

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2022-512921
(P2022-512921A)

(43)公表日 令和4年2月7日(2022.2.7)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 1 2 N	15/864 (2006.01)	C 1 2 N	15/864	1 0 0 Z	4 B 0 6 5
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5	4 C 0 8 4
A 6 1 P	27/16 (2006.01)	A 6 1 P	27/16		4 C 0 8 6
A 6 1 K	35/76 (2015.01)	A 6 1 K	35/76		4 C 0 8 7
A 6 1 K	48/00 (2006.01)	A 6 1 K	48/00		4 H 0 4 5
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全269頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2021-524058(P2021-524058)			(71)出願人	519062144
(86)(22)出願日	令和1年11月7日(2019.11.7)				アコーオス インコーポレイテッド
(85)翻訳文提出日	令和3年7月2日(2021.7.2)				アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
(86)国際出願番号	PCT/US2019/060324				210, ボストン, サマー ストリート
(87)国際公開番号	WO2020/097369				645, スイート 200
(87)国際公開日	令和2年5月14日(2020.5.14)			(74)代理人	100078282
(31)優先権主張番号	62/756,910				弁理士 山本 秀策
(32)優先日	平成30年11月7日(2018.11.7)			(74)代理人	100113413
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)				弁理士 森下 夏樹
(31)優先権主張番号	62/888,105			(74)代理人	100181674
(32)優先日	令和1年8月16日(2019.8.16)				弁理士 飯田 貴敏
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)			(74)代理人	100181641
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA				弁理士 石川 大輔
	最終頁に続く			(74)代理人	230113332
					弁護士 山本 健策
					最終頁に続く

(54)【発明の名称】 有毛細胞の分化を誘導する組成物及び方法

(57)【要約】

本明細書では、1つ以上のアデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターを含む組成物、及びこれらのベクター（複数可）を用いて有毛細胞の分化を誘導する方法が提供される。

【選択図】図2B

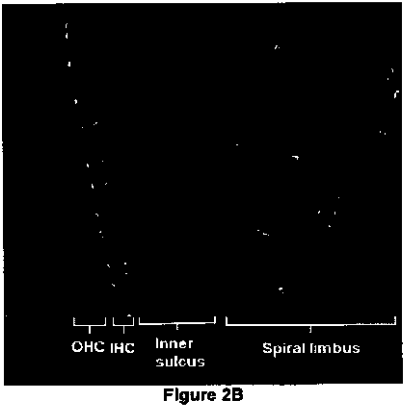


Figure 2B

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも 2 つの異なる核酸ベクターを含む組成物であって、
前記少なくとも 2 つの異なるアデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターの各々が、有毛細胞分化タンパク質の異なる部分をコードするコード配列を含み、前記コードされた部分の各々が、少なくとも 30 アミノ酸残基の長さであり、前記コードされた部分の各々のアミノ酸配列が、任意選択で、前記コードされた部分のうちの異なる部分のアミノ酸配列と部分的に重複してもよく、
前記少なくとも 2 つの異なるベクターのいずれのベクターも、完全長の前記有毛細胞分化タンパク質をコードせず、
前記コード配列のうちの少なくとも 1 つが、有毛細胞分化ゲノム DNA の 2 つの隣接するエクソンにまたがるヌクレオチド配列を含み、前記 2 つの隣接するエクソン間にイントロン配列を欠き、
霊長類細胞に導入されたときに、前記少なくとも 2 つの異なるベクターが互いにコンカテマー化または相同組換えを経て、それによって前記霊長類内で発現する完全長の有毛細胞分化タンパク質をコードする組換え核酸が形成される、前記組成物。

10

【請求項 2】

前記コードされた部分のうちのいずれのアミノ酸配列も、前記コードされた部分のうちの異なる 1 つのアミノ酸配列と重複しない、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記コードされた部分の各々のアミノ酸配列が、前記コードされた部分のうちの異なる部分のアミノ酸配列と部分的に重複する、請求項 1 に記載の組成物。

20

【請求項 4】

前記重複するアミノ酸配列が、30 アミノ酸残基～約 390 アミノ酸残基の長さである、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記ベクターが、2 つの異なるベクターを含み、前記 2 つの異なるベクターの各々が、イントロンの異なるセグメントを含み、前記イントロンが、有毛細胞分化ゲノム DNA に存在するイントロンのヌクレオチド配列を含み、前記 2 つの異なるセグメントの配列が、少なくとも 100 ヌクレオチド重複する、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

30

【請求項 6】

前記 2 つの異なるイントロンセグメントの配列が、約 100 ヌクレオチド～約 800 ヌクレオチド重複する、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記少なくとも 2 つの異なるベクターの各々のヌクレオチド配列全体が、約 500 ヌクレオチド～約 10,000 ヌクレオチドの長さである、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 8】

前記少なくとも 2 つの異なるベクターの各々のヌクレオチド配列全体が、約 500 ヌクレオチド～約 5,000 ヌクレオチドの長さである、請求項 7 に記載の組成物。

40

【請求項 9】

前記組成物中の異なるベクターの数が 2 つである、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 10】

前記 2 つの異なるベクターのうちの第 1 のベクターが、前記有毛細胞分化タンパク質の N 末端部分をコードするコード配列を含む、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記有毛細胞分化タンパク質の前記 N 末端部分が、約 30 アミノ酸～約 750 アミノ酸の長さである、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

50

前記有毛細胞分化タンパク質の前記 N 末端部分が、約 30 アミノ酸～約 320 アミノ酸の長さである、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記第 1 のベクターが、プロモーター及びコザック配列のうち的一方または両方をさらに含む、請求項 10～12 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 14】

前記第 1 のベクターが、誘導性プロモーター、構成的プロモーター、または組織特異的プロモーターであるプロモーターを含む、請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記 2 つの異なるベクターのうちの第 2 のベクターが、前記有毛細胞分化タンパク質の C 末端部分をコードするコード配列を含む、請求項 10～14 のいずれか 1 項に記載の組成物。

10

【請求項 16】

前記有毛細胞分化タンパク質の前記 C 末端部分が、約 30 アミノ酸～約 750 アミノ酸の長さである、請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記有毛細胞分化部分の前記 C 末端部分が、約 30 アミノ酸～約 320 アミノ酸の長さである、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 18】

前記第 2 のベクターが、ポリ (dA) 配列をさらに含む、請求項 15～17 のいずれか 1 項に記載の組成物。

20

【請求項 19】

前記第 2 のベクターが、不安定化配列をさらに含む、請求項 15～18 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 20】

前記第 2 のベクターが FKB12 不安定化配列をさらに含む、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 21】

2 つの異なる核酸ベクターを含む組成物であって、

前記 2 つの異なる核酸ベクターのうちの第 1 の核酸ベクターが、プロモーターと、前記プロモーターの 3' 側に位置する有毛細胞分化タンパク質の N 末端部分をコードする第 1 のコード配列と、前記第 1 のコード配列の 3' 末端に位置するスプライシングドナーシグナル配列とを含み、

30

前記 2 つの異なる核酸ベクターのうちの第 2 の核酸ベクターが、スプライシングアクセプターシグナル配列と、前記スプライシングアクセプターシグナル配列の 3' 末端に位置する有毛細胞分化タンパク質の C 末端部分をコードする第 2 のコード配列と、前記第 2 のコード配列の 3' 末端にあるポリアデニル化配列とを含み、

前記コードされた部分の各々が、少なくとも 30 アミノ酸残基の長さであり、前記コードされた部分のアミノ酸配列が重複せず、前記 2 つの異なるベクターのいずれのベクターも、完全長の前記有毛細胞分化タンパク質をコードせず、前記コード配列が霊長類細胞内で転写されて RNA 転写物を産生したときに、一方の転写物上の前記スプライシングドナーシグナル配列と他方の転写物上の前記スプライシングアクセプターシグナル配列との間でスプライシングが生じ、それによって完全長の有毛細胞分化タンパク質をコードする組換え RNA 分子が形成される、前記組成物。

40

【請求項 22】

前記コード配列のうちの少なくとも 1 つが、有毛細胞分化ゲノム DNA の 2 つの隣接するエクソンにまたがるヌクレオチド配列を含み、前記 2 つの隣接するエクソン間にイントロン配列を欠く、請求項 21 に記載の組成物。

【請求項 23】

組成物であって、

50

プロモーターと、前記プロモーターの 3' 側に位置する有毛細胞分化タンパク質の N 末端部分をコードする第 1 のコード配列と、前記第 1 のコード配列の 3' 末端に位置するスプライシングドナーシグナル配列と、前記スプライシングドナーシグナル配列の 3' 側に位置する第 1 の検出可能マーカー遺伝子とを含む、第 1 の核酸分子ベクター、及び第 2 の検出可能マーカー遺伝子と、前記第 2 の検出可能マーカー遺伝子の 3' 側に位置するスプライシングアクセプターシグナル配列と、前記スプライシングアクセプターシグナル配列の 3' 末端に位置する有毛細胞分化タンパク質の C 末端部分をコードする第 2 のコード配列と、前記第 2 のコード配列の 3' 末端に位置するポリアデニル化配列とを含む、前記第 1 の核酸ベクターとは異なる第 2 の核酸ベクターを含み、前記コードされた部分の各々が、少なくとも 30 アミノ酸残基の長さであり、前記コードされた部分のそれぞれのアミノ酸配列が互いに重複せず、前記 2 つの異なるベクターのいずれのベクターも、完全長の前記有毛細胞分化タンパク質をコードせず、前記コード配列が霊長類細胞内で転写されて RNA 転写物を産生したときに、一方の転写物上の前記スプライシングドナーシグナルと他方の転写物上の前記スプライシングアクセプターシグナルとの間でスプライシングが生じ、それによって完全長の有毛細胞分化タンパク質をコードする組換え RNA 分子が形成される、前記組成物。

10

【請求項 24】

前記コード配列のうちの少なくとも 1 つが、有毛細胞分化ゲノム DNA の 2 つの隣接するエクソンにまたがるヌクレオチド配列を含み、前記隣接するエクソン間にイントロン配列を欠く、請求項 23 に記載の組成物。

20

【請求項 25】

前記第 1 または第 2 の検出可能マーカー遺伝子がアルカリホスファターゼである、請求項 23 に記載の組成物。

【請求項 26】

前記第 1 及び第 2 の検出可能マーカー遺伝子が同じである、請求項 23 または 25 に記載の組成物。

【請求項 27】

組成物であって、

プロモーターと、前記プロモーターに対し 3' 側に位置する有毛細胞分化タンパク質の N 末端部分をコードする第 1 のコード配列と、前記第 1 のコード配列の 3' 末端に位置するスプライシングドナーシグナル配列と、前記スプライシングドナーシグナル配列に対し 3' 側に位置する F1 フェージ組換え誘導領域とを含む、第 1 の核酸分子ベクター、及び第 2 の F1 フェージ組換え誘導領域と、前記第 2 の F1 フェージ組換え誘導領域の 3' 側に位置するスプライシングアクセプターシグナル配列と、前記スプライシングアクセプターシグナル配列の 3' 末端に位置する有毛細胞分化タンパク質の C 末端部分をコードする第 2 のコード配列と、前記第 2 のコード配列の 3' 末端に位置するポリアデニル化配列とを含む、前記第 1 の核酸ベクターとは異なる第 2 の核酸ベクターを含み、前記コードされた部分の各々が、少なくとも 30 アミノ酸残基の長さであり、前記コードされた部分のそれぞれのアミノ酸配列が互いに重複せず、前記 2 つの異なるベクターのいずれのベクターも、完全長の前記有毛細胞分化タンパク質をコードせず、前記コード配列が霊長類細胞内で転写されて RNA 転写物を産生したときに、一方の転写物上の前記スプライシングドナーシグナルと他方の転写物上の前記スプライシングアクセプターシグナルとの間でスプライシングが生じ、それによって完全長の有毛細胞分化タンパク質をコードする組換え RNA 分子が形成される、前記組成物。

30

40

【請求項 28】

前記コード配列のうちの少なくとも 1 つが、有毛細胞分化ゲノム DNA の 2 つの隣接するエクソンにまたがるヌクレオチド配列を含み、前記 2 つの隣接するエクソン間にイントロン配列を欠く、請求項 27 に記載の組成物。

【請求項 29】

単一のアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを含む組成物であって、前記単一の AAV

50

ベクターが、有毛細胞分化タンパク質をコードする核酸配列を含み、
霊長類細胞に導入されたときに、前記有毛細胞分化遺伝子の座位で前記有毛細胞分化タンパク質をコードする核酸が生成され、前記霊長類細胞が前記有毛細胞分化タンパク質を発現する、前記組成物。

【請求項 30】

前記有毛細胞分化遺伝子が、無調 bHLH 転写因子 1 (ATOH1)、POU クラス 4 ホメオボックス 3 (POU4F3)、カテニンベータ 1 (CTNNB1)、ノギン (NOG)、成長因子非依存性 1 転写リプレッサー (GF1-1)、ニューロトロフィン 3 (NTF3)、及び脳由来神経栄養因子 (BDNF) からなる群より選択される、請求項 1～29 のいずれか 1 項に記載の組成物。

10

【請求項 31】

2 つの異なる核酸ベクターを含む組成物であって、
第 1 の核酸ベクターが、第 1 の有毛細胞分化タンパク質をコードする第 1 の核酸配列を含み、
第 2 の核酸ベクターが、第 2 の有毛細胞分化タンパク質をコードする第 2 の核酸配列を含み、前記第 1 の有毛細胞分化タンパク質及び前記第 2 の有毛細胞分化タンパク質が異なるタンパク質であり、
霊長類細胞に導入されたときに、前記第 1 の有毛細胞分化タンパク質及び前記第 2 の有毛細胞分化タンパク質をコードする前記第 1 の核酸及び前記第 2 の核酸が前記有毛細胞分化遺伝子の座位で生成され、前記霊長類細胞が、前記第 1 の有毛細胞分化タンパク質及び前記第 2 の有毛細胞分化タンパク質を発現する、前記組成物。

20

【請求項 32】

前記第 1 及び前記第 2 の有毛細胞分化タンパク質が、無調 bHLH 転写因子 1 (ATOH1)、POU クラス 4 ホメオボックス 3 (POU4F3)、カテニンベータ 1 (CTNNB1)、ノギン (NOG)、成長因子非依存性 1 転写リプレッサー (GF1-1)、ニューロトロフィン 3 (NTF3)、及び脳由来神経栄養因子 (BDNF) からなる群より選択される、請求項 31 に記載の組成物。

【請求項 33】

前記第 2 の核酸ベクターが不安定化配列をさらに含む、請求項 21～32 のいずれか 1 項に記載の組成物。

30

【請求項 34】

前記第 2 の核酸ベクターが FKB12 不安定化配列をさらに含む、請求項 33 に記載の組成物。

【請求項 35】

霊長類細胞における有毛細胞分化抑制タンパク質の発現を減少させる阻害性核酸をコードする、少なくとも 1 つのアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを含む、組成物。

【請求項 36】

前記阻害性核酸が、短鎖干渉 RNA (siRNA)、短鎖ヘアピン RNA (shRNA)、アンチセンスオリゴヌクレオチド、またはリボザイムである、請求項 35 に記載の組成物。

40

【請求項 37】

前記有毛細胞分化抑制遺伝子が、hes ファミリー bHLH 転写因子 1 (HES1)、hes ファミリー bHLH 転写因子 5 (HES5)、性決定領域 Y ボックス 2 (SOX2)、及び p27kip (CDKN1B) である、請求項 30 または 32 に記載の組成物。

【請求項 38】

医薬的に許容される賦形剤をさらに含む、請求項 1～37 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 39】

請求項 1～38 のいずれか 1 項に記載の組成物を含むキット。

【請求項 40】

50

前記組成物を含む充填済みシリンジをさらに含む、請求項 39 に記載のキット。

【請求項 41】

霊長類の内耳の支持細胞が有毛細胞に分化するのを促進する方法であって、請求項 1～38 のいずれか 1 項に記載の組成物の治療有効量を前記霊長類の前記内耳に投与することを含み、

前記投与することが、前記霊長類の前記内耳の前記支持細胞が有毛細胞に分化するのを促進する、前記方法。

【請求項 42】

霊長類の内耳の支持細胞または有毛細胞における有毛細胞分化タンパク質の発現レベルを増加させる方法であって、請求項 1～32 のいずれか 1 項に記載の組成物の治療有効量を前記霊長類の前記内耳に投与することを含み、

前記投与することが、前記霊長類の前記内耳の前記支持細胞または前記有毛細胞における前記有毛細胞分化タンパク質の発現レベルの増加をもたらす、前記方法。

【請求項 43】

前記有毛細胞分化タンパク質が、A t o h 1、P o u 4 f 3、 β -カテニン、ノギン、G F I - 1、N T F 3、及び B D N F からなる群より選択される、請求項 42 に記載の方法。

【請求項 44】

前記霊長類が、有毛細胞分化遺伝子に欠陥があると過去に判定されている、請求項 42 に記載の方法。

【請求項 45】

霊長類の内耳の支持細胞または有毛細胞における有毛細胞分化抑制タンパク質の発現レベルを減少させる方法であって、請求項 35～37 のいずれか 1 項に記載の組成物の治療有効量を前記霊長類の前記内耳に投与することを含み、

前記投与することが、前記霊長類の前記内耳の前記支持細胞または前記有毛細胞における前記有毛細胞分化抑制タンパク質の発現レベルの減少をもたらす、前記方法。

【請求項 46】

それを必要とする霊長類における機能性有毛細胞の数を増加させる方法であって、請求項 1～38 のいずれか 1 項に記載の組成物の治療有効量を前記霊長類の内耳に投与することを含む、前記方法。

【請求項 47】

それを必要とする霊長類における聴力を改善する方法であって、請求項 1～38 のいずれか 1 項に記載の組成物の治療有効量を前記霊長類の内耳に投与することを含む、前記方法。

【請求項 48】

前記投与するステップの前に、前記霊長類の有毛細胞分化遺伝子に欠陥があると判定することをさらに含む、請求項 47 に記載の方法。

【請求項 49】

霊長類の内耳の支持細胞または有毛細胞における内在的有毛細胞分化遺伝子座位の有毛細胞毒性誘導変異を修復する方法であって、請求項 1～32 のいずれか 1 項に記載の組成物の治療有効量を前記霊長類の前記内耳に投与することを含み、

前記投与することが、前記霊長類の前記内耳の前記支持細胞または前記有毛細胞における前記内在的有毛細胞分化遺伝子座位の前記有毛細胞毒性誘導変異の修復をもたらす、前記方法。

【請求項 50】

それを必要とする霊長類における有毛細胞の喪失または機能不全に起因する難聴のリスクを減少させる方法であって、請求項 1～38 のいずれか 1 項に記載の組成物の治療有効量を前記霊長類の内耳に投与することを含む、前記方法。

【請求項 51】

前記霊長類が、有毛細胞分化遺伝子に欠陥があると過去に同定されている、請求項 50 に

10

20

30

40

50

記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2018年11月7日に出願された米国仮特許出願第62／756,910号及び2019年8月16日に出願された米国仮特許出願第62／888,105号の優先権を主張し、これらの出願の内容全体が参照により本明細書に援用される。

【0002】

技術分野

本開示は、分子生物学の分野に関し、より具体的には、霊長類の難聴を治療するための核酸の使用に関する。

【背景技術】

【0003】

難聴は、（外耳道または中耳から生じる）伝音性の場合も、（内耳または聴神経から生じる）感音性の場合も、混合型の場合もある。非症候性聾のほとんどの形態は、内耳内の構造への損傷によって引き起こされる恒久的な難聴（感音性難聴）に関連するが、一部の形態は、中耳内の変化を伴う形態（伝音性聴力喪失）もある。ヒトの感音性難聴の大多数は、蝸牛内にあるコルチ器の有毛細胞の異常（有毛細胞の機能不良）によって引き起こされる。有毛細胞は出生時に異常である場合もあれば、個体の一生の間に（例えば、騒音性外傷または感染の結果）損傷を受ける場合もある。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

本発明は、ある遺伝子をコードする核酸を含むAAVベクターを霊長類の内耳に投与すると、霊長類の内耳の支持細胞または有毛細胞内で当該遺伝子によってコードされるタンパク質の発現が成功するという発見に基づくものである。この発見に鑑みて、本明細書では、AAVベクター（複数可）と、これらのベクターを使用した霊長類の内耳の支持細胞または有毛細胞内での有毛細胞分化タンパク質の発現及び／または活性を誘導する、あるいは霊長類の内耳の支持細胞または有毛細胞内での有毛細胞分化抑制遺伝子の発現及び／または活性を減少させる方法とを提供する。

【0005】

本明細書では、少なくとも2つの異なる核酸ベクターを含む組成物であって、少なくとも2つの異なるアデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターの各々が、有毛細胞分化タンパク質の異なる部分をコードするコード配列を含み、当該コードされた部分の各々が少なくとも30アミノ酸残基の長さであり、当該コードされた部分の各々のアミノ酸配列が任意選択で、当該コードされた部分のうちの異なる部分のアミノ酸配列と部分的に重複してもよく、当該少なくとも2つの異なるベクターのいずれのベクターも、完全長の有毛細胞分化タンパク質をコードせず、当該コード配列のうちの少なくとも1つが、有毛細胞分化ゲノムDNAの2つの隣接するエクソンにまたがるヌクレオチド配列を含み、当該2つの隣接するエクソン間にイントロン配列を欠き、霊長類細胞に導入されたときに、当該少なくとも2つの異なるベクターが互いにコンカテマー化または相同組換えを経て、それによって当該霊長類細胞内で発現する完全長の有毛細胞分化タンパク質をコードする組換え核酸が形成される、組成物が提供される。

【0006】

本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において、コードされた部分のうちのいずれの部分のアミノ酸配列も、コードされた部分のうちの異なる部分のアミノ酸配列と重複しない。本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において、コードされた部分の各々の部分のアミノ酸配列は、コードされた部分のうちの異なる部分のアミノ酸配列と部分的に重複する。本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実

10

20

30

40

50

施形態において、重複するアミノ酸配列は、30アミノ酸残基～約390アミノ酸残基の長さである。

【0007】

本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において、ベクターは2つの異なるベクターを含み、2つの異なるベクターの各々は、有毛細胞分化ゲノムDNAに存在するイントロンのヌクレオチド配列を含むイントロンの異なるセグメントを含み、この2つの異なるセグメントの配列は、少なくとも100ヌクレオチド重複する。本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において、2つの異なるイントロンセグメントの配列は、約100ヌクレオチド～約800ヌクレオチド重複する。

【0008】

本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において、少なくとも2つの異なるベクターの各々のヌクレオチド配列全体は、約500ヌクレオチド～約10,000ヌクレオチドの長さである。本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において、少なくとも2つの異なるベクターの各々のヌクレオチド配列全体は、約500ヌクレオチド～約5,000ヌクレオチドの長さである。

【0009】

本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において、組成物中の異なるベクターの数は2つである。本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において、2つの異なるベクターのうちの第1のベクターは、有毛細胞分化タンパク質のN末端部分をコードするコード配列を含む。本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において、有毛細胞分化タンパク質のN末端部分は、約30アミノ酸～約750アミノ酸の長さである。本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において、有毛細胞分化タンパク質のN末端部分は、約30アミノ酸～約320アミノ酸の長さである。

【0010】

本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において、第1のベクターはさらに、プロモーター及びコザック配列のうち的一方または両方を含む。本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において、第1のベクターは、誘導性プロモーター、構成的プロモーター、または組織特異的プロモーターであるプロモーターを含む。

【0011】

本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において、2つの異なるベクターのうちの第2のベクターは、有毛細胞分化タンパク質のC末端部分をコードするコード配列を含む。本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において、有毛細胞分化タンパク質のC末端部分は、約30アミノ酸～約750アミノ酸の長さである。本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において、有毛細胞分化部分のC末端部分は、約30アミノ酸～約320アミノ酸の長さである。

【0012】

本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において、第2のベクターはさらに、ポリ(dA)配列を含む。本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において、第2のベクターはさらに、不安定化配列を含む。本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において、第2のベクターはさらに、FKB12不安定化配列を含む。

【0013】

また、本明細書では、2つの異なる核酸ベクターを含む組成物であって、当該2つの異なる核酸ベクターのうちの第1の核酸ベクターが、プロモーターと、当該プロモーターの3'側に位置する有毛細胞分化タンパク質のN末端部分をコードする第1のコード配列と、当該第1のコード配列の3'末端に位置するスプライシングドナーシグナル配列とを含み、当該2つの異なる核酸ベクターのうちの第2の核酸ベクターが、スプライシングアクセプターシグナル配列と、当該スプライシングアクセプターシグナル配列の3'末端に位置する有毛細胞分化タンパク質のC末端部分をコードする第2のコード配列と、当該第2の

10

20

30

40

50

コード配列の3'末端にあるポリアデニル化配列とを含み、当該コードされた部分の各々が少なくとも30アミノ酸残基の長さであり、当該コードされた部分の各々のアミノ酸配列が重複せず、当該2つの異なるベクターのうちのいずれのベクターも、完全長の有毛細胞分化タンパク質をコードせず、当該コード配列が霊長類細胞内で転写されてRNA転写物を産生したときに、一方の転写物上の当該スプライシングドナーシグナル配列と他方の転写物上の当該スプライシングアクセプターシグナル配列との間でスプライシングが生じ、それによって完全長の有毛細胞分化タンパク質をコードする組換えRNA分子が形成される、組成物も提供される。

【0014】

本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において、当該コード配列のうちの少なくとも1つは、有毛細胞分化ゲノムDNAの2つの隣接するエクソンにまたがるヌクレオチド配列を含み、当該2つの隣接するエクソン間にイントロン配列を欠く。

10

【0015】

また、本明細書では、組成物であって、プロモーターと、当該プロモーターの3'側に位置する有毛細胞分化タンパク質のN末端部分をコードする第1のコード配列と、当該第1のコード配列の3'末端に位置するスプライシングドナーシグナル配列と、当該スプライシングドナーシグナル配列の3'側に位置する第1の検出可能マーカー遺伝子とを含む、第1の核酸ベクター；及び第2の検出可能マーカー遺伝子と、当該第2の検出可能マーカー遺伝子の3'側に位置するスプライシングアクセプターシグナル配列と、当該スプライシングアクセプターシグナル配列の3'末端に位置する有毛細胞分化タンパク質のC末端部分をコードする第2のコード配列と、当該第2のコード配列の3'末端に位置するポリアデニル化配列とを含む、第1の核酸ベクターとは異なる第2の核酸ベクターを含み、当該コードされた部分の各々が少なくとも30アミノ酸残基の長さであり、当該コードされた部分のそれぞれのアミノ酸配列が互いに重複せず、当該2つの異なるベクターのいずれのベクターも、完全長の有毛細胞分化タンパク質をコードせず、当該コード配列が霊長類細胞内で転写されてRNA転写物を産生したときに、一方の転写物上の当該スプライシングドナーシグナル配列と他方の転写物上の当該スプライシングアクセプターシグナル配列との間でスプライシングが生じ、それによって完全長の有毛細胞分化タンパク質をコードする組換えRNA分子が形成される、組成物も提供される。

20

【0016】

本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において、当該コード配列のうちの少なくとも1つは、有毛細胞分化ゲノムDNAの2つの隣接するエクソンにまたがるヌクレオチド配列を含み、当該隣接するエクソン間にイントロン配列を欠く。本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において、第1または第2の検出可能マーカー遺伝子はアルカリホスファターゼである。本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において、第1及び第2の検出可能マーカー遺伝子は同じである。

30

【0017】

また、本明細書では、組成物であって、プロモーターと、当該プロモーターに対し3'側に位置する有毛細胞分化タンパク質のN末端部分をコードする第1のコード配列と、当該第1のコード配列の3'末端に位置するスプライシングドナーシグナル配列と、当該スプライシングドナーシグナル配列に対し3'側に位置するF1ファージ組換え誘導領域とを含む、第1の核酸ベクター；及び第2のF1ファージ組換え誘導領域と、当該第2のF1ファージ組換え誘導領域の3'側に位置するスプライシングアクセプターシグナル配列と、当該スプライシングアクセプターシグナル配列の3'末端に位置する有毛細胞分化タンパク質のC末端部分をコードする第2のコード配列と、当該第2のコード配列の3'末端に位置するポリアデニル化配列とを含む、第1の核酸ベクターとは異なる第2の核酸ベクターを含み、当該コードされた部分の各々が少なくとも30アミノ酸残基の長さであり、当該コードされた部分のそれぞれのアミノ酸配列が互いに重複せず、当該2つの異なるベクターのいずれのベクターも、完全長の有毛細胞分化タンパク質をコードせず、当該コード配列が霊長類細胞内で転写されてRNA転写物を産生したときに、一方の転写物上の当

40

50

該スプライシングドナーシグナル配列と他方の転写物上の当該スプライシングアクセプターシグナル配列との間でスプライシングが生じ、それによって完全長の有毛細胞分化タンパク質をコードする組換えRNA分子が形成される、組成物も提供される。

【0018】

本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において、当該コード配列のうちの少なくとも1つは、有毛細胞分化ゲノムDNAの2つの隣接するエクソンにまたがるヌクレオチド配列を含み、当該2つの隣接するエクソン間にイントロン配列を欠く。

【0019】

また、本明細書では、単一のアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターを含む組成物であって、当該単一のAAVベクターが有毛細胞分化タンパク質をコードする核酸配列を含み、哺乳類細胞(例えば、霊長類細胞(例えば、内耳の有毛細胞または支持細胞))に導入されたときに、有毛細胞分化遺伝子の座位で有毛細胞分化タンパク質をコードする核酸が生成され、当該霊長類が有毛細胞分化タンパク質を発現する、組成物も提供される。

【0020】

本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において、有毛細胞分化遺伝子は、無調bHLH転写因子1(ATH1)、POUクラス4ホメオボックス3(POU4F3)、カテニンベータ1(CTNNB1)、ノギン(NG)、成長因子非依存性1転写リプレッサー(GFI-1)、ニューロトロフィン3(NTF3)、及び脳由来神経栄養因子(BDNF)の群から選択される。

【0021】

また、本明細書では、2つの異なる核酸ベクターを含む組成物であって、第1の核酸ベクターが、第1の有毛細胞分化タンパク質(例えば、本明細書に記載される任意の有毛細胞分化タンパク質)をコードする第1の核酸配列を含み、第2の核酸ベクターが、第2の有毛細胞分化タンパク質(例えば、本明細書に記載される任意の有毛細胞分化タンパク質)をコードする第2の核酸配列を含み、霊長類細胞に導入されたときに、有毛細胞分化遺伝子の座位で第1の有毛細胞分化タンパク質及び第2の有毛細胞分化タンパク質をコードする第1の核酸及び第2の核酸が生成され、霊長類細胞が、第1の有毛細胞分化タンパク質及び第2の有毛細胞分化タンパク質を発現する、組成物も提供される。

【0022】

いくつかの実施形態において、第1及び第2の有毛細胞分化タンパク質は、無調bHLH転写因子1(ATH1)、POUクラス4ホメオボックス3(POU4F3)、カテニンベータ1(CTNNB1)、ノギン(NG)、成長因子非依存性1転写リプレッサー(GFI-1)、ニューロトロフィン3(NTF3)、及び脳由来神経栄養因子(BDNF)からなる群より選択される。

【0023】

本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において、第2の核酸ベクターはさらに、不安定化配列を含む。

【0024】

いくつかの実施形態において、第2の核酸ベクターはさらに、FKB12不安定化配列を含む。

【0025】

本明細書では、霊長類細胞における有毛細胞分化抑制タンパク質の発現を減少させる阻害性核酸をコードする、少なくとも1つのアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターを含む組成物が提供される。

【0026】

本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において、阻害性核酸は、短鎖干渉RNA(sRNA)、短鎖ヘアピンRNA(shRNA)、アンチセンスオリゴヌクレオチド、またはリボザイムである。

【0027】

本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において、有毛細胞分化抑制遺

10

20

30

40

50

伝子は、HES1、HES5、性決定領域Yボックス2（SOX2）、及びp27kip（CDKN1B）である。本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において、組成物はさらに、医薬的に許容される賦形剤を含む。また、本明細書では、本明細書に記載される任意の組成物を含むキットも提供される。本明細書に記載される任意のキットのいくつかの実施形態において、キットはさらに、組成物を含む充填済みシリンジを含む。

【0028】

また、本明細書では、霊長類の内耳の支持細胞が有毛細胞に分化するのを促進する方法であって、本明細書に記載される任意の組成物の治療有効量を霊長類の内耳に投与することを含み、当該投与することが、当該霊長類の当該内耳の当該支持細胞が当該有毛細胞に分化するのを促進する、方法も提供される。

10

【0029】

また、本明細書では、霊長類の内耳の支持細胞または有毛細胞における有毛細胞分化タンパク質の発現レベルを増加させる方法であって、本明細書に記載される任意の組成物の治療有効量を当該霊長類の当該内耳に投与することを含み、当該投与することが、当該霊長類の当該内耳の当該支持細胞または有毛細胞における当該有毛細胞分化タンパク質の発現レベルの増加をもたらす、方法も提供される。本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において、有毛細胞分化タンパク質は、Atoh1、Pou4f3、 β -カテニン、ノギン、GFI-1、NTF3、及びBDNFの群から選択される。本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態において、霊長類は、有毛細胞分化遺伝子に欠陥があると過去に判定されている。

20

【0030】

また、本明細書では、霊長類の内耳の支持細胞または有毛細胞における有毛細胞分化抑制タンパク質の発現レベルを減少させる方法であって、本明細書に記載される任意の組成物の治療有効量を当該霊長類の当該内耳に投与することを含み、当該投与することが、当該霊長類の当該内耳の当該支持細胞または有毛細胞における当該有毛細胞分化抑制タンパク質の発現レベルの減少をもたらす、方法も提供される。

【0031】

また、本明細書では、それを必要とする霊長類における機能性有毛細胞の数を増加させる方法であって、本明細書に記載される任意の組成物の治療有効量を当該霊長類の内耳に投与することを含む、方法も提供される。

30

【0032】

また、本明細書では、それを必要とする霊長類における聴力を改善する方法であって、本明細書に記載される任意の組成物の治療有効量を当該霊長類の内耳に投与することを含む、方法も提供される。

【0033】

本明細書に記載される任意の方法のいくつかの実施形態において、本方法はさらに、投与するステップの前に、霊長類の有毛細胞分化遺伝子に欠陥があると判定することを含む。

【0034】

また、本明細書では、霊長類の内耳の支持細胞または有毛細胞における内在的有毛細胞分化遺伝子座位の有毛細胞毒性誘導変異を修復する方法であって、本明細書に記載される任意の組成物の治療有効量を当該霊長類の当該内耳に投与することを含み、当該投与することが、当該霊長類の当該内耳の当該支持細胞または有毛細胞における当該内在的有毛細胞毒性誘導変異の修復をもたらす、方法も提供される。

40

【0035】

また、本明細書では、それを必要とする霊長類における有毛細胞の喪失または機能不全に起因する難聴のリスクを減少させる方法であって、本明細書に記載される任意の組成物の治療有効量を当該霊長類の内耳に投与することを含む、方法も提供される。

【0036】

本明細書に記載される任意の方法のいくつかの実施形態において、霊長類は、有毛細胞分

50

化遺伝子に欠陥があると過去に同定されている。

【0037】

冠詞「a」及び「an」は、冠詞の文法上の目的語の1つまたは複数（すなわち、少なくとも1つ）を意味する。

【0038】

「保存的変異」という用語は、（コドン縮重による）変異部位でコードされたアミノ酸を変化させない変異を意味する。

【0039】

修飾は、部位特異的変異誘発及びPCR媒介性変異誘発などの当技術分野で知られている標準的技法によってヌクレオチド配列に導入することができる。

【0040】

保存的アミノ酸置換とは、タンパク質内のアミノ酸残基が化学的に類似する側鎖を有するアミノ酸残基と置き換えられる置換である。類似の側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーが当技術分野で定義されている。このようなファミリーとしては、塩基性側鎖（例えば、リジン、アルギニン、及びヒスチジン）、酸性側鎖（例えば、アスパラギン酸及びグルタミン酸）、極性無電荷側鎖（例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、トレオニン、チロシン、システイン、及びトリプトファン）、非極性側鎖（例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、及びメチオニン）、ベータ分岐側鎖（例えば、トレオニン、バリン、及びイソロイシン）、及び芳香族側鎖（例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、及びヒスチジン）を有するアミノ酸が挙げられる。

【0041】

別段の明記がない限り、「アミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列」には、互いの縮重バージョンであり、そのため同じアミノ酸配列をコードする全てのヌクレオチド配列が含まれる。

【0042】

「内在性」という用語は、生物、細胞、または組織内からの任意の材料を意味する。

【0043】

「外来性」という用語は、導入されている同じ生物、細胞、または組織から産生されないまたはそれに由来しない生物、細胞、または組織の外部から導入されるまたは生じる任意の材料を意味する。

【0044】

「単離（されている）」という用語は、天然の状態から改変されているまたは取り出されていることを意味する。例えば、生きている動物に天然に存在する核酸またはペプチドは、「単離」されていないが、その天然状態の共存材料から部分的または完全に分離された同じ核酸またはペプチドは、「単離」されている。単離された核酸またはタンパク質は、実質的に精製された形態で存在する場合もあれば、例えば宿主細胞のような非ネイティブの環境に存在する場合もある。

【0045】

「形質移入」、「形質転換」、または「形質導入」という用語は、外来性の核酸が細胞に移入または導入されるプロセスを意味する。「形質移入」、「形質転換」、または「形質導入」された哺乳類細胞とは、外来性の核酸で形質移入、形質転換、または形質導入した哺乳類細胞である。

【0046】

「発現」という用語は、タンパク質をコードする特定のヌクレオチド配列の転写及び／または翻訳を意味する。

【0047】

「一過性発現」という用語は、組み込まれていないコード配列の短期間（例えば、数時間または数日）にわたる発現を意味する。細胞（例えば、霊長類細胞）において一過性で発現されるコード配列は、複数回の細胞分裂に際して失われる。

10

20

30

40

50

【0048】

「霊長類」という用語は、任意の霊長類（例えば、ヒト、非ヒト霊長類（例えば、類人猿（例えば、サル（例えば、マーモセット、ヒヒ、マカク））、またはエイブ（例えば、ゴリラ、テナガザル、オランウータン、もしくはチンパンジー））を含むように意図されている。いくつかの実施形態において、霊長類は、難聴を有するか、または難聴を有するリスクがある。いくつかの実施形態において、霊長類は、有毛細胞分化遺伝子及び／または有毛細胞分化抑制遺伝子の変異を有すると過去に同定されている。いくつかの実施形態において、霊長類は、有毛細胞分化遺伝子の変異を有すると過去に同定されている。いくつかの実施形態において、霊長類は、有毛細胞分化抑制遺伝子の変異を有すると過去に同定されている。いくつかの実施形態において、霊長類は、有毛細胞分化遺伝子及び／または有毛細胞分化抑制遺伝子の変異を有すると同定されており、かつ難聴と診断されている。いくつかの実施形態において、霊長類は、難聴を有すると同定されている。

10

【0049】

治療は、霊長類における疾患状態（例えば、非症候性感音性難聴または症候性感音性難聴）の1つ以上の症状における数、重症度、及び頻度のうちの1つ以上の低減をもたらす場合、「治療的に有効」である。いくつかの実施形態において、治療有効量の組成物は、活性有毛細胞分化タンパク質（例えば、野生型完全長有毛細胞分化タンパク質、または有毛細胞分化タンパク質の活性バリエーション）の発現レベルの増加（例えば、当該組成物を用いた治療の前の発現レベルと比較した場合）をもたらす得る。いくつかの実施形態において、治療有効量の組成物は、標的細胞（例えば、内耳の支持細胞または内耳の有毛細胞（例えば、外有毛細胞もしくは内有毛細胞））における活性有毛細胞分化タンパク質（例えば、野生型完全長有毛細胞分化タンパク質または活性バリエーション）の発現レベルの増加をもたらす得る。いくつかの実施形態において、治療有効量の組成物は、標的細胞における活性有毛細胞分化タンパク質（例えば、野生型完全長有毛細胞分化タンパク質もしくは活性バリエーション）の発現レベルの増加、及び／または有毛細胞分化タンパク質の1つ以上の活性の増加をもたらす得る（例えば、参照レベルと比較した場合、例えば、治療前の霊長類細胞におけるレベル（複数可）、有毛細胞分化遺伝子の変異を有する霊長類細胞におけるレベル（複数可）、または非症候性感音性難聴を有する対象由来の霊長類細胞もしくは霊長類細胞集団におけるレベル（複数可）、または症候性感音性難聴を有する対象由来の霊長類細胞もしくは霊長類細胞の集団におけるレベル（複数可）と比較した場合）。

20

30

【0050】

「核酸」または「ポリヌクレオチド」という用語は、一本鎖または二本鎖いずれかの形態のデオキシリボ核酸（DNA）もしくはリボ核酸（RNA）、またはこれらの組合せを意味する。特に限定されない限り、この用語は、参照ヌクレオチドと類似した結合特性を有する天然ヌクレオチドの既知のアナログを含む核酸を包含する。別段の指示がない限り、特定の核酸配列は、明示的に示される配列に加えて相補的配列も暗黙的に包含する。本明細書に記載される任意の核酸のいくつかの実施形態において、核酸はDNAである。本明細書に記載される任意の核酸のいくつかの実施形態において、核酸はRNAである。

【0051】

「有毛細胞毒性誘導変異」という用語は、（例えば、支持細胞または有毛細胞によって）発現した場合に、（例えば、霊長類における）有毛細胞内で毒性を誘導するタンパク質をコードする、有毛細胞分化遺伝子の変異を意味する。

40

【0052】

「活性有毛細胞分化タンパク質」という用語は、他の点では野生型霊長類である霊長類の内耳の支持細胞内で完全長有毛細胞分化タンパク質をコードする両方の野生型アレルの代わりに用いられる場合に、かつ当該霊長類の支持細胞内で発現した場合に、当該霊長類の聴力レベルを完全野生型の同様の霊長類の正常レベルの聴力に近づけるDNAによってコードされるタンパク質を意味する。活性有毛細胞分化タンパク質の非限定的な例は、完全長有毛細胞分化タンパク質（例えば、本明細書に記載される任意の完全長有毛細胞分化タンパク質）である。

50

【0053】

「阻害性核酸」という用語は、標的遺伝子または標的mRNA（例えば、有毛細胞分化抑制遺伝子または有毛細胞分化抑制mRNA）に特異的にハイブリダイズし、それによって標的遺伝子または標的mRNA（例えば、有毛細胞分化抑制遺伝子または有毛細胞分化抑制mRNA）の発現及び／または活性を阻害する核酸配列を意味する。いくつかの実施形態において、阻害性核酸は、短鎖干渉RNA（siRNA）、短鎖ヘアピンRNA（shRNA）、アンチセンスオリゴヌクレオチド、またはリボザイムである。いくつかの実施形態において、阻害性核酸は、約10ヌクレオチド～約30ヌクレオチドの長さ（例えば、約10ヌクレオチド～約28ヌクレオチド、約10ヌクレオチド～約26ヌクレオチド、約10ヌクレオチド～約24ヌクレオチド、約10ヌクレオチド～約22ヌクレオチド、約10ヌクレオチド～約20ヌクレオチド、約10ヌクレオチド～約18ヌクレオチド、約10ヌクレオチド～約16ヌクレオチド、約10ヌクレオチド～約14ヌクレオチド、約10ヌクレオチド～約12ヌクレオチド、約12ヌクレオチド～約30ヌクレオチド、約12ヌクレオチド～約28ヌクレオチド、約12ヌクレオチド～約26ヌクレオチド、約12ヌクレオチド～約24ヌクレオチド、約12ヌクレオチド～約22ヌクレオチド、約12ヌクレオチド～約20ヌクレオチド、約12ヌクレオチド～約18ヌクレオチド、約12ヌクレオチド～約16ヌクレオチド、約12ヌクレオチド～約14ヌクレオチド、約16ヌクレオチド～約30ヌクレオチド、約16ヌクレオチド～約28ヌクレオチド、約16ヌクレオチド～約26ヌクレオチド、約16ヌクレオチド～約24ヌクレオチド、約16ヌクレオチド～約22ヌクレオチド、約16ヌクレオチド～約20ヌクレオチド、約16ヌクレオチド～約18ヌクレオチド、約18ヌクレオチド～約30ヌクレオチド、約18ヌクレオチド～約28ヌクレオチド、約18ヌクレオチド～約26ヌクレオチド、約18ヌクレオチド～約24ヌクレオチド、約18ヌクレオチド～約22ヌクレオチド、約18ヌクレオチド～約20ヌクレオチド、約20ヌクレオチド～約30ヌクレオチド、約20ヌクレオチド～約28ヌクレオチド、約20ヌクレオチド～約26ヌクレオチド、約20ヌクレオチド～約24ヌクレオチド、約20ヌクレオチド～約22ヌクレオチド、約22ヌクレオチド～約30ヌクレオチド、約22ヌクレオチド～約28ヌクレオチド、約22ヌクレオチド～約26ヌクレオチド、約22ヌクレオチド～約24ヌクレオチド、約24ヌクレオチド～約30ヌクレオチド、約24ヌクレオチド～約28ヌクレオチド、約24ヌクレオチド～約26ヌクレオチド、約26ヌクレオチド～約30ヌクレオチド、約26ヌクレオチド～約28ヌクレオチド、約28ヌクレオチド～約30ヌクレオチド、または11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、もしくは30ヌクレオチド）である。

10

20

30

【0054】

別段の定義がない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解される意味と同じ意味を有する。本発明で使用するための方法及び材料が本明細書に記載されるが、当技術分野で知られている他の好適な方法及び材料も使用することができる。材料、方法、及び実施例は、例示的なものに過ぎず、限定的であるようには意図されていない。本明細書で言及される全ての刊行物、特許出願、特許、配列、データベースエントリー、及びその他の参考文献は、その全体が参照により援用される。矛盾が生じる場合は、定義を含めて本明細書が優先される。

40

【図面の簡単な説明】

【0055】

【図1A】マカクザル（非ヒト霊長類）において、正円窓を通じて単一のAnc80-GFPAAVベクターを内耳に直接投与した後に行った蝸牛組織へのMyo7a/Iba-1免疫蛍光染色の代表的な画像である。

【図1B】図1Aにおけるマカクザルの同じ蝸牛組織のAnc80-GFP免疫蛍光染色の代表的な画像である。

【図1C】図1Aにおけるマカクザルの同じ蝸牛組織のMyo7a/Iba-1及びAnc80-GFPの免疫蛍光染色をマージした代表的な画像である。

50

【図 2 A】NHP 蝸牛組織の A n c 8 0 - G F P 免疫蛍光染色の代表的な画像であり、血管条、らせん靱帯、及び側壁を示している。

【図 2 B】図 2 A と同じ NHP 蝸牛組織の A n c 8 0 - G F P 免疫蛍光染色の代表的な画像であり、ラセン板縁、内溝、内有毛細胞（I H C）、及び外有毛細胞（O H C）を示している。

【図 3】蝸牛における支持細胞及び有毛細胞の発生中に関与するタンパク質を示す簡略な模式図である。

【図 4 A】例示的な核酸ベクター（配列番号 6 6）であり、I T R 配列（配列番号 5 1）、C M V エンハンサー配列（配列番号 5 2）、C M V プロモーター配列（配列番号 5 3）、ヒト A T O H 1 遺伝子配列（配列番号 6 7）、3 x F l a g 配列（配列番号 6 2）、T 2 A 配列（配列番号 6 3）、S V 4 0 - N L S 配列（配列番号 5 4）、m S c a r l e t 遺伝子配列（配列番号 5 5）、不安定化ドメイン（D D）配列（配列番号 5 9）、b G H p A 配列（配列番号 5 6）、及び I T R 配列（配列番号 5 7）を含む。

10

【図 4 B】例示的な核酸ベクター（配列番号 6 4）であり、I T R 配列（配列番号 5 1）、C M V エンハンサー配列（配列番号 5 2）、C M V プロモーター配列（配列番号 5 3）、ヒト G F I 1 遺伝子配列（配列番号 6 5）、3 x F l a g 配列（配列番号 6 2）、T 2 A 配列（配列番号 6 3）、S V 4 0 - N L S 配列（配列番号 5 4）、m S c a r l e t 配列（配列番号 5 5）、不安定化ドメイン（D D）配列（配列番号 5 9）、b G H p A 配列（配列番号 5 6）、及び I T R 配列（配列番号 5 7）を含む。

【図 4 C】例示的な核酸ベクター（配列番号 6 0）であり、I T R 配列（配列番号 5 1）、C M V エンハンサー配列（配列番号 5 2）、C M V プロモーター配列（配列番号 5 3）、ヒト P O U 4 F 3 遺伝子配列（配列番号 6 1）、3 x F l a g 配列（配列番号 6 2）、T 2 A 配列（配列番号 6 3）、S V 4 0 - N L S 配列（配列番号 5 4）、m S c a r l e t 配列（配列番号 5 5）、不安定化ドメイン（D D）配列（配列番号 5 9）、b G H p A 配列（配列番号 5 6）、及び I T R 配列（配列番号 5 7）を含む。

20

【図 4 D】例示的な核酸ベクター（配列番号 6 8）であり、I T R 配列（配列番号 5 1）、C M V エンハンサー配列（配列番号 5 2）、C M V プロモーター配列（配列番号 5 3）、ルシフェラーゼ（F l u c）遺伝子配列（配列番号 6 9）、T 2 A 配列（配列番号 6 3）、m S c a r l e t 遺伝子配列（配列番号 5 5）、S V 4 0 p A 配列（配列番号 7 0）、U 6 配列（配列番号 7 1）、短鎖ヘアピン RNA（s h R N A）配列（配列番号 7 2）、及び I T R 配列（配列番号 5 7）を含む。

30

【図 5 A】リアルタイム定量的ポリメラーゼ連鎖反応（R T q P C R）によって決定される、二重及び三重 s h R N A コンストラクトの組合せ（S 3（G A A A G T C A T C A A A G C C T A T；配列番号 7 3）、S 5（A C T G C A T G A C C C A G A T C A A；配列番号 7 4）、K o p（A C T G C A T G A C C C A G A T C A A；配列番号 7 5）、S 3 + S 5、S 3 + K o p、及び S 5 + K o p）で形質移入した H E K 2 9 3 F T 細胞における H e s - 1 R N A の相対的定量を示す棒グラフである。

【図 5 B】ウェスタンブロッティングによって決定される、二重及び三重 s h R N A コンストラクトの組合せ（S 3、S 5、K o p、S 3 + S 5、S 3 + K o p、及び S 5 + K o p）で形質移入した H E K 2 9 3 F T 細胞における H e s - 1 タンパク質の相対的な定量を示す棒グラフである。

40

【図 6 A】図 4 A ~ C の個々のプラスミドで形質移入した H E K 2 9 3 F T 細胞における A T O H 1、P O U 4 F 3、及び G F I 1（A P G）R N の相対的定量を示す棒グラフである。

【図 6 B】図 4 A ~ C の個々のプラスミドで形質移入した H E K 2 9 3 F T 細胞における A T O H 1、P O U 4 F 3、及び G F I 1 タンパク質発現の相対的定量化を示すウェスタンブロットの画像である。

【図 7 A】例示的な核酸ベクター（配列番号 7 6）であり、I T R 配列（配列番号 5 1）、C M V プロモーター配列（配列番号 5 3）、m S c a r l e t 配列（配列番号 5 5）、b G H p A 配列（配列番号 5 6）、及び I T R 配列（配列番号 5 7）を含む。

50

【図 7 B】例示的な核酸ベクター（配列番号 77）であり、ITR 配列（配列番号 51）、CMV プロモーター配列（配列番号 53）、mScarlet 配列（配列番号 55）、不安定化ドメイン（DD）配列（配列番号 59）、bGHpA 配列（配列番号 56）、及び ITR 配列（配列番号 57）を含む。

【図 8 A】蛍光顕微鏡を用いて不安定化ドメイン（DD）の機能性及び可逆性を示す用量応答曲線である。mScarlet 及び mScarlet-DD 形質移入 HEK293FT 細胞で TMP の系列希釈物（0.1 μ M、1 μ M、10 μ M、20 μ M、及び 100 μ M）を試験した。

【図 8 B】フローサイトメトリー（Attune フローサイトメーター）による不安定化ドメイン（DD）の機能性及び可逆性を示すグラフである。

【図 9 A】様々な MOI で AAVanc80 ベクターに形質移入した P1-P3 マウス蝸牛外植片中の mScarlet 陽性細胞を示す画像である。後の時点で 10 μ M の TMP を加えた。

【図 9 B】様々な MOI で AAVanc80 ベクターに形質移入した mScarlet 陽性 HEK293FT 細胞を示す画像である。後の時点で 10 μ M の TMP を加えた。

【図 10】後の時点で加えた 10 μ M の TMP のありまたはなしで AAVanc80 に感染させた蝸牛外植片中の mScarlet 陽性有毛細胞及び支持細胞を示す画像である。

【図 11 A】例示的な核酸ベクター（配列番号 83）であり、ITR 配列（配列番号 51）、U6 配列（配列番号 84）、短鎖ヘアピン HES1 RNA（shHES1）配列（配列番号 85）、CMV エンハンサー配列（配列番号 52）、CMV プロモーター配列（配列番号 53）、3xFlag 配列（配列番号 86）、ヒト ATOH1 遺伝子配列（配列番号 87）、不安定化ドメイン（DD）配列（配列番号 88）、T2A 配列（配列番号 89）、ヒト POU4F3 遺伝子配列（配列番号 61）、bGHpA 配列（配列番号 90）、U6 配列（配列番号 91）、短鎖ヘアピン HES1 RNA（shHES1-2）配列（配列番号 92）、及び ITR 配列（配列番号 57）を含む。

【図 11 B】例示的な核酸ベクター（配列番号 93）であり、ITR 配列（配列番号 51）、U6 配列（配列番号 84）、短鎖ヘアピン HES1 RNA（shHES1-1）配列（配列番号 85）、ATOH1 エンハンサープロモーター配列（配列番号 94）、3xFlag 配列（配列番号 86）、ヒト ATOH1 遺伝子配列（配列番号 67）、T2A 配列（配列番号 63）、ヒト POU4F3 遺伝子配列（配列番号 95）、bGHpA 配列（配列番号 90）、U6 配列（配列番号 84）、短鎖ヘアピン HES1 RNA（shHES1-2）配列（配列番号 92）、及び ITR 配列（配列番号 57）を含む。

【図 12 A】図 11 A～B の組み合わせられたプラスミドで形質移入した HEK293FT 細胞における ATOH1、POU4F3、及び HES1 の相対的定量を示す棒グラフである。

【図 12 B】図 11 A～B の組み合わせられたプラスミドで形質移入した HEK293FT 細胞における 3xFlag、ATOH1、及び HES1 タンパク質発現の相対的定量化を示すウェスタンブロットの画像である。

【発明を実施するための形態】

【0056】

本明細書では、少なくとも 2 つの異なる核酸ベクターを含む組成物であって、少なくとも 2 つの異なるアデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターの各々が、有毛細胞分化タンパク質の異なる部分をコードするコード配列を含み、当該コードされた部分の各々が少なくとも 30 アミノ酸残基の長さであり、当該コードされた部分の各々のアミノ酸配列が任意選択で、当該コードされた部分のうちの異なる部分のアミノ酸配列と部分的に重複してもよく、当該少なくとも 2 つの異なるベクターのいずれのベクターも、完全長の有毛細胞分化タンパク質をコードせず、当該コード配列のうちの少なくとも 1 つが、有毛細胞分化ゲノム DNA の 2 つの隣接するエクソンにまたがるヌクレオチド配列を含み、当該 2 つの隣接するエクソン間にイントロン配列を欠き、霊長類細胞（例えば、内耳の有毛細胞または支持細胞）に導入されたときに、当該少なくとも 2 つの異なるベクターが互いにコンカテマー

10

20

30

40

50

化または相同組換えを経て、それによって当該霊長類細胞内で発現する完全長の有毛細胞分化タンパク質をコードする組換え核酸が形成される、組成物が提供される。

【0057】

また、本明細書では、2つの異なる核酸ベクターを含む組成物であって、当該2つの異なる核酸ベクターのうちの第1の核酸ベクターが、プロモーターと、当該プロモーターの3'側に位置する有毛細胞分化タンパク質のN末端部分をコードする第1のコード配列と、当該第1のコード配列の3'末端に位置するスプライシングドナーシグナル配列とを含み、当該2つの異なる核酸ベクターのうちの第2の核酸ベクターが、スプライシングアクセプターシグナル配列と、当該スプライシングアクセプターシグナル配列の3'末端に位置する有毛細胞分化タンパク質のC末端部分をコードする第2のコード配列と、当該第2のコード配列の3'末端にあるポリアデニル化配列とを含み、当該コードされた部分の各々が少なくとも30アミノ酸残基の長さであり、当該コードされた部分の各々のアミノ酸配列が重複せず、当該2つの異なるベクターのうちのいずれのベクターも、完全長の有毛細胞分化タンパク質をコードせず、当該コード配列が霊長類細胞（例えば、内耳の有毛細胞または支持細胞）内で転写されてRNA転写物を産生したときに、一方の転写物上の当該スプライシングドナーシグナル配列と他方の転写物上の当該スプライシングアクセプターシグナル配列との間でスプライシングが生じ、それによって完全長の有毛細胞分化タンパク質をコードする組換えRNA分子が形成される、組成物も提供される。

10

【0058】

また、本明細書では、組成物であって、プロモーターと、当該プロモーターの3'側に位置する有毛細胞分化タンパク質のN末端部分をコードする第1のコード配列と、当該第1のコード配列の3'末端に位置するスプライシングドナーシグナル配列と、当該スプライシングドナーシグナル配列の3'側に位置する第1の検出可能マーカー遺伝子とを含む、第1の核酸ベクター；及び第2の検出可能マーカー遺伝子と、当該第2の検出可能マーカー遺伝子の3'側に位置するスプライシングアクセプターシグナル配列と、当該スプライシングアクセプターシグナル配列の3'末端に位置する有毛細胞分化タンパク質のC末端部分をコードする第2のコード配列と、当該第2のコード配列の3'末端に位置するポリアデニル化配列とを含む、第1の核酸ベクターとは異なる第2の核酸ベクターを含み、当該コードされた部分の各々が少なくとも30アミノ酸残基の長さであり、当該コードされた部分のそれぞれのアミノ酸配列が互いに重複せず、当該2つの異なるベクターのいずれのベクターも、完全長の有毛細胞分化タンパク質をコードせず、当該コード配列が霊長類細胞（例えば、内耳の有毛細胞または支持細胞）内で転写されてRNA転写物を産生したときに、一方の転写物上の当該スプライシングドナーシグナル配列と他方の転写物上の当該スプライシングアクセプターシグナル配列との間でスプライシングが生じ、それによって完全長の有毛細胞分化タンパク質をコードする組換えRNA分子が形成される、組成物も提供される。

20

30

【0059】

また、本明細書では、組成物であって、プロモーターと、当該プロモーターに対し3'側に位置する有毛細胞分化タンパク質のN末端部分をコードする第1のコード配列と、当該第1のコード配列の3'末端に位置するスプライシングドナーシグナル配列と、当該スプライシングドナーシグナル配列に対し3'側に位置するF1ファージ組換え誘導領域とを含む、第1の核酸ベクター；及び第2のF1ファージ組換え誘導領域と、当該第2のF1ファージ組換え誘導領域の3'側に位置するスプライシングアクセプターシグナル配列と、当該スプライシングアクセプターシグナル配列の3'末端に位置する有毛細胞分化タンパク質のC末端部分をコードする第2のコード配列と、当該第2のコード配列の3'末端に位置するポリアデニル化配列とを含む、第1の核酸ベクターとは異なる第2の核酸ベクターを含み、当該コードされた部分の各々が少なくとも30アミノ酸残基の長さであり、当該コードされた部分のそれぞれのアミノ酸配列が互いに重複せず、当該2つの異なるベクターのいずれのベクターも、完全長の有毛細胞分化タンパク質をコードせず、当該コード配列が霊長類細胞（例えば、内耳の有毛細胞または支持細胞）内で転写されてRNA転

40

50

写物を産生したときに、一方の転写物上の当該スプライシングドナーシグナル配列と他方の転写物上の当該スプライシングアクセプターシグナル配列との間でスプライシングが生じ、それによって完全長の有毛細胞分化タンパク質をコードする組換えRNA分子が形成される、組成物も提供される。

【0060】

また、本明細書では、単一のアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターを含む組成物であって、当該単一のAAVベクターが有毛細胞分化タンパク質をコードする核酸配列を含み、霊長類細胞(例えば、内耳の有毛細胞または支持細胞)に導入されたときに、有毛細胞分化遺伝子の座位で有毛細胞分化タンパク質をコードする核酸が生成され、当該霊長類が有毛細胞分化タンパク質を発現する、組成物も提供される。また、本明細書では、霊長類細胞(例えば、内耳の有毛細胞または支持細胞)における有毛細胞分化抑制タンパク質の発現を減少させる阻害性核酸をコードする、単一のアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターを含む組成物が提供される。

10

【0061】

また、本明細書では、霊長類の内耳の支持細胞が有毛細胞に分化するのを促進する方法であって、本明細書に記載される任意の組成物の治療有効量を霊長類の内耳に投与することを含み、当該投与することが、当該霊長類の当該内耳の当該支持細胞が当該有毛細胞に分化するのを促進する、方法も提供される。また、本明細書では、霊長類の内耳の支持細胞における有毛細胞分化タンパク質の発現レベルを増加させる方法であって、本明細書に記載される任意の組成物の治療有効量を当該霊長類の当該内耳に投与することを含み、当該投与することが、当該霊長類の当該内耳の当該支持細胞における当該有毛細胞分化タンパク質の発現レベルの増加をもたらす、方法も提供される。

20

【0062】

また、本明細書では、霊長類の内耳の支持細胞または有毛細胞における有毛細胞分化抑制タンパク質の発現レベルを減少させる方法であって、本明細書に記載される任意の組成物の治療有効量を当該霊長類の当該内耳に投与することを含み、当該投与することが、当該霊長類の当該内耳の当該支持細胞または当該有毛細胞における当該有毛細胞分化抑制タンパク質の発現レベルの減少をもたらす、方法も提供される。

【0063】

また、本明細書では、それを必要とする霊長類における機能性有毛細胞の数を増加させる方法であって、本明細書に記載される任意の組成物の治療有効量を当該霊長類の内耳に投与することを含む、方法も提供される。また、本明細書では、それを必要とする霊長類における聴力を改善する方法であって、本明細書に記載される任意の組成物の治療有効量を当該霊長類の内耳に投与することを含む、方法も提供される。

30

【0064】

また、本明細書では、霊長類の内耳の支持細胞または有毛細胞における内在的有毛細胞分化遺伝子座位の有毛細胞毒性誘導変異を修復する方法であって、本明細書に記載される任意の組成物の治療有効量を当該霊長類の当該内耳に投与することを含み、当該投与することが、当該霊長類の当該内耳の当該支持細胞または当該有毛細胞における当該内在的有毛細胞毒性誘導変異の修復をもたらす、方法も提供される。

40

【0065】

また、本明細書では、それを必要とする霊長類における有毛細胞の喪失または機能不全に起因する難聴のリスクを減少させる方法であって、本明細書に記載される任意の組成物の治療有効量を当該霊長類の内耳に投与することを含む、方法も提供される。また、本明細書では、本明細書に記載される任意の組成物の治療有効量を哺乳類の蝸牛に導入することを含む方法も提供される。

【0066】

また、本明細書に記載される任意の組成物を含むキットも提供される。

【0067】

組成物、キット、及び方法のさらなる非限定な態様が本明細書に記載されており、これら

50

は、限定なしに任意の組合せで使用する事ができる。

【0068】

有毛細胞分化遺伝子

「有毛細胞分化遺伝子」という用語は、霊長類（例えば、ヒト）における有毛細胞の分化及び生存能に直接的または間接的に正の寄与をするタンパク質（例えば、転写因子）をコードする遺伝子を意味する。有毛細胞分化遺伝子の非限定的な例としては、ATOH1、POU4F3、CTNNB1、NOG、GFI-1、NTF3、及びBDNFが挙げられる。

【0069】

「有毛細胞分化遺伝子の変異」という用語は、野生型有毛細胞分化タンパク質に比べて、1つ以上のアミノ酸欠失、1つ以上のアミノ酸置換、及び1つ以上のアミノ酸挿入のうちの1つ以上を有する有毛細胞分化タンパク質の産生をもたらす野生型有毛細胞分化遺伝子の修飾、及び／または変異を有しない霊長類細胞内でのコードされた有毛細胞分化タンパク質の発現レベルに比べて、霊長類細胞内でのコードされた有毛細胞分化タンパク質の発現レベルの減少をもたらす野生型有毛細胞分化遺伝子の修飾を意味する。いくつかの実施形態において、変異は、1つ以上のアミノ酸（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20個のアミノ酸）の欠失を有する有毛細胞分化タンパク質の産生をもたらし得る。いくつかの実施形態において、変異は、有毛細胞分化遺伝子のフレームシフトをもたらし得る。「フレームシフト」という用語は、当技術分野において、コード配列のリーディングフレームのシフトをもたらすコード配列の任意の変異を包含することが知られている。いくつかの実施形態において、フレームシフトは、機能しないタンパク質をもたらし得る。いくつかの実施形態において、点変異は、ナンセンス変異（すなわち、遺伝子のエクソンにおいて未成熟終止コドンをもたらす）であり得る。ナンセンス変異は、（対応する野生型タンパク質と比較して）切断タンパク質の産生をもたらし得、このタンパク質は機能的な場合も機能的でない場合もある。いくつかの実施形態において、変異は、有毛細胞分化mRNA、または有毛細胞分化タンパク質、またはmRNA及びタンパク質両方の発現喪失（またはレベル減少）をもたらし得る。いくつかの実施形態において、変異は、野生型有毛細胞分化タンパク質と比較して1つ以上の生物学的活性（機能）が喪失または減少した改変有毛細胞分化タンパク質の産生をもたらし得る。

【0070】

いくつかの実施形態において、変異は、有毛細胞分化遺伝子内への1つ以上のヌクレオチドの挿入である。いくつかの実施形態において、変異は、有毛細胞分化遺伝子の制御配列、すなわち、コード配列ではない遺伝子部分内にある。いくつかの実施形態において、制御配列の変異は、プロモーターまたはエンハンサー領域内にあり得、有毛細胞分化遺伝子の適切な転写を防止または低減し得る。

【0071】

例えば、活性有毛細胞分化タンパク質は、1個のアミノ酸置換～約160個のアミノ酸置換、1個のアミノ酸置換～約155個のアミノ酸置換、1個のアミノ酸置換～約150個のアミノ酸置換、1個のアミノ酸置換～約145個のアミノ酸置換、1個のアミノ酸置換～約140個のアミノ酸置換、1個のアミノ酸置換～約135個のアミノ酸置換、1個のアミノ酸置換～約130個のアミノ酸置換、1個のアミノ酸置換～約125個のアミノ酸置換、1個のアミノ酸置換～約120個のアミノ酸置換、1個のアミノ酸置換～約115個のアミノ酸置換、1個のアミノ酸置換～約110個のアミノ酸置換、1個のアミノ酸置換～約105個のアミノ酸置換、1個のアミノ酸置換～約100個のアミノ酸置換、1個のアミノ酸置換～約95個のアミノ酸置換、1個のアミノ酸置換～約90個のアミノ酸置換、1個のアミノ酸置換～約85個のアミノ酸置換、1個のアミノ酸置換～約80個のアミノ酸置換、1個のアミノ酸置換～約75個のアミノ酸置換、1個のアミノ酸置換～約70個のアミノ酸置換、1個のアミノ酸置換～約65個のアミノ酸置換、1個のアミノ酸置換～約60個のアミノ酸置換、1個のアミノ酸置換～約55個のアミノ酸置換、1個のア

50

[illegible]

50

[illegible]

50

50

50

酸置換～約145個のアミノ酸置換、約120個のアミノ酸置換～約140個のアミノ酸置換、約120個のアミノ酸置換～約135個のアミノ酸置換、約120個のアミノ酸置換～約130個のアミノ酸置換、約120個のアミノ酸置換～約125個のアミノ酸置換、約130個のアミノ酸置換～約160個のアミノ酸置換、約130個のアミノ酸置換～約155個のアミノ酸置換、約130個のアミノ酸置換～約150個のアミノ酸置換、約130個のアミノ酸置換～約145個のアミノ酸置換、約130個のアミノ酸置換～約140個のアミノ酸置換、約130個のアミノ酸置換～約135個のアミノ酸置換、約140個のアミノ酸置換～約160個のアミノ酸置換、約140個のアミノ酸置換～約155個のアミノ酸置換、約140個のアミノ酸置換～約150個のアミノ酸置換、約140個のアミノ酸置換～約145個のアミノ酸置換、約150個のアミノ酸置換～約160個のアミノ酸置換、または約150個のアミノ酸置換～約155個のアミノ酸置換を含む、野生型完全長有毛細胞分化タンパク質（例えば、野生型ヒト完全長有毛細胞分化タンパク質）の配列を含み得る。当業者であれば、異なる種由来の野生型有毛細胞分化タンパク質間で保存されていないアミノ酸は、活性を喪失することなく変異させることができるが、異なる種由来の野生型有毛細胞分化タンパク質間で保存されているアミノ酸は、活性に関与する可能性が（異なる種間で保存されていないアミノ酸よりも）高いため、変異させるべきでないということを理解するであろう。

10

【0072】

活性有毛細胞分化タンパク質は、例えば、1アミノ酸～約50アミノ酸、1アミノ酸～約45アミノ酸、1アミノ酸～約40アミノ酸、1アミノ酸～約35アミノ酸、1アミノ酸～約30アミノ酸、1アミノ酸～約25アミノ酸、1アミノ酸～約20アミノ酸、1アミノ酸～約15アミノ酸、1アミノ酸～約10アミノ酸、1アミノ酸～約9アミノ酸、1アミノ酸～約8アミノ酸、1アミノ酸～約7アミノ酸、1アミノ酸～約6アミノ酸、1アミノ酸～約5アミノ酸、1アミノ酸～約4アミノ酸、1アミノ酸～約3アミノ酸、約2アミノ酸～約50アミノ酸、約2アミノ酸～約45アミノ酸、約2アミノ酸～約40アミノ酸、約2アミノ酸～約35アミノ酸、約2アミノ酸～約30アミノ酸、約2アミノ酸～約25アミノ酸、約2アミノ酸～約20アミノ酸、約2アミノ酸～約15アミノ酸、約2アミノ酸～約10アミノ酸、約2アミノ酸～約9アミノ酸、約2アミノ酸～約8アミノ酸、約2アミノ酸～約7アミノ酸、約2アミノ酸～約6アミノ酸、約2アミノ酸～約5アミノ酸、約2アミノ酸～約4アミノ酸、約3アミノ酸～約50アミノ酸、約3アミノ酸～約45アミノ酸、約3アミノ酸～約40アミノ酸、約3アミノ酸～約35アミノ酸、約3アミノ酸～約30アミノ酸、約3アミノ酸～約25アミノ酸、約3アミノ酸～約20アミノ酸、約3アミノ酸～約15アミノ酸、約3アミノ酸～約10アミノ酸、約3アミノ酸～約9アミノ酸、約3アミノ酸～約8アミノ酸、約3アミノ酸～約7アミノ酸、約3アミノ酸～約6アミノ酸、約3アミノ酸～約5アミノ酸、約4アミノ酸～約50アミノ酸、約4アミノ酸～約45アミノ酸、約4アミノ酸～約40アミノ酸、約4アミノ酸～約35アミノ酸、約4アミノ酸～約30アミノ酸、約4アミノ酸～約25アミノ酸、約4アミノ酸～約20アミノ酸、約4アミノ酸～約15アミノ酸、約4アミノ酸～約10アミノ酸、約4アミノ酸～約9アミノ酸、約4アミノ酸～約8アミノ酸、約4アミノ酸～約7アミノ酸、約4アミノ酸～約6アミノ酸、約5アミノ酸～約50アミノ酸、約5アミノ酸～約45アミノ酸、約5アミノ酸～約40アミノ酸、約5アミノ酸～約35アミノ酸、約5アミノ酸～約30アミノ酸、約5アミノ酸～約25アミノ酸、約5アミノ酸～約20アミノ酸、約5アミノ酸～約15アミノ酸、約5アミノ酸～約10アミノ酸、約5アミノ酸～約9アミノ酸、約5アミノ酸～約8アミノ酸、約5アミノ酸～約7アミノ酸、約6アミノ酸～約50アミノ酸、約6アミノ酸～約45アミノ酸、約6アミノ酸～約40アミノ酸、約6アミノ酸～約35アミノ酸、約6アミノ酸～約30アミノ酸、約6アミノ酸～約25アミノ酸、約6アミノ酸～約20アミノ酸、約6アミノ酸～約15アミノ酸、約6アミノ酸～約10アミノ酸、約6アミノ酸～約9アミノ酸、約6アミノ酸～約8アミノ酸、約7アミノ酸～約50アミノ酸、約7アミノ酸～約45アミノ酸、約7アミノ酸～約40アミノ酸、約7アミノ酸～約35アミノ酸、約7アミノ酸～約30アミノ酸、約7アミノ酸～約25アミノ

20

30

40

50

酸、約7アミノ酸～約20アミノ酸、約7アミノ酸～約15アミノ酸、約7アミノ酸～約10アミノ酸、約7アミノ酸～約9アミノ酸、約8アミノ酸～約50アミノ酸、約8アミノ酸～約45アミノ酸、約8アミノ酸～約40アミノ酸、約8アミノ酸～約35アミノ酸、約8アミノ酸～約アミノ酸～約20アミノ酸、約8アミノ酸～約15アミノ酸、約8アミノ酸～約10アミノ酸、約10アミノ酸～約50アミノ酸、約10アミノ酸～約45アミノ酸、約10アミノ酸～約40アミノ酸、約10アミノ酸～約35アミノ酸、約10アミノ酸～約30アミノ酸、約10アミノ酸～約25アミノ酸、約10アミノ酸～約20アミノ酸、約10アミノ酸～約15アミノ酸、約15アミノ酸～約50アミノ酸、約15アミノ酸～約45アミノ酸、約15アミノ酸～約40アミノ酸、約15アミノ酸～約35アミノ酸、約15アミノ酸～約30アミノ酸、約15アミノ酸～約25アミノ酸、約15アミノ酸～約20アミノ酸、約20アミノ酸～約50アミノ酸、約20アミノ酸～約45アミノ酸、約20アミノ酸～約40アミノ酸、約20アミノ酸～約35アミノ酸、約20アミノ酸～約30アミノ酸、約20アミノ酸～約25アミノ酸、約25アミノ酸～約50アミノ酸、約25アミノ酸～約45アミノ酸、約25アミノ酸～約40アミノ酸、約25アミノ酸～約35アミノ酸、約25アミノ酸～約30アミノ酸、約30アミノ酸～約50アミノ酸、約30アミノ酸～約45アミノ酸、約30アミノ酸～約40アミノ酸、約30アミノ酸～約35アミノ酸、約35アミノ酸～約50アミノ酸、約35アミノ酸～約45アミノ酸、約35アミノ酸～約40アミノ酸、約40アミノ酸～約50アミノ酸、約40アミノ酸～約45アミノ酸、約45アミノ酸～約50アミノ酸が欠失した、野生型完全長有毛細胞分化タンパク質（例えば、野生型ヒト完全長有毛細胞分化タンパク質）の配列を含み得る。野生型完全長有毛細胞分化タンパク質の配列から2つ以上のアミノ酸が欠失しているいくつかの実施形態において、2つ以上の欠失したアミノ酸は、野生型完全長タンパク質の配列内で連続している可能性がある。野生型完全長有毛細胞分化タンパク質の配列から2つ以上のアミノ酸が欠失している他の実施形態において、2つ以上の欠失したアミノ酸は、野生型完全長タンパク質の配列内で連続していない。当業者であれば、異なる種由来の野生型完全長有毛細胞分化タンパク質間で保存されていないアミノ酸は、活性を喪失することなく欠失させることができるが、異なる種由来の野生型完全長有毛細胞分化タンパク質間で保存されているアミノ酸は、活性に関与する可能性が（異なる種間で保存されていないアミノ酸よりも）高いため、欠失させるべきでないということを理解するであろう。

10

20

30

40

50

【0073】

いくつかの例において、活性有毛細胞分化タンパク質は、例えば、1個のアミノ酸～約100個のアミノ酸、1個のアミノ酸～約95個のアミノ酸、1個のアミノ酸～約90個のアミノ酸、1個のアミノ酸～約85個のアミノ酸、1個のアミノ酸～約80個のアミノ酸、1個のアミノ酸～約75個のアミノ酸、1個のアミノ酸～約70個のアミノ酸、1個のアミノ酸～約65個のアミノ酸、1個のアミノ酸～約60個のアミノ酸、1個のアミノ酸～約55個のアミノ酸、1個のアミノ酸～約50個のアミノ酸、1個のアミノ酸～約45個のアミノ酸、1個のアミノ酸～約40個のアミノ酸、1個のアミノ酸～約35個のアミノ酸、1個のアミノ酸～約30個のアミノ酸、1個のアミノ酸～約25個のアミノ酸、1個のアミノ酸～約20個のアミノ酸、1個のアミノ酸～約15個のアミノ酸、1個のアミノ酸～約10個のアミノ酸、1個のアミノ酸～約9個のアミノ酸、1個のアミノ酸～約8個のアミノ酸、1個のアミノ酸～約7個のアミノ酸、1個のアミノ酸～約6個のアミノ酸、1個のアミノ酸～約5個のアミノ酸、1個のアミノ酸～約4個のアミノ酸、1個のアミノ酸～約3個のアミノ酸、約2個のアミノ酸～約100個のアミノ酸、約2個のアミノ酸～約95個のアミノ酸、約2個のアミノ酸～約90個のアミノ酸、約2個のアミノ酸～約85個のアミノ酸、約2個のアミノ酸～約80個のアミノ酸、約2個のアミノ酸～約75個のアミノ酸、約2個のアミノ酸～約70個のアミノ酸、約2個のアミノ酸～約65個のアミノ酸、約2個のアミノ酸～約60個のアミノ酸、約2個のアミノ酸～約55個のアミノ酸、約2個のアミノ酸～約50個のアミノ酸、約2個のアミノ酸～約45個のアミノ酸、約2個のアミノ酸～約40個のアミノ酸、約2個のアミノ酸～約35個のアミノ酸、約

50

[illegible]

65個のアミノ酸、約50個のアミノ酸～約60個のアミノ酸、約50個のアミノ酸～約55個のアミノ酸、約60個のアミノ酸～約100個のアミノ酸、約60個のアミノ酸～約95個のアミノ酸、約60個のアミノ酸～約90個のアミノ酸、約60個のアミノ酸～約85個のアミノ酸、約60個のアミノ酸～約80個のアミノ酸、約60個のアミノ酸～約75個のアミノ酸、約60個のアミノ酸～約70個のアミノ酸、約60個のアミノ酸～約65個のアミノ酸、約70個のアミノ酸～約100個のアミノ酸、約70個のアミノ酸～約95個のアミノ酸、約70個のアミノ酸～約90個のアミノ酸、約70個のアミノ酸～約85個のアミノ酸、約70個のアミノ酸～約80個のアミノ酸、約70個のアミノ酸～約75個のアミノ酸、約80個のアミノ酸～約100個のアミノ酸、約80個のアミノ酸～約95個のアミノ酸、約80個のアミノ酸～約90個のアミノ酸、約80個のアミノ酸～約85個のアミノ酸、約90個のアミノ酸～約100個のアミノ酸、約90個のアミノ酸～約95個のアミノ酸、もしくは約95個のアミノ酸～約100個のアミノ酸が、そのN末端から除去された、及び／または1個のアミノ酸～100個のアミノ酸（または本明細書に記載されるこの範囲の部分範囲のうちのいずれか）が、そのC末端から除去された、野生型完全長有毛細胞分化タンパク質の配列を含み得る。

10

【0074】

いくつかの実施形態において、活性有毛細胞は、例えば、1アミノ酸～50アミノ酸、1アミノ酸～45アミノ酸、1アミノ酸～40アミノ酸、1アミノ酸～35アミノ酸、1アミノ酸～30アミノ酸、1アミノ酸～25アミノ酸、1アミノ酸～20アミノ酸、1アミノ酸～15アミノ酸、1アミノ酸～10アミノ酸、1アミノ酸～9アミノ酸、1アミノ酸～8アミノ酸、1アミノ酸～7アミノ酸、1アミノ酸～6アミノ酸、1アミノ酸～5アミノ酸、1アミノ酸～4アミノ酸、1アミノ酸～3アミノ酸、約2アミノ酸～50アミノ酸、約2アミノ酸～45アミノ酸、約2アミノ酸～40アミノ酸、約2アミノ酸～35アミノ酸、約2アミノ酸～30アミノ酸、約2アミノ酸～25アミノ酸、約2アミノ酸～20アミノ酸、約2アミノ酸～15アミノ酸、約2アミノ酸～10アミノ酸、約2アミノ酸～9アミノ酸、約2アミノ酸～8アミノ酸、約2アミノ酸～7アミノ酸、約2アミノ酸～6アミノ酸、約2アミノ酸～5アミノ酸、約2アミノ酸～4アミノ酸、約3アミノ酸～50アミノ酸、約3アミノ酸～45アミノ酸、約3アミノ酸～40アミノ酸、約3アミノ酸～35アミノ酸、約3アミノ酸～30アミノ酸、約3アミノ酸～25アミノ酸、約3アミノ酸～20アミノ酸、約3アミノ酸～15アミノ酸、約3アミノ酸～10アミノ酸、約3アミノ酸～9アミノ酸、約3アミノ酸～8アミノ酸、約3アミノ酸～7アミノ酸、約3アミノ酸～6アミノ酸、約3アミノ酸～5アミノ酸、約4アミノ酸～50アミノ酸、約4アミノ酸～45アミノ酸、約4アミノ酸～40アミノ酸、約4アミノ酸～35アミノ酸、約4アミノ酸～30アミノ酸、約4アミノ酸～25アミノ酸、約4アミノ酸～20アミノ酸、約4アミノ酸～15アミノ酸、約4アミノ酸～10アミノ酸、約4アミノ酸～9アミノ酸、約4アミノ酸～8アミノ酸、約4アミノ酸～7アミノ酸、約4アミノ酸～6アミノ酸、約5アミノ酸～50アミノ酸、約5アミノ酸～45アミノ酸、約5アミノ酸～40アミノ酸、約5アミノ酸～35アミノ酸、約5アミノ酸～30アミノ酸、約5アミノ酸～25アミノ酸、約5アミノ酸～20アミノ酸、約5アミノ酸～15アミノ酸、約5アミノ酸～10アミノ酸、約5アミノ酸～9アミノ酸、約5アミノ酸～8アミノ酸、約5アミノ酸～7アミノ酸、約6アミノ酸～50アミノ酸、約6アミノ酸～45アミノ酸、約6アミノ酸～40アミノ酸、約6アミノ酸～35アミノ酸、約6アミノ酸～30アミノ酸、約6アミノ酸～25アミノ酸、約6アミノ酸～20アミノ酸、約6アミノ酸～15アミノ酸、約6アミノ酸～10アミノ酸、約6アミノ酸～9アミノ酸、約6アミノ酸～8アミノ酸、約7アミノ酸～50アミノ酸、約7アミノ酸～45アミノ酸、約7アミノ酸～40アミノ酸、約7アミノ酸～35アミノ酸、約7アミノ酸～30アミノ酸、約7アミノ酸～25アミノ酸、約7アミノ酸～20アミノ酸、約7アミノ酸～15アミノ酸、約7アミノ酸～10アミノ酸、約7アミノ酸～9アミノ酸、約8アミノ酸～50アミノ酸、約8アミノ酸～45アミノ酸、約8アミノ酸～40アミノ酸、約8アミノ酸～35アミノ酸、約8アミノ酸～30アミノ酸、約8アミノ酸～25アミノ酸、約8アミノ酸～20アミノ酸、約8アミノ酸

20

30

40

50

～15アミノ酸、約8アミノ酸～10アミノ酸、約10アミノ酸～50アミノ酸、約10アミノ酸～45アミノ酸、約10アミノ酸～40アミノ酸、約10アミノ酸～35アミノ酸、約10アミノ酸～30アミノ酸、約10アミノ酸～25アミノ酸、約10アミノ酸～20アミノ酸、約10アミノ酸～15アミノ酸、約15アミノ酸～50アミノ酸、約15アミノ酸～45アミノ酸、約15アミノ酸～40アミノ酸、約15アミノ酸～35アミノ酸、約15アミノ酸～30アミノ酸、約15アミノ酸～25アミノ酸、約15アミノ酸～20アミノ酸、約20アミノ酸～50アミノ酸、約20アミノ酸～45アミノ酸、約20アミノ酸～40アミノ酸、約20アミノ酸～35アミノ酸、約20アミノ酸～30アミノ酸、約20アミノ酸～25アミノ酸、約25アミノ酸～50アミノ酸、約25アミノ酸～45アミノ酸、約25アミノ酸～40アミノ酸、約25アミノ酸～35アミノ酸、約25アミノ酸～30アミノ酸、約30アミノ酸～50アミノ酸、約30アミノ酸～45アミノ酸、約30アミノ酸～40アミノ酸、約30アミノ酸～35アミノ酸、約35アミノ酸～50アミノ酸、約35アミノ酸～45アミノ酸、約35アミノ酸～40アミノ酸、約40アミノ酸～50アミノ酸、約40アミノ酸～45アミノ酸、または約45アミノ酸～約50アミノ酸が挿入されている野生型完全長有毛細胞分化タンパク質の配列を含み得る。いくつかの例において、1個のアミノ酸～50個のアミノ酸（またはその任意の部分範囲）は、野生型完全長タンパク質の配列に連続する配列として挿入され得る。いくつかの例において、1個のアミノ酸～50個のアミノ酸（またはその任意の部分範囲）は、野生型完全長タンパク質の配列に連続する配列として挿入されない。当技術分野で理解され得るように、1個のアミノ酸～50個のアミノ酸は、野生型完全長タンパク質の配列のうち、種間で十分に保存されていない部分に挿入され得る。

10

20

【0075】

無調塩基性ヘリックスループヘリックス転写因子1 (Atoh1)

ATOH1遺伝子は、無調塩基性ヘリックスループヘリックス (bHLH) 転写因子1をコードする。ATOH1は、有毛細胞分化の主要なレギュレーターである (Kawamoto et al., J. Neurosci. (2003) 23 (11): 4395-4400; Izumikawa et al. (2005) Nat. Med. 11 (3): 271-276; Minoda et al. (2007) Hear Res. 232 (1-2): 44-51; Atkinson et al. (2014) PLoS One 9 (7): e102077; Kuo et al. (2015) J. Neurosci 35 (30): 10786-10798; Walters et al. (2017) Cell Rep 19 (2): 307-320)。

30

【0076】

ヒトATOH1遺伝子は染色体4q22上に位置し、約2キロ塩基 (kb) を包含する1つのエクソンを含む (NCBIアクセッション番号NM_005172.1)。ヒトATOH1遺伝子から発現する完全長野生型ATOH1タンパク質は、354アミノ酸の長さである。

【0077】

検出技法の非限定的な例としては、リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR)、PCR、シーケンシング、サザンブロット法、及びノーザンブロット法が挙げられる。

40

【0078】

例示的なヒト野生型ATOH1タンパク質は、配列番号1の配列であるか、またはこれを含む。野生型ATOH1タンパク質をコードする核酸の非限定的な例は、配列番号4であるか、またはこれを含む。当技術分野で理解され得るように、配列番号4内のコドンの少なくとも一部または全ては、非ヒト霊長類内での最適な発現を可能にするようにコドン最適化することができる。

【0079】

ヒト完全長野生型ATOH1タンパク質 (配列番号1)

MSRL LHAEEWA EVKELGDHHRQPQPHHLPQP P P P P P Q P P A T

50

LQAREHPVYPPELSLLDSTDPRAWLAPTTLQGGICTARAAQY
 LLHSPELGASEAAAPRDEV DGRGELVRRSSGGASSSSKSPG
 PVKVREQLCKLKGGVVVDELGCSRQRAPSSSKQVNGVQKQR
 RLAAANARERRRMHGLNHA F DQLRNVIPSFNNDKKLSKYET
 LQMAQIYINALSELLQTPSGGEQPPPPPASCKSDHHHLRT
 AASYEGGAGNATAAGAAQQA SGGSSQRPTTPPGSCRTRFSA PA
 SAGGYSVQLDALH FSTFEDSALTAMMAQKNLSPSLPGSIL
 QPVQEENS KTS PRSHRSDGEFSPHSHYS DSD EAS

【0080】

マウス完全長野生型 ATOH1 タンパク質（配列番号 2）

MSRLLHAE EWA E VKE LGDHHRHPQP HHVPPLTPQP PATLQ
 ARDLPVYPAELSLLDSTDPRAWLTPTTLQGLCTARAAQYLL
 HSPELGASEAAAPRDEAD SQGELVRRSGCGGLSKSPGPVK
 VREQLCKLKGGVVVDELGCSRQRAPSSSKQVNGVQKQRRLA
 ANARERRRMHGLNHA F DQLRNVIPSFNNDKKLSKYETLQM
 AQIYINALSELLQTPNVGEQPPPTASCKNDHHHLRTASS
 YEGGAGASAVAGAQPAPGGGPRPTTPPGPCRTRFSGPASSG
 GYSVQLDALHFP AFEDRAL TAMMAQKDLSPSLPGGILQPV
 QEDNSKTSPRSHRSDGEFSPHSHYS DSD EAS

【0081】

ラット完全長野生型 ATOH1 タンパク質（配列番号 3）

MSRLLHAE EWA E VKE LGDHHRHPQP HHIPQLTPQP PATLQ
 ARDHPVYPAELSLLDSTDPRAWLTPTTLQGLCTARAAQYLL
 HSPELGASEAAAPGDEADGQGELVRRSGCGGLSKSPGPVK
 VREQLCKLKGGVVVDELGCSRQRAPSSSKQVNGVQKQRRLA
 ANARERRRMHGLNHA F DQLRNVIPSFNNDKKLSKYETLQM
 AQIYINALSELLQTPSVGEQPPPPAASCKNDHHHLRAAAS
 YEGGAGASAVAGAQPAPGGGPRPTTPPGACRTRFSTPASSG
 GYSVQLDALHFP AFEDRAL TAMMAQKDLSPSLPGGILQPV
 PEDSSKTSPRSHRSDGEFSPHSHYS DSD EAS

【0082】

ヒト野生型 ATOH1 cDNA（配列番号 4）

atgtcccgccctgctgc atgc agaa g agtg gggctga agtg a
 aggaggttg g g agaccac catcg cc agcc cc agcc gcatca
 tctcccgca accg cc g cc g cc g cc g cc agcc accctg ca act
 ttgc ag g c g ag ag ag catcc cgtct acc cc g cc ctg ag ctgt
 ccctctctg g ag c ag c acc g acc c ac g cc ctg g ctg g ctcc
 cacttttg ca g g g c atctg c ac g g c ac g cc g cc c agt at
 ttgctac atttcc cc g g ag ctg g g tgc c tca g ag g cc g ctg
 cgcc cc g g g ac g ag g tgg ac g g c c g g g g g ag ctg g ta ag
 gag g ag c ag c g g c g g tgc c ag c ag c ag ca ag ag c cc c g g g
 cc g g tga a agtg c g g g a ac ag ctgtg ca ag ctg a a ag g c g
 g g g tgg tgg t ag ac g ag ctg g g c tgc ag c c g cc ca ac g g g c
 ccc ttc c ag ca a ac ag g tga atg g g g tgc ag a ag c ag ag a
 cg g c tag c ag c ca ac g cc ag g g ag c g g c g c ag g atg catg
 ggctga acc ac g cc ttc g acc ag ctg c g ca atgttatcc c
 gtcggttca a ca ac g acc a ag ag ctgtcc a a atatg ag acc
 ctgc ag atgg cc ca a atctac atca ac g cc tttgtcc g ag c
 tgc taca a ac g cc c ag c g g ag g g g a ac ag cc acc g cc g cc
 tcc ag c ctcc tgc a a a ag c g acc acc acc acc cttc g c acc

10

20

30

40

50

g c g g c c t c c t a t g a a g g g g g c g c g g g c a a c g c g a c c g c a g
 c t g g g g c t c a g c a g g c t t c c g g a g g g a g c c a g c g g c c g a
 c c c c g c c c g g g a g t t g c c g g a c t c g c t t c t c a g c c c c a g c
 t t c t g c g g g a g g g t a c t c g g t g c a g c t g g a c g c t c t g c a c
 t t c t c g a c t t t c g a g g a c a g c g c c c t g a c a g c g a t g a t g g
 c g c a a a a g a a t t t g t c t c c t t c t c t c c c c g g g a g c a t c t t
 g c a g c c a g t g c a g g a g g a a a a c a g c a a a a c t t c g c c t c g g
 t c c c a c a g a a g c g a c g g g g a a t t t t c c c c c a t t c c c a t t
 a c a g t g a c t c g g a t g a g g c a a g t t a g

【0083】

ヒト野生型 ATOH1 ゲノム DNA 配列の非限定的な例は配列番号 5 である。配列番号 5
 におけるエクソンは、ヌクレオチド位置 1～1065（エクソン 1）である。

【0084】

ヒト野生型 ATOH1 遺伝子（配列番号 5）

1 a t g t c c c g c c t g c t g c a t g c a g a a g a g t g g g c t g a
 a g t g a a g g a g t t g g g a g a c c a c c a t
 61 c g c c a g c c c c a g c c g c a t c a t c t c c c g c a a c c g c
 c g c c g c c g c c g c a g c c a c c t g c a a c t
 121 t t g c a g g c g a g a g a g c a t c c c g t c t a c c c g c c t
 g a g c t g t c c c t c c t g g a c a g c a c c g a c
 181 c c a c g c g c c t g g c t g g c t c c c a c t t t g c a g g g c
 a t c t g c a c g g c a c g c g c c g c c c a g t a t
 241 t t g c t a c a t t c c c c g g a g c t g g g t g c c t c a g a g
 g c c g c t g c g c c c c g g g a c g a g g t g g a c
 301 g g c c g g g g g g a g c t g g t a a g g a g g a g c a g c g g c
 g g t g c c a g c a g c a g c a a g a g c c c c g g g
 361 c c g g t g a a a g t g c g g g a a c a g c t g t g c a a g c t g
 a a a g g c g g g g t g g t g g t a g a c g a g c t g
 421 g g c t g c a g c c g c c a a c g g g c c c c t t c c a g c a a a
 c a g g t g a a t g g g g t g c a g a a g c a g a g a
 481 c g g c t a g c a g c c a a c g c c a g g g a g c g g c g c a g g
 a t g c a t g g g c t g a a c c a c g c c t t c g a c
 541 c a g c t g c g c a a t g t t a t c c c g t c g t t c a a c a a c
 g a c a a g a a g c t g t c c a a a t a t g a g a c c
 601 c t g c a g a t g g c c c a a a t c t a c a t c a a c g c c t t g
 t c c g a g c t g c t a c a a a c g c c c a g c g g a
 661 g g g g a a c a g c c a c c g c c g c c t c c a g c c t c c t g c
 a a a a g c g a c c a c c a c c a c c t t c g c a c c
 721 g c g g c c t c c t a t g a a g g g g g c g c g g g c a a c g c g
 a c c g c a g c t g g g g c t c a g c a g g c t t c c
 781 g g a g g g a g c c a g c g g c c g a c c c c g c c c g g g a g t
 t g c c g g a c t c g c t t c t c a g c c c c a g c t
 841 t c t g c g g g a g g g t a c t c g g t g c a g c t g g a c g c t
 c t g c a c t t c t c g a c t t t c g a g g a c a g c
 901 g c c c t g a c a g c g a t g a t g g c g c a a a a g a a t t t g
 t c t c c t t c t c t c c c c g g g a g c a t c t t g
 961 c a g c c a g t g c a g g a g g a a a a c a g c a a a a c t t c g
 c c t c g g t c c c a c a g a a g c g a c g g g g a a
 1021 t t t t c c c c c c a t t c c c a t t a c a g t g a c t c g g a
 t g a g g c a a g t t a g

10

20

30

40

50

【0085】

POUクラス4ホメオボックス3 (Pou4f3)

POU4F3遺伝子はPOUクラス4ホメオボックス3をコードし、転写アクチベーターとして作用する。POU4F3は初期発生時にATH1転写を活性化し、その後ATH1によってさらに活性化され、出生後の有毛細胞の生存に必要とされる。POU4F3は、NT3及びBDNFを活性化する。POU4F3の変異は難聴と関連付けられている (Lee et al. (2010) Biochem Biophys Res Commun 396 (3): 626-630; Clough et al. (2004) Biochem Biophys Res Commun 324 (1): 372-381; Costa et al. (2015) Development 142 (11): 1948-1959; 及びWalters et al. (2017) Cell Rep 19 (2): 307-320)。

10

【0086】

ヒトPOU4F3遺伝子は染色体5q32上に位置し、約15キロ塩基 (kb) を含む2つのエクソンを含む (NCBIアクセッション番号NG_011885.1)。ヒトPOU4F3遺伝子から発現する完全長野生型POU4F3タンパク質は、338アミノ酸の長さである。

【0087】

POU4F3遺伝子の様々な変異は、有毛細胞の変性に起因する難聴と関連付けられている。例えば、POU4F3のナンセンス変異c. 337C>Tは、常染色体優性難聴を引き起こすことが同定されている (Zhang et al. (2016) Neural Plast doi: 10.1155/2016/1512831)。

20

【0088】

遺伝子の変異を検出する方法は、当技術分野で周知されている。このような技法の非限定的な例としては、リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR)、PCR、シーケンシング、サザンブロット法、及びノーザンブロット法が挙げられる。

【0089】

例示的なヒト野生型POU4F3タンパク質は、配列番号6の配列であるか、またはこれを含む。野生型POU4F3タンパク質をコードする核酸の非限定的な例は、配列番号9であるか、またはこれを含む。当技術分野で理解され得るように、配列番号9内のコドンの少なくとも一部または全ては、非ヒト霊長類内での最適な発現を可能にするようにコドン最適化することができる。

30

【0090】

ヒト完全長野生型POU4F3タンパク質 (配列番号6)

MMAMNSKQPFGMHPVLQEPKFS SLHSGSEAMRRVCLPAPQ
LQGNIFGSFDES LLARAEALAAVDIVSHGKNHPFKPDATY
HTMSSVPCTSTSTSTVPISHPAALTSHPHHAVHQGLEGDLL
EHISPTLSVSGLGAPESHVMPAQIHPHHLGAMGHLHQAMG
MSHPHTVAPHSA MPACLS DVESDPRELEAF AERFKQRRIK
LGVTQADVGAALANLKIPGVGSLSQSTICRFESLTL SHNN
MIALKPV LQAWLEEA EAAAYREKNSKPELFNGSERKKRRTS
IAAPEKRSLEAYFAIQPRPSSEKIAAIAEKLDLKKNVVRV
WFCNQRRQKQKRMKYS AVH

40

【0091】

マウス完全長野生型POU4F3タンパク質 (配列番号7)

MMAMNAKQPFGMHPVLQEPKFS SLHSGSEAMRRVCLPAPQ
LQGNIFGSFDES LLARAEALAAVDIVSHGKNHPFKPDATY
HTMSSVPCTSTSTSTVPISHPAALTSHPHHAVHQGLEGDLL
EHISPTLSVSGLGAPESHVMPAQIHPHHLGAMGHLHQAMG
MSHPH AVAPHSA MPACLS DVESDPRELEAF AERFKQRRIK

50

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

【0092】

ラット完全長野生型POU4F3タンパク質（配列番号8）

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

10

【0093】

ヒト野生型POU4F3 cDNA（配列番号9）

a t g a t g g c c a t g a a c t c c a a g c a g c c t t t c g g c a t g c a c c
c g g t g c t g c a a g a a c c c a a a t t c t c c a g t c t g c a c t c t g g
c t c c g a g g c c a t g c g c c g a g t c t g t c t c c c a g c c c c g c a g
c t g c a g g g t a a t a t a t t t g g a a g c t t t g a t g a g a g c c t g c
t g g c a c g c g c c g a a g c t c t g g c g g c g g t g g a t a t c g t c t c
c c a c g g c a a g a a c c a t c c g t t c a a g c c c g a c g c c a c c t a c
c a t a c c a t g a g c a g c g t g c c c t g c a c g t c c a c t t c g t c c a
c c g t g c c c a t c t c c c a c c c a g c t g c g c t c a c c t c a c a c c c
t c a c c a c g c c g t g c a c c a g g g c c t c g a a g g c g a c c t g c t g
g a g c a c a t c t c g c c c a c g c t g a g t g t g a g c g g c c t g g g c g
c t c c g g a a c a c t c g g t g a t g c c c g c a c a g a t c c a t c c a c a
c c a c c t g g g c g c c a t g g g c c a c c t g c a c c a g g c c a t g g g c
a t g a g t c a c c c g c a c a c c g t g g c c c c t c a t a g c g c c a t g c
c t g c a t g c c t c a g c g a c g t g g a g t c a g a c c c g c g c g a g c t
g g a a g c c t t c g c c g a g c g c t t c a a g c a g c g g c g c a t c a a g
c t g g g g g t g a c c c a g g c g g a c g t g g g c g c g g c t c t g g c t a
a t c t c a a g a t c c c c g g c g t g g g c t c g c t g a g c c a a a g c a c
c a t c t g c a g g t t c g a g t c t c t c a c t c t c t c g c a c a a c a a c
a t g a t c g c t c t c a a g c c g g t g c t c c a g g c c t g g t t g g a g g
a g g c c g a g g c c g c c t a c c g a g a g a a g a a c a g c a a g c c a g
a g c t c t t c a a c g g c a g c g a a c g g a a g c g c a a a c g c a c g t c
c a t c g c g g c g c c g g a g a a g c g t t c a c t c g a g g c c t a t t t
c g c t a t c c a g c c a c g t c c t t c a t c t g a g a a g a t c g c g g c c
a t c g c t g a g a a a c t g g a c c t t a a a a g a a c g t g g t g a g a g
t c t g g t t c t g c a a c c a g a g a c a g a a a c a g a a a c g a a t g a a
g t a t t c g g c t g t c c a c t g a

20

30

40

【0094】

ヒト野生型POU4F3ゲノムDNA配列の非限定的な例は配列番号10である。配列番号10のエクソンは、ヌクレオチド位置1～209（エクソン1）及びヌクレオチド位置525～1497（エクソン2）である。配列番号10のイントロンは、ヌクレオチド位置210～524（イントロン1）にある。

【0095】

ヒト野生型POU4F3遺伝子（配列番号10）

50

1 c g c t g a g c a g c g c t c a c t t g g a g a g c g g c a a g c a a
 g c t a g a c a a g c c t g a t t c c a t g t c a
 61 c c c g c t g c c a c c c t g c c a g g a g c g c g a a g a t g a t
 g g c c a t g a a c t c c a a g c a g c c t t t c g
 121 g c a t g c a c c c g g t g c t g c a a g a a c c c a a a t t c t
 c c a g t c t g c a c t c t g g c t c c g a g g c c a
 181 t g c g c c g a g t c t g t c t c c c a g c c c c g c a g g t a c
 g t a g t g g a g c a t a a t t a c c g c t c t a a g
 241 g c a c a t t t t t t g a c a g g c a c t a g c t t c a t g t t t
 t t t t c a t g t c g c c c a g a a c a a t c g c c g
 301 c t g t c t g a a c c c c t c t c c t t g t c t c c c c c g c g t
 t c t c t c c c g g g c g c g c t c t c t c t c t c a t
 361 t c a t g t c t c t g a t c c a c a c g t c t g t t c c a g c a g
 a g c c g c t g c c t c c g t a t t a a t t t t t a t
 421 g a c c t g g g c t t t g a g g a g a g g c a t c t c g g t t g c
 t t g a a a a t g t g t t t t a a t c c t g t g t t g
 481 a c a g t a t t c c c t a c t g a c c g t g c t g t g c g c c t t
 c t c g c t t g c a g c t g c a g g g t a a t a t a t
 541 t t g g a a g c t t t g a t g a g a g c c t g c t g g c a c g c g
 c c g a a g c t c t g g c g g c g g t g g a t a t c g
 601 t c t c c c a c g g c a a g a a c c a t c c g t t c a a g c c c g
 a c g c c a c c t a c c a t a c c a t g a g c a g c g
 661 t g c c c t g c a c g t c c a c t t c g t c c a c c g t g c c c a
 t c t c c c a c c c a g c t g c g c t c a c c t c a c
 721 a c c c t c a c c a c g c c g t g c a c c a g g g c c t c g a a g
 g c g a c c t g c t g g a g c a c a t c t c g c c c a
 781 c g c t g a g t g t g a g c g g c c t g g g c g c t c c g g a a c
 a c t c g g t g a t g c c c g c a c a g a t c c a t c
 841 c a c a c c a c c t g g g c g c c a t g g g c c a c c t g c a c c
 a g g c c a t g g g c a t g a g t c a c c c c g c a c a
 901 c c g t g g c c c c t c a t a g c g c c a t g c c t g c a t g c c
 t c a g c g a c g t g g a g t c a g a c c c g c g c g
 961 a g c t g g a a g c c t t c g c c g a g c g c t t c a a g c a g c
 g g c g c a t c a a g c t g g g g g t g a c c c a g g
 1021 c g g a c g t g g g c g c g g c t c t g g c t a a t c t c a a g
 a t c c c c g g c g t g g g c t c g c t g a g c c a a a
 1081 g c a c c a t c t g c a g g t t c g a g t c t c t c a c t c t c
 t c g c a c a a c a a c a t g a t c g c t c t c a a g c
 1141 c g g t g c t c c a g g c c t g g t t g g a g g a g g c c g a g
 g c c g c c t a c c g a g a g a a g a a c a g c a a g c
 1201 c a g a g c t c t t c a a c g g c a g c g a a c g g a a g c g c
 a a a c g c a c g t c c a t c g c g g c g c c g g a g a
 1261 a g c g t t c a c t c g a g g c c t a t t t c g c t a t c c a g
 c c a c g t c c t t c a t c t g a g a a g a t c g c g g
 1321 c c a t c g c t g a g a a a c t g g a c c t t a a a a a g a a c
 g t g g t g a g a g t c t g g t t c t g c a a c c a g a
 1381 g a c a g a a a c a g a a a c g a a t g a a g t a t t c g g c t
 g t c c a c t g a t t g c g g c a g g g c g c a g c g t
 1441 c g g g a g c c g g g a g a g c c t a g t g c t c a t c c c t c
 c c g g g t t c g g g g g a t g g t t a t c g g g

10

20

30

40

50

【0096】

カテニンベータ1 (CTNNB1)

CTNNB1 遺伝子は、転写活性化及び接着結合の両方に関与するタンパク質であるカテニンベータ1 (β -カテニン) をコードする。CTNNB1 は、有毛細胞の発生及び分化に必要とされる。 β -カテニンは、そのエンハンサーに結合することによってATH1 を活性化する。CTNNB1 の過剰発現または安定化は、支持細胞の増殖及び有毛細胞への分化をもたらす (Shi et al. (2013) Proc Natl Acad Sci U S A. 110 (34) : 13851-13856 ; Kuo et al. (2015) J. Neurosci. 35 (30) : 10786-10798)。初期発生時のCTNNB1 ノックアウトは、有毛細胞の分化を妨げる (Shi et al. (2013) J. Neurosci. 34 (19) : 6470-6479)。CTNNB1 の過剰発現は異所性有毛細胞を誘導する。

10

【0097】

ヒトCTNNB1 遺伝子は染色体3p22上に位置し、約41キロ塩基 (kb) を含む15つのエクソンを含む (NCBIアクセッション番号NG_013302.2)。ヒトCTNNB1 遺伝子から発現する完全長野生型CTNNB1 タンパク質は、781アミノ酸の長さである。

【0098】

遺伝子の変異を検出する方法は、当技術分野で周知されている。このような技法の非限定的な例としては、リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR)、PCR、シーケンシング、サザンブロット法、及びノーザンブロット法が挙げられる。

20

【0099】

例示的なヒト野生型CTNNB1 タンパク質は、配列番号11の配列であるか、またはこれを含む。野生型POU4F3 タンパク質をコードする核酸の非限定的な例は、配列番号14であるか、またはこれを含む。当技術分野で理解され得るように、配列番号14内のコドンの少なくとも一部または全ては、非ヒト霊長類内での最適な発現を可能にするようにコドン最適化することができる。

【0100】

ヒト完全長野生型CTNNB1 タンパク質 (配列番号11)

MATQADLMELDMAMEPDRKAAVSHWQQQSYLD SG I H S G A T
TTAPSLSGKGNPEEEDVDTSQVLYEWEQGFSQSFTQE Q V A
DIDGQYAMTRAQRVRAAMFPETLDEGMQIPSTQFDAAHPT
NVQRLAEP SQMLKHAVVNLIN Y Q D D A E L A T R A I P E L T K L L
NDEDQVVVNKA AVMVHQLSKKEASRHAIMRSPQMVS A I V R
TMQNTNDVETARCTAGTLHNL SHHREGLLAIFKSGGIPAL
VKMLGSPVDSVLFYAITTLHNL L L H Q E G A K M A V R L A G G L Q
KMVALLNKTNVKFLAITTDCLQILAYGNQESKL I I L A S G G
PQALVNIMRTYTYEKL L W T T S R V L K V L S V C S S N K P A I V E A
GGMQALGLHLTDPSQRLVQNC L W T L R N L S D A A T K Q E G M E G
LLGTLVQLLGSDDINVVTCAAGILSNLT C N N Y K N K M M V C Q
VGGIEALVRTVL R A G D R E D I T E P A I C A L R H L T S R H Q E A E M
AQNAVRLHYGLPVVVKLLHPPSHWPLIKATVGLIRNLALC
PANHAPLREQGAIPRLVQLLVRAHQDTQRRTSMGGTQQQF
VEGVRMEEIVEGCTGALHILARDVHNRI VIRGLNTIPLFV
QLLYSPIENIQRVAAGVLC ELA Q D K E A A E A I E A E G A T A P L
TELLHSRNEG VATYAAAVLFRMSEDKPQDYKKRLSVELTS
SLFRTEPMAWNETADLGLDIGAQGEPLGYRQDDPSYRSFH
SGGYGQDALGMDPMMEHEMGGHHPGADYPVDGLPDLGHAQ
DLMDGLPPGDSNQLAWFD T D L

30

40

【0101】

50

マウス完全長野生型CTNNB1タンパク質（配列番号12）

MATQADLMELDMAMEPDRKAAVSHWQQQSYLD SG I H S G A T
 TTAPSLSGKGNPEEEDVDTSQVLYEWEQGFSSQSFTQE QVA
 DIDGQYAMTRAQRVRAAMFPETLDEGMQIPSTQFDAAHPT
 NVQRLAEP SQMLKHAVVN L INYQDDAE LATRAIPELT KLL
 NDEDQVVVNKAAAVMVHQLSKKEASRHAIMRSPQMVS AIVR
 TMQNTNDVETARCTAGT LHNLSHHREGLLAIFKSGGIPAL
 VKMLGSPVDSVLFYAIT T LHNLL LHQEGAKMAVRLAGGLQ
 KMVALLNKTNVKFLAITTDC LQILAYGNQESKLIILASGG
 PQALVNI MRTYT YEKLLWTT SRVLKVL SVCSSNKPAIVEA
 GGMQALGLHLTDPSQRLVQNC LWT L RNLSDAATKQEGMEG
 LLGTLVQLLGSDDIN VVTCAAGILSNLT C NNYKNKMMVCQ
 VGGIEALVRTVLRAGDREDITEPAICALRH L T SRHQEAEM
 AQNAVRLHYGLPVVVKL LHP PSHWPLIKATVGLIRNLALC
 PANHAPLREQGAIPRLVQLLVRAHQD TQRRTSMGGTQQQF
 VEGVRMEEIVEGCTGALHILARDVHNRI VIRGLNTIPLFV
 QLLYSPIENIQRVAAGVLC ELAQDKEAAEAIEAEGATAPL
 TELLHSRNEGVATYAAAVLFRMSEDKPQDYKKRLSVELTS
 SLFRTEPMAWNETADLGLDIGAQGEALGYRQDDPSYRSFH
 SGGYGQDALGMDPMMEHMGGHHPGADYPVDGLPDLGHAQ
 D LMDGLPPGDSNQLAWFD TDL

10

20

【0102】

ラット完全長野生型CTNNB1タンパク質（配列番号13）

MATQADLMELDMAMEPDRKAAVSHWQQQSYLD SG I H S G A T
 TTAPSLSGKGNPEEEDVDTSQVLYEWEQGFSSQSFTQE QVA
 DIDGQYAMTRAQRVRAAMFPETLDEGMQIPSTQFDAAHPT
 NVQRLAEP SQMLKHAVVN L INYQDDAE LATRAIPELT KLL
 NDEDQVVVNKAAAVMVHQLSKKEASRHAIMRSPQMVS AIVR
 TMQNTNDVETARCTAGT LHNLSHHREGLLAIFKSGGIPAL
 VKMLGSPVDSVLFYAIT T LHNLL LHQEGAKMAVRLAGGLQ
 KMVALLNKTNVKFLAITTDC LQILAYGNQESKLIILASGG
 PQALVNI MRTYT YEKLLWTT SRVLKVL SVCSSNKPAIVEA
 GGMQALGPHLTDPSQRLVQNC LWT L RNLSDAATKQEGMEG
 LLGTLVQLLGSDDIN VVTCAAGILSNLT C NNYKNKMMVCQ
 VGGIEALVRTVLRAGDREDITEPAICALRH L T SRHQEAEM
 AQNAVRLHYGLPVVVKL LHP PSHWPLIKATVGLIRNLALC
 PANHAPLREQGAIPRLVQLLVRAHQD TQRRTSMGGTQQQF
 VEGVRMEEIVEGCTGALHILARDVHNRI VIRGLNTIPLFV
 QLLYSPIENIQRVAAGVLC ELAQDKEAAEAIEAEGATAPL
 TELLHSRNEGVATYAAAVLFRMSEDKPQDYKKRLSVELTS
 SLFRTEPMAWNETADLGLDIGAQGEALGYRQDDPSYRSFH
 SGGYGQDALGMDPMMEHMGGHHPGADYPVDGLPDLGHAQ
 D LMDGLPPGDSNQLAWFD TDL

30

40

【0103】

ヒト野生型CTNNB1 cDNA（配列番号14）

atggc t a c t c a a g c t g a t t t g a t g g a g t t g g a c a t g g c c a
 t g g a a c c a g a c a g a a a a g c g g c t g t t a g t c a c t g g c a g c a
 a c a g t c t t a c c t g g a c t c t g g a a t c c a t t c t g g t g c c a c t
 a c c a c a g c t c c t t c t c t g a g t g g t a a a g g c a a t c c t g a g g
 a a g a g g a t g t g g a t a c c t c c c a a g t c c t g t a t g a g t g g g a

50

a c a g g g a t t t t c t c a g t c c t t c a c t c a a g a a c a a g t a g c t
g a t a t t g a t g g a c a g t a t g c a a t g a c t c g a g c t c a g a g g g
t a c g a g c t g c t a t g t t c c c t g a g a c a t t a g a t g a g g g c a t
g c a g a t c c c a t c t a c a c a g t t t g a t g c t g c t c a t c c c a c t
a a t g t c c a g c g t t t g g c t g a a c c a t c a c a g a t g c t g a a a c
a t g c a g t t g t a a a c t t g a t t a a c t a t c a a g a t g a t g c a g a
a c t t g c c a c a c g t g c a a t c c c t g a a c t g a c a a a a c t g c t a
a a t g a c g a g g a c c a g g t g g t g g t t a a t a a g g c t g c a g t t a
t g g t c c a t c a g c t t t c t a a a a a g g a a g c t t c c a g a c a c g c
t a t c a t g c g t t c t c c t c a g a t g g t g t c t g c t a t t g t a c g t
a c c a t g c a g a a t a c a a a t g a t g t a g a a a c a g c t c g t t g t a
c c g c t g g g a c c t t g c a t a a c c t t t c c c a t c a t c g t g a g g g
c t t a c t g g c c a t c t t t a a g t c t g g a g g c a t t c c t g c c c t g
g t g a a a a t g c t t g g t t c a c c a g t g g a t t c t g t g t t g t t t t
a t g c c a t t a c a a c t c t c c a c a a c c t t t t a t t a c a t c a a g a
a g g a g c t a a a a t g g c a g t g c g t t t a g c t g g t g g g c t g c a g
a a a a t g g t t g c c t t g c t c a a c a a a a c a a a t g t t a a a t t c t
t g g c t a t t a c g a c a g a c t g c c t t c a a a t t t t a g c t t a t g g
c a a c c a a g a a a g c a a g c t c a t c a t a c t g g c t a g t g g t g g a
c c c c a a g c t t t a g t a a a t a t a a t g a g g a c c t a t a c t t a c g
a a a a a c t a c t g t g g a c c a c a a g c a g a g t g c t g a a g g t g c t
a t c t g t c t g c t c t a g t a a t a a g c c g g c t a t t g t a g a a g c t
g g t g g a a t g c a a g c t t t a g g a c t t c a c c t g a c a g a t c c a a
g t c a a c g t c t t g t t c a g a a c t g t c t t t g g a c t c t c a g g a a
t c t t t c a g a t g c t g c a a c t a a a c a g g a a g g g a t g g a a g g t
c t c c t t g g g a c t c t t g t t c a g c t t c t g g g t t c a g a t g a t a
t a a a t g t g g t c a c c t g t g c a g c t g g a a t t c t t t c t a a c c t
c a c t t g c a a t a a t t a t a a g a a c a a g a t g a t g g t c t g c c a a
g t g g g t g g t a t a g a g g c t c t t g t g c g t a c t g t c c t t c g g g
c t g g t g a c a g g g a a g a c a t c a c t g a g c c t g c c a t c t g t g c
t c t t c g t c a t c t g a c c a g c c g a c a c c a a g a a g c a g a g a t g
g c c c a g a a t g c a g t t c g c c t t c a c t a t g g a c t a c c a g t t g
t g g t t a a g c t c t t a c a c c c a c c a t c c c a c t g g c c t c t g a t
a a a g g c t a c t g t t g g a t t g a t t c g a a a t c t t g c c c t t t g t
c c c g c a a a t c a t g c a c c t t t g c g t g a g c a g g g t g c c a t t c
c a c g a c t a g t t c a g t t g c t t g t t c g t g c a c a t c a g g a t a c
c c a g c g c g t a c g t c c a t g g g t g g g a c a c a g c a g c a a t t t
g t g g a g g g g t c c g c a t g g a a g a a a t a g t t g a a g g t t g t a
c c g g a g c c c t t c a c a t c c t a g c t c g g g a t g t t c a c a a c c g
a a t t g t t a t c a g a g g a c t a a a t a c c a t t c c a t t g t t t g t g
c a g c t g c t t t a t t c t c c c a t t g a a a a c a t c c a a a g a g t a g
c t g c a g g g g t c c t c t g t g a a c t t g c t c a g g a c a a g g a a g c
t g c a g a a g c t a t t g a a g c t g a g g g a g c c a c a g c t c c t c t g
a c a g a g t t a c t t c a c t c t a g g a a t g a a g g t g t g g c g a c a t
a t g c a g c t g c t g t t t t g t t c c g a a t g t c t g a g g a c a a g c c
a c a a g a t t a c a a g a a a c g g c t t t c a g t t g a g c t g a c c a g c
t c t c t c t t c a g a a c a g a g c c a a t g g c t t g g a a t g a g a c t g
c t g a t c t t g g a c t t g a t a t t g g t g c c c a g g g a g a a c c c c t
t g g a t a t c g c c a g g a t g a t c c t a g c t a t c g t t c t t t t c a c
t c t g g t g g a t a t g g c c a g g a t g c c t t g g g t a t g g a c c c c a

10

20

30

40

50

t g a t g g a a c a t g a g a t g g g t g g c c a c c a c c c t g g t g c t g a
c t a t c c a g t t g a t g g g c t g c c a g a t c t g g g g c a t g c c c a g
g a c c t c a t g g a t g g g c t g c c t c c a g g t g a c a g c a a t c a g c
t g g c c t g g t t t g a t a c t g a c c t g t a a

【0104】

ヒト野生型CTNNB1ゲノムDNA配列の非限定的な例は配列番号15である。配列番号15におけるエクソンは、ヌクレオチド位置1～220（エクソン1）、ヌクレオチド位置24571～24631（エクソン2）、ヌクレオチド位置25076～25303（エクソン3）、ヌクレオチド位置25504～25757（エクソン4）、ヌクレオチド位置25884～26122（エクソン5）、ヌクレオチド位置26210～26411（エクソン6）、ヌクレオチド位置27758～27902（エクソン7）、ヌクレオチド位置33891～33994（エクソン8）、ヌクレオチド位置34079～34417（エクソン9）、ヌクレオチド位置34689～34847（エクソン10）、ヌクレオチド位置36274～36393（エクソン11）、ヌクレオチド位置36899～37049（エクソン12）、ヌクレオチド位置37138～37259（エクソン13）、ヌクレオチド位置38566～38626（エクソン14）、及びヌクレオチド位置39684～40998（エクソン15）である。配列番号15におけるイントロンは、ヌクレオチド位置221～24570（イントロン1）、ヌクレオチド位置24632～25075（イントロン2）、ヌクレオチド位置25304～25503（イントロン3）、ヌクレオチド位置25758～24883（イントロン4）、ヌクレオチド位置26123～26209（イントロン5）、ヌクレオチド位置26412～27757（イントロン6）、ヌクレオチド位置27903～33890（イントロン7）、ヌクレオチド位置33995～34078（イントロン8）、ヌクレオチド位置34418～34688（イントロン9）、ヌクレオチド位置34848～36273（イントロン10）、ヌクレオチド位置36394～36898（イントロン11）、ヌクレオチド位置37050～37137（イントロン12）、ヌクレオチド位置37260～38565（イントロン13）、及びヌクレオチド位置38627～39683（イントロン14）である。

【0105】

ヒト野生型CTNNB1遺伝子（配列番号15）

1 a g g a t a c a g c g g c t t c t g c g c g a c t t a t a a g a g c t
c c t t g t g c g g c g c c a t t t t a a g c c t
61 c t c g g t c t g t g g c a g c a g c g t t g g c c c g g c c c c g
g g a g c g g a g a g c g a g g g g a g g c g g a g
121 a c g g a g g a a g g t c t g a g g a g c a g c t t c a g t c c c
c g c c g a g c c g c c a c c g c a g g t c g a g g a
181 c g g t c g g a c t c c c g c g g c g g g a g g a g c c t g t t c
c c c t g a g g t g c t t g g g c g c t c c t t t c c
241 t t a t c c t t c c g g g g c t g c t c c c g c t t c c t c t c g
g a g c c a a a c t t t c g t a g c a g g c g c g c g g
301 t c c g g g c g g c g g g c t g g g c g c a g c c g g g a g g c c
t g g g g t t g g g a g c g g g g a g c t c a g g t g
361 g g g g a c g g t g a g g g t g g g c c g c g c c c g g g g c g c
g g a g g g c g g c g g c c g g g c c c g g g t t c c
421 g g t c g c g c t g c c t c t c t g g g g c c c t g g g g g c a t
c g c t t g c g g g g a g g g g g c g c c g c g g g g
481 g c g c g t a c a g g a g c c c g g a t g g c a g g c g g g g t g
g g g g t g g g g g t g g g g g t c t g t g g t t t c
541 c g t c c g g g g c t c t g g c c t t g g c c g a g t t t g g g g
g a g g g a c c c g g t g c c t c g g g a t g c g c c
601 g g g c c c t g g g t g g g g g g c g g g g t g g g g a c g g g g

g g c t c c g c c t t c t c a g c t c t t g c g g c g
 661 a g t t g g g g t t c g g g c g c t g a g g c a g a g a c g c c a
 c c c t a a g t c c c a t c a g t c c t g g g g a t c
 721 g g a c c a g t g g a c t t t c t c t t a a g a t t t c c t c t t
 t c a t t t c t t a a g a a t a g a a g t g t t a t t a
 781 t t t t t t t t a a t g c c c t g g c t a t g t g a g t t t g a a
 t c g a a g c a a c t t t a a a c c t t a g a g c a a
 841 c t a a a c t c t a a g t g c a g c g g g t g c g a t g c g t c a
 g t a g g g t g a g c a c a t a a a a a a t c c a t g
 901 t c t t g c a c c t g t a t t t t a g c g t a c t a t g c a g g t
 g a g t g a a a g c a g t g g a t a a t g t a c t g g
 961 g a g t c t t a t g g a t t t a t g g t a g t g g g t a t g a g a
 c c c t g g t g a a a t a a g g g g g t g g a g g a a
 1021 g g c g a a g g t g a t g g c t t a c t g t t t c t t a c c a a
 g t g a a c t g c a g g a t t c a g c c t c t g a c t c
 1081 a g a c c g c t t c g a g a a t t t t g t t c g t a g a a a t a
 a t t t a a a t t t a t t c a a a t a g t t t g a t g g
 1141 c a g c t a a a a t t g a a t t a t a g a g c a c g t t t t c t
 t t t c a g c g g a g t g a a t t t t t t c c t t c g c t
 1201 c c a a a g c t g g c c a a a t g g a a t t c a a g c a t t g c
 a a c t t c t t t c a g t g t t t t g t c t g g a g a g
 1261 a g g a c t t t g a a c c g a g a c t t t t c g a a g t t a a g
 t t c c t a t a g c c t g c t t c t g a a t c t g c c a
 1321 a g c t t g a a a g c t t t g g c a g t t g g g t g t a t g t a
 g t t g t t g c c t t c g t t c t c t t c c c t t t t g
 1381 g a g g g a g c g t t g t c t c c t a c t t t g t a t c t t c c
 a g a c a t c t g t g g t c t t c c c c c a c c c c t
 1441 c g a g t t t g t g a g t g g t g a a t g a a g a a a g a c t a
 g g c t g c t g g t a t g c a g a g g t c g g c a a a a
 1501 g g a a a t c g a g g a g t g g t t t t a g t g a a a t g a g a
 g c t t t g t a t c a t g a a t a a t g g t g g c t t a
 1561 g g c t a g a c a t c a a c t t g a a g a g a c g g c a g c a t
 t t c c t t t c a t a a a g t c t a g g c t a a t g t t
 1621 t t t c a g a t c g c t a a g t t g t a g t t t g t c t g g a a
 t t t a g g a a g c c a t t t c a g t a t t t g t c a c
 1681 t t g g t g a a c g a a c a t t c a a t a c c t t c a g a t g t
 c t t c g t g t t g a c t t g t a t t c a t c c t a a g
 1741 a a a t a g t a a a t a t a g t c t c a a g t g t t a t t t a t
 g t t a t a c t g c t g g t t t a t t c t c t g c t t a
 1801 a a t t a t t g a c a t a a a t t t c t a c t t t g g a g g c t
 t t t c g t t t g a a c t a a g g c t g t g c g g a a t
 1861 t t a t t t t a c t t t t a t a t t t a a a t c t t t g a a a a
 a t c t c t g a t t a a a a a a a a g t a c c c t t a
 1921 a a g g t t t g a g g a t g t c c t t t c a c a c c a g a c a a
 a a t t t g g t t a a t t t g c g c c c a a t a t t c a
 1981 t t a c t t t g a c c t a a c c t t t g t t c t g a a g g c c g
 t g t a c a a g g a c a a g g c c c t g a g a t t a t t
 2041 g c a a c a g t a a c t t g a a a a a c t t t c a g a a g t c t
 a t t c t g t a g g a t t a a a g g a a t g c t g a g a
 2101 c t a t t c a a g t t t g a a g t c c t g g g g g t g g g g a a

10

20

30

40

50

```

a a a t a a a a a a c c t g t g c t a g a a a g c t t a
2 1 6 1 g t a t a g c a t g t a a c t t t a g a g t c c t g t g g a g t
c c t g a g t c t c c c a c a g a c c a g a a c a g t c
2 2 2 1 a t t t a a a a g t t t t c a g g a a a a a c c a a c t t a a a
a a a a a a t a a g g t g g c t a a t t a a a a a a a a
2 2 8 1 a t g a a g c a t t t a a c a g t g t t c a g g t t t c a g a g
t a t g g a a g a g g g g t t t t t t a a a c t g t t a
2 3 4 1 t c t g a t t a t t t c t t t t a c c a a c a t g a t a t a g a
a a a g t g t a t t t c c a g t a t t a a a a t t t a t
2 4 0 1 c a g a c t g a g c t t a c t g t t c c t g t t a a t g a c t g
g a a t a a a a a t t g g c a t a a a t g a g g g t c t
2 4 6 1 g t a t g c t t g t t t t a a t a a c a c c a c c a a a g a
t a g a a a a c g a g g a g g c a a g t t t c t c c a a
2 5 2 1 g g g t a t t t t g a a a t g t g t t a g c a a a a c t a t t g
c a g a t a c t c g t t t t t g t t a t a g g g t g a g
2 5 8 1 g t g g g a g a g g c g c a t g c t a a g t a t t g t t g a a
a c t a g g g a t g t a g a g a a t t a a a a g t t t g
2 6 4 1 a a t a t a a t t a t t t t g t a g t t a t a a g t a g c a g t
g a a a t t a a a t c t c c t g c a a t a g a c t a t a
2 7 0 1 g a a g t a t a t t t a g c c a a a t g a a a c t t c a g t g t
t a t t g a a a t g a a a t a a t a c a t c t g t c c t
2 7 6 1 g t t a c a a g a t t a t t t t t a t t t c t c t t g t g g t t
t c c t a g c t t c t g a t a a t c a a t a a t t g t a
2 8 2 1 g a t g a g t a g g t g g t a a g t t t t a a g t t t g t a c t
t t g a g c t t a g t c g g a a g c a t g c t t g a c t
2 8 8 1 g c c a a c c c g g g g c a c a a a g g a t g a a g g c t t t t
a g a a c t g g a c a a a c t t c t a a c a a a a g g t
2 9 4 1 a t t t g c a a c t c t t t t g t a g t g t g t c a t g t t g a
t t t g t g a c a t t g t t t t t g a a a a t a t g t g
3 0 0 1 t t a a c t t a g t t t t c t t g t a g c c c t c t t t t t a t
t g g a a c t g t g g t a t c t a t t g t t g a a a c t
3 0 6 1 g c t t g a c t g a g a a c a t t t t t a t a c c a t a a a a g
t a a a t a g t a a a c a t a g c c c a g g a g c g g c
3 1 2 1 t t c t g g t t t g t c c a t c g t a t g t a g c c a t t g c c
t c c t t g t a c t c t c a t t g a g a a g a t a c t g
3 1 8 1 a t t t g c a g a t t c a g t t g t c c t t c t c t a a c a g a
c t a t t t a t g t a a t a t t g c a g t t g t g a t t
3 2 4 1 g t g a t a g g t a a g t g g a c c a g t c g g t t a a a a t a
a a t a c t c a g g t t t c a c a a a a g g a a a a t a
3 3 0 1 a t a t g a t t t g t g t t g a t c t a a a t g a g t a t a g g
a g t t a a c t c c t a t a g t t t t t c a t c a c t t
3 3 6 1 a a a c t c a g g g g a a a g t t c t t t a t t t c c t c t g t
t t a c t t a a g a a t g c t g c t t t t g t g t t t c
3 4 2 1 a t g c a a g a c t g a g c t t g a c t c a g t t t g a a a c c
t a g g c t c a t c t g t t g a g g c c t g a a c c c t
3 4 8 1 g c t g t c c t t g a a g t a t g c a t a t a a t t t g c t t c
c t t c c t a a g g a a a a t a a g c t c t t g a a a
3 5 4 1 g a t a a a g t c a a t c a c a t t a g g a a c c c a t t t t t
a g g g t t t a g c c a c t t t t t t t t t t t t t t t
3 6 0 1 t t t t t a a c t c a t g g g c a t c t c t t c t g t t a a g a

```

10

20

30

40

50

g a c a t t c c c c a c t c t c c a a g t t t c c c t c
 3 6 6 1 a a g c c t g a a g c a g c a g a g t g a g t a g t g t t g g a
 g c a t g t t t t t c a t t g c a t g c t t g g g t c a t
 3 7 2 1 g t t g a g t g c c c t c c a g t g g a t a t a g t a t a a t g
 c t t g t g a t t t t t t t t t t t t t a a t t c c a a
 3 7 8 1 a c a a g t t t t a t g t g g g a t a t a t t t a g g a a t a g t
 t c t g a t g a g g g a g a a t c a a c t a a g a a a c
 3 8 4 1 c t t t g a t t t c t a a a a t a a t t a a t a t c a t t a c t
 g c t a a t t a a a a t a c a g g c t t g a g a a a a t
 3 9 0 1 g t c t t c t c a g c c a a t a t t t g c a g t a g a a a a g t
 c g g g a g g t t t t t t a a g g t c a c t t t g a g t
 3 9 6 1 a g g c a g t t c t g c t t a a a t a t a t c a t a a t g a t a
 a a c c a g a a t c t c a g t a t a g t a c t t t a g g
 4 0 2 1 a g g t a a a a g a t c a t a a t a t t c a g t t a t a t t g a
 t g a a t t a c a g c a a c t g a a a t t c t c a g a a
 4 0 8 1 a a a a a t t a a t g a a a a t g t g a a t t g t c a a t t t g
 t c t a a a a t c a t t c a c a g a g t a a a a c a t a
 4 1 4 1 a g t g c t c a a c t t g a t t a t a t t a g g a a a t a g a t
 a g a a a t a a a g g t a a a t t g a g c c a g t g t a t
 4 2 0 1 g t g a c c t a a a a t a t a a t g c c c t t a g t g a c c a t
 a g g g t t g g t c t c a t t t g t a c a t a g t g g t
 4 2 6 1 g g g c c a t g a t g a a c t g t g t t t t g c c c t t t g a a
 t t t t t c c t t a a a a a g c t t t c t c t a g g c t
 4 3 2 1 c c t a t g t t c a t g g t t t t t c t g t t a g t a a t a t t
 a t t t t c t g a a a a t c c a t g t t t c a a a t c a
 4 3 8 1 g a a t c t a a t t a g c a a c a g g a a t g a a g c t t a t t
 c t a a a t t a g t t t t t g g a a g t t a a a c g g t
 4 4 4 1 c a g c a t a t g g a a a t t t t t c a g g g t t t a g a t t t
 t t a a a a a t t t g t t t t t c a g a a t a t g t t g
 4 5 0 1 c t g g a a t g a a a a c g t t a g c g t a g g g a c g g a a a
 a t g a c a c t t a c c a g t g a t t g c t t t a c t t
 4 5 6 1 t g c c t g t g g a a t t c a g t g t a a t t t t g t g g a a a
 c a t t g g t a t a t g a t t t t t t a c t a c t t a a
 4 6 2 1 g a a a t g t a t t g c t a t a g t t a g g g t t t t t t t t t
 t t t t a a a g g c a a g a a t g c c t c a a g t g c t
 4 6 8 1 t t a t g t g a a t g a t t a t t t c a g g a t g g a t t a a a
 t a t t c c t c c a t c a a g g a c c a t a c t t g t a
 4 7 4 1 a a t c a g t g a t t t c c a a g t t g g t g c t t a g t a t t
 t a c a g c a t t t a c t g t c t a t a a g c t t c t g
 4 8 0 1 t t c t g a t t t t t t c a a g a g t t t t c t g a g a a a t g a
 g a g t a g g c t t a a a a g t t c t t t g a a a a a t
 4 8 6 1 t a t g t a c a t a c a a c t t a c t g a a a a a a a t t g c t
 a c c g g g g a c t t a a a t t t g t c t c t t g a a a t
 4 9 2 1 g g g c t a c t t g c c t t c a t t a a t g t a g c a t a c t a
 c a a t t t g a t g t t c a a g a t a t g t t a c t a a
 4 9 8 1 g a a t a a g a t c g c t t t c a g a a g c c t t a t a t a g g
 a t t g g t c t t a c t a c a t t g t a g t g g g a a t
 5 0 4 1 g g c t a c t c a a a t g t c t c c a g g g c c a g t t a g g t
 a t t g g g t a a a t g g g a c c a t g c a g a c t a t
 5 1 0 1 t a a a a a t t g a a g t g c a c a t g a a g c a g c c a g t c

10

20

30

40

50

a t a a g c a g c t c c a g c c a c t g t g t g g g a a
 5161 t a t a g t t t a t g t t g c c a g a t c a t c t g a t t t c t
 t t c c c c t a a g t g g g a a a t c c a g a t c a a t
 5221 g t a c a t c t c t t g a t t t g c a a g t g t t g g t g a a c
 a a a a t t c a t a t t t t a a g a t g c t g t a t t c
 5281 a g c a c a a a t t a a a t a c a c t t a t t t g c t g a a t a
 c t g c c a g t t t g t c c c t c t g c a g t a g t a c
 5341 c a t t t g a a g t a c a g t g t t t t c a t a a t g a t t c t
 g t g a a a t g a c t g g t t c t g t g a a t g t a c a
 5401 t a a t t t a g c a g a t a a c a t t g t t a a a t t a t t a g
 g t t t g t a t t t a t t t a g g c a c t t g g g a a a
 5461 t g c c t t g t g t c a a t t g a t t a t a g a t t a g g a g c
 t t a a a a g c a a g a t t t a t a t t a t c a a c t t
 5521 a t t t g t g a a g a c t g g g a a a c c c a c a t t t t t a a
 a g t t a g g a a t t a a g a t g g c c a g g t t c a a
 5581 g g a a a a g g g g g a g a a g t a a c t t t c t t a t t a c t
 c a a c c a t c t t a a a t a g a g t t c t t t a a g t
 5641 g t a t t t t t a a g a g g t c t c a a a a c t t a a t c t g a
 a g g g a c g t c a a a t g c t g g a c a a a t t c t g
 5701 t g t a t a c a a c t c a a g t c a g c c c c c a a t t t t a c
 t g g t c t t t a a a t c a t g t c c t t t t t a c c a
 5761 g a a g t t t g c a t t t c t a a g c t a a a c t a t t a c t g
 t t a g a c t a g a t c c a a a a c t t a a a a a c a g
 5821 t t t a g g t a a t t a a a a a t t a a t t g a a t a t a a a c
 g t t t t a c t t a a a t t a a t g g c a a a t g g c t
 5881 t t t t g g c c a a t t t a a g t t t a t g t a g g c a g t t a
 a a t c g a t t t t g g t t a a a t c t t t t g c t g c
 5941 t a a c a a g g t a t t t c c a g a t t t t g a a a a g t g g g
 g t g g c c t g g t g c c t g t a g t a c c a g c a c t
 6001 t t g g g a g g c t g g g g a g g g t g g a t c a c c t g a g g
 t c a g g a g t t c g a g a c t a g c c t g g c c g a c
 6061 g t g g t g a a t a c a a a a a t t a g c c a g g c a t g g t g
 g c a g g t g c c t g t g a t c c c a g c t g c t t g g
 6121 a a g t c t g a a g c a t g a g a a t t g c t t g a a c c t g g
 g a a g c g g a g g t t g c a g t g a g c t g a g a t c
 6181 a c g c c a c t g c a c t c c a g c t g g g g c a a c a g a g c
 g a g a c t c c a t c t c a a g a a a g a a a a g t g g
 6241 g g t g t t t a g t c t t c a a a c t c c g t g t t t a a g t g
 a c t g g a g t g a a a a t g t a a a t c a t a g g c c
 6301 g g t g t t g g t t t a a a a a g c a t c a t c t g a a a a t a
 a t g c t g t a g t c t g c a a t t a t t t t t a t t a
 6361 c g a t a c g a t g g t g t a a a a t a c a a g c a g a t c a g
 t g a a c c a t t c a t g a a a c a t t a a t c c t a a
 6421 a g g c g t c t c a c c c c a a g t c t a t c c c a c a a t c t
 c c a t g a g a c t t c g t g g a a c c a c t g t a a a
 6481 g t t t c t t g t g t a a t a t c c c a g a a g t t t c c t a c
 c t c t g g t a t c t t t t g a a c t t g t t g a a a a
 6541 g g c t t t t c c a c c c c c t c t t t a t g a t g g t t t g a
 a g a g t g t g a a c a t c t g a a t g a t g c t g g g
 6601 g t g a a a c t g c t t c a t a a c a c t t c c a t t t t t c t c

10

20

30

40

50

```

c c c t a t t t   a t t t c c a t a t   t t t t a t t t t t
6 6 6 1   t c a c t a a t a t   c c c c a c g g t t   t t a c t t c t g t   t t
t a g t a a t t   c a c a t g t t g c   t g g a c t a a t t
6 7 2 1   c t t t t t a a c t   g a c t t g t a a c   a g a t a t g t t a   a a
c c g t t t t a a   a a c t t g g g g g   g t a t t t t t a a
6 7 8 1   c c t a c t t t t a a   g t t a g t t c a a   g t t a a t c a g t   c t
a c a t g g c a   t a t a a a c c t t   a t g a t t a a t a
6 8 4 1   a a t c t t a a a t   g c t g g t a g c t   g a g t t g g a a g   c c
a a a g a c g t   a c a a a a a a g c   t g a a g t g t t a
6 9 0 1   g g t t t t a g t g t   g a t a a g c t t c   t c t t a c t a a c   a g
g g t t t t g t   a a t a g c a g a a   a t a g a t a t a t
6 9 6 1   g c a t a t a t a t   g t g c a t a t a t   a t a g c a t a c c   t t
a t t g g a t g   t c c a t a t a a a   a a t g t g t a a g
7 0 2 1   a a g t t a a a t t   t a c t g c a a a a   t t t c t t g g g a   g t
g c a a t t t g   a a g a t g a t c t   t a a g t g g t g a
7 0 8 1   t a g t a g t t t g   c t a c a c t g g g   g g a t a g t t g t   t g
c a a a c t g c   t c c t a a t t t t   c c t t t a c t g t
7 1 4 1   g a a g t a a a c t   g a a c a g c t g t   a a t a g g g a t t   a g
g a a c t g t a   c t c c c t c t c t   c t c t t t t t t a
7 2 0 1   a g t a t a a t t a   a g t g g t t t t g   g g g t a a g g g t   g t
a g g g a g t g   a g t g t c t t t g   a a g t t t t g c a
7 2 6 1   t a t a c t a g a t   g a a t g c c a c a   t g t a t a a g g g   a g
g a a c a a g g   g a t t c t t g g a   a a t a t t t t t c
7 3 2 1   a a t c c a a g t a   a c t t t g g a g g   c t t c c a a g t g   g a
g t t c a t t c   c c c t g t g t a g   g a a a g t g c t g
7 3 8 1   g g g t a g a c c c   t t a a a t t c c t   t t c t g a g c c a   t t
g a a a g a a t   g t c c t c a a a c   t t c g c t t a t a
7 4 4 1   c t t t a t a g t t   c a t t t a g a t a   c a a a a g t t a c   a a
a c t g a a t g   c t a t t t t a g g a   a a c g t a a t a c
7 5 0 1   a c t g a c a t a c   c g c t c t t t a a   a t a g a t t a t a   a a
t t t a g t a t   a t c a a t t t t c   t g g c a t t t t g
7 5 6 1   c t g a a t t t t t a   t t g t t t a g t t   t t c a a g c c c a   a c
t a t c t t g t   t a c t t t t g t a t   a t c g t a g t t g
7 6 2 1   t c c c c c g t t g   a t c a c t g t t t   c c t g c t t a a t   t g
t g c t g t c g   t t t t t c c t g g   g t c c t g a t t c
7 6 8 1   a g a g t g t c a g   c a t t c t g t t c   c c c a t a g a a t   a a
g a a g a g g c   t a g a a a g t t t   a c a g a t g a g a
7 7 4 1   t a t c t a g g a a   t g c c a g a a g a   t c a g g g g t c a   c c
g t t g a g g c   a g a g t a a t t a   a t t a t g g t t a
7 8 0 1   a a a t g g t g t t   g c t g a t a a g t   g g g t g c t g g g   a a
a t a a t t a a   a a t t t g a t t t   t t t a g a a g a a
7 8 6 1   t a c t t c t c a t   g c t t g a a g a g   c g c c c t c a t t   a t
a t g c t a a a   g g g c c t c a g g   t t t t t c c t t a
7 9 2 1   t t g c c a t t a t   g c t g c a g a t t   c t a t t a c a t t   t g
t c t g a a a a   g a t c t a a g a c   a g a a g g g c t g
7 9 8 1   t t t a a t a c c t   t c c c t t t t c t   c c t g a a c t t c   c c
c t c t c c t c   t c c c c c a t c a   g g a g c t a a g t
8 0 4 1   a g g a a c c c c t   t c a c c t t g t t   a c c a t c a g a t   t t
c a t c a a t g   g t c t g t c t t t   a c a a t g a a g g
8 1 0 1   a a g t a g t a c t   g c a t t c t g g g   c a g a g g c c a g   t c

```

10

20

30

40

50

c t g a g g c a t g c c t t t t c a a g g a c a t t g t
 8161 t a c t t t a g t t a c a c t g g c t c t t c t g t t t t a a c
 t c t t a t c c c c a g a c t c t a a t c c t g t t g
 8221 c t t t t t t t g g t c c c c a t c t c c c a c c t t t c a t c
 a t c t g a a a t c c a t t c a t t g t a a c t t c t g
 8281 g a a c t c a g t c g t t a g a a a a t c c t t t a t a t t c t
 c a a t c t t g t g a a t g t t c c t t t c t t t c t t
 8341 a t t c c a g c t g t a a c c t a g c c t t c t c c c c a a g a
 a t g c t a c t t c c c t t g c a g c t c t c t c a a g
 8401 t g g t g a a t t t t t c c c t t c t t g c a c a c c t t a t a 10
 a c a c t g a a c t a g g a g g t g t g t g g a c t a a
 8461 a t g t c t g c t t t t g t t c c t t a t t g t c a c t t c t t
 g a c c t t t a t t t t c c a a a a c t t c a a g c t t
 8521 t g a c t t t c a t g t g a t c a a a t t a t a c c a c c c a c
 t g c c t g t c t t t a t t t t c a a g c a c c t g c a a
 8581 a c c t t c c t g g g t c a t t c a c a t c c t t c t t t g t t
 c a c t t c a t t a g c t c t t g g c t c a t t g t c a
 8641 c t g t c t c t t a t t t c t g t c a t a a t t c t t g g t g a
 c a t c a g t a t c t a t g t a g a g c a a t a c t a g
 8701 t g a a g a t g t g g t c t g g t a a c t g t t a c c t g t a t 20
 g a a t t a a g a t a a g g a g t t a t g c c a g a a t
 8761 a t a a g t c a c c t g t g t c a c t a a g t t t a c t g t t t
 a g c t t a c t t t t t t g t a g c a a g a t t t t g
 8821 a t g a a g g a c g c a a t a t g t t g a t t t a c a g t c t g
 g t a c a a a t t t t g a t g t a g a a g a t g c t t c
 8881 c a a t a t c c t g g t c t c t t a g t t c c t t g a t t t c t
 t c t c c a g t g a t c t t a t t t t c t a c c c t a a
 8941 c t c a a c t a c a t a t t c c c a t t g t c a t a t c c t a g
 a a t a t t t t t g t c t t t t a t c t g t a a c t c t g
 9001 c t c t c t t c c c c c a a t c t c a t t t c a a g c a t c c c 30
 a c t t t c t a a t t c c t c t a g t a a a t a c g t c
 9061 a g t t c c a a c a g c c c a t c a a t c c c a t t g g g a c c
 t a c a g t t t a t c t a t c c a a g c t t t t c c c t
 9121 g t t c c t c a c c c t c a c t t c t a t a c a g c t g a a g t
 t t c a t a c t g a a t t a t a a t c a c t t t c t c g
 9181 t a t a c a c g t t t a a c a a t c t t g t c c c t c c c t g g
 c t t c a t g c c c a g t g a t c t c t t g t a t c t a
 9241 t g a c c a t g t c c t t t a t c t t c t c c t c t g t c a c t
 g g a t g a a c t g t a g c c t t c c a a g a t a a g g
 9301 c c a c t c a g t t c a t t t g t a c a g c a g a t t c c a t c 40
 c c c t c t t g c t c t c a a g a a t a t t a c t g t g
 9361 g t a t c t c t c t t t t c t t g t c t c t a c t g g c t c t t
 t c c a t g a g c a a a c a t g g t a t t a t c c c a t
 9421 t a c a a a a a a a a t t t t t t c t c c g t c t c t c c t t c
 c a c t c a c c a c c t c a g t c t c t g c t t c t c t
 9481 t t c c c g c a a a a t a a c c t t g a a a a t t g c t t t a
 t g t a c t c c c g t t t t c t t t t g a a c c c c t g
 9541 c c a g t g a c c a c c a c g t t a t a a a t t t g t a g t t g
 t c a t c t c a c t t a a t c t g t t a g t a g t a t t
 9601 t g g c a c c a t t g c t a c a g t t g c t t g a a a t g c c t 50

t t t c a t t g g t t t c c a g g c c a c c a t g t c t
 9661 g t t a g c a g c t t t t c c t c t t a c t t c a c t a g c a t
 t t c c t t c t t t g t t t t t t t c t g t t a t c t t t
 9721 c t g a c c t c t g t t g g a g t g g c t g a a g g t t t a g t
 c c t t g a a t c t t t t t t t t g t t g t g c a t a t t
 9781 t a c t c c a g t a t c a t a g c t t t a t a c a g a t g g t a
 t t t a c a t c t g t t t g c t a a c g a t t t c c a a
 9841 a t t g g t a t c c t t a a a c t g g t a t c c a g c t a t t t
 t t t g g t c a g c a t t t t t g g a t g t c t a a g a a
 9901 g c t t c t c a a a c t a a a c t g a c c t c c c g g t t t t c
 c c c a a a g c t g c a t c t t a g t c t t t t c c g a
 9961 a a t g c a a t t c t g t c t t t c c a g t t a c c t a g c t t
 a a a a g c t t g c a g t t c t t g a c t c a t c t t t
 10021 c t c t c a t a c c a c g t a t c t g a a t t c t c t c t g c
 a a a a a a t t g t c t g t t c t c c c t t c a g a a t a
 10081 a a g t c a c g t g t c a t t t t a t g a t g g g g a t a c a
 t t c a g a a a t g c g t c a t t a g g a g a t a a t c a
 10141 t g g t t g t g t g a a c a t c a g a g t a t a c a t a g a c
 a a a c c t a g a t g g t a t a g c c t a c t a c a c a t
 10201 c t a g g c t a t a t g g t g t g g c c a a t t a c t a t g a
 t g a a t a c t g t a g g t a a t t g t a a c a t a a a g
 10261 g t a g g t a t t t t t a t c t a a a c g t a t t g a a a c a
 t a g a a a a a g t a c a g t a a a a a a t a t g g t a t
 10321 c a a a a a t a a a a a a a t g g t a c a a c t g t a t a a g g
 c a g t t g t g a t g a a t g g a g c t t g c a g g a t a
 10381 t g t t g c t c t g g g t g a g t c a g c g a g t g a c g a t
 t g a g g g a a c g t g a a a g a t g t g g g a c a t c a
 10441 c t g t a c a c t a c t g t a g a c t t t a t a a a c a c t g
 t a c a c t t g g g c t a c a c t a c a t t t t t t g t a a
 10501 g g t t t t a a a a g a c t t t t t t c t a t a a t a a a c c
 t t a a a t t a c t g t c a c t t t t t t a c t t t t a t g
 10561 a a t t c t t a a t t t t t t a a a c g t t t t c a c t c t t
 g t a a t a a c a c g t a g c t t a a a a c a t a c a t t
 10621 g t a c a g c t g t a c a a a a a t t t t c t t t a t a t c t
 t t a t a a a g c t t t t t t a t a t t t t t a a a a t t a
 10681 c t t t t t t a c c t t t t a g c t t t t t t g t t g a a a a a
 c t a a g a c a t g g g c c a g g c g c g g t g g c t c a
 10741 c g c c t g t a a t c c c a g c a c t t t g g g g a g g c t g a
 g g c a g g c g g a t c a c g a g g t c a g g a g a t a a
 10801 g a g a c c a t c c t g g c t a a c a t g g t g a a a c c c c
 g t c t c t a c t a a a a a t a c a a a a a a t t a g c c
 10861 g g g c g t g g t g g c g g g c a c c t g t a g t c c g a g c
 t a c t t g g g a g g c t g a g g c a g g a g a a t g g c
 10921 g t g a a c c c a g g a g g c g g a g t t t g c a g t g a g c
 c g a g a t a g c g c c a c t g c a c t c c a g t c t g g
 10981 g c g a c a g a g c g g a a a c t c c g t c t c a a a a a a a
 a a c a a a c a a a a a a c t a a g a c a t g a a c a c a
 11041 t t a g c c t a g g c c t a c a g a g g g t c a g g a t c a t
 c a g t a t c a c t g t a t t t t c c a t c t c c a c a t c
 11101 t t g t c c t t c t g g a a t g t c t t c a g a g g c a g t a

10

20

30

40

50

```

a a c a t a a a t   g g a g c t g c c a   c c t c c t g t g a
11161   t a a c a g t g c c   t t c t g g a a t a   c c t c t t g a a g   g
a c c t a c c t g   t g g c t g t t t t   a t a g t t a a c t
11221   t t t t t t t t t t   a a g a a g t a a c   a g a a g g a g t a   c
a c t c t a a t g   a t a a a a a g t a   t a g t a a g t a c
11281   a t a a a c c t g t   a a c a a t c a t t   a t c a t t a t c a   a
g t g t c a t g t   a c t g g a c a t a   a c t g t a t a t g
11341   c t a t a c t t t t t   t t t t t t t g a g   a t g g c a t c t c   a
c t c t g t c a c   c c a g g c t g g a   g t g c a g t g g t
11401   g c g a g g a t a g   c t c a c t g t a a   c c t c a g a c t c   c
t g g g c t c a a   g t g a t c c t c c   t a c c t c a g c c
11461   t c c c a a g t a g   c t g g g a c t a c   a c c a g g c a c c   c
c a c c a t g c c   t g g c t a a t t a   a a a a a a a t t t
11521   t t t t g t a g a g a   c a g g g t c t c a   c t c t g t t g c c   a
g g g c t g g c c   t t g a a t t c c t   g g c a t c a a g t
11581   a a t c c t c c c a   c t t t g g c c t c   a c a a a g t g c g   a
g g a t t a c a g   g t a a g a g c c a   c c a t g t c t g g
11641   c c c a c t g t a c   t t t t a t a c a a   c t g a a g c a c a   g
t a a a c c t a c   t g t g g t t t c g   t t t a c a c c a g
11701   c a t c a c c a c a   a a c a c c a t g a   g t a g a a c a t t   g
t g c t g c g a c   g t t a a c g a t g   g c t a c a a c a t
11761   c a c t a g g t g a   t a g g a a t t t t   t c a g c t c c a t   t
a t a a t c t t a   t g a g a c c a c t   g t t g t a t g t g
11821   c a g t t c a t c a   t c c a c t g a a a   t g t c c t t a t g   t
g a t g c a t g t   c t t c a t a t c c   a a a a a t a t t a
11881   a t c a t t t t c t c   a c t g a a g c c a   t g c c a t g c c a   t
g c c a t c t t t   t g c c t g t a t t   a t t a t t t t t c
11941   a g c t t t t a t t   t t a g a t t c a g   g g t g t a c a t g   t
g c a g g t t t g   t t a g a a a g a g   t a t a t c g t a t
12001   g a t g c t g a a g   t t t g g g a t a c   a g t t g a a c c a   g
t c a c c c a g g   t a g t g a g c a t   a g t a c t c a a t
12061   a g a t a a c g t t   c t a a c a t t a c   t c c t c c t t c c   c
t c c c t g t t c   t t g t c t c t g t   c t a t t g t a t c
12121   t t t a t g t c c a   t g t g t a c c a a   a t g t t t a g c t   c
a t t c t t g t g   a g a a c a t g t g   g c a t t t g a t t
12181   t t g t t t c t g t   g t t a a t t t g c   t t a c a a t a a a   t
a g t c t c c a g   c t g c a t c c a c   a t t g c t a c a a
12241   a g g a c a t g a t   t t t g t t c t t t   t t t a t a g g c t   g
c a t c a t a t t   c c a t g g t g t a   t a g g t a c c a c
12301   a t t t t c t t g a   t c c a g t c t a c   c g t t c a t g g g   c
a t t t g g g t t   g a t t g t a t c t   t t g c t a t t a t
12361   g g a t g g c t t t   t g c c t a t a t t   a t t g g a a a g g   c
c t t c t a a c t   g g t g t c c c t g   c t t a c a c c g t
12421   t t t c c c c c t t   a a a t g t g t t t   t c a a c a t g g t   a
g c c a g a g t a   a c c c t t t t t a   t a a c a a t a a a
12481   t c g t g t a a c t   t t t t t g t t c a   g a a a c t t a c a   g
g g c t t a c c a   t t t c a t t c a g   t a a a a g c t c a
12541   a g c t c c t g t a   t a g t c a g a c c   a t a t c c t t c a   t
c a c c t g t t a   c t t t t c t c c t   c t g a c t c t t c
12601   a g c c t t t t t g   t t t t t c c t c a   a a c t g a t g a a   g

```

10

20

30

40

50

```

c c t t c a t g g   c t g a t g t c a g   a t g t t t t g c c
1 2 6 6 1   c a t t g a g a t c   t t c c t t g t t g   a c t c a g t t g c   a
c t t g g t c a t   a t g a t t t t c a   t t t a t t t g g g
1 2 7 2 1   g t a t c t a a t c   a t a a t c t g a a   a g t t g g c t a c   t
t a t t t t t t a c   c c c t t t g a g g   g t c c t t g c c c
1 2 7 8 1   t g t t t t t g t a   t c c c t g a t a g   c g g g a c a g c c   a
g a t a t c t g g   a a c t t a c a g g   t g t t c a a t a a
1 2 8 4 1   a g t t t t g t t g   a a t g a a t a t t   c t g g a a t c a c   c
c a a c c t t t t   t t t t c c c c t c   c a c t t a t t t t
1 2 9 0 1   t c t t c t c c c t   t t c a c g g c c t   g a a a g a t g t c   c
t a t g t a t a t   g g t t c c a c t t   a t c a c t c t c a
1 2 9 6 1   t c c c a g t t t g   t g a t a t a c t a   t t c c a t t a t a   t
t a c t a t t a t   t a a t a c a a t t   c c a t t g a a c t
1 3 0 2 1   t g c t c t t g c t   g a c t t c a c c a   c t g g a c c t a c   a
t g t t g g c c a   a a t g g a t a c t   t t a t a a t t t t
1 3 0 8 1   a g t c t t g a c c   c c t g c c t t t g   g c a c a t t t t c t   t
a c c t c t a g c   a c a g c a c t g t   c c a g t a a t c c
1 3 1 4 1   a c a c t t t c t g   a g a c a g t g g a   a a t g t t c a g t   a
t c t g t g c t g   t t c a g t t g g t   a g c a a c c a g c
1 3 2 0 1   t a c c c a t g c c   t a t t a a a c a t   t t g a a a t g t g   g
c t g t g t g a c   t a g t g g c a a t   t a t g t t g g a g
1 3 2 6 1   a g t a c a g t t t   t a g a a a c t c c   t g t t t t t c t t   a
c a t g g c a c t   a c a t t t a g t a   t c a c a a t c t a
1 3 3 2 1   a t t g t g c a a g   c c a g a t a g g t   a g g a g t c a t c   t
t t a t t c c t g   t t a t t t a a t t   t t t c t c a t c t
1 3 3 8 1   a c t a t a t c c a   g t t c a t c a c a   t c a a c a g c g c   c
t g t t g t t t c   t a c c t c c t a a   a t a t t t c t t t
1 3 4 4 1   a g t c t a a c t a   c t a c t t g t c c   c t a g t g c c a c   c
a c c a t c t a t   c a g c t g g a a t   a t t g c t a t a g
1 3 5 0 1   c t g c c t t a c a   g g t t t c c c t t   c t t t c c t g t t   c
t c t t c t a g t   t t t t t g a a t t   t t a g t c a g c a
1 3 5 6 1   c g a g a t t t t a   a a a a c t c a a a   t a a g a t t g t g   t
t a t t c a c c t   g c t t a a a a c c   t t t c a t g a c t
1 3 6 2 1   t t c a g t g t c a   c g t a g a a c a g   a a a a c a c t t t   t
c t t a c c a a a   g g c t a g a g a g   c t c t a c g t g a
1 3 6 8 1   t c t g g c t a t t   t t t a a c g t t t   c a t t g c a c t c   a
c c c t t t t t c c   t c t a t a a t c a   a a c t a c t c t g
1 3 7 4 1   a t c t c a a g g g   t t a g t t c t t g   a a a g a t g a t c   a
t g t t c t t t a   a t g a c t t t a g   g t t t t t g t g t
1 3 8 0 1   g t t a t t t t t c t   a t t t c t g g g a   t g t t t a t t c t   c
t g t t c c t t a   c a t g c t g g c c   c t t t t g c a t c
1 3 8 6 1   c t t c t t c a g g   t c t c a g c t t a   c a t g t t a c c t   t
c a a g a a g c c   t t t g a c c a c t   c t a a g t g g g c
1 3 9 2 1   c c t t c c t t c c   a c t t c t g c t g   t g t a a t c c c a   c
t c c c t t c t c   c c a c t t g t t a   a t t a g t t a c a
1 3 9 8 1   t a c t t t t t t g   t a a t t g t t t a   t t t g g t t g c t   g
t c t c c c t c t   c a a g a a t g c a   g g g a c c a t g t
1 4 0 4 1   c t g c a t t c t g   c a g t a a t c a c   t a c t g c a c a c   c
c a g a a t c t a   t t a c a g a t c c   t g g c a t g t a g
1 4 1 0 1   c t g a t g c a t a   a a t a t t t g t t   g a a t g a a a g t   c

```

10

20

30

40

50

t g t a c a t t g t a t t t t a t g c t a t t g g t a t t g
 1 4 1 6 1 c t a t g a c c t g a a a c t a a a a g g a g t t g t g g a a
 a a g a t t t c t t a t g g a a c a g a a a t a t c c c t
 1 4 2 2 1 t t t g a t t a a t a t c a c a a t c t c g t a a a t t g a g
 a a a a c a a a a a a a t a t a t a c t a c t g g a g c a
 1 4 2 8 1 t t c a t g t a t a g t t g g a g a t t a t g a c t c a t t t
 a t t g g t g t g t t t t t g g a c t c a g a a c a a a g
 1 4 3 4 1 a t g a g g g a a t a t t c c t t a a a g c t c t g t a t t g
 a a a t a a c g a a a a g c a g t c a c a t t t t t a a t a
 1 4 4 0 1 a t a g a a g c t t c c t a g c t t a c t c t t t c t g t a a
 t c t t c t t t t c c t a a a t g t a a g a g a g c c t c
 1 4 4 6 1 a t a a t t a t g a g g c t t a t t a c t a g a g t a a g g c
 t g t c a a a g g c a g c a a a a t g t c t t t c t g t t
 1 4 5 2 1 t g g a a g a a t a a c a t a a a c t t g a c a t g t a t g g
 t g g g g g a c a g a a g g t t t c a a a a g t t t a a g
 1 4 5 8 1 a a t c t g t g t t g t c t t a a c a a a t a g a t g c t t c
 t c a a g g a g c t t a c g c t a g t g g t t a c t c t g
 1 4 6 4 1 t c c a g t c a g g g t t t t t t c t t c t t t a a c t t g g
 g t t c a t t t c c t g a t g g c a c a c a t g a a g t t
 1 4 7 0 1 t g g a t c a t a t g g t t t g a c t t t a g c t a t g g t c
 c t t a g c t a t g g g g a g c a g c a t c a g c g a c c
 1 4 7 6 1 t g t g a c a t g t a a a t t a a a a a t a c a a t g c c a g
 g g c c c t t c c c c a g c c c c t c t g a t a g a g a a
 1 4 8 2 1 c c t c t t g g c c a t c t g t a t t t t t a g a t g t t c c
 a g g t t a g t c t g a t t a a c a c c c t t g g t t a a
 1 4 8 8 1 g a a c c a t t g g g a g g a t c t g a t t g c c a g t t t a
 a g g g g a c c t t c a a g c c t g t a g g t c t t t a t
 1 4 9 4 1 a g t t a a a a a a a a a a a a a g a t t t t a a a a a t c a
 t g c a t a t g t t g t g g c t g a a t t c t g g t t t a
 1 5 0 0 1 g c a c a t a c t g c t t t t a a t g g c c t g a a a t g t t
 t t t c c c a a a t a a a t t g t c t t g t t a t a g c t
 1 5 0 6 1 t t c a t g t g t g a t t t g g t c c a g c t t c t t g t t t
 t g a a g a t a c t t a c g g g g g g g a a c a c t t t g
 1 5 1 2 1 t g a t t t t c t c t t a g t a a c a t a t t a a c c c a c t t
 a a a a a c c c t t t c t a t t a c a g g t c t t c a c a
 1 5 1 8 1 t t t a g g c t t a a t g t g c t t a a t t c a a a t g t a a
 a a a t a c a c c t g c c t t t g t t c t c a g t g a a a
 1 5 2 4 1 g t a t g t a a t a a a t a a a t g a g g g g t t g g c a a a
 c t a c t g c c c a c c a t c t g t t t t t t t a t g g c
 1 5 3 0 1 c t a t g a a c t a a g a a t c g t t t t g g a t a g c t a a
 a a a a a a a a a t c a a a a g g a t a a t t a t t t t g
 1 5 3 6 1 t g a c g t g a a a a t t a t a t g a a a t t c a a a t t t c
 a g t t t c t g t g a a t g a a g t t t t a a t g g a a c
 1 5 4 2 1 a c a g c c a t c c a t g c t t a t g t a a g t g t g c a t a
 t t c t c t g g c t g t t t t c a c t g c a a t a g c a g
 1 5 4 8 1 a g t t g a g t a g t t g t g a c a a a g a g t t t a t g g c
 c c a c a a a a c c t a a a a t a t t t a c t t t c t g a
 1 5 5 4 1 t g c t t t t a c a g a a a a a g t t t c c t g a a c c t t a t
 t c t a g c t a t a t g t t g t t c a t a a a t g a a t c
 1 5 6 0 1 t t t c g t g g t t c t g a a g g c a t t t a a g a a t c t c

10

20

30

40

50

```

t t a g g t t a t   a a a t t g g c t g   g g c g c a g t g g
15661  c t c a c g c c t g   t a a t c c c a g c   a c t t t g g g a g   g
c c g a g g c t g   g t g g a t c a c g   a g g g c a g g a g
15721  t t c a a g a t c a   g c c t a g c c a a   g a t g g t g a a a   c
c c t g t c t c c   a t t a a a a a a a   a a a a a a a a a a
15781  a a a a a a a a t a   g c t g g g g t t g   g t g g t g g g c a   g
t a a t c c c a g   c t a c t c g g g a   g g c t g a g g c a
15841  g a g a a t t g c t   t a a a c c c a g g   a g g c g g a g g a   t
g c a g t g a g c   c a a g a t c g c g   c c a c t g c a c t
15901  c c a g c c t g g g   c a a c a g a g t g   a a a c a c c a t c   t
c a a a a a a a a   a a a a a a a a a a   a a a a c a c t c t
15961  t a g g t t a t a a   a t a a t t g t t g   t t a g c t c t c c   a
a g c c t c c a t   a t t a c a t t t t   g t g t g t t c t c
16021  c t g t t c a c a t   t t t g a g c a t t   t t a t t t t t t a   t
t a g c a c a t t   c a g t t c a t c a   g g t a t t t a a g
16081  a g c t t a a t a t   a t g c c a a a g c   a t a t a t t a a g   c
g a g a a g c t g   t t t c t a a a t g   t a c t g t c t c a
16141  g c c c t c a c a g   a g t t c a c t t c   a t t a g g c t c t   t
t a a a a t t t c   t t t c t t t a a a   a g g t c a g c g t
16201  g c t g g t a t a g   t g g g g a a g g g   a a a c t c t t a c   a
a c a c g t c g a   g t a g a g g a a g   g t t a t c a t t a
16261  t g g g a t a t a a   t t t g g a a g t c   a t t g a g t a c c   t
g c c a t t a a t   t c t g c c t g t a   g t c t g a a t g t
16321  a g a g a t t a a c   a t g t a g a a a c   t t t t t t g a a a   t
a a a a t c t t c   a a t t t c t t t g   g c a t a t c t a g
16381  t a c t g t c t a g   c t a g g c a t a t   a g t c a a a g t a   t
g g t g t a t a t   t t c a a g t a t t   a a a a g t t t t t
16441  t t g g g c t g t a   g t c a c t g t t g   a a a g g a t a t a   g
t t c t t t a c t   a t t a c a t g t g   a t a c c t t t a t
16501  a t a a a a t t g g   c t a a c c c c t g   t c t t t c a t t t   a
t c t g c a a c a   c t g a c t g t t a   c c a g t t g t c t
16561  c t a a c t t t g g   t a t g g g g g g t   g g a a a t a t g a   t
t a g a t t g a a   a g g g t a c a t g   a c t g a g c c a c
16621  a a g c a g a c c t   g g a t t t g a a t   t t t a a c t g a a   c
g g t t t a t t a   g c t a t t c t t a   c a t t a a t a c t
16681  g c t a a t c a g t   t t t c t t g t g a   t a t g a g g a a t   g
a t g t c t t c t   t t a t g a g g t t   g c t a g g a a g a
16741  t t c a a t g a g a   t a a c a t a c t a   g g c t c a g a a c   t
g a a g t t g c t   a g g a a t t t a a   t t a t g c t a c c
16801  t t g t t a a a g t   a t g t c a a a g g   c a g a a t t c a g   t
g t t t a g c t g   a t a c c a c a a g   g c a g t a t c c t
16861  a a a a t t a t g c   t g t a a a a g a t   a t a a a g a t g c   t
g t a a g t g a c   t c a g a a a c c t   a g t g a c t t t g
16921  t a a t g c a g t t   g a t t c t t a g a   a t a c t g t c a c   t
t t a a c a g a a   t a g g a g c t a g   g a a t g a a g a a
16981  a t a g t t a t t a   a a t t a c t a a a   a t a g a a a a t t   t
a t t g a c a c a   t g t a a a a g t g a   c a t t t t g c t t a
17041  a a t a t t g a a a   a a t t t g t a g t   a c t a t t t c c t   t
g c t t t a g a a   a a c a t t g g t t   a c c a c t t t t t
17101  t t a t t t a t a g   c a g t t t g t t t   t t g c c t t g a g   g

```

10

20

30

40

50

c a a g a t g g t	t g a c t g a g t a	g t t g c c a c a t	
17161 t t c t t t t g t a	c a a a g t c c a t	t t c a t a g g c c	a
t c t a g c t t t	t a t g c t t a g a	a a c a t t t c c t	
17221 t a a c g t t a t a	t t t c a g t a t t	t g g c t a a c c t	a
t a t a g g g t t	a a a t t a t a t a	g g c t a a c t t c	
17281 t c g g a c a g a t	a t t t c t a a t a	a t t t a t g t a t	t
t g g t t c t g c	a a a t g t a t g c	a a a a a t a t a t	
17341 g t a c a a a g g t	a t g c a g a t g c	c t t g c a t a c t	t
g a t a t a t g t	t a a a t t t t t t	t t a a t g t a g a	
17401 c c t t t t t c g t	t c t c t t t a a t	g a c t a t a t g g	t
a t t c c a c c a	t c c c c c g c t c	a c c t g g a c a a	
17461 c t a c a g t a a c	c t c c t a a a t g	g t g t t t c t a c	t
t t g c t a t t g	c c c c t t a t t g	t c t t t t t t c c	
17521 c c t t t a t a g c	t g c t g g a g t g	a a t t t t a g a a	a
g c c t a a g t c	a t a c a t c a c a	t t g c t t c a t g	
17581 g g c a t c c c a g	t a c a c t t t g g	a t t t t a t t t t	a
c a t c c t t a c	t g a t c t g a t t	c t c a t c t c t g	
17641 t c t c t t c a t g	g t t c t c t g c c	t t c t a g t t a c	a
c t g g t g a c c	t t t c a a a a c c	t t t a c c a c a t	
17701 t g a g t t c a t t	c c t t a c t t t t	c a c t c t t t c t	c
t g c c t g g a g	t g t t c t g c c c	c a t c t t t a c g	
17761 t g g c c a g c t g	c t c c t c c t c t	g a t g a a a t g t	c
t c t t c c t c a	c a g g c c t t c c	c t g a c c a c c c	
17821 a c t a g a g t a g	c a c a t c t t c t	a c c t c a t a a a	c
t t g t t t a t t	a g t a t t t c t t	a c t c t a a a t t	
17881 t t c t t t t a a a	t t g c t t a a t t	c c c t a a c a g t	a
g a a t a t a a g	c t t c a c t g t a	t g t a t g a t c t	
17941 t g t t g a c t c t	c t t a c t c a t t	g t t a t t g t a a	t
a c c a g t a a c	a a a g g g t g t t	t a a a a t t t g t	
18001 t c a g t g g g t g	a a t a t a t g t t	c c a t t t a a t g	g
a t a a a t t a t	t t t t t a t t c a	g t c t c c t g t t	
18061 g a t g g a c a t t	t g a a t a a t t t	c c a t c t t t t t	c
t c t a t g a a t	g c c t c a c t t g	g c a t g c t t c t	
18121 g a c a g t a t t g	c c a c a g a a t a	c a t t t c t g t t	a
t a a a a a t t g	a a t t t t t a a g	t c a a a g g g t a	
18181 g t t a c a c t t t	a a t g g a t a g t	g g c a g c t t a c	t
a t c a a a a g t	t t c t g c t a g t	t t c a c c a t a t	
18241 c c t t a t t a g c	a g t a g a t a t t	a t c a a t c t t t	t
c a a t c t t t g	c c a a t c t g a t	a a g c a a a a a g	
18301 t a a a t g g g t t	t a a a c a t c c t	t t g t a t a t a t	t
c a t t g c t c a	c t t t a t g t t t	t t c c t t t g a a	
18361 a t g t t a t t t c	t t g t t c t t t c	c c t g c a g t a t	g
a t t c t t t c t	t t t t t t g a c t	t g t t c c c a g t	
18421 t t t t t g t g t a	c t a t g g a t a t	t a g c c t t t a a	t
t a t g t t a c g	g a t g t t c t a g	t a t g t t a t t t	
18481 t t t g a a t t a c	t t c a a a t g t g	a t t t g t t g c t	c
a g a t t t t a a	a a a c t a c a t a	c a c a a a t t a t	
18541 c t c a t g t t t c	c c t t t t t g g t	t t c a a t t t c g	a
c t c a t g c t t	a a t c a g t t c a	t c g a t t g g g c	
18601 a t g g t t t t a t	t c t t a a t a t a	t a c c c g t a t t	t

t a t c t c a t t t t a t t t t t t t t a c g t g t a a a t
 18661 a t t t t g g t g a a t a t a g g t t t a a t t t t a a t g t a
 a a a t a a g g a t g a a a a a t g a t a g t t t g g a a t
 18721 t a c a a g c c c a t t t c t c c t a a t a c t t t t a a t c
 a a g t a a t c c a c t a a t t g a a a t a t t a c c t t
 18781 c t t c a t t t a t g a a a t t g c c a c a t t a t a t c t g
 g g t g t t t t t c t g c c t a c t a c a g t c t c t t a
 18841 c c c a t t t c t t t c c t a a t a a t a c a a t a c t t g a
 a t t g c t g t g g t t g t t g a t t t a t a a t g t t a
 18901 t c t t a a t g a t a a c a t t a t a a a t g t g a t g g a a
 c t g g t t c c t c c t t a t a g t t c t t c t t a a a t
 18961 c a a g a a c a a g a c a t a t c t t c c c a t t t a c t c t
 c g t a t g t a t c t c a t t t t a c t g t t a t g a a t
 19021 g a a a t c t g t c c t a t t t g t g t a t a g g a a a a t a
 g t t t t t g t a t g t a a t t g t g a t a t g g c c a g
 19081 t t t t a t t a a a a a t t t g g t t a a a c t a a g a g t t
 g t t t t c t g t t c a g c c t t a t c a t a c t a t a a
 19141 a a t c c a c a t a a a a t g g g t a t a a a a g t g t c g c
 a g g a c a c t g g g c t c a g a t g a t t c t c c c a c
 19201 c t c a g c t t c c c a a g t a g c t g g g a c t a c a g c g
 g c a t a t g c c a c c a c a c c c a g c c a a t t t t t
 19261 a a a t a a g t t t t a a a a a t a g t a t t t t t a g t a g
 a g a c a g g g t t t c a c c a t g t t g c c c a g g c t
 19321 g g t c t t g a a c t c c t g g a c t c a g a c a a t c c a c
 c t g c c t t g g c t t c c c a a a g t g t t g g g a t t
 19381 a c a g g t g t g a g c c a c c a c a c c t t g c c g a a t t
 g c a g c c a t a t t t a a t a c t t t t t c c a t c c
 19441 t a t t c c c t t t g c t g c c c c c a g g c c t c c t g t a
 t t g a t a g c c c g c t a t t a a g a a g c t a g t g t
 19501 a t a t t c t t t t g c a t a c t t t t a c t t c a t a a a c t
 a t a t g a a g c a t t g t t c t g t t t t t t a a c t t
 19561 a a t t g g t a t a a a a t t a t a t t t t g g a a a t t c a
 g t a t a t t c t g t g a a a a t t a t t t a g a a a a t
 19621 g t g c c t c t g a g a t a a a g c c t a t t c a g g a t g t
 a t c t t a a a g g a g a t a g c t g t g c t t t a a c a
 19681 t t a t c a g t c t t t t t g g c t g c t t a t g t t a a t a
 t a a g t t g g a g a a a a c a g t c t g c t t t t t g
 19741 t g a t a a t a t g t t c t t g g a g a t g g a g t g a a a g
 a t t g t t t a a a a a c a t t g t c t t t t t t t t c c
 19801 c c t g a a g t a c c a g t a t t t a t t t t a g g a t t a t
 g t t a c t g a t c a a a g a t g c t g t g t g g a g t t
 19861 a c t c a t t g g t g a g a c t a a c a a t a a a t c a c a c
 a t g c a a a g g a t g t t a c c a t a a t c t a a t t a
 19921 t t t t a a a c a g t a a a a t t a t a t t c t a a g a c a t
 c c a g t t g g c c t a t a t g t g c t a t a t c a a t g
 19981 a c t a t c a a g g g g c t t t t t a t g t a t a c t g t a t
 a c a t g t a c t t c a c a a a a a t a t a a a a g g a t
 20041 g a c a t c a a a a a t c t g g c a a g c c a a a a g c c t a
 c a t t a c a t g t a g c a a a t a a a t a a g c a t a t
 20101 g a a c t t a t t g g a a t t t a a a a c c c t g t a g g a t

10

20

30

40

50

```

g g g c g g g t g   a t g g t a t g t a   t g t t a g a t g t
2 0 1 6 1   g t g g a c a t a t   c t a t t a a a a g   t t g t g t c a g a   t
a a c a g c t g g   t g c t g a c a a g   c c c t t g g t a a
2 0 2 2 1   g a t g g c a g c a   t g t t c a a t a t   g t t c t g t g a a   a
a t t a t c t c a   g t t t a t g a t c   t g t c a g t a t t
2 0 2 8 1   g t g g a g c t a t   g c a t g a a a g g   a c t t a a a a t t   c
t t a c c c t t a   a a c t c a g t a a   c a g t g t t t c t
2 0 3 4 1   a g a a c t t c t g   g t g a t a t g g g   a a a t t a a g a g   a
a t t a t t t a t   a t g c a a a g g t   g t t t a t t g c a
2 0 4 0 1   g c a t t g t t g g   a a t a a t a g a c   a a a a t g g g g a   a
g a a c a a g c t   c a g a a t g g a g   g a g g t a g c t t
2 0 4 6 1   a t a g t a t a g a   c a t a c g a t a c   a a t c c a g a t g   a
t a a t a t t t t   a t a a t a g t c t   t c a c a a g g a a
2 0 5 2 1   t t t t a t a t t t   t t a t t t t t a a   a a a t a c a t a g   c
a g t g a g t t t   a a t a t a c c a a   a c a t a c c a a a
2 0 5 8 1   a t g t c a t c a t   t t a c t g t g t g   g t g g a c t c a t   a
t g a t g g a g a   t g a t a a a t a a   a a a t a t t a a t
2 0 6 4 1   t t a t t t g a g g   c a t a t a t t t a   t g g c t g a g g a   a
g g a a g a c a g   t t a t g a a g a a   c a g c t c a t t c
2 0 7 0 1   t g g a a a c a t a   c t a a t t t t t t c   c c a g c c a t a a   a
g a g a t t t c c   t a t t t t c t t t t   t t t t t t c c a t
2 0 7 6 1   t t a c c t t c t g   t t t c c t a c c t   g a g a a g a t t t   c
a t a c t t c t a   a t a a c c a t t t   g t g t a c c t a t
2 0 8 2 1   t t a a a g a c a g   t a c c a a a g g c   a t a c a t t t t a   g
t g t t t g g a g   g a c c a a g g g t   c a t t t g a t g t
2 0 8 8 1   t t g a t g c t t a   t t g a c t a t t c   g a g g a t g a c a   a
g a c a c c t t g   a g a a c a c a c a   c a c c c a c a c c
2 0 9 4 1   c a c a c c c a c a   c c c t c a c c c a   c c c a c c c c a c   c
c c c c t c c c c   g a a g a a a g c t   g t g a a g g a a g
2 1 0 0 1   a a a g c a g a a a   a g a a c c t g g a   g t g a g t t g t a   a
c t t a a a a t g   t t a g t g t t g c   a t g a a g t g t g
2 1 0 6 1   t t a a a a c a g g   a a g a t t t g a g   g a a a t t g c a t   a
c a t t t t t c t a   g a t g g c a a a g   t a t t a c t g g t
2 1 1 2 1   g a c a g t t a a t   g a a a a t g c a t   a t g c a t g t g t   t
t t t a g a t t t   a c a a a t t t t a   c t a a g a a c t t
2 1 1 8 1   t t t a a a a a t c   c c t g a a g g t g   t a t c a a a a g t   t
t a t c a t g c t   t a t g a a a t a g   a g t a g c a c t t
2 1 2 4 1   t c t a a c t t t a   a a a c g g g g a a   t a a t t c t t t g   g
a t c t t g a t t   a t t g g a a a a g   t g a a t t a t g a
2 1 3 0 1   a t t g c t a g t a   t a a a a c t g t g   g t t t t a a a a t   a
t g t c t g c t t   t a t a t t t t t a   t g t a g c a g a t
2 1 3 6 1   t t a c t c c t a g   t t a a t a a t a c   t c a a a c t t a c   t
g a a a a c t a a   g g t a a t t a a g   a t a a t t c t g t
2 1 4 2 1   c c t g a t g g g a   a g a g g a a a a a   t a a c t t c a g t   g
t g a a a t c t a   t t a t a t a t t a   g t t g t g g c a a
2 1 4 8 1   g a t t t c t c c c   a t t g a c t t t g   a c t g g a g a c a   t
t t a t a g g g t   t a a a a t c g g a   a a t a g c a c g g
2 1 5 4 1   t g a a t t t t t g a   a g t a t c c t t g   t a g t t g g a a a   g
a g t a t t a t g   t t c a t a t t g c   c a a a a a a a a g
2 1 6 0 1   a t g c a t g g a t   g c a t t a g a c t   g g a t g g a a a a   t

```

10

20

30

40

50

```

a c a t g a g a a   g t t g g c t a g c   c c c c t c t t t g
21661   t c a a a a c a t c   a c t t g g t g g t   g a t a a a g c t g   t
t g g a a a a c a   c a g c a t t c t a   a t g t a g t c t g
21721   t a g t t t a a t g   a t a a t c t g t g   t c t t g a a a c a   t
t t a g c g t a g   t a c t t a t a c a   a a c c t a g a t g
21781   g c a t a g t g t a   c t g c a t g c c t   a g c c t a t a t a   g
t a t a g c c t g   t t g c t t c t a g   g g t g t a a a g c
21841   t g t a t a g c g t   g t t a c t a t a g   g c a g t t g a a a   c
a g t g g t a t t   t a t g t a t c c t   t t t t t t t t t t
21901   t t t a a a t t c t   t t t a a g a g a c   a g g g t c t t g c   t
c t g t t g c c c   a g g c t g g a t g   c a t t g g t g t g
21961   a t c a t a g c t c   a c t a t a a c c t   t g a a c t c c t a   a
g t g a t c c t c   t t t g c c t c a g   c c t c c c c a g t
22021   g g c t a g g a c t   a c a g g c a c a t   a c t a c c a c a c   c
t g g c t a a t t   t t t a a c a t t t   t t t t g t a g a g
22081   a t g g a a t t t c   g c t g t g t t g t   c c a g g c t g g t   c
t t g g a a c t c   t t g t g c t g c a   g c a a t c c a c c
22141   c g c c t c c c a a   a g t g t t a g a a   t t a c a a g c c a   c
t t c g c c t g g   c t t g t t t a c c   t a a a c a t a g a
22201   a a a g a t c c a g   t a a a a a t a c a   g a a t t a a a a t   c
t t g t g g g g c   c a c t g t a g c a   t a t g t a g t c c
22261   a t c t t g a c t g   a a a t g t c c t t   a t g c a g t g c a   t
g a t t g t a c t   t c a t a a t t t t   t a a g c a c t c c
22321   t c c c t c t t g a   t t g g t a c t t a   g t g g a t t t t a   t
c a t t t t t g t   t t c t t c a t a a   t t c t t t c t g a
22381   a a t g t c t a c t   g g t t g g a c c t   t t g a t c t c c t   g
a a t t g a t c g   t g a t t t c t t c   t g t t g t a t t t
22441   t t t g t c t t t g   t c a t t t t t t t   g t a c t c t a g g   c
a g t t t t c t c   a a t t t t a g t t   t c t a t t c a a c
22501   t t t t t g t t t t   t a t t t a t t c t   c t c c a g t a t t   t
a t g g a g a t a   c t a a a t t g a a   g t g t t c t g t t
22561   t c t c t c t c c a   c c c t a t c c c t   a g t t t c a a g t   t
t t a t c t c a g   t t t c t a t g g a   g t c a g t t t t t
22621   t c g t t g c t t t   a a a a a a a a a t   t t t c c t g a a g   t
g a t t g g t a a   g t t t t g g c t a   a t t g g g a g c a
22681   c t a g a a t t g g   g c c c t t a a t g   g t t g g c a g g g   t
g t g g t g g a g   g a g a g a c a g c   c c t t a g t c c a
22741   a a g g c t c a g g   c c a g a a a a a g   a a a g a g g a a g   g
c t t t c c t t t   t c c t t t c c g g   a g c a g g g t t c
22801   t g c c c t a g g t   c t t g c t t g g c   a g t c t a t t t g   a
t t t c t t t a g   c a g t t a a t g c   t c a g t t t t t t
22861   g g c a t a t g t g   g a t c t g c c t c   c a g a g c a g g t   a
c a a g g t g a g   t g a g t c t a t g   c t g t t a c c t a
22921   a t t a g a t c c c   c a t t t c t a c c   c t t t g t t t t t   a
c t t c t c t a t   c t a c t g a t a g   g t t t t t a c c c
22981   t c c t t c a c c t   c a t a g g g t t g   c a g t g a a g a g   c
a a g a t g a a t   t t t t a t t t a t   g t t g c a t a a a
23041   t t t t a a a a g c   t a a a a a a t a t   a t a t g t a a t g   t
t g g g a a g t c   c c a g t g t a c a   a a t g g c t a t t
23101   g t a a a t t t g g   a a c a t g a a c t   t g c t t t t t t c   c

```

10

20

30

40

50

a t t g t a a a a	a t g a a a t c a t	t a t a a a t t g c	
2 3 1 6 1	g g t c a a g t t a	c t a g g t c a g c	c c a c a c a g a g t
t t a c c c a g t	a a t a t g c g t a	a a t g t t t t g c	
2 3 2 2 1	c t t t g c a t c a	a c a a c a a g g a	a a a a c a g t a c t
a t a a a a a a a	t g t t c c t g g a	a g c c g g a t g t	
2 3 2 8 1	a t c a a a g c a c	t t c t g a a a t a	g c t a t a t a g c c
t a t a g a c a t	g a c c a g t t g g	t t t c t g a g t c	
2 3 3 4 1	t g t t g a c a t t	g g c c a a a g g a	g a a g c t c a g t g
t a g a a c a t g	t t t g g a g t c t	c c t t t t g c a g	
2 3 4 0 1	a a a t a c a t t g	g a g g c t g g a g	t g g g g a a c c a a
t t t t t c a g a	a a g g t g g t g a	a g t a g t t a c a	
2 3 4 6 1	t a g c c a c t c t	t t t a a a g a c a	g t c a a a a g a t a
g a a a c t a a g	g c c a g g t g t t	g g c t c a c a t c	
2 3 5 2 1	t g a g a t a g g a	a a a t c a c t t g	a a c c t g g g a g g
c g g a g g t t g	c a g t g a g c c c	a g t a t g c a c c	
2 3 5 8 1	t c t g c a c t c c	a g c c t g g t t t	g g c a a g a g a c c
a a a a c t c t g	t c t c a a a a a a	a a a c a a a a c a	
2 3 6 4 1	t a g t t c a c a c	t t a a a t a t t t	t a t t c c a t a t c
t t t a c a t a c	c c a a t a t g t t	a a t t t a t a g t	
2 3 7 0 1	t c a a g a t g a a	c t t g t t t g g g	a c a g a t t t t g t
a a t a a a g g a	a a t c g t g t t a	t t a g a a a t a t	
2 3 7 6 1	c t a g a g g c c a	t g a g c c c t t a	a a c t g t t c t a a
t t t g c a a g t	a g t t c c c t g t	g t g a t g c a g t	
2 3 8 2 1	t t t t t t c a a t	a t t g c a c a a t	a a a g g c a a a a t
a c g g a c a a a	t t a g a t g a t a	a g a t t t a t a t	
2 3 8 8 1	a a a t t t t t a a	a a t a t t g a t c	a a a a t a t g t a t
c c a t a t t g g	t a a t a t t t g t	a t t t a t a a t a	
2 3 9 4 1	a a t c a t t g c t	g t a a a t t t g a	a c t t a g a a a a a
t t t t a c t a a	t a a a g g t g c t	t t t g t g t t g c	
2 4 0 0 1	a a a c t t t c a t	t t g a a a a g t a	a t t t t t c t t t g
t a c c a a a a a	a t c t a a a a t t	c g c t a t t c t a	
2 4 0 6 1	g t c a c c a a a a	t t t g c t t t a t	g a a a a a t a a t t
t t t g a t g g c	a c t a t a t c a g	a a a a c a a c t t	
2 4 1 2 1	g t t a a a g a a a	a t g t g g a g t t	t t t a a a a t c c c
a c t g t a c c t	c t g t t a t c c a	a a g g g g a t c t	
2 4 1 8 1	g t g a a t t t t t	c t g t g a a a g g	t t a a a a a a g g a
g a g a c c t t t t	a g g a a t t c a g	a g a g c a g c t g	
2 4 2 4 1	a t t t t t g a a t	a g t g t t t t c c	c c t c c c t g g c t
t t t a t t a t t	a c a a c t c t g t	g c t t t t t t c a t	
2 4 3 0 1	c a c c a t c c t g	a a t a t c t a t a	a t t a a t a t t t a
t a c t a t t a a	t a a a a a g a c a	t t t t t g g t a a	
2 4 3 6 1	g g a g g a g t t t	t c a c t g a a g t	t c a g c a g t g a t
g g a g c t g t g	g t t g a g g t g t	c t g g a g g a g a	
2 4 4 2 1	c c a t g a g g t c	t g c g t t t c a c	t a a c c t g g t a a
a a g a g g a t a	t g g g t t t t t t	t t g t g g g t g t	
2 4 4 8 1	a a t a g t g a c a	t t t a a c a g g t	a t c c c a g t g a c
t t a g g a g t a	t t a a t c a a g c	t a a a t t t a a a	
2 4 5 4 1	t c c t a a a t g a c	t t t t g a t t a a	c t t t t t t t a g g
g t a t t t g a a	g t a t a c c a t a	c a a c t g t t t t	
2 4 6 0 1	g a a a a t c c a g	c g t g g a c a a t	g g c t a c t c a a g

g t t t g t g t c a t t a a a t c t t t t a g t t a c t g a
 2 4 6 6 1 a t t g g g g c t c t g c t t c g t t g c c a t t a a g c c a
 g t c t g g c t g a g a t c c c c c t g c t t t c c t c t
 2 4 7 2 1 c t c c c t g c t t a c t t g t c a g g c t a c c t t t t g c
 t c c a t t t t t c t g c t c a c t c c t c c t a a t g g c
 2 4 7 8 1 t t g g t g a a a t a g c a a a c a a g c c a c c a g c a g g
 a a t c t a g t c t g g a t g a c t g c t t c t g g a g c
 2 4 8 4 1 c t g g a t g c a g t a c c a t t c t t c c a c t g a t t c a
 g t g a g t a a c t g t t a g g t g g t t c c c t a a g g
 2 4 9 0 1 g a t t a g g t a t t t c a t c a c t g a g c t a a c c c t g
 g c t a t c a t t c t g c t t t t t c t t g g c t g t c t t
 2 4 9 6 1 t c a g a t t t t g a c t t t a t t t c t a a a a a t a t t t c
 a a t g g g t c a t a t c a c a g a t t c t t t t t t t t
 2 5 0 2 1 t a a a t t a a a g t a a c a t t t c c a a t c t a c t a a t
 g c t a a t a c t g t t t c g t a t t t a t a g c t g a t
 2 5 0 8 1 t t g a t g g a g t t g g a c a t g g c c a t g g a a c c a g
 a c a g a a a a g c g g c t g t t a g t c a c t g g c a g
 2 5 1 4 1 c a a c a g t c t t a c c t g g a c t c t g g a a t c c a t t
 c t g g t g c c a c t a c c a c a g c t c c t t c t c t g
 2 5 2 0 1 a g t g g t a a a g g c a a t c c t g a g g a a g a g g a t g
 t g g a t a c c t c c c a a g t c c t g t a t g a g t g g
 2 5 2 6 1 g a a c a g g g a t t t t c t c a g t c c t t c a c t c a a g
 a a c a a g t a g c t g g t a a a g a t a t t a t t t t t
 2 5 3 2 1 c a t t g c c t t a c t g a a a g t c a g a a t g c a g t t t
 t g a g a a c t a a a a a g t t a g t g t a t a a t a g t
 2 5 3 8 1 t t a a a t a a a a t g t t g t g g t g a a g a a a g a g a
 g t a a t a g c a a t g t c a c t t t t a c c a t t t a g
 2 5 4 4 1 g a t a g c a a a t a c t t a g g t a a a t g c t g a a c t g
 t g g a t a g t g a g t g t t g a a t t a a c c t t t t c
 2 5 5 0 1 c a g a t a t t g a t g g a c a g t a t g c a a t g a c t c g
 a g c t c a g a g g g t a c g a g c t g c t a t g t t c c
 2 5 5 6 1 c t g a g a c a t t a g a t g a g g g c a t g c a g a t c c c
 a t c t a c a c a g t t t g a t g c t g c t c a t c c c a
 2 5 6 2 1 c t a a t g t c c a g c g t t t g g c t g a a c c a t c a c a
 g a t g c t g a a a c a t g c a g t t g t a a a c t t g a
 2 5 6 8 1 t t a a c t a t c a a g a t g a t g c a g a a c t t g c c a c
 a c g t g c a a t c c c t g a a c t g a c a a a a c t g c
 2 5 7 4 1 t a a a t g a c g a g g a c c a g g t a a g c a a t g a c a t
 a g c t a g c t t t t t a g t c t g c t t t g a a g t a a
 2 5 8 0 1 a t g c t c a a g g g g a g t a g t t t c a g a a t g t c t a
 c c c a a t a c c a g t a c t t g a a a a c t a a c g a t
 2 5 8 6 1 g t t t c t g a a t t c c t g t a t t a c a g g t g g t g g t
 t a a t a a g g c t g c a g t t a t g g t c c a t c a g c
 2 5 9 2 1 t t t c t a a a a a g g a a g c t t c c a g a c a c g c t a t
 c a t g c g t t c t c c t c a g a t g g t g t c t g c t a
 2 5 9 8 1 t t g t a c g t a c c a t g c a g a a t a c a a a t g a t g t
 a g a a a c a g c t c g t t g t a c c g c t g g g a c c t
 2 6 0 4 1 t g c a t a a c c t t t c c c a t c a t c g t g a g g g c t t
 a c t g g c c a t c t t t a a g t c t g g a g g c a t t c
 2 6 1 0 1 c t g c c c t g g t g a a a a t g c t t g g g t a a g a a a a

10

20

30

40

50

c a t g t c a g a a t g c t t g a a g c t a a a a g t a
 2 6 1 6 1 g a a g a g t a t a c t c a c a a t a t t t c t g a t g a g g
 c t t t t t t c t t c t t c c c a g t t c a c c a g t g g
 2 6 2 2 1 a t t c t g t g t t g t t t t a t g c c a t t a c a a c t c t
 c c a c a a a c c t t t t a t t a c a t c a a g a a g g a g
 2 6 2 8 1 c t a a a a t g g c a g t g c g t t t a g c t g g t g g g c t
 g c a g a a a a t g g t t g c c t t g c t c a a c a a a a
 2 6 3 4 1 c a a a t g t t a a a t t c t t g g c t a t t a c g a c a g a
 c t g c c t t c a a a t t t t a g c t t a t g g c a a c c
 2 6 4 0 1 a a g a a a g c a a g g t a a g a g a a t t a t t c t t t a t
 g t g g t t t t c a t g g a g c a t t g g a c a c c t c c
 2 6 4 6 1 a g t g t c a t g t c a t t c c a t g c a g t g t t c c t a a
 c c t t t t t g g c a c c a g g g a c c a g t t t c g t g
 2 6 5 2 1 g a a a a c a g t t t t t c c a t g a a t g g g t t g t g g g
 a a t g g t t t c t g g a t g a c a c c a t t c c a c c t
 2 6 5 8 1 c a g a t a a t c a g g c a t t a g a t t c t c a t a g g g a
 g c g t g c a g c c t a g a t c c c t c g c a t g t g c a
 2 6 6 4 1 g t c c a c a c t a g g g t t t c t a c t c c t a t g a g a c
 t c t c a t g g t g c a g t t g a t c t g a c a g g a g g
 2 6 7 0 1 t a g a g c t c a a g c c a g g t a a t g c t c g c t c a c c
 t g c c a c t t a c c t c c t g c t g t g c a g c c c a g
 2 6 7 6 1 t t c a t t t c t g t t c t t t t a a a t t t t t g a g t t t
 c c a t a t g t a a a g c a c t a t g c g a a g t a g t a
 2 6 8 2 1 g g g a t a t g g t a g g c a a g c t t c t c t t c a c a c t
 t t t g t t c t t a g g t g g g a t g t a g a t g t t g g
 2 6 8 8 1 g a a t a a t a a c c t a a t a t t t a a t t t g t g t a g t
 g g g a a g a a g t g g g g c t a t g a g g g c a c a t a
 2 6 9 4 1 a c a c a a g t t g a a a c t g a c t c t t t t t g a g g g t
 t c a a g g a g a c c t c t t g g a g g a a g t g a t a g
 2 7 0 0 1 t t g a g t t c a g t g t t c a a g g a t g a g a a g g g a t
 t c a c t a g g t g a a g g t t a g g t g a g a a a a c a
 2 7 0 6 1 a c a t c t t t t g a a a c g a a g g a a g g a g a t g g a a a
 g t t t t g g g a a t t t a a g a a a t a c t a a t a g t
 2 7 1 2 1 a a g g a g g a a g a a a g g t t t t g a g g t g a g g c t a t
 t g a g a t a g a c t t a g c a g a t c t c a t a g g g c
 2 7 1 8 1 t t t g t a g a g c a t g t t t t a a a a g c a c a a t g g g a
 a a t t t c a g c a g a a g c c t g a a a t g a t g a a a
 2 7 2 4 1 t t t g t t t t t a g a a a a t t g g g g c a g t g t t g a a
 a g g g a a g a t a t a c a g g g a a t g a a a g g a c a
 2 7 3 0 1 a g c a t g a a t g a t c a t t t t a t g g t a t c t g t t t
 t t a a g g t g g a t a t a a a t t a g g a a a a t t a a a
 2 7 3 6 1 g g g c c a a a t g a t g a g g a g t t a a g t g c c a g t t
 c t g g t t c a a a t t t t c a g t g a a t c a g t t t t
 2 7 4 2 1 g a t a t a a c t t t c a t c t t a g g g c a t t a c t c t t
 g c c t a c c a a c a t a g t t t t c t a a a t t t t t t t
 2 7 4 8 1 c t t t t g g t g t g a t c a c t g t g g g a a g a a g g a a
 a t t g g g c c c a a a c t g a t a c a t t g t t t g g a
 2 7 5 4 1 g g a c t g g g a t g t c t g a a t t t g a g t g g a a t g c
 t t t a a a a g g a c a a g t t g g a t a g g g c c c c a
 2 7 6 0 1 g t a t g g g g g t c t g a g t g a t g g g g t c c a g g a a

10

20

30

40

50

t a c a t t t a g g t c c a a t g g c a a g c t g g c t g
 27661 a a a t t c t t g t a t a a t a a a t a g g t t g g t a a t
 a t g g c t c t t c t c a g a c a t g t g a t c a a g a t
 27721 t c c t t g a c t a a c a a g a t a t a t a t a t a t c t
 t t c t a g c t c a t c a t a c t g g c t a g t g g t g g
 27781 a c c c c a a g c t t t a g t a a a t a t a a t g a g g a c c
 t a t a c t t a c g a a a a a c t a c t g t g g a c c a c
 27841 a a g c a g a g t g c t g a a g g t g c t a t c t g t c t g c
 t c t a g t a a t a a g c c g g c t a t t g t a g a a g c
 27901 t g g t a a g t a t a t g t a t c t a t t c t g a g t c t t g
 t g t a t a g c a t c t g c a g t t c t a a t t a g a t t
 27961 a c t t t t c t t a g g a a a a g g t g g t a g a a c t t t a
 a c t a c t g a a a a t a a a t g g t c c t a t t c a g t
 28021 t t g c a g c c a a g a t t t a c a t t c a g a g t a c c t g
 t c a t c t g g a t t g t a g c t a a a t a t t t a a g g
 28081 c t a g t t t a g g t a g a g t t c t t a t t a t c c a t c a
 a a a a t g a t g g c a t a t g t t t t g c t t a a t a a
 28141 a a t t t g t t t g t a a t t t c a g t t t t g a g t a a a c
 c t a a g a t t t g c t a a c a g a g c t g t g a a t t t
 28201 a t a g g a g a a a a g a c a a a t t c t a a t a t a g t a c
 a g t t t t a t g t a a a g t g a t t g c t t t a t t a g
 28261 t a g a t g c t c a t g a g c a g t t t t t g t t t t g t t t
 t a a c t t t t a g g t t c c g g g t a a t g t g c a g g
 28321 c t t g t t a t a t a g g t a a a t t g c a t g t c a c a g g
 g g t t t c g t g t g c a g a t t a t t t t g t c a c c c
 28381 a g g c a g t a a g t a t t g t a c c c a a t a g g t a g t t
 t t t c a g t t c t t t a c c t c c c a c c c g t a a g t
 28441 a g g c c c c a g t g t c t g t t g t t c c c t t c t t t g t
 g c c c g t g t g t a c t c a g t g t t t a c c t c c c a
 28501 c t t a t a a g t g a g a a c a t g t g g t a t t t g g t t t
 t c t a t t c c t a t g t t a g t t t g c t t a g g a t a
 28561 a t g g c c t c c a g c t c c a t c c a t g t t g c t g a g g
 a a g a c a t c t t g g t a t t t t t t t a t g g c t g c
 28621 t t a g t a t t c c a t a g t a t a t a t g t a c c a c a t t
 t t c t t t a t c t a g t c t a c c a t t g a t g g g c a
 28681 t t t a g g t t a a t t c c a t a t c t t t g c t a t t g t g
 a a t a a t g c t g c a g t g a a c a t a t g c a t g c a
 28741 t g t g t c t t t a t g g t a a a a a g a t t t c t t t t t c
 t t t g g g c a t a t a c c t a a t a a t a g g a t t g c
 28801 t g g a t t g a a t g g t a a t t c t g t c a g g t t t t t t
 g a g a a a t c a c c a a a t t g c t t t c c a c a a t g
 28861 g c t g a a c t a a t t t a c t t t c c c a c c a g c a g t g
 t a t a a g c a t t c t c t t t t t c t c a g c a a c c t c
 28921 a c c a g c a t c t g t c a t t t t t t g a c t t t t t a t t
 a g t a g c c a t t c t a a c t g g t g t g a g a c g g t
 28981 a t c t c a t t g t g g t t t t g a t t t g c a t t t c t c t
 a a t g a t c a g t g a t g t c g a g c t t t t c t t c a
 29041 t a t g t t t c t t g g c c a c t t g t a t g t c t t c t t t
 t g a a a a g t g t c t g t t c a t g t c c t t t g c c c
 29101 a c t t t t t a a t g g g g t t g t t c t t t t t t g c t t g

10

20

30

40

50

t t a a t t t a a g t t t a t t g t a a a c t c t g g a t
 29161 a t t a g a c c t t t g t c a g a t g c a t a g t t t g c c a
 g t a c t t t c t c c c a t g c c a g t a c t t t t c t c c
 29221 c a t t c t g t a g g t t g t c t g t t t a c t c t g t t g a
 t t t c t t t t g c t g c g c a g a a g c t c t t t a t a
 29281 c t g t c c c a t t t g t c a g t t t t t g t t t t t g t t g
 c a a c t t c t c t t g g c a t c t t c g t c a t g a a a
 29341 t c t t t g c c a g g t c t t a t g t c c a g a a t g g t a t
 t t c c t a g g t t a t c t t g c a g a g t t t t t a c a
 29401 g t t t t a a g t t t t a t a t t t a a g t c t t t a a t c c
 a t t c t g a g t t g a t t t t t g t a c a t c a t g t a
 29461 a g g a t g g g g t g c a g t t t c a a t c t t g g a t g t g
 g c t a g c c a g t t a t c c c a g c a c c a t t t a t t
 29521 g a a t a g g g a g t c c t t t c c c c a t t g c t t g t t t
 t t g t t t a c t t g t t a g g t g t g c g g c c t a a c
 29581 t t c t g g g c t t t c t t t t c t g t t c c a t t g g t c t
 c t g t g t c t g t t t g t a t a c c a g t a c c a t g c
 29641 t g t g a t t g t a a c c t t g t a t t a a c a g t a t a g c
 t t g a a g t t g g g t a a a g t g a t t c c t c c a g t
 29701 t t t g t t c t t t t t g c t t a g g a t t g c c t t g g c t
 a t t c a g g c t c t t t t t t g g g t t c a t a t g a a
 29761 t t t t t a a a t a g t t t t t t t t t a a t t a t g t g a a
 g a a t g c c a t t g g t a g t t t g g t a g g a a t a g
 29821 c a t t g a a t c t g t g a a t t g c t t t g g g c t g t a t
 g g c c a t t t t a a c a a t a t t g a t t c t t c c t g
 29881 c c a t g a a a t a g a a t g t t t t t t c a t t t g t t g g
 t g t c a t c t c t g a t t t c t t t g a g c a g t g t t
 29941 t t t t g t a a t t c t c a t t g t a g a g a t c t t t c a c
 c t c c c t g g t t a g t t g t a t t c c t a g g t a t t
 30001 t t a t t c t t t t t t g t g g c t t t g g t a a a t g g g a t
 t g c a t t c t t g a t t t g g c t t g c a g c t t g g a
 30061 t g t t g t t g g t g t c t a g a a a t g c t t c t g a c t t
 t t g t a c a t t g a t t t t t a t a t c c t g a a a c t
 30121 t t g c t g a a g t t t a t t g g a t c a a g g a g c t t t t
 g g g c a g a g a t t a t g g g g t t t t c t a g g t a t
 30181 a g a a t c a t a t t g t t t t g c a a a c a g a c t t c c t a
 t t t g g a t g c a t t t t c t t t c t c t t g c c t g a
 30241 t t a t g a g c a g t g t t t t g c c c t g a t a t t c t g t
 a t t c t c a g t g a a t a g a t g t c g t c t a a g t a
 30301 t g a g a a a c a a t t t t t t t c t a t t c t g a g t a t t
 t t t a a g a a g g c a a c t t a t a t g t g g t a c t t
 30361 t g t a t a t t g t g t a t g t t g g c a a t t g g g g a a a
 a g a a t a g a t g g t t t g t a c t a g g g c c t c t t
 30421 g g g t t c t g t g t g t g t g t g t g t g t g t g t g t
 g t g t g t c a t g a a a a c a g t t a c t t t t t a g c
 30481 t a c c a a g c a t t t t t t c t c c t t t c a g t a a c c c
 a c c t a a c a a c a t t t a c t c a g a a t t t c a a a
 30541 g c a a g c t t c a a a t c a g t a t t g a a a g a a g g a a
 a a a t a t a a a g g c a t t t a a t g g a a g a a a a t
 30601 g t t g g g a a t a a a g t a t a g g g c t g g c a a c a c t

10

20

30

40

50

```

t a c t t t t c t   c a c t t a t t g a   g a g t a a t t t t
3 0 6 6 1   a c t t g g g a a t   t t a t g a g a g a   g a a a g a c a t t   a
t g a t t g c t c   c a g g t a a c t a   c t g g c a g a g g
3 0 7 2 1   a a c c a t a g t c   t t g g g g a t a g   a c a a a t g t g g   c
t g a g t t c a t   a t a g a a t g a g   g g g a t g g g a t
3 0 7 8 1   g t a a a t t c t g   t c a g c t g t t c   c a g c a g t a a c   c
t g t a a t g t a   g g c t a a a a a t   a c a g a t t t t g
3 0 8 4 1   a g a t t t a t t t   a a t c a g a a t c   c c t g g a g t g t   t
a a t t t t t a t   a t c a a g a t c t   c a t a g t g t t t
3 0 9 0 1   t a t t t g a a g t   g a c a g g g a g g   t c t g t a g a t a   g
c t g g a c a t g   t a t g g g a c t g   g a a g c t t a g g
3 0 9 6 1   a a t c t t t a a g   t t c t t c c a g g   t t a t t c t t a t   g
t t c a t t t g t   t t a t t c t g a a   a a t a g c a t c t
3 1 0 2 1   a a t g t a t t t t   a a g a a a t g g a   a t a g g c a c a t   a
g t a t a c a t t   g g g t a a c a c a   a c a g a t a g g g
3 1 0 8 1   t c c c c g t g c t   t a a t t c t t a g   t c t t g t g a a g   g
t g a c a a a a a   t a c t t a a a a a   t a t g t g a t c c
3 1 1 4 1   t a a a t t a g a a   t g a g t g t t a t   g g g a g a a a t g   a
c a g c a a a t a   g t g a t g a g a a   t t a a t g g g g a
3 1 2 0 1   g g g g a a t t g t   c t a g a t g a g a   g g g a a a a g g t   c
t c c t t g a a a   a g g g g a t g t t   a a g t g g g a c t
3 1 2 6 1   g c a g g a t g a g   a g g g a a c c g t   c t c t t g t c t a   t
a t g a g a a g t   g a g g g t t a a a   c g t t t t c c a g
3 1 3 2 1   g t a g a g a a a a   g g a a c a c c a t   g t g c t a t g t c   t
t a g a a c c a g   g g a t a t c c a g   t c t t t t g g c t
3 1 3 8 1   t c c c t g g g c c   a c a t t g g a a g   a a g a a t a a t t   g
t c t t g g g c t   a c a c a c c a a a   t a c a c t a a t g
3 1 4 4 1   a t a g c t g a t g   a g c t a a a a c a   a a a a a a a a t t   g
c a a a a g a a t   c t c a t a a t g t   t t a a g a a a g t
3 1 5 0 1   t t a c g a a t t t   g t g t t g g g c t   a c a t t c a g a g   c
t g t c c t a g g   c c a t g t g g c c   c a t g g g c t g c
3 1 5 6 1   a g g t t g g a c a   a g c t t g c c t t   a g a a g g a a a g   a
g a t t g g t c a   g g c a c g g t g g   c t c a c g c c t g
3 1 6 2 1   t a a t t c c a g c   a c t t t g g g a g   g c t g a g g t g g   g
c g g a t c a t g   a g g t c a g g a g   a t c g a g a c c a
3 1 6 8 1   g c c t g g c t a a   c a c a g t g a a a   c c c c a t c t c t   a
c t a a a a a t a   c a a a a a g t t a   g c c g g g c g t g
3 1 7 4 1   g t g g c a g g c g   c c t g t a g t c c   c a g c t a c t t g   g
g a g g c t g a g   g c a g g a g a a t   g g t g t g a a c c
3 1 8 0 1   c g g g a g g c g g   a g c t t g c a g t   g a g c t g a g a t   a
g c g c c a c t g   c a c t t c a g c c   t g g g c g a c a g
3 1 8 6 1   a g t g a g a c t c   t a t c t c a a a a   a a a a a a a a a a   g
g g a a a g a g a   t t g t g g a g a t   c c a g g t g c t g
3 1 9 2 1   a a g a g a a g g t   c t g c a t a a a c   a g a a c t t a g t   a
a t g a g g t g g   a t g g c c t g g t   a t g a g g t t g a
3 1 9 8 1   g g t t a g g t a a   g c a g a g c c a t   a a c a t g c a g g   a
c t t t c t a g g   t t c c t a t a a g   a t a g t t a c t a
3 2 0 4 1   c t c a t g g a g t   t t a t t c a t g c   t t t a t t c c a g   c
t t t g g a g c c   a t a g a t a c a g   a a t a c t t t g g
3 2 1 0 1   t c a g t t t g g a   a g g c t a g g t g   g g a t c c a a a t   t

```

10

20

30

40

50

c t a a a c g g t	t c c t c a g g g t	t a t a c t a a a g	
3 2 1 6 1	t a t t t c t a t t	a t c t t a a a a g	g a t g c t g a g a c
a c t t t c g a t	g g t t g t t t a t	c a a t a g c a a a	
3 2 2 2 1	g c a t c a c a g t	g g t g t g t t t a	a a a t a t t a a t a
a t a g c a t t g	t a t a g a t t a a	c a g t t t t g a a t	
3 2 2 8 1	g a c c a a a a g c	t a g a a g a c c a	g a c t a c t g a g a
t g t t a c a g g	c t t t t a g g a a	t g a a a t a g t t	
3 2 3 4 1	t g c t t t t a g a	a c t c a a t a g c	a a a g g g c a g a t
g t c t g a g a t	g c c t g a a a g a	a t c a t a g a a t	
3 2 4 0 1	g t a a t a a t a t	a g g a g c t a a g	g g a g c a a c c a a
a a a c g g t t t	g t g g a g g g g a	c a a c a t t g g t	
3 2 4 6 1	a c c a t g a a g a	t a a a t g g a a c	c c t c a g a a g g c
a t c c t t a a t	t t t t g a a c a t	a a t a a t t t a a	
3 2 5 2 1	g a a g c t g a c t	t a a a g t g a c t	t a a a a g g t c a g
t a g g t a g c t	g g a a a t g t a t	g a t a c t a g a a	
3 2 5 8 1	t g c a a g a g a g	g c a g g c t a g a	g a t t t g g a a g t
t t c c c t c t t	a g t a t a t a g g	g g t a a g g g c a	
3 2 6 4 1	g c a g g g a a g g	g g a g g t a g a g	g t g c c a c a g a g
t c a t c t g t a	t g g g a c t t t t	t t t t t t a c c c	
3 2 7 0 1	t a g a a c t g c t	g a a t c a g a a t	g t g t g t g t t t t
a a a g t c t c t	g t a g g c c a t t	c t g a t g g a c a	
3 2 7 6 1	t c t g g g g t t a	a a a t c c a t t c	t c t t a g a g t t a
a t a g t t a t g	t a a a g g g a g g	g a a t g a a g t c	
3 2 8 2 1	t t a a a g a g g g	g a a a g a a g g t	a g t c a t t t t c a c
a a a t a c t g a	g c a t c c t g a t	c a t c a g t c t t	
3 2 8 8 1	a c g c a g a t c a	t t c t a t t a g t	a g c t g g a g c t a
c t a t g a a a a	a g g a a c c c a a	c a g a g g t g a t	
3 2 9 4 1	c t t t g t c t t g	t a g g g a a a g t	g g a g t a a c t t a
c a c t a t g a a	g g a g a a g t g c	a g g g t a c c a t	
3 3 0 0 1	a a g a a t t a c a	g c a g a t a g a c	c t c a t c t g a g g
a a a t a a a a c	a g a c c c g a a a	g a t g a a g g a g	
3 3 0 6 1	a c a a g g a a a a	g t a t c t c t t a	c t g c a t t t c a g a
a g t g a t t t a	a g t t g a a g a t	g g a t g a g c g a	
3 3 1 2 1	a g t t a a t c t a	c t a t g t g g g c	a t t g g g c t t c c
a t t t a t a c t	c c t t t g c c a g	a g t a a a t g t c	
3 3 1 8 1	c c c c a t t t t a a	g g g t c c t a a a	g g a t g g a a g a t
t g t a a a c c t	t g g a a c a c a t	g t t t t g t a g t	
3 3 2 4 1	c a g t g a a t t g	t a t a a a g t c c	c t g a c a g t a a g
t g t t t t c a t	g c c g t c t t t c	t g g a t t g t t c	
3 3 3 0 1	t t a c c c c a g g	a a t t t a c c t a	g c t t c t t t a g g
t c t t t a g t c	a g a t g t c a c c	t t c a c a g t g a	
3 3 3 6 1	g g t g a c c t a a	t t a t c t a t t t	a a a a t c g c a g c
c c c a c t c c a	t t a t t t t t c t	c c a t a g c c c t	
3 3 4 2 1	t t a a t a t c a t	c t g a c a t a c t	g t a t g g t t t t a
g t t t a t t g t	a t a t t t t t c t	g c c t c t t c c a	
3 3 4 8 1	a c t a g a t c a t	a a a t t c t g a g	g g t a g g a a c t t
c t g a a t a t t	t t t g t t c a c t	g g t c t a t c t g	
3 3 5 4 1	c a g c t c a g a a	c a g g a c c t g g	t a c t g a a t a a a
t a t t t t t g a	a a t g a t t g a a	t g g a t g a a a a	
3 3 6 0 1	g a a a t g a g t a	a t a a g a a t a t	t a c c t a a g g g g

g a c a g t g g a g a t a a c a a a g g c t t t t t c g g
 3 3 6 6 1 c t t a g g a a a g g a a c a g t a g c t a t t t g a g a g t
 t t g t c a c t a g t g a g g t g a a c t g g c a a a g t
 3 3 7 2 1 g a a g g a a a c t g a g c a a c a t t c t a g a a a a t g a
 g a g g a a a t c a a a t a c t t a g g t g a a a a g g a a
 3 3 7 8 1 g t a a a c t c t g g a a a t a c a g a a g g a c a c c t c c
 t a a g g c t a g a a c a g a t a t t t a g g a t t g a t
 3 3 8 4 1 a g g c a c t t c t a g c t a a t g a c t a g g g c c t t a t
 a t c c t t t t t a a t t t t t c t a g g t g g a a t g c a
 3 3 9 0 1 a g c t t t a g g a c t t c a c c t g a c a g a t c c a a g t
 c a a c g t c t t g t t c a g a a c t g t c t t t g g a c
 3 3 9 6 1 t c t c a g g a a t c t t t c a g a t g c t g c a a c t a a a
 c a g g t a a a t t c t g a g t a a a c t g g t g c c a t
 3 4 0 2 1 g g g a a t a g a g t c a a g a t g a g t a t g t g c t t g t
 a c t g a c c a t c t g t t t t t a t c t c c a t a g g a
 3 4 0 8 1 a g g g a t g g a a g g t c t c c t t g g g a c t c t t g t t
 c a g c t t c t g g g t t c a g a t g a t a t a a a a t g t
 3 4 1 4 1 g g t c a c c t g t g c a g c t g g a a t t c t t t c t a a c
 c t c a c t t g c a a t a a t t a t a a g a a c a a g a t
 3 4 2 0 1 g a t g g t c t g c c a a g t g g g t g g t a t a g a g g c t
 c t t g t g c g t a c t g t c c t t c g g g c t g g t g a
 3 4 2 6 1 c a g g g a a g a c a t c a c t g a g c c t g c c a t c t g t
 g c t c t t c g t c a t c t g a c c a g c c g a c a c c a
 3 4 3 2 1 a g a a g c a g a g a t g g c c c a g a a t g c a g t t c g c
 c t t c a c t a t g g a c t a c c a g t t g t g g t t a a
 3 4 3 8 1 g c t c t t a c a c c c a c c a t c c c a c t g g c c t c t g
 a t a a a g g t a a a t t g t c a a a g t a g a a t t t a
 3 4 4 4 1 c c t t t g t t g c a g a a t t g a a a a t g a a g c a t c t
 c t a g c t g t t g g a t g g c t g t c t a a g c a t a g
 3 4 5 0 1 t g a t c a a t a a g t a g g a a t t g t a t t c c t t a g t
 a a g t a g g a a g t a t g g c t g c g a t a g g g g g t a
 3 4 5 6 1 a g a t t c t g a a a t g t t t g t g t a g t c a g a a c t a
 c t t t t a g t t g a t a c c a a t a g a t t t a g t g t
 3 4 6 2 1 g g t g g g a a t t t t a g g g t a a g a a a a t g a t t t t
 g t t g a g t t g t a t g c c a g t t c t t c c t t c t g
 3 4 6 8 1 t t t t t c a g g c t a c t g t t g g a t t g a t t c g a a a
 t c t t g c c c t t t g t c c c g c a a a t c a t g c a c
 3 4 7 4 1 c t t t t g c g t g a g c a g g g t g c c a t t c c a c g a c t
 a g t t c a g t t g c t t g t t c g t g c a c a t c a g g
 3 4 8 0 1 a t a c c c a g c g c c g t a c g t c c a t g g g t g g g a c
 a c a g c a g c a a t t t g t g g t a g g t a a a t t c t
 3 4 8 6 1 t a c a g t g a t a c c t g g c t a t c t a a a a g g a a t g
 c a t a a a t c c a a a g g a t c c t g a a c t t c t t t
 3 4 9 2 1 c t t t t g g t c a t t g g t t c c c c c a t c c g t c t t c
 c t g a a g a g c t a a t g a c a a a g t a a a t a a a t
 3 4 9 8 1 a a a t a a t t a c a c a t t t c t a t g g c t g c a g a g a
 a a a t a a g g c a t a g t g t g g c c c c a g t g a t a
 3 5 0 4 1 t t t c c t t g g a c a c g t c c t t c a c a t g g t c a g t
 c t t a c a a a g g t t g g g t t a g g t g t t t c a t a
 3 5 1 0 1 a a g t g t t c t c a t t t a a t t t a c a c a a a g g c c c

10

20

30

40

50

```

a c t t c c t t a   g g a a g a g g t a   g a g t c a t a a t
3 5 1 6 1   t t g a g a t c a a   a t c t g t g t a a   t t t c a g a g c c   t
c t t a c c c t t   g c c t c a t c a t   g c a t t t t g a c
3 5 2 2 1   t a t a a a t a t t   t a g c a g t c c g   t t t t a t t a t c   t
t t t c t g t g a   g t t a a a c t t t   t t t c a t g g a c
3 5 2 8 1   c t a a g a a t a t   t c a g a a a t a a   g t a g t a g c a t   t
t c t g t a c t c   t t a a c c a c a a   a a a t c t c a a c
3 5 3 4 1   c t g a a g c t t t   g a t a c a a a g t   t t g t g t c t t a   a
a a g t a g c t t   c a t t a a a a g t   a t a g t c t a a t
3 5 4 0 1   g a c a t t t t c t g   a t t t c t c a g a   c t t t a a g a c c   t
t a t t a g g t t   a g t t t a g a a a   a c a a a g a t g g
3 5 4 6 1   a g c c t a c c a g   a a c a g a t g t t   a g g a a t c t c a   t
t t t g c t g g t   t g c t t t g t g t   a t g t a c t c a t
3 5 5 2 1   a t t g g g g c t t   t g g c t t t c t t   c a t t t a t t a c   t
g t t g g t a t t   g g c c c a t c t c   c a t g a g g t g a
3 5 5 8 1   c t t a a t a g a a   c g t t g a g g g c   a c c t t t t a t t   t
t a a a t c t c t   t t t c t a g g a a   g a a g a g a g t t
3 5 6 4 1   t t t g t g t c c t   t g t a a g a a t c   a a g t t a t t t a   t
a a a a g c t g c   t a a a t g t a g c   a g a a t a a t a a
3 5 7 0 1   c c c c t t t t a a   a a c t c a a a t c   c a g a a a c a g g   a
g a a a c a g a t   g g t a c t t a c a   t a t t g c a a a a
3 5 7 6 1   g c t a t c t t c c   t t c t a t a c a t   g a g g c t g t c a   g
c t g a a t a g t   c t t g g a a g a g   t g a g g a g t g a
3 5 8 2 1   a t t t t t t c t g c   t g g c a a c t c g   g t t a g t t t t a   g
c a g t t g g t g   c t a a a a c t t g   g c a a a g t t t t
3 5 8 8 1   c a c c a a a t a c   a t g g a a g a t a   t a c a a a a a t a   g
a g g g g g c a t   g t a a a a g a a a   a a c g t t g a c a
3 5 9 4 1   t a g t c t g a g c   a t t a c t t t c t   c a t c t t c t c t   t
t t t a t a t a c   c t t t t a c c c a   g a a t g a t t g g
3 6 0 0 1   t g c c c t t a c t   g t a g g a a a g t   t g t c t t t g g g   a
t t c a g c g c t   g t a t g g a a g c   t c t g t t g c a c
3 6 0 6 1   t g t g t a t g g g   g g a g g g g t g c   t g c t t t g a a t   t
a g t g c t g c c   a g g a g g c c t c   t t t t c a g t g a
3 6 1 2 1   c a t t c a a g t t   a a t g g a a t c c   t t c t t c c t t c   c
t g a a c t a a t   t g c a a g t t a c   g g g g a a c t t c
3 6 1 8 1   g g g t a t a t a a   t g t a a a t a a t   t a c a g t c t a a   t
a a t t g t t c c   t c a a a c t t t a   c a g a g g a g a a
3 6 2 4 1   t g c c c t g t t t   g t t a a c c a t g   t t t c t t t t g g   c
a g g a g g g g g   t c c g c a t g g a   a g a a a t a g t t
3 6 3 0 1   g a a g g t t g t a   c c g g a g c c c t   t c a c a t c c t a   g
c t c g g g a t g   t t c a c a a c c g   a a t t g t t a t c
3 6 3 6 1   a g a g g a c t a a   a t a c c a t t c c   a t t g t t t g t g   c
a g g t a t g t t   t t a a g t g a a g   t g t t c t a g g t
3 6 4 2 1   t t t a t g t c c a   t a a a a t t t c c   a g a t t g t a a t   g
a c t a a t a a c   a t t t c a g a a a   a t t a g g g a c c
3 6 4 8 1   a t a a t a g g g t   t a c c a a c a t t   t a a t t t t a t g   a
a a a t t c c c t   a c a t t t t t t g   g t c a g t a a g a
3 6 5 4 1   g a a a c a t t g a   g a c t t g a g a a   g a g g g a g g a g   a
t t t c a c a t t   t c a c t t t t a t   g g g t g c c t a g
3 6 6 0 1   a g g g g a g a g c   t g a c c t g g g c   t g c c a g a g g c   a

```

10

20

30

40

50

g g g c a t a g a c c c c c a a c c a a t t c t g g g t t	
3 6 6 6 1 t t c c a a a t c t t a g a t c a g t t a g a g c t g c c t c	
t g a a g a a a g g g t t t a t a g c t a a a a a a t a t	
3 6 7 2 1 t a t g g a a a t c c a g t g c t c c a g a g c a t t a a a c	
a c c c c a a g a c a t a a a a t t c a g a g a a t a t t	
3 6 7 8 1 a t t t a c t a c a g t g t g a a t g c c t c t t g c a c t c	
t g a a t t g g g a a t g t t t g c a c c a c a g t g g g	
3 6 8 4 1 g g g c t t g c c a t g t t t t a g c t t t a g a t t t a a t	
t a g g t t t t g t t t g t g t t t t c t c c t t a g c t	
3 6 9 0 1 g c t t t a t t c t c c c a t t g a a a a c a t c c a a a g a	10
g t a g c t g c a g g g g t c c t c t g t g a a c t t g c	
3 6 9 6 1 t c a g g a c a a g g a a g c t g c a g a a g c t a t t g a a	
g c t g a g g g a g c c a c a g c t c c t c t g a c a g a	
3 7 0 2 1 g t t a c t t c a c t c t a g g a a t g a a g g t g t g g g t	
a a g t a a a a a g g a a c c a a a g c c t t t a g c a g	
3 7 0 8 1 a t g t g t a c a t t g a a g t c t c a g t t t t t c c t c a	
a g g g c c t t t t t c t c c t t g t c t c t t a g c g a	
3 7 1 4 1 c a t a t g c a g c t g c t g t t t t g t t c c g a a t g t c	
t g a g g a c a a g c c a c a a g a t t a c a a g a a a c	
3 7 2 0 1 g g c t t t c a g t t g a g c t g a c c a g c t c t c t c t t	20
c a g a a c a g a g c c a a t g g c t t g g a a t g a g g	
3 7 2 6 1 t a g g g a a a t g t g a g c a g t t a t t t a t c t g g t a	
g t t t c c t a g a g c a g g t a t g g c a g c t t g t t	
3 7 3 2 1 c t t t c c t c t c a a a a c a c t t a g t a c a c a t t c a	
t t t g c a t t g a t g t t t c c c t g g c t t g a g t a	
3 7 3 8 1 t t t c t t c t t t a t g c t g t c t a g c a a c t g c t c t	
g a g g a a g a a c t a t a a t a c a a g c t t t a a a g	
3 7 4 4 1 a g t c t g t t c a g a a t c a t t a c a a a t a a g t t g t	
g t t a t t t a a a a t t a t a a t t c a t a a g g g a g	
3 7 5 0 1 a a a g a t g a a a a a t g t t a c c a g a t t a a a g a a g	30
a t t t t t c a a a a g g a t g t a a g g a a a g a g g c	
3 7 5 6 1 a g t g t t a a a c a c t g t t a a g a g g a c a g t t t a t	
c a g t a t t t t t t a c t a a a c t t t a a t a a a a c	
3 7 6 2 1 t t t t c t a t t t g a a t t t c t g c t a t g a a t t t t t	
c t t c a g c a t t t g t c c t c a g t a c a g g t g g t	
3 7 6 8 1 t c c t t g a a a c a t t g t t t c t a a t a a a a c t a g a	
a c a t c c t g a t a t t t t a t c c a t t c t a t a g a	
3 7 7 4 1 g a t c a t t g a t g g t a c a c a g a c a t a c a g t g g a	
t t a t g t t t g t t g a g t g a a t g g a a a g a g a g	
3 7 8 0 1 a t t g t t a g g t t t a c a a c g a t g c a g c t c t t g a	40
g a c c g g a g t t t a a g a t c a g c c t g g g g c a a c	
3 7 8 6 1 a t a g t g a a a c c c c a t c t t t a g c t g g g c a t g g	
a g a t g g a t g c c t a t a g t c c t a g c t a c t g g	
3 7 9 2 1 g g a g a c g g g g g c a g g a g g a t t g c t t g a a c c c	
a g g a g t t a a c a g a c t g c a c t c a g t g a c a g	
3 7 9 8 1 a g c c a g a c t c c a a c a c a a a a a a a a a a a a a a a	
a a a a a a g c a a a t t a c c a g t g a g t a g t g t g	
3 8 0 4 1 t t a c t t g g g t t t t t a a t a g g c a t c t t a t t a a	
c a t g t t c c a a c t t g a g c c c t t a a c t t t c t	
3 8 1 0 1 c c a c c t a c c c c c t t c c a c a a a c c t g t t t t c a	50

c t g t c t t c t c t g t c t t a g t t a a t g t c a g c
 38161 t t t g t c t g t c c a g c t g c t c a g g c t a a a a c t t
 t t c t t t c a t a t a a c a c a t c c t a t c a g c a g
 38221 c t c c t g t t t g t g g g t a g g c a t t t t g c c t t t t
 t t t t t t t t t t t t t t t t a a a c t g c t a t a t
 38281 c t c t a g c a t g t a g a a c a g t g c c t g g c a g c a c
 a t a a t a g g t g c t t a a t a t a a t a t t t g t t g
 38341 a a a g a a c a a g t c a g t g a g t a t t t t t a a t g t g
 a g g t g c a a a g a g a a a a a a a a a t g t a t c t t
 38401 t g a g g t g t g g a g t t t t g a a g a a c t t c c a t t t
 t c t a a g c a t t t g t g t a a t g t t g g a g t t a c
 38461 t t g t t c c t t t t g t a a t c t g a a a g t a t g c t t t
 a a a a a a a a t t a g t g t a c t t t t g a g a a t t t
 38521 t c a t t t t t g c t t t c t a t t c t t c c t t g c t t t g t
 g c a t g t t t a t c t a g a c t g c t g a t c t t g g a
 38581 c t t g a t a t t g g t g c c c a g g g a g a a c c c c t t g
 g a t a t c g c c a g g a t g g t a t g t g t c t c a t a
 38641 t t t c t c g a t t a a c t c c a g a t c a a g c t a a a g t
 t c t a a a a c t t t t a t c a g a a g a g c c g g t t t
 38701 g c t c a t c t g g g a a a c c a g t g t t g g c a g a a a a
 g t a g t g g c t t c a a t t a a a a g c a g t t c t t a
 38761 a a t t c c a g t c a g c a a c a g t a t c t t t a a t g g a
 g c a c a g g g a a t t c a g a g c c a c a c a a t g a g
 38821 t a g c a g t a g g a t t a c a c c a c c a a c a a a t a c a
 t g c t a c t g c t a g g c c t c t g c a g t g c a g g a
 38881 t g t t a c a a t t t a c c t g g c t t t t t a t t c t c t t
 t t t g g c c a g a g g a c t c a t a a t a c c t t t g t
 38941 c t a c a a g c t a c c c a a g g a a g a t a g g a a a a c t
 c c t g t t t c t a g g c t c a g a t c t c g g g t g g g
 39001 t t t t t a c a t a g t t g c a t t a t c a t c a g g g t t t
 t c t t g a a a a g c t a a t t t a a a t c t g g g t a a
 39061 t g a a c a t g g a g g a t g g c a t a g a c c a c t a a c a
 a t t a t a a c t g t c t t a c a t t t a t a a c c g c a
 39121 t c t g c t t c t a c c t a a t t a t g a a a c c a c t a a a
 g c g c a g a t t c t t a c t g t g a g a a a t a a c a t
 39181 g t c a a c c c t a a g a t a a a a t a t g t t g a g g t t t
 c a t g g a a a t a g t g c c t t t c c t t a g t a c t t
 39241 t t g t g g g t g t c a c t t g g c c t t t t t g t c a a g a
 t a g a t t a c a c c t g c c a g a c c t c a t t a t t g
 39301 t c t t a a t c c t c c t t c c c a t g a c t t c t c a c t g
 c c t a g g t g g t c a c a c a g t a g a t t c c t g c t
 39361 t c t t c t c c t c g g g a a c c c c a a g t c t c t t g a c
 a g g g g t a a a t g c a g a g t g t t c a g g g t t a g
 39421 a c t a a t g a t g t g a c t a g g c c c t g c t g g t g t g
 c c t g t c t g a t g g a a a t a g a t g t t a t t t g t
 39481 g t a g t c t c a t g g g t g g c c t g g c a c t g a g t a a
 t t a c t t g g c t a a a g a a a g c t g g a g g t t g a
 39541 a g a g g c t a g a a a g c g t t g t t t t c t g a c a a g t
 t t g c t g c t g a a c t t t g g a t g c c c t a a c c t
 39601 c a g t g t t a a c g t c t a t g t c t g c t t c t c t c c t

10

20

30

40

50

```

c t c t c t t t t   g c c t t c c t t c   t t g c c t a t t t
3 9 6 6 1   t g t t g a c a c c   c t g a c t c t t c   t a g a t c c t a g   c
t a t c g t t c t   t t t c a c t c t g   g t g g a t a t g g
3 9 7 2 1   c c a g g a t g c c   t t g g g t a t g g   a c c c c a t g a t   g
g a a c a t g a g   a t g g g t g g c c   a c c a c c c t g g
3 9 7 8 1   t g c t g a c t a t   c c a g t t g a t g   g g c t g c c a g a   t
c t g g g g c a t   g c c c a g g a c c   t c a t g g a t g g
3 9 8 4 1   g c t g c c t c c a   g g t g a c a g c a   a t c a g c t g g c   c
t g g t t t g a t   a c t g a c c t g t   a a a t c a t c c t
3 9 9 0 1   t t a g g t a a g a   a g t t t t a a a a   a g c c a g t t t g   g
g t a a a a t a c   t t t t a c t c t g   c c t a c a g a a c
3 9 9 6 1   t t c a g a a a g a   c t t g g t t g g t   a g g g t g g g a g   t
g g t t t a g g c   t a t t t g t a a a   t c t g c c a c a a
4 0 0 2 1   a a a c a g g t a t   a t a c t t t g a a   a g g a g a t g t c   t
t g g a a c a t t   g g a a t g t t c t   c a g a t t t c t g
4 0 0 8 1   g t t g t t a t g t   g a t c a t g t g t   g g a a g t t a t t   a
a c t t t a a t g   t t t t t t g c c a   c a g c t t t t g c
4 0 1 4 1   a a c t t a a t a c   t c a a a t g a g t   a a c a t t t g c t   g
t t t t a a a c a   t t a a t a g c a g   c c t t t c t c t c
4 0 2 0 1   t t t a t a c a g c   t g t a t t g t c t   g a a c t t g c a t   t
g t g a t t g g c   c t g t a g a g t t   g c t g a g a g g g
4 0 2 6 1   c t c g a g g g g t   g g g c t g g t a t   c t c a g a a a g t   g
c c t g a c a c a   c t a a c c a a g c   t g a g t t t c c t
4 0 3 2 1   a t g g g a a c a a   t t g a a g t a a a   c t t t t t g t t c   t
g g t c c t t t t   t g g t c g a g g a   g t a a c a a t a c
4 0 3 8 1   a a a t g g a t t t   t g g g a g t g a c   t c a a g a a g t g   a
a g a a t g c a c   a a g a a t g g a t   c a c a a g a t g g
4 0 4 4 1   a a t t t a t c a a   a c c c t a g c c t   t g c t t g t t a a   a
t t t t t t t t t   t t t t t t t t t t   a a g a a t a t c t
4 0 5 0 1   g t a a t g g t a c   t g a c t t t g c t   t g c t t t g a a g   t
a g c t c t t t t   t t t t t t t t t t   t t t t t t t t t t
4 0 5 6 1   t g c a g t a a c t   g t t t t t t a a g   t c t c t c g t a g   t
g t t a a g t t a   t a g t g a a t a c   t g c t a c a g c a
4 0 6 2 1   a t t t c t a a t t   t t t a a g a a t t   g a g t a a t g g t   g
t a g a a c a c t   a a t t c a t a a t   c a c t c t a a t t
4 0 6 8 1   a a t t g t a a t c   t g a a t a a a g t   g t a a c a a t t g   t
g t a g c c t t t   t t g t a t a a a a   t a g a c a a a t a
4 0 7 4 1   g a a a a t g g t c   c a a t t a g t t t   c c t t t t t a a t   a
t g c t t a a a a   t a a g c a g g t g   g a t c t a t t t c
4 0 8 0 1   a t g t t t t t g a   t c a a a a a c t a   t t t g g g a t a t   g
t a t g g g t a g   g g t a a a t c a g   t a a g a g g t g t
4 0 8 6 1   t a t t t g g a a c   c t t g t t t t g g   a c a g t t t a c c   a
g t t g c c t t t   t a t c c c a a a g   t t g t t g t a a c
4 0 9 2 1   c t g c t g t g a t   a c g a t g c t t c   a a g a g a a a a t   g
c g g t t a t a a   a a a a t g g t t c   a g a a t t a a a c
4 0 9 8 1   t t t t a a t t c a   t t c g a t t g

```

【0106】

ノギン (N o g)

NOG遺伝子はノギンタンパク質をコードし、また骨形成タンパク質4 (BMP4) インヒビターである。支持細胞内でのNOGの活性化はBMP4を阻害し、有毛細胞の再生を

10

20

30

40

50

誘導する (Lewis et al. (2018) Hear Res. 364:1-11)。
【0107】

ヒトNOG遺伝子は染色体17q22上に位置し、約2キロ塩基(kb)を包含する1つのエクソンを含む (NCBIアクセッション番号NG_011958.1)。ヒトNOG遺伝子から発現する完全長野生型NOGタンパク質は、232アミノ酸の長さである。

【0108】

遺伝子の変異を検出する方法は、当技術分野で周知されている。このような技法の非限定的な例としては、リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)、PCR、シーケンシング、サザンブロット法、及びノーザンブロット法が挙げられる。

【0109】

例示的なヒト野生型NOGタンパク質は、配列番号16の配列であるか、またはこれを含む。野生型NOGタンパク質をコードする核酸の非限定的な例は、配列番号19であるか、またはこれを含む。当技術分野で理解され得るように、配列番号19内のコドンの少なくとも一部または全ては、非ヒト霊長類内での最適な発現を可能にするようにコドン最適化することができる。

【0110】

ヒト完全長野生型NOGタンパク質 (配列番号16)

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

【0111】

マウス完全長野生型NOGタンパク質 (配列番号17)

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

【0112】

ラット完全長野生型NOGタンパク質 (配列番号18)

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

【0113】

ヒト野生型NOG cDNA (配列番号19)

a t g g a g c g c t g c c c c a g c c t a g g g g t c a c c c t c t a c g c c c
t g g t g g t g g t c c t g g g g c t g c g g g c g a c a c c g g c c g g c g g
c c a g c a c t a t c t c c a c a t c c g c c c g g c a c c c a g c g a c a a c
c t g c c c c t g g t g g a c c t c a t c g a a c a c c c a g a c c c t a t c t
t t g a c c c c a a g g a a a a g g a t c t g a a c g a g a c g c t g c t g c g
c t c g c t g c t c g g g g g c c a c t a c g a c c c a g g c t t c a t g g c c
a c c t c g c c c c c c g a g g a c c g g c c c g g c g g g g g c g g g g g t g
c a g c t g g g g g c g c g g a g g a c c t g g c g g a g c t g g a c c a g c t
g c t g c g g c a g c g g c c g t c g g g g g c c a t g c c g a g c g a g a t c

a a a g g g c t a g a g t t c t c c g a g g g c t t g g c c c a g g g c a a g a
 a g c a g c g c c t a a g c a a g a a g c t g c g g a g g a a g t t a c a g a t
 g t g g c t g t g g t c g c a g a c a t t c t g c c c c g t g c t g t a c g c g
 t g g a a c g a c c t g g g c a g c c g c t t t t g g c c g c g c t a c g t g a
 a g g t g g g c a g c t g c t t c a g t a a g c g c t c g t g c t c c g t g c c
 c g a g g g c a t g g t g t g c a a g c c g t c c a a g t c c g t g c a c c t c
 a c g g t g c t g c g g t g g c g c t g t c a g c g g c g c g g g g g c c a g c
 g c t g c g g c t g g a t t c c c a t c c a g t a c c c c a t c a t t t t c c g a
 g t g c a a g t g c t c g t g c t a g

【0114】

ヒト野生型NOGゲノムDNA配列の非限定的な例は配列番号20である。配列番号20のエクソンは、ヌクレオチド位置1～1892（エクソン1）である。

【0115】

ヒト野生型NOG遺伝子（配列番号20）

1 a a a c c g g t g c c a a c g t g c g c g g a c g c c g c c g c c g c
 c g c c g c c g c t g g a g t c c g c c g g g c a
 61 g a g c c g g c c g c g g a g c c c g g a g c a g g c g g a g g g a
 a g t g c c c c t a g a a c c a g c t c a g c c a g
 121 c g g c g c t t t g c a c a g a g c g g c c g g a c g a a g a g c a
 g c g a g a g g a g g a g g g g a g a g c g g c t c g
 181 t c c a c g c g c c c t g c g c c g c c g c c g g c c c g g g a a
 g g c a g c g a g g a g c c g g c g c c t c c c g c g
 241 c c c c g c g g t c g c c c t g g a g t a a t t t c g g a t g c c
 c a g c c g c g g c c g c c t t c c c a g t a g a c
 301 c c g g g a g a g g a g t t g c g g c c a a c t t g t g t g c c t
 t t c t t c c g c c c c g g t g g g a g c c g g c g c
 361 t g c g c g a a g g g c t c t c c c g g c g g c t c a t g c t g c
 c g g c c c t g c g c c t g c c c a g c c t c g g g t
 421 g a g c c g c c t c c g g a g a g a c g g g g g a g c g c g g c g
 g c g c c g c g g g c t c g g c g t g c t c t c c t c
 481 c g g g g a c g c g g g a c g a a g c a g c a g c c c c g g g c g
 c g c g c c a g a g g c a t g g a g c g c t g c c c c
 541 a g c c t a g g g g t c a c c c t c t a c g c c c t g g t g g t g
 g t c c t g g g g c t g c g g g c g a c a c c g g c c
 601 g g c g g c c a g c a c t a t c t c c a c a t c c g c c c g g c a
 c c c a g c g a c a a c c t g c c c c t g g t g g a c
 661 c t c a t c g a a c a c c c a g a c c c t a t c t t t g a c c c c
 a a g g a a a a g g a t c t g a a c g a g a c g c t g
 721 c t g c g c t c g c t g c t c g g g g g c c a c t a c g a c c c a
 g g c t t c a t g g c c a c c t c g c c c c c g a g
 781 g a c c g g c c c g g c g g g g g c g g g g g t g c a g c t g g g
 g g c g c g g a g g a c c t g g c g g a g c t g g a c
 841 c a g c t g c t g c g g c a g c g g c c g t c g g g g g c c a t g
 c c g a g c g a g a t c a a a g g g c t a g a g t t c
 901 t c c g a g g g c t t g g c c c a g g g c a a g a a g c a g c g c
 c t a a g c a a g a a g c t g c g g a g g a a g t t a
 961 c a g a t g t g g c t g t g g t c g c a g a c a t t c t g c c c c
 g t g c t g t a c g c g t g g a a c g a c c t g g g c
 1021 a g c c g c t t t t g g c c g c g c t a c g t g a a g g t g g g
 c a g c t g c t t c a g t a a g c g c t c g t g c t c c

10

20

30

40

50

```

1081  g t g c c c g a g g   g c a t g g t g t g   c a a g c c g t c c   a a
g t c c g t g c   a c c t c a c g g t   g c t g c g g t g g
1141  c g c t g t c a g c   g g c g c g g g g g   c c a g c g c t g c   g g
c t g g a t t c   c c a t c c a g t a   c c c c a t c a t t
1201  t c c g a g t g c a   a g t g c t c g t g   c t a g a a c t c g   g g
g g c c c c c t   g c c c g c a c c c   g g a c a c t t g a
1261  t c g a t c c c c a   c c g a c g c c c c   c t g c a c c g c c   t c
c a a c c a g t   t c c a c c a c c c   t c t a g c g a g g
1321  g t t t t t c a a t g   a a c t t t t t t t   t t t t t t t t t t   t t
t t t t t t t c   t g g g c t a c a g   a g a c c t a g c t
1381  t t c t g g t t c c   t g t a a t g c a c   t g t t t a a c t g   t g
t a g g a a t g   t a t a t g t g t g   t g t a t a t a c g
1441  g t c c c a g t t t   t a a t t t a c t t   a t t a a a a g g t   c a
g t a t t a t a   c g t t a a a a g t   t a c c g g c t t c
1501  t a c t g t a t t t   t t a a a a a a a a   g t a a g c a a a a   g a
a a a a a a a a   a g a a c a g a g a   a a a g a g a g a c
1561  t t a t t c t g g t   t g t t g c t a a t   a a t g t t a a c c   t g
c t a t t t a t   a t t c c a g t g c   c c t t c g c a t g
1621  g c g a a g c a g g   g g g g a a a a g t   t a t t t t t t t t c   t t
g a a g t a c a   a a g a g a c g g g   g g a a c t t t t t g
1681  t a g a g g a c t t   t t t a a a a g c t   a t t t t c c a t t   c t
t c g g a a a g   t g t t t t g g t t   t t c c t t g g a c
1741  c t c g a a g a a g   c t a t a g a g t t   c a a t g t t a t t   t t
a c a g t t a t   t g t a a a t a t a   g a g a a c a a a t
1801  g g a a t g a c t a   a t c a t t g t a a   a t t a a g a g t a   t c
t g c t a t t t   a t t c t t t a t a   a t a t c c c g t g
1861  t a g t a a a t g a   g a a a g a a g t g   c a g a g c a g g a   t t
【0116】

```

成長因子非依存性1転写リプレッサー（GF I-1）

GF I-1 遺伝子は核垂鉛フィンガータンパク質をコードし、転写リプレッサーとして作用する。GF I-1 は、初期発生において *At oh 1* 及び *Pou 4 f 3* によって活性化され、出生後の有毛細胞の生存に必要とされる（*Hertzano et al.*（2004）*Hum. Mol. Genet.* 13（18）：2143-2153；*Costa et al.*（2015）*Genom Data* 6：77-80）。

【0117】

ヒト GF I-1 遺伝子は染色体 1 p 2 2 上に位置し、約 12 キロ塩基（kb）を包含する 7 つのエクソンを含む（NCBI アクセッション番号 NG_007874.1）。ヒト GF I-1 遺伝子から発現する完全長野生型 GF I-1 タンパク質は、422 アミノ酸の長さである。

【0118】

遺伝子の変異を検出する方法は、当技術分野で周知されている。このような技法の非限定的な例としては、リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）、PCR、シーケンシング、サザンブロット法、及びノーザンブロット法が挙げられる。

【0119】

例示的なヒト野生型 GF I-1 タンパク質は、配列番号 21 の配列であるか、またはこれを含む。野生型 GF I-1 タンパク質をコードする核酸の非限定的な例は、配列番号 24 であるか、またはこれを含む。当技術分野で理解され得るように、配列番号 24 内のコドンの少なくとも一部または全ては、非ヒト霊長類内での最適な発現を可能にするようにコドン最適化することができる。

【0120】

10

20

30

40

50

ヒト完全長野生型 G F I - 1 タンパク質 (配列番号 2 1)

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

【0121】

マウス完全長野生型 G F I - 1 タンパク質 (配列番号 2 2)

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

【0122】

ラット完全長野生型 G F I - 1 タンパク質 (配列番号 2 3)

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

【0123】

ヒト野生型 G F I - 1 cDNA (配列番号 2 4)

a t g c c g c g c t c a t t t c t c g t c a a a a g c a a g a a g g c t c a c a
 g c t a c c a c c a g c c g c g c t c c c c a g g a c c a g a c t a t t c c c t
 c c g t t t a g a g a a t g t a c c g g c g c c t a g c c g a g c a g a c a g c
 a c t t c a a a t g c a g g c g g g g c g a a g g c g g a g c c c c g g g a c c
 g t t t g t c c c c c g a a t c g c a g c t g a c c g a a g c c c c a g a c a g
 a g c c t c c g c a t c c c c a g a c a g c t g c g a a g g c a g c g t c t g c
 g a a c g g a g c t c g g a g t t t g a g g a c t t c t g g a g g c c c c c g t
 c a c c c t c c g c g t c t c c a g c c t c g g a g a a g t c a a t g t g c c c
 a t c g c t g g a c g a a g c c c a g c c c t t c c c c c t g c c t t t c a a a
 c c g t a c t c a t g g a g c g g c c t g g c g g g t t c t g a c c t g c g g c

40 50

a c c t g g t g c a g a g c t a c c g a c c g t g t g g g g c c c t g g a g c g
 t g g c g c t g g c c t g g g c c t c t t c t g c g a a c c c g c c c c g g a g
 c c t g g c c a c c c g g c c g c g c t g t a c g g c c c g a a g c g g g c t g
 c c g g c g g c g c g g g g g c c g g g g c g c c a g g g a g c t g c a g c g c
 a g g g g c c g g t g c c a c c g c t g g c c c t g g c c t a g g g c t c t a c
 g g c g a c t t c g g g t c t g c g g c a g c c g g g c t g t a t g a g a g g c
 c c a c g g c a g c g g c g g g c t t g c t g t a c c c c g a g c g t g g c c a
 c g g g c t g c a c g c a g a c a a g g g c g c t g g c g t c a a g g t g g a g
 t c g g a g c t g c t g t g c a c c c g c c t g c t g c t g g g c g g c g g c t
 c c t a c a a g t g c a t c a a g t g c a g c a a g g t g t t c t c c a c g c c
 g c a c g g g c t c g a g g t g c a c g t g c g c a g g t c c c a c a g c g g t
 a c c a g a c c c t t t g c c t g c g a g a t g t g c g g c a a g a c c t t c g
 g g c a c g c g g t g a g c c t g g a g c a g c a c a a a g c c g t g c a c t c
 g c a g g a a c g g a g c t t t g a c t g t a a g a t c t g t g g g a a g a g c
 t t c a a g a g g t c a t c c a c a c t g t c c a c a c a c c t g c t t a t c c
 a c t c a g a c a c t c g g c c c t a c c c c t g t c a g t a c t g t g g c a a
 g a g g t t c c a c c a g a a g t c a g a c a t g a a g a a a c a c a c t t t c
 a t c c a c a c t g g t g a g a a g c c t c a c a a g t g c c a g g t g t g c g
 g c a a g g c a t t c a g c c a g a g c t c c a a c c t c a t c a c c c a c a g
 c c g c a a a c a c a c a g g c t t c a a g c c c t t c g g c t g c g a c c t c
 t g t g g g a a g g g t t t c c a g a g g a a g g t g g a c c t c c g a a g g c
 a c c g g g a g a c g c a g c a t g g g c t c a a a t g a

【0124】

ヒト野生型 G F I - 1 ゲノム DNA 配列の非限定的な例は配列番号 25 である。配列番号
 25 におけるエクソンは、ヌクレオチド位置 1 ~ 151 (エクソン 1)、ヌクレオチド位
 置 3291 ~ 3504 (エクソン 2)、ヌクレオチド位置 3831 ~ 4013 (エクソン
 3)、ヌクレオチド位置 5789 ~ 6276 (エクソン 4)、ヌクレオチド位置 6392
 ~ 6529 (エクソン 5)、ヌクレオチド位置 8124 ~ 8289 (エクソン 6)、及び
 ヌクレオチド位置 10670 ~ 12116 (エクソン 7) である。配列番号 25 における
 イントロンは、ヌクレオチド位置 152 ~ 3290 (イントロン 1)、ヌクレオチド位置
 3505 ~ 3830 (イントロン 2)、ヌクレオチド位置 4014 ~ 5788 (イントロ
 ン 3)、ヌクレオチド位置 6277 ~ 6391 (イントロン 4)、ヌクレオチド位置 65
 30 ~ 8123 (イントロン 5)、及びヌクレオチド位置 8290 ~ 10669 (イント
 ロン 6) である。

【0125】

ヒト野生型 G F I - 1 遺伝子 (配列番号 25)

1 g a g g g t g c g c c c a c c g g t c c c g c c g g g c g c c c g c g
 g g a c g c g c c g c c a g g g c c c t c t c c g
 61 c c g g g g g c t c g g c g c t c g c c c a c c t c t t c c a a a t
 t t a a c c a t t a c c t a a a t c c g a a g g g a
 121 a a t g a g c a a a c c t c t c g g a t t g g g t g t c a a g g t
 a t t t t c a g c c t c g t t g g g c g t a t t t a t
 181 c c c c a a g t g t t t c c a c a a c a a g c t a t t t c g g g g
 c c t g c g g g g c a g g t t t c g c t c t g c g g a
 241 c g c c g t g g c c a c t c g c c g g g c t c c a g g c c g g c g
 g c a c c g c g g g c c g g t g a t t c a c g g t c c
 301 c g a c c c g g g g g t g g t g c a g c c c t a g g a g g c g g c
 g g g g t c g g g g t g g g g g g g g c g g g t g a
 361 c c g a g g c c t g a g g g g c g g g g a g g g t c c t c g g a g
 c g g g g c g c c c c c a c c c c t c t c t c g c c

4 2 1 a g t c a a t c t g t g t c c t c a a t c t g t g g c t t c t c t
c g c t g c g g a a g t c t c c c t g g a g c c a a g
4 8 1 a a t a g t t c a t t t t c t t t c a a g t c a t t t t c t a g t g
c c t a a g t g t c c g g a c c t c c a a t t t c c c
5 4 1 c c a t c c c c t g c c g a c c c a c a g g g a g a g a a c t g g
g a g g a c t a c t a a g g g g c g c g c g g g a c g
6 0 1 g g c t g g a a a g g c c a g g c c c c c a c c g c c t g g c c
a c t t g c g c a a a g g a g c g c g c c c g g c c g
6 6 1 c c c g a c g g g g g t t g g g a g c a g g t c t g g g a g g g c
t a t g c g a g c g a c t c a g t a a c g c t c a g g
7 2 1 a a g t g a a g c t t g t g g t t t t g g g g g c t g a g c t c g
g a a g g a g a a t t t t t t t t t t t t t a a g t
7 8 1 c a g a g a g a t a g a g c g g t c t c t c c c g a a a g c a a g
a t t c c g t t t g a a a a c t c t c c t a g c g c g
8 4 1 g t g c c c g c g c c g t g a c t c c g c a g g t a g g t c c g c
c g a g c c t g t t c t g c g c c t c c t g c c c t g
9 0 1 g t g g g g g c g g c c g c g g g g a c t c g c a g a g c a c t g
g c a c t g c g g g g g c g a t c a g a g g g c g c g
9 6 1 g g c g g t t t c c c a c c t g c t g c g g a c c g c c g t g c g
g g a g c c c a g a g a g c t c c g g c a g c t g g g
1 0 2 1 t t a g g g c g c g a c c c g c g c a g t g t g a c t g g a a a
t c t g g a g c t g g g g g c g c g c a g c a g g c g g
1 0 8 1 t c t g g t g g t t c g g c a g g g g a g c c a a a t c c a c c
a g g g a a g g a a a c a t c t g g t g g g g a g g c g
1 1 4 1 g c g g c a g c t g c g c t c g g g a g g a c g c c c c c t t a
g c g c c c t c g g c t c c c t c c t t c c t g g g c c
1 2 0 1 c g g a c g g t g a g g a g a g g c c t g a g c g c g c g g a g
g g g c c g c c c c a c c t c c c g c g c c a g c t g c
1 2 6 1 a g c g c g g g g t t g c c t t c c c a c g c g c t c g g c c c
a g g c c c c g g g g c c c c t a t c t c c t c c a a a
1 3 2 1 c t c t g t c g c t c c c c a c a g g a a c c a g c a a a g c g
g g c c g g g g t g c g a g a g a g g c g t g g g c t t
1 3 8 1 a c a g c c c g g g t g g g g a g g c g g c c t c c g c g t c c
g c c t g g t c t c t g g t g g c g c c a g c c c a g a
1 4 4 1 c c c a g c t c c g g c g c t g a c a g t t a c c c c g c c c c
c a t c t g t c c c g c t c c c a g c c a a c g t g g g
1 5 0 1 t c c a a g c t g c a g c g g g a c c c t c g g g a c a a c g c
c a c t c c g t t t t t c t t t t c t t c c g a g t t t
1 5 6 1 c g t g g c t g t t t a a a g a a t t g g g t t t g g g g t t t
g t g g c g t c t a a t t g t a c g g a c g a g a a g t
1 6 2 1 g c a g g a a g c g a c a a a g c t c t a g c c c t a g g a g c
c a c c c c g g a g g g a g g c g g a t g g c a c t c t
1 6 8 1 c a c c c c t a g g g g c a t t c t g g c g c t t g g g t a g c
g g g a a a c t t c g c g g g a g c c c c g c g a c a c
1 7 4 1 g t c c c a g g c g t c t t t t c t c c c a g g t c t a t t c c
c a t t c c t c c g g a g a a g g g g a c a c a a t g g
1 8 0 1 g g c t g g g g a t c t g g a g c a g g g g g c c t g c a c c c
t a c a g g g a c c a a g g c c t g t a g g a c t c g t
1 8 6 1 t t g a g c t g a g a g c g c c a a c g g a c a g a c g t a g a
c t g t g t g g c c t g c a t c t t g c c t a g g a a g

10

20

30

40

50

1 9 2 1 c c g a g g g g c t c c t a g t c c g g c a g t g g a a a c a g
 c g c g a a g c c g g a g g a c t g c a g g t c c t g c
 1 9 8 1 c c c g g c c c a g a g t t c c c a g c a c c c t c g t t t c t
 g a a c c a g c c g a g g c c a c g g a g a a c t g c t
 2 0 4 1 g t a c t g c a g c t c a c g t g t g a a c c c g g t c a c c a
 t c g c c t t c a c c c c g g g a g g a a g g c a g a t
 2 1 0 1 t c g t t t a c t c c a g a c c a c c t c g a c t g t g g g g t
 a c c g c c c c c g g a g c c g g c t g g a g c c t a g
 2 1 6 1 c g g c a g g c g c a g c c a c g c c c t c c c g c t g c g c t
 c a g a t t t t c g a c c t g g t a t t a g g t g a a c t
 2 2 2 1 g a t t g g g g g t t a a t g a g a g c g a c g c c c c g g g c
 a g c t a g t t c c c t c c c g g g c c c g g g c c c g
 2 2 8 1 a c c c c c g c t c t c t g c t a a t g c a g c c t g c g c g c
 t c t g g c g t c c t g t c t t t t t t g t c t g c t a
 2 3 4 1 a a t t g t c g g t g c a c t a c c g a c t c g g g a c a c c t
 a g c a t t t t c c c a g t c a a c g t t c g t g g a t c
 2 4 0 1 g g g c t c c a c c t c c c t a g g a c a a g a t t t t t t g g
 t g a g c a g a a c g g a a a g t g c t t t t t t c c c
 2 4 6 1 g g g a c c t g a t t c c c g a g g t t a g g t c t c c a t g g
 t c t g g g a t g g c t c g c c g c a g c c t c g a c c
 2 5 2 1 g g t g c c c g c c g c a g c c g g g a g t c c a a g g g c a a
 a g t t t c t c c t a c g t g g g g c a c t a g t g a g
 2 5 8 1 g g g c g a g t g g g a t c a c c c a g a t g c g a g t t t c t
 c c t g g g g c g g g g g t t g g t c g t c t g t t g t
 2 6 4 1 t c c c c t c a c t t t c c t g t c c c t t t g c t c t c c c a
 c c t c c t t t c t c t g g c c t c t g c t g t c c c c
 2 7 0 1 a a t c c c t c t g c t g c t g t c c t c c c g c c g c c c c a
 c a g t t t t a t c t t g t g t t c t g t t c c c c c c
 2 7 6 1 t c c c c c c g g t c c t t t c a c t c c a g t t g g t a g c t
 g g c t c t t g g a g g t c t t g g c t c c t t g c c c
 2 8 2 1 c t t c c g g g t c c t c g a c c a c t g g g c a t c c c c g g
 c c c c t a a a c c g a t c c g c g t g t c c c c g c c
 2 8 8 1 c t c c c t c g c c a g c c g t a a a g c a c a g c c a g g c a
 g g c g a t g a g t a g c t g a g t t g g g g t a a c c
 2 9 4 1 c a c c c g a t g g g a a c t a c a g c t c t c c a g g g a g t
 t t g a t t g c c g g a g c g a g c t t c g c t a g g a
 3 0 0 1 a a g g g g a g g a g c t g g g g g g c g t g g g c a g g g a g
 g a g g a a a g g g g c c t g a g a c a g g g c c c c g
 3 0 6 1 g g a c a g g t t t t a c c g c t g a g c t g t g t c a g t g g
 c g g c g g c g g c a a c g a c g g c g g g t t c g c g
 3 1 2 1 c c a c c t g t c c a a g t g c c a c c t g g t a a g c g c g g
 c g c a g c a g g g t c a a g c c c c t c c t c c c g t
 3 1 8 1 g g g c c c t c t g c g c g c c t c c c t g g c c c g c g c t c
 t c c c t c c g c c t g g g t g c c c a g t c c g c c g
 3 2 4 1 c a c c g g a g a g t a c t g a c c c a c g t c t c c a c c t g
 g t t t t c t t t c c c t c t c a g g t c t c c t c c g
 3 3 0 1 g g c t g g g g c t g a g c a a g c c c t c g g a g t g a c c g
 t g g g t g a c a g c g g c t c c a g g g a c t c t t g
 3 3 6 1 g g g c g c a g t g g g g a a a g t g c c g g a c c a c c a t g
 c c g c g c t c a t t t c t c g t c a a a a g c a a g a

10

20

30

40

50

3 4 2 1 a g g c t c a c a g c t a c c a c c a g c c g c g c t c c c c a
 g g a c c a g a c t a t t c c c t c c g t t t a g a g a
 3 4 8 1 a t g t a c c g g c g c c t a g c c g a g c a g g t g c g a g g
 c g c g c g c g g g c c a g g c g g g g g c t g c t c c c
 3 5 4 1 c c g g a t g c c t a c t g c a c c t c g g c a c a c c a t t a
 g t c c g g a g c t g g g a g g g g c t g c c c c a a c
 3 6 0 1 g t c c c t t t t g c t g c t g t t t t t g t t t c c t a c t g
 t c c t g g t t c c t c c g g g t t t g t c t c c t a g
 3 6 6 1 g t g c c a t g g c c t c t c t g c g c c t g c c c t c g g a t
 c c g a g a g g g t t c c c g g c c g g g g t c t g g g
 3 7 2 1 t g g a g a g g g g a a g a c g c t c g g c t g c c c t g g t c
 g g g g g a t t g g g g g a g c c t t c a g c a c c c t
 3 7 8 1 c a g a c t c a a c c g g t c c c a g c c t g a g c c c c t c a
 c c t g c c t c c t c t t t t g c a g a c a g c a c t t c
 3 8 4 1 a a a t g c a g g c g g g g c g a a g g c g g a g c c c c g g g
 a c c g t t t g t c c c c c g a a t c g c a g c t g a c
 3 9 0 1 c g a a g c c c c a g a c a g a g c c t c c g c a t c c c c a g
 a c a g c t g c g a a g g c a g c g t c t g c g a a c g
 3 9 6 1 g a g c t c g g a g t t t g a g g a c t t c t g g a g g c c c c
 c g t c a c c c t c c g c g t c t c c a g g t a g g a a
 4 0 2 1 c c c a c t g g g a a c c t c t t g g g c g g g a g c t g c a g
 g g a c c c g g c a g t g c t g g g g g g g a a t t g g
 4 0 8 1 c g c g a c c t t g g g c g t a g a a a t g c t a a c g g g g a
 g t t g g a g a g t c t t t c c g g g a g a a a g g g a g
 4 1 4 1 c t g a t t c g t a g g g g a a g g a g g c a t c c g g c t t c
 t c t g g g a c t t g g a c a g c t t g c c c g c t g g
 4 2 0 1 g g c t g c t g c c t c c a t c c c a g g c g g c a g g a c c c
 t a g c t g c t t g t c g c t t a g a t t c g t t t g c
 4 2 6 1 g c g g a g c t g g c c a g t g a c g g a a a a c a a a c c a g
 t c g t t t c g a c t g g c g g c a a c g c t g a c c t
 4 3 2 1 t t c a t t t t t c t g a c c a g a c c t g a c t g t t t t a t a
 a a g t g c t a g g a t c c t g c a a t c t a g a c c c
 4 3 8 1 c c a a a c c t c a a a c a g a g a a c a g g g c a g a a c g g
 g c c a g g c a g a g g a g c t a g g c g c t g g g c g
 4 4 4 1 g c a g g g a g g g g g c a g g a c g a a a a t c t c a g c c c
 g c g g c t t g g t c t t c a c a g g c g c a g a t t g
 4 5 0 1 g g g g c c t g t t t c a t t t t t c g t t t t g c c g g g t t
 a a c c t a g c c t c a g g g g c c t g c t c t c t g g
 4 5 6 1 g t t t c a t t t c c a g c g a g c a a t c c a g c t t c a g g
 c a a a c t a a g t g a c c a c a c g t t g g g t g g g
 4 6 2 1 g g c g t c t c g a g t c c c g g c c g g g g g a a g g a a t g
 a g c a g a c c a g c c g g a t t c t g t c a a g g g c
 4 6 8 1 c g g t t a t a t c c a g a a t a t g t t t g c t a g t t t t a
 g a a g a t a c c a c c a c c c g t c c c a c a a t c a
 4 7 4 1 g t g a g t t g a c t t g g c g a a a a c c a t a g c t c c a g
 c a a g t g t g t c t g g g a g c c g g c g g c g g g a
 4 8 0 1 g g a t t c t t c c t g c c a g g g c g t c a a g t g g c c a g
 a c a a g g a t t g g g c g c g c c c c g a a c c c c t
 4 8 6 1 c c g a a c g a a a c t c c g g g t a c a g c c t c t c a c t g
 a a g t g g c c a g c c t g a a c t g g a g t g t t g t

10

20

30

40

50

4 9 2 1 g c g c a c a c a c a c a c a c a c a c a t t t g t a a a t g c
 c g t a t g c a c t c a c a t g c g t t g g g g t c a c
 4 9 8 1 t a g t t t t a g c a a a a t t c a c g t g g g t g g g g g c g
 t a g c a g g c c g a g a a t t c a g a g c t g t c t c
 5 0 4 1 c t t g c a g g t g g t g g c t a a a c c t t a t g a g t t a t
 a g t t a t t c t c t g a g a a a t t c a g g t t c c c
 5 1 0 1 c g c c t c c a t c a a a c t g t a a c a g g a a t g g g g a g
 t a t t t g g c t g t c a a t t t a a g c c c a a a a g
 5 1 6 1 c c c c t t t t c c t g c t g c t c c t t t g c t a c g t a c a c
 t g g g c a c t t a a c t t c g t g a a a t c t t a a t
 5 2 2 1 a c c t t c g g g t t t a t t c a g a c a g c a g c c t t t c g
 g g t a g t t c g g g g c c g c a t t t a t g g a c c t
 5 2 8 1 t c t c c c t c c t t c c t c t t g g a t t c t g g g a a g a a
 a a a g a a t t g a a t g g g a a c a t g t a g g g g c
 5 3 4 1 t g g g a g a g t g c c t g c g c t g g t g g c t g g a c c c t
 t c c g c c c t t g a g t g c t g t g a g g g g c c g a
 5 4 0 1 a c g g c c g c c a c c t t c t c c t t c t t a a c a g c t c a
 a c t a c g g g c a t t t a t a g a t g c g c c c t t c
 5 4 6 1 c c t g t a g g a t c t c c a g g t g c g c g g g t c c a g c c
 a g a a a a g a t c c t c g g a a c g c c g a g c g c c
 5 5 2 1 t c c g c t g c a c t c g c a c a g a a t t t a c g a c c t c c
 t c t c c c g a g g t c t t t t c a a t g a t c t g t t
 5 5 8 1 t a c t g t t c t g c c t c c t a t a g t g g c c t g c g a g g
 c c c c a g g g c c c g g g c c a c g t t t t a c c c t
 5 6 4 1 g g g g c g a g c c t g g c a c c t g g c g c a c g c a g t g t
 t c t a c a a g c g c t g g g t g c c c c g c a g t c c
 5 7 0 1 g c g a a c a c g c c a c g c t c g c a g c c g c a g c c c g g
 c g g c c t c c g c t c t g c c g t c t g a a g c c t g
 5 7 6 1 a c c g g a c g c t c c c c t t g t g c c t c c a c a g c c t c
 g g a g a a g t c a a t g t g c c c a t c g c t g g a c
 5 8 2 1 g a a g c c c a g c c c t t c c c c c t g c c t t t c a a a c c
 g t a c t c a t g g a g c g g c c t g g c g g g t t c t
 5 8 8 1 g a c c t g c g g c a c c t g g t g c a g a g c t a c c g a c c
 g t g t g g g g c c c t g g a g c g t g g c g c t g g c
 5 9 4 1 c t g g g c c t c t t c t g c g a a c c c g c c c c g g a g c c
 t g g c c a c c c g g c c g c g c t g t a c g g c c c g
 6 0 0 1 a a g c g g g c t g c c g g c g g c g c g g g g g c c g g g g c
 g c c a g g g a g c t g c a g c g c a g g g g c c g g t
 6 0 6 1 g c c a c c g c t g g c c c t g g c c t a g g g c t c t a c g g
 c g a c t t c g g g t c t g c g g c a g c c g g g c t g
 6 1 2 1 t a t g a g a g g c c c a c g g c a g c g g c g g g c t t g c t
 g t a c c c c g a g c g t g g c c a c g g g c t g c a c
 6 1 8 1 g c a g a c a a g g g c g c t g g c g t c a a g g t g g a g t c
 g g a g c t g c t g t g c a c c c g c c t g c t g c t g
 6 2 4 1 g g c g g c g g g c t c c t a c a a g t g c a t c a a g t g c a g
 c a a g g t g a g g c t c c c g a g c t c a c c a c c t
 6 3 0 1 c g c c t g c c g t g c g c c c g c t t c c c c t a c c c g c g
 c c t c g c c t g c g c c c c g c g g c c c c t c t c a
 6 3 6 1 g c g g c c t t c t c t c t g g c c c c a c c c g c c t t a g g
 t g t t c t c c a c g c c g c a c g g g c t c g a g g t

10

20

30

40

50

6 4 2 1 g c a c g t g c g c a g g t c c c a c a g c g g t a c c a g a c
 c c t t t g c c t g c g a g a t g t g c g g c a a g a c
 6 4 8 1 c t t c g g g c a c g c g g t g a g c c t g g a g c a g c a c a
 a a g c c g t g c a c t c g c a g g t a a g c g c g g g
 6 5 4 1 g c g c a c c g c c g c g c g c g g c c c t g c t c g g g g a t
 c t t c t g c a t c t c c t c g g t g c a g c a c c a g
 6 6 0 1 c c a c t c t c t g c c t g g a a g t t t t c t c c t c g a c t
 t c c c c c a g t t t c c t c c c c c a a g c c c t c c
 6 6 6 1 g c t g c g t c c c c t t g c c c t g g t g c a g g t g t g t a
 g g g a a a g g a g g a t t g t g g c c g g c t c a g g
 6 7 2 1 c c t t g a g g c a g c c c t g g a t t t t g g t g t c a c a c
 c a c t g t g a g c c t c g a g a g t g t g a t c c t c
 6 7 8 1 a t t g t t a c t t t g g g c t t g a g g t a g g t t t g t a t
 g c a c t g a t t c g t g c t g c t g a t a t a t c a g
 6 8 4 1 a c t t a c t a g c t c t g t t t c t t t g t g c c t a t t c t
 t t t c a c c a a a t g g t t g t c a c t t a a t t t g
 6 9 0 1 c a t t g a c c c c t c t c g a c t g a a a a g g c a g g a a t
 c t c a g c t c a t t t a g a g c a t c t a g t a g c a
 6 9 6 1 t a t t c a c c c c g c t a t t c a t t c t t t c c t t c c t t
 c c t t t c t t t t c t t t t t c t t t t t c t t t t t c
 7 0 2 1 t t t t c t t t c a g a g t c t g g c t c t g t t g c c c a g g
 c t g g a g g g c a g t t g c a c a a t c t c a g c t c
 7 0 8 1 a c t g c a a c c t c c c c c t g t c a g g t t a a a g t g a t
 t c t c g t g c c t c a g c c t c c t a a g t a g c t g
 7 1 4 1 g g a t t a c a g g c g c a t g c c a c t a c a g c a c a g c t
 a a t t t t t g t g t t c t t a g t a g a g a c g g g a
 7 2 0 1 t t t c g c c a c g t t a g c c a g g c t g g t c a c g a a c t
 c c t g g c c t c a a g t g a t c c a c c a g c c t g g
 7 2 6 1 g c c t c c c a a a g t g c t g g g a t t a c a g g c g t g a g
 c c a c c a t g c c c c a c c g c c g c t a t t t a t t
 7 3 2 1 c a t t c a t t c a t t a a t a a a t a t t t g t t g g c t a a
 c t t c c a g g t g c c a a g t a c t t a a g a a t c t
 7 3 8 1 t a t a a c a c a t c a g g t c c t t g a c a g c a t g c c c a
 c a t g a a g a t t a t a g t t t a g c t g a g a g a t
 7 4 4 1 g g a g a g t a g a t g a g c a a g t a a a t a t g c c a a t a
 g c t a t c t c a g g a g a a t g c c t a c t t a c g a
 7 5 0 1 a g g c t a a a a a g a g t a t t a g c c c a t c t c c c c c a
 g c a c c c a c a c t g g c t g g g g g g a g g t g g c
 7 5 6 1 a t c t c a a g t g a c t g a g g t c t a a g c c t c c t g t t
 g a g g a g g g t g g a g a a g t g t g t g c t a a t g
 7 6 2 1 g g t g t c a a a a a a a g c a g g g t g t g g a t a t g t a t
 t t g c c a t g g g g t g t g g a a g g t t g t g g g t
 7 6 8 1 g a a g a a t g t t t t g g t a g a a a a a g t g t t g a a g g
 g c c a g g c a c g g t g g c t c a c g c c t g t a a t
 7 7 4 1 c c c a a t a c t t t g a g a g g c c g a g g t g g g c g a a t
 c a c t t g a g g c c a g g t g t t t g a g a c c a g c
 7 8 0 1 c t g a c c a a c a t g g t g a a a c c c c a t c t c t a c t a
 a a a a t a c a a a a a t t a g t c a g g t g t g a t g
 7 8 6 1 g c g t g t g c c t g t a g t c c c t g c t a c t t g g g a g g
 c t g a g a c a c g a g a a t t g c t t g a a c c t g g

10

20

30

40

50

7 9 2 1 g a g g t g g a g g g t g c a g t g a a c t g a g a t c g t t c
c a c t g c a c t c a a g c c t g g g c g a c a g a g g
7 9 8 1 a g a c t g t c t c a a a a a a g a a a g a a a a g t g t t
c a a g g g a t t t t a g g g t c a g c t g a g g g g t
8 0 4 1 g a g g a g a g c a g c a g t c t a g t t g a c t g c a g t a g
g a g t t c t g c a t c t c t c t c t c t c t c t c t c t c
8 1 0 1 t c t c t c t c t c t c t c t c t c t g c a g g a a c g g a g c
t t t g a c t g t a a g a t c t g t g g g a a g a g c t
8 1 6 1 t c a a g a g g t c a t c c a c a c t g t c c a c a c a c c t g
c t t a t c c a c t c a g a c a c t c g g c c c t a c c
8 2 2 1 c c t g t c a g t a c t g t g g c a a g a g g t t c c a c c a g
a a g t c a g a c a t g a a g a a a c a c a c t t t c a
8 2 8 1 t c c a c a c t g g t g a g c t a a a a a g g c c c t t g g c t
t g t a g g a a a c a c c c t g a g g c c a a c a t t a
8 3 4 1 c t c a t c t t t c t c t g a t t t c t g g c c c a g t g a g t
g g t g g a t g a g g c c t t t c t g a t g g a g t t a
8 4 0 1 t t c t c t g c t c t g t g t t a a a g a a a c a a a g g g g
t g g g t t c t t t g g t t c a t t t a c c g g c a t a
8 4 6 1 a t t c t c c c c a g a g c c a c c t t g a t t t g g g g t t g
t g t c t g a a a g g c c a c t c a g c a g g t c a g c
8 5 2 1 t c a c a g g t a c t c t a t a c t t g g a a a g a a c a t t t
t c c t t t a g g t t a g c a g c t g c t t c c c c t g
8 5 8 1 c t g c c t g c t c t g g g t g a a a t a t g a a g c t c c a g
g g t c c t c t t a g a g a g t t g c t c t a a a g c t
8 6 4 1 t a c c t a g a g a t t g a g g a c t t t c c c t a a c c a c c
t g g c c t t t t g t g g g a g g g a c t c g t g t g g
8 7 0 1 a c t c t c c g g c t g c a t t t t t c a g g a g t c t g a g a g
c t t a t t c t g a t t g a a g a g g a a c a a a t a a
8 7 6 1 t g g c a a a t a t g a t t a a a c t c t c t g c t a a g c a t
t t t t t a a a t g c a t t a t t t c a t t t t a t g c
8 8 2 1 t c a c a a c a a c t c t g a g a g g t a g c g a c t a c t c c
t t c t c c c c a t t t t a g a g a t g a a a a a a a t
8 8 8 1 g a g g c t a g g t a a t c t g c c c a g g g t c a c a c t g c
t a g c a a a t g a c a g g g c c a g a g c t c a a a t
8 9 4 1 t c a g g t c t g a c c t c t c a a a t g t t c a c t c t t g a
c c a c t g t t t a t t g t a t t t t a t g t t c a g a
9 0 0 1 g t c a t g a g g t t g g t a g a c a g a a a g c t t c t g t t
c a c t t a t t g c c c t t t t c a a a a t a t c t g c
9 0 6 1 a a g t t a a t g c c a t a a a t a t g a t a a t t c c t t a c
c t a t t a t a a t g c t t t t a t a a t t t a c a a a g
9 1 2 1 t a c t t t c a a a t c t a t c a t t t c a t t t g a t t c t t
a t t g c c a c t c a a g a a a g t a g a a g g a g c t
9 1 8 1 g c t c t t a c c a t c c t g a a a c t c a g a a a g a g t g a
a t g a t t t a t c a g a a g t a a g a c t g a a t g a
9 2 4 1 a t a a t g t a g c c a t g t a a t g c t c t g g c t t t t a a
t c c t g g a c t g t t t g t c t a a c a c t t t a t g
9 3 0 1 t g c g g g t g g g a g t t t t a a t g c c a a g a a c a c t c
t a a t a g t c a a a a g a c a t t t a c a t g a g a c
9 3 6 1 c c a g a a t t t c t g a a a a t t t t a t t g c a g a a t a t
g a a t a c t g a t t t a g a a c a a a t c a c a g t g

10

20

30

40

50

9 4 2 1 t a t t t c t a a a c a c c c a c c c t t g a t g t t t a t a a a
t a t a c t t g g g t a a t g t a t a t a t t t c c a t
9 4 8 1 t g a a a a c c c a g a a a a g t a t t c t a c t t t a a t c a
t t c c c t c t t a c c t g a a a t t t c c a t g t a a
9 5 4 1 t t c a c t c c t t a t a a g t a a g g t a t t c a g g a c a c
t t a t c a a a a t g c a a c t a g g a t c t t g a c t
9 6 0 1 g a a t a a a a c a t t a a g c c c t t a t c a a a c a t t t a
c g t t a t a c c t a g a a t t t g t t t t c t c a g a
9 6 6 1 t t t g t t t g a c c c t a a a g g g a t a g a a t a c a t t t
t g a t g g g t g g t t t c t t a t c a a g g a a a t c
9 7 2 1 t g a a g c a t g a a a a c a g a a a a g a g t t t t t a g c a
a g g a g g a c a g a g g g t t c c t c a a a a a c a a
9 7 8 1 a c t t c a t c t a t t t t a t a c t t t t t c c a a g g c t g
a g c c c t g a c t a t a a t g c c a t g c t g g g c t
9 8 4 1 a t t g g a a a t t c a t g c c a t t t a c c c a a c a a c a c
a t g a g a t g g g g a a c a a g a c a a a a c c t t c
9 9 0 1 t t g t g t t c t c t t a t t t a t t a a t t t g t g g t g a a
g a a t t g c t g g t a t a t a a a g a a t c a t g t g
9 9 6 1 a t t a a c c c c a t a a a a t t a a g g a a a a a t c a a g a
c a g t a a a g t a t c a g c t g c c t t a a t c c t t
1 0 0 2 1 t g t g g c c c a a a t g t g g a t t t t t a a a a t a a g a
t a t t g a a a a a c g t a t c c t g c a c a t g t a c c
1 0 0 8 1 c c g g a a c t t a g a a a g a a a g a g a g a g a g a g a g
a g a a a t a a a g a a a g a a a g a a a g t c c a t g t
1 0 1 4 1 t a a g a t g t t t t t t c a g a t a t a a t c t g c t g t c
c t t c a a g a a c a a g a a a g a a g a c g g g c t c a
1 0 2 0 1 c t g a t c c a t a c a a a c t a a c a c c c a c t t g g a a
a t t c a g a t t t g a a a a c t t c c t c t g a a t t a
1 0 2 6 1 g a a c g g a g t c a c a c g g t t t t a g g a c a g c t t c
c c c c t c c c c t t c c t g t t g a a c a t c t g c t c
1 0 3 2 1 t g a g t g t t c a t g g c t t a t a a a g t c a g g g g a g
t c c t c c c g g g g t a g a t t c a g c t g g g g a g g
1 0 3 8 1 g c a c g t g g c c t t t g c t c t g t t t c c g t t t a g c
a g g a a a c c g t t t g a g g c c t t t g g c t g g g a
1 0 4 4 1 a c c c c c c t t c a g a a a g t c t c c c t t t c a c c t g
g t g c c c c c a t g g t g c t t c c a g g g a c t c g c
1 0 5 0 1 a t t g c a g g c t g g g a g t c a g t t c a g g t t g c a a
c a c g t c a c c c t c c a a g t t g c t t g a a g g c c
1 0 5 6 1 t t a g a c t g t g g t g c a a c c a g c t g c t g c c a a g
a g c a t g t g g g t c a c a g t g g g t c c c c t c t a
1 0 6 2 1 g c t t t a t c a t a g a c t c a t a c t t t c t c c c c t c
c c c c t c c c a t c c c c a c a g g t g a g a a g c c t
1 0 6 8 1 c a c a a g t g c c a g g t g t g c g g c a a g g c a t t c a
g c c a g a g c t c c a a c c t c a t c a c c c a c a g c
1 0 7 4 1 c g c a a a c a c a c a g g c t t c a a g c c c t t c g g c t
g c g a c c t c t g t g g g a a g g g t t t c c a g a g g
1 0 8 0 1 a a g g t g g a c c t c c g a a g g c a c c g g g a g a c g c
a g c a t g g g c t c a a a t g a g c a c c c t g g c t g
1 0 8 6 1 g c t g c a a g c a g c a g c t a c a c a a c a c t a c a g a
g g g c a g c c t c c c t g c t t g c c a c c a c t c t g

10

20

30

40

50

```

10921  c t c c c t g c t t   g c c t c c a c t c   c c t t c t g a c t   t
t c c a g a c c c   c a g g t c c a g t   c t g c a g a t c c
10981  t a c c a g g t t g   c t c c t c c t t c   g c c t t a c c t c   c
t g g a g c t g c   c a g a a g a a a t   g a g g t a c c t t
11041  t t c a a a g t g c   a g c c g a g a g t   g a g a a c c a a g   t
g a c t c t c t a   g g c t t c g g a c   a c a a a t a g g c
11101  t c c t c t a c a c   c t g a a g a c a a   a g g c a a a g t c   a
a a t g g g g a c   c a g a a t a a a t   c t t a g a c c c c
11161  a c a g t c c t t c   c c a t t t c c a g   c c c t a a t c t a   c
a g a c a g g a a   t g c c c t t c a g   g t t t c t t c c c
11221  t c c c c c c t c t   t g a c c t a c c c   c a g a t a t t t g   t
g t g g a a g a g   g a g g a a t c a c   c a t t t a c a a g
11281  g t g g a c a a a t   g c t a a t a t t t   t t a t c t a g a a   a
g a a g a g t g a   g t g t t a a c t t   t t a t t t t t t t
11341  c c t t c t g g g g   g g t c t g t t g a   c t c c t t t c t t   t
t g g g t g c t g   c c t a t a a a t c   t t g g a g g a a t
11401  c a t t t c t c c t   c c t c a a a a a c   t g a t t c a g a a   a
c t g a c t t g g   g g a a g g a a t t   t a a t a c t t t g
11461  a a g t c a t g a g   a t g c a c c a t c   g a g g c t a c c c   c
c a a g a a g a a   g c a g a a g a g a   a g t t g g t a a t
11521  g a g a g g g g a t   t a g a g g t c c t   c c c t t c a g t a   g
g g c t g t g a a   a a c c t c a t c a   c t g g a g g t a a
11581  a a g c a c a a g c   a a t g c c t g t g   g a c a a g a t g t   c
a t t c a t t c a   c t c a g c a a a t   g t t c a t g g a t
11641  c a c c g g c t a c   c a a g g t a c c a   g g c a c c a t g c   t
a g g t a t t g g   g g a a g a g a g a   c t g a a g t c a c
11701  a a c c c c t g a c   t g c t c c t c a a   a a g c t a a c g g   t
t g c a c c t c c   a a g t g g c t g g   g t c t g t t c t t
11761  a c t c t t g g a g   g g a a t t c t g a   g a a g a c a g c a   c
a g a a t t g t a   a a c c t t c c c t   t t t g a c c c t t
11821  t t g g a t t t t a   t c a g g t g t a a   a c a a a a a g c t   g
a a c a g t t a c   t t c a a a g a t a   t g t g t g t a t a
11881  t t c a g t t t t t   t a t t g t t a a g   c t g a t a t t t t   a
a a g a t t t c t   g a g c t a g c a g   g c a t g t g g g a
11941  a g g a a g g c t c   t g t c t t c a a c   t c t t t g a c c c   t
c c a t g t g t a   c c a t a g a g g g   g g g a a a g g t g
12001  g t a t t t t c a c   t t t g a t g a g g   t t g g t a a a t g   t
t t t t a g a t c   t t c t g g t a a g   c a t t a t g t t t
12061  g t t a a t a c a t   a t t t a t t a g a   g t g a t g t t t t   a
a g t t a a t a a   a g t a t t a a g a   g t a t t a

```

【0126】

ニューロトロフィン3 (NTF3)

NTF3遺伝子は、ニューロトロフィン3タンパク質をコードし、硫酸トランスポーターに帯する相同性を有する。NTF3は、成人蝸牛の内有毛細胞及び周囲の支持細胞で発現する。NTF3は、ラセン神経節様ニューロン (SGN) への接続性を支持する。NTF3は、損傷後のシナプス再生及びSGN保護を誘導する (Wan et al. (2014) Elife 3; Budenz et al. (2015) Sci Rep 5:8619; Suzuki et al. (2016) Sci Rep 6:24907)。

【0127】

ヒトNTF3遺伝子は染色体12p13上に位置し、約63キロ塩基 (kb) を包含する

10

20

30

40

50

2つのエクソンを含む（NCBIアクセッション番号NG_050629.1）。ヒトNTF3遺伝子から発現する完全長野生型NTF3タンパク質は、270アミノ酸の長さである。

【0128】

遺伝子の変異を検出する方法は、当技術分野で周知されている。このような技法の非限定的な例としては、リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）、PCR、シーケンシング、サザンブロット法、及びノーザンブロット法が挙げられる。

【0129】

例示的なヒト野生型NTF3タンパク質は、配列番号26の配列であるか、またはこれを含む。野生型NTF3タンパク質をコードする核酸の非限定的な例は、配列番号29であるか、またはこれを含む。当技術分野で理解され得るように、配列番号29内のコドンの少なくとも一部または全ては、非ヒト霊長類内での最適な発現を可能にするようにコドン最適化することができる。

【0130】

ヒト完全長野生型NTF3タンパク質（配列番号26）

MVTFATILQVNKVMISILFYVIFLAYLRGIQGNNMDQRSLEP
EDSLNSLIILIKLIQADILKNKLSKQMVDVKENYQSTLPKAE
APREPERGGPAKSAFQPVIAAMDTELLRQQRRRYNSPRVLLS
DSTPLEPPPLYLMEDYVVGSPVVANRTSRRKRYAEHKSHRG
EYSVCDSESLWVTDKSSAIDIRGHQVTVLGEIKTGNSPVK
QYFYETRCKEARPVKNGCRGIDDKHWNSQCKTSQTYVRAL
TSENNKLVGWRWIRIDTSCVCALSRKIGRT

【0131】

マウス完全長野生型NTF3タンパク質（配列番号27）

MSILFYVIFLAYLRGIQGNNSMDQRSLEPEDSLNSLIILIKLIQ
ADILKNKLSKQMVDVKENYQSTLPKAEAPREPEQGEATRS
EFQPMIATDTELLRQQRRRYNSPRVLLSDSTPLEPPPLYLM
EDYVGNPVVANRTSPRRKRYAEHKSHRGEYSVCDSESLWV
TDKSSAIDIRGHQVTVLGEIKTGNSPVKQYFYETRCKEAR
PVKNGCRGIDDKHWNSQCKTSQTYVRALTSSENNKLVGWRW
IRIDTSCVCALSRKIGRT

【0132】

ラット完全長野生型NTF3タンパク質（配列番号28）

MSILFYVIFLAYLRGIQGNNMDQRSLEPEDSLNSLIILIKLIQ
ADILKNKLSKQMVDVKENYQSTLPKAEAPREPEQGEATRS
EFQPMIATDTELLRQQRRRYNSPRVLLSDSTPLEPPPLYLM
EDYVGNPVVTNRTSPRRKRYAEHKSHRGEYSVCDSESLWV
TDKSSAIDIRGHQVTVLGEIKTGNSPVKQYFYETRCKEAR
PVKNGCRGIDDKHWNSQCKTSQTYVRALTSSENNKLVGWRW
IRIDTSCVCALSRKIGRT

【0133】

ヒト野生型NTF3 cDNA（配列番号29）

atgggttaccttttgccacgatacttacagggtgaacaaagggtga
tggtccatcttggttttatgttgataatttcctcgcttatctccg
tggtcatccaagggtaacaaacatggatcaaaaggagtttgcca
gaagactcgcctcaatttccctcattattaaagctgatccagg
cagataattttgaaaaaacaaagctctccaagcagatgggtgga
cgttaagggaataataccagagcaccctgcccaaaagctgag
gctccccgagagccggagcgggggaggggcccgcccaagtcag
cattccagccggtgattgcaatgggacaccgaaactgctgcg

a c a a c a g a g a c g c t a c a a c t c a c c g c g g g t c c t g c t g a g c
 g a c a g c a c c c c c t t g g a g c c c c c g c c c t t g t a t c t c a t g g
 a g g a t t a c g t g g g c a g c c c c g t g g t g g c g a a c a g a a c a t c
 a c g g c g g a a a c g g t a c g c g g a g c a t a a g a g t c a c c g a g g g
 g a g t a c t c g g t a t g t g a c a g t g a g a g t c t g t g g g t g a c c g
 a c a a g t c a t c g g c c a t c g a c a t t c g g g g a c a c c a g g t c a c
 g g t g c t g g g g g a g a t c a a a a c g g g c a a c t c t c c c g t c a a a
 c a a t a t t t t t a t g a a a c g c g a t g t a a g g a a g c c a g g c c g g
 t c a a a a a c g g t t g c a g g g g t a t t g a t g a t a a a c a c t g g a a
 c t c t c a g t g c a a a a c a t c c c a a a c c t a c g t c c g a g c a c t g
 a c t t c a g a g a a c a a t a a a c t c g t g g g c t g g c g g t g g a t a c
 g g a t a g a c a c g t c c t g t g t g t g t g c c t t g t c g a g a a a a a t
 c g g a a g a a c a t g a

【0134】

ヒト野生型NTF3ゲノムDNA配列の非限定的な例は配列番号30である。配列番号30のエクソンは、ヌクレオチド位置1～229（エクソン1）及びヌクレオチド位置62081～63186（エクソン2）である。配列番号30のイントロンは、ヌクレオチド位置230～62080（イントロン1）である。

【0135】

ヒト野生型NTF3遺伝子（配列番号30）

1 a g t t g a a g c t c c t c t c c c t t c c g a a c a g c t c c g c g
 c a c c g c c c c g c g a c g c a g c c c g g c g
 61 c a a c t a c t t t c t t c t c t c t c c t t t c t t t c t t c c t
 c t c c t t t t t c c c c t g c t g g g t a g t g g
 121 c t g c g g c g g g g t g g g g g a g a c t t t g a a t g a c c g
 a g c t c g c g t c c a c c t t t c t c t t c a t g t
 181 c g a c g t c c c t g g a a a c g g c c a c a c g g a t g c c a t
 g g t t a c t t t t g c c a c g g t a a g g g g a g g
 241 c g g c g g g c a c c t t g g g t g g g c a g g t t t g g g g a t
 g g g g g t c c a c g t g g g g a g g g a t t t t c c
 301 a g t g g a c t g g t g c g g g g g g c c c c a g a t c c g c a t
 c c c g c c c c a c c c c c a t c g c g c c g c g c t
 361 c a c t c a c t t t c c c g g g c t t g t g t c t t c c c c a a a
 g t t t g c g c t g g g a t c t g c t c a g g c c g a
 421 a g c g c a a c c g c a g c c a c c c c g c t a c a c a c a c a c
 a c a c a c a c a c a c a c a c a c a c a c a c a c a c a c a c a
 481 c a c a c a c a c a c a c a g a c a c g g a c a c c c t t c t c c
 a c c t c c t c c c c t c t t g t c c c t c g g c t g
 541 c c c a a g a a g c t t c c c t c a a t c t g g g a a a g t g a t
 c a g g t t t a a g g g a c c t g g a t t g g a a a g
 601 g g t g g g g g c a g a a g a g g g g a a a t g g g g a c g a c g
 a a a g a g c a g g a a a g a g a t t c a a c a g a a
 661 t c a a c c a c c c a c c a c t c c c a a c c g a c c c g c c t g
 c t c c t c c g a g a a a g c t c c t a g c g c a t c
 721 c t a t a a c a a a a g g g g g t g g c a g a c a g a a c t c c g
 g g c g g g g a g g t g c c g c g g c a g c t c c c c
 781 t g c a c a c g c c c t g c a c t c t g c c g g c c g c t g a g c
 c t g a t t c t c a g c t c g c c c c a g c a c c a c
 841 t c t g g c c c g g g c g t g g g c t g g g g g g a g g g g a c g
 c g c a g c t c a g g a c c c g g a a c c t c g c g t

10

20

30

40

50

901 t c c a g t t t t g g g a g t t g g g a c t c a c t g c c a c g c
 g c c g c g t a c c t g c g t t g g a g t t c c c g
 961 a a a g g g t t t t t t t c a g a a a a g a c c t c g c g c c c c g
 g g c t c c t c t t g g c c a g c g c c c a c c c g g
 1021 t g g c c a c c c c c a c c c t g g g c c t t t g c g c a g a t g
 t t g g a g c t c c g t a c g c a g c c c g c a c a t c
 1081 t g g g a c c c c t c c g g g g a g c g g c g g g c a c c c g g
 g c c c g g c c a t c c c a g g g g a t c t c c t t g c
 1141 g g t a t c g t c c a g c c t g t t c t c g g a c t t t g a g c
 g g t g g c g t g g g a g g c c g g g a g a c c t g g g
 1201 c a c c c g c g c a g c c a g c c a g g t c g g a g t t t a a a
 g g t c c c a c g a c g g a c c g a a c t g t c c c a t
 1261 t g c c c c a g a g c t t t a c t c a g t g g t g g a t g c t c
 c t g a t g a a a t t t t g g g a c g c t t g g g a g t t
 1321 g a a g g t t a g g g a c a g g a g g g g c g a g g g c c g a g
 g g c a t g g g a t g g g g g a g t a g g a t t c t g c
 1381 t t g t t g c t c t c c g c g g g a g t g g g t g c g c g t c c
 a g g a g g c g c t g c t t c t t t g c g g g a g t t t
 1441 g g c t g c t g c g t t c a t t c g t c g t c t g c g c t t c a
 g a t g c a c g g c a c t g a g a c c c t t g c g t c c
 1501 g a c g g t g t c g g g g c t g t g g a c t a g a a a g g a t c
 c c t t t t g c t g g a a t c g a g g c t g g g g t g g
 1561 g a t t g c c g g t g g g g g a a a c a c c g a a a a g a t c g
 t c t g g c c t c g g c c t c t g g c g g c g g g c g g
 1621 c a g g t t c t g a g t c c g a a t g g a g g t t g c t c c c g
 g g a g c g c c g g g c t c a g a g c t a g a g a g c t
 1681 c g g g a g a c t g t g c g c c t g t g g a c t t g t t t a t g
 t g t g t g a a g a g g c g g g g g c g a g g g c c t g
 1741 c t g a g a g g g g a g g g g a g c c t g g a a g g g g t g g g
 t g t t t c t c c t g g a g c c t g a t g t t t g t a a
 1801 c t c a g c t g a t t a t g g a g t g c a c t g a g c g a c c t
 g c t t t t t a a a t a a a g a g g t g c c c g c t c c
 1861 t a c c c c g c a a a a c a g c g a a c g a g g a g a a c a t g
 g a a g c g c t c t g t c c t a a a c g t c a g g a t g
 1921 g g a g a a a g t t g t a a c a t a g a g g a g a c t t t t c c
 a g a g g t c c t g t t t t c a c a a c a c t c a g a a
 1981 g t t c t c c a g c g t a c t c a g c c t g c c t c c c g c c t
 g c c c t c a a t t c c t t t t t g a c a t g t c a c a
 2041 c a a a g a a a g c t g a a a g g t a g a a t g t g g a g g a t
 a a a c t c c a a c c c c c t c t g c c t t g g g c g c
 2101 a a a c a c a c a g a c t t a g g t a t c g t g t t a g g a g g
 t a a g g g g g t t g g a a a a t a a t g c a g g c t c
 2161 c g g t a g a c a g t g t t g a a g g g a g a t a g a a a g t c
 t g g g g t a t t t c c c c t a g g g a g a g t g t g t
 2221 g g g a t t t t g t g t t g g t g a g g a c t g g a g t g t a g
 c t g g a c t t a g a g g g t t t g g t t g t g t g t g
 2281 a a t g g g a t a t g c t t a t c t a t g g a g t g a g a t t g
 t g a c c a t t g a g t g a g t g g t c a g g g a g g g
 2341 a t g g g g a t g t t t t t c c a a a g t g t g t g t g t g t g
 t g t g t g t g t g t g t g t g t g t a g g g g a a

10

20

30

40

50

2 4 0 1 g g t g g c a a a a g a g c t g g a g t c c t a t c c c t c t t
 t g g t g c c t g g g a g g t g t g t g t t t c t g g g
 2 4 6 1 g a g t c t g t c g g a t g g g c a t c t g t g t g c t t a g c
 g g g a g a c a a g a g c t t g c a g g a a c a t a g g
 2 5 2 1 t g t a g c t a a t g c g a a a t c t g t g c c t a t g a a g g
 g t g t c a g a g c a g g a g g a g a g g t g c a g c c
 2 5 8 1 t g t t g a a g a c a g a t g g c t t g t g c a t g c c t g c a
 c a a a c a c a t g g a g t g g g t g t g g t g t a g g
 2 6 4 1 a g g g c g g c t g t g t g t g t g a g g g a a g g t g g a t
 g c a t g t g g a a g g t t g g g c g c c t g a g g a t
 2 7 0 1 t a c c a a a g g g a t g t g t g t g g g g g g t g g g g g a a
 g a t t a t c t g a g g a g c a c g g g g t t t g a a c
 2 7 6 1 t t c a t g a g g g t g c a c t g g g a a a t t t g g c t g g a
 a t g g c a c t g g g g c a t g t a g g g g g t a g a a
 2 8 2 1 a a g t g t g a g c t c a g a t c c t c t t t a t g g a a a g a
 c a a a g c a t t t g c a g g g a a g g a c a c c g g g
 2 8 8 1 t t g g t g t t g g t g t t t g c c t c c c c c t c c t t c c
 t c c c c a g a g a g a a g a g a a t t g g a g g a g g
 2 9 4 1 c t t a g a a t g a g g g a t g t a c a t t t a a g g g g a a a
 a g t c c t t g t g c a t t g g c a c t g g g t g g g a
 3 0 0 1 a c a g g a a g a g a t g t g t g c a t a a g a c t g a a g t a
 a g t a g a g g a a t g c a c t a t c t g t g c c t g g
 3 0 6 1 t g t c a g g g a t g c a t g t t g t a t a a t g t t t t g t a
 a t g g g t t t c t t a t g t a a t a g g a g a a t t c
 3 1 2 1 a c t a t c a c c a g t t c a t a t t g a t a a t c a a t t a a
 a g c t a a t g g a g t g c c t a c t g g a t g c t c a
 3 1 8 1 g c c c a t t g c t g g g t a c t g g g g c a t g g c a c a c t
 g c c c t g g a a a a a t t c c t t c t c c a g g c t c
 3 2 4 1 a g t a a a a c t g a t g c a a t t t t g c c a g a a a t a g a
 c a g a g c t c g a c g c t t g t t g a g g t t t c t t
 3 3 0 1 c a a g g t c t a t a a t t c a g t t t c t a g a g a t g t t t
 a t g g a t c t t g g g g g c c a a a g g g a a g c t g
 3 3 6 1 a c t t g a a a t a t a t c t c t g g t t t t g t a a a a a g t
 g g g g c a t a a a g a g a g g g a t g a t g t a g a c
 3 4 2 1 t t t t g t g t a t t g g g a a g g g a g c t g g a c g g t g t
 t g t t g t t t c t t g t g t g g g g t g t g g g c t g
 3 4 8 1 g g a a t t g g a g g g t g c t g c a c t t c a g g t c a g a a
 t g c a g g t c c a g a t c c c t c t a a g g a t t g a
 3 5 4 1 g t t t c t a a g a g t a c a c a g a g c c t c c t t c a t a g
 c t g g a a t g a g a c c t g t t a t g t g g a g c t g
 3 6 0 1 g a g a a t g g t g a a g t c a t g a t c a a g g a a g a g a t
 g g a c t g g g a g t g t t t g t t c a t c t t t g a t
 3 6 6 1 g t t t t c t g g g c t a c g a g t g t a a a g c t a a c c t g
 a g t g t g t g t t g g g g g g g t g g g t a t g c a t
 3 7 2 1 g c a g g t g c g t g c a c a t g c a c t t t g g c c t g g a g
 t a a c g t a a c t g g g a g a a a a c t a g c g a g g
 3 7 8 1 t g g a t a g g a g g g g t g g a t a t t c t g g c t c t t g t
 g a a g g g g g t g c c a g t a t g t g t t t t t g c a
 3 8 4 1 g g a a t t c t g t g t g t c t g g g g a a g g a t a a a a a t
 t g t c t t g g a t a c t c a g a t g t g c a t c t t t

10

20

30

40

50

3 9 0 1 a g c g a a a a a a g g t g t a c a c a a a a g a a g g g c c g
 t a g a c t t t g g g g a a t g a g a c a a a g g t g t
 3 9 6 1 c g t t g a t c g g g t c c a t a c c c t g a g a t g g c t g g
 t g a g g c a a c t g g g t a g g a a c a g a g t g a a
 4 0 2 1 g g c t g t g c t t t t g t g a t g c a c a c a t c t g c c t g
 t c t g g a g c a g a c g a t g g g g a t c c c c a t t
 4 0 8 1 t g a t t a g g t t c t g a c c a c c g t t g g g c a t a t g t
 t t g g g a g g a c t t t a t t t g a c t c a t g a c a
 4 1 4 1 t t t t t g a a t t c a t g a a g t t a c a g c t g t g c c a t
 t t t a a g g g t c t a c c t t a t t t t t g a g a g g
 4 2 0 1 g a a a c t c a t c t g t g t a a g a g a t a g t t t a t a t a
 g g g c t t g a c t a t t g g t c a g a a g a t c c g g
 4 2 6 1 g g c a g a t a t t t c t g a g a g c a g g g t g g t g a a g t
 g c a a g a c t g g a t t g g g a a t g t c t t a g t t
 4 3 2 1 c t a g t c c a g t t c t a c c a c t t g g g a a a a g t g t g
 a c t t t g g g g a c a t t t t t a a t c t c t a t a a
 4 3 8 1 c t c t t c t g t t t c t c t t t t t g t a a a g g g g c a a t
 a t a a t g a c t c a a g g a g a a g g a a a g t t c a
 4 4 4 1 c t c c t c t t t t c c c c c a t c a a a a c t t g a t g t g t
 t t a g t t g t a t a c a g c c a t a c a a a g a t g a
 4 5 0 1 a a t g t a a t t a a a t a c a g g t g c t a g c a c g t a t g
 t a g g t c a t t g t g a a a a t a g g a t c t g g a c
 4 5 6 1 c c c t t t c t c t t t a c a a t g c a a c t t a a t c a g t a
 a t c a t g a t g c c c a c a g c a t c t c t a c t g c
 4 6 2 1 t c a c t c a t t g t g t a a a t a a a a c t t t t t a t a a c
 t g c c t c a g t t t a c t c a t c c a g a a g c t g g
 4 6 8 1 a g g c a g c c a a a c c t a g a t t a t a g a t g a t g g a a
 a t c t t t a a g a t c t t t g a g c t a t t c a g a g
 4 7 4 1 g a a a g g t a g t c t a a g a a t c a a t g t t a t t a a t g
 a t c a g a g a c a g a c a t t t t c t t t a t t t t t t
 4 8 0 1 a a c a t c a g c t a t g c a g a c c a c a g c a c c a a a a g
 a a a t g t g a c g t g g a g a a c a g c a a a a a t a
 4 8 6 1 a t a a t t g c c c t t g a c a t a g g c a c c a t t t g a a t
 a a a a g a a g a g c a a a g t c t a g c c t g c c t g
 4 9 2 1 g t a a g a g g a a a g c c t g g g c t t t g g g t c t t t g a
 a a t t c t t t g t g c c c a g t g c a g c a a g t t g
 4 9 8 1 g g t a c a g c c a c t t t c c c c a g a g a t g a a g a t g g
 a g t c g t a g a g g g g c a t g g a a a c a c a c t g
 5 0 4 1 a a a c c t c c g a t t c c t c c c a g a a g t c a g t a c a t
 g c t g t c a a c t c c t g g c t c a g a g t c a g g c
 5 1 0 1 t c c c a t c c t t g a g t t c a g t g g c c a t a a a t a g t
 c a g g a g c t a a g c t a t t t c c a a g a g g c a c
 5 1 6 1 t a a a c t a a t t c t g t t g c t t t t c t t t g g c g a g a t
 t g g g c c a a t t a a g t t g a t t g g a a g a g g t
 5 2 2 1 c a c t g c t g a t g g g t c t c a c a t t c c c c a g g c g g
 g a c a g g c c a g c a g a g t t t a a t t a c a t a a
 5 2 8 1 c a t t t c c c a t g t c t t c a c t t c c a c t c c c a g a t
 g t a t c a g a t g t t c a g g c c t c t c c t c t t t
 5 3 4 1 c c c t a c a t t c a g g a t g c c t g a c g g a g c a g g c g
 g c t t c t g c t a c a a g c t t c t c c a g a c c t t

10

20

30

40

50

5401 t t c c t g a g c a g t t a c a g c a c t c c c a c c c c a a c
 t g g a g g g a a t g c a a g t c t g t g c a t t g c c
 5461 t g g a a g t g a g a g a g g g g a t g c a g g c t g a c a c a
 g a a g a t c t t t a g a g c c c a c c a c c c t g c c
 5521 t c a a g c c t c a c c c g c g g c t g t t t t a c t c t t t a
 a c g a g g c a g g c a g t t t c t g g c g t t g g g g
 5581 a t g t t g a a c t a a t g a c c g t t g c t a g g g t t t t a
 g a t t t a g t t t t a t t t a a a a a t g a g t t t g
 5641 t t g g a a a a g g a c c a a a t c t t c t a c t g g a g a c a
 a g c c t a a g c c c c g t g t g g t g c t g c t g a t
 5701 a a g g t c t g t g g a t g t a c t t t g t g c a t g g a c a g
 g c a t g t g t g g a g t a a g a g g a g a g c a c a g
 5761 g a t g t g c g t g c g t g c g t g c t g g g g g a c a c g t g
 a g c g t a g g a g a t g c c c t g g g t a g a t g g g
 5821 g c a t t t t g t a g a g c t t a t g t t a t g g g t g g c a g g
 t a t c t g g a t g c t t g g c t c a g a t t g g a t t
 5881 g t c a t t g g a t t g c t t c t t a c a g g t g g g a c a g c
 c t g a g a a a a a a g t t g g g g a c a c c t t c c t
 5941 t c a g a t c a t t t t t a t a t g g g c a t g t t g a a c c t
 t g a a g t a t g a g g c c a g t g t a g a t a t t a c
 6001 c t c a t t c t t g c c t g g a t g g a t t t c t a a c a a g a
 t t g a g g c t g g a c a a a a a a a a a a a a a g t c
 6061 t t t c a g a g g a c t c a t t t t a g a a c c t g t g a g a a
 c a c a t g t a g a t g g c c c c a g a g c g t t a a a
 6121 g t a t t t t t t g t t g t t g t t a a t a g t t t t c c a t a
 a c t c a g t c t t t t g t t t t a c c t a a a a a t a
 6181 c t g a g a g g c t a g a g g t t g c a c a c a c c c c c a c a
 t g g t c a g a a t g c a t t t t g c t g t t c a t g t c
 6241 c c c a t c t g t g c c a t g g t c c t t c t c a a a t a g g a
 t t a a t t g g g a a c t a c g g a g a g c t t g c c g
 6301 c a g c t t t g g t t g t c c t c a c a g g a c a a a c c t a t
 g a c t g a c c g t g a t g t c a t t g a a a c a g a a
 6361 c a g a t t t t g a c g t g a a a t t t c g t g t g g t c t g t
 t g t g a t t g c t c a c t t t t t a g t a a c a t c t
 6421 c c a g a g a a g a c a t t t g t t g a g c c c c a t t t t t t
 t t t g t g g g t t t g t t c a g t c a g a g a t t t g
 6481 t t g g a a g a t t t a a g g t t c t c c a a c a t t c a a g g
 c c a g a g a t t t t g g a g g a a a c a g t a g c t a
 6541 a c a a g a g c c c a g g c c a g g g t g a c c t t c a g t a g
 c c t g a g g c a g c a g g t a g c t g c c t g a c t t
 6601 a g a a g t g a a g g a c c a g g g t t c a g t g a c t g g g c t
 c t g t c a c t a a t t a g c t g c t a c t g t g t g a
 6661 c c c t g g a c a t t c t c t g t a g g a c a t g a c t t t g c
 c a t c t g t a a a t g a a g g g c t t g a a t t a g a
 6721 a g a t c t c c c a g t c c c a t t c c a g c c c t g t c a c t
 g t a g g a t t c c a c a g t a g c c a c a t c c t c c
 6781 t a c c t a a t c a g t g c t a a t t a c c t c a c t t g g a g
 t g c a c c c t g g c a c g c c c t t a a c g a g c t c
 6841 c t g t t t t t a t c t t t g g g g a a t g g c t g a g t c a a
 a g g c a g a a a a g c g t g c a a a a a t t t g c c

10

20

30

40

50

6901 agagtggtttc cttttggcca agaatgctct aa
 acattggc tttagccata cagggtgtgc
 6961 agagctgaaa ggggtgggat ttggcctttct gg
 taggtctg atgctaataca tttagccttc
 7021 acgtgaatgt cttttcagtgga caatgtctct ga
 ctaaggta agcatccatc ttttaagatga
 7081 tggatgatga tggatgatgac agttaataatt ag
 agtactta ctgggtgccca ggcatTTTTa
 7141 cagctaattac atggcataatat cttagtactc aa
 aataatct catTTTaca ga tgggggggtact
 7201 gaggttatgt gaggttaagg ggtatgtga tg
 ttcttggc ttctccagccct gaagtctgtg
 7261 gcatcccaag cccatcacct gctagtcaga tt
 ctgttttt tatgtctgtg atgtcatcca
 7321 gatgggagct ggggtccatct tcttctgcaa ag
 ttggtcac cccatagggt aacctgtcc
 7381 ctgcccccgga agcctcctt gtcatgtgca ag
 acaaatgt ttagggttttc tagccacctg
 7441 ctggcaagca tgtgttcagat ctgtctcagc ct
 ccattggc cctctccctt tacttcttgt
 7501 tctgttgaca aggggaacctg cccTTacaga at
 acggatat tgattttaagc cacaattgcc
 7561 tccTTgtaaa ctctataaaa ttggagctgg ac
 atctgggt ttgatccaca cgcccacgag
 7621 aggtggtagg tcccagcatc cttagagtcc gg
 aattgcac agaattcaaa tgaaaaaagaa
 7681 tatgaatgga gagcatgagg tatcttttaga at
 ttggaaga tggcctttctt tgataggcta
 7741 gggaactcac accaatttaga ctggggggccaa ag
 ttaaggta ggtttcttgtc tgggagggttg
 7801 ggggggcagggt gtcactgtcta aagactgagg tc
 cccaggct gtgttttgatg cagagcagag
 7861 cagctgtaga gccctccagc tgagggaTTtg cc
 actgcaca ccaattctctg ggtagtacc
 7921 gaaatagaga agccaaacag gttcttgggg tg
 gatgttgcc cctgttttgaa gatgtgtgact
 7981 aaaggctcat tcccttcttcc tccactgatt tc
 ctcaaccat cactaccaca tatacatcat
 8041 caagacagtt aaggacagggt gactttgttc tg
 ttgcttaa acataatttg atgtacaaat
 8101 aaatgttgaa cactaaccta atgccataatta ga
 ccataagg actcaaaaat tatgtatttta
 8161 cttttgcttaa aataaaccttt catgtgtagg gt
 gataaattt ttttcttcat atggagttata
 8221 tagccttttta aaaaactgata gccagggttc tg
 caatttac ttcccccttc cctctgtttc
 8281 tagatctaag accccagcat ttaaaaaatat cc
 ttctctgg ctctaagtga tccctcaggg
 8341 agtttggtttc aagttctcaa tctgagatta gt
 ttcatccc acatctagag gacctgttc

10

20

30

40

50

8401 t a a t g g t t c a t a a g g t a c t t c c a c t g g g t t c a
 a g a g g a a g a c a c a g c t c t a g a a a t c a c c
 8461 t g c t t t c c c a a c a g g t g t g t c c c a t g g t g g g g
 a a g a a g c c c a g t c c t c c t a a c a c c c a c c
 8521 t g g c t a c c t t a a a t a g c t t g c c a c a g t c t c c c
 t g c a g a g a g c c c a g a c t a g c t g t g t g a c
 8581 t t t a a g c a a a t c a c t t t c c c t c c g t g g g c c t c
 t t t t c c t g g a a a a g g g a g g a g t t g g a c t
 8641 c a c t a g a g g g t c a c a a g g a c c c t a c c a g t g t g
 a c a g a t c a c a t c t t c c a t g a c t c c g c t g
 8701 c t c c c t c g g c c c c a c a c t g t g g c c c a t g c c t g
 g g a t t t t c a g g t a a c c c t g c t g g c c t a g
 8761 a g g a c t t a c a t a g a g t g a t t t g g a g g g g g t g g
 a g g a g g a a a t t a a g t t a t g t g a t g c c a g
 8821 a t a a g t c a t t g a a c a t a c g g a t g a g t g c a t g t
 t t a t g a a g c a c t g a a g a a a c a a g c t t g c
 8881 c a g a t t c g t g g c g g a t c t t g g a t t g g a a g t t g
 g g a g t a t g c g a g a g g t t t a t g t g g g a t t
 8941 a a a g t t g t c t g t g g g t a g c t g a a t t c a a t a a g
 c t a a a t c a g a g a g a t c c c a a a c t c t g c a
 9001 g a g a g a t c a g a c c c c g c c t c t a a c t c c a a c a g
 a g g c t a a t t a c a a t t t t g g g a a g t c c t c
 9061 g a a c c a c a c t a g g t c t c a c t t c c t c a t c t a t t
 a a g a g c t a c t g a c t t t g a t t a t c t c t a a
 9121 g g t c t t t c t t g a c t t a t c a t t a a t t a a a t t g t
 g a g a a t t g g g a g c t a g t a g a a a a t c t g
 9181 g a c a a a t g c g t g g a t g g a g a a g g g g a t a c c t c
 a a a t g g c c t a a a t a t a g a g g g a a a t g t t
 9241 c t g t a c a a g t g a t a c g t t t a t t c t t g a a t c g g
 a g a t a g c a t t g g a g g a t a t a t t c t g t a c
 9301 a a a t a t t g t g c t t c a a a t g c t t a c c c c t c c a t
 c a t c a t c a a t g a t a t t a a a a t c a t t g c t
 9361 t a a c c t g g g a t a t t t g c t t a a c c t g g g a a g c c
 t c c c t g c a t t t c c c c a g a g a g c c t a a g g
 9421 c t c c c t t c c c a g c c t c c t g a t g c c a c t t a g c a
 g c c t g t g t t t a a t t t g c a t t c c t a g a a t
 9481 g t g a c t t c a c a g a g a a a g g g a t c t g t t g t t t t
 c a t t t t t g t g t c c c c c a c c t t g a a t a g c
 9541 g a c a g c c a c a g g a a t g t g t t g a g t g a a t g a a t
 g c g t g a c c a g c c a t t g t g a g c t c a g a a t
 9601 g t g c a g c a g c g a t t t g a c a g t g c c a g g a a c t t
 g g c t c a g a g a g g c a g t g c a c c t t g c c a g
 9661 g g c t t c a a a a c a g t g t t a c c t t t a t c c c c c t t
 t t g g c c t g t c c c a a g g c t a a g g t c a t g a
 9721 a t g c t c a g c g c t t g g t g g c c a g a a a a g g c t g t
 t c t t a c t c c c t t t t a g a g a c c t t t c t t c
 9781 c c c a c a t c t t a g c c t g c t t a g t t c t c c t g c a a
 a t t g g g g c t c t t g g t c a c a g g g a a t c g g
 9841 g t g t c a t t g c a t a c g c a t t a g g a t a a c t c c t c
 g t t a g a c a c t c g g a a a g c a a c t c a a a a c

10

20

30

40

50

9901 acacgtgtac agattattca ttaagcagtc tg
ttgggtgggt cactgtgcta atgttgggga
9961 agatgcagag atgaatgtag tgctgctggc ct
tgggggtctt ggaaactgggt gaaggaggca
10021 gtcagggttac aatcatagtg ctccaggagg a
acaaggga gcaagggaaga tgggaatacag
10081 gggttcccaact tcagggtgttg ttttttagta c
aaaccatga ttgagaaatcc tcttgggttca
10141 ggagcaagct ggagggtcca ggaatgggtct c
cgcttccac atgacagtggt ttttcttgtc
10201 cctgaattcc cagggtcagg gtgatggatg c
tcagagacc attgtgatgg gagcccttgg
10261 tccttgtggg gagagtcggg ggaacacgca t
gttgtacag gttgttggggc ttggggagggt
10321 gtaggtgtgc atgctcacc aagggtacttct c
agaagtatc cctgctcgtg gcatgggtggg
10381 ggtgagtc ca cctcaggccc ctaagctgtg c
ttctacttc ctttctaatt atacagcatg
10441 tattgtctct gtgaccactt ctgacacagg a
acagactgc catctactgt ccacttctgt
10501 cctgagtc cc tcctgctcaa ggaggcattt a
ttttttctc atcctgtttt taatagatcc
10561 ggacaccagg agaaaacagac gtggagtcct a
tttagttaat tttttttagaa tttagaaggg
10621 agccttcaaa aaacatagca catctgtcag a
tgggtttccg tatctgttta caaagtatta
10681 ttgttaagggg ccactctgct gccactgagt c
ttgctagcc gctgtgcgag gtgcccgtgtg
10741 ggataccaag agatacaaaag caaggccctta c
cttcaaacag ccttgcagtc tacttgcgaa
10801 tacagtgtag atttgcagag aagcagacta c
aggatgtgg cagtagatat ttgggtaagag
10861 gcatctgggt ggtaggggact acagagggttt t
gggagtttg gaggaaggag gagcccttat
10921 aggcgtggggg atttgggaaa gaccataatg g
gtctccttt tagcaatccc agtgttttagg
10981 aagaggcttc taagagctgc gcgatgttgt g
ggacaggct atgaactgga aactcaggaa
11041 cctggagggc ctgagggtcta gtccagcttc t
ggcagtcct gccctgtgac ccaggggcctt
11101 gggttccgca tcctcaaaagc aaggctgttg g
tcttcttgt catgtaaggg cccccccatc
11161 cccgaccctg catcatgtac cactcttgga t
gcagtgggga ggtgggtttcc tgggtttccag
11221 cttgtcaaga gcaatagagt caattggatc c
catgcaggga aggatacctg gatgcaggggc
11281 cctgtgctga tgacccccaca tgcagcaggga g
agagagaaat tttcccagggg gagttttggg
11341 tgctgttaaa atacaaaggg ggggaaatgtt c
catgcacc tcctgcatgcc actcctctcc

10

20

30

40

50

11401 agagc t t t c c t g g a c t t t c c t t c c a a a a a t a
t a t g t g c a t g g t g c t t t g c g t c c a a g a t a
11461 g c t a c c c c a a a a g a a a t t g t a t t a g t a t t c t
a g c a t t g t t c a t a g c t c a a a t c t a a g a t t
11521 c c t t c a c a t t a g a a t t c a t t c c a t g a t t g t t
t t t a t g g a g g t t t t c t t t g a g t a t t t g a g
11581 a c t t t t g g t a g c t g t g g a t t a a a a t g a g g a a
a a g a t t g t t t t c t a t a g c t c t t t t a c t c c
11641 t t g t c t c t t t t t c t c t g t c t t t c t t a g c a t t
t a a a c c a c c a c c a a g g a a a c c t c c a g g g t
11701 g t t t a t t g c a t a t t c t t g c c t t t t g a t g t g t
g t g t g t g c a t g a g a g a g a g a g a a a a a a a
11761 a g a a a g g g a g a g a g g a g a g g c g a g a g a g a g t
a c a a g a g a g a a a g a t a t t t t a g a c t g t g g
11821 t c t a t t a g c a t g t c t a g g a a a t c a a g t t g a a
t t t g g a t t g g g t t a c a g g t t g a g a g a c c t
11881 c a g c t c g t c a c t g t a a t c c t c t g a c a t t t c c
c t t t t a c t t t t t g g c t c t t g t c t g a a t c a
11941 a g a a t a c a t c t t c c c g t t c c c t c t t c c a t g t
t t a c a t c t t c t t t t g g g g c a g c t g t a t a a
12001 a g t t a c t g t c t g t c t a c a g c a a g t c t c c t t a
a t t c t t t t g g g g a c t g c t c g a c a g a g g c a
12061 c a g t c a a g g a t a g a a c c a t t a g a g a c g g t c a
g c t t t t g g a c a a a g a c a a a a a a a t a t g t t
12121 g a g g a a t a g g a g a a a t g t t c c a a t t g t c g a t
t a t g t g t t t t c c t g t g g t a t g c t g a t g t c
12181 t g t g a c t g t t g t c c a c a g a a a g a g a g c g t g a
g c a g g g g c t g g g g c a g a g a t a a a a g g g a g
12241 a t t c t c c c c a a a c c a a c a a a t g t g g a g a g a g
a g c a g g a g t c c c c a g c a a c a g a t a t g g a g
12301 c c a a a c a a c c c t g g g a a g t a a c t a g g a a a c t
t c c t g g t g a c c t g a g a t g t g t t t t g t a a t
12361 c a c t g g t g a a a g t a g g a g g a g a t g g g g t a g a
g g a g a g t t a c a g g t a g a g a a g t t c c g t g g
12421 g a g g a g a c c c c a a g g t g a g a g a a a g c a g g g a
c t t a a a g a a c t g a a a g a a g c c c a g g g a g g
12481 g g a t g a a c a g a g a a c a t c c c a t a t a t c c c a t
a t c c a g t a t g g t g g a g a g g t g g g c g g g a g
12541 c c a a c t g g g a g c t t a c t t t t t t t t t c c c a g g
g g c a t g g g a a c t a t g g a a a a c t c t g a g g g
12601 c a c a a t t a a g c t t t t g t t t t t a a a a a g a t c c
c t c c g g c t g c a g t g t g g c t c t g a a t a a a g
12661 a g t t g t t c a a t g a a g a a a g g a a t g g c t g a t g
g t t g g a t t g a t g g a a g a a t t a a t g a a t g a
12721 g c a a a c g a a t g c a t g a g a t g c a g a g g g a a c g
c a g c a a g c c t g a t t t g a t c t c t g g t t a c t
12781 t t g a c c a g t a c t g g c t c c a g g g g c g a t t a t c
t c a g c c t g g g a g g c c a g g g a g t a a t g c a t
12841 t g a t t a g a a t g t c t c t g g a c a c a t g g a t t a a
a a t a t c t g a t a t t t t a g g g t g g t t g a t a g

10

20

30

40

50

1 2 9 0 1 t g g g g a g g a c t t c t g a a a c t t t t t c c c t c t t
c t a t g c a t t t c c a t c c t a a t t t g a t t t c a
1 2 9 6 1 t t c a g g a t c a a a a a a g a a g a t g g c t t t t g a a
a t t a c a t c c c a g a a a a t c t g a a a c t g t g g
1 3 0 2 1 c a t t g a c t t g c t c c a g a g a g g g c t g c t t g c a
t g g a a g a c c t t t t c a t a g g c t c a t c g t g g
1 3 0 8 1 a a t a g g g a c a g a t g a t a a a g t t t c t t g g g c a
t a t g a a g g g g t c c c a g a t t t c t g g a c g t c
1 3 1 4 1 a g a t c c a c c c a t a g a t g a t t c c t t g g a t t a a
a t g a t g t g t g t g t g t a t g t g t g t g t g t g t g t
1 3 2 0 1 g t g t g t g t g t g t g t g t g t g t g t g t g t g t t t a a a g t
t t t a a a g t c t c c t g a a a a t t a c c a a g t g c
1 3 2 6 1 t a c t g a a c a t t t t t t t t g t c a g t a g t g g a t a
t c t g g a t a a t t t c t t t c a a g g c c a c a t t g
1 3 3 2 1 c t t a g c a t g t a t a a g g a a a g t g t g t g c g g c a
g a g a c c c a g a t g g a c a g c c g g c a t g c c a t
1 3 3 8 1 c c a g t t g c t t g g g g a g t g t g a a t a c t c c t t g
g c a a a g c c a a a g g g a g c c a a a g a g g a c c t
1 3 4 4 1 c t a g t g t c t t t g c t c t c c c a t g t c c t g a c t a
t t c c a a t c t c a c t t t t g c a t t t t g a g a t c t
1 3 5 0 1 t t t a a c t t t t t g c t a a c a g t g a t t g c t c a g g a
t g t c a t t c a g g c c a a t t a a a t t t g a a t g t
1 3 5 6 1 c t a g g g t t g g g a c a g a a g c t c a c g a g g t g a a
t g c a a t g t g c a g c c a c g t t g a g a a c c a c t
1 3 6 2 1 a g c t g a c a c t g c t a a t c t a c t c t g c t c t c c t
c c c t g c c t t t t g g c g g c t t t g c c a t g a t a
1 3 6 8 1 t c t g t c c c a t c c t c a c c t c a g t t t g c t g a g a
a c t c c t c a c t t a g t t a a g g a a g t t c t t c t
1 3 7 4 1 a a g g a t g t t c a a c t a a t a t g g g c t a a g g c c t
c c t a t c c c c t a a a a a t c c a g c a t t t t g c c t
1 3 8 0 1 g a g a a a t t g g a c g c t a g g a g g a t a a g a c a g g
t t c t t a g c a g a t t c t g a a g c a c t c a c c g t
1 3 8 6 1 c t c t c a t c t g c t g a a g g g t g t a t t g a g g a t g
a a t g a t g g g g a a c a g c a g g g a g a a a g a c c
1 3 9 2 1 a g c a t c c a t a g g g c a g t a a c a g g g t g c a g a c
a c c t a t t t a t a t g t g t c a t c g t a g t t c c c
1 3 9 8 1 c t g a c a g c t c c c a g a a c c a g a t a t t a t a c c a
g g c a g a t a t a c c a g g c t t a c a g g c a c c t a
1 4 0 4 1 t t t a t a t g t g t c a t c t c c t t a g t t c c c c c a a
c a a c t c a c a g a g g c a g a t a t t a t a c c a g g
1 4 1 0 1 c t t g a g g g c a c a a c a a c t c a c a g a g g c a g a t
a t t a t a c c a g a c t t g a g g g c a c a g t t t g c
1 4 1 6 1 a t a a t g c a t t c a t a a t g c a a a g t g g t t t g t g
a t c t t g g a a t g a t c a g a c t t c c t a c a c t g
1 4 2 2 1 g t t c t c c c c a g t a a t t t g c a t a t c a g c c a g a
t a c c c t c c t c t a g g g t t a g c t a t g a t c a g
1 4 2 8 1 g g c t g c t g a t t t c t g g c a c t g a t g g c t c a a t
g g g a a g g a a a g c g c c t a t c c c c t c t g t t c
1 4 3 4 1 t g t g g g a t t c a g c a a t c t t g g g c t g g t c c t t
c c a g g a g g c c c a a c c t g a g g a c a t g c t t t

10

20

30

40

50

```

1 4 4 0 1   a a c c a a c a g g   c c t t t a t a t t   g a g a a a a t a g   t
a g t t c t c t t   c c t t g c c a t t   t c c c t g t t a g
1 4 4 6 1   g a a g c c a t g g   c t t g c a g g a c   a g c c a g g g a g   t
a g a g g t t c a   g a g a a g g a g g   c t a a a a a a a t
1 4 5 2 1   c a a g a c c t g a   a a a a g t t a a g   t t t c c a a c c a   t
a t a t t c c c a   a a t t g t a g a g   t g g a c c a t a t
1 4 5 8 1   g g a a t c a t t g   c a a t c c c t g g   g t t t c t c a t t   t
a c a a c t t t t   g c a a a a g a t a   t t a c t a t g t a
1 4 6 4 1   t g c t g t c a g g   c a t g c t g g a g   c c g g a t g t c t   a
g c a c c c a t t   g c t a a g t g c a   t g c t t c g g t a
1 4 7 0 1   a g a g c t t t g g   a c t t g g g a t t   c t c c a g a c t g   c
t g a g t g a c c   t a c g t g t a g t   t t a g c a a c a t
1 4 7 6 1   a a t g c t t g g a   a t g a g c c a c g   c c g a c c t g a t   g
c g a g a a c c g   g a t g g t a g c c   g a a g a g a g c a
1 4 8 2 1   g g c c a g g t a g   t g a g a c a a c t   a t g a t c t g c a   g
a g g t g g g c a   g c g g g g t g g a   g a c a g g c t t c
1 4 8 8 1   t t c t g c a c c a   a g t a c t g c t a   c c t g a a c t g t   a
c a t c a c a g a   g a c a a g c c c t   g c c g a g a g c a
1 4 9 4 1   g t g g a a g c a g   g a a a a c a c a g   g c c t a t c t c t   g
t g t c t g t c a   t g t a a g t a a g   t c t c t c t t g g
1 5 0 0 1   c t g t g t g t a c   c t g c c a c c a t   c a c c c c a t c c   c
a c c c c a a a t   a t a c a g c a t c   a c c t t c a g c t
1 5 0 6 1   a t a g c t t t t g   g t t t t t g a t t   a a a g g a c a g t   a
a t a t t t t c c a   g g a g g g a g a a   g a g t g a t g a a
1 5 1 2 1   c a g a a g c a t t   t a t g t a t g g a   c a c t g g g c a a   t
t t a t t g t t t   t t c a a a g t c t   a a t c t a g a a c
1 5 1 8 1   a t g t t t g c a a   g a a a g c g t g a   a t t g a g t a a a   a
a g t t t a c t a   t c g t a t t a a g   g a c t g t t a g g
1 5 2 4 1   t a c a a t g a c t   g a a g g a g g a g   t t a a g a g t g a   t
c c t t c a a t a   a t t c c c c t g t   g g g a t t a t g c
1 5 3 0 1   a c a t t t a a g g   a a a a a t g t t c   t t c a g g c t a t   t
t c t g c c t t a   g a g c t a g g c a   t c a t t a c a g c
1 5 3 6 1   g a a a t a g a g a   a c t a a c c t t t   a a g c a a g a g g   a
a c c a a g t t c   t a g t t c t a t t   t c t g t c a a t c
1 5 4 2 1   a c t g t a c g c a   c a a c c t c t c a   a a g c c t t a g t   t
t c c t c t t t g   c a a a g t g g g a   t a a t a a a c c c
1 5 4 8 1   t a c c t a c t t a   a c a c a a t g t g   g g g t t t c a g g   t
g a g a t g a t g   c a t a g g a t c g   t g c t t g g c a a
1 5 5 4 1   g c t g t a a a t c   t g t a a a t t a c   a a a t a t a t a t   t
a t g g t t t c a   a c t g g t a c a t   t c c t a a g c g a
1 5 6 0 1   a t a g c a c a t t   g c t c t g t t g g   g a a g a c g g c t   c
t t c t c c a a g   t c a g g c t g g g   a t a a t g t t c c
1 5 6 6 1   c t g a c a a g a c   a c t g c c a t a c   c t a g g t g t t c   c
c c a a a c a t t   g t c t c t g g g a   a c c t t g a g g a
1 5 7 2 1   a g c a c c a t a a   g a c a t g g g a a   g a a a t g t t a c   a
g c g c t g g c t   t g a a a g a a t a   a c a a t g t a t c
1 5 7 8 1   a g t c t a c t t a   t t t c t g a t a a   t g t c a t c t t g   g
g a t a a g a g a   c t c a g g g t a g   c t t a g t g a g g
1 5 8 4 1   g a c a t g g g c a   t g c a c t g c a c   a g t a a a a a t g   g
t g t c c a g g a   a a c c t g g g t t   t a t t t c a g t a

```

10

20

30

40

50

15901 t g g g t t g c c c a c a c t t c t g c c a a c c c a g t c c
c c t a c t t c g t c c c c a g c t g c t c t t g a t g a
15961 a c t c t c t g c a c a c a c t t g c a c c t g t a t c t g t
g a a a c a g a g c t c c t c c t c t t a c a t g a g a a
16021 t g g a t c t g g t t g c a a a t c t a a t a g a t t c c g c
t a c c a c a a t g t c c c c t g c c t t t t t t g t t t
16081 a c t t c a t t t a t g a a a a t a c c c t t g a a a c a t c
c a t a g t c c c a t t t t t g t a g a c a t g g t g c t t
16141 t a t g t c t t t t g a g a t t a t t a a a t a c t c a t g c t
c c t t t c t g a t t g c t g t t t t c a c c t c t t c t
16201 t t a g g c t t g g g c t t t t c t a t t g g t g g a a t t t
g c t g t t c c t t t t c a t g g t g c t g g c t t t c c
16261 t g a g t t g g g t g g t t g c t a a t t c t t a t t g c c a
g t t t g t c t t c t g t g a c a g a t t c t c c g a c a
16321 t g c c t c g g a t g t g g c t t c c g t g c t t g g c t t t
a g c t t t t t a t c t g g g c t c t c g t g t c c t g a
16381 a t a t t t a c c t t c t t t c a g g a a t t t c t c a c a g
c t t c t a g c c a a t g a a a g t c c c c c t t c t t a
16441 t t g t c a a a c c c a g a c a g t t a t a a t t t t a t t t
t a a a t g t a c t t t t t g t t a c a t t g t t t t g g
16501 g a g t a g g g c t g g a a g g a c t t g c t a a t g g a t g
a g t g g t g g a a a g t g a g a g a a a g a a a g a t a
16561 t g a t g g a a g a a g g a g c a a t c a a a g c c c c a g a
a g g a a g c t a t c g c a t t g t t c t t g g a t t c c
16621 t a a g c c t g c c a g a a a g a g c t g a c t t a c t t t a
c a g t t t c t g a g a g a a c t a t g t g t g c t a t t
16681 a c t a g a a g c a c a a g a g a a a g a a a a a t a g g a t
g t t c a g c a t g c t t c a t t t a t c t a a t g t g a
16741 a a a a t g a a c t c t g c c c a g t g a c t t a a t g g g c
a t a a a c t c t g t t t c t a a a a a a g c c a c t c a
16801 t t c g g c a a c g c a c t t c t g a g t t c t t g a t a t g
g t a a g g t a t t g t g t t c t g t g c t g g a c a g g
16861 a a t a c a a a a a t g c a c g g t t c c t c a c c t c c a a
g a a c t t a t a g t a c a t g t a g g g a a a t a a g a
16921 c a a c c c c t a t t g a a t a t c a c t c a a g a t g g a a
a t g a c t a g g g c c a t g g a a t g t a a c a c a c a
16981 g a g g g t a c c t g g a g t t c c t a a g a c t t c t g a t
g g a t g a t t g a g g a g a g c c c t g g a t c a g g t
17041 a a g c a a t t t g a a g g g a t a g g g a t a g c a c a g a
c a g c a c a g g g g t g g a a a c a a g t g t g g a g t
17101 g t c g a g a g c t t g a c c a g t a c g c c t g a a a g g g
a g g g a g t g t a c a c a g a g c g t t a a t a g g a g
17161 c t c t g t c t c g a g g c a g c t t c c c t c a g c c c c t
c c c a g g a c a t c g a g g t t t t g g g a g a a a g a
17221 g c c t a t t g c t c a c t c t c a c g g c t c t t c t c c t
t t t t c t c t g c t t t c a g t t t g t t c t t t g a a
17281 c t t t t t g g a a a c t t c c c c t g t t c t t t c t t t a
a c a c t g t g c t t c a t c t c t t g g g g t t c t a c
17341 g t t t t g c a g g t t g t a g t g c t t g a g a t c c a g c
c t t c c c a a a t g a t t t c t c t g a a t t t a g t a

10

20

30

40

50

17401 t t t t g g t a t g g g g t t t t g c t a t t t t g c t g c c a t
c c c a g c c c t a g c a a a g a a a c g a c t t a c c c
17461 g g a g t a t g g a c a g g g c t t c a g a g a a a c c c c c
t a a c a t t c c t g a c t c c c g a c t t t a c a g a g
17521 c t c t g c c a a a c c t t g c c t t g c g g g a g t a a g a
a a a g c g c t a a c a a g c c a t c c t c t t t g g t g
17581 t c a a g t g c a g a c a a a t c a c t t a g c c c c t c t g
a g g t c c t c c a a c a g t a a g c t a c t g g t t t g
17641 t g a a a c c c c a g g a t a a t c c a t c t g a t t t c a g
t c c t g c a t t t a g t c a c t t a g a a c a t t c t c
17701 g c a c a t g c a t t t g c t g g c t c a t g t a c a t a c g
a a t a t a c a c a t a t c c c t c t t t g t g c c c t t
17761 t c t t a g c c t c t g a t g a t t t c t t c t c c t c c a g
g a g g c a g g a a t c c a a g g c t t a t a a a c c a t
17821 g a c t t c t g g g a a g t t t t t t c t t c t g c t t a a c
c a g g g t a t c a t t g t t t t t t c t g c c t t c c c
17881 c t g g a g a a t c a c t g g c c a c t g c c c t a g t g g t
t g g g g c a a g g a t c a g a g g t a g c t t g c a t t
17941 c t g g g g t t t g t c c c c a a a g c c t c g g t g g g a c
t c t g c a t t g g g g t c t g t a g c c t g g a t c c a
18001 c t c c a g t a c c t t a a c t a a t c t c t t g a c t c c c
a g a t g g t c c a a a a t a t g t g g a t t t a g a a g
18061 a g c a a c a g a c a g c t g t t c c t c t g g g c c t c t c
c a a g a a c a c g g t t t g g t g t c t a g a c c a c c
18121 t t a g a g a a a c a t g g c a g a g g a a a t c a t g g t g
g a g c a g c a t g g a a a c a g g t g a a a c c c a g a
18181 c t t a g t a c c t t g t t a a a t t c c a t c c t g g a g t
g g a g a t a c c a g a g g a g c a g a t a t t a c c t t
18241 t a t t a a c t g a t a g a a a t g t t t g g g g a t t t c t
c t g a c t t c t t g t a g g g t t g g a t a a g c c c c
18301 a a a g t g a a g a g a a t t t t g c t c c t t g t t t t a g
c c a t t a g g a a a c t c a a g a c c c t g c t a c a g
18361 t g c t a t t g g t t t a a t t t t t c c c t a t c a c a t t
g c c t c t g c a a c t t c t g a a t g g t t g c a g c c
18421 a t t t c t t a a a a t t t c c c t g c a t t g t c a c t c a
g a c a a c a a g a a t a g a t t t g g c c t t c t t c a
18481 t c t c a a a a t a a t g g t c a t g a t t a a t a g t t a t
t g g a c t g g g a a c a g t g c t c a g c c c t c t g t
18541 a c g t g a t c t c a g g a a t c c t c a c a g t a c t c a a
t g a a a t a g c a a t t t t a t t a t c t c a t t t t t
18601 g c a g a c a a a g c a a c g g a a a c t t c c a c a c a t t
t t c t a c a t t g c a c c t a a g a t c a t c t g a g a
18661 a a c t a t g c t g t a c t t g t t t t t c t a a t g t a t g
a t c t g a t t t t t t c t a t t t a t a a t g t t a a t t c
18721 t a t g a g g a c a g g g c t t t c t g t g g c c t t g c t t
c a t t g c t g t a t c t c c a g c a c c t g g a c t a c
18781 t g c a t g g c a c c t g g t a g t t a c t t a g t a a a g g
t t t t t c a a a t g a c t g a g t a a c t c a t c c a a
18841 g a t t a a a t g t c t a g g a a g t g g t g g c a c c a a g
c t t a g g a c g a c t c t t t t c t g a t t c c a g a g

10

20

30

40

50

```

18901 tccagacagc cctaaccact atcccacact a
ccttccttgt ttattttttaa atcattttcc
18961 ttccccttcaa tcccctctcca gtgcccttaca c
cttccttgtct gtaattttgaa gcatggccac
19021 agtaagctac ctcaaagtttc tcatctgttaa a
atgggggata atataaatgaa ctacccttatg
19081 ggatttgtacc cctctgcatg gtagccctcat c
ctactgtgc ctccctaacca cggcccttttaa
19141 atcagcagggt atagtttaata tattttagttc t
tttaatactta atctgaaaca caaagcatttt
19201 gcttcctttaa ttcaaagatttt ttggcctttgc c
tagactaag cttaaaaacca aagaagtact
19261 gcagaactga ctgagggtgc cagaagtaacc a
cactcttgtc acccagccag tggggaagtgg
19321 aaagataaca gctaagcctt tgggggatcct t
ccagaagta gtgatgacgt acagcattct
19381 ttctgatttat gaagttaaata tctgtttctaa t
gtatgttca acatagagag ttaagaaaaat
19441 gggggaagaa taaagagtaa aacaatgacc a
gaaataacct tcaataacct ttgacattct
19501 ttctcttgtgt gtgcatgtgt ttgtgtgtct t
tgtttctgt gtctgtatat gtgtattttcc
19561 tttattttttg ttttttttact ttaatgtaat t
tttagagac aagggtcttac tttgtcttgt
19621 agactcgcgt gtgggtggcgt ggcaactcatg g
ttcaactgca acctcccaatt cctgggctca
19681 agcgatcctc ttaccctcagc ctccctgtgta g
ttaggactg caggcatgca tcaccattcc
19741 tggcctaatttt ttcaaatttttt gtgaagacgg g
ctctcacta tgtttactcag gatgggtctca
19801 aactcctggc ccgaagcaat cctatcacct t
ggcctccca aagtgctggg attacaggcg
19861 tgagcgacca tgcccagctc cctttttataa a
taagggggt caccatacaa tataaccagt
19921 tttttacctgg catttttcag tcattattgc a
ttgtacgta tctcccccattg tcttttttctt
19981 ttctttttttt ttttttttttt gttgacggag t
ctcactctc ttgcccgggct gggaaggcagt
20041 ggcgcaatct cagctcactg caacctccgc c
tcccggggtt caagtgaattc tccctggcctca
20101 gccctcccagag tagctggggac tacaggcgcc c
gccaccacg cccagctaat tttttgtattt
20161 tttagtagaga cgggggtttca ccatgtcagc c
cagggaagggt ctcgatctct tgacctcgtg
20221 atccaccgcg ctccggcttcc caaagtgcctg g
aattacagg cgtgagccac cgcgcctggc
20281 cctctcctatg tcttttaattta ttccttgcata a
gatgacttt tcactgcata atatttcctc
20341 acataccact ctttaaccat tttgcttctg g
ggcacatttt tcccttttgtgt cacaccttttt

```

10

20

30

40

50

20401 atactacagtt tggccatccctt ttacatacat t
 tgaatacac atatcttggct attctctcag
 20461 aatagattttc cagacgttac cttttccaagc t
 tgaagatgt taacattttta aagaaagatg
 20521 gttattctttg aaagccctga cagctctgag t
 ggggagcgc gggctgatgg ttaccacagg
 20581 atagcggaaa ggcaacctgg ctgggccctgtg t
 gtactcacg catcccccca cctaggggcag
 20641 cctttgggaag agcaactcagg attatgagaa a
 gactgtcgc ctccccctttg cttcatttagc
 20701 tgatccctcta agcataatgtg cttttcttgggt c
 taatttttcg gatttgggtctt ctccctataatt
 20761 ctcttctctac tccccaccccc gaccttacag c
 taagtgcac atctcatgtta gtgtagtgagg
 20821 aaagaaccgt aaggcagaaag ccggggctgac t
 tggctgtga atcccagctc catcaccttgc
 20881 tggccagggtg actgagtaag atcgtttaca c
 atccatcat cctcaagttt ctcatctgta
 20941 aaatgggggat aataatgttaa ctggcccttatg g
 cattatata aggatgttat gactgaacac
 21001 atgtagaaatg cttagaacaaa tggcctggcat a
 tatgaagca tttaatacat ggtgtatttaa
 21061 attagtttttg aaaaagaataa attaataaca a
 tgatgaaca ttttttgatac ctatttttccct
 21121 attgtttttga ctctcaaaagc cagtttgcaag c
 atatttagc actgtgtatgt atgtgtgact
 21181 tactgcaaaag tctttttttcc agtccccctgat a
 ccagctctc tctttcacctt cagtgttttcc
 21241 taccctctcct gccctccccctt cccctaagaat a
 ttgctgtttt cacagagtggt aggccttttccct
 21301 ctggccttcca gatctgccca cataatgcaca c
 ttctcttttc ccatcccctgt tggactctttt
 21361 ctcccttatca gttttattttgt tccagttggg a
 agaactgga acctgggtcgg cagcttttttcc
 21421 agtttggccttt atctgtgctgc tgcatgtgtaa a
 actgttctc tcttctgttag aaatctctttt
 21481 gatccatgttt tagctgtattt tattctttcca a
 cagatgttt ttgggtagtga gaggaattttc
 21541 ttctcgcatt tgccctagtct catgctccctt c
 atgcttccc acttgttctcgg gatcttttttg
 21601 ccagctgacc acagacagggg gccatctgtc g
 tgaagggtct cccctggccca gcagaccagg
 21661 aatggccccag caaaccaagac tttctgaagg g
 cttagtgaa ggggaggagg gaggaagatg
 21721 ttggagaaact gtgtagggtta gagtttgagt t
 tcccagaca cattccaggga gctctttttga
 21781 tccaagggtat acatgattttg gcttgtgtctc t
 gtggcagggt taacaaaaaac acaacccttcc
 21841 attgtctctct gtagacaaaca gagtgaaggcc c
 ttgggcatg gcagggtagcc taagactacc

10

20

30

40

50

21901 c c t g a g a g t t g g g a a g t g t a t g a g t c t c c t g
g g g c t g c c g t a a c a a a g c a c c a c a a a t t g
21961 g g t g g c t t a g c a c a a c a g a a a t g t a t t g c c t
c a c a g t t c t g g a g g c c a g a a g t c c a a g a t
22021 c a a g g t t g c g g t c a g g g c c g t g t t t c a t c t g
a a g g c c c a g g g a a g c a g c t g c c c c a c g c c
22081 t t c t c c t a g c c t c t g g t a g c c t c t g g c a t t t
c t t g g c t t a t a g a t g c a t c t g t c a a a t c c
22141 t g t g t c t t c a t a t g g c t t t c t c c t t t g t c t c
a c a c t g t c t t t c c t c t g t g c a t g t c t g t g
22201 t t c a g a t g t c c c t t t t a t a a g g a t g t c a a c
c c a a t t g g a t t a a g t t c t a c c c t a a t g a t
22261 c t c a t t t t a a c t t g g t t a c c t c t g t a a a g t c
c t t a t t t c c a a a t a a g g t c a t g t g c t c a a
22321 g t a c t a a g g g g t t a g g a c t c c a g c a t a t c t t
g g t g g t a g a c a c a a t t c a a c c c a t a a t g g
22381 g a a g g a a a g a t g t t g g g c a c c t g t a a c t c c t
c c a a a c a c c c a c a g a g t g c a g g g t g a g c t
22441 g t g t g c t a a c a c a t a g t c a g t t c t c t t t g g g
g t g a g g a g g c c t a g g g g c a g g g c c c c c a t
22501 g t g g g g t c t c t g t c c a c a c c a g c a a c a a t a a
c a a c c a g g g a g g a a a g c a t c t c a t t t t t c c
22561 t t g g c t c a g t t c a g c t t t t t a t g t t t t t a g c
a c a a t g c c t g c t t t g c t c t t c c a a c a a t t
22621 t g g g a a t c t c t g g g a g c t g t g c a t g g a a a g c
a a g g a g g a c a g c g g c g a g a a a a a g g g g g a
22681 g t a g a t g g a g g g t c t t g g a a a g c a g a g g g c c
t a g g c a g g c a g a g a g g a c a g g a a a g t a t a
22741 g c g a g c a g a g c g g c a a a t t g g t g g g g a g g t g
c a g a a g g c t g c t t g g c a g c c a g g a g t t c t
22801 t g c c c t g g c c c t g c c a t g a g g c t g c a t g t c t
g t g g c c t a g g t a t t t a c c t t c t c c a g g c c
22861 t c a g t t t c t c t g t a g g c a a g a t t g g g a g g t g
g a t g g g t g c t c t c t a g g a t c c c t t c c t g g
22921 c c a g a a t a a c a t t c t c a g c a g g a g c c t a a c g
t g t g g a g c a a a t g g g a g c a c t g g g c t c c g
22981 g c c t c c t g c a g t g a g c a c a g c c c c t g t t c t t
g t g g a a a c a t c t t c c a a t a g g g c t g c c c t
23041 g c c t a c a g g g t c a t g c g g c a t g c a t c t g c t g
c c t g c c t g c g c t c t t g a a a c a g c c t c c a c
23101 t g c t c c c c t c c c a g c t c c t g t c t c t c t g c a c
a c g c a a g c g t g c t a c t c c t t t t c a t g a t c
23161 c c c a t t a g t a t t c t t t g a c g a t g g c a t a c a t
c t g t c t t c g a t c g t t g t c a g c t c t g g g a g
23221 g c t t a t g c c a a g c t t c t t g a g c g t a a c c c a t
g a c t g c c t g g g t a g g t g t t g t g a g c t g t
23281 c c a g g a g g c a g g a g g a c g a t g c a t g c a a g t c
a g g g c t t a g g g c a g a a g t g c c t g g g c c t g
23341 g c c t c c c c t t g g a c t c c a g g a g t c c t g t c c t
a a c a g a g c c c a c a g c c c c c t a t c c a t c t g

10

20

30

40

50

2 3 4 0 1 g c c t c t g t a a c c c c t c c c c a a c a c a c a c a c a
 c a c a c a c a c a c a c a c a c a c a c a c a c a c a c a c
 2 3 4 6 1 a c a c a c a c a c a t a g c c c c t g t g a t t g a g g g g
 g c c c c a a t t c c t g t t c a t a t c c t c c a g g a
 2 3 5 2 1 t a g c c c a c c t g c a c c c t c g a c a g t g a g a g a c
 a a a g t t c t a t t c c c t g t t t a g a t g g g t g c
 2 3 5 8 1 t g g g g a c a a t g g a a a g g a g g t g t g g c t c t g a
 g a a g t t c a t g t c t t g c t c a g g g c a c a c a g
 2 3 6 4 1 c a g c t g a t c g g g a a c a t g t t g c t g a c t c c a a
 g a t g c t g c c t t g c a a g a a g c t g g c t c t a t
 2 3 7 0 1 c c t t c t t t t g g c t g a a g t g c c t t t c a t g g a t
 g g t g a g g g a t g t g c a g g g a g a a g t g t c a g
 2 3 7 6 1 g a g t g a g g g t c a g t g g t t a g a a t c a g g c a g t
 c c a c a g a g t c t g a g a a a g c a a g a c a t t c t
 2 3 8 2 1 c t g g c a g t c t g g g g g t c a t g a t c g c c c a c c c
 c a g c c c a g a t a a c c c t c a c a g c t g t g c g g
 2 3 8 8 1 g c c a c t a g a g a a a a a g g a g g g c a t g t t t g g g
 g c a g g a g a g g c a a a t g t t t g c t t a t c t g t
 2 3 9 4 1 g a c t t c t t c c t c c a a g c a t g t c c g g a c c t c c
 a g t c a a t g g t g g g c t g t c a g t c g t c a g c t
 2 4 0 0 1 g a g g t t g a g c t t t c c t t a g c a g g a g c a c t g g
 t c a c t t g g g c t g g g a t g g t t c t t a g t g g t
 2 4 0 6 1 a c a g g a t g c a c t g c a a g c t t t a a a t g c g a g t
 g g c a t c a t c c c c t t c c g g t c a c c a t g g c a
 2 4 1 2 1 a c c a g a a a c a c c t t g a c a c a t t t c c a a a t g c
 c c t t t a g t a g g g c a g t g a c a g c c c t t t t g
 2 4 1 8 1 a g a a t c a c a t a g a a t c g c a t t g a t t g a t g a g
 t g a a a a a t a a a t g g a t g g t a g c c t c c t t t
 2 4 2 4 1 t g t g a t t t t t g c a g c g g c c t t t a g c t t c c t t
 t a c t c a c c c c a g a a a t c a g t g g g a c c c t g
 2 4 3 0 1 g g a g c t g t g t a c c c c t c a g a c c c a g t t g g a a
 c c c a g c c a a g a g t a c t t a a t c c a t c c c c a
 2 4 3 6 1 c t t g t g g g g c c a a c g g c a c c t a a c c a c c t c a
 g g c a c g g t g g a c c t g g c t c c t c a g a g a g c
 2 4 4 2 1 t c t a g g g a c a g a g g a g a g a a a g g g t c t g c a t
 t c t g t t t g c a g c c c t g a t c g t g a g c t c t g
 2 4 4 8 1 g g g g t c c t c t t c c a c c c c c a c c c c c a c c c c c
 a g c c c c t g g a g c a g g t a c t c g g g g t c a g a
 2 4 5 4 1 g c t c t g c t g a g g g t c t g g c t c t g g g a g g g g a
 g g t t t g t g t a a g a t t c c c t c c c a c g g t t c
 2 4 6 0 1 a g c a c a g a t g g g a t g a c a a g g a c c a a a t t c t
 g t t t c t g g g c t c t g a t a t t t g c c a a g a t t
 2 4 6 6 1 t t t a c c a g g c t t c c t g g a a t a g a c a g g g a a g
 c a g a g c a a g c t c c c g t a g g t c a a g t g a t t
 2 4 7 2 1 t g g g c c c g a g t t g a c c c a g a g t c c c t a a a t g
 a c t g c t g t g t a g c t a c c a t g a g t g t g c t g
 2 4 7 8 1 a g t g g c c c a t a g g g g c a g g t a t g a g a g a g g t
 g c t g a g g g a g g c a g g g g g c c c g c a g a a c g
 2 4 8 4 1 g c c t c c c a t c t c c a c t g c c c g t c c c c a g g t c
 c a c a g g c t c a c a g a g c a g a c a c g g t c t g t

10

20

30

40

50

24901 g c c t g g g t t t g c t c a c c c a c a a g a g g a a g a a
c a t a a c a t c t c g c t c c t t t t g c t g c a c a g
24961 g a t a a a a c g a g a a c a g a g a g g a a a c a g g a a g
t g c t t t t g c a t t c c a g a a a g a g c a g c a a c t
25021 g t a t a a a g t c a t g c a t a t t a g g a t t t g a g g t
a t g c a t g g t c a g a a g t t a g a a a c t a a c c g
25081 a a t c t t g t c a t t g c c a g g a a g t t t c g g g g t t
c t g t g a c t g g t g g c c a c t g a t g t t c c t g t
25141 g t t c c t c c a t t c c a g c t c c t a c c t t g a c t g t
g t c c t c c t c t t c a c a c c t a a c t t c t t t a g
25201 t g a a g g c t c c a t t t c c t c a t t t c c t g t t c a a
t g c t t a a a c c c c t t g c a a t c t g g c t t c t a
25261 c c a t c g c c t t a t c a c a g a c c c t t c t c t g g c t
t t g c c t t g c c t g g c c c t t c c a t g a t g t c t
25321 t c t t t c t t t g a a a c c c t c t t t c c t t g g t a g g a
t a c c a c g g c a t c c t g g t t t t t g t c c t a c c
25381 t c t g t g g c t g t t t c t g c g t g c t t t c c t t a g c
t g a c t t t t g c t c c t t t a t c t g a c c t g g g c
25441 t c t c c t c t c t c c a t a c a c t c t c c a t a g c c t a
t t c t a a g t g t c c c a g g t c t c t t a t a t c t t
25501 a t c t c t c a a a t g c a c a a t t a c t t t g t g t t a g
c t a c a g a c c c a t a t a t c c a g c t t c c c t a t
25561 a g a t a c c c c a a a t g t c t t t g t a g g c t c c t a a
a c t c a g t g t a t g c t a a g c t g a a c a g g g g c
25621 t c c t t t t g t g c c c c a a a c t t t c c c a a c t c c a
g t g a g t c t t c t c c a t t g t c t t t c a c c t t a
25681 a t a a a t g g a a c c a c c t g c g a c t c t a g t g t g t
g g t c c a g a g a c t t g g a a g t c a c c t c a g c t
25741 t g t c t c t c t g t c a t c c g c a g g a t c g g g c a g c
c t c c a a g t c c t c a t c a t t c t a a c t c t c a t
25801 a a t g c c t c t g g a g t t t g t c c a g a t c t c c t c g
t c a c c a c t g c c g c t a c g c t a a t c a a a a c c
25861 a c c a t t g t c t c t t g c c a t c c t c c a t a c t t t g
c a a a g t t a a t t g g g t c a t t t t t c t a c t t g
25921 a a a t c t t a t a a t g g c t c t c c a g t g c c t c t g a
g t c c t t g t t t t t t c a a c a c t g t t c a c a c t
25981 c t c c c c a c c t c t c t c t c a c t c a t a c c c c a t g
c a c c a g c c a t c c t g g g t t t t g c t g t t t t t
26041 g t t t c c c a g a a t g c a c a a t g c a c c t t c t g g c
c t c t g a g c c a c a g c a c c t g g g t a t t t g c t
26101 c a c a c t a c t g c a g c t c t c c t c t t c c c t g c c a
c c a c g c c t t t c t t t g c c t g a c t g t t a g t a t
26161 g c a g c a g t g g c c a c t t g a g c a t g a c c g c c t c
t g g g a g g g c t g t c c c t a g t c c t c t g t c g c a
26221 t t c t g g g g c t c c c t a t c a c a c a c t c c c a t t g
c a t g c t g c a g c a t c c t c a g c a c c c a g c a t
26281 t c c t t a t t g t a g t t c c t g a t t c a a c a c c t t t
c t c a g g a g a c t c t g g a c t t c t t g a a g g c a
26341 g g a a c a a t t c c c a c t t g t t c c t a g t a g c a t t
c c a a a c c a c a c g t g a c a g t g t c t g g c t t a

10

20

30

40

50

26401 taataagcag ccaataaaaa gttgatgaat g
aatgaataa gtgaaaacag aagggtgtttg
26461 cctgcagaaa tctggaataa gatcaaatgat c
agagctggg attaaggaaa aaactttcctt
26521 ggggtggcac tatgaattcc cagaacagggt g
actaacctt cattcaccttt ggcaaatgtt
26581 tatcccatgac cacgcacaacca ggcaaaaaagt t
gaatgagggt ttaattccctt cccacacaggga
26641 gctttattcct tcttttggaag tcttttaaac a
agctcttgaa atgatttttg gagggtagaca
26701 aactgggtcct cattttctctg tgaccagtaa g
tagggaaaag caagcacacaca tacacacacaca
26761 cacacacacg tgcacacgcac cactgacaga c
aaccttgcct cactcacatg ggcatgcca
26821 aaccctttctt ctatttttata ggatggtaac t
cactctttta gtttagactc ttgacgtgcc
26881 atggaaaaatc ccactcggccc tagaactggg g
gccgggagc gtttgactgt aacaacgaag
26941 cctggagcctt actcctttgct gattggccttt c
ctttctgtc tccattttttc ccttggtgag
27001 cactgcagtt gtgttcttcc tcccaaatgggt a
atgcctgggt ttggctcact aaaaacctgtt
27061 cttttctgtac cgagagctca tcttctcttc c
tcttcttgga ttctcaaatg agatgacgtc
27121 agaggatgga ggccaaccac acccttctctc c
ttgaccctg ataaaagtttc ttggaaaacc
27181 tatactcaga ggcaagccaat tcttgccagt g
gaagagtga aaagagggct ttgggaagctc
27241 aaggctcagt gtctgtcccc aggtccccca g
ttaaagaca catctgtcct tcactctcaa
27301 agatgttgcc attgctcccc tgctagagtg a
cacactgca ctccctcctt cctttcacac
27361 cccagcaaga ggctattttc cagggggtctt a
taagcagat ttcatcttctt cttgtgtgtg
27421 tttctttaattt caattatctt caggggaggaa c
gtgcataatt gcgtcatattgc ctggcctgtga
27481 aatttcatatt ccaatttcttt acacctgcag t
tgcaatatcg agagagaaaa ggccagagct
27541 tagcggatgt cctagacgca ggttatcaag g
tgctgtggc tgtgggtttcc cggaaaaaggc
27601 cttgggtccca gagcacattt tatcagcagg a
ccttcgagg ggctgcgttc cttcaattgt
27661 tttctcttttg ggggtctctgg tctccagttc t
ttcttctctt agcatgtgag atctgtgtt
27721 ttgatattcatg ccttttaagt ctgacattgaa a
aaatatctg atttgccatt ccagatgtctc
27781 gtccctcattt gcaaaattttt ctaaaaggggc a
gattgtcct ctggcccttttt ccttttttctt
27841 ggtcccacct caccacccct ccaactggggg t
tcacagagg cagagctagt ctccttttcat

10

20

30

40

50

27901 t t t t t t a a a a t t a a t a g t c t t c a a t t t t t a g a
 a c a g t t t t a a g t t c a c a g a a a a a t t a a c c
 27961 a g c t a t t a c a g a g t t a c c g t a t a a c t c c t c c
 c c c t c a c t c c c c a g t t t t c t c c a t t a t t a
 28021 g c a t g t t g c a t t a g t g c a g t a c a t t t g t t g c
 a g t t a a t a a g c a a a t a t t a g c c c a t c a t t
 28081 a t t a a c t c a a g t c t a t a g t t t a c a t t a a g g t
 g t a t t c t t t g t g t t t t a c a g t t t t a t g g g
 28141 t t a t g a c a a a t g c a t a a t g t t a t g t a t c c a c
 c a t t a t a g c a t a c a g a a t a g t t t c a c t g c
 28201 c c t a a a a c t c t c c t g t g c t c c a c c t g c c c a t
 c c c t c c t c c c t c c t c t g c c a c c a a t c c c t
 28261 g g c a g c c a c c a g t c t t t t g a c t g c c t a g a g t
 t t c g c c t t t t t c a g a a t a t c a t a g t a g t t
 28321 g g a a t a a t a c a g t g c g t a g t c t t t t c a g a c t
 g g c t c c t t t c a c t t a g c a a t a t g c a t t t t
 28381 a a g t t t c t t c c a t g g a a a c t t t g c t t t c a t c
 c t t t t a t c a c c a c a a g g c c a g t c a t c c a a
 28441 g g a a t t t c t c c a t c t c t g t c t g t t c c t t t c t
 a g t t c t a t g t g t g c c a c t g c t t g g c a t a g
 28501 a a t a g g t a t c c a t t t a a t g a a c a t t c c c t t t
 c a c c a c c t g g g a c a c c t t c c c a g g g a t a a
 28561 c a a a a a t a a a a c c a g c t a g g t c a a t a g c a g a
 g c c c c c a t c c c a g t t t t a a c c t c a t t c t c
 28621 c c c t c t t t t c c a c a a t a a a c t g g a t c a g a a c c
 a g c a g c t c t g t a a g a c t g c a t t t c t t t c c
 28681 c t t a a t a c c a g g c c c a g a g a g c a t t t g a t t
 c c t t g g c a g a g a g g t g t a g g c t t a a t t a a
 28741 t t t t t c t c c c t t t t t c t t t t g a a c a t c t t g g a
 a c a c a c a c a c a c a c a t t c g c a t t t a t g c a
 28801 c a a t t g g g t g t a t g a g a a t t t t a a t g g c a g g
 t g g t g t t a g c a g t t c t t t t c c t c c t g a t a
 28861 c a g a t c a g g g t t t t t c c a t c t g g g c c t t t t a
 g c a g g g c c t a t g a a t a t t g a c t t t c t a a c
 28921 c a c t t g g a t t t g g g t g g a g t g t g c a g a g t g g
 g a t t g g g g g g g a a g g t t c a a g g g a g a a c t
 28981 a t a c t t a t g t a t a a a t c a c a t g t g a a g g g a g
 t t t t g a a g t c a t t a t t g c t t c a g g a t g t g
 29041 c g a a c c a t a a t t a t t t t t t a a g g t c t t g a t t
 t g c c c a a a g a g c a t t t c c c a g g g t t g c t g
 29101 c t c c a a g c a t g a c g t c t g t g c t g t c a g g a g g
 t g c a g c a t a g t c t g a t t c g a g t t t a a t c g
 29161 c t t t a a a g g a g g c c c t g g g t a g g a t c t g g t c
 t c t a g g t t c t c a g c t g t g g t c a g t c c t c c
 29221 a t g c a g c a a a a c a t c c a g a t g a c t t a g a t g a
 t t a a g a c a g c a g a c t t a a a g t g a a g a a g a
 29281 g a t t t t t t c c c t t a t t c t t t c c t t t t a t t a t
 t a g t t t t t a a a t g g t t g g c t a c a t g g g c t
 29341 g t t g g t c a t t c t c c a t g t t c t c t g t g c t c t c
 c t c a g c t c t c t g c t c a a a a c a g g c t g c a c

10

20

30

40

50

2 9 4 0 1 c g g c c t g c c t a a a c c c t g a a a g c a a c t t c t c
 a g c t g c c t a c t t t c t g c c t t t t g a c c c c c
 2 9 4 6 1 a a g c c a a t c c c c a t c t c c t t a c c a c c c t c c c
 g c c a t g t c c t c a t a c a c c t g c c t c t c c t t
 2 9 5 2 1 g a c t t c a t t c t t c a t g c t c c a t c a g c a a c a g
 c c c t c t g t c a a t a a t g a t t g t c c c a g g g a
 2 9 5 8 1 a g t g t a t t c a a g g g t c a c a t a a a a t g t g c c c
 t c t c t a t g t g t t g a g a a g g t t t t c t g t c c
 2 9 6 4 1 c c a a a g g a g c t c t c t g g a t a a t g a g g a a g g t
 t g a a c t g g g g c a g c c t a c a g g a a g a a g c c
 2 9 7 0 1 c t t a g a a g g g a a a c c t g t g g c a t a a a c c a t g
 c t g a t c c a c g a c t c t t a t t t t g g a a t a g c
 2 9 7 6 1 t a t t t a a a a a g a a a t a t g a a g a a c t c g t a a g
 a c t t g g a a a a g a a a a c t a g a g a a t g t t g a
 2 9 8 2 1 a a a t g t c c a a g g g t t a t g t g t a t g a t g t g t a
 t g g g g a a a t t t t a a a a g a a t g t g g t a g a a
 2 9 8 8 1 a a c t g a a t t t g t g g t a a a a t g t t g t c a c a g g
 a c g g c c t g t t c t t t c a t t g a a t t a t g t c t
 2 9 9 4 1 t a g t g c a g g g a t g a c a a a t a a a t a c a g c a a c
 t g t g c t g c c a t t c t c a c a t c t t t t c c t a c
 3 0 0 0 1 a g t a g g c a t c a c t a a t c a a t t a c a a c a t t c t
 t t t c c a c t g t c a t g c c t t t g c c t a c a g c a
 3 0 0 6 1 g a c a t c a c t a a t c a a t c a c a g c a c t c t c t c t
 c a t t g a g t t t c a a a g g t t t t t t a a t c c t c
 3 0 1 2 1 c a c a t a g g t c t c t a a g t a g c t a t a t a c c a a t
 t a c t t t g a t t t a g a a c t t g g a t t a c c a a t
 3 0 1 8 1 t t g c c a t c t c t a g t t t a a t g g g a a g a a c a t t
 a g g a t t a g a g t c a g a a t a c c t g a a t t c a a
 3 0 2 4 1 g t t a c t g a c c t a c t a c t t a a t a a t a a t t a a t
 t t t a a t a a t t c t c t a a c c t c a g c t t t c t c
 3 0 3 0 1 c t c t a t a a t a a g a a a t a a t g c t t a c c a c a g a
 g g c t c g a g g t a a g g a t t a a g t a a g a t a a t
 3 0 3 6 1 a t a t a a c a t g t a a g a t a a t t t g t g t g a t g g t
 t c c t a g a a t a g t a c c t g g t g c a t t g t a a g
 3 0 4 2 1 c a c c c a g c a a g t g a t a g c c a a g t a t g a a t t t
 g c a g c g g c a t g g a c a c a t c a t g c c a c a c c
 3 0 4 8 1 c c a g a t a t g g a a c a a t a g t t a g g a t t c c a t t
 c a c c t t t g c t t c t t t t a a c a t c c t c a g t g
 3 0 5 4 1 a a g g c a g a t g g a g a a c a g c t g g a c c c t c t a a
 t t c t a c c t g a c t t t a a c t t c a c a t t c t t a
 3 0 6 0 1 a g a t g c t t a t t a a a t c t c t c t t t c c t g a a c t
 a a t a t a a t g c t t c c t t g t t a c c c t g g a a g
 3 0 6 6 1 g a c a g a g t t a a c a c c c a t g t a t t a t g a c a t g
 a t g g a t g t t c t t t t t g c g c a c a c t g c a t g
 3 0 7 2 1 c a t a g c c a t g t g c c a a g g c c a g g c c t g c c t t
 a g c t t t t t g g t t c t c c a g a g c a g c t t c a c
 3 0 7 8 1 t g t g a c t g a a g a g a g c c a g g g a a g a c a t c t t
 g g t a g a g c t c t t t a t a t g a c t c t t t t c a g
 3 0 8 4 1 a a t g t t t c t c a c t g a t g g a g a t g a c a g a a a g
 c t a g g a t g a t t t g c a g g c a g g a g g a c a g g

10

20

30

40

50

30901 cttcttttgga aaagggtttca ccatagattta c
ctcaatcca ggggttggaag actggaaagt
30961 ggtctgcagg gcatcccagg ggatgcccttc t
tcaagacaa tattagacta gcatctggacc
31021 ctgcccctccag actagtaaag ggttatttttc a
gagcagcaa caccagagaa catgtttttga
31081 gcaaatcaaaa tcccttaaaaat catgattttca t
acatccctga gatactagt gacttcaaaaat
31141 gccctttctca aattatacat atagtgccctt c
tgaatcaac tgtctttttttt ctgtccaaaca
31201 gtataaaacat aatctctgcc ctcacacagc t
tagaaaactg tcatgagagg taaaacaaaata
31261 cacaaatgac aagggtaaaaat agaagagcta c
aaaaagagat catgaaaaata tccaggggagt
31321 tcgaagggtgg cagataacaa aagggttctcg t g
gaggagggtga gccctttgtgg cattttgagat
31381 cagtccttgca gcagggttat aggtggacag g
cagagatgg ttgggggggtgg gcgggtaggag
31441 ggacagacag aagggaaccac aagaatgagg a
tatggagaaa aaagaccact gaagggtgca
31501 aattatttaag gatggattta tgtaaaaggat g
tggccctaag aagaaggact cttcttttatg
31561 atgaaaattag gtttttagagg cagaagtctg g
tgcttcccg gtactaaaaat gaccccgagta
31621 tgggtgtctgc agaatactta gataaactgca t
agatgggttc agcccttcttt ccatattatacc
31681 acactactgg gttaccacact tgctgtgtga c
cttagataaa gcaactacct ctctctggggc
31741 ctcaagttttc atatctatga aattaggagg t
tgaattatg tcttgggcata ataacgaaaat
31801 aaataagtga ttttatttttta tttctttgtc a
ttcctctttt gaaatgggag tggggaataaaa
31861 gtgggtattttg tttccacatg aaaaattaaag c
caggggggcc aattctgggac ttgggcttgag
31921 ctgtgcttttg tctgttttttc tgcactggcc c
agtaccctt tacactgggtg taactaaactc
31981 cctggaaagg gatgaggta gacagcgtga c
tgttcccttc ctatctgagaa ggccccaaca
32041 gattctatat tgcaaggacca ccaacttgga a
tttcagctc agttcagcaa acactttttga
32101 ctgggttcgtg tgctagacat tgtgtctgggc t
tatgtgggg tagagatgcc tgctaatcta
32161 aggcataacag gaagacaggg aagtggtttc c
agacctgat gcttatcaga gtcactgtgg
32221 aagaacttttt tagaattgcag acagcccca a
cttaacagt ggttggaactt tcaattttttc
32281 accctataaat ggtgcaaaaag tgatgggcat t
cagtatgct tctcaacata caaagagggtt
32341 gtgtgaaaata aaccatcat taattgaaga t
actgtcaat caaaaaatgta ctttttgactt

10

20

30

40

50

3 2 4 0 1 a c a g t g t t t t c a a c t t a g g a g g g g t c a t a g g
 t t g a g g a g c a t c t c c a c a g a t t c c t g a g c
 3 2 4 6 1 c c c a t c c c t t g a t g a t g a t g a t c c a g t g a g c
 c t g g g t g g g g c c t g a g a a t c t g c a t a c t a
 3 2 5 2 1 a c t g c t g a a g g t g a g t g t g a t g c a g g g c c a a
 g c t t c a g a a c c t c t g a t c t a g a g a a g a t t
 3 2 5 8 1 c t g t g t c a t c a c a g c t c a g g g t g a c c a t g t t
 c t c t c t t a c t t g c a c t t a c a t g a a t t c a t
 3 2 6 4 1 a t g a a t t c a g t a t t a c a t g a g t a a a t t a t g a
 t t a t a t g a a t t t a t t g a g t a t c c t a t g t g
 3 2 7 0 1 c t t g a t a t a g g t g t t t a c a t c c c a g g g t t g g
 g g g g t a g a g a t g a a g a a t a t a a g c c g g a c
 3 2 7 6 1 t a t g t t a a g a t c t t c a c t t c t c a g c a c c t g a
 a c a a c t g g c a g c c t c a t t a g g a a g g c a a g
 3 2 8 2 1 t c a t t c a c a g g t g a a a t g a c a t c a t g g t c g t
 c t t c t t c a t t c t t c t c t t c a g c a t c c a t t
 3 2 8 8 1 t a a g a c t c a c a t t t t a t c a c c a g a g a c t g a a
 a a g a g c c a c c t a a g g c a g g c a g g t c a g g t
 3 2 9 4 1 g g t g t t a t c t c t t t a t t t c c a g a t g t g g a g g
 c t g a g g c t c a g a g a g g t g a a t c c a t a t g t
 3 3 0 0 1 c c a a g c t c a c a t c t c c c g c c c t c a g t c c a g g
 g c t t c t c c c c a c t t c a t g g g a g a a g c a t c
 3 3 0 6 1 c t c c t c c c c a g a g c a g t a g g t t c t g g a g c t g
 g g a g a g g c c a c t g t g g g c t g g a t t g t t g g
 3 3 1 2 1 g g a c a g c t t c a g g g a g a g c c c g a t t c a a g g c
 a a t a g a g a a c t t t g g c t g c a g g c c g t t g c
 3 3 1 8 1 c t a g a a t a g g g c a g c t g a c a c a c c t t t g a t c
 t g g a a t g a t t c c t g c t g c t g a g a a t g a g g
 3 3 2 4 1 t t t t t t a t a t c t g g a t t c t c a g g t a g t a a c a
 c c a c g a c a a c g t g t g t t t g t g t t a t t t c a
 3 3 3 0 1 t c t g c a c a g c a t t c a c g t g t a g c a g a g a g a a
 g g t a g t t t a t t c c c c a g a a g t t t a c c a g t
 3 3 3 6 1 g g g a a a t t g a g g t c a a a g g t a g g a c t t t c c t
 a a a t g a a g a g a a c t a c t a t t t a t t g g a t g
 3 3 4 2 1 c c t c c c a t c t g c c a a g c a g t g t g c a c a g c a g
 g c a t a t a t c a t g a a a t g c c t c a t t t a t t c
 3 3 4 8 1 c t c a t a a c t g t a g c c t g a t t t t a c a t t c g g c
 a a a c c t g a g g c t t a c a g a a a t c a t g t g g c
 3 3 5 4 1 t c g c a c t c a g a c t g c t g a t g g c c a c g c a a g g
 c t t t c a g c t t c t c t g a t t t c c a g g c c c c
 3 3 6 0 1 a t c c c c a c c a c a c t g t g c t g t c c a g c t c a c c
 t g g t g g a a c t g g a t c c t t t g a g t t c c a g g
 3 3 6 6 1 c c a g g g a t c c t a c t g a g c t c t t c c a t c a g g g
 a a a c c a t a g c a g t a g c a g c t c c a c c a a g g
 3 3 7 2 1 a c t t g g c a t c t a t c t t a c t g c a g c a t c c g t g
 c c t g t c t a a t g g a a c c a t g t a c c a g g a g t
 3 3 7 8 1 a g c t a c c c a a g a a a c a t t t c c a c c a g a a a c t
 t c t c t t t a t a g c t c c c c a t c g a g c c t c a g
 3 3 8 4 1 a g a g c t g a t a g g a a t t g c t c a a g a c c a c c c a
 a c t t g t a a g t g g t a g a g c t g g g a c t a a a a

10

20

30

40

50

3 3 9 0 1 g g c a a g t c c c c c a a c t t t c a g c c t c a c t c g t
 g c c c a a t g t g t c t c a g c c t c c c t g a a g a a
 3 3 9 6 1 t a t c a g a c c a a g a t g g c c a g a a a a g g a a c c t
 g g a a g g g a c g t g t g g g c g t c a t g c a g c c c
 3 4 0 2 1 t t g g c a c a g t c t t c a g g c t g a g c t g c c t c c a
 c c t t g t c a t c t c a t c a g a g c t t t a c a t c c
 3 4 0 8 1 a t c c t t g g g a g a g g c c a g c t c c a t g a c c t c t
 c a g t g t c a t t t a g g a t c t t c t t c c t a a a c
 3 4 1 4 1 g g c t a a c c c a a g t c t g t c c g c t g c a t c c t a c
 a g t g a g a t g c a c t g t g g c g a g a g c a g c t a
 3 4 2 0 1 t t g g c a t t c t g c t t a c g t g c t g t t t c c a g a g
 g t a a a c t c a g t a t a a a t g g a t c t a c a g c c
 3 4 2 6 1 t g t c c c a t t t t g t a c a g t c g a g t t c t a a a a c
 c a g c c t g c a a g g a t a a t g c t a t a a a a a t g
 3 4 3 2 1 t c c t g c c a g c c c c a a g g g t g t c t t c t a c a a c
 a a g t t c t t g t t c c c t c a t a a t t c t t c t g a
 3 4 3 8 1 c a a a t t c t t c t t t t g a t c c a g a c t t t c c t a g
 c c a t c a t t t c a t t c c a g a a g t g g c a t g t g
 3 4 4 4 1 t g t g c a a a c a c t c a t g c t t g a g g g c g g g a c a
 a g c a a a g g g a t a a g a g g g g a a a t g g g a a c
 3 4 5 0 1 t c g a a a t c t g c t c a a a t g t g g t a a a g a a a t a
 t a t c c a g a a a g t a c t g c c t a c t c a c c a a a
 3 4 5 6 1 a t a c t a t t t g c t t t t t a t a t t c t t t c c t g a g
 t a g a a t t t c c t g t t c a a a c t t g a a a a t g a
 3 4 6 2 1 a a a t t c c t c c a c t t c a a a a t g a a c a g g c a a g
 a a a t g c t g t a g g c t g g g t t t c c c g g g g a g
 3 4 6 8 1 g g g g g a c t g a c a g c c a t c t g c c c t g a g a c t g
 a c t g t c a a a t c t g a a c t c t g t g t a c t t g t
 3 4 7 4 1 t a g t g t t g t t t a t g g g a g g g g t g a g g g a a g g
 g a g g a a g c a a c a g g g a c c t g c t a a c c c t a
 3 4 8 0 1 t g a a t t c t c c c t c a t a c c c t t a a a a a g t c g g
 g t g c t t g g c c g g g t g c a g t g g c t c a c g c c
 3 4 8 6 1 t g t a a t t c c a a c a c t t g g g a g g c c a g g g c g g
 t t g g a t c a c a a g g t c a g g a g t t c a a g a c c
 3 4 9 2 1 a g c c t g g c c a a g a t g g t g a a a c c c c g t c t c t
 a c t a a a a a t a c a a a a a t t a g c c a g g c g t a
 3 4 9 8 1 c t g g c a g g c g c c g g t a a t c c c a g c t a c t c g g
 g a g g c t g a g g c a g a g a a t t g c t t g a a c c c
 3 5 0 4 1 a g g a a g t g a a g g t t g c a a t g a g c c g a g a t c a
 t g c c a c t g c a c t c c a a c c t g t g c a a c a g a
 3 5 1 0 1 g c g a g a c t c c g t c 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 a a a a a a a a a a a a a a a a a a a a a a a
 3 5 1 6 1 t g c c a a g c t c g c t t t t t g g g g c a a t g g g a g g
 g a a a t t t t a a g a g c t g a t t t c t g t g a t c t
 3 5 2 2 1 t t a t c a g a c c t c t t c t t c t g t c c t g c c c a c a
 g g t c a g t g a t g g g a a t g a t a g t a t t g c a t
 3 5 2 8 1 t a a a a g a g a a g t g a t t c c c c a g a t g t g g a c a
 t c t c a g t g c c t g g g a g g c a g a c g t c t t t a
 3 5 3 4 1 g a g t g c t t g g t g t t c c t c c c c a t a t c t a a c t
 t a c c t g t t c t t a g g a c a t a t t c c c t t g a g

10

20

30

40

50

3 5 4 0 1 t g t c t t t t a t t a t t t c g t t g a t t g a t t a a g g
 g t t a c a a a t t t g t t a c a a a a g c a g c a g a a
 3 5 4 6 1 a t t t t g a a a g a t a a a a c a g g t a g a a a c t g t t
 a t t t a a t t g g a g g c a c a a a a g c c a g t t c c
 3 5 5 2 1 a g c t t g a g c a t t a a c t g g c t g t g t g g c t t g g
 g c a g c t c c c c t g c a c t t t t t g g g a c c a t g g
 3 5 5 8 1 t t t c t t c a g c t c t a a a g t g a a a g c t g a g a g t
 t c c t c t g a a t g c t a a a a t c t t g c t t c t c t
 3 5 6 4 1 g t g a t t a t t g t t t t t t a a a t g c c g c c g t c a t
 t t c a a a a c a c a t a c a t g g g g g c a g c c c t c c
 3 5 7 0 1 t c a g c t g c c t g t c c t g t t c t c t t c c c t c c t t
 c c c t t t g t g c c a t c a g c g t c t c c c c t g g a
 3 5 7 6 1 t t t a t c g t g c t g t a c t c c t t g g a c a c c c t t g
 a a a g t g g a g a g a g a a t a a t t c t c a t t c c c
 3 5 8 2 1 t t t c c c c a a a c t c t g t c c t g a a g c a c c a c t c
 c c c a c c t c c c t a c c a t g c c t g c c c c t c c a
 3 5 8 8 1 c c c c c c a c a t t t t c c c t c t g a t g a g a t t t c c
 t c t c t g a g g g a a t a t t t t g g t c c t g t t c t
 3 5 9 4 1 c t g t t c c c a a a c a a a t t c c c c a g g t c c t t t a
 a a t c t g g t t t c a a t c a a c a t a a t c a c a g t
 3 6 0 0 1 c t c t t c g a t g c t a t c a a c t c t g c c t t g a t t t
 g g t t g t g t g a t t c a t g c t g t g t c c t c c a c
 3 6 0 6 1 c t c c t c a g g c t g t t t t a t a t a t a c a c a c t t a
 a g t g c t c a t a t a t a t g t g t a t a t a t t a c a
 3 6 1 2 1 c a g g t t g t a t g t a t a t g a t g t a t t g a a a g a g
 a g a g a t g t t t t c c a c c g t g c c t g t a a t t a
 3 6 1 8 1 c t t t t t a t c t t c c t c c a a a t c a g t a t c t t a a
 t g c a t a t c a c c t a a a c t g g a t t c a t t t t g
 3 6 2 4 1 a g a a c a c t a g g g c c t t t t t t t t a c t t t t c a a
 g a a c a g c t a t c t a a a t t c t g g g c c a a a a a c
 3 6 3 0 1 t a g t t a t c a a a t g a g g g c a g g t a a t g g a g t t
 g t a t c c a g c g a g g g g g c a t t t g c t t c t c c
 3 6 3 6 1 a t a t g a t a c a c t c c t c a c c a g t a c c a a g g c g
 t t t t c t c t t c a g t c t t c a t g c c t a t g c t g
 3 6 4 2 1 t t a c g a g t c c t t t c t c c t a t t t g a a a g a a a a
 g a t a t g a g g c a g c c c a g g g a a a g c t c t g a
 3 6 4 8 1 t g g a g g c t a t a a a g a c a a t a t g g a t g t a a a c
 t a a a a a a t g g t a g c t t a g a g c t t a a t g g t
 3 6 5 4 1 a g c c t c t c a g g a c a c t c a c c a c a c c t g a a t t
 c t a c c a g c c t g a c g c c a a t g c t g c t c c g c
 3 6 6 0 1 t t a t g c t g g g a t g t a g t g a c a c a g g a c a c t c
 t g c t g g g g g a t a g g g a t g a t c t c c c c c c a
 3 6 6 6 1 c c a a g t g g g t c a t c a a c a c t c a t c a c t c a g a
 g g g g a g g t g g g a t a c c a c c t t g a a c a g a g
 3 6 7 2 1 a a a g c g g c t g g g c a t g g t g g c t c a c a c c t g t
 a g t c c c a g c a c c t t g g g a g c c c g a g g c a g
 3 6 7 8 1 g t g g a t c g c t t t a g c c c a g g a g t a a g a g a c c
 a g c c t g g g c a a c a t g g c a a a a c c c c a t c t
 3 6 8 4 1 t c a t t a a a a a t a g a a a c a t t a g c c t g g c t t g
 g g g t t g c a c a c c t a t a g t c c c a g c t a c t g

10

20

30

40

50

3 6 9 0 1 g g g a g g c t g a g g t g g g a g g a t c g c t t g a g c c
 t a g g g g g t c g a g g c t g c a g t g a g c c a t g a
 3 6 9 6 1 t t g t g c c a t t g a a c t c c t g c c t a g g a g a c a g
 a g t g a g a t c c t g t c t c a a a a a a a a g a
 3 7 0 2 1 g g a a g a a g t t g c t g a a t c c g t c t t a t a a a t c
 t g t a a c a g a a a a t t a t g g c a a g t t g t g g c
 3 7 0 8 1 t t t t a a t t g c c a g a g c t g g g c a c t t a a g a g a
 g a a a a g g g t t t t t g t g a a t t c c a a a a a t g
 3 7 1 4 1 t a a t t g t a t t c a t t g a a c a c t g a a g t c a g g a
 g a a g t c a g a c c a t a a t g a c a t g g g a g c c a
 3 7 2 0 1 t t t t c g c a a c c a g c a g a c t a g a a g g g g a g g g
 t t t g g a a g g g t g g c g g c a g a g c t t a g a c a
 3 7 2 6 1 c c t g c t g c g a a g g g a g a g a a g t g g g g a c a g a
 a a g a t g g c c t g t g t a g a g t c c c a t g a g a a
 3 7 3 2 1 a g a c a g a a c t g c a c t g g c a g g c a t c t t t a g g
 g g c c c a g g t c a c a a t c a t g g g g c c g g t g g
 3 7 3 8 1 a c a g t c t c c a g g g c a c t g t g a t t g t c a c a g t
 g c a c a g c c t a a t g g g g a a a a t t g c a c a g c
 3 7 4 4 1 t t c a c t t a a a t a t a g g t g a c a t a t g g a c g t a
 a g a a t t c a t g a t t a a t c t a g a a c t a a c c c
 3 7 5 0 1 t g a c c a g c a a g g c c g a a t g a a g a a a a a t g t
 a g a a a c a c t g a c c a a a c c t t c c t c a a a g g
 3 7 5 6 1 t c a c a g a t c t t a g g g a a t g t g t c t c t c t t t c
 a c a t t t t c a a a a t a a c a a c a a t t t t t g a a a
 3 7 6 2 1 t a t g t a t t t t t t t a a c a t t t a a t t g t t t t a t t
 t g g g g a t a a t t t t a g a c t c a t g g c a t c c a
 3 7 6 8 1 c t g t t t t t t t a g t t a c c c a c a t a t t t g a t t c
 a g t a a g a t t c c c t g t a t t g a t a c a a a a a a
 3 7 7 4 1 a g a a g a g g g a c c c t g t t t c c c t t t g a c a c t g
 t t a c t t t t t t c c t g a g c t c a t t g t t t g t t t
 3 7 8 0 1 g t a t t t t g t t t t g t t t t g g t t t g g t t t t t g a
 g a t g t a g t c t t g c t c t g t c a c c c a g g c t a
 3 7 8 6 1 g a g t g c a a t g g c g c g a t c t c a g c t c a c t g c a
 a g c t c c g c c t c c c g g g t t c a c t c c a t t c t
 3 7 9 2 1 c c t a c c t c a g c c t c c t g a g t a g c t g g g a c t a
 c a g g t g c c c g c c a c c a t g c c t g g c t a a t t
 3 7 9 8 1 t t t t g t a t t t t t a g t a g a g a t g g g g a t t c a c
 g g t g t t a g c c a t g a t g g t c t t g a t c t c c t
 3 8 0 4 1 g a c c t c g t g a t c c a c c c g c c t c g g c c t c c c a
 a a g t g c t g g g a t t a c a g g c g t g a g c c a c t
 3 8 1 0 1 g c g c t c g g c c t c c t g a g c t c a t t t t a a g a g a
 g a c t t c t g g c c t a g a g g t t t g a a t g a g a a
 3 8 1 6 1 g a a g t t a t a c a g c t g g g a t t c t t c c c t t t c t
 c t g a t a t g a g g a c a g g a g t t c t c t c t c a t
 3 8 2 2 1 c t c c g c c a a g a g c a g g a a g c t g g a g t a a c t g
 c c a c a a g c t c c a g g a g g g a g t g t c t a g a a
 3 8 2 8 1 c a t c c a c g t t t t g c a g c a g g a a a a c a c c c c c
 t c a c g c t g a a g t t t g a t t c c t g a a t c c t g
 3 8 3 4 1 t g t c g c a g t c t a a a t g c t g a g g c a g a a g g g g
 a c a t c c g t g t t c c t g g g g c a t t c c a c t t g

10

20

30

40

50

38401 c a g t c c t g g c t g t a a c c c g a g t g a g c c a t c c
 g t g t a g t t c c t g t t g c t a a g t c t c c c c t g
 38461 c c a c c t c t t c t t c c c a t g g c t g c a g g g c a g g
 g g g c c a t g c c c t c c t c t t c a t t t c c t g t c
 38521 c c t g g g t g a g c g t g c c c c c t g c c t t c t c c c a
 g a t c t c t g c t g t g g c a g c t t c a c g t g g g a
 38581 t t c a g c a c t g t g t c t c c t t c c c c t c t g c t c g
 g c c t g c c c a t a c c t g t c c a g c a g a g c t g t
 38641 a a g a c c a g a a g a c a g a g c a t t c c c c t t a t c t
 a t g a a g t c a a a t g c a t g t g t g g a a c a t g c
 38701 c a c c c a g c c t g c a g t c t c t c t a c t a t a a a a t
 a c t g c t c a t a a g a c a a a t g t g t g g c c c a g
 38761 a t g a t t t c t g a t a a a g t c t a t t a t t t t g a a a
 t a c a t a t g t a t g t c t c t c a g c c a c t g a t a
 38821 c a c g c a g a a g c t g c a c a t g t t g t c a a c a c c t
 g c t t t g a g c t c c t t t c c t t c c c a c c c t t c
 38881 c t t t t g g c a a t g c a a g t t t c c a t t c a t t t t c
 t g c a t t a c t g g t c t c c t c t c t t c t c c c c t
 38941 a c t a c t a g a t c t t a c a a t a a a c a t t t t g a a a t
 a g t t t a t t t g t c c a c a g t g t g a t t t c t g t
 39001 t g a g a a a c a t g g g c t c a c c g a c t t t t g g g t c
 t c t t c t a a c a c t a g a a a t t c c t c t g g t t t
 39061 t t t a g a c t a t t t c a a g g g c t a t t a a t g t g g a
 a c a g a c g g c c t t t a g a a a c a g c a a t c c a c
 39121 a g g g g g c c c g g a g a c c t g g a t t c a t a t t t c t
 c c t a g c g t c a a c t a g t g g g t g a c c t t a g a
 39181 a a t g t c a t t t t c c t t g t c g g g c t t t a g t t c c
 c t t a t c t g t c a c a c a g a a g c a c t g t g t g a
 39241 g t t t t g g g a a a c c a a t a c t a t g t t g a a a t g t a
 c a a a a t a a t c t t a a a g c a c a g a t a t t c t g
 39301 t t c c c t c c a a g a a t a c a t c a a a c a a a g g a a c
 t g a c a t t g c a a g a a g a t t t t g a g g a g a t g
 39361 g c t g g a t g c a c t g g a g c a g g g a t t g c t g a g g
 g a a g c c a g g c c c t c a c c t g g a g c g t c t c a
 39421 g g a g a g g c a g c t t c g g t g c t g g c t g t t t a t t
 g c a g g c a t c t c t t t c t g t g t c t g t g c g t t
 39481 t a g g g g c t c t t c t t t g g a g a t a a g a a a a g g g
 t t c t g g a t g g a g g g c a g t g a a g a a c a g t g
 39541 a g a a c t t a a c a t g a g g a t g t t t g t a t a g a g g
 g g a a g a c t t c t g g a c a g t g g c t t g a c t t t
 39601 g c t c a c t g g g c a t t t c c t t c t g g a t c t c t g t
 a g a a g t c a g g g a c a g a t c t c c t c g t g c a t
 39661 a t c t g t c t c c c a g a g a c a g a t c t c t t c c t a g
 c a g a a a g t a g a a a g t g g g c t t c a g g c a t c
 39721 c t g g a a g t t t t c t t t c t t g g t g g g t g a t a a a
 a g g g c t t g c a g a g a g a g g a g a a t c a a a t c
 39781 t c c c a c a t g t g c a t c a t g c c t g c g a g t c t c a
 t g c a g a g a t g t c t t a t g t t c a a c a t a g a a
 39841 a g c a a g c c t g g c a g c c c c a a g a c c t t c c t c t
 g c a c a c c g t c c a t t t t t a c t t g g t t t c a t

10

20

30

40

50

3 9 9 0 1 t t t t g a t a a c t g t g c g g t c t g a g g t c c t g g c c
 a a g a a a g c a t c a c c t g g c a a g a a g t g t a t
 3 9 9 6 1 t t g g c c a a t g g t a a g g t t a c c a t c t c t g t g t
 a a t t a g g c t c c g t a a a g c t t t g t t t t a a
 4 0 0 2 1 a t t t t a t t a a t g g g a a t g a t t t g a c a t t c c t a
 c a c a c t g a c a t t a c c c t c a t g g a a t g g a t
 4 0 0 8 1 a a g a a t c t c a a g g c t t g t t g g g t g a a a g a a g
 g g c a g t g t t t g g t g t g a c g g g a a g g g a a a
 4 0 1 4 1 g t a t a a g c a g g c a g c t c g t g c g c a t g a g c a t
 t t g g g a a a c a g a a c a g a a a t c a t a g a a t g
 4 0 2 0 1 g c a g g c t t a a t t c t a g c t c t g t c a c c t a c t g
 g c t g t t t g t c a t t a g a a a a a t t a t t t a c c
 4 0 2 6 1 c t t c g t g a g a t t c a g t t t c c t t a c a t t t a a a
 a t a a a g a a a a t a t t c g t c c t c a t a t t g a a
 4 0 3 2 1 a t g a a t t g g g c t a t c a t g a t c a a c t t t a a a a
 t a c a a c g a a c a g t a t a a a t g t c a g g a a t t
 4 0 3 8 1 a t a t g a c a t t c g g g a c c t c c a c t g c c a c c c t
 c a c t t t c t c c c t c c a g t g g t c a c t t a c t c
 4 0 4 4 1 t c t g t c c c t c t t t c t g g g t c a g a g c t t c t g t
 t a c t c c a g c c t g g g c c t g c c t t a a g t g g g
 4 0 5 0 1 g a c a t g t g c t g a t c c c t c a c a a t g c c g g g t g
 a c a a g g a g g g t t t t t c a a g g c t g g c t t g a c
 4 0 5 6 1 t g c c a c t g c t g g t c t c t c t t c t c a t t t g c a a
 c t g t c t t c t c c c c g c t g g g c t c a g t g t t c
 4 0 6 2 1 c t g g g a g g g t g a t g c t g a g g g a g a a a g c t g t
 g g c a g a g g g a c g t g g c a g g g t c a g a g a c c
 4 0 6 8 1 a c t g a t t c g c a g g a g c t g g c c t c a g a g c t a g
 c c t t t t t g c a t t g a t c t a g g g a a c c a g t g
 4 0 7 4 1 a t c a t a g a t a t c t a t g t t g a c g c c t g t g t c a
 a t t t a t c c c t a g a g c c a t t a t t c a g t g a a
 4 0 8 0 1 t t t c c t a a g g g g a a a a c a a t t c t c c a g c a t t
 a t t t t t c t t t g g g c c a g g a g a g c a c t t t c
 4 0 8 6 1 t c t g a g t t t t a c t g g c a a g c t a g a t a t a t t c
 t t g a a a g g c t c c a g c a g c a g a g t t c c c g t
 4 0 9 2 1 c t t g t t t a g t t c a a a a a c a g c t c c t g g c c c g
 t c t c t a a a t g g t c t t g c t a a a a a c a t c t c
 4 0 9 8 1 c t c c c a c c c a t a g a c c t g a a c t t a a g c c t c a
 g a c t g c t a t c c t c t c t t t c t g c c a c t g t g
 4 1 0 4 1 a g a g a c c t a t g c c t c t t t t c t c a t t g g c t t t
 t g c c t g c c c a g c c c t c c t c a g a t c c t t g t
 4 1 1 0 1 a c a t c c c t a g g a a g t a c a t t c t t t c c a c t c c
 a c a c a c a t a a t t g t g c a a c t t g t g c t a g g
 4 1 1 6 1 a c c g c a t g a g g c a c t g g a g c t g c a g a t a g c a
 a g g a a a t g t g g g c c c t g c c c t c a g g a a c t
 4 1 2 2 1 t g a a a t c c g g t a g t t a c c t a g a g c t a c a c t g
 a g t t c c c t g a c g t g g t a g g a a g c c c t c c c
 4 1 2 8 1 a g a g c c t t g t c c g t g c t t a g a c g t t g c c t t c
 a c a g a g g t g g c t a a g g g g c a t t t t g t c c c
 4 1 3 4 1 t g c c c t a g t t t t t a c a a g t c c c c t g g a t g t t
 a a c t c c t a c t t g c t t t t a t t t g c a g g t t c

10

20

30

40

50

41401 t c c a g t c t t a t g c a t t c t c t c t t a t t c c t a a
a a a t t t c c a a t c c a g t g c t g a t a g t a t g t
41461 t a g a g c t g t a g g g c c a g g a a a c c c t g c t g g g
g g a a t c a t c g t c t a g t a g g t g g a g t g t g a
41521 g a g a g a g g a g a c t c a g g c c a g a g g g g c t t c t
g a g t t c t g g g c a a g t c c c t t a c c a t c c t a
41581 g t g c a g c t a t c c t t c t c c a t g t c c t a c t g a g
c t g c c t t c c t t c t t g c t t c t c a t t c c c a a
41641 a g a g a g g c a a c c a t g c c a t t c t g g g c a g t g g
g c a a g g g c t g c t g g a a t t g a g a t t t t t a t
41701 t t t t c t c t t t g g c a t c t g a a t c c t t c c t t t g
c a g t t g c t g a c a t g c a g t t t t g t g t g a g a
41761 t c a c c c a t g t c a t c c a t c a t c t t c a g g a c a c
c c a g a a a c t c c t c c t a c c t c t c t c a g c c t
41821 c a c a t g c g c a t c t t c a g t c c c c t t c t g a t t c
a c c c t a g t t g g t c t a t t g c t c t t g g c t c t
41881 g a a t a a a t a c c t t t a a a g g g t a c a g g t a t c c
a t a t g g a a g g c c t t c a g a g a a g a g a g a g c
41941 a t g g a a t t t a t t t t c c a a a g t g g g a c a c t c g
a g a g t g a a a g g g t g a g c t g a c a a t a a t g a
42001 t g g c a g g a c a a a a g c a t a t t t c a g g c t t c t t
a a g a g c t t c a t c c c t t t g a t c c a g t g a c t
42061 t t a t t t c t a g g a a t c t t t t a t g g a g t a c c t a
c c a t g a g c c a g g c a c c a t t g c a g g t g c t a
42121 a g g a t a t c a a a a c a c a t c a a a a g a g a g c a t a
c a g t t a a g t g g a g c a g a c a g g c a a g a a a a
42181 a g g a t g g t t g t a a a a g a a t g c g g t a a g t g c t
g a g a a g t c t t t c t c a g a g a c g t g a t g t a t
42241 g a g c a g g c t c a g a c a g t c a a a t a g t a g t t a g
c c a g g g a a g g a a a g g g a g a a a t t g c c t t c
42301 c t g g c a c a g g g a g t t g t c a g g g g a g c c c t g g
c a g a g g t g a g a g t a t a c a t g g t g t g t t t g
42361 g a a a a c c c a g g t c c c t c g c t g a g g c t g c t g t
g c a c a g g g a g a g g a g g g c t g g c a a g a g a t
42421 g a g g c t g g c a a g t g a g g c a c c c a g g a g c c a g
a c g a t g a a g g g c a g a c a a t g c t g a g g a a t
42481 t t t a g c t t g a t c t t g g a g g t t a t a g a g a a g a
a c a g a a a t t t c t c c a g c t g a g g a a t g a c c
42541 c a a t t c c a t t c c a g t g c g g g g a a g a a a t g a t
a g g g a a g g c t g g g a g a g g g c a a a a t a g g g
42601 t c t c g g a a a c c a t t t a a g a g t c t a t t g a a g t
a a t c c a g g c g a a a g a g g t a g c a t g g a c t g
42661 t a g a g a a a a g g a g g g t g g a t t t t g a g a a a t a
g g a g g a g g c a g a g t c a a c t g g a a t t a t t a
42721 a a g a t c a g t t c a a t g t g g g g g c a g g g a a g a a
a g g a a g a a a g a g g a c t c a a a c a t g a t t t c
42781 t g g t g c t g c c t t t t c c c a a g a g a g a a a a t c c
g a g a g g c t g g a g g a g g a g c a g g g t t t g g g
42841 g g a g g a t g g t g a c t t c a g c t t t g g a t a t a g c
a c c c t t g a g a t t c c t c t g c a g t t c a g g t g

10

20

30

40

50

4 2 9 0 1 g a g a t g t c t a g t a g g c c a t g g a t g t c c c a t g
g a t g t c t a t g g g t t t g g a g t a t a g g a c g g
4 2 9 6 1 a g g t c t g t g c c t g g a g a t g t g a g c a t a g a c g
t a t c t a c a c a t c a g c a g g g t t g a t g a g a t
4 3 0 2 1 t g c a c a g t c a t a t c c t c a g a t g a g a a g g g a a
a g c a g a a t g t t g g a g a a g a a t a t g g a a a g
4 3 0 8 1 a a t g c a a g g g a a g t g c t g g t g g t g g t a g g a g
g a a g a c c a a g a g a g g t g c c g t c t g g a g g a
4 3 1 4 1 g g g a t c g g a g t g t c c a g t g a t t c a g a g a g c a
t g a g g g a g g a g g g g c t g t g g c a c a c c t g c
4 3 2 0 1 c t g a c t t t t g a a a t g a a g a a t g g t a t t c t a g g
t g g g g c t g t t t t t t a g g g a c c t g g t g c a
4 3 2 6 1 g g t g g g g a t g a t g g a c a t a g g g a a t t c t a c t
c t c t g g g a g a c a g c a t g t g g c t g g g a t c a
4 3 3 2 1 g a t a g t t a c a a a g t t a t a t g a c a a c t a t t t t
a t t t c a t t t c t c t a a t a c t g g c a a c a t c t
4 3 3 8 1 g a a c a t t a t c t a c a g a g g a a g g a a a a c c t t t
a t g g a g g g g t a g g t t g a a a a t a t g t c t g g
4 3 4 4 1 g c c a g g c a t g g t g g c t c a c a c c t g t a a t c c c
a g c a c t t t t g g g a g g c t a t g g t g g g a g g a t
4 3 5 0 1 t g c t t g a g c c c a g g a g t t t g a g a c c a g c c t g
t g c a a c a t g g c a a a a c c c c a t c t c t a c a a
4 3 5 6 1 a a a a t a c a a a a a a a t a g c t g g g c t t g t g g t g
c a t t c c t g t a g t c c t a g c t a c t t g g a a g g
4 3 6 2 1 c t g a g g t g g g a g g c a t c a c c t g a g c c c a a g a
g g t c g g g g c t g c a g t g a g c t g t g a t t a t g
4 3 6 8 1 c c c c t g c a c t c t a g a c t g a g t g a c a g a a t g a
g a c t c t g c c t c a a a a a a g a a a a a g a a g a
4 3 7 4 1 a a g a g a g a g a g a g a g a g a g a g a a g g a a a g
a a a g a a a g a a a a a g a g a a a g a a a g a a a g a
4 3 8 0 1 a a g a g a g a a a g a g a g a a a a g a a a g a g a a a a
g a g a a g a a a a g a c a a g a c a a g a a a a g a a a
4 3 8 6 1 a g a g a a a a t a c a c c t g g g a t g g a g g c c c t g a
t g g a a g a a g g t t t c t g a g g a a a t g g g t g t
4 3 9 2 1 g g g t c c c a g a g t g t c a g t a t a g g g c c t g t t g
g a g a g c g a g t a t g a t a a g g t c a g c c c t g c
4 3 9 8 1 c a c t c a g a a g a a a t t c t g g t t a t a c t c a c a g
t a a t c a c a c t t c c t g g t t g a c c c a g g g c a
4 4 0 4 1 g t c c t a c c g t g c a a c c a t t a c c c c a a c a a a a
t t a t t g c t t a c a c c c c t t t t c a c t t t t g a
4 4 1 0 1 a a g t t t a g g t g a t a a a g t a t c t g g t c t c c t c
a g a g t a t a c a t c t a a g g a g a t t c g t a g g t
4 4 1 6 1 g g a g t t a g a c a g c t g a g g g a g c t c c t a c c t g
a a g g a c t c t g t g c a g c a g g a g g c a g g a t t
4 4 2 2 1 c t c t g t a t g a t g t t c c a a g a g g c t t g a g g a g
a t a g g a g c a g c t g t g a g g g g a g g g g a a g a c
4 4 2 8 1 c t g a a a t g a g a a a a a g a g c a a a t t g t t g a t c
t a c a g t a a g g g c t g a g c a g a g c a g a t c c t
4 4 3 4 1 t g a g a a c a t c a a t t t g c t g g g c a c c c a a g t a g
t t c a t a g g c c g c g t t t c c c t g t c t t t a g c

10

20

30

40

50

4 4 4 0 1 a g c c t g c g t g t c t g c t g g g a g a a t a g a t g t a
 t a a a c t g a t c t g a g g t t g g a g c t g c a c a g
 4 4 4 6 1 g g c a g a t g t g g c c a g a g g g t a a g g a a g t g g c
 t g g a g t g g t g g a t c a t g a g a a t a g c a c a c
 4 4 5 2 1 c c g t a g t a a g c t c t g c a c a t g g a g a t a c t t a
 t t g c a g c a c t g t t t t a t g g g a g c a g a g g a t
 4 4 5 8 1 t c a a a a t a g t a a a t g t c c a a c a a g g g g g t g t
 c a t c c g g t a a a t t a t g g c a a a t t a a c g t g
 4 4 6 4 1 a t a g a a t a t t a t g t g g c c a t c a a g a t t t t g t
 t t a g g t a g a a t t g t a a t a t a a g g a g a g a a
 4 4 7 0 1 a g c c t a g a t t g t a a t a g t a a g t g a a a t a a g a
 a a g t t c c a g a a t g a t g t a t a t t a a a c c a t
 4 4 7 6 1 c c c g c c t a t a a t g c a t a g a g a t t t t t t t a t t
 t a t t t t t a a a a g g t t g g g c a c a a a t a t t c
 4 4 8 2 1 c a t a a t a a t a c c t g t g g g a g c t g a t a g a t g a
 t a t a t t t t t g t a t t t t t a a a t t t t t c t t c
 4 4 8 8 1 a a t a a g t t c a t t a t a t t a c t t t t a t a a t a a g
 g a a a a a c a t c t c t c t a g g a a a a a t t a t t
 4 4 9 4 1 t a a g g a a a a a a t a a a c a t g a a a a g g g t g t c
 t g t a a t c a c a g t t t a a t t t g g c c t t c t c a
 4 5 0 0 1 g a a a a c c a t t g t a g g g a g t t t t t a t t c t c t a
 g t t t c c c c a g g g t g g g g a a g a t g a g c a g c
 4 5 0 6 1 a t g g c c c t a g t g t t t g a g a a c g t g g g t t t t g
 a t a t c a g a c a t g c c t g g g t t t g a a t c c c a
 4 5 1 2 1 g c t c c g c t a a g c t g a g c t a t a g t a t t g c c a t
 g g t g t g a t c t c a a g c a g g c t a t c c t t a t t
 4 5 1 8 1 t a t g a a g t g g a a t a a t a c a c a t c c c c a g t c t
 c t t c t t t a t a a t t c c g a a a c c c a a a a a g c
 4 5 2 4 1 c c t g a a a a c c c a g a g t c g t t t c t t a a a g t g a
 c a g c a a a t t c a t t t g g c t a t a a a a c c t a a
 4 5 3 0 1 c c t g a a t t g a g c t a g t c t t t a t t t c a c t t c a
 g t g a a t a t a a t t t t g c a g t g g a a a t a t t a
 4 5 3 6 1 a c a t g t t t a a t c a t t g g a t g t t c g c c c a g a t
 c t c a c g g a g g g t a t g a g a t a a t a c g c a g g
 4 5 4 2 1 g t t c a g g t a a g t t g t g a a c t a c a g g a t c t g c
 g t c a t a g g g t t a t t g t a g a a t g a a g t c a g
 4 5 4 8 1 g t t g t g a t t g c a g g g t t c t t a g c a c a g t t c t
 t g c c a g a g a g t a a g t a c t g a c a a a g t g a g
 4 5 5 4 1 t t a t c a t c a c t a t t g a t g c t a t a a t t a t t c g
 t g a g c c t t c a c t a a g t a t g g a g t g c a t g a
 4 5 6 0 1 t t t c t g c t t g c c c c t c t t c c c t c c a t t t c c t
 t c t t t a t t g g g a t g t t t g a g a a g a t t a a t
 4 5 6 6 1 g t a t c a c a t a t a a t g a g a a t t t a g g a t g g c a
 t t g t t t a g g a c a c a g g a c t g c a a a a a a g g
 4 5 7 2 1 g a a g t t c c a g c a c a g a t a t t t t c c t g c c t c t
 t t t c t t a t t c c a g a t t t c t c a c t t t c t g g
 4 5 7 8 1 g g a a t t a g c t g t a g g a t a t a a t g c a c a t t a a
 c a g g a c a c c c a a a t a c t t g a a g a g c t a a t
 4 5 8 4 1 g g a g a a g t a a c c c t t a c t c c c t t g g t g a c t g
 c t t t c g t c t c a a a g c a c a t g t g t t c a t t a

10

20

30

40

50

4 5 9 0 1 t a a a a t g t t a a t g t a t t t a c a c c a t a g t t g c
 t g t a c a t t t t a a a g g t t t a c t g t g c t t t a a
 4 5 9 6 1 g c t a a a a c t a g c t g g a t a t c a a a t g t g c t t t
 t a a t t g a a a a g t g g t t a t t t a c t g c t t t c
 4 6 0 2 1 c a t a g g a a t c c a c a a t a a g a t t t t t t c a t t g
 c a a a c c c t c c t a g t a t c t t t a a a a t g c a a
 4 6 0 8 1 t t c a g t t c a c a a a c a t t g a t t t g c a t t c a a c
 g t t t t t c a g a a g c c t a a a t a g a g t g c a a a
 4 6 1 4 1 a t g a g g t c c a c c t g c a a g a c t a c a g t t a t t a
 c t t c c t c c t t t t t c t t g g a a g c a t c c a t g
 4 6 2 0 1 c a t t g t a a a t t c t g t t t g t g t g g c a t c a g c c
 a a c t a c a t t a t t a a c a t c a c c a g g a g g a a
 4 6 2 6 1 t t a a a a t g t a t c a t g t t a t a g g a t c a a a a g t
 t t c a c a t t c t g a a t c a a t g c c a g t a t a a a
 4 6 3 2 1 a a g a a t g t c c a g a c c c t t c c g t c t g a c t a c a
 g t c g g c a g g g a t c c c c g c c c c a g c a g c c a
 4 6 3 8 1 t g t g a c t c a c t t c g c a t t g t g g t g a g g g t c a
 c t c a t g g c t c a t a c g g g c c t g c g g c c c g a
 4 6 4 4 1 t a g g c c t c c c c a t g g g g c a g c a t t t a g c c t t
 t t c a a a a t c a g c t t a g g a t c a c a g a c c c t
 4 6 5 0 1 c a g g t c t t g a a g g a a c t t t t t g g a g t t t c c t
 c t a t t a a a c c c a g t t t t a a t c t g g t c a t t
 4 6 5 6 1 t a g a c t g c a t g t c t a g a a a c a c t a c a g c a t t
 t t t a g t a g t a a a c t g a a a t a a a t c t t c a a
 4 6 6 2 1 a t a a a c g a c t t t a a c a t t t t g c a c a t t g g t c
 c a g g g g c a g a a g a g c t c g t c t g t t g c c t t
 4 6 6 8 1 t t a g g a g g g c t c t a a t c t t t t t c t g t t t c a g
 c t c a t c g g g t c c t c a t t g t c c c c t a c t g t
 4 6 7 4 1 a t g t g c c c a g c a c a a t g t c a g g g c a c a t t t c
 t a c a c a a t g t t g g a t t c c a g c t g a t c c t c
 4 6 8 0 1 c g t g t t a a t c c a t t c g t t a g t g c c a a a t t g c
 a g g g t t c c t t g c c a a g c c c g t c a g c a c a a
 4 6 8 6 1 t c a g a g c t t c t g a a g t c a g g t a c c t c a a t t a
 c a t t a g t t c a g t t g t c t c a t t a g c c c c c a
 4 6 9 2 1 t g c a t c a t c c a a a c t c a t c a t c a a a c g t g t t
 t t c c t t c a t t a t t g t t g t c a t t t t c t t a a
 4 6 9 8 1 t a c c a g t c t t g t t g a a a a a g g a t t g t t t t a g
 a t a c a a a t t t t g c c t a a c t t g t t t c a t c t c
 4 7 0 4 1 c a g a a t a c a a t c c t a a a t a g a g c c a a g a t t t
 g c c g g a g a g a g g a g a t a g c g g t t g a g g c t
 4 7 1 0 1 g g t g a a g c t t c c c t c c g g t t a g a a t t a g a g a
 g a a g t g g a t g c a g a a c t t g g g c c a g t a a t
 4 7 1 6 1 g g a c c c a t c c a t c t c c c t a g t c a a g a g g a c a
 t t c t t g c a g c c a g a g g t g g t t c c g c t t t g
 4 7 2 2 1 g a a a t g a t c t a c t t t g t g t a a a c c g g t g c a t
 c a c a g a t a c t g t t a g a g t a t c t c a c a g a t
 4 7 2 8 1 a c t g a t a c a g c a t g g t c t g c a t t t t g t a g a t
 a t g a g g g c t c t c c c t t a g g t t t a c a g c c g
 4 7 3 4 1 g a t a a a g g a g c t c c a c t t a c c t g g t g a t c a c
 a g g c a t g t g g t c c a c c c t g c t g g g c t c t a

10

20

30

40

50

47401 ggac tttgaa catagagaaagg gctatctttt a
 ggaagactg caggatcagg agtcgggaagg
 47461 cagggaattct gcttgtagtt ttacatctag c
 agtaacaaac ttttagccca tccctcaccct
 47521 actctgtgccc ctgggaatttct tggc ttttaac a
 tagcaaaagg cctctctttta tagtttttccct
 47581 aactccatct ctccccaaaaa agctggagat g
 taagt tttta aattccagtc cttggcacat
 47641 agtaggtgct caatctctca tccctctgtc c
 ctcaagata gccgatggct cagccatata
 47701 tgttccagac aggtctctct gtgtcttttg g
 gaaagcctt gttgctctca gactggcctc
 47761 taggcctcat gttttccccac ttgctcttg c c
 ttcagtggtt aggtcatggg cttgcccctcat
 47821 taccctgtttc aaggaggccct ctattttgat c c
 ctggagcat cccctgggaggt ctgaggccctt
 47881 taaggactcc tgttggtctca agga aaaaaga a
 ctataagta gttctcaggc tccctttgatc
 47941 aattcaaaagt catcttccagc tcttccagt g c
 agcccccctcc agagctgttg aacgccacct
 48001 ttttctctct tctggga aacc caca aaaaacct t
 gcatgggggt tgtgctctgt atgggttttcc
 48061 agcatcaaat tcactcatca aaagatgcat c
 aggaagggtg gaggggggtgg cgccctgggggt
 48121 gaggggtcaaaa caaggaaaggc cagaatgccc g
 tttgcatctc gcaacgggga a cattggaagt
 48181 tctgggtggaa aaaa caatccc accggcccttt a
 tttaccaca gtgggttagcc tctgggaggag
 48241 ggggagactgg gtgggga aagg aagacaaatag a
 atgctgtgtt tgcctttgctg taaaagcttg
 48301 ctctaaagcaaa ataaaagtggc aagctcagtc a
 gagccccctgc tcaatttagcc ccagtgctta
 48361 aaggagggtc tccccctgagc tgttg ggcggc g
 ggcgggctg gagcaaaaggc aggcgcactc
 48421 tgggggacactc ggggaggcgaa ccggcaggga t
 cttgcatgg gagctgaccc gggaggggaga
 48481 ccaaaaggacc ctccaaacctg atcccagttcc c
 tgcctcttg aacagaggggc tacagaaagg
 48541 gttggtgggg ccactctggg gagaggcagt g
 tggggagac cacgggaggag gtgaccagaa
 48601 aagtgaagtgc aaacgtttca tggccgagagt g
 accgacata tggaaacgtgt tatccgggaag
 48661 ggttacaggc tggaggaggct cctagagttt t
 tcagggggggt ggggtgggggg aggggggaagc
 48721 cttcagaaaac tcaaggagggt ttctaaaaca a
 aggaatttg agaaagggttg gagaaaataat
 48781 gaga aatgca aacttgaccc agagttttctc c
 ttccatctc acggcttctc cccctgcccgt
 48841 cctcacatgt ttccagttca tgggggaccca g
 gaaggccac tggagcccctg tgcctgactc

10

20

30

40

50

48901 c a c g t g c a c c t c a c t g g g g g t g t g g g t g g c g
 g g g t a g g g a g g a c c c g c a g a g c t g g c t c g
 48961 c t g c t c t g t g c t g a a a g g g a c c c a g a g a g c g
 a g a g c c c t g c c t g g c t t t a g a c c c c t g t g
 49021 g a c t a g c a g g c t g c t a g c g c c g g g a t g g t c t
 c t g g a t g a t t t a c t c c g g t t c c t g c c c t t
 49081 g c t g g a g g a g c a a t t t g a t g c c g g a c t g g g a
 g t g a a a a c a g a c t t g c c c a g g g a c t c a c
 49141 a g t g g c c a a a g g g g a g g c t g g g a g t a g a c g c
 a g g c t c t t g a t c c c t t c t g c t t t t t g g c a
 49201 t c t c c c c t t c t c a g c a t c c c t t g c c c a g c a c
 a c c a c g c a c a c a t g t a c a t a c a c a c g c a g
 49261 a c a c a c a c a c c a a a c a g a t g c a c a c a g a a t a
 a c a a c a c c a c a c c t a c a t g c a c a c a t a c a
 49321 c a g a c a t a c a t g c a g c a c a g a c a c a c a c a g a
 a t a a c a c c a c a c a t a c a t g c a c a c c a c a g
 49381 a t a c a c a g a a t a c c a c a c a c a c a t g c a c a c a
 c a c a g a c a c a t t c a c a g a a t a c a t a t a t g
 49441 c a c a c a c a c a c a t a c a t a c a t g c a c c a c a c a
 g a a t a a c a c c a c a c a c a c a t a c a g a c a c a
 49501 c a g a c a t a c a c a t a c a t g c a c a c a t a c a g a t
 a t a c t c a c a g a a t a c a c a c a t g c a c a c a c
 49561 a t g t a t a g a c a t a c a c c a c a c a a g c a g a a t a
 a c a c c a c a c g c a c a c a c c a c a c a c a c a c a
 49621 c a g a a t a a c a c c a c a c a c a t a t g c a c a c c a t
 a c a g a g a c a c a c t c a c a c c t a g a c a t a t a
 49681 c a c c a c a c t c a t a c a g a g a c a c a t g c a c a c a
 c a t g c a t a c t a c a c a c a t g c a c a t g c a c a
 49741 c a c a a a a a c a t a c a c a g a c a t c a c a c a t g c a
 t a c a t a t a c a c a a c a c a c a g a c a c a c c c a
 49801 c g g g c t t a c a c a g a c a c c a c a c a c a c g t a g a
 t a t g c a c a c a g c a c a c a c a c a c a c a g a g a
 49861 a a c a g a c a c a c t c g c a g g c a t a c a t g c a t g c
 a t a c a c a c a c t a c a c a c a g a c a c a c t c g c
 49921 a g g c a t a c a t g c a t g c a t a c a c a c a c t a c a c
 a c a g a c a c a t c t g c a g t c a t a c a c a g g c a
 49981 c t a c a t a c a t a g a g a c a t a c a a t g c a c a c t c
 a c a c a c a g a c a c a c a t a g a c a c a t g t t g t
 50041 g t g c t c a t g c g t a c a c g a g c g c g c a c a c a c a
 c a c a c t g c c t g a c t t g t t t c c c a c a a g a c
 50101 g g g t a c t g g c c t g t c g c t t g t a g c c c t c c t g
 t c c c a g c c t g t g t t g g c c a g g g t g c c a g g
 50161 c a c t g c c a c c c c t c t t g g g a c a a g g t a c a g g
 t g g c c a g t g t g a t c a c g g c c t g t t c t g a g
 50221 a g c c t c t t c c t g a g c c a g g a a g c g c t g t g t g
 a t a c t g a g t g c c c g t g c c t t c g t c t t t c c
 50281 c a t g g t g c t g g g t c t t g g c c a c c t g c t g c a t
 t g a t a g c a c c c g c a t g t t c a c t t c c c t g g
 50341 c a g t a g a a a g a a a t g t a g g t t a g t g c a g g g a
 g g t c a c t g g c t t t g g a g a t g g t g g c a g g g

10

20

30

40

50

50401 t g g a g c a g t c t c t a a t g t g a a t g g a a g t g c a
 c a t g c c c t c t g g a c c t g c a g c a a t g c t g g
 50461 c t t c a g a g g g g c c t t c t c t g g t a c c t t t c c a
 a t t t t c c c c a a c c a g g t a g a a g a g c c a c t
 50521 g c c c a g t g t c t t g g g c t c a a c t g a a a c c c c c
 t g t a c a a g a a a g a g a c c c c c c t t t c c a c t
 50581 g t g t c t c t c t c c t c c t c c c c a c t c a c t g t c t
 c t c t g t c t c c c t c a c t c c g t g t c t c t c t c
 50641 c t c t c t t c t g t g t c t c t c t g c c t c t c c c t c t
 c t c t g t t t c t c t c t g t a t c g c t c t t t t t t
 50701 t t c a a t c t c t g t c t c t a t c t c t c c t c c t t t c
 t c t t t a t c t c t c t g t c t c t c c c t c t g t c t
 50761 t t c t c t c t g t g t g t g t t t t t t t t t t c t g t c t t
 t c t g c a t c t c t g t t t c t g t c t c c t t c t c t
 50821 c g g t t c t g t a t c t t t g t c c c c c t c t c t c c c t
 a t c t c t g t t t c t c t g t c t c a g t c c c t t t c
 50881 t g t c t t t a t g t c t c t g t t t a t c t c t c t c a g t
 c t c t g t a t c t c t g t c t c t t t c t c t t t t t a
 50941 t c c t t t c t c t g t c t c t t t g t t c t c t a t c c c t
 c c a t c t c t c t c t c c c t c t c c c t c a g t c t c
 51001 t c t c t g t c t c t t c c t t t c t c t g t c t c a g c c t
 c t c t c t g t c t c t g t a t c t c t a t c t c t t t c
 51061 t c t c t c t c c c a g t c t c t c t c t t t c t a t c t c t
 c t c t c t c t c t c t c t c t c t g g c a c t c a c t c
 51121 a c c c a c t t a c t t g a a g t c t c c a t g a g c a g t g
 g g t g g c t t c a c c t t t c t g t t t c g c c a c t t
 51181 t g c a g t c c g a c c c g t g g g g c t t g c a g a c c c t
 c t t c t g g c g c a c a c c t t c a g g a g a c c a a c
 51241 g g t g c c a g g g c a c t c c c g t g t t c t t c a g g g t
 t c c a g c c c c g a g t a g t t g g t a a a c a t c a g
 51301 t a a t c g t c c t a g a g a t c c a c t g t a g a t t c c t
 c a t c c a g g t a c t g a a t g a g g c c c t t c t g a
 51361 g c a a a t t t a a t g g a a t g a c c t t g g t g a c a t t
 a c a a g a t g a c g g c t c a t c t c c t g t a g t c t
 51421 a t t a t t g t t g g g c a t t t a g g t t g a t a c t a t g
 t c t t c a c t a t t g t g a g t a g t g c t g c a g t g
 51481 a a c a t a t a t g t g c a t a t g t g t c t t t a t g a a a
 g a a t g a t t t a t a g t c c t t t g g g t a t a t a c
 51541 c c a g t a a t g g g a t t g c t g g g t t g a g t g g t a t
 t t c t a t t t t t a g g t c t t t g a g g a a t t g c t
 51601 t a g g t c t t t g a g g a a t c g c a t t t g c g t t t t c
 a a a c a t c a t g g a g a a c a c a g g t c t t g a g g
 51661 a t g t g c a g g a a c a t g g a g a c c a a g g a a t g a a
 a a a g c c a t c a g g t t g g a a g t g a a g t c a c c
 51721 c a g a g t g a t t g c a g g t t t a t g g a c a g a a a g g
 a a a a t g c t c t g a t t c c t g g t g t c c a t g a g
 51781 g a a g g t g g a t g c c a a t a g a t g g t g c t a c a c a
 g a c a c t t g t g a a a g g a a g a a g g g a a a g a g
 51841 t c t g c c t c c a t g g g c t g a g t a g g g c t g c t g g
 g g c c t c a g g c t t c a c a c a t a g t g t c a g a c

10

20

30

40

50

51901 atgctgtgttt ggtcagggttc atctgggacc c
 ctgtgccc cccagga aa cccatttgggt
 51961 aggtgtgggc aggccttccct ccatgtgtcc t
 taaatacac tgactgctct gtgtgtgact
 52021 gtggatgagc agcgtagggc tgggtcatctg g
 agggctggg cttgggttcca gctcttgtac
 52081 tgatggattg attgggttttg ggcaagtca c t
 tccccccat aacctttcca ttgtaccaca
 52141 atccataatag agttggatgc cagtttctgg c
 accctgggc ttcacaggga cacagagaaa
 52201 cagagaggac cagaaaaatta ggctgataat a
 atcatttct tctctattttg gtctggagaa
 52261 gaaatgactt aggggttgga cagggttaata t
 gtcaactag aaagaaacctt tgaaaaatctt
 52321 tagttcaaga attctaaacc taaaaatctgt g
 ggacactag gatgattttt atggactctt
 52381 tgaatcaccc tgaaaaattttt taaaaatattt t
 ttctttatg ggcacatgtg tggtttttta
 52441 gcagaaggat tcccttagcat tgattacatt g
 taaaagggc caacaaatcat aaaaacaatta
 52501 attcccccagc atcatgttat gtgattcata a
 ctgagggggt ctcgcgcat ggcattttggga
 52561 aacgtgcggg tcccttttttt cagttgtcag c
 atgactggg gtcacgattgg atattttagta
 52621 ggtggggggcc tgcgttgcat gcgtgggggga t
 taaacttaaa caataaaaaaa ctgtccctgtt
 52681 tgaaatccca gtagcaccccc tctggagaaaa c
 actgctcag gaactgagcc cccaaagatgc
 52741 acagtgattc tcccgtggcc acaaaagctca t
 tagtgggcag agttgggtttt tattaacaga
 52801 tcaaaaacagg ggatgtgccaa agaaacctaca t
 tatttttgtt tctcatcatc agctgcaaat
 52861 gtgctgcaat ctgtgaaaaa aaaaagaatca g
 aaatctgtc ccaccttcaa cgctccagcc
 52921 attttttaaaaa atgagtcctt gggttcttgg t
 tgttttttta ccatcaaatg agaaatgagg
 52981 aaagggaatat ttta catttg gagaaaactaa a
 ccataaaaca attgatccca ctagccccat
 53041 atcacctaga tgtgttcttc agctactgtg a
 attgggtgac gcaagcctta gactgggaaat
 53101 ttcccctttta tgttttcagag gatctgtctt g
 aatgtctct tactctacaa agaaaagaaac
 53161 attaaataac cagcatgctg cttgtacct a
 gtttactgc aatgaagtgg cagggtgccctt
 53221 agactttgga gtgaaattga gagataattcc g
 cagtattag ctaagagtta ggccctgtggg
 53281 atcacagaga cagggggtttg ttcccctggct c
 tgtctctca attgatgtgt cttcttaaga
 53341 aaaaagtactt aatccttctg agccctcagtt t
 ccttggctg aaaaagtgggg ataataatcg

10

20

30

40

50

53401 t a t c c a c a a a g a t t a a t t g a g a t c a t c c a t g
 t g a a g t g t t c c g c a c a g t c t a g c a t a t g g
 53461 g g a g g c t c a a t a a a t g t g a g c t g t t a t t a c a
 a g c g a t t a t t a t g a c t t g t g t c t g t g a t t
 53521 a a a g a c a g c c t g a g g t t c a g a g t g t t t g t g c
 c a a a a t t g c t t t c a g a g g a c a a g c t c t g g
 53581 g t t g g t t t t t c a g t c t t g c c c a g c t g c c c a g
 a g t c a c t a g a g t g t t t g g g g c t g g a g t c a
 53641 c a g t g t t t a t t a a g t g c c t a c c a c a c a c t c c
 a g t t t t g a t g g a a g a t t g g t t t t c t t c c t
 53701 g t g t g c a c a t c c c c g c a t c a c t a c a t g a g t g
 g g t g a g a a g a g a c t c a g a a a a g c a c c a g a
 53761 c a c a t g t t t c t t c t g c c t c a g t t c c c t a g t c
 t g t a a a a g t a c t c a a g a g c a t g a t g g c g g
 53821 c c a c a g g g a a c a g a g g g g a g a g a c a c c t g g a
 g g a g c a a a a g a c a g t c c c a g c t g t c a g t c
 53881 t t c a g a c a c c a t g g t t t t c t g g a g a a g g g a t
 c c a g a c c a g a c c g c c a a t c a a t a t a g c c g
 53941 c a g a c c g c c a g t c a a t a t a c c t c a t c c t t g t
 g a a a g g c g g t t g t c t g t g t g g c a g c a g g g
 54001 a g a c a g g a g g g g c c a t a t t t g a c a c a a g c c t
 g c t g g c c a a g t c t a a a g g a g t c a g c c t g c
 54061 c a t c t g a c c a c a c t t t c t g c a g c c a a g t c c t
 c t g g g g g c c a a a t c a g t a t g g t t t g a g t t
 54121 t a t c c c c g a c t t g c t g c t a t g g t t g a t g c a c
 a c a a a a a a g g t t t g g c c a t t g c c a a g c c a
 54181 g c t g t g g t c t t g g t t t g g a a g a g g c a a c c a a
 a g t a a g a a t t g a a g g g a a g g c a t g c t t t g
 54241 g g a t t t c c c t t a g c c t t c a a c c c t c t a g a g g
 a a g c c a a c t t c t t t a t t c t g c c a t t t t g a
 54301 g a c t c a t g c t t g t c t g g g t g g a t a a g a t a a a
 t a c t t t c a t c a t t a t c a t c a t t a t t a t t a
 54361 a t t a t a a t t a t t g a a a a t c a a t t a c t c a g c a
 g c c c c t a c c t t g t a a t g g t a t c a c t t a c a
 54421 g t t g t a t a g c a t t t t g c a g a c a a c g t a t a c a
 c t a g a c c a t a a a c t c a g c t c g a a c a t a a g
 54481 c a t a a a t t t a a a c a a a a a c a t t g a c t t g g g
 c a g c t a t t a t c t g a g g t c a a a g t t a t t c t
 54541 t t a a t t c c a g c t g t a c c t t c a g c t g c c t a t g
 t c g c t g a a g c a a c t t c c c c t t g t g t g t t t
 54601 t c a c a c t t a g a g a t t g g a g t a a t c c a g a c a c
 a g a a a a t g a t a c c a a a a t t g a a a t g t t t c
 54661 t g a a c g t t a a a t g a t t c a a t a a t t t g a a a a t
 a g t t t c a a a t t t t t c a a a a t t c a a a a a t t
 54721 t g a a a a t a g t t c g a c t a g a g c c c a t c c t c a c
 c t c a g g t a g t t a c g t g g t g t g t g t g t g t g
 54781 t g t g t g t g t g t g t g t g t g t g t g t a g g c
 a c a c a a a c c c a t g c a t g c a c a c a t g t a t g
 54841 c a c a g t g g t g g a t g a g t g t g a g t t a c c a a a a
 c a a a t a c c a c t a a a t g c a g g a t a a c a c c a

10

20

30

40

50

54901 t g a t g g c t a g t a g c t g g a t t g a c t c a g a t t t
 t c t c t g c a g a t c c t t c c t a g t c c a c c c t c
 54961 c t t c c a t g a c a t g g g a g t t t g t g a t a t g c a a
 a g g a t a a a g t a a a c c t g a g t t t c c t g g g g
 55021 c t t g t g t c g g c a t a c c a a g c t c c t t t a a g a t
 c t c t c t t t g c c a a g a t g g g g c t a a g c c a g
 55081 a g g c t t c c t t g g c c t g g g g a a t a a c t g t c c t
 a c c t t c c t c c c t g g a g c g g c t g g c g c a c a
 55141 c t g t t t t g a c g t g t g c c a t g c c t t c c a t c t t
 t t a c g g c c t c g g g g c c a g a g g a g g g t a t g
 55201 c t t t g a a c a a t g t g a a a t t c c t c t c c t a a c a
 g c t g t g c a a a g g a a a c t c a c a g c t t t c t a
 55261 t c t c c a t c t c g g t c c a c t t a g c t t t c t t t t g
 g g g t a t a g g t t t c t t g t c t g t t c a g g g g t
 55321 c c c t g t t c c t c a c t t t c t g g c c t t c a g a a g g
 a c c a g t t t c a g t a c t t c c t t t c t t a g g g a
 55381 g g c a a g t c a g t c t t c t g a g g t t c t c t g t t t t
 a t t t t a t t t t a t c c t a g a g t a t g c c t t c a
 55441 c t g t t g a c c g t g t c t t g c c t c a t t t c t g c t a
 a g a a g c c a g c a t c t t c t g a a a a t t g a g t g
 55501 t c t t g t c c t g t t t c a g a t c t t g g g c c g a g g a
 t t g a c c a t g t a t g t t a g t c a g t t t c a g a g
 55561 c c c t g a g t t t t a a g t g c t a a g t t t t a a g g a g
 a g g a a c a a c a g t a g a a t t a g a t a t c t t a a
 55621 a g a a c a g g a t a g g a a t c c a c t t c c c t g c c c c
 t t c t c t c a c c t g g t t t g a c a c t a c a t a g a
 55681 t a c a g a c c t g t c c t g a g t t c a g g g a t t g t c t
 a a t g a g g c c t c a c c a a a t a c c a a c a g a g a
 55741 g a c t a g c t g t t t c t c c t c t a g c t c a c t g a c t
 g c t t c t a g t t t t c c g t g a c t t t a g a g c a t
 55801 g t g c g t c a g c a g g t t t t g g g g a c c a t c t c t g
 g c c t g c t t t c t g a t c t t g g c t c t g t c c c t
 55861 c a a t t t a t g t c t t t t t t g t g c t c c a t a a g a c
 a g g g a g t t t c a t g g t t g c c a c t a c c c g a g
 55921 a g g t g t g c t a a a g t g a a t g a g g t g g a g g a c a
 c a g a g c t a g c a g g g a a g a a g g t g c c g t g g
 55981 a a a c c c a c a c a g c t t t a t t c a t g t g a g c t c a
 t t t c t c a t t t a c t c c t t g t a g c a a t g c c a
 56041 a g t c a c c c c c t c c c t t c a t c c c t t t c c a a g c
 a t t t c c c t c c c t t g t t g g t t t t g g a t c c a
 56101 t t g t a a c c c c a g t g a g t t a a c c t a c a t g t t t
 t a g t t t g a a t c t a a t c a t g c t a t t t c c a g
 56161 g t t g c c a a c c c c c a c g g g t g c t t c a g c c t a a
 t t g g t c t g t c c t c a c t g g t g t c t g c a g c a
 56221 c c t t c c c t t t g a g c g t c a t c t g t g c a t t t t a
 a t t a a t c t g c c a c t t t t t c c t c c c t c c t g
 56281 c t t c c g g a t c a t t a a t a a a g a g a t t a a c c a a
 a a c c a g a c c a a t c c c c a g c g g a g g c t c c a
 56341 c c a g g a t c t c t c t c c c a g c t c t c a g c t t t
 g t c a t g g g t c a g a a c a t c a t c a t g t g g c c

10

20

30

40

50

5 6 4 0 1 c c a t t g a c t a a t t c t g a g g c c t c a a g a c c t a
 t g t t c a g a g c a a a g c c a g t g t g a a t t a a t
 5 6 4 6 1 t t t t c a a t t a a g a t t t g g g g a a c a a g c a t a g
 c c a g t c t t t t a t a t a t g g c c t t a g t t t a a
 5 6 5 2 1 t a t t t t c c a c c a c a t t c c t t t c c c t t t t g t a a
 t t c t a c t t t a a a t c t a t c a c t t t c c c a c c
 5 6 5 8 1 t c t c t c c c t t t c c a g t c c c t g a a c a a g a c a t
 t a g g g t t a t c t g g c a g g a t g t c t c c t g a g
 5 6 6 4 1 c c t g t a g c a t t a g t c a g a g a t c a t g t c a t a g
 c c g a a g a a a t t c t c c a a a g a a t c a g g c c c
 5 6 7 0 1 t t c t g g a c a c a g c t g g c c a g c g t c c t c t t t g
 a c c c c a g c c a g a g a a t g c a t t t g c c t c c a
 5 6 7 6 1 g a g a a t a t g g c t a c a c c a g a a a t a a t g a a a t
 c t c t t g a a t t t g c a t a t t a a a a t t t g g c
 5 6 8 2 1 a a a t t a a a a t t t g c t t t c a c c t c t g c t c t c a
 t g a c t c c t c t c t g a g g a a a g c t a a a a c a g
 5 6 8 8 1 a g c c t t t c t g c t t t c t t t g t a a g t c a c c c a g
 a t t t c c a g c g c t g g t c t c a a a c c c a g g a t
 5 6 9 4 1 g t g a g a t g g t g c a c t c c g t g t t c t g t c c a c t
 a c a a c a c a g g g c c t c t g c a g g c a c a g g t g
 5 7 0 0 1 a c c t g c a g a t g g g c t g c a c t g g a g a g c a t c a
 g g c c c a g g a g g g a c t a g g g t g a g g g a a t t
 5 7 0 6 1 g g a t t g t g t t t a c t t t t g t g g g g a t g c t t t
 c a t a g g g a a t a c a g g g a g g a g g a c a c a g g
 5 7 1 2 1 a t t g a t g g c c t c a a a t c t c t g c a a a c t c t g c
 t t a g a g c t g a g g c t t c t t g g g a a g g a c a
 5 7 1 8 1 c a g c c t g c t g a c a g c a g c c g t c c t g g c t c c a
 g g c t t g g a g c t t g g g c t t c c c c t g g a a g t
 5 7 2 4 1 a a a c t c t c t a g a a t g t t t g a g a g c a a g g a c a
 g a c g g a g a g g c a g c c g a g t g t c a t c a t t a
 5 7 3 0 1 a t a a c a t g a g c t c t a g a g c c a g a a g g t g c a a
 a t c c t g a c t c t g t t g c t t g t t a g c t g g t t
 5 7 3 6 1 g t g g a a c c c c t c t t t g c c t t g g t t t c c c c a t
 t c a a a a t g g g a a a t a t a a t a g t a c g t a c t
 5 7 4 2 1 t c a g g a t g g t t g t t a c t a g g a t t t a a g a t t t
 a t g t a a g c c a g t a c c t g g c a c t t t g c a t t
 5 7 4 8 1 t t t a t t c t t g g t g a t c t c a c c c c t a a g c a g t
 c t a a a a a t t t a c t t t c a c a c a t g t g c a g c a
 5 7 5 4 1 a g a g g c g t c t t t a g g t a c a c g g t c a g g a g g t
 g c t c c t g t g t a g g g a a g c t g g t c c t g g a g
 5 7 6 0 1 a g g t g a a t t g g a a c c t g a a g g c t g c a g c c c a
 g t c t c t g c a c g t g a c a g g g c a g a c g c a g g
 5 7 6 6 1 t t g c t g g g g g c t c a g a t t c t g t g c c a c t g t c
 t a c c t c a g c t t c c t t t t c c a t g t c a g c t g
 5 7 7 2 1 c t t c t t g a a t a c c c c c a a a c c c t c t g t g g a t
 g c t g t a a a c t g a g c c a a a a a g g a g g a a t c
 5 7 7 8 1 a g a a a t t g c t c t c t t t t g a g t a t t t t g a g g g
 a t g g t g a a a c c t t g t a g g a a t g t t g c t c c
 5 7 8 4 1 a g g g a c t g a g a a a a c a c c a t a t g t g g g a a a g
 c g t t t c t a a g t g a g g a a a a t c g c a c a t g c

10

20

30

40

50

57901 a c g t c g g t c a g g a t c t t g g a a a a c t c t g a g c
 a g g g g a a a t g g g c a c t g g g g a g a g t g t a g
 57961 a a a g g g g g t t c a c t a a g g t c t t t a a c a g g t c
 t t t t t c t a a t t a t a g c c a a g a a g a g c c t g
 58021 g g g a c c a t g g c c g a c t t c a g a g c c a g g g c c t
 g t a t t t t c t t t g g g a a a a g a a g g c a g a g t
 58081 t g a t t g g c t t c c a a a a c c a g g c t t g g c a a a a
 g c c c a t g c a g g c t c t c c a g c c a g t a a g c a
 58141 g t g c c t g g g g t a g g t c t c g a t c g t a g c a g g c
 g c t c a t t c a g t a a a t a g a c g t c g a a a g t c
 58201 c g c a g c g t g t c c a g c c c t a t g c t g g g a g t c a
 a g g a t g t g t g g a t g g a a a g g a c a t g g t c c
 58261 c t g t c g t c a a a g a g a a g g c a c a c c a a c a a t a
 a t a g c a c a a t a t g a c a a t t g c t t a a a t g a
 58321 a g c t c t c t g c a g a t g a c a g g g a c c c c t a g a g
 a a a g a g c g t a g a c a t t c c c c t a a a t a g c a
 58381 g a a c t c g c t g c t g t g c c t t g c c t g g a t g g a g
 c t g g c a c t g c c t t c c t g t t t c c a t t c c c c
 58441 a c t c c a g g g a a c t g g c c c a c t g g g g g a c t c c
 c a c c c c g g a c a t g g a g t g a g a a a t g a a g g
 58501 t a t t g g t g g c c a a a a a g t g a c c a g a g a t c a g
 a a t g c a t c t a t t c t t g c c c c c a g c a a a t t
 58561 c a g a a a c a c c a c c t c t c c c t t g c c c g t g t t t
 g c t t t c g t c a t t t g t c t g t t c t c t g g g c t
 58621 t c g a g t t c a t a a t a t t c c t a t c t t c t c c c a c
 a a c c a g t g t a a c t g g t c t g a g a t c c a a g c
 58681 a g t c g g g c a c c a t g g c a t c t g g g g g a a a g c c
 t t g t g g g g a c c g t g t t g g t a a a g a t t g c t
 58741 g t g a g c c a g a t g t a g a g g a g g g a g c t c t c c a
 g a c t c t g g g t c c c t c g c c c g t g t g c g t c a
 58801 a g g g c a g g t g t g c a c c a t c t c c c g t g g c c a c
 a g g c c a t t c a g c t t c a t g t t c t c t a a c a t
 58861 t t c t a g t g t g c t c a c t c t g t a c c t g a t g c t a
 t g c t a g g t g c t t c c a t g t g g a t t t c a t t g
 58921 t t t a c c c c t c a c g a t a a c t t t c a t g g t g c a c
 a a g c c a t g t g a t t t t t g t t g c g c c t a c g a
 58981 a c c a a a t g c c c c c g t c a c t c t c t g c c a t t g t
 t t a g c a g t c t g a c c t t a g a c a g c t c a c t t
 59041 c a c c a c a a c t g c a g g c c t c c g t t c c c t t a t a
 t g t a t a a a t g a g g a g g t t g t c t a g g g t c c
 59101 t t t c c a g c t g c a a a c c t c t g t g t t t t g g g g a
 g t t c t g t t a g c a a c a t t c t t g g a c t t g c t
 59161 c t c t a c g a g a a a a g c t a g a a g t c g a t t a t t a
 a a a t g g a g t c c a c a g g a a g c c t g c a g g g c
 59221 t t t a a g a c a g c c t t c t a a a g a g t t t a g a a a c
 a c t c a c c a g c c t g c a g a t g a c t t a c t c c c
 59281 a c t a c t t a t t a c a a a g t a t c a t g g c a a g t a a
 g a a a g a a a t g g t c a g c c a c t g g g a g a g c a
 59341 g g c t g a g g t t g c a a g g a a g t g g c a g g t g c t a
 t c g t t g g g a t c t t g g g g g a g c a t t g t a g a

10

20

30

40

50

59401 a a g g t c a g c t t t g g a a c c a g g c a c t g a a a a a
c g g g t g a a a t t t c a a c a g g a g a g g c a g t g
59461 c a c a t g g g t t g t g a t t t g a g c a g c a g t g a g t
a g t g a a t g g g g t t g g a g c a a g a g g c c t g t
59521 g a g c c c a g t c a t c a c a t g g a a a a g g g a g g t g
a g g g c c a g a g t g c a g a g a a c c c c t c t c a c
59581 t t t c c t g t g g g t c t c t c c t c t t c t t t t t t t
t t t t t t t t t t t t t g a a t t g g a g t c t t g c t
59641 c t g t c g c c c a g g c t g g a g t g c a g t g g c g t g a
t g t t g g c t c a c t g t a a g c t c c g c c t c c c g
59701 g g t t c a c a c c a t t c t c c t g c c t c a g c c t c c c
g a g t a g c t g g g a c t a c a g g c t g c c a c c g t
59761 g c c c t g c t a a t t t t t g t a t t t t t t t t a g a c
g g g g t t t c a c c t t g t t a g c c a g g a t g g t c
59821 t c g a t c t c c t g a c c t c g t g a t c c a c c c a c c t
c g g c c t c c c a a a g t g c t g g g a t t a c a g g c
59881 a t a a g c c a c c g t a c c c g g c c t t t c t c c t c t t
c t t t a a a c t g c a t t t a g g t t g t c c t c a t c
59941 t a t a a g a t g a a g g a a t a a g a t t a g a t g g c c t
c t t t a t a t g g c t t a t c t a c t t c t a a t a a a
60001 c t t t g g t t c c a t a t t c c a g c c a c c a c c c a t a
a a g a c t c t t a c t t t t t c c t c c t c a a t c c a
60061 t c a g c a t c a g c c a g c a t t c t c c c t c t c a g t t
c a t c c t g g t c a t t a c c t c a c t a a t c t g t a
60121 c c t t g a c t c t t a t t c t a c c t g g g a c c t c c c c
t c a c t a a c c a t a c t t g a t t t a t t t c c t t a
60181 a g a g c g g a t a t c c t g t g t a t t c t t a g c t t a c
a g t g g c t g a g c t t t t g g g a g g t t t a a c a a
60241 a t t g t t t t t c a a t a g a c t c t c a g t c c t a a a t
g a t t t t a t t g c a g c t g t a t t a t t c t t t t t
60301 g a g g g g a g t a g a g a a t g t a a t c c t a g t t g t a
t g c c a t a t t t t t t g t a t t g t t c a a g t t g c
60361 a t t t t g t t g g g c c t g t a a t a t t g a a g a a a a t
g t c a c t t g t a t g c a g a a t a g g a g g g a g a t
60421 t c c t t a t g c t g t a g a g g a a c c a t t t t c c t a g
g a t a g t a c a a t t c c t t a g a g t c a t c t c t a
60481 a g g g t g a g c a g c a a a g c t a g a a t c c c t c t c t
t g g c t t t g a c c t t g a a g g a g t c a g t t t t c
60541 c c a a a g a c t a g t t c c c a t g g a a a g a a g a t g g
t c t c c t t a t c a c a g c a g c a a g a g g a g g c a
60601 g t a t g a g c a g a g t g c c t c a c t g t t g t t g a c c
t c t a g g g a c a a g t g a g c c g g c a g t a t t t c
60661 a g a c a a g c t g g g a a a g a g g c t g t c t g t g a g t
c c t g g g a g c g a g t g a g c a c t g g c a g g c t c
60721 a g a c a t a g g t g c t g g t t a g c a g g a c t g c t t t
t c t g t t t c t t g t g t c g g c t t t g t t t a t t t
60781 c c t c t c t a t t t t c c c c c t g g a c t t a g t a a a g
t c t t t c c g a a a a t a c c a a a g g t g a a c c a g
60841 g g g a a g a g t t t t t a t t t t c c a t g t t t g g a c a
g a a c t t t a a a g a g g a a a t g a t g t a c c c c c

10

20

30

40

50

6 0 9 0 1 c t g g g a g c c a g t g a g g t g g c a g c g a t g g t g a
 t t a a g g a g t g a a t a t c t c a a g g a g g t g g a
 6 0 9 6 1 c g a a t t c g g g g a t c a c t a g c t c a g c t g c c c c
 t c t c c a c c t g g a g c a t c t c c t t c c a g t g c
 6 1 0 2 1 t a c c c t c a g a a c a t c t g g g c t t t g c t c t a g t
 g a g g g a g a g a c t a g c a a t g a a g g t g t c t t
 6 1 0 8 1 g a g a t c a g c a c t g t a a t t c c a c c a g g a c g c c
 a c c g g a g t c c g g t g t t a a g c t t c t a c t a t
 6 1 1 4 1 g g c a a c a g a a t g a g a g c g t g g a t g g g t t g a a
 a t g c c a t t t c a a c a a g g a a a t a g t a g a a t
 6 1 2 0 1 t a g a a g a a g c a t a a g c a c t a a a a g g a a c a t t
 t t g t a g c a g a a a t g t t a a a a a t c t a a a g g
 6 1 2 6 1 a g g c a a g t g a a t c a a c a a t g a c t c t t c t a t t
 c t g g g c a a g t c c a g c c c a t t t a t g t a a g g
 6 1 3 2 1 t g g t t a t t c t g c a t c t c t g t c t t c t g c a a g t
 a g t g c t g t g g c a g a g c t g c g t t t t g t g g a
 6 1 3 8 1 g a g c g t c c c c g g g g a t g g a g c a g a t c a g t t g
 g t g a t g c g t a t g t a t c a g a a a g c t c g g c a
 6 1 4 4 1 g a g c a c c c t g g a a c g t a g g c c c t c t c g c g g a
 g t g g g t a g t g g c c c t a c a t g t t c a t t t c c
 6 1 5 0 1 a a g g g c a g g a g a a t a g a c c g t t c c a g c t g c g
 g c c t g g c c a g g g a t g a c c c c a c a t c t g a c
 6 1 5 6 1 a c t g c a a t a t g g g g g c a a c t g a a c c a g t c c t
 c a g c c t c a g t g t g t t c c a g g g g c t g c a g c
 6 1 6 2 1 t g g g g a g c a g t c g a a c t c t t t c t t g a g a c a a
 t t a c a a g g c c a c c g c t g c t g c t g c t g a a g
 6 1 6 8 1 g g a a g t t a c t c c a t g t t t a c a a t t c t c a g g t
 t t g a a g t t t t c a t g c t t t g c c a a g g t a g a
 6 1 7 4 1 g t g a a c c a t g c g t c t t t g c a g g c t c a a g g g a
 t g t t t a a a g a a g c g g t a g g a c a t c g t c c a
 6 1 8 0 1 c c c a c a a g c a g a g a c c g c a g g a t a a a g c a g a
 c a t c c a a t g t a a a t a c a a c c c g t g c a a a a
 6 1 8 6 1 a g c a g a g t c g g c a g a c c t g g a g t g c a t t c g c
 a g t a t c t c c c g g g g g t g g g g g a a a g a a a t
 6 1 9 2 1 c a c c t c t t c a g a a t g t c c a g a g g g g a g t t g c
 c t t g c t t a c c t g g g g g g c g g t a c c c t c t c
 6 1 9 8 1 t c g t g c c c t c a c a g g g c t a c t c a g c c t c a g g
 t a g c t g g t g c c a g a a t a a c a c a g a c t c a g
 6 2 0 4 1 c t g c c a g a g c c t g c t c t t a a c a c c t g t g t t t
 c c t t t t c a g a t c t t a c a g g t g a a c a a g g t
 6 2 1 0 1 g a t g t c c a t c t t g t t t t a t g t g a t a t t t c t c
 g c t t a t c t c c g t g g c a t c c a a g g t a a c a a
 6 2 1 6 1 c a t g g a t c a a a g g a g t t t g c c a g a a g a c t c g
 c t c a a t t c c c t c a t t a t t a a g c t g a t c c a
 6 2 2 2 1 g g c a g a t a t t t t g a a a a c a a g c t c t c c a a g
 c a g a t g g t g g a c g t t a a g g a a a a t t a c c a
 6 2 2 8 1 g a g c a c c c t g c c c a a a g c t g a g g c t c c c c g a
 g a g c c g g a g c g g g g a g g g c c c g c c a a g t c
 6 2 3 4 1 a g c a t t c c a g c c g g t g a t t g c a a t g g a c a c c
 g a a c t g c t g c g a c a a c a g a g a c g c t a c a a

10

20

30

40

50

```

6 2 4 0 1   c t c a c c g c g g   g t c c t g c t g a   g c g a c a g c a c   c
c c c t t g g a g   c c c c c g c c c t   t g t a t c t c a t
6 2 4 6 1   g g a g g a t t a c   g t g g g c a g c c   c c g t g g t g g c   g
a a c a g a a c a   t c a c g g c g g a   a a c g g t a c g c
6 2 5 2 1   g g a g c a t a a g   a g t c a c c g a g   g g g a g t a c t c   g
g t a t g t g a c   a g t g a g a g t c   t g t g g g t g a c
6 2 5 8 1   c g a c a a g t c a   t c g g c c a t c g   a c a t t c g g g g   a
c a c c a g g t c   a c g g t g c t g g   g g g a g a t c a a
6 2 6 4 1   a a c g g g c a a c   t c t c c c g t c a   a a c a a t a t t t   t
t a t g a a a c g   c g a t g t a a g g   a a g c c a g g c c
6 2 7 0 1   g g t c a a a a a c   g g t t g c a g g g   g t a t t g a t g a   t
a a a c a c t g g   a a c t c t c a g t   g c a a a a c a t c
6 2 7 6 1   c c a a a c c t a c   g t c c g a g c a c   t g a c t t c a g a   g
a a c a a t a a a   c t c g t g g g c t   g g c g g t g g a t
6 2 8 2 1   a c g g a t a g a c   a c g t c c t g t g   t g t g t g c c t t   g
t c g a g a a a a   a t c g g a a g a a   c a t g a a t t g g
6 2 8 8 1   c a t c t c t c c c   c a t a t a t a a a   t t a t t a c t t t   a
a a t t a t a t g   a t a t g c a t g t   a g c a t a t a a a
6 2 9 4 1   t g t t t a t a t t   g t t t t t a t a t   a t t a t a a g t t   g
a c c t t t a t t   t a t t a a a c t t   c a g c a a c c c t
6 3 0 0 1   a c a g t a t a t a   a g c t t t t t t c   t c a a t a a a a t   c
a g t g t g c t t   g c c t t c c c t c   a g g c c t c t c c
6 3 0 6 1   c a t c t g t t a a   a a c t t g t t t t   g t g a t c c g g c   t
c t c a g g a g t   c a c t c t g t a a   a a t c t g t g t a
6 3 1 2 1   c a c c a g t a t t   t t g c a t t c a g   t a t t g t c a a g   g
c c a t g a c t g   t t g t t t t a g t   a a a c t t g t t a
6 3 1 8 1   a a a t c a

```

【0136】

脳由来神経栄養因子 (BDNF)

BDNF遺伝子は、脳由来神経栄養因子タンパク質をコードする。BDNFは、新生児期の間に内有毛細胞及び外有毛細胞にのみ発現する。BDNFは、SGNへの接続性を支持する。BDNFは、損傷後のシナプス再生及びSGN保護を誘導する (Takada et al. (2014) Hear Res 309:124-135; Budenz et al. (2015) Sci Rep. 5:8619)。

【0137】

ヒトBDNF遺伝子は染色体11p14上に位置し、約67キロ塩基 (kb) を包含する2つのエクソンを含む (NCBIアクセッション番号NG_011794.1)。ヒトBDNF遺伝子から発現する完全長野生型BDNFタンパク質は、255アミノ酸の長さである。

【0138】

遺伝子の変異を検出する方法は、当技術分野で周知されている。このような技法の非限定的な例としては、リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR)、PCR、シーケンシング、サザンブロット法、及びノーザンブロット法が挙げられる。

【0139】

例示的なヒト野生型BDNFタンパク質は、配列番号31の配列であるか、またはこれを含む。野生型BDNFタンパク質をコードする核酸の非限定的な例は、配列番号34であるか、またはこれを含む。当技術分野で理解され得るように、配列番号34内のコドンの少なくとも一部または全ては、非ヒト霊長類内での最適な発現を可能にするようにコドン最適化することができる。

【0140】

10

20

30

40

50

ヒト完全長野生型BDNFタンパク質（配列番号31）

MFHQVRRVMTILFLTMVISYFGCMKAAPMKEANIRGQGGGL
 AYPGVRTHTGLESVNGPKAGSRGLTSLADTFEHVIEEELLD
 EDQKVRPNEENNKDADLYTSRVMLSSQVPLEPPLLFLLEE
 YKNYLDAAANMSMRVRRHSDPARRGELSVCDSSISEWVTAAD
 KKTAVDMSGGTVTVLEKVPVSKGQLKQYFYETKCNPMGYT
 KEGCRGIDKRHWNSQCRTTQSYVRALTMDSKKRIGWRFIR
 IDTSCVCTLTIKRGR

【0141】

マウス完全長野生型BDNFタンパク質（配列番号32）

MTILFLTMVISYFGCMKAAPMKEVNHVHGQGNLAYPGVRTHT
 GTLESVNGPRAGSRGLTTTSLADTFEHVIEEELLDDEDQKVR
 PNEENHKDADLYTSRVMLSSQVPLEPPLLFLLEEYKNYLD
 AANMSMRVRRHSDPARRGELSVCDSSISEWVTAADKKTAVD
 MSGGTVTVLEKVPVSKGQLKQYFYETKCNPMGYTKEGCRG
 IDKRHWNSQCRTTQSYVRALTMDSKKRIGWRFIRIDTSCV
 CTLTIKRGR

【0142】

ラット完全長野生型BDNFタンパク質（配列番号33）

MTILFLTMVISYFGCMKAAPMKEANVHVHGQGNLAYPAVRTHT
 GTLESVNGPRAGSRGLTTTSLADTFEHVIEEELLDDEDQKVR
 PNEENHKDADLYTSRVMLSSQVPLEPPLLFLLEEYKNYLD
 AANMSMRVRRHSDPARRGELSVCDSSISEWVTAADKKTAVD
 MSGGTVTVLEKVPVSKGQLKQYFYETKCNPMGYTKEGCRG
 IDKRHWNSQCRTTQSYVRALTMDSKKRIGWRFIRIDTSCV
 CTLTIKRGR

【0143】

ヒト野生型BDNF cDNA（配列番号34）

atgaccatcccttttcccttactatgggttatattcattactttg
 gtttgcatgaaggctgcccccatgaagaagcaaacatccg
 aggaacaagggtggccttgggcctaccaggtgtgctgggaaccat
 gggaactctggagagcgtgaatggggcccaaggcagggttcaa
 gaggccttgacatcattggcctgacaccttctgaaacacgtgat
 agaagagcgtgttggaatgaggacccagaaagtctgggcccaat
 gaagaaaaacaataaggacgcagacctgtacacgtccagggg
 tgatgctcagtagtcaagtgtccctttggagccctctctctct
 cttctctgctggagggaatacaaaaaattacctagatgctgca
 aacatgtccatgagggtccggcgccacctctgacccctgccc
 gccgagggggagcctgagcgtgtgtgtgacagtattagtgtgtg
 ggtaacggcgggcagacaaaaagacctgtaggtggacatgtcg
 ggcgggacgggtcacagctcccttgaaaaagggtccctgtatcaa
 aaggccaaactgaagcaatacttcttacgagaccaggtgcaaa
 tcccatgggttacacaaaaagaaaggcctgtagggggcatagac
 aaaaaggcatgtggaacctcccaggtgccgaacctaccaggtcgt
 acgtgctggggcccttaccatggatagcaaaaaagagaaattgg
 ctggcgattcataaggatagacacctcttgtgtgtatgtaca
 ttgaccattaaaaagggggaagatag

【0144】

ヒト野生型BDNFゲノムDNA配列の非限定的な例は配列番号35である。配列番号35のエクソンは、ヌクレオチド位置1～647（エクソン1）及びヌクレオチド位置63

10

20

30

40

50

474～64238（エクソン2）である。配列番号35のイントロンは、ヌクレオチド位置648～63473（イントロン1）にある。

【0145】

ヒト野生型BDNF遺伝子（配列番号35）

```

1  a t t a t t a a a g   c g g t a g t c t g   c c g g c g c t g a   t a a g c
a a c a a   g t t c c c c a g c   g g t c t t c c c g
61  c c c t a g c c t g   a c a a g g c g a a   g g t t t t c t t a   c c t g
g c g a c a   g g g a a a t c t c   c c g a g c c g a a
121 t t c a g c t t c g   c c g g a g c c c c   a g g t g t g a c c   t g c
g t a g t g g   g c a a g g g a g c   g g t g t g c a g g
181 c t g a g t t t t t   t t t t t t a c a g   g g g t a c c c t g   a a a
c t c c t c a   c t t t c t c t g g   g a a c t t t c a g
241 t g c c a g g a c c   c a g t a a c g g g   c g g t t a g a a g   g c a
g c c c t a g   g a a a c a c c t g   c t a c a t a g c a
301 g g g c a g t t g g   g c a a t c a t t g   g t a a c c t c g c   t c a
t t c a t t a   g a a t c a c g t a   a g a a c t c a a a
361 a g g a a a c g t g   t c t c t c g g a g   t g a g g g c g t t   t g c
g t a a a t c   t a t a g g t t t t   t c g a c a t c g a
421 t g c c a g t t g c   t t t g t c t t c t   g t a g t c g c c a   a g g
t g g t t g a   g a g t t t a a g c   t t g c g g a t a t
481 t g c a a a g g g t   t a t t a g a t t c   a t a a g t c a c a   c c a
a g t g g t g   g g c g a t c c a c   t g a g c a a a g c
541 c g a a c t t c t c   a c a t g a t g a c   t t c a a a c a a g   a c a
c a t t a c c   t t c c a g c a t c   t g t t g g g g a g
601 a c g a g a t t t t   a a g a c a c t t g   a g t c t c c a g g   a c a
g c a a a g g   c a c a a t g g t g   a g t a g c a a t a
661 a a a c c t g c a t   t a t a a t t g a a   a a a t c t t g a c   a t g
t t g c t t a   a c a a c g g g c a   t a t c a c g g c t
721 c t t c c t a g c a   c t t c a c a c g c   c a a a g a a c a g   c a g
c t a c t c a   g g c c a g g g g a   a t c g g g t t t t
781 t a c a c a g t g c   a a c t t t a a t t   g g a a t c a t t t   g a g
a t t t g a c   a c a g c t a t g t   g g a a c t g c g t
841 g g a a c a a a c t   t g g a g c t g g g   t g g g g g g g t g   t g t
g t t a t a t   t g g t t g t t c a   a g g c t g a t g c
901 t t g t c t c t c a   g c a g t c t t g c   a t t c t a t t c t   t t t
c c t t a a t   g t g t a t g g t g   t a t g a t c a t a
961 t t c t a t g a t t   t a t a t g t g g g   c a t g t a a t t g   a c a
t t t g c a a   g g g g g t t a a t   t t c c a t c t a a
1021 a a a c a a t a a t   g c t g t t a g a g   g t t g g g g t t a   g g
g g g t g g a g   t g g g g g t a a g   g g t g g g g t a a
1081 a g a c t g g g a g   t t t a g g t g t a   g a t g g g g g g t   g g
g g t t g g g g   g g a g a g a a a t   a a g t c a g a a g
1141 t g c a t a t c a c   c g g t a a t g g g   t a a t c c t c t c   g t
a g a a g a a a   a g g t t c t c a t   c a a c a t g t g a
1201 t c a a c t a t t a   a c a g g a t g g c   t t t g g c a a a g   c c
a t c c g c a c   g t g a c a a a c c   g t a a g g a a g t
1261 g g a a g a a a c c   g t c t a g a g c a   a t a t c a a g t a   t c
a c t t a a t t   a g a g a t t t t t   a a g c c t t t t c
1321 c t c c t g c t g t   g c c g g g t g t g   t a a t c c g g g c   g a
t a g g a g t c   c a t t c a g c a c   c t t g g a c a g a

```

10

20

30

40

50

1 3 8 1 g c c a a c g g a t t t g t c c g a g g t g g c g g t a c c c c
c a g g t a g t c t t c t t g g c c c c g c t g t a a a
1 4 4 1 g c c a a c c c t g t g t c g c c c t t a a a a a g c g t c t t
t t c t g a g g t t c g g c t c a c a c t g a g a t c g
1 5 0 1 g g g c t g g a g a g a g a g t c a g a t t t t g g a g c g g a
g c g t t t g g a a a g c g a g c c c c a g t t t g g t
1 5 6 1 c c c c t c a t t g a g c t c g c t g a a g t t g g c t t c c t
a g c g g t g t a g g c t g g a a t a g a c t c t t g g
1 6 2 1 c a a g c t c c g g g t t g g t a t a c t g g g t t a a c t t t
g g g a a a t g c a a g t g t t t a t c t c c a g g a t
1 6 8 1 c t a g c c a c c g g g g t g g t g t a a g c c g c a a a g a a
g g t a a g c a c c a g g g c g g g g a c c c c t t g c
1 7 4 1 a t c c c c a a t t c t t g a g c t a t t t t g a t a c t g t c
t t c c g g a g a g g a c g c g t g g t g g a g g g g a
1 8 0 1 g g a g g t a g a g g g a g a g c a t g a g a g g g g g t t g t
t t c t t g g t a t t t g c c c a g t t t g a a t t g c
1 8 6 1 c c t a g g t g a g a a c c c t g g g g c a a a g g g a g a a a
g a a a a a a a g a a a c t c a g t c t t c c t g c g
1 9 2 1 g a t a t a a t g a g t t t a g t t a a c t t g g a c c t g c a
a a t g t c t g a t t c a a a t g t a a g a t t t a t c
1 9 8 1 t c t c t t t t t c t c c t c t t c a c c t c c c t c t t t t c
c g t t c t c t t t g c t g g t g t g t g t g t g t g t
2 0 4 1 g t g t a c a g t a g a t t c a t t a c t a a t t a t g a a g c
t t t t g c a a a a c a t t c g a a t t c c t a a a a t
2 1 0 1 t t g a c t t t g t a g c a t t t a g a a t c a g g c g g t g g
a g g t g g t g t g c g g t g g g g a g a g g a g g t g
2 1 6 1 g a g g t t g g g a a g a g g g a a g g a g g t a a a g c t a a
a c c t c c a a c a c a a a a a a t g a a t c a a g g
2 2 2 1 t a a t t t c a g c t c t t c t a g t g a g a a g g a t t c a t
t c t c t c t g t a t c c c t c c c t c c c t c t c t t
2 2 8 1 t c c c c c t c c c t c c c t c c t t c c c g c c c c c c t t c
t t c c a c c c c g c c c c c t c c t c c a g c c t c c
2 3 4 1 a t c c c t c c c t c a t t c t a t c t c t t c c t c t c c g t
c g c c c t c g c t c c t c g c t g g a t g c t t c t t
2 4 0 1 t c t g g g t t t t c t t t t t t t t t t c c c t t c t g t c c
t c c c t c c c c g c g a g t t t c g g g c g c t g g c
2 4 6 1 t t a g a g g g t t c c c g c t t t c t c a a g g g a a g g g g
a g c t g c c g a g a c c g c g c t c c g c t c c c c a
2 5 2 1 g c c g g g c c g g a t g c c t c a c t g a g c c c a g g t c c
g a g t c a g t c g g g g t a a c t c a g g g a a a g g
2 5 8 1 g g a g c c t c c g c c t g g g a g t a g a a g g t c c t t t c
c g g a c c g a a g a g c c a g a g a g c g g g c c g g
2 6 4 1 g c g a g g g g g c c t g g g c g g c t g g a g g c g g t g g a
g a a g a a c a c t t t t a g c t c c g t g c g g c g g
2 7 0 1 c t g g a c a g a g c c a c c a a t c a g c t g g a c g c g c a
g a c c g c c c t g c c a g g g c g a g g t t g c g t c
2 7 6 1 c g g a g g c g c c g g t g g a g g g c g g c c g g c t a g t c
g c t g a g c c g c c g c c g c c a c c c g g g t g g g
2 8 2 1 c a g g g g a c t g g c g g t g g g t g g a g g t g a g g g g c
t t g g c g g g t g a g a t a g a a g c g g c g c g g a

10

20

30

40

50

2881 g c c g c c c a g a c c t g t g t t c t a c c t c t c c c g c c
 c c c g c c t g c a c c c c c g g g g g g a c a g c g a a
 2941 c t g c c g g a a c g c g c g g c t g c g t t a t c c t c t t g
 c c a c t c t t c a g g g a g c t c a g g g a c t t a g
 3001 g c g c c c c t g g g c g g g g g g c c a c c a g g c t c t c c a
 c a c t c c t a t a a c c c t c a c c c c c a c c c c c
 3061 t t c t c a g g c c t t t t g t t c c g g c c a c a g a g c c a
 a g c c c g g t g g c a g t t t t c g c c c c a g g g t
 3121 t t g g t c g t t c t g g a c t c c t c c c c g a t c a g c t
 c t t c t t a a t t a a a a g g c a a g a g c t t g g g
 3181 g t a g g g g t g a g g g g a a c g t a g g a a a a t c t g t
 t t c c g a a a c t c a a g a c c a c t g t t t t a a c
 3241 g a a c g a a a g a a a g a a t c c c a a c t c t g c g c a g g
 t g g a t t c a t a g g c g a a g c g a g g a t a t t g
 3301 t g g a a a t t c a g a a g g a a a a g a t a a a a a c a g g
 c g c t a g g a t c a g a t g a c g g t g a t a g g c t
 3361 g c t c g g c a c a c a a a g g g a g c g t a g g g c a g g g t
 t t a c g g a g c a a g c c t g c a g c g a a t g g g g
 3421 c a c a g a t t g t t c c g a g a t c c a g t c g t t t t c t c
 a g t c a g a t c t a c g c g a a g g g a g g g g a g g
 3481 g g a g g g g c g g g c a g g g g a g c g t g g c g g g a g g g
 g c t g a g c t t g g g g g c g g g g g g a t t t c t g
 3541 a t c a g t c t g a t g c a a t t c c a a g c g t g c t g c a a
 a g g a a c t c c a a g g c g c c c g c a t c a c c a t
 3601 c g c c a c c c a c c c t t c c c a g a t g g t g c t g t t t t
 a a a t a c g g a t c t g c a g g g c t g a a c g c a g
 3661 a a c t g g g a g a t t t a t t g c a a a a t c c c g g g a g g
 g g c g g g g g g g g g g t g g t g t g c g g a a c g g g
 3721 g a a t g g a g g a g c a g a a t t t a a a g g t g c a a c g c
 t t g c t t t t t c c a a t c a g g c g g c a a c c g g
 3781 c c g g a a t t a t t a t t t t t t t c t t t c t g t c t g c t
 t g t c t c t g g a t t c t a a t t c a c c a a g a a a
 3841 g a g g t g t a a a t a t t g t g a c a t t t t g a g g c a g c
 t t g a t g g a t g g g a a a g a a a t c a t c t g t c
 3901 a c t c t a a a t t g c a g a g t t c c c t c t c c c c g c g c
 c a t c c c t t g c t a g c g a a t a c t c g c t g c t
 3961 g c c t a a t a c a g t t g c t a g g g c t t c a a a t g a a t
 g c a t c g t t a a g g g a a t a t t a t c c t t t t a
 4021 g t t g a c t t g c c a a t t t a g t t g a c a g t t g a a t c
 g a g a a a a t t g t a g a t t t c g t g t c t c t g g
 4081 g a g g a a a a a t g c t t a a c a g t c t a a g t c t t g t a
 a c c t t g a g g t c t t t a a c a a c t t a a a t a a
 4141 a c c t c a a a a g t g t c a c g t c a t c c t c t a c a c a c
 a c a c a c a c a c a c a c a c a c a c a c a c t c
 4201 a a c t t g t a a g a t g a c a t g g t t t c a c c t a a a c t
 g t t g t g g a a a t g a a t a g c a c t t t a a a a a
 4261 t g g t g c a c c t g a t a t t c a c t g t t t a t g t g t a t
 t t a c a a a g a g c t c t t c a g c a t g a a g g c a
 4321 a g a c a t t t c a a t t g t c c t g t t t g g a a t c a g t c
 a g a a g a c t a g a a g g t g a t g g a g a g a a g a

10

20

30

40

50

4381 agggagagaaa gaggaagag agagaaat t t t t a a
 cctagatg ctatttaaat aacagtaacc
 4441 tagcctactt ttatacccc tgggtcttgca ta
 ttataatatt tctgtatgtg agat t t t t agc
 4501 ttgggtctagc tcccccaatg gagtatacca gt
 attgattc agatgagaaat atgagcatcc
 4561 tgccagtagc ttttttcagtg tcat t g a t a g ta
 agacc tac aacacagcaa ttttttgagg
 4621 atagaaagaga atataataa gggct t t t g c a aa
 ctggggaag caggcacctcc ataaatggga
 4681 ggta t c atta tgacattctc tttgca cata tc
 attttcat ttcactgaac cagagta c t a
 4741 gttatttttaa aacataatct aatgtatatg ct
 caaggtag taagtgggga tttttaaaagc
 4801 aagtga t tag ttggc t t t a t a a a a t a t t t t t
 tcaattgt ctatttaatgt acattggaaa
 4861 gaaggc t t t t t aaagatctaa aatcaacata aa
 taagc t t c c c c t t t c a t t t g c c a g a c t c
 4921 tttccctatc agat t t t c t g a t c t a a a t t c t ta
 ataagaag agaagctgggt gaatttagtt
 4981 tctttcccttt tcc t g g c c t g t c c t c t a g g g ga
 agc t t t a g t a a g a a a c a a c a t t c c a a a a
 5041 tcaggcagtg agcgaagagag aaggc a a g g g ac
 tggatgac cacaaaaatag ataatcagcc
 5101 aagaaacaga aatgagggga aaccagcatt aa
 agcatgac ttacaaaagggt ttttttat t t t t
 5161 gtaattctgt aatttttggga ccaggc t c a a ac
 ttgctcaa gtaacattca ctcgatcata
 5221 ttgcttacaaa tctgttcagtt aaaaatgatgt ct
 aactgagc atatttttttta ttaaaatatac
 5281 tttctctcaaaa ggccagtaaaa gctactctttt gg
 tttttaatt agacaaaacta gtc t a a c c a c
 5341 ttaaaataact ctaaatgaata tgaactgata tc
 atcagatt taaaagctct gctgaaaaact
 5401 aaaatttat t c t g a a a a g c a c t g a c t t g c c a ga
 aaaaatatac t a t t t t t t g c a g c t t t c t t t t
 5461 cactctatgg ataattttaat gagg t t g c t t a tt
 tt a a t t t t a c a a c t g c t a c c t c a g a a g t
 5521 atctcaaaatt atctttctttt ggctgggtgtc tt
 tctctgct gatctgctac tgc t g t g t g t
 5581 gtgtgtgtgtgt gtgtgtgtgtgt gtc t g t g t g t gt
 gtgtgtat gggcgtgtgt gtc t c t g t g t
 5641 gtgt t t t t c t a gtggggaattt aacaa g c a g t ga
 gtc t c t t a a a t t t a c a t g c c a t a a t c t a
 5701 tgtcaagaac attgcgtact acttagcaat aa
 aaaaataaac attagcatct agtgaaaagct
 5761 taccatcatt gagg t g c t a t g g a a a t a g a g g tc
 tt a a a g a a a g a t t a a a a t t t t t c a a c a a a
 5821 aaaaattttttc ccc t t t t t g g c t t a a a g g t g at
 tataatttt caaaaaatag acatctttcc

10

20

30

40

50

5881 t c t t t t a c t t t t g g a a t g t a g a g c t g c t g c t t t
 a a c a a g t g t c t t t t g a g a a a g a t a c a c g
 5941 t g t t t c a t a a a g a t t a a t a c c c t t a a a a c a c t
 a t g g t g c a g a g a g g g a a g g a t g a a t t c t
 6001 t t a a c c c t g c c t c t a a t c t c a t t t t g g c a a t t t
 t t g g a g t a t t c a t t c t g a c t t t t t a a a a
 6061 a t t c a g g t g g a t t t t t t t t c t g c t t t c t t t c c
 a a c a t t a t a a a a c a a t c c t a t a a g a g a t
 6121 t t t t t c t g c t a t a g t g c a g a c t t t a t t t g t a t t
 t c c t a g t a a t a a c a c t t t a g a t t c a t a t
 6181 a g t a c t t t g a c a g c t c t c t a t a g g t t t c a t t t
 g a t t t c c t t a t c a g t c a t g t a a g g t a g g
 6241 a a t c a c c a a t c a c c t t t t a c a g a t g a g g a a a g
 t a a g g t g c a g a a t t a t c t a a c a c t a c a c
 6301 t g c c a g t a a g a t g t a a a g a c t a a c t c a g a g t c
 t t t c t t c a a a t t t t a a g g a a a t t t g t g t
 6361 t t g t t c c t c t c t a g a c c a t g c t g c c t t a a a c t
 c c a c t a g g g c a t c a g a g g g a g c t g t a g g
 6421 c a t t a t t t t t c t c c t a t t t t g a t t t a t t t a a t t
 a a a t t a a a a a c a t t t t t t t a c a a a t a g t t
 6481 t t c a a a a t t t c a g g c c t a a t g g a a a g t t t t a a
 c t a g t c t t c c t a a g a c a g t a t t t c c c t c
 6541 t c c c a c a g t t a g a c a c t c a a a g a a a g c a g g a c
 t c t t c c t c t a g t t g a c a t a c c a t c t a a g
 6601 t c a t a g t t g c t a a t t c c c c a a a a a a c a a a t a c
 a a a g a a t a a g a a g a a c c a a a g c c a a g a t
 6661 g t a c a t t a c c t t t a c t t g t g a a t c a t a g a a t c
 t g g g t t c t g g g a a g g t t c t c a g a g g t c a
 6721 c t t a g c c c a g c t c a t a t c t g a t a c a t g a a t t c
 a t g c t g g c t t g t t t t g t t t c a a t c c t c t
 6781 g g a a t t t c a t c c c a g t c t t g g a c a c t g g g t a c
 t t g t t t a t c t t g g t a g a t g t t c t g a t a c
 6841 t t a t g t g g a t c a t g a g c t t g g c t g a t c a t t t c
 c c a t t t t g c c c a a a a g g t a t a c t t t c t a
 6901 t a g a g a c t c t a g c a t t c a t a a t t t t a t t t t g t
 a a g t a t t a a t t g g c a a c a c a t a a t t t g c
 6961 c a t t a t g t g c c a g g a a c t g t a t t a c a a t c t g g
 a g a t t c a a g a a c a a g c a a g a c c a a a t g g
 7021 t c c c t a t c t t g g t g g a t c t t g t g g c c t a g a g a
 c a a a g a c t g g t c t c t t t a t t t g c t c c a a
 7081 t c c t t a g a a g g g g a c a g a c c t c t g g a c t c a t a
 a g a t t c c t t t t t t c a a g a g a a c a c a g t g
 7141 a a t a a g a t t a a a a g c c t g a g t t t a g g c t t t a c
 t t c c a a c c g c t t g t c a g t a c c c a a a a a a
 7201 g t c a a t c a g t c a c t c t t g a t c t c t g c t t c c t c
 a c a c a t a a a a c a a a a g a g a t g t t c t c a g
 7261 a a t a a a c t c t a a a t t c c a c t t c c g t t c c a a g t
 t t g a g t g a t a t a a a a g a t a t a g t c t a t a
 7321 a c t a t t t c t t g c a g t g t a g g g g a a a t t a a g g c
 c t a a g t t a c c c t a a c c t t t g g t g a t t t a

10

20

30

40

50

```

7381  c a a t t c t g g g   t g g g t a c c g c   a a a t t t t t a a   c t
t g t t a a g a   a g t a t a t c a t   g a a a a a a a t c
7441  a a a g t a a c a t   a t t t g a a c c c   a g a a t a g a a g   g a
a t c t a g g t   g t t g a a c c t g   t t c a t t t a t g
7501  g a a t g a t g g c   t a g g a a a g t t   t t a a t t t a g a   g a
a t g a t c t c   a a a t t t t c t g c   g g a t t a t t t t
7561  t a a a a g c a g g   t g g t g c g a t g   g a a g a c c t g c   t a
t c a a a t t t   a c t g c t t a t t   t t c t t t g t g c
7621  a a g c a g a a g t   t a t a a t t t t t   c a g g t c a t t t   c c
t t t t a a a a   t c a a a a a t a t   t a c a t c c t g a
7681  a a t t g c c t g g   g t c t c a t g a a   t a a t g c a t t a   t a
t a c a c a t g   a t a a t a g a t a   a t t a g a t g g a
7741  c a a g c c a a a a   g a a a c a t g a a   a g g a a g c a g g   t a
g c c c a a g g   a t t g c a g a a g   g t g t g t g g g c
7801  a t t t t g a c a t   c c a g g a a a t g   c t a t a g a t c t   g t
c c t t a a c t   a a c t c a g c c t   g g t g g a g a t a
7861  a t t a a g a a a a   a a a a t g t g g g   t g t a g a a a g a   c t
g c a a g c c a   t t c c c t g g g a   t t g g c t a g a t
7921  t g c t g c a g t a   g t t c a a a a a c   a a t t g g c a c a   g c
c a c c c a c a   c t a g a c a t g a   t t g c c c t t t g
7981  a t g a g g c a g c   t a t t g a c t t t   t a t a a a g a t g   t c
a t a t t t a a   a a t a a c t t c t   g a t g c a c t a g
8041  g c a t a a c a g a   c a t c a t t c t t   g a a t t c t a t t   t t
a g a c a a a t   g g c a a a a t g t   a t t a c a a a g t
8101  a t t a a t t t a a   a a a t a a a a a a   t c t t t a a a g t   c t
a g t g t c t a   a a a a c c a g c a   g t t t a g t a a c
8161  a t g c a a c c t c   t g g a t t t a a g   a a t t c a g c c t   g a
a g c t g g g a   g a a a g c t g t a   g c t t g t a t a g
8221  g a c a t t t t t g a   t c c a c t c t g g   g c a t t t t c c c a   g a
c c a c t a c a   g g a a g t a a a a   t g t a c t t t g t
8281  c a a a g t t t t t   a a c c t t t g a g   t g a a t g t t a a   a t
c c a c t c c a   a a a t c t t c g c   a a c c t g g g a a
8341  a g g t g a t c c a   a c a a t t t t c c   t a a a t a g c g g   c a
g a a a a t g c   t c t g a g a t c t   t t g t t c c c a g
8401  a g t g a a t g t t   a t a a t g t t a t   g c t a t c t a g a   a a
t t t c c t t g   t a g c a c c a t g   c t c a t c a g t a
8461  c c a a a a g g a g   t t a g a a t t g a   t t c c t c c c g c   t t
c a a g g a a a   t a t a t c a a c c   a c c t c c t g t c
8521  t c t a a g t a a c   a a g g t t a c t g   t g g g g a a a a a   a t
a c a c a a a t   t a g g t g a t t g   c a g a a a g g t g
8581  t c a c a a a c a t   c c a a a g c c t t   t g g g a t a g g g   c a
t t g c a g t g   t g a g t g a a t a   g a g a a a a g a a
8641  a g a g a a t g t g   g g a a a a a a t t   g a g a a a t a a a   a a
g g g a a g t c   a c a g t g g a g t   t c t a a t t a t a
8701  c a g g g g c t c t   t g a a t t g a c t   g t t c t c t a c c   t t
c c a t g c t c   a t t g t t g t t c   t g g c t a c t t t
8761  a g t a g g a a a c   a a t g a t t t c t   t c t g c t t t c a   c c
t t c c t c c t   c c g c t a a g g a   c t t c t t a c t t
8821  g c c a a t a a c t   t c c a t a a t c a   a t g t t t a a g a   a t
t g c t c t g a   t g c c c a g t g t   g g t g g c t a a c

```

10

20

30

40

50

8881 g c c t g t a a t c c c a a c a c t t t g g g a g g c c g a g g
 t g a g t g g a t c a c t t g a g g t c a g g a g t t c
 8941 c a g a c c a g c c t g g c c a a c a t g g c a a a a c c c t g
 t c t c t a c t a a a a a t a c a a a a a a t t a g t g
 9001 g t t c a t g c c t g t a a t c t c a g c t a c t t g g g a g g
 c t g a g g t a g g a g a c t a a c t t g a a c c a t g
 9061 g a g a c a g a g g c t g t a g t a a g c c g a g a t c a t g c
 c a t t g c a c t c c a g c c t g g c a a a a a a a a a
 9121 a a a a a a a a a a a g a a a g a a a g a a a g a a t t
 g c t c a c t g t a a t g a c t t t c a t g c c a t g g
 9181 a c t c a a c t c t c t t g g c a g t c t g g t a a a g c t t a
 t g t a a a c c c t t c t c a t a a a a a t g t c t a a
 9241 a t g g g g c c a g g c g c g a c g g c t c a c a c c t g t a a
 t c t c a g c a c t t t g g g a g g c c a a g g c g g g
 9301 t g g a t c a c t t g a g g t c a g g a g t t c c a g a c c a g
 c c t g g c c a a c a t g g c a a a a c c c t g t c t t
 9361 t a c c a a a a a a a a a a a a a t t a g c t g g g c g t g g t g
 g c a t g t a c c t t t a a t c c c a g c t a c t t g g
 9421 a a g g c t g a g g c a c g a g a a t c a c t t g a a t c t g g
 g a g g t g g a g g t t g c a g t g a g c c g a g a t t
 9481 a g c c a c t g c a c t c c a g c c t g g a t g a c a c a g t g
 a g a c t t t g t c t c a a a a a a a a a a a a a a t
 9541 t c t a a g t g a a t g a a a t a a a t g t a t a a g a t t a c
 a a a g g a a g c c a g t g g c a t t g a t g t a c a g
 9601 t t a t a a a a a c a t t t a a a a t a a t a t a t t g t g t g
 a t a t a g t a a t a t a t a t g c t t t t t a a t a c
 9661 a t t a a a t a a g a t c t a a c a g c a a g g t a a a t a t t
 a t a a t t t t g a a a t a a t g a t a a g t a t c a a
 9721 t g t a t t t t t g a a a t a t c t a t a a a a c t g a c g t g a
 t a t g a a g g t g t c t g t g a t g t a t a c t g g t
 9781 g a g a a a g c a t g c a a g t a c t a c t g t g t a a c a t t
 t c c c a c a c a t a t t t a a c a a c a g a a c a c t
 9841 t g a g a a g c a c t t a t t a a c a c a g c a t a g a t t c a
 g a a a t a t t a a t t t a g t a a a t g t c a a c a t
 9901 t a g c c a t t g t t g t t t c c t t c c t g g c a a a a g g a
 a a t c a g c a t t g g g a g a a a a c t t t t a a a a
 9961 t t c a c a t t t g c c a t t a g a c a a g c t g t c a a g t g
 g g g a a a g g a c c a a a t a c t g a g a a g g c c a
 10021 g g g t a t g g t a a g c a t g t t t c t a t t g a c t g a g
 c t t g c t a t t a c t c t a a c g t t t a t c t t t a g
 10081 c a t c a c c a g c a c a a c c c c a t t a c c c t a g c a a
 t c c a t c a c t c c a t t g a a a a g a t a a a a a g
 10141 t t c a g a t t c t g g t c a t t a a c t c a g c a t t g c t
 t a a g a t a c c t g t t c t g a c c t c a c t a a c c c
 10201 a a g a g a t t a c t g a a a c t c t t c c t g t t t g t c a
 t t a c t a c a c c a t g g g a a a t t a t a a t g a t g
 10261 t g g g a t g a c a t t t a c t c t g c a t t c a t c c a g t
 g c t g t t a t t t g t t t t g t a t t t g g c a t a t a
 10321 t t a c t t a a c t c t t a a a g t a a c t c t c a g a g a t
 a g a t t a a g a a a a c t a g a g c t c a g a g a a t t

10

20

30

40

50

```

10381  taagtaacttt gcccaaaacta acacagaaaaa t
ctgaagtgg agaagctaaa cttcaaaccc
10441  aaagttttctt gggttccaaag tccattatga a
gttggtgccct ccccatctta tagctaacca c
10501  ccagattttaa tctggggtctc ccatattatcag a
tggttttaca tacacattttt cttacaagat
10561  cttgaccaca actcttttgag atgggccatga g
tctcacaaat tcattttccag gagtgctact
10621  ttagaatcat tttgatctttt gctaaccgat g
agagattttt caaataagctta attgtcacct
10681  acccttttttg aagcccgagt ttcataaatca t
aaaaatggaa acagtaattac aatgtttttgt
10741  taggatcata tacatttaata ataaaaatcta a
ctttgttga gctcacctatg gtgagcattc
10801  tgcattttccct tagttcatctg aatccctcaca a
caatcttttc taggcctaaga cgattattttt
10861  tcttttttaaag ataagggaac tgaggcatca g
taatttaatt aactatctta aattagcaga
10921  gccaaataagt ggcaaaagctg gggttcaaaacc t
aggtctgttc taatgtc meta gccctttttttt
10981  taatcactaa tctgcaaatc actattcaat c
ttagcttttt attattataa ttatcatcac
11041  acttaaaaaca ctatcaagat acagaaatgat c
cagacataaa gtatatagtc actgaagaga
11101  ttagaatctg aaactttttca cctgcatgtt c
ttcccttcca ctttagtatta ttaacccaat
11161  ggatgatgtc tgactcccttt cttaaacttgt t
tagggcagt tccaagttag ttgacttctg
11221  agagtttatgt agtaagaaat gttataaatt g
tttggaatta ggatttagta tgttttagaag
11281  ctattttcata agttttgacct tgcgaaactgt t
actggctat aatactgcag atgctgtgat
11341  gaggaacacc ctctccaaag acacacagtg g
atgacaaac ctccaaagct aacatgttgt
11401  ttacagatat ggagaaagaa aggatggaca a
gcacagtcct aaaaacgtaat tacaaaggctt
11461  atagtccctg ttggggacta gaatgttttat t
ggcttttccct tgttgcaattc aatgctcttc
11521  ctccaaagga tccactccaa acttggaact t
tcctgaaaa tagcatctca tttgggagca
11581  tgccagggaat tgggtgtctgg gtccttttgtg t
cttttgcaacc aactcagaac tctggatact
11641  agctcttagaa actaagctgg gatataattct g
ggtaaggga gtagcatatc tacttgggca
11701  tcttccctgat acattttattt catccatctt c
ctccctagag agcacctcct agaaaagatgt
11761  ggtttttaaat gaggggattgg atgcatactg g
tatgtcttta gcacacaaagt cagtggtctt
11821  tgcaagagctg ccaaaaggcat ataagtaatc a
aagatgcgg aagtc tatga agagacttca

```

10

20

30

40

50

11881 t c c c a c c t c c a c t c t g a t t t a t t c a g g g a a g
 g a c c c c a t g a a c a c a t a a t g g a t t t g a t a
 11941 c g t c c c a g a g c t c t g a a a g c a g c c t a g c a a a
 a a a g g a t a a t c t t g a a g g a c a t t t t g a t g
 12001 t a t g a a a a a g t c c a c c t a a a g c t t t g t c a g a
 g a t a a c t a a g t a a t a t g a t g g c t g g t a g a
 12061 c t g t a a g t c c t t a c c t t g g c t c a g g a a c t g t
 a t a t c a t t t g g t a a a c t a a a c t t g t c g t t
 12121 c a a a t t t t a g a t a g a a a a a g t a c c t t a c a a a t
 g a t c t a g t t c a c t g a t t c c c t t c a t g c a t
 12181 t g a a a t c a c c t a a a t c a t c t c t t c t t t c t g a
 g a t a a g g t c t g a a t g t g t t g c c a g c t t t a
 12241 g c a a a c t c a g t t t g t a g c c c a c t g a c c t c a t
 t t g a t t g a t t g g g c a a c t g a g g t g c a c a g
 12301 t g g t a g a t c t c t c a a t t t a t t c a a t a a a c a a
 t t a t a t g g c c c t t a c g a t a t c t a t c t g a a
 12361 c a a t c t t g g g c t a g t g a a g t t g c t t g c c c a g
 g t t a c a t g g c c a g a a a c t g a c a g t t t t a a
 12421 a t t a g g a c c a a a g t t c t t t t g a c t a c t a t c t
 g g g c c t t a a a a t a a t a t c a t a t g a c a a a g
 12481 a t a t t t c t t c t g t t t c c t a a t a g t c a c a t c a
 a a a g g a a a c a a t g g a c a g t t t g t g c a a g a
 12541 t t t t a g t t a c t t t a a t g t t c a a a a t a a a a t t
 a a a a a c a g a t t a t t a c t a a a a c a t a a g c a
 12601 t a a c a a c a c t t t a a a t a g c a t t c t a a t c a g a t
 a t t a t t a a t t t c a a a a t g g t a g g a c a a a a
 12661 c t a a t t a t a c t t t a t a c t t c t t a a a t a t c c t
 a t a g t t a c t t t a t g a c t a t t g a g a c a c t a
 12721 g c t a a a a c t t g a a a c t t c a a g t t t t c a t t g a
 t t c c t a t a t t a t t a c t t a t t t c a g a g t t a
 12781 c t t c a t t t g g t t c t t t t a t c t g a g a t t g g a c
 a a c a g c t t t a t t t g a t t t t c a g c g a c a a a
 12841 a t t c t t t t t c a c t c c t g a t c c t c c a c c c c a a g
 a a a a c a a c a g c t a c t a a t a t a t t t t c c c t
 12901 a a a g t g a t c a a g a a a t a a a a g a g g a a t t c t a
 g c c a g g c g c g g t g g c t c a t g c c t g t a a t c
 12961 c c a g c t c t t t g g g a g g c t g a g g c g g g t g g a t
 c a c c t g a g g t c a g g a g t t c g a g a c c a g c c
 13021 t g g c c a a c a t g g t g a a a c t c c g t c t c t a c t a
 a a a c t t a a a a a a t g a g c c a a g t g t g g t g g
 13081 c g c a t g c c t g t a a t c c c a g c t a c t t g g g a g g
 c t g a g g c a g g a g a a t t g c t t g a a c c c a g g
 13141 a g g c a g a g g t t g c a g t g a g c c a a g a t t g c g c
 c a t t g c a c t c c a g t c t g g g t g a c a g a g t g
 13201 a g a c t c t g t a t c a a a a a a a a a a a a a a a a
 a a g a g g a a t t c t a a a a t t a a t t a t a t c t a
 13261 t t a a t a t c c c t a c t c t t a a a a c g t t a g a a a a
 t g t t t g c t c a t t t a a a a t t t t t a t t t t t a
 13321 a a a c c a c c t t a t a t t c c a a c t a a a t a c t c t t
 t g g a g c a a t t t c t t t g t t c c t c a t a t a a t

10

20

30

40

50

```

13381  a t c c a t a c a t   a t a a t t c t g c   t t t t g t g a t t   a
a c t t t t a t t   a c t a c t c t t c   t a a a a t t g t g
13441  c t c t t a t a a a   c a t c a g t t a a   t t a a g a g t a a   a
t c t g a t g t t   t t a t a a a t t c   t t t c t a g a a a
13501  c a g a g a g c a a   a a t c a t a t a a   a t a a c a a t a t   g
a a t t t c c a a   a a g t a c a a t a   a t a a a a a a a a
13561  a t t a g a a a a a   a a t t a a t c t a   g g a a a t a g t c   a
a g a a t a t g t   c a a a c t t g t a   c a t a c t t t t g
13621  a g a t a a a t t g   g c a t c a t g t a   g a t t a g c a t g   a
t t c t t c t t t   a t g g a a t t c a   a c t t a t t t t t
13681  a c t c a c t t t g   c t c t a a t t a g   t t t t t g t g t g   c
g g a c a a g a t   g g a a g g t a a t   g g a a a t t t g g
13741  c t t g c a a a g t   a g t t c t a a c a   t g a t c t a c a t   c
c a c a a t c t g   g t t a t a a t g c   t a t a a g a a t a
13801  t t a t g t g g g a   a t a g t a g t t c   a a a t c a g t a t   t
t a g t a t g a a   c a t a a a g g g a   c a a a c a a t g c
13861  a a a g c t a a c t   t a a g t t g t t t   a c a c t t g g a a   c
t t a t t t a a a   t t a a a a a g g c   c a g t g g a t g g
13921  t c a t a t g t t t   g g c t c a t t c t   t c t c a a g g c c   t
t c a g g a a a a   c a t g c c t a t g   a a a t a a a a g a
13981  t c c t c a a t a t   t a a a c a t t t t   a c t g c a t t t g   g
g g g a c a c a t   g a a a t c t g g t   a a t a a a g g a a
14041  g t g t t g g t c t   t c a t t t t t c t   a a t t c a g c a t   g
g a a a c t a t c   t t g a g g a a a a   c t g a c t a t g g
14101  t c t t a g t t t g   t g t c t c a g a a   a t a t a t t t a g   t
c t g a a t c a t   g g c g t c g a c a   t c t g a c t t c c
14161  a a a a t t g g a t   a t c t a g c c g t   a t a g t a c c t c   a
c c t c c c a c a   c a c a c c a c c c   c c c a t t c c c a
14221  g g t c a t g a c t   a c t g t c c a a g   c a g c a a a a a a   a
g a a g t a a t t   t c c c a g a g t a   c a t a c a t g g c
14281  a g t g a c a a c c   a a c c a a a c a a   a a a a c a a t t a   t
a g g g g c t g g   a a t t t a a a t t   a a t g g c t g t a
14341  c t c t c a c c a a   t t c a t t c c c c   a t t c c a c c c c   a
t c t c t c t g t   c t t c a a c t t t t   t a t g a a a c a t
14401  t a t a t t t g t c   c t a t t c t t c t   g t a t c a g c a t   c
a g c c t t t c c   t a t a t c c a a c   t a g a c t t a t a
14461  a c t t c t t g g t   g c c t c t c a c t   g g c t g a c t a a   g
g t t t c a g a a   g t a c c t a c t t   a c a g c a a a c a
14521  c t t g c a g c a g   t c t c t t t t t g   g t t a c a a a g t   c
c c t g g a c a a   t t t c t c a a g g   c g a t a t t a t g
14581  a a g a g g a a g t   a a a c a t t c t c   c t c t g c t a c c   c
c a t t t c t t t   t t a g a g t g c t   a a c t t t a t t c
14641  t a t a t c t g g t   t t a a t g t c t t   c t t a g g c c a a   t
t g g a c t g a t   t t t a c a g a c a   c c a t a g a a t a
14701  t c t c c t g a g t   a a t g g g a a c a   a t a t t t c t g c   t
g a t c c c a t g   a t t t g g t c t c   a t t g g g t t g t
14761  t a g g c c a t a a   t g g a g a c a t a   c t t g a t g a a t   t
t a t g a a g a c   t t g a t t c t a g   g t a t c a t g t a
14821  g g t t a g c a t a   a t t c t c t t t t   a c t g a a t t c a   a
c t t a g t t t t   a t t c a c t t t a   t t c t a a c t g g

```

10

20

30

40

50

```

14881  a t t t t g t g t g   c a g a c c a a a t   g a a a a g a a a t   g
g t t c a a t t t   a g g t g a a a g g   t a a a g c t t c a
14941  a a a g t a g t g t   a g t a t t t c a t   a g a c c t t a c c   t
t t g a g a g a a   a t t a t a t c a g   t a t a t a a t a a
15001  g c a c c t g a g a   a t a t g a a a g c   a c a a a t c c a a   t
t t a a a t g t g   a a a g g t c t a c   a a c t t g g g a t
15061  t t t a a a t g g a   g t a c a g a a a a   g c c a c t g t t t   c
t t a a a c a a t   t t t g t t g a g g   g g g a a a a c a g
15121  t g a a a g c t a a   a t g t t c t a t t   c a a g a g t t g t   t
t c t t t t g a a   a a t a a t g c t t   c a t t t a a a a g
15181  c t a a g g a c a g   a a g a c g t a g c   t t t g t t a t g a   a
g g c t c a t c t   t t t t a t t a a a   c a a c c a c t a c
15241  t t t g t c t c c a   a g t t g c a a a g   g g a a g a t t t g   t
c a a t c t g a t   t g a a t c t t c c   c t t t a g t t t t
15301  t c c c a a c a g c   t g t g t c c a g a   t a a t t c a t g a   c
t c c t g t g t t   t c c t g a g c c c   t g g a t a a t t t
15361  c a c a c a c a t g   t c t g g t t t g g   g g c t c c a c a t   t
t t c a g a a a a   a t a t a g a a a t   c t t g g a g g a g
15421  g t c c a g g g t a   g a c c a a g g g a   a a t g a t t a a t   g
g g t t g a a a g   t t g g a g t t t a   t g a a g a a a g g
15481  t t g t g a g a t c   t g a t c t t t t g   c t a c g a g a a a   a
g t c t g a g t g   g t g a c t t a a t   a a c a t a a g g a
15541  g g t t a g t a a g   c a g c t g t t c t   c c a t c t t c a c   t
a a g g t t g a a   t g a a a t g a a a   t a a g a t a t a a
15601  a t t g c a a c a g   g a a c a a a a a t   g c a t t a c a a g   t
g a g g a c t t c   c a a g c a c c a g   c a t t g c t g g a
15661  t t c t a g a t a g   c t c c c c a a a a   g a a g g a t g t g   t
a g t c t a c t t   c c c t g g t c t g   c a a t g a c a g g
15721  c c t a t a a a t a   g t g a g a a a g a   t g a g a t a a t c   t
c t t a a g a t c   c c t t c t g g a c   c t a t c t t t t a
15781  t a g g t c t a t c   t a t c a t a t t t   a g a a a a a t t a   t
t t g c c t c a a   a c a a a a a t t a   t c t g a t t t c c
15841  t c c c t c t c a c   c c t a t c c a c t   c c t t c t c t t t   t
g t c t a c c t t   t t g t a a a a c a   c t g c t a a c c g
15901  a a a t a a c t g g   g g a c t g a t t a   a c c g t g g t g g   g
c c c t c c c c c   g c c t c t a a g t   g c c a c t c c a g
15961  c t t t g g g a g c   a a g t t t c t t g   t c c a t c a c t a   c
c a c c c c c t g   g c c a c t a g g g   g c a t g t t t a c
16021  c a t c a t c t t t   c t a c a c a c c a   a a c c t a c g g c   a
a g g g a a a a t   a a a a c a a a a c   a a a a c t t c c t
16081  a g a c t t a a c a   a a t t t g c a a g   t g t c a c c a t g   g
a t t a a a a t a   c a a c t c t t a t   g t c c t a g a a t
16141  a t g a g c a t g t   a a a g g g c t a a   a a t g t a t t t t   a
t g c a t c t g c   c t g t a t c a g c   c c a t a g a a t a
16201  g c c t c c t g a c   a g a t a g t a g a   t a c t c a g c a a   t
c t t t c a t c a   a c t g a a t g a c   t g t a a c t a t g
16261  a a g t g a a a g g   c a a c t a a a g t   t g a g a a a g t c   a
g g a g t t t c g   g a t g t t t c c a   a a t g a t t c t g
16321  t a t g c c a g a c   t a a t c t a a a g   c c t a a c c c a t   t
c t t c a c a a c   c a t g c a c t a t   t a a g g a t t t c

```

10

20

30

40

50

```

16381  attctcacca tgcctgtgct atctggagg t a
gaaagaggg ccagttgcac atcctgtctca
16441  agtccttggt caaaaagacc actaaagagt g
ctttgtaga ttcatgtatc agaattcacat
16501  gaaagtaggc caaatcttta gtgtgtgttt t
taaaataag acttttaggaa gtctcacttat
16561  tttttttctaa attatttttg cataattcttc t
ttttcatatt ttttcatgaa gaattttaaaa
16621  ttttggtgtgta gaaaaatctct cactccaaac a
tcacacagc ctaaatagggt gagtctcaaa
16681  aataagctaa tgttcatctt tcatctgatt c
aatgtcctg aaaccctttg gttttaaaattt
16741  gttaaattctt ctcatggctt ttctccctagc a
aaaccacact aataccacag ctattttaata
16801  ctgtcagctc taaccttatg cccacaaatctc a
catcccttt tgaccacgct tatagaaacta
16861  ttacaacaag taaaaccacaa tttattcttca t
tattaatttt ttaaatgttc tcagcaca aaa
16921  tctggtaact tggaggggcta caagttagata t
ttctcatat gtttgggggt ttagtctcaa
16981  cagttttctta atggttttcta tggcgttttt c
ttgatccaa ctaaatatta ttcccagatg
17041  ggatcagctt ttgaccctct tgttctactc t
cctagtctt ggcccttctta aaagtttctt
17101  gctgtggttc ctttcttttg tctgccaacta a
tggctatgc ctggttacat aactcctgta
17161  acagggtgttg accaaatttga acacattttg g
tatgggtatt gagctattct tatgggttcat
17221  aaaaagctta gtgagaaacgt aacatctcat g
aataggga aattacttctc ccttaagggtt
17281  tttctcagga caggcctcat acaagaattt c
aaggattgc gagtgaata gtttaacatt
17341  ggaccaggcc tttcaaatata tccaggatga g
tttgaaaaac acctgtgccca ctctgctcaa
17401  cagcagagtt ttctgttttac taagtatttt c
cctatgcta attacgggaaa gtttcaaacag
17461  ttttttttagg ccaacttatt tgatgctaga c
tagacaaact tatttttttt ttcttgcaag
17521  gaatactgaa ggtaggagta actagggaagc t
taaaataaac ataaatatata aatgcttata
17581  gtgatataga aaaaacatgt caatgtcaag
17641  cctactacct ctgttctcac ttgagtaatg a
ggattagt ttatatttccc gacaagaata
17701  gatgggaatt caaatttctt cctgaccttt g
ttccccctg gaacattggg ttaggatcat
17761  attagaaacat aaccacaaaag aataaagat t
cagacgaat tcacaaatttaa ttttttaagcc
17821  ccacaaaagt gaaaataggta gcatattttt t
tcaagctgt gaaactttcc ctcattttag

```

10

20

30

40

50

17881 t a a t a g a g a a a a t g t t c a g a t t a t a a a c t t g
 g a a a c t t t g c t c c t a a c a t a t c a a t t a t g
 17941 c c a g a g g c c a a t t t t t a a g a a g a a g a a a t
 g c a t g c t c t a t a t t c t c a g c a t c a t c c t t
 18001 g c c c a c a a t a g g g a a a t a a t t t t g t a a a a t g
 t t t g a t t t t a g a c c t c c a a a a t t a t c t c t
 18061 a t a t g c t a c c t g a a t t a a g c a a a t a a a a a t
 a a t a t t t a g a a t t c c a t g c a a g g c a c t g g
 18121 t a c a a t t t t t g t t t a t c t t g g c t t c a t t g t t t
 t t g a a t g t a a g a t g t a c t t t t t a a g g c a a a
 18181 t a a g t a c a t g t t t t a a g c t g g t c g c a t a c a g
 t a t t g g c a a t g c t a t a a t c a c a a a t c a g a
 18241 a a g t t t g g a a a t g c t t a c a a g t g t t a a g a g g
 t g t g a t t c a t c a t g g t t a t c t g a a t t g g c
 18301 a t c t g a t c t t c t t t t c t t t c t a a a t a t c c c t
 g a c a t t t t c t g a c t c c t c t g t c t t t t c c t c
 18361 a g t a a a a c t g c a c c a c a c a c t g g a a a g c g a a
 g a t a c a c a c a t t t t a t t t a t a t a a t g t c a a
 18421 g g g a g a g t a g g a a t a a g a a g a t t g g c c a t a g
 a c c c a c c c a a t c a g a g t c t g g g a a a t g a g
 18481 a a c a c t t t t t t c c t t c a g c a g a a a t g c t g a c g
 t g c c a a t g t g a a t t t a g c a g a a a a a a g a t
 18541 t t g c c a t a a c t t c t a a g t g a g c a g c c t t c a g
 a a t g c t a g c t t a g a t t c c t g g c a t t a a c t
 18601 t g c c a g g t a t t t t t t c a g g a a g g a a a t a a a t
 t a c a a t t g a g c t t a a a a a c c t g a g g g t a g
 18661 a a c t c a t t t t t c a a g c a a a t g t g a a g c a t c a g
 t t t g a a g t t a a c a a a g t t a a a g t t t g g a g
 18721 t a g g g t t c c t c c a g t c c t t t a t a a t g t a g t a
 c a a g t a t t t t t t t t a a a t g t a t a a c a c t a
 18781 g c c t t t t a a a t t g t a t t g t g c t a c t a a a a g a
 a a t t g t g c c t g c a t t c a t c t t a c a a c c t g
 18841 g g a a c c a a c g c a g a g g g t c t g t g g g g t a g c g
 g t a t c c a g c t t c a t g c c c t c t g t c c t t t a
 18901 t t g c t t t c t g g t t a g c c t g c g t a t t t c a c a t
 a c a t t a a a t a t t c c a c a a t a a a c t c t g c c
 18961 a t c t g t g c t g t a g g g t a g t t t g t a t t g g t c a
 t g t g c t c t g t c a a g t t g a c a g a g g t g c a a
 19021 a g c t a a a t g t g t g a c a c t c g a a g a a t a t g c a
 t a t a t t t g a a t a a t t t g a c t a t t t a g t c c
 19081 a a c a a t t t t g c a a a g g c g c t c t g a a t g a t c a c
 a c a t t c t g a t a a c a c t t c c a a g g a a c a g a
 19141 t a g c t t c a c t t a g g g g g t g g g g g a g a t g g a a
 g c a g g g t t a t t t c t a g c a g g a a t t c t t g a
 19201 g t t c a c t g a a g t c t t g t c c c t g g t a c t t c a c
 t g t g t g a a c g t g g g t a a a t t a t t t c c t g g
 19261 c a g a g g a t c g g a t t c t t c t t t t a t a a a a c g g
 g t a a a t a a t t t c t g t c a c t a g t c t t t a g a
 19321 a g t t c t a a a a t a g c t a a t g t t a g t g a a t t c a
 t t t t g c t a a c t g t a a a c c c t t a g g t a a a t

10

20

30

40

50

19381 t g a a c t g a g t a t g t a a t a a t a t t a t a t t c
 a g t t c a a c a g c a c a t t c t t g g t a a c c a c a
 19441 a g a g g g t c c a g g a a a g g a a a c t g t t t a t a a a
 t c t t t c c c t t t a g c a a a a t t a a t g t t g g a
 19501 g t c t t t a g g g a a a t t c t t a c a g c a a t a g t c t
 t c g c a a t t a t t a g g t c a a a c c c c t t t g a g
 19561 a t t a c a g a a a a a c g c a c a c a c a c a g a a a g c t
 g c c t g c a g a a t t t g g g t g t g g g c t t g g t g
 19621 g g a g a t t c c t c t g a t a c c c a g t g t t g t a c c c
 c c a a g a g a g t g t t t c t c a a a g t g t g a c t t
 19681 c a g a t t g t c t g c a t t c g a a t t g c t t g t g g t a
 t t t a t t a a a a t t a t a a a c t c c t g g g c c c t g
 19741 c c c c a c c c c t a c t a a a t c a c a a t t t c a g g a g
 g a g g g a c c t t c a t t t t t a a c a c t c a c c c a g
 19801 g t g a t t t t t a t g c t c c g a g g a g g t c c a g g g a
 c t c c a a g t t a a g t a c g g t a c t g c t g t c t t
 19861 a t t c t t t a t t c t a a a t t t t a a g g t c t g c a c a
 a a t t g g t t g a a c t a a t g a g a a g a a a t t c
 19921 a g c t t t a a a g c a g a a a c a c a g g t a g a c g g t t
 g a c a g a g t t c a t c a a a t g g a t a a t t g a a a
 19981 a t g t c c t c t g g a c c c t a g c c a t a t a a g t t c t
 c t t c a a g g g t c t t g g c t a c a g g c a a a t g a
 20041 g a a c c c g a a a g g c t a t t t g c t c t t t t g c t g c
 g g g c a g t g g t g g g g g t g g a g g g c g g g g g a
 20101 g g a t t a a c t g a g c c a g t t c t g c c c c c a c c c t
 c g a a t c a c c t a c c c c c a c t c t g g t t a a a g
 20161 c a g a a g a c t t t t t a t t t a t c t t g g c t g c c c t
 g g t t c g t t a t t a a a a g g g t t a g c t t a t a c
 20221 g t g t g t t t g c t g g g g c t g g a a g t g a a a a c a t
 c t g c a a a a g c a t g c a a t g c c c t g g a a c g g
 20281 a a c t c t t c t a a t a a a a g a t g t a t c a t t t t a a
 a t g c g c t g a a t t t t g a t t c t g g t a a t t c g
 20341 t g c a c t a g a g t g t c t a t t t c g a g g c a g c g g a
 g g t a t c a t a t g a c a g c g c a c g t c a a g g c a
 20401 c c g t g g a g c c c t c t c g t g g a c t c c c a c c c a c
 t t t c c c a t t c a c c g c g g a g a g g g c t g c t c
 20461 t c g c t g c c g c t c c c c c c g g c g a a c t a g c a t g
 a a a t c t c c c t g c c t c t g c c g a g a t c a a a t
 20521 g g a g c t t c t c g c t g a t g g g g t g c g a g t a t t a
 c c t c c g c c a t g c a a t t t c c a c t a t c a a t a
 20581 a t t t a a c t t c t t t g c t g c a g a a c a g a a g g a g
 t a c a t a c c g g g c a c c a a a g a c t c g c g c c c
 20641 c c t c c c c c c t t t a a t t a a g c g a a g g g a a c g t
 g a a a a a a t a a t a g a g t g t g g g a g t t t t g g
 20701 g g c c g a a g t c t t t c c c g g a g c a g c t g c c t t g
 a t g g t t a c t t t g a c a a g t a g t g a c t g a a a
 20761 a g g t g g g t t t g t t t t c t t t c t t t c t c t t t c c
 g t t t t t c t g t t t g g t c g g c t a g a a a g c g t
 20821 g t g g c t t t a g c g a g g t c t g t c a t t g c c t g g g
 c t t c c t g g c t g g a a c a a g t a a c t t g g t g t

10

20

30

40

50

20881 aacgttatctt gggggcggttc atcaataaaa a
atgctgttta ttatctttgat tgaatttccta
20941 ttaggcacaaac tctagagagg ttagtgccgcg a
actctgtttt aagccggcgt gttttaaggca
21001 gcagagtaaaa ccaatagccc ccatgtctctg t
gcgattttca ttgtgtgtgctc gcggttcgcaa
21061 gctccgtaggt gcagggaagggt gcggggaagggt g
tgtctgtggg cccggggaac gcacgccctc
21121 tcccagagaaa cttgggtgtc gggagtgggga g
gaaggggag agttgaaagc tagggggagcg
21181 agaccctcggg gcgtgcgatt ctcaactcgc t c
cctcccgcc ccagccgccca cagccgggggt
21241 ttcctgcagag ggcgcggggac gcgggggttcc c
cgggggctga ggctgggggct ggaaacacccc
21301 tcgaagccgc gggcggtcctg tccaaggcgc c
ccaggagggg cgcagggaactc gcaggggcgat
21361 gtcgcgggggc cctagggggag gagggtgagga c
aggcccccgg gggaagcgggg agttccggggc
21421 gccccctcgggt tccccgcgcg agggaaaaagac g
cggcggttcc ctttaagcgg ccgacctcga a
21481 cggggtatcgg tagcgcggggc gaggcggggag c
ggggggcggg gggggcggggg gggggggggcg
21541 gcgcccgtttg accaatcga gctcaaccga a
gagctaaat aatgtcttgac ccggggcgcaa
21601 ggcgccagccct ggagctccgg gtccccgacg c
tgccgcgcgc cgcgcgcccggg ccgaccccgcc
21661 cgctcgcctgt cccgcgcaccc ccgtagcggcc t
cggggctccc ggggccgggaca gaggagccag
21721 cccgggtgcgc cccctccaccc cctgtctcgggg g
ggcttttaat gagacaccca ccgctgtgt
21781 gggggccgggcg ggggaagcagca ccgcgacgggg g
accgggggct gggcgcttga gccagaaatcg
21841 gaaccacgat gtgacctccgc cggccgggggac c
cgtgaggttt tgtgttggaacc ccgagggtagg
21901 caagcgcctgg gaattgggggct tgggtgcaggga g
ctgcccgtc cgcggggaagag agtttgactgg
21961 gggaatcccc ccccccaaat tgtggggacga g
gccagctctc cttcttttccct ccccttcgggt
22021 agaagggaacg attttggaagtt actctttggggg a
gtttttctcc cccatcccac aacccagaaag
22081 gtcagccgggc accacccagggg aaaaaaggggac c
cgggggaagt cacgaagttag agggagggaag
22141 gccctggaggga gaccagagac tgcgtgatgg g
agcaaaagac ggcgacc ccgg ggatccccctc
22201 cagccctcccc ccagccaggg agtagtcgag a
gagacttag gggggccagag ctgtcgaagg
22261 tccctgactga gggggaagggtg ctgggggctag g
ctagggaatc cttccaggggg gtggggtgggtc
22321 cccgcgcgcga cttgcgggggg gagtgggagg g
aagcttgccg ccttcagcccc gcattccccctc

10

20

30

40

50

2 2 3 8 1 c c c g g a g c t g c a c a c g g c t a c c t g c t c c c c a
 g g a a t t g a g a c t g a a g t g g a c t t a c a a g t
 2 2 4 4 1 c c g a a g c c a a t g t a g c t t g g a a a a c t t g g g a
 g g c g g a a t t c c t a c c g c t g g g a a c t g a a a
 2 2 5 0 1 g g g t c t g c g a c a c t c t c g g g c a g g c c g a a c c
 c a c a t c t c t a c c c a t c c t g c g c c c c t c t t
 2 2 5 6 1 c t g a a g c g c c c t c c a g g g a a g t t a a g a g t t t
 t g a c t t t c g g g g a g t g g t t g g g a t g t a c g
 2 2 6 2 1 t g g g g g a t t c t t g a c t c g g g t t a g t c t c t g g
 g g a t g c a g a g c c g g g a a g a g g a a t g g g t g
 2 2 6 8 1 a g t g a g t t a c t c c t g g a a a g a a a t a g c t g a g
 g a t t g g g g g c t c t g t g c c t g a c g g g c a a g
 2 2 7 4 1 a a g a a g g g g a g a t t a c a g a c t a g g g g c a t c c
 c t a a g g a a g a a g c c t c g g g g c t g c g a g g g
 2 2 8 0 1 t g a a c t g g a g g a t g c a g t g t t t g t g t g t t g g
 g g g t a g a g c g g g g a t g a g g g a c c g g g g t g
 2 2 8 6 1 g a g g g g a g g c g a g g a g g a g g a g g g a c c c a g
 a g a a c g a a g c t a g g g a a g g t a g a g g g t g c
 2 2 9 2 1 c c t c t g c c g g c c a t g c t g c c a a g a g c a g c t a
 c t g g g g g c g g g a g g c t g g g g g t g g g g a a g
 2 2 9 8 1 t g g t a a a g g a a g g t t t t g c g g g a t c c c t t a g
 a g a g c t g g t a g g a g g g a c t t g t t g a a t g g
 2 3 0 4 1 t g c t g c t g a c t c c a g c t c g g t g g g g c g t g c g
 a c t c g t c g t c g g t g g a t t t t g a c t c c t c g
 2 3 1 0 1 t t c t t g t t t g g c t t c t a t g c a a g t t t t c c t c
 g c g c t g g g g g a g c t t t t g a t a a g c c t c g a t
 2 3 1 6 1 t g g c g g t g t g t t a g g g c t t c t t g g a t c t t a t
 t t t a g g g t c c t c t a g t t a t c c t g c a c t t a
 2 3 2 2 1 c t c c t t a a t g t c a g t a g c a a c c a a a g a a c a t
 t t t c c g a c a a g c a c g c a g g a a t g t t c t t g
 2 3 2 8 1 g c c a g a a g c a a a g a a a g g c a t a t t t c t g a g t
 g t t t a t t a a t c c t c c t a g t a a t c t t t t a a
 2 3 3 4 1 a g c a a a g t a a t a t g t a a t t g g g a a c g t t g a t
 t t t c t a a c t g c a t a t a a a a g g c g a c a t g a
 2 3 4 0 1 t a t t a a a t g a g a c c c c t c c c t a c t g a c t c a a
 t a t c c t g c a a a a t c t c t c t c t c c c c t t t a
 2 3 4 6 1 t t a t t a t g g a a a a a t c t a t t t t t a t a t g a g t
 t t g t t g t a a g g t c a a a a g c c a t t t t g g t c
 2 3 5 2 1 t t a c a a t t t g a t a t g t c t t t a c a t t t t a a c t
 t a t t g a g g c a t a a t t a c a g a t t t a a t t t g
 2 3 5 8 1 t a t g a a c g t g t g t g c c t t c a a t g c t t a t c t c
 a t g c a a c a t a a t t t t t a g g t t g g a g a t t t
 2 3 6 4 1 c t g a t g t t a t g g c a t g t a g c g t t t c a a g g c a
 t t a c a c a t a a t a g g t a a c a t a g c a t g t t g
 2 3 7 0 1 a a a t t a c a c c a c a a a g t t t t g a c c c t g g g a a
 c a g c a c c t t t t a a a a a c a a t c a c t a a a c t
 2 3 7 6 1 c c t g t t c c t g t t t t c t g a t t t t g c a a a t g c c
 t t g c t t a a g a c t t t t t t t t t t t t t t t t t t t t
 2 3 8 2 1 t t t t t t t t t t t t t g g g a a a t t t a c c t c t g g g t
 t a g c a g g a g a g g t a a a a a a a a g g a a a g a g

10

20

30

40

50

23881 acac ttgttg aaat gtaacc ata acc t t t a c
 tgg aat t t a aaac atgttg gtc acc att a
 23941 ctgg aat t c c aggg ccataa agtc g t t g t c t
 t t t t t t t c t t c t a c t t c a t t t t g t a a a a t
 24001 gtg ata a a t g t t g g t a a a t a t a g a c c a g t a g
 t a a g t a t t a t g a c a c t a a a a g c a t t a t g t
 24061 atgt ggaact at t t t t a a g t t a t t a c a g a a c a
 t t t t c t a t t t a t a a a t g a t a t a a g c a g a a
 24121 agaa atgatt t c c a g a t a a a c a a g g c t t a c g
 t a c a t g t t t t g a a g c a t t a g a a c a t t g c a
 24181 gacac t c t t a g a c a t c a c a t t t t t t a a a g c a
 a a a t a a c a g t a a t t t t t t c a c a t a c c t t t g
 24241 gagc c t t t c a t a g c c c a t t c a g a g c t g a g t t
 a g t a g c t g g a a g t t t c c t t t a t t t t a a g g
 24301 tgata t t t t t a a a a c c a t t t a a c a t g t a t a g t
 a g g t c a a c a t t g g t g c a t c c a g a a a a t g a
 24361 agca t t t t a g g a a a t c t g t t t c a g t g t c t t t t
 c a a t g t g t g t a a c t t t t a c t t g c a a a c c a
 24421 atgg a a c c a a g a a a g t c a t c a t t t g c c t a a a
 a t g c a g t c a t c a c c t c a a a t g a t t c a t t t
 24481 atac t a t g t g a g t t a a t t g c c t t c a t c t c a t
 t a a t g g c c a a g g a g g g a a g g g a g g t c c t g
 24541 gggt a t t t c t t g t t c a t t t t g a c t c a c c a g g
 a g g g a a a a t c c t g t a a a a a a a g a a a a t g c a
 24601 a a t t t c t a a a a t c c t g g c t c a a a g t c c g t g g
 g t t t c c t g t t t a a a a g g g g c g c c a t g a a a
 24661 atgt a a g c t a t t c c c t t t t t c c t g g a a t c t t
 t a a g a g t c c c a g c t t t t t c a a t a g t c a a a a
 24721 tgta g a t g a t t g a t a t c a t t t c t t a t a t g a a
 t a g c a c t g g t t t g t a g t t c a g c a c g c a c a
 24781 gtga g c t g g g c a c g c c c a c c t g a t a g t a t a g
 c a g a g a a c t t g t t t a c a t t c t t t t t a c a t
 24841 t c a t c t t c t a a a a c c t g g g g t g c t c t c t c t c
 t c t c t c t c t c t c t c t c t c t c t c t g t g t g t
 24901 gtgt g t g t g t g t g t g t g c g t g c a c g t g c g c g t g
 t g t g t a g a g g g g g a g a g a g a g a g a g a g a g
 24961 a a c t g t g a a c t g t g a a a t a t a a c a c a g c c a g
 c a g c t t t g g g t c t c a a a t c g t a g a c t t a c t
 25021 c t t a a g g a a a t t t a c a g a a t g g a a a g g t c a t
 g t t c a a g t a g t t t a t t a a c a t t t t g a g a t
 25081 g t a g g a a a t t a a t c c c g g a g t a c a g a a g a a c
 a a t t t c a g a c t t c c t g a a t a a a a a c a g a c
 25141 agca t a g a g a g t g g a t g a t a g c t a a a c t c t g
 a a t a t c t t t t g a g a a g a a a g g c a c t c c c a
 25201 t t t c a g g t g c c c a t a a t a t g g a t t t g a t t t t
 a g t g a t t a a a a c a t t a a t t t t c a a c t t g c
 25261 a t c t c c c t g t g t g g a a g a g t t c a a t t t g t g t
 g a g g g g t c t c g c c t a t c c a a c a a a a g t g a
 25321 a t a t g t c c c t t t t a t a g g g t a a t t g c t a a c t
 t g t c t c a a c t t g t t t t c a a a c a a t t g t t a

10

20

30

40

50

2 5 3 8 1 t a g a g c a c t c a g t t t c c a c t a a t t g c a a a a t
 t g t t g c t t a a t t g a a g g a c t c t c a g c c a t
 2 5 4 4 1 c t a g t g c a g c c a t t c a g c c a c t g g c a g g c t c
 t g t g a t c t c a a a c t g t g a a t t g c a t t t t a
 2 5 5 0 1 a a g a g g a a t c g a g g a g a g a a t t c t g t g g a a t
 t c t a g g t t t t a a g t g c t g g c t g t t g t t c a
 2 5 5 6 1 a t g g a a g a g g a a a t c a t t t g a a c a a g a a t c g
 c a t c a a g t t g t g t t g t g a t a a a t t t t c t t
 2 5 6 2 1 t a t t a g g a t g a a t a a c a t g c a c a g a t g a g c t
 t c a a a a g t g a a t g a g c a a a c t t a c t g g t t
 2 5 6 8 1 a c a c t c t g c a t c c a t t t a c t c t g t t t a g t a t
 g g a g t a a t g t t a g g c a a t a a a t g a t g c t g
 2 5 7 4 1 g c a a a t g a a a t c c g t a t g t t a t t t g c a t g t g
 g t a t t t a a a c c t a g g a a a c a t a g a g t g g c
 2 5 8 0 1 t t t g g t a t t t g t a g g c t t a g t c a t g t g t g t c
 c t a a a c g t c c t c t t a a a c t t c t a c t t a a g
 2 5 8 6 1 g c a t a g a a t t a t t t a a t c c t a a a t a a t t t t a
 t a c t t a a g t g c c t c a c t g g a t t t c c a g a a
 2 5 9 2 1 t a t t t a c a c t g t a a a g a t t t a g a a a g g t c a t
 g a a c c c a a t t a t t g a c t a t a t g g a a t c a t
 2 5 9 8 1 t a t t g a t g g c a g a t g c a a a a t g g a g c t c a c t
 a a t g t a c t g a c a t t g a a a a c c t t t t g c a g
 2 6 0 4 1 g g g a g a g g a g g g g g a g t g g t a a a t g t g t g t g
 t t c t t t a a g t g g a a c a g g a a g g t a t t c t c
 2 6 1 0 1 t t t t c t g t a g a a a a a t t t g a g t a t c t g g t c a
 g a t a a g t g t g g a a g c t t t c a t t t a a a t t a
 2 6 1 6 1 a g t a t t t a a g t t c a a g t a g a a g c t c t a g g g c
 a c t t a t c c t c t t g a t g a g a c a a a t c t t a t
 2 6 2 2 1 c a a a t a t a c t a g a t g c t a a g a a g t g g c t c a t
 t g c c c t g a t g t c t c a t t t a t a g a t t g a t g
 2 6 2 8 1 t t t g a g g a t g g g t t g c a t t a a g t g a g t t a g g
 g g g c t g a g t g t g g g a c a g g a g a a c g a t t g
 2 6 3 4 1 g a a g g a a g c a a a g t a a a t t t a c a a g c t t t a g
 t g a c a g c c a t a a t a a a g t a a a a g t t t a t t
 2 6 4 0 1 t c c a g a g a g c c t a g a g a g t a a g g a a c g t t a t
 a t a g t t t t c c c c a a a g g t t c a c t t g a a a g
 2 6 4 6 1 a a c t t t t c a t t g g t t g t c a t g g t a g t a a t g t
 c c t g a t t t t g a a a t c t c c c a g a a c c t a g t
 2 6 5 2 1 a g c t c t t a a a c a t g c t t t c a t c t t g g t t c c t
 t t g g t c t g a c g g a a a c t t t a t g a c g a c c c
 2 6 5 8 1 t c t g t g t t t t t g a c a t g c c t c t g c a t t t t t g
 g a g a g a g g a g g t c a g g c a a g g g a g g a t t t
 2 6 6 4 1 c t t a a a a c t a a g a c a g t a t a g t a a g g a a a c a
 t a a a a t t a t a t g a t a a a a a a t c a c t g a a c
 2 6 7 0 1 t t c a a a t t g a c t t a c t g a a a t a a a a c c t a g a
 a g g c a a c c t g t c g t t t a a t t a c a a c t a g c
 2 6 7 6 1 t t g t a t a a a a t t a a a a t t t a t a a a a t g g g a a
 t t c a a a g a a a a t a a a c g g g c a g t t c c a a g
 2 6 8 2 1 t a a t t t a a g c a a c t c a c c a a a a a t t g a a g t a
 a t a g t g c c a c c t a g a g a a c a a a a t c a c c a

10

20

30

40

50

26881 g c t t t a c t a g c c a a a t g g c t t a t t t c c a t a t
 g a a c c a t t t t t t c c a a c g c t a c a g t t a c t a
 26941 g g a t t t c c t t g t t a c c a t a t t c a g a t c t t g t
 g a g t g t g t a t g g g g g t g g g g g t t g c a t g t
 27001 g g a a t t a c a g a t g a a a t t t t a a a a c a a g c a g
 a t c c a c a a t t t g a t a t a t g c a c t a a a t c c
 27061 t t t t a a c g t t g t a a t g t a g c c a a a t g t a g a a
 t a g c a t g c c a g g a a t c a a c g g c t a g c a t c
 27121 c t t t t t a a c a t t t a t t a t t t t c a t g g a t a t g
 t a c c a a a c c g a a c c a t t g a g t a t a a a g g t
 27181 t c t g a t t t t a t t t a t t t g c t a c a g g c a a t t c
 a t t a t a c t t t c t g a g a t a c a a t a a c a c c a
 27241 a a t a a t t t g a g t a g a g a g a c c t t t a a g a a t g
 t t t t c g a t t t a t g a t c t a c c t t t a a c t t t
 27301 a a t g t a c t c a g a a g a t g t g a g a a t a a a a t a a
 a g t c a a a t a t a a g c a a g a t t t t a a a c a c a
 27361 c a c a c a a a a a a c a a a c a a a a c a a g a a a a a g g a
 a g a a a a t t a t a a g g a t t g c c t t a a c c t t a
 27421 g a a t a g a t g a a g g t a t a c a t c t g a g c c a g c a
 c c a a a a a a a a a a a a a a a a a g t t a t g g a
 27481 a c c a g g a a c c a a t a a t t a c a a a t t g a c t t a a
 a a t t c t t g g a t g a c a a a a a t c t a t a t t t a
 27541 g t t c a t t t t t g c a t g c g c c c a c a a c a g c a t c
 c a a a a c a g t t c t g g g g a g g c a c t t t g a t a
 27601 a a t g t t g c t g a a t g c a c t a a t a g a t t g a t t a
 a t g g c t g c t t c a g a t t a t c a c t a g t g a t g
 27661 t a g a c a g a a a c t t c a t g a a a a t g g t t t g t c t
 t g c t g g a a g a a a g g c a g a a a t t g g a g g a a
 27721 a a g g t t t a a t a a t a t t t t t c c c c a g t a c c t a
 t t a t a a a a g t c a t t t a g t t g g c t t a g t t c
 27781 t a t a a t t t c t t a t g t g t a a t t t g a t t c a c t t
 a t g a a a t t g t g a a t a t a t g a a a t g t t a a a
 27841 g t t g a t t t a g a c a g c a a c t a t a a g c t t g t g g
 a t t t t c t t t t a a a t g t c t t c a a a t t t t t a
 27901 a a t g c c a g t g g a g a t g c c a g c g a c t g t g c t t
 c a g g g a g t a g a a t a t a g t a t a t c t t a a a t
 27961 t t g t g c c a a t t t c t g g t a a g c a g a g a a a a a a
 t t g c a t g a t a a c c a a a g a a a g t c a t a t t g
 28021 t t t g t g c t t t g t g t t a t t c a t g g a a g c a a t c
 a g g t g c a g a a a a c t t t c t t t t t c a g a a a a
 28081 a a a a a a t t a c t a a a a t a a a g g t g c g t g t g t g
 t g t a t g c a c a t a t a t c t a a a g g g a g a g a g
 28141 g g a g a a g g a a a c t t a c t a a a t a a a a t t t t t g
 c c a c a t g g g a t t t a g t c t a a t c a g t c t t g
 28201 g t t t t g g a g t t g c t a t c a t c a g t a g t t c c a t
 t t t g t g a t t c t t t c t t t c t g c c t t c a t g t
 28261 g c c t t t g a a a a c t g a a a c t a t g c c c a a a t t a
 a a a c a a g t t t t t c t g t c t t t t c a c a t g t t
 28321 c a c t t a t t t c t t g a a t g t g t t t t t a a a c a c a
 g a c a a a c t t c t t t t a c a t c a t g t a g a a t c

10

20

30

40

50

28381 t g a a g g t c g a g a a a t t t g c a g t c a t t t t g c t
 g g a g a g a g a t g c t t g g c g g a g t c c c a g g c
 28441 c a c a t t c c t a g g c c a a a c t c t c g a a g g t a t t
 c c t c t t a t g c a a c a t t g g g a a a a t a c a t c
 28501 c a g c a c c g a c a t g t t g g c t g a t a a t g t g t c t
 g a a g g c a c a g a c g a t a t g c t t a t c a t a t g
 28561 a a a c a t a a a g c c a g c a g a t a t t g c a g a c a t t
 c t g t t g a a t g a t a g a a t c t g g a t c a t t t a
 28621 c a t t t a c t t a a a t g t a a a a t a c t a t g a t t a a
 g t a c a a a a a a a t c a a t t t a g g a g a g a a t a
 28681 g a g a g t t g c g g g c a c g g t t t t a g g g g g a t g a c
 t t a t c a g c a g a t t g t a g a a a g g a a g c t t g
 28741 a a t g t t t t a a a t t a a c t g c a a g t t c a g t a t a
 a g c c a g t g g t g t g a c a a g a g g c t g t t a t c
 28801 a t a g c t a c t g a a a t t t t g g g c t g c a c t g c t a
 g a a a t a t a a t a c t g a a a t g g a g a a g c t a a
 28861 t a a t t c t t c a c t t t t t a a a t a g a c t g t a t c t
 a g a a t a t t a t c a t c a g t t c a a g g a a a t g a
 28921 a a t a a g t t g t t t t a g g t a c a t c a t c g a t a a a
 t t a g t g t a c a t t c a a a t c a c t g t g a c c a g
 28981 g a t g c a t a g g g a a t t t g a a a g c a t t g c a t g t
 g a g c a a t g g t t g a g g g g a c t t g g a a t g c a
 29041 t g a c t t a g g g a c a a g a a a a c t t a g g c t g g a a
 t g g c a a g t g g t t t t t g a a t g t t g g g t t g a
 29101 g a a g a a t t c t a a a a c t g t g a a g g a t t a g t a a
 a a a t a a c a t t c a g a t t g c t a a t g c c t a c t
 29161 g t g g c t g g g a g a t t a g a g t g t c a a c a t g t g t
 g a t g t a t t t t t g a c a t c c t t a t t t t g a g g
 29221 a t g g g c t t c a a a g a t t t g a c g a a c t g t c a t a
 a g t g t a a t t t g t g t t g c t t c a g a c a g c a g
 29281 t t c t a g a a c c a a t g a t g t a a a t t t a g a t a c t
 c t a c a t g g t a g t t a g a a a a c t t t c c a t t a
 29341 a t t t a a t t t a g c a a a t a t t g a a t g c t c a c t g
 c a t a c a g a g c a c t t t t a t t a g a g g a a t a t a
 29401 t a a t a a a g a a a a a a g a g g t c t g g t g t g g t g g
 c t c a t g c c t g t a a t c c c a g c a c t c t g g g a
 29461 g g c t g a g g t g g g a g g a t c a c t t g a g c c c a g g
 a g a t c a t t a c g a g t c t g g a c a a c a t a g c a
 29521 a g a c c c c a t c t t t a c a a a a g a c a a a a a a a t
 t a t c c a a g c c t g g t g a c a g g c a c t t g t a g
 29581 t c c c a g c t a c t t g g g a g g c t g a g g c a g t a g g
 a t c g t t t g a g c c c a g g a g g t t g g g g c t g c
 29641 a g t g a g c c g t g a t t g t c c c a c t g c t c t t c a g
 c c t g g g t g a c a g a g t g a g a c c c c g t t g g a
 29701 g g g a a g g a a g g g a a g g a a g g a a g g t a g
 g a a g g c t g a a a t g a a a c c c t t t t a g a a a t
 29761 g a c a c t a a a a t g g g a g g t t g g a g t a a g g t a t
 t t t c t g a a g t g c c t t t g t a c t t g t t t t t t
 29821 t c t a a t g c a t t g g c c a t a a g t c t g c t c c t t a
 t t t a t a g t c c a t a a a c a a t c c t a a t g a g a

10

20

30

40

50

29881 acagttatat atttctgccct ttgaatcatc t
acttgaaagt gtttagcatc atgaattgag
29941 tatcagaaat cccctcccat tctttgcaaa g
cgctgtatt ttacttttcc ttattttgtat
30001 acagattctc aaaaattggct attttttccct t
gggttagac agaacagaat gtctggaaaa
30061 aaaaagtctt atcaaatcca ggtgccccaaa t
tgcttaaga aattaaccttt tgagggttata
30121 ttttttttagg gttcagtagc taaactaaga a
aacttctca ccgttcacct tcactttttgg
30181 aaaccacaaa atcttcagat attacagttt t
ccaaagagt ttctctttttt aaatatataac
30241 taaaagggaat tgactcctcc cccaactccc t
caggccctca gcatggatag agttactttt
30301 tttcttttaat aatttatttta taactttaatt t
gctcttctg tagaacagct ggagatttaag
30361 caacatggcc atgacataaaa atgcaagtta g
accataaga tgagcagccc actccaagta
30421 tgaatgagta cttaattcttt gtgatctctc a
tactgcttt taggtatttaa tagtgtcagt
30481 cagcaaaagca aacagtttaa tattttacatc t
ccttttagga tatcatatag ttatatagttt
30541 gtatgtgttc ttgctgttat gttttcttct g
tttcaaat tttttttctt aaagtaagaa
30601 tgttatatatgt agcaaatggt tctttcataa a
ttcatattgt taattcaccc tgcattaatt
30661 gagtggccag tgagtgtcag gcactgggct a
cttggaattt ctttttccctg tattgatcca
30721 tataatcttca ggtgctcctt gatattggctc t
ccattgact ctctcatata aggcctttcat
30781 taccatttca catactccct cccaagagg a
ctggctcaa aagtaaaaatc ttgagcaagt
30841 tctctgagtt atttcagaaac tctttgcccc c
aaactgtat ttttaatttat tgactggtag
30901 catttttgga taacttaacct ctcttttttta a
agattgaag ttcttttatcc tctctgattt
30961 tcagggtgtca gtttgtgtac aaattgagac a
ataaaaaatg tttgttagac attttcttaa
31021 agcatttttgc tatgtgagaa tctttcatga a
gaactcttt ttaacaaatga ctctatagca
31081 gaagccacag tagaggggaga actactgaat c
aaagatgggt gtttgagctt atgattttat
31141 gatggatttt tttttttttt acatacaagg a
tatgcatgg gtctttttagt attcaggaat
31201 ctgttcttca cttgacagta tttataaatt g
tgtgtttcc cccataaaaaa acttaaatg
31261 tgagaaatgct tccattttact agaagttgg t
aatgatatt gccaaaataag gaaaaataaga
31321 cagaaaaaatc agtttagtga atactatttt g
ccttttaaat ttagtaattt agtaaacagta

10

20

30

40

50

31381 t c t c t t t g g g g t t t a c t a g a a a c c a c t t t t t t
 a a t c c a a t a g g t c t c t t t c a t t g t g a a g t
 31441 c a g g a g g t g a t t t t g c t t a a a t g t g t a g t a t
 a g g a a t c t a t a t g t g g t g t t c a a g g a t c a
 31501 t g t a a a t a t g c t g a t a t a a t c g g a g c a c a g t
 t t g g c a t c a t t a a c t c a g a a a t a t t t a a a
 31561 c t c t t g c t a t a c a a c a t g g a a g c a a a c t t g t
 g c a t a g t t t t g t g t g t g t g t g t g t g t g t g a
 31621 a t c t c a a a a a a a g a a a a a a t c a c a g g a t c a
 g g a a g t c g g a a t a g g t c c c a c t t t t c t t c
 31681 t a g t a c c a a a c c t a c a g c c a t g t t c c t a g c c
 t t c t c t t t t a c t c c c a a g c a a g a c a g a c a
 31741 g g c a a a t g a c c a t c c t g c t g c c c a t t t t c t g t
 g t a t a t t c a c t t g c a t t g a g a g t t g t a t t
 31801 c a c c t g c t t g t t g a g a g t a t t c a c a a a t g g t
 a c c t g a t a a a g t a g a t a c t t c t t t a a a c a
 31861 t g t g a a t t t t t t t g c a t t g t a t a a t g t t t a g
 a a a t a a t c a t g t a t a a a t g g t t g a a t a t t
 31921 a a t a c a g g a t t g c c t t a t c a a g t a t t t t a t t
 a a t c a t t a a a a t g t g g t g t c a t t a a t a c a
 31981 a t t t a t t t t a a g t g c t t t t c c t a a a a t a c c a
 g a t t a t t t t t c t g a t t t t c a c a t c c c t g a
 32041 c a a t g a c t t t c t t a a a c t t g g t a g c c a g g a a
 c a g a a a a c c t a a c a c t g c a t g t t c t c a c t
 32101 c a t a a g t g g g a g c t g a a c a g a g a g a a c a c a t
 g g a c t c a g g g a g g g g a a c c a c a c a c a c t g
 32161 g g g c c t g g a g c a g g g g g g c a g g g g a a g g g a g a
 g a g t g c g t c a g g a c a a a c a g a c a a a t a g c
 32221 t a a t g c a t g c g a g c c t t a a t a c c t a g g t g a t
 g g g t t g a t a g g t g c a g c a a a c c a c c a t g a
 32281 c a c a t a t t t a c c t a t g t a a c a a a c c t g c a c a
 t t c t g c a c a t g t a t c c c g g a a c t t a a a g t
 32341 a a a a t a a a a a a t a a t a a t a a a a t a a a a
 c t t a g t a g c a t c t a t t g t t c c a g a g c c t g
 32401 t a a t t g c t c t t c a g g c a g t c t c a c a t a a a a
 c c t a g g a g a a c c t t c a c t g t c a c t g t t c c
 32461 a t g a g g t g t t a g g a a a a c t t g c t c t a c t g c a
 g t g c c c c a g t a g g c a t t g g t a c t g a g a c c
 32521 a a a a t t c a g c t g g t t t g t t g t t a c t a c g a t t
 c c t a c g t g a t t t c a c t t g t c a t g t a g a c a
 32581 a g a t t g c a c a c t t c a a t a a t a a t c t t g t c c a
 a a t g t g t g g t a t t c c a t a c a t t t t t a a a a
 32641 t g c a t t c a c a t a t c t c a t t c c a t t t g a t c c t
 a c a a a t a a c t c t a t a a a a a a g a t t g g c a g
 32701 a c a t t a t t t c t a t a t a a c a g a g g a g g a a a c t
 g g a g c t t a g a g a a g c t a a a t a g c a a t c c a
 32761 a a a t g c a c a g c t g t a g a a c c a g a g c a a g g a t
 g a t a g c c c a g t g a c t t c a c c t a a c c t a g t
 32821 c c c c t t a c c a c c a c t c c a g c t g t c t a t a a c c
 a a a a c c t g c a g t a t t c a a g t a a g a a a c c a

10

20

30

40

50

3 2 8 8 1 t a t c t t g c c c t t g a t g c a t t a a t g t g a g a c c
 t g g a g c a g g a a c a g g c t g a t a t t g t c a c c
 3 2 9 4 1 c t g g c c t a c t g t c c a c c t t t g t c t c c a g c a g
 a g a c t g g t a c c c t t c t g t g t g c c a a g g a a
 3 3 0 0 1 t a a a g t g g t a a t g g g a a g a t t a a a a t g t t t
 t t t c c a a g g a g t t t t t t a a t t t a a t t t t t
 3 3 0 6 1 t t a a a a a a g a a a a a c t c t t a g a g g g a a a a a
 t g a a t a t a t g a c t t t t g a t g t a t t g t t c c
 3 3 1 2 1 t t a g t a a c t t a g t t a t a a t t t t a c t t a a a c c
 t g a g a c t c t t g c t a a a g t g a a t g a t t a g a a
 3 3 1 8 1 a t a t t a g g t g g c t g g c c a g a t g g c a a a t a g g
 a a c a g c t g c a g t c t g c a g c t c c c a g a g a g
 3 3 2 4 1 a t c a a t g c a g a a g g t g g g t g a t t t c t g c a t t
 t c c a a c t g a g g t a c c g g g c t c a t c t c a t t
 3 3 3 0 1 g g g a c t g g t t a g a c a g t g g g t g c a g c c c a t g
 g a g g g t g a g c c a a a g c a g g g t g g a g c a t t
 3 3 3 6 1 g c c t c a c t c a g g a a g c g c a a g g g g t c a g g g g
 a a c t c c c t c c c c t a g c c a a g g g a a g c c c t
 3 3 4 2 1 g a g g g a c t g t g c c a t g a g g g a c a g t g c t a t c
 t g g c c c a g a t a c t a c a c a t t t c c t a c a g t
 3 3 4 8 1 c t t t t g c a g c c g g c a g a c c a g g a g a t t c c c t t
 g g g t g c c t a c a c c a c c a g g g c c c t g g g t t
 3 3 5 4 1 t c a a g t a c a a a a c t g g g t g g c c a t t t g g g c a
 g a c a c c c a g t t a g c t g c a g g a g t t t t t t c
 3 3 6 0 1 t c a t a c c c c a g t g g c a c c t g a a a t t c c a g t g
 a g a c a g a a c c a t t c a c t c c c c g g a a a g g
 3 3 6 6 1 g g c t g a a g g c c a g g c a g c c a a g t g a t c t a g c
 t c a g c a g a t c c c a c c c c c a t g g a g c a c g g
 3 3 7 2 1 c a a g g t a a g a t c t g c t g g t t t g a a a t t c t c a
 c t g c c a g c a c a g c t g c c t g a a g t c a a c c t
 3 3 7 8 1 g g g a t g c t c c a g c t t g g t c g g g g g a g g g g c a
 t c c g c c a t t a c t g a g g c t t g a g t a g g c t g
 3 3 8 4 1 t t t t c c t c t c a c a a t g t a a a c a a a g c c a c t g
 g g a a g t t t g a a c t g g g t g g a g c c t a c c a c
 3 3 9 0 1 a g c t c a g c a a a g c c c c t g t a g c c a g a t t g c c
 t c t c t a g a t t c t c c c t c t c t g g g c a g g g c
 3 3 9 6 1 a t c t g g g a a a g a a a g g c a g c a g c c c c a g t c a
 g g g g c t t a t a g a t a a a a c t c c c a t c t c a t
 3 4 0 2 1 g g g a c a g a g c a c c t g g g a g a g g g g g t g g c t g
 t g g g c c c a g c t t c a g c a g a c t t a a a t g t t
 3 4 0 8 1 c t t t t g c c t g t t g g c t g t g a a g a g a g c a g t g g
 a t c t c c c a g c a c a g c a c t t g a g c t c t g c t
 3 4 1 4 1 a a g g g a c a g a c t g c c t t c t t a a g c a g g t c c c
 t g a c c c t c g t g a t t c c t g a g t g g g a g a c a
 3 4 2 0 1 c c t c c c a g c a g g g g t c g a c a g a c a c t t c a t a
 c a g g a g a g c t c t g g c t g g c a t c t g g t g g g
 3 4 2 6 1 t g c c c c t c t g g g a c a a a c c t t c c a g a g g a a g
 g a a c a g g c a g c a g t c t t t t g c t g t t c t g c a
 3 4 3 2 1 g c t t c t g c t g g t g a t a c c c a g g c a a a c a g g g
 t c t g g a g t g g a c c t c c a c c a a a t t c c a g c

10

20

30

40

50

3 4 3 8 1 a g a c c t g c a g c a g a g g g g c c t g a c t g t t a g a
a g g a a a a c t a a c a a a c a g g a a t a g c a t c a
3 4 4 4 1 a c a t c a a c a a a a a g g a t g t c c a c a c g a a a a c
c c c g t a c a a a g g t c g c c a a c a t c a a a g a t
3 4 5 0 1 c a a a c a t a g a t a a a t c c a c a a g g a t g a g g a a
a a t c c a g c a c a a a a g g c t g a a a a t t c c a
3 4 5 6 1 a a a a c c a g a a t g c c t c t t c t c c t c c a a g g g a
g c a c a a c t c t t t g c c a g c a a g g g a a c a a a
3 4 6 2 1 a c t g g a t g g a g a a t g a g t t t g a t g a a t t g a c
a g a a g t a t g c t t c a g a a a g t g g g t a a a a a
3 4 6 8 1 c a g a c t c c t c c a a g c t a a a g g a g c a t g c t c t
a a c c c a a t g c a a a g a a g c t a a g a a c c t t g
3 4 7 4 1 a a a a a a g g t t g g a g g a a t t g c t a a c t a g a a t
a a c t a g t t t a g a g a a g a a c a t a a a t g a c c
3 4 8 0 1 t a a t g g a g c t g a a a a a c a c a g c a c g a g a a c t
c t g t g a a g c a t a c a c a a g c t t c a a t a a c t
3 4 8 6 1 g a a t c g a t a a a g c a g a g g a a a g g a t a t c a g a
g a t t g a a g a t c a a t t t a a t g a a a t a a a g c
3 4 9 2 1 a t g a a g a c a a g a t t a g a g a a a a a a a g a a t g a
a a a g g a a g g a a c a a a g c c t c c a a g a a a t g
3 4 9 8 1 t g g g a c t a t g t g a a a a g a c c a a a c c t a c a t t
t c a t t g g t g t a c c t g a a a g t g g c g g g g a c
3 5 0 4 1 a a t g g a a c c a a g t t g g a a a a c a c t c c t t a g g
a t a t t a t c c a g g a g a a c t t c c c c a a a c t a
3 5 1 0 1 g c a a g a c a a g c c a a c a t t c a a a t t c a g g a a a
t a c a g a g a a c a c c a c a a a a g a t a c c c c t c a
3 5 1 6 1 a g a a g a g c a a a c c c a a g a c a t g t a a t t g t c a
g a t t c a c c a a g g t t g a a a t g c a g g a a a a a
3 5 2 2 1 a a g t t a a g g g c a g c g a g a g a g a a a g g t c g g g
t t a c c c a a a a a g g g a a g c c c a t c a g a c t a
3 5 2 8 1 a c a g t g g a t c t c t c a g c a g a a a c c c t a c a a g
c c t a c a a g c c a g a a g a g a g t g g g g g c c a a
3 5 3 4 1 t a t t c a a c a t t c t t a a a g a a a a g a a t t t t c a
a c c c a g a a t t t c a t a t c c a g c c a a c t a a g
3 5 4 0 1 c t t c a g a a g t g a a g t a g a a a t a a a a t c c t t t
a c a g a c g a g c a a a t g c t g a g a g a t t t t g t
3 5 4 6 1 c a c c a c c a g g c a t g c c t t a c a a g a g c t c c t g
a a g g a a g t a c t a a a t a a g g a a a g g a a a a a
3 5 5 2 1 c c g g t a c c a g c c a c t g c a g a a a c a t a c c a a a
t t g t a a a g a c c a t t g a a a c t a t g a a g a a a
3 5 5 8 1 c t g c a t c a a c t a a t g g g c a a a a t a a c c a g c t
a a c a t c a t a a t g a c a g g a t c a a a t t c a c a
3 5 6 4 1 c a t a a c a a t a t t a a c c t t a a a t a t a a a t g g g
c t a a a t g c c c c a a t t a a a a g a c c a c a g a c
3 5 7 0 1 t g g c a a a t t g g a t a a a g a g t c a a g a c c c a t c
a g t g t g c t g t g t t c t g g a g a c c c a t c t c a
3 5 7 6 1 c a t g c a a a g a c a c a c a t a g g c t g a a a a t a a a
g g g a t g g a g g a a g a t c t a c c a a g c a a a t g
3 5 8 2 1 g a a a g c a a a a a a a a a g c a g g g g t t g c a a t c c
t a g t c t c t g a t a a a a c a g a c t t t a a a c c a

10

20

30

40

50

35881 a c a a a g a t c a a a a g a g a c a a a g a a g g c c a t t
a c a t a a t g a t a a a g g g a t c a a t t c a a c a a
35941 g a a g a g c t a a c t a t c c t a a a c a t a t a t g c a c
c c a a t a c a g g a g c a c c c a g a t t c a t a a a g
36001 c a a g t t t c t t a g a g a c c c a c a a a g a g a c c a a g
a c t c c c a c a c a a t a a t a t a g t g t g a g a c t t t
36061 a a c a c c c c a a t g t c a a t a t t a g g t c a a c g a g
a c a g a a a a t t a a c a a g c a t a t t c a g g a t t
36121 t g a a c t c a g c t c t g g a c c c a g t g g a a c t a a t
a g a c a t c t a c a g a a c t c t c c a c c c c a t a t
36181 c a a c a g a a t a t a c a t t c t t c t c a g c a c c a c a
t c a c a c t t a t t c t a a a a t t g a c c a c a t a a
36241 t t g g a a g t a a a a c a c t c c t c a g c a a a t g c a a
a a g a a t g g a a a t c a t a a c a a a c a g t c t c t
36301 c a g a c c a a a g t g c a a t t a a a t t a g a a c t c a g
g a t t a a g a a a c t a a c t c a a a a c c a t a c a a
36361 c t a c a g t g g a a a c t g a a c a a c c t g c t c c t g a
a t g a c t a c t g a g t a a a t a a c a a a a g a a g
36421 g c a g a a a t a a a t a c a t t a t t t g a g a c c a a t g
a g a a t a a a g a t a c a a c a t a c c a g a a t c t c
36481 t g g g a c a c a g c t a a a a c a g t g t t t a g g g g a a
a t t c a t a g c a a t a a a t g c c c a c a g g a g a a
36541 a g c a g g a a a g a g c t a a a a t c a a c a c t c t a a c
a t c a c a a t t a a a g g a a c t a g a g a a g c a a g
36601 a g c a a a c a c a t t c a a a a g c t a g c a g a a g a c a
a g a a a t a a c t a a g a t c a g a g c a g a a c t g a
36661 a g g a g a t t a g a g a c a c a a a a a a c c c t t c a a a
a a a a t c a g t g a a t c c a g a a g c t g g t t t t t
36721 t g a a a a g a t t a a c a a a a t a g a t a g a a t g c t a
g c c a g a t t g a t a a a g a a g a a a a g a g a g a a
36781 g a a t c a a a t a g a c g c a a t a a a a g a t g a t a a a
g a g g a t a t c a c c a c t g a t c c c a c a a a a a t
36841 a c a a t c t a c c a t c a g a g a a c a c t a t a a a c a c
c t c t a t g c a a a t a a a c t a g a a a a t c t a g a
36901 a g a a a t g a a t a a a t t c c t g g a c a c a t a c a c c
c t c c t a a g a c t a a a g g a a g a a g t c a a a t t
36961 c c t g a a t a g a c c a a t a a t a a g t t c t g a a a t c
g a g g c a g t a a t t a a c a g c c t a c c a a c c a a
37021 a a a a a g c c c a g g a c c a g a c g g a t t c a c a g c t
g a a t t c t a c c a g a a g t a c a a a g a a g a g c t
37081 g g t a c c a t t c c t t c t g a a a c t a t t c c a a t c a
a t a g a a a a g g a g g g a a t c c t c c c t a a c t c
37141 a t t t t t a t g a g t c c g g c a t c a t c c t g a t a c a a
a a a c c t g g c a g a g a c a c a g c a a a a a a a t a
37201 a a a t t g t a g g c c a a t a t c c c t g a t g a a c a t t
g a t g c a a a a a t c t t t c a a t a a a a a a c t g g t
37261 a a a c t g a a t c c a g c a g c a c a t c a a a a a g c t t
a t c t a c c a t g a t a a t t t g g c t t c a t c c c t
37321 g g g a t g c a a g g c t g g t t c a a c a t a t g c a a a t
c a a t a a a g a t a a t c c a t c a c a t a a a g a g a

10

20

30

40

50

37381 accaatgaca aaaaaccacat gattattttca a
 tagatgcag aaaaaggccctt tcataaaatt
 37441 caacagccct tcattgctaaa aactctcaat a
 aactaggta ttgatggaac atatctcaaa
 37501 ataataagag ctattttatga gaaaacccaca g
 ccaatatca tactgaatgg gcaaaagctg
 37561 gaagcattca ttttgaaaacc ggcaaaaaac a
 aggatgccc tctgtcacc ctcctattca
 37621 acatagtatt ggacgttcta gccaggggcaa t
 caggcaata gaaagaaata aagcatattc
 37681 aaatagggaag agagggaagtc aaattgtctc t
 gtttgcaga tgacatgatt gtattatttag
 37741 aaaaaccccat catctcagcc caaaaatctcc t
 taagctgat aagcaacctc agcaaaagctc
 37801 caggatacaa aatcaatgtg caaaaatcac g
 agcatttctt atacaccaat aatgacaaac
 37861 agccaagtca tgagtgaaact cccattcac a
 ttgctacaa agagaataaa atgacctaggga
 37921 atacaactta caaggggatgt gaagggaacctc t
 tttaaagaga actacaaacc actgctcaat
 37981 gaaataagag aggaacacaaa caaatgggaag a
 acatttccat tctcatggat aggaagaatc
 38041 aatatcgtga aaatggcccat actgccccaaa g
 taattttata gatccaatgc tatccccatc
 38101 aagctaccat tgacttttctt catagaaatta g
 aaaaaaacta ctttaaaattt catatgggaac
 38161 caaaaaaacag cccgtatagc caagacaatc c
 taagcaaaa tgaacaaagct ggagggcattca
 38221 tgctacctga cttcaaaacta tactacaagg c
 tacagtaac caaaacatca tgggtactgggt
 38281 acataaacag atagatagac caatgggaaca g
 aacagaggc ctcagaaata acgcccacaca
 38341 tctacaacca tctgatctttt gacaaaacatg a
 caaaaaacaa gcaatgcaga aagggaattccc
 38401 tattttaataa atgggtgtcgg gaaaactggc t
 agccattttg cagaaaaactg aaactgggacc
 38461 ccttccttac acgttataca aaaaatttaact c
 aagatggat taaagacctta aacataaaac
 38521 ataaaaccat aaaaacccta gaagaaaaacc t
 aggcaatac cattcaggac atagggcattgg
 38581 caaagaccttc atgactaaaaa taccaaaaagc a
 atgggcaaca aaagccaaaaa ttgacaaaatg
 38641 ggatctaat taaaactaaaga gcttctgcac a
 gcaaaaagaa actaacatca gagtgaaacag
 38701 gcaaccgaca gaatgggtga aatttttttg c a
 acgtatcca tctgacaaaaa ggctaatatc
 38761 cagaatctac aagggaacctta aacaagtttta c
 aagaaaaaaa aacaaccacca tcaaaaaagtg
 38821 ggcgaagggt atgaacagat gcttctcaaa a
 gaagaaatt tatgctgcc acaaacatac

10

20

30

40

50

38881 gaagaaaagc tcatcatcac tgggtcattag a
 gaaatgc aa atcaaaaacca cagtgagata
 38941 ccatcttatg ccagttagaa tggcgatcat t
 aaaaaagtca ggaaaacaa ca gatgcaaggag
 39001 aggatgtaga gaaataggaa cactttttaca c
 tgttgggtgg gagtgttaaat tagtttcaacc
 39061 attgtgggaag acagtggtggg gatctcctcaa g
 gatctagaa ccagaaaatat ctttttgaccc
 39121 agccatccca ttactggggtat tatactcaaa g
 gattataaaa tcatgctact ataaagacac
 39181 atgcacatgt atgtttattg tggcactatt c
 acaatagca aagacttgga accaatccga
 39241 atgcccatca atgatagact ggataaagaa a
 atgtgacac acatacacca tgggaatacta
 39301 tgcagccata aaaaaggatg agttcatgtc c
 tttgcaaggg acatggatga agctggaaac
 39361 catcatcttt ggcaagggtaa cacagggaaca g
 aaaaaccaaa caccacatgt tctcactcat
 39421 aagtgggaggt tgaacagtgga gaacacatgg a
 cactggggag gagaacatca cacactggggg
 39481 cctgtcagggt tgtaggaggc tagggggaggg a
 tagcattag gagaaaatacc taatgtagat
 39541 gacaagttga tgaagtgcagc aaaccaccat g
 gcatctgtat taccctagggt acaaacctgc
 39601 acgttctgca catgtacccc agaacttaaa a
 gtattatta ttattattat aataataata
 39661 ataaaaagaaa tacaataaaaa tagaatgcag c
 atacagcag tgattctcaa acacatttcag
 39721 catcagaatt acccttggaat cttttaaaaaa t
 atatacata tgagatctta gtctccaaga
 39781 tttgttaagtt tgggtattggg tccctggggcc t
 atgttgggt ttagaaaactt ctacagatgg
 39841 tttgggatgtat tgggacagtt taagaaatcgc t
 gaactaaaaa tcaaaataaac tgaatatcct
 39901 gtgattttaga gagacttatc gtttattttca c
 tatccaaagt acttgcatat gagcgtggct
 39961 agaagggtatt tgcagccttg taaataaatca g
 aaatttcaga catttttgaga tgagagaaact
 40021 gctgaagatt ttattctgac ttgaaaataaa t
 tttctaatat agaaaacttcc aggtgagagc
 40081 aaaggcctgg aacaatatct ctgagccaga g
 gaggatcga gttttgactcc aggcctaaaca
 40141 cttaactagggt ctatgacctt ggggtcagtaa t
 ttaaaattct ctgtatctca acctctcaac
 40201 aggggtattgg taggggattaa atgtgttagt g
 tctgtgaag tgcttagagc agtgcttggc
 40261 atagtaaatg cttaaatgaat ttcagccact g
 ttttttatttt ttagtacttt ccagctcccc
 40321 caaaaagata ctttttttttag acttgtaatta a
 gacaataaaa aagttttaatc agcatgcttc

10

20

30

40

50

40381 ataccctaaat atgcttcact ttatagcaaa g
 tttaacaaga ctaaaactgt tttgttgtaa
 40441 ttctctgagt ctcatgtgtt tattaatgat t
 tttttctgct gtttattcat ctgaattcta
 40501 ctcatctcttc aagaccctagc tgggaatcctg t
 ttctagaaaa gactcttgcc cataataata
 40561 aacctgcccct atctgaggttc ctagggtggtc t
 gtacctcat aattttggtaa ttaattgtat
 40621 atgcacttat ataaacaaaac attattgtgt g
 tcttttgctg tatcagatttc taggctggaa
 40681 gttgtagata tgatgttttt gtctagaaaa a
 tgttctaga atgtccctact caggacagtc
 40741 tgttgacttt aaagacacat ttcctaaaaa g
 acacttcat gaggcagccc cagcctgtac
 40801 ctgtgttctct ggaccctgatg atcaagtttg a
 tttaaagcct caccacttac tagctctgtg
 40861 atttttgggca agttacttga attctctgtg t
 gtagataga acaatgttga gggaaaatccc
 40921 ttttcccccat ccttgtgttt ccacaaaggga a
 cttgcttctc taataagtaa cacttttcagg
 40981 ggaaatatctt aggccttctt ctatatcccca t
 tacttgttc tttctgtgaa aagaggagag
 41041 gttaatctga tggatgaaat ccttaattctt t
 catcttctg gactgtagag cctgtgaacc
 41101 aaagcaatgg accacttgca ctgaaaattga g
 gctgaccct gtatttttgat tcttattttg
 41161 caacttattt ctattctgtt cccaatttcaa a
 atcccaaagg ggagaaaggaa gataattgat
 41221 taccagaagt atgtaatggt ggtaggaagt t
 gaataaatg gtaactttttt aaaagttgca
 41281 tgagatatag tccttatccc agagaaagcta a
 gtttgcttt tctttctctc catgtattttt
 41341 agtatatttt ctacaaattag attgtaaaa c
 tttaaaaagc aagaatatatt ctacattttc
 41401 ttactcctga tagcacacag tagactgctg g
 gcacataca tagtaggtgg cctgttaggt
 41461 acttgctaaa tgattcaaca tgtttttccc t
 catggaaaaa gaaagatttc agtatgttc
 41521 ttatcagcta ggaaggcact ctgaaatagg a
 atcagttct aggcagggtat ccataaatgg
 41581 gttatgatatt ccaacttact tggccccagag g
 ctcgctaat gttgaactct tcatgggtac
 41641 tttgtcttgc ttcatgagct atacatgcta a
 ggggttagc agatcataa atctttttgat
 41701 ctacaaaaata tgatctttat tgaacaaaaa c
 ttgggcca aaggcctttct ccttttgccac
 41761 cttctctccc cttttctattc tcttttttg g
 aatgcccct tgtgcatgtt agttacagca
 41821 tgtaaccacat tgcactgtat tgttggtttt t
 gggcttaac ccaccccttaa cactgcagtc

10

20

30

40

50

41881 c c c a a g g g c a g a a a t t c a g t c t c a t t t c a t t t t
 t g a t g t c c t c a g t g c c t g t g c t c a g a g a a
 41941 t a t c t a t t a t t t g a a a a a t a g t g c a a a a g t
 a a a t t t t a g g a g a c t a c a t c a c a c t c a t c
 42001 t a a a c t g c a a g t t t g a c a a g t t g a c a t c c a a
 a a g a a a g g c t c t c c t a a a t a a c c t c g c c a
 42061 c a g a a a t t t g g g t g a c c t t t g t a g c t c t g g a
 g a a a g c a g a g g c a a a a a t g a a a c c t a a a a
 42121 a t t a t t t t g t g g g t t t t a a a a a a t g t t t t c t
 c a t g g a g t a a a g g t c t a c a g c t g a g t t c t
 42181 t t t c a t a t g a g g g a a t g a c a g a a a c a c a g c t
 g g t t c t g a c t t t c a g c t t c a a c t g a g c g a
 42241 c c a g a g c t c t g c t g g t g a a a c a g g a a c t t g t
 a t t g t g c c c c t g a c g t g c a c c t t g a a g g t
 42301 g t c a g c t c a t t g t c c c t t t g t t c a c a t a a a t
 a g t t t t t t a a g a a t t g t t t t t g a t c t t g t
 42361 g a g c c t c t a a c t a a a t g a t t a a c c a t g c a a a
 g t t g g c c a t t t g g g g t a a t a c t g a a g c a c
 42421 t t c t c t t g a g g g c t a t t g a c a g g t g g g a a t g
 t g c c c a c c t c c t t g g g t c t c t g g t t t t c a
 42481 t g t c a t a c t t g c a a a t c a g t g a c a g t t t a a a
 c t t g g g g c a a t c a c t t a g c a a g t c t a t t g
 42541 a g t t a c c a a g t t a a t t a t t c c c a c t t t g c a t
 g a a g c a a c c t t g a a a a t g a t t t t c c t a a a
 42601 g c a a a g t a c a t c c a a a c t c a g t a c c t t c t t a
 a t a a c c t t t g c t g a a t g a a t a a a t g a c t a
 42661 a t t c a t a a a a a a t g t a a c a t a t c t t t a a t t c
 t t a c t t a c g g g c a g t t t a a g c c t c t t g t g
 42721 t a a g a g g a g g c c t c g g c t t g a g a t a a c a t a g
 g a t a g t a a g c c t c c t a g a g a a a t t t c t a t
 42781 a t g g a a a c a t g g t c t g c t a t g a a g c t a g a a g
 t g a g a g g a c a t t a t a t t t g a c c a t t a t a t
 42841 t t g g c t t c a g a g c t t c t c a a c a t g g g g c c c a
 a a g t c a a g g t c c c t t g t t t c a t t a a g a g g
 42901 a g g t c c a g g a g t g c a t g a c a c c c a t c a g a c t
 a c t g a g a c c c a g c t g g a a c t a g g c a c c t t
 42961 g c a c a g g g g c c t t g c c t a a t c a a a a t a g t t c
 t t a t t t t t t c t g a g t t c c a a g t a a c t a g t
 43021 t t c c t a a c c c a g t g t c t g g a t a g t a g t g c c a
 a g t g g g a g t a c c t t c a a t g a a c t t c c t c a
 43081 t g a g g t t a t t t c t a g c c t a t t g g a a t g t t t c
 g t t t t a g g a g g g t g a g g a a g g g a a g t c t t
 43141 g a a t t t t t g t g c t t a g t t t a a t g t t g t g a t a
 c a g c t t t g a c c a t c c g t t t a a t g g g a g a t
 43201 c t g t t t t c c a g a t g a c t a t a c a t g t g g a a a g
 g a g a a g t t t t t t g a g t g t t t t t t t a a c c
 43261 c c t t t t a a a g a a t g g t t t t t c a t t t a g t c t c
 t a c a t t t t g g g g g t a a a a a g g t c c t c t a g g g
 43321 a g a c t t t t c a a a a g t a t t t g a a g t t t g c a t c
 t g a t t t c a g a g g t g a g t t g g a g g c c t a t c

10

20

30

40

50

4 3 3 8 1 t g t g t a t g a c a g a c a c a t g t c t c c a a c a a c t
 a t a t g t t c a c a a g g a c t a a g a g c c a t c c t
 4 3 4 4 1 t t t g g g t c c a t c a t t c a a c a t t g a t c t c a c a
 t t c g t g t t c g t a t c a g t a t c t t t a c a g t g
 4 3 5 0 1 c g c t c c c a g t t a c a t c t c c c t a a t t t c c c t t
 a g t a g g c t t c a c a g a a t t t g c a g t g t a t g
 4 3 5 6 1 c a a t g g c a g a t g a c c a c a t g t g g a g t c a t t t
 a a c c a c a t c t t c c a c t g c a a g t c a g c c c g
 4 3 6 2 1 c t c t t g a t g t c t g t t t a t g t t t a g a t t c c a t
 c t t t t g g a a g a t t t c a t t c c t c t g c a c t a
 4 3 6 8 1 t c t c a g t a t c t c a g a t g c t t t t g a g a c t g g g
 t c c t t t t c c c c t c c t a t g t t t g g c c a t g g
 4 3 7 4 1 c c a c c c c c t c a g g g t t g t g t t g t g t t t c a c a
 g c t g c t g t t t g t a g g g t t g a c c t t t a c a a
 4 3 8 0 1 t g t a c a a a g c t c t t t c c c a t a t g t t g a c a a t
 c c c t g g t g t g a t g c t g t g a g t t a g g c a g g
 4 3 8 6 1 g t g t g t a t a c g t g t c c t c a t c a t a t t a c a g t
 g g t a a g g c a a c a g g g t t t t t g a a t t t g a t
 4 3 9 2 1 c a c c c a t g a a t t t t g t c t a a t t t g t t g g t a a a
 a a a t g g t c a t g t a t c a g c c g t t t c a c a g g
 4 3 9 8 1 g t c a g c t t a a t a g a a a g t g g g a g t t a g g c a g
 g a c c a g a a t t c a g g a c t t c a g c c c c c g g t
 4 4 0 4 1 c c c a g g g a c t a t t c t c t a t a c c c a a t t g t c c
 c a c c t t g a a t c a g t t t t c t t c t a g g g a a a t
 4 4 1 0 1 a t c t c c a a a a c t g a g a t g g c a c c c a c a g g a c
 t t c t t a a t t g t a g t c a t t a c c a g g a a a a a
 4 4 1 6 1 c a a g c a a a g g a a c t g g t g t a a a t c t c t g t t t
 t t g g t g a t t g g t g g a g a t t t g g a g a t t g t
 4 4 2 2 1 c t t g t g t c a a a a g t a a a g c c a c t a g a t t a a a
 t g t t t t g t t a a t a a a t t g g t t a t t t t t a a
 4 4 2 8 1 t t t a a t t a t t t g a c a g t t a a t t t a c a t t a t t
 c a a a a a t c a a a a t a a a a t t t a a a a g a a g t
 4 4 3 4 1 t t a c a c t g a a a a g t c t t g c c c c a c t t a t a c c
 c t g c t c a c c t c a g t a t c c c c c a a t a c a t a
 4 4 4 0 1 c c a t c t a t a a g g t g a t c a t t t g t a t t a g t t t
 c t t g t g a a t c c t t g a t a g t g t g t t t t a t a
 4 4 4 6 1 t a g a t a c a g g t a a a t a t g a g t a t g t a c t a t t
 a t t t c c c c c c a c c c c c a c c c t g t t t t t t t t
 4 4 5 2 1 t t t g a g a c g g a g t c t c g c t c t g t c g c c c a g g
 c t g g a g t g c a g t g g c a c g a t c t c g g c t c a
 4 4 5 8 1 c c g c a a g c t c c a c c a t t t t t c c c c a t t t t t a
 a a a c a a a a g g t a g t a g c c a t a t a t a c a c t
 4 4 6 4 1 a t t t t a c a c c t t g t t t t a t c a c t t a c t a a t a
 t a t a c c a g a g a g c t t t t c c a t c a t t t t g t a
 4 4 7 0 1 c a t a t g c a c c t a t a t c t g t c a a t t a t t c c c a
 g a a g t g g a a t t g c t g g g t c a g c a g g a a a a
 4 4 7 6 1 a t c a t g t a t a a t t t t g a t a g g t a t t g c c t a a
 t t g t c c t g c a c a g g g c t t g a a t t g t t t g t
 4 4 8 2 1 a c t c c c a c c t t t a g t g t a t g a g a a g a c c t g t
 t t c t c c a t a g c c t c a t c a a a c a g a g t g t g

10

20

30

40

50

4 4 8 8 1 t g a g a t t a g a t g a g a a a t a g g a g g t g a g c a g
 t c t t t t a c c c c a t c c g t a g t t t g c a g t g g
 4 4 9 4 1 g a a c a c t g c a c a g t t g c a a g a g c t g g t g c a g
 g t a t c a g a t t a g t t c c a g t g g a a a c g c t g
 4 5 0 0 1 c c t c a c c a t g g c c a t g g g c t t g c g c c a g c t c
 t a g t g a c a c a c a c g g a a t g g a c c c a c g t t
 4 5 0 6 1 g c c a c t t g c a g a a t t t c c t g t a g c a g a a a g t
 t g a a c a t g c a t t c a t t a t t c a t c t a a c t a
 4 5 1 2 1 g c c a t g c t g g a t c t a a a g a g c a c a a c a g t g t
 t t t t t a g a a c c a a a a a g a a a a t t g t t t c a
 4 5 1 8 1 c t a c a a c a c a c t g t g t a t a a g g c t t t c a a t g
 c t c t t t t c t c a g c t a t t a a c a t t a t t t t c
 4 5 2 4 1 a g g a c t g a g t t c a a g a g a t g t a t c c c a a a t c
 a c a g g g a t g t c t t g c t a a g c t t g g a a c t t
 4 5 3 0 1 t c a t a c t c a a g g g a t g c t t t t t t g a g g a a t g
 a t t t t a c a c t t a c t c a a c a t t t g t a a t t a
 4 5 3 6 1 a a t a a t t a g t a c t t t a t a a g a t a a a t t t a a a
 c t g t c c a a g t a c a a t a t a a a c a t t g a a c t
 4 5 4 2 1 a t g a t g c a t t a t t g c t a g a c t t t t t c c t t a a
 a g t t g c c a a g t g g t t t c c t g c a t t a g g c a
 4 5 4 8 1 a a t a g g g g a t c a t a t a a a a t g c c a t g a t t t
 a c g g c c t a g a t a a c a t c t c c a c c a t t t g a
 4 5 5 4 1 g c a g c a t a t a t t c c a g g t c a t c c c c a c a t a a
 c t c c t t a c c a t t c t c a t t a g a a a g g t t g a
 4 5 6 0 1 t t c t t a g t c t t a t t t t t c t c t g a g g a c a g c a
 a a a a a a a a a a t c c c c t t c a g t t c c a c t g c
 4 5 6 6 1 a t a g a a a a g t g t g g t a a a t g g a g c c g g g c a c
 a g t g g t t a t t t a a t t t a a a t g g a c a a t a t
 4 5 7 2 1 t t t t t a t a g a a t t t t g a c a g g g c c a c t g t a t
 a g g g g a a a g t c a c t c c t c t t c c c c t t t a t
 4 5 7 8 1 a g a a g a g t t g c a c c t g g a c a g t t g c a t t g a t
 g a c t g t a t c c a g t c t a c a c a a g a g g t c a t
 4 5 8 4 1 t c c t g g g c a t a a g a a t g g a c t g c c a a a a t c t
 a g c t g a a a c a c c a t t g a c a a a t a g a c a t t
 4 5 9 0 1 t t c t t t t g t t a a t a a t a c c t g t g a a g g c t t t
 c a t a a c a g a c a t t t t c c a g t t t t g t t c t c a
 4 5 9 6 1 g g c t c c t t g c a g c t g c t c c t c t a a a a g t g t g
 c t c t c t t c c a a g a g c t g a c a a t g g c c a g a
 4 6 0 2 1 a g c a a g g t g t t c t g t c t t t t g t g c c a t c a t c
 a t c t a a c t t g c c a c a c a c a t t t g g g a t g t
 4 6 0 8 1 c a g c c t a g g t a t a g g t t t t g t a t c c a c t c a g
 t a t g g c t t g t g g g t c t g g t t g c c t t t g t t
 4 6 1 4 1 a t t c a t g c t g a g g g c c t c t g g g c a t c a g t t t
 g g t g t g a g a g a c c c a t t c c a t g a c c c t c
 4 6 2 0 1 c t t c c t t t g g c t g t t t t g a c t c g a t g g c t c t
 t g t t g g c a c a g t c t g t g a g t g t c t g a t g c
 4 6 2 6 1 t c t a t c c a t g c c g g a c c a t c t g t t c t g c t g t
 c t c t g t g g t c t g a a g t c g t t t t c t g a a c t
 4 6 3 2 1 a t t c c t t g a t a a t a a a t t t g a g a t g a t c t t g
 t t c t a c c t t t c t t t t t c a a g t c a c a t c t t a

10

20

30

40

50

4 6 3 8 1 g c c c c t t a g c c a c a t t c c c g a a g a a c a t g a c
a a a t g g a t g g g t c a c a a g t c a c g t a g c a t
4 6 4 4 1 a g g g t g t c a g a c c a c g a g g c t t t g a a g g g a t
t c t g t t g g g t g c t a a a a a g a a a g a t t t t g
4 6 5 0 1 t g t c a c c a c g a t t t t t t t t a a a g g c a t g t t g
a c a c t t a g g c c t t a a t t g a a a g c g t t c t t
4 6 5 6 1 a c t c a a g t a g a g t t g a c a g a g g a g t a t t t g g
t a g t c g c g g t t g c t g g t c t g a a g a g c a t g
4 6 6 2 1 t g g t t c t g t t t c a a t g c c c a a t g a g a t c t t c
t c a c g g g a a a a t g t t c t g a c a t c t c a a a c
4 6 6 8 1 a a a t g a c c t t c a t g c a t a g t t t t g a c a a a a t
a c c c t a t t a a g t a t g c a t a t a t g g t t g g t
4 6 7 4 1 a c c t t g t g g t a a t a a t t c a a t a c t g g a a a c a
g a g t a g c a a c a a a g a a a c a t t a g g g t t a t
4 6 8 0 1 a t t t a a c c t c t g t g g a a t t a g t g t g t a a a c a
a a c t g c t t a t c a g a a a t g c t c a t a t g g g g
4 6 8 6 1 c t t t t g t t t a a a t a a a t a a g a a a c t g g c a t a t
a g g g t c t g c a g g a t a t t t c t g c c a a g t a g
4 6 9 2 1 a c c t c c c t c a c a t t a t a a g a c a c c a c a t c t a
t g t c t g a c c c c a t a t g g a a a g a g g c a t a g
4 6 9 8 1 c a a g c c a g c a c t g g t t c a t a t t c c c t c t c c a
c c a c a t a a t g g g t a t g t g a t c t t a g g g a a
4 7 0 4 1 t c c a c c g a a a c t c t c t g g g c c t c a g t t t c c t
c a g c t a t a a a t g g t g g a t a a t c a a a t t a t
4 7 1 0 1 t t a c c t c a c c a t t a a t a a a t g t t a g c t a t t a
t t t t t t a t c a a g t t t a a t a c a a a g a g a a a
4 7 1 6 1 c a t t t t a c t t a t t t t t c c a g c t a t c c a g a g c
a t c t t c c a a a a t c c t a t c a c c a a c a a a t a
4 7 2 2 1 c t g t a t t g t a t t t a t t a t a g c a a c t a t g t a a
a a a t g g a g t c c c t g t c c t a t g c t t a g a t g
4 7 2 8 1 a a a t a t g t t g g t a t t t g a g t t t g c a t g t c t t
c t a t a g g a a t c a g t g t t t a g t g a a a a c g g
4 7 3 4 1 g t g g a g a t a a a c a g a t g t t t t c a c a g t c c t g
t t g t t c a c a g t a c c g c c a a a t t g a a t g t t
4 7 4 0 1 t c c a t a t a g g t g c a t t c t a a t g g c t t a a a t g
a t g c a g a t a t t t t c t g g c c a g c c a t a t g g
4 7 4 6 1 a t c t t t t t g t c a t c t a a g a t g t t a a t a t t t t c
c t t a t a t t t t a t a g t a g t t c t g g a g t a c a
4 7 5 2 1 g c c a g t t t t c t t g a a t a g g g t c c a c a t g g c t c
a t t a t g c a c a g g g c c t g g a a a c t g c c t t a
4 7 5 8 1 c t c g t g c t g t t g a a a t g a a c c g t g a c a c t t c
a g a a g a g c t g g g a g c t g g g g t a g a g c a g t
4 7 6 4 1 g g c t a g g a g a a c a t a t t c a a t t a t a t t t c c t
c c t g c a t t a a g c t a c a a g t a a t g a g c a c t
4 7 7 0 1 t t c c t g t g c t t t a c a g t t a a g t a a t t a a a a g
a a a t t a t a g a g t g g g a t g c a a a a a t a a c c
4 7 7 6 1 c g a a g g a c a a c t g g a t g t g t g g a g c c a c c a g
t t t t c t c c a t g a g t g c a c a a g g t t a a t c c
4 7 8 2 1 t t g t t a c t a c t c a g a a t g c t g a g t t t c t a c a
g a a a g g g t t g c a g g t c c a c a c a t g t t t t g

10

20

30

40

50

47881 g c g t c t a c c c a c a c g c t t c t g t a t g g c a t g a
 c t g t g c a t c c c a g a a g a a g g g c t g t g c t g
 47941 t g t a c c t c c a c g t t t c a g t g g a a t t t a a c a a
 a c t g a t c c c t g a a a a t g g t t t c a t a a a g g
 48001 t g a g t a a c a g a g a g c t a a t a g c c t t c t c t t g
 c t a a t t t t a t c t t t t c c c c c a a g a t t t c t t
 48061 g a t a a t a g t t t g a a a a g g a g t g t t a t t c t t t
 g g t c t c t a g a g g c a a c t t a c c t t t c c a g t
 48121 t t c t t c c a t c a c c t g t t t t c a t c t c t c t t g t
 t t t t t t a a a t t t a a t g c t g t a t g t a t t t c
 48181 a g a g g a t a g g a t c t a a t c t a g t g c g g t c c c t
 t c a t c a g g t g a g a a t t a t t c a t c t c a t t t
 48241 t c a t t t t a g c c c t t c t g a a t t a a t g a c a t t g
 a a g c c c g g c a g t t t g g t c c t a a g a t g g g t
 48301 t t a a t t a t g t a c a g a t a c t c t t t c t a t a a t g
 g a a a t t g c t c a g a t a a c t a a t t a a c c a c a
 48361 a g a a t a c a c t g t c t a t g g a a a a t t t c a g g a g
 c a c c g t c t g t g g a a a a a c t g g g a a g g g c a
 48421 t g c t g t c a c c a c a g c t c t g g g g t c t a t t a a a
 a g t g t g g t t a t g c a g c a c t g g t g t c t a g t
 48481 g g g g t g t t g g c t c t c a a c t g c c a g a a t t c c c
 a t a g c a t t t c a t g g c a g a a a g t c a a g g t g
 48541 t c c a g c a a t a c t c t g a a a g t g a c c t g t t g a t
 t a a a g t c g t c a a t t c t g a a g a a a g a g a c t
 48601 g a a a t a a g a c a a a t g g g t c t t a a c t t t t t t t
 c t c t t t c t c t c t c t t g t a a a a a t g t g t g a
 48661 t t g t t c t g g c a t g t t c c c a a t c c c c a c a t a a
 t g c c a a c a t c t t t t c t t a a a g g g g g a t t c
 48721 c c t t t a t c c t t g g a t c t g a g a a t t a t t g c a t
 g t t c t c c c t t t a g g g a c a a t g a a t g c a g t
 48781 t g c a t c a c c c t t g c t t t t t t t t t t t t t t t g
 t a c a c a g c a t g c t t a t t c t t g g a t g c a g g
 48841 g a c t t g a a a g a c a a a g c c c c a c c t g g c t t t c
 a c a a c a t c t c c t a t t a g t a g g t g t g c c t t
 48901 g t g t g t a a t t t g a a g g a g g c g g t c c c t t a g c
 t g t g t t t a c a c t g t a c t t t t a a a t g t g g g
 48961 g c t g a a g g t a g a a t c a a c c a t a c t t a a g a t g
 c c a c c t g g g a a a a t a g g g t t c t g t g t c a t
 49021 c t c a g c c c c a c c c a t t t g c a a a t g a c t t a a c
 a g c a g c a c t a t t a g g g t t c c t a g t g t g a g
 49081 t c a t t t g c a t t t g g a c t g g t g a a c t t g g t g a
 c t t c t t g g t g t t t g g a a a c a a a c a a c c t t
 49141 t g c a g t c t t t c g t a a a a a g c c t g a a c a g t g g
 a c c a g t c t c c a g t t c t a c t t g c a a a g c t g
 49201 c c c c c a t c a a a t c c c t c a t a a t g t t c a a c t t
 a a a a a a t g t t a c a c t t t t t c t c t g g a a a t c
 49261 t a a c c t t t t t t c c t t t t t t a a a a g c c a t t t t
 a a g t a c t t c a g t c t t g a a t c a a a t g a t c c
 49321 c a a a t a t t g g a c a c c a a c c t a g a a a t t g g g t
 t a c c t c c t g g g a a c t t t a t c g a a g a a g a g

10

20

30

40

50

49381 agat t t t t g g t t g g a g a g g g g g t t t t g a t g t t
t g a t a c t t a t a t t t a c t a t t t t a a t a t t t
49441 catt g t t g t t g t t g c t g c t g c t g c t g t a t t a
t t t t g c g a g t t t c g t t t g t t t a a a t t t c a
49501 t g g t a t t t t g g t a g g a g a g a g c t g g a t c t g t t
g g t t t c a g g a c a a g t c t a g a a a t a a g a a a
49561 t c t g c c t t g a g t g a g t g a g t t g g t t c c c t c t
g t t g c t a t t t c a c c a t t a a g g a c g a a a g g
49621 a a c t c a c a a g g a c c a g a g a c a t c t g g c t g a a
a g c a a t a c t a g t g t g a c t g g a c a t c t a c t
49681 a c c t g c c a t a g t t g g t c a t a t c g t t t c c a g t
a t g a t t c t g a t t g a g t g a g t g a t a t t a g g
49741 c t a t g t t c a g g g a t c a g g g a g g c t a a t t a t g
c t t a t a t t g c c t t g t a g c a t t t t g g t a a g
49801 a a t t a a t g a t t g t g t a g a t g t c c a g a t t t a g
g t c a g c a a t a t t c t a a a a g t t c t c a t t g a
49861 a c t a a t c a t g t t t a t a a g t a g c c t g t a c t t t
c t a t c a t a a t a a c a a t a g t g g a a a a g c t a
49921 g t t g a c a t a a a a g g a g c c c a g a t t t t a c t t a
a g t a a a a a c a c a a a a g c a a a g a t a t t t t c
49981 c c a c a t a a a t t a c a a a a g c a a a g a t a t t t t c
c c a c a t a a a t g t c c c c a t a a a c a a g t t g
50041 a a c c a a a g a g g a a a g a t g a c a g g t a a c c g t a
t g a c a c g c t a a g a a a g t a t c a t a a t a c t t
50101 a a g t t a a c t t c a a c c t t t t a t t t c c t t a t c c
t a a g c a g c c t c t t t t c t c t t t a t c a t t t a
50161 g t c c t g t g c t t c t c a a c t t t g a t a a g t a a a a
a a g t t a t t g c a c t a a a t a a a t c t t a t t g a
50221 a a t g c a g g a t c t g a t t g a g t g g g t g g g g t a g
g t g g a a t g a g g g t g g g g a a g t t g a g a t t c
50281 t g c a t t t c t t a g a a g t t t c t a c t t t a t g t t a
a a a t g g c t a a t c c a t c t c a a c a t t g a g a a
50341 g t a a g g t t t c a c t t a a t t t c a g c c t g t g t a a
g t t t a t c c c a t a t g t a c a t t t c c t a a a a c
50401 t c t a a t c t c a g g c c c c a g g a a t t t c t c c t t t
a g t t a a a a t a t t t t t a g g a a t a a a t t t g a
50461 a t t g c a t t a a t a c a c a a t t t a t a a a t t t a a c
a c a a a a a a t t a t t t t g a a g t t t g a g a c t t t
50521 a g g t t g c a t g a a a t c a a t t t c a t a c t t g a a a
a t t t t c t a t a a a t t c a a a a g t c t g t g t a t
50581 t t a a a t a c a a t t t a a a t a c c t g t g t t a c a g t
g a c a t t t g t t t t t c t g t c t c t c t c c a c
50641 c a t t t c c a g a g t c a t c a t c c c t g t a c a g a a a
a a t t t t t t c c c a c a t g a t t t c a c c a t a a a t
50701 t c a t t a a a t a t g a t g c t t a c t t g a t a a t t t c
t c c a g g t t c t t t t t t t t t t t a a t t a t a c t
50761 t t a a g t t c t a g g g t a c a t g t g c a c a a c c t g c
a g g t t t g t t a c a t a t g t a t a c a t g t g c c a
50821 t g t t g g t g t g c t g c a c c c a t t a a c t c g t c a t
t t a c a t t a g g t a t a t c t c c t a a t g c t a t c

10

20

30

40

50

50881 c c t c c c c c c t a c c c c t a c t c c a t g a c a g g t c
 c c a g t g t g t g a t g t t c c c c a c c c t g t g t c
 50941 c a a g t g t t c t c a t t g t t c a g t t c c c a c c t a t
 g a g t g a g a a c a t g c g g t g t t t g g t t t t c t
 51001 g t c c t t g c g a t a g t t t g c t c a g a a t g a t g t c
 c t t g c t c a c t g a t g g a c a t t t g g t t g g c t
 51061 c c a a g t a t t t g c t a t t g t a a a t a g t g c c g c a
 a t a a a c a t a c g t g t g c a t g t g t c t t t a t a
 51121 g t a g c a t g a t t t a t a a t c c t c t g g g t a t a t a
 c c c a g t a a t g g g a t g g c t g g c t c a a a t g g
 51181 t a t t t c t a g t t c t a g a t c c t a g a g g a a t c g c
 c a c a c t g t c t t c c a c a a t g t t t g a a c t a g
 51241 t t t a c a g t c c c a t c a a c a g t g t a a a a g t g t t
 c c t a t t t c t c t a c a t c c t t t c c a g c a c c t
 51301 g t t g t t t c c g g a c t t t a a t g a t c g c c a t t c t
 a a c t g g t g t g a g a t g g t a t c t c a t t g t g g
 51361 t t t t g a t t t g c a t t t c t c t g a t g g c c a g t g a
 t g a t g a g c a t t t t t t c a t g t g t c t t t t g g
 51421 c t a c a t a a a t g t c t t c t t t t g a g a a g t g t c t
 g t t c a t a t c c t t c a c c c a c t t t t t g a t g g
 51481 g g t c a t t t g a t t t t t c t t g t a a a t t t g t t t
 a a g t t c t t t t a g a t t c t g g a t a t t a g c c c
 51541 t t t g t c a g a t g g g t a g a t t g t a a a a a t t t t c
 t c c c a t t c c g t a g g t t t c c t a t t c a c t c t
 51601 g a t g g t a g t t t c t t t t g c t g t g c a g a a g c t c
 t t t a g t t t a a t t a g a t c c c a t t t g t c a a t
 51661 t t t g g c t t t t g t t g c c a t t g c t t t t g g t g t t
 t t a g t c a t g a a g t c c t t g t c c a t g c c t a t
 51721 g t c c t g a a t g g t a t t g c c t a g g t t t t c t t c t
 a g g g t t t t t a t g g t t t t a g g t c t a a c g t g
 51781 t a a g t c t t t a a t t c a t c t t g a a t t a a t t t t t
 g t a t a a g g t g t a a a g a a g g a t c c a g t t t
 51841 c a g c t t t c t a c a t a t g g c t a g c c a g t t t t c c
 c a g c a c c a t t t a t t a a a t a g a g a a t c c t t
 51901 t c c c c a t t t c t t g t t t t t g t c a g g t t t g t c a
 a a g a t c a g a t g g t t g t a g a t g t g t g g t a t
 51961 t g t t t c t g a g g g c t c t g t t c t g t t c c a t t g g
 t c t a t a t c t c t g t t t t g g t a c c a g t a c c a
 52021 t g c t g t t t t g g t t a c t g t a g c c t t g t a a t a t
 a g t t t g a a g t c a g g t a g c g t g a t g c c t c c
 52081 a g c t t t g t t c t t t t g g t t t a g g a t t g t c t t g
 g c g a t g c g g g c t c t t t t t t g g t t c c a t a t
 52141 g a a c t t t a a a g t a g t t t t t t t c c a a t t c t g t
 g g a g a a a g t c a t t g g t a g c t t g a t g g g g a
 52201 t g g c a t t g a a t c t a t a a a t t a c c t t g g g t a g
 t a t g g c c a t t t t c a t g a t a t t g a t t c t t c
 52261 c t a c c c a t g a g a a t g g a a t g t t c t t c c a t t t
 g t t t g c g t c c t c t t t t a t t t c c t t g a g c a
 52321 g t g g t t t g t a g t t c t c c t t g a a g a g g t c t t c
 c a c a t c c c t t g t a a g t t g g a t t c c t a a g t

10

20

30

40

50

5 2 3 8 1 a t t t t a t t c t c t t t g a a a c a a t t g t g a a t g g
 g a g t t c a c t c a t g a t t t g g c t c t c t g t t t
 5 2 4 4 1 g t c t g t t a t t g g t g t a t a g g a a t g c t t g t g a
 t t t t t g c a c a t t g a t t t t g t a t c c t g a g a
 5 2 5 0 1 c t t t t g c t g a a g t t g c t t a t c a g c t t a a g g a g
 a t t t t g g g c t g a g a t g a t g g g g t t t t c t a
 5 2 5 6 1 a a t a t a c a a t c a t g t c a t c t g c a a a c a g a g a
 c a a t t t g a c t t c c t c t c t t c c t a t t t g a a
 5 2 6 2 1 t a t c c t t t a t t t c t t t c t a t t g c c t g a t t g c
 c c t g g c t a g a a c g t c c a a t a c t a t g t t g a
 5 2 6 8 1 a t a g g a g t g g t g a c a g a g g a c a t c c t t g t t t
 t g t g c c a g t t t t c a a a g g g a a t g c t t c c a
 5 2 7 4 1 g c t t t t g c c c a t t c a g t a t g a c a t t g g c t g t
 g g g t t t g t c g t g a a t a g c t c t t a t t a t t t
 5 2 8 0 1 t g a g a t a t g t c c c a t c a a t a c c t a g t t t a t t
 t a g a g t t t t t a g c a c a a a g g c t g t t g a a t
 5 2 8 6 1 t t t g t c a a a g g c c t t t t c t g c a t c t a t t g a g
 a t a a t c a t g g t t t t t g t c t t t g a t t c t g t
 5 2 9 2 1 t t a t a t g a t g g a t t a t a t t t a t t g a t t t g c a
 t a t g t t g a a c c a g c c t t g c a t c c c a g g g a
 5 2 9 8 1 t g a a g c c a a c t t g a t c a t g g t g g a t a a g c t t
 t t t g a t g t t c t g c t g g a t t c g g t t t g c c a
 5 3 0 4 1 g t a t t t t a c t g a g g a t t t t t c c a t c g a t c t t
 c a t c a g g g a t a t t g g c c t g a a a t t c t c t t
 5 3 1 0 1 t t t t t g t t g t g t c t c t g t c a g g c t g t g g t a t
 c a g g a t g a t g c t g g c c t c a t a a a a t g a g t
 5 3 1 6 1 t a g g g a g g a t t c c c t c t t t t t c t a t t g a t t a
 g a a t a g t t t c a g a a t g g t a c c a g c t c c t c
 5 3 2 2 1 c t t a t a c c t c t g g t a g a a t t c a g c t g t g a a t
 c c a t c t g g t c c t g a t g g a t t t t t t t g g t t
 5 3 2 8 1 g g t a g g c t a t t a a t t a t t g c c t c a a t t t c a g
 a g c c t g t t a t t g g t c t a t t a a g a g a t t c a
 5 3 3 4 1 a c t t c t t c c t g g t t t a g t c c t g g g a g g g t g t
 g t g t g t c c a g g a a t t t a t a a a t t t c t t t t
 5 3 4 0 1 a g g t t t t c t a g t t t a t t t g c a t a g a a g t g t t
 t a t a g t g t t c t c t g a t g g t a g t t t g t a t t
 5 3 4 6 1 t c t g t g g g a t t g g t g g t g a t a t c c c c t t t a t
 c a c c t t t t a t t g c a t c t a t t t g a t t c t t t
 5 3 5 2 1 t c t c t t t t c t t c t t t a t t a g t c t t g c t a g t g
 a t c t a t c a a t t t t g t t g a t c t t t t t a a a a
 5 3 5 8 1 a a c c a g c t c c t g g g t t c a t t g a t t t t t t g a a
 g g a g t t t t t c t g t c t c t a t c t c c t t c a g t
 5 3 6 4 1 t c t a c t c t g a t c t t a g t t a t t t c t t g t c t t c
 t g c t a g c t t t t g a a t g t g t t t g c t c t t g c
 5 3 7 0 1 t t c t c t a a a t t g t g a t g t t a g g g t g t c a a t t
 t t a g a t c t t t c c t g c t t t c t c t t g t g g g c
 5 3 7 6 1 a t t t a g t g c t a t a a a t t t c c c t c t a c a c a c t
 g c t t t a a a t g t g t c c c a g a g a t t c t g g t a
 5 3 8 2 1 t g t t g t g t c t t t g t t c t c a t t g g g t t t c a a a g
 a a c a t c t t t a t t t c t g c c t t c a c t t c g t t

10

20

30

40

50

53881 a a g t a c c c a g t a g t c a c t c a g g a g c a g g t t g
 c t c a g t t t c c a t g t a g t t g a g t g g t t c t g
 53941 a g t g a g t t t c t t a a t c c t g a g t t c t a g t t t g
 a a a g c a c t g t a g t c t g a g a g g c a g t t t g t
 54001 t a t a a t t t t c t g t t c t t t t a c a t t t t g c t g a g g
 a g t g c t t t a c t t c c a a c t a t g t a g t c a a t
 54061 t t t t t g g a a t a a g t g t g a t g t g g t g c c g a g a a
 g a a t g t a t a t t c t g t t g a t t t g g a g t g g a
 54121 g a g t t c t g t a g a t g t c t a t t a g g t c c g c t t g
 g t g c a g a g c t g a g t t c a a t t t c t g g a t a t
 54181 c t t t t g t t a a t t t t c t g t c t t g t t g a t c t g t c
 t a a t a t t g a c c g t g g g g t g a t a a a g t c t c
 54241 c c a t t a t t a t t g t g t g g g a g t c t a a g t c t c t
 t t g t a g g t c t c t a a g g a c t t g c t t t g t g a
 54301 a t c t g g t g c t c c t g t a t t a g g t g c a t a t a t t
 t t t a g g a t a g t t a g c t c t t c t t g t t g a a t
 54361 t g a t c c c t t t a t c a t t a t g t a a t g g c c t t c t
 t t g t c t c t t t t g a t c t t t g t t g g t t t a a a
 54421 g t c t g t t t t a t c a g a g a c t a g g a t t g c a a c t
 c c t g c t t t t t t t t t g c t t t c c a t t t c c t t g
 54481 g t a g a t c t t c c t c c a t c c c t t t a t t t t g a g c
 c t a t g t g c g t c t c t g c a c a t g a g a t g g g t
 54541 c t g c t g a a t a c a g c a c a c t g a t g g g t c t t g a
 c t c t t t a t c c a a t t t g c c a g t c c a t g t c t
 54601 t t t a a c t g g a g c a t t t a g c c c a t t t a c a t t t
 a a g g t t a a t a t t g t t a t g t g t g a a t t t g a
 54661 t c c t g t c a t t a t g a t g t t a g c t g g t t a t t t t
 g c t c g t t a g t t g a t g c a g t t t c t t c c t a g
 54721 c c t c a a t g a t c t t t a c a a t t t g g g c a t g t t t t
 t g c a g t g g c t g g t a c t g g t t g t t c c t t t t c
 54781 c a t g t t t a g t g c t t c c t t c a g g a g c t c t t g t
 a a g g c a g g c c t g g t g g t g a c a a a a t c t c t
 54841 c a g c a t t t t g c t t g t c t g t a a a g g a t t t t a t t
 t c t c c t t c a c t t a t g a a g c t t a g t t t g g c
 54901 t g g a t a t g a a a t t c t g g g t t g a a a a t t c t t t
 t c t t t a a g a a t g t t g a a t a t t g g c c c c c a
 54961 c t c t c t t c t g g c t t g t a g a g t t t c t g c c g a a
 a g a t g c t g t t a g t c t g a t g g a c t t c c c t t
 55021 t g t g g g t a a c c t g c c c t t t c t c t c t c g c t g c
 a c t t a a t g t t t t t t c c t t c a t t t c a a c t t
 55081 t g g t g a a t c t g a c a a t t a t g t g t c t t t g a g t
 t a c t c t t c t t g a g g a g t a t c t t t g c g g c a
 55141 t t c t c t g t a t t t c c t g a a t t t g a a t g c t g g c
 c t g c c t c a c t a g a t t g g g g a a g t t c t c c t
 55201 g g a t a a t a t c c t g c a g a g c g t t t t c c a a c t t
 g g t t c c a t t c t c c c c a t c a c t t t c a g g t a
 55261 c a c c a a t c a g a t g t a g a t t t g g t c t t t t c a c
 a t a g t c c c a t a t t t c t t g g a g g c t t t g t t
 55321 c a t t t c t t t t t t a c t c t t t t t t c t c t a a a c t t
 c t c t t c t t g c t t c a t t t c a t t c a t t t g a t

10

20

30

40

50

5 5 3 8 1 c t t c a a t c c c t t t c t t c c a c t t g a t t g a a t c
 a g c t a c t g a a g c t t g t g c a t g t g t c a c a t
 5 5 4 4 1 a g t t c t c g t g c c a t g g t t t t c a g c t c c a t c a
 g g t c a t t t a a g g t c t t c t c t a t g c t g t t t
 5 5 5 0 1 t t t c t a g t t a g c c a t t c g t c t a a t g t t t t t t
 c a a g g t t t t t a g c t t t c t t t g c t a a a a g g t
 5 5 5 6 1 t c a a a c a t c c t c c t t t a g c t c g g a g g a g t t t
 g t t a t t a c t g a t c a t c t g a a g c c t t c t t c
 5 5 6 2 1 t c t c a a c t t g t g a a a g t c a t t c t c t g t c c a g
 c t t t g t t c c a t t g c t g g c g a g g a g c t g c a
 5 5 6 8 1 t t c c t t t g g a g g a g a a g a c g t g c t c t g a t t t
 t t a g a a t t t t c a g c t t c t c t g c t c t g g t t
 5 5 7 4 1 t c t c c c c a t c t t a t t g g t t t t a t c t a c c t t t
 g g t c t t t g a t g a t g g t g a c g t a c a g a t g g
 5 5 8 0 1 g g t t t t g g t g t g g a t g t t c t t t c t c t t t g t t
 a g t t t t c c t t c t a a c a g t c a g g a c c c t c a
 5 5 8 6 1 g c t g c a g g t c t g t t g g a g t t t g c t g g a g g t c
 c a c t c c a g a c c c t g t t t g c t t g g g t a t c a
 5 5 9 2 1 c c a g c a g a g g c t g c a g a a c a g c a a a t a t t g c
 a g a a c g g c a a a t g t t g c t c c c t g a t t g t t
 5 5 9 8 1 c c t c t g g a a g c t t c g t c t c a g a g g g g c a c c t
 g g c c g t a t g a g g t g t c a g t c g g c c c c t a c
 5 6 0 4 1 t g g g a g g t g c c t c c c a g t t a g g c t a c t c a g g
 g g t c a g g a a c c c a c t t g a a g a g g c a g a c t
 5 6 1 0 1 g t c c a t t c t c a g a t a t c a t a t t c c a t g c t g g
 g a g g a c c c c t a c t c t t t t c a a a g c t g t c a
 5 6 1 6 1 g a c a g g g a c a t t t a a g t c t g c a g a a g t t t c t
 g c t g t c t t t t g t t c a g c t g t g c c c t g c c c
 5 6 2 2 1 c t a g a g g t g g a g t c t a c a g a g g c a g g c a g g c
 c t c c t t g a g c t g c g g t g g g c t c c a c c c a t
 5 6 2 8 1 t t c g a g c t t c c t g g c t g c t t t g t t t a c c t a c
 t c a a g t c t c a g c a a t g g t g g a c a c c c c t c
 5 6 3 4 1 c c c c a g c c t c g c t g c t g c t t t g c a g t t c g a t
 c t c a g a c t g c t g t g c t a g c a g t g a g c c a g
 5 6 4 0 1 g c t c c g t g g g c a t g g g a c c c t c c g a g c c a g g
 c c t g g g a c a t a a t c t c c t g g t g t g c c g t t
 5 6 4 6 1 t g c t a a g a c c a t t g g a a a a g c a c a g t a t t a g
 g g t g g g g a g t g t c c t g a t t t t c c a g g t a c
 5 6 5 2 1 c g t c a g t c a t g g c t t c c c t t g g c t a g g a a a g
 g g a a t t c c c c a a c c c c t t g t g c t t c c t g g
 5 6 5 8 1 g t g a g g t g a t g c c c c a c c c t g c t t t g g c t c a
 t g c t c c g t g g g t t g t a c c c a c t g t c t g a c
 5 6 6 4 1 a a g c c c c a g t g a g a t g a a c c c g g t a c c t c a g
 t t g g a a a t g c a g a a a t c a c c c g t c t t c t g
 5 6 7 0 1 c a t c a c t c a c g c t g g g g g c t g t a g a c t g g a g
 c t g t t c a t a t t t g g c c a t c t t g g a a c c t c
 5 6 7 6 1 c c t t t c c a a g t t c t t t a t t a c a g a g t g g g t c
 a c t g a a a c t t c a t g g a a c a a a t t g g a a a t
 5 6 8 2 1 t a t c t t c t t a a t t a a t g t c a c t g t c t a c c a t
 g t a t g g g a a t t t g g t a a a t a t t a t a t g g t

10

20

30

40

50

5 6 8 8 1 t t c a a t a a c a t a g t a g a t a g a a c a t t g t c a a
 a t c t a a a c t t c a g t g a a t t g t a a c a g a t c
 5 6 9 4 1 c c a c c t g a a a t t c t a a a g a a a a c a g a a t t c t
 a a t t g a a g a g g t t a a a c t t t t a c a g g g a a
 5 7 0 0 1 t g t c a a c t g c c a t t t g g g t c c t g t a a a c a a a
 a a a c t g t t t t t t a a a a a a g t a a a c t t t a a
 5 7 0 6 1 a a g t a t t t t t c a g a t g a c c t c a t t t g c t a t c c
 a a g t g g c t t g a g t a t g c t t g a t g c t a a g a
 5 7 1 2 1 c t t c t t t t g t t a c a g a c t g g a g a t g t g t g c t a
 c t g g g g c a g t g t t g c t c t g t g a c a a g g a g
 5 7 1 8 1 g c a g a g g a t g a g g g c a a g g t t c g a t g t g a c t
 g t g a a t t c t g g g t g g c t c t g g c t a t c g g g
 5 7 2 4 1 a g c c t t c a t t g a t t a c a g c a a a a c a g t t g c t
 t t c c t a g g g c a a t a g t g t c t c t g t c a c c c
 5 7 3 0 1 a g g c t g g a g t t c a g t g g c a t g a t c a a t c g c t
 c a c t g t a g c c t c a a c t t c t t a g a c t c a a g
 5 7 3 6 1 t a a t c c t c c c a c c t c a g c c t c c c a a g t a g c t
 g a a a c t a c a g g t g t g c a c c a c c a c a c c t a
 5 7 4 2 1 a t t t t t t t t a a t t t t t a a g t t t t t g t a g a g a c
 a t g g t c t c a c t g t g t t g c c c a g g t t g a t c
 5 7 4 8 1 t c g a a t t c c t g g g c t c t a g t g a t c c t c c c g c
 c t c g g c c t c c c a a a g t g t t g g g a t t a c a a
 5 7 5 4 1 a t g t g a g c c a c t g c a c c t g g c c c t t t g c a a c
 c t t c t t g a c a a t g c a t t c c t t t t a t t c c c t
 5 7 6 0 1 a a c t g g a a g t a a c t t c t t t c t c t t t a t a a a a
 t t g t a t c t g t a c c t t t t c t g g g t c a t t t t c
 5 7 6 6 1 t a c c t t t a t a t t c t a g t t a c g t a t g t c c t a c
 c t c c c t c c t a g g g a g g g a g g t a a g t a a g a
 5 7 7 2 1 c t g g a a a g t a g a c t t c a t g t g t g a t g a a t g a
 a t g a a c a a a a g g a a g t c t a a c a t a t g g a t
 5 7 7 8 1 a t a g t c a a c t g g a t g c a a a t t a a a a a t t t t t
 a a a t a t t g a t t t g c a a g a t t t c a t t a a g g
 5 7 8 4 1 t c a a a c t c t t a a t a g t t t g t a t c a t a t a t g t t
 a g g a a c c a a a t a t t a a a t a a c t t c t t c a g c
 5 7 9 0 1 a t t a c c a t t a t c t t t a t a g g a c t g t c t a a a a
 t g a g c a g c c a t a t c t t t a a a c t g t g t t t t
 5 7 9 6 1 c t c t g a t t a c a c g c t c a c a g g t a a a a c c c a a
 a g g g g c t g g g a a c a a a c a a g a c t t t t t t t
 5 8 0 2 1 t t t t t c t g t a t g c c t g a a t t a t c t g t a c t g t
 t g c t t g t t t t c c c a c c t t t g g c c a t a g a a
 5 8 0 8 1 a c t t a g t t c t a a c a t g c t a c a a t t t t t g c a g
 t t c t t t c t c t t a g a a a a a g a c c a c a t t g t
 5 8 1 4 1 c t g a a a t t t c a t c c a t t t a a g t a a t c a a g c c
 t t a a a g t t g a a g g a t c t t g g t c a t g a t t a
 5 8 2 0 1 a t c t a g a c c t a c a a a g t a g t a t c t t a a t g g c
 a c t c c t t t t a g a a a g t t a g g t t c c a g g a c
 5 8 2 6 1 a c a c a t a g c t g c a g t g t c c a c a t t t t g t a a g
 c t c c t t c g t t g t c a c a g c c a c t c t c t t c t
 5 8 3 2 1 c t g t g g c t g a t a t t c t a a a a c t g g c a a c a c a
 t c c t g a t g g t a a a a g c t t g g t t c a g g a g a

10

20

30

40

50

58381 c a g g t g a c c t a c t a g c t t t a t g g c a t t t g a c
 a g g t t a c c t a a c c t c t c t g a c g c a t a a t t
 58441 g c c t c a t c t a t a t a a t g g g g a t a a t a a t a c c
 c a t c c t g t c t c c t t g t a a a a a t c a a a t t a
 58501 g a t g a c g c c t g t g a a t g t t c t a t a g t c t c t t
 a g a c a a a t g t a a g t t a t g a c t a c a g c a a g
 58561 a g t a a a a g a g c a t g t t g t t a t g g a c a t t c t t
 t c a g t g a a a t g t c t a a g a c t t g t g a g t c a
 58621 c a c t t a a a g c t a a a c t t g a t a t c t a c t t c a t
 t g a t t t t c t t t t t a g t t c t a t g t a c t a t a
 58681 t t g a a t t t c c t g a c a g t g g g g c t a t g a a a g c
 c t t c c t a g c a t t t t a t a g a t g t g g t t g a a
 58741 t t a a t g g c t g t a a g c c t t a a a g c a g a a t t a g
 a c a g c a t c a a t g a a t t t a t t a a g t a t a a a
 58801 t a a a t a t a t a a t c t g c t t a g c a a t a t t a c a c
 a g c c t c t t t a t c t t a t g t g t g a t a a a g a g
 58861 t c a t c c g a a g g t t g a a a a t g a a g a a t t g t c c
 t g g a a g c t c t t a c t t a a t c t t t t a t t a t t
 58921 t c c t a a t a c a g t a t a t a a a a t t a c t c a t t g a
 a a g c t t a g c a g a a t a a g a a a c a a g a a g t t
 58981 a a a a g g c t g a a a a c t a c a a a t t t t g c t a t t a
 t t a t t g t t a t t a c t t c c c a a g t c t c t t a t
 59041 t g a t c t g t t a g a a a t a g a g c t a c a c a g g a a a
 t t g t a g g a c a g t t a g t a t g t g g t a g t g t t
 59101 a t c t g c t t t t t a a t t a t t c a a g t a a g g t t t t
 a t t c c a t t a g a g g a a c t c a a g a a g t t g g t
 59161 c a t g g c t g a t a a t t g c t a t c t g t c a a a t t c c
 t t a g a g c a g g g a t c c g c a a c a c c c a g g c c
 59221 a t g g a t t g t t a c c a g t c c c t g g c c t g t t a g g
 a a c c a g g c t g c a c a g t a g g a a g t g a g c g g
 59281 c g g g t g a g c a a a c a t t g c c a t c t g a g c t c t g
 t c t c c t t t c a g a t c a g c a g c a g c a t t a g a
 59341 t t c t c a t a g a a g c a t g a g c c c t g t t g t g a a c
 t g c a c a t g c a a g g g a t c t a g g t t g t g t g c
 59401 t c c t t a t g a g a a t c c a a t t c c t t a t g a t a a t
 t t a a c t g a t g a t c t a a g g t g g a a c c a t t t
 59461 c a t c c c a a a a c c a t c c a c c c t g c t a c t c c c a
 g a c c g t g g a a a a a t t g t c t t c c a c a a a a c
 59521 t g g t t c c t g c t g c c a a a a a g g t t g g g a c c a c
 t g c c t t a g a g t t t a t a a t t t g g g g t t a g c
 59581 a c a g c c t a t a t t t a c c t g a g a a t t t c a a t g g
 g t t c a c t g a t c t t t t c c a a a t g a a a a g g c t
 59641 t c t t a c g a a a a t t a t a t c c a a a c t g t c t t t t
 c t c t t a g t t t a a t a a a c c t a t c a g t a a g t
 59701 t t t t a c t g a g t a c t g c t a t t a c a t t t t t c t c
 t g t t a a g c a t t a t g g g g g c t c a g a c a t g a
 59761 t c c a t t c c c t c a a a g a a c t t a c c t t t c a g c t
 g a a g a c t g a c t a g a a t g a g c a a a t a c g g t
 59821 t a a c a a t t a a c a a g t g a g t a g g c c a g c t c g g
 c c a a c a t g g t g a a a c c c t g t c t c t a c t a a

10

20

30

40

50

59881 a a a t a c a a a a a t t a g c c g g g c a t g g t g g t g g
 g c g c c t g t a a t c c c a g c t a c c t c c t g c t g
 59941 a g g c a g g a g a a t t g c t t g a a c c c a g g a g g t g
 g a g a t t g c a g t g a g c c g a g a t t g c a c c a t
 60001 t g c a c t c c a g c c t g g g c g a c a g a g c a a g a c t
 c t g t c t t g g g a a a a a a c a a a a c a a a a c a
 60061 a g t g a g a a g g g a a t c a a g t a c t a c g t a a g a t
 g t a a t g t g g a a t t t t a g g g a a g g a a g g c a
 60121 g t g t a t g c t g g a g t a a t t a g a g a a a g g g g c a
 t g c a t g a t t t g a t g c t t g a a c t g g a t c a t
 60181 g a a g g a t a a g c a a g a t t t t g g c a g c a a g t g a
 g a g g g a g a g a g g a g t t t g t c a g a g g a a t g
 60241 g a a c a a g t c a g g a g g c a g t a a t g t g t a c g g c
 a c t c c a a g g a c t c t g t c c t g a t c g g a g c a
 60301 g a a g t g a t g a a g c a t t g a g t a g t t t g a g a a a
 g t t a g c t a a g a a g g g t g a g g g c a g a t g t t
 60361 g g a g a g a g t t g a g t a t c a g a g a g a a g a c a t t
 a g a t t t g a g c a g a t a g a a c a a a a a t g c c a
 60421 t t g c c a g t t t t t g t g t a a g a g a a t a g t a t t a
 g g g t g g t t a c c c a g g a a g t g g t c a t c a g a
 60481 g t t g a a t g g a g c a g a a a g a g t g t c t g a t a c a
 g c a t c g g g a c g t t g t g g t c a c a a a a t g a g
 60541 g t g g t g a g g g c t g a g c c a a g a t g g t g g c a g t
 g g g a t g g a t a a a a a g g g a t g g c c a g g a c a
 60601 a a t a t t t t a a a g g a a a a a t t a a c a g g a c a t c
 t t t a c t g a c t g g a t t g g a a g g c t a t g c a g
 60661 g a a a t a t a t t g t c a a a c t t g a t t c c a g g a t t
 t c t a t c c t a t g c c t g g g t t g c c c a a a a t a
 60721 t c a g g g a a c c a t t g t t a g a a a a g g t a g g a g a
 t a c c a c t g t t c c a a c a a a a a g t a t t g a g t
 60781 t t g g t g t t g c a c c c a c t t a a c t t c a a g g c c t
 t a c a a g t g a g t a g a c a g t t a g t t a g a a t t
 60841 g c a g a a g t g c c a c t c a g a g a g c a g g g c t t g c
 a a t g t g g g g t t g g a c t t t g t c a c c a t t g t
 60901 g t t a a t t c c t a a t t c t a t g c a g a t g c t c a g c
 t t g a g g a a t a c c c a t g t t t g g g c t t c a g a
 60961 a t g a a a g c c a a g t a a t a t t t a c t c a g a t g c c
 a a t t t t c c c t c t g a a a t a t t t g c t c a t g g
 61021 a a c t g a g a g a a c a a t a t a t a a g c a t t a a t t
 a t t t t t c t c a t a a a g t t a t t a a t a a a a g
 61081 a t a a g a t c a g t g a a a g g c a g a g t a a a c t a g a
 a g c c a a g t a t a g a a a a t g g t a t c a t t c a a
 61141 a g a c t c a t t a c t g t a g t g g t g a a a a c a a a a c
 a a t t t t c c a a c a g c t t a a g a t g c c t c a g t
 61201 a t t t t g g a c c a t t t t t a a g t a g t t a g t g t g g
 g c a c t t a g t a a a t a t g t a t t a a a c t a t a g
 61261 t t c a t t a a t t c t t t t t t t t t t t t t t t g a g a
 t g g a g t t t c a c t c t g g t c a c c c a g g c t g c
 61321 a t t t t t g c t t t c t t a g t g a t a t a t a a a a t g t
 c g a g t t t c a c a a t g a t g g t a t c t t a g a t t

10

20

30

40

50

61381 t g a t t a a a t a t g g t a t t a a a a a a t a g c t g a t
c a c a g a a a g t c t c t a c c a g t g t g a t g t a g
61441 a t g g c t a a a g t a t t c c a c a t t t g c a a a c t t t
t a t t g a c c t a a a t a a g a g g t g c c c c t t g g
61501 g t t g t t t t t a t t t g g a c t g g g a a t a t t a g g a
g a a a g c t t t t t t c a t t c a g t g t g t a a g t a c
61561 a a t c t a c c a g a a a t a g a a a c c c c c a t g g a c g
a t c t a t t t t c t t t g a t g g t a c a g g a c t c a g
61621 a a c a t t c a c a a a g a t t t a g t t g t t a g c g g a a
t a g a c a t c t g t a t t t t a t t c a a a c c a a t t
61681 t t c c c t t c c t a a t c t g a g a a c a t t g t g c a a t
c t a a g c a g t t c t a a g c a t g t t t g c t a t t c
61741 g t g c a a a g t g a g a g t a a a t c t a a a a g a a a t t
t t t t t g t g t g t t t a g g g a t g g t a a t a a a g
61801 t c t c t t a g t g g t t g a a a a t g t t a t t t c t t a c
a a a a g t g g a g a a c a t t t t g c t t t t c a a t a c
61861 c a g a g t t t t c a g c c a t t t t c t g c a t t c t g a c c
t a t t g a c t g g a g g t a g g t t g c c t t t g a a t
61921 t c a g t a a a a c t t c a t g g g c a g a a a c a c a g t t
c c t t t t c c t a c t t a t t t g g a t a t c a t g a t
61981 g g c c a t t g c a t g t a t g t g t c t t t t t g t a a g t
c c a t g c c t c a g a a c t g a g a a g t a g g a a t a
62041 a a a t t a g g g t c a g g g c t g g g g a t g c t a c t c t
t t g c t g c t g a g a a a c a c a a t g c t t c a g g t
62101 a a g t g a t t c t g a a g t c c t t c a c c a c c t g a c g
g t a a c c t t g g g t t g g t c c a t a g g t a t g t t
62161 t t c a t t t t g c t t g t t c a t c c a t t t t a a t t g g
c t t c c t a g a g c a t g c t t g t a g a t g t a g a g
62221 c c a a a t t t a g a g t a g a g c a a c c c t c t g g c a a
a c a g g a a g a g a t t a a t t t t g t g g t a t g c t
62281 t t t a a g g g a c t t c c c a g g a a a c t t c a a a a g c
a g a a a a a g a a g c a c t a g c t g c c t a t t c c a
62341 a a a t g t g t a a a a c a c c a c t c a g c t t t t t a a a
a g t a g g a t a a a c t c a g a g c g c g c g c a c a c
62401 g c g c g c g c g c a c a c a c a c a c a c a c a c a g a
g a g a a c a t c t c t a g t a a a a a g a a a a g t t g
62461 a g c t t t c t t a g c t a g a t g t g t g t a t t a g c c a
g a a a a a g c c a a g g a g t g a a g g g t t t t a g a
62521 g a a c t g g a g g a g a t a a a g t g g a g t c t g c a t a
t g g g a g g c a t t t g a a a t g g a c t t a a a t g t
62581 c t t t t t a a t g c t g a c t t t t t c a g t t t t c t c c
t t a c c a g a c a c a t t g t t t t c a t g a c a t t a
62641 g c c c c a g g c a t a g a c a c a t c a t t a a a a t g a a
c a t g t c a a a a a a t g a t t t c t g t t t a g a a a
62701 t a a g c a a a a c a t t t t c a g t t g t g a c c a c c c a
g g t g t a g a a t a a a g a a c a g t g g a a t t g g g
62761 a g c c c t g a g t t c t a a c a t a a a c t t t c t t c a t
g a c a t a a g g c a a g t c t t c t a t g g c c t t t g
62821 g t t t c c t t a c c t g t a a a a c a g g a t g g c t c a a
t g a a a t t a t c t t t c t t c t t t g c t a t a a t a

10

20

30

40

50

6 2 8 8 1 g a g t a t c t c t g t g g g a a g a g g a a a a a a a a g
 t c a a t t t a a a g g c t c c t t a t a g t t c c c c a
 6 2 9 4 1 a c t g c t g t t t t a t t t g t g c t a t t c a t g c c t a g
 a c a t c a c a t a g c t a g a a a g g c c c a t c a g a
 6 3 0 0 1 c c c c t c a g g c c a c t g c t g t t c c t g t c a c a c a
 t t c c t g c a a a g g a c c a t g t t g c t a a c t t g
 6 3 0 6 1 a a a a a a a t t a c t a t t a a t t a c a c t t g c a g t t
 g t t g c t t a g t a a c a t t t a t g a t t t t g t g t
 6 3 1 2 1 t t c t c g t g a c a g c a t g a g c a g a g a t c a t t a a
 a a a t t a a a c t t a c a a a g c t g c t a a a g t g g
 6 3 1 8 1 g a a g a a g g a g a a c t t g a a g c c a c a a t t t t t g
 c a c t t g c t t a g a a g c c a t c t a a t c t c a g g
 6 3 2 4 1 t t t a t a t g c t a g a t c t t g g g g g a a a c a c t g c
 a t g t c t c t g g t t t a t a t t a a a c c a c a t a c
 6 3 3 0 1 a g c a c a c t a c t g a c a c t g a t t t g t g t c t g g t
 g c a g c t g g a g t t t a t c a c c a a g a c a t a a a
 6 3 3 6 1 a a a a c c t t g a c c c t g c a g a a t g g c c t g g a a t
 t a c a a t c a g a t g g g c c a c a t g g c a t c c c g
 6 3 4 2 1 g t g a a a g a a a g c c c t a a c c a g t t t t c t g t c t
 t g t t t c t g c t t t c t c c c t a c a g t t t c a c c
 6 3 4 8 1 a g g t g a g a a g a g t g a t g a c c a t c c t t t t c c t
 t a c t a t g g t t a t t t c a t a c t t t g g t t g c a
 6 3 5 4 1 t g a a g g c t g c c c c c a t g a a a g a a g c a a a c a t
 c c g a g g a c a a g g t g g c t t g g c c t a c c c a g
 6 3 6 0 1 g t g t g c g g a c c c a t g g g a c t c t g g a g a g c g t
 g a a t g g g c c c a a g g c a g g t t c a a g a g g c t
 6 3 6 6 1 t g a c a t c a t t g g c t g a c a c t t t c g a a c a c g t
 g a t a g a a g a g c t g t t g g a t g a g g a c c a g a
 6 3 7 2 1 a a g t t c g g c c c a a t g a a g a a a a c a a t a a g g a
 c g c a g a c t t g t a c a c g t c c a g g g t g a t g c
 6 3 7 8 1 t c a g t a g t c a a g t g c c t t t t g g a g c c t c c t c t
 t c t c t t t c t g c t g g a g g a a t a c a a a a a t t
 6 3 8 4 1 a c c t a g a t g c t g c a a a c a t g t c c a t g a g g g t
 c c g g c g c c a c t c t g a c c c t g c c c g c c g a g
 6 3 9 0 1 g g g a g c t g a g c g t g t g t g a c a g t a t t a g t g a
 g t g g g t a a c g g c g g c a g a c a a a a a g a c t g
 6 3 9 6 1 c a g t g g a c a t g t c g g g c g g g a c g g t c a c a g t
 c c t t g a a a a g g t c c c t g t a t c a a a a g g c c
 6 4 0 2 1 a a c t g a a g c a a t a c t t c t a c g a g a c c a a g t g
 c a a t c c c a t g g g t t a c a c a a a a g a a g g c t
 6 4 0 8 1 g c a g g g g c a t a g a c a a a a g g c a t t g g a a c t c
 c c a g t g c c g a a c t a c c a g t c g t a c g t g c
 6 4 1 4 1 g g g c c c t t a c c a t g g a t a g c a a a a a g a g a a t
 t g g c t g g c g a t t c a t a a g g a t a g a c a c t t
 6 4 2 0 1 c t t g t g t a t g t a c a t t g a c c a t t a a a a g g g g
 a a g a t a g t g g a t t t a t g t t g t a t a g a t t a
 6 4 2 6 1 g a t t a t a t t g a g a c a a a a a t t a t c t a t t t g t
 a t a t a t a c a t a a c a g g g t a a a t t a t t c a g
 6 4 3 2 1 t t a a g a a a a a a a t a a t t t t a t g a a c t g c a t g
 t a t a a a t g a a g t t t a t a c a g t a c a g t g g t

10

20

30

40

50

6 4 3 8 1 t c t a c a a t c t a t t t a t t g g a c a t g t c c a t g a
 c c a g a a g g g a a a c a g t c a t t t g c g c a c a a
 6 4 4 4 1 c t t a a a a a g t c t g c a t t a c a t t c c t t g a t a a
 t g t t g t g g t t t g t t g c c g t t g c c a a g a a c
 6 4 5 0 1 t g a a a a c a t a a a a a g t t a a a a a a a t a a t a a
 a t t g c a t g c t g c t t t a a t t g t g a a t t g a t
 6 4 5 6 1 a a t a a a c t g t c c t c t t t c a g a a a a c a g a a a a
 a a a c a c a c a c a c a c a c a a c a a a a a t t t g a
 6 4 6 2 1 a c c a a a a c a t t c c g t t t a c a t t t t a g a c a g t
 a a g t a t c t t c g t t c t t g t t a g t a c t a t a t
 6 4 6 8 1 c t g t t t t a c t g c t t t t a a c t t c t g a t a g c g t
 t g g a a t t a a a a c a a t g t c a a g g t g c t g t t
 6 4 7 4 1 g t c a t t g c t t t a c t g g c t t a g g g g a t g g g g g
 a t g g g g g g t a t a t t t t t g t t t g t t t t g t g
 6 4 8 0 1 t t t t t t t t t t c g t t t g t t t g t t t t g t t t t t t a
 g t t c c c a c a g g g a g t a g a g a t g g g g a a a g
 6 4 8 6 1 a a t t c c t a c a a t a t a t a t t c t g g c t g a t a a a
 a g a t a c a t t t g t a t g t t g t g a a g a t g t t t
 6 4 9 2 1 g c a a t a t c g a t c a g a t g a c t a g a a a g t g a a t
 a a a a a t t a a g g c a a c t g a a c a a a a a a a t g
 6 4 9 8 1 c t c a c a c t c c a c a t c c c g t g a t g c a c c t c c c
 a g g c c c c g c t c a t t c t t t g g g c g t t g g t c
 6 5 0 4 1 a g a g t a a g c t g c t t t t g a c g g a a g g a c c t a t
 g t t t g c t c a g a a c a c a t t c t t t c c c c c c c
 6 5 1 0 1 t c c c c c t c t g g t c t c c t c t t t g t t t t g t t t t
 a a g g a a g a a a a a t c a g t t g c g c g t t c t g a
 6 5 1 6 1 a a t a t t t t a c c a c t g c t g t g a a c a a g t g a a c
 a c a t t g t g t c a c a t c a t g a c a c t c g t a t a
 6 5 2 2 1 a g c a t g g a g a a c a g t g a t t t t t t t t a g a a c
 a g a a a a c a a c a a a a a a t a a c c c c a a a a t g
 6 5 2 8 1 a a g a t t a t t t t t t a t g a g g a g t g a a c a t t t g
 g g t a a a t c a t g g c t a a g c t t a a a a a a a a c
 6 5 3 4 1 t c a t g g t g a g g c t t a a c a a t g t c t t g t a a g c
 a a a a g g t a g a g c c c t g t a t c a a c c c a g a a
 6 5 4 0 1 a c a c c t a g a t c a g a a c a g g a a t c c a c a t t g c
 c a g t g a c a t g a g a c t g a a c a g c c a a a a t g g
 6 5 4 6 1 a g g c t a t g t g g a g t t g g c a t t g c a t t t a c c g
 g c a g t g c g g g a g g a a t t t c t g a g t g g c c a
 6 5 5 2 1 t c c c a a g g t c t a g g t g g a g g t g g g g c a t g g t
 a t t t g a g a c a t t c c a a a a c g a a g g c c t c t
 6 5 5 8 1 g a a g g a c c c t t c a g a g g t g g c t c t g g a a t g a
 c a t g t g t c a a g c t g c t t g g a c c t c g t g c t
 6 5 6 4 1 t t a a g t g c c t a c a t t a t c t a a c t g t g c t c a a
 g a g g t t c t c g a c t g g a g g a c c a c a c t c a a
 6 5 7 0 1 g c c g a c t t a t g c c c a c c a t c c c a c c t c t g g a
 t a a t t t t g c a t a a a a t t g g a t t a g c c t g g
 6 5 7 6 1 a g c a g g t t g g g a g c c a a a t g t g g c a t t t g t g
 a t c a t g a g a t t g a t g c a a t g a g a t a g a a g
 6 5 8 2 1 a t g t t t g c t a c c t g a a c a c t t a t t g c t t t g a
 a a c t a g a c t t g a g g a a a c c a g g g t t t a t c

10

20

30

40

50

```

6 5 8 8 1   t t t t g a g a a c   t t t t g g t a a g   g g a a a a g g g a   a
c a g g a a a a g   a a a c c c c a a a   c t c a g g c c g a
6 5 9 4 1   a t g a t c a a g g   g g a c c c a t a g   g a a a t c t t g t   c
c a g a g a c a a   g a c t t c g g g a   a g g t g t c t g g
6 6 0 0 1   a c a t t c a g a a   c a c c a a g a c t   t g a a g g t g c c   t
t g c t c a a t g   g a a g a g g c c a   g g a c a g a g c t
6 6 0 6 1   g a c a a a a t t t   t g c t c c c c a g   t g a a g g c c a c   a
g c a a c c t t c   t g c c c a t c c t   g t c t g t t c a t
6 6 1 2 1   g g a g a g g g t c   c c t g c c t c a c   c t c t g c c a t t   t
t g g g t t a g g   a g a a g t c a a g   t t g g g a g c c t
6 6 1 8 1   g a a a t a g t g g   t t c t t g g a a a   a a t g g a t c c c   c
a g t g a a a a c   t a g a g c t c t a   a g c c c a t t c a
6 6 2 4 1   g c c c a t t t c a   c a c c t g a a a a   t g t t a g t g a t   c
a c c a c t t g g   a c c a g c a t c c   t t a a g t a t c a
6 6 3 0 1   g a a a g c c c c a   a g c a a t t g c t   g c a t c t t a g t   a
g g g t g a g g g   a t a a g c a a a a   g a g g a t g t t c
6 6 3 6 1   a c c a t a a c c c   a g g a a t g a a g   a t a c c a t c a g   c
a a a g a a t t t   c a a t t t g t t c   a g t c t t t c a t
6 6 4 2 1   t t a g a g c t a g   t c t t t c a c a g   t a c c a t c t g a   a
t a c c t c t t t   g a a a g a a g g a   a g a c t t t a c g
6 6 4 8 1   t a g t g t a g a t   t t g t t t t g t g   t t g t t t g a a a   a
t a t t a t c t t   t g t a a t t a t t   t t t a a t a t g t
6 6 5 4 1   a a g g a a t g c t   t g g a a t a t c t   g c t a t a t g t c   a
a c t t t a t g c   a g c t t c c t t t   t g a g g g a c a a
6 6 6 0 1   a t t t a a a a c a   a a c a a c c c c c   c a t c a c a a a c   t
t a a a g g a t t   g c a a g g g c c a   g a t c t g t t a a
6 6 6 6 1   g t g g t t t c a t   a g g a g a c a c a   t c c a g c a a t t   g
t g t g g t c a g   t g g c t c t t t t   a c c c a a t a a g
6 6 7 2 1   a t a c a t c a c a   g t c a c a t g c t   t g a t g g t t t a   t
g t t g a c c t a   a g a t t t a t t t   t g t t a a a a t c
6 6 7 8 1   t c t c t c t g t t   g t g t t c g t t c   t t g t t c t g t t   t
t g t t t t g t t   t t t t a a a g t c   t t g c t g t g g t
6 6 8 4 1   c t c t t t g t g g   c a g a a g t g t t   t c a t g c a t g g   c
a g c a g g c c t   g t t g c t t t t t   t a t g g c g a t t
6 6 9 0 1   c c c a t t g a a a   a t g t a a g t a a   a t g t c t g t g g   c
c t t g t t c t c   t c t a t g g t a a   a g a t a t t a t t
6 6 9 6 1   c a c c a t g t a a   a a c a a a a a a c   a a t a t t t a t t   g
t a t t t t a g t   a t a t t t a t a t   a a t t a t g t t a
6 7 0 2 1   t t g a a a a a a a   t t g g c a t t a a   a a c t t a a c c g   c
a t c a g a a c c   t a t t g t a a a t   a c a a g t t c t a
6 7 0 8 1   t t t a a g t g t a   c t a a t t a a c a   t a t a a t a t a t   g
t t t t a a a t a   t a g a a t t t t t   a a t g t t t t t a
6 7 1 4 1   a a t a t a t t t t   c a a a g t a c a t   a a a a

```

【0146】

有毛細胞分化抑制遺伝子

「有毛細胞分化抑制遺伝子」という用語は、霊長類（例えば、ヒト）における支持細胞から有毛細胞の分化の抑制に（直接的または間接的に）正の寄与をするタンパク質（例えば、転写因子）をコードする遺伝子を意味する。非限定的な有毛細胞分化抑制遺伝子の例としては、HES 1、HES 5、CDKN1B、及びSOX 2が挙げられる。

【0147】

10

20

30

40

50

「有毛細胞分化抑制遺伝子の変異」という用語は、野生型有毛細胞分化抑制タンパク質に比べて、1つ以上のアミノ酸置換及び1つ以上のアミノ酸挿入のうちの1つ以上を有する有毛細胞分化抑制タンパク質の産生をもたらす有毛細胞分化抑制遺伝子の修飾、及び／または変異を有しない霊長類細胞内でのコードされた有毛細胞分化抑制タンパク質の発現レベルに比べて、霊長類細胞内でのコードされた有毛細胞分化抑制タンパク質の発現レベルの増加をもたらす有毛細胞分化抑制遺伝子の修飾を意味する。いくつかの実施形態において、変異は、有毛細胞分化抑制mRNA、または有毛細胞分化抑制タンパク質、またはmRNA及びタンパク質両方の発現の増大（またはレベル増加）をもたらし得る。いくつかの実施形態において、変異は、野生型有毛細胞分化抑制タンパク質と比較して1つ以上の生物学的活性（機能）が増大または増加した改変有毛細胞分化抑制タンパク質の産生をもたらし得る。

10

【0148】

いくつかの実施形態において、変異は、有毛細胞分化抑制遺伝子内への1つ以上のヌクレオチドの挿入である。いくつかの実施形態において、変異は、有毛細胞分化抑制遺伝子の制御配列、すなわち、コード配列ではない遺伝子部分内にある。いくつかの実施形態において、制御配列の変異はプロモーターまたはエンハンサー領域内にあり得、有毛細胞分化抑制遺伝子の適切な転写を妨げるかまたは低減する（例えば、有毛細胞分化抑制遺伝子の転写を増加させる制御配列の変異）。

【0149】

Hesファミリー塩基性ヘリックスループヘリックス（bHLH）転写因子1（HES1）

20

HES1遺伝子はhesファミリーbHLH転写因子1をコードし、転写リプレッサーとして作用する。HES1は、ATOH1プロモーターに結合して支持細胞内での転写を阻害し、側方抑制を駆動する（Abdolazimi et al. (2016) Development 143:841-850）。HES1の喪失は、初期発生において過剰な内有毛細胞をもたらす。損傷後のHES1阻害は有毛細胞の再生を誘導する（Duet al. (2018) Mol. Ther. 26(5):1313-1326）。

【0150】

ヒトHES1遺伝子は染色体3q29上に位置し、約15キロ塩基（kb）を包含する4つのエクソンを含む（NCBIアクセッション番号NM_005524）。ヒトHES1遺伝子から発現する完全長野生型HES1タンパク質は、280アミノ酸の長さである。

30

【0151】

遺伝子の変異を検出する方法は、当技術分野で周知されている。このような技法の非限定的な例としては、リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）、PCR、シーケンシング、サザンブロット法、及びノーザンブロット法が挙げられる。

【0152】

例示的なヒト野生型HES1タンパク質は、配列番号36の配列であるか、またはこれを含む。野生型HES1タンパク質をコードする核酸の非限定的な例は、配列番号37であるか、またはこれを含む。

【0153】

ヒト完全長野生型HES1タンパク質（配列番号36）

40

MPADIMEKKNSSSPVAATPASVNTTTPDKPKTASEHRKSSSKP
IMEKRRRRARINESLSQLKTLILDALKKDS SRH SKLEKADI
LEMTVKHLRLNQRAQMTAALSTDP SVLGKYRAGFSECMNE
VTRFLSTCEGVNTEVRTRL LGHLANCMTQINAMTYPGQPH
PALQAPPPPPPGPGGPQHAPFAPPPPLVP I PGGAAPPPGG
APCKLGSQAGEAAKVFGGFQVVPAPDGGQFAFLIPNGAF AH
SGPVI PVYTSNSGTSVGPNAVSPSSG PSLTADSMWRPWRN

【0154】

ヒト野生型HES1 cDNA（配列番号37）

50

a t g c c a g c t g a t a t a a t g g a g a a a a a t t c c t c g t c c c c g g
 t g g c t g c t a c c c c a g c c a g t g t c a a c a c g a c a c c g g a t a a
 a c c a a a g a c a g c a t c t g a g c a c a g a a a g t c a t c a a a g c c t
 a t t a t g g a g a a a a g a c g a a g a g c a a g a a t a a a t g a a a g t c
 t g a g c c a g c t g a a a a c a c t g a t t t t g g a t g c t c t g a a g a a
 a g a t a g c t c g c g g c a t t c c a a g c t g g a g a a g g c g g a c a t t
 c t g g a a a t g a c a g t g a a g c a c c t c c g g a a c c t g c a g c g g g
 c g c a g a t g a c g g c t g c g c t g a g c a c a g a c c c a a g t g t g c t
 g g g g a a g t a c c g a g c c g g c t t c a g c g a g t g c a t g a a c g a g
 g t g a c c c g c t t c c t g t c c a c g t g c g a g g g c g t t a a t a c c g
 a g g t g c g c a c t c g g c t g c t c g g c c a c c t g g c c a a c t g c a t
 g a c c c a g a t c a a t g c c a t g a c c t a c c c c g g g c a g c c g c a c
 c c c g c c t t g c a g g c g c c g c c a c c g c c c c a c c g g g a c c c g
 g c g g c c c c a g c a c g c g c c g t t c g c g c c g c c g c c g c c a c t
 c g t g c c c a t c c c c g g g g g c g c g g c g c c c c c t c c c g g c g g c
 g c c c c c t g c a a g c t g g g c a g c c a g g c t g g a g a g g c g g c t a
 a g g t g t t t g g a g g c t t c c a g g t g g t a c c g g c t c c c g a t g g
 c c a g t t t g c t t t c c t c a t t c c c a a c g g g g c c t t c g c g c a c
 a g c g g c c c t g t c a t c c c c g t c t a c a c c a g c a a c a g c g g c a
 c c t c c g t g g g c c c c a a c g c a g t g t c a c c t t c c a g c g g c c c
 c t c g c t t a c g g c g g a c t c c a t g t g g a g g c c g t g g c g g a a c
 t g a

【0155】

ヒト野生型HES1ゲノムDNA配列の非限定的な例は配列番号38である。配列番号38のエクソンは、ヌクレオチド位置1～347（エクソン1）、ヌクレオチド位置348～443（エクソン2）、ヌクレオチド位置444～531（エクソン3）、及びヌクレオチド位置532～1461（エクソン4）である。

【0156】

ヒト野生型HES1遺伝子（配列番号38）

1 g g g a t c a c a c a g g a t c c g g a g c t g g t g c t g a t a a c
 a g c g g a a t c c c c c g t c t a c c t c t c t
 61 c c t t g g t c c t g g a a c a g c g c t a c t g a t c a c c a a g
 t a g c c a c a a a a t a t a a t a a a c c c t c a
 121 g c a c t t g c t c a g t a g t t t t g t g a a a g t c t c a a g
 t a a a a g a g a c a c a a a c a a a a a t t c t t
 181 t t t c g t g a a g a a c t c c a a a a a t a a a a t t c t c t a
 g a g a t a a a a a a a a a a a a a a g g a a a a
 241 t g c c a g c t g a t a t a a t g g a g a a a a a t t c c t c g t
 c c c c g g t g g c t g c t a c c c c a g c c a g t g
 301 t c a a c a c g a c a c c g g a t a a a c c a a a g a c a g c a t
 c t g a g c a c a g a a a g t c a t c a a a g c c t a
 361 t t a t g g a g a a a a g a c g a a g a g c a a g a a t a a a t g
 a a a g t c t g a g c c a g c t g a a a a c a c t g a
 421 t t t t g g a t g c t c t g a a g a a a g a t a g c t c g c g g c
 a t t c c a a g c t g g a g a a g g c g g a c a t t c
 481 t g g a a a t g a c a g t g a a g c a c c t c c g g a a c c t g c
 a g c g g g c g c a g a t g a c g g c t g c g c t g a
 541 g c a c a g a c c c a a g t g t g c t g g g g a a g t a c c g a g
 c c g g c t t c a g c g a g t g c a t g a a c g a g g
 601 t g a c c c g c t t c c t g t c c a c g t g c g a g g g c g t t a

```

a t a c c g a   g g t g c g c a c t   c g g c t g c t c g
6 6 1   g c c a c c t g g c   c a a c t g c a t g   a c c c a g a t c a   a t g
c c a t g a c   c t a c c c c g g g   c a g c c g c a c c
7 2 1   c c g c c t t g c a   g g c g c c g c c a   c c g c c c c c a c   c g g
g a c c c g g   c g g c c c c c a g   c a c g c g c c g t
7 8 1   t c g c g c c g c c   g c c g c c a c t c   g t g c c c a t c c   c c g
g g g g c g c   g g c g c c c c c t   c c c g g c g g c g
8 4 1   c c c c c t g c a a   g c t g g g c a g c   c a g g c t g g a g   a g g
c g g c t a a   g g t g t t t g g a   g g c t t c c a g g
9 0 1   t g g t a c c g g c   t c c c g a t g g c   c a g t t t g c t t   t c c
t c a t t c c   c a a c g g g g c c   t t c g c g c a c a
9 6 1   g c g g c c c t g t   c a t c c c c g t c   t a c a c c a g c a   a c a
g c g g c a c   c t c c g t g g g c   c c c a a c g c a g
1 0 2 1   t g t c a c c t t c   c a g c g g c c c c   t c g c t t a c g g   c g
g a c t c c a t   g t g g a g g c c g   t g g c g g a a c t
1 0 8 1   g a g g g g g c t c   a g g c c a c c c c   t c c t c c t a a a   c t
c c c c a a c c   c a c c t c t c t t   c c c t c c g g a c
1 1 4 1   t c t a a a c a g g   a a c t t g a a t a   c t g g g a g a g a   a g
a g g a c t t t   t t t g a t t a a g   t g g t t a c t t t
1 2 0 1   g t g t t t t t t t   a a t t t c t a a g   a a g t t a c t t t   t t
g t a g a g a g   a g c t g t a t t a   a g t g a c t g a c
1 2 6 1   c a t g c a c t a t   a t t t g t a t a t   a t t t t a t a t g   t t
c a t a t t g g   a t t g c g c c t t   t g t a t t a t a a
1 3 2 1   a a g c t c a g a t   g a c a t t t c g t   t t t t t a c a c g   a g
a t t t c t t t   t t t a t g t g a t   g c c a a a g a t g
1 3 8 1   t t t g a a a a t g   c t c t t a a a a t   a t c t t c c t t t   g g
g g a a g t t t   a t t t g a g a a a   a t a t a a t a a a
1 4 4 1   a g a a a a a a g t   a a a g g c t t t t   a a a a a a a a a a   a a
a a a

```

【0157】

HES1を標的化するsiRNAの非限定的な例は、例えば、Zhang et al., World J. Gastroenterol. 24 (29): 3260-3272, 2018; Du et al., Mol. Ther. 26 (5): 1313-1326, 2018; Li et al., Oncol. Lett. 14 (4): 3989-3996, 2017; 及び Du et al., Hear Res. 304: 91-110, 2013に記載されている。HES1を標的化するshRNAの非限定的な例は、例えば、Cenciarelli et al., Oncotarget 8 (11): 17873-17886, 2017 及び Wang et al., Oncotarget 6 (34): 36713-36730, 2015に記載されている。

【0158】

HesファミリーbHLH転写因子5 (HES5)

HES5遺伝子はhesファミリーbHLH転写5をコードし、転写リプレッサーとして作用する。HES5はNotch経路アクチベーターであり、ATOH1プロモーターに結合して支持細胞内の転写を阻害する。HES5の喪失は、初期発生において過剰な外有毛細胞をもたらす。成体マウス卵形嚢におけるHES5阻害は、アミノグリコシド損傷後の再生の増加をもたらす (Jung et al. (2013) Mol. Ther. 21 (4): 834-841; Abdolazimi et al. (2016) Development 143: 841-850)。

【0159】

ヒトHES5遺伝子は染色体1p36上に位置し、約18キロ塩基 (kb) を包含する3

10

20

30

40

50

0

20

30

40

50

1 c g c g c t t g g c c t t g c c g c g c c c g c t c g c c t c g t c
t c g c c c g g c c t c c c c g c g t c g c c t c
61 g t c g c c t g t t c c g c g c c a g g c a t g g c c c c c a g c a
c t g t g g c c g t g g a g c t g c t c a g c c c c
121 a a a g a g a a a a a c c g a c t g c g g a a g c c g g t g g t g
g a g a a g a t g c g c c g c g a c c g c a t c a a c
181 a g c a g c a t c g a g c a g c t g a a g c t g c t g c t g g a g
c a g g a g t t c g c g c g g c a c c a g c c c a a c
241 t c c a a g c t g g a g a a g g c c g a c a t c c t g g a g a t g
g c t g t c a g c t a c c t g a a g c a c a g c a a a

```

301  g c c t t c g t c g   c c g c c g c c g g   c c c c a a g a g c   c t g
c a c c a g g   a c t a c a g c g a   a g g c t a c t c g
361  t g g t g c c t g c   a g g a g g c c g t   g c a g t t c c t g   a c g
c t c c a c g   c c g c c a g c g a   c a c g c a g a t g
421  a a g c t g c t g t   a c c a c t t c c a   g c g g c c c c c g   g c c
g c g c c c g   c c g c g c c c g c   c a a g g a g c c c
481  a a g g c g c c g g   g c g c c g c g c c   c c c g c c c g c g   c t c
t c c g c c a   a g g c c a c c g c   c g c c g c c g c c
541  g c c g c g c a c c   a g c c c g c c t g   c g g c c t c t g g   c g g
c c c t g g t   g a c c c g g c g g   g a c c t g c g g g
601  c g c g c g g c c c   g a c g a c c a g a   g g g c g a g c c t   g c t
c c t c t c g   c c t g t a g g g a   a g c g c c t t c c
661  c g c c g t c g t c   c g c c c c g g g c   t t g g a c g c g c   c c t
t c t c c g g   a a g g c t c t g g   c c c c a a g c t g
721  g c c g g c c c g c   a g g a g c c c c a   t t c t c a g a g a   a t g
t g t g t g c   a g a g t c c c t g   c c g t t t t a g g
781  a c a a t c a g g g   c c c a t c t t c t   g c c a a g t g t c   t g a
c c c c a t g   g g g t t g t t c t   g t g t t t g c a t
841  t t a a g c a a g t   g a c t t c t g g g   a a g t c c c c g g   c c g
c c c g g g g   t t c t a t g a t a   t t t g t a g t g c
901  c g g g g c t c g c   a c a c t g c t g c   c c c c a g c c t g   t a g
a g g a c t t   t c t t c a g g g c   c c g t a g c t g c
961  t g g g c g t a c c   c c t g g c a g g c   g g g c t g t g c c   g c g
g g c a c a t   t t g c c t t t t g   t g a a g g c c g a
1021 a c t c g a g c t g   t a t c c t c a t a   g g a a a c a g t g   a t
c a c c c c g g   a c g g g c g t c c   a g g a c c c t g a
1081 g g g c c a t g g c   c a a a a g g c t c   c t g a g t g t g c   c t
g g t g g t c t   g g c t g g g g c t   c a c g g t g g g c
1141 t g t c t g g g g a   g g g t g g g t g c   c t c c a c t a t g   a t
c c t t a a a g   g a t t c c t c t g   t g t g g g t g g a
1201 t g c g t g t g g g   c a c g a c t t t g   t a c t c a g a a a   t t
g a a c t c t c   a g t c a c g t g g   a a g c c a c g g g
1261 a c t g c t c c g a   a g c c g c c a t a   a t a a a a t c t g   a t
t g t t c a g c   c c c c a a a a a a   a a a a a a a a a

```

【0166】

HES5を標的化するsiRNAの非限定的な例は、例えば、Gu et al., Oncol. Rep. 37 (1): 474-482, 2017; Zhu et al., Exp. Mol. Pathol. 99 (3): 474-484, 2015; Du et al., Hear Res. 304: 91-110, 2013; Jung et al., Mol. Ther. 21 (4): 834-841, 2013; 及び Liu et al., Int. J. Gynecol. Cancer 20 (7): 1109-1116, 2010に記載されている。HES5を標的化するshRNAの非限定的な例は、例えば、Lee et al., J. Neurochem. 100 (6): 1531-1542, 2007; 及び Osario et al., Development 140: 1-12, 2013に記載されている。

【0167】

サイクリン依存性キナーゼインヒビター1B (Cdkn1b) (p27kip1) CDKN1B遺伝子はサイクリン依存性キナーゼインヒビター (p27kip1) をコードする。CDKN1Bは細胞周期レギュレーターであり、支持細胞の細胞周期出口を制御する。例えば、p27kip1は、サイクリンE (CDK2) 及びサイクリンD (CDK

4) に結合してこれらの活性化を防止する。CDKN1Bの阻害は、そのカノニカル経路及びGata3が関与する非カノニカル経路を介して支持細胞の増殖及び再生誘導を促進する(Minoda et al. (2007) Hear Res. 232 (1-2): 44-51; Walters et al. (2014) J. Neurosci 34 (47): 15751-15763; Walters et al. (2017) Cell Rep 19 (2): 307-320)。

【0168】

ヒトCDKN1B遺伝子は染色体12p13上に位置し、約5キロ塩基(kb)を包含する3つのエクソンを含む(NCBIアクセッション番号NG_016341.1)。ヒトCDKN1B遺伝子から発現する完全長野生型CDKN1Bタンパク質は、198アミノ酸の長さである。

10

【0169】

遺伝子の変異を検出する方法は、当技術分野で周知されている。このような技法の非限定的な例としては、リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)、PCR、シーケンシング、サザンブロット法、及びノーザンブロット法が挙げられる。

【0170】

例示的なヒト野生型CDKN1B(p27kip1)タンパク質は、配列番号42の配列であるか、またはこれを含む。野生型CDKN1B(p27)タンパク質をコードする核酸の非限定的な例は、配列番号43であるか、またはこれを含む。

20

【0171】

ヒト完全長野生型CDKN1B(p27kip1)タンパク質(配列番号42)

MSNVRVSNGSPSLERMDARQAEHPKPSACRNLFGPVDHEE
LTRDLEKHC RDME EASQRKWNFD FQNHKPLEGKYEWQ EVE
KGS LPEFY YRPPRPPK GACKVPAQESQDVS GSRPAAPLIG
APANSE DTHL VDPKTDPSDSQTGLAEQCAGIRKRPATDD S
STQNK RANRTEENVSDGSPNAGSVEQT PKK PGLRRRQT

【0172】

ヒト野生型CDKN1B(p27kip1)cDNA(配列番号43)

a t g t c a a a c g t g c g a g t g t c t a a c g g g a g c c c t a g c c t g g
a g c g g a t g g a c g c c a g g c a g g c g g a g c a c c c c a a g c c c t c
g g c c t g c a g g a a c c t c t t c g g c c c g g t g g a c c a c g a a g a g
t t a a c c c g g g a c t t g g a g a a g c a c t g c a g a g a c a t g g a a g
a g g c g a g c c a g c g c a a g t g g a a t t t c g a t t t t c a g a a t c a
c a a a c c c c t a g a g g g c a a g t a c g a g t g g c a a g a g g t g g a g
a a g g g c a g c t t g c c c g a g t t c t a c t a c a g a c c c c c g c g g c
c c c c c a a a g g t g c c t g c a a g g t g c c g g c g c a g g a g a g c c a
g g a t g t c a g c g g g a g c c g c c c g g c g g c g c c t t t a a t t g g g
g c t c c g g c t a a c t c t g a g g a c a c g c a t t t g g t g g a c c c a a
a g a c t g a t c c g t c g g a c a g c c a g a c g g g g t t a g c g g a g c a
a t g c g c a g g a a t a a g g a a g c g a c c t g c a a c c g a c g a t t c t
t c t a c t c a a a a c a a a a g a g c c a a c a g a a c a g a a g a a a a t g
t t t c a g a c g g t t c c c c a a a t g c c g g t t c t g t g g a g c a g a c
g c c c a a g a a g c c t g g c c t c a g a a g a c g t c a a a c g t a a

30

40

【0173】

ヒト野生型CDKN1B(p27kip1)ゲノムDNA配列の非限定的な例は配列番号44である。配列番号44のエクソンは、ヌクレオチド位置1~1045(エクソン1)、ヌクレオチド位置1556~1685(エクソン2)、及びヌクレオチド位置3767~5114(エクソン3)である。配列番号44のイントロンは、ヌクレオチド位置1046~1555(イントロン1)及びヌクレオチド位置1686~3766(イントロン2)である。

50

【0174】

ヒト野生型CDKN1B (p27kip1) 遺伝子 (配列番号44)

```

1  t t a a g g c c g c   g c t c g c c a g c   c t c g g c g g g g   c g g c t
c c c g c   c g c c g c a a c c   a a t g g a t c t c   61   c t c c t c t g t
t   t a a a t a g a c t   c g c c g t g t c a   a t c a t t t t t c t   t c t t c
g t c a g   c c t c c c t t t c c   121   a c c g c c a t a t   t g g g c c a c
t a   a a a a a a g g g g   g c t c g t c t t t   t c g g g g t g t t   t t t c
t c c c c c   181   t c c c c t g t c c   c c g c t t g c t c   a c g g c t c
t g c   g a c t c c g a c g   c c g g c a a g g t   t t g g a g a g c g   241
g c t g g g t t c g   c g g g a c c c g c   g g g c t t g c a c   c c g c c c a
g a c   t c g g a c g g g c   t t t g c c a c c c   301   t c t c c g c t t g
c c t g g t c c c c   t c t c c t c t c c   g c c c t c c c g c   t c g c c a g
t c c   a t t t g a t c a g   361   c g g a g a c t c g   g c g g c c g g g c
c g g g g c t t c c   c c g c a g c c c c   t g c g c g c t c c   t a g a g c t
c g g   421   g c c g t g g c t c   g t c g g g g t c t   g t g t c t t t t g
g c t c c g a g g g   c a g t c g c t g g   g c t t c c g a g a   481   g g g
g t t c g g g   c t g c g t a g g g   g c g c t t t g t t   t t g t t c g g t t
t t g t t t t t t t   g a g a g t g c g a   541   g a g a g g c g g t   c g t
g c a g a c c   c g g g a g a a a g   a t g t c a a a c g   t g c g a g t g t c
t a a c g g g a g c   601   c c t a g c c t g g   a g c g g a t g g a   c g c
c a g g c a g   g c g g a g c a c c   c c a a g c c c t c   g g c c t g c a g g
661   a a c c t c t t c g   g c c c g g t g g a   c c a c g a a g a g   t t a
a c c c g g g   a c t t g g a g a a   g c a c t g c a g a   721   g a c a t g
g a a g   a g g c g a g c c a   g c g c a a g t g g   a a t t t c g a t t   t t
c a g a a t c a   c a a a c c c c t a   781   g a g g g c a a g t   a c g a g
t g g c a   a g a g g t g g a g   a a g g g c a g c t   t g c c c g a g t t   c
t a c t a c a g a   841   c c c c c g c g g c   c c c c c a a a g g   t g c c
t g c a a g   g t g c c g g c g c   a g g a g a g c c a   g g a t g t c a g c
901   g g g a g c c g c c   c g g c g g c g c c   t t t a a t t g g g   g c t
c c g g c t a   a c t c t g a g g a   c a c g c a t t t g   961   g t g g a c
c c a a   a g a c t g a t c c   g t c g g a c a g c   c a g a c g g g g t   t a
g c g g a g c a   a t g c g c a g g a   1021   a t a a g g a a g c   g a c c
t g c a a c   c g a c g g t a a t   g a c c c t t t t c c   c a a c c a t a g a
a t g t g t t t t g g   1081   g g c c c c g c t t   t g c c t g c t g g   a g
g g t g t t a a   c c t t a g c t t g   c t t t t c g g c g   t a t t c t g a t
t   1141   t a g c t t t g g g   a g a g c t a a c t   t t a t t g g t c t
t a g g t g t t c a   g t g c t a c c t g   g c c c a c t g c t   1201   t g
t c t g t t t g   t g a c t t t t a a   g t c a g a a a c t   g g a g a t g g t
a   a g a t c c g a t a   a t t t c c c t a a   1261   c t t a a t a c a t
c g c g g t c c c t   c t c a c t a g c a   a c t c c t a g g t   a t g t g a c
a a a   g t t g g g a t g t   1321   t t a t c a a c g g   t c c g c c t c c
t   g g c t a g g g a a   a g a g c t c t g g   g g c g g a g a a t   g c a c t
t t c t g   1381   t t t t t t g a a a   a c a a c c t c a t   t t t g t g c
c c t   t a a a a g c c a c   t g g g g a t g a c   g g a t c c a g g a   144
1   t t g t g g g t g g   a g g t a g t g g g   t t t t t c a t c c   c c t g a
c t a t g   g g g c c a a c t t   c t g c c a g c c a   1501   t t g t t t t
t t c   t a a t a a a g a t   t g t g t g t t c t   t t t t a a a a a t   t t c
c c c t g c g   c t t a g a t t c t   1561   t c t a c t c a a a   a c a a a
a g a g c   c a a c a g a a c a   g a a g a a a a t g   t t t c a g a c g g   t
t c c c c a a a t   1621   g c c g g t t c t g   t g g a g c a g a c   g c c

```

10

20

30

40

50

c a a g a a g c c t g g c c t c a g a a g a c g t c a a a c g t a a a c a
 1681 g c t c g g t g g g t t g a t c a c t a a a g g a g c a c g c a
 c t g g a a c c c g g g g c c t t c a g a c c t c a c g 1741 a t a c
 c t g a t c t t a c t g g t t g c t g g c a a a t t a a a a g c t t a t
 g g g g t t t t g t t t t g t t t a t a 1801 c t t c g t g a g g t c
 a a a a a a g t a g c a a t g g g g a a g g c t g g g g a t a c g g t a a
 t t c c t c a g a g t 1861 t t c t a t g c c c a g a g a t a c t t
 t c t c t t c a a a c t g t t g a c c a g a g c a g c t a c t t g t a a c
 c c a 1921 g g c c c c a t c g g g t a g g a a g g t c g t t t c c c
 t g t g a g t c c c a c t a a a a c g t g t t g g g a g c a a 1981
 t a g g t t c t t t g c c c a t c c g a a c a a g a a c t a g g g t a c t
 c c c t c a g t c c g a a t t a a t g a g a a 2041 t t a a t t t c c
 t a g a g g t t c a g c t t g a g t c g g t a a c a g a t t t t g a g c
 c a t a c a t g g a a a a a t 2101 g g c a a a t a c a t g a t t a a
 g t t t c a a t t t t g a g g g g g a a t g t t t g g t a g a a a t t g
 c t c a t c t 2161 t t g g t t a t g c a a g g g a t t a g a g a t g
 t g a a t a g g a t g g t a t g t t g t g t t c t t t g a c a t t t t 2
 221 a a t a a a c t g t c a c t t t c c c t g t t g t c t c c t a a g
 t t t g g a g a g a g a a g g a a c c a g t a t t t g 2281 c a a a a
 a c c a a a t g g a a a g a t a a a a a a g t t a c t a a a g t t t c t
 a c a g a a t t t c t g g t a a c a c 2341 t g a a g t t g c a a a g
 c a g a a g t t a a a t t a a c t c t t g t c a g t a a g c a a t c c a g
 g a a c a c g t c a 2401 g c c a g t g t a t g c t a a t t g t g c c
 g t a a c a g g g t g a t t t t g g a t a t t t g t a g g g g a a a t g g g
 t 2461 a g t a a a t a t c a a g a c t g g t g a c c g t a g g t c
 a g c c c a g c a c a a a g g a a g t g g a g a t t t t t c 2521 c a
 t g c a c a a g a a t c t g a t c a c t g t a a a t a g c t a a t t t g a
 a t a a t t c a g t c c c c a g a t a a c 2581 c a a c a t g g g t
 t g g t t a t t c a t a a t a a a c t a c a t a t t t t a a t a g t t t a
 t t a g c t t c c t t t a 2641 g a c c a a g a c t g t g a c c t c t
 t t a t t t t c t a a a g c a c a c a c g t a g t t t a g c a t a t g a
 g g c g a 2701 t a a a a t a t t g a t g t t a a c t t t t t a a a t
 c c c c a g t t a t a a a a a t t t t t a a a a t a a c a g g g a t 276
 1 t a a g g t g a g a t t c a g g t t t g t t g t g t c t t t a a a t t
 g t a t a t g t g a c t t c a c a t a t c t t t t 2821 t c a g c g c
 t t a t a c a a a a c g g c a c t a t a g a a c c t c c a t t t t a c a
 g c a c c a t a t g a a g t g g g 2881 a a a a t t a g g t g a a a a
 t t t t c c t g a a g c a a c c t t a a c a t g c g c a g c c c t t g t
 t g g t t t g t g 2941 a c t t g t g g c c t a g c t c a t c a g a t
 g a g c c a c g a g a a t c a g a c c t g g a t t t t g a t c t g g c c c
 3001 t g t t c t g a c a t g c a a t g a g g c a t t t g t a g g a t
 t t a g t a a t a t t g c t a g t t c a a a g a a t a c 3061 t a g a
 a a t a t t a g t a a g a a c c t a t t c a a a a g t a t t c a t g a g
 t a t t t t c t g c a t a t g a a t c a 3121 g g a a t t a g a a t a
 t t t t g a a a a t g a t g t t a a t a a a a t t t t c c t c t g g a a g
 g c c t t t a t a a t 3181 t t t t a t t c c c a a t c a t t t t t
 c a a a t t t a g a a a g t t t a a t c t g t c a c a g g a g a a a a a
 a a t 3241 t a a a a a t t t t c a a a a a t t t a g a a a a t t t t
 t a c c c g t a a g t a t t a c a g t t t c c t a a t t a t c 3301
 c t a t t t a t t t c c c a c t t g c c t t t g a c c t a g a t t a t t t

10

20

30

40

50

aga gtaggggtttc tcagccctctg 3361 cactaatga
c atttttgggcc gaataattct gttgtaggag gctgt
cctgt gtgtttttaga 3421 ttgttttgga ttatccc
tgg cctctcacac tagatgccag cagtatcctc ctc
ccccagt 3481 gtgacaacct aaaaatgtctc cagac
attgc caaatgtttcc ctgtggggcg gggggcaacat 3
541 tgcctactgt taagaactac tgccttagac caa
agaacac agcacagagg aaaggaaaaa 3601 aaaaat
ccagt taagagaatg ttagggtggag atgactatag t
catcaaaact ttttttcccca 3661 tcaagtat ttt cca
agctaac atagtgaaca aataattcct gtactctact
ggtaacgtta 3721 atctagtgtc cttcctttta tt
cttcctgtt ttgtttttctt ttgcagaaatt aagaatatg
t 3781 ttccttggttt atcagataca tcaactgcttg
atgaagcaag gaagatatat atgaaaaattt 3841 ta
aaaaataca tatcgctgac ttcatggaaat ggacatcct
g tataagcact gaaaaaacaac 3901 aacacaaataa
cactaaaatt ttaggcactc ttaaatgatc tgcctct
aaa agcgttggaat 3961 gtagcattat gcaattagg
t tttttccttat ttgctttcatt gtactacctg tgtat
atagt 4021 ttttaaccttt tatgtagcac ataaact
ttg gggaaggagg ggcagggtgg ggcctgaggaa 408
1 ctgacgtgga gcgggggtatg aagagcttgct tttga
tttac agcaagtaga taaatatattg 4141 accttgca
tga agagaagcaa ttttggggaa ggggtttgaat tgt
tttccttt aaagatgtaa 4201 tgtcccttttc agaga
cagct gatacttcat ttaaaaaaaat cacaaaaaatt t
gaacactgg 4261 ctaaaagataa ttgctatttta ttt
ttacaag aagttttattc tcattttgggga gatctgggtga
4321 tctcccaagc tatctaaagt tt
gttagata gctgcatgtg gcttttttttaa aaaaagcaac
a 4381 gaaacctatc ctcactgccc tccccagtcct
ctcttaaaagt tggaaattttac cagtttaattta 4441 ct
cagcagaa tgggtgatcac tccaggtagt ttgggggcaa
a aatccgagggt gcttgggaggt 4501 tttgaatgtt
aagaattgac catctgcttt tattaaaattt gttgaca
aaa tttttctcatt 4561 ttcctttttcac ttcggggctg
t gtaaacacag tcaaaaataat tctaaaatccc tcgat
attttt 4621 taaagatctg taagtaactt cacattta
aaa aatgaaatat ttttttaattt aaagcttact 468
1 ctgtccatttt atccacaggga aagtggttatt tttca
aggaa ggttcatgta gagaaaaagca 4741 cacttggt
agg ataagtga aa tggatactac atcttttaaac agt
atttcat tgcctgtgta 4801 tggaaaaaac atttg
aagtg tacctgtgta cataactctg taaaaaacact g
aaaaatttat 4861 actaacattat ttatgtttaa aga
tttttttt taatctagac aatatacaag ccaaaagtggc
4921 atgtttttgtg catttgtaaa tgcctgtgttg gg
tagaataag gtttttccctt cttttgtttaa 4981 ataa
tatggc tatgcttaaa aggttgcata ctgagccaag

10

20

30

40

50

t a t a a t t t t t t t t g t a a t g t g t 5 0 4 1 g a a a a a g a t g c c
a a t t a t t g t t a c a c a t t a a g t a a t c a a t a a a g a a a c
t t c c a t a g c t a 5 1 0 1 t t c a t t g a g t c a a a
【0175】

CDKN1B (p27kip1) を標的化する siRNA の非限定的な例は、例えば、G
a l a r d i e t a l . , J . B i o l . C h e m . 2 8 2 : 2 3 7 1 6 - 2 3 7 2
4 , 2 0 0 7 ; L i a n g e t a l . , N a t u r e C e l l B i o l . 9 : 2
1 8 - 2 2 4 , 2 0 0 7 ; T a m a m o r i - A d a c h i e t a l . , J . B i o
l . C h e m . 2 7 9 : 5 0 4 2 9 - 5 0 4 3 6 , 2 0 0 4 ; A k a s h i b a e t
a l . , C e l l . M o l . L i f e S c i . 6 3 : 2 3 9 7 - 2 4 0 4 , 2 0 0 6
; 及び Lee et al. , J . M o l . M e d . 8 3 (4) : 2 9 6 - 3 0 7 , 2 0
0 5 に記載されている。CDKN1B (p27kip1) を標的化する shRNA の非限
定的な例は、例えば、Lin et al. , N a t u r e 4 6 4 : 3 7 4 - 3 7 9 ,
2 0 1 0 に記載されている。

【0176】

性決定領域 Y ボックス 2 (SOX2)

SOX2 遺伝子は性決定領域 Y ボックス 2 タンパク質をコードする。SOX2 は、A T O
H 1 の 3 ' - エンハンサーに結合し、初期の有毛細胞分化を活性化する転写因子である。
SOX2 発現レベルが低いことが適切な有毛細胞の成熟に必要とされる。SOX2 のハプ
ロ不全により、いくつかの余分な内有毛細胞が生じる。また、SOX2 は、他の寄与成分
(例えば、ベーターカテニン) の存在下で分化転換を誘導する感受性も増加させる (K e
m p f l e e t a l . (2 0 1 6) S c i R e p 6 : 2 3 2 9 3 ; A t k i n s
o n e t a l . (2 0 1 8) J C l i n I n v e s t 1 2 8 (4) : 1 6 4 1
- 1 6 5 6) 。

【0177】

ヒト SOX2 遺伝子は染色体 3 q 2 6 上に位置し、約 3 キロ塩基 (k b) を包含する 1 つ
のエクソンを含む (NCBI アクセッション番号 NG _ 0 0 9 0 8 0 . 1) 。ヒト SOX
2 遺伝子から発現する完全長野生型 SOX2 タンパク質は、317 アミノ酸の長さである
。

【0178】

遺伝子の変異を検出する方法は、当技術分野で周知されている。このような技法の非限
定的な例としては、リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応 (R T - P C R) 、P C R 、シーク
エンシング、サザンブロット法、及びノーザンブロット法が挙げられる。

【0179】

例示的なヒト野生型 SOX2 タンパク質は、配列番号 45 の配列であるか、またはこれ
を含む。野生型 SOX2 タンパク質をコードする核酸の非限定的な例は、配列番号 46 であ
るか、またはこれを含む。当技術分野で理解され得るように、配列番号 46 内のコドンの
少なくとも一部または全ては、非ヒト霊長類内での最適な発現を可能にするようにコドン
最適化することができる。

【0180】

ヒト完全長野生型 SOX2 タンパク質 (配列番号 45)

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

【0181】

10

20

30

40

50

ヒト野生型SOX2 cDNA (配列番号46)

```

a t g t a c a a c a t g a t g g a g a c g g a g c t g a a g c c g c c g g g c c
c g c a g c a a a c t t c g g g g g g c g g c g g c g g c a a c t c c a c c g c
g g c g g c g g c c g g c g g c a a c c a g a a a a a c a g c c c g g a c c g c
g t c a a g c g g c c c a t g a a t g c c t t c a t g g t g t g g t c c c g c g
g g c a g c g g c g c a a g a t g g c c c a g g a g a a c c c c a a g a t g c a
c a a c t c g g a g a t c a g c a a g c g c c t g g g c g c c g a g t g g a a a
c t t t t g t c g g a g a c g g a g a a g c g g c c g t t c a t c g a c g a g g
c t a a g c g g c t g c g a g c g c t g c a c a t g a a g g a g c a c c c g g a
t t a t a a a t a c c g g c c c c g g c g g a a a a c c a a g a c g c t c a t g
a a g a a g g a t a a g t a c a c g c t g c c c g g c g g g c t g c t g g c c c
c c g g c g g c a a t a g c a t g g c g a g c g g g g t c g g g g t g g g c g c
c g g c c t g g g c g c g g g c g t g a a c c a g c g c a t g g a c a g t t a c
g c g c a c a t g a a c g g c t g g a g c a a c g g c a g c t a c a g c a t g a
t g c a g g a c c a g c t g g g c t a c c c g c a g c a c c c g g g c c t c a a
t g c g c a c g g c g c a g c g c a g a t g c a g c c c a t g c a c c g c t a c
g a c g t g a g c g c c c t g c a g t a c a a c t c c a t g a c c a g c t c g c
a g a c c t a c a t g a a c g g c t c g c c c a c c t a c a g c a t g t c c t a
c t c g c a g c a g g g c a c c c c t g g c a t g g c t c t t g g c t c c a t g
g g t t c g g t g g t c a a g t c c g a g g c c a g c t c c a g c c c c c c t g
t g g t t a c c t c t t c c t c c c a c t c c a g g g c g c c c t g c c a g g c
c g g g a c c t c c g g g a c a t g a t c a g c a t g t a t c t c c c c g g c
g c c g a g g t g c c g g a a c c c g c c g c c c c a g c a g a c t t c a c a
t g t c c c a g c a c t a c c a g a g c g g c c c g g t g c c c g g c a c g g c
c a t t a a c g g c a c a c t g c c c c t c t c a c a c a t g t g a

```

【0182】

ヒト野生型SOX2ゲノムDNA配列の非限定的な例は配列番号47である。配列番号47のエクソンは、ヌクレオチド位置1～2520（エクソン1）である。

【0183】

ヒト野生型SOX2遺伝子 (配列番号47)

```

1   g g a t g g t t g t   c t a t t a a c t t   g t t c a a a a a a   g t a t c
a g g a g   t t g t c a a g g c   a g a g a a g a g a
61  g t g t t t g c a a   a a g g g g g a a a   g t a g t t t g c t   g c c t
c t t t a a   g a c t a g g a c t   g a g a g a a a g a
121 a g a g g a g a g a   g a a a g a a a g g   g a g a g a a g t t   t g a
g c c c c a g   g c t t a a g c c t   t t c c a a a a a a
181 t a a t a a t a a c   a a t c a t c g g c   g g c g g c a g g a   t c g
g c c a g a g   g a g g a g g g a a   g c g c t t t t t t
241 t g a t c c t g a t   t c c a g t t t g c   c t c t c t c t t t   t t t
t c c c c c a   a a t t a t t c t t   c g c c t g a t t t
301 t c c t c g c g g a   g c c c t g c g c t   c c c g a c a c c c   c c g
c c c g c c t   c c c c t c c t c c   t c t c c c c c c g
361 c c c g c g g g c c   c c c c a a a g t c   c c g g c c g g g c   c g a
g g g t c g g   c g g c c g c c g g   c g g g c c g g g c
421 c c g c g c a c a g   c g c c c g c a t g   t a c a a c a t g a   t g g
a g a c g g a   g c t g a a g c c g   c c g g g c c c g c
481 a g c a a a c t t c   g g g g g g c g g c   g g c g g c a a c t   c c a
c c g c g g c   g g c g g c c g g c   g g c a a c c a g a
541 a a a a c a g c c c   g g a c c g c g t c   a a g c g g c c c a   t g a
a t g c c t t   c a t g g t g t g g   t c c c g c g g g c

```

601 agcggcgcaaa gatggccag gaggaa cccca aga
tgca caa ctcgga gatc agca agcgcc
661 tggggcgccga gtggaa actt ttgtcggaga cgg
agaa agcg gccgttc atc gacgaggcta
721 agcggcgtgcg agcgcgtgcac atgaaggagc acc
cggattta taaataccgg ccccgggcggga
781 aaaccaagac gctcatgaag aaggataagt aca
cgctgcc cggcgggcgctg ctgggcccccg
841 gcgggcaatag catggcgagc gggggtcgggg tgg
gcgcccgg cctggggcgcg ggcgtgaacc
901 agcgc atggga cagttacgcg cacatgaacg gct
ggagcaaa cggcagctac agcatgatgc
961 aggaaccagct gggcctacccg caggcacc cgg gcc
tcaatgc gcacggcgca gcgcagatgc
1021 agcccatgca ccgcctacgac gtgagcgccc tg
cagta caa ctccatgacc agctcgcaga
1081 cctacatgaa cggcctcgccc acctacagca tg
tcctactc gcagcagggc acccctggca
1141 tggcctcttgg ctccatgggt tcgggtgggtca ag
tc cgaggc cagctccagc cccctgtgg
1201 ttaccctcttc ctcccactcc agggcgccc t gc
caggccgg ggacctccgg gacatgatca
1261 gcatgtatct ccccgggcgcc gagggtgccgg aa
cccgcgcgc cccagcagga cttcacatgt
1321 cccagcacta ccagagcggc ccgggtgccc g gc
acggccat taacgggcaca ctgccccctct
1381 cacacatgtg agggcgcgga agcgaactgg ag
ggggggaga aattttc aaaa gaaaaaacgag
1441 ggaaaatggga gggggtgc aaaa agaggagagt aa
gaaacagc atggagaaaaa cccgggtacgc
1501 tc aaaaaagaa aaaggaaaaaa aaaaaatccc at
caccacaca gcaaatgaca gctgc aaaaag
1561 agaaacacca tccccatccac actcacgcaa aa
accgcgat gccgacaaaga aaactttttat
1621 gagagagatc ctggacttct ttttgggggga ct
attttttgt acagagaaaaa cctgggggagg
1681 gtgggggaggg cggggggaatg gaccttgatat ag
atctggag gaaagaaagc tacgaaaaaac
1741 ttttttaaaaag ttctagtgggt acgggtaggag ct
ttgcaggga agtttgc aaaa agtctttacc
1801 aataataattt agagctagtc tccaagcgac ga
aaaaaatg ttttaataatt tgcaagcaaac
1861 ttttgtacag tattttatcga gataaaacatg gc
aatcaaaaa tgtccatttgt ttataagctg
1921 agaattttgc aataatttttc aaggagaggc tt
cttgctga attttgattc tgcagctgaa
1981 atttaggaca gttgcaaacg tgaaaaagaa aa
aatatatc aaaaatttggac atttttaattg
2041 ttttaaaaaatt gtacaaaaagg aaaaaaat tag aa
taagtaact ggcgaaccat ctctgtgggtc

10

20

30

40

50

2101 ttgttttaaaa agggcaaaaag ttttagactg ta
 ctaaaatttt tataactttac tgtttaaaaagc
 2161 aaaaaatggcc atgcagggttg acaccgttgg ta
 attttataa tagctttttgt ttcgatcccaa
 2221 cttttccatttt tgtttcagata aaaaaaaacca tg
 aaattact gtgttttgaaa tatttttctta
 2281 tgggtttgttaa tattttctgta aattttattgt ga
 tatttttaa ggtttttcccc ccttttattttt
 2341 ccgtagttgt atttttaaaaag attcggctct gt
 attattttg aatcaggtctg ccgagaaatcc
 2401 atgtatatatat ttgaactaat atcatcctta ta
 acagggtac atttttcaact taagtttttta
 2461 ctccatttatg cacagttttga gataaataaaa tt
 tttgaaat atgggacactg aaa
 【0184】

SOX2を標的化するsiRNAの非限定的な例は、例えば、Kondo et al.,
 Genes Develop. 18:2963-2972, 2004; Tani et
 al., J. Cancer Res. Clin. Oncol. 133(4):263-2
 69, 2007; Chen et al., J. Biol. Chem. 283:1796
 9-17978, 2008; 及びCard et al., Mol. Cell. Bio
 l. 28(20):6426-6438, 2008に記載されている。SOX2を標的化
 するshRNAの非限定的な例は、例えば、Rudin et al., Nature
 Genetics 44:1111-1116, 2012; Basu-Roy et a
 l., Oncogene 31:2270-2282, 2012; 及びMarques-
 Torrejon et al., Cell Stem Cell 12(1):88-
 100, 2013に記載されている。

【0185】

ベクター

本明細書で提供される組成物のいくつかは、少なくとも2つ（例えば、2、3、4、5、
 または6つ）のAAVベクターを含み得、この少なくとも2つの異なるAAVベクターの
 各々は、有毛細胞分化タンパク質の異なる部分をコードするコード配列を含み、各コード
 部分は、少なくとも30アミノ酸（例えば、約30アミノ酸～約800アミノ酸、約30
 アミノ酸～約780アミノ酸、約30アミノ酸～約760アミノ酸、約30アミノ酸～約
 750アミノ酸、約30アミノ酸～約740アミノ酸、約30アミノ酸～約720アミノ
 酸、約30アミノ酸～約710アミノ酸、約30アミノ酸～約700アミノ酸、約30ア
 ミノ酸～約690アミノ酸、約30アミノ酸～約680アミノ酸、約30アミノ酸～約6
 70アミノ酸、約30アミノ酸～約660アミノ酸、約30アミノ酸～約650アミノ酸
 、約30アミノ酸～約640アミノ酸、約30アミノ酸～約630アミノ酸、約30アミ
 ノ酸～約620アミノ酸、約30アミノ酸～約610アミノ酸、約30アミノ酸～約60
 0アミノ酸、約30アミノ酸～約590アミノ酸、約30アミノ酸～約580アミノ酸、
 約30アミノ酸～約570アミノ酸、約30アミノ酸～約560アミノ酸、約30アミノ
 酸～約550アミノ酸、約30アミノ酸～約540アミノ酸、約30アミノ酸～約530
 アミノ酸、約30アミノ酸～約520アミノ酸、約30アミノ酸～約510アミノ酸、約
 30アミノ酸～約500アミノ酸、約30アミノ酸～約490アミノ酸、約30アミノ酸
 ～約480アミノ酸、約30アミノ酸～約470アミノ酸、約30アミノ酸～約460ア
 ミノ酸、約30アミノ酸～約450アミノ酸、約30アミノ酸～約440アミノ酸、約3
 0アミノ酸～約430アミノ酸、約30アミノ酸～約420アミノ酸、約30アミノ酸～
 約410アミノ酸、約30アミノ酸～約400アミノ酸、約30アミノ酸～約390アミ
 ノ酸、約30アミノ酸～約380アミノ酸、約30アミノ酸～約370アミノ酸、約30
 アミノ酸～約360アミノ酸、約30アミノ酸～約350アミノ酸、約30アミノ酸～約

50

[illegible]

50

50

30

50

ノ酸、約650アミノ酸～約770アミノ酸、約650アミノ酸～約760アミノ酸、約650アミノ酸～約750アミノ酸、約650アミノ酸～約740アミノ酸、約650アミノ酸～約730アミノ酸、約650アミノ酸～約720アミノ酸、約650アミノ酸～約710アミノ酸、約650アミノ酸～約700アミノ酸、約700アミノ酸～約800アミノ酸、約700アミノ酸～約790アミノ酸、約700アミノ酸～約780アミノ酸、約700アミノ酸～約770アミノ酸、約700アミノ酸～約760アミノ酸、約700アミノ酸～約750アミノ酸、または約750アミノ酸～約800アミノ酸)であり、このとき、各コード部分のアミノ酸配列は、任意選択で、異なるコード部分のうちの1つのアミノ酸配列と重複してもよく、少なくとも2つの異なるベクターのいずれのベクターも有毛細胞分化タンパク質(例えば、完全長有毛細胞分化タンパク質(例えば、完全長野生型有毛細胞分化タンパク質))をコードせず、霊長類細胞(例えば、内耳の有毛細胞または支持細胞)に導入されたときに、当該少なくとも2つの異なるAAVベクターは互いに相同組換えを経て、組換え核酸が有毛細胞分化タンパク質(例えば、完全長有毛細胞分化タンパク質)をコードする。

10

【0186】

少なくとも2つのAAVベクターを含む組成物のいくつかの実施形態において、コード配列のうちの少なくとも1つは、有毛細胞分化ゲノムDNAの2つの隣接するエクソンにまたがるヌクレオチド配列を含み、2つの隣接するエクソン間に天然に生じるイントロン配列を欠く。

【0187】

少なくとも2つのAAVベクターを含む組成物のいくつかの実施形態において、コードされた部分のいずれのアミノ酸配列も、コードされた部分の異なる部分のアミノ酸配列と部分的にすら重複しない。少なくとも2つのAAVベクターを含む組成物のいくつかの実施形態において、コードされた部分の1つ以上のアミノ酸配列は、コードされた部分の異なる部分のアミノ酸配列と部分的に重複する。少なくともAAVベクターを含む組成物のいくつかの実施形態において、コードされた部分の各々の部分のアミノ酸配列は、コードされた部分のうちの異なる部分のアミノ酸配列と部分的に重複する。

20

【0188】

少なくとも2つのAAVベクターを含む組成物のいくつかの実施形態において、重複するアミノ酸配列は、約30アミノ酸残基～約800アミノ酸(例えば、または本明細書に記載されるこの範囲の任意の部分範囲)の長さである。

30

【0189】

いくつかの例において、組成物は2つの異なるAAVベクターを含み、各ベクターは、イントロンの異なるセグメントを含み、イントロンは、有毛細胞分化ゲノムDNA内に存在するイントロンのヌクレオチド配列を含み、2つの異なるセグメントの配列は、少なくとも100ヌクレオチドの長さ(例えば、約100ヌクレオチド～約3,000ヌクレオチド、約100ヌクレオチド～約2,500ヌクレオチド、約100ヌクレオチド～約2,000ヌクレオチド、約100ヌクレオチド～約1,500ヌクレオチド、約100ヌクレオチド～約1,000ヌクレオチド、約100ヌクレオチド～約800ヌクレオチド、約100ヌクレオチド～約600ヌクレオチド、約100ヌクレオチド～約400ヌクレオチド、約100ヌクレオチド～約200ヌクレオチド、約200ヌクレオチド～約3,000ヌクレオチド、約200ヌクレオチド～約2,500ヌクレオチド、約200ヌクレオチド～約2,000ヌクレオチド、約200ヌクレオチド～約1,500ヌクレオチド、約200ヌクレオチド～約1,000ヌクレオチド、約200ヌクレオチド～約800ヌクレオチド、約200ヌクレオチド～約600ヌクレオチド、約200ヌクレオチド～約400ヌクレオチド、約400ヌクレオチド～約3,000ヌクレオチド、約400ヌクレオチド～約2,500ヌクレオチド、約400ヌクレオチド～約2,000ヌクレオチド、約400ヌクレオチド～約1,500ヌクレオチド、約400ヌクレオチド～約1,000ヌクレオチド、約400ヌクレオチド～約800ヌクレオチド、約400ヌクレオチド～約600ヌクレオチド、約600ヌクレオチド～約3,000ヌクレオチド、

40

50

約 600ヌクレオチド～約 2,500ヌクレオチド、約 600ヌクレオチド～約 2,000ヌクレオチド、約 600ヌクレオチド～約 1,500ヌクレオチド、約 600ヌクレオチド～約 1,000ヌクレオチド、約 600ヌクレオチド～約 800ヌクレオチド、約 800ヌクレオチド～約 3,000ヌクレオチド、約 800ヌクレオチド～約 2,500ヌクレオチド、約 800ヌクレオチド～約 2,000ヌクレオチド、約 800ヌクレオチド～約 1,500ヌクレオチド、約 800ヌクレオチド～約 1,000ヌクレオチド、約 1,000ヌクレオチド～約 3,000ヌクレオチド、約 1,000ヌクレオチド～約 2,500ヌクレオチド、約 1,000ヌクレオチド～約 2,000ヌクレオチド、約 1,000ヌクレオチド～約 1,500ヌクレオチド、約 1,500ヌクレオチド～約 3,000ヌクレオチド、約 1,500ヌクレオチド～約 2,500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 2,000ヌクレオチド～約 3,000ヌクレオチド、約 2,000ヌクレオチド～約 2,500ヌクレオチド、または約 2,500ヌクレオチド～約 3,000ヌクレオチド)重複する。

10

【0190】

任意の2つの異なるAAVベクターにおける重複ヌクレオチド配列は、有毛細胞分化遺伝子の1つ以上のエクソンの一部または全部を含み得る。

【0191】

いくつかの実施形態において、組成物中の異なるAAVベクターの数は、2、3、4、または5つである。組成物中の異なるAAVベクターの数が2つである組成物中では、2つの異なるベクターのうちの第1のベクターは、有毛細胞分化タンパク質のN末端部分をコードするコード配列を含み得る。いくつかの実施形態において、N末端部分は、約30アミノ酸基～約800アミノ酸（または本明細書に記載されるこの範囲の任意の部分範囲）の部分を含み得る。いくつかの例において、2つのベクターの一方によってコードされたN末端部分は、野生型有毛細胞分化タンパク質のアミノ酸位置1～約アミノ酸位置800、約アミノ酸位置790、約アミノ酸位置780、約アミノ酸位置770、約アミノ酸位置760、約アミノ酸位置750、約アミノ酸位置740、約アミノ酸位置730、約アミノ酸位置720、約アミノ酸位置710、約アミノ酸位置700、約アミノ酸位置690、約アミノ酸位置680、約アミノ酸位置670、約アミノ酸位置660、約アミノ酸位置650、約アミノ酸位置640、約アミノ酸位置630、約アミノ酸位置620、約アミノ酸位置610、約アミノ酸位置600、約アミノ酸位置590、約アミノ酸位置580、約アミノ酸位置570、約アミノ酸位置560、約アミノ酸位置550、約アミノ酸位置540、約アミノ酸位置530、約アミノ酸位置520、約アミノ酸位置510、約アミノ酸位置500、約アミノ酸位置490、約アミノ酸位置480、約アミノ酸位置470、約アミノ酸位置460、約アミノ酸位置450、約アミノ酸位置440、約アミノ酸位置430、約アミノ酸位置420、約アミノ酸位置410、約アミノ酸位置400、約アミノ酸位置390、約アミノ酸位置380、約アミノ酸位置370、約アミノ酸位置360、約アミノ酸位置350、約アミノ酸位置340、約アミノ酸位置330、約アミノ酸位置320、約アミノ酸位置310、約アミノ酸位置300、約アミノ酸位置290、約アミノ酸位置280、約アミノ酸位置270、約アミノ酸位置260、約アミノ酸位置250、約アミノ酸位置240、約アミノ酸位置230、約アミノ酸位置220、約アミノ酸位置210、約アミノ酸位置200、約アミノ酸位置190、約アミノ酸位置180、約アミノ酸位置170、約アミノ酸位置160、約アミノ酸位置150、約アミノ酸位置140、約アミノ酸位置130、約アミノ酸位置120、約アミノ酸位置110、約アミノ酸位置100、約アミノ酸位置90、約アミノ酸位置80、約アミノ酸位置70、約アミノ酸位置60、約アミノ酸位置50、または約アミノ酸位置40を含む部分を含み得る。

20

30

40

【0192】

組成物中の異なるAAVベクターの数が2つである組成物中では、2つの異なるベクターのうちの第2のベクターは、有毛細胞分化タンパク質C末端部分をコードするコード配列を含み得る。いくつかの実施形態において、C末端部分は、約30アミノ酸基～約800

50

アミノ酸（または本明細書に記載されるこの範囲の任意の部分範囲）の部分を含み得る。

【0193】

本明細書で使用される場合、「ベクター」という用語は、少なくとも1つの外来性の核酸断片を運搬可能なポリヌクレオチド（例えば、アデノ随伴ウイルス（AAV）ベクター）を含む組成物を意味する。ベクターは、例えば、発現のために十分なシス作用性エレメントを含み得、発現のための他のエレメントは、宿主霊長類細胞によって、または *in vivo* 発現系で供給され得る。「ベクター」という用語は、適切な調節エレメントに関連付けられた際に複製可能な任意の遺伝子エレメント（例えば、プラスミド、トランスポゾン、コスミド、人工染色体、またはウイルスベクターなど）を含む。

【0194】

典型的には、「組換えAAVベクター」または「rAAV」は、少なくとも導入遺伝子またはその部分及び制御配列、ならびに任意選択で5'及び3' AAV逆方向末端反復（ITR）から構成される。このような組換えAAVベクターはカプシドにパッケージングされ、選択された標的細胞（例えば、内耳の外有毛細胞もしくは内毛細胞、または支持細胞）に送達される。

【0195】

ベクターのAAV配列は典型的には、シス作用5'及び3' ITR配列を含む（例えば、B. J. Carter, in "Handbook of Parvoviruses", ed., P. Tijsser, CRC Press, pp. 155-168, 1990を参照）。典型的なAAV ITR配列は、約145ヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、典型的なITR配列の少なくとも75%（例えば、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、または少なくとも95%）がAAVベクターに組み込まれる。これらのITR配列を修飾する能力は、当業者の技量範囲内である（例えば、Sambrook et al., "Molecular Cloning. A Laboratory Manual", 2d ed., Cold Spring Harbor Laboratory, New York, 1989; 及びK. Fisher et al., J. Virol. 70: 520-532, 1996を参照）。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される任意のコード配列は、AAVベクター内で5'及び3' AAV ITR配列と隣接する。AAV ITR配列は、本明細書で同定されたAAV型を含む任意の既知のAAVから得ることができる。本明細書に記載される任意ノベクターのいくつかの例において、ベクターは、5' ITR配列 CCTGCAGGCAGC TGC GCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCCGGGCGTTCGGG CGACCTTTGGTCGCCCGGCCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCG CAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGGTTCTCT（配列番号51）及び／または3' ITR配列 AGGAACCCCTAGTGATGGAGT TGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGC CGGGCGACCAAGAGTTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGG GCGGCCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCTGCCCTGCAGG（配列番号57）を含む。

【0196】

本明細書に記載されるAAVベクターは、本明細書に記載される任意の制御エレメント（例えば、プロモーター、ポリA配列、及びIRESのうちの1つ以上）を含むことができる。

【0197】

いくつかの実施形態において、AAVベクターは、AAV1ベクター、AAV2ベクター、AAV3ベクター、AAV4ベクター、AAV5ベクター、AAV6ベクター、AAV7ベクター、AAV8ベクター、AAV9ベクター、AAV2.7m8ベクター、AAV8BP2ベクター、及びAAV293ベクターからなる群より選択される。本明細書で使用され得るさらなる例示的なAAVベクターが当技術分野で知られている。例えば、Kanaan et al., Mol. Ther. Nucleic Acids 8: 184

10

20

30

40

50

－197, 2017; Li et al., Mol. Ther. 16 (7): 1252－1260; Adachi et al., Nat. Commun. 5: 3075, 2014; Isgrig et al., Nat. Commun. 10 (1): 427, 2019; 及び Gao et al., J. Virol. 78 (12): 6381－6388 を参照。

【0198】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される AAV ベクターは、配列番号 50、58、60、64、66、68、78、79、81、82、83、または 94 に対し、少なくとも 80% 同一である（例えば、少なくとも 82%、少なくとも 84%、少なくとも 85%、少なくとも 86%、少なくとも 88%、少なくとも 90%、少なくとも 92%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、または 100% 同一である）配列を含むか、またはそれからなる。

10

【0199】

本明細書で提供される AAV ベクターは、異なるサイズであってもよい。いくつかの実施形態において、AAV ベクター（複数可）は、最大 5 kb のヌクレオチドの総数を含み得る。いくつかの実施形態において、AAV ベクター（複数可）は、約 1 kb ～ 約 2 kb、約 1 kb ～ 約 3 kb、約 1 kb ～ 約 4 kb、約 1 kb ～ 約 5 kb、約 2 kb ～ 約 3 kb、約 2 kb ～ 約 4 kb、約 2 kb ～ 約 5 kb、約 3 kb ～ 約 4 kb、約 3 kb ～ 約 5 kb、または約 4 kb ～ 約 5 kb の範囲のヌクレオチドの総数を含み得る。

【0200】

本明細書で提供される任意の組成物、キット、及び方法のいくつかの実施形態において、少なくとも 2 つの異なる AAV ベクターは、実質的に同じ種類のベクターであってもよく、サイズが異なってもよい。いくつかの実施形態において、少なくとも 2 つの異なる AAV ベクターは、異なる種類の AAV ベクターであってもよく、実質的に同じサイズでも異なるサイズでもよい。

20

【0201】

いくつかの実施形態において、少なくとも 2 つの AAV ベクターのうちのいずれかは、ヌクレオチドの総数を約 500 ヌクレオチド～約 10,000 ヌクレオチド、約 500 ヌクレオチド～約 9,500 ヌクレオチド、約 500 ヌクレオチド～約 9,000 ヌクレオチド、約 500 ヌクレオチド～約 8,500 ヌクレオチド、約 500 ヌクレオチド～約 8,000 ヌクレオチド、約 500 ヌクレオチド～約 7,800 ヌクレオチド、約 500 ヌクレオチド～約 7,600 ヌクレオチド、約 500 ヌクレオチド～約 7,400 ヌクレオチド、約 500 ヌクレオチド～約 7,200 ヌクレオチド、約 500 ヌクレオチド～約 7,000 ヌクレオチド、約 500 ヌクレオチド～約 6,800 ヌクレオチド、約 500 ヌクレオチド～約 6,600 ヌクレオチド、約 500 ヌクレオチド～約 6,400 ヌクレオチド、約 500 ヌクレオチド～約 6,200 ヌクレオチド、約 500 ヌクレオチド～約 6,000 ヌクレオチド、約 500 ヌクレオチド～約 5,800 ヌクレオチド、約 500 ヌクレオチド～約 5,600 ヌクレオチド、約 500 ヌクレオチド～約 5,400 ヌクレオチド、約 500 ヌクレオチド～約 5,200 ヌクレオチド、約 500 ヌクレオチド～約 5,000 ヌクレオチド、約 500 ヌクレオチド～約 4,800 ヌクレオチド、約 4,600 ヌクレオチド、約 500 ヌクレオチド～約 4,400 ヌクレオチド、約 500 ヌクレオチド～約 4,200 ヌクレオチド、約 500 ヌクレオチド～約 4,000 ヌクレオチド、約 500 ヌクレオチド～約 3,800 ヌクレオチド、約 500 ヌクレオチド～約 3,600 ヌクレオチド、約 500 ヌクレオチド～約 3,400 ヌクレオチド、約 500 ヌクレオチド～約 3,200 ヌクレオチド、約 500 ヌクレオチド～約 3,000 ヌクレオチド、約 500 ヌクレオチド～約 2,800 ヌクレオチド、約 500 ヌクレオチド～約 2,600 ヌクレオチド、約 500 ヌクレオチド～約 2,400 ヌクレオチド、約 500 ヌクレオチド～約 2,200 ヌクレオチド、約 500 ヌクレオチド～約 2,000 ヌクレオチド、約 500 ヌクレオチド～約 1,800 ヌクレオチド、約 500 ヌクレオチド～約 1,600 ヌクレオチド、約 500 ヌクレオチド～約 1,400 ヌクレオチド、約 500 ヌクレオチド

30

40

50

50

50

50

ヌクレオチド～約6, 600ヌクレオチド、約2, 000ヌクレオチド～約6, 400ヌ
 クレオチド、約2, 000ヌクレオチド～約6, 200ヌクレオチド、約2, 000ヌク
 レオチド～約6, 000ヌクレオチド、約2, 000ヌクレオチド～約5, 800ヌクレ
 オチド、約2, 000ヌクレオチド～約5, 600ヌクレオチド、約2, 000ヌクレオ
 チド～約5, 400ヌクレオチド、約2, 000ヌクレオチド～約5, 200ヌクレオチ
 ド、約2, 000ヌクレオチド～約5, 000ヌクレオチド、約2, 000ヌクレオチド
 ～約4, 800ヌクレオチド、約2, 000ヌクレオチド～約4, 600ヌクレオチド、
 約2, 000ヌクレオチド～約4, 400ヌクレオチド、約2, 000ヌクレオチド～約
 4, 200ヌクレオチド、約2, 000ヌクレオチド～約4, 000ヌクレオチド、約2
 , 000ヌクレオチド～約3, 800ヌクレオチド、約2, 000ヌクレオチド～約3, 10
 600ヌクレオチド、約2, 000ヌクレオチド～約3, 400ヌクレオチド、約2, 0
 00ヌクレオチド～約3, 200ヌクレオチド、約2, 000ヌクレオチド～約3, 00
 0ヌクレオチド、約2, 000ヌクレオチド～約2, 800ヌクレオチド、約2, 000
 ヌクレオチド～約2, 600ヌクレオチド、約2, 000ヌクレオチド～約2, 400ヌ
 クレオチド、約2, 000ヌクレオチド～約2, 200ヌクレオチド、約2, 200ヌク
 レオチド～約10, 000ヌクレオチド、約9, 500ヌクレオチド、約9, 000ヌク
 レオチド、約8, 500ヌクレオチド、約8, 000ヌクレオチド、約7, 800ヌクレ
 オチド、約7, 600ヌクレオチド、約7, 400ヌクレオチド、約7, 200ヌクレオ
 チド、約7, 000ヌクレオチド、約6, 800ヌクレオチド、約6, 600ヌクレオチ
 ド、約6, 400ヌクレオチド、約6, 200ヌクレオチド、約6, 000ヌクレオチド
 、約5, 800ヌクレオチド、約5, 600ヌクレオチド、約5, 400ヌクレオチド、
 約5, 200ヌクレオチド、約5, 000ヌクレオチド、約4, 800ヌクレオチド、約
 4, 600ヌクレオチド、約4, 400ヌクレオチド、約4, 200ヌクレオチド、約4
 , 000ヌクレオチド、約3, 800ヌクレオチド、約3, 600ヌクレオチド、約3,
 400ヌクレオチド、約3, 200ヌクレオチド、約3, 000ヌクレオチド、約2, 8
 00ヌクレオチド、約2, 600ヌクレオチド、約2, 400ヌクレオチド、約2, 40
 0ヌクレオチド～約10, 000ヌクレオチド、約2, 400ヌクレオチド～約9, 50
 0ヌクレオチド、約2, 400ヌクレオチド～約9, 000ヌクレオチド、約2, 400
 ヌクレオチド～約8, 500ヌクレオチド、約2, 400ヌクレオチド～約8, 000ヌ
 クレオチド、約2, 400ヌクレオチド～約7, 800ヌクレオチド、約2, 400ヌク
 レオチド～約7, 600ヌクレオチド、約2, 400ヌクレオチド～約7, 400ヌクレ
 オチド、約2, 400ヌクレオチド～約7, 200ヌクレオチド、約2, 400ヌクレオ
 チド～約7, 000ヌクレオチド、約2, 400ヌクレオチド～約6, 800ヌクレオチ
 ド、約2, 400ヌクレオチド～約6, 600ヌクレオチド、約2, 400ヌクレオチド
 ～約6, 400ヌクレオチド、約2, 400ヌクレオチド～約6, 200ヌクレオチド、
 約2, 400ヌクレオチド～約6, 000ヌクレオチド、約2, 400ヌクレオチド～約
 5, 800ヌクレオチド、約2, 400ヌクレオチド～約5, 600ヌクレオチド、約2
 , 400ヌクレオチド～約5, 400ヌクレオチド、約2, 400ヌクレオチド～約5,
 200ヌクレオチド、約2, 400ヌクレオチド～約5, 000ヌクレオチド、約2, 4
 00ヌクレオチド～約4, 800ヌクレオチド、約2, 400ヌクレオチド～約4, 60
 0ヌクレオチド、約2, 400ヌクレオチド～約4, 400ヌクレオチド、約2, 400
 ヌクレオチド～約4, 200ヌクレオチド、約2, 400ヌクレオチド～約4, 000ヌ
 クレオチド、約2, 400ヌクレオチド～約3, 800ヌクレオチド、約2, 400ヌク
 レオチド～約3, 600ヌクレオチド、約2, 400ヌクレオチド～約3, 400ヌクレ
 オチド、約2, 400ヌクレオチド～約3, 200ヌクレオチド、約2, 400ヌクレオ
 チド～約3, 000ヌクレオチド、約2, 400ヌクレオチド～約2, 800ヌクレオチ
 ド、約2, 400ヌクレオチド～約2, 600ヌクレオチド、約2, 600ヌクレオチド
 ～約10, 000ヌクレオチド、約2, 600ヌクレオチド～約9, 500ヌクレオチド
 、約2, 600ヌクレオチド～約9, 000ヌクレオチド、約2, 600ヌクレオチド～
 約8, 500ヌクレオチド、約2, 600ヌクレオチド～約8, 000ヌクレオチド、約

10

20

30

40

50

50

50

50

10

20

30

40

50

50

50

0ヌクレオチド～約8, 500ヌクレオチド、約7, 200ヌクレオチド～約8, 000ヌクレオチド、約7, 200ヌクレオチド～約7, 800ヌクレオチド、約7, 200ヌクレオチド～約7, 600ヌクレオチド、約7, 200ヌクレオチド～約7, 400ヌクレオチド、約7, 400ヌクレオチド～約10, 000ヌクレオチド、約7, 400ヌクレオチド～約9, 500ヌクレオチド、約7, 400ヌクレオチド～約9, 000ヌクレオチド、約7, 400ヌクレオチド～約8, 500ヌクレオチド、約7, 400ヌクレオチド～約8, 000ヌクレオチド、約7, 400ヌクレオチド～約7, 800ヌクレオチド、約7, 400ヌクレオチド～約7, 600ヌクレオチド、約7, 600ヌクレオチド～約10, 000ヌクレオチド、約7, 600ヌクレオチド～約9, 500ヌクレオチド、約7, 600ヌクレオチド～約9, 000ヌクレオチド、約7, 600ヌクレオチド～約8, 500ヌクレオチド、約7, 600ヌクレオチド～約8, 000ヌクレオチド、約7, 600ヌクレオチド～約7, 800ヌクレオチド、約7, 800ヌクレオチド～約10, 000ヌクレオチド、約7, 800ヌクレオチド～約9, 500ヌクレオチド、約7, 800ヌクレオチド～約9, 000ヌクレオチド、約7, 800ヌクレオチド～約8, 500ヌクレオチド、約7, 800ヌクレオチド～約8, 000ヌクレオチド、約8, 000ヌクレオチド～約10, 000ヌクレオチド、約8, 000ヌクレオチド～約9, 500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8, 000ヌクレオチド～約8, 500ヌクレオチド、約8, 500ヌクレオチド～約10, 000ヌクレオチド、約8, 500ヌクレオチド～約9, 500ヌクレオチド、約8, 500ヌクレオチド～約9, 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、約9, 000ヌクレオチド～約9, 500ヌクレオチド、または約9, 500ヌクレオチド～約10, 000ヌクレオチド（両端値を含む）の範囲で有し得る。

10

20

30

40

50

【0202】

図4A～D、図7A～B、及び図11A～Bは、本明細書に記載される任意の組成物及び方法に含まれ得る例示的な核酸ベクターの概略図を示すものである。

【0203】

本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において、ベクターは、pITR-CMV-mScarlet（配列番号50）を含むか、またはそれからなる。本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において、ベクターは、配列番号50に対し、少なくとも75%（例えば、少なくとも80%、少なくとも82%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも88%、少なくとも90%、少なくとも92%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも98%、少なくとも99%）の配列同一性を有する配列を含む。

【0204】

pITR-CMV-mScarlet（配列番号50）

c c t g c a g g c a g c t g c g c g c t c g c t c g c t c a c t g a g g c c g c
c c g g g c g t c g g g c g a c c t t t g g t c g c c c g g c c t c a g t g a g
c g a g c g a g c g c g c a g a g a g g g a g t g g c c a a c t c c a t c a c t
a g g g g t t c c t c t a g a t c c c a t a t a t g g a g t t c c g c g t t a c
a t a a c t t a c g g t a a a t g g c c c g c c t g g c t g a c c g c c c a a c
g a c c c c c g c c c a t t g a c g t c a a t a a t g a c g t a t g t t c c c a
t a g t a a c g c c a a t a g g g a c t t t c c a t t g a c g t c a a t g g g t
g g a g t a t t t a c g g t a a a c t g c c c a c t t g g c a g t a c a t c a a
g t g t a t c a t a t g c c a a g t a c g c c c c c t a t t g a c g t c a a t g
a c g g t a a a t g g c c c g c c t g g c a t t a t g c c c a g t a c a t g a c
c t t a t g g g a c t t t c c t a c t t g g c a g t a c a t c t a c g t a t t a
g t c a t c g c t a t t a c c a t g g t g a t g c g g t t t t g g c a g t a c a
t c a a t g g g c g t g g a t a g c g g t t t g a c t c a c g g g g a t t t c c
a a g t c t c c a c c c c a t t g a c g t c a a t g g g a g t t t g t t t t g g
c a c c a a a a t c a a c g g g a c t t t c c a a a a t g t c g t a a c a a c t

c c g c c c c a t t g a c g c a a a t g g g c g g t a g g c g t g t a c g g t g
g g a g g t c t a t a t a a g c a g a g c t c g t t t a g t g a a c c g t c a g
a t c g c c t g g a g a c g c a t g c c t a a g a a g a a g c g g a a a g t c g
g c t c c g g c g t g a g c a a g g g c g a g g c a g t g a t c a a g g a g t t
c a t g c g g t t c a a g g t g c a c a t g g a g g g c t c c a t g a a c g g c
c a c g a g t t c g a g a t c g a g g g c g a g g g c g a g g g c c g c c c c t
a c g a g g g c a c c c a g a c c g c c a a g c t g a a g g t g a c c a a g g g
t g g c c c c t g c c c t t c t c c t g g g a c a t c c t g t c c c c t c a g
t t c a t g t a c g g c t c c a g g g c c t t c a t c a a g c a c c c c g c c g
a c a t c c c c g a c t a c t a t a a g c a g t c c t t c c c c g a g g g c t t
c a a g t g g g a g c g c g t g a t g a a c t t c g a g g a c g g c g g c g c c
g t g a c c g t g a c c c a g g a c a c c t c c c t g g a g g a c g g c a c c c
t g a t c t a c a a g g t g a a g c t c c g c g g c a c c a a c t t c c c t c c
t g a c g g c c c c g t a a t g c a g a a g a a g a c a a t g g g c t g g g a a
g c g t c c a c c g a g c g g t t g t a c c c c g a g g a c g g c g t g c t g a
a g g g c g a c a t t a a g a t g g c c c t g c g c c t g a a g g a c g g c g g
c c g c t a c c t g g c g g a c t t c a a g a c c a c c t a c a a g g c c a a g
a a g c c c g t g c a g a t g c c c g g c g c c t a c a a c g t c g a c c g c a
a g t t g g a c a t c a c c t c c c a c a a c g a g g a c t a c a c c g t g g t
g g a a c a g t a c g a a c g c t c c g a g g g c c g c c a c t c c a c c g g c
g g c a t g g a c g a g c t g t a c a a g t a a g c t g a t c a g c c t c g a c
t g t g c c t t c t a g t t g c c a g c c a t c t g t t g t t t g c c c c t c c
c c c g t g c c t t c c t t g a c c c t g g a a g g t g c c a c t c c c a c t g
t c c t t t c c t a a t a a a a t g a g g a a a t t g c a t c g c a t t g t c t
g a g t a g g t g t c a t t c t a t t c t g g g g g g t g g g g t g g g g c a g
g a c a g c a a g g g g g a g g a t t g g g a a g a c a a t a g c a g g c a t g
c t g g g g a t g c g g t g g g c t c t a t g g a g g a a c c c c t a g t g a t
g g a g t t g g c c a c t c c c t c t c t g c g c g c t c g c t c g c t c a c t
g a g g c c g g g c g a c c a a a g g t c g c c c g a c g c c c g g g c t t t g
c c c g g g c g g c c t c a g t g a g c g a g c g a g c g c g c a g c t g c c t
g c a g g

【0205】

5' ITR cDNA配列 (配列番号51)

c c t g c a g g c a g c t g c g c g c t c g c t c g c t c a c t g a g g c c g c
c c g g g c g t c g g g c g a c c t t t g g t c g c c c g g c c t c a g t g a g
c g a g c g a g c g c g c a g a g a g g g a g t g g c c a a c t c c a t c a c t
a g g g g t t c c t

【0206】

CMV__エンハンサーcDNA配列 (配列番号52)

c t a g a t c c c a t a t a t g g a g t t c c g c g t t a c a t a a c t t a c g
g t a a a t g g c c c g c c t g g c t g a c c g c c c a a c g a c c c c c g c c
c a t t g a c g t c a a t a a t g a c g t a t g t t c c c a t a g t a a c g c c
a a t a g g g a c t t t c c a t t g a c g t c a a t g g g t g g a g t a t t t a
c g g t a a a c t g c c c a c t t g g c a g t a c a t c a a g t g t a t c a t a
t g c c a a g t a c g c c c c c t a t t g a c g t c a a t g a c g g t a a a t g
g c c c g c c t g g c a t t a t g c c c a g t a c a t g a c c t t a t g g g a c
t t t c c t a c t t g g c a g t a c a t c t a c g t a t t a g t c a t c g c t a
t t a c c a t g

【0207】

CMV__プロモーターcDNA配列 (配列番号53)

10

20

30

40

50

g t g a t g c g g t t t t g g c a g t a c a t c a a t g g g c g t g g a t a g c
 g g t t t g a c t c a c g g g g a t t t c c a a g t c t c c a c c c c a t t g a
 c g t c a a t g g g a g t t t g t t t t g g c a c c a a a a t c a a c g g g a c
 t t t c c a a a a t g t c g t a a c a a c t c c g c c c c a t t g a c g c a a a
 t g g g c g g t a g g c g t g t a c g g t g g g a g g t c t a t a t a a g c a g
 a g c t c g t t t a g t g a a c c g t c a g a t c g c c t g g a g a c g c

【0208】

SV40-NLS cDNA配列（配列番号54）

a t g c c t a a g a a g a a g c g g a a a g t c g g c t c c g g c

【0209】

10

mScarlet cDNA配列（配列番号55）

g t g a g c a a g g g c g a g g c a g t g a t c a a g g a g t t c a t g c g g t
 t c a a g g t g c a c a t g g a g g g c t c c a t g a a c g g c c a c g a g t t
 c g a g a t c g a g g g c g a g g g c g a g g g c c g c c c c t a c g a g g g c
 a c c c a g a c c g c c a a g c t g a a g g t g a c c a a g g g t g g c c c c c
 t g c c c t t c t c c t g g g a c a t c c t g t c c c c t c a g t t c a t g t a
 c g g c t c c a g g g c c t t c a t c a a g c a c c c c g c c g a c a t c c c c
 g a c t a c t a t a a g c a g t c c t t c c c c g a g g g c t t c a a g t g g g
 a g c g c g t g a t g a a c t t c g a g g a c g g c g g c g c c g t g a c c g t
 g a c c c a g g a c a c c t c c c t g g a g g a c g g c a c c c t g a t c t a c
 a a g g t g a a g c t c c g c g g c a c c a a c t t c c c t c c t g a c g g c c
 c c g t a a t g c a g a a g a a g a c a a t g g g c t g g g a a g c g t c c a c
 c g a g c g g t t g t a c c c c g a g g a c g g c g t g c t g a a g g g c g a c
 a t t a a g a t g g c c c t g c g c c t g a a g g a c g g c g g c c g c t a c c
 t g g c g g a c t t c a a g a c c a c c t a c a a g g c c a a g a a g c c c g t
 g c a g a t g c c c g g c g c c t a c a a c g t c g a c c g c a a g t t g g a c
 a t c a c c t c c c a c a a c g a g g a c t a c a c c g t g g t g g a a c a g t
 a c g a a c g c t c c g a g g g c c g c c a c t c c a c c g g c g g c a t g g a
 c g a g c t g t a c a a g t a a

【0210】

30

BGHpA cDNA配列（配列番号56）

g c t g a t c a g c c t c g a c t g t g c c t t c t a g t t g c c a g c c a t c
 t g t t g t t t g c c c c t c c c c c g t g c c t t c c t t g a c c c t g g a a
 g g t g c c a c t c c c a c t g t c c t t t c c t a a t a a a a t g a g g a a a
 t t g c a t c g c a t t g t c t g a g t a g g t g t c a t t c t a t t c t g g g
 g g g t g g g g t g g g g c a g g a c a g c a a g g g g g a g g a t t g g g a a
 g a c a a t a g c a g g c a t g c t g g g g a t g c g g t g g g c t c t a t g g

【0211】

3' ITR cDNA配列（配列番号57）

a g g a a c c c c t a g t g a t g g a g t t g g c c a c t c c c t c t c t g c g
 c g c t c g c t c g c t c a c t g a g g c c g g g c g a c c a a a g g t c g c c
 c g a c g c c g g g c t t t g c c c g g g c g g c c t c a g t g a g c g a g c
 g a g c g c g c a g c t g c c t g c a g g

【0212】

40

本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において、ベクターは、p I T R - C M V - m S c a r l e t - D D（配列番号58）を含むか、またはそれからなる。本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において、ベクターは、配列番号58に対し、少なくとも75%（例えば、少なくとも80%、少なくとも82%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも88%、少なくとも90%、少なくとも92%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少

50

なくとも 98%、少なくとも 99%) の配列同一性を有する配列を含む。

【0213】

p I T R - C M V - m S c a r l e t - D D (配 列 番 号 5 8)

```
c c t g c a g g c a g c t g c g c g c t c g c t c g c t c a c t g a g g c c g c
c c g g g c g t c g g g c g a c c t t t g g t c g c c c g g c c t c a g t g a g
c g a g c g a g c g c g c a g a g a g g g a g t g g c c a a c t c c a t c a c t
a g g g g t t c c t c t a g a t c c c a t a t a t g g a g t t c c g c g t t a c
a t a a c t t a c g g t a a a t g g c c c g c c t g g c t g a c c g c c c a a c
g a c c c c c g c c c a t t g a c g t c a a t a a t g a c g t a t g t t c c c a
t a g t a a c g c c a a t a g g g a c t t t c c a t t g a c g t c a a t g g g t
g g a g t a t t t a c g g t a a a c t g c c c a c t t g g c a g t a c a t c a a
g t g t a t c a t a t g c c a a g t a c g c c c c c t a t t g a c g t c a a t g
a c g g t a a a t g g c c c g c c t g g c a t t a t g c c c a g t a c a t g a c
c t t a t g g g a c t t t c c t a c t t g g c a g t a c a t c t a c g t a t t a
g t c a t c g c t a t t a c c a t g g t g a t g c g g t t t t g g c a g t a c a
t c a a t g g g c g t g g a t a g c g g t t t g a c t c a c g g g g a t t t c c
a a g t c t c c a c c c c a t t g a c g t c a a t g g g a g t t t g t t t t g g
c a c c a a a a t c a a c g g g a c t t t c c a a a a t g t c g t a a c a a c t
c c g c c c c a t t g a c g c a a a t g g g c g g t a g g c g t g t a c g g t g
g g a g g t c t a t a t a a g c a g a g c t c g t t t a g t g a a c c g t c a g
a t c g c c t g g a g a c g c a t g c c t a a g a a g a a g c g g a a a g t c g
g c t c c g g c g t g a g c a a g g g c g a g g c a g t g a t c a a g g a g t t
c a t g c g g t t c a a g g t g c a c a t g g a g g g c t c c a t g a a c g g c
c a c g a g t t c g a g a t c g a g g g c g a g g g c g a g g g c c g c c c c t
a c g a g g g c a c c c a g a c c g c c a a g c t g a a g g t g a c c a a g g g
t g g c c c c c t g c c c t t c t c c t g g g a c a t c c t g t c c c c t c a g
t t c a t g t a c g g c t c c a g g g c c t t c a t c a a g c a c c c c g c c g
a c a t c c c c g a c t a c t a t a a g c a g t c c t t c c c c g a g g g c t t
c a a g t g g g a g c g c g t g a t g a a c t t c g a g g a c g g c g g c g c c
g t g a c c g t g a c c c a g g a c a c c t c c c t g g a g g a c g g c a c c c
t g a t c t a c a a g g t g a a g c t c c g c g g c a c c a a c t t c c c t c c
t g a c g g c c c c g t a a t g c a g a a g a a g a c a a t g g g c t g g g a a
g c g t c c a c c g a g c g g t t g t a c c c c g a g g a c g g c g t g c t g a
a g g g c g a c a t t a a g a t g g c c c t g c g c c t g a a g g a c g g c g g
c c g c t a c c t g g c g g a c t t c a a g a c c a c c t a c a a g g c c a a g
a a g c c c g t g c a g a t g c c c g g c g c c t a c a a c g t c g a c c g c a
a g t t g g a c a t c a c c t c c c a c a a c g a g g a c t a c a c c g t g g t
g g a a c a g t a c g a a c g c t c c g a g g g c c g c c a c t c c a c c g g c
g g c a t g g a c g a g c t g t a c a a g g g t a c c a t c a g t c t g a t t g
c g g c g t t a g c g g t a g a t t a c g t t a t c g g c a t g g a a a a c g c
c a t g c c g t g g a a c c t g c c t g c c g a t c t c g c c t g g t t t a a a
c g c a a c a c c t t a a a t a a a c c c g t g a t t a t g g g c c g c c a t a
c c t g g g a a t c a a t c g g t c g t c c g t t g c c a g g a c g c a a a a a
t a t t a t c c t c a g c a g t c a a c c g a g t a c g g a c g a t c g c g t a
a c g t g g g t g a a g t c g g t g g a t g a a g c c a t c g c g g c g t g t g
g t g a c g t a c c a g a a a t c a t g g t g a t t g g c g g c g g t c g c g t
t a t t g a a c a g t t c t t g c c a a a a g c g c a a a a a c t g t a t c t g
a c g c a t a t c g a c g c a g a a g t g g a a g g c g a c a c c c a t t t c c
c g g a t t a c g a g c c g g a t g a c t g g g a a t c g g t a t t c a g c g a
a t t c c a c g a t g c t g a t g c g c a g a a c t c t c a c a g c t a t t g c
```

t t t g a g a t t c t g g a g c g g c g a t a a g c t g a t c a g c c t c g a c
 t g t g c c t t c t a g t t g c c a g c c a t c t g t t g t t t g c c c c t c c
 c c c g t g c c t t c c t t g a c c c t g g a a g g t g c c a c t c c c a c t g
 t c c t t t c c t a a t a a a a t g a g g a a a t t g c a t c g c a t t g t c t
 g a g t a g g t g t c a t t c t a t t c t g g g g g g t g g g g t g g g g c a g
 g a c a g c a a g g g g g a g g a t t g g g a a g a c a a t a g c a g g c a t g
 c t g g g g a t g c g g t g g g c t c t a t g g a g g a a c c c c t a g t g a t
 g g a g t t g g c c a c t c c c t c t c t g c g c g c t c g c t c g c t c a c t
 g a g g c c g g g c g a c c a a a g g t c g c c c g a c g c c c g g g c t t t g
 c c c g g g c g g c c t c a g t g a g c g a g c g a g c g c g c a g c t g c c t
 g c a g g

【0214】

DHFR-DD cDNA配列（配列番号59）

g g t a c c a t c a g t c t g a t t g c g g c g t t a g c g g t a g a t t a c g
 t t a t c g g c a t g g a a a a c g c c a t g c c g t g g a a c c t g c c t g c
 c g a t c t c g c c t g g t t t a a a c g c a a c a c c t t a a a t a a a c c c
 g t g a t t a t g g g c c g c c a t a c c t g g g a a t c a a t c g g t c g t c
 c g t t g c c a g g a c g c a a a a a t a t t a t c c t c a g c a g t c a a c c
 g a g t a c g g a c g a t c g c g t a a c g t g g g t g a a g t c g g t g g a t
 g a a g c c a t c g c g g c g t g t g g t g a c g t a c c a g a a a t c a t g g
 t g a t t g g c g g c g g t c g c g t t a t t g a a c a g t t c t t g c c a a a
 a g c g c a a a a a c t g t a t c t g a c g c a t a t c g a c g c a g a a g t g
 g a a g g c g a c a c c c a t t t c c c g g a t t a c g a g c c g g a t g a c t
 g g g a a t c g g t a t t c a g c g a a t t c c a c g a t g c t g a t g c g c a
 g a a c t c t c a c a g c t a t t g c t t t g a g a t t c t g g a g c g g c g a
 t a a

【0215】

本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において、ベクターは、pITR-CMV-hPou4f3-T2A-mScarlet-DD（配列番号60）を含むか、またはそれからなる。本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において、ベクターは、配列番号60に対し、少なくとも75%（例えば、少なくとも80%、少なくとも82%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも88%、少なくとも90%、少なくとも92%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも98%、少なくとも99%）の配列同一性を有する配列を含む。

【0216】

pITR-CMV-hPou4f3-T2A-mScarlet-DD 60

c c t g c a g g c a g c t g c g c g c t c g c t c g c t c a c t g a g g c c g c
 c c g g g c g t c g g g c g a c c t t t g g t c g c c c g g c c t c a g t g a g
 c g a g c g a g c g c g c a g a g a g g g a g t g g c c a a c t c c a t c a c t
 a g g g g t t c c t c t a g a t c c c a t a t a t g g a g t t c c g c g t t a c
 a t a a c t t a c g g t a a a t g g c c c g c c t g g c t g a c c g c c c a a c
 g a c c c c c g c c c a t t g a c g t c a a t a a t g a c g t a t g t t c c c a
 t a g t a a c g c c a a t a g g g a c t t t c c a t t g a c g t c a a t g g g t
 g g a g t a t t t a c g g t a a a c t g c c c a c t t g g c a g t a c a t c a a
 g t g t a t c a t a t g c c a a g t a c g c c c c c t a t t g a c g t c a a t g
 a c g g t a a a t g g c c c g c c t g g c a t t a t g c c c a g t a c a t g a c
 c t t a t g g g a c t t t c c t a c t t g g c a g t a c a t c t a c g t a t t a
 g t c a t c g c t a t t a c c a t g g t g a t g c g g t t t t g g c a g t a c a
 t c a a t g g g c g t g g a t a g c g g t t t g a c t c a c g g g g a t t t c c

a a g t c t c c a c c c c a t t g a c g t c a a t g g g a g t t t g t t t t g g
c a c c a a a a t c a a c g g g a c t t t c c a a a a t g t c g t a a c a a c t
c c g c c c c a t t g a c g c a a a t g g g c g g t a g g c g t g t a c g g t g
g g a g g t c t a t a t a a g c a g a g c t c g t t t a g t g a a c c g t c a g
a t c g c c t g g a g a c g c a t g a t g g c c a t g a a c t c c a a g c a g c
c t t t c g g c a t g c a c c c g g t g c t g c a a g a a c c c a a a t t c t c
c a g t c t g c a c t c t g g c t c c g a g g c c a t g c g c c g a g t c t g t
c t c c c a g c c c c g c a g c t g c a g g g t a a t a t a t t t g g a a g c t
t t g a t g a g a g c c t g c t g g c a c g c g c c g a a g c t c t g g c g g c
g g t g g a t a t c g t c t c c c a c g g c a a g a a c c a t c c g t t c a a g
c c c g a c g c c a c c t a c c a t a c c a t g a g c a g c g t g c c c t g c a
c g t c c a c t t c g t c c a c c g t g c c c a t c t c c c a c c c a g c t g c
g c t c a c c t c a c a c c c t c a c c a c g c c g t g c a c c a g g g c c t c
g a a g g c g a c c t g c t g g a g c a c a t c t c g c c c a c g c t g a g t g
t g a g c g g c c t g g g c g c t c c g g a a c a c t c g g t g a t g c c c g c
a c a g a t c c a t c c a c a c c a c c t g g g c g c c a t g g g c c a c c t g
c a c c a g g c c a t g g g c a t g a g t c a c c c g c a c a c c g t g g c c c
c t c a t a g c g c c a t g c c t g c a t g c c t c a g c g a c g t g g a g t c
a g a c c c g c g c g a g c t g g a a g c c t t c g c c g a g c g c t t c a a g
c a g c g g c g c a t c a a g c t g g g g g t g a c c c a g g c g g a c g t g g
g c g c g g c t c t g g c t a a t c t c a a g a t c c c c g g c g t g g g c t c
g c t g a g c c a a a g c a c c a t c t g c a g g t t c g a g t c t c t c a c t
c t c t c g c a c a a c a a c a t g a t c g c t c t c a a g c c g g t g c t c c
a g g c c t g g t t g g a g g a g g c c g a g g c c g c c t a c c g a g a g a a
g a a c a g c a a g c c a g a g c t c t t c a a c g g c a g c g a a c g g a a g
c g c a a a c g c a c g t c c a t c g c g g c g c c g g a g a a g c g t t c a c
t c g a g g c c t a t t t c g c t a t c c a g c c a c g t c c t t c a t c t g a
g a a g a t c g c g g c c a t c g c t g a g a a a c t g g a c c t t a a a a a g
a a c g t g g t g a g a g t c t g g t t c t g c a a c c a g a g a c a g a a a c
a g a a a c g a a t g a a g t a t t c g g c t g t c c a c g t t a a c g a t t a
c a a g g a t g a c g a c g a t a a g g a c t a t a a g g a c g a t g a t g a c
a a g g a c t a c a a a g a t g a t g a c g a t a a a g g a t c c g g c g a g g
g c a g a g g a a g t c t g c t a a c a t g c g g t g a c g t c g a g g a g a a
t c c t g g c c c a a t g c c t a a g a a g a a g c g g a a a g t c g g c t c c
g g c g t g a g c a a g g g c g a g g c a g t g a t c a a g g a g t t c a t g c
g g t t c a a g g t g c a c a t g g a g g g c t c c a t g a a c g g c c a c g a
g t t c g a g a t c g a g g g c g a g g g c g a g g g c c g c c c t a c g a g
g g c a c c c a g a c c g c c a a g c t g a a g g t g a c c a a g g g t g g c c
c c c t g c c c t t c t c c t g g g a c a t c c t g t c c c c t c a g t t c a t
g t a c g g c t c c a g g g c c t t c a t c a a g c a c c c c g c c g a c a t c
c c c g a c t a c t a t a a g c a g t c c t t c c c c g a g g g c t t c a a g t
g g g a g c g c g t g a t g a a c t t c g a g g a c g g c g g c g c c g t g a c
c g t g a c c c a g g a c a c c t c c c t g g a g g a c g g c a c c c t g a t c
t a c a a g g t g a a g c t c c g c g g c a c c a a c t t c c c t c c t g a c g
g c c c c g t a a t g c a g a a g a a g a c a a t g g g c t g g g a a g c g t c
c a c c g a g c g g t t g t a c c c c g a g g a c g g c g t g c t g a a g g g c
g a c a t t a a g a t g g c c c t g c g c c t g a a g g a c g g c g g c c g c t
a c c t g g c g g a c t t c a a g a c c a c c t a c a a g g c c a a g a a g c c
c g t g c a g a t g c c c g g c g c c t a c a a c g t c g a c c g c a a g t t g
g a c a t c a c c t c c c a c a a c g a g g a c t a c a c c g t g g t g g a a c

10

20

30

40

50

a g t a c g a a c g c t c c g a g g g c c g c c a c t c c a c c g g c g g c a t
 g g a c g a g c t g t a c a a g g g t a c c a t c a g t c t g a t t g c g g c g
 t t a g c g g t a g a t t a c g t t a t c g g c a t g g a a a a c g c c a t g c
 c g t g g a a c c t g c c t g c c g a t c t c g c c t g g t t t a a a c g c a a
 c a c c t t a a a t a a a c c c g t g a t t a t g g g c c g c c a t a c c t g g
 g a a t c a a t c g g t c g t c c g t t g c c a g g a c g c a a a a a t a t t a
 t c c t c a g c a g t c a a c c g a g t a c g g a c g a t c g c g t a a c g t g
 g g t g a a g t c g g t g g a t g a a g c c a t c g c g g c g t g t g g t g a c
 g t a c c a g a a a t c a t g g t g a t t g g c g g c g g t c g c g t t a t t g
 a a c a g t t c t t g c c a a a a g c g c a a a a a c t g t a t c t g a c g c a
 t a t c g a c g c a g a a g t g g a a g g c g a c a c c c a t t t c c c g g a t
 t a c g a g c c g g a t g a c t g g g a a t c g g t a t t c a g c g a a t t c c
 a c g a t g c t g a t g c g c a g a a c t c t c a c a g c t a t t g c t t t g a
 g a t t c t g g a g c g g c g a t a a g c t g a t c a g c c t c g a c t g t g c
 c t t c t a g t t g c c a g c c a t c t g t t g t t t g c c c c t c c c c c g t
 g c c t t c c t t g a c c c t g g a a g g t g c c a c t c c c a c t g t c c t t
 t c c t a a t a a a a t g a g g a a a t t g c a t c g c a t t g t c t g a g t a
 g g t g t c a t t c t a t t c t g g g g g g t g g g g t g g g g c a g g a c a g
 c a a g g g g g a g g a t t g g g a a g a c a a t a g c a g g c a t g c t g g g
 g a t g c g g t g g g c t c t a t g g a g g a a c c c c t a g t g a t g g a g t
 t g g c c a c t c c c t c t c t g c g c g c t c g c t c g c t c a c t g a g g c
 c g g g c g a c c a a a g g t c g c c c g a c g c c c g g g c t t t g c c c g g
 g c g g c c t c a g t g a g c g a g c g a g c g c g c a g c t g c c t g c a g g
 【 0 2 1 7 】

10

20

30

40

50

h P o u 4 f 3 c D N A 配列 (配列番号 6 1)

a t g a t g g c c a t g a a c t c c a a g c a g c c t t t c g g c a t g c a c c
 c g g t g c t g c a a g a a c c c a a a t t c t c c a g t c t g c a c t c t g g
 c t c c g a g g c c a t g c g c c g a g t c t g t c t c c c a g c c c c g c a g
 c t g c a g g g t a a t a t a t t t g g a a g c t t t g a t g a g a g c c t g c
 t g g c a c g c g c c g a a g c t c t g g c g g c g g t g g a t a t c g t c t c
 c c a c g g c a a g a a c c a t c c g t t c a a g c c c g a c g c c a c c t a c
 c a t a c c a t g a g c a g c g t g c c c t g c a c g t c c a c t t c g t c c a
 c c g t g c c c a t c t c c c a c c c a g c t g c g c t c a c c t c a c a c c c
 t c a c c a c g c c g t g c a c c a g g g c c t c g a a g g c g a c c t g c t g
 g a g c a c a t c t c g c c c a c g c t g a g t g t g a g c g g c c t g g g c g
 c t c c g g a a c a c t c g g t g a t g c c c g c a c a g a t c c a t c c a c a
 c c a c c t g g g c g c c a t g g g c c a c c t g c a c c a g g c c a t g g g c
 a t g a g t c a c c c g c a c a c c g t g g c c c c t c a t a g c g c c a t g c
 c t g c a t g c c t c a g c g a c g t g g a g t c a g a c c c g c g c g a g c t
 g g a a g c c t t c g c c g a g c g c t t c a a g c a g c g g c g c a t c a a g
 c t g g g g g t g a c c c a g g c g g a c g t g g g c g c g g c t c t g g c t a
 a t c t c a a g a t c c c c g g c g t g g g c t c g c t g a g c c a a a g c a c
 c a t c t g c a g g t t c g a g t c t c t c a c t c t c t c g c a c a a c a a c
 a t g a t c g c t c t c a a g c c g g t g c t c c a g g c c t g g t t g g a g g
 a g g c c g a g g c c g c c t a c c g a g a g a a g a a c a g c a a g c c a g a
 g c t c t t c a a c g g c a g c g a a c g g a a g c g c a a a c g c a c g t c c
 a t c g c g g c g c c g g a g a a g c g t t c a c t c g a g g c c t a t t t c g
 c t a t c c a g c c a c g t c c t t c a t c t g a g a a g a t c g c g g c c a t
 c g c t g a g a a a c t g g a c c t t a a a a a g a a c g t g g t g a g a g t c
 t g g t t c t g c a a c c a g a g a c a g a a a c a g a a a c g a a t g a a g t

a t t c g g c t g t c c a c g t t a a c
【0218】

3 x F L A G c D N A 配列 (配列番号 6 2)

g a t t a c a a g g a t g a c g a c g a t a a g g a c t a t a a g g a c g a t g
a t g a c a a g g a c t a c a a a g a t g a t g a c g a t a a a g g a t c c g g
c

【0219】

T 2 A c D N A 配列 (配列番号 6 3)

g a g g g c a g a g g a a g t c t g c t a a c a t g c g g t g a c g t c g a g g
a g a a t c c t g g c c c a

【0220】

T 2 A c D N A 配列 (配列番号 8 9)

G C G A G G G C A G A G G A A G T C T G C T A A C A T G C G G T G A C G T C G A
G G A G A A T C C T G G C C C A

【0221】

本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において、ベクターは、p I T
R - C M V - h G F I 1 - T 2 A - m S c a r l e t - D D (配列番号 6 4) を含むか、
またはそれからなる。本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において
、ベクターは、配列番号 6 4 に対し、少なくとも 7 5 % (例えば、少なくとも 8 0 %、少
なくとも 8 2 %、少なくとも 8 4 %、少なくとも 8 5 %、少なくとも 8 6 %、少なくとも
8 8 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 4 %、少なくとも 9 5 %、
少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 8 %、少なくとも 9 9 %) の配列同一性を有する配列を
含む。

【0222】

p I T R - C M V - h G F I 1 - T 2 A - m S c a r l e t - D D (配列番号 6 4)

c c t g c a g g c a g c t g c g c g c t c g c t c g c t c a c t g a g g c c g c
c c g g g c g t c g g g c g a c c t t t g g t c g c c c g g c c t c a g t g a g
c g a g c g a g c g c g c a g a g a g g g a g t g g c c a a c t c c a t c a c t
a g g g g t t c c t c t a g a t c c c a t a t a t g g a g t t c c g c g t t a c
a t a a c t t a c g g t a a a t g g c c c g c c t g g c t g a c c g c c c a a c
g a c c c c c g c c c a t t g a c g t c a a t a a t g a c g t a t g t t c c c a
t a g t a a c g c c a a t a g g g a c t t t c c a t t g a c g t c a a t g g g t
g g a g t a t t t a c g g t a a a c t g c c c a c t t g g c a g t a c a t c a a
g t g t a t c a t a t g c c a a g t a c g c c c c c t a t t g a c g t c a a t g
a c g g t a a a t g g c c c g c c t g g c a t t a t g c c c a g t a c a t g a c
c t t a t g g g a c t t t c c t a c t t g g c a g t a c a t c t a c g t a t t a
g t c a t c g c t a t t a c c a t g g t g a t g c g g t t t t g g c a g t a c a
t c a a t g g g c g t g g a t a g c g g t t t g a c t c a c g g g g a t t t c c
a a g t c t c c a c c c c a t t g a c g t c a a t g g g a g t t t g t t t t g g
c a c c a a a a t c a a c g g g a c t t t c c a a a a t g t c g t a a c a a c t
c c g c c c c a t t g a c g c a a a t g g g c g g t a g g c g t g t a c g g t g
g g a g g t c t a t a t a a g c a g a g c t c g t t t a g t g a a c c g t c a g
a t c g c c t g g a g a c g c a t g c c g c g c t c a t t t c t c g t c a a a a
g c a a g a a g g c t c a c a g c t a c c a c c a g c c g c g c t c c c c a g g
a c c a g a c t a t t c c c t c c g t t t a g a g a a t g t a c c g g c g c c t
a g c c g a g c a g a c a g c a c t t c a a a t g c a g g c g g g g c g a a g g
c g g a g c c c c g g g a c c g t t t g t c c c c c g a a t c g c a g c t g a c
c g a a g c c c c a g a c a g a g c c t c c g c a t c c c c a g a c a g c t g c
g a a g g c a g c g t c t g c g a a c g g a g c t c g g a g t t t g a g g a c t
t c t g g a g g c c c c c g t c a c c c t c c g c g t c t c c a g c c t c g g a

10

20

30

40

50

g a a g t c a a t g t g c c c a t c g c t g g a c g a a g c c c a g c c c t t c
c c c c t g c c t t t c a a a c c g t a c t c a t g g a g c g g c c t g g c g g
g t t c t g a c c t g c g g c a c c t g g t g c a g a g c t a c c g a c c g t g
t g g g g c c c t g g a g c g t g g c g c t g g c c t g g g c c t c t t c t g c
g a a c c c g c c c c g g a g c c t g g c c a c c c g g c c g c g c t g t a c g
g c c c g a a g c g g g c t g c c g g c g g c g c g g g g g c c g g g g c g c c
a g g g a g c t g c a g c g c a g g g g c c g g t g c c a c c g c t g g c c c t
g g c c t a g g g c t c t a c g g c g a c t t c g g g t c t g c g g c a g c c g
g g c t g t a t g a g a g g c c c a c g g c a g c g g c g g g c t t g c t g t a
c c c c g a g c g t g g c c a c g g g c t g c a c g c a g a c a a g g g c g c t
g g c g t c a a g g t g g a g t c g g a g c t g c t g t g c a c c c g c c t g c
t g c t g g g c g g c g g c t c c t a c a a g t g c a t c a a g t g c a g c a a
g g t g t t c t c c a c g c c g c a c g g g c t c g a g g t g c a c g t g c g c
a g g t c c c a c a g c g g c a c c a g a c c c t t t g c c t g c g a g a t g t
g c g g c a a g a c c t t c g g g c a c g c g g t g a g c c t g g a g c a g c a
c a a a g c c g t g c a c t c g c a g g a a c g g a g c t t t g a c t g t a a g
a t c t g t g g g a a g a g c t t c a a g a g g t c a t c c a c a c t g t c c a
c a c a c c t g c t t a t c c a c t c a g a c a c t c g g c c c t a c c c c t g
t c a g t a c t g t g g c a a g a g g t t c c a c c a g a a g t c a g a c a t g
a a g a a a c a c a c t t t c a t c c a c a c t g g t g a g a a g c c t c a c a
a g t g c c a g g t g t g c g g c a a g g c a t t c a g c c a g a g c t c c a a
c c t c a t c a c c c a c a g c c g c a a a c a c a c a g g c t t c a a g c c c
t t c g g c t g c g a c c t c t g t g g g a a g g g t t t c c a g a g g a a g g
t g g a c c t c c g a a g g c a c c g g g a g a c g c a g c a t g g g c t c a a
a g t t a a c g a t t a c a a g g a t g a c g a c g a t a a g g a c t a t a a g
g a c g a t g a t g a c a a g g a c t a c a a a g a t g a t g a c g a t a a a g
g a t c c g g c g a g g g c a g a g g a a g t c t g c t a a c a t g c g g t g a
c g t c g a g g a g a a t c c t g g c c c a a t g c c t a a g a a g a a g c g g
a a a g t c g g c t c c g g c g t g a g c a a g g g c g a g g c a g t g a t c a
a g g a g t t c a t g c g g t t c a a g g t g c a c a t g g a g g g c t c c a t
g a a c g g c c a c g a g t t c g a g a t c g a g g g c g a g g g c g a g g g c
c g c c c t a c g a g g g c a c c c a g a c c g c c a a g c t g a a g g t g a
c c a a g g g t g g c c c c c t g c c c t t c t c c t g g g a c a t c c t g t c
c c c t c a g t t c a t g t a c g g c t c c a g g g c c t t c a t c a a g c a c
c c c g c c g a c a t c c c c g a c t a c t a t a a g c a g t c c t t c c c c g
a g g g c t t c a a g t g g g a g c g c g t g a t g a a c t t c g a g g a c g g
c g g c g c c g t g a c c g t g a c c c a g g a c a c c t c c c t g g a g g a c
g g c a c c c t g a t c t a c a a g g t g a a g c t c c g c g g c a c c a a c t
t c c c t c c t g a c g g c c c c g t a a t g c a g a a g a a g a c a a t g g g
c t g g g a a g c g t c c a c c g a g c g g t t g t a c c c c g a g g a c g g c
g t g c t g a a g g g c g a c a t t a a g a t g g c c c t g c g c c t g a a g g
a c g g c g g c c g c t a c c t g g c g g a c t t c a a g a c c a c c t a c a a
g g c c a a g a a g c c c g t g c a g a t g c c c g g c g c c t a c a a c g t c
g a c c g c a a g t t g g a c a t c a c c t c c c a c a a c g a g g a c t a c a
c c g t g g t g g a a c a g t a c g a a c g c t c c g a g g g c c g c c a c t c
c a c c g g c g g c a t g g a c g a g c t g t a c a a g g g t a c c a t c a g t
c t g a t t g c g g c g t t a g c g g t a g a t t a c g t t a t c g g c a t g g
a a a a c g c c a t g c c g t g g a a c c t g c c t g c c g a t c t c g c c t g
g t t t a a a c g c a a c a c c t t a a a t a a a c c c g t g a t t a t g g g c
c g c c a t a c c t g g g a a t c a a t c g g t c g t c c g t t g c c a g g a c

10

20

30

40

50

g c a a a a a t a t t a t c c t c a g c a g t c a a c c g a g t a c g g a c g a
t c g c g t a a c g t g g g t g a a g t c g g t g g a t g a a g c c a t c g c g
g c g t g t g g t g a c g t a c c a g a a a t c a t g g t g a t t g g c g g c g
g t c g c g t t a t t g a a c a g t t c t t g c c a a a a g c g c a a a a a c t
g t a t c t g a c g c a t a t c g a c g c a g a a g t g g a a g g c g a c a c c
c a t t t t c c c g g a t t a c g a g c c g g a t g a c t g g g a a t c g g t a t
t c a g c g a a t t c c a c g a t g c t g a t g c g c a g a a c t c t c a c a g
c t a t t g c t t t g a g a t t c t g g a g c g g c g a t a a g c t g a t c a g
c c t c g a c t g t g c c t t c t a g t t g c c a g c c a t c t g t t g t t t g
c c c c t c c c c g t g c c t t c c t t g a c c c t g g a a g g t g c c a c t
c c c a c t g t c c t t t c c t a a t a a a a t g a g g a a a t t g c a t c g c
a t t g t c t g a g t a g g t g t c a t t c t a t t c t g g g g g g t g g g g t
g g g g c a g g a c a g c a a g g g g g a g g a t t g g g a a g a c a a t a g c
a g g c a t g c t g g g g a t g c g g t g g g c t c t a t g g a g g a a c c c c
t a g t g a t g g a g t t g g c c a c t c c c t c t c t g c g c g c t c g c t c
g c t c a c t g a g g c c g g g c g a c c a a a g g t c g c c c g a c g c c c g
g g c t t t g c c c g g g c g g c c t c a g t g a g c g a g c g a g c g c g c a
g c t g c c t g c a g g

【0223】

h G F I 1 c D N A 配列 (配列番号 65)

A T G C C G C G C T C A T T T C T C G T C A A A A G C A A G A A G G C T C A C A
G C T A C C A C C A G C C G C G C T C C C C A G G A C C A G A C T A T T C C C T
C C G T T T A G A G A A T G T A C C G G C G C C T A G C C G A G C A G A C A G C
A C T T C A A A T G C A G G C G G G G C G A A G G C G G A G C C C C G G G A C C
G T T T G T C C C C C G A A T C G C A G C T G A C C G A A G C C C C A G A C A G
A G C C T C C G C A T C C C C A G A C A G C T G C G A A G G C A G C G T C T G C
G A A C G G A G C T C G G A G T T T G A G G A C T T C T G G A G G C C C C C G T
C A C C C T C C G C G T C T C C A G C C T C G G A G A A G T C A A T G T G C C C
A T C G C T G G A C G A A G C C C A G C C C T T C C C C C T G C C T T T C A A A
C C G T A C T C A T G G A G C G G C C T G G C G G G T T C T G A C C T G C G G C
A C C T G G T G C A G A G C T A C C G A C C G T G T G G G G C C C T G G A G C G
T G G C G C T G G C C T G G G C C T C T T C T G C G A A C C C G C C C C G G A G
C C T G G C C A C C C G G C C G C G C T G T A C G G C C C G A A G C G G G C T G
C C G G C G G C G C G G G G G C C G G G G C G C C A G G G A G C T G C A G C G C
A G G G G C C G G T G C C A C C G C T G G C C C T G G C C T A G G G C T C T A C
G G C G A C T T C G G G T C T G C G G C A G C C G G G C T G T A T G A G A G G C
C C A C G G C A G C G G C G G G C T T G C T G T A C C C C G A G C G T G G C C A
C G G G C T G C A C G C A G A C A A G G G C G C T G G C G T C A A G G T G G A G
T C G G A G C T G C T G T G C A C C C G C C T G C T G C T G G G C G G C G G C T
C C T A C A A G T G C A T C A A G T G C A G C A A G G T G T T C T C C A C G C C
G C A C G G G C T C G A G G T G C A C G T G C G C A G G T C C C A C A G C G G C
A C C A G A C C C T T T G C C T G C G A G A T G T G C G G C A A G A C C T T C G
G G C A C G C G G T G A G C C T G G A G C A G C A C A A A G C C G T G C A C T C
G C A G G A A C G G A G C T T T G A C T G T A A G A T C T G T G G G A A G A G C
T T C A A G A G G T C A T C C A C A C T G T C C A C A C A C C T G C T T A T C C
A C T C A G A C A C T C G G C C C T A C C C C T G T C A G T A C T G T G G C A A
G A G G T T C C A C C A G A A G T C A G A C A T G A A G A A A C A C A C T T T C
A T C C A C A C T G G T G A G A A G C C T C A C A A G T G C C A G G T G T G C G
G C A A G G C A T T C A G C C A G A G C T C C A A C C T C A T C A C C C A C A G
C C G C A A A C A C A C A G G C T T C A A G C C C T T C G G C T G C G A C C T C

T G T G G G A A G G G T T T C C A G A G G A A G G T G G A C C T C C G A A G G C
A C C G G G A G A C G C A G C A T G G G C T C A A A G T T A A C

【 0 2 2 4 】

本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において、ベクターは、p I T R - C M V - h A T O H 1 - T 2 A - m S c a r l e t - D D（配列番号 6 6）を含むか、またはそれからなる。本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において、ベクターは、配列番号 6 6 に対し、少なくとも 7 5 %（例えば、少なくとも 8 0 %、少なくとも 8 2 %、少なくとも 8 4 %、少なくとも 8 5 %、少なくとも 8 6 %、少なくとも 8 8 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 4 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 8 %、少なくとも 9 9 %）の配列同一性を有する配列を含む。

10

【 0 2 2 5 】

p I T R - C M V - h A T O H 1 - T 2 A - m S c a r l e t - D D（配列番号 6 6）
c c t g c a g g c a g c t g c g c g c t c g c t c g c t c a c t g a g g c c g c
c c g g g c g t c g g g c g a c c t t t g g t c g c c c g g c c t c a g t g a g
c g a g c g a g c g c g c a g a g a g g g a g t g g c c a a c t c c a t c a c t
a g g g g t t c c t c t a g a t c c c a t a t a t g g a g t t c c g c g t t a c
a t a a c t t a c g g t a a a t g g c c c g c c t g g c t g a c c g c c c a a c
g a c c c c c g c c c a t t g a c g t c a a t a a t g a c g t a t g t t c c c a
t a g t a a c g c c a a t a g g g a c t t t c c a t t g a c g t c a a t g g g t
g g a g t a t t t a c g g t a a a c t g c c c a c t t g g c a g t a c a t c a a
g t g t a t c a t a t g c c a a g t a c g c c c c c t a t t g a c g t c a a t g
a c g g t a a a t g g c c c g c c t g g c a t t a t g c c c a g t a c a t g a c
c t t a t g g g a c t t t c c t a c t t g g c a g t a c a t c t a c g t a t t a
g t c a t c g c t a t t a c c a t g g t g a t g c g g t t t t g g c a g t a c a
t c a a t g g g c g t g g a t a g c g g t t t g a c t c a c g g g g a t t t c c
a a g t c t c c a c c c c a t t g a c g t c a a t g g g a g t t t g t t t t g g
c a c c a a a a t c a a c g g g a c t t t c c a a a a t g t c g t a a c a a c t
c c g c c c c a t t g a c g c a a a t g g g c g g t a g g c g t g t a c g g t g
g g a g g t c t a t a t a a g c a g a g c t c g t t t a g t g a a c c g t c a g
a t c g c c t g g a g a c g c a t g t c c c g c c t g c t g c a t g c a g a a g
a g t g g g c t g a a g t g a a g g a g t t g g g a g a c c a c c a t c g c c a
g c c c c a g c c g c a t c a t c t c c c g c a a c c g c c g c c g c c g c c g
c a g c c a c c t g c a a c t t t g c a g g c g a g a g a g c a t c c c g t c t
a c c c g c c t g a g c t g t c c c t c c t g g a c a g c a c c g a c c c a c g
c g c c t g g c t g g c t c c c a c t t t g c a g g g c a t c t g c a c g g c a
c g c g c g c c c a g t a t t t g c t a c a t t c c c g g a g c t g g g t g
c c t c a g a g g c c g c t g c g c c c c g g g a c g a g g t g g a c g g c c g
g g g g a g c t g g t a a g g a g g a g c a g c g g c g g t g c c a g c a g c
a g c a a g a g c c c c g g g c c g g t g a a a g t g c g g g a a c a g c t g t
g c a a g c t g a a a g g c g g g g t g g t g g t a g a c g a g c t g g g c t g
c a g c c g c c a a c g g g c c c c t t c c a g c a a a c a g g t g a a t g g g
g t g c a g a a g c a g a g a c g g c t a g c a g c c a a c g c c a g g g a g c
g g c g c a g g a t g c a t g g g c t g a a c c a c g c c t t c g a c c a g c t
g c g c a a t g t t a t c c c g t c g t t c a a c a a c g a c a a g a a g c t g
t c c a a a t a t g a g a c c c t g c a g a t g g c c c a a a t c t a c a t c a
a c g c c t t g t c c g a g c t g c t a c a a a c g c c c a g c g g a g g g g a
a c a g c c a c c g c c g c c t c c a g c c t c c t g c a a a a g c g a c c a c
c a c c a c c t t c g c a c c g c g g c c t c c t a t g a a g g g g g c g c g g
g c a a c g c g a c c g c a g c t g g g g c t c a g c a g g c t t c c g g a g g

20

30

40

50

g a g c c a g c g g c c g a c c c g c c c g g g a g t t g c c g g a c t c g c
t t c t c a g c c c c a g c t t c t g c g g g a g g g t a c t c g g t g c a g c
t g g a c g c t c t g c a c t t c t c g a c t t t c g a g g a c a g c g c c c t
g a c a g c g a t g a t g g c g c a a a a g a a t t t g t c t c c t t c t c t c
c c c g g g a g c a t c t t g c a g c c a g t g c a g g a g g a a a a c a g c a
a a a c t t c g c c t c g g t c c c a c a g a a g c g a c g g g g a a t t t t c
c c c c c a t t c c c a t t a c a g t g a c t c g g a t g a g g c a a g t g t t
a a c g a t t a c a a g g a t g a c g a c g a t a a g g a c t a t a a g g a c g
a t g a t g a c a a g g a c t a c a a a g a t g a t g a c g a t a a a g g a t c
c g g c g a g g g c a g a g g a a g t c t g c t a a c a t g c g g t g a c g t c
g a g g a g a a t c c t g g c c c a a t g c c t a a g a a g a a g c g g a a a g
t c g g c t c c g g c g t g a g c a a g g g c g a g g c a g t g a t c a a g g a
g t t c a t g c g g t t c a a g g t g c a c a t g g a g g g c t c c a t g a a c
g g c c a c g a g t t c g a g a t c g a g g g c g a g g g c g a g g g c c g c c
c c t a c g a g g g c a c c c a g a c c g c c a a g c t g a a g g t g a c c a a
g g g t g g c c c c c t g c c c t t c t c c t g g g a c a t c c t g t c c c c t
c a g t t c a t g t a c g g c t c c a g g g c c t t c a t c a a g c a c c c c g
c c g a c a t c c c c g a c t a c t a t a a g c a g t c c t t c c c c g a g g g
c t t c a a g t g g g a g c g c g t g a t g a a c t t c g a g g a c g g c g g c
g c c g t g a c c g t g a c c c a g g a c a c c t c c c t g g a g g a c g g c a
c c c t g a t c t a c a a g g t g a a g c t c c g c g g c a c c a a c t t c c c
t c c t g a c g g c c c c g t a a t g c a g a a g a a g a c a a t g g g c t g g
g a a g c g t c c a c c g a g c g g t t g t a c c c c g a g g a c g g c g t g c
t g a a g g g c g a c a t t a a g a t g g c c c t g c g c c t g a a g g a c g g
c g g c c g c t a c c t g g c g g a c t t c a a g a c c a c c t a c a a g g c c
a a g a a g c c c g t g c a g a t g c c c g g c g c c t a c a a c g t c g a c c
g c a a g t t g g a c a t c a c c t c c c a c a a c g a g g a c t a c a c c g t
g g t g g a a c a g t a c g a a c g c t c c g a g g g c c g c c a c t c c a c c
g g c g g c a t g g a c g a g c t g t a c a a g g g t a c c a t c a g t c t g a
t t g c g g c g t t a g c g g t a g a t t a c g t t a t c g g c a t g g a a a a
c g c c a t g c c g t g g a a c c t g c c t g c c g a t c t c g c c t g g t t t
a a a c g c a a c a c c t t a a a t a a a c c c g t g a t t a t g g g c c g c c
a t a c c t g g g a a t c a a t c g g t c g t c c g t t g c c a g g a c g c a a
a a a t a t t a t c c t c a g c a g t c a a c c g a g t a c g g a c g a t c g c
g t a a c g t g g g t g a a g t c g g t g g a t g a a g c c a t c g c g g c g t
g t g g t g a c g t a c c a g a a a t c a t g g t g a t t g g c g g c g g t c g
c g t t a t t g a a c a g t t c t t g c c a a a a g c g c a a a a a c t g t a t
c t g a c g c a t a t c g a c g c a g a a g t g g a a g g c g a c a c c c a t t
t c c c g g a t t a c g a g c c g g a t g a c t g g g a a t c g g t a t t c a g
c g a a t t c c a c g a t g c t g a t g c g c a g a a c t c t c a c a g c t a t
t g c t t t g a g a t t c t g g a g c g g c g a t a a g c t g a t c a g c c t c
g a c t g t g c c t t c t a g t t g c c a g c c a t c t g t t g t t t g c c c c
t c c c c g t g c c t t c c t t g a c c c t g g a a g g t g c c a c t c c c a
c t g t c c t t t c c t a a t a a a a t g a g g a a a t t g c a t c g c a t t g
t c t g a g t a g g t g t c a t t c t a t t c t g g g g g g t g g g g t g g g g
c a g g a c a g c a a g g g g g a g g a t t g g g a a g a c a a t a g c a g g c
a t g c t g g g g a t g c g g t g g g c t c t a t g g a g g a a c c c c t a g t
g a t g g a g t t g g c c a c t c c c t c t c t g c g c g c t c g c t c g c t c
a c t g a g g c c g g g c g a c c a a a g g t c g c c c g a c g c c c g g g c t
t t g c c c g g g c g g c c t c a g t g a g c g a g c g a g c g c g c a g c t g

10

20

30

40

50

c c t g c a g g

【0226】

h A T O H 1 c D N A 配列 (配列番号 67)

a t g t c c c g c c t g c t g c a t g c a g a a g a g t g g g c t g a a g t g a
a g g a g t t g g g a g a c c a c c a t c g c c a g c c c c a g c c g c a t c a
t c t c c c g c a a c c g c c g c c g c c g c a g c c a c c t g c a a c t
t t g c a g g c g a g a g a g c a t c c c g t c t a c c c g c c t g a g c t g t
c c c t c c t g g a c a g c a c c g a c c c a c g c g c c t g g c t g g c t c c
c a c t t t g c a g g g c a t c t g c a c g g c a c g c g c c g c c c a g t a t
t t g c t a c a t t c c c c g g a g c t g g g t g c c t c a g a g g c c g c t g
c g c c c c g g g a c g a g g t g g a c g g c c g g g g g a g c t g g t a a g
g a g g a g c a g c g g c g g t g c c a g c a g c a g c a a g a g c c c c g g g
c c g g t g a a a g t g c g g g a a c a g c t g t g c a a g c t g a a a g g c g
g g g t g g t g g t a g a c g a g c t g g g c t g c a g c c g c c a a c g g g c
c c c t t c c a g c a a a c a g g t g a a t g g g g t g c a g a a g c a g a g a
c g g c t a g c a g c c a a c g c c a g g g a g c g g c g c a g g a t g c a t g
g g c t g a a c c a c g c c t t c g a c c a g c t g c g c a a t g t t a t c c c
g t c g t t c a a c a a c g a c a a g a a g c t g t c c a a a t a t g a g a c c
c t g c a g a t g g c c c a a a t c t a c a t c a a c g c c t t g t c c g a g c
t g c t a c a a a c g c c c a g c g g a g g g g a a c a g c c a c c g c c g c c
t c c a g c c t c c t g c a a a a g c g a c c a c c a c c a c c t t c g c a c c
g c g g c c t c c t a t g a a g g g g g c g c g g g c a a c g c g a c c g c a g
c t g g g g c t c a g c a g g c t t c c g g a g g g a g c c a g c g g c c g a c
c c c g c c c g g g a g t t g c c g g a c t c g c t t c t c a g c c c c a g c t
t c t g c g g g a g g g t a c t c g g t g c a g c t g g a c g c t c t g c a c t
t c t c g a c t t t c g a g g a c a g c g c c c t g a c a g c g a t g a t g g c
g c a a a a g a a t t t g t c t c c t t c t c t c c c c g g g a g c a t c t t g
c a g c c a g t g c a g g a g g a a a a c a g c a a a a c t t c g c c t c g g t
c c c a c a g a a g c g a c g g g g a a t t t t c c c c c c a t t c c c a t t a
c a g t g a c t c g g a t g a g g c a a g t g t t a a c

【0227】

本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において、ベクターは、p I T R - C M V - L u c - T 2 A - m S c a r l e t - U 6 - H e s 1 - S 3 (配列番号 68) を含むか、またはそれからなる。本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において、ベクターは、配列番号 68 に対し、少なくとも 75 % (例えば、少なくとも 80 %、少なくとも 82 %、少なくとも 84 %、少なくとも 85 %、少なくとも 86 %、少なくとも 88 %、少なくとも 90 %、少なくとも 92 %、少なくとも 94 %、少なくとも 95 %、少なくとも 96 %、少なくとも 98 %、少なくとも 99 %) の配列同一性を有する配列を含む。

【0228】

p I T R - C M V - L u c 2 - T 2 A - m S c a r l e t - U 6 - H e s 1 - S 3 (配列番号 68)

c c t g c a g g c a g c t g c g c g c t c g c t c g c t c a c t g a g g c c g c
c c g g g c g t c g g g c g a c c t t t g g t c g c c c g g c c t c a g t g a g
c g a g c g a g c g c g c a g a g a g g g a g t g g c c a a c t c c a t c a c t
a g g g g t t c c t c t a g a t c c c a t a t a t g g a g t t c c g c g t t a c
a t a a c t t a c g g t a a a t g g c c c g c c t g g c t g a c c g c c c a a c
g a c c c c c g c c c a t t g a c g t c a a t a a t g a c g t a t g t t c c c a
t a g t a a c g c c a a t a g g g a c t t t c c a t t g a c g t c a a t g g g t
g g a g t a t t t a c g g t a a a c t g c c c a c t t g g c a g t a c a t c a a

g t g t a t c a t a t g c c a a g t a c g c c c c c t a t t g a c g t c a a t g
a c g g t a a a t g g c c c g c c t g g c a t t a t g c c c a g t a c a t g a c
c t t a t g g g a c t t t c c t a c t t g g c a g t a c a t c t a c g t a t t a
g t c a t c g c t a t t a c c a t g g t g a t g c g g t t t t g g c a g t a c a
t c a a t g g g c g t g g a t a g c g g t t t g a c t c a c g g g g a t t t c c
a a g t c t c c a c c c c a t t g a c g t c a a t g g g a g t t t g t t t t g g
c a c c a a a a t c a a c g g g a c t t t c c a a a a t g t c g t a a c a a c t
c c g c c c c a t t g a c g c a a a t g g g c g g t a g g c g t g t a c g g t g
g g a g g t c t a t a t a a g c a g a g c t c g t t t a g t g a a c c g t c a g
a t c g c c t g g a g a c g c a t g g a a g a t g c c a a a a a c a t t a a g a
a g g g c c c a g c g c c a t t c t a c c c a c t c g a a g a c g g g a c c g c
c g g c g a g c a g c t g c a c a a a g c c a t g a a g c g c t a c g c c c t g
g t g c c c g g c a c c a t c g c c t t t a c c g a c g c a c a t a t c g a g g
t g g a c a t t a c c t a c g c c g a g t a c t t c g a g a t g a g c g t t c g
g c t g g c a g a a g c t a t g a a g c g c t a t g g g c t g a a t a c a a a c
c a t c g g a t c g t g g t g t g c a g c g a g a a t a g c t t g c a g t t c t
t c a t g c c c g t g t t g g g t g c c c t g t t c a t c g g t g t g g c t g t
g g c c c c a g c t a a c g a c a t c t a c a a c g a g c g c g a g c t g c t g
a a c a g c a t g g g c a t c a g c c a g c c c a c c g t c g t a t t c g t g a
g c a a g a a a g g g c t g c a a a a g a t c c t c a a c g t g c a a a a g a a
g c t a c c g a t c a t a c a a a a g a t c a t c a t c a t g g a t a g c a a g
a c c g a c t a c c a g g g c t t c c a a a g c a t g t a c a c c t t c g t g a
c t t c c c a t t t t g c c a c c c g g c t t c a a c g a g t a c g a c t t c g t
g c c c g a g a g c t t c g a c c g g g a c a a a a c c a t c g c c c t g a t c
a t g a a c a g t a g t g g c a g t a c c g g a t t g c c c a a g g g c g t a g
c c c t a c c g c a c c g c a c c g c t t g t g t c c g a t t c a g t c a t g c
c c g c g a c c c c a t c t t c g g c a a c c a g a t c a t c c c c g a c a c c
g c t a t c c t c a g c g t g g t g c c a t t t c a c c a c g g c t t c g g c a
t g t t c a c c a c g c t g g g c t a c t t g a t c t g c g g c t t t c g g g t
c g t g c t c a t g t a c c g c t t c g a g g a g g a g c t a t t c t t g c g c
a g c t t g c a a g a c t a t a a g a t t c a a t c t g c c c t g c t g g t g c
c c a c a c t a t t t a g c t t c t t c g c t a a g a g c a c t c t c a t c g a
c a a g t a c g a c c t a a g c a a c t t g c a c g a g a t c g c c a g c g g c
g g g g c g c c g c t c a g c a a g g a g g t a g g t g a g g c c g t g g c c a
a a c g c t t c c a c c t a c c a g g c a t c c g c c a g g g c t a c g g c c t
g a c a g a a a c a a c c a g c g c c a t t c t g a t c a c c c c c g a a g g g
g a c g a c a a g c c t g g c g c a g t a g g c a a g g t g g t g c c c t t c t
t c g a g g c t a a g g t g g t g g a c t t g g a c a c a g g t a a g a c a c t
g g g t g t g a a c c a g c g c g g c g a g c t g t g c g t c c g t g g c c c c
a t g a t c a t g a g c g g c t a c g t t a a c a a c c c c g a g g c t a c a a
a c g c t c t c a t c g a c a a g g a c g g c t g g c t g c a c a g c g g c g a
c a t c g c c t a c t g g g a c g a g g a c g a g c a c t t c t t c a t c g t g
g a c c g g c t g a a g a g c c t g a t c a a a t a c a a g g g c t a c c a g g
t a g c c c c a g c c g a a c t g g a g a g c a t c c t g c t g c a a c a c c c
c a a c a t c t t c g a c g c c g g g g t c g c c g g c c t g c c c g a c g a c
g a t g c c g g c g a g c t g c c c g c c g c a g t c g t c g t g c t g g a a c
a c g g t a a a a c c a t g a c c g a g a a g g a g a t c g t g g a c t a t g t
g g c c a g c c a g g t t a c a a c c g c c a a g a a g c t g c g c g g t g g t
g t t g t g t t c g t g g a c g a g g t g c c t a a a g g a c t g a c c g g c a
a g t t g g a c g c c c g c a a g a t c c g c g a g a t t c t c a t t a a g g c

10

20

30

40

50

c a a g a a g g g c g g c a a g a t c g c c g t g g g c t c c g g a g a g g g c
 a g a g g a a g t c t g c t a a c a t g c g g t g a c g t c g a g g a g a a t c
 c t g g c c c a a t g g t g a g c a a g g g c g a g g c a g t g a t c a a g g a
 g t t c a t g c g g t t c a a g g t g c a c a t g g a g g g c t c c a t g a a c
 g g c c a c g a g t t c g a g a t c g a g g g c g a g g g c g a g g g c c g c c
 c c t a c g a g g g c a c c c a g a c c g c c a a g c t g a a g g t g a c c a a
 g g g t g g c c c c c t g c c c t t c t c c t g g g a c a t c c t g t c c c c t
 c a g t t c a t g t a c g g c t c c a g g g c c t t c a t c a a g c a c c c c g
 c c g a c a t c c c c g a c t a c t a t a a g c a g t c c t t c c c c g a g g g
 c t t c a a g t g g g a g c g c g t g a t g a a c t t c g a g g a c g g c g g c
 g c c g t g a c c g t g a c c c a g g a c a c c t c c c t g g a g g a c g g c a
 c c c t g a t c t a c a a g g t g a a g c t c c g c g g c a c c a a c t t c c c
 t c c t g a c g g c c c c g t a a t g c a g a a g a a g a c a a t g g g c t g g
 g a a g c g t c c a c c g a g c g g t t g t a c c c c g a g g a c g g c g t g c
 t g a a g g g c g a c a t t a a g a t g g c c c t g c g c c t g a a g g a c g g
 c g g c c g c t a c c t g g c g g a c t t c a a g a c c a c c t a c a a g g c c
 a a g a a g c c c g t g c a g a t g c c c g g c g c c t a c a a c g t c g a c c
 g c a a g t t g g a c a t c a c c t c c c a c a a c g a g g a c t a c a c c g t
 g g t g g a a c a g t a c g a a c g c t c c g a g g g c c g c c a c t c c a c c
 g g c g g c a t g g a c g a g c t g t a c a a g t a a g c t g a t c a g c c t c
 g a t a a g a t a c a t t g a t g a g t t t g g a c a a a c c a c a a c t a g a
 a t g c a g t g a a a a a a a t g c t t t a t t t g t g a a a t t t g t g a t g
 c t a t t g c t t t a t t t g t a a c c a t t a t a a g c t g c a a t a a a c a
 a g t t a a g g t c g g g c a g g a a g a g g g c c t a t t t c c c a t g a t t
 c c t t c a t a t t t g c a t a t a c g a t a c a a g g c t g t t a g a g a g a
 t a a t t a g a a t t a a t t t g a c t g t a a a c a c a a a g a t a t t a g t
 a c a a a t a c g t g a c g t a g a a g t a a t a a t t t c t t g g g t a g
 t t t g c a g t t t t a a a a t t a t g t t t t a a a a t g g a c t a t c a t a
 t g c t t a c c g t a a c t t g a a a g t a t t t c g a t t t c t t g g c t t t
 a t a t a t c t t g t g g a a a g g a c g a a a c a c c g a a a g t c a t c a a
 a g c c t a t c g a a a t a g g c t t t g a t g a c t t t c t t t t t a g g a
 a c c c c t a g t g a t g g a g t t g g c c a c t c c c t c t c t g c g c g c t
 c g c t c g c t c a c t g a g g c c g g g c g a c c a a a g g t c g c c c g a c
 g c c c g g g c t t t g c c c g g g c g g c c t c a g t g a g c g a g c g a g c
 g c g c a g c t g c

【0229】

本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において、ベクターは、p I T
 R - C M V - L u c - T 2 A - G F P - U 6 - H e s 1 - S 5（配列番号78）を含むか
 、またはそれからなる。本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態におい
 て、ベクターは、配列番号78に対し、少なくとも75%（例えば、少なくとも80%、
 少なくとも82%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくと
 も88%、少なくとも90%、少なくとも92%、少なくとも94%、少なくとも95%
 、少なくとも96%、少なくとも98%、少なくとも99%）の配列同一性を有する配列
 を含む。

【0230】

p I T R - C M V - L u c 2 - T 2 A - G F P - U 6 - H e s 1 - S 5（配列番号78）
 C C T G C A G G C A G C T G C G C G C T C G C T C G C T C A C T G A G G C C G C
 C C G G G C G T C G G G C G A C C T T T G G T C G C C C G G C C T C A G T G A G
 C G A G C G A G C G C G C A G A G A G G G A G T G G C C A A C T C C A T C A C T
 A G G G G T T C C T C T A G A T C C C A T A T A T G G A G T T C C G C G T T A C

ATAACTTTACGGTTAAATGGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAAC
GACCCCGGCCCATTTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCA
TAGTAACGCCAATAGGGACTTTTCATTGACGTCAATGGGT
GGAGTATTTACGGTTAAACTGCCCACTTTGGCAGTACATCAA
GTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATG
ACGGTTAAATGGCCCGGCCTGGGCATTATGCCCAAGTACATGAC
CTTATGGGACTTTTCCTACTTTGGCAGTACATCTACGTATTA
GTCATCGCTATTACCATGGTGTATGCGGTTTTTGGCAGTACA
TCAATGGGCGGTGGATAGCGGGTTTTGACTCACGGGGGATTTCC
AAGTCTCCACCCCATTTGACGTCAATGGGAGTTTTGTTTTGG
CACCAAAATCAACGGGGACTTTTCCAAAATGTCGTAAACAACCT
CCGCCCCCATTTGACGCCAAATGGGGCGGTAGGCGGTGTACGGGTG
GGAGGTCTATATAAGCAGAGCTCGTTTTAGTGAACCGTCAAG
ATCGCCTGGAGACGCATGGAAGATGCCAAAACATTAAGA
AGGGCCCGAGCGCCATTCTACCCACTCGAAGACGGGGACCGC
CGGCGAGCAGCTGCACAAAGCCATGAAGCGCTACGCCCTTG
GTGCCCGGCCACCATCGCCTTTTACCGACGCCACATATCGAGG
TGGACATTACCTACGCCGAGTACTTTCGAGATGAGCGTTTCG
GCTGGCAGAAAGCTATGAAGCGCTATGGGGCTGAATACAAAC
CATCGGATCGGTGGTGTGTCAGCGAGAAATAGCTTTCAGTTCT
TCATGCCCGGTGTTGGGTGCCCTGTTCATCGGTGTGGCTGT
GGCCCGAGCTAACGACATCTACAAACGAGCGCGAGCTGCTG
AACAGCATGGGGCATCAGCCAGCCCAACCGTCTGTTTCGTGA
GCAAGAAAGGGGCTGCAAAAGATCCTCAACGTGCAAAAGAA
GCTACCGATCATACAAAAGATCATCATCATGGATAGCAAG
ACCGACTACCAAGGGCTTCCAAAGCATGTACACCTTTCGTGA
CTTCCCATTTTGCCACCCGGGCTTCAACGAGTACGACTTTCGT
GCCCGAGAGCTTTCGACCGGGGACAAAACCATCGCCCTGATC
ATGAACAGTAGTGGCAGTACCGGGATTGCCCAAGGGCGTAG
CCCTACCGGCACCGGCACCGCTTGTGTCCGATTTCAGTCAATGC
CCGCGACCCCATCTTTCGGCAACCAGATCATCCCCGACACC
GCTATCCTCAGCGTGGTGGCATTTCACCAACGGCTTTCGGCA
TGTTCAACCAACGCTGGGGCTACTTGTATCTGCGGGCTTTCGGGT
CGTGCTCATGTACCGCTTTCGAGGAGGAGGCTATTTCTTGCGC
AGCTTTCGAAGACTATAAGATTCAATCTGCCCTGCTGGGTGC
CCACACTATTTAGCTTCTTTCGCTAAGAGGCACTCTCATCGA
CAAGTACGACCTAAGCAAACTTGCACGAGATCGCCAGCGGGC
GGGGCGCCGCTCAGCAAGGAGGTAGGTGAGGGCCGTGGCCA
AACGCTTTCACCTACCAAGGCATCCGCCAGGGGCTACGGCCCT
GACAGAAACAACCAGCGCCATTCTGATCACCCCCGAAGGG
GACGACAAGCCTGGCGCAGTAGGCAAGGTGGTGGCCCTTCT
TCGAGGCTAAGGTGGTGGACTTGGGACACAGGTAAAGACACT
GGGTGTGAACCAAGCGCGCGGCGAGCTGTGCGTCCGTGGCCCC
ATGATCATGAGCGGCTACGTTTAAACAACCCTCGAGGCTACAA
ACGCTCTCATCGACAAGGACGGGCTGGCTGCACAGCGGGCGA
CATCGCCTACTGGGACGAGGACGAGCACTTCTTTCATCGTG
GACCGGCTGAAGAGCCTGATCAAATAACAAGGGGCTACCAAGG
TAGCCCCAGCCGAACCTGGAGAGCATCCTGCTGCAACACCC
CAACATCTTCGACGCCGGGGGTCGCCCGGCTGCCCCGACGAC
GATGCCCGGCGAGCTGCCCGCGCGCAGTCTGCTGCTGGGAAC

10

20

30

40

50

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

【0231】

本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において、ベクターは、p I T
 R - C M V - L u c - T 2 A - G F P - U 6 - H e s 1 - K O P（配列番号79）を含む
 か、またはそれからなる。本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態にお
 いて、ベクターは、配列番号79に対し、少なくとも75%（例えば、少なくとも80%
 、少なくとも82%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なく
 とも88%、少なくとも90%、少なくとも92%、少なくとも94%、少なくとも95
 %、少なくとも96%、少なくとも98%、少なくとも99%）の配列同一性を有する配
 列を含む。

【0232】

p I T R - C M V - L u c 2 - T 2 A - G F P - U 6 - H e s 1 - K O P（配列番号79

)

c c t g c a g g c a g c t g c g c g c t c g c t c g c t c a c t g a g g c c g c
c c g g g c g t c g g g c g a c c t t t g g t c g c c c g g c c t c a g t g a g
c g a g c g a g c g c g c a g a g a g g g a g t g g c c a a c t c c a t c a c t
a g g g g t t c c t c t a g a t c c c a t a t a t g g a g t t c c g c g t t a c
a t a a c t t a c g g t a a a t g g c c c g c c t g g c t g a c c g c c c a a c
g a c c c c c g c c c a t t g a c g t c a a t a a t g a c g t a t g t t c c c a
t a g t a a c g c c a a t a g g g a c t t t c c a t t g a c g t c a a t g g g t
g g a g t a t t t a c g g t a a a c t g c c c a c t t g g c a g t a c a t c a a
g t g t a t c a t a t g c c a a g t a c g c c c c c t a t t g a c g t c a a t g
a c g g t a a a t g g c c c g c c t g g c a t t a t g c c c a g t a c a t g a c
c t t a t g g g a c t t t c c t a c t t g g c a g t a c a t c t a c g t a t t a
g t c a t c g c t a t t a c c a t g g t g a t g c g g t t t t g g c a g t a c a
t c a a t g g g c g t g g a t a g c g g t t t g a c t c a c g g g g a t t t c c
a a g t c t c c a c c c c a t t g a c g t c a a t g g g a g t t t g t t t t g g
c a c c a a a a t c a a c g g g a c t t t c c a a a a t g t c g t a a c a a c t
c c g c c c c a t t g a c g c a a a t g g g c g g t a g g c g t g t a c g g t g
g g a g g t c t a t a t a a g c a g a g c t c g t t t a g t g a a c c g t c a g
a t c g c c t g g a g a c g c a t g g a a g a t g c c a a a a a c a t t a a g a
a g g g c c c a g c g c c a t t c t a c c c a c t c g a a g a c g g g a c c g c
c g g c g a g c a g c t g c a c a a a g c c a t g a a g c g c t a c g c c c t g
g t g c c c g g c a c c a t c g c c t t t a c c g a c g c a c a t a t c g a g g
t g g a c a t t a c c t a c g c c g a g t a c t t c g a g a t g a g c g t t c g
g c t g g c a g a a g c t a t g a a g c g c t a t g g g c t g a a t a c a a a c
c a t c g g a t c g t g g t g t g c a g c g a g a a t a g c t t g c a g t t c t
t c a t g c c c g t g t t g g g t g c c c t g t t c a t c g g t g t g g c t g t
g g c c c c a g c t a a c g a c a t c t a c a a c g a g c g c g a g c t g c t g
a a c a g c a t g g g c a t c a g c c a g c c c a c c g t c g t a t t c g t g a
g c a a g a a a g g g c t g c a a a a g a t c c t c a a c g t g c a a a a g a a
g c t a c c g a t c a t a c a a a a g a t c a t c a t c a t g g a t a g c a a g
a c c g a c t a c c a g g g c t t c c a a a g c a t g t a c a c c t t c g t g a
c t t c c c a t t t t g c c a c c c g g c t t c a a c g a g t a c g a c t t c g t
g c c c g a g a g c t t c g a c c g g g a c a a a a c c a t c g c c c t g a t c
a t g a a c a g t a g t g g c a g t a c c g g a t t g c c c a a g g g c g t a g
c c c t a c c g c a c c g c a c c g c t t g t g t c c g a t t c a g t c a t g c
c c g c g a c c c c a t c t t c g g c a a c c a g a t c a t c c c c g a c a c c
g c t a t c c t c a g c g t g g t g c c a t t t c a c c a c g g c t t c g g c a
t g t t c a c c a c g c t g g g c t a c t t g a t c t g c g g c t t t c g g g t
c g t g c t c a t g t a c c g c t t c g a g g a g g a g c t a t t c t t g c g c
a g c t t g c a a g a c t a t a a g a t t c a a t c t g c c c t g c t g g t g c
c c a c a c t a t t t a g c t t c t t c g c t a a g a g c a c t c t c a t c g a
c a a g t a c g a c c t a a g c a a c t t g c a c g a g a t c g c c a g c g g c
g g g g c g c c g c t c a g c a a g g a g g t a g g t g a g g c c g t g g c c a
a a c g c t t c c a c c t a c c a g g c a t c c g c c a g g g c t a c g g c c t
g a c a g a a a c a a c c a g c g c c a t t c t g a t c a c c c c c g a a g g g
g a c g a c a a g c c t g g c g c a g t a g g c a a g g t g g t g c c c t t c t
t c g a g g c t a a g g t g g t g g a c t t g g a c a c a g g t a a g a c a c t
g g g t g t g a a c c a g c g c g g c g a g c t g t g c g t c c g t g g c c c c
a t g a t c a t g a g c g g c t a c g t t a a c a a c c c c g a g g c t a c a a
a c g c t c t c a t c g a c a a g g a c g g c t g g c t g c a c a g c g g c g a

10

20

30

40

50

c a t c g c c t a c t g g g a c g a g g a c g a g c a c t t c t t c a t c g t g
 g a c c g g c t g a a g a g c c t g a t c a a a t a c a a g g g c t a c c a g g
 t a g c c c c a g c c g a a c t g g a g a g c a t c c t g c t g c a a c a c c c
 c a a c a t c t t c g a c g c c g g g g t c g c c g g c c t g c c c g a c g a c
 g a t g c c g g c g a g c t g c c c g c c g c a g t c g t c g t g c t g g a a c
 a c g g t a a a a c c a t g a c c g a g a a g g a g a t c g t g g a c t a t g t
 g g c c a g c c a g g t t a c a a c c g c c a a g a a g c t g c g c g g t g g t
 g t t g t g t t c g t g g a c g a g g t g c c t a a a g g a c t g a c c g g c a
 a g t t g g a c g c c c g c a a g a t c c g c g a g a t t c t c a t t a a g g c
 c a a g a a g g g c g g c a a g a t c g c c g t g g g c t c c g g a g a g g g c
 a g a g g a a g t c t g c t a a c a t g c g g t g a c g t c g a g g a g a a t c
 c t g g c c c a a t g g t g a g c a a g g g c g a g g c a g t g a t c a a g g a
 g t t c a t g c g g t t c a a g g t g c a c a t g g a g g g c t c c a t g a a c
 g g c c a c g a g t t c g a g a t c g a g g g c g a g g g c g a g g g c c g c c
 c c t a c g a g g g c a c c c a g a c c g c c a a g c t g a a g g t g a c c a a
 g g g t g g c c c c c t g c c c t t c t c c t g g g a c a t c c t g t c c c c t
 c a g t t c a t g t a c g g c t c c a g g g c c t t c a t c a a g c a c c c c g
 c c g a c a t c c c c g a c t a c t a t a a g c a g t c c t t c c c c g a g g g
 c t t c a a g t g g g a g c g c g t g a t g a a c t t c g a g g a c g g c g g c
 g c c g t g a c c g t g a c c c a g g a c a c c t c c c t g g a g g a c g g c a
 c c c t g a t c t a c a a g g t g a a g c t c c g c g g c a c c a a c t t c c c
 t c c t g a c g g c c c c g t a a t g c a g a a g a a g a c a a t g g g c t g g
 g a a g c g t c c a c c g a g c g g t t g t a c c c c g a g g a c g g c g t g c
 t g a a g g g c g a c a t t a a g a t g g c c c t g c g c c t g a a g g a c g g
 c g g c c g c t a c c t g g c g g a c t t c a a g a c c a c c t a c a a g g c c
 a a g a a g c c c g t g c a g a t g c c c g g c g c c t a c a a c g t c g a c c
 g c a a g t t g g a c a t c a c c t c c c a c a a c g a g g a c t a c a c c g t
 g g t g g a a c a g t a c g a a c g c t c c g a g g g c c g c c a c t c c a c c
 g g c g g c a t g g a c g a g c t g t a c a a g t a a g c t g a t c a g c c t c
 g a t a a g a t a c a t t g a t g a g t t t g g a c a a a c c a c a a c t a g a
 a t g c a g t g a a a a a a a t g c t t t a t t t g t g a a a t t t g t g a t g
 c t a t t g c t t t a t t t g t a a c c a t t a t a a g c t g c a a t a a a c a
 a g t t a a g g t c g g g c a g g a a g a g g g c c t a t t t c c c a t g a t t
 c c t t c a t a t t t g c a t a t a c g a t a c a a g g c t g t t a g a g a g a
 t a a t t a g a a t t a a t t t g a c t g t a a a c a c a a a g a t a t t a g t
 a c a a a a t a c g t g a c g t a g a a a g t a a t a a t t t c t t g g g t a g
 t t t g c a g t t t t a a a a t t a t g t t t t a a a a t g g a c t a t c a t a
 t g c t t a c c g t a a c t t g a a a g t a t t t c g a t t t c t t g g c t t t
 a t a t a t c t t g t g g a a a g g a c g a a a c a c c g c a g c t g a t a t a
 a t g g a g a a c g a a t t c t c c a t t a t a t c a g c t g t t t t t a g g
 a a c c c c t a g t g a t g g a g t t g g c c a c t c c c t c t c t g c g c g c
 t c g c t c g c t c a c t g a g g c c g g g c g a c c a a a g g t c g c c c g a
 c g c c c g g g c t t t g c c c g g g c g g c c t c a g t g a g c g a g c g a g
 c g c g c a g c t g c

【0233】

Hes1-KOP (配列番号80)

g c a g c t g a t a t a a t g g a g a a

【0234】

SV40pA cDNA配列 (配列番号70)

g c t g a t c a g c c t c g a t a a g a t a c a t t g a t g a g t t t g g a c a

a a c c a c a a c t a g a a t g c a g t g a a a a a a a t g c t t t a t t t g t
g a a a t t t g t g a t g c t a t t g c t t t a t t t g t a a c c a t t a t a a
g c t g c a a t a a a c a a g t t

【0235】

U6 cDNA配列（配列番号71）

a a g g t c g g g c a g g a a g a g g g c c t a t t t c c c a t g a t t c c t t
c a t a t t t g c a t a t a c g a t a c a a g g c t g t t a g a g a g a t a a t
t a g a a t t a a t t t g a c t g t a a a c a c a a a g a t a t t a g t a c a a
a a t a c g t g a c g t a g a a a g t a a t a a t t t c t t g g g t a g t t t g
c a g t t t t a a a a t t a t g t t t t a a a a t g g a c t a t c a t a t g c t
t a c c g t a a c t t g a a a g t a t t t c g a t t t c t t g g c t t t a t a t
a t c t t g t g g a a a g g a c g a a a c a c c

10

【0236】

U6 cDNA配列（配列番号84）

C G G T G T T T C G T C C T T T C C A C A A G A T A T A T A A A G C C A A G A A
A T C G A A A T A C T T T C A A G T T A C G G T A A G C A T A T G A T A G T C C
A T T T T A A A A C A T A A T T T T A A A A C T G C A A A C T A C C C A A G A A
A T T A T T A C T T T C T A C G T C A C G T A T T T T G T A C T A A T A T C T T
T G T G T T T A C A G T C A A A T T A A T T C T A A T T A T C T C T C T A A C A
G C C T T G T A T C G T A T A T G C A A A T A T G A A G G A A T C A T G G G A A
A T A G G C C C T C T T C C T G C C C G A C C

20

【0237】

s i R N A cDNA配列（配列番号72）

(N) 20 C G A A (N) 20 T T T T T T

【0238】

本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において、ベクターは、p I T R - C M V - m S c a r l e t - b G H p A（配列番号76）を含むか、またはそれからなる。本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において、ベクターは、配列番号76に対し、少なくとも75%（例えば、少なくとも80%、少なくとも82%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも88%、少なくとも90%、少なくとも92%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも98%、少なくとも99%）の配列同一性を有する配列を含む。

30

【0239】

p I T R - C M V - m S c a r l e t（配列番号76）

c c t g c a g g c a g c t g c g c g c t c g c t c g c t c a c t g a g g c c g c
c c g g g c g t c g g g c g a c c t t t g g t c g c c c g g c c t c a g t g a g
c g a g c g a g c g c g c a g a g a g g g a g t g g c c a a c t c c a t c a c t
a g g g g t t c c t g t g a t g c g g t t t t g g c a g t a c a t c a a t g g g
c g t g g a t a g c g g t t t g a c t c a c g g g g a t t t c c a a g t c t c c
a c c c c a t t g a c g t c a a t g g g a g t t t g t t t t g g c a c c a a a a
t c a a c g g g a c t t t c c a a a a t g t c g t a a c a a c t c c g c c c c a
t t g a c g c a a a t g g g c g g t a g g c g t g t a c g g t g g g a g g t c t
a t a t a a g c a g a g c t c g t t t a g t g a a c c g t c a g a t c g c c t g
g a g a c g c g t g a g c a a g g g c g a g g c a g t g a t c a a g g a g t t c
a t g c g g t t c a a g g t g c a c a t g g a g g g c t c c a t g a a c g g c c
a c g a g t t c g a g a t c g a g g g c g a g g g c g a g g g c c g c c c c t a
c g a g g g c a c c c a g a c c g c c a a g c t g a a g g t g a c c a a g g g t
g g c c c c c t g c c c t t c t c c t g g g a c a t c c t g t c c c c t c a g t
t c a t g t a c g g c t c c a g g g c c t t c a t c a a g c a c c c c g c c g a
c a t c c c c g a c t a c t a t a a g c a g t c c t t c c c c g a g g g c t t c

40

50

a a g t g g g a g c g c g t g a t g a a c t t c g a g g a c g g c g g c g c c g
 t g a c c g t g a c c c a g g a c a c c t c c c t g g a g g a c g g c a c c c t
 g a t c t a c a a g g t g a a g c t c c g c g g c a c c a a c t t c c c t c c t
 g a c g g c c c c g t a a t g c a g a a g a a g a c a a t g g g c t g g g a a g
 c g t c c a c c g a g c g g t t g t a c c c c g a g g a c g g c g t g c t g a a
 g g g c g a c a t t a a g a t g g c c c t g c g c c t g a a g g a c g g c g g c
 c g c t a c c t g g c g g a c t t c a a g a c c a c c t a c a a g g c c a a g a
 a g c c c g t g c a g a t g c c c g g c g c c t a c a a c g t c g a c c g c a a
 g t t g g a c a t c a c c t c c c a c a a c g a g g a c t a c a c c g t g g t g
 g a a c a g t a c g a a c g c t c c g a g g g c c g c c a c t c c a c c g g c g
 g c a t g g a c g a g c t g t a c a a g t a a g c t g a t c a g c c t c g a c t
 g t g c c t t c t a g t t g c c a g c c a t c t g t t g t t t g c c c c t c c c
 c c g t g c c t t c c t t g a c c c t g g a a g g t g c c a c t c c c a c t g t
 c c t t t c c t a a t a a a a t g a g g a a a t t g c a t c g c a t t g t c t g
 a g t a g g t g t c a t t c t a t t c t g g g g g t g g g g t g g g g c a g g
 a c a g c a a g g g g g a g g a t t g g g a a g a c a a t a g c a g g c a t g c
 t g g g g a t g c g g t g g g c t c t a t g g a g g a a c c c c t a g t g a t g
 g a g t t g g c c a c t c c c t c t c t g c g c g c t c g c t c g c t c a c t g
 a g g c c g g g c g a c c a a a g g t c g c c c g a c g c c c g g g c t t t g c
 c c g g g c g g c c t c a g t g a g c g a g c g a g c g c g c a g c t g c c t g
 c a g g

【0240】

本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において、ベクターは、p I T
 R - C M V - m S c a r l e t - D D - b G H p A（配列番号77）を含むか、またはそ
 れからなる。本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において、ベク
 ターは、配列番号77に対し、少なくとも75%（例えば、少なくとも80%、少なくとも
 82%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも88%、
 少なくとも90%、少なくとも92%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なく
 とも96%、少なくとも98%、少なくとも99%）の配列同一性を有する配列を含む。

【0241】

p I T R - C M V - m S c a r l e t（配列番号77）

c c t g c a g g c a g c t g c g c g c t c g c t c g c t c a c t g a g g c c g c
 c c g g g c g t c g g g c g a c c t t t g g t c g c c c g g c c t c a g t g a g
 c g a g c g a g c g c g c a g a g a g g g a g t g g c c a a c t c c a t c a c t
 a g g g g t t c c t g t g a t g c g g t t t t g g c a g t a c a t c a a t g g g
 c g t g g a t a g c g g t t t g a c t c a c g g g g a t t t c c a a g t c t c c
 a c c c c a t t g a c g t c a a t g g g a g t t t g t t t t g g c a c c a a a a
 t c a a c g g g a c t t t c c a a a a t g t c g t a a c a a c t c c g c c c c a
 t t g a c g c a a a t g g g c g g t a g g c g t g t a c g g t g g g a g g t c t
 a t a t a a g c a g a g c t c g t t t a g t g a a c c g t c a g a t c g c c t g
 g a g a c g c g t g a g c a a g g g c g a g g c a g t g a t c a a g g a g t t c
 a t g c g g t t c a a g g t g c a c a t g g a g g g c t c c a t g a a c g g c c
 a c g a g t t c g a g a t c g a g g g c g a g g g c g a g g g c c g c c c c t a
 c g a g g g c a c c c a g a c c g c c a a g c t g a a g g t g a c c a a g g g t
 g g c c c c c t g c c c t t c t c c t g g g a c a t c c t g t c c c c t c a g t
 t c a t g t a c g g c t c c a g g g c c t t c a t c a a g c a c c c c g c c g a
 c a t c c c c g a c t a c t a t a a g c a g t c c t t c c c c g a g g g c t t c
 a a g t g g g a g c g c g t g a t g a a c t t c g a g g a c g g c g g c g c c g
 t g a c c g t g a c c c a g g a c a c c t c c c t g g a g g a c g g c a c c c t
 g a t c t a c a a g g t g a a g c t c c g c g g c a c c a a c t t c c c t c c t

g a c g g c c c g t a a t g c a g a a g a a g a c a a t g g g c t g g g a a g
 c g t c c a c c g a g c g g t t g t a c c c c g a g g a c g g c g t g c t g a a
 g g g c g a c a t t a a g a t g g c c c t g c g c c t g a a g g a c g g c g g c
 c g c t a c c t g g c g g a c t t c a a g a c c a c c t a c a a g g c c a a g a
 a g c c c g t g c a g a t g c c c g g c g c c t a c a a c g t c g a c c g c a a
 g t t g g a c a t c a c c t c c c a c a a c g a g g a c t a c a c c g t g g t g
 g a a c a g t a c g a a c g c t c c g a g g g c c g c c a c t c c a c c g g c g
 g c a t g g a c g a g c t g t a c a a g t a a a t c a g t c t g a t t g c g g c
 g t t a g c g g t a g a t t a c g t t a t c g g c a t g g a a a a c g c c a t g
 c c g t g g a a c c t g c c t g c c g a t c t c g c c t g g t t t a a a c g c a
 a c a c c t t a a a t a a a c c c g t g a t t a t g g g c c g c c a t a c c t g
 g g a a t c a a t c g g t c g t c c g t t g c c a g g a c g c a a a a a t a t t
 a t c c t c a g c a g t c a a c c g a g t a c g g a c g a t c g c g t a a c g t
 g g g t g a a g t c g g t g g a t g a a g c c a t c g c g g c g t g t g g t g a
 c g t a c c a g a a a t c a t g g t g a t t g g c g g c g g t c g c g t t a t t
 g a a c a g t t c t t g c c a a a a g c g c a a a a a c t g t a t c t g a c g c
 a t a t c g a c g c a g a a g t g g a a g g c g a c a c c c a t t t c c c g g a
 t t a c g a g c c g g a t g a c t g g g a a t c g g t a t t c a g c g a a t t c
 c a c g a t g c t g a t g c g c a g a a c t c t c a c a g c t a t t g c t t t g
 a g a t t c t g g a g c g g c g a g c t g a t c a g c c t c g a c t g t g c c t
 t c t a g t t g c c a g c c a t c t g t t g t t t g c c c c t c c c c c g t g c
 c t t c c t t g a c c c t g g a a g g t g c c a c t c c c a c t g t c c t t t c
 c t a a t a a a a t g a g g a a a t t g c a t c g c a t t g t c t g a g t a g g
 t g t c a t t c t a t t c t g g g g g g t g g g g t g g g g c a g g a c a g c a
 a g g g g g a g g a t t g g g a a g a c a a t a g c a g g c a t g c t g g g g a
 t g c g g t g g g c t c t a t g g a g g a a c c c c t a g t g a t g g a g t t g
 g c c a c t c c c t c t c t g c g c g c t c g c t c g c t c a c t g a g g c c g
 g g c g a c c a a a g g t c g c c c g a c g c c c g g g c t t t g c c c g g g c
 g g c c t c a g t g a g c g a g c g a g c g c g c a g c t g c c t g c a g g

【0242】

本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において、ベクターは、p I T R - C M V - m S c a r l e t（配列番号81）を含むか、またはそれからなる。本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において、ベクターは、配列番号81に対し、少なくとも75%（例えば、少なくとも80%、少なくとも82%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも88%、少なくとも90%、少なくとも92%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも98%、少なくとも99%）の配列同一性を有する配列を含む。

【0243】

p I T R - C M V - m S c a r l e t（配列番号81）

c c t g c a g g c a g c t g c g c g c t c g c t c g c t c a c t g a g g c c g c
 c c g g g c g t c g g g c g a c c t t t g g t c g c c c g g c c t c a g t g a g
 c g a g c g a g c g c g c a g a g a g g g a g t g g c c a a c t c c a t c a c t
 a g g g g t t c c t g c g g c c g c a c g c g t c t a g a t c c c a t a t a t g
 g a g t t c c g c g t t a c a t a a c t t a c g g t a a a t g g c c c g c c t g
 g c t g a c c g c c c a a c g a c c c c c g c c c a t t g a c g t c a a t a a t
 g a c g t a t g t t c c c a t a g t a a c g c c a a t a g g g a c t t t c c a t
 t g a c g t c a a t g g g t g g a g t a t t t a c g g t a a a c t g c c c a c t
 t g g c a g t a c a t c a a g t g t a t c a t a t g c c a a g t a c g c c c c c
 t a t t g a c g t c a a t g a c g g t a a a t g g c c c g c c t g g c a t t a t
 g c c c a g t a c a t g a c c t t a t g g g a c t t t c c t a c t t g g c a g t

a c a t c t a c g t a t t a g t c a t c g c t a t t a c c a t g g t g a t g c g
g t t t t g g c a g t a c a t c a a t g g g c g t g g a t a g c g g t t t g a c
t c a c g g g g a t t t t c c a a g t c t c c a c c c c a t t g a c g t c a a t g
g g a g t t t g t t t t g g c a c c a a a a t c a a c g g g a c t t t c c a a a
a t g t c g t a a c a a c t c c g c c c c a t t g a c g c a a a t g g g c g g t
a g g c g t g t a c g g t g g g a g g t c t a t a t a a g c a g a g c t c g t t
t a g t g a a c c g t c a g a t c g c c t g g a g a c g c a c c g g t g c c a c
c a t g c c t a a g a a g a a g c g g a a a g t c g g c t c c g g c g t g a g c
a a g g g c g a g g c a g t g a t c a a g g a g t t c a t g c g g t t c a a g g
t g c a c a t g g a g g g c t c c a t g a a c g g c c a c g a g t t c g a g a t
c g a g g g c g a g g g c g a g g g c c g c c c c t a c g a g g g c a c c c a g
a c c g c c a a g c t g a a g g t g a c c a a g g g t g g c c c c c t g c c c t
t c t c c t g g g a c a t c c t g t c c c c t c a g t t c a t g t a c g g c t c
c a g g g c c t t c a t c a a g c a c c c c g c c g a c a t c c c c g a c t a c
t a t a a g c a g t c c t t c c c c g a g g g c t t c a a g t g g g a g c g c g
t g a t g a a c t t c g a g g a c g g c g g c g c c g t g a c c g t g a c c c a
g g a c a c c t c c c t g g a g g a c g g c a c c c t g a t c t a c a a g g t g
a a g c t c c g c g g c a c c a a c t t c c c t c c t g a c g g c c c c g t a a
t g c a g a a g a a g a c a a t g g g c t g g g a a g c g t c c a c c g a g c g
g t t g t a c c c c g a g g a c g g c g t g c t g a a g g g c g a c a t t a a g
a t g g c c c t g c g c c t g a a g g a c g g c g g c c g c t a c c t g g c g g
a c t t c a a g a c c a c c t a c a a g g c c a a g a a g c c c g t g c a g a t
g c c c g g c g c c t a c a a c g t c g a c c g c a a g t t g g a c a t c a c c
t c c c a c a a c g a g g a c t a c a c c g t g g t g g a a c a g t a c g a a c
g c t c c g a g g g c c g c c a c t c c a c c g g c g g c a t g g a c g a g c t
g t a c a a g t a a t a a g a g c t c g c t g a t c a g c c t c g a c t g t g c
c t t c t a g t t g c c a g c c a t c t g t t g t t t g c c c c t c c c c c g t
g c c t t c c t t g a c c c t g g a a g g t g c c a c t c c c a c t g t c c t t
t c c t a a t a a a a t g a g g a a a t t g c a t c g c a t t g t c t g a g t a
g g t g t c a t t c t a t t c t g g g g g g t g g g g t g g g g c a g g a c a g
c a a g g g g g a g g a t t g g g a a g a c a a t a g c a g g c a t g c t g g g
g a t g c g g t g g g c t c t a t g g a a g c t t g a a t t c a g c t g a c g t
g c c t c g g a c c g c t a g g a a c c c c t a g t g a t g g a g t t g g c c a
c t c c c t c t c t g c g c g c t c g c t c g c t c a c t g a g g c c g g g c g
a c c a a a g g t c g c c c g a c g c c c g g g c t t t g c c c g g g c g g c c
t c a g t g a g c g a g c g a g c g c g c a g c t g c c t g c a g g g g c g c c
t g a t g c g g t a t t t t c t c c t t a c g c a t c t g t g c g g t a t t t c
a c a c c g c a t a c g t c a a a g c a a c c a t a g t a c g c g c c c t g t a
g c g g c g c a t t a a g c g c g g c g g g t g t g g t g g t t a c g c g c a g
c g t g a c c g c t a c a c t t g c c a g c g c c c t a g c g c c c g c t c c t
t t c g c t t t c t t c c c t t c c t t t c t c g c c a c g t t c g c c g g c t
t t c c c c g t c a a g c t c t a a a t c g g g g g c t c c c t t t a g g g t t
c c g a t t t a g t g c t t t a c g g c a c c t c g a c c c c a a a a a a c t t
g a t t t g g g t g a t g g t t c a c g t a g t g g g c c a t c g c c c t g a t
a g a c g g t t t t t c g c c c t t t g a c g t t g g a g t c c a c g t t c t t
t a a t a g t g g a c t c t t g t t c c a a a c t g g a a c a a c a c t c a a c
c c t a t c t c g g g c t a t t c t t t t g a t t t a t a a g g g a t t t t g c
c g a t t t c g g c c t a t t g g t t a a a a a a t g a g c t g a t t t a a c a
a a a a t t t a a c g c g a a t t t t a a c a a a a t a t t a a c g t t t a c a
a t t t t a t g g t g c a c t c t c a g t a c a a t c t g c t c t g a t g c c g

10

20

30

40

50

c a t a g t t a a g c c a g c c c c g a c a c c c g c c a a c a c c c g c t g a
 c g c g c c c t g a c g g g c t t g t c t g c t c c c g g c a t c c g c t t a c
 a g a c a a g c t g t g a c c g t c t c c g g g a g c t g c a t g t g t c a g a
 g g t t t t c a c c g t c a t c a c c g a a a c g c g c g a g a c g a a a g g g
 c c t c g t g a t a c g c c t a t t t t t a t a g g t t a a t g t c a t g a a c
 a a t a a a a c t g t c t g c t t a c a t a a a c a g t a a t a c a a g g g g t
 g t t a t g a g c c a t a t t c a a c g g g a a a c g t c g a g g c c g c g a t
 t a a a t t c c a a c a t g g a t g c t g a t t t a t a t g g g t a t a a a t g
 g g c t c g c g a t a a t g t c g g g c a a t c a g g t g c g a c a a t c t a t
 c g c t t g t a t g g g a a g c c c g a t g c g c c a g a g t t g t t t c t g a
 a a c a t g g c a a a g g t a g c g t t g c c a a t g a t g t t a c a g a t g a
 g a t g g t c a g a c t a a a c t g g c t g a c g g a a t t t a t g c c t c t t
 c c g a c c a t c a a g c a t t t t a t c c g t a c t c c t g a t g a t g c a t
 g g t t a c t c a c c a c t g c g a t c c c c g g a a a a a c a g c a t t c c a
 g g t a t t a g a a g a a t a t c c t g a t t c a g g t g a a a a t a t t g t t
 g a t g c g c t g g c a g t g t t c c t g c g c c g g t t g c a t t c g a t t c
 c t g t t t g t a a t t g t c c t t t t a a c a g c g a t c g c g t a t t t c g
 t c t c g c t c a g g c g c a a t c a c g a a t g a a t a a c g g t t t g g t t
 g a t g c g a g t g a t t t t g a t g a c g a g c g t a a t g g c t g g c c t g
 t t g a a c a a g t c t g g a a a g a a a t g c a t a a a c t t t t g c c a t t
 c t c a c c g g a t t c a g t c g t c a c t c a t g g t g a t t t c t c a c t t
 g a t a a c c t t a t t t t t g a c g a g g g g a a a t t a a t a g g t t g t a
 t t g a t g t t g g a c g a g t c g g a a t c g c a g a c c g a t a c c a g g a
 t c t t g c c a t c c t a t g g a a c t g c c t c g g t g a g t t t t c t c c t
 t c a t t a c a g a a a c g g c t t t t t c a a a a a t a t g g t a t t g a t a
 a t c c t g a t a t g a a t a a a t t g c a g t t t c a t t t g a t g c t c g a
 t g a g t t t t t c t a a t c t c a t g a c c a a a a t c c c t t a a c g t g a
 g t t t t c g t t c c a c t g a g c g t c a g a c c c c g t a g a a a a g a t c
 a a a g g a t c t t c t t g a g a t c c t t t t t t t c t g c g c g t a a t c t
 g c t g c t t g c a a a c a a a a a a a c c a c c g c t a c c a g c g g t g g t
 t t g t t t g c c g g a t c a a g a g c t a c c a a a c t c t t t t t c c g a a g
 g t a a c t g g c t t c a g c a g a g c g c a g a t a c c a a a t a c t g t c c
 t t c t a g t g t a g c c g t a g t t a g g c c a c c a c t t c a a g a a c t c
 t g t a g c a c c g c c t a c a t a c c t c g c t c t g c t a a t c c t g t t a
 c c a g t g g c t g c t g c c a g t g g c g a t a a g t c g t g t c t t a c c g
 g g t t g g a c t c a a g a c g a t a g t t a c c g g a t a a g g c g c a g c g
 g t c g g g c t g a a c g g g g g g t t c g t g c a c a c a g c c c a g c t t g
 g a g c g a a c g a c c t a c a c c g a a c t g a g a t a c c t a c a g c g t g
 a g c t a t g a g a a a g c g c c a c g c t t c c c g a a g g g a g a a a g g c
 g g a c a g g t a t c c g g t a a g c g g c a g g g t c g g a a c a g g a g a g
 c g c a c g a g g g a g c t t c c a g g g g g a a a c g c c t g g t a t c t t t
 a t a g t c c t g t c g g g t t t c g c c a c c t c t g a c t t g a g c g t c g
 a t t t t t g t g a t g c t c g t c a g g g g g g c g g a g c c t a t g g a a a
 a a c g c c a g c a a c g c g g c c t t t t t a c g g t t c c t g g c c t t t t
 g c t g g c c t t t t g c t c a c a t g t

【0244】

本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において、ベクターは、p I T
 R - C M V - m S c a r l e t - D D（配列番号82）を含むか、またはそれからなる。
 本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において、ベクターは、配列番
 号82に対し、少なくとも75%（例えば、少なくとも80%、少なくとも82%、少な

10

20

30

40

50

くとも 84 %、少なくとも 85 %、少なくとも 86 %、少なくとも 88 %、少なくとも 90 %、少なくとも 92 %、少なくとも 94 %、少なくとも 95 %、少なくとも 96 %、少なくとも 98 %、少なくとも 99 %) の配列同一性を有する配列を含む。

【0245】

p I T R - C M V - m S c a r l e t - D D (配列番号 82)

```

c c t g c a g g c a g c t g c g c g c t c g c t c g c t c a c t g a g g c c g c
c c g g g c g t c g g g c g a c c t t t g g t c g c c c g g c c t c a g t g a g
c g a g c g a g c g c g c a g a g a g g g a g t g g c c a a c t c c a t c a c t
a g g g g t t c c t g c g g c c g c a c g c g t c t a g a t c c c a t a t a t g
g a g t t c c g c g t t a c a t a a c t t a c g g t a a a t g g c c c g c c t g
g c t g a c c g c c c a a c g a c c c c g c c c a t t g a c g t c a a t a a t
g a c g t a t g t t c c c a t a g t a a c g c c a a t a g g g a c t t t c c a t
t g a c g t c a a t g g g t g g a g t a t t t a c g g t a a a c t g c c c a c t
t g g c a g t a c a t c a a g t g t a t c a t a t g c c a a g t a c g c c c c c
t a t t g a c g t c a a t g a c g g t a a a t g g c c c g c c t g g c a t t a t
g c c c a g t a c a t g a c c t t a t g g g a c t t t c c t a c t t g g c a g t
a c a t c t a c g t a t t a g t c a t c g c t a t t a c c a t g g t g a t g c g
g t t t t g g c a g t a c a t c a a t g g g c g t g g a t a g c g g t t t g a c
t c a c g g g g a t t t c c a a g t c t c c a c c c c a t t g a c g t c a a t g
g g a g t t t g t t t t g g c a c c a a a a t c a a c g g g a c t t t c c a a a
a t g t c g t a a c a a c t c c g c c c c a t t g a c g c a a a t g g g c g g t
a g g c g t g t a c g g t g g g a g g t c t a t a t a a g c a g a g c t c g t t
t a g t g a a c c g t c a g a t c g c c t g g a g a c g c a c c g g t g c c a c
c a t g c c t a a g a a g a a g c g g a a a g t c g g c t c c g g c g t g a g c
a a g g g c g a g g c a g t g a t c a a g g a g t t c a t g c g g t t c a a g g
t g c a c a t g g a g g g c t c c a t g a a c g g c c a c g a g t t c g a g a t
c g a g g g c g a g g g c g a g g g c c g c c c c t a c g a g g g c a c c c a g
a c c g c c a a g c t g a a g g t g a c c a a g g g t g g c c c c c t g c c c t
t c t c c t g g g a c a t c c t g t c c c c t c a g t t c a t g t a c g g c t c
c a g g g c c t t c a t c a a g c a c c c c g c c g a c a t c c c c g a c t a c
t a t a a g c a g t c c t t c c c c g a g g g c t t c a a g t g g g a g c g c g
t g a t g a a c t t c g a g g a c g g c g g c g c c g t g a c c g t g a c c c a
g g a c a c c t c c c t g g a g g a c g g c a c c c t g a t c t a c a a g g t g
a a g c t c c g c g g c a c c a a c t t c c c t c c t g a c g g c c c c g t a a
t g c a g a a g a a g a c a a t g g g c t g g g a a g c g t c c a c c g a g c g
g t t g t a c c c c g a g g a c g g c g t g c t g a a g g g c g a c a t t a a g
a t g g c c c t g c g c c t g a a g g a c g g c g g c c g c t a c c t g g c g g
a c t t c a a g a c c a c c t a c a a g g c c a a g a a g c c c g t g c a g a t
g c c c g g c g c c t a c a a c g t c g a c c g c a a g t t g g a c a t c a c c
t c c c a c a a c g a g g a c t a c a c c g t g g t g g a a c a g t a c g a a c
g c t c c g a g g g c c g c c a c t c c a c c g g c g g c a t g g a c g a g c t
g t a c a a g g g t a c c a t c a g t c t g a t t g c g g c g t t a g c g g t a
g a t t a c g t t a t c g g c a t g g a a a a c g c c a t g c c g t g g a a c c
t g c c t g c c g a t c t c g c c t g g t t t a a a c g c a a c a c c t t a a a
t a a a c c c g t g a t t a t g g g c c g c c a t a c c t g g g a a t c a a t c
g g t c g t c c g t t g c c a g g a c g c a a a a a t a t t a t c c t c a g c a
g t c a a c c g a g t a c g g a c g a t c g c g t a a c g t g g g t g a a g t c
g g t g g a t g a a g c c a t c g c g g c g t g t g g t g a c g t a c c a g a a
a t c a t g g t g a t t g g c g g c g g t c g c g t t a t t g a a c a g t t c t
t g c c a a a a g c g c a a a a a c t g t a t c t g a c g c a t a t c g a c g c

```

10

20

30

40

50

a g a a g t g g a a g g c g a c a c c c a t t t c c c g g a t t a c g a g c c g
g a t g a c t g g g a a t c g g t a t t c a g c g a a t t c c a c g a t g c t g
a t g c g c a g a a c t c t c a c a g c t a t t g c t t t g a g a t t c t g g a
g c g g c g a t a a t a a g a g c t c g c t g a t c a g c c t c g a c t g t g c
c t t c t a g t t g c c a g c c a t c t g t t g t t t g c c c c t c c c c c g t
g c c t t c c t t g a c c c t g g a a g g t g c c a c t c c c a c t g t c c t t
t c c t a a t a a a a t g a g g a a a t t g c a t c g c a t t g t c t g a g t a
g g t g t c a t t c t a t t c t g g g g g g t g g g g t g g g g c a g g a c a g
c a a g g g g g a g g a t t g g g a a g a c a a t a g c a g g c a t g c t g g g
g a t g c g g t g g g c t c t a t g g a a g c t t g a a t t c a g c t g a c g t
g c c t c g g a c c g c t a g g a a c c c c t a g t g a t g g a g t t g g c c a
c t c c c t c t c t g c g c g c t c g c t c g c t c a c t g a g g c c g g g c g
a c c a a a g g t c g c c c g a c g c c c g g g c t t t g c c c g g g c g g c c
t c a g t g a g c g a g c g a g c g c g c a g c t g c c t g c a g g g g c g c c
t g a t g c g g t a t t t t c t c c t t a c g c a t c t g t g c g g t a t t t c
a c a c c g c a t a c g t c a a a g c a a c c a t a g t a c g c g c c c t g t a
g c g g c g c a t t a a g c g c g g c g g g t g t g g t g g t t a c g c g c a g
c g t g a c c g c t a c a c t t g c c a g c g c c c t a g c g c c c g c t c c t
t t c g c t t t c t t c c c t t c c t t t c t c g c c a c g t t c g c c g g c t
t t c c c c g t c a a g c t c t a a a t c g g g g g c t c c c t t t a g g g t t
c c g a t t t a g t g c t t t a c g g c a c c t c g a c c c c a a a a a a c t t
g a t t t g g g t g a t g g t t c a c g t a g t g g g c c a t c g c c c t g a t
a g a c g g t t t t t c g c c c t t t g a c g t t g g a g t c c a c g t t c t t
t a a t a g t g g a c t c t t g t t c c a a a c t g g a a c a a c a c t c a a c
c c t a t c t c g g g c t a t t c t t t t g a t t t a t a a g g g a t t t t g c
c g a t t t c g g c c t a t t g g t t a a a a a a t g a g c t g a t t t a a c a
a a a a t t t a a c g c g a a t t t t a a c a a a a t a t t a a c g t t t a c a
a t t t t a t g g t g c a c t c t c a g t a c a a t c t g c t c t g a t g c c g
c a t a g t t a a g c c a g c c c c g a c a c c c g c c a a c a c c c g c t g a
c g c g c c c t g a c g g g c t t g t c t g c t c c c g g c a t c c g c t t a c
a g a c a a g c t g t g a c c g t c t c c g g g a g c t g c a t g t g t c a g a
g g t t t t c a c c g t c a t c a c c g a a a c g c g c g a g a c g a a a g g g
c c t c g t g a t a c g c c t a t t t t t a t a g g t t a a t g t c a t g a a c
a a t a a a a c t g t c t g c t t a c a t a a a c a g t a a t a c a a g g g g t
g t t a t g a g c c a t a t t c a a c g g g a a a c g t c g a g g c c g c g a t
t a a a t t c c a a c a t g g a t g c t g a t t t a t a t g g g t a t a a a t g
g g c t c g c g a t a a t g t c g g g c a a t c a g g t g c g a c a a t c t a t
c g c t t g t a t g g g a a g c c c g a t g c g c c a g a g t t g t t t c t g a
a a c a t g g c a a a g g t a g c g t t g c c a a t g a t g t t a c a g a t g a
g a t g g t c a g a c t a a a c t g g c t g a c g g a a t t t a t g c c t c t t
c c g a c c a t c a a g c a t t t t a t c c g t a c t c c t g a t g a t g c a t
g g t t a c t c a c c a c t g c g a t c c c c g g a a a a a c a g c a t t c c a
g g t a t t a g a a g a a t a t c c t g a t t c a g g t g a a a a t a t t g t t
g a t g c g c t g g c a g t g t t c c t g c g c c g g t t g c a t t c g a t t c
c t g t t t g t a a t t g t c c t t t t a a c a g c g a t c g c g t a t t t c g
t c t c g c t c a g g c g c a a t c a c g a a t g a a t a a c g g t t t g g t t
g a t g c g a g t g a t t t t g a t g a c g a g c g t a a t g g c t g g c c t g
t t g a a c a a g t c t g g a a a g a a a t g c a t a a a c t t t t g c c a t t
c t c a c c g g a t t c a g t c g t c a c t c a t g g t g a t t t c t c a c t t
g a t a a c c t t a t t t t t g a c g a g g g g a a a t t a a t a g g t t g t a

10

20

30

40

50

t t g a t g t t g g a c g a g t c g g a a t c g c a g a c c g a t a c c a g g a
t c t t g c c a t c c t a t g g a a c t g c c t c g g t g a g t t t t c t c c t
t c a t t a c a g a a a c g g c t t t t t c a a a a a t a t g g t a t t g a t a
a t c c t g a t a t g a a t a a a t t g c a g t t t c a t t t g a t g c t c g a
t g a g t t t t t c t a a t c t c a t g a c c a a a a t c c c t t a a c g t g a
g t t t t c g t t c c a c t g a g c g t c a g a c c c c g t a g a a a a g a t c
a a a g g a t c t t c t t g a g a t c c t t t t t t t c t g c g c g t a a t c t
g c t g c t t g c a a a c a a a a a a a c c a c c g c t a c c a g c g g t g g t
t t g t t t g c c g g a t c a a g a g c t a c c a a c t c t t t t t c c g a a g
g t a a c t g g c t t c a g c a g a g c g c a g a t a c c a a a t a c t g t c c
t t c t a g t g t a g c c g t a g t t a g g c c a c c a c t t c a a g a a c t c
t g t a g c a c c g c c t a c a t a c c t c g c t c t g c t a a t c c t g t t a
c c a g t g g c t g c t g c c a g t g g c g a t a a g t c g t g t c t t a c c g
g g t t g g a c t c a a g a c g a t a g t t a c c g g a t a a g g c g c a g c g
g t c g g g c t g a a c g g g g g g t t c g t g c a c a c a g c c c a g c t t g
g a g c g a a c g a c c t a c a c c g a a c t g a g a t a c c t a c a g c g t g
a g c t a t g a g a a a g c g c c a c g c t t c c c g a a g g g a g a a a g g c
g g a c a g g t a t c c g g t a a g c g g c a g g g t c g g a a c a g g a g a g
c g c a c g a g g g a g c t t c c a g g g g g a a a c g c c t g g t a t c t t t
a t a g t c c t g t c g g g t t t c g c c a c c t c t g a c t t g a g c g t c g
a t t t t t g t g a t g c t c g t c a g g g g g g c g g a g c c t a t g g a a a
a a c g c c a g c a a c g c g g c c t t t t t a c g g t t c c t g g c c t t t t
g c t g g c c t t t t g c t c a c a t g t

【0246】

本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において、ベクターは、p I T R - U 6 - s h H E S 1 - S 5 - C M V - 3 x F L A G - h A T O H 1 - D D - T 2 A - h P O U 4 F 3 - U 6 - s h H E S 1 - S 3（配列番号83）を含むか、またはそれからなる。本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において、ベクターは、配列番号83に対し、少なくとも75%（例えば、少なくとも80%、少なくとも82%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも88%、少なくとも90%、少なくとも92%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも98%、少なくとも99%）の配列同一性を有する配列を含む。

【0247】

p I T R - U 6 - s h H E S 1 - S 5 - C M V - 3 x F L A G - h A T O H 1 - D D - T 2 A - h P O U 4 F 3 - U 6 - s h H E S 1 - S 3（配列番号83）
c c t g c a g g c a g c t g c g c g c t c g c t c g c t c a c t g a g g c c g c
c c g g g c g t c g g g c g a c c t t t g g t c g c c c g g c c t c a g t g a g
c g a g c g a g c g c g c a g a g a g g g a g t g g c c a a c t c c a t c a c t
a g g g g t t c c t g c g g c c g c a a a a a a a c t g c a t g a c c c a g a t
c a a t t c g t t g a t c t g g g t c a t g c a g t c g g t g t t t c g t c c t
t t c c a c a a g a t a t a t a a a g c c a a g a a a t c g a a a t a c t t t c
a a g t t a c g g t a a g c a t a t g a t a g t c c a t t t t a a a a c a t a a
t t t t a a a a c t g c a a a c t a c c c a a g a a a t t a t t a c t t t c t a
c g t c a c g t a t t t t g t a c t a a t a t c t t t g t g t t t a c a g t c a
a a t t a a t t c t a a t t a t c t c t c t a a c a g c c t t g t a t c g t a t
a t g c a a a t a t g a a g g a a t c a t g g g a a a t a g g c c c t c t t c c
t g c c c g a c c a c g c g t c t a g a t c c c a t a t a t g g a g t t c c g c
g t t a c a t a a c t t a c g g t a a a t g g c c c g c c t g g c t g a c c g c
c c a a c g a c c c c c g c c c a t t g a c g t c a a t a a t g a c g t a t g t
t c c c a t a g t a a c g c c a a t a g g g a c t t t c c a t t g a c g t c a a

t g g g t g g a g t a t t t a c g g t a a a c t g c c c a c t t g g c a g t a c
a t c a a g t g t a t c a t a t g c c a a g t a c g c c c c c t a t t g a c g t
c a a t g a c g g t a a a t g g c c c g c c t g g c a t t a t g c c c a g t a c
a t g a c c t t a t g g g a c t t t c c t a c t t g g c a g t a c a t c t a c g
t a t t a g t c a t c g c t a t t a c c a t g g t g a t g c g g t t t t g g c a
g t a c a t c a a t g g g c g t g g a t a g c g g t t t g a c t c a c g g g g a
t t t c c a a g t c t c c a c c c c a t t g a c g t c a a t g g g a g t t t g t
t t t g g c a c c a a a a t c a a c g g g a c t t t c c a a a a t g t c g t a a
c a a c t c c g c c c c a t t g a c g c a a a t g g g c g g t a g g c g t g t a
c g g t g g g a g g t c t a t a t a a g c a g a g c t a c c g g t g c c a c c a
t g g a t t a c a a g g a t g a c g a c g a t a a g g a c t a t a a g g a c g a
t g a t g a c a a g g a c t a c a a a g a t g a t g a c g a t a a a g t t a a c
t c c c g c c t g c t g c a t g c a g a a g a g t g g g c t g a a g t g a a g g
a g t t g g g a g a c c a c c a t c g c c a g c c c c a g c c g c a t c a t c t
c c c g c a a c c g c c g c c g c c g c c g c a g c c a c c t g c a a c t t t g
c a g g c g a g a g a g c a t c c c g t c t a c c c g c c t g a g c t g t c c c
t c c t g g a c a g c a c c g a c c c a c g c g c c t g g c t g g c t c c c a c
t t t g c a g g g c a t c t g c a c g g c a c g c g c c g c c c a g t a t t t g
c t a c a t t c c c c g g a g c t g g g t g c c t c a g a g g c c g c t g c g c
c c c g g g a c g a g g t g g a c g g c c g g g g g a g c t g g t a a g g a g
g a g c a g c g g c g g t g c c a g c a g c a g c a a g a g c c c c g g g c c g
g t g a a a g t g c g g g a a c a g c t g t g c a a g c t g a a a g g c g g g g
t g g t g g t a g a c g a g c t g g g c t g c a g c c g c c a a c g g g c c c c
t t c c a g c a a a c a g g t g a a t g g g g t g c a g a a g c a g a g a c g g
c t a g c a g c c a a c g c c a g g g a g c g g c g c a g g a t g c a t g g g c
t g a a c c a c g c c t t c g a c c a g c t g c g c a a t g t t a t c c c g t c
g t t c a a c a a c g a c a a g a a g c t g t c c a a a t a t g a g a c c c t g
c a g a t g g c c c a a a t c t a c a t c a a c g c c t t g t c c g a g c t g c
t a c a a a c g c c c a g c g g a g g g g a a c a g c c a c c g c c g c c t c c
a g c c t c c t g c a a a a g c g a c c a c c a c c a c c t t c g c a c c g c g
g c c t c c t a t g a a g g g g g c g c g g g c a a c g c g a c c g c a g c t g
g g g c t c a g c a g g c t t c c g g a g g g a g c c a g c g g c c g a c c c c
g c c c g g g a g t t g c c g g a c t c g c t t c t c a g c c c c a g c t t c t
g c g g g a g g g t a c t c g g t g c a g c t g g a c g c t c t g c a c t t c t
c g a c t t t c g a g g a c a g c g c c c t g a c a g c g a t g a t g g c g c a
a a a g a a t t t g t c t c c t t c t c t c c c c g g g a g c a t c t t g c a g
c c a g t g c a g g a g g a a a a c a g c a a a a c t t c g c c t c g g t c c c
a c a g a a g c g a c g g g g a a t t t t c c c c c a t t c c c a t t a c a g
t g a c t c g g a t g a g g c a a g t g t t a a c a t c a g t c t g a t t g c g
g c g t t a g c g g t a g a t t a c g t t a t c g g c a t g g a a a a c g c c a
t g c c g t g g a a c c t g c c t g c c g a t c t c g c c t g g t t t a a a c g
c a a c a c c t t a a a t a a a c c c g t g a t t a t g g g c c g c c a t a c c
t g g g a a t c a a t c g g t c g t c c g t t g c c a g g a c g c a a a a a t a
t t a t c c t c a g c a g t c a a c c g a g t a c g g a c g a t c g c g t a a c
g t g g g t g a a g t c g g t g g a t g a a g c c a t c g c g g c g t g t g g t
g a c g t a c c a g a a a t c a t g g t g a t t g g c g g c g g t c g c g t t a
t t g a a c a g t t c t t g c c a a a a g c g c a a a a a c t g t a t c t g a c
g c a t a t c g a c g c a g a a g t g g a a g g c g a c a c c c a t t t c c c g
g a t t a c g a g c c g g a t g a c t g g g a a t c g g t a t t c a g c g a a t
t c c a c g a t g c t g a t g c g c a g a a c t c t c a c a g c t a t t g c t t

10

20

30

40

50

t g a g a t t c t g g a g c g g c g a g g a t c c g g c g a g g g c a g a g g a
 a g t c t g c t a a c a t g c g g t g a c g t c g a g g a g a a t c c t g g c c
 c a a t g a t g g c c a t g a a c t c c a a g c a g c c t t t c g g c a t g c a
 c c c g g t g c t g c a a g a a c c c a a a t t c t c c a g t c t g c a c t c t
 g g c t c c g a g g c c a t g c g c c g a g t c t g t c t c c c a g c c c c g c
 a g c t g c a g g g t a a t a t a t t t g g a a g c t t t g a t g a g a g c c t
 g c t g g c a c g c g c c g a a g c t c t g g c g g c g g t g g a t a t c g t c
 t c c c a c g g c a a g a a c c a t c c g t t c a a g c c c g a c g c c a c c t
 a c c a t a c c a t g a g c a g c g t g c c c t g c a c g t c c a c t t c g t c
 c a c c g t g c c c a t c t c c c a c c c a g c t g c g c t c a c c t c a c a c
 c c t c a c c a c g c c g t g c a c c a g g g c c t c g a a g g c g a c c t g c
 t g g a g c a c a t c t c g c c c a c g c t g a g t g t g a g c g g c c t g g g
 c g c t c c g g a a c a c t c g g t g a t g c c c g c a c a g a t c c a t c c a
 c a c c a c c t g g g c g c c a t g g g c c a c c t g c a c c a g g c c a t g g
 g c a t g a g t c a c c c g c a c a c c g t g g c c c c t c a t a g c g c c a t
 g c c t g c a t g c c t c a g c g a c g t g g a g t c a g a c c c g c g c g a g
 c t g g a a g c c t t c g c c g a g c g c t t c a a g c a g c g g c g c a t c a
 a g c t g g g g g t g a c c c a g g c g g a c g t g g g c g c g g c t c t g g c
 t a a t c t c a a g a t c c c c g g c g t g g g c t c g c t g a g c c a a a g c
 a c c a t c t g c a g g t t c g a g t c t c t c a c t c t c t c g c a c a a c a
 a c a t g a t c g c t c t c a a g c c g g t g c t c c a g g c c t g g t t g g a
 g g a g g c c g a g g c c g c c t a c c g a g a g a a g a a c a g c a a g c c a
 g a g c t c t t c a a c g g c a g c g a a c g g a a g c g c a a a c g c a c g t
 c c a t c g c g g c g c c g g a g a a g c g t t c a c t c g a g g c c t a t t t
 c g c t a t c c a g c c a c g t c c t t c a t c t g a g a a g a t c g c g g c c
 a t c g c t g a g a a a c t g g a c c t t a a a a a g a a c g t g g t g a g a g
 t c t g g t t c t g c a a c c a g a g a c a g a a a c a g a a a c g a a t g a a
 g t a t t c g g c t g t c c a c t a a a t a a t a a a a t a t c t t t a t t t t
 c a t t a c a t c t g t g t g t t g g t t t t t g t g t g t t a a t t a a a a
 a a a a g a a a g t c a t c a a a g c c t a t t t c g a t a g g c t t t g a t g
 a c t t t c g g t g t t t c g t c c t t t c c a c a a g a t a t a t a a a g c c
 a a g a a a t c g a a a t a c t t t c a a g t t a c g g t a a g c a t a t g a t
 a g t c c a t t t t a a a a c a t a a t t t t a a a a c t g c a a a c t a c c c
 a a g a a a t t a t t a c t t t c t a c g t c a c g t a t t t t g t a c t a a t
 a t c t t t g t g t t t a c a g t c a a a t t a a t t c t a a t t a t c t c t c
 t a a c a g c c t t g t a t c g t a t a t g c a a a t a t g a a g g a a t c a t
 g g g a a a t a g g c c c t c t t c c t g c c c g a c c c g g a c c g c t a g g
 a a c c c c t a g t g a t g g a g t t g g c c a c t c c c t c t c t g c g c g c
 t c g c t c g c t c a c t g a g g c c g g g c g a c c a a a g g t c g c c c g a
 c g c c c g g g c t t t g c c c g g g c g g c c t c a g t g a g c g a g c g a g
 c g c g c a g c t g c c t g c a g g

【0248】

U6 cDNA配列 (配列番号91)

G g t g t t t c g t c c t t t c c a c a a g a t a t a t a a a g c c a a g a a a
 t c g a a a t a c t t t c a a g t t a c g g t a a g c a t a t g a t a g t c c a
 t t t t a a a a c a t a a t t t t a a a a c t g c a a a c t a c c c a a g a a a
 t t a t t a c t t t c t a c g t c a c g t a t t t t g t a c t a a t a t c t t t
 g t g t t t a c a g t c a a a t t a a t t c t a a t t a t c t c t c t a a c a g
 c c t t g t a t c g t a t a t g c a a a t a t g a a g g a a t c a t g g g a a a
 t a g g c c c t c t t c c t g c c c g a c c

【0249】

shHES1-1 (配列番号85)

c g g t g t t t c g t c c t t t c c a c a a g a t a t a t a a a g c c a a g a a
 a t c g a a a t a c t t t c a a g t t a c g g t a a g c a t a t g a t a g t c c
 a t t t t a a a a c a t a a t t t t a a a a c t g c a a a c t a c c c a a g a a
 a t t a t t a c t t t t c t a c g t c a c g t a t t t t g t a c t a a t a t c t t
 t g t g t t t a c a g t c a a a t t a a t t c t a a t t a t c t c t c t a a c a
 g c c t t g t a t c g t a t a t g c a a a t a t g a a g g a a t c a t g g g a a
 a t a g g c c c t c t t c c t g c c c g a c c

【0250】

3xFLAG (配列番号87)

a t g g a t t a c a a g g a t g a c g a c g a t a a g g a c t a t a a g g a c g
 a t g a t g a c a a g g a c t a c a a a g a t g a t g a c g a t a a a

【0251】

ヒトATOH1配列 (配列番号87)

g t t a a c t c c c g c c t g c t g c a t g c a g a a g a g t g g g c t g a a g
 t g a a g g a g t t g g g a g a c c a c c a t c g c c a g c c c c a g c c g c a
 t c a t c t c c c g c a a c c g c c g c c g c c g c c a g c c a c c t g c a
 a c t t t g c a g g c g a g a g a g c a t c c c g t c t a c c c g c c t g a g c
 t g t c c c t c c t g g a c a g c a c c g a c c c a c g c g c c t g g c t g g c
 t c c c a c t t t g c a g g g c a t c t g c a c g g c a c g c g c c g c c c a g
 t a t t t g c t a c a t t c c c c g g a g c t g g g t g c c t c a g a g g c c g
 c t g c g c c c c g g g a c g a g g t g g a c g g c c g g g g g a g c t g g t
 a a g g a g g a g c a g c g g c g g t g c c a g c a g c a g c a a g a g c c c c
 g g g c c g g t g a a a g t g c g g g a a c a g c t g t g c a a g c t g a a a g
 g c g g g g t g g t g g t a g a c g a g c t g g g c t g c a g c c g c c a a c g
 g g c c c c t t c c a g c a a a c a g g t g a a t g g g g t g c a g a a g c a g
 a g a c g g c t a g c a g c c a a c g c c a g g g a g c g g c g c a g g a t g c
 a t g g g c t g a a c c a c g c c t t c g a c c a g c t g c g c a a t g t t a t
 c c c g t c g t t c a a c a a c g a c a a g a a g c t g t c c a a a t a t g a g
 a c c c t g c a g a t g g c c c a a a t c t a c a t c a a c g c c t t g t c c g
 a g c t g c t a c a a a c g c c c a g c g g a g g g g a a c a g c c a c c g c c
 g c c t c c a g c c t c c t g c a a a a g c g a c c a c c a c c a c c t t c g c
 a c c g c g g c c t c c t a t g a a g g g g g c g c g g g c a a c g c g a c c g
 c a g c t g g g g c t c a g c a g g c t t c c g g a g g g a g c c a g c g g c c
 g a c c c c g c c c g g g a g t t g c c g g a c t c g c t t c t c a g c c c c a
 g c t t c t g c g g g a g g g t a c t c g g t g c a g c t g g a c g c t c t g c
 a c t t c t c g a c t t t c g a g g a c a g c g c c c t g a c a g c g a t g a t
 g g c g c a a a a g a a t t t g t c t c c t t c t c t c c c c g g g a g c a t c
 t t g c a g c c a g t g c a g g a g g a a a a c a g c a a a a c t t c g c c t c
 g g t c c c a c a g a a g c g a c g g g g a a t t t t c c c c c c a t t c c c a
 t t a c a g t g a c t c g g a t g a g g c a a g t

【0252】

bGHポリA配列 (配列番号90)

a t a a t a a a a t a t c t t t a t t t t c a t t a c a t c t g t g t g t t g g
 t t t t t t g t g t g

【0253】

shHES1-2 (配列番号92)

g g t g t t t c g t c c t t t c c a c a a g a t a t a t a a a g c c a a g a a a
 t c g a a a t a c t t t c a a g t t a c g g t a a g c a t a t g a t a g t c c a

10

20

30

40

50

t t t t a a a a c a t a a t t t t a a a a c t g c a a a c t a c c c a a g a a a
t t a t t a c t t t c t a c g t c a c g t a t t t t g t a c t a a t a t c t t t
g t g t t t a c a g t c a a a t t a a t t c t a a t t a t c t c t c t a a c a g
c c t t g t a t c g t a t a t g c a a a t a t g a a g g a a t c a t g g g a a a
t a g g c c c t c t t c c t g c c c g a c c

【0254】

本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において、ベクターは、p I T
R-U6-shHES1-S5, h A T O H e s s p s-3 x F L A G-h A T O H 1-
T 2 A-h P O U 4 F 3-U S-shHES1-S3 (配列番号93) を含むか、または
それからなる。本明細書に記載される任意の組成物のいくつかの実施形態において、ベク
ターは、配列番号93に対し、少なくとも75% (例えば、少なくとも80%、少なくと
も82%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも88%
、少なくとも90%、少なくとも92%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なく
とも96%、少なくとも98%、少なくとも99%) の配列同一性を有する配列を含む。

【0255】

p I T R-U6-shHES1-S5, h A T O H e s s p s-3 x F L A G-h A T O
H 1-T 2 A-h P O U 4 F 3-U S-shHES1-S3 (配列番号93)

c c t g c a g g c a g c t g c g c g c t c g c t c g c t c a c t g a g g c c g c
c c g g g c g t c g g g c g a c c t t t g g t c g c c c g g c c t c a g t g a g
c g a g c g a g c g c g c a g a g a g g g a g t g g c c a a c t c c a t c a c t
a g g g g t t c c t g c g g c c g c a a a a a a a c t g c a t g a c c c a g a t
c a a t t c g t t g a t c t g g g t c a t g c a g t c g g t g t t t c g t c c t
t t c c a c a a g a t a t a t a a a g c c a a g a a a t c g a a a t a c t t t c
a a g t t a c g g t a a g c a t a t g a t a g t c c a t t t t a a a a c a t a a
t t t t a a a a c t g c a a a c t a c c c a a g a a a t t a t t a c t t t c t a
c g t c a c g t a t t t t g t a c t a a t a t c t t t g t g t t t a c a g t c a
a a t t a a t t c t a a t t a t c t c t c t a a c a g c c t t g t a t c g t a t
a t g c a a a t a t g a a g g a a t c a t g g g a a a t a g g c c c t c t t c c
t g c c c g a c c a c g c g t c t a t g g a g t t t g c a t a a c a a a c g t t
t g g c a g c t c g c t c t c t t a c a c t c c a t t a a c a a g c t g t a a c
a t a t a g c t g c a g g t t g c t a t a a t c t c a t t a a t a t t t t g g a
a a c t t g a a t a t t g a g t a t t t c t g a g t g c t c a t t c c c c a t a
t g c c a g c c a c t t c t g c c a t g c t g a c t g g t t c c t t t c t c t c
c a t t a t t a g c a a t t a g c t t c t t a c c t t c c a a a g t c a g a t c
c a a g g t a t c c a a g a t a c t a g c a a a g g a a t c a a c t a t g t g t
g c a a g t t a a g c a t g c t t a a t a t c a c c c a a a c a a a c a a a g a
g g c a g c a t t t c t t a a a g t a a t g a a g a t a g a t a a a t c g g g t
t a g t c c t t t g c g a c a c t g c t g g t g c t t t c t a g a g t t t t a t
a t a t t t t a a g c a g c t t g c t t t a t a t t c t g t c t t t g c c t c c
c a c c c c a c c a g c a c t t t t a t t t g t g g a g g g t t t t g g c t c g
c c a c a c t t t g g g a a a c t t a t t t g a t t t c a c g g a g a g c t g a
a g g a a g a t c a t t t t t g g c a a c a g a c a a g t t t a a a c a c g a t
t t c t a t g g g a c a t t g c t a a c t g g g g c c c c t a a g g a g a a a g
g g g a a a c t g a g c g g a g a a t g g g t t a a a t c c t t g g a a g c a g
g g g a g a g g c a g g g g a g g a g a g a a g t c g g a g g a g t a t a a a g
a a a a g g a c a g g a a c c a a g a a g c g t g g g g g t g g t t t g c c g t
a a t g t g a g t g t t t c t t a a t t a g a g a a c g g t t g a c a a t a g a
g g g t c t g g c a g a g g c t c c t g g c c g c g g t g c g g a g c g t c t g
g a g c g g a g c a c g c g c t g t c a g c t g g t g a g c g c a c t c t c c t
t t c a g g c a g c t c c c c g g g g a g c t g t g c g g c c a c a t t t a a c

10

20

30

40

50

a c c a t c a t c a c c c c t c c c c g g c c t c c t c a a c c t c g g c c t c
c t c c t c g t c g a c a g c c t t c c t t g g c c c c c a c c a g c a g a g c
t c a c a g t a g c g a g c g t c t c t c g c c g t c t c c c g c a c t c g g c
c g g g g c c t c t c t c c t c c c c a g c t g c g c a g c g g g a g c c g c
c a c t g c c c a c t g c a c c t c c c a g c a a c c a g c c c a g c a c g c a
a a g a a g c t g c g c a a a g t t a a a g c c a a g c a a t g c c a a g g g g
a g g g g a a g c t g g a g g c g g g c t t t g a g t g g c t t c t g g g c g c
c t g g c g g g t c c a g a a t c g c c c a g a g c c g c c c g c g g t c g t g
c a c a t c t g a c c c g a g t c a g c t t g g g c a c c a g c c g a g a g c c
g g c t c c g c a c c g c t c c c g c a c c c c a g c c g c c g g g g t g g t g
a c a c a c a c c g g a g t c g a a t t a c a g c c c t g c a a t t a a c a t a
t g a a t c t g a c g a a t t t a a a a g a a g g a a a a a a a a a a a a a a
c c t g a g c a g g c t t g g g a g t c c t c t g c a c a c a a g a a c t t t t
c t c g g g g t g t a a a a a c t c t t t g a t t g g c t g c t c g c a c g c g
c c t g c c c g c g c c c t c c a t t g g c t g a g a a g a c a c g c g a c c g
g c g c g a g g a g g g g g t t g g g a g a g g a g c g g g g g g a g a c t g a
g t g g c g c g t g c c g c t t t t t a a a g g g g c g c a g c g c c t t c a g
c a a c c g g a g a a g c a t a g t t g c a c g c g a c c t g g t g t g t g a t
c t c c g a g t g g g t g g g g g a g g g t c g a g g a g g g a a a a a a a a
t a a g a c g t t g c a g a a g a g a c c c g g a a a g g g c c t t t t t t t t
g g t t g a g c t g g t g t c c c a g t g c t g c c t c c g a t c c t g a g c c
t c c g a g c c t t t g c a g t g c a a c c g g t g c c a c c a t g g a t t a c
a a g g a t g a c g a c g a t a a g g a c t a t a a g g a c g a t g a t g a c a
a g g a c t a c a a a g a t g a t g a c g a t a a a g t t a a c a t g t c c c g
c c t g c t g c a t g c a g a a g a g t g g g c t g a a g t g a a g g a g t t g
g g a g a c c a c c a t c g c c a g c c c c a g c c g c a t c a t c t c c c g c
a a c c g c c g c c g c c g c c g c a g c c a c c t g c a a c t t t g c a g g c
g a g a g a g c a t c c c g t c t a c c c g c c t g a g c t g t c c c t c c t g
g a c a g c a c c g a c c c a c g c g c c t g g c t g g c t c c c a c t t t g c
a g g g c a t c t g c a c g g c a c g c g c c g c c c a g t a t t t g c t a c a
t t c c c c g g a g c t g g g t g c c t c a g a g g c c g c t g c g c c c c g g
g a c g a g g t g g a c g g c c g g g g g g a g c t g g t a a g g a g g a g c a
g c g g c g g t g c c a g c a g c a g c a a g a g c c c c g g g c c g g t g a a
a g t g c g g g a a c a g c t g t g c a a g c t g a a a g g c g g g g t g g t g
g t a g a c g a g c t g g g c t g c a g c c g c c a a c g g g c c c c t t c c a
g c a a a c a g g t g a a t g g g g t g c a g a a g c a g a g a c g g c t a g c
a g c c a a c g c c a g g g a g c g g c g c a g g a t g c a t g g g c t g a a c
c a c g c c t t c g a c c a g c t g c g c a a t g t t a t c c c g t c g t t c a
a c a a c g a c a a g a a g c t g t c c a a a t a t g a g a c c c t g c a g a t
g g c c c a a a t c t a c a t c a a c g c c t t g t c c g a g c t g c t a c a a
a c g c c c a g c g g a g g g g a a c a g c c a c c g c c g c c t c c a g c c t
c c t g c a a a a g c g a c c a c c a c c a c c t t c g c a c c g c g g c c t c
c t a t g a a g g g g g c g c g g g c a a c g c g a c c g c a g c t g g g g c t
c a g c a g g c t t c c g g a g g g a g c c a g c g g c c g a c c c c g c c c g
g g a g t t g c c g g a c t c g c t t c t c a g c c c c a g c t t c t g c g g g
a g g g t a c t c g g t g c a g c t g g a c g c t c t g c a c t t c t c g a c t
t t c g a g g a c a g c g c c c t g a c a g c g a t g a t g g c g c a a a a g a
a t t t g t c t c c t t c t c t c c c c g g g a g c a t c t t g c a g c c a g t
g c a g g a g g a a a a c a g c a a a a c t t c g c c t c g g t c c c a c a g a
a g c g a c g g g g a a t t t t c c c c c a t t c c c a t t a c a g t g a c t

10

20

30

40

50

c g g a t g a g g c a a g t g t t a a c g a g g g c a g a g g a a g t c t g c t
 a a c a t g c g g t g a c g t c g a g g a g a a t c c t g g c c c a a t g a t g
 g c c a t g a a c t c c a a g c a g c c t t t c g g c a t g c a c c c g g t g c
 t g c a a g a a c c c a a a t t c t c c a g t c t g c a c t c t g g c t c c g a
 g g c c a t g c g c c g a g t c t g t c t c c c a g c c c c g c a g c t g c a g
 g g t a a t a t a t t t g g a a g c t t t g a t g a g a g c c t g c t g g c a c
 g c g c c g a a g c t c t g g c g g c g g t g g a t a t c g t c t c c c a c g g
 c a a g a a c c a t c c g t t c a a g c c c g a c g c c a c c t a c c a t a c c
 a t g a g c a g c g t g c c c t g c a c g t c c a c t t c g t c c a c c g t g c
 c c a t c t c c c a c c c a g c t g c g c t c a c c t c a c a c c c t c a c c a 10
 c g c c g t g c a c c a g g g c c t c g a a g g c g a c c t g c t g g a g c a c
 a t c t c g c c c a c g c t g a g t g t g a g c g g c c t g g g c g c t c c g g
 a a c a c t c g g t g a t g c c c g c a c a g a t c c a t c c a c a c c a c c t
 g g g c g c c a t g g g c c a c c t g c a c c a g g c c a t g g g c a t g a g t
 c a c c c g c a c a c c g t g g c c c c t c a t a g c g c c a t g c c t g c a t
 g c c t c a g c g a c g t g g a g t c a g a c c c g c g c g a g c t g g a a g c
 c t t c g c c g a g c g c t t c a a g c a g c g g c g c a t c a a g c t g g g g
 g t g a c c c a g g c g g a c g t g g g c g c g g c t c t g g c t a a t c t c a
 a g a t c c c c g g c g t g g g c t c g c t g a g c c a a a g c a c c a t c t g
 c a g g t t c g a g t c t c t c a c t c t c t c g c a c a a c a a c a t g a t c 20
 g c t c t c a a g c c g g t g c t c c a g g c c t g g t t g g a g g a g g c c g
 a g g c c g c c t a c c g a g a g a a g a a c a g c a a g c c a g a g c t c t t
 c a a c g g c a g c g a a c g g a a g c g c a a a c g c a c g t c c a t c g c g
 g c g c c g g a g a a g c g t t c a c t c g a g g c c t a t t t c g c t a t c c
 a g c c a c g t c c t t c a t c t g a g a a g a t c g c g g c c a t c g c t g a
 g a a a c t g g a c c t t a a a a a g a a c g t g g t g a g a g t c t g g t t c
 t g c a a c c a g a g a c a g a a a c a g a a a c g a a t g a a g t a t t c g g
 c t g t c c a c t a a a t a a t a a a a t a t c t t t a t t t t c a t t a c a t
 c t g t g t g t t g g t t t t t t g t g t g t t a a t t a a a a a a a a g a a a
 g t c a t c a a a g c c t a t t t c g a t a g g c t t t g a t g a c t t t c g g 30
 t g t t t c g t c c t t t c c a c a a g a t a t a t a a a g c c a a g a a a t c
 g a a a t a c t t t c a a g t t a c g g t a a g c a t a t g a t a g t c c a t t
 t t a a a a c a t a a t t t t a a a a c t g c a a a c t a c c c a a g a a a t t
 a t t a c t t t c t a c g t c a c g t a t t t t g t a c t a a t a t c t t t g t
 g t t t a c a g t c a a a t t a a t t c t a a t t a t c t c t c t a a c a g c c
 t t g t a t c g t a t a t g c a a a t a t g a a g g a a t c a t g g g a a a t a
 g g c c t c t t c c t g c c c g a c c c g g a c c g c t a g g a a c c c c t a
 g t g a t g g a g t t g g c c a c t c c c t c t c t g c g c g c t c g c t c g c
 t c a c t g a g g c c g g g c g a c c a a a g g t c g c c c g a c g c c c g g g
 c t t t g c c c g g g c g g c c t c a g t g a g c g a g c g a g c g c g c a g c 40
 t g c c t g c a g g

【0256】

ヒトPOU4F3配列（配列番号95）

a t g a t g g c c a t g a a c t c c a a g c a g c c t t t c g g c a t g c a c c
 c g g t g c t g c a a g a a c c c a a a t t c t c c a g t c t g c a c t c t g g
 c t c c g a g g c c a t g c g c c g a g t c t g t c t c c c a g c c c c g c a g
 c t g c a g g g t a a t a t a t t t g g a a g c t t t g a t g a g a g c c t g c
 t g g c a c g c g c c g a a g c t c t g g c g g c g g t g g a t a t c g t c t c
 c c a c g g c a a g a a c c a t c c g t t c a a g c c c g a c g c c a c c t a c
 c a t a c c a t g a g c a g c g t g c c c t g c a c g t c c a c t t c g t c c a 50

c c g t g c c c a t c t c c c a c c c a g c t g c g c t c a c c t c a c a c c c
 t c a c c a c g c c g t g c a c c a g g g c c t c g a a g g c g a c c t g c t g
 g a g c a c a t c t c g c c c a c g c t g a g t g t g a g c g g c c t g g g c g
 c t c c g g a a c a c t c g g t g a t g c c c g c a c a g a t c c a t c c a c a
 c c a c c t g g g c g c c a t g g g c c a c c t g c a c c a g g c c a t g g g c
 a t g a g t c a c c c g c a c a c c g t g g c c c c t c a t a g c g c c a t g c
 c t g c a t g c c t c a g c g a c g t g g a g t c a g a c c c g c g c g a g c t
 g g a a g c c t t c g c c g a g c g c t t c a a g c a g c g g c g c a t c a a g
 c t g g g g t g a c c c a g g c g g a c g t g g g c g c g g c t c t g g c t a
 a t c t c a a g a t c c c c g g c g t g g g c t c g c t g a g c c a a a g c a c
 c a t c t g c a g g t t c g a g t c t c t c a c t c t c t c g c a c a a c a a c
 a t g a t c g c t c t c a a g c c g g t g c t c c a g g c c t g g t t g g a g g
 a g g c c g a g g c c g c c t a c c g a g a g a a g a a c a g c a a g c c a g a
 g c t c t t c a a c g g c a g c g a a c g g a a g c g c a a a c g c a c g t c c
 a t c g c g g c g c c g g a g a a g c g t t c a c t c g a g g c c t a t t t c g
 c t a t c c a g c c a c g t c c t t c a t c t g a g a a g a t c g c g g c c a t
 c g c t g a g a a a c t g g a c c t t a a a a g a a c g t g g t g a g a g t c
 t g g t t c t g c a a c c a g a g a c a g a a a c a g a a a c g a a t g a a g t
 a t t c g g c t g t c c a c t a a

10

20

【0257】

当技術分野で知られている様々な異なる方法を使用して、本明細書に開示される任意の A
 A V ベクターを霊長類細胞（例えば、支持細胞または有毛細胞（例えば、蝸牛内もしくは
 外有毛細胞））に導入することができる。A A V ベクターを霊長類細胞に導入するための
 方法の非限定的な例としては、リポフェクション、形質移入（例えば、リン酸カルシウム
 形質移入、高度に分岐した有機化合物を用いた形質移入、カチオン性ポリマーを用いた形
 質移入、デンドリマーベースの形質移入、光学形質移入、粒子ベースの形質移入（例えば
 、ナノ粒子形質移入）、またはリボソーム（例えば、カチオン性リボソーム）を用いた形
 質移入）、マイクロインジェクション、エレクトロポレーション、細胞圧搾、ソノポレー
 ション、原形質体融合、インパルフェクション（impalefection）、流体
 力学的送達、遺伝子銃、マグネトフェクション、ウイルス形質移入、及びヌクレオフェク
 ションが挙げられる。

30

【0258】

当業者は、本明細書に記載される任意の A A V ベクターが、例えばリポフェクションによ
 り、霊長類細胞（例えば、内耳の有毛細胞または支持細胞）に導入され得ることを理解す
 るであろう。

【0259】

また、内在性遺伝子の変異（複数可）を修正するために使用され得る様々な分子生物学技
 法も当技術分野で知られている。このような技法の非限定的な例としては、部位特異的変
 異誘発、C R I S P R（例えば、C R I S P R / C a s 9 誘導性ノックイン変異及び C R
 I S P R / C a s 9 誘導性ノックアウト変異）、ならびに T A L E N が挙げられる。これ
 らの方法を使用して、標的細胞（例えば、本明細書に記載される任意の例示的な細胞）の
 染色体に存在する欠陥のある内在性遺伝子の配列を修正することができる。

40

【0260】

本明細書に記載される任意の A A V ベクターは、調節配列、例えば、転写開始配列、転写
 終結配列、プロモーター配列、エンハンサー配列、R N A スプライシング配列、ポリアデ
 ニル化（ポリ A）配列、及びコザックコンセンサス配列、及び不安定化ドメイン配列の群
 から選択される調節配列をさらに含み得る。これらの調節配列の非限定的な例が本明細書
 に記載される。いくつかの実施形態において、プロモーターは、ネイティブプロモーター
 、構成的プロモーター、誘導性プロモーター、及び／または組織特異的プロモーターであ
 り得る。

50

【0261】

本明細書に記載される任意の組成物及びキットのいくつかの実施形態は、本明細書に記載されるAAVベクターの任意の組合せを含み得る。本明細書に記載される任意の方法のいくつかの実施形態は、本明細書に記載されるAAVベクターの任意の組合せの使用を含み得る。

【0262】

プロモーター

「プロモーター」という用語は、特定の遺伝子（例えば、有毛細胞分化遺伝子）の転写を開始するために必要とされる、霊長類細胞における酵素／タンパク質によって認識されるDNA配列を意味する。プロモーターは典型的には、例えば、RNAポリメラーゼ及び／または任意の関連因子が結合し、転写が開始されるヌクレオチド配列を意味する。プロモーターの非限定的な例が本明細書に記載される。プロモーターのさらなる例が当技術分野で知られている。

【0263】

いくつかの実施形態において、有毛細胞分化タンパク質（例えば、ヒト有毛細胞分化タンパク質）のN末端部分をコードするAAVベクターは、プロモーター及び／またはエンハンサーを含み得る。有毛細胞分化タンパク質のN末端部分をコードするAAVベクターは、本明細書に記載されるまたは当技術分野で知られている任意のプロモーター及び／またはエンハンサーを含み得る。

【0264】

いくつかの実施形態において、プロモーターは、誘導性プロモーター、構成的プロモーター、霊長類細胞プロモーター、ウイルスプロモーター、キメラプロモーター、操作プロモーター、組織特異的プロモーター、または当技術分野で知られている他の任意のタイプのプロモーターである。いくつかの実施形態において、プロモーターはRNAポリメラーゼIIプロモーター（例えば、哺乳類RNAポリメラーゼIIプロモーター）である。いくつかの実施形態において、プロモーターはRNAポリメラーゼIIIプロモーターであり、限定されるものではないが、H1プロモーター、ヒトU6プロモーター、マウスU6プロモーター、またはブタU6プロモーターがこれに含まれる。概して、プロモーターは、有毛細胞または支持細胞などの蝸牛細胞内で転写を促進することができるプロモーターである。いくつかの例において、プロモーターは、蝸牛特異的プロモーターまたは蝸牛指向性プロモーターである。

【0265】

本明細書で使用され得る様々なプロモーターが当技術分野で知られている。本明細書で使用され得るプロモーターの非限定的な例としては、ヒトEF1a、ヒトサイトメガロウイルス（CMV）（GTGATGCGGTTTGTGGCAGTACATCAATGGGCGTGGA TAGCGGTTTGACTCACGGGGGATTTCCAAAGTCTCCACCCCATTTGACGTCAATGGGAGTTTGTTTTGGCACCCAAAATCAACGGGACTTTCCAAAATGTCGTAAACAACCTCCGCCCCCATTTGACGCAAAATGGGCGGTTAGGCGTGTACGGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTCGTTTAGTGAACCGTCAAGATCGCCTGGAGACGC；配列番号53；米国特許第5,168,062号）、ヒトユビキチンC（UBC）、マウスホスホグリセリン酸キナーゼ1、ポリオーマアデノウイルス、シミアンウイルス40（SV40）、β-グロビン、β-アクチン、α-フェトプロテイン、γ-グロビン、β-インターフェロン、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、マウス乳癌ウイルス（MMTV）、ラウス肉腫ウイルス、ラットインスリン、グリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ、メタロチオネインII（MT II）、アミラーゼ、カテプシン、MIムスカリン受容体、レトロウイルスLTR（例えば、ヒトT細胞性白血病ウイルスHTLV）、AAV ITR、インターロイキン-2、コラゲナーゼ、血小板由来成長因子、アデノウイルス5 E2、ストロメリシン、マウスMX遺伝子、グルコース制御タンパク質（GRP78及びGRP94）、α-2-マクログロブリン、ビメンチン、MHC

10

20

30

40

50

クラスⅠ遺伝子H-2κ b、HSP70、プロリフェリン、腫瘍壊死因子、甲状腺刺激ホルモンα遺伝子、免疫グロブリン軽鎖、T細胞受容体、HLA-DQα及びDQβ、インターロイキン-2受容体、MHCクラスⅠⅠ、MHCクラスⅠⅠ HLA-DRα、筋クレアチンキナーゼ、プレアルブミン（トランスチレチン）、エラスターゼⅠ、アルブミン遺伝子、c-fos、c-HA-ras、神経細胞接着分子（NCAM）、H2B（TH2B）ヒストン、ラット成長ホルモン、ヒト血清アミロイド（SAA）、トロポニンⅠ（TNⅠ）、デュシェンヌ筋ジストロフィー、ヒト免疫不全ウイルス、ならびにテナガザル白血病ウイルス（GALV）プロモーターが挙げられる。プロモーターのさらなる例が当技術分野で知られている。例えば、Lodish, Molecular Cell Biology, Freeman and Company, New York 2007を参照。いくつかの実施形態において、プロモーターはCMV最初期プロモーターである。いくつかの実施形態において、プロモーターは、CAGプロモーターまたはCAG/CBAプロモーターである。

10

【0266】

「構成的」プロモーターという用語は、タンパク質（例えば、有毛細胞分化タンパク質）をコードする核酸に作用可能に結合した際に、ほとんどまたは全ての生理的条件下で霊長類細胞（例えば、内耳の有毛細胞または支持細胞）内での核酸からのRNAの転写を引き起こすヌクレオチド配列を意味する。

【0267】

構成的プロモーターの例としては、限定されるものではないが、レトロウイルスラウス肉腫ウイルス（RSV）LTRプロモーター、サイトメガロウイルス（CMV）プロモーター（例えば、Boshart et al, Cell 41:521-530, 1985を参照）、SV40プロモーター、ジヒドロ葉酸レダクターゼプロモーター、ベーターアクトチンプロモーター、ホスホグリセロールキナーゼ（PGK）プロモーター、及びEF1-アルファプロモーター（Invitrogen）が挙げられる。

20

【0268】

誘導性プロモーターは遺伝子発現の制御を可能にし、外来的に供給される化合物、温度などの環境因子、または特定の生理的状态の存在（例えば、急性期、細胞の特定の分化状態、もしくは複製中の細胞中でのみ）によって制御され得る。誘導性プロモーター及び誘導系は、様々な市販の供給源（限定されるものではないが、Invitrogen、Clontech、及びAriadを含む）から入手可能である。誘導性プロモーターのさらなる例が当技術分野で知られている。

30

【0269】

外来的に供給される化合物によって制御される誘導性プロモーターの例としては、亜鉛誘導性ヒツジメタロチオンin（metallothionine）（MT）プロモーター、デキサメタゾン（Dex）誘導性マウス乳癌ウイルス（MMTV）プロモーター、T7ポリメラーゼプロモーター系（WO98/10088）；エクジソン昆虫プロモーター（No et al, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 93:3346-3351, 1996）、テトラサイクリン抑制系（Gossen et al, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 89:5547-5551, 1992）、テトラサイクリン誘導系（Gossen et al, Science 268:1766-1769, 1995；また、Harvey et al, Curr. Opin. Chem. Biol. 2:512-518, 1998も参照）、RU486誘導系（Wang et al, Nat. Biotech. 15:239-243, 1997及びWang et al, Gene Ther. 4:432-441, 1997）、ならびにラパマイシン誘導系（Magari et al, J. Clin. Invest. 100:2865-2872, 1997）が挙げられる。

40

【0270】

「組織特異的」プロモーターという用語は、ある特定の細胞タイプ及び／または組織内でのみ活性を有するプロモーターを意味する（例えば、特定の遺伝子の転写は、組織特異的

50

プロモーターに結合する転写制御タンパク質を発現する細胞内でのみ生じる)。

【0271】

いくつかの実施形態において、制御配列は組織特異的遺伝子発現能を付与する。いくつかの場合において、組織特異的制御配列は、組織特異的方式で転写を誘導する組織特異的転写因子に結合する。

【0272】

例示的な組織特異的プロモーターとしては、限定されるものではないが、以下のものが挙げられる：肝臓特異的チロキシン結合グロブリン (TBG) プロモーター、インスリンプロモーター、グルカゴンプロモーター、ソマトスタチンプロモーター、膵ポリペプチド (PPY) プロモーター、シナプシン-1 (Syn) プロモーター、クレアチンキナーゼ (MCK) プロモーター、霊長類デスミン (DES) プロモーター、アルファ-ミオシン重鎖 (α-MHC) プロモーター、及び心臓トロポニンT (cTnT) プロモーター。さらなる例示的なプロモーターとしては、ベータ-アクチンプロモーター、B型肝炎ウイルスコアプロモーター (Sandig et al., Gene Ther. 3:1002-1009, 1996)、アルファ-フェトプロテイン (AFP) プロモーター (Arbutnot et al., Hum. Gene Ther. 7:1503-1514, 1996)、骨オステオカルシンプロモーター (Stein et al., Mol. Biol. Rep. 24:185-196, 1997)；骨シアロタンパク質プロモーター (Chen et al., J. Bone Miner. Res. 11:654-664, 1996)、CD2プロモーター (Hansal et al., J. Immunol. 161:1063-1068, 1998)；免疫グロブリン重鎖プロモーター；T細胞受容体アルファ鎖プロモーター、神経細胞、例えば神経特異的エノラーゼ (NSE) プロモーター (Andersen et al., Cell. Mol. Neurobiol. 13:503-515, 1993)、神経フィラメント軽鎖遺伝子プロモーター (Piccioli et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 88:5611-5615, 1991)、及び神経特異的 vgf 遺伝子プロモーター (Piccioli et al., Neuron 15:373-384, 1995) が上げられる。

【0273】

いくつかの実施形態において、組織特異的プロモーターは蝸牛特異的プロモーターである。いくつかの実施形態において、組織特異的プロモーターは蝸牛有毛細胞特異的プロモーターである。蝸牛有毛細胞特異的プロモーターの非限定的な例としては、ATOH1プロモーター、ATOH1 3'-エンハンサー、POU4F3プロモーター、LHX3プロモーター、MYO7Aプロモーター、MYO6プロモーター、CHRNA9プロモーター、及びCHRNA10プロモーターが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、プロモーターは、外有毛細胞特異的プロモーター (例えば、SLC26A5プロモーターまたはOCMプロモーター) である。例えば、Zheng et al., Nature 405:149-155, 2000; Tian et al. Dev. Dyn. 231:199-203, 2004; 及びRyan et al., Adv. Otorhinolaryngol. 66:99-115, 2009を参照。

【0274】

本明細書に記載される任意のAAVベクターのいくつかの実施形態において、AAVベクターは、ヒトATOH1エンハンサー-プロモーター (配列番号94) を含む。

【0275】

ヒトATOH1エンハンサー-プロモーター (配列番号94)

ctatggagtttgcataacaaacgtttggcagctcgcctctc
ttacactccatttaacaaagctgttaacatatagctgcagggtt
gcataaatctcatttaatatatttgggaaacttgaaatataggag
tatctctgagtgctcattccccaatatgccagccacttctg
ccatgctgactgggttcccttctctccattattagcaattat

g c t t c t t a c c t t c c a a a g t c a g a t c c a a g g t a t c c a a g a t
 a c t a g c a a a g g a a t c a a c t a t g t g t g c a a g t t a a g c a t g c
 t t a a t a t c a c c c a a a c a a a c a a a g a g g c a g c a t t t c t t a a
 a g t a a t g a a g a t a g a t a a a t c g g g t t a g t c c t t t g c g a c a
 c t g c t g g t g c t t t c t a g a g t t t t a t a t a t t t t a a g c a g c t
 t g c t t t a t a t t c t g t c t t t g c c t c c c a c c c c a c c a g c a c t
 t t t a t t t g t g g a g g g t t t t g g c t c g c c a c a c t t t g g g a a a
 c t t a t t t g a t t t c a c g g a g a g c t g a a g g a a g a t c a t t t t t
 g g c a a c a g a c a a g t t t a a a c a c g a t t t c t a t g g g a c a t t g
 c t a a c t g g g g c c c c t a a g g a g a a a g g g g a a a c t g a g c g g a
 g a a t g g g t t a a a t c c t t g g a a g c a g g g g a g a g g c a g g g g a
 g g a g a g a a g t c g g a g g a g t a t a a a g a a a a g g a c a g g a a c c
 a a g a a g c g t g g g g g t g g t t t g c c g t a a t g t g a g t g t t t c t
 t a a t t a g a g a a c g g t t g a c a a t a g a g g g t c t g g c a g a g g c
 t c c t g g c c g c g g t g c g g a g c g t c t g g a g c g g a g c a c g c g c
 t g t c a g c t g g t g a g c g c a c t c t c c t t t c a g g c a g c t c c c c
 g g g g a g c t g t g c g g c c a c a t t t a a c a c c a t c a t c a c c c c t
 c c c c g g c c t c c t c a a c c t c g g c c t c c t c c t c g t c g a c a g c
 c t t c c t t g g c c c c c a c c a g c a g a g c t c a c a g t a g c g a g c g
 t c t c t c g c c g t c t c c c g c a c t c g g c c g g g g c c t c t c t c c t
 c c c c c a g c t g c g c a g c g g g a g c c g c c a c t g c c c a c t g c a c
 c t c c c a g c a a c c a g c c c a g c a c g c a a a g a a g c t g c g c a a a
 g t t a a a g c c a a g c a a t g c c a a g g g g a g g g g a a g c t g g a g g
 c g g g c t t t g a g t g g c t t c t g g g c g c c t g g c g g g t c c a g a a
 t c g c c c a g a g c c g c c c g c g g t c g t g c a c a t c t g a c c c g a g
 t c a g c t t g g g c a c c a g c c g a g a g c c g g c t c c g c a c c g c t c
 c c g c a c c c c a g c c g c c g g g g t g g t g a c a c a c a c c g g a g t c
 g a a t t a c a g c c c t g c a a t t a a c a t a t g a a t c t g a c g a a t t
 t a a a a g a a g g a a a a a a a a a a a a a a a a a a c c t g a g c a g g c t t g g
 g a g t c c t c t g c a c a c a a g a a c t t t t c t c g g g g t g t a a a a a
 c t c t t t g a t t g g c t g c t c g c a c g c g c c t g c c c g c g c c c t c
 c a t t g g c t g a g a a g a c a c g c g a c c g g c g c g a g g a g g g g g t
 t g g g a g a g g a g c g g g g g g a g a c t g a g t g g c g c g t g c c g c t
 t t t t a a a g g g g c g c a g c g c c t t c a g c a a c c g g a g a a g c a t
 a g t t g c a c g c g a c c t g g t g t g t g a t c t c c g a g t g g g t g g g
 g g a g g g t c g a g g a g g g a a a a a a a a a t a a g a c g t t g c a g a a
 g a g a c c c g g a a a g g g c c t t t t t t t g g t t g a g c t g g t g t c
 c c a g t g c t g c c t c c g a t c c t g a g c c t c c g a g c c t t t g c a g
 t g c a a

【0276】

エンハンサー及び5'キャップ

いくつかの場合において、AAVベクターは、プロモーター配列及び／またはエンハンサー配列を含み得る。「エンハンサー」という用語は、目的タンパク質（例えば、有毛細胞分化タンパク質）をコードする核酸の転写レベルを増加させることができるヌクレオチド配列を指す。エンハンサー配列（50～1500塩基対の長さ）は、概して、転写関連タンパク質（例えば、転写因子）にさらなる結合部位を提供することによって転写レベルを増加させる。いくつかの実施形態において、エンハンサー配列はイントロン配列内に見いだされる。プロモーター配列とは異なり、エンハンサー配列は、（例えば、プロモーターと比較して）転写開始部位からはるかに遠く離れて作用することができる。エンハンサーの非限定的な例としては、RSVエンハンサー、CMVエンハンサー（CTAGATCC

C A T A T A T G G A G T T C C G C G T T A C A T A A C T T A C G G T A A A T G G
C C C G C C T G G C T G A C C G C C C A A C G A C C C C C G C C C A T T G A C G
T C A A T A A T G A C G T A T G T T C C C A T A G T A A C G C C A A T A G G G A
C T T T C C A T T G A C G T C A A T G G G T G G A G T A T T T A C G G T A A A C
T G C C C A C T T G G C A G T A C A T C A A G T G T A T C A T A T G C C A A G T
A C G C C C C C T A T T G A C G T C A A T G A C G G T A A A T G G C C C G C C T
G G C A T T A T G C C C A G T A C A T G A C C T T A T G G G A C T T T C C T A C
T T G G C A G T A C A T C T A C G T A T T A G T C A T C G C T A T T A C C A T G
；配列番号52）、及びSV40エンハンサーが挙げられる。

【0277】

本明細書に記載される任意のAAVベクターのいくつかの実施形態において、AAVベクターは、CMVエンハンサー-プロモーター配列（配列番号96）を含む。

【0278】

CMVエンハンサー-プロモーター配列（配列番号96）

C G T T A C A T A A C T T A C G G T A A A T G G C C C G C C T G G C T G A C C G
C C C A A C G A C C C C C G C C C A T T G A C G T C A A T A A T G A C G T A T G
T T C C C A T A G T A A C G C C A A T A G G G A C T T T C C A T T G A C G T C A
A T G G G T G G A G T A T T T A C G G T A A A C T G C C C A C T T G G C A G T A
C A T C A A G T G T A T C A T A T G C C A A G T A C G C C C C C T A T T G A C G
T C A A T G A C G G T A A A T G G C C C G C C T G G C A T T A T G C C C A G T A
C A T G A C C T T A T G G G A C T T T C C T A C T T G G C A G T A C A T C T A C
G T A T T A G T C A T C G C T A T T A C C A T G G T G A T G C G G T T T T G G C
A G T A C A T C A A T G G G C G T G G A T A G C G G T T T G A C T C A C G G G G
A T T T C C A A G T C T C C A C C C C A T T G A C G T C A A T G G G A G T T T G
T T T T G G C A C C A A A A T C A A C G G G A C T T T C C A A A A T G T C G T A
A C A A C T C C G C C C C A T T G A C G C A A A T G G G C G G T A G G C G T G T
A C G G T G G G A G G T C T A T A T A A G C A G A G C T

【0279】

ポリ（A）配列

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される任意のAAVベクターはポリ（A）配列を含み得る。ほとんどの新生真核生物mRNAはその3'末端にポリ（A）テールを有し、このポリ（A）テールは一次転写産物の切断及び共役したポリアデニル化反応を含む複合的なプロセス中に付加される（例えば、Proudfoot et al., Cell 108: 501-512, 2002を参照）。ポリ（A）テールは、mRNA安定性及び移行性を付与する（Molecular Biology of the Cell, Third Edition by B. Alberts et al., Garland Publishing, 1994）。いくつかの実施形態において、ポリ（A）配列は、有毛細胞分化タンパク質または目的タンパク質（例えば、Cas9エンドヌクレアーゼ、例えば、SaCas9エンドヌクレアーゼ（例えば、本明細書に記載される任意のSaCas9エンドヌクレアーゼ）、レポータータンパク質（例えば、GFPタンパク質、mScarletタンパク質））のC末端をコードする核酸配列に対し3'側に位置する。

【0280】

本明細書で使用される場合、「ポリアデニル化」とは、メッセンジャーRNA分子への、ポリアデニル（polyadenyl）部分、またはその修飾バリエーションの共有結合を意味する。真核生物の場合、ほとんどのメッセンジャーRNA（mRNA）分子は、3'末端でポリアデニル化される。3'ポリ（A）テールは、酵素であるポリアデニル酸ポリメラーゼの作用によってプレmRNAに付加されるアデニンヌクレオチドの長い配列（例えば、50、60、70、100、200、500、1000、2000、3000、4000、または5000）である。より高等な真核生物の場合、ポリ（A）テールは、

10

20

30

40

50

特定の配列であるポリアデニル化シグナルまたは「ポリ（Ａ）配列」を含む転写産物に付加される。ポリ（Ａ）テール及びそれに結合したタンパク質は、エキソヌクレアーゼによる分解から mRNA を保護するのを助ける。ポリアデニル化は、転写終結、mRNA の核外への搬出、及び翻訳にも重要である。ポリアデニル化は、DNA を RNA に転写した直後に核内で生じるが、加えて、細胞質内でもさらに後に生じ得る。転写が終結した後、mRNA 鎖は、RNA ポリメラーゼに関連するエンドヌクレアーゼ複合体の作用によって切断される。切断部位は通常、切断部位付近にある塩基配列 AAUAAA の存在によって特徴付けられる。mRNA が切断された後、アデノシン残基が切断部位の空いている 3' 末端に付加される。

【0281】

本明細書で使用される場合、「ポリ（Ａ）配列」とは、mRNA のエンドヌクレアーゼ切断及び切断された mRNA の 3' 末端への一連のアデノシンの付加を誘発する配列である。

【0282】

使用され得るポリ（Ａ）配列はいくつか存在し、このような配列としては、ウシ成長ホルモン（bgh）（Woychik et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 81（13）：3944-3948, 1984、米国特許第 5,122,458 号）、マウス-β-グロビン、マウス-α-グロビン（Orkin et al., EMBO J. 4（2）：453-456, 1985、Thein et al., Blood 71（2）：313-319, 1988）、ヒトコラーゲン、ポリオーマウイルス（Batt et al., Mol. Cell Biol. 15（9）：4783-4790, 1995）、単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子（HSV TK）、IgG 重鎖遺伝子ポリアデニル化シグナル（US 2006/0040354）、ヒト成長ホルモン（hGH）（Szymanski et al., Mol. Therapy 15（7）：1340-1347, 2007）、SV40 ポリ（Ａ）部位の群、例えば、SV40 後期及び初期ポリ（Ａ）部位（Scheck et al., Mol. Cell Biol. 12（12）：5386-5393, 1992）に由来するものが含まれる。

【0283】

ポリ（Ａ）配列は AATAAA の配列であり得る。AATAAA 配列は、ポリアデニル化をシグナル伝達可能である AATAAA に相同な他のヘキサヌクレオチド配列と置換されてもよく、このような配列には、ATTAAA、AGTAAA、CATAAA、TATAAA、GATAAA、ACTAAA、AATATA、AAGAAA、AATAAT、AAAAAA、AATGAA、AATCAA、AACAAA、AATCAA、AATAAC、AATAGA、AATTA A、または AATAAG が含まれる（例えば、WO 06/12414 を参照）。

【0284】

いくつかの実施形態において、ポリ（Ａ）配列は、合成ポリアデニル化シグナル部位である（例えば、Levitte et al., Genes Dev. 3（7）：1019-1025, 1989 に基づく Promega の pClneo 発現ベクターを参照）。いくつかの実施形態において、ポリ（Ａ）配列は、可溶性ニューロピリン-1（sNRP）（AAATAAAATACGAAATG）のポリアデニル化シグナルである（例えば、WO 05/073384 を参照）。ポリ（Ａ）配列のさらなる例が当技術分野で知られている。

【0285】

いくつかの実施形態において、ポリ（Ａ）配列は、bGHpA 配列（GCTGATCAG CCTCGACTGTGCCCTTCTAGTTTGCCAGCCATCTGTTTGTCTTGTCCCTCTCCCTCCCTCGTGCCCTTCTCTTGACCTTGGAAGGTGCCACT CCCACTGTCTCTTTCTCTAATAAAATGAGGAAATTTGCATCTGCAATTGTCTGTAGGTGTCAATTTCTATTTCTGGGGGGGTGGGGT GGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTTGGGAAGACAAATAGC AGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGGCTCTATGG；配列番号 56）で

ある。

【0286】

内部リボソーム進入部位 (IRES)

いくつかの実施形態において、有毛細胞分化タンパク質のC末端をコードするAAVベクターは、ポリヌクレオチド内部リボソーム進入部位 (IRES) を含み得る。IRES配列は、単一の遺伝子転写産物から2つ以上のポリペプチドを産生するために使用される。IRESは複合的な二次構造を形成しており、この構造により、IRESの位置からすぐ下流のmRNAを用いて任意の位置から翻訳開始を生じさせることができる (例えば、Pelletier and Sonenberg, Mol. Cell. Biol. 8 (3): 1103-1112, 1988を参照)。

10

【0287】

当業者に知られているIRES配列はいくつか存在し、このような配列としては、例えば、口蹄疫ウイルス (FMDV)、脳心筋炎ウイルス (EMCV)、ヒトライノウイルス (HRV)、コオロギ麻痺ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス (HIV)、A型肝炎ウイルス (HAV)、C型肝炎ウイルス (HCV)、及びポリオウイルス (PV) からのIRES配列が含まれる。例えば、Alberts, Molecular Biology of the Cell, Garland Science, 2002; 及び Hellen et al., Genes Dev. 15 (13): 1593-612, 2001を参照。

【0288】

いくつかの実施形態において、有毛細胞分化タンパク質のC末端をコードするベクターに組み込まれるIRES配列は、口蹄疫ウイルス (FMDV) 2A配列である。いくつかの実施形態において、目的タンパク質 (例えば、Cas9エンドヌクレアーゼ、例えば、SaCas9エンドヌクレアーゼ) のC末端部分をコードするベクターに組み込まれるIRES配列は、FMDV 2A配列である。口蹄疫ウイルス2A配列は、ポリタンパク質の切断を媒介することが示されている小分子ペプチド (およそ18アミノ酸の長さ) である (Ryan, M D et al., EMBO 4: 928-933, 1994; Mattion et al., J. Virology 70: 8124-8127, 1996; Furler et al., Gene Therapy 8: 864-873, 2001; 及び Halpin et al., Plant Journal 4: 453-459, 1999)。2A配列の切断活性は、プラスミド及び遺伝子療法ベクター (AAV及びレトロウイルス) を含む人工系で過去に実証されている (Ryan et al., EMBO 4: 928-933, 1994; Mattion et al., J. Virology 70: 8124-8127, 1996; Furler et al., Gene Therapy 8: 864-873, 2001; 及び Halpin et al., Plant Journal 4: 453-459, 1999; de Felipe et al., Gene Therapy 6: 198-208, 1999; de Felipe et al., Human Gene Therapy 11: 1921-1931, 2000; 及び Klump et al., Gene Therapy 8: 811-817, 2001)。

20

30

40

【0289】

不安定化ドメイン (DD)

本明細書で提供される任意のAAVベクターは、任意選択で、タンパク質発現を一時的に調節するための不安定化ドメイン (「不安定化配列」) をコードする配列を含み得る。不安定化配列の非限定的な例としては、FK506配列、ジヒドロ葉酸レダクターゼ (DHFR) 配列をコードする配列が挙げられる。例示的なDHFR不安定化配列は、MISL I A A L A V D Y V I G M E N A M P W N L P A D L A W F K R N T L N K P V I M G R H T W E S I G R P L P G R K N I I L S S Q P S T D D R V T W V K S V D E A I A A C G D V P E I M V I G G R V I E Q F L P K A Q K L Y L T H I D A E V E G D T H F P D Y E P D D W E S V F S E F H D A D A Q N S H S Y C F E I L E R R (配列番号

50

48) である。例示的な DHFR 不安定化ドメイン配列は、GGTACCATCAGTCTGATTGCGGCGTTAGCGGTAGATTACGTTATCGGGCATGGAA AACGCCATGCCGTGGAACCTGCTGCGGATCTCGCCTGG TTTAAACGCAACACCTTAAATAAACCCGTGATTATGGGGCC GCCATACCTGGGAATCAATCGGTCTGTCGTTGCCAGGACGC CAAAAATATTATCCTCAGCAGTCAACCGAGTACGGACGAT CGCGTAACGTGGGTGAAGTCTGGTGGATGAAGCCATCGCGG CGTGTTGGTGACGTACCAGAAATCATGGTGATTGGCGGCGG TCGCGTTATTGAACAGTTCTTGGCCAAAAGCGCAAAAACCTG TATCTGACGCATATCGACGCGAGAAGTGGAAAGGCGACACCC ATTTCCCGGATTACGAGCCGGATGACTGGGAATCGGGTATT CAGCGAATTCCACGATGCTGATGCGCAGAACTCTCACAGC TATTGCTTTGAGATTCTGGAGCGGCGATAA (配列番号 59) である。

【0290】

本明細書に記載される任意の AAV ベクターのいくつかの実施形態において、AAV ベクターは、不安定化ドメイン (配列番号 88) を含む。

【0291】

不安定化ドメイン (配列番号 88)

Atcagtcctgattgctggcgcttagcggtagattacgttattcgg
gcatggaaaacgccatgctggtggaacctgcttgccgattct
cgcttggtttaaacgcaaacaccttaaaataaacccgtgatt
atgggcccgcataacctggggaatcaatcggtctgctccgttg
caggacgcaaaaaataattatctctcagcagtcacacccgagta
ggacgatcgctgtaacgtgggtggaagtcgggtggatgaagcc
atcgccggcgctgtggtgacgtaccagaaaatcatggtgatgg
cgggcggtcgctgttatgaaacagttcttgccaaaagcgca
aaaaactgtatctgacgcataatcgacgcagaaagtggaaggc
gacaccccattttcccggaattacgagccggatgactggggaat
cggtatttcagcgaaattccacgatgctgatgcgcgagaaactc
tcacacagctattgctttgagattctggagcgggcga

【0292】

不安定化配列のさらなる例が当技術分野で知られている。いくつかの実施形態において、不安定化配列は、FK506-及びラパマイシン結合タンパク質 (FKBP12) 配列であり、安定化リガンドはShield-1 (Shld1) である (Banaszynski et al., (2012) Cell 126 (5): 995-1004)。例示的な FKBP12 不安定化配列は、MGVEKQVIRPGNGPKPAPGQTVTVHCTGFG KDGDLSQKFWSTKDEGQKPFQIGKGAVIKGWDEGVIGMQIGEVARLRCS SDYAYGAGGFPAWGIQPN SVLDFEIEVLSVQ (配列番号 49) である。いくつかの実施形態において、不安定化配列は DHFR 配列であり、安定化リガンドはトリメトプリム (TMP) である (Iwamoto et al., (2010) Chem Biol 17: 981-988)。

【0293】

安定化リガンドの不在下では、不安定化配列に作用可能に結合したタンパク質配列はユビキチン化によって分解される。これに対し、安定化リガンドの存在下ではタンパク質分解が阻害され、それにより、不安定化配列に作用可能に結合したタンパク質配列が活性に発現することが可能になる。タンパク質発現の安定化における陽性対照として、タンパク質発現は従来の手段によって検出することができ、このような手段には、酵素、放射線撮影、比色、蛍光、または他の分光撮影アッセイ；蛍光標識細胞分取 (FACS) アッセイ；免疫学的アッセイ (例えば、酵素結合免疫吸着測定法 (ELISA)、放射免疫測定法

10

20

30

40

50

(R I A)、及び免疫組織化学法)が含まれる。

【0294】

いくつかの実施形態において、不安定化配列はF K B P 1 2配列であり、霊長目類細胞（例えば、支持蝸牛外有毛細胞）内でF K B P 1 2遺伝子を運搬するA A Vベクターの存在が、ウェスタンブロッティングによって検出される。いくつかの実施形態において、不安定化配列は、本明細書に記載される任意のA A Vベクターの時間特異的活性を検証するのに使用することができる。

【0295】

本明細書に記載される任意のA A Vベクターのいくつかの実施形態において、A A Vベクターは、有毛細胞分化遺伝子のC末端部分を含み、ベクターはさらに、有毛細胞分化遺伝子のC末端部分の不安定化配列3'を含む。A T O H 1タンパク質のC末端部分をコードする配列を含むA A Vベクターのいくつかの実施形態において、ベクターはさらに、不安定化ドメイン(D D)（例えば、本明細書に記載される任意の不安定化ドメイン）をコードする配列を含む。

【0296】

レポーター配列／検出可能マーカー遺伝子

本明細書で提供される任意のA A Vベクターは、任意選択で、レポータータンパク質または検出可能マーカーをコードする配列（「レポーター配列」または「検出可能マーカー遺伝子」）を含み得る。レポーター配列または検出可能マーカー遺伝子の非限定的な例としては、ベクターラクタマーゼ、ベクターガラクトシダーゼ(L a c Z)、アルカリホスファターゼ、チミジンキナーゼ、緑色蛍光タンパク質(G F P)、赤色蛍光タンパク質、m C h e r r y 蛍光タンパク質、黄色蛍光タンパク質、クロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ(C A T)、及びルシフェラーゼをコードするD N A配列が挙げられる。レポーター配列または検出可能マーカーのさらなる例が当技術分野で知られている。レポーター配列または検出可能マーカー遺伝子は、その発現を駆動する制御エレメントに関連付けられたときに、酵素、放射線撮影、比色、蛍光、または他の分光撮影アッセイ；蛍光標識細胞分取(F A C S)アッセイ；免疫学的アッセイ（例えば、酵素結合免疫吸着測定法(E L I S A)、放射免疫測定法(R I A)、及び免疫組織化学法)を含めた従来の手段によって検出可能なシグナルを提供することができる。

【0297】

いくつかの実施形態において、レポーター配列または検出可能マーカー遺伝子は、3 x F l a g 配列(G A T T A C A A G G A T G A C G A C G A T A A G G A C T A T A A G G A C G A T G A T G A C A A G G A C T A C A A A G A T G A T G A C G A T A A A G G A T C C G G C；配列番号62)である。いくつかの実施形態において、レポーター配列または検出可能マーカー遺伝子は、ルシフェラーゼ配列(A T G G A A G A T G C C A A A A A C A T T A A G A A G G G C C C A G C G C C A T T C T A C C C A C T C G A A G A C G G G A C C G C C G G C G A G C A G C T G C A C A A A G C C A T G A A G C G C T A C G C C C T G G T G C C C G G C A C C A T C G C C T T T A C C G A C G C A C A T A T C G A G G T G G A C A T T A C C T A C G C C G A G T A C T T C G A G A T G A G C G T T C G G C T G G C A G A A G C T A T G A A G C G C T A T G G G C T G A A T A C A A A C C A T C G G A T C G T G G T G T G C A G C G A G A A T A G C T T G C A G T T C T T C A T G C C C G T G T T G G G T G C C C T G T T C A T C G G T G T G G C T G T G G C C C A G C T A A C G A C A T C T A C A A C G A G C G C G A G C T G C T G A A C A G C A T G G G C A T C A G C C A G C C C A C C G T C G T A T T C G T G A G C A A G A A A G G G C T G C A A A A G A T C C T C A A C G T G C A A A A G A A G C T A C C G A T C A T A C A A A A G A T C A T C A T C A T G G A T A G C A A G A C C G A C T A C C A G G G C T T C C A A A G C A T G T A C A C C T T C G T G A C T T C C C A T T T G C C A C C C G G C T T C A A C G A G T A C G A C T T C G T G C C C G A G A G C T T C G A C C G G G A C A A A A C C A T C G C C C T G A T C A T G A A C A G T A G T G G C A G T A C C G G A T T G C C

C A A G G G C G T A G C C C T A C C G C A C C G C A C C G C T T G T G T C C G A
 T T C A G T C A T G C C C G C G A C C C C A T C T T C G G C A A C C A G A T C A
 T C C C C G A C A C C G C T A T C C T C A G C G T G G T G C C A T T T C A C C A
 C G G C T T C G G C A T G T T C A C C A C G C T G G G C T A C T T G A T C T G C
 G G C T T T C G G G T C G T G C T C A T G T A C C G C T T C G A G G A G G A G C
 T A T T C T T G C G C A G C T T G C A A G A C T A T A A G A T T C A A T C T G C
 C C T G C T G G T G C C C A C A C T A T T T A G C T T C T T C G C T A A G A G C
 A C T C T C A T C G A C A A G T A C G A C C T A A G C A A C T T G C A C G A G A
 T C G C C A G C G G C G G G G C G C C G C T C A G C A A G G A G G T A G G T G A
 G G C C G T G G C C A A A C G C T T C C A C C T A C C A G G C A T C C G C C A G
 G G C T A C G G C C T G A C A G A A A C A A C C A G C G C C A T T C T G A T C A
 C C C C C G A A G G G G A C G A C A A G C C T G G C G C A G T A G G C A A G G T
 G G T G C C C T T C T T C G A G G C T A A G G T G G T G G A C T T G G A C A C A
 G G T A A G A C A C T G G G T G T G A A C C A G C G C G G C G A G C T G T G C G
 T C C G T G G C C C C A T G A T C A T G A G C G G C T A C G T T A A C A A C C C
 C G A G G C T A C A A A C G C T C T C A T C G A C A A G G A C G G C T G G C T G
 C A C A G C G G C G A C A T C G C C T A C T G G G A C G A G G A C G A G C A C T
 T C T T C A T C G T G G A C C G G C T G A A G A G C C T G A T C A A A T A C A A
 G G G C T A C C A G G T A G C C C C A G C C G A A C T G G A G A G C A T C C T G
 C T G C A A C A C C C C A A C A T C T T C G A C G C C G G G G T C G C C G G C C
 T G C C C G A C G A C G A T G C C G G C G A G C T G C C C G C C G C A G T C G T
 C G T G C T G G A A C A C G G T A A A A C C A T G A C C G A G A A G G A G A T C
 G T G G A C T A T G T G G C C A G C C A G G T T A C A A C C G C C A A G A A G C
 T G C G C G G T G G T G T T G T G T T C G T G G A C G A G G T G C C T A A A G G
 A C T G A C C G G C A A G T T G G A C G C C C G C A A G A T C C G C G A G A T T
 C T C A T T A A G G C C A A G A A G G G C G G C A A G A T C G C C G T G G G C T
 C C G G A ; 配列番号 69) である。

【0298】

いくつかの実施形態において、レポーター配列または検出可能マーカー遺伝子は、LacZ 遺伝子であり、霊長類細胞（例えば、支持蝸牛外有毛細胞）内の LacZ 遺伝子を運搬するベクターの存在は、ベクターガラクトシダーゼ活性のためのアッセイによって検出される。他の実施形態において、レポーター配列または検出可能マーカー遺伝子は、蛍光タンパク質（例えば、緑色蛍光タンパク質）またはルシフェラーゼであり、霊長類細胞（例えば、支持蝸牛外有毛細胞）内の蛍光タンパク質またはルシフェラーゼを運搬するベクターの存在は、蛍光技法（例えば、蛍光顕微鏡法もしくは FACS）により、またはルミノメーター（例えば、分光光度計もしくは IVIS 撮像装置）での光発生により測定することができる。いくつかの実施形態において、レポーター配列または検出可能マーカー遺伝子は、本明細書に記載される任意のベクターの組織特異的標的化能力及び組織特異的プロモーター制御活性を検証するのに使用すること遺伝子ができる。

【0299】

隣接領域非翻訳領域（UTR）

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される任意の AAV ベクター（例えば、少なくとも 2 つの異なるベクターのいずれか）は、非翻訳領域を含み得る。いくつかの実施形態において、AAV ベクターは、5' UTR または 3' UTR を含み得る。

【0300】

遺伝子の非翻訳領域（UTR）は、転写されるが、翻訳はされない。5' UTR は、転写開始部位で開始し、開始コドンまで継続するが開始コドンは含まない。3' UTR は、終止コドンの直後から開始し、転写終結シグナルまで継続する。核酸分子の安定性及び翻訳の点で UTR が果たす制御性の役割についての証拠が増えてきている。UTR の制御性の特徴は、本明細書に記載される任意のベクター、組成物、キット、または方法に組み込ん

で、有毛細胞分化タンパク質、または目的タンパク質（例えば、Cas9 エンドヌクレアーゼ、例えば、SaCas9 エンドヌクレアーゼ（例えば、本明細書に記載される任意のSaCas9 エンドヌクレアーゼ）、レポータータンパク質（例えば、GFP タンパク質、mScarlet タンパク質）の安定性を強化することができる。

【0301】

天然の5' UTRは、翻訳開始で役割を担う配列を含み、リボソームが多くの遺伝子の翻訳を開始するプロセスに関与することが一般的に知られているコザック配列のようなシグネチャーを有する。コザック配列は、コンセンサス配列CCR (A/G) CCAUGGを有し、配列中、Rは開始コドン(AUG)の3塩基上流のプリン(AまたはG)であり、この後に別の「G」が続く。また、5' UTRは、例えば、伸長因子の結合に関与する二次構造を形成することも知られている。

10

【0302】

例えば、いくつかの実施形態において、5' UTRは、本明細書に記載される任意のAAVベクターに含まれる。5' UTRの非限定的な例（以下の遺伝子：アルブミン、血清アミロイドA、アポリポタンパク質A/B/E、トランスフェリン、アルファフェトプロテイン、エリスロポエチン、及び第VII因子からのものを含む）を使用して、核酸分子（例えば、mRNA）の発現を強化することができる。

【0303】

いくつかの実施形態において、蝸牛内の細胞によって転写されるmRNAからの5' UTRが、本明細書に記載される任意のベクター、組成物、キット、及び方法に含まれ得る。

20

【0304】

3' UTRは、これらの中に埋め込まれた一続きのアデノシン及びウリジンを含むことが知られている。これらのAUリッチシグネチャーは、高い回転率を有する遺伝子内で特に広く見られる。これらの配列特徴及び機能的特性に基づいて、AUリッチエレメント(ARE)は以下の3つのクラスに分離することができる(Chen et al., Mol. Cell. Biol. 15: 5777-5788, 1995; Chen et al., Mol. Cell. Biol. 15: 2010-2018, 1995)。クラスI AREは、Uリッチ領域内にいくつかの分散したAUUAモチーフのコピーを含む。例えば、c-Myc及びMyoD mRNAは、クラスI AREを含む。クラスII AREは、2つ以上の重複するUUAUUA (U/A) (U/A) 九量体を有する。GM-CSF及びTNF- α mRNAは、クラスII AREを含む例である。クラスIII AREはそれほど十分に定義されていない。これらのUリッチ領域はAUUAモチーフを含まない。このクラスにおけるよく研究された2つの例としてc-Jun及びミオゲニンmRNAがある。

30

【0305】

AREに結合するほとんどのタンパク質はメッセンジャーを不安定にすることが知られており、一方ELAVファミリーのメンバー、とりわけHuRはmRNAの安定性を増加させることが実証されている。HuRは、これら3つのクラス全てのAREに結合する。HuR特異的結合部位を核酸分子の3' UTRに導入操作することにより、HuR結合、ひいてはインビボでのメッセージの安定化がもたらされよう。

40

【0306】

いくつかの実施形態において、3' UTR AREの導入、除去、または修飾を使用して有毛細胞分化タンパク質をコードするmRNAの安定性を調節することができる。他の実施形態において、AREは、有毛細胞分化タンパク質の細胞内安定性を増加させ、ひいてはその翻訳及び生産を増加させるように除去するまたは変異させることができる。

【0307】

他の実施形態において、非UTR配列は5' または3' UTRに組み込まれ得る。いくつかの実施形態において、イントロンまたはイントロン配列の部分は、本明細書で提供される任意のベクター、組成物、キット、及び方法におけるポリヌクレオチドの隣接領域に組み込まれ得る。イントロン配列の組み込みは、タンパク質産生及びmRNAレベルを増加さ

50

せ得る。

【0308】

阻害性核酸

本明細書で提供される組成物のいくつかの実施形態は、霊長類細胞（例えば、内耳の有毛細胞または支持細胞）における有毛細胞分化抑制タンパク質の発現を減少させる阻害性核酸をコードする、単一のAAVベクターを含む組成物が提供される。阻害性核酸としては、例えば、siRNA、shRNA、アンチセンス核酸、及びリボザイムが挙げられる。

【0309】

霊長類細胞（例えば、内耳の有毛細胞または支持細胞）における有毛細胞分化抑制タンパク質の発現を減少させることができるsiRNAの非限定的な例が、本明細書に記載される。阻害性核酸は、例えば、化学修飾されたsiRNA、または短鎖ヘアピンRNA（shRNA）（これは次に切断されてsiRNAとなる）のベクター駆動発現であり得る。いくつかの例において、阻害性核酸は、各鎖内に16～30ヌクレオチド（例えば、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、または30ヌクレオチド）を含むdsRNA（例えば、siRNA）であり得、このとき、鎖のうちの一方は、有毛細胞分化抑制mRNA内の標的領域に対し実質的に同一であり（例えば、少なくとも80%（またはそれ以上、例えば、85%、90%、95%、または100%）同一であり、例えば、3、2、1、または0のミスマッチヌクレオチドを有する）、他方の鎖は第1の鎖に相補的である。dsRNA分子は、当技術分野で知られている方法、例えば、Dharmacon.com（siDESIGN CENTER参照）または「The siRNA User Guide」（インターネットのmpibpc.gwdg.de/abteilungen/100/105/sirna.htmlウェブサイトで入手可能）を用いて設計することができる。

【0310】

ベクターから細胞内でsiRNA二重鎖を発現させて細胞内で長期の標的遺伝子抑制を達成するためのいくつかの方法が当技術分野で知られており、これには例えば、哺乳類Pol IIIプロモーター系（例えば、H1またはU6/snRNAプロモーター系（例えば、Tuschl, Nature Biotechnol., 20:440-448, 2002）を使用して機能性二重鎖siRNAを発現するベクターが含まれる（Bagella et al., J. Cell. Physiol., 177:206-213, 1998; Lee et al., Nature Biotechnol., 20:500-505, 2002; Paul et al., Nature Biotechnol., 20:505-508, 2002; Yu et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 99(9):6047-6052, 2002; Sui et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 99(6):5515-5520, 2002）。RNA Pol IIIによる転写終結は、DNA鋳型内の4つの連続した一連のT残基で生じ、siRNA転写物を特定の配列で終結させる機構をもたらすために使用され得る。siRNAは、5'-3'及び3'-5'方向において標的遺伝子の配列に相補的であり、siRNAの2つの鎖は、同じコンストラクトまたは別々のコンストラクトで発現し得る。H1またはU6 snRNAプロモーターによって駆動され細胞内で発現するヘアピンsiRNAは、標的遺伝子の発現を阻害することができる（Bagella et al., 1998（前掲）; Lee et al., 2002（前掲）; Paul et al., 2002（前掲）; Yu et al., 2002（前掲）; Sui et al., 2002（前掲））。

【0311】

動物細胞は、マイクロRNA（miRNA）と呼ばれるおよそ22ヌクレオチドの一連の非コードRNAを発現し、動物の発生中に転写後または翻訳後のレベルで遺伝子発現を制御することができる。miRNAはおよそ70ヌクレオチドの前駆体RNAステムループから切除される。miRNA前駆体のステム配列を標的mRNAに相補的なmiRNA配列で置換することにより、新規miRNAを発現するベクターコンストラクトを使用し

て siRNA を産生し、哺乳類細胞内の特定の mRNA 標的に対し RNAi を開始させることができる (Zeng, Mol. Cell, 9: 1327-1333, 2002)。ポリメラーゼ III プロモーターを含む DNA ベクターによって発現される場合、マイクロ RNA 設計ヘアピンは遺伝子発現を停止させることができる (McManus, RNA 8: 842-850, 2002)。

【0312】

いくつかの例において、阻害性核酸は、アンチセンス核酸分子、すなわち、ヌクレオチド配列が有毛細胞分化抑制タンパク質をコードする mRNA の全てまたは一部に相補的である核酸分子であり得る。アンチセンス核酸分子は、有毛細胞分化抑制タンパク質をコードするヌクレオチド配列のコーディング鎖の非コーディング領域の全部または一部に対するアンチセンスであり得る。非コーディング領域（「5' 及び 3' 非翻訳領域」）は、コード領域に隣接しアミノ酸に翻訳されない 5' 及び 3' 配列である。本明細書で開示される配列に基づいて、当業者は、複数の適切なアンチセンス分子のいずれかを容易に選択及び合成して本明細書に記載される有毛細胞分化抑制遺伝子を標的化することができる。例えば、核酸（例えば、有毛細胞分化抑制 mRNA）の長さにもたがる 15～30 ヌクレオチドの一連のオリゴヌクレオチドを含む「遺伝子ウォーク」を調製し、次に遺伝子の発現の阻害を試験することができる。任意選択で、5～10 ヌクレオチドのギャップをオリゴヌクレオチド間に残して、合成及び試験するオリゴヌクレオチドの数を低減してもよい。

10

【0313】

アンチセンスオリゴヌクレオチドは、例えば、約 5、10、15、20、25、30、35、40、45、もしくは 50 ヌクレオチド、またはそれ以上の長さであり得る。

20

【0314】

いくつかの実施形態において、阻害性核酸はリボザイムであり得る。リボザイムはリボヌクレアーゼ活性を有する触媒性 RNA 分子であり、相補的な領域を有する 1 本鎖核酸（例えば、mRNA）を切断することができる。したがって、リボザイム（例えば、ハンマーヘッドリボザイム (Haselhoff and Gerlach, Nature, 334: 585-591, 1988 に記載)）を使用して mRNA 転写物を触媒的に切断し、それにより、mRNA によってコードされるタンパク質の翻訳を阻害することができる。リボザイムを設計及び産生する方法は、当技術分野で知られている（例えば、Scanlon, 1999, Therapeutic Applications of Ribozymes, Humana Press を参照）。有毛細胞分化抑制 mRNA に対する特異性を有するリボザイムは、有毛細胞分化抑制 cDNA のヌクレオチド配列（例えば、本明細書中に記載される任意の例示的な cDNA 配列）に基づいて設計することができる。例えば、テトラヒメナ L-19 IVS RNA の誘導体を、活性部位のヌクレオチド配列が有毛細胞の分化抑制 mRNA 内の切断対象ヌクレオチド配列に相補的であるように構築することができる (Cechらの米国特許第 4, 987, 071 号及び Cechらの米国特許第 5, 116, 742 号)。代替的に、有毛細胞分化抑制タンパクをコードする mRNA を使用して、RNA 分子のプールから特異的リボヌクレアーゼ活性を有する触媒性 RNA を選択してもよい（例えば、Bartel and Szostak, Science, 261: 1411-1418, 1993 を参照）。

30

40

【0315】

いくつかの実施形態において、阻害性核酸をコードする配列を含む単一の AAV ベクターの投与は、（例えば、有毛細胞分化抑制 mRNA を標的化する阻害性核酸をコードする単一の AAV ベクターを投与する前の発現レベルと比較して）霊長類細胞における有毛細胞分化抑制 mRNA またはタンパク質の発現レベルの少なくとも 1%～約 99% の減少（例えば、1% の減少～約 99% の減少、1% の減少～約 95% の減少、1% の減少～約 90% の減少、1% の減少～約 85% の減少、1% の減少～約 80% の減少、1% の減少～約 75% の減少、1% の減少～約 70% の減少、1% の減少～約 65% の減少、1% の減少～約 60% の減少、1% の減少～約 55% の減少、1% の減少～約 50% の減少、1% の減少～約 45% の減少、1% の減少～約 40% の減少、1% の減少～約 35% の減少、1

50

%の減少～約30%の減少、1%の減少～約25%の減少、1%の減少～約20%の減少、1%の減少～約15%の減少、1%の減少～約10%の減少、約20%の減少～約99%の減少、約20%の減少～約95%の減少、約20%の減少～約90%の減少、約20%の減少～約85%の減少、約20%の減少～約80%の減少、約20%の減少～約75%の減少、約20%の減少～約70%の減少、約20%の減少～約65%の減少、約20%の減少～約60%の減少、約20%の減少～約55%の減少、約20%の減少～約50%の減少、約20%の減少～約45%の減少、約20%の減少～約40%の減少、約20%の減少～約35%の減少、約20%の減少～約30%の減少、約50%の減少～約99%の減少、約50%の減少～約95%の減少、約50%の減少～約90%の減少、約50%の減少～約85%の減少、約50%の減少～約80%の減少、約50%の減少～約75%の減少、約50%の減少～約70%の減少、約50%の減少～約65%の減少、約50%の減少～約60%の減少、約50%の減少～約55%の減少、約70%の減少～約99%の減少、約70%の減少～約95%の減少、約70%の減少～約90%の減少、約70%の減少～約85%の減少、約70%の減少～約80%の減少、約70%の減少～約75%の減少、約80%の減少～約99%の減少、約80%の減少～約95%の減少、約80%の減少～約90%の減少、約80%の減少～約85%の減少、約90%の減少～約99%の減少、または約90%の減少～約95%の減少)をもたらす。

10

【0316】

霊長類細胞

本明細書では、本明細書に記載される任意の核酸、ベクター、(例えば、本明細書に記載される少なくとも2つの異なるベクター)、または組成物を含む細胞(例えば、霊長類細胞、例えば、内耳の有毛細胞または支持細胞)も提供される。いくつかの実施形態において、霊長類細胞はヒト細胞(例えば、内耳のヒト支持細胞またはヒト有毛細胞)である。他の実施形態において、霊長類は、非ヒト霊長類(例えば、類人猿細胞(例えば、サル細胞(例えば、マーモセット細胞、ヒヒ細胞、マカク細胞))、またはエイブ細胞(例えば、ゴリラ細胞、テナガザル細胞、オランウータン細胞、チンパンジー細胞))である。当業者であれば、本明細書に記載されるAAVベクターが任意の霊長類細胞(例えば、内耳の霊長類支持細胞または霊長類有毛細胞)に導入され得ることを理解するであろう。AAVベクターの非限定的な例及びAAVベクターを霊長類細胞に導入するための方法が本明細書に記載される。

20

30

【0317】

いくつかの実施形態において、霊長類細胞は、哺乳類の内耳の支持有毛細胞であり得る。例えば、支持細胞は、ヘンゼン細胞、ダイテルス細胞、内柱細胞、外柱細胞、クラウディウス細胞、内境界細胞、内指節細胞、または血管条細胞であり得る。

【0318】

いくつかの実施形態において、霊長類細胞は蝸牛の特異的細胞である。いくつかの実施形態において、霊長類細胞は有毛細胞である。いくつかの実施形態において、霊長類細胞は蝸牛内有毛細胞または蝸牛外有毛細胞である。いくつかの実施形態において、霊長類細胞は蝸牛内有毛細胞である。いくつかの実施形態において、霊長類細胞は蝸牛外有毛細胞である。

40

【0319】

いくつかの実施形態において、霊長類細胞は*in vitro*である。いくつかの実施形態において、霊長類細胞は霊長類内に存在する。いくつかの実施形態において、霊長類細胞は、霊長類から得られ*ex vivo*で培養された自家細胞である。

【0320】

方法

また、本明細書では、霊長類の内耳の支持細胞が有毛細胞に分化するのを促進する方法であって、本明細書に記載される任意の組成物の治療有効量を霊長類の内耳に投与することを含み、当該投与することが、当該霊長類の当該内耳の当該支持細胞が当該有毛細胞に分化するのを促進する、方法も提供される。内耳の支持細胞の有毛細胞への分化は、例えば

50

、間接的な機能アッセイ（例えば、聴覚検査、例えば、純音聴力検査）を用いて決定することができる。

【0321】

また、本明細書では、霊長類の内耳の有毛細胞または支持細胞における有毛細胞分化タンパク質の発現レベルを増加させる方法であって、本明細書に記載される任意の組成物の治療有効量を当該霊長類の当該内耳に投与することを含み、当該投与することが、（例えば、当該組成物を投与する前の当該霊長類の当該内耳の当該有毛細胞または当該支持細胞における当該有毛細胞分化タンパク質の発現レベルと比較して）当該霊長類の当該内耳の当該有毛細胞または当該支持細胞における当該有毛細胞分化タンパク質の発現レベルの増加（例えば、1%～500%の増加、1%～450%の増加、1%～400%の増加、1%～350%の増加、1%～300%の増加、1%～250%の増加、1%～200%の増加、1%～150%の増加、1%～100%の増加、1%～50%の増加、50%～500%の増加、50%～450%の増加、50%～400%の増加、50%～350%の増加、50%～300%の増加、50%～250%の増加、50%～200%の増加、50%～150%の増加、または50%～100%の増加）をもたらす、方法も提供される。

10

【0322】

また、本明細書では、霊長類の内耳の有毛細胞または支持細胞における有毛細胞分化抑制タンパク質の発現レベルを減少させる方法であって、本明細書に記載される任意の組成物の治療有効量を当該霊長類の当該内耳に投与することを含み、当該投与することが、（例えば、当該組成物を投与する前の当該霊長類の当該内耳の当該有毛細胞または当該支持細胞における当該有毛細胞分化タンパク質の発現レベルと比較して）当該霊長類の当該内耳の当該支持細胞または当該有毛細胞における当該有毛細胞分化抑制タンパク質の発現レベルの減少（例えば、1%の減少～99%の減少、または本明細書に記載されるこの範囲の任意の部分範囲）をもたらす、方法も提供される。

20

【0323】

また、本明細書では、それを必要とする霊長類における機能性有毛細胞の数を（例えば、組成物を投与する前の霊長類における機能性有毛細胞の数と比較して）増加させる（例えば、1%～500%の増加、または本明細書に記載されるこの範囲の任意の部分範囲）であって、本明細書に記載される任意の組成物の治療有効量を当該霊長類の内耳に投与することを含む、方法も提供される。

30

【0324】

また、本明細書では、それを必要とする霊長類における聴力を改善する方法であって、本明細書に記載される任意の組成物の治療有効量を当該霊長類の内耳に投与することを含む、方法も提供される。いくつかの実施形態において、投与することは、環境損傷（例えば、ノイズ、化学療法治療（例えば、シスプラチン治療）またはアミノグリコシド治療）後の霊長類の聴力を改善する。

【0325】

また、本明細書では、霊長類の内耳の有毛細胞または支持細胞における内在的有毛細胞分化遺伝子座位の有毛細胞毒性誘導変異を修復する方法であって、本明細書に記載される任意の組成物の治療有効量を当該霊長類の当該内耳に投与することを含み、当該投与することが、当該霊長類の当該内耳の当該有毛細胞または当該支持細胞における当該内在的有毛細胞毒性誘導変異の修復をもたらす、方法も提供される。

40

【0326】

また、本明細書では、それを必要とする霊長類における有毛細胞の喪失または機能不全に起因する難聴のリスクを減少させる方法であって、本明細書に記載される任意の組成物の治療有効量を当該霊長類の内耳に投与することを含む、方法も提供される。

【0327】

任意のこれらの方法のいくつかの実施形態において、霊長類は、欠陥がある有毛細胞分化遺伝子（例えば、有毛細胞分化遺伝子によってコードされる有毛細胞分化タンパク質の発現及び／または活性の減少をもたらす変異を有する有毛細胞分化遺伝子）を有すると過去

50

に同定されている。任意のこれらの方法のいくつかの実施形態において、霊長類は、欠陥がある有毛細胞分化抑制遺伝子（例えば、有毛細胞分化抑制遺伝子によってコードされる有毛細胞分化抑制タンパク質の発現及び／または活性の増加をもたらす変異を有する有毛細胞分化抑制遺伝子）を有すると過去に同定されている。任意のこれらの方法のいくつかの実施形態はさらに、導入または投与するステップの前に、霊長類の有毛細胞分化遺伝子及び／または有毛細胞分化抑制遺伝子に欠陥があると判定することを含む。任意のこれらの方法のいくつかの実施形態はさらに、霊長類における有毛細胞分化遺伝子及び／または有毛細胞分化抑制遺伝子の変異を検出することを含み得る。任意の方法のいくつかの実施形態はさらに、霊長類が非症候性感音性難聴を有すると同定または診断することを含み得る。任意の方法のいくつかの実施形態はさらに、霊長類が症候性感音性難聴を有すると同定または診断することを含み得る。

10

【0328】

任意のこれらの方法のいくつかの実施形態において、本明細書に記載される任意の組成物の2回以上の用量が霊長類の蝸牛に導入または投与される。任意のこれらの方法のいくつかの実施形態は、組成物の第1の用量を霊長類の蝸牛に導入または投与することと、第1の用量の導入または投与の後に霊長類の聴力機能を評価することと、組成物の追加の用量を、（例えば、当技術分野で知られている任意の聴力検査を用いて判定したときに）正常な範囲の聴力機能を有しないことが分かっている霊長類の蝸牛に投与することとを含み得る。

【0329】

本明細書に記載される任意の方法のいくつかの実施形態において、組成物は、蝸牛内投与用に製剤化することができる。本明細書に記載される任意の方法のいくつかの実施形態において、本明細書に記載される組成物は、蝸牛内投与または局所投与を介して投与することができる。本明細書に記載される任意の方法のいくつかの実施形態において、組成物は、医療デバイス（例えば、本明細書に記載される任意の例示的な医療デバイス）の使用によって投与される。

20

【0330】

いくつかの実施形態において、蝸牛内投与は、本明細書に記載されるまたは当技術分野で知られている任意の方法を用いて実施することができる。例えば、組成物は、以下の外科的技法を用いて、蝸牛に投与または導入することができる。まず、0度、2.5 mm硬性内視鏡での可視化を用いて、外耳道を清浄にし、ラウンドナイフを用いておよそ5 mmの外耳道鼓膜弁の輪郭を鋭く線引きする。次いで、外耳道鼓膜弁を挙上し、後方から中耳に進入する。鼓索神経を特定して分割し、キュレットを用いて、上鼓室側壁の（scutal）骨を除去して、正円窓膜を露出させる。投与または導入された組成物の頂部への分布を強化するために、手術用レーザを用いて、卵円窓に小さな2 mmの開窓を作製して、組成物の経正円窓膜注入の際に外リンパ置換を可能にしてもよい。次いで、微量注入デバイスをプライミングし、術野に至らしめる。デバイスを正円窓へと操縦し、先端を正円窓の骨質突出部内に設置して、マイクロニードル（複数可）による膜の穿通を可能にする。フットペダルを連動させて、組成物を測定された一定量で注入できるようにする。次いで、デバイスを後退させ、正円窓及びアブミ骨底をゼルフォームパッチで封止する。

30

40

【0331】

本明細書に記載される任意の方法のいくつかの実施形態において、霊長類は、非症候性感音性難聴を有するか、または難聴を発症するリスクがある。本明細書に記載される任意の方法のいくつかの実施形態において、霊長類は、有毛細胞分化遺伝子及び／または有毛細胞分化抑制遺伝子の変異を有すると過去に同定されている。本明細書に記載される任意の方法のいくつかの実施形態において、霊長類は、本明細書に記載される、または非症候性感音性難聴もしくは症候性感音性難聴に関連することが当技術分野で知られている、有毛細胞分化遺伝子及び／または有毛細胞分化抑制遺伝子の任意の変異を有する。

【0332】

本明細書に記載される任意の方法のいくつかの実施形態において、霊長類は、（例えば、

50

遺伝子検査を介して) 有毛細胞分化遺伝子及び／または有毛細胞分化抑制遺伝子の変異のキャリアであると同定されている。本明細書に記載される任意の方法のいくつかの実施形態において、霊長類は、有毛細胞分化遺伝子及び／または有毛細胞分化抑制遺伝子の変異を有すると同定されており、かつ非症候性感音性難聴と診断されている。本明細書に記載される任意の方法のいくつかの実施形態において、霊長類は、有毛細胞分化遺伝子及び／または有毛細胞分化抑制遺伝子の変異を有すると同定されており、かつ症候性感音性難聴と診断されている。本明細書に記載される任意の方法のいくつかの実施形態において、霊長類は、非症候性感音性難聴を有すると同定されている。本明細書に記載される任意の方法のいくつかの実施形態において、霊長類は、症候性感音性難聴を有すると同定されている。

10

【0333】

いくつかの実施形態において、非症候性感音性難聴または症候性感音性難聴の治療成功は、当技術分野で知られている任意の従来の機能的聴力検査を用いて霊長類において判定することができる。機能的聴力検査の非限定的な例としては、様々なタイプの聴力測定アッセイ（例えば、純音検査、語音検査、中耳の検査、聴性脳幹反応、及び耳音響放射）がある。

【0334】

これらの方法のいくつかの実施形態において、霊長類細胞は *in vitro* である。これらの方法のいくつかの実施形態において、霊長類細胞は、最初に霊長類から得られ、*ex vivo* で培養される。いくつかの実施形態において、霊長類細胞は、有毛細胞分化タンパク質及び／または有毛細胞分化抑制タンパク質に欠陥があると過去に判定されている。

20

【0335】

本明細書に記載される任意の組成物を霊長類細胞に導入するための方法は、当技術分野で知られている（例えば、リポフェクションを介し、またはウイルスベクター（例えば、本明細書に記載される任意のウイルスベクター）の使用により）。

【0336】

本明細書に記載される活性有毛細胞分化タンパク質及び／または活性有毛細胞分化抑制タンパク質（例えば、完全長有毛細胞分化タンパク質及び／または完全長有毛細胞分化抑制タンパク質）の発現増加は、例えば、対照と、またはベクター（複数可）に導入する前の活性有毛細胞分化タンパク質及び／または有毛細胞分化抑制タンパク質（例えば、完全長有毛細胞分化タンパク質及び／または完全長有毛細胞分化抑制タンパク質）の発現レベルと比較される。

30

【0337】

有毛細胞分化タンパク質及び／または有毛細胞分化抑制タンパク質の発現及び／または活性を検出する方法は、当技術分野で知られている。いくつかの実施形態において、有毛細胞分化タンパク質及び／または有毛細胞分化抑制タンパク質の発現レベルは、直接的に検出することができる（例えば、有毛細胞分化タンパク質及び／または有毛細胞分化抑制タンパク質の検出、あるいは有毛細胞分化 mRNA 及び／または有毛細胞分化抑制 mRNA の検出）。有毛細胞分化タンパク質及び／または有毛細胞分化抑制タンパク質の発現及び／または活性を直接検出するために使用され得る技法の非限定的な例としては、リアルタイム PCR、ウェスタンブロット法、免疫沈降法、免疫組織化学法、または免疫蛍光法が挙げられる。いくつかの実施形態において、有毛細胞分化タンパク質及び／または有毛細胞分化抑制タンパク質の発現は、（例えば、機能的聴力検査により）間接的に検出することができる。

40

【0338】

医薬組成物及びキット

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される任意の組成物はさらに、本明細書に記載される任意の AAV ベクターが霊長類細胞中に進入するのを促進する 1 つ以上の薬剤（例えば、リポソームまたはカチオン性脂質）を含み得る。

50

【0339】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される任意のAAVベクターは、天然及び／または合成ポリマーを用いて製剤化することができる。本明細書に記載される任意の組成物に含まれ得るポリマーの非限定的な例としては、限定されるものではないが、DYNAMIC POLYCONJUGATE（登録商標）（Arrowhead Research Corp., Pasadena, Calif.）、Mirus Bio（Madison, Wis.）及びRoche Madison（Madison, Wis.）による製剤、PhaserXポリマー製剤（例えば、限定されるものではないが、SMARTT POLYMER TECHNOLOGY（登録商標）（PhaserX（Seattle, Wash.）））、DMRI／DOPE、ポロキサマー、Vical（San Diego, Calif.）製のVAXFECTIN（登録商標）アジュバント、キトサン、Calando Pharmaceuticals（Pasadena, Calif.）製のシクロデキストリン、デンドリマー及びポリ（乳酸－グリコール酸共重合体）（PLGA）ポリマー、RONDEL（商標）（RNAi／オリゴヌクレオチドナノ粒子送達）ポリマー（Arrowhead Research Corporation, Pasadena, Calif.）、ならびに、pH反応性ブロック共重合体（例えば、限定されるものではないが、PhaserX（Seattle, Wash.）により生産されるブロック共重合体）が挙げられ得る。これらのポリマーのうちの多くは、霊長類細胞への核酸のin vivo送達で有効性を実証した（例えば、deFougerolles, Human Gene Ther. 19:125-132, 2008; Rozema et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 104:12982-12887, 2007; Rozema et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 104:12982-12887, 2007; Hu-Lieskovan et al., Cancer Res. 65:8984-8982, 2005; Heidel et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 104:5715-5721, 2007を参照）。

10

20

【0340】

本明細書に記載される任意の組成物は、例えば、医薬組成物であり得る。薬学的組成物は、本明細書に記載される組成物のうちのいずれかと、1つまたは複数の薬学的にまたは生理的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤とを含み得る。かかる組成物は、中性緩衝食塩水、リン酸緩衝食塩水等の1つもしくは複数の緩衝液；グルコース、マンノース、スクロース、及びデキストラン等の1つもしくは複数の炭水化物；マンニトール；1つもしくは複数のタンパク質、ポリペプチド、もしくはグリシン等のアミノ酸；1つもしくは複数の酸化防止剤；EDTAもしくはグルタチオン等の1つもしくは複数のキレート剤；及び／または1つもしくは複数の防腐剤を含んでもよい。

30

【0341】

一部の実施形態では、該組成物は、薬学的に許容される担体（例えば、リン酸緩衝食塩水、食塩水、または静菌水）を含む。溶液は、製剤化されると、薬用量処方に適合する方式で、かつ治療的に有効であるような量で投与される。製剤は、様々な剤形（例えば、注射液、注射用ゲル、薬物放出カプセルなど）で容易に投与される。

40

【0342】

本明細書で使用される場合、「医薬的に許容される担体」という用語は、薬剤投与に適合する溶媒、分散媒体、コーティング、抗菌剤、抗真菌剤などを含む。また、補助的な活性化化合物も、本明細書に記載される任意の組成物に組み込むことができる。

【0343】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される任意の組成物の単回用量は、少なくとも1 ng、少なくとも2 ng、少なくとも4 ng、約6 ng、約8 ng、少なくとも10 ng、少なくとも20 ng、少なくとも30 ng、少なくとも40 ng、少なくとも50 ng、少なくとも60 ng、少なくとも70 ng、少なくとも80 ng、少なくとも90 ng、少なくとも100 ng、少なくとも200 ng、少なくとも300 ng、少なく

50

とも400 ng、少なくとも500 ng、少なくとも1 μ g、少なくとも2 μ g、少なくとも4 μ g、少なくとも6 μ g、少なくとも8 μ g、少なくとも10 μ g、少なくとも12 μ g、少なくとも14 μ g、少なくとも16 μ g、少なくとも18 μ g、少なくとも20 μ g、少なくとも22 μ g、少なくとも24 μ g、少なくとも26 μ g、少なくとも28 μ g、少なくとも30 μ g、少なくとも32 μ g、少なくとも34 μ g、少なくとも36 μ g、少なくとも38 μ g、少なくとも40 μ g、少なくとも42 μ g、少なくとも44 μ g、少なくとも46 μ g、少なくとも48 μ g、少なくとも50 μ g、少なくとも52 μ g、少なくとも54 μ g、少なくとも56 μ g、少なくとも58 μ g、少なくとも60 μ g、少なくとも62 μ g、少なくとも64 μ g、少なくとも66 μ g、少なくとも68 μ g、少なくとも70 μ g、少なくとも72 μ g、少なくとも74 μ g、少なくとも76 μ g、少なくとも78 μ g、少なくとも80 μ g、少なくとも82 μ g、少なくとも84 μ g、少なくとも86 μ g、少なくとも88 μ g、少なくとも90 μ g、少なくとも92 μ g、少なくとも94 μ g、少なくとも96 μ g、少なくとも98 μ g、少なくとも100 μ g、少なくとも102 μ g、少なくとも104 μ g、少なくとも106 μ g、少なくとも108 μ g、少なくとも110 μ g、少なくとも112 μ g、少なくとも114 μ g、少なくとも116 μ g、少なくとも118 μ g、少なくとも120 μ g、少なくとも122 μ g、少なくとも124 μ g、少なくとも126 μ g、少なくとも128 μ g、少なくとも130 μ g、少なくとも132 μ g、少なくとも134 μ g、少なくとも136 μ g、少なくとも138 μ g、少なくとも140 μ g、少なくとも142 μ g、少なくとも144 μ g、少なくとも146 μ g、少なくとも148 μ g、少なくとも150 μ g、少なくとも152 μ g、少なくとも154 μ g、少なくとも156 μ g、少なくとも158 μ g、少なくとも160 μ g、少なくとも162 μ g、少なくとも164 μ g、少なくとも166 μ g、少なくとも168 μ g、少なくとも170 μ g、少なくとも172 μ g、少なくとも174 μ g、少なくとも176 μ g、少なくとも178 μ g、少なくとも180 μ g、少なくとも182 μ g、少なくとも184 μ g、少なくとも186 μ g、少なくとも188 μ g、少なくとも190 μ g、少なくとも192 μ g、少なくとも194 μ g、少なくとも196 μ g、少なくとも198 μ g、または少なくとも200 μ gの総量（例えば、少なくとも2つの異なるAAVベクターの総和量、または単一のAAVベクターの総量）を、例えば緩衝液中に含み得る。

10

20

30

【0344】

本明細書で提供される組成物は、例えば、その意図される投与経路に適合するように製剤化することができる。意図される投与経路の非限定的な例としては、局所投与（例えば、蝸牛内投与）がある。いくつかの実施形態において、治療用組成物は脂質ナノ粒子を含むように製剤化される。いくつかの実施形態において、治療用組成物はポリマーナノ粒子を含むように製剤化される。いくつかの実施形態において、治療用組成物は合成外リンパ液を含むように製剤化される。例示的な合成外リンパ液は、20～200 mMのNaCl、1～5 mMのKCl、0.1～10 mMのCaCl₂、1～10 mMのグルコース、2～50 mMのHEPESを含み、約6～約9のpHを有する。

【0345】

また、本明細書に記載される任意の組成物を含むキットも提供される。いくつかの実施形態において、キットは、固体組成物（例えば、本明細書に記載される単一のAAVベクターまたは少なくとも2つの異なるベクターを含む凍結乾燥組成物）と、凍結乾燥組成物を可溶化させるための液体とを含み得る。いくつかの実施形態において、キットは、本明細書に記載される任意の組成物を含む充填済みシリンジを含み得る。

40

【0346】

いくつかの実施形態において、キットは、（例えば、水性組成物、例えば、水性薬学的組成物として製剤化された）本明細書に記載される任意の組成物を含むバイアルを含む。

【0347】

いくつかの実施形態において、キットは、本明細書に記載される任意の方法を実施するための説明書を含み得る。

50

【0348】

デバイス及び手術方法

本明細書では、非症候性感音性難聴、または症候性感音性難聴を治療するための治療送達システムが提供される。1つの態様において、治療的送達系は、i) それを必要とする霊長類の内耳の正円窓膜に1つ以上の切開を作出することができる医療デバイスと、ii) 組成物（例えば、本明細書に記載される任意の組成物）の有効用量とを含む。いくつかの実施形態において、医療デバイスは複数のマイクロニードルを含む。

【0349】

また、本明細書では、難聴（例えば、非症候性感音性難聴、症候性感音性難聴）を治療するための治療送達システムも提供される。いくつかの実施形態において、本方法は、霊長類の蝸牛に第1の切開点で第1の切開点を導入するステップと、本明細書で提供される任意の組成物の治療有効量を蝸牛内投与するステップとを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、第1の切開点で霊長類に投与される。いくつかの実施形態において、組成物は、第1の切開の中にまたはそれを通して霊長類に投与される。

【0350】

本明細書に記載される任意の方法のいくつかの実施形態において、本明細書に記載される任意の組成物は、蝸牛の卵円窓膜の中にまたはそれを通して霊長類に投与される。本明細書に記載される任意の方法のいくつかの実施形態において、本明細書に記載される任意の組成物は、蝸牛の正円窓膜の中にまたはそれを通して霊長類に投与される。本明細書に記載される任意の方法のいくつかの実施形態において、組成物は、正円窓膜に複数の切開を作出することができる医療デバイスを用いて投与される。いくつかの実施形態において、医療デバイスは複数のマイクロニードルを含む。いくつかの実施形態において、医療デバイスは、略円形の第1の面を含む複数のマイクロニードルを含み、各マイクロニードルが少なくとも約10ミクロンの直径を有する。いくつかの実施形態において、医療デバイスは、組成物を保有可能な基部及び／またはリザーバーを含む。いくつかの実施形態において、医療デバイスは、組成物を移送可能な内腔を個々に含む複数の中空マイクロニードルを含む。いくつかの実施形態において、医療デバイスは、少なくとも部分真空を生成するための手段を含む。

【0351】

本発明は、以下の実施例を参照することによりさらに詳述される。これらの実施例は、例示の目的で提供されるに過ぎず、別段の明記がない限り、限定することを意図するものではない。したがって、本発明は、決して以下の実施例に限定されるものとして解釈されるべきでなく、むしろ、本明細書に提供される教示の結果として明白となる、ありとあらゆる変形形態を包含するように解釈されるべきである。

【0352】

当業者は、さらなる説明を伴うことなく、前述の説明及び以下の例示説明となる実施例を用いて、本発明の化合物を作製及び利用すると共に、特許請求される方法を実施することができると考えられる。以下の実施例は、本発明の様々な態様を具体的に指示するものであり、決して本開示の残りの部分を限定するものとして解釈されるべきではない。

【実施例】

【0353】

実施例1．内耳へのAAV単一ベクターの注入

マカクザル（非ヒト霊長類）において、正円窓を通じて単一のAnc80-GFPAAVベクターを内耳に直接投与した後、蝸牛組織に免疫蛍光染色を実施した。

【0354】

Myo7aを有毛細胞のマーカー、Iba-1をマクロファージのマーカーとして用いて、処置対象マカクからの蝸牛組織を免疫蛍光分析用に処理した。中回転は感覚上皮全体を代表する。図1A～1Cのデータは、有毛細胞及び支持細胞（以下の支持細胞サブタイプを含む：ヘンゼン細胞（HC）、クラウディウス細胞（CC）、ダイテルス（Dietter）細胞（DC）、内・外柱細胞（OPC／IPC）、内境界細胞、及び内指節細胞（I

10

20

30

40

50

PHC / IBC)) の両方における明確な GFP 発現を示している。これらのデータは、内耳感覚上皮の異なる細胞タイプへの Anc80-GFP AAVベクター形質導入の成功と、その結果生じた、これらの異なる細胞タイプにおけるコードされたレポーター遺伝子 (GFP) の発現とを実証するものである。これらのデータは、本発明で特許請求対象となる単一の AAVベクターまたは2つ以上の AAVベクターを含む組成物が、有毛細胞及び支持細胞内で遺伝子を発現させるために使用され得、また有毛細胞及び支持細胞内の遺伝子の変異を修復するために使用され得ることを示す。図2A及び2Bは、蝸牛組織の Anc80-GFP免疫蛍光染色の代表的な画像である。図2Bに示されるように、発現は内有毛細胞で検出される。

【0355】

実施例2．霊長類の内耳の支持細胞が有毛細胞に分化するのを促進する例示的なベクター
図3に示されるように、前駆細胞は支持細胞または有毛細胞のいずれかに分化する。前駆細胞内での Notch1 及び Hes1 / 5 の発現は支持細胞の生成につながり、一方前駆細胞内での Atoh1 及び Wnt の発現は有毛細胞の生成につながる。図4A～図4Cは、支持細胞の分化を促進するために使用され得る例示的なベクターである。図4Dは、霊長類細胞における有毛細胞分化抑制タンパク質の発現を減少させる shRNA をコードする例示的なベクターである。図5Aのデータは、S3をコードするベクター（配列番号68）、S5をコードするベクター（配列番号XX）、Kopをコードするベクター（配列番号75）、S3+S5をコードするベクター、S3+Kopをコードするベクター、及びS5+Kopをコードするベクターで形質移入した HEK293細胞における Hes1 の相対的 mRNA 発現レベルを示している。相対的発現は RT-qPCR を用いて決定した。二重ベクターで形質移入した細胞は、Hes1 mRNA レベルの低下の増大を示している。図5Bのデータは、ウェスタンブロッティングによって決定されるこれらの同じ細胞における Hes1 タンパク質レベルの減少を示している。まとめると、図5A及び5Bのデータは、ベクターが標的 mRNA 及びタンパク質レベルを減少させることができることを裏付けるものである。

【0356】

図6A及び6Bのデータは、図4A～4Dのベクターで形質移入した HEK293FT細胞における ATOH1、POU4F3、及び GFII-1 の過剰発現を示している。図6Aに示されるように、HEK293FT細胞における POU4F3 の過剰発現は、ATOH1 及び GFII-1 mRNA レベルの増加をもたらした。図6Bは、HEK293FT細胞における ATOH1、GFII-1、及び POU4F3 の過剰発現をそれぞれ示している。

【0357】

HEK293FT細胞を mScarlet 及び mScarlet-DDベクターで形質移入した（図7A～7B）。図8A及び8Bのデータは、それぞれ蛍光顕微鏡及びフローサイトメトリーを用いて不安定化ドメイン (DD) の機能性及び可逆性を示している。図8Aに示されるように、mScarlet 陽性細胞のパーセンテージは、mScarlet-DDで形質移入した HEK293FT細胞においては TMP 濃度の増加に比例して増加したが、mScarletで形質移入した HEK293FT細胞においては、mScarlet 陽性細胞のパーセンテージは TMP 濃度にかかわらず一定であった。図9A及び9Bに示されるように、mScarletで形質移入した全ての HEK293FT細胞で mScarlet 発現が認められ、一方、mScarlet-DDで形質移入した細胞では主に TMP の存在下で mScarlet 発現が認められた。図10は、蝸牛の外植片における同じ応答を示しており、mScarlet の形質導入及びその後の発現は有毛細胞及び支持細胞に認められ、一方、mScarlet-DD の発現は TMP の存在下でのみ認められる。

【0358】

図11A及び図11Bは、支持細胞の分化を促進するために使用され得る例示的な組み合わせられたベクターである。これらのベクターは、図4A～Cのベクターから組み合わせられ

10

20

30

40

50

る。

【0359】

図12A及び12Bのデータは、図11A及び11Bのベクターで形質移入した後の、それぞれHES1 mRNA及びタンパク質におけるATH1及びPOU4F3の過剰発現ならびに低減を示している。

【0360】

他の実施形態

本発明は発明を実施するための形態に関連して説明されているが、上記の説明は例示を意図しており、本発明の範囲を限定することは意図しておらず、本発明の範囲は添付の特許請求によって定義されることを理解されたい。その他の態様、利点、及び変更は以下の特許請求の範囲内にある。

10

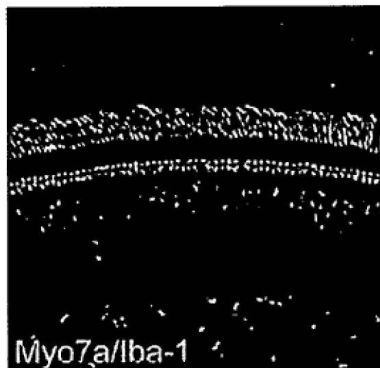
【0361】

本明細書で言及される全ての刊行物、特許出願、特許、及び他の参考文献は、参照によりそれらの全体が援用される。矛盾が生じる場合は、定義を含めて本明細書が優先される。加えて、節の見出し、これらの材料、方法、及び例は例示に過ぎず、限定することは意図していない。

【図面】

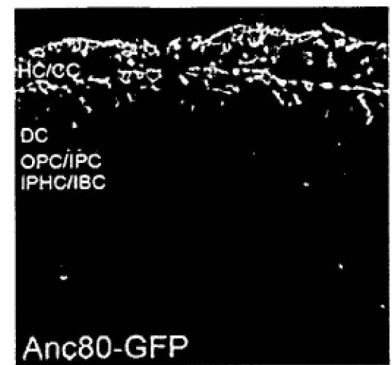
【図1A】

【図1A】



【図1B】

【図1B】



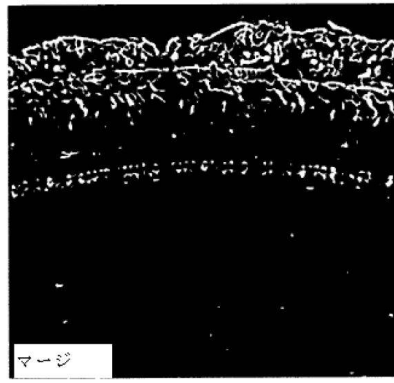
20

30

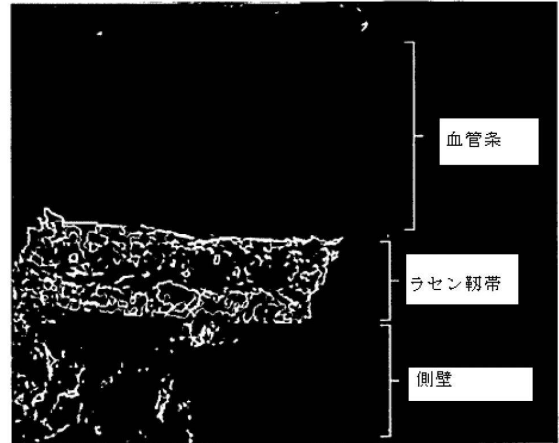
40

50

【図 1 C】
【図 1 C】

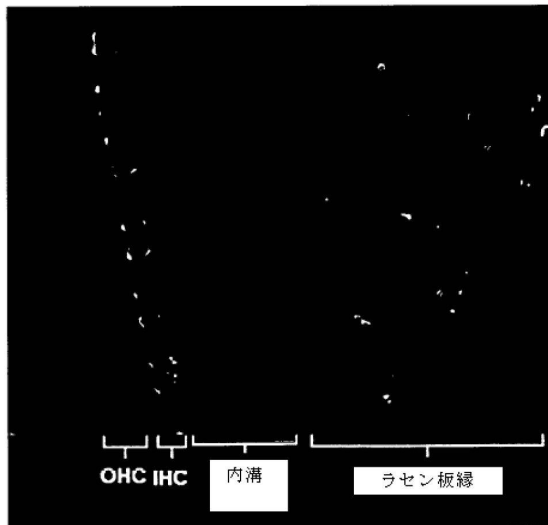


【図 2 A】
【図 2 A】

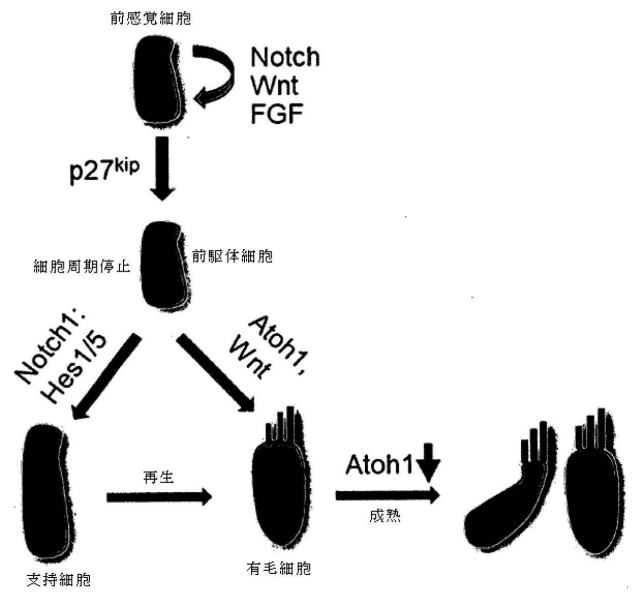


10

【図 2 B】
【図 2 B】



【図 3】
【図 3】



20

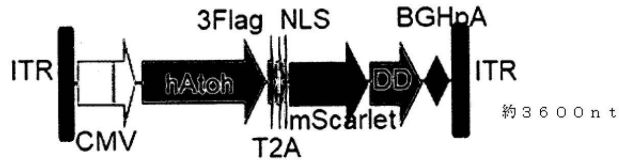
30

40

50

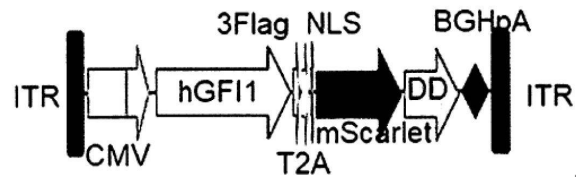
【図 4 A】

【図 4 A】



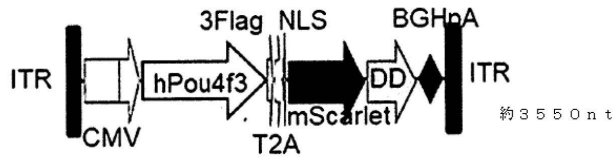
【図 4 B】

【図 4 B】



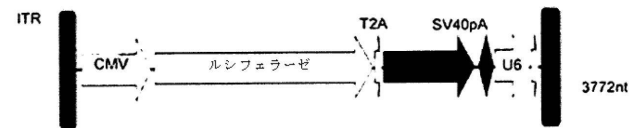
【図 4 C】

【図 4 C】



【図 4 D】

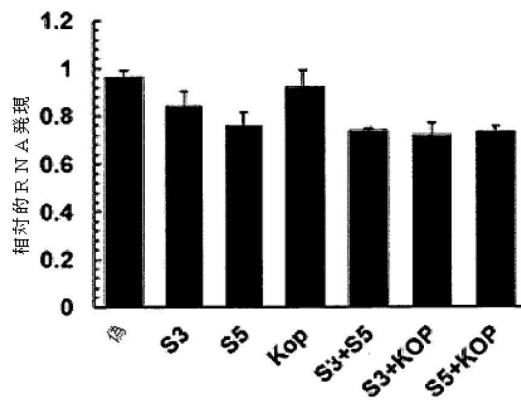
【図 4 D】



10

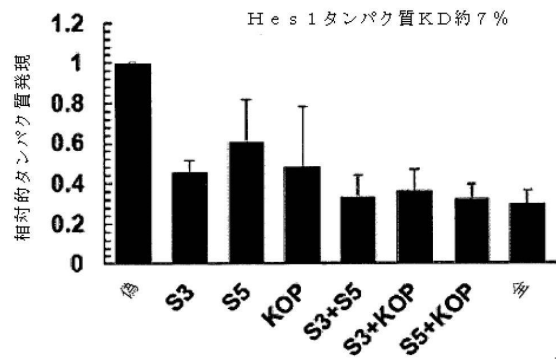
【図 5 A】

【図 5 A】



【図 5 B】

【図 5 B】



20

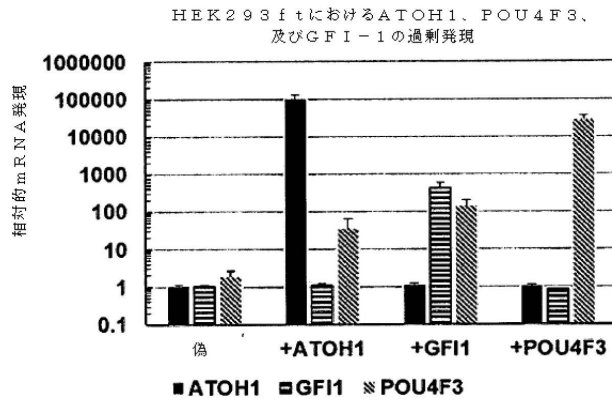
30

40

50

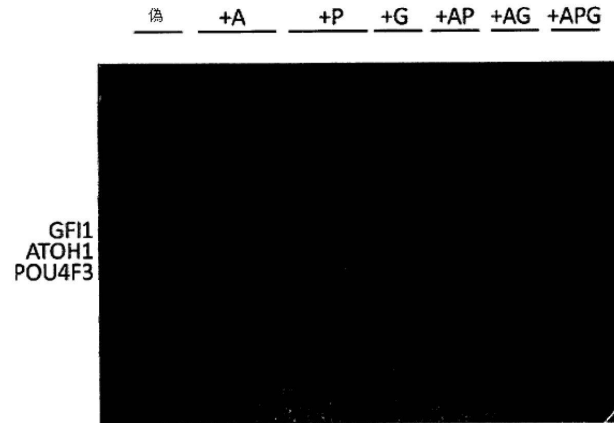
【図 6 A】

【図 6 A】



【図 6 B】

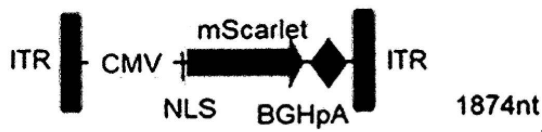
【図 6 B】



10

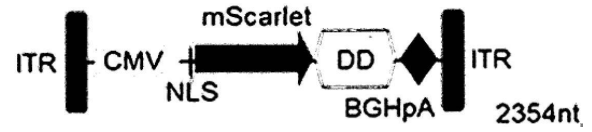
【図 7 A】

【図 7 A】



【図 7 B】

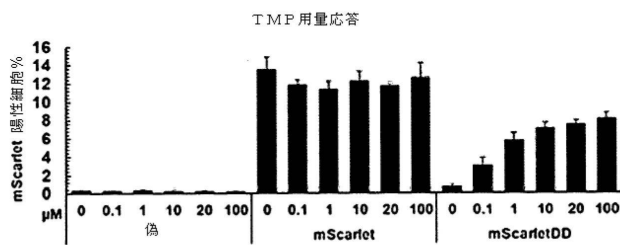
【図 7 B】



20

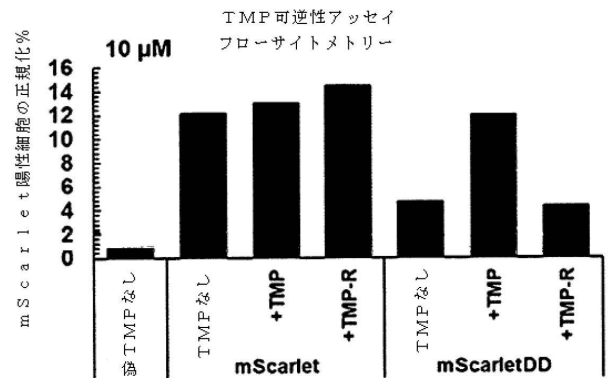
【図 8 A】

【図 8 A】



【図 8 B】

【図 8 B】



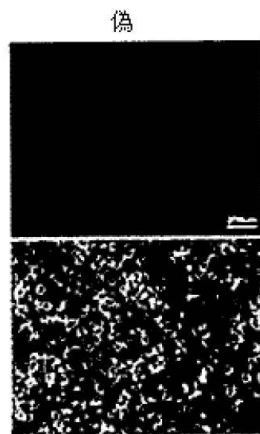
30

40

50

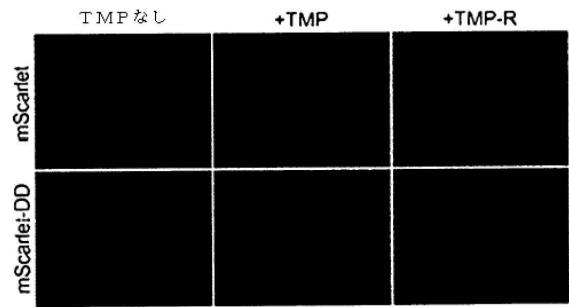
【図 9 A】

【図 9 A】



【図 9 B】

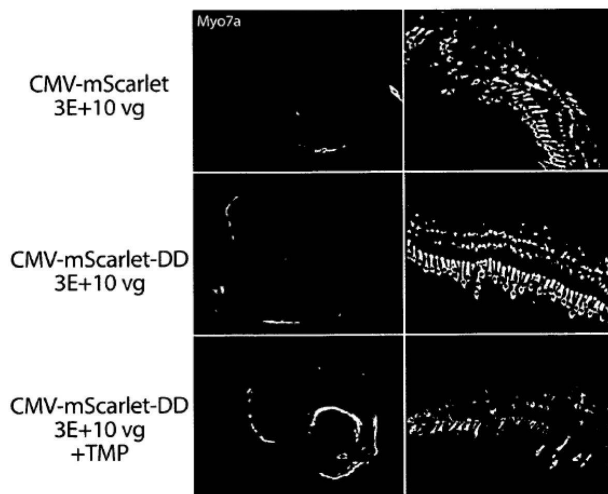
【図 9 B】



10

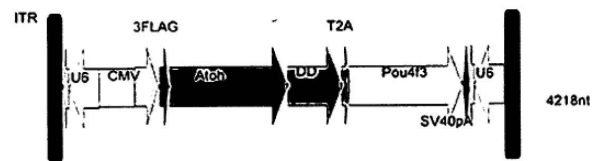
【図 10】

【図 10】



【図 11 A】

【図 11 A】



20

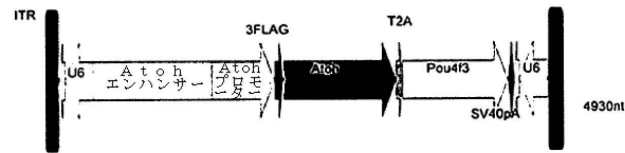
30

40

50

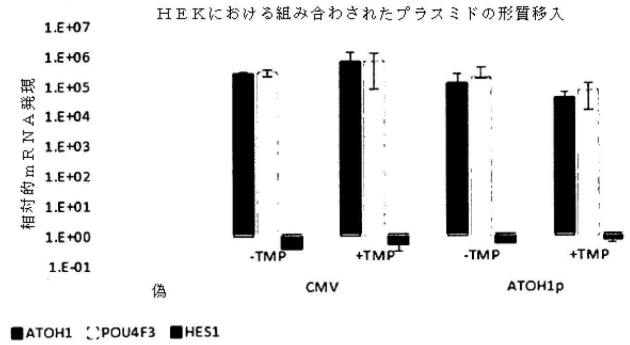
【図 1 1 B】

【図 1 1 B】



【図 1 2 A】

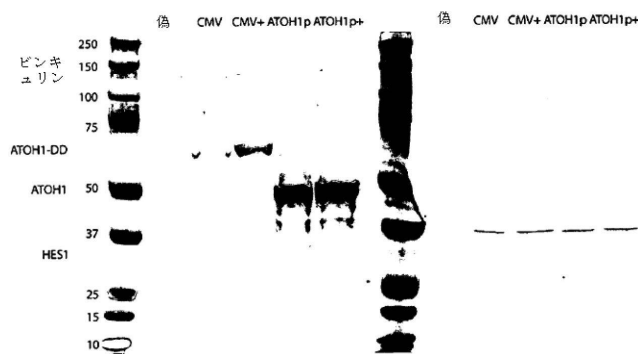
【図 1 2 A】



10

【図 1 2 B】

【図 1 2 B】



20

【配列表】

2022512921000001.app

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/US2019/060324
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.: 41-51 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Claims 41-51 pertain to methods for treatment of the human body by therapy (PCT Article 17(2)(a)(i) and Rule 39.1(iv))	10
2. ☒ Claims Nos.: 8, 10-12, 14, 16-17, 20, 34, 40, 43-44, 48, 51 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: Claims 8, 10-12, 14, 16-17, 20, 34, 40, 43-44, 48, 51 are regarded to be unclear because they refer to claims which do not comply with PCT Rule 6.4(a).	
3. ☒ Claims Nos.: 7, 9, 13, 15, 18-19, 30, 33, 37-39, 41-42, 45-47, 49-50 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:	
1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.	30
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of any 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.:	40
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.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2019/060324**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

C12N 15/86(2006.01)i, C12N 15/113(2010.01)i, C12N 15/65(2006.01)i, C07K 14/475(2006.01)i, A61K 48/00(2006.01)i, A61P 27/16(2006.01)i

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)

C12N 15/86; A61K 48/00; C07K 14/705; C12N 15/85; C12N 15/113; C12N 15/65; C07K 14/475; A61P 27/16

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Korean utility models and applications for utility models
Japanese utility models and applications for utility modelsElectronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords: dual vector, AAV, hair cell differentiation protein, splicing, overlapping, F1 phage recombinogenic region, alkaline phosphatase**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	AHMED, HENA et al., 'Emerging gene therapies for genetic hearing loss', Journal of the Association for Research in Otolaryngology, 2017, vol. 18, pp. 649-670 See pages 653-654, 657, 659-660.	1-6, 21-22, 29, 31-32, 35-36
Y		23-28
Y	WO 2018-039375 A1 (AKOUCS, INC. et al.) 01 March 2018 See claims 41-46.	23-28
X	BUDENZ, CAMERON L. et al., 'Differential effects of AAV.BDNF and AAV.Ntf3 in the deafened adult guinea pig ear', Scientific Reports, 2015, vol. 5, article no. 8619, pp. 1-8 See pages 1, 5-6.	29, 31-32
X	WO 2017-136764 A1 (THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION et al.) 10 August 2017 See claims 1-3, 7, 9-10.	29, 31-32
Y	WO 2017-108931 A1 (INSERM (INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE) et al.) 29 June 2017 See abstract; pages 5-6; claims 1-2.	23-28

☒ 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

06 March 2020 (06.03.2020)

Date of mailing of the international search report

09 March 2020 (09.03.2020)

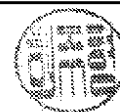
Name and mailing address of the ISA/KR
International Application Division
Korean Intellectual Property Office
189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon, 35208, Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

HEO, Joo Hyung

Telephone No. +82-42-481-8150



10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2019/060324

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2016-0076054 A1 (FONDAZIONE TELETHON) 17 March 2016 See paragraphs [0015], [0092]–[0093]; claims 1–4; figure 1.	23–28
Y	MCCLEMENTS, MICHELLE E. et al., 'Adeno-associated virus (AAV) dual vector strategies for gene therapy encoding large transgenes', Yale Journal of Biology and Medicine, 2017, vol. 90, pp. 611–623 See pages 615–618.	23–28
Y	TRAPANI, IVANA et al., 'Effective delivery of large genes to the retina by dual AAV vectors', EMBO Molecular Medicine, 2014, vol. 6, no. 2, pp 194–211 See pages 195, 201–202; figure 1.	23–28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/US2019/060324

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018-039375 A1	01/03/2018	CN 110225975 A EP 3510161 A1 JP 2019-530737 A US 2019-0185864 A1	10/09/2019 17/07/2019 24/10/2019 20/06/2019
WO 2017-136764 A1	10/08/2017	US 2019-0038778 A1	07/02/2019
WO 2017-108931 A1	29/06/2017	EP 3393522 A1 JP 2019-500039 A US 2019-0002916 A1	31/10/2018 10/01/2019 03/01/2019
US 2016-0076054 A1	17/03/2016	BR 112015026422 A2 CN 105408352 A EP 2986635 A1 EP 2986635 B1 JP 2016-516424 A JP 6453307 B2 US 10494645 B2 WO 2014-170480 A1	14/11/2017 16/03/2016 24/02/2016 03/10/2018 09/06/2016 16/01/2019 03/12/2019 23/10/2014

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	31/713 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	31/7088(2006.01)	A 6 1 K	31/713	
C 1 2 N	15/12 (2006.01)	A 6 1 K	31/7088	
C 1 2 N	5/10 (2006.01)	C 1 2 N	15/12	Z N A
C 1 2 N	5/071 (2010.01)	C 1 2 N	5/10	
C 0 7 K	14/47 (2006.01)	C 1 2 N	5/071	
A 6 1 K	38/17 (2006.01)	C 0 7 K	14/47	
		A 6 1 K	38/17	

,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,D
K,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),O
A(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,B
B,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD
,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,
MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,
RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 サイモンズ, エマニュエル ジェイ.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 4 6, ブルックライン, ステットソン ストリート 7

(72)発明者 ング, ロバート

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 5 8, ニュートン, リンカーン ロード 4 7, ユニ
ット 1

(72)発明者 レンズ, ダニエル

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 4 6, ブルックライン, サミット アベニュー 4 8,
ユニット 3

(72)発明者 バレロ, ミシェル

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 5 1, レビア, オーシャン アベニュー 6 5 0, ユ
ニット ナンバー 6 1 2

F ターム (参考)

4B065 AA90X AA90Y AB01 AC14 BA02 CA44
4C084 AA13 BA01 BA08 BA19 BA20 BA21 BA22 CA18 DC50 MA02
MA65 MA66 NA13 NA14 ZA34 ZB21 ZC75
4C086 AA01 AA02 EA16 MA01 MA02 MA03 MA04 MA05 MA65 MA66
NA13 NA14 ZA34 ZB21 ZC75
4C087 AA01 AA02 BC83 CA12 MA02 MA65 MA66 NA13 NA14 ZA34
ZB21 ZC75
4H045 AA10 AA30 BA09 EA20 FA74