATCCACTTCAGCGGGCATGTCTTCACGGTGAGGAAAAAGGAGGAGTACAAGATGGCACTG
TACAACCTCTATCCCGGCGTGTTCGAGACCGTGGAGATGCTGCCCTCCAAGGCCGGCATCTGGAGA
GTGGAATGCCTGATCGGCGAGCACCTCCACGCTGGGATGTCCACGCTGTTCCTCGTTTACAGCAAT
AAGTGCCAGACCCCTCTGGGCATGGCGAGCGGCCACATCCGCGACTTCCAGATTACAGCCAGCGGC
CAGTACGGTCAGTGGGCTCCAAAGCTGGCCCGTCTGCACTACTCCGGATCCATCAACGCCTGGTCC
ACCAAGGAACCGTTCTCCTGGATCAAAGTAGACCTGCTAGCCCCCATGATCATTCACGGCATCAAG
ACACAAGGCGCCCGACAGAAGTTCTCGAGCCTCTATATCTCCCAGTTCATCATCATGTATAGCCTG
GACGGAAAGAAGTGGCAGACTTACCGCGGAAACTCGACAGGGACCCTGATGGTATTCTTCGGTAAC
GTGGACAGCTCCGGAATCAAGCACAACATCTTCAACCCACCCATTATCGCCCGCTACATCCGCCTG
CACCCCACTCACTATAGCATTAGGTCCACCCTGCGAATGGAGCTCATGGGCTGTGACCTGAACAGC
TGTAGCATGCCCCTCGGCATGGAGTCTAAGGCGATCTCCGACGCACAGATAACGGCATCATCCTAC
TTTACCAACATGTTCGCTACCTGGTCCCCCTCCAAGGCCCGACTCCACCTGCAAGGGAGATCCAAC
GCCTGGCGGCCACAGGTCAACAATCCCAAGGAGTGGCTGCAAGTGGACTTTCAGAAAACTATGAAA
GTCACCGGAGTGACCACACAGGGAGTGAAGTCTCTGCTGACCAGCATGTACGTGAAGGAGTTCCTC
ATCTCCAGTTCGCAGGATGGCCACCAGTGGACGTTGTTCTTCCAAAACGGTAAAGTCAAAGTCTTC
CAAGGGAACCAGGACAGCTTTACACCCGTCGTGAACTCCCTGGACCCCCCGCTTCTCACTAGATAC
CTCCGCATCCACCCTCAGAGCTGGGTGCACCAGATTGCCCTGCGCATGGAGGTTCTGGGGTGTGAA
GCCCAGGACCTGTACTAA （配列番号：14）

【図１８Ａ】

CS10-FL-NA

ATGCAGATTGAGCTCTCCACCTGCTTCTTTCTCTGCCTTCTTCGCTTCTGCTTTTCTGCCACACGC
AGGTACTATTTGGGAGCAGTGGAACTGAGCTGGGATTACATGCAGAGTGACCTTGGTGAACTTCCT
GTGGACGCTCGTTTTCCACCTAGAGTTCCCAAGTCCTTCCCCTTCAACACCTCAGTGGTCTACAAG
AAAACGCTGTTTGTGGAGTTCACTGACCACCTCTTCAACATTGCCAAACCAAGACCCCCTTGGATG
GGATTGCTGGGACCCACAATACAAGCAGAAGTCTACGACACGGTGGTGATTACCCTGAAGAACATG
GCGTCACACCCTGTTTCACTTCACGCTGTTGGGGTCAGTTATTGGAAAGCCTCAGAGGGTGCGGAA
TACGATGATCAAACCAGCCAGAGGGAGAAGGAAGATGACAAGGTCTTTCCTGGGGGTAGCCATACC
TATGTTTGGCAGGTGCTGAAAGAGAATGGGCCTATGGCCTCTGATCCCTTGTGCCTCACATACTCT
TACCTGAGTCACGTCGACCTGGTGAAAGACCTGAATAGCGGTCTGATTGGTGCACTGCTTGTTTGT
AGAGAGGGGAGTTTGGCCAAGGAGAAAACTCAGACTCTCCACAAGTTTATCCTCCTGTTTGCTGTG
TTCGACGAGGGCAAGTCTTGGCACTCTGAAACAAAGAACTCCCTGATGCAGGACAGAGATGCTGCA
TCTGCAAGGGCTTGGCCAAAAATGCACACAGTGAACGGCTATGTGAATCGATCACTGCCAGGACTG
ATAGGCTGTCATCGCAAGTCAGTGTATTGGCACGTTATCGGGATGGGAACAACTCCAGAAGTGCAC
AGCATCTTCCTTGAGGGCCACACTTTCCTGGTTCGGAATCATAGACAGGCCAGCCTTGAGATCAGC
CCAATCACCTTTCTGACTGCCCAAACCTTGCTGATGGATCTGGGACAGTTCCTCCTGTTTTGTCAC
ATCTCCTCCCACCAACATGACGGGATGGAGGCTTATGTGAAGGTCGATAGCTGTCCGGAGGAACCA
CAACTGAGGATGAAGAACAACGAAGAGGCAGAGGACTATGACGACGATCTGACTGACAGTGAAATG
GACGTGGTTCGGTTCGACGATGACAATTCTCCTTCATTTATCCAGATCCGTTCCGTGGCCAAGAAG
CACCCCAAGACTTGGGTTCATTACATCGCTGCTGAGGAGGAGGATTGGGACTACGCGCCCTTGGTG
TTGGCCCCAGACGATCGCTCATACAAGAGCCAGTACCTTAACAATGGTCCACAAAGGATCGGCCGG
AAGTACAAGAAGGTTAGATTTATGGCTTATACCGACGAGACTTTTAAAACTAGGGAAGCAATTCAG
CATGAAAGTGGCATTCTTGGACCCCTGCTGTATGGCGAGGTTGGCGACACCCTGCTGATTATCTTT
AAGAACCAGGCAAGCCGGCCCTACAACATCTACCCGCACGGCATAACCGATGTACGACCCCTGTAC
AGTCGCAGACTTCCTAAAGGGGTGAAACACCTGAAGGACTTCCCAATTCTGCCCGGGGAGATCTTC
AAGTATAAATGGACCGTGACGGTTGAGGATGGTCCCACAAAGTCCGATCCGAGATGCCTTACCCGA
TATTATTCCAGCTTCGTGAACATGGAAAGGGACCTGGCCAGCGGGCTGATTGGCCCACTGCTGATT
TGTTACAAGGAGTCTGTCGATCAAAGAGGAAACCAAATAATGAGCGACAAACGTAACGTCATCCTG
TTCAGCGTCTTTGATGAGAATAGAAGCTGGTACCTCACAGAAAATATTCAGCGGTTTCTGCCTAAC
CCCGCAGGCGTCCAGCTGGAAGATCCCGAGTTCCAAGCCTCAAACATCATGCATAGCATCAACGGA
TACGTATTCGATAGCCTGCAGCTGTCCGTCTGTCTCCATGAAGTGGCATATTGGTACATCCTGAGT
ATCGGGGCGCAGACCGACTTCCTGAGCGTGTTCTTTTCTGGATACACGTTCAAACACAAAATGGTC
TATGAAGATACCCTGACTCTGTTTCCATTCTCAGGAGAGACAGTCTTTATGAGTATGGAAAATCCT
GGACTGTGGATCCTGGGCTGTCACAATTCTGATTTTCGGAACAGAGGCATGACAGCCCTGCTTAAA
GTGAGCTCATGCGACAAGAACACCGGTGATTACTACGAAGATAGCTATGAGGACATCAGTGCGTAT
TTGCTCTCCAAGAACAACGCTATCGAGCCACGGTCTTTCAGTCAGAATCCTCCCGTTCTGAAGCGG
CATCAGCGCGAAATAACACGCACAACCCTTCAGTCAGACCAAGAGGAAATCGACTACGATGATACT
ATCTCTGTGGAGATGAAGAAGGAGGATTTCGACATTTACGACGAGGACGAGAATCAGTCCCCAAGG
AGCTTTCAGAAGAAAACAAGACACTATTTCATTGCCGCCGTGGAGCGACTGTGGGACTACGGCATG

（続く）

【図１８Ｂ】

TCTAGCTCTCCGCATGTACTTAGAAATAGGGCACAAAGCGGATCCGTGCCTCAGTTTAAGAAAGTT
GTCTTTCAGGAGTTTACAGATGGCTCCTTCACCCAGCCCTTGTATCGCGGGGAACTCAATGAACAC
CTGGGCCTCCTGGGTCCTTATATTAGGGCCGAAGTCGAGGACAATATCATGGTGACCTTTAGGAAC
CAGGCATCTAGACCTTACTCTTTCTACTCCTCCCTGATATCCTATGAGGAGGACCAGCGGCAAGGC
GCTGAGCCTCGGAAGAACTTTGTGAAGCCAAATGAAACCAAAACATACTTTTGGAAAGTTCAGCAC
CACATGGCTCCCACGAAGGACGAATTTGACTGTAAAGCCTGGGCCTACTTCTCAGATGTAGATCTC
GAGAAAGACGTGCACTCAGGGCTCATTGGTCCCCTCCTGGTCTGTCATACTAATACCCTCAATCCA
GCACACGGACGTCAGGTAACCGTCCAGGAATTTGCCCTGTTCTTTACCATTTTCGATGAGACTAAA
TCCTGGTACTTTACCGAAAACATGGAGAGGAATTGCAGAGCCCCATGCAACATCCAGATGGAGGAC
CCTACCTTCAAAGAGAACTATCGCTTCCATGCCATTAACGGTTACATTATGGATACTCTCCCAGGA
CTTGTGATGGCACAGGATCAGCGGATAAGATGGTATCTGTTGAGCATGGGCTCCAACGAGAATATT
CACAGCATCCATTTCTCCGGTCACGTGTTTACAGTGAGAAAGAAAGAAGAGTACAAGATGGCTCTG
TATAATCTCTATCCAGGCGTATTCGAAACGGTGGAGATGTTGCCTAGCAAGGCCGGCATTTGGCGA
GTAGAATGCCTTATCGGGGAACATCTGCATGCCGGAATGAGCACGCTCTTCCTGGTGTATAGTAAC
AAGTGCCAGACTCCGCTGGGCATGGCATCTGGCCATATACGGGACTTTCAGATTACGGCTAGCGGG
CAGTATGGGCAGTGGGCACCCAAACTTGCGCGACTGCACTATTCAGGCTCTATCAATGCATGGTCC
ACCAAGGAACCCTTCTCTTGGATTAAGGTGGACCTTTTGGCGCCCATGATAATCCATGGGATCAAA
ACCCAGGGCGCTCGTCAGAAATTCTCATCACTCTACATCTCTCAGTTCATAATAATGTATTCACTG
GATGGGAAGAAATGGCAGACTTACAGAGGAAACAGCACCGGGACGCTGATGGTGTTCTTTGGCAAC
GTGGACAGCAGCGGCATCAAACACAACATCTTCAATCCTCCCATTATTGCCCGTTATATTAGACTG
CATCCCACTCACTACTCTATACGCAGCACACTTAGGATGGAGCTCATGGGATGCGACCTGAACAGT
TGTAGTATGCCCTTGGGGATGGAGTCCAAAGCTATAAGCGACGCACAAATTACAGCTAGCTCTTAC
TTTACGAATATGTTCGCCACGTGGAGCCCAAGCAAAGCCCGGCTGCATTTGCAGGGTCGGAGTAAT
GCTTGGCGCCCACAGGTGAATAACCCTAAGGAATGGTTGCAAGTAGATTTCCAGAAAACTATGAAG
GTAACCGGCGTCACTACACAGGGAGTCAAGTCCCTCTTGACCTCTATGTACGTCAAGGAGTTCCTG
ATTAGCAGCAGTCAGGATGGGCACCAATGGACACTGTTCTTCCAGAATGGGAAAGTTAAAGTATTT
CAGGGTAACCAGGACTCCTTTACACCTGTGGTGAATAGCCTCGACCCACCCCTGCTGACACGATAC
CTCCGCATCCACCCTCAGTCTTGGGTGCATCAAATTGCCCTGCGAATGGAGGTGTTGGGATGCGAA
GCTCAGGACCTCTACTGA （配列番号:15）

【図１９Ａ】

CS11-FL-NA

ATGCAGATCGAACTCTCTACTTGCTTCTTCCTGTGCCTTCTGAGGTTCTGCTTCTCTGCCACTCGC
CGATATTACCCTCGGGGCCGTGGAGTTGAGTTGGGCACTACATGCAATCAGATCTGGGCGAACTCCCT
GTGGATGCCCGATTCCCACCGCGCGTGCCCAAGTCTTTCCCATTTAATACTTCTGTGGTGTACAAG
AAGACATTGTTTGTGGAGTTTACCGATCACCTGTTCAACATCGCCAAACCGCGGCCCCCATGGATG
GGTCTGCTTGGGCCCACCATTCAAGCGGAGGTCTATGATACAGTGGTGATAACGCTTAAGAACATG
GCGAGCCACCCAGTGTCTCTGCATGCCGTTGGTGTATCATATTGGAAGGCCAGCGAAGGAGCGGAG
TACGATGACCAGACCTCTCAGAGAGAGAAGGAAGACGATAAGGTTTTTCCTGGCGGAAGTCATACA
TATGTATGGCAGGTCCTGAAAGAGAATGGGCCGATGGCTTCTGACCCCCTTTGTCTTACCTATAGT
TATCTGAGCCACGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACAGTGGTCTGATTGGGGCTCTGCTTGTTTGT
AGAGAGGGTAGCTTGGCTAAGGAGAAAACCCAAACACTCCATAAGTTCATTTTGCTGTTCGCGGTG
TTCGACGAGGGAAAGAGTTGGCACAGCGAAACAAAGAATTCACTGATGCAAGACAGGGACGCCGCT
TCCGCAAGGGCTTGGCCTAAGATGCATACGGTGAATGGGTATGTGAACCGGAGCCTCCCGGGGCTG
ATCGGGTGCCATCGCAAGTCTGTTTACTGGCACGTCATTGGAATGGGGACAACGCCAGAGGTACAT
AGTATATTTCTTGAAGGCCACACGTCCTCGTACGGAACCACCGACAGGCTTCCCTGGAGATAAGC
CCCATTACCTTTCTGACCGCTCAGACTCTGCTGATGGACCTTGGCCAGTTTCTCCTGTTCTGCCAT
ATTAGCAGCCACCAGCACGACGGTATGGAAGCATACGTGAAAGTCGATAGCTGTCCTGAGGAGCCT
CAGCTCAGAATGAAGAACAACGAGGAGGCCGAAGACTATGACGATGACCTTACAGATTCCGAGATG
GACGTGGTGCGCTTTGACGACGATAACAGTCCTAGTTTCATTCAAATCAGATCCGTAGCCAAAAAG
CATCCAAAGACATGGGTGCATTACATTGCAGCCGAAGAGGAGGATTGGGATTATGCGCCCCTTGTT
CTGGCTCCAGATGACAGGAGCTATAAGTCCCAGTACTTGAACAACGGGCCACAGCGAATCGGTAGA
AAATATAAGAAGGTAAGATTCATGGCCTACACTGACGAAACATTTAAAACCAGGGAAGCTATCCAA
CACGAATCTGGAATTCTCGGCCCTCTGCTCTACGGTGAGGTGGGGGACACCTTGCTGATCATTTTC
AAAAATCAGGCATCCAGGCCTTACAACATATACCCCCATGGCATCACCGATGTCCGCCCGCTGTAT
TCCAGAAGACTCCCCAAGGGAGTGAAACATCTGAAAGATTTTCCCATCCTGCCGGGCGAGATCTTT
AAATACAAATGGACTGTGACTGTAGAGGACGGGCCTACAAAATCAGACCCACGGTGCCTGACAAGG
TATTACAGTAGCTTCGTCAACATGGAACGCGACCTCGCCAGCGGACTCATTGGCCCACTGTTGATC
TGTTACAAAGAGTCAGTGGATCAGAGGGGAAATCAGATCATGAGCGATAAGAGAAACGTTATCCTG
TTTAGTGTCTTCGACGAGAACCGGTCTTGGTACCTTACTGAGAACATCCAGAGGTTCCTGCCGAAT
CCGGCTGGCGTTCAGCTCGAGGACCCAGAGTTCCAGGCCAGTAATATAATGCACTCAATCAACGGT
TATGTGTTCGATAGCCTGCAGCTGAGCGTCTGCCTCCACGAGGTAGCCTATTGGTACATATTGTCC
ATCGGGGCTCAGACCGATTTTCTGTCCGTGTTCTTTAGCGGGTATACCTTTAAACATAAAATGGTC
TATGAAGACACCCTGACCCTGTTCCCATTCTCCGGTGAGACTGTGTTCATGTCCATGGAGAACCCA
GGGCTGTGGATCCTGGGGTGTCACAATAGTGACTTTAGGAATCGGGGAATGACGGCACTGCTGAAG
GTGAGTTCTTGCGATAAAAATACAGGAGATTACTATGAGGATAGTTACGAGGATATCAGTGCCTAT
CTGCTTTCAAAAAACAACGCAATTGAGCCCCGGTCTTTCTCACAAAACCCCCCGGTGCTGAAGCGC
CACCAGCGCGAAATTACCCGGACAACCTTGCAGTCCGACCAGGAGGAAATCGATTATGACGATACT
ATCAGTGTAGAAATGAAAAAGGAGGATTTTGATATTTACGACGAAGACGAGAACCAGTCTCCGCGA

（続く）

【図１９Ｂ】

AGTTTTCAGAAGAAAACGCGACACTACTTTATAGCTGCCGTGGAACGACTCTGGGATTATGGCATG
TCCTCCAGCCCTCATGTCCTTAGGAATCGAGCGCAGAGTGGCTCTGTGCCTCAGTTCAAAAAGGTT
GTGTTCCAGGAATTCACCGACGGCTCATTTACCCAGCCGCTGTACAGAGGCGAACTCAACGAACAC
CTTGGGCTGCTTGGGCCATATATTCGAGCAGAGGTGGAAGATAATATCATGGTAACCTTTAGAAAC
CAGGCGTCAAGACCCTATTCCTTCTACAGTTCTCTGATCAGCTACGAGGAGGACCAAAGACAGGGA
GCTGAACCCAGGAAGAACTTTGTGAAACCTAATGAGACCAAGACCTACTTCTGGAAGGTCCAGCAC
CATATGGCCCCAACTAAAGATGAATTCGATTGCAAGGCCTGGGCTTATTTCAGCGACGTGGATCTC
GAAAAGGATGTGCACAGCGGGTTGATCGGACCGCTTTTGGTGTGCCACACAAATACCCTCAATCCT
GCCCACGGGCGGCAGGTCACAGTTCAAGAGTTTGCACTCTTCTTTACAATATTTGACGAGACAAAG
TCATGGTATTTTACAGAGAATATGGAGAGAAATTGTCGCGCACCTTGCAACATTCAGATGGAGGAC
CCCACATTTAAGGAGAATTACAGATTTCATGCTATCAATGGGTACATTATGGATACTCTGCCTGGT
CTGGTCATGGCCCAGGATCAGCGCATAAGGTGGTACTTGCTGAGCATGGGATCTAATGAGAATATA
CACAGCATTCACTTCAGTGGCCACGTTTTTACTGTTAGAAAGAAGGAGGAGTACAAAATGGCGCTC
TACAACCTTTACCCGGGTGTGTTTGAGACAGTGGAGATGCTGCCAAGCAAGGCAGGCATCTGGAGG
GTTGAGTGTCTTATTGGGGAGCATCTGCATGCTGGAATGTCCACCCTCTTTCTTGTGTACAGCAAT
AAGTGCCAGACACCGCTTGGCATGGCCAGCGGCCACATTAGGGACTTTCAGATAACTGCCAGTGGA
CAGTACGGCCAGTGGGCTCCCAAGCTTGCAAGACTCCACTACTCCGGAAGCATAAACGCATGGAGC
ACCAAGGAACCCTTCTCTTGGATTAAGGTGGACCTGCTGGCGCCAATGATCATTCACGGCATAAAA
ACCCAAGGGGCACGACAGAAATTTTCATCTTTGTATATTAGTCAGTTTATCATCATGTACAGCTTG
GATGGAAAGAAGTGGCAGACGTACAGGGGCAATTCTACAGGAACACTTATGGTGTTTTTTGGGAAT
GTCGATTCCAGCGGGATCAAACATAACATCTTCAATCCTCCTATTATCGCCCGATATATCCGCCTG
CACCCTACGCATTACTCCATCAGGTCCACATTGAGAATGGAACTGATGGGGTGCGACCTGAATAGT
TGTAGTATGCCACTGGGCATGGAGTCTAAAGCCATCAGCGATGCACAGATCACTGCCAGCTCTTAC
TTCACCAACATGTTTGCAACTTGGTCCCCCTCTAAAGCTCGCCTGCATCTGCAGGGACGCTCAAAT
GCATGGCGACCACAGGTGAACAATCCAAAAGAGTGGCTCCAGGTCGACTTTCAGAAGACAATGAAG
GTAACAGGAGTGACAACCCAGGGTGTAAAAAGCCTCCTTACGAGTATGTACGTTAAGGAGTTTCTG
ATTTCTAGCTCCCAGGACGGACACCAGTGGACTCTGTTCTTCCAGAACGGCAAAGTGAAGGTATTT
CAGGGAAACCAGGATTCTTTTACCCCGGTAGTGAATAGCCTGGATCCACCGTTGCTGACCCGCTAT
CTGAGAATTCATCCACAATCCTGGGTGCATCAGATTGCCCTCCGGATGGAAGTGCTCGGCTGTGAA
GCTCAGGATCTGTATTAG （配列番号:16）

【図２０Ａ】

CS40-FL-NA

ATGCAAATAGAGCTCTCCACCTGCTTCTTTCTGTGCCTTTTGCGATTCTGCTTTAGTGCCACCAGA
AGATACTACCTGGGTGCAGTGGAACTGTCATGGGACTATATGCAAAGTGATCTCGGTGAGCTGCCT
GTGGACGCAAGATTTCCTCCTAGAGTGCCAAAATCTTTTCCATTCAACACCTCAGTCGTGTACAAA
AAGACTCTGTTTGTAGAATTCACGGATCACCTTTTCAACATCGCTAAGCCAAGGCCACCCTGGATG
GGTCTGCTAGGTCCTACCATCCAGGCTGAGGTTTATGATACAGTGGTCATTACACTTAAGAACATG
GCTTCCCATCCTGTCAGTCTTCATGCTGTTGGTGTATCCTACTGGAAAGCTTCTGAGGGAGCTGAA
TATGATGATCAGACCAGTCAAAGGGAGAAAGAAGATGAAAGTCTTCCCTGGTGGAAGCCATACA
TATGTCTGGCAGGTCCTGAAAGAGAATGGTCCAATGGCCTCTGACCCACTGTGCCTTACCTACTCA
TATCTTTCTCATGTGGACCTGGTAAAAGACTTGAATTCAGGCCTCAATTGGAGCCCTACTAGTATGT
AGAGAAGGGAGTCTGGCCAAGGAAAAGACACAGACCTTGCACAAATTTATACTACTTTTTGCTGTA
TTTGATGAAGGGAAAAGTTGGCACTCAGAAACAAAGAACTCCTTGATGCAGGATAGGGATGCTGCA
TCTGCTCGGGCCTGGCCTAAAATGCACACAGTCAATGGTTATGTAAACAGGTCTCTGCCAGGTCTG
ATTGGATGCCACAGGAAATCAGTCTATTGGCATGTGATTGGAATGGGCACCACTCCTGAAGTGCAC
TCAATATTCCTCGAAGGTCACACATTTCTTGTGAGGAACCATCGCCAGGCGTCCTTGGAAATCTCG
CCAATAACTTTCCTTACTGCTCAAACACTCTTGATGGACCTTGGACAGTTTCTACTGTTTTGTCAT
ATCTCTTCCCACCAACATGATGGCATGGAAGCTTATGTCAAAGTAGACAGCTGTCCAGAGGAACCC
CAACTACGAATGAAAAATAATGAAGAAGCGGAAGACTATGATGATGATCTTACTGATTCTGAAATG
GATGTGGTCAGGTTTGATGATGACAACTCTCCTTCCTTTATCCAAATTCGCTCAGTTGCCAAGAAG
CATCCTAAAACTTGGGTACATTACATTGCTGCTGAAGAGGAGGACTGGGACTATGCTCCCTTAGTC
CTCGCCCCCGATGACAGAAGTTATAAAAGTCAATATTTGAACAATGGCCCTCAGCGGATTGGTAGG
AAGTACAAAAAAGTCCGATTTATGGCATACACAGATGAAACCTTTAAGACTCGTGAAGCTATTCAG
CATGAATCAGGAATCTTGGGACCTTTACTTTATGGGGAAGTTGGAGACACACTGTTGATTATATTT
AAGAATCAAGCAAGCAGACCATATAACATCTACCCTCACGGAATCACTGATGTCCGTCCTTTGTAT
TCAAGGAGATTACCAAAAGGTGTAAAACATTTGAAGGATTTTCCAATTCTGCCAGGAGAAATATTC
AAATATAAATGGACAGTGACTGTAGAAGATGGGCCAACTAAATCAGATCCTCGGTGCCTGACCCGC
TATTACTCTAGTTTCGTTAATATGGAGAGAGATCTAGCTTCAGGACTCATTGGCCCTCTCCTCATC
TGCTACAAAGAATCTGTAGATCAAAGAGGAAACCAGATAATGTCAGACAAGAGGAATGTCATCCTG
TTTTCTGTATTTGATGAGAACCGAAGCTGGTACCTCACAGAGAATATACAACGCTTTCTCCCCAAT
CCAGCTGGAGTGCAGCTTGAGGATCCAGAGTTCCAAGCCTCCAACATCATGCACAGCATCAATGGC
TATGTTTTTGATAGTTTGCAGTTGTCAGTTTGTTTGCATGAGGTGGCATACTGGTACATTCTAAGC
ATTGGAGCACAGACTGACTTCCTTTCTGTCTTCTTCTCTGGATATACCTTCAAACACAAAATGGTC
TATGAAGACACACTCACCCTATTCCCATTCTCAGGAGAAACTGTCTTCATGTCGATGGAAAACCCA
GGTCTATGGATTCTGGGGTGCCACAACTCAGACTTTCGGAACAGAGGCATGACCGCCTTACTGAAG
GTTTCTAGTTGTGACAAGAACACTGGTGATTATTACGAGGACAGTTATGAAGATATTTCAGCATAC
TTGCTGAGTAAAAACAATGCCATTGAACCAAGAAGCTTCTCCCAGAATCCACCAGTCTTGAAACGC
CATCAACGGGAAATAACTCGTACTACTCTTCAGTCAGATCAAGAGGAAATTGACTATGATGATACC
ATATCAGTTGAAATGAAGAAGGAAGATTTTGACATTTATGATGAGGATGAAAATCAGAGCCCCCGC
AGCTTTCAAAAGAAAACACGACACTATTTTATTGCTGCAGTGGAGAGGCTCTGGGATTATGGGATG

（続く）

【図２０Ｂ】

AGTAGCTCCCCACATGTTCTAAGAAACAGGGCTCAGAGTGGCAGTGTCCCTCAGTTCAAGAAAGTT
GTTTTCCAGGAATTTACTGATGGCTCCTTTACTCAGCCCTTATACCGTGGAGAACTAAATGAACAT
TTGGGACTCCTGGGGCCATATATAAGAGCAGAAGTTGAAGATAATATCATGGTAACTTTCAGAAAT
CAGGCCTCTCGTCCCTATTCCTTCTATTCTAGCCTTATTTCTTATGAGGAAGATCAGAGGCAAGGA
GCAGAACCTAGAAAAAACTTTGTCAAGCCTAATGAAACCAAAACTTACTTTTGGAAAGTGCAACAT
CATATGGCACCCACTAAAGATGAGTTTGACTGCAAAGCCTGGGCTTATTTCTCTGATGTTGACCTG
GAAAAAGATGTGCACTCAGGCCTGATTGGACCCCTTCTGGTCTGCCACACTAACACACTGAACCCT
GCTCATGGGAGACAAGTGACAGTACAGGAATTTGCTCTGTTTTTCACCATCTTTGATGAGACCAAA
AGCTGGTACTTCACTGAAAATATGGAAAGAAACTGCAGGGCTCCCTGCAATATCCAGATGGAAGAT
CCCACTTTTAAAGAGAATTATCGCTTCCATGCAATCAATGGCTACATAATGGATACACTACCTGGC
TTAGTAATGGCTCAGGATCAAAGGATTCGATGGTATCTGCTCAGCATGGGCAGCAATGAAAACATC
CATTCTATTCATTTCAGTGGACATGTGTTCACTGTACGAAAAAAAGAGGAGTATAAAATGGCACTG
TACAATCTCTATCCAGGTGTTTTTGAGACAGTGGAAATGTTACCATCCAAAGCTGGAATTTGGCGG
GTGGAATGCCTTATTGGCGAGCATCTACATGCTGGGATGAGCACACTTTTTCTGGTGTACAGCAAT
AAGTGTCAGACTCCCCTGGGAATGGCTTCTGGACACATTAGAGATTTTCAGATTACAGCTTCAGGA
CAATATGGACAGTGGGCCCCAAAGCTGGCCAGACTTCATTATTCCGGATCAATCAATGCCTGGAGC
ACCAAGGAGCCCTTTTCTTGGATCAAGGTGGATCTGTTGGCACCAATGATTATTCACGGCATCAAG
ACCCAGGGTGCCCGTCAGAAGTTCTCCAGCCTCTACATCTCTCAGTTTATCATCATGTATAGTCTT
GATGGGAAGAAGTGGCAGACTTATCGAGGAAATTCCACTGGAACCTTAATGGTCTTCTTTGGCAAT
GTGGATTCATCTGGGATAAAACACAATATTTTTAACCCTCCAATTATTGCTCGATACATCCGTTTG
CACCCAACTCATTATAGCATTCGCAGCACTCTTCGCATGGAGTTGATGGGCTGTGATTTAAATAGT
TGCAGCATGCCATTGGGAATGGAGAGTAAAGCAATATCAGATGCACAGATTACTGCTTCATCCTAC
TTTACCAATATGTTTGCCACCTGGTCTCCTTCAAAAGCTCGACTTCACCTCCAAGGGAGGAGTAAT
GCCTGGAGACCTCAGGTGAATAATCCAAAAGAGTGGCTGCAAGTGGACTTCCAGAAGACAATGAAA
GTCACAGGAGTAACTACTCAGGGAGTAAAATCTCTGCTTACCAGCATGTATGTGAAGGAGTTCCTC
ATCTCCAGCAGTCAAGATGGCCATCAGTGGACTCTCTTTTTTCAGAATGGCAAAGTAAAGGTTTTT
CAGGGAAATCAAGACTCCTTCACACCTGTGGTGAACTCTCTAGACCCACCGTTACTGACTCGCTAC
CTTCGAATTCACCCCCAGAGTTGGGTGCACCAGATTGCCCTGAGGATGGAGGTTCTGGGCTGCGAG
GCACAGGACCTCTACTGA （配列番号:17）

【図２１Ａ】

CH25-FL-NA

ATGCAGATCGAGCTGTCCACATGCTTTTTTCTGTGCCTGCTGCGGTTCTGCTTCAGCGCCACCCGG
CGGTACTACCTGGGCGCCGTGGAGCTGTCCTGGGACTACATGCAGAGCGACCTGGGCGAGCTGCCC
GTGGACGCCCGGTTCCCCCCCAGAGTGCCCAAGAGCTTCCCCTTCAACACCAGCGTGGTGTACAAG
AAAACCCTGTTCGTGGAGTTCACCGACCACCTGTTCAACATCGCCAAGCCCAGGCCCCCCTGGATG
GGCCTGCTGGGCCCCACCATCCAGGCCGAGGTGTACGACACCGTGGTGATCACCCTGAAGAACATG
GCCAGCCACCCCGTGAGCCTGCACGCCGTGGGCGTGAGCTACTGGAAGGCCTCCGAGGGCGCCGAG
TACGACGACCAGACCAGCCAGCGGGAGAAAGAGGACGACAAAGTCTTTCCTGGCGGCAGCCACACC
TACGTGTGGCAGGTCCTGAAAGAAAACGGCCCCATGGCCTCCGACCCCCTGTGCCTGACCTACAGC
TACCTGAGCCACGTGGACCTGGTGAAGGACCTGAACAGCGGGCTGATTGGGGCCCTGCTGGTCTGC
CGGGAGGGCAGCCTGGCCAAAGAGAAAACCCAGACCCTGCACAAGTTCATCCTGCTGTTCGCCGTG
TTCGACGAGGGCAAGAGCTGGCACAGCGAGACCAAGAACAGCCTGATGCAGGACCGGGACGCCGCC
TCTGCCAGAGCCTGGCCCAAGATGCACACCGTGAACGGCTACGTGAACAGAAGCCTGCCCGGCCTG
ATTGGCTGCCACCGGAAGAGCGTGTACTGGCACGTGATCGGCATGGGCACCACACCCGAGGTGCAC
AGCATCTTTCTGGAAGGGCACACCTTTCTGGTGCGGAACCACCGGCAGGCCAGCCTGGAAATCAGC
CCTATCACCTTCCTGACCGCCCAGACACTGCTGATGGACCTGGGCCAGTTCCTGCTGTTTTGCCAC
ATCAGCTCTCACCAGCACGACGGCATGGAAGCTACGTGAAGGTGGACTCCTGCCCCGAGGAACCC
CAGCTGCGGATGAAGAACAACGAGGAAGCCGAGGACTACGACGACGACCTGACCGACAGCGAGATG
GACGTGGTGCGGTTCGACGACGACAACAGCCCCAGCTTCATCCAGATCAGAAGCGTGGCCAAGAAG
CACCCCAAGACCTGGGTGCACTACATCGCCGCCGAGGAAGAGGACTGGGACTACGCCCCCCTGGTG
CTGGCCCCCGACGACAGAAGCTACAAGAGCCAGTACCTGAACAATGGCCCCCAGCGGATCGGCCGG
AAGTACAAGAAAGTGCGGTTCATGGCCTACACCGACGAGACCTTCAAGACCCGGGAGGCCATCCAG
CACGAGAGCGGCATCCTGGGCCCCCTGCTGTACGGCGAAGTGGGCGACACACTGCTGATCATCTTC
AAGAACCAGGCCAGCCGGCCCTACAACATCTACCCCCACGGCATCACCGACGTGCGGCCCCTGTAC
AGCAGGCGGCTGCCCAAGGGCGTGAAGCACCTGAAGGACTTCCCCATCCTGCCCGGCGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACCGTGACCGTGGAGGACGGCCCCACCAAGAGCGACCCCAGATGCCTGACCCGG
TACTACAGCAGCTTCGTGAACATGGAACGGGACCTGGCCTCCGGGCTGATCGGACCTCTGCTGATC
TGCTACAAAGAAAGCGTGGACCAGCGGGGCAACCAGATCATGAGCGACAAGCGGAACGTGATCCTG
TTCAGCGTGTTCGATGAGAACCGGTCCTGGTATCTGACCGAGAACATCCAGCGGTTTCTGCCCAAC
CCTGCCGGGGTGCAGCTGGAAGATCCCGAGTTCCAGGCCAGCAACATCATGCACTCCATCAATGGC
TACGTGTTCGACAGCCTGCAGCTGTCCGTGTGTCTGCACGAGGTGGCCTACTGGTACATCCTGAGC
ATCGGCGCCCAGACCGACTTCCTGAGCGTGTTCTTCAGCGGCTACACCTTCAAGCACAAGATGGTG
TACGAGGACACCCTGACCCTGTTCCCTTTCAGCGGCGAGACCGTGTTCATGAGCATGGAAAACCCC
GGCCTGTGGATCCTGGGCTGCCACAACAGCGACTTCCGGAACCGGGGCATGACCGCCCTGCTGAAG
GTGTCCAGCTGCGACAAGAACACCGGCGACTACTACGAGGACAGCTACGAGGATATCAGCGCCTAC
CTGCTGTCCAAGAACAACGCCATCGAGCCCAGAAGCTTCAGCCAGAACCCCCCTGTGCTGAAGCGG
CACCAGAGAGAGATCACCCGGACCACCCTGCAGTCCGACCAGGAAGAGATCGATTACGACGACACC

（続く）

【図２１Ｂ】

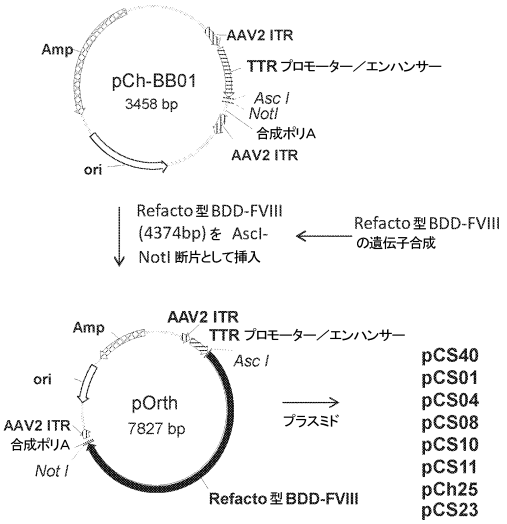
ATCAGCGTGGAGATGAAAAAAGAAGATTTCGACATCTACGACGAGGACGAGAACCAGAGCCCCCGG
TCCTTCCAGAAGAAAACCCGGCACTACTTTATCGCCGCCGTGGAGCGGCTGTGGGACTACGGCATG
AGCAGCAGCCCCCACGTGCTGCGGAACCGGGCCCAGAGCGGCAGCGTGCCCCAGTTCAAGAAAGTG
GTGTTCCAGGAATTCACCGACGGCAGCTTCACCCAGCCCCTGTACCGGGGCGAGCTGAACGAGCAC
CTGGGGCTGCTGGGGCCCTACATCAGGGCCGAAGTGGAGGACAACATCATGGTGACCTTCCGGAAT
CAGGCCAGCAGACCCTACTCCTTCTACAGCAGCCTGATCAGCTACGAAGAGGACCAGCGGCAGGGC
GCTGAACCCCGGAAGAACTTCGTGAAGCCCAATGAGACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTGCAGCAC
CACATGGCCCCCACCAAGGACGAGTTCGACTGCAAGGCCTGGGCCTACTTCAGCGACGTGGATCTG
GAAAAGGACGTGCACTCTGGACTGATTGGCCCTCTGCTGGTGTGCCACACCAACACCCTGAACCCC
GCCCACGGCCGGCAGGTGACCGTGCAGGAATTCGCCCTGTTCTTCACCATCTTCGACGAGACCAAG
TCCTGGTACTTCACCGAGAATATGGAACGGAACTGCAGAGCCCCCTGCAACATCCAGATGGAAGAT
CCTACCTTCAAAGAGAACTACCGGTTCCACGCCATCAACGGCTACATCATGGACACCCTGCCTGGC
CTGGTGATGGCCCAGGACCAGAGGATCCGGTGGTATCTGCTGTCCATGGGCAGCAACGAGAATATC
CACAGCATCCACTTCAGCGGCCACGTGTTCACCGTGAGGAAGAAAGAAGAGTACAAGATGGCCCTG
TACAACCTGTACCCCGGCGTGTTCGAGACCGTGGAGATGCTGCCCAGCAAGGCCGGCATCTGGCGG
GTGGAGTGTCTGATCGGCGAGCACCTGCATGCCGGGATGAGCACCCTGTTTCTGGTGTACAGCAAC
AAGTGCCAGACCCCCCTGGGCATGGCCAGCGGCCACATCCGGGACTTCCAGATCACCGCCTCCGGC
CAGTACGGCCAGTGGGCCCCCAAGCTGGCCCGGCTGCACTACAGCGGCAGCATCAACGCCTGGTCC
ACCAAAGAGCCCTTCAGCTGGATCAAGGTGGACCTGCTGGCCCCTATGATCATCCACGGCATTAAG
ACCCAGGGCGCCAGGCAGAAGTTCAGCAGCCTGTACATCAGCCAGTTCATCATCATGTACAGCCTG
GACGGCAAGAAGTGGCAGACCTACCGGGGCAACAGCACCGGCACCCTGATGGTGTTCTTCGGCAAC
GTGGACAGCAGCGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCCCCCCATCATCGCCCGGTACATCCGGCTG
CACCCCACCCACTACAGCATCAGATCCACCCTGCGGATGGAACTGATGGGCTGCGACCTGAACTCC
TGCAGCATGCCTCTGGGCATGGAAAGCAAGGCCATCAGCGACGCCCAGATCACAGCCAGCAGCTAC
TTCACCAACATGTTCGCCACCTGGTCCCCCTCCAAGGCCAGGCTGCACCTGCAGGGCCGGTCCAAC
GCCTGGCGGCCTCAGGTGAACAACCCCAAAGAATGGCTGCAGGTGGACTTTCAGAAAACCATGAAG
GTGACCGGCGTGACCACCCAGGGCGTGAAAAGCCTGCTGACCAGCATGTACGTGAAAGAGTTTCTG
ATCAGCAGCAGCCAGGACGGCCACCAGTGGACCCTGTTCTTTCAGAACGGCAAGGTGAAAGTGTTC
CAGGGCAACCAGGACTCCTTCACCCCCGTGGTGAACTCCCTGGACCCCCCCCTGCTGACCCGCTAC
CTGCGGATCCACCCCCAGTCTTGGGTGCACCAGATCGCCCTGAGGATGGAAGTGCTGGGATGTGAG
GCCCAGGATCTGTACTGA （配列番号:18）

【図２２】

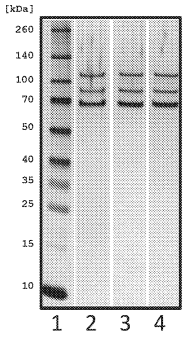
FVIII-FL-AA

mqielstcff lcllrfcfsa trryylgave lswdymqsdl gelpvdarfp prvpksfpfn
tsvvykktlf veftdhlfni akprppwmgl lgptiqaevy dtvvitlknm ashpvslhav
gvsywkaseg aeyddqtsqr ekeddkvfpg gshtyvwqvl kengpmasdp lcltysylsh
vdlvkdlnsg ligallvcre gslakektqt lhkfillfav fdegkswhse tknslmqdrd
aasarawpkm htvngyvnrs lpgligchrk svywhvigmg ttpevhsifl eghtflvrnh
rqasleispi tfltaqtllm dlgqfllfch isshqhdgme ayvkvdscpe epqlrmknne
eaedyddllt dsemdvvrfd ddnspsfiqi rsvakkhpkt wvhyiaaeee dwdyaplvla
pddrsyksqy lnngpqrigr kykkvrfmay tdetfktrea iqhesgilgp llygevgdtl
liifknqasr pyniyphgit dvrplysrrl pkgvkhlkdf pilpgeifky kwtvtvedgp
tksdprcltr yyssfvnmer dlasgligpl licykesvdq rgnqimsdkr nvilfsvfde
nrswylteni qrflpnpagv qledpefqas nimhsingyv fdslqlsvcl hevaywyils
igaqtdflsv ffsgytfkhk mvyedtltlf pfsgetvfms menpglwilg chnsdfrnrg
mtallkvssc dkntgdyyed syedisayll sknnaieprs fsqnsrhpst rqkqfnatti
pendiektdp wfahrtpmpk iqnvsssdll mllrqsptph glslsdlqea kyetfsddps
pgaidsnnsl semthfrpql hhsgdmvftp esglqlrlne klgttaatel kkldfkvsst
snnlistips dnlaagtdnt sslgppsmpv hydsqldttl fgkkssplte sggplslsee
nndskllesg lmnsqesswg knvsstesgr lfkgkrahgp alltkdnalf kvsisllktn
ktsnnsatnr kthidgpsll ienspsvwqn ilesdtefkk vtplihdrml mdknatalrl
nhmsnkttss knmemvqqkk egpippdaqn pdmsffkmlf lpesarwiqr thgknslnsg
qgpspkqlvs lgpeksvegq nflseknkvv vgkgeftkdv glkemvfpss rnlfltnldn
lhennthnqe kkiqeeiekk etliqenvvl pqihtvtgtk nfmknlflls trqnvegsyd
gayapvlqdf rslndstnrt kkhtahfskk geeenleglg nqtkqiveky acttrispnt
sqqnfvtqrs kralkqfrlp leetelekri ivddtstqws knmkhltpst ltqidyneke
kgaitqspls dcltrshsip qanrsplpia kvssfpsirp iyltrvlfqd nsshlpaasy
rkkdsgvqes shflqgakkn nlslailtle mtgdqrevgs lgtsatnsvt ykkventvlp
kpdlpktsgk vellpkvhiy qkdlfptets ngspghldlv egsllqgteg aikwneanrp
gkvpflrvat essaktpskl ldplawdnhy gtqipkeewk sqekspekta fkkkdtilsl
nacesnhaia ainegqnkpe ievtwakqgr terlcsqnpp vlkrhqreit rttlqsdqee
idyddtisve mkkedfdiyd edenqsprsf qkktrhyfia averlwdygm sssphvlrnr
aqsgsvpqfk kvvfqeftdg sftqplyrge lnehlgllgp yiraevedni mvtfrnqasr
pysfysslis yeedqrqgae prknfvkpne tktyfwkvqh hmaptkdefd ckawayfsdv
dlekdvhsgl igpllvchtn tlnpahgrqv tvqefalfft ifdetkswyf tenmerncra
pcniqmedpt fkenyrfhai ngyimdtlpg lvmaqdqrir wyllsmgsne nihsihfsgh
vftvrkkeey kmalynlypg vfetvemlps kagiwrvecl igehlhagms tlflvysnkc
qtplgmasgh irdfqitasg qygqwapkla rlhysgsina wstkepfswi kvdllapmii
hgiktqgarq kfsslyisqf iimysldgkk wqtyrgnstg tlmvffgnvd ssgikhnifn
ppiiaryirl hpthysirst lrmelmgcdl nscsmplgme skaisdaqit assyftnmfa
twspskarlh lqgrsnawrp qvnnpkewlq vdfqktmkvt gvttqgvksl ltsmyvkefl
isssqdghqw tlffqngkvk vfqgnqdsft pvvnsldppl ltrylrihpq swvhqialrm
evlgceaqdl y （配列番号:19）

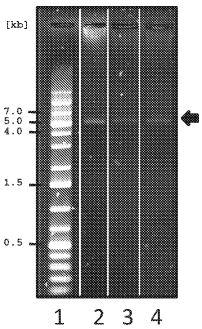
【図２３】



【図２５】



【図２４】



【図２６Ａ】

CS23-FL-NA

atgcagattgagctgagcacctgcttcttcctgtgcctgctgaggttctgcttctctgccaccagg
agatactacctgggcgccgtggagctgagctgggactacatgcagtctgacctgggcgagctgcct
gtggacgccaggttcccccccagagtgcccaagagcttccccttcaacacctcagtggtgtacaag
aagaccctgttcgtggagttcaccgaccacctgttcaacatcgccaagcccaggcccccctggatg
ggcctgctgggccccaccatccaggccgaggtgtacgacaccgtggtgatcaccctgaagaacatg
gccagccaccccgtgagcctgcacgccgtgggcgtgagctactggaaggcctctgagggcgccgag
tatgacgaccagaccagccagagggagaaggaggacgacaaggtgttccccggcggcagccacacc
tacgtgtggcaggtgctgaaggagaacggccccatggccagcgaccccctgtgcctgacctacagc
tacctgagccacgtggacctggtgaaggacctgaactctggcctgatcggcgccctgctggtgtgc
agggagggcagcctggccaaggagaagacccagaccctgcacaagttcatcctgctgttcgccgtg
ttcgatgagggcaagagctggcacagcgagaccaagaacagcctgatgcaggacagggatgccgcc
tctgccagggcctggcccaagatgcacaccgtgaacggctacgtgaacaggagcctgcccggcctg
atcggctgccacaggaagtctgtgtactggcacgtgatcggcatgggcaccacccccgaggtgcac
agcatcttcctggagggccacaccttcctggtgaggaaccacaggcaggccagcctggagatcagc
cccatcaccttcctgaccgcccagaccctgctgatggacctgggccagttcctgctgttctgccac
atcagcagccaccagcacgacggcatggaggcctacgtgaaggtggacagctgccccgaggagccc
cagctgaggatgaagaacaacgaggaggccgaggactatgatgatgacctgaccgactctgagatg
gacgtggtgaggtttgatgatgacaacagccccagcttcatccagatcaggtctgtggccaagaag
caccccaagacctgggtgcactacatcgccgccgaggaggaggactgggactacgcccccctggtg
ctggcccccgacgacaggagctacaagagccagtacctgaacaacggcccccagaggatcggcagg
aagtacaagaaggtcagattcatggcctacaccgacgagaccttcaagaccagggaggccatccag
cacgagtctggcatcctgggccccctgctgtacggcgaggtgggcgacaccctgctgatcatcttc
aagaaccaggccagcaggccctacaacatctacccccacggcatcaccgatgtgaggcccctgtac
agcaggaggctgcccaagggcgtgaagcacctgaaggacttccccatcctgcccggcgagatcttc
aagtacaagtggaccgtgaccgtggaggatggccccaccaagtctgaccccaggtgcctgaccagg
tactacagcagcttcgtgaacatggagagggacctggcctctggcctgatcggcccccctgctgatc
tgctacaaggagagcgtggaccagagggggcaaccagatcatgtctgacaagaggaacgtgatcctg
ttctctgtgttcgatgagaacaggagctggtatctgaccgagaacatccagaggttcctgcccaac
cccgccggcgtgcagctggaggaccccgagttccaggccagcaacatcatgcacagcatcaacggc
tacgtgttcgacagcctgcagctgtctgtgtgcctgcacgaggtggcctactggtacatcctgagc
atcggcgcccagaccgacttcctgtctgtgttcttctctggctacaccttcaagcacaagatggtg
tacgaggacaccctgaccctgttccccttcagcggcgagaccgtgttcatgagcatggagaacccc
ggcctgtggatcctgggctgccacaacagcgacttcaggaacaggggcatgaccgccctgctgaaa
gtcagcagctgcgacaagaacaccggcgactactacgaggacagctacgaggacatcagcgcctac
ctgctgagcaagaacaacgccatcgagcccaggagcttcagccagaacccccccgtgctgaagagg
caccagagggagatcaccaggaccaccctgcagagcgaccaggaggagatcgactatgatgacacc

（続く）

【図２６Ｂ】

atcagcgtggagatgaagaaggaggacttcgacatctacgacgaggacgagaaccagagccccagg
agcttccagaagaagaccaggcactacttcatcgccgccgtggagaggctgtgggactatggcatg
agcagcagcccccacgtgctgaggaacagggcccagagcggcagcgtgccccagttcaagaaggtg
gtgttccaggagttcaccgacggcagcttcacccagcccctgtacagaggcgagctgaacgagcac
ctgggcctgctgggcccctacatcagggccgaggtggaggacaacatcatggtgaccttcaggaac
caggccagcaggccctacagcttctacagcagcctgatcagctacgaggaggaccagaggcagggc
gccgagcccaggaagaacttcgtgaagcccaacgagaccaagacctacttctggaaggtgcagcac
cacatggcccccaccaaggacgagttcgactgcaaggcctgggcctacttctctgatgtggacctg
gagaaggacgtgcacagcggcctgatcggcccccctgctggtgtgccacaccaacaccctgaacccc
gcccacggcaggcaggtgaccgtgcaggagttcgcccctgttcttcaccatcttcgacgagaccaag
agctggtacttcaccgagaacatggagaggaactgcagggcccccctgcaacatccagatggaggac
cccaccttcaaggagaactacaggttccacgccatcaacggctacatcatggacaccctgcccggc
ctggtgatggcccaggaccagaggatcaggtggtatctgctgagcatgggcagcaacgagaacatc
cacagcatccacttcagcggccacgtgttcaccgtgaggaagaaggaggagtacaagatggccctg
tacaacctgtaccccggcgtgttcgagaccgtggagatgctgcccagcaaggccggcatctggagg
gtggagtgcctgatcggcgagcacctgcacgccggcatgagcaccctgttcctggtgtacagcaac
aagtgccagacccccctgggcatggccagcggccacatcagggacttccagatcaccgcctctggc
cagtacggccagtgggcccccaagctggccaggctgcactacagcggcagcatcaacgcctggagc
accaagggagcccttcagctggatcaaggtggacctgctggcccccatgatcatccacggcatcaag
acccagggcgccaggcagaagttcagcagcctgtacatcagccagttcatcatcatgtacagcctg
gacggcaagaagtggcagacctacaggggcaacagcaccggcaccctgatggtgttcttcggcaac
gtggacagcagcggcatcaagcacaacatcttcaacccccccatcatcgccaggtacatcaggctg
caccccacccactacagcatcaggagcaccctgcggatggaactgatgggctgcgacctgaacagc
tgcagcatgcccctgggcatggagagcaagggcatctctgacgcccagatcaccgccagcagctac
ttcaccaacatgttcgccacctggagccccagcaaggccaggctgcacctgcagggcaggagcaac
gcctggaggccccaggtgaacaaccccaaggagtggctgcaggtggacttccagaagaccatgaag
gtgaccggcgtgaccacccagggcgtgaagagcctgctgaccagcatgtacgtgaaggagttcctg
atcagcagcagccaggacggccaccagtggaccctgttcttccagaacggcaaagtgaaggtgttc
cagggcaaccaggacagcttcacCcccgtggtgaacagcctggacccccccctgctgaccaggtat
ctgaggatccaccccccagagctggtgcaccagatcgccctgagaatggaagtgctgggatgcgag
gcccaggacctgtactga （配列番号:20）

【図２７】

CS23-FL-AA

```
MQIELSTCFFLCLLRFCFSATRRYYLGAVELSWDYMQSDLGELPVDAR'FPPRVPKSFPFNTSVVYK
KTLFVEFTDHLFNIAKPRPPWMGLLGPTIQAEVYDTVVITLKNMASHPVSLHAVGVSYWKASEGAEY
DDQTSQREKEDDKVFPGGSHTYVWQVLKENGPMASDPLCLTYSYLSHVDLVKDLNSGLIGALLVCRE
GSLAKEKTQTLHKFILLFAVFDEGKSWHSETKNSLMQDRDAASARAWPKMHTVNGYVNRSLPGLIGC
HRKSVYWHVIGMGTTPEVHSIFLEGHTFLVRNHRQASLEISPITFLTAQTLLMDLGQFLLFCHISSH
QHDGMEAYVKVDSCPEEPQLRMKNNEEAEDYDDDLTDSEMDVVRFDDDNSPSFIQIRSVAKKHPKTW
VHYIAAEEEDWDYAPLVLAPDDRSYKSQYLNNGPQRIGRKYKKVRFMAYTDETFKTREAIQHESGIL
GPLLYGEVGDTLLIIFKNQASRPYNIYPHGITDVRPLYSRRLPKGVKHLKDFPILPGEIFKYKWTVT
VEDGPTKSDPRCLTRYYSSFVNMERDLASGLIGPLLICYKESVDQRGNQIMSDKRNVILFSVFDENR
SWYLTENIQRFLPNPAGVQLEDPEFQASNIMHSINGYVFDSLQLSVCLHEVAYWYILSIGAQTDFLS
VFFSGYTFKHKMVYEDTLTLFPFSGETVFMSMENPGLWILGCHNSDFRNRGMTALLKVSSCDKNTGD
YYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRSFSQNPPVLKRHQREITRTTLQSDQEEIDYDDTISVEMKKEDFD
IYDEDENQSPRSFQKKTRHYFIAAVERLWDYGMSSSPHVLRNRAQSGSVPQFKKVVFQEFTDGSFTQ
PLYRGELNEHLGLLGPYIRAEVEDNIMVTFRNQASRPYSFYSSLISYEEDQRQGAEPRKNFVKPNET
KTYFWKVQHHMAPTKDEFDCKAWAYFSDVDLEKDVHSGLIGPLLVCHTNTLNPAHGRQVTVQEFALF
FTIFDETKSWYFTENMERNCRAPCNIQMEDPTFKENYRFHAINGYIMDTLPGLVMAQDQRIRWYLLS
MGSNENIHSIHFSGHVFTVRKKEEYKMALYNLYPGVFETVEMLPSKAGIWRVECLIGEHLHAGMSTL
FLVYSNKCQTPLGMASGHIRDFQITASGQYGQWAPKLARLHYSGSINAWSTKEPFSWIKVDLLAPMI
IHGIKTQGARQKFSSLYISQFIIMYSLDGKKWQTYRGNSTGTLMVFFGNVDSSGIKHNIFNPPIIAR
YIRLHPTHYSIRSTLRMELMGCDLNSCSMPLGMESKAISDAQITASSYFTNMFATWSPSKARLHLQG
RSNAWRPQVNNPKEWLQVDFQKTMKVTGVTTQGVKSLLTSMYVKEFLISSSQDGHQWTLFFQNGKVK
VFQGNQDSFTPVVNSLDPPLLTRYLRIHPQSWVHQIALRMEVLGCEAQDLY
```

（配列番号：21）

【図２８】

CS23-HC-NA

```
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                
```
gcc
accaggagat actacctggg cgccgtggag ctgagctggg actacatgca gtctgacctg
ggcgagctgc ctgtggacgc caggttcccc cccagagtgc ccaagagctt ccccttcaac
acctcagtgg tgtacaagaa gaccctgttc gtggagttca ccgaccacct gttcaacatc
gccaagccca ggcccccctg gatgggcctg ctgggcccca ccatccaggc cgaggtgtac
gacaccgtgg tgatcaccct gaagaacatg gccagccacc ccgtgagcct gcacgccgtg
ggcgtgagct actggaaggc ctctgagggc gccgagtatg acgaccagac cagccagagg
gagaaggagg acgacaaggt gttccccggc ggcagccaca cctacgtgtg gcaggtgctg
aaggagaacg gccccatggc cagcgacccc ctgtgcctga cctacagcta cctgagccac
gtggacctgg tgaaggacct gaactctggc ctgatcggcg ccctgctggt gtgcagggag
ggcagcctgg ccaaggagaa gacccagacc ctgcacaagt tcatcctgct gttcgccgtg
ttcgatgagg gcaagagctg gcacagcgag accaagaaca gcctgatgca ggacagggat
gccgcctctg ccagggcctg gcccaagatg cacaccgtga acggctacgt gaacaggagc
ctgcccggcc tgatcggctg ccacaggaag tctgtgtact ggcacgtgat cggcatgggc
accacccccg aggtgcacag catcttcctg gagggccaca ccttcctggt gaggaaccac
aggcaggcca gcctggagat cagccccatc accttcctga ccgcccagac cctgctgatg
gacctgggcc agttcctgct gttctgccac atcagcagcc accagcacga cggcatggag
gcctacgtga aggtggacag ctgccccgag gagccccagc tgaggatgaa gaacaacgag
gaggccgagg actatgatga tgacctgacc gactctgaga tggacgtggt gaggtttgat
gatgacaaca gccccagctt catccagatc aggtctgtgg ccaagaagca ccccaagacc
tgggtgcact acatcgccgc cgaggaggag gactgggact acgccccccct ggtgctggcc
cccgacgaca ggagctacaa gagccagtac ctgaacaacg gcccccagag gatcggcagg
aagtacaaga aggtcagatt catggcctac accgacgaga ccttcaagac cagggaggcc
atccagcacg agtctggcat cctgggcccc ctgctgtacg gcgaggtggg cgacaccctg
ctgatcatct tcaagaacca ggccagcagg ccctacaaca tctacccccca cggcatcacc
gatgtgaggc ccctgtacag caggaggctg cccaagggcg tgaagcacct gaaggacttc
cccatcctgc ccggcgagat cttcaagtac aagtggaccg tgaccgtgga ggatggcccc
accaagtctg accccaggtg cctgaccagg tactacagca gcttcgtgaa catggagagg
gacctggcct ctggcctgat cggccccctg ctgatctgct acaaggagag cgtggaccag
aggggcaacc agatcatgtc tgacaagagg aacgtgatcc tgttctctgt gttcgatgag
aacaggagct ggtatctgac cgagaacatc cagaggttcc tgcccaaccc cgccggcgtg
cagctggagg accccgagtt ccaggccagc aacatcatgc acagcatcaa cggctacgtg
ttcgacagcc tgcagctgtc tgtgtgcctg cacgaggtgg cctactggta catcctgagc
atcggcgccc agaccgactt cctgtctgtg ttcttctctg gctacacctt caagcacaag
atggtgtacg aggacaccct gaccctgttc cccttcagcg gcgagaccgt gttcatgagc
atggagaacc ccggcctgtg gatcctgggc tgccacaaca gcgacttcag gaacaggggc
atgaccgccc tgctgaaagt cagcagctgc gacaagaaca ccggcgacta ctacgaggac
agctacgagg acatcagcgc ctacctgctg agcaagaaca acgccatcga gcccagg
```

（配列番号：22）

【図２９】

CS23-LC-NA

```
                                        g agatcaccag gaccaccctg
cagagcgacc aggaggagat cgactatgat gacaccatca gcgtggagat gaagaaggag
gacttcgaca tctacgacga ggacgagaac cagagcccca ggagcttcca gaagaagacc
aggcactact tcatcgccgc cgtggagagg ctgtgggact atggcatgag cagcagcccc
cacgtgctga ggaacagggc ccagagcggc agcgtgcccc agttcaagaa ggtggtgttc
caggagttca ccgacggcag cttcacccag cccctgtaca gaggcgagct gaacgagcac
ctgggcctgc tgggccccta catcagggcc gaggtggagg acaacatcat ggtgaccttc
aggaaccagg ccagcaggcc ctacagcttc tacagcagcc tgatcagcta cgaggaggac
cagaggcagg gcgccgagcc caggaagaac ttcgtgaagc ccaacgagac caagacctac
ttctggaagg tgcagcacca catggccccc accaaggacg agttcgactg caaggcctgg
gcctacttct ctgatgtgga cctggagaag gacgtgcaca gcggcctgat cggcccccctg
ctggtgtgcc acaccaacac cctgaacccc gcccacggca ggcaggtgac cgtgcaggag
ttcgccctgt tcttcaccat cttcgacgag accaagagct ggtacttcac cgagaacatg
gagaggaact gcagggcccc ctgcaacatc cagatggagg accccaccttt caaggagaac
tacaggttcc acgccatcaa cggctacatc atggacaccc tgcccggcct ggtgatggcc
caggaccaga ggatcaggtg gtatctgctg agcatgggca gcaacgagaa catccacagc
atccacttca gcggccacgt gttcaccgtg aggaagaagg aggagtacaa gatggccctg
tacaacctgt accccggcgt gttcgagacc gtggagatgc tgcccagcaa ggccggcatc
tggagggtgg agtgcctgat cggcgagcac ctgcacgccg gcatgagcac cctgttcctg
gtgtacagca acaagtgcca gaccccccctg ggcatggcca gcggccacat cagggacttc
cagatcaccg cctctggcca gtacggccag tgggccccca agctggccag gctgcactac
agcggcagca tcaacgcctg gagcaccaag gagcccttca gctggatcaa ggtggacctg
ctggccccca tgatcatcca cggcatcaag acccagggcg ccaggcagaa gttcagcagc
ctgtacatca gccagttcat catcatgtac agcctggacg gcaagaagtg gcagacctac
aggggcaaca gcaccggcac cctgatggtg ttcttcggca acgtggacag cagcggcatc
aagcacaaca tcttcaaccc ccccatcatc gccaggtaca tcaggctgca ccccacccac
tacagcatca ggagcaccct gcggatggaa ctgatgggct gcgacctgaa cagctgcagc
atgcccctgg gcatggagag caaggccatc tctgacgccc agatcaccgc cagcagctac
ttcaccaaca tgttcgccac ctggagcccc agcaaggcca ggctgcacct gcagggcagg
agcaacgcct ggaggcccca ggtgaacaac cccaaggagt ggctgcaggt ggacttccag
aagaccatga aggtgaccgg cgtgaccacc cagggcgtga agagcctgct gaccagcatg
tacgtgaagg agttcctgat cagcagcagc caggacggcc accagtggac cctgttcttc
cagaacggca aagtgaaggt gttccagggc aaccaggaca gcttcacccc cgtggtgaac
agcctggacc cccccctgct gaccaggtat ctgaggatcc acccccagag ctgggtgcac
cagatcgccc tgagaatgga agtgctggga tgcgaggccc aggacctgta c
```

（配列番号：23）

【図３０Ａ】

CS01m13-FL-NA

```
ATGCAGATTGAGCTGTCCACCTGCTTCTTTCTGTGCCTGCTGAGATTCTGCTTCTCTGCCACCAGG
AGATACTACCTGGGGGCTGTGGAACTTTCTTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGAGAGCTGCCT
GTGGATGCCAGGTTCCCACCCAGAGTGCCCAAGTCCTTCCCATTCAACACCTCTGTGGTCTACAAG
AAGACACTCTTTGTGGAATTCACTGACCACCTGTTCAACATTGCAAAACCCAGACCACCCTGGATG
GGACTCCTGGGACCCACCATTCAGGCTGAGGTGTATGACACTGTGGTCATCACCCTCAAGAACATG
GCATCCCACCCTGTGTCTCTGCATGCTGTGGGAGTCTCATACTGGAAAGCCTCTGAAGGGGCTGAG
TATGATGACCAGACATCCCAGAGAGAGAAAGAGGATGACAAGGTGTTCCCTGGGGGATCTCACACC
TATGTGTGGCAAGTCCTCAAGGAGAATGGACCCATGGCATCTGACCCACTCTGCCTGACATACTCC
TACCTTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATTGGGGCACTGCTGGTGTGC
AGGGAAGGATCCCTGGCCAAGGAGAAAACCCAGACACTGCACAAGTTCATTCTCCTGTTTGCTGTC
TTTGATGAGGGCAAGTCTTGGCACTCTGAAACAAAGAACTCCCTGATGCAAGACAGGGATGCTGCC
TCTGCCAGGGCATGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGATCACTGCCTGGACTC
ATTGGCTGCCACAGGAAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGGACAACCCCTGAAGTGCAC
TCCATTTTCCTGGAGGGACACACCTTCCTGGTCAGGAACCACAGACAAGCCTCTCTGGAGATCTCT
CCCATCACCTTCCTCACTGCACAGACACTGCTGATGGACCTTGGACAGTTCCTGCTGTCCTGCCAC
ATCTCTTCCCACCAGCATGATGGCATGGAAGCCTATGTCAAGGTGGACTCATGCCCTGAGGAACCA
CAGCTCAGGATGAAGAACAATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGAGATG
GATGTGGTCAGATTTGATGATGACAACTCTCCATCCTTCATTCAGATCAGGTCTGTGGCAAAGAAA
CACCCCAAGACATGGGTGCACTACATTGCTGCTGAGGAAGAGGACTGGGACTATGCACCACTGGTC
CTGGCCCCTGATGACAGGAGCTACAAGTCTCAGTACCTCAACAATGGCCCACAAAGAATTGGAAGA
AAGTACAAGAAAGTCAGATTCATGGCCTACACTGATGAAACCTTCAAGACAAGAGAAGCCATTCAG
CATGAGTCTGGCATTCTGGGACCACTCCTGTATGGGGAAGTGGGAGACACCCTGCTCATCATCTTC
AAGAACCAGGCCTCCAGGCCCTACAACATCTACCCACATGGCATCACTGATGTCAGGCCCCTGTAC
AGCAGGAGACTGCCAAAAGGGGTGAAACACCTCAAGGACTTCCCCATTCTGCCTGGAGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACTGTCACTGTGGAGGATGGACCAACAAAGTCTGACCCCAGGTGCCTCACCAGA
TACTACTCCTCTTTTGTGAACATGGAGAGAGACCTGGCATCTGGACTGATTGGACCACTGCTCATC
TGCTACAAGGAGTCTGTGGACCAGAGAGGCAACCAGATCATGTCTGACAAGAGAAATGTGATTCTG
TTCTCTGTCTTTGATGAGAACAGATCATGGTACCTGACTGAGAACATTCAGAGATTCCTGCCCAAC
CCTGCTGGGGTGCAACTGGAAGACCCTGAGTTCCAGGCAAGCAACATCATGCACTCCATCAATGGC
TATGTGTTTGACTCTCTCCAGCTTTCTGTCTGCCTGCATGAGGTGGCCTACTGGTACATTCTTTCT
ATTGGGGCACAAACTGACTTCCTTTCTGTCTTCTTCTCTGGATACACCTTCAAGCACAAGATGGTG
TATGAGGACACCCTGACACTCTTCCCATTCTCTGGGGAAACTGTGTTCATGAGCATGGAGAACCCT
GGACTGTGGATTCTGGGATGCCACAACTCTGACTTCAGAAACAGGGGAATGACTGCACTGCTCAAA
GTCTCCTCCTGTGACAAGAACACTGGGGACTACTATGAGGACTCTTATGAGGACATCTCTGCCTAC
CTGCTCAGCAAGAACAATACCACCTACGTGAACCGCTCCCTGTCTCAGAATCCACCTGTCCTGAAG
AGACACCAGAGAGAGATCACCAGGACAACCCTCCAGTCTGACCAGGAAGAGATTGACTATGATGAC
ACCATTTCTGTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTTGACATCTATGATGAGGACGAGAACCAGTCTCCA
AGATCATTCCAGAAGAAGACAAGACACTACTTCATTGCTGCTGTGGAAAGACTGTGGGACTATGGC
ATGTCTTCCTCTCCCCATGTCCTCAGGAACAGGGCACAGTCTGGCTCTGTGCCACAGTTCAAGAAA
```

（続く）
```

【図３０Ｂ】

GTGGTCTTCCAGGAGTTCACTGATGGCTCATTCACCCAGCCCCTGTACAGAGGGGAACTGAATGAG
CACCTGGGACTCCTGGGACCATACATCAGGGCTGAGGTGGAAGACAACATCATGGTGACATTCAGA
AACCAGGCCTCCAGGCCCTACAGCTTCTACTCTTCCCTCATCAGCTATGAGGAAGACCAGAGACAA
GGGGCTGAGCCAAGAAAGAACTTTGTGAAACCCAATGAAACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTCCAG
CACCACATGGCACCCACCAAGGATGAGTTTGACTGCAAGGCCTGGGCATACTTCTCTGATGTGGAC
CTGGAGAAAGATGTGCACTCTGGCCTGATTGGCCCACTCCTGGTCTGCCACACCAACACCCTGAAC
CCTGCACATGGAAGGCAAGTGACTGTGCAGGAGTTTGCCCTCTTCTTCACCATCTTTGATGAAACC
AAGTCATGGTACTTCACTGAGAACATGGAGAGAAACTGCAGAGCACCATGCAACATTCAGATGGAA
GACCCCACCTTCAAGGAGAACTACAGGTTCCATGCCATCAATGGCTACATCATGGACACCCTGCCT
GGGCTTGTCATGGCACAGGACCAGAGAATCAGATGGTACCTGCTTTCTATGGGATCCAATGAGAAC
ATTCACTCCATCCACTTCTCTGGGCATGTCTTCACTGTGAGAAAGAAGGAGGAATACAAGATGGCC
CTGTACAACCTCTACCCTGGGGTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCCAAAGCTGGCATCTGG
AGGGTGGAATGCCTCATTGGGGAGCACCTGCATGCTGGCATGTCAACCCTGTTCCTGGTCTACAGC
AACAAGTGCCAGACACCCCTGGGAATGGCCTCTGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACTGCCTCT
GGCCAGTATGGCCAGTGGGCACCCAAACTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGCTCCATCAATGCATGG
TCAACCAAGGAGCCATTCTCTTGGATCAAGGTGGACCTGCTGGCACCCATGATCATTCATGGCATC
AAGACACAGGGGGCAAGACAGAAATTCTCCTCTCTGTACATCTCACAGTTCATCATCATGTACTCT
CTGGATGGCAAGAAGTGGCAGACATACAGAGGCAACTCCACTGGCACCCTCATGGTCTTCTTTGGC
AATGTGGACAGCTCTGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCCTCCCATCATTGCCAGATACATCAGG
CTGCACCCCACCCACTACTCAATCAGATCAACCCTCAGGATGGAACTGATGGGATGTGACCTGAAC
TCCTGCTCAATGCCCCTGGGAATGGAGAGCAAGGCCATTTCTGATGCCCAGATCACTGCATCCTCT
TACTTCACCAACATGTTTGCCACCTGGTCACCATCAAAAGCCAGGCTGCACCTCCAGGGAAGAAGC
AATGCCTGGAGACCCCAGGTCAACAACCCAAAGGAATGGCTGCAAGTGGACTTCCAGAAGACAATG
AAAGTCACTGGGGTGACAACCCAGGGGGTCAAGTCTCTGCTCACCTCAATGTATGTGAAGGAGTTC
CTGATCTCTTCCTCACAGGATGGCCACCAGTGGACACTCTTCTTCCAGAATGGCAAAGTCAAGGTG
TTCCAGGGCAACCAGGACTCTTTCACACCTGTGGTGAACTCACTGGACCCCCCCCTCCTGACAAGA
TACCTGAGAATTCACCCCCAGTCTTGGGTCCACCAGATTGCCCTGAGAATGGAAGTCCTGGGATGT
GAGGCACAAGACCTGTACTGA （配列番号：90）

【図３１Ａ】

CS01m23-FL-NA

ATGCAGATTGAGCTGTCCACCTGCTTCTTTCTGTGCCTGCTGAGATTCTGCTTCTCTGCCACCAGG
AGATACTACCTGGGGGCTGTGGAACTTTCTTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGAGAGCTGCCT
GTGGATGCCAGGTTCCCACCCAGAGTGCCCAAGTCCTTCCCATTCAACACCTCTGTGGTCTACAAG
AAGACACTCTTTGTGGAATTCACTGACCACCTGTTCAACATTGCAAAACCCAGACCACCCTGGATG
GGACTCCTGGGACCCACCATTCAGGCTGAGGTGTATGACACTGTGGTCATCACCCTCAAGAACATG
GCATCCCACCCTGTGTCTCTGCATGCTGTGGGAGTCTCATACTGGAAATCCTCTGAAGGGGCTGAG
TATGATGACCAGACATCCCAGAGAGAGAAAGAGGATGACAAGGTGTTCCCTGGGAAGTCTCACACC
TATGTGTGGCAAGTCCTCAAGGAGAATGGACCCACTGCATCTGACCCACCCTGCCTGACATACTCC
TACCTTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATTGGGGCACTGCTGGTGTGC
AGGGAAGGATCCCTGGCCAAGGAGAAAACCCAGACACTGCACAAGTTCATTCTCCTGTTTGCTGTC
TTTGATGAGGGCAAGTCTTGGCACTCTGAAACAAAGAACTCCCTGATGCAAGACAGGGATGCTGCC
TCTGCCAGGGCATGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGATCACTGCCTGGACTC
ATTGGCTGCCACAGGAAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGGACAACCCCTGAAGTGCAC
TCCATTTTCCTGGAGGGACACACCTTCCTGGTCAGGAACCACAGACAAGCCTCTCTGGAGATCTCT
CCCATCACCTTCCTCACTGCACAGACACTGCTGATGGACCTTGGACAGTTCCTGCTGTTCTGCCAC
ATCTCTTCCCACCAGCATGATGGCATGGAAGCCTATGTCAAGGTGGACTCATGCCCTGAGGAACCA
CAGCTCAGGATGAAGAACAATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGAGATG
GATGTGGTCAGATTTGATGATGACAACTCTCCATCCTTCATTCAGATCAGGTCTGTGGCAAAGAAA
CACCCCAAGACATGGGTGCACTACATTGCTGCTGAGGAAGAGGACTGGGACTATGCACCACTGGTC
CTGGCCCCTGATGACAGGAGCTACAAGTCTCAGTACCTCAACAATGGCCCACAAAGAATTGGAAGA
AAGTACAAGAAAGTCAGATTCATGGCCTACACTGATGAAACCTTCAAGACAAGAGAAGCCATTCAG
CATGAGTCTGGCATTCTGGGACCACTCCTGTATGGGGAAGTGGGAGACACCCTGCTCATCATCTTC
AAGAACCAGGCCTCCAGGCCCTACAACATCTACCCACATGGCATCACTGATGTCAGGCCCCTGTAC
AGCAGGAGACTGCCAAAAGGGGTGAAACACCTCAAGGACTTCCCCATTCTGCCTGGAGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACTGTCACTGTGGAGGATGGACCAACAAAGTCTGACCCCAGGTGCCTCACCAGA
TACTACTCCTCTTTTGTGAACATGGAGAGAGACCTGGCATCTGGACTGATTGGACCACTGCTCATC
TGCTACAAGGAGTCTGTGGACCAGAGAGGCAACCAGATCATGTCTGACAAGAGAAATGTGATTCTG
TTCTCTGTCTTTGATGAGAACAGATCATGGTACCTGACTGAGAACATTCAGAGATTCCTGCCCAAC
CCTGCTGGGGTGCAACTGGAAGACCCTGAGTTCCAGGCAAGCAACATCATGCACTCCATCAATGGC
TATGTGTTTGACTCTCTCCAGCTTTCTGTCTGCCTGCATGAGGTGGCCTACTGGTACATTCTTTCT
ATTGGGGCACAAACTGACTTCCTTTCTGTCTTCTTCTCTGGATACACCTTCAAGCACAAGATGGTG
TATGAGGACACCCTGACACTCTTCCCATTCTCTGGGGAAACTGTGTTCATGAGCATGGAGAACCCT
GGACTGTGGATTCTGGGATGCCACAACTCTGACTTCAGAAACAGGGGAATGACTGCACTGCTCAAA
GTCTCCTCCTGTGACAAGAACACTGGGGACTACTATGAGGACTCTTATGAGGACATCTCTGCCTAC
CTGCTCAGCAAGAACAATACCACCTACGTGAACCGCTCCCTGTCTCAGAATCCACCTGTCCTGAAG
AGACACCAGAGAGAGATCACCAGGACAACCCTCCAGTCTGACCAGGAAGAGATTGACTATGATGAC
ACCATTTCTGTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTTGACATCTATGATGAGGACGAGAACCAGTCTCCA
AGATCATTCCAGAAGAAGACAAGACACTACTTCATTGCTGCTGTGGAAAGACTGTGGGACTATGGC
ATGTCTTCCTCTCCCCATGTCCTCAGGAACAGGGCACAGTCTGGCTCTGTGCCACAGTTCAAGAAA

（続く）

【図３１Ｂ】

GTGGTCTTCCAGGAGTTCACTGATGGCTCATTCACCCAGCCCCTGTACAGAGGGGAACTGAATGAG
CACCTGGGACTCCTGGGACCATACATCAGGGCTGAGGTGGAAGACAACATCATGGTGACATTCAGA
AACCAGGCCTCCAGGCCCTACAGCTTCTACTCTTCCCTCATCAGCTATGAGGAAGACCAGAGACAA
GGGGCTGAGCCAAGAAAGAACTTTGTGAAACCCAATGAAACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTCCAG
CACCACATGGCACCCACCAAGGATGAGTTTGACTGCAAGGCCTGGGCATACTTCTCTGATGTGGAC
CTGGAGAAAGATGTGCACTCTGGCCTGATTGGCCCACTCCTGGTCTGCCACACCAACACCCTGAAC
CCTGCACATGGAAGGCAAGTGACTGTGCAGGAGTTTGCCCTCTTCTTCACCATCTTTGATGAAACC
AAGTCATGGTACTTCACTGAGAACATGGAGAGAAACTGCAGAGCACCATGCAACATTCAGATGGAA
GACCCCACCTTCAAGGAGAACTACAGGTTCCATGCCATCAATGGCTACATCATGGACACCCTGCCT
GGGCTTGTCATGGCACAGGACCAGAGAATCAGATGGTACCTGCTTTCTATGGGATCCAATGAGAAC
ATTCACTCCATCCACTTCTCTGGGCATGTCTTCACTGTGAGAAAGAAGGAGGAATACAAGATGGCC
CTGTACAACCTCTACCCTGGGGTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCCAAAGCTGGCATCTGG
AGGGTGGAATGCCTCATTGGGGAGCACCTGCATGCTGGCATGTCAACCCTGTTCCTGGTCTACAGC
AACAAGTGCCAGACACCCCTGGGAATGGCCTCTGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACTGCCTCT
GGCCAGTATGGCCAGTGGGCACCCAAACTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGCTCCATCAATGCATGG
TCAACCAAGGAGCCATTCTCTTGGATCAAGGTGGACCTGCTGGCACCCATGATCATTCATGGCATC
AAGACACAGGGGGCAAGACAGAAATTCTCCTCTCTGTACATCTCACAGTTCATCATCATGTACTCT
CTGGATGGCAAGAAGTGGCAGACATACAGAGGCAACTCCACTGGCACCCTCATGGTCTTCTTTGGC
AATGTGGACAGCTCTGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCCTCCCATCATTGCCAGATACATCAGG
CTGCACCCCACCCACTACTCAATCAGATCAACCCTCAGGATGGAACTGATGGGATGTGACCTGAAC
TCCTGCTCAATGCCCCTGGGAATGGAGAGCAAGGCCATTTCTGATGCCCAGATCACTGCATCCTCT
TACTTCACCAACATGTTTGCCACCTGGTCACCATCAAAAGCCAGGCTGCACCTCCAGGGAAGAAGC
AATGCCTGGAGACCCCAGGTCAACAACCCAAAGGAATGGCTGCAAGTGGACTTCCAGAAGACAATG
AAAGTCACTGGGGTGACAACCCAGGGGGTCAAGTCTCTGCTCACCTCAATGTATGTGAAGGAGTTC
CTGATCTCTTCCTCACAGGATGGCCACCAGTGGACACTCTTCTTCCAGAATGGCAAAGTCAAGGTG
TTCCAGGGCAACCAGGACTCTTTCACACCTGTGGTGAACTCACTGGACCCCCCCCTCCTGACAAGA
TACCTGAGAATTCACCCCCAGTCTTGGGTCCACCAGATTGCCCTGAGAATGGAAGTCCTGGGATGT
GAGGCACAAGACCTGTACTGA （配列番号：91）

【図３２Ａ】

CS01m3-FL-NA

ATGCAGATTGAGCTGTCCACCTGCTTCTTTCTGTGCCTGCTGAGATTCTGCTTCTCTGCCACCAGG
AGATACTACCTGGGGGCTGTGGAACTTTCTTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGAGAGCTGCCT
GTGGATGCCAGGTTCCCACCCAGAGTGCCCAAGTCCTTCCCATTCAACACCTCTGTGGTCTACAAG
AAGACACTCTTTGTGGAATTCACTGACCACCTGTTCAACATTGCAAAACCCAGACCACCCTGGATG
GGACTCCTGGGACCCACCATTCAGGCTGAGGTGTATGACACTGTGGTCATCACCCTCAAGAACATG
GCATCCCACCCTGTGTCTCTGCATGCTGTGGGAGTCTCATACTGGAAAGCCTCTGAAGGGGCTGAG
TATGATGACCAGACATCCCAGAGAGAGAAAGAGGATGACAAGGTGTTCCCTGGGAAGTCTCACACC
TATGTGTGGCAAGTCCTCAAGGAGAATGGACCCACTGCATCTGACCCACCCTGCCTGACATACTCC
TATGTGTGGCAAGTCCTCAAGGAGAATGGACCCATGGCATCTGACCCACTCTGCCTGACATACTCC
TACCTTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATTGGGGCACTGCTGGTGTGC
AGGGAAGGATCCCTGGCCAAGGAGAAAACCCAGACACTGCACAAGTTCATTCTCCTGTTTGCTGTC
TTTGATGAGGGCAAGTCTTGGCACTCTGAAACAAAGAACTCCCTGATGCAAGACAGGGATGCTGCC
TCTGCCAGGGCATGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGATCACTGCCTGGACTC
ATTGGCTGCCACAGGAAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGGACAACCCCTGAAGTGCAC
TCCATTTTCCTGGAGGGACACACCTTCCTGGTCAGGAACCACAGACAAGCCTCTCTGGAGATCTCT
CCCATCACCTTCCTCACTGCACAGACACTGCTGATGGACCTTGGACAGTTCCTGCTGTTCTGCCAC
ATCTCTTCCCACCAGCATGATGGCATGGAAGCCTATGTCAAGGTGGACTCATGCCCTGAGGAACCA
CAGCTCAGGATGAAGAACAATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGAGATG
GATGTGGTCAGATTTGATGATGACAACTCTCCATCCTTCATTCAGATCAGGTCTGTGGCAAAGAAA
CACCCCAAGACATGGGTGCACTACATTGCTGCTGAGGAAGAGGACTGGGACTATGCACCACTGGTC
CTGGCCCCTGATGACAGGAGCTACAAGTCTCAGTACCTCAACAATGGCCCACAAAGAATTGGAAGA
AAGTACAAGAAAGTCAGATTCATGGCCTACACTGATGAAACCTTCAAGACAAGAGAAGCCATTCAG
CATGAGTCTGGCATTCTGGGACCACTCCTGTATGGGGAAGTGGGAGACACCCTGCTCATCATCTTC
AAGAACCAGGCCTCCAGGCCCTACAACATCTACCCACATGGCATCACTGATGTCAGGCCCCTGTAC
AGCAGGAGACTGCCAAAAGGGGTGAAACACCTCAAGGACTTCCCCATTCTGCCTGGAGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACTGTCACTGTGGAGGATGGACCAACAAAGTCTGACCCCAGGTGCCTCACCAGA
TACTACTCCTCTTTTGTGAACATGGAGAGAGACCTGGCATCTGGACTGATTGGACCACTGCTCATC
TGCTACAAGGAGTCTGTGGACCAGAGAGGCAACCAGATCATGTCTGACAAGAGAAATGTGATTCTG
TTCTCTGTCTTTGATGAGAACAGATCATGGTACCTGACTGAGAACATTCAGAGATTCCTGCCCAAC
CCTGCTGGGGTGCAACTGGAAGACCCTGAGTTCCAGGCAAGCAACATCATGCACTCCATCAATGGC
TATGTGTTTGACTCTCTCCAGCTTTCTGTCTGCCTGCATGAGGTGGCCTACTGGTACATTCTTTCT
ATTGGGGCACAAACTGACTTCCTTTCTGTCTTCTTCTCTGGATACACCTTCAAGCACAAGATGGTG
TATGAGGACACCCTGACACTCTTCCCATTCTCTGGGGAAACTGTGTTCATGAGCATGGAGAACCCT
GGACTGTGGATTCTGGGATGCCACAACTCTGACTTCAGAAACAGGGGAATGACTGCACTGCTCAAA
GTCTCCTCCTGTGACAAGAACACTGGGGACTACTATGAGGACTCTTATGAGGACATCTCTGCCTAC
CTGCTCAGCAAGAACAATACCACCTACGTGAACCGCTCCCTGTCTCAGAATCCACCTGTCCTGAAG
AGACACCAGAGAGAGATCACCAGGACAACCCTCCAGTCTGACCAGGAAGAGATTGACTATGATGAC
ACCATTTCTGTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTTGACATCTATGATGAGGACGAGAACCAGTCTCCA
AGATCATTCCAGAAGAAGACAAGACACTACTTCATTGCTGCTGTGGAAAGACTGTGGGACTATGGC
ATGTCTTCCTCTCCCCATGTCCTCAGGAACAGGGCACAGTCTGGCTCTGTGCCACAGTTCAAGAAA

（続く）

【図３２Ｂ】

GTGGTCTTCCAGGAGTTCACTGATGGCTCATTCACCCAGCCCCTGTACAGAGGGGAACTGAATGAG
CACCTGGGACTCCTGGGACCATACATCAGGGCTGAGGTGGAAGACAACATCATGGTGACATTCAGA
AACCAGGCCTCCAGGCCCTACAGCTTCTACTCTTCCCTCATCAGCTATGAGGAAGACCAGAGACAA
GGGGCTGAGCCAAGAAAGAACTTTGTGAAACCCAATGAAACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTCCAG
CACCACATGGCACCCACCAAGGATGAGTTTGACTGCAAGGCCTGGGCATACTTCTCTGATGTGGAC
CTGGAGAAAGATGTGCACTCTGGCCTGATTGGCCCACTCCTGGTCTGCCACACCAACACCCTGAAC
CCTGCACATGGAAGGCAAGTGACTGTGCAGGAGTTTGCCCTCTTCTTCACCATCTTTGATGAAACC
AAGTCATGGTACTTCACTGAGAACATGGAGAGAAACTGCAGAGCACCATGCAACATTCAGATGGAA
GACCCCACCTTCAAGGAGAACTACAGGTTCCATGCCATCAATGGCTACATCATGGACACCCTGCCT
GGGCTTGTCATGGCACAGGACCAGAGAATCAGATGGTACCTGCTTTCTATGGGATCCAATGAGAAC
ATTCACTCCATCCACTTCTCTGGGCATGTCTTCACTGTGAGAAAGAAGGAGGAATACAAGATGGCC
CTGTACAACCTCTACCCTGGGGTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCCAAAGCTGGCATCTGG
AGGGTGGAATGCCTCATTGGGGAGCACCTGCATGCTGGCATGTCAACCCTGTTCCTGGTCTACAGC
AACAAGTGCCAGACACCCCTGGGAATGGCCTCTGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACTGCCTCT
GGCCAGTATGGCCAGTGGGCACCCAAACTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGCTCCATCAATGCATGG
TCAACCAAGGAGCCATTCTCTTGGATCAAGGTGGACCTGCTGGCACCCATGATCATTCATGGCATC
AAGACACAGGGGGCAAGACAGAAATTCTCCTCTCTGTACATCTCACAGTTCATCATCATGTACTCT
CTGGATGGCAAGAAGTGGCAGACATACAGAGGCAACTCCACTGGCACCCTCATGGTCTTCTTTGGC
AATGTGGACAGCTCTGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCCTCCCATCATTGCCAGATACATCAGG
CTGCACCCCACCCACTACTCAATCAGATCAACCCTCAGGATGGAACTGATGGGATGTGACCTGAAC
TCCTGCTCAATGCCCCTGGGAATGGAGAGCAAGGCCATTTCTGATGCCCAGATCACTGCATCCTCT
TACTTCACCAACATGTTTGCCACCTGGTCACCATCAAAAGCCAGGCTGCACCTCCAGGGAAGAAGC
AATGCCTGGAGACCCCAGGTCAACAACCCAAAGGAATGGCTGCAAGTGGACTTCCAGAAGACAATG
AAAGTCACTGGGGTGACAACCCAGGGGGTCAAGTCTCTGCTCACCTCAATGTATGTGAAGGAGTTC
CTGATCTCTTCCTCACAGGATGGCCACCAGTGGACACTCTTCTTCCAGAATGGCAAAGTCAAGGTG
TTCCAGGGCAACCAGGACTCTTTCACACCTGTGGTGAACTCACTGGACCCCCCCCTCCTGACAAGA
TACCTGAGAATTCACCCCCAGTCTTGGGTCCACCAGATTGCCCTGAGAATGGAAGTCCTGGGATGT
GAGGCACAAGACCTGTACTGA （配列番号：92）

【図３３Ａ】

CS01m2-FL-NA

ATGCAGATTGAGCTGTCCACCTGCTTCTTTCTGTGCCTGCTGAGATTCTGCTTCTCTGCCACCAGG
AGATACTACCTGGGGGCTGTGGAGCTTTCTTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGAGAGCTGCCT
GTGGATGCCAGGTTCCCACCCAGAGTGCCCAAGTCCTTCCCATTCAACACCTCTGTGGTCTACAAG
AAGACACTCTTTGTGGAATTCACTGACCACCTGTTCAACATTGCAAAACCCAGACCACCCTGGATG
GGACTCCTGGGACCCACCATTCAGGCTGAGGTGTATGACACTGTGGTCGTCACCCTCAAGAACATG
GCATCCCACCCTGTGTCTCTGCATGCTGTGGGAGTCTCATACTGGAAATCCTCTGAAGGGGCTGAG
TATGATGACCAGACATCCCAGAGAGAGAAAGAGGATGACAAGGTGTTCCCTGGGAAGTCTCACACC
TATGTGTGGCAAGTCCTCAAGGAGAATGGACCCACTGCATCTGACCCACCCTGCCTGACATACTCC
TACCTTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATTGGGGCACTGCTGGTGTGC
AGGGAAGGATCCCTGGCCAAGGAGAAAACCCAGACACTGCACAAGTTCATTCTCCTGTTTGCTGTC
TTTGATGAGGGCAAGTCTTGGCACTCTGAAACAAAGAACTCCCTGATGCAAGACAGGGATGCTGCC
TCTGCCAGGGCATGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGATCACTGCCTGGACTC
ATTGGCTGCCACAGGAAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGGACAACCCCTGAAGTGCAC
TCCATTTTCCTGGAGGGACACACCTTCCTGGTCAGGAACCACAGACAAGCCTCTCTGGAGATCTCT
CCCATCACCTTCCTCACTGCACAGACACTGCTGATGGACCTTGGACAGTTCCTGCTGTTCTGCCAC
ATCTCTTCCCACCAGCATGATGGCATGGAAGCCTATGTCAAGGTGGACTCATGCCCTGAGGAACCA
CAGCTCAGGATGAAGAACAATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGAGATG
GATGTGGTCAGATTTGATGATGACAACTCTCCATCCTTCATTCAGATCAGGTCTGTGGCAAAGAAA
CACCCCAAGACATGGGTGCACTACATTGCTGCTGAGGAAGAGGACTGGGACTATGCACCACTGGTC
CTGGCCCCTGATGACAGGAGCTACAAGTCTCAGTACCTCAACAATGGCCCACAAAGAATTGGAAGA
AAGTACAAGAAAGTCAGATTCATGGCCTACACTGATGAAACCTTCAAGACAAGAGAAGCCATTCAG
CATGAGTCTGGCATTCTGGGACCACTCCTGTATGGGGAAGTGGGAGACACCCTGCTCATCATCTTC
AAGAACCAGGCCTCCAGGCCCTACAACATCTACCCACATGGCATCACTGATGTCAGGCCCCTGTAC
AGCAGGAGACTGCCAAAAGGGGTGAAACACCTCAAGGACTTCCCCATTCTGCCTGGAGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACTGTCACTGTGGAGGATGGACCAACAAAGTCTGACCCCAGGTGCCTCACCAGA
TACTACTCCTCTTTTGTGAACATGGAGAGAGACCTGGCATCTGGACTGATTGGACCACTGCTCATC
TGCTACAAGGAGTCTGTGGACCAGAGAGGCAACCAGATCATGTCTGACAAGAGAAATGTGATTCTG
TTCTCTGTCTTTGATGAGAACAGATCATGGTACCTGACTGAGAACATTCAGAGATTCCTGCCCAAC
CCTGCTGGGGTGCAACTGGAAGACCCTGAGTTCCAGGCAAGCAACATCATGCACTCCATCAATGGC
TATGTGTTTGACTCTCTCCAGCTTTCTGTCTGCCTGCATGAGGTGGCCTACTGGTACATTCTTTCT
ATTGGGGCACAAACTGACTTCCTTTCTGTCTTCTTCTCTGGATACACCTTCAAGCACAAGATGGTG
TATGAGGACACCCTGACACTCTTCCCATTCTCTGGGGAAACTGTGTTCATGAGCATGGAGAACCCT
GGACTGTGGATTCTGGGATGCCACAACTCTGACTTCAGAAACAGGGGAATGACTGCACTGCTCAAA
GTCTCCTCCTGTGACAAGAACACTGGGGACTACTATGAGGACTCTTATGAGGACATCTCTGCCTAC
CTGCTCAGCAAGAACAATGCCATTGAGCCCAGAAGCTTCTCTCAGAATCCACCTGTCCTGAAGAGA
CACCAGAGAGAGATCACCAGGACAACCCTCCAGTCTGACCAGGAAGAGATTGACTATGATGACACC
ATTTCTGTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTTGACATCTATGATGAGGACGAGAACCAGTCTCCAAGA
TCATTCCAGAAGAAGACAAGACACTACTTCATTGCTGCTGTGGAAAGACTGTGGGACTATGGCATG
TCTTCCTCTCCCCATGTCCTCAGGAACAGGGCACAGTCTGGCTCTGTGCCACAGTTCAAGAAAGTG

（続く）

【図３３Ｂ】

GTCTTCCAGGAGTTCACTGATGGCTCATTCACCCAGCCCCTGTACAGAGGGGAACTGAATGAGCAC
CTGGGACTCCTGGGACCATACATCAGGGCTGAGGTGGAAGACAACATCATGGTGACATTCAGAAAC
CAGGCCTCCAGGCCCTACAGCTTCTACTCTTCCCTCATCAGCTATGAGGAAGACCAGAGACAAGGG
GCTGAGCCAAGAAAGAACTTTGTGAAACCCAATGAAACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTCCAGCAC
CACATGGCACCCACCAAGGATGAGTTTGACTGCAAGGCCTGGGCATACTTCTCTGATGTGGACCTG
GAGAAAGATGTGCACTCTGGCCTGATTGGCCCACTCCTGGTCTGCCACACCAACACCCTGAACCCT
GCACATGGAAGGCAAGTGACTGTGCAGGAGTTTGCCCTCTTCTTCACCATCTTTGATGAAACCAAG
TCATGGTACTTCACTGAGAACATGGAGAGAAACTGCAGAGCACCATGCAACATTCAGATGGAAGAC
CCCACCTTCAAGGAGAACTACAGGTTCCATGCCATCAATGGCTACATCATGGACACCCTGCCTGGG
CTTGTCATGGCACAGGACCAGAGAATCAGATGGTACCTGCTTTCTATGGGATCCAATGAGAACATT
CACTCCATCCACTTCTCTGGGCATGTCTTCACTGTGAGAAAGAAGGAGGAATACAAGATGGCCCTG
TACAACCTCTACCCTGGGGTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCCAAAGCTGGCATCTGGAGG
GTGGAATGCCTCATTGGGGAGCACCTGCATGCTGGCATGTCAACCCTGTTCCTGGTCTACAGCAAC
AAGTGCCAGACACCCCTGGGAATGGCCTCTGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACTGCCTCTGGC
CAGTATGGCCAGTGGGCACCCAAACTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGCTCCATCAATGCATGGTCA
ACCAAGGAGCCATTCTCTTGGATCAAGGTGGACCTGCTGGCACCCATGATCATTCATGGCATCAAG
ACACAGGGGGCAAGACAGAAATTCTCCTCTCTGTACATCTCACAGTTCATCATCATGTACTCTCTG
GATGGCAAGAAGTGGCAGACATACAGAGGCAACTCCACTGGCACCCTCATGGTCTTCTTTGGCAAT
GTGGACAGCTCTGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCCTCCCATCATTGCCAGATACATCAGGCTG
CACCCCACCCACTACTCAATCAGATCAACCCTCAGGATGGAACTGATGGGATGTGACCTGAACTCC
TGCTCAATGCCCCTGGGAATGGAGAGCAAGGCCATTTCTGATGCCCAGATCACTGCATCCTCTTAC
TTCACCAACATGTTTGCCACCTGGTCACCATCAAAAGCCAGGCTGCACCTCCAGGGAAGAAGCAAT
GCCTGGAGACCCCAGGTCAACAACCCAAAGGAATGGCTGCAAGTGGACTTCCAGAAGACAATGAAA
GTCACTGGGGTGACAACCCAGGGGGTCAAGTCTCTGCTCACCTCAATGTATGTGAAGGAGTTCCTG
ATCTCTTCCTCACAGGATGGCCACCAGTGGACACTCTTCTTCCAGAATGGCAAAGTCAAGGTGTTC
CAGGGCAACCAGGACTCTTTCACACCTGTGGTGAACTCACTGGACCCCCCCCTCCTGACAAGATAC
CTGAGAATTCACCCCCAGTCTTGGGTCCACCAGATTGCCCTGAGAATGGAAGTCCTGGGATGTGAG
GCACAAGACCTGTACTGA （配列番号：93）

【図３４Ａ】

CS04m2-FL-NA

ATGCAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTTCCTGTGCCTGCTGAGGTTCTGCTTCTCTGCCACCAGG
AGATACTACCTGGGGGCTGTGGAGCTTTCTTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGGGAGCTGCCT
GTGGATGCCAGGTTCCCACCCAGAGTGCCCAAATCCTTCCCATTCAACACCTCTGTGGTCTACAAG
AAGACCCTCTTTGTGGAGTTCACTGACCACCTGTTCAACATTGCCAAACCCAGGCCACCCTGGATG
GGACTCCTGGGACCCACCATTCAGGCTGAGGTGTATGACACTGTGGTCGTCACCCTCAAGAACATG
GCCTCCCACCCTGTGAGCCTGCATGCTGTGGGGGTCAGCTACTGGAAGTCCTCTGAGGGGGCTGAG
TATGATGACCAGACCTCCCAGAGGGAGAAGGAGGATGACAAAGTGTTCCCTGGGAAGAGCCACACC
TATGTGTGGCAGGTCCTCAAGGAGAATGGCCCCACTGCCTCTGACCCACCCTGCCTGACCTACTCC
TACCTTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATTGGGGCCCTGCTGGTGTGC
AGGGAGGGCTCCCTGGCCAAAGAGAAGACCCAGACCCTGCACAAGTTCATTCTCCTGTTTGCTGTC
TTTGATGAGGGCAAGAGCTGGCACTCTGAAACCAAGAACTCCCTGATGCAGGACAGGGATGCTGCC
TCTGCCAGGGCCTGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGGAGCCTGCCTGGACTC
ATTGGCTGCCACAGGAAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGGACAACCCCTGAGGTGCAC
TCCATTTTCCTGGAGGGCCACACCTTCCTGGTCAGGAACCACAGACAGGCCAGCCTGGAGATCAGC
CCCATCACCTTCCTCACTGCCCAGACCCTGCTGATGGACCTCGGACAGTTCCTGCTGTTCTGCCAC
ATCAGCTCCCACCAGCATGATGGCATGGAGGCCTATGTCAAGGTGGACAGCTGCCCTGAGGAGCCA
CAGCTCAGGATGAAGAACAATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGAGATG
GATGTGGTCCGCTTTGATGATGACAACAGCCCATCCTTCATTCAGATCAGGTCTGTGGCCAAGAAA
CACCCCAAGACCTGGGTGCACTACATTGCTGCTGAGGAGGAGGACTGGGACTATGCCCCACTGGTC
CTGGCCCCTGATGACAGGAGCTACAAGAGCCAGTACCTCAACAATGGCCCACAGAGGATTGGACGC
AAGTACAAGAAAGTCAGGTTCATGGCCTACACTGATGAAACCTTCAAGACCAGGGAGGCCATTCAG
CATGAGTCTGGCATCCTGGGCCCACTCCTGTATGGGGAGGTGGGGGACACCCTGCTCATCATCTTC
AAGAACCAGGCCTCCAGGCCCTACAACATCTACCCACATGGCATCACTGATGTCAGGCCCCTGTAC
AGCCGCAGGCTGCCAAAGGGGGTGAAACACCTCAAGGACTTCCCCATTCTGCCTGGGGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACTGTCACTGTGGAGGATGGACCAACCAAATCTGACCCCAGGTGCCTCACCAGA
TACTACTCCAGCTTTGTGAACATGGAGAGGGACCTGGCCTCTGGCCTGATTGGCCCACTGCTCATC
TGCTACAAGGAGTCTGTGGACCAGAGGGGAAACCAGATCATGTCTGACAAGAGGAATGTGATTCTG
TTCTCTGTCTTTGATGAGAACAGGAGCTGGTACCTGACTGAGAACATTCAGCGCTTCCTGCCCAAC
CCTGCTGGGGTGCAGCTGGAGGACCCTGAGTTCCAGGCCAGCAACATCATGCACTCCATCAATGGC
TATGTGTTTGACAGCCTCCAGCTTTCTGTCTGCCTGCATGAGGTGGCCTACTGGTACATTCTTTCT
ATTGGGGCCCAGACTGACTTCCTTTCTGTCTTCTTCTCTGGCTACACCTTCAAACACAAGATGGTG
TATGAGGACACCCTGACCCTCTTCCCATTCTCTGGGGAGACTGTGTTCATGAGCATGGAGAACCCT
GGCCTGTGGATTCTGGGATGCCACAACTCTGACTTCCGCAACAGGGGCATGACTGCCCTGCTCAAA
GTCTCCTCCTGTGACAAGAACACTGGGGACTACTATGAGGACAGCTATGAGGACATCTCTGCCTAC
CTGCTCAGCAAGAACAATGCCATTGAGCCCAGGAGCTTCAGCCAGAATCCACCTGTCCTGAAACGC
CACCAGAGGGAGATCACCAGGACCACCCTCCAGTCTGACCAGGAGGAGATTGACTATGATGACACC
ATTTCTGTGGAGATGAAGAAAGAGGACTTTGACATCTATGACGAGGACGAGAACCAGAGCCCAAGG
AGCTTCCAGAAGAAGACCAGGCACTACTTCATTGCTGCTGTGGAGCGCCTGTGGGACTATGGCATG
AGCTCCAGCCCCCATGTCCTCAGGAACAGGGCCCAGTCTGGCTCTGTGCCACAGTTCAAGAAAGTG

（続く）

【図３４Ｂ】

GTCTTCCAAGAGTTCACTGATGGCAGCTTCACCCAGCCCCTGTACAGAGGGGAGCTGAATGAGCAC
CTGGGACTCCTGGGCCCATACATCAGGGCTGAGGTGGAGGACAACATCATGGTGACCTTCCGCAAC
CAGGCCTCCAGGCCCTACAGCTTCTACAGCTCCCTCATCAGCTATGAGGAGGACCAGAGGCAGGGG
GCTGAGCCACGCAAGAACTTTGTGAAACCCAATGAAACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTCCAGCAC
CACATGGCCCCCACCAAGGATGAGTTTGACTGCAAGGCCTGGGCCTACTTCTCTGATGTGGACCTG
GAGAAGGATGTGCACTCTGGCCTGATTGGCCCACTCCTGGTCTGCCACACCAACACCCTGAACCCT
GCCCATGGAAGGCAAGTGACTGTGCAGGAGTTTGCCCTCTTCTTCACCATCTTTGATGAAACCAAG
AGCTGGTACTTCACTGAGAACATGGAGCGCAACTGCAGGGCCCCATGCAACATTCAGATGGAGGAC
CCCACCTTCAAAGAGAACTACCGCTTCCATGCCATCAATGGCTACATCATGGACACCCTGCCTGGG
CTTGTCATGGCCCAGGACCAGAGGATCAGGTGGTACCTGCTTTCTATGGGCTCCAATGAGAACATT
CACTCCATCCACTTCTCTGGGCATGTCTTCACTGTGCGCAAGAAGGAGGAGTACAAGATGGCCCTG
TACAACCTCTACCCTGGGGTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCCAAAGCTGGCATCTGGAGG
GTGGAGTGCCTCATTGGGGAGCACCTGCATGCTGGCATGAGCACCCTGTTCCTGGTCTACAGCAAC
AAGTGCCAGACCCCCCTGGGAATGGCCTCTGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACTGCCTCTGGC
CAGTATGGCCAGTGGGCCCCCAAGCTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGATCCATCAATGCCTGGAGC
ACCAAGGAGCCATTCAGCTGGATCAAAGTGGACCTGCTGGCCCCCATGATCATCCATGGCATCAAG
ACCCAGGGGGCCAGGCAGAAGTTCTCCAGCCTGTACATCAGCCAGTTCATCATCATGTACAGCCTG
GATGGCAAGAAATGGCAGACCTACAGAGGCAACTCCACTGGAACACTCATGGTCTTCTTTGGCAAT
GTGGACAGCTCTGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCCCCCAATCATCGCCAGATACATCAGGCTG
CACCCCACCCACTACAGCATCCGCAGCACCCTCAGGATGGAGCTGATGGGCTGTGACCTGAACTCC
TGCAGCATGCCCCTGGGCATGGAGAGCAAGGCCATTTCTGATGCCCAGATCACTGCCTCCAGCTAC
TTCACCAACATGTTTGCCACCTGGAGCCCAAGCAAGGCCAGGCTGCACCTCCAGGGAAGGAGCAAT
GCCTGGAGGCCCCAGGTCAACAACCCAAAGGAGTGGCTGCAGGTGGACTTCCAGAAGACCATGAAG
GTCACTGGGGTGACCACCCAGGGGGTCAAGAGCCTGCTCACCAGCATGTATGTGAAGGAGTTCCTG
ATCAGCTCCAGCCAGGATGGCCACCAGTGGACCCTCTTCTTCCAGAATGGCAAGGTCAAGGTGTTC
CAGGGCAACCAGGACAGCTTCACCCCTGTGGTGAACAGCCTGGACCCCCCCCTCCTGACCAGATAC
CTGAGGATTCACCCCCAGAGCTGGGTCCACCAGATTGCCCTGAGGATGGAGGTCCTGGGATGTGAG
GCCCAGGACCTGTACTGA （配列番号:94）

【図３５Ａ】

CS04m3-FL-NA

ATGCAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTTCCTGTGCCTGCTGAGGTTCTGCTTCTCTGCCACCAGG
AGATACTACCTGGGGGCTGTGGAGCTTTCTTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGGGAGCTGCCT
GTGGATGCCAGGTTCCCACCCAGAGTGCCCAAATCCTTCCCATTCAACACCTCTGTGGTCTACAAG
AAAGACCCTCTTTGTGGAGTTCACTGACCACCTGTTCAACATTGCCAAACCCAGGCCACCCTGGATG
GGACTCCTGGGACCCACCATTCAGGCTGAGGTGTATGACACTGTGGTCATCACCCTCAAGAACATG
GCCTCCCACCCTGTGAGCCTGCATGCTGTGGGGGTCAGCTACTGGAAGGCCTCTGAGGGGGCTGAG
TATGATGACCAGACCTCCCAGAGGGAGAAGGAGGATGACAAAGTGTTCCCTGGGGGCAGCCACACC
TATGTGTGGCAGGTCCTCAAGGAGAATGGCCCCATGGCCTCTGACCCACTCTGCCTGACCTACTCC
TACCTTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATTGGGGCCCTGCTGGTGTGC
AGGGAGGGCTCCCTGGCCAAAGAGAAGACCCAGACCCTGCACAAGTTCATTCTCCTGTTTGCTGTC
TTTGATGAGGGCAAGAGCTGGCACTCTGAAACCAAGAACTCCCTGATGCAGGACAGGGATGCTGCC
TCTGCCAGGGCCTGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGGAGCCTGCCTGGACTC
ATTGGCTGCCACAGGAAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGGACAACCCCTGAGGTGCAC
TCCATTTTCCTGGAGGGCCACACCTTCCTGGTCAGGAACCACAGACAGGCCAGCCTGGAGATCAGC
CCCATCACCTTCCTCACTGCCCAGACCCTGCTGATGGACCTCGGACAGTTCCTGCTGTTCTGCCAC
ATCAGCTCCCACCAGCATGATGGCATGGAGGCCTATGTCAAGGTGGACAGCTGCCCTGAGGAGCCA
CAGCTCAGGATGAAGAACAATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGAGATG
GATGTGGTCCGCTTTGATGATGACAACAGCCCATCCTTCATTCAGATCAGGTCTGTGGCCAAGAAA
CACCCCAAGACCTGGGTGCACTACATTGCTGCTGAGGAGGAGGACTGGGACTATGCCCCACTGGTC
CTGGCCCCTGATGACAGGAGCTACAAGAGCCAGTACCTCAACAATGGCCCACAGAGGATTGGACGC
AAGTACAAGAAAGTCAGGTTCATGGCCTACACTGATGAAACCTTCAAGACCAGGGAGGCCATTCAG
CATGAGTCTGGCATCCTGGGCCCACTCCTGTATGGGGAGGTGGGGGACACCCTGCTCATCATCTTC
AAGAACCAGGCCTCCAGGCCCTACAACATCTACCCACATGGCATCACTGATGTCAGGCCCCTGTAC
AGCCGCAGGCTGCCAAAGGGGGTGAAACACCTCAAGGACTTCCCCATTCTGCCTGGGGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACTGTCACTGTGGAGGATGGACCAACCAAATCTGACCCCAGGTGCCTCACCAGA
TACTACTCCAGCTTTGTGAACATGGAGAGGGACCTGGCCTCTGGCCTGATTGGCCCACTGCTCATC
TGCTACAAGGAGTCTGTGGACCAGAGGGGAAACCAGATCATGTCTGACAAGAGGAATGTGATTCTG
TTCTCTGTCTTTGATGAGAACAGGAGCTGGTACCTGACTGAGAACATTCAGCGCTTCCTGCCCAAC
CCTGCTGGGGTGCAGCTGGAGGACCCTGAGTTCCAGGCCAGCAACATCATGCACTCCATCAATGGC
TATGTGTTTGACAGCCTCCAGCTTTCTGTCTGCCTGCATGAGGTGGCCTACTGGTACATTCTTTCT
ATTGGGGCCCAGACTGACTTCCTTTCTGTCTTCTTCTCTGGCTACACCTTCAAACACAAGATGGTG
TATGAGGACACCCTGACCCTCTTCCCATTCTCTGGGGAGACTGTGTTCATGAGCATGGAGAACCCT
GGCCTGTGGATTCTGGGATGCCACAACTCTGACTTCCGCAACAGGGGCATGACTGCCCTGCTCAAA
GTCTCCTCCTGTGACAAGAACACTGGGGACTACTATGAGGACAGCTATGAGGACATCTCTGCCTAC
CTGCTCAGCAAGAACAATACCACCTACGTGAACCGCTCCCTGAGCCAGAATCCACCTGTCCTGAAA
CGCCACCAGAGGGAGATCACCAGGACCACCCTCCAGTCTGACCAGGAGGAGATTGACTATGATGAC
ACCATTTCTGTGGAGATGAAGAAAGAGGACTTTGACATCTATGACGAGGACGAGAACCAGAGCCCA
AGGAGCTTCCAGAAGAAGACCAGGCACTACTTCATTGCTGCTGTGGAGCGCCTGTGGGACTATGGC
ATGAGCTCCAGCCCCCATGTCCTCAGGAACAGGGCCCAGTCTGGCTCTGTGCCACAGTTCAAGAAA

（続く）

【図３５Ｂ】

GTGGTCTTCCAAGAGTTCACTGATGGCAGCTTCACCCAGCCCCTGTACAGAGGGGAGCTGAATGAG
CACCTGGGACTCCTGGGCCCATACATCAGGGCTGAGGTGGAGGACAACATCATGGTGACCTTCCGC
AACCAGGCCTCCAGGCCCTACAGCTTCTACAGCTCCCTCATCAGCTATGAGGAGGACCAGAGGCAG
GGGGCTGAGCCACGCAAGAACTTTGTGAAACCCAATGAAACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTCCAG
CACCACATGGCCCCCACCAAGGATGAGTTTGACTGCAAGGCCTGGGCCTACTTCTCTGATGTGGAC
CTGGAGAAGGATGTGCACTCTGGCCTGATTGGCCCACTCCTGGTCTGCCACACCAACACCCTGAAC
CCTGCCCATGGAAGGCAAGTGACTGTGCAGGAGTTTGCCCTCTTCTTCACCATCTTTGATGAAACC
AAGAGCTGGTACTTCACTGAGAACATGGAGCGCAACTGCAGGGCCCCATGCAACATTCAGATGGAG
GACCCCACCTTCAAAGAGAACTACCGCTTCCATGCCATCAATGGCTACATCATGGACACCCTGCCT
GGGCTTGTCATGGCCCAGGACCAGAGGATCAGGTGGTACCTGCTTTCTATGGGCTCCAATGAGAAC
ATTCACTCCATCCACTTCTCTGGGCATGTCTTCACTGTGCGCAAGAAGGAGGAGTACAAGATGGCC
CTGTACAACCTCTACCCTGGGGTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCCAAAGCTGGCATCTGG
AGGGTGGAGTGCCTCATTGGGGAGCACCTGCATGCTGGCATGAGCACCCTGTTCCTGGTCTACAGC
AACAAGTGCCAGACCCCCCTGGGAATGGCCTCTGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACTGCCTCT
GGCCAGTATGGCCAGTGGGCCCCCAAGCTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGATCCATCAATGCCTGG
AGCACCAAGGAGCCATTCAGCTGGATCAAAGTGGACCTGCTGGCCCCCATGATCATCCATGGCATC
AAGACCCAGGGGGCCAGGCAGAAGTTCTCCAGCCTGTACATCAGCCAGTTCATCATCATGTACAGC
CTGGATGGCAAGAAATGGCAGACCTACAGAGGCAACTCCACTGGAACACTCATGGTCTTCTTTGGC
AATGTGGACAGCTCTGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCCCCCAATCATCGCCAGATACATCAGG
CTGCACCCCACCCACTACAGCATCCGCAGCACCCTCAGGATGGAGCTGATGGGCTGTGACCTGAAC
TCCTGCAGCATGCCCCTGGGCATGGAGAGCAAGGCCATTTCTGATGCCCAGATCACTGCCTCCAGC
TACTTCACCAACATGTTTGCCACCTGGAGCCCAAGCAAGGCCAGGCTGCACCTCCAGGGAAGGAGC
AATGCCTGGAGGCCCCAGGTCAACAACCCAAAGGAGTGGCTGCAGGTGGACTTCCAGAAGACCATG
AAGGTCACTGGGGTGACCACCCAGGGGGTCAAGAGCCTGCTCACCAGCATGTATGTGAAGGAGTTC
CTGATCAGCTCCAGCCAGGATGGCCACCAGTGGACCCTCTTCTTCCAGAATGGCAAGGTCAAGGTG
TTCCAGGGCAACCAGGACAGCTTCACCCCTGTGGTGAACAGCCTGGACCCCCCCCTCCTGACCAGA
TACCTGAGGATTCACCCCCAGAGCTGGGTCCACCAGATTGCCCTGAGGATGGAGGTCCTGGGATGT
GAGGCCCAGGACCTGTACTGA （配列番号:95）

【図３６Ａ】

CS04m23-FL-NA

ATGCAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTTCCTGTGCCTGCTGAGGTTCTGCTTCTCTGCCACCAGG
AGATACTACCTGGGGGCTGTGGAGCTTTCTTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGGGAGCTGCCT
GTGGATGCCAGGTTCCCACCCAGAGTGCCCAAATCCTTCCCATTCAACACCTCTGTGGTCTACAAG
AAAGACCCTCTTTGTGGAGTTCACTGACCACCTGTTCAACATTGCCAAACCCAGGCCACCCTGGATG
GGACTCCTGGGACCCACCATTCAGGCTGAGGTGTATGACACTGTGGTCGTCACCCTCAAGAACATG
GCCTCCCACCCTGTGAGCCTGCATGCTGTGGGGGTCAGCTACTGGAAGTCCTCTGAGGGGGCTGAG
TATGATGACCAGACCTCCCAGAGGGAGAAGGAGGATGACAAAGTGTTCCCTGGGAAGAGCCACACC
TATGTGTGGCAGGTCCTCAAGGAGAATGGCCCCACTGCCTCTGACCCACCCTGCCTGACCTACTCC
TACCTTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATTGGGGCCCTGCTGGTGTGC
AGGGAGGGCTCCCTGGCCAAAGAGAAGACCCAGACCCTGCACAAGTTCATTCTCCTGTTTGCTGTC
TTTGATGAGGGCAAGAGCTGGCACTCTGAAACCAAGAACTCCCTGATGCAGGACAGGGATGCTGCC
TCTGCCAGGGCCTGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGGAGCCTGCCTGGACTC
ATTGGCTGCCACAGGAAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGGACAACCCCTGAGGTGCAC
TCCATTTTCCTGGAGGGCCACACCTTCCTGGTCAGGAACCACAGACAGGCCAGCCTGGAGATCAGC
CCCATCACCTTCCTCACTGCCCAGACCCTGCTGATGGACCTCGGACAGTTCCTGCTGTTCTGCCAC
ATCAGCTCCCACCAGCATGATGGCATGGAGGCCTATGTCAAGGTGGACAGCTGCCCTGAGGAGCCA
CAGCTCAGGATGAAGAACAATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGAGATG
GATGTGGTCCGCTTTGATGATGACAACAGCCCATCCTTCATTCAGATCAGGTCTGTGGCCAAGAAA
CACCCCAAGACCTGGGTGCACTACATTGCTGCTGAGGAGGAGGACTGGGACTATGCCCCACTGGTC
CTGGCCCCTGATGACAGGAGCTACAAGAGCCAGTACCTCAACAATGGCCCACAGAGGATTGGACGC
AAGTACAAGAAAGTCAGGTTCATGGCCTACACTGATGAAACCTTCAAGACCAGGGAGGCCATTCAG
CATGAGTCTGGCATCCTGGGCCCACTCCTGTATGGGGAGGTGGGGGACACCCTGCTCATCATCTTC
AAGAACCAGGCCTCCAGGCCCTACAACATCTACCCACATGGCATCACTGATGTCAGGCCCCTGTAC
AGCCGCAGGCTGCCAAAGGGGGTGAAACACCTCAAGGACTTCCCCATTCTGCCTGGGGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACTGTCACTGTGGAGGATGGACCAACCAAATCTGACCCCAGGTGCCTCACCAGA
TACTACTCCAGCTTTGTGAACATGGAGAGGGACCTGGCCTCTGGCCTGATTGGCCCACTGCTCATC
TGCTACAAGGAGTCTGTGGACCAGAGGGGAAACCAGATCATGTCTGACAAGAGGAATGTGATTCTG
TTCTCTGTCTTTGATGAGAACAGGAGCTGGTACCTGACTGAGAACATTCAGCGCTTCCTGCCCAAC
CCTGCTGGGGTGCAGCTGGAGGACCCTGAGTTCCAGGCCAGCAACATCATGCACTCCATCAATGGC
TATGTGTTTGACAGCCTCCAGCTTTCTGTCTGCCTGCATGAGGTGGCCTACTGGTACATTCTTTCT
ATTGGGGCCCAGACTGACTTCCTTTCTGTCTTCTTCTCTGGCTACACCTTCAAACACAAGATGGTG
TATGAGGACACCCTGACCCTCTTCCCATTCTCTGGGGAGACTGTGTTCATGAGCATGGAGAACCCT
GGCCTGTGGATTCTGGGATGCCACAACTCTGACTTCCGCAACAGGGGCATGACTGCCCTGCTCAAA
GTCTCCTCCTGTGACAAGAACACTGGGGACTACTATGAGGACAGCTATGAGGACATCTCTGCCTAC
CTGCTCAGCAAGAACAATACCACCTACGTGAACCGCTCCCTGAGCCAGAATCCACCTGTCCTGAAA
CGCCACCAGAGGGAGATCACCAGGACCACCCTCCAGTCTGACCAGGAGGAGATTGACTATGATGAC
ACCATTTCTGTGGAGATGAAGAAAGAGGACTTTGACATCTATGACGAGGACGAGAACCAGAGCCCA
AGGAGCTTCCAGAAGAAGACCAGGCACTACTTCATTGCTGCTGTGGAGCGCCTGTGGGACTATGGC
ATGAGCTCCAGCCCCCATGTCCTCAGGAACAGGGCCCAGTCTGGCTCTGTGCCACAGTTCAAGAAA

（続く）

【図３６Ｂ】

GTGGTCTTCCAAGAGTTCACTGATGGCAGCTTCACCCAGCCCCTGTACAGAGGGGAGCTGAATGAG
CACCTGGGACTCCTGGGCCCATACATCAGGGCTGAGGTGGAGGACAACATCATGGTGACCTTCCGC
AACCAGGCCTCCAGGCCCTACAGCTTCTACAGCTCCCTCATCAGCTATGAGGAGGACCAGAGGCAG
GGGGCTGAGCCACGCAAGAACTTTGTGAAACCCAATGAAACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTCCAG
CACCACATGGCCCCCACCAAGGATGAGTTTGACTGCAAGGCCTGGGCCTACTTCTCTGATGTGGAC
CTGGAGAAGGATGTGCACTCTGGCCTGATTGGCCCACTCCTGGTCTGCCACACCAACACCCTGAAC
CCTGCCCATGGAAGGCAAGTGACTGTGCAGGAGTTTGCCCTCTTCTTCACCATCTTTGATGAAACC
AAGAGCTGGTACTTCACTGAGAACATGGAGCGCAACTGCAGGGCCCCATGCAACATTCAGATGGAG
GACCCCACCTTCAAAGAGAACTACCGCTTCCATGCCATCAATGGCTACATCATGGACACCCTGCCT
GGGCTTGTCATGGCCCAGGACCAGAGGATCAGGTGGTACCTGCTTTCTATGGGCTCCAATGAGAAC
ATTCACTCCATCCACTTCTCTGGGCATGTCTTCACTGTGCGCAAGAAGGAGGAGTACAAGATGGCC
CTGTACAACCTCTACCCTGGGGTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCCAAAGCTGGCATCTGG
AGGGTGGAGTGCCTCATTGGGGAGCACCTGCATGCTGGCATGAGCACCCTGTTCCTGGTCTACAGC
AACAAGTGCCAGACCCCCCTGGGAATGGCCTCTGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACTGCCTCT
GGCCAGTATGGCCAGTGGGCCCCCAAGCTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGATCCATCAATGCCTGG
AGCACCAAGGAGCCATTCAGCTGGATCAAAGTGGACCTGCTGGCCCCCATGATCATCCATGGCATC
AAGACCCAGGGGGCCAGGCAGAAGTTCTCCAGCCTGTACATCAGCCAGTTCATCATCATGTACAGC
CTGGATGGCAAGAAATGGCAGACCTACAGAGGCAACTCCACTGGAACACTCATGGTCTTCTTTGGC
AATGTGGACAGCTCTGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCCCCCAATCATCGCCAGATACATCAGG
CTGCACCCCACCCACTACAGCATCCGCAGCACCCTCAGGATGGAGCTGATGGGCTGTGACCTGAAC
TCCTGCAGCATGCCCCTGGGCATGGAGAGCAAGGCCATTTCTGATGCCCAGATCACTGCCTCCAGC
TACTTCACCAACATGTTTGCCACCTGGAGCCCAAGCAAGGCCAGGCTGCACCTCCAGGGAAGGAGC
AATGCCTGGAGGCCCCAGGTCAACAACCCAAAGGAGTGGCTGCAGGTGGACTTCCAGAAGACCATG
AAGGTCACTGGGGTGACCACCCAGGGGGTCAAGAGCCTGCTCACCAGCATGTATGTGAAGGAGTTC
CTGATCAGCTCCAGCCAGGATGGCCACCAGTGGACCCTCTTCTTCCAGAATGGCAAGGTCAAGGTG
TTCCAGGGCAACCAGGACAGCTTCACCCCTGTGGTGAACAGCCTGGACCCCCCCCTCCTGACCAGA
TACCTGAGGATTCACCCCCAGAGCTGGGTCCACCAGATTGCCCTGAGGATGGAGGTCCTGGGATGT
GAGGCCCAGGACCTGTACTGA （配列番号：96）

【図３７Ａ】

CS04m1-FL-NA

ATGCAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTTCCTGTGCCTGCTGAGGTTCTGCTTCTCTGCCACCAGG
AGATACTACCTGGGGGCTGTGGAGCTTTCTTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGGGAGCTGCCT
GTGGATGCCAGGTTCCCACCCAGAGTGCCCAAATCCTTCCCATTCAACACCTCTGTGGTCTACAAG
AAGACCCTCTTTGTGGAGTTCACTGACCACCTGTTCAACATTGCCAAACCCAGGCCACCCTGGATG
GGACTCCTGGGACCCACCATTCAGGCTGAGGTGTATGACACTGTGGTCATCACCCTCAAGAACATG
GCCTCCCACCCTGTGAGCCTGCATGCTGTGGGGGTCAGCTACTGGAAGGCCTCTGAGGGGGCTGAG
TATGATGACCAGACCTCCCAGAGGGAGAAGGAGGATGACAAAGTGTTCCCTGGGGGCAGCCACACC
TATGTGTGGCAGGTCCTCAAGGAGAATGGCCCCATGGCCTCTGACCCACTCTGCCTGACCTACTCC
TACCTTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATTGGGGCCCTGCTGGTGTGC
AGGGAGGGCTCCCTGGCCAAAGAGAAGACCCAGACCCTGCACAAGTTCATTCTCCTGTTTGCTGTC
TTTGATGAGGGCAAGAGCTGGCACTCTGAAACCAAGAACTCCCTGATGCAGGACAGGGATGCTGCC
TCTGCCAGGGCCTGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGGAGCCTGCCTGGACTC
ATTGGCTGCCACAGGAAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGGACAACCCCTGAGGTGCAC
TCCATTTTCCTGGAGGGCCACACCTTCCTGGTCAGGAACCACAGACAGGCCAGCCTGGAGATCAGC
CCCATCACCTTCCTCACTGCCCAGACCCTGCTGATGGACCTCGGACAGTTCCTGCTGTCCTGCCAC
ATCAGCTCCCACCAGCATGATGGCATGGAGGCCTATGTCAAGGTGGACAGCTGCCCTGAGGAGCCA
CAGCTCAGGATGAAGAACAATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGAGATG
GATGTGGTCCGCTTTGATGATGACAACAGCCCATCCTTCATTCAGATCAGGTCTGTGGCCAAGAAA
CACCCCAAGACCTGGGTGCACTACATTGCTGCTGAGGAGGAGGACTGGGACTATGCCCCACTGGTC
CTGGCCCCTGATGACAGGAGCTACAAGAGCCAGTACCTCAACAATGGCCCACAGAGGATTGGACGC
AAGTACAAGAAAGTCAGGTTCATGGCCTACACTGATGAAACCTTCAAGACCAGGGAGGCCATTCAG
CATGAGTCTGGCATCCTGGGCCCACTCCTGTATGGGGAGGTGGGGGACACCCTGCTCATCATCTTC
AAGAACCAGGCCTCCAGGCCCTACAACATCTACCCACATGGCATCACTGATGTCAGGCCCCTGTAC
AGCCGCAGGCTGCCAAAGGGGGTGAAACACCTCAAGGACTTCCCCATTCTGCCTGGGGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACTGTCACTGTGGAGGATGGACCAACCAAATCTGACCCCAGGTGCCTCACCAGA
TACTACTCCAGCTTTGTGAACATGGAGAGGGACCTGGCCTCTGGCCTGATTGGCCCACTGCTCATC
TGCTACAAGGAGTCTGTGGACCAGAGGGGAAACCAGATCATGTCTGACAAGAGGAATGTGATTCTG
TTCTCTGTCTTTGATGAGAACAGGAGCTGGTACCTGACTGAGAACATTCAGCGCTTCCTGCCCAAC
CCTGCTGGGGTGCAGCTGGAGGACCCTGAGTTCCAGGCCAGCAACATCATGCACTCCATCAATGGC
TATGTGTTTGACAGCCTCCAGCTTTCTGTCTGCCTGCATGAGGTGGCCTACTGGTACATTCTTTCT
ATTGGGGCCCAGACTGACTTCCTTTCTGTCTTCTTCTCTGGCTACACCTTCAAACACAAGATGGTG
TATGAGGACACCCTGACCCTCTTCCCATTCTCTGGGGAGACTGTGTTCATGAGCATGGAGAACCCT
GGCCTGTGGATTCTGGGATGCCACAACTCTGACTTCCGCAACAGGGGCATGACTGCCCTGCTCAAA
GTCTCCTCCTGTGACAAGAACACTGGGGACTACTATGAGGACAGCTATGAGGACATCTCTGCCTAC
CTGCTCAGCAAGAACAATGCCATTGAGCCCAGGAGCTTCAGCCAGAATCCACCTGTCCTGAAACGC
CACCAGAGGGAGATCACCAGGACCACCCTCCAGTCTGACCAGGAGGAGATTGACTATGATGACACC
ATTTCTGTGGAGATGAAGAAAGAGGACTTTGACATCTATGACGAGGACGAGAACCAGAGCCCAAGG
AGCTTCCAGAAGAAGACCAGGCACTACTTCATTGCTGCTGTGGAGCGCCTGTGGGACTATGGCATG
AGCTCCAGCCCCCATGTCCTCAGGAACAGGGCCCAGTCTGGCTCTGTGCCACAGTTCAAGAAAGTG

（続く）

【図３７Ｂ】

GTCTTCCAAGAGTTCACTGATGGCAGCTTCACCCAGCCCCTGTACAGAGGGGAGCTGAATGAGCAC
CTGGGACTCCTGGGCCCATACATCAGGGCTGAGGTGGAGGACAACATCATGGTGACCTTCCGCAAC
CAGGCCTCCAGGCCCTACAGCTTCTACAGCTCCCTCATCAGCTATGAGGAGGACCAGAGGCAGGGG
GCTGAGCCACGCAAGAACTTTGTGAAACCCAATGAAACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTCCAGCAC
CACATGGCCCCCACCAAGGATGAGTTTGACTGCAAGGCCTGGGCCTACTTCTCTGATGTGGACCTG
GAGAAGGATGTGCACTCTGGCCTGATTGGCCCACTCCTGGTCTGCCACACCAACACCCTGAACCCT
GCCCATGGAAGGCAAGTGACTGTGCAGGAGTTTGCCCTCTTCTTCACCATCTTTGATGAAACCAAG
AGCTGGTACTTCACTGAGAACATGGAGCGCAACTGCAGGGCCCCATGCAACATTCAGATGGAGGAC
CCCACCTTCAAAGAGAACTACCGCTTCCATGCCATCAATGGCTACATCATGGACACCCTGCCTGGG
CTTGTCATGGCCCAGGACCAGAGGATCAGGTGGTACCTGCTTTCTATGGGCTCCAATGAGAACATT
CACTCCATCCACTTCTCTGGGCATGTCTTCACTGTGCGCAAGAAGGAGGAGTACAAGATGGCCCTG
TACAACCTCTACCCTGGGGTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCCAAAGCTGGCATCTGGAGG
GTGGAGTGCCTCATTGGGGAGCACCTGCATGCTGGCATGAGCACCCTGTTCCTGGTCTACAGCAAC
AAGTGCCAGACCCCCCTGGGAATGGCCTCTGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACTGCCTCTGGC
CAGTATGGCCAGTGGGCCCCCAAGCTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGATCCATCAATGCCTGGAGC
ACCAAGGAGCCATTCAGCTGGATCAAAGTGGACCTGCTGGCCCCCATGATCATCCATGGCATCAAG
ACCCAGGGGGCCAGGCAGAAGTTCTCCAGCCTGTACATCAGCCAGTTCATCATCATGTACAGCCTG
GATGGCAAGAAATGGCAGACCTACAGAGGCAACTCCACTGGAACACTCATGGTCTTCTTTGGCAAT
GTGGACAGCTCTGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCCCCCAATCATCGCCAGATACATCAGGCTG
CACCCCACCCACTACAGCATCCGCAGCACCCTCAGGATGGAGCTGATGGGCTGTGACCTGAACTCC
TGCAGCATGCCCCTGGGCATGGAGAGCAAGGCCATTTCTGATGCCCAGATCACTGCCTCCAGCTAC
TTCACCAACATGTTTGCCACCTGGAGCCCAAGCAAGGCCAGGCTGCACCTCCAGGGAAGGAGCAAT
GCCTGGAGGCCCCAGGTCAACAACCCAAAGGAGTGGCTGCAGGTGGACTTCCAGAAGACCATGAAG
GTCACTGGGGTGACCACCCAGGGGGTCAAGAGCCTGCTCACCAGCATGTATGTGAAGGAGTTCCTG
ATCAGCTCCAGCCAGGATGGCCACCAGTGGACCCTCTTCTTCCAGAATGGCAAGGTCAAGGTGTTC
CAGGGCAACCAGGACAGCTTCACCCCTGTGGTGAACAGCCTGGACCCCCCCCTCCTGACCAGATAC
CTGAGGATTCACCCCCAGAGCTGGGTCCACCAGATTGCCCTGAGGATGGAGGTCCTGGGATGTGAG
GCCCAGGACCTGTACTGA （配列番号：97）

【図３８Ａ】

CS04m13-FL-NA

ATGCAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTTCCTGTGCCTGCTGAGGTTCTGCTTCTCTGCCACCAGG
AGATACTACCTGGGGGCTGTGGAGCTTTCTTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGGGAGCTGCCT
GTGGATGCCAGGTTCCCACCCAGAGTGCCCAAATCCTTCCCATTCAACACCTCTGTGGTCTACAAG
AAGACCCTCTTTGTGGAGTTCACTGACCACCTGTTCAACATTGCCAAACCCAGGCCACCCTGGATG
GGACTCCTGGGACCCACCATTCAGGCTGAGGTGTATGACACTGTGGTCATCACCCTCAAGAACATG
GCCTCCCACCCTGTGAGCCTGCATGCTGTGGGGGTCAGCTACTGGAAGGCCTCTGAGGGGGCTGAG
TATGATGACCAGACCTCCCAGAGGGAGAAGGAGGATGACAAAGTGTTCCCTGGGGGCAGCCACACC
TATGTGTGGCAGGTCCTCAAGGAGAATGGCCCCATGGCCTCTGACCCACTCTGCCTGACCTACTCC
TACCTTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATTGGGGCCCTGCTGGTGTGC
AGGGAGGGCTCCCTGGCCAAAGAGAAGACCCAGACCCTGCACAAGTTCATTCTCCTGTTTGCTGTC
TTTGATGAGGGCAAGAGCTGGCACTCTGAAACCAAGAACTCCCTGATGCAGGACAGGGATGCTGCC
TCTGCCAGGGCCTGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGGAGCCTGCCTGGACTC
ATTGGCTGCCACAGGAAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGGACAACCCCTGAGGTGCAC
TCCATTTTCCTGGAGGGCCACACCTTCCTGGTCAGGAACCACAGACAGGCCAGCCTGGAGATCAGC
CCCATCACCTTCCTCACTGCCCAGACCCTGCTGATGGACCTCGGACAGTTCCTGCTGTCCTGCCAC
ATCAGCTCCCACCAGCATGATGGCATGGAGGCCTATGTCAAGGTGGACAGCTGCCCTGAGGAGCCA
CAGCTCAGGATGAAGAACAATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGAGATG
GATGTGGTCCGCTTTGATGATGACAACAGCCCATCCTTCATTCAGATCAGGTCTGTGGCCAAGAAA
CACCCCAAGACCTGGGTGCACTACATTGCTGCTGAGGAGGAGGACTGGGACTATGCCCCACTGGTC
CTGGCCCCTGATGACAGGAGCTACAAGAGCCAGTACCTCAACAATGGCCCACAGAGGATTGGACGC
AAGTACAAGAAAGTCAGGTTCATGGCCTACACTGATGAAACCTTCAAGACCAGGGAGGCCATTCAG
CATGAGTCTGGCATCCTGGGCCCACTCCTGTATGGGGAGGTGGGGGACACCCTGCTCATCATCTTC
AAGAACCAGGCCTCCAGGCCCTACAACATCTACCCACATGGCATCACTGATGTCAGGCCCCTGTAC
AGCCGCAGGCTGCCAAAGGGGGTGAAACACCTCAAGGACTTCCCCATTCTGCCTGGGGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACTGTCACTGTGGAGGATGGACCAACCAAATCTGACCCCAGGTGCCTCACCAGA
TACTACTCCAGCTTTGTGAACATGGAGAGGGACCTGGCCTCTGGCCTGATTGGCCCACTGCTCATC
TGCTACAAGGAGTCTGTGGACCAGAGGGGAAACCAGATCATGTCTGACAAGAGGAATGTGATTCTG
TTCTCTGTCTTTGATGAGAACAGGAGCTGGTACCTGACTGAGAACATTCAGCGCTTCCTGCCCAAC
CCTGCTGGGGTGCAGCTGGAGGACCCTGAGTTCCAGGCCAGCAACATCATGCACTCCATCAATGGC
TATGTGTTTGACAGCCTCCAGCTTTCTGTCTGCCTGCATGAGGTGGCCTACTGGTACATTCTTTCT
ATTGGGGCCCAGACTGACTTCCTTTCTGTCTTCTTCTCTGGCTACACCTTCAAACACAAGATGGTG
TATGAGGACACCCTGACCCTCTTCCCATTCTCTGGGGAGACTGTGTTCATGAGCATGGAGAACCCT
GGCCTGTGGATTCTGGGATGCCACAACTCTGACTTCCGCAACAGGGGCATGACTGCCCTGCTCAAA
GTCTCCTCCTGTGACAAGAACACTGGGGACTACTATGAGGACAGCTATGAGGACATCTCTGCCTAC
CTGCTCAGCAAGAACAATACCACCTACGTGAACCGCTCCCTGAGCCAGAATCCACCTGTCCTGAAA
CGCCACCAGAGGGAGATCACCAGGACCACCCTCCAGTCTGACCAGGAGGAGATTGACTATGATGAC
ACCATTTCTGTGGAGATGAAGAAAGAGGACTTTGACATCTATGACGAGGACGAGAACCAGAGCCCA
AGGAGCTTCCAGAAGAAGACCAGGCACTACTTCATTGCTGCTGTGGAGCGCCTGTGGGACTATGGC
ATGAGCTCCAGCCCCCATGTCCTCAGGAACAGGGCCCAGTCTGGCTCTGTGCCACAGTTCAAGAAA

（続く）

【図３８Ｂ】

GTGGTCTTCCAAGAGTTCACTGATGGCAGCTTCACCCAGCCCCTGTACAGAGGGGAGCTGAATGAG
CACCTGGGACTCCTGGGCCCATACATCAGGGCTGAGGTGGAGGACAACATCATGGTGACCTTCCGC
AACCAGGCCTCCAGGCCCTACAGCTTCTACAGCTCCCTCATCAGCTATGAGGAGGACCAGAGGCAG
GGGGCTGAGCCACGCAAGAACTTTGTGAAACCCAATGAAACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTCCAG
CACCACATGGCCCCCACCAAGGATGAGTTTGACTGCAAGGCCTGGGCCTACTTCTCTGATGTGGAC
CTGGAGAAGGATGTGCACTCTGGCCTGATTGGCCCACTCCTGGTCTGCCACACCAACACCCTGAAC
CCTGCCCATGGAAGGCAAGTGACTGTGCAGGAGTTTGCCCTCTTCTTCACCATCTTTGATGAAACC
AAGAGCTGGTACTTCACTGAGAACATGGAGCGCAACTGCAGGGCCCCATGCAACATTCAGATGGAG
GACCCCACCTTCAAAGAGAACTACCGCTTCCATGCCATCAATGGCTACATCATGGACACCCTGCCT
GGGCTTGTCATGGCCCAGGACCAGAGGATCAGGTGGTACCTGCTTTCTATGGGCTCCAATGAGAAC
ATTCACTCCATCCACTTCTCTGGGCATGTCTTCACTGTGCGCAAGAAGGAGGAGTACAAGATGGCC
CTGTACAACCTCTACCCTGGGGTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCCAAAGCTGGCATCTGG
AGGGTGGAGTGCCTCATTGGGGAGCACCTGCATGCTGGCATGAGCACCCTGTTCCTGGTCTACAGC
AACAAGTGCCAGACCCCCCTGGGAATGGCCTCTGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACTGCCTCT
GGCCAGTATGGCCAGTGGGCCCCCAAGCTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGATCCATCAATGCCTGG
AGCACCAAGGAGCCATTCAGCTGGATCAAAGTGGACCTGCTGGCCCCCATGATCATCCATGGCATC
AAGACCCAGGGGGCCAGGCAGAAGTTCTCCAGCCTGTACATCAGCCAGTTCATCATCATGTACAGC
CTGGATGGCAAGAAATGGCAGACCTACAGAGGCAACTCCACTGGAACACTCATGGTCTTCTTTGGC
AATGTGGACAGCTCTGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCCCCCAATCATCGCCAGATACATCAGG
CTGCACCCCACCCACTACAGCATCCGCAGCACCCTCAGGATGGAGCTGATGGGCTGTGACCTGAAC
TCCTGCAGCATGCCCCTGGGCATGGAGAGCAAGGCCATTTCTGATGCCCAGATCACTGCCTCCAGC
TACTTCACCAACATGTTTGCCACCTGGAGCCCAAGCAAGGCCAGGCTGCACCTCCAGGGAAGGAGC
AATGCCTGGAGGCCCCAGGTCAACAACCCAAAGGAGTGGCTGCAGGTGGACTTCCAGAAGACCATG
AAGGTCACTGGGGTGACCACCCAGGGGGTCAAGAGCCTGCTCACCAGCATGTATGTGAAGGAGTTC
CTGATCAGCTCCAGCCAGGATGGCCACCAGTGGACCCTCTTCTTCCAGAATGGCAAGGTCAAGGTG
TTCCAGGGCAACCAGGACAGCTTCACCCCTGTGGTGAACAGCCTGGACCCCCCCCTCCTGACCAGA
TACCTGAGGATTCACCCCCAGAGCTGGGTCCACCAGATTGCCCTGAGGATGGAGGTCCTGGGATGT
GAGGCCCAGGACCTGTACTGA （配列番号：98）

【図３９Ａ】

CS23m13-FL-NA

ATGCAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTTCCTGTGCCTGCTGAGGTTCTGCTTCTCTGCCACCAGG
AGATACTACCTGGGCGCCGTGGAGCTGAGCTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGCGAGCTGCCT
GTGGACGCCAGGTTCCCCCCCAGAGTGCCCAAGAGCTTCCCCTTCAACACCTCAGTGGTGTACAAG
AAAGACCCTGTTCGTGGAGTTCACCGACCACCTGTTCAACATCGCCAAGCCCAGGCCCCCCTGGATG
GGCCTGCTGGGCCCCACCATCCAGGCCGAGGTGTACGACACCGTGGTGATCACCCTGAAGAACATG
GCCAGCCACCCCGTGAGCCTGCACGCCGTGGGCGTGAGCTACTGGAAGGCCTCTGAGGGCGCCGAG
TATGACGACCAGACCAGCCAGAGGGAGAAGGAGGACGACAAGGTGTTCCCCGGCGGCAGCCACACC
TACGTGTGGCAGGTGCTGAAGGAGAACGGCCCCATGGCCAGCGACCCCCTGTGCCTGACCTACAGC
TACCTGAGCCACGTGGACCTGGTGAAGGACCTGAACTCTGGCCTGATCGGCGCCCTGCTGGTGTGC
AGGGAGGGCAGCCTGGCCAAGGAGAAGACCCAGACCCTGCACAAGTTCATCCTGCTGTTCGCCGTG
TTCGATGAGGGCAAGAGCTGGCACAGCGAGACCAAGAACAGCCTGATGCAGGACAGGGATGCCGCC
TCTGCCAGGGCCTGGCCCAAGATGCACACCGTGAACGGCTACGTGAACAGGAGCCTGCCCGGCCTG
ATCGGCTGCCACAGGAAGTCTGTGTACTGGCACGTGATCGGCATGGGCACCACCCCCGAGGTGCAC
AGCATCTTCCTGGAGGGCCACACCTTCCTGGTGAGGAACCACAGGCAGGCCAGCCTGGAGATCAGC
CCCATCACCTTCCTGACCGCCCAGACCCTGCTGATGGACCTGGGCCAGTTCCTGCTGTCCTGCCAC
ATCAGCAGCCACCAGCACGACGGCATGGAGGCCTACGTGAAGGTGGACAGCTGCCCCGAGGAGCCC
CAGCTGAGGATGAAGAACAACGAGGAGGCCGAGGACTATGATGATGACCTGACCGACTCTGAGATG
GACGTGGTGAGGTTTGATGATGACAACAGCCCCAGCTTCATCCAGATCAGGTCTGTGGCCAAGAAG
CACCCCAAGACCTGGGTGCACTACATCGCCGCCGAGGAGGAGGACTGGGACTACGCCCCCCTGGTG
CTGGCCCCCGACGACAGGAGCTACAAGAGCCAGTACCTGAACAACGGCCCCCAGAGGATCGGCAGG
AAGTACAAGAAGGTCAGATTCATGGCCTACACCGACGAGACCTTCAAGACCAGGGAGGCCATCCAG
CACGAGTCTGGCATCCTGGGCCCCCTGCTGTACGGCGAGGTGGGCGACACCCTGCTGATCATCTTC
AAGAACCAGGCCAGCAGGCCCTACAACATCTACCCCCACGGCATCACCGATGTGAGGCCCCTGTAC
AGCAGGAGGCTGCCCAAGGGCGTGAAGCACCTGAAGGACTTCCCCATCCTGCCCGGCGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACCGTGACCGTGGAGGATGGCCCCACCAAGTCTGACCCCAGGTGCCTGACCAGG
TACTACAGCAGCTTCGTGAACATGGAGAGGGACCTGGCCTCTGGCCTGATCGGCCCCCTGCTGATC
TGCTACAAGGAGAGCGTGGACCAGAGGGGCAACCAGATCATGTCTGACAAGAGGAACGTGATCCTG
TTCTCTGTGTTCGATGAGAACAGGAGCTGGTATCTGACCGAGAACATCCAGAGGTTCCTGCCCAAC
CCCGCCGGCGTGCAGCTGGAGGACCCCGAGTTCCAGGCCAGCAACATCATGCACAGCATCAACGGC
TACGTGTTCGACAGCCTGCAGCTGTCTGTGTGCCTGCACGAGGTGGCCTACTGGTACATCCTGAGC
ATCGGCGCCCAGACCGACTTCCTGTCTGTGTTCTTCTCTGGCTACACCTTCAAGCACAAGATGGTG
TACGAGGACACCCTGACCCTGTTCCCCTTCAGCGGCGAGACCGTGTTCATGAGCATGGAGAACCCC
GGCCTGTGGATCCTGGGCTGCCACAACAGCGACTTCAGGAACAGGGGCATGACCGCCCTGCTGAAA
GTCAGCAGCTGCGACAAGAACACCGGCGACTACTACGAGGACAGCTACGAGGACATCAGCGCCTAC
CTGCTGAGCAAGAACAACACCACCTACGTGAACCGCTCCCTGAGCCAGAACCCCCCCGTGCTGAAG
AGGCACCAGAGGGAGATCACCAGGACCACCCTGCAGAGCGACCAGGAGGAGATCGACTATGATGAC
ACCATCAGCGTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTCGACATCTACGACGAGGACGAGAACCAGAGCCCC
AGGAGCTTCCAGAAGAAGACCAGGCACTACTTCATCGCCGCCGTGGAGAGGCTGTGGGACTATGGC
ATGAGCAGCAGCCCCCACGTGCTGAGGAACAGGGCCCAGAGCGGCAGCGTGCCCCAGTTCAAGAAG

（続く）

【図３９Ｂ】

GTGGTGTTCCAGGAGTTCACCGACGGCAGCTTCACCCAGCCCCTGTACAGAGGCGAGCTGAACGAG
CACCTGGGCCTGCTGGGCCCCTACATCAGGGCCGAGGTGGAGGACAACATCATGGTGACCTTCAGG
AACCAGGCCAGCAGGCCCTACAGCTTCTACAGCAGCCTGATCAGCTACGAGGAGGACCAGAGGCAG
GGCGCCGAGCCCAGGAAGAACTTCGTGAAGCCCAACGAGACCAAGACCTACTTCTGGAAGGTGCAG
CACCACATGGCCCCCACCAAGGACGAGTTCGACTGCAAGGCCTGGGCCTACTTCTCTGATGTGGAC
CTGGAGAAGGACGTGCACAGCGGCCTGATCGGCCCCCTGCTGGTGTGCCACACCAACACCCTGAAC
CCCGCCCACGGCAGGCAGGTGACCGTGCAGGAGTTCGCCCTGTTCTTCACCATCTTCGACGAGACC
AAGAGCTGGTACTTCACCGAGAACATGGAGAGGAACTGCAGGGCCCCCTGCAACATCCAGATGGAG
GACCCCACCTTCAAGGAGAACTACAGGTTCCACGCCATCAACGGCTACATCATGGACACCCTGCCC
GGCCTGGTGATGGCCCAGGACCAGAGGATCAGGTGGTATCTGCTGAGCATGGGCAGCAACGAGAAC
ATCCACAGCATCCACTTCAGCGGCCACGTGTTCACCGTGAGGAAGAAGGAGGAGTACAAGATGGCC
CTGTACAACCTGTACCCCGGCGTGTTCGAGACCGTGGAGATGCTGCCCAGCAAGGCCGGCATCTGG
AGGGTGGAGTGCCTGATCGGCGAGCACCTGCACGCCGGCATGAGCACCCTGTTCCTGGTGTACAGC
AACAAGTGCCAGACCCCCCTGGGCATGGCCAGCGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACCGCCTCT
GGCCAGTACGGCCAGTGGGCCCCCAAGCTGGCCAGGCTGCACTACAGCGGCAGCATCAACGCCTGG
AGCACCAAGGAGCCCTTCAGCTGGATCAAGGTGGACCTGCTGGCCCCCATGATCATCCACGGCATC
AAGACCCAGGGCGCCAGGCAGAAGTTCAGCAGCCTGTACATCAGCCAGTTCATCATCATGTACAGC
CTGGACGGCAAGAAGTGGCAGACCTACAGGGGCAACAGCACCGGCACCCTGATGGTGTTCTTCGGC
AACGTGGACAGCAGCGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCCCCCCATCATCGCCAGGTACATCAGG
CTGCACCCCACCCACTACAGCATCAGGAGCACCCTGCGGATGGAACTGATGGGCTGCGACCTGAAC
AGCTGCAGCATGCCCCTGGGCATGGAGAGCAAGGCCATCTCTGACGCCCAGATCACCGCCAGCAGC
TACTTCACCAACATGTTCGCCACCTGGAGCCCCAGCAAGGCCAGGCTGCACCTGCAGGGCAGGAGC
AACGCCTGGAGGCCCCAGGTGAACAACCCCAAGGAGTGGCTGCAGGTGGACTTCCAGAAGACCATG
AAGGTGACCGGCGTGACCACCCAGGGCGTGAAGAGCCTGCTGACCAGCATGTACGTGAAGGAGTTC
CTGATCAGCAGCAGGCAGGACGGCCACCAGTGGACCCTGTTCTTCCAGAACGGCAAAGTGAAGGTG
TTCCAGGGCAACCAGGACAGCTTCACCCCCGTGGTGAACAGCCTGGACCCCCCCCTGCTGACCAGG
TATCTGAGGATCCACCCCCAGAGCTGGGTGCACCAGATCGCCCTGAGAATGGAAGTGCTGGGATGC
GAGGCCCAGGACCTGTACTGA （配列番号：99）

【図４０Ａ】

CS23m3-FL-NA

ATGCAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTTCCTGTGCCTGCTGAGGTTCTGCTTCTCTGCCACCAGG
AGATACTACCTGGGCGCCGTGGAGCTGAGCTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGCGAGCTGCCT
GTGGACGCCAGGTTCCCCCCCAGAGTGCCCAAGAGCTTCCCCTTCAACACCTCAGTGGTGTACAAG
AAAGACCCTGTTCGTGGAGTTCACCGACCACCTGTTCAACATCGCCAAGCCCAGGCCCCCCTGGATG
GGCCTGCTGGGCCCCACCATCCAGGCCGAGGTGTACGACACCGTGGTGATCACCCTGAAGAACATG
GCCAGCCACCCCGTGAGCCTGCACGCCGTGGGCGTGAGCTACTGGAAGGCCTCTGAGGGCGCCGAG
TATGACGACCAGACCAGCCAGAGGGAGAAGGAGGACGACAAGGTGTTCCCCGGCGGCAGCCACACC
TACGTGTGGCAGGTGCTGAAGGAGAACGGCCCCATGGCCAGCGACCCCCTGTGCCTGACCTACAGC
TACCTGAGCCACGTGGACCTGGTGAAGGACCTGAACTCTGGCCTGATCGGCGCCCTGCTGGTGTGC
AGGGAGGGCAGCCTGGCCAAGGAGAAGACCCAGACCCTGCACAAGTTCATCCTGCTGTTCGCCGTG
TTCGATGAGGGCAAGAGCTGGCACAGCGAGACCAAGAACAGCCTGATGCAGGACAGGGATGCCGCC
TCTGCCAGGGCCTGGCCCAAGATGCACACCGTGAACGGCTACGTGAACAGGAGCCTGCCCGGCCTG
ATCGGCTGCCACAGGAAGTCTGTGTACTGGCACGTGATCGGCATGGGCACCACCCCCGAGGTGCAC
AGCATCTTCCTGGAGGGCCACACCTTCCTGGTGAGGAACCACAGGCAGGCCAGCCTGGAGATCAGC
CCCATCACCTTCCTGACCGCCCAGACCCTGCTGATGGACCTGGGCCAGTTCCTGCTGTTCTGCCAC
ATCAGCAGCCACCAGCACGACGGCATGGAGGCCTACGTGAAGGTGGACAGCTGCCCCGAGGAGCCC
CAGCTGAGGATGAAGAACAACGAGGAGGCCGAGGACTATGATGATGACCTGACCGACTCTGAGATG
GACGTGGTGAGGTTTGATGATGACAACAGCCCCAGCTTCATCCAGATCAGGTCTGTGGCCAAGAAG
CACCCCAAGACCTGGGTGCACTACATCGCCGCCGAGGAGGAGGACTGGGACTACGCCCCCCTGGTG
CTGGCCCCCGACGACAGGAGCTACAAGAGCCAGTACCTGAACAACGGCCCCCAGAGGATCGGCAGG
AAGTACAAGAAGGTCAGATTCATGGCCTACACCGACGAGACCTTCAAGACCAGGGAGGCCATCCAG
CACGAGTCTGGCATCCTGGGCCCCCTGCTGTACGGCGAGGTGGGCGACACCCTGCTGATCATCTTC
AAGAACCAGGCCAGCAGGCCCTACAACATCTACCCCCACGGCATCACCGATGTGAGGCCCCTGTAC
AGCAGGAGGCTGCCCAAGGGCGTGAAGCACCTGAAGGACTTCCCCATCCTGCCCGGCGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACCGTGACCGTGGAGGATGGCCCCACCAAGTCTGACCCCAGGTGCCTGACCAGG
TACTACAGCAGCTTCGTGAACATGGAGAGGGACCTGGCCTCTGGCCTGATCGGCCCCCTGCTGATC
TGCTACAAGGAGAGCGTGGACCAGAGGGGCAACCAGATCATGTCTGACAAGAGGAACGTGATCCTG
TTCTCTGTGTTCGATGAGAACAGGAGCTGGTATCTGACCGAGAACATCCAGAGGTTCCTGCCCAAC
CCCGCCGGCGTGCAGCTGGAGGACCCCGAGTTCCAGGCCAGCAACATCATGCACAGCATCAACGGC
TACGTGTTCGACAGCCTGCAGCTGTCTGTGTGCCTGCACGAGGTGGCCTACTGGTACATCCTGAGC
ATCGGCGCCCAGACCGACTTCCTGTCTGTGTTCTTCTCTGGCTACACCTTCAAGCACAAGATGGTG
TACGAGGACACCCTGACCCTGTTCCCCTTCAGCGGCGAGACCGTGTTCATGAGCATGGAGAACCCC
GGCCTGTGGATCCTGGGCTGCCACAACAGCGACTTCAGGAACAGGGGCATGACCGCCCTGCTGAAA
GTCAGCAGCTGCGACAAGAACACCGGCGACTACTACGAGGACAGCTACGAGGACATCAGCGCCTAC
CTGCTGAGCAAGAACAACACCACCTACGTGAACCGCTCCCTGAGCCAGAACCCCCCCGTGCTGAAG
AGGCACCAGAGGGAGATCACCAGGACCACCCTGCAGAGCGACCAGGAGGAGATCGACTATGATGAC
ACCATCAGCGTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTCGACATCTACGACGAGGACGAGAACCAGAGCCCC
AGGAGCTTCCAGAAGAAGACCAGGCACTACTTCATCGCCGCCGTGGAGAGGCTGTGGGACTATGGC
ATGAGCAGCAGCCCCCACGTGCTGAGGAACAGGGCCCAGAGCGGCAGCGTGCCCCAGTTCAAGAAG

（続く）

【図４０Ｂ】

GTGGTGTTCCAGGAGTTCACCGACGGCAGCTTCACCCAGCCCCTGTACAGAGGCGAGCTGAACGAG
CACCTGGGCCTGCTGGGCCCCTACATCAGGGCCGAGGTGGAGGACAACATCATGGTGACCTTCAGG
AACCAGGCCAGCAGGCCCTACAGCTTCTACAGCAGCCTGATCAGCTACGAGGAGGACCAGAGGCAG
GGCGCCGAGCCCAGGAAGAACTTCGTGAAGCCCAACGAGACCAAGACCTACTTCTGGAAGGTGCAG
CACCACATGGCCCCCACCAAGGACGAGTTCGACTGCAAGGCCTGGGCCTACTTCTCTGATGTGGAC
CTGGAGAAGGACGTGCACAGCGGCCTGATCGGCCCCCTGCTGGTGTGCCACACCAACACCCTGAAC
CCCGCCCACGGCAGGCAGGTGACCGTGCAGGAGTTCGCCCTGTTCTTCACCATCTTCGACGAGACC
AAGAGCTGGTACTTCACCGAGAACATGGAGAGGAACTGCAGGGCCCCCTGCAACATCCAGATGGAG
GACCCCACCTTCAAGGAGAACTACAGGTTCCACGCCATCAACGGCTACATCATGGACACCCTGCCC
GGCCTGGTGATGGCCCAGGACCAGAGGATCAGGTGGTATCTGCTGAGCATGGGCAGCAACGAGAAC
ATCCACAGCATCCACTTCAGCGGCCACGTGTTCACCGTGAGGAAGAAGGAGGAGTACAAGATGGCC
CTGTACAACCTGTACCCCGGCGTGTTCGAGACCGTGGAGATGCTGCCCAGCAAGGCCGGCATCTGG
AGGGTGGAGTGCCTGATCGGCGAGCACCTGCACGCCGGCATGAGCACCCTGTTCCTGGTGTACAGC
AACAAGTGCCAGACCCCCCTGGGCATGGCCAGCGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACCGCCTCT
GGCCAGTACGGCCAGTGGGCCCCCAAGCTGGCCAGGCTGCACTACAGCGGCAGCATCAACGCCTGG
AGCACCAAGGAGCCCTTCAGCTGGATCAAGGTGGACCTGCTGGCCCCCATGATCATCCACGGCATC
AAGACCCAGGGCGCCAGGCAGAAGTTCAGCAGCCTGTACATCAGCCAGTTCATCATCATGTACAGC
CTGGACGGCAAGAAGTGGCAGACCTACAGGGGCAACAGCACCGGCACCCTGATGGTGTTCTTCGGC
AACGTGGACAGCAGCGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCCCCCCATCATCGCCAGGTACATCAGG
CTGCACCCCACCCACTACAGCATCAGGAGCACCCTGCGGATGGAACTGATGGGCTGCGACCTGAAC
AGCTGCAGCATGCCCCTGGGCATGGAGAGCAAGGCCATCTCTGACGCCCAGATCACCGCCAGCAGC
TACTTCACCAACATGTTCGCCACCTGGAGCCCCAGCAAGGCCAGGCTGCACCTGCAGGGCAGGAGC
AACGCCTGGAGGCCCCAGGTGAACAACCCCAAGGAGTGGCTGCAGGTGGACTTCCAGAAGACCATG
AAGGTGACCGGCGTGACCACCCAGGGCGTGAAGAGCCTGCTGACCAGCATGTACGTGAAGGAGTTC
CTGATCAGCAGCAGCCAGGACGGCCACCAGTGGACCCTGTTCTTCCAGAACGGCAAAGTGAAGGTG
TTCCAGGGCAACCAGGACAGCTTCACCCCCGTGGTGAACAGCCTGGACCCCCCCCTGCTGACCAGG
TATCTGAGGATCCACCCCCAGAGCTGGGTGCACCAGATCGCCCTGAGAATGGAAGTGCTGGGATGC
GAGGCCCAGGACCTGTACTGA （配列番号：100）

【図４１Ａ】

CS23m2-FL-NA

ATGCAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTTCCTGTGCCTGCTGAGGTTCTGCTTCTCTGCCACCAGG
AGATACTACCTGGGCGCCGTGGAGCTGAGCTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGCGAGCTGCCT
GTGGACGCCAGGTTCCCCCCCAGAGTGCCCAAGAGCTTCCCCTTCAACACCTCAGTGGTGTACAAG
AAAGACCCTGTTCGTGGAGTTCACCGACCACCTGTTCAACATCGCCAAGCCCAGGCCCCCCTGGATG
GGCCTGCTGGGCCCCACCATCCAGGCCGAGGTGTACGACACCGTGGTGGTCACCCTGAAGAACATG
GCCAGCCACCCCGTGAGCCTGCACGCCGTGGGCGTGAGCTACTGGAAGTCCTCTGAGGGCGCCGAG
TATGACGACCAGACCAGCCAGAGGGAGAAGGAGGACGACAAGGTGTTCCCCGGCAAGAGCCACACC
TACGTGTGGCAGGTGCTGAAGGAGAACGGCCCCACTGCCAGCGACCCCCCCTGCCTGACCTACAGC
TACCTGAGCCACGTGGACCTGGTGAAGGACCTGAACTCTGGCCTGATCGGCGCCCTGCTGGTGTGC
AGGGAGGGCAGCCTGGCCAAGGAGAAGACCCAGACCCTGCACAAGTTCATCCTGCTGTTCGCCGTG
TTCGATGAGGGCAAGAGCTGGCACAGCGAGACCAAGAACAGCCTGATGCAGGACAGGGATGCGCC
TCTGCCAGGGCCTGGCCCAAGATGCACACCGTGAACGGCTACGTGAACAGGAGCCTGCCCGGCCTG
ATCGGCTGCCACAGGAAGTCTGTGTACTGGCACGTGATCGGCATGGGCACCACCCCCGAGGTGCAC
AGCATCTTCCTGGAGGGCCACACCTTCCTGGTGAGGAACCACAGGCAGGCCAGCCTGGAGATCAGC
CCCATCACCTTCCTGACCGCCCAGACCCTGCTGATGGACCTGGGCCAGTTCCTGCTGTTCTGCCAC
ATCAGCAGCCACCAGCACGACGGCATGGAGGCCTACGTGAAGGTGGACAGCTGCCCCGAGGAGCCC
CAGCTGAGGATGAAGAACAACGAGGAGGCCGAGGACTATGATGATGACCTGACCGACTCTGAGATG
GACGTGGTGAGGTTTGATGATGACAACAGCCCCAGCTTCATCCAGATCAGGTCTGTGGCCAAGAAG
CACCCCAAGACCTGGGTGCACTACATCGCCGCCGAGGAGGAGGACTGGGACTACGCCCCCCTGGTG
CTGGCCCCCGACGACAGGAGCTACAAGAGCCAGTACCTGAACAACGGCCCCCAGAGGATCGGCAGG
AAGTACAAGAAGGTCAGATTCATGGCCTACACCGACGAGACCTTCAAGACCAGGGAGGCCATCCAG
CACGAGTCTGGCATCCTGGGCCCCCTGCTGTACGGCGAGGTGGGCGACACCCTGCTGATCATCTTC
AAGAACCAGGCCAGCAGGCCCTACAACATCTACCCCCACGGCATCACCGATGTGAGGCCCCTGTAC
AGCAGGAGGCTGCCCAAGGGCGTGAAGCACCTGAAGGACTTCCCCATCCTGCCCGGCGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACCGTGACCGTGGAGGATGGCCCCACCAAGTCTGACCCCAGGTGCCTGACCAGG
TACTACAGCAGCTTCGTGAACATGGAGAGGGACCTGGCCTCTGGCCTGATCGGCCCCCTGCTGATC
TGCTACAAGGAGAGCGTGGACCAGAGGGGCAACCAGATCATGTCTGACAAGAGGAACGTGATCCTG
TTCTCTGTGTTCGATGAGAACAGGAGCTGGTATCTGACCGAGAACATCCAGAGGTTCCTGCCCAAC
CCCGCCGGCGTGCAGCTGGAGGACCCCGAGTTCCAGGCCAGCAACATCATGCACAGCATCAACGGC
TACGTGTTCGACAGCCTGCAGCTGTCTGTGTGCCTGCACGAGGTGGCCTACTGGTACATCCTGAGC
ATCGGCGCCCAGACCGACTTCCTGTCTGTGTTCTTCTCTGGCTACACCTTCAAGCACAAGATGGTG
TACGAGGACACCCTGACCCTGTTCCCCTTCAGCGGCGAGACCGTGTTCATGAGCATGGAGAACCCC
GGCCTGTGGATCCTGGGCTGCCACAACAGCGACTTCAGGAACAGGGGCATGACCGCCCTGCTGAAA
GTCAGCAGCTGCGACAAGAACACCGGCGACTACTACGAGGACAGCTACGAGGACATCAGCGCCTAC
CTGCTGAGCAAGAACAACGCCATCGAGCCCAGGAGCTTCAGCCAGAACCCCCCCGTGCTGAAGAGG
CACCAGAGGGAGATCACCAGGACCACCCTGCAGAGCGACCAGGAGGAGATCGACTATGATGACACC
ATCAGCGTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTCGACATCTACGACGAGGACGAGAACCAGAGCCCCAGG
AGCTTCCAGAAGAAGACCAGGCACTACTTCATCGCCGCCGTGGAGAGGCTGTGGGACTATGGCATG
AGCAGCAGCCCCCACGTGCTGAGGAACAGGGCCCAGAGCGGCAGCGTGCCCCAGTTCAAGAAGGTG

（続く）

【図４１Ｂ】

GTGTTCCAGGAGTTCACCGACGGCAGCTTCACCCAGCCCCTGTACAGAGGCGAGCTGAACGAGCAC
CTGGGCCTGCTGGGCCCCTACATCAGGGCCGAGGTGGAGGACAACATCATGGTGACCTTCAGGAAC
CAGGCCAGCAGGCCCTACAGCTTCTACAGCAGCCTGATCAGCTACGAGGAGGACCAGAGGCAGGGC
GCCGAGCCCAGGAAGAACTTCGTGAAGCCCAACGAGACCAAGACCTACTTCTGGAAGGTGCAGCAC
CACATGGCCCCCACCAAGGACGAGTTCGACTGCAAGGCCTGGGCCTACTTCTCTGATGTGGACCTG
GAGAAGGACGTGCACAGCGGCCTGATCGGCCCCCTGCTGGTGTGCCACACCAACACCCTGAACCCC
GCCCACGGCAGGCAGGTGACCGTGCAGGAGTTCGCCCTGTTCTTCACCATCTTCGACGAGACCAAG
AGCTGGTACTTCACCGAGAACATGGAGAGGAACTGCAGGGCCCCCTGCAACATCCAGATGGAGGAC
CCCACCTTCAAGGAGAACTACAGGTTCCACGCCATCAACGGCTACATCATGGACACCCTGCCCGGC
CTGGTGATGGCCCAGGACCAGAGGATCAGGTGGTATCTGCTGAGCATGGGCAGCAACGAGAACATC
CACAGCATCCACTTCAGCGGCCACGTGTTCACCGTGAGGAAGAAGGAGGAGTACAAGATGGCCCTG
TACAACCTGTACCCCGGCGTGTTCGAGACCGTGGAGATGCTGCCCAGCAAGGCCGGCATCTGGAGG
GTGGAGTGCCTGATCGGCGAGCACCTGCACGCCGGCATGAGCACCCTGTTCCTGGTGTACAGCAAC
AAGTGCCAGACCCCCCTGGGCATGGCCAGCGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACCGCCTCTGGC
CAGTACGGCCAGTGGGCCCCCAAGCTGGCCAGGCTGCACTACAGCGGCAGCATCAACGCCTGGAGC
ACCAAGGAGCCCTTCAGCTGGATCAAGGTGGACCTGCTGGCCCCCATGATCATCCACGGCATCAAG
ACCCAGGGCGCCAGGCAGAAGTTCAGCAGCCTGTACATCAGCCAGTTCATCATCATGTACAGCCTG
GACGGCAAGAAGTGGCAGACCTACAGGGGCAACAGCACCGGCACCCTGATGGTGTTCTTCGGCAAC
GTGGACAGCAGCGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCCCCCCATCATCGCCAGGTACATCAGGCTG
CACCCCACCCACTACAGCATCAGGAGCACCCTGCGGATGGAACTGATGGGCTGCGACCTGAACAGC
TGCAGCATGCCCCTGGGCATGGAGAGCAAGGCCATCTCTGACGCCCAGATCACCGCCAGCAGCTAC
TTCACCAACATGTTCGCCACCTGGAGCCCCAGCAAGGCCAGGCTGCACCTGCAGGGCAGGAGCAAC
GCCTGGAGGCCCCAGGTGAACAACCCCAAGGAGTGGCTGCAGGTGGACTTCCAGAAGACCATGAAG
GTGACCGGCGTGACCACCCAGGGCGTGAAGAGCCTGCTGACCAGCATGTACGTGAAGGAGTTCCTG
ATCAGCAGCAGCCAGGACGGCCACCAGTGGACCCTGTTCTTCCAGAACGGCAAAGTGAAGGTGTTC
CAGGGCAACCAGGACAGCTTCACCCCCGTGGTGAACAGCCTGGACCCCCCCCTGCTGACCAGGTAT
CTGAGGATCCACCCCCAGAGCTGGGTGCACCAGATCGCCCTGAGAATGGAAGTGCTGGGATGCGAG
GCCCAGGACCTGTACTGA （配列番号：101）

【図４２Ａ】

CS23m1-FL-NA

ATGCAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTTCCTGTGCCTGCTGAGGTTCTGCTTCTCTGCCACCAGG
AGATACTACCTGGGCGCCGTGGAGCTGAGCTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGCGAGCTGCCT
GTGGACGCCAGGTTCCCCCCCAGAGTGCCCAAGAGCTTCCCCTTCAACACCTCAGTGGTGTACAAG
AAAGACCCTGTTCGTGGAGTTCACCGACCACCTGTTCAACATCGCCAAGCCCAGGCCCCCCTGGATG
GGCCTGCTGGGCCCCACCATCCAGGCCGAGGTGTACGACACCGTGGTGATCACCCTGAAGAACATG
GCCAGCCACCCCGTGAGCCTGCACGCCGTGGGCGTGAGCTACTGGAAGCCTCTGAGGGCGCCGAG
TATGACGACCAGACCAGCCAGAGGGAGAAGGAGGACGACAAGGTGTTCCCCGGCAAGAGCCACACC
TACGTGTGGCAGGTGCTGAAGGAGAACGGCCCCATGGCCAGCGACCCCCTGTGCCTGACCTACAGC
TACCTGAGCCACGTGGACCTGGTGAAGGACCTGAACTCTGGCCTGATCGGCGCCCTGCTGGTGTGC
AGGGAGGGCAGCCTGGCCAAGGAGAAGACCCAGACCCTGCACAAGTTCATCCTGCTGTTCGCCGTG
TTCGATGAGGGCAAGAGCTGGCACAGCGAGACCAAGAACAGCCTGATGCAGGACAGGGATGCGCC
TCTGCCAGGGCCTGGCCCAAGATGCACACCGTGAACGGCTACGTGAACAGGAGCCTGCCCGGCCTG
ATCGGCTGCCACAGGAAGTCTGTGTACTGGCACGTGATCGGCATGGGCACCACCCCCGAGGTGCAC
AGCATCTTCCTGGAGGGCCACACCTTCCTGGTGAGGAACCACAGGCAGGCCAGCCTGGAGATCAGC
CCCATCACCTTCCTGACCGCCCAGACCCTGCTGATGGACCTGGGCCAGTTCCTGCTGTTCTGCCAC
ATCAGCAGCCACCAGCACGACGGCATGGAGGCCTACGTGAAGGTGGACAGCTGCCCCGAGGAGCCC
CAGCTGAGGATGAAGAACAACGAGGAGGCCGAGGACTATGATGATGACCTGACCGACTCTGAGATG
GACGTGGTGAGGTTTGATGATGACAACAGCCCCAGCTTCATCCAGATCAGGTCTGTGGCCAAGAAG
CACCCCAAGACCTGGGTGCACTACATCGCCGCCGAGGAGGAGGACTGGGACTACGCCCCCCTGGTG
CTGGCCCCCGACGACAGGAGCTACAAGAGCCAGTACCTGAACAACGGCCCCCAGAGGATCGGCAGG
AAGTACAAGAAGGTCAGATTCATGGCCTACACCGACGAGACCTTCAAGACCAGGGAGGCCATCCAG
CACGAGTCTGGCATCCTGGGCCCCCTGCTGTACGGCGAGGTGGGCGACACCCTGCTGATCATCTTC
AAGAACCAGGCCAGCAGGCCCTACAACATCTACCCCCACGGCATCACCGATGTGAGGCCCCTGTAC
AGCAGGAGGCTGCCCAAGGGCGTGAAGCACCTGAAGGACTTCCCCATCCTGCCCGGCGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACCGTGACCGTGGAGGATGGCCCCACCAAGTCTGACCCCAGGTGCCTGACCAGG
TACTACAGCAGCTTCGTGAACATGGAGAGGGACCTGGCCTCTGGCCTGATCGGCCCCCTGCTGATC
TGCTACAAGGAGAGCGTGGACCAGAGGGGCAACCAGATCATGTCTGACAAGAGGAACGTGATCCTG
TTCTCTGTGTTCGATGAGAACAGGAGCTGGTATCTGACCGAGAACATCCAGAGGTTCCTGCCCAAC
CCCGCCGGCGTGCAGCTGGAGGACCCCGAGTTCCAGGCCAGCAACATCATGCACAGCATCAACGGC
TACGTGTTCGACAGCCTGCAGCTGTCTGTGTGCCTGCACGAGGTGGCCTACTGGTACATCCTGAGC
ATCGGCGCCCAGACCGACTTCCTGTCTGTGTTCTTCTCTGGCTACACCTTCAAGCACAAGATGGTG
TACGAGGACACCCTGACCCTGTTCCCCTTCAGCGGCGAGACCGTGTTCATGAGCATGGAGAACCCC
GGCCTGTGGATCCTGGGCTGCCACAACAGCGACTTCAGGAACAGGGGCATGACCGCCCTGCTGAAA
GTCAGCAGCTGCGACAAGAACACCGGCGACTACTACGAGGACAGCTACGAGGACATCAGCGCCTAC
CTGCTGAGCAAGAACAACGCCATCGAGCCCAGGAGCTTCAGCCAGAACCCCCCCGTGCTGAAGAGG
CACCAGAGGGAGATCACCAGGACCACCCTGCAGAGCGACCAGGAGGAGATCGACTATGATGACACC
ATCAGCGTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTCGACATCTACGACGAGGACGAGAACCAGAGCCCCAGG
AGCTTCCAGAAGAAGACCAGGCACTACTTCATCGCCGCCGTGGAGAGGCTGTGGGACTATGGCATG
AGCAGCAGCCCCCACGTGCTGAGGAACAGGGCCCAGAGCGGCAGCGTGCCCCAGTTCAAGAAGGTG

（続く）

【図４２Ｂ】

GTGTTCCAGGAGTTCACCGACGGCAGCTTCACCCAGCCCCTGTACAGAGGCGAGCTGAACGAGCAC
CTGGGCCTGCTGGGCCCCTACATCAGGGCCGAGGTGGAGGACAACATCATGGTGACCTTCAGGAAC
CAGGCCAGCAGGCCCTACAGCTTCTACAGCAGCCTGATCAGCTACGAGGAGGACCAGAGGCAGGGC
GCCGAGCCCAGGAAGAACTTCGTGAAGCCCAACGAGACCAAGACCTACTTCTGGAAGGTGCAGCAC
CACATGGCCCCCACCAAGGACGAGTTCGACTGCAAGGCCTGGGCCTACTTCTCTGATGTGGACCTG
GAGAAGGACGTGCACAGCGGCCTGATCGGCCCCCTGCTGGTGTGCCACACCAACACCCTGAACCCC
GCCCACGGCAGGCAGGTGACCGTGCAGGAGTTCGCCCTGTTCTTCACCATCTTCGACGAGACCAAG
AGCTGGTACTTCACCGAGAACATGGAGAGGAACTGCAGGGCCCCCTGCAACATCCAGATGGAGGAC
CCCACCTTCAAGGAGAACTACAGGTTCCACGCCATCAACGGCTACATCATGGACACCCTGCCCGGC
CTGGTGATGGCCCAGGACCAGAGGATCAGGTGGTATCTGCTGAGCATGGGCAGCAACGAGAACATC
CACAGCATCCACTTCAGCGGCCACGTGTTCACCGTGAGGAAGAAGGAGGAGTACAAGATGGCCCTG
TACAACCTGTACCCCGGCGTGTTCGAGACCGTGGAGATGCTGCCCAGCAAGGCCGGCATCTGGAGG
GTGGAGTGCCTGATCGGCGAGCACCTGCACGCCGGCATGAGCACCCTGTTCCTGGTGTACAGCAAC
AAGTGCCAGACCCCCCTGGGCATGGCCAGCGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACCGCCTCTGGC
CAGTACGGCCAGTGGGCCCCCAAGCTGGCCAGGCTGCACTACAGCGGCAGCATCAACGCCTGGAGC
ACCAAGGAGCCCTTCAGCTGGATCAAGGTGGACCTGCTGGCCCCCATGATCATCCACGGCATCAAG
ACCCAGGGCGCCAGGCAGAAGTTCAGCAGCCTGTACATCAGCCAGTTCATCATCATGTACAGCCTG
GACGGCAAGAAGTGGCAGACCTACAGGGGCAACAGCACCGGCACCCTGATGGTGTTCTTCGGCAAC
GTGGACAGCAGCGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCCCCCCATCATCGCCAGGTACATCAGGCTG
CACCCCACCCACTACAGCATCAGGAGCACCCTGCGGATGGAACTGATGGGCTGCGACCTGAACAGC
TGCAGCATGCCCCTGGGCATGGAGAGCAAGGCCATCTCTGACGCCCAGATCACCGCCAGCAGCTAC
TTCACCAACATGTTCGCCACCTGGAGCCCCAGCAAGGCCAGGCTGCACCTGCAGGGCAGGAGCAAC
GCCTGGAGGCCCCAGGTGAACAACCCCAAGGAGTGGCTGCAGGTGGACTTCCAGAAGACCATGAAG
GTGACCGGCGTGACCACCCAGGGCGTGAAGAGCCTGCTGACCAGCATGTACGTGAAGGAGTTCCTG
ATCAGCAGCAGCCAGGACGGCCACCAGTGGACCCTGTTCTTCCAGAACGGCAAAGTGAAGGTGTTC
CAGGGCAACCAGGACAGCTTCACCCCCGTGGTGAACAGCCTGGACCCCCCCCTGCTGACCAGGTAT
CTGAGGATCCACCCCCAGAGCTGGGTGCACCAGATCGCCCTGAGAATGGAAGTGCTGGGATGCGAG
GCCCAGGACCTGTACTGA （配列番号：102）

【図４３Ａ】

CS23m23-FL-NA

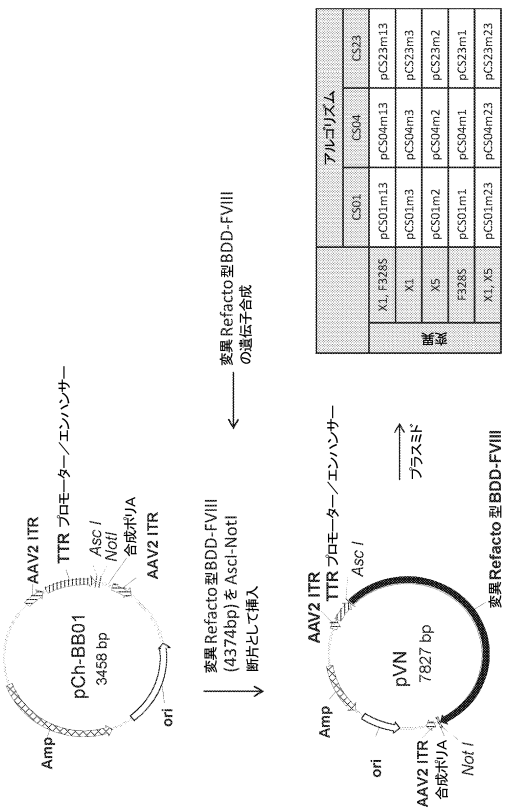
ATGCAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTTCCTGTGCCTGCTGAGGTTCTGCTTCTCTGCCACCAGG
AGATACTACCTGGGCGCCGTGGAGCTGAGCTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGCGAGCTGCCT
GTGGACGCCAGGTTCCCCCCCAGAGTGCCCAAGAGCTTCCCCTTCAACACCTCAGTGGTGTACAAG
AAAGACCCTGTTCGTGGAGTTCACCGACCACCTGTTCAACATCGCCAAGCCCAGGCCCCCCTGGATG
GGCCTGCTGGGCCCCACCATCCAGGCCGAGGTGTACGACACCGTGGTGGTCACCCTGAAGAACATG
GCCAGCCACCCCGTGAGCCTGCACGCCGTGGGCGTGAGCTACTGGAAGTCCTCTGAGGGCGCCGAG
TATGACGACCAGACCAGCCAGAGGGAGAAGGAGGACGACAAGGTGTTCCCCGGCAAGAGCCACACC
TACGTGTGGCAGGTGCTGAAGGAGAACGGCCCCACTGCCAGCGACCCCCCCTGCCTGACCTACAGC
TACCTGAGCCACGTGGACCTGGTGAAGGACCTGAACTCTGGCCTGATCGGCGCCCTGCTGGTGTGC
AGGGAGGGCAGCCTGGCCAAGGAGAAGACCCAGACCCTGCACAAGTTCATCCTGCTGTTCGCCGTG
TTCGATGAGGGCAAGAGCTGGCACAGCGAGACCAAGAACAGCCTGATGCAGGACAGGGATGCCGCC
TCTGCCAGGGCCTGGCCCAAGATGCACACCGTGAACGGCTACGTGAACAGGAGCCTGCCCGGCCTG
ATCGGCTGCCACAGGAAGTCTGTGTACTGGCACGTGATCGGCATGGGCACCACCCCCGAGGTGCAC
AGCATCTTCCTGGAGGGCCACACCTTCCTGGTGAGGAACCACAGGCAGGCCAGCCTGGAGATCAGC
CCCATCACCTTCCTGACCGCCCAGACCCTGCTGATGGACCTGGGCCAGTTCCTGCTGTTCTGCCAC
ATCAGCAGCCACCAGCACGACGGCATGGAGGCCTACGTGAAGGTGGACAGCTGCCCCGAGGAGCCC
CAGCTGAGGATGAAGAACAACGAGGAGGCCGAGGACTATGATGATGACCTGACCGACTCTGAGATG
GACGTGGTGAGGTTTGATGATGACAACAGCCCCAGCTTCATCCAGATCAGGTCTGTGGCCAAGAAG
CACCCCAAGACCTGGGTGCACTACATCGCCGCCGAGGAGGAGGACTGGGACTACGCCCCCCTGGTG
CTGGCCCCCGACGACAGGAGCTACAAGAGCCAGTACCTGAACAACGGCCCCCAGAGGATCGGCAGG
AAGTACAAGAAGGTCAGATTCATGGCCTACACCGACGAGACCTTCAAGACCAGGGAGGCCATCCAG
CACGAGTCTGGCATCCTGGGCCCCCTGCTGTACGGCGAGGTGGGCGACACCCTGCTGATCATCTTC
AAGAACCAGGCCAGCAGGCCCTACAACATCTACCCCCACGGCATCACCGATGTGAGGCCCCTGTAC
AGCAGGAGGCTGCCCAAGGGCGTGAAGCACCTGAAGGACTTCCCCATCCTGCCCGGCGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACCGTGACCGTGGAGGATGGCCCCACCAAGTCTGACCCCAGGTGCCTGACCAGG
TACTACAGCAGCTTCGTGAACATGGAGAGGGACCTGGCCTCTGGCCTGATCGGCCCCCTGCTGATC
TGCTACAAGGAGAGCGTGGACCAGAGGGGCAACCAGATCATGTCTGACAAGAGGAACGTGATCCTG
TTCTCTGTGTTCGATGAGAACAGGAGCTGGTATCTGACCGAGAACATCCAGAGGTTCCTGCCCAAC
CCCGCCGGCGTGCAGCTGGAGGACCCCGAGTTCCAGGCCAGCAACATCATGCACAGCATCAACGGC
TACGTGTTCGACAGCCTGCAGCTGTCTGTGTGCCTGCACGAGGTGGCCTACTGGTACATCCTGAGC
ATCGGCGCCCAGACCGACTTCCTGTCTGTGTTCTTCTCTGGCTACACCTTCAAGCACAAGATGGTG
TACGAGGACACCCTGACCCTGTTCCCCTTCAGCGGCGAGACCGTGTTCATGAGCATGGAGAACCCC
GGCCTGTGGATCCTGGGCTGCCACAACAGCGACTTCAGGAACAGGGGCATGACCGCCCTGCTGAAA
GTCAGCAGCTGCGACAAGAACACCGGCGACTACTACGAGGACAGCTACGAGGACATCAGCGCCTAC
CTGCTGAGCAAGAACAACACCACCTACGTGAACCGCTCCCTGAGCCAGAACCCCCCCCGTGCTGAAG
AGGCACCAGAGGGAGATCACCAGGACCACCCTGCAGAGCGACCAGGAGGAGATCGACTATGATGAC
ACCATCAGCGTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTCGACATCTACGACGAGGACGAGAACCAGAGCCCC
AGGAGCTTCCAGAAGAAGACCAGGCACTACTTCATCGCCGCCGTGGAGAGGCTGTGGGACTATGGC
ATGAGCAGCAGCCCCCACGTGCTGAGGAACAGGGCCCAGAGCGGCAGCGTGCCCCAGTTCAAGAAG

（続く）

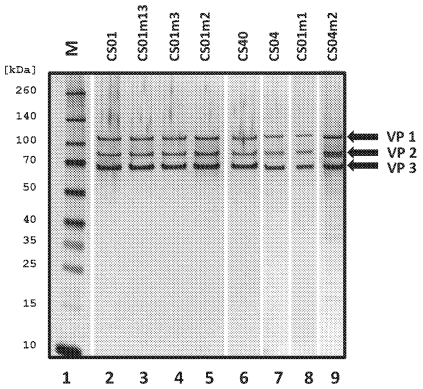
【図４３Ｂ】

GTGGTGTTCCAGGAGTTCACCGACGGCAGCTTCACCCAGCCCCTGTACAGAGGCGAGCTGAACGAG
CACCTGGGCCTGCTGGGCCCCTACATCAGGGCCGAGGTGGAGGACAACATCATGGTGACCTTCAGG
AACCAGGCCAGCAGGCCCTACAGCTTCTACAGCAGCCTGATCAGCTACGAGGAGGACCAGAGGCAG
GGCGCCGAGCCCAGGAAGAACTTCGTGAAGCCCAACGAGACCAAGACCTACTTCTGGAAGGTGCAG
CACCACATGGCCCCCACCAAGGACGAGTTCGACTGCAAGGCCTGGGCCTACTTCTCTGATGTGGAC
CTGGAGAAGGACGTGCACAGCGGCCTGATCGGCCCCCTGCTGGTGTGCCACACCAACACCCTGAAC
CCCGCCCACGGCAGGCAGGTGACCGTGCAGGAGTTCGCCCTGTTCTTCACCATCTTCGACGAGACC
AAGAGCTGGTACTTCACCGAGAACATGGAGAGGAACTGCAGGGCCCCCTGCAACATCCAGATGGAG
GACCCCACCTTCAAGGAGAACTACAGGTTCCACGCCATCAACGGCTACATCATGGACACCCTGCCC
GGCCTGGTGATGGCCCAGGACCAGAGGATCAGGTGGTATCTGCTGAGCATGGGCAGCAACGAGAAC
ATCCACAGCATCCACTTCAGCGGCCACGTGTTCACCGTGAGGAAGAAGGAGGAGTACAAGATGGCC
CTGTACAACCTGTACCCCGGCGTGTTCGAGACCGTGGAGATGCTGCCCAGCAAGGCCGGCATCTGG
AGGGTGGAGTGCCTGATCGGCGAGCACCTGCACGCCGGCATGAGCACCCTGTTCCTGGTGTACAGC
AACAAGTGCCAGACCCCCCTGGGCATGGCCAGCGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACCGCCTCT
GGCCAGTACGGCCAGTGGGCCCCCAAGCTGGCCAGGCTGCACTACAGCGGCAGCATCAACGCCTGG
AGCACCAAGGAGCCCTTCAGCTGGATCAAGGTGGACCTGCTGGCCCCCATGATCATCCACGGCATC
AAGACCCAGGGCGCCAGGCAGAAGTTCAGCAGCCTGTACATCAGCCAGTTCATCATCATGTACAGC
CTGGACGGCAAGAAGTGGCAGACCTACAGGGGCAACAGCACCGGCACCCTGATGGTGTTCTTCGGC
AACGTGGACAGCAGCGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCCCCCCATCATCGCCAGGTACATCAGG
CTGCACCCCACCCACTACAGCATCAGGAGCACCCTGCGGATGGAACTGATGGGCTGCGACCTGAAC
AGCTGCAGCATGCCCCTGGGCATGGAGAGCAAGGCCATCTCTGACGCCCAGATCACCGCCAGCAGC
TACTTCACCAACATGTTCGCCACCTGGAGCCCCAGCAAGGCCAGGCTGCACCTGCAGGGCAGGAGC
AACGCCTGGAGGCCCCAGGTGAACAACCCCAAGGAGTGGCTGCAGGTGGACTTCCAGAAGACCATG
AAGGTGACCGGCGTGACCACCCAGGGCGTGAAGAGCCTGCTGACCAGCATGTACGTGAAGGAGTTC
CTGATCAGCAGCAGCCAGGACGGCCACCAGTGGACCCTGTTCTTCCAGAACGGCAAAGTGAAGGTG
TTCCAGGGCAACCAGGACAGCTTCACCCCCGTGGTGAACAGCCTGGACCCCCCCCTGCTGACCAGG
TATCTGAGGATCCACCCCCAGAGCTGGGTGCACCAGATCGCCCTGAGAATGGAAGTGCTGGGATGC
GAGGCCCAGGACCTGTACTGA （配列番号：103）

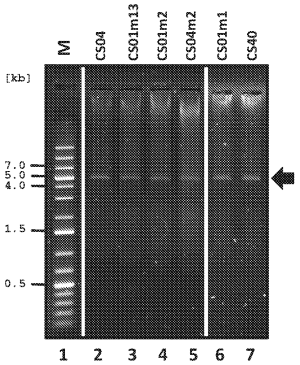
【図４４】



【図４５】



【図４６】



【図４７】

CS01-HC-NA

```
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                
```

【図４８】

CS01-LC-NA

```
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                
```

【図４９Ａ】

CS01Δ(760-1667) - CS01-SC1-NA

```
ATGCAGATTGAGCTGTCCACCTGCTTCTTTCTGTGCCTGCTGAGATTCTGCTTCTCTGCCACCAGGAGATAC
TACCTGGGGGCTGTGGAACTTTCTTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGAGAGCTGCCTGTGGATGCCAGG
TTCCCACCCAGAGTGCCCAAGTCCTTCCCATTCAACACCTCTGTGGTCTACAAGAAGACACTCTTTGTGGAA
TTCACTGACCACCTGTTCAACATTGCAAAACCCAGACCACCCTGGATGGGACTCCTGGGACCCACCATTCAG
GCTGAGGTGTATGACACTGTGGTCATCACCCTCAAGAACATGGCATCCCACCCTGTGTCTCTGCATGCTGTG
GGAGTCTCATACTGGAAAGCCTCTGAAGGGGCTGAGTATGATGACCAGACATCCCAGAGAGAGAAAGAGGAT
GACAAGGTGTTCCCTGGGGGATCTCACACCTATGTGTGGCAAGTCCTCAAGGAGAATGGACCCATGGCATCT
GACCCACTCTGCCTGACATACTCCTACCTTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATT
GGGGCACTGCTGGTGTGCAGGGAAGGATCCCTGGCCAAGGAGAAAACCCAGACACTGCACAAGTTCATTCTC
CTGTTTGCTGTCTTTGATGAGGGCAAGTCTTGGCACTCTGAAACAAAGAACTCCCTGATGCAAGACAGGGAT
GCTGCCTCTGCCAGGGCATGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGATCACTGCCTGGACTC
ATTGGCTGCCACAGGAAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGGACAACCCCTGAAGTGCACTCCATT
TTCCTGGAGGGACACACCTTCCTGGTCAGGAACCACAGACAAGCCTCTCTGGAGATCTCTCCCATCACCTTC
CTCACTGCACAGACACTGCTGATGGACCTTGGACAGTTCCTGCTGTTCTGCCACATCTCTTCCCACCAGCAT
GATGGCATGGAAGCCTATGTCAAGGTGGACTCATGCCCTGAGGAACCACAGCTCAGGATGAAGAACAATGAG
GAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGAGATGGATGTGGTCAGATTTGATGATGACAACTCT
CCATCCTTCATTCAGATCAGGTCTGTGGCAAAGAAACACCCCAAGACATGGGTGCACTACATTGCTGCTGAG
GAAGAGGACTGGGACTATGCACCACTGGTCCTGGCCCCTGATGACAGGAGCTACAAGTCTCAGTACCTCAAC
AATGGCCCACAAAGAATTGGAAGAAAGTACAAGAAAGTCAGATTCATGGCCTACACTGATGAAACCTTCAAG
ACAAGAGAAGCCATTCAGCATGAGTCTGGCATTCTGGGACCACTCCTGTATGGGGAAGTGGGAGACACCCTG
CTCATCATCTTCAAGAACCAGGCCTCCAGGCCCTACAACATCTACCCACATGGCATCACTGATGTCAGGCCC
CTGTACAGCAGGAGACTGCCAAAAGGGGTGAAACACCTCAAGGACTTCCCCATTCTGCCTGGAGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACTGTCACTGTGGAGGATGGACCAACAAAGTCTGACCCCAGGTGCCTCACCAGATACTAC
TCCTCTTTTGTGAACATGGAGAGAGACCTGGCATCTGGACTGATTGGACCACTGCTCATCTGCTACAAGGAG
TCTGTGGACCAGAGAGGCAACCAGATCATGTCTGACAAGAGAAATGTGATTCTGTTCTCTGTCTTTGATGAG
AACAGATCATGGTACCTGACTGAGAACATTCAGAGATTCCTGCCCAACCCTGCTGGGGTGCAACTGGAAGAC
CCTGAGTTCCAGGCAAGCAACATCATGCACTCCATCAATGGCTATGTGTTTGACTCTCTCCAGCTTTCTGTC
TGCCTGCATGAGGTGGCCTACTGGTACATTCTTTCTATTGGGGCACAAACTGACTTCCTTTCTGTCTTCTTC
TCTGGATACACCTTCAAGCACAAGATGGTGTATGAGGACACCCTGACACTCTTCCCATTCTCTGGGGAAACT
GTGTTCATGAGCATGGAGAACCCTGGACTGTGGATTCTGGGATGCCACAACTCTGACTTCAGAAACAGGGGA
ATGACTGCACTGCTCAAAGTCTCCTCCTGTGACAAGAACACTGGGGACTACTATGAGGACTCTTATGAGGAC
ATCTCTGCCTACCTGCTCAGCAAGAACAATGCCATTGAGCCCAGAGAGATCACCAGGACAACCCTCCAGTCT
GACCAGGAAGAGATTGACTATGATGACACCATTTCTGTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTTGACATCTATGAT
GAGGACGAGAACCAGTCTCCAAGATCATTCCAGAAGAAGACAAGACACTACTTCATTGCTGCTGTGGAAAGA
CTGTGGGACTATGGCATGTCTTTCCTCTCCCCATGTCCTCAGGAACAGGGCACAGTCTGGCTCTGTGCCACAG
TTCAAGAAAGTGGTCTTCCAGGAGTTCACTGATGGCTCATTCACCCAGCCCCTGTACAGAGGGGGAACTGAAT
GAGCACCTGGGACTCCTGGGACCATACATCAGGGCTGAGGTGGAAGACAACATCATGGTGACATTCAGAAAC
CAGGCCTCCAGGCCCTACAGCTTCTACTCTTCCCTCATCAGCTATGAGGAAGACCAGAGACAAGGGGCTGAG
CCAAGAAAGAACTTTGTGAAACCCAATGAAACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTCCAGCACCACATGGCACCC
```

(続く)

【図４９Ｂ】

ACCAAGGATGAGTTTGACTGCAAGGCCTGGGCATACTTCTCTGATGTGGACCTGGAGAAAGATGTGCACTCT
GGCCTGATTGGCCCACTCCTGGTCTGCCACACCAACACCCTGAACCCTGCACATGGAAGGCAAGTGACTGTG
CAGGAGTTTGCCCTCTTCTTCACCATCTTTGATGAAACCAAGTCATGGTACTTCACTGAGAACATGGAGAGA
AACTGCAGAGCACCATGCAACATTCAGATGGAAGACCCCACCTTCAAGGAGAACTACAGGTTCCATGCCATC
AATGGCTACATCATGGACACCCTGCCTGGGCTTGTCATGGCACAGGACCAGAGAATCAGATGGTACCTGCTT
TCTATGGGATCCAATGAGAACATTCACTCCATCCACTTCTCTGGGCATGTCTTCACTGTGAGAAAGAAGGAG
GAATACAAGATGGCCCTGTACAACCTCTACCCTGGGGTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCCAAAGCT
GGCATCTGGAGGGTGGAATGCCTCATTGGGGAGCACCTGCATGCTGGCATGTCAACCCTGTTCCTGGTCTAC
AGCAACAAGTGCCAGACACCCCTGGGAATGGCCTCTGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACTGCCTCTGGC
CAGTATGGCCAGTGGGCACCCAAACTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGCTCCATCAATGCATGGTCAACCAAG
GAGCCATTCTCTTGGATCAAGGTGGACCTGCTGGCACCCATGATCATTCATGGCATCAAGACACAGGGGGCA
AGACAGAAATTCTCCTCTCTGTACATCTCACAGTTCATCATCATGTACTCTCTGGATGGCAAGAAGTGGCAG
ACATACAGAGGCAACTCCACTGGCACCCTCATGGTCTTCTTTGGCAATGTGGACAGCTCTGGCATCAAGCAC
AACATCTTCAACCCTCCCATCATTGCCAGATACATCAGGCTGCACCCCACCCACTACTCAATCAGATCAACC
CTCAGGATGGAACTGATGGGATGTGACCTGAACTCCTGCTCAATGCCCCTGGGAATGGAGAGCAAGGCCATT
TCTGATGCCCAGATCACTGCATCCTCTTACTTCACCAACATGTTTGCCACCTGGTCACCATCAAAAGCCAGG
CTGCACCTCCAGGGAAGAAGCAATGCCTGGAGACCCCAGGTCAACAACCCAAAGGAATGGCTGCAAGTGGAC
TTCCAGAAGACAATGAAAGTCACTGGGGTGACAACCCAGGGGGTCAAGTCTCTGCTCACCTCAATGTATGTG
AAGGAGTTCCTGATCTCTTCCTCACAGGATGGCCACCAGTGGACACTCTTCTTCCAGAATGGCAAAGTCAAG
GTGTTCCAGGGCAACCAGGACTCTTTCACACCTGTGGTGAACTCACTGGACCCCCCCCTCCTGACAAGATAC
CTGAGAATTCACCCCCAGTCTTGGGTCCACCAGATTGCCCTGAGAATGGAAGTCCTGGGATGTGAGGCACAA
GACCTGTACTGA （配列番号:26）

【図５０Ａ】

CS01Δ(772-1667) - CS01-SC2-NA

ATGCAGATTGAGCTGTCCACCTGCTTCTTTCTGTGCCTGCTGAGATTCTGCTTCTCTGCCACCAGG
AGATACTACCTGGGGGCTGTGGAACTTTCTTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGAGAGCTGCCT
GTGGATGCCAGGTTCCCACCCAGAGTGCCCAAGTCCTTCCCATTCAACACCTCTGTGGTCTACAAG
AAGACACTCTTTGTGGAATTCACTGACCACCTGTTCAACATTGCAAAACCCAGACCACCCTGGATG
GGACTCCTGGGACCCACCATTCAGGCTGAGGTGTATGACACTGTGGTCATCACCCTCAAGAACATG
GCATCCCACCCTGTGTCTCTGCATGCTGTGGGAGTCTCATACTGGAAAGCCTCTGAAGGGGCTGAG
TATGATGACCAGACATCCCAGAGAGAGAAAGAGGATGACAAGGTGTTCCCTGGGGGATCTCACACC
TATGTGTGGCAAGTCCTCAAGGAGAATGGACCCATGGCATCTGACCCACTCTGCCTGACATACTCC
TACCTTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATTGGGGCACTGCTGGTGTGC
AGGGAAGGATCCCTGGCCAAGGAGAAAACCCAGACACTGCACAAGTTCATTCTCCTGTTTGCTGTC
TTTGATGAGGGCAAGTCTTGGCACTCTGAAACAAAGAACTCCCTGATGCAAGACAGGGATGCTGCC
TCTGCCAGGGCATGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGATCACTGCCTGGACTC
ATTGGCTGCCACAGGAAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGGACAACCCCTGAAGTGCAC
TCCATTTTCCTGGAGGGACACACCTTCCTGGTCAGGAACCACAGACAAGCCTCTCTGGAGATCTCT
CCCATCACCTTCCTCACTGCACAGACACTGCTGATGGACCTTGGACAGTTCCTGCTGTTCTGCCAC
ATCTCTTCCCACCAGCATGATGGCATGGAAGCCTATGTCAAGGTGGACTCATGCCCTGAGGAACCA
CAGCTCAGGATGAAGAACAATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGAGATG
GATGTGGTCAGATTTGATGATGACAACTCTCCATCCTTCATTCAGATCAGGTCTGTGGCAAAGAAA
CACCCCAAGACATGGGTGCACTACATTGCTGCTGAGGAAGAGGACTGGGACTATGCACCACTGGTC
CTGGCCCCTGATGACAGGAGCTACAAGTCTCAGTACCTCAACAATGGCCCACAAAGAATTGGAAGA
AAGTACAAGAAAGTCAGATTCATGGCCTACACTGATGAAACCTTCAAGACAAGAGAAGCCATTCAG
CATGAGTCTGGCATTCTGGGACCACTCCTGTATGGGGAAGTGGGAGACACCCTGCTCATCATCTTC
AAGAACCAGGCCTCCAGGCCCTACAACATCTACCCACATGGCATCACTGATGTCAGGCCCCTGTAC
AGCAGGAGACTGCCAAAAGGGGTGAAACACCTCAAGGACTTCCCCATTCTGCCTGGAGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACTGTCACTGTGGAGGATGGACCAACAAAGTCTGACCCCAGGTGCCTCACCAGA
TACTACTCCTCTTTTGTGAACATGGAGAGAGACCTGGCATCTGGACTGATTGGACCACTGCTCATC
TGCTACAAGGAGTCTGTGGACCAGAGAGGCAACCAGATCATGTCTGACAAGAGAAATGTGATTCTG
TTCTCTGTCTTTGATGAGAACAGATCATGGTACCTGACTGAGAACATTCAGAGATTCCTGCCCAAC
CCTGCTGGGGTGCAACTGGAAGACCCTGAGTTCCAGGCAAGCAACATCATGCACTCCATCAATGGC
TATGTGTTTGACTCTCTCCAGCTTTCTGTCTGCCTGCATGAGGTGGCCTACTGGTACATTCTTTCT
ATTGGGGCACAAACTGACTTCCTTTCTGTCTTCTTCTCTGGATACACCTTCAAGCACAAGATGGTG
TATGAGGACACCCTGACACTCTTCCCATTCTCTGGGGAAACTGTGTTCATGAGCATGGAGAACCCT
GGACTGTGGATTCTGGGATGCCACAACTCTGACTTCAGAAACAGGGGAATGACTGCACTGCTCAAA
GTCTCCTCCTGTGACAAGAACACTGGGGACTACTATGAGGACTCTTATGAGGACATCTCTGCCTAC
CTGCTCAGCAAGAACAATGCCATTGAGCCCAGAAGCTTCTCTCAGAATTCCAGACACCCCAGCACC
AGGGAGATCACCAGGACAACCCTCCAGTCTGACCAGGAAGAGATTGACTATGATGACACCATTTCT
GTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTTGACATCTATGATGAGGACGAGAACCAGTCTCCAAGATCATTC

（続く）

【図５０Ｂ】

CAGAAGAAGACAAGACACTACTTCATTGCTGCTGTGGAAAGACTGTGGGACTATGGCATGTCTTCC
TCTCCCCATGTCCTCAGGAACAGGGCACAGTCTGGCTCTGTGCCACAGTTCAAGAAAGTGGTCTTC
CAGGAGTTCACTGATGGCTCATTCACCCAGCCCCTGTACAGAGGGGAACTGAATGAGCACCTGGGA
CTCCTGGGACCATACATCAGGGCTGAGGTGGAAGACAACATCATGGTGACATTCAGAAACCAGGCC
TCCAGGCCCTACAGCTTCTACTCTTCCCTCATCAGCTATGAGGAAGACCAGAGACAAGGGGCTGAG
CCAAGAAAGAACTTTGTGAAACCCAATGAAACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTCCAGCACCACATG
GCACCCACCAAGGATGAGTTTGACTGCAAGGCCTGGGCATACTTCTCTGATGTGGACCTGGAGAAA
GATGTGCACTCTGGCCTGATTGGCCCACTCCTGGTCTGCCACACCAACACCCTGAACCCTGCACAT
GGAAGGCAAGTGACTGTGCAGGAGTTTGCCCTCTTCTTCACCATCTTTGATGAAACCAAGTCATGG
TACTTCACTGAGAACATGGAGAGAAACTGCAGAGCACCATGCAACATTCAGATGGAAGACCCCACC
TTCAAGGAGAACTACAGGTTCCATGCCATCAATGGCTACATCATGGACACCCTGCCTGGGCTTGTC
ATGGCACAGGACCAGAGAATCAGATGGTACCTGCTTTCTATGGGATCCAATGAGAACATTCACTCC
ATCCACTTCTCTGGGCATGTCTTCACTGTGAGAAAGAAGGAGGAATACAAGATGGCCCTGTACAAC
CTCTACCCTGGGGTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCCAAAGCTGGCATCTGGAGGGTGGAA
TGCCTCATTGGGGAGCACCTGCATGCTGGCATGTCAACCCTGTTCCTGGTCTACAGCAACAAGTGC
CAGACACCCCTGGGAATGGCCTCTGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACTGCCTCTGGCCAGTAT
GGCCAGTGGGCACCCAAACTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGCTCCATCAATGCATGGTCAACCAAG
GAGCCATTCTCTTGGATCAAGGTGGACCTGCTGGCACCCATGATCATTCATGGCATCAAGACACAG
GGGGCAAGACAGAAATTCTCCTCTCTGTACATCTCACAGTTCATCATCATGTACTCTCTGGATGGC
AAGAAGTGGCAGACATACAGAGGCAACTCCACTGGCACCCTCATGGTCTTCTTTGGCAATGTGGAC
AGCTCTGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCCTCCCATCATTGCCAGATACATCAGGCTGCACCCC
ACCCACTACTCAATCAGATCAACCCTCAGGATGGAACTGATGGGATGTGACCTGAACTCCTGCTCA
ATGCCCCTGGGAATGGAGAGCAAGGCCATTTCTGATGCCCAGATCACTGCATCCTCTTACTTCACC
AACATGTTTGCCACCTGGTCACCATCAAAAGCCAGGCTGCACCTCCAGGGAAGAAGCAATGCCTGG
AGACCCCAGGTCAACAACCCAAAGGAATGGCTGCAAGTGGACTTCCAGAAGACAATGAAAGTCACT
GGGGTGACAACCCAGGGGGTCAAGTCTCTGCTCACCTCAATGTATGTGAAGGAGTTCCTGATCTCT
TCCTCACAGGATGGCCACCAGTGGACACTCTTCTTCCAGAATGGCAAAGTCAAGGTGTTCCAGGGC
AACCAGGACTCTTTCACACCTGTGGTGAACTCACTGGACCCCCCCCTCCTGACAAGATACCTGAGA
ATTCACCCCCAGTCTTGGGTCCACCAGATTGCCCTGAGAATGGAAGTCCTGGGATGTGAGGCACAA
GACCTGTACTGA （配列番号:27）

【図５１Ａ】

CS23Δ(760-1667) - CS23-SC1-NA

ATGCAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTTCCTGTGCCTGCTGAGGTTCTGCTTCTCTGCCACCAGGAGATAC
TACCTGGGCGCCGTGGAGCTGAGCTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGCGAGCTGCCTGTGGACGCCAGG
TTCCCCCCCAGAGTGCCCAAGAGCTTCCCCTTCAACACCTCAGTGGTGTACAAGAAGACCCTGTTCGTGGAG
TTCACCGACCACCTGTTCAACATCGCCAAGCCCAGGCCCCCCTGGATGGGCCTGCTGGGCCCCACCATCCAG
GCCGAGGTGTACGACACCGTGGTGATCACCCTGAAGAACATGGCCAGCCACCCCGTGAGCCTGCACGCCGTG
GGCGTGAGCTACTGGAAGGCCTCTGAGGGCGCCGAGTATGACGACCAGACCAGCCAGAGGGAGAAGGAGGAC
GACAAGGTGTTCCCCGGCGGCAGCCACACCTACGTGTGGCAGGTGCTGAAGGAGAACGGCCCCATGGCCAGC
GACCCCCTGTGCCTGACCTACAGCTACCTGAGCCACGTGGACCTGGTGAAGGACCTGAACTCTGGCCTGATC
GGCGCCCTGCTGGTGTGCAGGGAGGGCAGCCTGGCCAAGGAGAAGACCCAGACCCTGCACAAGTTCATCCTG
CTGTTCGCCGTGTTCGATGAGGGCAAGAGCTGGCACAGCGAGACCAAGAACAGCCTGATGCAGGACAGGGAT
GCCGCCTCTGCCAGGGCCTGGCCCAAGATGCACACCGTGAACGGCTACGTGAACAGGAGCCTGCCCGGCCTG
ATCGGCTGCCACAGGAAGTCTGTGTACTGGCACGTGATCGGCATGGGCACCACCCCCGAGGTGCACAGCATC
TTCCTGGAGGGCCACACCTTCCTGGTGAGGAACCACAGGCAGGCCAGCCTGGAGATCAGCCCCATCACCTTC
CTGACCGCCCAGACCCTGCTGATGGACCTGGGCCAGTTCCTGCTGTTCTGCCACATCAGCAGCCACCAGCAC
GACGGCATGGAGGCCTACGTGAAGGTGGACAGCTGCCCCGAGGAGCCCCAGCTGAGGATGAAGAACAACGAG
GAGGCCGAGGACTATGATGATGACCTGACCGACTCTGAGATGGACGTGGTGAGGTTTGATGATGACAACAGC
CCCAGCTTCATCCAGATCAGGTCTGTGGCCAAGAAGCACCCCAAGACCTGGGTGCACTACATCGCCGCCGAG
GAGGAGGACTGGGACTACGCCCCCCTGGTGCTGGCCCCCGACGACAGGAGCTACAAGAGCCAGTACCTGAAC
AACGGCCCCCAGAGGATCGGCAGGAAGTACAAGAAGGTCAGATTCATGGCCTACACCGACGAGACCTTCAAG
ACCAGGGAGGCCATCCAGCACGAGTCTGGCATCCTGGGCCCCCTGCTGTACGGCGAGGTGGGCGACACCCTG
CTGATCATCTTCAAGAACCAGGCCAGCAGGCCCTACAACATCTACCCCCACGGCATCACCGATGTGAGGCCC
CTGTACAGCAGGAGGCTGCCCAAGGGCGTGAAGCACCTGAAGGACTTCCCCATCCTGCCCGGCGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACCGTGACCGTGGAGGATGGCCCCACCAAGTCTGACCCCAGGTGCCTGACCAGGTACTAC
AGCAGCTTCGTGAACATGGAGAGGGACCTGGCCTCTGGCCTGATCGGCCCCCTGCTGATCTGCTACAAGGAG
AGCGTGGACCAGAGGGGCAACCAGATCATGTCTGACAAGAGGAACGTGATCCTGTTCTCTGTGTTCGATGAG
AACAGGAGCTGGTATCTGACCGAGAACATCCAGAGGTTCCTGCCCAACCCCGCCGGCGTGCAGCTGGAGGAC
CCCGAGTTCCAGGCCAGCAACATCATGCACAGCATCAACGGCTACGTGTTCGACAGCCTGCAGCTGTCTGTG
TGCCTGCACGAGGTGGCCTACTGGTACATCCTGAGCATCGGCGCCCAGACCGACTTCCTGTCTGTGTTCTTC
TCTGGCTACACCTTCAAGCACAAGATGGTGTACGAGGACACCCTGACCCTGTTCCCCTTCAGCGGCGAGACC
GTGTTCATGAGCATGGAGAACCCCGGCCTGTGGATCCTGGGCTGCCACAACAGCGACTTCAGGAACAGGGGC
ATGACCGCCCTGCTGAAAGTCAGCAGCTGCGACAAGAACACCGGCGACTACTACGAGGACAGCTACGAGGAC
ATCAGCGCCTACCTGCTGAGCAAGAACAACGCCATCGAGCCCAGGGAGATCACCAGGACCACCCTGCAGAGC
GACCAGGAGGAGATCGACTATGATGACACCATCAGCGTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTCGACATCTACGAC
GAGGACGAGAACCAGAGCCCCAGGAGCTTCCAGAAGAAGACCAGGCACTACTTCATCGCCGCCGTGGAGAGG
CTGTGGGACTATGGCATGAGCAGCAGCCCCCACGTGCTGAGGAACAGGGCCCAGAGCGGCAGCGTGCCCCAG
TTCAAGAAGGTGGTGTTCCAGGAGTTCACCGACGGCAGCTTCACCCAGCCCCTGTACAGAGGCGAGCTGAAC
GAGCACCTGGGCCTGCTGGGCCCCTACATCAGGGCCGAGGTGGAGGACAACATCATGGTGACCTTCAGGAAC
CAGGCCAGCAGGCCCTACAGCTTCTACAGCAGCCTGATCAGCTACGAGGAGGACCAGAGGCAGGGCGCCGAG

（続く）

【図５１Ｂ】

CCCAGGAAGAACTTCGTGAAGCCCAACGAGACCAAGACCTACTTCTGGAAGGTGCAGCACCACATGGCCCCC
ACCAAGGACGAGTTCGACTGCAAGGCCTGGGCCTACTTCTCTGATGTGGACCTGGAGAAGGACGTGCACAGC
GGCCTGATCGGCCCCCTGCTGGTGTGCCACACCAACACCCTGAACCCCGCCCACGGCAGGCAGGTGACCGTG
CAGGAGTTCGCCCTGTTCTTCACCATCTTCGACGAGACCAAGAGCTGGTACTTCACCGAGAACATGGAGAGG
AACTGCAGGGCCCCCTGCAACATCCAGATGGAGGACCCCACCTTCAAGGAGAACTACAGGTTCCACGCCATC
AACGGCTACATCATGGACACCCTGCCCGGCCTGGTGATGGCCCAGGACCAGAGGATCAGGTGGTATCTGCTG
AGCATGGGCAGCAACGAGAACATCCACAGCATCCACTTCAGCGGCCACGTGTTCACCGTGAGGAAGAAGGAG
GAGTACAAGATGGCCCTGTACAACCTGTACCCCGGCGTGTTCGAGACCGTGGAGATGCTGCCCAGCAAGGCC
GGCATCTGGAGGGTGGAGTGCCTGATCGGCGAGCACCTGCACGCCGGCATGAGCACCCTGTTCCTGGTGTAC
AGCAACAAGTGCCAGACCCCCCTGGGCATGGCCAGCGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACCGCCTCTGGC
CAGTACGGCCAGTGGGCCCCCAAGCTGGCCAGGCTGCACTACAGCGGCAGCATCAACGCCTGGAGCACCAAG
GAGCCCTTCAGCTGGATCAAGGTGGACCTGCTGGCCCCCATGATCATCCACGGCATCAAGACCCAGGGCGCC
AGGCAGAAGTTCAGCAGCCTGTACATCAGCCAGTTCATCATCATGTACAGCCTGGACGGCAAGAAGTGGCAG
ACCTACAGGGGCAACAGCACCGGCACCCTGATGGTGTTCTTCGGCAACGTGGACAGCAGCGGCATCAAGCAC
AACATCTTCAACCCCCCCATCATCGCCAGGTACATCAGGCTGCACCCCACCCACTACAGCATCAGGAGCACC
CTGCGGATGGAACTGATGGGCTGCGACCTGAACAGCTGCAGCATGCCCCTGGGCATGGAGAGCAAGGCCATC
TCTGACGCCCAGATCACCGCCAGCAGCTACTTCACCAACATGTTCGCCACCTGGAGCCCCAGCAAGGCCAGG
CTGCACCTGCAGGGCAGGAGCAACGCCTGGAGGCCCCAGGTGAACAACCCCAAGGAGTGGCTGCAGGTGGAC
TTCCAGAAGACCATGAAGGTGACCGGCGTGACCACCCAGGGCGTGAAGAGCCTGCTGACCAGCATGTACGTG
AAGGAGTTCCTGATCAGCAGCAGCCAGGACGGCCACCAGTGGACCCTGTTCTTCCAGAACGGCAAAGTGAAG
GTGTTCCAGGGCAACCAGGACAGCTTCACCCCCGTGGTGAACAGCCTGGACCCCCCCCTGCTGACCAGGTAT
CTGAGGATCCACCCCCAGAGCTGGGTGCACCAGATCGCCCTGAGAATGGAAGTGCTGGGATGCGAGGCCCAG
GACCTGTACTGA （配列番号：28）

【図５２Ａ】

CS23Δ(772-1667) - CS23-SC2-NA

ATGCAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTTCCTGTGCCTGCTGAGGTTCTGCTTCTCTGCCACCAGG
AGATACTACCTGGGCGCCGTGGAGCTGAGCTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGCGAGCTGCCT
GTGGACGCCAGGTTCCCCCCCAGAGTGCCCAAGAGCTTCCCCTTCAACACCTCAGTGGTGTACAAG
AAGACCCTGTTCGTGGAGTTCACCGACCACCTGTTCAACATCGCCAAGCCCAGGCCCCCCTGGATG
GGCCTGCTGGGCCCCACCATCCAGGCCGAGGTGTACGACACCGTGGTGATCACCCTGAAGAACATG
GCCAGCCACCCCGTGAGCCTGCACGCCGTGGGCGTGAGCTACTGGAAGGCCTCTGAGGGCGCCGAG
TATGACGACCAGACCAGCCAGAGGGAGAAGGAGGACGACAAGGTGTTCCCCGGCGGCAGCCACACC
TACGTGTGGCAGGTGCTGAAGGAGAACGGCCCCATGGCCAGCGACCCCCTGTGCCTGACCTACAGC
TACCTGAGCCACGTGGACCTGGTGAAGGACCTGAACTCTGGCCTGATCGGCGCCCTGCTGGTGTGC
AGGGAGGGCAGCCTGGCCAAGGAGAAGACCCAGACCCTGCACAAGTTCATCCTGCTGTTCGCCGTG
TTCGATGAGGGCAAGAGCTGGCACAGCGAGACCAAGAACAGCCTGATGCAGGACAGGGATGCCGCC
TCTGCCAGGGCCTGGCCCAAGATGCACACCGTGAACGGCTACGTGAACAGGAGCCTGCCCGGCCTG
ATCGGCTGCCACAGGAAGTCTGTGTACTGGCACGTGATCGGCATGGGCACCACCCCCGAGGTGCAC
AGCATCTTCCTGGAGGGCCACACCTTCCTGGTGAGGAACCACAGGCAGGCCAGCCTGGAGATCAGC
CCCATCACCTTCCTGACCGCCCAGACCCTGCTGATGGACCTGGGCCAGTTCCTGCTGTTCTGCCAC
ATCAGCAGCCACCAGCACGACGGCATGGAGGCTACGTGAAGGTGGACAGCTGCCCCGAGGAGCCC
CAGCTGAGGATGAAGAACAACGAGGAGGCCGAGGACTATGATGATGACCTGACCGACTCTGAGATG
GACGTGGTGAGGTTTGATGATGACAACAGCCCCAGCTTCATCCAGATCAGGTCTGTGGCCAAGAAG
CACCCCAAGACCTGGGTGCACTACATCGCCGCCGAGGAGGAGGACTGGGACTACGCCCCCCTGGTG
CTGGCCCCCGACGACAGGAGCTACAAGAGCCAGTACCTGAACAACGGCCCCCAGAGGATCGGCAGG
AAGTACAAGAAGGTCAGATTCATGGCCTACACCGACGAGACCTTCAAGACCAGGGAGGCCATCCAG
CACGAGTCTGGCATCCTGGGCCCCCTGCTGTACGGCGAGGTGGGCGACACCCTGCTGATCATCTTC
AAGAACCAGGCCAGCAGGCCCTACAACATCTACCCCCACGGCATCACCGATGTGAGGCCCCTGTAC
AGCAGGAGGCTGCCCAAGGGCGTGAAGCACCTGAAGGACTTCCCCATCCTGCCCGGCGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACCGTGACCGTGGAGGATGGCCCCACCAAGTCTGACCCCAGGTGCCTGACCAGG
TACTACAGCAGCTTCGTGAACATGGAGAGGGACCTGGCCTCTGGCCTGATCGGCCCCCTGCTGATC
TGCTACAAGGAGAGCGTGGACCAGAGGGGCAACCAGATCATGTCTGACAAGAGGAACGTGATCCTG
TTCTCTGTGTTCGATGAGAACAGGAGCTGGTATCTGACCGAGAACATCCAGAGGTTCCTGCCCAAC
CCCGCCGGCGTGCAGCTGGAGGACCCCGAGTTCCAGGCCAGCAACATCATGCACAGCATCAACGGC
TACGTGTTCGACAGCCTGCAGCTGTCTGTGTGCCTGCACGAGGTGGCCTACTGGTACATCCTGAGC
ATCGGCGCCCAGACCGACTTCCTGTCTGTGTTCTTCTCTGGCTACACCTTCAAGCACAAGATGGTG
TACGAGGACACCCTGACCCTGTTCCCCTTCAGCGGCGAGACCGTGTTCATGAGCATGGAGAACCCC
GGCCTGTGGATCCTGGGCTGCCACAACAGCGACTTCAGGAACAGGGGCATGACCGCCCTGCTGAAA
GTCAGCAGCTGCGACAAGAACACCGGCGACTACTACGAGGACAGCTACGAGGACATCAGCGCCTAC
CTGCTGAGCAAGAACAACGCCATCGAGCCCAGGAGCTTCAGCCAGAACTCCAGACACCCCAGCACC

（続く）

【図５２Ｂ】

AGGGAGATCACCAGGACCACCCTGCAGAGCGACCAGGAGGAGATCGACTATGATGACACCATCAGC
GTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTCGACATCTACGACGAGGACGAGAACCAGAGCCCCAGGAGCTTC
CAGAAGAAGACCAGGCACTACTTCATCGCCGCCGTGGAGAGGCTGTGGGACTATGGCATGAGCAGC
AGCCCCCACGTGCTGAGGAACAGGGCCCAGAGCGGCAGCGTGCCCCAGTTCAAGAAGGTGGTGTTC
CAGGAGTTCACCGACGGCAGCTTCACCCAGCCCCTGTACAGAGGCGAGCTGAACGAGCACCTGGGC
CTGCTGGGCCCCTACATCAGGGCCGAGGTGGAGGACAACATCATGGTGACCTTCAGGAACCAGGCC
AGCAGGCCCTACAGCTTCTACAGCAGCCTGATCAGCTACGAGGAGGACCAGAGGCAGGGCGCCGAG
CCCAGGAAGAACTTCGTGAAGCCCAACGAGACCAAGACCTACTTCTGGAAGGTGCAGCACCACATG
GCCCCCACCAAGGACGAGTTCGACTGCAAGGCCTGGGCCTACTTCTCTGATGTGGACCTGGAGAAG
GACGTGCACAGCGGCCTGATCGGCCCCCTGCTGGTGTGCCACACCAACACCCTGAACCCCGCCCAC
GGCAGGCAGGTGACCGTGCAGGAGTTCGCCCTGTTCTTCACCATCTTCGACGAGACCAAGAGCTGG
TACTTCACCGAGAACATGGAGAGGAACTGCAGGGCCCCCTGCAACATCCAGATGGAGGACCCCACC
TTCAAGGAGAACTACAGGTTCCACGCCATCAACGGCTACATCATGGACACCCTGCCCGGCCTGGTG
ATGGCCCAGGACCAGAGGATCAGGTGGTATCTGCTGAGCATGGGCAGCAACGAGAACATCCACAGC
ATCCACTTCAGCGGCCACGTGTTCACCGTGAGGAAGAAGGAGGAGTACAAGATGGCCCTGTACAAC
CTGTACCCCGGCGTGTTCGAGACCGTGGAGATGCTGCCCAGCAAGGCCGGCATCTGGAGGGTGGAG
TGCCTGATCGGCGAGCACCTGCACGCCGGCATGAGCACCCTGTTCCTGGTGTACAGCAACAAGTGC
CAGACCCCCCTGGGCATGGCCAGCGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACCGCCTCTGGCCAGTAC
GGCCAGTGGGCCCCCAAGCTGGCCAGGCTGCACTACAGCGGCAGCATCAACGCCTGGAGCACCAAG
GAGCCCTTCAGCTGGATCAAGGTGGACCTGCTGGCCCCCATGATCATCCACGGCATCAAGACCCAG
GGCGCCAGGCAGAAGTTCAGCAGCCTGTACATCAGCCAGTTCATCATCATGTACAGCCTGGACGGC
AAGAAGTGGCAGACCTACAGGGGCAACAGCACCGGCACCCTGATGGTGTTCTTCGGCAACGTGGAC
AGCAGCGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCCCCCCATCATCGCCAGGTACATCAGGCTGCACCCC
ACCCACTACAGCATCAGGAGCACCCTGCGGATGGAACTGATGGGCTGCGACCTGAACAGCTGCAGC
ATGCCCCTGGGCATGGAGAGCAAGGCCATCTCTGACGCCCAGATCACCGCCAGCAGCTACTTCACC
AACATGTTCGCCACCTGGAGCCCCAGCAAGGCCAGGCTGCACCTGCAGGGCAGGAGCAACGCCTGG
AGGCCCCAGGTGAACAACCCCAAGGAGTGGCTGCAGGTGGACTTCCAGAAGACCATGAAGGTGACC
GGCGTGACCACCCAGGGCGTGAAGAGCCTGCTGACCAGCATGTACGTGAAGGAGTTCCTGATCAGC
AGCAGCCAGGACGGCCACCAGTGGACCCTGTTCTTCCAGAACGGCAAAGTGAAGGTGTTCCAGGGC
AACCAGGACAGCTTCACCCCCGTGGTGAACAGCCTGGACCCCCCCCTGCTGACCAGGTATCTGAGG
ATCCACCCCCAGAGCTGGGTGCACCAGATCGCCCTGAGAATGGAAGTGCTGGGATGCGAGGCCCAG
GACCTGTACTGA （配列番号:29）

【図５３】

CS01m23-FL-AA （配列番号： 104）

MQIELSTCFFLCLLRFCFSATRRYYLGAVELSWDYMQSDLGELPVDARFPPRVPKSFPFN
TSVVYKKTLFVEFTDHLFNIAKPRPPWMGLLGPTIQAEVYDTVVVTLKNMASHPVSLHAV
GVSYWKSSEGAEYDDQTSQREKEDDKVFPGKSHTYVWQVLKENGPTASDPPCLTYSYLSH
VDLVKDLNSGLIGALLVCREGSLAKEKTQTLHKFILLFAVFDEGKSWHSETKNSLMQDRD
AASARAWPKMHTVNGYVNRSLPGLIGCHRKSVYWHVIGMGTTPEVHSIFLEGHTFLVRNH
RQASLEISPITFLTAQTLLMDLGQFLLFCHISSHQHDGMEAYVKVDSCPEEPQLRMKNNE
EAEDYDDDLTDSEMDVVRFDDDNSPSFIQIRSVAKKHPKTWVHYIAAEEEDWDYAPLVLA
PDDRSYKSQYLNNGPQRIGRKYKKVRFMAYTDETFKTREAIQHESGILGPLLYGEVGDTL
LIIFKNQASRPYNIYPHGITDVRPLYSRRLPKGVKHLKDFPILPGEIFKYKWTVTVEDGP
TKSDPRCLTRYYSSFVNMERDLASGLIGPLLICYKESVDQRGNQIMSDKRNVILFSVFDE
NRSWYLTENIQRFLPNPAGVQLEDPEFQASNIMHSINGYVFDSLQLSVCLHEVAYWYILS
IGAQTDFLSVFFSGYTFKHKMVYEDTLTLFPFSGETVFMSMENPGLWILGCHNSDFRNRG
MTALLKVSSCDKNTGDYYEDSYEDISAYLLSKNNTTYVNRSLSQNPPVLKRHQREITRTT
LQSDQEEIDYDDTISVEMKKEDFDIYDEDENQSPRSFQKKTRHYFIAAVERLWDYGMSSS
PHVLRNRAQSGSVPQFKKVVFQEFTDGSFTQPLYRGELNEHLGLLGPYIRAEVEDNIMVT
FRNQASRPYSFYSSLISYEEDQRQGAEPRKNFVKPNETKTYFWKVQHHMAPTKDEFDCKA
WAYFSDVDLEKDVHSGLIGPLLVCHTNTLNPAHGRQVTVQEFALFFTIFDETKSWYFTEN
MERNCRAPCNIQMEDPTFKENYRFHAINGYIMDTLPGLVMAQDQRIRWYLLSMGSNENIH
SIHFSGHVFTVRKKEEYKMALYNLYPGVFETVEMLPSKAGIWRVECLIGEHLHAGMSTLF
LVYSNKCQTPLGMASGHIRDFQITASGQYGQWAPKLARLHYSGSINAWSTKEPFSWIKVD
LLAPMIIHGIKTQGARQKFSSLYISQFIIMYSLDGKKWQTYRGNSTGTLMVFFGNVDSSG
IKHNIFNPPIIARYIRLHPTHYSIRSTLRMELMGCDLNSCSMPLGMESKAISDAQITASS
YFTNMFATWSPSKARLHLQGRSNAWRPQVNNPKEWLQVDFQKTMKVTGVTTQGVKSLLTS
MYVKEFLISSSQDGHQWTLFFQNGKVKVFQGNQDSFTPVVNSLDPPLLTRYLRIHPQSWV
HQIALRMEVLGCEAQDLY

【図５４】

CS04m3-FL-AA (配列番号: 105)

MQIELSTCFFLCLLRFCFSATRRYYLGAVELSWDYMQSDLGELPVDARFPPRVPKSFPFN
TSVVYKKTLFVEFTDHLFNIAKPRPPWMGLLGPTIQAEVYDTVVITLKNMASHPVSLHAV
GVSYWKASEGAEYDDQTSQREKEDDKVFPGGSHTYVWQVLKENGPMASDPLCLTYSYLSH
VDLVKDLNSGLIGALLVCREGSLAKEKTQTLHKFILLFAVFDEGKSWHSETKNSLMQDRD
AASARAWPKMHTVNGYVNRSLPGLIGCHRKSVYWHVIGMGTTPEVHSIFLEGHTFLVRNH
RQASLEISPITFLTAQTLLMDLGQFLLFCHISSHQHDGMEAYVKVDSCPEEPQLRMKNNE
EAEDYDDDLTDSEMDVVRFDDDNSPSFIQIRSVAKKHPKTWVHYIAAEEEDWDYAPLVLA
PDDRSYKSQYLNNGPQRIGRKYKKVRFMAYTDETFKTREAIQHESGILGPLLYGEVGDTL
LIIFKNQASRPYNIYPHGITDVRPLYSRRLPKGVKHLKDFPILPGEIFKYKWTVTVEDGP
TKSDPRCLTRYYSSFVNMERDLASGLIGPLLICYKESVDQRGNQIMSDKRNVILFSVFDE
NRSWYLTENIQRFLPNPAGVQLEDPEFQASNIMHSINGYVFDSLQLSVCLHEVAYWYILS
IGAQTDFLSVFFSGYTFKHKMVYEDTLTLFPFSGETVFMSMENPGLWILGCHNSDFRNRG
MTALLKVSSCDKNTGDYYEDSYEDISAYLLSKNNTTYVNRSLSQNPPVLKRHQREITRTT
LQSDQEEIDYDDTISVEMKKEDFDIYDEDENQSPRSFQKKTRHYFIAAVERLWDYGMSSS
PHVLRNRAQSGSVPQFKKVVFQEFTDGSFTQPLYRGELNEHLGLLGPYIRAEVEDNIMVT
FRNQASRPYSFYSSLISYEEDQRQGAEPRKNFVKPNETKTYFWKVQHHMAPTKDEFDCKA
WAYFSDVDLEKDVHSGLIGPLLVCHTNTLNPAHGRQVTVQEFALFFTIFDETKSWYFTEN
MERNCRAPCNIQMEDPTFKENYRFHAINGYIMDTLPGLVMAQDQRIRWYLLSMGSNENIH
SIHFSGHVFTVRKKEEYKMALYNLYPGVFETVEMLPSKAGIWRVECLIGEHLHAGMSTLF
LVYSNKCQTPLGMASGHIRDFQITASGQYGQWAPKLARLHYSGSINAWSTKEPFSWIKVD
LLAPMIIHGIKTQGARQKFSSLYISQFIIMYSLDGKKWQTYRGNSTGTLMVFFGNVDSSG
IKHNIFNPPIIARYIRLHPTHYSIRSTLRMELMGCDLNSCSMPLGMESKAISDAQITASS
YFTNMFATWSPSKARLHLQGRSNAWRPQVNNPKEWLQVDFQKTMKVTGVTTQGVKSLLTS
MYVKEFLISSSQDGHQWTLFFQNGKVKVFQGNQDSFTPVVNSLDPPLLTRYLRIHPQSWV
HQIALRMEVLGCEAQDLY

【図５５】

CS01-FL-AAm12 (配列番号: 106)

MQIELSTCFFLCLLRFCFSATRRYYLGAVELSWDYMQSDLGELPVDARFPPRVPKSFPFNTSVVYK
KTLFVEFTDHLFNIAKPRPPWMGLLGPTIQAEVYDTVVVTLKNMASHPVSLHAVGVSYWKSSEGAE
YDDQTSQREKEDDKVFPGKSHTYVWQVLKENGPTASDPPCLTYSYLSHVDLVKDLNSGLIGALLVC
REGSLAKEKTQTLHKFILLFAVFDEGKSWHSETKNSLMQDRDAASARAWPKMHTVNGYVNRSLPGL
IGCHRKSVYWHVIGMGTTPEVHSIFLEGHTFLVRNHRQASLEISPITFLTAQTLLMDLGQFLLSCH
ISSHQHDGMEAYVKVDSCPEEPQLRMKNNEEAEDYDDDLTDSEMDVVRFDDDNSPSFIQIRSVAKK
HPKTWVHYIAAEEEDWDYAPLVLAPDDRSYKSQYLNNGPQRIGRKYKKVRFMAYTDETFKTREAIQ
HESGILGPLLYGEVGDTLLIIFKNQASRPYNIYPHGITDVRPLYSRRLPKGVKHLKDFPILPGEIF
KYKWTVTVEDGPTKSDPRCLTRYYSSFVNMERDLASGLIGPLLICYKESVDQRGNQIMSDKRNVIL
FSVFDENRSWYLTENIQRFLPNPAGVQLEDPEFQASNIMHSINGYVFDSLQLSVCLHEVAYWYILS
IGAQTDFLSVFFSGYTFKHKMVYEDTLTLFPFSGETVFMSMENPGLWILGCHNSDFRNRGMTALLK
VSSCDKNTGDYYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRSFSQNPPVLKRHQREITRTTLQSDQEEIDYDDT
ISVEMKKEDFDIYDEDENQSPRSFQKKTRHYFIAAVERLWDYGMSSSPHVLRNRAQSGSVPQFKKV
VFQEFTDGSFTQPLYRGELNEHLGLLGPYIRAEVEDNIMVTFRNQASRPYSFYSSLISYEEDQRQG
AEPRKNFVKPNETKTYFWKVQHHMAPTKDEFDCKAWAYFSDVDLEKDVHSGLIGPLLVCHTNTLNP
AHGRQVTVQEFALFFTIFDETKSWYFTENMERNCRAPCNIQMEDPTFKENYRFHAINGYIMDTLPG
LVMAQDQRIRWYLLSMGSNENIHSIHFSGHVFTVRKKEEYKMALYNLYPGVFETVEMLPSKAGIWR
VECLIGEHLHAGMSTLFLVYSNKCQTPLGMASGHIRDFQITASGQYGQWAPKLARLHYSGSINAWS
TKEPFSWIKVDLLAPMIIHGIKTQGARQKFSSLYISQFIIMYSLDGKKWQTYRGNSTGTLMVFFGN
VDSSGIKHNIFNPPIIARYIRLHPTHYSIRSTLRMELMGCDLNSCSMPLGMESKAISDAQITASSY
FTNMFATWSPSKARLHLQGRSNAWRPQVNNPKEWLQVDFQKTMKVTGVTTQGVKSLLTSMYVKEFL
ISSSQDGHQWTLFFQNGKVKVFQGNQDSFTPVVNSLDPPLLTRYLRIHPQSWVHQIALRMEVLGCE
AQDLY

【図５６】

CS04-FL-AAm12 (配列番号: 107)

MQIELSTCFFLCLLRFCFSATRRYYLGAVELSWDYMQSDLGELPVDARFPPRVPKSFPFNTSVVYK
KTLFVEFTDHLFNIAKPRPPWMGLLGPTIQAEVYDTVVVTLKNMASHPVSLHAVGVSYWKSSEGAE
YDDQTSQREKEDDKVFPGKSHTYVWQVLKENGPTASDPPCLTYSYLSHVDLVKDLNSGLIGALLVC
REGSLAKEKTQTLHKFILLFAVFDEGKSWHSETKNSLMQDRDAASARAWPKMHTVNGYVNRSLPGL
IGCHRKSVYWHVIGMGTTPEVHSIFLEGHTFLVRNHRQASLEISPITFLTAQTLLMDLGQFLLSCH
ISSHQHDGMEAYVKVDSCPEEPQLRMKNNEEAEDYDDDLTDSEMDVVRFDDDNSPSFIQIRSVAKK
HPKTWVHYIAAEEEDWDYAPLVLAPDDRSYKSQYLNNGPQRIGRKYKKVRFMAYTDETFKTREAIQ
HESGILGPLLYGEVGDTLLIIFKNQASRPYNIYPHGITDVRPLYSRRLPKGVKHLKDFPILPGEIF
KYKWTVTVEDGPTKSDPRCLTRYYSSFVNMERDLASGLIGPLLICYKESVDQRGNQIMSDKRNVIL
FSVFDENRSWYLTENIQRFLPNPAGVQLEDPEFQASNIMHSINGYVFDSLQLSVCLHEVAYWYILS
IGAQTDFLSVFFSGYTFKHKMVYEDTLTLFPFSGETVFMSMENPGLWILGCHNSDFRNRGMTALLK
VSSCDKNTGDYYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRSFSQNPPVLKRHQREITRTTLQSDQEEIDYDDT
ISVEMKKEDFDIYDEDENQSPRSFQKKTRHYFIAAVERLWDYGMSSSPHVLRNRAQSGSVPQFKKV
VFQEFTDGSFTQPLYRGELNEHLGLLGPYIRAEVEDNIMVTFRNQASRPYSFYSSLISYEEDQRQG
AEPRKNFVKPNETKTYFWKVQHHMAPTKDEFDCKAWAYFSDVDLEKDVHSGLIGPLLVCHTNTLNP
AHGRQVTVQEFALFFTIFDETKSWYFTENMERNCRAPCNIQMEDPTFKENYRFHAINGYIMDTLPG
LVMAQDQRIRWYLLSMGSNENIHSIHFSGHVFTVRKKEEYKMALYNLYPGVFETVEMLPSKAGIWR
VECLIGEHLHAGMSTLFLVYSNKCQTPLGMASGHIRDFQITASGQYGQWAPKLARLHYSGSINAWS
TKEPFSWIKVDLLAPMIIHGIKTQGARQKFSSLYISQFIIMYSLDGKKWQTYRGNSTGTLMVFFGN
VDSSGIKHNIFNPPIIARYIRLHPTHYSIRSTLRMELMGCDLNSCSMPLGMESKAISDAQITASSY
FTNMFATWSPSKARLHLQGRSNAWRPQVNNPKEWLQVDFQKTMKVTGVTTQGVKSLLTSMYVKEFL
ISSSQDGHQWTLFFQNGKVKVFQGNQDSFTPVVNSLDPPLLTRYLRIHPQSWVHQIALRMEVLGCE
AQDLY

【図５７Ａ】

CS01-FL-NAm12 (SEQ ID NO: 108)

ATGCAGATTGAGCTGTCCACCTGCTTCTTTCTGTGCCTGCTGAGATTCTGCTTCTCTGCCACCAGG
AGATACTACCTGGGGGCTGTGGAACTTTCTTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGAGAGCTGCCT
GTGGATGCCAGGTTCCCACCCAGAGTGCCCAAGTCCTTCCCATTCAACACCTCTGTGGTCTACAAG
AAGACACTCTTTGTGGAATTCACTGACCACCTGTTCAACATTGCAAAACCCAGACCACCCTGGATG
GGACTCCTGGGACCCACCATTCAGGCTGAGGTGTATGACACTGTGGTCGTCACCCTCAAGAACATG
GCATCCCACCCTGTGTCTCTGCATGCTGTGGGAGTCTCATACTGGAAATCCTCTGAAGGGGCTGAG
TATGATGACCAGACATCCCAGAGAGAGAAAGAGGATGACAAGGTGTTCCCTGGGAAGTCTCACACC
TATGTGTGGCAAGTCCTCAAGGAGAATGGACCCACTGCATCTGACCCACCCTGCCTGACATACTCC
TACCTTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATTGGGGCACTGCTGGTGTGC
AGGGAAGGATCCCTGGCCAAGGAGAAAACCCAGACACTGCACAAGTTCATTCTCCTGTTTGCTGTC
TTTGATGAGGGCAAGTCTTGGCACTCTGAAACAAAGAACTCCCTGATGCAAGACAGGGATGCTGCC
TCTGCCAGGGCATGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGATCACTGCCTGGACTC
ATTGGCTGCCACAGGAAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGGACAACCCCTGAAGTGCAC
TCCATTTTCCTGGAGGGACACACCTTCCTGGTCAGGAACCACAGACAAGCCTCTCTGGAGATCTCT
CCCATCACCTTCCTCACTGCACAGACACTGCTGATGGACCTTGGACAGTTCCTGCTGTCCTGCCAC
ATCTCTTCCCACCAGCATGATGGCATGGAAGCCTATGTCAAGGTGGACTCATGCCCTGAGGAACCA
CAGCTCAGGATGAAGAACAATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGAGATG
GATGTGGTCAGATTTGATGATGACAACTCTCCATCCTTCATTCAGATCAGGTCTGTGGCAAAGAAA
CACCCCAAGACATGGGTGCACTACATTGCTGCTGAGGAAGAGGACTGGGACTATGCACCACTGGTC
CTGGCCCCTGATGACAGGAGCTACAAGTCTCAGTACCTCAACAATGGCCCACAAAGAATTGGAAGA
AAGTACAAGAAAGTCAGATTCATGGCCTACACTGATGAAACCTTCAAGACAAGAGAAGCCATTCAG
CATGAGTCTGGCATTCTGGGACCACTCCTGTATGGGGAAGTGGGAGACACCCTGCTCATCATCTTC
AAGAACCAGGCCTCCAGGCCCTACAACATCTACCCACATGGCATCACTGATGTCAGGCCCCTGTAC
AGCAGGAGACTGCCAAAAGGGGTGAAACACCTCAAGGACTTCCCCATTCTGCCTGGAGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACTGTCACTGTGGAGGATGGACCAACAAAGTCTGACCCCAGGTGCCTCACCAGA
TACTACTCCTCTTTTGTGAACATGGAGAGAGACCTGGCATCTGGACTGATTGGACCACTGCTCATC
TGCTACAAGGAGTCTGTGGACCAGAGAGGCAACCAGATCATGTCTGACAAGAGAAATGTGATTCTG
TTCTCTGTCTTTGATGAGAACAGATCATGGTACCTGACTGAGAACATTCAGAGATTCCTGCCCAAC
CCTGCTGGGGTGCAACTGGAAGACCCTGAGTTCCAGGCAAGCAACATCATGCACTCCATCAATGGC
TATGTGTTTGACTCTCTCCAGCTTTCTGTCTGCCTGCATGAGGTGGCCTACTGGTACATTCTTTCT
ATTGGGGCACAAACTGACTTCCTTTCTGTCTTCTTCTCTGGATACACCTTCAAGCACAAGATGGTG
TATGAGGACACCCTGACACTCTTCCCATTCTCTGGGGAAACTGTGTTCATGAGCATGGAGAACCCT
GGACTGTGGATTCTGGGATGCCACAACTCTGACTTCAGAAACAGGGGAATGACTGCACTGCTCAAA
GTCTCCTCCTGTGACAAGAACACTGGGGACTACTATGAGGACTCTTATGAGGACATCTCTGCCTAC
CTGCTCAGCAAGAACAATGCCATTGAGCCCAGAAGCTTCTCTCAGAATCCACCTGTCCTGAAGAGA
CACCAGAGAGAGATCACCAGGACAACCCTCCAGTCTGACCAGGAAGAGATTGACTATGATGACACC
ATTTCTGTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTTGACATCTATGATGAGGACGAGAACCAGTCTCCAAGA
TCATTCCAGAAGAAGACAAGACACTACTTCATTGCTGCTGTGGAAAGACTGTGGGACTATGGCATG
TCTTCCTCTCCCCATGTCCTCAGGAACAGGGCACAGTCTGGCTCTGTGCCACAGTTCAAGAAAGTG

（続く）

【図５７Ｂ】

GTCTTCCAGGAGTTCACTGATGGCTCATTCACCCAGCCCCTGTACAGAGGGGAACTGAATGAGCAC
CTGGGACTCCTGGGACCATACATCAGGGCTGAGGTGGAAGACAACATCATGGTGACATTCAGAAAC
CAGGCCTCCAGGCCCTACAGCTTCTACTCTTCCCTCATCAGCTATGAGGAAGACCAGAGACAAGGG
GCTGAGCCAAGAAAGAACTTTGTGAAACCCAATGAAACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTCCAGCAC
CACATGGCACCCACCAAGGATGAGTTTGACTGCAAGGCCTGGGCATACTTCTCTGATGTGGACCTG
GAGAAAGATGTGCACTCTGGCCTGATTGGCCCACTCCTGGTCTGCCACACCAACACCCTGAACCCT
GCACATGGAAGGCAAGTGACTGTGCAGGAGTTTGCCCTCTTCTTCACCATCTTTGATGAAACCAAG
TCATGGTACTTCACTGAGAACATGGAGAGAAACTGCAGAGCACCATGCAACATTCAGATGGAAGAC
CCCACCTTCAAGGAGAACTACAGGTTCCATGCCATCAATGGCTACATCATGGACACCCTGCCTGGG
CTTGTCATGGCACAGGACCAGAGAATCAGATGGTACCTGCTTTCTATGGGATCCAATGAGAACATT
CACTCCATCCACTTCTCTGGGCATGTCTTCACTGTGAGAAAGAAGGAGGAATACAAGATGGCCCTG
TACAACCTCTACCCTGGGGTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCCAAAGCTGGCATCTGGAGG
GTGGAATGCCTCATTGGGGAGCACCTGCATGCTGGCATGTCAACCCTGTTCCTGGTCTACAGCAAC
AAGTGCCAGACACCCCTGGGAATGGCCTCTGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACTGCCTCTGGC
CAGTATGGCCAGTGGGCACCCAAACTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGCTCCATCAATGCATGGTCA
ACCAAGGAGCCATTCTCTTGGATCAAGGTGGACCTGCTGGCACCCATGATCATTCATGGCATCAAG
ACACAGGGGGCAAGACAGAAATTCTCCTCTCTGTACATCTCACAGTTCATCATCATGTACTCTCTG
GATGGCAAGAAGTGGCAGACATACAGAGGCAACTCCACTGGCACCCTCATGGTCTTCTTTGGCAAT
GTGGACAGCTCTGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCCTCCCATCATTGCCAGATACATCAGGCTG
CACCCCACCCACTACTCAATCAGATCAACCCTCAGGATGGAACTGATGGGATGTGACCTGAACTCC
TGCTCAATGCCCCTGGGAATGGAGAGCAAGGCCATTTCTGATGCCCAGATCACTGCATCCTCTTAC
TTCACCAACATGTTTGCCACCTGGTCACCATCAAAAGCCAGGCTGCACCTCCAGGGAAGAAGCAAT
GCCTGGAGACCCCAGGTCAACAACCCAAAGGAATGGCTGCAAGTGGACTTCCAGAAGACAATGAAA
GTCACTGGGGTGACAACCCAGGGGGTCAAGTCTCTGCTCACCTCAATGTATGTGAAGGAGTTCCTG
ATCTCTTCCTCACAGGATGGCCACCAGTGGACACTCTTCTTCCAGAATGGCAAAGTCAAGGTGTTC
CAGGGCAACCAGGACTCTTTCACACCTGTGGTGAACTCACTGGACCCCCCCCTCCTGACAAGATAC
CTGAGAATTCACCCCCAGTCTTGGGTCCACCAGATTGCCCTGAGAATGGAAGTCCTGGGATGTGAG
GCACAAGACCTGTACTGA

【図５８Ａ】

CS04-FL-NAm12 (SEQ ID NO: 109)
ATGCAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTTCCTGTGCCTGCTGAGGTTCTGCTTCTCTGCCACCAGG
AGATACTACCTGGGGGCTGTGGAGCTTTCTTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGGGAGCTGCCT
GTGGATGCCAGGTTCCCACCCAGAGTGCCCAAATCCTTCCCATTCAACACCTCTGTGGTCTACAAG
AAGACCCTCTTTGTGGAGTTCACTGACCACCTGTTCAACATTGCCAAACCCAGGCCACCCTGGATG
GGACTCCTGGGACCCACCATTCAGGCTGAGGTGTATGACACTGTGGTCGTCACCCTCAAGAACATG
GCCTCCCACCCTGTGAGCCTGCATGCTGTGGGGGTCAGCTACTGGAAGTCCTCTGAGGGGGCTGAG
TATGATGACCAGACCTCCCAGAGGGAGAAGGAGGATGACAAAGTGTTCCCTGGGAAGAGCCACACC
TATGTGTGGCAGGTCCTCAAGGAGAATGGCCCCACTGCCTCTGACCCACCCTGCCTGACCTACTCC
TACCTTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATTGGGGCCCTGCTGGTGTGC
AGGGAGGGCTCCCTGGCCAAAGAGAAGACCCAGACCCTGCACAAGTTCATTCTCCTGTTTGCTGTC
TTTGATGAGGGCAAGAGCTGGCACTCTGAAACCAAGAACTCCCTGATGCAGGACAGGGATGCTGCC
TCTGCCAGGGCCTGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGGAGCCTGCCTGGACTC
ATTGGCTGCCACAGGAAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGGACAACCCCTGAGGTGCAC
TCCATTTTCCTGGAGGGCCACACCTTCCTGGTCAGGAACCACAGACAGGCCAGCCTGGAGATCAGC
CCCATCACCTTCCTCACTGCCCAGACCCTGCTGATGGACCTCGGACAGTTCCTGCTGTCCTGCCAC
ATCAGCTCCCACCAGCATGATGGCATGGAGGCCTATGTCAAGGTGGACAGCTGCCCTGAGGAGCCA
CAGCTCAGGATGAAGAACAATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGAGATG
GATGTGGTCCGCTTTGATGATGACAACAGCCCATCCTTCATTCAGATCAGGTCTGTGGCCAAGAAA
CACCCCAAGACCTGGGTGCACTACATTGCTGCTGAGGAGGAGGACTGGGACTATGCCCCACTGGTC
CTGGCCCCTGATGACAGGAGCTACAAGAGCCAGTACCTCAACAATGGCCCACAGAGGATTGGACGC
AAGTACAAGAAAGTCAGGTTCATGGCCTACACTGATGAAACCTTCAAGACCAGGGAGGCCATTCAG
CATGAGTCTGGCATCCTGGGCCCACTCCTGTATGGGGAGGTGGGGGACACCCTGCTCATCATCTTC
AAGAACCAGGCCTCCAGGCCCTACAACATCTACCCACATGGCATCACTGATGTCAGGCCCCTGTAC
AGCCGCAGGCTGCCAAAGGGGGTGAAACACCTCAAGGACTTCCCCATTCTGCCTGGGGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACTGTCACTGTGGAGGATGGACCAACCAAATCTGACCCCAGGTGCCTCACCAGA
TACTACTCCAGCTTTGTGAACATGGAGAGGGACCTGGCCTCTGGCCTGATTGGCCCACTGCTCATC
TGCTACAAGGAGTCTGTGGACCAGAGGGGAAACCAGATCATGTCTGACAAGAGGAATGTGATTCTG
TTCTCTGTCTTTGATGAGAACAGGAGCTGGTACCTGACTGAGAACATTCAGCGCTTCCTGCCCAAC
CCTGCTGGGGTGCAGCTGGAGGACCCTGAGTTCCAGGCCAGCAACATCATGCACTCCATCAATGGC
TATGTGTTTGACAGCCTCCAGCTTTCTGTCTGCCTGCATGAGGTGGCCTACTGGTACATTCTTTCT
ATTGGGGCCCAGACTGACTTCCTTTCTGTCTTCTTCTCTGGCTACACCTTCAAACACAAGATGGTG
TATGAGGACACCCTGACCCTCTTCCCATTCTCTGGGGAGACTGTGTTCATGAGCATGGAGAACCCT
GGCCTGTGGATTCTGGGATGCCACAACTCTGACTTCCGCAACAGGGGCATGACTGCCCTGCTCAAA
GTCTCCTCCTGTGACAAGAACACTGGGGACTACTATGAGGACAGCTATGAGGACATCTCTGCCTAC
CTGCTCAGCAAGAACAATGCCATTGAGCCCAGGAGCTTCAGCCAGAATCCACCTGTCCTGAAACGC
CACCAGAGGGAGATCACCAGGACCACCCTCCAGTCTGACCAGGAGGAGATTGACTATGATGACACC
ATTTCTGTGGAGATGAAGAAAGAGGACTTTGACATCTATGACGAGGACGAGAACCAGAGCCCAAGG
AGCTTCCAGAAGAAGACCAGGCACTACTTCATTGCTGCTGTGGAGCGCCTGTGGGACTATGGCATG
AGCTCCAGCCCCCATGTCCTCAGGAACAGGGCCCAGTCTGGCTCTGTGCCACAGTTCAAGAAAGTG
GTCTTCCAAGAGTTCACTGATGGCAGCTTCACCCAGCCCCTGTACAGAGGGGAGCTGAATGAGCAC
CTGGGACTCCTGGGCCCATACATCAGGGCTGAGGTGGAGGACAACATCATGGTGACCTTCCGCAAC

(続く)

【図５８Ｂ】

CAGGCCTCCAGGCCCTACAGCTTCTACAGCTCCCTCATCAGCTATGAGGAGGACCAGAGGCAGGGG
GCTGAGCCACGCAAGAACTTTGTGAAACCCAATGAAACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTCCAGCAC
CACATGGCCCCCACCAAGGATGAGTTTGACTGCAAGGCCTGGGCCTACTTCTCTGATGTGGACCTG
GAGAAGGATGTGCACTCTGGCCTGATTGGCCCACTCCTGGTCTGCCACACCAACACCCTGAACCCT
GCCCATGGAAGGCAAGTGACTGTGCAGGAGTTTGCCCTCTTCTTCACCATCTTTGATGAAACCAAG
AGCTGGTACTTCACTGAGAACATGGAGCGCAACTGCAGGGCCCCATGCAACATTCAGATGGAGGAC
CCCACCTTCAAAGAGAACTACCGCTTCCATGCCATCAATGGCTACATCATGGACACCCTGCCTGGG
CTTGTCATGGCCCAGGACCAGAGGATCAGGTGGTACCTGCTTTCTATGGGCTCCAATGAGAACATT
CACTCCATCCACTTCTCTGGGCATGTCTTCACTGTGCGCAAGAAGGAGGAGTACAAGATGGCCCTG
TACAACCTCTACCCTGGGGTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCCAAAGCTGGCATCTGGAGG
GTGGAGTGCCTCATTGGGGAGCACCTGCATGCTGGCATGAGCACCCTGTTCCTGGTCTACAGCAAC
AAGTGCCAGACCCCCCTGGGAATGGCCTCTGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACTGCCTCTGGC
CAGTATGGCCAGTGGGCCCCCAAGCTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGATCCATCAATGCCTGGAGC
ACCAAGGAGCCATTCAGCTGGATCAAAGTGGACCTGCTGGCCCCCATGATCCATCAATGGCATCAAG
ACCCAGGGGGCCAGGCAGAAGTTCTCCAGCCTGTACATCAGCCAGTTCATCATCATGTACAGCCTG
GATGGCAAGAAATGGCAGACCTACAGAGGCAACTCCACTGGAACACTCATGGTCTTCTTTGGCAAT
GTGGACAGCTCTGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCCCCCAATCATCGCCAGATACATCAGGCTG
CACCCCACCCACTACAGCATCCGCAGCACCCTCAGGATGGAGCTGATGGGCTGTGACCTGAACTCC
TGCAGCATGCCCCTGGGCATGGAGAGCAAGGCCATTTCTGATGCCCAGATCACTGCCTCCAGCTAC
TTCACCAACATGTTTGCCACCTGGAGCCCAAGCAAGGCCAGGCTGCACCTCCAGGGAAGGAGCAAT
GCCTGGAGGCCCCAGGTCAACAACCCAAAGGAGTGGCTGCAGGTGGACTTCCAGAAGACCATGAAG
GTCACTGGGGTGACCACCCAGGGGGTCAAGAGCCTGCTCACCAGCATGTATGTGAAGGAGTTCCTG
ATCAGCTCCAGCCAGGATGGCCACCAGTGGACCCTCTTCTTCCAGAATGGCAAGGTCAAGGTGTTC
CAGGGCAACCAGGACAGCTTCACCCCTGTGGTGAACAGCCTGGACCCCCCCCTCCTGACCAGATAC
CTGAGGATTCACCCCCAGAGCTGGGTCCACCAGATTGCCCTGAGGATGGAGGTCCTGGGATGTGAG
GCCCAGGACCTGTACTGA

【配列表】
0006768798000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI	
C12N	***5/10***	***(2006.01)***	C12N	5/10
A61K	***48/00***	***(2006.01)***	A61K	48/00
A61K	***35/76***	***(2015.01)***	A61K	35/76
A61P	***7/04***	***(2006.01)***	A61P	7/04
A61K	***35/12***	***(2015.01)***	A61K	35/12
C07K	*19/00*	*(2006.01)*	C07K	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 ２３０４ オルト／ドナウ ノイジードルツァイレ ７６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 ２２３０ 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 １０２０ ウィーン シュロッツベルクシュトラーセ ２／２３
(72)発明者 ロッテンステイナー ハンスピーター
オーストリア共和国 １０２０ ウィーン ハイドガッセ １０／１７
(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 １０９０ ウィーン ミシェルベームガッセ ４／１７

審査官 福澤 洋光

(56)参考文献 国際公開第２０１５／０３８６２５（WO，Ａ１）
特表２０１５－５２１４６５（ＪＰ，Ａ）
特表２０１５－５１２８７６（ＪＰ，Ａ）
米国特許出願公開第２０１３／００１７９９７（ＵＳ，Ａ１）
特表２０１５－５０４８９８（ＪＰ，Ａ）
Blood，２０１１年，Vol.117，No.3，p.798-807

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ１２Ｎ １／００－１５／９０

C07K 1/00-19/00
CA/MEDLINE/BIOSIS/WPIDS(STN)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)
Genbank/EMBL/DDBJ/GeneSeq
UniProt/GeneSeq
PubMed