(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-529975
(P2024-529975A)
(43)公表日　令和6年8月14日(2024.8.14)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ｃ１２Ｎ　15/40　(2006.01)		Ｃ１２Ｎ	15/40		４Ｃ０５７
Ｃ１２Ｎ　15/11　(2006.01)		Ｃ１２Ｎ	15/11	ＺＺＮＡ	４Ｃ０７６
Ｃ１２Ｎ　15/88　(2006.01)		Ｃ１２Ｎ	15/88	Ｚ	４Ｃ０８４
Ｃ１２Ｎ　15/12　(2006.01)		Ｃ１２Ｎ	15/12		４Ｃ０８５
Ｃ１２Ｎ　15/31　(2006.01)		Ｃ１２Ｎ	15/31		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全328頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-505286(P2024-505286)
(86)(22)出願日　令和4年7月29日(2022.7.29)
(85)翻訳文提出日　令和6年3月29日(2024.3.29)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/074337
(87)国際公開番号　WO2023/010128
(87)国際公開日　令和5年2月2日(2023.2.2)
(31)優先権主張番号　63/227,972
(32)優先日　令和3年7月30日(2021.7.30)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　513269893
アークトゥラス・セラピューティクス・インコーポレイテッド
Ａｒｃｔｕｒｕｓ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，Ｉｎｃ．
アメリカ合衆国９２１２１カリフォルニア州サンディエゴ、サイエンス・センター・ドライブ１０６２８、スウィート２５０
(74)代理人　100145403
弁理士　山尾 憲人
(74)代理人　100122301
弁理士　冨田 憲史
(74)代理人　100170520
弁理士　笹倉 真奈美
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＲＮＡワクチン

(57)【要約】
本明細書において、ウイルス複製タンパク質及び抗原タンパク質またはその断片をコードするＲＮＡ分子を提供する。本明細書ではまた、ウイルス複製タンパク質及び抗原タンパク質またはその断片をコードするＲＮＡ分子、ならびに脂質を含む組成物を提供する。ＲＮＡ分子及びそれを含む組成物は、免疫応答の誘発に有用である。
【選択図】図１Ａ

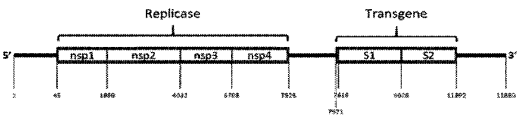


FIG. 1A

【特許請求の範囲】
【請求項１】
（ａ）１つ以上のウイルス複製タンパク質をコードする第１のポリヌクレオチドであって、前記第１のポリヌクレオチド中の１つ以上のｍｉＲＮＡ結合部位が、参照ポリヌクレオチドと比較して修飾されている、前記第１のポリヌクレオチド、及び
（ｂ）第１の抗原タンパク質またはその断片をコードする第１の導入遺伝子を含む、第２のポリヌクレオチド
を含むＲＮＡ分子。
【請求項２】
前記１つ以上のｍｉＲＮＡ結合部位の修飾が、ｍｉＲＮＡ結合を低減または排除する、請求項１に記載のＲＮＡ分子。
【請求項３】
前記第１のポリヌクレオチド中の２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、または１５個のｍｉＲＮＡ結合部位が修飾されている、請求項１または請求項２に記載のＲＮＡ分子。
【請求項４】
前記１つ以上のｍｉＲＮＡ結合部位が、配列番号５８、５９、７２、８０、８１、８３、１０１、１０２、１０３、１１２、１１３、１１４、１２８、１３１、１４２、１５６、１５７、１７１、１７５の配列を有するｍｉＲＮＡ結合領域、及びそれらの任意の組み合わせから選択される、請求項１～３のいずれか１項に記載のＲＮＡ分子。
【請求項５】
前記１つ以上のウイルス複製タンパク質が、アルファウイルスタンパク質またはルビウイルスタンパク質である、請求項１～４のいずれか１項に記載のＲＮＡ分子。
【請求項６】
前記アルファウイルスタンパク質が、ベネズエラウマ脳炎ウイルス（ＶＥＥＶ）、東部ウマ脳炎ウイルス（ＥＥＥＶ）、Ｅｖｅｒｇｌａｄｅｓウイルス（ＥＶＥＶ）、Ｍｕｃａｍｂｏウイルス（ＭＵＣＶ）、Ｓｅｍｌｉｋｉ森林ウイルス（ＳＦＶ）、Ｐｉｘｕｎａウイルス（ＰＩＸＶ）、Ｍｉｄｄｌｅｂｕｒｇウイルス（ＭＩＤＶ）、Ｃｈｉｋｕｎｇｕｎｙａウイルス（ＣＨＩＫＶ）、Ｏ’Ｎｙｏｎｇ－Ｎｙｏｎｇウイルス（ＯＮＮＶ）、Ｒｏｓｓ Ｒｉｖｅｒウイルス（ＲＲＶ）、Ｂａｒｍａｈ森林ウイルス（ＢＦＶ）、Ｇｅｔａｈウイルス（ＧＥＴＶ）、Ｓａｇｉｙａｍａウイルス（ＳＡＧＶ）、Ｂｅｂａｒｕウイルス（ＢＥＢＶ）、Ｍａｙａｒｏウイルス（ＭＡＹＶ）、Ｕｎａウイルス（ＵＮＡＶ）、Ｓｉｎｄｂｉｓウイルス（ＳＩＮＶ）、Ａｕｒａウイルス（ＡＵＲＡＶ）、Ｗｈａｔａｒｏａウイルス（ＷＨＡＶ）、Ｂａｂａｎｋｉウイルス（ＢＡＢＶ）、Ｋｙｚｙｌａｇａｃｈウイルス（ＫＹＺＶ）、西部ウマ脳炎ウイルス（ＷＥＥＶ）、Ｈｉｇｈｌａｎｄ Ｊウイルス（ＨＪＶ）、Ｆｏｒｔ Ｍｏｒｇａｎウイルス（ＦＭＶ）、Ｎｄｕｍｕウイルス（ＮＤＵＶ）、Ｓａｌｍｏｎｉｄアルファウイルス（ＳＡＶ）、Ｂｕｇｇｙ Ｃｒｅｅｋウイルス（ＢＣＲＶ）、またはそれらの任意の組み合わせに由来する、請求項５に記載のＲＮＡ分子。
【請求項７】
前記第１のポリヌクレオチドが、アルファウイルスｎｓＰ１タンパク質、アルファウイルスｎｓＰ２タンパク質、アルファウイルスｎｓＰ３タンパク質、アルファウイルスｎｓＰ４タンパク質、またはそれらの任意の組み合わせを含むポリタンパク質をコードする、請求項１～６のいずれか１項に記載のＲＮＡ分子。
【請求項８】
前記第１のポリヌクレオチドが、アルファウイルスｎｓＰ１タンパク質、アルファウイルスｎｓＰ２タンパク質、アルファウイルスｎｓＰ３タンパク質、またはそれらの任意の組み合わせ、及びアルファウイルスｎｓＰ４タンパク質を含むポリタンパク質をコードする、請求項１～７のいずれか１項に記載のＲＮＡ分子。
【請求項９】

前記第１のポリヌクレオチドが、配列番号６の配列に対して、少なくとも８０％の同一性を有する配列を含む、請求項１に記載のＲＮＡ分子。
【請求項１０】
前記第１のポリヌクレオチドが、配列番号６の配列に対して、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９７．５％、少なくとも９８％、少なくとも９８．５％、少なくとも９９％、少なくとも９９．５％、少なくとも９９．６％、少なくとも９９．７％、少なくとも９９．８％、少なくとも９９．９％、または１００％の同一性を有する配列を含む、請求項９に記載のＲＮＡ分子。
【請求項１１】
前記第１のポリヌクレオチドが、配列番号１８７の配列に対して、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９７．５％、少なくとも９８％、少なくとも９８．５％、少なくとも９９％、少なくとも９９．５％、少なくとも９９．６％、少なくとも９９．７％、少なくとも９９．８％、少なくとも９９．９％、または１００％の同一性を有する配列を含むポリタンパク質をコードする、請求項１～７または９～１０のいずれか１項に記載のＲＮＡ分子。
【請求項１２】
さらに、５’非翻訳領域（ＵＴＲ）を含む、請求項１～１１のいずれか１項に記載のＲＮＡ分子。
【請求項１３】
前記５’ＵＴＲが、ウイルス性５’ＵＴＲ、非ウイルス性５’ＵＴＲ、またはウイルス性及び非ウイルス性５’ＵＴＲ配列の組み合わせを含む、請求項１２に記載のＲＮＡ分子。
【請求項１４】
前記５’ＵＴＲが、アルファウイルス５’ＵＴＲを含む、請求項１３に記載のＲＮＡ分子。
【請求項１５】
前記アルファウイルス５’ＵＴＲが、ベネズエラウマ脳炎ウイルス（ＶＥＥＶ）、東部ウマ脳炎ウイルス（ＥＥＥＶ）、Ｅｖｅｒｇｌａｄｅｓウイルス（ＥＶＥＶ）、Ｍｕｃａｍｂｏウイルス（ＭＵＣＶ）、Ｓｅｍｌｉｋｉ森林ウイルス（ＳＦＶ）、Ｐｉｘｕｎａウイルス（ＰＩＸＶ）、Ｍｉｄｄｌｅｂｕｒｇウイルス（ＭＩＤＶ）、Ｃｈｉｋｕｎｇｕｎｙａウイルス（ＣＨＩＫＶ）、Ｏ’Ｎｙｏｎｇ－Ｎｙｏｎｇウイルス（ＯＮＮＶ）、Ｒｏｓｓ Ｒｉｖｅｒウイルス（ＲＲＶ）、Ｂａｒｍａｈ森林ウイルス（ＢＦＶ）、Ｇｅｔａｈウイルス（ＧＥＴＶ）、Ｓａｇｉｙａｍａウイルス（ＳＡＧＶ）、Ｂｅｂａｒｕウイルス（ＢＥＢＶ）、Ｍａｙａｒｏウイルス（ＭＡＹＶ）、Ｕｎａウイルス（ＵＮＡＶ）、Ｓｉｎｄｂｉｓウイルス（ＳＩＮＶ）、Ａｕｒａウイルス（ＡＵＲＡＶ）、Ｗｈａｔａｒｏａウイルス（ＷＨＡＶ）、Ｂａｂａｎｋｉウイルス（ＢＡＢＶ）、Ｋｙｚｙｌａｇａｃｈウイルス（ＫＹＺＶ）、西部ウマ脳炎ウイルス（ＷＥＥＶ）、Ｈｉｇｈｌａｎｄ Ｊウイルス（ＨＪＶ）、Ｆｏｒｔ Ｍｏｒｇａｎウイルス（ＦＭＶ）、Ｎｄｕｍｕウイルス（ＮＤＵＶ）、Ｓａｌｍｏｎｉｄアルファウイルス（ＳＡＶ）、またはＢｕｇｇｙ Ｃｒｅｅｋウイルス（ＢＣＲＶ）５’ＵＴＲ配列を含む、請求項１４に記載のＲＮＡ分子。
【請求項１６】
前記５’ＵＴＲが、配列番号５の配列を含む、請求項１２に記載のＲＮＡ分子。
【請求項１７】
さらに、３’非翻訳領域（ＵＴＲ）を含む、請求項１～１６のいずれか１項に記載のＲＮＡ分子。
【請求項１８】
前記３’ＵＴＲが、ウイルス性３’ＵＴＲ、非ウイルス性３’ＵＴＲ、またはウイルス性及び非ウイルス性３’ＵＴＲ配列の組み合わせを含む、請求項１７に記載のＲＮＡ分子。
【請求項１９】

前記３’ＵＴＲが、アルファウイルス３’ＵＴＲを含む、請求項１８に記載のＲＮＡ分子。
【請求項２０】
前記アルファウイルス３’ＵＴＲが、ベネズエラウマ脳炎ウイルス（ＶＥＥＶ）、東部ウマ脳炎ウイルス（ＥＥＥＶ）、Ｅｖｅｒｇｌａｄｅｓウイルス（ＥＶＥＶ）、Ｍｕｃａｍｂｏウイルス（ＭＵＣＶ）、Ｓｅｍｌｉｋｉ森林ウイルス（ＳＦＶ）、Ｐｉｘｕｎａウイルス（ＰＩＸＶ）、Ｍｉｄｄｌｅｂｕｒｇウイルス（ＭＩＤＶ）、Ｃｈｉｋｕｎｇｕｎｙａウイルス（ＣＨＩＫＶ）、Ｏ’Ｎｙｏｎｇ－Ｎｙｏｎｇウイルス（ＯＮＮＶ）、Ｒｏｓｓ　Ｒｉｖｅｒウイルス（ＲＲＶ）、Ｂａｒｍａｈ森林ウイルス（ＢＦＶ）、Ｇｅｔａｈウイルス（ＧＥＴＶ）、Ｓａｇｉｙａｍａウイルス（ＳＡＧＶ）、Ｂｅｂａｒｕウイルス（ＢＥＢＶ）、Ｍａｙａｒｏウイルス（ＭＡＹＶ）、Ｕｎａウイルス（ＵＮＡＶ）、Ｓｉｎｄｂｉｓウイルス（ＳＩＮＶ）、Ａｕｒａウイルス（ＡＵＲＡＶ）、Ｗｈａｔａｒｏａウイルス（ＷＨＡＶ）、Ｂａｂａｎｋｉウイルス（ＢＡＢＶ）、Ｋｙｚｙｌａｇａｃｈウイルス（ＫＹＺＶ）、西部ウマ脳炎ウイルス（ＷＥＥＶ）、Ｈｉｇｈｌａｎｄ　Ｊウイルス（ＨＪＶ）、Ｆｏｒｔ　Ｍｏｒｇａｎウイルス（ＦＭＶ）、Ｎｄｕｍｕウイルス（ＮＤＵＶ）、Ｓａｌｍｏｎｉｄアルファウイルス（ＳＡＶ）、またはＢｕｇｇｙ　Ｃｒｅｅｋウイルス（ＢＣＲＶ）３’ＵＴＲ配列を含む、請求項１９に記載のＲＮＡ分子。
【請求項２１】
前記３’ＵＴＲが、配列番号９の配列を含む、請求項１７に記載のＲＮＡ分子。
【請求項２２】
前記３’ＵＴＲが、さらにポリＡ配列を含む、請求項１７～２１のいずれか１項に記載のＲＮＡ分子。
【請求項２３】
前記第１の抗原タンパク質が、ウイルスタンパク質、細菌タンパク質、真菌タンパク質、原生動物タンパク質、または寄生虫タンパク質である、請求項１～２２のいずれか１項に記載のＲＮＡ分子。
【請求項２４】
前記ウイルスタンパク質が、コロナウイルスタンパク質、オルソミクソウイルスタンパク質、パラミクソウイルスタンパク質、ピコルナウイルスタンパク質、フラビウイルスタンパク質、フィロウイルスタンパク質、ラブドウイルスタンパク質、トガウイルスタンパク質、アルテリウイルスタンパク質、ブニヤウイルスタンパク質、アレナウイルスタンパク質、レオウイルスタンパク質、ボルナウイルスタンパク質、レトロウイルスタンパク質、アデノウイルスタンパク質、ヘルペスウイルスタンパク質、ポリオーマウイルスタンパク質、パピローマウイルスタンパク質、ポックスウイルスタンパク質、またはヘパドナウイルスタンパク質である、請求項２３に記載のＲＮＡ分子。
【請求項２５】
前記第１の抗原タンパク質が、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２タンパク質、インフルエンザウイルスタンパク質、呼吸器合胞体ウイルス（ＲＳＶ）タンパク質、ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）タンパク質、Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）タンパク質、サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）タンパク質、ラッサ熱ウイルス（ＬＦＶ）タンパク質、エボラウイルス（ＥＢＯＶ）タンパク質、Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍタンパク質、Ｂａｃｉｌｌｕｓタンパク質、Ｙｅｒｓｉｎｉａタンパク質、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓタンパク質、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓタンパク質、Ｓｈｉｇｅｌｌａタンパク質、Ｃａｍｐｙｌｏｂａｃｔｅｒタンパク質、Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａタンパク質、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍタンパク質、またはトキソプラズマタンパク質である、請求項２３に記載のＲＮＡ分子。
【請求項２６】
前記第１の抗原タンパク質が、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質である、請求項１～２５のいずれか１項に記載のＲＮＡ分子。
【請求項２７】
前記ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質が、配列番号１４、配列番号１５、配

列番号１６、または配列番号１７の配列に対して、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９７．５％、少なくとも９８％、少なくとも９８．５％、少なくとも９９％、少なくとも９９．５％、少なくとも９９．６％、少なくとも９９．７％、少なくとも９９．８％、少なくとも９９．９％、または１００％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項２６に記載のＲＮＡ分子。

【請求項２８】

前記第２のポリヌクレオチドが、配列番号１０、配列番号１１、配列番号１２、または配列番号１３の配列に対して、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９７．５％、少なくとも９８％、少なくとも９８．５％、少なくとも９９％、少なくとも９９．５％、少なくとも９９．６％、少なくとも９９．７％、少なくとも９９．８％、少なくとも９９．９％、または１００％の同一性を有する配列を含む、請求項１～２７のいずれか１項に記載のＲＮＡ分子。

【請求項２９】

前記第１の導入遺伝子を、第１のサブゲノムプロモーターから発現させる、請求項１～２８のいずれか１項に記載のＲＮＡ分子。

【請求項３０】

前記第２のポリヌクレオチドが、少なくとも２つの導入遺伝子を含む、請求項１～２９のいずれか１項に記載のＲＮＡ分子。

【請求項３１】

第２の導入遺伝子が、第２の抗原タンパク質もしくはその断片、または免疫調節タンパク質をコードする、請求項３０に記載のＲＮＡ分子。

【請求項３２】

前記第２のポリヌクレオチドが、さらに、導入遺伝子間に位置する、２Ａペプチドをコードする配列、配列内リボソーム進入部位（ＩＲＥＳ）、第２のサブゲノムプロモーター、またはそれらの組み合わせを含む、請求項３０または請求項３１に記載のＲＮＡ分子。

【請求項３３】

前記免疫調節タンパク質が、サイトカイン、ケモカイン、またはインターロイキンである、請求項３１または請求項３２に記載のＲＮＡ分子。

【請求項３４】

前記第１及び第２の導入遺伝子が、ウイルスタンパク質、細菌タンパク質、真菌タンパク質、原生動物タンパク質、寄生虫タンパク質、免疫調節タンパク質、またはそれらの任意の組み合わせをコードする、請求項３１～３３のいずれか１項に記載のＲＮＡ分子。

【請求項３５】

前記第１のポリヌクレオチドが、前記第２のポリヌクレオチドの５’に位置する、請求項１～３４のいずれか１項に記載のＲＮＡ分子。

【請求項３６】

さらに、前記第１のポリヌクレオチドと前記第２のポリヌクレオチドとの間に位置する遺伝子間領域を含む、請求項３５に記載のＲＮＡ分子。

【請求項３７】

前記遺伝子間領域が、配列番号７の配列に対して少なくとも８５％の同一性を有する配列を含む、請求項３６に記載のＲＮＡ分子。

【請求項３８】

前記ＲＮＡ分子が、自己複製ＲＮＡ分子である、請求項１～３７のいずれかに記載のＲＮＡ分子。

【請求項３９】

前記ＲＮＡ分子が、配列番号１、配列番号２、配列番号３、または配列番号４の配列に対して、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくと

も９６％、少なくとも９７％、少なくとも９７．５％、少なくとも９８％、少なくとも９８．５％、少なくとも９９％、少なくとも９９．５％、少なくとも９９．６％、少なくとも９９．７％、少なくとも９９．８％、少なくとも９９．９％、または１００％の同一性を有する配列を含む、請求項３８に記載のＲＮＡ分子。

【請求項４０】

前記ＲＮＡ分子が、さらに、５’キャップを含む、請求項３８または請求項３９に記載のＲＮＡ分子。

【請求項４１】

前記５’キャップが、Ｃａｐ１構造、Ｃａｐ１（^{m6}Ａ）構造、Ｃａｐ２構造、またはＣａｐ０構造を有する、請求項４０に記載のＲＮＡ分子。

【請求項４２】

請求項１～３９のいずれか１項に記載のＲＮＡ分子をコードするＤＮＡ分子。

【請求項４３】

前記ＤＮＡ分子が、プロモーターを含む、請求項４２に記載のＤＮＡ分子。

【請求項４４】

前記プロモーターが、５’ＵＴＲの５’に位置する、請求項４３に記載のＤＮＡ分子。

【請求項４５】

前記プロモーターが、Ｔ７プロモーター、Ｔ３プロモーター、またはＳＰ６プロモーターである、請求項４４に記載のＤＮＡ分子。

【請求項４６】

（ｉ）配列番号６の配列に対して少なくとも８０％の同一性を有する配列を含む、第１のポリヌクレオチド、及び

（ｉｉ）第１の抗原タンパク質またはその断片をコードする第１の導入遺伝子を含む第２のポリヌクレオチド

を含むＲＮＡ分子。

【請求項４７】

前記第１のポリヌクレオチドが、配列番号６の配列に対して、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９７．５％、少なくとも９８％、少なくとも９８．５％、少なくとも９９％、少なくとも９９．５％、少なくとも９９．６％、少なくとも９９．７％、少なくとも９９．８％、少なくとも９９．９％、または１００％の同一性を有する配列を含む、請求項４６に記載のＲＮＡ分子。

【請求項４８】

前記第１のポリヌクレオチドが、配列番号１８７の配列に対して、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９７．５％、少なくとも９８％、少なくとも９８．５％、少なくとも９９％、少なくとも９９．５％、少なくとも９９．６％、少なくとも９９．７％、少なくとも９９．８％、少なくとも９９．９％、または１００％の同一性を有する配列を含むポリタンパク質をコードする、請求項４６または４７に記載のＲＮＡ分子。

【請求項４９】

さらに、５’非翻訳領域（ＵＴＲ）を含む、請求項４７～４８のいずれか１項に記載のＲＮＡ分子。

【請求項５０】

前記５’ＵＴＲが、ウイルス性５’ＵＴＲ、非ウイルス性５’ＵＴＲ、またはウイルス性及び非ウイルス性５’ＵＴＲ配列の組み合わせを含む、請求項４９に記載のＲＮＡ分子。

【請求項５１】

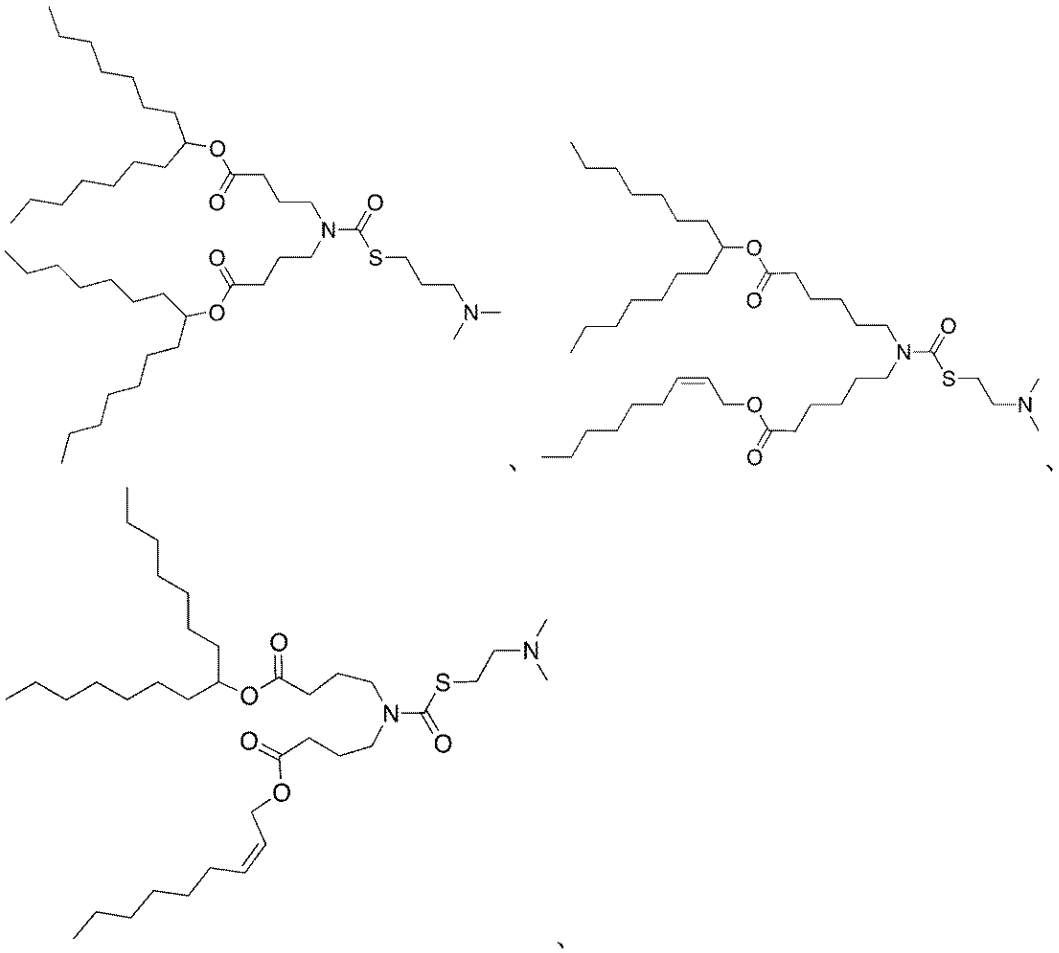
前記５’ＵＴＲが、アルファウイルス５’ＵＴＲを含む、請求項５０に記載のＲＮＡ分子。

【請求項５２】
前記アルファウイルス５’ＵＴＲが、ベネズエラウマ脳炎ウイルス（ＶＥＥＶ）、東部ウマ脳炎ウイルス（ＥＥＥＶ）、Ｅｖｅｒｇｌａｄｅｓウイルス（ＥＶＥＶ）、Ｍｕｃａｍｂｏウイルス（ＭＵＣＶ）、Ｓｅｍｌｉｋｉ森林ウイルス（ＳＦＶ）、Ｐｉｘｕｎａウイルス（ＰＩＸＶ）、Ｍｉｄｄｌｅｂｕｒｇウイルス（ＭＩＤＶ）、Ｃｈｉｋｕｎｇｕｎｙａウイルス（ＣＨＩＫＶ）、Ｏ’Ｎｙｏｎｇ－Ｎｙｏｎｇウイルス（ＯＮＮＶ）、Ｒｏｓｓ Ｒｉｖｅｒウイルス（ＲＲＶ）、Ｂａｒｍａｈ森林ウイルス（ＢＦＶ）、Ｇｅｔａｈウイルス（ＧＥＴＶ）、Ｓａｇｉｙａｍａウイルス（ＳＡＧＶ）、Ｂｅｂａｒｕウイルス（ＢＥＢＶ）、Ｍａｙａｒｏウイルス（ＭＡＹＶ）、Ｕｎａウイルス（ＵＮＡＶ）、Ｓｉｎｄｂｉｓウイルス（ＳＩＮＶ）、Ａｕｒａウイルス（ＡＵＲＡＶ）、Ｗｈａｔａｒｏａウイルス（ＷＨＡＶ）、Ｂａｂａｎｋｉウイルス（ＢＡＢＶ）、Ｋｙｚｙｌａｇａｃｈウイルス（ＫＹＺＶ）、西部ウマ脳炎ウイルス（ＷＥＥＶ）、Ｈｉｇｈｌａｎｄ Ｊウイルス（ＨＪＶ）、Ｆｏｒｔ Ｍｏｒｇａｎウイルス（ＦＭＶ）、Ｎｄｕｍｕウイルス（ＮＤＵＶ）、Ｓａｌｍｏｎｉｄアルファウイルス（ＳＡＶ）、またはＢｕｇｇｙ Ｃｒｅｅｋウイルス（ＢＣＲＶ）５’ＵＴＲ配列を含む、請求項５１に記載のＲＮＡ分子。
【請求項５３】
前記５’ＵＴＲが、配列番号５の配列を含む、請求項４９に記載のＲＮＡ分子。
【請求項５４】
さらに、３’非翻訳領域（ＵＴＲ）を含む、請求項４６～５３のいずれか１項に記載のＲＮＡ分子。
【請求項５５】
前記３’ＵＴＲが、ウイルス性３’ＵＴＲ、非ウイルス性３’ＵＴＲ、またはウイルス性及び非ウイルス性３’ＵＴＲ配列の組み合わせを含む、請求項５４に記載のＲＮＡ分子。
【請求項５６】
前記３’ＵＴＲが、アルファウイルス３’ＵＴＲを含む、請求項５５に記載のＲＮＡ分子。
【請求項５７】
前記アルファウイルス３’ＵＴＲが、ベネズエラウマ脳炎ウイルス（ＶＥＥＶ）、東部ウマ脳炎ウイルス（ＥＥＥＶ）、Ｅｖｅｒｇｌａｄｅｓウイルス（ＥＶＥＶ）、Ｍｕｃａｍｂｏウイルス（ＭＵＣＶ）、Ｓｅｍｌｉｋｉ森林ウイルス（ＳＦＶ）、Ｐｉｘｕｎａウイルス（ＰＩＸＶ）、Ｍｉｄｄｌｅｂｕｒｇウイルス（ＭＩＤＶ）、Ｃｈｉｋｕｎｇｕｎｙａウイルス（ＣＨＩＫＶ）、Ｏ’Ｎｙｏｎｇ－Ｎｙｏｎｇウイルス（ＯＮＮＶ）、Ｒｏｓｓ Ｒｉｖｅｒウイルス（ＲＲＶ）、Ｂａｒｍａｈ森林ウイルス（ＢＦＶ）、Ｇｅｔａｈウイルス（ＧＥＴＶ）、Ｓａｇｉｙａｍａウイルス（ＳＡＧＶ）、Ｂｅｂａｒｕウイルス（ＢＥＢＶ）、Ｍａｙａｒｏウイルス（ＭＡＹＶ）、Ｕｎａウイルス（ＵＮＡＶ）、Ｓｉｎｄｂｉｓウイルス（ＳＩＮＶ）、Ａｕｒａウイルス（ＡＵＲＡＶ）、Ｗｈａｔａｒｏａウイルス（ＷＨＡＶ）、Ｂａｂａｎｋｉウイルス（ＢＡＢＶ）、Ｋｙｚｙｌａｇａｃｈウイルス（ＫＹＺＶ）、西部ウマ脳炎ウイルス（ＷＥＥＶ）、Ｈｉｇｈｌａｎｄ Ｊウイルス（ＨＪＶ）、Ｆｏｒｔ Ｍｏｒｇａｎウイルス（ＦＭＶ）、Ｎｄｕｍｕウイルス（ＮＤＵＶ）、Ｓａｌｍｏｎｉｄアルファウイルス（ＳＡＶ）、またはＢｕｇｇｙ Ｃｒｅｅｋウイルス（ＢＣＲＶ）３’ＵＴＲ配列を含む、請求項５６に記載のＲＮＡ分子。
【請求項５８】
前記３’ＵＴＲが、配列番号９の配列を含む、請求項５７に記載のＲＮＡ分子。
【請求項５９】
前記３’ＵＴＲが、ポリＡ配列を含む、請求項５４～５８のいずれか１項に記載のＲＮＡ分子。
【請求項６０】
前記第１の抗原タンパク質が、ウイルスタンパク質、細菌タンパク質、真菌タンパク質、原生動物タンパク質、または寄生虫タンパク質である、請求項４６～５９のいずれか１項に記載のＲＮＡ分子。

【請求項６１】
前記ウイルスタンパク質が、コロナウイルスタンパク質、オルソミクソウイルスタンパク質、パラミクソウイルスタンパク質、ピコルナウイルスタンパク質、フラビウイルスタンパク質、フィロウイルスタンパク質、ラブドウイルスタンパク質、トガウイルスタンパク質、アルテリウイルスタンパク質、ブニヤウイルスタンパク質、アレナウイルスタンパク質、レオウイルスタンパク質、ボルナウイルスタンパク質、レトロウイルスタンパク質、アデノウイルスタンパク質、ヘルペスウイルスタンパク質、ポリオーマウイルスタンパク質、パピローマウイルスタンパク質、ポックスウイルスタンパク質、またはヘパドナウイルスタンパク質である、請求項６０に記載のＲＮＡ分子。
【請求項６２】
前記第１の抗原タンパク質が、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２タンパク質、インフルエンザウイルスタンパク質、呼吸器合胞体ウイルス（ＲＳＶ）タンパク質、ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）タンパク質、Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）タンパク質、サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）タンパク質、ラッサ熱ウイルス（ＬＦＶ）タンパク質、エボラウイルス（ＥＢＯＶ）タンパク質、Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍタンパク質、Ｂａｃｉｌｌｕｓタンパク質、Ｙｅｒｓｉｎｉａタンパク質、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓタンパク質、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓタンパク質、Ｓｈｉｇｅｌｌａタンパク質、Ｃａｍｐｙｌｏｂａｃｔｅｒタンパク質、Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａタンパク質、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍタンパク質、またはトキソプラズマタンパク質である、請求項６０に記載のＲＮＡ分子。
【請求項６３】
前記第１の抗原タンパク質が、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質である、請求項４６～６２のいずれか１項に記載のＲＮＡ分子。
【請求項６４】
前記ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質が、配列番号１４、配列番号１５、配列番号１６、または配列番号１７の配列に対して、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９７．５％、少なくとも９８％、少なくとも９８．５％、少なくとも９９％、少なくとも９９．５％、少なくとも９９．６％、少なくとも９９．７％、少なくとも９９．８％、少なくとも９９．９％、または１００％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項６３に記載のＲＮＡ分子。
【請求項６５】
前記第２のポリヌクレオチドが、配列番号１０、配列番号１１、配列番号１２、または配列番号１３に対して、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９７．５％、少なくとも９８％、少なくとも９８．５％、少なくとも９９％、少なくとも９９．５％、少なくとも９９．６％、少なくとも９９．７％、少なくとも９９．８％、少なくとも９９．９％、または１００％の同一性を有する配列を含む、請求項４６～６４のいずれか１項に記載のＲＮＡ分子。
【請求項６６】
前記第１の導入遺伝子を、第１のサブゲノムプロモーターから発現させる、請求項４６～６５のいずれか１項に記載のＲＮＡ分子。
【請求項６７】
前記第２のポリヌクレオチドが、少なくとも２つの導入遺伝子を含む、請求項４６～６６のいずれか１項に記載のＲＮＡ分子。
【請求項６８】
第２の導入遺伝子が、第２の抗原タンパク質もしくはその断片、または免疫調節タンパク質をコードする、請求項６７に記載のＲＮＡ分子。
【請求項６９】
前記第２のポリヌクレオチドが、さらに、導入遺伝子間に位置する、２Ａペプチドをコードする配列、配列内リボソーム進入部位（ＩＲＥＳ）、第２のサブゲノムプロモーター

、またはそれらの組み合わせを含む、請求項６７または請求項６８に記載のＲＮＡ分子。
【請求項７０】
前記免疫調節タンパク質が、サイトカイン、ケモカイン、またはインターロイキンである、請求項６８または請求項６９に記載のＲＮＡ分子。
【請求項７１】
前記第１及び第２の導入遺伝子が、ウイルスタンパク質、細菌タンパク質、真菌タンパク質、原生動物タンパク質、寄生虫タンパク質、免疫調節タンパク質、またはそれらの任意の組み合わせをコードする、請求項６８～７０のいずれか１項に記載のＲＮＡ分子。
【請求項７２】
前記第１のポリヌクレオチドが、前記第２のポリヌクレオチドの５’に位置する、請求項４６～７１のいずれか１項に記載のＲＮＡ分子。
【請求項７３】
さらに、前記第１のポリヌクレオチドと前記第２のポリヌクレオチドとの間に位置する遺伝子間領域を含む、請求項７２に記載のＲＮＡ分子。
【請求項７４】
前記遺伝子間領域が、配列番号７の配列に対して少なくとも８５％の同一性を有する配列を含む、請求項７３に記載のＲＮＡ分子。
【請求項７５】
前記ＲＮＡ分子が、自己複製ＲＮＡ分子である、請求項４６～７４のいずれかに記載のＲＮＡ分子。
【請求項７６】
前記ＲＮＡ分子が、配列番号１、配列番号２、配列番号３、または配列番号４の配列に対して、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９７．５％、少なくとも９８％、少なくとも９８．５％、少なくとも９９％、少なくとも９９．５％、少なくとも９９．６％、少なくとも９９．７％、少なくとも９９．８％、少なくとも９９．９％、または１００％の同一性を有する配列を含む、請求項７５に記載のＲＮＡ分子。
【請求項７７】
前記ＲＮＡ分子が、さらに、５’キャップを含む、請求項７５または請求項７６に記載のＲＮＡ分子。
【請求項７８】
前記５’キャップが、Ｃａｐ１構造、Ｃａｐ１（^{m6}Ａ）構造、Ｃａｐ２構造、またはＣａｐ０構造を有する、請求項７７に記載のＲＮＡ分子。
【請求項７９】
請求項４６～７６のいずれか１項に記載のＲＮＡ分子をコードするＤＮＡ分子。
【請求項８０】
前記ＤＮＡ分子が、プロモーターを含む、請求項７９に記載のＤＮＡ分子。
【請求項８１】
前記プロモーターが、５’ＵＴＲの５’に位置する、請求項８０に記載のＤＮＡ分子。
【請求項８２】
前記プロモーターが、Ｔ７プロモーター、Ｔ３プロモーター、またはＳＰ６プロモーターである、請求項８１に記載のＤＮＡ分子。
【請求項８３】
請求項１～４１または４６～７８のいずれか１項に記載のＲＮＡ分子及び脂質を含む、組成物。
【請求項８４】
前記脂質が、イオン化可能なカチオン性脂質を含む、請求項８３に記載の組成物。
【請求項８５】
前記イオン化可能なカチオン性脂質が、

【化１】



またはその薬学的に許容される塩の構造を有する、請求項８４に記載の組成物。

【請求項８６】

請求項１～４１または４６～７８のいずれか１項に記載のＲＮＡ分子及び脂質製剤を含む、組成物。

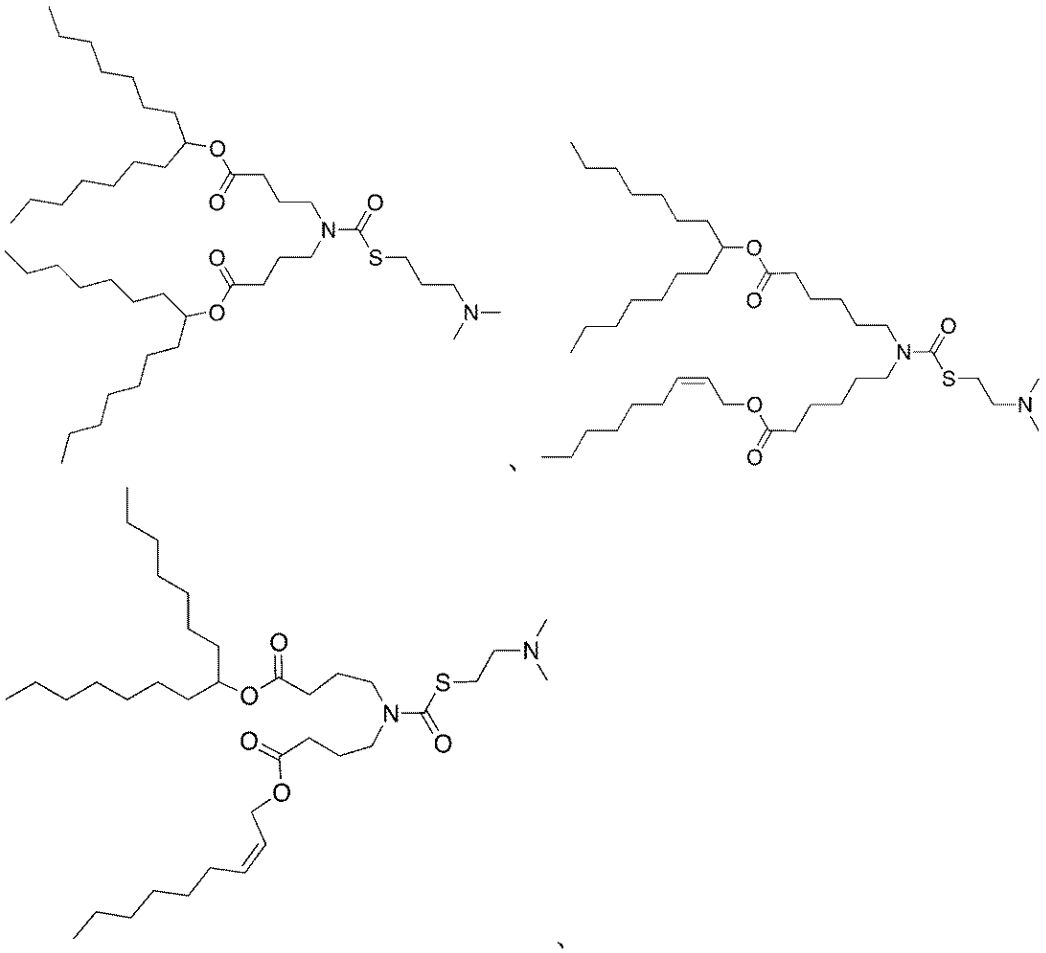
【請求項８７】

前記脂質製剤が、イオン化可能なカチオン性脂質を含む、請求項８６に記載の組成物。

【請求項８８】

前記イオン化可能なカチオン性脂質が、

【化２】



またはその薬学的に許容される塩の構造を有する、請求項８７に記載の組成物。

【請求項８９】

前記脂質製剤が、リポプレックス、リポソーム、脂質ナノ粒子、ポリマーベースの担体、エクソソーム、ラメラ体、ミセル、及びエマルションから選択される、請求項８６に記載の組成物。

【請求項９０】

前記脂質製剤が、カチオン性リポソーム、ナノリポソーム、プロテオリポソーム、単層リポソーム、多層リポソーム、セラミド含有ナノリポソーム、及び多胞リポソームから選択されるリポソームである、請求項８８に記載の組成物。

【請求項９１】

前記脂質製剤が、脂質ナノ粒子である、請求項８９に記載の組成物。

【請求項９２】

前記脂質ナノ粒子が、約２００ｎｍ未満のサイズを有する、請求項９１に記載の組成物。

【請求項９３】

前記脂質ナノ粒子が、約１５０ｎｍ未満のサイズを有する、請求項９１に記載の組成物。

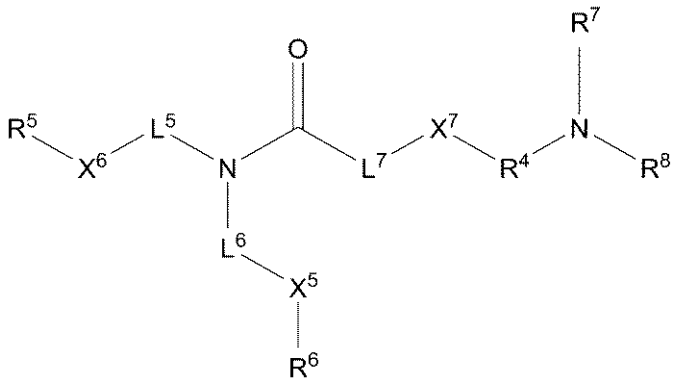
【請求項９４】

前記脂質ナノ粒子が、約１００ｎｍ未満のサイズを有する、請求項９１に記載の組成物。

【請求項９５】

前記脂質ナノ粒子が、約５５ｎｍ～約９０ｎｍのサイズを有する、請求項９１に記載の

組成物。
【請求項９６】
前記脂質製剤が、１つ以上のカチオン性脂質を含む、請求項８６～９５のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項９７】
前記１つ以上のカチオン性脂質が、５－カルボキシスペルミルグリシンジオクタデシルアミド（ＤＯＧＳ）、２，３－ジオレイルオキシ－Ｎ－［２（スペルミン－カルボキサミド）エチル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－プロパンアミニウム（ＤＯＳＰＡ）、１，２－ジオレオイル－３－ジメチルアンモニウム－プロパン（ＤＯＤＡＰ）、１，２－ジオレオイル－３－トリメチルアンモニウム－プロパン（ＤＯＴＡＰ）、１，２－ジステアリルオキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－アミノプロパン（ＤＳＤＭＡ）、１，２－ジオレイルオキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－アミノプロパン（ＤＯＤＭＡ）、１，２－ジリノレイルオキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－アミノプロパン（ＤＬｉｎＤＭＡ）、１，２－ジリノレニルオキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－アミノプロパン（ＤＬｅｎＤＭＡ）、Ｎ－ジオレイル－Ｎ，Ｎ－ジメチルアンモニウムクロリド（ＤＯＤＡＣ）、Ｎ，Ｎ－ジステアリル－Ｎ，Ｎ－ジメチルアンモニウムブロミド（ＤＤＡＢ）、Ｎ－（１，２－ジミリスチルオキシプロパ－３－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ－ヒドロキシエチルアンモニウムブロミド（ＤＭＲＩＥ）、３－ジメチルアミノ－２－（コレスト－５－エン－３－ベーター－オキシブタン－４－オキシ）－１－（ｃｉｓ，ｃｉｓ－９，１２－ｏｃ－タデカジエノキシ）プロパン（ＣＬｉｎＤＭＡ）、２－［５’－（コレスト－５－エン－３－ベーター－オキシ）－３’－オキサペントキシ）－３－ジメチル１－１－（ｃｉｓ，ｃｉｓ－９’，１－２’－オクタデカジエノキシ）プロパン（ＣｐＬｉｎＤＭＡ）、Ｎ，Ｎ－ジメチル－３，４－ジオレイルオキシベンジルアミン（ＤＭＯＢＡ）、１，２－Ｎ，Ｎ’－ジオレイルカルバミル－３－ジメチルアミノプロパン（ＤＯｃａｒｂＤＡＰ）、２，３－ジリノレオイルオキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロピルアミン（ＤＬｉｎＤＡＰ）、１，２－Ｎ，Ｎ’－ジリノレイルカルバミル－３－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｉｎｃａｒｂＤＡＰ）、１，２－ジリノレオイルカルバミル－３－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｉｎＣＤＡＰ）、２，２－ジリノレイル－４－ジメチルアミノメチル－［１，３］－ジオキソラン（ＤＬｉｎ－Ｋ－ＤＭＡ）、及び２，２－ジリノレイル－４－ジメチルアミノエチル－［１，３］－ジオキソランまたは（ＤＬｉｎ－Ｋ－ＸＴＣ２－ＤＭＡ）から選択される、請求項９６に記載の組成物。
【請求項９８】
前記脂質製剤が、イオン化可能なカチオン性脂質を含む、請求項８６～９５のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項９９】
前記イオン化可能なカチオン性脂質が、式Ｉ：
【化３】



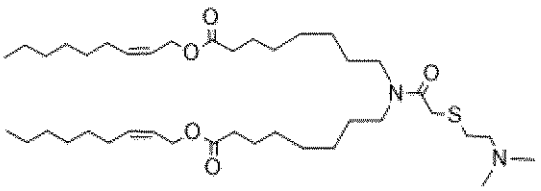
（Ｉ）

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の構造を有し、式中、R^5及びR^6が各々独立して、直鎖または分枝C_1－C_{31}アルキル、C_2－C_{31}アルケニル、またはC_2－C_{31}アルキニル及びコレステリルからなる群から選択され、L^5及びL^6が各々独立して、直鎖C_1－C_{20}アルキル及びC_2－C_{20}アルケニルからなる群から選択され、X^5が－Ｃ（Ｏ）Ｏ－であり、これにより－Ｃ（Ｏ）Ｏ－R^6が形成されるか、または、－ＯＣ（Ｏ）－であり、これにより－ＯＣ（Ｏ）－R^6が形成され、X^6が－Ｃ（Ｏ）Ｏ－であり、これにより－Ｃ（Ｏ）Ｏ－R^5が形成されるか、または、－ＯＣ（Ｏ）－であり、これにより－ＯＣ（Ｏ）－R^5が形成され、X^7が、ＳまたはＯであり、L^7が、存在しないか低級アルキルであり、R^4が、直鎖または分枝C_1－C_6アルキルであり、R^7及びR^8が各々独立して、水素及び直鎖または分枝C_1－C_6アルキルからなる群から選択される、請求項９８に記載の組成物。

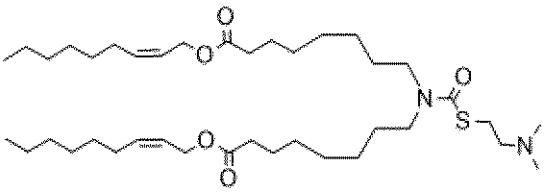
【請求項１００】

前記イオン化可能なカチオン性脂質が、

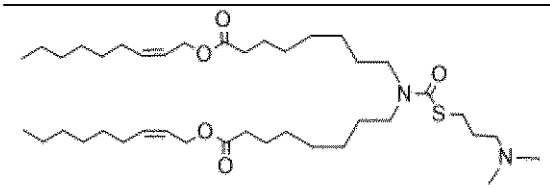
【化４－１】



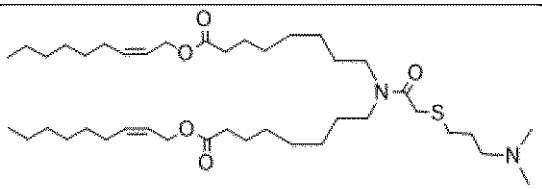
ＡＴＸ－００１



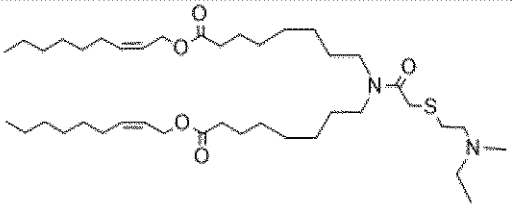
ＡＴＸ－００２



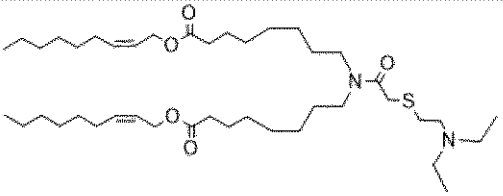
ＡＴＸ－００３



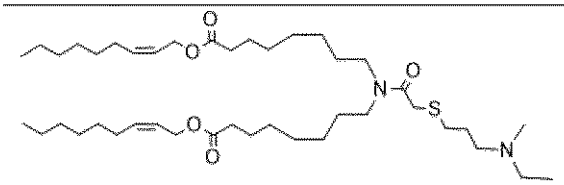
ＡＴＸ－００４



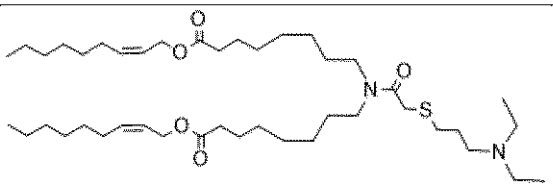
ＡＴＸ－００５



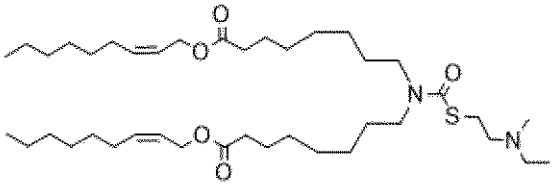
ＡＴＸ－００６



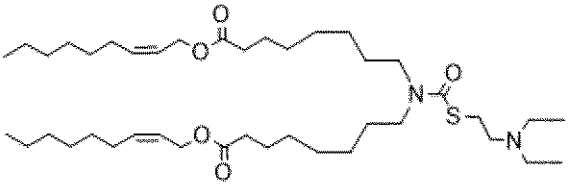
ＡＴＸ－００７



ＡＴＸ－００８

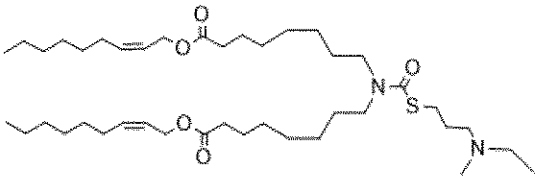
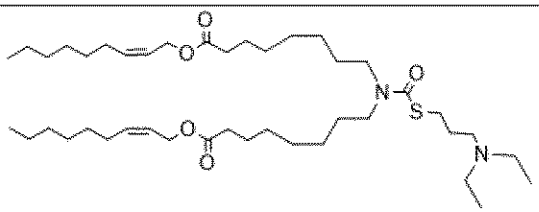
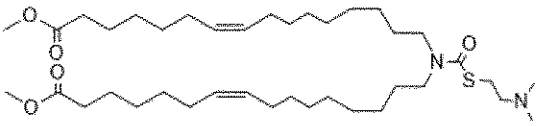
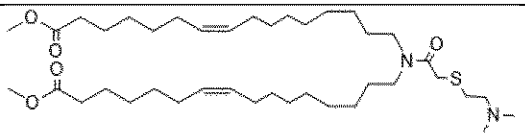
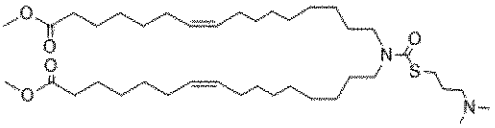
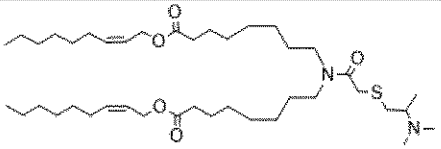
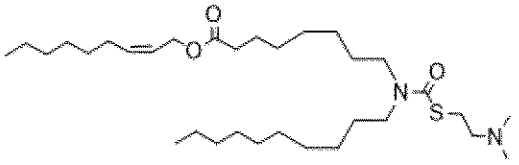
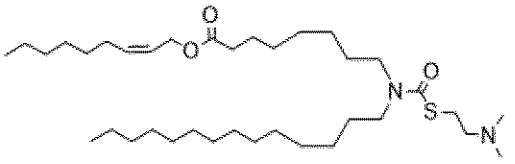
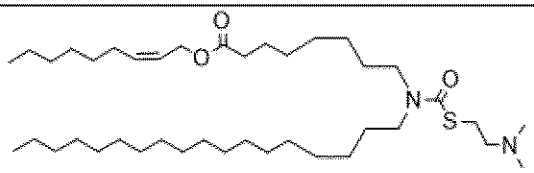
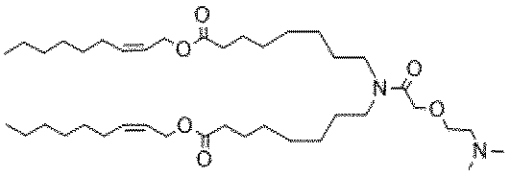
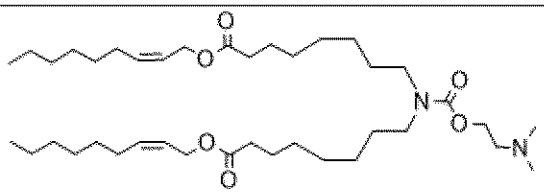


ＡＴＸ－００９

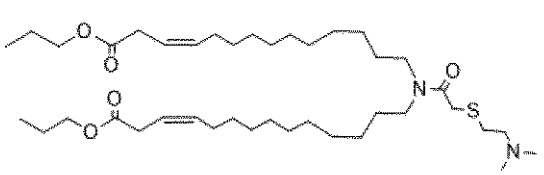
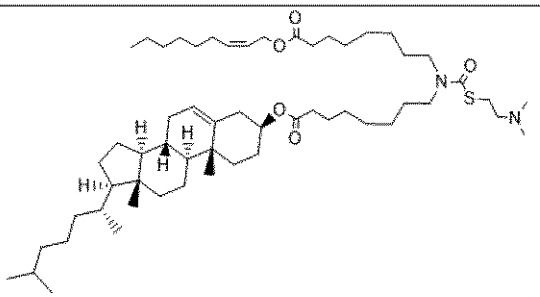
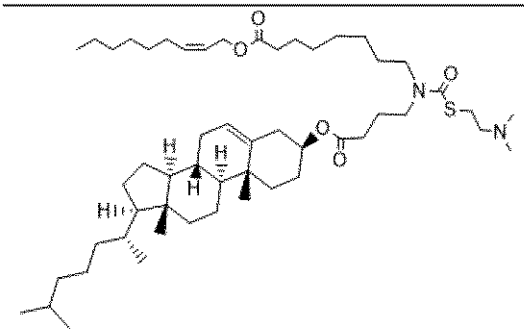
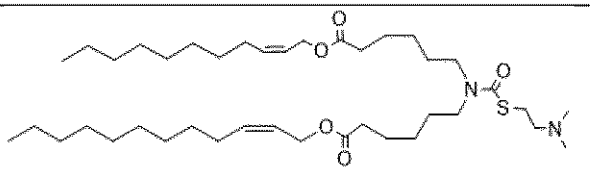
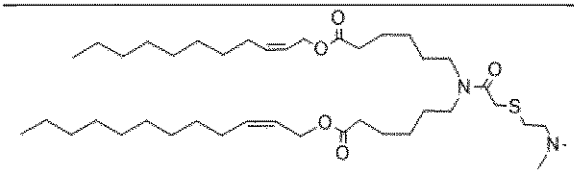
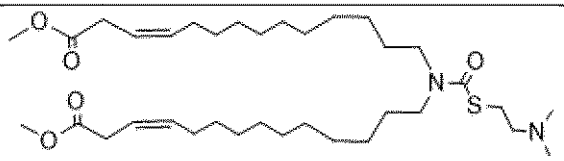
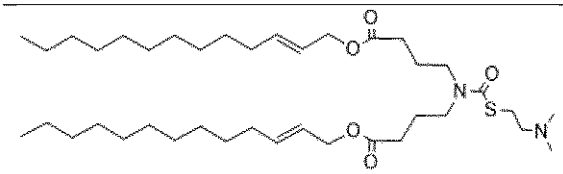
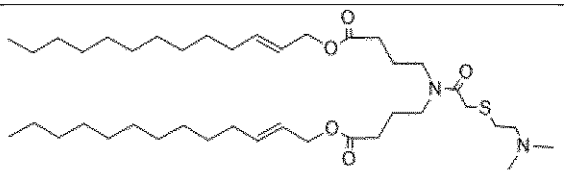
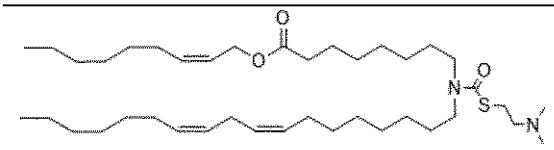
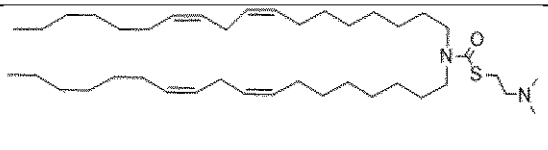


ＡＴＸ－０１０

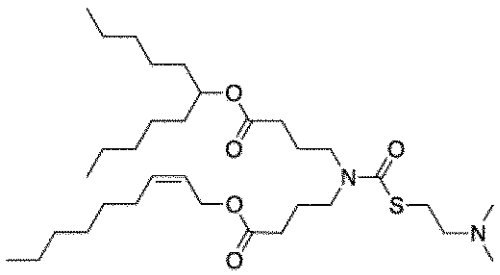
【化４－２】

	
ＡＴＸ－０１１	ＡＴＸ－０１２
	
ＡＴＸ－０１３	ＡＴＸ－０１４
	
ＡＴＸ－０１５	ＡＴＸ－０１６
	
	ＡＴＸ－０１８
	
ＡＴＸ－０１９	ＡＴＸ－０２０
	
ＡＴＸ－０２１	ＡＴＸ－０２２

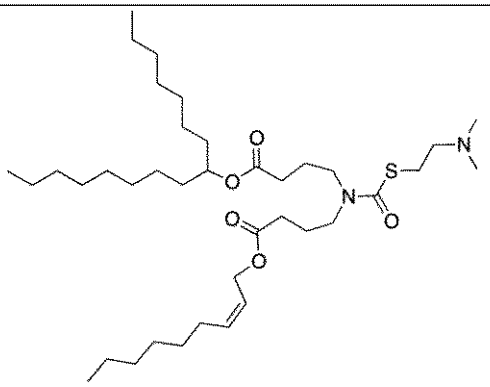
【化４－３】

	
ＡＴＸ－０２３	ＡＴＸ－０２４
	
ＡＴＸ－０２５	ＡＴＸ－０２６
	
ＡＴＸ－０２７	ＡＴＸ－０２８
	
ＡＴＸ－０２９	ＡＴＸ－０３０
	
ＡＴＸ－０３１	ＡＴＸ－０３２

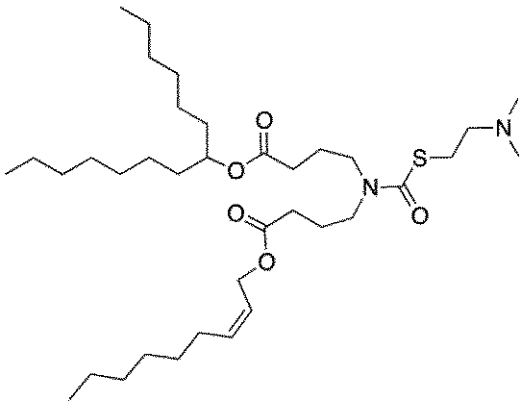
【化４－４】



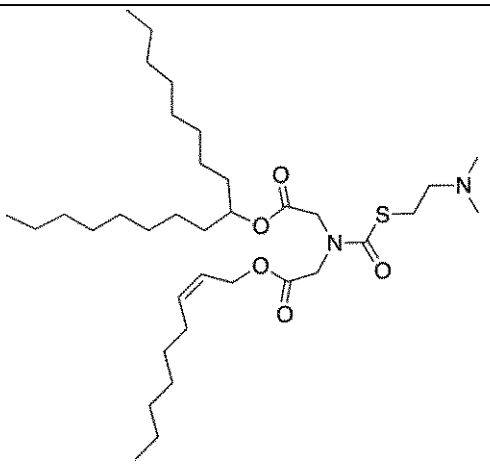
ＡＴＸ－４３



ＡＴＸ－０５７

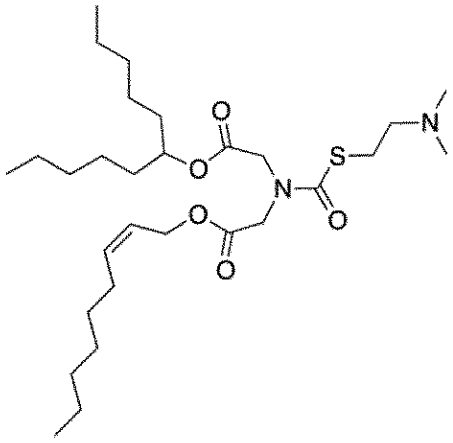


ＡＴＸ－０５８

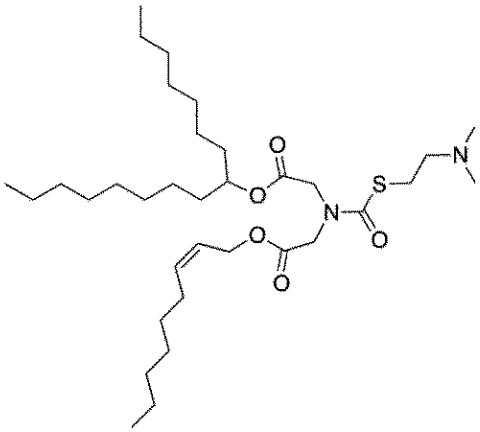


ＡＴＸ－０６１

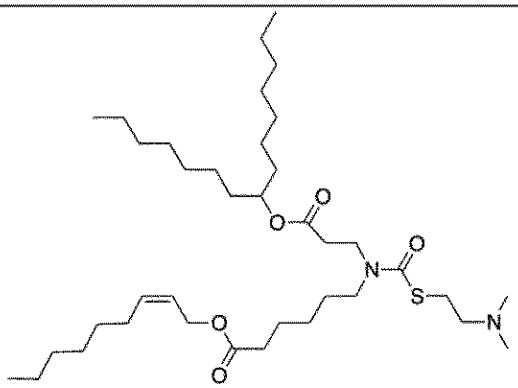
【化４－５】



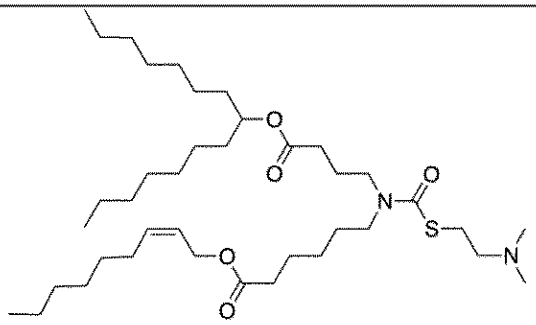
ＡＴＸ－０６３



ＡＴＸ－０６４

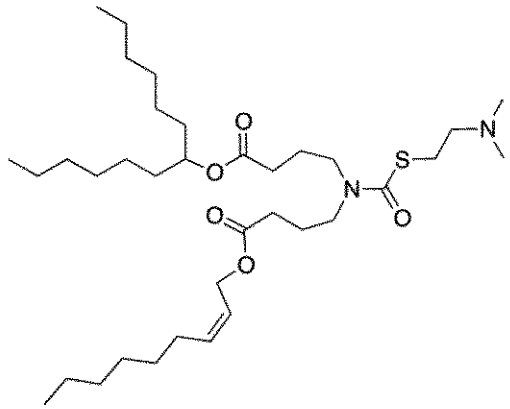


ＡＴＸ－０８２

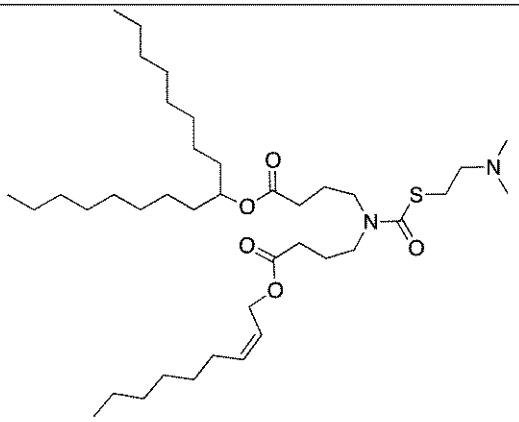


ＡＴＸ－０８３

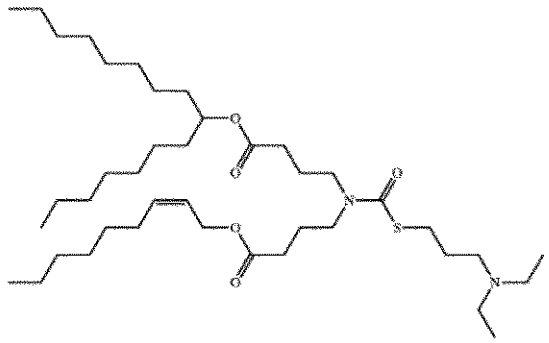
【化４－６】



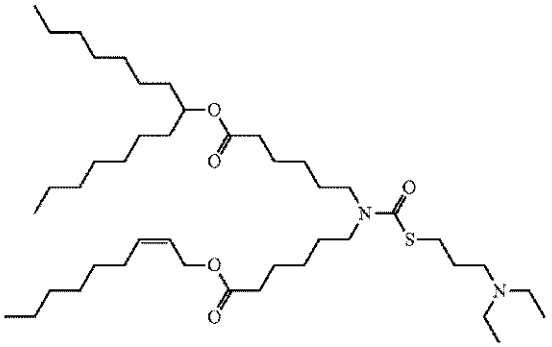
ＡＴＸ－０８６



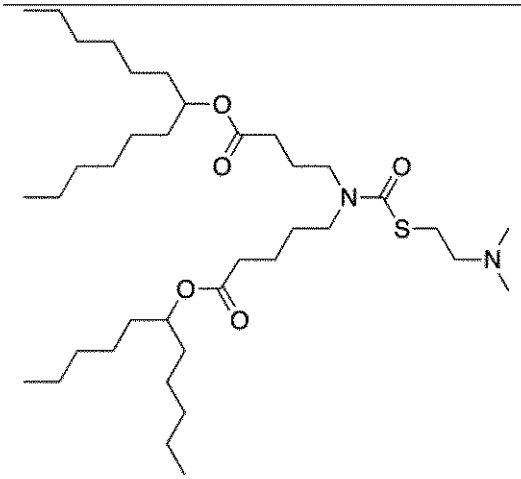
ＡＴＸ－０８７



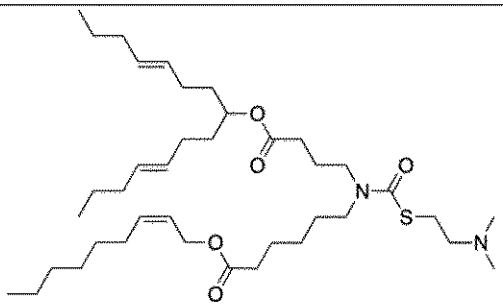
ＡＴＸ－０８８



ＡＴＸ－１０９

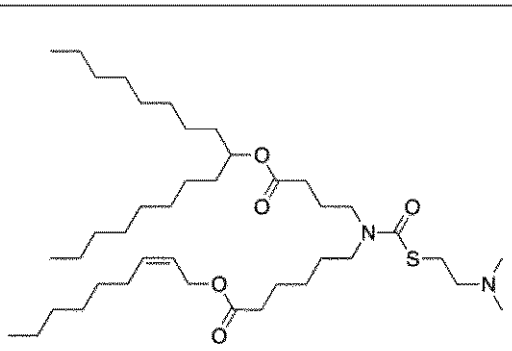


ＡＴＸ－０８５

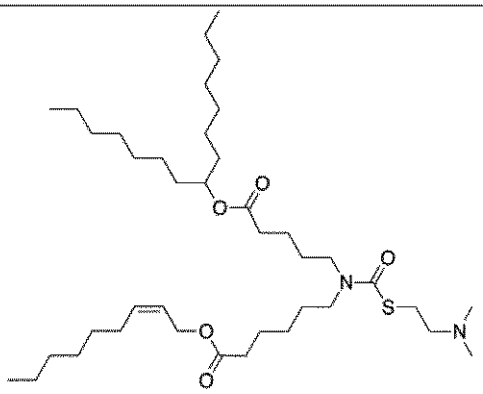


ＡＴＸ－０１２１

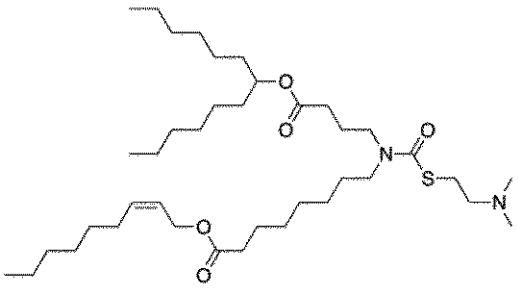
【化４－７】



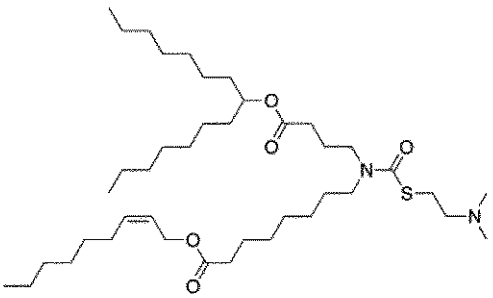
ＡＴＸ－０９１



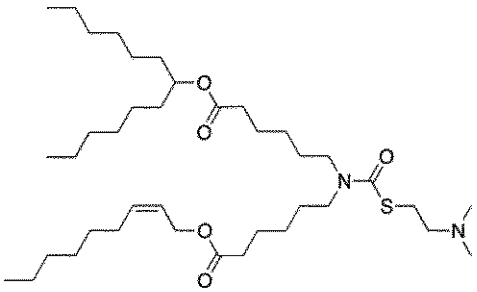
ＡＴＸ－０１０２



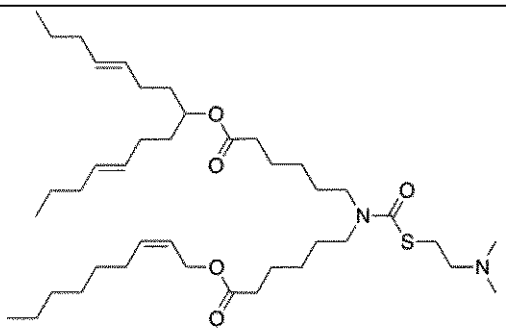
ＡＴＸ－０９８



ＡＴＸ－０９２

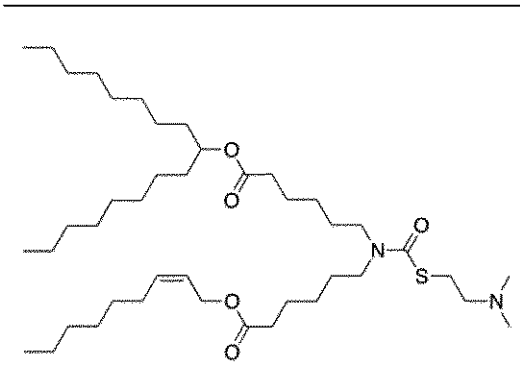


ＡＴＸ－０８４

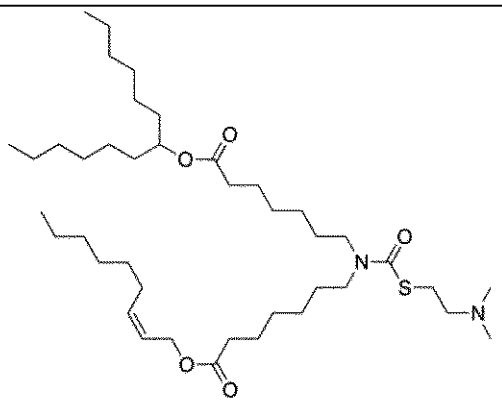


ＡＴＸ－０１２５

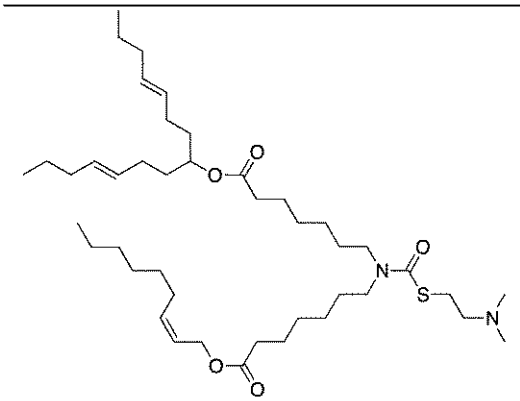
【化４－８】



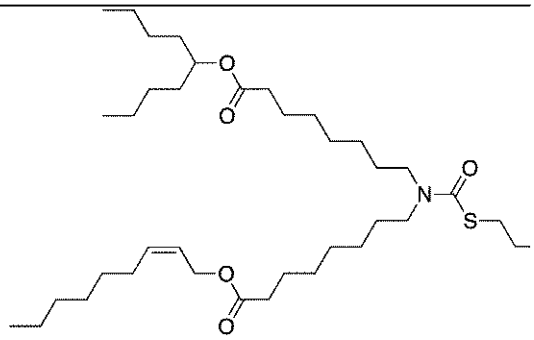
ＡＴＸ－０９４



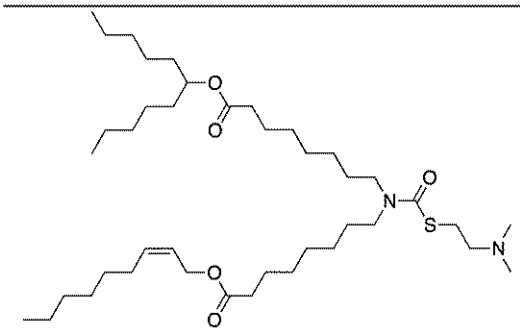
ＡＴＸ－０１１０



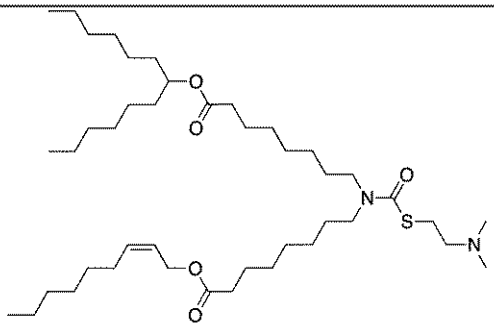
ＡＴＸ－０１１８



ＡＴＸ－０１０８

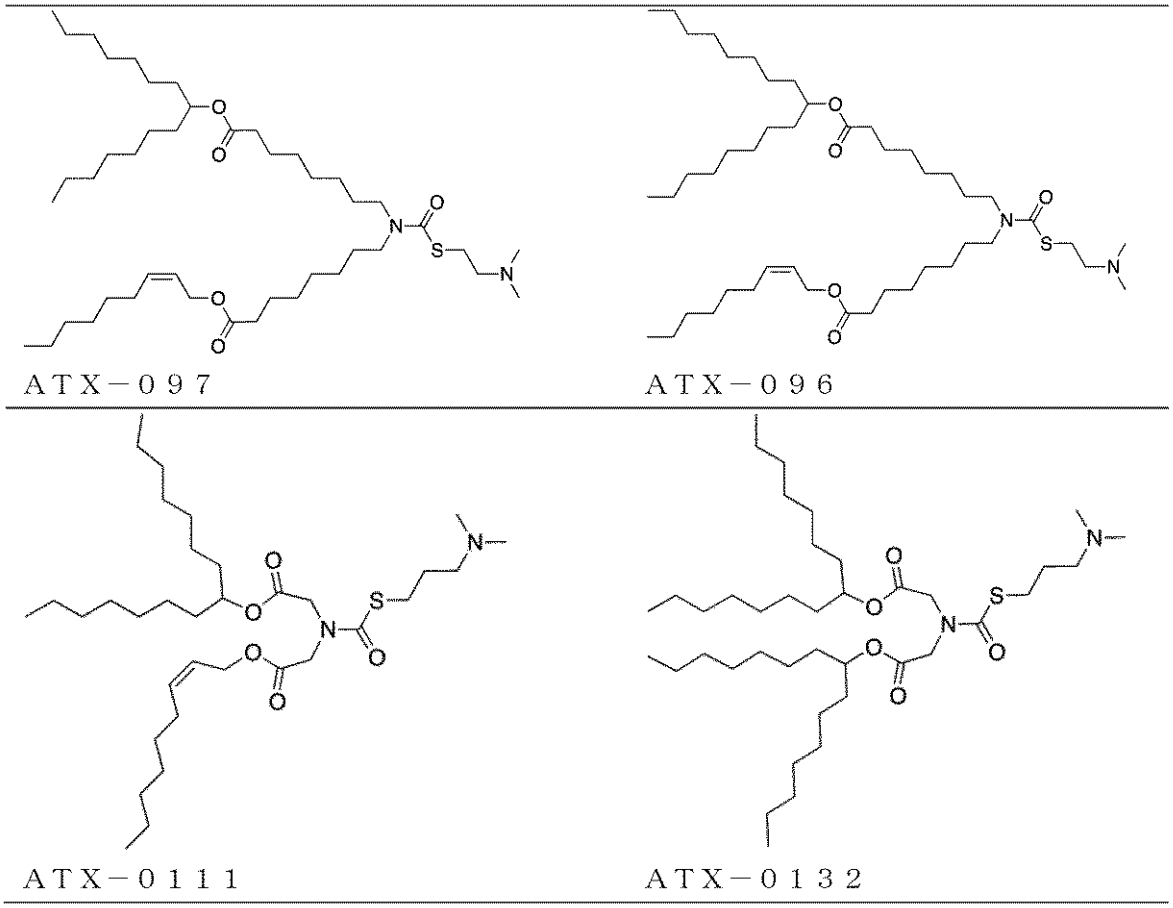


ＡＴＸ－０１０７

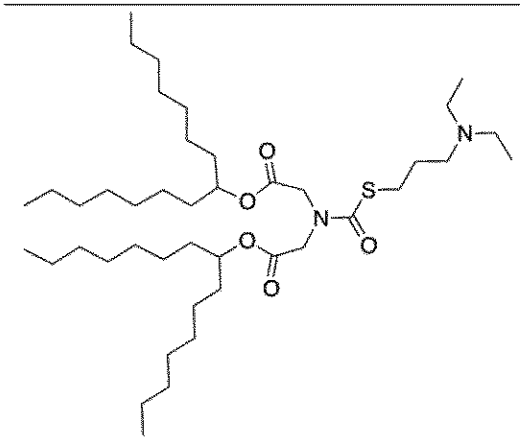


ＡＴＸ－０９３

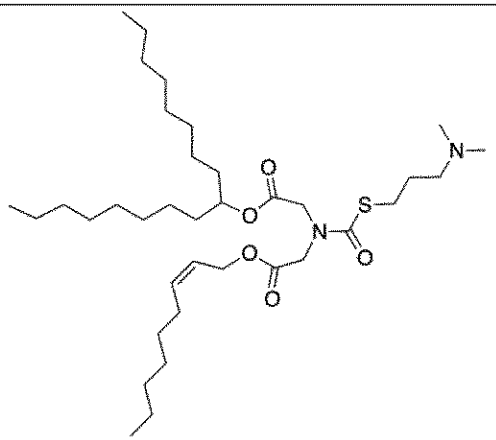
【化４－９】



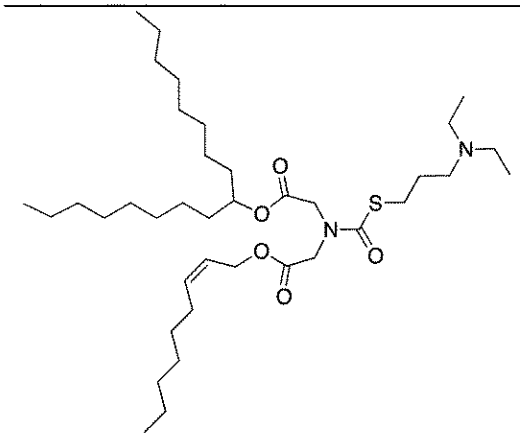
【化４－１０】



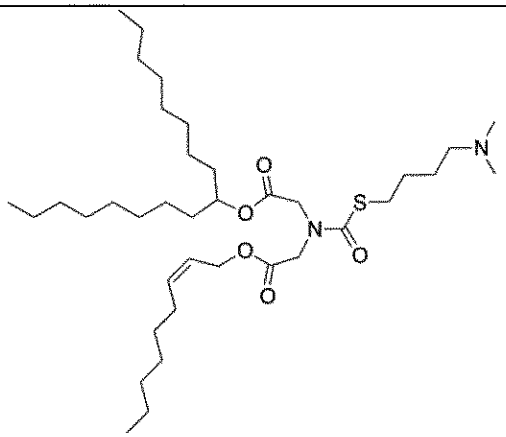
ＡＴＸ－０１３４



ＡＴＸ－０１００

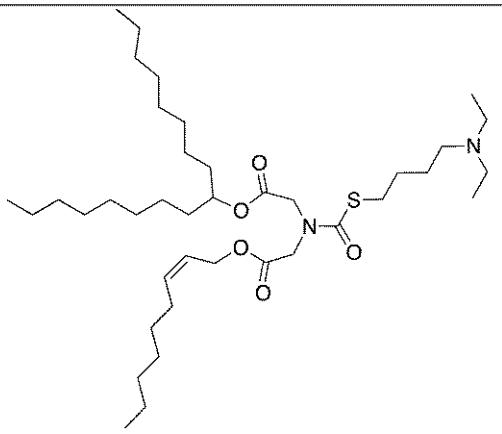


ＡＴＸ－０１１７

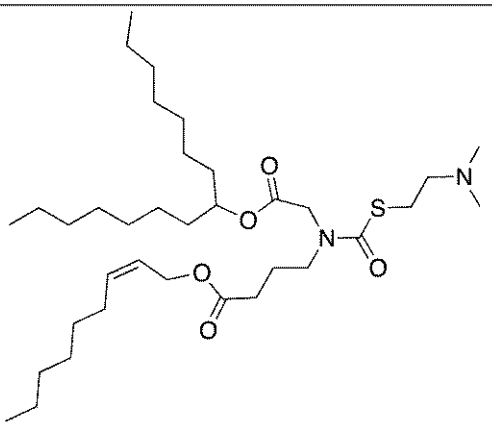


ＡＴＸ－０１１４

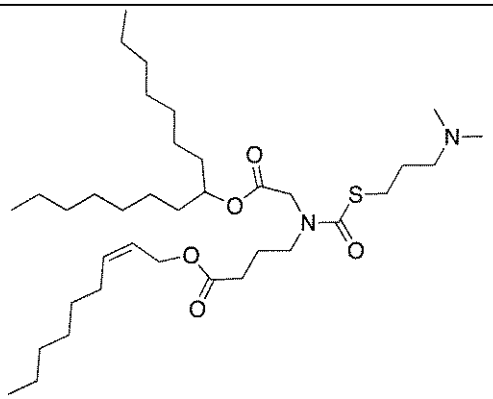
【化４－１１】



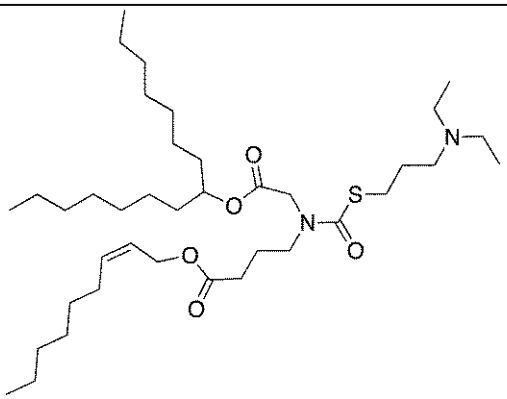
ＡＴＸ－０１１５



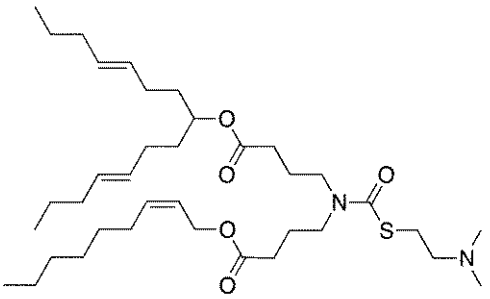
ＡＴＸ－０１０１



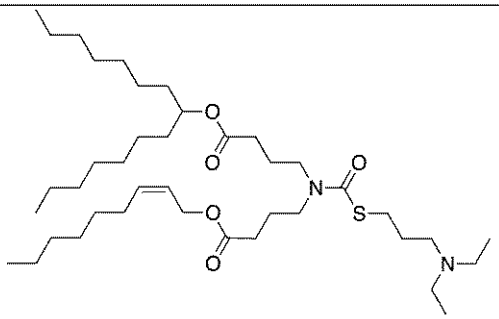
ＡＴＸ－０１０６



ＡＴＸ－０１１６

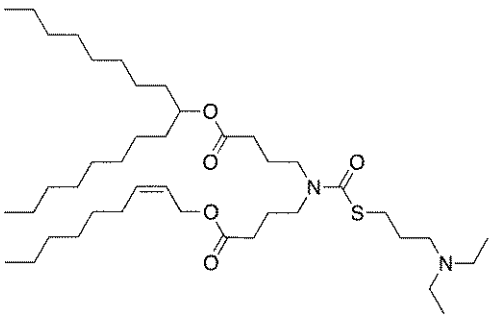


ＡＴＸ－０１２３

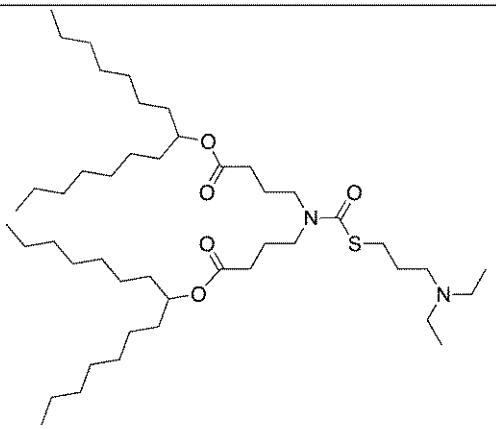


ＡＴＸ－０１２２

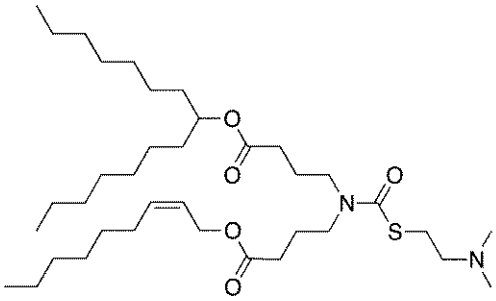
【化４－１２】



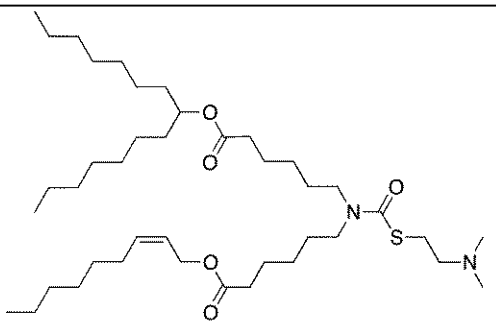
ＡＴＸ－０１２４



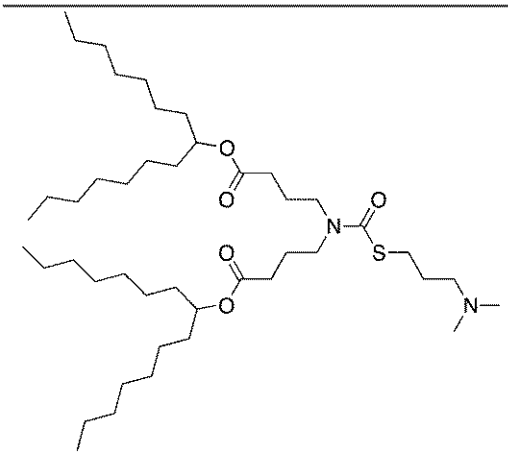
ＡＴＸ－０１２９



ＡＴＸ－０８１

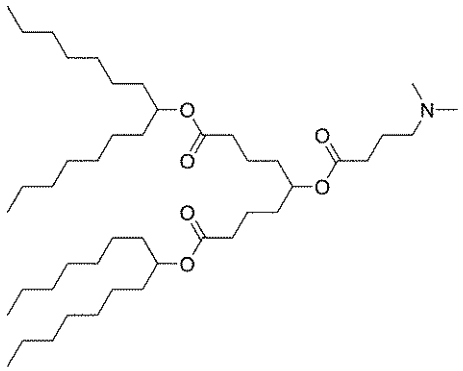


ＡＴＸ－０９５

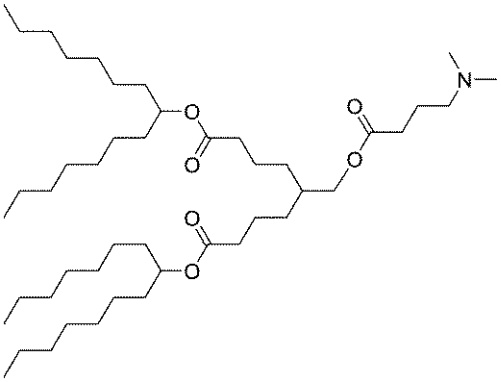


ＡＴＸ－０１２６

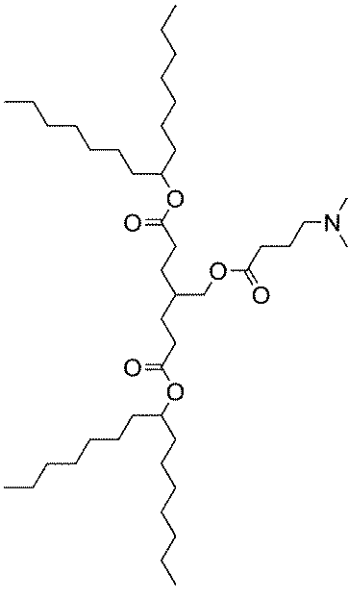
【化４－１３】



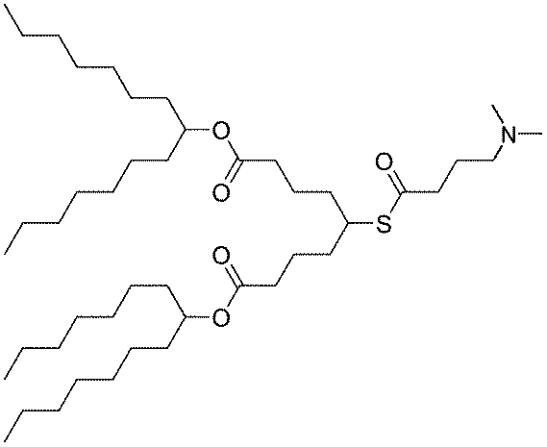
ＡＴＸ－１９３



ＡＴＸ－２００

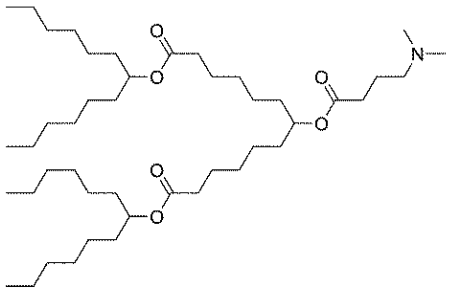


ＡＴＸ－２０１

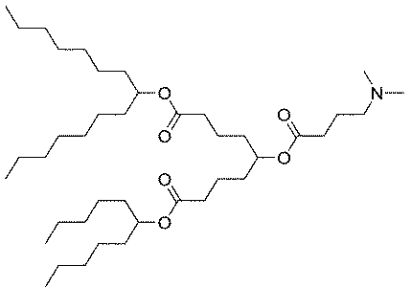


ＡＴＸ－２０２

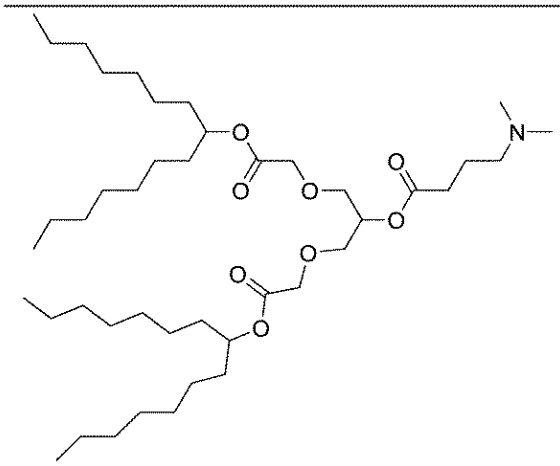
【化４－１４】



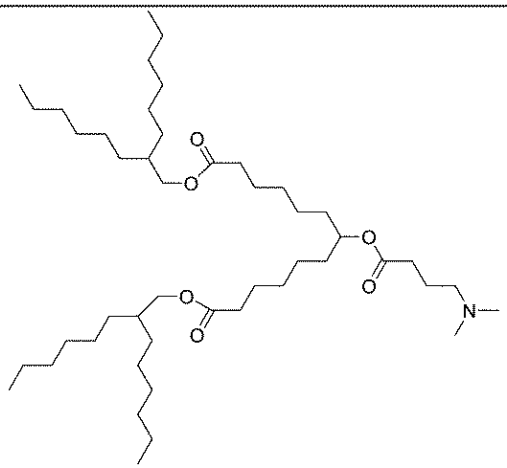
ＡＴＸ－２０９



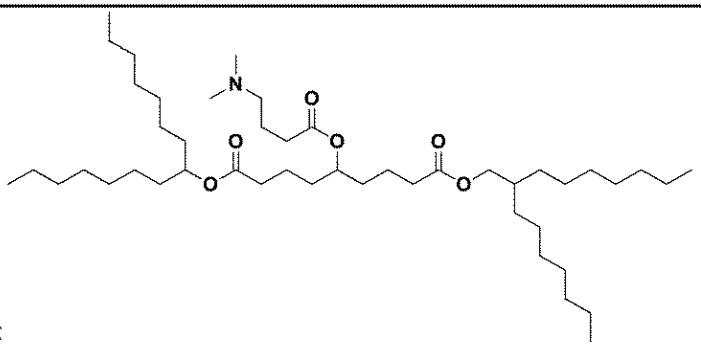
ＡＴＸ－２１０



ＡＴＸ－２３０



ＡＴＸ－２３１



及び

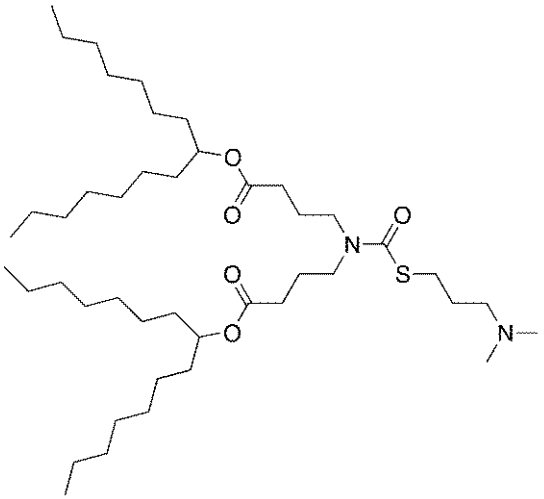
ＡＴＸ－２３２

から選択される、請求項９８に記載の組成物。

【請求項１０１】

前記イオン化可能なカチオン性脂質が、ＡＴＸ－１２６：

【化５】



ＡＴＸ－１２６

である、請求項９８に記載の組成物。

【請求項１０２】

前記脂質製剤が、前記核酸分子を封入する、請求項８６～１０１のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項１０３】

前記脂質製剤を、前記核酸分子と複合化する、請求項８６～１０１のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項１０４】

前記脂質製剤が、さらに、ヘルパー脂質を含む、請求項８６～１０３のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項１０５】

前記ヘルパー脂質が、リン脂質である、請求項１０４に記載の組成物。

【請求項１０６】

前記ヘルパー脂質が、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン（ＤＯＰＥ）、ジミリストイルホスファチジルコリン（ＤＭＰＣ）、ジステアロイルホスファチジルコリン（ＤＳＰＣ）、ジミリストイルホスファチジルグリセロール（ＤＭＰＧ）、ジパルミトイルホスファチジルコリン（ＤＰＰＣ）、及びホスファチジルコリン（ＰＣ）から選択される、請求項１０４に記載の組成物。

【請求項１０７】

前記ヘルパー脂質が、ジステアロイルホスファチジルコリン（ＤＳＰＣ）である、請求項１０６に記載の組成物。

【請求項１０８】

前記脂質製剤が、さらに、コレステロールを含む、請求項８６～１０７のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項１０９】

前記脂質製剤が、さらに、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）－脂質複合体を含む、請求項８６～１０８のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項１１０】

前記ＰＥＧ－脂質複合体がＰＥＧ－ＤＭＧである、請求項１０９に記載の組成物。

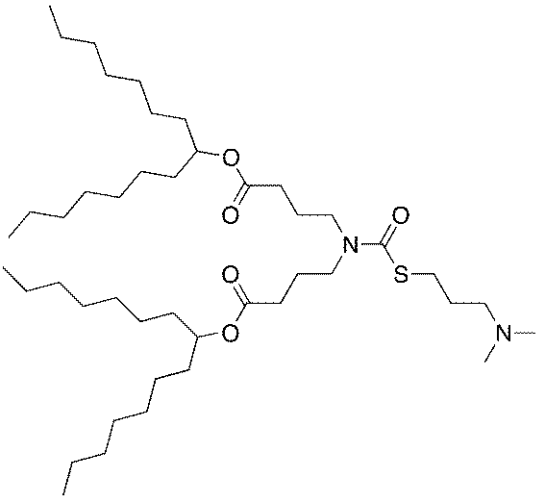
【請求項１１１】

前記ＰＥＧ－ＤＭＧが、ＰＥＧ２０００－ＤＭＧである、請求項１１０に記載の組成物。

【請求項１１２】
前記脂質製剤の前記脂質部分が、約４０ｍｏｌ％～約６０ｍｏｌ％の前記イオン化可能なカチオン性脂質、約４ｍｏｌ％～約１６ｍｏｌ％のＤＳＰＣ、約３０ｍｏｌ％～約４７ｍｏｌ％のコレステロール、及び約０．５ｍｏｌ％～約３ｍｏｌ％のＰＥＧ２０００－ＤＭＧを含む、請求項８６～１１１のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１１３】
前記脂質製剤の前記脂質部分が、約４２ｍｏｌ％～約５８ｍｏｌ％の前記イオン化可能なカチオン性脂質、約６ｍｏｌ％～約１４ｍｏｌ％のＤＳＰＣ、約３２ｍｏｌ％～約４４ｍｏｌ％のコレステロール、及び約１ｍｏｌ％～約２ｍｏｌ％のＰＥＧ２０００－ＤＭＧを含む、請求項１１２に記載の組成物。
【請求項１１４】
前記脂質製剤の前記脂質部分が、約４５ｍｏｌ％～約５５ｍｏｌ％の前記イオン化可能なカチオン性脂質、約８ｍｏｌ％～約１２ｍｏｌ％のＤＳＰＣ、約３５ｍｏｌ％～約４２ｍｏｌ％のコレステロール、及び約１．２５ｍｏｌ％～約１．７５ｍｏｌ％のＰＥＧ２０００－ＤＭＧを含む、請求項１１３に記載の組成物。
【請求項１１５】
前記組成物が、約５０：１～約１０：１の総脂質：核酸分子量比を有する、請求項８６～１１４のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１１６】
前記組成物が、約４４：１～約２４：１の総脂質：核酸分子量比を有する、請求項１１５に記載の組成物。
【請求項１１７】
前記組成物が、約４０：１～約２８：１の総脂質：核酸分子量比を有する、請求項１１６に記載の組成物。
【請求項１１８】
前記組成物が、約３８：１～約３０：１の総脂質：核酸分子量比を有する、請求項１１７に記載の組成物。
【請求項１１９】
前記組成物が、約３７：１～約３３：１の総脂質：核酸分子量比を有する、請求項１１８に記載の組成物。
【請求項１２０】
前記組成物が、約７．０～約８．５のｐＨのＨＥＰＥＳまたはＴＲＩＳ緩衝液を含む、請求項８６～１１９のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１２１】
前記ＨＥＰＥＳまたはＴＲＩＳ緩衝液が、約７ｍｇ／ｍＬ～約１５ｍｇ／ｍＬの濃度である、請求項１２０に記載の組成物。
【請求項１２２】
前記組成物が、さらに、約２．０ｍｇ／ｍＬ～約４．０ｍｇ／ｍＬのＮａＣｌを含む、請求項１２０または１２１に記載の組成物。
【請求項１２３】
前記組成物が、１種以上の凍結保護剤をさらに含む、請求項８６～１２２のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１２４】
前記１つ以上の凍結保護剤が、スクロース、グリセロール、またはスクロースとグリセロールとの組み合わせから選択される、請求項１２３に記載の組成物。
【請求項１２５】
前記組成物が、約７０ｍｇ／ｍＬ～約１１０ｍｇ／ｍＬの濃度のスクロースと、約５０ｍｇ／ｍＬ～約７０ｍｇ／ｍＬの濃度のグリセロールとの組み合わせを含む、請求項１２４に記載の組成物。
【請求項１２６】

前記組成物が、凍結乾燥組成物である、請求項８６～１２２のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１２７】
前記凍結乾燥組成物が、１つ以上の凍結乾燥保護剤を含む、請求項１２６に記載の組成物。
【請求項１２８】
前記凍結乾燥組成物が、ポロキサマー、ソルビン酸カリウム、スクロース、またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項１２６に記載の組成物。
【請求項１２９】
前記ポロキサマーが、ポロキサマー１８８である、請求項１２８に記載の組成物。
【請求項１３０】
前記凍結乾燥組成物が、約０．０１～約１．０％ｗ／ｗの前記ＲＮＡ分子を含む、請求項１２６～１２９のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１３１】
前記凍結乾燥組成物が、約１．０～約５．０％ｗ／ｗの脂質を含む、請求項１２６～１３０のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１３２】
前記凍結乾燥組成物が、約０．５～約２．５％ｗ／ｗのＴＲＩＳ緩衝液を含む、請求項１２６～１３１のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１３３】
前記凍結乾燥組成物が、約０．７５～約２．７５％ｗ／ｗのＮａＣｌを含む、請求項１２６～１３２のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１３４】
前記凍結乾燥組成物が、約８５～約９５％ｗ／ｗの糖を含む、請求項１２６～１３３のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１３５】
前記糖が、スクロースである、請求項１３４に記載の組成物。
【請求項１３６】
前記凍結乾燥組成物が、約０．０１～約１．０％ｗ／ｗのポロキサマーを含む、請求項１２６～１３５のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１３７】
前記ポロキサマーが、ポロキサマー１８８である、請求項１３６に記載の組成物。
【請求項１３８】
前記凍結乾燥組成物が、約１．０～約５．０％ｗ／ｗのソルビン酸カリウムを含む、請求項１２６～１３７のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１３９】
前記ＲＮＡ分子が、
（Ａ）配列番号１の配列、
（Ｂ）配列番号２の配列、
（Ｃ）配列番号３の配列、または
（Ｄ）配列番号４の配列
を含む、請求項８６～１３８のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１４０】
ａ．
ｉ．ＡＴＸ－１２６：

【化６】



ＡＴＸ－１２６

の構造を有する約４５ｍｏｌ％～約５５ｍｏｌ％のイオン化可能なカチオン性脂質、
ｉｉ．約８ｍｏｌ％～約１２ｍｏｌ％のＤＳＰＣ、
ｉｉｉ．約３５ｍｏｌ％～約４２ｍｏｌ％のコレステロール、及び
ｉｖ．約１．２５ｍｏｌ％～約１．７５ｍｏｌ％のＰＥＧ２０００－ＤＭＧ
を含む脂質製剤、ならびに
ｂ．配列番号１、配列番号２、配列番号３、または配列番号４の配列に対して少なくとも８０％の同一性を有するＲＮＡ分子
を含む脂質ナノ粒子組成物であって、
前記脂質製剤が、前記ＲＮＡ分子を封入し、前記脂質ナノ粒子が、約６０～約９０ｎｍのサイズを有する、前記脂質ナノ粒子組成物。

【請求項１４１】
請求項８６～１４０のいずれかに記載の組成物の、それを必要とする対象への投与方法であって、前記組成物を、筋肉内、皮下、皮内、経皮、鼻腔内、経口、舌下、静脈内、腹腔内、局所、エアロゾルにより、または肺経路により投与する、前記投与方法。

【請求項１４２】
前記組成物を、筋肉内投与する、請求項１４１に記載の方法。

【請求項１４３】
請求項８６～１４０のいずれかに記載の組成物の、それを必要とする対象への投与方法であって、前記組成物を、凍結乾燥し、投与前に再構成する、前記投与方法。

【請求項１４４】
ＣＯＶＩＤ－１９の予防方法または改善方法であって、請求項８６～１４０のいずれかに記載の組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、前記予防方法または改善方法。

【請求項１４５】
前記組成物を、１回投与する、請求項１４４に記載の方法。

【請求項１４６】
前記組成物を、２回投与する、請求項１４４に記載の方法。

【請求項１４７】
ワクチン接種を受けた対象への追加抗原用量の投与方法であって、コロナウイルスのワクチン接種を以前に受けた対象に、請求項８６～１４０のいずれかに記載の組成物を投与することを含む、前記投与方法。

【請求項１４８】

前記組成物を、約０．０１μｇ～約１，０００μｇの核酸の用量で投与する、請求項１４１～１４７のいずれかに記載の方法。
【請求項１４９】
前記組成物を、約１、２、５、７．５、または１０μｇの核酸の用量で投与する、請求項１４８に記載の方法。
【請求項１５０】
対象における免疫応答の誘発方法であって、
有効量の請求項１～４１または４６～７８のいずれか１項に記載のＲＮＡ分子を前記対象に投与することを含む、前記誘発方法。
【請求項１５１】
前記ＲＮＡ分子を、筋肉内、皮下、皮内、経皮、鼻腔内、経口、舌下、静脈内、腹腔内、局所、エアロゾルにより、または肺経路により投与することを含む、請求項１５０に記載の方法。
【請求項１５２】
対象における免疫応答の誘発方法であって、
有効量の請求項８６～１４０のいずれか１項に記載の組成物を前記対象に投与することを含む、前記誘発方法。
【請求項１５３】
前記組成物を、筋肉内、皮下、皮内、経皮、鼻腔内、経口、舌下、静脈内、腹腔内、局所、エアロゾルにより、または肺経路により投与することを含む、請求項１５２に記載の方法。
【請求項１５４】
前記第１の抗原タンパク質またはその断片に対する免疫応答を誘発する際に使用するための、請求項１～４１または４６～７８のいずれか１項に記載のＲＮＡ分子。
【請求項１５５】
前記第１の抗原タンパク質またはその断片に対する免疫応答を誘発するための薬品の製造における、請求項１～４１または４６～７８のいずれか１項に記載のＲＮＡ分子の使用。
【請求項１５６】
抗原を発現するためのＲＮＡ分子であって、
（ａ）配列番号３３、または
（ｂ）配列番号３０
の配列に対して少なくとも８０％の同一性を有するオープンリーディングフレームを含み、
ＴがＵで置換されている、前記ＲＮＡ分子。
【請求項１５７】
配列番号３５、配列番号１８９～２１８、または配列番号２３３～２７９から選択される配列を有する５’ＵＴＲをさらに含む、請求項１５６に記載のＲＮＡ分子。
【請求項１５８】
配列番号３７、配列番号２１９～２２５、または配列番号２８０～３１７から選択される配列を有する３’ＵＴＲをさらに含む、請求項１５６または１５７に記載のＲＮＡ分子。
【請求項１５９】
５’キャップをさらに含む、請求項１５６～１５８のいずれか１項に記載のＲＮＡ分子。
【請求項１６０】
前記５’キャップが、Ｃａｐ１構造、Ｃａｐ１（m^6Ａ）構造、Ｃａｐ２構造、またはＣａｐ０構造を有する、請求項１５９に記載のＲＮＡ分子。
【請求項１６１】
ポリＡテールをさらに含む、請求項１５６～１６０のいずれか１項に記載のＲＮＡ分子。
【請求項１６２】

抗原を発現するためのＲＮＡ分子であって、
（ａ）配列番号３３の配列に対して少なくとも８０％の同一性を有するオープンリーディングフレーム、配列番号３５の配列を含む５’ＵＴＲ、及び配列番号３７の配列を含む３’ＵＴＲ、または
（ｂ）配列番号３０の配列に対して少なくとも８０％の同一性を有するオープンリーディングフレーム、配列番号３５の配列を含む５’ＵＴＲ、及び配列番号３７の配列を含む３’ＵＴＲを含み、
ＴがＵで置換されている、前記ＲＮＡ分子。
【請求項１６３】
５’キャップをさらに含む、請求項１６２に記載のＲＮＡ分子。
【請求項１６４】
前記５’キャップが、Ｃａｐ１構造、Ｃａｐ１（^{m6}Ａ）構造、Ｃａｐ２構造、またはＣａｐ０構造を有する、請求項１６３に記載のＲＮＡ分子。
【請求項１６５】
ポリＡテールをさらに含む、請求項１６２～１６４のいずれか１項に記載のＲＮＡ分子。
【請求項１６６】
請求項１５６～１６５のいずれか１項に記載のＲＮＡ分子をコードするＤＮＡ分子。
【請求項１６７】
プロモーターを含む、請求項１６６に記載のＤＮＡ分子。
【請求項１６８】
前記プロモーターが、Ｔ７プロモーター、Ｔ３プロモーター、またはＳＰ６プロモーターである、請求項１６７に記載のＤＮＡ分子。
【請求項１６９】
請求項１５６～１６５のいずれか１項に記載のＲＮＡ分子及び脂質製剤を含む、組成物。
【請求項１７０】
前記脂質製剤が、リポプレックス、リポソーム、脂質ナノ粒子、ポリマーベースの担体、エクソソーム、ラメラ体、ミセル、及びエマルションから選択される、請求項１６９に記載の組成物。
【請求項１７１】
前記脂質製剤が、カチオン性リポソーム、ナノリポソーム、プロテオリポソーム、単層リポソーム、多層リポソーム、セラミド含有ナノリポソーム、及び多胞リポソームから選択されるリポソームである、請求項１７０に記載の組成物。
【請求項１７２】
前記脂質製剤が、脂質ナノ粒子である、請求項１７０に記載の組成物。
【請求項１７３】
前記脂質製剤が、１つ以上のカチオン性脂質を含む、請求項１６９～１７２のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１７４】
前記１つ以上のカチオン性脂質が、５－カルボキシスペルミルグリシンジオクタデシルアミド（ＤＯＧＳ）、２，３－ジオレイルオキシ－Ｎ－［２（スペルミン－カルボキサミド）エチル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－プロパンアミニウム（ＤＯＳＰＡ）、１，２－ジオレオイル－３－ジメチルアンモニウム－プロパン（ＤＯＤＡＰ）、１，２－ジオレオイル－３－トリメチルアンモニウム－プロパン（ＤＯＴＡＰ）、１，２－ジステアリルオキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－アミノプロパン（ＤＳＤＭＡ）、１，２－ジオレイルオキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－アミノプロパン（ＤＯＤＭＡ）、１，２－ジリノレイルオキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－アミノプロパン（ＤＬｉｎＤＭＡ）、１，２－ジリノレニルオキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－アミノプロパン（ＤＬｅｎＤＭＡ）、Ｎ－ジオレイル－Ｎ，Ｎ－ジメチルアンモニウムクロリド（ＤＯＤＡＣ）、Ｎ，Ｎ－ジステアリル－Ｎ，Ｎ－

ジメチルアンモニウムブロミド（ＤＤＡＢ）、Ｎ－（１，２－ジミリスチルオキシプロパ－３－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ－ヒドロキシエチルアンモニウムブロミド（ＤＭＲＩＥ）、３－ジメチルアミノ－２－（コレスト－５－エン－３－ベーター－オキシブタン－４－オキシ）－１－（ｃｉｓ，ｃｉｓ－９，１２－ｏｃ－タデカジエノキシ）プロパン（ＣＬｉｎＤＭＡ）、２－［５’－（コレスト－５－エン－３－ベーター－オキシ）－３’－オキサペントキシ）－３－ジメチル１－１－（ｃｉｓ，ｃｉｓ－９’，１－２’－オクタデカジエノキシ）プロパン（ＣｐＬｉｎＤＭＡ）、Ｎ，Ｎ－ジメチル－３，４－ジオレイルオキシベンジルアミン（ＤＭＯＢＡ）、１，２－Ｎ，Ｎ’－ジオレイルカルバミル－３－ジメチルアミノプロパン（ＤＯｃａｒｂＤＡＰ）、２，３－ジリノレオイルオキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロピルアミン（ＤＬｉｎＤＡＰ）、１，２－Ｎ，Ｎ’－ジリノレイルカルバミル－３－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｉｎｃａｒｂＤＡＰ）、１，２－ジリノレオイルカルバミル－３－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｉｎＣＤＡＰ）、２，２－ジリノレイル－４－ジメチルアミノメチル－［１，３］－ジオキソラン（ＤＬｉｎ－Ｋ－ＤＭＡ）、及び２，２－ジリノレイル－４－ジメチルアミノエチル－［１，３］－ジオキソランまたは（ＤＬｉｎ－Ｋ－ＸＴＣ２－ＤＭＡ）から選択される、請求項１７３に記載の組成物。

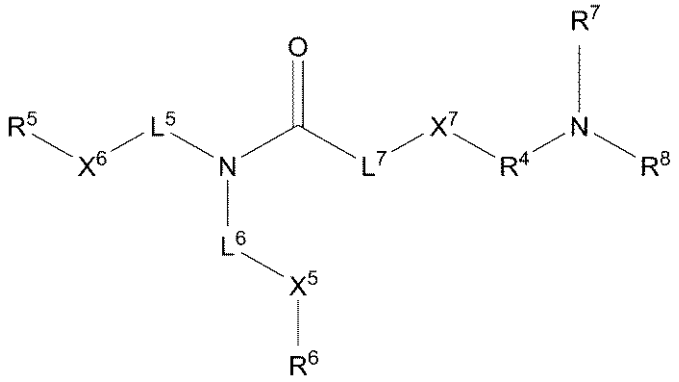
【請求項１７５】

前記脂質製剤が、イオン化可能なカチオン性脂質を含む、請求項１６９～１７２のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項１７６】

前記イオン化可能なカチオン性脂質が、式Ｉ：

【化７】



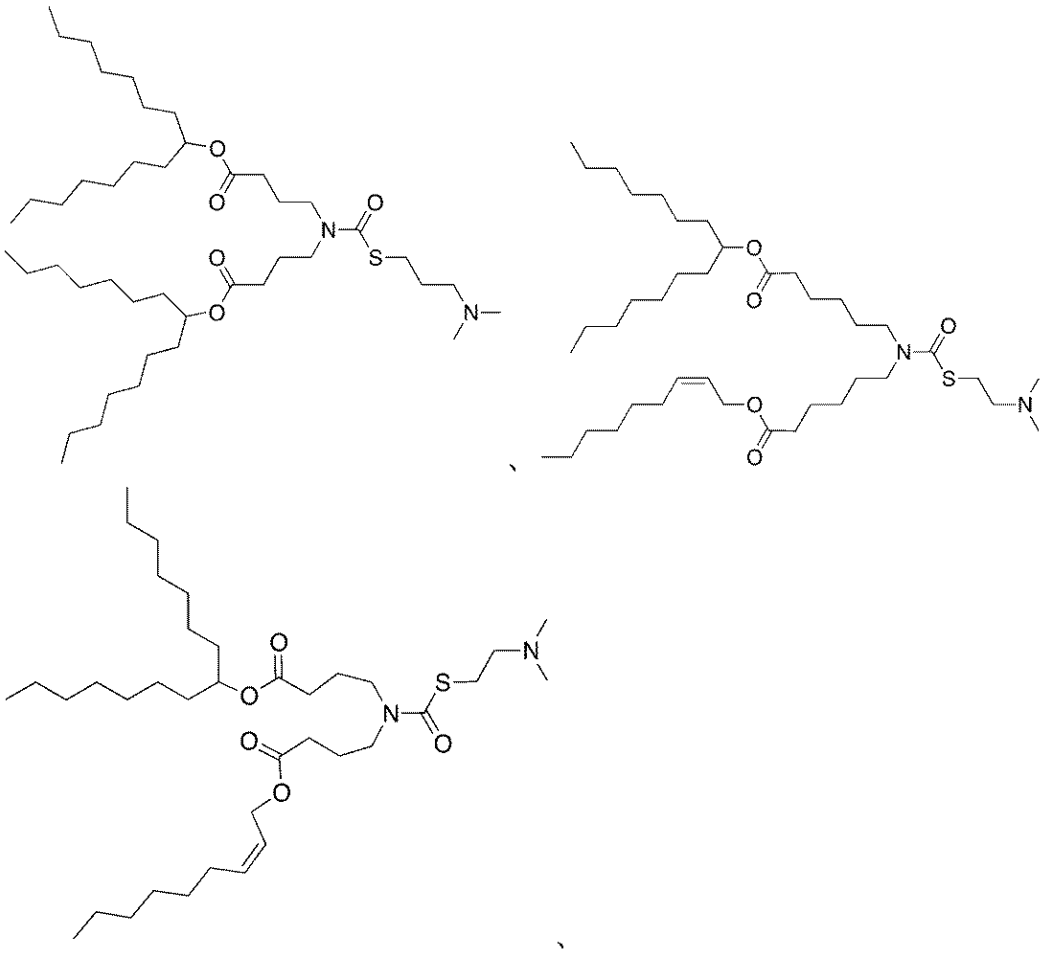
（Ｉ）

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の構造を有し、式中、R^5及びR^6が各々独立して、直鎖または分枝C_1－C_{31}アルキル、C_2－C_{31}アルケニル、またはC_2－C_{31}アルキニル及びコレステリルからなる群から選択され、L^5及びL^6が各々独立して、直鎖C_1－C_{20}アルキル及びC_2－C_{20}アルケニルからなる群から選択され、X^5が－Ｃ（Ｏ）Ｏ－であり、これにより－Ｃ（Ｏ）Ｏ－R^6が形成されるか、または、－ＯＣ（Ｏ）－であり、これにより－ＯＣ（Ｏ）－R^6が形成され、X^6が－Ｃ（Ｏ）Ｏ－であり、これにより－Ｃ（Ｏ）Ｏ－R^5が形成されるか、または、－ＯＣ（Ｏ）－であり、これにより－ＯＣ（Ｏ）－R^5が形成され、X^7が、ＳまたはＯであり、L^7が、存在しないか低級アルキルであり、R^4が、直鎖または分枝C_1－C_6アルキルであり、R^7及びR^8が各々独立して、水素及び直鎖または分枝C_1－C_6アルキルからなる群から選択される、請求項１７５に記載の組成物。

【請求項１７７】

前記イオン化可能なカチオン性脂質が、

【化８】



またはその薬学的に許容される塩から選択される、請求項１７５に記載の組成物。

【請求項１７８】

前記脂質製剤が、ヘルパー脂質を含む、請求項１６９～１７６のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項１７９】

前記ヘルパー脂質が、リン脂質である、請求項１７８に記載の組成物。

【請求項１８０】

前記ヘルパー脂質が、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン（ＤＯＰＥ）、ジミリストイルホスファチジルコリン（ＤＭＰＣ）、ジステアロイルホスファチジルコリン（ＤＳＰＣ）、ジミリストイルホスファチジルグリセロール（ＤＭＰＧ）、ジパルミトイルホスファチジルコリン（ＤＰＰＣ）、及びホスファチジルコリン（ＰＣ）から選択される、請求項１７８に記載の組成物。

【請求項１８１】

前記脂質製剤が、コレステロールを含む、請求項１６９～１８０のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項１８２】

前記脂質製剤が、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）－脂質複合体を含む、請求項１６９～１８１のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項１８３】

対象における免疫応答の誘発方法であって、

有効量の請求項１５６～１６５のいずれか１項に記載のＲＮＡ分子または請求項１６９～１８２のいずれか１項に記載の組成物を前記対象に投与することを含む、前記誘発方法

。
【請求項１８４】
前記ＲＮＡ分子または前記組成物を、筋肉内、皮下、皮内、経皮、鼻腔内、経口、舌下、静脈内、腹腔内、局所、または肺経路により投与することを含む、請求項１８３に記載の方法。
【請求項１８５】
コロナウイルスのワクチン接種を以前に受けた対象に、請求項１５６～１６５のいずれか１項に記載のＲＮＡ分子または請求項１６９～１８２のいずれか１項に記載の組成物を投与することを含む、ワクチン接種を受けた対象への追加抗原用量の投与方法。
【請求項１８６】
前記ＲＮＡ分子または前記組成物を、筋肉内、皮下、皮内、経皮、鼻腔内、経口、舌下、静脈内、腹腔内、局所、または肺経路により投与することを含む、請求項１８５に記載の方法。
【請求項１８７】
前記抗原に対する免疫応答を誘発する際に使用するための、請求項１５６～１６５のいずれか１項に記載のＲＮＡ分子または請求項１６９～１８２のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１８８】
前記抗原に対する免疫応答を誘発するための薬剤の製造における、請求項１５６～１６５のいずれか１項に記載のＲＮＡ分子または請求項１６９～１８２のいずれか１項に記載の組成物の使用。
【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、２０２１年７月３０日に出願された米国仮出願第６３／２２７，９７２号の利益を主張し、あらゆる目的のためにその全体が参照により本明細書に援用される。
【０００２】
配列表
本出願は、ＡＳＣＩＩ形式で電子的に提出された配列表を含み、その全体が参照により本明細書に援用される。２０２２年７月２２日に作成された前記ＡＳＣＩＩコピーは、「０４９３８６－５４４００１ＷＯ＿ＳＬ＿ＳＴ２６．ｘｍｌ」と名付けられ、サイズが４８５，６４９バイトである。
【０００３】
本開示は、一般に、感染因子に対する免疫応答の誘発に関し、より具体的には、ワクチンとしてのＲＮＡ分子及びリポナノ粒子に関する。
【背景技術】
【０００４】
感染症は、世界中の健康に重大な負担を与えている。世界保健機関（ＷＨＯ）によると、下気道感染症は、２０１６年に世界で最も致命的な感染症であり、これにより、約３００万人が死亡した。感染症の影響は、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス－２（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２）により引き起こされたコロナウイルス病２０１９（ＣＯＶＩＤ－１９）のパンデミックで示される。ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２は、２０１９年１２月に中国のＷｕｈａｎで最初に確認された新しいコロナウイルスであり、２０２１年７月の時点で、世界中で１億８，４００万人超の感染が確認され、４００万人近くが死亡している。ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の世界的な急速な拡大を抑制する制御手段、例えば、国的なロックダウン、職場及び学校の閉鎖、ならびに海外旅行の低減は、世界経済と社会福祉に損害を与えている。
【０００５】
自己複製リボ核酸（ＲＮＡ）、例えば、ウイルスレプリコン由来のＲＮＡ、及びメッセ

ンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）は、治療用タンパク質の発現及びワクチン用抗原の発現など、様々な目的のためのタンパク質、例えば、異種タンパク質の発現に有用である。レプリコンの望ましい特性は、タンパク質の持続的発現能力である。

【０００６】

ウイルス及び真核生物に起因する感染症の処置はほとんどなく、細菌感染症の処置のための抗生物質に対する耐性が増加している。加えて、新興感染症及びパンデミックを効果的に制御するために、迅速なワクチン開発を含む迅速な対応が必要とされる。したがって、感染症及びがんの予防及び／または処置の必要性が存在する。

【発明の概要】

【０００７】

本開示は、免疫応答の誘発に有用なＲＮＡ分子を提供する。自己複製ＲＮＡ分子とメッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）分子の両方を提供する。

【０００８】

いくつかの実施形態では、本明細書において、（ａ）１つ以上のウイルス複製タンパク質をコードする第１のポリヌクレオチドであって、第１のポリヌクレオチド中の１つ以上のｍｉＲＮＡ結合部位が、参照ポリヌクレオチドと比較して修飾されている、前記第１のポリヌクレオチド、及び（ｂ）第１の抗原タンパク質またはその断片をコードする第１の導入遺伝子を含む第２のポリヌクレオチドを含むＲＮＡ分子を提供する。

【０００９】

本明細書ではまた、いくつかの実施形態において、（ｉ）配列番号６の配列と少なくとも８０％の同一性を有する配列を含む第１のポリヌクレオチド、及び（ｉｉ）第１の抗原タンパク質またはその断片をコードする第１の導入遺伝子を含む第２のポリヌクレオチドを含むＲＮＡ分子を提供する。

【００１０】

いくつかの態様では、１つ以上のｍｉＲＮＡ結合部位の修飾は、ｍｉＲＮＡ結合を低減または排除する。いくつかの態様では、第１のポリヌクレオチド内の２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、または１５個のｍｉＲＮＡ結合部位が修飾されている。いくつかの態様では、１つ以上のｍｉＲＮＡ結合部位は、配列番号５８、５９、７２、８０、８１、８３、１０１、１０２、１０３、１１２、１１３、１１４、１２８、１３１、１４２、１５６、１５７、１７１、１７５の配列を有するｍｉＲＮＡ結合領域、及びそれらの任意の組み合わせから選択される。

【００１１】

いくつかの態様では、本明細書で提供されるＲＮＡ分子の１つ以上のウイルス複製タンパク質は、アルファウイルスタンパク質またはルビウイルスタンパク質である。いくつかの態様では、アルファウイルスタンパク質は、ベネズエラウマ脳炎ウイルス（ＶＥＥＶ）、東部ウマ脳炎ウイルス（ＥＥＥＶ）、Ｅｖｅｒｇｌａｄｅｓウイルス（ＥＶＥＶ）、Ｍｕｃａｍｂｏウイルス（ＭＵＣＶ）、Ｓｅｍｌｉｋｉ森林ウイルス（ＳＦＶ）、Ｐｉｘｕｎａウイルス（ＰＩＸＶ）、Ｍｉｄｄｌｅｂｕｒｇウイルス（ＭＩＤＶ）、Ｃｈｉｋｕｎｇｕｎｙａウイルス（ＣＨＩＫＶ）、Ｏ’Ｎｙｏｎｇ－Ｎｙｏｎｇウイルス（ＯＮＮＶ）、Ｒｏｓｓ　Ｒｉｖｅｒウイルス（ＲＲＶ）、Ｂａｒｍａｈ森林ウイルス（ＢＦＶ）、Ｇｅｔａｈウイルス（ＧＥＴＶ）、Ｓａｇｉｙａｍａウイルス（ＳＡＧＶ）、Ｂｅｂａｒｕウイルス（ＢＥＢＶ）、Ｍａｙａｒｏウイルス（ＭＡＹＶ）、Ｕｎａウイルス（ＵＮＡＶ）、Ｓｉｎｄｂｉｓウイルス（ＳＩＮＶ）、Ａｕｒａウイルス（ＡＵＲＡＶ）、Ｗｈａｔａｒｏａウイルス（ＷＨＡＶ）、Ｂａｂａｎｋｉウイルス（ＢＡＢＶ）、Ｋｙｚｙｌａｇａｃｈウイルス（ＫＹＺＶ）、西部ウマ脳炎ウイルス（ＷＥＥＶ）、Ｈｉｇｈｌａｎｄ　Ｊウイルス（ＨＪＶ）、Ｆｏｒｔ　Ｍｏｒｇａｎウイルス（ＦＭＶ）、Ｎｄｕｍｕウイルス（ＮＤＵＶ）、Ｓａｌｍｏｎｉｄアルファウイルス（ＳＡＶ）、Ｂｕｇｇｙ　Ｃｒｅｅｋウイルス（ＢＣＲＶ）、またはそれらの任意の組み合わせに由来する。

【００１２】

いくつかの態様では、本明細書で提供されるＲＮＡ分子の第１のポリヌクレオチドは、

アルファウイルスｎｓＰ１タンパク質、アルファウイルスｎｓＰ２タンパク質、アルファウイルスｎｓＰ３タンパク質、アルファウイルスｎｓＰ４タンパク質、またはそれらの任意の組み合わせを含むポリタンパク質をコードする。いくつかの態様では、第１のポリヌクレオチドは、アルファウイルスｎｓＰ１タンパク質、アルファウイルスｎｓＰ２タンパク質、アルファウイルスｎｓＰ３タンパク質、またはそれらの任意の組み合わせ、及びアルファウイルスｎｓＰ４タンパク質を含むポリタンパク質をコードする。いくつかの態様では、第１のポリヌクレオチドは、配列番号６の配列に対して少なくとも８０％の同一性を有する配列を含む。いくつかの態様では、第１のポリヌクレオチドは、配列番号６の配列に対して少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９７．５％、少なくとも９８％、少なくとも９８．５％、少なくとも９９％、少なくとも９９．５％、少なくとも９９．６％、少なくとも９９．７％、少なくとも９９．８％、少なくとも９９．９％、または１００％の同一性を有する配列を含む。いくつかの態様では、第１のポリヌクレオチドは、配列番号１８７の配列に対して、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９７．５％、少なくとも９８％、少なくとも９８．５％、少なくとも９９％、少なくとも９９．５％、少なくとも９９．６％、少なくとも９９．７％、少なくとも９９．８％、少なくとも９９．９％、または１００％の同一性を有する配列を含むポリタンパク質をコードする。

【００１３】

いくつかの態様では、本明細書で提供されるＲＮＡ分子は、５’非翻訳領域（ＵＴＲ）を含む。いくつかの態様では、５’ＵＴＲは、ウイルス性５’ＵＴＲ、非ウイルス性５’ＵＴＲ、またはウイルス性及び非ウイルス性５’ＵＴＲ配列の組み合わせを含む。いくつかの態様では、５’ＵＴＲは、アルファウイルス５’ＵＴＲを含む。いくつかの態様では、アルファウイルス５’ＵＴＲは、ベネズエラウマ脳炎ウイルス（ＶＥＥＶ）、東部ウマ脳炎ウイルス（ＥＥＥＶ）、Ｅｖｅｒｇｌａｄｅｓウイルス（ＥＶＥＶ）、Ｍｕｃａｍｂｏウイルス（ＭＵＣＶ）、Ｓｅｍｌｉｋｉ森林ウイルス（ＳＦＶ）、Ｐｉｘｕｎａウイルス（ＰＩＸＶ）、Ｍｉｄｄｌｅｂｕｒｇウイルス（ＭＩＤＶ）、Ｃｈｉｋｕｎｇｕｎｙａウイルス（ＣＨＩＫＶ）、Ｏ’Ｎｙｏｎｇ－Ｎｙｏｎｇウイルス（ＯＮＮＶ）、Ｒｏｓｓ Ｒｉｖｅｒウイルス（ＲＲＶ）、Ｂａｒｍａｈ森林ウイルス（ＢＦＶ）、Ｇｅｔａｈウイルス（ＧＥＴＶ）、Ｓａｇｉｙａｍａウイルス（ＳＡＧＶ）、Ｂｅｂａｒｕウイルス（ＢＥＢＶ）、Ｍａｙａｒｏウイルス（ＭＡＹＶ）、Ｕｎａウイルス（ＵＮＡＶ）、Ｓｉｎｄｂｉｓウイルス（ＳＩＮＶ）、Ａｕｒａウイルス（ＡＵＲＡＶ）、Ｗｈａｔａｒｏａウイルス（ＷＨＡＶ）、Ｂａｂａｎｋｉウイルス（ＢＡＢＶ）、Ｋｙｚｙｌａｇａｃｈウイルス（ＫＹＺＶ）、西部ウマ脳炎ウイルス（ＷＥＥＶ）、Ｈｉｇｈｌａｎｄ Ｊウイルス（ＨＪＶ）、Ｆｏｒｔ Ｍｏｒｇａｎウイルス（ＦＭＶ）、Ｎｄｕｍｕウイルス（ＮＤＵＶ）、Ｓａｌｍｏｎｉｄアルファウイルス（ＳＡＶ）、またはＢｕｇｇｙ Ｃｒｅｅｋウイルス（ＢＣＲＶ）５’ＵＴＲ配列を含む。いくつかの態様では、５’ＵＴＲは、配列番号５の配列を含む。

【００１４】

いくつかの態様では、本明細書で提供されるＲＮＡ分子は、３’非翻訳領域（ＵＴＲ）を含む。いくつかの態様では、３’ＵＴＲは、ウイルス性３’ＵＴＲ、非ウイルス性３’ＵＴＲ、またはウイルス性及び非ウイルス性３’ＵＴＲ配列の組み合わせを含む。いくつかの態様では、３’ＵＴＲは、アルファウイルス３’ＵＴＲを含む。いくつかの態様では、アルファウイルス３’ＵＴＲは、ベネズエラウマ脳炎ウイルス（ＶＥＥＶ）、東部ウマ脳炎ウイルス（ＥＥＥＶ）、Ｅｖｅｒｇｌａｄｅｓウイルス（ＥＶＥＶ）、Ｍｕｃａｍｂｏウイルス（ＭＵＣＶ）、Ｓｅｍｌｉｋｉ森林ウイルス（ＳＦＶ）、Ｐｉｘｕｎａウイルス（ＰＩＸＶ）、Ｍｉｄｄｌｅｂｕｒｇウイルス（ＭＩＤＶ）、Ｃｈｉｋｕｎｇｕｎｙａウイルス（ＣＨＩＫＶ）、Ｏ’Ｎｙｏｎｇ－Ｎｙｏｎｇウイルス（ＯＮＮＶ）、Ｒｏｓｓ Ｒ

ｉｖｅｒウイルス（ＲＲＶ）、Ｂａｒｍａｈ森林ウイルス（ＢＦＶ）、Ｇｅｔａｈウイルス（ＧＥＴＶ）、Ｓａｇｉｙａｍａウイルス（ＳＡＧＶ）、Ｂｅｂａｒｕウイルス（ＢＥＢＶ）、Ｍａｙａｒｏウイルス（ＭＡＹＶ）、Ｕｎａウイルス（ＵＮＡＶ）、Ｓｉｎｄｂｉｓウイルス（ＳＩＮＶ）、Ａｕｒａウイルス（ＡＵＲＡＶ）、Ｗｈａｔａｒｏａウイルス（ＷＨＡＶ）、Ｂａｂａｎｋｉウイルス（ＢＡＢＶ）、Ｋｙｚｙｌａｇａｃｈウイルス（ＫＹＺＶ）、西部ウマ脳炎ウイルス（ＷＥＥＶ）、Ｈｉｇｈｌａｎｄ Ｊウイルス（ＨＪＶ）、Ｆｏｒｔ Ｍｏｒｇａｎウイルス（ＦＭＶ）、Ｎｄｕｍｕウイルス（ＮＤＵＶ）、Ｓａｌｍｏｎｉｄアルファウイルス（ＳＡＶ）、またはＢｕｇｇｙ Ｃｒｅｅｋウイルス（ＢＣＲＶ）３’ＵＴＲ配列を含む。いくつかの態様では、３’ＵＴＲは、配列番号９の配列を含む。いくつかの態様では、３’ＵＴＲは、ポリＡ配列をさらに含む。

【００１５】

いくつかの態様では、本明細書で提供されるＲＮＡ分子の第１の抗原タンパク質は、ウイルスタンパク質、細菌タンパク質、真菌タンパク質、原生動物タンパク質、または寄生虫タンパク質である。いくつかの態様では、ウイルスタンパク質は、コロナウイルスタンパク質、オルソミクソウイルスタンパク質、パラミクソウイルスタンパク質、ピコルナウイルスタンパク質、フラビウイルスタンパク質、フィロウイルスタンパク質、ラブドウイルスタンパク質、トガウイルスタンパク質、アルテリウイルスタンパク質、ブニヤウイルスタンパク質、アレナウイルスタンパク質、レオウイルスタンパク質、ボルナウイルスタンパク質、レトロウイルスタンパク質、アデノウイルスタンパク質、ヘルペスウイルスタンパク質、ポリオーマウイルスタンパク質、パピローマウイルスタンパク質、ポックスウイルスタンパク質、またはヘパドナウイルスタンパク質である。いくつかの態様では、第１の抗原タンパク質は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２タンパク質、インフルエンザウイルスタンパク質、呼吸器合胞体ウイルス（ＲＳＶ）タンパク質、ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）タンパク質、Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）タンパク質、サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）タンパク質、ラッサ熱ウイルス（ＬＦＶ）タンパク質、エボラウイルス（ＥＢＯＶ）タンパク質、Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍタンパク質、Ｂａｃｉｌｌｕｓタンパク質、Ｙｅｒｓｉｎｉａタンパク質、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓタンパク質、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓタンパク質、Ｓｈｉｇｅｌｌａタンパク質、Ｃａｍｐｙｌｏｂａｃｔｅｒタンパク質、Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａタンパク質、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍタンパク質、またはトキソプラズマタンパク質である。いくつかの態様では、第１の抗原タンパク質は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質である。いくつかの態様では、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質は、配列番号１４、配列番号１５、配列番号１６、または配列番号１７の配列に対して、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９７．５％、少なくとも９８％、少なくとも９８．５％、少なくとも９９％、少なくとも９９．５％、少なくとも９９．６％、少なくとも９９．７％、少なくとも９９．８％、少なくとも９９．９％、または１００％の同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、本明細書で提供されるＲＮＡ分子の第２のポリヌクレオチドは、配列番号１０、配列番号１１、配列番号１２、または配列番号１３の配列に対して、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９７．５％、少なくとも９８％、少なくとも９８．５％、少なくとも９９％、少なくとも９９．５％、少なくとも９９．６％、少なくとも９９．７％、少なくとも９９．８％、少なくとも９９．９％、または１００％の同一性を有する配列を含む。いくつかの態様では、本明細書で提供されるＲＮＡ分子の第１の導入遺伝子を、第１のサブゲノムプロモーターから発現させる。

【００１６】

いくつかの態様では、本明細書で提供されるＲＮＡ分子の第２のポリヌクレオチドは、少なくとも２つの導入遺伝子を含む。いくつかの態様では、第２のポリヌクレオチドの第２の導入遺伝子は、第２の抗原タンパク質もしくはその断片または免疫調節タンパク質を

コードする。いくつかの態様では、第２のポリヌクレオチドは、導入遺伝子間に位置する、２Ａペプチド、配列内リボソーム進入部位（ＩＲＥＳ）、第２のサブゲノムプロモーター、またはそれらの組み合わせをコードする配列をさらに含む。いくつかの態様では、免疫調節タンパク質は、サイトカイン、ケモカイン、またはインターロイキンである。いくつかの態様では、第２のポリヌクレオチドの第１及び第２の導入遺伝子は、ウイルスタンパク質、細菌タンパク質、真菌タンパク質、原生動物タンパク質、寄生虫タンパク質、免疫調節タンパク質、またはそれらの任意の組み合わせをコードする。

【００１７】

いくつかの態様では、第１のポリヌクレオチドは、第２のポリヌクレオチドの５’に位置する。いくつかの態様では、本明細書で提供されるＲＮＡ分子は、第１のポリヌクレオチドと第２のポリヌクレオチドとの間に位置する遺伝子間領域をさらに含む。いくつかの態様では、遺伝子間領域は、配列番号７の配列に対して少なくとも８５％の同一性を有する配列を含む。

【００１８】

いくつかの態様では、本明細書で提供されるＲＮＡ分子は、自己複製ＲＮＡ分子である。いくつかの態様では、本明細書で提供されるＲＮＡ分子は、配列番号１、配列番号２、配列番号３、または配列番号４の配列に対して、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９７．５％、少なくとも９８％、少なくとも９８．５％、少なくとも９９％、少なくとも９９．５％、少なくとも９９．６％、少なくとも９９．７％、少なくとも９９．８％、少なくとも９９．９％、または１００％の同一性を有する配列を含む。いくつかの態様では、本明細書で提供されるＲＮＡ分子は、自己複製ＲＮＡ分子である。いくつかの態様では、本明細書で提供されるＲＮＡ分子は、配列番号２９、配列番号３２、配列番号４０、または配列番号４８の配列に対して、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９７．５％、少なくとも９８％、少なくとも９８．５％、少なくとも９９％、少なくとも９９．５％、少なくとも９９．６％、少なくとも９９．７％、少なくとも９９．８％、少なくとも９９．９％、または１００％の同一性を有する配列を含む。

【００１９】

いくつかの態様では、本明細書で提供されるＲＮＡ分子は、さらに、５’キャップを含む。いくつかの態様では、５’キャップは、Ｃａｐ１構造、Ｃａｐ１（^{m6}Ａ）構造、Ｃａｐ２構造、またはＣａｐ０構造を有する。

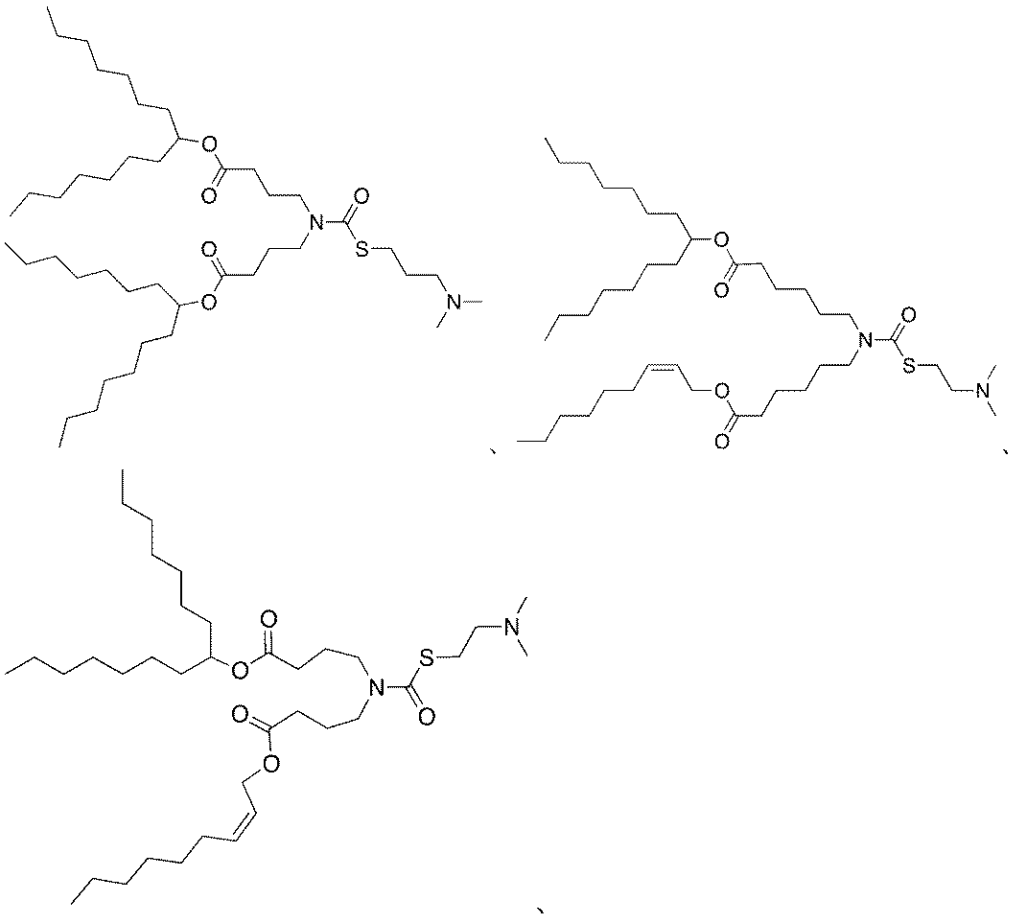
【００２０】

いくつかの実施形態では、本明細書において、本明細書で提供されるＲＮＡ分子のいずれかをコードするＤＮＡ分子を提供する。いくつかの態様では、本明細書で提供されるＤＮＡ分子は、プロモーターを含む。いくつかの態様では、プロモーターは、５’ＵＴＲの５’に位置する。いくつかの態様では、プロモーターは、Ｔ７プロモーター、Ｔ３プロモーター、またはＳＰ６プロモーターである。

【００２１】

いくつかの実施形態では、本明細書において、本明細書で提供される任意のＲＮＡ分子及び脂質を含む組成物を提供する。いくつかの態様では、脂質は、イオン化可能なカチオン性脂質を含む。いくつかの態様では、イオン化可能なカチオン性脂質は、以下の構造を含む：

【化１】



またはその薬学的に許容される塩。

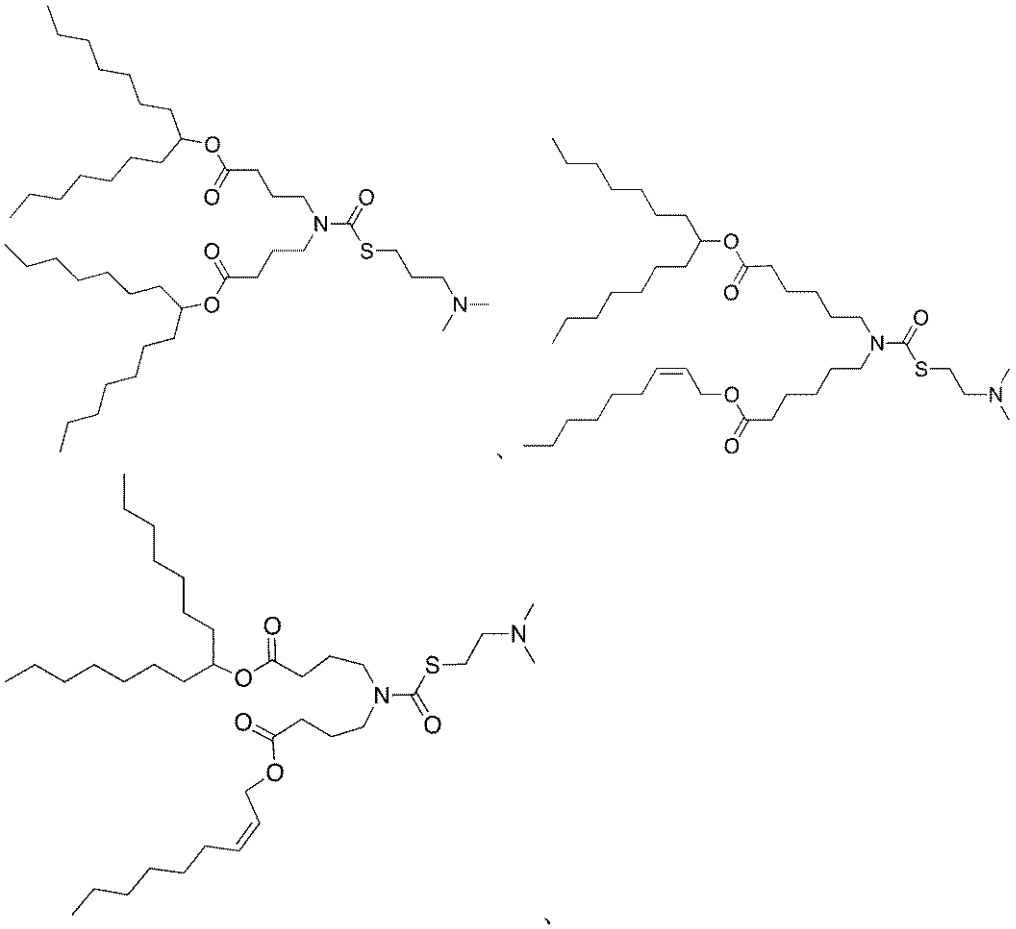
【００２２】

いくつかの実施形態では、本明細書において、本明細書で提供される任意のＲＮＡ分子及び脂質製剤を含む組成物を提供する。

【００２３】

いくつかの態様では、脂質製剤は、イオン化可能なカチオン性脂質を含む。いくつかの態様では、イオン化可能なカチオン性脂質は、以下の構造を含む：

【化２】



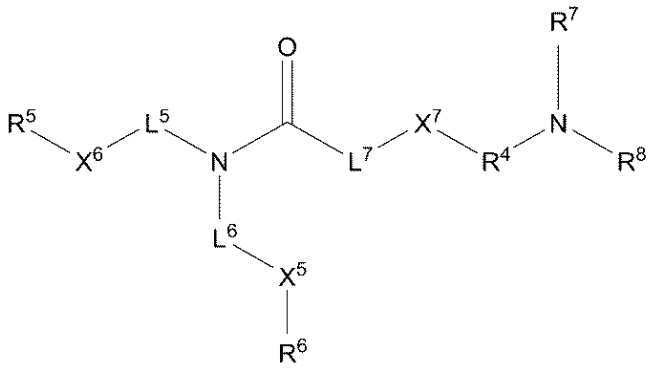
またはその薬学的に許容される塩。

【００２４】

いくつかの態様では、脂質製剤は、リポプレックス、リポソーム、脂質ナノ粒子、ポリマーベースの担体、エクソソーム、ラメラ体、ミセル、及びエマルションから選択される。いくつかの態様では、脂質製剤は、カチオン性リポソーム、ナノリポソーム、プロテオリポソーム、単層リポソーム、多層リポソーム、セラミド含有ナノリポソーム、及び多胞リポソームから選択されるリポソームである。いくつかの態様では、脂質製剤は、脂質ナノ粒子である。いくつかの態様では、脂質ナノ粒子は、約２００ｎｍ未満のサイズを有する。いくつかの態様では、脂質ナノ粒子は、約１５０ｎｍ未満のサイズを有する。いくつかの態様では、脂質ナノ粒子は、約１００ｎｍ未満のサイズを有する。いくつかの態様では、脂質ナノ粒子は、約５５ｎｍ～約９０ｎｍのサイズを有する。いくつかの態様では、脂質製剤は、１つ以上のカチオン性脂質を含む。いくつかの態様では、１つ以上のカチオン性脂質は、５－カルボキシスペルミルグリシンジオクタデシルアミド（ＤＯＧＳ）、２，３－ジオレイルオキシ－Ｎ－［２（スペルミン－カルボキサミド）エチル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－プロパンアミニウム（ＤＯＳＰＡ）、１，２－ジオレオイル－３－ジメチルアンモニウム－プロパン（ＤＯＤＡＰ）、１，２－ジオレオイル－３－トリメチルアンモニウム－プロパン（ＤＯＴＡＰ）、１，２－ジステアリルオキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－アミノプロパン（ＤＳＤＭＡ）、１，２－ジオレイルオキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－アミノプロパン（ＤＯＤＭＡ）、１，２－ジリノレイルオキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－アミノプロパン（ＤＬｉｎＤＭＡ）、１，２－ジリノレニルオキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－アミノプロパン（ＤＬｅｎＤＭＡ）、Ｎ－ジオレイル－Ｎ，Ｎ－ジメチルアンモニウムクロリド（ＤＯＤＡＣ）、Ｎ，Ｎ－ジステアリル－Ｎ，Ｎ－ジメチルアンモニウムブ

ロミド（ＤＤＡＢ）、Ｎ－（１，２－ジミリスチルオキシプロパ－３－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ－ヒドロキシエチルアンモニウムブロミド（ＤＭＲＩＥ）、３－ジメチルアミノ－２－（コレスト－５－エン－３－ベーター－オキシブタン－４－オキシ）－１－（ｃｉｓ，ｃｉｓ－９，１２－ｏｃ－タデカジエノキシ）プロパン（ＣＬｉｎＤＭＡ）、２－［５’－（コレスト－５－エン－３－ベーター－オキシ）－３’－オキサペントキシ）－３－ジメチル１－１－（ｃｉｓ，ｃｉｓ－９’，１－２’－オクタデカジエノキシ）プロパン（ＣｐＬｉｎＤＭＡ）、Ｎ，Ｎ－ジメチル－３，４－ジオレイルオキシベンジルアミン（ＤＭＯＢＡ）、１，２－Ｎ，Ｎ’－ジオレイルカルバミル－３－ジメチルアミノプロパン（ＤＯｃａｒｂＤＡＰ）、２，３－ジリノレオイルオキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロピルアミン（ＤＬｉｎＤＡＰ）、１，２－Ｎ，Ｎ’－ジリノレイルカルバミル－３－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｉｎｃａｒｂＤＡＰ）、１，２－ジリノレオイルカルバミル－３－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｉｎＣＤＡＰ）、２，２－ジリノレイル－４－ジメチルアミノメチル－［１，３］－ジオキソラン（ＤＬｉｎ－Ｋ－ＤＭＡ）、及び２，２－ジリノレイル－４－ジメチルアミノエチル－［１，３］－ジオキソランまたは（ＤＬｉｎ－Ｋ－ＸＴＣ２－ＤＭＡ）から選択される。いくつかの態様では、脂質製剤は、イオン化可能なカチオン性脂質を含む。いくつかの態様では、イオン化可能なカチオン性脂質は、式Ｉ：

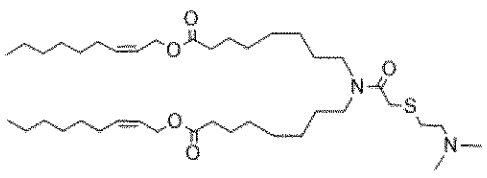
【化３】



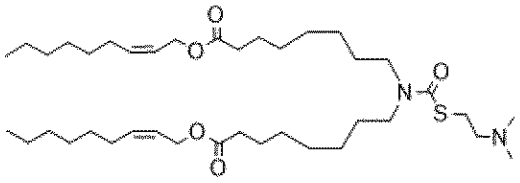
（Ｉ）

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の構造を有し、式中、R^5及びR^6は各々独立して、直鎖または分枝C_1－C_{31}アルキル、C_2－C_{31}アルケニル、またはC_2－C_{31}アルキニル及びコレステリルからなる群から選択され、L^5及びL^6は各々独立して、直鎖C_1－C_{20}アルキル及びC_2－C_{20}アルケニルからなる群から選択され、X^5は－Ｃ（Ｏ）Ｏ－であり、これにより－Ｃ（Ｏ）Ｏ－R^6が形成されるか、または、－ＯＣ（Ｏ）－であり、これにより－ＯＣ（Ｏ）－R^6が形成され、X^6は－Ｃ（Ｏ）Ｏ－であり、これにより－Ｃ（Ｏ）Ｏ－R^5が形成されるか、または、－ＯＣ（Ｏ）－であり、これにより－ＯＣ（Ｏ）－R^5が形成され、X^7は、ＳまたはＯであり、L^7は、存在しないか低級アルキルであり、R^4は、直鎖または分枝C_1－C_6アルキルであり、R^7及びR^8は各々独立して、水素及び直鎖または分枝C_1－C_6アルキルからなる群から選択される。いくつかの態様では、イオン化可能なカチオン性脂質は、以下から選択される。

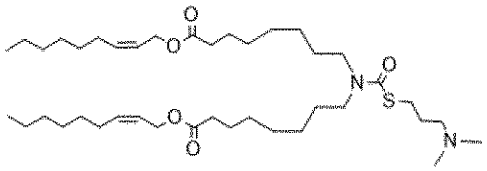
【化４－１】



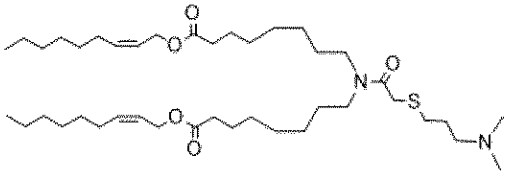
ＡＴＸ－００１



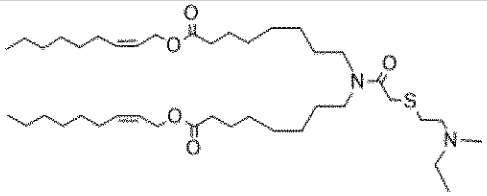
ＡＴＸ－００２



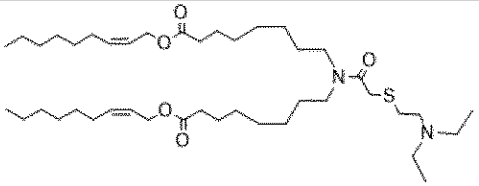
ＡＴＸ－００３



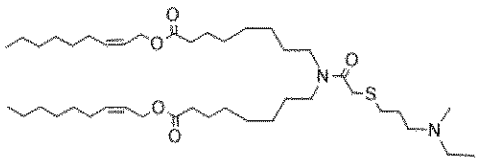
ＡＴＸ－００４



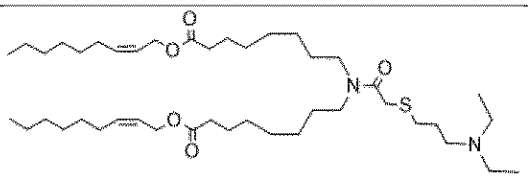
ＡＴＸ－００５



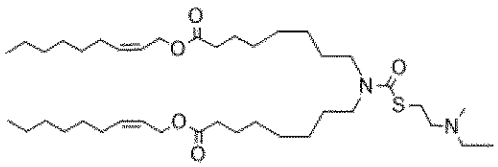
ＡＴＸ－００６



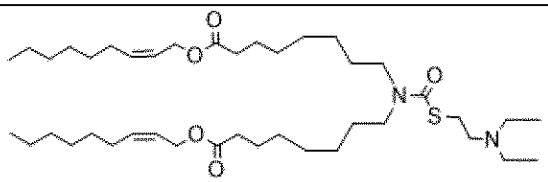
ＡＴＸ－００７



ＡＴＸ－００８

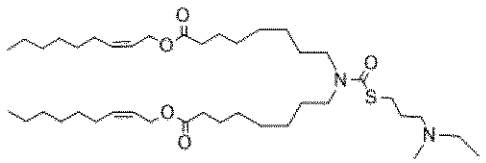


ＡＴＸ－００９

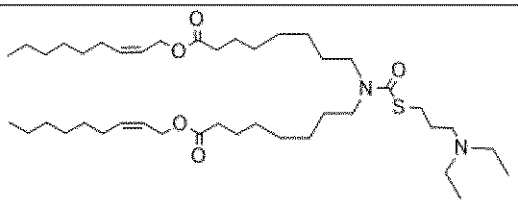


ＡＴＸ－０１０

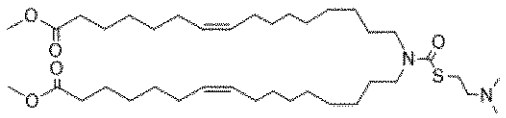
【化４－２】



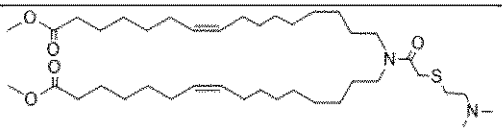
ＡＴＸ－０１１



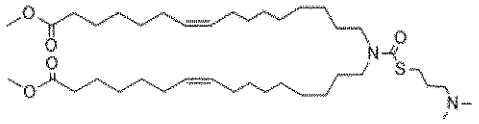
ＡＴＸ－０１２



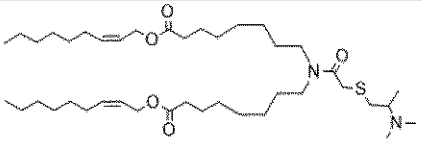
ＡＴＸ－０１３



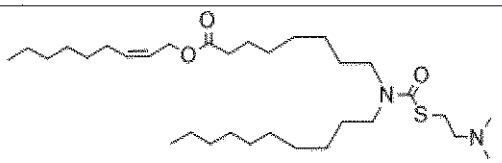
ＡＴＸ－０１４



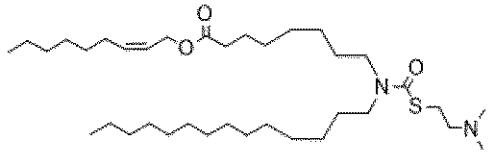
ＡＴＸ－０１５



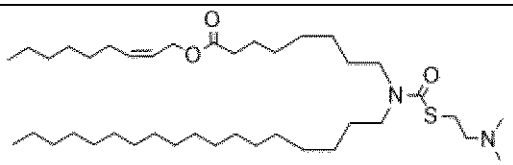
ＡＴＸ－０１６



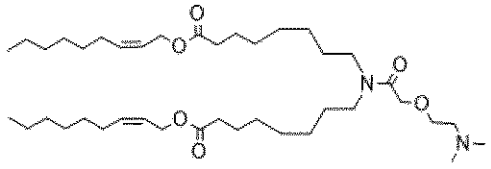
ＡＴＸ－０１８



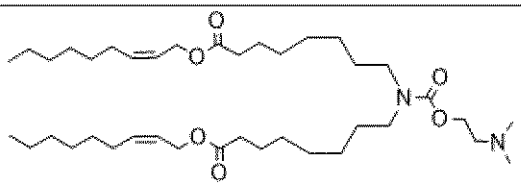
ＡＴＸ－０１９



ＡＴＸ－０２０

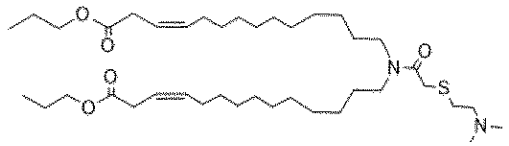
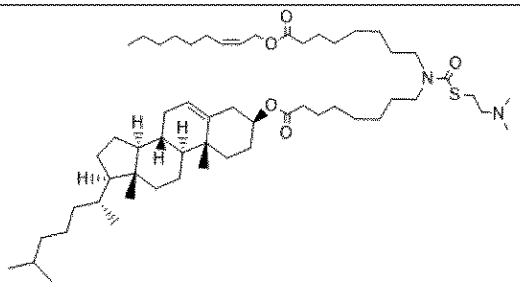
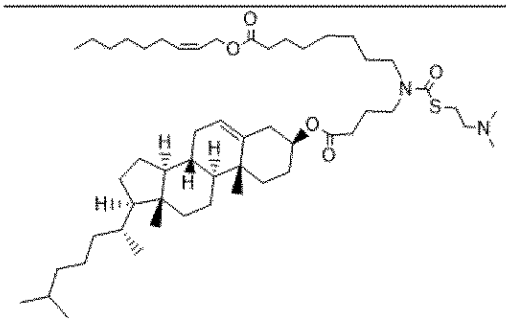
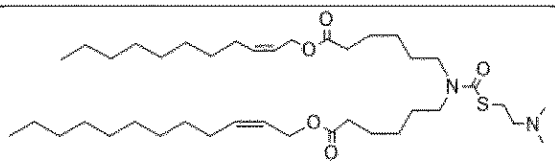
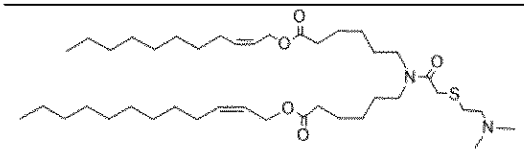
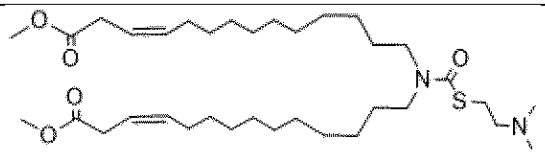
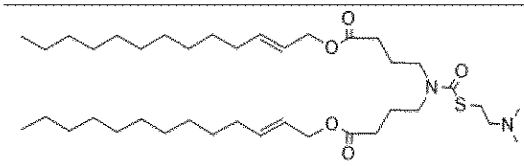
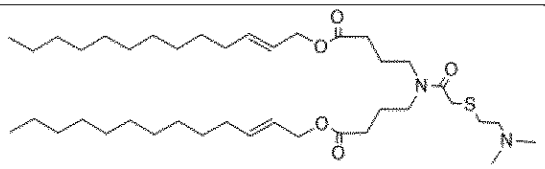


ＡＴＸ－０２１

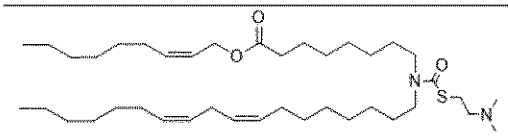


ＡＴＸ－０２２

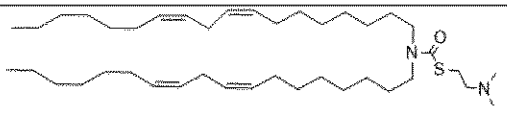
【化４－３】

	
ＡＴＸ－０２３	ＡＴＸ－０２４
	
ＡＴＸ－０２５	ＡＴＸ－０２６
	
ＡＴＸ－０２７	ＡＴＸ－０２８
	
ＡＴＸ－０２９	ＡＴＸ－０３０

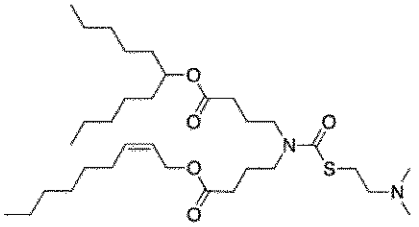
【化４－４】



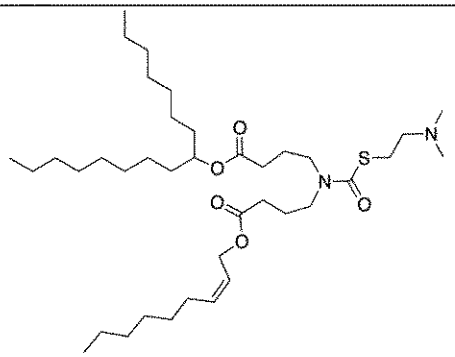
ＡＴＸ－０３１



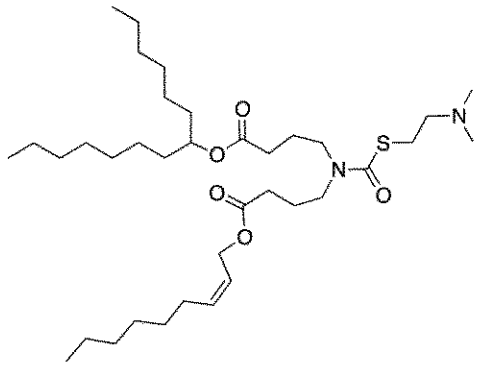
ＡＴＸ－０３２



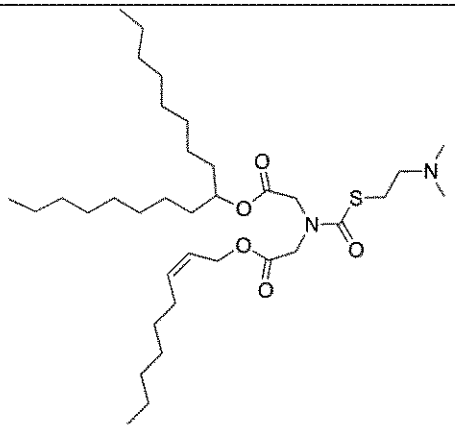
ＡＴＸ－４３



ＡＴＸ－０５７

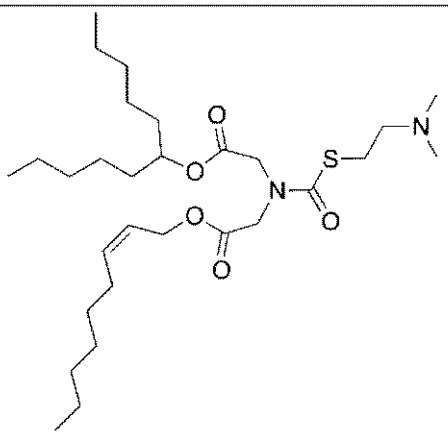


ＡＴＸ－０５８

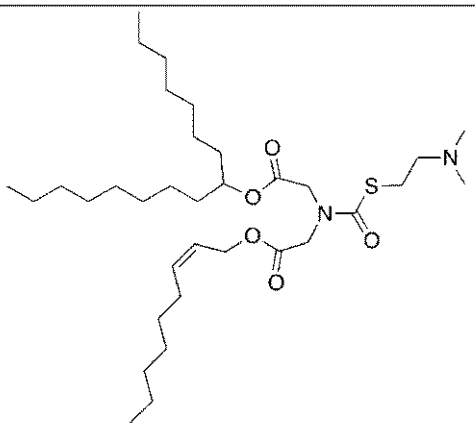


ＡＴＸ－０６１

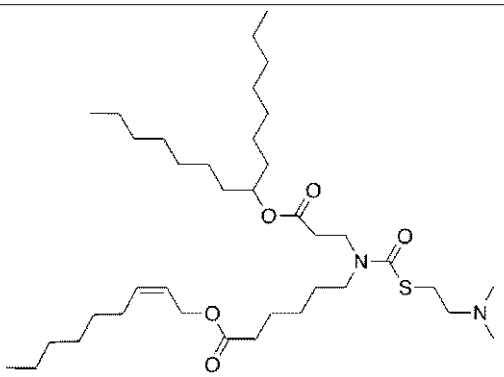
【化４－５】



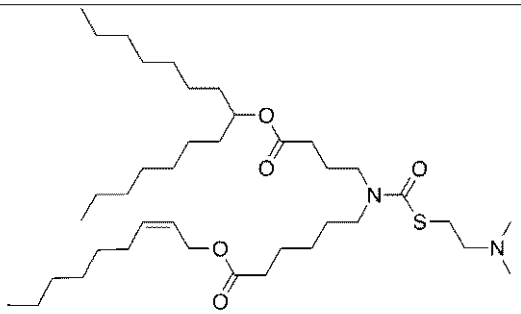
ＡＴＸ－０６３



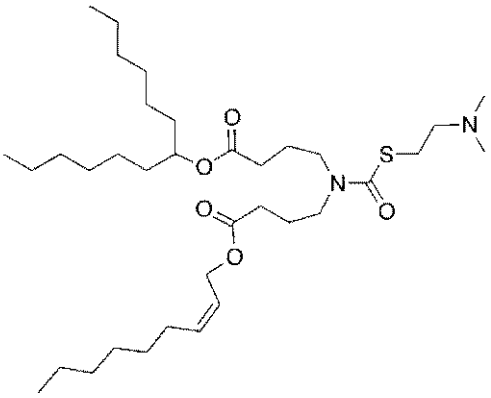
ＡＴＸ－０６４



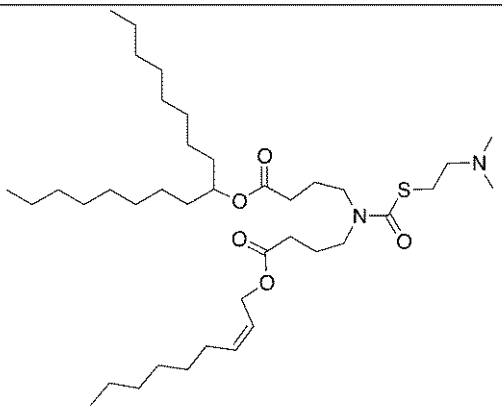
ＡＴＸ－０８２



ＡＴＸ－０８３

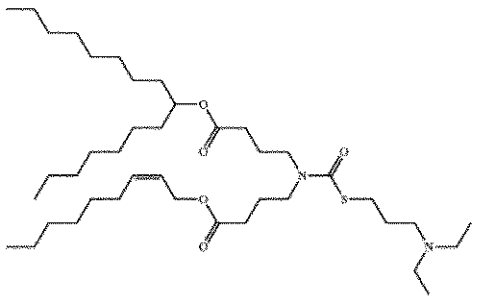


ＡＴＸ－０８６

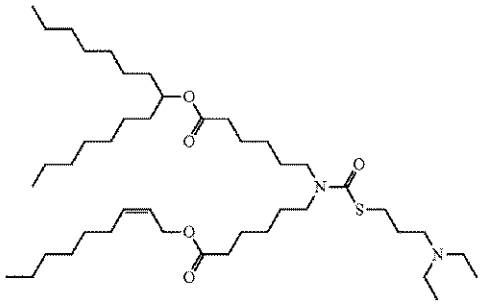


ＡＴＸ－０８７

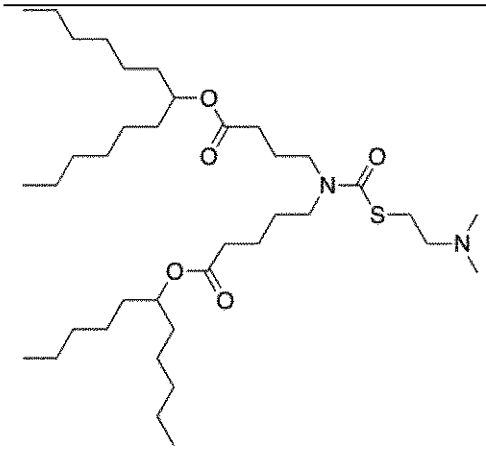
【化４－６】



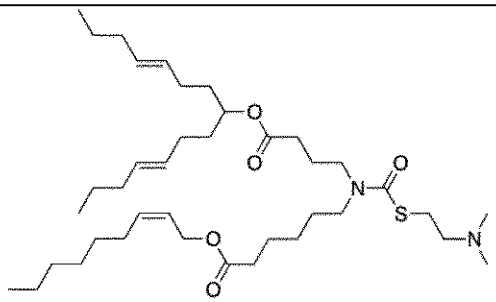
ＡＴＸ－０８８



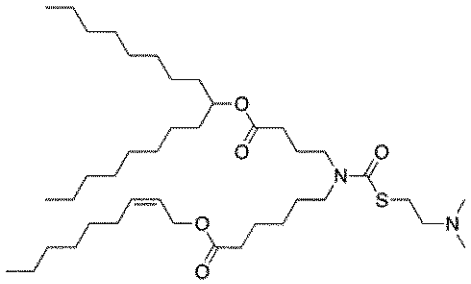
ＡＴＸ－１０９



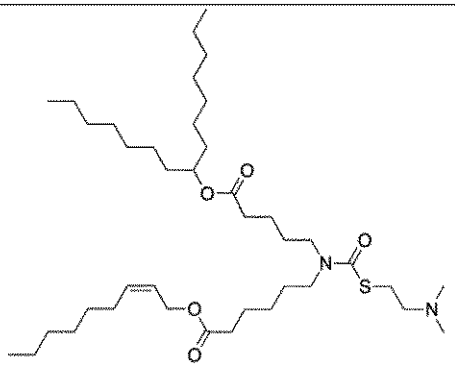
ＡＴＸ－０８５



ＡＴＸ－０１２１

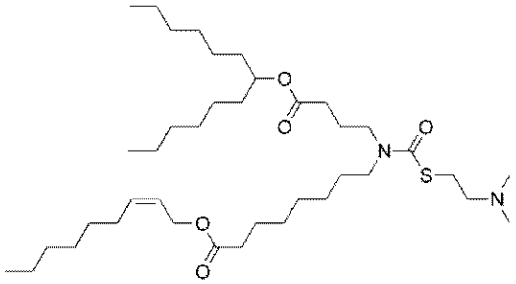
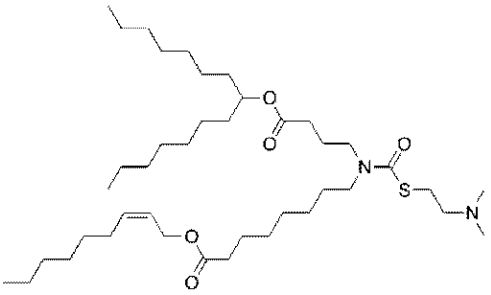
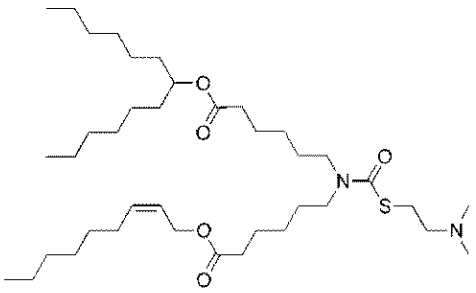
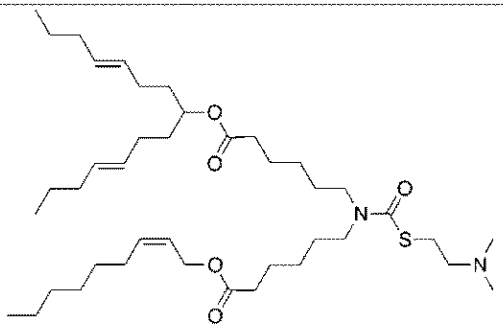
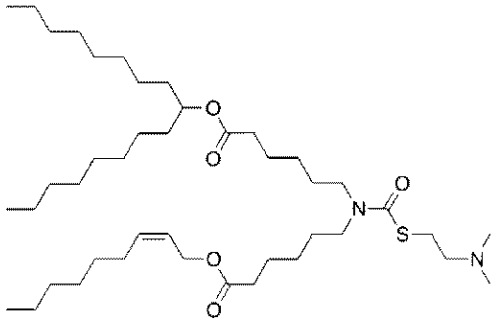
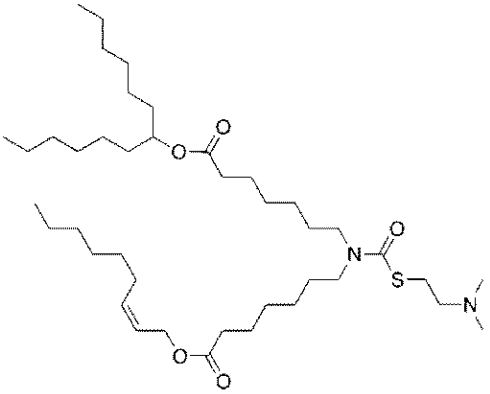


ＡＴＸ－０９１

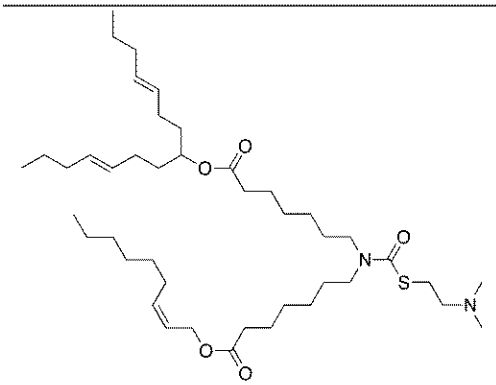
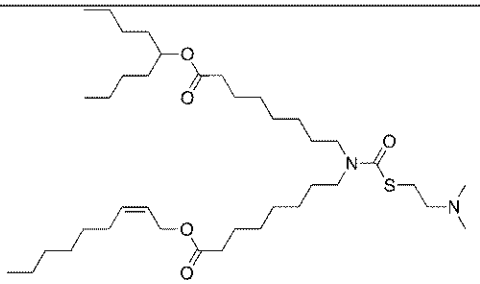
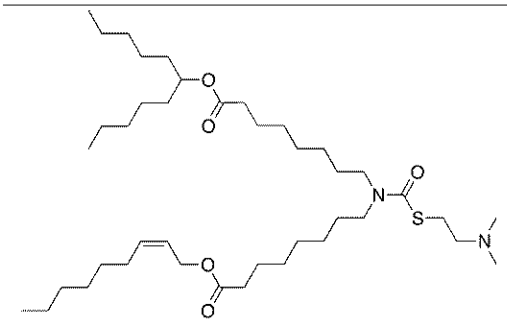
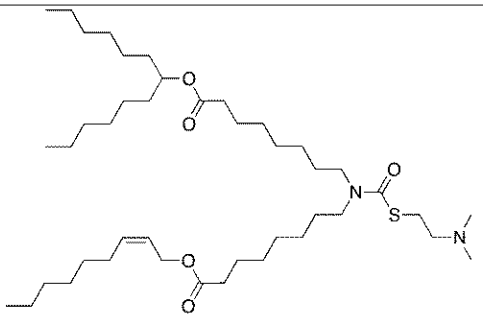
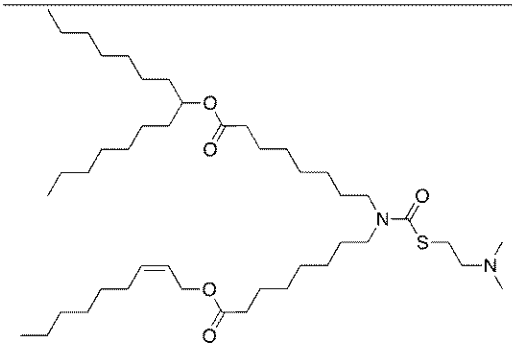
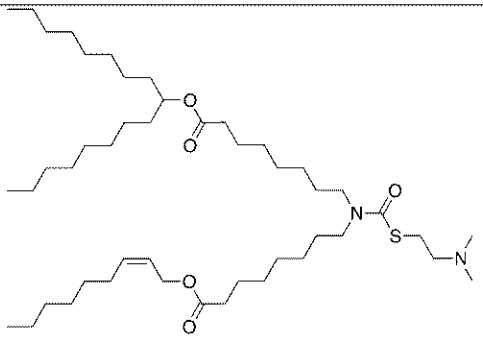


ＡＴＸ－０１０２

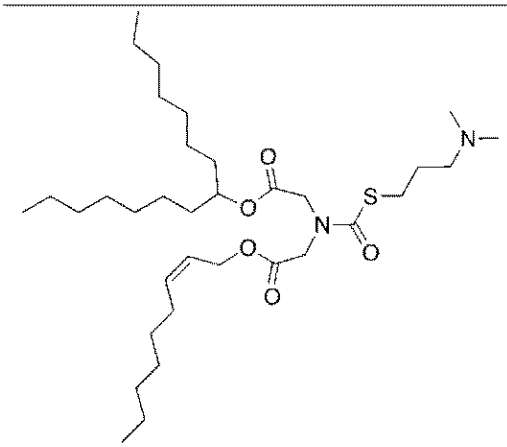
【化４－７】

	
ＡＴＸ－０９８	ＡＴＸ－０９２
	
ＡＴＸ－０８４	ＡＴＸ－０１２５
	
ＡＴＸ－０９４	ＡＴＸ－０１１０

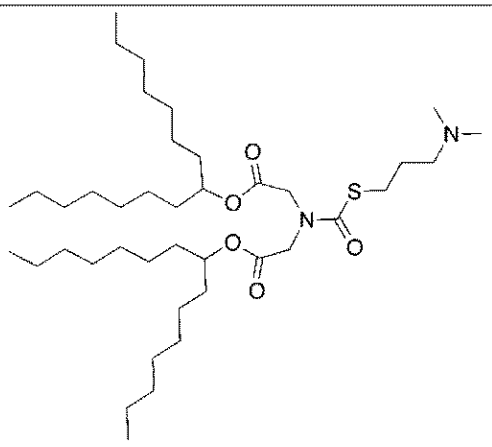
【化４－８】

	
ＡＴＸ－０１１８	ＡＴＸ－０１０８
	
ＡＴＸ－０１０７	ＡＴＸ－０９３
	
ＡＴＸ－０９７	ＡＴＸ－０９６

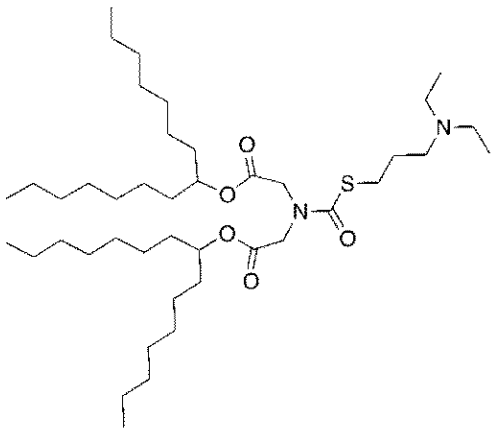
【化４－９】



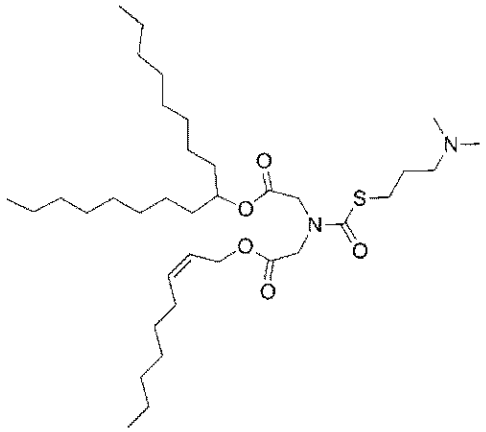
ＡＴＸ－０１１１



ＡＴＸ－０１３２

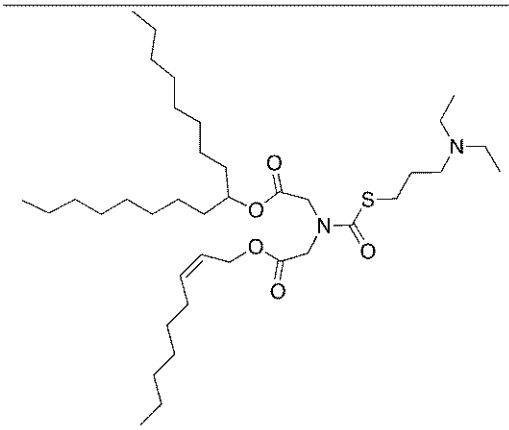
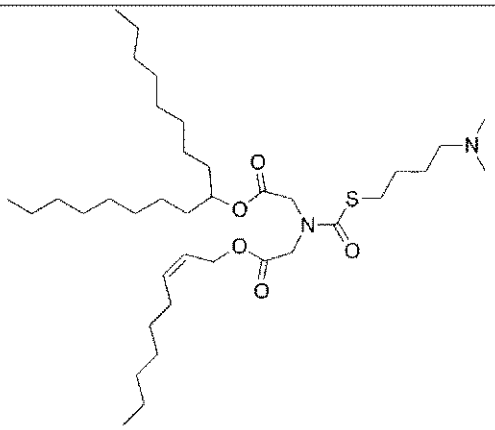
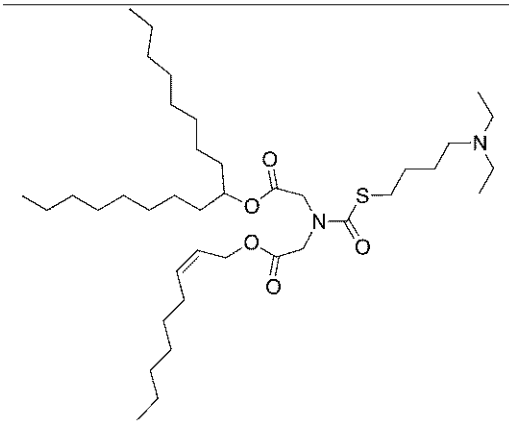
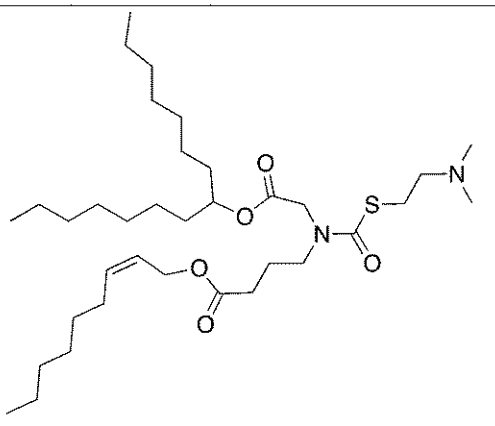


ＡＴＸ－０１３４

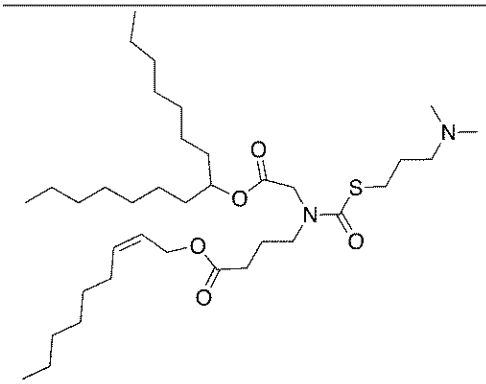


ＡＴＸ－０１００

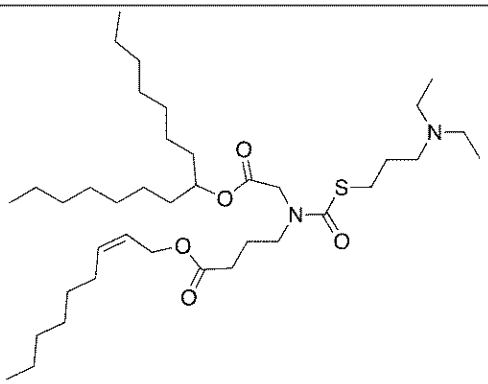
【化４－１０】

	
ＡＴＸ－０１１７	ＡＴＸ－０１１４
	
ＡＴＸ－０１１５	ＡＴＸ－０１０１

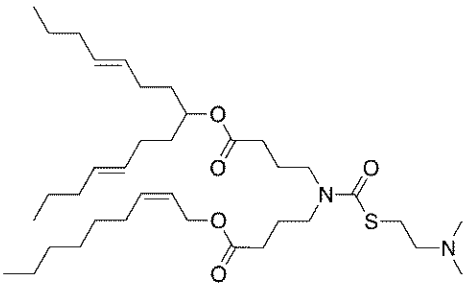
【化４－１１】



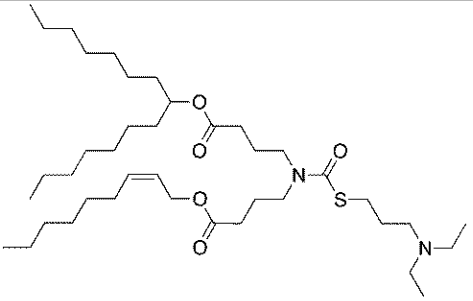
ＡＴＸ－０１０６



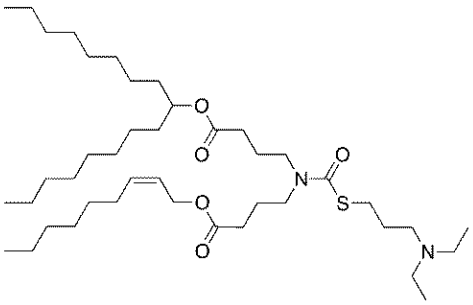
ＡＴＸ－０１１６



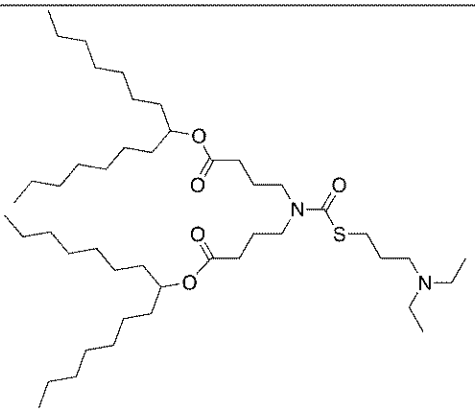
ＡＴＸ－０１２３



ＡＴＸ－０１２２

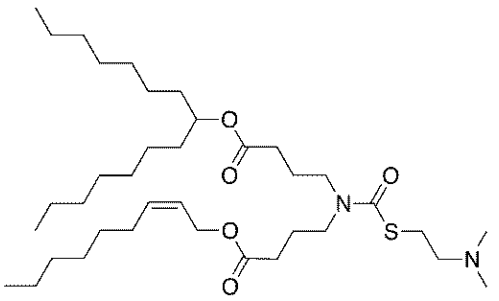


ＡＴＸ－０１２４

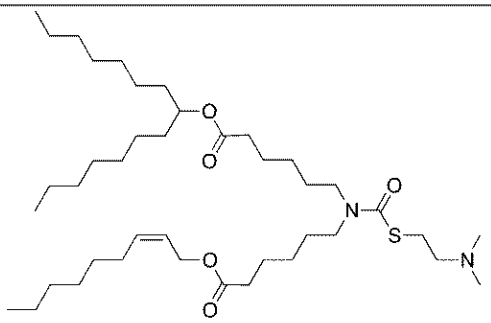


ＡＴＸ－０１２９

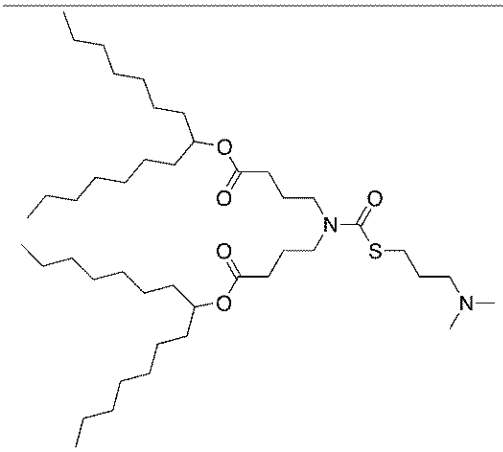
【化４－１２】



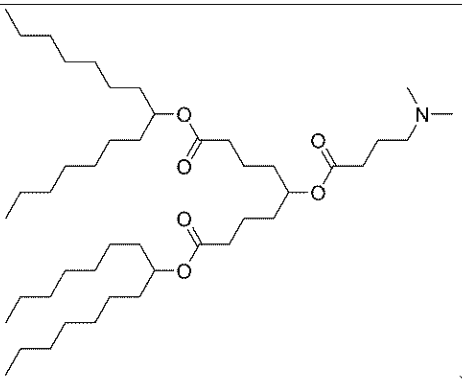
ＡＴＸ－０８１



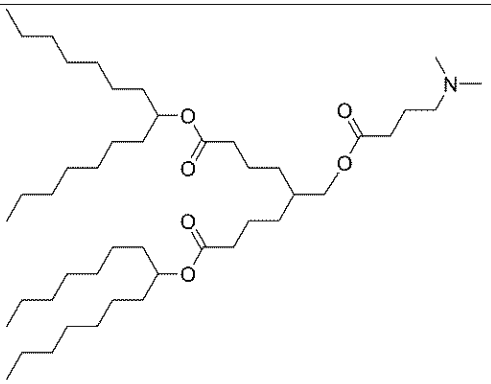
ＡＴＸ－０９５



ＡＴＸ－０１２６

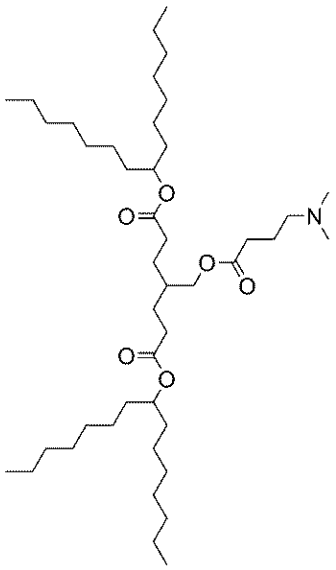


ＡＴＸ－１９３

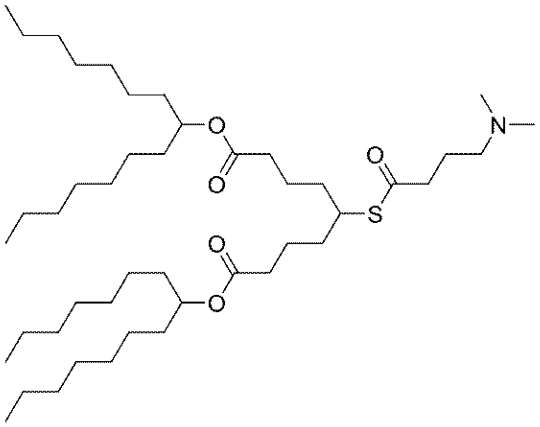


ＡＴＸ－２００

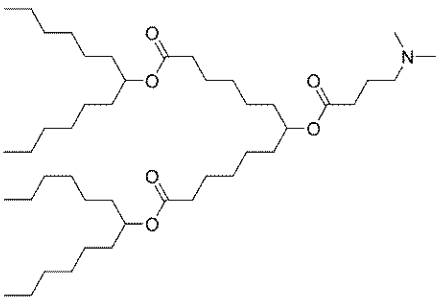
【化４－１３】



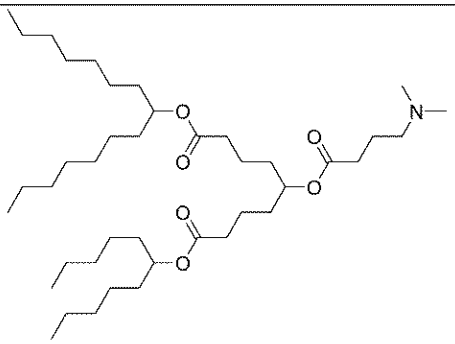
ＡＴＸ－２０１



ＡＴＸ－２０２

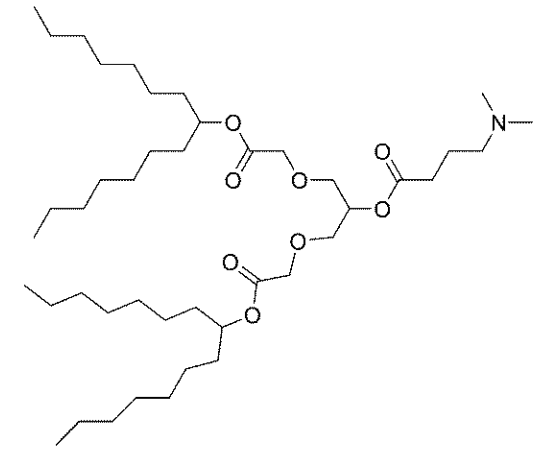


ＡＴＸ－２０９

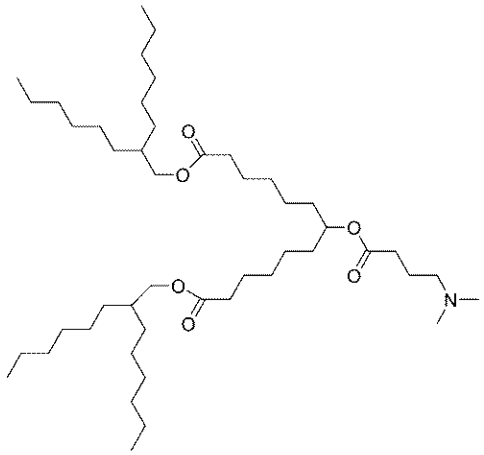


ＡＴＸ－２１０

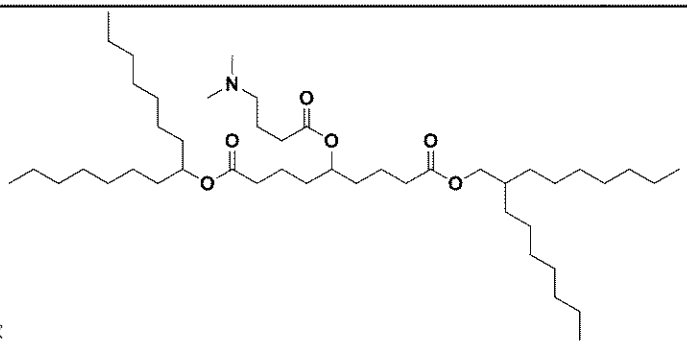
【化４－１４】



ＡＴＸ－２３０



ＡＴＸ－２３１



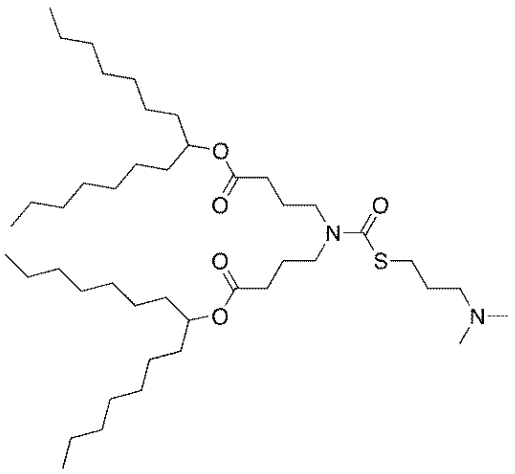
及び

ＡＴＸ－２３２

【００２５】

いくつかの態様では、イオン化可能なカチオン性脂質は、ＡＴＸ－１２６である：

【化５】



ＡＴＸ－１２６。

【００２６】

いくつかの態様では、本明細書で提供される組成物の脂質製剤は、核酸分子を封入する

。いくつかの態様では、脂質製剤は、核酸分子と複合化する。
【００２７】
いくつかの態様では、脂質製剤は、さらに、ヘルパー脂質を含む。いくつかの態様では、ヘルパー脂質は、リン脂質である。いくつかの態様では、ヘルパー脂質は、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン（ＤＯＰＥ）、ジミリストイルホスファチジルコリン（ＤＭＰＣ）、ジステアロイルホスファチジルコリン（ＤＳＰＣ）、ジミリストイルホスファチジルグリセロール（ＤＭＰＧ）、ジパルミトイルホスファチジルコリン（ＤＰＰＣ）、及びホスファチジルコリン（ＰＣ）から選択される。いくつかの態様では、ヘルパー脂質は、ジステアロイルホスファチジルコリン（ＤＳＰＣ）である。
【００２８】
いくつかの態様では、本明細書で提供する組成物の脂質製剤は、さらにコレステロールを含む。いくつかの態様では、脂質製剤は、さらにポリエチレングリコール（ＰＥＧ）－脂質複合体を含む。いくつかの態様では、ＰＥＧ脂質複合体は、ＰＥＧ－ＤＭＧである。いくつかの態様では、ＰＥＧ－ＤＭＧは、ＰＥＧ２０００－ＤＭＧである。
【００２９】
いくつかの態様では、脂質製剤の脂質部分は、約４０ｍｏｌ％～約６０ｍｏｌ％のイオン化可能なカチオン性脂質、約４ｍｏｌ％～約１６ｍｏｌ％のＤＳＰＣ、約３０ｍｏｌ％～約４７ｍｏｌ％のコレステロール、及び約０．５ｍｏｌ％～約３ｍｏｌ％のＰＥＧ２０００－ＤＭＧを含む。いくつかの態様では、脂質製剤の脂質部分は、約４２ｍｏｌ％～約５８ｍｏｌ％のイオン化可能なカチオン性脂質、約６ｍｏｌ％～約１４ｍｏｌ％のＤＳＰＣ、約３２ｍｏｌ％～約４４ｍｏｌ％のコレステロール、及び約１ｍｏｌ％～約２ｍｏｌ％のＰＥＧ２０００－ＤＭＧを含む。いくつかの態様では、脂質製剤の脂質部分は、約４５ｍｏｌ％～約５５ｍｏｌ％のイオン化可能なカチオン性脂質、約８ｍｏｌ％～約１２ｍｏｌ％のＤＳＰＣ、約３５ｍｏｌ％～約４２ｍｏｌ％のコレステロール、及び約１．２５ｍｏｌ％～約１．７５ｍｏｌ％のＰＥＧ２０００－ＤＭＧを含む。
【００３０】
いくつかの態様では、組成物は、約５０：１～約１０：１の総脂質：核酸分子量比を有する。いくつかの態様では、組成物は、約４４：１～約２４：１の総脂質：核酸分子量比を有する。いくつかの態様では、組成物は、約４０：１～約２８：１の総脂質：核酸分子量比を有する。いくつかの態様では、組成物は、約３８：１～約３０：１の総脂質：核酸分子量比を有する。いくつかの態様では、組成物は、約３７：１～約３３：１の総脂質：核酸分子量比を有する。
【００３１】
いくつかの態様では、組成物は、約７．０～約８．５のｐＨのＨＥＰＥＳまたはＴＲＩＳ緩衝液を含む。いくつかの態様では、ＨＥＰＥＳまたはＴＲＩＳ緩衝液は、約７ｍｇ／ｍＬ～約１５ｍｇ／ｍＬの濃度である。
【００３２】
いくつかの態様では、組成物は、さらに約２．０ｍｇ／ｍＬ～約４．０ｍｇ／ｍＬのＮａＣｌを含む。いくつかの態様では、組成物は、さらに１つ以上の凍結保護剤を含む。いくつかの態様では、１つ以上の凍結保護剤は、スクロース、グリセロール、またはスクロースとグリセロールとの組み合わせから選択される。いくつかの態様では、組成物は、約７０ｍｇ／ｍＬ～約１１０ｍｇ／ｍＬの濃度のスクロースと、約５０ｍｇ／ｍＬ～約７０ｍｇ／ｍＬの濃度のグリセロールとの組み合わせを含む。
【００３３】
いくつかの態様では、組成物は、凍結乾燥組成物である。いくつかの態様では、凍結乾燥組成物は、１つ以上の凍結乾燥保護剤を含む。いくつかの態様では、凍結乾燥組成物は、ポロキサマー、ソルビン酸カリウム、スクロース、またはそれらの任意の組み合わせを含む。いくつかの態様では、ポロキサマーは、ポロキサマー１８８である。
【００３４】
いくつかの態様では、凍結乾燥組成物は、約０．０１～約１．０％ｗ／ｗのＲＮＡ分子

を含む。いくつかの態様では、凍結乾燥組成物は、約１．０～約５．０％ｗ／ｗの脂質を含む。いくつかの態様では、凍結乾燥組成物は、約０．５～約２．５％ｗ／ｗのＴＲＩＳ緩衝液を含む。いくつかの態様では、凍結乾燥組成物は、約０．７５～約２．７５％ｗ／ｗのＮａＣｌを含む。いくつかの態様では、凍結乾燥組成物は、約８５～約９５％ｗ／ｗの糖を含む。いくつかの態様では、糖は、スクロースである。いくつかの態様では、凍結乾燥組成物は、約０．０１～約１．０％ｗ／ｗのポロキサマーを含む。いくつかの態様では、ポロキサマーは、ポロキサマー１８８である。いくつかの態様では、凍結乾燥組成物は、約１．０～約５．０％ｗ／ｗのソルビン酸カリウムを含む。

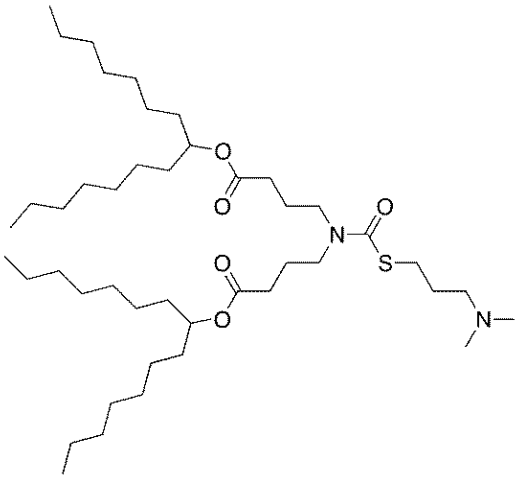
【００３５】

いくつかの態様では、本明細書で提供される組成物は、（Ａ）配列番号１の配列、（Ｂ）配列番号２の配列、（Ｃ）配列番号３の配列、または（Ｄ）配列番号４の配列を含むＲＮＡ分子を含む。いくつかの態様では、本明細書で提供される組成物は、配列番号２９の配列を含むＲＮＡ分子を含む。いくつかの態様では、本明細書で提供される組成物は、配列番号３２の配列を含むＲＮＡ分子を含む。いくつかの態様では、本明細書で提供される組成物は、配列番号４８の配列を含むＲＮＡ分子を含む。いくつかの態様では、本明細書で提供される組成物は、配列番号４０の配列を含むＲＮＡ分子を含む。

【００３６】

本明細書では、いくつかの実施形態において、ａ．ｉ．ＡＴＸ－１２６の構造を有する約４５ｍｏｌ％～約５５ｍｏｌ％のイオン化可能なカチオン性脂質：

【化６】



ＡＴＸ－１２６、

ｉｉ．約８ｍｏｌ％～約１２ｍｏｌ％のＤＳＰＣ、ｉｉｉ．約３５ｍｏｌ％～約４２ｍｏｌ％のコレステロール、及びｉｖ．約１．２５ｍｏｌ％～約１．７５ｍｏｌ％のＰＥＧ２０００－ＤＭＧを含む脂質製剤、ならびにｂ．配列番号１、配列番号２、配列番号３、または配列番号４の配列に対して少なくとも８０％の同一性を有するＲＮＡ分子を含む脂質ナノ粒子組成物を提供し、その場合、脂質製剤は、ＲＮＡ分子を封入し、脂質ナノ粒子は、約６０～約９０ｎｍのサイズを有する。いくつかの態様では、本明細書で提供される脂質ナノ粒子組成物に含まれるＲＮＡ分子は、配列番号２９の配列に対して少なくとも８０％の同一性を有する。いくつかの態様では、本明細書で提供される脂質ナノ粒子組成物に含まれるＲＮＡ分子は、配列番号３２の配列に対して少なくとも８０％の同一性を有する。いくつかの態様では、本明細書で提供される脂質ナノ粒子組成物に含まれるＲＮＡ分子は、配列番号４０の配列に対して少なくとも８０％の同一性を有する。いくつかの態様では、本明細書で提供される脂質ナノ粒子組成物に含まれるＲＮＡ分子は、配列番号４８の配列に対して少なくとも８０％の同一性を有する。いくつかの態様では、本明細書で提供

される脂質ナノ粒子組成物に含まれるＲＮＡ分子は、配列番号２９の配列に対して少なくとも８０％の同一性を有する。いくつかの態様では、本明細書で提供される脂質ナノ粒子組成物に含まれるＲＮＡ分子は、配列番号３２の配列に対して少なくとも８０％の同一性を有する。

【００３７】

本明細書では、いくつかの実施形態において、本明細書に提供される組成物を、それを必要とする対象に投与するための方法を提供する。いくつかの態様では、本明細書で提供する組成物を、筋肉内、皮下、皮内、経皮、鼻腔内、経口、舌下、静脈内、腹腔内、局所、エアロゾルにより、または肺経路により投与する。いくつかの態様では、本明細書で提供する組成物を、筋肉内投与する。

【００３８】

本明細書では、いくつかの実施形態において、本明細書で提供される組成物を、それを必要とする対象に投与する方法を提供し、その場合、組成物を凍結乾燥し、投与前に再構成する。

【００３９】

本明細書では、いくつかの実施形態において、本明細書で提供される組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、ＣＯＶＩＤ－１９の予防方法または改善方法を提供する。いくつかの態様では、組成物を１回投与する。いくつかの態様では、組成物を２回投与する。

【００４０】

本明細書では、いくつかの実施形態において、コロナウイルスのワクチン接種を以前に受けた対象に、本明細書で提供される組成物を投与することを含む、ワクチン接種済みの対象に追加抗原用量を投与する方法を提供する。

【００４１】

いくつかの態様では、本明細書で提供される組成物を、本明細書で提供される方法において約０．０１μｇ～約１，０００μｇの核酸用量で投与する。いくつかの態様では、本明細書で提供される組成物を、約１、２、５、７．５、または１０μｇの核酸用量で投与する。

【００４２】

本明細書では、いくつかの実施形態において、本明細書で提供される有効量のＲＮＡ分子を対象に投与することを含む、対象における免疫応答の誘発方法を提供する。いくつかの態様では、ＲＮＡ分子を、筋肉内、皮下、皮内、経皮、鼻腔内、経口、舌下、静脈内、腹腔内、局所、エアロゾルにより、または肺経路により投与する。

【００４３】

本明細書では、いくつかの実施形態において、本明細書で提供される有効量の組成物を対象に投与することを含む、対象における免疫応答の誘発方法を提供する。いくつかの態様では、組成物を、筋肉内、皮下、皮内、経皮、鼻腔内、経口、舌下、静脈内、腹腔内、局所、エアロゾルにより、または肺経路により投与する。

【００４４】

本明細書では、いくつかの実施形態において、第１の抗原タンパク質またはその断片に対する免疫応答を誘発する際に使用するためのＲＮＡ分子を提供する。

【００４５】

本明細書ではまた、いくつかの実施形態において、第１の抗原タンパク質またはその断片に対する免疫応答を誘発するための医薬品の製造における、本明細書で提供されるＲＮＡ分子の使用も提供する。

【００４６】

別の実施形態では、本開示は、配列番号３３または配列番号３０の配列に対して少なくとも８０％の同一性を有し、ＴがＵに置換されているオープンリーディングフレームを含む、抗原発現用のＲＮＡ分子を提供する。

【００４７】

いくつかの態様では、ＲＮＡ分子は、配列番号３５、配列番号１８９～２１８、または配列番号２３３～２７９から選択される配列を有する５’ＵＴＲをさらに含む。

【００４８】

いくつかの態様では、ＲＮＡ分子は、配列番号３７、配列番号２１９～２２５、または配列番号２８０～３１７から選択される配列を有する３’ＵＴＲをさらに含む。

【００４９】

いくつかの態様では、ＲＮＡ分子は、さらに５’キャップを含む。いくつかの態様では、５’キャップは、Ｃａｐ１構造、Ｃａｐ１（ｍ６Ａ）構造、Ｃａｐ２構造、またはＣａｐ０構造を有する。

【００５０】

いくつかの態様では、ＲＮＡ分子は、さらにポリＡテールを含む。

【００５１】

別の実施形態では、本開示は、配列番号３３の配列に対して少なくとも８０％の同一性を有するオープンリーディングフレーム、配列番号３５の配列を含む５’ＵＴＲ、及び配列番号３７の配列を含む３’ＵＴＲ、または配列番号３０の配列に対して少なくとも８０％の同一性を有するオープンリーディングフレーム、配列番号３５の配列を含む５’ＵＴＲ、及び配列番号３７の配列を含む３’ＵＴＲを含み、ＴがＵに置換されている、抗原発現用のＲＮＡ分子を提供する。

【００５２】

いくつかの態様では、ＲＮＡ分子は、さらに５’キャップを含む。いくつかの態様では、５’キャップは、Ｃａｐ１構造、Ｃａｐ１（ｍ６Ａ）構造、Ｃａｐ２構造、またはＣａｐ０構造を有する。

【００５３】

いくつかの態様では、ＲＮＡ分子は、さらにポリＡテールを含む。

【００５４】

別の実施形態では、本開示は、本明細書に記載のＲＮＡ分子のいずれか１つをコードするＤＮＡ分子を提供する。

【００５５】

いくつかの態様では、ＤＮＡ分子は、プロモーターを含む。いくつかの態様では、プロモーターは、Ｔ７プロモーター、Ｔ３プロモーター、またはＳＰ６プロモーターである。

【００５６】

別の実施形態では、本開示は、本明細書に記載のＲＮＡ分子のいずれか及び脂質製剤を含む組成物を提供する。

【００５７】

いくつかの態様では、脂質製剤は、リポプレックス、リポソーム、脂質ナノ粒子、ポリマーベースの担体、エクソソーム、ラメラ体、ミセル、及びエマルションから選択される。

【００５８】

いくつかの態様では、脂質製剤は、カチオン性リポソーム、ナノリポソーム、プロテオリポソーム、単層リポソーム、多層リポソーム、セラミド含有ナノリポソーム、及び多胞リポソームから選択されるリポソームである。

【００５９】

いくつかの態様では、脂質製剤は、脂質ナノ粒子である。

【００６０】

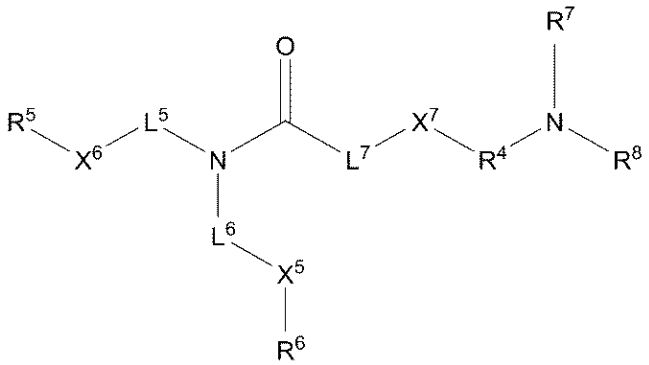
いくつかの態様では、脂質製剤は、１つ以上のカチオン性脂質を含む。いくつかの態様では、１つ以上のカチオン性脂質は、５－カルボキシスペルミルグリシンジオクタデシルアミド（ＤＯＧＳ）、２，３－ジオレイルオキシ－Ｎ－［２（スペルミン－カルボキサミド）エチル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－プロパンアミニウム（ＤＯＳＰＡ）、１，２－ジオレオイル－３－ジメチルアンモニウム－プロパン（ＤＯＤＡＰ）、１，２－ジオレオイル－３－トリメチルアンモニウム－プロパン（ＤＯＴＡＰ）、１，２－ジステアリルオキ

シ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－アミノプロパン（ＤＳＤＭＡ）、１，２－ジオレイルオキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－アミノプロパン（ＤＯＤＭＡ）、１，２－ジリノレイルオキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－アミノプロパン（ＤＬｉｎＤＭＡ）、１，２－ジリノレニルオキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－アミノプロパン（ＤＬｅｎＤＭＡ）、Ｎ－ジオレイル－Ｎ，Ｎ－ジメチルアンモニウムクロリド（ＤＯＤＡＣ）、Ｎ，Ｎ－ジステアリル－Ｎ，Ｎ－ジメチルアンモニウムブロミド（ＤＤＡＢ）、Ｎ－（１，２－ジミリスチルオキシプロパ－３－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ－ヒドロキシエチルアンモニウムブロミド（ＤＭＲＩＥ）、３－ジメチルアミノ－２－（コレスト－５－エン－３－ベーター－オキシブタン－４－オキシ）－１－（ｃｉｓ，ｃｉｓ－９，１２－ｏｃ－タデカジエノキシ）プロパン（ＣＬｉｎＤＭＡ）、２－［５’－（コレスト－５－エン－３－ベーター－オキシ）－３’－オキサペントキシ）－３－ジメチル１－１－（ｃｉｓ，ｃｉｓ－９’，１－２’－オクタデカジエノキシ）プロパン（ＣｐＬｉｎＤＭＡ）、Ｎ，Ｎ－ジメチル－３，４－ジオレイルオキシベンジルアミン（ＤＭＯＢＡ）、１，２－Ｎ，Ｎ’－ジオレイルカルバミル－３－ジメチルアミノプロパン（ＤＯｃａｒｂＤＡＰ）、２，３－ジリノレオイルオキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロピルアミン（ＤＬｉｎＤＡＰ）、１，２－Ｎ，Ｎ’－ジリノレイルカルバミル－３－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｉｎｃａｒｂＤＡＰ）、１，２－ジリノレオイルカルバミル－３－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｉｎＣＤＡＰ）、２，２－ジリノレイル－４－ジメチルアミノメチル－［１，３］－ジオキソラン（ＤＬｉｎ－Ｋ－ＤＭＡ）、及び２，２－ジリノレイル－４－ジメチルアミノエチル－［１，３］－ジオキソランまたは（ＤＬｉｎ－Ｋ－ＸＴＣ２－ＤＭＡ）から選択される。

【００６１】

いくつかの態様では、脂質製剤は、イオン化可能なカチオン性脂質を含む。いくつかの態様では、イオン化可能なカチオン性脂質は、式Ｉ：

【化７】



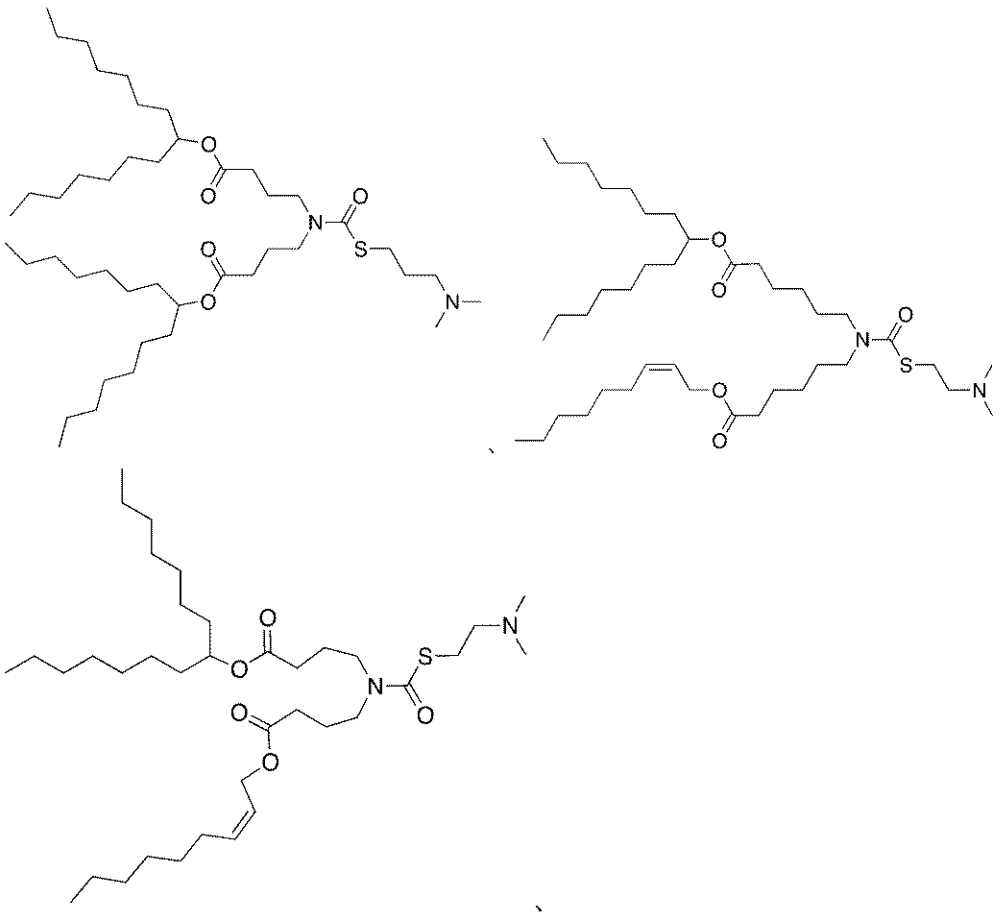
（Ｉ）

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の構造を有し、式中、Ｒ５及びＲ６は各々独立して、直鎖または分枝Ｃ１－Ｃ３１アルキル、Ｃ２－Ｃ３１アルケニル、またはＣ２－Ｃ３１アルキニル及びコレステリルからなる群から選択され、Ｌ５及びＬ６は各々独立して、直鎖Ｃ１－Ｃ２０アルキル及びＣ２－Ｃ２０アルケニルからなる群から選択され、Ｘ５は－Ｃ（Ｏ）Ｏ－であり、これにより－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｒ６が形成されるか、または、－ＯＣ（Ｏ）－であり、これにより－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ６が形成され、Ｘ６は－Ｃ（Ｏ）Ｏ－であり、これにより－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｒ５が形成されるか、または、－ＯＣ（Ｏ）－であり、これにより－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ５が形成され、Ｘ７は、ＳまたはＯであり、Ｌ７は、存在しないか低級アルキルであり、Ｒ４は、直鎖または分枝Ｃ１－Ｃ６アルキルであり、Ｒ７及びＲ８は各々独立して、水素及び直鎖または分枝Ｃ１－Ｃ６アルキルからなる群から選択される。

【００６２】

いくつかの態様では、イオン化可能なカチオン性脂質は、以下から選択される。

【化８】



またはその薬学的に許容される塩。

【００６３】

いくつかの態様では、脂質製剤は、ヘルパー脂質を含む。いくつかの態様では、ヘルパー脂質は、リン脂質である。

【００６４】

いくつかの態様では、ヘルパー脂質は、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン（ＤＯＰＥ）、ジミリストイルホスファチジルコリン（ＤＭＰＣ）、ジステアロイルホスファチジルコリン（ＤＳＰＣ）、ジミリストイルホスファチジルグリセロール（ＤＭＰＧ）、ジパルミトイルホスファチジルコリン（ＤＰＰＣ）、及びホスファチジルコリン（ＰＣ）から選択される。

【００６５】

いくつかの態様では、脂質製剤は、コレステロールを含む。

【００６６】

いくつかの態様では、脂質製剤は、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）－脂質複合体を含む。

【００６７】

別の実施形態では、本開示は、対象において免疫応答を誘発する方法を提供し、方法は、有効量の本明細書に記載のＲＮＡ分子または組成物のいずれかを対象に投与することを含む。

【００６８】

いくつかの態様では、本方法は、ＲＮＡ分子または組成物を、筋肉内、皮下、皮内、経皮、鼻腔内、経口、舌下、静脈内、腹腔内、局所、または肺経路により投与することを含む。

【００６９】
別の実施形態では、本開示は、コロナウイルスのワクチン接種を以前に受けた対象に、本明細書に記載のＲＮＡ分子または組成物のいずれかを投与することを含む、ワクチン接種済みの対象に追加抗原用量を投与する方法を提供する。
【００７０】
いくつかの態様では、本方法は、ＲＮＡ分子または組成物を、筋肉内、皮下、皮内、経皮、鼻腔内、経口、舌下、静脈内、腹腔内、局所、または肺経路により投与することを含む。
【００７１】
いくつかの態様では、本明細書に記載のＲＮＡ分子または組成物を、抗原に対する免疫応答を誘発するために使用する。
【００７２】
いくつかの態様では、本明細書に記載のＲＮＡ分子または組成物を、抗原に対する免疫応答を誘発するための医薬品の製造に使用する。
【図面の簡単な説明】
【００７３】
【図１Ａ】ｎｓＰ１～ｎｓＰ４レプリカーゼ及びコロナウイルススパイク導入遺伝子領域を含む、例示的な自己複製ＲＮＡの概略図を示す。
【図１Ｂ】ｍｉＲａｎｄａによる予測に基づく例示的なｍｉＲＮＡ結合部位を示す（Ｅｎｒｉｇｈｔ，Ａ．Ｊ．，Ｊｏｈｎ，Ｂ．，Ｇａｕｌ，Ｕ．ｅｔ ａｌ．ＭｉｃｒｏＲＮＡ ｔａｒｇｅｔｓ ｉｎ Ｄｒｏｓｏｐｈｉｌａ．Ｇｅｎｏｍｅ Ｂｉｏｌ ５，Ｒ１（２００３）．ｄｏｉ．ｏｒｇ／１０．１１８６／ｇｂ－２００３－５－１－ｒ１）。ベネズエラウマ脳炎ウイルス（ＶＥＥＶ）非構造タンパク質コード領域を示し、１５の予測結合部位を灰色の長方形で示す。
【図２Ａ】示される構築物から発現するＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質のウエスタンブロットを示す。全長スパイクタンパク質ならびにＳ１及びＳ２ドメインを矢印で示す。
【図２Ｂ】示される構築物から発現するＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質の定量結果を示す。
【図３Ａ】示される構築物から発現するＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２南アフリカバリアントスパイクタンパク質のウエスタンブロットを示す。矢印は、全長スパイクタンパク質を示す。
【図３Ｂ】示される構築物から発現するＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｄ６１４Ｇバリアントスパイクタンパク質のウエスタンブロットを示す。矢印は、全長スパイクタンパク質を示す。
【図３Ｃ】示される構築物から発現するＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｄ６１４Ｇバリアントスパイクタンパク質のウエスタンブロットを示す。矢印は、全長スパイクタンパク質を示す。
【図３Ｄ】示される構築物からのＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質発現の定量結果を示す。
【図４Ａ】参照と比較した、示される構築物からのＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２南アフリカバリアントスパイクタンパク質発現の定量結果を示す。
【図４Ｂ】参照と比較した、示される構築物からのＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｄ６１４Ｇバリアントスパイクタンパク質発現の定量結果を示す。
【図４Ｃ】参照と比較した、示される構築物からのＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｄ６１４Ｇバリアントスパイクタンパク質発現の定量結果を示す。
【図５Ａ】ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２野生型スパイクタンパク質（Ｗｕｈａｎ）をコードする自己複製ＲＮＡでマウスを免疫化した後の、示されるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質に対する全免疫グロブリンＧ（ＩｇＧ）を示す。
【図５Ｂ】ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２野生型スパイクタンパク質（Ｗｕｈａｎ）をコードする自己複製ＲＮＡでマウスを免疫化した後の、示されるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタン

パク質に対する中和抗体を示す。
【図５Ｃ】ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｄ６１４Ｇスパイクタンパク質バリアントをコードする自己複製ＲＮＡでマウスを免疫化した後の、示されるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質バリアントに対する全ＩｇＧを示す。
【図５Ｄ】ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｄ６１４Ｇスパイクタンパク質バリアントをコードする自己複製ＲＮＡでマウスを免疫化した後の、示されるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質に対する中和抗体を示す。
【図５Ｅ】ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２南アフリカスパイクタンパク質バリアントをコードする自己複製ＲＮＡでマウスを免疫化した後の、示されるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質に対する全ＩｇＧを示す。
【図５Ｆ】ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２南アフリカスパイクタンパク質バリアントをコードする自己複製ＲＮＡでマウスを免疫化した後の、示されるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質に対する中和抗体を示す。
【図６Ａ】ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｄ６１４Ｇスパイクタンパク質バリアントをコードする２μｇのｍＲＮＡ　ＲＮＡでマウスを免疫化した後の、示されるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質に対する全ＩｇＧを示す。
【図６Ｂ】ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｄ６１４Ｇスパイクタンパク質バリアントをコードする１５μｇのｍＲＮＡ　ＲＮＡでマウスを免疫化した後の、示されるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質に対する全ＩｇＧを示す。
【図６Ｃ】ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｄ６１４Ｇスパイクタンパク質バリアントをコードする２μｇのｍＲＮＡ　ＲＮＡでマウスを免疫化した後の、示されるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質に対する中和抗体を示す。
【図６Ｄ】ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｄ６１４Ｇスパイクタンパク質バリアントをコードする１５μｇのｍＲＮＡ　ＲＮＡでマウスを免疫化した後の、示されるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質に対する中和抗体を示す。
【図７Ａ】ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２野生型スパイクタンパク質（Ｗｕｈａｎ）をコードする自己複製ＲＮＡで非ヒト霊長類（ＮＨＰ）を免疫化した後の、示されるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質に対する全ＩｇＧを示す。
【図７Ｂ】ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２野生型スパイクタンパク質（Ｗｕｈａｎ）をコードする自己複製ＲＮＡで非ヒト霊長類（ＮＨＰ）を免疫化した後の、示されるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質に対する中和抗体を示す。
【図７Ｃ】ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｄ６１４Ｇスパイクタンパク質バリアントをコードする自己複製ＲＮＡで非ヒト霊長類（ＮＨＰ）を免疫化した後の、示されるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質に対する全ＩｇＧを示す。
【図７Ｄ】ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｄ６１４Ｇスパイクタンパク質バリアントをコードする自己複製ＲＮＡで非ヒト霊長類（ＮＨＰ）を免疫化した後の、示されるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質に対する中和抗体を示す。
【図７Ｅ】ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２南アフリカスパイクタンパク質バリアントをコードする自己複製ＲＮＡで非ヒト霊長類（ＮＨＰ）を免疫化した後の、示されるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質に対する全ＩｇＧを示す。
【図７Ｆ】ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２南アフリカスパイクタンパク質バリアントをコードする自己複製ＲＮＡで非ヒト霊長類（ＮＨＰ）を免疫化した後の、示されるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質に対する中和抗体を示す。
【図７Ｇ】ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｄ６１４Ｇスパイクタンパク質バリアントをコードするｍＲＮＡ　ＲＮＡで非ヒト霊長類（ＮＨＰ）を免疫化した後の、示されるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質に対する全ＩｇＧを示す。
【図７Ｈ】ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｄ６１４Ｇスパイクタンパク質バリアントをコードするｍＲＮＡ　ＲＮＡで非ヒト霊長類（ＮＨＰ）を免疫化した後の、示されるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質に対する中和抗体を示す。
【図８】自己複製ＲＮＡ及びインフルエンザウイルスＡ型／カリフォルニア／０７／２０

０９（Ｈ１Ｎ１）のヘマグルチニンをコードするｍＲＮＡ構築物について得られたＨＡＩ力価を示す。
【図９Ａ】２つの前臨床試験における抗ＳＡＲＳ－Ｃｏｖ－２スパイク糖タンパク質ＩｇＧのＬｕｍｉｎｅｘアッセイの結果を示す。凍結乾燥脂質ナノ粒子（ＬＹＯ－ＬＮＰ）及び液体（凍結）脂質ナノ粒子（Ｌｉｑｕｉｄ－ＬＮＰ）として製剤化された自己複製ＲＮＡ（配列番号１８）の漸増ＲＮＡ用量を、ＢＡＬＢ／ｃマウスにワクチン接種した。第１の試験　０．２μｇ。ワクチン接種後の様々な時点で血液を採取して血清に処理し、抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質ＩｇＧについて評価した。二元配置ＡＮＯＶＡとＴｕｋｅｙの多重比較事後検定により、ＬＹＯ－ＬＮＰをＬｉｑｕｉｄ－ＬＮＰと比較した。＊ｐ＜０．０３３２、＊＊ｐ＜０．００２１、＊＊＊ｐ＜０．０００２、＊＊＊＊ｐ＜０．０００１。
【図９Ｂ】２つの前臨床試験における抗ＳＡＲＳ－Ｃｏｖ－２スパイク糖タンパク質ＩｇＧのＬｕｍｉｎｅｘアッセイの結果を示す。凍結乾燥脂質ナノ粒子（ＬＹＯ－ＬＮＰ）及び液体（凍結）脂質ナノ粒子（Ｌｉｑｕｉｄ－ＬＮＰ）として製剤化された自己複製ＲＮＡ（配列番号１８）の漸増ＲＮＡ用量を、ＢＡＬＢ／ｃマウスにワクチン接種した。第１の試験　２μｇ。ワクチン接種後の様々な時点で血液を採取して血清に処理し、抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質ＩｇＧについて評価した。二元配置ＡＮＯＶＡとＴｕｋｅｙの多重比較事後検定により、ＬＹＯ－ＬＮＰをＬｉｑｕｉｄ－ＬＮＰと比較した。＊ｐ＜０．０３３２、＊＊ｐ＜０．００２１、＊＊＊ｐ＜０．０００２、＊＊＊＊ｐ＜０．０００１。
【図９Ｃ】２つの前臨床試験における抗ＳＡＲＳ－Ｃｏｖ－２スパイク糖タンパク質ＩｇＧのＬｕｍｉｎｅｘアッセイの結果を示す。凍結乾燥脂質ナノ粒子（ＬＹＯ－ＬＮＰ）及び液体（凍結）脂質ナノ粒子（Ｌｉｑｕｉｄ－ＬＮＰ）として製剤化された自己複製ＲＮＡ（配列番号１８）の漸増ＲＮＡ用量を、ＢＡＬＢ／ｃマウスにワクチン接種した。第２の試験　０．２μｇ。ワクチン接種後の様々な時点で血液を採取して血清に処理し、抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質ＩｇＧについて評価した。二元配置ＡＮＯＶＡとＴｕｋｅｙの多重比較事後検定により、ＬＹＯ－ＬＮＰをＬｉｑｕｉｄ－ＬＮＰと比較した。＊ｐ＜０．０３３２、＊＊ｐ＜０．００２１、＊＊＊ｐ＜０．０００２、＊＊＊＊ｐ＜０．０００１。
【図９Ｄ】２つの前臨床試験における抗ＳＡＲＳ－Ｃｏｖ－２スパイク糖タンパク質ＩｇＧのＬｕｍｉｎｅｘアッセイの結果を示す。凍結乾燥脂質ナノ粒子（ＬＹＯ－ＬＮＰ）及び液体（凍結）脂質ナノ粒子（Ｌｉｑｕｉｄ－ＬＮＰ）として製剤化された自己複製ＲＮＡ（配列番号１８）の漸増ＲＮＡ用量を、ＢＡＬＢ／ｃマウスにワクチン接種した。第２の試験　２μｇ。ワクチン接種後の様々な時点で血液を採取して血清に処理し、抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質ＩｇＧについて評価した。二元配置ＡＮＯＶＡとＴｕｋｅｙの多重比較事後検定により、ＬＹＯ－ＬＮＰをＬｉｑｕｉｄ－ＬＮＰと比較した。＊ｐ＜０．０３３２、＊＊ｐ＜０．００２１、＊＊＊ｐ＜０．０００２、＊＊＊＊ｐ＜０．０００１。
【図１０】抗ＳＡＲＳ－Ｃｏｖ－２スパイク糖タンパク質ＩｇＧの曲線下面積（ＡＵＣ）分析を示す（第１及び第２の研究を組み合わせたデータ）。（Ａ）０．２μｇ及び（Ｂ）２μｇの凍結乾燥脂質ナノ粒子（ＬＹＯ－ＬＮＰ）及び液体（凍結）脂質ナノ粒子（Ｌｉｑｕｉｄ－ＬＮＰ）として製剤化された自己複製ＲＮＡ（配列番号１８）を評価するために、２つの試験のＩｇＧアッセイの結果を組み合わせた。Ｎ＝１０／群。第１の試験の１９日目及び３１日目の結果を、それぞれ第２の試験の２０日目及び３０日目の結果と組み合わせ、曲線下面積（ＡＵＣ）分析を実施した。一元配置ＡＮＯＶＡ及びＳｉｄａｋの多重比較事後検定により、ＬＹＯ－ＬＮＰをＬｉｑｕｉｄ－ＬＮＰと比較したが、統計的差異はなかった。
【発明を実施するための形態】
【００７４】
本開示は、例えば、抗原タンパク質などの導入遺伝子を発現させるためのＲＮＡ、例え

ば自己複製ＲＮＡ及びメッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）、ならびにそれらをコードする核酸に関する。また、本明細書において、ＲＮＡの（例えば、宿主、例えば、哺乳類対象への）投与方法を提供し、投与により、ＲＮＡがｉｎ　ｖｉｖｏで翻訳され、異種タンパク質コード配列が発現し、例えば、レシピエントにおいて異種タンパク質コード配列に対する免疫応答を誘発するか、または異種タンパク質コード配列が治療用タンパク質もしくは抗原タンパク質である場合には、免疫応答の誘発を含む治療効果を提供することができる。本明細書で提供されるＲＮＡ、例えば、自己複製ＲＮＡ及びメッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）は、迅速に生成することができ、低用量及び／または単回用量で効果的であり得るワクチンとして有用である。本開示は、さらに、本明細書で提供されるＲＮＡを使用した免疫応答の誘発方法に関する。

【００７５】

いくつかの実施形態では、免疫応答を、コロナウイルスに対して誘発することができる。免疫原としては、ＳＡＲＳコロナウイルス、鶏伝染性気管支炎（ＩＢＶ）、マウス肝炎ウイルス（ＭＨＶ）、及びブタ伝染性胃腸炎ウイルス（ＴＧＥＶ）に由来するものが挙げられるが、これらに限定されない。コロナウイルス免疫原は、スパイクポリペプチドであってよい。

【００７６】

自己複製ＲＮＡは、例えば、Ｕ．Ｓ．２０１８／００３６３９８に記載されており、その内容は、全体が参照により援用される。

【００７７】

定義

本明細書で使用される場合、用語「断片」とは、例えば、タンパク質または核酸に言及する場合、全長タンパク質または全長核酸よりも短い任意の配列を意味する。したがって、全長核酸または全長タンパク質配列以外の核酸またはタンパク質の任意の配列は、断片であり得る。いくつかの態様では、タンパク質断片は、エピトープを含む。他の態様では、タンパク質断片は、エピトープである。

【００７８】

本明細書で使用される場合、用語「核酸」とは、任意のデオキシリボ核酸（ＤＮＡ）分子、リボ核酸（ＲＮＡ）分子、または核酸アナログを指す。ＤＮＡまたはＲＮＡ分子は、二本鎖または一本鎖であり得、任意のサイズのものであり得る。例示的な核酸としては、染色体ＤＮＡ、プラスミドＤＮＡ、ｃＤＮＡ、無細胞ＤＮＡ（ｃｆＤＮＡ）、ミトコンドリアＤＮＡ、葉緑体ＤＮＡ、ウイルスＤＮＡ、ｍＲＮＡ、ｔＲＮＡ、ｒＲＮＡ、長い非コードＲＮＡ、ｓｉＲＮＡ、マイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡまたはｍｉＲ）、ｈｎＲＮＡ、及びウイルスＲＮＡが挙げられるが、これらに限定されない。例示的な核酸アナログとしては、ペプチド核酸、モルホリノ及びロックド核酸、グリコール核酸、ならびにトレオース核酸が挙げられる。本明細書で使用される場合、用語「核酸分子」とは、例えば、核酸分子の断片、ならびに任意の全長または断片化されていない核酸分子を含むことを意味する。本明細書で使用される場合、用語「核酸」及び「核酸分子」は、文脈に別途明示のない限り、同じ意味で使用され得る。

【００７９】

本明細書で使用される場合、用語「ポリヌクレオチド」とは、少なくとも２つのヌクレオチドモノマーを含む核酸配列を指す。用語「ポリヌクレオチド」は、ＤＮＡ、ＲＮＡ、または核酸アナログを指し得る。「ポリヌクレオチド」は、二本鎖または一本鎖であり得、任意のサイズのものであり得る。ポリヌクレオチドは、別個の核酸分子または核酸分子の一部であり得る。したがって、用語「ポリヌクレオチド」とは、核酸分子または核酸分子の領域を指し得る。

【００８０】

本明細書で使用される場合、用語「タンパク質」とは、アミノ酸の任意のポリマー鎖を指す。用語「ペプチド」及び「ポリペプチド」は、文脈に別途明示のない限り、タンパク質という用語と同じ意味で使用することができ、アミノ酸のポリマー鎖も指し得る。用語

「タンパク質」は、天然または人工のタンパク質、タンパク質の断片、及びタンパク質配列のポリペプチドアナログを包含する。タンパク質は、モノマーであっても、ポリマーであってよい。用語「タンパク質」は、文脈と別途矛盾しない限り、その断片及びバリアント（バリアントの断片を含む）を包含する。

【００８１】

一般に、同じ意味で使用され得る「配列同一性」または「配列相同性」は、２つのポリヌクレオチドまたはポリペプチド配列の、それぞれ、正確なヌクレオチド対ヌクレオチドまたはアミノ酸対アミノ酸の対応を指す。通常、配列同一性の決定手法は、ポリヌクレオチドのヌクレオチド配列を決定し、及び／またはそれによってコードされるアミノ酸配列もしくはポリペプチドのアミノ酸配列を決定し、これらの配列を第２のヌクレオチドもしくはアミノ酸配列と比較することを含む。本明細書で使用される場合、用語「配列同一性の割合（％）」または「同一性の割合（％）」（「相同性の割合」も含まれる）とは、配列をアラインし、必要に応じて、最大の配列同一性の割合（配列同一性の一部として保存的置換を考慮しない）が達成されるように、ギャップを導入した後の、参照配列中のアミノ酸残基またはヌクレオチドと同一である配列中のアミノ酸残基またはヌクレオチドの割合を指す。したがって、２つ以上の配列（ポリヌクレオチドまたはアミノ酸）を、それらの「同一性の割合」（「相同性の割合」とも呼ばれる）を決定することによって比較することができる。より長い分子（例えば、ポリヌクレオチドまたはポリペプチド）内の配列であり得る参照配列（例えば、核酸またはアミノ酸配列）と同一性の割合は、参照配列の長さで除して、１００を乗じた、２つの最適にアラインされた配列間の正確な一致の数として計算してもよい。同一性の割合はまた、例えば、Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈから入手可能なバージョン２．２．９を含む、最新のＢＬＡＳＴコンピュータプログラムを使用して、配列情報を比較することによって決定してもよい。ＢＬＡＳＴプログラムは、Ｋａｒｌｉｎ ａｎｄ Ａｌｔｓｃｈｕｌ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８７：２２６４－２２６８（１９９０）の方法、ならびにＡｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２１５：４０３－４１０（１９９０）；Ｋａｒｌｉｎ ａｎｄ Ａｌｔｓｃｈｕｌ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．ｓｃｉ．ＵＳＡ ９０：５８７３－５８７７（１９９３）；及びＡｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．２５：３３８９－３４０２（１９９７）に記載されているアラインメント方法に基づく。要約すると、ＢＬＡＳＴプログラムは、２つの配列のうちの短い方の配列中の総シンボル数で除した、同一のアラインされたシンボル（すなわち、ヌクレオチドまたはアミノ酸）数として同一性を定義する。このプログラムを使用して、比較する配列の全長にわたる同一性の割合が決定され得る。例えば、ｂｌａｓｔｐプログラムを用いて短いクエリ配列での検索を最適化するために、デフォルトパラメータが提供される。このプログラムではまた、Ｗｏｏｔｔｏｎ ａｎｄ Ｆｅｄｅｒｈｅｎ，Ｃｏｍｐｕｔｅｒｓ ａｎｄ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ １７：１４９－１６３（１９９３）のＳＥＧプログラムで決定されるような、クエリ配列のセグメントをマスクオフにするＳＥＧフィルターを使用することができる。配列同一性の望ましい程度の範囲は、約８０％～１００％及びその間の整数値である。参照配列及び要求配列間の同一性の割合は、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、少なくとも９９．５％、または少なくとも９９．９％であり得る。一般に、正確な一致は、参照配列の長さにわたる１００％の同一性を示す。配列を比較する及び／または配列同一性を評価するための追加のプログラム及び方法としては、Ｎｅｅｄｌｅｍａｎ－Ｗｕｎｓｃｈアルゴリズム（例えば、ｅｂｉ．ａｃ．ｕｋ／Ｔｏｏｌｓ／ｐｓａ／ｅｍｂｏｓｓ ｎｅｅｄｌｅ／で入手可能なＥＭＢＯＳＳ Ｎｅｅｄｌｅ ａｌｉｇｎｅｒを参照のこと（任意選択でデフォルト設定を用いる））、Ｓｍｉｔｈ－Ｗａｔｅｒｍａｎアルゴリズム（例えば、ｅｂｉ．ａｃ．ｕｋ／Ｔｏｏｌｓ／ｐｓａ／ｅｍｂｏｓｓ ｗａｔｅｒ／で入手可能のＥＭＢＯＳＳ Ｗａｔｅｒ ａｌｉｇｎｅｒを参照のこと（任意選択でデフォルト設定を用いる））、Ｐｅａｒｓｏｎ ａｎｄ Ｌｉｐｍａｎ，１９８８，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８５，

２４４４の類似性検索方法、またはこれらのアルゴリズムを使用するコンピュータプログラム（Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｓｏｆｔｗａｒｅ Ｐａｃｋａｇｅ，Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｃｏｍｐｕｔｅｒ Ｇｒｏｕｐ．５７５ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｄｒｉｖｅ，Ｍａｄｉｓｏｎ，Ｗｉｓ．中のＧＡＰ、ＢＥＳＴＦＩＴ、ＦＡＳＴＡ、ＢＬＡＳＴ Ｐ、ＢＬＡＳＴ Ｎ、及びＴＦＡＳＴＡ）が挙げられる。いくつかの態様では、配列同一性の割合への言及は、ＢＬＡＳＴ（Ｂａｓｉｃ Ｌｏｃａｌ Ａｌｉｇｎｍｅｎｔ Ｓｅａｒｃｈ Ｔｏｏｌ）を使用して測定される配列同一性を指す。他の態様では、多重配列アラインメントのためにＣｌｕｓｔａｌＷを使用する。デフォルトパラメータを含む、選択されたアルゴリズムの任意の好適なパラメータを使用して、最適なアラインメントを評価してよい

【００８２】

本明細書で使用される場合、「相同配列」は、配列類似性及び／または構造類似性を共有する配列を指す（Ｐｅａｒｓｏｎ，２０１３，Ａｎ Ｉｎｔｒｏｄｕｃｔｉｏｎ ｔｏ Ｓｅｑｕｅｎｃｅ ｓｉｍｉｌａｒｉｔｙ（“Ｈｏｍｏｌｏｇｙ”）Ｓｅａｒｃｈｉｎｇ，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃ Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ，４２：３．１．１－３．１．８）。したがって、相同配列は、共通の進化的祖先を共有するか、または共通の配列に由来する。相同配列はまた、中間配列に対して構造的または配列類似性を共有し得る。相同配列は、類似の機能を有し得る（すなわち、機能的類似性を有する）。相同性は、核酸及び／またはアミノ酸配列に基づいて推測することができ、タンパク質類似性検索は、一般的に、核酸配列検索よりも高い感度を有する。少なくとも配列領域にわたる同一のアミノ酸ではなく、類似のアミノ酸、すなわち類似の生理化学的特性を有するアミノ酸を含むアミノ酸配列についても相同性を推定することができる。用語「相同配列」、「ホモログ」、及び「相同核酸」及び／または「相同タンパク質」は、特に明記しない限り、同じ意味で使用され得る。

【００８３】

本明細書で使用される場合、用語「薬物」または「医薬品」とは、本明細書に記載の医薬製剤または組成物を意味する。

【００８４】

本明細書で使用される場合、単数形「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」は、文脈に別途明示のない限り、複数の指示対象を含む。したがって、例えば、「方法」への言及は、本開示などを読む際に、当業者には明らかな本明細書に記載される種類の１つ以上の方法及び／またはステップを含む。

【００８５】

量、持続時間などの測定可能な値に言及する場合に、本明細書で使用される「約」は、特定値からの＋２０％、または±１０％、または±５％、あるいは±１％の変動を包含することを意味するが、これは、そのような変動は、開示された方法に、または開示された方法の実施に適切であるからである。

【００８６】

用語「発現」とは、核酸配列もしくはポリヌクレオチドがＤＮＡ鋳型から（例えば、ｍＲＮＡもしくは他のＲＮＡ転写産物に）転写されるプロセス、及び／または、転写されたｍＲＮＡもしくは他のＲＮＡが、その後、ペプチド、ポリペプチド、もしくはタンパク質に翻訳されるプロセスを指す。転写産物及びコードされたポリペプチドは、総称的に「遺伝子産物」と呼ばれる場合がある。

【００８７】

本明細書で使用される場合、用語「自己複製ＲＮＡ」、「自己転写及び自己複製ＲＮＡ」、「自己増幅ＲＮＡ（ｓａＲＮＡ）」、及び「レプリコン」は、文脈に別途明示のない限り、同じ意味で使用され得る。一般に、用語「レプリコン」または「ウイルスレプリコン」とは、ウイルス複製に重要な非構造タンパク質をコードするウイルス遺伝子を含み、構造タンパク質をコードするウイルス遺伝子を欠くウイルスゲノムに由来する自己複製サブゲノムＲＮＡを指す。自己複製ＲＮＡは、さらに、自己複製できないサブゲノムＲＮＡ

をコードし得る。自己複製ＲＮＡはまた、「ＳＴＡＲＲ（商標）」ＲＮＡと称され得る。

【００８８】

本明細書で使用される場合、「作動可能に連結された」、「作動可能な連結」、「作動的に連結された」、またはそれらの文法的等価物は、遺伝子エレメント、例えば、プロモーター、エンハンサー、ポリアデニル化配列などの並置を指し、エレメントは、期待される様式で作動させる関係性にある。例えば、プロモーター及び／またはエンハンサー配列を含み得る調節エレメントは、調節エレメントがコード配列の転写を開始するのに役立つ場合、コード領域に作動可能に連結される。この機能的関係が維持される限り、調節エレメントとコード領域の間に介在する残基が存在していてもよい。

【００８９】

ＲＮＡ分子

いくつかの実施形態では、本明細書において、（ａ）１つ以上のウイルス複製タンパク質をコードする第１のポリヌクレオチドであって、第１のポリヌクレオチド中の１つ以上のｍｉＲＮＡ結合部位が、参照ポリヌクレオチドと比較して修飾されている、前記第１のポリヌクレオチド、及び（ｂ）抗原タンパク質またはその断片をコードする第１の導入遺伝子を含む第２のポリヌクレオチドを含むＲＮＡ分子を提供する。

【００９０】

本明細書ではまた、いくつかの実施形態において、（ｉ）配列番号６の配列と少なくとも８０％の同一性を有する配列を含む第１のポリヌクレオチド、及び（ｉｉ）第１の抗原タンパク質またはその断片をコードする第１の導入遺伝子を含む第２のポリヌクレオチドを含むＲＮＡ分子を提供する。

【００９１】

本明細書ではまた、いくつかの実施形態において、配列番号３３または配列番号３０の配列に対して少なくとも８０％の同一性を有し、ＴがＵに置換されているオープンリーディングフレームを含む、抗原発現用のＲＮＡ分子を提供する。

【００９２】

本明細書ではまた、配列番号３３の配列に対して少なくとも８０％の同一性を有するオープンリーディングフレーム、配列番号３５の配列を含む５’ＵＴＲ、及び配列番号３７の配列を含む３’ＵＴＲ、または配列番号３０の配列に対して少なくとも８０％の同一性を有するオープンリーディングフレーム、配列番号３５の配列を含む５’ＵＴＲ、及び配列番号３７の配列を含む３’ＵＴＲを含み、ＴがＵに置換されている、抗原発現用のＲＮＡ分子を提供する。

【００９３】

ＲＮＡ分子は、単一のポリペプチド免疫原または複数のポリペプチドをコードし得る。複数の免疫原を、単一のポリペプチド免疫原（融合ポリペプチド）として、または別々のポリペプチドとして提示することができる。免疫原をレプリコンとは別々のポリペプチドとして発現させる場合、これらの１つ以上を、上流のＩＲＥＳまたは追加のウイルスプロモーターエレメントとともに提供してもよい。あるいは、複数の免疫原を、短い自己触媒プロテアーゼ（例えば、口蹄疫ウイルス２Ａタンパク質）に融合した個々の免疫原をコードするポリタンパク質から、またはインテインとして、発現させてもよい。

【００９４】

コドン最適化

いくつかの実施形態では、１つ以上のウイルス複製タンパク質をコードする本明細書で提供されるＲＮＡ分子の第１のポリヌクレオチドは、コドン最適化配列を含む。本明細書で使用される場合、用語「コドン最適化」とは、コードされたタンパク質のアミノ酸配列を変更することなく異なるコドンを選択することにより、ポリヌクレオチド、核酸配列、またはコード配列が、野生型または参照ポリヌクレオチド、核酸配列、またはコード配列と比較して再設計されていることを意味する。したがって、コドン最適化は、一般に、翻訳されたタンパク質のアミノ酸配列を同一に保ちながら、タンパク質の発現を最適化するためにコドンを同義コドンで置き換えることを指す。配列のコドン最適化は、例えば、コ

ードされたタンパク質のタンパク質発現レベルを増加させ（Ｇｕｓｔａｆｓｓｏｎ ｅｔａｌ．，Ｃｏｄｏｎ ｂｉａｓ ａｎｄ ｈｅｔｅｒｏｌｏｇｏｕｓ ｐｒｏｔｅｉｎ ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ．２００４，Ｔｒｅｎｄｓ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ ２２：３４６－５３）、さらに他の利点を提供し得る。コドン適応指数（ＣＡＩ）で測定されるコドン使用選好性などの変数、例えば、Ｕ及び他のヌクレオチドの存在または頻度、ｍＲＮＡの二次構造、シス調節配列、ＧＣ含有量、ならびに他の変数が、タンパク質発現レベルと相関し得る（Ｖｉｌｌａｌｏｂｏｓ ｅｔ ａｌ．，Ｇｅｎｅ Ｄｅｓｉｇｎｅｒ：ａ ｓｙｎｔｈｅｔｉｃ ｂｉｏｌｏｇｙ ｔｏｏｌ ｆｏｒ ｃｏｎｓｔｒｕｃｔｉｎｇ ａｒｔｉｆｉｃｉａｌ ＤＮＡ ｓｅｇｍｅｎｔｓ．２００６，ＢＭＣ Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ ７：２８５）。ｍｉＲＮＡ結合部位を改変する前に、第１のポリヌクレオチドをコドン最適化することができる。ｍｉＲＮＡ結合部位を改変して、１つ以上のコドンを同義コドンに置き換えることができる。

【００９５】

コドン最適化の任意の方法を、本明細書で提供されるポリヌクレオチド及び核酸分子をコドン最適化するために使用することができ、任意の変数を、コドン最適化により変更することができる。したがって、コドン最適化法の任意の組み合わせを使用することができる。例示的な方法としては、高コドン適応指数（ＣＡＩ）法、Ｌｏｗ Ｕ法などが挙げられる。ＣＡＩ法は、タンパク質コード配列全体に対して最も頻繁に使用される同義コドンを選択する。一例として、各アミノ酸の最も頻繁に使用されるコドンを、ヒトゲノムの７４，２１８のタンパク質コード遺伝子から推定することができる。Ｌｏｗ Ｕ法は、一般に、他のコドンを変更せずに、Ｕ部分が少ない同義のコドンに置き換えることができるＵ含有コドンを標的とする。複数の置換の選択肢がある場合は、より頻繁に使用されるコドンを選択することができる。本明細書で提供される任意のポリヌクレオチド、核酸配列、またはコドン配列は、コドン最適化することができる。

【００９６】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のＲＮＡまたはＤＮＡ鋳型の任意の領域のヌクレオチド配列を、コドン最適化してもよい。好ましくは、一次ｃＤＮＡ鋳型は、鋳型鎖における特定のヌクレオチドの出現または出現頻度を低減させることを含んでもよい。例えば、鋳型中のヌクレオチドの出現は、鋳型中の前記ヌクレオチドの２５％未満のレベルに低減され得る。さらなる例では、鋳型中のヌクレオチドの出現は、鋳型中の前記ヌクレオチドの２０％未満のレベルに低減され得る。いくつかの例では、鋳型中のヌクレオチドの出現は、鋳型中の前記ヌクレオチドの１６％未満のレベルに低減され得る。好ましくは、鋳型中のヌクレオチドの出現は、鋳型中の前記ヌクレオチドの１５％未満のレベルに低減され得、好ましくは、１２％未満のレベルに低減され得る。

【００９７】

いくつかの実施形態では、低減されるヌクレオチドは、ウリジンである。例えば、本開示は、ウラシル含有量が変更された核酸を提供し、ウラシル改変配列を生成するように、野生型配列中の少なくとも１つのコドンは、代替コドンで置換されている。変更されたウラシル配列は、以下の特性のうちの少なくとも１つを有し得る：

（ｉ）増加もしくは減少した全体的なウラシル含有量（すなわち、核酸のセクション、例えば、オープンリーディングフレームの核酸中の総ヌクレオチド含有量に対するウラシルの割合）、

（ｉｉ）増加もしくは減少した局所的なウラシル含有量（すなわち、ウラシル含有量の変化は、特定の部分配列に限定される）、

（ｉｉｉ）全体的なウラシル含有量の変化を伴わないウラシル分布の変化。

（ｉｖ）ウラシルのクラスター形成の変化（例えば、クラスター数、クラスターの位置、もしくはクラスター間の距離）、または

（ｖ）それらの組み合わせ。

【００９８】

いくつかの実施形態では、核酸配列中のウラシル核酸塩基の割合は、野生型核酸配列中

のウラシル核酸塩基の割合に対して低減する。例えば、野生型配列において、核酸塩基の３０％は、ウラシルであり得るが、ウラシルである核酸塩基は、本開示の核酸配列内の核酸塩基の、好ましくは、１５％未満、好ましくは、１２％未満、好ましくは、１０％未満である。ウラシル含有量の割合は、配列中のウラシルの数をヌクレオチドの総数で除し、１００を乗ずることにより決定することができる。

【００９９】

いくつかの実施形態では、核酸配列の部分配列におけるウラシル核酸塩基の割合は、野生型配列の対応する部分配列におけるウラシル核酸塩基の割合に対して低減する。例えば、野生型配列は、局所的なウラシル含有量が３０％である５’末端領域（例えば、３０コドン）を有してもよく、本開示の核酸配列において、その同じ領域のウラシル含有量は、好ましくは、１５％以下、好ましくは、１２％以下、好ましくは、１０％以下に低減し得る。これらの部分配列は、本開示の異種５’及び３’ＵＴＲ配列の野生型配列の一部でもあり得る。

【０１００】

いくつかの実施形態では、本開示の核酸配列中のコドンは、例えば、タンパク質翻訳に有害な影響を及ぼし得るウラシルクラスターの数、サイズ、位置、または分布を低減または改変する。特定の態様では、より低いウラシル含有量が望ましいが、野生型配列のいくつかの部分配列のウラシル含有量、特に、局所的なウラシル含有量は、野生型配列よりも多く、依然として、有益な特徴（例えば、発現の増加）を維持し得る。

【０１０１】

いくつかの実施形態では、ウラシル修飾配列は、野生型配列と比較して、より低いＴｏｌｌ様受容体（ＴＬＲ）応答を誘発する。いくつかのＴＬＲは、核酸を認識して応答する。よくあるウイルス成分である二本鎖（ｄｓ）ＲＮＡは、ＴＬＲ３を活性化することが示されている。一本鎖（ｓｓ）ＲＮＡは、ＴＬＲ７を活性化する。ＲＮＡオリゴヌクレオチド、例えば、ホスホロチオアートヌクレオチド間結合を有するＲＮＡは、ヒトＴＬＲ８のリガンドである。細菌及びウイルスのＤＮＡに特有のメチル化されていないＣｐＧモチーフを含有するＤＮＡは、ＴＬＲ９を活性化する。

【０１０２】

本明細書で使用される場合、用語「ＴＬＲ応答」は、ＴＬＲ７受容体による一本鎖ＲＮＡの認識として定義され、好ましくは、ＲＮＡの分解及び／または受容体による一本鎖ＲＮＡの認識により引き起こされる生理学的応答を包含する。ＲＮＡのＴＬＲ７への結合を決定及び定量する方法は、当技術分野で公知である。同様に、ＲＮＡが、ＴＬＲ７媒介生理学的応答（例えば、サイトカイン分泌）を引き起こしているかどうかを判定する方法は、当技術分野で周知である。いくつかの実施形態では、ＴＬＲ応答は、ＴＬＲ７の代わりにＴＬＲ３、ＴＬＲ８、またはＴＬＲ９により媒介され得る。ＴＬＲ７媒介性応答の抑制は、ヌクレオシド修飾により達成することができる。ＲＮＡは、自然界で１００を超える異なるヌクレオシド修飾を受ける。例えば、ヒトｒＲＮＡは、細菌ｒＲＮＡの１０倍のシュードウラシル（’Ｐ）及び２５倍の２’－Ｏ－メチル化ヌクレオシドを有する。細菌のＲＮＡは、ヌクレオシド修飾を全く含有しないが、哺乳類のＲＮＡは、Ｎ７－メチルグアノシン（ｍ７Ｇ）に加えて、５－メチルシチジン（ｍ５Ｃ）、Ｎ６－メチルアデノシン（ｍ６Ａ）、イノシン、及び多くの２’－Ｏ－メチル化ヌクレオシドなどの修飾ヌクレオシドを有する。

【０１０３】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示するポリヌクレオチドのウラシル含有量は、参照配列中の配列の全核酸塩基の、約５０％、４９％、４８％、４７％、４６％、４５％、４４％、４３％、４２％、４１％、４０％、３９％、３８％、３７％、３６％、３５％、３４％、３３％、３２％、３１％、３０％、２９％、２８％、２７％、２６％、２５％、２４％、２３％、２２％、２１％、２０％、１９％、１８％、１７％、１６％、１５％、１４％、１３％、１２％、１１％、１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％、または１％未満である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示のポリヌク

レオチドのウラシル含有量は、約５％～約２５％である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示のポリヌクレオチドのウラシル含有量は、約１５％～約２５％である。

【０１０４】

いくつかの実施形態では、増加または減少するヌクレオチドは、ウラシル以外の、またはウラシルに追加されるヌクレオチドである。ヌクレオチド含有量を変更された配列は、（ｉ）局所的なＣ含有量の増加または減少（すなわち、シトシン含有量の変化が特定の部分配列に限定される）、（ｉｉ）局所的なＧ含有量の増加または減少（すなわち、グアノシン含有量の変化が特定の部分配列に限定される）、または（ｉｉｉ）それらの組み合わせを有し得る。

【０１０５】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される核酸分子の第１のポリヌクレオチドは、配列番号６の配列と、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９７．５％、少なくとも９８％、少なくとも９８．５％、少なくとも９９％、少なくとも９９．５％、少なくとも９９．６％、少なくとも９９．７％、少なくとも９９．８％、少なくとも９９．９％、及びそれらの間の任意の数または範囲の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される核酸分子の第１のポリヌクレオチドは、配列番号６の配列を含む。

【０１０６】

遺伝子間領域

いくつかの態様では、本明細書で提供される核酸分子の第１のポリヌクレオチド及び第２のポリヌクレオチドは、同じ（すなわち、単一の）または別々の核酸分子に含まれる。一般に、本明細書で提供される核酸分子の第１のポリヌクレオチド及び第２のポリヌクレオチドは、単一の核酸分子に含まれる。一態様では、第１のポリヌクレオチドは、第２のポリヌクレオチドの５’に位置する。一態様では、本明細書で提供される核酸分子の第１のポリヌクレオチド及び第２のポリヌクレオチドは、別々の核酸分子に含まれる。さらに別の態様では、第１のポリヌクレオチド及び第２のポリヌクレオチドは、２つの別々の核酸分子に含まれる。

【０１０７】

いくつかの態様では、第１のポリヌクレオチド及び第２のポリヌクレオチドは、同じ（すなわち、単一の）核酸分子に含まれる。本明細書で提供される核酸分子の第１のポリヌクレオチド及び第２のポリヌクレオチドは、連続、すなわち、間にヌクレオチドを介さずに互いに隣接し得る。一態様では、遺伝子間領域が、第１のポリヌクレオチドと第２のポリヌクレオチドとの間に位置する。本明細書で使用される場合、用語「遺伝子間領域」及び「遺伝子間配列」は、文脈が明確に別途指示しない限り、同じ意味で使用され得る。

【０１０８】

第１のポリヌクレオチドと第２のポリヌクレオチドとの間に位置する遺伝子間領域は、任意の長さのものであり得、任意のヌクレオチド配列を有し得る。一例として、第１のポリヌクレオチドと第２のポリヌクレオチドとの間の遺伝子間領域は、約１ヌクレオチド、約２ヌクレオチド、約３ヌクレオチド、約４ヌクレオチド、約５ヌクレオチド、約６ヌクレオチド、約７ヌクレオチド、約８ヌクレオチド、約９ヌクレオチド、約１０ヌクレオチド、約１１ヌクレオチド、約１２ヌクレオチド、約１３ヌクレオチド、約１４ヌクレオチド、約１５ヌクレオチド、約１６ヌクレオチド、約１７ヌクレオチド、約１８ヌクレオチド、約１９ヌクレオチド、約２０ヌクレオチド、約２１ヌクレオチド、約２２ヌクレオチド、約２３ヌクレオチド、約２４ヌクレオチド、約２５ヌクレオチド、約２６ヌクレオチド、約２７ヌクレオチド、約２８ヌクレオチド、約２９ヌクレオチド、約３０ヌクレオチド、約３１ヌクレオチド、約３２ヌクレオチド、約３３ヌクレオチド、約３４ヌクレオチド、約３５ヌクレオチド、約３６ヌクレオチド、約３７ヌクレオチド、約３８ヌクレオチド、約３９ヌクレオチド、約４０ヌクレオチド、約４１ヌクレオチド、約４２ヌクレオチド、約４３ヌクレオチド、約４４ヌクレオチド、約４５ヌクレオチド、約４６ヌクレオチ

ド、約４７ヌクレオチド、約４８ヌクレオチド、約４９ヌクレオチド、約５０ヌクレオチド、約６０ヌクレオチド、約７０ヌクレオチド、約８０ヌクレオチド、約９０ヌクレオチド、約１００ヌクレオチド、約１２５ヌクレオチド、約１５０ヌクレオチド、約１７５ヌクレオチド、約２００ヌクレオチド、約２５０ヌクレオチド、約３００ヌクレオチド、約３５０ヌクレオチド、約４００ヌクレオチド、約４５０ヌクレオチド、約５００ヌクレオチド、約６００ヌクレオチド、約７００ヌクレオチド、約８００ヌクレオチド、約９００、約１，０００ヌクレオチド、約１，５００ヌクレオチド、約２，０００ヌクレオチド、約２，５００ヌクレオチド、約３，０００ヌクレオチド、約３，５００ヌクレオチド、約４，０００ヌクレオチド、約４，５００ヌクレオチド、約５，０００ヌクレオチド、約６，０００ヌクレオチド、約７，０００ヌクレオチド、約８，０００ヌクレオチド、約９，０００ヌクレオチド、約１０，０００ヌクレオチド、及びそれらの間の任意の数または範囲を含み得る。一態様では、第１のポリヌクレオチドと第２のポリヌクレオチドとの間の遺伝子間領域は、約１０～１００ヌクレオチド、約１０～２００ヌクレオチド、約１０～３００ヌクレオチド、約１０～４００ヌクレオチド、または約１０～５００ヌクレオチドを含む。別の態様では、第１のポリヌクレオチドと第２のポリヌクレオチドとの間の遺伝子間領域は、約１～１０ヌクレオチド、約１～２０ヌクレオチド、約１～３０ヌクレオチド、約１～４０ヌクレオチド、または約１～５０ヌクレオチドを含む。さらに別の態様では、領域は、約４４ヌクレオチドを含む。

【０１０９】

一態様では、第１のポリヌクレオチドと第２のポリヌクレオチドとの間の遺伝子間領域は、ウイルス配列を含む。第１のポリヌクレオチドと第２のポリヌクレオチドとの間の遺伝子間領域は、例えば、アルファウイルス及びルビウイルスなどの任意のウイルス由来の配列を含み得る。一態様では、第１のポリヌクレオチドと第２のポリヌクレオチドとの間の遺伝子間領域は、アルファウイルスの配列、例えば、ベネズエラウマ脳炎ウイルス（ＶＥＥＶ）、東部ウマ脳炎ウイルス（ＥＥＥＶ）、Ｅｖｅｒｇｌａｄｅｓウイルス（ＥＶＥＶ）、Ｍｕｃａｍｂｏウイルス（ＭＵＣＶ）、Ｓｅｍｌｉｋｉ森林ウイルス（ＳＦＶ）、Ｐｉｘｕｎａウイルス（ＰＩＸＶ）、Ｍｉｄｄｌｅｂｕｒｇウイルス（ＭＩＤＶ）、Ｃｈｉｋｕｎｇｕｎｙａウイルス（ＣＨＩＫＶ）、Ｏ’Ｎｙｏｎｇ－Ｎｙｏｎｇウイルス（ＯＮＮＶ）、Ｒｏｓｓ Ｒｉｖｅｒウイルス（ＲＲＶ）、Ｂａｒｍａｈ森林ウイルス（ＢＦＶ）、Ｇｅｔａｈウイルス（ＧＥＴＶ）、Ｓａｇｉｙａｍａウイルス（ＳＡＧＶ）、Ｂｅｂａｒｕウイルス（ＢＥＢＶ）、Ｍａｙａｒｏウイルス（ＭＡＹＶ）、Ｕｎａウイルス（ＵＮＡＶ）、Ｓｉｎｄｂｉｓウイルス（ＳＩＮＶ）、Ａｕｒａウイルス（ＡＵＲＡＶ）、Ｗｈａｔａｒｏａウイルス（ＷＨＡＶ）、Ｂａｂａｎｋｉウイルス（ＢＡＢＶ）、Ｋｙｚｙｌａｇａｃｈウイルス（ＫＹＺＶ）、西部ウマ脳炎ウイルス（ＷＥＥＶ）、Ｈｉｇｈｌａｎｄ Ｊウイルス（ＨＪＶ）、Ｆｏｒｔ Ｍｏｒｇａｎウイルス（ＦＭＶ）、Ｎｄｕｍｕウイルス（ＮＤＵＶ）、Ｓａｌｍｏｎｉｄアルファウイルス（ＳＡＶ）、Ｂｕｇｇｙ Ｃｒｅｅｋウイルス（ＢＣＲＶ）、またはそれらの任意の組み合わせ由来の配列を含む。別の態様では、第１のポリヌクレオチドと第２のポリヌクレオチドとの間の遺伝子間領域は、ベネズエラウマ脳炎ウイルス（ＶＥＥＶ）由来の配列を含む。さらに別の態様では、第１のポリヌクレオチドと第２のポリヌクレオチドとの間の遺伝子間領域は、配列番号７の配列と、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９７．５％、少なくとも９８％、少なくとも９８．５％、少なくとも９９％、少なくとも９９．５％、少なくとも９９．６％、少なくとも９９．７％、少なくとも９９．８％、少なくとも９９．９％、及びそれらの間の任意の数または範囲の同一性を有する配列を含む。さらなる態様では、第１のポリヌクレオチドと第２のポリヌクレオチドとの間の遺伝子間領域は、配列番号７の配列を含む。なおさらなる態様では、第１のポリヌクレオチドと第２のポリヌクレオチドとの間の遺伝子間領域は、配列番号７の配列に対して少なくとも８５％の同一性を有する配列を含む第２の遺伝子間領域である。

【０１１０】

天然及び修飾ヌクレオチド

本開示の自己複製ＲＮＡは、１つ以上の化学修飾ヌクレオチドを含み得る。核酸モノマーの例としては、当技術分野で公知の任意のそのようなヌクレオチドを含む、非天然、修飾、及び化学修飾ヌクレオチドが挙げられる。ヌクレオチドは、塩基部分または糖部分のいずれかにおいて人工的に修飾され得る。自然界では、ほとんどのポリヌクレオチドは、プリン塩基であるアデニン（Ａ）及びグアニン（Ｇ）、ならびにピリミジン塩基であるチミン（Ｔ）、シトシン（Ｃ）、及びウラシル（Ｕ）を含む「非修飾」または「天然」ヌクレオチドであるヌクレオチドを含む。これらの塩基は、通常、１’位でリボースまたはデオキシリボースに固定される。化学修飾ヌクレオチドを含むＲＮＡポリヌクレオチドの使用は、ＲＮＡ発現、発現率、半減期、及び／または発現タンパク質濃度を改善することが示されている。化学修飾ヌクレオチドを含むＲＮＡポリヌクレオチドは、タンパク質の局在化を最適化し、それにより、免疫応答及び／または分解経路などの有害な生体反応を回避するのにも有用であった。

【０１１１】

修飾または化学修飾ヌクレオチドの例としては、５－ヒドロキシシチジン、５－アルキルシチジン、５－ヒドロキシアルキルシチジン、５－カルボキシシチジン、５－ホルミルシチジン、５－アルコキシシチジン、５－アルキニルシチジン、５－ハロシチジン、２－チオシチジン、Ｎ４－アルキルシチジン、Ｎ４－アミノシチジン、Ｎ４－アセチルシチジン、及びＮ４，Ｎ４－ジアルキルシチジンが挙げられる。

【０１１２】

修飾または化学修飾ヌクレオチドの例としては、５－ヒドロキシシチジン、５－メチルシチジン、５－ヒドロキシメチルシチジン、５－カルボキシシチジン、５－ホルミルシチジン、５－メトキシシチジン、５－プロピニルシチジン、５－ブロモシチジン、５－ヨードシチジン、２－チオシチジン；Ｎ４－メチルシチジン、Ｎ４－アミノシチジン、Ｎ４－アセチルシチジン、及びＮ４，Ｎ４－ジメチルシチジンが挙げられる。

【０１１３】

修飾または化学修飾ヌクレオチドの例としては、５－ヒドロキシウリジン、５－アルキルウリジン、５－ヒドロキシアルキルウリジン、５－カルボキシウリジン、５－カルボキシアルキルエステルウリジン、５－ホルミルウリジン、５－アルコキシウリジン、５－アルキニルウリジン、５－ハロウリジン、２－チオウリジン、及び６－アルキルウリジンが挙げられる。

【０１１４】

修飾または化学修飾ヌクレオチドの例としては、５－ヒドロキシウリジン、５－メチルウリジン、５－ヒドロキシメチルウリジン、５－カルボキシウリジン、５－カルボキシメチルエステルウリジン、５－ホルミルウリジン、５－メトキシウリジン（本明細書では、「５ＭｅＯＵ」とも呼ばれる）、５－プロピニルウリジン、５－ブロモウリジン、５－フルオロウリジン、５－ヨードウリジン、２－チオウリジン、及び６－メチルウリジンが挙げられる。

【０１１５】

修飾または化学修飾ヌクレオチドの例としては、５－メトキシカルボニルメチル－２－チオウリジン、５－メチルアミノメチル－２－チオウリジン、５－カルバモイルメチルウリジン、５－カルバモイルメチル－２’－Ｏ－メチルウリジン、１－メチル－３－（３－アミノ－３－カルボキシプロピル）プソイドウリジン、５－メチルアミノメチル－２－セレノウリジン、５－カルボキシメチルウリジン、５－メチルジヒドロウリジン、５－タウリノメチルウリジン、５－タウリノメチル－２－チオウリジン、５－（イソペンテニルアミノメチル）ウリジン、２’－Ｏ－メチルプソイドウリジン、２－チオ－２’Ｏ－メチルウリジン、及び３，２’－Ｏ－ジメチルウリジンが挙げられる。

【０１１６】

修飾または化学修飾ヌクレオチドの例としては、Ｎ６－メチルアデノシン、２－アミノアデノシン、３－メチルアデノシン、８－アザアデノシン、７－デアザアデノシン、８－

オキソアデノシン、８－ブロモアデノシン、２－メチルチオ－Ｎ６－メチルアデノシン、Ｎ６－イソペンテニルアデノシン、２－メチルチオ－Ｎ６－イソペンテニルアデノシン、Ｎ６－（ｃｉｓ－ヒドロキシイソペンテニル）アデノシン、２－メチルチオ－Ｎ６－（ｃｉｓ－ヒドロキシイソペンテニル）アデノシン、Ｎ６－グリシニルカルバモイルアデノシン、Ｎ６－スレオニルカルバモイル－アデノシン、Ｎ６－メチル－Ｎ６－スレオニルカルバモイル－アデノシン、２－メチルチオ－Ｎ６－スレオニルカルバモイル－アデノシン、Ｎ６，Ｎ６－ジメチルアデノシン、Ｎ６－ヒドロキシノルバリルカルバモイルアデノシン、２－メチルチオ－Ｎ６－ヒドロキシノルバリルカルバモイル－アデノシン、Ｎ６－アセチル－アデノシン、７－メチル－アデニン、２－メチルチオ－アデニン、２－メトキシ－アデニン、アルファ－チオ－アデノシン、２’－Ｏ－メチル－アデノシン、Ｎ６，２’－Ｏ－ジメチル－アデノシン、Ｎ６，Ｎ６，２’－Ｏ－トリメチル－アデノシン、１，２’－Ｏ－ジメチル－アデノシン、２’－Ｏ－リボシルアデノシン、２－アミノ－Ｎ６－メチル－プリン、１－チオ－アデノシン、２’－Ｆ－ａｒａ－アデノシン、２’－Ｆ－アデノシン、２’－ＯＨ－ａｒａ－アデノシン、及びＮ６－（１９－アミノ－ペンタオキサノナデシル）－アデノシンが挙げられる。

【０１１７】

修飾または化学修飾ヌクレオチドの例としては、Ｎ１－アルキルグアノシン、Ｎ２－アルキルグアノシン、チエノグアノシン、７－デアザグアノシン、８－オキソグアノシン、８－ブロモグアノシン、Ｏ６－アルキルグアノシン、キサントシン、イノシン、及びＮ１－アルキルイノシンが挙げられる。

【０１１８】

修飾または化学修飾ヌクレオチドの例としては、Ｎ１－メチルグアノシン、Ｎ２－メチルグアノシン、チエノグアノシン、７－デアザグアノシン、８－オキソグアノシン、８－ブロモグアノシン、Ｏ６－メチルグアノシン、キサントシン、イノシン、及びＮ１－メチルイノシンが挙げられる。

【０１１９】

修飾または化学修飾ヌクレオチドの例としては、プソイドウリジンが挙げられる。プソイドウリジンの例としては、Ｎ１－アルキルプソイドウリジン、Ｎ１－シクロアルキルプソイドウリジン、Ｎ１－ヒドロキシプソイドウリジン、Ｎ１－ヒドロキシアルキルプソイドウリジン、Ｎ１－フェニルプソイドウリジン、Ｎ１－フェニルアルキルプソイドウリジン、Ｎ１－アミノアルキルプソイドウリジン、Ｎ３－アルキルプソイドウリジン、Ｎ６－アルキルプソイドウリジン、Ｎ６－アルコキシプソイドウリジン、Ｎ６－ヒドロキシプソイドウリジン、Ｎ６－ヒドロキシアルキルプソイドウリジン、Ｎ６－モルホリノプソイドウリジン、Ｎ６－フェニルプソイドウリジン、及びＮ６－ハロプソイドウリジンが挙げられる。プソイドウリジンの例としては、Ｎ１－アルキル－Ｎ６－アルキルプソイドウリジン、Ｎ１－アルキル－Ｎ６－アルコキシプソイドウリジン、Ｎ１－アルキル－Ｎ６－ヒドロキシプソイドウリジン、Ｎ１－アルキル－Ｎ６－ヒドロキシアルキルプソイドウリジン、Ｎ１－アルキル－Ｎ６－モルホリノプソイドウリジン、Ｎ１－アルキル－Ｎ６－フェニルプソイドウリジン、及びＮ１－アルキル－Ｎ６－ハロプソイドウリジンが挙げられる。これらの例では、アルキル、シクロアルキル、及びフェニル置換基は、非置換であっても、さらに、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、またはニトロ置換基で置換されていてもよい。

【０１２０】

プソイドウリジンの例としては、Ｎ１－メチルプソイドウリジン（本明細書では、「Ｎ１ＭＰＵ」とも呼ばれる）、Ｎ１－エチルプソイドウリジン、Ｎ１－プロピルプソイドウリジン、Ｎ１－シクロプロピルプソイドウリジン、Ｎ１－フェニルプソイドウリジン、Ｎ１－アミノメチルプソイドウリジン、Ｎ３－メチルプソイドウリジン、Ｎ１－ヒドロキシプソイドウリジン、及びＮ１－ヒドロキシメチルプソイドウリジンが挙げられる。

【０１２１】

核酸モノマーの例としては、当技術分野で公知の任意のそのようなヌクレオチドを含む

、修飾及び化学修飾ヌクレオチドが挙げられる。

【０１２２】

修飾及び化学修飾ヌクレオチドモノマーの例としては、当技術分野で公知の任意のそのようなヌクレオチド、例えば、２’－Ｏ－メチルリボヌクレオチド、２’－Ｏ－メチルプリンヌクレオチド、２’－デオキシ－２’－フルオロリボヌクレオチド、２’－デオキシ－２’－フルオロピリミジンヌクレオチド、２’－デオキシリボヌクレオチド、２’－デオキシプリンヌクレオチド、ユニバーサル塩基ヌクレオチド、５－Ｃ－メチル－ヌクレオチド、及び反転デオキシ塩基性モノマー残基が挙げられる。

【０１２３】

修飾及び化学修飾ヌクレオチドモノマーの例としては、３’末端安定化ヌクレオチド、３’－グリセリルヌクレオチド、３’－反転脱塩基ヌクレオチド、及び３’－反転チミジンが挙げられる。

【０１２４】

修飾及び化学修飾ヌクレオチドモノマーの例としては、ロックド核酸ヌクレオチド（ＬＮＡ）、２’－Ｏ，４’－Ｃ－メチレン－（Ｄ－リボフラノシル）ヌクレオチド、２’－メトキシエトキシ（ＭＯＥ）ヌクレオチド、２’－メチル－チオ－エチル、２’－デオキシ－２’－フルオロヌクレオチド、及び２’－Ｏ－メチルヌクレオチドが挙げられる。例示的な実施形態では、修飾モノマーは、ロックド核酸ヌクレオチド（ＬＮＡ）である。

【０１２５】

修飾及び化学修飾ヌクレオチドモノマーの例としては、２’，４’－拘束（ｃｏｎｓｔｒａｉｎｅｄ）２’－Ｏ－メトキシエチル（ｃＭＯＥ）及び２’－Ｏ－エチル（ｃＥｔ）修飾ＤＮＡが挙げられる。

【０１２６】

修飾及び化学修飾ヌクレオチドモノマーの例としては、２’－アミノヌクレオチド、２’－Ｏ－アミノヌクレオチド、２’－Ｃ－アリルヌクレオチド、及び２’－Ｏ－アリルヌクレオチドが挙げられる。

【０１２７】

修飾及び化学修飾ヌクレオチドモノマーの例としては、Ｎ６－メチルアデノシンヌクレオチドが挙げられる。

【０１２８】

修飾及び化学修飾ヌクレオチドモノマーの例としては、修飾塩基５－（３－アミノ）プロピルウリジン、５－（２－メルカプト）エチルウリジン、５－ブロモウリジン；８－ブロモグアノシン、または７－デアザアデノシンを有するヌクレオチドモノマーが挙げられる。

【０１２９】

修飾及び化学修飾ヌクレオチドモノマーの例としては、２’－Ｏ－アミノプロピル置換ヌクレオチドが挙げられる。

【０１３０】

修飾及び化学修飾ヌクレオチドモノマーの例としては、ヌクレオチドの２’－ＯＨ基を、２’－Ｒ、２’－ＯＲ、２’－ハロゲン、２’－ＳＲ、または２’－アミノで置き換えたものが挙げられ、Ｒは、Ｈ、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり得る。

【０１３１】

上記の例示的な塩基修飾は、糖修飾及び結合修飾を含む、ヌクレオシドまたはヌクレオチド構造の追加の修飾と組み合わせることができる。特定の修飾または化学修飾ヌクレオチドモノマーは、自然界に見られることがある。

【０１３２】

好ましいヌクレオチド修飾としては、Ｎ１－メチルプソイドウリジン及び５－メトキシウリジンが挙げられる。

【０１３３】

ウイルス複製タンパク質及びそれらをコードするポリヌクレオチド

本明細書では、いくつかの実施形態において、１つ以上のウイルス複製タンパク質をコードする第１のポリヌクレオチドを含むＲＮＡ分子を提供する。本明細書で使用される場合、用語「複製タンパク質」または「ウイルス複製タンパク質」とは、ウイルスゲノムの複製において機能するタンパク質複合体の任意のタンパク質または任意のタンパク質サブユニットを指す。一般に、ウイルス複製タンパク質は、非構造タンパク質である。本明細書で提供される核酸分子によってコードされるウイルス複製タンパク質は、任意のウイルスゲノムの複製において機能し得る。ウイルスゲノムは、一本鎖プラス鎖ＲＮＡゲノム、一本鎖マイナス鎖ＲＮＡゲノム、二本鎖ＲＮＡゲノム、一本鎖プラス鎖ＤＮＡゲノム、一本鎖マイナス鎖ＤＮＡゲノム、または二本鎖ＤＮＡゲノムであり得る。ウイルスゲノムは、単一の核酸分子または複数の核酸分子を含み得る。本明細書で提供される核酸分子は、例えば、動物ウイルス及び植物ウイルスを含む、任意のウイルスまたはウイルスファミリー由来の１つ以上のウイルス複製タンパク質をコードし得る。本明細書で提供される核酸分子に含まれる第１のポリヌクレオチドによってコードされるウイルス複製タンパク質は、自己複製ＲＮＡから発現させることができる。

【０１３４】

いくつかの態様では、本明細書で提供されるＲＮＡ分子の第１のポリヌクレオチドは、１つ以上のマイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ；ｍｉＲ）結合部位の修飾または変異を含む。他の態様では、ｍｉＲＮＡ結合部位の修飾または変異は、ｍｉＲＮＡ結合を低減または排除する。いくつかの態様では、ｍｉＲＮＡ結合は、少なくとも１％、少なくとも２％、少なくとも３％、少なくとも４％、少なくとも５％、少なくとも６％、少なくとも７％、少なくとも８％、少なくとも９％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、少なくとも９９．５％、少なくとも９９．６％、少なくとも９９．７％、少なくとも９９．８％、少なくとも９９．９％、及びそれらの間の任意の数または範囲で低減される。いくつかの態様では、ｍｉＲＮＡ結合は１００％低減される（すなわち、ｍｉＲＮＡ結合はない）。さらに他の態様では、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、または１５個のｍｉＲＮＡ結合部位を修飾または変異させる。

【０１３５】

ｍｉＲＮＡは、ＲＮＡサイレンシング及び遺伝子発現の転写後調節において機能する小さな一本鎖非コードＲＮＡ分子である。例えば、転写産物またはメッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）内のｍｉＲＮＡ結合部位へのｍｉＲＮＡの結合は、翻訳を阻害することができる。ｍｉＲＮＡは、哺乳類及び植物を含む多くの真核生物細胞に存在する。一部のウイルスはまた、ｍｉＲＮＡを産生する。一般に、ｍｉＲＮＡは、二本鎖領域を有するヘアピンループ構造を形成する、より大きなｐｒｉ－ｍｉＲＮＡ分子から生成される。ｐｒｉ－ｍｉＲＮＡは、核内でＰｒｅ－ｍｉＲＮＡにプロセシングされ、細胞質に輸送される。Ｐｒｅ－ｍｉＲＮＡヘアピンは、ＲＮａｓｅ　ＩＩＩ酵素Ｄｉｃｅｒによって細胞質内で切断され、１つのｍｉＲＮＡ鎖がＲＮＡ誘導サイレンシング複合体（ＲＩＳＣ）に組み込まれ、ｍＲＮＡ標的と相互作用する。動物細胞において、ｍｉＲＮＡは、ｍｉＲＮＡの６～８ヌクレオチド程度を含み得るｍｉＲＮＡの５’末端のシード領域を介して標的ｍＲＮＡを認識し得る。ｍｉＲＮＡが標的ｍＲＮＡに結合すると、完全もしくはほぼ完全な対形成の場合にはｍＲＮＡが切断され得るか、またはｍＲＮＡが切断されずに翻訳が阻害され得る。推定ｍｉＲＮＡ結合部位は、ｍｉＲａｎｄａ（Ｅｎｒｉｇｈｔ，Ａ．Ｊ．，Ｊｏｈｎ，Ｂ．，Ｇａｕｌ，Ｕ．ｅｔ　ａｌ．ＭｉｃｒｏＲＮＡ　ｔａｒｇｅｔｓ　ｉｎ　Ｄｒｏｓｏｐｈｉｌａ．Ｇｅｎｏｍｅ　Ｂｉｏｌ　５，Ｒ１（２００３）．ｄｏｉ．ｏｒｇ／１０．１１８６／ｇｂ－２００３－５－１－ｒ１）などのアルゴリズムを使用して同定するこ

とができる。

【０１３６】

点変異または置換、挿入、及び欠失を含む任意の修飾または変異を、同定されたまたは推定されたｍｉＲＮＡ結合部位において行うことができる。いくつかの態様では、ｍｉＲＮＡ結合部位の修飾または変異は、点変異を含む。同定されたまたは推定されたｍｉＲＮＡ結合部位において、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、またはそれ以上のヌクレオチドを含む、複数のヌクレオチドを変化させることができる。一態様では、点変異は、同義のヌクレオチドの変化、すなわち、コードされるアミノ酸を変化させない変化を含む。本明細書で提供される任意のｍｉＲＮＡの結合部位を、修飾または変異させることができる。いくつかの態様では、本明細書で提供されるＲＮＡ分子の第１のポリヌクレオチドにおいて修飾または変異させるｍｉＲＮＡ結合部位は、配列番号５８、５９、７２、８０、８１、８３、１０１、１０２、１０３、１１２、１１３、１１４、１２８、１３１、１４２、１５６、１５７、１７１、１７５の配列を有するｍｉＲＮＡに結合する領域、及びそれらの任意の組み合わせから選択される。

【０１３７】

いくつかの態様では、任意のｍｉＲＮＡまたは任意のｍｉＲＮＡの組み合わせの結合は、少なくとも１％、少なくとも２％、少なくとも３％、少なくとも４％、少なくとも５％、少なくとも６％、少なくとも７％、少なくとも８％、少なくとも９％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、少なくとも９９．５％、少なくとも９９．６％、少なくとも９９．７％、少なくとも９９．８％、少なくとも９９．９％、及びそれらの間の任意の数または範囲で低減される。いくつかの態様では、ｍｉＲＮＡ結合は１００％低減される（すなわち、ｍｉＲＮＡ結合はない）。いくつかの態様では、ｍｉＲＮＡ結合の減少は、タンパク質発現を増加させる。タンパク質発現は、少なくとも１％、少なくとも２％、少なくとも３％、少なくとも４％、少なくとも５％、少なくとも６％、少なくとも７％、少なくとも８％、少なくとも９％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、少なくとも９９．５％、少なくとも９９．６％、少なくとも９９．７％、少なくとも９９．８％、少なくとも９９．９％、少なくとも１００％、少なくとも１５０％、少なくとも２００％、少なくとも２５０％、少なくとも３００％、少なくとも３５０％、少なくとも４００％、少なくとも４５０％、少なくとも５００％、少なくとも５５０％、少なくとも６００％、少なくとも６５０％、少なくとも７００％、少なくとも７５０％、少なくとも８００％、少なくとも８５０％、少なくとも９００％、少なくとも９５０％、少なくとも１０００％、またはそれ以上、及びそれらの間の任意の数または範囲で増加され得る。いくつかの態様では、タンパク質発現は、約１％、約２％、約３％、約４％、約５％、約６％、約７％、約８％、約９％、約１０％、約１５％、約２０％、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％、約４５％、約５０％、約５５％、約６０％、約６５％、約７０％、約７５％、約８０％、約８５％、約９０％、約９１％、約９２％、約９３％、約９４％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、約９９％、約９９．５％、約９９．６％、約９９．７％、約９９．８％、約９９．９％、約１００％、約１５０％、約２００％、約２５０％、約３００％、約３５０％、約４００％、約４５０％、約５００％、約５５０％、約６００％、約６５０％、約７００％、約

７５０％、約８００％、約８５０％、約９００％、約９５０％、約１０００％、またはそれ以上、及びそれらの間の任意の数または範囲で増加される。タンパク質発現はまた、約１倍、約２倍、約３倍、約４倍、約５倍、約６倍、約７倍、約８倍、約９倍、約１０倍、約２０倍、約３０倍、約４０倍、約５０倍、約６０倍、約７０倍、約８０倍、約９０倍、約１００倍、約１５０倍、約２００倍、約２５０倍、約３００倍、約３５０倍、約４００倍、約４５０倍、約５００倍、約６００倍、約７００倍、約８００倍、約９００倍、約１０００倍、またはそれ以上、及びそれらの間の任意の数または範囲で増加され得る。いくつかの態様では、タンパク質発現は、少なくとも約１倍、少なくとも約２倍、少なくとも約３倍、少なくとも約４倍、少なくとも約５倍、少なくとも約６倍、少なくとも約７倍、少なくとも約８倍、少なくとも約９倍、少なくとも約１０倍、少なくとも約２０倍、少なくとも約３０倍、少なくとも約４０倍、少なくとも約５０倍、少なくとも約６０倍、少なくとも約７０倍、少なくとも約８０倍、少なくとも約９０倍、少なくとも約１００倍、少なくとも約１５０倍、少なくとも約２００倍、少なくとも約２５０倍、少なくとも約３００倍、少なくとも約３５０倍、少なくとも約４００倍、少なくとも約４５０倍、少なくとも約５００倍、少なくとも約６００倍、少なくとも約７００倍、少なくとも約８００倍、少なくとも約９００倍、少なくとも約１０００倍、またはそれ以上、及びそれらの間の任意の数または範囲で増加される。

【０１３８】

本明細書で提供されるＲＮＡ分子の第１のポリヌクレオチド配列は、１つ以上のトガウイルス複製タンパク質をコードし得る。いくつかの態様では、本明細書で提供されるＲＮＡ分子の第１のポリヌクレオチドによってコードされる１つ以上のウイルス複製タンパク質は、アルファウイルスタンパク質である。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるＲＮＡ分子の第１のポリヌクレオチドによってコードされる１つ以上のウイルス複製タンパク質は、ルビウイルスタンパク質である。本明細書で提供されるＲＮＡ分子の第１のポリヌクレオチド配列は、任意のアルファウイルス複製タンパク質及び任意のルビウイルス複製タンパク質をコードし得る。例示的なアルファウイルス由来の複製タンパク質としては、ベネズエラウマ脳炎ウイルス（ＶＥＥＶ）、東部ウマ脳炎ウイルス（ＥＥＥＶ）、Ｅｖｅｒｇｌａｄｅｓウイルス（ＥＶＥＶ）、Ｍｕｃａｍｂｏウイルス（ＭＵＣＶ）、Ｓｅｍｌｉｋｉ森林ウイルス（ＳＦＶ）、Ｐｉｘｕｎａウイルス（ＰＩＸＶ）、Ｍｉｄｄｌｅｂｕｒｇウイルス（ＭＩＤＶ）、Ｃｈｉｋｕｎｇｕｎｙａウイルス（ＣＨＩＫＶ）、Ｏ’Ｎｙｏｎｇ－Ｎｙｏｎｇウイルス（ＯＮＮＶ）、Ｒｏｓｓ Ｒｉｖｅｒウイルス（ＲＲＶ）、Ｂａｒｍａｈ森林ウイルス（ＢＦＶ）、Ｇｅｔａｈウイルス（ＧＥＴＶ）、Ｓａｇｉｙａｍａウイルス（ＳＡＧＶ）、Ｂｅｂａｒｕウイルス（ＢＥＢＶ）、Ｍａｙａｒｏウイルス（ＭＡＹＶ）、Ｕｎａウイルス（ＵＮＡＶ）、Ｓｉｎｄｂｉｓウイルス（ＳＩＮＶ）、Ａｕｒａウイルス（ＡＵＲＡＶ）、Ｗｈａｔａｒｏａウイルス（ＷＨＡＶ）、Ｂａｂａｎｋｉウイルス（ＢＡＢＶ）、Ｋｙｚｙｌａｇａｃｈウイルス（ＫＹＺＶ）、西部ウマ脳炎ウイルス（ＷＥＥＶ）、Ｈｉｇｈｌａｎｄ Ｊウイルス（ＨＪＶ）、Ｆｏｒｔ Ｍｏｒｇａｎウイルス（ＦＭＶ）、Ｎｄｕｍｕウイルス（ＮＤＵＶ）、Ｓａｌｍｏｎｉｄアルファウイルス（ＳＡＶ）、Ｂｕｇｇｙ Ｃｒｅｅｋウイルス（ＢＣＲＶ）、及びそれらの任意の組み合わせに由来するタンパク質が挙げられる。例示的なルビウイルス複製タンパク質としては、風疹ウイルス由来のタンパク質が挙げられる。

【０１３９】

本明細書で提供されるＲＮＡ分子の第１のポリヌクレオチドによってコードされるウイルス複製タンパク質は、１つ以上のポリタンパク質として、または別々もしくは単一のタンパク質として発現させることができる。一般に、ポリタンパク質は、切断されて個々または別々のタンパク質を生成する前駆体タンパク質である。したがって、前駆体ポリタンパク質に由来するタンパク質は、単一のオープンリーディングフレーム（ＯＲＦ）から発現させることができる。本明細書で使用される場合、用語「ＯＲＦ」とは、開始コドン、一般に、ＡＴＧで始まり、かつ、例えば、ＴＡＡ、ＴＡＧ、またはＴＧＡなどの終止コドンで終わるヌクレオチド配列を指す。Ｔは、ＤＮＡに存在するが、Ｕは、ＲＮＡに存在す

ることが理解されるであろう。したがって、ＤＮＡのＡＴＧの開始コドンは、ＲＮＡのＡＵＧに対応し、ＤＮＡの終止コドンＴＡＡ、ＴＡＧ、及びＴＧＡは、ＲＮＡのＵＡＡ、ＵＡＧ、及びＵＧＡに対応する。さらに、本開示で提供される任意の配列の場合、Ｔは、ＤＮＡに存在するが、Ｕは、ＲＮＡに存在することが理解されるであろう。したがって、本明細書で提供される任意の配列の場合、ＤＮＡに存在するＴは、ＲＮＡ分子ではＵで置換され、ＲＮＡに存在するＵは、ＤＮＡ分子ではＴで置換される。

【０１４０】

ポリタンパク質を切断するプロテアーゼは、ウイルスプロテアーゼまたは細胞プロテアーゼであり得る。いくつかの態様では、本明細書で提供されるＲＮＡ分子の第１のポリヌクレオチドは、アルファウイルスｎｓＰ１タンパク質、アルファウイルスｎｓＰ２タンパク質、アルファウイルスｎｓＰ３タンパク質、アルファウイルスｎｓＰ４タンパク質、またはそれらの任意の組み合わせを含むポリタンパク質をコードする。他の態様では、本明細書で提供されるＲＮＡ分子の第１のポリヌクレオチドは、アルファウイルスｎｓＰ１タンパク質、アルファウイルスｎｓＰ２タンパク質、アルファウイルスｎｓＰ３タンパク質、またはそれらの任意の組み合わせ、及びアルファウイルスｎｓＰ４タンパク質を含むポリタンパク質をコードする。いくつかの態様では、ポリタンパク質は、ＶＥＥＶポリタンパク質である。他の態様では、アルファウイルスｎｓＰ１、ｎｓＰ２、ｎｓＰ３、及びｎｓＰ４タンパク質は、ＶＥＥＶタンパク質である。

【０１４１】

一態様では、本明細書で提供されるＲＮＡ分子の第１のポリヌクレオチドは、ｎｓＰ３タンパク質をコードする配列とｎｓＰ４タンパク質をコードする配列との間に終止コドンを欠いている。したがって、いくつかの態様では、本明細書で提供されるＲＮＡ分子の第１のポリヌクレオチドは、ｎｓＰ１、ｎｓＰ２、ｎｓＰ３、及びｎｓＰ４を含むＰ１２３４ポリタンパク質をコードする。本明細書で提供されるＲＮＡ分子の第１のポリヌクレオチドは、ｎｓＰ３タンパク質をコードする配列とｎｓＰ４タンパク質をコードする配列との間に終止コドンも含み得る。したがって、いくつかの態様では、本明細書で提供される核酸分子の第１のポリヌクレオチドは、例えば、終止コドンのリードスルーの結果として、ｎｓＰ１、ｎｓＰ２、及びｎｓＰ３を含むＰ１２３ポリタンパク質、ならびに、ｎｓＰ１、ｎｓＰ２、ｎｓＰ３、及びｎｓＰ４を含むＰ１２３４ポリタンパク質をコードする。他の態様では、本明細書で提供されるＲＮＡ分子の第１のポリヌクレオチドは、配列番号１８７の配列と、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９７．５％、少なくとも９８％、少なくとも９８．５％、少なくとも９９％、少なくとも９９．５％、少なくとも９９．６％、少なくとも９９．７％、少なくとも９９．８％、少なくとも９９．９％、及びそれらの間の任意の数または範囲の同一性を有するポリタンパク質をコードする。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される核酸分子の第１のポリヌクレオチドは、配列番号１８７の配列を有するポリタンパク質をコードする。一態様では、ｎｓＰ２及びｎｓＰ３タンパク質は、変異を含む。例示的な変異としては、ＶＥＥＶタンパク質のＧ１３０９Ｒ及びＳ１５８３Ｇ変異が挙げられる。別の態様では、ｎｓＰ１、ｎｓＰ２、及びｎｓＰ４タンパク質は、ＶＥＥＶタンパク質であり、ｎｓＰ３タンパク質は、Ｃｈｉｋｕｎｇｕｎｙａウイルス（ＣＨＩＫＶ）ｎｓＰ３タンパク質である。

【０１４２】

いくつかの実施形態では、第１のポリヌクレオチドは、配列番号６の配列に対して少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９７．５％、少なくとも９８％、少なくとも９８．５％、少なくとも９９％、少なくとも９９．５％、少なくとも９９．６％、少なくとも９９．７％、少なくとも９９．８％、または少なくとも９９．９％の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、第１のポリヌクレオチドは、配列番号６の配列を含む。いくつか

の実施形態では、第１のポリヌクレオチドは、配列番号４２の配列に対して、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９７．５％、少なくとも９８％、少なくとも９８．５％、少なくとも９９％、少なくとも９９．５％、少なくとも９９．６％、少なくとも９９．７％、少なくとも９９．８％、または少なくとも９９．９％の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、第１のポリヌクレオチドは、配列番号４２の配列を含む。

【０１４３】

５’非翻訳領域（５’ＵＴＲ）

本明細書で提供される核酸分子は、さらに、非翻訳領域（ＵＴＲ）を含み得る。例えば、５’ＵＴＲ及び３’ＵＴＲを含む非翻訳領域は、例えば、ＲＮＡの安定性及び／またはＲＮＡ翻訳、例えば、細胞及びウイルスのｍＲＮＡの翻訳の効率に影響を与え得る。５’ＵＴＲ及び３’ＵＴＲは、ウイルス由来の自己複製ＲＮＡまたはレプリコンを含む、ウイルスゲノムＲＮＡ及び自己複製ＲＮＡの安定性及び翻訳にも影響を与え得る。翻訳の安定性及び／または効率が、５’ＵＴＲ及び３’ＵＴＲの影響を受け得る例示的なウイルスゲノムＲＮＡとしては、プラス鎖ＲＮＡウイルスのゲノム核酸が挙げられる。プラス鎖ＲＮＡウイルスのゲノム核酸と、ウイルス由来の自己複製ＲＮＡまたはレプリコンを含む自己複製ＲＮＡの両方は、感染または細胞への導入時に翻訳することができる。

【０１４４】

いくつかの態様では、本明細書で提供される核酸分子は、さらに、５’非翻訳領域（５’ＵＴＲ）を含む。任意の５’ＵＴＲ配列が、本明細書で提供される核酸分子に含まれ得る。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される核酸分子は、ウイルス性５’ＵＴＲを含む。一態様では、本明細書で提供される核酸分子は、非ウイルス性５’ＵＴＲを含む。任意の非ウイルス性５’ＵＴＲ、例えば、任意の細胞または器官（筋肉、皮膚、皮下組織、肝臓、脾臓、リンパ節、抗原提示細胞などを含む）で発現される転写産物の５’ＵＴＲが、本明細書で提供される核酸分子に含まれ得る。別の態様では、本明細書で提供される核酸分子は、ウイルス性及び非ウイルス性配列を含む５’ＵＴＲを含む。したがって、本明細書で提供される核酸分子に含まれる５’ＵＴＲは、ウイルス性及び非ウイルス性５’ＵＴＲ配列の組み合わせを含み得る。いくつかの態様では、本明細書で提供される核酸分子に含まれる５’ＵＴＲは、１つ以上のウイルス複製タンパク質をコードする第１のポリヌクレオチドの上流または５’に位置する。他の態様では、５’ＵＴＲは、１つ以上のウイルス複製タンパク質をコードする、本明細書で提供される核酸分子の第１のポリヌクレオチドの５’またはその上流に位置し、第１のポリヌクレオチドは、本明細書で提供される核酸分子の第２のポリヌクレオチドの５’またはその上流に位置する。

【０１４５】

一態様では、本明細書で提供される核酸分子の５’ＵＴＲは、アルファウイルス５’ＵＴＲを含む。ベネズエラウマ脳炎ウイルス（ＶＥＥＶ）、東部ウマ脳炎ウイルス（ＥＥＥＶ）、Ｅｖｅｒｇｌａｄｅｓウイルス（ＥＶＥＶ）、Ｍｕｃａｍｂｏウイルス（ＭＵＣＶ）、Ｓｅｍｌｉｋｉ森林ウイルス（ＳＦＶ）、Ｐｉｘｕｎａウイルス（ＰＩＸＶ）、Ｍｉｄｄｌｅｂｕｒｇウイルス（ＭＩＤＶ）、Ｃｈｉｋｕｎｇｕｎｙａウイルス（ＣＨＩＫＶ）、Ｏ’Ｎｙｏｎｇ－Ｎｙｏｎｇウイルス（ＯＮＮＶ）、Ｒｏｓｓ Ｒｉｖｅｒウイルス（ＲＲＶ）、Ｂａｒｍａｈ森林ウイルス（ＢＦＶ）、Ｇｅｔａｈウイルス（ＧＥＴＶ）、Ｓａｇｉｙａｍａウイルス（ＳＡＧＶ）、Ｂｅｂａｒｕウイルス（ＢＥＢＶ）、Ｍａｙａｒｏウイルス（ＭＡＹＶ）、Ｕｎａウイルス（ＵＮＡＶ）、Ｓｉｎｄｂｉｓウイルス（ＳＩＮＶ）、Ａｕｒａウイルス（ＡＵＲＡＶ）、Ｗｈａｔａｒｏａウイルス（ＷＨＡＶ）、Ｂａｂａｎｋｉウイルス（ＢＡＢＶ）、Ｋｙｚｙｌａｇａｃｈウイルス（ＫＹＺＶ）、西部ウマ脳炎ウイルス（ＷＥＥＶ）、Ｈｉｇｈｌａｎｄ Ｊウイルス（ＨＪＶ）、Ｆｏｒｔ Ｍｏｒｇａｎウイルス（ＦＭＶ）、Ｎｄｕｍｕウイルス（ＮＤＵＶ）、Ｓａｌｍｏｎｉｄアルファウイルス（ＳＡＶ）、またはＢｕｇｇｙ Ｃｒｅｅｋウイルス（ＢＣＲＶ）由来の５’ＵＴＲ配列を含む、任意のアルファウイルスの５’ＵＴＲが、本明細書で提供される

核酸分子に含まれ得る。別の態様では、５’ＵＴＲは、例えば、配列番号５の配列または配列番号４１の配列に対して、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９７．５％、少なくとも９８％、少なくとも９８．５％、少なくとも９９％、少なくとも９９．５％、少なくとも９９．６％、少なくとも９９．７％、少なくとも９９．８％、少なくとも９９．９％、及びそれらの間の任意の数または範囲の同一性を有する配列を含む。さらに別の態様では、５’ＵＴＲは、配列番号５または配列番号４１の配列を含む。

【０１４６】

いくつかの実施形態では、５’ＵＴＲは、ヒトＩＬ－６、アラニンアミノトランスフェラーゼ１、ヒトアポリポタンパク質Ｅ、ヒトフィブリノーゲンアルファ鎖、ヒトトランスサイレチン、ヒトハプトグロビン、ヒトアルファ－１－アンチキモトリプシン、ヒトアンチトロンビン、ヒトアルファ－１－アンチトリプシン、ヒトアルブミン、ヒトベータグロビン、ヒト補体Ｃ３、ヒト補体Ｃ５、ＳｙｎＫ（シアノバクテリア、Ｓｙｎｅｃｈｏｃｙｓｔｉｓ種に由来するチラコイドカリウムチャネルタンパク質）、マウスベータグロビン、マウスアルブミン、及びタバコエッチウイルス、または上述のいずれかの断片の５’ＵＴＲから選択される配列を含む。好ましくは、５’ＵＴＲは、タバコエッチウイルス（ＴＥＶ）に由来する。一態様では、５’ＵＴＲは、配列番号３５または配列番号４９の配列に対して、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９７．５％、少なくとも９８％、少なくとも９８．５％、少なくとも９９％、少なくとも９９．５％、少なくとも９９．６％、少なくとも９９．７％、少なくとも９９．８％、少なくとも９９．９％、及びそれらの間の任意の数または範囲の同一性を有する配列を含む。別の態様では、５’ＵＴＲは、配列番号３５または配列番号４９の配列を含む。

【０１４７】

本明細書に記載のｍＲＮＡまたは任意の他のＲＮＡは、本明細書で提供される任意の５’ＵＴＲ配列を含み得る。例えば、本明細書に記載のＲＮＡは、Ａｒａｂｉｄｏｐｓｉｓ ｔｈａｌｉａｎａにより発現される遺伝子に由来する５’ＵＴＲ配列を含み得る。いくつかの態様では、Ａｒａｂｉｄｏｐｓｉｓ ｔｈａｌｉａｎａにより発現される遺伝子の５’ＵＴＲ配列は、ＡＴ１Ｇ５８４２０である。５ＵＴＲ及び３’ＵＴＲの例は、ＰＣＴ／ＵＳ２０１８／０３５４１９に記載され、その内容は、参照により本明細書に援用される。例示的な５’ＵＴＲ配列としては、表１に示す配列番号１８９～２１８の配列が挙げられる。

【表１－１】

表１．例示的な５’ＵＴＲ配列

名称	配列	配列番号
TEV	UCAACACAACAUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUC AAGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCU UUUAAAGCAAAAGCAAUUUUCUGAAAAUUUUCACCAUUU ACGAACGAUAG	配列番号 189
AT1G58420	AUUAUUACAUCAAAACAAAAAGCCGCCA	配列番号 190
ARC5-2	CUUAAGGGGGCGCUGCCUACGGAGGUGGCAGCCAUCUCCU UCUCGGCAUCAAGCUUACCAUGGUGCCCCAGGCCCUGCUC UUGGUCCCGCUGCUGGUGUUCCCCCUCUGCUUCGGCAAGU UCCCCAUCUACACCAUCCCCGACAAGCUGGGGCCGUGGAG CCCCAUCGACAUCCACCACCUGUCCUGCCCCAACAACCUCG UGGUCGAGGACGAGGGCUGCACCAACCUGAGCGGGUUCUC CUAC	配列番号 191
HCV	UGAGUGUCGU ACAGCCUCCA GGCCCCCCCC UCCCGGGAGA GCCAUAGUGG UCUGCGGAACCGGUGAGUAC ACCGGAAUUG CCGGGAAGAC UGGGUCCUUU CUUGGAUAAA CCCACUCUAUGCCCGGCCAU UUGGGCGUGC CCCCGCAAGA CUGCUAGCCG AGUAGUGUUG GGUUGCG	配列番号 192
ヒトアルブミン	AAUUAUUGGUUAAAGAAGUAUAUUAGUGCUAAUUUCCCU CCGUUUGUCCUAGCUUUUCUCUUCUGUCAACCCCACACGC CUUUGGCACA	配列番号 193
EMCV	CUCCCUCCCC CCCCCCUAAC GUUACUGGCC GAAGCCGCUU GGAAUAAGGC CGGUGUGCGU UUGUCUAUAU GUUAUUUUCC ACCAUAUUGC CGUCUUUUGG CAAUGUGAGG GCCCGGAAAC CUGGCCCUGU CUUCUUGACG AGCAUUCCUA GGGGUCUUUC CCCUCUCGCC AAAGGAAUGC AAGGUCUGUU GAAUGUCGUG AAGGAAGCAG UUCCUCUGGA AGCUUCUUGA AGACAAACAA CGUCUGUAGC GACCCUUUGC AGGCAGCGGA ACCCCCCACC UGGCGACAGG UGCCUCUGCG GCCAAAAGCC ACGUGUAUAA GAUACACCUG CAAAGGCGGC ACAACCCCAG UGCCACGUUG UGAGUUGGAU AGUUGUGGAA AGAGUCAAAU GGCUCUCCUC AAGCGUAUUC AACAAGGGGC UGAAGGAUGC CCAGAAGGUA CCCCAUUGUA UGGGAUCUGA UCUGGGGCCU CGGUGCACAU GCUUUACGUG UGUUUAGUCG AGGUUAAAAA ACGUCUAGGC CCCCCGAACC ACGGGGACGU GGUUUUCCUU UGAAAAACAC GAUGAUAAU	配列番号 194
AT1G67090	CACAAAGAGUAAAGAAGAACA	配列番号 195
AT1G35720	AACACUAAAAGUAGAAGAAAA	配列番号 196

【表１－２】

名称	配列	配列番号
AT5G45900	CUCAGAAAGAUAAGAUCAGCC	配列番号 197
AT5G61250	AACCAAUCGAAAGAAACCAAA	配列番号 198
AT5G46430	CUCUAAUCACCAGGAGUAAAA	配列番号 199
AT5G47110	GAGAGAGAUCUUAACAAAAAA	配列番号 200
AT1G03110	UGUGUAACAACAACAACAACA	配列番号 201
AT3G12380	CCGCAGUAGGAAGAGAAAGCC	配列番号 202
AT5G45910	AAAAAAAAAAGAAAUCAUAAA	配列番号 203
AT1G07260	GAGAGAAGAAAGAAGAAGACG	配列番号 204
AT3G55500	CAAUUAAAAAUACUUACCAAA	配列番号 205
AT3G46230	GCAAACAGAGUAAGCGAAACG	配列番号 206
AT2G36170	GCGAAGAAGACGAACGCAAAG	配列番号 207
AT1G10660	UUAGGACUGUAUUGACUGGCC	配列番号 208
AT4G14340	AUCAUCGGAAUUCGGAAAAAG	配列番号 209
AT1G49310	AAAACAAAAGUUAAAGCAGAC	配列番号 210
AT4G14360	UUUAUCUCAAAUAAGAAGGCA	配列番号 211
AT1G28520	GGUGGGGAGGUGAGAUUUCUU	配列番号 212
AT1G20160	UGAUUAGGAAACUACAAAGCC	配列番号 213
AT5G37370	CAUUUUUCAAUUUCAUAAAAC	配列番号 214
AT4G11320	UUACUUUUAAGCCCAACAAAA	配列番号 215
AT5G40850	GGCGUGUGUGUGUGUUGUUGA	配列番号 216
AT1G06150	GUGGUGAAGGGGAAGGUUUAG	配列番号 217
AT2G26080	UUGUUUUUUUUUGGUUUGGUU	配列番号 218

【０１４８】

配列番号２３３～２７９のさらなる例示的な５’ＵＴＲ配列を表２に示す。

【表２－１】

表２．例示的な５’ＵＴＲ配列

配列番号	配列	配列/名称
233	AACUUAAAAAAAAAAAUCAAA	Synechocystis 種 PCC6803 カリウムチャネル (SynK)
234	UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCACUAUAGGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACC	合成配列
235	CACAUUUGCUUCUGACAUAGUUGUGUUGACUCACAACCCCAGAAACAGACAUC	マウスベータグロビン
236	ACAUUUGCUUCUGACACAACUGUGUUCACUAGCAACCUCAAACAGACACC	ヒトベータグロビン
237	UGCACACAGAUCACCUUUCCUAUCAACCCCACUAGCCUCUGGCAAA	マウスアルブミン
238	CAUAAACCCUGGCGCGCUCGCGGGCCGGCACUCUUCUGGUCCCCACAGACUCAGAGAGAACCCACC	ヒトアルファグロビン
239	AUAAAAAGACCAGCAGAUGCCCCACAGCACUGCUCUUCCAGAGGCAAGACCAACCAAG	ヒトハプトグロビン
240	AGACAAGGUUCAUAUUUGUAUGGGUUACUUAUUCUCUCUUUGUUGACUAAGUCAAUAAUCAGAAUCAGCAGGUUUGCAGUCAGAUUGGCAGGGAUAAGCAGCCUAGCUCAGGAGAAGUGAGUAUAAAAGCCCCAGGCUGGGAGCAGCCAUCACAGAAGUCCACUCAUUCUUGGCAGG	ヒトトランスサイレチン
241	AGAUAAAAAGCCAGCUCCAGCAGGCGCUGCUCACUCCUCCCCAUCCUCUCCCUCUGUCCCUCUGUCCCUCUGACCCUGCACUGUCCCAGCACC	ヒト補体 C3
242	UAUAUCCGUGGUUUCCUGCUACCUCCAACC	ヒト補体 C5
243	GGCACCACCACUGACCUGGGACAGUGAAUCGACA	ヒトアルファ-1-アンチトリプシン

【表２－２】

配列番号	配列	配列/名称
244	AUUCAUGAAAAUCCACUACUCCAGACAGACGGCUUUGGAAUCCACCAGCUACAUCCAGCUCCCUGAGGCAGAGUUGAGA	ヒトアルファ-1-アンチキモトリプシン
245	AAUAUUAGAGUCUCAACCCCCAAUAAAUAUAGGACUGGAGAUGUCUGAGGCUCAUUCUGCCCUCGAGCCCACCGGGAACGAAAGAGAAGCUCUAUCUCCCCUCCAGGAGCCCAGCU	ヒトインターロイキン６
246	AGGAUGGGAACUAGGAGUGGCAGCAAUCCUUUCUUUCAGCUGGAGUGCUCCUCAGGAGCCAGCCCCACCCUUAGAAAAG	ヒトフィブリノーゲンアルファ鎖
247	AGGGGGAGCCCUAUAAUUGGACAAGUCUGGGAUCCUUGAGUCCUACUCAGCCCCAGCGGAGGUGAAGGACGUCCUUCCCCAGGAGCCGACUGGCCAAUCACAGGCAGGAAG	ヒトアポリポタンパク質Ｅ
248	AGACGGGUGGGGCGGGGCCCAACUGUCCCCAGCUCCUUCAGCCCUUUCUGUCCCUCCCAGUGAGGCCAGCUGCGGUGAAGAGGGUGCUCUCUUGCCUGGAGUUCCCUCUGCUACGGCUGCCCCCUCCCAGCCCUGGCCCACUAAGCCAGACCCAGCUGUCGCCAUUCCCACUUCUGGUCCUGCCACCUCCUGAGCUGCCUUCCCGCCUGGUCUGGGUAGAGUC	アラニンアミノトランスフェラーゼ１
249	CAGAUCGCCUGGAGACGCCAUCCACGCUGUUUUGACCUCCAUAGAAGACACCGGGACCGAUCCAGCCUCCGCGGCCGGGAACGGUGCAUUGGAACGCGGAUUCCCCGUGCCAAGAGUGACUCACCGUCCUUGACACG	HHV

【表２－３】

配列番号	配列	配列/名称
250	GGGAGAAAGCUUACCAUGGUGCCCCAGGCCCUGCUCUUGGUCCCGCUGCUGGUUUCCCCCUCUGCUUCGGCAAGUUCCCCAUCUACACCAUCCCCGACAAGCUGGGGCCGUGGAGCCCCAUCGACAUCCACCACCUGUCCUGCCCCAACAACCUCGUGGUCGAGGACGAGGGCUGCACCAACCUGAGCGGGUUCUCCUAC	ARC5-1
251	GGGGCGCUGCCUACGGAGGUGGCAGCCAUCUCCUUCUCGGCAUCAAGCUUACCAUGGUGCCCCAGGCCCUGCUCUUGGUCCCGCUGCUGGUGUUCCCCCUCUGCUUCGGCAAGUUCCCCAUCUACACCAUCCCCGACAAGCUGGGGCCGUGGAGCCCCAUCGACAUCCACCACCUGUCCUGCCCCAACAACCUCGUGGUCGAGGACGAGGGCUGCACCAACCUGAGCGGGUUCUCCUAC	ARC5-2
252	GAAUAAAUGUAUAGGGGGAAAGGCAGGAGCCUUGGGGUCGAGGAAAACAGGUAGGGUAUAAAAAGGGCACGCAAGGGACCAAGUCCAGCAUCCUAGAGUCCAGAUUCCAAACUGCUCAGAGUCCUGUGGACAGAUCACUGCUUGGCA	マウス成長ホルモン
253	GACACUUCUGAUUCUGACAGACUCAGGAAGAAACC	マウスヘモグロビンアルファ
254	UGCAAACACAGAAAUGGAGGAGGAGGGGAAGGAGGAGGAGGAGGAGAAGGAGGAGGAGGUGGUGGUGGUGGUGGUGGGAUAAAACCCCUGAGGCAUAAAGGGCUCGGCCGGAGUCAGCACAGCCCAGCCCUUCCAGAGAGAGGCAAGAGAGGUCCACG	マウスハプトグロビン

【表２－４】

配列番号	配列	配列/名称
255	CUAAUCUCCCUAGGCAAGGUUCAUAUUUGUGU AGGUUACUUAUUCUCCUUUUGUUGACUAAGUC AAUAAUCAGAAUCAGCAGGUUUGGAGUCAGCU UGGCAGGGAUCAGCAGCCUGGGUUGGAAGGAG GGGGUAUAAAAGCCCCUUCACCAGGAGAAGCCG UCACACAGAUCCACAAGCUCCUGACAGG	マウストランスサイレチン
256	AUAGGUAAUUUUAGAAAUAGAUCUGAUUUGUA UCUGAGACAUUUUAGUGAAGUGGUGAGAUAUA AGACAUAAUCAGAAGACAUAUCUACCUGAAGA CUUUAAGGGGAGAGCUCCCUCCCCCACCUGGCC UCUGGACCUCUCAGAUUUAGGGGAAAGAACCA GUUUUCGGAGUGAUCGUCUCAGUCAGCACCAUC UCUGUAGGAGCAUCGGCC	マウスアンチトロンビン
257	AGAGAGGAGAGCCAUAUAAAGAGCCAGCGGCU ACAGCCCC AGCUCGCCUCUGCCCACCCCUGCCCCUUACCCC UUCAUUCCUUCCACCUU UUUCCUUCACU	マウス補体 C3
258	UUUAAAAGGAAAGUGGUUACAGGGAGGCCAUG CCCAUGGGUUU	マウス補体 C5
259	AGUCCUUAGACUGCACAGCAGAACAGAAGGCAU G	マウスヘプシジン
260	CCCCCAUAUCCCCCUUGGCUCCCAUUGCUUAAA UACAGACUAGGACAGGGCUCUGUCUCCUCAGCC UCGGUCACCACCCAGCUCUGGGACAGCAAGCUG AAA	マウスアルファ-1-アンチトリプシン
261	AGUCAGUCCUCCUUCGCUUCAGCUCCAGUUCUC CUCAUGAGCCAUCCCUAAACGCAGACACC	マウスフィブリノーゲンアルファ鎖

【表２－５】

配列番号	配列	配列/名称
262	UUUCCUCUGCCCUGCUGUGAAGGGGGAGAGAACAACCCGCCUCGUGACAGGGGGCUGGCACAGCCCGCCCUAGCCCUGAGGAGGGGGCGGGACAGGGGGAGUCCUAUAAUUGGACCGGUCUGGGAUCCGAUCCCCUGCUCAGACCCUGGAGGCUAAGGACUUGUUUCGGAAGGAGCUGACUGGCCAAUCACAAUUGCGAAG	アポリポタンパク質 E
263	GGCCGGCCACCGGGUUUGGGAGCAGCCCAGGCUCACCUUAACCGGAGCGGUGCGGACGGUCCCGCGGCGACAGGGCUAAUCUCGGCAGGUUCGCG	アラニンアミノトランスフェラーゼ
264	GUCCUGGACUGACUCCCACAACUCUGCCAGUCUCCAGCCCCUGCCCUUCAGUGGUACAG	チトクロム P450, ファミリー1(CYP1A2)
265	UUUAAGUCAACACCAGGAACUAGGACACAGUUGUCCAGGUGCUGUUGGCCAGUCCCAAC	プラスミノーゲン
266	AAGGAGCUGGGGAGUGGAGUGUAGGCACUAUAACCUGAAAGACGUGGUCCUGACAGGAGGACAAUUCUAUUCCCUACCAAA	マウス主要尿タンパク質 3 (MUP3)
267	ACCAGCCAGAAGCCACAGUCUCAUC	マウス FVII
268	AAACAGAGCAGGCAGGGGCCCUGAUUCACUGGCCGCUGGGGCCAGGGUUGGGGGCUGGGGGUGCCCACAGAGCUUGACUAGUGGGAUUUGGGGGGGCAGUGGGUGCAGCGAGCCCGGUCCGUUGACUGCCAGCCUGCCGGCAGGUAGACACCGGCCGUGGGUGGGGGAGGCGGCUAGCUCAGUGGCCUUGGGCCGCGUGGCCUGGUGGCAGCGGAGCC	HNF-1 アルファ

【表２－６】

配列番号	配列	配列/名称
269	GGACUUCAGCAGGACUGCUCGAAACAUCCCACU UCCAGCACUGCCUGCGGUGAAGGAACCAGCAGC C	マウスアルファ-フェトプロテイン
270	AGGGCCUCGUGGGGGGCGGGAAGGUACUGUCCC AUAUAAGCCUCUGCUCUUGGGGCUCAACCGCUC GCACCCGCUGCGCUGCACAGGGGGAGAAAAGGA GCCCAGGGUGUGAGCCGGACAACUUCUGGUCCU CUCCUUCCAUCUCCUUACCGGCGUCCCCACCUC AGGACUUUUCCCGCAGGCUGCGAGGGGACCCAC AGUUCGUGGCCACUUGCCUCCUGGGGAGGGCGA CUCUCCUCCCAUCCACUCAAG	マウスフィブロネクチン
271	GGGGGAAAAAAAAACAGCCAAAAUAUGCCAAA AAGCUUCUCACAACAGCUCCUCAGUAGAAGCAG GGGCCACUUGGGAAAGCCAGGGCCUGGACGCUA AUGUUCCAGGCUACAUCAUAGGUCCCUUUUCGC UCAGUGAGGCCACCAUCACCACACCAUGGCCAC GUAGGCCUCCAGCCAGGGCAACAGGACCUGGAG GCCACCCAAGACUGCAGCUGGCUGCCGCUGGGU CCCCGGGCCAGCUCUUGGCCCCG	マウスレチノール結合タンパク質 4, 血漿 (RBP4)
272	GAACCGCGGCGAGGAGGGGGGUCGGAGGCCCAG ACUUAUAAAGGCUGCUGGACCCGCGCUACCCGC CAGACCCCGCCGCCCGGAUCCCCCGCGCUGCCU GUCGCCCCACGUGACCACACUACUAAGCUUGGU CGCC	マウスリン脂質輸送タンパク質 (PLTP)
273	AGGGACUCAUCAACCAGGCCUGGCCUCUGAGUU CAACGCAGAGCUAGCUGGGAAAUGUUCCGGAU GUUGGCCAAGGCCAGUGUGACGCUGGGCUCCAG AGCGGCAGGUUGGGUCCGGACC	マウスアラニン-グリオキシレートアミノトランスフェラーゼ (AGXT)

【表２－７】

配列番号	配列	配列/名称
274	GCUGCCCCUGUGCUGACUGCUGACAGCUGACUG ACGCUCGCAGCUAGCAGGUACUUCUGGGUUGCU AGCCCAGAGCCCUGGGCCGGUGACCCUGUUUUC CCUACUUCCCGUCUUUGACCUUGGGUGCCUUCC AACCUUCUGUUGCC	アルデヒドデヒドロゲナーゼ１ファミリー, メンバーL1 (ALDH1L1)
275	GGGUGCUAAAAGAAUCACUAGGGUGGGGAGGC GGUCCCAGUGGGGCGGGUAGGGGUGUGUGCCA GGUGGUACCGGGUAUUGGCUGGAGGAAGGGCA GCCCGGGGUUCGGGGCGGUCCCUGAAUCUAAAG GCCCUCGGCUAGUCUGAUCCUUGCCCUAAGCAU AGUCCCGUUAGCCAACCCCCUACCCGCCGUGGG CUCUGCUGCCCGGUGCUCGUCAGC	フマリルアセト酢酸ヒドロラーゼ (FAH)
276	AGGAGGACCUUGGCCAGCGGGCAGAAUGGCAG UUGGUAGAGGAAGGGAGCAAGGGGGUGUUUCC UGGGACAGGGGGGCGGAGACCUGGAGACUAUA GGCUCCCCCAGGACUCAAGUUCAUUGAGUUUCU GCAGACACUGAACGGCUUUCAGUCUUCCCGCUG UGACUAUCACCUGUGGGCUCCACCUGCCUGCAC CUUUAGUCAGCACCUUUAGCCAGCACCUGCGCC AGACCCCAGCA	フルクトースビスホスファターゼ１ (FBP1)
277	AGGCGCCGGUCAGG	マウスグリシンN-メチルトランスフェラーゼ (GNMT)
278	ACCAUCAACC	マウス4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ (HPD)
279	UCUGCCCCACCCUGUCCUCUGGAACCUCUGCGA GAUUUAGAGGAAAGAACCAGUUUUCAGGCGGA UUGCCUCAGAUCACACUAUCUCCACUUGCCCAG CCCUGUG GAAGAUUAGCGGCC	ヒトアンチトロンビン

【０１４９】

３’非翻訳領域（３’ＵＴＲ）

いくつかの態様では、本明細書で提供される核酸分子は、さらに、３’非翻訳領域（３’ＵＴＲ）を含む。任意の３’ＵＴＲ配列が、本明細書で提供される核酸分子に含まれ得る。一態様では、本明細書で提供される核酸分子は、ウイルス性３’ＵＴＲを含む。別の態様では、本明細書で提供される核酸分子は、非ウイルス性３’ＵＴＲを含む。任意の非ウイルス性３’ＵＴＲ、例えば、任意の細胞または器官（筋肉、皮膚、皮下組織、肝臓、脾臓、リンパ節、抗原提示細胞などを含む）で発現される転写産物の３’ＵＴＲが、本明細書で提供される核酸分子に含まれ得る。いくつかの態様では、本明細書で提供される核酸分子は、ウイルス性及び非ウイルス配列を含む３’ＵＴＲを含む。したがって、本明細書で提供される核酸分子に含まれる３’ＵＴＲは、ウイルス性及び非ウイルス性３’ＵＴＲ配列の組み合わせを含み得る。一態様では、３’ＵＴＲは、第１の抗原タンパク質またはその断片をコードする第１の導入遺伝子を含む、本明細書で提供される核酸分子の第２のポリヌクレオチドの３’またはその下流に位置する。別の態様では、３’ＵＴＲは、第１の抗

原タンパク質またはその断片をコードする第１の導入遺伝子を含む、本明細書で提供される核酸分子の第２のポリヌクレオチドの３’またはその下流に位置し、第２のポリヌクレオチドは、本明細書で提供される核酸分子の第１のポリヌクレオチドの３’またはその下流に位置する。

【０１５０】

一態様では、本明細書で提供される核酸分子の３’ＵＴＲは、アルファウイルス３’ＵＴＲを含む。ベネズエラウマ脳炎ウイルス（ＶＥＥＶ）、東部ウマ脳炎ウイルス（ＥＥＥＶ）、Ｅｖｅｒｇｌａｄｅｓウイルス（ＥＶＥＶ）、Ｍｕｃａｍｂｏウイルス（ＭＵＣＶ）、Ｓｅｍｌｉｋｉ森林ウイルス（ＳＦＶ）、Ｐｉｘｕｎａウイルス（ＰＩＸＶ）、Ｍｉｄｄｌｅｂｕｒｇウイルス（ＭＩＤＶ）、Ｃｈｉｋｕｎｇｕｎｙａウイルス（ＣＨＩＫＶ）、Ｏ’Ｎｙｏｎｇ－Ｎｙｏｎｇウイルス（ＯＮＮＶ）、Ｒｏｓｓ Ｒｉｖｅｒウイルス（ＲＲＶ）、Ｂａｒｍａｈ森林ウイルス（ＢＦＶ）、Ｇｅｔａｈウイルス（ＧＥＴＶ）、Ｓａｇｉｙａｍａウイルス（ＳＡＧＶ）、Ｂｅｂａｒｕウイルス（ＢＥＢＶ）、Ｍａｙａｒｏウイルス（ＭＡＹＶ）、Ｕｎａウイルス（ＵＮＡＶ）、Ｓｉｎｄｂｉｓウイルス（ＳＩＮＶ）、Ａｕｒａウイルス（ＡＵＲＡＶ）、Ｗｈａｔａｒｏａウイルス（ＷＨＡＶ）、Ｂａｂａｎｋｉウイルス（ＢＡＢＶ）、Ｋｙｚｙｌａｇａｃｈウイルス（ＫＹＺＶ）、西部ウマ脳炎ウイルス（ＷＥＥＶ）、Ｈｉｇｈｌａｎｄ Ｊウイルス（ＨＪＶ）、Ｆｏｒｔ Ｍｏｒｇａｎウイルス（ＦＭＶ）、Ｎｄｕｍｕウイルス（ＮＤＵＶ）、Ｓａｌｍｏｎｉｄアルファウイルス（ＳＡＶ）、またはＢｕｇｇｙ Ｃｒｅｅｋウイルス（ＢＣＲＶ）由来の３’ＵＴＲ配列を含む、任意のアルファウイルスの３’ＵＴＲが、本明細書で提供される核酸分子に含まれ得る。別の態様では、３’ＵＴＲは、例えば、配列番号９の配列または配列番号４５の配列に対して、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９７．５％、少なくとも９８％、少なくとも９８．５％、少なくとも９９％、少なくとも９９．５％、少なくとも９９．６％、少なくとも９９．７％、少なくとも９９．８％、少なくとも９９．９％、及びそれらの間の任意の数または範囲の同一性を有する配列を含む。さらに別の態様では、３’ＵＴＲは、さらにポリＡ配列を含む。さらなる態様では、３’ＵＴＲは、配列番号９または配列番号４５の配列を含む。さらに別の態様では、３’ＵＴＲは、例えば、配列番号８の配列または配列番号４４の配列を含む。

【０１５１】

いくつかの実施形態では、３’ＵＴＲは、アラニンアミノトランスフェラーゼ１、ヒトアポリポタンパク質Ｅ、ヒトフィブリノーゲンアルファ鎖、ヒトハプトグロビン、ヒトアンチトロンビン、ヒトアルファグロビン、ヒトベータグロビン、ヒト補体Ｃ３、ヒト成長因子、ヒトヘプシジン、ＭＡＬＡＴ－１、マウスベータグロビン、マウスアルブミン、及びＸｅｎｏｐｕｓベータグロビン、または上述のいずれかの断片の３’ＵＴＲから選択される配列を含む。いくつかの実施形態では、３’ＵＴＲは、Ｘｅｎｏｐｕｓベータグロビンに由来する。本明細書で提供される任意の３’ＵＴＲは、以下にさらに詳述するように、ポリＡテールを含み得る。いくつかの実施形態では、３’ＵＴＲは、配列番号３６、配列番号３７、配列番号５０、または配列番号５１の配列に対して、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９７．５％、少なくとも９８％、少なくとも９８．５％、少なくとも９９％、少なくとも９９．５％、少なくとも９９．６％、少なくとも９９．７％、少なくとも９９．８％、少なくとも９９．９％、及びそれらの間の任意の数または範囲の同一性を有する配列を含む。いくつかの実施形態では、３’ＵＴＲは、配列番号３６、配列番号３７、配列番号５０、または配列番号５１の配列を含む。本明細書で提供される３’ＵＴＲは、自己複製ＲＮＡ及びｍＲＮＡ分子を含む、本明細書で提供される任意のＲＮＡ分子に含まれ得る。例示的な３’ＵＴＲ配列は、表３に示すように、配列番号２１９～２２５を含む。

【表３】

表３．３’ＵＴＲ配列

名称	配列	配列番号
XBG	CUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUACCACUAAACCAG CCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUA AUACCAACUUACACUUACAAAAUGUUGUCCCCCAAAA UGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGU UUCUUCACAU	配列番号 219
ヒトハプトグロビン	UGCAAGGCUGGCCGGAAGCCCUUGCCUGAAAGCAAGA UUUCAGCCUGGAAGAGGGCAAAGUGGACGGGAGUGG ACAGGAGUGGAUGCGAUAAGAUGUGGUUUGAAGCUG AUGGGUGCCAGCCCUGCAUUGCUGAGUCAAUCAAUAA AGAGCUUUCUUUUGACCCAU	配列番号 220
ヒトアポリポタンパク質Ｅ	ACGCCGAAGCCUGCAGCCAUGCGACCCCACGCCACCCC GUGCCUCCUGCCUCCGCGCAGCCUGCAGCGGGAGACC CUGUCCCCGCCCCAGCCGUCCUCCUGGGGUGGACCCU AGUUUAAUAAAGAUUCACCAAGUUUCACGCA	配列番号 221
HCV	UAGAGCGGCAAACCCUAGCUACACUCCAUAGCUAGUU UCUUUUUUUUUUGUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUU UUUUUUUUUUUUUUUUCCUUUCUUUUCCUUCUUUUU UUCCUCUUUUCUUGGUGGCUCCAUCUUAGCCCUAGUC ACGGCUAGCUGUGAAAGGUCCGUGAGCCGCAUGACUG CAGAGAGUGCCGUAACUGGUCUCUCUGCAGAUCAUGU	配列番号 222
マウスアルブミン	ACACAUCACAACCACAACCUUCUCAGGCUACCCUGAG AAAAAAAGACAUGAAGACUCAGGACUCAUCUUUUCUG UUGGUGUAAAAUCAACACCCUAAGGAACACAAAUUUC UUUAAACAUUUGACUUCUUGUCUCUGUGCUGCAAUUA AUAAAAAAUGGAAAGAAUCUAC	配列番号 223
ヒトアルファグロビン	GCUGGAGCCUCGGUAGCCGUUCCUCCUGCCCGCUGGG CCUCCCAACGGGCCCUCCUCCCCUCCUUGCACCGGCCC UUCCUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCAGCA	配列番号 224
EMCV	UAGUGCAGUCAC UGGCACAACG CGUUGCCCGG UAAGCCAAUC GGGUAUACAC GGUCGUCAUACUGCAGACAG GGUUCUUCUA CUUUGCAAGA UAGUCUAGAG UAGUAAAAUA AAUAGUAUAAG	配列番号 225

【０１５２】

配列番号２８０～３１７の追加の例示的な３’ＵＴＲ配列を表４に示す。

【表４－１】

表４．例示的な３’ＵＴＲ配列

配列番号	配列	配列/名称
280	ACCCCCUUUCCUGCUCUUGCCUGUGAACAAUGGUUAAUUGUUCCCAAGAGAGCAUCUGUCAGUUGUUGGCAAAAUGAUAAAGACAUUUGAAAAUCUGUCUUCUGACAAAUAAAAAGCAUUUAUUUCACUGCAAUGAUGUUUU	マウスベータグロビン
281	GCUCGCUUUCUUGCUGUCCAAUUUCUAUUAAAGGUUCCUUUGUUCCCUAAGUCCAACUACUAAACUGGGGGGAUAUUAUGAAGGGCCUUGAGCAUCUGGAUUCUGCCUAAUAAAAAACAUUUAUUUUCAUUGCAA	ヒトベータグロビン
282	UGGCAUCCCUGUGACCCCUCCCCAGUGCCUCUCCUGGCCCUGGAAGUUGCCACUCCAGUGCCCACCAGCCUUGUCCUAAUAAAAUUAAGUUGCAUCAUUUUGUCUG	ヒト成長因子
283	AAUGUUCUUAUUCUUUGCACCUCUUCCUAUUUUUGGUUUGUGAACAGAAGUAAAAAUAAAUACAAACUACUUCCAUCUCA	ヒトアンチトロンビン
284	CCACACCCCCAUUCCCCCACUCCAGAUAAAGCUUCAGUUAUAUCUCACGUGUCUGGAGUUCUUUGCCAAGAGGGAGAGGCUGAAAUCCCCAGCCGCCUCACCUGCAGCUCAGCUCCAUCCUACUUGAAACCUCACCUGUUCCCACCGCAUUUUCUCCUGGCGUUCGCCUGCUAGUGUG	ヒト補体C3
285	AACCUACCUGCCCUGCCCCCGUCCCCUCCCUUCCUUAUUUAUUCCUGCUGCCCCAGAACAUAGGUCUUGGAAUAAAAUGGCUGGUUCUUUUGUUUUCCAAA	ヒトヘプシジン

【表４－２】

配列番号	配列	配列/名称
286	ACUAAGUUAAAUAUUUCUGCACAGUGUUCCCAUGGCCCCUUGCAUUUCCUUCUUAACUCUCUGUUACACGUCAUUGAAACUACACUUUUUUGGUCUGUUUUUGUGCUAGACUGUAAGUUCCUUGGGGGGCAGGGCCUUUGUCUGUCUCAUCUCUGUAUUCCCAAAUGCCUAACAGUACAGAGCCAUGACUCAAUAAAUACAUGUUAAAUGGAUGAAUGAAUUCCUCUGAAACUCU	ヒトフィブリノーゲンアルファ鎖
287	GCACCCCAGCUGGGGCCAGGCUGGGUCGCCCUGGACUGUGUGCUCAGGAGCCCUGGGAGGCUCUGGAGCCCACUGUACUUGCUCUUGAUGCCUGGCGGGGUGGGGUGGGGGGGGUGCUGGGCCCCUGCCUCUCUGCAGGUCCCUAAUAAAGCUGUGUGGCAGUCUGACUCC	アラニンアミノトランスフェラーゼ1
288	GAUUCGUCAGUAGGGUUGUAAAGGUUUUUCUUUUCCUGAGAAAACAACCUUUUGUUUUCUCAGGUUUUGCUUUUUGGCCUUUCCCUAGCUUUAAAAAAAAAAAAGCAAAA	MALAT
289	GGACUAGUUAUAAGACUGACUAGCCCGAUGGGCCUCCCAACGGGCCCUCCUCCCCUCCUUGCACCGAGAUUAAU	ARC3-1
290	GGACUAGUGCAUCACAUUUAAAAGCAUCUCAGCCUACCAUGAGAAUAAGAGAAAGAAAAUGAAGAUCAAUAGCUUAUUCAUCUCUUUUUCUUUUUCGUUGGUGUAAAGCCAACACCCUGUCUAAAAAACAUAAAUUUCUUUAAUCAUUUUGCCUCUUUUCUCUGUGCUUCAAUUAAUAAAAAAUGGAAAGAACCUAGAUCU	ARC3-2
291	CCACUCACCAGUGUCUCUGCUGCACUCUCCUGUGCCUCCCUGCCCCCUGGCAACUGCCACCCCUGCGCUUUGUCCUAAUAAAAUUAAGAUGCAUCAUAUCACCCG	マウス成長ホルモン
292	GCUGCCUUCUGCGGGGCUUGCCUUCUGGCCAUGCCCUUCUUCUCUCCCUUGCACCUGUACCUCUUGGUCUUUGAAUAAAGCCUGAGUAGGAAGAAAAAAAAAAAA	マウスヘモグロビンアルファ
293	UUCAGGGCUCACUAGAAGGCUGCACAUGGCAGGGCAGGCUGGGAGCCAUGGAAGAGGGGGAAGUGGAAGGGUUGGGCUAUACUCUGAUGGGUUCUAGCCCUGCACUGCUCAGUCAACAAUAAAAAAAUGUGCUUUGGACCCAUAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA	マウスハプトグロビン

【表４－３】

配列番号	配列	配列/名称
294	GAGACUCAGCCCAGGAGGACCAGGAUCUUGC CAAAGCAGUAGCAUCCCAUUUGUACCAAAAC AGUGUUCUUGCUCUAUAAACCGUGUUAGCAG CUCAGGAAGAUGCCGUGAAGCAUUCUUAUUA AACCACCUGCUAUUUCAUUCAAACUGUGUUU CUUUUUUAUUUCCUCAUUUUUCUCCCCUGCU CCUAAAACCCAAAAUCUUCUAAAGAAUUCUA GAAGGUAUGCGAUCAAACUUUUUAAAGAAA GAAAAUACUUUUUGACUCAUGGUUUAAAGGC AUCCUUUCCAUCUUGGGGAGGUCAUGGGUGC UCCUGGCAACUUGCUUGAGGAAGAUAGGUCA GAAAGCAGAGUGGACCAACCGUUCAAUGUUU UACAAGCAAAACAUACACUAAGCAUGGUCUG UAGCUAUUAAAAGCACACAAUCUGAAGGGCU GUAGAUGCACAGUAGUGUUUUCCCAGAGCAU GUUCAAAAGCCCUGGGUUCAAUCACAAUACU GAAAAGUAGGCCAAAAAACAUUCUGAAAAUG AAAUAUUUGGGUUUUUUUUUAUAACCUUUA GUGACUAAAUAAAGACAAAUCUAAGAGACUA AAAAAAAAAAAAAAAAA	マウストランスサイレチン
295	AAUAUUCUUAAUCUUUGCACCUUUUCCUACU UUGGUGUUUGUGAAUAGAAGUAAAAAUAAA UACGACUGCCACCUCACGAGAAUGGACUUUU CCACUUGAAGACGAGAGACUGGAGUACAGAU GCUACACCACUUUUGGGCAAGUGAAGGGGGA GCAGCCAGCCACGGUGGCACAAACCUAUAUC CUGGUGCUUUUGAAGGUAGAAGCAGGGCGGU CAGGAGUUAAGGCCAGUUGAGGCUGGGCUGC AGAGUGAAAGACCAUGUCUCAAGAUGGUCUU UCUCCUCCCCAAAGUAGAAAAGAAAACCAUA AAAACAAGAGGUAAAUAUAUUACUAUUUCA UCUUAGAGGAUAGCAGGCAUCUUGAAAGGGU AGAGGGACCUUAAAUUCUCAUUAUUGCCCCC AUACUACAAACUAAAAAACAAACCCGAAUCA AUCUCCCAUAAAGACAGAGAUUCAAAUAAGA GUAUUAAACGUUUUAUUUCUCAAACCACUCA CAUGCAUAAUGUUCUUAUACACAGUGUCAAA AUAAAGAGAAAUGCAUUUUUAUACAAAAAA AAAAAA	マウスアンチトロンビン
296	CUACAGCCCAGCCCUCUAAUAAAGCUUCAGU UGUAUUUCACCCAUC	マウス補体C3

【表４－４】

配列番号	配列	配列/名称
297	AAAGUUCUGCUGCACGAAGAUUCCUCCUGCG GCGGGGGGAUUGCUCCUCCUCUGGCUUGGAA ACCUAGCCUAGAAUCAGAUACACUUUCUUUA GAGUAAAGCACAAGCUGAUGAGUUACGACUU UGUGAAAUGGAUAGCCUUGAGGGGAGGCGA AAACAGGUCCCCCAAGGCUAUCAGAUGUCAG UGCCAAUAGACUGAAACAAGUCUGUAAAGUU AGCAGUCAGGGGUGUUGGUUGGGGCCGGAAG AAGAGACCCACUGAAACUGUAGCCCCUUAUC AAAACAUAUCCUUGCUUGAAAGAAAAAUACC AAGGACAGAAAAUGCCAUAAAAUCUUGACUU UGCACUC	マウス補体C5
298	CCUAGAGCCACAUCCUGACCUCUCUACACCC CUGCAGCCCCUCAACCCCAUUAUUUAUUCCU GCCCUCCCCACCAAUGACCUUGAAAUAAAGA CGAUUUUAUUUUCAAAAAAAAAAAAAAAAA A	マウスヘプシジン
299	CCACCCUAAAAUGUCAUCCUUCCUUCUGAAU UGGGUUCCUUCCAUUAAACACAGGCUGGCCU GGCUCGUGCCUGAUGCUACAGCAAGUCCUUG ACUCUGUGGGUUGUGUGUGUGUGUGUGUGU GUGUGUGUGUGUGUGUGUGUGUGUGUGUGU GUGUGUGUGUGUGUGUCUGUGUGUGUGUGU GUCUUUAUGCCCUGAGUUUGUUGUGGACUUG AGAUCAUAGUAUGUCUUGAUAUCUCCUCCAG CCAUGCAAAUAGGUUGUGGGUAGAGGACUGU GGCUGAGACCACAGACUCUGGUCCAAGAACC AUCUGCUCUAAAAAAAAAUAAAUCUGUCAUCU CUGGAAAAUAAAGAGGACAUGCUCAAUGACU CAGGGUCCAGC	マウスアルファ-1-アンチトリプシン
300	CUGAAGGGUUAGAAAGUGGGGGCUCUGUUU UCUUUGCUCGGUUAUCCGAGAAGAAAGACAA AACGGAAGAUGAAGGUGUCACGGAUCUUGUG AACUUUUUAAAACUUUCAAGGUGCUAUUCCA UUGUUCUUUGUACUGUAGCUAAAUGUAACUG AGAUGAGUUACUGCUUUGAAAAAAUAAAGU UUUACAUUUUUUCCACCCUUUAAAAAAAAAA AA	マウスフィブリノーゲンアルファ鎖
301	GUAUCCUUCUCCUGUCCUGCAACAACAUCCA UAUCCAGCCAGGUGGCCCUGUCUCAAGCACC UCUCUGGCCCUCUGGUGGCCCUUGCUUAAUA AAGAUUCUCCGAGCACAUUCUGAGUCUCUGU GAGUGAUUC AAAAAAAA	アポリポタンパク質E

【表４－５】

302	GGACGC CUCAGGCACC GGAGCCAGAC CCUCCCAAGA CCACCCAGGC CUUCCUCAAG GACUCUGCCU CAGACCUCAG ACAGGCCACC AACGCUGUUC AUCUUCAUUU CCCCAAGGAG ACUUCUUUCU UUGUGCCUUG AUGUUUGAGA GUUCUUCGAG CAAACAGUGG UUUUGCAAUG UCUCACAGGC CCUGUUUUUG UUUUUGUUUU UGUUUUGUUU UGUUUUGUUC UUUUUUUAAA UGCAACCAAA GUAGAGUCAA CCUGCUCGGC AGAUGUACUU GGAUUCUCUG AAUCGCUAUU CUGUUUGGAG AGUUCCUUUG GGUCUUAAGC AGCCAGAGUA CAUGGAAAUG AGAUUAUGUC AGAUCUGGAG AAACAAGCAG GUGUUGGGAA AUAUGUGACU UGACAUGAUA AGGGCUGGGA AUCCAGAAAU CAAUAGUGAG AUCCAUGAAA UCAAACCCUG ACCAGUGUGA AAAUGUAGCC UUUUGGACAG UAAGCCUGCA AGUCUAGUGA GAACUCAGAG AAAGCUGACC AUUCUGGUCU GAAGAUAGGC AGCGCAUCAC AGGCAAGAAU AUCGAAGUCA GUAGUAGGAC AGGGGUCACA UCAGAUACCA GCUCAAAUUG CACUAGCUAU CUAGAACAGU UUUCUCCAGG UUUGCCUGAG CCUUGAUGCA UACCAUCGCC CUCUGCUGGU CGCAGCAGAG AUAAGCAAGG GCUGAAAAUG GAGGCAAUCC UUUCCCAAGG CCCUGAAAGU UGUUUUUCAU GGUUUCAAAC UGAAUUUGGC UCAUUUGUAA CUAACUGAUC ACGGUGCCUG GUUACACUGG CUGCCAAGAA GGAGCGCAUG CAAUCUGAUU CAGUGCUCUC UUCACAUCAG UUUCCUGCCU CCCUCCCUCA UCUGCGGACA GCAUCCUAUC UCAUCAGGCU UCCCUGUGUG UCACAAAGUA GCAGCCACCA AGCAAAUAUA UUCCUUGAAU UAGCACACCU GGGUGGGCCA UGUGCGCACC AAGGAAACAG GUGCUAUAGG GAGCGCCAGG CCAGGCUUGU CUCUUAACUG UCUCGUUCUU CAGUGAGAGU GGGAAAGCUG UCCGGAGCUC CCGCGCAGGA GCCUGGGUAC CCACGCAGCG AGUCAAGGGA GUUUUCGGAG CCAGAGAGAG AAAGAUGUGA AGGCUGUGGA GUAAGGCUGA AACCAGCCUC CUGCCCUAUA GUCCCACACU GCAGGGGGUG CGACUUUAAA ACAGAACUUC AAGUUGUUAA CACUCACAAG CAUUGCAUUA CUGUGAAGGA AGUAGCCGCA UCCAUAACAG GAUGUGAUGG UCUACAGCUU UUCCUUUAAA AGCUGAAAAG GUACCAUGUG UGCUCGCUAG GCAUAUAAUC CAGAUAUGCU CCAGAGUUCU GAGAUUCUUC CAUGAAAGGU UAACUAGAAG CUAGAAUAUU UUUUUAUAUU UUUGUAACAA UUGGCUUUUU UCAUGGGGGG AGGGGAGUAG	アラニン アミノトランスフェラーゼ

【表４－６】

配列番号	配列	配列/名称
	AGGGUUAGUA UUUAUAGUCC UAACAAGUCC AAAAAAUUUUU AUAAGUGUCU UCAGAUUAUA AAUAACCCUC CAAAUUUUGC AAUGUUUACA UGUUUUUUUU UUAAGAUGAC AAAUAUGCUU GAUUUGCUUU UUAAAUAAAA GUUUAGCUGU UCUAAGAGAU UAACUUCAAG UAGGAUGGCU GGUUAUGAUA GUUUGGAUUU UCUACAGGUU CUGUUGCCAU GCCUUUUGGG UUUCAGCAUC ACUCGAGUCG CAGCAUGUGG GUGGGGCUGU GGAAACCUGG CCAGGCUGGA CCUGGUCAGC CACACCUCAG AGACAUUGUU UCCAUUUGGA UGUGAGCAGG CGCAGGCCUG CAUGCUCUUU CCUACUUAGC AUCAUCAGUU CUUCCGCCUC CUUAGCAUGG UUCUUUGUAA CAGCCAUGCU GGGAAGCUCU GAACAAUAAA AUACUUCCAG AGUGGU	
303	AGAUUGUCGAGGCAUCGGUGGGGCCGUCACC CUUGUUUCUUUUCCUUUUUUAAAAAAAAAAA AAAAACAGCUUUUUUUUUUUUUGAGAGAUAC AAUUCUUUCCCCAUUUAAUUCAUCUCCAAGC AAUUUUACAAUAGUGUCUAUCAUGUUCACCC CAUAACCCAUACUCAUUAGGACUUAUGAUUU AAGAUUCCUCCUACCCUGUCUUGCUUGCCGC ACCUCAUGCUAAUCUAGUUUUUGACUCAAUA GAUUUGCCUACUCUGGCUGUCUCAUAUAAAU CGAAUGAAUUAUG	チトクロムP450, ファミリー1(CYP1A2)
304	CUAGGUGGAAGGCCGAGCAAAACCUCUGCUU ACUAAAGCUUACUGAAUAUGGGGAGAGGGCU UAGGGUGUUUGGAAAAACUGACAGUAAUCA AACUGGGACACUACACUGAACCACAGCUUCC UGUCGCCCCUCAGCCCCUCCCCUUUUUUUGU AUUAUUGUGGGUAAAAUUUUCCUGUCUGUG GACUUCUGGAUUUUGUGACAAUAGACCAUCA CUGCUGUGACCUUUGUUGAAAAUAAACUCGA UACUUACUUUG	プラスミノーゲン

【表４－７】

配列番号	配列	配列/名称
305	AGAA UGGCCUGAGC CUCCAGUGUU GAGUGGAGAC UUUUCACCAG GACUCCAGCA UCAUCCCUUC CUAUCCAUAC AGACUCCCAU GCCAAGGUCU GUGAUCUGCU CUCCACCUGU CUCACAGAGA AGUGCAAUCC CGUUCUCUCC AGCAUGUUAC CUAGGAUAAC UCAUCAAGAA UCAAAGACUU UCUUUAAAUU UCUCUUUGCC AACACAUGGA AAUUCUCCAU UGAUUUCUUU CCUGUCCUGU UCAAUAAAUG AUUACACUUG CACUUAAAAA AAAAAAAA	マウス主要尿 タンパク質 3 (MUP3)
306	CUCC UUGGAUAGCC CAACCCGUCC CAAGAAGGAA GCUACGGCCU GUGAAGCUGU UCUAUGGACU UUCCUGCUAU UCUUGUGUAA GGGAAGAGAA UGAGAUAAAG AGAGAGUGAA GAAAGCAGAG GGGGAGGUAA AUGAGAGAGG CUGGGAAAGG GGAAACAGAA AGCAGGGCCG GGGGAAGAGU CUAAGUUAGA GACUCACAAA GAAACUCAAG AGGGGCUGGG CAGUGCAGUC ACAGUCAGGC AGCUGAGGGG CAGGGUGUCC CUGAGGGAGG CGAGGCUCAG GCCUUGCUCC CGUCUCCCCG UAGCUGCCUC CUGUCUGCAU GCAUUCGGUC UGCAGUACUA CACAGUAGGU AUGCACAUGA GCACGUAGGA CACGUGAAUG UGCCGCAUGC AUGUGCGUGC CUGUGUGUCC AUCAUUGGCA CUGUUGCUCA CUUGUGCUUC CUGUGAGCAC CCUGUCUUGG UUUCAAUUAA AUGAGAAACA UGGUCAAAAA AAAAAAAAAA AAAAA	マウス FVII

【表４－８】

配列番号	配列	配列/名称
307	CCGUG GUGACUGCCU CCCAGGAGCU GGGUCCCCAG GGCCUGCACU GCCUGCAUAG GGGGUGAGGA GGGCCGCAGC CACACUGCCU GGAGGAUAUC UGAGCCUGCC AUGCCACCUG ACACAGGCUG CUGGCCUUCC CAGAAGUCUA CGCAUUCAUU GACACUGCUG CUCCUCCAUC AUCAGGAAGG GAUGGCUCUG AGGUGUCUCA GCCUGACAAG CGAGCCUCGA GGAGCUGGAG GACGGCCCAA UCUGGGCAGU AUUGUGGACC ACCAUCCCUG CUGUUUAGAA UAGGAAAUUU AAUGCUUGGG ACAGGAGUGG GGAAGCUCGU GGUGCCCGCA CCCCCCCAGU CAGAGCCUGC AGGCCUUCAA GGAUCUGUGC UGAGCUCUGA GGCCCUAGAU CAACACAGCU GCCUGCUGCC UCCUGCACCU CCCCAGGCCA UUCCACCCUG CACCAGAGAC CCACGUGCCU GUUUGAGGAU UACCCUCCCC ACCACGGGGA UUUCCUACCC AGCUGUUCUG CUAGGCUCGG GAGCUGAGGG GAAGCCACUC GGGGCUCUCC UAGGCUUUCC CCUACCAAGC CAUCCCUUCU CCCAGCCCCA GGACUGCACU UGCAGGCCAU CUGUUCCCUU GGAUGUGUCU UCUGAUGCCA GCCUGGCAAC UUGCAUCCAC UAGAAAGGCC AUUUCAGGGC UCGGGUUGUC AUCCCUGUUC CUUAGGACCU GCAACUCAUG CCAAGACCAC ACCAUGGACA AUCCACUCCU CUGCCUGUAG GCCCCUGACA ACUUCCUUCC UGCUAUGAGG GAGACCUGCA GAACUCAGAA GUCAAGGCCU GGGCAGUGUC UAGUGGAGAG GGUACCAAGA CCAGCAGAGA GAAGCCACCU AAGUGGCCUG GGGGCUAGCA GCCAUUCUGA GAAAUCCUGG GUCCCGAGCA GCCCAGGGAA ACACAGCACA CAUGACUGUC UCCUCGGGCC UACUGCAGGG AACCUGGCCU UCAGCCAGCU CCUUUGUCAU CCUGGACUGU AGCCUACGGC CAACCAUAAG UGAGCCUGUA UGUUUAUUUA ACUUUUAGUA AAGUCAGUAA AAAGCAAAAA AAAAAAAAAA AAA	HNF-1アルファ
308	ACAUC UCCAGAAGGA AGAGUGGACA AAAAAAUGUG UUGACUCUUU GGUGUGAGCC UUUUGGCUUA ACUGUAACUG CUAGUACUUU AACCACAUGG UGAAGAUGUC CAUGUGAGAU UUCUAUACCU UAGGAAUAAA AACUUUUCAA CUAUUUCUCU UCUCCUAGUC UGCUUUUUUU UUAUUAAAAA AUACUUUUUU CCAUUU	マウスアルファ- フェトプロテイン

【表４－９】

配列番号	配列	配列/名称
309	UCUU UCCAGCCCCA CCCUACAAGU GUCUCUCUAC CAAGGUCAAU CCACACCCCA GUGAUGUUAG CAGACCCUCC AUCUUUGAGU GGUCCUUUCA CCCUUAAGCC UUUUGCUCUG GAGCCAUGUU CUCAGCUUCA GCACAAUUUA CAGCUUCUCC AAGCAUCGCC CCGUGGGAUG UUUUGAGACU UCUCUCCUCA AUGGUGACAG UUGGUCACCC UGUUCUGCUU CAGGGUUUCA GUACUGCUCA GUGUUGUUUA AGAGAAUCAA AAGUUCUUAU GGUUUGGUCU GGGAUCAAUA GGGAAACACA GGUAGCCAAC UAGGAGGAAA UGUACUGAAU GCUAGUACCC AAGACCUUGA GCAGGAAAGU CACCCAGACA CCUCUGCUUU CUUUUGCCAU CUGACCUGCA GCACUGUCAG GACAUGGCCU GUGGCUGUGU GUUCAAACAC CCCUCCCACA GGACUCACUU UGUCCCAACA AUUCAGAUUG CCUAGAAAUA CCUUUCUCUU ACCUGUUUGU UAUUUAUCAA UUUUUCCCAG UAUUUUUAUA CGGAAAAAAU UGUAUUGAAG ACACUUUGUA UGCAGUUGAU AAGAGGAAUU CAGUAUAAUU AUGGUUGGUG AUUAUUUUUA UAAGCACAUG CCAACGCUUU ACUACUGUGG AAAGACAAGU GUUUUAAUAA AAAGAUUUAC AUUCCAUGAU GUGGACGUCA UUUCUUUUUU UUUUUAACAU CAUGUGUUUG GAGAG	マウスフィブロネクチン
310	CAACGUCUA GGAUGUGAAG UUUGAAGAUU UCUGAUUAGC UUUCAUCCGG UCUUCAUCUC UAUUUAUCUU AGAAGUUUAG UUUCCCCCAC CUCCCCUACC UUCUCUAGGU GGACAUUAAA CCAUCGUCCA AAGUACAUGA GAGUCACUGA CUCUGUUCAC ACAACUGUAU GUCUUACUGA AGGUCCCUGA AAGAUGUUUG AGGCUUGGGA UUCCAAACUU GGUUUAUUAA ACAUAUAGUC ACCAUCUUCC UAU	マウスレチノール結合タンパク質4，血漿 (RBP4)
311	GC CCAUCACCCC ACCUGGGUGG CUGGCAUUCA GGAACCUAAC UGAAGUCUUC UCUGCACCCC CUGCCAACCC CUUCCCAUCU ACAGUGUUAG UGGUCCCGGU GCCACAGAGA AGAGCCCAGU UGGAAGCUAU ACCCGAUUUA AUUCCAGAAU UAGUCAACCA UCAAUUAGAA UCCAUCCACC CCCCUC	マウスリン脂質輸送タンパク質 (PLTP)

【表４－１０】

配列番号	配列	配列/名称
312	G CAUCCUCUCA CCAGACUAUG CCCUCCUGGA GGGGCUGGGA AUAUAGCAAG AACGAAAAGA CUGUGCAAGG CCUAGAGCCA GCAAAGAUGC UGAUGUAGCC AGGCCAUGCC GGAAGGAGCA GGGUGAAGCU UCCCCUCUCC CUACAAAUGG AACCUUGUGG AAACAGGAUG CUAAACACCU UCUGAUGGAG CUGUUGCCUG CAGGCCACUG GUCUUUGGGA AUUUUCAAUA AAGUGCUUGC GAGGAAUCUC CUA	マウスアラニン-グリオキシレートアミノトランスフェラーゼ(AGXT)
313	AGCCA AGACUGUGAU ACUUCUCCUG UACCCUGUUG ACCUCAGGGA GUGCUGACCC UGUCUGGUGA CUUAGCACCC UCCUGUCCCC AGCACUGCUC CUUUCAGCUG CUGGAGCUCU UGGCCUGGAC CCCUGCUGGU GACAGGACAC CCUCUGAACA AUCAGAAGUG GCUCCAAGUG GAGUGAGCAG UCAUGUCCCC CAUGAAUAAA AAUUGUGAGC AGAGGUCGCC UACAAAAAAA AAAAAAAA	アルデヒドデヒドロゲナーゼ1ファミリー，メンバー(ALDH1L1)
314	A GCUCCGGAAG UCACAAGACA CACCCUUGCC UUAUGAGGAU CAUGCUACCA CUGCAUCAGU CAGGAAUGAA UAAAGCUACU UUGAUUGUGG GAAAUGCCAC AGAAAAAAAA AAAAAAA	フマリルアセト酢酸ヒドロラーゼ(FAH)
315	AGGC CAGCCUUGCC CCUGCCCCAG AGCAGAGCUC AAGUGACGCU ACUCCAUUCU GCAUGUUGUA CAUUCCUAGA AACAAACCUA ACAGCGUGGA UAGUUUCACA GCUUAAUGCU UUGCAAUGCC CAAGGUCACU UCAUCCUCAU GCUAUAAUGC CACUGUAUCA GGUAAUAUAU AUUUUGAGUA GGUGAAGGAG AAAUAAACAC AUCUUUCCUU UAUAAAUUA	フルクトースビスホスファターゼ 1 (FBP1)
316	GUUU CUCCGGCUCC CAGAAGCCCA UGCUCAGGCA AUGGCCCCUA CCCUAAGACC AUCCCCUAAU GCAGAUAUUG CAUUUGGGUG CAGAUGUGGG GGUCGGGCAA ACGGAGUAAA CAAUACAGUC UGCAUUCUCC AAAAAAAAAA AA	マウスグリシンN-メチルトランスフェラーゼ(GNMT)

【表４－１１】

配列番号	配列	配列/名称
317	GCCCCCAU CCACACAUGG ACCACGCAAA GUGCUGGACA CAUCAGUCAU CUCCAACUGG CUGAAAGGCU GAACCUCAGG GCUCCACCCA CGUCAUGGCC ACGCCCCCUC UAUUACAAGA GUCCGCCUUG CCUGAGUCCU CCCUGCUGAG UAAAGCUACC CUCCCAGGUC CAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAA	マウス4- ヒドロキシフェニルピルビン 酸ジオキシゲナーゼ (HPD)

【０１５３】

トリプル終止コドン

いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡ及びｍＲＮＡを含む、本明細書で提供するＲＮＡ分子は、トリプル終止コドンを作成するコード領域（すなわち、ＯＲＦ）のすぐ下流に配列を含んでもよい。トリプル終止コドンは、３つの連続した終止コドンの配列である。トリプル終止コドンは、発現カセットの完全な隔離を確実にし得、翻訳効率を高めるために組み込まれてもよい。いくつかの実施形態では、本開示のＲＮＡ分子は、本明細書に記載のＯＲＦのすぐ下流に配列ＵＡＧ、ＵＧＡ、またはＵＡＡのいずれかの三重の組み合わせを含んでもよい。三重の組み合わせは、３つの同じコドン、３つの異なるコドン、または任意の他の順列の３つの終止コドンであり得る。

【０１５４】

翻訳エンハンサー及びＫｏｚａｋ配列

翻訳開始のために、リボソームとｍＲＮＡの間の適切な相互作用を確立して、翻訳開始領域の正確な位置を決定する必要がある。しかしながら、リボソームはまた、ｍＲＮＡの翻訳中に下流の配列に向かってスライドするために、翻訳開始領域から解離しなければならない。ｍＲＮＡの開始配列から上流の翻訳エンハンサーは、タンパク質生合成の収率を高める。いくつかの研究により、翻訳エンハンサーの効果が調査されている。いくつかの実施形態では、自己複製ＲＮＡまたはｍＲＮＡなどの本明細書に記載のＲＮＡ分子は、翻訳エンハンサー配列を含む。これらの翻訳エンハンサー配列は、本開示の自己複製ＲＮＡまたはｍＲＮＡの翻訳効率を高め、それにより、ＲＮＡによってコードされるタンパク質の産生を増強させる。翻訳エンハンサー領域は、自己複製ＲＮＡまたはｍＲＮＡ配列の５’または３’ＵＴＲに位置してもよい。翻訳エンハンサー領域の例としては、ＴＥＶ５’ＵＴＲ及びＸｅｎｏｐｕｓベータグロビンの３’ＵＴＲ由来の天然に存在するエンハンサー領域が挙げられる。例示的な５’ＵＴＲエンハンサー配列としては、ＨＳＰ７０－Ｐ２、ＨＳＰ７０－Ｍ１、ＨＳＰ７２－Ｍ２、ＨＳＰ１７．９、及びＨＳＰ７０－Ｐ１を含むヒト熱ショックタンパク質（ＨＳＰ）をコードするｍＲＮＡに由来するものが含まれるが、これらに限定されない。本開示の実施形態に従って使用される例示的な翻訳エンハンサー配列は、表５に示す配列番号２２６～２３０で表される。

【表５】

表５．５’ＵＴＲエンハンサー

名称	配列	配列番号
HSP70-P2	GUCAGCUUUCAAACUCUUUGUUUCUUGUUUGUUGAUUGAGAAUA	配列番号 226
HSP70-M1	CUCUCGCCUGAGAAAAAAAAAUCCACGAACCAAUUUCUCAGCAACCAGCAGCACG	配列番号 227
HSP72-M2	ACCUGUGAGGGUUCGAAGGAAGUAGCAGUGUUUUUUGUUCCUAGAGGAAGAG	配列番号 228
HSP17.9	ACACAGAAACAUUCGCAAAAACAAAAUCCCAGUAUCAAAAUUCUUCUCUUUUUUUCAUAUUUCGCAAAGAC	配列番号 229
HSP70-P1	CAGAAAAAUUUGCUACAUUGUUUCACAAACUUCAAAUAUUAUUCAUUUAUUU	配列番号 230

【０１５５】

いくつかの実施形態では、本開示の自己複製ＲＮＡまたはｍＲＮＡは、Ｋｏｚａｋ配列を含む。当技術分野で理解されているように、Ｋｏｚａｋ配列は、自己複製ＲＮＡまたはｍＲＮＡの効率的な翻訳開始を可能にする真核生物ｍＲＮＡの翻訳開始部位を中心とする短いコンセンサス配列である。例えば、Ｋｏｚａｋ，Ｍａｒｉｌｙｎ（１９８８）Ｍｏｌ．ａｎｄ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ，８：２７３７－２７４４、Ｋｏｚａｋ，Ｍａｒｉｌｙｎ（１９９１）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ，２６６：１９８６７－１９８７０、Ｋｏｚａｋ，Ｍａｒｉｌｙｎ（１９９０）Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８７：８３０１－８３０５、及びＫｏｚａｋ，Ｍａｒｉｌｙｎ（１９８９）Ｊ．Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ，１０８：２２９－２４１を参照のこと。それは、タンパク質が遺伝子メッセージから正しく翻訳されることを確実にし、リボソームの組み立て及び翻訳開始を媒介する。リボソーム翻訳機構は、Ｋｏｚａｋ配列に関連するＡＵＧ開始コドンを認識する。Ｋｏｚａｋ配列は、目的のタンパク質のコード配列の上流に、５’ＵＴＲの下流に、または目的のタンパク質のコード配列の上流かつ５’ＵＴＲの下流に挿入してもよい。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の自己複製ＲＮＡまたはｍＲＮＡは、配列ＧＣＣＡＣＣ（配列番号２３１）を有するＫｏｚａｋ配列を含む。本明細書に記載の自己複製ＲＮＡまたはｍＲＮＡは、ヌクレオチド配列ＧＣＣＡ（配列番号２３２）を有する部分Ｋｏｚａｋ配列「ｐ」を含み得る。

【０１５６】

導入遺伝子

本明細書で提供される核酸分子に含まれる導入遺伝子は、抗原タンパク質またはその断片をコードし得る。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるＲＮＡ分子の第２のポリヌクレオチドは、第１の導入遺伝子を含む。本明細書で提供される核酸分子の第２のポリヌクレオチドに含まれる第１の導入遺伝子は、第１の抗原タンパク質またはその断片をコードし得る。本明細書で提供されるＲＮＡ分子の第２のポリヌクレオチドに含まれる導入遺伝子は、抗原タンパク質の全アミノ酸配列をコードする配列、または抗原タンパク質の全アミノ酸配列の任意の好適な部分もしくは断片をコードする配列を含み得る。本明細書で提供されるＲＮＡ分子の第２のポリヌクレオチドに含まれる導入遺伝子は、本明細書で提供される任意の抗原タンパク質のホモログも含み得る。任意の抗原タンパク質を、本明細書に提供される核酸分子に含まれる導入遺伝子によってコードすることができる。一態様では、第１の抗原タンパク質は、ウイルスタンパク質、細菌タンパク質、真菌タンパク質、原生動物タンパク質、または寄生虫タンパク質である。本明細書で提供されるＲ

ＮＡ分子に含まれる導入遺伝子は、自己複製ＲＮＡまたはｍＲＮＡに由来するサブゲノムＲＮＡから発現させることができる。

【０１５７】

いくつかの態様では、抗原タンパク質は、哺乳類対象に投与する場合、病原体に対する免疫応答を引き起こし、任意選択で、病原体は、ウイルス、細菌、真菌、原生動物、または任意の他の種類の病原体である。他の態様では、抗原タンパク質は病原体の外表面で発現するが、さらなる態様では、抗原は、例えば、Ｔ細胞エピトープとして有用な、非表面抗原であってよい。免疫応答は、抗体応答（通常、ＩｇＧを含む）及び／または細胞媒介性免疫応答を含んでもよい。ポリペプチド免疫原は、通常、対応する病原体のポリペプチドを認識する免疫応答を誘発するが、いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、糖類を認識する免疫応答を誘発するためにミモトープとして作用し得る。免疫原は、表面ポリペプチド、例えば、アドヘシン、ヘマグルチニン、エンベロープ糖タンパク質、スパイク糖タンパク質などであり得る。

【０１５８】

任意のウイルス、細菌、真菌、原生動物、寄生虫、または他のタンパク質が、本明細書で提供されるＲＮＡ分子に含まれる導入遺伝子にコードされ得る。任意の感染性因子由来のタンパク質が、本明細書で提供されるＲＮＡ分子に含まれる導入遺伝子にコードされ得る。本明細書で使用される場合、用語「感染性因子」とは、ヒト及び動物を含む生物に感染し、疾患または健康状態の悪化を引き起こすことが可能な任意の因子を指す。用語「感染性因子」及び「感染性病原体」とは、文脈に別途明示のない限り、同じ意味で使用され得る。

【０１５９】

いくつかの態様では、本明細書で提供されるＲＮＡ分子に含まれる導入遺伝子によってコードされるウイルスタンパク質は、コロナウイルスタンパク質、オルソミクソウイルスタンパク質、パラミクソウイルスタンパク質、ピコルナウイルスタンパク質、フラビウイルスタンパク質、フィロウイルスタンパク質、ラブドウイルスタンパク質、トガウイルスタンパク質、アルテリウイルスタンパク質、ブニヤウイルスタンパク質、アレナウイルスタンパク質、レオウイルスタンパク質、ボルナウイルスタンパク質、レトロウイルスタンパク質、アデノウイルスタンパク質、ヘルペスウイルスタンパク質、ポリオーマウイルスタンパク質、パピローマウイルスタンパク質、ポックスウイルスタンパク質、またはヘパドナウイルスタンパク質である。他の態様では、抗原タンパク質は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２タンパク質、インフルエンザウイルスタンパク質、呼吸器合胞体ウイルス（ＲＳＶ）タンパク質、ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）タンパク質、Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）タンパク質、サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）タンパク質、ラッサ熱ウイルス（ＬＦＶ）タンパク質、エボラウイルス（ＥＢＯＶ）タンパク質、Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍタンパク質、Ｂａｃｉｌｌｕｓタンパク質、Ｙｅｒｓｉｎｉａタンパク質、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓタンパク質、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓタンパク質、Ｓｈｉｇｅｌｌａタンパク質、Ｃａｍｐｙｌｏｂａｃｔｅｒタンパク質、Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａタンパク質、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍタンパク質、またはトキソプラズマタンパク質である。

【０１６０】

一態様では、抗原タンパク質は、グラム陽性菌、グラム陰性菌、または他の細菌を含む原核生物、例えば、Ｂａｃｉｌｌｕｓ（例えば、Ｂａｃｉｌｌｕｓ ａｎｔｈｒａｃｉｓ）、Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ（例えば、Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ、Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ Ｌｅｐｒａｅ）、Ｓｈｉｇｅｌｌａ（例えば、Ｓｈｉｇｅｌｌａ ｓｏｎｎｅｉ、Ｓｈｉｇｅｌｌａ ｄｙｓｅｎｔｅｒｉａｅ、Ｓｈｉｇｅｌｌａ ｆｌｅｘｎｅｒｉ）、Ｈｅｌｉｃｏｂａｃｔｅｒ（例えば、Ｈｅｌｉｃｏｂａｃｔｅｒ ｐｙｌｏｒｉ）、Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ（例えば、Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ ｅｎｔｅｒｉｃａ、Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ ｔｙｐｈｉ、Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ ｔｙｐｈｉｍｕｒｉｕｍ）、Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ（例えば、Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ ｇｏｎｏｒｒｈｏｅａｅ、Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ）、Ｍｏｒａｘｅｌｌ

ａ（例えば、Ｍｏｒａｘｅｌｌａ ｃａｔａｒｒｈａｌｉｓ）、Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ（例えば、Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ ｉｎｆｌｕｅｎｚａｅ）、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ（例えば、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ）、Ｌｅｇｉｏｎｅｌｌａ（例えば、Ｌｅｇｉｏｎｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｐｈｉｌａ）、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ（例えば、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）、Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ（例えば、Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ ｂａｕｍａｎｎｉｉ）、Ｌｉｓｔｅｒｉａ（例えば、Ｌｉｓｔｅｒｉａ ｍｏｎｏｃｙｔｏｇｅｎｅｓ）、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ（例えば、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓ）、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ（例えば、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐｙｏｇｅｎｅｓ、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ａｇａｌａｃｔｉａｅ）、Ｃｏｒｙｎｅｂａｃｔｅｒｉｕｍ（例えば、Ｃｏｒｙｎｅｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｄｉｐｈｔｈｅｒｉａ）、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ（例えば、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｂｏｔｕｌｉｎｕｍ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｔｅｔａｎｉ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｄｉｆｆｉｃｉｌｅ）、Ｃｈｌａｍｙｄｉａ（例えば、Ｃｈｌａｍｙｄｉａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ、Ｃｈｌａｍｙｄｉａ ｔｒａｃｈｏｍａｔｉｓ）、Ｃａｐｈｙｌｏｂａｃｔｅｒ（例えば、Ｃａｐｈｙｌｏｂａｃｔｅｒ ｊｅｊｕｎｉ）、Ｂｏｒｄｅｔｅｌｌａ（例えば、Ｂｏｒｄｅｔｅｌｌａ ｐｅｒｔｕｓｓｉｓ）、Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ（例えば、Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｆａｅｃａｌｉｓ、Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｆａｅｃｉｕｍ）、Ｖｉｂｒｉｏ（例えば、Ｖｉｂｒｉｏ ｃｈｏｌｅｒａｅ）、Ｙｅｒｓｉｎｉａ（例えば、Ｙｅｒｓｉｎｉａ ｐｅｓｔｉｓ）、Ｂｕｒｋｈｏｌｄｅｒｉａ（例えば、Ｂｕｒｋｈｏｌｄｅｒｉａ ｃｅｐａｃｉａ ｃｏｍｐｌｅｘ）、Ｃｏｘｉｅｌｌａ（例えば、Ｃｏｘｉｅｌｌａ ｂｕｒｎｅｔｔｉ）、Ｆｒａｎｃｉｓｅｌｌａ（例えば、Ｆｒａｎｃｉｓｅｌｌａ ｔｕｌａｒｅｎｓｉｓ）、及びＥｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ（例えば、ｅｎｔｅｒｏｔｏｘｉｇｅｎｉｃ、ｅｎｔｅｒｏｈｅｍｏｒｒｈａｇｉｃ、またはＳｈｉｇａ ｔｏｘｉｎ－ｐｒｏｄｕｃｉｎｇ Ｅ．ｃｏｌｉ、例えば、ＥＴＥＣ、ＥＨＥＣ、ＥＰＥＣ、ＥＩＥＣ、及びＥＡＥＣ）に由来する。別の態様では、抗原タンパク質は、原生生物及び真菌を含む真核生物、例えば、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ（例えば、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｆａｌｃｉｐａｒｕｍ、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｖｉｖａｘ、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｏｖａｌｅ、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｍａｌａｒｉａｅ、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｄｉａｒｒｈｅａ）、Ｃａｎｄｉｄａ（例えば、Ｃａｎｄｉｄａ ａｌｂｉｃａｎｓ）、Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｕｓ（例えば、Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｕｓ ｆｕｍｉｇａｔｕｓ）、Ｃｒｙｐｔｏｃｏｃｃｕｓ（例えば、Ｃｒｙｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｎｅｏｆｏｒｍａｎｓ）、Ｈｉｓｔｏｐｌａｓｍａ（例えば、Ｈｉｓｔｏｐｌａｓｍａ ｃａｐｓｕｌａｔｕｍ）、Ｐｎｅｕｍｏｃｙｓｔｉｓ（例えば、Ｐｎｅｕｍｏｃｙｓｔｉｓ ｊｉｒｏｖｅｃｉｉ）、及びＣｏｃｃｉｄｉｏｄｅｓ（例えば、Ｃｏｃｃｉｄｉｏｄｅｓ ｉｍｍｉｔｉｓ）に由来する。

【０１６１】

いくつかの態様では、本明細書で提供されるＲＮＡ分子に含まれる導入遺伝子にコードされるウイルスタンパク質は、コロナウイルスタンパク質である。いくつかの実施形態では、抗原タンパク質は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２タンパク質である。

【０１６２】

一態様では、抗原タンパク質は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質またはその断片である。別の態様では、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質は、野生型ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質である。いくつかの態様では、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質は、融合前に安定化される。融合前に安定化されるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２糖タンパク質は、Ｋ９８６Ｐ、Ｖ９８７Ｐ、またはＫ９８６ＰとＶ９８７Ｐ変異の両方を含み得る。いくつかの態様では、ＳＡＲＳ－Ｃｏｖ－２スパイク糖タンパク質は、バリアントスパイク糖タンパク質である。本明細書で使用される場合、用語「バリアントＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質」とは、２０１９年に中国のＷｕｈａｎで出現したＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｗｕｈａｎ分離株（複数可）のもの以外のあらゆる

スパイク糖タンパク質を指す（Ｗｕ，Ｆ．，Ｚｈａｏ，Ｓ．，Ｙｕ，Ｂ．ｅｔ ａｌ．Ａｎｅｗ ｃｏｒｏｎａｖｉｒｕｓ ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ ｗｉｔｈ ｈｕｍａｎ ｒｅｓｐｉｒａｔｏｒｙ ｄｉｓｅａｓｅ ｉｎ Ｃｈｉｎａ．Ｎａｔｕｒｅ ５７９，２６５－２６９（２０２０）．ｄｏｉ．ｏｒｇ／１０．１０３８／ｓ４１５８６－０２０－２００８－３）。したがって、本明細書で使用される場合、用語「野生型ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質」及び「ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質Ｗｕｈａｎ株」は、例えば、文脈が明確に他の意味を示さない限り、同じ意味で使用され得る。

【０１６３】

例示的なバリアントＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質としては、限定されないが、アルファ（Ｂ．１．１．７；英国）、ベータ（Ｂ．１．３５１；南アフリカ）、ガンマ（Ｐ．１；ブラジル）、デルタ（Ｂ．１．６１７．２；インド）、及びラムダ（Ｃ．３７；ペルー）バリアントが挙げられる。懸念されるさらなるバリアントを含む追加のバリアントは、例えば、ＣＯＶＩＤ－１９ Ｗｅｅｋｌｙ Ｅｐｉｄｅｍｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｕｐｄａｔｅ，Ｅｄｉｔｉｏｎ ４４，１５ Ｊｕｎｅ ２０２１（ｗｈｏ．ｉｎｔ／ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎｓ／ｍ／ｉｔｅｍ／ｗｅｅｋｌｙ－ｅｐｉｄｅｍｉｏｌｏｇｉｃａｌ－ｕｐｄａｔｅ－ｏｎ－ｃｏｖｉｄ－１９－－－１５－ｊｕｎｅ－２０２１）で見つけることができる。任意のＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質バリアントまたはその断片、及び任意のＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質変異体タンパク質またはその断片は、本明細書で提供されるＲＮＡ分子の第２のポリヌクレオチドによってコードされ得る。例えば、本明細書で提供されるＲＮＡ分子の第２のポリヌクレオチドは、野生型ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質配列と比較して、１つ以上の変異を含むＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質をコードし得る。変異は、置換、欠失、挿入などを含み得る。変異は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質の任意の位置または任意の位置の組み合わせに存在し得る。任意数の置換、挿入、欠失、またはそれらの組み合わせは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質のいずれか１つ以上の位置に存在し得る。一例として、置換は、任意の位置または任意の位置の組み合わせでの野生型アミノ酸から、任意の他のアミノ酸または任意の他のアミノ酸の組み合わせへの変化を含み得る。例示的な変異には、６１４位、９３６位、３２０位、４７７位、９８６位、９８７位、９８８位、またはそれらの任意の組み合わせにおける変異が含まれる。一態様では、本明細書で提供される核酸分子に含まれる第２のポリヌクレオチドの導入遺伝子にコードされるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質またはその断片は、Ｄ６１４Ｇ変異、Ｄ９３６Ｙ変異、Ｄ９３６Ｈ変異、Ｖ３２０Ｇ変異、Ｓ４７７Ｎ変異、Ｓ４７７Ｉ変異、Ｓ４７７Ｔ変異、Ｋ９８６Ｐ変異、Ｖ９８７Ｐ変異、またはそれらの任意の組み合わせを含む。追加の変異及びバリアントは、国立バイオインフォマティクスセンター（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ Ｃｅｎｔｅｒ）２０１９新型コロナウイルス情報データベース（２０１９ｎＣｏＶＲ）、国立ゲノムデータセンター（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｇｅｎｏｍｉｃｓ Ｄａｔａ Ｃｅｎｔｅｒ）、中国国立生物情報センター（Ｃｈｉｎａ Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃｅｎｔｅｒ ｆｏｒ Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ）／北京ゲノミクス研究所（Ｂｅｉｊｉｎｇ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ ｏｆ Ｇｅｎｏｍｉｃｓ）、中国科学院（Ｃｈｉｎｅｓｅ Ａｃａｄｅｍｙ ｏｆ Ｓｃｉｅｎｃｅ）（ｂｉｇｄ．ｂｉｇ．ａｃ．ｃｎ／ｎｃｏｖ／ｖａｒｉａｔｉｏｎ／ａｎｎｏｔａｔｉｏｎ）で見つけることができる。

【０１６４】

バリアントスパイク糖タンパク質はまた、「ＶＦＬＩＰ」スパイク糖タンパク質と呼ばれる（「５Ｐ＿ＦＬ２＿ＤＳ３」とも称される）タンパク質を含み得る（Ｏｌｍｅｄｉｌｌａｓ ｅｔ ａｌ．，Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ－ｂａｓｅｄ ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ ａ ｈｉｇｈｌｙ ｓｔａｂｌｅ，ｃｏｖａｌｅｎｔｌｙ－ｌｉｎｋｅｄ ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ ｓｐｉｋｅ ｔｒｉｍｅｒ ｗｉｔｈ ｉｍｐｒｏｖｅｄ ｓｔｒｕｃｔｕｒａｌ ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ ａｎｄ ｉｍｍｕｎｏｇｅｎｉｃｉｔｙ，ｂｉｏＲｘｉｖ ２０２１．０５．０６．４４１０４６；ｄｏｉ．ｏｒｇ／１０．１１０１／２０２１．０５．

０６．４４１０４６）。したがって、本明細書で提供されるＲＮＡ分子によってコードされる任意の抗原タンパク質は、ＶＦＬＩＰバリアントスパイク糖タンパク質であり得る。したがって、バリアントスパイク糖タンパク質は、５つのプロリン置換を含み得る。例示的なプロリン置換には、Ｖ９８６Ｐ及びＶ９８７Ｐ、ならびに８１７、８９２、８９９、及び９４２位のプロリン置換が含まれる（Ｈｓｉｅｈ ｅｔ ａｌ．，２０２０，Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ－Ｂａｓｅｄ Ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ ＰｒｅｆｕｓｉｏｎＳｔａｂｉｌｉｚｅｄ ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓｐｉｋｅｓ．Ｓｃｉｅｎｃｅ ３６９（６５１０）：１５０１－５）。プロリン置換の任意の組み合わせを、本明細書で提供されるバリアントスパイク糖タンパク質に含めることができる。一態様では、バリアントスパイク糖タンパク質は、９８７、８１７、８９２、８９９、及び９４２位にプロリン置換を含む。バリアントスパイク糖タンパク質はまた、Ｓ１／Ｓ２リンカーを含み得る。例示的なリンカーは、ＧＰ、ＧＧＧＳ（配列番号３１８）、ＧＰＧＰ（配列番号３１９）、及びＧＧＧＳＧＧＧＳ（配列番号３２０）を含む。一態様では、リンカーは、ＧＧＧＳＧＧＧＳ（配列番号３２０）である。別の態様では、バリアントスパイク糖タンパク質は、９８７、８１７、８９２、８９９、及び９４２位にプロリン置換を含み、さらに、ＧＧＧＳＧＧＧＳ Ｓ１／Ｓ２リンカー配列（配列番号３２０）及び／またはジスルフィド結合Ｙ７０７Ｃ－Ｔ８８３Ｃ（Ｏｌｍｅｄｉｌｌａｓ ｅｔ ａｌ．，Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ－ｂａｓｅｄ ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ ａ ｈｉｇｈｌｙ ｓｔａｂｌｅ，ｃｏｖａｌｅｎｔｌｙ－ｌｉｎｋｅｄ ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ ｓｐｉｋｅ ｔｒｉｍｅｒ ｗｉｔｈ ｉｍｐｒｏｖｅｄ ｓｔｒｕｃｔｕｒａｌ ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ ａｎｄ ｉｍｍｕｎｏｇｅｎｉｃｉｔｙ，ｂｉｏＲｘｉｖ ２０２１．０５．０６．４４１０４６；ｄｏｉ．ｏｒｇ／１０．１１０１／２０２１．０５．０６．４４１０４６）を含む。バリアントスパイク糖タンパク質はまた、Ｄ６１４Ｇ置換を含み得る。プロリン置換、リンカー配列（複数可）、ジスルフィド結合、及びＤ６１４Ｇなどの置換の任意の組み合わせを、本明細書で提供されるバリアントスパイク糖タンパク質に含めることができる。一態様では、バリアントスパイク糖タンパク質は、９８７、８１７、８９２、８９９、及び９４２位のプロリン置換、ＧＧＧＳＧＧＧＳ Ｓ１／Ｓ２リンカー配列（配列番号３２０）、及びジスルフィド結合Ｙ７０７Ｃ－Ｔ８８３Ｃを含む。別の態様では、バリアントスパイク糖タンパク質は、９８７、８１７、８９２、８９９、及び９４２位のプロリン置換、ＧＧＧＳＧＧＧＳ Ｓ１／Ｓ２リンカー配列（配列番号３２０）、ジスルフィド結合Ｙ７０７Ｃ－Ｔ８８３Ｃ、及びＤ６１４Ｇ置換を含む。本明細書に記載される任意のバリアントスパイク糖タンパク質をコードする導入遺伝子は、自己複製ＲＮＡ及びｍＲＮＡ分子などの、本明細書で提供されるＲＮＡ分子に含まれ得る。一態様では、９８７、８１７、８９２、８９９、及び９４２位におけるプロリン置換、ＧＧＧＳＧＧＧＳ Ｓ１／Ｓ２リンカー配列（配列番号３２０）、及びジスルフィド結合Ｙ７０７Ｃ－Ｔ８８３Ｃを含むバリアントスパイク糖タンパク質をコードする１つ以上の導入遺伝子が、本明細書で提供される自己複製ＲＮＡ分子に含まれる。別の態様では、９８７、８１７、８９２、８９９、及び９４２位におけるプロリン置換、ＧＧＧＳＧＧＧＳ Ｓ１／Ｓ２リンカー配列（配列番号３２０）、及びジスルフィド結合Ｙ７０７Ｃ－Ｔ８８３Ｃを含むバリアントスパイク糖タンパク質をコードする１つ以上の導入遺伝子が、本明細書で提供されるｍＲＮＡ分子に含まれる。さらに別の態様では、９８７、８１７、８９２、８９９、及び９４２位におけるプロリン置換、ＧＧＧＳＧＧＧＳ Ｓ１／Ｓ２リンカー配列（配列番号３２０）、ジスルフィド結合Ｙ７０７Ｃ－Ｔ８８３Ｃ、及びＤ６１４Ｇ置換を含むバリアントスパイク糖タンパク質をコードする１つ以上の導入遺伝子が、本明細書で提供される自己複製ＲＮＡ分子に含まれる。なおさらなる態様では、９８７、８１７、８９２、８９９、及び９４２位におけるプロリン置換、ＧＧＧＳＧＧＧＳ Ｓ１／Ｓ２リンカー配列（配列番号３２０）、ジスルフィド結合Ｙ７０７Ｃ－Ｔ８８３Ｃ、及びＤ６１４Ｇ置換を含むバリアントスパイク糖タンパク質をコードする１つ以上の導入遺伝子が、本明細書で提供されるｍＲＮＡ分子に含まれる。

【０１６５】

いくつかの態様では、本明細書で提供されるＲＮＡ分子の第２のポリヌクレオチドによ

ってコードされるバリアントＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質は、配列番号：配列番号１４、配列番号１５、配列番号１６、配列番号１７、配列番号３１、または配列番号３４のアミノ酸配列を有する。さらに別の態様では、本明細書で提供されるＲＮＡ分子の第２のポリヌクレオチドは、配列番号：配列番号１４、配列番号１５、配列番号１６、配列番号１７、配列番号３１、または配列番号３４の配列と、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９７．５％、少なくとも９８％、少なくとも９８．５％、少なくとも９９％、少なくとも９９．５％、少なくとも９９．６％、少なくとも９９．７％、少なくとも９９．８％、少なくとも９９．９％、及びそれらの間の任意の数または範囲の同一性を有するＳＡＲＳ－ＶｏＶ－２スパイク糖タンパク質配列をコードする。別の態様では、本明細書で提供されるＲＮＡ分子の第２のポリヌクレオチドは、配列番号１０、配列番号１１、配列番号１２、配列番号１３、配列番号３０、または配列番号３３の配列を含む。したがって、さらなる態様では、本明細書で提供されるＲＮＡ分子の第２のポリヌクレオチドに含まれる第１の導入遺伝子は、配列番号１０、配列番号１１、配列番号１２、配列番号１３、配列番号３０、または配列番号３３の配列と、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９７．５％、少なくとも９８％、少なくとも９８．５％、少なくとも９９％、少なくとも９９．５％、少なくとも９９．６％、少なくとも９９．７％、少なくとも９９．８％、少なくとも９９．９％、及びそれらの間の任意の数もしくは範囲、または１００％の同一性を有する配列を含む。

【０１６６】

一態様では、本明細書で提供される核酸分子に含まれる第２のポリヌクレオチドの第１の導入遺伝子によってコードされる抗原タンパク質は、インフルエンザウイルスタンパク質またはその断片である。別の態様では、第２のポリヌクレオチドは、１つ以上のインフルエンザウイルスタンパク質またはその断片をコードする１つ以上の導入遺伝子を含む。本明細書で提供される核酸分子に含まれる第２のポリヌクレオチドの導入遺伝子によってコードすることができる例示的なインフルエンザウイルスタンパク質としては、インフルエンザＡウイルス、インフルエンザＢウイルス、インフルエンザＣウイルス、インフルエンザＤウイルス、またはそれらの任意の組み合わせを含む、任意のヒトまたは動物ウイルス由来のタンパク質が挙げられる。例示的なインフルエンザタンパク質としては、ヘマグルチニン（ＨＡ）、ノイラミニダーゼ（ＮＡ）、Ｍ２、Ｍ１、ＮＰ、ＮＳ１、ＮＳ２、ＰＡ、ＰＢ１、ＰＢ２、及びＰＢ１－Ｆ２が挙げられる。任意のインフルエンザウイルス亜型由来のヘマグルチニンタンパク質、例えば、Ｈ１～Ｈ１８及び任意の新興ヘマグルチニン、ならびに、任意のインフルエンザウイルス亜型由来のノイラミニダーゼタンパク質、例えば、Ｎ１～Ｎ１１及び任意の新興ノイラミニダーゼは、本明細書で提供される核酸分子の第２のポリヌクレオチドに含まれる導入遺伝子によってコードされる抗原タンパク質であり得る。例えば、１つ以上のヘルパーＴリンパ球（ＨＴＬ）エピトープ、１つ以上の細胞傷害性Ｔリンパ球（ＣＴＬ）エピトープ、またはそれらの任意の組み合わせを含む、インフルエンザウイルスタンパク質の任意の好適な断片を、本明細書で提供される核酸分子の第２のポリヌクレオチドに含まれる導入遺伝子によってコードすることができる。いくつかの態様では、本明細書で提供されるＲＮＡ分子に含まれる第２のポリヌクレオチドの第１の導入遺伝子は、配列番号４６または配列番号５２の配列を含む。他の態様では、本明細書で提供されるＲＮＡ分子の第２のポリヌクレオチドに含まれる第１の導入遺伝子は、配列番号４６または配列番号５２の配列と、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９７．５％、少なくとも９８％、少なくとも９８．５％、少なくとも９９％、少なくとも９９．５％、少なくとも９９．６％、少なくとも９９．７％、少なくとも９９．８％、少なくと

も９９．９％、及びそれらの間の任意の数もしくは範囲、または１００％の同一性を有する配列を含む。さらなる態様では、本明細書で提供されるＲＮＡ分子に含まれる第２のポリヌクレオチドの第１の導入遺伝子は、配列番号４７または配列番号５３の配列に対して、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９７．５％、少なくとも９８％、少なくとも９８．５％、少なくとも９９％、少なくとも９９．５％、少なくとも９９．６％、少なくとも９９．７％、少なくとも９９．８％、少なくとも９９．９％、及びそれらの間の任意の数もしくは範囲、または１００％の同一性を有するタンパク質をコードする。

【０１６７】

いくつかの態様では、本明細書で提供される核酸分子の第２のポリヌクレオチドに含まれる導入遺伝子は、選択マーカーを含む、レポーターまたはマーカーをコードする。レポーター及びマーカーは、例えば、蛍光タンパク質、例えば、緑色蛍光タンパク質（ＧＦＰ）、赤色蛍光タンパク質（ＲＦＰ）、黄色蛍光タンパク質（ＹＦＰ）、ルシフェラーゼ酵素、例えば、ホタル及びウミシイタケルシフェラーゼ、ならびに抗生物質選択マーカーを含み得る。

【０１６８】

いくつかの態様では、本明細書で提供される核酸分子の第２のポリヌクレオチドは、少なくとも２つの導入遺伝子を含む。１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、またはそれ以上の導入遺伝子などの、任意の数の導入遺伝子が、本明細書で提供される核酸分子の第２のポリヌクレオチドに含まれ得る。一態様では、本明細書で提供される核酸分子の第２のポリヌクレオチドは、第２の抗原タンパク質もしくはその断片または免疫調節タンパク質をコードする第２の導入遺伝子を含む。一態様では、第２のポリヌクレオチドは、さらに、導入遺伝子間に位置する、配列内リボソーム進入部位（ＩＲＥＳ）、２Ａペプチドをコードする配列、またはそれらの組み合わせを含む。本明細書で使用される場合、用語「２Ａペプチド」とは、２Ａペプチド配列内のリボソームスキッピングイベントを介して、単一のリーディングフレーム内で別個のタンパク質産物の効率的な化学量論的産生を可能にする小さな（一般に、１８～２２アミノ酸）配列を指す。本明細書で使用される場合、用語「配列内リボソーム進入部位」または「ＩＲＥＳ」とは、ＡＵＧ開始コドンの非存在下で、または開始コドンＡＵＧを使用せずに、メッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）配列のタンパク質翻訳の開始を可能にするヌクレオチド配列を指す。ＩＲＥＳは、ｍＲＮＡ配列中のどこででも、例えば、ｍＲＮＡ配列の先頭もしくはその近くで、中間もしくはその近くで、または最後もしくはその近くで、見出すことができる。別の態様では、第２のポリヌクレオチドは、導入遺伝子の間に位置するサブゲノムプロモーターをさらに含む。導入遺伝子の間に位置するサブゲノムプロモーターは、さらなるサブゲノムプロモーター、例えば、第２及び第３、第３及び第４、第４及び第５などの導入遺伝子の間に位置する第２、第３、第４などのサブゲノムプロモーターであり得る。

【０１６９】

本明細書で提供される核酸分子の第２のポリヌクレオチドに含まれる任意の数の導入遺伝子を、２Ａペプチド及びＩＲＥＳ配列の任意の組み合わせを介して発現させることができる。例えば、第１の導入遺伝子の３’に位置する第２の導入遺伝子を、２Ａペプチド配列またはＩＲＥＳ配列を介して発現させることができる。別の例として、第１の導入遺伝子の３’に位置する第２の導入遺伝子及び第２導入遺伝子の３’に位置する第３の導入遺伝子を、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子間と、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子間に位置する２Ａペプチド配列を介して、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子間と、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子間に位置するＩＲＥＳ配列を介して、第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子間に位置する２Ａペプチド配列と第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子間に位置するＩＲＥＳを介して、または第１の導入遺伝子及び第２の導入遺伝子間に位置するＩＲＥＳ配列と、第２の導入遺伝子及び第３の導入遺伝子間に位置する２Ａペプチド配列を介して、発現させることができる。本明細書で提供される核酸分

子の第２のポリヌクレオチドに含まれる任意の数の導入遺伝子に対し、導入遺伝子間に位置する２Ａペプチド及びＩＲＥＳ配列の同様の構成及び組み合わせが企図される。２Ａペプチド及びＩＲＥＳ配列による発現に加えて、本明細書で提供される核酸分子に含まれる２つ以上の導入遺伝子を、別々のサブゲノムＲＮＡから発現させることもできる。

【０１７０】

本明細書で提供される核酸分子の第２のポリヌクレオチドに含まれる第２、第３、第４、第５、第６、第７、第８、第９、第１０などの導入遺伝子は、免疫調節タンパク質またはその機能的断片もしくは機能的バリアントをコードし得る。任意の免疫調節タンパク質またはその機能的断片もしくは機能的バリアントは、第２のポリヌクレオチドに含まれる導入遺伝子によってコードされ得る。

【０１７１】

本明細書で使用される場合、用語「機能的バリアント」または「機能的断片」とは、例えば、核酸またはタンパク質を含む分子を指し、これは、親または参照分子のヌクレオチド及び／またはアミノ酸配列と比較して、１つ以上のヌクレオチド及び／またはアミノ酸で変更されるヌクレオチド及び／またはアミノ酸配列を含む。タンパク質の場合、機能的バリアントは、依然として、親分子と同様の方法で機能することが可能である。換言すれば、親分子のアミノ酸及び／またはヌクレオチド配列における改変は、ヌクレオチド配列によりコードされるか、またはアミノ酸配列を含有する分子の機能的特徴に有意な影響を与えないか、または変化させない。機能的バリアントは、ヌクレオチド及びアミノ酸の置換、付加、及び欠失を含む保存的配列改変を有してもよい。これらの改変は、部位特異的変異導入及びランダムＰＣＲ媒介変異導入などの、当技術分野で公知の標準的手法により導入することができる。機能的バリアントは、一次構造配列が実質的に類似しているが、親分子には見られない、例えば、化学的及び／または生化学的なｉｎ　ｖｉｔｒｏまたはｉｎ　ｖｉｖｏ改変を含有する誘導体も含み得るが、これらに限定されない。そのような改変としては、とりわけ、アセチル化、アシル化、ＡＤＰ－リボシル化、アミド化、フラビンの共有結合、ヘム部分の共有結合、ヌクレオチドまたはヌクレオチド誘導体の共有結合、脂質または脂質誘導体の共有結合、ホスホチジルイノシトールの共有結合、架橋、環化、ジスルフィド結合形成、脱メチル化、共有結合的架橋の形成、システインの形成、ピログルタマートの形成、ホルミル化、ガンマカルボキシル化、グリコシル化、ＧＰＩアンカー形成、ヒドロキシル化、ヨウ素化、メチル化、ミリストイル化、酸化、ＰＥＧ化、タンパク質分解処理、リン酸化、プレニル化、ラセミ化、セレノイル化（ｓｅｌｅｎｏｙｌａｔｉｏｎ）、硫酸化、タンパク質へのアミノ酸の転移ＲＮＡ媒介性付加、例えば、アルギニル化、ユビキチン化などが挙げられる。

【０１７２】

一態様では、本明細書で提供される核酸分子の第２のポリヌクレオチドに含まれる第２の導入遺伝子は、サイトカイン、ケモカイン、またはインターロイキンをコードする。例示的なサイトカインとしては、インターフェロン、ＴＮＦ－α、ＴＧＦ－β、Ｇ－ＣＳＦ、及びＧＭ－ＣＳＦが挙げられる。例示的なケモカインとしては、ＣＣＬ３、ＣＣＬ２６、及びＣＸＣＬ７が挙げられる。例示的なインターロイキンとしては、ＩＬ－１、ＩＬ－２、ＩＬ－３、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＩＬ－７、ＩＬ－８、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２、ＩＬ－１５、ＩＬ－１８、ＩＬ－２１、及びＩＬ－２３が挙げられる。任意のサイトカイン、ケモカイン、インターロイキン、またはそれらの組み合わせをコードする任意の導入遺伝子または導入遺伝子の組み合わせは、本明細書で提供される核酸分子の第２のポリヌクレオチドに含まれ得る。

【０１７３】

一態様では、本明細書で提供される核酸分子の第２のポリヌクレオチドに含まれる第１及び第２の導入遺伝子は、ウイルスタンパク質、細菌タンパク質、真菌タンパク質、原生動物タンパク質、寄生虫タンパク質、免疫調節タンパク質、またはそれらの任意の組み合わせをコードする。さらに別の態様では、本明細書で提供される核酸分子の第２のポリヌクレオチドに含まれる第１、第２、第３、第４、第５、第６、第７、第８、第９、第１０

、またはそれ以上の導入遺伝子は、ウイルスタンパク質、細菌タンパク質、真菌タンパク質、原生動物タンパク質、寄生虫タンパク質、免疫調節タンパク質、またはそれらの任意の組み合わせをコードする。

【０１７４】

いくつかの態様では、第２の導入遺伝子は、第２のコロナウイルスタンパク質をコードする。他の態様では、第２の導入遺伝子は、第２のインフルエンザウイルスタンパク質をコードする。さらに他の態様では、第１及び第２の導入遺伝子は、それぞれ、コロナウイルスタンパク質及びインフルエンザウイルスタンパク質をコードする。さらなる態様では、第１及び第２の導入遺伝子は、それぞれ、インフルエンザウイルスタンパク質及びコロナウイルスタンパク質をコードする。

【０１７５】

ＲＮＡ分子及びＤＮＡ分子

ＲＮＡ分子－例示的な特徴

本明細書で提供される核酸分子は、ＤＮＡ分子またはＲＮＡ分子であり得る。ＤＮＡに存在するＴは、ＲＮＡでは、Ｕに置換され、逆もまた同様であることが理解されるであろう。一態様では、本明細書で提供される核酸分子はＲＮＡ分子であり、第１のポリヌクレオチドは第２のポリヌクレオチドの５’に位置する。別の態様では、本明細書で提供されるＲＮＡ分子は、さらに、遺伝子間領域を含む。遺伝子間領域は、配列番号７の配列または配列番号４３の配列に対して、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９７．５％、少なくとも９８％、少なくとも９８．５％、少なくとも９９％、少なくとも９９．５％、少なくとも９９．６％、少なくとも９９．７％、少なくとも９９．８％、少なくとも９９．９％、及びそれらの間の任意の数もしくは範囲、または１００％の同一性を有し得る。

【０１７６】

本明細書で提供されるＲＮＡ分子は、自己複製ＲＮＡ分子であり得る。一態様では、本明細書で提供されるＲＮＡ分子は、配列番号１、配列番号２、配列番号３、配列番号４、または配列番号４０の配列に対して、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９７．５％、少なくとも９８％、少なくとも９８．５％、少なくとも９９％、少なくとも９９．５％、少なくとも９９．６％、少なくとも９９．７％、少なくとも９９．８％、少なくとも９９．９％、及びそれらの間の任意の数もしくは範囲、または１００％の同一性を有する配列を含む。本明細書で提供されるＲＮＡ分子はまた、ｍＲＮＡであり得る。いくつかの態様では、本明細書で提供されるＲＮＡ分子は、配列番号２９、配列番号３２、または配列番号４８の配列に対して、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９７．５％、少なくとも９８％、少なくとも９８．５％、少なくとも９９％、少なくとも９９．５％、少なくとも９９．６％、少なくとも９９．７％、少なくとも９９．８％、少なくとも９９．９％、または１００％の同一性を有する配列を含む。本明細書で提供される配列のＴは、ＲＮＡ分子中でＵで置換されることが理解される。

【０１７７】

本明細書で提供されるＲＮＡ分子は、本明細書で提供されるＤＮＡ分子のｉｎ　ｖｉｔｒｏ転写（ＩＶＴ）により生成することができる。一態様では、本明細書で提供されるＲＮＡ分子は、自己複製ＲＮＡ分子である。別の態様では、本明細書で提供されるＲＮＡ分子は、ｍＲＮＡ分子である。さらに別の態様では、本明細書で提供されるＲＮＡ分子は、さらに、５’キャップを含む。Ｃａｐ１構造、Ｃａｐ１（ｍ６Ａ）構造、Ｃａｐ２構造、またはＣａｐ０構造を有する５’キャップを含む、任意の５’キャップが、本明細書で提供されるＲＮＡ分子に含まれ得る。本明細書で提供されるＲＮＡ分子の集団または複数は、

同じ５’キャップを有し得るか、または異なる５’キャップを有し得る。例えば、ＲＮＡ分子の集団または複数は、Ｃａｐ１構造、Ｃａｐ１（ｍ６Ａ）構造、Ｃａｐ２構造、Ｃａｐ０構造、またはそれらの任意の組み合わせを有する５’キャップを有し得る。

【０１７８】

一態様では、本明細書で提供されるＲＮＡ分子は、Ｃａｐ１構造を有する５’キャップを含む。さらに別の態様では、本明細書で提供されるＲＮＡ分子は、Ｃａｐ１構造を有する５’キャップを含む自己複製ＲＮＡ分子である。さらなる態様では、本明細書で提供されるＲＮＡ分子は、ｍ７Ｇが５’－５’三リン酸を介して５’ＵＴＲの５’末端に連結されるＣａｐ１構造を有するキャップを含む。さらなる態様では、本明細書で提供されるＲＮＡ分子は、ｍ７Ｇが５’－５’三リン酸を介して、配列番号５または配列番号４１の配列を含む５’ＵＴＲの５’末端に連結されるＣａｐ１構造を有するキャップを含む。例えば、ｉｎ ｖｉｔｒｏ転写（ＩＶＴ）反応の一部としてのキャップピング試薬を含むことにより、限定されないが、ワクシニアキャッピング酵素（Ｎｅｗ Ｅｎｇｌａｎｄ Ｂｉｏｌａｂｓ，Ｉｐｓｗｉｃｈ，Ｍａｓｓ．）、及び共転写キャッピングまたはｉｎ ｖｉｔｒｏ転写（ＩＶＴ）の開始時もしくはその直後のキャッピングの使用を含む任意のキャッピング法を使用することができる。（Ｎｕｃ．Ａｃｉｄｓ Ｓｙｍｐ．（２００９）５３：１２９）。

【０１７９】

Ｃａｐ構造を有するＲＮＡ分子、例えばｍＲＮＡ及びｍＲＮＡとして機能することができる自己複製ＲＮＡのみがＣａｐ依存性翻訳で活性を有し、ｍＲＮＡの「頭部切断（ｄｅｃａｐｉｔａｔｉｏｎ）」により、タンパク質合成の鋳型活性がほぼ完全に失われる（Ｎａｔｕｒｅ，２５５：３３－３７，（１９７５）、Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．，ｖｏｌ．２５３：５２２８－５２３１，（１９７８）、及びＰｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，７２：１１８９－１１９３，（１９７５））。

【０１８０】

真核生物のｍＲＮＡの別のエレメントは、転写位置１（Ｃａｐ１）に、いくつかの場合では、転写位置１及び２（Ｃａｐ２）に、２’－Ｏ－メチルヌクレオシド残基が存在することである。ｍＲＮＡの２’－Ｏ－メチル化は、ｉｎ ｖｉｖｏでのｍＲＮＡ翻訳の有効性を高め（Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，７７：３９５２－３９５６（１９８０））、さらに、５’キャップｍＲＮＡのヌクレアーゼ安定性を改善する。Ｃａｐ１（及びＣａｐ２）を有するｍＲＮＡは、細胞が真正なｍＲＮＡの５’末端を認識し、いくつかの場合では、感染性遺伝子エレメントから生じる転写産物を識別することを可能にする特有のマークである（Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ４３：４８２－４９２（２０１５））。

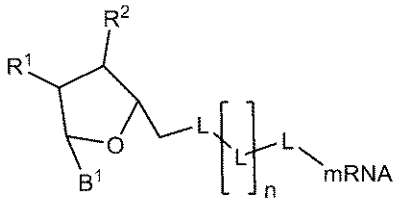
【０１８１】

５’キャップ構造及びそれを含むｍＲＮＡを調製するための方法のいくつかの例は、ＷＯ２０１５／０５１１６９Ａ２、ＷＯ／２０１５／０６１４９１、ＵＳ２０１８／０２７３５７６、及び米国特許第８，０９３，３６７号、同第８，３０４，５２９号、及びＵ．Ｓ．１０，４８７，１０５に示される。いくつかの実施形態では、５’キャップは、当技術分野で公知のｍ７ＧｐｐｐＡｍｐＧである。いくつかの実施形態では、５’キャップは、当技術分野で公知のｍ７ＧｐｐｐＧまたはｍ７ＧｐｐｐＧｍである。５’キャップ構造の実施形態の構造式を、以下に示す。

【０１８２】

いくつかの実施形態では、本開示の自己複製ＲＮＡまたはｍＲＮＡは、式（Ｃａｐ Ｉ）の構造を有する５’キャップを含む。

【化９】



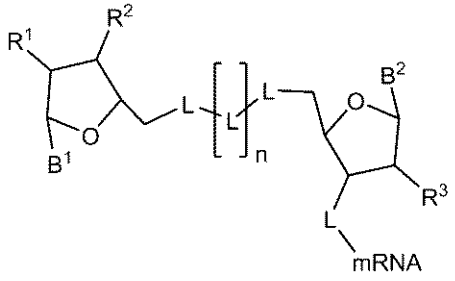
（Ｃａｐ　Ｉ）

（式中、Ｂ１は、天然または修飾核酸塩基であり、Ｒ１及びＲ２は、それぞれ、独立して、ハロゲン、ＯＨ、及びＯＣＨ３から選択され、各Ｌは、独立して、リン酸、ホスホロチオアート、及びボラノリン酸からなる群より選択され、各Ｌは、ジエステル結合で結合され、ｎは、０または１であり、ｍＲＮＡは、５’末端で連結された本開示のｍＲＮＡを表す）。いくつかの実施形態では、Ｂ１は、Ｇ、ｍ７Ｇ、またはＡである。いくつかの実施形態では、ｎは、０である。いくつかの実施形態では、ｎは、１である。いくつかの実施形態では、Ｂ１は、Ａまたはｍ６Ａであり、Ｒ１は、ＯＣＨ３であり、Ｇは、グアニンであり、ｍ７Ｇは、７－メチルグアニンであり、Ａは、アデニンであり、ｍ６Ａは、Ｎ６－メチルアデニンである。

【０１８３】

いくつかの実施形態では、本開示の自己複製ＲＮＡまたはｍＲＮＡは、式（Ｃａｐ　ＩＩ）の構造を有する５’キャップを含む。

【化１０】



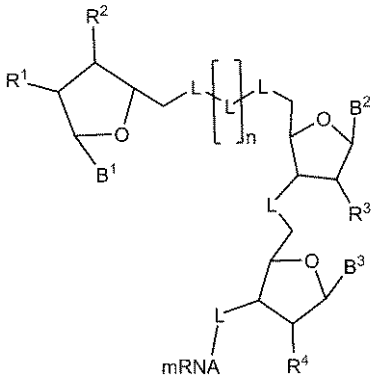
（Ｃａｐ　ＩＩ）

（式中、Ｂ１及びＢ２は、それぞれ、独立して、天然または修飾核酸塩基であり、Ｒ１、Ｒ２、及びＲ３は、それぞれ、独立して、ハロゲン、ＯＨ、及びＯＣＨ３から選択され、各Ｌは、独立して、リン酸、ホスホロチオアート、及びボラノリン酸からなる群から選択され、各Ｌは、ジエステル結合で結合され、ｍＲＮＡは、５’末端で連結された本開示のｍＲＮＡを表し、ｎは、０または１である）。いくつかの実施形態では、Ｂ１は、Ｇ、ｍ７Ｇ、またはＡである。いくつかの実施形態では、ｎは、０である。いくつかの実施形態では、ｎは、１である。いくつかの実施形態では、Ｂ１は、Ａまたはｍ６Ａであり、Ｒ１は、ＯＣＨ３であり、Ｇは、グアニンであり、ｍ７Ｇは、７－メチルグアニンであり、Ａは、アデニンであり、ｍ６Ａは、Ｎ６－メチルアデニンである。

【０１８４】

いくつかの実施形態では、本開示の自己複製ＲＮＡまたはｍＲＮＡは、式（Ｃａｐ　ＩＩＩ）の構造を有する５’キャップを含む。

【化１１】



（Ｃａｐ　ＩＩＩ）

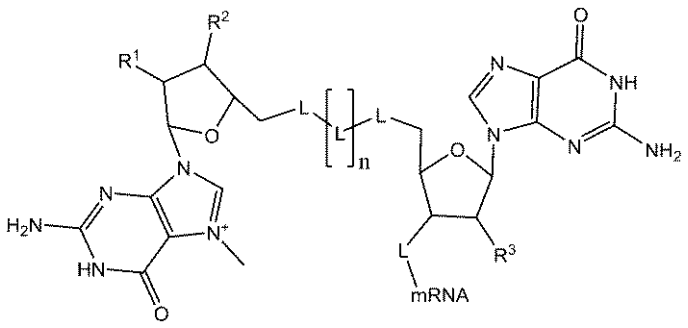
【０１８５】

（式中、Ｂ１、Ｂ２、及びＢ３は、それぞれ、独立して、天然または修飾核酸塩基であり、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、及びＲ４は、それぞれ、独立して、ハロゲン、ＯＨ、及びＯＣＨ３から選択され、各Ｌは、独立して、リン酸、ホスホロチオアート、及びボラノリン酸からなる群より選択され、各Ｌは、ジエステル結合で連結され、ｍＲＮＡは、５’末端で連結された本開示のｍＲＮＡを表し、ｎは、０または１である）。いくつかの実施形態では、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、及びＲ４のうちの少なくとも１つは、ＯＨである。いくつかの実施形態では、Ｂ１は、Ｇ、ｍ７Ｇ、またはＡである。いくつかの実施形態では、Ｂ１は、Ａまたはｍ６Ａであり、Ｒ１は、ＯＣＨ３であり、Ｇは、グアニンであり、ｍ７Ｇは、７－メチルグアニンであり、Ａは、アデニンであり、ｍ６Ａは、Ｎ６－メチルアデニンである。いくつかの実施形態では、ｎは、１である。

【０１８６】

いくつかの実施形態では、本開示の自己複製ＲＮＡまたはｍＲＮＡは、式（Ｃａｐ　ＩＶ）の構造を有するｍ７ＧｐｐｐＧ　５’キャップアナログを含む。

【化１２】



（Ｃａｐ　ＩＶ）

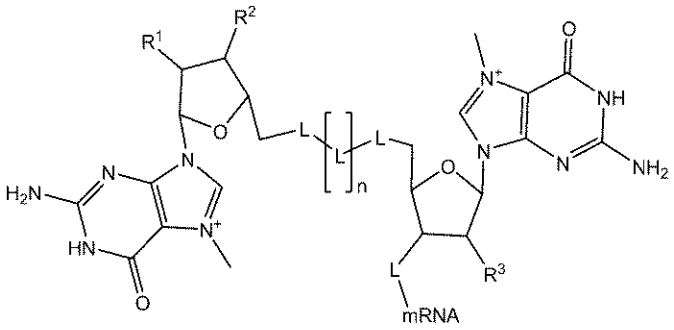
（式中、R^1、R^2、及びR^3は、それぞれ、独立して、ハロゲン、ＯＨ、及びOCH_3から選択され、各Ｌは、独立して、リン酸、ホスホロチオアート、及びボラノリン酸からなる群より選択され、各Ｌは、ジエステル結合で連結され、ｍＲＮＡは、５’末端で連結された本開示のｍＲＮＡを表し、ｎは、０または１である）。いくつかの実施形態では、R^1、R^2、及びR^3のうちの少なくとも１つは、ＯＨである。いくつかの実施形態では、５’キャップは、m^7GpppGであり、R^1、R^2、及びR^3は、それぞれ、ＯＨであり、ｎは１であり、各Ｌは、リン酸である。いくつかの実施形態では、ｎは、１である。いくつかの実施形態では、５’キャップは、ｍ７ＧｐｐｐＧｍであり、R^1及びR^2は、それぞれ、ＯＨであり、R^3は、OCH_3であり、各Ｌは、リン酸であり、ｎは、１であ

る。

【０１８７】

いくつかの実施形態では、本開示の自己複製ＲＮＡまたはｍＲＮＡは、式（Ｃａｐ　Ｖ）の構造を有するｍ７Ｇｐｐｐｍ７Ｇ　５’キャップアナログを含む。

【化１３】



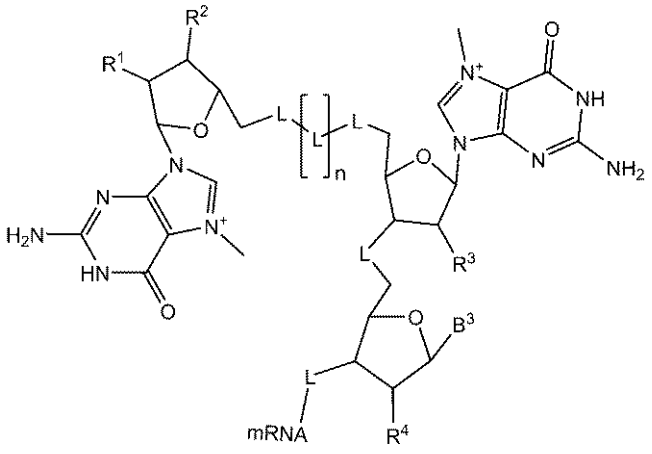
（Ｃａｐ　Ｖ）

（式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、及びＲ^{3}は、それぞれ、独立して、ハロゲン、ＯＨ、及びＯＣＨ$_{3}$から選択され、各Ｌは、独立して、リン酸、ホスホロチオアート、及びボラノリン酸からなる群より選択され、各Ｌは、ジエステル結合で連結され、ｍＲＮＡは、５’末端で連結された本開示のｍＲＮＡを表し、ｎは、０または１である）。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、及びＲ^{3}のうちの少なくとも１つは、ＯＨである。いくつかの実施形態では、ｎは、１である。

【０１８８】

いくつかの実施形態では、本開示の自己複製ＲＮＡまたはｍＲＮＡは、ｍ７Ｇｐｐｐｍ７ＧｐＮ、５’キャップアナログを含み、Ｎは、天然または修飾ヌクレオチドであり、５’キャップアナログは、式（Ｃａｐ　ＶＩ）の構造を有する。

【化１４】



（Ｃａｐ　ＶＩ）

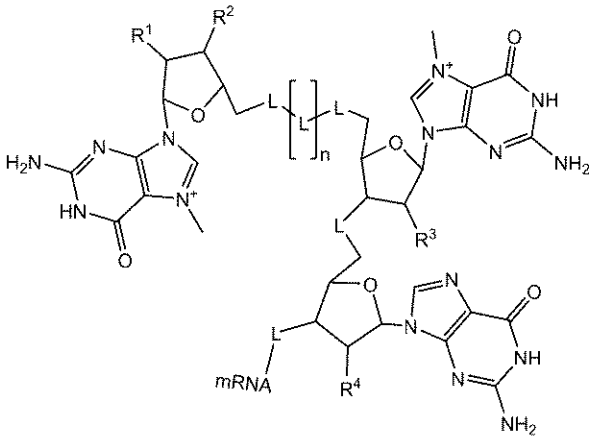
（式中、Ｂ^{3}は、天然または修飾核酸塩基であり、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、及びＲ^{4}は、それぞれ、独立して、ハロゲン、ＯＨ、及びＯＣＨ$_{3}$から選択され、各Ｌは、独立して、リン酸、ホスホロチオアート、及びボラノリン酸からなる群より選択され、各Ｌは、ジエステル結合で連結され、ｍＲＮＡは、５’末端で連結された本開示のｍＲＮＡを表し、ｎは、０または３である）。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、及びＲ^{4}のうちの少なくとも１つは、ＯＨである。いくつかの実施形態では、Ｂ^{1}は、Ｇ、ｍ^{7}Ｇ、またはＡである。いくつかの実施形態では、Ｂ^{1}は、Ａまたはｍ^{6}Ａであり、Ｒ^{1}は、ＯＣＨ$_{3}$で

あり、Ｇは、グアニンであり、ｍ^{7}Ｇは、７－メチルグアニンであり、Ａは、アデニンであり、ｍ^{6}Ａは、Ｎ^{6}－メチルアデニンである。いくつかの実施形態では、ｎは、１である。

【０１８９】

いくつかの実施形態では、本開示の自己複製ＲＮＡまたはｍＲＮＡは、式（Ｃａｐ　ＶＩＩ）の構造を有するｍ７Ｇｐｐｐｍ７ＧｐＧ　５’キャップアナログを含む。

【化１５】



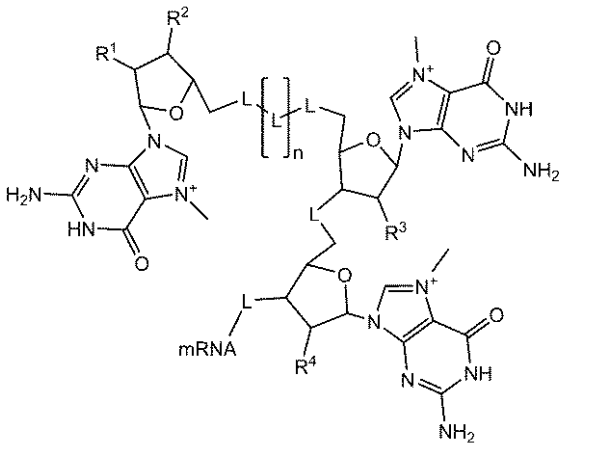
（Ｃａｐ　ＶＩＩ）

（式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、及びＲ^{4}は、それぞれ、独立して、ハロゲン、ＯＨ、及びＯＣＨ$_{3}$から選択され、各Ｌは、独立して、リン酸、ホスホロチオアート、及びボラノリン酸からなる群より選択され、各Ｌは、ジエステル結合で連結され、ｍＲＮＡは、５’末端で連結された本開示のｍＲＮＡを表し、ｎは、０または１である）。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、及びＲ^{4}のうちの少なくとも１つは、ＯＨである。いくつかの実施形態では、ｎは、１である。

【０１９０】

いくつかの実施形態では、本開示の自己複製ＲＮＡまたはｍＲＮＡは、式（Ｃａｐ　ＶＩＩＩ）の構造を有するｍ７Ｇｐｐｐｍ７Ｇｐｍ７Ｇ　５’キャップアナログを含む。

【化１６】



（Ｃａｐ　ＶＩＩＩ）

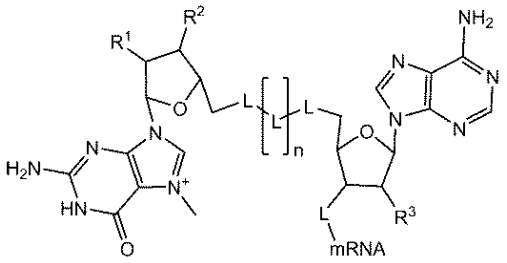
（式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、及びＲ^{4}は、それぞれ、独立して、ハロゲン、ＯＨ、及びＯＣＨ$_{3}$から選択され、各Ｌは、独立して、リン酸、ホスホロチオアート、及びボラノリン酸からなる群より選択され、各Ｌは、ジエステル結合で連結され、ｍＲＮＡは、５’末端で連結された本開示のｍＲＮＡを表し、ｎは、０または１である）。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、及びＲ^{4}のうちの少なくとも１つは、ＯＨである。いくつかの

実施形態では、ｎは、１である。

【０１９１】

いくつかの実施形態では、本開示の自己複製ＲＮＡまたはｍＲＮＡは、式（Ｃａｐ　ＩＸ）の構造を有するｍ７ＧｐｐｐＡ　５’キャップアナログを含む。

【化１７】



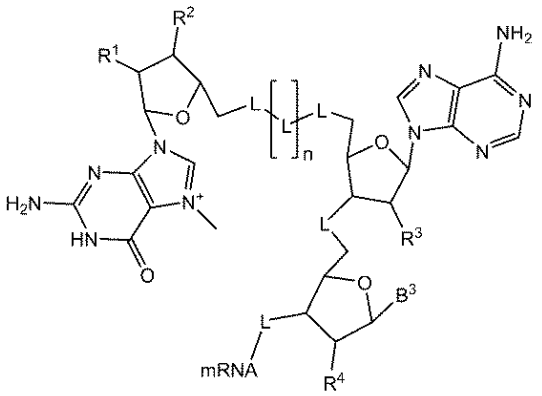
（Ｃａｐ　ＩＸ）

（式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、及びＲ^{3}は、それぞれ、独立して、ハロゲン、ＯＨ、及びＯＣＨ$_{3}$から選択され；各Ｌは、独立して、リン酸、ホスホロチオアート、及びボラノリン酸からなる群より選択され、各Ｌは、ジエステル結合で連結され；ｍＲＮＡは、５’末端で連結された本開示のｍＲＮＡを表し、ｎは、０または１である）。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、及びＲ^{3}のうちの少なくとも１つは、ＯＨである。いくつかの実施形態では、ｎは、１である。

【０１９２】

いくつかの実施形態では、本開示の自己複製ＲＮＡまたはｍＲＮＡは、ｍ７ＧｐｐｐＡｐＮ　５’キャップアナログを含み、Ｎは、天然または修飾ヌクレオチドであり、５’キャップは、式（Ｃａｐ　Ｘ）の構造を有する。

【化１８】



（Ｃａｐ　Ｘ）

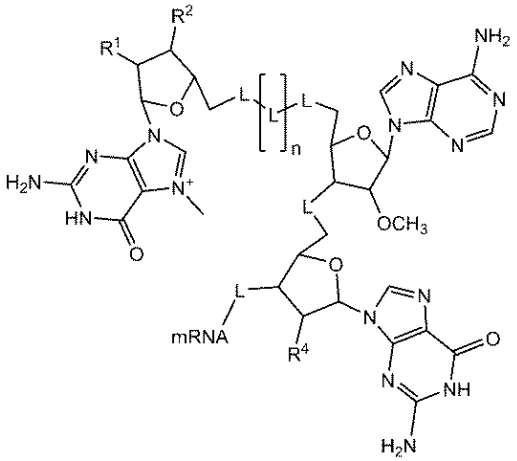
（式中、Ｂ^{3}は、天然または修飾核酸塩基であり、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、及びＲ^{4}は、それぞれ、独立して、ハロゲン、ＯＨ、及びＯＣＨ$_{3}$から選択され、各Ｌは、独立して、リン酸、ホスホロチオアート、及びボラノリン酸からなる群より選択され、各Ｌは、ジエステル結合で連結され、ｍＲＮＡは、５’末端で連結された本開示のｍＲＮＡを表し、ｎは、０または１である）。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、及びＲ^{4}のうちの少なくとも１つは、ＯＨである。いくつかの実施形態では、Ｂ^{3}はＧ、ｍ^{7}Ｇ、Ａ、またはｍ^{6}Ａであり、Ｇは、グアニンであり、ｍ^{7}Ｇは、７－メチルグアニンであり、Ａは、アデニンであり、ｍ^{6}Ａは、Ｎ^{6}－メチルアデニンである。いくつかの実施形態では、ｎは、１である。

【０１９３】

いくつかの実施形態では、本開示の自己複製ＲＮＡまたはｍＲＮＡは、式（Ｃａｐ　Ｘ

Ｉ）の構造を有するｍ７ＧｐｐｐＡｍｐＧ　５’キャップアナログを含む。

【化１９】



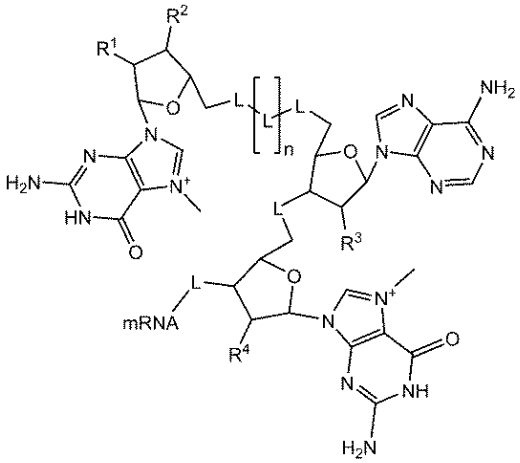
（Ｃａｐ　ＸＩ）

（式中、Ｒ[1]、Ｒ[2]、及びＲ[4]は、それぞれ、独立して、ハロゲン、ＯＨ、及びＯＣＨ[3]から選択され、各Ｌは、独立して、リン酸、ホスホロチオアート、及びボラノリン酸からなる群より選択され、各Ｌは、ジエステル結合で連結され、ｍＲＮＡは、５’末端で連結された本開示のｍＲＮＡを表し、ｎは、０または１である）。いくつかの実施形態では、Ｒ[1]、Ｒ[2]、及びＲ[4]のうちの少なくとも１つは、ＯＨである。いくつかの実施形態では、式Ｃａｐ　ＸＩの化合物は、ｍ[7]ＧｐｐｐＡｍｐＧであり、Ｒ[1]、Ｒ[2]、及びＲ[4]は、それぞれ、ＯＨであり、ｎは、１であり、各Ｌは、リン酸結合である。いくつかの実施形態では、ｎは、１である。

【０１９４】

いくつかの実施形態では、本開示の自己複製ＲＮＡまたはｍＲＮＡは、式（Ｃａｐ　ＸＩＩ）の構造を有するｍ７ＧｐｐｐＡｐｍ７Ｇ　５’キャップアナログを含む。

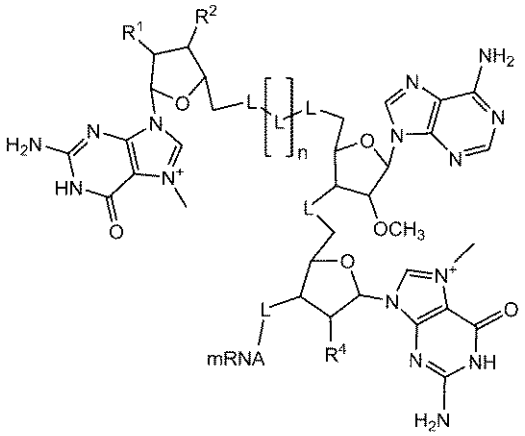
【化２０】



（Ｃａｐ　ＸＩＩ）

（式中、Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、及びＲ[4]は、それぞれ、独立して、ハロゲン、ＯＨ、及びＯＣＨ[3]から選択され、各Ｌは、独立して、リン酸、ホスホロチオアート、及びボラノリン酸からなる群より選択され、各Ｌは、ジエステル結合で連結され、ｍＲＮＡは、５’末端で連結された本開示のｍＲＮＡを表し、ｎは、０または１である）。いくつかの実施形態では、Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、及びＲ[4]のうちの少なくとも１つは、ＯＨである。いくつかの実施形態では、ｎは、１である。

【０１９５】
いくつかの実施形態では、本開示の自己複製ＲＮＡまたはｍＲＮＡは、式（Ｃａｐ　ＸＩＩＩ）の構造を有するｍ７ＧｐｐｐＡｐｍ７Ｇ　５’キャップアナログを含む。
【化２１】



（Ｃａｐ　ＸＩＩＩ）

（式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、及びＲ^{4}は、それぞれ、独立して、ハロゲン、ＯＨ、及びＯＣＨ$_{3}$から選択され、各Ｌは、独立して、リン酸、ホスホロチオアート、及びボラノリン酸からなる群より選択され、各Ｌは、ジエステル結合で連結され、ｍＲＮＡは、５’末端で連結された本開示のｍＲＮＡを表し、ｎは、０または１である）。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、及びＲ^{4}のうちの少なくとも１つは、ＯＨである。いくつかの実施形態では、ｎは、１である。
【０１９６】
ポリアデニン（ポリＡ）テール
ポリアデニル化は、ポリ（Ａ）テール、通常、長さが約１００～１２０モノマーのアデニンヌクレオチドの鎖を、ｍＲＮＡまたはｍＲＮＡとして機能し得るＲＮＡに付加することである。真核生物では、ポリアデニル化は、翻訳用の成熟したｍＲＮＡを産生するプロセスの一部であり、遺伝子の末端の転写として開始する。新しく作られたｐｒｅ－ｍＲＮＡの最も３’側のセグメントは、最初に、一連のタンパク質で切断され、次に、これらのタンパク質は、３’末端でポリ（Ａ）テールを合成する。ポリ（Ａ）テールは、ｍＲＮＡの核移行、翻訳、及び安定性に重要である。テールは、時間の経過とともに短くなり、十分に短くなると、ｍＲＮＡは、酵素により分解される。しかし、いくつかの細胞型では、短いポリ（Ａ）テールを有するｍＲＮＡは、サイトゾルでの再ポリアデニル化による後の活性化のために保存される。
【０１９７】
好ましくは、本開示のＲＮＡ分子は、ＲＮＡをエキソヌクレアーゼ分解から保護するのに役立ち得る３’テール領域を含む。テール領域は、３’ポリ（Ａ）及び／または３’ポリ（Ｃ）領域であってよい。好ましくは、テール領域は、３’ポリ（Ａ）テールである。本明細書で提供される任意の自己複製ＲＮＡ及び任意のｍＲＮＡ、ならびに任意の自己複製ＲＮＡまたはｍＲＮＡの任意の３’ＵＴＲは、ポリ（Ａ）テールを含み得る。本明細書で使用される場合、「３’ポリ（Ａ）テール」は、例えば、サイズが、１０～２５０の連続したアデニンヌクレオチド、６０～１２５の連続したアデニンヌクレオチド、９０～１２５の連続したアデニンヌクレオチド、９５～１２５の連続したアデニンヌクレオチド、９５～１２１の連続したアデニンヌクレオチド、１００～１２１の連続したアデニンヌクレオチド、１１０～１２１の連続したアデニンヌクレオチド、１１２～１２１の連続したアデニンヌクレオチド、１１４～１２１の連続したアデニンヌクレオチド、または１１５～１２１の連続したアデニンヌクレオチドの範囲に及び得る連続したアデニンヌクレオチドのポリマーである。いくつかの態様では、本明細書に記載の３’ポリ（ａ）テールは、約

１０、約２０、約３０、約４０、約５０、約６０、約７０、約８０、約９０、約１００、約１１０、約１２０、約１３０、約１４０、約１５０、約１６０、約１７０、約１８０、約１９０、約２００、約２１０、約２２０、約２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、及び連続したアデニンヌクレオチドの間の任意の数または範囲を含む。好ましくは、本明細書に記載の３’ポリ（Ａ）テールは、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、または１２５の連続したアデニンヌクレオチドを含む。３’ポリ（Ａ）テールは、当技術分野で公知の様々な方法を使用して、例えば、ポリ（Ａ）ポリメラーゼを使用して付加して、合成またはｉｎ　ｖｉｔｒｏ転写ＲＮＡにテールを付加することができる。他の方法としては、ポリ（Ａ）テールをコードするための転写ベクターの使用、またはリガーゼの使用（例えば、Ｔ４　ＲＮＡリガーゼ及び／またはＴ４　ＤＮＡリガーゼを使用するスプリントライゲーションによる）が挙げられ、ポリ（Ａ）を、センスＲＮＡの３’末端にライゲーションしてもよい。いくつかの実施形態では、上記の方法のいずれかの組み合わせを利用する。

【０１９８】

ＤＮＡ分子

一態様では、本明細書において、本明細書で開示されるＲＮＡ分子をコードするＤＮＡ分子を提供する。別の態様では、本明細書で提供されるＤＮＡ分子は、さらに、プロモーターを含む。本明細書で使用される場合、用語「プロモーター」とは、転写を開始する調節配列を指す。プロモーターは、本明細書で提供されるＤＮＡ分子の第１及び第２のポリヌクレオチドに作動可能に連結され得、ＤＮＡ分子の第１及び第２のポリヌクレオチドは、本明細書で提供されるＲＮＡ分子のコードされた第１及び第２のポリヌクレオチドに対応する。一般に、本明細書で提供されるＤＮＡ分子に含まれるプロモーターは、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ転写（ＩＶＴ）のためのプロモーターを含む。Ｔ７プロモーター、Ｔ３プロモーター、ＳＰ６プロモーターなどの、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ転写に適する任意のプロモーターは、本明細書で提供されるＤＮＡ分子に含まれ得る。一態様では、本明細書で提供されるＤＮＡ分子は、Ｔ７プロモーターを含む。別の態様では、プロモーターは、本明細書で提供されるＤＮＡ分子に含まれる５’ＵＴＲの５’に位置する。さらに別の態様では、プロモーターは、本明細書に提供されるＤＮＡ分子に含まれる５’ＵＴＲの５’に位置するＴ７プロモーターである。さらに別の態様では、プロモーターは、５’ＵＴＲと重複する。プロモーター及び５’ＵＴＲは、約１ヌクレオチド、約２ヌクレオチド、約３ヌクレオチド、約４ヌクレオチド、約５ヌクレオチド、約６ヌクレオチド、約７ヌクレオチド、約８ヌクレオチド、約９ヌクレオチド、約１０ヌクレオチド、約１１ヌクレオチド、約１２ヌクレオチド、約１３ヌクレオチド、約１４ヌクレオチド、約１５ヌクレオチド、約１６ヌクレオチド、約１７ヌクレオチド、約１８ヌクレオチド、約１９ヌクレオチド、約２０ヌクレオチド、約２１ヌクレオチド、約２２ヌクレオチド、約２３ヌクレオチド、約２４ヌクレオチド、約２５ヌクレオチド、約２６ヌクレオチド、約２７ヌクレオチド、約２８ヌクレオチド、約２９ヌクレオチド、約３０ヌクレオチド、約３１ヌクレオチド、約３２ヌクレオチド、約３３ヌクレオチド、約３４ヌクレオチド、約３５ヌクレオチド、約３６ヌクレオチド、約３７ヌクレオチド、約３８ヌクレオチド、約３９ヌクレオチド、約４０ヌクレオチド、約４１ヌクレオチド、約４２ヌクレオチド、約４３ヌクレオチド、約４４ヌクレオチド、約４５ヌクレオチド、約４６ヌクレオチド、約４７ヌクレオチド、約４８ヌクレオチド、約４９ヌクレオチド、約５０ヌクレオチド、またはそれ以上のヌクレオチド、重複し得る。

【０１９９】

いくつかの態様では、本明細書で提供されるＤＮＡ分子は、ｉｎ　ｖｉｖｏ転写のためのプロモーターを含む。一般に、ｉｎ　ｖｉｖｏ転写のためのプロモーターは、ＲＮＡポリメラーゼＩＩ（ＲＮＡ　ｐｏｌ　ＩＩ）プロモーターである。構成的プロモーター、誘

導性プロモーター、及び組織特異的プロモーターを含む、任意のＲＮＡ　ｐｏｌ　ＩＩプロモーターが、本明細書で提供されるＤＮＡ分子に含まれ得る。例示的な構成的プロモーターとしては、サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）プロモーター、ＥＦ１αプロモーター、ＳＶ４０プロモーター、ＰＧＫ１プロモーター、Ｕｂｃプロモーター、ヒトベータアクチンプロモーター、ＣＡＧプロモーターなどが挙げられる。任意の組織特異的プロモーターが、本明細書で提供されるＤＮＡ分子に含まれ得る。一態様では、ＲＮＡ　ｐｏｌ　ＩＩプロモーターは、筋肉特異的プロモーター、皮膚特異的プロモーター、皮下組織特異的プロモーター、肝臓特異的プロモーター、脾臓特異的プロモーター、リンパ節特異的プロモーター、または任意の他の組織特性を有するプロモーターである。本明細書で提供されるＤＮＡ分子は、エンハンサーも含み得る。転写を増加させる任意のエンハンサーが、本明細書で提供されるＤＮＡ分子に含まれ得る。

【０２００】

ＲＮＡ分子及びＤＮＡ分子の設計及び合成

本明細書で提供されるＲＮＡ分子には、例えば、任意の５’ＵＴＲ配列、ｎｓＰ１、ｎｓＰ２、ｎｓＰ３、及びｎｓＰ４を含むポリタンパク質をコードする任意の配列、任意の導入遺伝子をコードする任意の配列、ならびに本明細書で提供される任意の３’ＵＴＲ配列を含む、本明細書で提供されるＲＮＡ配列の任意の組み合わせが含まれ得る。いくつかの態様では、本明細書で提供されるＲＮＡ分子は、自己複製ＲＮＡ分子である。自己複製ＲＮＡ分子は、例えば、ｎｓＰ１、ｎｓＰ２、ｎｓＰ３、及びｎｓＰ４を含むポリタンパク質をコードする配列を含み得る。いくつかの態様では、本明細書で提供されるＲＮＡ分子は、ｍＲＮＡ分子である。一般に、ｍＲＮＡ分子は、ＲＮＡの複製のためのポリタンパク質をコードする配列を含まない。

【０２０１】

いくつかの態様では、本明細書で提供されるＲＮＡ分子は、修飾ヌクレオチドを含む。例えば、ＲＮＡ分子のウラシルヌクレオチドの０％～１００％、１％～１００％、２５％～１００％、５０％～１００％、及び７５％～１００％を修飾することができる。いくつかの態様では、ウラシルヌクレオチドの１％～１００％が、Ｎ１－メチルプソイドウリジンまたは５－メトキシウリジンである。いくつかの実施形態では、ウラシルヌクレオチドの１００％が、Ｎ１－メチルプソイドウリジンである。いくつかの実施形態では、ウラシルヌクレオチドの１００％が、５－メトキシウリジンである。

【０２０２】

本開示のＲＮＡ分子、例えば、自己複製ＲＮＡまたはｍＲＮＡは、任意の好適な手段で取得してよい。ＲＮＡ分子の製造方法は当技術分野で公知であり、当業者には容易に明らかであろう。本開示のＲＮＡ分子は、化学合成、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ転写（ＩＶＴ）、またはより長い前駆体の酵素的もしくは化学的切断などを含むがこれらに限定されない、任意の利用可能な手法に従って調製してもよい。

【０２０３】

いくつかの実施形態では、本開示のＲＮＡ分子、例えば、自己複製ＲＮＡまたはｍＲＮＡを、一次相補ＤＮＡ（ｃＤＮＡ）構築物から産生する。逆転写酵素（例えば、ＲＮＡ依存性ＤＮＡポリメラーゼ）の作用により、ＲＮＡ鋳型上でｃＤＮＡ構築物を産生することができる。本明細書に記載の一次ｃＤＮＡ構築物の設計及び合成のプロセスは、一般に、遺伝子構築、ＲＮＡ産生（改変有り、または、改変なしのいずれか）及び精製のステップを含む。ＩＶＴ法では、本開示のＲＮＡ分子をコードする標的ポリヌクレオチド配列を、ベクターへ組み込むために最初に選択し、これを増幅してｃＤＮＡ鋳型を産生する。任意選択で、標的ポリヌクレオチド配列及び／または任意の隣接配列を、コドン最適化してもよい。次いで、ｃＤＮＡ鋳型を使用して、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ転写（ＩＶＴ）により本開示のＲＮＡ分子を産生させる。産生後、本開示のＲＮＡ分子を、精製及びクリーンアッププロセスに供してもよい。このステップを、以下でより詳細に示す。

【０２０４】

遺伝子構築のステップは、遺伝子合成、ベクター増幅、プラスミド精製、プラスミド線

形化及びクリーンアップ、ならびにｃＤＮＡ鋳型合成及びクリーンアップを含んでもよいが、これらに限定されない。目的のタンパク質が産生のために選択されると、一次構築物が設計される。一次構築物内で、目的のポリペプチドをコードする連結ヌクレオシドの第１の領域は、選択された核酸（ＤＮＡまたはＲＮＡ）転写産物のオープンリーディングフレーム（ＯＲＦ）を使用して構築してもよい。ＯＲＦは、野生型ＯＲＦ、そのアイソフォーム、バリアント、または断片を含んでもよい。本明細書で使用される場合、「オープンリーディングフレーム」または「ＯＲＦ」は、目的のポリペプチドをコードすることが可能な核酸配列（ＤＮＡまたはＲＮＡ）を指すことを意味する。ＯＲＦは、多くの場合、開始コドンであるＡＴＧで始まり、ナンセンスまたは終止コドンまたはシグナルで終了する。

【０２０５】

本開示のＲＮＡ分子を産生するために、ｃＤＮＡ鋳型を、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ転写（ＩＶＴ）系を使用して転写してもよい。系は、通常、転写緩衝液、ヌクレオチド三リン酸（ＮＴＰ）、ＲＮａｓｅ阻害剤、及びポリメラーゼを含む。ＮＴＰは、天然及び非天然（修飾）ＮＴＰを含む本明細書に記載のものから選択してもよいが、これらに限定されない。ポリメラーゼは、Ｔ７　ＲＮＡポリメラーゼ、Ｔ３　ＲＮＡポリメラーゼ、及び変異型ポリメラーゼ、例えば、限定されないが、修飾核酸を組み込むことが可能なポリメラーゼから選択されてもよいが、これらに限定されない。

【０２０６】

一次ｃＤＮＡ鋳型または転写されたＲＮＡ配列は、キャッピング及び／またはテーリング反応も受けてもよい。キャッピング反応は、一次構築物の５’末端に５’キャップを付加するために、当技術分野で公知の方法で実施してもよい。キャッピングの方法は、ワクシニアキャッピング酵素（Ｎｅｗ　Ｅｎｇｌａｎｄ　Ｂｉｏｌａｂｓ，Ｉｐｓｗｉｃｈ，Ｍａｓｓ．）の使用、または、例えば、ＩＶＴ反応の一部としてキャッピング剤を含むことによる、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ転写の開始時のキャッピングを含むが、これらに限定されない。（Ｎｕｃ．Ａｃｉｄｓ　Ｓｙｍｐ．（２００９）５３：１２９）。ポリ（Ａ）テーリング反応は、当技術分野で公知の方法、例えば、限定されないが、２’Ｏ－メチルトランスフェラーゼで、及び本明細書に記載の方法で実施してもよい。ｃＤＮＡから生成された一次構築物が、ポリＴを含まない場合、一次構築物を洗浄する前に、ポリ（Ａ）テーリング反応を実施することは、有益であり得る。

【０２０７】

非構造タンパク質をコードするコドン最適化ｃＤＮＡ構築物及び自己複製ＲＮＡの導入遺伝子は、特に、本明細書に記載の自己複製ＲＮＡ配列を生成するのに適する。例えば、そのようなｃＤＮＡ構築物を、自己複製ＲＮＡの一部として、目的のタンパク質をコードするポリリボヌクレオチドをｉｎ　ｖｉｔｒｏで転写するための基礎として使用してもよい。コドン最適化ｃＤＮＡ構築物はまた、本明細書で提供されるｍＲＮＡを生成するために使用することができる。

【０２０８】

本開示は、好ましくは、少なくとも１つの調節配列に作動可能に連結されている自己複製ＲＮＡまたはｍＲＮＡをコードするヌクレオチド配列を含む発現ベクターも提供する。調節配列は、当技術分野で認知されており、コードされたポリペプチドの発現を導くために選択される。

【０２０９】

したがって、調節配列という用語は、プロモーター、エンハンサー、及び他の発現制御エレメントを含む。発現ベクターの設計は、形質転換されるべき宿主細胞の選択及び／または発現されることが望まれるタンパク質のタイプのような要因に依存することがある。

【０２１０】

本開示は、ベクターまたはプラスミドなどの発現構築物中の１つ以上の調節ヌクレオチド配列に作動可能に連結され得る、本開示の自己複製ＲＮＡまたはｍＲＮＡに対するポリヌクレオチド（例えば、ＤＮＡ、ＲＮＡ、ｃＤＮＡ、ｍＲＮＡなど）も提供する。特定の

実施形態では、そのような構築物は、ＤＮＡ構築物である。調節ヌクレオチド配列は、一般に、発現に使用される宿主細胞に適することになる。様々な宿主細胞に対する、適切な発現ベクター及び好適な調節配列の多数のタイプが当技術分野で公知である。

【０２１１】

通常、前記１つ以上の調節ヌクレオチド配列には、プロモーター配列、リーダーまたはシグナル配列、リボソーム結合部位、転写開始及び終結配列、翻訳開始及び終結配列、ならびにエンハンサーまたはアクチベーター配列が含まれ得るが、これらに限定されない。当技術分野で公知の構成的または誘導性プロモーターが、本開示の実施形態で企図される。プロモーターは、天然に存在するプロモーター、または複数のプロモーターのエレメントを組み合わせたハイブリッドプロモーターのいずれかであってよい。

【０２１２】

発現構築物は、プラスミドなどのエピソーム上で細胞に存在させてもよく、または発現構築物を染色体に挿入してもよい。いくつかの実施形態では、発現ベクターは、形質転換された宿主細胞の選択を可能にする選択マーカー遺伝子を含有する。選択マーカー遺伝子は、当技術分野で周知であり、使用する宿主細胞により異なることになる。

【０２１３】

本開示はまた、本明細書に記載の自己複製ＲＮＡ、ｍＲＮＡ、またはＤＮＡでトランスフェクトされた宿主細胞も提供する。自己複製ＲＮＡ、ｍＲＮＡ、またはＤＮＡは、目的の任意のタンパク質、例えば、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ウイルスのスパイク糖タンパク質、またはインフルエンザウイルスヘマグルチニン、及びノイラミニダーゼなどの任意の他のウイルス糖タンパク質を含む抗原をコードし得る。宿主細胞は、任意の原核細胞または真核細胞であってもよい。例えば、自己複製ＲＮＡまたはｍＲＮＡによってコードされるポリペプチドは、Ｅ．ｃｏｌｉなどの細菌細胞、昆虫細胞（例えば、バキュロウイルス発現系を使用）、酵母、または哺乳類細胞で発現させてもよい。他の好適な宿主細胞は、当業者に公知である。

【０２１４】

本開示の自己複製ＲＮＡまたはｍＲＮＡを含む発現ベクターでトランスフェクトされた宿主細胞を、適切な条件下で培養して、自己複製ＲＮＡまたはｍＲＮＡの発現及びポリペプチドの翻訳を生じさせることができる。発現すると、自己複製ＲＮＡは、一般に、自己増幅及び翻訳を受ける。ポリペプチドを、そのポリペプチドを含有する細胞及び培地の混合物から分泌させ、単離してもよい。あるいは、そのポリペプチドを、細胞質または膜画分に保持させ、細胞を採取して溶解させ、タンパク質を単離してもよい。細胞培養物は、宿主細胞、培地、及び他の副産物を含む。細胞培養に好適な培地は、当技術分野で周知である。

【０２１５】

本明細書に記載の発現タンパク質は、イオン交換クロマトグラフィー、ゲル濾過クロマトグラフィー、限外濾過、電気泳動、及びポリペプチドの特定のエピトープに特異的な抗体を用いるイムノアフィニティー精製を含むタンパク質を精製するための当技術分野で公知の手法を使用して、細胞培地、宿主細胞、またはその両方から単離することができる。

【０２１６】

組成物及び医薬組成物

本明細書では、いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるＲＮＡ分子またはＤＮＡ分子のいずれかを含む組成物を提供する。本明細書で提供される組成物は、脂質を含み得る。任意の脂質が、本明細書で提供される組成物に含まれ得る。一態様では、脂質は、イオン化可能なカチオン性脂質である。任意のイオン化可能なカチオン性脂質は、本明細書で提供される核酸分子を含む組成物に含まれ得る。

【０２１７】

本開示の組成物及びポリヌクレオチドは、ウイルス感染症に対して、対象を免疫化するか、または対象にワクチン接種するために使用してもよい。いくつかの実施形態では、本開示の組成物及びポリヌクレオチドを使用して、ＣＯＶＩＤ－１９を引き起こすウイルス

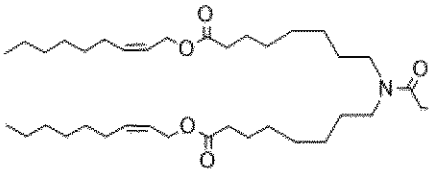
であるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に対して、対象にワクチン接種するか、または対象を免疫化してもよい。

【０２１８】

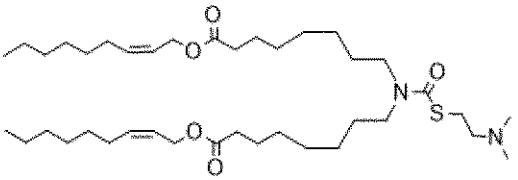
本明細書ではまた、いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるＲＮＡ分子及びＤＮＡ分子のいずれかならびに脂質製剤を含む医薬組成物を提供する。任意の脂質を、本明細書で提供される医薬組成物の脂質製剤に含めることができる。一態様では、本明細書で提供される医薬組成物の脂質製剤は、イオン化可能なカチオン性脂質を含む。本明細書で提供される組成物及び医薬組成物の例示的なイオン化可能なカチオン性脂質は、以下を含む：

【０２１９】

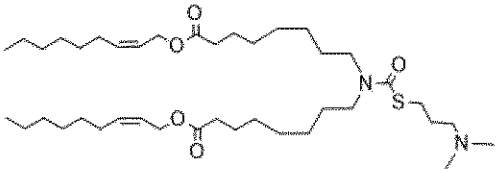
【化２２－１】



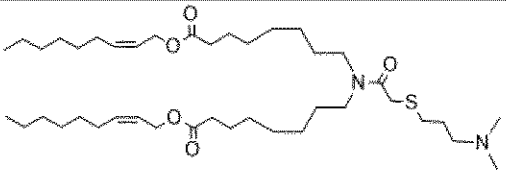
ＡＴＸ－００１



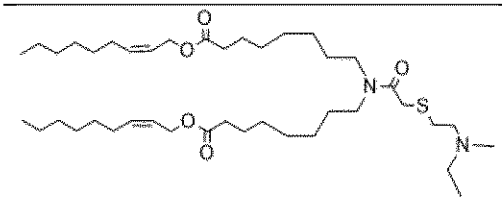
ＡＴＸ－００２



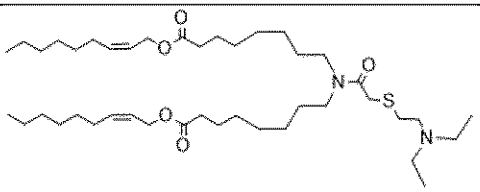
ＡＴＸ－００３



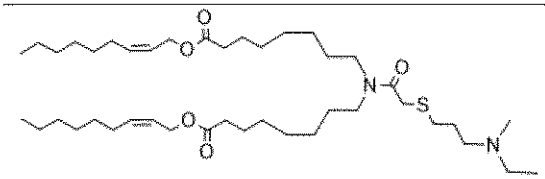
ＡＴＸ－００４



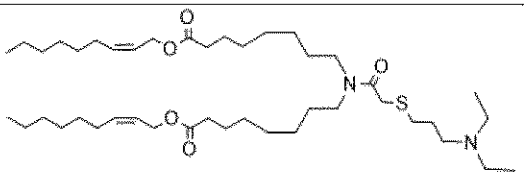
ＡＴＸ－００５



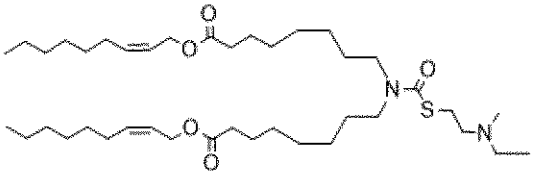
ＡＴＸ－００６



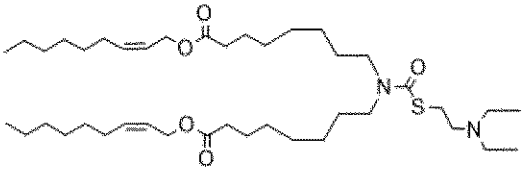
ＡＴＸ－００７



ＡＴＸ－００８

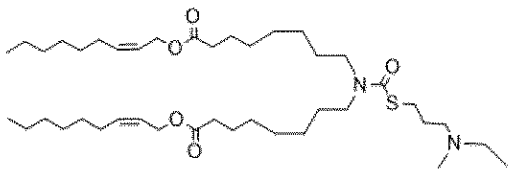
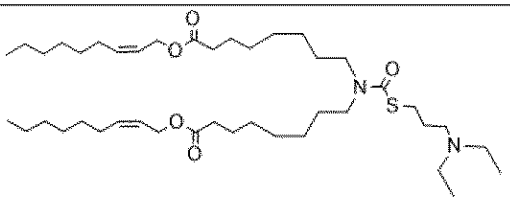
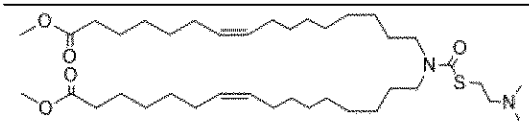
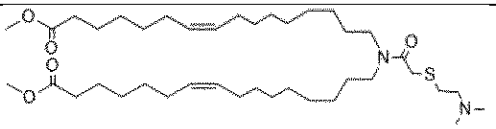
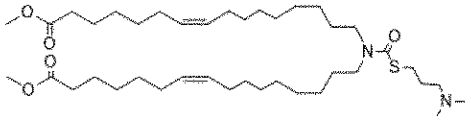
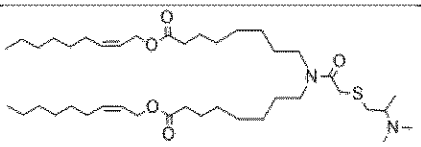
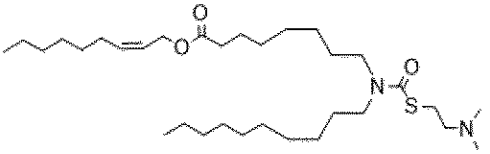
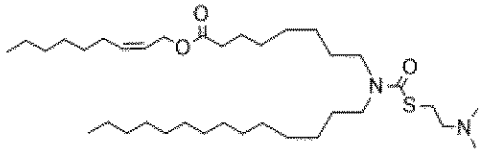
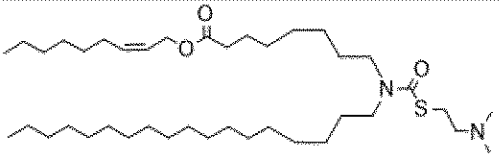


ＡＴＸ－００９

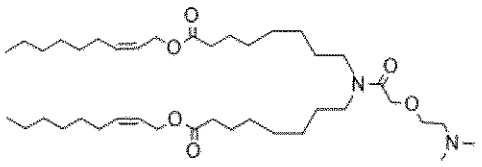


ＡＴＸ－０１０

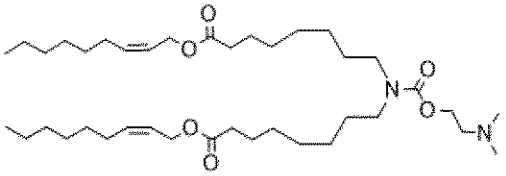
【化２２－２】

 ＡＴＸ－０１１	 ＡＴＸ－０１２
 ＡＴＸ－０１３	 ＡＴＸ－０１４
 ＡＴＸ－０１５	 ＡＴＸ－０１６
	 ＡＴＸ－０１８
 ＡＴＸ－０１９	 ＡＴＸ－０２０

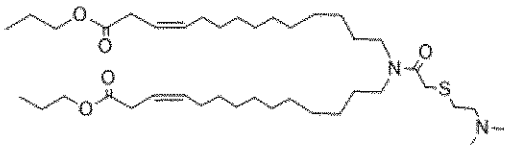
【化２２－３】



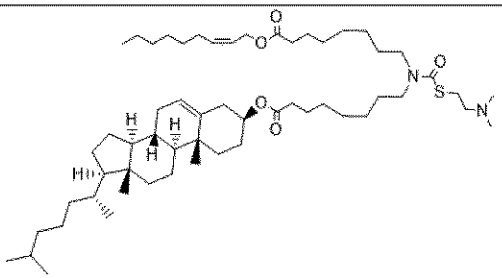
ＡＴＸ－０２１



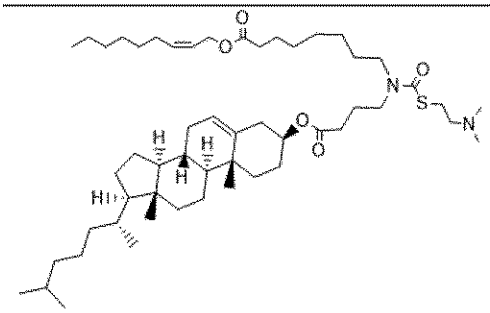
ＡＴＸ－０２２



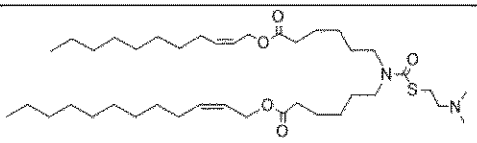
ＡＴＸ－０２３



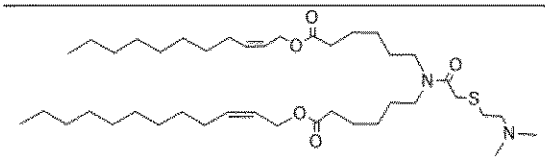
ＡＴＸ－０２４



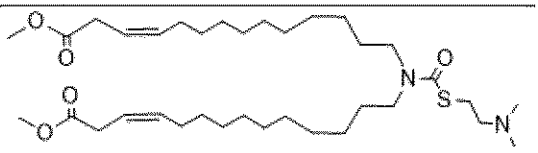
ＡＴＸ－０２５



ＡＴＸ－０２６

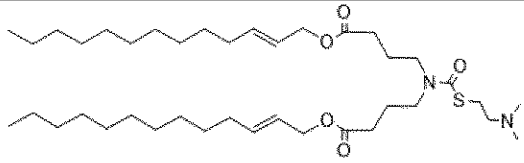


ＡＴＸ－０２７

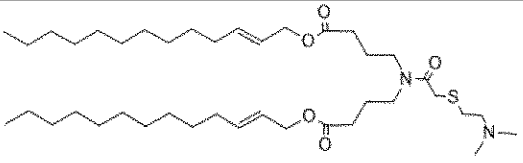


ＡＴＸ－０２８

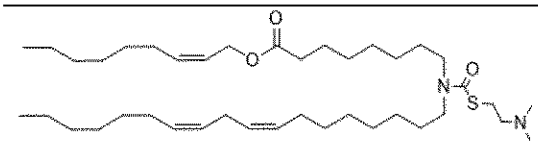
【化２２－４】



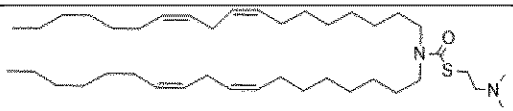
ＡＴＸ－０２９



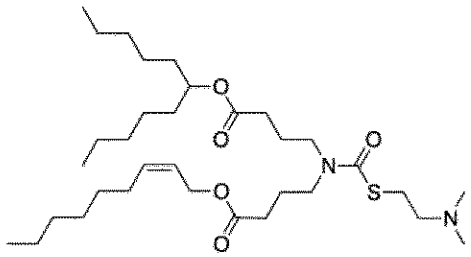
ＡＴＸ－０３０



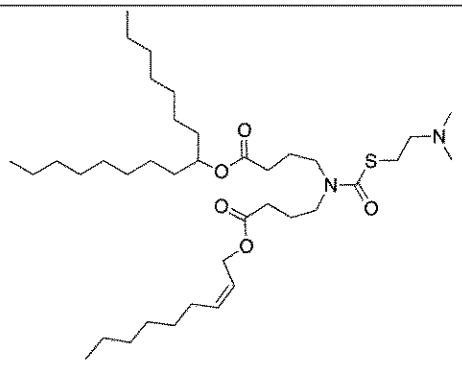
ＡＴＸ－０３１



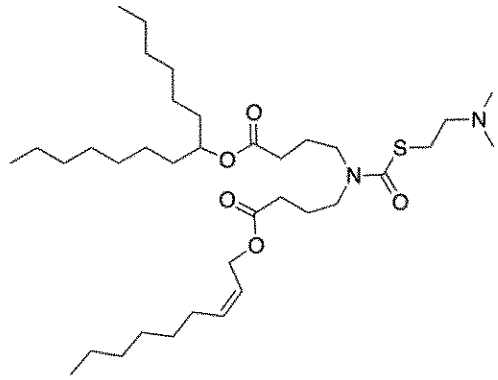
ＡＴＸ－０３２



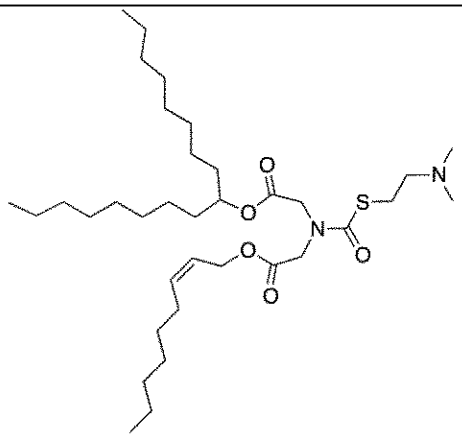
ＡＴＸ－４３



ＡＴＸ－０５７

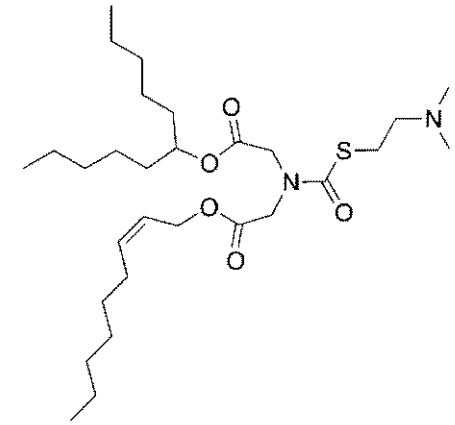


ＡＴＸ－０５８

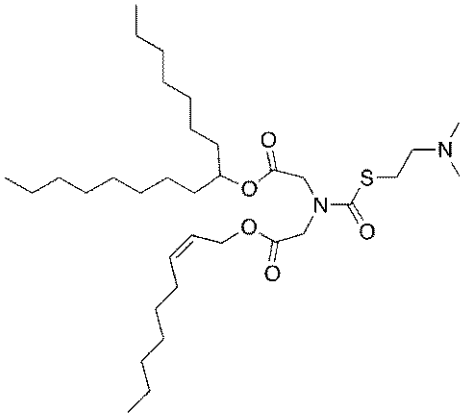


ＡＴＸ－０６１

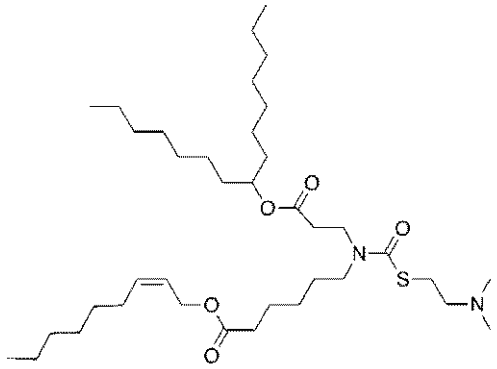
【化２２－５】



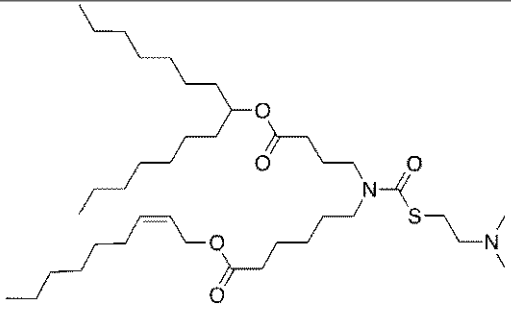
ＡＴＸ－０６３



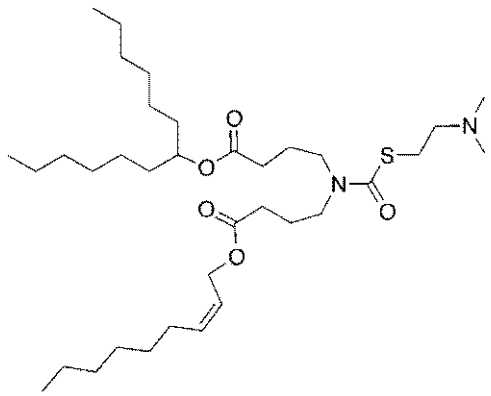
ＡＴＸ－０６４



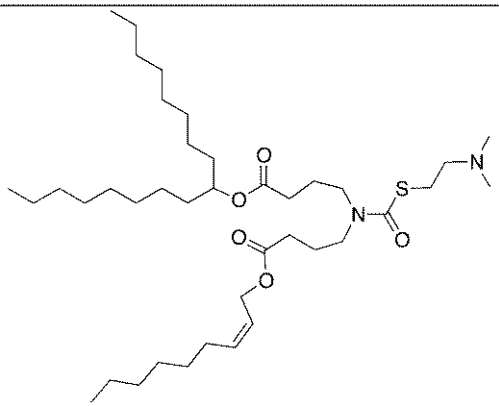
ＡＴＸ－０８２



ＡＴＸ－０８３

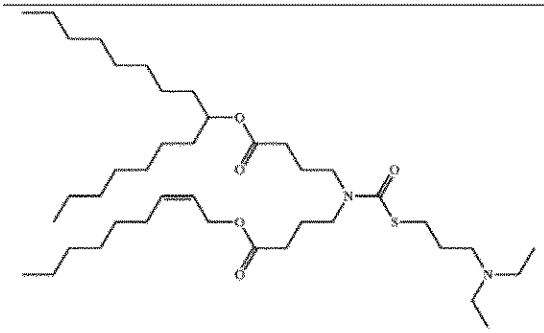


ＡＴＸ－０８６

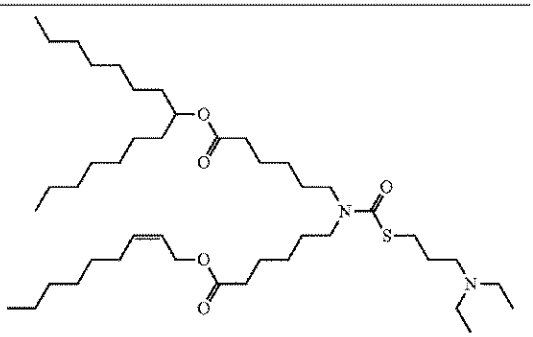


ＡＴＸ－０８７

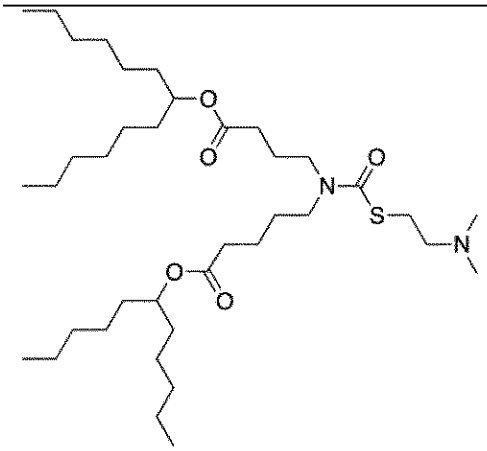
【化２２－６】



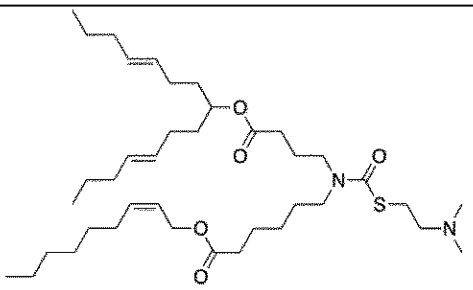
ＡＴＸ－０８８



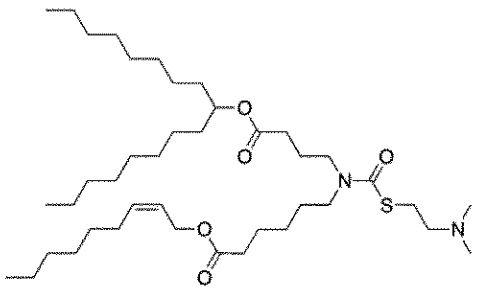
ＡＴＸ－１０９



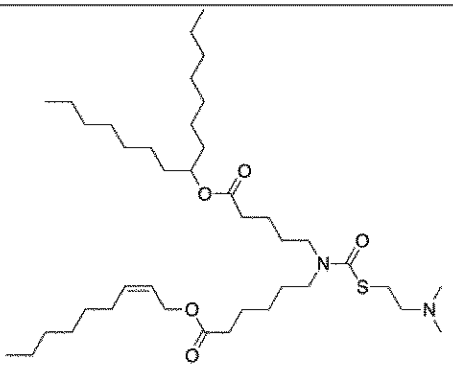
ＡＴＸ－０８５



ＡＴＸ－０１２１

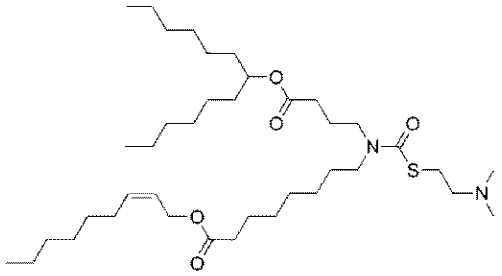
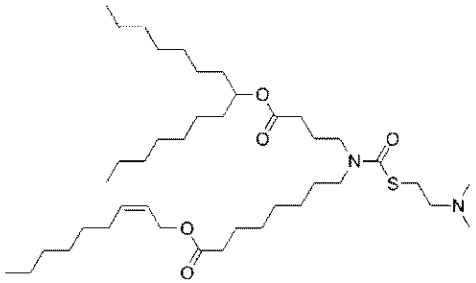
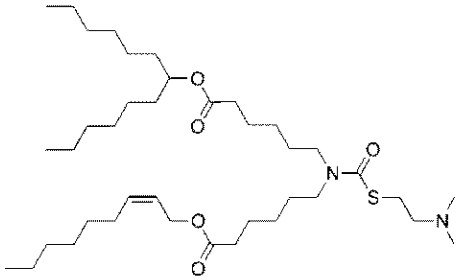
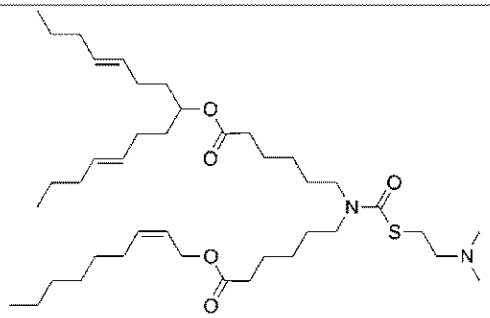
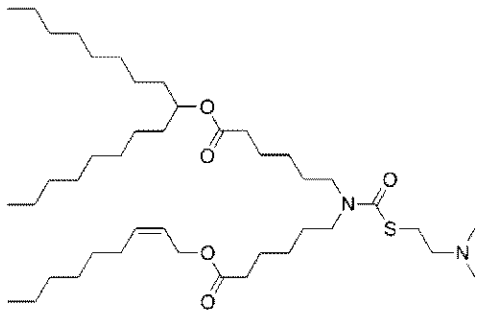
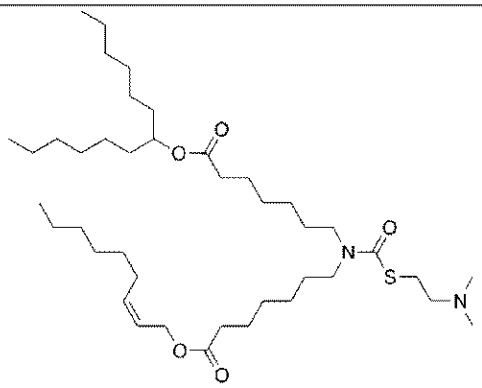


ＡＴＸ－０９１

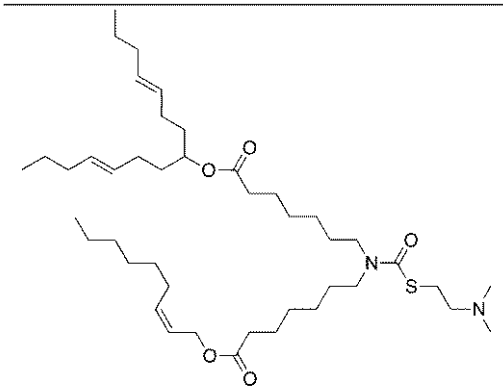
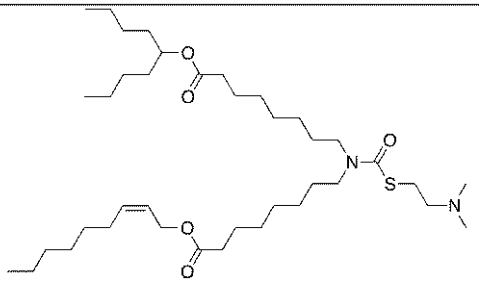
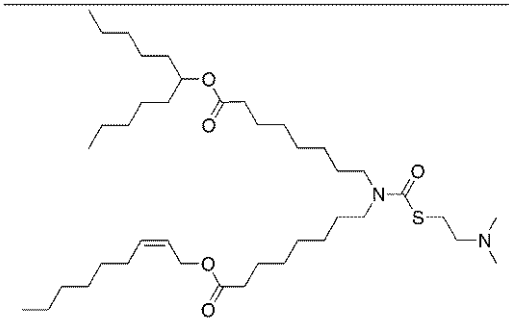
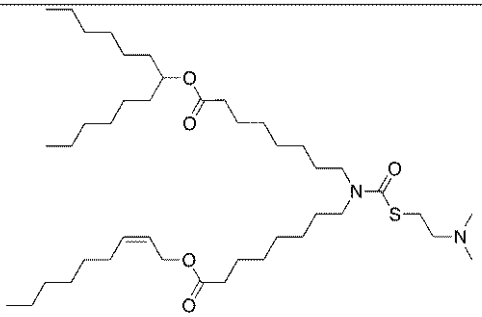
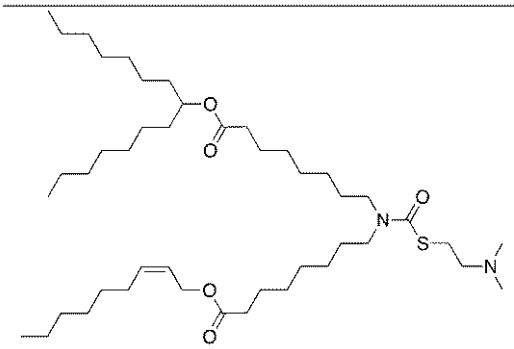
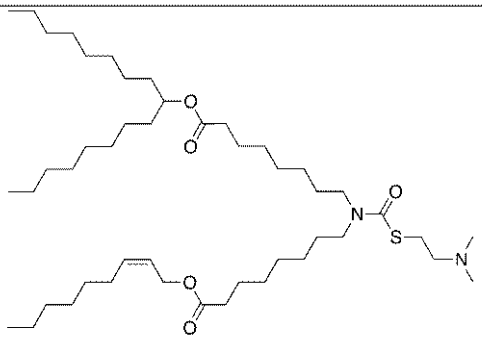


ＡＴＸ－０１０２

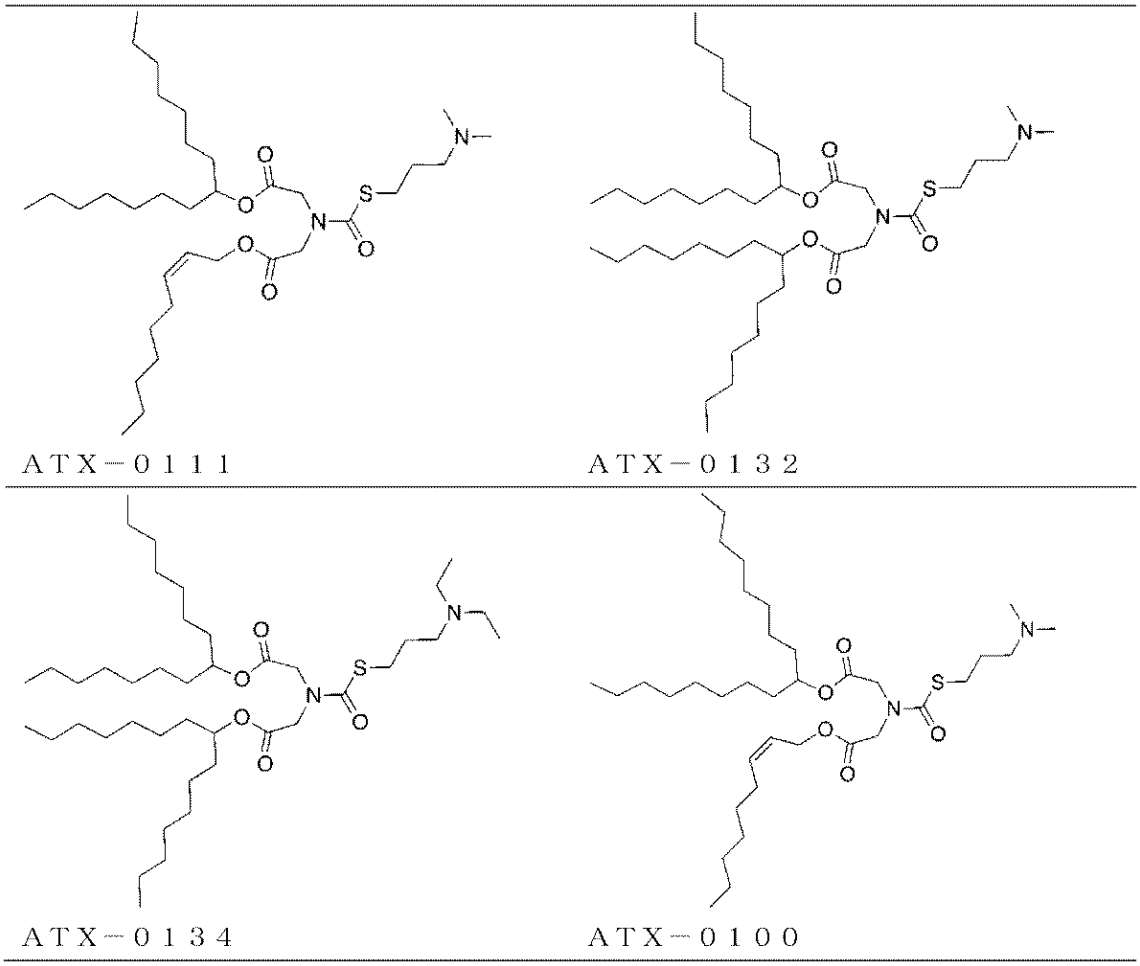
【化２２－７】

	
ＡＴＸ－０９８	ＡＴＸ－０９２
	
ＡＴＸ－０８４	ＡＴＸ－０１２５
	
ＡＴＸ－０９４	ＡＴＸ－０１１０

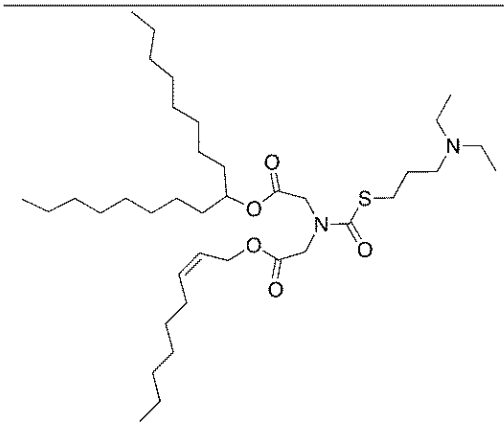
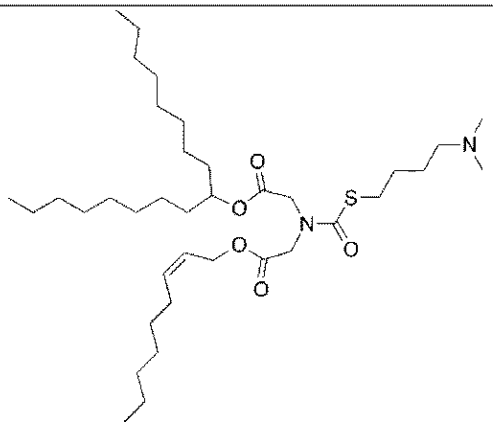
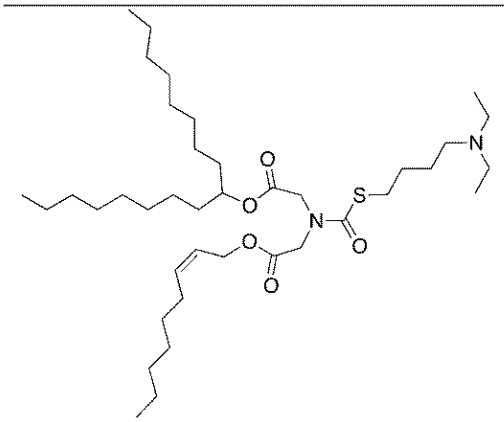
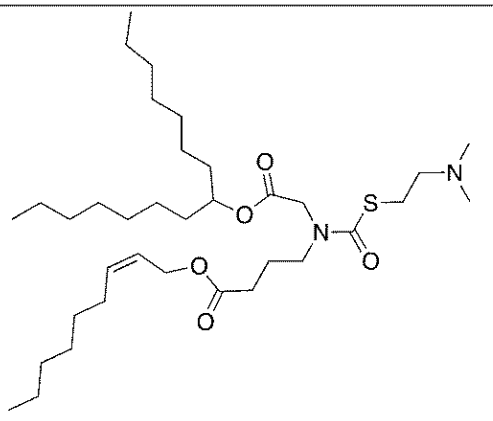
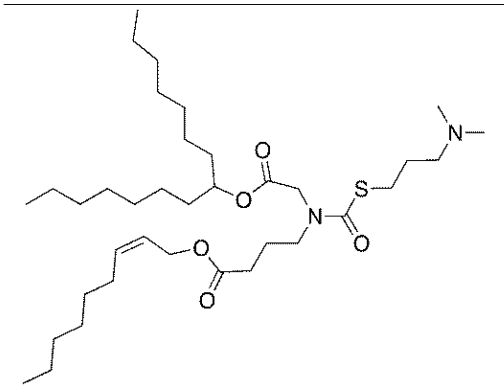
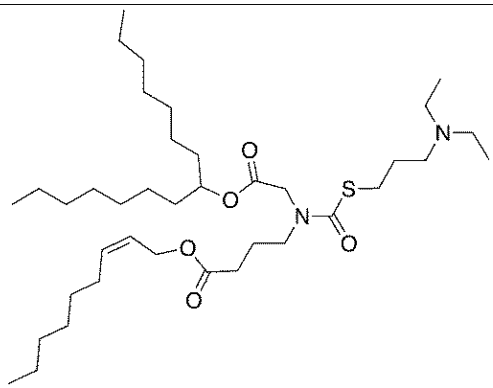
【化２２－８】

	
ＡＴＸ－０１１８	ＡＴＸ－０１０８
	
ＡＴＸ－０１０７	ＡＴＸ－０９３
	
ＡＴＸ－０９７	ＡＴＸ－０９６

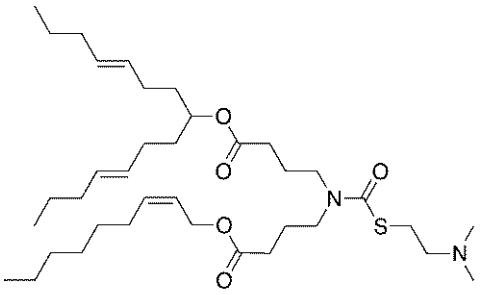
【化２２－９】



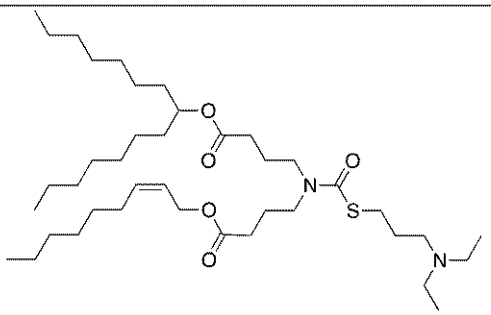
【化２２－１０】

	
ＡＴＸ－０１１７	ＡＴＸ－０１１４
	
ＡＴＸ－０１１５	ＡＴＸ－０１０１
	
ＡＴＸ－０１０６	ＡＴＸ－０１１６

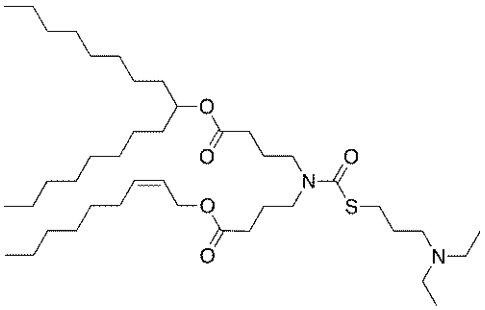
【化２２－１１】



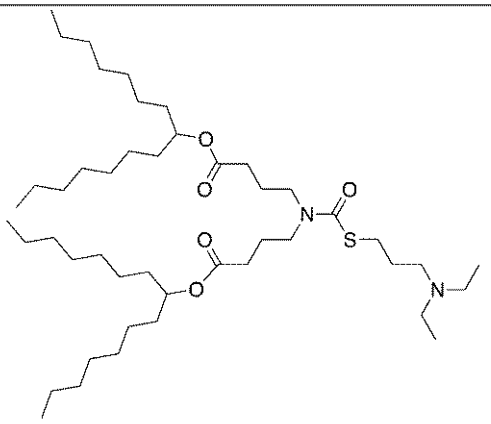
ＡＴＸ－０１２３



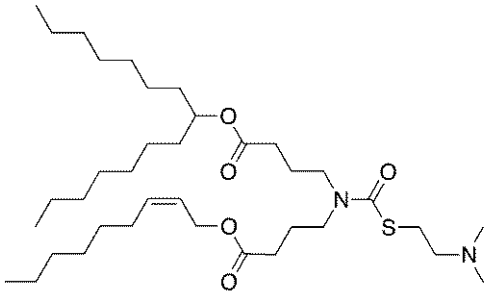
ＡＴＸ－０１２２



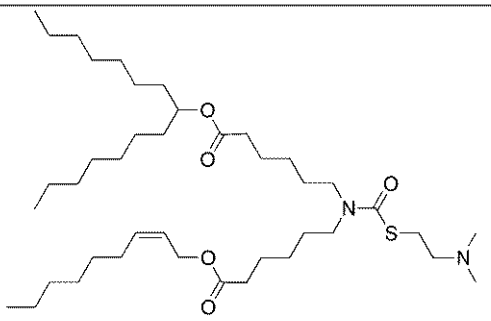
ＡＴＸ－０１２４



ＡＴＸ－０１２９

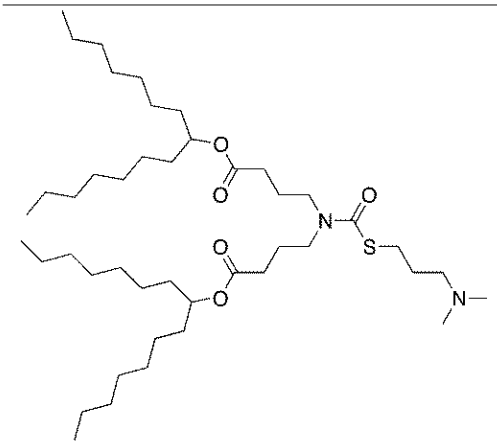


ＡＴＸ－０８１

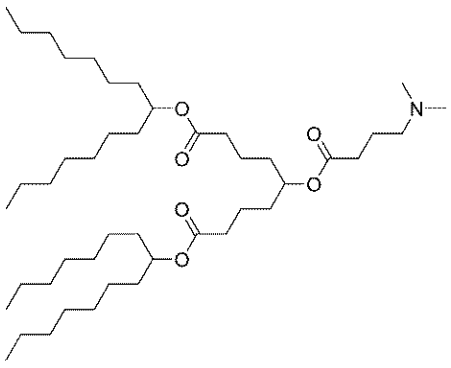


ＡＴＸ－０９５

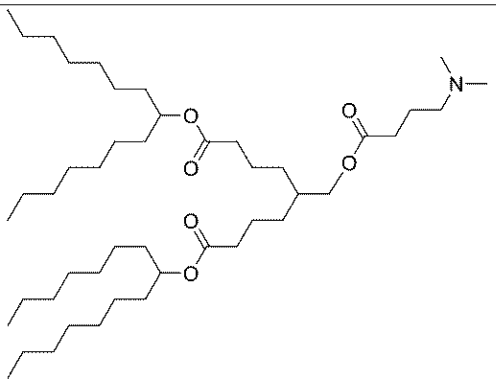
【化２２－１２】



ＡＴＸ－０１２６

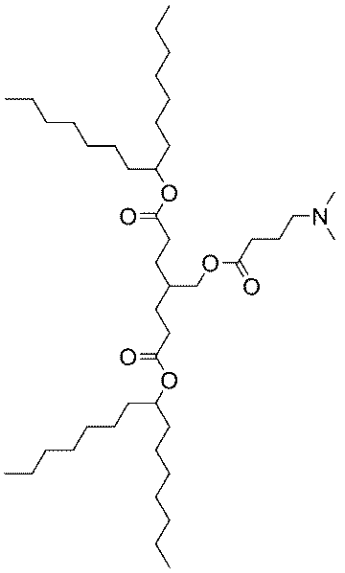


ＡＴＸ－１９３

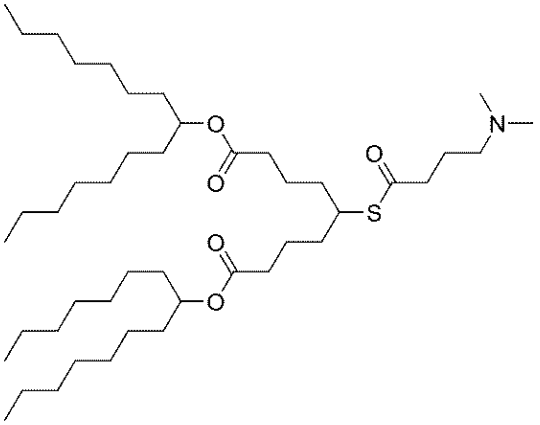


ＡＴＸ－２００

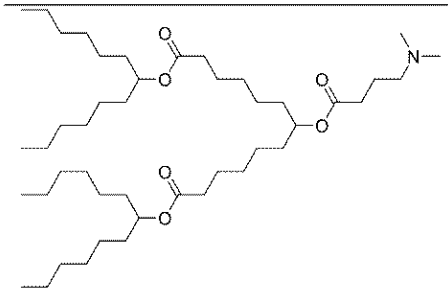
【化２２－１３】



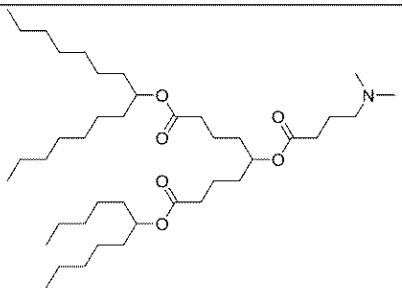
ＡＴＸ－２０１



ＡＴＸ－２０２

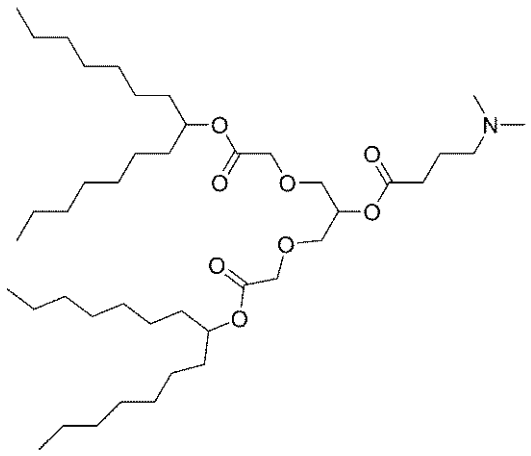


ＡＴＸ－２０９

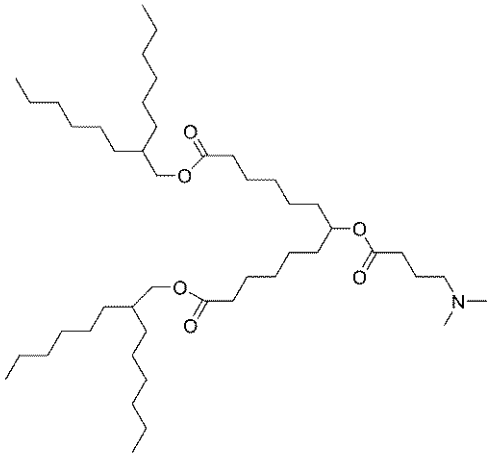


ＡＴＸ－２１０

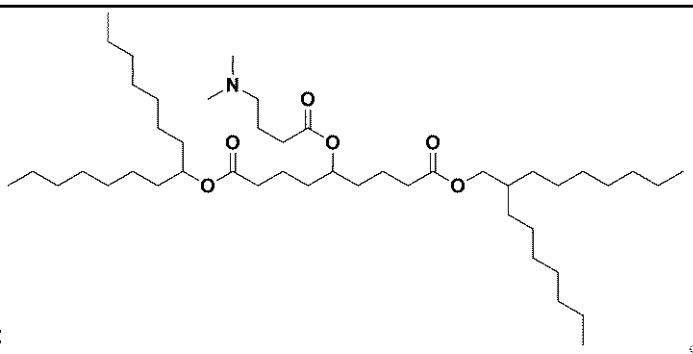
【化２２－１４】



ＡＴＸ－２３０



ＡＴＸ－２３１



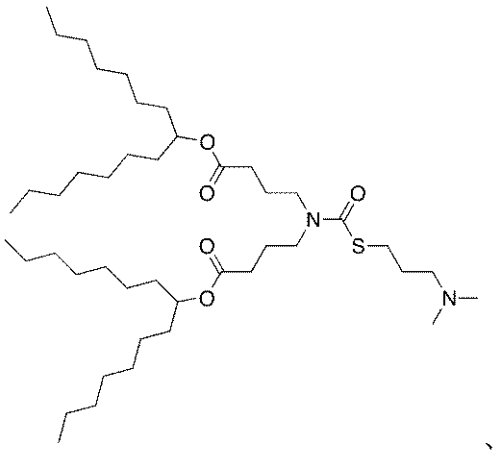
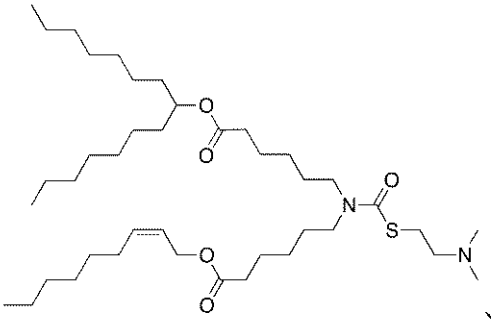
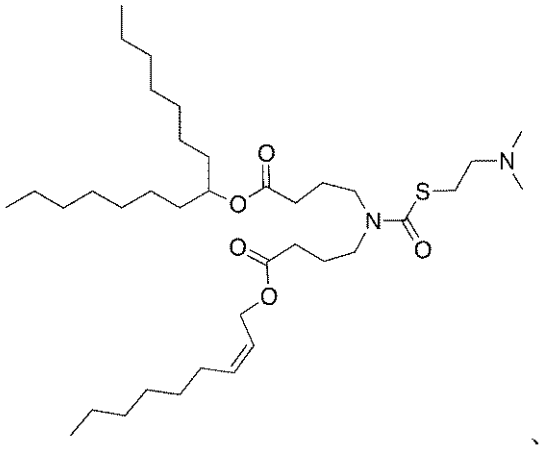
及び

ＡＴＸ－２３２

【０２２０】

一態様では、本明細書で提供される組成物のイオン化可能なカチオン性脂質は、以下の構造を有する：

【化２３】

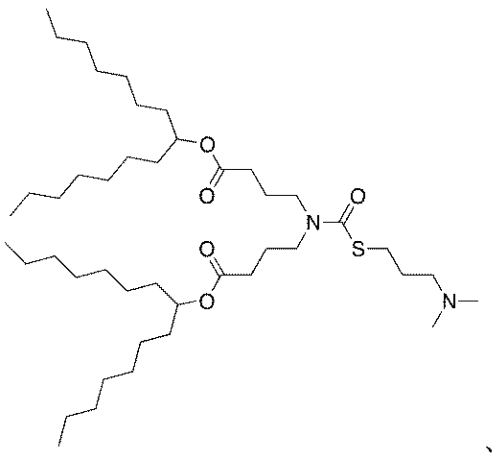

、

、

、

またはその薬学的に許容される塩。

【０２２１】

別の態様では、本明細書で提供される組成物のイオン化可能なカチオン性脂質は、以下の構造を有する：

【化２４】


、

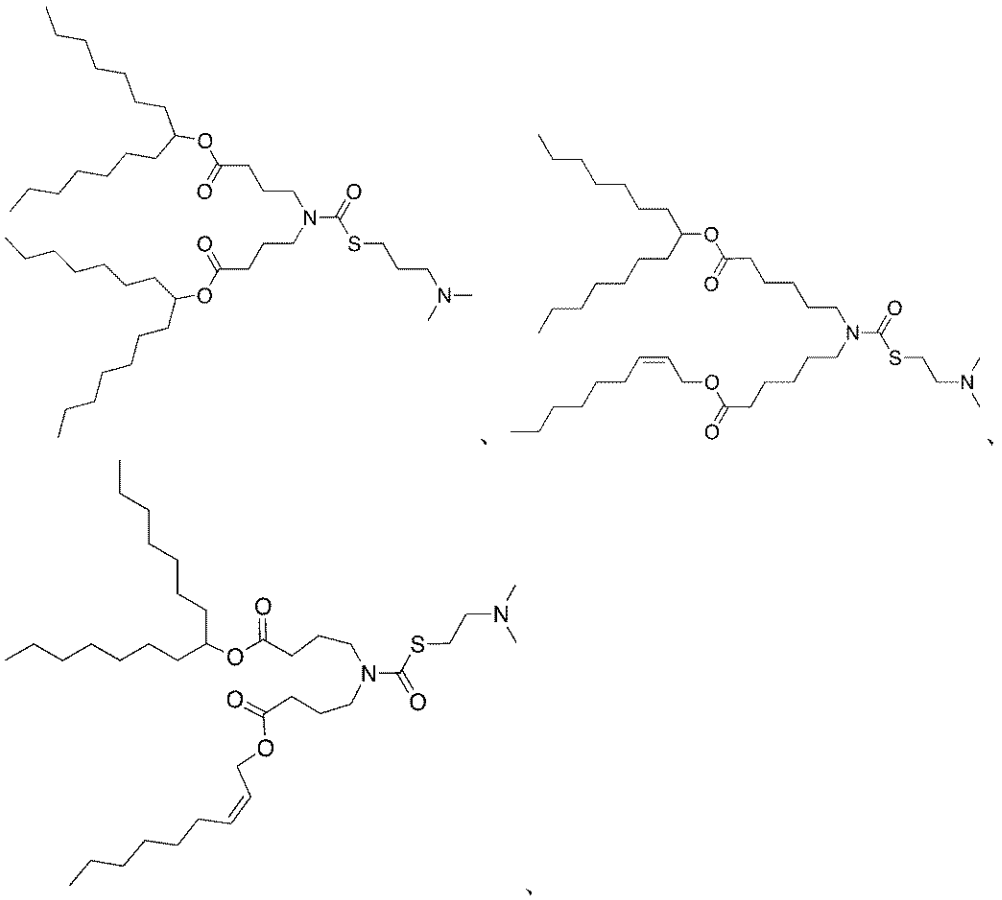
またはその薬学的に許容される塩。

【０２２２】

一態様では、本明細書で提供される医薬組成物の脂質製剤に含まれるイオン化可能なカ

チオン性脂質は、以下の構造を有する：

【化２５】

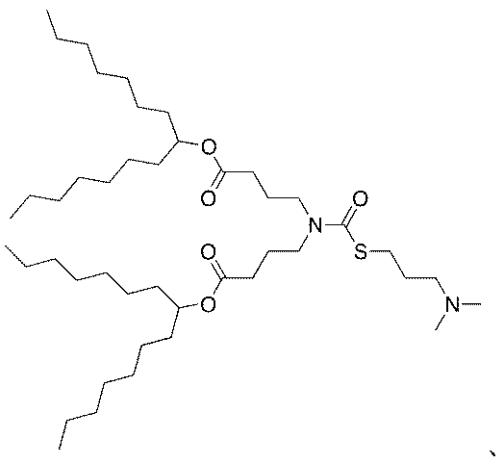


またはその薬学的に許容される塩。

【０２２３】

別の態様では、本明細書で提供される医薬組成物の脂質製剤に含まれるイオン化可能なカチオン性脂質は、以下の構造を有する：

【化２６】



またはその薬学的に許容される塩。

【０２２４】

脂質製剤／ＬＮＰ

標的細胞への核酸の細胞内送達に基づく治療法は、細胞外障壁及び細胞内障壁の両方に直面する。実際、裸の核酸物質は、毒性、血清中の安定性の低さ、急速な腎クリアランス、標的細胞による取り込みの低減、食細胞による取り込み、及び免疫応答の活性化における能力、臨床開発を妨げる全ての特徴のために、容易に全身投与することはできない。外来性核酸物質（例えば、ｍＲＮＡ）は、ヒトの生体系に入る際に、細網内皮系（ＲＥＳ）に外来病原体として認識され、血管系内外で標的細胞に遭遇する機会を得る前に、血液循環からクリアランスされる。血流中の裸の核酸の半減期は、約数分であることが報告されている（Ｋａｗａｂａｔａ Ｋ，Ｔａｋａｋｕｒａ Ｙ，Ｈａｓｈｉｄａ ＭＰｈａｒｍ Ｒｅｓ．１９９５ Ｊｕｎ；１２（６）：８２５－３０）。化学修飾及び適切な送達方法は、ＲＥＳによる取り込みを低減し、遍在性ヌクレアーゼによる分解から核酸を保護し得、これにより、核酸ベースの治療の安定性及び有効性が向上する。さらに、ＲＮＡまたはＤＮＡは、細胞による取り込みには好ましくないアニオン性親水性ポリマーであり、これは、表面においてもアニオン性である。したがって、核酸ベースの治療法の成功は、標的細胞に遺伝物質を効率的及び効果的に送達し、かつ、最小限の毒性でｉｎ ｖｉｖｏでの十分なレベルの発現を達成し得るビヒクルまたはベクターの開発に大きく依存する。

【０２２５】

さらに、標的細胞への内在化の際に、核酸送達ベクターは、エンドソーム捕捉、リソソーム分解、ベクターからの核酸のアンパッキング、核膜を通過する移行（ＤＮＡの場合）、細胞質での放出（ＲＮＡの場合）などを含む細胞内障壁の課題に直面する。したがって、核酸ベースの治療法の成功は、遺伝子の発現などの十分なレベルの所望の活性を得るために、細胞内の標的部位に核酸を送達するベクターの能力に依存する。

【０２２６】

いくつかの遺伝子治療は、ウイルス送達ベクター（例えば、ＡＡＶ）を好適に利用することが可能であったが、脂質ベースの製剤は、生体適合性及び大規模生産の容易さのために、ＲＮＡ及び他の核酸化合物に対する最も有望な送達系のうちの１つとして、ますます認識されている。脂質ベースの核酸療法における最も重要な進歩の１つは２０１８年８月に起こり、その当時、Ｐａｔｉｓｉｒａｎ（ＡＬＮ－ＴＴＲ０２）が、食品医薬品局（ＦＤＡ）及び欧州委員会（ＥＣ）に承認された最初のｓｉＲＮＡ治療薬であった。ＡＬＮ－ＴＴＲ０２は、いわゆる安定核酸脂質粒子（ＳＮＡＬＰ）トランスフェクション技術に基づくｓｉＲＮＡ製剤である。Ｐａｔｉｓｉｒａｎの成功にもかかわらず、ｍＲＮＡを含む核酸治療薬の脂質製剤による送達は、依然として、開発継続中である。

【０２２７】

核酸治療用のいくつかの当技術分野で認められた脂質製剤化送達ビヒクルは、様々な実施形態によれば、ポリマーベースの担体、例えば、ポリエチレンイミン（ＰＥＩ）、脂質ナノ粒子及びリポソーム、ナノリポソーム、セラミド含有ナノリポソーム、多胞リポソーム、プロテオリポソーム、天然及び合成由来の両方のエクソソーム、天然、合成、及び半合成のラメラ体、ナノ粒子、ミセル、ならびにエマルションを含む。これらの脂質製剤は、構造及び組成が異なる可能性があり、急速に発展する分野で予想することができるように、いくつかの異なる用語が、単一タイプの送達ビヒクルを記載するために、当技術分野で使用されている。同時に、脂質製剤の用語は、科学文献全体で意図された意味が異なり、この一貫性のない使用により、脂質製剤のいくつかの用語の正確な意味について混乱が生じている。いくつかの潜在的な脂質製剤の中で、リポソーム、カチオン性リポソーム、及び脂質ナノ粒子を、本開示の目的のために本明細書で具体的に詳述し、定義する。

【０２２８】

リポソーム

従来のリポソームは、少なくとも１つの二重層及び内部水性区画で構成される小胞である。リポソームの二重層膜は、通常、両親媒性分子、例えば、空間的に分離された親水性及び疎水性ドメインを含む合成または天然起源の脂質で形成される（Ｌａｓｉｃ，Ｔｒｅｎｄｓ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．，１６：３０７－３２１，１９９８）。リポソームの二重層膜は、両親媒性ポリマー及び界面活性剤（例えば、ポリマーソーム、ニオソームなど

）で形成することもできる。それらは、一般に、球状小胞として存在し、サイズは２０ｎｍ～数ミクロンの範囲であり得る。リポソーム製剤は、コロイド分散液として調製することができるか、または、安定性のリスクを低減させ、リポソームベースの薬物の貯蔵寿命を改善するために凍結乾燥させることができる。リポソーム組成物を調製する方法は、当技術分野で公知であり、当業者の技術の範囲内であろう。

【０２２９】

二重層が１つしかないリポソームは、単層と呼ばれ、複数の二重層を有するものは、多重層と呼ばれる。リポソームの最も一般的なタイプは、小さな単層小胞（ＳＵＶ）、大きな単層小胞（ＬＵＶ）、及び多層小胞（ＭＬＶ）である。リポソームとは対照的に、リソソーム、ミセル、及び逆ミセルは、脂質の単層で構成される。一般に、リポソームは、単一の内部区画を有すると考えられるが、いくつかの製剤は、いくつかの非同心脂質二重層で隔てられた多数の不連続な内部水性区画で構成される多胞リポソーム（ＭＶＬ）であり得る。

【０２３０】

リポソームが、基本的に生体膜のアナログであり、かつ天然リン脂質及び合成リン脂質の両方から調製することができることを考えると、リポソームは、生体適合性が優れていることから、薬物送達ビヒクルとして長い間認識されている（Ｉｎｔ　Ｊ　Ｎａｎｏｍｅｄｉｃｉｎｅ．２０１４；９：１８３３－１８４３）。薬物送達ビヒクルとしての使用では、リポソームは、疎水性膜で囲まれた水溶液コアを有するので、コア内で溶解した親水性溶質は、二重層を容易に通過できず、疎水性化合物は二重層と会合する。したがって、リポソームは、疎水性及び／または親水性分子を搭載することができる。リポソームが、ＲＮＡなどの核酸を運搬するために使用される場合、核酸は、水相のリポソーム区画内に含有されることになる。

【０２３１】

カチオン性リポソーム

リポソームは、カチオン性、アニオン性、及び／または中性脂質で構成することができる。リポソームの重要なサブクラスとして、カチオン性リポソームは、正荷電脂質、または、より具体的には、カチオン性基及び親油性部分の両方を含む脂質から全体または一部が作製されるリポソームである。上に概略を記載されたリポソームの一般的な特性に加えて、カチオン性リポソームで使用されるカチオン性脂質の正荷電部分は、いくつかの利点及びいくつかの独自の構造的特徴を提供する。例えば、カチオン性脂質の親油性部分は、疎水性であり、したがって、それ自体をリポソームの水性内部から離れるように移動させ、他の非極性及び疎水性種と会合することになる。逆に、カチオン性部分は、水性媒体と、さらに重要なことには、極性分子及び種と会合し、これとともに、カチオン性リポソームの水性内部で複合化することができる。これらの理由により、カチオン性リポソームは、静電相互作用を介して負荷電核酸に好都合であるため、遺伝子治療の際の使用のために、ますます調査され、これにより、生体適合性、低毒性、及びｉｎ　ｖｉｖｏ臨床用途に必要とされる大規模生産の可能性を提供する複合体がもたらされる。カチオン性リポソームでの使用に好適なカチオン性脂質を、本明細書において以下に記載する。

【０２３２】

脂質ナノ粒子

リポソーム及びカチオン性リポソームとは対照的に、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）は、固相に化合物を封入する脂質の単一の単層または二重層を含む構造を有する。したがって、リポソームとは異なり、脂質ナノ粒子は、内部に水相または他の液相を有さず、むしろ、二重層または単層シェルの脂質が、内部化合物と直接複合化し、それにより、固体コアに封入される。脂質ナノ粒子は、通常、形状及びサイズが比較的均一の分散を有する球状小胞である。脂質粒子がナノ粒子であると見なされるサイズに応じて供給源が変わるが、脂質ナノ粒子が１０ｎｍ～１０００ｎｍの範囲の直径を有し得るという点で一致するいくつかの重複がある。しかし、より一般には、それらは、１２０ｎｍまたはさらに１００ｎｍよりも小さいと見なされる。

【０２３３】
脂質ナノ粒子核酸送達系の場合、脂質シェルは、核酸コアの負荷電主鎖と複合化及び会合し得るイオン化可能なカチオン性脂質を含むように製剤化される。約７未満の見かけのｐＫａ値を有するイオン化可能なカチオン性脂質は、核酸の負荷電主鎖と複合化するための、及び正荷電である場合、イオン化可能な脂質のｐＫａよりも小さいｐＨ値で、脂質ナノ粒子に搭載するためのカチオン性脂質を提供する利点を有する。次に、生理的ｐＨ値では、脂質ナノ粒子は、ｉ．ｖ．投与後の粒子の循環半減期を大幅に増加させることができる比較的中性の外形を採用し得る。核酸送達との関連で、脂質ナノ粒子は、高い核酸封入効率、強力なトランスフェクション、治療薬を送達する組織への浸透の改善、ならびに低レベルの細胞傷害性及び免疫原性を含む他の脂質ベースの核酸送達系よりも多くの利点を提供する。

【０２３４】
核酸の脂質ナノ粒子送達系の開発の前に、カチオン性脂質は、核酸医薬品の送達のための合成物質として広く研究されていた。これらの初期の取り組みでは、生理的ｐＨで混合した後、カチオン性脂質により核酸を凝縮させ、リポプレックスとして既知の脂質－核酸複合体を形成させた。しかし、リポプレックスは、不安定で、サブミクロンスケール～数ミクロンの幅広いサイズ分布を特徴とすることが証明された。Ｌｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ（登録商標）試薬などのリポプレックスは、ｉｎ　ｖｉｔｒｏトランスフェクションにかなりの有用性が見出されている。しかし、これらの第１世代のリポプレックスは、ｉｎｖｉｖｏで有用であることが証明されていない。大きな粒径及び正電荷（カチオン性脂質により付与）により、迅速な血漿クリアランス、溶血性及び他の毒性、ならびに免疫系の活性化がもたらされる。いくつかの態様では、本明細書で提供される核酸分子及び本明細書で提供される脂質または脂質製剤は、ナノ粒子（ＬＮＰ）を形成する。

【０２３５】
他の態様では、本明細書で提供される核酸分子は、脂質製剤（すなわち、脂質ベースの送達ビヒクル）に組み込まれる。

【０２３６】
本開示との関連で、脂質ベースの送達ビヒクルは、通常、所望のＲＮＡを標的細胞または組織に輸送するのに役立つ。脂質ベースの送達ビヒクルは、当技術分野で公知の任意の好適な脂質ベースの送達ビヒクルであり得る。いくつかの態様では、脂質ベースの送達ビヒクルは、本開示の自己複製ＲＮＡまたはｍＲＮＡを含有するリポソーム、カチオン性リポソーム、または脂質ナノ粒子である。いくつかの態様では、脂質ベースの送達ビヒクルは、脂質分子のナノ粒子または二重層、及び本開示の自己複製ＲＮＡまたはｍＲＮＡを含む。いくつかの態様では、脂質二重層は、さらに、中性脂質またはポリマーを含む。いくつかの態様では、脂質製剤は、液体媒体を含む。いくつかの態様では、製剤は、さらに、核酸を封入する。いくつかの態様では、脂質製剤は、さらに、核酸及び中性脂質またはポリマーを含む。いくつかの態様では、脂質製剤は、核酸を封入する。

【０２３７】
本明細書は、脂質製剤に封入される、１つ以上のＲＮＡ分子を含む脂質製剤を提供する。いくつかの態様では、脂質製剤は、リポソームを含む。いくつかの態様では、脂質製剤は、カチオン性リポソームを含む。いくつかの態様では、脂質製剤は、脂質ナノ粒子を含む。

【０２３８】
いくつかの態様では、自己複製ＲＮＡまたはｍＲＮＡは、脂質製剤中のＲＮＡが水溶液中でヌクレアーゼ分解に対して耐性であるように、脂質製剤の脂質部分内に完全に封入される。他の態様では、本明細書に記載の脂質製剤は、ヒト及び他の哺乳類などの動物にとって実質的に非毒性である。

【０２３９】
本開示の脂質製剤は、通常、約１：１～約１００：１、約１：１～約５０：１、約２：１～約４５：１、約３：１～約４０：１、約５：１～約４５：１、または約１０：１～約

４０：１、または約１５：１～約４０：１、または約２０：１～約４０：１；または約２５：１～約４５：１；または約３０：１～約４５：１；または約３２：１～約４２：１；または約３４：１～約４２：１の総脂質：ＲＮＡ比（質量／質量比）も有する。いくつかの態様では、総脂質：ＲＮＡ比（質量／質量比）は、約３０：１～約４５：１である。比は、端点を含む、列挙された範囲内の任意の値または部分値（ｓｕｂｖａｌｕｅ）であってよい。

【０２４０】

本開示の脂質製剤は、通常、約３０ｎｍ～約１５０ｎｍ、約４０ｎｍ～約１５０ｎｍ、約５０ｎｍ～約１５０ｎｍ、約６０ｎｍ～約１３０ｎｍ、約７０ｎｍ～約１１０ｎｍ、約７０ｎｍ～約１００ｎｍ、約８０ｎｍ～約１００ｎｍ、約９０ｎｍ～約１００ｎｍ、約７０～約９０ｎｍ、約８０ｎｍ～約９０ｎｍ、約７０ｎｍ～約８０ｎｍ、または約３０ｎｍ、約３５ｎｍ、約４０ｎｍ、約４５ｎｍ、約５０ｎｍ、約５５ｎｍ、約６０ｎｍ、約６５ｎｍ、約７０ｎｍ、約７５ｎｍ、約８０ｎｍ、約８５ｎｍ、約９０ｎｍ、約９５ｎｍ、約１００ｎｍ、約１０５ｎｍ、約１１０ｎｍ、約１１５ｎｍ、約１２０ｎｍ、約１２５ｎｍ、約１３０ｎｍ、約１３５ｎｍ、約１４０ｎｍ、約１４５ｎｍ、もしくは約１５０ｎｍの平均直径を有し、実質的に非毒性である。直径は、端点を含む、列挙された範囲内の任意の値または部分値であってよい。さらに、核酸は、本開示の脂質ナノ粒子中に存在する場合、一般に、水溶液中でヌクレアーゼによる分解に対して耐性がある。

【０２４１】

いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子は、約５００ｎｍ未満、約４００ｎｍ未満、約３００ｎｍ未満、約２００ｎｍ未満、約１００ｎｍ未満、または約５０ｎｍ未満のサイズを有する。特定の実施形態では、脂質ナノ粒子は、約５５ｎｍ～約９０ｎｍのサイズを有する。

【０２４２】

いくつかの態様では、脂質製剤は、自己複製ＲＮＡまたはｍＲＮＡ、カチオン性脂質（例えば、本明細書に記載の１つ以上のカチオン性脂質またはその塩）、リン脂質、及び粒子の凝集を阻害する複合化された脂質（例えば、１つ以上のＰＥＧ－脂質複合体）を含む。脂質製剤は、コレステロールも含み得る。一態様では、カチオン性脂質は、イオン化可能なカチオン性脂質である。

【０２４３】

核酸－脂質製剤では、製剤の脂質部分内にＲＮＡを完全に封入してもよく、それにより、核酸をヌクレアーゼ分解から保護する。いくつかの態様では、ＲＮＡを含む脂質製剤を、脂質製剤の脂質部分内に完全に封入し、それにより、核酸をヌクレアーゼ分解から保護する。特定の態様では、脂質製剤中のＲＮＡは、粒子をヌクレアーゼに３７℃で少なくとも２０、３０、４５、または６０分間曝露した後、実質的に分解されない。特定の他の態様では、脂質製剤中のＲＮＡは、製剤を血清中、３７℃で、少なくとも３０、４５、もしくは６０分間、または少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１４、１６、１８、２０、２２、２４、２６、２８、３０、３２、３４、もしくは３６時間インキュベートした後、実質的に分解されない。いくつかの態様では、ＲＮＡを、製剤の脂質部分と複合化させる。本開示の製剤の利点のうちの１つは、核酸－脂質組成物が、ヒト及び他の哺乳類などの動物に対して実質的に非毒性であることである。

【０２４４】

核酸に関して、完全な封入を、核酸と会合した場合に蛍光を増強させる色素を使用する膜不透過性蛍光色素排除アッセイを実施することによって判定してもよい。封入は、色素を脂質製剤に添加し、得られた蛍光を測定し、少量の非イオン性界面活性剤の添加時に観察される蛍光と比較することにより決定される。界面活性剤媒介性の脂質層の破壊により、封入核酸が放出されて、膜不透過性色素と相互作用できるようになる。核酸封入は、Ｅ＝（Ｉ０－Ｉ）／Ｉ０として計算してもよく、式中／及び、Ｉ０は、界面活性剤の添加前後の蛍光強度を指す。

【０２４５】

いくつかの態様では、本開示は、複数の核酸－リポソーム、核酸－カチオン性リポソーム、または核酸－脂質ナノ粒子を含む核酸－脂質組成物を提供する。いくつかの態様では、核酸－脂質組成物は、複数のＲＮＡ－リポソームを含む。いくつかの態様では、核酸－脂質組成物は、複数のＲＮＡ－カチオン性リポソームを含む。いくつかの態様では、核酸－脂質組成物は、複数のＲＮＡ－脂質ナノ粒子を含む。

【０２４６】

いくつかの態様では、脂質製剤は、粒子の約３０％～約１００％、約４０％～約１００％、約５０％～約１００％、約６０％～約１００％、約７０％～約１００％、約８０％～約１００％、約９０％～約１００％、約３０％～約９５％、約４０％～約９５％、約５０％～約９５％、約６０％～約９５％、約７０％～約９５％、約８０％～約９５％、約８５％～約９５％、約９０％～約９５％、約３０％～約９０％、約４０％～約９０％、約５０％～約９０％、約６０％～約９０％、約７０％～約９０％、約８０％～約９０％、または少なくとも約３０％、約３５％、約４０％、約４５％、約５０％、約５５％、約６０％、約６５％、約７０％、約７５％、約８０％、約８５％、約９０％、約９１％、約９２％、約９３％、約９４％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、もしくは約９９％（またはその任意の分率もしくはその範囲）が、中にＲＮＡが封入されるように、製剤の脂質部分内に完全に封入されるＲＮＡを含む。量は、端点を含む、列挙された範囲内の任意の値または部分値であってよい。本明細書で提供される任意のＲＮＡ脂質組成物またはＲＮＡ脂質製剤に含まれるＲＮＡは、自己複製ＲＮＡまたはｍＲＮＡであり得る。

【０２４７】

脂質製剤の意図された使用に応じて、成分の割合を変動させることができ、特定の製剤の送達効率は、当技術分野で公知のアッセイを使用して測定することができる。

【０２４８】

いくつかの態様では、本明細書で提供される核酸分子を、脂質製剤化する。脂質製剤は、好ましくは、リポソーム、カチオン性リポソーム、及び脂質ナノ粒子から選択されるが、これらに限定されない。一態様では、脂質製剤は、以下を含むカチオン性リポソームまたは脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）である：

（ａ）本開示のＲＮＡ、

（ｂ）カチオン性脂質、

（ｃ）凝集低減剤（例えば、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）脂質またはＰＥＧ修飾脂質）、

（ｄ）任意選択で、非カチオン性脂質（例えば、中性脂質）、及び

（ｅ）任意選択で、ステロール。

【０２４９】

別の態様では、カチオン性脂質は、イオン化可能なカチオン性脂質である。本明細書で提供される例示的なカチオン性脂質を含む、任意のイオン化可能なカチオン性脂質は、脂質製剤に含まれ得る。

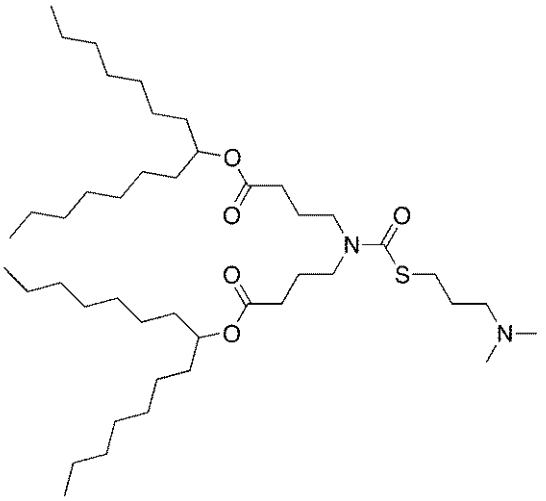
【０２５０】

いくつかの態様では、本明細書で提供される脂質及び／または脂質製剤を含む組成物は、（Ａ）配列番号１の配列、（Ｂ）配列番号２の配列、（Ｃ）配列番号３の配列、または（Ｄ）配列番号４の配列を含むＲＮＡ分子を含む。いくつかの態様では、本明細書で提供される組成物は、配列番号４０の配列を含むＲＮＡ分子を含む。いくつかの態様では、本明細書で提供される組成物は、配列番号２９、配列番号３２、または配列番号４８の配列を含むＲＮＡ分子を含む。いくつかの態様では、本明細書に提供される組成物は、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）を含む。いくつかの態様では、本明細書で提供される組成物は、凍結乾燥ＬＮＰを含む。

【０２５１】

本明細書では、いくつかの実施形態において、ａ．ｉ．ＡＴＸ－１２６の構造を有する約４５ｍｏｌ％～約５５ｍｏｌ％のイオン化可能なカチオン性脂質：

【化２７】



ＡＴＸ－１２６、

【０２５２】

ｉｉ．約８ｍｏｌ％～約１２ｍｏｌ％のＤＳＰＣ、ｉｉｉ．約３５ｍｏｌ％～約４２ｍｏｌ％のコレステロール、及びｉｖ．約１．２５ｍｏｌ％～約１．７５ｍｏｌ％のＰＥＧ２０００－ＤＭＧを含む脂質製剤、ならびにｂ．配列番号１、配列番号２、配列番号３、または配列番号４の配列に対して少なくとも８０％の同一性を有するＲＮＡ分子を含む脂質ナノ粒子組成物を提供し、その場合、脂質製剤は、ＲＮＡ分子を封入し、脂質ナノ粒子は、約６０～約９０ｎｍのサイズを有する。いくつかの態様では、本明細書で提供される脂質ナノ粒子組成物に含まれるＲＮＡ分子は、配列番号４０の配列に対して少なくとも８０％の同一性を有する。いくつかの態様では、本明細書で提供される脂質ナノ粒子組成物に含まれるＲＮＡ分子は、配列番号２９、配列番号３２、または配列番号４８の配列に対して少なくとも８０％の同一性を有する。いくつかの態様では、本明細書で提供される脂質ナノ粒子組成物を、凍結乾燥する。いくつかの態様では、本明細書で提供される脂質ナノ粒子組成物に含まれるＲＮＡ分子は、配列番号２９の配列に対して少なくとも８０％の同一性を有する。いくつかの態様では、本明細書で提供される脂質ナノ粒子組成物に含まれるＲＮＡ分子は、配列番号３２の配列に対して少なくとも８０％の同一性を有する。

【０２５３】

カチオン性脂質

一態様では、脂質ナノ粒子製剤は、（ｉ）少なくとも１つのカチオン性脂質、（ｉｉ）ヘルパー脂質、（ｉｉｉ）ステロール（例えば、コレステロール）、及び（ｉｖ）ＰＥＧ－脂質を含む。別の態様では、カチオン性脂質は、イオン化可能なカチオン性脂質である。さらに別の態様では、脂質ナノ粒子製剤は、（ｉ）少なくとも１つのカチオン性脂質、（ｉｉ）ヘルパー脂質、（ｉｉｉ）ステロール（例えば、コレステロール）、及び（ｉｖ）約４０～７０％のイオン化可能なカチオン性脂質：約２～１５％のヘルパー脂質：約２０～４５％のステロール：約０．５～５％のＰＥＧ脂質のモル比のＰＥＧ脂質を含む。さらなる態様では、カチオン性脂質は、イオン化可能なカチオン性脂質である。

【０２５４】

一態様では、脂質ナノ粒子製剤は、（ｉ）少なくとも１つのカチオン性脂質、（ｉｉ）ヘルパー脂質、（ｉｉｉ）ステロール（例えば、コレステロール）、及び（ｉｖ）ＰＥＧ－脂質からなる。別の態様では、カチオン性脂質は、イオン化可能なカチオン性脂質である。さらに別の態様では、脂質ナノ粒子製剤は、（ｉ）少なくとも１つのカチオン性脂質、（ｉｉ）ヘルパー脂質、（ｉｉｉ）ステロール（例えば、コレステロール）、及び（ｉｖ）約４０～７０％のイオン化可能なカチオン性脂質：約２～１５％のヘルパー脂質：約

２０～４５％のステロール：約０．５～５％のＰＥＧ脂質のモル比のＰＥＧ脂質からなる。さらなる態様では、カチオン性脂質は、イオン化可能なカチオン性脂質である。

【０２５５】

現在開示される脂質製剤では、カチオン性脂質は、例えば、Ｎ，Ｎ－ジオレイル－Ｎ，Ｎ－ジメチルアンモニウムクロリド（ＤＯＤＡＣ）、Ｎ，Ｎ－ジステアリル－Ｎ，Ｎ－ジメチルアンモニウムブロミド（ＤＤＡＢ）、１，２－ジオレオイルトリメチルアンモニウムプロパンクロリド（ＤＯＴＡＰ）（Ｎ－（２，３－ジオレオイルオキシ）プロピル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルアンモニウムクロリド及び１，２－ジオレイルオキシ－３－トリメチルアミノプロパン塩化物塩としても既知）、Ｎ－（ｌ－（２，３－ジオレイルオキシ）プロピル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルアンモニウムクロリド（ＤＯＴＭＡ）、Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，３－ジオレイルオキシ）プロピルアミン（ＤＯＤＭＡ）、１，２－ジリノレイルオキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｉｎＤＭＡ）、１，２－ジリノレニルオキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｅｎＤＭＡ）、１，２－ジ－ｙ－リノレニルオキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノプロパン（γ－ＤＬｅｎＤＭＡ）、１，２－ジリノレイルカルバモイルオキシ－３－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｉｎ－Ｃ－ＤＡＰ）、１，２－ジリノレイオキシ－３－（ジメチルアミノ）アセトキシプロパン（ＤＬｉｎ－ＤＡＣ）、１，２－ジリノレイオキシ－３－モルホリノプロパン（ＤＬｉｎ－ＭＡ）、１，２－ジリノレイオキシ－３－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｉｎＤＡＰ）、１，２－ジリノレイルチオ－３－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｉｎ－Ｓ－ＤＭＡ）、１－リノレオイル－２－リノレイルオキシ－３－ジメチルアミノプロパン（ＤＬｉｎ－２－ＤＭＡＰ）、１，２－ジリノレイルオキシ－３－トリメチルアミノプロパン塩化物塩（ＤＬｉｎ－ＴＭＡ．Ｃｌ）、１，２－ジリノレオイル－３－トリメチルアミノプロパン塩化物塩（ＤＬｉｎ－ＴＡＰ．Ｃｌ）、１，２－ジリノレイルオキシ－３－（Ｎ－メチルピペラジノ）プロパン（ＤＬｉｎ－ＭＰＺ）、または３－（Ｎ，Ｎ－ジリノレイルアミノ）－１，２－プロパンジオール（ＤＬｉｎＡＰ）、３－（Ｎ，Ｎ－ジオレイルアミノ）－１，２－プロパンジオール（ＤＯＡＰ）、１，２－ジリノレイルオキソ－３－（２－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エトキシプロパン（ＤＬｉｎ－ＥＧ－ＤＭＡ）、２，２－ジリノレイル－４－ジメチルアミノメチル－［１，３］－ジオキソラン（ＤＬｉｎ－Ｋ－ＤＭＡ）またはそのアナログ、（３ａＲ，５ｓ，６ａＳ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，２－ジ（（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエニル）テトラヒドロ－３ａＨ－シクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－アミン、（６Ｚ，９Ｚ，２８Ｚ，３１Ｚ）－ヘプタトリアコンタ－６，９，２８，３１－テトラエン－１９－イル４－（ジメチルアミノ）ブタノアート（ＭＣ３）、１，１’－（２－（４－（２－（（２－（ビス（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）エチル）（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）エチルアザンジイル）ジドデカン－２－オール（Ｃ１２－２００）、２，２－ジリノレイル－４－（２－ジメチルアミノエチル）－［１，３］－ジオキソラン（ＤＬｉｎ－Ｋ－Ｃ２－ＤＭＡ）、２，２－ジリノレイル－４－ジメチルアミノメチル－［１，３］－ジオキソラン（ＤＬｉｎ－Ｋ－ＤＭＡ）、（６Ｚ，９Ｚ，２８Ｚ，３１Ｚ）－ヘプタトリアコンタ－６，９，２８　３１－テトラエン－１９－イル４－（ジメチルアミノ）ブタノアート（ＤＬｉｎ－Ｍ－Ｃ３－ＤＭＡ）、３－（（６Ｚ，９Ｚ，２８Ｚ，３１Ｚ）－ヘプタトリアコンタ－６，９，２８，３１－テトラエン－１９－イルオキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパン－１－アミン（ＭＣ３エーテル）、４－（（６Ｚ，９Ｚ，２８Ｚ，３１Ｚ）－ヘプタトリアコンタ－６，９，２８，３１－テトラエン－１９－イルオキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルブタン－１－アミン（ＭＣ４エーテル）、またはそれらの任意の組み合わせであってよい。他のカチオン性脂質としては、Ｎ，Ｎ－ジステアリル－Ｎ，Ｎ－ジメチルアンモニウムブロミド（ＤＤＡＢ）、３Ｐ－（Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノエタン）－カルバモイル）コレステロール（ＤＣ－Ｃｈｏｉ）、Ｎ－（ｌ－（２，３－ジオレイルオキシ）プロピル）－Ｎ－２－（スペルミンカルボキサミド）エチル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルアンモニウムトリフルオロアセテート（ＤＯＳＰＡ）、ジオクタデシルアミドグリシルカルボキシスペルミン（ＤＯＧＳ）、１，２－ジオレオイル（ｄｉｌｅｏｙｌ）－ｓｎ－３－ホスホエ

タノールアミン（ＤＯＰＥ）、１，２－ジオレオイル－３－ジメチルアンモニウムプロパン（ＤＯＤＡＰ）、Ｎ－（１，２－ジミリスチルオキシプロプ－３－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ－ヒドロキシエチルアンモニウムブロミド（ＤＭＲＩＥ）、及び２，２－ジリノレイル－４－ジメチルアミノエチル－［１，３］－ジオキソラン（ＸＴＣ）が挙げられるが、これらに限定されない。さらに、例えば、ＬＩＰＯＦＥＣＴＩＮ（ＤＯＴＭＡ及びＤＯＰＥを含む。ＧＩＢＣＯ／ＢＲＬから入手可能）ならびに、Ｌｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ（ＤＯＳＰＡ及びＤＯＰＥを含む。ＧＩＢＣＯ／ＢＲＬから入手可能）などのカチオン性脂質の市販調製物を使用することができる。

【０２５６】

他の好適なカチオン性脂質は、国際公開第ＷＯ０９／０８６５５８号、同第ＷＯ０９／１２７０６０号、同第ＷＯ１０／０４８５３６号、同第ＷＯ１０／０５４４０６号、同第ＷＯ１０／０８８５３７号、同第ＷＯ１０／１２９７０９号、及び同第ＷＯ２０１１／１５３４９３号；米国特許公開第２０１１／０２５６１７５号、同第２０１２／０１２８７６０号、及び同第２０１２／００２７８０３号；米国特許第８，１５８，６０１号；ならびにＬｏｖｅ　ｅｔ　ａｌ．，ＰＮＡＳ，１０７（５），１８６４－６９，２０１０に開示されており、その内容は参照により本明細書に援用される。

【０２５７】

本開示のＲＮＡ脂質製剤は、ヘルパー脂質を含み得、これは、中性ヘルパー脂質、非カチオン性脂質、非カチオン性ヘルパー脂質、アニオン性脂質、アニオン性ヘルパー脂質、または中性脂質と呼ぶことができる。脂質製剤、特に、カチオン性リポソーム及び脂質ナノ粒子は、ヘルパー脂質が製剤中に存在する場合、細胞への取り込みが増加していることが判明している。（Ｃｕｒｒ．Ｄｒｕｇ　Ｍｅｔａｂ．２０１４；１５（９）：８８２－９２）。例えば、いくつかの研究は、中性及び双性イオン性脂質、例えば、１，２－ジオレオイルｓｎ－グリセロ－３－ホスファチジルコリン（ＤＯＰＣ）、ジ－オレオイル－ホスファチジル－エタノールアミン（Ｅｔｈａｎｏａｌａｍｉｎｅ）（ＤＯＰＥ）、及び１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＳＰＣ）は、カチオン性脂質よりも融合性（すなわち、融合を促進する）であり、脂質－核酸複合体の多形性に影響を及ぼし得ることを示しており、これは、ラメラ相からヘキサゴナル相への移行を促進し、それにより、細胞膜の融合及び破壊を誘導する。（Ｎａｎｏｍｅｄｉｃｉｎｅ（Ｌｏｎｄ）．２０１４　Ｊａｎ；９（１）：１０５－２０）。さらに、ヘルパー脂質の使用は、多くの一般的なカチオン性脂質を使用することによるあらゆる潜在的な有害な影響、例えば、毒性及び免疫原性を低減させるのに役立ち得る。

【０２５８】

本開示の脂質製剤に適する非カチオン性脂質の非限定例としては、リン脂質、例えば、レシチン、ホスファチジルエタノールアミン、リゾレシチン、リゾホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、スフィンゴミエリン、卵スフィンゴミエリン（ＥＳＭ）、セファリン、カルジオリピン、ホスファチジン酸、セレブロシド、ジセチルリン酸、ジステアロイルホスファチジルコリン（ＤＳＰＣ）、ジオレオイルホスファチジルコリン（ＤＯＰＣ）、ジパルミトイルホスファチジルコリン（ＤＰＰＣ）、ジオレオイルホスファチジルグリセロール（ＤＯＰＧ）、ジパルミトイルホスファチジルグリセロール（ＤＰＰＧ）、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン（ＤＯＰＥ）、パルミトイルオレオイルホスファチジルコリン（ＰＯＰＣ）、パルミトイルオレオイル－ホスファチジルエタノールアミン（ＰＯＰＥ）、パルミトイルオレオイル－ホスファチジルグリセロール（ＰＯＰＧ）、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン４－（Ｎ－マレイミドメチル）－シクロヘキサン－１－カルボキシラート（ＤＯＰＥ－ｍａｌ）、ジパルミトイル－ホスファチジルエタノールアミン（ＤＰＰＥ）、ジミリストイル－ホスファチジルエタノールアミン（ＤＭＰＥ）、ジステアロイル－ホスファチジルエタノールアミン（ＤＳＰＥ）、モノメチル－ホスファチジルエタノールアミン、ジメチル－ホスファチジルエタノールアミン、ジエライドイル－ホスファチジルエタノールアミン（ＤＥＰＥ）、ステアロイルオレオイル－ホスファチジルエタノールアミン（ＳＯＰ

Ｅ）、リゾホスファチジルコリン、ジリノレオイルホスファチジルコリン、及びそれらの混合物が挙げられる。他のジアシルホスファチジルコリン及びジアシルホスファチジルエタノールアミンリン脂質も使用することができる。これらの脂質中のアシル基は、好ましくは、Ｃ１０～Ｃ２４の炭素鎖を有する脂肪酸由来のアシル基、例えば、ラウロイル、ミリストイル、パルミトイル、ステアロイル、またはオレオイルである。

【０２５９】

非カチオン性脂質の追加例としては、コレステロールなどのステロール及びその誘導体が挙げられる。ヘルパー脂質として、コレステロールは、核酸と相互作用する脂質層の電荷の間隔を増加させ、これにより、電荷分布が、核酸のものと、より密接に一致する。（Ｊ．Ｒ．Ｓｏｃ．Ｉｎｔｅｒｆａｃｅ．２０１２　Ｍａｒ　７；９（６８）：５４８－５６１）。コレステロール誘導体の非限定例としては、極性アナログ、例えば、５α－コレスタノール、５α－コプロスタノール、コレステリル－（２’－ヒドロキシ）－エチルエーテル、コレステリル－（４’－ヒドロキシ）－ブチルエーテル、及び６－ケトコレスタノール；非極性アナログ、例えば、５α－コレスタン、コレステノン、５α－コレスタノン、５α－コレスタノン、及びコレステリルデカノアート；ならびに、それらの混合物が挙げられる。いくつかの態様では、コレステロール誘導体は、コレステリル－（４’－ヒドロキシ）－ブチルエーテルなどの極性アナログである。

【０２６０】

いくつかの態様では、脂質製剤中に存在するヘルパー脂質は、１つ以上のリン脂質及びコレステロールまたはその誘導体の混合物を含むか、またはそれらからなる。他の態様では、脂質製剤中に存在する中性脂質は、１つ以上のリン脂質、例えば、コレステロール不含脂質製剤を含むか、またはそれらからなる。さらに他の態様では、脂質製剤中に存在する中性脂質は、コレステロールまたはその誘導体、例えば、リン脂質不含脂質製剤を含むか、またはそれらからなる。

【０２６１】

ヘルパー脂質の他の例としては、非リン含有脂質、例えば、ステアリルアミン、ドデシルアミン、ヘキサデシルアミン、アセチルパルミタート、グリセロールリシノレアート、ヘキサデシルステアラート、イソプロピルミリスタート、両性アクリルポリマー、トリエタノールアミン－ラウリルサルファート、アルキル－アリールサルファートポリエチルオキシル化脂肪酸アミド、ジオクタデシルジメチルアンモニウムブロミド、セラミド、及びスフィンゴミエリンが挙げられる。

【０２６２】

他の好適なカチオン性脂質としては、アルキル置換基が異なるもの（例えば、Ｎ－エチル－Ｎ－メチルアミノ－及びＮ－プロピル－Ｎ－エチルアミノ－）を含む、代替脂肪酸基及び他のジアルキルアミノ基を有するものが挙げられる。これらの脂質は、アミノ脂質と呼ばれるカチオン性脂質のサブカテゴリーの一部である。本明細書に記載の脂質製剤のいくつかの実施形態では、カチオン性脂質は、アミノ脂質である。一般に、飽和アシル鎖が少ないアミノ脂質は、特に、複合体が、濾過滅菌の目的で、約０．３ミクロン未満にサイズ設定されなければならない場合、より容易にサイズ設定される。Ｃ１４～Ｃ２２の範囲の炭素鎖長を有する不飽和脂肪酸を含有するアミノ脂質を使用してもよい。アミノ基及びアミノ脂質の脂肪酸または脂肪族アルキル（ｆａｔｔｙ　ａｌｋｙｌ）部分を分離するために、他の足場を使用することもできる。

【０２６３】

いくつかの実施形態では、脂質製剤は、特許出願ＰＣＴ／ＥＰ２０１７／０６４０６６による式Ｉのカチオン性脂質を含む。これに関連して、ＰＣＴ／ＥＰ２０１７／０６４０６６の開示も参照により本明細書に援用される。

【０２６４】

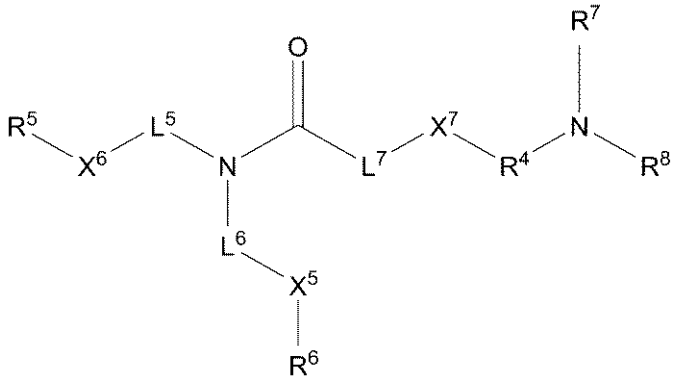
いくつかの実施形態では、本開示のアミノ脂質またはカチオン性脂質は、イオン化可能であり、脂質が生理的ｐＨ（例えば、ｐＨ７．４）以下のｐＨで正荷電し、第２のｐＨ、好ましくは、生理的ｐＨ以上で中性であるように、少なくとも１つのプロトン化可能また

は脱プロトン化可能基を有する。当然、ｐＨの機能としてのプロトンの付加または除去は平衡プロセスであり、荷電または中性脂質への言及は、優勢な種の性質を指し、脂質の全てが荷電または中性形態で存在することを必要としないことが理解されるであろう。複数のプロトン化可能もしくは脱プロトン化可能な基を有する脂質、または双極性イオンである脂質は、本開示での使用から除外されない。特定の実施形態では、プロトン化可能な脂質は、約４～約１１の範囲のプロトン化可能な基のｐＫａを有する。いくつかの実施形態では、イオン化可能なカチオン性脂質は、約５～約７のｐＫａを有する。いくつかの実施形態では、イオン化可能なカチオン性脂質のｐＫａは、約６～約７である。

【０２６５】

いくつかの実施形態では、脂質製剤は、式Ｉのイオン化可能なカチオン性脂質：

【化２８】



（Ｉ）

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含み、式中、Ｒ５及びＲ６は、それぞれ、独立して、直鎖状または分枝状Ｃ１－Ｃ３１アルキル、Ｃ２－Ｃ３１アルケニル、またはＣ２－Ｃ３１アルキニル、及びコレステリルからなる群より選択され、Ｌ５及びＬ６は、それぞれ、独立して、直鎖状Ｃ１－Ｃ２０アルキル及びＣ２－Ｃ２０アルケニルからなる群より選択され、Ｘ５は、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（これにより、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｒ６が形成される）または－ＯＣ（Ｏ）－（これにより、－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ６が形成される）であり、Ｘ６は、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（これにより、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｒ５が形成される）または－ＯＣ（Ｏ）－（これにより、－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ５が形成される）であり、Ｘ７は、ＳまたはＯであり、Ｌ７は、不在または低級アルキルであり、Ｒ４は、直鎖状または分枝状Ｃ１－Ｃ６アルキルであり、Ｒ７及びＲ８は、それぞれ、独立して、水素及び直鎖状または分枝状Ｃ１－Ｃ６アルキルからなる群より選択される。

【０２６６】

いくつかの実施形態では、Ｘ７は、Ｓである。

【０２６７】

いくつかの実施形態では、Ｘ５は、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－であり、これにより、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｒ６が形成され、Ｘ６は、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－であり、これにより、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｒ５が形成される。

【０２６８】

いくつかの実施形態では、Ｒ７及びＲ８は、それぞれ、独立して、メチル、エチル及びイソプロピルからなる群より選択される。

【０２６９】

いくつかの実施形態では、Ｌ５及びＬ６は、それぞれ、独立して、Ｃ１－Ｃ１０アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｌ５は、Ｃ１－Ｃ３アルキルであり、Ｌ６は、Ｃ１－Ｃ５アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｌ６は、Ｃ１－Ｃ２アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｌ５及びＬ６は、それぞれ、直鎖状Ｃ７アルキルである。いく

つかの実施形態では、Ｌ５及びＬ６は、それぞれ、直鎖状Ｃ９アルキルである。

【０２７０】

いくつかの実施形態では、Ｒ５及びＲ６は、それぞれ、独立して、アルケニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ６は、アルケニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ６は、Ｃ２－Ｃ９アルケニルである。いくつかの実施形態では、アルケニルは、単一の二重結合を含む。いくつかの実施形態では、Ｒ５及びＲ６は、それぞれ、アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ５は、分枝鎖アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ５及びＲ６は、それぞれ、独立して、Ｃ９アルキル、Ｃ９アルケニル、及びＣ９アルキニルからなる群より選択される。いくつかの実施形態では、Ｒ５及びＲ６は、それぞれ、独立して、Ｃ１１アルキル、Ｃ１１アルケニル、及びＣ１１アルキニルからなる群より選択される。いくつかの実施形態では、Ｒ５及びＲ６は、それぞれ、独立して、Ｃ７アルキル、Ｃ７アルケニル、及びＣ７アルキニルからなる群より選択される。いくつかの実施形態では、Ｒ５は、－ＣＨ（（ＣＨ２）ｐＣＨ３）２または－ＣＨ（（ＣＨ２）ｐＣＨ３）（（ＣＨ２）ｐ－１ＣＨ３）であり、ｐは、４～８である。いくつかの実施形態では、ｐは、５であり、Ｌ５は、Ｃ１－Ｃ３アルキルである。いくつかの実施形態では、ｐは、６であり、Ｌ５は、Ｃ３アルキルである。いくつかの実施形態では、ｐは、７である。いくつかの実施形態では、ｐは、８であり、Ｌ５は、Ｃ１－Ｃ３アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ５は、－ＣＨ（（ＣＨ２）ｐＣＨ３）（（ＣＨ２）ｐ－１ＣＨ３）からなり、式中、ｐは、７または８である。

【０２７１】

いくつかの実施形態では、Ｒ４は、エチレンまたはプロピレンである。いくつかの実施形態では、Ｒ４は、ｎ－プロピレンまたはイソブチレンである。

【０２７２】

いくつかの実施形態では、Ｌ７は、存在せず、Ｒ４は、エチレンであり、Ｘ７は、Ｓであり、Ｒ７及びＲ８は、それぞれ、メチルである。いくつかの実施形態では、Ｌ７は、存在せず、Ｒ４は、ｎ－プロピレンであり、Ｘ７は、Ｓであり、Ｒ７及びＲ８は、それぞれ、メチルである。いくつかの実施形態では、Ｌ７は、存在せず、Ｒ４は、エチレンであり、Ｘ７は、Ｓであり、Ｒ７及びＲ８は、それぞれ、エチルである。

【０２７３】

いくつかの実施形態では、Ｘ７は、Ｓであり、Ｘ５は、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（これにより、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｒ６が形成される）であり、Ｘ６は、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－で（これにより、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｒ５が形成される）あり、Ｌ５及びＬ６は、それぞれ、独立して、直鎖状Ｃ３－Ｃ７アルキルであり、Ｌ７は、存在せず、Ｒ５は、－ＣＨ（（ＣＨ２）ｐＣＨ３）２であり、Ｒ６は、Ｃ７－Ｃ１２アルケニルである。いくつかのさらなる実施形態では、ｐは、６であり、Ｒ６は、Ｃ９アルケニルである。

【０２７４】

実施形態では、本明細書に列挙されるいずれか１つ以上の脂質を、明示的に除外してもよい。

【０２７５】

いくつかの態様では、ヘルパー脂質は、脂質製剤中に存在する総脂質の約２ｍｏｌ％～約２０ｍｏｌ％、約３ｍｏｌ％～約１８ｍｏｌ％、約４ｍｏｌ％～約１６ｍｏｌ％、約５ｍｏｌ％～約１４ｍｏｌ％、約６ｍｏｌ％～約１２ｍｏｌ％、約５ｍｏｌ％～約１０ｍｏｌ％、約５ｍｏｌ％～約９ｍｏｌ％、または約２ｍｏｌ％、約３ｍｏｌ％、約４ｍｏｌ％、約５ｍｏｌ％、約６ｍｏｌ％、約７ｍｏｌ％、約８ｍｏｌ％、約９ｍｏｌ％、約１０ｍｏｌ％、約１１ｍｏｌ％、もしくは約１２ｍｏｌ％（またはその任意の分率もしくはその範囲）を占める。

【０２７６】

脂質製剤中の脂質部分、またはコレステロールもしくはコレステロール誘導体は、脂質製剤中に存在する総脂質の最大約４０ｍｏｌ％、約４５ｍｏｌ％、約５０ｍｏｌ％、約５５ｍｏｌ％、または約６０ｍｏｌ％を占めてもよい。いくつかの態様では、コレステロー

ルまたはコレステロール誘導体は、脂質製剤中に存在する総脂質の約１５ｍｏｌ％～約４５ｍｏｌ％、約２０ｍｏｌ％～約４０ｍｏｌ％、約２５ｍｏｌ％～約３５ｍｏｌ％、もしくは約２８ｍｏｌ％～約３５ｍｏｌ％；または約２５ｍｏｌ％、約２６ｍｏｌ％、約２７ｍｏｌ％、約２８ｍｏｌ％、約２９ｍｏｌ％、約３０ｍｏｌ％、約３１ｍｏｌ％、約３２ｍｏｌ％、約３３ｍｏｌ％、約３４ｍｏｌ％、約３５ｍｏｌ％、約３６ｍｏｌ％、もしくは約３７ｍｏｌ％を占める。

【０２７７】

特定の実施形態では、脂質製剤の脂質部分は、約３５ｍｏｌ％～約４２ｍｏｌ％のコレステロールである。

【０２７８】

いくつかの態様では、混合物中のリン脂質成分は、脂質製剤中に存在する総脂質の約２ｍｏｌ％～約２０ｍｏｌ％、約３ｍｏｌ％～約１８ｍｏｌ％、約４ｍｏｌ％～約１６ｍｏｌ％、約５ｍｏｌ％～約１４ｍｏｌ％、約６ｍｏｌ％～約１２ｍｏｌ％、約５ｍｏｌ％～約１０ｍｏｌ％、約５ｍｏｌ％～約９ｍｏｌ％、または約２ｍｏｌ％、約３ｍｏｌ％、約４ｍｏｌ％、約５ｍｏｌ％、約６ｍｏｌ％、約７ｍｏｌ％、約８ｍｏｌ％、約９ｍｏｌ％、約１０ｍｏｌ％、約１１ｍｏｌ％、もしくは約１２ｍｏｌ％（またはその任意の分率もしくはその範囲）を占めてもよい。

【０２７９】

特定の実施形態では、脂質製剤の脂質部分は、約４０ｍｏｌ％～約６０ｍｏｌ％のイオン化可能なカチオン性脂質、約４ｍｏｌ％～約１６ｍｏｌ％のＤＳＰＣ、約３０ｍｏｌ％～約４７ｍｏｌ％のコレステロール、及び約０．５ｍｏｌ％～約３ｍｏｌ％のＰＥＧ２０００－ＤＭＧを含むが、必ずしもこれらに限定されるわけではない。

【０２８０】

特定の実施形態では、脂質製剤の脂質部分は、約４２ｍｏｌ％～約５８ｍｏｌ％のイオン化可能なカチオン性脂質、約６ｍｏｌ％～約１４ｍｏｌ％のＤＳＰＣ、約３２ｍｏｌ％～約４４ｍｏｌ％のコレステロール、及び約１ｍｏｌ％～約２ｍｏｌ％のＰＥＧ２０００－ＤＭＧを含んでもよいが、必ずしもこれらに限定されるわけではない。

【０２８１】

特定の実施形態では、脂質製剤の脂質部分は、約４５ｍｏｌ％～約５５ｍｏｌ％のイオン化可能なカチオン性脂質、約８ｍｏｌ％～約１２ｍｏｌ％のＤＳＰＣ、約３５ｍｏｌ％～約４２ｍｏｌ％のコレステロール、及び約１．２５ｍｏｌ％～約１．７５ｍｏｌ％のＰＥＧ２０００－ＤＭＧを含んでもよいが、必ずしもこれらに限定されるわけではない。

【０２８２】

脂質製剤中に存在するヘルパー脂質の割合は、目標量であり、製剤中に存在するヘルパー脂質の実際の量は、例えば、±５ｍｏｌ％変動してもよい。

【０２８３】

カチオン性脂質化合物またはイオン化可能なカチオン性脂質化合物を含む脂質製剤は、モル基準で約３０～７０％のカチオン性脂質化合物、約２５～４０％のコレステロール、約２～１５％のヘルパー脂質、及び約０．５～５％のポリエチレングリコール（ＰＥＧ）脂質であってよく、パーセントは、製剤中に存在する総脂質のものである。いくつかの態様では、組成物は、約４０～６５％のカチオン性脂質化合物、約２５～３５％のコレステロール、約３～９％のヘルパー脂質、及び約０．５～３％のＰＥＧ－脂質であり、パーセントは、製剤中に存在する総脂質のものである。

【０２８４】

製剤は、例えば、８～３０％の核酸化合物、５～３０％のヘルパー脂質、及び０～２０％のコレステロール；４～２５％のカチオン性脂質、４～２５％のヘルパー脂質、２～２５％のコレステロール、１０～３５％のコレステロール－ＰＥＧ、及び５％のコレステロール－アミン；または２～３０％のカチオン性脂質、２～３０％のヘルパー脂質、１～１５％のコレステロール、２～３５％のコレステロール－ＰＥＧ、及び１～２０％のコレステロール－アミン；または最大９０％のカチオン性脂質及び２～１０％のヘルパー脂質、

または１００％のカチオン性脂質を含有する脂質粒子製剤であってよい。
【０２８５】
脂質複合体
本明細書に記載の脂質製剤は、さらに、脂質複合体を含んでもよい。複合化脂質は、粒子の凝集を防ぐという点で有用である。好適な複合化脂質としては、ＰＥＧ－脂質複合体、カチオン性ポリマー－脂質複合体、及びそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。さらに、脂質送達ビヒクルは、結合しているＰＥＧ鎖の表面または末端に、リガンド（例えば、抗体、ペプチド、及び炭水化物）を結合することにより、特定の標的化に使用することができる（Ｆｒｏｎｔ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．２０１５　Ｄｅｃ　１；６：２８６）。
【０２８６】
いくつかの態様では、脂質複合体は、ＰＥＧ－脂質である。コーティングまたは表面リガンドとして脂質製剤にポリエチレングリコール（ＰＥＧ）が含まれると、ＰＥＧ化と呼ばれる手法が、免疫系からナノ粒子を保護し、ＲＥＳの取り込みを回避するのに役立つ（Ｎａｎｏｍｅｄｉｃｉｎｅ（Ｌｏｎｄ）．２０１１　Ｊｕｎ；６（４）：７１５－２８）。ＰＥＧ化は、物理的、化学的、及び生物学的機序を通じて脂質製剤及びそのペイロードを安定させるために使用されている。界面活性剤様ＰＥＧ脂質（例えば、ＰＥＧ－ＤＳＰＥ）は、表面に水和層及び立体バリアを形成するために、脂質製剤に入れることができる。ＰＥＧ化の程度に基づいて、表面層は、一般に、２つのタイプ、すなわち、ブラシ状及びマッシュルーム状層に分けることができる。ＰＥＧ－ＤＳＰＥで安定化された製剤の場合、ＰＥＧは、低程度のＰＥＧ化（通常、５ｍｏｌ％未満）でマッシュルーム構造をとり、ＰＥＧ－ＤＳＰＥの含有量が特定のレベルを超えて増加するため、ブラシ構造にシフトすることになる（Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｎａｎｏｍａｔｅｒｉａｌｓ．２０１１；２０１１：１２）。ＰＥＧ化により、脂質製剤の循環半減期が大幅に増加する（Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｂｉｏｍｅｄ．Ｅｎｇ．２０１１　Ａｕｇ　１５；１３（）：５０７－３０；Ｊ．Ｃｏｎｔｒｏｌ　Ｒｅｌｅａｓｅ．２０１０　Ａｕｇ　３；１４５（３）：１７８－８１）。
【０２８７】
ＰＥＧ－脂質の例としては、ジアルキルオキシプロピルに結合したＰＥＧ（ＰＥＧ－ＤＡＡ）、ジアシルグリセロールに結合したＰＥＧ（ＰＥＧ－ＤＡＧ）、メトキシポリエチレングリコール（ＰＥＧ－ＤＭＧまたはＰＥＧ２０００－ＤＭＧ）、ホスファチジルエタノールアミンなどのリン脂質に結合したＰＥＧ（ＰＥＧ－ＰＥ）、セラミドに複合化されたＰＥＧ、コレステロールまたはその誘導体に複合化されたＰＥＧ、及びそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。
【０２８８】
ＰＥＧは、２つの末端ヒドロキシル基を有するエチレンＰＥＧ反復単位の線状の水溶性ポリマーである。ＰＥＧは、分子量で分類され、以下のものを含む：モノメトキシポリエチレングリコール（ＭｅＰＥＧ－ＯＨ）、モノメトキシポリエチレン－グリコール－スクシナート（ＭｅＰＥＧ－Ｓ）、モノメトキシポリエチレン－グリコール－スクシンイミジルスクシナート（ＭｅＰＥＧ－Ｓ－ＮＨＳ）、モノメトキシポリエチレングリコール－アミン（ＭｅＰＥＧ－ＮＨ２）、モノメトキシポリエチレングリコール－トレシラート（ＭｅＰＥＧ－ＴＲＥＳ）、モノメトキシポリエチレングリコール－イミダゾリル－カルボニル（ＭｅＰＥＧ－ＩＭ）、及び末端メトキシ基の代わりに末端ヒドロキシル基を含有するそのような化合物（例えば、ＨＯ－ＰＥＧ－Ｓ、ＨＯ－ＰＥＧ－Ｓ－ＮＨＳ、ＨＯ－ＰＥＧ－ＮＨ２）。
【０２８９】
本明細書に記載のＰＥＧ－脂質複合体のＰＥＧ部分は、約５５０ダルトン～約１０，０００ダルトンの範囲の平均分子量を含み得る。特定の態様では、ＰＥＧ部分は、約７５０ダルトン～約５，０００ダルトン（例えば、約１，０００ダルトン～約５，０００ダルトン、約１，５００ダルトン～約３，０００ダルトン、約７５０ダルトン～約３，０００ダルトン、約７５０ダルトン～約２，０００ダルトン）の平均分子量を有する。いくつかの

態様では、ＰＥＧ部分は、約２，０００ダルトンまたは約７５０ダルトンの平均分子量を有する。平均分子量は、端点を含む、列挙された範囲内の任意の値または部分値であってよい。

【０２９０】

特定の態様では、ＰＥＧは、任意選択で、アルキル、アルコキシ、アシル、またはアリール基で置換することができる。ＰＥＧは、脂質に直接複合化することができるか、または、リンカー部分を介して脂質に連結してもよい。例えば、非エステル含有リンカー部分及びエステル含有リンカー部分を含む、ＰＥＧを脂質にカップリングするのに適する任意のリンカー部分を使用することができる。一態様では、リンカー部分は、非エステル含有リンカー部分である。例示的な非エステル含有リンカー部分としては、アミド（－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－）、アミノ（－ＮＲ－）、カルボニル（－Ｃ（Ｏ）－）、カルバマート（－ＮＨＣ（Ｏ）Ｏ－）、尿素（－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ－）、ジスルフィド（－Ｓ－Ｓ－）、エーテル（－Ｏ－）、スクシニル（－（Ｏ）ＣＣＨ２ＣＨ２Ｃ（Ｏ）－）、スクシンアミジル（－ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ２ＣＨ２Ｃ（Ｏ）ＮＨ－）、エーテル、及びそれらの組み合わせ（例えば、カルバマートリンカー部分及びアミドリンカー部分の両方を含有するリンカー）が挙げられるが、これらに限定されない。一態様では、カルバマートリンカーを使用して、ＰＥＧを脂質にカップリングさせる。

【０２９１】

いくつかの態様では、エステル含有リンカー部分を使用して、ＰＥＧを脂質にカップリングさせる。例示的なエステル含有リンカー部分としては、例えば、カーボナート（－ＯＣ（Ｏ）Ｏ－）、スクシノイル、リン酸エステル（－Ｏ－（Ｏ）ＰＯＨ－Ｏ－）、スルホナートエステル、及びそれらの組み合わせが挙げられる。

【０２９２】

様々な鎖長及び飽和度の様々なアシル鎖基を有するホスファチジルエタノールアミンをＰＥＧに複合化して、脂質複合体を形成することができる。そのようなホスファチジルエタノールアミンは、市販されており、または当業者に公知の従来の技術を使用して単離または合成することができる。C_{10}～C_{20}の範囲の炭素鎖長を有するホスファチジルエタノールアミン含有飽和または不飽和脂肪酸が好ましい。モノまたはジ不飽和脂肪酸、ならびに、飽和及び不飽和脂肪酸の混合物を含むホスファチジルエタノールアミンを使用することもできる。好適なホスファチジルエタノールアミンとしては、ジミリストイル－ホスファチジルエタノールアミン（ＤＭＰＥ）、ジパルミトイル－ホスファチジルエタノールアミン（ＤＰＰＥ）、ジオレオイル－ホスファチジルエタノールアミン（ＤＯＰＥ）、及びジステアロイル－ホスファチジルエタノールアミン（ＤＳＰＥ）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２９３】

いくつかの態様では、ＰＥＧ－ＤＡＡ複合体は、ＰＥＧ－ジデシルオキシプロピル（Ｃ１０）複合体、ＰＥＧ－ジラウリルオキシプロピル（Ｃ１２）複合体、ＰＥＧ－ジミリスチルオキシプロピル（Ｃ１４）複合体、ＰＥＧ－ジパルミチルオキシプロピル（Ｃ１６）複合体、またはＰＥＧ－ジステアリルオキシプロピル（Ｃ１８）複合体である。いくつかの態様では、ＰＥＧは、約７５０または約２，０００ダルトンの平均分子量を有する。いくつかの態様では、ＰＥＧの末端ヒドロキシル基は、メチル基で置換される。

【０２９４】

上記に加えて、他の親水性ポリマーを、ＰＥＧの代わりに使用することができる。ＰＥＧの代わりに使用することができる好適なポリマーの例としては、ポリビニルピロリドン、ポリメチルオキサゾリン、ポリエチルオキサゾリン、ポリヒドロキシプロピル、メタクリルアミド、ポリメタクリルアミド、及びポリジメチルアクリルアミド、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ならびにヒドロキシメチルセルロースまたはヒドロキシエチルセルロースなどの誘導体化セルロースが挙げられるが、これらに限定されない。

【０２９５】

いくつかの態様では、脂質複合体（例えば、ＰＥＧ脂質）は、脂質製剤に存在する総脂

質の約０．１ｍｏｌ％～約２ｍｏｌ％、約０．５ｍｏｌ％～約２ｍｏｌ％、約１ｍｏｌ％～約２ｍｏｌ％、約０．６ｍｏｌ％～約１．９ｍｏｌ％、約０．７ｍｏｌ％～約１．８ｍｏｌ％、約０．８ｍｏｌ％～約１．７ｍｏｌ％、約０．９ｍｏｌ％～約１．６ｍｏｌ％、約０．９ｍｏｌ％～約１．８ｍｏｌ％、約１ｍｏｌ％～約１．８ｍｏｌ％、約１ｍｏｌ％～約１．７ｍｏｌ％、約１．２ｍｏｌ％～約１．８ｍｏｌ％、約１．２ｍｏｌ％～約１．７ｍｏｌ％、約１．３ｍｏｌ％～約１．６ｍｏｌ％、もしくは約１．４ｍｏｌ％～約１．６ｍｏｌ％（またはその任意の分率もしくはその範囲）を占める。他の実施形態では、脂質複合体（例えば、ＰＥＧ－脂質）は、脂質製剤に存在する総脂質の約０．５％、０．６％、０．７％、０．８％、０．９％、１．０％、１．２％、１．３％、１．４％、１．５％、１．６％、１．７％、１．８％、１．９％、２．０％、２．５％、３．０％、３．５％、４．０％、４．５％、もしくは５％（またはその任意の分率もしくはその範囲）を占める。量は、端点を含む、列挙された範囲内の任意の値または部分値であってよい。

【０２９６】

本開示の脂質製剤中に存在する脂質複合体（例えば、ＰＥＧ－脂質）の割合は、目標量であり、製剤中に存在する脂質複合体の実際の量は、例えば、±０．５ｍｏｌ％変動することがある。脂質複合体の濃度が、用いる脂質複合体及び脂質製剤が融合性になる速度に応じて変化し得ることを、当業者は理解するであろう。

【０２９７】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物のいずれかのための脂質製剤は、リポプレックス、リポソーム、脂質ナノ粒子、ポリマーベースの粒子、エクソソーム、ラメラ体、ミセル、またはエマルションを含む。

【０２９８】

脂質製剤の細胞取り込みの作用機序

いくつかの態様では、核酸の細胞内送達用の脂質製剤、特に、リポソーム、カチオン性リポソーム、及び脂質ナノ粒子は、標的細胞のエンドサイトーシス機序の利用を通して標的細胞に浸透することによる細胞への取り込みのために設計され、脂質送達ビヒクルの内容物は、標的細胞のサイトゾルに送達される。（Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，２８（３）：１４６－１５７，２０１８）。エンドサイトーシスの前に、脂質送達ビヒクルの表面のＰＥＧ脂質などの官能化リガンドが、表面から脱落し、これにより、標的細胞への内在化が引き起こされる。エンドサイトーシス中に、細胞の原形質膜のいくらかの部分が、ベクターを取り囲み、それを小胞に飲み込み、次に、細胞膜からピンチオフし、サイトゾルに入り、最終的には、エンドリソソーム経路に入り、移動する。イオン化可能なカチオン性脂質含有送達ビヒクルの場合、エンドソームの老化に伴う酸性度の増加により、表面に強い正電荷を有するビヒクルがもたらされる。次に、送達ビヒクルとエンドソーム膜との間の相互作用は、ペイロードのサイトゾル送達につながる膜融合イベントをもたらす。ＲＮＡペイロードの場合、次に、細胞自身の内部翻訳プロセスは、ＲＮＡをコードされたタンパク質に翻訳することになる。コードされたタンパク質は、さらに、細胞内の標的細胞小器官もしくは位置への輸送または細胞からの排泄を含む、翻訳後プロセシングを受け得る。

【０２９９】

脂質複合体の組成及び濃度を制御することにより、脂質複合体が脂質製剤から交換される速度、次に、脂質製剤が融合性になる速度を制御することができる。さらに、例えば、ｐＨ、温度、またはイオン強度を含む他の変数を、脂質製剤が融合性になる速度を変動及び／または制御するために使用することができる。脂質製剤が融合性になる速度を制御するために使用することができる他の方法は、本開示を読む際に、当業者らには明らかとなるであろう。また、脂質複合体の組成及び濃度を制御することにより、リポソームまたは脂質の粒径を制御することができる。

【０３００】

脂質製剤の製造

核酸を含む脂質製剤の調製には多くの異なる方法がある。（Ｃｕｒｒ．Ｄｒｕｇ Ｍｅ

ｔａｂｏｌ．２０１４，１５，８８２－８９２；Ｃｈｅｍ．Ｐｈｙｓ．Ｌｉｐｉｄｓ ２０１４，１７７，８－１８；Ｉｎｔ．Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｔｕｄ．Ｒｅｓ．２０１２，３，１４－２０）。薄膜水和、二重エマルション、逆相蒸発、マイクロ流体調製、二重非対称遠心分離、エタノール注入、界面活性剤透析、エタノール希釈による自発的小胞形成、及び事前形成されたリポソームへの封入の手法を、本明細書に簡潔に記載する。

【０３０１】

薄膜水和

薄膜水和法（ＴＦＨ）またはバンガム法では、脂質を有機溶媒に溶解させ、次に、ロータリーエバポレーターを使用して蒸発させ、薄い脂質層を形成する。搭載されるべき化合物を含有する水性緩衝液による層の水和後、多層小胞（ＭＬＶ）が形成され、これは、出発物質ＭＬＶの膜を介した押し出しまたは超音波処理により、小型または大型の単層小胞（ＬＵＶ及びＳＵＶ）を生成するために、サイズを低減させることができる。

【０３０２】

二重エマルション

脂質製剤は、水／有機溶媒混合物への脂質の溶解を含む二重エマルション手法で調製することもできる。水滴を含有する有機溶液は、過剰な水性媒体と混合され、水中油中水（Ｗ／Ｏ／Ｗ）二重エマルションが形成される。機械的に激しく振盪した後、水滴の一部が崩壊し、大きな単層小胞（ＬＵＶ）が形成される。

【０３０３】

逆相蒸発

逆相蒸発（ＲＥＶ）法では、核酸が搭載されたＬＵＶを得ることもできる。この手法では、有機溶媒及び水性緩衝液中のリン脂質溶解により、２相系が形成される。次に、得られた懸濁液を、混合物が透明な１相の分散液になるまで短時間超音波処理する。減圧下で有機溶媒を蒸発させた後、脂質製剤が得られる。本手法は、核酸を含む種々の大小の親水性分子を封入するために使用されている。

【０３０４】

マイクロ流体の調製

マイクロ流体法は、他のバルク手法とは異なり、脂質水和プロセスを制御する可能性を提供する。方法は、流れを操作する方法に応じて、連続フローマイクロ流体及び液滴ベースのマイクロ流体に分類することができる。連続フローモードで動作するマイクロ流体流体力学的集束（ＭＨＦ）法では、脂質は、イソプロピルアルコールに溶解され、これを、２つの水性緩衝液の流れの間のマイクロチャネル交差接合部で流体力学的に集中させる。小胞サイズは、流量を調節することにより制御することができ、それにより、脂質溶液／緩衝液希釈プロセスを制御する。方法は、３つの入口及び１つの出口ポートで構成されるマイクロ流体デバイスを使用することによって、オリゴヌクレオチド（ＯＮ）脂質製剤を生成するために使用することができる。

【０３０５】

二重非対称遠心分離

二重非対称遠心分離（ＤＡＣ）は、独自の垂直軸を中心にさらなる回転を使用するので、より一般的な遠心分離とは異なる。生成された２つの重なり合う動きにより、効率的な均質化が達成される。試料は、通常の遠心分離機の場合のように外側に押され、その後、さらなる回転によりバイアルの中心に向かって押される。脂質及びＮａＣｌ溶液を混合することにより、粘性小胞リン脂質ゲル（ＶＰＣ）が得られ、次に、これを希釈して脂質製剤分散液を得る。脂質製剤のサイズは、ＤＡＣ速度、脂質濃度、及び均質化時間を最適化することにより調節することができる。

【０３０６】

エタノール注入

エタノール注入（ＥＩ）法を、核酸の封入に使用することができる。本方法は、針を使用して、封入される核酸を含有する水性媒体に、脂質が溶解しているエタノール溶液を迅速に注入することを提供する。小胞が、リン脂質が培地全体に分散する時に、自然に形成

される。
【０３０７】
界面活性剤透析
界面活性剤透析法を使用して、核酸を封入することができる。要約すると、脂質及びプラスミドを、適切なイオン強度の界面活性剤溶液中に可溶化し、透析により界面活性剤を除去した後、安定化された脂質製剤を形成させる。次に、封入されていない核酸を、イオン交換クロマトグラフィーで除去し、空の小胞を、スクロース密度勾配遠心分離で除去する。手法は、カチオン性脂質含有量及び透析緩衝液の塩濃度に非常に影響されやすく、方法は、スケーリングも困難である。
【０３０８】
エタノール希釈による自発的小胞形成
安定した脂質製剤は、エタノール希釈法による自発的な小胞形成により生成することもでき、エタノールの段階的または滴下希釈により、核酸を含有する水性緩衝液を急速に混合するように、エタノールに溶解した脂質を制御しながら添加して、核酸が搭載された小胞が即時に形成される。
【０３０９】
事前形成されたリポソームへの封入
核酸の捕捉は、以下の２つの異なる方法で、事前形成されたリポソームから得ることもできる：（１）「リポプレックス」と呼ばれる静電複合体をもたらすカチオン性リポソームと核酸の単純な混合（それらは、細胞培養物をトランスフェクトするために好適に使用することができるが、低い封入効率及び不十分なｉｎ　ｖｉｖｏ性能を特徴とする）、ならびに、（２）リポソームの不安定化（カチオン性小胞の懸濁液に無水エタノールを４０％ｖ／ｖの濃度まで徐々に添加し、続いて、核酸を滴加して、搭載された小胞を得る）。しかし、封入プロセスを特徴とする２つの主要なステップは感度が高すぎ、粒子は、小型化されなければならない。
【０３１０】
賦形剤
本明細書に開示の医薬組成物は、以下の目的で１つ以上の賦形剤を使用して製剤化することができる：（１）安定性を増加させるため、（２）細胞トランスフェクションを増加させるため、（３）（例えば、ポリヌクレオチド、一次構築物、もしくはＲＮＡのデポ製剤からの）持続もしくは遅延放出を可能にするため、（４）生体内分布を変更する（例えば、ポリヌクレオチド、一次構築物、もしくはＲＮＡを、特定の組織もしくは細胞型に標的化する）ため、（５）コードされたタンパク質のｉｎ　ｖｉｖｏでの翻訳を増加させるため、及び／または（６）コードされたタンパク質のｉｎ　ｖｉｖｏでの放出特性を変更するため。
【０３１１】
本明細書に記載の医薬組成物を、薬理学の分野で公知の、または今後開発される任意の方法で調製してもよい。一般に、そのような調製方法は、有効成分（すなわち、核酸）を賦形剤及び／または１つ以上の他の補助成分と会合させるステップを含む。本開示による医薬組成物は、単一単位用量として、及び／または複数の単一単位用量として、バルクで調製、パッケージング、及び／または販売してもよい。
【０３１２】
医薬組成物は、さらに、薬学的に許容される賦形剤を含んでもよく、これは、本明細書で使用される場合、所望の特定の剤形に適するような、ありとあらゆる溶媒、分散媒、希釈剤、または他の液体ビヒクル、分散または懸濁助剤、界面活性剤、等張剤、増粘剤または乳化剤、保存剤などを含むが、これらに限定されない。
【０３１３】
従来の賦形剤、例えば、ありとあらゆる溶媒、分散媒、希釈剤、または他の液体ビヒクル、分散または懸濁助剤、界面活性剤、等張剤、増粘剤または乳化剤、保存剤に加えて、本開示の賦形剤は、リポソーム、脂質ナノ粒子、ポリマー、リポプレックス、コアシェル

ナノ粒子、ペプチド、タンパク質、一次ＤＮＡ構築物またはＲＮＡ（例えば、対象への移植用）でトランスフェクトされた細胞、ヒアルロニダーゼ、ナノ粒子ミミック、及びそれらの組み合わせを含み得るが、これらに限定されない。

【０３１４】

したがって、本明細書に記載の医薬組成物は、１つ以上の賦形剤を含み得、それぞれは、脂質製剤中の核酸の安定性を一緒に増加させ、核酸による細胞トランスフェクションを増加させ、コードされたタンパク質の発現を増加させ、及び／またはコードされたタンパク質の放出特性を変更する量のものである。さらに、本開示のＲＮＡを、自己組織化核酸ナノ粒子を使用して製剤化してもよい。

【０３１５】

医薬組成物を製剤化するための様々な賦形剤及び組成物を調製するための手法は、当技術分野で公知である（Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，２１ｓｔ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ａ．Ｒ．Ｇｅｎｎａｒｏ，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ，Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ，Ｂａｌｔｉｍｏｒｅ，Ｍｄ．，２００６（全体が参照により本明細書に援用される）を参照）。任意の従来の賦形剤媒体が、例えば、任意の望ましくない生物学的効果を生じさせるか、または別途、有害な仕方で、医薬組成物の任意の他の成分（複数可）と相互作用することにより、物質またはその誘導体と適応し得ない場合を除いて、従来の賦形剤媒体の使用を本開示の実施形態の範囲内で企図してもよい。

【０３１６】

本開示の医薬組成物は、さらに、生理学的条件に近づけるために必要とされる薬学的に許容される担体物質として、例えば、ｐＨ調整剤及び緩衝剤、張性調整剤、ならびに湿潤剤、例えば、酢酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、ソルビタンモノラウラート、トリエタノールアミンオレアート、及びそれらの混合物を含有してもよい。固体組成物では、例えば、医薬品等級のマンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルカム、セルロース、グルコース、スクロース、炭酸マグネシウムなどを含む、従来の非毒性の薬学的に許容される担体を使用することができる。

【０３１７】

本開示の特定の実施形態では、ＲＮＡ脂質製剤を、徐放性製剤中、例えば、持続放出ポリマーを含む組成物中に投与してもよい。活性薬は、速放を防止する担体、例えば、制御放出ビヒクル、例えば、ポリマー、マイクロカプセル化送達系、または生体接着性ゲルとともに調製することができる。本開示の様々な組成物におけるＲＮＡの長期送達は、組成物中に、吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムヒドロゲル及びゼラチンを含むことにより、もたらすことができる。

【０３１８】

免疫応答の誘発方法

本明細書では、いくつかの実施形態において、対象における免疫応答の誘発方法を提供する。本明細書で提供される方法を使用して、適応免疫応答及び自然免疫応答を含む、任意のタイプの免疫応答を誘発することができる。一態様では、本明細書で提供される方法を使用して誘発される免疫応答には、抗体応答、細胞性免疫応答、または抗体応答及び細胞性免疫応答の両方が含まれる。

【０３１９】

本明細書で提供される免疫応答の誘発方法は、有効量の本明細書で提供される任意のＲＮＡ分子またはＤＮＡ分子、すなわち核酸分子を対象に投与することを含む。一態様では、免疫応答の誘発方法は、本明細書で提供されるＲＮＡ分子及び脂質を含む有効量の任意の組成物を、対象に投与することを含む。別の態様では、免疫応答の誘発方法は、本明細書で提供されるＲＮＡ分子及び脂質製剤を含む有効量の任意の医薬組成物を対象に投与することを含む。いくつかの態様では、本明細書で提供されるＲＮＡ分子、組成物、及び医薬組成物は、例えば、防御または治療免疫応答を誘発し得るワクチンである。

【０３２０】
本明細書で使用される場合、用語「対象」とは、本明細書に開示の方法が実施される任意の個体または患者を指す。用語「対象」は、用語「個体」または「患者」と同じ意味で使用され得る。対象は、ヒトであり得るが、対象は、当業者らには理解されるような動物であってもよい。したがって、哺乳類、例えば、齧歯動物（マウス、ラット、ハムスター、及びモルモットを含む）、ネコ、イヌ、ウサギ、ウシ、ウマ、ヤギ、ヒツジ、ブタなどを含む家畜、ならびに、霊長類（サル、チンパンジー、オランウータン、及びゴリラを含む）を含む他の動物が対象の定義に含まれる。本明細書で使用される場合、用語「有効量」または「治療有効量」とは、本明細書で規定されるように、限定されないが、免疫応答及び／または疾患処置を誘発することを含む、目的の用途を行うのに十分である本明細書に記載のＲＮＡ分子、組成物、または医薬組成物の量を指す。治療有効量は、目的の用途（例えば、免疫応答の誘発、処置、ｉｎ　ｖｉｖｏでの適用）、または対象もしくは患者及び処置される疾患状態、例えば、対象の体重及び年齢、種、疾患状態の重症度、投与方法などに応じて変動することがあり、これは、当業者が容易に決定することができる。この用語は、標的細胞において特定の応答を誘発する用量にも適用される。特定用量は、選択された特定のＲＮＡ分子、組成物、または医薬組成物、従うべき投与計画、他の化合物と併用して投与するかどうか、投与のタイミング、それを投与する組織、及びそれを担持する物理的な送達系に応じて変動することになる。

【０３２１】
投与することができる核酸分子（ｎｕｃｌｅｉｃ　ｍｏｌｅｃｕｌｅｓ）の例示的な用量としては、約０．０１μｇ、約０．０２μｇ、約０．０３μｇ、約０．０４μｇ、約０．０５μｇ、約０．０６μｇ、約０．０７μｇ、約０．０８μｇ、約０．０９μｇ、約０．１μｇ、約０．２μｇ、約０．３μｇ、約０．４μｇ、約０．５μｇ、約０．６μｇ、約０．７μｇ、約０．８μｇ、約０．９μｇ、約１．０μｇ、約１．５μｇ、約２．０μｇ、約２．５μｇ、約３．０μｇ、約３．５μｇ、約４．０μｇ、約４．５μｇ、約５．０μｇ、約５．５μｇ、約６．０μｇ、約６．５μｇ、約７．０μｇ、約７．５μｇ、約８．０μｇ、約８．５μｇ、約９．０μｇ、約９．５μｇ、約１０μｇ、約１１μｇ、約１２μｇ、約１３μ、約１４μｇ、約１５μｇ、約１６μｇ、約１７μｇ、約１８μｇ、約１９μｇ、約２０μｇ、約２１μｇ、約２２μｇ、約２３μｇ、約２４μｇ、約２５μｇ、約２６μｇ、約２７μｇ、約２８μｇ、約２９μｇ、約３０μｇ、約３５μｇ、約４０μｇ、約４５μｇ、約５０μｇ、約５５μｇ、約６０μｇ、約６５μｇ、約７０μｇ、約７５μｇ、約８０μｇ、約８５μｇ、約９０μｇ、約９５μｇ、約１００μｇ、約１２５μｇ、約１５０μｇ、約１７５μｇ、約２００μｇ、約２５０μｇ、約３００μｇ、約３５０μｇ、約４００μｇ、約４５０μｇ、約５００μｇ、約６００μｇ、約７００μｇ、約８００μｇ、約９００μｇ、約１，０００μｇ、またはそれ以上、及びそれらの間の任意の数または範囲が挙げられる。一態様では、核酸分子は、ＲＮＡ分子である。別の態様では、核酸分子は、ＤＮＡ分子である。核酸分子は、単回投与で約０．０１μｇ～約１，０００μｇ以上の核酸を含む単位投薬量を有し得る。

【０３２２】
いくつかの態様では、投与することができる本明細書で提供される組成物は、約０．０１μｇ、約０．０２μｇ、約０．０３μｇ、約０．０４μｇ、約０．０５μｇ、約０．０６μｇ、約０．０７μｇ、約０．０８μｇ、約０．０９μｇ、約０．１μｇ、約０．２μｇ、約０．３μｇ、約０．４μｇ、約０．５μｇ、約０．６μｇ、約０．７μｇ、約０．８μｇ、約０．９μｇ、約１．０μｇ、約１．５μｇ、約２．０μｇ、約２．５μｇ、約３．０μｇ、約３．５μｇ、約４．０μｇ、約４．５μｇ、約５．０μｇ、約５．５μｇ、約６．０μｇ、約６．５μｇ、約７．０μｇ、約７．５μｇ、約８．０μｇ、約８．５μｇ、約９．０μｇ、約９．５μｇ、約１０μｇ、約１１μｇ、約１２μｇ、約１３μｇ、約１４μｇ、約１５μｇ、約１６μｇ、約１７μｇ、約１８μｇ、約１９μｇ、約２０μｇ、約２１μｇ、約２２μｇ、約２３μｇ、約２４μｇ、約２５μｇ、約２６μｇ、約２７μｇ、約２８μｇ、約２９μｇ、約３０μｇ、約３５μｇ、約４０μｇ、約４５μｇ

、約５０μｇ、約５５μｇ、約６０μｇ、約６５μｇ、約７０μｇ、約７５μｇ、約８０μｇ、約８５μｇ、約９０μｇ、約９５μｇ、約１００μｇ、約１２５μｇ、約１５０μｇ、約１７５μｇ、約２００μｇ、約２５０μｇ、約３００μｇ、約３５０μｇ、約４００μｇ、約４５０μｇ、約５００μｇ、約６００μｇ、約７００μｇ、約８００μｇ、約９００μｇ、約１，０００μｇまたはそれ以上、及びそれらの間の任意の数または範囲の核酸及び脂質を含む。他の態様では、投与することができる本明細書で提供される医薬組成物は、約０．０１μｇ、約０．０２μｇ、約０．０３μｇ、約０．０４μｇ、約０．０５μｇ、約０．０６μｇ、約０．０７μｇ、約０．０８μｇ、約０．０９μｇ、約０．１μｇ、約０．２μｇ、約０．３μｇ、約０．４μｇ、約０．５μｇ、約０．６μｇ、約０．７μｇ、約０．８μｇ、約０．９μｇ、約１．０μｇ、約１．５μｇ、約２．０μｇ、約２．５μｇ、約３．０μｇ、約３．５μｇ、約４．０μｇ、約４．５μｇ、約５．０μｇ、約５．５μｇ、約６．０μｇ、約６．５μｇ、約７．０μｇ、約７．５μｇ、約８．０μｇ、約８．５μｇ、約９．０μｇ、約９．５μｇ、約１０μｇ、約１１μｇ、約１２μｇ、約１３μｇ、約１４μｇ、約１５μｇ、約１６μｇ、約１７μｇ、約１８μｇ、約１９μｇ、約２０μｇ、約２１μｇ、約２２μｇ、約２３μｇ、約２４μｇ、約２５μｇ、約２６μｇ、約２７μｇ、約２８μｇ、約２９μｇ、約３０μｇ、約３５μｇ、約４０μｇ、約４５μｇ、約５０μｇ、約５５μｇ、約６０μｇ、約６５μｇ、約７０μｇ、約７５μｇ、約８０μｇ、約８５μｇ、約９０μｇ、約９５μｇ、約１００μｇ、約１２５μｇ、約１５０μｇ、約１７５μｇ、約２００μｇ、約２５０μｇ、約３００μｇ、約３５０μｇ、約４００μｇ、約４５０μｇ、約５００μｇ、約６００μｇ、約７００μｇ、約８００μｇ、約９００μｇ、約１，０００μｇまたはそれ以上、及びそれらの間の任意の数または範囲の核酸及び脂質製剤を含む。

【０３２３】

一態様では、本明細書で提供される組成物は、単回投与で約０．０１μｇ～約１，０００μｇ以上の核酸及び脂質を含む単位投薬量を有し得る。別の態様では、本明細書で提供される医薬組成物は、単回投与で約０．０１μｇ～約１，０００μｇ以上の核酸及び脂質製剤を含む単位投薬量を有し得る。ワクチンの単位投薬量は、本明細書で提供され、対象に投与することができる核酸分子、組成物、または医薬組成物の単位投薬量に対応し得る。一態様では、本開示のワクチン組成物は、単回投与で約０．０１μｇ～約１，０００μｇ以上の核酸及び脂質製剤を含む単位投薬量を有する。別の態様では、本開示のワクチン組成物は、単回投与で約０．０１μｇ～約５０μｇの核酸及び脂質製剤を含む単位投薬量を有する。さらに別の態様では、本開示のワクチン組成物は、単回投与で約０．２μｇ～約２０μｇの核酸及び脂質製剤を含む単位投薬量を有する。

【０３２４】

本開示の組成物の剤形は、固体であり得、これを、投与前に液体で再構成することができる。固体は、散剤として投与することができる。固体は、カプセル剤、錠剤、またはゲル剤の形態をとり得る。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、凍結乾燥されている核酸脂質製剤を含む。いくつかの実施形態では、凍結乾燥組成物は、例えば、必ずしも限定されないが、グルコース、トレハロース、スクロース、マルトース、ラクトース、マンニトール、イノシトール、ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン、及び／またはポリエチレングリコールを含む、１つ以上の凍結乾燥保護剤を含んでもよい。いくつかの実施形態では、凍結乾燥組成物は、ポロキサマー、ソルビン酸カリウム、スクロース、またはそれらの任意の組み合わせを含む。特定の実施形態では、ポロキサマーは、ポロキサマー１８８である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の凍結乾燥組成物は、約０．０１～約１．０％ｗ／ｗのポロキサマーを含んでもよい。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の凍結乾燥組成物は、約１．０～約５．０％ｗ／ｗのソルビン酸カリウムを含んでもよい。割合は、端点を含む、列挙された範囲内の任意の値または部分値であってよい。

【０３２５】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥組成物は、約０．０１～約１．０％ｗ／ｗの核酸分

子を含んでもよい。いくつかの実施形態では、組成物は、約１．０～約５．０％ｗ／ｗの脂質を含んでもよい。いくつかの実施形態では、組成物は、約０．５～約２．５％ｗ／ｗのＴＲＩＳ緩衝液を含んでもよい。いくつかの実施形態では、組成物は、約０．７５～約２．７５％ｗ／ｗのＮａＣｌを含んでもよい。いくつかの実施形態では、組成物は、約８５～約９５％ｗ／ｗの糖を含んでもよい。割合は、端点を含む、列挙された範囲内の任意の値または部分値であってよい。

【０３２６】

好ましい実施形態では、本明細書で記載する医薬組成物の剤形は、本明細書に記載するＲＮＡ脂質ナノ粒子の液体懸濁液であり得る。いくつかの実施形態では、ＲＮＡ脂質ナノ粒子のＲＮＡは、自己複製ＲＮＡである。いくつかの実施形態では、ＲＮＡ脂質ナノ粒子のＲＮＡは、ｍＲＮＡである。いくつかの実施形態では、液体懸濁液は、緩衝溶液中の懸濁液である。いくつかの実施形態では、緩衝溶液は、ＨＥＰＥＳ、ＭＯＰＳ、ＴＥＳ、及びＴＲＩＳからなる群より選択される緩衝液を含む。いくつかの実施形態では、緩衝液は、約７．４のｐＨを有する。いくつかの好ましい実施形態では、緩衝液は、ＨＥＰＥＳである。いくつかのさらなる実施形態では、緩衝溶液は、さらに、凍結保護剤を含む。いくつかの実施形態では、凍結保護剤は、糖及びグリセロール、または、糖及びグリセロールの組み合わせから選択される。いくつかの実施形態では、糖は、二糖（ｄｉｍｅｒｉｃ ｓｕｇａｒ）である。いくつかの実施形態では、糖は、スクロースである。いくつかの好ましい実施形態では、緩衝液は、ｐＨ７．４のＨＥＰＥＳ、スクロース、及びグリセロールを含む。特定の実施形態では、組成物は、約７．０～約８．５のｐＨのＨＥＰＥＳ、ＭＯＰＳ、ＴＥＳ、またはＴＲＩＳ緩衝液を含む。いくつかの実施形態では、ＨＥＰＥＳ、ＭＯＰＳ、ＴＥＳ、またはＴＲＩＳ緩衝液は、７ｍｇ／ｍｌ～約１５ｍｇ／ｍｌの範囲の濃度であってもよい。ｐＨまたは濃度は、端点を含む、列挙された範囲内の任意の値または部分値であってよい。

【０３２７】

いくつかの実施形態では、懸濁液を、保存中に凍結させ、投与前に解凍する。いくつかの実施形態では、懸濁液を、約７０℃未満の温度で凍結させる。いくつかの実施形態では、懸濁液を、静脈内投与中に滅菌水で希釈する。いくつかの実施形態では、静脈内投与は、懸濁液を約２容量～約６容量の滅菌水で希釈することを含む。いくつかの実施形態では、懸濁液は、約０．１ｍｇ～約３．０ｍｇのＲＮＡ／ｍＬ、約１５ｍｇ／ｍＬ～約２５ｍｇ／ｍＬのイオン化可能なカチオン性脂質、約０．５ｍｇ／ｍＬ～約２．５ｍｇ／ｍＬのＰＥＧ脂質、約１．８ｍｇ／ｍＬ～約３．５ｍｇ／ｍＬのヘルパー脂質、約４．５ｍｇ／ｍＬ～約７．５ｍｇ／ｍＬのコレステロール、約７ｍｇ／ｍＬ～約１５ｍｇ／ｍＬの緩衝液、約２．０ｍｇ／ｍＬ～約４．０ｍｇ／ｍＬのＮａＣｌ、約７０ｍｇ／ｍＬ～約１１０ｍｇ／ｍＬのスクロース、及び約５０ｍｇ／ｍＬ～約７０ｍｇ／ｍＬのグリセロールを含む。いくつかの実施形態では、凍結乾燥ＲＮＡ脂質ナノ粒子製剤を、本明細書に記載するように、緩衝液に再懸濁することができる。

【０３２８】

いくつかの実施形態では、体重に対して、少なくとも約０．０５ｍｇ／ｋｇ、少なくとも約０．１ｍｇ／ｋｇ、少なくとも約０．５ｍｇ／ｋｇ、少なくとも約１．０ｍｇ／ｋｇ、少なくとも約２．０ｍｇ／ｋｇ、少なくとも約３．０ｍｇ／ｋｇ、少なくとも約４．０ｍｇ／ｋｇ、少なくとも約５．０ｍｇ／ｋｇのＲＮＡ濃度が、単回用量で、または、単一治療サイクルの一部として投与されるように、本開示の組成物を対象に投与する。いくつかの実施形態では、総量が少なくとも約０．１ｍｇ、少なくとも約０．５ｍｇ、少なくとも約１．０ｍｇ、少なくとも約２．０ｍｇ、少なくとも約３．０ｍｇ、少なくとも約４．０ｍｇ、少なくとも約５．０ｍｇ、少なくとも約６．０ｍｇ、少なくとも約７．０ｍｇ、少なくとも約８．０ｍｇ、少なくとも約９．０ｍｇ、少なくとも約１０ｍｇ、少なくとも約１５ｍｇ、少なくとも約２０ｍｇ、少なくとも約２５ｍｇ、少なくとも約３０ｍｇ、少なくとも約３５ｍｇ、少なくとも約４０ｍｇ、少なくとも約４５ｍｇ、少なくとも約５０ｍｇ、少なくとも約５５ｍｇ、少なくとも約６０ｍｇ、少なくとも約６５ｍｇ、少なくと

も約７０ｍｇ、少なくとも約７５ｍｇ、少なくとも約８０ｍｇ、少なくとも約８５ｍｇ、少なくとも約９０ｍｇ、少なくとも約９５ｍｇ、少なくとも約１００ｍｇ、少なくとも約１０５ｍｇ、少なくとも約１１０ｍｇ、少なくとも約１１５ｍｇ、少なくとも約１２０ｍｇ、または少なくとも約１２５ｍｇのＲＮＡが、１回以上の用量で、最大で約３００ｍｇ、約３５０ｍｇ、約４００ｍｇ、約４５０ｍｇ、または約５００ｍｇのＲＮＡの最大用量で投与されるように、本開示の組成物を対象に投与する。

【０３２９】

任意の投与経路が、本明細書で提供される方法に含まれ得る。いくつかの態様では、本明細書で提供される核酸分子、すなわち、ＲＮＡ分子またはＤＮＡ分子、組成物、及び医薬組成物を、例えば、筋肉内、皮下、皮内、経皮、鼻腔内、経口、舌下、静脈内、腹腔内、局所、エアロゾルにより、または吸入もしくは噴霧などの肺経路により投与する。いくつかの実施形態では、記載される医薬組成物を、全身投与する。好適な投与経路としては、例えば、経口、直腸、膣、経粘膜、気管内もしくは吸入を含む経肺、または腸内投与；皮内、経皮（局所）、筋肉内、皮下、髄内注射、及び髄腔内、直接脳室内、静脈内、腹腔内、または鼻腔内を含む非経口送達が挙げられる。特定の実施形態では、筋肉内投与は、骨格筋、平滑筋、及び心筋からなる群より選択される筋肉に対する投与である。いくつかの実施形態では、医薬組成物を、静脈内投与する。

【０３３０】

医薬組成物は、任意の所望の組織に投与してよい。いくつかの実施形態では、送達されるＲＮＡは、脂質製剤または医薬組成物を投与した組織とは異なる組織で発現する。好ましい実施形態では、ＲＮＡを肝臓に送達し、発現させる。

【０３３１】

他の態様では、本明細書で提供される核酸分子、すなわち、ＲＮＡ分子またはＤＮＡ分子、組成物、及び医薬組成物を、筋肉内投与する。

【０３３２】

いくつかの態様では、免疫応答を誘発させる対象は、健康な対象である。本明細書で使用される場合、用語「健康な対象」とは、例えば、感染症もしくはがんを含む病態もしくは疾患を有さないか、または、免疫応答を誘発する病態もしくは疾患を有さない対象を指す。したがって、いくつかの態様では、本明細書で提供される核酸分子、組成物、または医薬組成物を、例えば、感染症を予防するために予防的に投与する。本明細書で提供される核酸分子、組成物、または医薬組成物を、治療的に、すなわち、病態または疾患の発症後に病態または疾患、例えば、感染症を治療するために投与することもできる。

【０３３３】

本明細書で使用される場合、用語「処置する」、「処置」、「療法」、「治療的」などは、限定されないが、疾患または障害の緩和、その進行の遅延または減速、その影響または症状の軽減、その発症の予防、その発症の抑制、寛解、疾患、障害、または健康状態に関して有益なまたは所望の結果、例えば、治療効果及び／または予防効果の取得を含む、所望の薬理学的及び／または生理学的効果を得ることを指す。本明細書で使用される「処置」は、哺乳類、特に、ヒト、における疾患の任意の処置を含み；（ａ）疾患に罹患しやすいか、または、疾患に罹患するリスクがあるが、まだその疾患に罹患していると診断されていない対象を含む対象において疾患を発症させないこと、（ｂ）疾患を阻害すること、すなわち、その発症を阻止すること、及び（ｃ）疾患を緩和すること、すなわち、疾患の退行を引き起こすことを含む。治療効果は、処置される基礎疾患の根絶または改善を含む。また、対象が依然として基礎疾患に罹患している場合があるにもかかわらず、対象において改善が観察されるように、基礎疾患と関連する生理学的症状のうちの１つ以上の根絶または改善により、治療効果が達成される。いくつかの態様では、予防的利益のために、たとえ疾患の診断が行われていない場合でも、処置または医薬組成物を含む処置用組成物の投与を、特定の疾患を発症するリスクがある対象、または、当該疾患の生理学的症状のうちの１つ以上を報告している対象に実施する。本開示の方法は、任意の哺乳類または他の動物に使用してよい。いくつかの態様では、処置は、症状の減少または停止をもたら

す。予防効果は、疾患もしくは病態の出現を遅延もしくは排除すること、疾患もしくは病態の症状の発症を遅延もしくは排除すること、疾患もしくは病態の進行を減速、停止、もしくは後退させること、またはそれらの任意の組み合わせを含む。

【０３３４】

本明細書で提供される核酸分子、すなわち、ＲＮＡ分子またはＤＮＡ分子、組成物、及び医薬組成物を、１回または複数回投与することができる。したがって、本明細書で提供される核酸分子、組成物、及び医薬組成物を、１回、２回、３回、４回、５回、６回、７回、８回、９回、１０回、またはそれ以上の回数投与することができる。２回以上の投与の間のタイミングは、１週間、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、７週間、８週間、９週間、１０週間、１１週間、１２週間、１３週間、１４週間、１５週間、１６週間、１７週間、１８週間、１９週間、２０週間、２１週間、２２週間、２３週間、２４週間、２５週間、２６週間、２７週間、２８週間、２９週間、３０週間、３１週間、３２週間、３３週間、３４週間、３５週間、３６週間、３７週間、３８週間、３９週間、４０週間、４１週間、４２週間、４３週間、４４週間、４５週間、４６週間、４７週間、４８週間、４９週間、５０週間、５１週間、５２週間、またはそれ以上の週、及びそれらの間の任意の数もしくは範囲であり得る。いくつかの態様では、２回以上の投与の間のタイミングは、１か月、２か月、３か月、４か月、５か月、６か月、７か月、８か月、９か月、１０か月、１１か月、１２か月、１３か月、１４か月、１５か月、１６か月、１７か月、１８か月、１９か月、２０か月、２１か月、２２か月、２３か月、２４か月、またはそれ以上の月数、及びそれらの間の任意の数もしくは範囲である。他の態様では、２回以上の投与の間のタイミングは、１年、２年、３年、４年、５年、６年、７年、８年、９年、１０年、またはそれ以上の年数、及びそれらの間の任意の数もしくは範囲であり得、初回投与と任意の後続の投与との間のタイミングは、同じか、または異なり得る。一態様では、本明細書で提供される核酸分子、組成物、または医薬組成物を、１回投与する。

【０３３５】

本明細書で提供される方法では、複数の核酸分子、組成物、または医薬組成物を投与することができる。一態様では、本明細書で提供される２つ以上の核酸分子、組成物、または医薬組成物を同時に投与する。別の態様では、本明細書において提供される２つ以上の核酸分子、組成物、または医薬組成物を、逐次投与する。同時及び逐次投与は、任意の数及び任意の組み合わせの本明細書で提供される核酸分子、組成物、または医薬組成物を含み得る。同時または逐次投与する複数の核酸分子、組成物、または医薬組成物は、異なる抗原タンパク質またはその断片をコードする導入遺伝子を含み得る。このように、異なる抗原標的に対する免疫応答を誘発することができる。２、３、４、５、６、７、８、９、１０、またはそれ以上の核酸分子、組成物、または医薬組成物（異なる抗原タンパク質もしくはその断片をコードする導入遺伝子を含む）を、同時または逐次投与することができる。導入遺伝子の任意の組み合わせを含む、核酸分子、組成物、及び医薬組成物の任意の組み合わせを、同時または逐次投与することができる。いくつかの態様では、投与は、同時投与である。他の態様では、投与は、逐次投与である。２回以上の投与の間のタイミングは、１週間、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、７週間、８週間、９週間、１０週間、１１週間、１２週間、１３週間、１４週間、１５週間、１６週間、１７週間、１８週間、１９週間、２０週間、２１週間、２２週間、２３週間、２４週間、２５週間、２６週間、２７週間、２８週間、２９週間、３０週間、３１週間、３２週間、３３週間、３４週間、３５週間、３６週間、３７週間、３８週間、３９週間、４０週間、４１週間、４２週間、４３週間、４４週間、４５週間、４６週間、４７週間、４８週間、４９週間、５０週間、５１週間、５２週間、またはそれ以上の週、及びそれらの間の任意の数もしくは範囲であり得る。いくつかの態様では、２回以上の投与の間のタイミングは、１か月、２か月、３か月、４か月、５か月、６か月、７か月、８か月、９か月、１０か月、１１か月、１２か月、１３か月、１４か月、１５か月、１６か月、１７か月、１８か月、１９か月、２０か月、２１か月、２２か月、２３か月、２４か月、またはそれ以上の月数、及びそれらの間の任意の数もしくは範囲である。他の態様では、２回以上の投与の間のタイミン

グは、１年、２年、３年、４年、５年、６年、７年、８年、９年、１０年、またはそれ以上の年数、及びそれらの間の任意の数もしくは範囲であり得、初回投与と任意の後続の投与との間のタイミングは、同じか、または異なり得る。本明細書で提供される核酸分子、組成物、及び医薬組成物は、任意の他のワクチンまたは処置とともに投与することができる。

【０３３６】

対象への組成物の投与後、本開示のＲＮＡによってコードされるタンパク質産物（例えば、抗原）は、標的組織において、少なくとも約１～７日以上で検出可能である。治療効果を達成するために必要なタンパク質産物の量は、患者における病原体またはＣＯＶＩＤ－１９などの疾患に対する免疫を生じるのに必要な抗体力価に応じて変動することになる。例えば、タンパク質産物は、対象への組成物の投与後の少なくとも約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３５、４０、４５日間以上、少なくとも約０．０２５～１．５μｇ／ｍｌ（例えば、少なくとも約０．０５０μｇ／ｍｌ、少なくとも約０．０７５μｇ／ｍｌ、少なくとも約０．１μｇ／ｍｌ、少なくとも約０．２μｇ／ｍｌ、少なくとも約０．３μｇ／ｍｌ、少なくとも約０．４μｇ／ｍｌ、少なくとも約０．５μｇ／ｍｌ、少なくとも約０．６μｇ／ｍｌ、少なくとも約０．７μｇ／ｍｌ、少なくとも約０．８μｇ／ｍｌ、少なくとも約０．９μｇ／ｍｌ、少なくとも約１．０μｇ／ｍｌ、少なくとも約１．１μｇ／ｍｌ、少なくとも約１．２μｇ／ｍｌ、少なくとも約１．３μｇ／ｍｌ、少なくとも約１．４μｇ／ｍｌ、または少なくとも約１．５μｇ／ｍｌ）の濃度（例えば、治療濃度）で標的組織において検出可能であり得る。

【０３３７】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物を、１回投与してもよい。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物を、２回投与してもよい。

【０３３８】

いくつかの実施形態では、組成物を、コロナウイルスのワクチン接種を以前に受けた対象に、追加抗原用量の形態で投与してもよい。

【０３３９】

いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物を、対象に、月に１回投与する。いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物を、対象に、月に２回投与する。いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物を、対象に、月に３回投与する。いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物を、対象に、月に４回投与する。

【０３４０】

あるいは、本開示の組成物を、好ましくは、デポ剤または徐放性製剤で、全身的ではなく局所的に、例えば、医薬組成物を標的組織に直接注射することにより投与してもよい。局所送達は、標的とされるべき組織に応じて、様々な方法で行い得る。例えば、本開示の組成物を含有するエアロゾルを、（鼻、気管、もしくは気管支送達のために）吸入することができ；本開示の組成物を、例えば、損傷部位、疾患の出現部位、もしくは痛みの部位に注射することができ；組成物を、口、気管、もしくは食道塗布のためのロゼンジで提供することができ；胃もしくは腸への投与のための液剤、錠剤、もしくはカプセル剤の形態で供給することができ、直腸もしくは膣塗布用の坐剤の形態で供給することができ；または、クリーム剤、ドロップ剤、もしくはさらには注射を使用して眼に送達することもできる。治療用分子またはリガンドと複合化された本開示の組成物を含有する製剤を、例えば、組成物を移植部位から周囲の細胞に拡散させ得るポリマーまたは他の構造もしくは物質と組み合わせて、さらに、外科的に投与することができる。あるいは、それらを、ポリマーまたは支持体を使用することなく外科的に塗布することができる。

【０３４１】

組み合わせ

本明細書に記載のＲＮＡ、例えば、自己複製ＲＮＡもしくはｍＲＮＡ、その製剤、また

はコードされたタンパク質を、１つ以上の他の治療薬、予防薬、診断薬、またはイメージング剤と組み合わせて使用してもよい。「～と組み合わせて」とは、薬剤を同時に投与し、及び／または、一緒に送達するために製剤化しなければならないことを意味することを意図してはいないが、これらの送達方法は、本開示の範囲内である。組成物は、１つ以上の他の所望の治療薬または医療手順と同時に、その前に、またはその後に投与することができる。一般に、各薬剤は、その薬剤について決定された用量及び／または時間スケジュールで投与されることになる。好ましくは、本開示の処置方法は、医薬、予防薬、診断薬、またはイメージング組成物を、それらの生物学的利用能を改善し、代謝を低減及び／または改変し、排泄を阻害し、及び／または体内分布を変更し得る薬剤と組み合わせて送達することを包含する。非限定例として、本開示のＲＮＡ分子を、対象を免疫化するか、または対象にワクチン接種するための医薬品と組み合わせて使用してもよい。一般に、本明細書にて開示するＲＮＡ分子及びその製剤と組み合わせて利用する薬剤は、個別に利用する場合のレベルを超えないレベルにて利用されると予想される。いくつかの実施形態では、組み合わせで利用する場合のレベルは、個別に利用する場合のレベルよりも低くなる。一実施形態では、組み合わせを、それぞれまたは一緒に、当技術分野で公知の分割投与計画に従って投与してもよい。

【０３４２】

範囲

本開示を通じて、様々な態様を範囲形式で提示することができる。範囲形式の任意の記載は、単に、便宜上及び簡潔さのためのものであり、限定を意図するものではないと理解されるべきである。したがって、範囲の説明は、全ての可能な部分範囲、及びその範囲内の個々の数値を具体的に開示していると見なされるべきである。例えば、１～６などの範囲の記載は、１～３、１～４、１～５、２～４、２～６、３～６などの部分範囲、ならびにその範囲内の個々の数値、例えば、１、２、２．１、２．２、２．５、３、４、４．７５、４．８、４．８５、４．９５、５、５．５、５．７５、５．９、５．００、及び６を具体的に開示されていると見なされるべきである。これは、任意の幅の範囲に適用される。

【実施例】

【０３４３】

実施例１

本実施例は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＲＮＡワクチンの設計及び構築を記載する。

【０３４４】

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質バリアントをコードする自己複製ＲＮＡワクチンを設計し、構築した。図１は、約１１，８６０ｋｂの例示的な自己複製ＲＮＡ（正確な縮尺ではない）の概略図を示す。本明細書に記載の研究のために設計された自己複製ＲＮＡワクチンは、通常、５’キャップ、５’非翻訳領域（ＵＴＲ）、ｎｓＰ１、ｎｓＰ２、ｎｓＰ３、及びｎｓＰ４タンパク質を含むベネズエラウマ脳炎ウイルス（ＶＥＥＶ）由来のレプリカーゼポリタンパク質をコードするオープンリーディングフレーム、サブゲノムプロモーター配列の一部を負の方向に含む遺伝子間領域に位置する導入遺伝子５’ＵＴＲ、抗原タンパク質の一次構造をコードする導入遺伝子のオープンリーディングフレーム、３’ＵＴＲ、及びポリＡテールを含む一本鎖分子である。レプリカーゼポリタンパク質及び導入遺伝子、例えばＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質をコードするオープンリーディングフレームの相対的な位置を示す（図１Ａ）。ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質は、２つのドメイン、すなわち、Ｓ１及びＳ２に分割される。ＡＣＥ２受容体結合ドメインは、Ｓ１ドメイン内に位置する。Ｓ２ドメインは、細胞内融合ドメイン、膜貫通ドメイン、及び細胞質ドメインを含む。自己複製ＲＮＡワクチンは、一般に、天然の非修飾ＲＮＡ塩基：アデニン、グアニン、シトシン、及びウラシルから作製される。本明細書に記載されるように設計された自己複製ＲＮＡワクチンの５’キャップは通常、Ｃａｐ１構造を有する（ＣＡＰ１、ｍ７Ｇ（５’）ｐｐｐＡ（２’－ＯＭｅ）ｐＵ。ＲＮＡ中のＵはＤＮＡ中のＴとして表され、その逆もまた同様である）。

【０３４５】
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のバリアント株の出現によってもたらされる継続的な脅威に対処するため、Ｄ６１４Ｇ及び南アフリカ（Ｄ６１４Ｇ、Ｄ８０Ａ、Ｄ２１５Ｇ、Ｎ５０１Ｙ、Ｋ４１７Ｎ、Ｅ４８４Ｋ、Ａ７０１Ｖ点変異）バリアントを標的とし、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）を使用した送達に適した自己複製ＲＮＡワクチンを設計した。スパイクタンパク質におけるこれらの点変異に加えて、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２糖タンパク質導入遺伝子をコードする配列は、９８６位及び９８７位にプロリンを生じさせるコドン変化を含み（Ｋ９８６Ｐ及びＶ９８７Ｐ変異）、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２糖タンパク質を融合前立体構造に安定化させ、Ｓ１受容体結合ドメインの免疫原性を増加させた（Ｂａｄｅｎ，ｅｔ ａｌ．，２０２１，Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ ３８４：４０３－４１６ ＆ Ｐｏｌａｃｋ，ｅｔ ａｌ．，２０２０，Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ ３８３：２６０３－２６１５；Ｋｅｅｃｈ，ｅｔ ａｌ．，２０２０，Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ，３８３：２３２０－２３３２）。ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２糖タンパク質のフューリン切断部位は、Ｒ６８２Ｇ、Ｒ６８３Ｓ、及びＲ６８５Ｓ変異を含むことによって不活性化され、それによってＳ１／Ｓ２切断接合部におけるＲＲＡＲモチーフをＧＳＡＳに変化させた（Ｗｒａｐｐ，ｅｔ ａｌ．２０２０，Ｓｃｉｅｎｃｅ，３６７：１２６０－１２６３）。ＲＲＡＲモチーフをＲＲＡＧまたはＧＲＡＲに変更して、フューリン切断を不活性化することもできる。自己複製ＲＮＡワクチンに含まれていたバリアントＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質をコードする導入遺伝子配列は、以下の通りであった：南アフリカバリアントＢ．１．３５１（ベータ）をコードする配列番号１０；Ｄ６１４Ｇ変異を有するＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質（Ｂ．１）をコードする配列番号１１；英国バリアントＢ．１．１．７（アルファ）をコードする配列番号１２；ブラジルバリアントＰ１（ガンマ）をコードする配列番号１３。

【０３４６】
自己複製ＲＮＡワクチンは、コドン最適化ｎｓＰ１、ｎｓＰ２、ｎｓＰ３、及びｎｓＰ４（すなわち、レプリカーゼ）、ならびにコドン最適化導入遺伝子配列を含んでいた。コドン最適化レプリカーゼ及び導入遺伝子配列を自己複製ＲＮＡワクチンに含め、コードされるアミノ酸配列を変更することなく翻訳を増加させることによってＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２糖タンパク質発現の量及び持続時間を増加させた。例えば、配列番号２０の入力配列（ヌクレオチド４６３～７４５５）により、ｈＣＡＩアルゴリズムを用いて配列番号６の配列が得られ、配列番号１８５の中間配列が生じた。ルシフェラーゼオープンリーディングフレーム（ＯＲＦ）を使用して、配列番号１８６の自己複製ＲＮＡ配列を生じさせ、その後、Ｔ７プロモーター及びＢｓｐＱ１制限酵素部位配列を欠失させた。表６は、コドン最適化のステップ及びパラメータを要約する。

【表６－１】

表６：コドン最適化ステップ及びパラメーターｎｓＰ１～ｎｓＰ４

名称	設計のタイプ	コドン表	変更コドン	CAI	T含量	ORF2の数	ORF2の平均長	ORF3の数	ORF3の平均長	制限酵素部位のマッチ数
VEEV_hCAIの入力配列	単一ステップ	ゲノム	0	0.975804612249639	0.12998712998713	2	18.5	0	0	15 (BspQI=0|BspQI=0|NcoI=0|XhoI=0|AflII=0|BsaI=0|BsaI=10|BsrGI=5)
Full_CAI	単一ステップ	ゲノム	175	1	0.121693121693122	0	0	0	0	26 (BspQI=0|BspQI=5|NcoI=2|XhoI=0|AflII=0|BsaI=0|BsaI=14|BsrGI=5)
Full_CAI_ステップ2_ポリメラーゼモチーフ	単一ステップ	ゲノム	175	1	0.121693121693122	0	0	0	0	26 (BspQI=0|BspQI=5|NcoI=2|XhoI=0|AflII=0|BsaI=0|BsaI=14|BsrGI=5)

【表６－２】

名称	設計のタイプ	コドン表	変更コドン	CAI	T含量	ORF2の数	ORF2の平均長	ORF3の数	ORF3の平均長	制限酵素部位のマッチ数
Full_CAI_ステップ3b_三重コドン_リピート	単一ステップ	ゲノム	183	0.9981486000 44491	0.1226941226 94123	0	0	0	0	26 (BspQI=0|BspQI=5|NcoI=2|XhoI=0|AflII=0|BsaI=0|BsaI=14|BsrGI=5)
Full_CAI_ステップ4_ホモポリマー	単一ステップ	ゲノム	199	0.9953978944 05789	0.1284141284 14128	0	0	0	0	26 (BspQI=0|BspQI=5|NcoI=2|XhoI=0|AflII=0|BsaI=0|BsaI=14|BsrGI=5)
Full_CAI_ステップ6_制限酵素部位	単一ステップ	ゲノム	212	0.9931446313 32306	0.1297011297 0113	0	0	0	0	0

【０３４７】

次いで、ｍｉＲａｎｄａアルゴリズム（Ｅｎｒｉｇｈｔ，Ａ．Ｊ．，Ｊｏｈｎ，Ｂ．，Ｇａｕｌ，Ｕ．ｅｔ ａｌ．ＭｉｃｒｏＲＮＡ ｔａｒｇｅｔｓ ｉｎ Ｄｒｏｓｏｐｈｉｌａ．Ｇｅｎｏｍｅ Ｂｉｏｌ ５，Ｒ１（２００３）．ｄｏｉ．ｏｒｇ／１０．１１８６／ｇｂ－２００３－５－１－ｒ１）を使用して、ＶＥＥＶ非構造タンパク質コード領域内の推定マイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）結合部位を同定した（図１Ｂ、表６）。配列番号５４～１８４に対応する骨格筋及び樹状細胞のｍｉＲＮＡ結合部位の配列をｍｉＲａｎｄａに入力し、コドン最適化されたｎｓＰ１、ｎｓＰ２、ｎｓＰ３、及びｎｓＰ４（すなわち、レプリカーゼ）配列及びルシフェラーゼ導入遺伝子（配列番号１８６）を含む自己複製ＲＮＡ標的配列の推定ｍｉＲＮＡ結合部位を同定した。マウス及びヒトの樹状細胞及びマウス及びヒトの骨格筋におけるｍｉＲＮＡの標的を表す１５個の推定ｍｉＲＮＡ結合部位を同定した（図１Ｂ、表６）。

【０３４８】

ｍｉＲａｎｄａを使用して同定されたＶＥＥＶ ｎｓＰ１、ｎｓＰ２、ｎｓＰ３、及びｎｓＰ４領域内の例示的なｍｉＲＮＡ結合部位を表７に示す。推定ｍｉＲＮＡ結合部位の相対位置を、ｎｓＰ１、ｎｓＰ２、ｎｓＰ３、及びｎｓＰ４のヌクレオチド付番（参照として機能する）とともに示す。

【表７－１】

表７．ＶＥＥＶ非構造タンパク質コード領域中の推定ｍｉＲＮＡ結合部位。

非構造タンパク質配列 (nsP、太字)または miRNA 標的配列	位置 (nt)[1]	miRNA 配列番号
nsP1	1..1605	
hsa-miR-22-3p	1224..1245	配列番号 101
nsP2	1606..3987	
mmu-miR-24-3p	1670..1691*	配列番号 131
hsa-miR-24-3p	1670..1691*	配列番号 171
mmu-miR-16-5p	2301..2322#	配列番号 114
hsa-miR-16-5p	2301..2322#	配列番号 175
mmu-miR-16-5p	2823..2844^	配列番号 114
hsa-miR-16-5p	2823..2844^	配列番号 175
hsa-miR-486-3p	3406..3428	配列番号 81
nsP3	3988..5658	
mmu-miR-423-3p	4494..4514*	配列番号 72
hsa-miR-423-3p	4494..4514*	配列番号 83, 配列番号 142
hsa-miR-486-5p	4869..4891	配列番号 80
mmu-miR-24-3p	5079..5100#	配列番号 131
hsa-miR-24-3p	5079..5100#	配列番号 171
hsa-miR-10a-5p	5470..5493^	配列番号 102
hsa-miR-10b-5p	5470..5493^	配列番号 103
mmu-miR-10a-5p	5470..5493^	配列番号 58, 配列番号 112
hsa-miR-10a-5p	5572..5595$	配列番号 102
hsa-miR-10b-5p	5572..5595$	配列番号 103
mmu-miR-10a-5p	5572..5595$	配列番号 58, 配列番号 112
nsP4	5659..7479	
mmu-miR-29a-3p	5718..5739	配列番号 113

【表７－２】

非構造タンパク質配列(nsP、太字)またはmiRNA標的配列	位置 (nt)[1]	miRNA配列番号
mmu-miR-423-3p	5728..5753*	配列番号 72
hsa-miR-423-3p	5728..5753*	配列番号 83, 配列番号 142
mmu-miR-103-3p	6470..6491#	配列番号 128
hsa-miR-103a-3p	6470..6491#	配列番号 156
hsa-miR-107	6470..6491#	配列番号 157
mmu-miR-16-5p	6651..6672^	配列番号 114
hsa-miR-16-5p	6651..6672^	配列番号 175
mmu-miR-10b-5p	7313..7335$	配列番号 59
hsa-miR-10b-5p	7313..7335$	配列番号 103
mmu-miR-10a-5p	7318..7335$	配列番号 58, 配列番号 112
hsa-miR-10a-5p	7318..7335$	配列番号 102

[1]記号*、#、^、及び$は、ｎｓＰ１、ｎｓＰ２、ｎｓＰ３、及びｎｓＰ４をコードする非構造コード配列の各々の中のｍｉＲＮＡの同一ヌクレオチド位置を示す

【０３４９】

推定ｍｉＲＮＡ標的部位の同定されたシード配列に対し、同義コドンにｉｎ　ｓｉｌｉｃｏで手動で変異導入し、ｍｉＲＮＡ結合を除去または低減させた。ｍｉＲＮＡ結合部位の除去を、ｍｉＲａｎｄａを用いて確認した。理論に制限されるものではないが、ｍｉＲａｎｄａを使用した予測に基づくｍｉＲＮＡ結合を除去または低減するためのｍｉＲＮＡ結合部位の変異は、ＶＥＥＶ非構造タンパク質をコードする配列の発現の増加をもたらすはずである。ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質及びそのバリアントをコードするコドン最適化配列を、コドン最適化ｎｓＰ１～４配列及び変異ｍｉＲＮＡ結合部位を有する自己複製ＲＮＡ骨格に導入した。

【０３５０】

自己複製ＲＮＡのｎｓＰ１～ｎｓＰ４コード領域における推定ｍｉＲＮＡ結合部位の例示的な変異を表８に要約する。ＶＥＥＶ　ｎｓＰ１、ｎｓＰ２、ｎｓＰ３、及びｎｓＰ４領域で同定された１５個の推定ｍｉＲＮＡ結合部位に生じた変異を示す。推定ｍｉＲＮＡ結合部位の相対位置を、ｎｓＰ１、ｎｓＰ２、ｎｓＰ３、及びｎｓＰ４のヌクレオチド付番（参照として機能する）とともに示し、点変異を推定ｍｉＲＮＡの下に、また、それらの位置を太字のイタリック体で示す。

【表８－１】

表８：ＶＥＥＶ　ｎｓＰ１、ｎｓＰ２、ｎｓＰ３、及びｎｓＰ４領域における推定ｍｉＲＮＡ結合部位の例示的な変異。

nsP	miRNA結合部位(番号)	miRNA	位置 (nt)[1]
nsP1			1..1605
	1	hsa-miR-22-3p	1224..1245
		hsa-miR-22-3p	1224..1245
		Ａから Ｃへ	1237
		Ｇから Ａへ	1239
nsP2			1606..3987
	2	mmu-miR-24-3p	1670..1691
		hsa-miR-24-3p	1670..1691
		Ｇから Ｃへ	1686
	3	mmu-miR-16-5p	2301..2322
		hsa-miR-16-5p	2301..2322
		Ｇから Ｃへ	2319
	4	mmu-miR-16-5p	2823..2844
		hsa-miR-16-5p	2823..2844
		Ｇから Ｃへ	2838
	5	hsa-miR-486-3p	3406..3428
		Ｃから Ａへ	3426
nsP3			3988..5658
	6	mmu-miR-423-3p	4494..4514
		hsa-miR-423-3p	4494..4514
		Ｃから Ｇへ	4509
	7	hsa-miR-486-5p	4869..4891
		Ａから Ｃへ	4888
	8	mmu-miR-24-3p	5079..5100
		hsa-miR-24-3p	5079..5100
		Ｃから Ｇへ	5091
		Ｔから Ｃへ	5094
	9	hsa-miR-10a-5p	5470..5493
		hsa-miR-10b-5p	5470..5493
		mmu-miR-10a-5p	5470..5493
		Ａから Ｃへ	5488
	10	hsa-miR-10a-5p	5572..5595
		mmu-miR-10a-5p	5572..5595
		hsa-miR-10b-5P	5572..5595
		mmu-miR-10b-5P	5572..5595
		Ａから Ｃへ	5590

【表８－２】

nsP	miRNA結合部位(番号)	miRNA	位置(nt)[1]
nsP4			5659..7479
	11	mmu-miR-29a-3p	5718..5739
		Gからへ	5736
	12	mmu-miR-423-3p	5728..5753
		hsa-miR-423-3p	5728..5753
		Cからへ	5748
	13	mmu-miR-103-3p	6470..6491
		hsa-miR-103a-3p	6470..6491
		hsa-miR-107	6470..6491
		Gからへ	6489
	14	mmu-miR-16-5p	6651..6672
		hsa-miR-16-5p	6651..6672
		Gからへ	6666
	15	mmu-miR-10b-5p	7313..7335
		hsa-miR-10b-5p	7313..7335
		mmu-miR-10a-5p	7318..7335
		hsa-miR-10a-5p	7318..7335
		Aからへ	7330

[1] ｍｉＲＮＡ結合部位内の点変異を太字のイタリック体で示す

【０３５１】

自己複製ＲＮＡワクチンの例示的な特徴を表９に要約する。

【表９】

表９：自己複製ＲＮＡワクチンの例示的な特徴。

特徴	配列及び/またはドメイン	効果
コドン最適化	レプリコン スパイク糖タンパク質	アミノ酸配列に変化のない翻訳効率の増加に起因して、スパイク糖タンパク質発現の量及び持続時間が増加した
融合前安定化	スパイク糖タンパク質 K986P；V987P	S1受容体結合ドメインの免疫原性の増加
フューリン切断部位の不活性化	スパイク糖タンパク質 R682G；R683S, R685S (RRARのコドンがGSASに変化)	スパイク糖タンパク質の免疫原性の増加
Gクレード SARS-CoV-2 バリアント (B.1)	スパイク糖タンパク質 D614G	Wuhan スパイク糖タンパク質に対する免疫原性を維持しながら、Gクレードスパイク糖タンパク質バリアントに対する中和抗体力価を増大させる
B.1.351 SARS-CoV-2 バリアント	スパイク糖タンパク質 D614G, D80A, D215G, K417N, A701V, N501Y, E484K	B.1.351 南アフリカスパイク糖タンパク質バリアントに対する中和抗体力価の増加

【０３５２】

表１０は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２南アフリカ及びＤ６１４Ｇスパイク糖タンパク質バリアントをコードする自己複製ＲＮＡ構築物の特徴を要約したものである。
【表１０－１】

表１０．ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２南アフリカ及びＤ６１４Ｇスパイク糖タンパク質バリアントをコードする自己複製ＲＮＡ構築物の特徴

RNA/特徴	SARS-CoV-2 D614G スパイク糖タンパク質バリアント (mRNA-2105 または ARCT-154 とも呼ばれる)をコードする自己複製 RNA	SARS-CoV-2 南アフリカスパイク糖タンパク質バリアント (南アフリカ mRNA-2106 または ARCT-165 とも呼ばれる)をコードする自己複製 RNA
RNA 構築物 -レプリコン -スパイク -さらなる修飾	レプリコン及びスパイク糖タンパク質の両方に対するウリジンの数を最小限にし、同時にヒト細胞によって最も頻繁に使用されるコドンを選択するように設計されたコドン最適化* マイクロ RNA 標的は、RNA 転写産物のターンオーバーを減少させ、miRNA 媒介翻訳抑制を軽減するように変化した**	レプリコン及びスパイク糖タンパク質の両方に対するウリジンの数を最小限にし、同時にヒト細胞によって最も頻繁に使用されるコドンを選択するように設計されたコドン最適化* マイクロ RNA 標的は、RNA 転写産物のターンオーバーを減少させ、miRNA 媒介翻訳抑制を軽減するように変化した **
スパイク糖タンパク質立体構造	融合前に、プロリンをコードするように 986 位及び 987 位のアミノ酸についてコドン配列を変化させることによって安定化させた***	融合前に、プロリンをコードするように 986 位及び 987 位のコドン配列を変化させることによって安定化させた***
フューリン切断部位	S1/S2 でのフューリンタンパク質分解切断を防止するために RRAR のコドンを GSAS に変化させた****	S1/S2 でのフューリンタンパク質分解切断を防止するために RRAR のコドンを GSAS に変化させた****
点変異	D614G	D614G, D80A, D215G, N501Y, K417N, E484K, A701V

【表１０－２】

*コドン最適化法は、ＲＮＡ転写産物中のウリジンの数を減少させる。理論に制限されるものではないが、その目的は、高レベルの抗原発現を維持しながら、自然免疫の活性化を低減し、オープンリーディングフレームの翻訳効率を高めることである。最適化方法によるこれらのＲＮＡ配列の変化は、ＲＮＡ転写産物の翻訳の際にレプリコンまたは抗原のアミノ酸配列を変化させない。

**潜在的なマイクロＲＮＡ標的配列を除去するための配列の変化（マウス及びヒト樹状細胞及び骨格筋細胞における）は、転写産物のターンオーバー速度を減少させ、及び／またはｍｉＲＮＡ媒介翻訳抑制を減少させ、それによって抗原発現を増加させ得る。

***スパイク糖タンパク質中の９８６位及び９８７位のアミノ酸のコドンにおける２つのプロリン置換は、スパイク糖タンパク質のＡＣＥ２受容体結合ドメインを「ダウン」すなわち埋もれた状態に対して「アップ」すなわち埋もれていない状態にする（Ｃｏｒｂｅｔｔ ｅｔ．ａｌ ２０２０ ｂｉｏＲｘｉｖ ｄｏｉ：ｄｏｉ．ｏｒｇ／１０．１１０１／２０２０．０６．１１．１４５９２０，Ｎａｔｕｒｅ．２０２０ Ｏｃｔ，５８６（７８３０）：５６７－５７１；Ｓａｈｉｎ ｅｔ．ａｌ．２０２０ ｍｅｄＲｘｉｖ ｄｏｉ：ｄｏｉ．ｏｒｇ／１０．１１０１／２０２０．１２．０９．２０２４５１７５，Ｎａｔｕｒｅ．２０２１，５９５，５７２－５７７）。

****Ｓ１／Ｓ２ドメインのＲＲＡＲ配列をＧＳＡＳに変化させることにより、フューリン切断が防止される。Ｓ１及びＳ２ドメインでのフューリン切断により、Ｓ１ドメインとの２ドメインとのイオン性、疎水性、及びファンデルワールス半径での会合、すなわち、非共有結合性相互作用のみが生じる。切断部位の不活性化は、抗体中和力価を増加させる（Ｋａｌｎｉｎ，ｅｔ．ａｌ．２０２０ ｂｉｏＲｘｉｖ ｄｏｉ：ｄｏｉ．ｏｒｇ／１０．１１０１／２０２０．１０．１４．３３７５３５；ｎｐｊ Ｖａｃｃｉｎｅｓ ６，６１（２０２１））

【０３５３】

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２南アフリカ及びＤ６１４Ｇスパイクタンパクバリアントをコードする自己複製ＲＮＡワクチン（例えば、全長自己複製ＲＮＡ配列については、それぞれ配列番号１及び配列番号２。ＲＮＡ中のＵは、ＤＮＡ中ではＴとして示され、その逆もまた同様である）に加えて、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２英国Ｂ．１．１．７及びブラジルＰ．１スパイクタンパクバリアントをコードする自己複製ＲＮＡワクチン（全長自己複製ＲＮＡ配列については、それぞれ配列番号３及び配列番号４。ＲＮＡ中のＵは、ＤＮＡ中ではＴとして示され、その逆もまた同様である）を設計した。全長の構築物の配列に加えて、５’ＵＴＲ、３’ＵＴＲ、及び導入遺伝子配列などの構築物特徴の配列を以下に示す。

【０３５４】

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質または別のウイルスタンパク質などの抗原タンパク質をコードするメッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）ワクチンも設計した。ｍＲＮＡワクチンには通常、５’ＵＴＲ、抗原タンパク質をコードするオープンリーディングフレーム、３’ＵＴＲ、及びポリＡテールが含まれる。ｍＲＮＡワクチンの他の配列エレメントには、一般に、非翻訳領域、５’ＵＴＲ、３’ＵＴＲ、またはその両方に位置するＫｏｚａｋ配列及び翻訳エンハンサーが含まれる。

【０３５５】

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２南アフリカ及びＤ６１４ＧスパイクタンパクバリアントをコードするｍＲＮＡワクチンを設計し、構築した（全長ｍＲＮＡ配列については、それぞれ配列番号２９及び配列番号３２。ＲＮＡ中のＵはＤＮＡ中ではＴとして示され、その逆も同様である）。ｍＲＮＡ構築物には、５’ＴＥＶ　ＵＴＲ（配列番号３５）及び３’Ｘｅｎｏｐｕｓ　ベータグロビン（Ｘｂｇ）ＵＴＲ（配列番号３６（ポリＡテールあり）；配列番号３７（ポリＡテールなし））が含まれていた。

【０３５６】

任意のＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパクバリアント、任意の変異もしくは任意の変異の組み合わせを有する任意のＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質、または任意の他のウイルスタンパク質をコードする自己複製ＲＮＡ及びｍＲＮＡワクチンを、上記の構築物と同様に設計し、構築することができる。ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパクバリアント、変異もしくは変異の組み合わせを有するＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質、または任意の他のウイルスタンパク質が、上記の特徴の任意の組み合わせを含む骨格を有する自己複製ＲＮＡ及びｍＲＮＡワクチンに含まれ得る。コードされ得る例示的なＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質バリアント及びＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質変異を表１１に示す。追加のＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質バリアントは、例えば、ｏｕｔｂｒｅａｋ．ｉｎｆｏ／ｓｉｔｕａｔｉｏｎ－ｒｅｐｏｒｔｓに記載されている。配列番号４０の配列を有する自己複製ＲＮＡ及び配列番号４８の配列を有するｍＲＮＡを含む、インフルエンザウイルスのヘマグルチニン（ＨＡ）をコードする例示的なＲＮＡ分子を設計し、調製した。

【表１１】

表１１．例示的なＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質#

SARS-CoV-2 糖タンパク質 WHO 標識 (バリアント/最初に同定された)	例示的な変異(複数可)
懸念されるバリアント、または懸念されるバリアントとなる可能性のあるもの	
アルファ (B.1.1.7；英国)	69del, 70del, 144del, (E484K*), (S494P*), N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H (K1191N*)
ベータ (B.1.351；南アフリカ)	D80A, D215G, 241del, 242del, 243del, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V
デルタ (B.1.617.2；インド)	T19R, (V70F*), T95I, G142D, E156-, F157-, R158G, (A222V*), (W258L*), (K417N*), L452R, T478K, D614G, P681R, D950N
ガンマ (P1；ブラジル, 日本)	L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I
ラムダ (C.37；ペルー)	G75V, T76I, Δ246-252, L452Q, F490S, D614G, T859N
目的のバリアント	
イプシロン (B.1.427；米国 - カリフォルニア)	L452R, D614G
イプシロン (B.1.429；米国 - カリフォルニア)	S13I, W152C, L452R, D614G
イータ (B.1.525；英国/ナイジェリア)	A67V, 69del, 70del, 144del, E484K, D614G, Q677H, F888L
イオタ (B.1.526；米国 - ニューヨーク)	L5F, (D80G*), T95I, (Y144-*), (F157S*), D253G, (L452R*), (S477N*), E484K, D614G, A701V, (T859N*), (D950H*), (Q957R*)
カッパ (B.1.617.1；インド)	(T95I), G142D, E154K, L452R, E484Q, D614G, P681R, Q1071H
N/A (B.1.617.3；インド)	T19R, G142D, L452R, E484Q, D614G, P681R, D950N
ゼータ (P.2；ブラジル)	E484K, (F565L*), D614G, V1176F
シータ (P.3；フィリピン)	E484K, N501Y, D614G, P681H, E1092K, H1101Y, V1176F

#ｃｄｃ．ｇｏｖ／ｃｏｒｏｎａｖｉｒｕｓ／２０１９－ｎｃｏｖ／ｖａｒｉａｎｔｓ／ｖａｒｉａｎｔ－ｉｎｆｏ．ｈｔｍｌ；Ｒｏｂｅｒｔｓｏｎ，Ｓａｌｌｙ（２７ Ｊｕｎｅ ２０２１）．“Ｌａｍｂｄａ ｌｉｎｅａｇｅ ｏｆ ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ ｈａｓ ｐｏｔｅｎｔｉａｌ ｔｏ ｂｅｃｏｍｅ ｖａｒｉａｎｔ ｏｆ ｃｏｎｃｅｒｎ．”ｎｅｗｓ－ｍｅｄｉｃａｌ．ｎｅｔ；ｏｕｔｂｒｅａｋ．ｉｎｆｏ／ｓｉｔｕａｔｉｏｎ－ｒｅｐｏｒｔｓ．

（*）＝全ての配列で検出されるわけではない

【０３５７】

実施例２

本実施例は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ ＲＮＡワクチン構築物の発現及び効力を記載する。

【０３５８】

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ ＲＮＡワクチン構築物からのタンパク質発現を測定するためのアッセイ条件を確立するために、最初の実験を行った。ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｗｕｈａｎスパイク糖タンパク質（ｍＡＲＭ３０１５、配列番号１８）をコードする自己複製ＲＮＡ、またはＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｄ６１４Ｇスパイク糖タンパク質バリアント（ｍＡＲＭ３２８０；配列番号２）をコードする自己複製ＲＮＡを１２５ｎｇ、６２．５ｎｇ、ま

たは３１．２５ｎｇでＨｅｐ３ｂ細胞にトランスフェクトした（図２Ａ）。本開示全体を通して、「．１」の接尾辞で指定されるＲＮＡは、Ｎ^{1}－メチルプソイドウリジン（Ｎ１ＭＰＵ）の存在下で合成され、ウリジンの１００％がＮ１ＭＰＵとなり、一方、「．５」の接尾辞で指定されるＲＮＡは、特に明記しない限り、修飾ヌクレオチドを含んでいなかった。細胞を、１０ｍＭのＰＢＳ及び５０ｍＭのＥＤＴＡを含んだ緩衝液に削り取ることによって、またはトリプシン処理によって、回収した。全タンパク質を単離し、タンパク質濃度をＢＣＡアッセイによって２つ組で測定し、２つ組で同等の結果を得た。ポリアクリルアミドゲル電気泳動によってタンパク質を分離し、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質を検出する抗体を用いたウエスタンブロッティングのために、４５Ｖで１．５時間、膜に転写した。

【０３５９】

全タンパク質は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｗｕｈａｎスパイク糖タンパク質またはＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｄ６１４Ｇスパイク糖タンパク質バリアントのいずれかをコードするＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ワクチン構築物でトランスフェクトされた細胞と同等であった。トリプシン処理あり、またはなしで回収した細胞について、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｗｕｈａｎスパイク糖タンパク質を発現する自己複製ＲＮＡワクチン構築物に関して、同様のバンディングパターンが、全長スパイクならびにＳ１及びＳ２ドメインに対応するバンドとともに観察された（図２Ａ、矢印）。対照的に、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｄ６１４Ｇスパイク糖タンパク質バリアントでは、トリプシン処理によって回収した細胞から調製したタンパク質抽出物について、Ｓ１及びＳ２に対応するバンドが観察されたが、このバンドは、トリプシン処理を行わなかった細胞から調製したタンパク質抽出物では観察されなかった（図２Ａ）。理論に限定されるものではないが、これらの結果は、トリプシン処理による細胞の回収が、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｄ６１４Ｇスパイク糖タンパク質バリアントにおいて認められるバンディングパターンを変化させ得るが、トリプシン処理は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｗｕｈａｎスパイク糖タンパク質に対しては検出可能な効果を有さないことを示している。配列番号２の自己複製ＲＮＡ構築物から発現したＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２Ｄ６１４Ｇスパイク糖タンパク質バリアントとは異なり、配列番号１８の自己複製ＲＮＡ構築物から発現したＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｗｕｈａｎスパイク糖タンパク質は、スパイク糖タンパク質を融合前立体構造に安定化させる２つのプロリン修飾及び不活性化フューリン切断部位を含んでいなかった（上記実施例１に記載）。理論に限定されるものではないが、これらの差異は、バリアント特異的点変異に加えてトリプシン感受性に寄与し得る。

【０３６０】

図２Ｂは、上記のようにトランスフェクトし、トリプシン処理を行わずに回収した細胞から調製したタンパク質抽出物を用いて、Ｓ１シグナルに基づいて示された構築物から発現したＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質の定量結果を示す。ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｗｕｈａｎ糖タンパク質またはＤ６１４Ｇスパイク糖タンパク質バリアントを発現する構築物について、同等レベルのＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質が認められた。

【０３６１】

次に、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｄ６１４（ｍＡＲＭ３２８０；配列番号２）または南アフリカ（ｍＡＲＭ３３２６；配列番号１）バリアントスパイク糖タンパク質をコードする自己複製ＲＮＡワクチン構築物の効力を調べた。ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｄ６１４バリアントスパイク糖タンパク質（ｍＡＲＭ３２９０；配列番号３２）をコードするｍＲＮＡ構築物もこれらの研究に含まれた（図３Ａ～Ｃ）。７００，０００個のＨｅｐ３Ｂ細胞を、トランスフェクションの前日に６ウェルプレートに播種し、その後、３１．３ｎｇ、６２．５ｎｇ、または１２５ｎｇの自己複製ＲＮＡまたはｍＲＮＡを４つ組でトランスフェクションした。トランスフェクションの翌日、細胞をＥＤＴＡで処理し、掻き取り、続いて超音波処理して、トリプシンの非存在下で細胞を溶解した。ライセートをＰＮＧアーゼで処理し、抗Ｓ１ウサギポリクローナル抗体（Ｓｉｎｏ　Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ，４０１５

０－Ｔ６２－ＣＯＶ２）を用いたウエスタンブロットによってＳ１及びＳ２タンパク質レベルを測定した。示された構築物についてのウエスタンブロット結果を図３Ａ～Ｃに示し、全長スパイク糖タンパク質を矢印で示す。図３Ｄは、トランスフェクトしたＲＮＡの量（ｘ軸）の関数として、示された構築物から検出されたＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質発現（ｙ軸）の定量結果を示す。４つ組のレプリケートについての細胞ベースの効力のデータ分析結果を表１２に示し、以前に特徴付けられた構築物を表す参照と比較した場合の相対効力として表す。

【表１２】

表１２．細胞ベースの効力の分析

構築物	勾配 + SE	適合度 (R 二乗)	参照に対する試料の相対効力
3325.5	11.44 ± 0.52	0.998	148%
3280.5	10.89 ± 3.34	0.914	149%
3290.1	2.1 ± 0.17	0.993	163%

【０３６２】

示された構築物について、トランスフェクトしたＲＮＡ量（ｘ軸）の関数として、参照、すなわち、内部で特徴付けられた構築物、及び試料について、得られたシグナル（ｙ軸）を比較する分析の結果を図４Ａ～Ｃに、表１３～１５に示すデータとともに示す。

【表１３】

表１３．試料３３２５．５と参照との比較

構築物/試料	勾配 + SE (平均)	適合度 (R 二乗)	参照に対する試料の相対効力 (各 2 つ)
3325.5	13.65 ± 1.09	0.993	148%
参照	9.23 ± 0.03	1	該当せず

【表１４】

表１４．試料３３８０．５と参照との比較

構築物/試料	勾配 + SE (平均)	適合度 (R 二乗)	参照に対する試料の相対効力 (各 2 つ)
3380.5	13.03 ± 2.00	0.977	149%
参照	8.75 ± 4.67	0.778	該当せず

【表１５】

表１５．試料３２９０．１と参照との比較

構築物/試料	勾配 + SE (平均)	適合度 (R 二乗)	参照に対する試料の相対効力 (各 2 つ)
3290.1	2.60 ± 0.09	0.999	163%
参照	1.59 ± 0.24	0.977	該当せず

【０３６３】

これらの結果は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質バリアントをコードする自己複製ＲＮＡ及びｍＲＮＡ構築物に対する効率的な発現及び効力を示す。

【０３６４】

実施例３

本実施例は、マウスにおけるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質バリアントをコードするＲＮＡワクチンの免疫原性を記載する。

【０３６５】

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質バリアントをコードするＲＮＡ構築物の免疫原性を決定するために、Ｂａｌｂ／Ｃ雌マウスに、表１６に示すような示されたＲＮＡを投与した。

【表１６】

表１６．マウスへのＲＮＡワクチンの投与。

RNA / SARS-CoV-2 糖タンパク質	分類記載	用量 (μg)	投与経路	マウス数	追加免疫
PBS	該当せず	該当せず	筋肉内；大腿直筋 (両側投与)	5	該当せず
自己複製 RNA / D614G	配列番号 2 (ARCT-154 / mARM3280.5); 融合前安定化, フューリン切断部位不活性化	2	筋肉内；大腿直筋 (両側投与)	5	なし
自己複製 RNA / Wuhan (野生型)	配列番号 18 (ARCT-021 / mARM3015.5)	2	筋肉内；大腿直筋 (両側投与)	5	なし
自己複製 RNA / 南アフリカバリアント (B.1.351；ベータ)	配列番号 1 (ARCT-165 / mARM3325.5); 融合前安定化, フューリン切断部位不活性化	2	筋肉内；大腿直筋 (両側投与)	5	なし
mRNA/D614G	配列番号 32 (ARCT-143 / mARM3290.1); 融合前安定化, フューリン切断部位不活性化	2	筋肉内；大腿直筋 (両側投与)	5	28 日目
mRNA/D614G	配列番号 32 (ARCT-143 / mARM3290.1); 融合前安定化, フューリン切断部位不活性化	15	筋肉内；大腿直筋 (両側投与)	5	28 日目

【０３６６】

０日目（採血前）ならびに第１の免疫化後１４、２８、４２、及び５６日目に血清を採取した。４つのＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質バリアント：ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク（Ｗｕｈａｎ、野生型）、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク（Ｐ．１，ブラジル、ガンマ）、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク（Ｂ．１．３５１、南アフリカ、ベータ）、及びＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク（Ｂ．１．１．７、英国、アルファ）に対する応答について、血清を同時にプローブした。ＭＳＤのＶ－ＰＬＥＸ　ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２

パネル５　ＩｇＧ及びＡＣＥ２キット（カタログ番号Ｋ１５４２９Ｕ及びＫ１５４３２Ｕ）を、血清ＩｇＧ抗体レベルの測定に使用した。全ＩｇＧ結合について、血清をＫｉｔ　Ｄｉｌｕｔｉｏｎ１００緩衝液（ＭＳＤ、カタログ番号Ｒ５０ＡＡ）中で１：１０，０００に希釈した。ヤギ抗マウスＩｇＧ抗体（ＭＳＤ、カタログ番号Ｒ３２ＡＣ）をシグナル検出に使用した。結果を、ヒト血清ベースの参照標準を用いてＡＵ／ｍｌとして報告した。代理ウイルス中和試験（ｓＶＮＴ）アッセイのために、血清をｋｉｔ　Ｄｉｌｕｔｉｏｎ１００緩衝液（ＭＳＤ、カタログ番号Ｒ５０ＡＡ）中で１：２００に希釈し、結果を以下の式を用いてＡＣＥ２結合の阻害割合として報告した：１－（試料シグナルの平均／Ｄｉｌｕｅｎｔ１００のみでのシグナルの平均）×１００。１００％阻害を示すＡＣＥ２較正試薬（ＭＳＤキットに含まれていた）を陽性対照として使用した。

【０３６７】

野生型（Ｗｕｈａｎ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質（配列番号１８；ＡＲＣＴ－０２１／ｍＡＲＭ３０１５．５）、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｄ６１４バリアントスパイク糖タンパク質（配列番号２；ＡＲＣＴ－１５４／ｍＡＲＭ３２８０）、またはＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２南アフリカバリアント糖タンパク質（配列番号１；ＡＲＣＴ－１６５／ｍＡＲＭ３３２５）をコードする脂質製剤化自己複製ＲＮＡによる免疫化における全ＩｇＧ及び中和抗体の結果を図５Ａ～Ｆに示す。ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｄ６１４バリアントスパイク糖タンパク質をコードする２μｇまたは１５μｇの脂質製剤化ｍＲＮＡ（配列番号３２；ＡＲＣＴ－１４３／ｍＡＲＭ３２９０）によって免疫化した場合の全ＩｇＧ及び中和抗体の結果を図６Ａ～Ｄに示す。

【０３６８】

野生型（Ｗｕｈａｎ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質（配列番号１８；ＡＲＣＴ－０２１／ｍＡＲＭ３０１５．５；図５Ａ～Ｂ）、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｄ６１４バリアントスパイク糖タンパク質（配列番号２；ＡＲＣＴ－１５４／ｍＡＲＭ３２８０；図５Ｃ～Ｄ）、またはＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２南アフリカバリアントスパイク糖タンパク質（配列番号１；ＡＲＣＴ－１６５／ｍＡＲＭ３３２５；図５Ｅ～Ｆ）をコードする脂質製剤化自己複製ＲＮＡによるマウスの免疫化は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２特異的ＩｇＧを誘発し、Ｗｕｈａｎ（野生型）、英国（Ｂ．１．１．７；アルファ）、ブラジル（Ｐ１；ガンマ）、及び南アフリカ（Ｂ．１．３５１；ベータ）バリアントを含む、野生型及びバリアントＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質の両方に対する中和抗体応答を誘発した。野生型（Ｗｕｈａｎ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質（配列番号１８；ＡＲＣＴ－０２１／　ｍＡＲＭ３０１５．５；図５Ａ～Ｂ）をコードする脂質製剤化自己複製ＲＮＡによる免疫化と比較して、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｄ６１４バリアントスパイク糖タンパク質（配列番号２；ＡＲＣＴ－１５４／ｍＡＲＭ３２８０；図５Ｃ～Ｄ）またはＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２南アフリカバリアントスパイク糖タンパク質（配列番号１；ＡＲＣＴ－１６５／ｍＡＲＭ３３２５；図５Ｅ～Ｆ）をコードする脂質製剤化自己複製ＲＮＡによる免疫化の場合に、野生型及びバリアントＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質の両方に対してより大きなＩｇＧ及び中和抗体応答が認められた。

【０３６９】

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｄ６１４バリアントスパイク糖タンパク質（配列番号３２；ＡＲＣＴ－１４３／ｍＡＲＭ３２９０）をコードする２μｇまたは１５μｇの脂質製剤化ｍＲＮＡでマウスを免疫した場合（２８日目に追加免疫を含んでいた）でも、野生型（Ｗｕｈａｎ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質（配列番号１８；ＡＲＣＴ－０２１／ｍＡＲＭ３０１５．５；図５Ａ；図６Ａ～Ｂ）をコードする自己複製ＲＮＡでの免疫と比較して、野生型及び異なるバリアントＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質の両方に対してより高い特異的ＩｇＧレベルも生じた。同様に、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｄ６１４Ｇスパイク糖タンパク質をコードするｍＲＮＡによる免疫化の際の中和抗体レベルは、野生型（Ｗｕｈａｎ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質をコードする自己複製ＲＮＡによる免疫化の際に認められた中和抗体レベルと比較して高かった（図５Ｂ；図６Ｃ～Ｄ）。

【０３７０】
これらの結果は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２バリアントＤ６１４Ｇまたはバリアント南アフリカスパイク糖タンパク質をコードする自己複製ＲＮＡまたはｍＲＮＡによるマウスの免疫化が、野生型及び多数のＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２バリアント糖タンパク質に対して有効であった中和抗体を含む、有効な体液性免疫応答を誘発することを示している。
実施例４
【０３７１】
本実施例は、非ヒト霊長類（ＮＨＰ）におけるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質バリアントをコードするＲＮＡワクチンの免疫原性を記載する。
【０３７２】
ＮＨＰにおけるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質バリアントをコードするＲＮＡ構築物の免疫原性を決定するために、示されるＲＮＡ構築物を表１７に示すように投与した。
【表１７】

表１７．ＮＨＰへのＲＮＡワクチンの投与。

RNA / SARS-CoV-2 糖タンパク質	分類記載	用量レベル (μg)	用量体積 (ml)	用量濃度 (μg/ml)	投与日	NHP の数 (雄)
対照 (PBS)	該当せず	該当せず	0.5	該当せず	1 及び 29	2
自己複製 RNA / Wuhan	配列番号 18 (ARCT-021 / mARM3015.5)	7.5	0.5	15	1 及び 29	4
自己複製 RNA / D614G	配列番号 2 (ARCT-154 / mARM3280.5); 融合前安定化, フューリン切断部位不活性化	7.5	0.5	15	1 及び 29	4
自己複製 RNA / 南アフリカバリアント	配列番号 1 (ARCT-165 / mARM3325.5) 融合前安定化, フューリン切断部位不活性化	7.5	0.5	15	1 及び 29	4
mRNA/D614G	配列番号 32 (ARCT-143 / mARM3290.1); 融合前安定化, フューリン切断部位不活性化	30	0.5	60	1 及び 29	4

【０３７３】
０日目（採血前）ならびに第１の免疫化後１５、２９、及び４３日目に血清を採取した。４つのＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質バリアント：ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク（Ｗｕｈａｎ、野生型）、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク（Ｐ．１、ブラジル、ガンマ）、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク（Ｂ．１．３５１、南アフリカ、ベータ）、及びＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク（Ｂ．１．１．７、英国、アルファ）に対する応答について、血清を同時にプローブした。ＭＳＤのＶ－ＰＬＥＸ　ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２パネル

５　ＩｇＧ及びＡＣＥ２キット（カタログ番号Ｋ１５４２９Ｕ及びＫ１５４３２Ｕ）を、血清ＩｇＧ抗体レベルの測定に使用した。全ＩｇＧ結合について、血清をＫｉｔ　Ｄｉｌｕｔｉｏｎ１００緩衝液（ＭＳＤ、カタログ番号Ｒ５０ＡＡ）中で１：１，０００に希釈した。ＳＵＬＦＯ－ＴＡＧ抗ヒトＩｇＧ抗体（ＭＳＤキットカタログ番号Ｋ１５４２９Ｕに含まれていた）をシグナル検出に使用した。結果を、ヒト血清ベースの参照標準を用いてＡＵ／ｍｌとして報告した。ｓＶＮＴアッセイのために、血清をｋｉｔ　Ｄｉｌｕｔｉｏｎ１００緩衝液（ＭＳＤ、カタログ番号Ｒ５０ＡＡ）中で１：１００または１：２００に希釈し、結果を以下の式を用いてＡＣＥ２結合の阻害割合として報告した：１－（試料シグナルの平均／Ｄｉｌｕｅｎｔ１００のみでのシグナルの平均）×１００。１００％阻害を示すＡＣＥ２較正試薬（ＭＳＤキットに含まれていた）を陽性対照として使用した。

【０３７４】

野生型（Ｗｕｈａｎ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質（配列番号１８；ＡＲＣＴ－０２１／ｍＡＲＭ３０１５．５）、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｄ６１４バリアントスパイク糖タンパク質（配列番号２；ＡＲＣＴ－１５４／ｍＡＲＭ３２８０）、またはＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２南アフリカバリアントスパイク糖タンパク質（配列番号１；ＡＲＣＴ－１６５／ｍＡＲＭ３３２５）をコードする脂質製剤化自己複製ＲＮＡによる免疫化における全ＩｇＧ及び中和抗体の結果を図７Ａ～Ｆに示す。ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｄ６１４バリアントスパイク糖タンパク質をコードする脂質製剤化ｍＲＮＡ（配列番号３２；ＡＲＣＴ－１４３／ｍＡＲＭ３２９０）によって免疫化した場合の全ＩｇＧ及び中和抗体の結果を図７Ｇ～Ｈに示す。

【０３７５】

野生型（Ｗｕｈａｎ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質（配列番号１８；ＡＲＣＴ－０２１／ｍＡＲＭ３０１５．５；図７Ａ～Ｂ）、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｄ６１４バリアントスパイク糖タンパク質（配列番号２；ＡＲＣＴ－１５４／ｍＡＲＭ３２８０；図７Ｃ～Ｄ）、またはＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２南アフリカバリアントスパイク糖タンパク質（配列番号１；ＡＲＣＴ－１６５／ｍＡＲＭ３３２５；図７Ｅ～Ｆ）をコードする脂質製剤化自己複製ＲＮＡによるＮＨＰの免疫化は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２特異的ＩｇＧを誘発し、Ｗｕｈａｎ（野生型）、英国（Ｂ．１．１．７；アルファ）、ブラジル（Ｐ１；ガンマ）、及び南アフリカ（Ｂ．１．３５１；ベータ）バリアントを含む、野生型及びバリアントＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２糖タンパク質の両方に対する中和抗体応答を誘発した。野生型（Ｗｕｈａｎ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質（配列番号１８；ＡＲＣＴ－０２１／ｍＡＲＭ３０１５．５；図７Ａ～Ｂ）をコードする脂質製剤化自己複製ＲＮＡによる免疫化と比較して、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｄ６１４バリアントスパイク糖タンパク質（配列番号２；ＡＲＣＴ－１５４／ｍＡＲＭ３２８０；図７Ｃ～Ｄ）またはＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２南アフリカバリアント糖タンパク質（配列番号１；ＡＲＣＴ－１６５／ｍＡＲＭ３３２５；図７Ｅ～Ｆ）をコードする脂質製剤化自己複製ＲＮＡによる免疫化の場合に、野生型及びバリアントＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２糖タンパク質の両方に対してより大きなＩｇＧ及び中和抗体応答が認められた。

【０３７６】

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｄ６１４バリアントスパイク糖タンパク質（配列番号３２；ＡＲＣＴ－１４３／ｍＡＲＭ３２９０）をコードする脂質製剤化ｍＲＮＡでＮＨＰを免疫した場合もまた、野生型（Ｗｕｈａｎ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質（配列番号１８；ＡＲＣＴ－０２１／ｍＡＲＭ３０１５．５（図７Ａ；図７Ｇ）をコードする自己複製ＲＮＡでの免疫と比較して、野生型及び異なるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２バリアントスパイク糖タンパク質の両方に対してより高い特異的ＩｇＧレベルが生じた。同様に、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｄ６１４Ｇスパイク糖タンパク質をコードするｍＲＮＡによる免疫化の際の中和抗体レベルは、野生型（Ｗｕｈａｎ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質をコードする自己複製ＲＮＡによる免疫化の際に認められた中和抗体レベルと比較して高かった（図７Ｂ；図７Ｈ）。

【０３７７】

これらの結果は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２バリアントＤ６１４ＧまたはバリアントB南アフリカスパイク糖タンパク質をコードする自己複製ＲＮＡまたはｍＲＮＡによるＮＨＰの免疫化が、野生型及び多数のＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２バリアント糖タンパク質に対して有効であった中和抗体を含む、有効な体液性免疫応答を誘発することを示している。

【０３７８】

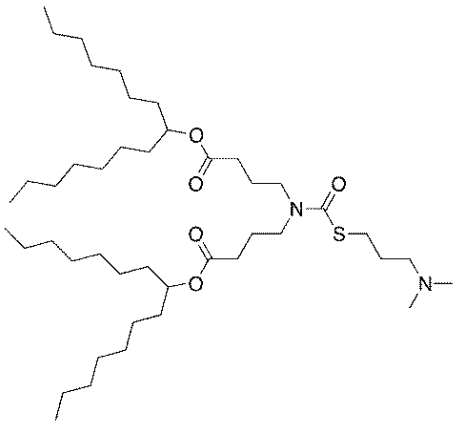
実施例５

本実施例は、自己複製ＲＮＡまたはｍＲＮＡから発現したインフルエンザヘマグルチニン（ＨＡ）の免疫原性について説明する。

【０３７９】

自己複製ＲＮＡ及びｍＲＮＡワクチン構築物を、インフルエンザウイルスＡ型／カリフォルニア／０７／２００９（Ｈ１Ｎ１）由来の全長ヘマグルチニン（ＨＡ）タンパク質をコードするように設計した（ＨＡアミノ酸配列：自己複製ＲＮＡ及びｍＲＮＡについて、それぞれ配列番号４７及び５３；核酸配列：自己複製ＲＮＡ及びｍＲＮＡについて、それぞれ配列番号４６及び５２）。実施例１について上述したように、ＨＡをコードするｍＲＮＡワクチン構築物には、タバコエッチウイルス（ＴＥＶ）５’ＵＴＲ（配列番号４９）及びＸｅｎｏｐｕｓベータグロビン（Ｘｂｇ）３’ＵＴＲ（配列番号５０（ポリＡテールなし）；配列番号５２（ポリＡテールあり））が含まれていた。塩化ナトリウムならびに凍結保護剤のスクロース及びグリセロールを含有するＨＥＰＥＳ緩衝液（ｐＨ８．０）に分散した４つの脂質賦形剤（イオン化可能なカチオン性脂質、１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＳＰＣ）、コレステロール、及びＰＥＧ２０００－ＤＭＧ）を含む同じ脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）組成物に、自己複製ＲＮＡ（配列番号４０；全ＲＮＡ　ｍＡＲＭ３１２４）及びｍＲＮＡ（配列番号４８；全ＲＮＡ配列ｍＡＲＭ３０３８）ワクチン構築物の両方を封入した。脂質及びＲＮＡの複合体のＮ：Ｐ比は、約９：１であった。イオン化可能なカチオン性脂質は、以下の構造を有していた：

【化２９】



。

【０３８０】

８～１０週齢の雌Ｂａｌｂ／ｃマウス５匹に、ＨＡをコードする２μｇのｍＲＮＡまたは自己複製ＲＮＡを筋肉内注射した。１４、２８、４２、及び５６日目にマウスから採血し、続いて、連続希釈血清を使用して、赤血球凝集抑制（ＨＡＩ）アッセイを行った。赤血球凝集の抑制を引き起こした血清の最高希釈度の逆数を、ＨＡＩ力価と見なし、力価１／４０は、インフルエンザウイルス感染症に対して防御的であり、ベースラインよりも４倍高い力価は、抗体陽転を示す。

【０３８１】

図８の結果は、ＨＡをコードする自己複製ＲＮＡ及びｍＲＮＡで、防御的なＨＡＩ力価が得られたことを示す。ＨＡをコードする自己複製ＲＮＡ構築物のＨＡＩ力価は、全ての時点で、ＨＡをコードするｍＲＮＡのＨＡＩ力価よりも高かった。さらに、ＨＡをコード

する自己複製ＲＮＡ構築物では１４日目から防御的ＨＡＩ力価が認められ、少なくとも５６日目まで維持された。ＨＡをコードするｍＲＮＡは、５６日目に防御的ＨＡＩ力価を示した。

【０３８２】

これらの結果は、自己複製ＲＮＡ及びＨＡをコードするｍＲＮＡ構築物の両方が防御的ＨＡ抗体力価を誘発し、自己複製ＲＮＡがｍＲＮＡと比較して免疫化後に早期に防御的ＨＡＩ力価を誘発したことを示す。

【０３８３】

実施例６

自己複製ＲＮＡ脂質ナノ粒子製剤物質の凍結乾燥及び方法全般

本実施例で実施したプロセスは、周知のプロセス、例えば、米国特許出願第１６／８２３，２１２号に記載されたプロセスに従って製造された脂質ナノ粒子組成物を使用して実施され、その内容は、脂質ナノ粒子製造プロセスを教示する特定の目的のために参照により援用される。脂質ナノ粒子組成物及び凍結乾燥した生成物を、いくつかの特性について特性評価した。本実施例では、これらの特性評価プロセスのための物質及び方法、ならびに凍結乾燥実験に使用した脂質ナノ粒子組成物を製造する一般的な方法を提供する。

【０３８４】

脂質ナノ粒子の製造

本実施例で使用する脂質ナノ粒子製剤は、エタノール中の脂質（イオン化可能なカチオン性脂質（ＡＴＸ－１２６）：ヘルパー脂質：コレステロール：ＰＥＧ－脂質）をクエン酸緩衝液に溶解したＲＮＡと混合することにより製造した。混合物質を、リン酸緩衝液で即時に希釈した。エタノールを、再生セルロース膜（１００ｋＤのＭＷＣＯ）を使用したリン酸緩衝液に対する透析、または修飾ポリエーテルスルホン（ｍＰＥＳ）中空糸膜（１００ｋＤのＭＷＣＯ）を使用したタンジェンシャルフロー濾過（ＴＦＦ）により除去した。エタノールが、完全に除去されると、緩衝液を、１０～３００（例えば、４０～６０）ｍＭのＮａＣｌ及び５～１５％のスクロースを含有するＨＥＰＥＳ（４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジンエタンスルホン酸）緩衝液（ｐＨ７．３）と交換した。製剤を濃縮し、次に、ＰＥＳフィルターを使用して０．２μｍの濾過を行った。次に、製剤中のＲＮＡ濃度を、ＲｉｂｏＧｒｅｅｎ蛍光アッセイで測定し、１０～１００（例えば、４０～６０）ｍＭのＮａＣｌ、グリセロールを含有する０～１５％のスクロースを含有するＨＥＰＥＳ緩衝液（ｐＨ７．２～８．５）で希釈することにより、濃度を所望の最終濃度に調整した。次に、さらなる研究にすぐに使用しない場合、最終製剤を０．２μｍのフィルターで濾過し、ガラスバイアルに充填し、栓をし、蓋をし、－７０±５℃で静置した。脂質ナノ粒子製剤を、ｐＨ及び浸透圧について特性評価した。脂質含有量及びＲＮＡ含有量を、高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）で測定し、ｍＲＮＡの完全性を、フラグメントアナライザーで測定した。

【０３８５】

動的光散乱（ＤＬＳ）

実施例で使用される脂質ナノ粒子製剤の平均粒径（ｚ）及び多分散指数（ＰＤＩ）を、Ｍａｌｖｅｒｎ Ｚｅｔａｓｉｚｅｒ Ｎａｎｏ ＺＳ（英国）の動的光散乱で測定した。

【０３８６】

ＲｉｂｏＧｒｅｅｎアッセイ

ＲｉｂｏＧｒｅｅｎ蛍光アッセイを使用して、脂質ナノ粒子製剤の封入効率を特性評価した。ＲｉｂｏＧｒｅｅｎは、ＲＮＡ及びＤＮＡの両方を含む核酸の検出及び定量化に使用される独自の蛍光色素（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｐｒｏｂｅｓ／Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓの一部門）、現在はＴｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ ｏｆ Ｅｕｇｅｎｅ、米国オレゴン州の一部）である。遊離形態では、ＲｉｂｏＧｒｅｅｎは、ほとんど蛍光を示さず、ごくわずかな吸収特性を有する。核酸に結合すると、色素は、非結合型よりも数桁大きい強度で蛍光を発する。次いで、蛍光をセンサー（蛍光光度計）で検出することができ、核酸を定量することができる。

【０３８７】

凍結乾燥プロセス

自己複製ＲＮＡ（別名レプリコンＲＮＡ）は、通常、平均的なｍＲＮＡよりも大きく、自己複製ＲＮＡ脂質ナノ粒子製剤が好適に凍結乾燥することができるかを判断するために試験を設計した。凍結乾燥後の製剤を分析し、かつこれを凍結乾燥前及び従来の凍結／解凍サイクル後の脂質ナノ粒子製剤と比較することにより、凍結乾燥脂質ナノ粒子製剤の品質をアッセイした（すなわち、約－７０℃で凍結し、次に、室温で解凍させた）。

【０３８８】

脂質ナノ粒子製剤の分析は、粒径及び多分散性（ＰＤＩ）及び封入効率（％Ｅｎｃａｐ）の分析を含んでいた。凍結乾燥後の粒径を、凍結乾燥前の粒径と比較し、差異を、デルタ（δ）として報告することができる。最小限の粒径の増加（δ＜１０ｎｍ）、ＰＤＩ（＜０．２）の維持、及び高い封入効率（＞８５％）の維持を含む、特性の閾値を満たすかどうかに関して、試験された様々な組成物をスクリーニングした。

【０３８９】

上記のように、自己複製ＲＮＡ（配列番号１８）を用いて、脂質ナノ粒子製剤を調製した。次に、得られた脂質ナノ粒子製剤を緩衝液交換で処理して、濃度０．０５～２．０ｍｇ／ｍＬの自己複製ＲＮＡ、０．０１～０．０５Ｍのソルビン酸カリウム、０．０１～０．１０％ｗ／ｖのポロキサマー１８８（Ｋｏｌｌｉｐｈｏｒ（登録商標））、１４～１８％ｗ／ｖのスクロース、２５～７５ｍＭのＮａＣｌ、及び１５～２５ｍＭのｐＨ８．０トリス緩衝液を有する凍結乾燥前懸濁液を形成した。次に、２．０ｍＬの懸濁液のアリコート及び以下の表１８に提供される凍結乾燥サイクルを使用して、凍結乾燥前製剤を、Ｍｉｌｌｒｏｃｋ Ｒｅｖｏ Ｆｒｅｅｚｅ Ｄｒｙｅｒ（モデル番号ＲＶ８５Ｓ４）で凍結乾燥した。

【表１８】

表１８．自己複製ＲＮＡ脂質ナノ粒子製剤の凍結乾燥サイクル。

凍結乾燥サイクル			
ステップ	棚温度	工程持続時間	チャンバー真空
	(℃, ±2℃)	(時間:分)	(mbar)
初期凍結	-50	4:00	大気圧
排気	-50	00:30 - 01:45	大気圧～0.05
一次乾燥 (下降勾配)	-50 → 0	63:00	0.05
二次乾燥 (上昇勾配)	0 → +25	39:30	0.05
N_2でのバックフィル及び封鎖	25	00:10 - 00:20	700 ± 50
空気での通気	5	00:10 - 00:20	大気圧

【０３９０】

上記の方法に従って調製された凍結乾燥粒子を２ｍＬの水で再構成し、ＤＬＳ及びＲｉｂｏＧｒｅｅｎを使用して特性評価した。以下の表１９に提供される結果は、凍結乾燥組成物が、再構成すると適切なサイズ、多分散性、及びデルタ値（約５．３ｎｍ）を有する凍結乾燥脂質ナノ粒子製剤を生成することが見出されたことを示している。

【表１９】

表１９．凍結乾燥前及び後の自己複製ＲＮＡ脂質ナノ粒子の特性。

	平均粒径 (nm)	PDI	封入 (%)
凍結乾燥前	76.3	0.129	97
凍結乾燥後	81.6	0.152	93

【０３９１】

本明細書で提供される任意の自己複製ＲＮＡ及び任意のｍＲＮＡ送達抗原タンパク質を含む、任意の自己複製ＲＮＡ及び任意のｍＲＮＡを、上記のプロセスを使用して、凍結乾燥製剤として調製することができる。さらに、凍結乾燥製剤を投与して、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク糖タンパク質及びそのバリアントなどのコードされた抗原タンパク質に対する免疫応答を誘発することができる。

【０３９２】

実施例７

本実施例は、液体及び凍結乾燥させた自己複製ＲＮＡ製剤の免疫原性について説明する。

【０３９３】

凍結乾燥脂質ナノ粒子（ＬＹＯ－ＬＮＰ）として製剤化された自己複製ＲＮＡ（配列番号１８）の免疫原性を、２つの別々の前臨床試験でＢＡＬＢ／ｃマウスで試験し、液体（凍結）ＬＮＰ製剤（Ｌｉｑｕｉｄ－ＬＮＰ）と比較した。各試験は、ＰＢＳ投与群を陰性対照として、液体投与群（Ｌｉｑｕｉｄ－ＬＮＰ）を陽性対照として使用することを含んでいた。ＬＹＯ－ＬＮＰ及びＬｉｑｕｉｄ－ＬＮＰ製剤の両方を、０．２及び２μｇで投与した。各試験では、投与群あたりｎ＝５の動物がいた。被験製剤を筋肉内（ＩＭ）に投与し、免疫化後の様々な時点（最初の研究の場合、１０、１９、３１日目、２番目の研究の場合、１０、２０、３０日目）に血清を採取して、Ｌｕｍｉｎｅｘビーズ蛍光アッセイを使用することにより、抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質ＩｇＧの産生を測定した。

【０３９４】

両方の試験において、抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質ＩｇＧを、Ｌｉｑｕｉｄ－ＬＮＰ製剤及びＬＹＯ－ＬＮＰ製剤の両方に対して、時間依存的及び用量依存的に血清中で検出したが、ＰＢＳ注射は、免疫原性応答を誘発しなかった（図９Ａ～９Ｄ）。第１の試験では、Ｌｉｑｕｉｄ－ＬＮＰ及びＬＹＯ－ＬＮＰの投与群間で免疫原性に統計的差異は見られなかったが、第２の試験では、ＬＹＯ－ＬＮＰは、Ｌｉｑｕｉｄ－ＬＮＰとは統計的に異なり、より多くのＩｇＧを産生した。理論に制限されるものではないが、これら２つの別々の試験の検出力不足（ｎ＝５／群）が、２つの試験で観察された免疫原性の結果の統計的差異に寄与している可能性がある。両方の試験の結果を組み合わせると、０．２及び２μｇの用量レベルで、Ｌｉｑｕｉｄ－ＬＮＰ及びＬＹＯ－ＬＮＰ製剤間に統計的有意差は観察されなかった（図１０Ａ、１０Ｂ）。総合すると、これらの試験の結果は、液体及び凍結乾燥製剤の免疫原性が同等であることを示す。

【０３９５】

要約すれば、自己複製ＲＮＡワクチン（配列番号１８）の液体及び凍結乾燥製剤は、同等の免疫原性を示した。ワクチンは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク（Ｓ）糖タンパク質を標的とする効果的で適応体液性（中和抗体）及び細胞性（ＣＤ８＋）免疫応答を誘発し得る。ワクチンは、従来のｍＲＮＡワクチンよりも高い抗スパイク糖タンパク質抗体（ＩｇＧ）レベルの誘導も誘発し、従来のｍＲＮＡワクチンよりも速い速度でＩｇＧ抗体の産生を誘導した。それは、ワクチン接種の５０日後まで、漸増レベルのＩｇＧを誘発し続けたが、従来のｍＲＮＡワクチンは、ワクチン接種後１０日目までに頭打ちになった。それは、ＣＤ８＋Ｔリンパ球のＲＮＡ用量依存的な増加を生じ、バランスのとれたＴｈ１優位

のＣＤ４＋Ｔヘルパー細胞免疫応答を生成し、Ｔｈ２応答への偏向はなかった。

配列

配列番号１－ｍＡＲＭ３３２５　（南アフリカＢ．１．３５１）

atgggcgggcgcatgagaggaagcccagaccaattacctacc
caaaaatggagaaagttcacgttgacatcgaggaagacagc
ccattcctcagagctttgcagcggagcttcccgcagtttg
aggtagaagccaaggcaggtcactgataatgaccatgctaa
tgccagagcgttttcgcatctggcttcaaaaactgatcgaa
acggaggtggacccatccgacacgatccttgacattggaa
gtgcgcccgcccgcagaatGTATTCTAAGCACAAGTATCA
TTGTATCtgtccgatgagatgtgcggaagatccggacaga
ttgtataagtatgcaactaagctgaagaaaaaactgtaagg
aaataactgataaggaattggacaagaaaatgaaggagct
ggccgccgtcatgagcgaccctgacctggaaactgagact
atgtgcctcccacgacgacgagtcgtgtcgctacgaagggc
aagtcgctgtttaccaggatgtatacgcCGTcGACGGCCC
CACCAGCCTGTACCACCAGGCCAACAAGGGCGTGAGGGTG
GCCTACTGGATCGGCTTCGACACCACACCCTTCATGTTCA
AGAACCTGGCCGGCGCCTACCCCAGCTACAGCACCAACTG
GGCCGACGAGACAGTGCTGACCGCCAGGAACATCGGCCTG
TGCAGCAGCGACGTGATGGAGAGGAGCCGGAGGGGCATGA
GCATCCTGAGGAAGAAGTACCTGAAGCCCAGCAACAACGT
GCTGTTCAGCGTGGGCAGCACCATCTACCACGAGAAGAGG
GACCTGCTGAGGAGCTGGCACCTGCCCAGCGTGTTCCACC
TGAGGGGCAAGCAGAACTACACCTGCAGGTGCGAGACAAT
CGTGAGCTGCGACGGCTACGTGGTGAAGAGGATCGCCATC
AGCCCCGGCCTGTACGGCAAGCCCAGCGGCTACGCCGCCA
CCATGCACAGGGAGGGCTTCCTGTGCTGCAAGGTGACCGA
CACCCTGAACGGCGAGAGGGTGAGCTTCCCCGTGTGCACC
TACGTGCCCGCCACCCTGTGCGACCAGATGACCGGCATCC
TGGCCACCGACGTGAGCGCCGACGACGCCCAGAAGCTGCT
GGTGGGCCTGAACCAGAGGATCGTGGTGAACGGCAGGACC
CAGAGGAACACCAACACCATGAAGAACTACCTGCTGCCCG
TGGTGGCCCAGGCCTTCGCCAGGTGGGCCAAGGAGTACAA
GGAGGACCAGGAGGACGAGAGGCCCCTGGGCCTGAGGGAC
cGaCAGCTGGTGATGGGCTGCTGCTGGGCCTTCAGGCGGC
ACAAGATCACCAGCATCTACAAGAGGCCCGACACCCAGAC
CATCATCAAGGTGAACAGCGACTTCCACAGCTTCGTGCTG
CCCAGGATCGGCAGCAACACCCTGGAGATCGGCCTGAGGA
CCCGGATCAGGAAGATGCTGGAGGAGCACAAGGAGCCCAG
CCCTCTGATCACCGCCGAGGACGTGCAGGAGGCCAAGTGC
GCCGCCGACGAGGCCAAGGAGGTGAGGGAGGCCGAGGAGC
TGAGGGCCGCCCTGCCTCCCCTGGCCGCCGACGTGGAGGA
GCCCACCCTGGAGGCCGACGTGGACCTGATGCTGCAGGAG
GCCGGCGCCGGCAGCGTGGAGACACCCAGGGGCCTGATCA
AGGTGACCAGCTACGACGGCGAGGACAAGATCGGCAGCTA
CGCCGTGCTcAGCCCTCAGGCCGTGCTGAAGTCCGAGAAG
CTGAGCTGCATCCACCCTCTGGCCGAGCAGGTGATCGTGA
TCACCCACAGCGGCAGGAAGGGCAGGTACGCCGTGGAGCC
CTACCACGGCAAGGTGGTGGTCCCCGAGGGCCACGCCATC

CCCGTGCAGGACTTCCAGGCCCTGAGCGAGAGCGCCACCA
TCGTGTATAACGAGAGGGAGTTCGTGAACAGGTACCTGCA
CCACATCGCCACCCACGGCGGCGCCCTGAACACCGACGAG
GAGTACTACAAGACCGTGAAGCCCAGCGAGCACGACGGCG
AGTACCTGTACGACATCGACAGGAAGCAGTGCGTGAAGAA
GGAGCTGGTGACCGGCCTGGGCCTGACCGGCGAGCTGGTG
GACCCTCCCTTCCACGAGTTCGCCTACGAGAGCCTGAGGA
CCAGGCCCGCCGCTCCCTACCAGGTGCCCACCATCGGCGT
GTACGGCGTGCCCGGCAGCGGCAAGAGCGGCATCATCAAG
AGCGCCGTGACCAAGAAGGACCTGGTGGTGAGCGCCAAGA
AGGAGAACTGCGCCGAGATCATCAGGGACGTGAAGAAGAT
GAAGGGCCTGGACGTGAACGCCAGGACCGTGGACAGCGTG
CTcCTGAACGGCTGCAAGCACCCCGTGGAGACACTGTATA
TCGACGAGGCCTTCGCCTGCCACGCCGGCACCCTGAGGGC
CCTGATCGCCATCATCAGGCCCAAGAAGGCCGTGCTGTGC
GGCGACCCCAAGCAGTGCGGCTTCTTCAACATGATGTGCC
TGAAGGTGCACTTCAACCACGAGATCTGCACCCAGGTGTT
CCACAAGAGCATCAGCAGGCGGTGCACCAAGAAGCGTGACC
AGCGTGGTGAGCACCCTGTTCTACGACAAGAAGATGAGGA
CCACCAACCCCAAGGAGACAAAAGATCGTGATCGACACCAC
CGGCAGCACCAAGCCCAAGCAGGACGACCTGATCCTGACC
TGCTTCAGGGGCTGGGTGAAGCAGCTGCAGATCGACTACA
AGGGCAACGAGATCATGACCGCCGCCGCTAGCCAGGGCCT
GACCAGGAAGGGCGTGTACGCCGTGAGGTACAAGGTGAAC
GAGAATCCCCTGTACGCCCCTACCAGCGAGCACGTGAACG
TcCTGCTGACCAGGACCGAGGACAGGATCGTGTGGAAGAC
CCTGGCCGGCGACCCCTGGATCAAGACCCTGACCGCCAAG
TACCCCGGCAACTTCACCGCCACCATCGAGGAGTGGCAGG
CCGAGCACGACGCCATCATGAGGCACATCCTGGAGAGGCC
CGACCCCACCGACGTGTTCCAGAACAAGGCCAACGTGTGC
TGGGCCAAGGCCCTGGTGCCCGTGCTGAAGACCGCCGGCA
TCGACATGACCACCGAGCAGTGGAACACCGTGGACTACTT
CGAGACAGACAAGGCCCACAGCGCCGAGATCGTGCTGAAC
CAGCTGTGCGTGAGGTTCTTCGGCCTGGACCTGGACAGCG
GCCTGTTCAGCGCCCCTACCGTGCCCCTGAGCATCAGGAA
CAACCACTGGGACAACAGCCCCAGCCCCAAACATGTACGGC
CTGAACAAGGAGGTGGTGAGGCAGCTGAGCAGGCGGTACC
CTCAGCTGCCCAGGGCCGTGGCCACCGGCAGGGTGTACGA
CATGAACACCGGCACCCTGAGGAACTACGACCCCAGGATC
AACCTGGTGCCCGTGAACAGGCGGCTGCCaCACGCCCTGG
TGCTGCACCACAACGAGCACCCTCAGAGCGACTTCAGCAG
CTTCGTGAGCAAGCTGAAGGGCAGGACCGTGCTGGTGGTG
GGCGAGAAGCTGAGCGTGCCCGGCAAGATGGTGGACTGGC
TGAGCGACAGGCCCCGAGGCCACCTTCCGGGCCAGGCTGGA
CCTGGGCATCCCCGGCGACGTGCCCAAGTACGACATCATC
TTCGTGAACGTGAGGACCCCTTACAAGTACCACCACTACC
AGCAGTGCGAGGACCACGCCATCAAGCTGAGCATGCTGAC
CAAGAAGGCCTGCCTGCACCTGAACCCCGGCGGCACCTGC
GTGAGCATCGGCTACGGCTACGCCGACAGGGCCAGCGAGA
GCATCATCGGCGCCATCGCCAGGCTGTTCAAGTTCAGCAG

GGTGTGCAAGCCCAAGAGCAGCCTGGAGGAGACAGAGGTG
CTGTTCGTGTTCATCGGCTACGACCGGGAAGGCCAGGACCC
ACAACCCCTACAAGCTGAGCAGCACCCTGACCAACATCTA
CACCGGCAGCAGGCTGCACGAGGCCGGCTGCGCCCCTAGC
TACCACGTGGTGAGGGGCGACATCGCCACCGCCACCGAGG
GCGTGATCATCAACGCCGCCAACAGCAAGGGCCAGCCCGG
CGGCGGGGTGTGCGGCGCCCTGTATAAGAAGTTCCCCGAG
AGCTTCGACCTGCAGCCCATCGAGGTGGGCAAGGCCAGGC
TGGTGAAGGGCGCCGCCAAGCACATCATCCACGCCGTGGG
CCCCAACTTCAACAAGGTGAGCGAGGTGGAGGGCGACAAG
CAGCTGGCCGAGGCCTACGAGAGCATCGCCAAGATCGTGA
ACGACAACAACTACAAGAGCGTGGCCATCCCTCTGCTGAG
CACCGGCATCTTCAGCGGCAACAAGGACAGGCTGACCCAG
AGCCTGAACCACCTGCTGACCGCCCTGGACACCACCGACG
CCGACGTGGCCATCTACTGCAGGGACAAGAAGTGGGAGAT
GACCCTGAAGGAGGCCGTGGCCAGGCGGGAGGCCGTGGAG
GAGATCTGCATCAGCGACGACAGCGTGACggAGCCCG
ACGCCGAGCTGGTGAGGGTGCACCCCAAGAGCAGCCTGGC
CGGCAGGAAGGGCTACAGCACCAGCGACGGCAAGACCTTC
AGCTACCTGGAGGGCACCAAGTTCCACCAGGCCGCCAAGG
ACATCGCCGAGATCAACGCCATGTGGCCCGTGGCCACCGA
GGCCAACGAGCAGGTGTGCATGTATATCCTGGGCGAGAGC
ATGAGCAGCATCAGGAGCAAGTGCCCCGTGGAGGAGAGCG
AGGCCAGCACCCCTCCCAGCACCCTGCCCTGCCTGTGCAT
CCACGCCATGACCCCTGAGAGGGTGCAGCGGCTGAAGGCC
AGCAGGCCCGAGCAGATCACCGTGTGCAGCAGCTTCCCTC
TGCCCAAGTACcGGATCACCGGCGTGCAGAAGATCCAGTG
CAGCCAGCCCATCCTGTTCAGCCCCAAGGTGCCCGCCTAC
ATCCACCCCAGGAAGTACCTGGTGGAGACACCCCCCGTGG
ACGAGACACCCGAGCCCAGCGCCGAGAACCAGAGCACCGA
GGGCACCCCTGAGCAGCCTCCCCTGATCACCGAGGACGAG
A
CAAGGACCAGGACgCCcGAGCCCATCATCATTGAGGAGGA
AGAGGAGGACAGCATCAGCCTGCTGAGCGACGGCCCCACC
CACCAGGTGCTGCAGGTGGAGGCCGACATCCACGGCCCTC
CCAGCGTGAGCAGCTCCAGCTGGAGCATCCCTCACGCCAG
CGACTTCGACGTGGACAGCCTGAGCATCCTGGACACCCTG
GAGGGCGCCAGCGTGACCAGCGGCGCCACCAGCGCCGAGA
CAAACAGCTACTTCGCCAAGAGCATGGAGTTCCTGGCCAG
GCCCGTGCCCGCCCCTAGGACCGTGTTCAGGAACCCTCCC
CACCCCGCCCCTAGGACCAGGACCCCTAGCCTGGCCCCTA
GCAGGGCCTGCAGCAGGACCAGCCTGGTGAGCACCCCTCC
CGGCGTGAACcGGGTGATCACCAGGGAGGAGCTGGAGGCC
CTGACCCCTAGCAGGACCCCTAGCAGGAGCGTGAGCAGGA
CCAGCCTGGTGAGCAACCCTCCCGGCGTGAACcGGGTGAT
CACCAGGGAGGAGTTCGAGGCCTTCGTGGCCCAGCAGCAA
AGGCGGTTCGACGCCGGCGCCTACATCTTCAGCAGCGACA
CCGGCCAGGGCCACCTGCAGCAGAAGTCCGTGAGGCAGAC
CGTGCTGAGCGAGGTGGTcCTGGAGAGGACgGAGCTGGAG
ATCAGCTACGCCCCTAGGCTGGACCAGGAGAAGGAGGAGC

TGCTGAGGAAGAAGCTGCAGCTGAACCCCACCCCTGCCAA
CAGGAGCAGGTACCAGAGCAGGAAGGTGGAGAACATGAAG
GCCATCACCGCCAGGCGGATCCTGCAGGGCCTGGGCCACT
ACCTGAAGGCCGAGGGCAAGGTGGAGTGCTACAGGACCCT
GCACCCCGTGCCCCTGTACTCCAGCTCCGTGAACAGGGCC
TTCAGCAGCCCCAAGGTGGCCGTGGAGGCCTGCAACGCCA
TGCTGAAGGAGAACTTCCCCACCGTGGCCAGCTACTGCAT
CATCCCCGAGTACGACGCCTACCTGGACATGGTGGACGGC
GCCAGCTGCTGCCTGGACACCGCCAGCTTCTGCCCCGCCA
AGCTGAGGAGCTTCCCCAAGAAGCACAGCTACCTGGAGCC
CACCATCAGGAGCGCCGTGCCCAGCGCCATCCAGAACACC
CTGCAGAACGTGCTGGCCGCCGCTACCAAGAGGAACTGCA
ACGTGACCCAGATGAGGGAGCTGCCCGTGCTGGACAGCGC
CGCCTTCAACGTGGAGTGCTTCAAGAAGTACGCCTGCAAC
AACGAGTACTGGGAGACATTCAAGGAGAACCCCATCAGGC
TGACCGAGGAGAACGTGGTGAACTACATCACCAAGCTGAA
GGGCCCCAAGGCCGCCGCTCTGTTCGCCAAGACCCACAAC
CTGAACATGCTcCAGGACATCCCTATGGACAGGTTCGTGA
TGGACCTGAAGAGGGACGTGAAGGTGACCCCTGGCACCAA
GCACACCGAGGAGAGGCCCAAGGTGCAGGTGATCCAGGCC
GCCGACCCTCTGGCCACCGCCTACCTGTGCGGCATCCACA
GGGAGCTGGTGAGGCGGCTGAACGCCGTcCTGCTGCCCAA
CATCCACACCCTGTTCGACATGAGCGCCGAGGACTTCGAC
GCCATCATCGCCGAGCACTTCCAGCCCGGCGACTGCGTGC
TGGAGACAGACATCGCCAGCTTCGACAAGAGCGAGGACGA
CGCTATGGCCCTGACCGCCCTGATGATCCTGGAGGACCTG
GGCGTGGACGCCGAGCTGCTGACCCTGATCGAGGCCGCCT
TCGGCGAGATCAGCAGCATCCACCTGCCCACCAAGACCAA
GTTCAAGTTCGGCGCCATGATGAAGTCCGGCATGTTCCTG
ACCCTGTTCGTGAACACACCGTGATCAACATCGTGATCGCCA
GCAGGGTGCTGCGGGAGAGGCTGACCGGCAGCCCCTGCGC
CGCCTTCATCGGCGACGACAACATCGTGAAGGGCGTGAAG
TCCGACAAGCTGATGGCCGACAGGTGCGCCACCTGGCTGA
ACATGGAGGTGAAGATCATCGACGCCGTGGTGGGCGAGAA
GGCCCCTTACTTCTGCGGCGGCTTCATCCTGTGCGACAGC
GTGACCGGCACCGCCTGCAGGGTGGCCGACCCTCTGAAGA
GGCTGTTCAAGCTGGGCAAGCCCCTGGCCGCCGACGACGA
GCACGACGACGATAGGCGGAGGGCCCTGCACGAGGAGAGC
ACCAGGTGGAACcGGGTGGGCATCCTGAGCGAGCTGTGCA
AGGCCGTGGAGAGCAGGTACGAGACAGTGGGCACCAGCAT
CATCGTGATGGCCATGACCACCCTGGCCAGCAGCGTcAAG
TCCTTCAGCTACCTGAGGGGGGGCCCCTATAACTCTCTACG
GCTAACCTGAATGGACTACGACATAGTCTAGTCCGCCAAG
GCCGCCACcATGTTCGTGTTCCTGGTGCTGCTGCCCCTGG
TGTCTAGCCAGTGCGTGAACCTGACCACCAGGACCCAGCT
GCCTCCCGCCTACACCAACAGCTTCACCAGGGGCGTGTAC
TACCCCGACAAGGTGTTCAGGAGCAGCGTGCTGCACAGCA
CCCAGGACCTGTTCCTGCCCTTCTTCAGCAACGTGACCTG
GTTCCACGCCATCCACGTGAGCGGCACCAACGGCACCAAG
AGGTTCGcCAACCCCGTGCTGCCCTTCAACGACGGCGTGT

ACTTCGCCAGCACCGAGAAGTCCAACATCATCAGGGGCTG
GATCTTCGGCACCACCCTGGACAGCAAGACCCAGAGCCTG
CTGATCGTGAACAACGCCACCAACGTGGTGATCAAGGTGT
GCGAGTTCCAGTTCTGCAACGACCCCTTCCTGGGCGTGTA
CTACCACAAGAACAACAAGAGCTGGATGGAGAGCGAGTTC
AGGGTGTACTCCAGCGCCAACAACTGCACCTTCGAGTACG
TGAGCCAGCCCTTCCTGATGGACCTGGAGGGCAAGCAGGG
CAACTTCAAGAACCTGAGGGAGTTCGTGTTCAAGAACATC
GACGGCTACTTCAAGATCTACAGCAAGCACACCCCTATCA
ACCTGGTGAGGGgCCTGCCCCAGGGCTTCAGCGCCCTGGA
GCCCCTGGTGGACCTGCCCATCGGCATCAACATCACCAGG
TTCCAGACCCTGCTGGCCCTGCACAGGAGCTACCTGACCC
CTGGCGACAGCAGCTCCGGCTGGACCGCCGGCGCCGCCGC
TTACTACGTGGGCTACCTGCAGCCCAGGACCTTCCTGCTG
AAGTACAACGAGAACGGCACCATCACCGACGCCGTGGACT
GCGCCCTGGACCCTCTGAGCGAGACAAAGTGCACCCTGAA
GTCCTTCACCGTGGAGAAGGGCATCTACCAGACCAGCAAC
TTCAGGGTGCAGCCCACCGAGAGCATCGTGAGGTTCCCCA
ACATCACCAACCTGTGCCCCTTCGGCGAGGTGTTCAACGC
CACCAGGTTCGCCAGCGTGTACGCCTGGAACAGGAAGAGG
ATCAGCAACTGCGTGGCCGACTACAGCGTGCTGTATAACA
GCGCCAGCTTCAGCACCTTCAAGTGCTACGGCGTGAGCCC
CACCAAGCTGAACGACCTGTGCTTCACCAACGTGTACGCC
GACAGCTTCGTGATCAGGGGCGACGAGGTGAGGCAGATCG
CCCCTGGCCAGACCGGCAAcATCGCCGACTACAACTACAA
GCTGCCCGACGACTTCACCGGCTGCGTGATCGCCTGGAAC
AGCAACAACCTGGACAGCAAGGTGGGCGGCAACTACAACT
ACCTGTACCGGCTGTTCAGAAAGAGCAACCTGAAGCCCTT
CGAGAGGGACATCAGCACCGAGATCTACCAGGCCGGCAGC
ACCCCTTGCAACGGCGTGaAGGGCTTCAACTGCTACTTCC
CTCTGCAGAGCTACGGCTTCCAGCCCACCtACGGCGTGGG
CTACCAGCCCTACAGGGTGGTGGTCCTGAGCTTCGAGCTG
CTGCACGCCCCTGCCACCGTGTGCGGCCCCAAGAAGTCCA
CCAACCTGGTGAAGAACAAGTGCGTGAACTTCAACTTCAA
CGGCCTGACCGGCACCGGCGTGCTGACCGAGAGCAACAAG
AAGTTCCTGCCCTTCCAGCAGTTCGGCAGGGACATCGCCG
ACACCACCGACGCCGTGAGGGACCCTCAGACCCTGGAGAT
CCTGGACATCACCCCTTGCAGCTTCGGCGGCGTGAGCGTG
ATCACCCCTGGCACCAACACCAGCAACCAGGTGGCCGTGC
TGTACCAGggcGTGAACTGCACCGAGGTGCCCGTGGCCAT
CCACGCCGACCAGCTGACCCCTACCTGGAGGGTGTACTCC
ACCGGCAGCAACGTGTTCCAGACCAGGGCCGGCTGCCTGA
TCGGCGCCGAGCACGTGAACAACAGCTACGAGTGCGACAT
CCCCATCGGCGCCGGCATCTGCGCCAGCTACCAGACCCAG
ACCAACAGCCCCgGGaGcGCCAGcAGCGTGGCCAGCCAGA
GCATCATCGCCTACACCATGAGCCTGGGCGtgGAGAACAG
CGTGGCCTACAGCAACAACAGCATCGCCATCCCCACCAAC
TTCACCATCAGCGTGACCACCGAGATCCTGCCCGTGAGCA
TGACCAAGACCAGCGTGGACTGCACCATGTATATCTGCGG
CGACAGCACCGAGTGCAGCAACCTGCTGCTCCAGTACGGC

AGCTTCTGCACCCAGCTGAACAGGGCCCTGACCGGCATCG
CCGTGGAGCAGGACAAGAACACCCAGGAGGTGTTCGCCCA
GGTGAAGCAGATCTACAAGACCCCTCCCATCAAGGACTTC
GGCGGCTTCAACTTCAGCCAGATCCTGCCCGACCCCAGCA
AGCCCAGCAAGAGGAGCTTCATCGAGGACCTGCTGTTCAA
CAAGGTGACCCTGGCCGACGCCGGCTTCATCAAGCAGTAC
GGCGACTGCCTGGGCGACATCGCCGCCAGGGACCTGATCT
GCGCCCAGAAGTTCAACGGCCTGACCGTGCTGCCTCCCCT
GCTGACCGACGAGATGATCGCCCAGTACACCAGCGCCCTG
CTGGCCGGCACCATCACCAGCGGCTGGACCTTCGGCGCCG 10
G
CGCCGCCCTGCAGATCCCCTTCGCCATGCAGATGGCCTAC
AGGTTCAACGGCATCGGCGTGACCCAGAACGTGCTGTACG
AGAACCAGAAGCTGATCGCCAACCAGTTCAACAGCGCCAT
CGGCAAGATCCAGGACAGCCTGAGCAGCACCGCCAGCGCC
CTGGGCAAGCTGCAGGACGTGGTGAACCAGAACGCCCAGG
CCCTGAACACCCTGGTGAAGCAGCTGAGCAGCAACTTCGG
CGCCATCAGCAGCGTGCTGAACGACATCCTGAGCAGGCTG
GACccaccGAGGCCGAGGTGCAGATCGACAGGCTGATCA
CCGGCAGGCTGCAGAGCCTGCAGACCTACGTGACCCAGCA 20
GCTGATCAGGGCCGCCGAGATCAGGGCCAGCGCCAACCTG
GCCGCCACCAAGATGAGCGAGTGCGTGCTGGGCCAGAGCA
AGAGGGTGGACTTCTGCGGCAAGGGCTACCACCTGATGAG
CTTCCCTCAGAGCGCCCCTCACGGCGTGGTGTTCCTGCAC
GTGACCTACGTGCCCGCCCAGGAGAAGAACTTCACCACAG
CCCCTGCCATCTGCCACGACGGCAAGGCCCACTTCCCCAG
GGAGGGCGTGTTCGTGAGCAACGGCACCCACTGGTTCGTG
ACCCAGAGGAACTTCTACGAGCCCCAGATCATCACCACCG
ACAACACCTTCGTGAGCGGCAACTGCGACGTGGTGATCGG
CATCGTGAACAACACCGTGTACGACCCTCTGCAGCCCGAG 30
CTGGACAGCTTCAAGGAGGAGCTGGACAAGTACTTCAAGA
ACCACACCAGCCCCGACGTGGACCTGGGCGACATCAGCGG
CATCAACGCCAGCGTGGTGAACATCCAGAAGGAGATCGAC
AGGCTGAACGAGGTGGCCAAGAACCTGAACGAGAGCCTGA
TCGACCTGCAGGAGCTGGGCAAGTACGAGCAGTACATCAA
GTGGCCCTGGTACATCTGGCTGGGCTTCATCGCCGGCCTG
ATCGCCATCGTGATGGTGACCATCATGCTGTGCTGCATGA
CCAGCTGCTGCAGCTGCCTGAAGGGCTGCTGCTGCAGCTGCGG
CAGCTGCTGCAAGTTCGACGAGGACGACAGCGAGCCCGTG
CTGAAGGGCGTGAAGCTGCACTACACCTaAacTCGAGTAT 40
GTTACGTGCAAAGGTGATTGTCACCCCCCGAAAGACCATA
TTGTGACACACCCTCAGTATCACGCCCAAACATTTACAGC
CGCGGTGTCAAAAACCGCGTGGACGTGGTTAACATCCCTG
CTGGGAGGATCAGCCGTAATTATTATAATTGGCTTGGTGC
TGGCTACTATTGTGGCCATGTACGTGCTGACCAACCAGAA
ACATAATTGAATACAGCAGCAATTGGCAAGCTGCTTACAT
AGAACTCGCGGCGATTGGCATGCCGCCTTAAAATTTTTAT
TTTATTTTTTCTTTTCTTTCCGAATCGGATTTTGTTTTT
AATATTTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAATctagAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA 50

A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A a a
a a a a a a a a a a a a a a a a a a a a
配列番号２－ｍＡＲＭ３２８０（Ｄ６１４Ｇ）
a t g g g c g g c g c a t g a g a g a a g c c c a g a c c a a t t a c c t a c c
c a a a a t g g a g a a a g t t c a c g t t g a c a t c g a g g a a g a c a g c
c c a t t c c t c a g a g c t t t g c a g c g g a g c t t c c c g c a g t t t g
a g g t a g a a g c c a a g c a g g t c a c t g a t a a t g a c c a t g c t a a
t g c c a g a g c g t t t t c g c a t c t g g c t t c a a a a c t g a t c g a a
a c g g a g g t g g a c c c a t c c g a c a c g a t c c t t g a c a t t g g a a
g t g c g c c c g c c c g c a g a a t G T A T T C T A A G C A C A A G T A T C A
T T G T A T C t g t c c g a t g a g a t g t g c g g a a g a t c c g g a c a g a
t t g t a t a a g t a t g c a a c t a a g c t g a a g a a a a a c t g t a a g g
a a a t a a c t g a t a a g g a a t t g g a c a a g a a a a t g a a g g a g c t
g g c c g c c g t c a t g a g c g a c c c t g a c c t g g a a a c t g a g a c t
a t g t g c c t c c a c g a c g a c g a g t c g t g t c g c t a c g a a g g g c
a a g t c g c t g t t t a c c a g g a t g t a t a c g c C G T c G A C G G C C C
C A C C A G C C T G T A C C A C C A G G C C A A C A A G G G C G T G A G G G T G
G C C T A C T G G A T C G G C T T C G A C A C C A C A C C C T T C A T G T T C A
A G A A C C T G G C C G G C G C C T A C C C C A G C T A C A G C A C C A A C T G
G G C C G A C G A G A C A G T G C T G A C C G C C A G G A A C A T C G G C C T G
T G C A G C A G C G A C G T G A T G G A G A G G A G C C G G A G G G G C A T G A
G C A T C C T G A G G A A G A A G T A C C T G A A G C C C A G C A A C A A C G T
G C T G T T C A G C G T G G G C A G C A C C A T C T A C C A C G A G A A G A G G
G A C C T G C T G A G G A G C T G G C A C C T G C C C A G C G T G T T C C A C C
T G A G G G G C A A G C A G A A C T A C A C C T G C A G G T G C G A G A C A A T
C G T G A G C T G C G A C G G C T A C G T G G T G A A G A G G A T C G C C A T C
A G C C C C G G C C T G T A C G G C A A G C C C A G C G G C T A C G C C G C C A
C C A T G C A C A G G G A G G G C T T C C T G T G C T G C A A G G T G A C C G A
C A C C C T G A A C G G C G A G A G G G T G A G C T T C C C C G T G T G C A C C
T A C G T G C C C G C C A C C C T G T G C G A C C A G A T G A C C G G C A T C C
T G G C C A C C G A C G T G A G C G C C G A C G A C G C C C A G A A G C T G C T
G G T G G G C C T G A A C C A G A G G A T C G T G G T G A A C G G C A G G A C C
C A G A G G A A C A C C A A C A C C A T G A A G A A C T A C C T G C T G C C C G
T G G T G G C C C A G G C C T T C G C C A G G T G G G C C A A G G A G T A C A A
G G A G G A C C A G G A G G A C G A G A G G C C C C T G G G C C T G A G G G A C
c G a C A G C T G G T G A T G G G C T G C T G C T G G G C C T T C A G G C G G C
A C A A G A T C A C C A G C A T C T A C A A G A G G C C C G A C A C C C A G A C
C A T C A T C A A G G T G A A C A G C G A C T T C C A C A G C T T C G T G C T G
C C C A G G A T C G G C A G C A A C A C C C T G G A G A T C G G C C T G A G G A
C C C G G A T C A G G A A G A T G C T G G A G G A G C A C A A G G A G C C C A G
C C C T C T G A T C A C C G C C G A G G A C G T G C A G G A G G C C A A G T G C
G C C G C C G A C G A G G C C A A G G A G G T G A G G G A G G C C G A G G A G C
T G A G G G C C G C C C T G C C T C C C C T G G C C G C C G A C G T G G A G G A
G C C C A C C C T G G A G G C C G A C G T G G A C C T G A T G C T G C A G G A G
G C C G G C G C C G G C A G C G T G G A G A C A C C C A G G G G C C T G A T C A
A G G T G A C C A G C T A C G A C G G C G A G G A C A A G A T C G G C A G C T A
C G C C G T G C T c A G C C C T C A G G C C G T G C T G A A G T C C G A G A A G
C T G A G C T G C A T C C A C C C T C T G G C C G A G C A G G T G A T C G T G A
T C A C C C A C A G C G G C A G G A A G G G C A G G T A C G C C G T G G A G C C
C T A C C A C G G C A A G G T G G T G G T C C C C G A G G G C C A C G C C A T C

CCCGTGCAGGACTTCCAGGCCCTGAGCGAGAGCGCCACCA
TCGTGTATAACGAGAGGGAGTTCGTGAACAGGTACCTGCA
CCACATCGCCACCCACGGCGGCGCCCTGAACACCGACGAG
GAGTACTACAAGACCGTGAAGCCCAGCGAGCACGACGGCG
AGTACCTGTACGACATCGACAGGAAGCAGTGCGTGAAGAA
GGAGCTGGTGACCGGCCTGGGCCTGACCGGCGAGCTGGTG
GACCCTCCCTTCCACGAGTTCGCCTACGAGAGCCTGAGGA
CCAGGCCCGCCGCTCCCTACCAGGTGCCCACCATCGGCGT
GTACGGCGTGCCCGGCAGCGGCAAGAGCGGCATCATCAAG
AGCGCCGTGACCAAGAAGGACCTGGTGGTGAGCGCCAAGA
AGGAGAACTGCGCCGAGATCATCAGGGACGTGAAGAAGAT
GAAGGGCCTGGACGTGAACGCCAGGACCGTGGACAGCGTG
CTcCTGAACGGCTGCAAGCACCCCGTGGAGACACTGTATA
TCGACGAGGCCTTCGCCTGCCACGCCGGCACCCTGAGGGC
CCTGATCGCCATCATCAGGCCCAAGAAGGCCGTGCTGTGC
GGCGACCCCAAGCAGTGCGGCTTCTTCAACATGATGTGCC
TGAAGGTGCACTTCAACCACGAGATCTGCACCCAGGTGTT
CCACAAGAGCATCAGCAGGCGGTGCACCAAGAGCGTGACC
AGCGTGGTGAGCACCCTGTTCTACGACAAGAAGATGAGGA
CCACCAACCCCAAGGAGACAAAGATCGTGATCGACACCAC
CGGCAGCACCAAGCCCAAGCAGGACGACCTGATCCTGACC
TGCTTCAGGGGCTGGGTGAAGCAGCTGCAGATCGACTACA
AGGGCAACGAGATCATGACCGCCGCCGCTAGCCAGGGCCT
GACCAGGAAGGGCGTGTACGCCGTGAGGTACAAGGTGAAC
GAGAATCCCCTGTACGCCCCTACCAGCGAGCACGTGAACG
TcCTGCTGACCAGGACCGAGGACAGGATCGTGTGGAAGAC
CCTGGCCGGCGACCCCTGGATCAAGACCCTGACCGCCAAG
TACCCCGGCAACTTCACCGCCACCATCGAGGAGTGGCAGG
CCGAGCACGACGCCATCATGAGGCACATCCTGGAGAGGCC
CGACCCCACCGACGTGTTCCAGAACAAGGCCAACGTGTGC
TGGGCCAAGGCCCTGGTGCCCGTGCTGAAGACCGCCGGCA
TCGACATGACCACCGAGCAGTGGAACACCGTGGACTACTT
CGAGACAGACAAGGCCCACAGCGCCGAGATCGTGCTGAAC
CAGCTGTGCGTGAGGTTCTTCGGCCTGGACCTGGACAGCG
GCCTGTTCAGCGCCCCTACCGTGCCCCTGAGCATCAGGAA
CAACCACTGGGACAACAGCCCCAGCCCCAAACATGTACGGC
CTGAACAAGGAGGTGGTGAGGCAGCTGAGCAGGCGGTACC
CTCAGCTGCCCAGGGCCGTGGCCACCGGCAGGGTGTACGA
CATGAACACCGGCACCCTGAGGAACTACGACCCCAGGATC
AACCTGGTGCCCGTGAACAGGCGGCTGCCaCACGCCCTGG
TGCTGCACCACAACGAGCACCCTCAGAGCGACTTCAGCAG
CTTCGTGAGCAAGCTGAAGGGCAGGACCGTGCTGGTGGTG
GGCGAGAAGCTGAGCGTGCCCGGCAAGATGGTGGACTGGC
TGAGCGACAGGCCCCGAGGCCACCTTCCGGGCCAGGCTGGA
CCTGGGCATCCCCGGCGACGTGCCCAAGTACGACATCATC
TTCGTGAACGTGAGGACCCCTTACAAGTACCACCACTACC
AGCAGTGCGAGGACCACGCCATCAAGCTGAGCATGCTGAC
CAAGAAGGCCTGCCTGCACCTGAACCCCGGCGGCACCTGC
GTGAGCATCGGCTACGGCTACGCCGACAGGGCCAGCGAGA
GCATCATCGGCGCCATCGCCAGGCTGTTCAAGTTCAGCAG

GGTGTGCAAGCCCAAGAGCAGCCTGGAGGAGACAGAGGTG
CTGTTCGTGTTCATCGGCTACGACCGGGAAGGCCAGGACCC
ACAACCCCTACAAGCTGAGCAGCACCCTGACCAACATCTA
CACCGGCAGCAGGCTGCACGAGGCCGGCTGCGCCCCTAGC
TACCACGTGGTGAGGGGCGACATCGCCACCGCCACCGAGG
GCGTGATCATCAACGCCGCCAACAGCAAGGGCCAGCCCGG
CGGCGGGGTGTGCGGCGCCCTGTATAAGAAGTTCCCCGAG
AGCTTCGACCTGCAGCCCATCGAGGTGGGCAAGGCCAGGC
TGGTGAAGGGCGCCGCCAAGCACATCATCCACGCCGTGGG
CCCCAACTTCAACAAGGTGAGCGAGGTGGAGGGCGACAAG
CAGCTGGCCGAGGCCTACGAGAGCATCGCCAAGATCGTGA
ACGACAACAACTACAAGAGCGTGGCCATCCCTCTGCTGAG
CACCGGCATCTTCAGCGGCAACAAGGACAGGCTGACCCAG
AGCCTGAACCACCTGCTGACCGCCCTGGACACCACCGACG
CCGACGTGGCCATCTACTGCAGGGACAAGAAGTGGGAGAT
GACCCTGAAGGAGGCCGTGGCCAGGCGGGAGGCCGTGGAG
GAGATCTGCATCAGCGACGACAGCGTGACggAGCCCG
ACGCCGAGCTGGTGAGGGTGCACCCCAAGAGCAGCCTGGC
CGGCAGGAAGGGCTACAGCACCAGCGACGGCAAGACCTTC
AGCTACCTGGAGGGCACCAAGTTCCACCAGGCCGCCAAGG
ACATCGCCGAGATCAACGCCATGTGGCCCGTGGCCACCGA
GGCCAACGAGCAGGTGTGCATGTATATCCTGGGCGAGAGC
ATGAGCAGCATCAGGAGCAAGTGCCCCGTGGAGGAGAGCG
AGGCCAGCACCCCTCCCAGCACCCTGCCCTGCCTGTGCAT
CCACGCCATGACCCCTGAGAGGGTGCAGCGGCTGAAGGCC
AGCAGGCCCGAGCAGATCACCGTGTGCAGCAGCTTCCCTC
TGCCCAAGTACcGGATCACCGGCGTGCAGAAGATCCAGTG
CAGCCAGCCCATCCTGTTCAGCCCCAAGGTGCCCGCCTAC
ATCCACCCCAGGAAGTACCTGGTGGAGACACCCCCCGTGG
ACGAGACACCCGAGCCCAGCGCCGAGAACCAGAGCACCGA
GGGCACCCCTGAGCAGCCTCCCCTGATCACCGAGGACGAG
A
CAAGGACCAGGACgCCcGAGCCCATCATCATTGAGGAGGA
AGAGGAGGACAGCATCAGCCTGCTGAGCGACGGCCCCACC
CACCAGGTGCTGCAGGTGGAGGCCGACATCCACGGCCCTC
CCAGCGTGAGCAGCTCCAGCTGGAGCATCCCTCACGCCAG
CGACTTCGACGTGGACAGCCTGAGCATCCTGGACACCCTG
GAGGGCGCCAGCGTGACCAGCGGCGCCACCAGCGCCGAGA
CAAACAGCTACTTCGCCAAGAGCATGGAGTTCCTGGCCAG
GCCCGTGCCCGCCCCTAGGACCGTGTTCAGGAACCCTCCC
CACCCCGCCCCTAGGACCAGGACCCCTAGCCTGGCCCCTA
GCAGGGCCTGCAGCAGGACCAGCCTGGTGAGCACCCCTCC
CGGCGTGAACcGGGTGATCACCAGGGAGGAGCTGGAGGCC
CTGACCCCTAGCAGGACCCCTAGCAGGAGCGTGAGCAGGA
CCAGCCTGGTGAGCAACCCTCCCGGCGTGAACcGGGTGAT
CACCAGGGAGGAGTTCGAGGCCTTCGTGGCCCAGCAGCAA
AGGCGGTTCGACGCCGGCGCCTACATCTTCAGCAGCGACA
CCGGCCAGGGCCACCTGCAGCAGAAGTCCGTGAGGCAGAC
CGTGCTGAGCGAGGTGGTcCTGGAGAGGACggAGCTGGAG
ATCAGCTACGCCCCTAGGCTGGACCAGGAGAAGGAGGAGC

TGCTGAGGAAGAAGCTGCAGCTGAACCCCACCCCTGCCAA
CAGGAGCAGGTACCAGAGCAGGAAGGTGGAGAACATGAAG
GCCATCACCGCCCAGGCGGATCCTGCAGGGCCTGGGCCACT
ACCTGAAGGCCGAGGGCAAGGTGGAGTGCTACAGGACCCT
GCACCCCGTGCCCCTGTACTCCAGCTCCGTGAACAGGGCC
TTCAGCAGCCCCAAGGTGGCCGTGGAGGCCTGCAACGCCA
TGCTGAAGGAGAACTTCCCCACCGTGGCCAGCTACTGCAT
CATCCCCGAGTACGACGCCTACCTGGACATGGTGGACGGC
GCCAGCTGCTGCCTGGACACCGCCAGCTTCTGCCCCGCCA
AGCTGAGGAGCTTCCCCAAGAAGCACAGCTACCTGGAGCC
CACCATCAGGAGCGCCGTGCCCAGCGCCATCCAGAACACC
CTGCAGAACGTGCTGGCCGCCGCTACCAAGAGGAACTGCA
ACGTGACCCAGATGAGGGAGCTGCCCGTGCTGGACAGCGC
CGCCTTCAACGTGGAGTGCTTCAAGAAGTACGCCTGCAAC
AACGAGTACTGGGAGACATTCAAGGAGAACCCCATCAGGC
TGACCGAGGAGAACGTGGTGAACTACATCACCAAGCTGAA
GGGCCCCAAGGCCGCCGCTCTGTTCGCCAAGACCCACAAC
CTGAACATGCTcCAGGACATCCCTATGGACAGGTTCGTGA
TGGACCTGAAGAGGGACGTGAAGGTGACCCCTGGCACCAA
GCACACCGAGGAGAGGCCCAAGGTGCAGGTGATCCAGGCC
GCCGACCCTCTGGCCACCGCCTACCTGTGCGGCATCCACA
GGGAGCTGGTGAGGCGGCTGAACGCCGTcCTGCTGCCCAA
CATCCACACCCTGTTCGACATGAGCGCCGAGGACTTCGAC
GCCATCATCGCCGAGCACTTCCAGCCCGGCGACTGCGTGC
TGGAGACAGACATCGCCAGCTTCGACAAGAGCGAGGACGA
CGCTATGGCCCTGACCGCCCTGATGATCCTGGAGGACCTG
GGCGTGGACGCCGAGCTGCTGACCCTGATCGAGGCCGCCT
TCGGCGAGATCAGCAGCATCCACCTGCCCACCAAGACCAA
GTTCAAGTTCGGCGCCATGATGAAGTCCGGCATGTTCCTG
ACCCTGTTCGTGAACACACCGTGATCAACATCGTGATCGCCA
GCAGGGTGCTGCGGGAGAGGCTGACCGGCAGCCCCTGCGC
CGCCTTCATCGGCGACGACAACATCGTGAAGGGCGTGAAG
TCCGACAAGCTGATGGCCGACAGGTGCGCCACCTGGCTGA
ACATGGAGGTGAAGATCATCGACGCCGTGGTGGGCGAGAA
GGCCCCTTACTTCTGCGGCGGCTTCATCCTGTGCGACAGC
GTGACCGGCACCGCCTGCAGGGTGGCCGACCCTCTGAAGA
GGCTGTTCAAGCTGGGCAAGCCCCTGGCCGCCGACGACGA
GCACGACGACGATAGGCGGAGGGCCCTGCACGAGGAGAGC
ACCAGGTGGAACcGGGTGGGCATCCTGAGCGAGCTGTGCA
AGGCCGTGGAGAGCAGGTACGAGACAGTGGGCACCAGCAT
CATCGTGATGGCCATGACCACCCTGGCCAGCAGCGTcAAG
TCCTTCAGCTACCTGAGGGGGGGCCCCTATAACTCTCTACG
GCTAACCTGAATGGACTACGACATAGTCTAGTCCGCCAAG
GCCGCCACCATGTTCGTGTTCCTGGTGCTGCTGCCCCTGG
TGTCTAGCCAGTGCGTGAACCTGACCACCAGGACCCAGCT
GCCTCCCGCCTACACCAACAGCTTCACCAGGGGCGTGTAC
TACCCCGACAAGGTGTTCAGGAGCAGCGTGCTGCACAGCA
CCCAGGACCTGTTCCTGCCCTTCTTCAGCAACGTGACCTG
GTTCCACGCCATCCACGTGAGCGGCACCAACGGCACCAAG
AGGTTCGACAACCCCGTGCTGCCCTTCAACGACGGCGTGT

ACTTCGCCAGCACCGAGAAGTCCAACATCATCAGGGGCTG
GATCTTCGGCACCACCCTGGACAGCAAGACCCAGAGCCTG
CTGATCGTGAACAACGCCACCAACGTGGTGATCAAGGTGT
GCGAGTTCCAGTTCTGCAACGACCCCTTCCTGGGCGTGTA
CTACCACAAGAACAACAAGAGCTGGATGGAGAGCGAGTTC
AGGGTGTACTCCAGCGCCAACAACTGCACCTTCGAGTACG
TGAGCCAGCCCTTCCTGATGGACCTGGAGGGCAAGCAGGG
CAACTTCAAGAACCTGAGGGAGTTCGTGTTCAAGAACATC
GACGGCTACTTCAAGATCTACAGCAAGCACACCCCTATCA
ACCTGGTGAGGGACCTGCCCCAGGGCTTCAGCGCCCTGGA
GCCCCTGGTGGACCTGCCCATCGGCATCAACATCACCAGG
TTCCAGACCCTGCTGGCCCTGCACAGGAGCTACCTGACCC
CTGGCGACAGCAGCTCCGGCTGGACCGCCGGCGCCGCCGC
TTACTACGTGGGCTACCTGCAGCCCAGGACCTTCCTGCTG
AAGTACAACGAGAACGGCACCATCACCGACGCCGTGGACT
GCGCCCTGGACCCTCTGAGCGAGACAAAGTGCACCCTGAA
GTCCTTCACCGTGGAGAAGGGCATCTACCAGACCAGCAAC
TTCAGGGTGCAGCCCACCGAGAGCATCGTGAGGTTCCCCA
ACATCACCAACCTGTGCCCCTTCGGCGAGGTGTTCAACGC
CACCAGGTTCGCCAGCGTGTACGCCTGGAACAGGAAGAGG
ATCAGCAACTGCGTGGCCGACTACAGCGTGCTGTATAACA
GCGCCAGCTTCAGCACCTTCAAGTGCTACGGCGTGAGCCC
CACCAAGCTGAACGACCTGTGCTTCACCAACGTGTACGCC
GACAGCTTCGTGATCAGGGGCGACGAGGTGAGGCAGATCG
CCCCTGGCCAGACCGGCAAGATCGCCGACTACAACTACAA
GCTGCCCGACGACTTCACCGGCTGCGTGATCGCCTGGAAC
AGCAACAACCTGGACAGCAAGGTGGGCGGCAACTACAACT
ACCTGTACCGGCTGTTCAGAAAGAGCAACCTGAAGCCCTT
CGAGAGGGACATCAGCACCGAGATCTACCAGGCCGGCAGC
ACCCCTTGCAACGGCGTGGAGGGCTTCAACTGCTACTTCC
CTCTGCAGAGCTACGGCTTCCAGCCCACCAACGGCGTGGG
CTACCAGCCCTACAGGGTGGTGGTCCTGAGCTTCGAGCTG
CTGCACGCCCCTGCCACCGTGTGCGGCCCCAAGAAGTCCA
CCAACCTGGTGAAGAACAAGTGCGTGAACTTCAACTTCAA
CGGCCTGACCGGCACCGGCGTGCTGACCGAGAGCAACAAG
AAGTTCCTGCCCTTCCAGCAGTTCGGCAGGGACATCGCCG
ACACCACCGACGCCGTGAGGGACCCTCAGACCCTGGAGAT
CCTGGACATCACCCCTTGCAGCTTCGGCGGCGTGAGCGTG
ATCACCCCTGGCACCAACACCAGCAACCAGGTGGCCGTGC
TGTACCAGggcGTGAACTGCACCGAGGTGCCCGTGGCCAT
CCACGCCGACCAGCTGACCCCTACCTGGAGGGTGTACTCC
ACCGGCAGCAACGTGTTCCAGACCAGGGCCGGCTGCCTGA
TCGGCGCCGAGCACGTGAACAACAGCTACGAGTGCGACAT
CCCCATCGGCGCCGGCATCTGCGCCAGCTACCAGACCCAG
ACCAACAGCCCCgGGaGcGCCAGcAGCGTGGCCAGCCAGA
GCATCATCGCCTACACCATGAGCCTGGGCGCCGAGAACAG
CGTGGCCTACAGCAACAACAGCATCGCCATCCCCACCAAC
TTCACCATCAGCGTGACCACCGAGATCCTGCCCGTGAGCA
TGACCAAGACCAGCGTGGACTGCACCATGTATATCTGCGG
CGACAGCACCGAGTGCAGCAACCTGCTGCTCCAGTACGGC

AGCTTCTGCACCCAGCTGAACAGGGCCCTGACCGGCATCG
CCGTGGAGCAGGACAAGAACACCCAGGAGGTGTTCGCCCA
GGTGAAGCAGATCTACAAGACCCCTCCCATCAAGGACTTC
GGCGGCTTCAACTTCAGCCAGATCCTGCCCGACCCCAGCA
AGCCCAGCAAGAGGAGCTTCATCGAGGACCTGCTGTTCAA
CAAGGTGACCCTGGCCGACGCCGGCTTCATCAAGCAGTAC
GGCGACTGCCTGGGCGACATCGCCGCCAGGGACCTGATCT
GCGCCCAGAAGTTCAACGGCCTGACCGTGCTGCCTCCCCT
GCTGACCGACGAGATGATCGCCCAGTACACCAGCGCCCTG
CTGGCCGGCACCATCACCAGCGGCTGGACCTTCGGCGCCG 10
G
CGCCGCCCTGCAGATCCCCTTCGCCATGCAGATGGCCTAC
AGGTTCAACGGCATCGGCGTGACCCAGAACGTGCTGTACG
AGAACCAGAAGCTGATCGCCAACCAGTTCAACAGCGCCAT
CGGCAAGATCCAGGACAGCCTGAGCAGCACCGCCAGCGCC
CTGGGCAAGCTGCAGGACGTGGTGAACCAGAACGCCCAGG
CCCTGAACACCCTGGTGAAGCAGCTGAGCAGCAACTTCGG
CGCCATCAGCAGCGTGCTGAACGACATCCTGAGCAGGCTG
GACccaccGAGGCCGAGGTGCAGATCGACAGGCTGATCA
CCGGCAGGCTGCAGAGCCTGCAGACCTACGTGACCCAGCA 20
GCTGATCAGGGCCGCCGAGATCAGGGCCAGCGCCAACCTG
GCCGCCACCAAGATGAGCGAGTGCGTGCTGGGCCAGAGCA
AGAGGGTGGACTTCTGCGGCAAGGGCTACCACCTGATGAG
CTTCCCTCAGAGCGCCCCTCACGGCGTGGTGTTCCTGCAC
GTGACCTACGTGCCCGCCCAGGAGAAGAACTTCACCACAG
CCCCTGCCATCTGCCACGACGGCAAGGCCCACTTCCCCAG
GGAGGGCGTGTTCGTGAGCAACGGCACCCACTGGTTCGTG
ACCCAGAGGAACTTCTACGAGCCCCAGATCATCACCACCG
ACAACACCTTCGTGAGCGGCAACTGCGACGTGGTGATCGG
CATCGTGAACAACACCGTGTACGACCCTCTGCAGCCCGAG 30
CTGGACAGCTTCAAGGAGGAGCTGGACAAGTACTTCAAGA
ACCACACCAGCCCCGACGTGGACCTGGGCGACATCAGCGG
CATCAACGCCAGCGTGGTGAACATCCAGAAGGAGATCGAC
AGGCTGAACGAGGTGGCCAAGAACCTGAACGAGAGCCTGA
TCGACCTGCAGGAGCTGGGCAAGTACGAGCAGTACATCAA
GTGGCCCTGGTACATCTGGCTGGGCTTCATCGCCGGCCTG
ATCGCCATCGTGATGGTGACCATCATGCTGTGCTGCATGA
CCAGCTGCTGCAGCTGCCTGAAGGGCTGCTGCTGCAGCTGCGG
CAGCTGCTGCAAGTTCGACGAGGACGACAGCGAGCCCGTG
CTGAAGGGCGTGAAGCTGCACTACACCTaAaCTCGAGTAT 40
GTTACGTGCAAAGGTGATTGTCACCCCCCGAAAGACCATA
TTGTGACACACCCTCAGTATCACGCCCAAACATTTACAGC
CGCGGTGTCAAAAACCGCGTGGACGTGGTTAACATCCCTG
CTGGGAGGATCAGCCGTAATTATTATAATTGGCTTGGTGC
TGGCTACTATTGTGGCCATGTACGTGCTGACCAACCAGAA
ACATAATTGAATACAGCAGCAATTGGCAAGCTGCTTACAT
AGAACTCGCGGCGATTGGCATGCCGCCTTAAAATTTTTAT
TTTATTTTTTCTTTTCTTTCCGAATCGGATTTTGTTTTT
AATATTTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAATctagAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA 50

A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A a a
a a a a a a a a a a a a a a a a a a a a
配列番号３－ｍＡＲＭ３３３３（英国Ｂ．１．１．７）
a t g g g c g g c g c a t g a g a g a a g c c c a g a c c a a t t a c c t a c c
c a a a a t g g a g a a a g t t c a c g t t g a c a t c g a g g a a g a c a g c
c c a t t c c t c a g a g c t t t g c a g c g g a g c t t c c c g c a g t t t g
a g g t a g a a g c c a a g c a g g t c a c t g a t a a t g a c c a t g c t a a
t g c c a g a g c g t t t t c g c a t c t g g c t t c a a a a c t g a t c g a a
a c g g a g g t g g a c c c a t c c g a c a c g a t c c t t g a c a t t g g a a
g t g c g c c c g c c c g c a g a a t G T A T T C T A A G C A C A A G T A T C A
T T G T A T C t g t c c g a t g a g a t g t g c g g a a g a t c c g g a c a g a
t t g t a t a a g t a t g c a a c t a a g c t g a a g a a a a a c t g t a a g g
a a a t a a c t g a t a a g g a a t t g g a c a a g a a a a t g a a g g a g c t
g g c c g c c g t c a t g a g c g a c c c t g a c c t g g a a a c t g a g a c t
a t g t g c c t c c a c g a c g a c g a g t c g t g t c g c t a c g a a g g g c
a a g t c g c t g t t t a c c a g g a t g t a t a c g c C G T c G A C G G C C C
C A C C A G C C T G T A C C A C C A G G C C A A C A A G G G C G T G A G G G T G
G C C T A C T G G A T C G G C T T C G A C A C C A C A C C C T T C A T G T T C A
A G A A C C T G G C C G G C G C C T A C C C C A G C T A C A G C A C C A A C T G
G G C C G A C G A G A C A G T G C T G A C C G C C A G G A A C A T C G G C C T G
T G C A G C A G C G A C G T G A T G G A G A G G A G C C G G A G G G G C A T G A
G C A T C C T G A G G A A G A A G T A C C T G A A G C C C A G C A A C A A C G T
G C T G T T C A G C G T G G G C A G C A C C A T C T A C C A C G A G A A G A G G
G A C C T G C T G A G G A G C T G G C A C C T G C C C A G C G T G T T C C A C C
T G A G G G G C A A G C A G A A C T A C A C C T G C A G G T G C G A G A C A A T
C G T G A G C T G C G A C G G C T A C G T G G T G A A G A G G A T C G C C A T C
A G C C C C G G C C T G T A C G G C A A G C C C A G C G G C T A C G C C G C C A
C C A T G C A C A G G G A G G G C T T C C T G T G C T G C A A G G T G A C C G A
C A C C C T G A A C G G C G A G A G G G T G A G C T T C C C C G T G T G C A C C
T A C G T G C C C G C C A C C C T G T G C G A C C A G A T G A C C G G C A T C C
T G G C C A C C G A C G T G A G C G C C G A C G A C G C C C A G A A G C T G C T
G G T G G G C C T G A A C C A G A G G A T C G T G G T G A A C G G C A G G A C C
C A G A G G A A C A C C A A C A C C A T G A A G A A C T A C C T G C T G C C C G
T G G T G G C C C A G G C C T T C G C C A G G T G G G C C A A G G A G T A C A A
G G A G G A C C A G G A G G A C G A G A G G C C C C T G G G C C T G A G G G A C
c G a C A G C T G G T G A T G G G C T G C T G C T G G G C C T T C A G G C G G C
A C A A G A T C A C C A G C A T C T A C A A G A G G C C C G A C A C C C A G A C
C A T C A T C A A G G T G A A C A G C G A C T T C C A C A G C T T C G T G C T G
C C C A G G A T C G G C A G C A A C A C C C T G G A G A T C G G C C T G A G G A
C C C G G A T C A G G A A G A T G C T G G A G G A G C A C A A G G A G C C C A G
C C C T C T G A T C A C C G C C G A G G A C G T G C A G G A G G C C A A G T G C
G C C G C C G A C G A G G C C A A G G A G G T G A G G G A G G C C G A G G A G C
T G A G G G C C G C C C T G C C T C C C C T G G C C G C C G A C G T G G A G G A
G C C C A C C C T G G A G G C C G A C G T G G A C C T G A T G C T G C A G G A G
G C C G G C G C C G G C A G C G T G G A G A C A C C C A G G G G C C T G A T C A
A G G T G A C C A G C T A C G A C G G C G A G G A C A A G A T C G G C A G C T A
C G C C G T G C T c A G C C C T C A G G C C G T G C T G A A G T C C G A G A A G
C T G A G C T G C A T C C A C C C T C T G G C C G A G C A G G T G A T C G T G A
T C A C C C A C A G C G G C A G G A A G G G C A G G T A C G C C G T G G A G C C
C T A C C A C G G C A A G G T G G T G G T C C C C G A G G G C C A C G C C A T C

CCCGTGCAGGACTTCCAGGCCCTGAGCGAGAGCGCCACCA
TCGTGTATAACGAGAGGGAGTTCGTGAACAGGTACCTGCA
CCACATCGCCACCCACGGCGGCGCCCTGAACACCGACGAG
GAGTACTACAAGACCGTGAAGCCCAGCGAGCACGACGGCG
AGTACCTGTACGACATCGACAGGAAGCAGTGCGTGAAGAA
GGAGCTGGTGACCGGCCTGGGCCTGACCGGCGAGCTGGTG
GACCCTCCCTTCCACGAGTTCGCCTACGAGAGCCTGAGGA
CCAGGCCCGCCGCTCCCTACCAGGTGCCCACCATCGGCGT
GTACGGCGTGCCCGGCAGCGGCAAGAGCGGCATCATCAAG
AGCGCCGTGACCAAGAAGGACCTGGTGGTGAGCGCCAAGA
AGGAGAACTGCGCCGAGATCATCAGGGACGTGAAGAAGAT
GAAGGGCCTGGACGTGAACGCCAGGACCGTGGACAGCGTG
CTcCTGAACGGCTGCAAGCACCCCGTGGAGACACTGTATA
TCGACGAGGCCTTCGCCTGCCACGCCGGCACCCTGAGGGC
CCTGATCGCCATCATCAGGCCCAAGAAGGCCGTGCTGTGC
GGCGACCCCAAGCAGTGCGGCTTCTTCAACATGATGTGCC
TGAAGGTGCACTTCAACCACGAGATCTGCACCCAGGTGTT
CCACAAGAGCATCAGCAGGCGGTGCACCAAGAAGCGTGACC
AGCGTGGTGAGCACCCTGTTCTACGACAAGAAGATGAGGA
CCACCAACCCCAAGGAGACAAAAGATCGTGATCGACACCAC
CGGCAGCACCAAGCCCAAGCAGGACGACCTGATCCTGACC
TGCTTCAGGGGCTGGGTGAAGCAGCTGCAGATCGACTACA
AGGGCAACGAGATCATGACCGCCGCCGCTAGCCAGGGCCT
GACCAGGAAGGGCGTGTACGCCGTGAGGTACAAGGTGAAC
GAGAATCCCCTGTACGCCCCTACCAGCGAGCACGTGAACG
TcCTGCTGACCAGGACCGAGGACAGGATCGTGTGGAAGAC
CCTGGCCGGCGACCCCTGGATCAAGACCCTGACCGCCAAG
TACCCCGGCAACTTCACCGCCACCATCGAGGAGTGGCAGG
CCGAGCACGACGCCATCATGAGGCACATCCTGGAGAGGCC
CGACCCCACCGACGTGTTCCAGAACAAGGCCAACGTGTGC
TGGGCCAAGGCCCTGGTGCCCGTGCTGAAGACCGCCGGCA
TCGACATGACCACCGAGCAGTGGAACACCGTGGACTACTT
CGAGACAGACAAGGCCCACAGCGCCGAGATCGTGCTGAAC
CAGCTGTGCGTGAGGTTCTTCGGCCTGGACCTGGACAGCG
GCCTGTTCAGCGCCCCTACCGTGCCCCTGAGCATCAGGAA
CAACCACTGGGACAACAGCCCCAGCCCCAAACATGTACGGC
CTGAACAAGGAGGTGGTGAGGCAGCTGAGCAGGCGGTACC
CTCAGCTGCCCAGGGCCGTGGCCACCGGCAGGGTGTACGA
CATGAACACCGGCACCCTGAGGAACTACGACCCCAGGATC
AACCTGGTGCCCGTGAACAGGCGGCTGCCaCACGCCCTGG
TGCTGCACCACAACGAGCACCCTCAGAGCGACTTCAGCAG
CTTCGTGAGCAAGCTGAAGGGCAGGACCGTGCTGGTGGTG
GGCGAGAAGCTGAGCGTGCCCGGCAAGATGGTGGACTGGC
TGAGCGACAGGCCCGAGGCCACCTTCCGGGCCAGGCTGGA
CCTGGGCATCCCCGGCGACGTGCCCAAGTACGACATCATC
TTCGTGAACGTGAGGACCCCTTACAAGTACCACCACTACC
AGCAGTGCGAGGACCACGCCATCAAGCTGAGCATGCTGAC
CAAGAAGGCCTGCCTGCACCTGAACCCCGGCGGCACCTGC
GTGAGCATCGGCTACGGCTACGCCGACAGGGCCAGCGAGA
GCATCATCGGCGCCATCGCCAGGCTGTTCAAGTTCAGCAG

GGTGTGCAAGCCCAAGAGCAGCCTGGAGGAGACAGAGGTG
CTGTTCGTGTTCATCGGCTACGACCGGAAGGCCAGGACCC
ACAACCCCTACAAGCTGAGCAGCACCCTGACCAACATCTA
CACCGGCAGCAGGCTGCACGAGGCCGGCTGCGCCCCTAGC
TACCACGTGGTGAGGGGCGACATCGCCACCGCCACCGAGG
GCGTGATCATCAACGCCGCCAACAGCAAGGGCCAGCCCGG
CGGCGGGGTGTGCGGCGCCCTGTATAAGAAGTTCCCCGAG
AGCTTCGACCTGCAGCCCATCGAGGTGGGCAAGGCCAGGC
TGGTGAAGGGCGCCGCCAAGCACATCATCCACGCCGTGGG
CCCCAACTTCAACAAGGTGAGCGAGGTGGAGGGCGACAAG
CAGCTGGCCGAGGCCTACGAGAGCATCGCCAAGATCGTGA
ACGACAACAACTACAAGAGCGTGGCCATCCCTCTGCTGAG
CACCGGCATCTTCAGCGGCAACAAGGACAGGCTGACCCAG
AGCCTGAACCACCTGCTGACCGCCCTGGACACCACCGACG
CCGACGTGGCCATCTACTGCAGGGACAAGAAGTGGGAGAT
GACCCTGAAGGAGGCCGTGGCCAGGCGGGAGGCCGTGGAG
GAGATCTGCATCAGCGACGACAGCGTGACggAGCCCG
ACGCCGAGCTGGTGAGGGTGCACCCCAAGAGCAGCCTGGC
CGGCAGGAAGGCTACAGCACCAGCGACGGCAAGACCTTC
AGCTACCTGGAGGGCACCAAGTTCCACCAGGCCGCCAAGG
ACATCGCCGAGATCAACGCCATGTGGCCCGTGGCCACCGA
GGCCAACGAGCAGGTGTGCATGTATATCCTGGGCGAGAGC
ATGAGCAGCATCAGGAGCAAGTGCCCCGTGGAGGAGAGCG
AGGCCAGCACCCCTCCCAGCACCCTGCCCTGCCTGTGCAT
CCACGCCATGACCCCTGAGAGGGTGCAGCGGCTGAAGGCC
AGCAGGCCCGAGCAGATCACCGTGTGCAGCAGCTTCCCTC
TGCCCAAGTACcGGATCACCGGCGTGCAGAAGATCCAGTG
CAGCCAGCCCATCCTGTTCAGCCCCAAGGTGCCCGCCTAC
ATCCACCCCAGGAAGTACCTGGTGGAGACACCCCCCGTGG
ACGAGACACCCGAGCCCAGCGCCGAGAACCAGAGCACCGA
GGGCACCCCTGAGCAGCCTCCCCTGATCACCGAGGACGAG
A
CAAGGACCAGGACgCCcGAGCCCATCATCATTGAGGAGGA
AGAGGAGGACAGCATCAGCCTGCTGAGCGACGGCCCCACC
CACCAGGTGCTGCAGGTGGAGGCCGACATCCACGGCCCTC
CCAGCGTGAGCAGCTCCAGCTGGAGCATCCCTCACGCCAG
CGACTTCGACGTGGACAGCCTGAGCATCCTGGACACCCTG
GAGGGCGCCAGCGTGACCAGCGGCGCCACCAGCGCCGAGA
CAAACAGCTACTTCGCCAAGAGCATGGAGTTCCTGGCCAG
GCCCGTGCCCGCCCCTAGGACCGTGTTCAGGAACCCTCCC
CACCCCGCCCCTAGGACCAGGACCCCTAGCCTGGCCCCTA
GCAGGGCCTGCAGCAGGACCAGCCTGGTGAGCACCCCTCC
CGGCGTGAACcGGGTGATCACCAGGGAGGAGCTGGAGGCC
CTGACCCCTAGCAGGACCCCTAGCAGGAGCGTGAGCAGGA
CCAGCCTGGTGAGCAACCCTCCCGGCGTGAACcGGGTGAT
CACCAGGGAGGAGTTCGAGGCCTTCGTGGCCCAGCAGCAA
AGGCGGTTCGACGCCGGCGCCTACATCTTCAGCAGCGACA
CCGGCCAGGGCCACCTGCAGCAGAAGTCCGTGAGGCAGAC
CGTGCTGAGCGAGGTGGTcCTGGAGAGGACgGAGCTGGAG
ATCAGCTACGCCCCTAGGCTGGACCAGGAGAAGGAGGAGC

TGCTGAGGAAGAAGCTGCAGCTGAACCCCACCCCTGCCAA
CAGGAGCAGGTACCAGAGCAGGAAGGTGGAGAACATGAAG
GCCATCACCGCCCAGGCGGATCCTGCAGGGCCTGGGCCACT
ACCTGAAGGCCGAGGGCAAGGTGGAGTGCTACAGGACCCT
GCACCCCGTGCCCCTGTACTCCAGCTCCGTGAACAGGGCC
TTCAGCAGCCCCAAGGTGGCCGTGGAGGCCTGCAACGCCA
TGCTGAAGGAGAACTTCCCCACCGTGGCCAGCTACTGCAT
CATCCCCGAGTACGACGCCTACCTGGACATGGTGGACGGC
GCCAGCTGCTGCCTGGACACCGCCAGCTTCTGCCCCGCCA
AGCTGAGGAGCTTCCCCAAGAAGCACAGCTACCTGGAGCC
CACCATCAGGAGCGCCGTGCCCAGCGCCATCCAGAACACC
CTGCAGAACGTGCTGGCCGCCGCTACCAAGAGGAACTGCA
ACGTGACCCAGATGAGGGAGCTGCCCGTGCTGGACAGCGC
CGCCTTCAACGTGGAGTGCTTCAAGAAGTACGCCTGCAAC
AACGAGTACTGGGAGACATTCAAGGAGAACCCCATCAGGC
TGACCGAGGAGAACGTGGTGAACTACATCACCAAGCTGAA
GGGCCCCAAGGCCGCCGCTCTGTTCGCCAAGACCCACAAC
CTGAACATGCTcCAGGACATCCCTATGGACAGGTTCGTGA
TGGACCTGAAGAGGGACGTGAAGGTGACCCCTGGCACCAA
GCACACCGAGGAGAGGCCCAAGGTGCAGGTGATCCAGGCC
GCCGACCCTCTGGCCACCGCCTACCTGTGCGGCATCCACA
GGGAGCTGGTGAGGCGGCTGAACGCCGTcCTGCTGCCCAA
CATCCACACCCTGTTCGACATGAGCGCCGAGGACTTCGAC
GCCATCATCGCCGAGCACTTCCAGCCCGGCGACTGCGTGC
TGGAGACAGACATCGCCAGCTTCGACAAGAGCGAGGACGA
CGCTATGGCCCTGACCGCCCTGATGATCCTGGAGGACCTG
GGCGTGGACGCCGAGCTGCTGACCCTGATCGAGGCCGCCT
TCGGCGAGATCAGCAGCATCCACCTGCCCACCAAGACCAA
GTTCAAGTTCGGCGCCATGATGAAGTCCGGCATGTTCCTG
ACCCTGTTCGTGAACACACCGTGATCAACATCGTGATCGCCA
GCAGGGTGCTGCGGGAGAGGCTGACCGGCAGCCCCTGCGC
CGCCTTCATCGGCGACGACAACATCGTGAAGGGCGTGAAG
TCCGACAAGCTGATGGCCGACAGGTGCGCCACCTGGCTGA
ACATGGAGGTGAAGATCATCGACGCCGTGGTGGGCGAGAA
GGCCCCTTACTTCTGCGGCGGCTTCATCCTGTGCGACAGC
GTGACCGGCACCGCCTGCAGGGTGGCCGACCCTCTGAAGA
GGCTGTTCAAGCTGGGCAAGCCCCTGGCCGCCGACGACGA
GCACGACGACGATAGGCGGAGGGCCCTGCACGAGGAGAGC
ACCAGGTGGAACcGGGTGGGCATCCTGAGCGAGCTGTGCA
AGGCCGTGGAGAGCAGGTACGAGACAGTGGGCACCAGCAT
CATCGTGATGGCCATGACCACCCTGGCCAGCAGCGTcAAG
TCCTTCAGCTACCTGAGGGGGGGCCCCTATAACTCTCTACG
GCTAACCTGAATGGACTACGACATAGTCTAGTCCGCCAAG
GCCGCCACcATGTTCGTGTTCCTGGTGCTGCTGCCCCTGG
TGTCTAGCCAGTGCGTGAACCTGACCACCAGGACCCAGCT
GCCTCCCGCCTACACCAACAGCTTCACCAGGGGCGTGTAC
TACCCCGACAAGGTGTTCAGGAGCAGCGTGCTGCACAGCA
CCCAGGACCTGTTCCTGCCCTTCTTCAGCAACGTGACCTG
GTTCCACGCCATCAGCGGCACCAACGGCACCAAGAGGTTC
GACAACCCCGTGCTGCCCTTCAACGACGGCGTGTACTTCG

CCAGCACCGAGAAGTCCAACATCATCAGGGGCTGGATCTT
CGGCACCCACCCTGGACAGCAAGACCCAGAGCCTGCTGATC
GTGAACAACGCCACCAACGTGGTGATCAAGGTGTGCGAGT
TCCAGTTCTGCAACGACCCCTTCCTGGGCGTGTACCACAAA
GAACAACAAGAGCTGGATGGAGAGCGAGTTCAGGGTGTAC
TCCAGCGCCAACAACTGCACCTTCGAGTACGTGAGCCAGC
CCTTCCTGATGGACCTGGAGGGCAAGCAGGGCAACTTCAA
GAACCTGAGGGAGTTCGTGTTCAAGAACATCGACGGCTAC
TTCAAGATCTACAGCAAGCACACCCCTATCAACCTGGTGA
GGGACCTGCCCCAGGGCTTCAGCGCCCTGGAGCCCCTGGT
GGACCTGCCCATCGGCATCAACATCACCAGGTTCCAGACC
CTGCTGGCCCTGCACAGGAGCTACCTGACCCCTGGCGACA
GCAGCTCCGGCTGGACCGCCGGCGCCGCCGCTTACTACGT
GGGCTACCTGCAGCCCAGGACCTTCCTGCTGAAGTACAAC
GAGAACGGCACCATCACCGACGCCGTGGACTGCGCCCTGG
ACCCTCTGAGCGAGACAAAGTGCACCCTGAAGTCCTTCAC
CGTGGAGAAGGGCATCTACCAGACCAGCAACTTCAGGGTG
CAGCCCACCGAGAGCATCGTGAGGTTCCCCAACATCACCA
ACCTGTGCCCCTTCGGCGAGGTGTTCAACGCCACCAGGTT
CGCCAGCGTGTACGCCTGGAACAGGAAGAGGATCAGCAAC
TGCGTGGCCGACTACAGCGTGCTGTATAACAGCGCCAGCT
TCAGCACCTTCAAGTGCTACGGCGTGAGCCCCACCAAGCT
GAACGACCTGTGCTTCACCAACGTGTACGCCGACAGCTTC
GTGATCAGGGGCGACGAGGTGAGGCAGATCGCCCCTGGCC
AGACCGGCAAGATCGCCGACTACAACTACAAGCTGCCCGA
CGACTTCACCGGCTGCGTGATCGCCTGGAACAGCAACAAC
CTGGACAGCAAGGTGGGCGGCAACTACAACTACCTGTACC
GGCTGTTCAGAAAGAGCAACCTGAAGCCCTTCGAGAGGGA
CATCAGCACCGAGATCTACCAGGCCGGCAGCACCCCTTGC
AACGGCGTGGAGGGCTTCAACTGCTACTTCCCTCTGCAGA
GCTACGGCTTCCAGCCCACCtACGGCGTGGGCTACCAGCC
CTACAGGGTGGTGGTCCTGAGCTTCGAGCTGCTGCACGCC
CCTGCCACCGTGTGCGGCCCCAAGAAGTCCACCAACCTGG
TGAAGAACAAGTGCGTGAACTTCAACTTCAACGGCCTGAC
CGGCACCGGCGTGCTGACCGAGAGCAACAAGAAGTTCCTG
CCCTTCCAGCAGTTCGGCAGGGACATCGaCGACACCACCG
ACGCCGTGAGGGACCCTCAGACCCTGGAGATCCTGGACAT
CACCCCTTGCAGCTTCGGCGGCGTGAGCGTGATCACCCCT
GGCACCAACACCAGCAACCAGGTGGCCGTGCTGTACCAGG
gCGTGAACTGCACCGAGGTGCCCGTGGCCATCCACGCCGA
CCAGCTGACCCCTACCTGGAGGGTGTACTCCACCGGCAGC
AACGTGTTCCAGACCAGGGCCGGCTGCCTGATCGGCGCCG
AGCACGTGAACAACAGCTACGAGTGCGACATCCCCATCGG
CGCCGGCATCTGCGCCAGCTACCAGACCCAGACCAACAGC
CaCgGGaGcGCCAGcAGCGTGGCCAGCCAGAGCATCATCG
CCTACACCATGAGCCTGGGCGCCGAGAACAGCGTGGCCTA
CAGCAACAACAGCATCGCCATCCCCACtCAACTTCACCATC
AGCGTGACCACCGAGATCCTGCCCGTGAGCATGACCAAGA
CCAGCGTGGACTGCACCATGTATATCTGCGGCGACAGCAC
CGAGTGCAGCAACCTGCTGCTCCAGTACGGCAGCTTCTGC

A C C C A G C T G A A C A G G G C C C T G A C C G G C A T C G C C G T G G A G C
A G G A C A A G A A C A C C C A G G A G G T G T T C G C C C A G G T G A A G C A
G A T C T A C A A G A C C C C T C C C A T C A A G G A C T T C G G C G G C T T C
A A C T T C A G C C A G A T C C T G C C C G A C C C C A G C A A G C C C A G C A
A G A G G A G C T T C A T C G A G G A C C T G C T G T T C A A C A A G G T G A C
C C T G G C C G A C G C C G G C T T C A T C A A G C A G T A C G G C G A C T G C
C T G G G C G A C A T C G C C G C C A G G G A C C T G A T C T G C G C C C A G A
A G T T C A A C G G C C T G A C C G T G C T G C C T C C C C T G C T G A C C G A
C G A G A T G A T C G C C C A G T A C A C C A G C G C C C T G C T G G C C G G C
A C C A T C A C C A G C G G C T G G A C C T T C G G C G C C G G C G C C G C C C
T
G C A G A T C C C C T T C G C C A T G C A G A T G G C C T A C A G G T T C A A C
G G C A T C G G C G T G A C C C A G A A C G T G C T G T A C G A G A A C C A G A
A G C T G A T C G C C A A C C A G T T C A A C A G C G C C A T C G G C A A G A T
C C A G G A C A G C C T G A G C A G C A C C G C C A G C G C C C T G G G C A A G
C T G C A G G A C G T G G T G A A C C A G A A C G C C C A G G C C C T G A A C A
C C C T G G T G A A G C A G C T G A G C A G C A A C T T C G G C G C C A T C A G
C A G C G T G C T G A A C G A C A T C C T G g c C A G G C T G G A C c c a c c c
G A G G C C G A G G T G C A G A T C G A C A G G C T G A T C A C C G G C A G G C
T G C A G A G C C T G C A G A C C T A C G T G A C C C A G C A G C T G A T C A G
G G C C G C C G A G A T C A G G G C C A G C G C C A A C C T G G C C G C C A C C
A A G A T G A G C G A G T G C G T G C T G G G C C A G A G C A A G A G G G T G G
A C T T C T G C G G C A A G G G C T A C C A C C T G A T G A G C T T C C C T C A
G A G C G C C C C T C A C G G C G T G G T G T T C C T G C A C G T G A C C T A C
G T G C C C G C C C A G G A G A A G A A C T T C A C C A C A G C C C C T G C C A
T C T G C C A C G A C G G C A A G G C C C A C T T C C C C A G G G A G G G C G T
G T T C G T G A G C A A C G G C A C C C A C T G G T T C G T G A C C C A G A G G
A A C T T C T A C G A G C C C C A G A T C A T C A C C A C C c A C A A C A C C T
T C G T G A G C G G C A A C T G C G A C G T G G T G A T C G G C A T C G T G A A
C A A C A C C G T G T A C G A C C C T C T G C A G C C C G A G C T G G A C A G C
T T C A A G G A G G A G C T G G A C A A G T A C T T C A A G A A C C A C A C C A
G C C C C G A C G T G G A C C T G G G C G A C A T C A G C G G C A T C A A C G C
C A G C G T G G T G A A C A T C C A G A A G G A G A T C G A C A G G C T G A A C
G A G G T G G C C A A G A A C C T G A A C G A G A G C C T G A T C G A C C T G C
A G G A G C T G G G C A A G T A C G A G C A G T A C A T C A A G T G G C C C T G
G T A C A T C T G G C T G G G C T T C A T C G C C G G C C T G A T C G C C A T C
G T G A T G G T G A C C A T C A T G C T G T G C T G C A T G A C C A G C T G C T
G C A G C T G C C T G A A G G G C T G C T G C A G C T G C G G C A G C T G C T G
C A A G T T C G A C G A G G A C G A C A G C G A G C C C G T G C T G A A G G G C
G T G A A G C T G C A C T A C A C C T a A a c T C G A G T A T G T T A C G T G C
A A A G G T G A T T G T C A C C C C C C G A A A G A C C A T A T T G T G A C A C
A C C C T C A G T A T C A C G C C C A A A C A T T T A C A G C C G C G G T G T C
A A A A A C C G C G T G G A C G T G G T T A A C A T C C C T G C T G G G A G G A
T C A G C C G T A A T T A T T A T A A T T G G C T T G G T G C T G G C T A C T A
T T G T G G C C A T G T A C G T G C T G A C C A A C C A G A A A C A T A A T T G
A A T A C A G C A G C A A T T G G C A A G C T G C T T A C A T A G A A C T C G C
G G C G A T T G G C A T G C C G C C T T A A A A T T T T T A T T T T A T T T T T
T C T T T T C T T T T C C G A A T C G G A T T T T G T T T T T A A T A T T T C A
A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A T c t a g A A A A A A A A A A A
A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A

A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A A a a a

CCCGTGCAGGACTTCCAGGCCCTGAGCGAGAGCGCCACCA
TCGTGTATAACGAGAGGGAGTTCGTGAACAGGTACCTGCA
CCACATCGCCACCCACGGCGGCGCCCTGAACACCGACGAG
GAGTACTACAAGACCGTGAAGCCCAGCGAGCACGACGGCG
AGTACCTGTACGACATCGACAGGAAGCAGTGCGTGAAGAA
GGAGCTGGTGACCGGCCTGGGCCTGACCGGCGAGCTGGTG
GACCCTCCCTTCCACGAGTTCGCCTACGAGAGCCTGAGGA
CCAGGCCCGCCGCTCCCTACCAGGTGCCCACCATCGGCGT
GTACGGCGTGCCCGGCAGCGGCAAGAGCGGCATCATCAAG
AGCGCCGTGACCAAGAAGGACCTGGTGGTGAGCGCCAAGA
AGGAGAACTGCGCCGAGATCATCAGGGACGTGAAGAAGAT
GAAGGGCCTGGACGTGAACGCCAGGACCGTGGACAGCGTG
CTcCTGAACGGCTGCAAGCACCCCGTGGAGACACTGTATA
TCGACGAGGCCTTCGCCTGCCACGCCGGCACCCTGAGGGC
CCTGATCGCCATCATCAGGCCCAAGAAGGCCGTGCTGTGC
GGCGACCCCAAGCAGTGCGGCTTCTTCAACATGATGTGCC
TGAAGGTGCACTTCAACCACGAGATCTGCACCCAGGTGTT
CCACAAGAGCATCAGCAGGCGGTGCACCAAGAAGCGTGACC
AGCGTGGTGAGCACCCTGTTCTACGACAAGAAGATGAGGA
CCACCAACCCCAAGGAGACAAAGATCGTGATCGACACCAC
CGGCAGCACCAAGCCCAAGCAGGACGACCTGATCCTGACC
TGCTTCAGGGGCTGGGTGAAGCAGCTGCAGATCGACTACA
AGGGCAACGAGATCATGACCGCCGCCGCTAGCCAGGGCCT
GACCAGGAAGGGCGTGTACGCCGTGAGGTACAAGGTGAAC
GAGAATCCCCTGTACGCCCCTACCAGCGAGCACGTGAACG
TcCTGCTGACCAGGACCGAGGACAGGATCGTGTGGAAGAC
CCTGGCCGGCGACCCCTGGATCAAGACCCTGACCGCCAAG
TACCCCGGCAACTTCACCGCCACCATCGAGGAGTGGCAGG
CCGAGCACGACGCCATCATGAGGCACATCCTGGAGAGGCC
CGACCCCACCGACGTGTTCCAGAACAAGGCCAACGTGTGC
TGGGCCAAGGCCCTGGTGCCCGTGCTGAAGACCGCCGGCA
TCGACATGACCACCGAGCAGTGGAACACCGTGGACTACTT
CGAGACAGACAAGGCCCACAGCGCCGAGATCGTGCTGAAC
CAGCTGTGCGTGAGGTTCTTCGGCCTGGACCTGGACAGCG
GCCTGTTCAGCGCCCCTACCGTGCCCCTGAGCATCAGGAA
CAACCACTGGGACAACAGCCCCAGCCCCAAACATGTACGGC
CTGAACAAGGAGGTGGTGAGGCAGCTGAGCAGGCGGTACC
CTCAGCTGCCCAGGGCCGTGGCCACCGGCAGGGTGTACGA
CATGAACACCGGCACCCTGAGGAACTACGACCCCAGGATC
AACCTGGTGCCCGTGAACAGGCGGCTGCCaCACGCCCTGG
TGCTGCACCACAACGAGCACCCTCAGAGCGACTTCAGCAG
CTTCGTGAGCAAGCTGAAGGGCAGGACCGTGCTGGTGGTG
GGCGAGAAGCTGAGCGTGCCCGGCAAGATGGTGGACTGGC
TGAGCGACAGGCCCCGAGGCCACCTTCCGGGCCAGGCTGGA
CCTGGGCATCCCCGGCGACGTGCCCAAGTACGACATCATC
TTCGTGAACGTGAGGACCCCTTACAAGTACCACCACTACC
AGCAGTGCGAGGACCACGCCATCAAGCTGAGCATGCTGAC
CAAGAAGGCCTGCCTGCACCTGAACCCCGGCGGCACCTGC
GTGAGCATCGGCTACGGCTACGCCGACAGGGCCAGCGAGA
GCATCATCGGCGCCATCGCCAGGCTGTTCAAGTTCAGCAG

GGTGTGCAAGCCCAAGAGCAGCCTGGAGGAGACAGAGGTG
CTGTTCGTGTTCATCGGCTACGACCGGAAGGCCAGGACCC
ACAACCCCTACAAGCTGAGCAGCACCCTGACCAACATCTA
CACCGGCAGCAGGCTGCACGAGGCCGGCTGCGCCCCTAGC
TACCACGTGGTGAGGGGCGACATCGCCACCGCCACCGAGG
GCGTGATCATCAACGCCGCCAACAGCAAGGGCCAGCCCGG
CGGCGGGGTGTGCGGCGCCCTGTATAAGAAGTTCCCCGAG
AGCTTCGACCTGCAGCCCATCGAGGTGGGCAAGGCCAGGC
TGGTGAAGGGCGCCGCCAAGCACATCATCCACGCCGTGGG
CCCCAACTTCAACAAGGTGAGCGAGGTGGAGGGCGACAAG
CAGCTGGCCGAGGCCTACGAGAGCATCGCCAAGATCGTGA
ACGACAACAACTACAAGAGCGTGGCCATCCCTCTGCTGAG
CACCGGCATCTTCAGCGGCAACAAGGACAGGCTGACCCAG
AGCCTGAACCACCTGCTGACCGCCCTGGACACCACCGACG
CCGACGTGGCCATCTACTGCAGGGACAAGAAGTGGGAGAT
GACCCTGAAGGAGGCCGTGGCCAGGCGGGAGGCCGTGGAG
GAGATCTGCATCAGCGACGACAGCAGCGTGACggAGCCCG
ACGCCGAGCTGGTGAGGGTGCACCCCAAGAGCAGCCTGGC
CGGCAGGAAGGGCTACAGCACCAGCGACGGCAAGACCTTC
AGCTACCTGGAGGGCACCAAGTTCCACCAGGCCGCCAAGG
ACATCGCCGAGATCAACGCCATGTGGCCCGTGGCCACCGA
GGCCAACGAGCAGGTGTGCATGTATATCCTGGGCGAGAGC
ATGAGCAGCATCAGGAGCAAGTGCCCCGTGGAGGAGAGCG
AGGCCAGCACCCCTCCCAGCACCCTGCCCTGCCTGTGCAT
CCACGCCATGACCCCTGAGAGGGTGCAGCGGCTGAAGGCC
AGCAGGCCCGAGCAGATCACCGTGTGCAGCAGCTTCCCTC
TGCCCAAGTACcGGATCACCGGCGTGCAGAAGATCCAGTG
CAGCCAGCCCATCCTGTTCAGCCCCAAGGTGCCCGCCTAC
ATCCACCCCAGGAAGTACCTGGTGGAGACACCCCCCGTGG
ACGAGACACCCGAGCCCAGCGCCGAGAACCAGAGCACCGA
GGGCACCCCTGAGCAGCCTCCCCTGATCACCGAGGACGAG
A
CAAGGACCAGGACgCCcGAGCCCATCATCATTGAGGAGGA
AGAGGAGGACAGCATCAGCCTGCTGAGCGACGGCCCCACC
CACCAGGTGCTGCAGGTGGAGGCCGACATCCACGGCCCTC
CCAGCGTGAGCAGCTCCAGCTGGAGCATCCCTCACGCCAG
CGACTTCGACGTGGACAGCCTGAGCATCCTGGACACCCTG
GAGGGCGCCAGCGTGACCAGCGGCGCCACCAGCGCCGAGA
CAAACAGCTACTTCGCCAAGAGCATGGAGTTCCTGGCCAG
GCCCGTGCCCGCCCCTAGGACCGTGTTCAGGAACCCTCCC
CACCCCGCCCCTAGGACCAGGACCCCTAGCCTGGCCCCTA
GCAGGGCCTGCAGCAGGACCAGCCTGGTGAGCACCCCTCC
CGGCGTGAACcGGGTGATCACCAGGGAGGAGCTGGAGGCC
CTGACCCCTAGCAGGACCCCTAGCAGGAGCGTGAGCAGGA
CCAGCCTGGTGAGCAACCCTCCCGGCGTGAACcGGGTGAT
CACCAGGGAGGAGTTCGAGGCCTTCGTGGCCCAGCAGCAA
AGGCGGTTCGACGCCGGCGCCTACATCTTCAGCAGCGACA
CCGGCCAGGGCCACCTGCAGCAGAAGTCCGTGAGGCAGAC
CGTGCTGAGCGAGGTGGTcCTGGAGAGGACgGAGCTGGAG
ATCAGCTACGCCCCTAGGCTGGACCAGGAGAAGGAGGAGC

TGCTGAGGAAGAAGCTGCAGCTGAACCCCACCCCTGCCAA
CAGGAGCAGGTACCAGAGCAGGAAGGTGGAGAACATGAAG
GCCATCACCGCCAGGCGGATCCTGCAGGGCCTGGGCCACT
ACCTGAAGGCCGAGGGCAAGGTGGAGTGCTACAGGACCCT
GCACCCCGTGCCCCTGTACTCCAGCTCCGTGAACAGGGCC
TTCAGCAGCCCCAAGGTGGCCGTGGAGGCCTGCAACGCCA
TGCTGAAGGAGAACTTCCCCACCGTGGCCAGCTACTGCAT
CATCCCCGAGTACGACGCCTACCTGGACATGGTGGACGGC
GCCAGCTGCTGCCTGGACACCGCCAGCTTCTGCCCCGCCA
AGCTGAGGAGCTTCCCCAAGAAGCACAGCTACCTGGAGCC
CACCATCAGGAGCGCCGTGCCCAGCGCCATCCAGAACACC
CTGCAGAACGTGCTGGCCGCCGCTACCAAGAGGAACTGCA
ACGTGACCCAGATGAGGGAGCTGCCCGTGCTGGACAGCGC
CGCCTTCAACGTGGAGTGCTTCAAGAAGTACGCCTGCAAC
AACGAGTACTGGGAGACATTCAAGGAGAACCCCATCAGGC
TGACCGAGGAGAACGTGGTGAACTACATCACCAAGCTGAA
GGGCCCCAAGGCCGCCGCTCTGTTCGCCAAGACCCACAAC
CTGAACATGCTcCAGGACATCCCTATGGACAGGTTCGTGA
TGGACCTGAAGAGGGACGTGAAGGTGACCCCTGGCACCAA
GCACACCGAGGAGAGGCCCAAGGTGCAGGTGATCCAGGCC
GCCGACCCTCTGGCCACCGCCTACCTGTGCGGCATCCACA
GGGAGCTGGTGAGGCGGCTGAACGCCGTcCTGCTGCCCAA
CATCCACACCCTGTTCGACATGAGCGCCGAGGACTTCGAC
GCCATCATCGCCGAGCACTTCCAGCCCGGCGACTGCGTGC
TGGAGACAGACATCGCCAGCTTCGACAAGAGCGAGGACGA
CGCTATGGCCCTGACCGCCCTGATGATCCTGGAGGACCTG
GGCGTGGACGCCGAGCTGCTGACCCTGATCGAGGCCGCCT
TCGGCGAGATCAGCAGCATCCACCTGCCCACCAAGACCAA
GTTCAAGTTCGGCGCCATGATGAAGTCCGGCATGTTCCTG
ACCCTGTTCGTGAACACACCGTGATCAACATCGTGATCGCCA
GCAGGGTGCTGCGGGAGAGGCTGACCGGCAGCCCCTGCGC
CGCCTTCATCGGCGACGACAACATCGTGAAGGGCGTGAAG
TCCGACAAGCTGATGGCCGACAGGTGCGCCACCTGGCTGA
ACATGGAGGTGAAGATCATCGACGCCGTGGTGGGCGAGAA
GGCCCCTTACTTCTGCGGCGGCTTCATCCTGTGCGACAGC
GTGACCGGCACCGCCTGCAGGGTGGCCGACCCTCTGAAGA
GGCTGTTCAAGCTGGGCAAGCCCCTGGCCGCCGACGACGA
GCACGACGACGATAGGCGGAGGGCCCTGCACGAGGAGAGC
ACCAGGTGGAACcGGGTGGGCATCCTGAGCGAGCTGTGCA
AGGCCGTGGAGAGCAGGTACGAGACAGTGGGCACCAGCAT
CATCGTGATGGCCATGACCACCCTGGCCAGCAGCGTcAAG
TCCTTCAGCTACCTGAGGGGGGGCCCCTATAACTCTCTACG
GCTAACCTGAATGGACTACGACATAGTCTAGTCCGCCAAG
GCCGCCACCATGTTCGTGTTCCTGGTGCTGCTGCCCCTGG
TGTCTAGCCAGTGCGTGAACtTcACCAaCAGGACCCAGCT
GCCTagCGCCTACACCAACAGCTTCACCAGGGGCGTGTAC
TACCCCGACAAGGTGTTCAGGAGCAGCGTGCTGCACAGCA
CCCAGGACCTGTTCCTGCCCTTCTTCAGCAACGTGACCTG
GTTCCACGCCATCCACGTGAGCGGCACCAACGGCACCAAG
AGGTTCGACAACCCCGTGCTGCCCTTCAACGACGGCGTGT

ACTTCGCCAGCACCGAGAAGTCCAACATCATCAGGGGCTG
GATCTTCGGCACCACCCTGGACAGCAAGACCCAGAGCCTG
CTGATCGTGAACAACGCCACCAACGTGGTGATCAAGGTGT
GCGAGTTCCAGTTCTGCAACtACCCCTTCCTGGGCGTGTA
CTACCACAAGAACAACAAGAGCTGGATGGAGAGCGAGTTC
AGGGTGTACTCCAGCGCCAACAACTGCACCTTCGAGTACG
TGAGCCAGCCCTTCCTGATGGACCTGGAGGGCAAGCAGG
CAACTTCAAGAACCTGAGcGAGTTCGTGTTCAAGAACATC
GACGGCTACTTCAAGATCTACAGCAAGCACACCCCTATCA
ACCTGGTGAGGGACCTGCCCCAGGGCTTCAGCGCCCTGGA
GCCCCTGGTGGACCTGCCCATCGGCATCAACATCACCAGG
TTCCAGACCCTGCTGGCCCTGCACAGGAGCTACCTGACCC
CTGGCGACAGCAGCTCCGGCTGGACCGCCGGCGCCGCCGC
TTACTACGTGGGCTACCTGCAGCCCAGGACCTTCCTGCTG
AAGTACAACGAGAACGGCACCATCACCGACGCCGTGGACT
GCGCCCTGGACCCTCTGAGCGAGACAAAGTGCACCCTGAA
GTCCTTCACCGTGGAGAAGGGCATCTACCAGACCAGCAAC
TTCAGGGTGCAGCCCACCGAGAGCATCGTGAGGTTCCCCA
ACATCACCAACCTGTGCCCCTTCGGCGAGGTGTTCAACGC
CACCAGGTTCGCCAGCGTGTACGCCTGGAACAGGAAGAGG
ATCAGCAACTGCGTGGCCGACTACAGCGTGCTGTATAACA
GCGCCAGCTTCAGCACCTTCAAGTGCTACGGCGTGAGCCC
CACCAAGCTGAACGACCTGTGCTTCACCAACGTGTACGCC
GACAGCTTCGTGATCAGGGGCGACGAGGTGAGGCAGATCG
CCCCTGGCCAGACCGGCAccATCGCCGACTACAACTACAA
GCTGCCCGACGACTTCACCGGCTGCGTGATCGCCTGGAAC
AGCAACAACCTGGACAGCAAGGTGGGCGGCAACTACAACT
ACCTGTACCGGCTGTTCAGAAAGAGCAACCTGAAGCCCTT
CGAGAGGGACATCAGCACCGAGATCTACCAGGCCGGCAGC
ACCCCTTGCAACGGCGTGaAGGGCTTCAACTGCTACTTCC
CTCTGCAGAGCTACGGCTTCCAGCCCACCtACGGCGTGGG
CTACCAGCCCTACAGGGTGGTGGTCCTGAGCTTCGAGCTG
CTGCACGCCCCTGCCACCGTGTGCGGCCCCAAGAAGTCCA
CCAACCTGGTGAAGAACAAGTGCGTGAACTTCAACTTCAA
CGGCCTGACCGGCACCGGCGTGCTGACCGAGAGCAACAAG
AAGTTCCTGCCCTTCCAGCAGTTCGGCAGGGACATCGCCG
ACACCACCGACGCCGTGAGGGACCCTCAGACCCTGGAGAT
CCTGGACATCACCCCTTGCAGCTTCGGCGGCGTGAGCGTG
ATCACCCCTGGCACCAACACCAGCAACCAGGTGGCCGTGC
TGTACCAGggcGTGAACTGCACCGAGGTGCCCGTGGCCAT
CCACGCCGACCAGCTGACCCCTACCTGGAGGGTGTACTCC
ACCGGCAGCAACGTGTTCCAGACCAGGGCCGGCTGCCTGA
TCGGCGCCGAGtACGTGAACAACAGCTACGAGTGCGACAT
CCCCATCGGCGCCGGCATCTGCGCCAGCTACCAGACCCAG
ACCAACAGCCCCgGGaGcGCCAGcAGCGTGGCCAGCCAGA
GCATCATCGCCTACACCATGAGCCTGGGCGCCGAGAACAG
CGTGGCCTACAGCAACAACAGCATCGCCATCCCCACCAAC
TTCACCATCAGCGTGACCACCGAGATCCTGCCCGTGAGCA
TGACCAAGACCAGCGTGGACTGCACCATGTATATCTGCGG
CGACAGCACCGAGTGCAGCAACCTGCTGCTCCAGTACGGC

AGCTTCTGCACCCAGCTGAACAGGGCCCTGACCGGCATCG
CCGTGGAGCAGGACAAGAACACCCAGGAGGTGTTCGCCCA
GGTGAAGCAGATCTACAAGACCCCTCCCATCAAGGACTTC
GGCGGCTTCAACTTCAGCCAGATCCTGCCCGACCCCAGCA
AGCCCAGCAAGAGGAGCTTCATCGAGGACCTGCTGTTCAA
CAAGGTGACCCTGGCCGACGCCGGCTTCATCAAGCAGTAC
GGCGACTGCCTGGGCGACATCGCCGCCAGGGACCTGATCT
GCGCCCAGAAGTTCAACGGCCTGACCGTGCTGCCTCCCCT
GCTGACCGACGAGATGATCGCCCAGTACACCAGCGCCCTG
CTGGCCGGCACCATCACCAGCGGCTGGACCTTCGGCGCCG 10
G
CGCCGCCCTGCAGATCCCCTTCGCCATGCAGATGGCCTAC
AGGTTCAACGGCATCGGCGTGACCCAGAACGTGCTGTACG
AGAACCAGAAGCTGATCGCCAACCAGTTCAACAGCGCCAT
CGGCAAGATCCAGGACAGCCTGAGCAGCACCGCCAGCGCC
CTGGGCAAGCTGCAGGACGTGGTGAACCAGAACGCCCAGG
CCCTGAACACCCTGGTGAAGCAGCTGAGCAGCAACTTCGG
CGCCATCAGCAGCGTGCTGAACGACATCCTGAGCAGGCTG
GACccaccGAGGCCGAGGTGCAGATCGACAGGCTGATCA
CCGGCAGGCTGCAGAGCCTGCAGACCTACGTGACCCAGCA 20
GCTGATCAGGGCCGCCGAGATCAGGGCCAGCGCCAACCTG
GCCGCCAtCAAGATGAGCGAGTGCGTGCTGGGCCAGAGCA
AGAGGGTGGACTTCTGCGGCAAGGGCTACCACCTGATGAG
CTTCCCTCAGAGCGCCCCTCACGGCGTGGTGTTCCTGCAC
GTGACCTACGTGCCCGCCCAGGAGAAGAACTTCACCACAG
CCCCTGCCATCTGCCACGACGGCAAGGCCCACTTCCCCAG
GGAGGGCGTGTTCGTGAGCAACGGCACCCACTGGTTCGTG
ACCCAGAGGAACTTCTACGAGCCCCAGATCATCACCACCG
ACAACACCTTCGTGAGCGGCAACTGCGACGTGGTGATCGG
CATCGTGAACAACACCGTGTACGACCCTCTGCAGCCCGAG 30
CTGGACAGCTTCAAGGAGGAGCTGGACAAGTACTTCAAGA
ACCACACCAGCCCCGACGTGGACCTGGGCGACATCAGCGG
CATCAACGCCAGCGTGGTGAACATCCAGAAGGAGATCGAC
AGGCTGAACGAGGTGGCCAAGAACCTGAACGAGAGCCTGA
TCGACCTGCAGGAGCTGGGCAAGTACGAGCAGTACATCAA
GTGGCCCTGGTACATCTGGCTGGGCTTCATCGCCGGCCTG
ATCGCCATCGTGATGGTGACCATCATGCTGTGCTGCATGA
CCAGCTGCTGCAGCTGCCTGAAGGGCTGCTGCAGCTGCGG
CAGCTGCTGCAAGTTCGACGAGGACGACAGCGAGCCCGTG
CTGAAGGGCGTGAAGCTGCACTACACCTaAaCTCGAGTAT 40
GTTACGTGCAAAGGTGATTGTCACCCCCCGAAAGACCATA
TTGTGACACACCCTCAGTATCACGCCCAAACATTTACAGC
CGCGGTGTCAAAAACCGCGTGGACGTGGTTAACATCCCTG
CTGGGAGGATCAGCCGTAATTATTATAATTGGCTTGGTGC
TGGCTACTATTGTGGCCATGTACGTGCTGACCAACCAGAA
ACATAATTGAATACAGCAGCAATTGGCAAGCTGCTTACAT
AGAACTCGCGGCGATTGGCATGCCGCCTTAAAATTTTTAT
TTTATTTTTTCTTTTCTTTCCGAATCGGATTTTGTTTTT
AATATTTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAATctagAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA 50

ＡＡａａａａａａａａａａａａａａａａａａａａａ

配列番号５－５’ＵＴＲ（配列番号１～４の）

ＡＴＧＧＧＣＧＧＣＧＣＡＴＧＡＧＡＧＡＡＧＣＣＣＡＧＡＣＣＡＡＴＴＡＣＣＴＡＣＣＣＡＡＡ

配列番号６－ｎｓＰ１～ｎｓＰ４（配列番号１～４の）

ＡＴＧＧＡＧＡＡＡＧＴＴＣＡＣＧＴＴＧＡＣＡＴＣＧＡＧＧＡＡＧＡＣＡＧＣＣＣＡＴ
ＴＣＣＴＣＡＧＡＧＣＴＴＴＧＣＡＧＣＧＧＡＧＣＴＴＣＣＣＧＣＡＧＴＴＴＧＡＧＧＴ
ＡＧＡＡＧＣＣＡＡＧＣＡＧＧＴＣＡＣＴＧＡＴＡＡＴＧＡＣＣＡＴＧＣＴＡＡＴＧＣＣ
ＡＧＡＧＣＧＴＴＴＴＣＧＣＡＴＣＴＧＧＣＴＴＣＡＡＡＡＣＴＧＡＴＣＧＡＡＡＣＧＧ
ＡＧＧＴＧＧＡＣＣＣＡＴＣＣＧＡＣＡＣＧＡＴＣＣＴＴＧＡＣＡＴＴＧＧＡＡＧＴＧＣ
ＧＣＣＣＧＣＣＣＧＣＡＧＡＡＴＧＴＡＴＴＣＴＡＡＧＣＡＣＡＡＧＴＡＴＣＡＴＴＧＴ
ＡＴＣＴＧＴＣＣＧＡＴＧＡＧＡＴＧＴＧＣＧＧＡＡＧＡＴＣＣＧＧＡＣＡＧＡＴＴＧＴ
ＡＴＡＡＧＴＡＴＧＣＡＡＣＴＡＡＧＣＴＧＡＡＧＡＡＡＡＡＣＴＧＴＡＡＧＧＡＡＡＴ
ＡＡＣＴＧＡＴＡＡＧＧＡＡＴＴＧＧＡＣＡＡＧＡＡＡＡＴＧＡＡＧＧＡＧＣＴＧＧＣＣ
ＧＣＣＧＴＣＡＴＧＡＧＣＧＡＣＣＣＴＧＡＣＣＴＧＧＡＡＡＣＴＧＡＧＡＣＴＡＴＧＴ
ＧＣＣＴＣＣＡＣＧＡＣＧＡＣＧＡＧＴＣＧＴＧＴＣＧＣＴＡＣＧＡＡＧＧＧＣＡＡＧＴ
ＣＧＣＴＧＴＴＴＡＣＣＡＧＧＡＴＧＴＡＴＡＣＧＣＣＧＴＣＧＡＣＧＧＣＣＣＣＡＣＣ
ＡＧＣＣＴＧＴＡＣＣＡＣＣＡＧＧＣＣＡＡＣＡＡＧＧＧＣＧＴＧＡＧＧＧＴＧＧＣＣＴ
ＡＣＴＧＧＡＴＣＧＧＣＴＴＣＧＡＣＡＣＣＡＣＡＣＣＣＴＴＣＡＴＧＴＴＣＡＡＧＡＡ
ＣＣＴＧＧＣＣＧＧＣＧＣＣＴＡＣＣＣＣＡＧＣＴＡＣＡＧＣＡＣＣＡＡＣＴＧＧＧＣＣ
ＧＡＣＧＡＧＡＣＡＧＴＧＣＴＧＡＣＣＧＣＣＡＧＧＡＡＣＡＴＣＧＧＣＣＴＧＴＧＣＡ
ＧＣＡＧＣＧＡＣＧＴＧＡＴＧＧＡＧＡＧＧＡＧＣＣＧＧＡＧＧＧＧＣＡＴＧＡＧＣＡＴ
ＣＣＴＧＡＧＧＡＡＧＡＡＧＴＡＣＣＴＧＡＡＧＣＣＣＡＧＣＡＡＣＡＡＣＧＴＧＣＴＧ
ＴＴＣＡＧＣＧＴＧＧＧＣＡＧＣＡＣＣＡＴＣＴＡＣＣＡＣＧＡＧＡＡＧＡＧＧＧＡＣＣ
ＴＧＣＴＧＡＧＧＡＧＣＴＧＧＣＡＣＣＴＧＣＣＣＡＧＣＧＴＧＴＴＣＣＡＣＣＴＧＡＧ
ＧＧＧＣＡＡＧＣＡＧＡＡＣＴＡＣＡＣＣＴＧＣＡＧＧＴＧＣＧＡＧＡＣＡＡＴＣＧＴＧ
ＡＧＣＴＧＣＧＡＣＧＧＣＴＡＣＧＴＧＧＴＧＡＡＧＡＧＧＡＴＣＧＣＣＡＴＣＡＧＣＣ
ＣＣＧＧＣＣＴＧＴＡＣＧＧＣＡＡＧＣＣＣＡＧＣＧＧＣＴＡＣＧＣＣＧＣＣＡＣＣＡＴ
ＧＣＡＣＡＧＧＧＡＧＧＧＣＴＴＣＣＴＧＴＧＣＴＧＣＡＡＧＧＴＧＡＣＣＧＡＣＡＣＣ
ＣＴＧＡＡＣＧＧＣＧＡＧＡＧＧＧＴＧＡＧＣＴＴＣＣＣＣＧＴＧＴＧＣＡＣＣＴＡＣＧ
ＴＧＣＣＣＧＣＣＡＣＣＣＴＧＴＧＣＧＡＣＣＡＧＡＴＧＡＣＣＧＧＣＡＴＣＣＴＧＧＣ
ＣＡＣＣＧＡＣＧＴＧＡＧＣＧＣＣＧＡＣＧＡＣＧＣＣＣＡＧＡＡＧＣＴＧＣＴＧＧＴＧ
ＧＧＣＣＴＧＡＡＣＣＡＧＡＧＧＡＴＣＧＴＧＧＴＧＡＡＣＧＧＣＡＧＧＡＣＣＣＡＧＡ
ＧＧＡＡＣＡＣＣＡＡＣＡＣＣＡＴＧＡＡＧＡＡＣＴＡＣＣＴＧＣＴＧＣＣＣＧＴＧＧＴ
ＧＧＣＣＣＡＧＧＣＣＴＴＣＧＣＣＡＧＧＴＧＧＧＣＣＡＡＧＧＡＧＴＡＣＡＡＧＧＡＧ
ＧＡＣＣＡＧＧＡＧＧＡＣＧＡＧＡＧＧＣＣＣＣＴＧＧＧＣＣＴＧＡＧＧＧＡＣＣＧＡＣ
ＡＧＣＴＧＧＴＧＡＴＧＧＧＣＴＧＣＴＧＣＴＧＧＧＣＣＴＴＣＡＧＧＣＧＧＣＡＣＡＡ
ＧＡＴＣＡＣＣＡＧＣＡＴＣＴＡＣＡＡＧＡＧＧＣＣＣＧＡＣＡＣＣＣＡＧＡＣＣＡＴＣ
ＡＴＣＡＡＧＧＴＧＡＡＣＡＧＣＧＡＣＴＴＣＣＡＣＡＧＣＴＴＣＧＴＧＣＴＧＣＣＣＡ
ＧＧＡＴＣＧＧＣＡＧＣＡＡＣＡＣＣＣＴＧＧＡＧＡＴＣＧＧＣＣＴＧＡＧＧＡＣＣＣＧ
ＧＡＴＣＡＧＧＡＡＧＡＴＧＣＴＧＧＡＧＧＡＧＣＡＣＡＡＧＧＡＧＣＣＣＡＧＣＣＣＴ
ＣＴＧＡＴＣＡＣＣＧＣＣＧＡＧＧＡＣＧＴＧＣＡＧＧＡＧＧＣＣＡＡＧＴＧＣＧＣＣＧ
ＣＣＧＡＣＧＡＧＧＣＣＡＡＧＧＡＧＧＴＧＡＧＧＧＡＧＧＣＣＧＡＧＧＡＧＣＴＧＡＧ
ＧＧＣＣＧＣＣＣＴＧＣＣＴＣＣＣＣＴＧＧＣＣＧＣＣＧＡＣＧＴＧＧＡＧＧＡＧＣＣＣ
ＡＣＣＣＴＧＧＡＧＧＣＣＧＡＣＧＴＧＧＡＣＣＴＧＡＴＧＣＴＧＣＡＧＧＡＧＧＣＣＧ
ＧＣＧＣＣＧＧＣＡＧＣＧＴＧＧＡＧＡＣＡＣＣＣＡＧＧＧＧＣＣＴＧＡＴＣＡＡＧＧＴ
ＧＡＣＣＡＧＣＴＡＣＧＡＣＧＧＣＧＡＧＧＡＣＡＡＧＡＴＣＧＧＣＡＧＣＴＡＣＧＣＣ
ＧＴＧＣＴＣＡＧＣＣＣＴＣＡＧＧＣＣＧＴＧＣＴＧＡＡＧＴＣＣＧＡＧＡＡＧＣＴＧＡ
ＧＣＴＧＣＡＴＣＣＡＣＣＣＴＣＴＧＧＣＣＧＡＧＣＡＧＧＴＧＡＴＣＧＴＧＡＴＣＡＣ

CCACAGCGGCAGGAAGGGCAGGTACGCCGTGGAGCCCTAC
CACGGCAAGGTGGTGGTCCCCGAGGGCCACGCCATCCCCG
TGCAGGACTTCCAGGCCCTGAGCGAGAAGCGCCACCATCGT
GTATAACGAGAAGGGAGTTCGTGAACAGGTACCTGCACCAC
ATCGCCACCCACGGCGGCGCCCTGAACACCGACGAGGAGT
ACTACAAGACCGTGAAGCCCAGCGAGCACGACGGCGAGTA
CCTGTACGACATCGACAGGAAGCAGTGCGTGAAGAAGGAG
CTGGTGACCGGCCTGGGCCTGACCGGCGAGCTGGTGGACC
CTCCCTTCCACGAGTTCGCCTACGAGAGCCTGAGGACCAG
GCCCGCCGCTCCCTACCAGGTGCCCACCATCGGCGTGTAC
GGCGTGCCCGGCAGCGGCAAGAGCGGCATCATCAAGAGCG
CCGTGACCAAGAAGGACCTGGTGGTGAGCGCCAAGAAGGA
GAACTGCGCCGAGATCATCAGGGACGTGAAGAAGATGAAG
GGCCTGGACGTGAACGCCAGGACCGTGGACAGCGTGCTCC
TGAACGGCTGCAAGCACCCCGTGGAGACACTGTATATCGA
CGAGGCCTTCGCCTGCCACGCCGGCACCCTGAGGGCCCTG
ATCGCCATCATCAGGCCCAAGAAGGCCGTGCTGTGCGGCG
ACCCCAAGCAGTGCGGCTTCTTCAACATGATGTGCCTGAA
GGTGCACTTCAACCACGAGATCTGCACCCAGGTGTTCCAC
AAGAGCATCAGCAGGCGGTGCACCAAGAGCGTGACCAGCG
TGGTGAGCACCCTGTTCTACGACAAGAAGATGAGGACCAC
CAACCCCAAGGAGACAAAGATCGTGATCGACACCACCGGC
AGCACCAAGCCCAAGCAGGACGACCTGATCCTGACCTGCT
TCAGGGGCTGGGTGAAGCAGCTGCAGATCGACTACAAGGG
CAACGAGATCATGACCGCCGCCGCTAGCCAGGGCCTGACC
AGGAAGGGCGTGTACGCCGTGAGGTACAAGGTGAACGAGA
ATCCCCTGTACGCCCCTACCAGCGAGCACGTGAACGTCCT
GCTGACCAGGACCGAGGACAGGATCGTGTGGAAGACCCTG
GCCGGCGACCCCTGGATCAAGACCCTGACCGCCAAGTACC
CCGGCAACTTCACCGCCACCATCGAGGAGTGGCAGGCCGA
GCACGACGCCATCATGAGGCACATCCTGGAGAGGCCCGAC
CCCACCGACGTGTTCCAGAACAAGGCCAACGTGTGCTGGG
CCAAGGCCCTGGTGCCCGTGCTGAAGACCGCCGGCATCGA
CATGACCACCGAGCAGTGGAACACCGTGGACTACTTCGAG
ACAGACAAGGCCCACAGCGCCGAGATCGTGCTGAACCAGC
TGTGCGTGAGGTTCTTCGGCCTGGACCTGGACAGCGGCCT
GTTCAGCGCCCCTACCGTGCCCCTGAGCATCAGGAACAAC
CACTGGGACAACAGCCCCAGCCCCAACATGTACGGCCTGA
ACAAGGAGGTGGTGAGGCAGCTGAGCAGGCGGTACCCTCA
GCTGCCCAGGGCCGTGGCCACCGGCAGGGTGTACGACATG
AACACCGGCACCCTGAGGAACTACGACCCCAGGATCAACC
TGGTGCCCGTGAACAGGCGGCTGCCACACGCCCTGGTGCT
GCACCACAACGAGCACCCTCAGAGCGACTTCAGCAGCTTC
GTGAGCAAGCTGAAGGGCAGGACCGTGCTGGTGGTGGGCG
AGAAGCTGAGCGTGCCCGGCAAGATGGTGGACTGGCTGAG
CGACAGGCCCGAGGCCACCTTCCGGGCCAGGCTGGACCTG
GGCATCCCCGGCGACGTGCCCAAGTACGACATCATCTTCG
TGAACGTGAGGACCCCTTACAAGTACCACCACTACCAGCA
GTGCGAGGACCACGCCATCAAGCTGAGCATGCTGACCAAG
AAGGCCTGCCTGCACCTGAACCCCGGCGGCACCTGCGTGA

GCATCGGCTACGGCTACGCCGACAGGGCCAGCGAGAGCAT
CATCGGCGCCATCGCCAGGCTGTTCAAGTTCAGCAGGGTG
TGCAAGCCCAAGAGCAGCCTGGAGGAGACAGAGGTGCTGT
TCGTGTTCATCGGCTACGACCGGGAAGGCCAGGACCCACAA
CCCCTACAAGCTGAGCAGCACCCTGACCAACATCTACACC
GGCAGCAGGCTGCACGAGGCCGGCTGCGCCCCTAGCTACC
ACGTGGTGAGGGGCGACATCGCCCACCGCCCACCGAGGGCGT
GATCATCAACGCCGCCAACAGCAAGGGCCAGCCCGGCGGC
GGGGTGTGCGGCGCCCTGTATAAGAAGTTCCCCGAGAGCT
TCGACCTGCAGCCCATCGAGGTGGGCAAGGCCAGGCTGGT 10
GAAGGGCGCCGCCAAGCACATCATCCACGCCGTGGGCCCC
AACTTCAAACAAGGTGAGCGAGGTGGAGGGCGACAAGCAGC
TGGCCGAGGCCTACGAGAGCATCGCCAAGATCGTGAACGA
CAACAACTACAAGAGCGTGGCCATCCCTCTGCTGAGCACC
GGCATCTTCAGCGGCAACAAGGACAGGCTGACCCAGAGCC
TGAACCACCTGCTGACCGCCCTGGACACCACCGACGCCGA
CGTGGCCATCTACTGCAGGGACAAGAAGTGGGAGATGACC
CTGAAGGAGGCCGTGGCCAGGCGGGAGGCCGTGGAGGAGA
TCTGCATCAGCGACGACAGCAGCGTGACGGAGCCCGACGC
CGAGCTGGTGAGGGTGCACCCCAAGAGCAGCCTGGCCGGC 20
AGGAAGGGCTACAGCACCAGCGACGGCAAGACCTTCAGCT
ACCTGGAGGGCACCAAGTTCCACCAGGCCGCCAAGGACAT
CGCCGAGATCAACGCCATGTGGCCCGTGGCCACCGAGGCC
AACGAGCAGGTGTGCATGTATATCCTGGGCGAGAGCATGA
GCAGCATCAGGAGCAAGTGCCCCGTGGAGGAGAGCGAGGC
CAGCACCCCTCCCAGCACCCTGCCCTGCCTGTGCATCCAC
GCCATGACCCCTGAGAGGGTGCAGCGGCTGAAGGCCAGCA
GGCCCGAGCAGATCACCGTGTGCAGCAGCTTCCCTCTGCC
CAAGTACCGGATCACCGGCGTGCAGAAGATCCAGTGCAGC
CAGCCCATCCTGTTCAGCCCCAAGGTGCCCGCCTACATCC 30
ACCCCAGGAAGTACCTGGTGGAGACACCCCCCGTGGACGA
GACACCCGAGCCCAGCGCCGAGAACCAGAGCACCGAGGGC
ACCCCTGAGCAGCCTCCCCTGATCACCGAGGACGAGACAA
GGACCAGGACGCCCGAGCCCATCATCATTGAGGAGGAAGA
G

GAGGACAGCATCAGCCTGCTGAGCGACGGCCCCACCCACC
AGGTGCTGCAGGTGGAGGCCGACATCCACGGCCCTCCCAG
CGTGAGCAGCTCCAGCTGGAGCATCCCTCACGCCAGCGAC
TTCGACGTGGACAGCCTGAGCATCCTGGACACCCTGGAGG
GCGCCAGCGTGACCAGCGGCGCCACCAGCGCCGAGACAAA 40
CAGCTACTTCGCCAAGAGCATGGAGTTCCTGGCCAGGCCC
GTGCCCCGCCCCTAGGACCGTGTTCAGGAACCCTCCCCACC
CCGCCCCTAGGACCAGGACCCCTAGCCTGGCCCCTAGCAG
GGCCTGCAGCAGGACCAGCCTGGTGAGCACCCCTCCCGGC
GTGAACCGGGTGATCACCAGGGAGGAGCTGGAGGCCCTGA
CCCCTAGCAGGACCCCCTAGCAGGAGCGTGAGCAGGACCAG
CCTGGTGAGCAACCCTCCCGGCGTGAACCGGGTGATCACC
AGGGAGGAGTTCGAGGCCTTCGTGGCCCAGCAGCAAAGGC
GGTTCGACGCCGGCGCCTACATCTTCAGCAGCGACACCGG
CCAGGGCCACCTGCAGCAGAAGTCCGTGAGGCAGACCGTG 50

CTGAGCGAGGTGGTCCTGGAGAGGACGGAGCTGGAGATCA
GCTACGCCCCTAGGCTGGACCAGGAGAAGGAGGAGCTGCT
GAGGAAGAAGCTGCAGCTGAACCCCACCCCTGCCAACAGG
AGCAGGTACCAGAGCAGGAAGGTGGAGAACATGAAGGCCA
TCACCGCCAGGCGGATCCTGCAGGGCCTGGGCCACTACCT
GAAGGCCGAGGGCAAGGTGGAGTGCTACAGGACCCTGCAC
CCCGTGCCCCTGTACTCCAGCTCCGTGAACAGGGCCTTCA
GCAGCCCCAAGGTGGCCGTGGAGGCCTGCAACGCCATGCT
GAAGGAGAACTTCCCCACCGTGGCCAGCTACTGCATCATC
CCCGAGTACGACGCCTACCTGGACATGGTGGACGGCGCCA
GCTGCTGCCTGGACACCGCCAGCTTCTGCCCCGCCAAGCT
GAGGAGCTTCCCCAAGAAGCACAGCTACCTGGAGCCCACC
ATCAGGAGCGCCGTGCCCAGCGCCATCCAGAACACCCTGC
AGAACGTGCTGGCCGCCGCTACCAAGAGGAACTGCAACGT
GACCCAGATGAGGGAGCTGCCCGTGCTGGACAGCGCCGCC
TTCAACGTGGAGTGCTTCAAGAAGTACGCCTGCAACAACG
AGTACTGGGAGACATTCAAGGAGAACCCCATCAGGCTGAC
CGAGGAGAACGTGGTGAACTACATCACCAAGCTGAAGGGC
CCCAAGGCCGCCGCTCTGTTCGCCAAGACCCACAACCTGA
ACATGCTCCAGGACATCCCTATGGACAGGTTCGTGATGGA
CCTGAAGAGGGACGTGAAGGTGACCCCTGGCACCAAGCAC
ACCGAGGAGAGGCCCAAGGTGCAGGTGATCCAGGCCGCC
ACCCTCTGGCCACCGCCTACCTGTGCGGCATCCACAGGGA
GCTGGTGAGGCGGCTGAACGCCGTCCTGCTGCCCAACATC
CACACCCTGTTCGACATGAGCGCCGAGGACTTCGACGCCA
TCATCGCCGAGCACTTCCAGCCCGGCGACTGCGTGCTGGA
GACAGACATCGCCAGCTTCGACAAGAGCGAGGACGACGCT
ATGGCCCTGACCGCCCTGATGATCCTGGAGGACCTGGGCG
TGGACGCCGAGCTGCTGACCCTGATCGAGGCCGCCTTCGG
CGAGATCAGCAGCATCCACCTGCCCACCAAGACCAAGTTC
AAGTTCGGCGCCATGATGAAGTCCGGCATGTTCCTGACCC
TGTTCGTGAACACCGTGATCAACATCGTGATCGCCAGCAG
GGTGCTGCGGGAGAGGCTGACCGGCAGCCCCTGCGCCGCC
TTCATCGGCGACGACAACATCGTGAAGGGCGTGAAGTCCG
ACAAGCTGATGGCCGACAGGTGCGCCACCTGGCTGAACAT
GGAGGTGAAGATCATCGACGCCGTGGTGGGCGAGAAGGCC
CCTTACTTCTGCGGCGGCTTCATCCTGTGCGACAGCGTGA
CCGGCACCGCCTGCAGGGTGGCCGACCCTCTGAAGAGGCT
GTTCAAGCTGGGCAAGCCCCTGGCCGCCGACGACGAGCAC
GACGACGATAGGCGGAGGGCCCTGCACGAGGAGAGCACCA
GGTGGAACCGGGTGGGCATCCTGAGCGAGCTGTGCAAGGC
CGTGGAGAGCAGGTACGAGACAGTGGGCACCAGCATCATC
GTGATGGCCATGACCACCCTGGCCAGCAGCGTCAAGTCCT
TCAGCTACCTGAGGGGGGCCCCTATAACTCTCTACGGCTA
A

配列番号７－遺伝子間領域（配列番号１～４の）

CCTGAATGGACTACGACATAGTCTAGTCCGCCAAGGCCGC
CACC

配列番号８－３’ＵＴＲ（配列番号１～４の）、ポリＡあり

ACTCGAGTATGTTACGTGCAAAGGTGATTGTCACCCCCCG

AAAGACCATATTGTGACACACCCTCAGTATCACGCCCAAA
CATTTACAGCCGCGGTGTCAAAAACCGCGTGGACGTGGTT
AACATCCCTGCTGGGAGGATCAGCCGTAATTATTATAATT
GGCTTGGTGCTGGCTACTATTGTGGCCATGTACGTGCTGA
CCAACCAGAAACATAATTGAATACAGCAGCAATTGGCAAG
CTGCTTACATAGAACTCGCGGCGATTGGCATGCCGCCTTA
AAATTTTTATTTTATTTTTTCTTTTCTTTTCCGAATCGGA
TTTTGTTTTTAATATTTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAATCTAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
配列番号９－３’ＵＴＲ（配列番号１～４の）、ポリＡなし
ACTCGAGTATGTTACGTGCAAAGGTGATTGTCACCCCCCG
AAAGACCATATTGTGACACACCCTCAGTATCACGCCCAAA
CATTTACAGCCGCGGTGTCAAAAACCGCGTGGACGTGGTT
AACATCCCTGCTGGGAGGATCAGCCGTAATTATTATAATT
GGCTTGGTGCTGGCTACTATTGTGGCCATGTACGTGCTGA
CCAACCAGAAACATAATTGAATACAGCAGCAATTGGCAAG
CTGCTTACATAGAACTCGCGGCGATTGGCATGCCGCCTTA
AAATTTTTATTTTATTTTTTCTTTTCTTTTCCGAATCGGA
TTTTGTTTTTAATATTTC
配列番号１０－導入遺伝子（核酸配列；ｍＡＲＭ３３２５／配列番号１）
ATGTTCGTGTTCCTGGTGCTGCTGCCCCTGGTGTCTAGCC
AGTGCGTGAACCTGACCACCAGGACCCAGCTGCCTCCCGC
CTACACCAACAGCTTCACCAGGGGCGTGTACTACCCCGAC
AAGGTGTTCAGGAGCAGCGTGCTGCACAGCACCCAGGACC
TGTTCCTGCCCTTCTTCAGCAACGTGACCTGGTTCCACGC
CATCCACGTGAGCGGCACCAACGGCACCAAGAGGTTCGcC
AACCCCGTGCTGCCCTTCAACGACGGCGTGTACTTCGCCA
GCACCGAGAAGTCCAACATCATCAGGGGCTGGATCTTCGG
CACCACCCTGGACAGCAAGACCCAGAGCCTGCTGATCGTG
AACAACGCCACCAACGTGGTGATCAAGGTGTGCGAGTTCC
AGTTCTGCAACGACCCCTTCCTGGGCGTGTACTACCACAA
GAACAACAAGAGCTGGATGGAGAGCGAGTTCAGGGTGTAC
TCCAGCGCCAACAACTGCACCTTCGAGTACGTGAGCCAGC
CCTTCCTGATGGACCTGGAGGGCAAGCAGGGCAACTTCAA
GAACCTGAGGGAGTTCGTGTTCAAGAACATCGACGGCTAC
TTCAAGATCTACAGCAAGCACACCCCTATCAACCTGGTGA
GGGgCCTGCCCCAGGGCTTCAGCGCCCTGGAGCCCCTGGT
GGACCTGCCCATCGGCATCAACATCACCAGGTTCCAGACC
CTGCTGGCCCTGCACAGGAGCTACCTGACCCCTGGCGACA
GCAGCTCCGGCTGGACCGCCGGCGCCGCCGCTTACTACGT
GGGCTACCTGCAGCCCAGGACCTTCCTGCTGAAGTACAAC
GAGAACGGCACCATCACCGACGCCGTGGACTGCGCCCTGG
ACCCTCTGAGCGAGACAAAGTGCACCCTGAAGTCCTTCAC
CGTGGAGAAGGGCATCTACCAGACCAGCAACTTCAGGGTG
CAGCCCACCGAGAGCATCGTGAGGTTCCCCAACATCACCA
ACCTGTGCCCCTTCGGCGAGGTGTTCAACGCCACCAGGTT
CGCCAGCGTGTACGCCTGGAACAGGAAGAGGATCAGCAAC
TGCGTGGCCGACTACAGCGTGCTGTATAACAGCGCCAGCT

TCAGCACCTTCAAGTGCTACGGCGTGAGCCCCACCAAGCT
GAACGACCTGTGCTTCACCAACGTGTACGCCGACAGCTTC
GTGATCAGGGGCGACGAGGTGAGGCAGATCGCCCCTGGCC
AGACCGGCAAcATCGCCGACTACAACTACAAGCTGCCCGA
CGACTTCACCGGCTGCGTGATCGCCTGGAACAGCAACAAC
CTGGACAGCAAGGTGGGCGGCAACTACAACTACCTGTACC
GGCTGTTCAGAAAGAGCAACCTGAAGCCCTTCGAGAGGGA
CATCAGCACCGAGATCTACCAGGCCGGCAGCACCCCTTGC
AACGGCGTGaAGGGCTTCAACTGCTACTTCCCTCTGCAGA
GCTACGGCTTCCAGCCCACCtACGGCGTGGGCTACCAGCC
CTACAGGGTGGTGGTCCTGAGCTTCGAGCTGCTGCACGCC
CCTGCCACCGTGTGCGGCCCCAAGAAGTCCACCAACCTGG
TGAAGAACAAGTGCGTGAACTTCAACTTCAACGGCCTGAC
CGGCACCGGCGTGCTGACCGAGAGCAACAAGAAGTTCCTG
CCCTTCCAGCAGTTCGGCAGGGACATCGCCGACACCACCG
ACGCCGTGAGGGACCCTCAGACCCTGGAGATCCTGGACAT
CACCCCTTGCAGCTTCGGCGGCGTGAGCGTGATCACCCCT
GGCACCAACACCAGCAACCAGGTGGCCGTGCTGTACCAGg
gcGTGAACTGCACCGAGGTGCCCGTGGCCATCCACGCCGA
CCAGCTGACCCCTACCTGGAGGGTGTACTCCACCGGCAGC
AACGTGTTCCAGACCAGGGCCGGCTGCCTGATCGGCGCCG
AGCACGTGAACAACAGCTACGAGTGCGACATCCCCATCGG
CGCCGGCATCTGCGCCAGCTACCAGACCCAGACCAACAGC
CCCggGGaGcGCCAGcAGCGTGGCCAGCCAGAGCATCATCG
CCTACACCATGAGCCTGGGCGtgGAGAACAGCGTGGCCTA
CAGCAACAACAGCATCGCCATCCCCACCAACTTCACCATC
AGCGTGACCACCGAGATCCTGCCCGTGAGCATGACCAAGA
CCAGCGTGGACTGCACCATGTATATCTGCGGCGACAGCAC
CGAGTGCAGCAACCTGCTGCTCCAGTACGGCAGCTTCTGC
ACCCAGCTGAACAGGGCCCTGACCGGCATCGCCGTGGAGC
AGGACAAGAACACCCAGGAGGTGTTCGCCCAGGTGAAGCA
GATCTACAAGACCCCTCCCATCAAGGACTTCGGCGGCTTC
AACTTCAGCCAGATCCTGCCCGACCCCAGCAAGCCCAGCA
AGAGGAGCTTCATCGAGGACCTGCTGTTCAACAAGGTGAC
CCTGGCCGACGCCGGCTTCATCAAGCAGTACGGCGACTGC
CTGGGCGACATCGCCGCCAGGGACCTGATCTGCGCCCAGA
AGTTCAACGGCCTGACCGTGCTGCCTCCCCTGCTGACCGA
CGAGATGATCGCCCAGTACACCAGCGCCCTGCTGGCCGGC
ACCATCACCAGCGGCTGGACCTTCGGCGCCGGCGCCGCCC
TGCAGATCCCCTTCGCCATGCAGATGGCCTACAGGTTCAA
CGGCATCGGCGTGACCCAGAACGTGCTGTACGAGAACCAG
AAGCTGATCGCCAACCAGTTCAACAGCGCCATCGGCAAGA
TCCAGGACAGCCTGAGCAGCACCGCCAGCGCCCTGGGCAA
GCTGCAGGACGTGGTGAACCAGAACGCCCAGGCCCTGAAC
ACCCTGGTGAAGCAGCTGAGCAGCAACTTCGGCGCCATCA
GCAGCGTGCTGAACGACATCCTGAGCAGGCTGGACccacc
cGAGGCCGAGGTGCAGATCGACAGGCTGATCACCGGCAGG
CTGCAGAGCCTGCAGACCTACGTGACCCAGCAGCTGATCA
GGGCCGCCGAGATCAGGGCCAGCGCCAACCTGGCCGCCAC
CAAGATGAGCGAGTGCGTGCTGGGCCAGAGCAAGAGGGTG

GACTTCTGCGGCAAGGGCTACCACCTGATGAGCTTCCCTC
AGAGCGCCCCTCACGGCGTGGTGTTCCTGCACGTGACCTA
CGTGCCCGCCCAGGAGAAGAACTTCACCACAGCCCCTGCC
ATCTGCCACGACGGCAAGGCCCACTTCCCCAGGGAGGGCG
TGTTCGTGAGCAACGGCACCCACTGGTTCGTGACCCAGAG
GAACTTCTACGAGCCCCAGATCATCACCACCGACAACACC
TTCGTGAGCGGCAACTGCGACGTGGTGATCGGCATCGTGA
ACAACACCGTGTACGACCCTCTGCAGCCCGAGCTGGACAG
CTTCAAGGAGGAGCTGGACAAGTACTTCAAGAACCACACC
AGCCCCGACGTGGACCTGGGCGACATCAGCGGCATCAACG
CCAGCGTGGTGAACATCCAGAAGGAGATCGACAGGCTGAA
CGAGGTGGCCAAGAACCTGAACGAGAGCCTGATCGACCTG
CAGGAGCTGGGCAAGTACGAGCAGTACATCAAGTGGCCCT
GGTACATCTGGCTGGGCTTCATCGCCGGCCTGATCGCCAT
CGTGATGGTGACCATCATGCTGTGCTGCATGACCAGCTGC
TGCAGCTGCCTGAAGGGCTGCTGCAGCTGCGGCAGCTGCT
GCAAGTTCGACGAGGACGACAGCGAGCCCGTGCTGAAGGG
CGTGAAGCTGCACTACACCTaA

配列番号１１－導入遺伝子（核酸配列；ｍＡＲＭ３２８０／配列番号２）

ATGTTCGTGTTCCTGGTGCTGCTGCCCCTGGTGTCTAGCC
AGTGCGTGAACCTGACCACCAGGACCCAGCTGCCTCCCGC
CTACACCAACAGCTTCACCAGGGGCGTGTACTACCCCGAC
AAGGTGTTCAGGAGCAGCGTGCTGCACAGCACCCAGGACC
TGTTCCTGCCCTTCTTCAGCAACGTGACCTGGTTCCACGC
CATCCACGTGAGCGGCACCAACGGCACCAAGAGGTTCGAC
AACCCCGTGCTGCCCTTCAACGACGGCGTGTACTTCGCCA
GCACCGAGAAGTCCAACATCATCAGGGGCTGGATCTTCGG
CACCACCCTGGACAGCAAGACCCAGAGCCTGCTGATCGTG
AACAACGCCACCAACGTGGTGATCAAGGTGTGCGAGTTCC
AGTTCTGCAACGACCCCTTCCTGGGCGTGTACTACCACAA
GAACAACAAGAGCTGGATGGAGAGCGAGTTCAGGGTGTAC
TCCAGCGCCAACAACTGCACCTTCGAGTACGTGAGCCAGC
CCTTCCTGATGGACCTGGAGGGCAAGCAGGGCAACTTCAA
GAACCTGAGGGAGTTCGTGTTCAAGAACATCGACGGCTAC
TTCAAGATCTACAGCAAGCACACCCCTATCAACCTGGTGA
GGGACCTGCCCCAGGGCTTCAGCGCCCTGGAGCCCCTGGT
GGACCTGCCCATCGGCATCAACATCACCAGGTTCCAGACC
CTGCTGGCCCTGCACAGGAGCTACCTGACCCCCTGGCGACA
GCAGCTCCGGCTGGACCGCCGGGCGCCGCCGCTTACTACGT
GGGCTACCTGCAGCCCAGGACCTTCCTGCTGAAGTACAAC
GAGAACGGCACCATCACCGACGCCGTGGACTGCGCCCTGG
ACCCTCTGAGCGAGACAAAGTGCACCCTGAAGTCCTTCAC
CGTGGAGAAGGGCATCTACCAGACCAGCAACTTCAGGGTG
CAGCCCACCGAGAGCATCGTGAGGTTCCCCAACATCACCA
ACCTGTGCCCCTTCGGCGAGGTGTTCAACGCCACCAGGTT
CGCCAGCGTGTACGCCTGGAACAGGAAGAGGATCAGCAAC
TGCGTGGCCGACTACAGCGTGCTGTATAACAGCGCCAGCT
TCAGCACCTTCAAGTGCTACGGCGTGAGCCCCACCAAGCT
GAACGACCTGTGCTTCACCAACGTGTACGCCGACAGCTTC
GTGATCAGGGGCGACGAGGTGAGGCAGATCGCCCCTGGCC

50

AGACCGGCAAGATCGCCGACTACAACTACAAGCTGCCCGA
CGACTTCACCGGCTGCGTGATCGCCTGGAACAGCAACAAC
CTGGACAGCAAGGTGGGCGGCAACTACAACTACCTGTACC
GGCTGTTCAGAAAGAGCAACCTGAAGCCCTTCGAGAGGGA
CATCAGCACCGAGATCTACCAGGCCGGCAGCACCCCTTGC
AACGGCGTGGAGGGCTTCAACTGCTACTTCCCTCTGCAGA
GCTACGGCTTCCAGCCCACCAACGGCGTGGGCTACCAGCC
CTACAGGGTGGTGGTCCTGAGCTTCGAGCTGCTGCACGCC
CCTGCCACCGTGTGCGGCCCCAAGAAGTCCACCAACCTGG
TGAAGAACAAGTGCGTGAACTTCAACTTCAACGGCCTGAC
CGGCACCGGCGTGCTGACCGAGAGCAACAAGAAGTTCCTG
CCCTTCCAGCAGTTCGGCAGGGACATCGCCGACACCACCG
ACGCCGTGAGGGACCCTCAGACCCTGGAGATCCTGGACAT
CACCCCTTGCAGCTTCGGCGGCGTGAGCGTGATCACCCCT
GGCACCAACACCAGCAACCCAGGTGGCCGTGCTGTACCAGg
gcGTGAACTGCACCGAGGTGCCCGTGGCCATCCACGCCGA
CCAGCTGACCCCTACCTGGAGGGTGTACTCCACCGGCAGC
AACGTGTTCCAGACCAGGGCCGGCTGCCTGATCGGCGCCG
AGCACGTGAACAACAGCTACGAGTGCGACATCCCCATCGG
CGCCGGCATCTGCGCCAGCTACCAGACCCAGACCAACAGC
CCCggGGaGcGCCAGcAGCGTGGCCAGCCAGAGCATCATCG
CCTACACCATGAGCCTGGGCGCCGAGAACAGCGTGGCCTA
CAGCAACAACAGCATCGCCATCCCCACCAACTTCACCATC
AGCGTGACCACCGAGATCCTGCCCGTGAGCATGACCAAGA
CCAGCGTGGACTGCACCATGTATATCTGCGGCGACAGCAC
CGAGTGCAGCAACCTGCTGCTCCAGTACGGCAGCTTCTGC
ACCCAGCTGAACAGGGCCCTGACCGGCATCGCCGTGGAGC
AGGACAAGAACACCCAGGAGGTGTTCGCCCAGGTGAAGCA
GATCTACAAGACCCCCTCCCATCAAGGACTTCGGCGGCTTC
AACTTCAGCCAGATCCTGCCCGACCCCAGCAAGCCCAGCA
AGAGGAGCTTCATCGAGGACCTGCTGTTCAACAAGGTGAC
CCTGGCCGACGCCGGCTTCATCAAGCAGTACGGCGACTGC
CTGGGCGACATCGCCGCCAGGGACCTGATCTGCGCCCAGA
AGTTCAACGGCCTGACCGTGCTGCCTCCCCTGCTGACCGA
CGAGATGATCGCCCAGTACACCAGCGCCCTGCTGGCCGGC
ACCATCACCAGCGGCTGGACCTTCGGCGCCGGCGCCGCCC
TGCAGATCCCCTTCGCCATGCAGATGGCCTACAGGTTCAA
CGGCATCGGCGTGACCCAGAACGTGCTGTACGAGAACCAG
AAGCTGATCGCCAACCAGTTCAACAGCGCCATCGGCAAGA
TCCAGGACAGCCTGAGCAGCACCGCCAGCGCCCTGGGCAA
GCTGCAGGACGTGGTGAACCAGAACGCCCAGGCCCTGAAC
ACCCTGGTGAAGCAGCTGAGCAGCAACTTCGGCGCCATCA
GCAGCGTGCTGAACGACATCCTGAGCAGGCTGGACccacc
cGAGGCCGAGGTGCAGATCGACAGGCTGATCACCGGCAGG
CTGCAGAGCCTGCAGACCTACGTGACCCAGCAGCTGATCA
GGGCCGCCGAGATCAGGGCCAGCGCCAACCTGGCCGCCAC
CAAGATGAGCGAGTGCGTGCTGGGCCAGAGCAAGAGGGTG
GACTTCTGCGGCAAGGGCTACCACCTGATGAGCTTCCCTC
AGAGCGCCCCTCACGGCGTGGTGTTCCTGCACGTGACCTA
CGTGCCCGCCCAGGAGAAGAACTTCACCACAGCCCCTGCC

ATCTGCCACGACGGCAAGGCCCACTTCCCCAGGGAGGGCG
TGTTCGTGAGCAACGGCACCCACTGGTTCGTGACCCAGAG
GAACTTCTACGAGCCCCAGATCATCACCACCGACAACACC
TTCGTGAGCGGCAACTGCGACGTGGTGATCGGCATCGTGA
ACAACACCGTGTACGACCCTCTGCAGCCCGAGCTGGACAG
CTTCAAGGAGGAGCTGGACAAGTACTTCAAGAACCACACC
AGCCCCGACGTGGACCTGGGCGACATCAGCGGCATCAACG
CCAGCGTGGTGAACATCCAGAAGGAGATCGACAGGCTGAA
CGAGGTGGCCAAGAACCTGAACGAGAGCCTGATCGACCTG
CAGGAGCTGGGCAAGTACGAGCAGTACATCAAGTGGCCCT
GGTACATCTGGCTGGGCTTCATCGCCGGCCTGATCGCCAT
CGTGATGGTGACCATCATGCTGTGCTGCATGACCAGCTGC
TGCAGCTGCCTGAAGGGCTGCTGCAGCTGCGGCAGCTGCT
GCAAGTTCGACGAGGACGACAGCGAGCCCGTGCTGAAGGG
CGTGAAGCTGCACTACACCTaA

配列番号１２－導入遺伝子（核酸配列；ｍＡＲＭ３３３３／配列番号３）

ATGTTCGTGTTCCTGGTGCTGCTGCCCCTGGTGTCTAGCC
AGTGCGTGAACCTGACCACCAGGACCCAGCTGCCTCCCGC
CTACACCAACAGCTTCACCAGGGGCGTGTACTACCCCGAC
AAGGTGTTCAGGAGCAGCGTGCTGCACAGCACCCAGGACC
TGTTCCTGCCCTTCTTCAGCAACGTGACCTGGTTCCACGC
CATCAGCGGCACCAACGGCACCAAGAGGTTCGACAACCCC
GTGCTGCCCTTCAACGACGGCGTGTACTTCGCCAGCACCG
AGAAGTCCAACATCATCAGGGGCTGGATCTTCGGCACCAC
CCTGGACAGCAAGACCCAGAGCCTGCTGATCGTGAACAAC
GCCACCAACGTGGTGATCAAGGTGTGCGAGTTCCAGTTCT
GCAACGACCCCTTCCTGGGCGTGTACCACAAGAACAACAA
GAGCTGGATGGAGAGCGAGTTCAGGGTGTACTCCAGCGCC
AACAACTGCACCTTCGAGTACGTGAGCCAGCCCTTCCTGA
TGGACCTGGAGGGCAAGCAGGGCAACTTCAAGAACCTGAG
GGAGTTCGTGTTCAAGAACATCGACGGCTACTTCAAGATC
TACAGCAAGCACACCCCTATCAACCTGGTGAGGGACCTGC
CCCAGGGCTTCAGCGCCCTGGAGCCCCTGGTGGACCTGCC
CATCGGCATCAACATCACCAGGTTCCAGACCCTGCTGGCC
CTGCACAGGAGCTACCTGACCCCTGGCGACAGCAGCTCCG
GCTGGACCGCCGGCGCCGCCGCTTACTACGTGGGCTACCT
GCAGCCCAGGACCTTCCTGCTGAAGTACAACGAGAACGGC
ACCATCACCGACGCCGTGGACTGCGCCCTGGACCCTCTGA
GCGAGACAAAGTGCACCCTGAAGTCCTTCACCGTGGAGAA
GGGCATCTACCAGACCAGCAACTTCAGGGTGCAGCCCACC
GAGAGCATCGTGAGGTTCCCCAACATCACCAACCTGTGCC
CCTTCGGCGAGGTGTTCAACGCCACCAGGTTCGCCAGCGT
GTACGCCTGGAACAGGAAGAGGATCAGCAACTGCGTGGCC
GACTACAGCGTGCTGTATAACAGCGCCAGCTTCAGCACCT
TCAAGTGCTACGGCGTGAGCCCCACCAAGCTGAACGACCT
GTGCTTCACCAACGTGTACGCCGACAGCTTCGTGATCAGG
GGCGACGAGGTGAGGCAGATCGCCCCTGGCCAGACCGGCA
AGATCGCCGACTACAACTACAAGCTGCCCGACGACTTCAC
CGGCTGCGTGATCGCCTGGAACAGCAACAACCTGGACAGC
AAGGTGGGCGGCAACTACAACTACCTGTACCGGCTGTTCA

GAAAGAGCAACCTGAAGCCCTTCGAGAGGGACATCAGCAC
CGAGATCTACCAGGCCGGCAGCACCCCTTGCAACGGCGTG
GAGGGCTTCAACTGCTACTTCCCCTCTGCAGAGCTACGGCT
TCCAGCCCACCtACGGCGTGGGCTACCAGCCCTACAGGGT
GGTGGTCCTGAGCTTCGAGCTGCTGCACGCCCCTGCCACC
GTGTGCGGCCCCAAGAAGTCCACCAACCTGGTGAAGAACA
AGTGCGTGAACTTCAACTTCAACGGCCTGACCGGCACCGG
CGTGCTGACCGAGAGCAACAAGAAGTTCCTGCCCTTCCAG
CAGTTCGGCAGGGACATCGaCGACACCACCGACGCCGTGA
GGGACCCTCAGACCCTGGAGATCCTGGACATCACCCCTTG
CAGCTTCGGCGGCGTGAGCGTGATCACCCCTGGCACCAAC
ACCAGCAACCCAGGTGGCCCGTGCTGTACCAGGgCGTGAACT
GCACCGAGGTGCCCGTGGCCATCCACGCCGACCAGCTGAC
CCCTACCTGGAGGGTGTACTCCACCGGCAGCAACGTGTTC
CAGACCAGGGCCGGCTGCCTGATCGGCGCCGAGCACGTGA
ACAACAGCTACGAGTGCGACATCCCCATCGGCGCCGGCAT
CTGCGCCAGCTACCAGACCCAGACCAACAGCCaCggGGaGc
GCCAGcAGCGTGGCCAGCCAGAGCATCATCGCCTACACCA
TGAGCCTGGGCGCCGAGAACAGCGTGGCCTACAGCAACAA
CAGCATCGCCATCCCCATcAACTTCACCATCAGCGTGACC
ACCGAGATCCTGCCCGTGAGCATGACCAAGACCAGCGTGG
ACTGCACCATGTATATCTGCGGCGACAGCACCGAGTGCAG
CAACCTGCTGCTCCAGTACGGCAGCTTCTGCACCCAGCTG
AACAGGGCCCTGACCGGCATCGCCGTGGAGCAGGACAAGA
ACACCCAGGAGGTGTTCGCCCAGGTGAAGCAGATCTACAA
GACCCCTCCCATCAAGGACTTCGGCGGCTTCAACTTCAGC
CAGATCCTGCCCGACCCCAGCAAGCCCAGCAAGAGGAGCT
TCATCGAGGACCTGCTGTTCAACAAGGTGACCCTGGCCGA
CGCCGGCTTCATCAAGCAGTACGGCGACTGCCTGGGCGAC
ATCGCCGCCAGGGACCTGATCTGCGCCCAGAAGTTCAACG
GCCTGACCGTGCTGCCTCCCCTGCTGACCGACGAGATGAT
CGCCCAGTACACCAGCGCCCTGCTGGCCGGCACCATCACC
AGCGGCTGGACCTTCGGCGCCGGCGCCGCCCTGCAGATCC
CCTTCGCCATGCAGATGGCCTACAGGTTCAACGGCATCGG
CGTGACCCAGAACGTGCTGTACGAGAACCAGAAGCTGATC
GCCAACCAGTTCAACAGCGCCATCGGCAAGATCCAGGACA
GCCTGAGCAGCACCGCCAGCGCCCTGGGCAAGCTGCAGGA
CGTGGTGAACCAGAACGCCCAGGCCCTGAACACCCTGGTG
AAGCAGCTGAGCAGCAACTTCGGCGCCATCAGCAGCGTGC
TGAACGACATCCTGgcCAGGCTGGACccaccGAGGCCGA
GGTGCAGATCGACAGGCTGATCACCGGCAGGCTGCAGAGC
CTGCAGACCTACGTGACCCAGCAGCTGATCAGGGCCGCCG
AGATCAGGGCCAGCGCCAACCTGGCCGCCACCAAGATGAG
CGAGTGCGTGCTGGGCCAGAGCAAGAGGGTGGACTTCTGC
GGCAAGGGCTACCACCTGATGAGCTTCCCTCAGAGCGCCC
CTCACGGCGTGGTGTTCCTGCACGTGACCTACGTGCCCGC
CCAGGAGAAGAACTTCACCACAGCCCCTGCCATCTGCCAC
GACGGCAAGGCCCACTTCCCCAGGGAGGGCGTGTTCGTGA
GCAACGGCACCCACTGGTTCGTGACCCAGAGGAACTTCTA
CGAGCCCCAGATCATCACCACCcACAACACCTTCGTGAGC

GGCAACTGCGACGTGGTGATCGGCATCGTGAACAACACCG
TGTACGACCCTCTGCAGCCCGAGCTGGACAGCTTCAAGGA
GGAGCTGGACAAGTACTTCAAGAACCACACCAGCCCCGAC
GTGGACCTGGGCGACATCAGCGGCATCAACGCCAGCGTGG
TGAACATCCAGAAGGAGATCGACAGGCTGAACGAGGTGGC
CAAGAACCTGAACGAGAGCCTGATCGACCTGCAGGAGCTG
GGCAAGTACGAGCAGTACATCAAGTGGCCCTGGTACATCT
GGCTGGGCTTCATCGCCGGCCTGATCGCCATCGTGATGGT
GACCATCATGCTGTGCTGCATGACCAGCTGCTGCAGCTGC
CTGAAGGGCTGCTGCAGCTGCGGCAGCTGCTGCAAGTTCG
ACGAGGACGACAGCGAGCCCGTGCTGAAGGGCGTGAAGCT
GCACTACACCTaA

配列番号１３－導入遺伝子（核酸配列；ｍＡＲＭ３３４６／配列番号４）

ATGTTCGTGTTCCTGGTGCTGCTGCCCCTGGTGTCTAGCC
AGTGCGTGAACtTcACCAaCAGGACCCAGCTGCCTagCGC
CTACACCAACAGCTTCACCAGGGGCGTGTACTACCCCGAC
AAGGTGTTCAGGAGCAGCGTGCTGCACAGCACCCAGGACC
TGTTCCTGCCCTTCTTCAGCAACGTGACCTGGTTCCACGC
CATCCACGTGAGCGGCACCAACGGCACCAAGAGGTTCGAC
AACCCCGTGCTGCCCTTCAACGACGGCGTGTACTTCGCCA
GCACCGAGAAGTCCAACATCATCAGGGGCTGGATCTTCGG
CACCACCCTGGACAGCAAGACCCAGAGCCTGCTGATCGTG
AACAACGCCACCAACGTGGTGATCAAGGTGTGCGAGTTCC
AGTTCTGCAACtACCCCTTCCTGGGCGTGTACTACCACAA
GAACAACAAGAGCTGGATGGAGAGCGAGTTCAGGGTGTAC
TCCAGCGCCAACAACTGCACCTTCGAGTACGTGAGCCAGC
CCTTCCTGATGGACCTGGAGGGCAAGCAGGGCAACTTCAA
GAACCTGAGcGAGTTCGTGTTCAAGAACATCGACGGCTAC
TTCAAGATCTACAGCAAGCACACCCCTATCAACCTGGTGA
GGGACCTGCCCCAGGGCTTCAGCGCCCTGGAGCCCCTGGT
GGACCTGCCCATCGGCATCAACATCACCAGGTTCCAGACC
CTGCTGGCCCTGCACAGGAGCTACCTGACCCCTGGCGACA
GCAGCTCCGGCTGGACCGCCGGCGCCGCCGCTTACTACGT
GGGCTACCTGCAGCCCAGGACCTTCCTGCTGAAGTACAAC
GAGAACGGCACCATCACCGACGCCGTGGACTGCGCCCTGG
ACCCTCTGAGCGAGACAAAGTGCACCCTGAAGTCCTTCAC
CGTGGAGAAGGGCATCTACCAGACCAGCAACTTCAGGGTG
CAGCCCACCGAGAGCATCGTGAGGTTCCCCAACATCACCA
ACCTGTGCCCCTTCGGCGAGGTGTTCAACGCCACCAGGTT
CGCCAGCGTGTACGCCTGGAACAGGAAGAGGATCAGCAAC
TGCGTGGCCGACTACAGCGTGCTGTATAACAGCGCCAGCT
TCAGCACCTTCAAGTGCTACGGCGTGAGCCCCACCAAGCT
GAACGACCTGTGCTTCACCAACGTGTACGCCGACAGCTTC
GTGATCAGGGGCGACGAGGTGAGGCAGATCGCCCCTGGCC
AGACCGGCAccATCGCCGACTACAACTACAAGCTGCCCGA
CGACTTCACCGGCTGCGTGATCGCCTGGAACAGCAACAAC
CTGGACAGCAAGGTGGGCGGCAACTACAACTACCTGTACC
GGCTGTTCAGAAAGAGCAACCTGAAGCCCTTCGAGAGGGA
CATCAGCACCGAGATCTACCAGGCCGGCAGCACCCCTTGC
AACGGCGTGaAGGGCTTCAACTGCTACTTCCCTCTGCAGA

GCTACGGCTTCCAGCCCACCtACGGCGTGGGCTACCAGCC
CTACAGGGTGGTGGTCCTGAGCTTCGAGCTGCTGCACGCC
CCTGCCACCGTGTGCGGCCCCCAAGAAGTCCACCAACCTGG
TGAAGAACAAGTGCGTGAACTTCAACTTCAACGGCCTGAC
CGGCACCGGCGTGCTGACCGAGAGCAACAAGAAGTTCCTG
CCCTTCCAGCAGTTCGGCAGGGACATCGCCGACACCACCG
ACGCCGTGAGGGACCCCTCAGACCCTGGAGATCCTGGACAT
CACCCCTTGCAGCTTCGGCGGCGTGAGCGTGATCACCCCT
GGCACCAACACCAGCAACCAGGTGGCCGTGCTGTACCAGg
gcGTGAACTGCACCGAGGTGCCCGTGGCCATCCACGCCGA
CCAGCTGACCCCTACCTGGAGGGTGTACTCCACCGGCAGC
AACGTGTTCCAGACCAGGGCCGGCTGCCTGATCGGCGCCG
AGtACGTGAACAACAGCTACGAGTGCGACATCCCCATCGG
CGCCGGCATCTGCGCCAGCTACCAGACCCAGACCAACAGC
CCCggGGaGcGCCAGcAGCGTGGCCAGCCAGAGCATCATCG
CCTACACCATGAGCCTGGGCGCCGAGAACAGCGTGGCCTA
CAGCAACAACAGCATCGCCATCCCCACCAACTTCACCATC
AGCGTGACCACCGAGATCCTGCCCGTGAGCATGACCAAGA
CCAGCGTGGACTGCACCATGTATATCTGCGGCGACAGCAC
CGAGTGCAGCAACCTGCTGCTCCAGTACGGCAGCTTCTGC
ACCCAGCTGAACAGGGCCCTGACCGGCATCGCCGTGGAGC
AGGACAAGAACACCCAGGAGGTGTTCGCCCAGGTGAAGCA
GATCTACAAGACCCCTCCCATCAAGGACTTCGGCGGCTTC
AACTTCAGCCAGATCCTGCCCGACCCCAGCAAGCCCAGCA
AGAGGAGCTTCATCGAGGACCTGCTGTTCAACAAGGTGAC
CCTGGCCGACGCCGGCTTCATCAAGCAGTACGGCGACTGC
CTGGGCGACATCGCCGCCAGGGACCTGATCTGCGCCCAGA
AGTTCAACGGCCTGACCGTGCTGCCTCCCCTGCTGACCGA
CGAGATGATCGCCCAGTACACCAGCGCCCTGCTGGCCGGC
ACCATCACCAGCGGCTGGACCTTCGGCGCCGGCGCCGCCC
TGCAGATCCCCTTCGCCATGCAGATGGCCTACAGGTTCAA
CGGCATCGGCGTGACCCAGAACGTGCTGTACGAGAACCAG
AAGCTGATCGCCAACCAGTTCAACAGCGCCATCGGCAAGA
TCCAGGACAGCCTGAGCAGCACCGCCAGCGCCCTGGGCAA
GCTGCAGGACGTGGTGAACCAGAACGCCCAGGCCCTGAAC
ACCCTGGTGAAGCAGCTGAGCAGCAACTTCGGCGCCATCA
GCAGCGTGCTGAACGACATCCTGAGCAGGCTGGACccacc
cGAGGCCGAGGTGCAGATCGACAGGCTGATCACCGGCAGG
CTGCAGAGCCTGCAGACCTACGTGACCCAGCAGCTGATCA
GGGCCGCCGAGATCAGGGCCAGCGCCAACCTGGCCGCCAt
CAAGATGAGCGAGTGCGTGCTGGGCCAGAGCAAGAGGGTG
GACTTCTGCGGCAAGGGCTACCACCTGATGAGCTTCCCTC
AGAGCGCCCCTCACGGCGTGGTGTTCCTGCACGTGACCTA
CGTGCCCGCCCAGGAGAAGAACTTCACCACAGCCCCTGCC
ATCTGCCACGACGGCAAGGCCCACTTCCCCAGGGAGGGCG
TGTTCGTGAGCAACGGCACCCACTGGTTCGTGACCCAGAG
GAACTTCTACGAGCCCCAGATCATCACCACCGACAACACC
TTCGTGAGCGGCAACTGCGACGTGGTGATCGGCATCGTGA
ACAACACCGTGTACGACCCTCTGCAGCCCGAGCTGGACAG
CTTCAAGGAGGAGCTGGACAAGTACTTCAAGAACCACACC

10 20 30 40 50

AGCCCCGACGTGGACCTGGGCGACATCAGCGGCATCAACG
CCAGCGTGGTGAACATCCAGAAGGAGATCGACAGGCTGAA
CGAGGTGGCCAAGAACCTGAACGAGAGCCTGATCGACCTG
CAGGAGCTGGGCAAGTACGAGCAGTACATCAAGTGGCCCT
GGTACATCTGGCTGGGCTTCATCGCCGGCCTGATCGCCAT
CGTGATGGTGACCATCATGCTGTGCTGCATGACCAGCTGC
TGCAGCTGCCTGAAGGGCTGCTGCAGCTGCGGCAGCTGCT
GCAAGTTCGACGAGGACGACAGCGAGCCCGTGCTGAAGGG
CGTGAAGCTGCACTACACCTaA

配列番号１４－導入遺伝子（アミノ酸配列；ｍＡＲＭ３３２５／配列番号１）

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPD
KVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFA
NPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIV
NNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVY
SSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGY
FKIYSKHTPINLVRGLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQT
LLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYN
ENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRV
QPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISN
CVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSF
VIRGDEVRQIAPGQTGNIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNN
LDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPC
NGVKGFNCYFPLQSYGFQPTYGVGYQPYRVVVLSFELLHA
PATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFL
PFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITP
GTNTSNQVAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGS
NVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNS
PGSASSVASQSIIAYTMSLGVENSVAYSNNSIAIPTNFTI
SVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFC
TQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGF
NFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDC
LGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAG
TITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQ
KLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQALN
TLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLITGR
LQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRV
DFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPA
ICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNT
FVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHT
SPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDL
QELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSC
CSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT＊

配列番号１５－導入遺伝子（アミノ酸配列；ｍＡＲＭ３２８０／配列番号２）

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPD
KVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFD
NPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIV
NNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVY
SSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGY
FKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQT
LLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYN

ＥＮＧＴＩＴＤＡＶＤＣＡＬＤＰＬＳＥＴＫＣＴＬＫＳＦＴＶＥＫＧＩＹＱＴＳＮＦＲＶ
ＱＰＴＥＳＩＶＲＦＰＮＩＴＮＬＣＰＦＧＥＶＦＮＡＴＲＦＡＳＶＹＡＷＮＲＫＲＩＳＮ
ＣＶＡＤＹＳＶＬＹＮＳＡＳＦＳＴＦＫＣＹＧＶＳＰＴＫＬＮＤＬＣＦＴＮＶＹＡＤＳＦ
ＶＩＲＧＤＥＶＲＱＩＡＰＧＱＴＧＫＩＡＤＹＮＹＫＬＰＤＤＦＴＧＣＶＩＡＷＮＳＮＮ
ＬＤＳＫＶＧＧＮＹＮＹＬＹＲＬＦＲＫＳＮＬＫＰＦＥＲＤＩＳＴＥＩＹＱＡＧＳＴＰＣ
ＮＧＶＥＧＦＮＣＹＦＰＬＱＳＹＧＦＱＰＴＮＧＶＧＹＱＰＹＲＶＶＶＬＳＦＥＬＬＨＡ
ＰＡＴＶＣＧＰＫＫＳＴＮＬＶＫＮＫＣＶＮＦＮＦＮＧＬＴＧＴＧＶＬＴＥＳＮＫＫＦＬ
ＰＦＱＱＦＧＲＤＩＡＤＴＴＤＡＶＲＤＰＱＴＬＥＩＬＤＩＴＰＣＳＦＧＧＶＳＶＩＴＰ
ＧＴＮＴＳＮＱＶＡＶＬＹＱＧＶＮＣＴＥＶＰＶＡＩＨＡＤＱＬＴＰＴＷＲＶＹＳＴＧＳ
ＮＶＦＱＴＲＡＧＣＬＩＧＡＥＨＶＮＮＳＹＥＣＤＩＰＩＧＡＧＩＣＡＳＹＱＴＱＴＮＳ
ＰＧＳＡＳＳＶＡＳＱＳＩＩＡＹＴＭＳＬＧＡＥＮＳＶＡＹＳＮＮＳＩＡＩＰＴＮＦＴＩ
ＳＶＴＴＥＩＬＰＶＳＭＴＫＴＳＶＤＣＴＭＹＩＣＧＤＳＴＥＣＳＮＬＬＬＱＹＧＳＦＣ
ＴＱＬＮＲＡＬＴＧＩＡＶＥＱＤＫＮＴＱＥＶＦＡＱＶＫＱＩＹＫＴＰＰＩＫＤＦＧＧＦ
ＮＦＳＱＩＬＰＤＰＳＫＰＳＫＲＳＦＩＥＤＬＬＦＮＫＶＴＬＡＤＡＧＦＩＫＱＹＧＤＣ
ＬＧＤＩＡＡＲＤＬＩＣＡＱＫＦＮＧＬＴＶＬＰＰＬＬＴＤＥＭＩＡＱＹＴＳＡＬＬＡＧ
ＴＩＴＳＧＷＴＦＧＡＧＡＡＬＱＩＰＦＡＭＱＭＡＹＲＦＮＧＩＧＶＴＱＮＶＬＹＥＮＱ
ＫＬＩＡＮＱＦＮＳＡＩＧＫＩＱＤＳＬＳＳＴＡＳＡＬＧＫＬＱＤＶＶＮＱＮＡＱＡＬＮ
ＴＬＶＫＱＬＳＳＮＦＧＡＩＳＳＶＬＮＤＩＬＳＲＬＤＰＰＥＡＥＶＱＩＤＲＬＩＴＧＲ
ＬＱＳＬＱＴＹＶＴＱＱＬＩＲＡＡＥＩＲＡＳＡＮＬＡＡＴＫＭＳＥＣＶＬＧＱＳＫＲＶ
ＤＦＣＧＫＧＹＨＬＭＳＦＰＱＳＡＰＨＧＶＶＦＬＨＶＴＹＶＰＡＱＥＫＮＦＴＴＡＰＡ
ＩＣＨＤＧＫＡＨＦＰＲＥＧＶＦＶＳＮＧＴＨＷＦＶＴＱＲＮＦＹＥＰＱＩＩＴＴＤＮＴ
ＦＶＳＧＮＣＤＶＶＩＧＩＶＮＮＴＶＹＤＰＬＱＰＥＬＤＳＦＫＥＥＬＤＫＹＦＫＮＨＴ
ＳＰＤＶＤＬＧＤＩＳＧＩＮＡＳＶＶＮＩＱＫＥＩＤＲＬＮＥＶＡＫＮＬＮＥＳＬＩＤＬ
ＱＥＬＧＫＹＥＱＹＩＫＷＰＷＹＩＷＬＧＦＩＡＧＬＩＡＩＶＭＶＴＩＭＬＣＣＭＴＳＣ
ＣＳＣＬＫＧＣＣＳＣＧＳＣＣＫＦＤＥＤＤＳＥＰＶＬＫＧＶＫＬＨＹＴ＊

配列番号１６－導入遺伝子アミノ酸配列；ｍＡＲＭ３３３３／配列番号３）

ＭＦＶＦＬＶＬＬＰＬＶＳＳＱＣＶＮＬＴＴＲＴＱＬＰＰＡＹＴＮＳＦＴＲＧＶＹＹＰＤ
ＫＶＦＲＳＳＶＬＨＳＴＱＤＬＦＬＰＦＦＳＮＶＴＷＦＨＡＩＳＧＴＮＧＴＫＲＦＤＮＰ
ＶＬＰＦＮＤＧＶＹＦＡＳＴＥＫＳＮＩＩＲＧＷＩＦＧＴＴＬＤＳＫＴＱＳＬＬＩＶＮＮ
ＡＴＮＶＶＩＫＶＣＥＦＱＦＣＮＤＰＦＬＧＶＹＨＫＮＮＫＳＷＭＥＳＥＦＲＶＹＳＳＡ
ＮＮＣＴＦＥＹＶＳＱＰＦＬＭＤＬＥＧＫＱＧＮＦＫＮＬＲＥＦＶＦＫＮＩＤＧＹＦＫＩ
ＹＳＫＨＴＰＩＮＬＶＲＤＬＰＱＧＦＳＡＬＥＰＬＶＤＬＰＩＧＩＮＩＴＲＦＱＴＬＬＡ
ＬＨＲＳＹＬＴＰＧＤＳＳＳＧＷＴＡＧＡＡＡＹＹＶＧＹＬＱＰＲＴＦＬＬＫＹＮＥＮＧ
ＴＩＴＤＡＶＤＣＡＬＤＰＬＳＥＴＫＣＴＬＫＳＦＴＶＥＫＧＩＹＱＴＳＮＦＲＶＱＰＴ
ＥＳＩＶＲＦＰＮＩＴＮＬＣＰＦＧＥＶＦＮＡＴＲＦＡＳＶＹＡＷＮＲＫＲＩＳＮＣＶＡ
ＤＹＳＶＬＹＮＳＡＳＦＳＴＦＫＣＹＧＶＳＰＴＫＬＮＤＬＣＦＴＮＶＹＡＤＳＦＶＩＲ
ＧＤＥＶＲＱＩＡＰＧＱＴＧＫＩＡＤＹＮＹＫＬＰＤＤＦＴＧＣＶＩＡＷＮＳＮＮＬＤＳ
ＫＶＧＧＮＹＮＹＬＹＲＬＦＲＫＳＮＬＫＰＦＥＲＤＩＳＴＥＩＹＱＡＧＳＴＰＣＮＧＶ
ＥＧＦＮＣＹＦＰＬＱＳＹＧＦＱＰＴＹＧＶＧＹＱＰＹＲＶＶＶＬＳＦＥＬＬＨＡＰＡＴ
ＶＣＧＰＫＫＳＴＮＬＶＫＮＫＣＶＮＦＮＦＮＧＬＴＧＴＧＶＬＴＥＳＮＫＫＦＬＰＦＱ
ＱＦＧＲＤＩＤＤＴＴＤＡＶＲＤＰＱＴＬＥＩＬＤＩＴＰＣＳＦＧＧＶＳＶＩＴＰＧＴＮ
ＴＳＮＱＶＡＶＬＹＱＧＶＮＣＴＥＶＰＶＡＩＨＡＤＱＬＴＰＴＷＲＶＹＳＴＧＳＮＶＦ
ＱＴＲＡＧＣＬＩＧＡＥＨＶＮＮＳＹＥＣＤＩＰＩＧＡＧＩＣＡＳＹＱＴＱＴＮＳＨＧＳ
ＡＳＳＶＡＳＱＳＩＩＡＹＴＭＳＬＧＡＥＮＳＶＡＹＳＮＮＳＩＡＩＰＩＮＦＴＩＳＶＴ
ＴＥＩＬＰＶＳＭＴＫＴＳＶＤＣＴＭＹＩＣＧＤＳＴＥＣＳＮＬＬＬＱＹＧＳＦＣＴＱＬ
ＮＲＡＬＴＧＩＡＶＥＱＤＫＮＴＱＥＶＦＡＱＶＫＱＩＹＫＴＰＰＩＫＤＦＧＧＦＮＦＳ
ＱＩＬＰＤＰＳＫＰＳＫＲＳＦＩＥＤＬＬＦＮＫＶＴＬＡＤＡＧＦＩＫＱＹＧＤＣＬＧＤ
ＩＡＡＲＤＬＩＣＡＱＫＦＮＧＬＴＶＬＰＰＬＬＴＤＥＭＩＡＱＹＴＳＡＬＬＡＧＴＩＴ
ＳＧＷＴＦＧＡＧＡＡＬＱＩＰＦＡＭＱＭＡＹＲＦＮＧＩＧＶＴＱＮＶＬＹＥＮＱＫＬＩ
ＡＮＱＦＮＳＡＩＧＫＩＱＤＳＬＳＳＴＡＳＡＬＧＫＬＱＤＶＶＮＱＮＡＱＡＬＮＴＬＶ

KQLSSNFGAISSVLNDILARLDPPEAEVQIDRLITGRLQS
LQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFC
GKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICH
DGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTHNTFVS
GNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPD
VDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQEL
GKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSC
LKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT*

配列番号１７－導入遺伝子（アミノ酸配列；ｍＡＲＭ３３４６／配列番号４）

MFVFLVLLPLVSSQCVNFTNRTQLPSAYTNSFTRGVYYPD
KVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFD
NPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIV
NNATNVVIKVCEFQFCNYPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVY
SSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLSEFVFKNIDGY
FKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQT
LLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYN
ENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRV
QPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISN
CVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSF
VIRGDEVRQIAPGQTGTIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNN
LDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPC
NGVKGFNCYFPLQSYGFQPTYGVGYQPYRVVVLSFELLHA
PATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFL
PFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITP
GTNTSNQVAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGS
NVFQTRAGCLIGAEYVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNS
PGSASSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTI
SVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFC
TQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGF
NFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDC
LGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAG
TITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQ
KLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQALN
TLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLITGR
LQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAAIKMSECVLGQSKRV
DFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPA
ICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNT
FVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHT
SPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDL
QELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSC
CSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT*

配列番号１８－ｍＡＲＭ３０１５（Ｗｕｈａｎ；別名ＡＲＣＴ－０２１）

ATGGGCGGCGCATGAGAGAAGCCCAGACCAATTACCTACC
CAAAATGGAGAAAGTTCACGTTGACATCGAGGAAGACAGC
CCATTCCTCAGAGCTTTGCAGCGGAGCTTCCCGCAGTTTG
AGGTAGAAGCCAAGCAGGTCACTGATAATGACCATGCTAA
TGCCAGAGCGTTTTCGCATCTGGCTTCAAAACTGATCGAA
ACGGAGGTGGACCCATCCGACACGATCCTTGACATTGGAA
GTGCGCCCGCCCGCAGAATGTATTCTAAGCACAAGTATCA
TTGTATCTGTCCGATGAGATGTGCGGAAGATCCGGACAGA

TTGTATAAGTATGCAACTAAGCTGAAGAAAAACTGTAAGG
AAATAACTGATAAGGAATTGGACAAGAAAATGAAGGAGCT
GGCCGCCGTCATGAGCGACCCTGACCTGGAAACTGAGACT
ATGTGCCTCCACGACGACGAGTCGTGTCGCTACGAAGGGC
AAGTCGCTGTTTACCAGGATGTATACGCCGTCGACGGCCC
CACCCAGCCTGTACCACCAGGCCAACAAGGGCGTGAGGGTG
GCCTACTGGATCGGCTTCGACACCACACCCTTCATGTTCA
AGAACCTGGCCGGCGCCTACCCCAGCTACAGCACCAACTG
GGCCGACGAGACCGTGCTGACCGCCAGGAACATCGGCCTG
TGCAGCAGCGACGTGATGGAGAGGAGCCGGAGAGGCATGA
GCATCCTGAGGAAGAAATACCTGAAGCCCAGCAACAACGT
GCTGTTCAGCGTGGGCAGCACCATCTACCACGAGAAGAGG
GACCTGCTCAGGAGCTGGCACCTGCCCAGCGTGTTCCACC
TGAGGGGCAAGCAGAACTACACCTGCAGGTGCGAGACCAT
CGTGAGCTGCGACGGCTACGTGGTGAAGAGGATCGCCATC
AGCCCCGGCCTGTACGGCAAGCCCAGCGGCTACGCCGCTA
CAATGCACAGGGAGGGCTTCCTGTGCTGCAAGGTGACCGA
CACCCTGAACGGCGAGAGGGTGAGCTTCCCCGTGTGCACC
TACGTGCCCGCCACCCTGTGCGACCAGATGACCGGCATCC
TGGCCACCGACGTGAGCGCCGACGACGCCCAGAAGCTGCT
CGTGGGCCTGAACCAGAGGATCGTGGTCAACGGCAGGACC
CAGAGGAACACCAACACAATGAAGAACTACCTGCTGCCCG
TGGTGGCCCAGGCTTTCGCCAGGTGGGCCAAGGAGTACAA
GGAGGACCAGGAAGACGAGAGGCCCCTGGGCCTGAGGGAC
AGGCAGCTGGTGATGGGCTGCTGCTGGGCCTTCAGGCGGC
ACAAGATCACCAGCATCTACAAGAGGCCCGACACCCAGAC
CATCATCAAGGTGAACAGCGACTTCCACAGCTTCGTGCTG
CCCAGGATCGGCAGCAACACCCTGGAGATCGGCCTGAGGA
CCCGGATCAGGAAGATGCTGGAGGAACACAAGGAGCCCAG
CCCACTGATCACCGCCGAGGACGTGCAGGAGGCCAAGTGC
GCTGCCGACGAGGCCAAGGAGGTGAGGGAGGCCGAGGAAC
TGAGGGCCGCCCTGCCACCCCTGGCTGCCGACGTGGAGGA
ACCCACCCTGGAAGCCGACGTGGACCTGATGCTGCAGGAG
GCCGGCGCCGGAAGCGTGGAGACACCCAGGGGCCTGATCA
AGGTGACCAGCTACGACGGCGAGGACAAGATCGGCAGCTA
CGCCGTGCTGAGCCCACAGGCCGTGCTGAAGTCCGAGAAG
CTGAGCTGCATCCACCCACTGGCCGAGCAGGTGATCGTGA
TCACCCACAGCGGCAGGAAGGGCAGGTACGCCGTGGAGCC
CTACCACGGCAAGGTGGTCGTGCCCGAGGGCCACGCCATC
CCGTGCAGGACTTCCAGGCCCTGAGCGAGAGCGCCACCA
TCGTGTACAACGAGAGGGAGTTCGTGAACAGGTACCTGCA
CCATATCGCCACCCACGGCGGAGCCCTGAACACCGACGAG
GAATACTACAAGACCGTGAAGCCCAGCGAGCACGACGGCG
AGTACCTGTACGACATCGACAGGAAGCAGTGCGTGAAGAA
AGAGCTGGTGACCGGCCTGGGACTGACCGGCGAGCTGGTG
GACCCACCCTTCCACGAGTTCGCCTACGAGAGCCTGAGGA
CCAGACCCGCCGCTCCCTACCAGGTGCCCACCATCGGCGT
GTACGGCGTGCCCGGCAGCGGAAAGAGCGGCATCATCAAG
AGCGCCGTGACCAAGAAAGACCTGGTGGTCAGCGCCAAGA
AAGAGAACTGCGCCGAGATCATCAGGGACGTGAAGAAGAT

GAAAGGCCTGGACGTGAACGCGCGCACCGTGGACAGCGTG
CTGCTGAACGGCTGCAAGCACCCCCGTGGAGACCCTGTACA
TCGACGAGGCCTTCGCTTGCCACGCCGGCACCCTGAGGGC
CCTGATCGCCATCATCAGGCCCAAGAAAGCCGTGCTGTGC
GGCGACCCCAAGCAGTGCGGCTTCTTCAACATGATGTGCC
TGAAGGTGCACTTCAACCACGAGATCTGCACCCAGGTGTT
CCACAAGAGCATCAGCAGGCGGTGCACCAAGAGCGTGACC
AGCGTCGTGAGCACCCTGTTCTACGACAAGAAAATGAGGA
CCACCAACCCCAAGGAGACCAAAATCGTGATCGACACCAC
AGGCAGCACCAAGCCCAAGCAGGACGACCTGATCCTGACC
TGCTTCAGGGGCTGGGTGAAGCAGCTGCAGATCGACTACA
AGGGCAACGAGATCATGACCGCCGCTGCCAGCCAGGGCCT
GACCAGGAAGGGCGTGTACGCCGTGAGGTACAAGGTGAAC
GAGAACCCACTGTACGCTCCCACCAGCGAGCACGTGAACG
TGCTGCTGACCAGGACCGAGGGACAGGATCGTGTGGAAGAC
CCTGGCCGGCGACCCCTGGATCAAGACCCTGACCGCCAAG
TACCCCGGCAACTTCACCGCCACCATCGAAGAGTGGCAGG
CCGAGCACGACGCCATCATGAGGCACATCCTGGAGAGGCC
CGACCCCACCGACGTGTTCCAGAACAAGGCCAACGTGTGC
TGGGCCAAGGCCCTGGTGCCCGTGCTGAAGACCGCCGGCA
TCGACATGACCACAGAGCAGTGGAACACCGTGGACTACTT
CGAGACCGACAAGGCCCACAGCGCCGAGATCGTGCTGAAC
CAGCTGTGCGTGAGGTTCTTCGGCCTGGACCTGGACAGCG
GCCTGTTCAGCGCCCCCACCGTGCCACTGAGCATCAGGAA
CAACCACTGGGACAACAGCCCCAGCCCAAACATGTACGGC
CTGAACAAGGAGGTGGTCAGGCAGCTGAGCAGGCGGTACC
CACAGCTGCCCAGGGCCGTGGCCACCGGCAGGGTGTACGA
CATGAACACCGGCACCCTGAGGAACTACGACCCCAGGATC
AACCTGGTGCCCGTGAACAGGCGGCTGCCCCACGCCCTGG
TGCTGCACCACAACGAGCACCCACAGAGCGACTTCAGCTC
CTTCGTGAGCAAGCTGAAAGGCAGGACCGTGCTGGTCGTG
GGCGAGAAGCTGAGCGTGCCCGGCAAGATGGTGGACTGGC
TGAGCGACAGGCCCGAGGCCACCTTCCGGGCCAGGCTGGA
CCTCGGCATCCCCGGCGACGTGCCCAAGTACGACATCATC
TTCGTGAACGTCAGGACCCCATACAAGTACCACCATTACC
AGCAGTGCGAGGACCACGCCATCAAGCTGAGCATGCTGAC
CAAGAAGGCCTGCCTGCACCTGAACCCCGGAGGCACCTGC
GTGAGCATCGGCTACGGCTACGCCGACAGGGCCAGCGAGA
GCATCATTGGCGCCATCGCCAGGCTGTTCAAGTTCAGCAG
GGTGTGCAAACCCAAGAGCAGCCTGGAGGAAACCGAGGTG
CTGTTCGTGTTCATCGGCTACGACCGGAAGGCCAGGACCC
ACAACCCCTACAAGCTGAGCAGCACCCTGACAAACATCTA
CACCGGCAGCAGGCTGCACGAGGCCGGCTGCGCCCCCAGC
TACCACGTGGTCAGGGGCGATATCGCCACCGCCACCGAGG
GCGTGATCATCAACGCTGCCAACAGCAAGGGCCAGCCCGG
AGGCGGAGTGTGCGGCGCCCTGTACAAGAAGTTCCCCGAG
AGCTTCGACCTGCAGCCCATCGAGGTGGGCAAGGCCAGGC
TGGTGAAGGGCGCCGCTAAGCACATCATCCACGCCGTGGG
CCCCAACTTCAACAAGGTGAGCGAGGTGGAAGGCGACAAG
CAGCTGGCCGAAGCCTACGAGAGCATCGCCAAGATCGTGA

10 20 30 40 50

ACGACAATAACTACAAGAGCGTGGCCATCCCACTGCTCAG
CACCGGCATCTTCAGCGGCAACAAGGACAGGCTGACCCAG
AGCCTGAACCACCTGCTCACCGCCCTGGACACCACCGATG
CCGACGTGGCCATCTACTGCAGGGACAAGAAGTGGGAGAT
GACCCTGAAGGAGGCCGTGGCCAGGCGGGAGGCCGTGGAA
GAGATCTGCATCAGCGACGACTCCAGCGTGACCGAGCCCG
ACGCCGAGCTGGTGAGGGTGCACCCCAAGAGCTCCCTGGC
CGGCAGGAAGGGCTACAGCACCAGCGACGGCAAGACCTTC
AGCTACCTGGAGGGCACCAAGTTCCACCAGGCCGCTAAGG
ACATCGCCGAGATCAACGCTATGTGGCCCGTGGCCACCGA
GGCCAACGAGCAGGTGTGCATGTACATCCTGGGCGAGAGC
ATGTCCAGCATCAGGAGCAAGTGCCCCGTGGAGGAAAGCG
AGGCCAGCACACCACCCAGCACCCTGCCCTGCCTGTGCAT
CCACGCTATGACACCCGAGAGGGTGCAGCGGCTGAAGGCC
AGCAGGCCCGAGCAGATCACCGTGTGCAGCTCCTTCCCAC
TGCCCAAGTACAGGATCACCGGCGTGCAGAAGATCCAGTG
CAGCCAGCCCATCCTGTTCAGCCCAAAGGTGCCCGCCTAC
ATCCACCCCAGGAAGTACCTGGTGGAGACCCCACCCGTGG
ACGAGACACCCGAGCCAAGCGCCGAGAACCAGAGCACCGA
GGGCACACCCCGAGCAGCCACCCCTGATCACCGAGGACGAG
A
CAAGGACCCGGACCCCAGAGCCCATCATTATCGAGGAAGA
GGAAGAGGACAGCATCAGCCTGCTGAGCGACGGCCCCACC
CACCAGGTGCTGCAGGTGGAGGCCGACATCCACGGCCCAC
CCAGCGTGTCCAGCTCCAGCTGGAGCATCCCACACGCCAG
CGACTTCGACGTGGACAGCCTGAGCATCCTGGACACCCTG
GAGGGCGCCAGCGTGACCTCCGGCGCCACCAGCGCCGAGA
CCAACAGCTACTTCGCCAAGAGCATGGAGTTCCTGGCCAG
GCCCGTGCCAGCTCCCAGGACCGTGTTCAGGAACCCACCC
CACCCAGCTCCCAGGACCAGGACCCCAAGCCTGGCTCCCA
GCAGGGCCTGCAGCAGGACCAGCCTGGTGAGCACCCCACC
CGGCGTGAACAGGGTGATCACCAGGGAGGAACTGGAGGCC
CTGACACCCAGCAGGACCCCCAGCAGGTCCGTGAGCAGGA
CTAGTCTGGTGTCCAACCCACCCGGCGTGAACAGGGTGAT
CACCAGGGAGGAATTCGAGGCCTTCGTGGCCCAGCAACAG
AGACGGTTCGACGCCGGCGCCTACATCTTCAGCAGCGACA
CCGGCCAGGGACACCTGCAGCAAAAGAGCGTGAGGCAGAC
CGTGCTGAGCGAGGTGGTGCTGGAGAGGACCGAGCTGGAA
ATCAGCTACGCCCCCAGGCTGGACCAGGAGAAGGAGGAAC
TGCTCAGGAAGAAACTGCAGCTGAACCCCACCCCAGCCAA
CAGGAGCAGGTACCAGAGCAGGAAGGTGGAGAACATGAAG
GCCATCACCGCCAGGCGGATCCTGCAGGGCCTGGGACACT
ACCTGAAGGCCGAGGGCAAGGTGGAGTGCTACAGGACCCT
GCACCCCGTGCCACTGTACAGCTCCAGCGTGAACAGGGCC
TTCTCCAGCCCCAAGGTGGCCGTGGAGGCCTGCAACGCTA
TGCTGAAGGAGAACTTCCCCACCGTGGCCAGCTACTGCAT
CATCCCCGAGTACGACGCCTACCTGGACATGGTGGACGGC
GCCAGCTGCTGCCTGGACACCGCCAGCTTCTGCCCCGCCA
AGCTGAGGAGCTTCCCCAAGAAACACAGCTACCTGGAGCC
CACCATCAGGAGCGCCGTGCCCAGCGCCATCCAGAACACC

CTGCAGAACGTGCTGGCCGCTGCCACCAAGAGGAACTGCA
ACGTGACCCAGATGAGGGAGCTGCCCGTGCTGGACAGCGC
TGCCTTCAACGTGGAGTGCTTCAAGAAATACGCCTGCAAC
AACGAGTACTGGGAGACCTTCAAGGAGAACCCCATCAGGC
TGACCGAAGAGAACGTGGTGAACTACATCACCAAGCTGAA
GGGCCCCAAGGCCGCTGCCCTGTTCGCTAAGACCCACAAC
CTGAACATGCTGCAGGACATCCCCAATGGACAGGTTCGTGA
TGGACCTGAAGAGGGGACGTGAAGGTGACACCCGGCACCAA
GCACACCGAGGAGAGGCCCAAGGTGCAGGTGATCCAGGCC
GCTGACCCACTGGCCACCGCCTACCTGTGCGGCATCCACA
GGGAGCTGGTGAGGCGGCTGAACGCCGTGCTGCTGCCCAA
CATCCACACCCTGTTCGACATGAGCGCCGAGGACTTCGAC
GCCATCATCGCCGAGCACTTCCAGCCCGGCGACTGCGTGC
TGGAGACCGACATCGCCAGCTTCGACAAGAGCGAGGATGA
CGCTATGGCCCTGACCGCTCTGATGATCCTGGAGGACCTG
GGCGTGGACGCCGAGCTGCTCACCCTGATCGAGGCTGCCT
TCGGCGAGATCAGCTCCATCCACCTGCCCACCAAGACCAA
GTTCAAGTTCGGCGCTATGATGAAAAGCGGAATGTTCCTG
ACCCTGTTCGTGAACACCGTGATCAACATTGTGATCGCCA
GCAGGGTGCTGCGGGAGAGGCTGACCGGCAGCCCCTGCGC
TGCCTTCATCGGCGACGACAACATCGTGAAGGGCGTGAAA
AGCGACAAGCTGATGGCCGACAGGTGCGCCACCTGGCTGA
ACATGGAGGTGAAGATCATCGACGCCGTGGTGGGCGAGAA
GGCCCCCTACTTCTGCGGCGGATTCATCCTGTGCGACAGC
GTGACCGGCACCGCCTGCAGGGTGGCCGACCCCCCTGAAGA
GGCTGTTCAAGCTGGGCAAGCCACTGGCCGCTGACGATGA
GCACGACGATGACAGGCGGAGGGCCCTGCACGAGGAAAGC
ACCAGGTGGAACAGGGTGGGCATCCTGAGCGAGCTGTGCA
AGGCCGTGGAGAGCAGGTACGAGACCGTGGGCACCAGCAT
CATCGTGATGGCTATGACCACACTGGCCAGCTCCGTCAAG
AGCTTCTCCTACCTGAGGGGGGGCCCCTATAACTCTCTACG
GCTAACCTGAATGGACTACGACATAGTCTAGTCCGCCAAG
GCCGCCACCATGTTCGTCTTCCTGGTCCTGCTGCCTCTGG
TCTCCTCACAGTGCGTCAATCTGACAACTCGGACTCAGCT
GCCACCTGCTTATACTAATAGCTTCACCAGAGGCGTGTAC
TATCCTGACAAGGTGTTTAGAAGCTCCGTGCTGCACTCTA
CACAGGATCTGTTTCTGCCATTCTTTAGCAACGTGACCTG
GTTCCACGCCATCCACGTGAGCGGCACCAATGGCACAAAG
CGGTTCGACAATCCCGTGCTGCCTTTTAACGATGGCGTGT
ACTTCGCCTCTACCGAGAAGTCCAACATCATCAGAGGCTG
GATCTTTGGCACCACACTGGACTCCAAGACACAGTCTCTG
CTGATCGTGAACAATGCCACCAACGTGGTCATCAAGGTGT
GCGAGTTCCAGTTTTGTAATGATCCCTTCCTGGGCGTGTA
CTATCACAAGAACAATAAGAGCTGGATGGAGTCCGAGTTT
AGAGTGTATTCTAGCGCCAACAACTGCACATTTGAGTACG
TGAGCCAGCCTTTCCTGATGGACCTGGAGGGCAAGCAGGG
CAATTTCAAGAACCTGAGGGAGTTCGTGTTTAAGAATATC
GACGGCTACTTCAAAATCTACTCTAAGCACACCCCCATCA
ACCTGGTGCGCGACCTGCCTCAGGGCTTCAGCGCCCTGGA
GCCCCTGGTGGATCTGCCTATCGGCATCAACATCACCCGG

TTTCAGACACTGCTGGCCCTGCACAGAAGCTACCTGACAC
CCGGCGACTCCTCTAGCGGATGGACCGCCCGGCGCTGCCGC
CTACTATGTGGGCTACCTCCAGCCCCGGACCTTCCTGCTG
AAGTACAACGAGAATGGCACCATCACAGACGCAGTGGATT
GCGCCCTGGACCCCCTGAGCGAGACAAAGTGTACACTGAA
GTCCTTTACCGTGGAGAAGGGCATCTATCAGACATCCAAT
TTCAGGGTGCAGCCAACCGAGTCTATCGTGCGCTTTCCTA
ATATCACAAACCTGTGCCCATTTGGCGAGGTGTTCAACGC
AACCCGCTTCGCCAGCGTGTACGCCTGGAATAGGAAGCGG
ATCAGCAACTGCGTGGCCGACTATAGCGTGCTGTACAACT 10
CCGCCTCTTTCAGCACCTTTAAGTGCTATGGCGTGTCCCC
CACAAAGCTGAATGACCTGTGCTTTACCAACGTCTACGCC
GATTCTTTCGTGATCAGGGGCGACGAGGTGCGCCAGATCG
CCCCGGCCAGACAGGCAAGATCGCAGACTACAATTATAA
GCTGCCAGACGATTTCACCGGCTGCGTGATCGCCTGGAAC
AGCAACAATCTGGATTCCAAAGTGGGCGGCAACTACAATT
ATCTGTACCGGCTGTTTAGAAAGAGCAATCTGAAGCCCTT
CGAGAGGGACATCTCTACAGAAATCTACCAGGCCGGCAGC
ACCCCTTGCAATGGCGTGGAGGGCTTTAACTGTTATTTCC
CACTCCAGTCCTACGGCTTCCAGCCCACAAAACGGCGTGGG 20
CTATCAGCCTTACCGCGTGGTGGTGCTGAGCTTTGAGCTG
CTGCACGCCCCAGCAACAGTGTGCGGCCCCAAGAAGTCCA
CCAATCTGGTGAAGAACAAGTGCGTGAACTTCAACTTCAA
CGGCCTGACCGGCACAGGCGTGCTGACCGAGTCCAACAAG
AAGTTCCTGCCATTTCAGCAGTTCGGCAGGGACATCGCAG
ATACCACAGACGCCGTGCGCGACCCACAGACCCTGGAGAT
CCTGGACATCACACCCTGCTCTTTCGGCGGCGTGAGCGTG
ATCACACCCGGCACCAATACAAGCAACCAGGTGGCCGTGC
TGTATCAGGACGTGAATTGTACCGAGGTGCCCGTGGCTAT
CCACGCCGATCAGCTGACCCCAACATGGCGGGTGTACAGC 30
ACCGGCTCCAACGTCTTCCAGACAAGAGCCGGATGCCTGA
TCGGAGCAGAGCACGTGAACAATTCCTATGAGTGCGACAT
CCCAATCGGCGCCGGCATCTGTGCCTCTTACCAGACCCAG
ACAAACTCTCCCAGACGGGCCCGGAGCGTGGCCTCCCAGT
CTATCATCGCCTATACCATGTCCCTGGGCGCCGAGAACAG
CGTGGCCTACTCTAACAATAGCATCGCCATCCCAACCAAC
TTCACAATCTCTGTGACCACAGAGATCCTGCCCGTGTCCA
TGACCAAGACATCTGTGGACTGCACAATGTATATCTGTGG
CGATTCTACCGAGTGCAGCAACCTGCTGCTCCAGTACGGC
AGCTTTTGTACCCAGCTGAATAGAGCCCTGACAGGCATCG 40
CCGTGGAGCAGGATAAGAACACACAGGAGGTGTTCGCCCA
GGTGAAGCAAATCTACAAGACCCCCCCCTATCAAGGACTTT
GGCGGCTTCAATTTTTCCCAGATCCTGCCTGATCCATCCA
AGCCTTCTAAGCGGAGCTTTATCGAGGACCTGCTGTTCAA
CAAGGTGACCCTGGCCGATGCCGGCTTCATCAAGCAGTAT
GGCGATTGCCTGGGCGACATCGCAGCCAGGGACCTGATCT
GCGCCCAGAAGTTTAATGGCCTGACCGTGCTGCCACCCCT
GCTGACAGATGAGATGATCGCACAGTACACAAGCGCCCTG
CTGGCCGGCACCATCACATCCGGATGGACCTTCGGCGCAG
G 50

AGCCGCCCTCCAGATCCCCTTTGCCATGCAGATGGCCTAT
AGGTTCAACGGCATCGGCGTGACCCAGAATGTGCTGTACG
AGAACCAGAAGCTGATCGCCAATCAGTTTAACTCCGCCAT
CGGCAAGATCCAGGACAGCCTGTCCTCTACAGCCAGCGCC
CTGGGCAAGCTCCAGGATGTGGTGAATCAGAACGCCCAGG
CCCTGAATACCCTGGTGAAGCAGCTGAGCAGCAACTTCGG
CGCCATCTCTAGCGTGCTGAATGACATCCTGAGCCGGCTG
GACAAGGTGGAGGCAGAGGTGCAGATCGACCGGCTGATCA
CCGGCCGGCTCCAGAGCCTCCAGACCTATGTGACACAGCA
GCTGATCAGGGCCGCCGAGATCAGGGCCAGCGCCAATCTG 10
GCAGCAACCAAGATGTCCGAGTGCGTGCTGGGCCAGTCTA
AGAGAGTGGACTTTTGTGGCAAGGGCTATCACCTGATGTC
CTTCCCTCAGTCTGCCCCACACGGCGTGGTGTTTCTGCAC
GTGACCTACGTGCCCGCCCAGGAGAAGAACTTCACCACAG
CCCCTGCCATCTGCCACGATGGCAAGGCCCACTTTCCAAG
GGAGGGCGTGTTCGTGTCCAACGGCACCCACTGGTTTGTG
ACACAGCGCAATTTCTACGAGCCCCAGATCATCACCACAG
ACAACACCTTCGTGAGCGGCAACTGTGACGTGGTCATCGG
CATCGTGAACAATACCGTGTATGATCCACTCCAGCCCGAG
CTGGACAGCTTTAAGGAGGAGCTGGATAAGTATTTCAAGA 20
ATCACACCTCCCCTGACGTGGATCTGGGCGACATCAGCGG
CATCAATGCCTCCGTGGTGAACATCCAGAAGGAGATCGAC
CGCCTGAACGAGGTGGCTAAGAATCTGAACGAGAGCCTGA
TCGACCTCCAGGAGCTGGGCAAGTATGAGCAGTACATCAA
GTGGCCCTGGTACATCTGGCTGGGCTTCATCGCCGGCCTG
ATCGCCATCGTGATGGTGACCATCATGCTGTGCTGTATGA
CATCCTGCTGTTCTTGCCTGAAGGGCTGCTGTAGCTGTGG
CTCCTGCTGTAAGTTTGACGAGGATGACTCTGAACCTGTG
CTGAAGGGCGTGAAGCTGCATTACACCTAAACTCGAGTAT
GTTACGTGCAAAGGTGATTGTCACCCCCCGAAAGACCATA 30
TTGTGACACACCCTCAGTATCACGCCCAAACATTTACAGC
CGCGGTGTCAAAAACCGCGTGGACGTGGTTAACATCCCTG
CTGGGAGGATCAGCCGTAATTATTATAATTGGCTTGGTGC
TGGCTACTATTGTGGCCATGTACGTGCTGACCAACCAGAA
ACATAATTGAATACAGCAGCAATTGGCAAGCTGCTTACAT
AGAACTCGCGGCGATTGGCATGCCGCCTTAAAATTTTTAT
TTTATTTTTTTCTTTTCTTTTCCGAATCGGATTTTGTTTTT
AATATTTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAATCTAGAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA 40
AAAAAAAAAAAAAAAAAA

配列番号１９－５’ＵＴＲ（ｍＡＲＭ３０１５／配列番号１８の）

ATGGGCGGCGCATGAGAGAAGCCCAGACCAATTACCTACC
CAAA

配列番号２０－ｎｓＰ１～４（ｍＡＲＭ３０１５／配列番号１８の）

ATGGAGAAAGTTCACGTTGACATCGAGGAAGACAGCCCAT
TCCTCAGAGCTTTGCAGCGGAGCTTCCCGCAGTTTGAGGT
AGAAGCCAAGCAGGTCACTGATAATGACCATGCTAATGCC
AGAGCGTTTTCGCATCTGGCTTCAAAACTGATCGAAACGG
AGGTGGACCCATCCGACACGATCCTTGACATTGGAAGTGC 50

GCCCGCCCGCAGAATGTATTCTAAGCACAAGTATCATTGT
ATCTGTCCGATGAGATGTGCGGAAGATCCGGACAGATTGT
ATAAGTATGCAACTAAGCTGAAGAAAAACTGTAAGGAAAT
AACTGATAAGGAATTGGACAAGAAAATGAAGGAGCTGGCC
GCCGTCATGAGCGACCCTGACCTGGAAACTGAGACTATGT
GCCTCCACGACGACGAGTCGTGTCGCTACGAAGGGCAAGT
CGCTGTTTACCCAGGATGTATACGCCGTCGACGGCCCCACC
AGCCTGTACCACCAGGCCAACAAGGGCGTGAGGGTGGCCT
ACTGGATCGGCTTCGACACCACACCCTTCATGTTCAAGAA
CCTGGCCGGCGCCTACCCCAGCTACAGCACCAAACTGGGCC
GACGAGACCGTGCTGACCGCCAGGAACATCGGCCTGTGCA
GCAGCGACGTGATGGAGAGGAGCCGGAGAGGCATGAGCAT
CCTGAGGAAGAAATACCTGAAGCCCAGCAACAACGTGCTG
TTCAGCGTGGGCAGCACCATCTACCACGAGAAGAGGGACC
TGCTCAGGAGCTGGCACCTGCCCAGCGTGTTCCACCTGAG
GGGCAAGCAGAACTACACCTGCAGGTGCGAGACCATCGTG
AGCTGCGACGGCTACGTGGTGAAGAGGATCGCCATCAGCC
CCGGCCTGTACGGCAAGCCCAGCGGCTACGCCGCTACAAT
GCACAGGGAGGGCTTCCTGTGCTGCAAGGTGACCGACACC
CTGAACGGCGAGAGGGTGAGCTTCCCCGTGTGCACCTACG
TGCCCGCCACCCTGTGCGACCAGATGACCGGCATCCTGGC
CACCGACGTGAGCGCCGACGACGCCCAGAAGCTGCTCGTG
GGCCTGAACCAGAGGATCGTGGTCAACGGCAGGACCCAGA
GGAACACCAACACAATGAAGAACTACCTGCTGCCCGTGGT
GGCCCAGGCTTTCGCCAGGTGGGCCAAGGAGTACAAGGAG
GACCAGGAAGACGAGAGGCCCCTGGGCCTGAGGGACAGGC
AGCTGGTGATGGCTGCTGCTGGCCTTCAGGCGGCACAA
GATCACCAGCATCTACAAGAGGCCCGACACCCAGACCATC
ATCAAGGTGAACAGCGACTTCCACAGCTTCGTGCTGCCCA
GGATCGGCAGCAACACCCTGGAGATCGGCCTGAGGACCCG
GATCAGGAAGATGCTGGAGGAACACAAGGAGCCCAGCCCA
CTGATCACCGCCGAGGACGTGCAGGAGGCCAAGTGCGCTG
CCGACGAGGCCAAGGAGGTGAGGGAGGCCGAGGAACTGAG
GGCCGCCCTGCCACCCCTGGCTGCCGACGTGGAGGAACCC
ACCCTGGAAGCCGACGTGGACCTGATGCTGCAGGAGGCCG
GCGCCGGAAGCGTGGAGACACCCAGGGGCCTGATCAAGGT
GACCAGCTACGACGGCGAGGACAAGATCGGCAGCTACGCC
GTGCTGAGCCCACAGGCCGTGCTGAAGTCCGAGAAGCTGA
GCTGCATCCACCCACTGGCCGAGCAGGTGATCGTGATCAC
CCACAGCGGCAGGAAGGGCAGGTACGCCGTGGAGCCCTAC
CACGGCAAGGTGGTCGTGCCCGAGGGCCACGCCATCCCCG
TGCAGGACTTCCAGGCCCTGAGCGAGAAGCGCCACCATCGT
GTACAACGAGAGGGAGTTCGTGAACAGGTACCTGCACCAT
ATCGCCACCCACGGCGGAGCCCTGAACACCGACGAGGAAT
ACTACAAGACCGTGAAGCCCAGCGAGCACGACGGCGAGTA
CCTGTACGACATCGACAGGAAGCAGTGCGTGAAGAAAGAG
CTGGTGACCGGCCTGGGACTGACCGGCGAGCTGGTGGACC
CACCCTTCCACGAGTTCGCCTACGAGAGCCTGAGGACCAG
ACCCGCCGCTCCCTACCAGGTGCCCACCATCGGCGTGTAC
GGCGTGCCCGGCAGCGGAAAGAGCGGCATCATCAAGAGCG

CCGTGACCAAGAAAGACCTGGTGGTCAGCGCCAAGAAAGA
GAACTGCGCCGAGATCATCAGGGACGTGAAGAAGATGAAA
GGCCTGGACGTGAACGCGCGCACCGTGGACAGCGTGCTGC
TGAACGGCTGCAAGCACCCCGTGGAGACCCTGTACATCGA
CGAGGCCTTCGCTTGCCACGCCGGCACCCTGAGGGCCCTG
ATCGCCATCATCAGGCCCAAGAAAGCCGTGCTGTGCGGCG
ACCCCAAGCAGTGCGGCTTCTTCAACATGATGTGCCTGAA
GGTGCACTTCAACCACGAGATCTGCACCCAGGTGTTCCAC
AAGAGCATCAGCAGGCGGTGCACCAAGAGCGTGACCAGCG
TCGTGAGCACCCTGTTCTACGACAAGAAAATGAGGACCAC
CAACCCCAAGGAGACCAAAATCGTGATCGACACCACAGGC
AGCACCAAGCCCAAGCAGGACGACCTGATCCTGACCTGCT
TCAGGGGCTGGGTGAAGCAGCTGCAGATCGACTACAAGGG
CAACGAGATCATGACCGCCGCTGCCAGCCAGGGCCTGACC
AGGAAGGGCGTGTACGCCGTGAGGTACAAGGTGAACGAGA
ACCCACTGTACGCTCCCACCAGCGAGCACGTGAACGTGCT
GCTGACCAGGACCGAGGACAGGATCGTGTGGAAGACCCTG
GCCGGCGACCCCTGGATCAAGACCCTGACCGCCAAGTACC
CCGGCAACTTCACCGCCACCATCGAAGAGTGGCAGGCCGA
GCACGACGCCATCATGAGGCACATCCTGGAGAGGCCCGAC
CCCACCGACGTGTTCCAGAACAAGGCCAACGTGTGCTGGG
CCAAGGCCCTGGTGCCCGTGCTGAAGACCGCCGGCATCGA
CATGACCACAGAGCAGTGGAACACCGTGGACTACTTCGAG
ACCGACAAGGCCCACAGCGCCGAGATCGTGCTGAACCAGC
TGTGCGTGAGGTTCTTCGGCCTGGACCTGGACAGCGGCCT
GTTCAGCGCCCCCACCGTGCCACTGAGCATCAGGAACAAC
CACTGGGACAACAGCCCCAGCCCAAACATGTACGGCCTGA
ACAAGGAGGTGGTCAGGCAGCTGAGCAGGCGGTACCCACA
GCTGCCCAGGGCCGTGGCCACCGGCAGGGTGTACGACATG
AACACCGGCACCCTGAGGAACTACGACCCCAGGATCAACC
TGGTGCCCGTGAACAGGCGGCTGCCCCACGCCCTGGTGCT
GCACCACAACGAGCACCCACAGAGCGACTTCAGCTCCTTC
GTGAGCAAGCTGAAAGGCAGGACCGTGCTGGTCGTGGGCG
AGAAGCTGAGCGTGCCCGGCAAGATGGTGGACTGGCTGAG
CGACAGGCCCGAGGCCACCTTCCGGGCCAGGCTGGACCTC
GGCATCCCCGGCGACGTGCCCAAGTACGACATCATCTTCG
TGAACGTCAGGACCCCATACAAGTACCACCATTACCAGCA
GTGCGAGGACCACGCCATCAAGCTGAGCATGCTGACCAAG
AAGGCCTGCCTGCACCTGAACCCCGGAGGCACCTGCGTGA
GCATCGGCTACGGCTACGCCGACAGGGCCAGCGAGAGCAT
CATTGGCGCCATCGCCAGGCTGTTCAAGTTCAGCAGGGTG
TGCAAACCCAAGAGCAGCCTGGAGGAAACCGAGGTGCTGT
TCGTGTTCATCGGCTACGACCGGAAGGCCAGGACCCACAA
CCCCTACAAGCTGAGCAGCACCCTGACAAACATCTACACC
GGCAGCAGGCTGCACGAGGCCGGCTGCGCCCCCAGCTACC
ACGTGGTCAGGGGCGATATCGCCACCGCCACCGAGGGCGT
GATCATCAACGCTGCCAACAGCAAGGGCCAGCCCGGAGGC
GGAGTGTGCGGCGCCCTGTACAAGAAGTTCCCCGAGAGCT
TCGACCTGCAGCCCATCGAGGTGGGCAAGGCCAGGCTGGT
GAAGGGCGCCGCTAAGCACATCATCCACGCCGTGGGCCCC

AACTTCAACAAGGTGAGCGAGGTGGAAGGCGACAAGCAGC
TGGCCGAAGCCTACGAGAGCATCGCCAAGATCGTGAACGA
CAATAACTACAAGAGCGTGGCCATCCCACTGCTCAGCACC
GGCATCTTCAGCGGCAACAAGGACAGGCTGACCCAGAGCC
TGAACCACCTGCTCACCGCCCTGGACACCACCGATGCCGA
CGTGGCCATCTACTGCAGGGACAAGAAGTGGGAGATGACC
CTGAAGGAGGCCGTGGCCAGGCGGGAGGCCGTGGAAGAGA
TCTGCATCAGCGACGACTCCAGCGTGACCGAGCCCGACGC
CGAGCTGGTGAGGGTGCACCCCAAGAGCTCCCTGGCCGGC
AGGAAGGGCTACAGCACCAGCGACGGCAAGACCTTCAGCT
ACCTGGAGGGCACCAAGTTCCACCAGGCCGCTAAGGACAT
CGCCGAGATCAACGCTATGTGGCCCGTGGCCACCGAGGCC
AACGAGCAGGTGTGCATGTACATCCTGGGCGAGAGCATGT
CCAGCATCAGGAGCAAGTGCCCCGTGGAGGAAAGCGAGGC
CAGCACACCCACCCAGCACCCTGCCCTGCCTGTGCATCCAC
GCTATGACACCCGAGAGGGTGCAGCGGCTGAAGGCCAGCA
GGCCCGAGCAGATCACCGTGTGCAGCTCCTTCCCACTGCC
CAAGTACAGGATCACCGGCGTGCAGAAGATCCAGTGCAGC
CAGCCCATCCTGTTCAGCCCAAAGGTGCCCGCCTACATCC
ACCCCAGGAAGTACCTGGTGGAGACCCCACCCGTGGACGA
GACACCCGAGCCAAGCGCCGAGAACCAGAGCACCGAGGGC
ACACCCGAGCAGCCACCCCTGATCACCGAGGACGAGACAA
GGACCCGGACCCCAGAGCCCATCATTATCGAGGAAGAGGA
A
GAGGACAGCATCAGCCTGCTGAGCGACGGCCCCACCCACC
AGGTGCTGCAGGTGGAGGCCGACATCCACGGCCCACCCAG
CGTGTCCAGCTCCAGCTGGAGCATCCCACACGCCAGCGAC
TTCGACGTGGACAGCCTGAGCATCCTGGACACCCTGGAGG
GCGCCAGCGTGACCTCCGGCGCCACCAGCGCCGAGACCAA
CAGCTACTTCGCCAAGAGCATGGAGTTCCTGGCCAGGCCC
GTGCCAGCTCCCAGGACCGTGTTCAGGAACCCACCCCACC
CAGCTCCCAGGACCAGGACCCCAAGCCTGGCTCCCAGCAG
GGCCTGCAGCAGGACCAGCCTGGTGAGCACCCCACCCGGC
GTGAACAGGGTGATCACCAGGGAGGAACTGGAGGCCCTGA
CACCCAGCAGGACCCCCAGCAGGTCCGTGAGCAGGACTAG
TCTGGTGTCCAACCCACCCGGCGTGAACAGGGTGATCACC
AGGGAGGAATTCGAGGCCTTCGTGGCCCAGCAACAGAGAC
GGTTCGACGCCGGCGCCTACATCTTCAGCAGCGACACCGG
CCAGGGACACCTGCAGCAAAAGAGCGTGAGGCAGACCGTG
CTGAGCGAGGTGGTGCTGGAGAGGACCGAGCTGGAAATCA
GCTACGCCCCCCAGGCTGGACCAGGAGAAGGAGGAACTGCT
CAGGAAGAAACTGCAGCTGAACCCCACCCCAGCCAACAGG
AGCAGGTACCAGAGCAGGAAGGTGGAGAACATGAAGGCCA
TCACCGCCAGGCGGATCCTGCAGGGCCTGGGACACTACCT
GAAGGCCGAGGGCAAGGTGGAGTGCTACAGGACCCTGCAC
CCCGTGCCACTGTACAGCTCCAGCGTGAACAGGGCCTTCT
CCAGCCCCAAGGTGGCCGTGGAGGCCTGCAACGCTATGCT
GAAGGAGAACTTCCCCACCGTGGCCAGCTACTGCATCATC
CCGAGTACGACGCCTACCTGGACATGGTGGACGGCGCCA
GCTGCTGCCTGGACACCGCCAGCTTCTGCCCCGCCAAGCT

GAGGAGCTTCCCCAAGAAACACAGCTACCTGGAGCCCACC
ATCAGGAGCGCCGTGCCCAGCGCCATCCAGAACACCCTGC
AGAACGTGCTGGCCGCTGCCACCAAGAGGAACTGCAACGT
GACCCAGATGAGGGAGCTGCCCGTGCTGGACAGCGCTGCC
TTCAACGTGGAGTGCTTCAAGAAATACGCCTGCAACAACG
AGTACTGGGAGACCTTCAAGGAGAACCCCATCAGGCTGAC
CGAAGAGAACGTGGTGAACTACATCACCAAGCTGAAGGGC
CCCAAGGCCGCTGCCCTGTTCGCTAAGACCCACAACCTGA
ACATGCTGCAGGACATCCCAATGGACAGGTTCGTGATGGA
CCTGAAGAGGGACGTGAAGGTGACACCCGGCACCAAGCAC
ACCGAGGAGAGGCCCAAGGTGCAGGTGATCCAGGCCGCTG
ACCCACTGGCCACCGCCTACCTGTGCGGCATCCACAGGGA
GCTGGTGAGGCGGCTGAACGCCGTGCTGCTGCCCAACATC
CACACCCTGTTCGACATGAGCGCCGAGGACTTCGACGCCA
TCATCGCCGAGCACTTCCAGCCCGGCGACTGCGTGCTGGA
GACCGACATCGCCAGCTTCGACAAGAGCGAGGATGACGCT
ATGGCCCTGACCGCTCTGATGATCCTGGAGGACCTGGGCG
TGGACGCCGAGCTGCTCACCCTGATCGAGGCTGCCTTCGG
CGAGATCAGCTCCATCCACCTGCCCACCAAGACCAAGTTC
AAGTTCGGCGCTATGATGAAAAGCGGAATGTTCCTGACCC
TGTTCGTGAACACCGTGATCAACATTGTGATCGCCAGCAG
GGTGCTGCGGGAGAGGCTGACCGGCAGCCCCTGCGCTGCC
TTCATCGGCGACGACAACATCGTGAAGGGCGTGAAAAGCG
ACAAGCTGATGGCCGACAGGTGCGCCACCTGGCTGAACAT
GGAGGTGAAGATCATCGACGCCGTGGTGGGCGAGAAGGCC
CCCTACTTCTGCGGCGGATTCATCCTGTGCGACAGCGTGA
CCGGCACCGCCTGCAGGGTGGCCGACCCCCTGAAGAGGCT
GTTCAAGCTGGGCAAGCCACTGGCCGCTGACGATGAGCAC
GACGATGACAGGCGGAGGGCCCTGCACGAGGAAAGCACCA
GGTGGAACAGGGTGGGCATCCTGAGCGAGCTGTGCAAGGC
CGTGGAGAGCAGGTACGAGACCGTGGGCACCAGCATCATC
GTGATGGCTATGACCACACTGGCCAGCTCCGTCAAGAGCT
TCTCCTACCTGAGGGGGGCCCCTATAACTCTCTACGGCTA
A

配列番号２１－遺伝子間領域（配列番号１８の）

CCTGAATGGACTACGACATAGTCTAGTCCGCCAAGGCCGC
CACC

配列番号２２－３’ＵＴＲ（配列番号１８の）、ポリＡあり

ACTCGAGTATGTTACGTGCAAAGGTGATTGTCACCCCCCG
AAAGACCATATTGTGACACACCCTCAGTATCACGCCCAAA
CATTTACAGCCGCGGTGTCAAAAACCGCGTGGACGTGGTT
AACATCCCTGCTGGGAGGATCAGCCGTAATTATTATAATT
GGCTTGGTGCTGGCTACTATTGTGGCCATGTACGTGCTGA
CCAACCAGAAACATAATTGAATACAGCAGCAATTGGCAAG
CTGCTTACATAGAACTCGCGGCGATTGGCATGCCGCCTTA
AAATTTTTATTTTATTTTTTTCTTTTCTTTTCCGAATCGGA
TTTTGTTTTTAATATTTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAATCTAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

配列番号２３－３’ＵＴＲ（配列番号１８の）、ポリＡなし
ＡＣＴＣＧＡＧＴＡＴＧＴＴＡＣＧＴＧＣＡＡＡＧＧＴＧＡＴＴＧＴＣＡＣＣＣＣＣＣＧ
ＡＡＡＧＡＣＣＡＴＡＴＴＧＴＧＡＣＡＣＡＣＣＣＴＣＡＧＴＡＴＣＡＣＧＣＣＣＡＡＡ
ＣＡＴＴＴＡＣＡＧＣＣＧＣＧＧＴＧＴＣＡＡＡＡＡＣＣＧＣＧＴＧＧＡＣＧＴＧＧＴＴ
ＡＡＣＡＴＣＣＣＴＧＣＴＧＧＧＡＧＧＡＴＣＡＧＣＣＧＴＡＡＴＴＡＴＴＡＴＡＡＴＴ
ＧＧＣＴＴＧＧＴＧＣＴＧＧＣＴＡＣＴＡＴＴＧＴＧＧＣＣＡＴＧＴＡＣＧＴＧＣＴＧＡ
ＣＣＡＡＣＣＡＧＡＡＡＣＡＴＡＡＴＴＧＡＡＴＡＣＡＧＣＡＧＣＡＡＴＴＧＧＣＡＡＧ
ＣＴＧＣＴＴＡＣＡＴＡＧＡＡＣＴＣＧＣＧＧＣＧＡＴＴＧＧＣＡＴＧＣＣＧＣＣＴＴＡ
ＡＡＡＴＴＴＴＴＡＴＴＴＴＡＴＴＴＴＴＴＣＴＴＴＴＣＴＴＴＴＣＣＧＡＡＴＣＧＧＡ
ＴＴＴＴＧＴＴＴＴＴＡＡＴＡＴＴＴＣ

配列番号２４－導入遺伝子（核酸配列；ｍＡＲＭ３０１５／配列番号１８；コドン最適化）
ＡＴＧＴＴＣＧＴＣＴＴＣＣＴＧＧＴＣＣＴＧＣＴＧＣＣＴＣＴＧＧＴＣＴＣＣＴＣＡＣ
ＡＧＴＧＣＧＴＣＡＡＴＣＴＧＡＣＡＡＣＴＣＧＧＡＣＴＣＡＧＣＴＧＣＣＡＣＣＴＧＣ
ＴＴＡＴＡＣＴＡＡＴＡＧＣＴＴＣＡＣＣＡＧＡＧＧＣＧＴＧＴＡＣＴＡＴＣＣＴＧＡＣ
ＡＡＧＧＴＧＴＴＴＡＧＡＡＧＣＴＣＣＧＴＧＣＴＧＣＡＣＴＣＴＡＣＡＣＡＧＧＡＴＣ
ＴＧＴＴＴＣＴＧＣＣＡＴＴＣＴＴＴＡＧＣＡＡＣＧＴＧＡＣＣＴＧＧＴＴＣＣＡＣＧＣ
ＣＡＴＣＣＡＣＧＴＧＡＧＣＧＧＣＡＣＣＡＡＴＧＧＣＡＣＡＡＡＧＣＧＧＴＴＣＧＡＣ
ＡＡＴＣＣＣＧＴＧＣＴＧＣＣＴＴＴＴＡＡＣＧＡＴＧＧＣＧＴＧＴＡＣＴＴＣＧＣＣＴ
ＣＴＡＣＣＧＡＧＡＡＧＴＣＣＡＡＣＡＴＣＡＴＣＡＧＡＧＧＣＴＧＧＡＴＣＴＴＴＧＧ
ＣＡＣＣＡＣＡＣＴＧＧＡＣＴＣＣＡＡＧＡＣＡＣＡＧＴＣＴＣＴＧＣＴＧＡＴＣＧＴＧ
ＡＡＣＡＡＴＧＣＣＡＣＣＡＡＣＧＴＧＧＴＣＡＴＣＡＡＧＧＴＧＴＧＣＧＡＧＴＴＣＣ
ＡＧＴＴＴＴＧＴＡＡＴＧＡＴＣＣＣＴＴＣＣＴＧＧＧＣＧＴＧＴＡＣＴＡＴＣＡＣＡＡ
ＧＡＡＣＡＡＴＡＡＧＡＧＣＴＧＧＡＴＧＧＡＧＴＣＣＧＡＧＴＴＴＡＧＡＧＴＧＴＡＴ
ＴＣＴＡＧＣＧＣＣＡＡＣＡＡＣＴＧＣＡＣＡＴＴＴＧＡＧＴＡＣＧＴＧＡＧＣＣＡＧＣ
ＣＴＴＴＣＣＴＧＡＴＧＧＡＣＣＴＧＧＡＧＧＧＣＡＡＧＣＡＧＧＧＣＡＡＴＴＴＣＡＡ
ＧＡＡＣＣＴＧＡＧＧＧＡＧＴＴＣＧＴＧＴＴＴＡＡＧＡＡＴＡＴＣＧＡＣＧＧＣＴＡＣ
ＴＴＣＡＡＡＡＴＣＴＡＣＴＣＴＡＡＧＣＡＣＡＣＣＣＣＣＡＴＣＡＡＣＣＴＧＧＴＧＣ
ＧＣＧＡＣＣＴＧＣＣＴＣＡＧＧＧＣＴＴＣＡＧＣＧＣＣＣＴＧＧＡＧＣＣＣＣＴＧＧＴ
ＧＧＡＴＣＴＧＣＣＴＡＴＣＧＧＣＡＴＣＡＡＣＡＴＣＡＣＣＣＧＧＴＴＴＣＡＧＡＣＡ
ＣＴＧＣＴＧＧＣＣＣＴＧＣＡＣＡＧＡＡＧＣＴＡＣＣＴＧＡＣＡＣＣＣＧＧＣＧＡＣＴ
ＣＣＴＣＴＡＧＣＧＧＡＴＧＧＡＣＣＧＣＣＧＧＣＧＣＴＧＣＣＧＣＣＴＡＣＴＡＴＧＴ
ＧＧＧＣＴＡＣＣＴＣＣＡＧＣＣＣＣＧＧＡＣＣＴＴＴＣＣＴＧＣＴＧＡＡＧＴＡＣＡＡＣ
ＧＡＧＡＡＴＧＧＣＡＣＣＡＴＣＡＣＡＧＡＣＧＣＡＧＴＧＧＡＴＴＧＣＧＣＣＣＴＧＧ
ＡＣＣＣＣＣＴＧＡＧＣＧＡＧＡＣＡＡＡＧＴＧＴＡＣＡＣＴＧＡＡＧＴＣＣＴＴＴＡＣ
ＣＧＴＧＧＡＧＡＡＧＧＧＣＡＴＣＴＡＴＣＡＧＡＣＡＴＣＣＡＡＴＴＴＣＡＧＧＧＴＧ
ＣＡＧＣＣＡＡＣＣＧＡＧＴＣＴＡＴＣＧＴＧＣＧＣＴＴＴＣＣＴＡＡＴＡＴＣＡＣＡＡ
ＡＣＣＴＧＴＧＣＣＣＡＴＴＴＧＧＣＧＡＧＧＴＧＴＴＣＡＡＣＧＣＡＡＣＣＣＧＣＴＴ
ＣＧＣＣＡＧＣＧＴＧＴＡＣＧＣＣＴＧＧＡＡＴＡＧＧＡＡＧＣＧＧＡＴＣＡＧＣＡＡＣ
ＴＧＣＧＴＧＧＣＣＧＡＣＴＡＴＡＧＣＧＴＧＣＴＧＴＡＣＡＡＣＴＣＣＧＣＣＴＣＴＴ
ＴＣＡＧＣＡＣＣＴＴＴＡＡＧＴＧＣＴＡＴＧＧＣＧＴＧＴＣＣＣＣＣＡＣＡＡＡＧＣＴ
ＧＡＡＴＧＡＣＣＴＧＴＧＣＴＴＴＡＣＣＡＡＣＧＴＣＴＡＣＧＣＣＧＡＴＴＣＴＴＴＣ
ＧＴＧＡＴＣＡＧＧＧＧＣＧＡＣＧＡＧＧＴＧＣＧＣＣＡＧＡＴＣＧＣＣＣＣＣＧＧＣＣ
ＡＧＡＣＡＧＧＣＡＡＧＡＴＣＧＣＡＧＡＣＴＡＣＡＡＴＴＡＴＡＡＧＣＴＧＣＣＡＧＡ
ＣＧＡＴＴＴＣＡＣＣＧＧＣＴＧＣＧＴＧＡＴＣＧＣＣＴＧＧＡＡＣＡＧＣＡＡＣＡＡＴ
ＣＴＧＧＡＴＴＣＣＡＡＡＧＴＧＧＧＣＧＧＣＡＡＣＴＡＣＡＡＴＴＡＴＣＴＧＴＡＣＣ
ＧＧＣＴＧＴＴＴＡＧＡＡＡＧＡＧＣＡＡＴＣＴＧＡＡＧＣＣＣＴＴＣＧＡＧＡＧＧＧＡ
ＣＡＴＣＴＣＴＡＣＡＧＡＡＡＴＣＴＡＣＣＡＧＧＣＣＧＧＣＡＧＣＡＣＣＣＣＴＴＧＣ
ＡＡＴＧＧＣＧＴＧＧＡＧＧＧＣＴＴＴＡＡＣＴＧＴＴＡＴＴＴＣＣＣＡＣＴＣＣＡＧＴ
ＣＣＴＡＣＧＧＣＴＴＣＣＡＧＣＣＣＡＣＡＡＡＣＧＧＣＧＴＧＧＧＣＴＡＴＣＡＧＣＣ

TTACCGCGTGGTGGTGCTGAGCTTTGAGCTGCTGCACGCC
CCAGCAACAGTGTGCGGCCCCAAGAAGTCCACCAATCTGG
TGAAGAACAAGTGCGTGAACTTCAACTTCAACGGCCTGAC
CGGCACAGGCGTGCTGACCGAGTCCAACAAGAAGTTCCTG
CCATTTCAGCAGTTCGGCAGGGACATCGCAGATACCACAG
ACGCCGTGCGCGACCCACAGACCCTGGAGATCCTGGACAT
CACACCCTGCTCTTTTCGGCGGCGTGAGCGTGATCACACCC
GGCACCAATACAAGCAACCAGGTGGCCGTGCTGTATCAGG
ACGTGAATTGTACCGAGGTGCCCGTGGCTATCCACGCCGA
TCAGCTGACCCCAACATGGCGGGTGTACAGCACCGGCTCC
AACGTCTTCCAGACAAGAGCCGGATGCCTGATCGGAGCAG
AGCACGTGAACAATTCCTATGAGTGCGACATCCCCAATCGG
CGCCGGCATCTGTGCCTCTTACCAGACCCAGACAAACTCT
CCCAGACGGGCCCGGAGCGTGGCCTCCCAGTCTATCATCG
CCTATACCATGTCCCTGGGCGCCGAGAACAGCGTGGCCTA
CTCTAACAATAGCATCGCCATCCCAACCAACTTCACAATC
TCTGTGACCACAGAGATCCTGCCCGTGTCCATGACCAAGA
CATCTGTGGACTGCACAATGTATATCTGTGGCGATTCTAC
CGAGTGCAGCAACCTGCTGCTCCAGTACGGCAGCTTTTGT
ACCCAGCTGAATAGAGCCCTGACAGGCATCGCCGTGGAGC
AGGATAAGAACACACAGGAGGTGTTCGCCCAGGTGAAGCA
AATCTACAAGACCCCCCCTATCAAGGACTTTGGCGGCTTC
AATTTTTCCCAGATCCTGCCTGATCCATCCAAGCCTTCTA
AGCGGAGCTTTATCGAGGACCTGCTGTTCAACAAGGTGAC
CCTGGCCGATGCCGGCTTCATCAAGCAGTATGGCGATTGC
CTGGGCGACATCGCAGCCAGGGACCTGATCTGCGCCCAGA
AGTTTAATGGCCTGACCGTGCTGCCACCCCTGCTGACAGA
TGAGATGATCGCACAGTACACACAAGCGCCCTGCTGGCCGGC
ACCATCACATCCGGATGGACCTTCGGCGCAGGAGCCGCCC
TCCAGATCCCCCTTTGCCATGCAGATGGCCTATAGGTTCAA
CGGCATCGGCGTGACCCAGAATGTGCTGTACGAGAACCAG
AAGCTGATCGCCAATCAGTTTAACTCCGCCATCGGCAAGA
TCCAGGACAGCCTGTCCTCTACAGCCAGCGCCCTGGGCAA
GCTCCAGGATGTGGTGAATCAGAACGCCCAGGCCCTGAAT
ACCCTGGTGAAGCAGCTGAGCAGCAACTTCGGCGCCATCT
CTAGCGTGCTGAATGACATCCTGAGCCGGCTGGACAAGGT
GGAGGCAGAGGTGCAGATCGACCGGCTGATCACCGGCCGG
CTCCAGAGCCTCCAGACCTATGTGACACAGCAGCTGATCA
GGGCCGCCGAGATCAGGGCCAGCGCCAATCTGGCAGCAAC
CAAGATGTCCGAGTGCGTGCTGGGCCAGTCTAAGAGAGTG
GACTTTTGTGGCAAGGGCTATCACCTGATGTCCTTCCCTC
AGTCTGCCCCACACGGCGTGGTGTTTCTGCACGTGACCTA
CGTGCCCGCCCAGGAGAAGAACTTCACCACAGCCCCTGCC
ATCTGCCACGATGGCAAGGCCCACTTTCCAAGGGAGGGCG
TGTTCGTGTCCAACGGCACCCACTGGTTTGTGACACAGCG
CAATTTCTACGAGCCCCAGATCATCACCACAGACAACACC
TTCGTGAGCGGCAACTGTGACGTGGTCATCGGCATCGTGA
ACAATACCGTGTATGATCCACTCCAGCCCGAGCTGGACAG
CTTTAAGGAGGAGCTGGATAAGTATTTCAAGAATCACACC
TCCCCTGACGTGGATCTGGGCGACATCAGCGGCATCAATG

CCTCCGTGGTGAACATCCAGAAGGAGATCGACCGCCTGAA
CGAGGTGGCTAAGAATCTGAACGAGAGCCTGATCGACCTC
CAGGAGCTGGGCAAGTATGAGCAGTACATCAAGTGGCCCT
GGTACATCTGGCTGGGCTTCATCGCCGGCCTGATCGCCAT
CGTGATGGTGACCATCATGCTGTGCTGTATGACATCCTGC
TGTTCTTGCCTGAAGGGCTGCTGTAGCTGTGGCTCCTGCT
GTAAGTTTGACGAGGATGACTCTGAACCTGTGCTGAAGGG
CGTGAAGCTGCATTACACCTAA

配列番号２５－導入遺伝子（核酸配列；ｍＡＲＭ３０１５／配列番号１８；コドン最適化されていない）

ATGTTTGTTTTTCTTGTTTATTGCCACTAGTCTCTAGTC
AGTGTGTTAATCTTACAACCAGAACTCAATTACCCCCTGC
ATACACTAATTCTTTCACACGTGGTGTTTATTACCCTGAC
AAAGTTTTCAGATCCTCAGTTTTACATTCAACTCAGGACT
TGTTCTTACCTTTCTTTTCCAATGTTACTTGGTTCCATGC
TATACATGTCTCTGGGACCAATGGTACTAAGAGGTTTGAT
AACCCTGTCCTACCATTTAATGATGGTGTTTATTTTGCTT
CCACTGAGAAGTCTAACATAATAAGAGGCTGGATTTTTGG
TACTACTTTAGATTCGAAGACCCAGTCCCTACTTATTGTT
AATAACGCTACTAATGTTGTTATTAAAGTCTGTGAATTTC
AATTTTGTAATGATCCATTTTTGGGTGTTTATTACCACAA
AAACAACAAAAGTTGGATGGAAAGTGAGTTCAGAGTTTAT
TCTAGTGCGAATAATTGCACTTTTGAATATGTCTCTCAGC
CTTTTCTTATGGACCTTGAAGGAAAACAGGGTAATTTCAA
AAATCTTAGGGAATTTGTGTTTAAGAATATTGATGGTTAT
TTTAAAATATATTCTAAGCACACGCCTATTAATTTAGTGC
GTGATCTCCCTCAGGGTTTTTCGGCTTTAGAACCATTGGT
AGATTTGCCAATAGGTATTAACATCACTAGGTTTCAAACT
TTACTTGCTTTACATAGAAGTTATTTGACTCCTGGTGATT
CTTCTTCAGGTTGGACAGCTGGTGCTGCAGCTTATTATGT
GGGTTATCTTCAACCTAGGACTTTTCTATTAAAATATAAT
GAAAATGGAACCATTACAGATGCTGTAGACTGTGCACTTG
ACCCTCTCTCTCAGAAACAAAGTGTACGTTGAAATCCTTCAC
TGTAGAAAAAGGAATCTATCAAACTTCTAACTTTAGAGTC
CAACCAACAGAATCTATTGTTAGATTTCCTAATATTACAA
ACTTGTGCCCTTTTGGTGAAGTTTTTAACGCCACCAGATT
TGCATCTGTTTATGCTTGGAACAGGAAGAGAATCAGCAAC
TGTGTTGCTGATTATTCTGTCCTATATAATTCCGCATCAT
TTTCCACTTTTAAGTGTTATGGAGTGTCTCCTACTAAATT
AAATGATCTCTGCTTTACTAATGTCTATGCAGATTCATTT
GTAATTAGAGGTGATGAAGTCAGACAAATCGCTCCAGGGC
AAACTGGAAAGATTGCTGATTATAATTATAAATTACCAGA
TGATTTTACAGGCTGCGTTATAGCTTGGAATTCTAACAAT
CTTGATTCTAAGGTTGGTGGTAATTATAATTACCTGTATA
GATTGTTTAGGAAGTCTAATCTCAAACCTTTTGAGAGAGA
TATTTCAACTGAAATCTATCAGGCCGGTAGCACACCTTGT
AATGGTGTTGAAGGTTTTAATTGTTACTTTCCTTTACAAT
CATATGGTTTCCAACCCACTAATGGTGTTGGTTACCAACC
ATACAGAGTAGTAGTACTTTCTTTTGAACTTCTACATGCA
CCAGCAACTGTTTGTGGACCTAAAAAGTCTACTAATTTGG

TTAAAAACAAATGTGTCAATTTCAACTTCAATGGTTTAAC
AGGCACAGGTGTTCTTACTGAGTCTAACAAAAAGTTTCTG
CCTTTCCAACAATTTGGCAGAGACATTGCTGACACTACTG
ATGCTGTCCGTGATCCACAGACACTTGAGATTCTTGACAT
TACACCATGTTCTTTTGGTGGTGTCAGTGTTATAACACCA
GGAACAAATACTTCTAACCAGGTTGCTGTTCTTTATCAGG
ATGTTAACTGCACAGAAGTCCCTGTTGCTATTCATGCAGA
TCAACTTACTCCTACTTGGCGTGTTTATTCTACAGGTTCT
AATGTTTTTCAAACACGTGCAGGCTGTTTAATAGGGGCTG
AACATGTCAACAACTCATATGAGTGTGACATACCCATTGG
TGCAGGTATATGCGCTAGTTATCAGACTCAGACTAATTCT
CCTCGGCGGGCACGTAGTGTAGCTAGTCAATCCATCATTG
CCTACACTATGTCACTTGGTGCAGAAAATTCAGTTGCTTA
CTCTAATAACTCTATTGCCATACCCACAAATTTTACTATT
AGTGTTACCACAGAAATTCTACCAGTGTCTATGACCAAGA
CATCAGTAGATTGTACAATGTACATTTGTGGTGATTCAAC
TGAATGCAGCAATCTTTTGTTGCAATATGGCAGTTTTTGT
ACACAATTAAACCGTGCTTTAACTGGAATAGCTGTTGAAC
AAGACAAAAACACCCAAGAAGTTTTTGCACAAGTCAAACA
AATTTACAAAACACCCACCAATTAAAGATTTTGGTGGTTTT
AATTTTTCACAAATATTACCAGATCCATCAAAACCAAGCA
AGAGGTCATTTATTGAAGATCTACTTTTCAACAAAGTGAC
ACTTGCAGATGCTGGCTTCATCAAACAATATGGTGATTGC
CTTGGTGATATTGCTGCTAGAGACCTCATTTGTGCACAAA
AGTTTAACGGCCTTACTGTTTTGCCACCTTTGCTCACAGA
TGAAATGATTGCTCAATACACTTCTGCACTGTTAGCGGGT
ACAATCACTTCTGGTTGGACCTTTGGTGCAGGTGCTGCAT
TACAAATACCATTTGCTATGCAAATGGCTTATAGGTTTAA
TGGTATTGGAGTTACACAGAATGTTCTCTATGAGAACCAA
AAATTGATTGCCAACCAATTTAATAGTGCTATTGGCAAAA
TTCAAGACTCACTTTCTTCCACAGCAAGTGCACTTGGAAA
ACTTCAAGATGTGGTCAACCAAAATGCACAAGCTTTAAAC
ACGCTTGTTAAACAACTTAGCTCCAATTTTGGTGCAATTT
CAAGTGTTTTAAATGATATCCTTTCACGTCTTGACAAAGT
TGAGGCTGAAGTGCAAATTGATAGGTTGATCACAGGCAGA
CTTCAAAGTTTGCAGACATATGTGACTCAACAATTAATTA
GAGCTGCAGAAATCAGAGCTTCTGCTAATCTTGCTGCTAC
TAAAATGTCAGAGTGTGTACTTGGACAATCAAAAAGAGTT
GATTTTTGTGGAAAGGGCTATCATCTTATGTCCTTCCCTC
AGTCAGCACCTCATGGTGTAGTCTTCTTGCATGTGACTTA
TGTCCCTGCACAAGAAAAGAACTTCACAACTGCTCCTGCC
ATTTGTCATGATGGAAAAGCACACTTTCCTCGTGAAGGTG
TCTTTGTTTCAAATGGCACACACTGGTTTGTAACACAAAG
GAATTTTTATGAACCACAAATCATTACTACAGACAACACA
TTTGTGTCTGGTAACTGTGATGTTGTAATAGGAATTGTCA
ACAACACAGTTTATGATCCTTTGCAACCTGAATTAGACTC
ATTCAAGGAGGAGTTAGATAAATATTTTAAGAATCATACA
TCACCAGATGTTGATTTAGGTGACATCTCTGGCATTAATG
CTTCAGTTGTAAACATTCAAAAAGAAATTGACCGCCTCAA
TGAGGTTGCCAAGAATTTAAATGAATCTCTCATCGATCTC

CAAGAACTTGGAAAGTATGAGCAGTATATAAAATGGCCAT
GGTACATTTGGCTAGGTTTTATAGCTGGCTTGATTGCCAT
AGTAATGGTGACAATTATGCTTTGCTGTATGACCAGTTGC
TGTAGTTGTCTCAAGGGCTGTTGTTCTTGTGGATCCTGCT
GCAAATTTGATGAAGACGACTCTGAGCCAGTGCTCAAAGG
AGTCAAATTACATTACACATAA

配列番号２６－導入遺伝子（アミノ酸配列；ｍＡＲＭ３０１５／配列番号１８）

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPD
KVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFD
NPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIV
NNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVY
SSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGY
FKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQT
LLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYN
ENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRV
QPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISN
CVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSF
VIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNN
LDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPC
NGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHA
PATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFL
PFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITP
GTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGS
NVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNS
PRRARSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTI
SVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFC
TQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGF
NFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDC
LGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAG
TITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQ
KLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQALN
TLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKVEAEVQIDRLITGR
LQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRV
DFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPA
ICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNT
FVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHT
SPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDL
QELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSC
CSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT

配列番号２７－配列番号１９、配列番号２０、配列番号２１、及び配列番号２２を含むレプリコン配列（ポリＡあり）

ATGGGCGGCGCATGAGAGAAGCCCAGACCAATTACCTACC
CAAAATGGAGAAAGTTCACGTTGACATCGAGGAAGACAGC
CCATTCCTCAGAGCTTTGCAGCGGAGCTTCCCGCAGTTTG
AGGTAGAAGCCAAGCAGGTCACTGATAATGACCATGCTAA
TGCCAGAGCGTTTTCGCATCTGGCTTCAAAACTGATCGAA
ACGGAGGTGGACCCATCCGACACGATCCTTGACATTGGAA
GTGCGCCCGCCCGCAGAATGTATTCTAAGCACAAGTATCA
TTGTATCTGTCCGATGAGATGTGCGGAAGATCCGGACAGA
TTGTATAAGTATGCAACTAAGCTGAAGAAAAACTGTAAGG

AAATAACTGATAAGGAATTGGACAAGAAAATGAAGGAGCT
GGCCGCCGTCATGAGCGACCCTGACCTGGAAACTGAGACT
ATGTGCCTCCACGACGACGAGTCGTGTCGCTACGAAGGGC
AAGTCGCTGTTTACCAGGATGTATACGCCGTCGACGGCCC
CACCCAGCCTGTACCACCAGGCCAAACAAGGGCGTGAGGGTG
GCCTACTGGATCGGCTTCGACACCACACCCTTCATGTTCA
AGAACCTGGCCGGCGCCTACCCCCAGCTACAGCACCCAAACTG
GGCCGACGAGACCGTGCTGACCGCCCAGGAACATCGGCCTG
TGCAGCAGCGACGTGATGGAGAGGAGCCGGAGAGGCATGA
GCATCCTGAGGAAGAAATACCTGAAGCCCAGCAACAACGT
GCTGTTCAGCGTGGGCAGCACCATCTACCACGAGAAGAGG
GACCTGCTCAGGAGCTGGCACCTGCCCAGCGTGTTCCACCC
TGAGGGGCAAGCAGAACTACACCTGCAGGTGCGAGACCAT
CGTGAGCTGCGACGGCTACGTGGTGAAGAGGATCGCCATC
AGCCCCGGCCTGTACGGCAAGCCCAGCGGCTACGCCGCTA
CAATGCACAGGGAGGGCTTCCTGTGCTGCAAGGTGACCGA
CACCCTGAACGGCGAGAGGGTGAGCTTCCCCGTGTGCACCC
TACGTGCCCGCCACCCTGTGCGACCAGATGACCGGCATCC
TGGCCACCGACGTGAGCGCCGACGACGCCCAGAAGCTGCT
CGTGGGCCTGAACCAGAGGATCGTGGTCAACGGCAGGACC
CAGAGGAACACCCAACACAATGAAGAACTACCTGCTGCCCG
TGGTGGCCCAGGCTTTCGCCAGGTGGGCCAAGGAGTACAA
GGAGGACCAGGAAGACGAGAGGCCCCTGGGCCTGAGGGAC
AGGCAGCTGGTGATGGGCTGCTGCTGGGCCTTCAGGCGGC
ACAAGATCACCAGCATCTACAAGAGGCCCGACACCCAGAC
CATCATCAAGGTGAACAGCGACTTCCACAGCTTCGTGCTG
CCCAGGATCGGCAGCAACACCCTGGAGATCGGCCTGAGGA
CCCGGATCAGGAAGATGCTGGAGGAACACAAGGAGCCCAG
CCCACTGATCACCGCCGAGGACGTGCAGGAGGCCAAGTGC
GCTGCCGACGAGGCCAAGGAGGTGAGGGAGGCCGAGGAAC
TGAGGGCCGCCCTGCCACCCCTGGCTGCCGACGTGGAGGA
ACCCACCCTGGAAGCCGACGTGGACCTGATGCTGCAGGAG
GCCGGCGCCGGAAGCGTGGAGACACCCAGGGGCCTGATCA
AGGTGACCAGCTACGACGGCGAGGACAAGATCGGCAGCTA
CGCCGTGCTGAGCCCACAGGCCGTGCTGAAGTCCGAGAAG
CTGAGCTGCATCCACCCACTGGCCGAGCAGGTGATCGTGA
TCACCCACAGCGGCAGGAAGGGCAGGTACGCCGTGGAGCC
CTACCACGGCAAGGTGGTCGTGCCCGAGGGCCACGCCATC
CCCGTGCAGGACTTCCAGGCCCTGAGCGAGAGCGCCACCA
TCGTGTACAACGAGAGGGAGTTCGTGAACAGGTACCTGCA
CCATATCGCCACCCACGGCGGAGCCCTGAACACCGACGAG
GAATACTACAAGACCGTGAAGCCCAGCGAGCACGACGGCG
AGTACCTGTACGACATCGACAGGAAGCAGTGCGTGAAGAA
AGAGCTGGTGACCGGCCTGGGACTGACCGGCGAGCTGGTG
GACCCACCCTTCCACGAGTTCGCCTACGAGAGCCTGAGGA
CCAGACCCGCCGCTCCCTACCAGGTGCCCACCATCGGCGT
GTACGGCGTGCCCGGCAGCGGAAAGAGCGGCATCATCAAG
AGCGCCGTGACCAAGAAAGACCTGGTGGTCAGCGCCAAGA
AAGAGAACTGCGCCGAGATCATCAGGGACGTGAAGAAGAT
GAAAGGCCTGGACGTGAACGCGCGCACCGTGGACAGCGTG

CTGCTGAACGGCTGCAAGCACCCCGTGGAGACCCTGTACA
TCGACGAGGCCTTCGCTTGCCACGCCGGCACCCTGAGGGC
CCTGATCGCCATCATCAGGCCCAAGAAAGCCGTGCTGTGC
GGCGACCCCAAGCAGTGCGGCTTCTTCAACATGATGTGCC
TGAAGGTGCACTTCAACCACGAGATCTGCACCCAGGTGTT
CCACAAGAGCATCAGCAGGCGGTGCACCAAGAGCGTGACC
AGCGTCGTGAGCACCCTGTTCTACGACAAGAAAATGAGGA
CCACCAACCCCAAGGAGACCAAAATCGTGATCGACACCAC
AGGCAGCACCAAGCCCAAGCAGGACGACCTGATCCTGACC
TGCTTCAGGGGCTGGGTGAAGCAGCTGCAGATCGACTACA
AGGGCAACGAGATCATGACCGCCGCTGCCAGCCAGGGCCT
GACCAGGAAGGGCGTGTACGCCGTGAGGTACAAGGTGAAC
GAGAACCCACTGTACGCTCCCACCAGCGAGCACGTGAACG
TGCTGCTGACCAGGACCGAGGACAGGATCGTGTGGAAGAC
CCTGGCCGGCGACCCCTGGATCAAGACCCTGACCGCCAAG
TACCCCGGCAACTTCACCGCCACCATCGAAGAGTGGCAGG
CCGAGCACGACGCCATCATGAGGCACATCCTGGAGAGGCC
CGACCCCACCGACGTGTTCCAGAACAAGGCCAACGTGTGC
TGGGCCAAGGCCCTGGTGCCCGTGCTGAAGACCGCCGGCA
TCGACATGACCACAGAGCAGTGGAACACCGTGGACTACTT
CGAGACCGACAAGGCCCACAGCGCCGAGATCGTGCTGAAC
CAGCTGTGCGTGAGGTTCTTCGGCCTGGACCTGGACAGCG
GCCTGTTCAGCGCCCCCACCGTGCCACTGAGCATCAGGAA
CAACCACTGGGACAACAGCCCCAGCCCAAACATGTACGGC
CTGAACAAGGAGGTGGTCAGGCAGCTGAGCAGGCGGTACC
CACAGCTGCCCAGGGCCGTGGCCACCGGCAGGGTGTACGA
CATGAACACCGGCACCCTGAGGAACTACGACCCCAGGATC
AACCTGGTGCCCGTGAACAGGCGGCTGCCCCACGCCCTGG
TGCTGCACCACAACGAGCACCCACAGAGCGACTTCAGCTC
CTTCGTGAGCAAGCTGAAAGGCAGGACCGTGCTGGTCGTG
GGCGAGAAGCTGAGCGTGCCCGGCAAGATGGTGGACTGGC
TGAGCGACAGGCCCGAGGCCACCTTCCGGGCCAGGCTGGA
CCTCGGCATCCCCGGCGACGTGCCCAAGTACGACATCATC
TTCGTGAACGTCAGGACCCCATACAAGTACCACCATTACC
AGCAGTGCGAGGACCACGCCATCAAGCTGAGCATGCTGAC
CAAGAAGGCCTGCCTGCACCTGAACCCCGGAGGCACCTGC
GTGAGCATCGGCTACGGCTACGCCGACAGGGCCAGCGAGA
GCATCATTGGCGCCATCGCCAGGCTGTTCAAGTTCAGCAG
GGTGTGCAAACCCAAGAGCAGCCTGGAGGAAACCGAGGTG
CTGTTCGTGTTCATCGGCTACGACCGGAAGGCCAGGACCC
ACAACCCCTACAAGCTGAGCAGCACCCTGACAAAACATCTA
CACCGGCAGCAGGCTGCACGAGGCCGGCTGCGCCCCCAGC
TACCACGTGGTCAGGGGCGATATCGCCACCGCCACCGAGG
GCGTGATCATCAACGCTGCCAACAGCAAGGGCCAGCCCGG
AGGCGGAGTGTGCGGCGCCCTGTACAAGAAGTTCCCCGAG
AGCTTCGACCTGCAGCCCATCGAGGTGGGCAAGGCCAGGC
TGGTGAAGGGCGCCGCTAAGCACATCATCCACGCCGTGGG
CCCCAACTTCAACAAGGTGAGCGAGGTGGAAGGCGACAAG
CAGCTGGCCGAAGCCTACGAGAGCATCGCCAAGATCGTGA
ACGACAATAACTACAAGAGCGTGGCCATCCCACTGCTCAG

CACCGGCATCTTCAGCGGCAACAAGGACAGGCTGACCCAG
AGCCTGAACCACCTGCTCACCGCCCTGGACACCACCGATG
CCGACGTGGCCATCTACTGCAGGGACAAGAAGTGGGAGAT
GACCCTGAAGGAGGCCGTGGCCAGGCGGGAGGCCGTGGAA
GAGATCTGCATCAGCGACGACTCCAGCGTGACCGAGCCCG
ACGCCGAGCTGGTGAGGGTGCACCCCAAGAGCTCCCTGGC
CGGCAGGAAGGGCTACAGCACCAGCGACGGCAAGACCTTC
AGCTACCTGGAGGGCACCAAGTTCCACCAGGCCGCTAAGG
ACATCGCCGAGATCAACGCTATGTGGCCCGTGGCCACCGA
GGCCAACGAGCAGGTGTGCATGTACATCCTGGGCGAGAGC
ATGTCCAGCATCAGGAGCAAGTGCCCCGTGGAGGAAAGCG
AGGCCAGCACACCACCCAGCACCCTGCCCTGCCTGTGCAT
CCACGCTATGACACCCGAGAGGGTGCAGCGGCTGAAGGCC
AGCAGGCCCGAGCAGATCACCGTGTGCAGCTCCTTCCCAC
TGCCCAAGTACAGGATCACCGGCGTGCAGAAGATCCAGTG
CAGCCAGCCCATCCTGTTCAGCCCAAAGGTGCCCGCCTAC
ATCCACCCCAGGAAGTACCTGGTGGAGACCCCACCCGTGG
ACGAGACACCCGAGCCAAGCGCCGAGAACCAGAGCACCGA
GGGCACACCCGAGCAGCCACCCCTGATCACCGAGGACGAG
A

CAAGGACCCGGACCCCAGAGCCCATCATTATCGAGGAAGA
GGAAGAGGACAGCATCAGCCTGCTGAGCGACGGCCCCACC
CACCAGGTGCTGCAGGTGGAGGCCGACATCCACGGCCCAC
CCAGCGTGTCCAGCTCCAGCTGGAGCATCCCACACGCCAG
CGACTTCGACGTGGACAGCCTGAGCATCCTGGACACCCTG
GAGGGCGCCAGCGTGACCTCCGGCGCCACCAGCGCCGAGA
CCAACAGCTACTTCGCCAAGAGCATGGAGTTCCTGGCCAG
GCCCGTGCCAGCTCCCAGGACCGTGTTCAGGAACCCACCC
CACCCAGCTCCCAGGACCAGGACCCCAAGCCTGGCTCCCA
GCAGGGCCTGCAGCAGGACCAGCCTGGTGAGCACCCCACC
CGGCGTGAACAGGGTGATCACCAGGGAGGAACTGGAGGCC
CTGACACCCAGCAGGACCCCCAGCAGGTCCGTGAGCAGGA
CTAGTCTGGTGTCCAACCCACCCGGCGTGAACAGGGTGAT
CACCAGGGAGGAATTCGAGGCCTTCGTGGCCCAGCAACAG
AGACGGTTCGACGCCGGCGCCTACATCTTCAGCAGCGACA
CCGGCCAGGGACACCTGCAGCAAAAGAGCGTGAGGCAGAC
CGTGCTGAGCGAGGTGGTGCTGGAGAGGACCGAGCTGGAA
ATCAGCTACGCCCCCAGGCTGGACCAGGAGAAGGAGGAACC
TGCTCAGGAAGAAACTGCAGCTGAACCCCACCCCAGCCAA
CAGGAGCAGGTACCAGAGCAGGAAGGTGGAGAACATGAAG
GCCATCACCGCCAGGCGGATCCTGCAGGGCCTGGGACACT
ACCTGAAGGCCGAGGGCAAGGTGGAGTGCTACAGGACCCT
GCACCCCGTGCCACTGTACAGCTCCAGCGTGAACAGGGCC
TTCTCCAGCCCCAAGGTGGCCGTGGAGGCCTGCAACGCTA
TGCTGAAGGAGAACTTCCCCACCGTGGCCAGCTACTGCAT
CATCCCCGAGTACGACGCCTACCTGGACATGGTGGACGGC
GCCAGCTGCTGCCTGGACACCGCCAGCTTCTGCCCCGCCA
AGCTGAGGAGCTTCCCCAAGAAACACAGCTACCTGGAGCC
CACCATCAGGAGCGCCGTGCCCAGCGCCATCCAGAACACC
CTGCAGAACGTGCTGGCCGCTGCCACCAAGAGGAACTGCA

ACGTGACCCAGATGAGGGAGCTGCCCGTGCTGGACAGCGC
TGCCTTCAACGTGGAGTGCTTCAAGAAATACGCCTGCAAC
AACGAGTACTGGGAGACCTTCAAGGAGAACCCCATCAGGC
TGACCGAAGAGAACGTGGTGAACTACATCACCAAGCTGAA
GGGCCCCAAGGCCGCTGCCCTGTTCGCTAAGACCCACAAC
CTGAACATGCTGCAGGACATCCCAATGGACAGGTTCGTGA
TGGACCTGAAGAGGGACGTGAAGGTGACACCCGGCACCAA
GCACACCGAGGAGAGGCCCAAGGTGCAGGTGATCCAGGCC
GCTGACCCACTGGCCACCGCCTACCTGTGCGGCATCCACA
GGGAGCTGGTGAGGCGGCTGAACGCCGTGCTGCTGCCCAA
CATCCACACCCTGTTCGACATGAGCGCCGAGGACTTCGAC
GCCATCATCGCCGAGCACTTCCAGCCCGGCGACTGCGTGC
TGGAGACCGACATCGCCAGCTTCGACAAGAGCGAGGATGA
CGCTATGGCCCTGACCGCTCTGATGATCCTGGAGGACCTG
GGCGTGGACGCCGAGCTGCTCACCCTGATCGAGGCTGCCT
TCGGCGAGATCAGCTCCATCCACCTGCCCACCAAGACCAA
GTTCAAGTTCGGCGCTATGATGAAAAGCGGAATGTTCCTG
ACCCTGTTCGTGAACACCGTGATCAACATTGTGATCGCCA
GCAGGGTGCTGCGGGAGAGGCTGACCGGCAGCCCCTGCGC
TGCCTTCATCGGCGACGACAACATCGTGAAGGGCGTGAAA
AGCGACAAGCTGATGGCCGACAGGTGCGCCACCTGGCTGA
ACATGGAGGTGAAGATCATCGACGCCGTGGTGGGCGAGAA
GGCCCCCTACTTCTGCGGCGGATTCATCCTGTGCGACAGC
GTGACCGGCACCGCCTGCAGGGTGGCCGACCCCCCTGAAGA
GGCTGTTCAAGCTGGGCAAGCCACTGGCCGCTGACGATGA
GCACGACGATGACAGGCGGAGGGGCCCTGCACGAGGAAAGC
ACCAGGTGGAACAGGGTGGGCATCCTGAGCGAGCTGTGCA
AGGCCGTGGAGAGCAGGTACGAGACCGTGGGCACCAGCAT
CATCGTGATGGCTATGACCACACTGGCCAGCTCCGTCAAG
AGCTTCTCCTACCTGAGGGGGGCCCCTATAACTCTCTACG
GCTAACCTGAATGGACTACGACATAGTCTAGTCCGCCAAG
GCCGCCACCACTCGAGTATGTTACGTGCAAAGGTGATTGT
CACCCCCCCGAAAGACCATATTGTGACACACCCTCAGTATC
ACGCCCAAACATTTACAGCCGCGGTGTCAAAAACCGCGTG
GACGTGGTTAACATCCCTGCTGGGAGGATCAGCCGTAATT
ATTATAATTGGCTTGGTGCTGGCTACTATTGTGGCCATGT
ACGTGCTGACCAACCAGAAACATAATTGAATACAGCAGCA
ATTGGCAAGCTGCTTACATAGAACTCGCGGCGATTGGCAT
GCCGCCTTAAAATTTTTATTTTATTTTTTCTTTTCTTTTC
CGAATCGGATTTTGTTTTAATATTTCAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAATCTAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

配列番号２８－配列番号１９、配列番号２０、配列番号２１、及び配列番号２３を含むレプリコン配列（ポリＡなし）

ATGGGCGGCGCATGAGAAGAAGCCCAGACCAATTACCTACC
CAAAATGGAGAAAGTTCACGTTGACATCGAGGAAGACAGC
CCATTCCTCAGAGCTTTGCAGCGGAGCTTCCCGCAGTTTG
AGGTAGAAGCCAAGCAGGTCACTGATAATGACCATGCTAA
TGCCAGAGCGTTTTCGCATCTGGCTTCAAAACTGATCGAA

ACGGAGGTGGACCCATCCGACACGATCCTTGACATTGGAA
GTGCGCCCGCCCGCAGAATGTATTCTAAGCACAAGTATCA
TTGTATCTGTCCGATGAGATGTGCGGAAGATCCGGACAGA
TTGTATAAGTATGCAACTAAGCTGAAGAAAAACTGTAAGG
AAATAACTGATAAGGAATTGGACAAGAAAATGAAGGAGCT
GGCCGCCGTCATGAGCGACCCTGACCTGGAAACTGAGACT
ATGTGCCTCCACGACGACGAGTCGTGTCGCTACGAAGGGC
AAGTCGCTGTTTACCAGGATGTATACGCCGTCGACGGCCC
CACCCAGCCTGTACCACCAGGCCAACAAGGGCGTGAGGGTG
GCCTACTGGATCGGCTTCGACACCACACCCTTCATGTTCA
AGAACCTGGCCGGCGCCTACCCCAGCTACAGCACCAACTG
GGCCGACGAGACCGTGCTGACCGCCAGGAACATCGGCCTG
TGCAGCAGCGACGTGATGGAGAGGAGCCGGAGAGGCATGA
GCATCCTGAGGAAGAAATACCTGAAGCCCAGCAACAACGT
GCTGTTCAGCGTGGGCAGCACCATCTACCACGAGAAGAGG
GACCTGCTCAGGAGCTGGCACCTGCCCAGCGTGTTCCACC
TGAGGGGCAAGCAGAACTACACCTGCAGGTGCGAGACCAT
CGTGAGCTGCGACGGCTACGTGGTGAAGAGGATCGCCATC
AGCCCCGGCCTGTACGGCAAGCCCAGCGGCTACGCCGCTA
CAATGCACAGGGAGGGCTTCCTGTGCTGCAAGGTGACCGA
CACCCTGAACGGCGAGAGGGTGAGCTTCCCCGTGTGCACC
TACGTGCCCGCCACCCTGTGCGACCAGATGACCGGCATCC
TGGCCACCGACGTGAGCGCCGACGACGCCCAGAAGCTGCT
CGTGGGCCTGAACCAGAGGATCGTGGTCAACGGCAGGACC
CAGAGGAACACCCAACACAATGAAGAACTACCTGCTGCCCG
TGGTGGCCCAGGCTTTCGCCAGGTGGGCCAAGGAGTACAA
GGAGGACCAGGAAGACGAGAGGCCCCTGGGCCTGAGGGAC
AGGCAGCTGGTGATGGGCTGCTGCTGGGCCTTCAGGCGGC
ACAAGATCACCAGCATCTACAAGAGGCCCGACACCCAGAC
CATCATCAAGGTGAACAGCGACTTCCACAGCTTCGTGCTG
CCCAGGATCGGCAGCAACACCCTGGAGATCGGCCTGAGGA
CCCGGATCAGGAAGATGCTGGAGGAACACAAGGAGCCCAG
CCCACTGATCACCGCCGAGGACGTGCAGGAGGCCAAGTGC
GCTGCCGACGAGGCCAAGGAGGTGAGGGAGGCCGAGGAAC
TGAGGGCCGCCCTGCCACCCCTGGCTGCCGACGTGGAGGA
ACCCACCCTGGAAGCCGACGTGGACCTGATGCTGCAGGAG
GCCGGCGCCGGAAGCGTGGAGACACCCAGGGGCCTGATCA
AGGTGACCAGCTACGACGGCGAGGACAAGATCGGCAGCTA
CGCCGTGCTGAGCCCACAGGCCGTGCTGAAGTCCGAGAAG
CTGAGCTGCATCCACCCACTGGCCGAGCAGGTGATCGTGA
TCACCCACAGCGGCAGGAAGGGCAGGTACGCCGTGGAGCC
CTACCACGGCAAGGTGGTCGTGCCCGAGGGCCACGCCATC
CCGTGCAGGACTTCCAGGCCCTGAGCGAGAGCGCCACCA
TCGTGTACAACGAGAGGGAGTTCGTGAACAGGTACCTGCA
CCATATCGCCACCCACGGCGGAGCCCTGAACACCGACGAG
GAATACTACAAGACCGTGAAGCCCAGCGAGCACGACGGCG
AGTACCTGTACGACATCGACAGGAAGCAGTGCGTGAAGAA
AGAGCTGGTGACCGGCCTGGGACTGACCGGCGAGCTGGTG
GACCCACCCTTCCACGAGTTCGCCTACGAGAGCCTGAGGA
CCAGACCCGCCGCTCCCTACCAGGTGCCCACCATCGGCGT

GTACGGCGTGCCCGGCAGCGGAAAGAGCGGCATCATCAAG
AGCGCCGTGACCAAGAAAGACCTGGTGGTCAGCGCCAAGA
AAGAGAACTGCGCCGAGATCATCAGGGACGTGAAGAAGAT
GAAAGGCCTGGACGTGAACGCGCGCACCGTGGACAGCGTG
CTGCTGAACGGCTGCAAGCACCCCGTGGAGACCCTGTACA
TCGACGAGGCCTTCGCTTGCCACGCCGGCACCCTGAGGGC
CCTGATCGCCATCATCAGGCCCAAGAAAGCCGTGCTGTGC
GGCGACCCCAAGCAGTGCGGCTTCTTCAACATGATGTGCC
TGAAGGTGCACTTCAACCACGAGATCTGCACCCAGGTGTT
CCACAAGAGCATCAGCAGGCGGTGCACCAAGAGCGTGACC
AGCGTCGTGAGCACCCTGTTCTACGACAAGAAAATGAGGA
CCACCCAACCCCAAGGAGACCAAAATCGTGATCGACACCAC
AGGCAGCACCAAGCCCAAGCAGGACGACCTGATCCTGACC
TGCTTCAGGGGCTGGGTGAAGCAGCTGCAGATCGACTACA
AGGGCAACGAGATCATGACCGCCGCTGCCAGCCAGGGCCT
GACCAGGAAGGGCGTGTACGCCGTGAGGTACAAGGTGAAC
GAGAACCCCACTGTACGCTCCCACCAGCGAGCACGTGAACG
TGCTGCTGACCAGGACCGAGGACAGGATCGTGTGGAAGAC
CCTGGCCGGCGACCCCTGGATCAAGACCCTGACCGCCAAG
TACCCCGGCAACTTCACCGCCACCATCGAAGAGTGGCAGG
CCGAGCACGACGCCATCATGAGGCACATCCTGGAGAGGCC
CGACCCCACCGACGTGTTCCAGAACAAGGCCAACGTGTGC
TGGGCCAAGGCCCTGGTGCCCGTGCTGAAGACCGCCGGCA
TCGACATGACCACAGAGCAGTGGAACACCGTGGACTACTT
CGAGACCGACAAGGCCCACAGCGCCGAGATCGTGCTGAAC
CAGCTGTGCGTGAGGTTCTTCGGCCTGGACCTGGACAGCG
GCCTGTTCAGCGCCCCCACCGTGCCACTGAGCATCAGGAA
CAACCACTGGGACAACAGCCCCAGCCCAAACATGTACGGC
CTGAACAAGGAGGTGGTCAGGCAGCTGAGCAGGCGGTACC
CACAGCTGCCCAGGGCCGTGGCCACCGGCAGGGTGTACGA
CATGAACACCGGCACCCTGAGGAACTACGACCCCAGGATC
AACCTGGTGCCCGTGAACAGGCGGCTGCCCCACGCCCTGG
TGCTGCACCACAACGAGCACCCACAGAGCGACTTCAGCTC
CTTCGTGAGCAAGCTGAAAGGCAGGACCGTGCTGGTCGTG
GGCGAGAAGCTGAGCGTGCCCGGCAAGATGGTGGACTGGC
TGAGCGACAGGCCCGAGGCCACCTTCCGGGCCAGGCTGGA
CCTCGGCATCCCCGGCGACGTGCCCAAGTACGACATCATC
TTCGTGAACGTCAGGACCCCATACAAGTACCACCATTACC
AGCAGTGCGAGGACCACGCCATCAAGCTGAGCATGCTGAC
CAAGAAGGCCTGCCTGCACCTGAACCCCGGAGGCACCTGC
GTGAGCATCGGCTACGGCTACGCCGACAGGGCCAGCGAGA
GCATCATTGGCGCCATCGCCAGGCTGTTCAAGTTCAGCAG
GGTGTGCAAACCCAAGAGCAGCCTGGAGGAAACCGAGGTG
CTGTTCGTGTTCATCGGCTACGACCGGAAGGCCAGGACCC
ACAACCCCTACAAGCTGAGCAGCACCCTGACAAACATCTA
CACCGGCAGCAGGCTGCACGAGGCCGGCTGCGCCCCCAGC
TACCACGTGGTCAGGGGCGATATCGCCACCGCCACCGAGG
GCGTGATCATCAACGCTGCCAACAGCAAGGGCCAGCCCGG
AGGCGGAGTGTGCGGCGCCCTGTACAAGAAGTTCCCCGAG
AGCTTCGACCTGCAGCCCATCGAGGTGGGCAAGGCCAGGC

TGGTGAAGGGCGCCGCTAAGCACATCATCCACGCCGTGGG
CCCCAACTTCAACAAGGTGAGCGAGGTGGAAGGCGACAAG
CAGCTGGCCGAAGCCTACGAGAGCATCGCCAAGATCGTGA
ACGACAATAACTACAAGAGCGTGGCCATCCCACTGCTCAG
CACCGGCATCTTCAGCGGCAACAAGGACAGGCTGACCCAG
AGCCTGAACCACCTGCTCACCGCCCTGGACACCACCGATG
CCGACGTGGCCATCTACTGCAGGGACAAGAAGTGGGAGAT
GACCCTGAAGGAGGCCGTGGCCAGGCGGGAGGCCGTGGAA
GAGATCTGCATCAGCGACGACTCCAGCGTGACCGAGCCCG
ACGCCGAGCTGGTGAGGGTGCACCCCAAGAGCTCCCTGGC
CGGCAGGAAGGGCTACAGCACCAGCGACGGCAAGACCTTC
AGCTACCCTGGAGGGCACCAAGTTCCACCAGGCCGCTAAGG
ACATCGCCGAGATCAACGCTATGTGGCCCGTGGCCACCGA
GGCCAACGAGCAGGTGTGCATGTACATCCTGGGCGAGAGC
ATGTCCAGCATCAGGAGCAAGTGCCCCGTGGAGGAAAGCG
AGGCCAGCACACCACCCAGCACCCTGCCCTGCCTGTGCAT
CCACGCTATGACACCCGAGAGGGTGCAGCGGCTGAAGGCC
AGCAGGCCCGAGCAGATCACCGTGTGCAGCTCCTTCCCAC
TGCCCAAGTACAGGATCACCGGCGTGCAGAAGATCCAGTG
CAGCCAGCCCATCCTGTTCAGCCCAAAGGTGCCCGCCTAC
ATCCACCCCAGGAAGTACCTGGTGGAGACCCCACCCGTGG
ACGAGACACCCGAGCCAAGCGCCGAGAACCAGAGCACCGA
GGGCACACCCGAGCAGCCACCCCTGATCACCGAGGACGAG
A

CAAGGACCCGGACCCCAGAGCCCATCATTATCGAGGAAGA
GGAAGAGGACAGCATCAGCCTGCTGAGCGACGGCCCCACC
CACCAGGTGCTGCAGGTGGAGGCCGACATCCACGGCCCAC
CCAGCGTGTCCAGCTCCAGCTGGAGCATCCCACACGCCAG
CGACTTCGACGTGGACAGCCTGAGCATCCTGGACACCCTG
GAGGGCGCCAGCGTGACCTCCGGCGCCACCAGCGCCGAGA
CCAACAGCTACTTCGCCAAGAGCATGGAGTTCCTGGCCAG
GCCCGTGCCAGCTCCCAGGACCGTGTTCAGGAACCCACCC
CACCCAGCTCCCAGGACCAGGACCCCAAGCCTGGCTCCCA
GCAGGGCCTGCAGCAGGACCAGCCTGGTGAGCACCCCACC
CGGCGTGAACAGGGTGATCACCAGGGAGGAACTGGAGGCC
CTGACACCCAGCAGGACCCCCAGCAGGTCCGTGAGCAGGA
CTAGTCTGGTGTCCAACCCACCCGGCGTGAACAGGGTGAT
CACCAGGGAGGAATTCGAGGCCTTCGTGGCCCAGCAACAG
AGACGGTTCGACGCCGGCGCCTACATCTTCAGCAGCGACA
CCGGCCAGGGACACCTGCAGCAAAAGAGCGTGAGGCAGAC
CGTGCTGAGCGAGGTGGTGCTGGAGAGGACCGAGCTGGAA
ATCAGCTACGCCCCCAGGCTGGACCAGGAGAAGGAGGAAC
TGCTCAGGAAGAAACTGCAGCTGAACCCCACCCCAGCCAA
CAGGAGCAGGTACCAGAGCAGGAAGGTGGAGAACATGAAG
GCCATCACCGCCAGGCGGATCCTGCAGGGCCTGGGACACT
ACCTGAAGGCCGAGGGCAAGGTGGAGTGCTACAGGACCCT
GCACCCCGTGCCACTGTACAGCTCCAGCGTGAACAGGGCC
TTCTCCAGCCCCAAGGTGGCCGTGGAGGCCTGCAACGCTA
TGCTGAAGGAGAACTTCCCCACCGTGGCCAGCTACTGCAT
CATCCCCGAGTACGACGCCTACCTGGACATGGTGGACGGC

GCCAGCTGCTGCCTGGACACCGCCAGCTTCTGCCCCGCCA
AGCTGAGGAGCTTCCCCAAGAAACACAGCTACCTGGAGCC
CACCATCAGGAGCGCCGTGCCCAGCGCCATCCAGAACACC
CTGCAGAACGTGCTGGCCGCTGCCACCAAGAGGAACTGCA
ACGTGACCCAGATGAGGGAGCTGCCCGTGCTGGACAGCGC
TGCCTTCAACGTGGAGTGCTTCAAGAAATACGCCTGCAAC
AACGAGTACTGGGAGACCTTCAAGGAGAACCCCATCAGGC
TGACCGAAGAGAACGTGGTGAACTACATCACCAAGCTGAA
GGGCCCCAAGGCCGCTGCCCTGTTCGCTAAGACCCACAAC
CTGAACATGCTGCAGGACATCCCAATGGACAGGTTCGTGA
TGGACCTGAAGAGGGACGTGAAGGTGACACCCGGCACCAA
GCACAACCGAGGAGAGGCCCAAGGTGCAGGTGATCCAGGCC
GCTGACCCACTGGCCACCGCCTACCTGTGCGGCATCCACA
GGGAGCTGGTGAGGCGGCTGAACGCCGTGCTGCTGCCCAA
CATCCACACCCTGTTCGACATGAGCGCCGAGGACTTCGAC
GCCATCATCGCCGAGCACTTCCAGCCCGGCGACTGCGTGC
TGGAGACCGACATCGCCAGCTTCGACAAGAGCGAGGATGA
CGCTATGGCCCTGACCGCTCTGATGATCCTGGAGGACCTG
GGCGTGGACGCCGAGCTGCTCACCCTGATCGAGGCTGCCT
TCGGCGAGATCAGCTCCATCCACCTGCCCACCAAGACCAA
GTTCAAGTTCGGCGCTATGATGAAAAGCGGAATGTTCCTG
ACCCTGTTCGTGAACACCGTGATCAACATTGTGATCGCCA
GCAGGGTGCTGCGGGAGAGGCTGACCGGCAGCCCCTGCGC
TGCCTTCATCGGCGACGACAACATCGTGAAGGGCGTGAAA
AGCGACAAGCTGATGGCCGACAGGTGCGCCACCTGGCTGA
ACATGGAGGTGAAGATCATCGACGCCGTGGTGGGCGAGAA
GGCCCCCTACTTCTGCGGCGGATTCATCCTGTGCGACAGC
GTGACCGGCACCGCCTGCAGGGTGGCCGACCCCCTGAAGA
GGCTGTTCAAGCTGGGCAAGCCACTGGCCGCTGACGATGA
GCACGACGATGACAGGCGGAGGGCCCTGCACGAGGAAAGC
ACCAGGTGGAACAGGGTGGGCATCCTGAGCGAGCTGTGCA
AGGCCGTGGAGAGCAGGTACGAGACCGTGGGCACCAGCAT
CATCGTGATGGCTATGACCACACTGGCCAGCTCCGTCAAG
AGCTTCTCCTACCTGAGGGGGGGCCCCTATAACTCTCTACG
GCTAACCTGAATGGACTACGACATAGTCTAGTCCGCCAAG
GCCGCCACCACTCGAGTATGTTACGTGCAAAGGTGATTGT
CACCCCCCCGAAAGACCATATTGTGACACACCCTCAGTATC
ACGCCCAAACATTTACAGCCGCGGTGTCAAAAACCGCGTG
GACGTGGTTAACATCCCTGCTGGGAGGATCAGCCGTAATT
ATTATAATTGGCTTGGTGCTGGCTACTATTGTGGCCATGT
ACGTGCTGACCAACCAGAAACATAATTGAATACAGCAGCA
ATTGGCAAGCTGCTTACATAGAACTCGCGGCGATTGGCAT
GCCGCCTTAAAATTTTTATTTTATTTTTTCTTTTCTTTTC
CGAATCGGATTTTGTTTTTAATATTTCAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAATCTAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

配列番号２９－ｍＡＲＭ３３２６（ｍＲＮＡ南アフリカＢ．１．３５１）

aggaaacttaagtcaacacaacatatacaaaacaaacgaa
tctcaagcaatcaagcattctacttctattgcagcaattt

aaatcatttcttttaaagcaaaagcaatttttctgaaaatt
ttcaccatttacgaacgatagccaccATGTTCGTGTTCCT
GGTGCTGCTGCCCCTGGTGTCTAGCCAGTGCGTGAACCTG
ACCACCAGGACCCAGCTGCCTCCCGCCTACACCAACAGCT
TCACCAGGGGCGTGTACTACCCCGACAAGGTGTTCAGGAG
CAGCGTGCTGCACAGCACCCAGGACCTGTTCCTGCCCTTC
TTCAGCAACGTGACCTGGTTCCACGCCATCCACGTGAGCG
GCACCAACGGCACCAAGAGGTTCGcCAACCCCGTGCTGCC
CTTCAACGACGGCGTGTACTTCGCCAGCACCGAGAAGTCC
AACATCATCAGGGGCTGGATCTTCGGCACCACCCTGGACA
GCAAGACCCAGAGCCTGCTGATCGTGAACAACGCCACCAA
CGTGGTGATCAAGGTGTGCGAGTTCCAGTTCTGCAACGAC
CCCTTCCTGGGCGTGTACTACCACAAGAACAACAAGAGCT
GGATGGAGAGCGAGTTCAGGGTGTACTCCAGCGCCAACAA
CTGCACCTTCGAGTACGTGAGCCAGCCCTTCCTGATGGAC
CTGGAGGGCAAGCAGGGCAACTTCAAGAACCTGAGGGAGT
TCGTGTTCAAGAACATCGACGGCTACTTCAAGATCTACAG
CAAGCACACCCCTATCAACCTGGTGAGGGgCCTGCCCCAG
GGCTTCAGCGCCCTGGAGCCCCTGGTGGACCTGCCCATCG
GCATCAACATCACCAGGTTCCAGACCCTGCTGGCCCTGCA
CAGGAGCTACCTGACCCCTGGCGACAGCAGCTCCGGCTGG
ACCGCCGGCGCCGCCGCTTACTACGTGGGCTACCTGCAGC
CCAGGACCTTCCTGCTGAAGTACAACGAGAACGGCACCAT
CACCGACGCCGTGGACTGCGCCCTGGACCCTCTGAGCGAG
ACAAAGTGCACCCTGAAGTCCTTCACCGTGGAGAAGGGCA
TCTACCAGACCAGCAACTTCAGGGTGCAGCCCACCGAGAG
CATCGTGAGGTTCCCCAACATCACCAACCTGTGCCCCTTC
GGCGAGGTGTTCAACGCCACCAGGTTCGCCAGCGTGTACG
CCTGGAACAGGAAGAGGATCAGCAACTGCGTGGCCGACTA
CAGCGTGCTGTATAACAGCGCCAGCTTCAGCACCTTCAAG
TGCTACGGCGTGAGCCCCACCAAGCTGAACGACCTGTGCT
TCACCAACGTGTACGCCGACAGCTTCGTGATCAGGGGCGA
CGAGGTGAGGCAGATCGCCCCTGGCCAGACCGGCAAacATC
GCCGACTACAACTACAAGCTGCCCGACGACTTCACCGGCT
GCGTGATCGCCTGGAACAGCAACAACCTGGACAGCAAGGT
GGGCGGCAACTACAACTACCTGTACCGGCTGTTCAGAAAG
AGCAACCTGAAGCCCTTCGAGAGGGACATCAGCACCGAGA
TCTACCAGGCCGGCAGCACCCCTTGCAACGGCGTGaAGGG
CTTCAACTGCTACTTCCCTCTGCAGAGCTACGGCTTCCAG
CCCACCtACGGCGTGGGCTACCAGCCCTACAGGGTGGTGG
TCCTGAGCTTCGAGCTGCTGCACGCCCCTGCCACCGTGTG
CGGCCCCAAGAAGTCCACCAACCTGGTGAAGAACAAGTGC
GTGAACTTCAACTTCAACGGCCTGACCGGCACCGGCGTGC
TGACCGAGAGCAACAAGAAGTTCCTGCCCTTCCAGCAGTT
CGGCAGGGACATCGCCGACACCACCGACGCCGTGAGGGAC
CCTCAGACCCTGGAGATCCTGGACATCACCCCTTGCAGCT
TCGGCGGCGTGAGCGTGATCACCCCTGGCACCAACACCAG
CAACCAGGTGGCCGTGCTGTACCAGggcGTGAACTGCACC
GAGGTGCCCGTGGCCATCCACGCCGACCAGCTGACCCCTA
CCTGGAGGGTGTACTCCACCGGCAGCAACGTGTTCCAGAC

CAGGGCCGGCTGCCTGATCGGCGCCGAGCACGTGAACAAC
AGCTACGAGTGCGACATCCCCATCGGCGCCGGCATCTGCG
CCAGCTACCAGACCCAGACCAACAGCCCCgGGaGcGCCAG
cAGCGTGGCCAGCCAGAGCATCATCGCCTACACCATGAGC
CTGGGCGtgGAGAACAGCGTGGCCTACAGCAACAACAGCA
TCGCCATCCCCACCAACTTCACCATCAGCGTGACCACCGA
GATCCTGCCCGTGAGCATGACCAAGACCAGCGTGGACTGC
ACCATGTATATCTGCGGCGACAGCACCGAGTGCAGCAACC
TGCTGCTCCAGTACGGCAGCTTCTGCACCCAGCTGAACAG
GGCCCTGACCGGCATCGCCGTGGAGCAGGACAAGAACACC
CAGGAGGTGTTCGCCCAGGTGAAGCAGATCTACAAGACCC
CTCCCATCAAGGACTTCGGCGGCTTCAACTTCAGCCAGAT
CCTGCCCGACCCCAGCAAGCCCAGCAAGAGGAGCTTCATC
GAGGACCTGCTGTTCAACAAGGTGACCCTGGCCGACGCCG
GCTTCATCAAGCAGTACGGCGACTGCCTGGGCGACATCGC
CGCCAGGGACCTGATCTGCGCCCAGAAGTTCAACGGCCTG
ACCGTGCTGCCTCCCCTGCTGACCGACGAGATGATCGCCC
AGTACACCAGCGCCCTGCTGGCCGGCACCATCACCAGCGG
CTGGACCTTCGGCGCCGGCGCCGCCCTGCAGATCCCCTTC
GCCATGCAGATGGCCTACAGGTTCAACGGCATCGGCGTGA
CCCAGAACGTGCTGTACGAGAACCAGAAGCTGATCGCCAA
CCAGTTCAACAGCGCCATCGGCAAGATCCAGGACAGCCTG
AGCAGCACCGCCAGCGCCCTGGGCAAGCTGCAGGACGTGG
TGAACCAGAACGCCCAGGCCCTGAACACCCTGGTGAAGCA
GCTGAGCAGCAACTTCGGCGCCATCAGCAGCGTGCTGAAC
GACATCCTGAGCAGGCTGGACccaccGAGGCCGAGGTGC
AGATCGACAGGCTGATCACCGGCAGGCTGCAGAGCCTGCA
GACCTACGTGACCCAGCAGCTGATCAGGGCCGCCGAGATC
AGGGCCAGCGCCAACCTGGCCGCCACCAAGATGAGCGAGT
GCGTGCTGGGCCAGAGCAAGAGGGTGGACTTCTGCGGCAA
GGGCTACCACCTGATGAGCTTCCCTCAGAGCGCCCCTCAC
GGCGTGGTGTTCCTGCACGTGACCTACGTGCCCGCCCAGG
AGAAGAACTTCACCACAGCCCCTGCCATCTGCCACGACGG
CAAGGCCCACTTCCCCAGGGAGGGCGTGTTCGTGAGCAAC
GGCACCCACTGGTTCGTGACCCAGAGGAACTTCTACGAGC
CCCAGATCATCACCACCGACAACACCTTCGTGAGCGGCAA
CTGCGACGTGGTGATCGGCATCGTGAACAACACCGTGTAC
GACCCTCTGCAGCCCGAGCTGGACAGCTTCAAGGAGGAGC
TGGACAAGTACTTCAAGAACCACACCAGCCCCGACGTGGA
CCTGGGCGACATCAGCGGCATCAACGCCAGCGTGGTGAAC
ATCCAGAAGGAGATCGACAGGCTGAACGAGGTGGCCAAGA
ACCTGAACGAGAGCCTGATCGACCTGCAGGAGCTGGGCAA
GTACGAGCAGTACATCAAGTGGCCCTGGTACATCTGGCTG
GGCTTCATCGCCGGCCTGATCGCCATCGTGATGGTGACCA
TCATGCTGTGCTGCATGACCAGCTGCTGCAGCTGCCTGAA
GGGCTGCTGCAGCTGCGGCAGCTGCTGCAAGTTCGACGAG
GACGACAGCGAGCCCGTGCTGAAGGGCGTGAAGCTGCACT
ACACCTaAactcgagctagtgactgactaggatctggtta
ccactaaaccagcctcaagaacacccgaatggagtctcta
agctacataataccaacttacacttacaaaatgttgtccc

ccaaaatgtagccattcgtatctgctcctaataaaaagaa
agttttcttcacattctagAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAaaaaaaaaaaaaaaaaaaa

配列番号３０－導入遺伝子（核酸配列；ｍＡＲＭ３３２６／配列番号２９）

ATGTTCGTGTTCCTGGTGCTGCTGCCCCTGGTGTCTAGCC
AGTGCGTGAACCTGACCACCAGGACCCAGCTGCCTCCCGC
CTACACCAACAGCTTCACCAGGGGCGTGTACTACCCCGAC
AAGGTGTTCAGGAGCAGCGTGCTGCACAGCACCCAGGACC
TGTTCCTGCCCTTCTTCAGCAACGTGACCTGGTTCCACGC
CATCCACGTGAGCGGCACCAACGGCACCAAGAGGTTCGcC
AACCCCGTGCTGCCCTTCAACGACGGCGTGTACTTCGCCA
GCACCGAGAAGTCCAACATCATCAGGGGCTGGATCTTCGG
CACCACCCTGGACAGCAAGACCCAGAGCCTGCTGATCGTG
AACAACGCCACCAACGTGGTGATCAAGGTGTGCGAGTTCC
AGTTCTGCAACGACCCCTTCCTGGGCGTGTACTACCACAA
GAACAACAAGAGCTGGATGGAGAGCGAGTTCAGGGTGTAC
TCCAGCGCCAACAACTGCACCTTCGAGTACGTGAGCCAGC
CCTTCCTGATGGACCTGGAGGGCAAGCAGGGCAACTTCAA
GAACCTGAGGGAGTTCGTGTTCAAGAACATCGACGGCTAC
TTCAAGATCTACAGCAAGCACACCCCTATCAACCTGGTGA
GGGgCCTGCCCCAGGGCTTCAGCGCCCTGGAGCCCCTGGT
GGACCTGCCCATCGGCATCAACATCACCAGGTTCCAGACC
CTGCTGGCCCTGCACAGGAGCTACCTGACCCCTGGCGACA
GCAGCTCCGGCTGGACCGCCGGCGCCGCCGCTTACTACGT
GGGCTACCTGCAGCCCAGGACCTTCCTGCTGAAGTACAAC
GAGAACGGCACCATCACCGACGCCGTGGACTGCGCCCTGG
ACCCTCTGAGCGAGACAAAGTGCACCCTGAAGTCCTTCAC
CGTGGAGAAGGGCATCTACCAGACCAGCAACTTCAGGGTG
CAGCCCACCGAGAGCATCGTGAGGTTCCCCAACATCACCA
ACCTGTGCCCCTTCGGCGAGGTGTTCAACGCCACCAGGTT
CGCCAGCGTGTACGCCTGGAACAGGAAGAGGATCAGCAAC
TGCGTGGCCGACTACAGCGTGCTGTATAACAGCGCCAGCT
TCAGCACCTTCAAGTGCTACGGCGTGAGCCCCACCAAGCT
GAACGACCTGTGCTTCACCAACGTGTACGCCGACAGCTTC
GTGATCAGGGGCGACGAGGTGAGGCAGATCGCCCCTGGCC
AGACCGGCAAcATCGCCGACTACAACTACAAGCTGCCCGA
CGACTTCACCGGCTGCGTGATCGCCTGGAACAGCAACAAC
CTGGACAGCAAGGTGGGCGGCAACTACAACTACCTGTACC
GGCTGTTCAGAAAGAGCAACCTGAAGCCCTTCGAGAGGGA
CATCAGCACCGAGATCTACCAGGCCGGCAGCACCCCTTGC
AACGGCGTGaAGGGCTTCAACTGCTACTTCCCTCTGCAGA
GCTACGGCTTCCAGCCCACCtACGGCGTGGGCTACCAGCC
CTACAGGGTGGTGGTCCTGAGCTTCGAGCTGCTGCACGCC
CCTGCCACCGTGTGCGGCCCCAAGAAGTCCACCAACCTGG
TGAAGAACAAGTGCGTGAACTTCAACTTCAACGGCCTGAC
CGGCACCGGCGTGCTGACCGAGAGCAACAAGAAGTTCCTG
CCCTTCCAGCAGTTCGGCAGGGACATCGCCGACACCACCG
ACGCCGTGAGGGACCCTCAGACCCTGGAGATCCTGGACAT
CACCCCTTGCAGCTTCGGCGGCGTGAGCGTGATCACCCCT

GGCACCAACACCAGCAACCAGGTGGCCGTGCTGTACCAGg
gcGTGAACTGCACCGAGGTGCCCGTGGCCATCCACGCCGA
CCAGCTGACCCCTACCTGGAGGGTGTACTCCACCGGCAGC
AACGTGTTCCAGACCAGGGCCGGCTGCCTGATCGGCGCCG
AGCACGTGAACAACAGCTACGAGTGCGACATCCCCATCGG
CGCCGGCATCTGCGCCAGCTACCAGACCCAGACCAACAGC
CCCggGGaGcGCCAGcAGCGTGGCCAGCCAGAGCATCATCG
CCTACACCATGAGCCTGGGCGtgGAGAACAGCGTGGCCTA
CAGCAACAACAGCATCGCCATCCCCACCAACTTCACCATC
AGCGTGACCACCGAGATCCTGCCCGTGAGCATGACCAAGA
CCAGCGTGGACTGCACCATGTATATCTGCGGCGACAGCAC
CGAGTGCAGCAACCTGCTGCTCCAGTACGGCAGCTTCTGC
ACCCAGCTGAACAGGGCCCTGACCGGCATCGCCGTGGAGC
AGGACAAGAACACCCAGGAGGTGTTCGCCCAGGTGAAGCA
GATCTACAAGACCCCTCCCATCAAGGACTTCGGCGGCTTC
AACTTCAGCCAGATCCTGCCCGACCCCAGCAAGCCCAGCA
AGAGGAGCTTCATCGAGGACCTGCTGTTCAACAAGGTGAC
CCTGGCCGACGCCGGCTTCATCAAGCAGTACGGCGACTGC
CTGGGCGACATCGCCGCCAGGGACCTGATCTGCGCCCAGA
AGTTCAACGGCCTGACCGTGCTGCCTCCCCTGCTGACCGA
CGAGATGATCGCCCAGTACACCAGCGCCCTGCTGGCCGGC
ACCATCACCAGCGGCTGGACCTTCGGCGCCGGCGCCGCCC
TGCAGATCCCCTTCGCCATGCAGATGGCCTACAGGTTCAA
CGGCATCGGCGTGACCCAGAACGTGCTGTACGAGAACCAG
AAGCTGATCGCCAACCAGTTCAACAGCGCCATCGGCAAGA
TCCAGGACAGCCTGAGCAGCACCGCCAGCGCCCTGGGCAA
GCTGCAGGACGTGGTGAACCAGAACGCCCAGGCCCTGAAC
ACCCTGGTGAAGCAGCTGAGCAGCAACTTCGGCGCCATCA
GCAGCGTGCTGAACGACATCCTGAGCAGGCTGGACccacc
cGAGGCCGAGGTGCAGATCGACAGGCTGATCACCGGCAGG
CTGCAGAGCCTGCAGACCTACGTGACCCAGCAGCTGATCA
GGGCCGCCGAGATCAGGGCCAGCGCCAACCTGGCCGCCAC
CAAGATGAGCGAGTGCGTGCTGGGCCAGAGCAAGAGGGTG
GACTTCTGCGGCAAGGGCTACCACCTGATGAGCTTCCCTC
AGAGCGCCCCTCACGGCGTGGTGTTCCTGCACGTGACCTA
CGTGCCCGCCCAGGAGAAGAACTTCACCACAGCCCCTGCC
ATCTGCCACGACGGCAAGGCCCACTTCCCCAGGGAGGGCG
TGTTCGTGAGCAACGGCACCCACTGGTTCGTGACCCAGAG
GAACTTCTACGAGCCCCAGATCATCACCACCGACAACACC
TTCGTGAGCGGCAACTGCGACGTGGTGATCGGCATCGTGA
ACAACACCGTGTACGACCCTCTGCAGCCCGAGCTGGACAG
CTTCAAGGAGGAGCTGGACAAGTACTTCAAGAACCACACC
AGCCCCGACGTGGACCTGGGCGACATCAGCGGCATCAACG
CCAGCGTGGTGAACATCCAGAAGGAGATCGACAGGCTGAA
CGAGGTGGCCAAGAACCTGAACGAGAGCCTGATCGACCTG
CAGGAGCTGGGCAAGTACGAGCAGTACATCAAGTGGCCCT
GGTACATCTGGCTGGGCTTCATCGCCGGCCTGATCGCCAT
CGTGATGGTGACCATCATGCTGTGCTGCATGACCAGCTGC
TGCAGCTGCCTGAAGGGCTGCTGCAGCTGCGGCAGCTGCT
GCAAGTTCGACGAGGACGACAGCGAGCCCGTGCTGAAGGG

50

CGTGAAGCTGCACTACACCTaA

配列番号３１－導入遺伝子（アミノ酸配列；ｍＡＲＭ３３２６／配列番号２９）

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPD
KVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFA
NPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIV
NNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVY
SSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGY
FKIYSKHTPINLVRGLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQT
LLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYN
ENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRV
QPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISN
CVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSF
VIRGDEVRQIAPGQTGNIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNN
LDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPC
NGVKGFNCYFPLQSYGFQPTYGVGYQPYRVVVLSFELLHA
PATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFL
PFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITP
GTNTSNQVAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGS
NVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNS
PGSASSVASQSIIAYTMSLGVENSVAYSNNSIAIPTNFTI
SVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFC
TQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGF
NFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDC
LGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAG
TITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQ
KLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQALN
TLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLITGR
LQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRV
DFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPA
ICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNT
FVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHT
SPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDL
QELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSC
CSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT＊

配列番号３２－ｍＡＲＭ３２９０（ｍＲＮＡ、Ｄ６１４Ｇ）

aggaaacttaagtcaacacaacatatacaaaaacaaacgaa
tctcaagcaatcaagcattctacttctattgcagcaatttt
aaatcatttctttttaaagcaaaagcaatttttctgaaaatt
ttcaccatttacgaacgatagccaccATGTTCGTGTTCCT
GGTGCTGCTGCCCCTGGTGTCTAGCCAGTGCGTGAACCTG
ACCACCAGGACCCAGCTGCCTCCCGCCTACACCAACAGCT
TCACCAGGGGCGTGTACTACCCCGACAAGGTGTTCAGGAG
CAGCGTGCTGCACAGCACCCAGGACCTGTTCCTGCCCTTC
TTCAGCAACGTGACCTGGTTCCACGCCATCCACGTGAGCG
GCACCAACGGCACCAAGAGGTTCGACAACCCCGTGCTGCC
CTTCAACGACGGCGTGTACTTCGCCAGCACCGAGAAGTCC
AACATCATCAGGGGCTGGATCTTCGGCACCACCCTGGACA
GCAAGACCCAGAGCCTGCTGATCGTGAACAACGCCACCAA
CGTGGTGATCAAGGTGTGCGAGTTCCAGTTCTGCAACGAC
CCCTTCCTGGGCGTGTACTACCACAAGAACAACAAGAGCT

GGATGGAGAGCGAGTTCAGGGTGTACTCCAGCGCCAACAA
CTGCACCTTTCGAGTACGTGAGCCAGCCCTTTCCTGATGGAC
CTGGAGGGCAAGCAGGGCAACTTCAAGAACCTGAGGGAGT
TCGTGTTTCAAGAACATCGACGGCTACTTCAAGATCTACAG
CAAGCACACCCCTATCAACCTGGTGAGGGACCTGCCCCAG
GGCTTCAGCGCCCTGGAGCCCCTGGTGGACCTGCCCATCG
GCATCAACATCACCAGGTTCCAGACCCTGCTGGCCCTGCA
CAGGAGCTACCTGACCCCTGGCGACAGCAGCTCCGGCTGG
ACCGCCGGCGCCGCCGCTTACTACGTGGGCTACCTGCAGC
CCAGGACCTTCCTGCTGAAGTACAACGAGAACGGCACCAT 10
CACCGACGCCGTGGACTGCGCCCTGGACCCTCTGAGCGAG
ACAAAGTGCACCCTGAAGTCCTTCACCGTGGAGAAGGGCA
TCTACCAGACCAGCAACTTCAGGGTGCAGCCCACCGAGAG
CATCGTGAGGTTCCCCAACATCACCAACCTGTGCCCCTTC
GGCGAGGTGTTCAACGCCACCAGGTTCGCCAGCGTGTACG
CCTGGAACAGGAAGAGGATCAGCAACTGCGTGGCCGACTA
CAGCGTGCTGTATAACAGCGCCAGCTTCAGCACCTTCAAG
TGCTACGGCGTGAGCCCCACCAAGCTGAACGACCTGTGCT
TCACCAACGTGTACGCCGACAGCTTCGTGATCAGGGGCGA
CGAGGTGAGGCAGATCGCCCCTGGCCAGACCGGCAAGATC 20
GCCGACTACAACTACAAGCTGCCCGACGACTTCACCGGCT
GCGTGATCGCCTGGAACAGCAACAACCTGGACAGCAAGGT
GGGCGGCAACTACAACTACCTGTACCGGCTGTTCAGAAAG
AGCAACCTGAAGCCCTTCGAGAGGGACATCAGCACCGAGA
TCTACCAGGCCGGCAGCACCCCTTGCAACGGCGTGGAGGG
CTTCAACTGCTACTTCCCTCTGCAGAGCTACGGCTTCCAG
CCCACCAACGGCGTGGGCTACCAGCCCTACAGGGTGGTGG
TCCTGAGCTTCGAGCTGCTGCACGCCCCTGCCACCGTGTG
CGGCCCCAAGAAGTCCACCAACCTGGTGAAGAACAAGTGC
GTGAACTTCAACTTCAACGGCCTGACCGGCACCGGCGTGC 30
TGACCGAGAGCAACAAGAAGTTCCTGCCCTTCCAGCAGTT
CGGCAGGGACATCGCCGACACCACCGACGCCGTGAGGGAC
CCTCAGACCCTGGAGATCCTGGACATCACCCCTTGCAGCT
TCGGCGGCGTGAGCGTGATCACCCCTGGCACCAACACCAG
CAACCAGGTGGCCGTGCTGTACCAGggcGTGAACTGCACC
GAGGTGCCCGTGGCCATCCACGCCGACCAGCTGACCCCTA
CCTGGAGGGTGTACTCCACCGGCAGCAACGTGTTCCAGAC
CAGGGCCGGCTGCCTGATCGGCGCCGAGCACGTGAACAAC
AGCTACGAGTGCGACATCCCCATCGGCGCCGGCATCTGCG
CCAGCTACCAGACCCAGACCAACAGCCCCgGGaGcGCCAG 40
cAGCGTGGCCAGCCAGAGCATCATCGCCTACACCATGAGC
CTGGGCGCCGAGAACAGCGTGGCCTACAGCAACAACAGCA
TCGCCATCCCCACCAACTTCACCATCAGCGTGACCACCGA
GATCCTGCCCGTGAGCATGACCAAGACCAGCGTGGACTGC
ACCATGTATATCTGCGGCGACAGCACCGAGTGCAGCAACC
TGCTGCTCCAGTACGGCAGCTTCTGCACCCAGCTGAACAG
GGCCCTGACCGGCATCGCCGTGGAGCAGGACAAGAACACC
CAGGAGGTGTTCGCCCAGGTGAAGCAGATCTACAAGACCC
CTCCCATCAAGGACTTCGGCGGCTTCAACTTCAGCCAGAT
CCTGCCCGACCCCAGCAAGCCCAGCAAGAGGAGCTTCATC 50

GAGGACCTGCTGTTCAACAAGGTGACCCTGGCCGACGCCG
GCTTCATCAAGCAGTACGGCGACTGCCTGGGCGACATCGC
CGCCAGGGACCTGATCTGCGCCCAGAAGTTCAACGGCCTG
ACCGTGCTGCCTCCCCTGCTGACCGACGAGATGATCGCCC
AGTACACCAGCGCCCTGCTGGCCGGCACCATCACCAGCGG
CTGGACCTTCGGCGCCGGCGCCGCCCTGCAGATCCCCTTC
GCCATGCAGATGGCCTACAGGTTCAACGGCATCGGCGTGA
CCCAGAACGTGCTGTACGAGAACCAGAAGCTGATCGCCAA
CCAGTTCAACAGCGCCATCGGCAAGATCCAGGACAGCCTG
AGCAGCACCGCCAGCGCCCTGGGCAAGCTGCAGGACGTGG
TGAACCAGAACGCCCAGGCCCTGAACACCCTGGTGAAGCA
GCTGAGCAGCAACTTCGGCGCCATCAGCAGCGTGCTGAAC
GACATCCTGAGCAGGCTGGACccaccGAGGCCGAGGTGC
AGATCGACAGGCTGATCACCGGCAGGCTGCAGAGCCTGCA
GACCTACGTGACCCAGCAGCTGATCAGGGCCGCCGAGATC
AGGGCCAGCGCCAACCTGGCCGCCACCAAGATGAGCGAGT
GCGTGCTGGGCCAGAGCAAGAGGGTGGACTTCTGCGGCAA
GGGCTACCACCTGATGAGCTTCCCTCAGAGCGCCCCTCAC
GGCGTGGTGTTCCTGCACGTGACCTACGTGCCCGCCCAGG
AGAAGAACTTCACCACAGCCCCTGCCATCTGCCACGACGG
CAAGGCCCACTTCCCCAGGGAGGGCGTGTTCGTGAGCAAC
GGCACCCACTGGTTCGTGACCCAGAGGAACTTCTACGAGC
CCCAGATCATCACCACCGACAACACCTTCGTGAGCGGCAA
CTGCGACGTGGTGATCGGCATCGTGAACAACACCGTGTAC
GACCCTCTGCAGCCCGAGCTGGACAGCTTCAAGGAGGAGC
TGGACAAGTACTTCAAGAACCACACCAGCCCCGACGTGGA
CCTGGGCGACATCAGCGGCATCAACGCCAGCGTGGTGAAC
ATCCAGAAGGAGATCGACAGGCTGAACGAGGTGGCCAAGA
ACCTGAACGAGAGCCTGATCGACCTGCAGGAGCTGGGCAA
GTACGAGCAGTACATCAAGTGGCCCTGGTACATCTGGCTG
GGCTTCATCGCCGGCCTGATCGCCATCGTGATGGTGACCA
TCATGCTGTGCTGCATGACCAGCTGCTGCAGCTGCCTGAA
GGGCTGCTGCAGCTGCGGCAGCTGCTGCAAGTTCGACGAG
GACGACAGCGAGCCCGTGCTGAAGGGCGTGAAGCTGCACT
ACACCTaAactcgagctagtgactgactaggatctggtta
ccactaaaccagcctcaagaacacccgaatggagtctcta
agctacataataccaacttacacttacaaaatgttgtccc
ccaaaatgtagccattcgtatctgctcctaataaaaaagaa
agtttcttcacattctagAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa

配列番号３３－導入遺伝子（核酸配列；ｍＡＲＭ３２９０／配列番号３２）

ATGTTCGTGTTCCTGGTGCTGCTGCCCCTGGTGTCTAGCC
AGTGCGTGAACCTGACCACCAGGACCCAGCTGCCTCCCGC
CTACACCAACAGCTTCACCAGGGGCGTGTACTACCCCGAC
AAGGTGTTCAGGAGCAGCGTGCTGCACAGCACCCAGGACC
TGTTCCTGCCCTTCTTCAGCAACGTGACCTGGTTCCACGC
CATCCACGTGAGCGGCACCAACGGCACCAAGAGGTTCGAC
AACCCCGTGCTGCCCTTCAACGACGGCGTGTACTTCGCCA
GCACCGAGAAGTCCAACATCATCAGGGGCTGGATCTTCGG

CACCACCCTGGACAGCAAGACCCAGAGCCTGCTGATCGTG
AACAACGCCACCAACGTGGTGATCAAGGTGTGCGAGTTCC
AGTTCTGCAACGACCCCTTCCTGGGCGTGTACTACCACAA
GAACAACAAGAGCTGGATGGAGAGCGAGTTCAGGGTGTAC
TCCAGCGCCAACAACTGCACCTTCGAGTACGTGAGCCAGC
CCTTCCTGATGGACCTGGAGGGCAAGCAGGGCAACTTCAA
GAACCTGAGGGAGTTCGTGTTCAAGAACATCGACGGCTAC
TTCAAGATCTACAGCAAGCACACCCCTATCAACCTGGTGA
GGGACCTGCCCCAGGGCTTCAGCGCCCTGGAGCCCCTGGT
GGACCTGCCCATCGGCATCAACATCACCAGGTTCCAGACC
CTGCTGGCCCTGCACAGGAGCTACCTGACCCCTGGCGACA
GCAGCTCCGGCTGGACCGCCGGCGCCGCCGCTTACTACGT
GGGCTACCTGCAGCCCAGGACCTTCCTGCTGAAGTACAAC
GAGAACGGCACCATCACCGACGCCGTGGACTGCGCCCTGG
ACCCTCTGAGCGAGACAAAGTGCACCCTGAAGTCCTTCAC
CGTGGAGAAGGGCATCTACCAGACCAGCAACTTCAGGGTG
CAGCCCACCGAGAGCATCGTGAGGTTCCCCAACATCACCA
ACCTGTGCCCCTTCGGCGAGGTGTTCAACGCCACCAGGTT
CGCCAGCGTGTACGCCTGGAACAGGAAGAGGATCAGCAAC
TGCGTGGCCGACTACAGCGTGCTGTATAACAGCGCCAGCT
TCAGCACCTTCAAGTGCTACGGCGTGAGCCCCACCAAGCT
GAACGACCTGTGCTTCACCAACGTGTACGCCGACAGCTTC
GTGATCAGGGGCGACGAGGTGAGGCAGATCGCCCCTGGCC
AGACCGGCAAGATCGCCGACTACAACTACAAGCTGCCCGA
CGACTTCACCGGCTGCGTGATCGCCTGGAACAGCAACAAC
CTGGACAGCAAGGTGGGCGGCAACTACAACTACCTGTACC
GGCTGTTCAGAAAGAGCAACCTGAAGCCCTTCGAGAGGGA
CATCAGCACCGAGATCTACCAGGCCGGCAGCACCCCTTGC
AACGGCGTGGAGGGCTTCAACTGCTACTTCCCTCTGCAGA
GCTACGGCTTCCAGCCCACCAACGGCGTGGGCTACCAGCC
CTACAGGGTGGTGGTCCTGAGCTTCGAGCTGCTGCACGCC
CCTGCCACCGTGTGCGGCCCCAAGAAGTCCACCAACCTGG
TGAAGAACAAGTGCGTGAACTTCAACTTCAACGGCCTGAC
CGGCACCGGCGTGCTGACCGAGAGCAACAAGAAGTTCCTG
CCCTTCCAGCAGTTCGGCAGGGACATCGCCGACACCACCG
ACGCCGTGAGGGACCCTCAGACCCTGGAGATCCTGGACAT
CACCCCTTGCAGCTTCGGCGGCGTGAGCGTGATCACCCCT
GGCACCAACACCAGCAACCAGGTGGCCGTGCTGTACCAGg
gcGTGAACTGCACCGAGGTGCCCGTGGCCATCCACGCCGA
CCAGCTGACCCCTACCTGGAGGGTGTACTCCACCGGCAGC
AACGTGTTCCAGACCAGGGCCGGCTGCCTGATCGGCGCCG
AGCACGTGAACAACAGCTACGAGTGCGACATCCCCATCGG
CGCCGGCATCTGCGCCAGCTACCAGACCCAGACCAACAGC
CCCggGGaGcGCCAGcAGCGTGGCCAGCCAGAGCATCATCG
CCTACACCATGAGCCTGGGCGCCGAGAACAGCGTGGCCTA
CAGCAACAACAGCATCGCCATCCCCACCAACTTCACCATC
AGCGTGACCACCGAGATCCTGCCCGTGAGCATGACCAAGA
CCAGCGTGGACTGCACCATGTATATCTGCGGCGACAGCAC
CGAGTGCAGCAACCTGCTGCTCCAGTACGGCAGCTTCTGC
ACCCAGCTGAACAGGGCCCTGACCGGCATCGCCGTGGAGC

AGGACAAGAACACCCAGGAGGTGTTCGCCCAGGTGAAGCA
GATCTACAAGACCCCTCCCATCAAGGACTTCGGCGGCTTC
AACTTCAGCCAGATCCTGCCCGACCCCAGCAAGCCCAGCA
AGAGGAGCTTCATCGAGGACCTGCTGTTCAACAAGGTGAC
CCTGGCCGACGCCGGCTTCATCAAGCAGTACGGCGACTGC
CTGGGCGACATCGCCGCCAGGGACCTGATCTGCGCCCAGA
AGTTCAACGGCCTGACCGTGCTGCCTCCCCCTGCTGACCGA
CGAGATGATCGCCCAGTACACCAGCGCCCTGCTGGCCGGC
ACCATCACCAGCGGCTGGACCTTCGGCGCCGGCGCCGCCC
TGCAGATCCCCTTCGCCATGCAGATGGCCTACAGGTTCAA
CGGCATCGGCGTGACCCAGAACGTGCTGTACGAGAACCAG
AAGCTGATCGCCAACCAGTTCAACAGCGCCATCGGCAAGA
TCCAGGACAGCCTGAGCAGCACCGCCAGCGCCCTGGGCAA
GCTGCAGGACGTGGTGAACCAGAACGCCCAGGCCCTGAAC
ACCCTGGTGAAGCAGCTGAGCAGCAACTTCGGCGCCATCA
GCAGCGTGCTGAACGACATCCTGAGCAGGCTGGACccaccc
cGAGGCCGAGGTGCAGATCGACAGGCTGATCACCGGCAGG
CTGCAGAGCCTGCAGACCTACGTGACCCAGCAGCTGATCA
GGGCCGCCGAGATCAGGGCCAGCGCCAACCTGGCCGCCAC
CAAGATGAGCGAGTGCGTGCTGGGCCAGAGCAAGAGGGTG
GACTTCTGCGGCAAGGGCTACCACCTGATGAGCTTCCCTC
AGAGCGCCCCTCACGGCGTGGTGTTCCTGCACGTGACCTA
CGTGCCCGCCCAGGAGAAGAACTTCACCACAGCCCCTGCC
ATCTGCCACGACGGCAAGGCCCACTTCCCCAGGGAGGGCG
TGTTCGTGAGCAACGGCACCCACTGGTTCGTGACCCAGAG
GAACTTCTACGAGCCCCAGATCATCACCACCGACAACACC
TTCGTGAGCGGCAACTGCGACGTGGTGATCGGCATCGTGA
ACAACACCGTGTACGACCCTCTGCAGCCCGAGCTGGACAG
CTTCAAGGAGGAGCTGGACAAGTACTTCAAGAACCACACC
AGCCCCGACGTGGACCTGGGCGACATCAGCGGCATCAACG
CCAGCGTGGTGAACATCCAGAAGGAGATCGACAGGCTGAA
CGAGGTGGCCAAGAACCTGAACGAGAGCCTGATCGACCTG
CAGGAGCTGGGCAAGTACGAGCAGTACATCAAGTGGCCCT
GGTACATCTGGCTGGGCTTCATCGCCGGCCTGATCGCCAT
CGTGATGGTGACCATCATGCTGTGCTGCATGACCAGCTGC
TGCAGCTGCCTGAAGGGCTGCTGCAGCTGCGGCAGCTGCT
GCAAGTTCGACGAGGACGACAGCGAGCCCGTGCTGAAGGG
CGTGAAGCTGCACTACACCTaA

配列番号３４－導入遺伝子（アミノ酸配列；ｍＡＲＭ３２９０／配列番号３２）

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPD
KVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFD
NPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIV
NNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVY
SSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGY
FKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQT
LLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYN
ENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRV
QPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISN
CVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSF
VIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNN

ＬＤＳＫＶＧＧＮＹＮＹＬＹＲＬＦＲＫＳＮＬＫＰＦＥＲＤＩＳＴＥＩＹＱＡＧＳＴＰＣ
ＮＧＶＥＧＦＮＣＹＦＰＬＱＳＹＧＦＱＰＴＮＧＶＧＹＱＰＹＲＶＶＶＬＳＦＥＬＬＨＡ
ＰＡＴＶＣＧＰＫＫＳＴＮＬＶＫＮＫＣＶＮＦＮＦＮＧＬＴＧＴＧＶＬＴＥＳＮＫＫＦＬ
ＰＦＱＱＦＧＲＤＩＡＤＴＴＤＡＶＲＤＰＱＴＬＥＩＬＤＩＴＰＣＳＦＧＧＶＳＶＩＴＰ
ＧＴＮＴＳＮＱＶＡＶＬＹＱＧＶＮＣＴＥＶＰＶＡＩＨＡＤＱＬＴＰＴＷＲＶＹＳＴＧＳ
ＮＶＦＱＴＲＡＧＣＬＩＧＡＥＨＶＮＮＳＹＥＣＤＩＰＩＧＡＧＩＣＡＳＹＱＴＱＴＮＳ
ＰＧＳＡＳＳＶＡＳＱＳＩＩＡＹＴＭＳＬＧＡＥＮＳＶＡＹＳＮＮＳＩＡＩＰＴＮＦＴＩ
ＳＶＴＴＥＩＬＰＶＳＭＴＫＴＳＶＤＣＴＭＹＩＣＧＤＳＴＥＣＳＮＬＬＬＱＹＧＳＦＣ
ＴＱＬＮＲＡＬＴＧＩＡＶＥＱＤＫＮＴＱＥＶＦＡＱＶＫＱＩＹＫＴＰＰＩＫＤＦＧＧＦ
ＮＦＳＱＩＬＰＤＰＳＫＰＳＫＲＳＦＩＥＤＬＬＦＮＫＶＴＬＡＤＡＧＦＩＫＱＹＧＤＣ
ＬＧＤＩＡＡＲＤＬＩＣＡＱＫＦＮＧＬＴＶＬＰＰＬＬＴＤＥＭＩＡＱＹＴＳＡＬＬＡＧ
ＴＩＴＳＧＷＴＦＧＡＧＡＡＬＱＩＰＦＡＭＱＭＡＹＲＦＮＧＩＧＶＴＱＮＶＬＹＥＮＱ
ＫＬＩＡＮＱＦＮＳＡＩＧＫＩＱＤＳＬＳＳＴＡＳＡＬＧＫＬＱＤＶＶＮＱＮＡＱＡＬＮ
ＴＬＶＫＱＬＳＳＮＦＧＡＩＳＳＶＬＮＤＩＬＳＲＬＤＰＰＥＡＥＶＱＩＤＲＬＩＴＧＲ
ＬＱＳＬＱＴＹＶＴＱＱＬＩＲＡＡＥＩＲＡＳＡＮＬＡＡＴＫＭＳＥＣＶＬＧＱＳＫＲＶ
ＤＦＣＧＫＧＹＨＬＭＳＦＰＱＳＡＰＨＧＶＶＦＬＨＶＴＹＶＰＡＱＥＫＮＦＴＴＡＰＡ
ＩＣＨＤＧＫＡＨＦＰＲＥＧＶＦＶＳＮＧＴＨＷＦＶＴＱＲＮＦＹＥＰＱＩＩＴＴＤＮＴ
ＦＶＳＧＮＣＤＶＶＩＧＩＶＮＮＴＶＹＤＰＬＱＰＥＬＤＳＦＫＥＥＬＤＫＹＦＫＮＨＴ
ＳＰＤＶＤＬＧＤＩＳＧＩＮＡＳＶＶＮＩＱＫＥＩＤＲＬＮＥＶＡＫＮＬＮＥＳＬＩＤＬ
ＱＥＬＧＫＹＥＱＹＩＫＷＰＷＹＩＷＬＧＦＩＡＧＬＩＡＩＶＭＶＴＩＭＬＣＣＭＴＳＣ
ＣＳＣＬＫＧＣＣＳＣＧＳＣＣＫＦＤＥＤＤＳＥＰＶＬＫＧＶＫＬＨＹＴ＊

配列番号３５－５’ＵＴＲ（ＴＥＶ）

ＡＧＧＡＡＡＣＴＴＡＡＧＴＣＡＡＣＡＣＡＡＣＡＴＡＴＡＣＡＡＡＡＣＡＡＡＣＧＡＡ
ＴＣＴＣＡＡＧＣＡＡＴＣＡＡＧＣＡＴＴＣＴＡＣＴＴＣＴＡＴＴＧＣＡＧＣＡＡＴＴＴ
ＡＡＡＴＣＡＴＴＴＣＴＴＴＴＡＡＡＧＣＡＡＡＡＧＣＡＡＴＴＴＴＣＴＧＡＡＡＡＴＴ
ＴＴＣＡＣＣＡＴＴＴＡＣＧＡＡＣＧＡＴＡＧＣＣＡＣＣ

配列番号３６－３’ＵＴＲ（Ｘｂｇ）、ポリＡあり

ＡＣＴＣＧＡＧＣＴＡＧＴＧＡＣＴＧＡＣＴＡＧＧＡＴＣＴＧＧＴＴＡＣＣＡＣＴＡＡＡ
ＣＣＡＧＣＣＴＣＡＡＧＡＡＣＡＣＣＣＧＡＡＴＧＧＡＧＴＣＴＣＴＡＡＧＣＴＡＣＡＴ
ＡＡＴＡＣＣＡＡＣＴＴＡＣＡＣＴＴＡＣＡＡＡＡＴＧＴＴＧＴＣＣＣＣＣＡＡＡＡＴＧ
ＴＡＧＣＣＡＴＴＣＧＴＡＴＣＴＧＣＴＣＣＴＡＡＴＡＡＡＡＡＧＡＡＡＧＴＴＴＣＴＴ
ＣＡＣＡＴＴＣＴＡＧＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡ
ＡＡ
ＡＡ

配列番号３７－３’ＵＴＲ（Ｘｂｇ）、ポリＡなし

ＡＣＴＣＧＡＧＣＴＡＧＴＧＡＣＴＧＡＣＴＡＧＧＡＴＣＴＧＧＴＴＡＣＣＡＣＴＡＡＡ
ＣＣＡＧＣＣＴＣＡＡＧＡＡＣＡＣＣＣＧＡＡＴＧＧＡＧＴＣＴＣＴＡＡＧＣＴＡＣＡＴ
ＡＡＴＡＣＣＡＡＣＴＴＡＣＡＣＴＴＡＣＡＡＡＡＴＧＴＴＧＴＣＣＣＣＣＡＡＡＡＴＧ
ＴＡＧＣＣＡＴＴＣＧＴＡＴＣＴＧＣＴＣＣＴＡＡＴＡＡＡＡＡＧＡＡＡＧＴＴＴＣＴＴ
ＣＡＣＡＴＴＣＴＡＧ

配列番号３８－５’ＵＴＲ（代替のＶＥＥＶ由来配列）

ＧＡＴＧＧＧＣＧＧＣＧＣＡＴＧＡＧＡＧＡＡＧＣＣＣＡＧＡＣＣＡＡＴＴＡＣＣＴＡＣ
ＣＣＡＡＡ

配列番号３９－５’ＵＴＲ（代替のＶＥＥＶ由来配列）

ＧＡＴＡＧＧＣＧＧＣＧＣＡＴＧＡＧＡＧＡＡＧＣＣＣＡＧＡＣＣＡＡＴＴＡＣＣＴＡＣ
ＣＣＡＡＡ

配列番号４０－ｍＡＲＭ３１２４

ａｔｇｇｇｃｇｇｃｇｃａｔｇａｇａｇａａｇｃｃｃａｇａｃｃａａｔｔａｃｃｔａｃｃ
ｃａａａａｔｇｇａｇａａａｇｔｔｃａｃｇｔｔｇａｃａｔｃｇａｇｇａａｇａｃａｇｃ
ｃｃａｔｔｃｃｔｃａｇａｇｃｔｔｔｇｃａｇｃｇｇａｇｃｔｔｃｃｃｇｃａｇｔｔｔｇ

agg tag aag cca agc agg tca ctg ata atg acc atg cta a
tgc cag agc gtt ttc gca tct ggc ttc aaa act gat cga a
acg gag gtg gac cca tcc gac acg atc ctt gac att gga a
gtg cgc ccc gcc ccg cag aat GTA TTC TAA GCA CAA GTA TCA
TTG TAT Ctg tcc gat gag atg tgc gga aga tcc gga cag a
ttg tat aag tat gca act aag ctg aag aaa aaa act gta agg
aaa taa ctg ata agg gaa ttg gac aag aaa aat gaa gga gct
ggc cgc cgt cat gag cga ccc tga cct gga aac tga gac t
atg tgc ctc cac gac gac gag tcg tgt cgc tac gaa ggg c
aag tcg ctg ttt acc agg atg tat acg cCG Tc GAC GGC CC
CAC CAG CCT GTA CCA CCA GGC CAA CAA GGG CGT GAG GGT G
GCC TAC TGG ATC GGC TTC GAC ACC ACA CCC TTC ATG TTC A
AGA ACC TGG CCG GCG CCT ACC CCA GCT ACA GCA CCA ACT G
GGC CGA CGA GAC AGT GCT GAC CGC CAG GAA CAT CGG CCT G
TGC AGC AGC GAC GTG ATG GAG AGG AGC CGG AGG GGC ATG A
GCA TCC TGA GGA AGA AGT ACC TGA AGC CCA GCA ACA ACG T
GCT GTT CAG CGT GGG CAG CAC CAT CTA CCA CGA GAA GAG G
GAC CTG CTG AGG AGC TGG CAC CTG CCC AGC GTG TTC CAC C
TGA GGG GCA AGC AGA ACT ACA CCT GCA GGT GCG AGA CAA T
CGT GAG CTG CGA CGG CTA CGT GGT GAA GAG GAT CGC CCA TC
AGC CCC CGG CCT GTA CGG CAA GCC CCA GCG GCT ACG CCG CCA
CCA TGC ACA GGG AGG GCT TCC TGT GCT GCA AGG TGA CCG A
CAC CCT GAA CGG CGA GAG GGT GAG CTT CCC CGT GTG CAC C
TAC GTG CCC GCC ACC CTG TGC GAC CAG ATG ACC GGC ATC C
TGG CCA CCG ACG TGA GCG CCG ACG ACG CCC AGA AGC TGC T
GGT GGG CCT GAA CCA GAG GAT CGT GGT GAA CGG CAG GAC C
CAG AGG AAC ACC AAC ACC ATG AAG AAC TAC CTG CTG CCC G
TGG TGG CCC AGG CCT TTC GCC AGG TGG GCC AAG GAG TAC AA
GGA GGA CCA GGA GGA CGA GAG GCC CCC TGG GCC TGA GGG AC
cGa CAG CTG GTG ATG GGC TGC TGC TGG GCC TTC AGG CGG C
ACA AGA TCA CCA GCA TCT ACA AGA GGC CCG ACA CCC AGA C
CAT CAT CAA GGT GAA CAG CGA CTT CCA CAG CTT CGT GCT G
CCC AGG ATC GGC AGC AAC ACC CTG GAG ATC GGC CTG AGG A
CCC GGA TCA GGA AGA TGC TGG AGG AGC ACA AGG AGC CCA G
CCC TCT GAT CAC CGC CGA GGA CGT GCA GGA GGC CAA GTG C
GCC GCC GAC GAG GCC AAG GAG GTG AGG GAG GCC GAG GAG C
TGA GGG CCG CCC TGC CTC CCC TGG CCG CCG ACG TGG AGG A
GCC CAC CCT GGA GGC CGA CGT GGA CCT GAT GCT GCA GGA G
GCC GGC GCC GGC AGC GTG GAG ACA CCC AGG GGC CCT GAT CA
AGG TGA CCA GCT ACG ACG GCG AGG ACA AGA TCG GCA GCT A
CGC CGT GCT cAG CCC TCA GGC CGT GCT GAA GTC CGA GAA G
CTG AGC TGC ATC CAC CCT CTG GCC GAG CAG GTG ATC GTG A
TCA CCC ACA GCG GCA GGA AGG GGC AGG TAC GCC GTG GAG CC
CTA CCA CGG CAA GGT GGT GGT CCC CGA GGG CCA CGC CAT C
CCC GTG CAG GAC TTC CAG GCC CTG AGC GAG AGC GCC ACC A
TCG TGT ATA ACG AGA GGG AGT TCG TGA ACA GGT ACC TGC A
CCA CAT CGC CAC CCA CGG CGG CGC CCT GAA CAC CGA CGA G
GAG TAC TAC AAG ACC GTG AAG CCC AGC GAG CAC GAC GGC G
AGT ACC TGT ACG ACA TCG ACA GGA AGC AGT GCG TGA AGA A
GGA GCT GGT GAC CGG CCT GGG CCT GAC CGG CGA GCT GGT G

GACCCTCCCTTCCACGAGTTCGCCTACGAGAGCCTGAGGA
CCAGGCCCGCCGCTCCCTACCAGGTGCCCACCCATCGGCGT
GTACGGCGTGCCCGGCAGCGGCAAGAGCGGCATCATCAAG
AGCGCCGTGACCAAGAAGGACCTGGTGGTGAGCGCCAAGA
AGGAGAACTGCGCCGAGATCATCAGGGACGTGAAGAAGAT
GAAGGGCCTGGACGTGAACGCCAGGACCGTGGACAGCGTG
CTcCTGAACGGCTGCAAGCACCCCGTGGAGACACTGTATA
TCGACGAGGCCTTCGCCTGCCACGCCGGCACCCTGAGGGC
CCTGATCGCCATCATCAGGCCCAAGAAGGCCGTGCTGTGC
GGCGACCCCAAGCAGTGCGGCTTCTTCAACATGATGTGCC
TGAAGGTGCACTTCAACCACGAGATCTGCACCCAGGTGTT
CCACAAGAGCATCAGCAGGCGGTGCACCAAGAGCGTGACC
AGCGTGGTGAGCACCCTGTTCTACGACAAGAAGATGAGGA
CCACCAACCCCAAGGAGACAAAGATCGTGATCGACACCAC
CGGCAGCACCAAGCCCAAGCAGGACGACCTGATCCTGACC
TGCTTCAGGGGCTGGGTGAAGCAGCTGCAGATCGACTACA
AGGGCAACGAGATCATGACCGCCGCCGCTAGCCAGGGCCT
GACCAGGAAGGGCGTGTACGCCCGTGAGGTACAAGGTGAAC
GAGAATCCCCTGTACGCCCCTACCAGCGAGCACGTGAACG
TcCTGCTGACCAGGACCGAGGACAGGATCGTGTGGAAGAC
CCTGGCCGGCGACCCCTGGATCAAGACCCTGACCGCCAAG
TACCCCGGCAACTTCACCGCCACCATCGAGGAGTGGCAGG
CCGAGCACGACGCCATCATGAGGCACATCCTGGAGAGGCC
CGACCCCACCGACGTGTTCCAGAACAAGGCCAACGTGTGC
TGGGCCAAGGCCCTGGTGCCCGTGCTGAAGACCGCCGGCA
TCGACATGACCACCGAGCAGTGGAACACCGTGGACTACTT
CGAGACAGACAAGGCCCACAGCGCCGAGATCGTGCTGAAC
CAGCTGTGCGTGAGGTTCTTCGGCCTGGACCTGGACAGCG
GCCTGTTCAGCGCCCCTACCGTGCCCCTGAGCATCAGGAA
CAACCACTGGGACAACAGCCCCAGCCCCAACATGTACGGC
CTGAACAAGGAGGTGGTGAGGCAGCTGAGCAGGCGGTACC
CTCAGCTGCCCAGGGCCGTGGCCACCGGCAGGGTGTACGA
CATGAACACCGGCACCCTGAGGAACTACGACCCCAGGATC
AACCTGGTGCCCGTGAACAGGCGGCTGCCacGCCCTGG
TGCTGCACCACAACGAGCACCCTCAGAGCGACTTCAGCAG
CTTCGTGAGCAAGCTGAAGGGCAGGACCGTGCTGGTGGTG
GGCGAGAAGCTGAGCGTGCCCGGCAAGATGGTGGACTGGC
TGAGCGACAGGCCCGAGGCCACCTTCCGGGCCAGGCTGGA
CCTGGGCATCCCCGGCGACGTGCCCAAGTACGACATCATC
TTCGTGAACGTGAGGACCCCTTACAAGTACCACCACTACC
AGCAGTGCGAGGACCACGCCATCAAGCTGAGCATGCTGAC
CAAGAAGGCCTGCCTGCACCTGAACCCCGGCGGCACCTGC
GTGAGCATCGGCTACGGCTACGCCGACAGGGCCAGCGAGA
GCATCATCGGCGCCATCGCCAGGCTGTTCAAGTTCAGCAG
GGTGTGCAAGCCCAAGAGCAGCCTGGAGGAGACAGAGGTG
CTGTTCGTGTTCATCGGCTACGACCGGAAGGCCAGGACCC
ACAACCCCTACAAGCTGAGCAGCACCCTGACCAACATCTA
CACCGGCAGCAGGCTGCACGAGGCCGGCTGCGCCCCTAGC
TACCACGTGGTGAGGGGCGACATCGCCACCGCCACCGAGG
GCGTGATCATCAACGCCGCCAACAGCAAGGGCCAGCCCGG

CGGCGGGGTGTGCGGCGCCCTGTATAAGAAGTTCCCCGAG
AGCTTCGACCTGCAGCCCATCGAGGTGGGCAAGGCCAGGC
TGGTGAAGGGCGCCGCCAAGCACATCATCCACGCCGTGGG
CCCCAACTTCAACAAGGTGAGCGAGGTGGAGGGCGACAAG
CAGCTGGCCGAGGCCTACGAGAGCATCGCCAAGATCGTGA
ACGACAACAACTACAAGAGCGTGGCCATCCCTCTGCTGAG
CACCGGCATCTTCAGCGGCAACAAGGACAGGCTGACCCAG
AGCCTGAACCACCTGCTGACCGCCCTGGACACCACCGACG
CCGACGTGGCCATCTACTGCAGGGACAAGAAGTGGGAGAT
GACCCTGAAGGAGGCCGTGGCCAGGCGGGAGGCCGTGGAG 10
GAGATCTGCATCAGCGACGACAGCAGCGTGACgGAGCCCG
ACGCCGAGCTGGTGAGGGTGCACCCCAAGAGCAGCCTGGC
CGGCAGGAAGGGCTACAGCACCAGCGACGGCAAGACCTTC
AGCTACCTGGAGGGCACCAAGTTCCACCAGGCCGCCAAGG
ACATCGCCGAGATCAACGCCATGTGGCCCGTGGCCACCGA
GGCCAACGAGCAGGTGTGCATGTATTATCCTGGGCGAGAGC
ATGAGCAGCATCAGGAGCAAGTGCCCCGTGGAGGAGAGCG
AGGCCAGCACCCCTCCCAGCACCCTGCCCTGCCTGTGCAT
CCACGCCATGACCCCTGAGAGGGTGCAGCGGCTGAAGGCC
AGCAGGCCCGAGCAGATCACCGTGTGCAGCAGCTTCCCTC 20
TGCCCAAGTACcGGATCACCGGCGTGCAGAAGATCCAGTG
CAGCCAGCCCATCCTGTTCAGCCCCAAGGTGCCCGCCTAC
ATCCACCCCAGGAAGTACCTGGTGGAGACACCCCCCGTGG
ACGAGACACCCGAGCCCAGCGCCGAGAACCAGAGCACCGA
GGGCACCCCCTGAGCAGCCTCCCCCTGATCACCGAGGACGAG
A
CAAGGACCAGGACgCCcGAGCCCATCATCATTGAGGAGGA
AGAGGAGGACAGCATCAGCCTGCTGAGCGACGGCCCCACC
CACCAGGTGCTGCAGGTGGAGGCCGACATCCACGGCCCTC
CCAGCGTGAGCAGCTCCAGCTGGAGCATCCCTCACGCCAG 30
CGACTTCGACGTGGACAGCCTGAGCATCCTGGACACCCTG
GAGGGCGCCAGCGTGACCAGCGGCGCCACCAGCGCCGAGA
CAAACAGCTACTTCGCCAAGAGCATGGAGTTCCTGGCCAG
GCCCGTGCCCGCCCCTAGGACCGTGTTCAGGAACCCTCCC
CACCCCGCCCCTAGGACCAGGACCCCTAGCCTGGCCCCTA
GCAGGGCCTGCAGCAGGACCAGCCTGGTGAGCACCCCTCC
CGGCGTGAACcGGGTGATCACCAGGGAGGAGCTGGAGGCC
CTGACCCCTAGCAGGACCCCTAGCAGGAGCGTGAGCAGGA
CCAGCCTGGTGAGCAACCCTCCCGGCGTGAACcGGGTGAT
CACCAGGGAGGAGTTCGAGGCCTTCGTGGCCCAGCAGCAA 40
AGGCGGTTCGACGCCGGCGCCTACATCTTCAGCAGCGACA
CCGGCCAGGGCCACCTGCAGCAGAAGTCCGTGAGGCAGAC
CGTGCTGAGCGAGGTGGTcCTGGAGAGGACgGAGCTGGAG
ATCAGCTACGCCCCTAGGCTGGACCAGGAGAAGGAGGAGC
TGCTGAGGAAGAAGCTGCAGCTGAACCCCACCCCTGCCAA
CAGGAGCAGGTACCAGAGCAGGAAGGTGGAGAACATGAAG
GCCATCACCGCCAGGCGGATCCTGCAGGGCCTGGGCCACT
ACCTGAAGGCCGAGGGCAAGGTGGAGTGCTACAGGACCCT
GCACCCCGTGCCCCTGTACTCCAGCTCCGTGAACAGGGCC
TTCAGCAGCCCCAAGGTGGCCGTGGAGGCCTGCAACGCCA 50

TGCTGAAGGAGAACTTCCCCACCGTGGCCAGCTACTGCAT
CATCCCCGAGTACGACGCCTACCTGGACATGGTGGACGGC
GCCAGCTGCTGCCTGGACACCGCCAGCTTCTGCCCCGCCA
AGCTGAGGAGCTTCCCCAAGAAGCACAGCTACCTGGAGCC
CACCATCAGGAGCGCCGTGCCCAGCGCCATCCAGAACACC
CTGCAGAACGTGCTGGCCGCCGCTACCAAGAGGAACTGCA
ACGTGACCCCAGATGAGGGAGCTGCCCCGTGCTGGACAGCGC
CGCCTTCAACGTGGAGTGCTTCAAGAAGTACGCCTGCAAC
AACGAGTACTGGGAGACATTCAAGGAGAACCCCATCAGGC
TGACCGAGGAGAACGTGGTGAACTACATCACCAAGCTGAA
GGGCCCCAAGGCCGCCGCTCTGTTCGCCAAGACCCACAAC
CTGAACATGCTcCAGGACATCCCTATGGACAGGTTCGTGA
TGGACCTGAAGAGGGACGTGAAGGTGACCCCTGGCACCAA
GCACACCGAGGAGAGGCCCAAGGTGCAGGTGATCCAGGCC
GCCGACCCTCTGGCCACCGCCTACCTGTGCGGCATCCACA
GGGAGCTGGTGAGGCGGCTGAACGCCGTcCTGCTGCCCAA
CATCCACACCCTGTTCGACATGAGCGCCGAGGACTTCGAC
GCCATCATCGCCGAGCACTTCCAGCCCGGCGACTGCGTGC
TGGAGACAGACATCGCCAGCTTCGACAAGAGCGAGGACGA
CGCTATGGCCCTGACCGCCCTGATGATCCTGGAGGACCTG
GGCGTGGACGCCGAGCTGCTGACCCTGATCGAGGCCGCCT
TCGGCGAGATCAGCAGCATCCACCTGCCCACCAAGACCAA
GTTCAAGTTCGGCGCCATGATGAAGTCCGGCATGTTCCTG
ACCCTGTTCGTGAACACCGTGATCAACATCGTGATCGCCA
GCAGGGTGCTGCGGGAGAGGCTGACCGGCAGCCCCTGCGC
CGCCTTCATCGGCGACGACAACATCGTGAAGGGCGTGAAG
TCCGACAAGCTGATGGCCGACAGGTGCGCCACCTGGCTGA
ACATGGAGGTGAAGATCATCGACGCCGTGGTGGGCGAGAA
GGCCCCTTACTTCTGCGGCGGCTTCATCCTGTGCGACAGC
GTGACCGGCACCGCCTGCAGGGTGGCCGACCCTCTGAAGA
GGCTGTTCAAGCTGGGCAAGCCCCTGGCCGCCGACGACGA
GCACGACGACGATAGGCGGAGGGCCCTGCACGAGGAGAGC
ACCAGGTGGAACcGGGTGGGCATCCTGAGCGAGCTGTGCA
AGGCCGTGGAGAGCAGGTACGAGACAGTGGGCACCAGCAT
CATCGTGATGGCCATGACCACCCTGGCCAGCAGCGTcAAG
TCCTTCAGCTACCTGAGGGGGGCCCCTATAACTCTCTACG
GCTAACCTGAATGGACTACGACATAGTCTAGTCCGCCAAG
GCCGCCACCATGAAGGCTATCCTGGTGGTGCTGCTCTACA
CCTTTGCCACAGCCAATGCTGACACCCTGTGTATTGGCTA
CCATGCCAACAACAGCACAGACACAGTGGACACAGTGTTG
GAGAAGAATGTGACAGTGACCCACTCTGTGAACCTGTTGG
AGGACAAACACAATGGCAAACTGTGTAAACTGAGGGGAGT
GGCTCCACTGCACCTGGGCAAGTGTAACATTGCTGGCTGG
ATTCTGGGCAACCCTGAGTGTGAGTCCCTGAGCACAGCCT
CCTCCTGGTCCTACATTGTGGAGACACCATCCTCTGACAA
TGGCACTTGTTACCCTGGAGACTTCATTGACTATGAGGAA
CTGAGGGAACAACTTTCCTCTGTGTCCTCCTTTGAGAGGT
TTGAGATTTTTCCAAAGACCTCCTCCTGGCCAAACCATGA
CAGCAACAAGGGAGTGACAGCAGCCTGTCCACATGCTGGA
GCCAAGTCCTTCTACAAGAACCTGATTTGGCTGGTGAAGA

AGGGCAACTCCTACCCAAAACTGAGCAAGTCCTACATCAA
TGACAAGGGCAAGGAGGTGCTGGTGCTGTGGGGCATCCAC
CACCCAAGCACCTCTGCTGACCAACAGTCCCTCTACCAGA
ATGCTGACGCCTATGTGTTTGTGGGCTCCAGCAGATACAG
CAAGAAGTTCAAGCCTGAGATTGCCATCAGACCAAAGGTG
AGGGATcagGAGGGCAGGATGAACTACTACTGGACCCTGG
TGGAACCTGGAGACAAGATTACCTTTGAGGCTACAGGCAA
CCTGGTGGTGCCAAGATATGCCTTTGCTATGGAGAGGAAT
GCTGGCTCTGGCATCATCATCTCTGACACACCTGTCCATG
ACTGTAACACCACTTGTCAGACACCAAAGGGAGCCATCAA
CACCTCCCTGCCATTCCAGAACATCCACCCAATCACCATT
GGCAAGTGTCCAAAATATGTcAAGAGCACCAAACTGAGAC
TGGCTACAGGACTGAGGAACATCCCAAGCATCCAGAGCAG
GGGACTGTTTGGAGCCATTGCTGGCTTCATTGAGGGAGGC
TGGACAGGGATGGTGGATGGCTGGTATGGCTACCACCACC
AGAATGAACAGGGCTCTGGCTATGCTGCTGACCTGAAAAG
CACCCAGAATGCCATTGATGAGATTACCAACAAGGTGAAC
TCTGTGATTGAGAAGATGAACACCCAGTTCACAGCAGTGG
GCAAGGAGTTCAACCACTTGGAGAAGAGGATTGAGAACCT
GAACAAGAAGGTGGATGATGGCTTCCTGGACATCTGGACC
TACAATGCTGAACTGCTGGTGCTGTTGGAGAATGAGAGGA
CCCTGGACTACCATGACAGCAATGTGAAGAACCTCTATGA
GAAGGTGAGGAGCCAACTTAAAAACAATGCCAAGGAGATT
GGCAATGGCTGTTTTGAGTTCTACCACAAGTGTGACAACA
CTTGTATGGAGTCTGTGAAGAATGGCACCTATGACTACCC
AAAATACTCTGAGGAGGCTAAACTGAACAGGGAGGAGATT
GATGGAGTGAAATTGGAGAGCACCAGGATTTACCAGATCC
TGGCCATCTACAGCACCGTGGCCAGCAGCCTGGTGCTGGT
GGTGAGCCTGGGCGCCATCAGCTTCTGGATGTGCAGCAAC
GGCAGCTTGCAGTGCAGGATCTGCATCTAAaCTCGAGTAT
GTTACGTGCAAAGGTGATTGTCACCCCCCGAAAGACCATA
TTGTGACACACCCTCAGTATCACGCCCAAACATTTACAGC
CGCGGTGTCAAAAACCGCGTGGACGTGGTTAACATCCCTG
CTGGGAGGATCAGCCGTAATTATTATAATTGGCTTGGTGC
TGGCTACTATTGTGGCCATGTACGTGCTGACCAACCAGAA
ACATAATTGAATACAGCAGCAATTGGCAAGCTGCTTACAT
AGAACTCGCGGCGATTGGCATGCCGCCTTAAAATTTTTAT
TTTATTTTTTCTTTTCTTTTCCGAATCGGATTTTGTTTTT
AATATTTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAATctagAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAaa
aaaaaaaaaaaaaaaaaaa

配列番号４１－５’ＵＴＲ（ｍＡＲＭ３１２４／配列番号４０の）

ATGGGCGGCGCATGAGAGAAGCCCAGACCAATTACCTACC
CAAA

配列番号４２－ｎｓＰ１～ｎｓＰ４（ｍＡＲＭ３１２４／配列番号４０の）

atggagaaagttcacgttgacatcgaggaagacagcccat
tcctcagagctttgcagcggagcttcccgcagtttgaggt
agaagccaagcaggtcactgataatgaccatgctaatgcc
agagcgttttcgcatctggcttcaaaactgatcgaaacgg

a g g t g g a c c c a t c c g a c a c g a t c c t t g a c a t t g g a a g t g c
g c c c g c c c g c a g a a t G T A T T C T A A G C A C A A G T A T C A T T G T
A T C t g t c c g a t g a g a t g t g c g g a a g a t c c g g a c a g a t t g t
a t a a g t a t g c a a c t a a g c t g a a g a a a a a c t g t a a g g a a a t
a a c t g a t a a g g a a t t g g a c a a g a a a a t g a a g g a g c t g g c c
g c c g t c a t g a g c g a c c c t g a c c t g g a a a c t g a g a c t a t g t
g c c t c c a c g a c g a c g a g t c g t g t c g c t a c g a a g g g c a a g t
c g c t g t t t a c c a g g a t g t a t a c g c C G T c G A C G G C C C C A C C
A G C C T G T A C C A C C A G G C C A A C A A G G G C G T G A G G G T G G C C T
A C T G G A T C G G C T T C G A C A C C A C A C C C T T C A T G T T C A A G A A
C C T G G C C G G C G C C T A C C C C A G C T A C A G C A C C A A C T G G G C C
G A C G A G A C A G T G C T G A C C G C C A G G A A C A T C G G C C T G T G C A
G C A G C G A C G T G A T G G A G A G G A G C C G G A G G G G C A T G A G C A T
C C T G A G G A A G A A G T A C C T G A A G C C C A G C A A C A A C G T G C T G
T T C A G C G T G G G C A G C A C C A T C T A C C A C G A G A A G A G G G A C C
T G C T G A G G A G C T G G C A C C T G C C C A G C G T G T T C C A C C T G A G
G G G C A A G C A G A A C T A C A C C T G C A G G T G C G A G A C A A T C G T G
A G C T G C G A C G G C T A C G T G G T G A A G A G G A T C G C C A T C A G C C
C C G G C C T G T A C G G C A A G C C C A G C G G C T A C G C C G C C A C C A T
G C A C A G G G A G G G C T T C C T G T G C T G C A A G G T G A C C G A C A C C
C T G A A C G G C G A G A G G G T G A G C T T C C C C G T G T G C A C C T A C G
T G C C C G C C A C C C T G T G C G A C C A G A T G A C C G G C A T C C T G G C
C A C C G A C G T G A G C G C C G A C G A C G C C C A G A A G C T G C T G G T G
G G C C T G A A C C A G A G G A T C G T G G T G A A C G G C A G G A C C C A G A
G G A A C A C C A A C A C C A T G A A G A A C T A C C T G C T G C C C G T G G T
G G C C C A G G C C T T C G C C A G G T G G G C C A A G G A G T A C A A G G A G
G A C C A G G A G G A C G A G A G G C C C C T G G G C C T G A G G G A C c G a C
A G C T G G T G A T G G G C T G C T G C T G G G C C T T C A G G C G G C A C A A
G A T C A C C A G C A T C T A C A A G A G G C C C G A C A C C C A G A C C A T C
A T C A A G G T G A A C A G C G A C T T C C A C A G C T T C G T G C T G C C C A
G G A T C G G C A G C A A C A C C C T G G A G A T C G G C C T G A G G A C C C G
G A T C A G G A A G A T G C T G G A G G A G C A C A A G G A G C C C A G C C C T
C T G A T C A C C G C C G A G G A C G T G C A G G A G G C C A A G T G C G C C G
C C G A C G A G G C C A A G G A G G T G A G G G A G G C C G A G G A G C T G A G
G G C C G C C C T G C C T C C C C T G G C C G C C G A C G T G G A G G A G C C C
A C C C T G G A G G C C G A C G T G G A C C T G A T G C T G C A G G A G G C C G
G C G C C G G C A G C G T G G A G A C A C C C A G G G G C C T G A T C A A G G T
G A C C A G C T A C G A C G G C G A G G A C A A G A T C G G C A G C T A C G C C
G T G C T c A G C C C T C A G G C C G T G C T G A A G T C C G A G A A G C T G A
G C T G C A T C C A C C C T C T G G C C G A G C A G G T G A T C G T G A T C A C
C C A C A G C G G C A G G A A G G G C A G G T A C G C C G T G G A G C C C T A C
C A C G G C A A G G T G G T G G T C C C C G A G G G C C A C G C C A T C C C C G
T G C A G G A C T T C C A G G C C C T G A G C G A G A G C G C C A C C A T C G T
G T A T A A C G A G A G G G A G T T C G T G A A C A G G T A C C T G C A C C A C
A T C G C C A C C C A C G G C G G C G C C C T G A A C A C C G A C G A G G A G T
A C T A C A A G A C C G T G A A G C C C A G C G A G C A C G A C G G C G A G T A
C C T G T A C G A C A T C G A C A G G A A G C A G T G C G T G A A G A A G G A G
C T G G T G A C C G G C C T G G G C C T G A C C G G C G A G C T G G T G G A C C
C T C C C T T C C A C G A G T T C G C C T A C G A G A G C C T G A G G A C C A G
G C C C G C C G C T C C C T A C C A G G T G C C C A C C A T C G G C G T G T A C

50

GGCGTGCCCGGCAGCGGCAAGAGCGGCATCATCAAGAGCG
CCGTGACCAAGAAGGACCTGGTGGTGAGCGCCAAGAAGGA
GAACTGCGCCGAGATCATCAGGGACGTGAAGAAGATGAAG
GGCCTGGACGTGAACGCCAGGACCGTGGACAGCGTGCTcC
TGAACGGCTGCAAGCACCCCGTGGAGACACTGTATATCGA
CGAGGCCTTCGCCTGCCACGCCGGCACCCTGAGGGCCCTG
ATCGCCATCATCAGGCCCAAGAAGGCCGTGCTGTGCGGCG
ACCCCAAGCAGTGCGGCTTCTTCAACATGATGTGCCTGAA
GGTGCACTTCAACCACGAGATCTGCACCCAGGTGTTCCAC
AAGAGCATCAGCAGGCGGTGCACCAAGAGCGTGACCAGCG
TGGTGAGCACCCTGTTCTACGACAAGAAGATGAGGACCAC
CAACCCCAAGGAGACAAAGATCGTGATCGACACCACCGGC
AGCACCAAGCCCAAGCAGGACGACCTGATCCTGACCTGCT
TCAGGGGCTGGGTGAAGCAGCTGCAGATCGACTACAAGGG
CAACGAGATCATGACCGCCGCCGCTAGCCAGGGCCTGACC
AGGAAGGGCGTGTACGCCGTGAGGTACAAGGTGAACGAGA
ATCCCCTGTACGCCCCTACCAGCGAGCACGTGAACGTcCT
GCTGACCAGGACCGAGGACAGGATCGTGTGGAAGACCCTG
GCCGGCGACCCCTGGATCAAGACCCTGACCGCCAAGTACC
CCGGCAACTTCACCGCCACCATCGAGGAGTGGCAGGCCGA
GCACGACGCCATCATGAGGCACATCCTGGAGAGGCCCGAC
CCCACCGACGTGTTCCAGAACAAGGCCAACGTGTGCTGGG
CCAAGGCCCTGGTGCCCGTGCTGAAGACCGCCGGCATCGA
CATGACCACCGAGCAGTGGAACACCGTGGACTACTTCGAG
ACAGACAAGGCCCACAGCGCCGAGATCGTGCTGAACCAGC
TGTGCGTGAGGTTCTTCGGCCTGGACCTGGACAGCGGCCT
GTTCAGCGCCCCTACCGTGCCCCTGAGCATCAGGAACAAC
CACTGGGACAACAGCCCCAGCCCCAACATGTACGGCCTGA
ACAAGGAGGTGGTGAGGCAGCTGAGCAGGCGGTACCCTCA
GCTGCCCAGGGCCGTGGCCACCGGGCAGGGTGTACGACAT G
AACACCGGCACCCTGAGGAACTACGACCCCAGGATCAACC
TGGTGCCCGTGAACAGGCGGCTGCCaCACGCCCTGGTGCT
GCACCACAACGAGCACCCTCAGAGCGACTTCAGCAGCTTC
GTGAGCAAGCTGAAGGGCAGGACCGTGCTGGTGGTGGGCG
AGAAGCTGAGCGTGCCCGGCAAGATGGTGGACTGGCTGAG
CGACAGGCCCGAGGCCACCTTCCGGGCCAGGCTGGACCTG
GGCATCCCCGGCGACGTGCCCAAGTACGACATCATCTTCG
TGAACGTGAGGACCCCTTACAAGTACCACCACTACCAGCA
GTGCGAGGACCACGCCATCAAGCTGAGCATGCTGACCAAG
AAGGCCTGCCTGCACCTGAACCCCGGCGGCACCTGCGTGA
GCATCGGCTACGGCTACGCCGACAGGGCCAGCGAGAGCAT
CATCGGCGCCATCGCCAGGCTGTTCAAGTTCAGCAGGGTG
TGCAAGCCCAAGAGCAGCCTGGAGGAGACAGAGGTGCTGT
TCGTGTTCATCGGCTACGACCGGAAGGCCAGGACCCACAA
CCCCTACAAGCTGAGCAGCACCCTGACCAACATCTACACC
GGCAGCAGGCTGCACGAGGCCGGCTGCGCCCCTAGCTACC
ACGTGGTGAGGGGCGACATCGCCACCGCCACCGAGGGCGT
GATCATCAACGCCGCCAACAGCAAGGGCCAGCCCGGCGGC
GGGGTGTGCGGCGCCCTGTATAAGAAGTTCCCCGAGAGCT
TCGACCTGCAGCCCATCGAGGTGGGCAAGGCCAGGCTGGT

GAAGGGCGCCGCCAAGCACATCATCCACGCCGTGGGCCCC
AACTTCAACAAGGTGAGCGAGGTGGAGGGCGACAAGCAGC
TGGCCGAGGCCTACGAGAGCATCGCCAAGATCGTGAACGA
CAACAACTACAAGAGCGTGGCCATCCCTCTGCTGAGCACC
GGCATCTTCAGCGGCAACAAGGACAGGCTGACCCAGAGCC
TGAACCACCTGCTGACCGCCCTGGACACCACCGACGCCGA
CGTGGCCATCTACTGCAGGGACAAGAAGTGGGAGATGACC
CTGAAGGAGGCCGTGGCCAGGCGGGAGGCCGTGGAGGAGA
TCTGCATCAGCGACGACAGCAGCGTGACgGAGCCCGACGC
CGAGCTGGTGAGGGTGCACCCCAAGAGCAGCCTGGCCGGC
AGGAAGGGCTACAGCACCAGCGACGGCAAGACCTTCAGCT
ACCTGGAGGGCACCAAGTTCCACCAGGCCGCCAAGGACAT
CGCCGAGATCAACGCCATGTGGCCCGTGGCCACCGAGGCC
AACGAGCAGGTGTGCATGTATATCCTGGGCGAGAGCATGA
GCAGCATCAGGAGCAAGTGCCCCGTGGAGGAGAGCGAGGC
CAGCACCCCTCCCAGCACCCTGCCCTGCCTGTGCATCCAC
GCCATGACCCCTGAGAGGGTGCAGCGGCTGAAGGCCAGCA
GGCCCGAGCAGATCACCGTGTGCAGCAGCTTCCCTCTGCC
CAAGTACcGGATCACCGGCGTGCAGAAGATCCAGTGCAGC
CAGCCCATCCTGTTCAGCCCCAAGGTGCCCGCCTACATCC
ACCCCAGGAAGTACCTGGTGGAGACACCCCCCGTGGACGA
GACACCCGAGCCCAGCGCCGAGAACCAGAGCACCGAGGGC
ACCCCTGAGCAGCCTCCCCCTGATCACCGAGGACGAGACAA
GGACCAGGACgCCcGAGCCCATCATCATTGAGGAGGAAGA
G

GAGGACAGCATCAGCCTGCTGAGCGACGGCCCCACCCACC
AGGTGCTGCAGGTGGAGGCCGACATCCACGGCCCTCCCAG
CGTGAGCAGCTCCAGCTGGAGCATCCCTCACGCCAGCGAC
TTCGACGTGGACAGCCTGAGCATCCTGGACACCCTGGAGG
GCGCCAGCGTGACCAGCGGCGCCACCAGCGCCGAGACAAA
CAGCTACTTCGCCAAGAGCATGGAGTTCCTGGCCAGGCCC
GTGCCCGCCCCTAGGACCGTGTTCAGGAACCCTCCCCACC
CCGCCCCTAGGACCAGGACCCCTAGCCTGGCCCCTAGCAG
GGCCTGCAGCAGGACCAGCCTGGTGAGCACCCCTCCCGGC
GTGAACcGGGTGATCACCAGGGAGGAGCTGGAGGCCCTGA
CCCCTAGCAGGACCCCTAGCAGGAGCGTGAGCAGGACCAG
CCTGGTGAGCAACCCTCCCGGCGTGAACcGGGTGATCACC
AGGGAGGAGTTCGAGGCCTTCGTGGCCCAGCAGCAAAGGC
GGTTCGACGCCGGCGCCTACATCTTCAGCAGCGACACCGG
CCAGGGCCACCTGCAGCAGAAGTCCGTGAGGCAGACCGTG
CTGAGCGAGGTGGTcCTGGAGAGGACgGAGCTGGAGATCA
GCTACGCCCCTAGGCTGGACCAGGAGAAGGAGGAGCTGCT
GAGGAAGAAGCTGCAGCTGAACCCCACCCCTGCCAACAGG
AGCAGGTACCAGAGCAGGAAGGTGGAGAACATGAAGGCCA
TCACCGCCAGGCGGATCCTGCAGGGCCTGGGCCACTACCT
GAAGGCCGAGGGCAAGGTGGAGTGCTACAGGACCCTGCAC
CCCGTGCCCCTGTACTCCAGCTCCGTGAACAGGGCCTTCA
GCAGCCCCAAGGTGGCCGTGGAGGCCTGCAACGCCATGCT
GAAGGAGAACTTCCCCACCGTGGCCAGCTACTGCATCATC
CCCGAGTACGACGCCTACCTGGACATGGTGGACGGCGCCA

GCTGCTGCCTGGACACCGCCAGCTTCTGCCCCGCCAAGCT
GAGGAGCTTCCCCAAGAAGCACAGCTACCTGGAGCCCACC
ATCAGGAGCGCCGTGCCCAGCGCCATCCAGAACACCCTGC
AGAACGTGCTGGCCGCCGCTACCAAGAGGAACTGCAACGT
GACCCAGATGAGGGAGCTGCCCGTGCTGGACAGCGCCGCC
TTCAACGTGGAGTGCTTCAAGAAGTACGCCTGCAACAACG
AGTACTGGGAGACATTCAAGGAGAACCCCATCAGGCTGAC
CGAGGAGAACGTGGTGAACTACATCACCAAGCTGAAGGGC
CCCAAGGCCGCCGCTCTGTTCGCCAAGACCCACAACCTGA
ACATGCTcCAGGACATCCCTATGGACAGGTTCGTGATGGA
CCTGAAGAGGGACGTGAAGGTGACCCCTGGCACCAAGCAC
ACCGAGGAGAGGCCCAAGGTGCAGGTGATCCAGGCCGCCG
ACCCTCTGGCCACCGCCTACCTGTGCGGCATCCACAGGGA
GCTGGTGAGGCGGCTGAACGCCGTcCTGCTGCCCAACATC
CACACCCTGTTCGACATGAGCGCCGAGGACTTCGACGCCA
TCATCGCCGAGCACTTCCAGCCCGGCGACTGCGTGCTGGA
GACAGACATCGCCAGCTTCGACAAGAGCGAGGACGACGCT
ATGGCCCTGACCGCCCTGATGATCCTGGAGGACCTGGGCG
TGGACGCCGAGCTGCTGACCCTGATCGAGGCCGCCTTCGG
CGAGATCAGCAGCATCCACCTGCCCACCAAGACCAAGTTC
AAGTTCGGCGCCATGATGAAGTCCGGCATGTTCCTGACCC
TGTTCGTGAACACCGTGATCAACATCGTGATCGCCAGCAG
GGTGCTGCGGGAGAGGCTGACCGGCAGCCCCTGCGCCGCC
TTCATCGGCGACGACAACATCGTGAAGGGCGTGAAGTCCG
ACAAGCTGATGGCCGACAGGTGCGCCACCTGGCTGAACAT
GGAGGTGAAGATCATCGACGCCGTGGTGGGCGAGAAGGCC
CCTTACTTCTGCGGCGGCTTCATCCTGTGCGACAGCGTGA
CCGGCACCGCCTGCAGGGTGGCCGACCCTCTGAAGAGGCT
GTTCAAGCTGGGCAAGCCCCTGGCCGCCGACGACGAGCAC
GACGACGATAGGCGGAGGGCCCTGCACGAGGAGAGCACCA
GGTGGAACcGGGTGGGCATCCTGAGCGAGCTGTGCAAGGC
CGTGGAGAGCAGGTACGAGACAGTGGGCACCAGCATCATC
GTGATGGCCATGACCACCCTGGCCAGCAGCGTcAAGTCCT
TCAGCTACCTGAGGGGGGCCCCTATAACTCTCTACGGCTA
A

配列番号４３－遺伝子間領域（ｍＡＲＭ３１２４／配列番号４０の）

CCTGAATGGACTACGACATAGTCTAGTCCGCCAAGGCCGC
CACC

配列番号４４－３’ＵＴＲ（ｍＡＲＭ３１２４／配列番号４０の）、ポリＡあり

aCTCGAGTATGTTACGTGCAAAGGTGATTGTCACCCCCCG
AAAGACCATATTGTGACACACCCTCAGTATCACGCCCAAA
CATTTACAGCCGCGGTGTCAAAAACCGCGTGGACGTGGTT
AACATCCCTGCTGGGAGGATCAGCCGTAATTATTATAATT
GGCTTGGTGCTGGCTACTATTGTGGCCATGTACGTGCTGA
CCAACCAGAAACATAATTGAATACAGCAGCAATTGGCAAG
CTGCTTACATAGAACTCGCGGCGATTGGCATGCCGCCTTA
AAATTTTTATTTTATTTTTTCTTTTCTTTTCCGAATCGGA
TTTTGTTTTTAATATTTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAATctagAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

ＡＡＡＡＡＡＡＡａａａａａａａａａａａａａａａａａａａａ
配列番号４５－３’ＵＴＲ（ｍＡＲＭ３１２４／配列番号４０の）、ポリＡなし
ａＣＴＣＧＡＧＴＡＴＧＴＴＡＣＧＴＧＣＡＡＡＧＧＴＧＡＴＴＧＴＣＡＣＣＣＣＣＣＧ
ＡＡＡＧＡＣＣＡＴＡＴＴＧＴＧＡＣＡＣＡＣＣＣＴＣＡＧＴＡＴＣＡＣＧＣＣＣＡＡＡ
ＣＡＴＴＴＡＣＡＧＣＣＧＣＧＧＴＧＴＣＡＡＡＡＡＣＣＧＣＧＴＧＧＡＣＧＴＧＧＴＴ
ＡＡＣＡＴＣＣＣＴＧＣＴＧＧＧＡＧＧＡＴＣＡＧＣＣＧＴＡＡＴＴＡＴＴＡＴＡＡＴＴ
ＧＧＣＴＴＧＧＴＧＣＴＧＧＣＴＡＣＴＡＴＴＧＴＧＧＣＣＡＴＧＴＡＣＧＴＧＣＴＧＡ
ＣＣＡＡＣＣＡＧＡＡＡＣＡＴＡＡＴＴＧＡＡＴＡＣＡＧＣＡＧＣＡＡＴＴＧＧＣＡＡＧ
ＣＴＧＣＴＴＡＣＡＴＡＧＡＡＣＴＣＧＣＧＧＣＧＡＴＴＧＧＣＡＴＧＣＣＧＣＣＴＴＡ
ＡＡＡＴＴＴＴＴＡＴＴＴＴＡＴＴＴＴＴＴＣＴＴＴＴＣＴＴＴＴＣＣＧＡＡＴＣＧＧＡ
ＴＴＴＴＧＴＴＴＴＴＡＡＴＡＴＴＴＣＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡ
ＡＡＡＴｃｔａｇ
配列番号４６－導入遺伝子（核酸配列；ｍＡＲＭ３１２４／配列番号４０）
ＡＴＧＡＡＧＧＣＴＡＴＣＣＴＧＧＴＧＧＴＧＣＴＧＣＴＣＴＡＣＡＣＣＴＴＴＧＣＣＡ
ＣＡＧＣＣＡＡＴＧＣＴＧＡＣＡＣＣＣＴＧＴＧＴＡＴＴＧＧＣＴＡＣＣＡＴＧＣＣＡＡ
ＣＡＡＣＡＧＣＡＣＡＧＡＣＡＣＡＧＴＧＧＡＣＡＣＡＧＴＧＴＴＧＧＡＧＡＡＧＡＡＴ
ＧＴＧＡＣＡＧＴＧＡＣＣＣＡＣＴＣＴＧＴＧＡＡＣＣＴＧＴＴＧＧＡＧＧＡＣＡＡＡＣ
ＡＣＡＡＴＧＧＣＡＡＡＣＴＧＴＧＴＡＡＡＣＴＧＡＧＧＧＧＡＧＴＧＧＣＴＣＣＡＣＴ
ＧＣＡＣＣＴＧＧＧＣＡＡＧＴＧＴＡＡＣＡＴＴＧＣＴＧＧＣＴＧＧＡＴＴＣＴＧＧＧＣ
ＡＡＣＣＣＴＧＡＧＴＧＴＧＡＧＴＣＣＣＴＧＡＧＣＡＣＡＧＣＣＴＣＣＴＣＣＴＧＧＴ
ＣＣＴＡＣＡＴＴＧＴＧＧＡＧＡＣＡＣＣＡＴＣＣＴＣＴＧＡＣＡＡＴＧＧＣＡＣＴＴＧ
ＴＴＡＣＣＣＴＧＧＡＧＡＣＴＴＣＡＴＴＧＡＣＴＡＴＧＡＧＧＡＡＣＴＧＡＧＧＧＡＡ
ＣＡＡＣＴＴＴＣＣＴＣＴＧＴＧＴＣＣＴＣＣＴＴＴＧＡＧＡＧＧＴＴＴＧＡＧＡＴＴＴ
ＴＴＣＣＡＡＡＧＡＣＣＴＣＣＴＣＣＴＧＧＣＣＡＡＡＣＣＡＴＧＡＣＡＧＣＡＡＣＡＡ
ＧＧＧＡＧＴＧＡＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＴＣＣＡＣＡＴＧＣＴＧＧＡＧＣＣＡＡＧＴＣＣ
ＴＴＣＴＡＣＡＡＧＡＡＣＣＴＧＡＴＴＴＧＧＣＴＧＧＴＧＡＡＧＡＡＧＧＧＣＡＡＣＴ
ＣＣＴＡＣＣＣＡＡＡＡＣＴＧＡＧＣＡＡＧＴＣＣＴＡＣＡＴＣＡＡＴＧＡＣＡＡＧＧＧ
ＣＡＡＧＧＡＧＧＴＧＣＴＧＧＴＧＣＴＧＴＧＧＧＧＣＡＴＣＣＡＣＣＡＣＣＣＡＡＧＣ
ＡＣＣＴＣＴＧＣＴＧＡＣＣＡＡＣＡＧＴＣＣＣＴＣＴＡＣＣＡＧＡＡＴＧＣＴＧＡＣＧ
ＣＣＴＡＴＧＴＧＴＴＴＧＴＧＧＧＣＴＣＣＡＧＣＡＧＡＴＡＣＡＧＣＡＡＧＡＡＧＴＴ
ＣＡＡＧＣＣＴＧＡＧＡＴＴＧＣＣＡＴＣＡＧＡＣＣＡＡＡＧＧＴＧＡＧＧＧＡＴｃａｇ
ＧＡＧＧＧＣＡＧＧＡＴＧＡＡＣＴＡＣＴＡＣＴＧＧＡＣＣＣＴＧＧＴＧＧＡＡＣＣＴＧ
ＧＡＧＡＣＡＡＧＡＴＴＡＣＣＴＴＴＧＡＧＧＣＴＡＣＡＧＧＣＡＡＣＣＴＧＧＴＧＧＴ
ＧＣＣＡＡＧＡＴＡＴＧＣＣＴＴＴＧＣＴＡＴＧＧＡＧＡＧＧＡＡＴＧＣＴＧＧＣＴＣＴ
ＧＧＣＡＴＣＡＴＣＡＴＣＴＣＴＧＡＣＡＣＡＣＣＴＧＴＣＣＡＴＧＡＣＴＧＴＡＡＣＡ
ＣＣＡＣＴＴＧＴＣＡＧＡＣＡＣＣＡＡＡＧＧＧＡＧＣＣＡＴＣＡＡＣＡＣＣＴＣＣＣＴ
ＧＣＣＡＴＴＣＣＡＧＡＡＣＡＴＣＣＡＣＣＣＡＡＴＣＡＣＣＡＴＴＧＧＣＡＡＧＴＧＴ
ＣＣＡＡＡＡＴＡＴＧＴｃＡＡＧＡＧＣＡＣＣＡＡＡＣＴＧＡＧＡＣＴＧＧＣＴＡＣＡＧ
ＧＡＣＴＧＡＧＧＡＡＣＡＴＣＣＣＡＡＧＣＡＴＣＣＡＧＡＧＣＡＧＧＧＧＡＣＴＧＴＴ
ＴＧＧＡＧＣＣＡＴＴＧＣＴＧＧＣＴＴＣＡＴＴＧＡＧＧＧＡＧＧＣＴＧＧＡＣＡＧＧＧ
ＡＴＧＧＴＧＧＡＴＧＧＣＴＧＧＴＡＴＧＧＣＴＡＣＣＡＣＣＡＣＣＡＧＡＡＴＧＡＡＣ
ＡＧＧＧＣＴＣＴＧＧＣＴＡＴＧＣＴＧＣＴＧＡＣＣＴＧＡＡＡＡＧＣＡＣＣＣＡＧＡＡ
ＴＧＣＣＡＴＴＧＡＴＧＡＧＡＴＴＡＣＣＡＡＣＡＡＧＧＴＧＡＡＣＴＣＴＧＴＧＡＴＴ
ＧＡＧＡＡＧＡＴＧＡＡＣＡＣＣＣＡＧＴＴＣＡＣＡＧＣＡＧＴＧＧＧＣＡＡＧＧＡＧＴ
ＴＣＡＡＣＣＡＣＴＴＧＧＡＧＡＡＧＡＧＧＡＴＴＧＡＧＡＡＣＣＴＧＡＡＣＡＡＧＡＡ
ＧＧＴＧＧＡＴＧＡＴＧＧＣＴＴＣＣＴＧＧＡＣＡＴＣＴＧＧＡＣＣＴＡＣＡＡＴＧＣＴ
ＧＡＡＣＴＧＣＴＧＧＴＧＣＴＧＴＴＧＧＡＧＡＡＴＧＡＧＡＧＧＡＣＣＣＴＧＧＡＣＴ
ＡＣＣＡＴＧＡＣＡＧＣＡＡＴＧＴＧＡＡＧＡＡＣＣＴＣＴＡＴＧＡＧＡＡＧＧＴＧＡＧ
ＧＡＧＣＣＡＡＣＴＴＡＡＡＡＡＣＡＡＴＧＣＣＡＡＧＧＡＧＡＴＴＧＧＣＡＡＴＧＧＣ
ＴＧＴＴＴＴＧＡＧＴＴＣＴＡＣＣＡＣＡＡＧＴＧＴＧＡＣＡＡＣＡＣＴＴＧＴＡＴＧＧ

ＡＧＴＣＴＧＴＧＡＡＧＡＡＴＧＧＣＡＣＣＴＡＴＧＡＣＴＡＣＣＣＡＡＡＡＴＡＣＴＣ
ＴＧＡＧＧＡＧＧＣＴＡＡＡＣＴＧＡＡＣＡＧＧＧＡＧＧＡＧＡＴＴＧＡＴＧＧＡＧＴＧ
ＡＡＡＴＴＧＧＡＧＡＧＣＡＣＣＡＧＧＡＴＴＴＡＣＣＡＧＡＴＣＣＴＧＧＣＣＡＴＣＴ
ＡＣＡＧＣＡＣＣＧＴＧＧＣＣＡＧＣＡＧＣＣＴＧＧＴＧＣＴＧＧＴＧＧＴＧＡＧＣＣＴ
ＧＧＧＣＧＣＣＡＴＣＡＧＣＴＴＣＴＧＧＡＴＧＴＧＣＡＧＣＡＡＣＧＧＣＡＧＣＴＴＧ
ＣＡＧＴＧＣＡＧＧＡＴＣＴＧＣＡＴＣＴＡＡ

配列番号４７－導入遺伝子（アミノ酸配列；ｍＡＲＭ３１２４／配列番号４０）

ＭＫＡＩＬＶＶＬＬＹＴＦＡＴＡＮＡＤＴＬＣＩＧＹＨＡＮＮＳＴＤＴＶＤＴＶＬＥＫＮ
ＶＴＶＴＨＳＶＮＬＬＥＤＫＨＮＧＫＬＣＫＬＲＧＶＡＰＬＨＬＧＫＣＮＩＡＧＷＩＬＧ
ＮＰＥＣＥＳＬＳＴＡＳＳＷＳＹＩＶＥＴＰＳＳＤＮＧＴＣＹＰＧＤＦＩＤＹＥＥＬＲＥ
ＱＬＳＳＶＳＳＦＥＲＦＥＩＦＰＫＴＳＳＷＰＮＨＤＳＮＫＧＶＴＡＡＣＰＨＡＧＡＫＳ
ＦＹＫＮＬＩＷＬＶＫＫＧＮＳＹＰＫＬＳＫＳＹＩＮＤＫＧＫＥＶＬＶＬＷＧＩＨＨＰＳ
ＴＳＡＤＱＱＳＬＹＱＮＡＤＡＹＶＦＶＧＳＳＲＹＳＫＫＦＫＰＥＩＡＩＲＰＫＶＲＤＱ
ＥＧＲＭＮＹＹＷＴＬＶＥＰＧＤＫＩＴＦＥＡＴＧＮＬＶＶＰＲＹＡＦＡＭＥＲＮＡＧＳ
ＧＩＩＩＳＤＴＰＶＨＤＣＮＴＴＣＱＴＰＫＧＡＩＮＴＳＬＰＦＱＮＩＨＰＩＴＩＧＫＣ
ＰＫＹＶＫＳＴＫＬＲＬＡＴＧＬＲＮＩＰＳＩＱＳＲＧＬＦＧＡＩＡＧＦＩＥＧＧＷＴＧ
ＭＶＤＧＷＹＧＹＨＨＱＮＥＱＧＳＧＹＡＡＤＬＫＳＴＱＮＡＩＤＥＩＴＮＫＶＮＳＶＩ
ＥＫＭＮＴＱＦＴＡＶＧＫＥＦＮＨＬＥＫＲＩＥＮＬＮＫＫＶＤＤＧＦＬＤＩＷＴＹＮＡ
ＥＬＬＶＬＬＥＮＥＲＴＬＤＹＨＤＳＮＶＫＮＬＹＥＫＶＲＳＱＬＫＮＮＡＫＥＩＧＮＧ
ＣＦＥＦＹＨＫＣＤＮＴＣＭＥＳＶＫＮＧＴＹＤＹＰＫＹＳＥＥＡＫＬＮＲＥＥＩＤＧＶ
ＫＬＥＳＴＲＩＹＱＩＬＡＩＹＳＴＶＡＳＳＬＶＬＶＶＳＬＧＡＩＳＦＷＭＣＳＮＧＳＬ
ＱＣＲＩＣＩ

配列番号４８－ｍＡＲＭ３０３８（ｍＲＮＡ　ＨＡ（Ａ型／カリフォルニア／０７／２００９））

ＡＧＧＡＡＡＣＵＵＡＡＧＵＣＡＡＣＡＣＡＡＣＡＵＡＵＡＣＡＡＡＡＣＡＡＡＣＧＡＡ
ＵＣＵＣＡＡＧＣＡＡＵＣＡＡＧＣＡＵＵＣＵＡＣＵＵＣＵＡＵＵＧＣＡＧＣＡＡＵＵＵ
ＡＡＡＵＣＡＵＵＵＣＵＵＵＵＡＡＡＧＣＡＡＡＡＧＣＡＡＵＵＵＵＣＵＧＡＡＡＡＵＵ
ＵＵＣＡＣＣＡＵＵＵＡＣＧＡＡＣＧＡＵＡＧＣＣＡＣＣＡＵＧＡＡＧＧＣＵＡＵＣＣＵ
ＧＧＵＧＧＵＧＣＵＧＣＵＣＵＡＣＡＣＣＵＵＵＧＣＣＡＣＡＧＣＣＡＡＵＧＣＵＧＡＣ
ＡＣＣＣＵＧＵＧＵＡＵＵＧＧＣＵＡＣＣＡＵＧＣＣＡＡＣＡＡＣＡＧＣＡＣＡＧＡＣＡ
ＣＡＧＵＧＧＡＣＡＣＡＧＵＧＵＵＧＧＡＧＡＡＧＡＡＵＧＵＧＡＣＡＧＵＧＡＣＣＣＡ
ＣＵＣＵＧＵＧＡＡＣＣＵＧＵＵＧＧＡＧＧＡＣＡＡＡＣＡＣＡＡＵＧＧＣＡＡＡＣＵＧ
ＵＧＵＡＡＡＣＵＧＡＧＧＧＧＡＧＵＧＧＣＵＣＣＡＣＵＧＣＡＣＣＵＧＧＧＣＡＡＧＵ
ＧＵＡＡＣＡＵＵＧＣＵＧＧＣＵＧＧＡＵＵＣＵＧＧＧＣＡＡＣＣＣＵＧＡＧＵＧＵＧＡ
ＧＵＣＣＣＵＧＡＧＣＡＣＡＧＣＣＵＣＣＵＣＣＵＧＧＵＣＣＵＡＣＡＵＵＧＵＧＧＡＧ
ＡＣＡＣＣＡＵＣＣＵＣＵＧＡＣＡＡＵＧＧＣＡＣＵＵＧＵＵＡＣＣＣＵＧＧＡＧＡＣＵ
ＵＣＡＵＵＧＡＣＵＡＵＧＡＧＧＡＡＣＵＧＡＧＧＧＡＡＣＡＡＣＵＵＵＣＣＣＵＣＵＧＵ
ＧＵＣＣＵＣＣＵＵＵＧＡＧＡＧＧＵＵＵＧＡＧＡＵＵＵＵＵＣＣＡＡＡＧＡＣＣＵＣＣ
ＵＣＣＵＧＧＣＣＡＡＡＣＣＡＵＧＡＣＡＧＣＡＡＣＡＡＧＧＧＡＧＵＧＡＣＡＧＣＡＧ
ＣＣＵＧＵＣＣＡＣＡＵＧＣＵＧＧＡＧＣＣＡＡＧＵＣＣＵＵＣＵＡＣＡＡＧＡＡＣＣＵ
ＧＡＵＵＵＧＧＣＵＧＧＵＧＡＡＧＡＡＧＧＧＣＡＡＣＵＣＣＵＡＣＣＣＡＡＡＡＣＵＧ
ＡＧＣＡＡＧＵＣＣＵＡＣＡＵＣＡＡＵＧＡＣＡＡＧＧＧＣＡＡＧＧＡＧＧＵＧＣＵＧＧ
ＵＧＣＵＧＵＧＧＧＧＣＡＵＣＣＡＣＣＡＣＣＣＡＡＧＣＡＣＣＵＣＵＧＣＵＧＡＣＣＡ
ＡＣＡＧＵＣＣＣＵＣＵＡＣＣＡＧＡＡＵＧＣＵＧＡＣＧＣＣＵＡＵＧＵＧＵＵＵＧＵＧ
ＧＧＣＵＣＣＡＧＣＡＧＡＵＡＣＡＧＣＡＡＧＡＡＧＵＵＣＡＡＧＣＣＵＧＡＧＡＵＵＧ
ＣＣＡＵＣＡＧＡＣＣＡＡＡＧＧＵＧＡＧＧＧＡＵＣＡＧＧＡＧＧＧＣＡＧＧＡＵＧＡＡ
ＣＵＡＣＵＡＣＵＧＧＡＣＣＣＵＧＧＵＧＧＡＡＣＣＵＧＧＡＧＡＣＡＡＧＡＵＵＡＣＣ
ＵＵＵＧＡＧＧＣＵＡＣＡＧＧＣＡＡＣＣＵＧＧＵＧＧＵＧＣＣＡＡＧＡＵＡＵＧＣＣＵ
ＵＵＧＣＵＡＵＧＧＡＧＡＧＧＡＡＵＧＣＵＧＧＣＵＣＵＧＧＣＡＵＣＡＵＣＡＵＣＵＣ
ＵＧＡＣＡＣＡＣＣＵＧＵＣＣＡＵＧＡＣＵＧＵＡＡＣＡＣＣＡＣＵＵＧＵＣＡＧＡＣＡ

CCAAAGGGAGCCAUCAACACCUCCCUGCCAUUCCAGAACA
UCCACCCAAUCACCAUUGGCAAGUGUCCAAAAUAUGUCAA
GAGCACCAAACUGAGACUGGCUACAGGACUGAGGAACAUC
CCAAGCAUCCAGAGCAGGGGACUGUUUGGAGCCAUUGCUG
GCUUCAUUGAGGGAGGCUGGACAGGGAUGGUGGAUGGCUG
GUAUGGCUACCACCACCAGAAUGAACAGGGCUCUGGCUAU
GCUGCUGACCUGAAAAGCACCCAGAAUGCCAUUGAUGAGA
UUACCAACAAGGUGAACUCUGUGAUUGAGAAGAUGAACAC
CCAGUUCACAGCAGUGGGCAAGGAGUUCAACCACUUGGAG
AAGAGGAUUGAGAACCUGAACAAGAAGGUGGAUGAUGGCU
UCCUGGACAUCUGGACCUACAAUGCUGAACUGCUGGUGCU
GUUGGAGAAUGAGAGGACCCUGGACUACCAUGACAGCAAU
GUGAAGAACCUCUAUGAGAAGGUGAGGAGCCAACUUAAAA
ACAAUGCCAAGGAGAUUGGCAAUGGCUGUUUUGAGUUCUA
CCACAAGUGUGACAACACUUGUAUGGAGUCUGUGAAGAAU
GGCACCUAUGACUACCCAAAAUACUCUGAGGAGGCUAAAC
UGAACAGGGAGGAGAUUGAUGGAGUGAAAUUGGAGAGCAC
CAGGAUUUACCAGAUCCUGGCCAUCUACAGCACCGUGGCC
AGCAGCCUGGUGCUGGUGGUGAGCCUGGGCGCCAUCAGCU
UCUGGAUGUGCAGCAACGGCAGCUUGCAGUGCAGGAUCUG
CAUCUAAACUCGAGCUAGUGACUGACUAGGAUCUGGUUAC
CACUAAACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAA
GCUACAUAAUACCAACUUACACUUACAAAAUGUUGUCCCC
CAAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAA
GUUUCUUCACAUUCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

配列番号４９－５’ＵＴＲ（ｍＡＲＭ３０３８／配列番号４８の）

AGGAAACTTAAGTCAACACAACATATACAAAACAAACGAA
TCTCAAGCAATCAAGCATTCTACTTCTATTGCAGCAATTT
AAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAATT
TTCACCATTTACGAACGATAGCCACC

配列番号５０－３’ＵＴＲ（ｍＡＲＭ３０３８／配列番号４８の）、ポリＡあり

ACTCGAGCTAGTGACTGACTAGGATCTGGTTACCACTAAA
CCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTCTAAGCTACAT
AATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGTCCCCCAAAATG
TAGCCATTCGTATCTGCTCCTAATAAAAAGAAAGTTTCTT
CACATTCTAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

配列番号５１－３’ＵＴＲ（ｍＡＲＭ３０３８／配列番号４８の）、ポリＡなし

ACTCGAGCTAGTGACTGACTAGGATCTGGTTACCACTAAA
CCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTCTAAGCTACAT
AATACCAACTTACACTTACAAAATGTTGTCCCCCAAAATG
TAGCCATTCGTATCTGCTCCTAATAAAAAGAAAGTTTCTT
CACATTCTAG

配列番号５２－導入遺伝子（核酸配列；ｍＡＲＭ３０３８／配列番号４８）

AUGAAGGCUAUCCUGGUGGUGCUGCUCUACACCUUUGCCA
CAGCCAAUGCUGACACCCUGUGUAUUGGCUACCAUGCCAA
CAACAGCACAGACACAGUGGACACAGUGUUGGAGAAGAAU

GUGACAGUGACCCACUCUGUGAACCUGUUGGAGGACAAAC
ACAAUGGCAAACUGUGUAAACUGAGGGGAGUGGCUCCACU
GCACCUGGGCAAGUGUAACAUUGCUGGCUGGAUUCUGGGC
AACCCUGAGUGUGAGUCCCUGAGCACAGCCUCCUCCUGGU
CCUACAUUGUGGAGACACCAUCCUCUGACAAUGGCACUUG
UUACCCUGGAGACUUCAUUGACUAUGAGGAACUGAGGGAA
CAACUUUCCUCUGUGUCCUCCCUUUGAGAGGUUUGAGAUUU
UUCCAAAGACCUCCUCCUGGCCAAACCAUGACAGCAACAA
GGGAGUGACAGCAGCCUGUCCACAUGCUGGAGCCAAGUCC
UUCUACAAGAACCUGAUUUGGCUGGUGAAGAAGGGCAACU
CCUACCCAAAACUGAGCAAGUCCUACAUCAAUGACAAGGG
CAAGGAGGUGCUGGUGCUGUGGGGCAUCCACCACCCAAGC
ACCUCUGCUGACCAACAGUCCCUCUACCAGAAUGCUGACG
CCUAUGUGUUUGUGGGCUCCAGCAGAUACAGCAAGAAGUU
CAAGCCUGAGAAUUGCCAUCAGACCAAAGGUGAGGGAUcag
GAGGGCAGGAUGAACUACUACUGGACCCUGGUGGAACCUG
GAGACAAGAUUACCUUUGAGGCUACAGGCAACCCUGGUGGU
GCCAAGAUAUGCCUUUGCUAUGGAGAGGAAUGCUGGCUCU
GGCAUCAUCAUCUCUGACACACCUGUCCAUGACUGUAACA
CCACUUGUCAGACACCAAAGGGAGCCAUCAACACCUCCCU
GCCAUUCCAGAACAUCCACCCAAUCACCAUUGGCAAGUGU
CCAAAAUAUGUcAAGAGCACCAAACUGAGACUGGCUACAG
GACUGAGGAACAUCCCAAGCAUCCAGAGCAGGGGACUGUU
UGGAGCCAUUGCUGGCUUCAUUGAGGGAGGCUGGACAGGG
AUGGUGGAUGGCUGGUAUGGCUACCACCACCAGAAUGAAC
AGGGCUCUGGCUAUGCUGCUGACCUGAAAAGCACCCAGAA
UGCCAUUGAUGAGAUUACCAACAAGGUGAACUCUGUGAUU
GAGAAGAUGAACACCCAGUUCACAGCAGUGGGCAAGGAGU
UCAACCACUUGGAGAAGAGGAUUGAGAACCUGAACAAGAA
GGUGGAUGAUGGCUUCCUGGACAUCUGGACCUACAAUGCU
GAACUGCUGGUGCUGUUGGAGAAUGAGAGGACCCUGGACU
ACCAUGACAGCAAUGUGAAGAACCUCUAUGAGAAGGUGAG
GAGCCAACUUAAAAACAAUGCCAAGGAGAUUGGCAAUGGC
UGUUUUGAGUUCUACCACAAGUGUGACAACACUUGUAUGG
AGUCUGUGAAGAAUGGCACCUAUGACUACCCAAAAUACUC
UGAGGAGGCUAAACUGAACAGGGAGGAGAUUGAUGGAGUG
AAAUUGGAGAGCACCAGGAUUUACCAGAUCCUGGCCAUCU
ACAGCACCGUGGCCAGCAGCCUGGUGCUGGUGGUGAGCCU
GGGCGCCAUCAGCUUCUGGAUGUGCAGCAACGGCAGCUUG
CAGUGCAGGAUCUGCAUCUAA

配列番号５３－導入遺伝子（アミノ酸配列；ｍＡＲＭ３０３８／配列番号４８）

MKAILVVLLYTFATANADTLCIGYHANNSTDTVDTVLEKN
VTVTHSVNLLEDKHNGKLCKLRGVAPLHLGKCNIAGWILG
NPECESLSTASSWSYIVETPSSDNGTCYPGDFIDYEELRE
QLSSVSSFERFEIFPKTSSWPNHDSNKGVTAACPHAGAKS
FYKNLIWLVKKGNSYPKLSKSYINDKGKEVLVLWGIHHPS
TSADQQSLYQNADAYVFVGSSRYSKKFKPEIAIRPKVRDQ
EGRMNYYWTLVEPGDKITFEATGNLVVPRYAFAMERNAGS
GIIISDTPVHDCNTTCQTPKGAINTSLPFQNIHPITIGKC
PKYVKSTKLRLATGLRNIPSIQSRGLFGAIAGFIEGGWTG

M V D G W Y G Y H H Q N E Q G S G Y A A D L K S T Q N A I D E I T N K V N S V I
E K M N T Q F T A V G K E F N H L E K R I E N L N K K V D D G F L D I W T Y N A
E L L V L L E N E R T L D Y H D S N V K N L Y E K V R S Q L K N N A K E I G N G
C F E F Y H K C D N T C M E S V K N G T Y D Y P K Y S E E A K L N R E E I D G V
K L E S T R I Y Q I L A I Y S T V A S S L V L V V S L G A I S F W M C S N G S L
Q C R I C I *

配列番号５４－ｍｍｕ－ｍｉＲ－４５１ａ
Ａ Ａ Ａ Ｃ Ｃ Ｇ Ｕ Ｕ Ａ Ｃ Ｃ Ａ Ｕ Ｕ Ａ Ｃ Ｕ Ｇ Ａ Ｇ Ｕ Ｕ
配列番号５５－ｍｍｕ－ｍｉＲ－１９１－５ｐ
Ｃ Ａ Ａ Ｃ Ｇ Ｇ Ａ Ａ Ｕ Ｃ Ｃ Ｃ Ａ Ａ Ａ Ａ Ｇ Ｃ Ａ Ｇ Ｃ Ｕ Ｇ
配列番号５６－ｍｍｕ－ｍｉＲ－１８１ａ－５ｐ
Ａ Ａ Ｃ Ａ Ｕ Ｕ Ｃ Ａ Ａ Ｃ Ｇ Ｃ Ｕ Ｇ Ｕ Ｃ Ｇ Ｇ Ｕ Ｇ Ａ Ｇ Ｕ
配列番号５７－ｍｍｕ－ｍｉＲ－９９ｂ－５ｐ
Ｃ Ａ Ｃ Ｃ Ｃ Ｇ Ｕ Ａ Ｇ Ａ Ａ Ｃ Ｃ Ｇ Ａ Ｃ Ｃ Ｕ Ｕ Ｇ Ｃ Ｇ
配列番号５８－ｍｍｕ－ｍｉＲ－１０ａ－５ｐ
Ｕ Ａ Ｃ Ｃ Ｃ Ｕ Ｇ Ｕ Ａ Ｇ Ａ Ｕ Ｃ Ｃ Ｇ Ａ Ａ Ｕ Ｕ Ｕ Ｇ Ｕ Ｇ
配列番号５９－ｍｍｕ－ｍｉＲ－１０ｂ－５ｐ
Ｕ Ａ Ｃ Ｃ Ｃ Ｕ Ｇ Ｕ Ａ Ｇ Ａ Ａ Ｃ Ｃ Ｇ Ａ Ａ Ｕ Ｕ Ｕ Ｇ Ｕ Ｇ
配列番号６０－ｍｍｕ－ｍｉＲ－１９３ｂ－３ｐ
Ａ Ａ Ｃ Ｕ Ｇ Ｇ Ｃ Ｃ Ｃ Ａ Ｃ Ａ Ａ Ａ Ｇ Ｕ Ｃ Ｃ Ｃ Ｇ Ｃ Ｕ
配列番号６１－ｍｍｕ－ｍｉＲ－２２－３ｐ
Ａ Ａ Ｇ Ｃ Ｕ Ｇ Ｃ Ｃ Ａ Ｇ Ｕ Ｕ Ｇ Ａ Ａ Ｇ Ａ Ａ Ｃ Ｕ Ｇ Ｕ
配列番号６２－ｍｍｕ－ｍｉＲ－１２６ａ－５ｐ
Ｃ Ａ Ｕ Ｕ Ａ Ｕ Ｕ Ａ Ｃ Ｕ Ｕ Ｕ Ｕ Ｇ Ｇ Ｕ Ａ Ｃ Ｇ Ｃ Ｇ
配列番号６３－ｍｍｕ－ｍｉＲ－９２ａ－３ｐ
Ｕ Ａ Ｕ Ｕ Ｇ Ｃ Ａ Ｃ Ｕ Ｕ Ｇ Ｕ Ｃ Ｃ Ｃ Ｇ Ｇ Ｃ Ｃ Ｕ Ｇ
配列番号６４－ｍｍｕ－ｍｉＲ－１２５ａ－５ｐ
Ｕ Ｃ Ｃ Ｃ Ｕ Ｇ Ａ Ｇ Ａ Ｃ Ｃ Ｃ Ｕ Ｕ Ｕ Ａ Ａ Ｃ Ｃ Ｕ Ｇ Ｕ Ｇ Ａ
配列番号６５－ｍｍｕ－ｍｉＲ－３７８ａ－３ｐ
Ａ Ｃ Ｕ Ｇ Ｇ Ａ Ｃ Ｕ Ｕ Ｇ Ｇ Ａ Ｇ Ｕ Ｃ Ａ Ｇ Ａ Ａ Ｇ Ｇ
配列番号６６－ｍｍｕ－ｍｉＲ－１４３－３ｐ
Ｕ Ｇ Ａ Ｇ Ａ Ｕ Ｇ Ａ Ａ Ｇ Ｃ Ａ Ｃ Ｕ Ｇ Ｕ Ａ Ｇ Ｃ Ｕ Ｃ
配列番号６７－ｍｍｕ－ｌｅｔ－７ａ－５ｐ
Ｕ Ｇ Ａ Ｇ Ｇ Ｕ Ａ Ｇ Ｕ Ａ Ｇ Ｇ Ｕ Ｕ Ｇ Ｕ Ａ Ｕ Ａ Ｇ Ｕ Ｕ
配列番号６８－ｍｍｕ－ｌｅｔ－７ｂ－５ｐ
Ｕ Ｇ Ａ Ｇ Ｇ Ｕ Ａ Ｇ Ｕ Ａ Ｇ Ｇ Ｕ Ｕ Ｇ Ｕ Ｇ Ｕ Ｇ Ｇ Ｕ Ｕ
配列番号６９－ｍｍｕ－ｌｅｔ－７ｃ－５ｐ
Ｕ Ｇ Ａ Ｇ Ｇ Ｕ Ａ Ｇ Ｕ Ａ Ｇ Ｇ Ｕ Ｕ Ｇ Ｕ Ａ Ｕ Ｇ Ｇ Ｕ Ｕ
配列番号７０－ｍｍｕ－ｌｅｔ－７ｆ－５ｐ
Ｕ Ｇ Ａ Ｇ Ｇ Ｕ Ａ Ｇ Ｕ Ａ Ｇ Ａ Ｕ Ｕ Ｇ Ｕ Ａ Ｕ Ａ Ｇ Ｕ Ｕ
配列番号７１－ｍｍｕ－ｍｉＲ－１２６ｂ－３ｐ
Ｃ Ｇ Ｃ Ｇ Ｕ Ａ Ｃ Ｃ Ａ Ａ Ａ Ｇ Ｕ Ａ Ａ Ｕ Ａ Ａ Ｕ Ｇ Ｕ Ｇ
配列番号７２－ｍｍｕ－ｍｉＲ－４２３－３ｐ
Ａ Ｇ Ｃ Ｕ Ｃ Ｇ Ｇ Ｕ Ｃ Ｕ Ｇ Ａ Ｇ Ｇ Ｃ Ｃ Ｃ Ｃ Ｕ Ｃ Ａ Ｇ Ｕ
配列番号７３－ｍｍｕ－ｍｉＲ－３０ａ－５ｐ
Ｕ Ｇ Ｕ Ａ Ａ Ａ Ｃ Ａ Ｕ Ｃ Ｃ Ｕ Ｃ Ｇ Ａ Ｃ Ｕ Ｇ Ｇ Ａ Ａ Ｇ
配列番号７４－ｍｍｕ－ｍｉＲ－３０ｄ－５ｐ
Ｕ Ｇ Ｕ Ａ Ａ Ａ Ｃ Ａ Ｕ Ｃ Ｃ Ｃ Ｃ Ｇ Ａ Ｃ Ｕ Ｇ Ｇ Ａ Ａ Ｇ
配列番号７５－ｍｍｕ－ｍｉＲ－３０ｅ－５ｐ
Ｕ Ｇ Ｕ Ａ Ａ Ａ Ｃ Ａ Ｕ Ｃ Ｃ Ｕ Ｕ Ｇ Ａ Ｃ Ｕ Ｇ Ｇ Ａ Ａ Ｇ

配列番号７６－ｍｍｕ－ｍｉＲ－２６ａ－５ｐ
ＵＵＣＡＡＧＵＡＡＵＣＣＡＧＧＡＵＡＧＧＣＵ
配列番号７７－ｍｍｕ－ｍｉＲ－２７ｂ－３ｐ
ＵＵＣＡＣＡＧＵＧＧＣＵＡＡＧＵＵＣＵＧＣ
配列番号７８－ｍｍｕ－ｍｉＲ－１３３ａ－３ｐ．１
ＵＵＧＧＵＣＣＣＣＵＵＣＡＡＣＣＡＧＣＵＧ
配列番号７９－ｍｍｕ－ｍｉＲ－１３３ａ－３ｐ．２
ＵＵＵＧＧＵＣＣＣＣＵＵＣＡＡＣＣＡＧＣＵＧ
配列番号８０－ｈｓａ－ｍｉＲ－４８６－５ｐ
ＵＣＣＵＧＵＡＣＵＧＡＧＣＵＧＣＣＣＣＧＡＧ
配列番号８１－ｈｓａ－ｍｉＲ－４８６－３ｐ
ＣＧＧＧＧＣＡＧＣＵＣＡＧＵＡＣＡＧＧＡＵ
配列番号８２－ｈｓａ－ｍｉＲ－４５１ａ
ＡＡＡＣＣＧＵＵＡＣＣＡＵＵＡＣＵＧＡＧＵＵ
配列番号８３－ｈｓａ－ｍｉＲ－４２３－３ｐ
ＡＧＣＵＣＧＧＵＣＵＧＡＧＧＣＣＣＣＵＣＡＧＵ
配列番号８４－ｈｓａ－ｍｉＲ－３７８ａ－３ｐ
ＡＣＵＧＧＡＣＵＵＧＧＡＧＵＣＡＧＡＡＧＧＣ
配列番号８５－ｈｓａ－ｍｉＲ－１９３ｂ－３ｐ
ＡＡＣＵＧＧＣＣＣＵＣＡＡＡＧＵＣＣＣＧＣＵ
配列番号８６－ｈｓａ－ｍｉＲ－１９１－５ｐ
ＣＡＡＣＧＧＡＡＵＣＣＣＡＡＡＡＧＣＡＧＣＵＧ
配列番号８７－ｈｓａ－ｍｉＲ－１８１ａ－５ｐ
ＡＡＣＡＵＵＣＡＡＣＧＣＵＧＵＣＧＧＵＧＡＧＵ
配列番号８８－ｈｓａ－ｍｉＲ－１４３－３ｐ
ＵＧＡＧＡＵＧＡＡＧＣＡＣＵＧＵＡＧＣＵＣ
配列番号８９－ｈｓａ－ｍｉＲ－１３３ａ－３ｐ．２
ＵＵＵＧＧＵＣＣＣＣＵＵＣＡＡＣＣＡＧＣＵＧ
配列番号９０－ｈｓａ－ｍｉＲ－１３３ａ－３ｐ．１
ＵＵＧＧＵＣＣＣＣＵＵＣＡＡＣＣＡＧＣＵＧ
配列番号９１－ｈｓａ－ｍｉＲ－１２５ａ－５ｐ
ＵＣＣＣＵＧＡＧＡＣＣＣＵＵＵＡＡＣＣＵＧＵＧＡ
配列番号９２－ｈｓａ－ｍｉＲ－１０１－３ｐ．２
ＧＵＡＣＡＧＵＡＣＵＧＵＧＡＵＡＡＣＵＧＡ
配列番号９３－ｈｓａ－ｍｉＲ－１０１－３ｐ．１
ＵＡＣＡＧＵＡＣＵＧＵＧＡＵＡＡＣＵＧＡＡ
配列番号９４－ｈｓａ－ｍｉＲ－９９ｂ－５ｐ
ＣＡＣＣＣＧＵＡＧＡＡＣＣＧＡＣＣＵＵＧＣＧ
配列番号９５－ｈｓａ－ｍｉＲ－３０ａ－５ｐ
ＵＧＵＡＡＡＣＡＵＣＣＵＣＧＡＣＵＧＧＡＡＧ
配列番号９６－ｈｓａ－ｍｉＲ－３０ｄ－５ｐ
ＵＧＵＡＡＡＣＡＵＣＣＣＣＧＡＣＵＧＧＡＡＧ
配列番号９７－ｈｓａ－ｍｉＲ－３０ｅ－５ｐ
ＵＧＵＡＡＡＣＡＵＣＣＵＵＧＡＣＵＧＧＡＡＧ
配列番号９８－ｈｓａ－ｍｉＲ－２７ｂ－３ｐ
ＵＵＣＡＣＡＧＵＧＧＣＵＡＡＧＵＵＣＵＧＣ
配列番号９９－ｈｓａ－ｍｉＲ－２６ａ－５ｐ
ＵＵＣＡＡＧＵＡＡＵＣＣＡＧＧＡＵＡＧＧＣＵ
配列番号１００－ｈｓａ－ｍｉＲ－９２ａ－３ｐ
ＵＡＵＵＧＣＡＣＵＵＧＵＣＣＣＧＧＣＣＵＧＵ

配列番号１０１－ｈｓａ－ｍｉＲ－２２－３ｐ
ＡＡＧＣＵＧＣＣＡＧＵＵＧＡＡＧＡＡＣＵＧＵ
配列番号１０２－ｈｓａ－ｍｉＲ－１０ａ－５ｐ
ＵＡＣＣＣＵＧＵＡＧＡＵＣＣＧＡＡＵＵＵＧＵＧ
配列番号１０３－ｈｓａ－ｍｉＲ－１０ｂ－５ｐ
ＵＡＣＣＣＵＧＵＡＧＡＡＣＣＧＡＡＵＵＵＧＵＧ
配列番号１０４－ｈｓａ－ｌｅｔ－７ａ－５ｐ
ＵＧＡＧＧＵＡＧＵＡＧＧＵＵＧＵＡＵＡＧＵＵ
配列番号１０５－ｈｓａ－ｌｅｔ－７ｂ－５ｐ
ＵＧＡＧＧＵＡＧＵＡＧＧＵＵＧＵＧＵＧＧＵＵ
配列番号１０６－ｈｓａ－ｌｅｔ－７ｃ－５ｐ
ＵＧＡＧＧＵＡＧＵＡＧＧＵＵＧＵＡＵＧＧＵＵ
配列番号１０７－ｈｓａ－ｌｅｔ－７ｆ－５ｐ
ＵＧＡＧＧＵＡＧＵＡＧＡＵＵＧＵＡＵＡＧＵＵ
配列番号１０８－ｍｍｕ－ｍｉＲ－１９１－５ｐ
ＣＡＡＣＧＧＡＡＵＣＣＣＡＡＡＡＧＣＡＧＣＵＧ
配列番号１０９－ｍｍｕ－ｍｉＲ－１８１ａ－５ｐ
ＡＡＣＡＵＵＣＡＡＣＧＣＵＧＵＣＧＧＵＧＡＧＵ
配列番号１１０－ｍｍｕ－ｍｉＲ－１８１ｂ－５ｐ
ＡＡＣＡＵＵＣＡＵＵＧＣＵＧＵＣＧＧＵＧＧＧＵ
配列番号１１１－ｍｍｕ－ｍｉＲ－９９ｂ－５ｐ
ＣＡＣＣＣＧＵＡＧＡＡＣＣＧＡＣＣＵＵＧＣＧ
配列番号１１２－ｍｍｕ－ｍｉＲ－１０ａ－５ｐ
ＵＡＣＣＣＵＧＵＡＧＡＵＣＣＧＡＡＵＵＵＧＵＧ
配列番号１１３－ｍｍｕ－ｍｉＲ－２９ａ－３ｐ
ＵＡＧＣＡＣＣＡＵＣＵＧＡＡＡＵＣＧＧＵＵＡ
配列番号１１４－ｍｍｕ－ｍｉＲ－１６－５ｐ
ＵＡＧＣＡＧＣＡＣＧＵＡＡＡＵＡＵＵＧＧＣＧ
配列番号１１５－ｍｍｕ－ｍｉＲ－２２－３ｐ
ＡＡＧＣＵＧＣＣＡＧＵＵＧＡＡＧＡＡＣＵＧＵ
配列番号１１６－ｍｍｕ－ｍｉＲ－２１ａ－５ｐ
ＵＡＧＣＵＵＡＵＣＡＧＡＣＵＧＡＵＧＵＵＧＡ
配列番号１１７－ｍｍｕ－ｍｉＲ－１４２ａ－５ｐ
ＣＡＵＡＡＡＧＵＡＧＡＡＡＧＣＡＣＵＡＣＵ
配列番号１１８－ｍｍｕ－ｍｉＲ－２５－３ｐ
ＣＡＵＵＧＣＡＣＵＵＧＵＣＵＣＧＧＵＣＵＧＡ
配列番号１１９－ｍｍｕ－ｍｉＲ－９２ａ－３ｐ
ＵＡＵＵＧＣＡＣＵＵＧＵＣＣＣＧＧＣＣＵＧ
配列番号１２０－ｍｍｕ－ｍｉＲ－１４８ａ－３ｐ
ＵＣＡＧＵＧＣＡＣＵＡＣＡＧＡＡＣＵＵＵＧＵ
配列番号１２１－ｍｍｕ－ｍｉＲ－３７８ａ－３ｐ
ＡＣＵＧＧＡＣＵＵＧＧＡＧＵＣＡＧＡＡＧＧ
配列番号１２２－ｍｍｕ－ｍｉＲ－１４６ｂ－５ｐ
ＵＧＡＧＡＡＣＵＧＡＡＵＵＣＣＡＵＡＧＧＣＵ
配列番号１２３－ｍｍｕ－ｍｉＲ－２７ｂ－５ｐ
ＡＧＡＧＣＵＵＡＧＣＵＧＡＵＵＧＧＵＧＡＡＣ
配列番号１２４－ｍｍｕ－ｌｅｔ－７ａ－５ｐ
ＵＧＡＧＧＵＡＧＵＡＧＧＵＵＧＵＡＵＡＧＵＵ
配列番号１２５－ｍｍｕ－ｌｅｔ－７ｆ－５ｐ
ＵＧＡＧＧＵＡＧＵＡＧＡＵＵＧＵＡＵＡＧＵＵ

配列番号１２６－ｍｍｕ－ｌｅｔ－７ｇ－５ｐ
ＵＧＡＧＧＵＡＧＵＡＧＵＵＵＧＵＡＣＡＧＵＵ
配列番号１２７－ｍｍｕ－ｌｅｔ－７ｉ－５ｐ
ＵＧＡＧＧＵＡＧＵＡＧＵＵＵＧＵＧＣＵＧＵＵ
配列番号１２８－ｍｍｕ－ｍｉＲ－１０３－３ｐ
ＡＧＣＡＧＣＡＵＵＧＵＡＣＡＧＧＧＣＵＡＵＧＡ
配列番号１２９－ｍｍｕ－ｍｉＲ－２２１－３ｐ
ＡＧＣＵＡＣＡＵＵＧＵＣＵＧＣＵＧＧＧＵＵＵＣ
配列番号１３０－ｍｍｕ－ｍｉＲ－２２２－３ｐ
ＡＧＣＵＡＣＡＵＣＵＧＧＣＵＡＣＵＧＧＧＵ
配列番号１３１－ｍｍｕ－ｍｉＲ－２４－３ｐ
ＵＧＧＣＵＣＡＧＵＵＣＡＧＣＡＧＧＡＡＣＡＧ
配列番号１３２－ｍｍｕ－ｍｉＲ－２７ａ－５ｐ
ＡＧＧＧＣＵＵＡＧＣＵＧＣＵＵＧＵＧＡＧＣＡ
配列番号１３３－ｍｍｕ－ｍｉＲ－３０ｄ－５ｐ
ＵＧＵＡＡＡＣＡＵＣＣＣＣＧＡＣＵＧＧＡＡＧ
配列番号１３４－ｍｍｕ－ｍｉＲ－２２３－３ｐ
ＵＧＵＣＡＧＵＵＵＧＵＣＡＡＡＵＡＣＣＣＣＡ
配列番号１３５－ｍｍｕ－ｍｉＲ－２２３－５ｐ
ＣＧＵＧＵＡＵＵＵＧＡＣＡＡＧＣＵＧＡＧＵＵＧ
配列番号１３６－ｍｍｕ－ｍｉＲ－１５５－５ｐ
ＵＵＡＡＵＧＣＵＡＡＵＵＧＵＧＡＵＡＧＧＧＧＵ
配列番号１３７－ｍｍｕ－ｍｉＲ－２６ａ－５ｐ
ＵＵＣＡＡＧＵＡＡＵＣＣＡＧＧＡＵＡＧＧＣＵ
配列番号１３８－ｍｍｕ－ｍｉＲ－２６ｂ－５ｐ
ＵＵＣＡＡＧＵＡＡＵＵＣＡＧＧＡＵＡＧＧＵ
配列番号１３９－ｍｍｕ－ｍｉＲ－２７ａ－３ｐ
ＵＵＣＡＣＡＧＵＧＧＣＵＡＡＧＵＵＣＣＧＣ
配列番号１４０－ｍｍｕ－ｍｉＲ－２７ｂ－３ｐ
ＵＵＣＡＣＡＧＵＧＧＣＵＡＡＧＵＵＣＵＧＣ
配列番号１４１－ｈｓａ－ｍｉＲ－４２３－５ｐ
ＵＧＡＧＧＧＧＣＡＧＡＧＡＧＣＧＡＧＡＣＵＵＵ
配列番号１４２－ｈｓａ－ｍｉＲ－４２３－３ｐ
ＡＧＣＵＣＧＧＵＣＵＧＡＧＧＣＣＣＣＵＣＡＧＵ
配列番号１４３－ｈｓａ－ｍｉＲ－３７８ａ－３ｐ
ＡＣＵＧＧＡＣＵＵＧＧＡＧＵＣＡＧＡＡＧＧＣ
配列番号１４４－ｈｓａ－ｍｉＲ－３４２－３ｐ
ＵＣＵＣＡＣＡＣＡＧＡＡＡＵＣＧＣＡＣＣＣＧＵ
配列番号１４５－ｈｓａ－ｍｉＲ－２２３－５ｐ
ＣＧＵＧＵＡＵＵＵＧＡＣＡＡＧＣＵＧＡＧＵＵ
配列番号１４６－ｈｓａ－ｍｉＲ－２２３－３ｐ
ＵＧＵＣＡＧＵＵＵＧＵＣＡＡＡＵＡＣＣＣＣＡ
配列番号１４７－ｈｓａ－ｍｉＲ－１９１－５ｐ
ＣＡＡＣＧＧＡＡＵＣＣＣＡＡＡＡＧＣＡＧＣＵＧ
配列番号１４８－ｈｓａ－ｍｉＲ－１８６－５ｐ
ＣＡＡＡＧＡＡＵＵＣＵＣＣＵＵＵＵＧＧＧＣＵ
配列番号１４９－ｈｓａ－ｍｉＲ－１８１ａ－５ｐ
ＡＡＣＡＵＵＣＡＡＣＧＣＵＧＵＣＧＧＵＧＡＧＵ
配列番号１５０－ｈｓａ－ｍｉＲ－１４６ｂ－５ｐ
ＵＧＡＧＡＡＣＵＧＡＡＵＵＣＣＡＵＡＧＧＣＵ

配列番号１５１－ｈｓａ－ｍｉＲ－１４２－５ｐ
ＣＡＵＡＡＡＧＵＡＧＡＡＡＧＣＡＣＵＡＣＵ
配列番号１５２－ｈｓａ－ｍｉＲ－１４２－３ｐ．２
ＧＵＡＧＵＧＵＵＵＣＣＵＡＣＵＵＵＡＵＧＧＡ
配列番号１５３－ｈｓａ－ｍｉＲ－１４２－３ｐ．１
ＵＧＵＡＧＵＧＵＵＵＣＣＵＡＣＵＵＵＡＵＧＧＡ
配列番号１５４－ｈｓａ－ｍｉＲ－１４０－３ｐ．２
ＵＡＣＣＡＣＡＧＧＧＵＡＧＡＡＣＣＡＣＧＧ
配列番号１５５－ｈｓａ－ｍｉＲ－１４０－３ｐ．１
ＡＣＣＡＣＡＧＧＧＵＡＧＡＡＣＣＡＣＧＧＡＣ
配列番号１５６－ｈｓａ－ｍｉＲ－１０３ａ－３ｐ
ＡＧＣＡＧＣＡＵＵＧＵＡＣＡＧＧＧＣＵＡＵＧＡ
配列番号１５７－ｈｓａ－ｍｉＲ－１０７
ＡＧＣＡＧＣＡＵＵＧＵＡＣＡＧＧＧＣＵＡＵＣＡ
配列番号１５８－ｈｓａ－ｍｉＲ－３０ａ－５ｐ
ＵＧＵＡＡＡＣＡＵＣＣＵＣＧＡＣＵＧＧＡＡＧ
配列番号１５９－ｈｓａ－ｍｉＲ－３０ｃ－５ｐ
ＵＧＵＡＡＡＣＡＵＣＣＵＡＣＡＣＵＣＵＣＡＧＣ
配列番号１６０－ｈｓａ－ｍｉＲ－３０ｄ－５ｐ
ＵＧＵＡＡＡＣＡＵＣＣＣＣＧＡＣＵＧＧＡＡＧ
配列番号１６１－ｈｓａ－ｍｉＲ－３０ｅ－５ｐ
ＵＧＵＡＡＡＣＡＵＣＣＵＵＧＡＣＵＧＧＡＡＧ
配列番号１６２－ｈｓａ－ｍｉＲ－２８－３ｐ
ＣＡＣＵＡＧＡＵＵＧＵＧＡＧＣＵＣＣＵＧＧＡ
配列番号１６３－ｈｓａ－ｍｉＲ－２７ｂ－５ｐ
ＡＧＡＧＣＵＵＡＧＣＵＧＡＵＵＧＧＵＧＡＡＣ
配列番号１６４－ｈｓａ－ｍｉＲ－２７ａ－５ｐ
ＡＧＧＧＣＵＵＡＧＣＵＧＣＵＵＧＵＧＡＧＣＡ
配列番号１６５－ｈｓａ－ｍｉＲ－２７ａ－３ｐ
ＵＵＣＡＣＡＧＵＧＧＣＵＡＡＧＵＵＣＣＧＣ
配列番号１６６－ｈｓａ－ｍｉＲ－２７ｂ－３ｐ
ＵＵＣＡＣＡＧＵＧＧＣＵＡＡＧＵＵＣＵＧＣ
配列番号１６７－ｈｓａ－ｍｉＲ－２６ａ－５ｐ
ＵＵＣＡＡＧＵＡＡＵＣＣＡＧＧＡＵＡＧＧＣＵ
配列番号１６８－ｈｓａ－ｍｉＲ－２６ｂ－５ｐ
ＵＵＣＡＡＧＵＡＡＵＵＣＡＧＧＡＵＡＧＧＵ
配列番号１６９－ｈｓａ－ｍｉＲ－２５－３ｐ
ＣＡＵＵＧＣＡＣＵＵＧＵＣＵＣＧＧＵＣＵＧＡ
配列番号１７０－ｈｓａ－ｍｉＲ－９２ａ－３ｐ
ＵＡＵＵＧＣＡＣＵＵＧＵＣＣＣＧＧＣＣＵＧＵ
配列番号１７１－ｈｓａ－ｍｉＲ－２４－３ｐ
ＵＧＧＣＵＣＡＧＵＵＣＡＧＣＡＧＧＡＡＣＡＧ
配列番号１７２－ｈｓａ－ｍｉＲ－２２－３ｐ
ＡＡＧＣＵＧＣＣＡＧＵＵＧＡＡＧＡＡＣＵＧＵ
配列番号１７３－ｈｓａ－ｍｉＲ－２１－５ｐ
ＵＡＧＣＵＵＡＵＣＡＧＡＣＵＧＡＵＧＵＵＧＡ
配列番号１７４－ｈｓａ－ｍｉＲ－２１－３ｐ
ＣＡＡＣＡＣＣＡＧＵＣＧＡＵＧＧＧＣＵＧＵ
配列番号１７５－ｈｓａ－ｍｉＲ－１６－５ｐ
ＵＡＧＣＡＧＣＡＣＧＵＡＡＡＵＡＵＵＧＧＣＧ

配列番号１７６－ｈｓａ－ｌｅｔ－７ａ－５ｐ
ＵＧＡＧＧＵＡＧＵＡＧＧＵＵＧＵＡＵＡＧＵＵ
配列番号１７７－ｈｓａ－ｌｅｔ－７ｂ－５ｐ
ＵＧＡＧＧＵＡＧＵＡＧＧＵＵＧＵＧＵＧＧＵＵ
配列番号１７８－ｈｓａ－ｌｅｔ－７ｃ－５ｐ
ＵＧＡＧＧＵＡＧＵＡＧＧＵＵＧＵＡＵＧＧＵＵ
配列番号１７９－ｈｓａ－ｌｅｔ－７ｄ－５ｐ
ＡＧＡＧＧＵＡＧＵＡＧＧＵＵＧＣＡＵＡＧＵＵ
配列番号１８０－ｈｓａ－ｌｅｔ－７ｅ－５ｐ
ＵＧＡＧＧＵＡＧＧＡＧＧＵＵＧＵＡＵＡＧＵＵ
配列番号１８１－ｈｓａ－ｌｅｔ－７ｆ－５ｐ
ＵＧＡＧＧＵＡＧＵＡＧＡＵＵＧＵＡＵＡＧＵＵ
配列番号１８２－ｈｓａ－ｌｅｔ－７ｇ－５ｐ
ＵＧＡＧＧＵＡＧＵＡＧＵＵＵＧＵＡＣＡＧＵＵ
配列番号１８３－ｈｓａ－ｌｅｔ－７ｉ－５ｐ
ＵＧＡＧＧＵＡＧＵＡＧＵＵＵＧＵＧＣＵＧＵＵ
配列番号１８４－ｈｓａ－ｍｉＲ－９８－５ｐ
ＵＧＡＧＧＵＡＧＵＡＡＧＵＵＧＵＡＵＵＧＵＵ
配列番号１８５－ｎｓＰ１～４のコドン最適化領域（ヌクレオチド４６３～ヌクレオチド７４５５）
ＧＣＣＧＴＧＧＡＣＧＧＣＣＣＡＣＣＡＧＣＣＴＧＴＡＣＣＡＣＣＡＧＧＣＣＡＡＣＡ
ＡＧＧＧＣＧＴＧＡＧＧＧＴＧＧＣＣＴＡＣＴＧＧＡＴＣＧＧＣＴＴＣＧＡＣＡＣＣＡＣ
ＡＣＣＣＴＴＣＡＴＧＴＴＣＡＡＧＡＡＣＣＴＧＧＣＣＧＧＣＧＣＣＴＡＣＣＣＣＡＧＣ
ＴＡＣＡＧＣＡＣＣＡＡＣＴＧＧＧＣＣＧＡＣＧＡＧＡＣＡＧＴＧＣＴＧＡＣＣＧＣＣＡ
ＧＧＡＡＣＡＴＣＧＧＣＣＴＧＴＧＣＡＧＣＡＧＣＧＡＣＧＴＧＡＴＧＧＡＧＡＧＧＡＧ
ＣＣＧＧＡＧＧＧＧＣＡＴＧＡＧＣＡＴＣＣＴＧＡＧＧＡＡＧＡＡＧＴＡＣＣＴＧＡＡＧ
ＣＣＣＡＧＣＡＡＣＡＡＣＧＴＧＣＴＧＴＴＣＡＧＣＧＴＧＧＧＣＡＧＣＡＣＣＡＴＣＴ
ＡＣＣＡＣＧＡＧＡＡＧＡＧＧＧＡＣＣＴＧＣＴＧＡＧＧＡＧＣＴＧＧＣＡＣＣＴＧＣＣ
ＣＡＧＣＧＴＧＴＴＣＣＡＣＣＴＧＡＧＧＧＧＣＡＡＧＣＡＧＡＡＣＴＡＣＡＣＣＴＧＣ
ＡＧＧＴＧＣＧＡＧＡＣＡＡＴＣＧＴＧＡＧＣＴＧＣＧＡＣＧＧＣＴＡＣＧＴＧＧＴＧＡ
ＡＧＡＧＧＡＴＣＧＣＣＡＴＣＡＧＣＣＣＣＧＧＣＣＴＧＴＡＣＧＧＣＡＡＧＣＣＣＡＧ
ＣＧＧＣＴＡＣＧＣＣＧＣＣＡＣＣＡＴＧＣＡＣＡＧＧＧＡＧＧＧＣＴＴＣＣＴＧＴＧＣ
ＴＧＣＡＡＧＧＴＧＡＣＣＧＡＣＡＣＣＣＴＧＡＡＣＧＧＣＧＡＧＡＧＧＧＴＧＡＧＣＴ
ＴＣＣＣＣＧＴＧＴＧＣＡＣＣＴＡＣＧＴＧＣＣＣＧＣＣＡＣＣＣＴＧＴＧＣＧＡＣＣＡ
ＧＡＴＧＡＣＣＧＧＣＡＴＣＣＴＧＧＣＣＡＣＣＧＡＣＧＴＧＡＧＣＧＣＣＧＡＣＧＡＣ
ＧＣＣＣＡＧＡＡＧＣＴＧＣＴＧＧＴＧＧＧＣＣＴＧＡＡＣＣＡＧＡＧＧＡＴＣＧＴＧＧ
ＴＧＡＡＣＧＧＣＡＧＧＡＣＣＣＡＧＡＧＧＡＡＣＡＣＣＡＡＣＡＣＣＡＴＧＡＡＧＡＡ
ＣＴＡＣＣＴＧＣＴＧＣＣＣＧＴＧＧＴＧＧＣＣＣＡＧＧＣＣＴＴＣＧＣＣＡＧＧＴＧＧ
ＧＣＣＡＡＧＧＡＧＴＡＣＡＡＧＧＡＧＧＡＣＣＡＧＧＡＧＧＡＣＧＡＧＡＧＧＣＣＣＣ
ＴＧＧＧＣＣＴＧＡＧＧＧＡＣＡＧＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＡＴＧＧＧＣＴＧＣＴＧＣＴＧ
ＧＧＣＣＴＴＣＡＧＧＣＧＧＣＡＣＡＡＧＡＴＣＡＣＣＡＧＣＡＴＣＴＡＣＡＡＧＡＧＧ
ＣＣＣＧＡＣＡＣＣＣＡＧＡＣＣＡＴＣＡＴＣＡＡＧＧＴＧＡＡＣＡＧＣＧＡＣＴＴＣＣ
ＡＣＡＧＣＴＴＣＧＴＧＣＴＧＣＣＣＡＧＧＡＴＣＧＧＣＡＧＣＡＡＣＡＣＣＣＴＧＧＡ
ＧＡＴＣＧＧＣＣＴＧＡＧＧＡＣＣＣＧＧＡＴＣＡＧＧＡＡＧＡＴＧＣＴＧＧＡＧＧＡＧ
ＣＡＣＡＡＧＧＡＧＣＣＣＡＧＣＣＣＴＣＴＧＡＴＣＡＣＣＧＣＣＧＡＧＧＡＣＧＴＧＣ
ＡＧＧＡＧＧＣＣＡＡＧＴＧＣＧＣＣＧＣＣＧＡＣＧＡＧＧＣＣＡＡＧＧＡＧＧＴＧＡＧ
ＧＧＡＧＧＣＣＧＡＧＧＡＧＣＴＧＡＧＧＧＣＣＧＣＣＣＴＧＣＣＴＣＣＣＣＴＧＧＣＣ
ＧＣＣＧＡＣＧＴＧＧＡＧＧＡＧＣＣＣＡＣＣＣＴＧＧＡＧＧＣＣＧＡＣＧＴＧＧＡＣＣ
ＴＧＡＴＧＣＴＧＣＡＧＧＡＧＧＣＣＧＧＣＧＣＣＧＧＣＡＧＣＧＴＧＧＡＧＡＣＡＣＣ
ＣＡＧＧＧＧＣＣＴＧＡＴＣＡＡＧＧＴＧＡＣＣＡＧＣＴＡＣＧＡＣＧＧＣＧＡＧＧＡＣ

AAGATCGGCAGCTACGCCGTGCTGAGCCCTCAGGCCGTGC
TGAAGTCCGAGAAGCTGAGCTGCATCCACCCTCTGGCCGA
GCAGGTGATCGTGATCACCCACAGCGGCAGGAAGGGCAGG
TACGCCGTGGAGCCCTACCACGGCAAGGTGGTGGTCCCCG
AGGGCCACGCCATCCCCGTGCAGGACTTCCAGGCCCTGAG
CGAGAGCGCCACCATCGTGTATAACGAGAGGAGTTCGTG
AACAGGTACCTGCACCCACATCGCCACCCACGGCGGCGCCC
TGAACACCGACGAGGAGTACTACAAGACCGTGAAGCCCAG
CGAGCACGACGGCGAGTACCTGTACGACATCGACAGGAAG
CAGTGCGTGAAGAAGGAGCTGGTGACCGGCCTGGGCCTGA
CCGGCGAGCTGGTGGACCCTCCCTTCCACGAGTTCGCCTA
CGAGAGCCTGAGGACCAGGCCCGCCGCTCCCTACCAGGTG
CCCACCATCGGCGTGTACGGCGTGCCCGGCAGCGGCAAGA
GCGGCATCATCAAGAGCGCCGTGACCAAGAAGGACCTGGT
GGTGAGCGCCAAGAAGGAGAACTGCGCCGAGATCATCAGG
GACGTGAAGAAGATGAAGGGCCTGGACGTGAACGCCAGGA
CCGTGGACAGCGTGCTGCTGAACGGCTGCAAGCACCCCGT
GGAGACACTGTATATCGACGAGGCCTTCGCCTGCCACGCC
GGCACCCTGAGGGCCCTGATCGCCATCATCAGGCCCAAGA
AGGCCGTGCTGTGCGGCGACCCCAAGCAGTGCGGCTTCTT
CAACATGATGTGCCTGAAGGTGCACTTCAACCACGAGATC
TGCACCCAGGTGTTCCACAAGAGCATCAGCAGGCGGTGCA
CCAAGAGCGTGACCAGCGTGGTGAGCACCCTGTTCTACGA
CAAGAAGATGAGGACCACCAACCCCAAGGAGACAAAGATC
GTGATCGACACCACCGGCAGCACCAAGCCCAAGCAGGACG
ACCTGATCCTGACCTGCTTCAGGGGCTGGGTGAAGCAGCT
GCAGATCGACTACAAGGGCAACGAGATCATGACCGCCGCC
GCTAGCCAGGGCCTGACCAGGAAGGGCGTGTACGCCGTGA
GGTACAAGGTGAACGAGAATCCCCTGTACGCCCCTACCAG
CGAGCACGTGAACGTGCTGCTGACCAGGACCGAGGACAGG
ATCGTGTGGAAGACCCTGGCCGGCGACCCCTGGATCAAGA
CCCTGACCGCCAAGTACCCCGGCAACTTCACCGCCACCAT
CGAGGAGTGGCAGGCCGAGCACGACGCCATCATGAGGCAC
ATCCTGGAGAGGCCCGACCCCACCGACGTGTTCCAGAACA
AGGCCAACGTGTGCTGGGCCAAGGCCCTGGTGCCCGTGCT
GAAGACCGCCGGCATCGACATGACCACCGAGCAGTGGAAC
ACCGTGGACTACTTCGAGACAGACAAGGCCCACAGCGCCG
AGATCGTGCTGAACCAGCTGTGCGTGAGGTTCTTCGGCCT
GGACCTGGACAGCGGCCTGTTCAGCGCCCCTACCGTGCCC
CTGAGCATCAGGAACAACCACTGGGACAACAGCCCCAGCC
CCAACATGTACGGCCTGAACAAGGAGGTGGTGAGGCAGCT
GAGCAGGCGGTACCCTCAGCTGCCCAGGGCCGTGGCCACC
GGCAGGGTGTACGACATGAACACCGGCACCCTGAGGAACT
ACGACCCCAGGATCAACCTGGTGCCCGTGAACAGGCGGCT
GCCCCACGCCCTGGTGCTGCACCACAACGAGCACCCTCAG
AGCGACTTCAGCAGCTTCGTGAGCAAGCTGAAGGGCAGGA
CCGTGCTGGTGGTGGGCGAGAAGCTGAGCGTGCCCGGCAA
GATGGTGGACTGGCTGAGCGACAGGCCCGAGGCCACCTTC
CGGGCCAGGCTGGACCTGGGCATCCCCGGCGACGTGCCCA
AGTACGACATCATCTTCGTGAACGTGAGGACCCCTTACAA

GTACCACCACTACCAGCAGTGCGAGGACCACGCCATCAAG
CTGAGCATGCTGACCAAGAAGGCCTGCCTGCACCTGAACC
CCGGCGGCACCTGCGTGAGCATCGGCTACGGCTACGCCGA
CAGGGCCAGCGAGAGCATCATCGGCGCCATCGCCAGGCTG
TTCAAGTTCAGCAGGGTGTGCAAGCCCAAGAGCAGCCTGG
AGGAGACAGAGGTGCTGTTCGTGTTCATCGGCTACGACCG
GAAGGCCAGGACCCACAACCCCTACAAGCTGAGCAGCACC
CTGACCAACATCTACACCGGCAGCAGGCTGCACGAGGCCG
GCTGCGCCCCTAGCTACCACGTGGTGAGGGGCGACATCGC
CACCGCCACCGAGGGCGTGATCATCAACGCCGCCAACAGC
AAGGGCCAGCCCGGCGGCGGGGTGTGCGGCGCCCTGTATA
AGAAGTTCCCCGAGAGCTTCGACCTGCAGCCCATCGAGGT
GGGCAAGGCCAGGCTGGTGAAGGGCGCCGCCAAGCACATC
ATCCACGCCGTGGGCCCCAACTTCAACAAGGTGAGCGAGG
TGGAGGGCGACAAGCAGCTGGCCGAGGCCTACGAGAGCAT
CGCCAAGATCGTGAACGACAACAACTACAAGAGCGTGGCC
ATCCCTCTGCTGAGCACCGGCATCTTCAGCGGCAACAAGG
ACAGGCTGACCCAGAGCCTGAACCACCTGCTGACCGCCCT
GGACACCACCGACGCCGACGTGGCCATCTACTGCAGGGAC
AAGAAGTGGGAGATGACCCTGAAGGAGGCCGTGGCCAGGC
GGGAGGCCGTGGAGGAGATCTGCATCAGCGACGACAGCAG
CGTGACCGAGCCCGACGCCGAGCTGGTGAGGGTGCACCCC
AAGAGCAGCCTGGCCGGCAGGAAGGGCTACAGCACCAAGC
ACGGCAAGACCTTCAGCTACCTGGAGGGCACCAAGTTCCA
CCAGGCCGCCAAGGACATCGCCGAGATCAACGCCATGTGG
CCCGTGGCCACCGAGGCCAACGAGCAGGTGTGCATGTATA
TCCTGGGCGAGAGCATGAGCAGCATCAGGAGCAAGTGCCC
CGTGGAGGAGAGCGAGGCCAGCACCCCTCCCAGCACCCTG
CCCTGCCTGTGCATCCACGCCATGACCCCTGAGAGGGTGC
AGCGGCTGAAGGCCAGCAGGCCCGAGCAGATCACCGTGTG
CAGCAGCTTCCCTCTGCCCAAGTACAGGATCACCGGCGTG
CAGAAGATCCAGTGCAGCCAGCCCATCCTGTTCAGCCCCA
AGGTGCCCGCCTACATCCACCCCAGGAAGTACCTGGTGGA
GACACCCCCCGTGGACGAGACACCCGAGCCCAGCGCCGAG
AACCAGAGCACCGAGGGCACCCCTGAGCAGCCTCCCCTGA
TCACCGAGGACGAGACAAGGACCAGGACCCCTGAGCCCAT
CATCATTGAGGAGGAAGAGGAGGACAGCATCAGCCTGCTG
AGCGACGGCCCCACCCACCAGGTGCTGCAGGTGGAGGCCG
ACATCCACGGCCCTCCCAGCGTGAGCAGCTCCAGCTGGAG
CATCCCTCACGCCAGCGACTTCGACGTGGACAGCCTGAGC
ATCCTGGACACCCTGGAGGGCGCCAGCGTGACCAGCGGCG
CCACCAGCGCCGAGACAAACAGCTACTTCGCCAAGAGCAT
GGAGTTCCTGGCCAGGCCCGTGCCCGCCCCTAGGACCGTG
TTCAGGAACCCTCCCCACCCCGCCCCTAGGACCAGGACCC
CTAGCCTGGCCCCTAGCAGGGCCTGCAGCAGGACCAGCCT
GGTGAGCACCCCTCCCGGCGTGAACAGGGTGATCACCAGG
GAGGAGCTGGAGGCCCTGACCCCTAGCAGGACCCCTAGCA
GGAGCGTGAGCAGGACCAGCCTGGTGAGCAACCCTCCCGG
C
GTGAACAGGGTGATCACCAGGGAGGAGTTCGAGGCCTTCG

TGGCCCAGCAGCAAAGGCGGTTCGACGCCGGCGCCTACAT
CTTCAGCAGCGACACCGGCCAGGGCCACCTGCAGCAGAAG
TCCGTGAGGCAGACCGTGCTGAGCGAGGTGGTGCTGGAGA
GGACCGAGCTGGAGATCAGCTACGCCCCCTAGGCTGGACCA
GGAGAAGGAGGAGCTGCTGAGGAAGAAGCTGCAGCTGAAC
CCCACCCCTGCCAACAGGAGCAGGTACCAGAGCAGGAAGG
TGGAGAACATGAAGGCCATCACCGCCAGGCGGATCCTGCA
GGGCCTGGGCCACTACCTGAAGGCCGAGGGCAAGGTGGAG
TGCTACAGGACCCTGCACCCCGTGCCCCTGTACTCCAGCT
CCGTGAACAGGGCCTTCAGCAGCCCCAAGGTGGCCGTGGA
GGCCTGCAACGCCATGCTGAAGGAGAACTTCCCCACCGTG
GCCAGCTACTGCATCATCCCCGAGTACGACGCCTACCTGG
ACATGGTGGACGGCGCCAGCTGCTGCCTGGACACCGCCAG
CTTCTGCCCCGCCAAGCTGAGGAGCTTCCCCAAGAAGCAC
AGCTACCTGGAGCCCACCATCAGGAGCGCCGTGCCCAGCG
CCATCCAGAACACCCTGCAGAACGTGCTGGCCGCCGCTAC
CAAGAGGAACTGCAACGTGACCCAGATGAGGGAGCTGCCC
GTGCTGGACAGCGCCGCCTTCAACGTGGAGTGCTTCAAGA
AGTACGCCTGCAACAACGAGTACTGGGAGACATTCAAGGA
GAACCCCATCAGGCTGACCGAGGAGAACGTGGTGAACTAC
ATCACCAAGCTGAAGGGCCCCAAGGCCGCCGCTCTGTTCG
CCAAGACCCACAACCTGAACATGCTGCAGGACATCCCTAT
GGACAGGTTCGTGATGGACCTGAAGAGGGACGTGAAGGTG
ACCCCTGGCACCAAGCACACCGAGGAGAGGCCCAAGGTGC
AGGTGATCCAGGCCGCCGACCCTCTGGCCACCGCCTACCT
GTGCGGCATCCACAGGGAGCTGGTGAGGCGGCTGAACGCC
GTGCTGCTGCCCAACATCCACACCCTGTTCGACATGAGCG
CCGAGGACTTCGACGCCATCATCGCCGAGCACTTCCAGCC
CGGCGACTGCGTGCTGGAGACAGACATCGCCAGCTTCGAC
AAGAGCGAGGACGACGCTATGGCCCTGACCGCCCTGATGA
TCCTGGAGGACCTGGGCGTGGACGCCGAGCTGCTGACCCT
GATCGAGGCCGCCTTCGGCGAGATCAGCAGCATCCACCTG
CCCACCAAGACCAAGTTCAAGTTCGGCGCCATGATGAAGT
CCGGCATGTTCCTGACCCTGTTCGTGAACACCGTGATCAA
CATCGTGATCGCCAGCAGGGTGCTGCGGGAGAGGCTGACC
GGCAGCCCCTGCGCCGCCTTCATCGGCGACGACAACATCG
TGAAGGGCGTGAAGTCCGACAAGCTGATGGCCGACAGGTG
CGCCACCTGGCTGAACATGGAGGTGAAGATCATCGACGCC
GTGGTGGGCGAGAAGGCCCCTTACTTCTGCGGCGGCTTCA
TCCTGTGCGACAGCGTGACCGGCACCGCCTGCAGGGTGGC
CGACCCTCTGAAGAGGCTGTTCAAGCTGGGCAAGCCCCTG
GCCGCCGACGACGAGCACGACGACGATAGGCGGAGGGCCC
TGCACGAGGAGAGCACCAGGTGGAACAGGGTGGGCATCCT
GAGCGAGCTGTGCAAGGCCGTGGAGAGCAGGTACGAGACA
GTGGGCACCAGCATCATCGTGATGGCCATGACCACCCTGG
CCAGCAGCGTGAAGTCCTTCAGCTACCTGAGG

配列番号１８６－コドン最適化ｎｓＰ１～４及びルシフェラーゼ導入遺伝子を有する自己複製ＲＮＡ

atgggcggcgcatgagaagaagcccagaccaattacctacc
caaaatggagaaagttcacgttgacatcgaggaagacagc

ccattcctcagagctttgcagcggagcttcccgcagtttg
aggtagaagccaagcaggtcactgataatgaccatgctaa
tgccagagcgttttcgcatctggcttcaaaactgatcgaa
acggaggtggaccccatccgacacgatccttgacattggaa
gtgcgcccgcccgcagaatgtattctaagcacaagtatca
ttgtatctgtccgatgagatgtgcggaagatccggacaga
ttgtataagtatgcaactaagctgaagaaaaaactgtaagg
aaataactgataaggaattggacaagaaaatgaaggagct
ggccgccgtcatgagcgaccctgacctggaaactgagact
atgtgcctccacgacgacgagtcgtgtcgctacgaaggggc 10
aagtcgctgtttaccaggatgtatacGCCGTGGACGGCCC
CACCAGCCTGTACCACCAGGCCAACAAGGGCGTGAGGGTG
GCCTACTGGATCGGCTTCGACACCACACCCTTCATGTTCA
AGAACCTGGCCGGCGCCTACCCCAGCTACAGCACCAACTG
GGCCGACGAGACAGTGCTGACCGCCAGGAACATCGGCCTG
TGCAGCAGCGACGTGATGGAGAGGAGCCGGAGGGGCATGA
GCATCCTGAGGAAGAAGTACCTGAAGCCCAGCAACAACGT
GCTGTTCAGCGTGGGCAGCACCATCTACCACGAGAAGAGG
GACCTGCTGAGGAGCTGGCACCTGCCCAGCGTGTTCCACC
TGAGGGGCAAGCAGAACTACACCTGCAGGTGCGAGACAAT 20
CGTGAGCTGCGACGGCTACGTGGTGAAGAGGATCGCCATC
AGCCCCGGCCTGTACGGCAAGCCCAGCGGCTACGCCGCCA
CCATGCACAGGGAGGGCTTCCTGTGCTGCAAGGTGACCGA
CACCCTGAACGGCGAGAGGGTGAGCTTCCCCGTGTGCACC
TACGTGCCCGCCACCCTGTGCGACCAGATGACCGGCATCC
TGGCCACCGACGTGAGCGCCGACGACGCCCAGAAGCTGCT
GGTGGGCCTGAACCAGAGGATCGTGGTGAACGGCAGGACC
CAGAGGAACACCAACACCATGAAGAACTACCTGCTGCCCG
TGGTGGCCCAGGCCTTCGCCAGGTGGGCCAAGGAGTACAA
GGAGGACCAGGAGGACGAGAGGCCCCTGGGCCTGAGGGAC 30
AGGCAGCTGGTGATGGGCTGCTGCTGGGCCTTCAGGCGGC
ACAAGATCACCAGCATCTACAAGAGGCCCGACACCCAGAC
CATCATCAAGGTGAACAGCGACTTCCACAGCTTCGTGCTG
CCCAGGATCGGCAGCAACACCCTGGAGATCGGCCTGAGGA
CCCGGATCAGGAAGATGCTGGAGGAGCACAAGGAGCCCAG
CCCTCTGATCACCGCCGAGGACGTGCAGGAGGCCAAGTGC
GCCGCCGACGAGGCCAAGGAGGTGAGGGAGGCCGAGGAGC
TGAGGGCCGCCCTGCCTCCCCTGGCCGCCGACGTGGAGGA
GCCCACCCTGGAGGCCGACGTGGACCTGATGCTGCAGGAG
GCCGGCGCCGGCAGCGTGGAGACACCCAGGGGCCTGATCA 40
AGGTGACCAGCTACGACGGCGAGGACAAGATCGGCAGCTA
CGCCGTGCTGAGCCCTCAGGCCGTGCTGAAGTCCGAGAAG
CTGAGCTGCATCCACCCTCTGGCCGAGCAGGTGATCGTGA
TCACCCACAGCGGCAGGAAGGGCAGGTACGCCGTGGAGCC
CTACCACGGCAAGGTGGTGGTCCCCGAGGGCCACGCCATC
CCCGTGCAGGACTTCCAGGCCCTGAGCGAGAGCGCCACCA
TCGTGTATAACGAGAGGGAGTTCGTGAACAGGTACCTGCA
CCACATCGCCACCCACGGCGGCGCCCTGAACACCGACGAG
GAGTACTACAAGACCGTGAAGCCCAGCGAGCACGACGGCG
AGTACCTGTACGACATCGACAGGAAGCAGTGCGTGAAGAA 50

GGAGCTGGTGACCGGCCTGGGCCTGACCGGCGAGCTGGTG
GACCCTCCCTTCCACGAGTTCGCCTACGAGAGCCTGAGGA
CCAGGCCCGCCGCTCCCTACCAGGTGCCCACCATCGGCGT
GTACGGCGTGCCCGGCAGCGGCAAGAGCGGCATCATCAAG
AGCGCCGTGACCAAGAAGGACCTGGTGGTGAGCGCCAAGA
AGGAGAACTGCGCCGAGATCATCAGGGACGTGAAGAAGAT
GAAGGGCCTGGACGTGAACGCCAGGACCGTGGACAGCGTG
CTGCTGAACGGCTGCAAGCACCCCGTGGAGACACTGTATA
TCGACGAGGCCTTCGCCTGCCACGCCGGCACCCTGAGGC
CCTGATCGCCATCATCAGGCCCAAGAAGGCCGTGCTGTGC
GGCGACCCCAAGCAGTGCGGCTTCTTCAACATGATGTGCC
TGAAGGTGCACTTCAACCACGAGATCTGCACCCAGGTGTT
CCACAAGAGCATCAGCAGGCGGTGCACCAAGAGCGTGACC
AGCGTGGTGAGCACCCTGTTCTACGACAAGAAGATGAGGA
CCACCAACCCCAAGGAGACAAAGATCGTGATCGACACCAC
CGGCAGCACCAAGCCCAAGCAGGACGACCTGATCCTGACC
TGCTTCAGGGGCTGGGTGAAGCAGCTGCAGATCGACTACA
AGGGCAACGAGATCATGACCGCCGCCGCTAGCCAGGGCCT
GACCAGGAAGGGCGTGTACGCCGTGAGGTACAAGGTGAAC
GAGAATCCCCTGTACGCCCCTACCAGCGAGCACGTGAACG
TGCTGCTGACCAGGACCGAGGACAGGATCGTGTGGAAGAC
CCTGGCCGGCGACCCCTGGATCAAGACCCTGACCGCCAAG
TACCCCGGCAACTTCACCGCCACCATCGAGGAGTGGCAGG
CCGAGCACGACGCCATCATGAGGCACATCCTGGAGAGGCC
CGACCCCACCGACGTGTTCCAGAACAAGGCCAACGTGTGC
TGGGCCAAGGCCCTGGTGCCCGTGCTGAAGACCGCCGGCA
TCGACATGACCACCGAGCAGTGGAACACCGTGGACTACTT
CGAGACAGACAAGGCCCACAGCGCCGAGATCGTGCTGAAC
CAGCTGTGCGTGAGGTTCTTCGGCCTGGACCTGGACAGCG
GCCTGTTCAGCGCCCCTACCGTGCCCCTGAGCATCAGGAA
CAACCACTGGGACAACAGCCCCAGCCCCAACATGTACGGC
CTGAACAAGGAGGTGGTGAGGCAGCTGAGCAGGCGGTACC
CTCAGCTGCCCAGGGCCGTGGCCACCGGCAGGGTGTACGA
CATGAACACCGGCACCCTGAGGAACTACGACCCCAGGATC
AACCTGGTGCCCGTGAACAGGCGGCTGCCCCACGCCCTGG
TGCTGCACCACAACGAGCACCCTCAGAGCGACTTCAGCAG
CTTCGTGAGCAAGCTGAAGGGCAGGACCGTGCTGGTGGTG
GGCGAGAAGCTGAGCGTGCCCGGCAAGATGGTGGACTGGC
TGAGCGACAGGCCCGAGGCCACCTTCCGGGCCAGGCTGGA
CCTGGGCATCCCCGGCGACGTGCCCAAGTACGACATCATC
TTCGTGAACGTGAGGACCCCTTACAAGTACCACCACTACC
AGCAGTGCGAGGACCACGCCATCAAGCTGAGCATGCTGAC
CAAGAAGGCCTGCCTGCACCTGAACCCCGGCGGCACCTGC
GTGAGCATCGGCTACGGCTACGCCGACAGGGCCAGCGAGA
GCATCATCGGCGCCATCGCCAGGCTGTTCAAGTTCAGCAG
GGTGTGCAAGCCCAAGAGCAGCCTGGAGGAGACAGAGGTG
CTGTTCGTGTTCATCGGCTACGACCGGAAGGCCAGGACCC
ACAACCCCTACAAGCTGAGCAGCACCCTGACCAACATCTA
CACCGGCAGCAGGCTGCACGAGGCCGGCTGCGCCCCTAGC
TACCACGTGGTGAGGGGCGACATCGCCACCGCCACCGAGG

GCGTGATCATCAACGCCGCCAACAGCAAGGGCCAGCCCGG
CGGCGGGGTGTGCGGCGCCCTGTATAAGAAGTTCCCCGAG
AGCTTCGACCTGCAGCCCATCGAGGTGGGCAAGGCCAGGC
TGGTGAAGGGCGCCGCCAAGCACATCATCCACGCCGTGGG
CCCCAACTTCAACAAGGTGAGCGAGGTGGAGGGCGACAAG
CAGCTGGCCGAGGCCTACGAGAGCATCGCCAAGATCGTGA
ACGACAACAACTACAAGAGCGTGGCCATCCCTCTGCTGAG
CACCGGCATCTTCAGCGGCAACAAGGACAGGCTGACCCAG
AGCCTGAACCACCTGCTGACCGCCCTGGACACCACCGACG
CCGACGTGGCCATCTACTGCAGGGACAAGAAGTGGGAGAT
GACCCTGAAGGAGGCCGTGGCCAGGCGGGAGGCCGTGGAG
GAGATCTGCATCAGCGACGACAGCAGCGTGACCGAGCCCG
ACGCCGAGCTGGTGAGGGTGCACCCCAAGAGCAGCCTGGC
CGGCAGGAAGGGCTACAGCACCAGCGACGGCAAGACCTTC
AGCTACCTGGAGGGCACCAAGTTCCACCAGGCCGCCAAGG
ACATCGCCGAGATCAACGCCATGTGGCCCGTGGCCACCGA
GGCCAACGAGCAGGTGTGCATGTATATCCTGGGCGAGAGC
ATGAGCAGCATCAGGAGCAAGTGCCCCGTGGAGGAGAGCG
AGGCCAGCACCCCTCCCAGCACCCTGCCCTGCCTGTGCAT
CCACGCCATGACCCCTGAGAAGGGTGCAGCGGCTGAAGGCC
AGCAGGCCCGAGCAGATCACCGTGTGCAGCAGCTTCCCTC
TGCCCAAGTACAGGATCACCGGCGTGCAGAAGATCCAGTG
CAGCCAGCCCATCCTGTTCAGCCCCAAGGTGCCCGCCTAC
ATCCACCCCAGGAAGTACCTGGTGGAGACACCCCCCGTGG
ACGAGACACCCGAGCCCAGCGCCGAGAACCAGAGCACCGA
GGGCACCCCTGAGCAGCCTCCCCTGATCACCGAGGACGAG
A
CAAGGACCAGGACCCCTGAGCCCATCATCATTGAGGAGGA
AGAGGAGGACAGCATCAGCCTGCTGAGCGACGGCCCCACC
CACCAGGTGCTGCAGGTGGAGGCCGACATCCACGGCCCTC
CCAGCGTGAGCAGCTCCAGCTGGAGCATCCCTCACGCCAG
CGACTTCGACGTGGACAGCCTGAGCATCCTGGACACCCTG
GAGGGCGCCAGCGTGACCAGCGGCGCCACCAGCGCCGAGA
CAAACAGCTACTTCGCCAAGAGCATGGAGTTCCTGGCCAG
GCCCGTGCCCGCCCCTAGGACCGTGTTCAGGAACCCTCCC
CACCCCGCCCCTAGGACCAGGACCCCTAGCCTGGCCCCTA
GCAGGGCCTGCAGCAGGACCAGCCTGGTGAGCACCCCTCC
CGGCGTGAACAGGGTGATCACCAGGGAGGAGCTGGAGGCC
CTGACCCCTAGCAGGACCCCTAGCAGGAGCGTGAGCAGGA
CCAGCCTGGTGAGCAACCCTCCCGGCGTGAACAGGGTGAT
CACCAGGGAGGAGTTCGAGGCCTTCGTGGCCCAGCAGCAA
AGGCGGTTCGACGCCGGCGCCTACATCTTCAGCAGCGACA
CCGGCCAGGGCCACCTGCAGCAGAAGTCCGTGAGGCAGAC
CGTGCTGAGCGAGGTGGTGCTGGAGAGGACCGAGCTGGAG
ATCAGCTACGCCCCTAGGCTGGACCAGGAGAAGGAGGAGC
TGCTGAGGAAGAAGCTGCAGCTGAACCCCACCCCTGCCAA
CAGGAGCAGGTACCAGAGCAGGAAGGTGGAGAACATGAAG
GCCATCACCGCCAGGCGGATCCTGCAGGGCCTGGGCCACT
ACCTGAAGGCCGAGGGCAAGGTGGAGTGCTACAGGACCCT
GCACCCCGTGCCCCTGTACTCCAGCTCCGTGAACAGGGCC

TTCAGCAGCCCCAAGGTGGCCGTGGAGGCCTGCAACGCCA
TGCTGAAGGAGAACTTCCCCACCGTGGCCAGCTACTGCAT
CATCCCCGAGTACGACGCCTACCTGGACATGGTGGACGGC
GCCAGCTGCTGCCTGGACACCGCCAGCTTCTGCCCCGCCA
AGCTGAGGAGCTTCCCCAAGAAGCACAGCTACCTGGAGCC
CACCATCAGGAGCGCCGTGCCCAGCGCCATCCAGAACACC
CTGCAGAACGTGCTGGCCGCCGCTACCAAGAGGAACTGCA
ACGTGACCCAGATGAGGGAGCTGCCCGTGCTGGACAGCGC
CGCCTTCAACGTGGAGTGCTTCAAGAAGTACGCCTGCAAC
AACGAGTACTGGGAGACATTCAAGGAGAACCCCATCAGGC
TGACCGAGGAGAACGTGGTGAACTACATCACCAAGCTGAA
GGGCCCCAAGGCCGCCGCTCTGTTCGCCAAGACCCACAAC
CTGAACATGCTGCAGGACATCCCTATGGACAGGTTCGTGA
TGGACCTGAAGAGGGACGTGAAGGTGACCCCTGGCACCAA
GCACACCGAGGAGAAGGCCCAAGGTGCAGGTGATCCAGGCC
GCCGACCCTCTGGCCACCGCCTACCTGTGCGGCATCCACA
GGGAGCTGGTGAGGCGGCTGAACGCCGTGCTGCTGCCCAA
CATCCACACCCTGTTCGACATGAGCGCCGAGGACTTCGAC
GCCATCATCGCCGAGCACTTCCAGCCCGGCGACTGCGTGC
TGGAGACAGACATCGCCAGCTTCGACAAGAGCGAGGACGA
CGCTATGGCCCTGACCGCCCTGATGATCCTGGAGGACCTG
GGCGTGGACGCCGAGCTGCTGACCCTGATCGAGGCCGCCT
TCGGCGAGATCAGCAGCATCCACCTGCCCACCAAGACCAA
GTTCAAGTTCGGCGCCATGATGAAGTCCGGCATGTTCCTG
ACCCTGTTCGTGAACACCGTGATCAACATCGTGATCGCCA
GCAGGGTGCTGCGGGAGAGGCTGACCGGCAGCCCCTGCGC
CGCCTTCATCGGCGACGACAACATCGTGAAGGGCGTGAAG
TCCGACAAGCTGATGGCCGACAGGTGCGCCACCTGGCTGA
ACATGGAGGTGAAGATCATCGACGCCGTGGTGGGCGAGAA
GGCCCCTTACTTCTGCGGCGGCTTCATCCTGTGCGACAGC
GTGACCGGCACCGCCTGCAGGGTGGCCGACCCTCTGAAGA
GGCTGTTCAAGCTGGGCAAGCCCCTGGCCGCCGACGACGA
GCACGACGACGATAGGCGGAGGGCCCTGCACGAGGAGAGC
ACCAGGTGGAACAGGGTGGGCATCCTGAGCGAGCTGTGCA
AGGCCGTGGAGAGCAGGTACGAGACAGTGGGCACCAGCAT
CATCGTGATGGCCATGACCACCCTGGCCAGCAGCGTGAAG
TCCTTCAGCTACCTGAGGGGGGGCCCCTATAACTCTCTACG
GCTAACCTGAATGGACTACGACATAGTCTAGTCCGCCAAG
GCCGCCACCATGGAAGATGCCAAAAACATTAAGAAGGGCC
CAGCGCCATTCTACCCACTCGAAGACGGGACCGCCGGCGA
GCAGCTGCACAAAGCCATGAAGCGCTACGCCCTGGTGCCC
GGCACCATCGCCTTTACCGACGCACATATCGAGGTGGACA
TTACCTACGCCGAGTACTTCGAGATGAGCGTTCGGCTGGC
AGAAGCTATGAAGCGCTATGGGCTGAATACAAACCATCGG
ATCGTGGTGTGCAGCGAGAATAGCTTGCAGTTCTTCATGC
CCGTGTTGGGTGCCCTGTTCATCGGTGTGGCTGTGGCCCC
AGCTAACGACATCTACAACGAGCGCGAGCTGCTGAACAGC
ATGGGCATCAGCCAGCCCACCGTCGTATTCGTGAGCAAGA
AAGGGCTGCAAAAGATCCTCAACGTGCAAAAGAAGCTACC
GATCATACAAAAGATCATCATCATGGATAGCAAGACCGAC

TACCAGGGCTTCCAAAGCATGTACACCTTCGTGACTTCCC
ATTTGCCACCCGGCTTCAACGAGTACGACTTCGTGCCCGA
GAGCTTCGACCGGGACAAAACCATCGCCCTGATCATGAAC
AGTAGTGGCAGTACCGGATTGCCCAAGGGCGTAGCCCTAC
CGCACCGCACCGCTTGTGTCCGATTCAGTCATGCCCGCGA
CCCCATCTTCGGCAACCAGATCATCCCCGACACCGCTATC
CTCAGCGTGGTGCCATTTCACCACGGCTTCGGCATGTTCA
CCACGCTGGGCTACTTGATCTGCGGCTTTCGGGTCGTGCT
CATGTACCGCTTCGAGGAGGAGGAGCTATTCTTGCGCAGCTTG
CAAGACTATAAGATTCAATCTGCCCTGCTGGTGCCCACAC
TATTTAGCTTCTTCGCTAAGAGCACTCTCATCGACAAGTA
CGACCTAAGCAACTTGCACGAGATCGCCAGCGGCGGGGCG
CCGCTCAGCAAGGAGGTAGGTGAGGCCGTGGCCAAACGCT
TCCACCTACCAGGCATCCGACAGGGCTACGGCCTGACAGA
AACAACCAGCGCCATTCTGATCACCCCCGAAGGGGACGAC
AAGCCTGGCGCAGTAGGCAAGGTGGTGCCCTTCTTCGAGG
CTAAGGTGGTGGACTTGGACACCGGTAAGACACTGGGTGT
GAACCAGCGCGGCGAGCTGTGCGTCCGTGGCCCCATGATC
ATGAGCGGCTACGTTAACAACCCCGAGGCTACAAACGCTC
TCATCGACAAGGACGGCTGGCTGCACAGCGGCGACATCGC
CTACTGGGACGAGGACGAGCACTTCTTCATCGTGGACCGG
CTGAAGTCCCTGATCAAATACAAGGGCTACCAGGTAGCCC
CAGCCGAACTGGAGAGCATCCTGCTGCAACACCCCAACAT
CTTCGACGCCGGGGTCGCCGGCCTGCCCGACGACGATGCC
GGCGAGCTGCCCGCCGCAGTCGTCGTGCTGGAACACGGTA
AAACCATGACCGAGAAGGAGATCGTGGACTATGTGGCCAG
CCAGGTTACAACCGCCAAGAAGCTGCGCGGTGGTGTTGTG
TTCGTGGACGAGGTGCCTAAAGGACTGACCGGCAAGTTGG
ACGCCCGCAAGATCCGCGAGATTCTCATTAAGGCCAAGAA
GGGCGGCAAGATCGCCGTGTAACTCGAGTATGTTACGTGC
AAAGGTGATTGTCACCCCCCGAAAGACCATATTGTGACAC
ACCCTCAGTATCACGCCCAAACATTTACAGCCGCGGTGTC
AAAAACCGCGTGGACGTGGTTAACATCCCTGCTGGGAGGA
TCAGCCGTAATTATTATAATTGGCTTGGTGCTGGCTACTA
TTGTGGCCATGTACGTGCTGACCAACCAGAAACATAATTG
AATACAGCAGCAATTGGCAAGCTGCTTACATAGAACTCGC
GGCGATTGGCATGCCGCCTTAAAATTTTTTATTTTTATTTTT
TCTTTTTCTTTTCCGAATCGGATTTTGTTTTTAATATTTCA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAATctagAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAaaaaaaaaaaa
aaaaaaaaa

配列番号１８７－ｎｓＰ１～４アミノ酸配列（配列番号６及び配列番号４２によってコードされる）

MEKVHVDIEEDSPFLRALQRSFPQFEVEAKQVTDNDHANA
RAFSHLASKLIETEVDPSDTILDIGSAPARRMYSKHKYHC
ICPMRCAEDPDRLYKYATKLKKNCKEITDKELDKKMKELA
AVMSDPDLETETMCLHDDESCRYEGQVAVYQDVYAVDGPT
SLYHQANKGVRVAYWIGFDTTPFMFKNLAGAYPSYSTNWA
DETVLTARNIGLCSSDVMERSRRGMSILRKKYLKPSNNVL

F S V G S T I Y H E K R D L L R S W H L P S V F H L R G K Q N Y T C R C E T I V
S C D G Y V V K R I A I S P G L Y G K P S G Y A A T M H R E G F L C C K V T D T
L N G E R V S F P V C T Y V P A T L C D Q M T G I L A T D V S A D D A Q K L L V
G L N Q R I V V N G R T Q R N T N T M K N Y L L P V V A Q A F A R W A K E Y K E
D Q E D E R P L G L R D R Q L V M G C C W A F R R H K I T S I Y K R P D T Q T I
I K V N S D F H S F V L P R I G S N T L E I G L R T R I R K M L E E H K E P S P
L I T A E D V Q E A K C A A D E A K E V R E A E E L R A A L P P L A A D V E E P
T L E A D V D L M L Q E A G A G S V E T P R G L I K V T S Y D G E D K I G S Y A
V L S P Q A V L K S E K L S C I H P L A E Q V I V I T H S G R K G R Y A V E P Y
H G K V V V P E G H A I P V Q D F Q A L S E S A T I V Y N E R E F V N R Y L H H
I A T H G G A L N T D E E Y Y K T V K P S E H D G E Y L Y D I D R K Q C V K K E
L V T G L G L T G E L V D P P F H E F A Y E S L R T R P A A P Y Q V P T I G V Y
G V P G S G K S G I I K S A V T K K D L V V S A K K E N C A E I I R D V K K M K
G L D V N A R T V D S V L L N G C K H P V E T L Y I D E A F A C H A G T L R A L
I A I I R P K K A V L C G D P K Q C G F F N M M C L K V H F N H E I C T Q V F H
K S I S R R C T K S V T S V V S T L F Y D K K M R T T N P K E T K I V I D T T G
S T K P K Q D D L I L T C F R G W V K Q L Q I D Y K G N E I M T A A A S Q G L T
R K G V Y A V R Y K V N E N P L Y A P T S E H V N V L L T R T E D R I V W K T L
A G D P W I K T L T A K Y P G N F T A T I E E W Q A E H D A I M R H I L E R P D
P T D V F Q N K A N V C W A K A L V P V L K T A G I D M T T E Q W N T V D Y F E
T D K A H S A E I V L N Q L C V R F F G L D L D S G L F S A P T V P L S I R N N
H W D N S P S P N M Y G L N K E V V R Q L S R R Y P Q L P R A V A T G R V Y D M
N T G T L R N Y D P R I N L V P V N R R L P H A L V L H H N E H P Q S D F S S F
V S K L K G R T V L V V G E K L S V P G K M V D W L S D R P E A T F R A R L D L
G I P G D V P K Y D I I F V N V R T P Y K Y H H Y Q Q C E D H A I K L S M L T K
K A C L H L N P G G T C V S I G Y G Y A D R A S E S I I G A I A R L F K F S R V
C K P K S S L E E T E V L F V F I G Y D R K A R T H N P Y K L S S T L T N I Y T
G S R L H E A G C A P S Y H V V R G D I A T A T E G V I I N A A N S K G Q P G G
G V C G A L Y K K F P E S F D L Q P I E V G K A R L V K G A A K H I I H A V G P
N F N K V S E V E G D K Q L A E A Y E S I A K I V N D N N Y K S V A I P L L S T
G I F S G N K D R L T Q S L N H L L T A L D T T D A D V A I Y C R D K K W E M T
L K E A V A R R E A V E E I C I S D D S S V T E P D A E L V R V H P K S S L A G
R K G Y S T S D G K T F S Y L E G T K F H Q A A K D I A E I N A M W P V A T E A
N E Q V C M Y I L G E S M S S I R S K C P V E E S E A S T P P S T L P C L C I H
A M T P E R V Q R L K A S R P E Q I T V C S S F P L P K Y R I T G V Q K I Q C S
Q P I L F S P K V P A Y I H P R K Y L V E T P P V D E T P E P S A E N Q S T E G
T P E Q P P L I T E D E T R T R T P E P I I I E E E E E D S I S L L S D G P T H
Q V L Q V E A D I H G P P S V S S S S W S I P H A S D F D V D S L S I L D T L E
G A S V T S G A T S A E T N S Y F A K S M E F L A R P V P A P R T V F R N P P H
P A P R T R T P S L A P S R A C S R T S L V S T P P G V N R V I T R E E L E A L
T P S R T P S R S V S R T S L V S N P P G V N R V I T R E E F E A F V A Q Q Q R
R F D A G A Y I F S S D T G Q G H L Q Q K S V R Q T V L S E V V L E R T E L E I
S Y A P R L D Q E K E E L L R K K L Q L N P T P A N R S R Y Q S R K V E N M K A
I T A R R I L Q G L G H Y L K A E G K V E C Y R T L H P V P L Y S S S V N R A F
S S P K V A V E A C N A M L K E N F P T V A S Y C I I P E Y D A Y L D M V D G A
S C C L D T A S F C P A K L R S F P K K H S Y L E P T I R S A V P S A I Q N T L
Q N V L A A A T K R N C N V T Q M R E L P V L D S A A F N V E C F K K Y A C N N
E Y W E T F K E N P I R L T E E N V V N Y I T K L K G P K A A A L F A K T H N L
N M L Q D I P M D R F V M D L K R D V K V T P G T K H T E E R P K V Q V I Q A A
D P L A T A Y L C G I H R E L V R R L N A V L L P N I H T L F D M S A E D F D A

ＩＩＡＥＨＦＱＰＧＤＣＶＬＥＴＤＩＡＳＦＤＫＳＥＤＤＡＭＡＬＴＡＬＭＩＬＥＤＬＧ
ＶＤＡＥＬＬＴＬＩＥＡＡＦＧＥＩＳＳＩＨＬＰＴＫＴＫＦＫＦＧＡＭＭＫＳＧＭＦＬＴ
ＬＦＶＮＴＶＩＮＩＶＩＡＳＲＶＬＲＥＲＬＴＧＳＰＣＡＡＦＩＧＤＤＮＩＶＫＧＶＫＳ
ＤＫＬＭＡＤＲＣＡＴＷＬＮＭＥＶＫＩＩＤＡＶＶＧＥＫＡＰＹＦＣＧＧＦＩＬＣＤＳＶ
ＴＧＴＡＣＲＶＡＤＰＬＫＲＬＦＫＬＧＫＰＬＡＡＤＤＥＨＤＤＤＲＲＲＡＬＨＥＥＳＴ
ＲＷＮＲＶＧＩＬＳＥＬＣＫＡＶＥＳＲＹＥＴＶＧＴＳＩＩＶＭＡＭＴＴＬＡＳＳＶＫＳ
ＦＳＹＬＲＧＡＰＩＴＬＹＧ

配列番号１８８－ｎｓＰ１～４アミノ酸配列（配列番号２０によってコードされる）

ＭＥＫＶＨＶＤＩＥＥＤＳＰＦＬＲＡＬＱＲＳＦＰＱＦＥＶＥＡＫＱＶＴＤＮＤＨＡＮＡ
ＲＡＦＳＨＬＡＳＫＬＩＥＴＥＶＤＰＳＤＴＩＬＤＩＧＳＡＰＡＲＲＭＹＳＫＨＫＹＨＣ
ＩＣＰＭＲＣＡＥＤＰＤＲＬＹＫＹＡＴＫＬＫＫＮＣＫＥＩＴＤＫＥＬＤＫＫＭＫＥＬＡ
ＡＶＭＳＤＰＤＬＥＴＥＴＭＣＬＨＤＤＥＳＣＲＹＥＧＱＶＡＶＹＱＤＶＹＡＶＤＧＰＴ
ＳＬＹＨＱＡＮＫＧＶＲＶＡＹＷＩＧＦＤＴＴＰＦＭＦＫＮＬＡＧＡＹＰＳＹＳＴＮＷＡ
ＤＥＴＶＬＴＡＲＮＩＧＬＣＳＳＤＶＭＥＲＳＲＲＧＭＳＩＬＲＫＫＹＬＫＰＳＮＮＶＬ
ＦＳＶＧＳＴＩＹＨＥＫＲＤＬＬＲＳＷＨＬＰＳＶＦＨＬＲＧＫＱＮＹＴＣＲＣＥＴＩＶ
ＳＣＤＧＹＶＶＫＲＩＡＩＳＰＧＬＹＧＫＰＳＧＹＡＡＴＭＨＲＥＧＦＬＣＣＫＶＴＤＴ
ＬＮＧＥＲＶＳＦＰＶＣＴＹＶＰＡＴＬＣＤＱＭＴＧＩＬＡＴＤＶＳＡＤＤＡＱＫＬＬＶ
ＧＬＮＱＲＩＶＶＮＧＲＴＱＲＮＴＮＴＭＫＮＹＬＬＰＶＶＡＱＡＦＡＲＷＡＫＥＹＫＥ
ＤＱＥＤＥＲＰＬＧＬＲＤＲＱＬＶＭＧＣＣＷＡＦＲＲＨＫＩＴＳＩＹＫＲＰＤＴＱＴＩ
ＩＫＶＮＳＤＦＨＳＦＶＬＰＲＩＧＳＮＴＬＥＩＧＬＲＴＲＩＲＫＭＬＥＥＨＫＥＰＳＰ
ＬＩＴＡＥＤＶＱＥＡＫＣＡＡＤＥＡＫＥＶＲＥＡＥＥＬＲＡＡＬＰＰＬＡＡＤＶＥＥＰ
ＴＬＥＡＤＶＤＬＭＬＱＥＡＧＡＧＳＶＥＴＰＲＧＬＩＫＶＴＳＹＤＧＥＤＫＩＧＳＹＡ
ＶＬＳＰＱＡＶＬＫＳＥＫＬＳＣＩＨＰＬＡＥＱＶＩＶＩＴＨＳＧＲＫＧＲＹＡＶＥＰＹ
ＨＧＫＶＶＶＰＥＧＨＡＩＰＶＱＤＦＱＡＬＳＥＳＡＴＩＶＹＮＥＲＥＦＶＮＲＹＬＨＨ
ＩＡＴＨＧＧＡＬＮＴＤＥＥＹＹＫＴＶＫＰＳＥＨＤＧＥＹＬＹＤＩＤＲＫＱＣＶＫＫＥ
ＬＶＴＧＬＧＬＴＧＥＬＶＤＰＰＦＨＥＦＡＹＥＳＬＲＴＲＰＡＡＰＹＱＶＰＴＩＧＶＹ
ＧＶＰＧＳＧＫＳＧＩＩＫＳＡＶＴＫＫＤＬＶＶＳＡＫＫＥＮＣＡＥＩＩＲＤＶＫＫＭＫ
ＧＬＤＶＮＡＲＴＶＤＳＶＬＬＮＧＣＫＨＰＶＥＴＬＹＩＤＥＡＦＡＣＨＡＧＴＬＲＡＬ
ＩＡＩＩＲＰＫＫＡＶＬＣＧＤＰＫＱＣＧＦＦＮＭＭＣＬＫＶＨＦＮＨＥＩＣＴＱＶＦＨ
ＫＳＩＳＲＲＣＴＫＳＶＴＳＶＶＳＴＬＦＹＤＫＫＭＲＴＴＮＰＫＥＴＫＩＶＩＤＴＴＧ
ＳＴＫＰＫＱＤＤＬＩＬＴＣＦＲＧＷＶＫＱＬＱＩＤＹＫＧＮＥＩＭＴＡＡＡＳＱＧＬＴ
ＲＫＧＶＹＡＶＲＹＫＶＮＥＮＰＬＹＡＰＴＳＥＨＶＮＶＬＬＴＲＴＥＤＲＩＶＷＫＴＬ
ＡＧＤＰＷＩＫＴＬＴＡＫＹＰＧＮＦＴＡＴＩＥＥＷＱＡＥＨＤＡＩＭＲＨＩＬＥＲＰＤ
ＰＴＤＶＦＱＮＫＡＮＶＣＷＡＫＡＬＶＰＶＬＫＴＡＧＩＤＭＴＴＥＱＷＮＴＶＤＹＦＥ
ＴＤＫＡＨＳＡＥＩＶＬＮＱＬＣＶＲＦＦＧＬＤＬＤＳＧＬＦＳＡＰＴＶＰＬＳＩＲＮＮ
ＨＷＤＮＳＰＳＰＮＭＹＧＬＮＫＥＶＶＲＱＬＳＲＲＹＰＱＬＰＲＡＶＡＴＧＲＶＹＤＭ
ＮＴＧＴＬＲＮＹＤＰＲＩＮＬＶＰＶＮＲＲＬＰＨＡＬＶＬＨＨＮＥＨＰＱＳＤＦＳＳＦ
ＶＳＫＬＫＧＲＴＶＬＶＶＧＥＫＬＳＶＰＧＫＭＶＤＷＬＳＤＲＰＥＡＴＦＲＡＲＬＤＬ
ＧＩＰＧＤＶＰＫＹＤＩＩＦＶＮＶＲＴＰＹＫＹＨＨＹＱＱＣＥＤＨＡＩＫＬＳＭＬＴＫ
ＫＡＣＬＨＬＮＰＧＧＴＣＶＳＩＧＹＧＹＡＤＲＡＳＥＳＩＩＧＡＩＡＲＬＦＫＦＳＲＶ
ＣＫＰＫＳＳＬＥＥＴＥＶＬＦＶＦＩＧＹＤＲＫＡＲＴＨＮＰＹＫＬＳＳＴＬＴＮＩＹＴ
ＧＳＲＬＨＥＡＧＣＡＰＳＹＨＶＶＲＧＤＩＡＴＡＴＥＧＶＩＩＮＡＡＮＳＫＧＱＰＧＧ
ＧＶＣＧＡＬＹＫＫＦＰＥＳＦＤＬＱＰＩＥＶＧＫＡＲＬＶＫＧＡＡＫＨＩＩＨＡＶＧＰ
ＮＦＮＫＶＳＥＶＥＧＤＫＱＬＡＥＡＹＥＳＩＡＫＩＶＮＤＮＮＹＫＳＶＡＩＰＬＬＳＴ
ＧＩＦＳＧＮＫＤＲＬＴＱＳＬＮＨＬＬＴＡＬＤＴＴＤＡＤＶＡＩＹＣＲＤＫＫＷＥＭＴ
ＬＫＥＡＶＡＲＲＥＡＶＥＥＩＣＩＳＤＤＳＳＶＴＥＰＤＡＥＬＶＲＶＨＰＫＳＳＬＡＧ
ＲＫＧＹＳＴＳＤＧＫＴＦＳＹＬＥＧＴＫＦＨＱＡＡＫＤＩＡＥＩＮＡＭＷＰＶＡＴＥＡ
ＮＥＱＶＣＭＹＩＬＧＥＳＭＳＳＩＲＳＫＣＰＶＥＥＳＥＡＳＴＰＰＳＴＬＰＣＬＣＩＨ
ＡＭＴＰＥＲＶＱＲＬＫＡＳＲＰＥＱＩＴＶＣＳＳＦＰＬＰＫＹＲＩＴＧＶＱＫＩＱＣＳ
ＱＰＩＬＦＳＰＫＶＰＡＹＩＨＰＲＫＹＬＶＥＴＰＰＶＤＥＴＰＥＰＳＡＥＮＱＳＴＥＧ

TPEQPPLITEDETRTRTPEPIIIEEEEEDSISLLSDGPTH
QVLQVEADIHGPPSVSSSSWSIPHASDFDVDSLSILDTLE
GASVTSGATSAETNSYFAKSMEFLARPVPAPRTVFRNPPH
PAPRTRTPSLAPSRACSRTSLVSTPPGVNRVITREELEAL
TPSRTPSRSVSRTSLVSNPPGVNRVITREEFEAFVAQQQR
RFDAGAYIFSSDTGQGHLQQKSVRQTVLSEVVLERTELEI
SYAPRLDQEKEELLRKKLQLNPTPANRSRYQSRKVENMKA
ITARRILQGLGHYLKAEGKVECYRTLHPVPLYSSSVNRAF
SSPKVAVEACNAMLKENFPTVASYCIIPEYDAYLDMVDGA
SCCLDTASFCPAKLRSFPKKHSYLEPTIRSAVPSAIQNTL
QNVLAAATKRNCNVTQMRELPVLDSAAFNVECFKKYACNN
EYWETFKENPIRLTEENVVNYITKLKGPKAAALFAKTHNL
NMLQDIPMDRFVMDLKRDVKVTPGTKHTEERPKVQVIQAA
DPLATAYLCGIHRELVRRLNAVLLPNIHTLFDMSAEDFDA
IIAEHFQPGDCVLETDIASFDKSEDDAMALTALMILEDLG
VDAELLTLIEAAFGEISSIHLPTKTKFKFGAMMKSGMFLT
LFVNTVINIVIASRVLRERLTGSPCAAFIGDDNIVKGVKS
DKLMADRCATWLNMEVKIIDAVVGEKAPYFCGGFILCDSV
TGTACRVADPLKRLFKLGKPLAADDEHDDDRRRALHEEST
RWNRVGILSELCKAVESRYETVGTSIIVMAMTTLASSVKS
FSYLRGAPITLYG*

配列番号１８９－ＴＥＶ（５’ＵＴＲ）

UCAACACAACAUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUC
AAGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUU
UUAAAGCAAAAGCAAUUUUCUGAAAAUUUUCACCAUUUAC
GAACGAUAG

配列番号１９０－ＡＴ１Ｇ５８４２０（５’ＵＴＲ）

AUUAUUACAUCAAAAACAAAAAGCCGCCA

配列番号１９１－ＡＲＣ５－２（５’ＵＴＲ）

CUUAAGGGGGCGCUGCCUACGGAGGUGGCAGCCAUCUCCU
UCUCGGCAUCAAGCUUACCAUGGUGCCCCAGGCCCUGCUC
UUGGUCCCGCUGCUGGUGUUCCCCCUCUGCUUCGGCAAGU
UCCCCAUCUACACCAUCCCCGACAAGCUGGGGCCGUGGAG
CCCCAUCGACAUCCACCACCUGUCCUGCCCCAACAACCUC
GUGGUCGAGGACGAGGGCUGCACCAACCUGAGCGGGUUCU
CCUAC

配列番号１９２－ＨＣＶ（５’ＵＴＲ）

UGAGUGUCGU ACAGCCUCCA GGCCCCCCCCC UCCCGGG
AGA GCCAUAGUGG UCUGCGGAACCGGUGAGUAC ACCG
GAAUUG CCGGGAAGAC UGGGUCCUUU CUUGGAUAAA
CCCACUCUAUGCCCGGCCAU UUGGGCGUGC CCCCGCAA
GA CUGCUAGCCG AGUAGUGUUG GGUUGCG

配列番号１９３－ヒトアルブミン（５’ＵＴＲ）

AAUUAUUGGUUAAAGAAGUAUAUUAGUGCUAAUUUCCCUC
CGUUUGUCCUAGCUUUUCUCUUCUGUCAACCCCACACGCC
UUUGGCACA

配列番号１９４－ＥＭＣＶ（５’ＵＴＲ）

CUCCCUCCCC CCCCCCUAAC GUUACUGGCC GAAGCCG
CUU GGAAUAAGGC CGGUGUGCGU UUGUCUAUAU GUU
AUUUUCC ACCAUAUUGC CGUCUUUUGG CAAUGUGAGG

GCCCGGAAAC CUGGCCCUGU CUUCUUGACG AGCAUUC
CUA GGGGUCUUUC CCCUCUCGCC AAAGGAAUGC AAG
GUCUGUU GAAUGUCGUG AAGGAAGCAG UUCCUCUGGA
AGCUUCUUGA AGACAAACAA CGUCUGUAGC GACCCUU
UGC AGGCAGCGGA ACCCCCCACC UGGCGACAGG UGC
CUCUGCG GCCAAAAGCC ACGUGUAUAA GAUACACCUG
CAAAGGCGGC ACAACCCCAG UGCCACGUUG UGAGUUG
GAU AGUUGUGGAA AGAGUCAAAU GGCUCUCCUC AAG
CGUAUUC AACAAGGGGC UGAAGGAUGC CCAGAAGGUA
CCCCAUUGUA UGGGAUCUGA UCUGGGGCCU CGGUGCA
CAU GCUUUACGUG UGUUUAGUCG AGGUUAAAAA ACG
UCUAGGC CCCCCGAACC ACGGGGACGU GGUUUUCCUU
UGAAAAACAC GAUGAUAAU

配列番号１９５－ＡＴ１Ｇ６７０９０（５’ＵＴＲ）
CACAAAGAGUAAAGAAGAACA

配列番号１９６－ＡＴ１Ｇ３５７２０（５’ＵＴＲ）
AACACUAAAAGUAGAAGAAAA

配列番号１９７－ＡＴ５Ｇ４５９００（５’ＵＴＲ）
CUCAGAAAGAUAAGAUCAGCC

配列番号１９８－ＡＴ５Ｇ６１２５０（５’ＵＴＲ）
AACCAAUCGAAAGAAACCAAA

配列番号１９９－ＡＴ５Ｇ４６４３０（５’ＵＴＲ）
CUCUAAUCACCAGGAGUAAAA

配列番号２００－ＡＴ５Ｇ４７１１０（５’ＵＴＲ）
GAGAGAGAUCUUAACAAAAAA

配列番号２０１－ＡＴ１Ｇ０３１１０（５’ＵＴＲ）
UGUGUAACAACAACAACAACA

配列番号２０２－ＡＴ３Ｇ１２３８０（５’ＵＴＲ）
CCGCAGUAGGAAGAGAAAGCC

配列番号２０３－ＡＴ５Ｇ４５９１０（５’ＵＴＲ）
AAAAAAAAAAGAAAUCAUAAA

配列番号２０４－ＡＴ１Ｇ０７２６０（５’ＵＴＲ）
GAGAGAAGAAAGAAGAAGACG

配列番号２０５－ＡＴ３Ｇ５５５００（５’ＵＴＲ）
CAAUUAAAAAUACUUACCAAA

配列番号２０６－ＡＴ３Ｇ４６２３０（５’ＵＴＲ）
GCAAACAGAGUAAGCGAAACG

配列番号２０７－ＡＴ２Ｇ３６１７０（５’ＵＴＲ）
GCGAAGAAGACGAACGCAAAG

配列番号２０８－ＡＴ１Ｇ１０６６０（５’ＵＴＲ）
UUAGGACUGUAUUGACUGGCC

配列番号２０９－ＡＴ４Ｇ１４３４０（５’ＵＴＲ）
AUCAUCGGAAUUCGGAAAAAG

配列番号２１０－ＡＴ１Ｇ４９３１０（５’ＵＴＲ）
AAAACAAAAGUUAAAGCAGAC

配列番号２１１－ＡＴ４Ｇ１４３６０（５’ＵＴＲ）
UUUAUCUCAAAUAAGAAGGCA

配列番号２１２－ＡＴ１Ｇ２８５２０（５’ＵＴＲ）
GGUGGGGAGGUGAGAUUUCUU

配列番号２１３－ＡＴ１Ｇ２０１６０（５’ＵＴＲ）

ＵＧＡＵＵＡＧＧＡＡＡＣＵＡＣＡＡＡＧＣＣ
配列番号２１４－ＡＴ５Ｇ３７３７０（５’ＵＴＲ）
ＣＡＵＵＵＵＵＣＡＡＵＵＵＣＡＵＡＡＡＡＣ
配列番号２１５－ＡＴ４Ｇ１１３２０（５’ＵＴＲ）
ＵＵＡＣＵＵＵＵＡＡＧＣＣＣＡＡＣＡＡＡＡ
配列番号２１６－ＡＴ５Ｇ４０８５０（５’ＵＴＲ）
ＧＧＣＧＵＧＵＧＵＧＵＧＵＧＵＵＧＵＵＧＡ
配列番号２１７－ＡＴ１Ｇ０６１５０（５’ＵＴＲ）
ＧＵＧＧＵＧＡＡＧＧＧＧＡＡＧＧＵＵＵＡＧ
配列番号２１８－ＡＴ２Ｇ２６０８０（５’ＵＴＲ）
ＵＵＧＵＵＵＵＵＵＵＵＧＧＵＵＵＧＧＵＵ
配列番号２１９－ＸＢＧ（３’ＵＴＲ）
ＣＵＡＧＵＧＡＣＵＧＡＣＵＡＧＧＡＵＣＵＧＧＵＵＡＣＣＡＣＵＡＡＡＣＣＡＧＣＣＵ
ＣＡＡＧＡＡＣＡＣＣＣＧＡＡＵＧＧＡＧＵＣＵＣＵＡＡＧＣＵＡＣＡＵＡＡＵＡＣＣＡ
ＡＣＵＵＡＣＡＣＵＵＡＣＡＡＡＡＵＧＵＵＧＵＣＣＣＣＣＡＡＡＡＵＧＵＡＧＣＣＡＵ
ＵＣＧＵＡＵＣＵＧＣＵＣＣＵＡＡＵＡＡＡＡＡＧＡＡＡＧＵＵＵＣＵＵＣＡＣＡＵ
配列番号２２０－ヒトハプトグロビン（３’ＵＴＲ）
ＵＧＣＡＡＧＧＣＵＧＧＣＣＧＧＡＡＧＣＣＣＵＵＧＣＣＵＧＡＡＡＧＣＡＡＧＡＵＵＵ
ＣＡＧＣＣＵＧＧＡＡＧＡＧＧＧＣＡＡＡＧＵＧＧＡＣＧＧＧＡＧＵＧＧＡＣＡＧＧＡＧ
ＵＧＧＡＵＧＣＧＡＵＡＡＧＡＵＧＵＧＧＧＵＵＵＧＡＡＧＣＵＧＡＵＧＧＧＧＵＧＣＣＡＧ
ＣＣＣＵＧＣＡＵＵＧＣＵＧＡＧＵＣＡＡＵＣＡＡＵＡＡＡＧＡＧＣＵＵＵＣＵＵＵＵＧ
ＡＣＣＣＡＵ
配列番号２２１－ヒトアポリポタンパク質Ｅ（３’ＵＴＲ）
ＡＣＧＣＣＧＡＡＧＣＣＵＧＣＡＧＣＣＡＵＧＣＧＡＣＣＣＣＡＣＧＣＣＡＣＣＣＣＧＵ
ＧＣＣＵＣＣＵＧＣＣＵＣＣＧＣＧＣＡＧＣＣＵＧＣＡＧＣＧＧＧＡＧＡＣＣＣＵＧＵＣ
ＣＣＣＧＣＣＣＣＡＧＣＣＧＵＣＣＵＣＣＵＧＧＧＧＵＧＧＡＣＣＣＵＡＧＵＵＵＡＡＵ
ＡＡＡＧＡＵＵＣＡＣＣＡＡＧＵＵＵＣＡＣＧＣＡ
配列番号２２２－ＨＣＶ（３’ＵＴＲ）
ＵＡＧＡＧＣＧＧＣＡＡＡＣＣＣＵＡＧＣＵＡＣＡＣＵＣＣＡＵＡＧＣＵＡＧＵＵＵＣＵ
ＵＵＵＵＵＵＵＵＵＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵ
ＵＵＵＵＵＵＵＵＵＣＣＵＵＵＣＵＵＵＵＣＣＵＵＣＵＵＵＵＵＵＣＣＵＣＵＵＵＵＣ
ＵＵＧＧＵＧＧＣＵＣＣＡＵＣＵＵＡＧＣＣＣＵＡＧＵＣＡＣＧＧＣＵＡＧＣＵＧＵＧＡ
ＡＡＧＧＵＣＣＧＵＧＡＧＣＣＧＣＡＵＧＡＣＵＧＣＡＧＡＧＡＧＵＧＣＣＧＵＡＡＣＵ
ＧＧＵＣＵＣＵＣＵＧＣＡＧＡＵＣＡＵＧＵ
配列番号２２３－マウスアルブミン（３’ＵＴＲ）
ＡＣＡＣＡＵＣＡＣＡＡＣＣＡＣＡＡＣＣＵＵＣＵＣＡＧＧＣＵＡＣＣＣＵＧＡＧＡＡＡ
ＡＡＡＡＧＡＣＡＵＧＡＡＧＡＣＵＣＡＧＧＡＣＵＣＡＵＣＵＵＵＵＣＵＧＵＵＧＧＵＧ
ＵＡＡＡＡＵＣＡＡＣＡＣＣＣＵＡＡＧＧＡＡＣＡＣＡＡＡＵＵＵＣＵＵＵＡＡＡＣＡＵ
ＵＵＧＡＣＵＵＣＵＵＧＵＣＵＣＵＧＵＧＣＵＧＣＡＡＵＵＡＡＵＡＡＡＡＡＡＵＧＧＡ
ＡＡＧＡＡＵＣＵＡＣ
配列番号２２４－ヒトアルファグロビン（３’ＵＴＲ）
ＧＣＵＧＧＡＧＣＣＵＣＧＧＵＡＧＣＣＧＵＵＣＣＵＣＣＵＧＣＣＣＧＣＵＧＧＧＣＣＵ
ＣＣＣＡＡＣＧＧＧＣＣＣＵＣＣＵＣＣＣＣＵＣＣＵＵＧＣＡＣＣＧＧＣＣＣＵＵＣＣＵ
ＧＧＵＣＵＵＵＧＡＡＵＡＡＡＧＵＣＵＧＡＧＵＧＧＧＣＡＧＣＡ
配列番号２２５－ＥＭＣＶ（３’ＵＴＲ）
ＵＡＧＵＧＣＡＧＵＣＡＣ ＵＧＧＣＡＣＡＡＣＧ ＣＧＵＵＧＣＣＣＧＧ ＵＡＡＧＣ
ＣＡＡＵＣ ＧＧＧＵＡＵＡＣＡＣ ＧＧＵＣＧＵＣＡＵＡＣＵＧＣＡＧＡＣＡＧ ＧＧ
ＵＵＣＵＵＣＵＡ ＣＵＵＵＧＣＡＡＧＡ ＵＡＧＵＣＵＡＧＡＧ ＵＡＧＵＡＡＡＡＵ
ＡＡＡＵＡＧＵＡＵＡＡＧ
配列番号２２６－ＨＳＰ７０－Ｐ２（５’ＵＴＲエンハンサー）

ＧＵＣＡＧＣＵＵＵＣＡＡＡＣＵＣＵＵＵＧＵＵＵＣＵＵＧＵＵＵＧＵＵＧＡＵＵＧＡＧ
ＡＡＵＡ
配列番号２２７－ＨＳＰ７０－Ｍ１（５’ＵＴＲエンハンサー）
ＣＵＣＵＣＧＣＣＵＧＡＧＡＡＡＡＡＡＡＵＣＣＡＣＧＡＡＣＣＡＡＵＵＵＣＵＣＡＧ
ＣＡＡＣＣＡＧＣＡＧＣＡＣＧ
配列番号２２８－ＨＳＰ７２－Ｍ２（５’ＵＴＲエンハンサー）
ＡＣＣＵＧＵＧＡＧＧＧＵＵＣＧＡＡＧＧＡＡＧＵＡＧＣＡＧＵＧＵＵＵＵＵＵＧＵＵＣ
ＣＵＡＧＡＧＧＡＡＧＡＧ
配列番号２２９－ＨＳＰ１７．９（５’ＵＴＲエンハンサー）
ＡＣＡＣＡＧＡＡＡＣＡＵＵＣＧＣＡＡＡＡＡＣＡＡＡＡＵＣＣＣＡＧＵＡＵＣＡＡＡＡ
ＵＵＣＵＵＣＵＣＵＵＵＵＵＵＵＣＡＵＡＵＵＵＣＧＣＡＡＡＧＡＣ
配列番号２３０－ＨＳＰ７０－Ｐ１（５’ＵＴＲエンハンサー）
ＣＡＧＡＡＡＡＡＵＵＵＧＣＵＡＣＡＵＵＧＵＵＵＣＡＣＡＡＡＣＵＵＣＡＡＡＵＡＵＵ
ＡＵＵＣＡＵＵＵＡＵＵＵ
配列番号２３１－Ｋｏｚａｋ配列
ＧＣＣＡＣＣ
配列番号２３２－Ｋｏｚａｋ配列（一部）
ＧＣＣＡ
配列番号２３３－ＳＹＮＥＣＨＯＣＹＳＴＩＳ種ＰＣＣ６８０３カリウムチャネル（ＳｙｎＫ）（５’ＵＴＲ）
ＡＡＣＵＵＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＵＣＡＡＡ
配列番号２３４－合成配列（５’ＵＴＲ）
ＵＣＡＡＧＣＵＵＵＵＧＧＡＣＣＣＵＣＧＵＡＣＡＧＡＡＧＣＵＡＡＵＡＣＧＡＣＵＣＡ
ＣＵＡＵＡＧＧＧＡＡＡＵＡＡＧＡＧＡＧＡＡＡＡＧＡＡＧＡＧＵＡＡＧＡＡＧＡＡＡＵ
ＡＵＡＡＧＡＧＣＣＡＣＣ
配列番号２３５－マウスベータグロビン（５’ＵＴＲ）
ＣＡＣＡＵＵＵＧＣＵＵＣＵＧＡＣＡＵＡＧＵＵＧＵＧＵＵＧＡＣＵＣＡＣＡＡＣＣＣＣ
ＡＧＡＡＡＣＡＧＡＣＡＵＣ
配列番号２３６－ヒトベータグロビン（５’ＵＴＲ）
ＡＣＡＵＵＵＧＣＵＵＣＵＧＡＣＡＣＡＡＣＵＧＵＧＵＵＣＡＣＵＡＧＣＡＡＣＣＵＣＡ
ＡＡＣＡＧＡＣＡＣＣ
配列番号２３７－マウスアルブミン（５’ＵＴＲ）
ＵＧＣＡＣＡＣＡＧＡＵＣＡＣＣＵＵＵＣＣＵＡＵＣＡＡＣＣＣＣＡＣＵＡＧＣＣＵＣＵ
ＧＧＣＡＡＡ
配列番号２３８－ヒトアルファグロビン（５’ＵＴＲ）
ＣＡＵＡＡＡＣＣＣＵＧＧＣＧＣＧＣＵＣＧＣＧＧＧＣＣＧＧＣＡＣＵＣＵＵＣＵＧＧＵ
ＣＣＣＣＡＣＡＧＡＣＵＣＡＧＡＧＡＧＡＡＣＣＣＡＣＣ
配列番号２３９－ヒトハプトグロビン（５’ＵＴＲ）
ＡＵＡＡＡＡＡＧＡＣＣＡＧＣＡＧＡＵＧＣＣＣＣＡＣＡＧＣＡＣＵＧＣＵＣＵＵＣＣＡ
ＧＡＧＧＣＡＡＧＡＣＣＡＡＣＣＡＡＧ
配列番号２４０－ヒトトランスサイレチン（５’ＵＴＲ）
ＡＧＡＣＡＡＧＧＵＵＣＡＵＡＵＵＵＧＵＡＵＧＧＧＵＵＡＣＵＵＡＵＵＣＵＣＵＣＵＵ
ＵＧＵＵＧＡＣＵＡＡＧＵＣＡＡＵＡＡＵＣＡＧＡＡＵＣＡＧＣＡＧＧＵＵＵＧＣＡＧＵ
ＣＡＧＡＵＵＧＧＣＡＧＧＧＡＵＡＡＧＣＡＧＣＣＵＡＧＣＵＣＡＧＧＡＧＡＡＧＵＧＡ
ＧＵＡＵＡＡＡＡＧＣＣＣＣＡＧＧＣＵＧＧＧＡＧＣＡＧＣＣＡＵＣＡＣＡＧＡＡＧＵＣ
ＣＡＣＵＣＡＵＵＣＵＵＧＧＣＡＧＧ
配列番号２４１－ヒト補体Ｃ３（５’ＵＴＲ）
ＡＧＡＵＡＡＡＡＡＧＣＣＡＧＣＵＣＣＡＧＣＡＧＧＣＧＣＵＧＣＵＣＡＣＵＣＣＵＣＣ
ＣＣＡＵＣＣＵＣＵＣＣＣＵＣＵＧＵＣＣＣＵＣＵＧＵＣＣＣＵＣＵＧＡＣＣＣＵＧＣＡ
ＣＵＧＵＣＣＣＡＧＣＡＣＣ

配列番号２４２－ヒト補体Ｃ５（５’ＵＴＲ）
ＵＡＵＡＵＣＣＧＵＧＧＵＵＵＣＣＵＧＣＵＡＣＣＵＣＣＡＡＣＣ
配列番号２４３－ヒトアルファ－１－アンチトリプシン（５’ＵＴＲ）
ＧＧＣＡＣＣＡＣＣＡＣＵＧＡＣＣＵＧＧＧＡＣＡＧＵＧＡＡＵＣＧＡＣＡ
配列番号２４４－ヒトアルファ－１－アンチキモトリプシン（５’ＵＴＲ）
ＡＵＵＣＡＵＧＡＡＡＡＵＣＣＡＣＵＡＣＵＣＣＡＧＡＣＡＧＡＣＧＧＣＵＵＵＧＧＡＡ
ＵＣＣＡＣＣＡＧＣＵＡＣＡＵＣＣＡＧＣＵＣＣＣＵＧＡＧＧＣＡＧＡＧＵＵＧＡＧＡ
配列番号２４５－ヒトインターロイキン６（５’ＵＴＲ）
ＡＡＵＡＵＵＡＧＡＧＵＣＵＣＡＡＣＣＣＣＣＡＡＵＡＡＡＵＡＵＡＧＧＡＣＵＧＧＡＧ
ＡＵＧＵＣＵＧＡＧＧＣＵＣＡＵＵＣＵＧＣＣＣＵＣＧＡＧＣＣＣＡＣＣＧＧＧＡＡＣＧ
ＡＡＡＧＡＧＡＡＧＣＵＣＵＡＵＣＵＣＣＣＣＵＣＣＡＧＧＡＧＣＣＣＡＧＣＵ
配列番号２４６－ヒトフィブリノーゲンアルファ鎖（５’ＵＴＲ）
ＡＧＧＡＵＧＧＧＡＡＣＵＡＧＧＡＧＵＧＧＣＡＧＣＡＡＵＣＣＵＵＵＣＵＵＵＣＡＧＣ
ＵＧＧＡＧＵＧＣＵＣＣＵＣＡＧＧＡＧＣＣＡＧＣＣＣＣＡＣＣＣＵＵＡＧＡＡＡＡＧ
配列番号２４７－ヒトアポリポタンパク質Ｅ（５’ＵＴＲ）
ＡＧＧＧＧＧＡＧＣＣＣＵＡＵＡＡＵＵＧＧＡＣＡＡＧＵＣＵＧＧＧＡＵＣＣＵＵＧＡＧ
ＵＣＣＵＡＣＵＣＡＧＣＣＣＣＡＧＣＧＧＡＧＧＵＧＡＡＧＧＡＣＧＵＣＣＵＵＣＣＣＣ
ＡＧＧＡＧＣＣＧＡＣＵＧＧＣＣＡＡＵＣＡＣＡＧＧＣＡＧＧＡＡＧ
配列番号２４８－アラニンアミノトランスフェラーゼ１（５’ＵＴＲ）
ＡＧＡＣＧＧＧＵＧＧＧＧＣＧＧＧＧＣＣＣＡＡＣＵＧＵＣＣＣＣＡＧＣＵＣＣＵＵＣＡ
ＧＣＣＣＵＵＵＣＵＧＵＣＣＣＵＣＣＣＡＧＵＧＡＧＧＣＣＡＧＣＵＧＣＧＧＵＧＡＡＧ
ＡＧＧＧＵＧＣＵＣＵＣＵＵＧＣＣＵＧＧＡＧＵＵＣＣＣＵＣＵＧＣＵＡＣＧＧＣＵＧＣ
ＣＣＣＣＵＣＣＣＡＧＣＣＣＵＧＧＣＣＣＡＣＵＡＡＧＣＣＡＧＡＣＣＣＡＧＣＵＧＵＣ
ＧＣＣＡＵＵＣＣＣＡＣＵＵＣＵＧＧＵＣＣＵＧＣＣＡＣＣＵＣＣＵＧＡＧＣＵＧＣＣＵ
ＵＣＣＣＧＣＣＵＧＧＵＣＵＧＧＧＵＡＧＡＧＵＣ
配列番号２４９－ＨＨＶ（５’ＵＴＲ）
ＣＡＧＡＵＣＧＣＣＵＧＧＡＧＡＣＧＣＣＡＵＣＣＡＣＧＣＵＧＵＵＵＵＧＡＣＣＵＣＣ
ＡＵＡＧＡＡＧＡＣＡＣＣＧＧＧＡＣＣＧＡＵＣＣＡＧＣＣＵＣＣＧＣＧＧＣＣＧＧＧＡ
ＡＣＧＧＵＧＣＡＵＵＧＧＡＡＣＧＣＧＧＡＵＵＣＣＣＣＧＵＧＣＣＡＡＧＡＧＵＧＡＣ
ＵＣＡＣＣＧＵＣＣＵＵＧＡＣＡＣＧ
配列番号２５０－ＡＲＣ５－１（５’ＵＴＲ）
ＧＧＧＡＧＡＡＡＧＣＵＵＡＣＣＡＵＧＧＵＧＣＣＣＣＡＧＧＣＣＣＵＧＣＵＣＵＵＧＧ
ＵＣＣＣＧＣＵＧＣＵＧＧＵＵＵＣＣＣＣＣＵＣＵＧＣＵＵＣＧＧＣＡＡＧＵＵＣＣＣＣ
ＡＵＣＵＡＣＡＣＣＡＵＣＣＣＣＧＡＣＡＡＧＣＵＧＧＧＧＣＣＧＵＧＧＡＧＣＣＣＣＡ
ＵＣＧＡＣＡＵＣＣＡＣＣＡＣＣＵＧＵＣＣＵＧＣＣＣＣＡＡＣＡＡＣＣＵＣＧＵＧＧＵ
ＣＧＡＧＧＡＣＧＡＧＧＧＣＵＧＣＡＣＣＡＡＣＣＵＧＡＧＣＧＧＧＵＵＣＵＣＣＵＡＣ
配列番号２５１－ＡＲＣ５－２（５’ＵＴＲ）
ＧＧＧＧＣＧＣＵＧＣＣＵＡＣＧＧＡＧＧＵＧＧＣＡＧＣＣＡＵＣＵＣＣＵＵＣＵＣＧＧ
ＣＡＵＣＡＡＧＣＵＵＡＣＣＡＵＧＧＵＧＣＣＣＣＡＧＧＣＣＣＵＧＣＵＣＵＵＧＧＵＣ
ＣＣＧＣＵＧＣＵＧＧＵＧＵＵＣＣＣＣＣＵＣＵＧＣＵＵＣＧＧＣＡＡＧＵＵＣＣＣＣＡ
ＵＣＵＡＣＡＣＣＡＵＣＣＣＣＧＡＣＡＡＧＣＵＧＧＧＧＣＣＧＵＧＧＡＧＣＣＣＣＡＵ
ＣＧＡＣＡＵＣＣＡＣＣＡＣＣＵＧＵＣＣＵＧＣＣＣＣＡＡＣＡＡＣＣＵＣＧＵＧＧＵＣ
ＧＡＧＧＡＣＧＡＧＧＧＣＵＧＣＡＣＣＡＡＣＣＵＧＡＧＣＧＧＧＵＵＣＵＣＣＵＡＣ
配列番号２５２－マウス成長ホルモン（５’ＵＴＲ）
ＧＡＡＵＡＡＡＵＧＵＡＵＡＧＧＧＧＡＡＡＧＧＣＡＧＧＡＧＣＣＵＵＧＧＧＧＵＣＧ
ＡＧＧＡＡＡＡＣＡＧＧＵＡＧＧＧＵＡＵＡＡＡＡＡＧＧＧＣＡＣＧＣＡＡＧＧＧＡＣＣ
ＡＡＧＵＣＣＡＧＣＡＵＣＣＵＡＧＡＧＵＣＣＡＧＡＵＵＣＣＡＡＡＣＵＧＣＵＣＡＧＡ
ＧＵＣＣＵＧＵＧＧＡＣＡＧＡＵＣＡＣＵＧＣＵＵＧＧＣＡ
配列番号２５３－マウスヘモグロビンアルファ（５’ＵＴＲ）
ＧＡＣＡＣＵＵＣＵＧＡＵＵＣＵＧＡＣＡＧＡＣＵＣＡＧＧＡＡＧＡＡＡＣＣ

配列番号２５４－マウスハプトグロビン（５’ＵＴＲ）
ＵＧＣＡＡＡＣＡＣＡＧＡＡＡＵＧＧＡＧＧＡＧＧＡＧＧＧＧＡＡＧＧＡＧＧＡＧＧＡＧ
ＧＡＧＧＡＧＡＡＧＧＡＧＧＡＧＧＡＧＧＵＧＧＵＧＧＵＧＧＵＧＧＵＧＧＵＧＧＧＡＵ
ＡＡＡＡＣＣＣＣＵＧＡＧＧＣＡＵＡＡＡＧＧＧＣＵＣＧＧＣＣＧＧＡＧＵＣＡＧＣＡＣ
ＡＧＣＣＣＡＧＣＣＣＵＵＣＣＡＧＡＧＡＧＧＣＡＡＧＡＧＡＧＧＵＣＣＡＣＧ
配列番号２５５－マウストランスサイレチン（５’ＵＴＲ）
ＣＵＡＡＵＣＵＣＣＣＵＡＧＧＣＡＡＧＧＵＵＣＡＵＡＵＵＵＧＵＧＵＡＧＧＵＵＡＣＵ
ＵＡＵＵＣＵＣＣＵＵＵＵＧＵＵＧＡＣＵＡＡＧＵＣＡＡＵＡＡＵＣＡＧＡＡＵＣＡＧＣ
ＡＧＧＵＵＵＧＧＡＧＵＣＡＧＣＵＵＧＧＣＡＧＧＧＡＵＣＡＧＣＡＧＣＣＵＧＧＧＵＵ
ＧＧＡＡＧＧＡＧＧＧＧＧＵＡＵＡＡＡＡＧＣＣＣＣＵＵＣＡＣＣＡＧＧＡＧＡＡＧＣＣ
ＧＵＣＡＣＡＣＡＧＡＵＣＣＡＣＡＡＧＣＵＣＣＵＧＡＣＡＧＧ
配列番号２５６－マウスアンチトロンビン（５’ＵＴＲ）
ＡＵＡＧＧＵＡＡＵＵＵＵＡＧＡＡＡＵＡＧＡＵＣＵＧＡＵＵＵＧＵＡＵＣＵＧＡＧＡＣ
ＡＵＵＵＵＡＧＵＧＡＡＧＵＧＧＵＧＡＧＡＵＡＵＡＡＧＡＣＡＵＡＡＵＣＡＧＡＡＧＡ
ＣＡＵＡＵＣＵＡＣＣＵＧＡＡＧＡＣＵＵＵＡＡＧＧＧＧＡＧＡＧＣＵＣＣＣＵＣＣＣＣ
ＣＡＣＣＵＧＧＣＣＵＣＵＧＧＡＣＣＵＣＵＣＡＧＡＵＵＵＡＧＧＧＧＡＡＡＧＡＡＣＣ
ＡＧＵＵＵＵＣＧＧＡＧＵＧＡＵＣＧＵＣＵＣＡＧＵＣＡＧＣＡＣＣＡＵＣＵＣＵＧＵＡ
ＧＧＡＧＣＡＵＣＧＧＣＣ
配列番号２５７－マウス補体Ｃ３（５’ＵＴＲ）
ＡＧＡＧＡＧＧＡＧＡＧＣＣＡＵＡＵＡＡＡＧＡＧＣＣＡＧＣＧＧＣＵＡＣＡＧＣＣＣＣ
ＡＧＣＵＣＧＣＣＵＣＵＧＣＣＣＡＣＣＣＣＵＧＣＣＣＣＵＵＡＣＣＣＣＵＵＣＡＵＵＣ
ＣＵＵＣＣＡＣＣＵＵ　ＵＵＵＣＣＵＵＣＡＣＵ
配列番号２５８－マウス補体Ｃ５（５’ＵＴＲ）
ＵＵＵＡＡＡＡＧＧＡＡＡＧＵＧＧＵＵＡＣＡＧＧＧＡＧＧＣＣＡＵＧＣＣＣＡＵＧＧＧ
ＵＵＵ
配列番号２５９－マウスヘプシジン（５’ＵＴＲ）
ＡＧＵＣＣＵＵＡＧＡＣＵＧＣＡＣＡＧＣＡＧＡＡＣＡＧＡＡＧＧＣＡＵＧ
配列番号２６０－マウスアルファ－１－アンチトリプシン（５’ＵＴＲ）
ＣＣＣＣＣＡＵＡＵＣＣＣＣＣＵＵＧＧＣＵＣＣＣＡＵＵＧＣＵＵＡＡＡＵＡＣＡＧＡＣ
ＵＡＧＧＡＣＡＧＧＧＣＵＣＵＧＵＣＵＣＣＵＣＡＧＣＣＵＣＧＧＵＣＡＣＣＡＣＣＣＡ
ＧＣＵＣＵＧＧＧＡＣＡＧＣＡＡＧＣＵＧＡＡＡ
配列番号２６１－マウスフィブリノーゲンアルファ鎖（５’ＵＴＲ）
ＡＧＵＣＡＧＵＣＣＵＣＣＵＵＣＧＣＵＵＣＡＧＣＵＣＣＡＧＵＵＣＵＣＣＵＣＡＵＧＡ
ＧＣＣＡＵＣＣＣＵＡＡＡＣＧＣＡＧＡＣＡＣＣ
配列番号２６２－アポリポタンパク質Ｅ（５’ＵＴＲ）
ＵＵＵＣＣＵＣＵＧＣＣＣＵＧＣＵＧＵＧＡＡＧＧＧＧＧＡＧＡＧＡＡＣＡＡＣＣＣＧＣ
ＣＵＣＧＵＧＡＣＡＧＧＧＧＧＣＵＧＧＣＡＣＡＧＣＣＣＧＣＣＣＵＡＧＣＣＣＵＧＡＧ
ＧＡＧＧＧＧＧＣＧＧＧＡＣＡＧＧＧＧＧＡＧＵＣＣＵＡＵＡＡＵＵＧＧＡＣＣＧＧＵＣ
ＵＧＧＧＡＵＣＣＧＡＵＣＣＣＣＵＧＣＵＣＡＧＡＣＣＣＵＧＧＡＧＧＣＵＡＡＧＧＡＣ
ＵＵＧＵＵＵＣＧＧＡＡＧＧＡＧＣＵＧＡＣＵＧＧＣＣＡＡＵＣＡＣＡＡＵＵＧＣＧＡＡ
Ｇ
配列番号２６３－アラニンアミノトランスフェラーゼ（５’ＵＴＲ）
ＧＧＣＣＧＧＣＣＡＣＣＧＧＧＵＵＵＧＧＧＡＧＣＡＧＣＣＣＡＧＧＣＵＣＡＣＣＵＵＡ
ＡＣＣＧＧＡＧＣＧＧＵＧＣＧＧＡＣＧＧＵＣＣＣＧＣＧＧＣＧＡＣＡＧＧＧＣＵＡＡＵ
ＣＵＣＧＧＣＡＧＧＵＵＣＧＣＧ
配列番号２６４－チトクロムＰ４５０、ファミリー１（ＣＹＰ１Ａ２）（５’ＵＴＲ）
ＧＵＣＣＵＧＧＡＣＵＧＡＣＵＣＣＣＡＣＡＡＣＵＣＵＧＣＣＡＧＵＣＵＣＣＡＧＣＣＣ
ＣＵＧＣＣＣＵＵＣＡＧＵＧＧＵＡＣＡＧ
配列番号２６５－プラスミノーゲン（５’ＵＴＲ）
ＵＵＵＡＡＧＵＣＡＡＣＡＣＣＡＧＧＡＡＣＵＡＧＧＡＣＡＣＡＧＵＵＧＵＣＣＡＧＧＵ

ＧＣＵＧＵＵＧＧＣＣＡＧＵＣＣＣＡＡＣ
配列番号２６６－マウス主要尿タンパク質３（ＭＵＰ３）（５’ＵＴＲ）
ＡＡＧＧＡＧＣＵＧＧＧＧＡＧＵＧＧＡＧＵＧＵＡＧＧＣＡＣＵＡＵＡＡＣＣＵＧＡＡＡ
ＧＡＣＧＵＧＧＵＣＣＵＧＡＣＡＧＧＡＧＧＡＣＡＡＵＵＣＵＡＵＵＣＣＣＵＡＣＣＡＡ
Ａ
配列番号２６７－マウスＦＶＩＩ（５’ＵＴＲ）
ＡＣＣＡＧＣＣＡＧＡＡＧＣＣＡＣＡＧＵＣＵＣＡＵＣ
配列番号２６８－ＨＮＦ－１アルファ（５’ＵＴＲ）
ＡＡＡＣＡＧＡＧＣＡＧＧＣＡＧＧＧＧＣＣＣＵＧＡＵＵＣＡＣＵＧＧＣＣＧＣＵＧＧＧ
ＧＣＣＡＧＧＧＵＵＧＧＧＧＧＣＵＧＧＧＧＧＵＧＣＣＣＡＣＡＧＡＧＣＵＵＧＡＣＵＡ
ＧＵＧＧＧＡＵＵＵＧＧＧＧＧＧＧＣＡＧＵＧＧＧＵＧＣＡＧＣＧＡＧＣＣＣＧＧＵＣＣ
ＧＵＵＧＡＣＵＧＣＣＡＧＣＣＵＧＣＣＧＧＣＡＧＧＵＡＧＡＣＡＣＣＧＧＧＣＣＧＵＧＧ
ＧＵＧＧＧＧＧＡＧＧＣＧＧＣＵＡＧＣＵＣＡＧＵＧＧＣＣＵＵＧＧＧＣＣＧＣＧＵＧＧ
ＣＣＵＧＧＵＧＧＣＡＧＣＧＧＡＧＣＣ
配列番号２６９－マウスアルファ－フェトプロテイン（５’ＵＴＲ）
ＧＧＡＣＵＵＣＡＧＣＡＧＧＡＣＵＧＣＵＣＧＡＡＡＣＡＵＣＣＣＡＣＵＵＣＣＡＧＣＡ
ＣＵＧＣＣＵＧＣＧＧＵＧＡＡＧＧＡＡＣＣＡＧＣＡＧＣＣ
配列番号２７０－マウスフィブロネクチン（５’ＵＴＲ）
ＡＧＧＧＣＣＵＣＧＵＧＧＧＧＧＧＣＧＧＧＡＡＧＧＵＡＣＵＧＵＣＣＣＡＵＡＵＡＡＧ
ＣＣＵＣＵＧＣＵＣＵＵＧＧＧＧＣＵＣＡＡＣＣＧＣＵＣＧＣＡＣＣＣＧＣＵＧＣＧＣＵ
ＧＣＡＣＡＧＧＧＧＧＡＧＡＡＡＡＧＧＡＧＣＣＣＡＧＧＧＵＧＵＧＡＧＣＣＧＧＡＣＡ
ＡＣＵＵＣＵＧＧＵＣＣＵＣＵＣＣＵＵＣＣＡＵＣＵＣＣＵＵＡＣＣＧＧＣＧＵＣＣＣＣ
ＡＣＣＵＣＡＧＧＡＣＵＵＵＵＣＣＣＧＣＡＧＧＣＵＧＣＧＡＧＧＧＧＡＣＣＣＡＣＡＧ
ＵＵＣＧＵＧＧＣＣＡＣＵＵＧＣＣＵＣＣＵＧＧＧＧＡＧＧＧＣＧＡＣＵＣＵＣＣＵＣＣ
ＣＡＵＣＣＡＣＵＣＡＡＧ
配列番号２７１－マウスレチノール結合タンパク質４、血漿（ＲＢＰ４）（５’ＵＴＲ）
ＧＧＧＧＡＡＡＡＡＡＡＡＡＣＡＧＣＣＡＡＡＡＵＡＵＧＣＣＡＡＡＡＡＧＣＵＵＣＵ
ＣＡＣＡＡＣＡＧＣＵＣＣＵＣＡＧＵＡＧＡＡＧＣＡＧＧＧＧＣＣＡＣＵＵＧＧＧＡＡＡ
ＧＣＣＡＧＧＧＣＣＵＧＧＡＣＧＣＵＡＡＵＧＵＵＣＣＡＧＧＣＵＡＣＡＵＣＡＵＡＧＧ
ＵＣＣＣＵＵＵＵＣＧＣＵＣＡＧＵＧＡＧＧＣＣＡＣＣＡＵＣＡＣＣＡＣＡＣＣＡＵＧＧ
ＣＣＡＣＧＵＡＧＧＣＣＵＣＣＡＧＣＣＡＧＧＧＣＡＡＣＡＧＧＡＣＣＵＧＧＡＧＧＣＣ
ＡＣＣＣＡＡＧＡＣＵＧＣＡＧＣＵＧＧＣＵＧＣＣＧＣＵＧＧＧＵＣＣＣＣＧＧＧＣＣＡ
ＧＣＵＣＵＵＧＧＣＣＣＣＧ
配列番号２７２－マウスリン脂質転移タンパク質（ＰＬＴＰ）（５’ＵＴＲ）
ＧＡＡＣＣＧＣＧＧＣＧＡＧＧＡＧＧＧＧＧＧＵＣＧＧＡＧＧＣＣＣＡＧＡＣＵＵＡＵＡ
ＡＡＧＧＣＵＧＣＵＧＧＡＣＣＣＧＣＧＣＵＡＣＣＣＧＣＣＡＧＡＣＣＣＣＧＣＣＧＣＣ
ＣＧＧＡＵＣＣＣＣＣＣＧＣＧＣＵＧＣＣＵＧＵＣＧＣＣＣＣＡＣＧＵＧＡＣＣＡＣＡＣＵ
ＡＣＵＡＡＧＣＵＵＧＧＵＣＧＣＣ
配列番号２７３－マウスアラニン－グリオキシレートアミノトランスフェラーゼ（ＡＧＸＴ）（５’ＵＴＲ）
ＡＧＧＧＡＣＵＣＡＵＣＡＡＣＣＡＧＧＣＣＵＧＧＣＣＵＣＵＧＡＧＵＵＣＡＡＣＧＣＡ
ＧＡＧＣＵＡＧＣＵＧＧＧＡＡＡＵＧＵＵＣＣＧＧＡＵＧＵＵＧＧＣＣＡＡＧＧＣＣＡＧ
ＵＧＵＧＡＣＧＣＵＧＧＧＣＵＣＣＡＧＡＧＣＧＧＣＡＧＧＵＵＧＧＧＵＣＣＧＧＡＣＣ
配列番号２７４－アルデヒドデヒドロゲナーゼ１ファミリー、メンバーＬ１（ＡＬＤＨ１Ｌ１）（５’ＵＴＲ）
ＧＣＵＧＣＣＣＣＵＧＵＧＣＵＧＡＣＵＧＣＵＧＡＣＡＧＣＵＧＡＣＵＧＡＣＧＣＵＣＧ
ＣＡＧＣＵＡＧＣＡＧＧＵＡＣＵＵＣＵＧＧＧＵＵＧＣＵＡＧＣＣＣＡＧＡＧＣＣＣＵＧ
ＧＧＣＣＧＧＵＧＡＣＣＣＵＧＵＵＵＵＣＣＣＵＡＣＵＵＣＣＣＧＵＣＵＵＵＧＡＣＣＵ
ＵＧＧＧＵＧＣＣＵＵＣＣＡＡＣＣＵＵＣＵＧＵＵＧＣＣ
配列番号２７５－フマリルアセト酢酸ヒドロラーゼ（ＦＡＨ）（５’ＵＴＲ）

ＧＧＧＵＧＣＵＡＡＡＡＧＡＡＵＣＡＣＵＡＧＧＧＵＧＧＧＧＡＧＧＣＧＧＵＣＣＣＡＧ
ＵＧＧＧＧＣＧＧＧＵＡＧＧＧＧＵＧＵＧＵＧＣＣＡＧＧＵＧＧＵＡＣＣＧＧＧＵＡＵＵ
ＧＧＣＵＧＧＡＧＧＡＡＧＧＧＣＡＧＣＣＣＧＧＧＧＵＵＣＧＧＧＧＣＧＧＵＣＣＣＵＧ
ＡＡＵＣＵＡＡＡＧＧＣＣＣＵＣＧＧＣＵＡＧＵＣＵＧＡＵＣＣＵＵＧＣＣＣＵＡＡＧＣ
ＡＵＡＧＵＣＣＣＧＵＵＡＧＣＣＡＡＣＣＣＣＣＵＡＣＣＣＧＣＣＧＵＧＧＧＣＵＣＵＧ
ＣＵＧＣＣＣＧＧＵＧＣＵＣＧＵＣＡＧＣ
配列番号２７６－フルクトースビスホスファターゼ１（ＦＢＰ１）（５’ＵＴＲ）
ＡＧＧＡＧＧＡＣＣＵＵＧＧＣＣＡＧＣＧＧＧＣＡＧＡＡＵＧＧＣＡＧＵＵＧＧＵＡＧＡ
ＧＧＡＡＧＧＧＡＧＣＡＡＧＧＧＧＧＵＧＵＵＵＣＣＵＧＧＧＡＣＡＧＧＧＧＧＧＣＧＧ
ＡＧＡＣＣＵＧＧＡＧＡＣＵＡＵＡＧＧＣＵＣＣＣＣＣＡＧＧＡＣＵＣＡＡＧＵＵＣＡＵ
ＵＧＡＧＵＵＵＣＵＧＣＡＧＡＣＡＣＵＧＡＡＣＧＧＣＵＵＵＣＡＧＵＣＵＵＣＣＣＧＣ
ＵＧＵＧＡＣＵＡＵＣＡＣＣＵＧＵＧＧＧＣＵＣＣＡＣＣＵＧＣＣＵＧＣＡＣＣＵＵＵＡ
ＧＵＣＡＧＣＡＣＣＵＵＵＡＧＣＣＡＧＣＡＣＣＵＧＣＧＣＣＡＧＡＣＣＣＣＡＧＣＡ
配列番号２７７－マウスグリシンＮ－メチルトランスフェラーゼ（ＧＮＭＴ）（５’ＵＴＲ）
ＡＧＧＣＧＣＣＧＧＵＣＡＧＧ
配列番号２７８－マウス４－ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ（Ｈｐｄ）（５’ＵＴＲ）
ＡＣＣＡＵＣＡＡＣＣ
配列番号２７９－ヒトアンチトロンビン（５’ＵＴＲ）
ＵＣＵＧＣＣＣＣＡＣＣＣＵＧＵＣＣＵＣＵＧＧＡＡＣＣＵＣＵＧＣＧＡＧＡＵＵＵＡＧ
ＡＧＧＡＡＡＧＡＡＣＣＡＧＵＵＵＵＣＡＧＧＣＧＧＡＵＵＧＣＣ　ＵＣＡＧＡＵＣＡＣ
ＡＣＵＡＵＣＵＣＣＡＣＵＵＧＣＣＣＡＧＣＣＣＵＧＵＧ　ＧＡＡＧＡＵＵＡＧＣＧＧＣＣ
配列番号２８０－マウスベータグロビン（３’ＵＴＲ）
ＡＣＣＣＣＣＵＵＵＣＣＵＧＣＵＣＵＵＧＣＣＵＧＵＧＡＡＣＡＡＵＧＧＵＵＡＡＵＵＧ
ＵＵＣＣＣＡＡＧＡＧＡＧＣＡＵＣＵＧＵＣＡＧＵＵＧＵＵＧＧＣＡＡＡＡＵＧＡＵＡＡ
ＡＧＡＣＡＵＵＵＧＡＡＡＡＵＣＵＧＵＣＵＵＣＵＧＡＣＡＡＡＵＡＡＡＡＡＧＣＡＵＵ
ＵＡＵＵＵＣＡＣＵＧＣＡＡＵＧＡＵＧＵＵＵＵ
配列番号２８１－ヒトベータグロビン（３’ＵＴＲ）
ＧＣＵＣＧＣＵＵＵＣＵＵＧＣＵＧＵＣＣＡＡＵＵＵＣＵＡＵＵＡＡＡＧＧＵＵＣＣＵＵ
ＵＧＵＵＣＣＣＵＡＡＧＵＣＣＡＡＣＵＡＣＵＡＡＡＣＵＧＧＧＧＧＡＵＡＵＵＡＵＧＡ
ＡＧＧＧＣＣＵＵＧＡＧＣＡＵＣＵＧＧＡＵＵＣＵＧＣＣＵＡＡＵＡＡＡＡＡＡＣＡＵＵ
ＵＡＵＵＵＵＣＡＵＵＧＣＡＡ
配列番号２８２－ヒト成長因子（３’ＵＴＲ）
ＵＧＧＣＡＵＣＣＣＵＧＵＧＡＣＣＣＣＵＣＣＣＣＡＧＵＧＣＣＵＣＵＣＣＵＧＧＣＣＣ
ＵＧＧＡＡＧＵＵＧＣＣＡＣＵＣＣＡＧＵＧＣＣＣＡＣＣＡＧＣＣＵＵＧＵＣＣＵＡＡＵ
ＡＡＡＡＵＵＡＡＧＵＵＧＣＡＵＣＡＵＵＵＵＧＵＣＵＧ
配列番号２８３－ヒトアンチトロンビン（３’ＵＴＲ）
ＡＡＵＧＵＵＣＵＵＡＵＵＣＵＵＵＧＣＡＣＣＵＣＵＵＣＣＵＡＵＵＵＵＵＧＧＵＵＵＧ
ＵＧＡＡＣＡＧＡＡＧＵＡＡＡＡＡＵＡＡＡＵＡＣＡＡＡＣＵＡＣＵＵＣＣＡＵＣＵＣＡ
配列番号２８４－ヒト補体Ｃ３（３’ＵＴＲ）
ＣＣＡＣＡＣＣＣＣＣＡＵＵＣＣＣＣＣＡＣＵＣＣＡＧＡＵＡＡＡＧＣＵＵＣＡＧＵＵＡ
ＵＡＵＣＵＣＡＣＧＵＧＵＣＵＧＧＡＧＵＵＣＵＵＵＧＣＣＡＡＧＡＧＧＧＡＧＡＧＧＣ
ＵＧＡＡＡＵＣＣＣＣＡＧＣＣＧＣＣＵＣＡＣＣＵＧＣＡＧＣＵＣＡＧＣＵＣＣＡＵＣＣ
ＵＡＣＵＵＧＡＡＡＣＣＵＣＡＣＣＵＧＵＵＣＣＣＡＣＣＧＣＡＵＵＵＵＣＵＣＣＵＧＧ
ＣＧＵＵＣＧＣＣＵＧＣＵＡＧＵＧＵＧ
配列番号２８５－ヒトヘプシジン（３’ＵＴＲ）
ＡＡＣＣＵＡＣＣＵＧＣＣＣＵＧＣＣＣＣＣＧＵＣＣＣＣＵＣＣＣＵＵＣＣＵＵＡＵＵＵ
ＡＵＵＣＣＵＧＣＵＧＣＣＣＣＡＧＡＡＣＡＵＡＧＧＵＣＵＵＧＧＡＡＵＡＡＡＡＵＧＧ
ＣＵＧＧＵＵＣＵＵＵＵＧＵＵＵＵＣＣＡＡＡ

配列番号２８６－ヒトフィブリノーゲンアルファ鎖（３’ＵＴＲ）
ＡＣＵＡＡＧＵＵＡＡＡＵＡＵＵＵＣＵＧＣＡＣＡＧＵＧＵＵＣＣＣＡＵＧＧＣＣＣＣＵ
ＵＧＣＡＵＵＵＣＣＵＵＣＵＵＡＡＣＵＣＵＣＵＧＵＵＡＣＡＣＧＵＣＡＵＵＧＡＡＡＣ
ＵＡＣＡＣＵＵＵＵＵＵＧＧＵＣＵＧＵＵＵＵＵＧＵＧＣＵＡＧＡＣＵＧＵＡＡＧＵＵＣ
ＣＵＵＧＧＧＧＧＣＡＧＧＧＣＣＵＵＵＧＵＣＵＧＵＣＵＣＡＵＣＵＣＵＧＵＡＵＵＣＣ
ＣＡＡＡＵＧＣＣＵＡＡＣＡＧＵＡＣＡＧＡＧＣＣＡＵＧＡＣＵＣＡＡＵＡＡＡＵＡＣＡ
ＵＧＵＵＡＡＡＵＧＧＡＵＧＡＡＵＧＡＡＵＵＣＣＵＣＵＧＡＡＡＣＵＣＵ
配列番号２８７－アラニンアミノトランスフェラーゼ１（３’ＵＴＲ）
ＧＣＡＣＣＣＣＡＧＣＵＧＧＧＧＣＣＡＧＧＣＵＧＧＧＵＣＧＣＣＣＵＧＧＡＣＵＧＵＧ
ＵＧＣＵＣＡＧＧＡＧＣＣＣＵＧＧＧＡＧＧＣＵＣＵＧＧＡＧＣＣＣＡＣＵＧＵＡＣＵＵ
ＧＣＵＣＵＵＧＡＵＧＣＣＵＧＧＣＧＧＧＧＵＧＧＧＧＵＧＧＧＧＧＧＧＧＵＧＣＵＧＧ
ＧＣＣＣＣＵＧＣＣＵＣＵＣＵＧＣＡＧＧＵＣＣＣＵＡＡＵＡＡＡＧＣＵＧＵＧＵＧＧＣ
ＡＧＵＣＵＧＡＣＵＣＣ
配列番号２８８－ＭＡＬＡＴ（３’ＵＴＲ）
ＧＡＵＵＣＧＵＣＡＧＵＡＧＧＧＵＵＧＵＡＡＡＧＧＵＵＵＵＵＣＵＵＵＵＣＣＵＧＡＧ
ＡＡＡＡＣＡＡＣＣＵＵＵＵＧＵＵＵＵＣＵＣＡＧＧＵＵＵＵＧＣＵＵＵＵＵＧＧＣＣＵ
ＵＵＣＣＣＵＡＧＣＵＵＵＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＧＣＡＡＡＡ
配列番号２８９－ＡＲＣ３－１（３’ＵＴＲ）
ＧＧＡＣＵＡＧＵＵＡＵＡＡＧＡＣＵＧＡＣＵＡＧＣＣＣＧＡＵＧＧＧＣＣＵＣＣＣＡＡ
ＣＧＧＧＣＣＣＵＣＣＵＣＣＣＣＵＣＣＵＵＧＣＡＣＣＧＡＧＡＵＵＡＡＵ
配列番号２９０－ＡＲＣ３－２（３’ＵＴＲ）
ＧＧＡＣＵＡＧＵＧＣＡＵＣＡＣＡＵＵＵＡＡＡＡＧＣＡＵＣＵＣＡＧＣＣＵＡＣＣＡＵ
ＧＡＧＡＡＵＡＡＧＡＧＡＡＡＧＡＡＡＡＵＧＡＡＧＡＵＣＡＡＵＡＧＣＵＵＡＵＵＣＡ
ＵＣＵＣＵＵＵＵＵＣＵＵＵＵＵＣＧＵＵＧＧＵＧＵＡＡＡＧＣＣＡＡＣＡＣＣＣＵＧＵ
ＣＵＡＡＡＡＡＡＣＡＵＡＡＡＵＵＵＣＵＵＵＡＡＵＣＡＵＵＵＵＧＣＣＵＣＵＵＵＵＣ
ＵＣＵＧＵＧＣＵＵＣＡＡＵＵＡＡＵＡＡＡＡＡＡＵＧＧＡＡＡＧＡＡＣＣＵＡＧＡＵＣ
Ｕ
配列番号２９１－マウス成長ホルモン（３’ＵＴＲ）
ＣＣＡＣＵＣＡＣＣＡＧＵＧＵＣＵＣＵＧＣＵＧＣＡＣＵＣＵＣＣＵＧＵＧＣＣＵＣＣＣ
ＵＧＣＣＣＣＣＵＧＧＣＡＡＣＵＧＣＣＡＣＣＣＣＵＧＣＧＣＵＵＵＧＵＣＣＵＡＡＵＡ
ＡＡＡＵＵＡＡＧＡＵＧＣＡＵＣＡＵＡＵＣＡＣＣＣＧ
配列番号２９２－マウスヘモグロビンアルファ（３’ＵＴＲ）
ＧＣＵＧＣＣＵＵＣＵＧＣＧＧＧＧＣＵＵＧＣＣＵＵＣＵＧＧＣＣＡＵＧＣＣＣＵＵＣＵ
ＵＣＵＣＵＣＣＣＵＵＧＣＡＣＣＵＧＵＡＣＣＵＣＵＵＧＧＵＣＵＵＵＧＡＡＵＡＡＡＧ
ＣＣＵＧＡＧＵＡＧＧＡＡＧＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡ
配列番号２９３－マウスハプトグロビン（３’ＵＴＲ）
ＵＵＣＡＧＧＧＣＵＣＡＣＵＡＧＡＡＧＧＣＵＧＣＡＣＡＵＧＧＣＡＧＧＧＣＡＧＧＣＵ
ＧＧＧＡＧＣＣＡＵＧＧＡＡＧＡＧＧＧＧＧＡＡＧＵＧＧＡＡＧＧＧＵＵＧＧＧＣＵＡＵ
ＡＣＵＣＵＧＡＵＧＧＧＵＵＣＵＡＧＣＣＣＵＧＣＡＣＵＧＣＵＣＡＧＵＣＡＡＣＡＡＵ
ＡＡＡＡＡＡＡＵＧＵＧＣＵＵＵＧＧＡＣＣＣＡＵＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡ
ＡＡＡ
配列番号２９４－マウストランスサイレチン（３’ＵＴＲ）
ＧＡＧＡＣＵＣＡＧＣＣＣＡＧＧＡＧＧＡＣＣＡＧＧＡＵＣＵＵＧＣＣＡＡＡＧＣＡＧＵ
ＡＧＣＡＵＣＣＣＡＵＵＵＧＵＡＣＣＡＡＡＡＣＡＧＵＧＵＵＣＵＵＧＣＵＣＵＡＵＡＡ
ＡＣＣＧＵＧＵＵＡＧＣＡＧＣＵＣＡＧＧＡＡＧＡＵＧＣＣＧＵＧＡＡＧＣＡＵＵＣＵＵ
ＡＵＵＡＡＡＣＣＡＣＣＵＧＣＵＡＵＵＵＣＡＵＵＣＡＡＡＣＵＧＵＧＵＵＵＣＵＵＵＵ
ＵＵＡＵＵＵＣＣＵＣＡＵＵＵＵＵＣＵＣＣＣＣＵＧＣＵＣＣＵＡＡＡＡＣＣＣＡＡＡＡ
ＵＣＵＵＣＵＡＡＡＧＡＡＵＵＣＵＡＧＡＡＧＧＵＡＵＧＣＧＡＵＣＡＡＡＣＵＵＵＵＵ
ＡＡＡＧＡＡＡＧＡＡＡＡＵＡＣＵＵＵＵＵＧＡＣＵＣＡＵＧＧＵＵＵＡＡＡＧＧＣＡＵ
ＣＣＵＵＵＣＣＡＵＣＵＵＧＧＧＧＡＧＧＵＣＡＵＧＧＧＵＧＣＵＣＣＵＧＧＣＡＡＣＵ

ＵＧＣＵＵＧＡＧＧＡＡＧＡＵＡＧＧＵＣＡＧＡＡＡＧＣＡＧＡＧＵＧＧＡＣＣＡＡＣＣ
ＧＵＵＣＡＡＵＧＵＵＵＵＡＣＡＡＧＣＡＡＡＡＣＡＵＡＣＡＣＵＡＡＧＣＡＵＧＧＵＣ
ＵＧＵＡＧＣＵＡＵＵＡＡＡＡＧＣＡＣＡＣＡＡＵＣＵＧＡＡＧＧＧＣＵＧＵＡＧＡＵＧ
ＣＡＣＡＧＵＡＧＵＧＵＵＵＵＣＣＣＡＧＡＧＣＡＵＧＵＵＣＡＡＡＡＧＣＣＣＵＧＧＧ
ＵＵＣＡＡＵＣＡＣＡＡＵＡＣＵＧＡＡＡＡＧＵＡＧＧＣＣＡＡＡＡＡＡＣＡＵＵＣＵＧ
ＡＡＡＡＵＧＡＡＡＵＡＵＵＵＧＧＧＵＵＵＵＵＵＵＵＵＵＡＵＡＡＣＣＵＵＵＡＧＵＧＡ
ＣＵＡＡＡＵＡＡＡＧＡＣＡＡＡＵＣＵＡＡＧＡＧＡＣＵＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡ
ＡＡＡＡ

配列番号２９５－マウスアンチトロンビン（３’ＵＴＲ）

ＡＡＵＡＵＵＣＵＵＡＡＵＣＵＵＵＧＣＡＣＣＵＵＵＵＣＣＵＡＣＵＵＵＧＧＵＧＵＵＵ
ＧＵＧＡＡＵＡＧＡＡＧＵＡＡＡＡＡＵＡＡＡＵＡＣＧＡＣＵＧＣＣＡＣＣＵＣＡＣＧＡ
ＧＡＡＵＧＧＡＣＵＵＵＵＣＣＡＣＵＵＧＡＡＧＡＣＧＡＧＡＧＡＣＵＧＧＡＧＵＡＣＡ
ＧＡＵＧＣＵＡＣＡＣＣＡＣＵＵＵＵＧＧＧＣＡＡＧＵＧＡＡＧＧＧＧＧＡＧＣＡＧＣＣ
ＡＧＣＣＡＣＧＧＵＧＧＣＡＣＡＡＡＣＣＵＡＵＡＵＣＣＵＧＧＵＧＣＵＵＵＵＧＡＡＧ
ＧＵＡＧＡＡＧＣＡＧＧＧＣＧＧＵＣＡＧＧＡＧＵＵＡＡＧＧＣＣＡＧＵＵＧＡＧＧＣＵ
ＧＧＧＣＵＧＣＡＧＡＧＵＧＡＡＡＧＡＣＣＡＵＧＵＣＵＣＡＡＧＡＵＧＧＵＣＵＵＵＣ
ＵＣＣＵＣＣＣＣＡＡＡＧＵＡＧＡＡＡＡＧＡＡＡＡＣＣＡＵＡＡＡＡＡＣＡＡＧＡＧＧ
ＵＡＡＡＵＡＵＡＵＵＡＣＵＡＵＵＵＣＡＵＣＵＵＡＧＡＧＧＡＵＡＧＣＡＧＧＣＡＵＣ
ＵＵＧＡＡＡＧＧＧＵＡＧＡＧＧＧＡＣＣＵＵＡＡＡＵＵＣＵＣＡＵＵＡＵＵＧＣＣＣＣ
ＣＡＵＡＣＵＡＣＡＡＡＣＵＡＡＡＡＡＡＣＡＡＡＣＣＣＧＡＡＵＣＡＡＵＣＵＣＣＣＡ
ＵＡＡＡＧＡＣＡＧＡＧＡＵＵＣＡＡＡＵＡＡＧＡＧＵＡＵＵＡＡＡＣＧＵＵＵＵＡＵＵ
ＵＣＵＣＡＡＡＣＣＡＣＵＣＡＣＡＵＧＣＡＵＡＡＵＧＵＵＣＵＵＡＵＡＣＡＣＡＧＵＧ
ＵＣＡＡＡＡＵＡＡＡＧＡＧＡＡＡＵＧＣＡＵＵＵＵＵＡＵＡＣＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡ
Ａ

配列番号２９６－マウス補体Ｃ３（３’ＵＴＲ）

ＣＵＡＣＡＧＣＣＣＡＧＣＣＣＵＣＵＡＡＵＡＡＡＧＣＵＵＣＡＧＵＵＧＵＡＵＵＵＣＡ
ＣＣＣＡＵＣ

配列番号２９７－マウス補体Ｃ５（３’ＵＴＲ）

ＡＡＡＧＵＵＣＵＧＣＵＧＣＡＣＧＡＡＧＡＵＵＣＣＵＣＣＵＧＣＧＧＣＧＧＧＧＧＧＡ
ＵＵＧＣＵＣＣＵＣＣＵＣＵＧＧＣＵＵＧＧＡＡＡＣＣＵＡＧＣＣＵＡＧＡＡＵＣＡＧＡ
ＵＡＣＡＣＵＵＵＣＵＵＵＡＧＡＧＵＡＡＡＧＣＡＣＡＡＧＣＵＧＡＵＧＡＧＵＵＡＣＧ
ＡＣＵＵＵＧＵＧＡＡＡＵＧＧＡＵＡＧＣＣＵＵＧＡＧＧＧＧＡＧＧＣＧＡＡＡＡＣＡＧ
ＧＵＣＣＣＣＣＡＡＧＧＣＵＡＵＣＡＧＡＵＧＵＣＡＧＵＧＣＣＡＡＵＡＧＡＣＵＧＡＡ
ＡＣＡＡＧＵＣＵＧＵＡＡＡＧＵＵＡＧＣＡＧＵＣＡＧＧＧＧＵＧＵＵＧＧＵＵＧＧＧＧ
ＣＣＧＧＡＡＧＡＡＧＡＧＡＣＣＣＡＣＵＧＡＡＡＣＵＧＵＡＧＣＣＣＣＵＵＡＵＣＡＡ
ＡＡＣＡＵＡＵＣＣＵＵＧＣＵＵＧＡＡＡＧＡＡＡＡＡＵＡＣＣＡＡＧＧＡＣＡＧＡＡＡ
ＡＵＧＣＣＡＵＡＡＡＡＵＣＵＵＧＡＣＵＵＵＧＣＡＣＵＣ

配列番号２９８－マウスヘプシジン（３’ＵＴＲ）

ＣＣＵＡＧＡＧＣＣＡＣＡＵＣＣＵＧＡＣＣＵＣＵＣＵＡＣＡＣＣＣＣＵＧＣＡＧＣＣＣ
ＣＵＣＡＡＣＣＣＣＡＵＵＡＵＵＵＡＵＵＣＣＵＧＣＣＣＵＣＣＣＣＣＡＣＣＡＡＵＧＡＣ
ＣＵＵＧＡＡＡＵＡＡＡＧＡＣＧＡＵＵＵＵＡＵＵＵＵＣＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡ
ＡＡＡＡ

配列番号２９９－マウスアルファ－１－アンチトリプシン（３’ＵＴＲ）

ＣＣＡＣＣＣＵＡＡＡＡＵＧＵＣＡＵＣＣＵＵＣＣＵＵＣＵＧＡＡＵＵＧＧＧＵＵＣＣＵ
ＵＣＣＡＵＵＡＡＡＣＡＣＡＧＧＣＵＧＧＣＣＵＧＧＣＵＣＧＵＧＣＣＵＧＡＵＧＣＵＡ
ＣＡＧＣＡＡＧＵＣＣＵＵＧＡＣＵＣＵＧＵＧＧＧＵＵＧＵＧＵＧＵＧＵＧＵＧＵＧＵＧ
ＵＧＵＧＵＧＵＧＵＧＵＧＵＧＵＧＵＧＵＧＵＧＵＧＵＧＵＧＵＧＵＧＵＧＵＧＵＧ
ＵＧＵＧＵＧＵＣＵＧＵＧＵＧＵＧＵＧＵＧＵＣＵＵＵＡＵＧＣＣＣＵＧＡＧＵ
ＵＵＧＵＵＧＵＧＧＡＣＵＵＧＡＧＡＵＣＡＵＡＧＵＡＵＧＵＣＵＵＧＡＵＡＵＣＵＣＣ
ＵＣＣＡＧＣＣＡＵＧＣＡＡＡＵＡＧＧＵＵＧＵＧＧＧＵＡＧＡＧＧＡＣＵＧＵＧＧＣＵ

ＧＡＧＡＣＣＡＣＡＧＡＣＵＣＵＧＧＵＣＣＡＡＧＡＡＣＣＡＵＣＵＧＣＵＣＵＡＡＡＡ
ＡＡＡＡＵＡＡＡＵＣＵＧＵＣＡＵＣＵＣＵＧＧＡＡＡＡＵＡＡＡＧＡＧＧＡＣＡＵＧＣ
ＵＣＡＡＵＧＡＣＵＣＡＧＧＧＵＣＣＡＧＣ
配列番号３００－マウスフィブリノーゲンアルファ鎖（３’ＵＴＲ）
ＣＵＧＡＡＧＧＧＵＵＡＧＡＡＡＧＵＧＧＧＧＧＣＵＣＵＧＵＵＵＵＣＵＵＵＧＣＵＣＧ
ＧＵＵＡＵＣＣＧＡＧＡＡＧＡＡＡＧＡＣＡＡＡＡＣＧＧＡＡＧＡＵＧＡＡＧＧＵＧＵＣ
ＡＣＧＧＡＵＣＵＵＧＵＧＡＡＣＵＵＵＵＵＡＡＡＡＣＵＵＵＣＡＡＧＧＵＧＣＵＡＵＵ
ＣＣＡＵＵＧＵＵＣＵＵＵＧＵＡＣＵＧＵＡＧＣＵＡＡＡＵＧＵＡＡＣＵＧＡＧＡＵＧＡ
ＧＵＵＡＣＵＧＣＵＵＵＧＡＡＡＡＡＡＵＡＡＡＧＵＵＵＵＡＣＡＵＵＵＵＵＵＣＣＡＣ
ＣＣＵＵＵＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡ
配列番号３０１－アポリポタンパク質Ｅ（３’ＵＴＲ）
ＧＵＡＵＣＣＵＵＣＵＣＣＵＧＵＣＣＵＧＣＡＡＣＡＡＣＡＵＣＣＡＵＡＵＣＣＡＧＣＣ
ＡＧＧＵＧＧＣＣＣＵＧＵＣＵＣＡＡＧＣＡＣＣＵＣＵＣＵＧＧＣＣＣＵＣＵＧＧＵＧＧ
ＣＣＣＵＵＧＣＵＵＡＡＵＡＡＡＧＡＵＵＣＵＣＣＧＡＧＣＡＣＡＵＵＣＵＧＡＧＵＣＵ
ＣＵＧＵＧＡＧＵＧＡＵＵＣＡＡＡＡＡＡＡＡＡ
配列番号３０２－アラニンアミノトランスフェラーゼ（３’ＵＴＲ）
ＧＧＡＣＧＣ ＣＵＣＡＧＧＣＡＣＣ ＧＧＡＧＣＣＡＧＡＣ ＣＣＵＣＣＣＡＡＧＡ
ＣＣＡＣＣＣＡＧＧＣ ＣＵＵＣＣＵＣＡＡＧ ＧＡＣＵＣＵＧＣＣＵ ＣＡＧＡＣＣＵ
ＣＡＧ ＡＣＡＧＧＣＣＡＣＣ ＡＡＣＧＣＵＧＵＵＣ ＡＵＣＵＵＣＡＵＵＵ ＣＣＣ
ＣＡＡＧＧＡＧ ＡＣＵＵＣＵＵＵＣＵ ＵＵＧＵＧＣＣＵＵＧ ＡＵＧＵＵＵＧＡＧＡ
ＧＵＵＣＵＵＣＧＡＧ ＣＡＡＡＣＡＧＵＧＧ ＵＵＵＵＧＣＡＡＵＧ ＵＣＵＣＡＣＡ
ＧＧＣ ＣＣＵＧＵＵＵＵＵＧ ＵＵＵＵＵＧＵＵＵＵ ＵＧＵＵＵＵＧＵＵＵ ＵＧＵ
ＵＵＵＧＵＵＣ ＵＵＵＵＵＵＵＵＡＡＡ ＵＧＣＡＡＣＣＡＡＡ ＧＵＡＧＡＧＵＣＡＡ
ＣＣＵＧＣＵＣＧＧＣ ＡＧＡＵＧＵＡＣＵＵ ＧＧＡＵＵＣＵＣＵＧ ＡＡＵＣＧＣＵ
ＡＵＵ ＣＵＧＵＵＵＧＧＡＧ ＡＧＵＵＣＣＵＵＵＧ ＧＧＵＣＵＵＡＡＧＣ ＡＧＣ
ＣＡＧＡＧＵＡ ＣＡＵＧＧＡＡＡＵＧ ＡＧＡＵＵＡＵＧＵＣ ＡＧＡＵＣＵＧＧＡＧ
ＡＡＡＣＡＡＧＣＡＧ ＧＵＧＵＵＧＧＧＡＡ ＡＵＡＵＧＵＧＡＣＵ ＵＧＡＣＡＵＧ
ＡＵＡ ＡＧＧＧＣＵＧＧＧＡ ＡＵＣＣＡＧＡＡＡＵ ＣＡＡＵＡＧＵＧＡＧ ＡＵＣ
ＣＡＵＧＡＡＡ ＵＣＡＡＡＣＣＣＵＧ ＡＣＣＡＧＵＧＵＧＡ ＡＡＡＵＧＵＡＧＣＣ
ＵＵＵＵＧＧＡＣＡＧ ＵＡＡＧＣＣＵＧＣＡ ＡＧＵＣＵＡＧＵＧＡ ＧＡＡＣＵＣＡ
ＧＡＧ ＡＡＡＧＣＵＧＡＣＣ ＡＵＵＣＵＧＧＵＣＵ ＧＡＡＧＡＵＡＧＧＣ ＡＧＣ
ＧＣＡＵＣＡＣ ＡＧＧＣＡＡＧＡＡＵ ＡＵＣＧＡＡＧＵＣＡ ＧＵＡＧＵＡＧＧＡＣ
ＡＧＧＧＧＵＣＡＣＡ ＵＣＡＧＡＵＡＣＣＡ ＧＣＵＣＡＡＡＵＵＧ ＣＡＣＵＡＧＣ
ＵＡＵ ＣＵＡＧＡＡＣＡＧＵ ＵＵＵＣＵＣＣＡＧＧ ＵＵＵＧＣＣＵＧＡＧ ＣＣＵ
ＵＧＡＵＧＣＡ ＵＡＣＣＡＵＣＧＣＣ ＣＵＣＵＧＣＵＧＧＵ ＣＧＣＡＧＣＡＧＡＧ
ＡＵＡＡＧＣＡＡＧＧ ＧＣＵＧＡＡＡＡＵＧ ＧＡＧＧＣＡＡＵＣＣ ＵＵＵＣＣＣＡ
ＡＧＧ ＣＣＣＵＧＡＡＡＧＵ ＵＧＵＵＵＵＵＣＡＵ ＧＧＵＵＵＣＡＡＡＣ ＵＧＡ
ＡＵＵＵＧＧＣ ＵＣＡＵＵＵＧＵＡＡ ＣＵＡＡＣＵＧＡＵＣ ＡＣＧＧＵＧＣＣＵＧ
ＧＵＵＡＣＡＣＵＧＧ ＣＵＧＣＣＡＡＧＡＡ ＧＧＡＧＣＧＣＡＵＧ ＣＡＡＵＣＵＧ
ＡＵＵ ＣＡＧＵＧＣＵＣＵＣ ＵＵＣＡＣＡＵＣＡＧ ＵＵＵＣＣＵＧＣＣＵ ＣＣＣ
ＵＣＣＣＵＣＡ ＵＣＵＧＣＧＧＡＣＡ ＧＣＡＵＣＣＵＡＵＣ ＵＣＡＵＣＡＧＧＣＵ
ＵＣＣＣＵＧＵＧＵＧ ＵＣＡＣＡＡＡＧＵＡ ＧＣＡＧＣＣＡＣＣＡ ＡＧＣＡＡＡＵ
ＡＵＡ ＵＵＣＣＵＵＧＡＡＵ ＵＡＧＣＡＣＡＣＣＵ ＧＧＧＵＧＧＧＣＣＡ ＵＧＵ
ＧＣＧＣＡＣＣ ＡＡＧＧＡＡＡＣＡＧ ＧＵＧＣＵＡＵＡＧＧ ＧＡＧＣＧＣＣＡＧＧ
ＣＣＡＧＧＣＵＵＧＵ ＣＵＣＵＵＡＡＣＵＧ ＵＣＵＣＧＵＵＣＵＵ ＣＡＧＵＧＡＧ
ＡＧＵ ＧＧＧＡＡＡＧＣＵＧ ＵＣＣＧＧＡＧＣＵＣ ＣＣＧＣＧＣＡＧＧＡ ＧＣＣ
ＵＧＧＧＵＡＣ ＣＣＡＣＧＣＡＧＣＧ ＡＧＵＣＡＡＧＧＧＡ ＧＵＵＵＵＣＧＧＡＧ
ＣＣＡＧＡＧＡＧＡＧ ＡＡＡＧＡＵＧＵＧＡ ＡＧＧＣＵＧＵＧＧＡ ＧＵＡＡＧＧＣ
ＵＧＡ ＡＡＣＣＡＧＣＣＵＣ ＣＵＧＣＣＣＵＡＵＡ ＧＵＣＣＣＡＣＡＣＵ ＧＣＡ
ＧＧＧＧＧＵＧ ＣＧＡＣＵＵＵＡＡＡ ＡＣＡＧＡＡＣＵＵＣ ＡＡＧＵＵＧＵＵＡＡ

CACUCACAAG CAUUGCAUUA CUGUGAAGGA AGUAGCC
GCA UCCAUAACAG GAUGUGAUGG UCUACAGCUU UUC
CUUUAAA AGCUGAAAAG GUACCAUGUG UGCUCGCUAG
GCAUAUAAUC CAGAUAUGCU CCAGAGUUCU GAGAUUC
UUC CAUGAAAGGU UAACUAGAAG CUAGAAUAUU UUU
UUAUAUU UUUGUAACAA UUGGCUUUUU UCAUGGGGGG
AGGGGAGUAG AGGGUUAGUA UUUAUAGUCC UAACAAG
UCC AAAAAUUUUU AUAAGUGUCU UCAGAUUAUA AAU
AACCCUC CAAAUUUUGC AAUGUUUACA UGUUUUUUUU
UUAAGAUGAC AAAUAUGCUU GAUUUGCUUU UUAAAUA
AAA GUUUAGCUGU UCUAAGAGAU UAACUUCAAG UAG
GAUGGCU GGUUAUGAUA GUUUGGAUUU UCUACAGGUU
CUGUUGCCAU GCCUUUUGGG UUUCAGCAUC ACUCGAG
UCG CAGCAUGUGG GUGGGGCUGU GGAAACCUGG CCA
GGCUGGA CCUGGUCAGC CACACCUCAG AGACAUUGUU
UCCAUUUGGA UGUGAGCAGG CGCAGGCCUG CAUGCUC
UUU CCUACUUAGC AUCAUCAGUU CUUCCGCCUC CUU
AGCAUGG UUCUUUGUAA CAGCCAUGCU GGGAAGCUCU
GAACAAUAAA AUACUUCCAG AGUGGU

配列番号３０３－チトクロムＰ４５０、ファミリー１（ＣＹＰ１Ａ２）（３’ＵＴＲ）

AGAUUGUCGAGGCAUCGGUGGGGCCGUCACCCUUGUUUCU
UUUCCUUUUUUAAAAAAAAAAAAAAAAACAGCUUUUUUUUU
UUUGAGAGAUACAAUUCUUUCCCCAUUUAAUUCAUCUCCA
AGCAAUUUUACAAUAGUGUCUAUCAUGUUCACCCCAUAAC
CCAUACUCAUUAGGACUUAUGAUUUAAGAUUCCUCCUACC
CUGUCUUGCUUGCCGCACCUCAUGCUAAUCUAGUUUUUGA
CUCAAUAGAUUUGCCUACUCUGGCUGUCUCAUAUAAAUCG
AAUGAAUUAUG

配列番号３０４－プラスミノーゲン（３’ＵＴＲ）

CUAGGUGGAAGGCCGAGCAAAACCUCUGCUUACUAAAGCU
UACUGAAUAUGGGGAGAGGGCUUAGGGUGUUUGGAAAAAC
UGACAGUAAUCAAACUGGGACACUACACUGAACCACAGCU
UCCUGUCGCCCCUCAGCCCCUCCCCUUUUUUUGUAUUAUU
GUGGGUAAAAUUUUCCUGUCUGUGGACUUCUGGAUUUUGU
GACAAUAGACCAUCACUGCUGUGACCUUUGUUGAAAAUAA
ACUCGAUACUUACUUUG

配列番号３０５－マウス主要尿タンパク質３（ＭＵＰ３）（３’ＵＴＲ）

AGAAUGGCCUGAGC CUCCAGUGUU GAGUGGAGAC UUU
UCACCAG GACUCCAGCA UCAUCCCUUC CUAUCCAUAC
AGACUCCCAU GCCAAGGUCU GUGAUCUGCU CUCCACC
UGU CUCACAGAGA AGUGCAAUCC CGUUCUCUCC AGC
AUGUUAC CUAGGAUAAC UCAUCAAGAA UCAAAGACUU
UCUUUAAAUU UCUCUUUGCC AACACAUGGA AAUUCUC
CAU UGAUUUCUUU CCUGUCCUGU UCAAUAAAUG AUU
ACACUUG CACUUAAAAA AAAAAAAAA

配列番号３０６－マウスＦＶＩＩ（３’ＵＴＲ）

CUCCUUGGAUAGCC CAACCCGUCC CAAGAAGGAA GCU
ACGGCCU GUGAAGCUGU UCUAUGGACU UUCCUGCUAU
UCUUGUGUAA GGGAAGAGAA UGAGAUAAAG AGAGAGU
GAA GAAAGCAGAG GGGGAGGUAA AUGAGAGAGG CUG

GGAAAGG GGAAACAGAA AGCAGGGCCG GGGGAAGAGU
CUAAGUUAGA GACUCACAAA GAAACUCAAG AGGGGCU
GGG CAGUGCAGUC ACAGUCAGGC AGCUGAGGGG CAG
GGUGUCC CUGAGGGAGG CGAGGCUCAG GCCUUGCUCC
CGUCUCCCCG UAGCUGCCUC CUGUCUGCAU GCAUUCG
GUC UGCAGUACUA CACAGUAGGU AUGCACAUGA GCA
CGUAGGA CACGUGAAUG UGCCGCAUGC AUGUGCGUGC
CUGUGUGUCC AUCAUUGGCA CUGUUGCUCA CUUGUGC
UUC CUGUGAGCAC CCUGUCUUGG UUUCAAUUAA AUG
AGAAACA UGGUCAAAAA AAAAAAAAAA AAAAA

配列番号３０７－ＨＮＦ－１アルファ（３’ＵＴＲ）

CCGUGGUGACUGCCU CCCAGGAGCU GGGUCCCCAG GG
CCUGCACU GCCUGCAUAG GGGGUGAGGA GGGCCGCAG
C CACACUGCCU GGAGGAUAUC UGAGCCUGCC AUGCC
ACCUG ACACAGGCUG CUGGCCUUCC CAGAAGUCUA C
GCAUUCAUU GACACUGCUG CUCCUCCAUC AUCAGGAA
GG GAUGGCUCUG AGGUGUCUCA GCCUGACAAG CGAG
CCUCGA GGAGCUGGAG GACGGCCCAA UCUGGGCAGU
AUUGUGGACC ACCAUCCCUG CUGUUUAGAA UAGGAAA
UUU AAUGCUUGGG ACAGGAGUGG GGAAGCUCGU GGU
GCCCGCA CCCCCCCCAGU CAGAGCCUGC AGGCCUUCAA
GGAUCUGUGC UGAGCUCUGA GGCCCUAGAU CAACACA
GCU GCCUGCUGCC UCCUGCACCU CCCCAGGCCA UUC
CACCCUG CACCAGAGAC CCACGUGCCU GUUUGAGGAU
UACCCUCCCCC ACCACGGGGA UUUCCUACCC AGCUGUU
CUG CUAGGCUCGG GAGCUGAGGG GAAGCCACUC GGG
GCUCUCC UAGGCUUUCC CCUACCAAGC CAUCCCUUCU
CCCAGCCCCA GGACUGCACU UGCAGGCCAU CUGUUCC
CUU GGAUGUGUCU UCUGAUGCCA GCCUGGCAAC UUG
CAUCCAC UAGAAAGGCC AUUUCAGGGC UCGGGUUGUC
AUCCCUGUUC CUUAGGACCU GCAACUCAUG CCAAGAC
CAC ACCAUGGACA AUCCACUCCU CUGCCUGUAG GCC
CCUGACA ACUUCCUUCC UGCUAUGAGG GAGACCUGCA
GAACUCAGAA GUCAAGGCCU GGGCAGUGUC UAGUGGA
GAG GGUACCAAGA CCAGCAGAGA GAAGCCACCU AAG
UGGCCUG GGGGCUAGCA GCCAUUCUGA GAAAUCCUGG
GUCCCGAGCA GCCCAGGGAA ACACAGCACA CAUGACU
GUC UCCUCGGGCC UACUGCAGGG AACCUGGCCU UCA
GCCAGCU CCUUUGUCAU CCUGGACUGU AGCCUACGGC
CAACCAUAAG UGAGCCUGUA UGUUUAUUUA ACUUUUA
GUA AAGUCAGUAA AAAGCAAAAA AAAAAAAAAA AAA

配列番号３０８－マウスアルファ－フェトプロテイン（３’ＵＴＲ）

ACAUCUCCAGAAGGA AGAGUGGACA AAAAAAUGUG UU
GACUCUUU GGUGUGAGCC UUUUGGCUUA ACUGUAACU
G CUAGUACUUU AACCACAUGG UGAAGAUGUC CAUGU
GAGAU UUCUAUACCU UAGGAAUAAA AACUUUUCAA C
UAUUUCUCU UCUCCUAGUC UGCUUUUUUU UUAUUAAA
AA AUACUUUUUU CCAUUU

配列番号３０９－マウスフィブロネクチン（３’ＵＴＲ）

UCUUUCCAGCCCCA CCCUACAAGU GUCUCUCUAC CAA

ＧＧＵＣＡＡＵ ＣＣＡＣＡＣＣＣＣＡ ＧＵＧＡＵＧＵＵＡＧ ＣＡＧＡＣＣＣＵＣＣ
ＡＵＣＵＵＵＧＡＧＵ ＧＧＵＣＣＵＵＵＣＡ ＣＣＣＵＵＡＡＧＣＣ ＵＵＵＵＧＣＵ
ＣＵＧ ＧＡＧＣＣＡＵＧＵＵ ＣＵＣＡＧＣＵＵＣＡ ＧＣＡＣＡＡＵＵＵＡ ＣＡＧ
ＣＵＵＣＵＣＣ ＡＡＧＣＡＵＣＧＣＣ ＣＣＧＵＧＧＧＡＵＧ ＵＵＵＵＧＡＧＡＣＵ
ＵＣＵＣＵＣＣＵＣＡ ＡＵＧＧＵＧＡＣＡＧ ＵＵＧＧＵＣＡＣＣＣ ＵＧＵＵＣＵＧ
ＣＵＵ ＣＡＧＧＧＵＵＵＣＡ ＧＵＡＣＵＧＣＵＣＡ ＧＵＧＵＵＧＵＵＵＡ ＡＧＡ
ＧＡＡＵＣＡＡ ＡＡＧＵＵＣＵＵＡＵ ＧＧＵＵＵＧＧＵＣＵ ＧＧＧＡＵＣＡＡＵＡ
ＧＧＧＡＡＡＣＡＣＡ ＧＧＵＡＧＣＣＡＡＣ ＵＡＧＧＡＧＧＡＡＡ ＵＧＵＡＣＵＧ
ＡＡＵ ＧＣＵＡＧＵＡＣＣＣ ＡＡＧＡＣＣＵＵＧＡ ＧＣＡＧＧＡＡＡＧＵ ＣＡＣ
ＣＣＡＧＡＣＡ ＣＣＵＣＵＧＣＵＵＵ ＣＵＵＵＵＧＣＣＡＵ ＣＵＧＡＣＣＵＧＣＡ
ＧＣＡＣＵＧＵＣＡＧ ＧＡＣＡＵＧＧＣＣＵ ＧＵＧＧＣＵＧＵＧＵ ＧＵＵＣＡＡＡ
ＣＡＣ ＣＣＣＵＣＣＣＡＣＡ ＧＧＡＣＵＣＡＣＵＵ ＵＧＵＣＣＣＡＡＣＡ ＡＵＵ
ＣＡＧＡＵＵＧ ＣＣＵＡＧＡＡＡＵＡ ＣＣＵＵＵＣＵＣＵＵ ＡＣＣＵＧＵＵＵＧＵ
ＵＡＵＵＵＡＵＣＡＡ ＵＵＵＵＵＣＣＣＡＧ ＵＡＵＵＵＵＵＡＵＡ ＣＧＧＡＡＡＡ
ＡＡＵ ＵＧＵＡＵＵＧＡＡＧ ＡＣＡＣＵＵＵＧＵＡ ＵＧＣＡＧＵＵＧＡＵ ＡＡＧ
ＡＧＧＡＡＵＵ ＣＡＧＵＡＵＡＡＵＵ ＡＵＧＧＵＵＧＧＵＧ ＡＵＵＡＵＵＵＵＵＡ
ＵＡＡＧＣＡＣＡＵＧ ＣＣＡＡＣＧＣＵＵＵ ＡＣＵＡＣＵＧＵＧＧ ＡＡＡＧＡＣＡ
ＡＧＵ ＧＵＵＵＵＡＡＵＡＡ ＡＡＡＧＡＵＵＵＡＣ ＡＵＵＣＣＡＵＧＡＵ ＧＵＧ
ＧＡＣＧＵＣＡ ＵＵＵＣＵＵＵＵＵＵ ＵＵＵＵＵＡＡＣＡＵ ＣＡＵＧＵＧＵＵＵＧ
ＧＡＧＡＧ

配列番号３１０－マウスレチノール結合タンパク質４、血漿（ＲＢＰ４）（３’ＵＴＲ）
ＣＡＡＣＧＵＣＵＡＧＧＡＵＧＵＧＡＡＧ ＵＵＵＧＡＡＧＡＵＵ ＵＣＵＧＡＵＵＡＧ
Ｃ ＵＵＵＣＡＵＣＣＧＧ ＵＣＵＵＣＡＵＣＵＣ ＵＡＵＵＵＡＵＣＵＵ ＡＧＡＡＧ
ＵＵＵＡＧ ＵＵＵＣＣＣＣＣＡＣ ＣＵＣＣＣＣＵＡＣＣ ＵＵＣＵＣＵＡＧＧＵ Ｇ
ＧＡＣＡＵＵＡＡＡ ＣＣＡＵＣＧＵＣＣＡ ＡＡＧＵＡＣＡＵＧＡ ＧＡＧＵＣＡＣＵ
ＧＡ ＣＵＣＵＧＵＵＣＡＣ ＡＣＡＡＣＵＧＵＡＵ ＧＵＣＵＵＡＣＵＧＡ ＡＧＧＵ
ＣＣＣＵＧＡ ＡＡＧＡＵＧＵＵＵＧ ＡＧＧＣＵＵＧＧＧＡ ＵＵＣＣＡＡＡＣＵＵ
ＧＧＵＵＵＡＵＵＡＡ ＡＣＡＵＡＵＡＧＵＣ ＡＣＣＡＵＣＵＵＣＣ ＵＡＵ
配列番号３１１－マウスリン脂質転移タンパク質（ＰＬＴＰ）（３’ＵＴＲ）
ＧＣＣＣＡＵＣＡＣＣＣＣ ＡＣＣＵＧＧＧＵＧＧ ＣＵＧＧＣＡＵＵＣＡ ＧＧＡＡＣ
ＣＵＡＡＣ ＵＧＡＡＧＵＣＵＵＣ ＵＣＵＧＣＡＣＣＣＣ ＣＵＧＣＣＡＡＣＣＣ Ｃ
ＵＵＣＣＣＡＵＣＵ ＡＣＡＧＵＧＵＵＡＧ ＵＧＧＵＣＣＣＧＧＵ ＧＣＣＡＣＡＧＡ
ＧＡ ＡＧＡＧＣＣＣＡＧＵ ＵＧＧＡＡＧＣＵＡＵ ＡＣＣＣＧＡＵＵＵＡ ＡＵＵＣ
ＣＡＧＡＡＵ ＵＡＧＵＣＡＡＣＣＡ ＵＣＡＡＵＵＡＧＡＡ ＵＣＣＡＵＣＣＡＣＣ
ＣＣＣＣＵＣ
配列番号３１２－マウスアラニン－グリオキシレートアミノトランスフェラーゼ（ＡＧＸＴ）（３’ＵＴＲ）
ＧＣＡＵＣＣＵＣＵＣＡ ＣＣＡＧＡＣＵＡＵＧ ＣＣＣＵＣＣＵＧＧＡ ＧＧＧＧＣＵ
ＧＧＧＡ ＡＵＡＵＡＧＣＡＡＧ ＡＡＣＧＡＡＡＡＡＧＡ ＣＵＧＵＧＣＡＡＧＧ ＣＣ
ＵＡＧＡＧＣＣＡ ＧＣＡＡＡＧＡＵＧＣ ＵＧＡＵＧＵＡＧＣＣ ＡＧＧＣＣＡＵＧＣ
Ｃ ＧＧＡＡＧＧＡＧＣＡ ＧＧＧＵＧＡＡＧＣＵ ＵＣＣＣＣＵＣＵＣＣ ＣＵＡＣＡ
ＡＡＵＧＧ ＡＡＣＣＵＵＧＵＧＧ ＡＡＡＣＡＧＧＡＵＧ ＣＵＡＡＡＣＡＣＣＵ Ｕ
ＣＵＧＡＵＧＧＡＧ ＣＵＧＵＵＧＣＣＵＧ ＣＡＧＧＣＣＡＣＵＧ ＧＵＣＵＵＵＧＧ
ＧＡ ＡＵＵＵＵＣＡＡＵＡ ＡＡＧＵＧＣＵＵＧＣ ＧＡＧＧＡＡＵＣＵＣ ＣＵＡ
配列番号３１３－アルデヒドデヒドロゲナーゼ１ファミリー、メンバーＬ１（ＡＬＤＨ１Ｌ１）（３’ＵＴＲ）
ＡＧＣＣＡＡＧＡＣＵＧＵＧＡＵ ＡＣＵＵＣＵＣＣＵＧ ＵＡＣＣＣＵＧＵＵＧ ＡＣ
ＣＵＣＡＧＧＧＡ ＧＵＧＣＵＧＡＣＣＣ ＵＧＵＣＵＧＧＵＧＡ ＣＵＵＡＧＣＡＣＣ
Ｃ ＵＣＣＵＧＵＣＣＣＣ ＡＧＣＡＣＵＧＣＵＣ ＣＵＵＵＣＡＧＣＵＧ ＣＵＧＧＡ
ＧＣＵＣＵ ＵＧＧＣＣＵＧＧＡＣ ＣＣＣＵＧＣＵＧＧＵ ＧＡＣＡＧＧＡＣＡＣ Ｃ

ＣＵＣＵＧＡＡＣＡ ＡＵＣＡＧＡＡＧＵＧ ＧＣＵＣＣＡＡＧＵＧ ＧＡＧＵＧＡＧＣ
ＡＧ ＵＣＡＵＧＵＣＣＣＣ ＣＡＵＧＡＡＵＡＡＡ ＡＡＵＵＧＵＧＡＧＣ ＡＧＡＧ
ＧＵＣＧＣＣ ＵＡＣＡＡＡＡＡＡＡ ＡＡＡＡＡＡＡＡＡ
配列番号３１４－フマリルアセト酢酸ヒドロラーゼ（ＦＡＨ）（３’ＵＴＲ）
ＡＧＣＵＣＣＧＧＡＡＧ ＵＣＡＣＡＡＧＡＣＡ ＣＡＣＣＣＵＵＧＣＣ ＵＵＡＵＧＡ
ＧＧＡＵ ＣＡＵＧＣＵＡＣＣＡ ＣＵＧＣＡＵＣＡＧＵ ＣＡＧＧＡＡＵＧＡＡ ＵＡ
ＡＡＧＣＵＡＣＵ ＵＵＧＡＵＵＧＵＧＧ ＧＡＡＡＵＧＣＣＡＣ ＡＧＡＡＡＡＡＡＡ
Ａ ＡＡＡＡＡＡＡ
配列番号３１５－フルクトースビスホスファターゼ１（ＦＢＰ１）（３’ＵＴＲ）
ＡＧＧＣＣＡＧＣＣＵＵＧＣＣ ＣＣＵＧＣＣＣＣＡＧ ＡＧＣＡＧＡＧＣＵＣ ＡＡＧ
ＵＧＡＣＧＣＵ ＡＣＵＣＣＡＵＵＣＵ ＧＣＡＵＧＵＵＧＵＡ ＣＡＵＵＣＣＵＡＧＡ
ＡＡＣＡＡＡＣＣＵＡ ＡＣＡＧＣＧＵＧＧＡ ＵＡＧＵＵＵＣＡＣＡ ＧＣＵＵＡＡＵ
ＧＣＵ ＵＵＧＣＡＡＵＧＣＣ ＣＡＡＧＧＵＣＡＣＵ ＵＣＡＵＣＣＵＣＡＵ ＧＣＵ
ＡＵＡＡＵＧＣ ＣＡＣＵＧＵＡＵＣＡ ＧＧＵＡＡＵＡＵＡＵ ＡＵＵＵＵＧＡＧＵＡ
ＧＧＵＧＡＡＧＧＡＧ ＡＡＡＵＡＡＡＣＡＣ ＡＵＣＵＵＵＣＣＵＵ ＵＡＵＡＡＡＵＵＡ
配列番号３１６－マウスグリシンＮ－メチルトランスフェラーゼ（ＧＮＭＴ）（３’ＵＴＲ）
ＧＵＵＵＣＵＣＣＧＧＣＵＣＣ ＣＡＧＡＡＧＣＣＣＡ ＵＧＣＵＣＡＧＧＣＡ ＡＵＧ
ＧＣＣＣＣＵＡ ＣＣＣＵＡＡＧＡＣＣ ＡＵＣＣＣＣＵＡＡＵ ＧＣＡＧＡＵＡＵＵＧ
ＣＡＵＵＵＧＧＧＵＧ ＣＡＧＡＵＧＵＧＧＧ ＧＧＵＣＧＧＧＣＡＡ ＡＣＧＧＡＧＵ
ＡＡＡ ＣＡＡＵＡＣＡＧＵＣ ＵＧＣＡＵＵＣＵＣＣ ＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡ ＡＡ
配列番号３１７－マウス４－ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ（ＨＰＤ）（３’ＵＴＲ）
ＧＣＣＣＣＣＡＵＣＣＡＣＡＣＡＵＧＧ ＡＣＣＡＣＧＣＡＡＡ ＧＵＧＣＵＧＧＡＣＡ
ＣＡＵＣＡＧＵＣＡＵ ＣＵＣＣＡＡＣＵＧＧ ＣＵＧＡＡＡＧＧＣＵ ＧＡＡＣＣＵＣ
ＡＧＧ ＧＣＵＣＣＡＣＣＣＡ ＣＧＵＣＡＵＧＧＣＣ ＡＣＧＣＣＣＣＣＵＣ ＵＡＵ
ＵＡＣＡＡＧＡ ＧＵＣＣＧＣＣＵＵＧ ＣＣＵＧＡＧＵＣＣＵ ＣＣＣＵＧＣＵＧＡＧ
ＵＡＡＡＧＣＵＡＣＣ ＣＵＣＣＣＡＧＧＵＣ ＣＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡ ＡＡＡＡＡＡＡ
ＡＡＡ ＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡ ＡＡＡＡＡＡＡＡＡＡ ＡＡＡＡＡＡＡＡ
配列番号３１８－リンカー
ＧＧＧＳ
配列番号３１９－リンカー
ＧＰＧＰ
配列番号３２０－リンカー
ＧＧＧＳＧＧＧＳ

【表２０－１】

配列番号	分類記載[1]
配列番号 1	mARM3325 (南アフリカ B.1.351；別名 ARCT-165)
配列番号 2	mARM3280 (D614G；別名 ARCT-154)
配列番号 3	mARM3333 (英国 B.1.1.7)
配列番号 4	mARM3346 (ブラジル P.1)
配列番号 5	5' UTR (配列番号 1～4 の)
配列番号 6	nsP1～nsP4 (配列番号 1～4 の)
配列番号 7	遺伝子間領域 (配列番号 1～4 の)
配列番号 8	3' UTR (配列番号 1～4 の), ポリ A あり
配列番号 9	3' UTR (配列番号 1～4 の), ポリ A なし
配列番号 10	導入遺伝子 (核酸配列；mARM3325/配列番号 1)
配列番号 11	導入遺伝子 (核酸配列；mARM3280/配列番号 2)
配列番号 12	導入遺伝子 (核酸配列；mARM3333/配列番号 3)
配列番号 13	導入遺伝子 (核酸配列；mARM3346/配列番号 4)
配列番号 14	導入遺伝子 (アミノ酸配列；mARM3325/配列番号 1)
配列番号 15	導入遺伝子 (アミノ酸配列；mARM3280/配列番号 2)
配列番号 16	導入遺伝子 (アミノ酸配列；mARM3333/配列番号 3)
配列番号 17	導入遺伝子 (mARM3346/アミノ酸配列；配列番号 4)
配列番号 18	mARM3015 (Wuhan；別名 ARCT-021)
配列番号 19	5' UTR (mARM3015/配列番号 18 の)
配列番号 20	nsP1～4 (mARM3015/配列番号 18 の)
配列番号 21	遺伝子間領域 (配列番号 18 の)
配列番号 22	3' UTR (mARM3015/SEQ NO:18 の), ポリ A あり
配列番号 23	3' UTR (mARM3015/SEQ NO:18 の), ポリ A なし
配列番号 24	導入遺伝子 (核酸配列；mARM3015/配列番号 18；コドン最適化)
配列番号 25	導入遺伝子 (核酸配列；mARM3015/配列番号 18；コドン最適化されていない)
配列番号 26	導入遺伝子 (アミノ酸配列；mARM3015/配列番号 18)
配列番号 27	配列番号 19、配列番号 20、配列番号 21、及び配列番号 22 を含むレプリコン配列 (ポリ A あり)

【表２０－２】

配列番号 28	配列番号 19、配列番号 20、配列番号 21、及び配列番号 23 を含むレプリコン配列 (ポリ A なし)
配列番号 29	mARM3326 (mRNA 南アフリカ B.1.351)
配列番号 30	導入遺伝子 (核酸配列；mARM3326/配列番号 29)
配列番号 31	導入遺伝子 (アミノ酸配列；mARM3326/配列番号 29)
配列番号 32	mARM3290 (mRNA, D614G；別名 ARCT-143)
配列番号 33	導入遺伝子 (核酸配列；mARM3290/配列番号 32)
配列番号 34	導入遺伝子 (アミノ酸配列；mARM3290/配列番号 32)
配列番号 35	5’ UTR (TEV)
配列番号 36	3’ UTR (Xbg), ポリ A あり
配列番号 37	3’ UTR (Xbg), ポリ A なし
配列番号 38	5’ UTR (代替の VEEV 由来配列)
配列番号 39	5’ UTR (代替の VEEV 由来配列)
配列番号 40	mARM3124 (自己複製 RNA HA (A 型/カリフォルニア/07/2009))
配列番号 41	5’UTR (mARM3124/配列番号 40 の)
配列番号 42	nsP1～nsP4 (mARM3124/配列番号 40 の)
配列番号 43	遺伝子間領域 (mARM3124/配列番号 40 の)
配列番号 44	3’ UTR (mARM3124/配列番号 40 の), ポリ A あり
配列番号 45	3’ UTR (mARM3124/配列番号 40 の), ポリ A なし
配列番号 46	導入遺伝子 (核酸配列；mARM3124/配列番号 40)
配列番号 47	導入遺伝子 (アミノ酸配列；mARM3124/配列番号 40)
配列番号 48	mARM3038 (mRNA HA (A 型/カリフォルニア/07/2009))
配列番号 49	5’ UTR (mARM3038/配列番号 48 の)
配列番号 50	3’ UTR (mARM3038/配列番号 48 の), ポリ A あり
配列番号 51	3’ UTR (mARM3038/配列番号 48 の), ポリ A なし
配列番号 52	導入遺伝子 (核酸配列；mARM3038/配列番号 48)
配列番号 53	導入遺伝子 (アミノ酸配列；mARM3038/配列番号 48)
配列番号 54	mmu-miR-451a (筋肉)
配列番号 55	mmu-miR-191-5p (筋肉)
配列番号 56	mmu-miR-181a-5p (筋肉)
配列番号 57	mmu-miR-99b-5p (筋肉)

【表２０－３】

配列番号 58	mmu-miR-10a-5p (筋肉)
配列番号 59	mmu-miR-10b-5p (筋肉)
配列番号 60	mmu-miR-193b-3p (筋肉)
配列番号 61	mmu-miR-22-3p (筋肉)
配列番号 62	mmu-miR-126a-5 (筋肉)p
配列番号 63	mmu-miR-92a-3p (筋肉)
配列番号 64	mmu-miR-125a-5p (筋肉)
配列番号 65	mmu-miR-378a-3p (筋肉)
配列番号 66	mmu-miR-143-3p (筋肉)
配列番号 67	mmu-let-7a-5p (筋肉)
配列番号 68	mmu-let-7b-5p (筋肉)
配列番号 69	mmu-let-7c-5p (筋肉)
配列番号 70	mmu-let-7f-5p (筋肉)
配列番号 71	mmu-miR-126b-3p (筋肉)
配列番号 72	mmu-miR-423-3p (筋肉)
配列番号 73	mmu-miR-30a-5p (筋肉)
配列番号 74	mmu-miR-30d-5p (筋肉)
配列番号 75	mmu-miR-30e-5p (筋肉)
配列番号 76	mmu-miR-26a-5p (筋肉)
配列番号 77	mmu-miR-27b-3p (筋肉)
配列番号 78	mmu-miR-133a-3p.1 (筋肉)
配列番号 79	mmu-miR-133a-3p-2 (筋肉)
配列番号 80	hsa-miR-486-5p (筋肉)
配列番号 81	hsa-miR-486-3p (筋肉)
配列番号 82	hsa-miR-451a (筋肉)
配列番号 83	hsa-miR-423-3p (筋肉)
配列番号 84	hsa-miR-378a-3p (筋肉)
配列番号 85	hsa-miR-193b-3p (筋肉)
配列番号 86	hsa-miR-191-5p (筋肉)
配列番号 87	hsa-miR-181a-5p (筋肉)
配列番号 88	hsa-miR-143-3p (筋肉)

【表２０－４】

配列番号 89	hsa-miR-133a-3p.2 (筋肉)
配列番号 90	hsa-miR-133a-3p.1 (筋肉)
配列番号 91	hsa-miR-125a-5p (筋肉)
配列番号 92	hsa-miR-101-3p.2 (筋肉)
配列番号 93	hsa-miR-101-3p.1 (筋肉)
配列番号 94	hsa-miR-99b-5p (筋肉)
配列番号 95	hsa-miR-30a-5p (筋肉)
配列番号 96	hsa-miR-30d-5p (筋肉)
配列番号 97	hsa-miR-30e-5p (筋肉)
配列番号 98	hsa-miR-27b-3p (筋肉)
配列番号 99	hsa-miR-26a-5p (筋肉)
配列番号 100	hsa-miR-92a-3p (筋肉)
配列番号 101	hsa-miR-22-3p (筋肉)
配列番号 102	hsa-miR-10a-5p (筋肉)
配列番号 103	hsa-miR-10b-5p (筋肉)
配列番号 104	hsa-let-7a-5p (筋肉)
配列番号 105	hsa-let-7b-5p (筋肉)
配列番号 106	hsa-let-7c-5p (筋肉)
配列番号 107	hsa-let-7f-5p (筋肉)
配列番号 108	mmu-miR-191-5p (樹状細胞)
配列番号 109	mmu-miR-181a-5p (樹状細胞)
配列番号 110	mmu-miR-181b-5p (樹状細胞)
配列番号 111	mmu-miR-99b-5p (樹状細胞)
配列番号 112	mmu-miR-10a-5p (樹状細胞)
配列番号 113	mmu-miR-29a-3p (樹状細胞)
配列番号 114	mmu-miR-16-5p (樹状細胞)
配列番号 115	mmu-miR-22-3p (樹状細胞)
配列番号 116	mmu-miR-21a-5p (樹状細胞)
配列番号 117	mmu-miR-142a-5p (樹状細胞)
配列番号 118	mmu-miR-25-3p (樹状細胞)
配列番号 119	mmu-miR-92a-3p (樹状細胞)

【表２０－５】

配列番号 120	mmu-miR-148a-3p (樹状細胞)
配列番号 121	mmu-miR-378a-3p (樹状細胞)
配列番号 122	mmu-miR-146b-5p (樹状細胞)
配列番号 123	mmu-miR-27b-5p (樹状細胞)
配列番号 124	mmu-let-7a-5p (樹状細胞)
配列番号 125	mmu-let-7f-5p (樹状細胞)
配列番号 126	mmu-let-7g-5p (樹状細胞)
配列番号 127	mmu-let-7i-5p (樹状細胞)
配列番号 128	mmu-miR-103-3p (樹状細胞)
配列番号 129	mmu-miR-221-3p (樹状細胞)
配列番号 130	mmu-miR-222-3p (樹状細胞)
配列番号 131	mmu-miR-24-3p (樹状細胞)
配列番号 132	mmu-miR-27a-5p (樹状細胞)
配列番号 133	mmu-miR-30d-5p (樹状細胞)
配列番号 134	mmu-miR-223-3p (樹状細胞)
配列番号 135	mmu-miR-223-5p (樹状細胞)
配列番号 136	mmu-miR-155-5p (樹状細胞)
配列番号 137	mmu-miR-26a-5p (樹状細胞)
配列番号 138	mmu-miR-26b-5p (樹状細胞)
配列番号 139	mmu-miR-27a-3p (樹状細胞)
配列番号 140	mmu-miR-27b-3p (樹状細胞)
配列番号 141	hsa-miR-423-5p (樹状細胞)
配列番号 142	hsa-miR-423-3p (樹状細胞)
配列番号 143	hsa-miR-378a-3p (樹状細胞)
配列番号 144	hsa-miR-342-3p (樹状細胞)
配列番号 145	hsa-miR-223-5p (樹状細胞)
配列番号 146	hsa-miR-223-3p (樹状細胞)
配列番号 147	hsa-miR-191-5p (樹状細胞)
配列番号 148	hsa-miR-186-5p (樹状細胞)
配列番号 149	hsa-miR-181a-5p (樹状細胞)
配列番号 150	hsa-miR-146b-5p (樹状細胞)

【表２０－６】

配列番号 151	hsa-miR-142-5p (樹状細胞)
配列番号 152	hsa-miR-142-3p.2 (樹状細胞)
配列番号 153	hsa-miR-142-3p.1 (樹状細胞)
配列番号 154	hsa-miR-140-3p.2 (樹状細胞)
配列番号 155	hsa-miR-140-3p.1 (樹状細胞)
配列番号 156	hsa-miR-103a-3p (樹状細胞)
配列番号 157	hsa-miR-107 (樹状細胞)
配列番号 158	hsa-miR-30a-5p (樹状細胞)
配列番号 159	hsa-miR-30c-5p (樹状細胞)
配列番号 160	hsa-miR-30d-5p (樹状細胞)
配列番号 161	hsa-miR-30e-5p (樹状細胞)
配列番号 162	hsa-miR-28-3p (樹状細胞)
配列番号 163	hsa-miR-27b-5p (樹状細胞)
配列番号 164	hsa-miR-27a-5p (樹状細胞)
配列番号 165	hsa-miR-27a-3p (樹状細胞)
配列番号 166	hsa-miR-27b-3p (樹状細胞)
配列番号 167	hsa-miR-26a-5p (樹状細胞)
配列番号 168	hsa-miR-26b-5p (樹状細胞)
配列番号 169	hsa-miR-25-3p (樹状細胞)
配列番号 170	hsa-miR-92a-3p (樹状細胞)
配列番号 171	hsa-miR-24-3p (樹状細胞)
配列番号 172	hsa-miR-22-3p (樹状細胞)
配列番号 173	hsa-miR-21-5p (樹状細胞)
配列番号 174	hsa-miR-21-3p (樹状細胞)
配列番号 175	hsa-miR-16-5p (樹状細胞)
配列番号 176	hsa-let-7a-5p (樹状細胞)
配列番号 177	hsa-let-7b-5p (樹状細胞)
配列番号 178	hsa-let-7c-5p (樹状細胞)
配列番号 179	hsa-let-7d-5p (樹状細胞)
配列番号 180	hsa-let-7e-5p (樹状細胞)

【表２０－７】

配列番号 181	hsa-let-7f-5p (樹状細胞)
配列番号 182	hsa-let-7g-5p (樹状細胞)
配列番号 183	hsa-let-7i-5p (樹状細胞)
配列番号 184	hsa-miR-98-5p (樹状細胞)
配列番号 185	nsP1～4 のコドン最適化領域 (ヌクレオチド 463～ヌクレオチド 7455)
配列番号 186	コドン最適化 nsP1～4 及びルシフェラーゼ導入遺伝子を有する自己複製 RNA
配列番号 187	nsP1～4 アミノ酸配列 (配列番号 6 及び配列番号 42 によってコードされる)
配列番号 188	nsP1～4 アミノ酸配列 (配列番号 20 によってコードされる)
配列番号 189	TEV (5’ UTR)
配列番号 190	AT1G58420 (5’ UTR)
配列番号 191	ARC5-2 (5’ UTR)
配列番号 192	HCV (5’ UTR)
配列番号 193	ヒトアルブミン (5’ UTR)
配列番号 194	EMCV (5’ UTR)
配列番号 195	AT1G67090 (5’ UTR)
配列番号 196	AT1G35720 (5’ UTR)
配列番号 197	AT5G45900 (5’ UTR)
配列番号 198	AT5G61250 (5’ UTR)
配列番号 199	AT5G46430 (5’ UTR)
配列番号 200	AT5G47110 (5’ UTR)
配列番号 201	AT1G03110 (5’ UTR)
配列番号 202	AT3G12380 (5’ UTR)
配列番号 203	AT5G45910 (5’ UTR)
配列番号 204	AT1G07260 (5’ UTR)
配列番号 205	AT3G55500 (5’ UTR)
配列番号 206	AT3G46230 (5’ UTR)
配列番号 207	AT2G36170 (5’ UTR)
配列番号 208	AT1G10660 (5’ UTR)

【表２０－８】

配列番号 209	AT4G14340 (5’ UTR)
配列番号 210	AT1G49310 (5’ UTR)
配列番号 211	AT4G14360 (5’ UTR)
配列番号 212	AT1G28520 (5’ UTR)
配列番号 213	AT1G20160 (5’ UTR)
配列番号 214	AT5G37370 (5’ UTR)
配列番号 215	AT4G11320 (5’ UTR)
配列番号 216	AT5G40850 (5’ UTR)
配列番号 217	AT1G06150 (5’ UTR)
配列番号 218	AT2G26080 (5’ UTR)
配列番号 219	XBG (3’UTR)
配列番号 220	ヒトハプトグロビン (3’ UTR)
配列番号 221	ヒトアポリポタンパク質 E (3’ UTR)
配列番号 222	HCV (3’UTR)
配列番号 223	マウスアルブミン (3’ UTR)
配列番号 224	ヒトアルファグロビン (3’ UTR)
配列番号 225	EMCV (3’ UTR)
配列番号 226	HSP70-P2 (5’ UTR エンハンサー)
配列番号 227	HSP70-M1 (5’ UTR エンハンサー)
配列番号 228	HSP72-M2 (5’ UTR エンハンサー)
配列番号 229	HSP17.9 (5’ UTR エンハンサー)
配列番号 230	HSP70-P1 (5’ UTR エンハンサー)
配列番号 231	Kozak 配列
配列番号 232	Kozak 配列 (一部)
配列番号 233	Synechocystis 種 PCC6803 カリウムチャネル (SynK) (5’ UTR)
配列番号 234	合成配列 (5’ UTR)
配列番号 235	マウスベータグロビン (5’ UTR)
配列番号 236	ヒトベータグロビン (5’ UTR)
配列番号 237	マウスアルブミン (5’ UTR)
配列番号 238	ヒトアルファグロビン (5’ UTR)
配列番号 239	ヒトハプトグロビン (5’ UTR)

【表２０－９】

配列番号 240	ヒトトランスサイレチン (5’ UTR)
配列番号 241	ヒト補体 C3 (5’ UTR)
配列番号 242	ヒト補体 C5 (5’ UTR)
配列番号 243	ヒトアルファ-1-アンチトリプシン (5’ UTR)
配列番号 244	ヒトアルファ-1-アンチキモトリプシン (5’ UTR)
配列番号 245	ヒトインターロイキン 6 (5’ UTR)
配列番号 246	ヒトフィブリノーゲンアルファ鎖 (5’ UTR)
配列番号 247	ヒトアポリポタンパク質 E (5’ UTR)
配列番号 248	アラニンアミノトランスフェラーゼ 1 (5’ UTR)
配列番号 249	HHV (5’ UTR)
配列番号 250	ARC5-1 (5’ UTR)
配列番号 251	ARC5-2 (5’ UTR)
配列番号 252	マウス成長ホルモン (5’ UTR)
配列番号 253	マウスヘモグロビンアルファ (5’ UTR)
配列番号 254	マウスハプトグロビン (5’ UTR)
配列番号 255	マウストランスサイレチン (5’ UTR)
配列番号 256	マウスアンチトロンビン (5’ UTR)
配列番号 257	マウス補体 C3 (5’ UTR)
配列番号 258	マウス補体 C5 (5’ UTR)
配列番号 259	マウスヘプシジン (5’ UTR)
配列番号 260	マウスアルファ-1-アンチトリプシン (5’ UTR)
配列番号 261	マウスフィブリノーゲンアルファ鎖 (5’ UTR)
配列番号 262	アポリポタンパク質 E (5’ UTR)
配列番号 263	アラニンアミノトランスフェラーゼ (5’ UTR)
配列番号 264	チトクロム P450, ファミリー1 (CYP1A2) (5’ UTR)
配列番号 265	プラスミノーゲン (5’ UTR)
配列番号 266	マウス主要尿タンパク質 3 (MUP3) (5’ UTR)
配列番号 267	マウス FVII (5’ UTR)
配列番号 268	HNF-1 アルファ (5’ UTR)
配列番号 269	マウスアルファ-フェトプロテイン (5’ UTR)
配列番号 270	マウスフィブロネクチン (5’ UTR)

【表２０－１０】

配列番号 271	マウスレチノール結合タンパク質 4, 血漿 (RBP4) (5’ UTR)
配列番号 272	マウスリン脂質転移タンパク質 (PLTP) (5’ UTR)
配列番号 273	マウスアラニン-グリオキシレートアミノトランスフェラーゼ (AGXT) (5’ UTR)
配列番号 274	アルデヒドデヒドロゲナーゼ 1 ファミリー, メンバーL1 (ALDH1L1) (5’ UTR)
配列番号 275	フマリルアセト酢酸ヒドロラーゼ (FAH) (5’ UTR)
配列番号 276	フルクトースビスホスファターゼ 1 (FBP1) (5’ UTR)
配列番号 277	マウスグリシン N-メチルトランスフェラーゼ (GNMT) (5’ UTR)
配列番号 278	マウス 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ (HPD) (5’ UTR)
配列番号 279	ヒトアンチトロンビン (5’ UTR)
配列番号 280	マウスベータグロビン (3’ UTR)
配列番号 281	ヒトベータグロビン (3’ UTR)
配列番号 282	ヒト成長因子 (3’ UTR)
配列番号 283	ヒトアンチトロンビン (3’ UTR)
配列番号 284	ヒト補体 C3 (3’ UTR)
配列番号 285	ヒトヘプシジン (3’ UTR)
配列番号 286	ヒトフィブリノーゲンアルファ鎖 (3’ UTR)
配列番号 287	アラニンアミノトランスフェラーゼ 1 (3’ UTR)
配列番号 288	MALAT (3’ UTR)
配列番号 289	ARC3-1 (3’ UTR)
配列番号 290	ARC3-2 (3’ UTR)
配列番号 291	マウス成長ホルモン (3’ UTR)
配列番号 292	マウスヘモグロビンアルファ (3’ UTR)
配列番号 293	マウスハプトグロビン (3’ UTR)
配列番号 294	マウストランスサイレチン (3’ UTR)
配列番号 295	マウスアンチトロンビン (3’ UTR)
配列番号 296	マウス補体 C3 (3’ UTR)
配列番号 297	マウス補体 C5 (3’ UTR)
配列番号 298	マウスヘプシジン (3’ UTR)

【表２０－１１】

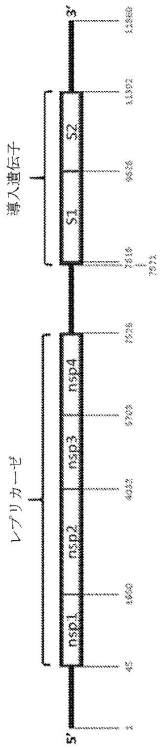
配列番号 299	マウスアルファ-1-アンチトリプシン (3’ UTR)
配列番号 300	マウスフィブリノーゲンアルファ鎖 (3’ UTR)
配列番号 301	アポリポタンパク質 E (3’ UTR)
配列番号 302	アラニンアミノトランスフェラーゼ (3’ UTR)
配列番号 303	チトクロム P450, ファミリー1 (CYP1A2) (3’ UTR)
配列番号 304	プラスミノーゲン (3’ UTR)
配列番号 305	マウス主要尿タンパク質 3 (MUP3) (3’ UTR)
配列番号 306	マウス FVII (3’ UTR)
配列番号 307	HNF-1 アルファ (3’ UTR)
配列番号 308	マウスアルファ-フェトプロテイン (3’ UTR)
配列番号 309	マウスフィブロネクチン (3’ UTR)
配列番号 310	マウスレチノール結合タンパク質 4, 血漿 (RBP4) (3’ UTR)
配列番号 311	マウスリン脂質転移タンパク質 (PLTP) (3’ UTR)
配列番号 312	マウスアラニン-グリオキシレートアミノトランスフェラーゼ (AGXT) (3’ UTR)
配列番号 313	アルデヒドデヒドロゲナーゼ 1 ファミリー, メンバーL1 (ALDH1L1) (3’ UTR)
配列番号 314	フマリルアセト酢酸ヒドロラーゼ (FAH) (3’ UTR)
配列番号 315	フルクトースビスホスファターゼ 1 (FBP1) (3’ UTR)
配列番号 316	マウスグリシン N-メチルトランスフェラーゼ (GNMT) (3’ UTR)
配列番号 317	マウス 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ (HPD) (3’ UTR)
配列番号 318	リンカー (アミノ酸)
配列番号 319	リンカー (アミノ酸)
配列番号 320	リンカー (アミノ酸)

[1] ｈｓａ－ホモサピエンス；ｍｍｕ－ｍｕｓ　ｍｕｓｕｌｕｓ；構築物配列の説明は、非限定的な例として提供する

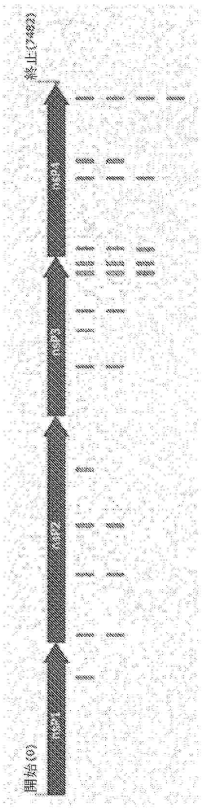
【０３９６】
特に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術的及び科学的用語は、本発明が属する当業者によって通常理解される意味と同じ意味を有する。
【０３９７】
本開示を通じて行われている他の文書、例えば、特許、特許出願、特許公開、雑誌、書籍、論文、ウェブコンテンツへのありとあらゆる言及及び引用は、本明細書により、あらゆる目的のためにその全体が本明細書に援用される。
【０３９８】
本発明は、上記の実施例を参照して説明されているが、修正及び変更が、本発明の趣旨及び範囲内に包含されることが理解されるであろう。したがって、本発明は、以下の特許請求の範囲によってのみ限定される。

【図面】

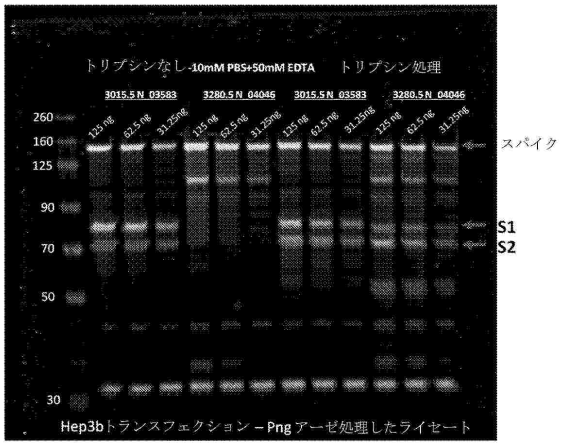
【図１Ａ】



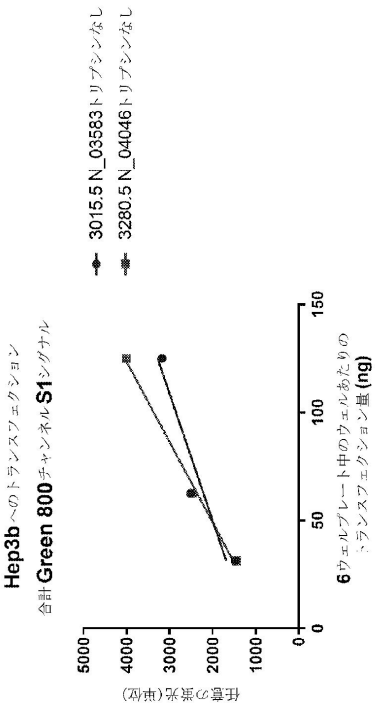
【図１Ｂ】



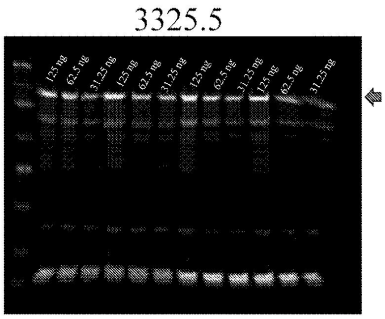
【図２Ａ】



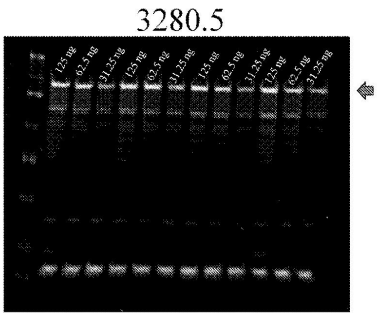
【図２Ｂ】



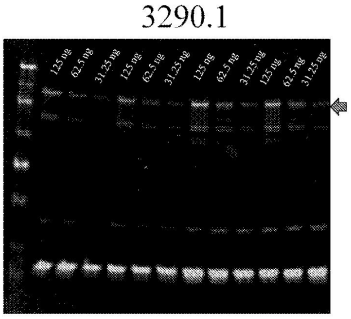
【図３Ａ】



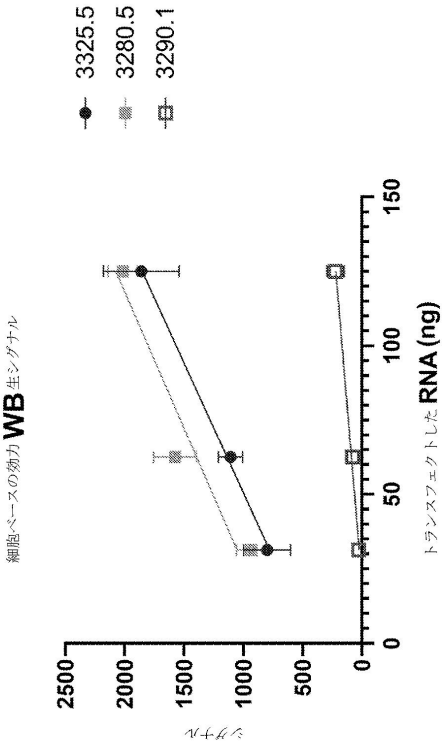
【図３Ｂ】



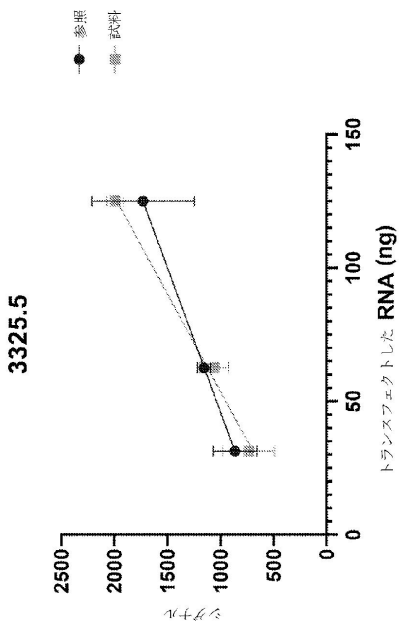
【図３Ｃ】



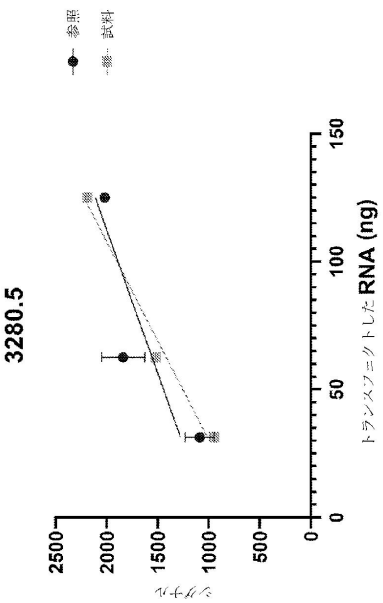
【図３Ｄ】



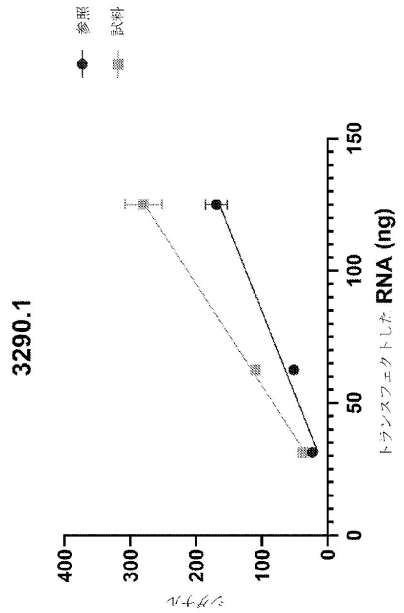
【図４Ａ】



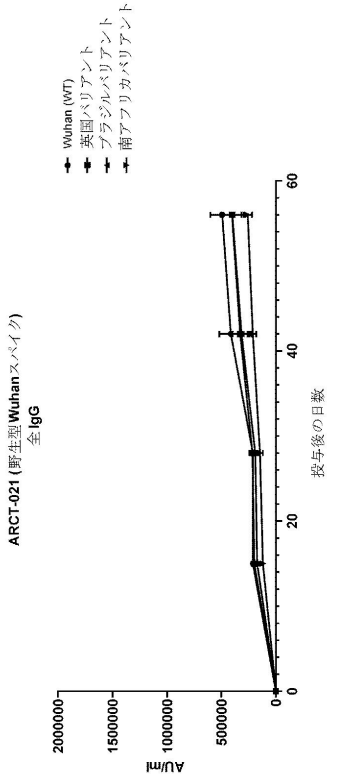
【図４Ｂ】



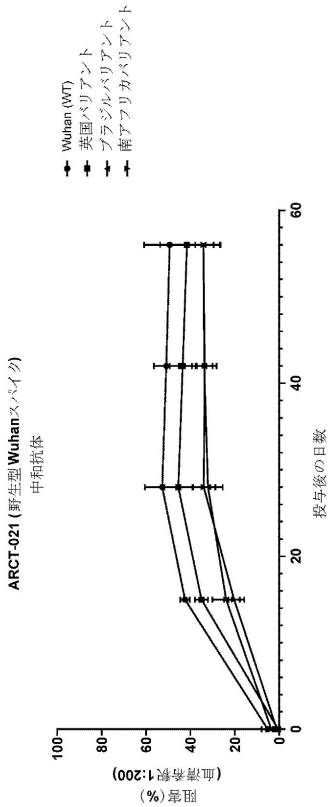
【図４Ｃ】



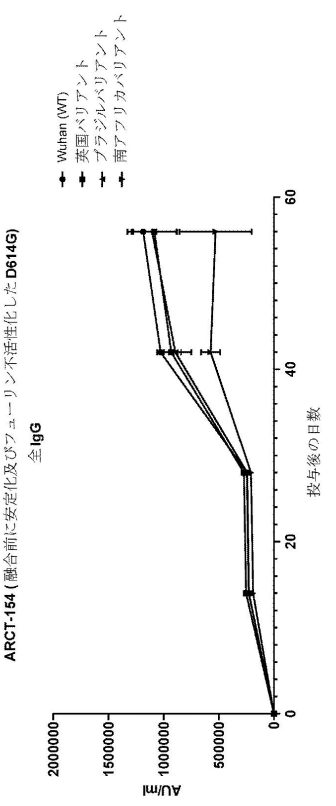
【図５Ａ】



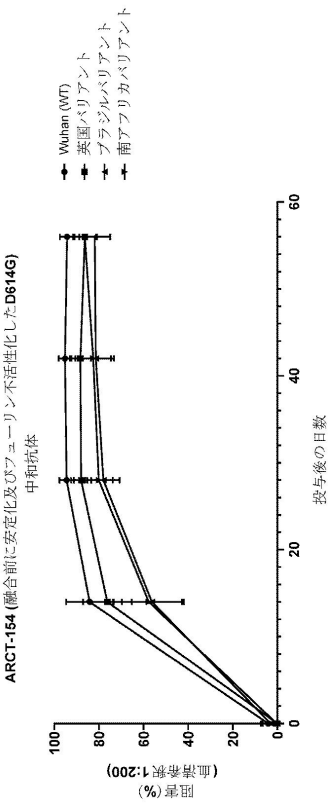
【図５Ｂ】



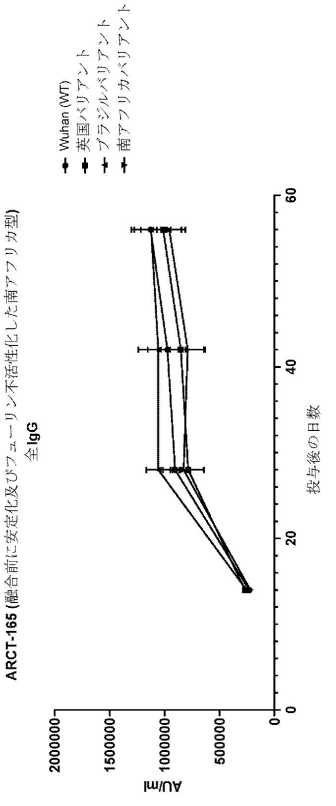
【図５Ｃ】



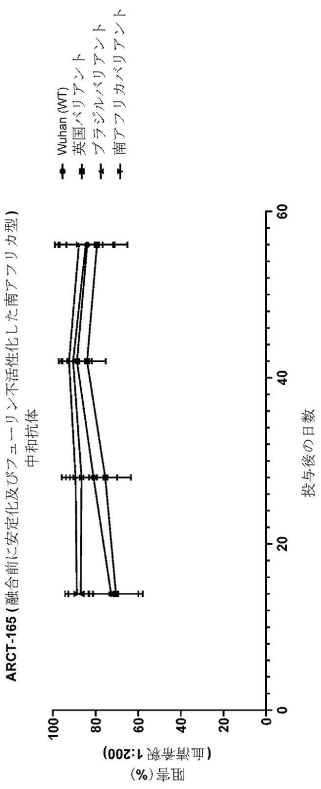
【図５Ｄ】



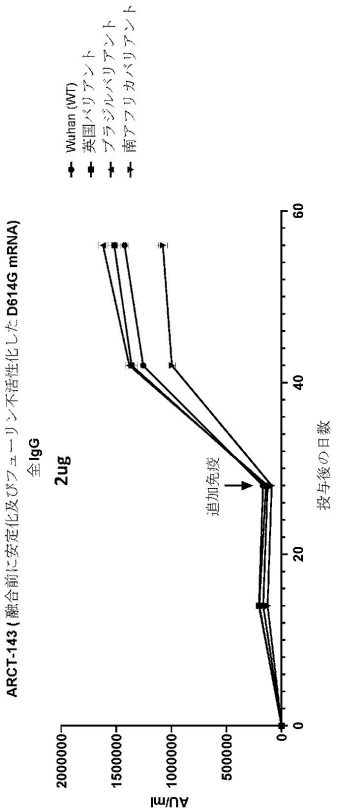
【図５Ｅ】



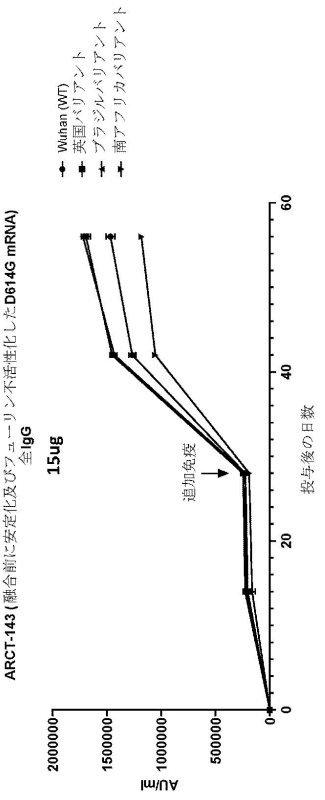
【図５Ｆ】



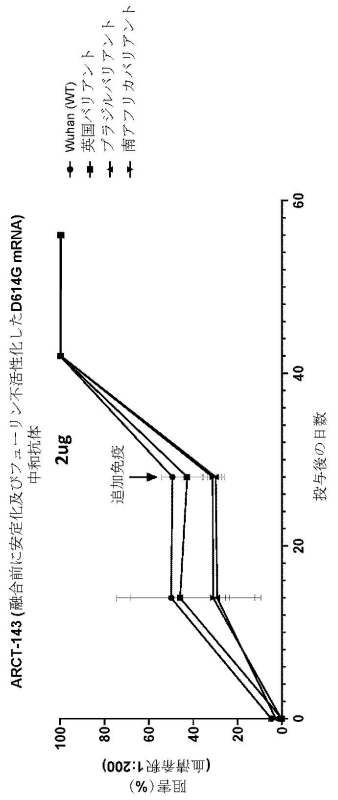
【図６Ａ】



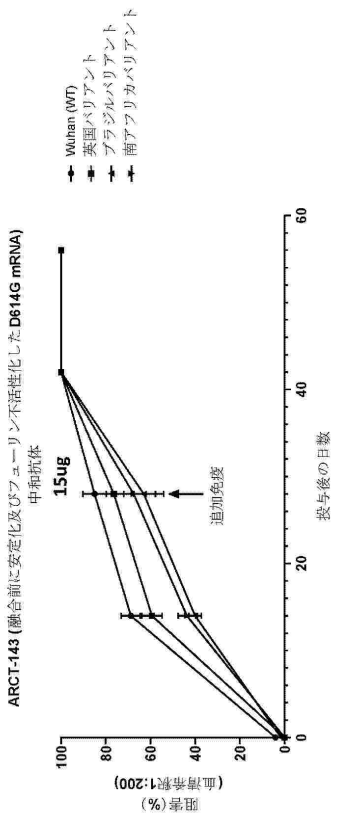
【図６Ｂ】



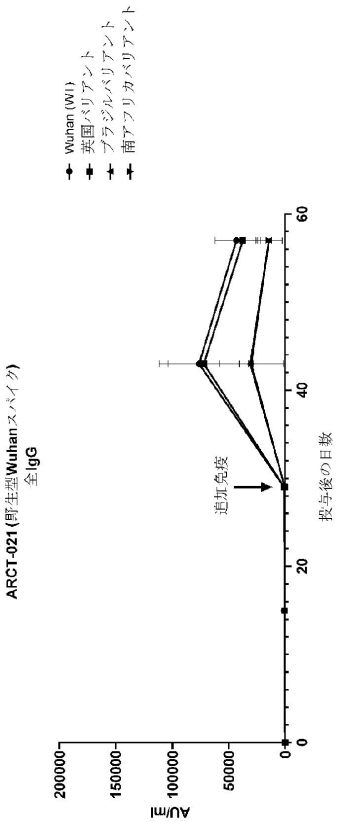
【図６Ｃ】



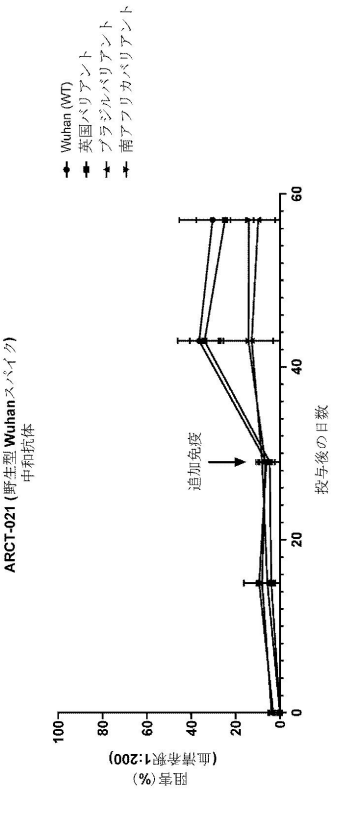
【図６Ｄ】



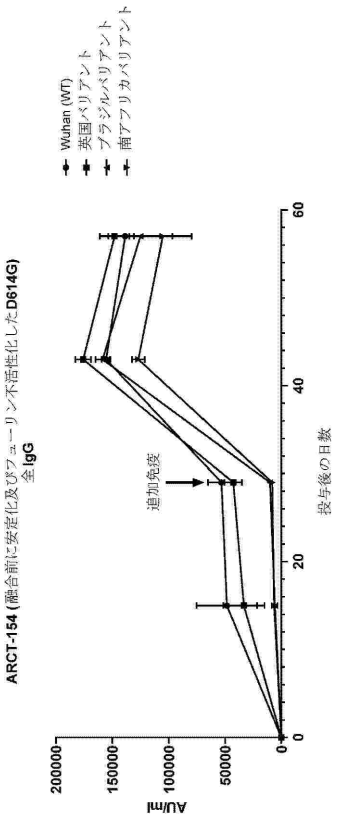
【図７Ａ】



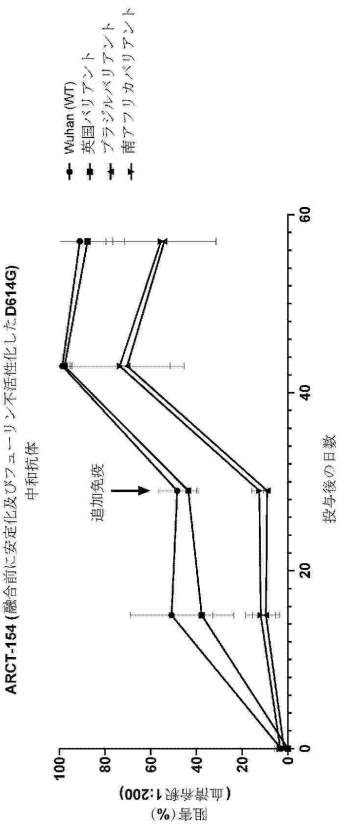
【図７Ｂ】



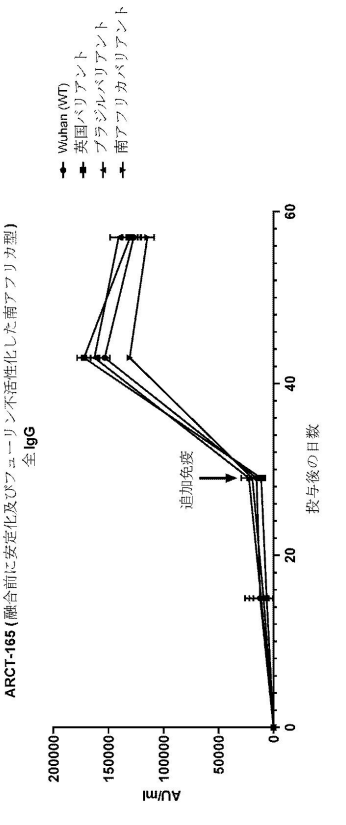
【図７Ｃ】



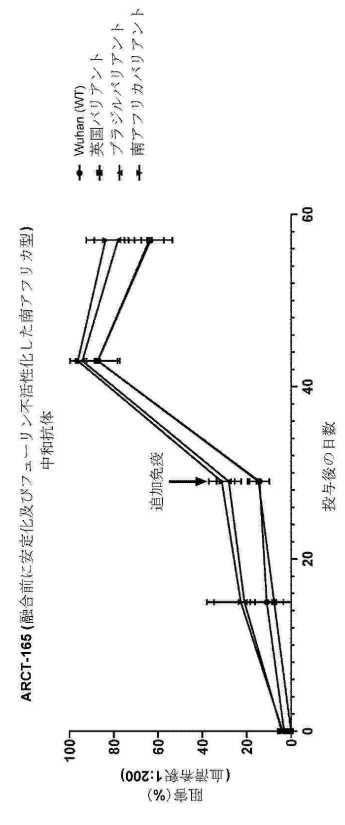
【図７Ｄ】



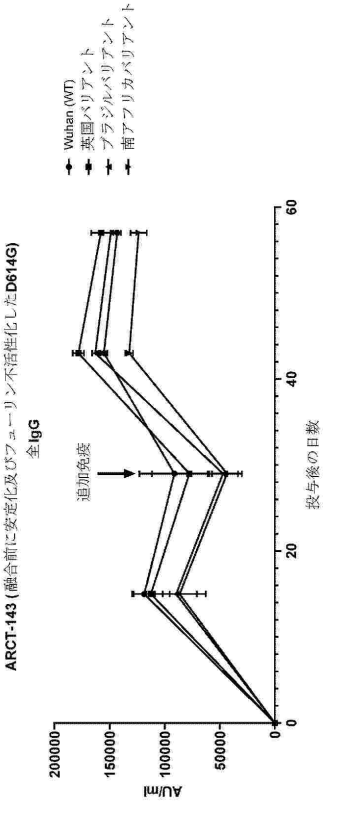
【図７Ｅ】



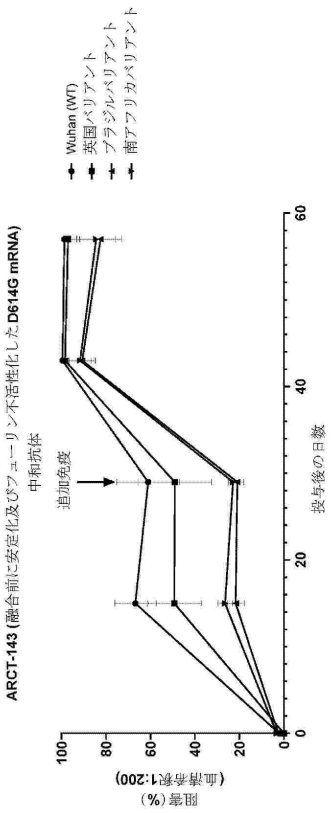
【図７Ｆ】



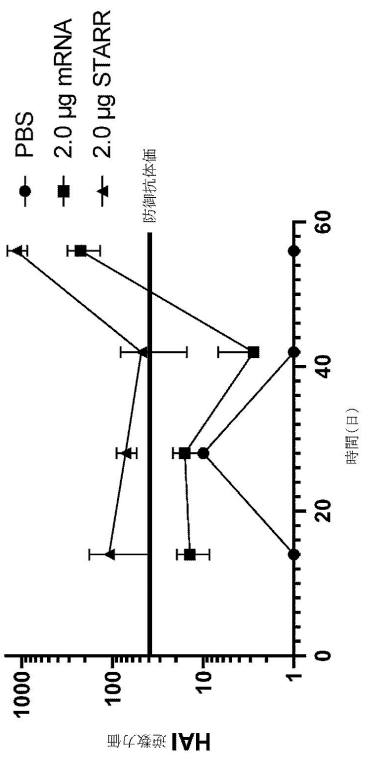
【図７Ｇ】



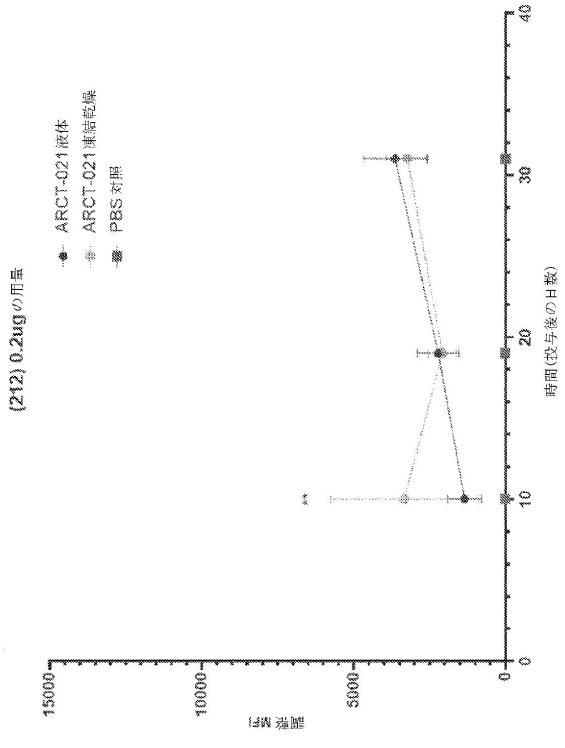
【図７Ｈ】



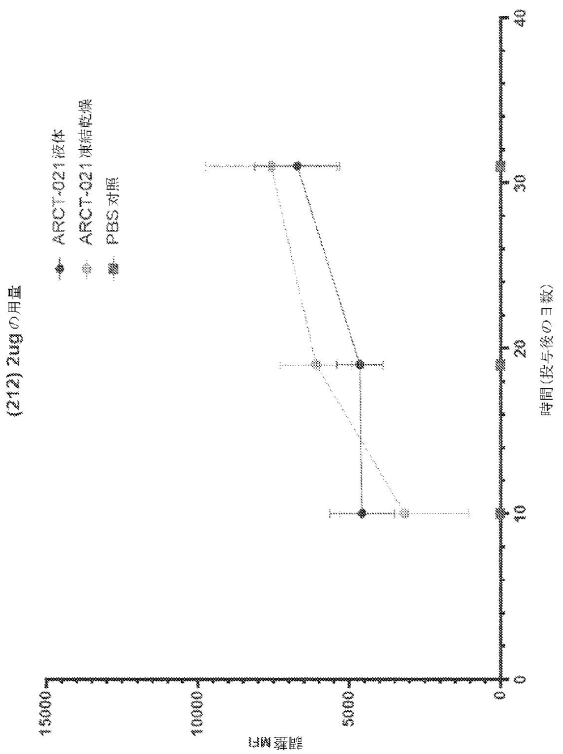
【図８】



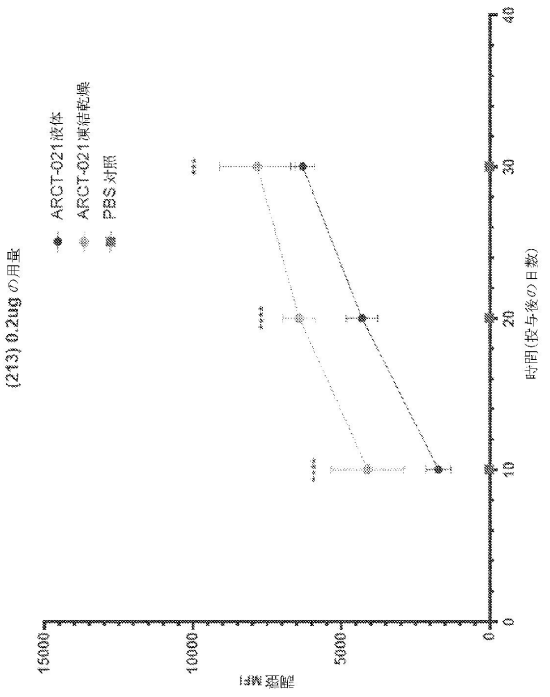
【図９Ａ】



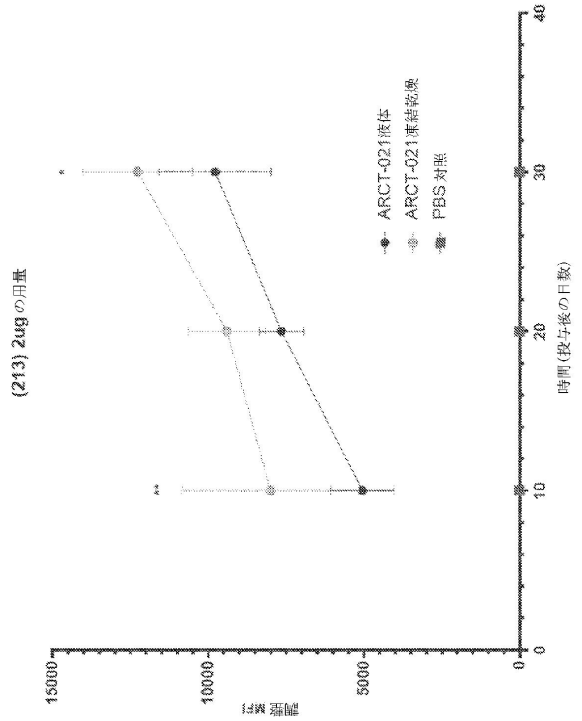
【図９Ｂ】



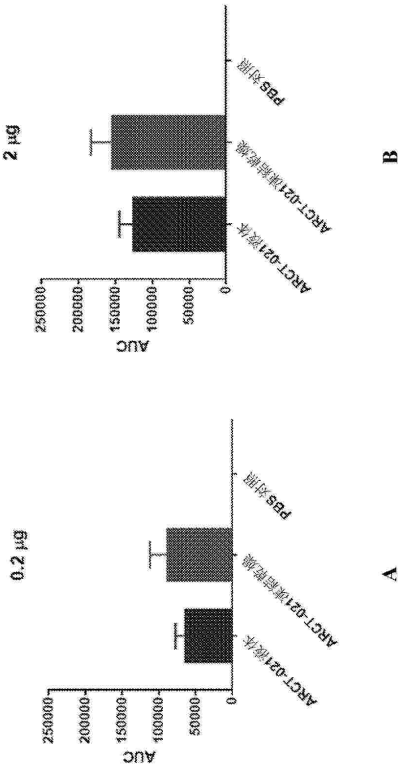
【図９Ｃ】



【図９Ｄ】



【図１０】



【配列表】

2024529975000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/74337

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - INV. A61K 39/12, C07K 14/18 (2022.01)
ADD. C12N 7/00, A61P 31/20 (2022.01)
CPC - INV. A61K 39/12, C07K 14/005, A61K 39/215
ADD. C07K 14/1808, A61K 2039/5555, C12N 2740/13034
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y — A	WO 2020/255055 A1 (JANSSEN SCIENCES IRELAND UNLIMITED COMPANY) 24 December 2020 (24.12.2020) Claim 2	1-3 — 9-10, 46-48
Y — A	WO 2020/254535 A1 (CUREVAC AG) 24 December 2020 (24.12.2020) Claim 1, pg 11, ln 28-32, pg 48, ln 24-25, miRNA,	1-3 — 9-10, 46-48
A	US 11,135,283 B2 (IMMUNE DESIGN CORP.) 05 October 2021 (05.10.2021) col 2, ln 66 to col 3, ln 2, SEQ ID NO: 4	9-10, 46-48
X, P	WO 2021/183564 A1 (ARCTURUS THERAPEUTICS, INC.) 16 September 2021 (16.09.2021) abstract, SEQ ID NO: 50	1, 46

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
05 December 2022	DEC 30 2022
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Karl Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/74337

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 4-8, 11-45, 49-139, 141-155, 159-161, 166-186
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
- see extra sheet for Box No. III Observations where unity of invention is lacking -

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-3, 9-10, 46-48

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/74337

Continuation of:
Box No. III. Observations where unity of invention is lacking

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I: claims 1-3, 9-10, 46-48, drawn to an RNA molecule comprising: (a) a first polynucleotide encoding one or more viral replication proteins, and (b) a second polynucleotide comprising a first transgene.

Groups II+: Claims 140, 156-158, 162-165, drawn to a lipid nanoparticle composition encapsulates an RNA molecule. The composition will be searched to the extent that the RNA molecule encompasses SEQ ID NO: 1 (see claim 140). This first named invention has been selected based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines. It is believed that claim 140 encompass this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass SEQ ID NO: 1. Additional RNA molecule(s) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected RNA molecule(s). Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. An exemplary election would be a RNA encompassing SEQ ID NO: 33 (see claim 156) (Claims 156-158, 162-165).

The inventions listed as Groups I and II+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features

Group I includes the special technical feature of an RNA molecule encoding one or more viral replication proteins, wherein one or more miRNA binding sites in the first polynucleotide have been modified as compared to a reference polynucleotide, not required by Groups II+.

Groups II+ includes the special technical feature of a lipid nanoparticle comprising a RNA molecule from SARS-CoV-2, not required by Group I.

No technical features are shared between the polynucleotide and amino acid sequences of Groups I+ and, accordingly, these groups lack unity a priori.

Common Technical Features

The inventions of Groups I and II+ share the technical feature of a RNA molecule encoding one or more viral replication proteins and an antigenic protein.

However, these shared technical features do not represent a contribution over prior art in view of WO 2020/255055 A1 to Janssen Sciences Ireland Unlimited Company (hereinafter "Janssen").

Janssen teaches (instant claim 1) an RNA molecule comprising:
(a) a first polynucleotide encoding one or more viral replication proteins; and
(b) a second polynucleotide comprising a first transgene encoding a first antigenic protein or a fragment thereof (Claim 2, A self-replicating RNA molecule comprising: a) one or more nonstructural genes nsP1, nsP2, nsP3 and nsP4; b) at least one of a DLP motif and a modified 5'-UTR; c) a subgenomic promoter; and d) at least one of I. a first polynucleotide sequence encoding a truncated HBV core antigen consisting of an amino acid sequence that is at least 95% identical to SEQ ID NO: 2.).

The inventions of Groups II+ share the technical feature of a lipid nanoparticle comprising a RNA molecule derived from SARS-CoV-2.

However, these shared technical features do not represent a contribution over prior art in view of WO 2021/123332 A1 to Curevac AG (hereinafter "Curevac").

Curevac teaches (instant claim 140) a lipid nanoparticle (Claim 1, A cationic lipid according to formula (I).) composition comprising
a. a lipid formulation comprising i. about 45 mol% to about 55 mol% of an ionizable cationic lipid (Claim 19, (a-v) the cationic lipid at an amount of 45-65 mole percent.); ii. about 8 mol% to about 12 mol% DSPC (Claim 19, (a-v) the cationic lipid at an amount of 45-65 mole percent....the neutral lipid at an amount of 8-12 mole percent.; pg 59, In 10-36, In another preferred embodiment, the neutral lipid or neutral phosphohpid is....DSPC); iii. about 35 mol% to about 42 mol% cholesterol (Claim 19, (a-v) the cationic lipid at an amount of 45-65 mole percent; cholesterol at an amount of 25-45 mole percent.); and iv. about 1.25 mol% to about 1.75 mol% PEG2000-DMG (Claim 19, (a-v) the cationic lipid at an amount of 45-65 mole percent....and the polymer conjugated lipid at an amount of 1-3 mole percent.; pg 57, In 10-12, In a further preferred embodiment, the composition comprises the polymer conjugated lipid - 1,2-dimynstoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethylene glycol 2000 (DMG-PEG 2000)); and
b. an RNA molecule of SARS CoV-2 (Claim 23, wherein the lipid nanoparticles comprise the mRNA.; Claim 39, wherein the pathogenic antigen is derived from a SARS coronavirus 2 (SARS-CoV-2), nCoV-2019 coronavirus, SARS coronavirus (SARS-CoV).);
wherein the lipid formulation encapsulates the RNA molecule, and the lipid nanoparticle has a size of about 60 to about 90 nm (Claim 25, wherein the lipid nanoparticles have a mean hydrodynamic diameter as determined by dynamic laser scattering from about 50 nm to about 300 nm.).

As said technical features were known in the art at the time of the invention, these cannot be considered special technical features that would otherwise unify the groups.

Groups I and II+ therefore lack unity under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

Item 4 (continued):
Claims 4-8, 11-45, 49-139, 141-155, 159-161, 166-188 are improper multiple dependent claims because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C12N 15/50 (2006.01)		C12N	15/50	
C12N 15/19 (2006.01)		C12N	15/19	
C12N 15/24 (2006.01)		C12N	15/24	
A61K 47/10 (2017.01)		A61K	47/10	
A61K 9/19 (2006.01)		A61K	9/19	
A61K 47/26 (2006.01)		A61K	47/26	
A61K 47/12 (2006.01)		A61K	47/12	
A61K 47/20 (2006.01)		A61K	47/20	
A61K 9/127(2006.01)		A61K	9/127	
A61K 9/51 (2006.01)		A61K	9/51	
A61K 47/16 (2006.01)		A61K	47/16	
A61K 47/28 (2006.01)		A61K	47/28	
A61K 47/34 (2017.01)		A61K	47/34	
A61K 9/12 (2006.01)		A61K	9/12	
A61P 31/14 (2006.01)		A61P	31/14	
A61K 39/00 (2006.01)		A61K	39/00	H
A61P 37/04 (2006.01)		A61P	37/04	
C07H 21/04 (2006.01)		C07H	21/04	B
A61K 38/02 (2006.01)		A61K	38/02	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100221545
弁理士 白江 雄介
(72)発明者 松田 大輝
アメリカ合衆国９２１２１カリフォルニア州サンディエゴ、サイエンス・センター・ドライブ１０６２８、スウィート２５０、アークトゥラス・セラピューティクス・インコーポレイテッド内
(72)発明者 サリバン，ショーン マイケル
アメリカ合衆国９２１２１カリフォルニア州サンディエゴ、サイエンス・センター・ドライブ１０６２８、スウィート２５０、アークトゥラス・セラピューティクス・インコーポレイテッド内
(72)発明者 立川 清
アメリカ合衆国９２１２１カリフォルニア州サンディエゴ、サイエンス・センター・ドライブ１０６２８、スウィート２５０、アークトゥラス・セラピューティクス・インコーポレイテッド内
(72)発明者 チブクラ，パドマナブ
アメリカ合衆国９２１２１カリフォルニア州サンディエゴ、サイエンス・センター・ドライブ１０６２８、スウィート２５０、アークトゥラス・セラピューティクス・インコーポレイテッド内
(72)発明者 カルマリ，プリヤ プラカシュ
アメリカ合衆国９２１２１カリフォルニア州サンディエゴ、サイエンス・センター・ドライブ１０６２８、スウィート２５０、アークトゥラス・セラピューティクス・インコーポレイテッド内
(72)発明者 バオ，ヤンジエ
アメリカ合衆国９２１２１カリフォルニア州サンディエゴ、サイエンス・センター・ドライブ１０６２８、スウィート２５０、アークトゥラス・セラピューティクス・インコーポレイテッド内
(72)発明者 サギ，アミット
アメリカ合衆国９２１２１カリフォルニア州サンディエゴ、サイエンス・センター・ドライブ１０６２８、スウィート２５０、アークトゥラス・セラピューティクス・インコーポレイテッド内
(72)発明者 ムクタバーラム，ラジェシュ
アメリカ合衆国９２１２１カリフォルニア州サンディエゴ、サイエンス・センター・ドライブ１０６２８、スウィート２５０、アークトゥラス・セラピューティクス・インコーポレイテッド内

Fターム（参考） 4C057 BB02 CC03 DD01 MM02 MM09
4C076 AA17 AA19 AA24 AA65 BB01 BB13 BB15 BB16 BB25 BB27
BB31 CC06 CC35 DD41 DD49 DD55 DD70 EE23 FF70
4C084 AA02 MA13 MA24 MA38 MA52 MA56 MA59 MA63 MA66 NA14
ZB09 ZB33
4C085 AA03 BB11 BB23 EE01 GG02 GG03 GG04 GG05 GG06 GG08