(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7665609号
(P7665609)

(45)発行日　令和7年4月21日(2025.4.21)

(24)登録日　令和7年4月11日(2025.4.11)

(51)国際特許分類		FI		
Ｃ１２Ｎ　15/864 (2006.01)		Ｃ１２Ｎ	15/864	１００Ｚ
Ａ６１Ｋ　35/76 (2015.01)		Ａ６１Ｋ	35/76	
Ａ６１Ｐ　27/16 (2006.01)		Ａ６１Ｐ	27/16	
Ａ６１Ｋ　48/00 (2006.01)		Ａ６１Ｋ	48/00	
Ｃ１２Ｎ　15/12 (2006.01)		Ｃ１２Ｎ	15/12	ＺＮＡ

請求項の数　22　（全206頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-525387(P2022-525387)
(86)(22)出願日　令和2年10月30日(2020.10.30)
(65)公表番号　特表2022-554300(P2022-554300A)
(43)公表日　令和4年12月28日(2022.12.28)
(86)国際出願番号　PCT/US2020/058265
(87)国際公開番号　WO2021/087296
(87)国際公開日　令和3年5月6日(2021.5.6)
審査請求日　令和5年10月25日(2023.10.25)
(31)優先権主張番号　62/965,776
(32)優先日　令和2年1月24日(2020.1.24)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/023,058
(32)優先日　令和2年5月11日(2020.5.11)
最終頁に続く

(73)特許権者　520299511
デシベル セラピューティクス インコーポレイテッド
ＤＥＣＩＢＥＬ ＴＨＥＲＡＰＥＵＴＩＣＳ，ＩＮＣ．
アメリカ合衆国 ０２２１５ マサチューセッツ州 ボストン ボイルストン ストリート １３２５ スイート ５００
(73)特許権者　597160510
リジェネロン・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド
ＲＥＧＥＮＥＲＯＮ ＰＨＡＲＭＡＣＥＵＴＩＣＡＬＳ，ＩＮＣ．
アメリカ合衆国１０５９１－６７０７ニューヨーク州タリータウン、オールド・
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　オトフェリン二重ベクター系及びそれを含む感音難聴を治療するための組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

ヒトオトフェリン（ＯＴＯＦ）アイソフォーム５タンパク質のＮ末端部分をコードする第１のコーディングポリヌクレオチドに作動可能に連結されたミオシン１５（Ｍｙｏ１５）プロモーターと、前記第１のコーディングポリヌクレオチドの３’位に位置するスプライスドナーシグナル配列と、前記スプライスドナーシグナル配列の３’位に位置する第１の組換え誘導領域と、を含む、第１のアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）ベクターと、

第２の組換え誘導領域と、前記第２の組換え誘導領域の３’位に位置するスプライスアクセプターシグナル配列と、前記スプライスアクセプターシグナル配列の３’位に位置するヒトＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質のＣ末端部分をコードする第２のコーディングポリヌクレオチドと、前記第２のコーディングポリヌクレオチドの３’位に位置するポリアデニル化（ポリ（Ａ））配列と、を含む、第２のＡＡＶベクターと、を含み、

前記ヒトＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質をコードする、前記第１のコーディングポリヌクレオチド及び前記第２のコーディングポリヌクレオチドが重複せず、前記第１のＡＡＶベクター及び前記第２のＡＡＶベクターが両方とも、完全長ヒトＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質をコードしておらず、哺乳動物細胞に導入されると、前記第１のコーディングポリヌクレオチド及び前記第２のコーディングポリヌクレオチドは結合して、完全長ヒトＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質をコードする核酸分子を形成する、二重ベクター系。

【請求項２】

前記第１のＡＡＶベクター及び前記第２のＡＡＶベクターが、ＡＡＶ１カプシドを含む、請求項１に記載の二重ベクター系。
【請求項３】
前記Ｍｙｏ１５プロモーターが、配列番号７の配列またはその一部であって、配列番号９、配列番号１０、または配列番号９及び配列番号１０の両方の配列を含む前記一部に対して少なくとも９５％の配列同一性を有する第１の領域と、それに作動可能に連結された、配列番号８の配列またはその一部であって、配列番号１４、配列番号１５、または配列番号１４及び配列番号１５の両方の配列を含む前記一部に対して少なくとも９５％の配列同一性を有する第２の領域を含み、前記第１の領域は、前記第２の領域に直接融合されているか、または１～１００ヌクレオチドを含むリンカーによって前記第２の領域に結合されている、請求項１または２に記載の二重ベクター系。
【請求項４】
前記Ｍｙｏ１５プロモーターが、配列番号２１の配列を含むか、またはそれからなる、請求項１～３のいずれか一項に記載の二重ベクター系。
【請求項５】
前記第１の組換え誘導領域及び／または前記第２の組換え誘導領域が、配列番号４８～５３のいずれか１つの配列を含むアルカリホスファターゼ（ＡＰ）遺伝子断片である、請求項１～４のいずれか一項に記載の二重ベクター系。
【請求項６】
前記ＡＰ遺伝子断片が、配列番号４８～５３のいずれか１つの配列からなる、請求項５に記載の二重ベクター系。
【請求項７】
前記ＡＰ遺伝子断片が、配列番号５１の配列を含むか、またはそれからなる、請求項５に記載の二重ベクター系。
【請求項８】
前記ヒトＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質が、配列番号１の配列を含む、請求項１～７のいずれか一項に記載の二重ベクター系。
【請求項９】
前記ヒトＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質が、配列番号２または配列番号３の配列によってコードされる、請求項１～８のいずれか一項に記載の二重ベクター系。
【請求項１０】
前記第１のコーディングポリヌクレオチドが、配列番号１のアミノ酸１～８０２をコードし、前記第２のコーディングポリヌクレオチドが、配列番号１のアミノ酸８０３～１９９７をコードする、請求項１～９のいずれか一項に記載の二重ベクター系。
【請求項１１】
前記ヒトＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質のＮ末端部分が、配列番号５８の配列からなる、請求項１～１０のいずれか一項に記載の二重ベクター系。
【請求項１２】
前記ヒトＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質のＮ末端部分が、配列番号５６の配列によってコードされる、請求項１～１１のいずれか一項に記載の二重ベクター系。
【請求項１３】
前記ヒトＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質のＣ末端部分が、配列番号５９の配列からなる、請求項１～１２のいずれか一項に記載の二重ベクター系。
【請求項１４】
前記ヒトＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質のＣ末端部分が、配列番号５７の配列によってコードされる、請求項１～１３のいずれか一項に記載の二重ベクター系。
【請求項１５】
前記第１のＡＡＶベクターが、前記プロモーターの５’の第１の逆位末端反復（ＩＴＲ）配列、及び前記第１の組換え誘導領域の３’の第２のＩＴＲ配列を含み、前記第２のＡＡＶベクターが、前記第２の組換え誘導領域の５’の第１のＩＴＲ配列、及び前記ポリ（Ａ）配

列の３’の第２のＩＴＲ配列を含む、請求項１～１４のいずれか一項に記載の二重ベクター系。
【請求項１６】
前記第１のＡＡＶベクターが、配列番号６６のヌクレオチド２３５～４００４の配列を含む、ポリヌクレオチド配列を含み、前記第２のＡＡＶベクターが、配列番号６７のヌクレオチド２２９～４４３８の配列を含む、ポリヌクレオチド配列を含む、請求項１に記載の二重ベクター系。
【請求項１７】
前記第１のＡＡＶベクターが、配列番号６０のヌクレオチド２２７２～６０４１の配列を含む、ポリヌクレオチド配列を含み、前記第２のＡＡＶベクターが、配列番号６１のヌクレオチド２２６７～６４７６の配列を含む、ポリヌクレオチド配列を含む、請求項１に記載の二重ベクター系。
【請求項１８】
前記第１のＡＡＶベクターが、配列番号６２のヌクレオチド１８２～３９４９の配列を含む、ポリヌクレオチド配列を含み、前記第２のＡＡＶベクターが、配列番号６３のヌクレオチド１８７～４３９６の配列を含む、ポリヌクレオチド配列を含む、請求項１に記載の二重ベクター系。
【請求項１９】
ＯＴＯＦ発現を、それを必要とするヒト対象において増加させる方法に使用するための、請求項１～１８のいずれか一項に記載の二重ベクター系を含む組成物。
【請求項２０】
感音難聴または聴覚神経障害を患っている、またはそれを発症するリスクがあるヒト対象を治療する方法に使用するための、請求項１～１８のいずれか一項に記載の二重ベクター系を含む組成物。
【請求項２１】
前記ヒト対象はＯＴＯＦに突然変異を有する、請求項１９または２０に記載の組成物。
【請求項２２】
前記ヒト対象は、常染色体劣性難聴９（ＤＦＮＢ９）であるか、またはそれを有することが確認されている、請求項１９～２１のいずれか一項に記載の組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
配列表
本出願は、ＡＳＣＩＩ形式で電子的に提出された配列表を含み、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。２０２０年１０月２３日に作成されたＡＳＣＩＩコピーの名称は、５１４７１－００４ＷＯ５＿Ｓｅｑｕｅｎｃｅ＿Ｌｉｓｔｉｎｇ＿１０＿２３＿２０２０＿ＳＴ２５であり、サイズは２２２，００４バイトである。
【０００２】
ＯＴＯＦ遺伝子治療による、感音難聴及び聴覚神経障害、特に、オトフェリン（ＯＴＯＦ）の突然変異に関連する疾患の形態の治療のための組成物ならびに方法が、本明細書に記載されている。本開示は、ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質のＮ末端部分をコードするポリヌクレオチドを含む第１の核酸ベクターと、ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質のＣ末端部分をコードするポリヌクレオチドを含む第２の核酸ベクターと、を含む二重ベクター系を提供する。これらのベクターを使用して、感音難聴を患うヒト対象などの対象に野生型ＯＴＯＦの発現を増加させる、またはそれを提供することができる。
【背景技術】
【０００３】
感音難聴は、内耳の細胞、または内耳から脳に突出する神経経路の欠陥によって引き起こされるタイプの難聴である。多くの場合、感音難聴は後天性であり、騒音、感染症、頭部外傷、耳毒性薬物、または加齢によって引き起こされ得るが、常染色体劣性突然変異に

関連する先天性の感音難聴もある。常染色体劣性感音難聴のそのような形態の１つは、言語修得前の非症候性難聴に関係している、オトフェリン（ＯＴＯＦ）遺伝子の突然変異に関連している。近年、難聴を治療するための取り組みは、可能な解決策として遺伝子治療にますます注目が集まっている。しかしながら、ＯＴＯＦは大きすぎて、標準的な遺伝子治療の手法を使用する治療はできない。ＯＴＯＦ関連の感音難聴を治療するための新しい治療法が求められている。

【発明の概要】

【０００４】

本発明は、ＯＴＯＦアイソフォーム５が非ヒト霊長類の内耳で優先的に発現され、ヒトＯＴＯＦアイソフォーム１ではなく、ヒトＯＴＯＦアイソフォーム５が、オトフェリン欠乏の遺伝子操作された先天性難聴マウスの聴力を回復することができたという、本発明者らの発見に基づく。したがって、本発明は、ヒト対象などの対象の感音難聴、または聴覚神経障害を治療するための組成物及び方法を提供する。本開示の組成物及び方法は、感音難聴もしくは聴覚神経障害を有する、またはそれを発症するリスクのある対象（例えば、ＯＴＯＦに突然変異を有する対象）に、オトフェリン（ＯＴＯＦ）アイソフォーム５タンパク質をコードするポリヌクレオチドを送達させるための二重ベクター系に関する。例えば、本明細書に記載の組成物及び方法を使用して、それぞれが機能的なＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質をコードする、第１の核酸ベクター（例えば、第１のアデノ関連ウイルス（ＡＡＶ）ベクター）及び第２の核酸ベクター（例えば、第２のＡＡＶベクター）は、ウイルス遺伝子治療によって対象に送達され得る。本明細書に記載の組成物及び方法はまた、蝸牛有毛細胞（例えば、内有毛細胞）のＷＴ　ＯＴＯＦタンパク質（例えば、完全長ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質）の発現を増加させるため、及び／またはＯＴＯＦに突然変異がある対象など、感音難聴を有する、もしくはそれを発症するリスクがある対象を治療するために使用され得る。

【０００５】

第１の態様では、本発明は、オトフェリン（ＯＴＯＦ）アイソフォーム５タンパク質のＮ末端部分をコードする第１のコーディングポリヌクレオチドに作動可能に連結されたＭｙｏ１５プロモーターと、第１のコーディングポリヌクレオチドの３’位に位置するスプライスドナー配列と、スプライスドナー配列の３’位に位置する第１の組換え誘導領域と、を含む、第１のＡＡＶベクター、及び第２の組換え誘導領域と、第２の組換え誘導領域の３’位に位置するスプライスアクセプター配列と、スプライスアクセプター配列の３’位に位置するＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質のＣ末端部分をコードする第２のコーディングポリヌクレオチドと、第２のコーディングポリヌクレオチドの３’位に位置するポリ（Ａ）配列と、を含む、第２のＡＡＶベクター、を含む、二重ベクター系を提供する。ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質をコードする、第１のコーディングポリヌクレオチド及び第２のコーディングポリヌクレオチドが重複せず、第１のＡＡＶベクターまたは第２のＡＡＶベクターのいずれも完全長のＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質をコードしない。

【０００６】

いくつかの実施形態にて、第１のＡＡＶベクター及び第２のＡＡＶベクターは、ＡＡＶ１カプシドを含む。

いくつかの実施形態にて、第１のＡＡＶベクター及び第２のＡＡＶベクターは、ＡＡＶ９カプシドを含む。

【０００７】

いくつかの実施形態で、Ｍｙｏプロモーターは、配列番号９及び／または配列番号１０の配列を含む、配列番号７またはその機能部分もしくは誘導体に対して少なくとも８５％の配列同一性（例えば、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、またはそれ以上の配列同一性）を有する第１の領域と、それに結合する（例えば、作動可能に連結する）、配列番号１４及び／または配列番号１５の配列を含む、配列番号８またはその機能部分もしくは誘導体に対して少なくとも８５％の配列同一性（例えば、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、またはそれ以上の配列同一性）を有

する第２の領域と、を含み、場合により、第１の領域と第２の領域の間に、１～１００ヌクレオチド（例えば、１～５、１～１０、１～１５、１～２０、１～２５、１～３０、１～３５、１～４０、１～４５、１～５０、１～６０、１～７０、１～８０、１～９０、１０～２０、１０～３０、１０～４０、１０～５０、１０～６０、１０～７０、１０～８０、１０～９０、１０～１００、２０～３０、２０～４０、２０～５０、２０～６０、２０～７０、２０～８０、２０～９０、または２０～１００ヌクレオチド）を有するリンカーを含有する。いくつかの実施形態では、第１の領域は、配列番号７の配列を含む、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、第２の領域は、配列番号８の配列を含む、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、Ｍｙｏ１５プロモーターは、配列番号１９の配列を含む、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、Ｍｙｏ１５プロモーターは、配列番号２１の配列を含む、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、Ｍｙｏ１５プロモーターは、配列番号２２の配列を含む、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、Ｍｙｏ１５プロモーターは、配列番号３６の配列を含む、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、Ｍｙｏ１５プロモーターは、配列番号３７の配列を含む、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、Ｍｙｏ１５プロモーターは、配列番号４２の配列を含む、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、Ｍｙｏ１５プロモーターは、配列番号４３の配列を含む、またはそれからなる。

【０００８】

いくつかの実施形態で、Ｍｙｏプロモーターは、配列番号１４及び／または配列番号１５の配列を含む、配列番号８またはその機能部分もしくは誘導体に対して少なくとも８５％の配列同一性（例えば、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、またはそれ以上の配列同一性）を有する第１の領域と、それに結合する（例えば、作動可能に連結する）、配列番号９及び／または配列番号１０の配列を含む、配列番号７またはその機能部分もしくは誘導体に対して少なくとも８５％の配列同一性（例えば、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、またはそれ以上の配列同一性）を有する第２の領域と、を含み、場合により、第１の領域と第２の領域の間に、１～１００ヌクレオチド（例えば、１～５、１～１０、１～１５、１～２０、１～２５、１～３０、１～３５、１～４０、１～４５、１～５０、１～６０、１～７０、１～８０、１～９０、１０～２０、１０～３０、１０～４０、１０～５０、１０～６０、１０～７０、１０～８０、１０～９０、１０～１００、２０～３０、２０～４０、２０～５０、２０～６０、２０～７０、２０～８０、２０～９０、または２０～１００ヌクレオチド）を有するリンカーを含有する。いくつかの実施形態では、第１の領域は、配列番号８の配列を含む、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、第２の領域は、配列番号７の配列を含む、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、Ｍｙｏ１５プロモーターは、配列番号２０の配列を含む、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、Ｍｙｏ１５プロモーターは、配列番号４１の配列を含む、またはそれからなる。

【０００９】

いくつかの実施形態では、Ｍｙｏ１５プロモーターは、配列番号９及び／または配列番号１０の配列を含む、配列番号７またはその機能部分もしくは誘導体に対して少なくとも８５％の配列同一性（例えば、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、またはそれ以上の配列同一性）を有する領域を含む。いくつかの実施形態では、この領域は、配列番号７の配列を含む、またはそれからなる。

【００１０】

いくつかの実施形態では、Ｍｙｏ１５プロモーターは、配列番号１４及び／または配列番号１５の配列を含む、配列番号８またはその機能部分もしくは誘導体に対して少なくとも８５％の配列同一性（例えば、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、またはそれ以上の配列同一性）を有する領域を含む。いくつかの実施形態では、この領域は、配列番号８の配列を含む、またはそれからなる。

【００１１】

いくつかの実施形態では、配列番号７の機能部分は、配列番号９の配列を含む。いくつ

かの実施形態では、配列番号７の機能部分は、配列番号１０の配列を含む。いくつかの実施形態では、配列番号７の機能部分は、配列番号９の配列及び配列番号１０の配列を含む。いくつかの実施形態では、配列番号７の機能部分は、配列番号１１の配列を含む。いくつかの実施形態では、配列番号７の機能部分は、配列番号１２の配列を含む。いくつかの実施形態では、配列番号７の機能部分は、配列番号１３の配列を含む。いくつかの実施形態では、配列番号７の機能部分は、配列番号３３の配列を含む。

【００１２】

いくつかの実施形態では、配列番号８の機能部分は、配列番号１４の配列を含む。いくつかの実施形態では、配列番号８の機能部分は、配列番号１５の配列を含む。いくつかの実施形態では、配列番号８の機能部分は、配列番号３４の配列を含む。いくつかの実施形態では、配列番号８の機能部分は、配列番号３５の配列を含む。いくつかの実施形態では、配列番号８の機能部分は、配列番号１４の配列及び配列番号１５の配列を含む。いくつかの実施形態では、配列番号８の機能部分は、配列番号１６の配列を含む。いくつかの実施形態では、配列番号８の機能部分は、配列番号１７の配列を含む。いくつかの実施形態では、配列番号８の機能部分は、配列番号１８の配列を含む。いくつかの実施形態では、配列番号８の機能部分は、配列番号３８の配列を含む。

【００１３】

いくつかの実施形態にて、Ｍｙｏ１５プロモーターは、配列番号３３～４１のいずれかの核酸配列に対して少なくとも８５％の配列同一性（例えば、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、またはそれ以上の配列同一性）を有する。いくつかの実施形態では、Ｍｙｏ１５プロモーターは、配列番号３３の配列を含む、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、Ｍｙｏ１５プロモーターは、配列番号３４の配列を含む、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、Ｍｙｏ１５プロモーターは、配列番号３５の配列を含む、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、Ｍｙｏ１５プロモーターは、配列番号３６の配列を含む、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、Ｍｙｏ１５プロモーターは、配列番号３７の配列を含む、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、Ｍｙｏ１５プロモーターは、配列番号３８の配列を含む、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、Ｍｙｏ１５プロモーターは、配列番号３９の配列を含む、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、Ｍｙｏ１５プロモーターは、配列番号４０の配列を含む、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、Ｍｙｏ１５プロモーターは、配列番号４１の配列を含む、またはそれからなる。

【００１４】

いくつかの実施形態で、Ｍｙｏ１５プロモーターは、配列番号２５の配列を含む、配列番号２３またはその機能部分もしくは誘導体に対して少なくとも８５％の配列同一性（例えば、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、またはそれ以上の配列同一性）を有する第１の領域と、それに結合する（例えば、作動可能に連結する）、配列番号２６及び／または配列番号２７の配列を含む、配列番号２４またはその機能部分もしくは誘導体に対して少なくとも８５％の配列同一性（例えば、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、またはそれ以上の配列同一性）を有する第２の領域と、を含み、場合により、第１の領域と第２の領域の間に、１～４００ヌクレオチド（例えば、１～５、１～１０、１～１５、１～２０、１～２５、１～３０、１～３５、１～４０、１～４５、１～５０、１～６０、１～７０、１～８０、１～９０、１～１００、１～１２５、１～１５０、１～１７５、１～２００、１～２２５、１～２５０、１～２７５、１～３００、１～３２５、１～３５０、１～３７５、１～４００、１０～２０、１０～３０、１０～４０、１０～５０、１０～６０、１０～７０、１０～８０、１０～９０、１０～１００、２０～３０、２０～４０、２０～５０、２０～６０、２０～７０、２０～８０、２０～９０、２０～１００、３０～１００、４０～１００、５０～１００、５０～１５０、５０～２００、５０～２５０、５０～３００、５０～３５０、５０～４００、１００～１５０、１００～２００、１００～２５０、１００～３００、１００～３５０、１００～４００、１５０～２００、１５０～２５０、１５０～３００、１５０～３５０、１５０

～４００、２００～２５０、２００～３００、２００～３５０、２００～４００、２５０～３００、２５０～３５０、２５０～４００、３００～４００、または３５０～４００ヌクレオチド）を有するリンカーを含有する。いくつかの実施形態では、第１の領域は、配列番号２３の配列を含む、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、第２の領域は、配列番号２４の配列を含む、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、Ｍｙｏ１５プロモーターは、配列番号３１の配列を含む、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、Ｍｙｏ１５プロモーターは、配列番号３２の配列を含む、またはそれからなる。

【００１５】

いくつかの実施形態で、Ｍｙｏ１５プロモーターは、配列番号２６及び／または配列番号２７の配列を含む、配列番号２４またはその機能部分もしくは誘導体に対して少なくとも８５％の配列同一性（例えば、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、またはそれ以上の配列同一性）を有する第１の領域と、それに結合する（例えば、作動可能に連結する）、配列番号２５を含む、配列番号２３またはその機能部分もしくは誘導体に対して少なくとも８５％の配列同一性（例えば、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、またはそれ以上の配列同一性）を有する第２の領域と、を含み、場合により、第１の領域と第２の領域の間に、１～４００ヌクレオチド（例えば、１～５、１～１０、１～１５、１～２０、１～２５、１～３０、１～３５、１～４０、１～４５、１～５０、１～６０、１～７０、１～８０、１～９０、１～１００、１～１２５、１～１５０、１～１７５、１～２００、１～２２５、１～２５０、１～２７５、１～３００、１～３２５、１～３５０、１～３７５、１～４００、１０～２０、１０～３０、１０～４０、１０～５０、１０～６０、１０～７０、１０～８０、１０～９０、１０～１００、２０～３０、２０～４０、２０～５０、２０～６０、２０～７０、２０～８０、２０～９０、２０～１００、３０～１００、４０～１００、５０～１００、５０～１５０、５０～２００、５０～２５０、５０～３００、５０～３５０、５０～４００、１００～１５０、１００～２００、１００～２５０、１００～３００、１００～３５０、１００～４００、１５０～２００、１５０～２５０、１５０～３００、１５０～３５０、１５０～４００、２００～２５０、２００～３００、２００～３５０、２００～４００、２５０～３００、２５０～３５０、２５０～４００、３００～４００、または３５０～４００ヌクレオチド）を有するリンカーを含有する。いくつかの実施形態では、第１の領域は、配列番号２４の配列を含むか、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、第２の領域は、配列番号２３の配列を含むか、またはそれからなる。

【００１６】

いくつかの実施形態では、Ｍｙｏ１５プロモーターは、配列番号２５の配列を含む、配列番号２３またはその機能部分もしくは誘導体に対して少なくとも８５％の配列同一性（例えば、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、またはそれ以上の配列同一性）を有する領域を含む。いくつかの実施形態では、この領域は、配列番号２３の配列を含む、またはそれからなる。

【００１７】

いくつかの実施形態では、Ｍｙｏ１５プロモーターは、配列番号２６及び／または配列番号２７の配列を含む、配列番号２４またはその機能部分もしくは誘導体に対して少なくとも８５％の配列同一性（例えば、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、またはそれ以上の配列同一性）を有する領域を含む。いくつかの実施形態では、この領域は、配列番号２４の配列を含む、またはそれからなる。

【００１８】

いくつかの実施形態では、配列番号２３の機能部分は、配列番号２５の配列を含む。

いくつかの実施形態では、配列番号２４の機能部分は、配列番号２６の配列を含む。いくつかの実施形態では、配列番号２４の機能部分は、配列番号２７の配列を含む。いくつかの実施形態では、配列番号２４の機能部分は、配列番号２６の配列及び配列番号２７の配列を含む。いくつかの実施形態では、配列番号２４の機能部分は、配列番号２８の配列を含む。いくつかの実施形態では、配列番号２４の機能部分は、配列番号２９の配列を含

む。いくつかの実施形態では、配列番号２４の機能部分は、配列番号３０の配列を含む。
【００１９】
別の態様では、本発明は、ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質のＮ末端部分をコードする第１のコーディングポリヌクレオチドに作動可能に連結されたユビキタスプロモーターと、第１のコーディングポリヌクレオチドの３’位に位置するスプライスドナー配列と、スプライスドナー配列の３’位に位置する第１の組換え誘導領域と、を含有する、第１のＡＡＶ１ベクター、及び第２の組換え誘導領域と、第２の組換え誘導領域の３’位に位置するスプライスアクセプター配列と、スプライスアクセプター配列の３’位に位置するＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質のＣ末端部分をコードする第２のコーディングポリヌクレオチドと、第２のコーディングポリヌクレオチドの３’位に位置するポリ（Ａ）配列と、を含有する、第２のＡＡＶ１ベクター、を含む、二重ベクター系を提供する。ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質をコードする、第１のコーディングポリヌクレオチド及び第２のコーディングポリヌクレオチドが重複せず、第１のＡＡＶ１ベクターまたは第２のＡＡＶ１ベクターのいずれも完全長のＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質をコードしない。
【００２０】
いくつかの実施形態にて、ユビキタスプロモーターは、ＣＡＧプロモーター、サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）プロモーター、及び短縮型ＣＭＶ－ニワトリβ－アクチンプロモーター（ｓｍＣＢＡ）からなる群から選択される。いくつかの実施形態にて、ユビキタスプロモーターは、ｓｍＣＢＡプロモーターである。いくつかの実施形態では、ｓｍＣＢＡプロモーターは、配列番号４４の配列を含む、またはそれからなる。
【００２１】
前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、第１組換え誘導領域及び第２の組換え誘導領域は、同じである。
前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、第１組換え誘導領域及び／または第２の組換え誘導領域は、ＡＫ組換え誘導領域である。いくつかの実施形態では、ＡＫ組換え誘導領域は、配列番号４７の配列を含む、またはそれからなる。
【００２２】
前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、第１組換え誘導領域及び／または第２の組換え誘導領域は、ＡＰ遺伝子断片である。いくつかの実施形態では、ＡＰ遺伝子断片は、配列番号４８～５３のうちのいずれか１つの配列を含む、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、ＡＰ遺伝子断片は、配列番号５１の配列を含む、またはそれからなる。
【００２３】
前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態にて、第１のコーディングポリヌクレオチド及び第２のコーディングポリヌクレオチドのそれぞれは、ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質配列の約半分をコードする。
【００２４】
前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態にて、第１のコーディングポリヌクレオチドは、配列番号１のアミノ酸１～８０２をコードする。前述の態様のいずれかのうちのいくつかの実施形態にて、第２のコーディングポリヌクレオチドは、配列番号１のアミノ酸８０３～１９９７をコードする。
【００２５】
前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態にて、第１のコーディングポリヌクレオチド及び第２のコーディングポリヌクレオチドは、ＯＴＯＦエクソン境界で分割される。いくつかの実施形態にて、第１のコーディングポリヌクレオチド及び第２のコーディングポリヌクレオチドは、ＯＴＯＦのエクソン２０とエクソン２１の間の境界で分割される。
【００２６】
前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態にて、第１のコーディングポリヌクレオチドは、ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質をコードするポリヌクレオチドのエクソン１～２０からなり、第２のコーディングポリヌクレオチドは、ＯＴＯＦアイソフォーム５タ

ンパク質をコードするポリヌクレオチド（例えば、ヒトＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質をコードするポリヌクレオチド）のエクソン２１～４５及び４７からなる。

【００２７】

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態にて、ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質をコードする、第１のコーディングポリヌクレオチド及び第２のコーディングポリヌクレオチドは、イントロンを含まない。

【００２８】

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態にて、ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質は、ヒトＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質（例えば、配列番号１の配列を有するタンパク質）である。

【００２９】

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態にて、ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質は、１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０以上）の保存的アミノ酸置換を有する、配列番号１の配列またはその変異体を含む。いくつかの実施形態にて、ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質変異体中のアミノ酸の１０％以下（１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％、１％、またはそれ以下）は、保存的アミノ酸置換である。いくつかの実施形態にて、ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質は、配列番号１の配列からなる。

【００３０】

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態にて、ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質は、配列番号２の配列によってコードされる。

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態にて、ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質は、配列番号３の配列によってコードされる。

【００３１】

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態にて、ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質のＮ末端部分は、１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０以上）の保存的アミノ酸置換を有する、配列番号５８の配列またはその変異体からなる。いくつかの実施形態にて、ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質変異体のＮ末端部分のアミノ酸の１０％以下（１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％、１％、またはそれ以下）は、保存的アミノ酸置換である。いくつかの実施形態にて、ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質のＮ末端部分は、配列番号５８の配列からなる。いくつかの実施形態にて、ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質のＮ末端部分は、配列番号５６の配列によってコードされる。

【００３２】

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態にて、ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質のＣ末端部分は、１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０以上）の保存的アミノ酸置換を有する、配列番号５９の配列またはその変異体からなる。いくつかの実施形態にて、ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質変異体のＣ末端部分のアミノ酸の１０％以下（１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％、１％、またはそれ以下）は、保存的アミノ酸置換である。いくつかの実施形態にて、ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質のＣ末端部分は、配列番号５９の配列からなる。いくつかの実施形態にて、ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質のＣ末端部分は、配列番号５７の配列によってコードされる。

【００３３】

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態にて、第１のベクターは、プロモーターの５’の第１の逆位末端反復（ＩＴＲ）配列、及び組換え誘導領域の３’の第２のＩＴＲ配列を含み、第２のベクターは、組換え誘導領域の５’の第１のＩＴＲ配列、及びポリ（Ａ）配列の３’の第２のＩＴＲ配列を含む。いくつかの実施形態にて、第１のベクター及び第２のベクターのＩＴＲは、ＡＡＶ２　ＩＴＲである。いくつかの実施形態にて、第１のベクタ

ー及び第２のベクターのＩＴＲは、ＡＡＶ２　ＩＴＲに対する少なくとも８０％の配列同一性（例えば、少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性）を有する。

【００３４】

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態で、ポリ（Ａ）配列は、ウシ成長ホルモン（ｂＧＨ）ポリ（Ａ）シグナル配列である。

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態で、第１のベクターのスプライスドナー配列は、配列番号５４の配列を含む、またはそれからなる。

【００３５】

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態で、第２のベクターのスプライスアクセプター配列は、配列番号５５の配列を含む、またはそれからなる。

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態にて、第１のＡＡＶベクターは、プロモーターの３’のコザック配列、及びＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質のＮ末端部分をコードする、第１のコーディングポリヌクレオチドの５’を含む。

【００３６】

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態にて、第１のＡＡＶベクターは、配列番号６０のヌクレオチド２２７２～６０４１の配列を含む、ポリヌクレオチド配列を含む。前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態にて、第１のＡＡＶベクターは、配列番号６０のヌクレオチド２０４９～６２６４の配列を含む、またはそれからなる、ポリヌクレオチド配列を含む。

【００３７】

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態にて、第１のＡＡＶベクターは、配列番号６２のヌクレオチド１８２～３９４９の配列を含む、ポリヌクレオチド配列を含む。前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態にて、第１のＡＡＶベクターは、配列番号６２のヌクレオチド１９～４１１５の配列を含む、またはそれからなる、ポリヌクレオチド配列を含む。

【００３８】

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態にて、第１のＡＡＶベクターは、配列番号６４の２２６７～６０１４位の配列を含む、ポリヌクレオチド配列を含む。前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態にて、第１のＡＡＶベクターは、配列番号６４の２０４９～６２３７位の配列を含む、またはそれからなる、ポリヌクレオチド配列を含む。

【００３９】

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態にて、第１のＡＡＶベクターは、配列番号６５の１７７～３９２４位の配列を含む、ポリヌクレオチド配列を含む。前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態にて、第１のＡＡＶベクターは、配列番号６５の１９～４０９０位の配列を含む、またはそれからなる、ポリヌクレオチド配列を含む。

【００４０】

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態にて、第２のＡＡＶベクターは、配列番号６１のヌクレオチド２２６７～６４７６の配列を含む、ポリヌクレオチド配列を含む。前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態にて、第２のＡＡＶベクターは、配列番号６１のヌクレオチド２０４９～６６９３の配列を含む、またはそれからなる、ポリヌクレオチド配列を含む。

【００４１】

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態にて、第２のＡＡＶベクターは、配列番号６３のヌクレオチド１８７～４３９６の配列を含む、ポリヌクレオチド配列を含む。前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態にて、第２のＡＡＶベクターは、配列番号６３のヌクレオチド１９～４５８９の配列を含む、またはそれからなる、ポリヌクレオチド配列を含む。

【００４２】

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態にて、第１のＡＡＶベクターは、配列番号６６のヌクレオチド２３５～４００４の配列を含む、ポリヌクレオチド配列を含む。前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態にて、第１のＡＡＶベクターは、配列番号６６のヌクレオチド１２～４２２７の配列を含む、またはそれからなる、ポリヌクレオチド配列を含む。

【００４３】

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態にて、第１のＡＡＶベクターは、配列番号６８のヌクレオチド２３０～３９７７の配列を含む、ポリヌクレオチド配列を含む。前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態にて、第１のＡＡＶベクターは、配列番号６８のヌクレオチド１２～４２００の配列を含む、またはそれからなる、ポリヌクレオチド配列を含む。

【００４４】

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態にて、第２のＡＡＶベクターは、配列番号６７のヌクレオチド２２９～４４３８の配列を含む、ポリヌクレオチド配列を含む。前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態にて、第２のＡＡＶベクターは、配列番号６７のヌクレオチド１２～４６５５の配列を含む、またはそれからなる、ポリヌクレオチド配列を含む。

【００４５】

別の態様にて、本発明は、本発明の二重ベクター系及び薬学的に許容される賦形剤を含有する、医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、内耳への投与用に製剤化される。

【００４６】

別の態様では、本発明は、本発明の二重ベクター系または医薬組成物を含む、キットを提供する。

別の態様では、本発明は、治療上有効な量の本発明の二重ベクター系を対象に投与することによって、それを必要とする対象のＯＴＯＦ発現（例えば、野生型ＯＴＯＦ発現、例えば、完全長ＯＴＯＦアイソフォーム５発現）を増加させる方法を提供する。

【００４７】

別の態様では、本発明は、治療上有効な量の本発明の二重ベクター系を対象に投与することによって、感音難聴を有する、またはそれを発症するリスクがある対象を治療する方法を提供する。

【００４８】

別の態様では、本発明は、治療上有効な量の本発明の二重ベクター系を対象に投与することによって、聴覚神経障害を有する、またはそれを発症するリスクがある対象を治療する方法を提供する。

【００４９】

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、ＯＴＯＦに突然変異がある。

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、ＯＴＯＦに突然変異があるとして確認されている。

【００５０】

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、本方法は、組成物を投与する前に、対象をＯＴＯＦに突然変異を有するものとして確認することを更に含む。

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、常染色体劣性難聴９（ＤＦＮＢ９）である、またはそれを有するとして確認されている。

【００５１】

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、本方法は、二重ベクター系を投与する前に、対象の聴力を評価する工程を更に含む。

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、二重ベクター系は、耳に局所的に投与される。いくつかの実施形態では、二重ベクター系は、正円窓膜を介した注射、半規管内への注射、カナロストミー、正円窓膜を介したカテーテルの挿入、中耳注射、または鼓

室内注射によって投与される。

【００５２】

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、本方法は、蝸牛有毛細胞でのＯＴＯＦ発現を増加させる。いくつかの実施形態では、蝸牛有毛細胞は、内有毛細胞である。

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は哺乳動物である。いくつかの実施形態では、対象はヒトである。

【００５３】

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、本方法は、二重ベクター系を投与した後に、対象の聴力を評価することを更に含む。

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、二重ベクター系は、細胞（例えば、蝸牛有毛細胞）でのＯＴＯＦ発現を増加させ、聴力を改善し（例えば、聴力検査、聴性覚脳幹反応（ＡＢＲ）、蝸電図検査（ＥＣＯＧ）、及び耳音響放射などの標準試験によって評価される）、難聴を予防または軽減し、難聴の発症を遅らせ、難聴の進行を遅らせ、語音弁別能を改善し、または有毛細胞機能を改善する。

【００５４】

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、二重ベクター系は、蝸牛有毛細胞でのＯＴＯＦ発現を増加させ、難聴を予防または軽減し、難聴の発症を遅らせ、難聴の進行を遅らせ、聴力を改善し（例えば、聴力検査、ＡＢＲ、ＥＣＯＧ、及び耳音響放射などの標準試験によって評価される）、語音弁別能を改善し、または有毛細胞機能を改善するのに十分な量で投与される。

【００５５】

別の態様では、本発明は、本発明の二重ベクター系を細胞内に導入することによって、細胞のＯＴＯＦ発現を増加させる方法を提供する。

いくつかの実施形態では、細胞は蝸牛有毛細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は内有毛細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、哺乳動物細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、ヒト細胞である。

【００５６】

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、第１のベクター及び第２のベクターは、同時に投与される。

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、第１のベクター及び第２のベクターは、連続して投与される。

【００５７】

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、第１のベクター及び第２のベクターは、1×10^{7}のベクターゲノム（ＶＧ）／耳～約2×10^{15}ＶＧ／耳（例えば、1×10^{7}ＶＧ／耳、2×10^{7}ＶＧ／耳、3×10^{7}ＶＧ／耳、4×10^{7}ＶＧ／耳、5×10^{7}ＶＧ／耳、6×10^{7}ＶＧ／耳、7×10^{7}ＶＧ／耳、8×10^{7}ＶＧ／耳、9×10^{7}ＶＧ／耳、1×10^{8}ＶＧ／耳、2×10^{8}ＶＧ／耳、3×10^{8}ＶＧ／耳、4×10^{8}ＶＧ／耳、5×10^{8}ＶＧ／耳、6×10^{8}ＶＧ／耳、7×10^{8}ＶＧ／耳、8×10^{8}ＶＧ／耳、9×10^{8}ＶＧ／耳、1×10^{9}ＶＧ／耳、2×10^{9}ＶＧ／耳、3×10^{9}ＶＧ／耳、4×10^{9}ＶＧ／耳、5×10^{9}ＶＧ／耳、6×10^{9}ＶＧ／耳、7×10^{9}ＶＧ／耳、8×10^{9}ＶＧ／耳、9×10^{9}ＶＧ／耳、1×10^{10}ＶＧ／耳、2×10^{10}ＶＧ／耳、3×10^{10}ＶＧ／耳、4×10^{10}ＶＧ／耳、5×10^{10}ＶＧ／耳、6×10^{10}ＶＧ／耳、7×10^{10}ＶＧ／耳、8×10^{10}ＶＧ／耳、9×10^{10}ＶＧ／耳、1×10^{11}ＶＧ／耳、2×10^{11}ＶＧ／耳、3×10^{11}ＶＧ／耳、4×10^{11}ＶＧ／耳、5×10^{11}ＶＧ／耳、6×10^{11}ＶＧ／耳、7×10^{11}ＶＧ／耳、8×10^{11}ＶＧ／耳、9×10^{11}ＶＧ／耳、1×10^{12}ＶＧ／耳、2×10^{12}ＶＧ／耳、3×10^{12}ＶＧ／耳、4×10^{12}ＶＧ／耳、5×10^{12}ＶＧ／耳、6×10^{12}ＶＧ／耳、7×10^{12}ＶＧ／耳、8×10^{12}ＶＧ／耳、9×10^{12}ＶＧ／耳、1×10^{13}ＶＧ／耳、2×10^{13}ＶＧ／耳、3×10^{13}ＶＧ／耳、4×10^{13}ＶＧ／耳、5×10^{13}ＶＧ／耳、6×10^{13}ＶＧ／耳、7×10^{13}ＶＧ／耳、8×10^{13}ＶＧ／耳、9×10

10^{13}ＶＧ／耳、１×10^{14}ＶＧ／耳、２×10^{14}ＶＧ／耳、３×10^{14}ＶＧ／耳、４×10^{14}ＶＧ／耳、５×10^{14}ＶＧ／耳、６×10^{14}ＶＧ／耳、７×10^{14}ＶＧ／耳、８×10^{14}ＶＧ／耳、９×10^{14}ＶＧ／耳、１×10^{15}ＶＧ／耳、または２×10^{15}ＶＧ／耳）の濃度で投与される。

【００５８】

定義

本明細書中で使用する場合、用語「約」とは、記載する値の上下１０％以内の値を指す。

【００５９】

本明細書で使用する場合、「投与」とは、任意の効果的な経路により、対象に治療薬（例えば、オトフェリンタンパク質のＮ末端部分をコードするポリヌクレオチドを含む第１の核酸ベクター、及びオトフェリンタンパク質のＣ末端部分をコードするポリヌクレオチドを含む第２の核酸ベクターを含む組成物）を提供または与えることを指す。例示的な投与経路を、本明細書で以下に記載する。

【００６０】

本明細書中で使用する場合、用語「細胞型」とは、遺伝子発現データに基づいて統計的に分離可能な表現型を共有する細胞群を指す。例えば、一般的な細胞型の細胞は、同様の構造的特徴及び／または機能的特徴、例えば、同様の遺伝子活性化パターン及び抗原提示特性を共有している場合がある。一般的な細胞型の細胞には、生体内の一般的な組織（例えば、上皮組織、神経組織、結合組織、または筋肉組織）及び／または一般的な臓器、組織系、血管、または他の構造及び／または領域から分離された細胞が含まれ得る。

【００６１】

本明細書中で使用する場合、用語「蝸牛有毛細胞」とは、音の感知に関与する内耳内の特殊な細胞群を指す。蝸牛有毛細胞には、内有毛細胞と外有毛細胞の２種類がある。蝸牛有毛細胞への損傷と蝸牛有毛細胞の機能を破壊する遺伝子変異は、難聴及び聴覚消失に関係している。

【００６２】

本明細書中で使用する場合、用語「保存的変異」、「保存的置換」、及び「保存的アミノ酸置換」とは、１つ以上のアミノ酸から、極性、静電荷、及び立体体積などの同様の物理化学的特性を示す１つ以上の異なるアミノ酸への置換を指す。これらの特性を、天然の２０種のアミノ酸のそれぞれについて、以下の表１に要約する。

【００６３】

【表１】

表１．天然アミノ酸の代表的な物理化学的性質

アミノ酸	３文字コード	１文字コード	側鎖の極性	生理学的ｐＨ（７．４）での静電特性	立体体積†
アラニン	Ａｌａ	A	非極性	中性	小
アルギニン	Ａｒｇ	R	極性	カチオン性	大
アスパラギン	Ａｓｎ	N	極性	中性	中
アスパラギン酸	Ａｓｐ	D	極性	アニオン性	中
システイン	Ｃｙｓ	C	非極性	中性	中
グルタミン酸	Ｇｌｕ	E	極性	アニオン性	中
グルタミン	Ｇｌｎ	Q	極性	中性	中
グリシン	Ｇｌｙ	G	非極性	中性	小
ヒスチジン	Ｈｉｓ	H	極性	ｐＨ７．４で平衡状態にある中性型とカチオン型の両方	大
イソロイシン	Ｉｌｅ	I	非極性	中性	大
ロイシン	Ｌｅｕ	L	非極性	中性	大
リジン	Ｌｙｓ	K	極性	カチオン性	大
メチオニン	Ｍｅｔ	M	非極性	中性	大
フェニルアラニン	Ｐｈｅ	F	非極性	中性	大
プロリン	Ｐｒｏ	P	非極性	中性	中
セリン	Ｓｅｒ	S	極性	中性	小
スレオニン	Ｔｈｒ	T	極性	中性	中
トリプトファン	Ｔｒｐ	W	非極性	中性	巨大
チロシン	Ｔｙｒ	Y	極性	中性	大
バリン	Ｖａｌ	V	非極性	中性	中

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

【００６４】

この表によれば、保存的アミノ酸のファミリーには（ｉ）Ｇ、Ａ、Ｖ、Ｌ及びＩ；（ｉｉ）Ｄ及びＥ；（ｉｉｉ）Ｃ、Ｓ及びＴ；（ｉｖ）Ｈ、Ｋ及びＲ；（ｖ）Ｎ及びＱ；ならびに（ｖｉ）Ｆ、Ｙ及びＷが含まれることが理解される。したがって、保存的変異または置換とは、あるアミノ酸を、同じアミノ酸ファミリーのメンバーで置換する変異または置換である（例えば、ＴｈｒをＳｅｒに、またはＡｒｇをＬｙｓに置換）。

【００６５】

本明細書中で使用する場合、本明細書に記載の組成物、ベクター構築物、またはウイルスベクターの「有効量」、「治療上有効な量」、及び「十分な量」という用語は、哺乳動物、例えばヒトを含む、それを必要とする対象に投与する場合に、臨床結果を含む有益な

または望ましい結果をもたらすのに十分な量を指し、したがって、その「有効量」またはその同義語は、それが適用されている状況に依存する。例えば、感音難聴の治療に関して、それは、組成物、ベクター構築物、またはウイルスベクターを投与せずに得られる応答と比較して、治療応答を達成するのに十分な組成物、ベクター構築物、またはウイルスベクターの量である。そのような量に対応する本明細書に記載の所与の組成物の量は、所与の薬剤、医薬製剤、投与経路、疾患もしくは障害のタイプ、対象の特性（例えば、年齢、性別、体重）または治療対象の宿主などの様々な要因に応じて変化するが、それにもかかわらず、当業者によって日常的に決定することができる。また、本明細書中で使用する場合、本開示の組成物、ベクター構築物、またはウイルスベクターの「治療上有効な量」は、対照と比較して、対象において有益なまたは所望の結果をもたらす量である。有効成分を組み合わせて投与する場合、組み合わせの有効量は、個別に投与した場合に有効であったであろう各成分の量を含んでいても、含んでいなくてもよいことに留意されたい。本明細書中で定義するように、本開示の組成物、ベクター構築物、またはウイルスベクターの治療有効量は、当業者であれば、当技術分野で公知の日常的な方法によって容易に決定し得る。投与計画を調整して、最適な治療応答を提供してもよい。

【００６６】

本明細書中で使用する場合、用語「内在性」とは、特定の生物（例えば、ヒト）または生物内の特定の場所（例えば、器官、組織、または細胞、例えば、ヒト細胞、例えば、ヒト蝸牛有毛細胞）に天然に見出される分子（例えば、ポリペプチド、核酸、または補因子）を表す。

【００６７】

本明細書中で使用する場合、用語「発現する」とは、以下の事象（１）ＤＮＡ配列からのＲＮＡテンプレートの産生（例えば、転写による）、（２）ＲＮＡ転写産物のプロセシング（例えば、スプライシング、編集、５’キャップ形成、及び／または３’末端プロセシング）、（３）ＲＮＡからポリペプチドまたはタンパク質への翻訳、及び（４）ポリペプチドまたはタンパク質の翻訳後修飾のうちの１つ以上を指す。

【００６８】

本明細書中で使用する場合、用語「外来性」とは、特定の生物（例えば、ヒト）または生物内の特定の場所（例えば、器官、組織、または細胞、例えば、ヒト細胞、例えば、ヒト蝸牛有毛細胞）において、天然には見出されない分子（例えば、ポリペプチド、核酸、または補因子）を表す。外来性物質には、生物またはそこから抽出された培養物に対して、外部供給源から提供される物質が含まれる。

【００６９】

本明細書中で使用する場合、用語「有毛細胞特異的発現」とは、主に有毛細胞（例えば、蝸牛毛細胞）内での、内耳の他の細胞型（例えば、らせん神経節ニューロン、グリア、または他の内耳細胞型）と比較したＲＮＡ転写産物またはポリペプチドの産生を指す。導入遺伝子の有毛細胞特異的発現は、任意の標準的な技術（例えば、定量的ＲＴ　ＰＣＲ、免疫組織化学、ウェスタンブロット分析、またはプロモーターに作動可能に連結されたレポーター（例えば、ＧＦＰ）の蛍光測定）を使用して、内耳の様々な細胞型の間で（例えば、有毛細胞対非有毛細胞で）導入遺伝子の発現（例えば、ＲＮＡまたはタンパク質の発現）を比較することによって確認することができる。有毛細胞特異的プロモーターは、それが作動可能に連結されている導入遺伝子の発現（例えば、ＲＮＡまたはタンパク質の発現）を誘導し、誘導される発現は、有毛細胞（例えば、蝸牛有毛細胞）において、以下の内耳細胞型：境界細胞、内指節細胞、内柱細胞、外柱細胞、第１列目のダイテルス細胞、第２列目のダイテルス細胞、第３列目のダイテルス細胞、ヘンゼン細胞、クラウディウス細胞、内溝細胞、外溝細胞、らせん隆起細胞、根細胞、歯間細胞、血管条の基底細胞、血管条の中間細胞、血管条の辺縁細胞、らせん神経節ニューロン、シュワン細胞のうちの少なくとも３種（例えば、３、４、５、６、７、８、９、１０種、またはそれ以上）に比べて少なくとも５０％（例えば、５０％、７５％、１００％、１２５％、１５０％、１７５％、２００％以上）大きい。

【００７０】
本明細書中で使用する場合、用語「増加する」及び「減少する」とは、参照と比較して、基準値に対する機能、発現、または活性の、それぞれより多いもしくはより少ない量をもたらす調節を意味する。例えば、本明細書に記載の方法での組成物の投与に続いて、本明細書に記載の計量マーカー（例えば、ＯＴＯＦ発現）の量を、対象において、投与前のマーカー量に対して、少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％もしくは９８％またはそれ以上、増加または減少させてもよい。一般的に、基準値は、投与によって記載の効果が得られる時点、例えば、治療計画を開始してから、少なくとも１週間、１か月、３か月、または６か月後に測定する。

【００７１】
本明細書中で使用する場合、用語「イントロン」とは、そのヌクレオチド配列が、対応するタンパク質のアミノ酸配列に翻訳されない遺伝子のコード領域内の領域を指す。用語イントロンはまた、遺伝子から転写されたＲＮＡの対応する領域も指す。イントロンはｍＲＮＡ前駆体に転写されるが、プロセシング中に除去され、成熟ｍＲＮＡには含まれない。

【００７２】
本明細書中で使用する場合、「局所的」または「局所的投与」とは、全身的効果ではなく局所的効果を目的とした身体の特定の部位での投与を意味する。局所投与の例は、対象の皮膚上、吸入、関節内、髄腔内、膣内、硝子体内、子宮内、病変内投与、リンパ節投与、腫瘍内投与、内耳への投与、及び粘膜への投与であり、その場合、投与は、全身的効果ではなく、局所的効果をもたらすことを目的とする。

【００７３】
本明細書中で使用する場合、用語「作動可能に連結された」とは、第２の分子に結合することができる第１の分子を指し、その場合、第１の分子が第２の分子の機能に影響を与えるように分子を配置する。用語「作動可能に連結された」とは、２つ以上の構成要素（例えば、プロモーターと別の配列エレメント）を並置し、それにより、両方の構成要素が正常に機能し、少なくとも１つの構成要素が少なくとも１つの他の構成要素に作用する機能を媒介することができるようにすることを含む。２つの分子は、単一の切れ目のない分子の一部であってもよく、そうでなくてもよく、隣接していても、隣接していなくてもよい。例えば、プロモーターが細胞内の目的の転写可能なポリヌクレオチド分子の転写を調節する場合、そのプロモーターは転写可能なポリヌクレオチド分子に作動可能に連結されている。更なる実施形態では、転写調節エレメントの２つの部分は、一方の部分の転写活性化機能が他方の部分の存在により悪影響を受けないようにそれらが結合している場合、互いに作動可能に連結している。２つの転写調節エレメントは、リンカー核酸（例えば、介在非コード核酸）を介して互いに作動可能に連結してもよく、または介在ヌクレオチドが存在せずに互いに作動可能に連結してもよい。

【００７４】
本明細書で使用される場合、「オトフェリンアイソフォーム５」及び「ＯＴＯＦアイソフォーム５」という用語は、非症候性劣性難聴ＤＦＮＢ９に関連する遺伝子のアイソフォームを指す。遺伝子のヒトアイソフォームは、参照配列ＮＭ＿００１２８７４８９に関連しており、転写産物には、ヒトオトフェリンのエクソン１～４５及び４７が含まれているが、ＯＴＯＦ遺伝子のエクソン４６はない。ヒトＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質は、オトフェリンアイソフォームｅとしても知られている。「オトフェリンアイソフォーム５」及び「ＯＴＯＦアイソフォーム５」という用語は、野生型ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質の変異体、及びそれをコードするポリヌクレオチド、例えば、野生型ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質のアミノ酸配列（例えば、配列番号１）に対して、少なくとも８５％の配列同一性（例えば、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または９９．９％以上の同一性）を有する変異体タンパク質、または野生型ＯＴＯＦアイソフォーム５遺伝子のポリヌクレオチド配列に対して、少なくとも８５％の配列同一性（例えば、８

５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または９９．９％以上の同一性）を有するポリヌクレオチドを指し、ただしこれは、コードされたＯＴＯＦアイソフォーム５類似体が、野生型ＯＴＯＦアイソフォーム５の治療機能を保持していることを条件とする。ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質変異体は、野生型ＯＴＯＦアイソフォーム５（例えば、配列番号：１）に対して、１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、またはそれ以上）の保存的アミノ酸置換を有することができ、ただしこれは、ＯＴＯＦアイソフォーム５変異体が、野生型ＯＴＯＦアイソフォーム５の治療機能を保持し、アミノ酸配列のＮ末端部分で１０％を超えるアミノ酸置換がなく、アミノ酸配列のＣ末端部分で１０％を超えるアミノ酸置換がないことを条件とする。本明細書で使用する場合、ＯＴＯＦアイソフォーム５とは、当業者が理解するように、状況に応じて、内有毛細胞に局在するタンパク質、またはこのタンパク質をコードする遺伝子を指し得る。ＯＴＯＦアイソフォーム５は、ヒトＯＴＯＦアイソフォーム５、または別の哺乳動物種の相同体を指す場合がある。マウスオトフェリンは、ヒトオトフェリンに比べて１つの追加のエクソン（マウスオトフェリンでは４８エクソン）を含み、ヒトＯＴＯＦアイソフォーム５をコードするものに対応するマウスオトフェリンのエクソンは、１～５、７～４６、及び４８である。本明細書で使用するエクソン番号付けルールは、ヒトＯＴＯＦのコンセンサス転写物に存在すると現在理解されているエクソンに基づいている。

【００７５】

本明細書中で使用する場合、用語「プラスミド」とは、追加のＤＮＡセグメントをライゲートし得る、染色体外環状二本鎖ＤＮＡ分子を指す。プラスミドとは、ベクターのタイプであり、連結している別の核酸を輸送することができる核酸分子である。特定のプラスミドは、それらが導入される宿主細胞において自己複製が可能である（例えば、細菌の複製起点を有する細菌プラスミド及びエピソーム性哺乳動物プラスミド）。他のベクター（例えば、非エピソーム性哺乳動物ベクター）は、宿主細胞への導入時に宿主細胞のゲノムに組み込まれることが可能であり、それにより、宿主ゲノムとともに複製される。特定のプラスミドは、それらが作動可能に連結された遺伝子の発現を誘導することができる。

【００７６】

本明細書中で使用する場合、本明細書中で互換的に使用される用語「核酸」及び「ポリヌクレオチド」とは、任意の長さのヌクレオシドのポリマー形態を指す。一般的には、ポリヌクレオチドは、ホスホジエステル結合によって結合した、ＤＮＡまたはＲＮＡに天然に見出されるヌクレオシド（例えば、アデノシン、チミジン、グアノシン、シチジン、ウリジン、デオキシアデノシン、デオキシチミジン、デオキシグアノシン、及びデオキシシチジン）から構成される。しかしながら、この用語には、天然の核酸に見出されるかどうかにかかわらず、化学的または生物学的に修飾された塩基、修飾された骨格などを有するヌクレオシドまたはヌクレオシド類似体を含む分子が包含され、そのような分子は特定の用途に好ましい場合がある。本出願がポリヌクレオチドに言及する場合、ＤＮＡ、ＲＮＡの両方と、それぞれの場合における一本鎖及び二本鎖形態の両方（及び各一本鎖分子の相補体）が提供されることが理解される。本明細書中で使用する「ポリヌクレオチド配列」とは、ポリヌクレオチド物質自体及び／または特定の核酸を生化学的に特徴付ける配列情報（すなわち、塩基の略語として使用される一連の文字）を指し得る。本明細書中に提示するポリヌクレオチド配列は、特に明記しない限り、５’から３’の方向で示される。

【００７７】

本明細書中で使用する場合、核酸の「相補性」または「相補的」という用語は、その核酸塩基の配向のために、核酸の１つの鎖のヌクレオチド配列が、反対の核酸鎖上の別の配列と水素結合を形成することを意味する。ＤＮＡの相補的塩基は、通常、ＡとＴ、及びＣとＧである。ＲＮＡでは、通常、ＣとＧ、及びＵとＡである。相補性は、完全または実質的／十分であり得る。２つの核酸間の完全な相補性は、２つの核酸が二重鎖を形成することができることを意味し、その場合、二重鎖のすべての塩基がワトソン－クリックペアリ

ングによって相補的な塩基に結合する。「実質的に」または「十分に」相補的とは、１つの鎖の配列が反対側の鎖の配列に対して完全に及び／または完璧に相補的ではないが、一連のハイブリダイゼーション条件（例えば、塩濃度及び温度）で２つの鎖の塩基間で十分な結合が起こり、安定したハイブリッド複合体を形成することを意味する。そのような条件は、配列と標準的な数学的計算を使用してハイブリダイズした鎖のＴｍ（融解温度）を予測するか、または日常的な方法を使用してＴｍを経験的に決定することにより予測することができる。Ｔｍは、２つの核酸鎖の間に形成されるハイブリダイゼーション複合体の集団の５０％が変性する（すなわち、二本鎖核酸分子の集団のうちの半数が一本鎖に解離する）温度を有する。Ｔｍより低い温度では、ハイブリダイゼーション複合体の形成が有利であり、一方、Ｔｍより高い温度では、ハイブリダイゼーション複合体中の鎖の融解または分離が有利である。核酸のＴｍは、１Ｍ　ＮａＣｌ水溶液中の既知のＧ＋Ｃ含量を用いて、例えば、Ｔｍ＝８１．５＋０．４１（％Ｇ＋Ｃ）を用いて見積もってもよいが、他の既知のＴｍ計算では、核酸の構造特性を考慮する。

【００７８】

本明細書中で使用する場合、用語「プロモーター」とは、ＲＮＡポリメラーゼが結合するＤＮＡ上の認識部位を指す。ポリメラーゼは、導入遺伝子の転写を促進する。本明細書に記載の組成物及び方法での使用に適した例示的なプロモーターには、ユビキタスプロモーター（例えば、ＣＡＧプロモーター、サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）プロモーター、及びｓｍＣＢＡプロモーター）、及び蝸牛有毛細胞特異的プロモーター（例えば、ミオシン１５（Ｍｙｏ１５）プロモーター）が含まれる。

【００７９】

参照ポリヌクレオチド配列または参照ポリペプチド配列に対する「アミノ酸配列同一性の割合（％）」とは、配列をアラインメントし、必要に応じてギャップを導入して、最大の配列同一性の割合を達成した後、参照ポリヌクレオチド配列または参照ポリペプチド配列内の核酸またはアミノ酸と同一である候補配列内の核酸またはアミノ酸の割合と定義される。核酸またはアミノ酸配列同一性割合を測定する目的のアラインメントは、例えば、ＢＬＡＳＴ、ＢＬＡＳＴ－２、またはＭｅｇａｌｉｇｎソフトウェアなどの、一般に入手可能なコンピュータソフトウェアを使用して、当業者の能力の範囲内の様々な方法で達成することができる。当業者は、比較されている配列の完全長にわたる最大のアライメントを得るために必要とされる任意のアルゴリズムを含む、配列をアライメントするために適切なパラメータを決定することができる。例えば、配列同一性値の割合は、配列比較コンピュータプログラムＢＬＡＳＴを使用して生成され得る。実例として、所与の核酸もしくはアミノ酸配列Ａの、所与の核酸もしくはアミノ酸配列Ｂに対する、またはそれとの配列同一性の割合（これはあるいは、所与の核酸もしくはアミノ酸配列Ｂに対して、またはそれとの特定の同一性割合を有する、所与の核酸もしくはアミノ酸配列Ａと呼ぶことができる）は、以下のとおり計算される。

【００８０】

１００×（分数Ｘ／Ｙ）

式中、Ｘは、ＡとＢとのプログラムのアラインメントにおいて、配列アラインメントプログラム（例えば、ＢＬＡＳＴ）によって同一の一致としてスコアリングされたヌクレオチドまたはアミノ酸の数であり、Ｙは、Ｂの核酸の総数である。核酸またはアミノ酸配列Ａの長さが核酸またはアミノ酸配列Ｂの長さと等しくない場合、Ｂに対するＡの配列同一性の割合は、Ａに対するＢの配列同一性の割合と等しくないと考えられる。

【００８１】

本明細書中で使用する用語「誘導体」とは、対応する完全長の野生型核酸、ペプチド、またはタンパク質と比較して、１つ以上の変異及び／または化学修飾を含む核酸、ペプチド、もしくはタンパク質、またはその変異体もしくは類似体を指す。核酸が関与する化学修飾の非限定的な例として、例えば、塩基部分、糖部分、リン酸部分、リン酸－糖骨格、またはそれらの組み合わせへの修飾が挙げられる。

【００８２】

本明細書中で使用する場合、用語「医薬組成物」とは、対象に影響を与えるか、または対象に影響を与える可能性のある特定の疾患または病態を予防、治療または制御するために、場合により、１つ以上の薬学的に許容される賦形剤、希釈剤、及び／または担体と組み合わせて、哺乳動物、例えばヒトなどの対象に投与する治療薬を含む混合物を指す。

【００８３】

本明細書中で使用する場合、用語「薬学的に許容される」とは、過度の毒性、刺激、アレルギー反応及び他の問題となる障害がなく、妥当なベネフィット／リスク比を有し、哺乳動物（例えば、ヒト）などの対象の組織との接触に適した化合物、物質、組成物、及び／または剤形を指す。好ましくは、用語「薬学的に許容される」とは、哺乳動物、より具体的にはヒトで使用するために、連邦または州政府の規制機関によって承認されるか、または米国薬局方または他の一般的に認められた薬局方に記載されていることを意味する。

【００８４】

本明細書で使用する場合、「組換え誘導領域」という用語は、２つの異なる配列間の組換えを媒介する相同性の領域を指す。

本明細書で使用する場合、用語「調節配列」とは、ＯＴＯＦをコードするポリヌクレオチドの転写または翻訳を制御する、プロモーター、エンハンサー、及び他の発現制御エレメント（例えば、ポリアデニル化シグナル）を含む。そのような調節配列は、例えば、Ｇｏｅｄｄｅｌ，Ｇｅｎｅ　Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ：Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ１８５（Ａｃａｄｅｍｉｃ　Ｐｒｅｓｓ，Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ，１９９０）に記載されており、それは参照により本明細書に組み込まれる。

【００８５】

本明細書で使用する場合、用語「試料」とは、対象から分離された標本（例えば、血液、血液成分（例えば、血清または血漿）、尿、唾液、羊水、脳脊髄液、組織（例えば、胎盤または皮膚）、膵液、絨毛膜絨毛試料、及び細胞）を指す。

【００８６】

本明細書中で使用する場合、用語「形質移入」とは、原核生物または真核生物の宿主細胞への外来性ＤＮＡの導入に一般的に使用される任意の多種多様な技術、例えば、電気穿孔法、リポフェクション、リン酸カルシウム沈殿、ＤＥＡＥ－デキストラン形質移入法、Ｎｕｃｌｅｏｆｅｃｔｉｏｎ、スクイーズポレーション、ソノポレーション、光形質移入法、マグネトフェクション、インパレフェクションなどを指す。

【００８７】

本明細書で使用する場合、用語「対象」及び「患者」とは、動物（例えば、ヒトなどの哺乳動物）、獣医対象動物（例えば、ネコ、イヌ、ウシ、ウマ、ヒツジ、ブタなど）、及び疾患の実験動物モデル（例えば、マウス、ラット）を指す。本明細書に記載の方法に従って治療する対象は、難聴（例えば、ＯＴＯＦの突然変異に関連する難聴）と診断されている対象、またはこれらの病態を発症するリスクを有する対象であり得る。診断は、当技術分野で公知の任意の方法または技術によって実施してもよい。当業者であれば、本開示に従って治療する対象が、標準検査を受けている可能性があるか、または検査を受けていないが疾患もしくは病態に関連する１つ以上のリスク因子の存在に起因するリスクを有する対象として同定されている可能性があることを理解するであろう。

【００８８】

本明細書中で使用する場合、用語「形質導入」及び「形質導入する」とは、ベクター構築物またはその一部を細胞に導入する方法を指す。ベクター構築物が、例えば、ＡＡＶベクターなどのウイルスベクターに含まれる場合、形質導入とは、細胞のウイルス感染、及びその後のベクター構築物またはその一部の細胞ゲノムへの移入及び組み込みを指す。

【００８９】

本明細書中で使用する場合、状態、障害または病態の「治療」及び「治療すること」には：（１）状態、障害もしくは病態に罹患しているか、またはその素因がある可能性があるが、まだ臨床または無症候性の症状を経験するかまたは呈していない対象において、発症する状態、障害または病態の少なくとも１つの臨床または無症候性の症状の発症率及び

／または出現可能性を予防、遅延、または低減するか；あるいは（２）状態、障害または病態を阻害する、すなわち、疾患の発症もしくはその再発またはその少なくとも１つの臨床もしくは無症候性の症状の発症を阻止、軽減または遅延させるか；あるいは（３）疾患を軽減する、すなわち、状態、障害もしくは病態、またはその臨床もしくは無症候性の症状の少なくとも１つを退行させることが含まれ得る。治療する対象の利点は、統計的に有意であるか、または少なくとも患者または医師にとって知覚可能である。

【００９０】

本明細書で使用する場合、用語「ベクター」は、核酸ベクター（例えば、プラスミドなどのＤＮＡベクター）、ＲＮＡベクター、ウイルス、または他の好適なレプリコン（例えば、ウイルスベクター）を含む。外来性タンパク質をコードするポリヌクレオチドを原核生物または真核生物の細胞に送達するために、様々なベクターが開発されてきた。このような発現ベクターの例は、例えば、ＷＯ９４／０１１０２６号に開示されており、目的の遺伝子の発現に好適なベクターに関するものとして、参照により本明細書に組み込まれている。本明細書に記載の組成物及び方法での使用に適した発現ベクターは、ポリヌクレオチド配列、ならびに例えばタンパク質の発現及び／または哺乳動物細胞のゲノムへのこれらのポリヌクレオチド配列の組み込みに使用する追加の配列エレメントを含む。本明細書に記載のＯＴＯＦの発現に使用することができる特定のベクターには、遺伝子転写を指示するプロモーター及びエンハンサー領域などの調節配列を含むベクターが含まれる。ＯＴＯＦの発現に有用な他のベクターは、これらの遺伝子の翻訳速度を高めるか、または遺伝子転写から生じるｍＲＮＡの安定性もしくは核外輸送を向上させる、ポリヌクレオチド配列を含む。これらの配列エレメントには、例えば、発現ベクター上に組み込まれた遺伝子の効率的な転写を指示するために、５’及び３’非翻訳領域ならびにポリアデニル化シグナル部位が含まれる。本明細書に記載の組成物及び方法での使用に適した発現ベクターはまた、そのようなベクターを含む細胞を選択するためのマーカーをコードするポリヌクレオチドを含み得る。適切なマーカーの例として、アンピシリン、クロラムフェニコール、カナマイシン、またはノーセオスリシンなどの抗生物質に対する耐性をコードする遺伝子が含まれる。

【００９１】

本明細書で使用する場合、用語「野生型」とは、所与の生物における特定の遺伝子について最も出現頻度が高い遺伝子型を指す。

【図面の簡単な説明】

【００９２】

【図１Ａ】ＯＴＯＦ二重ベクター系を投与した、ＯＴＯＦホモ接合型変異体（ＯＴＯＦ^{Q828X}／^{Q828X}）マウスでの聴性脳幹反応（ＡＢＲ）の分析を示すグラフであり、ＡＡＶを介したヒトＯＴＯＦアイソフォーム５の遺伝子導入は聴覚機能を改善したが、ヒトＯＴＯＦアイソフォーム１の遺伝子導入は改善しなかったことを示している。ヒトＯＴＯＦアイソフォーム１（Ｖ１）（配列番号４）もしくはアイソフォーム５（Ｖ５）（配列番号１）をコードする、コドン最適化（ＣＯ）または天然（ネイティブ）配列のいずれかを有する、ＯＴＯＦ二重ベクター系を受けたマウスから、２２．６ｋＨｚでの純音刺激に対するＡＢＲ閾値を記録した。耳に送達されるベクターゲノム（ｖｇ）中のウイルスの用量は、各処理群に投与された配列の説明の下に示されている。ＯＴＯＦウイルスは、４～７週齢のＯＴＯＦ^{Q828X}／^{Q828X}マウス（ヒトＯＴＯＦ変異ｐ．Ｇｌｎ８２８Ｔｅｒのマウスモデル）の正円窓膜を通して注入された。ＡＢＲ反応を、ウイルスの注射から約４週間後に測定した。ＡＢＲ反応は、コドン最適化に関係なく、ヒトＯＴＯＦアイソフォーム５で処理したマウスで大幅に改善した。ヒトＯＴＯＦアイソフォーム１で処理したマウスでは、ＡＢＲ反応は検出されなかった。野生型及びヘテロ接合型ＯＴＯＦ変異マウス（ＯＴＯＦ^{Q828X}／$^{+}$）で観察されたＡＢＲ閾値の範囲を、囲み枠で示す。

【図１Ｂ】ヒトＯＴＯＦアイソフォーム１（Ｖ１）またはアイソフォーム５（Ｖ５）をコードするコドン最適化（ＣＯ）配列を有する、ＯＴＯＦ二重ベクター系で形質導入されたマウス蝸牛の一連の蛍光画像である。マウスに、ヒトＯＴＯＦアイソフォーム１（Ｖ１）

（配列番号６）またはアイソフォーム５（Ｖ５）（配列番号３）のコドン最適化（ＣＯ）配列を有する、ＯＴＯＦ二重ベクター系を注射した。生理学的試験が完了した後（図１Ａのデータを参照）、マウスを安楽死させ、１０％中性緩衝ホルマリンを灌流させた。内耳側頭骨を採取し、８％ＥＤＴＡ中で３日間脱灰した。蝸牛を脱石灰化した側頭骨から解剖し、ＯＴＯＦ抗体で免疫染色してＯＴＯＦ導入遺伝子の発現を検出し、蛍光イメージング用のスライドに載せた。ヒトＯＴＯＦアイソフォーム１（Ｖ１）またはアイソフォーム５（Ｖ５）のいずれかをコードする、二重ベクター系を注入した蝸牛は、同等レベルのＯＴＯＦ発現を示した（図１Ｂ）。機能回復はヒトＯＴＯＦアイソフォーム５（Ｖ５）でのみ観察され、アイソフォーム１（Ｖ１）では観察されなかったため（図１Ａを参照）、これらのデータは、ヒトＯＴＯＦアイソフォーム５（Ｖ５）が蝸牛内有毛細胞で機能的に関連するＯＴＯＦアイソフォームであることを示している。

【図２】ＯＴＯＦホモ接合型変異体（ＯＴＯＦ$^{Ｑ８２８Ｘ／Ｑ８２８Ｘ}$）マウスでのＡＢＲの分析を示すグラフであり、ＡＡＶを介したヒトＯＴＯＦアイソフォーム５の遺伝子導入が、高用量で送達された場合に聴覚機能を野生型レベルに改善することを示している。ヒトＯＴＯＦアイソフォーム５（Ｖ５）（それぞれ配列番号３及び配列番号２）のコドン最適化（ＣＯ）または天然（ネイティブ）配列のいずれかを有する、ＯＴＯＦ二重ベクターを受けたマウスから、２２．６ｋＨｚでの純音刺激に対するＡＢＲ閾値を記録した。各処理群について、耳に送達されるベクターゲノム（ｖｇ）中のウイルスの用量は、各処理群に投与された配列の説明の下に示されている。ＯＴＯＦウイルスは、４～７週齢のＯＴＯＦ$^{Ｑ８２８Ｘ／Ｑ８２８Ｘ}$マウスの正円窓膜を通して注入された。ＡＢＲ反応を、ウイルスの注射から約４週間後に測定した。７Ｅ９または６Ｅ９ベクターゲノム／耳を投与された動物（図１Ａ）と比較して、これらの動物は、コドン最適化に関係なく、更に強いＡＢＲ反応を示した（図２）。野生型及びヘテロ接合型ＯＴＯＦ変異マウス（ＯＴＯＦ$^{Ｑ８２８Ｘ／＋}$）で観察されたＡＢＲ閾値の範囲を、囲み枠で示す。

【図３Ａ】図３Ａ～Ｃは、二重ハイブリッドベクター系を介して、ＯＴＯＦを発現するウイルスベクターで処理されたマウスの聴覚機能の電気生理学的徴候を示す一連のグラフである。ホモ接合型ＯＴＯＦ－Ｑ８２８Ｘマウスを、正円窓膜を通した注射により、ＡＡＶ１－Ｍｙｏ１５（配列番号２１）－ｈＯＴＯＦ（アイソフォーム５、配列番号１）二重ハイブリッドベクター系で処理した。聴覚機能を評価するために、聴性脳幹反応（ＡＢＲ）閾値を使用した（図３Ａ）。未処理の動物（未処理Ｏｔｏｆ　ＨＯＭ）は、聴覚機能の検出可能な回復を示さなかったが、処理した動物は強力な回復を示し、処理後４週間（処理後４週間のＯｔｏｆ　ＨＯＭ）から処理後８週間（治療後８～１１週間のＯｔｏｆ　ＨＯＭ）まで一貫していた。ヘテロ接合型マウス（Ｏｔｏｆ　ＨＥＴ）のＡＢＲ閾値も試験した。

【図３Ｂ】別の実験セットで、ホモ接合型ＯＴＯＦ－Ｑ８２８Ｘマウスを、正円窓膜を通した注射により、ＡＡＶ１－切断型キメラＣＭＶ－ニワトリβ－アクチン（ｓｍＣＢＡ、配列番号４４）－ｈＯＴＯＦ（アイソフォーム５、配列番号１）二重ハイブリッドベクター系で処理した。上述のように聴覚機能を評価するために、ＡＢＲ閾値を使用した（図３Ｂ）。未処理の動物は、聴覚機能の検出可能な回復を示さなかったが、処理した動物は、処理後４週間（処理後４週間のＯｔｏｆ　ＨＯＭ）で強力な回復を示した。同じマウスを処理後８週間で評価した場合（処理後８週間のＯｔｏｆ　ＨＯＭ）、ＡＢＲ閾値が増加し、ｓｍＣＢＡプロモーターによる回復の持続性が低いことを示唆した。ヘテロ接合型マウスのＡＢＲ閾値も試験した。

【図３Ｃ】更に別の実験セットで、ヘテロ接合型ＯＴＯＦ－Ｑ８２８Ｘマウスを、正円窓膜を通した注射により、ＡＡＶ１－ｓｍＣＢＡ（配列番号４４）－ｈＯＴＯＦ（アイソフォーム５、配列番号１）二重ハイブリッドベクター系で処理した。処理後４週間及び８週間の聴覚機能を評価するために、高用量及びＡＢＲ閾値を使用した（図３Ｃ）。ＡＢＲ閾値の用量依存的な回復が、両方の時点で観察された。８週間後と４週間後の時点を比較すると、回復は低用量と中用量で安定していたが、高用量の動物では減少した。ＨＥＴ動物のＡＢＲ閾値も試験した。

【図４】二重ハイブリッドベクター系を介して、ＯＴＯＦを発現するウイルスベクターで

処理されたマウスの聴力回復の持続性を示すグラフである。ホモ接合型ＯＴＯＦ－Ｑ８２８Ｘマウスを、正円窓膜を通した注射によって、ＡＡＶ２ｑｕａｄ（Ｙ－Ｆ）－Ｍｙｏ１５（配列番号２１）－マウスＯＴＯＦ（ｍＯＴＯＦ、転写変異体１、ＲｅｆＳｅｑ　ＮＭ＿００１１００３９５）及びＡＡＶ２ｑｕａｄ（Ｙ－Ｆ）－Ｍｙｏ１５（配列番号３１）－ｍＯＴＯＦ（転写変異体１、ＲｅｆＳｅｑ　ＮＭ＿００１１００３９５）二重ハイブリッドベクター系で処理した。ＡＢＲ閾値を使用して、聴覚機能を評価した。未処理の動物は、聴覚機能の検出可能な回復を示さなかったが、処理した動物は、処理した動物は強力な回復を示し、それは、処理後４週間から処理後１７週間まで一貫していた（図４）。グラフは、２２．６ｋＨｚ＋／－標準偏差での平均聴力閾値を示している。

【図５】Ａ～Ｃは、非ヒト霊長類の蝸牛の一連の蛍光画像であり、二重ハイブリッドベクターを使用して、有毛細胞で完全長の機能的ＧＦＰを発現できることを示している。非ヒト霊長類（ＮＨＰ）は、ＡＡＶ１－Ｍｙｏ１５（配列番号２１）－ＧＦＰ（５’ベクターの場合は３．１８Ｅ１３ｖｇ／ｍＬ、３’ベクターの場合は３．４２Ｅ１３ｖｇ／ｍＬのウイルス力価）二重ハイブリッドベクター系で、内耳の正円窓に６μＬ／分の流速で局所注射を受けた。注射の４週間後、内耳を取り除き、基底板の表面処理を行った。二重ハイブリッドベクターにより、蝸牛の基頂軸全域の有毛細胞でＧＦＰが発現した。４ｋＨｚでの高倍率画像は、ＧＦＰ発現が内有毛細胞（ＩＨＣ）内で観察されたことを示した（図５のＢ）。Ｍｙｏ７Ａの免疫組織化学を使用して、有毛細胞を視覚化し（図５のＡ）、核をＤＡＰＩで染色した（図５のＣ）。

【図６】完全長ＯＴＯＦを発現させるために本明細書の実施例６に記載の二重ハイブリッドウイルスベクター系で処理してから４週間後の、ＮＨＰ耳の様々な領域からの、微分干渉コントラスト画像（上の３つのパネル）、及びヒトＯＴＯＦのエクソン２０／エクソン２１接合部に固有の対応するＢａｓｅＳｃｏｐｅ（商標）蛍光染色（下の３つのパネル）を含む、切片の一連の画像である。蛍光染色は、二重ベクターから生成された完全長ヒトＯＴＯＦ転写産物に特異的である。「ＩＨＣ」は、内有毛細胞を指す。「ＯＨＣ」は、外有毛細胞を指す。「ＨＣ」は、有毛細胞を指す。下のパネルに表示されているスケールバーは、１０μｍの尺度を表している。

【図７Ａ】図７Ａ～Ｂは、実施例６に記載されるように、ＡＡＶ１またはＡＡＶ９ベクターのいずれかでＭｙｏ１５プロモーターの制御下でｅＧＦＰを発現する、二重ベクター系で処理したＮＨＰのコルチ器官の様々な位置の内有毛細胞でのＧＦＰの発現を表す。図７のＡは、コルチ器官全体の異なる周波数位置での内有毛細胞の一連の共焦点画像、及びＡＡＶ１二重ハイブリッドＧＦＰ形質導入後の対応するｅＧＦＰシグナルを示している。

【図７Ｂ】図７のＢは、コルチ器官の様々な領域でのｅＧＦＰを発現する内有毛細胞の数の定量化を示すグラフである。

【図８】本発明の例示的な二重ベクター系を示す概略図である。５’ベクターには、５’から３’までのＭｙｏ１５プロモーター、ヒトオトフェリンアイソフォーム５コード配列の５’半分の最初の２０エクソン、スプライスドナー部位（ＳＤ）、及びアルカリホスファターゼ（ＡＰ）由来の相同領域が含まれる。３’ベクターには、５’から３’までのＡＰ相同領域のコピー、相補的スプライスアクセプター部位（ＳＡ）、ヒトオトフェリンアイソフォーム５コード配列の残りの３’部分（エクソン２１～４５及び４７）、及びポリアデニル化（ポリＡ）シグナルが含まれる。５’及び３’ベクターの両方に、隣接する逆位末端配列（ＩＴＲ）が含まれている。これらのベクターは、同じ標的細胞内に同時形質導入されたときに、機能的なヒトＯＴＯＦアイソフォーム５遺伝子カセットを再構成するように設計されており、ベクターの組換えは、ｉｎｖｉｖｏで２つの組換えメカニズムを介して発生することができる。ＩＴＲは、第２鎖ＤＮＡの合成と伸長の間に自然に結合し、各ベクターの同一のＡＰ配列は相同組換えを起こし、どちらの場合も機能的なヒトＯＴＯＦアイソフォーム５カセットを形成する。得られた二本鎖ＤＮＡは、Ｍｙｏ１５プロモーターからＲＮＡを発現でき、ＳＤ／ＳＡ部位は、ＡＰ領域とＩＴＲ配列をスプライシングすることにより除去を促進して、完全長のヒトＯＴＯＦアイソフォーム５コード配列をコードする成熟ｍＲＮＡを生成する。

【発明を実施するための形態】
【００９３】
プロモーター、及びオトフェリン（ＯＴＯＦ）アイソフォーム５タンパク質（例えば、野生型（ＷＴ）ヒトＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質）のＮ末端部分をコードするポリヌクレオチドを含有する第１の核酸ベクター（例えば、ＡＡＶベクター）と、ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質のＣ末端部分をコードするポリヌクレオチド、及びポリアデニル化（ポリ（Ａ））配列を含有する第２の核酸ベクター（例えば、ＡＡＶベクター）と、を投与することにより、対象（例えば、ヒトなどの哺乳動物対象）の感音難聴、または聴覚神経障害を治療するための組成物ならびに方法が、本明細書に記載されている。蝸牛有毛細胞などの哺乳動物細胞に導入されると、２つの核酸ベクターによってコードされるポリヌクレオチドが結合して、完全長ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質をコードする、核酸分子を形成することができる。したがって、本明細書に記載の組成物及び方法を使用して、ＯＴＯＦ欠損症（例えば、低ＯＴＯＦ発現、もしくはＯＴＯＦ発現もしくは機能を損なうＯＴＯＦ突然変異）を患う対象の蝸牛有毛細胞でのＷＴ　ＯＴＯＦアイソフォーム５の発現を誘導、または増加させることができる。
【００９４】
オトフェリン
ＯＴＯＦは、カルシウム、リン脂質、及びタンパク質の結合に関係している、少なくとも６つのＣ２ドメインを含有する、２３０ｋＤａの膜タンパク質である。ヒトＯＴＯＦは、４７のエクソンを含有する遺伝子によってコードされており、完全長タンパク質は、１，９９７個のアミノ酸で構成されている。ＯＴＯＦは、内有毛細胞のリボンシナプスに位置し、シナプス小胞融合のカルシウムセンサーとして機能し、神経伝達物質を含む小胞と細胞膜の融合を引き起こすと考えられている。また、小胞補充、及びクラスリン介在性エンドサイトーシスにも関係しており、ミオシンＶＩ、Ｒａｂ８ｂ、ＳＮＡＲＥタンパク質、カルシウムチャネルＣａｖ１．３、Ｅｒｇｉｃ２、及びＡＰ－２と相互作用することが示されている。ＯＴＯＦがエキソサイトーシスを媒介するメカニズム、及びその結合パートナーとの相互作用の生理学的重要性は、まだ解明されていない。
【００９５】
オトフェリン遺伝子には複数の長いアイソフォームと短いアイソフォームがある。ヒトの遺伝性難聴の研究は、長いアイソフォームが内耳機能にとって重要であることを示唆している。ただし、内耳機能でのこれらの個々の長いアイソフォームと他のタンパク質変異体の役割は、理解されていない。遺伝的に引き起こされるオトフェリン欠乏に二次的なものである難聴を患う患者のための効果的な遺伝子導入療法を開発するために、耳の機能的なＯＴＯＦアイソフォームをコードする、ｃＤＮＡ配列を同定しなければならない。
【００９６】
本発明は部分的に、ＯＴＯＦアイソフォーム５が非ヒト霊長類の内耳で優先的に発現され、ヒトＯＴＯＦアイソフォーム１ではなく、ヒトＯＴＯＦアイソフォーム５が、オトフェリン欠乏の遺伝子操作された先天性難聴マウスの聴力を回復することができたという、発見に基づく。したがって、本明細書に記載の二重ベクター系（例えば、ＯＴＯＦアイソフォーム５の発現のための二重ベクター系）は、ＯＴＯＦ遺伝子の欠損（例えば、突然変異）を有するヒト対象での感音難聴または聴覚神経障害を治療するために使用され得る。
【００９７】
オトフェリン関連難聴
ＯＴＯＦは、非症候性難聴の１つである、常染色体劣性難聴９（ＤＦＮＢ９）の遺伝学を調査した研究によって、最初に同定された。その後、ＯＴＯＦの突然変異は、世界中の患者で感音難聴を引き起こすことがわかっている。ＯＴＯＦ突然変異を有する多くの患者は、内耳が音を検出するが、耳から脳に音を適切に伝達できない障害である、聴覚神経障害を患っている。これらの患者は、異常な聴性脳幹反応（ＡＢＲ）、及び最初は正常な耳音響放射を持つ語音弁別能を患っている。ホモ接合性変異または複合ヘテロ接合性変異を有する患者は、幼児期に難聴を発症することが多く、聴覚障害の重症度は、ＯＴＯＦの突

然変異の場所と種類によって異なることがわかっている。

【００９８】

本明細書に記載する組成物及び方法を使用して、ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質のＮ末端部分をコードするポリヌクレオチドを含有する第１の核酸ベクターと、ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質のＣ末端部分をコードするポリヌクレオチドを含有する第２の核酸ベクターと、を投与することにより、感音難聴、または聴覚神経障害を治療できる。完全長ＯＴＯＦアイソフォーム５コード配列は大きすぎて、遺伝子治療に一般的に使用されるベクター（例えば、５ｋｂのパッケージング制限があると考えられている、アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）ベクター）の種類に含めることはできない。本明細書に記載の組成物及び方法は、細胞内で結合して完全長のＯＴＯＦアイソフォーム５配列を再構成することができる、２つの異なる核酸ベクター（例えば、ＡＡＶベクター）間でＯＴＯＦアイソフォーム５コード配列を分割することによって、この問題を克服する。これらの組成物及び方法を使用して、ＯＴＯＦ遺伝子に１つまたは複数の突然変異、例えば、ＯＴＯＦ発現を低下させる、ＯＴＯＦ機能を低下させる、または難聴に関連するＯＴＯＦ突然変異（例えば、フレームシフト突然変異、ナンセンス突然変異、欠失、またはミスセンス置換）を有する対象を治療できる。第１の核酸ベクター及び第２の核酸ベクターが組成物で投与される場合、ＯＴＯＦアイソフォーム５のＮ末端部分及びＣ末端部分をコードするポリヌクレオチドは、細胞（例えば、ヒト細胞、例えば、蝸牛有毛細胞）内で結合して、完全長のＯＴＯＦアイソフォーム５コード配列を含む単一の核酸分子を形成する（例えば、相同組換え及び／またはスプライシングを介して）。

【００９９】

本明細書に記載の組成物及び方法で使用される核酸ベクター（例えば、ＡＡＶベクター）には、野生型ＯＴＯＦアイソフォーム５またはその変異体をコードするポリヌクレオチド配列、例えば、組み合わせた場合に、野生型哺乳動物（例えば、ヒトまたはマウス）ＯＴＯＦアイソフォーム５のアミノ酸配列に対して、少なくとも８５％の配列同一性（例えば、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、またはそれ以上の配列同一性）を有するタンパク質をコードするポリヌクレオチド配列などが含まれる。本明細書に記載の核酸ベクターで使用されるポリヌクレオチドは、以下の表２のＯＴＯＦアイソフォーム５アミノ酸配列のＮ末端部分及びＣ末端部分をコードすることができる（例えば、組み合わせた場合、表２に記載の完全長ＯＴＯＦアイソフォーム５アミノ酸配列をコードする２つの部分、例えば、配列番号１）。

【０１００】

本明細書に記載の方法によれば、対象は、配列番号１のアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチド配列、または配列番号１のアミノ酸配列に対して少なくとも８５％の配列同一性（例えば、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、またはそれ以上の配列同一性）を有するアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチド配列、または配列番号１に対して１つ以上の保存的アミノ酸置換（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０以上の保存的アミノ酸置換）を含むアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチド配列のＮ末端部分及びＣ末端部分をそれぞれ含む、第１の核酸ベクターならびに第２の核酸ベクターを含む組成物を投与されることができ、それは、コードされるＯＴＯＦ類似体が、野生型ＯＴＯＦアイソフォーム５の治療機能（例えば、リボンシナプスのエキソサイトーシスを調節する能力、またはオトフェルリン遺伝子欠損（例えば、ＯＴＯＦ突然変異）に関連する難聴の動物モデルでのＡＢＲ反応をレスキューもしくは改善する能力）を保持することを条件とする。ヒトＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質のＮ末端部分のアミノ酸の１０％以下、及びヒトＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質のＣ末端部分のアミノ酸の１０％以下を、保存的アミノ酸置換で置き換えることができる。ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質は、配列番号２または配列番号３の配列を有するポリヌクレオチドによってコードされ得る。ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質はまた、ヒト対象では非病原性であることがわかっている、一塩基変異体（ＳＮＶ）を有するポリヌクレオチドによってコードされ得

る。ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質は、ヒトＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質であり得る、または別の哺乳動物種（例えば、マウス、ラット、ウシ、ウマ、ヤギ、ヒツジ、ロバ、ネコ、イヌ、ウサギ、モルモット、または他の哺乳動物）からのヒトアイソフォーム５タンパク質の相同体であり得る。

【０１０１】

【表２－１】

表２：ＯＴＯＦ配列

配列番号	配列名	配列
１	ヒトＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質（ＮＰ＿００１２７４４１８．１）、ヒトオトフェリンアイソフォームｅとも呼ばれる、１９９７ａａ	ＭＡＬＬＩＨＬＫＴＶＳＥＬＲＧＲＧＤＲＩＡＫＶＴＦ ＲＧＱＳＦＹＳＲＶＬＥＮＣＥＤＶＡＤＦＤＥＴＦＲＷ ＰＶＡＳＳＩＤＲＮＥＭＬＥＩＱＶＦＮＹＳＫＶＦＳＮ ＫＬＩＧＴＦＲＭＶＬＱＫＶＶＥＥＳＨＶＥＶＴＤＴＬ ＩＤＤＮＮＡＩＩＫＴＳＬＣＶＥＶＲＹＱＡＴＤＧＴＶ ＧＳＷＤＤＧＤＦＬＧＤＥＳＬＱＥＥＥＫＤＳＱＥＴＤ ＧＬＬＰＧＳＲＰＳＳＲＰＰＧＥＫＳＦＲＲＡＧＲＳＶ ＦＳＡＭＫＬＧＫＮＲＳＨＫＥＥＰＱＲＰＤＥＰＡＶＬ ＥＭＥＤＬＤＨＬＡＩＲＬＧＤＧＬＤＰＤＳＶＳＬＡＳ ＶＴＡＬＴＴＮＶＳＮＫＲＳＫＰＤＩＫＭＥＰＳＡＧＲ ＰＭＤＹＱＶＳＩＴＶＩＥＡＲＱＬＶＧＬＮＭＤＰＶＶ ＣＶＥＶＧＤＤＫＫＹＴＳＭＫＥＳＴＮＣＰＹＹＮＥＹ ＦＶＦＤＦＨＶＳＰＤＶＭＦＤＫＩＩＫＩＳＶＩＨＳＫ ＮＬＬＲＳＧＴＬＶＧＳＦＫＭＤＶＧＴＶＹＳＱＰＥＨ ＱＦＨＨＫＷＡＩＬＳＤＰＤＤＩＳＳＧＬＫＧＹＶＫＣ ＤＶＡＶＶＧＫＧＤＮＩＫＴＰＨＫＡＮＥＴＤＥＤＤＩ ＥＧＮＬＬＬＰＥＧＶＰＰＥＲＱＷＡＲＦＹＶＫＩＹＲ ＡＥＧＬＰＲＭＮＴＳＬＭＡＮＶＫＫＡＦＩＧＥＮＫＤ ＬＶＤＰＹＶＱＶＦＦＡＧＱＫＧＫＴＳＶＱＫＳＳＹＥ ＰＬＷＮＥＱＶＶＦＴＤＬＦＰＰＬＣＫＲＭＫＶＱＩＲ ＤＳＤＫＶＮＤＶＡＩＧＴＨＦＩＤＬＲＫＩＳＮＤＧＤ ＫＧＦＬＰＴＬＧＰＡＷＶＮＭＹＧＳＴＲＮＹＴＬＬＤ ＥＨＱＤＬＮＥＧＬＧＥＧＶＳＦＲＡＲＬＬＬＧＬＡＶ ＥＩＶＤＴＳＮＰＥＬＴＳＳ

【０１０２】

【表２－２】

配列番号	配列名	配列
		TEVQVEQATPISESCAGKMEEFFLF GAFLEASMIDRRNGDKPITFEVTIG NYGNEVDGLSRPQRPRPRKEPGDEE EVDLIQNASDDEAGDAGDLASVSST PPMRPQVTDRNYFHLPYLERKPCIY IKSWWPDQRRRLYNANIMDHIADKL EEGLNDIQEMIKTEKSYPERRLRGV LEELSCGCCRFLSLADKDQGHSSRT RLDRERLKSCMRELENMGQQARMLR AQVKRHTVRDKLRLCQNFLQKLRFL ADEPQHSIPDIFIWMMSNNKRVAYA RVPSKDLLFSIVEEETGKDCAKVKT LFLKLPGKRGFGSAGWTVQAKVELY LWLGLSKQRKEFLCGLPCGFQEVKA AQGLGLHAFPPVSLVYTKKQAFQLR AHMYQARSLFAADSSGL SDPFARVFFINQSQCTEVLNETLCP TWDQMLVFDNLELYGEAHELRDDPP IIVIEIYDQDSMGKADFMGRTFAKP LVKMADEAYCPPRFPPQLEYYQIYR GNATAGDLLAAFELLQIGPAGKADL PPINGPVDVDRGPIMPVPMGIRPVL SKYRVEVLFWGLRDLKRVNLAQVDR PRVDIECAGKGVQSSLIHNYKKNPN FNTLVKWFEVDLPENELLHPPLNIR VVDCRAFGRYTLVGSHAVSSLRRFI YRPPDRSAPSWNTTVRLLRRCRVLC NGGSSSHSTGEVVVTMEPEVPIKKL ETMVKLDATSEAVVKVDVAEEEKEK KKKKKGTAEEPEEEEPDESMLDWWS KYFASIDTMKEQLRQQEPSGIDLEE KEEVDNTEGLKGSMKGKEKARAAKE EKKKKTQSSGSGQGSEAPEKKKPKI DELKVYPKELESEFDNFEDWLHTFN LLRGKTGDDEDGSTEEERIVGRFKG SLCVYKVPLPEDVSREAGYDSTYGM FQGI

【０１０３】

【表２－３】

配列番号	配列名	配列
		PSNDPINVLVRVYVVRATDLHPADI NGKADPYIAIRLGKTDIRDKENYIS KQLNPVFGKSFDIEASFPMESMLTV AVYDWDLVGTDDLIGETKIDLENRF YSKHRATCGIAQTYSTHGYNIWRDP MKPSQILTRLCKDGKVDGPHFGPPG RVKVANRVFTGPSEIEDENGQRKPT DEHVALLALRHWEDIPRAGCRLVPE HVETRPLLNPDKPGIEQGRLELWVD MFPMDMPAPGTPLDISPRKPKKYEL RVIIWNTDEVVLEDDDFFTGEKSSD IFVRGWLKGQQEDKQDTDVHYHSLT GEGNFNWRYLFPFDYLAAEEKIVIS KKESMFSWDETEYKIPARLTLQIWD ADHFSADDFLGAIELDLNRFPRGAK TAKQCTMEMATGEVDVPLVSIFKQK RVKGWWPLLARNENDEFELTGKVEA ELHLLTAEEAEKNPVGLARNEPDPL EKPNRPDTAFVWFLNPLKSIKYLIC TRYKWLIIKIVLALLGLLMLGLFLY SLPGYMVKKLLGA
2	ヒトオトフェリンアイソフォーム５タンパク質（配列番号１）をコードするＤＮＡ配列、５９９４ｂｐ、ＮＭ＿００１２８７４８９に記載されているコード配列に対応	ATGGCCTTGCTCATCCACCTCAAGA CAGTCTCGGAGCTGCGGGGCAGGGG CGACCGGATCGCCAAAGTGACTTTC CGAGGGCAATCCTTCTACTCTCGGG TCCTGGAGAACTGTGAGGATGTGGC TGACTTTGATGAGACATTTCGGTGG CCGGTGGCCAGCAGCATCGACAGAA ATGAGATGCTGGAGATTCAGGTTTT CAACTACAGCAAAGTCTTCAGCAAC AAGCTCATCGGGACCTTCCGCATGG TGCTGCAGAAGGTGGTAGAGGAGAG CCATGTGGAGGTGACTGACACGCTG ATTGATGACAACAATGCTATCATCA AGACCAGCCTGTGCGTGGAGGTCCG GTATCAGGCCACTGACGGCACAGTG GGCTCCTGGGACGATGG

【０１０４】

【表２－４】

配列番号	配列名	配列
		GGACTTCCTGGGAGATGAGTCTCTT CAAGAGGAAGAGAAGGACAGCCAAG AGACGGATGGACTGCTCCCAGGCTC CCGGCCCAGCTCCCGGCCCCCAGGA GAGAAGAGCTTCCGGAGAGCCGGGA GGAGCGTGTTCTCCGCCATGAAGCT CGGCAAAAACCGGTCTCACAAGGAG GAGCCCCAAAGACCAGATGAACCGG CGGTGCTGGAGATGGAAGACCTTGA CCATCTGGCCATTCGGCTAGGAGAT GGACTGGATCCCGACTCGGTGTCTC TAGCCTCAGTCACAGCTCTCACCAC TAATGTCTCCAACAAGCGATCTAAG CCAGACATTAAGATGGAGCCAAGTG CTGGGGCGGCCCATGGATTACCAGGT CAGCATCACGGTGATCGAGGCCCGG CAGCTGGTGGGCTTGAACATGGACC CTGTGGTGTGCGTGGAGGTGGGTGA CGACAAGAAGTACACATCCATGAAG GAGTCCACTAACTGCCCCTATTACA ACGAGTACTTCGTCTTCGACTTCCA TGTCTCTCTCCGGATGTCATGTTTGAC AAGATCATCAAGATTTCGGGTGATTC ACTCCAAGAACCTGCTGCGCAGTGG CACCCCTGGTGGGCTCCTTCAAAATG GACGTGGGAACCGTGTACTCGCAGC CAGAGCACCAGTTCCATCACAAGTG GGCCATCCTGTCTGACCCCGATGAC ATCTCCCTCGGGGCTGAAGGGCTACG TGAAGTGTGACGTTGCCGTGGTGGG CAAAGGGGACAACATCAAGACGCCC CACAAGGCCAATGAGACCGACGAAG ATGACATTGAGGGGAACTTGCTGCT CCCCGAGGGGGTGCCCCCCGAACGC CAGTGGGCCCGGTTCTATGTGAAAA TTTACCGAGCAGAGGGGCTGCCCCG TATGAACACAAGCCTCATGGCCAAT GTAAAGAAGGCTTTCATCGGTGAAA ACAAGGACCTCGTGGACCCCTACGT GCAAGTCTTCTTGCTGGCCAGAAG GGCAAGAC

【０１０５】

【表２－５】

配列番号	配列名	配列
		TTCAGTGCAGAAGAGCAGCTATGAG CCCCTGTGGAATGAGCAGGTCGTCT TTACAGACCTCTTCCCCCCACTCTG CAAACGCATGAAGGTGCAGATCCGA GACTCGGACAAGGTCAACGACGTGG CCATCGGCACCCACTTCATTGACCT GCGCAAGATTTCTAATGACGGAGAC AAAGGCTTCCTGCCCACACTGGGCC CAGCCTGGGTGAACATGTACGGCTC CACACGTAACTACACGCTGCTGGAT GAGCATCAGGGACCTGAACGAGGGCC TGGGGGAGGGTGTGTCCTTCCGGGC CCGGCTCCTGCTGGGCCTGGCTGTG GAGATCGTAGACACCTCCAACCCTG AGCTCACCAGCTCCACAGAGGTGCA GGTGGAGCAGGCCACGCCCATCTCG GAGAGCTGTGCAGGTAAAATGGAAG AATTCTTTCTCTTTGGAGCCTTCCT GGAGGCCTCAATGATCGACCGGAGA AACGGAGACAAGCCCATCACCTTTG AGGTCACCATAGGCAACTATGGGAA CGAAGTTGATGGCCTGTCCCGGCCC CAGCGGCCTCGGCCCCGGAAGGAGC CGGGGGATGAGGAAGAAGTAGACCT GATTCAGAACGCAAGTGATGACGAG GCCGGTGATGCCGGGGACCTGGCCT CAGTCTCCTCCACTCCACCAATGCG GCCCCAGGTCACCGACAGGAACTAC TTCCATCTGCCCTACCTGGAGCGAA AGCCCTGCATCTACATCAAGAGCTG GTGGCCGGACCAGCGCCGCCGCCTC TACAATGCCAACATCATGGACCACA TTGCCGACAAGCTGGAAGAAGGCCT GAACGACATACAGGAGATGATCAAA ACGGAGAAGTCCTACCCTGAGCGTC GCCTGCGGGGCGTCCTGGAGGAGCT GAGCTGTGGCTGCTGCCGCTTCCTC TCCCTCGCTGACAAGGACCAGGGCC AC

【０１０６】

【表２－６】

配列番号	配列名	配列
		TCATCCCGCACCAGGCTTGACCGGG AGCGCCTCAAGTCCTGCATGAGGGA GCTGGAAAACATGGGGCAGCAGGCC AGGATGCTGCGGGCCCAGGTGAAGC GGCACACGGTGCGGGACAAGCTGAG GCTGTGCCAGAACTTCCTGCAGAAG CTGCGCTTCCTGGCGGACGAGCCCC AGCACAGCATTCCCGACATCTTCAT CTGGATGATGAGCAACAACAAGCGT GTCGCCTATGCCCGTGTGCCCTCCA AGGACCTGCTCTTCTCCATCGTGGA GGAGGAGACTGGCAAGGACTGCGCC AAGGTCAAGACGCTCTTCCTTAAGC TGCCAGGGAAGCGGGGCTTCGGCTC GGCAGGCTGGACAGTGCAGGCCAAG GTGGAGCTGTACCTGTGGCTGGGCC TCAGCAAACAGCGCAAGGAGTTCCT GTGCGGCCTGCCCTGTGGCTTCCAG GAGGTCAAGGCAGCCCAGGGCCTGG GCCTGCATGCCTTCCCACCCGTCAG CCTGGTCTACACCAAGAAGCAGGCG TTCCAGCTCCGAGCGCACATGTACC AGGCCCGCAGCCTCTTGCCGCCGA CAGCAGCGGACTCTCAGACCCCTTT GCCCGCGTCTTCTTCATCAATCAGA GTCAGTGCACAGAGGTGCTGAATGA GACCCTGTGTCCCACCTGGGACCAG ATGCTGGTGTTCGACAACCTGGAGC TCTATGGTGAAGCTCATGAGCTGAG GGACGATCCGCCCATCATTGTCATT GAAATCTATGACCAGGATTCCATGG GCAAAGCTG

【０１０７】

【表２－７】

配列番号	配列名	配列
		ACTTCATGGGCCGGACCTTCGCCAA ACCCCTGGTGAAGATGGCAGACGAG GCGTACTGCCCACCCCGCTTCCCAC CTCAGCTCGAGTACTACCAGATCTA CCGTGGCAACGCCCACAGCTGGAGAC CTGCTGGCGGCCTTCGAGCTGCTGC AGATTGGACCAGCAGGGAAGGCTGA CCTGCCCCCCATCAATGGCCCGGTG GACGTGGACCGAGGTCCCATCATGC CCGTGCCCATGGGCATCCGGCCCGT GCTCAGCAAGTACCGAGTGGAGGTG CTGTTCTGGGGCCTACGGGACCTAA AGCGGGTGAACCTGGCCCAGGTGGA CCGGCCACGGGTGGACATCGAGTGT GCAGGGAAGGGGGTGCAGTCGTCCC TGATCCACAATTATAAGAAGAACCC CAACTTCAACACCCTCGTCAAGTGG TTTGAAGTGGACCTCCCAGAGAACG AGCTGCTGCACCCGCCCTTGAACAT CCGTGTGGTGGACTGCCGGGCCTTC GGTCGCTACACACTGGGTGGGCTCCC ATGCCGTCAGCTCCCTGCGACGCTT CATCTACCGGGCCCCCAGACCGCTCG GCCCCCAGCTGGAACACCACGGTCA GGCTTCTCCGGCGCTGCCGTGTGCT GTGCAATGGGGGCTCCTCCTCTCAC TCCACAGGGGAGGTTGTGGTGACTA TGGAGCCAGAGGTACCCATCAAGAA ACTGGAGACCATGGTGAAGCTGGAC GCGACTTCTGAAGCTGTTGTCAAGG TGGATGTGGCTGAGGAGGAGGAAGG GAAGAAGAA

【０１０８】

【表２－８】

配列番号	配列名	配列
		GAAGAAGAAGGGCACTGCGGAGGAG CCAGAGGAGGAGGAGGAGCCAGACGAGA GCATGCTGGACTGGTGGTCCAAGTA CTTTGCCTCCATTGACACCATGAAG GAGCAACTTCGACAACAAGAGCCCT CTGGAATTGACTTGGAGGAGAAGGA GGAAGTGGACAATACCGAGGGCCTG AAGGGGTCAATGAAGGGCAAGGAGA AGGCAAGGGCTGCCAAAGAGGAGAA GAAGAAGAAAACTCAGAGCTCTGGC TCTGGCCAGGGGTCCGAGGCCCCG AGAAGAAGAAACCCAAGATTGATGA GCTTAAGGTATACCCCAAAGAGCTG GAGTCCGAGTTTGATAACTTTGAGG ACTGGCTGCACACTTTCAACTTGCT TCGGGGCAAGACCGGGGATGATGAG GATGGCTCCACCGAGGAGGAGCGCA TTGTGGGACGCTTCAAGGGCTCCCT CTGCGTGTACAAAGTGCCACTCCCA GAGGACGTGTCCCGGGAAGCCGGCT ACGACTCCACCTACGGCATGTTCCA GGGCATCCCGAGCAATGACCCCATC AATGTGCTGGTCCGAGTCTATGTGG TCCGGGGCCACGGACCTGCACCCTGC TGACATCAACGGCAAAGCTGACCCC TACATCGCCATCCGGCTAGGCAAGA CTGACATCCGCGACAAGGAGAACTA CATCTCCAAGCAGCTCAACCCTGTC TTTGGGAAGTCCTTTGACATCGAGG CCTCCTTCCCCATGGAATCCATGCT GACGGT

【０１０９】

【表２－９】

配列番号	配列名	配列
		GGCTGTGTATGACTGGGACCTGGTG GGCACTGATGACCTCATTGGGGAAA CCAAGATCGACCTGGAGAACCGCTT CTACAGCAAGCACCGCGCCACCTGC GGCATCGCCCAGACCTACTCCACAC ATGGCTACAATATCTGGCGGGACCC CATGAAGCCCAGCCAGATCCTGACC CGCCTCTGCAAAGACGGCAAAGTGG ACGGCCCCCACTTTGGGCCCCTGG GAGAGTGAAGGTGGCCAACCGCGTC TTCACTGGGCCCTCTGAGATTGAGG ACGAGAACGGTCAGAGGAAGCCCAC AGACGAGCATGTGGCGCTGTTGGCC CTGAGGCACTGGGAGGACATCCCCC GCGCAGGCTGCCGCCTGGTGCCAGA GCATGTGGAGACGAGGCCGCTGCTC AACCCCGACAAGCCGGGCATCGAGC AGGGCCGCCTGGAGCTGTGGGTGGA CATGTTCCCCATGGACATGCCCAGCC CCTGGGACGCCTCTGGACATCTCAC CTCGGAAGCCCAAGAAGTACGAGCT GCGGGTCATCATCTGGAACACAGAT GAGGTGGTCTTGGAGGACGACGACT TCTTCACAGGGGAGAAGTCCAGTGA CATCTTCGTGAGGGGGTGGCTGAAG GGCCAGCAGGAGGACAAGCAGGACA CAGACGTCCACTACCACTCCCTCAC TGGCGAGGGCAACTTCAACTGGCGC TACCTGTTCCCCTTCGACTACCTGG CGGCGGAGGAGAAGATCGTCATCTC CAAGAAGGAGTCCATGTTCTCCTGG GACGAGACCG

【０１１０】

【表２－１０】

配列番号	配列名	配列
		ＡＧＴＡＣＡＡＧＡＴＣＣＣＣＧＣＧＣＧＧＣＴＣＡＣ ＣＣＴＧＣＡＧＡＴＣＴＧＧＧＡＴＧＣＧＧＡＣＣＡＣ ＴＴＣＴＣＣＧＣＴＧＡＣＧＡＣＴＴＣＣＴＧＧＧＧＧ ＣＣＡＴＣＧＡＧＣＴＧＧＡＣＣＴＧＡＡＣＣＧＧＴＴ ＣＣＣＧＣＧＧＧＧＣＧＣＡＡＡＧＡＣＡＧＣＣＡＡＧ ＣＡＧＴＧＣＡＣＣＡＴＧＧＡＧＡＴＧＧＣＣＡＣＣＧ ＧＧＧＡＧＧＴＧＧＡＣＧＴＧＣＣＣＣＴＣＧＴＧＴＣ ＣＡＴＣＴＴＣＡＡＧＣＡＡＡＡＧＣＧＣＧＴＣＡＡＡ ＧＧＣＴＧＧＴＧＧＣＣＣＣＴＣＣＴＧＧＣＣＣＧＣＡ ＡＴＧＡＧＡＡＣＧＡＴＧＡＧＴＴＴＧＡＧＣＴＣＡＣ ＧＧＧＣＡＡＧＧＴＧＧＡＧＧＣＴＧＡＧＣＴＧＣＡＴ ＴＴＡＣＴＧＡＣＡＧＣＡＧＡＧＧＡＧＧＣＡＧＡＧＡ ＡＧＡＡＣＣＣＡＧＴＧＧＧＣＣＴＧＧＣＣＣＧＣＡＡ ＴＧＡＡＣＣＴＧＡＣＣＣＣＣＴＡＧＡＧＡＡＡＣＣＣ ＡＡＣＣＧＧＣＣＣＧＡＣＡＣＧＧＣＣＴＴＣＧＴＣＴ ＧＧＴＴＣＣＴＣＡＡＣＣＣＴＣＴＣＡＡＧＴＣＣＡＴ ＣＡＡＧＴＡＣＣＴＣＡＴＣＴＧＣＡＣＣＣＧＧＴＡＣ ＡＡＧＴＧＧＣＴＣＡＴＣＡＴＣＡＡＧＡＴＣＧＴＧＣ ＴＧＧＣＧＣＴＧＴＴＧＧＧＧＣＴＧＣＴＣＡＴＧＴＴ ＧＧＧＧＣＴＣＴＴＣＣＴＣＴＡＣＡＧＣＣＴＣＣＣＴ ＧＧＣＴＡＣＡＴＧＧＴＣＡＡＡＡＡＧＣＴＣＣＴＴＧ ＧＧＧＣＡＴＧＡ
３	ヒトオトフェリンアイソフォーム５タンパク質（配列番号１）をコードするコドン最適化（ＣＯ）ＤＮＡ配列、５９９４ｂｐ	ＡＴＧＧＣＡＣＴＧＣＴＧＡＴＣＣＡＣＣＴＧＡＡＡＡ ＣＣＧＴＣＴＣＣＧＡＡＣＴＧＡＧＡＧＧＣＡＧＡＧＧ ＧＧＡＣＡＧＡＡＴＣＧＣＴＡＡＡＧＴＣＡＣＣＴＴＣ ＣＧＧＧＧＡＣＡＧＡＧＣＴＴＴＡＣＡＧＣＡＧＧＧ ＴＧＣＴＧＧＡＧＡＡＣＴＧＣＧＡＧＧＡＣＧＴＧＧＣ ＣＧＡＣＴＴＴＧＡＣＧＡＧＡＣＡＴＴＣＡＧＧＴＧＧ ＣＣＣＧＴＧＧＣＣＡＧＣＴＣＣＡＴＣＧＡＴＣＧＣＡ ＡＴＧＡＧＡＴＧＣＴＧＧＡＧＡＴＣＣＡＧＧＴＧＴＴ ＴＡＡＣＴＡＴＡＧＣＡＡＧＧＴＧＴＴＣＴＣＣＡＡＴ ＡＡＧＣＴＧＡＴＣＧＧＣＡＣＣＴＴＣＣＧＧＡＴＧＧ ＴＧＣＴＧＣＡＧＡＡＧＧＴＧＧＴＧＧＡＧＧＡＧＴＣ ＣＣＡＣＧＴＧ

【０１１１】

【表２－１１】

配列番号	配列名	配列
		GAGGTGACCGACACACTGATCGACG ATAACAATGCCATCATCAAGACATC CCTGTGCGTGGAGGTGCGCTACCAG GCCACCGATGGCACAGTGGGCTCTT GGGACGATGGCGACTTCCTGGGCGA TGAGTCCCTGCAGGAGGAGGAGGAAG GACTCTCAGGAGACAGATGGCCTGC TGCCTGGCTCCCGGCCATCTAGCCG CCCCCCTGGCGAGAAGTCTTTTAGG AGAGCCGGCAGGTCCGTGTTCTCTG CCATGAAGCTGGGCAAGAACAGGAG CCACAAGGAGGAGCCTCAGAGGCCC GACGAGCCAGCCGTGCTGGAGATGG AGGACCTGGATCACCTGGCCATCAG ACTGGGCGATGGCCTGGACCCTGAT AGCGTGTCCCTGGCCTCCGTGACCG CCCTGACCACAAAACGTGTCTAATAA GCGGAGCAAGCCAGACATCAAGATG GAGCCATCTGCCGGCAGGCCCATGG ATTACCAGGTGAGCATCACAGTGAT CGAGGCCAGACAGCTGGTGGGCCTG AACATGGACCCCCGTGGTGTGCGTGG AAGTGGGCGACGATAAGAAGTACAC CTCCATGAAGGAGTCTACAAACTGT CCATACTACAACGAGTACTTCGTGT TTGATTTCCACGTGAGCCCCGACGT GATGTTCGATAAGATCATCAAGATC AGCGTGATCCACTCCAAGAATCTGC TGCGGTCTGGCACCCTGGTGGGAAG CTTTAAGATGGACGTGGGCACAGTG TACTCTCAGCCTGAGCACCAGTTCC ACCACAAGTGGGCCATCCTGAGCGA TCCAGACGATATCTCCTCTGGCCTG AAGGGCTATGTGAAGTGCGACGTGG CAGTGGTGGGCAAGGGCGATAACAT CAAGACCCCACACAAGGCCAATGAG ACAGACGAGGACGATATCGAGGGAA ACCTGCTGCTGCCAGAGGGAGTGCC ACCCGAGAGGCAGTGGGCCAGGTTC TACGTGAAGATCTATAGGGCAGAGG GCCTGCCT

【０１１２】

【表２－１２】

配列番号	配列名	配列
		AGGATGAACACCAGCCTGATGGCCA ATGTGAAGAAGGCCTTCATCGGCGA GAACAAGGACCTGGTGGATCCCTAC GTGCAGGTGTTCTTTGCCGGCCAGA AGGGCAAGACCTCCGTGCAGAAGAG CTCCTATGAGCCTCTGTGGAATGAG CAGGTGGTGTTTACAGACCTGTTCC CTCCACTGTGCAAGAGGATGAAGGT GCAGATCAGAGACTCTGATAAGGTG AACGACGTGGCCATCGGCACCCACT TTATCGATCTGAGGAAGATCAGCAA TGACGGCGATAAGGGCTTCCTGCCC ACCCTGGGCCCCGCCTGGGTGAAC TGTACGGCAGCACCAGAAATTATAC ACTGCTGGACGAGCACCAGGATCTG AACGAGGGCCTGGGCGAGGGCGTGA GCTTTAGAGCCAGGCTGCTGCTGGG CCTGGCCGTGGAGATCGTGGACACC TCCAATCCCGAGCTGACCTCTAGCA CAGAGGTGCAGGTGGAGCAGGCCAC ACCTATCTCTGAGAGCTGTGCCGGC AAGATGGAGGAGTTCTTTCTGTTTG GCGCCTTCCTGGAGGCCTCCATGAT CGACCGGCGCAACGGCGATAAGCCT ATCACCTTCGAGGTGACAATCGGCA ACTACGGCAATGAGGTGGACGGCCT GTCTCGGCCCCAGCGCCCAAGGCCC AGAAAGGAGCCTGGCGACGAGGAGG AGGTGGATCTGATCCAGAACGCCAG CGACGATGAGGCAGGCGACGCAGGC GATCTGGCCTCCGTGTCCTCTACCC CCCCTATGCGGCCACAGGTGACAGA CCGCAATTACTTTCACCTGCCTTAT CTGGAGCGCAAGCCATGCATCTACA TCAAGTCTTGGTGGCCCGATCAGAG GAGACGGCTGTATAACGCCAATATC ATGGACCACATCGCCGATAAGCTGG AGGAGGGCCTGAATGACATCCAGGA GATGATCAAGACCGAGAAGTCCTAT CCAGAGCGCAGGCTGAGGGGCGTGC TGGAGGAG

【０１１３】

【表２－１３】

配列番号	配列名	配列
		CTGAGCTGTGGCTGCTGTAGATTCC TGTCCCCTGGCCGACAAGGATCAGGG GCACTCATCACGGACACGGGCTGGAC CGGGAGCGGCTGAAATCATGTATGC GGGAGCTGGAAAATATGGGACAGCA GGCAAGGATGCTGCGCGCCCAGGTG AAGAGGCACACCGTGAGAGACAAGC TGCGGCTGTGCCAGAACTTCCTGCA GAAGCTGCGCTTTCTGGCCGATGAG CCACAGCACAGCATCCCCGACATCT TCATCTGGATGATGTCCAACAATAA GAGAGTGGCCTACGCCCGGGTGCCC TCTAAGGATCTGCTGTTTAGCATCG TGGAGGAGGAGACAGGCAAGGACTG TGCCAAGGTGAAGACCCTGTTCCTG AAGCTGCCTGGCAAGAGAGGCTTTG GCAGCGCCGGATGGACCGTGCAGGC AAAGGTGGAGCTGTATCTGTGGCTG GGCCTGTCTAAGCAGCGGAAGGAGT TCCTGTGCGGCCTGCCCTGTGGCTT TCAGGAGGTGAAGGCAGCACAGGGA CTGGGACTGCACGCCTTCCCCCCCG TGAGCCTGGTGTACAACCCAAGAAGCA GGCCTTTCAGCTGAGGGCCCATATG TACCAGGCCAGGTCTCTGTTCGCCG CCGATAGCTCCGGACTGAGCGACCC TTTTGCCAGGGTGTTCTTTATCAATT CAGAGCCAGTGCACAGAGGTGCTGA ACGAGACCCTGTGCCCAACATGGGA TCAGATGCTGGTGTTCGACAACCTG GAGCTGTACGGAGAGGCACACGAGC TGAGGGACGATCCACCCATCATCGT GATCGAGATCTATGATCAGGACTCC ATGGGCAAGGCCGATTTCATGGGCA GGACCTTTGCCAAGCCCCTGGTGAA GATGGCCGACGAGGCCTACTGCCCT CCAAGATTCCCCCCTCAGCTCGAGT ACTATCAGATCTATAGGGGAAATGC AACCGCCGGAGACCTGCTGGCCGCC TTTGAGCTGCTGCAGATCGGCCCCG CCGGAAAG

【０１１４】

【表２－１４】

配列番号	配列名	配列
		GCAGACCTGCCACCCATCAACGGCC CAGTGGATGTGGACAGAGGCCCCAT CATGCCTGTGCCAATGGGCATCAGA CCAGTGCTGTCCAAGTACAGGGTGG AGGTGCTGTTCTGGGGACTGCGCGA CCTGAAGAGGGTGAATCTGGCCCAG GTGGATAGGCCCAGAGTGGACATCG AGTGCGCCGGAAAGGGCGTGCAGTC TAGCCTGATCCACAACTATAAGAAG AACCCAAATTTCAACACCCTGGTGA AGTGGTTTGAGGTGGATCTGCCCGA GAATGAGCTGCTGCACCCTCCACTG AACATCCGGGTGGTGGACTGTAGAG CCTTCGGCAGGTACACCCTGGTGGG CAGCCACGCCGTGAGCAGCCTGAGG AGGTTCATCTACAGGCCCCCTGACA GGTCCGCCCCTTCTTGGAATACCAC AGTGAGACTGCTGCGGCGCTGCAGG GTGCTGTGCAACGGAGGCAGCTCCT CTCACTCTACCGGCGAGGTGGTGGT GACAATGGAGCCTGAGGTACCCATC AAGAAGCTGGAGACCATGGTGAAGC TGGATGCCACAAGCGAGGCAGTGGT GAAGGTGGACGTGGCAGAGGAGGAG AAGGAGAAGAAGAAGAAGAAGAAG GAACCGCCGAGGAGCCTGAGGAAGA GGAGCCAGATGAGAGCATGCTGGAC TGGTGGTCCAAGTACTTCGCCTCTA TCGACACAATGAAGGAGCAGCTGAG ACAGCAGGAGCCTAGCGGCATCGAT CTGGAGGAGAAGGAGGAGGAGGTGGACA ATACCGAGGGCCTGAAGGGCTCCAT GAAGGGCAAGGAGAAGGCAAGGGCA GCAAAGGAAGAGAAGAAGAAGAAGA CCCAGAGCAGCGGCTCTGGACAGGG CAGCGAGGCACCCAGAGAAGAAGAA CCTAAGATCGATGAGCTGAAGGTGT ACCCAAAGGAGCTGGAGTCCGAGTT CGATAATTTTGAGGACTGGCTGCAC ACCTTCAACCTGCTGCGGCAAGA CAGGCGAC

【０１１５】

【表２－１５】

配列番号	配列名	配列
		GATGAGGACGGCAGCACCGAGGAGG AGAGAATCGTGGGCCGGTTTAAGGG CTCCCTGTGCGTGTACAAGGTGCCA CTGCCTGAGGACGTGAGCAGGGAGG CCGGATACGACTCTACCTATGGCAT GTTCCAGGGCATCCCCTCTAATGAT CCTATCAACGTGCTGGTGCGCGTGT ATGTGGTGAGGGCCACAGATCTGCA CCCCGCCGACATCAACGGCAAGGCC GACCCTTACATCGCCATCCGCCCTGG GCAAGACCGATATCAGGGACAAGGA GAATTATATCTCCAAGCAGCTGAAC CCCGTGTTCGGCAAGTCTTTTGACA TCGAGGCCAGCTTCCCTATGGAGTC CATGCTGACCGTGGCCGTGTACGAT TGGGACCTGGTGGGCACCGACGATC TGATCGGCGAGACAAAGATCGATCT GGAGAATCGCTTTTATTCTAAGCAC AGGGCAACCTGCGGAATCGCACAGA CCTACAGCACACACGGCTATAACAT CTGGCGCGACCCCATGAAGCCTAGC CAGATCCTGACAAGGCTGTGCAAGG ATGGCAAGGTGGACGGACCACACTT CGGACCACCCGGCAGAGTGAAGGTG GCCAATCGGGTGTTTACAGGCCCTT CCGAGATCGAGGATGAGAACGGCCA GCGCAAGCCAACCGACGAGCACGTG GCCCTGCTGGCCCTGAGGCACTGGG AGGATATCCCCAAGGGCCCGGATGTAG GCTGGTGCCTGAGCACGTGGAGACC AGACCACTGCTGAATCCAGACAAGC CAGGAATCGAGCAGGGCAGGCTGGA GCTGTGGGTGGATATGTTCCCAATG GACATGCCAGCCCCAGGAACACCCC TGGATATCTCCCCTAGAAAGCCAAA GAAGTACGAGCTGAGAGTGATCATC TGGAACACAGACGAGGTGGTGCTGG AGGACGATGACTTCTTTACCGGCGA GAAGTCTAGCGATATCTTTGTGCGC GGATGGCTGAAGGGACAGCAGGAGG ACAAGCAG

【０１１６】

【表２－１６】

配列番号	配列名	配列
		GATACAGACGTGCACTACCACTCCC TGACCGGCGAGGGCAATTTCAACTG GAGATACCTGTTCCCTTTTGATTAT CTGGCCGCCGAGGAGAAGATCGTGA TCTCTAAGAAGGAGAGCATGTTTTC CTGGGACGAGACAGAGTATAAGATC CCAGCCAGACTGACCCTGCAGATCT GGGATGCCGACCACTTCAGCGCCGA TGACTTTCTGGGCGCCATCGAGCTG GACCTGAACCCGGTTCCCCAAGAGGCG CCAAGACCGCCAAGCAGTGCACAAT GGAGATGGCAACCGGGAGAGGTGGAC GTGCCTCTCTGGTGTCTATCTTCAAGC AGAAGCGGGGTGAAGGGGATGGTGGCC ACTGCTGGCCCAGGGAACGAGAATGAT GAGTTTGAGCTGACAGGCAAGGTGG AGGCAGAGCTGCACCCTGCTGACCGC CGAGGAGGCAGAGAAGAACCCAGTG GGCCTGGCCCAGGAATGAGCCCGACC CTCTGGAGAAGCCAAACAGGCCCGA TACAGCCTTCGTGTGGTTTCTGAAT CCTCTGAAGAGCATCAAGTACCTGA TCTGTACCCAGGTATAAGTGGCTGAT CATCAAGATCGTGCTGGCCCTGCTG GGACTGCTGATGCTGGGCCTGTTTC TGTACTCCCTGCCCGGCTATATGGT GAAGAAGCTGCTGGGCGCCTGA
４	ヒトＯＴＯＦアイソフォーム１タンパク質（ＮＰ＿９１９２２４．１）、ヒトオトフェリンアイソフォームａとも呼ばれる、１９９７ａａ	MALLIHLKTVSELRGRGDRIAKVTF RGQSFYSRVLENCEDVADFDETFRW PVASSIDRNEMLEIQVFNYSKVFSN KLIGTFRMVLQKVVEESHVEVTDTL IDDNNAIIKTSLCVEVRYQATDGTV GSWDDGDFLGDESLQ

【０１１７】

【表２－１７】

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

【０１１８】

【表２－１８】

配列番号	配列名	配列
		NLAQVDRPRVDIECAGKGVQSSLIH NYKKNPNFNTLVKWFEVDLPENELL HPPLNIRVVDCRAFGRYTLVGSHAV SSLRRFIYRPPDRSAPSWNTTVRLL RRCRVLCNGGSSSSHSTGEVVVTMEP EVPIKKLETMVKLDATSEAVVKVDV AEEEKEKKKKKKGTAEEPEEEEPDE SMLDWWSKYFASIDTMKEQLRQQEP SGIDLEEKEEVDNTEGLKGSMKGKE KARAAKEEKKKKTQSSGSGQGSEAP EKKKPKIDELKVYPKELESEFDNFE DWLHTFNLLRGKTGDDEDGSTEEER IVGRFKGSLCVYKVPLPEDVSREAG YDSTYGMFQGIPSNDPINVLVRVYV VRATDLHPADINGKADPYIAIRLGK TDIRDKENYISKQLNPVFGKSFDIE ASFPMESMLTVAVYDWDLVGTDDLI GETKIDLENRFYSKHRATCGIAQTY STHGYNIWRDPMKPSQILTRLCKDG KVDGPHFGPPGRVKVANRVFTGPSE IEDENGQRKPTDEHVALLALRHWED IPRAGCRLVPEHVETRPLLNPDKPG IEQGRLELWVDMFPMDMPAPGTPLD ISPRKPKKYELRVIIWNTDEVVLED DDFFTGEKSSDIFVRGWLKGQQEDK QDTDVHYHSLTGEGNFNWRYLFPFD YLAAEEKIVISKKESMFSWDETEYK IPARLTLQIWDADHFSADDFLGAIE LDLNRFPRGAKTAKQCTMEMATGEV DVPLVSIFKQKRVKGWWPLLARNEN DEFELTGKVEAELHLLTAEEAEKNP VGLARNEPDPLEKPNRPDTSFIWFL NPLKSARYFLWHTYRWLLLKLLLLL LLLLLLALFLYSVPGYLVKKILGA
５	ヒトオトフェリンアイソフォーム１タンパク質（配列番号４）をコードするＤＮＡ配列、５９７９ｂｐ、Ｎ	ATGGCCCTGATTGTTCACCTCAAGA CTGTCTCAGAGCTCCGAGGCAAAGG TGACCGGATTGCCAAAGTCACTTTC CGAGGGCAGTCTTTCTACTCCCGGG TCCTGGAGAACTGCGAGGGTGTGGC TGACTTTGATGAGAC

【０１１９】

【表２－１９】

配列番号	配列名	配列
	Ｍ＿００１１００３９５に記載されているコード配列に対応	ＧＴＴＣＣＧＧＴＧＧＣＣＡＧＴＧＧＣＣＡＧＣＡＧＣ ＡＴＣＧＡＣＣＧＧＡＡＴＧＡＡＧＴＧＴＴＧＧＡＧＡ ＴＴＣＡＧＡＴＴＴＴＣＡＡＣＴＡＣＡＧＣＡＡＡＧＴ ＣＴＴＣＡＧＣＡＡＣＡＡＧＣＴＧＡＴＡＧＧＧＡＣＣ ＴＴＣＴＧＣＡＴＧＧＴＧＣＴＧＣＡＧＡＡＡＧＴＧＧ ＴＧＧＡＧＧＡＧＡＡＴＣＧＧＧＴＡＧＡＧＧＴＧＡＣ ＣＧＡＣＡＣＧＣＴＧＡＴＧＧＡＴＧＡＣＡＧＣＡＡＴ ＧＣＴＡＴＣＡＴＣＡＡＧＡＣＣＡＧＣＣＴＧＡＧＣＡ ＴＧＧＡＧＧＴＣＣＧＧＴＡＴＣＡＧＧＣＣＡＣＡＧＡ ＴＧＧＣＡＣＴＧＴＧＧＧＣＣＣＣＴＧＧＧＡＴＧＡＴ ＧＧＡＧＡＣＴＴＣＣＴＧＧＧＡＧＡＴＧＡＡＴＣＣＣ ＴＣＣＡＧＧＡＧＧＡＧＡＡＧＧＡＣＡＧＣＣＡＧＧＡ ＧＡＣＡＧＡＴＧＧＧＣＴＧＣＴＡＣＣＴＧＧＴＴＣＣ ＣＧＡＣＣＣＡＧＣＡＣＣＣＧＧＡＴＡＴＣＴＧＧＣＧ ＡＧＡＡＧＡＧＣＴＴＴＣＧＣＡＧＣＡＡＡＧＧＣＡＧ ＡＧＡＧＡＡＧＡＣＣＡＡＧＧＧＡＧＧＣＡＧＡＧＡＴ ＧＧＣＧＡＧＣＡＣＡＡＡＧＣＧＧＧＡＡＧＧＡＧＴＧ ＴＧＴＴＣＴＣＧＧＣＣＡＴＧＡＡＡＣＴＣＧＧＣＡＡ ＡＡＣＴＣＧＧＴＣＣＣＡＣＡＡＡＧＡＧＧＡＧＣＣＣ ＣＡＡＡＧＡＣＡＡＧＡＴＧＡＧＣＣＡＧＣＡＧＴＧＣ ＴＧＧＡＧＡＴＧＧＡＧＧＡＣＣＴＧＧＡＣＣＡＣＣＴ ＡＧＣＣＡＴＴＣＡＧＣＴＧＧＧＧＧＡＴＧＧＧＣＴＧ ＧＡＴＣＣＴＧＡＣＴＣＣＧＴＧＴＣＴＣＴＡＧＣＣＴ ＣＧＧＴＣＡＣＣＧＣＴＣＴＣＡＣＣＡＧＣＡＡＴＧＴ ＣＴＣＣＡＡＣＡＡＡＣＧＧＴＣＴＡＡＧＣＣＡＧＡＴ ＡＴＴＡＡＧＡＴＧＧＡＧＣＣＣＡＧＴＧＣＴＧＧＡＡ ＧＧＣＣＣＡＴＧＧＡＴＴＡＣＣＡＧＧＴＣＡＧＣＡＴ ＣＡＣＡＧＴＧＡＴＴＧＡＧＧＣＴＣＧＧＣＡＧＣＴＧ ＧＴＧＧＧＣＴＴＧＡＡＣＡＴＧＧＡＣＣＣＴＧＴＧＧ ＴＧＴＧＴＧＴＧＧＡＧＧＴＧＧＧＴＧＡＴＧＡＣＡＡ ＧＡＡＡＴＡＣＡＣＧＴＣＡＡＴＧＡＡＧＧＡＧＴＣＣ ＡＣＡＡＡＣＴＧＣＣＣＴＴＡＣＴＡＣＡＡＣＧＡＧＴ ＡＣＴＴＴＧＴＣＴＴＣＧＡＣＴＴＣＣＡＴＧＴＣＴＣ ＴＣＣＴＧＡＴＧＴＣＡＴＧＴＴＴＧＡＣＡＡＧＡＴＣ ＡＴＣＡＡＧＡＴＣＴＣＧＧＴＴＡＴＣＣＡＴＴＣＴＡ ＡＧＡＡＣＣＴＧＣＴＴＣＧＧＡＧＣＧＧＣＡＣＣＣＴ ＧＧＴＧＧＧＴＴＣＣＴＴＣＡＡＡＡＴＧＧＡＴＧＴＧ ＧＧＧＡＣＴＧＴＧＴＡＴＴＣＣＣＡＧＣＣＴＧＡＡＣ ＡＣＣＡＧＴＴＣＣＡＴＣＡＣＡＡＡＴＧＧＧＣＣＡＴ ＣＣＴＧＴＣＡＧＡＣＣＣＣＧＡＴＧＡＣＡＴＣＴＣＴ ＧＣＴＧＧＧＴＴＧＡＡＧＧＧＴＴＡＴＧＴＡＡＡＧＴ ＧＴＧＡＴＧＴＣＧＣＴ

【０１２０】

【表２－２０】

配列番号	配列名	配列
		GTGGTGGGCAAGGGAGACAACATCA AGAGCCTCTACAATGCCAACATCAT GGATCACATTGCTGACAAGCTGGAA GAAGGCCTGAATGATGTACAGGAGA TGATCAAAACGGAGAAGTCCTACCC GGAGCGCCGCCTGCGGGGTGTGCTA GAGGAACTCAGCTGTGGCTGCCACC GCTTCCTCTCCCTCTCGGACAAGGA CCAGGGCCGCTCGTCCCGCACCAGG CTGGATCGAGAGCGTCTTAAGTCCT GTATGAGGGAGTTGGAGAGCATGGG ACAGCAGGCCAAGAGCCTGAGGGCT CAGGTGAAGCGGCACACTGTTCGGG ACAAGCTGAGGTCATGCCAGAACTT TCTGCAGAAGCTACGCTTCCTGGCG GATGAGCCCCAGCACAGCATTCCTG ATGTGTTCATTTGGATGATGAGCAA CAACAAACGTATCGCCTATGCCCGC GTGCCTTCCAAAGACCTGCTCTTCT CCATCGTGGAGGAGGAACTGGGCAA GGACTGCGCCAAAGTCAAGACCCTC TTCCTGAAGCTGCCAGGGAAGAGGG GCTTCGGCTCGGCAGGCTGGACAGT ACAGGCCAAGCTGGAGCTCTACCTG TGGCTGGGCCTCAGCAAGCAGCGAA AGGACTTCCTGTGTGGTCTGCCCTG TGGCTTCGAGGAGGTCAAGGCAGCC CAAGGCCTGGGCCCTGCATTCCTTC CGCCCATCAGCCTAGTCTACACCAA GAAGCAAGCCTTCCAGCTCCGAGCA CACATGTATCAGGCCCGAAGCCTCT TTGCTGCTGACAGCAGTGGGCTCTC TGATCCCTTTGCCCGTGTCTTCTTC ATCAACCAGAGCCAATGCACTGAGG TTCTAAACGAGACACTGTGTCCCAC CTGGGACCAGATGCTGGTATTTGAC AACCTGGAGCTGTACGGTGAAGCTC ACGAGTTACGAGATGATCCCCCCAT CATTGTCATTGAAATCTACGACCAG GACAGCATGGGCAAAGCCGACTTCA TGGGCCGGACCTTCGCCAAGCCCCT GGTGAAGATGG

【０１２１】

【表２－２１】

配列番号	配列名	配列
		CAGATGAAGCATACTGCCCACCTCG CTTCCCCGCCGCAGCTTGAGTACTAC CAGATCTACCGAGGCAGTGCCACTG CCGGAGACCTACTGGCTGCCTTCGA GCTGCTGCAGATTGGGCCATCAGGG AAGGCTGACCTGCCACCCATCAATG GCCCAGTGGACATGGACAGAGGCC CATCATGCCTGTGCCCGTGGGAATC CGGCCCAGTGCTCAGCAAGTACCGAG TGGAGGTGCTGTTCTGGGGCCTGAG GGACCTAAAGAGGGTGAACCTGGCC CAGGTGGACCGACCACGGGTGGACA TCGAGTGTGCAGGAAAGGGGGTACA ATCCTCCCTGATTCACAATTATAAG AAGAACCCCCAACTTCAACACGCTGG TCAAGTGGTTTGAAGTGGACCTCCC GGAGAATGAGCTCCTGCACCCACCC TTGAACATCCGAGTGGTAGATTGCC GGGCCTTTGGACGATACACCCTGGT GGGTTCCCACGCAGTCAGCTCACTG AGGCGCTTCATCTACCGACCTCCAG ACCGCTCAGCCCCCCAACTGGAACAC CACAGGGGAGGTTGTAGTAAGCATG GAGCCTGAGGAGCCAGTTAAGAAGC TGGAGACCATGGTGAAACTGGATGC GACTTCTGATGCTGTGGTCAAGGTG GATGTGGCTGAAGATGAGAAGGAAA GGAAGAAGAAGAAAAAGAAAGGCCC GTCAGAGGAGCCAGAGGAGGAAGAG CCCGATGAGAGCATGCTGGATTGGT GGTCCAAGTACTTCGCCTCCATCGA CACAATGAAGGAGCAACTTCGACAA CATGAGACCTCTGGAACTGACTTGG AAGAGAAGGAAGAGATGGAAAGCGC TGAGGGCCTGAAGGGACCAATGAAG AGCAAGGAGAAGTCCAGAGCTGCAA AGGAGGAGAAAAAGAAGAAAAACCA GAGCCCTGGCCCTGGCCAGGGATCG GAGGCTCCTGAGAAGAAGAAAGCCA AGATCGATGAGCTTAAGGTGTACCC CAAGGAGC

【０１２２】

【表２－２２】

配列番号	配列名	配列
		TGGAATCGGAGTTTGACAGCTTTGA GGACTGGCTGCACACCTTCAACCTG TTGAGGGGCAAGACGGGAGATGATG AGGATGGCTCCACAGAGGAGGAGCG CATAGTAGGCCGATTCAAGGGCTCC CTCTGTGTGTACAAAGTGCCACTCC CAGAAGATGTATCTCGAGAAGCTGG CTATGATCCCACCTATGGAATGTTC CAGGGGCATCCCCAAGCAATGACCCCA TCAATGTGCTGGTCCGAATCTATGT GGTCCGGGGCCACAGACCTGCACCCG GCCGACATCAATGGCAAAGCTGACC CCTATATTGCCATCAAGTTAGGCAA GACCGACATCCGAGACAAGGGAGAAC TACATCTCCAAGCAGCTCAACCCTG TGTTTGGGAAGTCCTTTGACATTGA GGCCTCCTTCCCCATGGAGTCCATG TTGACAGTGGCCGTGTACGACTGGG ATCTGGTGGGCACTGATGACCTCAT CGGAGAAACCAAGATTGACCTGGAA AACCGCTTCTACAGCAAGCATCGCG CCACCTGCGGCATCGCACAGACCTA TTCCATACATGGCTACAATATCTGG AGGGACCCCATGAAGCCCAGCCAGA TCCTGACACGCCTCTGTAAAGAGGG CAAAGTGGACGGCCCCCACTTTGGT CCCCATGGGAGAGTGAGGGTTGCCA ACCGTGTCTTCACGGGGCCTTCAGA AATAGAGGATGAGAATGGTCAGAGG AAGCCCACAGATGAGCACGTGGCAC TGTCTGCTCTGAGACACTGGGAGGA CATCCCCCGGGTGGGCTGCCGCCTT GTGCCGGAACACGTGGAGACCAGGC CGCTGCTCAACCCTGACAAGCCAGG CATTGAGCAGGGCCGCCTGGAGCTG TGGGTGGACATGTTCCCCCATGGAC TGCCAGCCCCCTGGGACACCTCTGGA TATATCCCCCAGGAAACCCAAGAAG TACGAGCTGCGGGTCATCGTGTGGA ACACAGACGAGGTGGTCCTGGAAGA CGATGATT

【０１２３】

【表２－２３】

配列番号	配列名	配列
		ＴＣＴＴＣＡＣＧＧＧＡＧＡＧＡＡＧＴＣＣＡＧＴＧＡ ＣＡＴＴＴＴＴＧＴＧＡＧＧＧＧＧＴＧＧＣＴＧＡＡＧ ＧＧＣＣＡＧＣＡＧＧＡＧＧＡＣＡＡＡＣＡＧＧＡＣＡ ＣＡＧＡＴＧＴＣＣＡＣＴＡＴＣＡＣＴＣＣＣＴＣＡＣ ＧＧＧＧＧＡＧＧＧＣＡＡＣＴＴＣＡＡＣＴＧＧＡＧＡ ＴＡＣＣＴＣＴＴＣＣＣＣＴＴＣＧＡＣＴＡＣＣＴＡＧ ＣＧＧＣＣＧＡＡＧＡＧＡＡＧＡＴＣＧＴＴＡＴＧＴＣ ＣＡＡＡＡＡＧＧＡＧＴＣＴＡＴＧＴＴＣＴＣＣＴＧＧ ＧＡＴＧＡＧＡＣＧＧＡＧＴＡＣＡＡＧＡＴＣＣＣＴＧ ＣＧＣＧＧＣＴＣＡＣＣＣＴＧＣＡＧＡＴＣＴＧＧＧＡ ＣＧＣＴＧＡＣＣＡＣＴＴＣＴＣＧＧＣＴＧＡＣＧＡＣ ＴＴＣＣＴＧＧＧＧＧＣＴＡＴＣＧＡＧＣＴＧＧＡＣＣ ＴＧＡＡＣＣＧＧＴＴＣＣＣＧＡＧＧＧＧＣＧＣＴＡＡ ＧＡＣＡＧＣＣＡＡＧＣＡＧＴＧＣＡＣＣＡＴＧＧＡＧ ＡＴＧＧＣＣＡＣＣＧＧＧＧＡＧＧＴＧＧＡＣＧＴＡＣ ＣＣＣＴＧＧＴＴＴＣＣＡＴＣＴＴＴＡＡＡＣＡＧＡＡ ＡＣＧＴＧＴＣＡＡＡＧＧＣＴＧＧＴＧＧＣＣＣＣＴＣ ＣＴＧＧＣＣＣＧＣＡＡＴＧＡＧＡＡＴＧＡＴＧＡＧＴ ＴＴＧＡＧＣＴＣＡＣＡＧＧＣＡＡＡＧＴＧＧＡＧＧＣ ＧＧＡＧＣＴＡＣＡＣＣＴＡＣＴＣＡＣＧＧＣＡＧＡＧ ＧＡＧＧＣＡＧＡＧＡＡＧＡＡＣＣＣＴＧＴＧＧＧＣＣ ＴＧＧＣＴＣＧＣＡＡＴＧＡＡＣＣＴＧＡＴＣＣＣＣＴ ＡＧＡＡＡＡＡＣＣＣＡＡＣＣＧＧＣＣＴＧＡＣＡＣＧ ＧＣＡＴＴＣＧＴＣＴＧＧＴＴＣＣＴＧＡＡＣＣＣＡＣ ＴＣＡＡＡＴＣＴＡＴＣＡＡＧＴＡＣＣＴＣＡＴＣＴＧ ＣＡＣＣＣＧＧＴＡＣＡＡＧＴＧＧＣＴＧＡＴＣＡＴＣ ＡＡＧＡＴＣＧＴＧＣＴＧＧＣＧＣＴＧＣＴＧＧＧＧＣ ＴＧＣＴＣＡＴＧＣＴＧＧＣＣＣＴＣＴＴＣＣＴＴＴＡ ＣＡＧＣＣＴＣＣＣＡＧＧＣＴＡＣＡＴＧＧＴＣＡＡＧ ＡＡＧＣＴＣＣＴＡＧＧＧＧＣＣＴＧＡ
６	ヒトオトフェリンアイソフォーム１タンパク質（配列番号４）をコードするコドン最適化（ＣＯ）ＤＮＡ配列、５９９４ｂｐ	ＡＴＧＧＣＡＣＴＧＣＴＧＡＴＣＣＡＣＣＴＧＡＡＡＡ ＣＣＧＴＣＴＣＣＧＡＡＣＴＧＡＧＡＧＧＣＡＧＡＧＧ ＧＧＡＣＡＧＡＡＴＣＧＣＴＡＡＡＧＴＣＡＣＣＴＴＣ ＣＧＧＧＧＡＣＡＧＡＧＣＴＴＴＴＡＣＡＧＣＡＧＧＧ ＴＧＣＴＧＧＡＧＡＡＣＴＧＣＧＡＧＧＡＣＧＴＧＧＣ ＣＧＡＣＴＴＴＧＡＣＧＡＧＡＣＡＴＴＣＡＧＧＴＧＧ ＣＣＣＧＴＧＧＣＣＡＧＣＴＣＣＡＴＣＧＡＴＣＧＣＡ ＡＴＧＡＧＡＴＧＣＴＧＧＡＧＡＴＣＣＡＧＧＴＧＴＴ ＴＡＡＣＴＡＴＡＧＣＡＡＧＧＴＧＴＴＣＴＣＣＡＡＴ ＡＡＧＣＴＧＡＴＣＧＧＣＡＣＣＴＴＣＣＧＧＡＴＧＧ ＴＧ

【０１２４】

【表２－２４】

配列番号	配列名	配列
		CTGCAGAAGGTGGTGGAGGAGTCCC ACGTGGAGGTGACCGACACACTGAT CGACGATGTGAAGAAGGCCTTCATC GGCGAGAACAAGGACCTGGTGGATC CCTACGTGCAGGTGTTCTTTGCCGG CCAGAAGGGCAAGACCTCCGTGCAG AAGAGCTCCTATGAGCCTCTGTGGA ATGAGCAGGTGGTGTTACAGACCT GTTCCCTCCACTGTGCAAGAGGATG AAGGTGCAGATCAGAGACTCTGATA AGGTGAACGACGTGGCCATCGGCAC CCACTTTATCGATCTGAGGAAGATC AGCAATGACGGCGATAAGGGCTTCC TGCCCACCCTGGGCCCCGCCTGGGT GAACATGTACGGCAGCACCCAGAAAT TATACACTGCTGGACGAGCACCAGG ATCTGAACGAGGGCCTGGGCGAGGG CGTGAGCTTTAGAGCCAGGCTGCTG CTGGGGCCTGGCCGTGGAGATCGTGG ACACCTCCAATCCCGAGCTGACCTC TAGCACAGAGGTGCAGGTGGAGCAG GCCACACCTATCTCTGAGAGCTGTG CCGGCAAGATGGAGGAGTTCTTTCT GTTTGGCGCCTTCCTGGAGGCCTCC ATGATCGACCGGCGCAACGGCGATA AGCCTATCACCTTCGAGGTGACAAT CGGCAACTACGGCAATGAGGTGGAC GGCCTGTCTCGGCCCCAGCGCCCAA GGCCCAGAAAGGAGCCTGGCGACGA GGAGGAGGTGGATCTGATCCAGAAC GCCAGCGACGATGAGGCAGGCGACG CAGGCGATCTGGCCTCCGTGTCCTC TACCCCCCCTATGCGGCCACAGGTG ACAGACCGCAATTACTTTCACCTGC CTTATCTGGAGCGCAAGCCATGCAT CTACATCAAGTCTTGGTGGCCCGAT CAGAGGAGACGGCTGTATAACGCCA ATATCATGGACCACATCGCCGATAA GCTGGAGGAGGGCCTGAATGACATC CAGGA

【０１２５】

【表２－２５】

配列番号	配列名	配列
		GATGATCAAGACCGAGAAGTCCTAT CCAGAGCGCAGGCTGAGGGGCGTGC TGGAGGAGCTGAGCTGTGGCTGCTG TAGATTCCTGTCCCTGGCCGACAAG GATCAGGGGCACTCATCACGGACAC GGCTGGACCGGGAGCGGCTGAAATC ATGTATGCGGGAGCTGGAAAATATG GGACAGCAGGCAAGGATGCTGCGCG CCCAGGTGAAGAGGCACACCGTGAG AGACAAGCTGCGGCTGTGCCAGAAC TTCCTGCAGAAGCTGCGCTTTCTGG CCGATGAGCCACAGCACAGCATCCC CGACATCTTTCATCTGGATGATGTCC AACAATAAGAGAGTGGCCTACGCCC GGGTGCCCTCTAAGGATCTGCTGTT TAGCATCGTGGAGGAGGAGGACAGGC AAGGACTGTGCCAAGGTGAAGACCC TGTTCCTGAAGCTGCCCTGGCAAGAG AGGCTTTGGCAGCGCCGGATGGACC GTGCAGGCAAAGGTGGAGCTGTATC TGTGGCTGGGCCTGTCTAAGCAGCG GAAGGAGTTCCTGTGCGGCCTGCCC TGTGGCTTTCAGGAGGTGAAGGCAG CACAGGGACTGGGACTGCACGCCTT CCCCCCCGTGAGCCTGGTGTACAACC AAGAAGCAGGCCTTTCAGCTGAGGG CCCATATGTACCAGGCCAGGTCTCT GTTCGCCGCCGATAGCTCCGGACTG AGCGACCCTTTTGCCAGGGTGTTCT TTATCAATCAGAGCCAGTGCACAGA GGTGCTGAACGAGACCCTGTGCCCA ACATGGGATCAGATGCTGGTGTTCG ACAACCTGGAGCTGTACGGAGAGGC ACACGAGCTGAGGGACGATCCACCC ATCATCGTGATCGAGATCTATGATC AGGACTCCATGGGCAAGGGCCGATT CATGGGCAGGACCTTTGCCAAGCCC CTGGTGAAGATGGCCGACGAGGCCT ACTGCCCTCCAAGATTCCCCCCTCA GCTCG

【０１２６】

【表２－２６】

配列番号	配列名	配列
		AGTACTATCAGATCTATAGGGGAAA TGCAACCGCCGGAGACCTGCTGGCC GCCTTTGAGCTGCTGCAGATCGGCC CCGCCGGAAAAGGCAGACCTGCCACC CATCAACGGCCCAGTGGATGTGGAC AGAGGCCCCATCATGCCTGTGCCAA TGGGCATCAGACCAGTGCTGTCCAA GTACAGGGTGGAGGTGCTGTTCTGG GGACTGCGCGACCCTGAAGAGGGTGA ATCTGGCCCCAGGTGGATAGGCCCAG AGTGGACATCGAGTGCGCCGGAAAG GGCGTGCAGTCTAGCCCTGATCCACA ACTATAAGAAGAAACCCAAATTTCAA CACCCTGGTGAAGTGGTTTGAGGTG GATCTGCCCGAGAATGAGCTGCTGC ACCCTCCACTGAACATCCGGGGTGGT GGACTGTAGAGCCTTCGGCAGGTAC ACCCTGGTGGGCAGCCACGCCGTGA GCAGCCTGAGGAGGTTCATCTACAG GCCCCCCTGACAGGTCCGCCCCTTCT TGGAATACCACAGTGAGACTGCTGC GGCGCTGCAGGGTGCTGTGCAACGG AGGCAGCTCCTCTCACTCTACCGGC GAGGTGGTGGTGACAATGGAGCCTG AGGTACCCATCAAGAAGCTGGAGAC CATGGTGAAGCTGGATGCCACAAGC GAGGCAGTGGTGAAGGTGGACGTGG CAGAGGAGGAGAAGGAGAAGAAGAA GAAGAAGAAGGGAACCGCCGAGGAG CCTGAGGAAGAGGAGCCAGATGAGA GCATGCTGGACTGGTGGTCCAAGTA CTTCGCCTCTATCGACACAATGAAG GAGCAGCTGAGACAGCAGGAGCCTA GCGGCATCGATCTGGAGGAGAAGGA GGAGGTGGACAATACCGAGGGCCTG AAGGGCTCCATGAAGGGCAAGGAGA AGGCAAGGGGCAGCAAAGGAAGAA GAAGAAGAAGACCCAGAGCAGCGGC TCTGGACAGGGCAGCGAGGCACCAG AGAAGAAGAAGCCTAAGATCGATGA GCTGAAGG

【０１２７】

【表２－２７】

配列番号	配列名	配列
		TGTACCCAAAGGAGCTGGAGTCCGA GTTCGATAATTTTGAGGACTGGCTG CACACCTTCAACCTGCTGCGCGGCA AGACAGGCGACGATGAGGACGGCAG CACCGAGGAGGAGAGAGAATCGTGGGC CGGTTTAAGGGCTCCCTGTGCGTGT ACAAGGTGCCACTGCCTGAGGACGT GAGCAGGGAGGCCGGATACGACTCT ACCTATGGCATGTTCCAGGGCATCC CCTCTAATGATCCTATCAACGTGCT GGTGCGCGTGTATGTGGTGAGGGCC ACAGATCTGCACCCCGCCGACATCA ACGGCAAGGCCGACCCTTACATCGC CATCCGCCTGGGCAAGACCGATATC AGGGACAAGGAGAATTATATCTCCA AGCAGCTGAACCCCGTGTTCGGCAA GTCTTTTGACATCGAGGCCAGCTTC CCTATGGAGTCCATGCTGACCGTGG CCGTGTACGATTGGGACCTGGTGGG CACCGACGATCTGATCGGCGAGACA AAGATCGATCTGGAGAATCGCTTTT ATTCTAAGCACACAGGGCAAACCTGCGG AATCGCACACAGACCTACAGCACACACG GGCTATAAACATCTGGCGCGACCCCA TGAAGCCTAGCCAGATCCTGACAAG GCTGTGCAAGGATGGCAAGGGTGGAC GGACCACACTTCGGACCACCCGGCA GAGTGAAGGTGGCCAATCGGGTGTT TACAGGCCCTTCCGAGATCGAGAT GAGAACGGCCAGCGCAAGCCAACCG ACGAGCACGTGGCCCTGCTGGCCCT GAGGCACTGGGAGGATATCCCAAGG GCCGGATGTAGGCTGGTGCCTGAGC ACGTGGAGACCAGACCACTGCTGAA TCCAGACAAGCCAGGAATCGAGCAG GGCAGGCTGGAGCTGTGGGTGGATA TGTTCCCAATGGACATGCCAGCCCC AGGAACACCCCTGGATATCTCCCCT AGAAAGCCAAAGAAGTACGAGCTGA GAGTGATCATCTGGAACACAGACGA GGTGGTGC

【０１２８】

【表２－２８】

配列番号	配列名	配列
		TGGAGGACGATGACTTCTTTACCGG CGAGAAGTCTAGCGATATCTTTGTG CGCGGATGGCTGAAGGGACAGCAGG AGGACAAGCAGGATACAGACGTGCA CTACCACTCCCTGACCGGCGAGGGC AATTTCAACTGGAGATACCTGTTCC CTTTTGATTATCTGGCCGCCGAGGA GAAGATCGTGATCTCTAAGAAGGAG AGCATGTTTTCCTGGGACGAGACAG AGTATAAGATCCCAGCCAGACTGAC CCTGCAGATCTGGGATGCCGACCAC TTCAGCGCCGATGACTTTCTGGGCG CCATCGAGCTGGACCTGAACCGGTT CCCAAGAGGCGCCAAGACCGCCAAG CAGTGCACAATGGAGATGGCAACCG GAGAGGTGGACGTGCCTCTGGTGTC TATCTTCAAGCAGAAGAGGGTGAAG GGCTGGTGGCCACTGCTGGCCAGAA ACGAGAATGATGAGTTTGAGCTGAC AGGCAAGGTGGAGGCAGAGCTGCAC CTGCTGACCGCCGAGGAGGCAGAGA AGAACCCAGTGGGCCTGGCCAGGAA TGAGCCCGACCCTCTGGAGAAGCCA AACAGGCCCGACACCAGCTTCATCT GGTTTCTGAATCCTCTGAAGTCCGC CCGGTACTTCCTGTGGCACACCTAT CGCTGGCTGCTGCTGAAGCTGTTAT TACTGTTATTACTGCTGCTGCTGCT GGCCCTGTTTCTGTACAGCGTGCCC GGCTATCTGGTGAAGAAGATCCTGG GCGCCTGA

【０１２９】

哺乳動物細胞でのＯＴＯＦの発現

ＯＴＯＦの突然変異は、感音難聴及び聴覚神経障害に関連している。本明細書に記載する組成物及び方法は、ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質のＮ末端部分をコードするポリヌクレオチドを含有する第１の核酸ベクターと、ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質のＣ末端部分をコードするポリヌクレオチドを含有する第２の核酸ベクターと、を投与することにより、ＷＴ　ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質の発現を増加させる。感音難聴及び聴覚神経障害の治療での治療用途のために核酸ベクターを利用するために、それらは、細胞の内部、特に特定の細胞型に向けることができる。タンパク質を哺乳動物細胞に送達するための、及びタンパク質をコードする遺伝子を哺乳動物細胞において安定的に発現させるための幅広い方法が確立されている。

【０１３０】

ＯＴＯＦをコードするポリヌクレオチド

哺乳動物細胞内でＯＴＯＦアイソフォーム５を治療上有効な細胞内濃度に到達させるた

めに使用することができる１つのプラットフォームは、ＯＴＯＦアイソフォーム５をコードする遺伝子を安定的に発現させる（例えば、哺乳動物細胞の核ゲノムもしくはミトコンドリアゲノムへの組み込みによって、または哺乳動物細胞の核におけるエピソーム鎖状体形成によって）ことによる。遺伝子は、対応するタンパク質の一次アミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドである。哺乳動物細胞内に外因性遺伝子を導入するために、遺伝子をベクター内に組み込むことができる。ベクターは、形質転換、形質移入、形質導入、直接取り込み、粒子衝撃法、及びリポソームへのベクターのカプセル化を含む、様々な方法によって、細胞内に導入することができる。細胞を形質移入または形質転換する適切な方法の例として、リン酸カルシウム沈殿、電気穿孔法、マイクロインジェクション、感染、リポフェクション、及び直接取り込みが挙げられる。そのような方法は、例えば、Ｇｒｅｅｎ，ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｆｏｕｒｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ（Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ２０１４）、及びＡｕｓｕｂｅｌ，ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ２０１５）に更に詳細に記載されており、それぞれの開示は参照により本明細書に組み込まれる。

【０１３１】

ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質をコードする遺伝子の一部を含むベクターを細胞膜リン脂質に標的化することにより、ＯＴＯＦアイソフォーム５を哺乳動物細胞内に導入することもできる。例えば、すべての細胞膜リン脂質に親和性を有するウイルスタンパク質であるＶＳＶ－Ｇタンパク質にベクター分子を結合させることにより、ベクターを細胞膜の細胞外表面上のリン脂質に標的化することができる。そのような構築物は、当業者に周知の方法を使用して生成することができる。

【０１３２】

ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質をコードするポリヌクレオチドが、哺乳動物ＲＮＡポリメラーゼによって認識され、結合されることは、遺伝子発現にとって重要である。したがって、ＲＮＡポリメラーゼを動員し、転写開始部位での転写複合体の集合を促進する転写因子に対して高い親和性を示す配列エレメントを、ポリヌクレオチド内に含めてもよい。そのような配列エレメントとして、例えば、哺乳動物プロモーターが挙げられ、その配列は、特定の転写開始因子、そして最終的にはＲＮＡポリメラーゼによって認識され、結合され得る。

【０１３３】

本明細書に記載の組成物及び方法での使用に適したポリヌクレオチドには、哺乳動物プロモーターの下流のＯＴＯＦタンパク質をコードするもの（例えば、哺乳動物プロモーターの下流のＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質のＮ末端部分をコードするポリヌクレオチド）も含まれる。哺乳動物細胞でのＯＴＯＦタンパク質の発現に有用なプロモーターには、ユビキタスプロモーター、及び蝸牛有毛細胞特異的プロモーターが含まれる。ユビキタスプロモーターには、ＣＡＧプロモーター、サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）プロモーター、及びキメラＣＭＶ－ニワトリβ－アクチンプロモーター（ＣＢＡ）の切断型が含まれ、ハイブリッドニワトリβ－アクチン／ウサギβ－グロビンイントロンは、大幅に短縮されて、ｓｍＣＢＡと呼ばれるプロモーターの小さなバージョンを生成する。蝸牛有毛細胞特異的プロモーターには、ミオシン１５（Ｍｙｏ１５）プロモーターが含まれる。本明細書に記載の方法及び組成物で使用するためのＭｙｏ１５プロモーター配列を、以下及び表３に記載する。一方で、ウイルスゲノムに由来するプロモーターを使用して、哺乳動物細胞でのこれらの薬剤の安定した発現させることもできる。これらの薬剤の哺乳動物発現を促進するために使用できる機能的ウイルスプロモーターの例には、アデノウイルス後期プロモーター、バクシニアウイルス７．５Ｋプロモーター、ＳＶ４０プロモーター、ＨＳＶのｔｋプロモーター、マウス乳腺腫瘍ウイルス（ＭＭＴＶ）プロモーター、ＨＩＶのＬＴＲプロモーター、モロニーウイルスのプロモーター、エプスタインバーウイルス（ＥＢＶ）プロモーター、及びルース肉腫ウイルス（ＲＳＶ）プロモーターが含まれる。

【０１３４】
マウスミオシン１５プロモーター
いくつかの実施形態で、本明細書に記載の組成物及び方法で使用するためのＭｙｏ１５プロモーターは、有毛細胞で特異的に導入遺伝子を発現することができる、マウスＭｙｏ１５遺伝子座の領域に対して少なくとも８５％の配列同一性（例えば、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、またはそれ以上の配列同一性）を有するポリヌクレオチド配列などの、有毛細胞で特異的に導入遺伝子を発現することができるマウスＭｙｏ１５遺伝子座の領域からのポリヌクレオチド配列、またはその変異体を含む。これらの領域は、マウスＭｙｏ１５翻訳開始部位の直前のポリヌクレオチド配列と、マウスＭｙｏ１５翻訳開始部位から５ｋｂ以上離れた位置にある上流の調節エレメントを含む。本明細書に記載の組成物及び方法で使用するためのマウスＭｙｏ１５プロモーターは、場合により、有毛細胞において特異的に導入遺伝子を発現することができるマウスＭｙｏ１５遺伝子座の領域を作動可能に連結するリンカーを含み得るか、またはマウスＭｙｏ１５遺伝子座の領域は、介在リンカーなしで直接結合することができる。
【０１３５】
いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物及び方法で使用するためのマウスＭｙｏ１５プロモーターは、マウスＭｙｏ１５遺伝子の第１の非コードエクソン（マウスＭｙｏ１５翻訳開始部位に対して－６７５５～－７２０９の核酸であり、その配列を配列番号７に記載する）またはその機能部分もしくは誘導体を含む領域に対して、少なくとも８５％の配列同一性（例えば、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、またはそれ以上の配列同一性）を有する第１の領域（上流の調節エレメント）と、それに結合した（例えば、作動可能に連結された）マウスＭｙｏ１５翻訳開始部位の直前のポリヌクレオチド配列（マウスＭｙｏ１５翻訳開始部位に対して－１～－１１５７の核酸であり、その配列を配列番号８に記載する）またはその機能部分もしくは誘導体に対して、少なくとも８５％の配列同一性（例えば、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、またはそれ以上の配列同一性）を有する第２の領域と、を含む。配列番号７の機能部分は、マウスＭｙｏ１５翻訳開始部位に対して－７１６６～－７０９１の核酸配列（配列番号９に記載）及び／またはマウスＭｙｏ１５翻訳開始部位に対して－７０７７～－６９８３の核酸配列（配列番号１０に記載）を有し得る。第１の領域は、配列番号１１に記載の介在核酸を伴わずに配列番号１０のポリヌクレオチド配列に融合させた配列番号９のポリヌクレオチド配列を含み得るか、または第１の領域は、配列番号１２に記載の介在核酸を伴わずに配列番号９のポリヌクレオチド配列に融合させた配列番号１０のポリヌクレオチド配列を含み得る。あるいは、第１の領域は、内在性の介在ポリヌクレオチド配列（例えば、第１の領域は、配列番号１３及び配列番号３３に記載するように、マウスＭｙｏ１５翻訳開始部位に対して－７１６６～－６９８３の核酸配列を有し得る、またはそれを含み得る）または核酸リンカーによって結合した、配列番号９及び配列番号１０の配列を含み得る。第１の領域が配列番号９及び配列番号１０の両方を含むマウスＭｙｏ１５プロモーターでは、２つの配列は、任意の順序で含まれ得る（例えば、配列番号９を配列番号１０に結合して（例えば、先行させて）もよく、または配列番号１０を配列番号９に結合して（例えば、先行させて）もよい）。配列番号８の機能部分は、マウスＭｙｏ１５翻訳開始部位に対して－５９０～－５０９の核酸配列（配列番号１４に記載）及び／またはマウスＭｙｏ１５翻訳開始部位に対して－２６６～－１６１の核酸配列（配列番号１５に記載）を有し得る。いくつかの実施形態では、配列番号１４を含む配列は、配列番号３４の配列を有する。いくつかの実施形態では、配列番号１５を含む配列は、配列番号３５の配列を有する。第２の領域は、配列番号１６に記載の介在核酸を伴わずに配列番号１５のポリヌクレオチド配列に融合させた配列番号１４のポリヌクレオチド配列を含み得るか、または第２の領域は、配列番号１７に記載の介在核酸を伴わずに配列番号１４のポリヌクレオチド配列に融合させた配列番号１５のポリヌクレオチド配列を含み得る。第２の領域は、配列番号３８に記載の介在核酸を伴わずに配列番号３５の核酸配列に融合させた配列番号３４の核酸配列を含み得るか、または第２の領域は、介在核酸を伴わずに配列

番号３４の核酸配列に融合させた配列番号３５の核酸配列を含み得る。あるいは、第２の領域は、内在性の介在ポリヌクレオチド配列（例えば、第２の領域は、配列番号１８に記載するように、マウスＭｙｏ１５翻訳開始部位に対して－５９０～－１６１の核酸配列を有し得る）または核酸リンカーによって結合した、配列番号１４及び配列番号１５の配列を含み得る。第２の領域が配列番号１４及び配列番号１５の両方を含むマウスＭｙｏ１５プロモーターでは、２つの配列は、任意の順序で含まれ得る（例えば、配列番号１４を配列番号１５に結合して（例えば、先行させて）もよく、または配列番号１５を配列番号１４に結合して（例えば、先行させて）もよい）。

【０１３６】

マウスＭｙｏ１５プロモーターの第１の領域及び第２の領域は、直接結合することも、核酸リンカーによって結合することもできる。例えば、マウスＭｙｏ１５プロモーターは、介在核酸を伴わずに、配列番号８の配列またはその機能部分もしくは誘導体（例えば、配列番号１４～１８、３４、３５及び３８のいずれか１つ以上、例えば、配列番号１４及び１５）に融合させた配列番号７の配列またはその機能部分もしくは誘導体（例えば、配列番号９～１３及び３３のいずれか１つ以上、例えば、配列番号９及び１０）を含み得る。例えば、配列番号８への配列番号７の直接融合から生じるマウスＭｙｏ１５プロモーターのポリヌクレオチド配列を、配列番号１９に示す。あるいは、リンカーを使用して、配列番号７の配列またはその機能部分もしくは誘導体（例えば、配列番号９～１３及び３３のいずれか１つ以上、例えば、配列番号９及び１０）を、配列番号８の配列またはその機能部分もしくは誘導体（例えば、配列番号１４～１８、３４、３５及び３８のいずれか１つ以上、例えば、配列番号１４及び１５）に結合することができる。配列番号７及び配列番号８の両方の機能部分を含む例示的なＭｙｏ１５プロモーターは、配列番号２１、２２、３６、３７、４２、及び４３で提供される。

【０１３７】

本明細書に記載のマウスＭｙｏ１５プロモーターで使用するための核酸リンカーの長さは、約５ｋｂ以下（例えば、約５ｋｂ、４．５ｋｂ、４ｋｂ、３．５ｋｂ、３ｋｂ、２．５ｋｂ、２ｋｂ、１．５ｋｂ、１ｋｂ、９００ｂｐ、８００ｂｐ、７００ｂｐ、６００ｂｐ、５００ｂｐ、４５０ｂｐ、４００ｂｐ、３５０ｂｐ、３００ｂｐ、２５０ｂｐ、２００ｂｐ、１５０ｂｐ、１００ｂｐ、９０ｂｐ、８０ｂｐ、７０ｂｐ、６０ｂｐ、５０ｂｐ、４０ｂｐ、３０ｂｐ、２５ｂｐ、２０ｂｐ、１５ｂｐ、１０ｂｐ、５ｂｐ、４ｂｐ、３ｂｐ、２ｂｐ、またはそれ以下）であり得る。本明細書に記載のマウスＭｙｏ１５プロモーターで使用することができる核酸リンカーは、有毛細胞での導入遺伝子の発現を誘導する本発明のマウスＭｙｏ１５プロモーターの能力を妨害しない。

【０１３８】

いくつかの実施形態では、配列番号７の配列またはその機能部分もしくは誘導体（例えば、配列番号９～１３及び３３のいずれか１つ以上、例えば、配列番号９及び１０）を、配列番号８の配列またはその機能部分もしくは誘導体（例えば、配列番号１４～１８、３４、３５及び３８のいずれか１つ以上、例えば、配列番号１４及び１５）に結合し（例えば、作動可能に連結し）、いくつかの実施形態では、領域の順序を逆にする（例えば、配列番号８の配列またはその機能部分もしくは誘導体（例えば、配列番号１４～１８、３４、３５及び３８のいずれか１つ以上、例えば、配列番号１４及び１５）を、配列番号７の配列またはその機能部分もしくは誘導体（例えば、配列番号９～１３及び３３のいずれか１つ以上、例えば、配列番号９及び１０）に結合する（例えば、作動可能に連結する））。例えば、配列番号７への配列番号８の直接融合から生じるマウスＭｙｏ１５プロモーターのポリヌクレオチド配列を、配列番号２０に示す。配列番号８の機能部分または誘導体が配列番号７の機能部分または誘導体に先行する、マウスＭｙｏ１５プロモーターの例は、配列番号４１に提供されている。順序に関係なく、配列番号７またはその機能部分もしくは誘導体の配列、及び配列番号８またはその機能部分もしくは誘導体の配列を、上述のように、直接融合または核酸リンカーによって結合することができる。

【０１３９】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物及び方法で使用するためのマウスＭｙｏ１５プロモーターは、マウスＭｙｏ１５遺伝子の第１の非コードエクソン（マウスＭｙｏ１５翻訳開始部位に対して－６７５５～－７２０９の核酸であり、その配列を配列番号７に示す）またはその機能部分もしくはその誘導体を含む領域に対して少なくとも８５％の配列同一性（例えば、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、またはそれ以上の配列同一性）を有する領域を含む。配列番号７の機能部分は、マウスＭｙｏ１５翻訳開始部位に対して－７１６６～－７０９１の核酸配列（配列番号９に記載）及び／またはマウスＭｙｏ１５翻訳開始部位に対して－７０７７～－６９８３の核酸配列（配列番号１０に記載）を有し得る。マウスＭｙｏ１５プロモーターは、配列番号１１に記載の介在核酸を伴わずに配列番号１０のポリヌクレオチド配列に融合させた配列番号９のポリヌクレオチド配列を含み得るか、またはマウスＭｙｏ１５プロモーターは、配列番号１２に記載の介在核酸を伴わずに配列番号９のポリヌクレオチド配列に融合させた配列番号１０のポリヌクレオチド配列を含み得る。あるいは、マウスＭｙｏ１５プロモーターは、内在性の介在ポリヌクレオチド配列（例えば、第１の領域は、配列番号１３及び配列番号３３に記載するように、マウスＭｙｏ１５翻訳開始部位に対して－７１６６～－６９８３の核酸配列を有し得る、またはそれを含み得る）またはポリヌクレオチドリンカーによって結合した、配列番号９及び配列番号１０の配列を含み得る。配列番号９及び配列番号１０の両方を含むマウスＭｙｏ１５プロモーターでは、２つの配列は、任意の順序で含まれ得る（例えば、配列番号９を配列番号１０に結合して（例えば、先行させて）もよく、または配列番号１０を配列番号９に結合して（例えば、先行させて）もよい）。

【０１４０】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物及び方法を使用するためのマウスＭｙｏ１５プロモーターは、マウスＭｙｏ１５翻訳開始部位の直前の上流のポリヌクレオチド配列（マウスＭｙｏ１５翻訳開始部位に対して１～１１５７の核酸であり、その配列を配列番号８に示す）またはその機能部分もしくはその誘導体に対して少なくとも８５％の配列同一性（例えば、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、またはそれ以上の配列同一性）を有する領域を含む。配列番号８の機能部分は、マウスＭｙｏ１５翻訳開始部位に対して－５９０～－５０９の核酸配列（配列番号１４に記載）及び／またはマウスＭｙｏ１５翻訳開始部位に対して－２６６～－１６１の核酸配列（配列番号１５に記載）を有し得る。いくつかの実施形態では、配列番号１４を含む配列は、配列番号３４の配列を有する。いくつかの実施形態では、配列番号１５を含む配列は、配列番号３５の配列を有する。マウスＭｙｏ１５プロモーターは、配列番号１６に記載の介在核酸を伴わずに配列番号１５のポリヌクレオチド配列に融合させた配列番号１４のポリヌクレオチド配列を含み得るか、またはマウスＭｙｏ１５プロモーターは、配列番号１７に記載の介在核酸を伴わずに配列番号１４のポリヌクレオチド配列に融合させた配列番号１５のポリヌクレオチド配列を含み得る。マウスＭｙｏ１５プロモーターは、配列番号３８に記載の介在核酸を伴わずに配列番号３５の核酸配列に融合させた配列番号３４の核酸配列を含み得るか、またはマウスＭｙｏ１５プロモーターは、介在核酸を伴わずに配列番号４１の核酸配列に融合させた配列番号３５の核酸配列を含み得る。あるいは、マウスＭｙｏ１５プロモーターは、内在性の介在ポリヌクレオチド配列（例えば、第２の領域は、配列番号１８に記載するように、マウスＭｙｏ１５翻訳開始部位に対して－５９０～－１６１の核酸配列を有し得る）または核酸リンカーによって結合した、配列番号１４及び配列番号１５の配列を含み得る。配列番号１４及び配列番号１５の両方を含むマウスＭｙｏ１５プロモーターでは、２つの配列は、任意の順序で含まれ得る（例えば、配列番号１４を配列番号１５に結合して（例えば、先行させて）もよく、または配列番号１５を配列番号１４に結合して（例えば、先行させて）もよい）。

【０１４１】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物及び方法で使用するためのマウスＭｙｏ１５プロモーターは、マウスＭｙｏ１５翻訳開始部位直前の上流の核酸配列（マウスＭｙｏ１５翻訳開始部位に対して－１～－１１５７の核酸であり、その配列を配列番号８

に記載する）に対して、少なくとも８５％の配列同一性（例えば、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、またはそれ以上の配列同一性）を有する領域の機能部分または誘導体によって両側から挟まれた、Ｍｙｏ１５遺伝子の第１の非コードエクソン（マウスＭｙｏ１５翻訳開始部位に対して－６７５５～－７２０９の核酸であり、その配列を配列番号７に記載する）を含む領域に対して、少なくとも８５％の配列同一性（例えば、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、またはそれ以上の配列同一性）を有する領域の機能部分または誘導体を含む。例えば、配列番号１４もしくは３４などの配列番号８の機能部分または誘導体は、配列番号１５もしくは３５などの配列番号８の異なる機能部分に、核酸リンカーによって直接融合または結合されている、配列番号９～１３及び３３のうちのいずれか１つなどの配列番号７の一部に、核酸リンカーによって直接融合または結合され得る。他の実施形態で、配列番号１５もしくは３５などの配列番号８の機能部分または誘導体は、配列番号１４もしくは３４などの配列番号８の異なる機能部分に、核酸リンカーによって直接融合または結合されている、配列番号９～１３及び３３のうちのいずれか１つなどの配列番号７の一部に、核酸リンカーによって直接融合または結合され得る。例えば、配列番号３４、３３、及び３５の核酸配列に対して、少なくとも８５％の配列同一性（例えば、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、またはそれ以上の配列同一性）を有するポリヌクレオチドを融合して、配列番号３９の核酸配列に対して、少なくとも８５％の配列同一性（例えば、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、またはそれ以上の配列同一性）を有するポリヌクレオチドを生成することができる。いくつかの実施形態において、配列番号３５、３３、及び３４の核酸配列に対して、少なくとも８５％の配列同一性（例えば、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、またはそれ以上の配列同一性）を有するポリヌクレオチドを融合して、配列番号４０の核酸配列に対して、少なくとも８５％の配列同一性（例えば、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、またはそれ以上の配列同一性）を有するポリヌクレオチドを生成することができる。

【０１４２】

ヒトミオシン１５プロモーター

本明細書に記載の組成物及び方法のポリヌクレオチドは、有毛細胞において特異的に導入遺伝子を発現することができるヒトＭｙｏ１５遺伝子座の領域由来の核酸配列、またはその変異体、例えば、有毛細胞で特異的に導入遺伝子を発現することができるヒトＭｙｏ１５遺伝子座の領域に対して、少なくとも８５％の配列同一性（例えば、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、またはそれ以上の配列同一性）を有する核酸配列も含むことができる。本明細書に記載の組成物及び方法のポリヌクレオチドは、場合により、有毛細胞において特異的に導入遺伝子を発現することができるヒトＭｙｏ１５遺伝子座の領域を作動可能に連結するリンカーを含み得るか、またはヒトＭｙｏ１５遺伝子座の領域は、介在リンカーなしで直接結合することができる。

【０１４３】

いくつかの実施形態で、本明細書に記載の方法及び組成物で使用するヒトＭｙｏ１５プロモーターは、配列番号２３に記載の配列またはその機能部分もしくは誘導体に対して少なくとも８５％の配列同一性（例えば、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、またはそれ以上の配列同一性）を有する第１の領域と、それに結合する（例えば、作動可能に連結する）、配列番号２４に記載の配列またはその機能部分もしくは誘導体に対して少なくとも８５％の配列同一性（例えば、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、またはそれ以上の配列同一性）を有する第２の領域と、を含む。配列番号２３の機能部分は、配列番号２５に示される配列を有し得る。配列番号２４の機能部分は、配列番号２６に示される配列及び／または配列番号２７に示す配列を有し得る。第２の領域は、配列番号２８に記載の介在核酸を伴わずに配列番号２７の核酸配列に融合させた配列番号２６の核酸配列を含み得るか、または第２の領域は、配列番号２９に記載の介在核酸を伴わずに配列番号２６の核酸配列に融合させた配列番号２７の核酸配列を含み得る。あるいは、第２の領域は、内在性の介在核酸配列（配列番号３０に記載す

るように）または核酸リンカーによって結合した、配列番号２６及び配列番号２７の配列を含み得る。第２の領域が配列番号２６及び配列番号２７の両方を含むヒトＭｙｏ１５プロモーターでは、２つの配列は、任意の順序で含まれ得る（例えば、配列番号２６を配列番号２７に結合して（例えば、先行させて）もよく、または配列番号２７を配列番号２６に結合して（例えば、先行させて）もよい）。

【０１４４】

ヒトＭｙｏ１５プロモーターの第１の領域及び第２の領域は、直接結合することも、核酸リンカーによって結合することもできる。例えば、ヒトＭｙｏ１５プロモーターは、介在核酸を伴わずに、配列番号２４の配列またはその機能部分もしくは誘導体（例えば、配列番号２６～３０のいずれか１つ以上、例えば、配列番号２６及び／または２７）に融合させた配列番号２３の配列またはその機能部分もしくは誘導体（例えば、配列番号２５）を含み得る。あるいは、リンカーを使用して、配列番号２３の配列またはその機能部分もしくは誘導体（例えば、配列番号２５）を、配列番号２４の配列またはその機能部分もしくは誘導体（例えば、配列番号２６～３０のいずれか１つ以上、例えば、配列番号２６及び／または２７）に結合することができる。配列番号２３及び配列番号２４の両方の機能部分を含む例示的なヒトＭｙｏ１５プロモーターは、配列番号３１及び３２で提供される。

【０１４５】

いくつかの実施形態では、配列番号２３の配列またはその機能部分もしくは誘導体（例えば、配列番号２５）を、配列番号２４の配列またはその機能部分もしくは誘導体（例えば、配列番号２６～３０のいずれか１つ以上、例えば、配列番号２６及び２７）に結合し（例えば、作動可能に連結し）、いくつかの実施形態では、領域の順序を逆にする（例えば、配列番号２４の配列またはその機能部分もしくは誘導体（例えば、配列番号２６～３０のいずれか１つ以上、例えば、配列番号２６及び／または２７）を、配列番号２３の配列またはその機能部分もしくは誘導体（例えば、配列番号２５）に結合する（例えば、作動可能に連結する））。順序に関係なく、配列番号２３またはその機能部分もしくは誘導体の配列と配列番号２４またはその機能部分もしくは誘導体の配列を、上述のように、直接融合または核酸リンカーによって結合することができる。

【０１４６】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物及び方法で使用するためのヒトＭｙｏ１５プロモーターは、配列番号２３に示す配列またはその機能部分もしくはその誘導体を含む領域に対して、少なくとも８５％の配列同一性（例えば、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、またはそれ以上の配列同一性）を有する領域を含む。配列番号２３の機能部分は、配列番号２５に示す核酸の配列を有し得る。

【０１４７】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物及び方法で使用するためのヒトＭｙｏ１５プロモーターは、配列番号１８に示す配列またはその機能部分もしくはその誘導体に対して、少なくとも８５％の配列同一性（例えば、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、またはそれ以上の配列同一性）を有する領域を含む。配列番号２４の機能部分は、配列番号２６に示される配列及び／または配列番号２７に示す配列を有し得る。ヒトＭｙｏ１５プロモーターは、配列番号２８に記載の介在核酸を伴わずに配列番号２７の核酸配列に融合させた配列番号２６の核酸配列を含み得るか、またはヒトＭｙｏ１５プロモーターは、配列番号２９に記載の介在核酸を伴わずに配列番号２６の核酸配列に融合させた配列番号２７の核酸配列を含み得る。あるいは、ヒトＭｙｏ１５プロモーターは、内在性の介在核酸配列（例えば、配列番号３０に示すような）または核酸リンカーによって結合した、配列番号２６及び配列番号２７の配列を含み得る。配列番号２６及び配列番号２７の両方を含むヒトＭｙｏ１５プロモーターでは、２つの配列は、任意の順序で含まれ得る（例えば、配列番号２６を配列番号２７に結合して（例えば、先行させて）もよく、または配列番号２７を配列番号２６に結合して（例えば、先行させて）もよい）。

【０１４８】

本明細書に記載のヒトＭｙｏ１５プロモーターで使用するための核酸リンカーの長さは、約５ｋｂ以下（例えば、約５ｋｂ、４．５ｋｂ、４ｋｂ、３．５ｋｂ、３ｋｂ、２．５ｋｂ、２ｋｂ、１．５ｋｂ、１ｋｂ、９００ｂｐ、８００ｂｐ、７００ｂｐ、６００ｂｐ、５００ｂｐ、４５０ｂｐ、４００ｂｐ、３５０ｂｐ、３００ｂｐ、２５０ｂｐ、２００ｂｐ、１５０ｂｐ、１００ｂｐ、９０ｂｐ、８０ｂｐ、７０ｂｐ、６０ｂｐ、５０ｂｐ、４０ｂｐ、３０ｂｐ、２５ｂｐ、２０ｂｐ、１５ｂｐ、１０ｂｐ、５ｂｐ、４ｂｐ、３ｂｐ、２ｂｐ、またはそれ以下）であり得る。本明細書に記載のヒトＭｙｏ１５プロモーターで使用することができる核酸リンカーは、有毛細胞での導入遺伝子の発現を誘導する本発明のＭｙｏ１５プロモーターの能力を妨害しない。

【０１４９】

前述のＭｙｏ１５プロモーターを以下の表３にまとめる。

【０１５０】

【表３－１】

表３：本明細書に記載のＭｙｏ１５プロモーターで使用するための例示的なヌクレオチド配列

配列番号	ポリヌクレオチド配列の説明	ポリヌクレオチド配列
７	マウスＭｙｏ１５の非コードエクソン１を含む領域（－６７５５～－７２０９）	ＣＴＧＣＡＧＣＴＣＡＧＣＣＴＡＣＴＡＣＴＴＧＣＴ ＴＴＣＣＡＧＧＣＴＧＴＴＣＣＴＡＧＴＴＣＣＣＡＴ ＧＴＣＡＧＣＴＧＣＴＴＧＴＧＣＴＴＴＣＣＡＧＡＧ ＡＣＡＡＡＡＡＣＡＧＧＡＡＴＡＡＴＡＧＡＴＧＴＣＡ ＴＴＡＡＡＴＡＴＡＣＡＴＴＧＧＧＣＣＣＣＡＧＧＣ ＧＧＴＣＡＡＴＧＴＧＧＣＡＧＣＣＴＧＡＧＣＣＴＣ ＣＴＴＴＣＣＡＴＣＴＣＴＧＴＧＧＡＧＧＣＡＧＡＣ ＡＴＡＧＧＡＣＣＣＣＣＡＡＣＡＡＡＣＡＧＣＡＴＧ ＣＡＧＧＴＴＧＧＧＡＧＣＣＡＧＣＣＡＣＡＧＧＡＣ ＣＣＡＧＧＴＡＡＧＧＧＧＣＣＣＴＧＧＧＴＣＣＴＴ ＡＡＧＣＴＴＣＴＧＣＣＡＣＴＧＧＣＴＣＣＧＧＣＡ ＴＴＧＣＡＧＡＧＡＧＡＡＧＡＧＡＡＧＧＧＧＣＧＧ ＣＡＧＡＧＣＴＧＡＡＣＣＴＴＡＧＣＣＴＴＧＣＣＴ ＴＣＣＴＧＧＧＴＡＣＣＣＴＴＣＴＧＡＧＣＣＴＣＡ ＣＴＧＴＣＴＴＣＴＧＴＧＡＧＡＴＧＧＧＣＡＡＡＧ ＴＧＣＧＧＧＴＧＴＧＡＣＴＣＣＴＴＧＧＣＡＡＣＧ ＧＴＧＴＴＡＣＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＧＴＡＡＡＧＴ ＴＧＴＡＧＴＴＡＴＴＴＧＴＧＧＧＧＴＡＣＡＣＣＡ ＧＧＡＣＴＧＴＴＡＡＡＧＧＴＧＴＡＡＣＴＡＴ

【０１５１】

【表３－２】

配列番号	ポリヌクレオチド配列の説明	ポリヌクレオチド配列
８	マウスＭｙｏ１５の翻訳開始部位直前の領域（－１～－１１５７）	ＧＧＴＣＴＣＡＣＣＣＡＧＣＡＴＴＴＴＣＡＣＴＴＣ ＴＡＡＴＡＡＧＴＴＣＡＡＡＴＧＴＧＡＴＡＣＧＧＣ ＡＣＣＴＴＴＣＴＡＡＡＡＡＴＴＡＧＴＴＴＴＣＡＧ ＧＧＡＡＡＴＡＧＧＧＴＴＣＡＡＡＡＣＴＧＧＴＡＧ ＴＧＧＴＡＧＧＧＴＣＣＡＴＴＣＴＣＡＣＧＡＣＣＣ ＣＣＡＧＧＣＣＴＧＣＴＡＡＣＣＣＴＧＡＣＣＡＡＧ ＣＴＡＣＣＴＡＴＴＡＣＴＴＡＣＣＣＴＣＣＴＣＴＴ ＴＣＴＣＣＴＣＣＴＣＣＴＣＴＴＴＣＴＣＣＴＴＣＴ ＣＣＴＧＣＴＴＣＣＣＣＴＣＴＴＣＣＴＴＣＴＣＣＣ ＴＣＣＣＴＴＣＣＴＣＴＣＣＣＴＣＣＴＣＣＣＣＣＴ ＣＣＴＴＧＧＣＴＧＴＧＡＴＣＡＧＡＴＣＣＡＧＡＧ ＣＣＴＧＡＡＴＧＡＧＣＣＴＣＣＴＧＡＣＣＣＣＡＣ ＡＣＣＣＣＣＡＣＴＡＧＣＡＴＧＧＧＣＣＴＧＣＡＡ ＧＴＧＣＣＣＡＧＡＡＧＴＣＣＣＴＣＣＴＧＣＣＴＣ ＣＴＡＡＡＣＴＧＣＣＣＡＧＣＣＧＡＴＣＣＡＴＴＡ ＧＣＴＣＴＴＣＣＴＴＣＴＴＴＣＣＣＡＧＴＧＡＡＡＧ ＡＡＧＣＡＧＧＣＡＣＡＧＣＣＴＧＴＣＣＣＴＣＣＣ ＧＴＴＣＴＡＣＡＧＡＡＡＧＧＡＡＧＣＴＡＣＡＧＣ ＡＣＡＧＧＧＡＧＧＧＣＣＡＡＡＧＧＣＣＴＴＣＣＴ ＧＧＧＡＣＴＡＧＡＣＡＧＴＴＧＡＴＣＡＡＣＡＧＣ ＡＧＧＡＣＴＧＧＡＧＡＧＣＴＧＧＧＣＴＣＣＡＴＴ ＴＴＴＧＴＴＣＣＴＴＧＧＴＧＣＣＣＴＧＣＣＣＣＴ ＣＣＣＣＡＴＧＡＣＣＴＧＣＡＧＡＧＡＣＡＴＴＣＡ ＧＣＣＴＧＣＣＡＧＧＣＴＴＴＡＴＧＡＧＧＴＧＧＧ ＡＧＣＴＧＧＧＣＴＣＴＣＣＣＴＧＡＴＧＴＡＴＴＡ ＴＴＣＡＧＣＴＣＣＣＴＧＧＡＧＴＴＧＧＣＣＡＧＣ ＴＣＣＴＧＴＴＡＣＡＣＴＧＧＣＣＡＣＡＧＣＣＣＴ ＧＧＧＣＡＴＣＣＧＣＴＴＣＴＣＡＣＴＴＣＴＡＧＴ ＴＴＣＣＣＣＴＣＣＡＡＧＧＴＡＡＴＧＴＧＧＴＧＧ ＧＴＣＡＴＧＡＴＣＡＴＴＣＴＡＴＣＣＴＧＧＣＴＴ ＣＡＧＧＧＡＣＣＴＧＡＣＴＣＣＡＣＴＴＴＧＧＧＧ ＣＣＡＴＴＣＧＡＧＧＧＧＴＣＴＡＧＧＧＴＡＧＡＴ ＧＡＴＧＴＣＣＣＣＣＴＧＴＧＧＧＧＡＴＴＡＡＴＧ ＴＣＣＴＧＣＴＣＴＧＴＡＡＡＡＣＴＧＡＧＣＴＡＧ ＣＴＧＡＧＡＴＣＣＡＧＧＡＧＧＧＣＴＴＧＧＣＣＡ ＧＡＧＡＣＡＧＣＡＡＧＴＴＧＴＴＧＣＣＡＴＧＧＴ ＧＡＣＴＴＴＡＡＡＧＣＣＡＧＧＴＴＧＣＴＧＣＣＣ ＣＡＧＣＡＣＡＧＧＣＣＴＣＣＣＡＧＴＣＴＡＣＣＣ ＴＣＡＣＴＡＧＡＡＡＡＣＡＡＣＡＣＣＣＡＧＧＣＡ

【０１５２】

【表３－３】

配列番号	ポリヌクレオチド配列の説明	ポリヌクレオチド配列
		ＣＴＴＴＣＣＡＣＣＡＣＣＴＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＡＡＡＣＣＣＡＡＧＧＣＴＧＧＴＣＴＡＧＡＧＡＡＴＧＡＡＴＴＡＴＧＧＡＴＣＣＴＣＧＣＴＧＴＣＣＧＴＧＣＣＡＣＣＣＡＧＣＴＡＧＴＣＣＣＡＧＣＧＧＣＴＣＡＧＡＣＡＣＴＧＡＧＧＡＧＡＧＡＣＴＧＴＡＧＧＴＴＣＡＧＣＴＡＣＡＡＧＣＡＡＡＡＡＡＧＡＣＣＴＡＧＣＴＧＧＴＣＴＣＣＡＡＧＣＡＧＴＧＴＣＴＣＣＡＡＧＴＣＣＣＴＧＡＡＣＣＴＧＴＧＡＣＡＣＣＴＧＣＣＣＣＡＧＧＣＡＴＣＡＴＣＡＧＧＣＡＣＡＧＡＧＧＧＣＣＡＣＣ
９	配列番号７の部分（－７１６６～－７０９１）	ＣＣＣＡＴＧＴＣＡＧＣＴＧＣＴＴＧＴＧＣＴＴＴＣＣＡＧＡＧＡＣＡＡＡＡＣＡＧＧＡＡＴＡＡＴＡＧＡＴＧＴＣＡＴＴＡＡＡＴＡＴＡＣＡＴＴＧＧＧＣＣＣＣＡＧＧ
１０	配列番号７の部分（－７０７７～－６９８３）	ＡＧＣＣＴＧＡＧＣＣＴＣＣＴＴＴＣＣＡＴＣＴＣＴＧＴＧＧＡＧＧＣＡＧＡＣＡＴＡＧＧＡＣＣＣＣＣＡＡＣＡＡＡＣＡＧＣＡＴＧＣＡＧＧＴＴＧＧＧＡＧＣＣＡＧＣＣＡＣＡＧＧＡＣＣＣＡＧＧＴＡＡＧＧＧ
１１	配列番号７の部分（配列番号１０に配列番号９を融合）	ＣＣＣＡＴＧＴＣＡＧＣＴＧＣＴＴＧＴＧＣＴＴＴＣＣＡＧＡＧＡＣＡＡＡＡＣＡＧＧＡＡＴＡＡＴＡＧＡＴＧＴＣＡＴＴＡＡＡＴＡＴＡＣＡＴＴＧＧＧＣＣＣＣＡＧＧＡＧＣＣＴＧＡＧＣＣＴＣＣＴＴＴＣＣＡＴＣＴＣＴＧＴＧＧＡＧＧＣＡＧＡＣＡＴＡＧＧＡＣＣＣＣＣＡＡＣＡＡＡＣＡＧＣＡＴＧＣＡＧＧＴＴＧＧＧＡＧＣＣＡＧＣＣＡＣＡＧＧＡＣＣＣＡＧＧＴＡＡＧＧＧ
１２	配列番号７の部分（配列番号９に配列番号１０を融合）	ＡＧＣＣＴＧＡＧＣＣＴＣＣＴＴＴＣＣＡＴＣＴＣＴＧＴＧＧＡＧＧＣＡＧＡＣＡＴＡＧＧＡＣＣＣＣＣＡＡＣＡＡＡＣＡＧＣＡＴＧＣＡＧＧＴＴＧＧＧＡＧＣＣＡＧＣＣＡＣＡＧＧＡＣＣＣＡＧＧＴＡＡＧＧＧＣＣＣＡＴＧＴＣＡＧＣＴＧＣＴＴＧＴＧＣＴＴＴＣＣＡＧＡＧＡＣＡＡＡＡＣＡＧＧＡＡＴＡＡＴＡＧＡＴＧＴＣＡＴＴＡＡＡＴＡＴＡＣＡＴＴＧＧＧＣＣＣＣＡＧＧ

【０１５３】

【表３－４】

配列番号	ポリヌクレオチド配列の説明	ポリヌクレオチド配列
１３	配列番号７の部分（－７１６６～－６９８３）	ＣＣＣＡＴＧＴＣＡＧＣＴＧＣＴＴＧＴＧＣＴＴＴＣＣＡＧＡＧＡＣＡＡＡＡＣＡＧＧＡＡＴＡＡＴＡＧＡＴＧＴＣＡＴＴＡＡＡＴＡＴＡＣＡＴＴＧＧＧＣＣＣＣＡＧＧＣＧＧＴＣＡＡＴＧＴＧＧＣＡＧＣＣＴＧＡＧＣＣＴＣＣＴＴＴＣＣＡＴＣＴＣＴＧＴＧＧＡＧＧＣＡＧＡＣＡＴＡＧＧＡＣＣＣＣＣＡＡＣＡＡＡＣＡＧＣＡＴＧＣＡＧＧＴＴＧＧＧＡＧＣＣＡＧＣＣＡＣＡＧＧＡＣＣＣＡＧＧＴＡＡＧＧＧ
１４	配列番号８の部分（－５９０～－５０９）	ＴＧＡＧＧＴＧＧＧＡＧＣＴＧＧＧＣＴＣＴＣＣＣＴＧＡＴＧＴＡＴＴＡＴＴＣＡＧＣＴＣＣＣＴＧＧＡＧＴＴＧＧＣＣＡＧＣＴＣＣＴＧＴＴＡＣＡＣＴＧＧＣＣＡＣＡＧＣＣＣＴＧ
１５	配列番号８の部分（－２６６～－１６１）	ＣＡＣＡＧＧＣＣＴＣＣＣＡＧＴＣＴＡＣＣＣＴＣＡＣＴＡＧＡＡＡＡＣＡＡＣＡＣＣＣＡＧＧＣＡＣＴＴＴＣＣＡＣＣＡＣＣＴＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＡＡＡＣＣＣＡＡＧＧＣＴＧＧＴＣＴＡＧＡＧＡＡＴＧＡＡＴＴＡＴＧＧＡＴＣＣＴ
１６	配列番号８の部分（配列番号１５に配列番号１４を融合）	ＴＧＡＧＧＴＧＧＧＡＧＣＴＧＧＧＣＴＣＴＣＣＣＴＧＡＴＧＴＡＴＴＡＴＴＣＡＧＣＴＣＣＣＴＧＧＡＧＴＴＧＧＣＣＡＧＣＴＣＣＴＧＴＴＡＣＡＣＴＧＧＣＣＡＣＡＧＣＣＣＴＧＣＡＣＡＧＧＣＣＴＣＣＣＡＧＴＣＴＡＣＣＣＴＣＡＣＴＡＧＡＡＡＡＣＡＡＣＡＣＣＣＡＧＧＣＡＣＴＴＴＣＣＡＣＣＡＣＣＴＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＡＡＡＣＣＣＡＡＧＧＣＴＧＧＴＣＴＡＧＡＧＡＡＴＧＡＡＴＴＡＴＧＧＡＴＣＣＴ
１７	配列番号８の部分（配列番号１４に配列番号１５を融合）	ＣＡＣＡＧＧＣＣＴＣＣＣＡＧＴＣＴＡＣＣＣＴＣＡＣＴＡＧＡＡＡＡＣＡＡＣＡＣＣＣＡＧＧＣＡＣＴＴＴＣＣＡＣＣＡＣＣＴＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＡＡＡＣＣＣＡＡＧＧＣＴＧＧＴＣＴＡＧＡＧＡＡＴＧＡＡＴＴＡＴＧＧＡＴＣＣＴＴＧＡＧＧＴＧＧＧＡＧＣＴＧＧＧＣＴＣＴＣＣＣＴＧＡＴＧＴＡＴＴＡＴＴＣＡＧＣＴＣＣＣＴＧＧＡＧＴＴＧＧＣＣＡＧＣＴＣＣＴＧＴＴＡＣＡＣＴＧＧＣＣＡＣＡＧＣＣＣＴＧ

【０１５４】

【表３－５】

配列番号	ポリヌクレオチド配列の説明	ポリヌクレオチド配列
１８	配列番号８の部分（－５９０～－１６１）	ＴＧＡＧＧＴＧＧＧＡＧＣＴＧＧＧＣＴＣＴＣＣＣＴ ＧＡＴＧＴＡＴＴＡＴＴＣＡＧＣＴＣＣＣＴＧＧＡＧ ＴＴＧＧＣＣＡＧＣＴＣＣＴＧＴＴＡＣＡＣＴＧＧＣ ＣＡＣＡＧＣＣＣＴＧＧＧＣＡＴＣＣＧＣＴＴＣＴＣ ＡＣＴＴＣＴＡＧＴＴＴＣＣＣＣＴＣＣＡＡＧＧＴＡ ＡＴＧＴＧＧＴＧＧＧＴＣＡＴＧＡＴＣＡＴＴＣＴＡ ＴＣＣＴＧＧＣＴＴＣＡＧＧＧＡＣＣＴＧＡＣＴＣＣ ＡＣＴＴＴＧＧＧＧＣＣＡＴＴＣＧＡＧＧＧＧＴＣＴ ＡＧＧＧＴＡＧＡＴＧＡＴＧＴＣＣＣＣＣＴＧＴＧＧ ＧＧＡＴＴＡＡＴＧＴＣＣＴＧＣＴＣＴＧＴＡＡＡＡ ＣＴＧＡＧＣＴＡＧＣＴＧＡＧＡＴＣＣＡＧＧＡＧＧ ＧＣＴＴＧＧＣＣＡＧＡＧＡＣＡＧＣＡＡＧＴＴＧＴ ＴＧＣＣＡＴＧＧＴＧＡＣＴＴＴＡＡＡＧＣＣＡＧＧ ＴＴＧＣＴＧＣＣＣＣＡＧＣＡＣＡＧＧＣＣＴＣＣＣ ＡＧＴＣＴＡＣＣＣＴＣＡＣＴＡＧＡＡＡＡＣＡＡＣ ＡＣＣＣＡＧＧＣＡＣＴＴＴＣＣＡＣＣＡＣＣＴＣＴ ＣＡＡＡＧＧＴＧＡＡＡＣＣＣＡＡＧＧＣＴＧＧＴＣ ＴＡＧＡＧＡＡＴＧＡＡＴＴＡＴＧＧＡＴＣＣＴ
１９	配列番号８に配列番号７を融合	ＣＴＧＣＡＧＣＴＣＡＧＣＣＴＡＣＴＡＣＴＴＧＣＴ ＴＴＣＣＡＧＧＣＴＧＴＴＣＣＴＡＧＴＴＣＣＣＡＴ ＧＴＣＡＧＣＴＧＣＴＴＧＴＧＣＴＴＴＣＣＡＧＡＧ ＡＣＡＡＡＡＣＡＧＧＡＡＴＡＡＴＡＧＡＴＧＴＣＡ ＴＴＡＡＡＴＡＴＡＣＡＴＴＧＧＧＣＣＣＣＡＧＧＣ ＧＧＴＣＡＡＴＧＴＧＧＣＡＧＣＣＴＧＡＧＣＣＴＣ ＣＴＴＴＣＣＡＴＣＴＣＴＧＴＧＧＡＧＧＣＡＧＡＣ ＡＴＡＧＧＡＣＣＣＣＣＡＡＣＡＡＡＣＡＧＣＡＴＧ ＣＡＧＧＴＴＧＧＧＡＧＣＣＡＧＣＣＡＣＡＧＧＡＣ ＣＣＡＧＧＴＡＡＧＧＧＧＣＣＣＴＧＧＧＴＣＣＴＴ ＡＡＧＣＴＴＣＴＧＣＣＡＣＴＧＧＣＴＣＣＧＧＣＡ ＴＴＧＣＡＧＡＧＡＧＡＡＧＡＧＡＡＧＧＧＧＣＧＧ ＣＡＧＡＧＣＴＧＡＡＣＣＴＴＡＧＣＣＴＴＧＣＣＴ ＴＣＣＴＧＧＧＴＡＣＣＣＴＴＣＴＧＡＧＣＣＴＣＡ ＣＴＧＴＣＴＴＣＴＧＴＧＡＧＡＴＧＧＧＣＡＡＡＧ ＴＧＣＧＧＧＴＧＴＧＡＣＴＣＣＴＴＧＧＣＡＡＣＧ ＧＴＧＴＴＡＣＡＣＣＡＧＧＧＣＡＧＧＴＡＡＡＧＴ ＴＧＴＡＧＴＴＡＴＴＴＧＴＧＧＧＧＴＡＣＡＣＣＡ ＧＧＡＣＴＧＴＴＡＡＡＧＧＴＧＴＡＡＣＴＡＴＧＧ ＴＣＴＣＡＣＣＣＡＧＣＡ

【０１５５】

【表３－６】

配列番号	ポリヌクレオチド配列の説明	ポリヌクレオチド配列
		TTTTCACTTCTAATAAGTTCAAAT GTGATACGGCACCTTTCTAAAAAT TAGTTTTCAGGGAAATAGGGTTCA AAACTGGTAGTGGTAGGGTCCATT CTCACGACCCCCCAGGCCTGCTAAC CCTGACCAAGCTACCTATTACTTA CCCTCCTCTTTCTCCTCCTCCTCT TTCTCCTTCTCCTGCTTCCCCTCT TCCTTCTCCCTCCCTTCCTCTCCC TCCTCCCCCCTCCTTGGCTGTGATC AGATCCAGAGCCTGAATGAGCCTC CTGACCCCACACCCCCACTAGCAT GGGCCTGCAAGTGCCCAGAAGTCC CTCCTGCCTCCTAAACTGCCCAGC CGATCCATTAGCTCTTCCTTCTTC CCAGTGAAAAGAAGCAGGCACAGCC TGTCCCTCCCGTTCTACAGAAAGG AAGCTACAGCACAGGGAGGGCCAA AGGCCTTCCTGGGACTAGACAGTT GATCAACAGCAGGACTGGAGAGCT GGGCTCCATTTTTGTTCCTTGGTG CCCTGCCCCCTCCCCATGACCTGCA GAGACATTCAGCCCTGCCCAGGCTTT ATGAGGTGGGAGCTGGGCTCTCCC TGATGTATTATTCAGCTCCCTGGA GTTGGCCAGCTCCTGTTACACTGG CCACAGCCCTGGGCATCCGCTTCT CACTTCTAGTTTCCCCTCCAAGGT AATGTGGTGGGTCATGATCATTCT ATCCTGGCTTCAGGGACCTGACTC CACTTTGGGGCCATTCGAGGGGTC TAGGGTAGATGATGTCCCCCTGTG GGGATTAATGTCCTGCTCTGTAAA ACTGAGCTAGCTGAGATCCAGGAG GGCTTGGCCAGAGACAGCAAGTTG TTGCCATGGTGACTTTAAAGCCAG GTTGCTGCCCCAGCACAGGCCTCC CAGTCTACCCTCACTAGAAAACAA CACCCAGGCACTTTCCACCACCTC

【０１５６】

【表３－７】

配列番号	ポリヌクレオチド配列の説明	ポリヌクレオチド配列
		TCAAAGGTGAAACCCAAGGCTGGT CTAGAGAATGAATTATGGATCCTC GCTGTCCGTGCCACCCAGCTAGTC CCAGCGGCTCAGACACTGAGGAGA GACTGTAGGTTCAGCTACAAGCAA AAAGACCTAGCTGGTCTCCAAGCA GTGTCTCCAAGTCCCTGAACCTGT GACACCTGCCCCCAGGCATCATCAG GCACAGAGGGCCACC
２０	配列番号７に配列番号８を融合	GGTCTCACCCAGCATTTTCACTTC TAATAAGTTCAAAATGTGATACGGC ACCTTTCTAAAAAATTAGTTTTCAG GGAAATAGGGTTCAAAACTGGTAG TGGTAGGGTCCATTCTCACGACCC CCAGGCCTGCTAACCCTGACCAAG CTACCTATTACTTACCCTCCTCTT TCTCCTCCTCCTCTTTCTCCTTC CCTGCTTCCCCTCTTCCTTCCCC TCCCTTCCCTCTCCCTCCTCCCCT CCTTGGCTGTGATCAGATCCAGAG CCTGAATGAGCCTCCCTGACCCCAC ACCCCCACTAGCATGGGCCTGCAA GTGCCCAGAAGTCCCTCCTGCCTC CTAAACTGCCCAGCCGATCCATTA GCTCTTCCTTCTTCCCAGTGAAAG AAGCAGGCACACAGCCTGTCCCTCCC GTTCTACAGAAAGGAAGCTACAGC ACAGGGAGGGCCAAAGGCCTTCCT GGGACTAGACAGTTGATCAACAGC AGGACTGGAGAGCTGGGCTCCATT TTTGTTCCTTGGTGCCCTGCCCCCT CCCCATGACCTGCAGAGACATTCA GCCTGCCAGGCTTTATGAGGTGGG AGCTGGGCTCTCCCTGATGTATTA TTCAGCTCCCTGGAGTTGGCCAGC TCCTGTTACACTGGCCACAGCCCT GGGCATCCGCTTCTCACTTCTAGT TTCCCCTCCAAGGTAATGTGGTGG GTCATG

【０１５７】

【表３－８】

配列番号	ポリヌクレオチド配列の説明	ポリヌクレオチド配列
		ATCATTCTATCCTGGCTTCAGGGA CCTGACTCCACTTTGGGGCCATTC GAGGGGTCTAGGGTAGATGATGTC CCCCTGTGGGGATTAATGTCCTGC TCTGTAAAACTGAGCTAGCTGAGA TCCAGGAGGGCTTGGCCAGAGACA GCAAGTTGTTGCCATGGTGACTTT AAAGCCAGGTTGCTGCCCCAGCAC AGGCCTCCCAGTCTACCCTCACTA GAAAACAACACCCAGGCACTTTCC ACCACCTCTCAAAGGTGAAACCCA AGGCTGGTCTAGAGAATGAATTAT GGATCCTCGCTGTCCGTGCCACCC AGCTAGTCCCAGCGGCTCAGACAC TGAGGAGAGACTGTAGGTTCAGCT ACAAGCAAAAAAGACCTAGCTGGTC TCCAAGCAGTGTCTCCAAGTCCCT GAACCTGTGACACCTGCCCCAGGC ATCATCAGGCACACAGAGGGCCACCC TGCAGCTCAGCCTACTACTTGCTT TCCAGGCTGTTCCTAGTTCCCATG TCAGCTGCTTGTGCTTTCCAGAGA CAAAAACAGGAATAATAGATGTCAT TAAATATACATTGGGCCCCAGGCG GTCAATGTGGCAGCCTGAGCCTCC TTTCCATCTCTGTGGAGGCAGACA TAGGACCCCCAACAAACAAACAGCATGC AGGTTGGGAGCCAGCCACAGGACC CAGGTAAGGGGCCCTGGGTCCTTA AGCTTCTGCCACTGGCTCCGGCAT TGCAGAGAGAAGAAGAGGGGCGGC AGAGCTGAACCTTAGCCTTGCCTT CCTGGGTACCCTTCTGAGCCTCAC TGTCTTCTGTGAGATGGGCAAAGT GCGGGTGTGACTCCTTGGCAACGG TGTTACACCAGGGCAGGTAAAGTT GTAGTTATTTGTGGGGTACACCAG GACTGTTAAAGGTGTAACTAT

【０１５８】

【表３－９】

配列番号	ポリヌクレオチド配列の説明	ポリヌクレオチド配列
２１	配列番号９及び配列番号１０を含む、配列番号７の部分は、配列番号１４及び配列番号１５を含む、配列番号８の部分に融合している。	CTGCAGCTCAGCCTACTACTTGCT TTCCAGGCTGTTCCTAGTTCCCAT GTCAGCTGCTTGTGCTTTCCAGAG ACAAAACAGGAATAATAGATGTCA TTAAATATACATTGGGCCCCAGGC GGTCAATGTGGCAGCCTGAGCCTC CTTTCCATCTCTGTGGAGGCAGAC ATAGGACCCCCAACAAACAGCATG CAGGTTGGGAGCCAGCCACAGGAC CCAGGTAAGGGGCCCTGGGTCCTT AAGCTTCTGCCACTGGCTCCGGCA TTGCAGAGAGAAGAAGAGGGGCGG CAGACTGGAGAGCTGGGCTCCATT TTTGTTCCTTGGTGCCCTGCCCCT CCCCATGACCTGCAGAGACATTCA GCCTGCCAGGCTTTATGAGGTGGG AGCTGGGCTCTCCCTGATGTATTA TTCAGCTCCCTGGAGTTGGCCAGC TCCTGTTACACTGGCCACAGCCCT GGGCATCCGCTTCTCTCACTTCTAGT TTCCCCCTCCAAGGTAATGTGGTGG GTCATGATCATTCTATCCTGGCTT CAGGGACCTGACTCCACTTTGGGG CCATTCGAGGGGTCTAGGGTAGAT GATGTCCCCCTGTGGGGATTAATG TCCTGCTCTGTAAAACTGAGCTAG CTGAGATCCAGGAGGGCTTGGCCA GAGACAGCAAGTTGTTGCCATGGT GACTTTAAAGCCAGGTTGCTGCCC CAGCACAGGCCTCCCAGTCTACCC TCACTAGAAAACAACACCCAGGCA CTTTCCACCACCTCTCAAAGGTGA AACCCAAGGCTGGTCTAGAGAATG AATTATGGATCCTCGCTGTCCGTG CCACCCAGCTAGTCCCAGCGGCTC AGACACTGAGGAGAGACT

【０１５９】

【表３－１０】

配列番号	ポリヌクレオチド配列の説明	ポリヌクレオチド配列
		ＧＴＡＧＧＴＴＣＡＧＣＴＡＣＡＡＧＣＡＡＡＡＡＧ ＡＣＣＴＡＧＣＴＧＧＴＣＴＣＣＡＡＧＣＡＧＴＧＴ ＣＴＣＣＡＡＧＴＣＣＣＴＧＡＡＣＣＴＧＴＧＡＣＡ ＣＣＴＧＣＣＣＣＡＧＧＣＡＴＣＡＴＣＡＧＧＣＡＣ ＡＧＡＧＧＧＣＣＡＣＣ
２２	配列番号９及び配列番号１０を含む、配列番号７の部分は、配列番号１４及び配列番号１５を含む、配列番号８の部分に融合している。	ＣＴＧＣＡＧＣＴＣＡＧＣＣＴＡＣＴＡＣＴＴＧＣＴ ＴＴＣＣＡＧＧＣＴＧＴＴＣＣＴＡＧＴＴＣＣＣＡＴ ＧＴＣＡＧＣＴＧＣＴＴＧＴＧＣＴＴＴＣＣＡＧＡＧ ＡＣＡＡＡＡＣＡＧＧＡＡＴＡＡＴＡＧＡＴＧＴＣＡ ＴＴＡＡＡＴＡＴＡＣＡＴＴＧＧＧＣＣＣＣＡＧＧＣ ＧＧＴＣＡＡＴＧＴＧＧＣＡＧＣＣＴＧＡＧＣＣＴＣ ＣＴＴＴＣＣＡＴＣＴＣＴＧＴＧＧＡＧＧＣＡＧＡＣ ＡＴＡＧＧＡＣＣＣＣＣＡＡＣＡＡＡＣＡＧＣＡＴＧ ＣＡＧＧＴＴＧＧＧＡＧＣＣＡＧＣＣＡＣＡＧＧＡＣ ＣＣＡＧＧＴＡＡＧＧＧＧＣＣＣＴＧＧＧＴＣＣＴＴ ＴＴＴＡＴＧＡＧＧＴＧＧＧＡＧＣＴＧＧＧＣＴＣＴ ＣＣＣＴＧＡＴＧＴＡＴＴＡＴＴＣＡＧＣＴＣＣＣＴ ＧＧＡＧＴＴＧＧＣＣＡＧＣＴＣＣＴＧＴＴＡＣＡＣ ＴＧＧＣＣＡＣＡＧＣＣＣＴＧＧＧＣＡＴＣＣＧＣＴ ＧＣＣＡＴＧＧＴＧＡＣＴＴＴＡＡＡＧＣＣＡＧＧＴ ＴＧＣＴＧＣＣＣＣＡＧＣＡＣＡＧＧＣＣＴＣＣＣＡ ＧＴＣＴＡＣＣＣＴＣＡＣＴＡＧＡＡＡＡＣＡＡＣＡ ＣＣＣＡＧＧＣＡＣＴＴＴＣＣＡＣＣＡＣＣＴＣＴＣ ＡＡＡＧＧＴＧＡＡＡＣＣＣＡＡＧＧＣＴＧＧＴＣＴ ＡＧＡＧＡＡＴＧＡＡＴＴＡＴＧＧＡＴＣＣＴＣＧＣ ＴＧＴＣＣＧＴＧＣＣＡＣＣＣＡＧＣＴＡＧＴＣＣＣ ＡＧＣＧＧＣＴＣＡＧＡＣＡＣＴＧ
２３	ヒトＭｙｏ１５プロモーターの領域１	ＧＴＡＴＧＣＣＴＴＴＴＧＡＧＡＴＧＧＡＴＧＣＡＧ ＣＡＧＧＴＴＣＴＧＴＧＡＧＧＣＴＧＣＣＡＧＧＡＧ ＧＧＧＴＡＧＡＧＴＴＣＣＣＧＧＧＧＧＧＣＣＴＣＧＧ ＧＣＣＣＣＧＣＴＧＧＡＧＴＧＴＧＧＡＧＣＡＧＧＣ ＣＣＡＴＧＣＴＣＡＧＣＴＣＴＣＣＡＧＧＣＴＧＴＴ ＣＧＴＧＧＣＴＣＣＣＣＴＧＴＣＡＧＣＴＧＣＴＣＡ ＣＴＣＣＴＴＴＣＣＡＧＡＧＡＣＡＡＡＡＣＡＧＧＡ ＡＴＡＡＴＡＧＡＣＡＴＣＡＴＴＡＡＡＴＡＴＡＣＡ ＴＡＧＧＧＣＣＣＣＡＧＧＣＧＧＴＣＧＧＣＧＴＧＧ ＴＧＧＧＣＴＧＧＧＣＣＴＣＣＣＴＴＣＣ

【０１６０】

【表３－１１】

配列番号	ポリヌクレオチド配列の説明	ポリヌクレオチド配列
２４	ヒトＭｙｏ１５プロモーターの領域２	ＴＧＣＣＣＴＧＣＣＴＴＣＴＧＡＧＣＣＧＧＣＡＧＣ ＣＴＧＧＣＴＣＣＣＣＡＣＣＣＣＡＴＧＴＡＴＴＡＴ ＴＣＡＧＣＴＣＣＴＧＡＧＡＧＣＣＡＧＣＣＡＧＣＴ ＣＣＴＧＴＴＡＣＡＣＴＧＡＣＣＧＣＡＧＣＣＣＡＧ ＣＡＣＣＴＧＣＴＣＴＧＣＣＣＡＴＴＣＣＣＣＴＣＣ ＴＣＣＣＴＴＧＣＣＴＡＧＧＡＣＣＴＡＧＡＧＧＧＴ ＴＣＡＡＡＧＴＴＣＴＣＣＴＣＣＡＡＧＡＴＧＡＣＴ ＴＧＧＴＧＧＧＣＴＴＴＧＧＣＣＡＴＣＣＣＡＣＣＣ ＴＡＧＧＣＣＣＣＡＣＴＴＣＴＧＧＣＣＣＡＧＴＧＣ ＡＧＧＴＧＴＧＣＴＧＧＴＧＡＴＴＴＡＧＧＧＣＡＧ ＧＴＧＧＣＡＴＴＣＣＡＴＣＴＣＴＧＴＧＧＣＴＣＡ ＡＴＧＴＣＴＴＣＣＴＣＴＧＴＧＡＡＧＣＣＧＡＡＧ ＴＧＡＣＣＣＡＡＧＧＧＣＴＣＣＣＴＴＣＡＴＧＧＧ ＧＴＴＧＡＧＣＣＡＧＣＴＧＴＧＧＣＣＣＡＧＧＧＡ ＧＧＧＣＣＴＡＡＣＣＡＧＧＡＴＧＡＧＣＡＣＴＧＡ ＴＧＴＴＧＣＣＡＴＧＡＣＧＡＣＴＣＣＧＡＧＧＣＣ ＡＧＡＡＴＧＴＣＴＣＣＣＣＣＡＧＣＡＣＡＧＧＣＣ ＴＣＡＴＡＧＧＣＡＧＧＣＴＴＣＣＣＣＡＴＣＣＴＧ ＧＴＡＡＡＣＡＡＣＡＣＣＣＡＣＡＣＡＣＴＴＴＣＴ ＡＣＴＡＣＴＧＣＴＣＴＡＧＧＧＴＧＡＡＡＣＣＣＡ ＡＧＧＣＧＣＴＣＴＡＧＡＧＧＡＧＡＴＧＡＡＴＴＡ ＴＧＧＡＴＣＣＧＣＣＣＴＣＣＣＧＧＡＡＴＣＣＴＧ ＧＣＴＣＧＧＣＣＣＴＣＣＣＣＡＣＧＣＣＡＣＣＣＡ ＧＧＧＣＣＡＧＴＣＧＧＧＴＣＴＧＣＴＣＡＣＡＧＣ ＣＣＧＡＧＧＡＧＧＣＣＧＣＧＴＧＴＣＣＡＧＣＣＧ ＣＧＧＧＣＡＡＧＡＧＡＣＡＧＡＧＣＡＧＧＴＣＣＣ ＴＧＴＧＴＣＴＣＣＡＡＧＴＣＣＣＴＧＡＧＣＣＣＧ ＴＧＡＣＡＣＣＧＧＣＣＣＣＡＧＧＣＣＣＴＧＴＡＧ ＡＧＡＧＣＡＧＧＣＡＧＣＣＡＣＣ
２５	配列番号２３の部分	ＣＣＣＣＴＧＴＣＡＧＣＴＧＣＴＣＡＣＴＣＣＴＴＴ ＣＣＡＧＡＧＡＣＡＡＡＡＣＡＧＧＡＡＴＡＡＴＡＧ ＡＣＡＴＣＡＴＴＡＡＡＴＡＴＡＣＡＴＡＧＧＧＣＣ ＣＣＡＧＧ
２６	配列番号２４の部分	ＴＧＡＧＣＣＧＧＣＡＧＣＣＴＧＧＣＴＣＣＣＣＡＣ ＣＣＣＡＴＧＴＡＴＴＡＴＴＣＡＧＣＴＣＣＴＧＡＧ ＡＧＣＣＡＧＣＣＡＧＣＴＣＣＴＧＴＴＡＣＡＣＴＧ ＡＣＣＧＣＡＧＣＣＣ

【０１６１】

【表３－１２】

配列番号	ポリヌクレオチド配列の説明	ポリヌクレオチド配列
２７	配列番号２４の部分	CACAGGCCTCATAGGCAGGCTTCC CCATCCTGGTAAACAACACCCACA CACTTTCTACTACTGCTCTAGGGT GAAACCCAAGGCGCTCTAGAGGAG ATGAATTATGGATCC
２８	配列番号２４の部分（配列番号２７に配列番号２６を融合）	TGAGCCGGCAGCCTGGCTCCCCAC CCCATGTATTATTCAGCTCCTGAG AGCCAGCCAGCTCCTGTTACACTG ACCGCAGCCCCACAGGCCTCATAG GCAGGCTTCCCCATCCTGGTAAAC AACACCCACACACTTTCTACTACT GCTCTAGGGTGAAACCCAAGGCGC TCTAGAGGAGATGAATTATGGATC C
２９	配列番号２４の部分（配列番号２６に配列番号２７を融合）	CACAGGCCTCATAGGCAGGCTTCC CCATCCTGGTAAACAACACCCACA CACTTTCTACTACTGCTCTAGGGT GAAACCCAAGGCGCTCTAGAGGAG ATGAATTATGGATCCTGAGCCGGC AGCCTGGCTCCCCACCCCATGTAT TATTCAGCTCCTGAGAGCCAGCCA GCTCCTGTTACACTGACCGCAGCC C
３０	配列番号２４の部分（配列番号２６及び配列番号２７を含む連続配列）	TGAGCCGGCAGCCTGGCTCCCCAC CCCATGTATTATTCAGCTCCTGAG AGCCAGCCAGCTCCTGTTACACTG ACCGCAGCCCCAGCACCTGCTCTGC CCATTCCCCTCCTCCCTTGCCTAG GACCTAGAGGGTTCAAAGTTCTCC TCCAAGATGACTTGGTGGGGCTTTG GCCATCCCACCCTAGGCCCCACTT CTGGCCCAGTGCAGGTGTGCTGGT GATTTAGGGCAGGTGGCATTCCAT CTCTGTGGCTCAATGTCTTCCTCT GTGAAGCCGAAGTGACCCAAGGGC TCCCTTTCATGGGGTTGAGCCAGCT GTGGCCCAGGGAGGGCCTAACCAG GATGAGCACTGATGTTGCCATGAC GACTCCGAGGCCAGAATGTCTCCC CCAGCA

【０１６２】

【表３－１３】

配列番号	ポリヌクレオチド配列の説明	ポリヌクレオチド配列
		ＣＡＧＧＣＣＴＣＡＴＡＧＧＣＡＧＧＣＴＴＣＣＣＣ ＡＴＣＣＴＧＧＴＡＡＡＣＡＡＣＡＣＣＣＡＣＡＣＡ ＣＴＴＴＣＴＡＣＴＡＣＴＧＣＴＣＴＡＧＧＧＴＧＡ ＡＡＣＣＣＡＡＧＧＣＧＣＴＣＴＡＧＡＧＧＡＧＡＴ ＧＡＡＴＴＡＴＧＧＡＴＣＣ
３１	配列番号２３及び配列番号２４を含む、ポリヌクレオチド	ＧＴＡＴＧＣＣＴＴＴＴＧＡＧＡＴＧＧＡＴＧＣＡＧ ＣＡＧＧＴＴＣＴＧＴＧＡＧＧＣＴＧＣＣＡＧＧＡＧ ＧＧＧＴＡＧＡＧＴＴＣＣＣＧＧＧＧＧＣＣＴＣＧＧ ＧＣＣＣＣＧＣＴＧＧＡＧＴＧＴＧＧＡＧＣＡＧＧＣ ＣＣＡＴＧＣＴＣＡＧＣＴＣＴＣＣＡＧＧＣＴＧＴＴ ＣＧＴＧＧＣＴＣＣＣＣＴＧＴＣＡＧＣＴＧＣＴＣＡ ＣＴＣＣＴＴＴＣＣＡＧＡＧＡＣＡＡＡＡＣＡＧＧＡ ＡＴＡＡＴＡＧＡＣＡＴＣＡＴＴＡＡＡＴＡＴＡＣＡ ＴＡＧＧＧＣＣＣＣＡＧＧＣＧＧＴＣＧＧＣＧＴＧＧ ＴＧＧＧＣＴＧＧＧＣＣＴＣＣＣＴＴＣＣＣＣＡＴＡ ＡＣＡＣＴＧＡＧＣＴＧＣＴＣＴＧＣＴＧＧＧＣＣＡ ＡＣＣＧＴＧＣＴＣＣＴＧＧＧＣＣＡＧＣＣＡＧＡＧ ＧＡＣＣＣＣＣＡＴＧＡＧＧＣＧＧＣＡＴＧＣＡＧＧ ＣＧＧＧＧＡＧＣＡＧＧＣＣＡＣＡＧＡＡＣＧＣＡＧ ＧＴＡＡＧＧＡＧＡＣＣＴＴＡＧＣＣＴＡＧＡＧＴＣ ＣＴＴＧＧＧＧＴＣＴＧＴＣＡＣＴＧＧＣＣＡＣＣＣ ＴＣＧＣＡＴＣＣＣＡＧＧＣＴＧＣＡＧＧＡＡＡＣＴ ＧＡＧＧＣＣＣＡＧＡＧＡＧＧＡＣＡＡＧＧＡＣＴＴ ＴＣＣＴＧＧＡＣＣＣＡＣＡＣＡＧＣＣＡＧＴＣＡＧ ＴＧＡＣＡＧＡＧＣＣＴＡＧＧＧＴＣＴＧＡＧＣＣＡ ＧＧＣＣＴＧＡＣＣＣＡＡＣＣＴＣＣＡＴＴＴＣＴＧ ＣＣＴＣＴＣＴＡＣＣＣＣＴＧＣＣＣＣＣＧＣＣＣＣ ＡＡＣＡＣＡＣＡＣＡＣＡＣＡＣＡＣＡＡＧＴＧＧＡ ＧＴＴＣＣＡＣＴＧＡＡＡＣＧＣＣＣＣＴＣＣＴＴＧ ＣＣＣＴＧＣＣＴＴＣＴＧＡＧＣＣＧＧＣＡＧＣＣＴ ＧＧＣＴＣＣＣＣＡＣＣＣＣＡＴＧＴＡＴＴＡＴＴＣ ＡＧＣＴＣＣＴＧＡＧＡＧＣＣＡＧＣＣＡＧＣＴＣＣ ＴＧＴＴＡＣＡＣＴＧＡＣＣＧＣＡＧＣＣＣＡＧＣＡ ＣＣＴＧＣＴＣＴＧＣＣＣＡＴＴＣＣＣＣＴＣＣＴＣ ＣＣＴＴＧＣＣＴＡＧＧＡＣＣＴＡＧＡＧＧＧＴＴＣ ＡＡＡＧＴＴＣＴＣＣＴＣＣＡＡＧＡＴＧＡＣＴＴＧ ＧＴＧＧＧＣＴＴＴＧＧＣＣＡＴＣＣＣＡＣＣＣＴＡ ＧＧＣＣＣＣＡＣＴＴＣＴＧＧＣＣＣＡＧＴＧＣＡＧ ＧＴＧＴＧＣＴＧＧＴＧＡＴＴＴＡＧＧＧＣＡＧＧＴ ＧＧＣＡＴＴＣＣＡＴＣＴＣＴＧＴ

【０１６３】

【表３－１４】

配列番号	ポリヌクレオチド配列の説明	ポリヌクレオチド配列
		GGCTCAATGTCTTCCTCTGTGAAG CCGAAGTGACCCAAGGGCTCCCTT CATGGGGTTGAGCCAGCTGTGGCC CAGGGAGGGCCTAACCAGGATGAG CACTGATGTTGCCATGACGACTCC GAGGCCAGAATGTCTCCCCCAGCA CAGGCCTCATAGGCAGGCTTCCCC ATCCTGGTAAACAACACCCACACA CTTTCTACTACTGCTCTAGGGTGA AACCCCAAGGCGCTCTAGAGGAGAT GAATTATGGATCCGCCCTCCCGGA ATCCTGGCTCGGCCCTCCCCACGC CACCCCAGGGCCAGTCGGGTCTGCT CACAGCCCGAGGAGGCCGCGTGTC CAGCCGCGGGCAAGAGACAGAGCA GGTCCCTGTGTCTCCAAGTCCCTG AGCCCGTGACACCGGCCCCAGGCC CTGTAGAGAGCAGGCAGCCACC
３２	配列番号２５、配列番号２６及び配列番号２７を含む、ポリヌクレオチド	GCAGGCCCATGCTCAGCTCTCCAG GCTGTTCGTGGCTCCCCCTGTCAGC TGCTCACTCCTTTCCAGAGACAAA ACAGGGAATAATAGACATCATTAAA TATACATAGGGCCCCCAGGCGGTCG GCGTGGTGGGCTGGGGCCTCCCCTTC CCCATAACACTGAGCTGCTCTGCT GGGCCCAACCGTGCTCCTGGGGCCAG CCAGAGGGACCCCCCATGAGGCGGCA TGCAGGCGGGGAGCAGGCCACAGAA ACGCAGGTAAGGGAGACCTTGCCTT CTGAGCCGGCAGCCTGGCTCCCCCA CCCCCATGTATTATTCAGCTCCCTGA GAGCCAGCCAGCTCCTGTTACACT GACCGCAGCCCCAGCACCTGCTCTG CCCATTCCCCCTCCTCCCCTTGCCCTA GGACCTAGAGGGTTCAAAGTTCTC CTCCCAAGATGACTTGGTGGGCTTT GGCCATCGGGCCTAACCCAGGATGA GCACTGATGTTG

【０１６４】

【表３－１５】

配列番号	ポリヌクレオチド配列の説明	ポリヌクレオチド配列
		ＣＣＡＴＧＡＣＧＡＣＴＣＣＧＡＧＧＣＣＡＧＡＡＴ ＧＴＣＴＣＣＣＣＣＡＧＣＡＣＡＧＧＣＣＴＣＡＴＡ ＧＧＣＡＧＧＣＴＴＣＣＣＣＡＴＣＣＴＧＧＴＡＡＡ ＣＡＡＣＡＣＣＣＡＣＡＣＡＣＴＴＴＣＴＡＣＴＡＣ ＴＧＣＴＣＴＡＧＧＧＴＧＡＡＡＣＣＣＡＡＧＧＣＧ ＣＴＣＴＡＧＡＧＧＡＧＡＴＧＡＡＴＴＡＴＧＧＡＴ ＣＣＧＣＣＣＴＣＣＣＧＧＡＡＴＣＣＴＧＧＣＴＣＧ ＧＣＣＣＴＣＣＣＣＡＣＧＣ
３３	配列番号９及び配列番号１０を含む、配列番号７の部分	ＣＴＧＣＡＧＣＴＣＡＧＣＣＴＡＣＴＡＣＴＴＧＣＴ ＴＴＣＣＡＧＧＣＴＧＴＴＣＣＴＡＧＴＴＣＣＣＡＴ ＧＴＣＡＧＣＴＧＣＴＴＧＴＧＣＴＴＴＣＣＡＧＡＧ ＡＣＡＡＡＡＣＡＧＧＡＡＴＡＡＴＡＧＡＴＧＴＣＡ ＴＴＡＡＡＴＡＴＡＣＡＴＴＧＧＧＣＣＣＣＡＧＧＣ ＧＧＴＣＡＡＴＧＴＧＧＣＡＧＣＣＴＧＡＧＣＣＴＣ ＣＴＴＴＣＣＡＴＣＴＣＴＧＴＧＧＡＧＧＣＡＧＡＣ ＡＴＡＧＧＡＣＣＣＣＣＡＡＣＡＡＡＣＡＧＣＡＴＧ ＣＡＧＧＴＴＧＧＧＡＧＣＣＡＧＣＣＡＣＡＧＧＡＣ ＣＣＡＧＧＴＡＡＧＧＧＧＣＣＣＴＧＧＧＴＣＣＴＴ
３４	配列番号１４を含む、配列番号８の部分	ＴＴＴＡＴＧＡＧＧＴＧＧＧＡＧＣＴＧＧＧＣＴＣＴ ＣＣＣＴＧＡＴＧＴＡＴＴＡＴＴＣＡＧＣＴＣＣＣＴ ＧＧＡＧＴＴＧＧＣＣＡＧＣＴＣＣＴＧＴＴＡＣＡＣ ＴＧＧＣＣＡＣＡＧＣＣＣＴＧＧＧＣＡＴＣＣＧＣ
３５	配列番号１５を含む、配列番号８の部分	ＴＧＣＣＡＴＧＧＴＧＡＣＴＴＴＡＡＡＧＣＣＡＧＧ ＴＴＧＣＴＧＣＣＣＣＡＧＣＡＣＡＧＧＣＣＴＣＣＣ ＡＧＴＣＴＡＣＣＣＴＣＡＣＴＡＧＡＡＡＡＣＡＡＣ ＡＣＣＣＡＧＧＣＡＣＴＴＴＣＣＡＣＣＡＣＣＴＣＴ ＣＡＡＡＧＧＴＧＡＡＡＣＣＣＡＡＧＧＣＴＧＧＴＣ ＴＡＧＡＧＡＡＴＧＡＡＴＴＡＴＧＧＡＴＣＣＴＣＧ ＣＴＧＴＣＣＧＴＧＣＣＡＣＣＣＡＧＣＴＡＧＴＣＣ ＣＡＧＣＧＧＣＴＣＡＧＡＣＡＣＴＧ
３６	配列番号３４に配列番号３３を融合	ＣＴＧＣＡＧＣＴＣＡＧＣＣＴＡＣＴＡＣＴＴＧＣＴ ＴＴＣＣＡＧＧＣＴＧＴＴＣＣＴＡＧＴＴＣＣＣＡＴ ＧＴＣＡＧＣＴＧＣＴＴＧＴＧＣＴＴＴＣＣＡＧＡＧ ＡＣＡＡＡＡＣＡＧＧＡＡＴＡＡＴＡＧＡＴＧＴＣＡ ＴＴＡＡＡＴＡＴＡＣＡＴＴＧＧＧＣＣＣＣＡＧＧＣ ＧＧＴＣＡＡＴＧＴＧＧＣＡＧＣＣＴＧＡＧＣＣＴＣ ＣＴＴＴＣＣＡＴＣＴＣＴＧＴＧＧＡＧＧＣＡＧＡＣ ＡＴＡＧＧＡＣＣＣＣＣＡＡＣ

【０１６５】

【表３－１６】

配列番号	ポリヌクレオチド配列の説明	ポリヌクレオチド配列
		ＡＡＡＣＡＧＣＡＴＧＣＡＧＧＴＴＧＧＧＡＧＣＣＡ ＧＣＣＡＣＡＧＧＡＣＣＣＡＧＧＴＡＡＧＧＧＧＣＣ ＣＴＧＧＧＴＣＣＴＴＴＴＡＴＧＡＧＧＴＧＧＧＡ ＧＣＴＧＧＧＣＴＣＴＣＣＣＴＧＡＴＧＴＡＴＴＡＴ ＴＣＡＧＣＴＣＣＣＴＧＧＡＧＴＴＧＧＣＣＡＧＣＴ ＣＣＴＧＴＴＡＣＡＣＴＧＧＣＣＡＣＡＧＣＣＣＴＧ ＧＧＣＡＴＣＣＧＣ
３７	配列番号３５に配列番号３３を融合	ＣＴＧＣＡＧＣＴＣＡＧＣＣＴＡＣＴＡＣＴＴＧＣＴ ＴＴＣＣＡＧＧＣＴＧＴＴＣＣＴＡＧＴＴＣＣＣＡＴ ＧＴＣＡＧＣＴＧＣＴＴＧＴＧＣＴＴＴＣＣＡＧＡＧ ＡＣＡＡＡＡＣＡＧＧＡＡＴＡＡＴＡＧＡＴＧＴＣＡ ＴＴＡＡＡＴＡＴＡＣＡＴＴＧＧＧＣＣＣＣＡＧＧＣ ＧＧＴＣＡＡＴＧＴＧＧＣＡＧＣＣＴＧＡＧＣＣＴＣ ＣＴＴＴＣＣＡＴＣＴＣＴＧＴＧＧＡＧＧＣＡＧＡＣ ＡＴＡＧＧＡＣＣＣＣＣＡＡＣＡＡＡＣＡＧＣＡＴＧ ＣＡＧＧＴＴＧＧＧＡＧＣＣＡＧＣＣＡＣＡＧＧＡＣ ＣＣＡＧＧＴＡＡＧＧＧＧＣＣＣＴＧＧＧＴＣＣＴＴ ＴＧＣＣＡＴＧＧＴＧＡＣＴＴＴＡＡＡＧＣＣＡＧＧ ＴＴＧＣＴＧＣＣＣＣＡＧＣＡＣＡＧＧＣＣＴＣＣＣ ＡＧＴＣＴＡＣＣＣＴＣＡＣＴＡＧＡＡＡＡＣＡＡＣ ＡＣＣＣＡＧＧＣＡＣＴＴＴＣＣＡＣＣＡＣＣＴＣＴ ＣＡＡＡＧＧＴＧＡＡＡＣＣＣＡＡＧＧＣＴＧＧＴＣ ＴＡＧＡＧＡＡＴＧＡＡＴＴＡＴＧＧＡＴＣＣＴＣＧ ＣＴＧＴＣＣＧＴＧＣＣＡＣＣＣＡＧＣＴＡＧＴＣＣ ＣＡＧＣＧＧＣＴＣＡＧＡＣＡＣＴＧ
３８	配列番号３５に配列番号３４を融合	ＴＴＴＡＴＧＡＧＧＴＧＧＧＡＧＣＴＧＧＧＣＴＣＴ ＣＣＣＴＧＡＴＧＴＡＴＴＡＴＴＣＡＧＣＴＣＣＣＴ ＧＧＡＧＴＴＧＧＣＣＡＧＣＴＣＣＴＧＴＴＡＣＡＣ ＴＧＧＣＣＡＣＡＧＣＣＣＴＧＧＧＣＡＴＣＣＧＣＴ ＧＣＣＡＴＧＧＴＧＡＣＴＴＴＡＡＡＧＣＣＡＧＧＴ ＴＧＣＴＧＣＣＣＣＡＧＣＡＣＡＧＧＣＣＴＣＣＣＡ ＧＴＣＴＡＣＣＣＴＣＡＣＴＡＧＡＡＡＡＣＡＡＣＡ ＣＣＣＡＧＧＣＡＣＴＴＴＣＣＡＣＣＡＣＣＴＣＴＣ ＡＡＡＧＧＴＧＡＡＡＣＣＣＡＡＧＧＣＴＧＧＴＣＴ ＡＧＡＧＡＡＴＧＡＡＴＴＡＴＧＧＡＴＣＣＴＣＧＣ ＴＧＴＣＣＧＴＧＣＣＡＣＣＣＡＧＣＴＡＧＴＣＣＣ ＡＧＣＧＧＣＴＣＡＧＡＣＡＣＴＧ

【０１６６】

【表３－１７】

配列番号	ポリヌクレオチド配列の説明	ポリヌクレオチド配列
３９	配列番号３４は配列番号３３に融合し、配列番号３３は配列番号３５に融合している	TTTATGAGGTGGGAGCTGGGCTCT CCCTGATGTATTATTCAGCTCCCT GGAGTTGGCCAGCTCCTGTTACAC TGGCCACAGCCCTGGGCATCCGCC TGCAGCTCAGCCTACTACTTGCTT TCCAGGCTGTTCCTAGTTCCCATG TCAGCTGCTTGTGCTTTCCAGAGA CAAAACAGGAATAATAGATGTCAT TAAATATACATTGGGCCCCAGGCG GTCAATGTGGCAGCCTGAGCCTCC TTTCCATCTCTGTGGAGGCAGACA TAGGACCCCCAACAAACAGCATGC AGGTTGGGAGCCAGCCACAGGACC CAGGTAAGGGGCCCTGGGTCCTTT GCCATGGTGACTTTAAAGCCAGGT TGCTGCCCCAGCACAGGCCTCCCA GTCTACCCTCACTAGAAAACAACA CCCAGGCACTTTCCACCACCTCTC AAAGGTGAAACCCAAGGCTGGTCT AGAGAATGAATTATGGATCCTCGC TGTCCGTGCCACCCAGCTAGTCCC AGCGGCTCAGACACTG
４０	配列番号３５は配列番号３３に融合し、配列番号３３は配列番号３４に融合している	TGCCATGGTGACTTTAAAGCCAGG TTGCTGCCCCAGCACAGGCCTCCC AGTCTACCCTCACTAGAAAACAAC ACCCAGGCACTTTCCACCACCTCT CAAAGGTGAAACCCAAGGCTGGTC TAGAGAATGAATTATGGATCCTCG CTGTCCGTGCCACCCAGCTAGTCC CAGCGGCTCAGACACTGCTGCAGC TCAGCCTACTACTTGCTTTCCAGG CTGTTCCTAGTTCCCATGTCAGCT GCTTGTGCTTTCCAGAGACAAAAC AGGAATAATAGATGTCATTAAATA TACATTGGGCCCCAGGCGGTCAAT GTGGCAGCCTGAGCCTCCTTTCCA TC

【０１６７】

【表３－１８】

配列番号	ポリヌクレオチド配列の説明	ポリヌクレオチド配列
		ＴＣＴＧＴＧＧＡＧＧＣＡＧＡＣＡＴＡＧＧＡＣＣＣ ＣＣＡＡＣＡＡＡＣＡＧＣＡＴＧＣＡＧＧＴＴＧＧＧ ＡＧＣＣＡＧＣＣＡＣＡＧＧＡＣＣＣＡＧＧＴＡＡＧ ＧＧＧＣＣＣＴＧＧＧＴＣＣＴＴＴＴＴＡＴＧＡＧＧ ＴＧＧＧＡＧＣＴＧＧＧＣＴＣＴＣＣＣＴＧＡＴＧＴ ＡＴＴＡＴＴＣＡＧＣＴＣＣＣＴＧＧＡＧＴＴＧＧＣ ＣＡＧＣＴＣＣＴＧＴＴＡＣＡＣＴＧＧＣＣＡＣＡＧ ＣＣＣＴＧＧＧＣＡＴＣＣＧＣ
４１	配列番号３４は配列番号３５に融合し、配列番号３５は配列番号３３に融合している	ＴＴＴＡＴＧＡＧＧＴＧＧＧＡＧＣＴＧＧＧＣＴＣＴ ＣＣＣＴＧＡＴＧＴＡＴＴＡＴＴＣＡＧＣＴＣＣＣＴ ＧＧＡＧＴＴＧＧＣＣＡＧＣＴＣＣＴＧＴＴＡＣＡＣ ＴＧＧＣＣＡＣＡＧＣＣＣＴＧＧＧＣＡＴＣＣＧＣＴ ＧＣＣＡＴＧＧＴＧＡＣＴＴＴＡＡＡＧＣＣＡＧＧＴ ＴＧＣＴＧＣＣＣＣＡＧＣＡＣＡＧＧＣＣＴＣＣＣＡ ＧＴＣＴＡＣＣＣＴＣＡＣＴＡＧＡＡＡＡＣＡＡＣＡ ＣＣＣＡＧＧＣＡＣＴＴＴＣＣＡＣＣＡＣＣＴＣＴＣ ＡＡＡＧＧＴＧＡＡＡＣＣＣＡＡＧＧＣＴＧＧＴＣＴ ＡＧＡＧＡＡＴＧＡＡＴＴＡＴＧＧＡＴＣＣＴＣＧＣ ＴＧＴＣＣＧＴＧＣＣＡＣＣＣＡＧＣＴＡＧＴＣＣＣ ＡＧＣＧＧＣＴＣＡＧＡＣＡＣＴＧＣＴＧＣＡＧＣＴ ＣＡＧＣＣＴＡＣＴＡＣＴＴＧＣＴＴＴＣＣＡＧＧＣ ＴＧＴＴＣＣＴＡＧＴＴＣＣＣＡＴＧＴＣＡＧＣＴＧ ＣＴＴＧＴＧＣＴＴＴＣＣＡＧＡＧＡＣＡＡＡＡＡＣＡ ＧＧＡＡＴＡＡＴＡＧＡＴＧＴＣＡＴＴＡＡＡＴＡＴ ＡＣＡＴＴＧＧＧＣＣＣＣＡＧＧＣＧＧＴＣＡＡＴＧ ＴＧＧＣＡＧＣＣＴＧＡＧＣＣＴＣＣＴＴＴＣＣＡＴ ＣＴＣＴＧＴＧＧＡＧＧＣＡＧＡＣＡＴＡＧＧＡＣＣ ＣＣＣＡＡＣＡＡＡＣＡＧＣＡＴＧＣＡＧＧＴＴＧＧ ＧＡＧＣＣＡＧＣＣＡＣＡＧＧＡＣＣＣＡＧＧＴＡＡ ＧＧＧＧＣＣＣＴＧＧＧＴＣＣＴＴ
４２	配列番号９及び配列番号１０を含む、配列番号７の部分は、配列番号１４及び配列番号１５を含む、配列番号８の部分に融合している。	ＴＧＣＡＧＣＴＣＡＧＣＣＴＡＣＴＡＣＴＴＧＣＴＴ ＴＣＣＡＧＧＣＴＧＴＴＣＣＴＡＧＴＴＣＣＣＡＴＧ ＴＣＡＧＣＴＧＣＴＴＧＴＧＣＴＴＴＣＣＡＧＡＧＡ ＣＡＡＡＡＣＡＧＧＡＡＴＡＡＴＡＧＡＴＧＴＣＡＴ ＴＡＡＡＴＡＴＡＣＡＴＴＧＧＧＣＣＣＣＡＧＧＣＧ ＧＴＣＡＡＴＧＴＧＧＣＡＧＣＣＴＧＡＧＣＣＴＣＣ ＴＴＴＣＣＡＴＣＴＣＴＧＴＧＧＡＧＧＣＡＧＡＣＡ ＴＡＧＧＡＣＣＣＣＣＡＡＣＡＡＡＣＡＧＣＡＴＧＣ ＡＧＧＴＴＧＧＧＡＧＣＣＡＧＣＣＡＣＡＧＧＡＣＣ ＣＡＧＧＴＡＡＧＧＧＧＣＣＣＴＧＧＧ

【０１６８】

【表３－１９】

配列番号	ポリヌクレオチド配列の説明	ポリヌクレオチド配列
		ＴＣＣＴＴＡＡＧＣＴＴＣＴＧＣＣＡＣＴＧＧＣＴＣ ＣＧＧＣＡＴＴＧＣＡＧＡＧＡＧＡＡＧＡＧＡＡＧＧ ＧＧＣＧＧＣＡＧＡＣＴＧＧＡＧＡＧＣＴＧＧＧＣＴ ＣＣＡＴＴＴＴＴＧＴＴＣＣＴＴＧＧＴＧＣＣＣＴＧ ＣＣＣＣＴＣＣＣＣＡＴＧＡＣＣＴＧＣＡＧＡＧＡＣ ＡＴＴＣＡＧＣＣＴＧＣＣＡＧＧＣＴＴＴＡＴＧＡＧ ＧＴＧＧＧＡＧＣＴＧＧＧＣＴＣＴＣＣＣＴＧＡＴＧ ＴＡＴＴＡＴＴＣＡＧＣＴＣＣＣＴＧＧＡＧＴＴＧＧ ＣＣＡＧＣＴＣＣＴＧＴＴＡＣＡＣＴＧＧＣＣＡＣＡ ＧＣＣＣＴＧＧＧＣＡＴＣＣＧＣＴＴＣＴＣＡＣＴＴ ＣＴＡＧＴＴＴＣＣＣＣＴＣＣＡＡＧＧＴＡＡＴＧＴ ＧＧＴＧＧＧＴＣＡＴＧＡＴＣＡＴＴＣＴＡＴＣＣＴ ＧＧＣＴＴＣＡＧＧＧＡＣＣＴＧＡＣＴＣＣＡＣＴＴ ＴＧＧＧＧＣＣＡＴＴＣＧＡＧＧＧＧＴＣＴＡＧＧＧ ＴＡＧＡＴＧＡＴＧＴＣＣＣＣＣＴＧＴＧＧＧＧＡＴ ＴＡＡＴＧＴＣＣＴＧＣＴＣＴＧＴＡＡＡＡＣＴＧＡ ＧＣＴＡＧＣＴＧＡＧＡＴＣＣＡＧＧＡＧＧＧＣＴＴ ＧＧＣＣＡＧＡＧＡＣＡＧＣＡＡＧＴＴＧＴＴＧＣＣ ＡＴＧＧＴＧＡＣＴＴＴＡＡＡＧＣＣＡＧＧＴＴＧＣ ＴＧＣＣＣＣＡＧＣＡＣＡＧＧＣＣＴＣＣＣＡＧＴＣ ＴＡＣＣＣＴＣＡＣＴＡＧＡＡＡＡＣＡＡＣＡＣＣＣ ＡＧＧＣＡＣＴＴＴＣＣＡＣＣＡＣＣＴＣＴＣＡＡＡ ＧＧＴＧＡＡＡＣＣＣＡＡＧＧＣＴＧＧＴＣＴＡＧＡ ＧＡＡＴＧＡＡＴＴＡＴＧＧＡＴＣＣＴＣＧＣＴＧＴ ＣＣＧＴＧＣＣＡＣＣＣＡＧＣＴＡＧＴＣＣＣＡＧＣ ＧＧＣＴＣＡＧＡＣＡＣＴＧＡＧＧＡＧＡＧＡＣＴＧ ＴＡＧＧＴＴＣＡＧＣＴＡＣＡＡＧＣＡＡＡＡＡＡＧＡ ＣＣＴＡＧＣＴＧＧＴＣＴＣＣＡＡＧＣＡＧＴＧＴＣ ＴＣＣＡＡＧＴＣＣＣＴＧＡＡＣＣＴＧＴＧＡＣＡＣ ＣＴＧＣＣＣＣＡＧＧＣＡＴＣＡＴＣＡＧＧＣＡＣＡ ＧＡＧＧＧＣＣＡＣＣ
４３	配列番号９及び配列番号１０を含む、配列番号７の部分は、配列番号１４及び配列番号１５を含む、配列番号８の部分に融合している。	ＴＧＣＡＧＣＴＣＡＧＣＣＴＡＣＴＡＣＴＴＧＣＴＴ ＴＣＣＡＧＧＣＴＧＴＴＣＣＴＡＧＴＴＣＣＣＡＴＧ ＴＣＡＧＣＴＧＣＴＴＧＴＧＣＴＴＴＣＣＡＧＡＧＡ ＣＡＡＡＡＣＡＧＧＡＡＴＡＡＴＡＧＡＴＧＴＣＡＴ ＴＡＡＡＴＡＴＡＣＡＴＴＧＧＧＣＣＣＣＡＧＧＣＧ ＧＴＣＡＡＴＧＴＧＧＣＡＧＣＣＴＧＡＧＣＣＴＣＣ ＴＴＴＣＣＡＴＣＴＣＴＧＴＧＧＡＧＧＣＡＧＡＣＡ ＴＡＧＧＡＣＣＣＣＣＡＡＣＡＡＡＣＡＧＣＡＴＧＣ ＡＧＧＴＴＧＧＧＡＧＣＣＡＧＣＣ

【０１６９】

【表３－２０】

配列番号	ポリヌクレオチド配列の説明	ポリヌクレオチド配列
		ＡＣＡＧＧＡＣＣＣＡＧＧＴＡＡＧＧＧＧＣＣＣＴＧ ＧＧＴＣＣＴＴＴＴＴＡＴＧＡＧＧＴＧＧＧＡＧＣＴ ＧＧＧＣＴＣＴＣＣＣＴＧＡＴＧＴＡＴＴＡＴＴＣＡ ＧＣＴＣＣＣＴＧＧＡＧＴＴＧＧＣＣＡＧＣＴＣＣＴ ＧＴＴＡＣＡＣＴＧＧＣＣＡＣＡＧＣＣＣＴＧＧＧＣ ＡＴＣＣＧＣＴＧＣＣＡＴＧＧＴＧＡＣＴＴＴＡＡＡ ＧＣＣＡＧＧＴＴＧＣＴＧＣＣＣＣＡＧＣＡＣＡＧＧ ＣＣＴＣＣＣＡＧＴＣＴＡＣＣＣＴＣＡＣＴＡＧＡＡ ＡＡＣＡＡＣＡＣＣＣＡＧＧＣＡＣＴＴＴＣＣＡＣＣ ＡＣＣＴＣＴＣＡＡＡＧＧＴＧＡＡＡＣＣＣＡＡＧＧ ＣＴＧＧＴＣＴＡＧＡＧＡＡＴＧＡＡＴＴＡＴＧＧＡ ＴＣＣＴＣＧＣＴＧＴＣＣＧＴＧＣＣＡＣＣＣＡＧＣ ＴＡＧＴＣＣＣＡＧＣＧＧＣＴＣＡＧＡＣＡＣＴＧ

【０１７０】

本明細書に記載の組成物及び方法と組み合わせて有用な更なるＭｙｏ１５プロモーターとして、表３に示すポリヌクレオチド配列及び表３に示すポリヌクレオチド配列の機能部分または誘導体に対して、少なくとも８５％の配列同一性（例えば、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、またはそれ以上の配列同一性）を有する核酸分子が挙げられる。表３に記載されたＭｙｏ１５プロモーターは、国際特許出願公開第ＷＯ２０１９２１０１８１Ａ１号及び同第ＷＯ２０２０１６３７６１Ａ１号で特徴付けられ、これらは参照により本明細書に組み込まれる。

【０１７１】

ｓｍＣＢＡプロモーターが本明細書に記載の二重ベクター系に含まれる（例えば、二重ベクター系の第１のベクターに）実施形態では、ｓｍＣＢＡプロモーターは、参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第８，２９８，８１８号に記載されるｓｍＣＢＡプロモーターの配列を有し得る。いくつかの実施形態にて、ｓｍＣＢＡプロモーターは以下の配列を有する。

【０１７２】

ＧＧＴＡＣＣＴＡＧＴＴＡＴＴＡＡＴＡＧＴＡＡＴＣＡＡＴＴＡＣＧＧＧＧＴＣＡＴＴ
ＡＧＴＴＣＡＴＡＧＣＣＣＡＴＡＴＡＴＧＧＡＧＴＴＣＣＧＣＧＴＴＡＣＡＴＡＡＣＴＴ
ＡＣＧＧＴＡＡＡＴＧＧＣＣＣＧＣＣＴＧＧＣＴＧＡＣＣＧＣＣＣＡＡＣＧＡＣＣＣＣＣ
ＧＣＣＣＡＴＴＧＡＣＧＴＣＡＡＴＡＡＴＧＡＣＧＴＡＴＧＴＴＣＣＣＡＴＡＧＴＡＡＣ
ＧＣＣＡＡＴＡＧＧＧＡＣＴＴＴＣＣＡＴＴＧＡＣＧＴＣＡＡＴＧＧＧＴＧＧＡＧＴＡＴ
ＴＴＡＣＧＧＴＡＡＡＣＴＧＣＣＣＡＣＴＴＧＧＣＡＧＴＡＣＡＴＣＡＡＧＴＧＴＡＴＣ
ＡＴＡＴＧＣＣＡＡＧＴＡＣＧＣＣＣＣＣＴＡＴＴＧＡＣＧＴＣＡＡＴＧＡＣＧＧＴＡＡ
ＡＴＧＧＣＣＣＧＣＣＴＧＧＣＡＴＴＡＴＧＣＣＣＡＧＴＡＣＡＴＧＡＣＣＴＴＡＴＧＧ
ＧＡＣＴＴＴＣＣＴＡＣＴＴＧＧＣＡＧＴＡＣＡＴＣＴＡＣＧＴＡＴＴＡＧＴＣＡＴＣＧ
ＣＴＡＴＴＡＣＣＡＴＧＧＴＣＧＡＧＧＴＧＡＧＣＣＣＣＡＣＧＴＴＣＴＧＣＴＴＣＡＣ
ＴＣＴＣＣＣＣＡＴＣＴＣＣＣＣＣＣＣＣＴＣＣＣＣＡＣＣＣＣＣＡＡＴＴＴＴＧＴＡＴ
ＴＴＡＴＴＴＡＴＴＴＴＴＴＡＡＴＴＡＴＴＴＴＧＴＧＣＡＧＣＧＡＴＧＧＧＧＧＣＧＧ
ＧＧＧＧＧＧＧＧＧＧＧＧＧＣＧＣＧＣＧＣＣＡＧＧＣＧＧＧＧＣＧＧＧＧＣＧＧＧＧ
ＣＧＡＧＧＧＧＣＧＧＧＧＣＧＧＧＧＣＧＡＧＧＣＧＧＡＧＡＧＧＴＧＣＧＧＣＧＧＣＡ
ＧＣＣＡＡＴＣＡＧＡＧＣＧＧＣＧＣＧＣＴＣＣＧＡＡＡＧＴＴＴＣＣＴＴＴＴＡＴＧＧ

ＣＧＡＧＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＣＣＴＡＴＡＡＡＡＧＣＧＡＡＧＣＧＣ
ＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＡＧＴＣＧＣＴＧＣＧＣＧＣＴＧＣＣＴＴＣＧＣＣＣＣＧＴＧ
ＣＣＣＣＧＣＴＣＣＧＣＣＧＣＣＧＣＣＴＣＧＣＧＣＣＧＣＣＣＧＣＣＣＣＧＧＣＴＣＴ
ＧＡＣＴＧＡＣＣＧＣＧＴＴＡＣＴＣＣＣＡＣＡＧＧＴＧＡＧＣＧＧＧＣＧＧＧＡＣＧＧ
ＣＣＣＴＴＣＴＣＣＴＣＣＧＧＧＣＴＧＴＡＡＴＴＡＧＣＧＣＴＴＧＧＴＴＴＡＡＴＧＡ
ＣＧＧＣＴＴＧＴＴＴＣＴＴＴＴＣＴＧＴＧＧＣＴＧＣＧＴＧＡＡＡＧＣＣＴＴＧＡＧＧ
ＧＧＣＴＣＣＧＧＧＡＧＣＴＡＧＡＧＣＣＴＣＴＧＣＴＡＡＣＣＡＴＧＴＴＣＡＴＧＣＣ
ＴＴＣＴＴＣＴＴＴＴＴＣＣＴＡＣＡＧＣＴＣＣＴＧＧＧＣＡＡＣＧＴＧＣＴＧＧＴＴＡ
ＴＴＧＴＧＣＴＧＴＣＴＣＡＴＣＡＴＴＴＴＧＧＣＡ（配列番号４４）。

【０１７３】

ＯＴＯＦをコードするポリヌクレオチドが哺乳動物細胞の核ＤＮＡに組み込まれる、またはエピソームモノマーまたはコンカテマーで安定化されると、このポリヌクレオチドの転写を、当技術分野で公知の方法によって誘導することができる。例えば、哺乳動物プロモーターへの転写因子及び／またはＲＮＡポリメラーゼの結合を調節し、したがって遺伝子発現を調節する薬剤などの外部化学試薬に哺乳動物細胞を曝露することによって、発現を誘導することができる。化学試薬は、例えば、プロモーターに結合したリプレッサータンパク質を除去することによって、哺乳動物プロモーターへのＲＮＡポリメラーゼ及び／または転写因子の結合を促進するように機能することができる。あるいは、化学試薬は、ＲＮＡポリメラーゼ及び／または転写因子に対する哺乳動物プロモーターの親和性を高め、それによりプロモーターの下流に位置する遺伝子の転写速度を化学試薬の存在下で増加させるように機能することができる。上記のメカニズムによってポリヌクレオチド転写を増強する化学試薬の例として、テトラサイクリン及びドキシサイクリンが挙げられる。これらの試薬は市販されており（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，Ｃａｒｌｓｂａｄ，ＣＡ）、確立されたプロトコルに従って遺伝子発現を促進するために哺乳動物細胞に投与することができる。

【０１７４】

本明細書に記載の組成物及び方法で使用するための核酸ベクターに含めてもよい、他のＤＮＡ配列エレメントとして、エンハンサー配列が挙げられる。エンハンサーは、ＤＮＡが、転写開始部位での転写因子及びＲＮＡポリメラーゼの結合に有利な三次元配向をとるように、目的の遺伝子を含むポリヌクレオチドの立体構造変化を誘導する別のクラスの調節エレメントを表す。したがって、本明細書に記載の組成物及び方法で使用するためのポリヌクレオチドには、ＯＴＯＦをコードするポリヌクレオチドが含まれ、更に哺乳動物のエンハンサー配列が含まれる。現在、哺乳動物遺伝子由来の多くのエンハンサー配列が知られており、例として、哺乳動物のグロビン、エラスターゼ、アルブミン、α－フェトプロテイン、及びインスリンをコードする遺伝子のエンハンサーが挙げられる。本明細書に記載の組成物及び方法で使用するためのエンハンサーには、真核細胞に感染することができるウイルスの遺伝物質に由来するエンハンサーも含まれる。例として、複製起点の後半側のＳＶ４０エンハンサー（ｂｐ１００～２７０）、サイトメガロウイルス初期プロモーターエンハンサー、複製起点の後半側のポリオーマエンハンサー、及びアデノウイルスエンハンサーが挙げられる。真核生物の遺伝子転写の活性化を誘導する追加のエンハンサー配列は、Ｙａｎｉｖ，ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ２９７：１７（１９８２）に開示されている。エンハンサーは、ＯＴＯＦタンパク質をコードするポリヌクレオチドを含むベクター内に、例えば、この遺伝子の５’または３’の位置にスプライシングさせてもよい。好ましい配向では、エンハンサーをプロモーターの５’側に配置し、次いでプロモーターを、ＯＴＯＦタンパク質をコードするポリヌクレオチドに対して５’側に配置する。

【０１７５】

本明細書に記載の核酸ベクターには、ウッドチャック転写後調節エレメント（ＷＰＲＥ）を含めてもよい。ＷＰＲＥは、ｍＲＮＡレベルで作用し、転写産物の核外輸送を促進することによって、及び／または新生の転写産物のポリアデニル化の効率を高めることによって、細胞内のｍＲＮＡの総量を増加させる。ベクターへのＷＰＲＥの付加は、ｉｎ　ｖ

ｉｔｒｏ及びｉｎ　ｖｉｖｏの両方で、いくつかの異なるプロモーターからの導入遺伝子発現のレベルの実質的な改善をもたらし得る。ＷＰＲＥは、ＯＴＯＦタンパク質のＣ末端部分をコードするポリヌクレオチドとポリ（Ａ）配列との間の第２の核酸ベクターに位置することができる。本明細書に記載の組成物及び方法のいくつかの実施形態では、ＷＰＲＥは以下の配列を有する。

【０１７６】

ＧＡＴＣＣＡＡＴＣＡＡＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＡＣＡＡＡＡＴＴＴＧＴＧＡＡＡＧＡＴ
ＴＧＡＣＴＧＧＴＡＴＴＣＴＴＡＡＣＴＡＴＧＴＴＧＣＴＣＣＴＴＴＴＡＣＧＣＴＡＴＧ
ＴＧＧＡＴＡＣＧＣＴＧＣＴＴＴＡＡＴＧＣＣＴＴＴＧＴＡＴＣＡＴＧＣＴＡＴＴＧＣＴ
ＴＣＣＣＧＴＡＴＧＧＣＴＴＴＣＡＴＴＴＴＣＴＣＣＴＣＣＴＴＧＴＡＴＡＡＡＴＣＣＴ
ＧＧＴＴＧＣＴＧＴＣＴＣＴＴＴＡＴＧＡＧＧＡＧＴＴＧＴＧＧＣＣＣＧＴＴＧＴＣＡＧ
ＧＣＡＡＣＧＴＧＧＣＧＴＧＧＴＧＴＧＣＡＣＴＧＴＧＴＴＴＧＣＴＧＡＣＧＣＡＡＣＣ
ＣＣＣＡＣＴＧＧＴＴＧＧＧＧＣＡＴＴＧＣＣＡＣＣＡＣＣＴＧＴＣＡＧＣＴＣＣＴＴＴ
ＣＣＧＧＧＡＣＴＴＴＣＧＣＴＴＴＣＣＣＣＣＴＣＣＣＴＡＴＴＧＣＣＡＣＧＧＣＧＧＡ
ＡＣＴＣＡＴＣＧＣＣＧＣＣＴＧＣＣＴＴＧＣＣＣＧＣＴＧＣＴＧＧＡＣＡＧＧＧＧＣＴ
ＣＧＧＣＴＧＴＴＧＧＧＣＡＣＴＧＡＣＡＡＴＴＣＣＧＴＧＧＴＧＴＴＧＴＣＧＧＧＧＡ
ＡＡＴＣＡＴＣＧＴＣＣＴＴＴＣＣＴＴＧＧＣＴＧＣＴＣＧＣＣＴＧＴＧＴＴＧＣＣＡＣ
ＣＴＧＧＡＴＴＣＴＧＣＧＣＧＧＧＡＣＧＴＣＣＴＴＣＴＧＣＴＡＣＧＴＣＣＣＴＴＣＧ
ＧＣＣＣＴＣＡＡＴＣＣＡＧＣＧＧＡＣＣＴＴＣＣＴＴＣＣＣＧＣＧＧＣＣＴＧＣＴＧＣ
ＣＧＧＣＴＣＴＧＣＧＧＣＣＴＣＴＴＣＣＧＣＧＴＣＴＴＣＧＡ（配列番号４５）。

【０１７７】

他の実施形態では、ＷＰＲＥは以下の配列を有する。

ＡＡＴＣＡＡＣＣＴＣＴＧＧＡＴＴＡＣＡＡＡＡＴＴＴＧＴＧＡＡＡＧＡＴＴＧＡＣＴ
ＧＧＴＡＴＴＣＴＴＡＡＣＴＡＴＧＴＴＧＣＴＣＣＴＴＴＴＡＣＧＣＴＡＴＧＴＧＧＡＴ
ＡＣＧＣＴＧＣＴＴＴＡＡＴＧＣＣＴＴＴＧＴＡＴＣＡＴＧＣＴＡＴＴＧＣＴＴＣＣＣＧ
ＴＡＴＧＧＣＴＴＴＣＡＴＴＴＴＣＴＣＣＴＣＣＴＴＧＴＡＴＡＡＡＴＣＣＴＧＧＴＴＡ
ＧＴＴＣＴＴＧＣＣＡＣＧＧＣＧＧＡＡＣＴＣＡＴＣＧＣＣＧＣＣＴＧＣＣＴＴＧＣＣＣ
ＧＣＴＧＣＴＧＧＡＣＡＧＧＧＧＣＴＣＧＧＣＴＧＴＴＧＧＧＣＡＣＴＧＡＣＡＡＴＴＣ
ＣＧＴＧＧＴＧＴＴＴＡＴＴＴＧＴＧＡＡＡＴＴＴＧＴＧＡＴＧＣＴＡＴＴＧＣＴＴＴＡ
ＴＴＴＧＴＡＡＣＣＡＴＣＴＡＧＣＴＴＴＡＴＴＴＧＴＧＡＡＡＴＴＴＧＴＧＡＴＧＣＴ
ＡＴＴＧＣＴＴＴＡＴＴＴＧＴＡＡＣＣＡＴＴＡＴＡＡＧＣＴＧＣＡＡＴＡＡＡＣＡＡＧ
ＴＴＡＡＣＡＡＣＡＡＣＡＡＴＴＧＣＡＴＴＣＡＴＴＴＴＡＴＧＴＴＴＣＡＧＧＴＴＣＡ
ＧＧＧＧＧＡＧＡＴＧＴＧＧＧＡＧＧＴＴＴＴＴＴＡＡＡ（配列番号４６）。

【０１７８】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物及び方法で使用するための核酸ベクターは、レポーター配列を含み、これは、例えば、特定の細胞及び組織（例えば、蝸牛有毛細胞）でのＯＴＯＦ遺伝子の発現を検証するのに有用であり得る。導入遺伝子において提供し得るレポーター配列として、β－ラクタマーゼ、β－ガラクトシダーゼ（ＬａｃＺ）、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（ＧＦＰ）、クロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ（ＣＡＴ）、ルシフェラーゼ、及び当技術分野で周知の他のレポーターをコードするＤＮＡ配列が挙げられる。レポーター配列は、それらの発現を駆動する調節エレメントに関連付けられる場合、酵素アッセイ、放射線アッセイ、比色アッセイ、蛍光アッセイまたは他の分光アッセイ、蛍光活性化細胞選別アッセイ、ならびに酵素結合免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）、ラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ）、及び免疫組織化学を含む免疫学的アッセイを含む、従来の手段によって検出可能なシグナルを提供する。例えば、マーカー配列がＬａｃＺ遺伝子である場合、シグナルを組み込んだベクターの存在を、β－ガラクトシダーゼ活性のアッセイによって検出する。導入遺伝子が緑色蛍光タンパク質またはルシフェラーゼである場合、シグナルを組み込んだベクターを、ルミノメーターでの色または光の生成によって視覚的に測定してもよい。

【０１７９】

ＯＴＯＦを発現させるための二重ハイブリッドベクター

ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質（例えば、配列番号１の配列を有するＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質）は、二重ハイブリッドベクター系を使用して哺乳動物細胞で発現することができる。この方法では、２つの核酸ベクター（例えば、２つのアデノ随伴ウイルスベクター）を使用して、単一の大きなタンパク質を発現させる。２つの核酸ベクター（例えば、２つのアデノ関連ウイルスベクター）のそれぞれは、タンパク質をコードするポリヌクレオチドの一部を含む（例えば、一方のベクターは、タンパク質のＮ末端部分をコードするポリヌクレオチドを含み、他方のベクターは、タンパク質のＣ末端部分をコードするポリヌクレオチドを含み、タンパク質のＮ末端部分をコードするポリヌクレオチドとタンパク質のＣ末端部分をコードするポリヌクレオチドは重複しない）。二重ハイブリッドベクターはまた、相同組換えが起こり得る重複領域（例えば、各ベクター内に含まれる組換え領域）、ならびにスプライスドナー配列及びスプライスアクセプター配列（例えば、第１のベクターがスプライスドナー配列を含み、第２のベクターがスプライスアクセプター配列を含む）を特徴とする。組換え領域は、第１の核酸ベクターのスプライスドナー配列の３’であり、第２の核酸ベクターのスプライスアクセプター配列の５’である。次に、第１のポリヌクレオチド配列及び第２のポリヌクレオチド配列が結合して、２つのメカニズム：１）重複領域での組換え、または２）ＩＴＲのコンカテマー化のうちの１つに基づいて単一の配列を形成することができる。残りの組換え誘導領域（複数可）及び／またはコンカテマー化されたＩＴＲは、スプライシングによって除去することができ、目的の完全長タンパク質をコードする連続したポリヌクレオチド配列の形成をもたらす。

【０１８０】

本明細書に記載の組成物及び方法で使用できる組換え領域には、以下の配列：ＧＧＧＡＴＴＴＴＧＣＣＧＡＴＴＴＣＧＧＣＣＴＡＴＴＧＧＴＴＡＡＡＡＡＡＴＧＡＧＣＴＧＡＴＴＴＡＡＣＡＡＡＡＡＴＴＴＡＡＣＧＣＧＡＡＴＴＴＴＡＡＣＡＡＡＡＴ（配列番号４７）を有するＦ１ファージＡＫ遺伝子、及び参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第８，２３６，５５７号に記載されている、アルカリホスファターゼ（ＡＰ）遺伝子断片が含まれる。いくつかの実施形態にて、ＡＰ遺伝子断片は以下の配列を有する。

【０１８１】

ＣＣＣＣＧＧＧＴＧＣＧＣＧＧＣＧＴＣＧＧＴＧＧＴＧＣＣＧＧＣＧＧＧＧＧＧＧＣＧＣ
ＣＡＧＧＴＣＧＣＡＧＧＣＧＧＴＧＴＡＧＧＧＣＴＣＣＡＧＧＣＡＧＧＣＧＧＣＧＡＡＧ
ＧＣＣＡＴＧＡＣＧＴＧＣＧＣＴＡＴＧＡＡＧＧＴＣＴＧＣＴＣＣＴＧＣＡＣＧＣＣＧＴ
ＧＡＡＣＣＡＧＧＴＧＣＧＣＣＴＧＣＧＧＧＣＣＧＣＧＣＧＣＧＡＡＣＡＣＣＧＣＣＡＣ
ＧＴＣＣＴＣＧＣＣＴＧＣＧＴＧＧＧＴＣＴＣＴＴＣＧＴＣＣＡＧＧＧＧＣＡＣＴＧＣＴ
ＧＡＣＴＧＣＴＧＣＣＧＡＴＡＣＴＣＧＧＧＧＣＴＣＣＣＧＣＴＣＴＣＧＣＴＣＴＣＧＧ
ＴＡＡＣＡＴＣＣＧＧＣＣＧＧＧＣＧＣＣＧＴＣＣＴＴＧＡＧＣＡＣＡＴＡＧＣＣＴＧＧ
ＡＣＣＧＴＴＴＣＣＧＴＡＴＡＧＧＡＧＧＡＣＣＧＴＧＴＡＧＧＣＣＴＴＣＣＴＧＴＣＣ
ＣＧＧＧＣＣＴＴＧＣＣＡＧＣＧＧＣＣＡＧＣＣＣＧＡＴＧＡＡＧＧＡＧＣＴＣＣＣＴＣ
ＧＣＡＧＧＧＧＧＴＡＧＣＣＴＣＣＧＡＡＧＧＡＧＡＡＧＡＣＧＴＧＧＧＡＧＴＧＧＴＣ
ＧＧＣＡＧＴＧＡＣＧＡＧＧＣＴＣＡＧＣＧＴＧＴＣＣＴＣＣＴＣＧＣＴＧＧＴＧＡＧＣ
ＴＧＧＣＣＣＧＣＣＣＴＣＴＣＡＡＴＧＧＣＧＴＣＧＴＣＧＡＡＣＡＴＧＡＴＣＧＴＣＴ
ＣＡＧＴＣＡＧＴＧＣＣＣＧＧＴＡＡＧＣＣＣＴＧＣＴＴＴＣＡＴＧＡＴＧＡＣＣＡＴＧ
ＧＴＣＧＡＴＧＣＧＡＣＣＡＣＣＣＴＣＣＡＣＧＡＡＧＡＧＧＡＡＧＡＡＧＣＣＧＣＧＧ
ＧＧＧＴＧＴＣＴＧＣＴＣＡＧＣＡＧＧＣＧＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＴＧＴＣＡＴＣＴ
ＣＣＡＴＣＡＧＧＧＡＧＧＧＧＴＣＣＡＧＴＧＴＧＧＡＧＴＣＴＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＣ
ＧＴＡＴＴＴＣＡＴＧＴＣＴＣＣＡＧＧＣＴＣＡＡＡＧＡＧＡＣＣＣＡＴＧＡＧＡＴＧＧ
ＧＴＣＡＣＡＧＡＣＧＧＧＴＣＣＡＧＧＧＡＡＧＣＣＴＧＣＡＴＧＡＧＣＴＣＡＧＴＧＣ
ＧＧＴＴＣＣＡＣＡＣＧＴＡＣＣＧＧＧＣＡＣＣＣＴＧＧＣＧＴＴＣＧＣＣＧＡＧＣＣＡ
ＴＴＣＣＴＧＣＡＣＣＡＧＡＴＴＣＴＴＣＣＣＧＴＣＣＡＧＣＣＴＧＧＴＣＣＣＡＣＣＴ
ＴＧＧＣＴＧＴＡＧＴＣＡＴＣＴＧＧＧＴＡＣＴＣＡＧＧＧＴＣＴＧＧＧＧＴＴＣＣＣＡ
ＴＧＣＧＡＡＡＣＡＴＧＴＡＣＴＴＴＣＧＧＣＣＴＣＣＡ（配列番号４８）。

【０１８２】
いくつかの実施形態にて、ＡＰ遺伝子断片は以下の配列を有する。
ＣＣＣＣＧＧＧＴＧＣＧＣＧＧＣＧＴＣＧＧＴＧＧＴＧＣＣＧＧＣＧＧＧＧＧＧＣＧＣ
ＣＡＧＧＴＣＧＣＡＧＧＣＧＧＴＧＴＡＧＧＧＣＴＣＣＡＧＧＣＡＧＧＣＧＧＣＧＡＡＧ
ＧＣＣＡＴＧＡＣＧＴＧＣＧＣＴＡＴＧＡＡＧＧＴＣＴＧＣＴＣＣＴＧＣＡＣＧＣＣＧＴ
ＧＡＡＣＣＡＧＧＴＧＣＧＣＣＴＧＣＧＧＧＣＣＧＣＧＣＧＣＧＡＡＣＡＣＣＧＣＣＡＣ
ＧＴＣＣＴＣＧＣＣＴＧＣＧＴＧＧＧＴＣＴＣＴＴＣＧＴＣＣＡＧＧＧＧＣＡＣＴＧＣＴ
ＧＡＣＴＧＣＴＧＣＣＧＡＴＡＣＴＣＧＧＧＧＣＴＣＣＣＧＣＴＣＴＣＧＣＴＣＴＣＧＧ
ＴＡＡＣＡＴＣＣＧＧＣＣＧＧＧＣＧＣＣＧＴＣＣＴＴＧＡＧＣＡＣＡＴＡＧＣＣＴＧＧ
ＡＣＣＧＴＴＴＣＣＧＴＡＴＡＧＧＡＧＧＡＣＣＧＴＧＴＡＧＧＣＣＴＴＴＣＣＴＧＴＣＣ
ＣＧＧＧＣＣＴＴＧＣＣＡＧＣＧＧＣＣＡＧＣＣＣＧＡＴＧＡＡＧＧＡＧＣＴＣＣＣＴＣ
ＧＣＡＧＧＧＧＧＴＡＧＣＣＴＣＣＧＡＡＧＧＡＧＡＡＧＡＣＧＴＧＧＧＡＧＴＧＧＴＣ
ＧＧＣＡＧＴＧＡＣＧＡＧＧＣＴＣＡＧＣＧＴＧＴＣＣＴＣＣＴＣＧＣＴＧＧＴＧＡ（配
列番号４９）。
【０１８３】
いくつかの実施形態にて、ＡＰ遺伝子断片は以下の配列を有する。
ＧＣＴＧＧＣＣＣＧＣＣＣＴＣＴＣＡＡＴＧＧＣＧＴＣＧＴＣＧＡＡＣＡＴＧＡＴＣＧ
ＴＣＴＣＡＧＴＣＡＧＴＧＣＣＣＧＧＴＡＡＧＣＣＣＴＧＣＴＴＴＣＡＴＧＡＴＧＡＣＣ
ＡＴＧＧＴＣＧＡＴＧＣＧＡＣＣＡＣＣＣＴＣＣＡＣＧＡＡＧＡＧＧＡＡＧＡＡＧＣＣＧ
ＣＧＧＧＧＧＴＧＴＣＴＧＣＴＣＡＧＣＡＧＧＣＧＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＴＧＴＣＡ
ＴＣＴＣＣＡＴＣＡＧＧＧＡＧＧＧＧＴＣＣＡＧＴＧＴＧＧＡＧＴＣＴＣＧＧＴＧＧＡＴ
ＣＴＣＧＴＡＴＴＴＣＡＴＧＴＣＴＣＣＡＧＧＣＴＣＡＡＡＧＡＧＡＣＣＣＡＴＧＡＧＡ
ＴＧＧＧＴＣＡＣＡＧＡＣＧＧＧＴＣＣＡＧＧＧＧＡＡＧＣＣＴＧＣＡＴＧＡＧＣＴＣＡＧ
ＴＧＣＧＧＴＴＣＣＡＣＡＣＧＴＡＣＣＧＧＧＧＣＡＣＣＣＴＧＧＣＧＴＴＣＧＣＣＧＡＧ
ＣＣＡＴＴＣＣＴＧＣＡＣＣＡＧＡＴＴＣＴＴＣＣＣＧＴＣＣＡＧＣＣＴＧＧＴＣＣＣＡ
ＣＣＴＴＧＧＣＴＧＴＡＧＴＣＡＴＣＴＧＧＧＴＡＣＴＣＡＧＧＧＴＣＴＧＧＧＧＴＴＣ
ＣＣＡＴＧＣＧＡＡＡＣＡＴＧＴＡＣＴＴＴＣＧＧＣＣＴＣＣＡ（配列番号５０）。
【０１８４】
いくつかの実施形態にて、ＡＰ遺伝子断片は以下の配列を有する。
ＣＣＣＣＧＧＧＴＧＣＧＣＧＧＣＧＴＣＧＧＴＧＧＴＧＣＣＧＧＣＧＧＧＧＧＧＣＧＣ
ＣＡＧＧＴＣＧＣＡＧＧＣＧＧＴＧＴＡＧＧＧＣＴＣＣＡＧＧＣＡＧＧＣＧＧＣＧＡＡＧ
ＧＣＣＡＴＧＡＣＧＴＧＣＧＣＴＡＴＧＡＡＧＧＴＣＴＧＣＴＣＣＴＧＣＡＣＧＣＣＧＴ
ＧＡＡＣＣＡＧＧＴＧＣＧＣＣＴＧＣＧＧＧＣＣＧＣＧＣＧＣＧＡＡＣＡＣＣＧＣＣＡＣ
ＧＴＣＣＴＣＧＣＣＴＧＣＧＴＧＧＧＴＣＴＣＴＴＣＧＴＣＣＡＧＧＧＧＣＡＣＴＧＣＴ
ＧＡＣＴＧＣＴＧＣＣＧＡＴＡＣＴＣＧＧＧＧＣＴＣＣＣＧＣＴＣＴＣＧＣＴＣＴＣＧＧ
ＴＡＡＣＡＴＣＣＧＧＣＣＧＧＧＣＧＣＣＧＴＣＣＴＴＧＡＧＣＡＣＡＴＡＧＣＣＴＧＧ
ＡＣＣＧＴＴＴＣ（配列番号５１）。
【０１８５】
いくつかの実施形態にて、ＡＰ遺伝子断片は以下の配列を有する。
ＣＧＴＡＴＡＧＧＡＧＧＡＣＣＧＴＧＴＡＧＧＣＣＴＴＣＣＴＧＴＣＣＣＧＧＧＣＣＴ
ＴＧＣＣＡＧＣＧＧＣＣＡＧＣＣＣＧＡＴＧＡＡＧＧＡＧＣＴＣＣＣＴＣＧＣＡＧＧＧＧ
ＧＴＡＧＣＣＴＣＣＧＡＡＧＧＡＧＡＡＧＡＣＧＴＧＧＧＡＧＴＧＧＴＣＧＧＣＡＧＴＧ
ＡＣＧＡＧＧＣＴＣＡＧＣＧＴＧＴＣＣＴＣＣＴＣＧＣＴＧＧＴＧＡＧＣＴＧＧＣＣＣＧ
ＣＣＣＴＣＴＣＡＡＴＧＧＣＧＴＣＧＴＣＧＡＡＣＡＴＧＡＴＣＧＴＣＴＣＡＧＴＣＡＧ
ＴＧＣＣＣＧＧＴＡＡＧＣＣＣＴＧＣＴＴＴＣＡＴＧＡＴＧＡＣＣＡＴＧＧＴＣＧＡＴＧ
ＣＧＡＣＣＡＣＣＣＴＣＣＡＣＧＡＡＧＡＧＧＡＡＧＡＡＧＣＣＧＣＧＧＧＧＧＴＧＴＣ
ＴＧＣＴＣＡＧＣＡＧＧ（配列番号５２）。
【０１８６】
いくつかの実施形態にて、ＡＰ遺伝子断片は以下の配列を有する。
ＣＧＣＡＧＧＧＣＡＧＣＣＴＣＴＧＴＣＡＴＣＴＣＣＡＴＣＡＧＧＧＡＧＧＧＧＴＣＣ

ＡＧＴＧＴＧＧＡＧＴＣＴＣＧＧＴＧＧＡＴＣＴＣＧＴＡＴＴＴＣＡＴＧＴＣＴＣＣＡＧ
ＧＣＴＣＡＡＡＧＡＧＡＣＣＣＡＴＧＡＧＡＴＧＧＧＴＣＡＣＡＧＡＣＧＧＧＴＣＣＡＧ
ＧＧＡＡＧＣＣＴＧＣＡＴＧＡＧＣＴＣＡＧＴＧＣＧＧＴＴＣＣＡＣＡＣＧＴＡＣＣＧＧ
ＧＣＡＣＣＣＴＧＧＣＧＴＴＣＧＣＣＧＡＧＣＣＡＴＴＣＣＴＧＣＡＣＣＡＧＡＴＴＣＴ
ＴＣＣＣＧＴＣＣＡＧＣＣＴＧＧＴＣＣＣＡＣＣＴＴＧＧＣＴＧＴＡＧＴＣＡＴＣＴＧＧ
ＧＴＡＣＴＣＡＧＧＧＴＣＴＧＧＧＧＴＴＣＣＣＡＴＧＣＧＡＡＡＣＡＴＧＴＡＣＴＴＴ
ＣＧＧＣＣＴＣＣＡ（配列番号５３）。

【０１８７】

本明細書に記載の方法及び組成物で使用するための例示的なスプライスドナー配列は、以下の配列を含むことができる。

ＧＴＡＡＧＴＡＴＣＡＡＧＧＴＴＡＣＡＡＧＡＣＡＧＧＴＴＴＡＡＧＧＡＧＡＣＣＡＡ
ＴＡＧＡＡＡＣＴＧＧＧＣＴＴＧＴＣＧＡＧＡＣＡＧＡＧＡＡＧＡＣＴＣＴＴＧＣＧＴＴ
ＴＣＴＧＡ（配列番号５４）。

【０１８８】

本明細書に記載の方法及び組成物で使用するための例示的なスプライスアクセプター配列は、以下の配列を含むことができる。

ＴＡＧＧＣＡＣＣＴＡＴＴＧＧＴＣＴＴＡＣＴＧＡＣＡＴＣＣＡＣＴＴＴＧＣＣＴＴＴ
ＣＴＣＴＣＣＡＣＡＧ（配列番号５５）。

【０１８９】

スプライスドナー及びスプライスアクセプター配列の追加の例は、当技術分野では既知である。

本明細書に記載の方法及び組成物で使用するための二重ハイブリッドベクターは、ＯＴＯＦ遺伝子の約半分が各ベクター内に含まれるように設計される（例えば、各ベクターは、ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質の約半分をコードするポリヌクレオチドを含む）。２つの核酸ベクター間でポリヌクレオチド配列をどのように分割するかについての決定は、プロモーターのサイズ、及びＯＴＯＦ　Ｃ２ドメインをコードするポリヌクレオチドの部分の位置に基づいて行うことができる。二重ハイブリッドベクター系で、ＣＡＧ、ＣＭＶ、ｓｍＣＢＡ、または１ｋｂ以下の配列を持つＭｙｏ１５プロモーター（例えば、上述のＭｙｏ１５プロモーター、例えば、配列番号２１または配列番号４２の配列を有するＭｙｏ１５プロモーター）などの短いプロモーターを使用する場合（例えば、１ｋｂ以下のプロモーター、例えば、約１ｋｂ、９５０ｂｐ、９００ｂｐ、８５０ｂｐ、８００ｂｐ、７５０ｂｐ、７００ｂｐ、６５０ｂｐ、６００ｂｐ、５５０ｂｐ、５００ｂｐ、４５０ｂｐ、４００ｂｐ、３５０ｂｐ、３００ｂｐ、またはそれ以下）、ＯＴＯＦポリヌクレオチド配列は、Ｃ２Ｄドメインをコードするポリヌクレオチドの部分の後、及びＣ２Ｅドメインをコードするポリヌクレオチドの部分の前に生じるエクソン境界、例えば、エクソン２６／２７境界で２つの核酸ベクターの間で分割することができる。このサイズのプロモーターを含む核酸ベクターは、必要に応じて、ＯＴＯＦ　ＵＴＲ（例えば、完全長５’及び３’ＵＴＲ）を含むことができる。二重ハイブリッドベクター系で、例えば１ｋｂより長いＭｙｏ１５プロモーター（例えば、配列番号１９）などの長いプロモーター（例えば、１ｋｂより長いプロモーター、例えば、１．１ｋｂ、１．２５ｋｂ、１．５ｋｂ、１．７５ｋｂ、２ｋｂ、２．５ｋｂ、３ｋｂまたはそれ以上）を使用する場合、ＯＴＯＦポリヌクレオチド配列は、Ｃ２Ｃドメインをコードするポリヌクレオチドの部分の後、及びＣ２Ｄドメインをコードするポリヌクレオチドの部分の前、例えばエクソン１９／２０境界もしくはエクソン２０／２１境界、またはＣ２Ｄドメインをコードするポリヌクレオチドの部分内、例えばエクソン２５／２６境界のいずれかで生じるエクソン境界で２つの核酸ベクターの間で分割することができる。短いプロモーター（例えば、ＣＭＶプロモーター、ＣＡＧプロモーター、ｓｍＣＢＡプロモーター、または１ｋｂ以下の配列を有するＭｙｏ１５プロモーター、例えば、配列番号２１または配列番号４２の配列を有するＭｙｏ１５プロモーター）は、大きなプロモーター用に設計されたデュアルベクター系でも使用できる。この場合、追加のエレメント（例えば、ＯＴＯＦ　ＵＴＲ配列）を第１のベクター（例

えば、Ｃ２Ｃドメインをコードするポリヌクレオチドの一部を含むベクター）に含めることができる。

【０１９０】

短いプロモーターを使用する１つの例示的な二重ハイブリッドベクター系は、ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質（例えば、ヒトＯＴＯＦアイソフォーム５、例えば、配列番号１）をコードするポリヌクレオチドのエクソン１～２６に作動可能に連結するＣＡＧプロモーター、ポリヌクレオチド配列の３’のスプライスドナー配列、及びスプライスドナー配列の３’の組換え誘導領域を含む、第１の核酸ベクターと、組換え誘導領域、組換え誘導領域の３’のスプライスアクセプター配列、ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質（例えば、ヒトＯＴＯＦアイソフォーム５、例えば、配列番号１）をコードするポリヌクレオチドのエクソン２７～４５及び４７を含むスプライスアクセプター配列の３’のポリヌクレオチド、ならびにポリ（Ａ）配列（例えば、ｂＧＨポリ（Ａ）シグナル配列）を含む第２の核酸ベクターと、を含む。第１核酸ベクター及び第２の核酸ベクターは、それぞれ完全長５’及び３’ＯＴＯＦ　ＵＴＲも含むことができる（例えば、１２７ｂｐのヒトＯＴＯＦ５’ＵＴＲを第１の核酸ベクターに含めることができ、１０３５ｂｐのヒトＯＴＯＦ３’ＵＴＲを第２の核酸ベクターに含めることができる）。短いプロモーターを使用する別の例示的な二重ハイブリッドベクター系は、ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質（例えば、ヒトＯＴＯＦアイソフォーム５、例えば、配列番号１）をコードするポリヌクレオチドのエクソン１～２０に作動可能に連結する、ｓｍＣＢＡプロモーターまたは１ｋｂ以下のＭｙｏ１５プロモーター（例えば、配列番号２１または配列番号４２の配列を有するＭｙｏ１５プロモーター）、ポリヌクレオチド配列の３’のスプライスドナー配列、及びスプライスドナー配列の３’の組換え誘導領域を含む、第１の核酸ベクターと、組換え誘導領域、組換え誘導領域の３’のスプライスアクセプター配列、ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質（例えば、ヒトＯＴＯＦ、例えば、配列番号１）をコードするポリヌクレオチドのエクソン２１～４５及び４７を含むスプライスアクセプター配列の３’のポリヌクレオチド、ならびにポリ（Ａ）配列（例えば、ｂＧＨポリ（Ａ）シグナル配列）を含む第２の核酸ベクターと、を含む。第１核酸ベクターは、完全長５’ＯＴＯＦ　ＵＴＲも含むことができる（例えば、１２７ｂｐのヒトＯＴＯＦ５’ＵＴＲを第１の核酸ベクターに含めることができる）。ＣＭＶプロモーターは、前述の二重ベクター系のいずれかで、ＣＡＧ、ｓｍＣＢＡ、またはＭｙｏ１５プロモーターの代わりに使用できる。

【０１９１】

長いプロモーターを使用する例示的な二重ハイブリッドベクター系は、ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質（例えば、ヒトＯＴＯＦアイソフォーム５、例えば、配列番号１）をコードするポリヌクレオチドのエクソン１～１９または１～２０に作動可能に連結する、１ｋｂ超のＭｙｏ１５プロモーター（例えば、配列番号１９）、ポリヌクレオチド配列の３’のスプライスドナー配列、及びスプライスドナー配列の３’の組換え誘導領域を含む、第１の核酸ベクターと、組換え誘導領域、組換え誘導領域の３’のスプライスアクセプター配列、ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質（例えば、ヒトＯＴＯＦアイソフォーム５、例えば、配列番号１）をコードするポリヌクレオチドのエクソン２０～４５及び４７（第１の核酸ベクターがポリヌクレオチドのエクソン１～１９を含む場合）またはエクソン２１～４５及び４７（第１の核酸ベクターがポリヌクレオチドのエクソン１～２０を含む場合）を含むスプライスアクセプター配列の３’のポリヌクレオチド、ならびにポリ（Ａ）配列（例えば、ｂＧＨポリ（Ａ）シグナル配列）を含む第２の核酸ベクターと、を含む。前述のＭｙｏ１５プロモーター二重ハイブリッドベクター系の第１の核酸ベクター及び第２の核酸ベクターには、ＯＴＯＦ　ＵＴＲは含まれていない。短いプロモーター（例えば、ＣＭＶプロモーター、ＣＡＧプロモーター、ｓｍＣＢＡプロモーター、または１ｋｂ以下の配列を有するＭｙｏ１５プロモーター、例えば、配列番号２１または配列番号４２の配列を有するＭｙｏ１５プロモーター）は、大きなプロモーター用に設計された前述のデュアルベクター系でも使用できる。これらの二重ベクター系に短いプロモーターが含まれている場合、第１のベクターに５’ＯＴＯＦ　ＵＴＲが含まれている場合もある。

【０１９２】
ＯＴＯＦ　ＵＴＲに対応するために、ＯＴＯＦコード配列を、別の位置に分割することができる。第１の核酸ベクターが、ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質（例えば、ヒトＯＴＯＦアイソフォーム５、例えば、配列番号１）をコードするポリヌクレオチドのエクソン１～２５に作動可能に連結する１ｋｂ超のＭｙｏ１５プロモーター（例えば、配列番号１９）、ポリヌクレオチド配列の３’のスプライスドナー配列、及びスプライスドナー配列の３’の組換え誘導領域を含む、第１の核酸ベクターを含有し、第２の核酸ベクターが、組換え誘導領域、組換え誘導領域の３’のスプライスアクセプター配列、ＯＴＯＦタンパク質（例えば、ヒトＯＴＯＦアイソフォーム５、例えば、配列番号１）をコードするポリヌクレオチドのエクソン２６～４５及び４７を含むスプライスアクセプター配列の３’のポリヌクレオチド、ならびにポリ（Ａ）配列（例えば、ｂＧＨポリ（Ａ）シグナル配列）を含有する、二重ハイブリッドベクター系では、第２の核酸も完全長ＯＴＯＦ３’ＵＴＲ（例えば、１０３５ｂｐのヒトＯＴＯＦ　ＵＴＲ）を含む。短いプロモーター（例えば、ＣＭＶプロモーター、ＣＡＧプロモーター、ｓｍＣＢＡプロモーター、または１ｋｂ以下の配列を有するＭｙｏ１５プロモーター、例えば、配列番号２１または配列番号４２の配列を有するＭｙｏ１５プロモーター）は、大きなプロモーター用に設計された前述のデュアルベクター系でも使用できる。これらの二重ベクター系に短いプロモーターが含まれている場合、第１のベクターに５’ＯＴＯＦ　ＵＴＲが含まれている場合もある。

【０１９３】
ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質をコードするポリヌクレオチド配列は、ｃＤＮＡ配列（例えば、イントロンを含まない配列）であり得る。いくつかの実施形態にて、二重ベクター系の第１の核酸ベクター及び／または第２の核酸ベクターは、イントロン配列を含むことができる。イントロン配列は、ＯＴＯＦコード配列の１つまたは複数のエクソンの間に含まれ得るか、またはイントロン配列は、コード配列のエクソンと核酸ベクターの別の成分との間に含まれ得る（例えば、ＯＴＯＦコーディング配列のエクソンと第１の核酸ベクター中のスプライスドナー配列との間、またはＯＴＯＦコーディング配列のエクソンと第２の核酸ベクター中のスプライスアクセプター配列との間）。

【０１９４】
いくつかの実施形態にて、ＯＴＯＦアイソフォーム５をコードするポリヌクレオチドは、エクソン２０／２１境界で、二重ベクター系の第１の核酸ベクターと第２の核酸ベクター（例えば、ＡＡＶベクター）の間で分割される。ＯＴＯＦアイソフォーム５をコードするポリヌクレオチドが、エクソン２０／２１境界で第１の核酸ベクターと第２の核酸ベクター（例えば、ＡＡＶベクター）の間で分割される場合、ＯＴＯＦのＮ末端部分をコードするポリヌクレオチド配列は、以下の配列を有する。

【０１９５】
ＡＴＧＧＣＣＴＴＧＣＴＣＡＴＣＣＡＣＣＴＣＡＡＧＡＣＡＧＴＣＴＣＧＧＡＧＣＴＧ
ＣＧＧＧＧＣＡＧＧＧＧＣＧＡＣＣＧＧＡＴＣＧＣＣＡＡＡＧＴＧＡＣＴＴＴＣＣＧＡＧ
ＧＧＣＡＡＴＣＣＴＴＣＴＡＣＴＣＴＣＧＧＧＴＣＣＴＧＧＡＧＡＡＣＴＧＴＧＡＧＧＡ
ＴＧＴＧＧＣＴＧＡＣＴＴＴＧＡＴＧＡＧＡＣＡＴＴＴＣＧＧＴＧＧＣＣＧＧＴＧＧＣＣ
ＡＧＣＡＧＣＡＴＣＧＡＣＡＧＡＡＡＴＧＡＧＡＴＧＣＴＧＧＡＧＡＴＴＣＡＧＧＴＴＴ
ＴＣＡＡＣＴＡＣＡＧＣＡＡＡＧＴＣＴＴＣＡＧＣＡＡＣＡＡＧＣＴＣＡＴＣＧＧＧＡＣ
ＣＴＴＣＣＧＣＡＴＧＧＴＧＣＴＧＣＡＧＡＡＧＧＴＧＧＴＡＧＡＧＧＡＧＡＧＣＣＡＴ
ＧＴＧＧＡＧＧＴＧＡＣＴＧＡＣＡＣＧＣＴＧＡＴＴＧＡＴＧＡＣＡＡＣＡＡＴＧＣＴＡ
ＴＣＡＴＣＡＡＧＡＣＣＡＧＣＣＴＧＴＧＣＧＴＧＧＡＧＧＴＣＣＧＧＴＡＴＣＡＧＧＣ
ＣＡＣＴＧＡＣＧＧＣＡＣＡＧＴＧＧＧＣＴＣＣＴＧＧＧＡＣＧＡＴＧＧＧＧＡＣＴＴＣ
ＣＴＧＧＧＡＧＡＴＧＡＧＴＣＴＣＴＴＣＡＡＧＡＧＧＡＡＧＡＧＡＡＧＧＡＣＡＧＣＣ
ＡＡＧＡＧＡＣＧＧＡＴＧＧＡＣＴＧＣＴＣＣＣＡＧＧＣＴＣＣＣＧＧＣＣＣＡＧＣＴＣ
ＣＣＧＧＣＣＣＣＣＡＧＧＡＧＡＧＡＡＧＡＧＣＴＴＣＣＧＧＡＧＡＧＣＣＧＧＧＡＧＧ
ＡＧＣＧＴＧＴＴＣＴＣＣＧＣＣＡＴＧＡＡＧＣＴＣＧＧＣＡＡＡＡＡＣＣＧＧＴＣＴＣ
ＡＣＡＡＧＧＡＧＧＡＧＣＣＣＣＡＡＡＧＡＣＣＡＧＡＴＧＡＡＣＣＧＧＣＧＧＴＧＣＴ

GGAGATGGAAGACCTTGACCATCTGGCCATTCGGCTAGGA
GATGGACTGGATCCCGACTCGGTGTCTCTAGCCTCAGTCA
CAGCTCTCACCACTAATGTCTCCAACAAGCGATCTAAGCC
AGACATTAAGATGGAGCCAAGTGCTGGGCGGCCCATGGAT
TACCAGGTCAGCATCACGGTGATCGAGGCCCGGCAGCTGG
TGGGCTTGAACATGGACCCTGTGGTGTGCGTGGAGGTGGG
TGACGACAAGAAGTACACATCCATGAAGGAGTCCACTAAC
TGCCCCTATTACAACGAGTACTTCGTCTTCGACTTCCATG
TCTCTCCGGATGTCATGTTTGACAAGATCATCAAGATTTC
GGTGATTCACTCCAAGAACCTGCTGCGCAGTGGCACCCTG
GTGGGCTCCTTCAAAATGGACGTGGGAACCGTGTACTCGC
AGCCAGAGCACCAGTTCCATCACAAGTGGGCCATCCTGTC
TGACCCCGATGACATCTCCTCGGGGCTGAAGGGCTACGTG
AAGTGTGACGTTGCCGTGGTGGGCAAAGGGGACAACATCA
AGACGCCCCACAAGGCCAATGAGACCGACGAAGATGACAT
TGAGGGGAACTTGCTGCTCCCCGAGGGGGTGCCCCCCGAA
CGCCAGTGGGCCCGGTTCTATGTGAAAATTTACCGAGCAG
AGGGGCTGCCCCGTATGAACACAAGCCTCATGGCCAATGT
AAAGAAGGCTTTCATCGGTGAAAACAAGGACCTCGTGGAC
CCCTACGTGCAAGTCTTCTTTGCTGGCCAGAAGGGCAAGA
CTTCAGTGCAGAAGAGCAGCTATGAGCCCCTGTGGAATGA
GCAGGTCGTCTTTACAGACCTCTTCCCCCCACTCTGCAAA
CGCATGAAGGTGCAGATCCGAGACTCGGACAAGGTCAACG
ACGTGGCCATCGGCACCCACTTCATTGACCTGCGCAAGAT
TTCTAATGACGGAGACAAAGGCTTCCTGCCCACACTGGGC
CCAGCCTGGGTGAACATGTACGGCTCCACACGTAACTACA
CGCTGCTGGATGAGCATCAGGACCTGAACGAGGGCCTGGG
GGAGGGTGTGTCCTTCCGGGCCCGGCTCCTGCTGGGCCTG
GCTGTGGAGATCGTAGACACCTCCAACCCTGAGCTCACCA
GCTCCACAGAGGTGCAGGTGGAGCAGGCCACGCCCATCTC
GGAGAGCTGTGCAGGTAAAATGGAAGAATTCTTTCTCTTT
GGAGCCTTCCTGGAGGCCTCAATGATCGACCGGAGAAACG
GAGACAAGCCCATCACCTTTGAGGTCACCATAGGCAACTA
TGGGAACGAAGTTGATGGCCTGTCCCGGCCCCAGCGGCCT
CGGCCCCGGAAGGAGCCGGGGGATGAGGAAGAAGTAGACC
TGATTCAGAACGCAAGTGATGACGAGGCCGGTGATGCCGG
GGACCTGGCCTCAGTCTCCTCCACTCCACCAATGCGGCCC
CAGGTCACCGACAGGAACTACTTCCATCTGCCCTACCTGG
AGCGAAAGCCCTGCATCTACATCAAGAGCTGGTGGCCGGA
CCAGCGCCGCCGCCTCTACAATGCCAACATCATGGACCAC
ATTGCCGACAAGCTGGAAGAAGGCCTGAACGACATACAGG
AGATGATCAAAACGGAGAAGTCCTACCCTGAGCGTCGCCT
GCGGGGCGTCCTGGAGGAGCTGAGCTGTGGCTGCTGCCGC
TTCCTCTCCCTCGCTGACAAGGACCAGGGCCACTCATCCC
GCACCAGGCTTGACCGGGAGCGCCTCAAGTCCTGCATGAG
GGAGCTG（配列番号５６）。

【０１９６】

ＯＴＯＦアイソフォーム５をコードするポリヌクレオチドが、エクソン２０／２１境界で第１の核酸ベクターと第２の核酸ベクター（例えば、ＡＡＶベクター）の間で分割される場合、ＯＴＯＦのＣ末端部分をコードするポリヌクレオチド配列は、以下の配列を有す

る。

【０１９７】

GAAAACATGGGGCAGCAGGCCAGGATGCTGCGGGCCCAG
GTGAAGCGGCACACGGTGCGGGACAAGCTGAGGCTGTGCC
AGAACTTCCTGCAGAAGCTGCGCTTCCTGGCGGACGAGCC
CCAGCACAGCATTCCCGACATCTTCATCTGGATGATGAGC
AACAACAAGCGTGTCGCCTATGCCCGTGTGCCCTCCAAGG
ACCTGCTCTTCTCCATCGTGGAGGAGGAGACTGGCAAGGA
CTGCGCCAAGGTCAAGACGCTCTTCCTTAAGCTGCCAGGG
AAGCGGGGCTTCGGCTCGGCAGGCTGGACAGTGCAGGCCA
AGGTGGAGCTGTACCTGTGGCTGGGCCTCAGCAAACAGCG
CAAGGAGTTCCTGTGCGGCCTGCCCTGTGGCTTCCAGGAG
GTCAAGGCAGCCCAGGGCCTGGGCCTGCATGCCTTCCCAC
CCGTCAGCCTGGTCTACACCAAGAAGCAGGCGTTCCAGCT
CCGAGCGCACATGTACCAGGCCCGCAGCCTCTTTGCCGCC
GACAGCAGCGGACTCTCAGACCCCTTTGCCCGCGTCTTCT
TCATCAATCAGAGTCAGTGCACAGAGGTGCTGAATGAGAC
CCTGTGTCCCACCTGGGACCAGATGCTGGTGTTCGACAAC
CTGGAGCTCTATGGTGAAGCTCATGAGCTGAGGGACGATC
CGCCCATCATTGTCATTGAAATCTATGACCAGGATTCCAT
GGGCAAAGCTGACTTCATGGGCCGGACCTTCGCCAAACCC
CTGGTGAAGATGGCAGACGAGGCGTACTGCCCACCCCGCT
TCCCACCTCAGCTCGAGTACTACCAGATCTACCGTGGCAA
CGCCACAGCTGGAGACCTGCTGGCGGCCTTCGAGCTGCTG
CAGATTGGACCAGCAGGGAAGGCTGACCTGCCCCCCATCA
ATGGCCCGGTGGACGTGGACCGAGGTCCCATCATGCCCGT
GCCCATGGGCATCCGGCCCGTGCTCAGCAAGTACCGAGTG
GAGGTGCTGTTCTGGGGCCTACGGGACCTAAAGCGGGTGA
ACCTGGCCCAGGTGGACCGGCCACGGGTGGACATCGAGTG
TGCAGGGAAGGGGGTGCAGTCGTCCCTGATCCACAATTAT
AAGAAGAACCCCAACTTCAACACCCTCGTCAAGTGGTTTG
AAGTGGACCTCCCAGAGAACGAGCTGCTGCACCCGCCCTT
GAACATCCGTGTGGTGGACTGCCGGGCCTTCGGTCGCTAC
ACACTGGTGGGCTCCCATGCCGTCAGCTCCCTGCGACGCT
TCATCTACCGGCCCCCAGACCGCTCGGCCCCCAGCTGGAA
CACCACGGTCAGGCTTCTCCGGCGCTGCCGTGTGCTGTGC
AATGGGGGCTCCTCCTCTCACTCCACAGGGGAGGTTGTGG
TGACTATGGAGCCAGAGGTACCCATCAAGAAACTGGAGAC
CATGGTGAAGCTGGACGCGACTTCTGAAGCTGTTGTCAAG
GTGGATGTGGCTGAGGAGGAGAAGGAGAAGAAGAAGAAGA
AGAAGGGCACTGCGGAGGAGCCAGAGGAGGAGGAGCCAGA
CGAGAGCATGCTGGACTGGTGGTCCAAGTACTTTGCCTCC
ATTGACACCATGAAGGAGCAACTTCGACAACAAGAGCCCT
CTGGAATTGACTTGGAGGAGAAGGAGGAAGTGGACAATAC
CGAGGGCCTGAAGGGGTCAATGAAGGGCAAGGAGAAGGCA
AGGGCTGCCAAAGAGGAGAAGAAGAAGAAAACTCAGAGCT
CTGGCTCTGGCCAGGGGTCCGAGGCCCCCGAGAAGAAGAA
ACCCAAGATTGATGAGCTTAAGGTATACCCCAAAGAGCTG
GAGTCCGAGTTTGATAACTTTGAGGACTGGCTGCACACTT
TCAACTTGCTTCGGGGCAAGACCGGGGATGATGAGGATGG

ＣＴＣＣＡＣＣＧＡＧＧＡＧＧＡＧＣＧＣＡＴＴＧＴＧＧＧＡＣＧＣＴＴＣＡＡＧＧＧＣ
ＴＣＣＣＴＣＴＧＣＧＴＧＴＡＣＡＡＡＧＴＧＣＣＡＣＴＣＣＣＡＧＡＧＧＡＣＧＴＧＴ
ＣＣＣＧＧＧＡＡＧＣＣＧＧＣＴＡＣＧＡＣＴＣＣＡＣＣＴＡＣＧＧＣＡＴＧＴＴＣＣＡ
ＧＧＧＣＡＴＣＣＣＧＡＧＣＡＡＴＧＡＣＣＣＣＡＴＣＡＡＴＧＴＧＣＴＧＧＴＣＣＧＡ
ＧＴＣＴＡＴＧＴＧＧＴＣＣＧＧＧＣＣＡＣＧＧＡＣＣＴＧＣＡＣＣＣＴＧＣＴＧＡＣＡ
ＴＣＡＡＣＧＧＣＡＡＡＧＣＴＧＡＣＣＣＣＴＡＣＡＴＣＧＣＣＡＴＣＣＧＧＣＴＡＧＧ
ＣＡＡＧＡＣＴＧＡＣＡＴＣＣＧＣＧＡＣＡＡＧＧＡＧＡＡＣＴＡＣＡＴＣＴＣＣＡＡＧ
ＣＡＧＣＴＣＡＡＣＣＣＴＧＴＣＴＴＴＧＧＧＡＡＧＴＣＣＴＴＴＧＡＣＡＴＣＧＡＧＧ
ＣＣＴＣＣＴＴＣＣＣＣＡＴＧＧＡＡＴＣＣＡＴＧＣＴＧＡＣＧＧＴＧＧＣＴＧＴＧＴＡ
ＴＧＡＣＴＧＧＧＡＣＣＴＧＧＴＧＧＧＣＡＣＴＧＡＴＧＡＣＣＴＣＡＴＴＧＧＧＧＡＡ
ＡＣＣＡＡＧＡＴＣＧＡＣＣＴＧＧＡＧＡＡＣＣＧＣＴＴＣＴＡＣＡＧＣＡＡＧＣＡＣＣ
ＧＣＧＣＣＡＣＣＴＧＣＧＧＣＡＴＣＧＣＣＣＡＧＡＣＣＴＡＣＴＣＣＡＣＡＣＡＴＧＧ
ＣＴＡＣＡＡＴＡＴＣＴＧＧＣＧＧＧＡＣＣＣＣＡＴＧＡＡＧＣＣＣＡＧＣＣＡＧＡＴＣ
ＣＴＧＡＣＣＣＧＣＣＴＣＴＧＣＡＡＡＧＡＣＧＧＣＡＡＡＧＴＧＧＡＣＧＧＣＣＣＣＣ
ＡＣＴＴＴＧＧＧＣＣＣＣＣＴＧＧＧＡＧＡＧＴＧＡＡＧＧＴＧＧＣＣＡＡＣＣＧＣＧＴ
ＣＴＴＣＡＣＴＧＧＧＣＣＣＴＣＴＧＡＧＡＴＴＧＡＧＧＡＣＧＡＧＡＡＣＧＧＴＣＡＧ
ＡＧＧＡＡＧＣＣＣＡＣＡＧＡＣＧＡＧＣＡＴＧＴＧＧＣＧＣＴＧＴＴＧＧＣＣＣＴＧＡ
ＧＧＣＡＣＴＧＧＧＡＧＧＡＣＡＴＣＣＣＣＣＧＣＧＣＡＧＧＣＴＧＣＣＧＣＣＴＧＧＴ
ＧＣＣＡＧＡＧＣＡＴＧＴＧＧＡＧＡＣＧＡＧＧＣＣＧＣＴＧＣＴＣＡＡＣＣＣＣＧＡＣ
ＡＡＧＣＣＧＧＧＣＡＴＣＧＡＧＣＡＧＧＧＣＣＧＣＣＴＧＧＡＧＣＴＧＴＧＧＧＴＧＧ
ＡＣＡＴＧＴＴＣＣＣＣＡＴＧＧＡＣＡＴＧＣＣＡＧＣＣＣＣＴＧＧＧＡＣＧＣＣＴＣＴ
ＧＧＡＣＡＴＣＴＣＡＣＣＴＣＧＧＡＡＧＣＣＣＡＡＧＡＡＧＴＡＣＧＡＧＣＴＧＣＧＧ
ＧＴＣＡＴＣＡＴＣＴＧＧＡＡＣＡＣＡＧＡＴＧＡＧＧＴＧＧＴＣＴＴＧＧＡＧＧＡＣＧ
ＡＣＧＡＣＴＴＣＴＴＣＡＣＡＧＧＧＧＡＧＡＡＧＴＣＣＡＧＴＧＡＣＡＴＣＴＴＣＧＴ
ＧＡＧＧＧＧＧＴＧＧＣＴＧＡＡＧＧＧＣＣＡＧＣＡＧＧＡＧＧＡＣＡＡＧＣＡＧＧＡＣ
ＡＣＡＧＡＣＧＴＣＣＡＣＴＡＣＣＡＣＴＣＣＣＴＣＡＣＴＧＧＣＧＡＧＧＧＣＡＡＣＴ
ＴＣＡＡＣＴＧＧＣＧＣＴＡＣＣＴＧＴＴＣＣＣＣＴＴＣＧＡＣＴＡＣＣＴＧＧＣＧＧＣ
ＧＧＡＧＧＡＧＡＡＧＡＴＣＧＴＣＡＴＣＴＣＣＡＡＧＡＡＧＧＡＧＴＣＣＡＴＧＴＴＣ
ＴＣＣＴＧＧＧＡＣＧＡＧＡＣＣＧＡＧＴＡＣＡＡＧＡＴＣＣＣＣＧＣＧＣＧＧＣＴＣＡ
ＣＣＣＴＧＣＡＧＡＴＣＴＧＧＧＡＴＧＣＧＧＡＣＣＡＣＴＴＣＴＣＣＧＣＴＧＡＣＧＡ
ＣＴＴＣＣＴＧＧＧＧＧＣＣＡＴＣＧＡＧＣＴＧＧＡＣＣＴＧＡＡＣＣＧＧＴＴＣＣＣＧ
ＣＧＧＧＧＣＧＣＡＡＡＧＡＣＡＧＣＣＡＡＧＣＡＧＴＧＣＡＣＣＡＴＧＧＡＧＡＴＧＧ
ＣＣＡＣＣＧＧＧＧＡＧＧＴＧＧＡＣＧＴＧＣＣＣＣＴＣＧＴＧＴＣＣＡＴＣＴＴＣＡＡ
ＧＣＡＡＡＡＧＣＧＣＧＴＣＡＡＡＧＧＣＴＧＧＴＧＧＣＣＣＣＴＣＣＴＧＧＣＣＣＧＣ
ＡＡＴＧＡＧＡＡＣＧＡＴＧＡＧＴＴＴＧＡＧＣＴＣＡＣＧＧＧＣＡＡＧＧＴＧＧＡＧＧ
ＣＴＧＡＧＣＴＧＣＡＴＴＴＡＣＴＧＡＣＡＧＣＡＧＡＧＧＡＧＧＣＡＧＡＧＡＡＧＡＡ
ＣＣＣＡＧＴＧＧＧＣＣＴＧＧＣＣＣＧＣＡＡＴＧＡＡＣＣＴＧＡＣＣＣＣＣＴＡＧＡＧ
ＡＡＡＣＣＣＡＡＣＣＧＧＣＣＣＧＡＣＡＣＧＧＣＣＴＴＣＧＴＣＴＧＧＴＴＣＣＴＣＡ
ＡＣＣＣＴＣＴＣＡＡＧＴＣＣＡＴＣＡＡＧＴＡＣＣＴＣＡＴＣＴＧＣＡＣＣＣＧＧＴＡ
ＣＡＡＧＴＧＧＣＴＣＡＴＣＡＴＣＡＡＧＡＴＣＧＴＧＣＴＧＧＣＧＣＴＧＴＴＧＧＧＧ
ＣＴＧＣＴＣＡＴＧＴＴＧＧＧＧＣＴＣＴＴＣＣＴＣＴＡＣＡＧＣＣＴＣＣＣＴＧＧＣＴ
ＡＣＡＴＧＧＴＣＡＡＡＡＡＧＣＴＣＣＴＴＧＧＧＧＣＡＴＧＡ（配列番号５７）。

【０１９８】

ＯＴＯＦアイソフォーム５をコードするポリヌクレオチドが、エクソン２０／２１境界で第１の核酸ベクターと第２の核酸ベクター（例えば、ＡＡＶベクター）の間で分割される実施形態で、ＯＴＯＦポリペプチドのＮ末端部分は、以下の配列を有する。

【０１９９】

ＭＡＬＬＩＨＬＫＴＶＳＥＬＲＧＲＧＤＲＩＡＫＶＴＦＲＧＱＳＦＹＳＲＶＬＥＮＣＥ
ＤＶＡＤＦＤＥＴＦＲＷＰＶＡＳＳＩＤＲＮＥＭＬＥＩＱＶＦＮＹＳＫＶＦＳＮＫＬＩＧ
ＴＦＲＭＶＬＱＫＶＶＥＥＳＨＶＥＶＴＤＴＬＩＤＤＮＮＡＩＩＫＴＳＬＣＶＥＶＲＹＱ

ＡＴＤＧＴＶＧＳＷＤＤＧＤＦＬＧＤＥＳＬＱＥＥＥＫＤＳＱＥＴＤＧＬＬＰＧＳＲＰＳ
ＳＲＰＰＧＥＫＳＦＲＲＡＧＲＳＶＦＳＡＭＫＬＧＫＮＲＳＨＫＥＥＰＱＲＰＤＥＰＡＶ
ＬＥＭＥＤＬＤＨＬＡＩＲＬＧＤＧＬＤＰＤＳＶＳＬＡＳＶＴＡＬＴＴＮＶＳＮＫＲＳＫ
ＰＤＩＫＭＥＰＳＡＧＲＰＭＤＹＱＶＳＩＴＶＩＥＡＲＱＬＶＧＬＮＭＤＰＶＶＣＶＥＶ
ＧＤＤＫＫＹＴＳＭＫＥＳＴＮＣＰＹＹＮＥＹＦＶＦＤＦＨＶＳＰＤＶＭＦＤＫＩＩＫＩ
ＳＶＩＨＳＫＮＬＬＲＳＧＴＬＶＧＳＦＫＭＤＶＧＴＶＹＳＱＰＥＨＱＦＨＨＫＷＡＩＬ
ＳＤＰＤＤＩＳＳＧＬＫＧＹＶＫＣＤＶＡＶＶＧＫＧＤＮＩＫＴＰＨＫＡＮＥＴＤＥＤＤ
ＩＥＧＮＬＬＬＰＥＧＶＰＰＥＲＱＷＡＲＦＹＶＫＩＹＲＡＥＧＬＰＲＭＮＴＳＬＭＡＮ
ＶＫＫＡＦＩＧＥＮＫＤＬＶＤＰＹＶＱＶＦＦＡＧＱＫＧＫＴＳＶＱＫＳＳＹＥＰＬＷＮ
ＥＱＶＶＦＴＤＬＦＰＰＬＣＫＲＭＫＶＱＩＲＤＳＤＫＶＮＤＶＡＩＧＴＨＦＩＤＬＲＫ
ＩＳＮＤＧＤＫＧＦＬＰＴＬＧＰＡＷＶＮＭＹＧＳＴＲＮＹＴＬＬＤＥＨＱＤＬＮＥＧＬ
ＧＥＧＶＳＦＲＡＲＬＬＬＧＬＡＶＥＩＶＤＴＳＮＰＥＬＴＳＳＴＥＶＱＶＥＱＡＴＰＩ
ＳＥＳＣＡＧＫＭＥＥＦＦＬＦＧＡＦＬＥＡＳＭＩＤＲＲＮＧＤＫＰＩＴＦＥＶＴＩＧＮ
ＹＧＮＥＶＤＧＬＳＲＰＱＲＰＲＰＲＫＥＰＧＤＥＥＥＶＤＬＩＱＮＡＳＤＤＥＡＧＤＡ
ＧＤＬＡＳＶＳＳＴＰＰＭＲＰＱＶＴＤＲＮＹＦＨＬＰＹＬＥＲＫＰＣＩＹＩＫＳＷＷＰ
ＤＱＲＲＲＬＹＮＡＮＩＭＤＨＩＡＤＫＬＥＥＧＬＮＤＩＱＥＭＩＫＴＥＫＳＹＰＥＲＲ
ＬＲＧＶＬＥＥＬＳＣＧＣＣＲＦＬＳＬＡＤＫＤＱＧＨＳＳＲＴＲＬＤＲＥＲＬＫＳＣＭ
ＲＥＬ（配列番号５８）。

【０２００】

ＯＴＯＦアイソフォーム５をコードするポリヌクレオチドが、エクソン２０／２１境界で第１の核酸ベクターと第２の核酸ベクター（例えば、ＡＡＶベクター）の間で分割される実施形態で、ＯＴＯＦポリペプチドのＣ末端部分は、以下の配列を有する。

【０２０１】

ＥＮＭＧＱＱＡＲＭＬＲＡＱＶＫＲＨＴＶＲＤＫＬＲＬＣＱＮＦＬＱＫＬＲＦＬＡＤＥ
ＰＱＨＳＩＰＤＩＦＩＷＭＭＳＮＮＫＲＶＡＹＡＲＶＰＳＫＤＬＬＦＳＩＶＥＥＥＴＧＫ
ＤＣＡＫＶＫＴＬＦＬＫＬＰＧＫＲＧＦＧＳＡＧＷＴＶＱＡＫＶＥＬＹＬＷＬＧＬＳＫＱ
ＲＫＥＦＬＣＧＬＰＣＧＦＱＥＶＫＡＡＱＧＬＧＬＨＡＦＰＰＶＳＬＶＹＴＫＫＱＡＦＱ
ＬＲＡＨＭＹＱＡＲＳＬＦＡＡＤＳＳＧＬＳＤＰＦＡＲＶＦＦＩＮＱＳＱＣＴＥＶＬＮＥ
ＴＬＣＰＴＷＤＱＭＬＶＦＤＮＬＥＬＹＧＥＡＨＥＬＲＤＤＰＰＩＩＶＩＥＩＹＤＱＤＳ
ＭＧＫＡＤＦＭＧＲＴＦＡＫＰＬＶＫＭＡＤＥＡＹＣＰＰＲＦＰＰＱＬＥＹＹＱＩＹＲＧ
ＮＡＴＡＧＤＬＬＡＡＦＥＬＬＱＩＧＰＡＧＫＡＤＬＰＰＩＮＧＰＶＤＶＤＲＧＰＩＭＰ
ＶＰＭＧＩＲＰＶＬＳＫＹＲＶＥＶＬＦＷＧＬＲＤＬＫＲＶＮＬＡＱＶＤＲＰＲＶＤＩＥ
ＣＡＧＫＧＶＱＳＳＬＩＨＮＹＫＫＮＰＮＦＮＴＬＶＫＷＦＥＶＤＬＰＥＮＥＬＬＨＰＰ
ＬＮＩＲＶＶＤＣＲＡＦＧＲＹＴＬＶＧＳＨＡＶＳＳＬＲＲＦＩＹＲＰＰＤＲＳＡＰＳＷ
ＮＴＴＶＲＬＬＲＲＣＲＶＬＣＮＧＧＳＳＳＨＳＴＧＥＶＶＶＴＭＥＰＥＶＰＩＫＫＬＥ
ＴＭＶＫＬＤＡＴＳＥＡＶＶＫＶＤＶＡＥＥＥＫＥＫＫＫＫＫＫＧＴＡＥＥＰＥＥＥＥＰ
ＤＥＳＭＬＤＷＷＳＫＹＦＡＳＩＤＴＭＫＥＱＬＲＱＱＥＰＳＧＩＤＬＥＥＫＥＥＶＤＮ
ＴＥＧＬＫＧＳＭＫＧＫＥＫＡＲＡＡＫＥＥＫＫＫＫＴＱＳＳＧＳＧＱＱＧＳＥＡＰＥＫＫ
ＫＰＫＩＤＥＬＫＶＹＰＫＥＬＥＳＥＦＤＮＦＥＤＷＬＨＴＦＮＬＬＲＧＫＴＧＤＤＥＤ
ＧＳＴＥＥＥＲＩＶＧＲＦＫＧＳＬＣＶＹＫＶＰＬＰＥＤＶＳＲＥＡＧＹＤＳＴＹＧＭＦ
ＱＧＩＰＳＮＤＰＩＮＶＬＶＲＶＹＶＶＲＡＴＤＬＨＰＡＤＩＮＧＫＡＤＰＹＩＡＩＲＬ
ＧＫＴＤＩＲＤＫＥＮＹＩＳＫＱＬＮＰＶＦＧＫＳＦＤＩＥＡＳＦＰＭＥＳＭＬＴＶＡＶ
ＹＤＷＤＬＶＧＴＤＤＬＩＧＥＴＫＩＤＬＥＮＲＦＹＳＫＨＲＡＴＣＧＩＡＱＴＹＳＴＨ
ＧＹＮＩＷＲＤＰＭＫＰＳＱＩＬＴＲＬＣＫＤＧＫＶＤＧＰＨＦＧＰＰＧＲＶＫＶＡＮＲ
ＶＦＴＧＰＳＥＩＥＤＥＮＧＱＲＫＰＴＤＥＨＶＡＬＬＡＬＲＨＷＥＤＩＰＲＡＧＣＲＬ
ＶＰＥＨＶＥＴＲＰＬＬＮＰＤＫＰＧＩＥＱＧＲＬＥＬＷＶＤＭＦＰＭＤＭＰＡＰＧＴＰ
ＬＤＩＳＰＲＫＰＫＫＹＥＬＲＶＩＩＷＮＴＤＥＶＶＬＥＤＤＤＦＦＴＧＥＫＳＳＤＩＦ
ＶＲＧＷＬＫＧＱＱＥＤＫＱＤＴＤＶＨＹＨＳＬＴＧＥＧＮＦＮＷＲＹＬＦＰＦＤＹＬＡ
ＡＥＥＫＩＶＩＳＫＫＥＳＭＦＳＷＤＥＴＥＹＫＩＰＡＲＬＴＬＱＩＷＤＡＤＨＦＳＡＤ
ＤＦＬＧＡＩＥＬＤＬＮＲＦＰＲＧＡＫＴＡＫＱＣＴＭＥＭＡＴＧＥＶＤＶＰＬＶＳＩＦ

ＫＱＫＲＶＫＧＷＷＰＬＬＡＲＮＥＮＤＥＦＥＬＴＧＫＶＥＡＥＬＨＬＬＴＡＥＥＡＥＫＮＰＶＧＬＡＲＮＥＰＤＰＬＥＫＰＮＲＰＤＴＡＦＶＷＦＬＮＰＬＫＳＩＫＹＬＩＣＴＲＹＫＷＬＩＩＫＩＶＬＡＬＬＧＬＬＭＬＧＬＦＬＹＳＬＰＧＹＭＶＫＫＬＬＧＡ（配列番号５９）。

【０２０２】

本明細書に記載の組成物及び方法で使用するための核酸ベクターを産生するために使用できる転移プラスミドを、表４に提供する。トランスファープラスミド（例えば、核酸ベクターによって送達される、例えば、ＡＡＶによって送達される、ＤＮＡ配列を含むプラスミド）は、ヘルパープラスミド（例えば、ＡＡＶ製造に必要なタンパク質を提供するプラスミド）及びｒｅｐ／ｃａｐプラスミド（例えば、ＡＡＶカプシドタンパク質を提供するプラスミド、及びトランスファープラスミドＤＮＡ配列をカプシドシェル内に挿入するタンパク質など）とともにプロデューサー細胞内に同時送達されて、投与用の核酸ベクター（例えば、ＡＡＶベクター）を生成する。ＯＴＯＦアイソフォーム５のＮ末端部分をコードするポリヌクレオチドを含む核酸ベクター（例えば、核酸ベクター（例えば、ＡＡＶベクター））、及びＯＴＯＦアイソフォーム５のＣ末端部分をコードするポリヌクレオチドを含む核酸ベクター（例えば、ＡＡＶベクター）は、投与前に（例えば、単一の製剤に）組み合わせることができる。以下のトランスファープラスミド：配列番号６０及び配列番号６１、配列番号６２及び配列番号６３、配列番号６４及び配列番号６１、配列番号６５及び配列番号６３、配列番号６６及び配列番号６７、ならびに配列番号６８及び配列番号６７は、二重ハイブリッドベクター系での同時製剤化または同時投与（例えば、同時または連続投与）のための核酸ベクター（例えば、ＡＡＶベクター）を生産するように設計されている。

【０２０３】

【表４－１】

表４：二重ハイブリッドベクター系の生産のためのトランスファープラスミド

配列番号	説明	プラスミド配列
６０	以下の特徴を含む、５’導入遺伝子プラスミド： ５３～２０２７位でラムダ（バクテリオファージラムダ由来の生物学的に不活性で不活化されたＤＮＡで、オフターゲットＤＮＡのカプシド形成を抑制） ２０４９～２１７８位のＩＴＲ ２２７２～３２３６位のＭｙｏ１５プロモーター ３２５３～３２６２位のコザック配列（タンパク質翻訳を開始する部位） ３２５９～５６６４位のヒトＯＴＯＦアイソフォーム５のＮ末端部分 ５６６５～５７４８位のスプライスドナー（ＡＰＳＤ）配列	ＴＣＧＣＧＣＧＴＴＴＣＧＧＴＧＡＴＧＡＣＧ ＧＴＧＡＡＡＡＣＣＴＣＴＧＡＣＡＣＡＴＧＣ ＡＧＣＴＣＣＣＧＧＡＴＡＧＡＧＧＴＣＡＴＣ ＣＴＴＣＣＴＧＡＣＣＡＴＴＴＣＣＡＴＣＡＴ ＴＣＣＡＧＴＣＧＡＡＣＴＣＡＣＡＣＡＣＡＡ ＣＡＣＣＡＡＡＴＧＣＡＴＴＴＡＡＧＴＣＧＣ ＴＴＧＡＡＡＴＴＧＣＴＡＴＡＡＧＣＡＧＡＧ ＣＡＴＧＴＴＧＣＧＣＣＡＧＣＡＴＧＡＴＴＡ ＡＴＡＣＡＧＣＡＴＴＴＡＡＴＡＣＡＧＡＧＣ ＣＧＴＧＴＴＴＡＴＴＧＡＧＴＣＧＧＴＡＴＴ ＣＡＧＡＧＴＣＴＧＡＣＣＡＧＡＡＡＴＴＡＴ ＴＡＡＴＣＴＧＧＴＧＡＡＧＴＴＡＴＴＣＣＴ ＣＴＧＴＣＡＴＴＡＣＧＴＣＡＴＧＧＴＣＧＡ ＴＴＴＣＡＡＴＴＴＣＴＡＴＴＧＡＴＧＣＴＴ ＴＣＣＡＧＴＣＧＴＡＡＴＣＡＡＴＧＡＴＧＴ ＡＴＴＴＴＴＴＧＡＴＧＴＴＴＧＡＣＣＴＣＴ ＧＴＴＣＡＴＡＴＣＣＴＣＡＣＡＧＡＴＡＡＡ ＡＡＡＴＣＧＣＣＣＴＣＡＣＡＣＴＧＧＡＧＧ ＧＣＡＡＡＧＡＡＧＡＴＴＴＣＣＡＡＴＡＡＴ ＣＡＧＡＡＣＡＡＧＴＣＧＧＣＴＣＣＴＧＴＴ ＴＡＧＴＴＡＣＧＡＧＣＧＡＣＡＴＴＧＣＴＣ ＣＧＴＧＴＡＴＴＣＡＣＴＣＧＴＴＧＧＡＡＴ ＧＡＡＴＡＣＡＣＡＧＴＧＣＡＧＴＧＴＴＴＡ ＴＴＣＴＧＴＴＡＴＴＴＡＴＧＣＣＡＡＡＡＡ ＴＴＡＡＧＧＣＣＡＣＴＡＴＣＡＧＧＣＡＧＣ ＴＴＴＧＴＴＧＴＴＣＴＧＴＴＴＡＣＣＡＡＧ ＴＴＣＴＣＴＧＧＣＡＡＴＣＡＴＴＧＣＣＧＴ ＣＧＴＴＣＧＴＡＴＴＧＣＣＣＡＴＴＴＡＴＣ ＧＡＣＡＴＡＴＴＴＣ

【０２０４】

【表４－２】

配列番号	説明	プラスミド配列
	５７５５～６０４１位のＡＰ先頭配列（組換え誘導領域） ６１３５～６２６４位のＩＴＲ ６２７５～８２８７位のラムダ ８３４４～８９３２位のＯｒｉ（複製起点） ９１１０～９９１９位のＫａｎＲ（抗生物質耐性遺伝子） ２０４９～６２６４位の二重ベクター系のベクター内に導入される導入遺伝子	ＣＣＡＴＣＴＴＣＣＴＡＴＡＣＡＧＧＡＡＡＣ ＡＴＴＴＣＴＴＣＡＧＧＣＴＴＡＡＣＣＡＴＧ ＣＡＴＴＣＣＧＡＴＴＧＣＡＧＣＴＴＧＣＡＴ ＣＣＡＴＴＧＣＡＴＣＧＣＴＴＧＡＡＴＴＧＴ ＣＣＡＣＡＣＣＣＡＴＴＧＡＴＴＴＴＴＡＴＣＡ ＡＴＡＧＴＣＧＴＡＧＴＴＴＡＡＣＧＧＡＴＡ ＧＴＣＣＴＧＧＴＡＴＴＧＴＴＣＣＡＴＣＡＣ ＡＴＣＣＴＧＡＧＧＡＴＧＣＣＣＴＴＣＧＡＡ ＣＴＣＴＴＣＡＡＡＴＴＣＴＴＣＴＴＣＣＴＡ ＡＴＡＴＣＡＣＣＴＴＡＡＡＴＡＧＴＧＧＡＴ ＴＧＣＧＧＴＡＧＴＡＡＡＧＡＴＴＧＴＧＣＣ ＴＧＴＣＴＴＴＴＡＡＣＣＡＣＡＴＣＡＧＧＣ ＴＣＧＧＴＧＧＴＴＣＴＣＧＴＧＴＡＣＣＣＣ ＴＡＣＡＧＣＧＡＧＡＡＡＴＣＧＧＡＴＡＡＡ ＣＴＡＴＴＡＣＡＡＣＣＣＣＴＡＣＡＧＴＴＴ ＧＴＡＧＡＧＴＡＴＡＧＡＡＡＡＴＧＡＴＣＣ ＡＣＴＣＧＴＴＡＴＴＣＴＣＧＧＡＣＧＡＧＴ ＧＴＴＣＡＧＴＡＡＴＧＡＡＣＣＴＣＴＧＧＡ ＧＡＧＡＡＣＣＡＴＣＴＡＴＡＴＧＡＴＣＧＴ ＴＡＴＣＴＧＧＧＴＴＴＧＡＣＴＴＣＴＧＣＴ ＴＴＴＡＡＧＣＣＣＡＧＡＴＡＡＣＴＴＧＣＣ ＴＧＡＡＴＡＴＧＴＴＡＡＴＧＡＧＡＧＡＡＴ ＣＧＧＴＡＴＴＣＣＴＣＡＴＧＴＧＴＧＧＣＡ ＴＧＴＴＴＴＣＧＴＣＴＴＴＧＣＴＣＴＴＧＣ ＡＴＴＴＴＣＡＣＴＡＧＣＡＡＴＴＡＡＴＧＴ ＧＣＡＴＣＧＡＴＴＡＴＣＡＧＣＴＡＴＴＧＣ ＣＡＧＣＧＣＣＡＧＡＴＡＴＡＡＧＣＧＡＴＴ ＴＡＡＧＣＴＡＡＧＡＡＡＡＣＧＣＡＴＴＡＡ ＧＧＴＧＣＡＡＡＡＣＧＡＴＡＡＡＧＴＧＣＧ ＡＴＣＡＧＴＡＡＴＴＣＡＡＡＡＣＣＴＴＡＣ ＡＧＧＡＧＡＧＣＡＡＴＣＴＡＴＧＧＴＴＴＴ ＧＴＧＣＴＣＡＧＣＣＣＴＴＡＡＴＧＡＡＧＧ ＣＡＧＧＴＡＧＴＡＴＧＴＧＧＴＴＡＣＡＴＣ ＡＡＡＡＣＡＡＴＴＣＣＣＡＴＡＣＡＴＴＡＧ ＴＧＡＧＴＴＧＡＴＴＧＡＧＣＴＴＧＧＴＧＴ ＧＴＴＧＡＡＣＡＡＡＡＣＴＴＴＴＴＴＣＣＣＧ ＡＴＧＧＡＡＴＧＧＧＡＡＡＧＣＡＴＡＴＡＴＴ ＡＴＴＣＣＣＴＡＴＴＧＡＧＧＡＴＡＴＴＴＡ ＣＴＧＧＡＣＴＧＡＡＴＴＡＧＴＴＧＣＣＡＧ ＣＴＡＴＧＡＴＣＣＡＴＡＴＡＡＴＡＴＴＧＡ ＧＡＴＡＡＡＧＣＣＡＡ

【０２０５】

【表４－３】

配列番号	説明	プラスミド配列
		GGCCAATATCTAAGTAACTAG ATAAGAGGAATCGATTTTCCC TTAATTTTCTGGCGTCCACTG CATGTTATGCCGCGTTCGCCA GGCTTGCTGTACCATGTGCGC TGATTCTTGCGCTCAATACGT TGCAGGTTGCTTTCAATCTGT TTGTGGTATTCAGCCAGCACT GTAAGGTCTATCGGATTTAGT GCGCTTTCTACTCGTGATTTC GGTTTGCGATTCAGCGAGAGA ATAGGGCGGTTAACTGGTTTT GCGCTTACCCCCAACCAACAGG GGATTTGCTGCTTTCCATTGA GCCTGTTACTCTGCGCGACGT TCGCGGCGGCGTGTTTGTGCA TCCATCTGGATTCTCCTGTCA GTTAGCTTTTGGTGGTGTGTGG CAGTTGTAGTCCTGAACGAAA ACCCCCCGCGATTGGCACGTT GGCAGCTAATCCGGGAATCGCA CTTACGGCCAATGCTTCGTTT CGTATCACACACCCCAAAGCC TTCTGCTTTTGAATGCTGCCCT TCTTCAGGGCTTAATTTTTAA GAGCGTCACCTTCATGGTGGT CAGTGCGTCCTGCTGATGTGC TCAGGGCACGATTTAATTAAGG CCTTAATTAGGCTGCGCGCTC GCTCGCTCACTGAGGCCGCCC GGGCAAAAGCCCGGGCGTCGGG CGACCTTTTGGTCGCCCGGCCT CAGTGAGCGAGCGAGCGCGCA GAGAGGGAGTGGCCAACTCCA TCACTAGGGGTTCCTTGTAGT TAATGATTAACCCCGCCCATGCT ACTTATCTACGTAGCCATGCT CTAGGAAGATCGGAATTCGCC CTTAAGCTAGCGGCGCGCCCA ATTCTGCAG

【０２０６】

【表４－４】

配列番号	説明	プラスミド配列
		CTCAGCCTACTACTTGCTTTC CAGGCTGTTCCTAGTTCCCAT GTCAGCTGCTTGTGCTTTCCA GAGACAAAACAGGAATAATAG ATGTCATTAAATATACATTGG GCCCCCAGGCGGTCAATGTGGC AGCCTGAGCCTCCTTTCCATC TCTGTGGAGGCAGACATAGGA CCCCCCAACAAACAGCATGCAG GTTGGGAGCCAGCCACAGGAC CCAGGTAAGGGGCCCTGGGTC CTTAAGCTTCTGCCACTGGCT CCGGCATTGCAGAGAGAAGAG AAGGGGCGGCAGACTGGAGAG CTGGGCTCCCATTTTTGTTCCT TGGTGCCCTGCCCCTCCCCAT GACCTGCAGAGACATTCAGCC TGCCAGGCTTTATGAGGTGGG AGCTGGGCTCTCCCTGATGTA TTATTCAGCTCCCTGGAGTTG GCCAGCTCCTGTTACACTGGC CACAGCCCCTGGGCATCCGCTT CTCACTTCTAGTTTCCCCTCC AAGGTAATGTGGTGGGTCATG ATCATTCTATCCTGGCTTCAG GGACCTGACTCCACTTTGGGG CCATTCGAGGGGTCTAGGGTA GATGATGTCCCCCCTGTGGGGA TTAATGTCCTGCTCTGTAAAA CTGAGCTAGCTGAGATCCAGG AGGGCTTGGCCAGAGACAGCA AGTTGTTGCCATGGTGACTTT AAAGCCAGGTTGCTGCCCCAG CACAGGCCTCCCAGTCTACCC TCACTAGAAAACAACACCCAG GCACTTTCCACCACCTCTCAA AGGTGAAACCCAAGGCTGGTC TAGAGAATGAATTATGGATCC TCGCTGTCCGTGCCACCCAGC TAGTCCCAGCGGCTCAGACAC TGAGGAGAGAC

【０２０７】

【表４－５】

配列番号	説明	プラスミド配列
		TGTAGGTTCAGCTACAAGCAA AAAGACCTAGCTGGTCTCCAA GCAGTGTCTCCAAGTCCCTGA ACCTGTGACACCTGCCCCCAGG CATCATCAGGCACAGAGGGCCC ACCAAGAATTCTAGCGGCCGGC CACCCATGGCCTTGCTCATCCCA CCTCAAGACAGTCTCGGAGCCT GCGGGGGCAGGGGGCGACCGGGAT CGCCCAAAAGTGACTTTCCGAGGG GCAATCCTTCTACTCTCGGGGT CCTGGAGAACTGTGAGGATGT GGCTGACTTTTGATGAGACATT TCGGTGGCCCGGTGGCCCAGCAG CATCGACAGAAATGAGATGCT GGAGATTCAGGTTTTCAACTA CAGCAAAAGTCTTCAGCAACAA GCTCATCGGGGACCTTTCCGCAT GGTGCTGCAGAAGGTGGTAGA GGAGAGCCATGTGGAGGTGAC TGACACGCTGATTGATGACAA CAATGCTATCATCAAGACCAG CCTGTGCGTGGAGGTCCGGTA TCAGGCCCACTGACGGCACAGT GGGCTCCTGGGGACGATGGGGA CTTCCTGGGAGATGAGTCTCT TCAAGAGGAAGAGAAGGACAG CCAAGAGACGGATGGACTGCT CCCAGGCTCCCGGCCCAGCTC CCGGCCCCCAGGAGAGAGAAGAG CTTCCGGAGAGCCGGGGAGGAG CGTGTTCTCCGCCATGAAGCT CGGCAAAAACCGGTCTCACAA GGAGGAGCCCCAAAGACCAGA TGAACCGGCGGTGCTGGAGAT GGAAGACCTTGACCATCTGGC CATTCGGCTAGGAGATGGACT GGATCCCGACTCGGTGTCTCT AGCCTCAGTCACAGCTCTCAC CACTAATGT

【０２０８】

【表４－６】

配列番号	説明	プラスミド配列
		CTCCAACAAGCGATCTAAGCC AGACATTAAGATGGAGCCAAG TGCTGGGCGGCCCATGGATTA CCAGGTCAGCATCACGGTGAT CGAGGCCCGGCAGCTGGTGGG CTTGAACATGGACCCTGTGGT GTGCGTGGAGGTGGGGTGACGA CAAGAAGTACACATCCATGAA GGAGTCCACTAACTGCCCCTA TTACAACGAGTACTTCGTCTT CGACTTCCATGTCTCTCCGGA TGTCATGTTTGACAAGATCAT CAAGATTTCGGTGATTCACTC CAAGAACCTGCTGCGCAGTGG CACCCCTGGTGGGCTCCTTCAA AATGGACGTGGGAACCGTGTA CTCGCAGCCAGAGCACCAGTT CCATCACAAGTGGGCCATCCT GTCTGACCCCGATGACATCTC CTCGGGGGCTGAAGGGCTACGT GAAGTGTGACGTTGCCGTGGT GGGCAAAGGGGACAACATCAA GACGCCCCACAAGGCCAATGA GACCGACGAAGATGACATTGA GGGGAACTTGCTGCTCCCCGA GGGGGTGCCCCCCGAACGCCA GTGGGCCCGGTTCTATGTGAA AATTTACCGAGCAGAGGGGCT GCCCCGTATGAACACAAGCCT CATGGCCAATGTAAAGAAGGC TTTCATCGGTGAAAACAAGGA CCTCGTGGACCCCTACGTGCA AGTCTTCTTTGCTGGCCAGAA GGGCAAGACTTCAGTGCAGAA GAGCAGCTATGAGCCCCTGTG GAATGAGCAGGTCGTCTTTAC AGACCTCTTCCCCCCCACTCTG CAAACGCATGAAGGTGCAGAT CCGAGACTCGGACAAGGTCAA CGACGTGGC

【０２０９】

【表４－７】

配列番号	説明	プラスミド配列
		CATCGGCACCCACTTCATTGA CCTGCGCAAGATTTCTAATGA CGGAGACAAAGGCTTCCTGCC CACACTGGGCCCAGCCTGGGT GAACATGTACGGCTCCACACG TAACTACACGCTGCTGGATGA GCATCAGGACCTGAACGAGGG CCTGGGGGGAGGGTGTGTCCTT CCGGGCCCGGCTCCTGCTGGG CCTGGCTGTGGAGATCGTAGA CACCTCCAACCCTGAGCTCAC CAGCTCCACAGAGGTGCAGGT GGAGCAGGCCACGCCCATCTC GGAGAGCTGTGCAGGTAAAAT GGAAGAATTCTTTCTCTTGG AGCCTTCCTGGAGGCCTCAAT GATCGACCGGAGAAACGGAGA CAAGCCCATCACCTTTGAGGT CACCATAGGCAACTATGGGAA CGAAGTTGATGGCCTGTCCCG GCCCCAGCGGCCTCGGCCCCG GAAGGAGCCGGGGGGATGAGGA AGAAGTAGACCTGATTCAGAA CGCAAGTGATGACGAGGCCGG TGATGCCGGGGGACCTGGCCTC AGTCTCCTCCACTCCACCAAT GCGGCCCCAGGTCACCGACAG GAACTACTTCCATCTGCCCTA CCTGGAGCGAAAGCCCTGCAT CTACATCAAGAGCTGGTGGCC GGACCAGCGCCGCCGCCTCTA CAATGCCAACATCATGGACCA CATTGCCGACAAGCTGGAAGA AGGCCTGAACGACATACAGGA GATGATCAAAACGGAGAAGTC CTACCCTGAGCGTCGCCTGCG GGGCGTCCTGGAGGAGCTGAG CTGTGGCTGCTGCCGCTTCCT CTCCCTCGCTGACAAGGACCA GGGCCACTC

【０２１０】

【表４－８】

配列番号	説明	プラスミド配列
		ＡＴＣＣＣＧＣＡＣＣＡＧＧＣＴＴＧＡＣＣＧ ＧＧＡＧＣＧＣＣＴＣＡＡＧＴＣＣＴＧＣＡＴ ＧＡＧＧＧＡＧＣＴＧＧＴＡＡＧＴＡＴＣＡＡ ＧＧＴＴＡＣＡＡＧＡＣＡＧＧＴＴＴＡＡＧＧ ＡＧＡＣＣＡＡＴＡＧＡＡＡＣＴＧＧＧＣＴＴ ＧＴＣＧＡＧＡＣＡＧＡＧＡＡＧＡＣＴＣＴＴ ＧＣＧＴＴＴＣＴＧＡＧＣＴＡＧＣＣＣＣＣＧ ＧＧＴＧＣＧＣＧＧＣＧＴＣＧＧＴＧＧＴＧＣ ＣＧＧＣＧＧＧＧＧＧＣＧＣＣＡＧＧＴＣＧＣ ＡＧＧＣＧＧＴＧＴＡＧＧＧＣＴＣＣＡＧＧＣ ＡＧＧＣＧＧＣＧＡＡＧＧＣＣＡＴＧＡＣＧＴ ＧＣＧＣＴＡＴＧＡＡＧＧＴＣＴＧＣＴＣＣＴ ＧＣＡＣＧＣＣＧＴＧＡＡＣＣＡＧＧＴＧＣＧ ＣＣＴＧＣＧＧＧＣＣＧＣＧＣＧＣＧＡＡＣＡ ＣＣＧＣＣＡＣＧＴＣＣＴＣＧＣＣＴＧＣＧＴ ＧＧＧＴＣＴＣＴＴＣＧＴＣＣＡＧＧＧＧＣＡ ＣＴＧＣＴＧＡＣＴＧＣＴＧＣＣＧＡＴＡＣＴ ＣＧＧＧＧＣＴＣＣＣＧＣＴＣＴＣＧＣＴＣＴ ＣＧＧＴＡＡＣＡＴＣＣＧＧＣＣＧＧＧＣＧＣ ＣＧＴＣＣＴＴＧＡＧＣＡＣＡＴＡＧＣＣＴＧ ＧＡＣＣＧＴＴＴＣＧＴＣＧＡＣＣＴＣＧＡＧ ＴＴＡＡＧＧＧＣＧＡＡＴＴＣＣＣＧＡＴＡＡ ＧＧＡＴＣＴＴＣＣＴＡＧＡＧＣＡＴＧＧＣＴ ＡＣＧＴＡＧＡＴＡＡＧＴＡＧＣＡＴＧＧＣＧ ＧＧＴＴＡＡＴＣＡＴＴＡＡＣＴＡＣＡＡＧＧ ＡＡＣＣＣＣＴＡＧＴＧＡＴＧＧＡＧＴＴＧＧ ＣＣＡＣＴＣＣＣＴＣＴＣＴＧＣＧＣＧＣＴＣ ＧＣＴＣＧＣＴＣＡＣＴＧＡＧＧＣＣＧＧＧＣ ＧＡＣＣＡＡＡＧＧＴＣＧＣＣＣＧＡＣＧＣＣ ＣＧＧＧＣＴＴＴＧＣＣＣＧＧＧＣＧＧＣＣＴ ＣＡＧＴＧＡＧＣＧＡＧＣＧＡＧＣＧＣＧＣＡ ＧＣＣＴＴＡＡＴＴＡＡＡＴＣＣＡＣＡＴＣＴ ＧＴＡＴＧＴＴＴＴＴＴＡＴＡＴＴＡＡＴＴＴ ＡＴＴＴＴＴＴＧＣＡＧＧＧＧＧＧＣＡＴＴＧ ＴＴＴＧＧＴＡＧＧＴＧＡＧＡＧＴＴＣＴＧＡ ＡＴＴＧＣＴＡＴＧＴＴＴＡＧＴＧＡＧＴＴＧ ＴＡＴＣＴＡＴＴＴＡＴＴＴＴＴＣＡＡＴＡＡ ＡＴＡＣＡＡＴＴＡＧＴＴＡＴＧＴＧＴＴＴＴ ＧＧＧＧＧＣＧＡＴＣＧＴＧＡＧＧＣＡＡＡＧ ＡＡＡＡＣＣＣＧＧ

【０２１１】

【表４－９】

配列番号	説明	プラスミド配列
		CGCTGAGGCCGGGTTATTCTT GTTCTCTGGTCAAATTATATA GTTGGAAAACAAGGATGCATA TATGAATGAACGATGCAGAGG CAATGCCGATGGCGATAGTGG GTATCAGGTAGCCGCTTATGC TGGAAAAGAAGCAATAACCCGC AGAAAAAACAAAGCTCCAAGCT CAACAAAACTAAGGGGCATAGA CAATAACTACCTATGTCATAT ACCCATACTCTCTAATCTTGG CCAGTCGGCGCGTTCTGCTTC CGATTAGAAACGTCAAGGCAG CAATCAGGATTGCAATCTTGG TTCCTGCATAGGATGACAATG TCGCCCCAAGACCATCTCTAT GAGCTGAAAAAGAAACACAAG GAATGTAGTGGCGGAAAAGGA GATAGCAAAATGCTTACGATAA CGTAAGGAATTATTACTATGT AAACACCCAGGCAAGATTCTGT TCCGTATAATTACTCCTGATA ATTAATCCTTAACTTTGCCCA CCTGCCTTTTTAAAAACATTCCA GTATATCACTTTTCATTCTTG CGTAGCAATATATGCCCTCTCTT CAGCTATCTCAGCATTGGTGA CCTTGTTCAGAGGCGCTGAGA GATGGCCTTTTTTCTGATAGAT AATGTTCTGTTAAAAATATCTC CGGCCTCATCTTTTGCCCGCA GGCTAATGTCTGAAAATTGAG GTGACGGGTTAAAAAATAATAT CCTTGGCAACCTTTTTATATT CCCTTTTAAATTTTGGCTTAA TGACTATATCCAATGAGTCAA AAAGCTCCCCTTCAATATCTG TTGCCCCTAAGACCTTTAATA TATCGCCAAATACAGGTAGCT TGGCTTCTA

【０２１２】

【表４－１０】

配列番号	説明	プラスミド配列
		CCTTCACCGTTGTTCTGCCGA TGAAATGCTAATGCATAACAT CGTCTTTGGTGGTTCCCCTCA TCAGTGGCTCTATCTGAACGC GCTCTCCACTGCTTAATGACA TTCCTTTCCCGATTAAAAAAT CTGTCAGATCGGATGTGGTCG GCCCGAAAACAGTTCTGGCAA AACCAATGGTGTCGCCTTCAA CAAACAAAAAAAGATGGGAATC CCAATGATTCGTCATCTGCGA GGCTGTTCTTAATATCTTCAA CTGTAGCTTTAGAGCGATTTA TCTTCTGAACCAGACTCTTGT CATTTGTTTTGGTAAAGAGAA AAGTTTTTCCATCGATTTTAT GAATATACAAATAATTGGAGC CAACCTTCAGGTGATGATTAT CAGCCAGCAGAGAATTAAGGA AAACAGACAGGTTTATTGAGC ACTTATCTTTCCCTTTATTTT TGCTGCGGTAAGTCGCATAAA AACCATTCTTCACAATTCAAT CCATTTTACTATGTTATGTTCT GAGGGGAGTGAAAATTCCCCT AATTCGATGAAGATTCTTGCT AAATTGTTATCAGCTATGCGC CGACCAGAACACCTTGCCGAT CAGCCAAACGTCTAATCAGGC CACTGACTAGCGATAACTTTC CCCACAACGGAACAACTCTCA TTGCATGGGATAATTGGGTAC TGTGGGTTTAGTGGTTGTAAA AACACCTGACCGCTATCCCTG ATCAGTTTCTTGAAGGTAAAC TCATCACCCCCAAGTCTGGCT ATACAGAAATCACCTGGCTCA ACAGCCTGCTCAGGGTCAACG AGAATTTACATTCCGTCAGGA TAGCTTGGC

【０２１３】

【表４－１１】

配列番号	説明	プラスミド配列
		TTGGAGCCTGTTGGTGCGGTC ACGGAATTACCTTCAACCTCA AGCCAGAATGCAGAATCACTG GCTTTTTTGGTTGTGCTTACC CATCTCTCCGCATCACCTTTG GTAAAGGTTCTAAGCTAAGGT GAGAACATCCCTGCCTGAACA TGAGAAAAAACAGGGTACTCA TACTCACTTATTAGTGACGGC TATGAGCAAAAAGGCCAGCAAA AGGCCAGGAACCGTAAAAAGG CCGCGTTGCTGGCGTTTTTCC ATAGGCTCCGCCCCCCTGACG AGCATCACAAAAAATCGACGCT CAAGTCAGAGGTGGCGAAACC CGACAGGACTATAAAGATACC AGGCGTTTCCCCCTGGAAGCT CCCTCGTGCGCTCTCCTGTTC CGACCCTGCCGCTTACCGGAT ACCTGTCCGCCTTTCTCCCTT CGGGAAGCGTGGCGCTTTCTC ATAGCTCACGCTGTAGGTATC TCAGTTCGGTGTAGGTCGTTC GCTCCAAGCTGGGCTGTGTGC ACGAACCCCCCGTTCAGCCCG ACCGCTGCGCCTTATCCGGTA ACTATCGTCTTGAGTCCAACC CGGTAAGACACGACTTATCGC CACTGGCAGCAGCCACTGGTA ACAGGATTAGCAGAGCGAGGT ATGTAGGCGGTGCTACAGAGT TCTTGAAGTGGTGGCCTAACT ACGGCTACACTAGAAGAACAG TATTTGGTATCTGCGCTCTGC TGAAGCCAGTTACCTTCGGAA AAAGAGTTGGTAGCTCTTGAT CCGGCAAACAAACCACCGCTG GTAGCGGTGGTTTTTTTGTTT GCAAGCAGCAGATTACGCGCA GAAAAAAAG

【０２１４】

【表４－１２】

配列番号	説明	プラスミド配列
		GATCTCAAGAAGATCCTTTGA TCTTTTTCTACGGGGTCTGACG CTCAGTGGAACGAAAACTCAC GTTAAGGGATTTTGGTCATGA GATTATCAAAAAAGGATCTTCA CCTAGATCCTTTTTAAATTAAA AATGAAGTTTTAAATCAAGCC CAATCTGAATAATGTTACAAC CAATTAACCCAATTCTGATTAG AAAAACTCATCGAGCATCAAA TGAAACTGCAATTTTATTCATA TCAGGATTATCAATACCATAT TTTTGAAAAAAGCCGTTTCTGT AATGAAGGAGAAAACTCACCG AGGCAGTTCCATAGGATGGCA AGATCCTGGTATCGGTCTGCG ATTCCGACTCGTCCAACATCA ATACAACCTATTAATTTCCCC TCGTCAAAAAATAAGGTTATCA AGTGAGAAATCACCCATGAGTG ACGACTGAATCCGGTGAGAAT GGCAAAAAGTTTATGCATTTCT TTCCAGACTTGTTCAACAGGC CAGCCCATTACGCTCGTCATCA AAATCACTCGCATCAACCAAA CCGTTATTCATTCGTGATTGC GCCTGAGCAAGACGAAATACG CGATCGCTGTTAAAAGGACAA TTACAAACAGGAATCGAATGC AACCCGGCGCAGGAACACTGCC AGCGCATCAACAATATTTTCA CCTGAATCAGGATATTCTTCT AATACCTGGAATGCTGTTTTT CCGGGGGATCGCAGTGGTGAGT AACCATGCATCATCAGGAGTA CGGATAAAATGCTTGATGGTC GGAAGAGGCATAAATTCCGTC AGCCAGTTTAGTCTGACCATC TCATCTGTAACATCATTGGCA ACGCTACCT

【０２１５】

【表４－１３】

配列番号	説明	プラスミド配列
		ＴＴＧＣＣＡＴＧＴＴＴＣＡＧＡＡＡＣＡＡＣ ＴＣＴＧＧＣＧＣＡＴＣＧＧＧＣＴＴＣＣＣＡ ＴＡＣＡＡＧＣＧＡＴＡＧＡＴＴＧＴＣＧＣＡ ＣＣＴＧＡＴＴＧＣＣＣＧＡＣＡＴＴＡＴＣＧ ＣＧＡＧＣＣＣＡＴＴＴＡＴＡＣＣＣＡＴＡＴ ＡＡＡＴＣＡＧＣＡＴＣＣＡＴＧＴＴＧＧＡＡ ＴＴＴＡＡＴＣＧＣＧＧＣＣＴＣＧＡＣＧＴＴ ＴＣＣＣＧＴＴＧＡＡＴＡＴＧＧＣＴＣＡＴＡ ＡＣＡＣＣＣＣＴＴＧＴＡＴＴＡＣＴＧＴＴＴ ＡＴＧＴＡＡＧＣＡＧＡＣＡＧＴＴＴＴＡＴＴ ＧＴＴＣＡＴＧＡＴＧＡＴＡＴＡＴＴＴＴＴＡ ＴＣＴＴＧＴＧＣＡＡＴＧＴＡＡＣＡＴＣＡＧ ＡＧＡＴＴＴＴＧＡＧＡＣＡＣＧＧＧＣＣＡＧ ＡＧＣＴＧＣＡ
６１	以下の特徴を含む、３’導入遺伝子プラスミド： ５３～２０２７位のラムダ ２０４９～２１７８位のＩＴＲ ２２６７～２５５３位のＡＰ先頭配列 ２５７６～２６２４位のスプライスアクセプター配列 ２６２５～６２１２位のヒトＯＴＯＦアイソフォーム５のＣ末端部分 ６２５５～６４７６位のｂＧＨポリ（Ａ）配列 ６５６４～６６９３位のＩＴＲ	ＴＣＧＣＧＣＧＴＴＴＣＧＧＴＧＡＴＧＡＣＧ ＧＴＧＡＡＡＡＣＣＴＣＴＧＡＣＡＣＡＴＧＣ ＡＧＣＴＣＣＣＧＧＡＴＡＧＡＧＧＴＣＡＴＣ ＣＴＴＣＣＴＧＡＣＣＡＴＴＴＣＣＡＴＣＡＴ ＴＣＣＡＧＴＣＧＡＡＣＴＣＡＣＡＣＡＣＡＡ ＣＡＣＣＡＡＡＴＧＣＡＴＴＴＡＡＧＴＣＧＣ ＴＴＧＡＡＡＴＴＧＣＴＡＴＡＡＧＣＡＧＡＧ ＣＡＴＧＴＴＧＣＧＣＣＡＧＣＡＴＧＡＴＴＡ ＡＴＡＣＡＧＣＡＴＴＴＡＡＴＡＣＡＧＡＧＣ ＣＧＴＧＴＴＴＡＴＴＧＡＧＴＣＧＧＴＡＴＴ ＣＡＧＡＧＴＣＴＧＡＣＣＡＧＡＡＡＴＴＡＴ ＴＡＡＴＣＴＧＧＴＧＡＡＧＴＴＡＴＴＣＣＴ ＣＴＧＴＣＡＴＴＡＣＧＴＣＡＴＧＧＴＣＧＡ ＴＴＴＣＡＡＴＴＴＣＴＡＴＴＧＡＴＧＣＴＴ ＴＣＣＡＧＴＣＧＴＡＡＴＣＡＡＴＧＡＴＧＴ ＡＴＴＴＴＴＴＧＡＴＧＴＴＴＧＡＣＣＴＣＴ ＧＴＴＣＡＴＡＴＣＣＴＣＡＣＡＧＡＴＡＡＡ ＡＡＡＴＣＧＣＣＣＴＣＡＣＡＣＴＧＧＡＧＧ ＧＣＡＡＡＧＡＡＧＡＴＴＴＣＣＡＡＴＡＡＴ ＣＡＧＡＡＣＡＡＧＴＣＧＧＣＴＣＣＴＧＴＴ ＴＡＧＴＴＡＣＧＡＧＣＧＡＣＡＴＴＧＣＴＣ ＣＧＴＧＴＡＴＴＣＡＣＴＣＧＴＴＧＧＡＡＴ ＧＡＡＴＡＣＡＣＡＧＴＧＣＡＧＴＧＴＴＴＡ ＴＴＣＴＧＴＴＡＴＴＴＡＴＧＣＣＡＡＡＡＡ ＴＴＡＡＧＧＣＣＡＣＴＡＴＣＡＧＧＣＡＧＣ ＴＴＴＧ

【０２１６】

【表４－１４】

配列番号	説明	プラスミド配列
	６７０４～８７１６位のラムダ ８７７３～９３６１位のＯｒｉ ９５３９～１０，３４８位のＫａｎＲ ２０４９～６６９３位の二重ベクター系のベクター内に導入される導入遺伝子	ＴＴＧＴＴＣＴＧＴＴＴＡＣＣＡＡＧＴＴＣＴ ＣＴＧＧＣＡＡＴＣＡＴＴＧＣＣＧＴＣＧＴＴ ＣＧＴＡＴＴＧＣＣＣＡＴＴＴＡＴＣＧＡＣＡ ＴＡＴＴＴＣＣＣＡＴＣＴＴＣＣＴＡＴＡＣＡ ＧＧＡＡＡＣＡＴＴＴＣＴＴＣＡＧＧＣＴＴＡ ＡＣＣＡＴＧＣＡＴＴＣＣＧＡＴＴＧＣＡＧＣ ＴＴＧＣＡＴＣＣＡＴＴＧＣＡＴＣＧＣＴＴＧ ＡＡＴＴＧＴＣＣＡＣＡＣＣＡＴＴＧＡＴＴＴ ＴＴＡＴＣＡＡＴＡＧＴＣＧＴＡＧＴＴＴＡＡ ＣＧＧＡＴＡＧＴＣＣＴＧＧＴＡＴＴＧＴＴＣ ＣＡＴＣＡＣＡＴＣＣＴＧＡＧＧＡＴＧＣＣＣ ＴＴＣＧＡＡＣＴＣＴＴＣＡＡＡＴＴＣＴＴＣ ＴＴＣＣＴＡＡＴＡＴＣＡＣＣＴＴＡＡＡＴＡ ＧＴＧＧＡＴＴＧＣＧＧＴＡＧＴＡＡＡＧＡＴ ＴＧＴＧＣＣＴＧＴＣＴＴＴＴＡＡＣＣＡＣＡ ＴＣＡＧＧＣＴＣＧＧＴＧＧＴＴＣＴＣＧＴＧ ＴＡＣＣＣＣＴＡＣＡＧＣＧＡＧＡＡＡＴＣＧ ＧＡＴＡＡＡＣＴＡＴＴＡＣＡＡＣＣＣＣＴＡ ＣＡＧＴＴＴＧＴＡＧＡＧＴＡＴＡＧＡＡＡＡ ＴＧＡＴＣＣＡＣＴＣＧＴＴＡＴＴＣＴＣＧＧ ＡＣＧＡＧＴＧＴＴＣＡＧＴＡＡＴＧＡＡＣＣ ＴＣＴＧＧＡＧＡＧＡＡＣＣＡＴＣＴＡＴＡＴ ＧＡＴＣＧＴＴＡＴＣＴＧＧＧＴＴＴＧＡＣＴ ＴＣＴＧＣＴＴＴＴＡＡＧＣＣＣＡＧＡＴＡＡ ＣＴＴＧＣＣＴＧＡＡＴＡＴＧＴＴＡＡＴＧＡ ＧＡＧＡＡＴＣＧＧＴＡＴＴＣＣＴＣＡＴＧＴ ＧＴＧＧＣＡＴＧＴＴＴＴＣＧＴＣＴＴＴＧＣ ＴＣＴＴＧＣＡＴＴＴＴＣＡＣＴＡＧＣＡＡＴ ＴＡＡＴＧＴＧＣＡＴＣＧＡＴＴＡＴＣＡＧＣ ＴＡＴＴＧＣＣＡＧＣＧＣＣＡＧＡＴＡＴＡＡ ＧＣＧＡＴＴＴＡＡＧＣＴＡＡＧＡＡＡＡＣＧ ＣＡＴＴＡＡＧＧＴＧＣＡＡＡＡＣＧＡＴＡＡ ＡＧＴＧＣＧＡＴＣＡＧＴＡＡＴＴＣＡＡＡＡ ＣＣＴＴＡＣＡＧＧＡＧＡＧＣＡＡＴＣＴＡＴ ＧＧＴＴＴＴＧＴＧＣＴＣＡＧＣＣＣＴＴＡＡ ＴＧＡＡＧＧＣＡＧＧＴＡＧＴＡＴＧＴＧＧＴ ＴＡＣＡＴＣＡＡＡＡＣＡＡＴＴＣＣＣＡＴＡ ＣＡＴＴＡＧＴＧＡＧＴＴＧＡＴＴＧＡＧＣＴ ＴＧＧＴＧＴＧＴＴＧＡＡＣＡＡＡＡＣＴＴＴ ＴＴＣＣＣＧＡＴＧＧＡＡＴＧＧＡＡＡＧＣＡ ＴＡＴＡＴＴＡＴＴＣＣ

【０２１７】

【表４－１５】

配列番号	説明	プラスミド配列
		CTATTGAGGATATTTACTGGA CTGAATTAGTTGCCAGCTATG ATCCATATAATATTGAGATAA AGCCAAGGCCAATATCTAAGT AACTAGATAAGAGGAATCGAT TTTCCCTTAATTTTCTGGCGT CCACTGCATGTTATGCCGCGT TCGCCAGGCTTGCTGTACCAT GTGCGCTGATTCTTGCGCTCA ATACGTTGCAGGTTGCTTTCA ATCTGTTTGTGGTATTCAGCC AGCACTGTAAGGTCTATCGGA TTTAGTGCGCTTTTCTACTCGT GATTTCGGTTTGCGATTCAGC GAGAGAATAGGGCGGTTAACT GGTTTTGCGCTTACCCCAACC AACAGGGGATTTGCTGCTTTC CATTGAGCCTGTTACTCTGCG CGACGTTCGCGCGGCGCGTGTT TGTGCATCCATCTGGATTCTC CTGTCAGTTAGCTTTGGTGGT GTGTGGCAGTTGTAGTCCTGA ACGAAAACCCCCCGCGATTGG CACGTTGGCAGCTAATCCGGA ATCGCACTTACGGCCAATGCT TCGTTTCGTATCACACACCCC AAAGCCTTCTGCTTTGAATGC TGCCCTTCTTCAGGGCTTAAT TTTTAAGAGCGTCACCTTCAT GGTGGTCAGTGCGTCCTGCTG ATGTGCTCAGGCACGATTTAA TTAAGGCCTTAATTAGGCTGC GCGCTCGCTCGCTCACTGAGG CCGCCCGGGCAAAGCCCGGGC GTCGGGCGACCTTTGGTCGCC CGGCCTCAGTGAGCGAGCGAG CGCGCAGAGAGGGAGTGGCCA ACTCCATCACTAGGGGTTCCT TGTAGTTAATGATTAACCCGC CATGCTACT

【０２１８】

【表４－１６】

配列番号	説明	プラスミド配列
		TATCTACGTAGCCATGCTCTA GGAAGATCGGGAATTCGCCCTT AAGCTAGCGGCGCGCCCCCCG GGTGCGCGGCGTCGGTGGTGC CGGCGGGGGGGCGCCAGGTCGC AGGCGGTGTAGGGCTCCAGGC AGGCGGCGAAGGCCATGACGT GCGCTATGAAGGTCTGCTCCT GCACGCCGTGAACCAGGTGCG CCTGCGGGCCGCGCGCGAACA CCGCCACGTCCTCGCCTGCGT GGGTCTCTTCGTCCAGGGGCA CTGCTGACTGCTGCCGATACT CGGGGCTCCCGCTCTCGCTCT CGGTAACATCCGGCCGGGCGC CGTCCTTGAGCACATAGCCTG GACCGTTTCCTTAAGCGACGC ATGCTCGCGATAGGCACCTAT TGGTCTTACTGACATCCACTT TGCCTTTTCTCTCCACAGGAAA ACATGGGGCAGCAGGCCAGGA TGCTGCGGGCCCAGGTGAAGC GGCACACGGTGCGGGACAAGC TGAGGCTGTGCCAGAACTTCC TGCAGAAGCTGCGCTTCCTGG CGGACGAGCCCCAGCACAGCA TTCCCGACATCTTCATCTGGA TGATGAGCAACAACAAGCGTG TCGCCTATGCCCGTGTGCCCT CCAAGGACCTGCTCTTCTCCA TCGTGGAGGAGGAGGACTGGCA AGGACTGCGCCAAGGTCAAGA CGCTCTTCCTTAAGCTGCCAG GGAAGCGGGGGCTTCGGCTCGG CAGGCTGGACAGTGCAGGCCA AGGTGGAGCTGTACCTGTGGC TGGGCCTCAGCAAACAGCGCA AGGAGTTCCTGTGCGGCCTGC CCTGTGGCTTCCAGGAGGTCA AGGCAGCCC

【０２１９】

【表４－１７】

配列番号	説明	プラスミド配列
		AGGGCCTGGGCCTGCATGCCT TCCCACCCGTCAGCCTGGTCT ACACCAAGAAGCAGGCGTTCC AGCTCCGAGCGCACATGTACC AGGCCCGCAGCCTCTTTGCCG CCGACAGCAGCGGACTCTCAG ACCCCTTTGCCCGCGTCTTCT TCATCAATCAGAGTCAGTGCA CAGAGGTGCTGAATGAGACCC TGTGTCCCACCTGGGACCAGA TGCTGGTGTTCGACAACCTGG AGCTCTATGGTGAAGCTCATG AGCTGAGGGGACGATCCGCCCA TCATTGTCATTGAAATCTATG ACCAGGATTCCATGGGCAAAG CTGACTTCATGGGCCGGACCT TCGCCAAACCCCTGGTGAAGA TGGCAGACGAGGCGTACTGCC CACCCCGCTTCCCACCTCAGC TCGAGTACTACCAGATCTACC GTGGCAACGCCACAGCTGGAG ACCTGCTGGCGGCCTTCGAGC TGCTGCAGATTGGACCAGCAG GGAAGGCTGACCTGCCCCCCA TCAATGGCCCGGTGGACGTGG ACCGAGGTCCCATCATGCCCG TGCCCATGGGCATCCGGCCCG TGCTCAGCAAGTACCGAGTGG AGGTGCTGTTCTGGGGCCTAC GGGACCTAAAGCGGGTGAACC TGGCCCAGGTGGACCGGCCAC GGGTGGACATCGAGTGTGCAG GGAAGGGGGTGCAGTCGTCCC TGATCCACAATTATAAGAAGA ACCCCAACTTCAACACCCTCG TCAAGTGGTTTGAAGTGGACC TCCCAGAGAAACGAGCTGCTGC ACCCGCCCTTGAACATCCGTG TGGTGGACTGCCGGGCCTTCG GTCGCTACA

【０２２０】

【表４－１８】

配列番号	説明	プラスミド配列
		CACTGGTGGGCTCCCATGCCG TCAGCTCCCTGCGACGCTTCA TCTACCGGCCCCCCAGACCGCT CGGCCCCCCAGCTGGAACACCCA CGGTCAGGCTTCTCCGGCGCT GCCGTGTGCTGTGCAATGGGG GCTCCTCCTCTCACTCCACAG GGGAGGTTGTGGTGACTATGG AGCCCAGAGGTACCCCATCAAGA AACTGGAGACCCATGGTGAAGC TGGACGCGACTTCTGAAGCTG TTGTCAAGGTGGATGTGGCTG AGGGAGGGAGAAGGAGAAGAAGA AGAAAGAAAGAAGGGCACTGCGG AGGGCCTGAAGGGGGTCAATGA AGGGGCAAGGAGAAGGCAAGGG CTGCCCAAAGAGGAGAAGAAGA AGAAAACTCAGAGCTCTGGCT CTGGCCCAGGGGTCCGAGGCCC CCGAGAAGAAGAAAACCCAAGA TTGATGAGCTTAAGGTATACC CCAAAGAGCTGGAGTCCGAGT TTGATAACTTTGAGGACTGGC TGCACACTTTCAACTTGCTTC GGGGCAAGACCGGGGGATGATG AGGATGGCTCCACCGAGGAGG AGCGCATTGTGGGACGCTTCA AGGGCTCCCTCTGCGTGTACA AAGTGCCACTCCCAGAGGACG TGTCCCGGGGAAGCCGGCTACG ACTCCACCTACGGCATGTTCC AGGGCATCCCGAGCAATGACC CCATCAATG

【０２２１】

【表４－１９】

配列番号	説明	プラスミド配列
		TGCTGGTCCGAGTCTATGTGG TCCGGGGCCACGGGACCTGCACC CTGCTGACATCAACGGGCAAAAG CTGACCCCTACATCGCCATCC GGCTAGGGCAAGACTGACATCC GCGACAAGGAGGAGAACTACATCT CCAAGCAGCTCAACCCCTGTCT TTGGGGAAGTCCTTTGACATCG AGGCCTCCTTCCCCCATGGAAT CCATGCTGACGGTGGCTGTGT ATGACTGGGGACCTGGTGGGCA CTGATGACCTCATTGGGGAAA CCAAGATCGACCTGGAGAACC GCTTCTACAGCAAGCACCGCG CCACCTGCGGCATCGCCCAGA CCTACTCCACACATGGCTACA ATATCTGGCGGGACCCCATGA AGCCCAGCCCAGATCCTGACCC GCCTCTGCAAAAGACGGCAAAG TGGACGGCCCCCCACTTTGGGC CCCCTGGGGAGAGTGAAGGTGG CCAACCGCGTCTTCACTGGGC CCTCTGAGATTGAGGACGAGA ACGGTCAGAGGAAGCCCACAG ACGAGCATGTGGCGCTGTTGG CCCTGAGGCACTGGGAGGACA TCCCCCGCGCAGGCTGCCGCC TGGTGCCAGAGCATGTGGAGA CGAGGCCGCTGCTCAACCCCG ACAAGCCGGGGCATCGAGCAGG GCCGCCTGGAGCTGTGGGTGG ACATGTTCCCCCATGGACATGC CAGCCCCCTGGGGACGCCTCTGG ACATCTCACCTCGGAAGCCCA AGAAGTACGAGCTGCGGGTCA TCATCTGGAACACAGATGAGG TGGTCTTGGAGGACGACGACT TCTTCACAGGGGGAGAAGTCCA GTGACATCTTCGTGAGGGGGT GGCTGAAGG

【０２２２】

【表４－２０】

配列番号	説明	プラスミド配列
		GCCAGCAGGAGGACAAGCAGG ACACAGACGTCCACTACCACT CCCTCACTGGCGAGGGCAACT TCAACTGGCGCTACCTGTTCC CCTTCGACTACCTGGCGGCGG AGGAGAAGATCGTCATCTCCA AGAAGGGAGTCCATGTTCTCCT GGGACGAGACCGAGTACAAGA TCCCCGCGCGGGCTCACCCTGC AGATCTGGGATGCGGACCACT TCTCCGCTGACGACTTCCTGG GGGCCATCGAGCTGGACCTGA ACCGGTTCCCGCGGGGGCGCAA AGACAGCCAAGCAGTGCACCA TGGAGATGGCCACCGGGGAGG TGGACGTGCCCCTCGTGTCCA TCTTCAAGCAAAAGCGCGTCA AAGGCTGGTGGCCCCTCCTGG CCCGCAATGAGAACGATGAGT TTGAGCTCACGGGCAAGGTGG AGGCTGAGCTGCATTTACTGA CAGCAGAGGAGGCAGAGAAGA ACCCAGTGGGCCTGGCCCGCA ATGAACCTGACCCCCTAGAGA AACCCAACCGGCCCGACACGG CCTTCGTCTGGTTCCTCAACC CTCTCAAGTCCATCAAGTACC TCATCTGCACCCGGTACAAGT GGCTCATCATCAAGATCGTGC TGGCGCTGTTGGGGCTGCTCA TGTTGGGGCTCTTCCTCTACA GCCTCCCTGGCTACATGGTCA AAAAGCTCCTTGGGGCATGAA CGGCCGCTATGCTAGCTTGGT ACCAAGGGCGGATCCTGCATA GAGCTCGCTGATCAGCCTCGA CTGTGCCTTCTAGTTGCCAGC CATCTGTTGTTTGCCCCCCC CCGTGCCTTCCTTGACCCTGG AAGGTGCCA

【０２２３】

【表４－２１】

配列番号	説明	プラスミド配列
		CTCCCACTGTCCTTTCCTAAT AAAATGAGGAAATTGCATCGC ATTGTCTGAGTAGGTGTCATT CTATTCTGGGGGGGGTGGGGTGG GGCAGGACAGCAAGGGGGAGG ATTGGGAAGACAATAGCAGGC ATCTCGAGTTAAGGGGCGAATT CCCGATAAGGGATCTTCCTAGA GCATGGCTACGTAGATAAGTA GCATGGCGGGTTAATCATTAA CTACAAGGAACCCCTAGTGAT GGAGTTGGCCACTCCCTCTCT GCGCGCTCGCTCGCTCACTGA GGCCGGGGCGACCAAAGGTCGC CCGACGCCCGGGCTTTGCCCG GGCGGCCTCAGTGAGCGAGCG AGCGCGCAGCCTTAATTAAAT CCACATCTGTATGTTTTTTAT ATTAATTTATTTTTTGCAGGG GGGCATTGTTTGGTAGGTGAG AGTTCTGAATTGCTATGTTTA GTGAGTTGTTATCTATTTATTT TTCAATAAATACAATTAGTTA TGTGTTTTTGGGGGGCGATCGTG AGGCAAAGAAAACCCGGCGCT GAGGCCGGGTTATTCTTGTTC TCTGGTCAAAATTATATAGTTG GAAAACAAGGATGCATATATG AATGAACGATGCAGAGGCAAT GCCGATGGCGATAGTGGGTAT CAGGTAGCCGCTTATGCTGGA AAGAAGCAATAACCCGCAGAA AAACAAAGCTCCAAGCTCAAC AAAACTAAGGGCATAGACAAT AACTACCTATGTCATATACCC ATACTCTCTAATCTTGGCCAG TCGGCGCGTTCTGCTTCCGAT TAGAAACGTCAAGGCAGCAAT CAGGATTGCAATCTTGGTTCC TGCATAGGA

【０２２４】

【表４－２２】

配列番号	説明	プラスミド配列
		TGACAATGTCGCCCCAAGACC ATCTTCTATGAGCTGAAAAAGA AACACAAGGAATGTAGTGGCG GAAAAGGAGAGATAGCAAATGCT TACGATAACGTAAGGAATTAT TACTATGTAAACACCAGGCAA GATTCTGTTCCGTATAATTAC TCCTGATAATTAATCCTTAAC TTTGCCCACCTGCCTTTTAAA ACATTCCAGTATATCACTTTT CATTCTTGCGTAGCAATATGC CCTCTCTTCAGCTATCTCAGC ATTGGTGACCTTGTTCAGAGG CGCTGAGAGATGGCCTTTTTC TGATAGATAATGTTCTGTTAA AATATCTCCGGCCTCATCTTT TGCCCGCAGGCTAATGTCTGA AAATTGAGGTGACGGGTTAAA AATAATATCCCTTGGCAACCTT TTTTATATCCCTTTTTAAATT TGGCTTAATGACTATATCCAA TGAGTCAAAAAAGCTCCCCTTC AATATCTGTTGCCCCTAAGAC CTTTAATATATCGCCAAATAC AGGTAGCTTGGCTTCTACCTT CACCGTTGTTCTGCCGATGAA ATGCTAATGCATAACATCGTC TTTGGTGGTTCCCCTCATCAG TGGCTCTATCTGAACGCGCTC TCCACTGCTTAATGACATTCC TTTCCCGATTAAAAAATCTGT CAGATCGGATGTGGTCGGCCC GAAAACAGTTCTGGCAAAACC AATGGTGTCGCCTTCAACAAA CAAAAAAGATGGGAATCCCAA TGATTCGTCATCTGCGAGGCT GTTCTTAATATCTTCAACTGT AGCTTTAGAGCGATTTATCTT CTGAACCAGACTCTTGTCATT TGTTTTGGT

【０２２５】

【表４－２３】

配列番号	説明	プラスミド配列
		AAAGAGAAAAAGTTTTTCCATC GATTTTATGAATATACAAATA ATTGGAGCCAACCTTCAGGTG ATGATTATCAGCCAGCAGAGA ATTAAGGAAAACAGACAGGTT TATTGAGCACTTATCTTTCCC TTTATTTTTGCTGCGGTAAGT CGCATAAAAAACCATTCTTCAC AATTCAATCCATTTTACTATGT TATGTTCTGAGGGGGAGTGAAA ATTCCCCTAATTCGATGAAGA TTCTTGCTAAAATTGTTATCAG CTATGCGCCGACCAGAACACCC TTGCCGATCAGCCAAACGTCT AATCAGGCCACTGACTAGCGA TAACTTTCCCCACAACGGAAC AACTCTCATTGCATGGGATAA TTGGGGTACTGTGGGTTTAGTG GTTGTAAAAAACACCTGACCGC TATCCCTGATCAGTTTCTTGA AGGTAAACTCATCACCCCCAA GTCTGGCTATACAGAAATCAC CTGGCTCAACAGCCTGCTCAG GGTCAACGAGAATTTACATTC CGTCAGGATAGCTTGGCTTGG AGCCTGTTGGTGCGGTCACGG AATTACCTTCAACCTCAAGCC AGAATGCAGAATCACTGGCTT TTTTGGTTGTGCTTACCCATC TCTCCGCATCACCTTTGGTAA AGGTTCTAAGCTAAGGTGAGA ACATCCCTGCCTGAACATGAG AAAAAACAGGGTACTCATACT CACTTATTAGTGACGGCTATG AGCAAAAGGCCAGCAAAAGGC CAGGAACCGTAAAAAGGCCGC GTTGCTGGCGTTTTTCCATAG GCTCCGCCCCCCTGACGAGCA TCACAAAAATCGACGCTCAAG TCAGAGGTG

【０２２６】

【表４－２４】

配列番号	説明	プラスミド配列
		GCGAAACCCGACAGGACTATA AAGATACCAGGCGTTTCCCCC TGGAAGCTCCCTCGTGCGCTC TCCTGTTCCGACCCTGCCGCT TACCGGATACCTGTCCGCCTT TCTCCCTTCGGGAAGCGTGGC GCTTTCTCATAGCTCACGCTG TAGGTATCTCAGTTCGGTGTA GGTCGTTCGCTCCAAGCTGGG CTGTGTGCACGAACCCCCCGT TCAGCCCGACCGCTGCGCCTT ATCCGGTAACTATCGTCTTGA GTCCAACCCGGTAAGACACGA CTTATCGCCACTGGCAGCAGC CACTGGTAACAGGATTAGCAG AGCGAGGTATGTAGGCGGTGC TACAGAGTTCTTGAAGTGGTG GCCTAACTACGGCTACACTAG AAGAACAGTATTTGGTATCTG CGCTCTGCTGAAGCCAGTTAC CTTCGGGAAAAAAGAGTTGGTAG CTCTTGATCCGGCAAACAAAC CACCGCTGGTAGCGGTGGTTT TTTTGTTTGCAAGCAGCAGAT TACGCGCAGAAAAAAAAGGATC TCAAGAAGATCCTTTGATCTT TTCTACGGGGTCTGACGCTCA GTGGAACGAAAACTCACGTTA AGGGATTTTGGTCATGAGATT ATCAAAAAAGGATCTTCACCTA GATCCTTTTTAAATTAAAAATG AAGTTTTAAATCAAGCCCAAT CTGAATAATGTTACAACCAAT TAACCAATTCTGATTAGAAAA ACTCATCGAGCATCAAATGAA ACTGCAATTTTATTCATATCAG GATTATCAATACCATATTTTT GAAAAAGCCGTTTCTGTAATG AAGGAGAAAAACTCACCGAGGC AGTTCCATA

【０２２７】

【表４－２５】

配列番号	説明	プラスミド配列
		GGATGGCAAGATCCTGGTATC GGTCTGCGATTCCGACTCGTC CAACATCAATACAACCTATTA ATTTCCCCTCGTCAAAAATAA GGTTATCAAGTGAGAAATCAC CATGAGTGACGACTGAATCCG GTGAGAATGGCAAAAAGTTTAT GCATTTCTTTCCAGACTTGTT CAACAGGCCAGCCATTACGCT CGTCATCAAAATCACTCGCAT CAACCAAACCGTTATTCATTC GTGATTGCGCCTGAGCAAGAC GAAATACGCGATCGCTGTTAA AAGGACAATTACAAACAGGAA TCGAATGCAACCGGCGCAGGA ACACTGCCAGCGCATCAACAA TATTTTCACCTGAATCAGGAT ATTCTTCTAATACCTGGAATG CTGTTTTTCCGGGGGATCGCAG TGGTGAGTAACCATGCATCAT CAGGAGTACGGATAAAATGCT TGATGGTCGGAAGAGGCATAA ATTCCGTCAGCCAGTTTAGTC TGACCATCTCATCTGTAACAT CATTGGCAACGCTACCTTTGC CATGTTTCAGAAACAACTCTG GCGCATCGGGCTTCCCATACA AGCGATAGATTGTCGCACCTG ATTGCCCGACATTATCGCGAG CCCATTTATACCCATATAAAT CAGCATCCATGTTGGAATTTA ATCGCGGCCTCGACGTTTCCC GTTGAATATGGCTCATAACAC CCCTTGTATTACTGTTTATGT AAGCAGACAGTTTTATTGTTC ATGATGATATATTTTTATCTT GTGCAATGTAACATCAGAGAT TTTGAGACACGGGCCAGAGCT GCA

【０２２８】

【表４－２６】

配列番号	説明	プラスミド配列
６２	以下の特徴を含む、５’導入遺伝子プラスミド： １９～１６１位のＩＴＲ １８２～１１４６位のＭｙｏ１５プロモーター １１６７～３５７２位のヒトＯＴＯＦアイソフォーム５のＮ末端部分 ３５７３～３６５６位のスプライスドナー配列 ３６６３～３９４９位のＡＰ先頭配列 ３９７３～４１１５位のＩＴＲ ４６４１～５４３５位のＫａｎＲ ５８２１～６４９１位のｐＵＣ　ｏｒｉ １９～４１１５位の二重ベクター系のベクター内に導入される導入遺伝子	ＧＧＧＧＧＧＧＧＧＧＧＧＧＧＧＧＧＴＴＧ ＧＣＣＡＣＴＣＣＣＴＣＴＣＴＧＣＧＣＧＣＴ ＣＧＣＴＣＧＣＴＣＡＣＴＧＡＧＧＣＣＧＧＧ ＣＧＡＣＣＡＡＡＧＧＴＣＧＣＣＣＧＡＣＧＣ ＣＣＧＧＧＧＣＴＴＴＧＣＣＣＧＧＧＣＧＧＣＣ ＴＣＡＧＴＧＡＧＣＧＡＧＣＧＡＧＣＧＣＧＣ ＡＧＡＧＡＧＧＧＡＧＴＧＧＣＣＡＡＣＴＣＣ ＡＴＣＡＣＴＡＧＧＧＧＴＴＣＣＴＣＡＧＡＴ ＣＴＧＡＡＴＴＣＧＧＴＡＣＣＴＧＣＡＧＣＴ ＣＡＧＣＣＴＡＣＴＡＣＴＴＧＣＴＴＴＣＣＡ ＧＧＣＴＧＴＴＣＣＴＡＧＴＴＣＣＣＡＴＧＴ ＣＡＧＣＴＧＣＴＴＧＴＧＣＴＴＴＣＣＡＧＡ ＧＡＣＡＡＡＡＣＡＧＧＡＡＴＡＡＴＡＧＡＴ ＧＴＣＡＴＴＡＡＡＴＡＴＡＣＡＴＴＧＧＧＣ ＣＣＣＡＧＧＣＧＧＴＣＡＡＴＧＴＧＧＣＡＧ ＣＣＴＧＡＧＣＣＴＣＣＴＴＴＣＣＡＴＣＴＣ ＴＧＴＧＧＡＧＧＣＡＧＡＣＡＴＡＧＧＡＣＣ ＣＣＣＡＡＣＡＡＡＣＡＧＣＡＴＧＣＡＧＧＴ ＴＧＧＧＡＧＣＣＡＧＣＣＡＣＡＧＧＡＣＣＣ ＡＧＧＴＡＡＧＧＧＧＣＣＣＴＧＧＧＴＣＣＴ ＴＡＡＧＣＴＴＣＴＧＣＣＡＣＴＧＧＣＴＣＣ ＧＧＣＡＴＴＧＣＡＧＡＧＡＧＡＡＧＡＧＡＡ ＧＧＧＧＣＧＧＣＡＧＡＣＴＧＧＡＧＡＧＣＴ ＧＧＧＣＴＣＣＡＴＴＴＴＴＧＴＴＣＣＴＴＧ ＧＴＧＣＣＣＴＧＣＣＣＣＴＣＣＣＣＡＴＧＡ ＣＣＴＧＣＡＧＡＧＡＣＡＴＴＣＡＧＣＣＴＧ ＣＣＡＧＧＣＴＴＴＡＴＧＡＧＧＴＧＧＧＡＧ ＣＴＧＧＧＣＴＣＴＣＣＣＴＧＡＴＧＴＡＴＴ ＡＴＴＣＡＧＣＴＣＣＣＴＧＧＡＧＴＴＧＧＣ ＣＡＧＣＴＣＣＴＧＴＴＡＣＡＣＴＧＧＣＣＡ ＣＡＧＣＣＣＴＧＧＧＣＡＴＣＣＧＣＴＴＣＴ ＣＡＣＴＴＣＴＡＧＴＴＴＣＣＣＣＴＣＣＡＡ ＧＧＴＡＡＴＧＴＧＧＴＧＧＧＧＴＣＡＴＧＡＴ ＣＡＴＴＣＴＡＴＣＣＴＧＧＣＴＴＣＡＧＧＧ ＡＣＣＴＧＡＣＴＣＣＡＣＴＴＴＧＧＧＧＧＣＣ ＡＴＴＣＧＡＧＧＧＧＴＣＴＡＧＧＧＴＡＧＡ ＴＧＡＴＧＴＣＣＣＣＣＴＧＴＧＧＧＧＡＴＴ ＡＡＴＧＴＣＣＴＧＣＴＣＴＧＴＡＡＡＡＣＴ ＧＡＧＣＴＡＧＣＴＧＡＧＡＴＣＣＡＧＧＡＧ ＧＧＣＴＴＧＧＣＣ

【０２２９】

【表４－２７】

配列番号	説明	プラスミド配列
		AGAGACAGCAAGTTGTTGCCA TGGTGACTTTAAAGCCAGGTT GCTGCCCCAGCACAGGCCTCC CAGTCTACCCTCACTAGAAAA CAACACCCAGGCACTTTCCAC CACCTCTCAAAAGGTGAAACCC AAGGCTGGTCTAGAGAAATGAA TTATGGATCCTCGCTGTCCGT GCCACCCCAGCTAGTCCCAGCG GCTCAGACACTGAGGAGAGAC TGTAGGTTCAGCTACAAGCAA AAAGACCTAGCTGGTCTCCAA GCAGTGTCTCCAAGTCCCTGA ACCTGTGACACCTGCCCCAGG CATCATCAGGCACAGAGGGCC ACCGAATTCTAGCGGCCGCCA CCATGGCCTTGCTCATCCACC TCAAGACAGTCTCGGAGCTGC GGGGCAGGGGCGACCGGATCG CCAAAGTGACTTTCCGAGGGC AATCCTTCTACTCTCGGGTCC TGGAGAACTGTGAGGATGTGG CTGACTTTGATGAGACATTTC GGTGGCCCGGTGGCCCAGCAGCA TCGACAGAAATGAGATGCTGG AGATTCAGGTTTTCAAACTACA GCAAAGTCTTCAGCAACAAGC TCATCGGGACCTTCCGCATGG TGCTGCAGAAGGTGGTAGAGG AGAGCCATGTGGAGGTGACTG ACACGCTGATTGATGACAACA ATGCTATCATCAAGACCAGCC TGTGCGTGGAGGTCCGGTATC AGGCCACTGACGGCACAGTGG GCTCCTGGGACGATGGGGACT TCCTGGGAGATGAGTCTCTTC AAGAGGAAGAGAAGGACAGCC AAGAGACGGATGGACTGCTCC CAGGCTCCCGGCCCAGCTCCC GGCCCCCCAG

【０２３０】

【表４－２８】

配列番号	説明	プラスミド配列
		GAGAGAAGAGCTTCCGGAGAG CCGGGAGGAGCGTGTTCTCCG CCATGAAGCTCGGCAAAAACC GGTCTCACAAGGAGGAGCCCC AAAGACCAGATGAACCGGCGG TGCTGGAGATGGAAGACCTTG ACCATCTGGCCATTCGGCTAG GAGATGGACTGGATCCCGACT CGGTGTCTCTAGCCTCAGTCA CAGCTCTCACCACTAATGTCT CCAACAAGCGATCTAAGCCAG ACATTAAGATGGAGCCAAGTG CTGGGCGGCCCATGGATTACC AGGTCAGCATCACGGTGATCG AGGCCCGGCAGCTGGTGGGCT TGAACATGGACCCTGTGGTGT GCGTGGAGGTGGGTGACGACA AGAAGTACACATCCATGAAGG AGTCCACTAACTGCCCCTATT ACAACGAGTACTTCGTCTTCG ACTTCCATGTCTCTCCGGATG TCATGTTTGACAAGATCATCA AGATTTCGGTGATTCACTCCA AGAACCCTGCTGCGCAGTGGCA CCCTGGTGGGCTCCTTCAAAA TGGACGTGGGAACCGTGTACT CGCAGCCCAGAGCACCCAGTTCC ATCACAAGTGGGCCCATCCTGT CTGACCCCCGATGACATCTCCT CGGGGGCTGAAGGGGCTACGTGA AGTGTGACGTTGCCCGTGGTGG GCAAAGGGGACAACATCAAGA CGCCCCACAAGGCCCAATGAGA CCGACGAAGATGACATTGAGG GGAACTTGCTGCTCCCCGAGG GGGTGCCCCCCGAACGCCAGT GGGCCCGGTTCTATGTGAAAA TTTACCGAGCAGAGGGGCTGC CCCGTATGAACACAAGCCTCA TGGCCAATG

【０２３１】

【表４－２９】

配列番号	説明	プラスミド配列
		TAAAGAAGGCTTTCATCGGTG AAAACAAGGACCTCGTGGACC CCTACGTGCAAGTCTTCTTTG CTGGCCAGAAGGGCAAGACTT CAGTGCAGAAGAGCAGCTATG AGCCCCTGTGGAATGAGCAGG TCGTCTTTACAGACCTCTTCC CCCCACTCTGCAAAACGCATGA AGGTGCAGATCCGAGACTCGG ACAAGGTCAACGACGTGGCCA TCGGCACCCACTTCATTGACC TGCGCAAGATTTCTAATGACG GAGACAAAAGGCTTCCTGCCCA CACTGGGCCCAGCCTGGGTGA ACATGTACGGCTCCACACGTA ACTACACGCTGCTGGATGAGC ATCAGGACCTGAACGAGGGCC TGGGGGAGGGTGTGTCCTTCC GGGCCCGGCTCCTGCTGGGCC TGGCTGTGGAGATCGTAGACA CCTCCAACCCTGAGCTCACCA GCTCCACAGAGGTGCAGGTGG AGCAGGCCACGCCCATCTCGG AGAGCTGTGCAGGTAAAATGG AAGAATTCTTTTCTCTTTGGAG CCTTCCTGGAGGCCTCAATGA TCGACCGGAGAAACGGAGACA AGCCCATCACCTTTGAGGTCA CCATAGGCAACTATGGGAACG AAGTTGATGGCCTGTCCCGGC CCCAGCGGCCTCGGCCCCGGA AGGAGCCGGGGGGATGAGGAAG AAGTAGACCTGATTCAGAACG CAAGTGATGACGAGGCCGGTG ATGCCGGGGGACCTGGCCTCAG TCTCCTCCACTCCACCAATGC GGCCCCAGGTCACCGACAGGA ACTACTTCCATCTGCCCTACC TGGAGCGAAAGCCCTGCATCT ACATCAAGA

【０２３２】

【表４－３０】

配列番号	説明	プラスミド配列
		GCTGGTGGCCGGACCAGCGCC GCCGCCTCTACAATGCCAACA TCATGGACCACATTGCCGACA AGCTGGAAGAAGGCCTGAACG ACATACAGGAGATGATCAAAA CGGAGAAGTCCTACCCTGAGC GTCGCCTGCGGGGCGTCCTGG AGGAGCTGAGCTGTGGCTGCT GCCGCTTCCTCTCCCTCGCTG ACAAGGACCAGGGCCACTCAT CCCGCACCAGGCTTGACCGGG AGCGCCTCAAGTCCTGCATGA GGGAGCTGGTAAGTATCAAGG TTACAAGACAGGTTTAAGGAG ACCAATAGAAACTGGGCTTGT CGAGACAGAGAAGACTCTTGC GTTTCTGAGCTAGCCCCCGGG TGCGCGGCGTCGGTGGTGCCG GCGGGGGGCGCGCCAGGTCGCAG GCGGTGTAGGGCTCCAGGCAG GCGGCGAAGGCCATGACGTGC GCTATGAAGGTCTGCTCCTGC ACGCCGTGAACCAGGTGCGCC TGCGGGGCCGCGCGCGAACACCC GCCACGTCCTCGCCTGCGTGG GTCTCTTCGTCCAGGGGGCACT GCTGACTGCTGCCGATACTCG GGGCTCCCGCTCTCGCTCTCG GTAACATCCGGCCGGGCGCCG TCCTTGAGCACATAGCCTGGA CCGTTTCGTCGACTGGGGAGA GATCTGAGGAACCCCTAGTGA TGGAGTTGGCCACTCCCTCTC TGCGCGCTCGCTCGCTCACTG AGGCCGCCCGGGCAAAGCCCG GGCGTCGGGGCGACCTTTTGGTC GCCCGGCCTCAGTGAGCGAGC GAGCGCGCAGAGAGGGAGTGG CCAACCCCCCCCCCCCCCCCC CTGCAGCCT

【０２３３】

【表４－３１】

配列番号	説明	プラスミド配列
		GGCGTAATAGCGAAGAGGCCC GCACCGATCGCCCTTCCCAAC AGTTGCGTAGCCTGAATGGCG AATGGCGCGACGCGCCCTGTA GCGGCGCATTAAGCGCGGCGGG GTGTGGTGGTTACGCGCAGCG TGACCGCTACACTTGCCAGCG CCCTAGCGCCCGCTCCTTTCG CTTTCTTCCCTTCCTTTCTCG CCACGTTCGCCGGCTTTCCCC GTCAAGCTCTAAATCGGGGGC TCCCTTTAGGGTTCCGATTTA GTGCTTTACGGCACCCTCGACC CCAAAAAAACTTGATTAGGGTG ATGGTTCACGTAGTGGGCCAT CGCCCTGATAGACGGTTTTTC GCCCTTTGACGTTGGAGTCCA CGTTCTTTAATAGTGGACTCT TGTTCCAAACTGGAACAACAC TCAACCCTATCGCGGTCTATT CTTTTGATTTATAAGGGATGT TGCCGATTTCGGCCTATTGGT TAAAAAATGAGCTGATTTAAC AAAAATTTTAACAAAATTCAG AAGAACTCGTCAAGAAGGCGA TAGAAGGCGATGCGCTGCGAA TCGGGAGCGGCGATACCGTAA AGCACGAGGAAGCGGTCAGCC CATTCGCCGCCAAGCTCTTCA GCAATATCACGGGTAGCCAAC GCTATGTCCTGATAGCGGTCC GCCACACCCAGCCGGCCACAG TCGATGAATCCAGAAAAGCGG CCATTTTCCACCATGATATTC GGCAAGCAGGCATCGCCATGG GTCACGACGAGATCCTCGCCG TCGGGCATGCTCGCCTTGAGC CTGGCGAACAGTTCGGCTGGC GCGAGCCCCTGATGCTCTTCG TCCAGATCA

【０２３４】

【表４－３２】

配列番号	説明	プラスミド配列
		TCCTGATCGACAAGACCGGCT TCCATCCGAGTACGTGCTCGC TCGATGCGATGTTTCGCTTGG TGGTCGAATGGGCAGGTAGCC GGATCAAGCGTATGCAGCCGC CGCATTGCATCAGCCATGATG GATACTTTCTCGGGCAGGAGCA AGGTGAGATGACAGGAGATCC TGCCCCGGCACTTCGCCCAAT AGCAGCCAGTCCCTTCCCGCT TCAGTGACAACGTCGAGCACA GCTGCGCAAGGAACGCCCGTC GTGGCCAGCCACGATAGCCGC GCTGCCTCGTCTTGCAGTTCA TTCAGGGCACCGGACAGGTCG GTCTTGACAAAAAAGAACCGGG CGCCCCTGCGCTGACAGCCGG AACACGGCGGCATCAGAGCAG CCGATTGTCTGTTGTGCCCAG TCATAGCCGAATAGCCTCTCC ACCCAAGCGGCCGGAGAACCT GCGTGCAATCCATCTTGTTCA ATCATGCGAAACGATCCTCAT CCTGTCTCTTGATCAGATCTT GATCCCCTGCGCCATCAGATC CTTGGCGGCGAGAAAGCCATC CAGTTTACTTTGCAGGGCTTC CCAACCTTACCAGAGGGCGCC CCAGCTGGCAATTCCGGTTCG CTTGCTGTCCATAAAACCGCC CAGTCTAGCTATCGCCATGTA AGCCCACTGCAAGCTACCTGC TTTCTCTTTGCGCTTGCGTTT TCCCTTGTCCAGATAGCCCAG TAGCTGACATTCATCCGGGGT CAGCACCGTTTCTGCGGACTG GCTTTCTACGTGAAAAGGATC TAGGTGAAGATCCTTTTTGAT AATCTCATGACCAAAATCCCT TAACGTGAG

【０２３５】

【表４－３３】

配列番号	説明	プラスミド配列
		TTTTCGTTCCACTGAGCGTCA GACCCCGTAGAAAAGATCAAA GGATCTTCTTGAGATCCTTTT TTTCTGCGCGTAATCTGCTGC TTGCAAACAAAAAAAACCACCG CTACCAGCGGTGGTTTGTTTG CCGGATCAAGAGCTACCAACT CTTTTTTCCGAAGGTAACTGGC TTCAGCAGAGCGCAGATACCA AATACTGTCCTTCTAGTGTAG CCGTAGTTAGGCCACCACTTC AAGAACTCTGTAGCACCGCCT ACATACCTCGCTCTGCTAATC CTGTTACCAGTGGCTGCTGCC AGTGGCGATAAGTCGTGTCTT ACCGGGGTTGGACTCAAGACG TAGTTACCGGATAAGGCGCAG CGGTCGGGCTGAACGGGGGT TCGTGCACACAGCCCAGCTTG GAGCGAACGACCTACACCGAA CTGAGATACCTACAGCGTGAG CTATGAGAAAGCGCCACGCTT CCCGAAGGGAGAAAGGCGGAC AGGTATCCGGTAAGCGGCAGG GTCGGAACAGGAGAGCGCACG AGGGAGCTTCCAGGGGGAAAC GCCTGGTATCTTTATAGTCCT GTCGGGTTTCGCCACCTCTGA CTTGAGCGTCGATTTTTGTGA TGCTCGTCAGGGGGGGCGGAGC CTATGGAAAAACGCCAGCAAC GCGGCCTTTTTACGGTTCCTG GGCTTTTGCTGGCCTTTTGCT CACATGTTCTTTCCTGCGTTA TCCCCTGATTCTGTGGATAAC CGTATTACCGCCTTTGAGTGA GCTGATACCGCTCGCCGCAGC CGAACGACCGAGCGCAGCGAG TCAGTGAGCGAGGAAGCGGAA GAGCGCCCA

【０２３６】

【表４－３４】

配列番号	説明	プラスミド配列
		ＡＴＡＣＧＣＡＡＡＣＣＧＣＣＴＣＴＣＣＣＣ ＧＣＧＣＧＴＴＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＴＴＡＡ ＴＧＣＡＧＧＧＣＴＧＣＡ
６３	以下の特徴を含む、３’導入遺伝子プラスミド： １９～１６１位のＩＴＲ １８７～４７３位のＡＰ先頭配列 ４９６～５４４位のスプライスアクセプター配列 ５４５～４１３２位のヒトＯＴＯＦアイソフォーム５のＣ末端部分 ４１７５～４３９６位のｂＧＨポリ（Ａ）配列 ４４４７～４５８９位のＩＴＲ ５１１５～５９０９位のＫａｎＲ ６２９５～６９６５位のｐＵＣ　ｏｒｉ １９～４５８９位の二重ベクター系のベクター内に導入される導入遺伝子	ＧＧＧＧＧＧＧＧＧＧＧＧＧＧＧＧＧＴＴＧ ＧＣＣＡＣＴＣＣＣＴＣＴＣＴＧＣＧＣＧＣＴ ＣＧＣＴＣＧＣＴＣＡＣＴＧＡＧＧＣＣＧＧＧ ＣＧＡＣＣＡＡＡＧＧＴＣＧＣＣＣＧＡＣＧＣ ＣＣＧＧＧＣＴＴＴＧＣＣＣＧＧＧＣＧＧＣＣ ＴＣＡＧＴＧＡＧＣＧＡＧＣＧＡＧＣＧＣＧＣ ＡＧＡＧＡＧＧＧＡＧＴＧＧＣＣＡＡＣＴＣＣ ＡＴＣＡＣＴＡＧＧＧＧＴＴＣＣＴＣＡＧＡＴ ＣＴＧＡＡＴＴＣＴＡＧＣＧＧＣＣＧＣＣＣＣ ＣＧＧＧＴＧＣＧＣＧＧＣＧＴＣＧＧＴＧＧＴ ＧＣＣＧＧＣＧＧＧＧＧＧＣＧＣＣＡＧＧＴＣ ＧＣＡＧＧＣＧＧＴＧＴＡＧＧＧＣＴＣＣＡＧ ＧＣＡＧＧＣＧＧＣＧＡＡＧＧＣＣＡＴＧＡＣ ＧＴＧＣＧＣＴＡＴＧＡＡＧＧＴＣＴＧＣＴＣ ＣＴＧＣＡＣＧＣＣＧＴＧＡＡＣＣＡＧＧＴＧ ＣＧＣＣＴＧＣＧＧＧＣＣＧＣＧＣＧＣＧＡＡ ＣＡＣＣＧＣＣＡＣＧＴＣＣＴＣＧＣＣＴＧＣ ＧＴＧＧＧＴＣＴＣＴＴＣＧＴＣＣＡＧＧＧＧ ＣＡＣＴＧＣＴＧＡＣＴＧＣＴＧＣＣＧＡＴＡ ＣＴＣＧＧＧＧＣＴＣＣＣＧＣＴＣＴＣＧＣＴ ＣＴＣＧＧＴＡＡＣＡＴＣＣＧＧＣＣＧＧＧＣ ＧＣＣＧＴＣＣＴＴＧＡＧＣＡＣＡＴＡＧＣＣ ＴＧＧＡＣＣＧＴＴＴＣＣＴＴＡＡＧＣＧＡＣ ＧＣＡＴＧＣＴＣＧＣＧＡＴＡＧＧＣＡＣＣＴ ＡＴＴＧＧＴＣＴＴＡＣＴＧＡＣＡＴＣＣＡＣ ＴＴＴＧＣＣＴＴＴＣＴＣＴＣＣＡＣＡＧＧＡ ＡＡＡＣＡＴＧＧＧＧＣＡＧＣＡＧＧＣＣＡＧ ＧＡＴＧＣＴＧＣＧＧＧＣＣＣＡＧＧＴＧＡＡ ＧＣＧＧＣＡＣＡＣＧＧＴＧＣＧＧＧＡＣＡＡ ＧＣＴＧＡＧＧＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＡＣＴＴ ＣＣＴＧＣＡＧＡＡＧＣＴＧＣＧＣＴＴＣＣＴ ＧＧＣＧＧＡＣＧＡＧＣＣＣＣＡＧＣＡＣＡＧ ＣＡＴＴＣＣＣＧＡＣＡＴＣＴＴＣＡＴＣＴＧ ＧＡＴＧＡＴＧＡＧＣＡＡＣＡＡＣＡＡＧＣＧ ＴＧＴＣＧＣＣＴＡＴＧＣＣＣＧＴＧＴＧＣＣ ＣＴＣＣＡＡＧＧＡＣＣＴＧＣＴＣＴＴＣＴＣ ＣＡＴ

【０２３７】

【表４－３５】

配列番号	説明	プラスミド配列
		CGTGGAGGAGGAGACTGGCAA GGACTGCGCCAAGGTCAAGAC GCTCTTCCTTAAGCTGCCAGG GAAGCGGGGCTTCGGCTCGGC AGGCTGGACAGTGCAGGCCAA GGTGGAGCTGTACCTGTGGCT GGGCCTCAGCAAAACAGCGCAA GGAGTTCCTGTGTGCGGCCTGCC CTGTGGCTTCCAGGGAGGTCAA GGCAGCCCAGGGGCCTGGGCCT GCATGCCTTCCCACCCGTCAG CCTGGTCTACACCAAGAAGCA GGCGTTCCCAGCTCCGAGCGCA CATGTACCCAGGCCCGCAGCCT CTTTGCCGCCGACAGCAGCGG ACTCTCAGACCCCTTTGCCCG CGTCTTCTTCATCAATCAGAG TCAGTGCACAGAGGTGCTGAA TGAGACCCTGTGTCCCACCTG GGACCAGATGCTGGTGTTCGA CAACCTGGAGCTCTATGGTGA AGCTCATGAGCTGAGGGACGA TCCGCCCATCATTGTCATTGA AATCTATGACCAGGATTCCAT GGGCAAAGCTGACTTCATGGG CCGGACCTTCGCCAAACCCCT GGTGAAGATGGCAGACGAGGC GTACTGCCCACCCCGCTTCCC ACCTCAGCTCGAGTACTACCA GATCTACCGTGGCAACGCCAC AGCTGGAGACCTGCTGGCGGC CTTCGAGCTGCTGCAGATTGG ACCAGCAGGGAAGGCTGACCT GCCCCCCATCAATGGCCCGGT GGACGTGGACCGAGGTCCCAT CATGCCCGTGCCCCATGGGCAT CCGGCCCGTGCTCAGCAAGTA CCGAGTGGAGGTGCTGTTCTG GGGCCTACGGGACCTAAAGCG GGTGAACCT

【０２３８】

【表４－３６】

配列番号	説明	プラスミド配列
		GGCCCAGGTGGACCGGCCACG GGTGGACATCGAGTGTGCAGG GAAGGGGGTGCAGTCGTCCCT GATCCACAATTATAAGAAGAA CCCCAACTTCAACACCCTCGT CAAGTGGTTTGAAGTGGACCT CCCAGAGAACGAGCTGCTGCA CCCGCCCTTGAACATCCGTGT GGTGGACTGCCGGGCCTTCGG TCGCTACACACTGGTGGGCTC CCATGCCGTCAGCTCCCTGCG ACGCTTCATCTACCGGCCCCC AGACCGCTCGGCCCCCCAGCTG GAACACCACGGTCAGGCTTCT CCGGCGCTGCCGTGTGCTGTG CAATGGGGGCTCCTCCTCTCA CTCCACAGGGGAGGTTGTGGT GACTATGGAGCCAGAGGTACC CATCAAGAAACTGGAGACCAT GGTGAAGCTGGACGCGACTTC TGAAGCTGTTGTCAAGGTGGA TGTGGCTGAGGAGGAGGAAGGA GAAGAAGAAGAAGAAGAAGGG CACTGCGGAGGAGCCAGAGGA GGAGGAGCCAGACGAGAGCAT GCTGGACTGGTGGTCCAAGTA CTTTGCCTCCATTGACACCAT GAAGGAGCAACTTCGACAACA AGAGCCCTCTGGAATTGACTT GGAGGAGAAGGAGGAGGAAGTGGA CAATACCGAGGGCCTGAAGGG GTCAATGAAGGGCAAGGAGAA GGCAAGGGCTGCCAAAGGAGA GAAGAAGAAGAAAACTCAGAG CTCTGGCTCTGGCCAGGGGTC CGAGGCCCCCGAGAAGAAGAA ACCCAAGATTGATGAGCTTAA GGTATACCCCAAAGAGCTGGA GTCCGAGTTTGATAACTTTGA GGACTGGCT

【０２３９】

【表４－３７】

配列番号	説明	プラスミド配列
		GCACACTTTCAACTTGCTTCG GGGCAAGACCGGGGGATGATGA GGATGGCTCCACCGAGGAGGGA GCGCATTGTGGGGACGCTTCAA GGGCTCCCCTCTGCGTGTACAA AGTGCCACTCCCCAGAGGACGT GTCCCGGGGAAGCCGGCTACGA CTCCACCCTACGGGCATGTTCCA GGGCATCCCCGAGCAATGACCC CATCAATGTGCTGGTCCGAGT CTATGTGGTCCGGGGCCACGGA CCTGCACCCCTGCTGACATCAA CGGGCAAAAGCTGACCCCTACAT CGCCCATCCCGGGCTAGGGCAAGAC TGACATCCCGCGACAAGGAGGAA CTACATCTCCCAAGCAGCTCAA CCCCTGTCTTTTGGGAAGTCCTT TGACATCGAGGCCCTCCCTTCCCC CATGGAATCCCATGCTGACGGT GGCTGTGTGTATGACTGGGGACCCT GGTGGGGCACTGATGACCCTCAT TGGGGGAAACCCAAGATCGACCCT GGAGAACCCGCTTCTACAGCAA GCACCCGCGCCCACCCTGCGGGCAT CGCCCCAGACCCTACTCCACACACA TGGCTACAATATCTGGCGGGGA CCCCCATGAAGCCCCAGCCCAGAT CCTGACCCCGCCCTCTGCAAAAGA CGGGCAAAAGTGGACGGCCCCCCA CTTTGGGGCCCCCCCTGGGGAGAGT GAAGGTGGCCAACCGCGCGTCTT CACTGGGCCCCTCTGAGATTGGA GGACGAGAAACGGGTCAGAGGAA GCCCACAGACGAGCATGTGGC GCTGTTGGCCCCTGAGGCACTG GGAGGACATCCCCCCGCGCAGG CTGCCGCCCTGGTGCCAGAGCA TGTGGAGACGAGGCCGCTGCT CAACCCCCGACAAGCCGGGCAT CGAGCAGGG

【０２４０】

【表４－３８】

配列番号	説明	プラスミド配列
		CCGCCTGGAGCTGTGGGTGGA CATGTTCCCCCATGGACATGCC AGCCCCTGGGACGCCTCTGGA CATCTCACCTCGGAAGCCCAA GAAGTACGAGCTGCGGGTCAT CATCTGGAACACAGATGAGGT GGTCTTGGAGGACGACGACTT CTTCACAGGGGGAGAAGTCCAG TGACATCTTCGTGAGGGGGGT G GCTGAAGGGCCAGCAGGAGGA CAAGCAGGACACAGACGTCCA CTACCACTCCCTCACTGGCGA GGGCAACTTCAACTGGCGCTA CCTGTTCCCCCTTCGACTACCT GGCGGCGGAGGAGAAGATCGT CATCTCCAAGAAGGAGTCCAT GTTCTCCTGGGACGAGACCGA GTACAAGATCCCCGCGCGGCT CACCCTGCAGATCTGGGATGC GGACCACTTCTCCGCTGACGA CTTCCTGGGGGGCCATCGAGCT GGACCTGAACCGGGTTCCCGCG GGGCGCAAAGACAGCCAAGCA GTGCACCCATGGAGATGGCCAC CGGGGAGGTGGACGTGCCCCT CGTGTCCATCTTCAAGCAAAA GCGCGTCAAAGGCTGGTGGCC CCTCCTGGCCCCGCAATGAGAA CGATGAGTTTGAGCTCACGGG CAAGGTGGAGGCTGAGCTGCA TTTACTGACAGCAGAGGAGGC AGAGAAGAACCCCAGTGGGCCT GGCCCGCAATGAACCTGACCC CCTAGAGAAACCCCAACCGGCC CGACACGGCCTTCGTCTGGTT CCTCAACCCCTCTCAAGTCCAT CAAGTACCTCATCTGCACCCG GTACAAGTGGCTCATCATCAA GATCGTGCTGGCGCTGTTGGG GCTGCTCAT

【０２４１】

【表４－３９】

配列番号	説明	プラスミド配列
		GTTGGGGCTCTTCCTCTACAG CCTCCCTGGCTACATGGTCAA AAAGCTCCTTGGGGGCATGAAC GGCCGCTATGCTAGCTTGGTA CCAAGGGCGGATCCTGCATAG AGCTCGCTGATCAGCCTCGAC TGTGCCTTCTAGTTGCCAGCC ATCTGTTGTTTGCCCCCTCCCC CGTGCCTTCCTTGACCCTGGA AGGTGCCACTCCCACTGTCCT TTCCTAATAAAATGAGGAAAT TGCATCGCATTGTCTGAGTAG GTGTCATTCTATTCTGGGGGG TGGGGTGGGGCAGGACAGCAA GGGGGAGGATTGGGAAGACAA TAGCAGGCATGCTGGGGAGAG ATCTGAGGACTAGTCCGTCGA CTGGGGGAGAGATCTGAGGAAC CCCTAGTGATGGAGTTGGCCA CTCCCTCTCTGCGCGCTCGCT CGCTCACTGAGGCCGCCCGGG CAAAGCCCGGGCGTCGGGCGA CCTTTGGTCGCCCGGCCTCAG TGAGCGAGCGAGCGCGCAGAG AGGGAGTGGCCAACCCCCCCC CCCCCCCCCCCTGCAGCCTGGC GTAATAGCGAAGAGGCCCGCA CCGATCGCCCTTCCCAACAGT TGCGTAGCCTGAATGGCGAAT GGCGCGACGCGCCCTGTAGCG GCGCATTAAGCGCGGGCGGGTG TGGTGGTTACGCGCAGCGTGA CCGCTACACTTGCCAGCGCCC TAGCGCCCGCTCCTTTCGCTT TCTTCCCTTCCTTTCTCGCCA CGTTCGCCGGCTTTCCCCGTC AAGCTCTAAATCGGGGGCTCC CTTTAGGGTTCCGATTTAGTG CTTTACGGCACCTCGACCCCA AAAAACTTG

【０２４２】

【表４－４０】

配列番号	説明	プラスミド配列
		ＡＴＴＡＧＧＧＴＧＡＴＧＧＴＴＣＡＣＧＴＡ ＧＴＧＧＧＣＣＡＴＣＧＣＣＣＴＧＡＴＡＧＡ ＣＧＧＴＴＴＴＴＣＧＣＣＣＴＴＴＧＡＣＧＴ ＴＧＧＡＧＴＣＣＡＣＧＴＴＣＴＴＴＡＡＴＡ ＧＴＧＧＡＣＴＣＴＴＧＴＴＣＣＡＡＡＣＴＧ ＧＡＡＣＡＡＣＡＣＴＣＡＡＣＣＣＴＡＴＣＧ ＣＧＧＴＣＴＡＴＴＣＴＴＴＴＧＡＴＴＴＡＴ ＡＡＧＧＧＡＴＧＴＴＧＣＣＧＡＴＴＴＣＧＧ ＣＣＴＡＴＴＧＧＴＴＡＡＡＡＡＡＴＧＡＧＣ ＴＧＡＴＴＴＡＡＣＡＡＡＡＡＴＴＴＴＡＡＣ ＡＡＡＡＴＴＣＡＧＡＡＧＡＡＣＴＣＧＴＣＡ ＡＧＡＡＧＧＣＧＡＴＡＧＡＡＧＧＣＧＡＴＧ ＣＧＣＴＧＣＧＡＡＴＣＧＧＧＡＧＣＧＧＣＧ ＡＴＡＣＣＧＴＡＡＡＧＣＡＣＧＡＧＧＡＡＧ ＣＧＧＴＣＡＧＣＣＣＡＴＴＣＧＣＣＧＣＣＡ ＡＧＣＴＣＴＴＣＡＧＣＡＡＴＡＴＣＡＣＧＧ ＧＴＡＧＣＣＡＡＣＧＣＴＡＴＧＴＣＣＴＧＡ ＴＡＧＣＧＧＴＣＣＧＣＣＡＣＡＣＣＣＡＧＣ ＣＧＧＣＣＡＣＡＧＴＣＧＡＴＧＡＡＴＣＣＡ ＧＡＡＡＡＧＣＧＧＣＣＡＴＴＴＴＣＣＡＣＣ ＡＴＧＡＴＡＴＴＣＧＧＣＡＡＧＣＡＧＧＣＡ ＴＣＧＣＣＡＴＧＧＧＴＣＡＣＧＡＣＧＡＧＡ ＴＣＣＴＣＧＣＣＧＴＣＧＧＧＣＡＴＧＣＴＣ ＧＣＣＴＴＧＡＧＣＣＴＧＧＣＧＡＡＣＡＧＴ ＴＣＧＧＣＴＧＧＣＧＣＧＡＧＣＣＣＣＴＧＡ ＴＧＣＴＣＴＴＣＧＴＣＣＡＧＡＴＣＡＴＣＣ ＴＧＡＴＣＧＡＣＡＡＧＡＣＣＧＧＣＴＴＣＣ ＡＴＣＣＧＡＧＴＡＣＧＴＧＣＴＣＧＣＴＣＧ ＡＴＧＣＧＡＴＧＴＴＴＣＧＣＴＴＧＧＴＧＧ ＴＣＧＡＡＴＧＧＧＣＡＧＧＴＡＧＣＣＧＧＡ ＴＣＡＡＧＣＧＴＡＴＧＣＡＧＣＣＧＣＣＧＣ ＡＴＴＧＣＡＴＣＡＧＣＣＡＴＧＡＴＧＧＡＴ ＡＣＴＴＴＣＴＣＧＧＣＡＧＧＡＧＣＡＡＧＧ ＴＧＡＧＡＴＧＡＣＡＧＧＡＧＡＴＣＣＴＧＣ ＣＣＣＧＧＣＡＣＴＴＣＧＣＣＣＡＡＴＡＧＣ ＡＧＣＣＡＧＴＣＣＣＴＴＣＣＣＧＣＴＴＣＡ ＧＴＧＡＣＡＡＣＧＴＣＧＡＧＣＡＣＡＧＣＴ ＧＣＧＣＡＡＧＧＡＡＣＧＣＣＣＧＴＣＧＴＧ ＧＣＣＡＧＣＣＡＣＧＡＴＡＧＣＣＧＣＧＣＴ ＧＣＣＴＣＧＴＣＴ

【０２４３】

【表４－４１】

配列番号	説明	プラスミド配列
		TGCAGTTCATTCAGGGCACCG GACAGGTCGGTCTTGACAAAA AGAACCGGGCGCCCCTGCGCT GACAGCCGGAACACGGCGGCA TCAGAGCAGCCGATTGTCTGT TGTGCCCAGTCATAGCCGAAT AGCCTCTCCACCCAAGCGGCC GGAGAACCTGCGTGCAATCCA TCTTGTTCAATCATGCGAAAC GATCCTCATCCTGTCTCTTGA TCAGATCTTGATCCCCTGCGC CATCAGATCCTTGGCGGCGAG AAAGCCATCCAGTTTACTTTG CAGGGGCTTCCCAACCTTACCA GAGGGCGCCCCAGCTGGCAAT TCCGGTTCGCTTGCTGTCCAT AAAACCGCCCAGTCTAGCTAT CGCCATGTAAGCCCACTGCAA GCTACCTGCTTTCTCTTGCG CTTGCGTTTTCCCTTGTCCAG ATAGCCCAGTAGCTGACATTC ATCCGGGGGTCAGCACCGTTTC TGCGGACTGGCTTTCTACGTG AAAAGGATCTAGGTGAAGATC CTTTTTGATAATCTCATGACC AAAATCCCTTAACGTGAGTTT TCGTTCCACTGAGCGTCAGAC CCCGTAGAAAAGATCAAAGGA TCTTCTTGAGATCCTTTTTTT CTGCGCGTAATCTGCTGCTTG CAAACAAAAAAAACCACCGCTA CCAGCGGTGGTTTGTTTGCCG GATCAAGAGCTACCAACTCTT TTTCCGAAGGTAACTGGCTTC AGCAGAGCGCAGATACCAAAT ACTGTCCTTCTAGTGTAGCCG TAGTTAGGCCACCACTTCAAG AACTCTGTAGCACCGCCTACA TACCTCGCTCTGCTAATCCTG TTACCAGTG

【０２４４】

【表４－４２】

配列番号	説明	プラスミド配列
		ＧＣＴＧＣＴＧＣＣＡＧＴＧＧＣＧＡＴＡＡＧ ＴＣＧＴＧＴＣＴＴＡＣＣＧＧＧＴＴＧＧＡＣ ＴＣＡＡＧＡＣＧＡＴＡＧＴＴＡＣＣＧＧＡＴ ＡＡＧＧＣＧＣＡＧＣＧＧＴＣＧＧＧＣＴＧＡ ＡＣＧＧＧＧＧＧＧＴＴＣＧＴＧＣＡＣＡＣＡＧ ＣＣＣＡＧＣＴＴＧＧＡＧＣＧＡＡＣＧＡＣＣ ＴＡＣＡＣＣＧＡＡＣＴＧＡＧＡＴＡＣＣＴＡ ＣＡＧＣＧＴＧＡＧＣＴＡＴＧＡＧＡＡＡＧＣ ＧＣＣＡＣＧＣＴＴＣＣＣＧＡＡＧＧＧＡＧＡ ＡＡＧＧＣＧＧＡＣＡＧＧＴＡＴＣＣＧＧＴＡ ＡＧＣＧＧＣＡＧＧＧＴＣＧＧＡＡＣＡＧＧＡ ＧＡＧＣＧＣＡＣＧＡＧＧＧＡＧＣＴＴＣＣＡ ＧＧＧＧＧＡＡＡＣＧＣＣＴＧＧＴＡＴＣＴＴ ＴＡＴＡＧＴＣＣＴＧＴＣＧＧＧＴＴＴＣＧＣ ＣＡＣＣＴＣＴＧＡＣＴＴＧＡＧＣＧＴＣＧＡ ＴＴＴＴＴＧＴＧＡＴＧＣＴＣＧＴＣＡＧＧＧ ＧＧＧＣＧＧＡＧＣＣＴＡＴＧＧＡＡＡＡＡＣ ＧＣＣＡＧＣＡＡＣＧＣＧＧＣＣＴＴＴＴＴＡ ＣＧＧＴＴＣＣＴＧＧＧＣＴＴＴＴＧＣＴＧＧ ＣＣＴＴＴＴＧＣＴＣＡＣＡＴＧＴＴＣＴＴＴ ＣＣＴＧＣＧＴＴＡＴＣＣＣＣＴＧＡＴＴＣＴ ＧＴＧＧＡＴＡＡＣＣＧＴＡＴＴＡＣＣＧＣＣ ＴＴＴＧＡＧＴＧＡＧＣＴＧＡＴＡＣＣＧＣＴ ＣＧＣＣＧＣＡＧＣＣＧＡＡＣＧＡＣＣＧＡＧ ＣＧＣＡＧＣＧＡＧＴＣＡＧＴＧＡＧＣＧＡＧ ＧＡＡＧＣＧＧＡＡＧＡＧＣＧＣＣＣＡＡＴＡ ＣＧＣＡＡＡＣＣＧＣＣＴＣＴＣＣＣＣＧＣＧ ＣＧＴＴＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＴＴＡＡＴＧＣ ＡＧＧＧＣＴＧＣＡ
６４	以下の特徴を含む、５’導入遺伝子プラスミド： ５３～２０２７位のラムダ ２０４９～２１７８位のＩＴＲ	ＴＣＧＣＧＣＧＴＴＴＣＧＧＴＧＡＴＧＡＣＧ ＧＴＧＡＡＡＡＣＣＴＣＴＧＡＣＡＣＡＴＧＣ ＡＧＣＴＣＣＣＧＧＡＴＡＧＡＧＧＴＣＡＴＣ ＣＴＴＣＣＴＧＡＣＣＡＴＴＴＣＣＡＴＣＡＴ ＴＣＣＡＧＴＣＧＡＡＣＴＣＡＣＡＣＡＣＡＡ ＣＡＣＣＡＡＡＴＧＣＡＴＴＴＡＡＧＴＣＧＣ ＴＴＧＡＡＡＴＴＧＣＴＡＴＡＡＧＣＡＧＡＧ ＣＡＴＧＴＴＧＣＧＣＣＡＧＣＡＴＧＡＴＴＡ ＡＴＡＣＡＧＣＡＴＴＴＡＡＴＡＣＡＧＡＧＣ ＣＧＴＧＴＴＴＡＴＴＧＡＧＴＣＧＧＴＡＴＴ ＣＡＧＡＧＴＣＴＧＡＣＣＡＧＡＡＡＴＴＡ

【０２４５】

【表４－４３】

配列番号	説明	プラスミド配列
	２２６７～２６３６位のＣＭＶ、すなわちエンハンサー（ｓｍＣＢＡプロモーターの一部） ２６３３～２９１５位のニワトリβ－アクチンプロモーター（ｓｍＣＢＡプロモーターの一部） ２９１６～３００８位のエクソン１（ｓｍＣＢＡプロモーターの一部） ３００８～３２０９位のキメライントロン（ｓｍＣＢＡプロモーターの一部） ３２２６～３２３５位のコザック配列 ３２３２～５６３７位のヒトＯＴＯＦアイソフォーム５のＮ末端部分 ５６３８～５７２１位のスプライスドナー配列 ５７２８～６０１４位のＡＰ先頭配列 ６１０８～６２３７位のＩＴＲ ６２４８～８２６０位のラムダ	ＴＴＡＡＴＣＴＧＧＴＧＡＡＧＴＴＡＴＴＣＣ ＴＣＴＧＴＣＡＴＴＡＣＧＴＣＡＴＧＧＴＣＧ ＡＴＴＴＣＡＡＴＴＴＣＴＡＴＴＧＡＴＧＣＴ ＴＴＣＣＡＧＴＣＧＴＡＡＴＣＡＡＴＧＡＴＧ ＴＡＴＴＴＴＴＴＧＡＴＧＴＴＴＧＡＣＣＴＣ ＴＧＴＴＣＡＴＡＴＣＣＴＣＡＣＡＧＡＴＡＡ ＡＡＡＡＴＣＧＣＣＣＴＣＡＣＡＣＴＧＧＡＧ ＧＧＣＡＡＡＧＡＡＧＡＴＴＴＣＣＡＡＴＡＡ ＴＣＡＧＡＡＣＡＡＧＴＣＧＧＣＴＣＣＴＧＴ ＴＴＡＧＴＴＡＣＧＡＧＣＧＡＣＡＴＴＧＣＴ ＣＣＧＴＧＴＡＴＴＣＡＣＴＣＧＴＴＧＧＡＡ ＴＧＡＡＴＡＣＡＣＡＧＴＧＣＡＧＴＧＴＴＴ ＡＴＴＣＴＧＴＴＡＴＴＴＡＴＧＣＣＡＡＡＡ ＡＴＴＡＡＧＧＣＣＡＣＴＡＴＣＡＧＧＣＡＧ ＣＴＴＴＧＴＴＧＴＴＣＴＧＴＴＴＡＣＣＡＡ ＧＴＴＣＴＣＴＧＧＣＡＡＴＣＡＴＴＧＣＣＧ ＴＣＧＴＴＣＧＴＡＴＴＧＣＣＣＡＴＴＴＡＴ ＣＧＡＣＡＴＡＴＴＴＣＣＣＡＴＣＴＴＣＣＴ ＡＴＡＣＡＧＧＡＡＡＣＡＴＴＴＣＴＴＣＡＧ ＧＣＴＴＡＡＣＣＡＴＧＣＡＴＴＣＣＧＡＴＴ ＧＣＡＧＣＴＴＧＣＡＴＣＣＡＴＴＧＣＡＴＣ ＧＣＴＴＧＡＡＴＴＧＴＣＣＡＣＡＣＣＡＴＴ ＧＡＴＴＴＴＡＴＣＡＡＴＡＧＴＣＧＴＡＧ ＴＴＴＡＡＣＧＧＡＴＡＧＴＣＣＴＧＧＴＡＴ ＴＧＴＴＣＣＡＴＣＡＣＡＴＣＣＴＧＡＧＧＡ ＴＧＣＣＣＴＴＣＧＡＡＣＴＣＴＴＣＡＡＡＴ ＴＣＴＴＣＴＴＣＣＴＡＡＴＡＴＣＡＣＣＴＴ ＡＡＡＴＡＧＴＧＧＡＴＴＧＣＧＧＴＡＧＴＡ ＡＡＧＡＴＴＧＴＧＣＣＴＧＴＣＴＴＴＴＡＡ ＣＣＡＣＡＴＣＡＧＧＣＴＣＧＧＴＧＧＴＴＣ ＴＣＧＴＧＴＡＣＣＣＣＴＡＣＡＧＣＧＡＧＡ ＡＡＴＣＧＧＡＴＡＡＡＣＴＡＴＴＡＣＡＡＣ ＣＣＣＴＡＣＡＧＴＴＴＧＴＡＧＡＧＴＡＴＡ ＧＡＡＡＡＴＧＡＴＣＣＡＣＴＣＧＴＴＡＴＴ ＣＴＣＧＧＡＣＧＡＧＴＧＴＴＣＡＧＴＡＡＴ ＧＡＡＣＣＴＣＴＧＧＡＧＡＧＡＡＣＣＡＴＣ ＴＡＴＡＴＧＡＴＣＧＴＴＡＴＣＴＧＧＧＴＴ ＴＧＡＣＴＴＣＴＧＣＴＴＴＴＡＡＧＣＣＣＡ ＧＡＴＡＡＣＴＴＧＣＣＴＧＡＡＴＡＴＧＴＴ ＡＡＴＧＡＧＡＧＡ

【０２４６】

【表４－４４】

配列番号	説明	プラスミド配列
	８３１７～８９０５位のＯｒｉ ９０８３～９８９２位のＫａｎＲ ２０４９～６２３７位の二重ベクター系のベクター内に導入される導入遺伝子	ＡＴＣＧＧＴＡＴＴＣＣＴＣＡＴＧＴＧＴＧＧ ＣＡＴＧＴＴＴＴＣＧＴＣＴＴＴＧＣＴＣＴＴ ＧＣＡＴＴＴＴＣＡＣＴＡＧＣＡＡＴＴＡＡＴ ＧＴＧＣＡＴＣＧＡＴＴＡＴＣＡＧＣＴＡＴＴ ＧＣＣＡＧＣＧＣＣＡＧＡＴＡＴＡＡＧＣＧＡ ＴＴＴＡＡＧＣＴＡＡＧＡＡＡＡＣＧＣＡＴＴ ＡＡＧＧＴＧＣＡＡＡＡＣＧＡＴＡＡＡＧＴＧ ＣＧＡＴＣＡＧＴＡＡＴＴＣＡＡＡＡＣＣＴＴ ＡＣＡＧＧＡＧＡＧＣＡＡＴＣＴＡＴＧＧＴＴ ＴＴＧＴＧＣＴＣＡＧＣＣＣＴＴＡＡＴＧＡＡ ＧＧＣＡＧＧＴＡＧＴＡＴＧＴＧＧＴＴＡＣＡ ＴＣＡＡＡＡＣＡＡＴＴＣＣＣＡＴＡＣＡＴＴ ＡＧＴＧＡＧＴＴＧＡＴＴＧＡＧＣＴＴＧＧＴ ＧＴＧＴＴＧＡＡＣＡＡＡＡＣＴＴＴＴＴＣＣ ＣＧＡＴＧＧＡＡＴＧＧＡＡＡＧＣＡＴＡＴＡ ＴＴＡＴＴＣＣＣＴＡＴＴＧＡＧＧＡＴＡＴＴ ＴＡＣＴＧＧＡＣＴＧＡＡＴＴＡＧＴＴＧＣＣ ＡＧＣＴＡＴＧＡＴＣＣＡＴＡＴＡＡＴＡＴＴ ＧＡＧＡＴＡＡＡＧＣＣＡＡＧＧＣＣＡＡＴＡ ＴＣＴＡＡＧＴＡＡＣＴＡＧＡＴＡＡＧＡＧＧ ＡＡＴＣＧＡＴＴＴＴＣＣＣＴＴＡＡＴＴＴＴ ＣＴＧＧＣＧＴＣＣＡＣＴＧＣＡＴＧＴＴＡＴ ＧＣＣＧＣＧＴＴＣＧＣＣＡＧＧＣＴＴＧＣＴ ＧＴＡＣＣＡＴＧＴＧＣＧＣＴＧＡＴＴＣＴＴ ＧＣＧＣＴＣＡＡＴＡＣＧＴＴＧＣＡＧＧＴＴ ＧＣＴＴＴＣＡＡＴＣＴＧＴＴＴＧＴＧＧＴＡ ＴＴＣＡＧＣＣＡＧＣＡＣＴＧＴＡＡＧＧＴＣ ＴＡＴＣＧＧＡＴＴＴＡＧＴＧＣＧＣＴＴＴＣ ＴＡＣＴＣＧＴＧＡＴＴＴＣＧＧＴＴＴＧＣＧ ＡＴＴＣＡＧＣＧＡＧＡＧＡＡＴＡＧＧＧＣＧ ＧＴＴＡＡＣＴＧＧＴＴＴＴＧＣＧＣＴＴＡＣ ＣＣＣＡＡＣＣＡＡＣＡＧＧＧＧＡＴＴＴＧＣ ＴＧＣＴＴＴＣＣＡＴＴＧＡＧＣＣＴＧＴＴＡ ＣＴＣＴＧＣＧＣＧＡＣＧＴＴＣＧＣＧＧＣＧ ＧＣＧＴＧＴＴＴＧＴＧＣＡＴＣＣＡＴＣＴＧ ＧＡＴＴＣＴＣＣＴＧＴＣＡＧＴＴＡＧＣＴＴ ＴＧＧＴＧＧＴＧＴＧＴＧＧＣＡＧＴＴＧＴＡ ＧＴＣＣＴＧＡＡＣＧＡＡＡＡＣＣＣＣＣＣＧ ＣＧＡＴＴＧＧＣＡＣＧＴＴＧＧＣＡＧＣＴＡ ＡＴＣＣＧＧＡＡＴ

【０２４７】

【表４－４５】

配列番号	説明	プラスミド配列
		CGCACTTACGGCCAATGCTTC GTTTCGTATCACACACCCCAA AGCCTTCTGCTTTGAATGCTG CCCTTCTTCAGGGCTTAATTT TTAAGAGCGTCACCTTCATGG TGGTCAGTGCGTCCTGCTGAT GTGCTCAGGCACGATTTAATT AAGGCCTTAATTAGGCTGCGC GCTCGCTCGCTCACTGAGGCC GCCCGGGGCAAAGCCCGGGCGT CGGGCGACCTTTGGTCGCCCG GCCTCAGTGAGCGAGCGAGCG CGCAGAGAGGGGAGTGGCCAAC TCCATCACTAGGGGTTCCTTG TAGTTAATGATTAACCCGCCA TGCTACTTATCTACGTAGCCA TGCTCTAGGAAGATCGGAATT CGCCCTTAAGCTAGCGGCGCG CCGGTACCTAGTTATTAATAG TAATCAATTACGGGGTCATTA GTTCATAGCCCATATATGGAG TTCCGCGTTACATAACTTACG GTAAATGGCCCGCCTGGCTGA CCGCCCAACGACCCCCGCCCA TTGACGTCAATAATGACGTAT GTTCCCATAGTAACGCCAATA GGGACTTTCCATTGACGTCAA TGGGTGGAGTATTTACGGTAA ACTGCCCACTTGGCAGTACAT CAAGTGTATCATATGCCAAGT ACGCCCCCTATTGACGTCAAT GACGGTAAATGGCCCGCCTGG CATTATGCCCAGTACATGACC TTATGGGACTTTCCTACTTGG CAGTACATCTACGTATTAGTC ATCGCTATTACCATGGTCGAG GTGAGCCCCACGTTCTGCTTC ACTCTCCCCCATCTCCCCCCC TCCCCACCCCCCAATTTTGTAT TTATTTATT

【０２４８】

【表４－４６】

配列番号	説明	プラスミド配列
		TTTTAATTATTTTGTGCAGCG ATGGGGGCGGGGGGGGGGGG GGGCGCGCGCCAGGCGGGGCG GGGCGGGGCGAGGGGCGGGGC GGGGCGAGGCGGAGAGGTGCG GCGGCAGCCAATCAGAGCGGC GCGCTCCGAAAGTTTCCTTTT ATGGCGAGGCGGCGGCGGCGG CGGCCCTATAAAAAAGCGAAGC GCGCGGCGGGCGGGAGTCGCT GCGCGCTGCCTTCGCCCCGTG CCCCGCTCCGCCGCCGCCTCG CGCCGCCCGCCCCGGCTCTGA CTGACCGCGTTACTCCCACAG GTGAGCGGGCGGGACGGCCCT TCTCCTCCGGGCTGTAATTAG CGCTTGGTTTAATGACGGCTT GTTTCTTTTCTGTGGCTGCGT GAAAGCCTTGAGGGGCCTCCGG GAGCTAGAGCCTCTGCTAACC ATGTTCATGCCTTCTTCTTTTT TCCTACAGCTCCTGGGCAACG TGCTGGTTATTGTGCTGTCTC ATCATTTTGGCAAAGAATTCT AGCGGCCGCCACCATGGCCTT GCTCATCCACCTCAAGACAGT CTCGGAGCTGCGGGGCAGGGG CGACCGGATCGCCAAAGTGAC TTTCCGAGGGCAATCCTTCTA CTCTCGGGGTCCTGGAGAACTG TGAGGATGTGGCTGACTTTGA TGAGACATTTCGGTGGCCGGT GGCCAGCAGCATCGACAGAAA TGAGATGCTGGAGATTCAGGT TTTCAACTACAGCAAAGTCTT CAGCAACAAGCTCATCGGGAC CTTCCGCATGGTGCTGCAGAA GGTGGTAGAGGAGAGCCATGT GGAGGTGACTGACACGCTGAT TGATGACAA

【０２４９】

【表４－４７】

配列番号	説明	プラスミド配列
		CAATGCTATCATCAAGACCAG CCTGTGCGTGGAGGTCCGGTA TCAGGCCACTGACGGCACAGT GGGCTCCTGGGGACGATGGGGA CTTCCTGGGAGATGAGTCTCT TCAAGAGGAAGAGAAGGACAG CCAAGAGACGGATGGACTGCT CCCAGGCTCCCGGCCCAGCTC CCGGCCCCCAGGAGAGAAGAG CTTCCGGAGAGCCGGGAGGAG CGTGTTCTCCGCCATGAAGCT CGGCAAAAACCGGTCTCACAA GGAGGAGCCCCAAAGACCAGA TGAACCGGCGGTGCTGGAGAT GGAAGACCTTGACCATCTGGC CATTCGGCTAGGAGATGGACT GGATCCCGACTCGGTGTCTCT AGCCTCAGTCACAGCTCTCAC CACTAATGTCTCCAACAAGCG ATCTAAGCCAGACATTAAGAT GGAGCCAAGTGCTGGGCGGCC CATGGATTACCCAGGTCAGCAT CACGGTGATCGAGGCCCGGCA GCTGGTGGGCTTGAACATGGA CCCTGTGGTGTGCGTGGAGGT GGGTGACGACAAGAAGTACAC ATCCATGAAGGAGTCCACTAA CTGCCCCTATTACAACGAGTA CTTCGTCTTCGACTTCCATGT CTCTCCGGGATGTCATGTTTGA CAAGATCATCAAGATTTCGGT GATTCACTCCAAGAACCTGCT GCGCAGTGGCACCCTGGTGGG CTCCTTCAAAATGGACGTGGG AACCGTGTACTCGCAGCCAGA GCACCAGTTCCATCACAAGTG GGCCATCCTGTCTGACCCCG TGACATCTCCTCGGGGCTGAA GGGCTACGTGAAGTGTGACGT TGCCGTGGT

【０２５０】

【表４－４８】

配列番号	説明	プラスミド配列
		GGGCAAAAGGGGACAACATCAA GACGCCCCACAAGGCCAATGA GACCGACGAAGATGACATTGA GGGGAACTTGCTGCTCCCCGA GGGGGTGCCCCCCGAACGCCA GTGGGCCCGGTTCTATGTGAA AATTTACCGAGCAGAGGGGCT GCCCCGTATGAACACAAGCCT CATGGCCAATGTAAAGAAGGC TTTCATCGGTGAAAACAAGGA CCTCGTGGACCCCTACGTGCA AGTCTTCTTTGCTGGCCAGAA GGGCAAGACTTCAGTGCAGAA GAGCAGCTATGAGCCCCTGTG GAATGAGCAGGTCGTCTTTAC AGACCTCTTCCCCCCCACTCTG CAAACGCATGAAGGTGCAGAT CCGAGACTCGGACAAGGTCAA CGACGTGGCCATCGGCACCCA CTTCATTGACCTGCGCAAGAT TTCTAATGACGGAGACAAAGG CTTCCTGCCCACACTGGGCCC AGCCTGGGTGAACATGTACGG CTCCACACGTAACTACACGCT GCTGGATGAGCATCAGGACCT GAACGAGGGCCTGGGGGAGGG TGTGTCCTTCCGGGCCCGGCT CCTGCTGGGCCTGGCTGTGGA GATCGTAGACACCTCCAACCC TGAGCTCACCCAGCTCCACAGA GGTGCAGGTGGAGCAGGCCAC GCCCATCTCTCGGAGAGCTGTGC AGGTAAAATGGAAGAATTCTT TCTCTTTGGAGCCTTCCTGGA GGCCTCAATGATCGACCGGAG AAACGGAGACAAGCCCATCAC CTTTGAGGTCACCATAGGCAA CTATGGGAACGAAGTTGATGG CCTGTCCCGGCCCCAGCGGCC TCGGCCCCG

【０２５１】

【表４－４９】

配列番号	説明	プラスミド配列
		GAAGGAGCCGGGGGGATGAGGA AGAAGTAGACCTGATTCAGAA CGCAAGTGATGACGAGGCCGG TGATGCCGGGGGACCTGGCCTC AGTCTCCTCCACTCCACCAAT GCGGCCCCAGGTCACCGACAG GAACTACTTCCATCTGCCCTA CCTGGAGCGAAAAGCCCTGCAT CTACATCAAGAGCTGGTGGCC GGACCAGCGCCGCCGCCTCTA CAATGCCAACATCATGGACCA CATTGCCGACAAGCTGGAAGA AGGCCTGAACGACATACAGGA GATGATCAAAAACGGAGAAGTC CTACCCTGAGCGTCGCCTGCG GGGCGTCCTGGAGGAGCTGAG CTGTGGCTGCTGCCGCTTCCT CTCCCTCGCTGACAAGGACCA GGGCCACTCATCCCGCACCAG GCTTGACCGGGAGCGCCTCAA GTCCTGCATGAGGGAGCTGGT AAGTATCAAGGTTACAAGACA GGTTTAAGGAGACCAATAGAA ACTGGGCTTGTCGAGACAGAG AAGACTCTTGCGTTTCTGAGC TAGCCCCCGGGTGCGCGGCGT CGGTGGTGCCGGCGGGGGGCG CCAGGTCGCAGGCGGTGTAGG GCTCCAGGCAGGCGGCGAAGG CCATGACGTGCGCTATGAAGG TCTGCTCCTGCACGCCGTGAA CCAGGTGCGCCTGCGGGCCGC GCGCGAACACCGCCACGTCCT CGCCTGCGTGGGTCTCTTCGT CCAGGGGCACTGCTGACTGCT GCCGATACTCGGGGCTCCCGC TCTCGCTCTCGGTAACATCCG GCCGGGCGCCGTCCTTGAGCA CATAGCCTGGACCGTTTCGTC GACCTCGAG

【０２５２】

【表４－５０】

配列番号	説明	プラスミド配列
		TTAAGGGCGAATTCCCGATAA GGATCTTCCTAGAGCATGGCT ACGTAGATAAGTAGCATGGCG GGTTAATCATTAACTACAAGG AACCCCTAGTGATGGAGTTGG CCACTCCCTCTCTGCGCGCTC GCTCGCTCACTGAGGCCGGGC GACCAAAGGTCGCCCGACGCC CGGGCTTTGCCCGGGCGGCCT CAGTGAGCGAGCGAGCGCGCA GCCTTAATTAAATCCACATCT GTATGTTTTTTATATTAATTT ATTTTTTGCAGGGGGGGCATTG TTTGGTAGGTGAGAGTTCTGA ATTGCTATGTTTAGTGAGTTG TATCTATTTATTTTTCAATAA ATACAATTAGTTATGTGTTTT GGGGGCGATCGTGAGGCAAAG AAAACCCGGCGCTGAGGCCGG GTTATTCTTGTTCTCTGGTCA AATTATATAGTTGGAAAACAA GGATGCATATATGAATGAACG ATGCAGAGGCAATGCCGATGG CGATAGTGGGTATCAGGTAGC CGCTTATGCTGGAAAGAAGCA ATAACCCGCAGAAAAACAAAG CTCCAAGCTCAACAAAACTAA GGGCATAGACAATAACTACCT ATGTCATATACCCATACTCTC TAATCTTGGCCAGTCGGCGCG TTCTGCTTCCGATTAGAAACG TCAAGGCAGCAATCAGGATTG CAATCTTGGTTCCTGCATAGG ATGACAATGTCGCCCCAAGAC CATCTCTATGAGCTGAAAAAG AAACACAAGGAATGTAGTGGC GGAAAAGGAGATAGCAAATGC TTACGATAACGTAAGGAATTA TTACTATGTAAACACCAGGCA AGATTCTGT

【０２５３】

【表４－５１】

配列番号	説明	プラスミド配列
		TCCGTATAATTACTCCTGATA ATTAATCCTTAACTTTGCCCA CCTGCCTTTTAAAACATTCCA GTATATCACTTTTCATTCTTG CGTAGCAATATGCCCTCTCTT CAGCTATCTCAGCATTGGTGA CCTTGTTCAGAGGCGCTGAGA GATGGCCTTTTTTCTGATAGAT AATGTTCTGTTAAAAATATCTC CGGCCTCATCTTTTGCCCGCA GGCTAATGTCTGAAAATTGAG GTGACGGGTTAAAAAATAATAT CCTTGGCAACCTTTTTTATATT CCCTTTTAAATTTTGGCTTAA TGACTATATCCAATGAGTCAA AAAGCTCCCCTTCAATATCTG TTGCCCCTAAGACCTTTAATA TATCGCCAAATACAGGTAGCT TGGCTTCTACCTTCACCGTTG TTCTGCCGATGAAATGCTAAT GCATAACATCGTCTTTGGTGG TTCCCCTCATCAGTGGCTCTA TCTGAACGCGCTCTCCACTGC TTAATGACATTCCCTTTCCCGA TTAAAAAAATCTGTCAGATCGG ATGTGGTCGGCCCGAAAACAG TTCTGGCAAAACCCAATGGTGT CGCCTTCAACAAACAAAAAAG ATGGGAATCCCAATGATTCGT CATCTGCGAGGCTGTTCTTAA TATCTTCAACTGTAGCTTTAG AGCGATTTATCTTCTGAACCA GACTCTTGTCATTTGTTTTGG TAAAGAGAAAAAGTTTTTCCAT CGATTTTATGAATATACAAAT AATTGGAGCCAACCTTTCAGGT GATGATTATCAGCCAGCAGAG AATTAAGGGAAAACAGACAGGT TTATTGAGCACTTATCTTTCC CTTTATTTT

【０２５４】

【表４－５２】

配列番号	説明	プラスミド配列
		TGCTGCGGTAAGTCGCATAAA AACCATTCTTCACAATTCAAT CCATTTACTATGTTATGTTCT GAGGGGAGTGAAAATTCCCCT AATTCGATGAAGATTCTTGCT AAATTGTTATCAGCTATGCGC CGACCAGAACACACCTTGCCGAT CAGCCAAAACGTCTAATCAGGC CACTGACTAGCGATAACTTTC CCCACAACGGAACAACTCTCA TTGCATGGGATAATTGGGTAC TGTGGGTTTAGTGGTTGTAAA AACACCTGACCGCTATCCCTG ATCAGTTTCTTGAAGGTAAAC TCATCACCCCCAAGTCTGGCT ATACAGAAATCACCTGGCTCA ACAGCCTGCTCAGGGTCAACG AGAATTTACATTCCGTCAGGA TAGCTTGGCTTGGAGCCTGTT GGTGCGGTCACGGAATTACCT TCAACCTCAAGCCAGAATGCA GAATCACTGGCTTTTTTGGTT GTGCTTACCCATCTCTCCGCA TCACCTTTGGTAAAGGTTCTA AGCTAAGGTGAGAACATCCCT GCCTGAACATGAGAAAAAACA GGGTACTCATACTCACTTATT AGTGACGGCTATGAGCAAAAG GCCAGCAAAAGGCCAGGAACC GTAAAAAGGCCGCGTTGCTGG CGTTTTTCCATAGGCTCCGCC CCCCTGACGAGCATCACAAAA ATCGACGCTCAAGTCAGAGGT GGCGAAACCCGACAGGACTAT AAAGATACCAGGCGTTTCCCC CTGGAAGCTCCCTCGTGCGCT CTCCTGTTCCGACCCTGCCGC TTACCGGATACCTGTCCGCCT TTCTCCCTTCGGGAAGCGTGG CGCTTTCTC

【０２５５】

【表４－５３】

配列番号	説明	プラスミド配列
		ATAGCTCACGCTGTAGGTATC TCAGTTCGGTGTAGGTCGTTC GCTCCAAGCTGGGCTGTGTGC ACGAACCCCCCGTTCAGCCCG ACCGCTGCGCCTTATCCGGTA ACTATCGTCTTGAGTCCAACC CGGGTAAGACACGACTTATCGC CACTGGCAGCAGCCACTGGTA ACAGGATTAGCAGAGCGAGGT ATGTAGGCGGTGCTACAGAGT TCTTGAAGTGGTGGCCTAACT ACGGCTACACTAGAAGAACAG TATTTGGTATCTGCGCTCTGC TGAAGCCAGTTACCTTCGGAA AAAGAGTTGGTAGCTCTTGAT CCGGGCAAACAAACCACCGCTG GTAGCGGTGGTTTTTTTGTTT GCAAGCAGCAGATTACGCGCA GAAAAAAAAGGATCTCAAGAAG ATCCTTTGATCTTTTCTACGG GGTCTGACGCTCAGTGGAACG AAAACTCACGTTAAGGGATTT TGGTCATGAGATTATCAAAAA GGATCTTCACCTAGATCCTTT TAAATTAAAAAATGAAGTTTA AATCAAGCCCAATCTGAATAA TGTTACAACCCAATTAACCAAT TCTGATTAGAAAAACTCATCG AGCATCAAATGAAACTGCAAT TTATTCATATCAGGATTATCA ATACCATATTTTTGAAAAAGC CGTTTCTGTAATGAAGGAGAA AACTCACCGAGGCAGTTCCAT AGGATGGCAAGATCCTGGTAT CGGTCTGCGATTCCGACTCGT CCAACATCAATACAACCTATT AATTTCCCCCTCGTCAAAAAT AGGTTATCAAGTGAGAAATCA CCATGAGTGACGACTGAATCC GGTGAGAAT

【０２５６】

【表４－５４】

配列番号	説明	プラスミド配列
		GGCAAAAGTTTATGCATTTCT TTCCAGACTTGTTCAACAGGC CAGCCATTACGCTCGTCATCA AAATCACTCGCATCAACCAAA CCGTTATTCATTCGTGATTGC GCCTGAGCAAGACGAAATACG CGATCGCTGTTAAAAGGACAA TTACAAACAGGAATCGAATGC AACCGGCGCAGGAACACTGCC AGCGCATCAACAATATTTTCA CCTGAATCAGGATATTCTTCT AATACCTGGAATGCTGTTTTT CCGGGGGATCGCAGTGGTGAGT AACCCATGCATCATCAGGAGTA CGGATAAAATGCTTGATGGTC GGAAGAGGCATAAATTCCGTC AGCCCAGTTTAGTCTGACCATC TCATCTGTAACATCATTGGCA ACGCTACCCTTTGCCATGTTTC AGAAACAACTCTGGCGCATCG GGCTTCCCCATACAAGCGATAG ATTGTCGCACCTGATTGCCCG ACATTATCGCGAGCCCATTTA TACCCATATAAATCAGCATCC ATGTTGGAATTTAATCGCGGC CTCGACGTTTCCCCGTTGAATA TGGCTCATAACACCCCTTGTA TTACTGTTTATGTAAGCAGAC AGTTTTATTGTTCATGATGAT ATATTTTTATCTTGTGCAATG TAACATCAGAGATTTTGAGAC ACGGGCCAGAGCTGCA
６５	以下の特徴を含む、５’導入遺伝子プラスミド： １９～１６１位のＩＴＲ	GGGGGGGGGGGGGGGGGTTG GCCACTCCCTCTCTGCGCGCT CGCTCGCTCACTGAGGCCGGG CGACCAAAGGTCGCCCGACGC CCGGGGCTTTGCCCGGGCGGCC TCAGTGAGCGAGCGAGCGCGC AGAGAGGGAGTG

【０２５７】

【表４－５５】

配列番号	説明	プラスミド配列
	１７７～５４６位のＣＭＶエンハンサー（ｓｍＣＢＡプロモーターの一部） ５４８～８２５位のニワトリβ－アクチンプロモーター（ｓｍＣＢＡプロモーターの一部） ８２６～９１８位のエクソン１（ｓｍＣＢＡプロモーターの一部） ９１８～１１１９位のキメライントロン（ｓｍＣＢＡプロモーターの一部） １１４２～３５４７位のヒトＯＴＯＦアイソフォーム５のＮ末端部分 ３５４８～３６３１位のスプライスドナー配列 ３６３８～３９２４位のＡＰ先頭配列 ３９４８～４０９０位のＩＴＲ ４６１６～５４１０位のＫａｎＲ ５７９６～６４６６位のｐＵＣ　ｏｒｉ	ＧＣＣＡＡＣＴＣＣＡＴＣＡＣＴＡＧＧＧＧＴ ＴＣＣＴＣＡＧＡＴＣＴＧＡＡＴＴＣＧＧＴＡ ＣＣＴＡＧＴＴＡＴＴＡＡＴＡＧＴＡＡＴＣＡ ＡＴＴＡＣＧＧＧＧＴＣＡＴＴＡＧＴＴＣＡＴ ＡＧＣＣＣＡＴＡＴＡＴＧＧＡＧＴＴＣＣＧＣ ＧＴＴＡＣＡＴＡＡＣＴＴＡＣＧＧＴＡＡＡＴ ＧＧＣＣＣＧＣＣＴＧＧＣＴＧＡＣＣＧＣＣＣ ＡＡＣＧＡＣＣＣＣＣＧＣＣＣＡＴＴＧＡＣＧ ＴＣＡＡＴＡＡＴＧＡＣＧＴＡＴＧＴＴＣＣＣ ＡＴＡＧＴＡＡＣＧＣＣＡＡＴＡＧＧＧＡＣＴ ＴＴＣＣＡＴＴＧＡＣＧＴＣＡＡＴＧＧＧＴＧ ＧＡＧＴＡＴＴＴＡＣＧＧＴＡＡＡＣＴＧＣＣ ＣＡＣＴＴＧＧＣＡＧＴＡＣＡＴＣＡＡＧＴＧ ＴＡＴＣＡＴＡＴＧＣＣＡＡＧＴＡＣＧＣＣＣ ＣＣＴＡＴＴＧＡＣＧＴＣＡＡＴＧＡＣＧＧＴ ＡＡＡＴＧＧＣＣＣＧＣＣＴＧＧＣＡＴＴＡＴ ＧＣＣＣＡＧＴＡＣＡＴＧＡＣＣＴＴＡＴＧＧ ＧＡＣＴＴＴＣＣＴＡＣＴＴＧＧＣＡＧＴＡＣ ＡＴＣＴＡＣＧＴＡＴＴＡＧＴＣＡＴＣＧＣＴ ＡＴＴＡＣＣＡＴＧＧＴＣＧＡＧＧＴＧＡＧＣ ＣＣＣＡＣＧＴＴＣＴＧＣＴＴＣＡＣＴＣＴＣ ＣＣＣＡＴＣＴＣＣＣＣＣＣＣＣＴＣＣＣＣＡ ＣＣＣＣＣＡＡＴＴＴＴＧＴＡＴＴＴＡＴＴＴ ＡＴＴＴＴＴＴＡＡＴＴＡＴＴＴＴＧＴＧＣＡ ＧＣＧＡＴＧＧＧＧＧＧＣＧＧＧＧＧＧＧＧＧＧ ＧＧＧＧＧＧＧＣＧＣＧＣＧＣＣＡＧＧＣＧＧＧ ＧＣＧＧＧＧＧＣＧＧＧＧＣＧＡＧＧＧＧＣＧＧ ＧＧＣＧＧＧＧＧＣＧＡＧＧＣＧＧＡＧＡＧＧＴ ＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＣＡＡＴＣＡＧＡＧＣ ＧＧＣＧＣＧＣＴＣＣＧＡＡＡＧＴＴＴＣＣＴ ＴＴＴＡＴＧＧＣＧＡＧＧＣＧＧＧＣＧＧＣＧＧ ＣＧＧＣＧＧＣＣＣＴＡＴＡＡＡＡＡＧＣＧＡ ＡＧＣＧＣＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＡＧＴＣ ＧＣＴＧＣＧＣＧＣＴＧＣＣＴＴＣＧＣＣＣＣ ＧＴＧＣＣＣＣＧＣＴＣＣＧＣＣＧＣＣＧＣＣ ＴＣＧＣＧＣＣＧＣＣＣＧＣＣＣＣＧＧＣＴＣ ＴＧＡＣＴＧＡＣＣＧＣＧＴＴＡＣＴＣＣＣＡ ＣＡＧＧＴＧＡＧＣＧＧＧＣＧＧＧＡＣＧＧＣ ＣＣＴＴＣＴＣＣＴＣＣＧＧＧＣＴＧＴＡＡＴ ＴＡＧＣＧＣＴＴＧ

【０２５８】

【表４－５６】

配列番号	説明	プラスミド配列
	１９～４０９０位の二重ベクター系のベクター内に導入される導入遺伝子	GTTTAATGACGGCTTGTTTCT TTTCTGTGGCTGCGTGAAAGC CTTGAGGGGGCTCCGGGGAGCTA GAGCCTCTGCTAACCATGTTC ATGCCTTCTTCTTTTTTCCTAC AGCTCCTGGGGCAACGTGCTGG TTATTGTGCTGTCTCATCATT TTGGGCAAAGAATTCTAGCGGC CGCCACCCATGGCCTTGCTCAT CCACCTCAAGACAGTCTCGGA GCTGCGGGGGCAGGGGCGACCG GATCGCCAAAGTGACTTTCCG AGGGGCAATCCTTCTACTCTCG GGTCCTGGAGAACTGTGAGGA TGTGGCTGACTTTGATGAGAC ATTTCGGTGGCCCGGTGGCCAG CAGCATCGACAGAAATGAGAT GCTGGAGATTCAGGTTTTCAA CTACAGCAAAGTCTTCAGCAA CAAGCTCATCGGGACCTTCCG CATGGTGCTGCAGAAGGTGGT AGAGGAGAGCCATGTGGAGGT GACTGACACGCTGATTGATGA CAACAATGCTATCATCAAGAC CAGCCTGTGCGTGGAGGTCCG GTATCAGGCCACTGACGGCAC AGTGGGCTCCTGGGACGATGG GGACTTCCTGGGGAGATGAGTC TCTTCAAGAGGAAGAGAAGGA CAGCCAAGAGACGGATGGACT GCTCCCAGGCTCCCGGCCCAG CTCCCGGCCCCCCAGGAGAGAA GAGCTTCCGGAGAGCCGGGAG GAGCGTGTTCTCCGCCATGAA GCTCGGCAAAAACCGGTCTCA CAAGGAGGAGGCCCCAAAGACC AGATGAACCGGCGGTGCTGGA GATGGAAGACCTTGACCATCT GGCCATTCGGCTAGGAGATGG ACTGGATCC

【０２５９】

【表４－５７】

配列番号	説明	プラスミド配列
		CGACTCGGTGTCTCTAGCCTC AGTCACAGCTCTCACCACTAA TGTCTCCAACAAGCGATCTAA GCCAGACATTAAGATGGAGCC AAGTGCTGGGCGGCCCATGGA TTACCAGGTCAGCATCACGGT GATCGAGGCCCGGCAGCTGGT GGGCTTGAACATGGACCCTGT GGTGTGCGTGGAGGTGGGTGA CGACAAGAAGTACACATCCAT GAAGGAGTCCACTAACTGCCC CTATTACAACGAGTACTTCGT CTTCGACTTCCATGTCTCTCC GGATGTCATGTTTGACAAGAT CATCAAGATTTCGGGTGATTCA CTCCAAGAACCCTGCTGCGCAG TGGCACCCTGGTGGGCTCCTT CAAAATGGACGTGGGGAACCGT GTACTCGCAGCCCAGAGCACCA GTTCCATCACAAGTGGGCCAT CCTGTCTGACCCCGATGACAT CTCCTCGGGGGCTGAAGGGCTA CGTGAAGTGTGACGTTGCCGT GGTGGGCAAAGGGGGACAACAT CAAGACGCCCCACAAGGCCAA TGAGACCGACGAAGATGACAT TGAGGGGAACTTGCTGCTCCC CGAGGGGGGTGCCCCCCGAACG CCAGTGGGCCCGGTTCTATGT GAAAATTTACCGAGCAGAGGG GCTGCCCCGTATGAACACAAG CCTCATGGCCAATGTAAAGAA GGCTTTCATCGGTGAAAACAA GGACCTCGTGGACCCCTACGT GCAAGTCTTCTTTGCTGGCCA GAAGGGCAAGACTTCAGTGCA GAAGAGCAGCTATGAGCCCCT GTGGAATGAGCAGGTCGTCTT TACAGACCTCTTCCCCCCACT CTGCAAACG

【０２６０】

【表４－５８】

配列番号	説明	プラスミド配列
		CATGAAGGTGCAGATCCGAGA CTCGGGACAAGGTCAACGACGT GGCCATCGGGCACCCACTTCAT TGACCTGCGCAAGATTTCTAA TGACGGAGACAAAGGCTTCCCT GCCCACACTGGGCCCAGCCTG GGTGAACATGTACGGCTCCACC ACGTAACTACACGCTGCTGGA TGAGCATCAGGACCTGAACGA GGGCCTGGGGGGAGGGTGTGTC CTTCCGGGCCCCGGCTCCTGCT GGGCCTGGCTGTGGAGATCGT AGACACCTCCAACCCTGAGCT CACCAGCTCCACAGAGGTGCA GGTGGAGCAGGCCACGCCCAT CTCGGGAGAGCTGTGCAGGTAA AATGGAAGAATTCTTTCTCTT TGGAGCCTTCCTGGAGGCCTC AATGATCGACCGGAGAAACGG AGACAAGCCCATCACCTTTGA GGTCACCATAGGCAACTATGG GAACGAAGTTGATGGCCTGTC CCGGCCCCAGCGGCCTCGGCC CCGGAAGGAGCCGGGGGGATGA GGAAGAAGTAGACCTGATTCA GAACGCAAGTGATGACGAGGC CGGTGATGCCGGGGGACCTGGC CTCAGTCTCCTCCACTCCACC AATGCGGCCCCAGGTCACCGA CAGGAACTACTTCCATCTGCC CTACCTGGAGCGAAAGCCCTG CATCTACATCAAGAGCTGGTG GCCGGACCAGCGCCGCCGCCT CTACAATGCCAACATCATGGA CCACATTGCCGACAAGCTGGA AGAAGGCCTGAACGACATACA GGAGATGATCAAAACGGAGAA GTCCTACCCTGAGCGTCGCCT GCGGGGCGTCCTGGAGGAGCT GAGCTGTGG

【０２６１】

【表４－５９】

配列番号	説明	プラスミド配列
		CTGCTGCCGCTTCCTCTCCCT CGCTGACAAGGACCAGGGCCA CTCATCCCGCACCAGGCTTGA CCGGGGAGCGCCTCAAGTCCTG CATGAGGGAGCTGGTAAGTAT CAAGGTTACAAGACAGGTTTA AGGGAGACCCAATAGAAACTGGG CTTGTCGAGACAGAGAAGACT CTTGCGTTTCTGAGCTAGCCCC CCGGGGTGCGCGGCGTCGGTGG TGCCGGCGGGGGGGCGCCAGGT CGCAGGCGGTGTAGGGCTCCA GGCAGGCGGCGAAGGCCATGA CGTGCGCTATGAAGGTCTGCT CCTGCACGCCGTGAACCAGGT GCGCCTGCGGGCCGCGCGCGA ACACCGCCACGTCCTCGCCTG CGTGGGGTCTCTTCGTCCAGGG GCACTGCTGACTGCTGCCGAT ACTCGGGGCTCCCGCTCTCGC TCTCGGTAACATCCGGCCGGG CGCCGTCCTTGAGCACATAGC CTGGACCGTTTCGTCGACTGG GGAGAGATCTGAGGAACCCCT AGTGATGGAGTTGGCCACTCC CTCTCTGCGCGCTCGCTCGCT CACTGAGGCCGCCCCGGGCAAA GCCCGGGCGTCGGGCGACCTT TGGTCGCCCGGCCTCAGTGAG CGAGCGAGCGCGCAGAGAGGG AGTGGCCAACCCCCCCCCCCC CCCCCCTGCAGCCTGGCGTAA TAGCGAAGAGGCCCGCACCGA TCGCCCTTCCCAACAGTTGCG TAGCCTGAATGGCGAATGGCG CGACGCGCCCTGTAGCGGCGC ATTAAGCGCGGCGGGTGTGGT GGTTACGCGCAGCGTGACCGC TACACTTGCCAGCGCCCTAGC GCCCGCTCC

【０２６２】

【表４－６０】

配列番号	説明	プラスミド配列
		TTTCGCTTTCTTCCCTTCCTT TCTCGCCACGTTCGCCGGCTT TCCCCGTCAAGCTCTAAATCG GGGGCTCCCTTTAGGGTTCCG ATTTAGTGCTTTACGGCACCT CGACCCCAAAAAACTTGATTA GGGTGATGGTTCACGTAGTGG GCCATCGCCCTGATAGACGGT TTTTCGCCCTTTGACGTTGGA GTCCACGTTCTTTAATAGTGG ACTCTTGTTCCAAACTGGAAC AACACTCAACCCTATCGCGGT CTATTCTTTTTGATTTATAAGG GATGTTGCCGATTTCGGCCTA TTGGTTAAAAAAATGAGCTGAT TTAACAAAAATTTAACAAAAA TTCAGAAGAACTCGTCAAGAA GGCGATAGAAGGCGATGCGCT GCGAATCGGGAGCGGCGATAC CGTAAAGCACGAGGAAGCGGT CAGCCCATTCGCCGCCAAGCT CTTCAGCAATATCACGGGTAG CCAACGCTATGTCCTGATAGC GGTCCGCCACACCCAGCCGGC CACAGTCGATGAATCCAGAAA AGCGGCCATTTTCCACCATGA TATTCGGCAAGCAGGCATCGC CATGGGTCACGACGAGATCCT CGCCGTCGGGCATGCTCGCCT TGAGCCTGGCGAACAGTTCGG CTGGCGCGAGCCCCTGATGCT CTTCGTCCAGATCATCCTGATT CGACAAGACCGGCTTCCATCC GAGTACGTGCTCGCTCGATGC GATGTTTCGCTTGGTGGTCGA ATGGGCAGGTAGCCGGATCAA GCGTATGCAGCCGCCGCATTG CATCAGCCATGATGGATACTT TCTCGGCAGGAGCAAGGTGAG ATGACAGGA

【０２６３】

【表４－６１】

配列番号	説明	プラスミド配列
		GATCCTGCCCCGGCACTTCGC CCAATAGCAGCCAGTCCCTTC CCGCTTCAGTGACAACGTCGA GCACAGCTGCGCAAGGAACGC CCGTCGTGGCCCAGCCACGATA GCCGCGCTGCCTCGTCTTGCA GTTCATTCAGGGGCACCGGACA GGTCGGTCTTGACAAAAAAAGAA CCGGGGCGCCCCTGCGCTGACA GCCGGGAACACGGCGGGCATCAG AGCAGCCGATTGTCTGTTGTG CCCAGTCATAGCCGAATAGCC TCTTCCACCCCAAGCGGCCGGAG AACCTGCGTGCAATCCATCTT GTTCAATCATGCGAAACGATC CTCATCCCTGTCTCTTGATCAG ATCTTGATCCCCCTGCGCCATC AGATCCTTGGGCGGCGAGAAAG CCATCCCAGTTTACTTTGCAGG GCTTCCCCAACCTTACCAGAGG GCGCCCCCAGCTGGCAATTCCG GTTCGCTTTGCTGTCCATAAAA CCGCCCCAGTCTAGCTATCGCC ATGTAAGCCCCACTGCAAGCTA CCTGCTTTTCTCTTTGCGCTTG CGTTTTTCCCCTTGTCCAGATAG CCCAGTAGCTGACATTCATCCC GGGGGTCAGCACCGTTTCTGCG GACTGGCTTTCTACGTGAAAA GGATCTAGGGTGAAGATCCCTTT TTGATAATCTCATGACCAAAA TCCCTTTAACGTGAGTTTTCGT TCCACTGAGCGTCAGACCCCG TAGAAAAGATCAAAGGATCTT CTTGAGATCCTTTTTTTTCTGC GCGTAATCTGCTGCTTGCAAA CAAAAAAAACCACCGCTACCAG CGGGTGGTTTGTTTGCCGGATC AAGAGCTACCAACTCTTTTTC CGAAGGTAA

【０２６４】

【表４－６２】

配列番号	説明	プラスミド配列
		CTGGCTTCAGCAGAGCGCAGA TACCAAATACTGTCCTTCTAG TGTAGCCGTAGTTAGGCCACC ACTTCAAGAACTCTGTAGCAC CGCCTACATACCTCGCTCTGC TAATCCTGTTACCAGTGGCTG CTGCCAGTGGCGGATAAGTCGT GTCTTACCGGGGTTGGACTCAA GACGATAGTTACCGGATAAGG CGCAGCGGTCGGGGCTGAACGG GGGGTTCGTGCACACAGCCCA GCTTGGAGCGAACGACCTACA CCGAACTGAGATACCTACAGC GTGAGCTATGAGAAAAGCGCCA CGCTTCCCGAAGGGAGAAAGG CGGACAGGTATCCGGTAAGCG GCAGGGTCGGAACAGGAGAGC GCACGAGGGAGCTTCCAGGGG GAAACGCCTGGTATCTTTATA GTCCTGTCGGGTTTCGCCACC TCTGACTTGAGCGTCGATTTT TGTGATGCTCGTCAGGGGGGC GGAGCCTATGGAAAAACGCCA GCAACGCGGCCTTTTTACGGT TCCTGGGCTTTTGCTGGCCTT TTGCTCACATGTTCTTTCCTG CGTTATCCCCTGATTCTGTGG ATAACCGTATTACCGCCTTTG AGTGAGCTGATACCGCTCGCC GCAGCCGAACGACCGAGCGCA GCGAGTCAGTGAGCGAGGAAG CGGAAGAGCGCCCAATACGCA AACCGCCTCTCCCCGCGCGTT GGCCGATTCATTAATGCAGGG CTGCA

【０２６５】

【表４－６３】

配列番号	説明	プラスミド配列
６６	以下の特徴を含む、５’導入遺伝子プラスミド： １２～１４１位のＩＴＲ ２３５～１１９９位のＭｙｏ１５プロモーター １２１６～１２２５位のコザック配列 １２２２～３６２７位のヒトＯＴＯＦアイソフォーム５のＮ末端部分 ３６２８～３７１１位のスプライスドナー配列 ３７１８～４００４位のＡＰ先頭配列 ４０９８～４２２７位のＩＴＲ ４２４６～４２６２位のＭ１３　ｆｗｄ ４４０４～４８５９位のｆ１　ｏｒｉ ４８８５～４９８９位のＡｍｐＲプロモーター ４９９０～５７９９位のＫａｎＲ	ＣＣＴＴＡＡＴＴＡＧＧＣＴＧＣＧＣＧＣＴＣ ＧＣＴＣＧＣＴＣＡＣＴＧＡＧＧＣＣＧＣＣＣ ＧＧＧＣＡＡＡＧＣＣＣＧＧＧＣＧＴＣＧＧＧ ＣＧＡＣＣＴＴＴＧＧＴＣＧＣＣＣＧＧＣＣＴ ＣＡＧＴＧＡＧＣＧＡＧＣＧＡＧＣＧＣＧＣＡ ＧＡＧＡＧＧＧＡＧＴＧＧＣＣＡＡＣＴＣＣＡ ＴＣＡＣＴＡＧＧＧＧＴＴＣＣＴＴＧＴＡＧＴ ＴＡＡＴＧＡＴＴＡＡＣＣＣＧＣＣＡＴＧＣＴ ＡＣＴＴＡＴＣＴＡＣＧＴＡＧＣＣＡＴＧＣＴ ＣＴＡＧＧＡＡＧＡＴＣＧＧＡＡＴＴＣＧＣＣ ＣＴＴＡＡＧＣＴＡＧＣＧＧＣＧＣＧＣＣＣＡ ＡＴＴＣＴＧＣＡＧＣＴＣＡＧＣＣＴＡＣＴＡ ＣＴＴＧＣＴＴＴＣＣＡＧＧＣＴＧＴＴＣＣＴ ＡＧＴＴＣＣＣＡＴＧＴＣＡＧＣＴＧＣＴＴＧ ＴＧＣＴＴＴＣＣＡＧＡＧＡＣＡＡＡＡＣＡＧ ＧＡＡＴＡＡＴＡＧＡＴＧＴＣＡＴＴＡＡＡＴ ＡＴＡＣＡＴＴＧＧＧＣＣＣＣＡＧＧＣＧＧＴ ＣＡＡＴＧＴＧＧＣＡＧＣＣＴＧＡＧＣＣＴＣ ＣＴＴＴＣＣＡＴＣＴＣＴＧＴＧＧＡＧＧＣＡ ＧＡＣＡＴＡＧＧＡＣＣＣＣＣＡＡＣＡＡＡＣ ＡＧＣＡＴＧＣＡＧＧＴＴＧＧＧＡＧＣＣＡＧ ＣＣＡＣＡＧＧＡＣＣＣＡＧＧＴＡＡＧＧＧＧ ＣＣＣＴＧＧＧＴＣＣＴＴＡＡＧＣＴＴＣＴＧ ＣＣＡＣＴＧＧＣＴＣＣＧＧＣＡＴＴＧＣＡＧ ＡＧＡＧＡＡＧＡＧＡＡＧＧＧＧＣＧＧＣＡＧ ＡＣＴＧＧＡＧＡＧＣＴＧＧＧＣＴＣＣＡＴＴ ＴＴＴＧＴＴＣＣＴＴＧＧＴＧＣＣＣＴＧＣＣ ＣＣＴＣＣＣＣＡＴＧＡＣＣＴＧＣＡＧＡＧＡ ＣＡＴＴＣＡＧＣＣＴＧＣＣＡＧＧＣＴＴＴＡ ＴＧＡＧＧＴＧＧＧＡＧＣＴＧＧＧＣＴＣＴＣ ＣＣＴＧＡＴＧＴＡＴＴＡＴＴＣＡＧＣＴＣＣ ＣＴＧＧＡＧＴＴＧＧＣＣＡＧＣＴＣＣＴＧＴ ＴＡＣＡＣＴＧＧＣＣＡＣＡＧＣＣＣＴＧＧＧ ＣＡＴＣＣＧＣＴＴＣＴＣＡＣＴＴＣＴＡＧＴ ＴＴＣＣＣＣＴＣＣＡＡＧＧＴＡＡＴＧＴＧＧ ＴＧＧＧＴＣＡＴＧＡＴＣＡＴＴＣＴＡＴＣＣ ＴＧＧＣＴＴＣＡＧＧＧＡＣＣＴＧＡＣＴＣＣ ＡＣＴＴＴＧＧＧＧＣＣＡＴＴＣＧＡＧＧＧＧ ＴＣＴＡＧＧＧＴＡＧＡＴＧＡＴＧＴＣＣＣＣ ＣＴＧＴＧＧＧＧＡ

【０２６６】

【表４－６４】

配列番号	説明	プラスミド配列
	５４３０～５４３０位のｍｕｔＢｓｍＢＩ ５９７０～６５５８位のｏｒｉ ６８４６～６８６７位のＣＡＰ結合部位 ６８８２～６９１２位のｌａｃプロモーター ６９２０～６９３６位のｌａｃオペレーター ６９４４～６９６０位のＭ１３　ｒｅｖ １２～４２２７位の二重ベクター系のベクター内に導入される導入遺伝子	ＴＴＡＡＴＧＴＣＣＴＧＣＴＣＴＧＴＡＡＡＡ ＣＴＧＡＧＣＴＡＧＣＴＧＡＧＡＴＣＣＡＧＧ ＡＧＧＧＣＴＴＧＧＣＣＡＧＡＧＡＣＡＧＣＡ ＡＧＴＴＧＴＴＧＣＣＡＴＧＧＴＧＡＣＴＴＴ ＡＡＡＧＣＣＡＧＧＴＴＧＣＴＧＣＣＣＣＡＧ ＣＡＣＡＧＧＣＣＴＣＣＣＡＧＴＣＴＡＣＣＣ ＴＣＡＣＴＡＧＡＡＡＡＣＡＡＣＡＣＣＣＡＧ ＧＣＡＣＴＴＴＣＣＡＣＣＡＣＣＴＣＴＣＡＡ ＡＧＧＴＧＡＡＡＣＣＣＡＡＧＧＣＴＧＧＴＣ ＴＡＧＡＧＡＡＴＧＡＡＴＴＡＴＧＧＡＴＣＣ ＴＣＧＣＴＧＴＣＣＧＴＧＣＣＡＣＣＣＡＧＣ ＴＡＧＴＣＣＣＡＧＣＧＧＣＴＣＡＧＡＣＡＣ ＴＧＡＧＧＡＧＡＧＡＣＴＧＴＡＧＧＴＴＣＡ ＧＣＴＡＣＡＡＧＣＡＡＡＡＡＡＧＡＣＣＴＡＧ ＣＴＧＧＴＣＴＣＣＡＡＧＣＡＧＴＧＴＣＴＣ ＣＡＡＧＴＣＣＣＴＧＡＡＣＣＴＧＴＧＡＣＡ ＣＣＴＧＣＣＣＣＡＧＧＣＡＴＣＡＴＣＡＧＧ ＣＡＣＡＧＡＧＧＧＣＣＡＣＣＡＡＧＡＡＴＴ ＣＴＡＧＣＧＧＣＣＧＣＣＡＣＣＡＴＧＧＣＣ ＴＴＧＣＴＣＡＴＣＣＡＣＣＴＣＡＡＧＡＣＡ ＧＴＣＴＣＧＧＡＧＣＴＧＣＧＧＧＧＣＡＧＧ ＧＧＣＧＡＣＣＧＧＡＴＣＧＣＣＡＡＡＧＴＧ ＡＣＴＴＴＣＣＧＡＧＧＧＣＡＡＴＣＣＴＴＣ ＴＡＣＴＣＴＣＧＧＧＴＣＣＴＧＧＡＧＡＡＣ ＴＧＴＧＡＧＧＡＴＧＴＧＧＣＴＧＡＣＴＴＴ ＧＡＴＧＡＧＡＣＡＴＴＴＣＧＧＴＧＧＣＣＧ ＧＴＧＧＣＣＡＧＣＡＧＣＡＴＣＧＡＣＡＧＡ ＡＡＴＧＡＧＡＴＧＣＴＧＧＡＧＡＴＴＣＡＧ ＧＴＴＴＴＣＡＡＣＴＡＣＡＧＣＡＡＡＧＴＣ ＴＴＣＡＧＣＡＡＣＡＡＧＣＴＣＡＴＣＧＧＧ ＡＣＣＴＴＣＣＧＣＡＴＧＧＴＧＣＴＧＣＡＧ ＡＡＧＧＴＧＧＴＡＧＡＧＧＡＧＡＧＣＣＡＴ ＧＴＧＧＡＧＧＴＧＡＣＴＧＡＣＡＣＧＣＴＧ ＡＴＴＧＡＴＧＡＣＡＡＣＡＡＴＧＣＴＡＴＣ ＡＴＣＡＡＧＡＣＣＡＧＣＣＴＧＴＧＣＧＴＧ ＧＡＧＧＴＣＣＧＧＴＡＴＣＡＧＧＣＣＡＣＴ ＧＡＣＧＧＣＡＣＡＧＴＧＧＧＣＴＣＣＴＧＧ ＧＡＣＧＡＴＧＧＧＧＡＣＴＴＣＣＴＧＧＧＡ ＧＡＴＧＡＧＴＣＴＣＴＴＣＡＡＧＡＧＧＧＡＡ ＧＡＧＡＡＧＧＡＣ

【０２６７】

【表４－６５】

配列番号	説明	プラスミド配列
		AGCCAAGAGACGGATGGACTG CTCCCAGGCTCCCGGCCCAGC TCCCGGCCCCCCAGGAGAGAGAAG AGCTTCCGGAGAGCCGGGGAGG AGCGTGTTCTCCGCCATGAAG CTCGGCAAAAAACCGGTCTCAC AAGGGAGGAGCCCCAAAAGACCA GATGAACCGGGCGGTGCTGGAG ATGGAAGACCTTGACCATCTG GCCATTCGGGCTAGGAGAGATGGA CTGGATCCCGACTCGGTGTCT CTAGCCTCAGTCACAGCTCTC ACCACTAATGTCTCCAACAAG CGATCTAAGCCAGACATTAAG ATGGAGCCAAGTGCTGGGCGG CCCATGGATTACCAGGTCAGC ATCACGGTGATCGAGGCCCGG CAGCTGGTGGGCTTGAACATG GACCCTGTGGTGTGCGTGGAG GTGGGTGACGACAAGAAGTAC ACATCCATGAAGGAGTCCACT AACTGCCCCTATTACAACGAG TACTTCGTCTTCGACTTCCAT GTCTCTCCGGATGTCATGTTT GACAAGATCATCAAGATTTCG GTGATTCACTCCAAGAACCTG CTGCGCAGTGGCACCCTGGTG GGCTCCTTCAAAATGGACGTG GGAACCGTGTACTCGCAGCCA GAGCACCCAGTTCCATCACAAG TGGGCCATCCTGTCTGACCCC GATGACATCTCCTCGGGGCTG AAGGGCTACGTGAAGTGTGAC GTTGCCGTGGGTGGGCAAAGG GACAACATCAAGACGCCCCAC AAGGCCAATGAGACCGACGAA GATGACATTGAGGGGGAACTTG CTGCTCCCCGAGGGGGTGCCC CCCGAACGCCAGTGGGCCCGG TTCTATGTG

【０２６８】

【表４－６６】

配列番号	説明	プラスミド配列
		AAAATTTACCGAGCAGAGGGG CTGCCCCGTATGAACACAAGC CTCATGGCCAATGTAAAGAAG GCTTTCATCGGTGAAAACAAG GACCTCGTGGACCCCTACGTG CAAGTCTTCTTTGCTGGCCAG AAGGGGCAAGACTTCAGTGCAG AAGAGCAGCTATGAGCCCCTG TGGAATGAGCAGGTCGTCTTT ACAGACCTCTTCCCCCCCACTC TGCAAACGCATGAAGGTGCAG ATCCGAGACTCGGACAAGGTC AACGACGTGGCCATCGGCACC CACTTCATTGACCTGCGCAAG ATTTCTAATGACGGAGACAAA GGCTTCCCTGCCCACACTGGGC CCAGCCTGGGTGAACATGTAC GGCTCCACACGTAACTACACG CTGCTGGATGAGCATCAGGAC CTGAACGAGGGCCTGGGGGAG GGTGTGTCCTTCCGGGCCCGG CTCCTGCTGGGCCTGGCTGG GAGATCGTAGACACCTCCAAC CCTGAGCTCACCCAGCTCCACA GAGGTGCAGGTGGAGCAGGCC ACGCCCATCTCGGAGAGCTGT GCAGGTAAAATGGAAGAATTC TTTCTCTTTGGAGCCTTCCTG GAGGCCTCAATGATCGACCGG AGAAACGGAGACAAGCCCATC ACCTTTGAGGTCACCATAGGC AACTATGGGAACGAAGTTGAT GGCCTGTCCCGGCCCCAGCGG CCTCGGCCCCCGGAAGGAGCCG GGGGATGAGGAAGAAGTAGAC CTGATTCAGAACGCAAGTGAT GACGAGGCCGGTGATGCCGGG GACCTGGCCTCAGTCTCCTCC ACTCCACCAATGCGGCCCCAG GTCACCGAC

【０２６９】

【表４－６７】

配列番号	説明	プラスミド配列
		AGGAACTACTTCCATCTGCCC TACCTGGAGCGAAAGCCCTGC ATCTACATCAAGAGCTGGTGG CCGGACCAGCGCCGCCGCCTC TACAATGCCAACATCATGGAC CACATTGCCGACAAGCTGGAA GAAGGCCTGAACGACATACAG GAGATGATCAAAACGGAGAAG TCCTACCCCTGAGCGTCGCCTG CGGGGCGTCCTGGAGGAGCTG AGCTGTGGCTGCTGCCGCTTC CTCTCCCTCGCTGACAAGGAC CAGGGCCACTCATCCCGCACC AGGCTTGACCGGGAGCGCCTC AAGTCCTGCATGAGGGAGCTG GTAAGTATCAAGGTTACAAGA CAGGTTTAAGGAGACCAATAG AAACTGGGCTTGTCGAGACAG AGAAGACTCTTGCGTTTCTGA GCTAGCCCCCGGGTGCGCGGC GTCGGTGGTGCCGGCGGGGGC CGCCAGGTCGCAGGCGGTGTA GGGCTCCAGGCAGGCGGCGAA GGCCATGACGTGCGCTATGAA GGTCTGCTCCTGCACGCCGTG AACCAGGTGCGCCTGCGGGCC GCGCGCGAACACCGCCACGTC CTCGCCTGCGTGGGTCTCTTC GTCCAGGGGCACTGCTGACTG CTGCCGATACTCGGGGCTCCC GCTCTCGCTCTCGGTAACATC CGGCCGGGCGCCGTCCTTGAG CACATAGCCCTGGACCGTTCG TCGACCTCGAGTTAAGGGCGA ATTCCCGATAAGGATCTTCCT AGAGCATGGCTACGTAGATAA GTAGCATGGCGGGTTAATCAT TAACTACAAGGAACCCCTAGT GATGGAGTTGGCCACTCCCTC TCTGCGCGC

【０２７０】

【表４－６８】

配列番号	説明	プラスミド配列
		TCGCTCGCTCACTGAGGCCGG GCGACCAAAGGTCGCCCGACG CCCGGGCTTTGCCCGGGCGGC CTCAGTGAGCGAGCGAGCGCG CAGCCTTAATTAACCTAATTC ACTGGCCGTCGTTTTACAACG TCGTGACTGGGAAAACCCTGG CGTTACCCAACTTAATCGCCT TGCAGCACATCCCCCTTTCGC CAGCTGGCGTAATAGCGAAGA GGCCCGCACCGATCGCCCTTC CCAACAGTTGCGCAGCCTGAA TGGCGAATGGGACGCGCCCTG TAGCGGCGCATTAAGCGCGGC GGGTGTGGTGGTTACGCGCAG CGTGACCGCTACACTTGCCAG CGCCCTAGCGCCCGCTCCTTT CGCTTTCTTCCCCTTCCTTTCT CGCCACGTTCGCCGGCTTTCC CCGTCAAGCTCTAAATCGGGG GCTCCCTTTAGGGTTCCGATT TAGTGCTTTACGGCACCTCGA CCCCAAAAAAACTTGATTAGGG TGATGGTTCACGTAGTGGGCC ATCGCCCTGATAGACGGTTTT TCGCCCTTTGACGTTGGAGTC CACGTTCTTTAATAGTGGACT CTTGTTCCAAACTGGAACAAC ACTCAACCCTATCTCGGTCTA TTCTTTTGATTTATAAGGGAT TTTGCCGATTTCGGCCTATTG GTTAAAAAAATGAGCTGATTTA ACAAAAAATTTAACGCGAATTT TAACAAAATATTAACGCTTAC AATTTAGGTGGCACTTTTCGG GGAAATGTGCGCGGAACCCCT ATTTGTTTATTTTTCTAAATA CATTCAAATATGTATCCGCTC ATGAGACAATAACCCTGATAA ATGCTTCAA

【０２７１】

【表４－６９】

配列番号	説明	プラスミド配列
		TAATATTGAAAAAGGAAGAGT ATGAGCCATATTCAACGGGAA ACGTCGAGGCCGCGATTAAAT TCCAACATGGATGCTGATTTA TATGGGTATAAATGGGCTCGC GATAATGTCGGGCAATCAGGT GCGACAATCTATCGCTTGTAT GGGAAGCCCGATGCGCCAGAG TTGTTTCTGAAACATGGCAAA GGTAGCGTTGCCAATGATGTT ACAGATGAGATGGTCAGACTA AACTGGCTGACGGAATTTATG CCTCTTCCGACCATCAAGCAT TTTATCCGTACTCCTGATGAT GCATGGTTACTCACCACTGCG ATCCCCGGGAAAAACAGCATTC CAGGTATTAGAAGAATATCCT GATTCAGGTGAAAATATTGTT GATGCGCTGGCAGTGTTCCTG CGCCGGTTGCATTCGATTCCT GTTTGTAATTGTCCTTTTAAC AGCGATCGCGTATTTCGTCTT GCTCAGGCGCAATCACGAATG AATAACGGTTTGGTTGATGCG AGTGATTTTGATGACGAGCGT AATGGCTGGCCTGTTGAACAA GTCTGGAAAGAAATGCATAAA CTTTTGCCATTCTCACCGGAT TCAGTCGTCACTCATGGTGAT TTCTCACTTGATAACCTTATT TTTGACGAGGGGAAATTAATA GGTTGTATTGATGTTGGACGA GTCGGAATCGCCAGACCGATAC CAGGATCTTGCCCATCCTATGG AACTGCCTCGGTGAGTTTTCT CCTTCATTACAGAAACGGCTT TTTCAAAAATATGGTATTGAT AATCCTGATATGAATAAATTG CAGTTTCATTTGATGCTCGAT GAGTTTTTC

【０２７２】

【表４－７０】

配列番号	説明	プラスミド配列
		TAACTGTCAGACCAAGTTTAC TCATATATACTTTAGATTGAT TTAAAACTTCATTTTTAATTT AAAAGGATCTAGGTGAAGATC CTTTTTGATAATCTCATGACC AAAATCCCTTAACGTGAGTTT TCGTTCCACTGAGCGTCAGAC CCCGTAGAAAAGATCAAAGGA TCTTCTTGAGATCCTTTTTTT CTGCGCGTAATCTGCTGCTTG CAAACAAAAAAACCACCGCTA CCAGCGGTGGTTTGTTTGCCG GATCAAGAGCTACCAACTCTT TTTCCGAAGGTAACTGGCTTC AGCAGAGCGCAGATACCAAAT ACTGTTCTTCTAGTGTAGCCG TAGTTAGGCCACCACTTCAAG AACTCTGTAGCACCGCCTACA TACCTCGCTCTGCTAATCCTG TTACCAGTGGCTGCTGCCAGT GGCGATAAGTCGTGTCTTACC GGGTTGGACTCAAGACGATAG TTACCGGATAAGGCGCAGCGG TCGGGCTGAACGGGGGGTTCG TGCACACAGCCCAGCTTGGAG CGAACGACCTACACCGAACTG AGATACCTACAGCGTGAGCTA TGAGAAAGCGCCACGCTTCCC GAAGGGAGAAAGGCGGACAGG TATCCGGTAAGCGGCAGGGTC GGAACAGGAGAGCGCACGAGG GAGCTTCCAGGGGGGAAACGCC TGGTATCTTTATAGTCCTGTC GGGTTTCGCCACCTCTGACTT GAGCGTCGATTTTTGTGATGC TCGTCAGGGGGGCGGAGCCTA TGGAAAAACGCCAGCAACGCG GCCTTTTTACGGTTCCTGGCC TTTTGCTGGCCTTTTGCTCAC ATGTTCTTT

【０２７３】

【表４－７１】

配列番号	説明	プラスミド配列
		ＣＣＴＧＣＧＴＴＡＴＣＣＣＣＴＧＡＴＴＣＴ ＧＴＧＧＡＴＡＡＣＣＧＴＡＴＴＡＣＣＧＣＣ ＴＴＴＧＡＧＴＧＡＧＣＴＧＡＴＡＣＣＧＣＴ ＣＧＣＣＧＣＡＧＣＣＧＡＡＣＧＡＣＣＧＡＧ ＣＧＣＡＧＣＧＡＧＴＣＡＧＴＧＡＧＣＧＡＧ ＧＡＡＧＣＧＧＡＡＧＡＧＣＧＣＣＣＡＡＴＡ ＣＧＣＡＡＡＣＣＧＣＣＴＣＴＣＣＣＣＧＣＧ ＣＧＴＴＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＴＴＡＡＴＧＣ ＡＧＣＴＧＧＣＡＣＧＡＣＡＧＧＴＴＴＣＣＣ ＧＡＣＴＧＧＡＡＡＧＣＧＧＧＣＡＧＴＧＡＧ ＣＧＣＡＡＣＧＣＡＡＴＴＡＡＴＧＴＧＡＧＴ ＴＡＧＣＴＣＡＣＴＣＡＴＴＡＧＧＣＡＣＣＣ ＣＡＧＧＣＴＴＴＡＣＡＣＴＴＴＡＴＧＣＴＴ ＣＣＧＧＣＴＣＧＴＡＴＧＴＴＧＴＧＴＧＧＡ ＡＴＴＧＴＧＡＧＣＧＧＡＴＡＡＣＡＡＴＴＴ ＣＡＣＡＣＡＧＧＡＡＡＣＡＧＣＴＡＴＧＡＣ ＣＡＴＧＡＴＴＡＣＧＣＣＡＧＡＴＴＴＡＡＴ ＴＡＡＧＧ
６７	以下の特徴を含む、３’導入遺伝子プラスミド： １２～１４１位のＩＴＲ ２２９～５１５位のＡＰ先頭配列 ５３８～５８６位のスプライスアクセプター配列 ５８７～４１７４位のヒトＯＴＯＦアイソフォーム５のＣ末端部分 ４２１７～４４３８位のｂＧＨポリ（Ａ）配列 ４５２６～４６５５位のＩＴＲ	ＣＣＴＴＡＡＴＴＡＧＧＣＴＧＣＧＣＧＣＴＣ ＧＣＴＣＧＣＴＣＡＣＴＧＡＧＧＣＣＧＣＣＣ ＧＧＧＣＡＡＡＧＣＣＣＧＧＧＣＧＴＣＧＧＧ ＣＧＡＣＣＴＴＴＧＧＴＣＧＣＣＣＧＧＣＣＴ ＣＡＧＴＧＡＧＣＧＡＧＣＧＡＧＣＧＣＧＣＡ ＧＡＧＡＧＧＧＧＡＧＴＧＧＣＣＡＡＣＴＣＣＡ ＴＣＡＣＴＡＧＧＧＧＴＴＣＣＴＴＧＴＡＧＴ ＴＡＡＴＧＡＴＴＡＡＣＣＣＧＣＣＡＴＧＣＴ ＡＣＴＴＡＴＣＴＡＣＧＴＡＧＣＣＡＴＧＣＴ ＣＴＡＧＧＡＡＧＡＴＣＧＧＧＡＡＴＴＣＧＣＣ ＣＴＴＡＡＧＣＴＡＧＣＧＧＣＧＣＧＣＣＣＣ ＣＧＧＧＴＧＣＧＣＧＧＣＧＴＣＧＧＴＧＧＴ ＧＣＣＧＧＣＧＧＧＧＧＧＧＣＧＣＣＡＧＧＴＣ ＧＣＡＧＧＣＧＧＴＧＴＡＧＧＧＣＴＣＣＡＧ ＧＣＡＧＧＣＧＧＣＧＡＡＧＧＣＣＡＴＧＡＣ ＧＴＧＣＧＣＴＡＴＧＡＡＧＧＴＣＴＧＣＴＣ ＣＴＧＣＡＣＧＣＣＧＴＧＡＡＣＣＡＧＧＴＧ ＣＧＣＣＴＧＣＧＧＧＣＣＧＣＧＣＧＣＧＡＡ ＣＡＣＣＧＣＣＡＣＧＴＣＣＴＣＧＣＣＴＧＣ ＧＴＧＧＧＴＣＴＣＴＴＣＧＴＣＣＡＧＧＧＧ ＣＡＣＴＧＣＴＧＡＣＴＧＣＴＧＣＣＧＡＴＡ ＣＴＣＧＧＧＧＣＴＣＣＣＧＣＴＣＴＣＧ

【０２７４】

【表４－７２】

配列番号	説明	プラスミド配列
	４６７４～４６９０位のＭ１３　ｆｗｄ ４８３２～５２８７位のｆ１　ｏｒｉ ５３１３～５４１７位のＡｍｐＲプロモーター ５４１８～６２２７位のＫａｎＲ ５８５８～５８５８位のｍｕｔＢｓｍＢＩ ６３９８～６９８６位のｏｒｉ ７２７４～７２９５位のＣＡＰ結合部位 ７３１０～７３４０位のｌａｃプロモーター ７３４８～７３６４位のｌａｃオペレーター ７３７２～７３８８位のＭ１３　ｒｅｖ １２～４６５５位の二重ベクター系のベクター内に導入される導入遺伝子	ＣＴＣＴＣＧＧＴＡＡＣＡＴＣＣＧＧＣＣＧＧ ＧＣＧＣＣＧＴＣＣＴＴＧＡＧＣＡＣＡＴＡＧ ＣＣＴＧＧＡＣＣＧＴＴＴＣＣＴＴＡＡＧＣＧ ＡＣＧＣＡＴＧＣＴＣＧＣＧＡＴＡＧＧＣＡＣ ＣＴＡＴＴＧＧＴＣＴＴＡＣＴＧＡＣＡＴＣＣ ＡＣＴＴＴＧＣＣＴＴＴＣＴＣＴＣＣＡＣＡＧ ＧＡＡＡＡＣＡＴＧＧＧＧＣＡＧＣＡＧＧＣＣ ＡＧＧＡＴＧＣＴＧＣＧＧＧＣＣＣＡＧＧＴＧ ＡＡＧＣＧＧＣＡＣＡＣＧＧＴＧＣＧＧＧＡＣ ＡＡＧＣＴＧＡＧＧＣＴＧＴＧＣＣＡＧＡＡＣ ＴＴＣＣＴＧＣＡＧＡＡＧＣＴＧＣＧＣＴＴＣ ＣＴＧＧＣＧＧＡＣＧＡＧＣＣＣＣＡＧＣＡＣ ＡＧＣＡＴＴＣＣＣＧＡＣＡＴＣＴＴＣＡＴＣ ＴＧＧＡＴＧＡＴＧＡＧＣＡＡＣＡＡＣＡＡＧ ＣＧＴＧＴＣＧＣＣＴＡＴＧＣＣＣＧＴＧＴＧ ＣＣＣＴＣＣＡＡＧＧＡＣＣＴＧＣＴＣＴＴＣ ＴＣＣＡＴＣＧＴＧＧＡＧＧＡＧＧＡＧＡＣＴ ＧＧＣＡＡＧＧＡＣＴＧＣＧＣＣＡＡＧＧＴＣ ＡＡＧＡＣＧＣＴＣＴＴＣＣＴＴＡＡＧＣＴＧ ＣＣＡＧＧＧＡＡＧＣＧＧＧＧＣＴＴＣＧＧＣ ＴＣＧＧＣＡＧＧＣＴＧＧＡＣＡＧＴＧＣＡＧ ＧＣＣＡＡＧＧＴＧＧＡＧＣＴＧＴＡＣＣＴＧ ＴＧＧＣＴＧＧＧＣＣＴＣＡＧＣＡＡＡＣＡＧ ＣＧＣＡＡＧＧＧＡＧＴＴＣＣＴＧＴＧＣＧＧＣ ＣＴＧＣＣＣＴＧＴＧＧＣＴＴＣＣＡＧＧＡＧ ＧＴＣＡＡＧＧＣＡＧＣＣＣＡＧＧＧＣＣＴＧ ＧＧＣＣＴＧＣＡＴＧＣＣＴＴＣＣＣＡＣＣＣ ＧＴＣＡＧＣＣＴＧＧＴＣＴＡＣＡＣＣＡＡＧ ＡＡＧＣＡＧＧＣＧＴＴＣＣＡＧＣＴＣＣＧＡ ＧＣＧＣＡＣＡＴＧＴＡＣＣＡＧＧＣＣＣＧＣ ＡＧＣＣＴＣＴＴＴＧＣＣＧＣＣＧＡＣＡＧＣ ＡＧＣＧＧＡＣＴＣＴＣＡＧＡＣＣＣＣＴＴＴ ＧＣＣＣＧＣＧＴＣＴＴＣＴＴＣＡＴＣＡＡＴ ＣＡＧＡＧＴＣＡＧＴＧＣＡＣＡＧＡＧＧＴＧ ＣＴＧＡＡＴＧＡＧＡＣＣＣＴＧＴＧＴＣＣＣ ＡＣＣＴＧＧＧＡＣＣＡＧＡＴＧＣＴＧＧＴＧ ＴＴＣＧＡＣＡＡＣＣＴＧＧＡＧＣＴＣＴＡＴ ＧＧＴＧＡＡＧＣＴＣＡＴＧＡＧＣＴＧＡＧＧ ＧＡＣＧＡＴＣＣＧＣＣＣＡＴＣＡＴＴＧＴＣ ＡＴＴＧＡＡＡＴＣ

【０２７５】

【表４－７３】

配列番号	説明	プラスミド配列
		TATGACCAGGATTCCATGGGC AAAGCTGACTTCATGGGCCGG ACCTTCGCCAAACCCCTGGTG AAGATGGCAGACGAGGCGTAC TGCCCACCCCGCTTCCCACCT CAGCTCGAGTACTACCAGATC TACCGTGGCAACGCCCACAGCT GGAGACCTGCTGGCGGCCTTC GAGCTGCTGCAGATTGGACCA GCAGGGAAGGCTGACCTGCCC CCCATCAATGGCCCGGTGGAC GTGGACCGAGGTCCCATCATG CCCGTGCCCCATGGGCATCCGG CCCGTGCTCAGCAAGTACCGA GTGGAGGTGCTGTTCTGGGGC CTACGGGACCCTAAAGCGGGT AACCTGGCCCAGGTGGACCGG CCACGGGGTGGACATCGAGTGT GCAGGGAAGGGGGTGCAGTCG TCCCTGATCCACAAATTATAAG AAGAACCCCCAACTTCAACACC CTCGTCAAGTGGTTTGAAGTG GACCTCCCAGAGAACGAGCTG CTGCACCCCGCCCTTGAACATC CGTGTGGTGGACTGCCGGGCC TTCGGTCGCTACACACTGGTG GGCTCCCATGCCGTCAGCTCC CTGCGACGCTTCATCTACCGG CCCCCAGACCGCTCGGCCCCC AGCTGGAACACCACGGTCAGG CTTCTCCGGCGCTGCCGTGTG CTGTGCAATGGGGGCTCCTCC TCTCACTCCACAGGGGAGGTT GTGGTGACTATGGAGCCAGAG GTACCCATCAAGAAACTGGAG ACCATGGTGAAGCTGGACGCG ACTTCTGAAGCTGTTGTCAAG GTGGATGTGGCTGAGGAGGAG AAGGAGAAGAAGAAGAAGAAG AAGGGCACT

【０２７６】

【表４－７４】

配列番号	説明	プラスミド配列
		GCGGAGGAGCCAGAGGAGGAG GAGCCAGACGAGAGCATGCTG GACTGGTGGTCCAAGTACTTT GCCTCCATTGACACCATGAAG GAGCAACTTCGACAACAAGAG CCCTCTGGAATTGACTTGGAG GAGAAGGGAGGAAGTGGACAATT ACCGAGGGCCTGAAGGGGTCA ATGAAGGGCAAGGAGAAGGCA AGGGCTGCCAAAGAGGAGAAG AAGAAGAAAACTCAGAGCTCT GGCTCTGGCCAGGGGTCCGAG GCCCCCGAGAAGAAGAAAACCC AAGATTGATGAGCTTAAGGTA TACCCCAAAGAGCTGGAGTCC GAGTTTGATAACTTTGAGGAC TGGCTGCACACTTTCAACTTG CTTCGGGGCAAGACCGGGGAT GATGAGGATGGCTCCACCGAG GAGGAGCGCATTGTGGGACGC TTCAAGGGCTCCCTCTGCGTG TACAAAGTGCCACTCCCAGAG GACGTGTCCCGGGAAGCCGGC TACGACTCCACCCTACGGCAT TTCCAGGGCATCCCGAGCAAT GACCCCATCAATGTGCTGGTC CGAGTCTATGTGGTCCGGGCC ACGGACCTGCACCCTGCTGAC ATCAACGGCAAAGCTGACCCC TACATCGCCATCCGGCTAGGC AAGACTGACATCCGCGACAAG GAGAACTACATCTCCAAGCAG CTCAACCCTGTCTTTGGGAAG TCCTTTGACATCGAGGCCTCC TTCCCCATGGAATCCATGCTG ACGGTGGCTGTGTATGACTGG GACCTGGTGGGCACTGATGAC CTCATTGGGGAAACCAAGATC GACCTGGAGAACCGCTTCTAC AGCAAGCAC

【０２７７】

【表４－７５】

配列番号	説明	プラスミド配列
		CGCGCCACCTGCGGCATCGCC CAGACCTACTCCACACATGGC TACAATATCTGGCGGGACCCC ATGAAGCCCAGCCAGATCCTG ACCCGCCTCTGCAAAGACGGC AAAGTGGACGGCCCCCCACTTT GGGCCCCCTGGGGAGAGTGAAG GTGGCCAACCGCGTCTTCACT GGGCCCTCTGAGATTGAGGAC GAGAACGGTCAGAGGAAGCCC ACAGACGAGCATGTGGCGCTG TTGGCCCTGAGGCACTGGGAG GACATCCCCCGCGCAGGCTGC CGCCTGGTGCCAGAGCATGTG GAGACGAGGCCGCTGCTCAAC CCCGACAAGCCGGGCATCGAG CAGGGCCGCCTGGAGCTGTGG GTGGACATGTTCCCCCATGGAC ATGCCAGCCCCCTGGGACGCCT CTGGACATCTCACCTCGGAAG CCCAAGAAGTACGAGCTGCGG GTCATCATCTGGAACACAGAT GAGGTGGTCTTGGAGGACGAC GACTTCTTCACAGGGGAGAAG TCCAGTGACATCTTCGTGAGG GGGTGGCTGAAGGGCCAGCAG GAGGACAAGCAGGACACAGAC GTCCACTACCACTCCCTCACT GGCGAGGGCAACTTCAACTGG CGCTACCCTGTTCCCCCTTCGAC TACCTGGCGGCGGAGGAGAAG ATCGTCATCTCCAAGAAGGAG TCCATGTTCTCCTGGGACG ACCGAGTACAAGATCCCCGCG CGGCTCACCCTGCAGATCTGG GATGCGGACCACTTCTCCGCT GACGACTTCCTGGGGGGCCATC GAGCTGGACCTGAACCGGTTC CCGCGGGGCGCAAAGACAGCC AAGCAGTGC

【０２７８】

【表４－７６】

配列番号	説明	プラスミド配列
		ＡＣＣＡＴＧＧＡＧＡＴＧＧＣＣＡＣＣＧＧＧ ＧＡＧＧＴＧＧＡＣＧＴＧＣＣＣＣＴＣＧＴＧ ＴＣＣＡＴＣＴＴＣＡＡＧＣＡＡＡＡＧＣＧＣ ＧＴＣＡＡＡＧＧＣＴＧＧＴＧＧＣＣＣＣＴＣ ＣＴＧＧＣＣＣＧＣＡＡＴＧＡＧＡＡＣＧＡＴ ＧＡＧＴＴＴＧＡＧＣＴＣＡＣＧＧＧＣＡＡＧ ＧＴＧＧＡＧＧＣＴＧＡＧＣＴＧＣＡＴＴＴＡ ＣＴＧＡＣＡＧＣＡＧＡＧＧＡＧＧＣＡＧＡＧ ＡＡＧＡＡＣＣＣＡＧＴＧＧＧＣＣＴＧＧＣＣ ＣＧＣＡＡＴＧＡＡＣＣＴＧＡＣＣＣＣＣＴＡ ＧＡＧＡＡＡＣＣＣＡＡＣＣＧＧＣＣＣＧＡＣ ＡＣＧＧＣＣＴＴＣＧＴＣＴＧＧＴＴＣＣＴＣ ＡＡＣＣＣＴＣＴＣＡＡＧＴＣＣＡＴＣＡＡＧ ＴＡＣＣＴＣＡＴＣＴＧＣＡＣＣＣＧＧＴＡＣ ＡＡＧＴＧＧＣＴＣＡＴＣＡＴＣＡＡＧＡＴＣ ＧＴＧＣＴＧＧＣＧＣＴＧＴＴＧＧＧＧＣＴＧ ＣＴＣＡＴＧＴＴＧＧＧＧＣＴＣＴＴＣＣＴＣ ＴＡＣＡＧＣＣＴＣＣＣＴＧＧＣＴＡＣＡＴＧ ＧＴＣＡＡＡＡＡＧＣＴＣＣＴＴＧＧＧＧＣＡ ＴＧＡＡＣＧＧＣＣＧＣＴＡＴＧＣＴＡＧＣＴ ＴＧＧＴＡＣＣＡＡＧＧＧＣＧＧＡＴＣＣＴＧ ＣＡＴＡＧＡＧＣＴＣＧＣＴＧＡＴＣＡＧＣＣ ＴＣＧＡＣＴＧＴＧＣＣＴＴＣＴＡＧＴＴＧＣ ＣＡＧＣＣＡＴＣＴＧＴＴＧＴＴＴＧＣＣＣＣ ＴＣＣＣＣＣＧＴＧＣＣＴＴＣＣＴＴＧＡＣＣ ＣＴＧＧＡＡＧＧＴＧＣＣＡＣＴＣＣＣＡＣＴ ＧＴＣＣＴＴＴＣＣＴＡＡＴＡＡＡＡＴＧＡＧ ＧＡＡＡＴＴＧＣＡＴＣＧＣＡＴＴＧＴＣＴＧ ＡＧＴＡＧＧＴＧＴＣＡＴＴＣＴＡＴＴＣＴＧ ＧＧＧＧＧＴＧＧＧＧＴＧＧＧＧＣＡＧＧＡＣ ＡＧＣＡＡＧＧＧＧＧＡＧＧＡＴＴＧＧＧＡＡ ＧＡＣＡＡＴＡＧＣＡＧＧＣＡＴＣＴＣＧＡＧ ＴＴＡＡＧＧＧＣＧＡＡＴＴＣＣＣＧＡＴＡＡ ＧＧＡＴＣＴＴＣＣＴＡＧＡＧＣＡＴＧＧＣＴ ＡＣＧＴＡＧＡＴＡＡＧＴＡＧＣＡＴＧＧＣＧ ＧＧＴＴＡＡＴＣＡＴＴＡＡＣＴＡＣＡＡＧＧ ＡＡＣＣＣＣＴＡＧＴＧＡＴＧＧＡＧＴＴＧＧ ＣＣＡＣＴＣＣＣＴＣＴＣＴＧＣＧＣＧＣＴＣ ＧＣＴＣＧＣＴＣＡＣＴＧＡＧＧＣＣＧＧＧＣ ＧＡＣＣＡＡＡＧＧ

【０２７９】

【表４－７７】

配列番号	説明	プラスミド配列
		TCGCCCGACGCCCGGGCTTTG CCCGGGCGGCCTCAGTGAGCG AGCGAGCGCGCAGCCTTAATT AACCTAATTCACTGGCCGTCG TTTTACAACGTCGTGACTGGG AAAACCCTGGCGTTACCCAAC TTAATCGCCTTGCAGCACATC CCCCTTTCGCCAGCTGGCGTA ATAGCGAAGAGGCCCGCACCG ATCGCCCTTCCCAACAGTTGC GCAGCCTGAATGGCGAATGGG ACGCGCCCTGTAGCGGCGCAT TAAGCGCGGGCGGGTGTGGTGG TTACGCGCAGCGTGACCGCTA CACTTGCCAGCGCCCTAGCGC CCGCTCCTTTCGCTTTCTTCC CTTCCTTTCTCGCCACGTTCG CCGGCTTTCCCCGTCAAGCTC TAAATCGGGGGGCTCCCTTTAG GGTTCCGATTTAGTGCTTTAC GGCACCTCGACCCCAAAAAAC TTGATTAGGGTGATGGTTCAC GTAGTGGGCCATCGCCCTGAT AGACGGTTTTTCGCCCTTTGA CGTTGGAGTCCACGTTCTTTA ATAGTGGACTCTTGTTCCAAA CTGGAACAACACTCAACCCTA TCTCGGTCTATTCTTTTGATT TATAAGGGATTTTGCCGATTT CGGCCTATTGGTTAAAAAATG AGCTGATTTAACAAAAATTTA ACGCGAATTTTAACAAAATAT TAACGCTTACAATTTAGGTGG CACTTTTCGGGGAAATGTGCG CGGAACCCCTATTTGTTTATT TTTCTAAATACATTCAAATAT GTATCCGCTCATGAGACAATA ACCCTGATAAATGCTTCAATA ATATTGAAAAAGGAAGAGTAT GAGCCATAT

【０２８０】

【表４－７８】

配列番号	説明	プラスミド配列
		TCAACGGGAAACGTCGAGGCC GCGATTAAATTCCAACATGGA TGCTGATTTATATGGGTATAA ATGGGCTCGCGATAATGTCGG GCAATCAGGTGCGACAATCTA TCGCTTGTATGGGAAGCCCGA TGCGCCAGAGTTGTTTCTGAA ACATGGCAAAGGTAGCGTTGC CAATGATGTTACAGATGAGAT GGTCAGACTAAACTGGCTGAC GGAATTTATGCCTCTTCCGAC CATCAAGCATTTTATCCGTAC TCCTGATGATGCATGGTTACT CACCCACTGCGATCCCCGGAAA AACAGCATTCCAGGTATTAGA AGAATATCCTGATTCAGGTGA AAATATTGTTGATGCGCTGGC AGTGTTCCTGCGCCGGTTGCA TTCGATTCCCTGTTTGTAATTG TCCTTTTAACAGCGATCGCGT ATTTCGTCTTGCTCAGGCGCA ATCACGAATGAATAACGGTTT GGTTGATGCGAGTGATTTTGA TGACGAGCGTAATGGCTGGCC TGTTGAACAAGTCTGGAAAGA AATGCATAAAACTTTTGCCATT CTCACCGGATTCAGTCGTCAC TCATGGTGATTTCTCACTTGA TAACCTTATTTTTGACGAGGG GAAATTAATAGGTTGTATTGA TGTTGGACGAGTCGGAATCGC AGACCGATACCAGGATCTTGC CATCCTATGGAACTGCCTCGG TGAGTTTTCTCCTTCATTACA GAAACGGCTTTTTCAAAAATA TGGTATTGATAATCCTGATAT GAATAAATTGCAGTTTCATTT GATGCTCGATGAGTTTTTCTA ACTGTCAGACCAAGTTTACTC ATATATACT

【０２８１】

【表４－７９】

配列番号	説明	プラスミド配列
		TTAGATTGATTTAAAACTTCA TTTTTAATTTAAAAGGATCTA GGTGAAGATCCTTTTTTGATAA TCTCATGACCAAAATCCCTTA ACGTGAGTTTTCGTTCCACTG AGCGTCAGACCCCGTAGAAAA GATCAAAGGATCTTCTTGAGA TCCTTTTTTTTCTGCGCGTAAT CTGCTGCTTGCAAACAAAAAA ACCACCGCTACCAGCGGTGGT TTGTTTGCCGGATCAAGAGCT ACCAACTCTTTTTCCGAAGGT AACTGGCTTCAGCAGAGCGCA GATACCAAATACTGTTCTTCT AGTGTAGCCGTAGTTAGGCCA CCACTTCAAGAACTCTGTAGC ACCGCCTACATACCTCGCTCT GCTAATCCTGTTACCAGTGGC TGCTGCCAGTGGCGATAAGTC GTGTCTTACCGGGTTGGACTC AAGACGATAGTTACCGGATAA GGCGCAGCGGTCGGGCTGAAC GGGGGGTTCGTGCACACAGCC CAGCTTGGAGCGAACGACCTA CACCGAACTGAGATACCTACA GCGTGAGCTATGAGAAAGCGC CACGCTTCCCGAAGGGAGAAA GGCGGACAGGTATCCGGTAAG CGGCAGGGTCGGAACAGGAGA GCGCACGAGGGAGCTTCCAGG GGGAAACGCCTGGTATCTTTA TAGTCCTGTCGGGTTTCGCCA CCTCTGACTTGAGCGTCGATT TTTGTGATGCTCGTCAGGGGG GCGGAGCCTATGGAAAAACGC CAGCAACGCGGCCTTTTTACG GTTCCTGGCCTTTTGCTGGCC TTTGCTCACATGTTCTTTCC TGCGTTATCCCCTGATTCTGT GGATAACCG

【０２８２】

【表４－８０】

配列番号	説明	プラスミド配列
		ＴＡＴＴＡＣＣＧＣＣＴＴＴＧＡＧＴＧＡＧＣ ＴＧＡＴＡＣＣＧＣＴＣＧＣＣＧＣＡＧＣＣＧ ＡＡＣＧＡＣＣＧＡＧＣＧＣＡＧＣＧＡＧＴＣ ＡＧＴＧＡＧＣＧＡＧＧＡＡＧＣＧＧＡＡＧＡ ＧＣＧＣＣＣＡＡＴＡＣＧＣＡＡＡＣＣＧＣＣ ＴＣＴＣＣＣＣＧＣＧＣＧＴＴＧＧＣＣＧＡＴ ＴＣＡＴＴＡＡＴＧＣＡＧＣＴＧＧＣＡＣＧＡ ＣＡＧＧＴＴＴＣＣＣＧＡＣＴＧＧＡＡＡＧＣ ＧＧＧＣＡＧＴＧＡＧＣＧＣＡＡＣＧＣＡＡＴ ＴＡＡＴＧＴＧＡＧＴＴＡＧＣＴＣＡＣＴＣＡ ＴＴＡＧＧＣＡＣＣＣＣＡＧＧＣＴＴＴＡＣＡ ＣＴＴＴＡＴＧＣＴＴＣＣＧＧＣＴＣＧＴＡＴ ＧＴＴＧＴＧＴＧＧＡＡＴＴＧＴＧＡＧＣＧＧ ＡＴＡＡＣＡＡＴＴＴＣＡＣＡＣＡＧＧＡＡＡ ＣＡＧＣＴＡＴＧＡＣＣＡＴＧＡＴＴＡＣＧＣ ＣＡＧＡＴＴＴＡＡＴＴＡＡＧＧ
６８	以下の特徴を含む、５’導入遺伝子プラスミド： １２～１４１位のＩＴＲ ２３０～５９４位のＣＭＶ、すなわちエンハンサー ２９６～５９９位のＣＭＶエンハンサー ５９６～８７８位のニワトリβ－アクチンプロモーター ８７９～９７１位のエクソン１ ９７１～１１７２位のキメライントロン	ＣＣＴＴＡＡＴＴＡＧＧＣＴＧＣＧＣＧＣＴＣ ＧＣＴＣＧＣＴＣＡＣＴＧＡＧＧＣＣＧＣＣＣ ＧＧＧＣＡＡＡＧＣＣＣＧＧＧＣＧＴＣＧＧＧ ＣＧＡＣＣＴＴＴＧＧＴＣＧＣＣＣＧＧＣＣＴ ＣＡＧＴＧＡＧＣＧＡＧＣＧＡＧＣＧＣＧＣＡ ＧＡＧＡＧＧＧＡＧＴＧＧＣＣＡＡＣＴＣＣＡ ＴＣＡＣＴＡＧＧＧＧＴＴＣＣＴＴＧＴＡＧＴ ＴＡＡＴＧＡＴＴＡＡＣＣＣＧＣＣＡＴＧＣＴ ＡＣＴＴＡＴＣＴＡＣＧＴＡＧＣＣＡＴＧＣＴ ＣＴＡＧＧＡＡＧＡＴＣＧＧＡＡＴＴＣＧＣＣ ＣＴＴＡＡＧＣＴＡＧＣＧＧＣＧＣＧＣＣＧＧ ＴＡＣＣＴＡＧＴＴＡＴＴＡＡＴＡＧＴＡＡＴ ＣＡＡＴＴＡＣＧＧＧＧＴＣＡＴＴＡＧＴＴＣ ＡＴＡＧＣＣＣＡＴＡＴＡＴＧＧＡＧＴＴＣＣ ＧＣＧＴＴＡＣＡＴＡＡＣＴＴＡＣＧＧＴＡＡ ＡＴＧＧＣＣＣＧＣＣＴＧＧＣＴＧＡＣＣＧＣ ＣＣＡＡＣＧＡＣＣＣＣＣＧＣＣＣＡＴＴＧＡ ＣＧＴＣＡＡＴＡＡＴＧＡＣＧＴＡＴＧＴＴＣ ＣＣＡＴＡＧＴＡＡＣＧＣＣＡＡＴＡＧＧＧＡ ＣＴＴＴＣＣＡＴＴＧＡＣＧＴＣＡＡＴＧＧＧ ＴＧＧＡＧＴＡＴＴＴＡＣＧＧＴＡＡＡＣＴＧ ＣＣＣＡＣＴＴＧＧＣＡＧＴＡＣＡＴＣＡＡＧ ＴＧＴＡＴＣＡＴＡＴＧＣＣＡＡＧＴＡＣＧＣ

【０２８３】

【表４－８１】

配列番号	説明	プラスミド配列
	１１８９～１１９８位のコザック配列 １１９５～３６００位のヒトＯＴＯＦアイソフォーム５のＮ末端部分 ３６０１～３６８４位のスプライスドナー配列 ３６９１～３９７７位のＡＰ先頭配列 ４０７１～４２００位のＩＴＲ ４２１９～４２３５位のＭ１３　ｆｗｄ ４３７７～４８３２位のｆ１　ｏｒｉ ４８５８～４９６２位のＡｍｐＲプロモーター ４９６３～５７７２位のＫａｎＲ ４９６３～５７７２位のｍｕｔＢｓｍＢＩ ５９４３～６５３１位のｏｒｉ ６８１９～６８４０位のＣＡＰ結合部位	ＣＣＣＣＴＡＴＴＧＡＣＧＴＣＡＡＴＧＡＣＧ ＧＴＡＡＡＴＧＧＣＣＣＧＣＣＴＧＧＣＡＴＴ ＡＴＧＣＣＣＡＧＴＡＣＡＴＧＡＣＣＴＴＡＴ ＧＧＧＡＣＴＴＴＣＣＴＡＣＴＴＧＧＣＡＧＴ ＡＣＡＴＣＴＡＣＧＴＡＴＴＡＧＴＣＡＴＣＧ ＣＴＡＴＴＡＣＣＡＴＧＧＴＣＧＡＧＧＴＧＡ ＧＣＣＣＣＡＣＧＴＴＣＴＧＣＴＴＣＡＣＴＣ ＴＣＣＣＣＡＴＣＴＣＣＣＣＣＣＣＣＴＣＣＣ ＣＡＣＣＣＣＣＡＡＴＴＴＴＧＴＡＴＴＴＡＴ ＴＴＡＴＴＴＴＴＴＡＡＴＴＡＴＴＴＴＧＴＧ ＣＡＧＣＧＡＴＧＧＧＧＧＣＧＧＧＧＧＧＧＧ ＧＧＧＧＧＧＧＧＣＧＣＧＣＧＣＣＡＧＧＣＧ ＧＧＧＣＧＧＧＧＧＣＧＧＧＧＧＣＧＡＧＧＧＧＣ ＧＧＧＧＣＧＧＧＧＣＧＡＧＧＣＧＧＡＧＡＧ ＧＴＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＣＡＡＴＣＡＧＡ ＧＣＧＧＣＧＣＧＣＴＣＣＧＡＡＡＧＴＴＴＣ ＣＴＴＴＴＡＴＧＧＣＧＡＧＧＣＧＧＣＧＧＣ ＧＧＣＧＧＣＧＧＣＣＣＴＡＴＡＡＡＡＡＧＣ ＧＡＡＧＣＧＣＧＣＧＧＣＧＧＧＣＧＧＧＡＧ ＴＣＧＣＴＧＣＧＣＧＣＴＧＣＣＴＴＣＧＣＣ ＣＣＧＴＧＣＣＣＣＧＣＴＣＣＧＣＣＧＣＣＧ ＣＣＴＣＧＣＧＣＣＧＣＣＣＧＣＣＣＣＧＧＣ ＴＣＴＧＡＣＴＧＡＣＣＧＣＧＴＴＡＣＴＣＣ ＣＡＣＡＧＧＴＧＡＧＣＧＧＧＣＧＧＧＡＣＧ ＧＣＣＣＴＴＣＴＣＣＴＣＣＧＧＧＣＴＧＴＡ ＡＴＴＡＧＣＧＣＴＴＧＧＴＴＴＡＡＴＧＡＣ ＧＧＣＴＴＧＴＴＴＣＴＴＴＴＣＴＧＴＧＧＣ ＴＧＣＧＴＧＡＡＡＧＣＣＴＴＧＡＧＧＧＧＣ ＴＣＣＧＧＧＡＧＣＴＡＧＡＧＣＣＴＣＴＧＣ ＴＡＡＣＣＡＴＧＴＴＣＡＴＧＣＣＴＴＣＴＴ ＣＴＴＴＴＴＣＣＴＡＣＡＧＣＴＣＣＴＧＧＧ ＣＡＡＣＧＴＧＣＴＧＧＴＴＡＴＴＧＴＧＣＴ ＧＴＣＴＣＡＴＣＡＴＴＴＴＧＧＣＡＡＡＧＡ ＡＴＴＣＴＡＧＣＧＧＣＣＧＣＣＡＣＣＡＴＧ ＧＣＣＴＴＧＣＴＣＡＴＣＣＡＣＣＴＣＡＡＧ ＡＣＡＧＴＣＴＣＧＧＡＧＣＴＧＣＧＧＧＧＣ ＡＧＧＧＧＣＧＡＣＣＧＧＡＴＣＧＣＣＡＡＡ ＧＴＧＡＣＴＴＴＣＣＧＡＧＧＧＣＡＡＴＣＣ ＴＴＣＴＡＣＴＣＴＣＧＧＧＴＣＣＴＧＧＡＧ ＡＡＣＴＧＴＧＡＧ

【０２８４】

【表４－８２】

配列番号	説明	プラスミド配列
	６８５５～６８８５位のｌａｃプロモーター ６８３５～６９０９位のｌａｃオペレーター ６９１７～６９３３位のＭ１３　ｒｅｖ １２～４２００位の二重ベクター系のベクター内に導入される導入遺伝子	ＧＡＴＧＴＧＧＣＴＧＡＣＴＴＴＧＡＴＧＡＧ ＡＣＡＴＴＴＣＧＧＴＧＧＣＣＧＧＴＧＧＣＣ ＡＧＣＡＧＣＡＴＣＧＡＣＡＧＡＡＡＴＧＡＧ ＡＴＧＣＴＧＧＡＧＡＴＴＣＡＧＧＴＴＴＴＣ ＡＡＣＴＡＣＡＧＣＡＡＡＧＴＣＴＴＣＡＧＣ ＡＡＣＡＡＧＣＴＣＡＴＣＧＧＧＡＣＣＴＴＣ ＣＧＣＡＴＧＧＴＧＣＴＧＣＡＧＡＡＧＧＴＧ ＧＴＡＧＡＧＧＡＧＡＧＣＣＡＴＧＴＧＧＡＧ ＧＴＧＡＣＴＧＡＣＡＣＧＣＴＧＡＴＴＧＡＴ ＧＡＣＡＡＣＡＡＴＧＣＴＡＴＣＡＴＣＡＡＧ ＡＣＣＡＧＣＣＴＧＴＧＣＧＴＧＧＡＧＧＴＣ ＣＧＧＴＡＴＣＡＧＧＣＣＡＣＴＧＡＣＧＧＣ ＡＣＡＧＴＧＧＧＣＴＣＣＴＧＧＧＡＣＧＡＴ ＧＧＧＧＡＣＴＴＣＣＴＧＧＧＡＧＡＴＧＡＧ ＴＣＴＣＴＴＣＡＡＧＡＧＧＡＡＧＡＧＡＡＧ ＧＡＣＡＧＣＣＡＡＧＡＧＡＣＧＧＡＴＧＧＡ ＣＴＧＣＴＣＣＣＡＧＧＣＴＣＣＣＧＧＣＣＣ ＡＧＣＴＣＣＣＧＧＣＣＣＣＣＡＧＧＡＧＡＧ ＡＡＧＡＧＣＴＴＣＣＧＧＡＧＡＧＣＣＧＧＧ ＡＧＧＡＧＣＧＴＧＴＴＣＴＣＣＧＣＣＡＴＧ ＡＡＧＣＴＣＧＧＣＡＡＡＡＡＣＣＧＧＴＣＴ ＣＡＣＡＡＧＧＡＧＧＡＧＣＣＣＣＡＡＡＧＡ ＣＣＡＧＡＴＧＡＡＣＣＧＧＣＧＧＴＧＣＴＧ ＧＡＧＡＴＧＧＡＡＧＡＣＣＴＴＧＡＣＣＡＴ ＣＴＧＧＣＣＡＴＴＣＧＧＣＴＡＧＧＡＧＡＴ ＧＧＡＣＴＧＧＡＴＣＣＣＧＡＣＴＣＧＧＴＧ ＴＣＴＣＴＡＧＣＣＴＣＡＧＴＣＡＣＡＧＣＴ ＣＴＣＡＣＣＡＣＴＡＡＴＧＴＣＴＣＣＡＡＣ ＡＡＧＣＧＡＴＣＴＡＡＧＣＣＡＧＡＣＡＴＴ ＡＡＧＡＴＧＧＡＧＣＣＡＡＧＴＧＣＴＧＧＧ ＣＧＧＣＣＣＡＴＧＧＡＴＴＡＣＣＡＧＧＴＣ ＡＧＣＡＴＣＡＣＧＧＴＧＡＴＣＧＡＧＧＣＣ ＣＧＧＣＡＧＣＴＧＧＴＧＧＧＣＴＴＧＡＡＣ ＡＴＧＧＡＣＣＣＴＧＴＧＧＴＧＴＧＣＧＴＧ ＧＡＧＧＴＧＧＧＴＧＡＣＧＡＣＡＡＧＡＡＧ ＴＡＣＡＣＡＴＣＣＡＴＧＡＡＧＧＡＧＴＣＣ ＡＣＴＡＡＣＴＧＣＣＣＣＴＡＴＴＡＣＡＡＣ ＧＡＧＴＡＣＴＴＣＧＴＣＴＴＣＧＡＣＴＴＣ ＣＡＴＧＴＣＴＣＴＣＣＧＧＡＴＧＴＣＡＴＧ ＴＴＴＧＡＣＡＡＧ

【０２８５】

【表４－８３】

配列番号	説明	プラスミド配列
		ＡＴＣＡＴＣＡＡＧＡＴＴＴＣＧＧＴＧＡＴＴ ＣＡＣＴＣＣＡＡＧＡＡＣＣＴＧＣＴＧＣＧＣ ＡＧＴＧＧＣＡＣＣＣＴＧＧＴＧＧＧＣＴＣＣ ＴＴＣＡＡＡＡＴＧＧＡＣＧＴＧＧＧＡＡＣＣ ＧＴＧＴＡＣＴＣＧＣＡＧＣＣＡＧＡＧＣＡＣ ＣＡＧＴＴＣＣＡＴＣＡＣＡＡＧＴＧＧＧＣＣ ＡＴＣＣＴＧＴＣＴＧＡＣＣＣＣＧＡＴＧＡＣ ＡＴＣＴＣＣＴＣＧＧＧＧＣＴＧＡＡＧＧＧＣ ＴＡＣＧＴＧＡＡＧＴＧＴＧＡＣＧＴＴＧＣＣ ＧＴＧＧＴＧＧＧＣＡＡＡＧＧＧＧＡＣＡＡＣ ＡＴＣＡＡＧＡＣＧＣＣＣＣＡＣＡＡＧＧＣＣ ＡＡＴＧＡＧＡＣＣＧＡＣＧＡＡＧＡＴＧＡＣ ＡＴＴＧＡＧＧＧＧＧＡＡＣＴＴＧＣＴＧＣＴＣ ＣＣＣＧＡＧＧＧＧＧＧＴＧＣＣＣＣＣＣＧＡＡ ＣＧＣＣＡＧＴＧＧＧＣＣＣＧＧＴＴＣＴＡＴ ＧＴＧＡＡＡＡＴＴＴＡＣＣＧＡＧＣＡＧＡＧ ＧＧＧＣＴＧＣＣＣＣＧＴＡＴＧＡＡＣＡＣＡ ＡＧＣＣＴＣＡＴＧＧＣＣＡＡＴＧＴＡＡＡＧ ＡＡＧＧＣＴＴＴＣＡＴＣＧＧＴＧＡＡＡＡＣ ＡＡＧＧＡＣＣＴＣＧＴＧＧＡＣＣＣＣＴＡＣ ＧＴＧＣＡＡＧＴＣＴＴＣＴＴＴＧＣＴＧＧＣ ＣＡＧＡＡＧＧＧＣＡＡＧＡＣＴＴＣＡＧＴＧ ＣＡＧＡＡＧＡＧＣＡＧＣＴＡＴＧＡＧＣＣＣ ＣＴＧＴＧＧＡＡＴＧＡＧＣＡＧＧＴＣＧＴＣ ＴＴＴＡＣＡＧＡＣＣＴＣＴＴＣＣＣＣＣＣＡ ＣＴＣＴＧＣＡＡＡＣＧＣＡＴＧＡＡＧＧＴＧ ＣＡＧＡＴＣＣＧＡＧＡＣＴＣＧＧＡＣＡＡＧ ＧＴＣＡＡＣＧＡＣＧＴＧＧＣＣＡＴＣＧＧＣ ＡＣＣＣＡＣＴＴＣＡＴＴＧＡＣＣＴＧＣＧＣ ＡＡＧＡＴＴＴＣＴＡＡＴＧＡＣＧＧＡＧＡＣ ＡＡＡＧＧＣＴＴＣＣＴＧＣＣＣＡＣＡＣＴＧ ＧＧＣＣＣＡＧＣＣＴＧＧＧＴＧＡＡＣＡＴＧ ＴＡＣＧＧＣＴＣＣＡＣＡＣＧＴＡＡＣＴＡＣ ＡＣＧＣＴＧＣＴＧＧＡＴＧＡＧＣＡＴＣＡＧ ＧＡＣＣＴＧＡＡＣＧＡＧＧＧＣＣＴＧＧＧＧ ＧＡＧＧＧＴＧＴＧＴＣＣＴＴＣＣＧＧＧＣＣ ＣＧＧＣＴＣＣＴＧＣＴＧＧＧＣＣＴＧＧＣＴ ＧＴＧＧＡＧＡＴＣＧＴＡＧＡＣＡＣＣＴＣＣ ＡＡＣＣＣＴＧＡＧＣＴＣＡＣＣＡＧＣＴＣＣ ＡＣＡＧＡＧＧＴＧ

【０２８６】

【表４－８４】

配列番号	説明	プラスミド配列
		CAGGTGGAGCAGGCCACGCCC ATCTCGGAGAGCTGTGCAGGT AAAATGGAAGAATTCTTTCTC TTTGGAGCCTTCCCTGGAGGCC TCAATGATCGACCGGAGAAAC GGAGACAAGCCCATCACCTTT GAGGTCACCCATAGGGCAACTAT GGGAACGAAGTTGATGGCCCTG TCCCGGCCCCCAGCGGCCTCGG CCCCGGGAAGGAGCCGGGGGAT GAGGAAGAAGTAGACCTGATT CAGAACGCAAGTGATGACGAG GCCGGTGATGCCGGGGGACCTG GCCTCAGTCTTCCTCCACTCCA CCAATGCGGCCCCCAGGTCACC GACAGGAACTACTTCCATCTG CCCTACCCTGGAGCGAAAGCCC TGCATCTACATCAAGAGCTGG TGGCCGGACCCAGCGCCGCCGC CTCTACAATGCCAACATCATG GACCACATTGCCGACAAGCTG GAAGAAGGCCTGAACGACATA CAGGAGATGATCAAAACGGAG AAGTCCTACCCCTGAGCGTCGC CTGCGGGGCGTCCTGGAGGAG CTGAGCTGTGGCTGCTGCCGC TTCCTCTCCCTCGCTGACAAG GACCAGGGCCACTCATCCCGC ACCAGGCTTGACCGGGAGCGC CTCAAGTCCCTGCATGAGGGAG CTGGTAAGTATCAAGGTTACA AGACAGGTTTAAGGAGACCAA TAGAAACTGGGCTTGTCGAGA CAGAGAAGACTCTTGCGTTTC TGAGCTAGCCCCCCGGGTGCGC GGCGTCGGTGGTGCCGGCGGG GGGCGCCAGGTCGCAGGCGGT GTAGGGCTCCAGGCAGGCGGC GAAGGCCATGACGTGCGCTAT GAAGGTCTG

【０２８７】

【表４－８５】

配列番号	説明	プラスミド配列
		CTCCTGCACGCCGTGAACCAG GTGCGCCTGCGGGCCGCGCGC GAACACCGCCACGTCCTCGCC TGCGTGGGTCTCTTCGTCCAG GGGCACTGCTGACTGCTGCCG ATACTCGGGGCTCCCGCTCTC GCTCTCGGGTAACATCCGGGCCG GGCGCCGTCCTTGAGCACATA GCCTGGACCGTTTCGTCGACC TCGAGTTAAGGGCGAATTCCC GATAAGGATCTTCCTAGAGCA TGGCTACGTAGATAAGTAGCA TGGCGGGTTAATCATTAACTA CAAGGAACCCCTAGTGATGGA GTTGGCCACTCCCTCTCTGCG CGCTCGCTCGCTCACTGAGGC CGGGGCGACCAAAGGTCGCCCG ACGCCCGGGGCTTTGCCCGGGC GGCCTCAGTGAGCGAGCGAGC GCGCAGCCTTAATTAACCTAA TTCACTGGCCGTCGTTTTACA ACGTCGTGACTGGGAAAACCC TGGCGTTACCCAACTTAATCG CCTTGCAGCACATCCCCCTTT CGCCAGCTGGCGTAATAGCGA AGAGGCCCGCACCGATCGCCC TTCCCAACAGTTGCGCAGCCT GAATGGCGAATGGGACGCGCC CTGTAGCGGCGCATTAAGCGC GGCGGGTGTGGTGGTTACGCG CAGCGTGACCGCTACACTTGC CAGCGCCCTAGCGCCCGCTCC TTTCGCTTTCTTCCCTTCCTT TCTCGCCACGTTCGCCGGCTT TCCCCGTCAAGCTCTAAATCG GGGGCTCCCTTTAGGGTTCCG ATTTAGTGCTTTACGGCACCT CGACCCCCAAAAAACTTGATTA GGGTGATGGTTCACGTAGTGG GCCATCGCC

【０２８８】

【表４－８６】

配列番号	説明	プラスミド配列
		CTGATAGACGGTTTTTCGCCC TTTGACGTTGGAGTCCACGTT CTTTAATAGTGGACTCTTGTT CCAAACTGGAACAACACTCAA CCCTATCTCGGGTCTATTCTTT TGATTTATAAGGGATTTTGCC GATTTCGGCCTATTGGTTAAA AAATGAGCTGATTTAACAAAAA ATTTTAACGCGAATTTTTAACAA AATATTAACGCTTACAATTTA GGTGGCACTTTTCGGGGAAAT GTGCGCGGAACCCCTATTTGT TTATTTTTCTAAATACATTCA AATATGTATCCGCTCATGAGA CAATAACCCTGATAAATGCTT CAATAATATTGAAAAAGGAAG AGTATGAGCCATATTCAACGG GAAACGTCGAGGCCGCGATTA AATTCCAACATGGATGCTGATT TTATATGGGTATAAATGGGCT CGCGATAATGTCGGGCAATCA GGTGCGACAATCTATCGCTTG TATGGGAAGCCCGATGCGCCA GAGTTGTTTTCTGAAACATGGC AAAGGTAGCGTTGCCAATGAT GTTACAGATGAGATGGTCAGA CTAAACTGGCTGACGGAATTT ATGCCTCTTCCGACCATCAAG CATTTTATCCGTACTCCTGAT GATGCATGGTTACTCACCACT GCGATCCCCGGAAAAACAGCA TTCCAGGTATTAGAAGAATAT CCTGATTCAGGTGAAAATATT GTTGATGCGCTGGCAGTGTTC CTGCGCCGGTTGCATTCGATT CCTGTTTTGTAATTGTCCTTT AACAGCGATCGCGTATTTCGT CTTGCTCAGGCGCAATCACGA ATGAATAACGGTTTGGTTGAT GCGAGTGAT

【０２８９】

【表４－８７】

配列番号	説明	プラスミド配列
		TTTGATGACGAGCGTAATGGC TGGCCTGTTGAACAAGTCTGG AAAGAAATGCATAAACTTTTG CCATTCTCACCGGATTCAGTC GTCACTCATGGTGATTTCTCA CTTGATAACCTTATTTTTGAC GAGGGGAAATTAATAGGTTGT ATTGATGTTGGACGAGTCGGA ATCGCAGACCGATACCAGGAT CTTGCCATCCTATGGAACTGC CTCGGTGAGTTTTCTCCTTCA TTACAGAAACGGCTTTTTCAA AAATATGGTATTGATAATCCT GATATGAATAAATTGCAGTTT CATTTGATGCTCGATGAGTTT TTCTAACTGTCAGACCAAGTT TACTCATATATACTTTAGATT GATTTAAAACTTCATTTTTAA TTTAAAAGGATCTAGGTGAAG ATCCTTTTTGATAATCTCATG ACCAAAATCCCTTAACGTGAG TTTTCGTTCCACTGAGCGTCA GACCCCGTAGAAAAGATCAAA GGATCTTTCTTGAGATCCTTT TTTCTGCGCGTAATCTGCTGC TTGCAAACAAAAAAACCCACCG CTACCCAGCGGTGGTTTGTTG CCGGATCAAGAGCTACCAACT CTTTTTCCGAAGGTAACTGGC TTCAGCAGAGCGCAGATACCA AATACTGTTCTTCTAGTGTAG CCGTAGTTAGGCCACCACTTC AAGAACTCTGTAGCACCGCCT ACATACCTCGCTCTGCTAATC CTGTTACCAGTGGCTGCTGCC AGTGGCGATAAGTCGTGTCTT ACCGGGTTGGACTCAAGACGA TAGTTACCGGATAAGGCGCAG CGGTCGGGCTGAACGGGGGGT TCGTGCACA

【０２９０】

【表４－８８】

配列番号	説明	プラスミド配列
		ＣＡＧＣＣＣＡＧＣＴＴＧＧＡＧＣＧＡＡＣＧ ＡＣＣＴＡＣＡＣＣＧＡＡＣＴＧＡＧＡＴＡＣ ＣＴＡＣＡＧＣＧＴＧＡＧＣＴＡＴＧＡＧＡＡ ＡＧＣＧＣＣＡＣＧＣＴＴＣＣＣＧＡＡＧＧＧ ＡＧＡＡＡＧＧＣＧＧＡＣＡＧＧＴＡＴＣＣＧ ＧＴＡＡＧＣＧＧＣＡＧＧＧＴＣＧＧＡＡＣＡ ＧＧＡＧＡＧＣＧＣＡＣＧＡＧＧＧＡＧＣＴＴ ＣＣＡＧＧＧＧＧＡＡＡＣＧＣＣＴＧＧＴＡＴ ＣＴＴＴＡＴＡＧＴＣＣＴＧＴＣＧＧＧＴＴＴ ＣＧＣＣＡＣＣＴＣＴＧＡＣＴＴＧＡＧＣＧＴ ＣＧＡＴＴＴＴＴＧＴＧＡＴＧＣＴＣＧＴＣＡ ＧＧＧＧＧＧＣＧＧＡＧＣＣＴＡＴＧＧＡＡＡ ＡＡＣＧＣＣＡＧＣＡＡＣＧＣＧＧＣＣＴＴＴ ＴＴＡＣＧＧＴＴＣＣＴＧＧＣＣＴＴＴＴＧＣ ＴＧＧＣＣＴＴＴＴＧＣＴＣＡＣＡＴＧＴＴＣ ＴＴＴＣＣＴＧＣＧＴＴＡＴＣＣＣＣＴＧＡＴ ＴＣＴＧＴＧＧＡＴＡＡＣＣＧＴＡＴＴＡＣＣ ＧＣＣＴＴＴＧＡＧＴＧＡＧＣＴＧＡＴＡＣＣ ＧＣＴＣＧＣＣＧＣＡＧＣＣＧＡＡＣＧＡＣＣ ＧＡＧＣＧＣＡＧＣＧＡＧＴＣＡＧＴＧＡＧＣ ＧＡＧＧＡＡＧＣＧＧＡＡＧＡＧＣＧＣＣＣＡ ＡＴＡＣＧＣＡＡＡＣＣＧＣＣＴＣＴＣＣＣＣ ＧＣＧＣＧＴＴＧＧＣＣＧＡＴＴＣＡＴＴＡＡ ＴＧＣＡＧＣＴＧＧＣＡＣＧＡＣＡＧＧＴＴＴ ＣＣＣＧＡＣＴＧＧＡＡＡＧＣＧＧＧＣＡＧＴ ＧＡＧＣＧＣＡＡＣＧＣＡＡＴＴＡＡＴＧＴＧ ＡＧＴＴＡＧＣＴＣＡＣＴＣＡＴＴＡＧＧＣＡ ＣＣＣＣＡＧＧＣＴＴＴＡＣＡＣＴＴＴＡＴＧ ＣＴＴＣＣＧＧＣＴＣＧＴＡＴＧＴＴＧＴＧＴ ＧＧＡＡＴＴＧＴＧＡＧＣＧＧＡＴＡＡＣＡＡ ＴＴＴＣＡＣＡＣＡＧＧＡＡＡＣＡＧＣＴＡＴ ＧＡＣＣＡＴＧＡＴＴＡＣＧＣＣＡＧＡＴＴＴ ＡＡＴＴＡＡＧＧ

【０２９１】

ＯＴＯＦの発現のためのベクター

高速の転写及び翻訳を達成することに加えて、哺乳動物細胞での外来性遺伝子の安定した発現を、その遺伝子を含むポリヌクレオチドを哺乳動物細胞の核ゲノムへ組み込むことによって達成することができる。外来性タンパク質をコードするポリヌクレオチドを哺乳動物細胞の核ＤＮＡに送達し、組み込むための様々なベクターが開発されてきた。発現ベクターの例は、例えば、ＷＯ１９９４／０１１０２６号に開示されており、それは参照により本明細書に組み込まれる。本明細書に記載の組成物及び方法で使用するための発現ベクターは、ＯＴＯＦの一部をコードするポリヌクレオチド配列、ならびに例えば、これらの薬剤の発現及び／または哺乳動物細胞のゲノムへのこれらのポリヌクレオチド配列の組

み込みに使用する追加の配列エレメントを含む。ＯＴＯＦの発現に使用できる特定のベクターとして、遺伝子転写を指示するプロモーター及びエンハンサー領域などの調節配列を含むプラスミドが挙げられる。ＯＴＯＦ発現に有用な他のベクターは、これらの遺伝子の翻訳速度を高めるか、または遺伝子転写から生じるｍＲＮＡの安定性もしくは核外輸送を向上させるポリヌクレオチド配列を含む。これらの配列エレメントには、例えば、発現ベクター上に組み込まれた遺伝子の効率的な転写を指示するために、５’及び３’非翻訳領域ならびにポリアデニル化シグナル部位が含まれる。本明細書に記載の組成物及び方法での使用に適した発現ベクターはまた、そのようなベクターを含む細胞を選択するためのマーカーをコードするポリヌクレオチドを含み得る。適切なマーカーの例として、アンピシリン、クロラムフェニコール、カナマイシン、またはノーセオスリシンなどの抗生物質に対する耐性をコードする遺伝子が挙げられる。

【０２９２】

核酸送達用のＡＡＶベクター

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物及び方法の核酸は、細胞内へのそれらの導入を容易にするために、組換えＡＡＶ（ｒＡＡＶ）ベクター及び／またはウイルス粒子内に組み込まれる。本明細書に記載の組成物及び方法で有用なｒＡＡＶベクターは、（１）発現される異種配列（例えば、ＯＴＯＦタンパク質のＮ末端部分またはＣ末端部分をコードするポリヌクレオチド）と、（２）異種遺伝子の安定性と発現を促進するウイルス配列と、を含む、組換え核酸構築物である。ウイルス配列は、ＤＮＡの複製及びウイルス粒子へのパッケージング（例えば、機能的ＩＴＲ）のためにシスで必要とされるＡＡＶの配列を含み得る。そのようなｒＡＡＶベクターは、マーカーまたはレポーター遺伝子も含み得る。有用なｒＡＡＶベクターでは、１つ以上のＡＡＶ　ＷＴ遺伝子の全体または一部が削除されているが、機能的な隣接ＩＴＲ配列は保持されている。ＡＡＶ　ＩＴＲは、特定の応用に適した任意の血清型であり得る。本明細書に記載の方法及び組成物で使用するために、ＩＴＲはＡＡＶ２　ＩＴＲであり得る。ｒＡＡＶベクターの使用方法は、例えば、Ｔａｌ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｍｅｄ．Ｓｃｉ．７：２７９（２０００）、及びＭｏｎａｈａｎ　ａｎｄ　Ｓａｍｕｌｓｋｉ，Ｇｅｎｅ　Ｄｅｌｉｖｅｒｙ７：２４（２０００）に記載されており、それらの各開示は、それらが遺伝子送達用のＡＡＶベクターに属するため、参照により本明細書に援用される。

【０２９３】

本明細書に記載の核酸及びベクターは、細胞内への核酸またはベクターの導入を容易にするために、ｒＡＡＶウイルス粒子内に組み込むことができる。ＡＡＶのカプシドタンパク質は、ウイルス粒子の外部の非核酸部分を構成し、ＡＡＶキャップ遺伝子によってコードされる。ｃａｐ遺伝子は、ウイルス粒子の組み立てに必要な３つのウイルスコートタンパク質ＶＰ１、ＶＰ２、及びＶＰ３をコードする。ｒＡＡＶウイルス粒子の構築は、例えば、ＵＳ５，１７３，４１４、同第ＵＳ５，１３９，９４１号、同第５，８６３，５４１号、同第５，８６９，３０５号、同第６，０５７，１５２号及び同第６，３７６，２３７号、ならびにＲａｂｉｎｏｗｉｔｚ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｖｉｒｏｌ．７６：７９１（２００２）及びＢｏｗｌｅｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｖｉｒｏｌ．７７：４２３（２００３）に記載されており、それらの各開示は、それらが遺伝子送達用のＡＡＶベクターに属するため、参照により本明細書に組み込まれる。

【０２９４】

本明細書に記載の組成物及び方法と組み合わせて有用なｒＡＡＶウイルス粒子として、ＡＡＶ１、ＡＡＶ２、ＡＡＶ２ｑｕａｄ（Ｙ－Ｆ）、ＡＡＶ３、ＡＡＶ４、ＡＡＶ５、ＡＡＶ６、ＡＡＶ７、ＡＡＶ８、ＡＡＶ９、ＡＡＶ１０、ＡＡＶ１１、ｒｈ１０、ｒｈ３９、ｒｈ４３、ｒｈ７４、Ａｎｃ８０、Ａｎｃ８０Ｌ６５、ＤＪ／８、ＤＪ／９、７ｍ８、ＰＨＰ．Ｂ、ＰＨＰ．ｅｂ、及びＰＨＰ．Ｓを含む、様々なＡＡＶ血清型に由来するウイルス粒子が挙げられる。蝸牛有毛細胞を標的とする場合、ＡＡＶ１、ＡＡＶ２、ＡＡＶ６、ＡＡＶ９、Ａｎｃ８０、Ａｎｃ８０Ｌ６５、ＤＪ／９、７ｍ８、及びＰＨＰ．Ｂが特に有用であり得る。網膜の形質導入のために進化させた血清型もまた、本明細書に記載の方

法及び組成物において使用してもよい。本明細書に記載の組成物及び方法の第１の核酸ベクターならびに第２の核酸ベクター（例えば、ＡＡＶベクター）は、同じ血清型、または異なる血清型を有し得る。異なる血清型のＡＡＶベクター及びＡＡＶタンパク質の構築及び使用は、例えば、Ｃｈａｏ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ．Ｔｈｅｒ．２：６１９（２０００）；Ｄａｖｉｄｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９７：３４２８ （２０００）；Ｘｉａｏ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｖｉｒｏｌ．７２：２２２４（１９９８）；Ｈａｌｂｅｒｔ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｖｉｒｏｌ．７４：１５２４（２０００）；Ｈａｌｂｅｒｔ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｖｉｒｏｌ．７５：６６１５（２００１）；及びＡｕｒｉｃｃｈｉｏ ｅｔ ａｌ．，Ｈｕｍ．Ｍｏｌｅｃ．Ｇｅｎｅｔ．１０：３０７５（２００１）に記載されており、それらの各開示は、それらが遺伝子送達用のＡＡＶベクターに属するため、参照により本明細書に組み込まれる。

【０２９５】

本明細書に記載の組成物及び方法と組み合わせて有用なものは、偽型ｒＡＡＶベクターである。偽型ベクターには、所与の血清型（例えば、ＡＡＶ９）のＡＡＶベクターが、所与の血清型以外の血清型（例えば、ＡＡＶ１、ＡＡＶ２、ＡＡＶ３、ＡＡＶ４、ＡＡＶ５、ＡＡＶ６、ＡＡＶ７、ＡＡＶ８など）に由来するカプシド遺伝子で偽型化されたものが含まれる。偽型ｒＡＡＶウイルス粒子の構築及び使用を含む技術は当技術分野で公知であり、例えば、Ｄｕａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｖｉｒｏｌ．７５：７６６２（２００１）；Ｈａｌｂｅｒｔ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｖｉｒｏｌ．７４：１５２４（２０００）；Ｚｏｌｏｔｕｋｈｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ，２８：１５８（２００２）；及びＡｕｒｉｃｃｈｉｏ ｅｔ ａｌ．，Ｈｕｍ．Ｍｏｌｅｃ．Ｇｅｎｅｔ．１０：３０７５（２００１）に記載されている。

【０２９６】

ウイルス粒子のカプシド内に変異を有するＡＡＶウイルス粒子を使用して、変異していないカプシドウイルス粒子よりも効果的に特定の細胞型に感染させ得る。例えば、適切なＡＡＶ変異体は、ＡＡＶを特定の細胞型に標的化することを容易にするためのリガンド挿入変異を有し得る。挿入変異体、アラニンスクリーニング変異体、及びエピトープタグ変異体を含むＡＡＶカプシド変異体の構築及び特徴決定は、Ｗｕ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｖｉｒｏｌ．７４：８６３５（２０００）に記載されている。本明細書に記載の方法で使用することができる他のｒＡＡＶウイルス粒子として、ウイルスの分子育種によって、及びエクソンシャッフリングによって生成されるカプシドハイブリッドが挙げられる。例えば、Ｓｏｏｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｇｅｎｅｔ．，２５：４３６（２０００）及びＫｏｌｍａｎ ａｎｄ Ｓｔｅｍｍｅｒ，Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．１９：４２３（２００１）を参照のこと。

【０２９７】

いくつかの実施形態にて、機能的なＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質を送達するためのＡＡＶベクターの使用は、二重ベクター系の使用を必要とし、ここで、二重ベクター系の第１のメンバーは、ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質のＮ末端部分をコードし、第２のメンバーはＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質のＣ末端部分をコードし、その結果、二重ベクター系を細胞に投与すると、２つのベクター内に含まれるポリヌクレオチド配列が結合して単一の配列を形成し、完全長ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質の産生をもたらすことができる。

【０２９８】

いくつかの実施形態にて、二重ベクター系の第１のメンバーはまた、５’から３’の順序で、第１の逆位末端反復（「ＩＴＲ」）、プロモーター（例えば、Ｍｙｏ１５プロモーター）、コザック配列、ＯＴＯＦアイソフォーム５コード配列のＮ末端部分、スプライスドナー配列、ＡＰ遺伝子断片（例えば、ＡＰ先頭配列）及び第２のＩＴＲを含み、二重ベクター系の第２のメンバーには、５’から３’の順序で、第１のＩＴＲ、ＡＰ遺伝子断片（例えば、ＡＰ先頭配列）、スプライスアクセプター配列、ＯＴＯＦアイソフォーム５コード配列のＣ末端部分、ポリＡ配列及び第２のＩＴＲが含まれる。いくつかの実施形態にて、

ＯＴＯＦアイソフォーム５コード配列のＮ末端部分、及びＯＴＯＦアイソフォーム５コード配列のＣ末端部分は、重複せず、細胞内で結合して（例えば、重複領域（ＡＰ遺伝子断片）での組換えによって、またはＩＴＲのコンカテマー化によって）、配列番号１に示されるような完全長のＯＴＯＦアイソフォーム５アミノ配列を生成する。特定の実施形態にて、ＯＴＯＦアイソフォーム５コード配列のＮ末端部分は、配列番号１（配列番号５８）のアミノ酸１～８０２をコードし、及びＯＴＯＦアイソフォーム５コード配列のＣ末端部分は、配列番号１（配列番号５９）のアミノ酸８０３～１９９７をコードする。

【０２９９】

いくつかの実施形態にて、二重ベクター系の第１のメンバーは、ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質（配列番号１のアミノ酸１～８０２）のＮ末端８０２アミノ酸をコードする、ヌクレオチドに作動可能に連結された配列番号２１のＭｙｏ１５プロモーター（配列番号６６のヌクレオチド２３５～１１９９でも表される）を含む。それは、そのタンパク質をコードする天然ポリヌクレオチド配列のエクソン１～２０によってコードされる。特定の実施形態にて、ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質のＮ末端アミノ酸をコードするヌクレオチド配列は、配列番号６６のヌクレオチド１２２２～３６２７である。いくつかの実施形態では、ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質のＮ末端アミノ酸をコードするヌクレオチド配列は、遺伝暗号の冗長性により、配列番号１のアミノ酸１～８０２をコードする任意のヌクレオチド配列である。ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質をコードするヌクレオチド配列は、発現のために部分的または完全にコドン最適化することができる。いくつかの実施形態にて、二重ベクター系の第１のメンバーは、配列番号６６のヌクレオチド１２１６～１２２５に対応するコザック配列を含む。いくつかの実施形態にて、二重ベクター系の第１のメンバーは、配列番号６６のヌクレオチド３６２８～３７１１に対応するスプライスドナー配列を含む。いくつかの実施形態にて、二重ベクター系の第１のメンバーは、配列番号６６のヌクレオチド３７１８～４００４に対応するＡＰ先頭配列を含む。特定の実施形態では、二重ベクター系の第１のメンバーは、逆位末端反復によって５’側及び３’側のそれぞれに隣接する、配列番号６６のヌクレオチド２３５～４００４を含む。いくつかの実施形態にて、隣接する逆位末端反復は、ＡＡＶ２　Ｒｅｐ遺伝子を保有するプラスミドによってカプシド形成され得る、ＡＡＶ２逆位末端反復の任意の変異体である。特定の実施形態にて、５’隣接逆位末端反復は、配列番号６６のヌクレオチド１２～１４１に対応する配列、またはそれに対して少なくとも８０％の配列同一性（少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性）を有する配列を有する。３’隣接逆位末端反復は、配列番号６６のヌクレオチド４０９８～４２２７に対応する配列、またはそれに対して少なくとも８０％の配列同一性（少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性）を有する配列を有する。ウイルスベクターを作成する（通常、そのプラスミドを、ウイルスベクター形成に必要なＡＡＶ遺伝子を有する他のプラスミドとともに細胞に遺伝子導入することによって）ために使用されるトランスファープラスミド中の逆位末端反復配列の任意の所与の対について（例えば、配列番号６０、６２、６４、６５、６６、または６８のいずれか）、組換え時にＩＴＲが「フリップ」または「フロップ」方向をとるため、ウイルスベクター内の対応する配列が変化する可能性があることは、当業者であれば理解するであろう。したがって、トランスファープラスミド中のＩＴＲの配列は、それから調製されたウイルスベクターに見られる配列と必ずしも同じではない。しかしながら、いくつかの非常に特定の実施形態にて、二重ベクター系の第１のメンバーは、配列番号６６のヌクレオチド１２～４２２７を含む。

【０３００】

いくつかの実施形態にて、二重ベクター系の第２のメンバーは、ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質のＣ末端１１９５アミノ酸（配列番号１のアミノ酸８０３～１９９７）の直後に終止コドンが続く、ヌクレオチドを含む。特定の実施形態にて、ＯＴＯＦアイソフ

ォーム５タンパク質のＣ末端アミノ酸をコードするヌクレオチド配列は、配列番号６７のヌクレオチド５８７～４１７４である。いくつかの実施形態では、ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質のＣ末端アミノ酸をコードするヌクレオチド配列は、遺伝暗号の冗長性により、配列番号１のアミノ酸８０３～１９９７をコードする任意のヌクレオチド配列である。ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質をコードするヌクレオチド配列は、発現のために部分的または完全にコドン最適化することができる。いくつかの実施形態にて、二重ベクター系の第２のメンバーは、配列番号６７のヌクレオチド５３８～５８６に対応するスプライスアクセプター配列を含む。いくつかの実施形態にて、二重ベクター系の第２のメンバーは、配列番号６７のヌクレオチド２２９～５１５に対応するＡＰ先頭配列を含む。いくつかの実施形態にて、二重ベクター系の第２のメンバーは、配列番号６７のヌクレオチド４２１７～４４３８に対応するポリ（Ａ）配列を含む。特定の実施形態では、二重ベクター系の第２のメンバーは、逆位末端反復によって５’側及び３’側のそれぞれに隣接する、配列番号６７のヌクレオチド２２９～４４３８を含む。いくつかの実施形態にて、隣接する逆位末端反復は、ＡＡＶ２　Ｒｅｐ遺伝子を保有するプラスミドによってカプシド形成され得る、ＡＡＶ２逆位末端反復の任意の変異体である。特定の実施形態にて、５’隣接逆位末端反復は、配列番号６７のヌクレオチド１２～１４１に対応する配列、またはそれに対して少なくとも８０％の配列同一性（少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性）を有する配列を有する。３’隣接逆位末端反復は、配列番号６７のヌクレオチド４５２６～４６５５に対応する配列、またはそれに対して少なくとも８０％の配列同一性（少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性）を有する配列を有する。ウイルスベクターを作成する（通常、そのプラスミドを、ウイルスベクター形成に必要なＡＡＶ遺伝子を有する他のプラスミドとともに細胞に遺伝子導入することによって）ために使用されるトランスファープラスミド中の逆位末端反復配列の任意の所与の対について（例えば、配列番号６１、６３、または６７のいずれか）、組換え時にＩＴＲが「フリップ」または「フロップ」方向をとるため、ウイルスベクター内の対応する配列が変化する可能性があることは、当業者であれば理解するであろう。したがって、トランスファープラスミド中のＩＴＲの配列は、それから調製されたウイルスベクターに見られる配列と必ずしも同じではない。しかしながら、いくつかの非常に特定の実施形態にて、二重ベクター系の第１のメンバーは、配列番号６７のヌクレオチド１２～４６５５を含む。

【０３０１】

いくつかの実施形態では、二重ベクター系は、ＡＡＶ１二重ベクター系である。

いくつかの実施形態では、二重ベクター系は、ＡＡＶ９二重ベクター系である。

医薬組成物

本明細書に記載の核酸ベクター（例えば、ＡＡＶベクター）は、本明細書に記載のように、感音難聴または聴覚神経障害を患っているヒト患者などの患者に投与するためのビヒクル内に組み込まれ得る。ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質をコードするポリヌクレオチドを含む、ウイルスベクターなどのベクターを含む医薬組成物は、当技術分野で公知の方法を使用して調製することができる。例えば、そのような組成物は、例えば、生理学的に許容される担体、賦形剤または安定剤（Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ　１６ｔｈ　ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｏｓｏｌ，Ａ．Ｅｄ．（１９８０）；参照により本明細書に組み込まれる）を使用して、所望の形態、例えば、凍結乾燥製剤または水溶液の形態で調製することができる。

【０３０２】

本明細書に記載の核酸ベクター（例えば、ＡＡＶベクター）の混合物は、１つまたは複数の賦形剤、担体、または希釈剤と適切に混合された水中で調製することができる。分散液もまた、グリセロール、液状ポリエチレングリコール、及びこれらの混合物中で、及び

油中で調製してもよい。これらの製剤は、通常の保存条件及び使用条件下で、微生物の増殖を阻止するための保存剤を含有してもよい。注射用途に好適な医薬形態として、注射可能な無菌溶液または無菌分散液を即時調製するための無菌水溶液または無菌分散液及び無菌粉末が挙げられる（ＵＳ５，４６６，４６８に記載されており、その開示は参照により本明細書に組み込まれる）。任意の場合において、製剤は、無菌であってもよく、容易に注射できる程度の流動性を有していてもよい。製剤は、製造及び保管条件下で安定であってもよく、細菌及び真菌などの微生物の混入作用から保護され得る。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、及び液状ポリエチレングリコールなど）、その好適な混合物、及び／または植物油を含有する溶媒または分散媒であり得る。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティング剤の使用によって、分散液の場合には必要とされる粒径の維持によって、また界面活性剤の使用によって、維持され得る。微生物の作用の抑制は、種々の抗細菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサールなどによってもたらされ得る。多くの場合、等張剤、例えば、糖または塩化ナトリウムを含むことが好ましいであろう。注射可能な組成物の吸収の延長は、吸収を遅延させる作用物質、例えば、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンを組成物中で使用することによってもたらされ得る。

【０３０３】

例えば、本明細書に記載の医薬組成物を含有する溶液は、必要に応じて適切に緩衝され得て、液体希釈剤は、最初に十分な生理食塩水またはグルコースで等張化にされ得る。これらの特定の水溶液は、静脈内、筋肉内、皮下、及び腹腔内の投与に特に好適である。これに関して、採用することができる無菌水性媒体は、本開示に照らして、当業者に公知である。例えば、１用量を１ｍｌのＮａＣｌ等張液中に溶解し、１０００ｍｌの皮下注射液に加えるか、または注入予定部位に注射してもよい。治療する対象の状態に応じて、用量にはいくらかの変動が必然的に生じる。内耳への局所投与のために、組成物を、合成外リンパ溶液を含有するように製剤化してもよい。例示的な合成外リンパ溶液は、２０～２００ｍＭのＮａＣｌ、１～５ｍＭのＫＣｌ、０．１～１０ｍＭの$CaCl_2$、１～１０ｍＭのグルコース、及び２～５０ｍＭのＨＥＰＥＳを含有し、約６と９の間のｐＨ、及び約３００ｍＯｓｍ／ｋｇのオスモル濃度を有する。いずれにしても、投与を担当する者が個々の対象に適切な用量を決定する。更に、ヒトへの投与の場合、製剤は、ＦＤＡ　Ｏｆｆｉｃｅ　ｏｆ　Ｂｉｏｌｏｇｉｃｓ基準によって要求される無菌性、発熱性、一般的安全性、及び純度の基準を満たしていてもよい。

【０３０４】

治療方法

本明細書に記載の組成物を、感音難聴または聴覚神経障害の対象に、例えば、内耳への局所投与（例えば、正円窓膜を通した注射またはカテーテル挿入、三半規管への注射によって、カナロストミーによって、もしくは鼓室内もしくは中耳内注射による、外リンパまたは内リンパへの投与、例えば、蝸牛有毛細胞への投与）、静脈内、非経口、皮内、経皮、筋肉内、鼻腔内、皮下、経皮、気管内、腹腔内、動脈内、血管内、吸入、灌流、洗浄、及び経口投与などの様々な経路によって、投与してもよい。組成物が内耳への直接送達によって投与される場合、第２の開窓または通気孔が、内耳の他の場所に追加され得る。所与の場合における投与に最も適切な経路は、投与する特定の組成物、患者、医薬製剤化方法、投与方法（例えば、投与時間及び投与経路）、患者の年齢、体重、性別、治療する疾患の重症度、患者の食事、及び患者の排泄率に依存する。組成物は、１回、または２回以上（例えば、年１回、年２回、年３回、隔月、毎月、または隔週）投与してもよい。いくつかの実施形態にて、第１の核酸ベクター及び第２の核酸ベクター（例えば、ＡＡＶベクター）は、同時に（例えば、１つの組成物中で）投与される。いくつかの実施形態にて、第１の核酸ベクター及び第２の核酸ベクター（例えば、ＡＡＶベクター）は、連続して投与される（例えば、第２の核酸ベクターは、第１の核酸ベクターの直後、または第１の核酸ベクターから５分後、１０分後、１５分後、２０分後、２５分後、３０分後、４５分後

、１時間後、２時間後、８時間後、１２時間後、１日後、２日後、７日後、２週間後、１か月後、またはそれ以上後に投与される）。第１の核酸ベクター及び第２の核酸ベクターは、同じ血清型または異なる血清型（例えば、ＡＡＶ血清型）を有することができる。

【０３０５】

本明細書に記載されているように治療され得る対象は、感音難聴または聴覚神経障害を有する、またはそれを発症するリスクのある対象である。本明細書に記載の組成物及び方法は、ＯＴＯＦに突然変異（例えば、ＯＴＯＦの機能もしくは発現を低下させる突然変異、もしくは感音難聴に関連するＯＴＯＦ突然変異）を有する対象、常染色体劣性感音難聴もしくは聴覚喪失の家族歴を有する対象（例えば、ＯＴＯＦ関連の感音難聴の家族歴）、またはＯＴＯＦ変異状態及び／またはＯＴＯＦ活性レベルが不明の対象を治療するために使用することができる。本明細書に記載の方法は、本明細書に記載の組成物による治療または投与の前に、対象のＯＴＯＦの突然変異をスクリーニングする工程を含み得る。当業者に公知の標準的な方法（例えば、遺伝子検査）を使用して、対象をＯＴＯＦ突然変異についてスクリーニングすることができる。本明細書に記載の方法はまた、本明細書に記載の組成物による治療または投与の前に、対象の聴覚を評価する工程を含み得る。聴力検査、ＡＢＲ、蝸電図検査（ＥＣＯＧ）、及び耳音響放射などの標準検査を使用して、聴覚を評価することができる。本明細書に記載の組成物及び方法はまた、難聴または聴覚神経障害を発症するリスクのある患者、例えば、遺伝性難聴の家族歴を有する患者、またはまだ難聴もしくは聴覚障害を示さないＯＴＯＦ突然変異を有する患者への予防的治療として投与され得る。

【０３０６】

治療は、様々な単位用量で本明細書に記載の核酸ベクター（例えば、ＡＡＶベクター）を含有する、組成物の投与を含み得る。各単位用量には、通常、予め決められた量の治療用組成物が含まれる。投与する量、ならびに特定の投与経路及び製剤化は、臨床技術分野の当業者の技術の範囲内である。単位用量は、単回注射として投与する必要はないが、設定された期間にわたる持続注入を含み得る。投与は、蝸牛への損傷を最小限に抑えるために、シリンジポンプを用いて実施して注入速度を制御してもよい。核酸ベクターがＡＡＶベクターである場合（例えば、ＡＡＶ１、ＡＡＶ２、ＡＡＶ２ｑｕａｄ（Ｙ－Ｆ）、ＡＡＶ３、ＡＡＶ４、ＡＡＶ５、ＡＡＶ６、ＡＡＶ７、ＡＡＶ８、ＡＡＶ９、ＡＡＶ１０、ＡＡＶ１１、ｒｈ１０、ｒｈ３９、ｒｈ４３、ｒｈ７４、Ａｎｃ８０、Ａｎｃ８０Ｌ６５、ＤＪ／８、ＤＪ／９、７ｍ８、ＰＨＰ．Ｂ、ＰＨＰ．ｅｂ、またはＰＨＰ．Ｓベクター）、ＡＡＶベクターは、例えば、約１×１０^{9}ベクターゲノム（ＶＧ）～１×１０^{16}ＶＧ（例えば、１×１０^{9}ＶＧ／ｍＬ、２×１０^{9}ＶＧ／ｍＬ、３×１０^{9}ＶＧ／ｍＬ、４×１０^{9}ＶＧ／ｍＬ、５×１０^{9}ＶＧ／ｍＬ、６×１０^{9}ＶＧ／ｍＬ、７×１０^{9}ＶＧ／ｍＬ、８×１０^{9}ＶＧ／ｍＬ、９×１０^{9}ＶＧ／ｍＬ、１×１０^{10}ＶＧ／ｍＬ、２×１０^{10}ＶＧ／ｍＬ、３×１０^{10}ＶＧ／ｍＬ、４×１０^{10}ＶＧ／ｍＬ、５×１０^{10}ＶＧ／ｍＬ、６×１０^{10}ＶＧ／ｍＬ、７×１０^{10}ＶＧ／ｍＬ、８×１０^{10}ＶＧ／ｍＬ、９×１０^{10}ＶＧ／ｍＬ、１×１０^{11}ＶＧ／ｍＬ、２×１０^{11}ＶＧ／ｍＬ、３×１０^{11}ＶＧ／ｍＬ、４×１０^{11}ＶＧ／ｍＬ、５×１０^{11}ＶＧ／ｍＬ、６×１０^{11}ＶＧ／ｍＬ、７×１０^{11}ＶＧ／ｍＬ、８×１０^{11}ＶＧ／ｍＬ、９×１０^{11}ＶＧ／ｍＬ、１×１０^{12}ＶＧ／ｍＬ、２×１０^{12}ＶＧ／ｍＬ、３×１０^{12}ＶＧ／ｍＬ、４×１０^{12}ＶＧ／ｍＬ、５×１０^{12}ＶＧ／ｍＬ、６×１０^{12}ＶＧ／ｍＬ、７×１０^{12}ＶＧ／ｍＬ、８×１０^{12}ＶＧ／ｍＬ、９×１０^{12}ＶＧ／ｍＬ、１×１０^{13}ＶＧ／ｍＬ、２×１０^{13}ＶＧ／ｍＬ、３×１０^{13}ＶＧ／ｍＬ、４×１０^{13}ＶＧ／ｍＬ、５×１０^{13}ＶＧ／ｍＬ、６×１０^{13}ＶＧ／ｍＬ、７×１０^{13}ＶＧ／ｍＬ、８×１０^{13}ＶＧ／ｍＬ、９×１０^{13}ＶＧ／ｍＬ、１×１０^{14}ＶＧ／ｍＬ、２×１０^{14}ＶＧ／ｍＬ、３×１０^{14}ＶＧ／ｍＬ、４×１０^{14}ＶＧ／ｍＬ、５×１０^{14}ＶＧ／ｍＬ、６×１０^{14}ＶＧ／ｍＬ、７×１０^{14}ＶＧ／ｍＬ、８×１０^{14}ＶＧ／ｍＬ、９×１０^{14}ＶＧ／ｍＬ、１×１０^{15}ＶＧ／ｍＬ、２×１０^{15}ＶＧ／ｍＬ、３×１０^{15}ＶＧ／ｍＬ、４×１０^{15}ＶＧ／ｍＬ、５×１０^{15}ＶＧ／ｍＬ、６×１０^{15}ＶＧ／ｍＬ、７×１０^{15}ＶＧ／ｍＬ、８×１０^{15}ＶＧ／ｍＬ

、９×１０^{15}ＶＧ／ｍＬ、または１×１０^{16}ＶＧ／ｍＬ）の力価を１μＬ～２００μＬ（例えば、１、２、３、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、または２００μＬ）の量で有し得る。ＡＡＶベクターは、約１×１０^{7}のＶＧ／耳～約２×１０^{15}ＶＧ／耳（例えば、１×１０^{7}ＶＧ／耳、２×１０^{7}ＶＧ／耳、３×１０^{7}ＶＧ／耳、４×１０^{7}ＶＧ／耳、５×１０^{7}ＶＧ／耳、６×１０^{7}ＶＧ／耳、７×１０^{7}ＶＧ／耳、８×１０^{7}ＶＧ／耳、９×１０^{7}ＶＧ／耳、１×１０^{8}ＶＧ／耳、２×１０^{8}ＶＧ／耳、３×１０^{8}ＶＧ／耳、４×１０^{8}ＶＧ／耳、５×１０^{8}ＶＧ／耳、６×１０^{8}ＶＧ／耳、７×１０^{8}ＶＧ／耳、８×１０^{8}ＶＧ／耳、９×１０^{8}ＶＧ／耳、１×１０^{9}ＶＧ／耳、２×１０^{9}ＶＧ／耳、３×１０^{9}ＶＧ／耳、４×１０^{9}ＶＧ／耳、５×１０^{9}ＶＧ／耳、６×１０^{9}ＶＧ／耳、７×１０^{9}ＶＧ／耳、８×１０^{9}ＶＧ／耳、９×１０^{9}ＶＧ／耳、１×１０^{10}ＶＧ／耳、２×１０^{10}ＶＧ／耳、３×１０^{10}ＶＧ／耳、４×１０^{10}ＶＧ／耳、５×１０^{10}ＶＧ／耳、６×１０^{10}ＶＧ／耳、７×１０^{10}ＶＧ／耳、８×１０^{10}ＶＧ／耳、９×１０^{10}ＶＧ／耳、１×１０^{11}ＶＧ／耳、２×１０^{11}ＶＧ／耳、３×１０^{11}ＶＧ／耳、４×１０^{11}ＶＧ／耳、５×１０^{11}ＶＧ／耳、６×１０^{11}ＶＧ／耳、７×１０^{11}ＶＧ／耳、８×１０^{11}ＶＧ／耳、９×１０^{11}ＶＧ／耳、１×１０^{12}ＶＧ／耳、２×１０^{12}ＶＧ／耳、３×１０^{12}ＶＧ／耳、４×１０^{12}ＶＧ／耳、５×１０^{12}ＶＧ／耳、６×１０^{12}ＶＧ／耳、７×１０^{12}ＶＧ／耳、８×１０^{12}ＶＧ／耳、９×１０^{12}ＶＧ／耳、１×１０^{13}ＶＧ／耳、２×１０^{13}ＶＧ／耳、３×１０^{13}ＶＧ／耳、４×１０^{13}ＶＧ／耳、５×１０^{13}ＶＧ／耳、６×１０^{13}ＶＧ／耳、７×１０^{13}ＶＧ／耳、８×１０^{13}ＶＧ／耳、９×１０^{13}ＶＧ／耳、１×１０^{14}ＶＧ／耳、２×１０^{14}ＶＧ／耳、３×１０^{14}ＶＧ／耳、４×１０^{14}ＶＧ／耳、５×１０^{14}ＶＧ／耳、６×１０^{14}ＶＧ／耳、７×１０^{14}ＶＧ／耳、８×１０^{14}ＶＧ／耳、９×１０^{14}ＶＧ／耳、１×１０^{15}ＶＧ／耳、または２×１０^{15}ＶＧ／耳）の用量で対象に投与され得る。

【０３０７】

本明細書に記載の組成物は、聴力を改善する、ＷＴ　ＯＴＯＦ発現を増加させる（例えば、蝸牛有毛細胞、例えば、内有毛細胞でのＯＴＯＦアイソフォーム５の発現）、またはＯＴＯＦ機能を増加させるのに十分な量で投与される。聴力は、標準的な聴力検査（例えば、聴力検査、ＡＢＲ、蝸電図検査（ＥＣＯＧ）、及び耳音響放射）を使用して評価してもよく、治療前に得られる聴覚測定値に比べて５％以上（例えば、５％、１０％、１５％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、１００％、またはそれ以上）改善し得る。いくつかの実施形態では、組成物は、対象の発話を理解する能力を改善するのに十分な量で投与される。本明細書に記載の組成物はまた、感音難聴または聴覚神経障害の発症もしくは進行を遅らせる、または予防するのに十分な量で投与することができる（例えば、ＯＴＯＦに突然変異を有する、もしくは常染色体劣性難聴の家族歴を有するが、聴覚障害を示していない対象の、または軽度から中等度の難聴を示す対象の）。ＯＴＯＦの発現を、免疫組織化学、ウェスタンブロット分析、定量的リアルタイムＰＣＲ、またはタンパク質もしくはｍＲＮＡを検出するための当技術分野で公知の他の方法を使用して評価してもよく、本明細書に記載の組成物の投与前のＯＴＯＦの発現に比べて５％以上（例えば、５％、１０％、１５％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、１００％、またはそれ以上）増加し得る。ＯＴＯＦ機能は、直接（例えば、電気生理学的方法、または画像化法を使用してエキソサイトーシスを評価する）、または聴力検査に基づいて間接的に評価することができ、本明細書に記載の組成物の投与前のＯＴＯＦの機能に比べて５％以上（例えば、５％、１０％、１５％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、１００％、またはそれ以上）増加し得る。これらの効果は、本明細書に記載の組成物の投与後、例えば、１週間、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、７週間、８週間、９週間、１０週間、１５週間、２０週間、２５週間以内、またはそれ以上の間に生じ得る。治療に使用する用量及び投与経路に応じて、組成物を投与してから、１か月、２か月、３か月、４か月、５か月、

６か月またはそれ以上後に患者を評価してもよい。評価の結果に応じて、患者に追加の治療を受けさせてもよい。

【０３０８】

キット

本明細書に記載の組成物は、感音難聴または聴覚神経障害（例えば、ＯＴＯＦの突然変異に関連する難聴）の治療に使用するためのキットで提供することができる。組成物は、本明細書に記載の核酸ベクター（例えば、ＡＡＶベクター）（例えば、ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質のＮ末端部分をコードするポリヌクレオチドを含む、第１の核酸ベクター、及びＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質のＣ末端部分をコードするポリヌクレオチドを含む第２の核酸ベクター）を含むことができ、場合により、ＡＡＶウイルスキャプシド（例えば、ＡＡＶ１カプシド）にパッケージされているものを含み得る。キットには、キットのユーザ、例えば医師に、本明細書に記載の方法を実施するように指示する添付文書を更に含ませることができる。キットには、場合により、組成物を投与するための注射器または他の器具を含ませてもよい。

【実施例】

【０３０９】

以下の実施例は、本明細書に記載の組成物及び方法をどのように使用し、製造し、評価し得るかについての説明を当業者に提供するために提示し、純粋に本発明を例示することを意図するものであり、発明者らが自身の発明と見なすものの範囲を限定することを意図しない。

【０３１０】

実施例１．ヒトＯＴＯＦアイソフォーム１ではなく、ヒトＯＴＯＦアイソフォーム５は、ＯＴＯＦ$^{Q828X/Q828X}$マウスの機能を回復させた

オトフェリン（ＯＴＯＦ）遺伝子には複数の長いアイソフォームと短いアイソフォームがある。ヒトの遺伝性難聴の研究は、長いアイソフォームが内耳機能にとって重要であることを示唆している。ただし、内耳機能でのこれらの個々の長いアイソフォームと他のタンパク質変異体の役割は、理解されていない。遺伝的に引き起こされるＯＴＯＦ欠乏に二次的なものである難聴を患う患者のための効果的な遺伝子導入療法を開発するために、耳の機能的なＯＴＯＦアイソフォームをコードする、ｃＤＮＡ配列を同定しなければならない。

【０３１１】

ヒトでは、７つのＯＴＯＦアイソフォームが耳外組織で同定されている。これらのアイソフォームのうちの２つ（アイソフォーム１（Ｖ１）とアイソフォーム５（Ｖ５））は長い（両方とも１９９７アミノ酸長）。

【０３１２】

二重ハイブリッドＡＡＶ技術を使用して、ヒトＶ１アイソフォーム及びヒトＶ５アイソフォームを、オトフェリン欠乏の遺伝子操作された先天性聴覚障害マウスの内耳に局所的に送達させた。先天性聴覚障害のマウスにヒトＶ５アイソフォームを送達させてから１か月後、聴覚の回復を観察した（図１Ａ）。対照的に、Ｖ１ヒトロングアイソフォームを注射したマウスでは聴力の回復は見られなかった。これらの研究は、ＯＴＯＦＶ５配列を、遺伝子導入治療に関連して聴力を回復することができるものとして確立した。

【０３１３】

ＯＴＯＦアイソフォーム１またはＯＴＯＦアイソフォーム５をコードするに二重ハイブリッドベクター系を使用して機能回復とＯＴＯＦ発現を比較するために実行された実験を、以下に詳細に説明する。

【０３１４】

内耳へのＡＡＶ送達

ベクター（ＡＡＶ２ｑｕａｄ（Ｙ－Ｆ）－ｓｍＣＢＡ－ＯＴＯＦアイソフォーム１（天然もしくはコドン最適化）、またはＡＡＶ２ｑｕａｄ（Ｙ－Ｆ）－ｓｍＣＢＡ－ＯＴＯＦアイソフォーム５（天然もしくはコドン最適化））を、正円窓膜を介した注射によって、

Ｐ３０－５０　ＯＴＯＦ$^{Ｑ８２８Ｘ／Ｑ８２８Ｘ}$変異マウス（ヒトＯＴＯＦ変異ｐ．Ｇｌｎ８２８Ｔｅｒのマウスモデル）に送達させた。ＯＴＯＦタンパク質のＮ末端部分をコードするポリヌクレオチド、及びＯＴＯＦタンパク質のＣ末端部分をコードするポリヌクレオチドは、エクソン２０／２１境界を使用して、二重ハイブリッドベクター系の２つのベクター間で分割され、ＡＰ遺伝子断片（配列番号５１）は、二重ハイブリッドベクター系の両方のベクターの組換え誘導領域として使用された。ベクターは以下のように送達された。動物は、イソフルランで麻酔をかけられた。眼軟膏（Ｐｕｒａｌｕｂｅ　Ｖｅｔ）を両眼に塗布し、鎮痛剤としてメロキシカム（Ｐｕｔｎｅｙ）／リマジルを、ＳＣで０．３～２．０ｍｇ／ｋｇ投与した。手術部位を剃り、耳介後切開の前にＢｅｔａｄｉｎｅ（Ａｖｒｉｏ　Ｈｅａｌｔｈ　ＬＰ）と７０％アルコールでこすり洗いして、水疱を露出させた。滅菌２６－３０Ｇ針または直径０．００４～０．００８mmドリルビット（Ｐｅｒｆｏｒｍａｎｃｅ　Ｍｉｃｒｏ　Ｔｏｏｌ）を使用して、水疱に小さな穴を作成し、正円窓のニッチを視覚化するために滅菌鋭利鉗子を使用して拡張した。次に、引っ張ったガラス製マイクロピペットまたは３５Ｇポリイミドチューブ（ＷＰＩ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔ）の先端で正円窓に穴を開け、漏れた液体を滅菌ガーゼを使用して吸収した。次に、マイクロピペット（深さ約０．５mm）またはポリイミドチューブを使用して、２マイクロリットルのベクターを注入した。注射は、約３０秒続いた。送達が完了すると、鎖骨乳突筋の小片を切断し、正円窓を覆うように水疱に押し込まれた。脂肪組織は元の領域に戻された。次に、３～４滴のＧＬＵｔｕｒｅ（Ｚｏｅｔｉｓ　Ｉｎｃ．）を使用して、皮膚切開を閉じ、１～２分間乾燥させた。次に、動物を清潔で暖かい回復ケージに移した。動物は、痛み、感染、または他の苦痛の兆候について、術後５日間チェックされた。鎮痛剤は、手術後の最初の３日間は１日１回投与された。動物はまた、必要に応じて、生理食塩水、栄養サポート、及び追加の鎮痛剤を与えられた。

【０３１５】

聴性脳幹反応

マウスは、注射後４週間に聴性脳幹反応（ＡＢＲ）によって末梢聴覚機能について評価した。麻酔（ケタミン１００ｍｇ／ｋｇ、ｉｐ、キシラジン１０ｍｇ／ｋｇ、ｉｐ、必要に応じて追加のケタミン）を投与し、適切な麻酔深度を確認した後、耳介頂点と耳介腹側（差動記録）、及び尾の付け根（アース）に皮下針電極を設置した。２つのスピーカーとプローブチューブマイクを含むカスタム音響システム（Ｅａｔｏｎ－Ｐｅａｂｏｄｙ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ、ＭＥＥ）を外耳道に配置し、各テストセッションの前にインイヤー較正を実行した。プローブチューブマイクの較正は、リファレンス１／４インチマイクとプリアンプ（ＰＣＢ　Ｐｉｅｚｏｔｒｏｎｉｃｓモデル２５３０、４２６Ｂ３１；Ｌａｒｓｏｎ－Ｄａｖｉｓモデル２２２１）を使用して実行した。インイヤー較正は、プローブチューブマイクとカスタムマイクアンプ（Ｅａｔｏｎ－Ｐｅａｂｏｄｙ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ、ＭＥＥ）を使用して実行した。すべてのＡＢＲ刺激と反応は、ＲＺ６　Ｍｕｌｔｉ－Ｉ／ＯシグナルプロセッサとＢｉｏＳｉｇＲＺソフトウェア（Ｔｕｃｋｅｒ－Ｄａｖｉｓ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を使用して生成され、取得された。針電極からの反応は、ＲＡ４ＬＩ低インピーダンスヘッドステージ（Ｔｕｃｋｅｒ－Ｄａｖｉｓ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）に接続されたＲＡ４ＰＡＭｅｄｕｓａプリアンプで増幅及びデジタル化した。ＡＢＲ刺激は、２２．６ｋＨｚで５ｍｓトーンピップ（０．５ｍｓ　ｃｏｓ^{2}ランプ）であり、５ｄＢ工程の５～１０５ｄＢＳＰＬで極性を交互に変えながら４０／秒の速度で提示された。各音量について、合計１０２４回の試行を平均化し（アーティファクトの除去後）、デジタルフィルター処理（０．１～５ｋＨｚ）し、更にオフラインでハイパスフィルター処理（０．３ｋＨｚ）した。ＡＢＲ閾値は、積み重ねられた波形（「ウォーターフォールプロット」）の目視検査によって、再現可能なピークまたはトラフが検出された最低音レベルとして決定された。機器の限界値（１０５ｄＢ　ＳＰＬ）まで反応が検出されなかった場合、１１０ｄＢＳＰＬの上限値が割り当てられた。２２．６ｋＨｚでのＡＢＲ閾値の結果を、図１Ａに示す。

【０３１６】

免疫組織化学
生理学的試験が完了した後、二酸化炭素吸入の過剰摂取によりマウスを安楽死させた。安楽死の直後に、マウスを、血管系を介して１０％中性緩衝ホルマリン（ＮＢＦ）で灌流した。内耳側頭骨を収集し、１０％ＮＢＦに２～１６時間浸した後、８％ＥＤＴＡで３日間脱灰した。脱灰化した側頭骨から蝸牛を切除し、ＰＢＳで３回洗浄した。ＰＢＳＴ（１×ＰＢＳ中の０．５％トリトンＸ－１００）中の５％ウマ血清のブロッキング溶液で室温にて１時間インキュベートした後、解剖した蝸牛片をマウス抗オトフェリン抗体（ａｂｃａｍ　ａｂ５３２３３、ＰＢＳＴで１：２００に希釈）で４℃にて１２～１６時間インキュベートし、続いてＰＢＳで３回洗浄し、Ａｌｅｘａ５６８ロバ抗マウス二次抗体（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ　Ａ１００３７）で室温にて１～２時間インキュベートした。ＤＡＰＩで対比染色し、ＰＢＳで最後に洗浄した後、Ｖｅｃｔａｓｈｉｅｌｄ封入剤（Ｖｅｃｔｏｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ　Ｈ－１０００）を使用して、蝸牛片をスライドガラスに載せ、ガラスカバースリップで覆った。Ｚｅｉｓｓ　Ａｘｉｏ　ＩｍａｇｅｒＭ２顕微鏡を使用して、組織を画像化した。画像を図１Ｂに示す。

【０３１７】
実施例２．高用量のＯＴＯＦアイソフォーム５の投与は、ＯＴＯＦ$^{Ｑ８２８Ｘ／Ｑ８２８Ｘ}$マウスの機能回復を改善した
ＯＴＯＦ$^{Ｑ８２８Ｘ／Ｑ８２８Ｘ}$変異マウスの機能回復に対する、高用量のＯＴＯＦアイソフォーム５の投与の効果を評価するために、ベクター（ＡＡＶ１－ｓｍＣＢＡ－ＯＴＯＦアイソフォーム５（天然またはコドン最適化））を、上記の実施例１に記載の４～７週齢のＯＴＯＦ$^{Ｑ８２８Ｘ／Ｑ８２８Ｘ}$マウスの正円窓膜を通して注射した。実施例１で使用したベクターと同様に、ＯＴＯＦタンパク質のＮ末端部分をコードするポリヌクレオチド、及びＯＴＯＦタンパク質のＣ末端部分をコードするポリヌクレオチドは、エクソン２０／２１境界とを使用して、二重ハイブリッドベクター系の２つのベクター間で分割され、ＡＰ遺伝子断片（配列番号５１）は、二重ハイブリッドベクター系の両方のベクターの組換え誘導領域として使用された。上述の実施例１で記載したように、ＡＢＲ反応を、ウイルスの注射から約４週間後に測定した。７Ｅ９または６Ｅ９ベクターゲノム／耳を投与された動物（図１Ａ）と比較して、これらの動物は、コドン最適化に関係なく、更に強いＡＢＲ反応を示した（図２）。

【０３１８】
実施例３．ＯＴＯＦを発現する二重ハイブリッドベクターを含有する組成物をマウスに投与すると、聴覚機能の電気生理学的特徴が回復する
ホモ接合型（ＨＯＭ）ＯＴＯＦ－Ｑ８２８Ｘマウス（７週齢）は、未処理のままにするか、またはＡＡＶ１－Ｍｙｏ１５（配列番号２１）－ｈＯＴＯＦ（アイソフォーム５、配列番号１）の４Ｅ１０（４×10^{10}）ベクターゲノム（ｖｇ）／の耳で処理した（正円窓膜を通した注射により）。そこで、ＯＴＯＦタンパク質のＮ末端部分をコードするポリヌクレオチドのエクソン１～２０（配列番号５６）、ならびにＯＴＯＦタンパク質のＣ末端部分をコードするポリヌクレオチドのエクソン２１～４５及び４７（配列番号５７）は、別個のベクターで送達された（図３Ａ）。ＡＰ組換え誘導領域（配列番号５１）は、二重ハイブリッドベクター系の両方のベクターに含まれていた。聴性脳幹反応（ＡＢＲ）の閾値を、聴覚機能を評価するために使用した。未処理の動物（未処理Ｏｔｏｆ　ＨＯＭ）は、聴覚機能の検出可能な回復を示さなかったが、処理した動物は強力な回復を示し、処理後４週間（処理後４週間のＯｔｏｆ　ＨＯＭ）から処理後８週間（治療後８～１１週間のＯｔｏｆ　ＨＯＭ）まで一貫していた。ヘテロ接合型動物（Ｏｔｏｆ　ＨＥＴ）のＡＢＲ閾値も試験した。

【０３１９】
別の実験セットで、ホモ接合型ＯＴＯＦ－Ｑ８２８Ｘマウスを、上述のように、未処理のままにするか、またはＡＡＶ１－切断型キメラＣＭＶ－ニワトリβ－アクチン（ｓｍＣＢＡ、配列番号４４）－ｈＯＴＯＦ（アイソフォーム５、配列番号１）二重ハイブリッドベクター系の４Ｅ１０（４×10^{10}）ｖｇ／耳で処理した（正円窓膜を通した注射によ

り）（図３Ｂ）。第１のベクターは、ＯＴＯＦタンパク質のＮ末端部分をコードするポリヌクレオチドのエクソン１～２０（配列番号５６）、ならびにＯＴＯＦタンパク質のＣ末端部分をコードするポリヌクレオチドのエクソン２１～４５及び４７（配列番号５７）を含み、両方のベクターは、ＡＰ組換え領域（配列番号５１）を含んでいた。未処理の動物は、聴覚機能の検出可能な回復を示さなかったが、処理した動物は、処理後４週間（処理後４週間のＯｔｏｆ　ＨＯＭ）で強力な回復を示した。これらの同じ動物を処理後８週間で評価した場合（処理後８週間のＯｔｏｆ　ＨＯＭ）、ＡＢＲ閾値が増加し、ｓｍＣＢＡプロモーターによる回復の持続性が低いことを示唆した。ヘテロ接合型動物のＡＢＲ閾値も試験した。

【０３２０】

更に別の実験セットで、ホモ接合型ＯＴＯＦ－Ｑ８２８Ｘマウスを、上述のように、未処理のままにするか、またはＡＡＶ１－ｓｍＣＢＡ（配列番号４４）－ｈＯＴＯＦ（アイソフォーム５、配列番号１）二重ハイブリッドベクターを８Ｅ９（８×10^{9}）ｖｇ／耳（低用量）、１．６Ｅ１０（１．６×10^{10}）ｖｇ／耳（中用量）、または６．４Ｅ１０（６．４×10^{10}）ｖｇ／耳（高用量）のいずれかで処理した（正円窓膜を通した注射により）。第１のベクターは、ＯＴＯＦタンパク質のＮ末端部分をコードするポリヌクレオチドのエクソン１～２０（配列番号５６）、ならびにＯＴＯＦタンパク質のＣ末端部分をコードするポリヌクレオチドのエクソン２１～４５及び４７（配列番号５７）を含み、両方のベクターは、ＡＰ組換え領域（配列番号５１）を含んでいた。ＡＢＲ閾値を使用して、処理後４週間及び８週間での聴力機能を評価した（図３Ｃ）。ＡＢＲの用量依存的な回復が、両方の時点で観察された。８週間後と４週間後の時点を比較すると、聴力機能の回復は低用量と中用量で安定していたが、高用量の動物では減少した。ヘテロ接合型動物のＡＢＲ閾値も試験した。

【０３２１】

実施例４．マウスＯＴＯＦを発現する二重ハイブリッドベクターを含有する組成物をマウスに投与すると、聴力機能の電気生理学的特徴が回復する

ホモ接合型ＯＴＯＦ－Ｑ８２８Ｘマウス（６～７週齢）を、上述のように、正円窓膜を通した注射によって、ＡＡＶ２ｑｕａｄ（Ｙ－Ｆ）－Ｍｙｏ１５（配列番号２１）－マウスＯＴＯＦ（ｍＯＴＯＦ、転写変異体１、ＲｅｆＳｅｑ　ＮＭ＿００１１００３９５）及びＡＡＶ２ｑｕａｄ（Ｙ－Ｆ）－Ｍｙｏ１５（配列番号３１）－ｍＯＴＯＦ（転写変異体１、ＲｅｆＳｅｑ　ＮＭ＿００１１００３９５）二重ハイブリッドベクター系で処理した（総注入量２μＬ、各ベクター１μＬ）。ＡＢＲ閾値を使用して、聴力機能を評価した。ｍＯＴＯＦタンパク質のＮ末端部分をコードするポリヌクレオチドのエクソン１～２０は、５’ベクターに含まれ、ｍＯＴＯＦポリヌクレオチドの残りのＣ末端部分は、３’ベクターに含まれていた。ＡＰ組換え誘導領域（配列番号５１）は、二重ハイブリッドベクター系の両方のベクターに含まれていた。５’ＡＡＶ２ｑｕａｄ（Ｙ－Ｆ）－Ｍｙｏ１５（配列番号２１）－ｍＯＴＯＦベクターの力価は１．４９Ｅ１２ｖｇ／ｍＬであり、５’ＡＡＶ２ｑｕａｄ（Ｙ－Ｆ）－Ｍｙｏ１５（配列番号３１）－ｍＯＴＯＦベクターの力価は２．６８Ｅ１２ｖｇ／ｍＬであり、対応する３’ベクターの力価は１．０５Ｅ１２ｖｇ／ｍＬ及び１．５８Ｅ１２ｖｇ／ｍＬだった。未処理の動物は、聴力機能の検出可能な回復を示さなかったが、処理した動物は、処理した動物は強力な回復を示し、それは、処理後４週間から処理後１７週間まで一貫していた（図４）。図４は、２２．６ｋＨｚ＋／－標準偏差での平均聴力閾値を示している。

【０３２２】

実施例５．二重ハイブリッドベクターを使用して、非ヒト霊長類の有毛細胞で完全長機能的ＧＦＰを発現させることができる

２．６歳の非ヒト霊長類は、ＡＡＶ１－Ｍｙｏ１５（配列番号２１）－ＧＦＰ（５’ベクターの場合は３．１８Ｅ１３ｖｇ／ｍＬ、３’ベクターの場合は３．４２Ｅ１３ｖｇ／ｍＬのウイルス力価）二重ハイブリッドベクター系で、内耳の正円窓に６μＬ／分の流速で局所注射を受けた（総注入量６０μＬ、各ベクター３０μＬ）。注射の４週間後、内耳を取

り除き、基底板の表面処理を行った。二重ハイブリッドベクターにより、蝸牛の基頂軸全域の有毛細胞でＧＦＰが発現した。４ｋＨｚでの高倍率画像は、ＧＦＰ発現が内有毛細胞（ＩＨＣ）内で観察されたことを示した（図５のＢ）。Ｍｙｏ７Ａの免疫組織化学を使用して、有毛細胞を視覚化し（図５のＡ）、核をＤＡＰＩで染色した（図５のＣ）。

【０３２３】

実施例６．ヒトＯＴＯＦをコードする、二重ハイブリッドベクター系の構築

ＨＥＫ２９３Ｔ細胞（ＡＴＣＣ、Ｍａｎａｓｓａｓ、ＶＡから入手）を、容器内で７０～８０％のコンフルエンスに達するまで、細胞培養処理した皿に播種した。遺伝子導入は、Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌａｂｓ、Ｉｎｃ．（Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ、ＣＡ）のＡＡＶ－１パッケージングシステムを使用して実行した。培養表面積１７５ｃｍ^{2}当たり、１６μｇのｐＨｅｌｐｅｒ、８μｇのｐＡＡＶ－ＲＣ１、及び８μｇのトランスファープラスミド配列番号６６をＰＥＩ（ＰＥＩｐｒｏ、ｐｏｌｙｐｌｕｓ）と１：１の重量比で混合した。続いて、ＤＮＡ／ＰＥＩ混合物を細胞培養培地に加えた。遺伝子導入の３日後、細胞培養培地と細胞を回収して、ＡＡＶを抽出及び精製した。細胞培養培地からのＡＡＶを、接線流濾過により濃縮した。細胞からのＡＡＶは、３サイクルの凍結融解によって細胞から放出された。いずれかの画分からのＡＡＶを、最終的にイオジキサノール密度勾配精製により精製し、精製ＡＡＶ、及び０．０１％プルロニックＦ６８を含む滅菌ＤＰＢＳ（Ｍｇ＋、Ｃａ＋）を１００ｋＤａのＭＷＣＯ遠心フィルターに通してバッファーを交換し、精製ＡＡＶを生成した。それは、二重ベクター系の第１のメンバーである。トランスファープラスミド配列番号６７を使用して、同様の手順を実行し、二重ベクター系の第２のメンバーを作成した。

【０３２４】

同じ手順を使用して、ＡＡＶ９でＯＴＯＦをコードする二重ベクター系を作成したが、遺伝子導入工程中に、ｐＡＡＶ－ＲＣ１を、ＡＡＶ１キャップ遺伝子の代わりにＡＡＶ９キャップ遺伝子を含む同等のプラスミドに置き換えた点が異なる。

【０３２５】

実施例７．ヒトＯＴＯＦをコードする二重ハイブリッドベクター系は、非ヒト霊長類で発現する

非ヒト霊長類（ＮＨＰ）では、天然オトフェリンタンパク質は、内耳の感覚細胞で発現する。ＢａｓｅＳｃｏｐｅ（商標）システムを使用して、ＮＨＰでウイルスを導入したヒトオトフェリンの発現を検出した。

【０３２６】

６つのナイーブＮＨＰ（１．５～４歳）の最初のコホートに、実施例６で説明したように、ＡＡＶ１血清型にパッケージ化されたＭｙｏ１５－オトフェリン二重ハイブリッドベクターを正円窓膜を通して注入した。各耳は、２つのベクターのそれぞれの１．１×１０^{12}コピーを合わせて、総量６０μｌを投与された。ウイルス送達中に外リンパの流出を可能にするために、耳は外側半規管で通気された。ナイーブＮＨＰの２番目のコホート（１．５～４歳）は、ＡＡＶ９血清型にパッケージ化されたＭｙｏ１５－オトフェリン二重ハイブリッド系を使用して、最初のコホートと同じ方法及び投与量で注射された。これも実施例６で説明されている。

【０３２７】

ウイルスベクター注射の４週間後、すべての動物を１０％の中性緩衝ホルマリン（ＮＢＦ）の心臓灌流によって　殺し、側頭骨を採取した。Ｉｍｍｕｎｏｃａｌで５日間脱灰した後、側頭骨をパラフィンに包埋し、５μｍ間隔で切片化し、ヒトオトフェリンのエクソン２０と２１の間の２つのベクターの接合部で、スプライシングしたｍＲＮＡに特異的なプローブを使用してＢａｓｅＳｃｏｐｅ（商標）（Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｃｅｌｌ Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ、Ｎｅｗａｒｋ，ＣＡ）で染色した。したがって、検出には、二重ベクターがｉｎ ｖｉｖｏで適切にハイブリダイズされ、完全長ヒトＯＴＯＦアイソフォーム５を発現することが必要だった。

【０３２８】

ＢａｓｅＳｃｏｐｅ（商標）アッセイは、ＬｅｉｃａＢｏｎｄＲＸ自動染色プラットフォームで実行した。簡単に説明すると、パラフィン切片を、６０℃で３０分間焼き、脱パラフィンした。９５℃にて５分間の標的検索工程の後に、４０℃にて１０分間のプロテイナーゼ工程が続き、最後に８つの増幅工程を含む、標準ＢａｓｅＳｃｏｐｅ（商標）プロトコルがＥ２０／２１プローブで実行された。プローブ信号は、明視野顕微鏡で赤色染色として観察できるＦａｓｔＲｅｄ色素を使用して検出された。最初に、画像を、４０倍の倍率でスキャンしてデジタル化し、陽性についてスクリーニングした。その後、共焦点イメージング（６３×、１．４ＮＡ、励起：１％レーザー出力で５６８ｎｍ、６４２Ｖの検出器で放射ＢＰ５７８～７３０ｎｍ）を使用して、高速赤色色素の蛍光シグナルを使用して、陽性シグナルを確認した。図６は、Ｍｙｏ１５－オトフェリンＡＡＶ１二重ベクター系で処理した、代表的なＮＨＰからの切片を示している。ＡＡＶ１を注射した動物では、すべての注射した動物の感覚細胞で明確な陽性が観察され、蝸牛の頂回転と卵形嚢に偏りが見られた。ＡＡＶ９を注射した動物では、６匹中３匹が明確な陽性を示し、蝸牛の頂回転と卵形嚢の発現も同様の傾向を示した（図には示されず）。いずれの場合も、ＯＴＯＦ転写物は、前庭器官の内有毛細胞、外有毛細胞、及び有毛細胞に局在していた。

【０３２９】

実施例８．ＮＨＰでｅＧＦＰをコードする、代替Ｍｙｏ１５プロモーター二重ハイブリッドベクター系の定量化と局在化

ＮＨＰでの有毛細胞特異的Ｍｙｏ１５プロモーターの特異性と形質導入効率を確認するために、実施例６に記載したものと同じ組換え導入領域及びプロモーターを有する二重ベクター系を使用した。ただし、２つのそれぞれのベクターのヒトオトフェリンの５’及び３’部分は、５’ベクターのｅＧＦＰの５’部分をコードする最初の３９３ヌクレオチドと３’ベクターのｅＧＦＰの３’部分をコードする最後の９０８ヌクレオチドにそれぞれ置き換えた。ｅＧＦＰは、オトフェリン野生型バックグラウンドでも簡単に検出できる。

【０３３０】

すべての動物は、正円窓膜を通して６０μｌの二重ウイルスベクターの注射を受け、耳は外側半規管で通気された。この試験で使用した動物は、１．５～４年齢だった。６つのＮＨＰ耳に、上記のＡＡＶ１血清型のＭｙｏ１５プロモーター下でｅＧＦＰを発現する代替ベクターを、耳当たり１．６×10^{12}ベクターゲノムの力価で注射した。別の６つのＮＨＰ耳に、ＡＡＶ９血清型のＭｙｏ１５プロモーター下でｅＧＦＰを発現する同じ代替二重ウイルスベクター系を、耳当たり１．９×10^{12}ベクターゲノムの力価で注射した。ＮＨＰ試験の用量は、以前の中用量及び高用量実験からのマウス発現データを相関させ、それをより小規模なＮＨＰ中用量実験と比較することによって調整した（以下の表５）。ＮＨＰの可能性のある結果を、高用量の二重ベクターアプローチからｅＧＦＰを発現する内有毛細胞（ＩＨＣ）の割合として推定した（表５）。

【０３３１】

【表５】

表５：二重ベクターｅＧＦＰ送達における、マウスからＮＨＰへの用量調整

	予測される最小有効量（ＭＥＤ）範囲			有効性の飽和のための予測量範囲		
種	用量濃度	総用量＊	ＩＨＣ発現％＊＊	用量濃度	総用量＊	ＩＨＣ発現％＊＊
マウス	３．９ｅ１０ｖｇ／μＬ	７．４ｅ１０ｖｇ／耳	５７％	６．２ｅ１０ｖｇ／μＬ	１．２ｅ１１ｖｇ／耳	８２％
カニクイザル	３．１ｅ１０ｖｇ／μＬ	１．２ｅ１２ｖｇ／耳	４０～６０％	５．２ｅ１０ｖｇ／μＬ	２ｅ１２ｖｇ／耳	７５～１００％

ｖｇ＝ウイルスゲノム

＊総用量は５’＋３’として計算

＊＊８、１１．３、１６、２２．６、及び３２ｋＨｚで平均したマウスでのｈＯＴＯＦの％ＩＨＣ発現

＊＊１、２、４及び８ｋＨｚで平均したカニクイザルの二重ＧＦＰのＩＨＣ発現％

【０３３２】

読み取り値として天然ｅＧＦＰ信号を使用して、ホールマウント共焦点イメージング（４０×、０．９５ＮＡ、励起：１４％レーザー出力で４８８ｎｍ、６００Ｖ検出器ゲインで放射ＢＰ４９５～５４３ｎｍ）を使用して、コルチ器官全体のＮＨＰでの発現を確認した（エラー！参照元が不明。図７Ａ）。発現を示す内有毛細胞の数の定量化は、ＡＡＶ１血清型の用量調整（エラー！参照元が不明。図７Ｂ）からの予測とよく相関し、ＡＡＶ９血清型は低い発現率を示した。

【０３３３】

実施例９．感音難聴の対象への、ＯＴＯＦアイソフォーム５を発現する二重ハイブリッドベクターを含有する組成物の投与

本明細書に開示する方法に従って、当技術分野の医師は、患者、例えば、感音難聴（ＯＴＯＦの突然変異に関連する感音難聴）を有するヒト患者を治療し、それにより聴力を改善または回復させることができる。この目的のために、当技術分野の医師は、ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質（例えば、ヒトＯＴＯＦアイソフォーム５、例えば、配列番号１、例えば、配列番号５６の配列を有するポリヌクレオチド）をコードするポリヌクレオチドのエクソン１～２０に作動可能に連結されたＭｙｏ１５プロモーター（例えば、配列番号１９、２１、２２、３１または３２）、ポリヌクレオチド配列の３’のスプライスドナー配列、及びスプライスドナー配列の３’のＡＰ組換え誘導領域（例えば、ＡＰ遺伝子断片、配列番号４８～５３のいずれか１つ、例えば、配列番号５１）を含む第１のＡＡＶベクター（例えば、ＡＡＶ１）と、ＡＰ組換え誘導領域（ＡＰ遺伝子断片、配列番号４８～５３のいずれか１つ、例えば、配列番号５１）、組換え誘導領域の３’のスプライスアクセプター配列、ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質（例えば、ヒトＯＴＯＦアイソフォーム５、例えば、配列番号１、例えば、配列番号５７の配列を有するポリヌクレオチド）をコードするポリヌクレオチドのエクソン２１～４５及び４７を含むスプライスアクセプター配列の３’のポリヌクレオチド、及びｂＧＨポリ（Ａ）配列を含む第２のＡＡＶベクター（例えば、ＡＡＶ１）と、を含む組成物をヒト患者に投与することができる。二重ハイブリッドＡＡＶベクターを含有する組成物を、例えば、内耳への局所投与によって（例えば、

正円窓膜を通した注射、三半規管への注射、またはカナロストミーによって）患者に投与して、感音難聴を治療してもよい。

【０３３４】

組成物を患者に投与した後、当業者であれば、ＯＴＯＦの発現、及び治療に応答した患者の改善を様々な方法で監視することができる。例えば、医師は、組成物の投与後に、聴力検査、ＡＢＲ、蝸電図検査（ＥＣＯＧ）、及び耳音響放射の測定などの標準検査を実施することにより、患者の聴力を監視することができる。組成物の投与前の聴力検査結果に比べて、組成物の投与後の１つ以上の検査において、患者の聴力に改善が示される（例えば、改善したＡＢＲ）ことが見出される場合、患者が治療に対して好ましい応答をしていることを示す。その後の用量を必要に応じて決定し、投与することができる。

【０３３５】

本発明の例示的な実施形態は、以下に列挙した段落に記載されている。

Ｅ１．オトフェリン（ＯＴＯＦ）アイソフォーム５タンパク質のＮ末端部分をコードする第１のコーディングポリヌクレオチドに作動可能に連結されたＭｙｏ１５プロモーターと、前記第１のコーディングポリヌクレオチドの３’位に位置するスプライスドナーシグナル配列と、前記スプライスドナーシグナル配列の３’位に位置する第１の組換え誘導領域と、を含む、第１のアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）ベクターと、

第２の組換え誘導領域と、前記第２の組換え誘導領域の３’位に位置するスプライスアクセプターシグナル配列と、前記スプライスアクセプターシグナル配列の３’位に位置するＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質のＣ末端部分をコードする第２のコーディングポリヌクレオチドと、前記第２のコーディングポリヌクレオチドの３’位に位置するポリ（Ａ）配列と、を含む、第２のＡＡＶベクターと、を含み、

前記ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質をコードする前記第１のコーディングポリヌクレオチド及び前記第２のコーディングポリヌクレオチドが重複せず、前記第１のＡＡＶベクターまたは前記第２のＡＡＶベクターが、前記完全長ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質をコードしない、二重ベクター系。

【０３３６】

Ｅ２．前記第１のＡＡＶベクター及び前記第２のＡＡＶベクターが、ＡＡＶ１カプシドを含む、Ｅ１に記載の二重ベクター系。

Ｅ３．前記Ｍｙｏ１５プロモーターが、配列番号９及び／または配列番号１０の配列を含む、配列番号７またはその機能部分もしくは誘導体に対して少なくとも８５％の配列同一性を有する第１の領域と、それに作動可能に連結された配列番号１４及び／または配列番号１５の配列を含む、配列番号８またはその機能部分もしくは誘導体に対して少なくとも８５％の配列同一性を有する第２の領域を含み、場合により前記第１の領域と前記第２の領域の間に１～１００ヌクレオチドを含むリンカーを含む、Ｅ１またはＥ２に記載の二重ベクター系。

【０３３７】

Ｅ４．前記第１の領域が、配列番号７の配列を含むか、またはそれからなる、Ｅ３に記載の二重ベクター系。

Ｅ５．前記配列番号７の機能部分が、配列番号９の配列を含む、Ｅ３に記載の二重ベクター系。

【０３３８】

Ｅ６．前記配列番号７の機能部分が、配列番号１０の配列を含む、Ｅ３に記載の二重ベクター系。

Ｅ７．前記配列番号７の機能部分が、配列番号９の配列及び配列番号１０の配列を含む、Ｅ３に記載の二重ベクター系。

【０３３９】

Ｅ８．前記配列番号７の機能部分が、配列番号１１の配列を含む、Ｅ７に記載の二重ベクター系。

Ｅ９．前記配列番号７の機能部分が、配列番号１２の配列を含む、Ｅ７に記載の二重ベ

クター系。
【０３４０】
Ｅ１０．前記配列番号７の機能部分が、配列番号１３の配列を含む、Ｅ７に記載の二重ベクター系。
Ｅ１１．前記配列番号７の機能部分が、配列番号３３の配列を含む、Ｅ７に記載の二重ベクター系。
【０３４１】
Ｅ１２．前記第２の領域が、配列番号８の配列を含むか、またはそれからなる、Ｅ３～Ｅ１１のいずれか１つに記載の二重ベクター系。
Ｅ１３．前記配列番号８の機能部分が、配列番号１４の配列を含む、Ｅ３～Ｅ１１のいずれか１つに記載の二重ベクター系。
【０３４２】
Ｅ１４．前記配列番号８の機能部分が、配列番号１５の配列を含む、Ｅ３～Ｅ１１のいずれか１つに記載の二重ベクター系。
Ｅ１５．前記配列番号８の機能部分が、配列番号１４の配列及び配列番号１５の配列を含む、Ｅ３～Ｅ１１のいずれか１つに記載の二重ベクター系。
【０３４３】
Ｅ１６．前記配列番号８の機能部分が、配列番号１６の配列を含む、Ｅ１５に記載の二重ベクター系。
Ｅ１７．前記配列番号８の機能部分が、配列番号１７の配列を含む、Ｅ１５に記載の二重ベクター系。
【０３４４】
Ｅ１８．前記配列番号８の機能部分が、配列番号１８の配列を含む、Ｅ１５に記載の二重ベクター系。
Ｅ１９．前記配列番号８の機能部分が、配列番号３４の配列を含む、Ｅ３～Ｅ１１のいずれか１つに記載の二重ベクター系。
【０３４５】
Ｅ２０．前記配列番号８の機能部分が、配列番号３５の配列を含む、Ｅ３～Ｅ１１のいずれか１つに記載の二重ベクター系。
Ｅ２１．前記配列番号８の機能部分が、配列番号３４の配列及び配列番号３５の配列を含む、Ｅ３～Ｅ１１のいずれか１つに記載の二重ベクター系。
【０３４６】
Ｅ２２．前記配列番号８の機能部分が、配列番号３８の配列を含む、Ｅ２１に記載の二重ベクター系。
Ｅ２３．前記Ｍｙｏ１５プロモーターが、配列番号１９の配列を含むか、またはそれからなる、Ｅ３に記載の二重ベクター系。
【０３４７】
Ｅ２４．前記Ｍｙｏ１５プロモーターが、配列番号２１の配列を含むか、またはそれからなる、Ｅ３に記載の二重ベクター系。
Ｅ２５．前記Ｍｙｏ１５プロモーターが、配列番号２２の配列を含むか、またはそれからなる、Ｅ３に記載の二重ベクター系。
【０３４８】
Ｅ２６．前記Ｍｙｏ１５プロモーターが、配列番号４２の配列を含むか、またはそれからなる、Ｅ３に記載の二重ベクター系。
Ｅ２７．前記Ｍｙｏ１５プロモーターが、配列番号４３の配列を含むか、またはそれからなる、Ｅ３に記載の二重ベクター系。
【０３４９】
Ｅ２８．前記Ｍｙｏ１５プロモーターが、配列番号２５の配列を含む、配列番号２３またはその機能部分もしくは誘導体に対して少なくとも８５％の配列同一性を有する第１の領域と、それに作動可能に連結された配列番号２６及び／または配列番号２７の配列を含

む、配列番号２４またはその機能部分もしくは誘導体に対して少なくとも８５％の配列同一性を有する第２の領域を含み、場合により前記第１の領域と前記第２の領域の間に１～４００ヌクレオチドを含むリンカーを含む、Ｅ１またはＥ２に記載の二重ベクター系。

【０３５０】

Ｅ２９．前記第１の領域が、配列番号２３の配列を含むか、またはそれからなる、Ｅ２８に記載の二重ベクター系。

Ｅ３０．前記配列番号２３の機能部分が、配列番号２５の配列を含む、Ｅ２８に記載の二重ベクター系。

【０３５１】

Ｅ３１．前記第２の領域が、配列番号２４の配列を含むか、またはそれからなる、Ｅ２８～Ｅ３０のいずれか１つに記載の二重ベクター系。

Ｅ３２．前記配列番号２４の機能部分が、配列番号２６の配列を含む、Ｅ２８～Ｅ３０のいずれか１つに記載の二重ベクター系。

【０３５２】

Ｅ３３．前記配列番号２４の機能部分が、配列番号２７の配列を含む、Ｅ２８～Ｅ３０のいずれか１つに記載の二重ベクター系。

Ｅ３４．前記配列番号２４の機能部分が、配列番号２６の配列及び配列番号２７の配列を含む、Ｅ２８～Ｅ３０のいずれか１つに記載の二重ベクター系。

【０３５３】

Ｅ３５．前記配列番号２４の機能部分が、配列番号２８の配列を含む、Ｅ３４に記載の二重ベクター系。

Ｅ３６．前記配列番号２４の機能部分が、配列番号２９の配列を含む、Ｅ３４に記載の二重ベクター系。

【０３５４】

Ｅ３７．前記配列番号２４の機能部分が、配列番号３０の配列を含む、Ｅ３４に記載の二重ベクター系。

Ｅ３８．前記Ｍｙｏ１５プロモーターが、配列番号３１の配列を含むか、またはそれからなる、Ｅ２８に記載の二重ベクター系。

【０３５５】

Ｅ３９．前記Ｍｙｏ１５プロモーターが、配列番号３２の配列を含むか、またはそれからなる、Ｅ２８に記載の二重ベクター系。

Ｅ４０．前記Ｍｙｏ１５プロモーターが、配列番号３４に対して少なくとも８５％の配列同一性を有する配列を含む、Ｅ１またはＥ２に記載の二重ベクター系。

【０３５６】

Ｅ４１．前記Ｍｙｏ１５プロモーターが、配列番号３８に対して少なくとも８５％の配列同一性を有する配列を含む、Ｅ１またはＥ２に記載の二重ベクター系。

Ｅ４２．前記Ｍｙｏ１５プロモーターが、配列番号３９に対して少なくとも８５％の配列同一性を有する配列を含む、Ｅ１またはＥ２に記載の二重ベクター系。

【０３５７】

Ｅ４３．前記Ｍｙｏ１５プロモーターが、配列番号４０に対して少なくとも８５％の配列同一性を有する配列を含む、Ｅ１またはＥ２に記載の二重ベクター系。

Ｅ４４．ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質のＮ末端部分をコードする第１のコーディングポリヌクレオチドに作動可能に連結されたユビキタスプロモーターと、前記第１のコーディングポリヌクレオチドの３’位に位置するスプライスドナーシグナル配列と、前記スプライスドナーシグナル配列の３’位に位置する第１の組換え誘導領域と、を含む、第１のＡＡＶ１ベクターと、

第２の組換え誘導領域と、前記第２の組換え誘導領域の３’位に位置するスプライスアクセプターシグナル配列と、前記スプライスアクセプターシグナル配列の３’位に位置するＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質のＣ末端部分をコードする第２のコーディングポリヌクレオチドと、前記第２のコーディングポリヌクレオチドの３’位に位置するポリ（Ａ）配

列と、を含む、第２のＡＡＶ１ベクターと、を含み、
前記第１のコーディングポリヌクレオチド及び前記第２のコーディングポリヌクレオチドが重複せず、前記第１のＡＡＶ１ベクターまたは前記第２のＡＡＶ１ベクターが、前記完全長ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質をコードしない、二重ベクター系。
【０３５８】
Ｅ４５．前記ユビキタスプロモーターが、ＣＡＧプロモーター、サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）プロモーター、及び短縮型ＣＭＶ－ニワトリβ－アクチンプロモーター（ｓｍＣＢＡプロモーター）からなる群から選択される、Ｅ４４に記載の二重ベクター系。
【０３５９】
Ｅ４６．前記ユビキタスプロモーターが、ｓｍＣＢＡプロモーターである、Ｅ４５に記載の二重ベクター系。
Ｅ４７．前記ｓｍＣＢＡプロモーターが、配列番号４４の配列を含むか、またはそれからなる、Ｅ４６に記載の二重ベクター系。
【０３６０】
Ｅ４８．前記第１の組換え誘導領域及び前記第２の組換え誘導領域が、同じである、Ｅ１～Ｅ４７のいずれか１つに記載の二重ベクター系。
Ｅ４９．前記第１の組換え誘導領域及び／または前記第２の組換え誘導領域が、ＡＫ組換え誘導領域である、Ｅ１～Ｅ４８のいずれか１つに記載の二重ベクター系。
【０３６１】
Ｅ５０．前記ＡＫ組換え誘導領域が、配列番号４７の配列を含むか、またはそれからなる、Ｅ４９に記載の二重ベクター系。
Ｅ５１．前記第１の組換え誘導領域及び／または前記第２の組換え誘導領域が、ＡＰ遺伝子断片である、Ｅ１～Ｅ４８のいずれか１つに記載の二重ベクター系。
【０３６２】
Ｅ５２．前記ＡＰ遺伝子断片が、配列番号４８～５３のいずれか１つの配列を含むか、またはそれからなる、Ｅ５１に記載の二重ベクター系。
Ｅ５３．前記ＡＰ遺伝子断片が、配列番号５１の配列を含むか、またはそれからなる、Ｅ５２に記載の二重ベクター系。
【０３６３】
Ｅ５４．前記第１のコーディングポリヌクレオチド及び前記第２のコーディングポリヌクレオチドのそれぞれが、ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質配列の約半分をコードする、Ｅ１～Ｅ５３のいずれか１つに記載の二重ベクター系。
【０３６４】
Ｅ５５．前記第１のコーディングポリヌクレオチド及び前記第２のコーディングポリヌクレオチドが、ＯＴＯＦエクソン境界で分割されている、Ｅ１～Ｅ５４のいずれか１つに記載の二重ベクター系。
【０３６５】
Ｅ５６．前記第１のコーディングポリヌクレオチド及び前記第２のコーディングポリヌクレオチドが、ＯＴＯＦエクソン２０／エクソン２１境界で分割されている、Ｅ５５に記載の二重ベクター系。
【０３６６】
Ｅ５７．前記第１のコーディングポリヌクレオチドが、ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質をコードするポリヌクレオチドのエクソン１～２０からなり、前記第２のコーディングポリヌクレオチドが、ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質をコードするポリヌクレオチドのエクソン２１～４５及び４７からなる、Ｅ１～Ｅ５５のいずれか１つに記載の二重ベクター系。
【０３６７】
Ｅ５８．前記ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質をコードする、前記第１のコーディングポリヌクレオチド及び前記第２のコーディングポリヌクレオチドが、イントロンを含まない、Ｅ１～Ｅ５７のいずれか１つに記載の二重ベクター系。

【０３６８】
Ｅ５９．前記ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質が、ヒトＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質である、Ｅ１～Ｅ５８のいずれか１つに記載の二重ベクター系。
Ｅ６０．前記ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質が、配列番号１の配列、または１つ以上の保存的アミノ酸置換を有するその変異体を含む、Ｅ１～Ｅ５９のいずれか１つに記載の二重ベクター系。
【０３６９】
Ｅ６１．前記ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質変異体中のアミノ酸の１０％以下が、保存的アミノ酸置換である、Ｅ６０に記載の二重ベクター系。
Ｅ６２．前記ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質が、配列番号１の配列からなる、Ｅ６０に記載の二重ベクター系。
【０３７０】
Ｅ６３．前記ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質が、配列番号２の配列によってコードされる、Ｅ１～Ｅ６０及びＥ６２のいずれか１つに記載の二重ベクター系。
Ｅ６４．前記ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質が、配列番号３の配列によってコードされる、Ｅ１～Ｅ６０及びＥ６２のいずれか１つに記載の二重ベクター系。
【０３７１】
Ｅ６５．前記第１のコーディングポリヌクレオチドが、配列番号１のアミノ酸１～８０２をコードし、前記第２のコーディングポリヌクレオチドが、配列番号１のアミノ酸８０３～１９９７をコードする、Ｅ１～Ｅ６４のいずれか１つに記載の二重ベクター系。
【０３７２】
Ｅ６６．前記ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質のＮ末端部分が、配列番号５８の配列、または１つ以上の保存的アミノ酸置換を有するその変異体からなる、Ｅ１～Ｅ６５のいずれか１つに記載の二重ベクター系。
【０３７３】
Ｅ６７．前記ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質変異体のＮ末端部分のアミノ酸の１０％以下（例えば、１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％、１％、またはそれ以下）が、保存的アミノ酸置換である、Ｅ６６に記載の二重ベクター系。
【０３７４】
Ｅ６８．前記ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質のＮ末端部分が、配列番号５８の配列からなる、Ｅ６６に記載の二重ベクター系。
Ｅ６９．前記ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質のＮ末端部分が、配列番号５６の配列によってコードされる、Ｅ１～Ｅ６６及びＥ６８のいずれか１つに記載の二重ベクター系。
【０３７５】
Ｅ７０．前記ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質のＣ末端部分が、配列番号５９の配列、または１つ以上の保存的アミノ酸置換を有するその変異体からなる、Ｅ１～Ｅ６９のいずれか１つに記載の二重ベクター系。
【０３７６】
Ｅ７１．前記ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質変異体のＣ末端部分のアミノ酸の１０％以下（例えば、１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％、１％、またはそれ以下）が、保存的アミノ酸置換である、Ｅ７０に記載の二重ベクター系。
【０３７７】
Ｅ７２．前記ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質のＣ末端部分が、配列番号５９の配列からなる、Ｅ７０に記載の二重ベクター系。
Ｅ７３．前記ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質のＣ末端部分が、配列番号５７の配列によってコードされる、Ｅ１～Ｅ７０及びＥ７２のいずれか１つに記載の二重ベクター系。
【０３７８】
Ｅ７４．前記第１のベクターが、前記プロモーターの５’の第１の逆位末端反復（ＩＴＲ

）配列、及び前記組換え誘導領域の３’の第２のＩＴＲ配列を含み、前記第２のベクターが、前記組換え誘導領域の５’の第１のＩＴＲ配列、及び前記ポリ（Ａ）配列の３’の第２のＩＴＲ配列を含む、Ｅ１～Ｅ７３のいずれか１つに記載の二重ベクター系。

【０３７９】

Ｅ７５．前記第１のベクター及び前記第２のベクターの前記ＩＴＲは、ＡＡＶ２　ＩＴＲであり、前記ＡＡＶ２　ＩＴＲに対する少なくとも８０％の配列同一性（例えば、少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性）を有する、Ｅ７４に記載の二重ベクター系。

【０３８０】

Ｅ７６．前記ポリ（Ａ）配列が、ウシ成長ホルモン（ｂＧＨ）ポリ（Ａ）シグナル配列である、Ｅ１～Ｅ７５のいずれか１つに記載の二重ベクター系。

Ｅ７７．前記第１のベクターのスプライスドナー配列が、配列番号５４の配列を含むか、またはそれからなる、Ｅ１～Ｅ７６のいずれか１つに記載の二重ベクター系。

【０３８１】

Ｅ７８．前記第２のベクターのスプライスアクセプター配列が、配列番号５５の配列を含むか、またはそれからなる、Ｅ１～Ｅ７７のいずれか１つに記載の二重ベクター系。

Ｅ７９．前記第１のＡＡＶベクターが、前記プロモーターの３’のコザック配列、及び前記ＯＴＯＦアイソフォーム５タンパク質のＮ末端部分をコードする、前記第１のコーディングポリヌクレオチドの５’を含む、Ｅ１～Ｅ７８のいずれか１つに記載の二重ベクター系。

【０３８２】

Ｅ８０．前記第１のＡＡＶベクターが、配列番号６０のヌクレオチド２２７２～６０４１の配列を含む、ポリヌクレオチド配列を含む、Ｅ１に記載の二重ベクター系。

Ｅ８１．前記第１のＡＡＶベクターが、配列番号６０のヌクレオチド２０４９～６２６４の配列を含む、またはそれからなる、ポリヌクレオチド配列を含む、Ｅ１またはＥ８０に記載の二重ベクター系。

【０３８３】

Ｅ８２．前記第１のＡＡＶベクターが、配列番号６２のヌクレオチド１８２～３９４９の配列を含む、ポリヌクレオチド配列を含む、Ｅ１に記載の二重ベクター系。

Ｅ８３．前記第１のＡＡＶベクターが、配列番号６２のヌクレオチド１９～４１１５の配列を含む、またはそれからなる、ポリヌクレオチド配列を含む、Ｅ１またはＥ８２に記載の二重ベクター系。

【０３８４】

Ｅ８４．前記第１のＡＡＶベクターが、配列番号６４のヌクレオチド２２６７～６０１４の配列を含む、ポリヌクレオチド配列を含む、Ｅ４４に記載の二重ベクター系。

Ｅ８５．前記第１のＡＡＶベクターが、配列番号６４のヌクレオチド２０４９～６２３７の配列を含む、またはそれからなる、ポリヌクレオチド配列を含む、Ｅ４４またはＥ８４に記載の二重ベクター系。

【０３８５】

Ｅ８６．前記第１のＡＡＶベクターが、配列番号６５のヌクレオチド１７７～３９２４の配列を含む、ポリヌクレオチド配列を含む、Ｅ４４に記載の二重ベクター系。

Ｅ８７．前記第１のＡＡＶベクターが、配列番号６５の１９～４０９０位の配列を含む、またはそれからなる、ポリヌクレオチド配列を含む、Ｅ４４またはＥ８６に記載の二重ベクター系。

【０３８６】

Ｅ８８．前記第２のＡＡＶベクターが、配列番号６１のヌクレオチド２２６７～６４７６の配列を含む、ポリヌクレオチド配列を含む、Ｅ１、Ｅ４４、Ｅ８０、Ｅ８１、Ｅ８４、及びＥ８５のいずれか１つに記載の二重ベクター系。

【０３８７】

Ｅ８９．前記第２のＡＡＶベクターが、配列番号６１のヌクレオチド２０４９～６６９３の配列を含む、またはそれからなる、ポリヌクレオチド配列を含む、Ｅ１、Ｅ４４、Ｅ８０、Ｅ８１、Ｅ８４、Ｅ８５、及びＥ８８のいずれか１つに記載の二重ベクター系。

【０３８８】

Ｅ９０．前記第２のＡＡＶベクターが、配列番号６３のヌクレオチド１８７～４３９６の配列を含む、ポリヌクレオチド配列を含む、Ｅ１、Ｅ４４、Ｅ８２、Ｅ８３、Ｅ８６、及びＥ８７のいずれか１つに記載の二重ベクター系。

【０３８９】

Ｅ９１．前記第２のＡＡＶベクターが、配列番号６３のヌクレオチド１９～４５８９の配列を含む、またはそれからなる、ポリヌクレオチド配列を含む、Ｅ１、Ｅ４４、Ｅ８２、Ｅ８３、Ｅ８６、Ｅ８７、及びＥ９０のいずれか１つに記載の二重ベクター系。

【０３９０】

Ｅ９２．前記第１のＡＡＶベクターが、配列番号６６のヌクレオチド２３５～４００４の配列を含む、ポリヌクレオチド配列を含む、Ｅ１に記載の二重ベクター系。

Ｅ９３．前記第１のＡＡＶベクターが、配列番号６６のヌクレオチド１２～４２２７の配列を含む、またはそれからなる、ポリヌクレオチド配列を含む、Ｅ１またはＥ９２に記載の二重ベクター系。

【０３９１】

Ｅ９４．前記第１のＡＡＶベクターが、配列番号６８のヌクレオチド２３０～３９７７の配列を含む、ポリヌクレオチド配列を含む、Ｅ４４に記載の二重ベクター系。

Ｅ９５．前記第１のＡＡＶベクターが、配列番号６８のヌクレオチド１２～４２００の配列を含む、またはそれからなる、ポリヌクレオチド配列を含む、Ｅ４４またはＥ９４に記載の二重ベクター系。

【０３９２】

Ｅ９６．前記第２のＡＡＶベクターが、配列番号６７のヌクレオチド２２９～４４３８の配列を含む、ポリヌクレオチド配列を含む、Ｅ１、Ｅ４４、及びＥ９２～Ｅ９５のいずれか１つに記載の二重ベクター系。

【０３９３】

Ｅ９７．前記第２のＡＡＶベクターが、配列番号６７のヌクレオチド１２～４６５５の配列を含む、またはそれからなる、ポリヌクレオチド配列を含む、Ｅ１、Ｅ４４、及びＥ９２～Ｅ９６のいずれか１つに記載の二重ベクター系。

【０３９４】

Ｅ９８．ＯＴＯＦ発現を、それを必要とする対象において増加させる方法であって、前記方法が、前記対象に、治療上有効な量のＥ１～Ｅ９７のいずれか１つに記載の前記二重ベクター系を投与することを含む、前記方法。

【０３９５】

Ｅ９９．感音難聴を有する、またはそれを発症するリスクがある対象を治療する方法であって、前記方法が、前記対象に、治療上有効な量のＥ１～Ｅ９７のいずれか１つに記載の前記二重ベクター系を投与することを含む、前記方法。

【０３９６】

Ｅ１００．聴覚神経障害を有する、またはそれを発症するリスクがある対象を治療する方法であって、前記方法が、前記対象に、治療上有効な量のＥ１～Ｅ９７のいずれか１つに記載の前記二重ベクター系を投与することを含む、前記方法。

【０３９７】

Ｅ１０１．前記対象が、ＯＴＯＦに突然変異を有する、Ｅ９８～Ｅ１００のいずれか１つに記載の方法。

Ｅ１０２．前記対象が、ＯＴＯＦに突然変異を有するとして確認されている、Ｅ９８～Ｅ１００のいずれか１つに記載の方法。

【０３９８】

Ｅ１０３．前記方法が、前記二重ベクター系を投与する前に、前記対象をＯＴＯＦに突

然変異を有するものとして確認することを更に含む、Ｅ９８～Ｅ１００のいずれか１つに記載の方法。

【０３９９】

Ｅ１０４．前記対象が、常染色体劣性難聴９（ＤＦＮＢ９）を有する、またはそれであるとして確認される、Ｅ９８～Ｅ１０３のいずれか１つに記載の方法。

Ｅ１０５．前記方法が、前記二重ベクター系を投与する前に、前記対象の聴力を評価することを更に含む、Ｅ９８～Ｅ１０４のいずれか１つに記載の方法。

【０４００】

Ｅ１０６．前記二重ベクター系が、中耳または内耳に局所的に投与される、Ｅ９８～Ｅ１０５のいずれか１つに記載の方法。

Ｅ１０７．前記二重ベクター系が、正円窓膜を介した注射、半規管内への注射、カナロストミー、正円窓膜を介したカテーテルの挿入、中耳注射、または鼓室内注射によって投与される、Ｅ１０６に記載の方法。

【０４０１】

Ｅ１０８．前記方法が、蝸牛有毛細胞でのＯＴＯＦ発現を増加させる、Ｅ９８～Ｅ１０７のいずれか１つに記載の方法。

Ｅ１０９．前記蝸牛有毛細胞が、内有毛細胞である、Ｅ１０８に記載の方法。

【０４０２】

Ｅ１１０．前記対象が哺乳動物である、Ｅ９８～Ｅ１０９のいずれか１つに記載の方法。

Ｅ１１１．前記対象が、ヒトである、Ｅ１１０に記載の方法。

【０４０３】

Ｅ１１２．前記方法が、前記二重ベクター系を投与した後に、前記対象の聴力を評価することを更に含む、Ｅ９８～Ｅ１１１のいずれか１つに記載の方法。

Ｅ１１３．前記二重ベクター系が難聴を予防もしくは軽減し、前記難聴の発症を遅らせ、前記難聴の進行を遅らせ、聴力を改善し、語音弁別能を改善し、または有毛細胞機能を改善する、Ｅ９８～Ｅ１１２のいずれか１つに記載の方法。

【０４０４】

Ｅ１１４．前記二重ベクター系が、蝸牛有毛細胞でのＯＴＯＦ発現を増加させ、難聴を予防もしくは軽減し、難聴の発症を遅らせ、難聴の進行を遅らせ、聴力を改善し、語音弁別能を改善し、または有毛細胞機能を改善するのに十分な量で投与される、Ｅ９８～Ｅ１１３のいずれか１つに記載の方法。

【０４０５】

Ｅ１１５．細胞内のＯＴＯＦ発現を増加させる方法であって、前記方法が、Ｅ１～Ｅ９７のいずれか１つに記載の前記二重ベクター系を前記細胞内に導入することを含む、前記方法。

【０４０６】

Ｅ１１６．前記細胞が、蝸牛有毛細胞である、Ｅ１１５に記載の方法。

Ｅ１１７．前記細胞が、内有毛細胞である、Ｅ１１６に記載の方法。

Ｅ１１８．前記細胞が、哺乳動物細胞である、Ｅ１１５～Ｅ１１７のいずれか１つに記載の方法。

【０４０７】

Ｅ１１９．前記細胞が、ヒト細胞である、Ｅ１１８に記載の方法。

Ｅ１２０．前記第１のベクター及び前記第２のベクターが、同時に投与される、Ｅ９８～Ｅ１１９のいずれか１つに記載の方法。

【０４０８】

Ｅ１２１．前記第１のベクター及び前記第２のベクターが、連続して投与される、Ｅ９８～Ｅ１２０のいずれか１つに記載の方法。

Ｅ１２２．前記第１のベクター及び前記第２のベクターが、約１×１０^{7}ベクターゲノム（ＶＧ）／耳～約２×１０^{15}ＶＧ／耳の濃度で投与される、Ｅ９８～Ｅ１２１のいずれか１つに記載の方法。

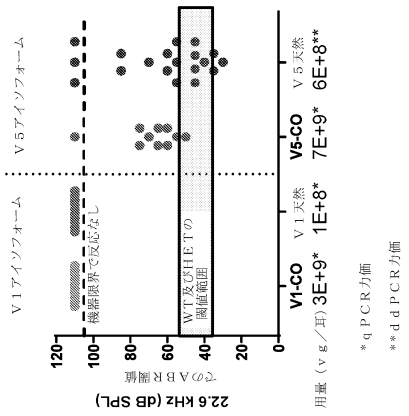
【０４０９】

他の実施形態

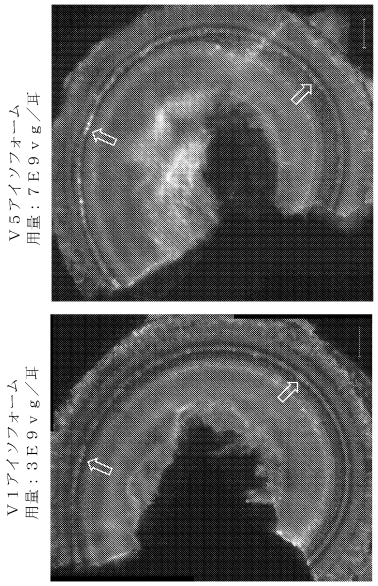
本明細書に記載する様々な改変及び変形が、本発明の範囲及び精神から逸脱することなく、当業者には明らかであろう。本発明を特定の実施形態に関連して記載したが、請求される本発明は、そのような特定の実施形態に必要以上に限定されるべきではないことを理解すべきである。実際に、当業者には明らかである本発明を実施するために記載する様式の様々な改変は、本発明の範囲内であることが意図される。他の実施形態は、特許請求の範囲に見出される。

【図面】

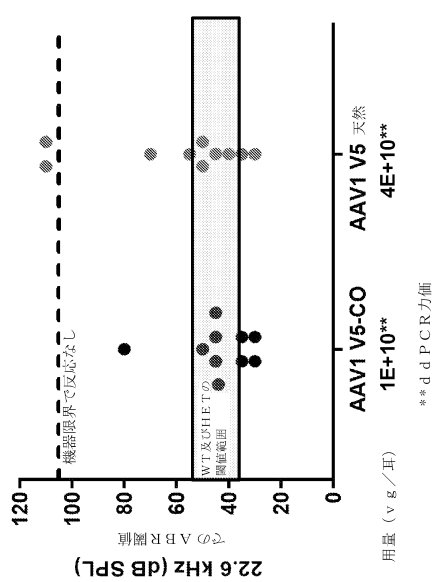
【図１Ａ】



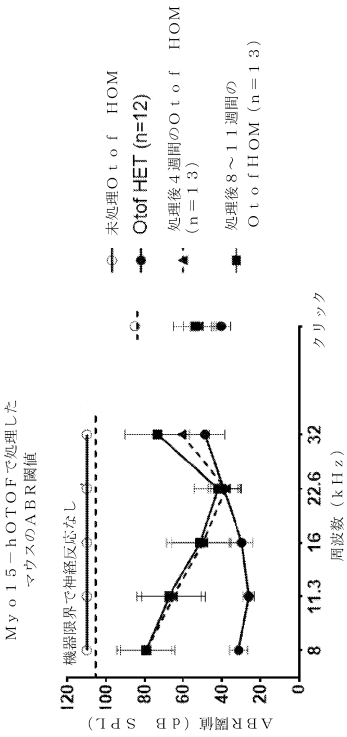
【図１Ｂ】



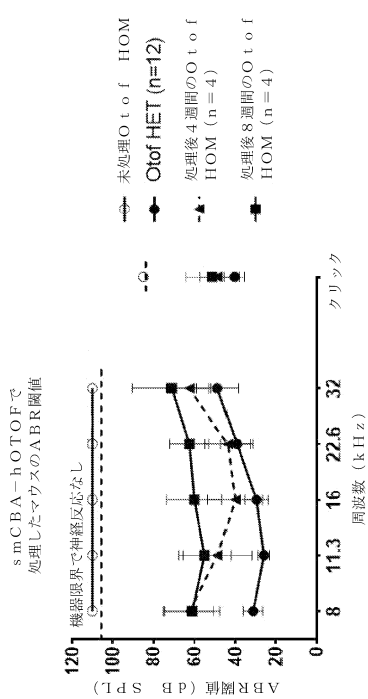
【図２】



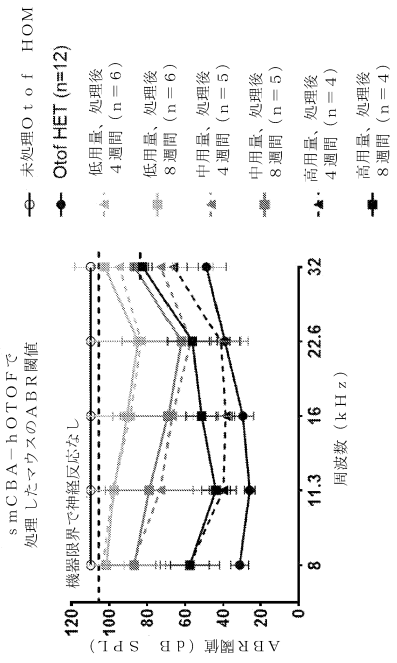
【図３Ａ】



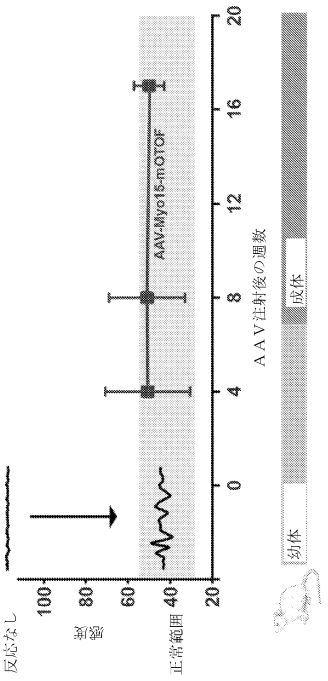
【図３Ｂ】



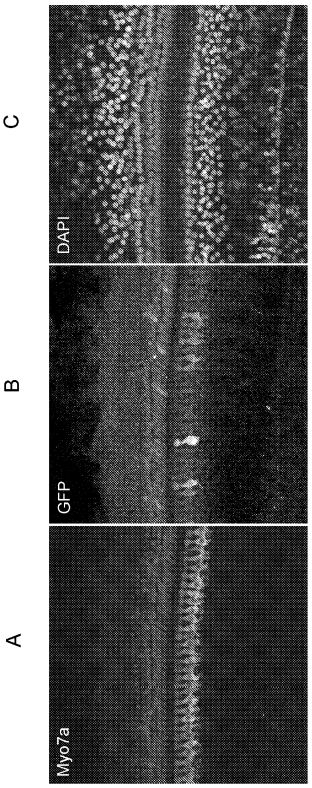
【図３Ｃ】



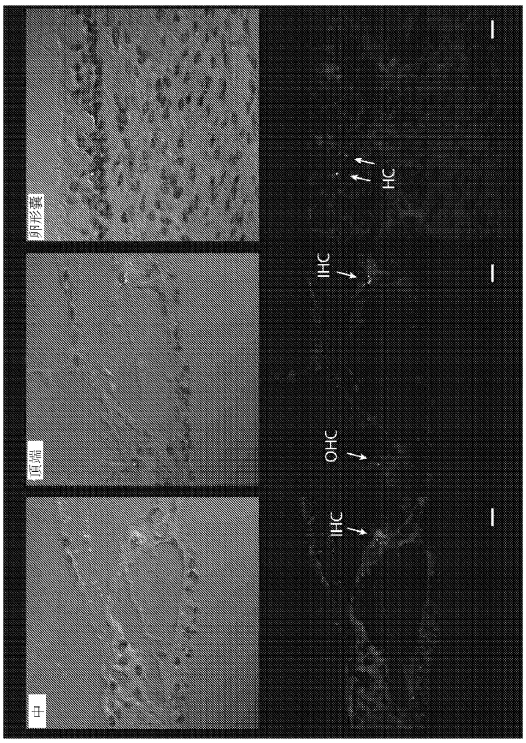
【図４】


反応なし
聴覚
正常範囲
100
80
60
40
20
0
4
8
12
16
20
AAV注射後の週数
AAV-Myo15-mOTOF
幼体
成体

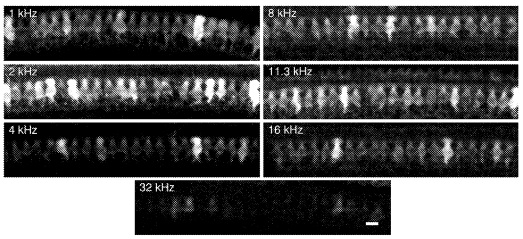
【図５】


A
B
C
Myo7a
GFP
DAPI

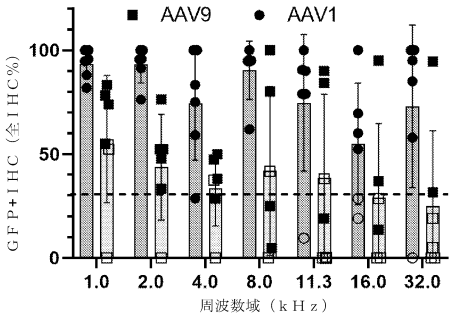
【図６】


中
頂端
基底
IHC
OHC
IHC
HC

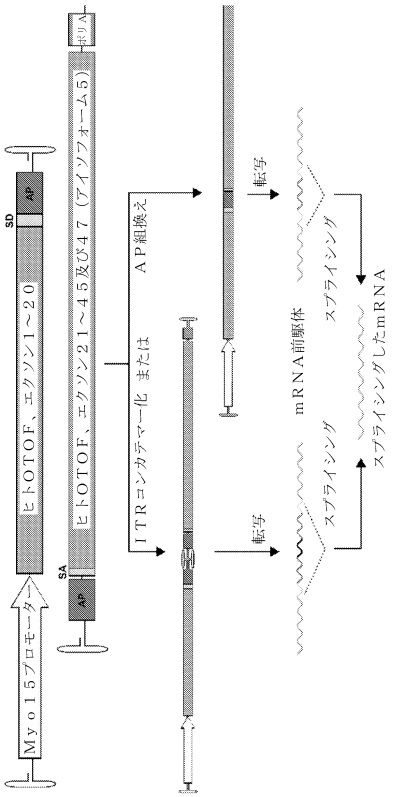
【図７Ａ】


1 kHz
2 kHz
4 kHz
8 kHz
11.3 kHz
16 kHz
32 kHz

【図７Ｂ】



【図８】



【配列表】

0007665609000001.app

フロントページの続き

(51)国際特許分類　　ＦＩ
Ｃ０７Ｋ　14/705 (2006.01)　　Ｃ０７Ｋ　14/705

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/971,504
(32)優先日　令和2年2月7日(2020.2.7)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/928,290
(32)優先日　令和1年10月30日(2019.10.30)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

ソー・ミル・リバー・ロード７７７番
(74)代理人　100105957
弁理士　恩田 誠
(74)代理人　100068755
弁理士　恩田 博宣
(74)代理人　100142907
弁理士　本田 淳
(74)代理人　100152489
弁理士　中村 美樹
(72)発明者　バーンズ、ジョセフ
アメリカ合衆国 ０２２１５ マサチューセッツ州 ボストン ボイルストン ストリート １３２５ スイート ５００
(72)発明者　エリス、キャサリン
アメリカ合衆国 ０２２１５ マサチューセッツ州 ボストン ボイルストン ストリート １３２５ スイート ５００
(72)発明者　ギブソン、タイラー
アメリカ合衆国 ０２２１５ マサチューセッツ州 ボストン ボイルストン ストリート １３２５ スイート ５００
(72)発明者　パレルモ、アダム
アメリカ合衆国 ０２２１５ マサチューセッツ州 ボストン ボイルストン ストリート １３２５ スイート ５００
(72)発明者　シュワンダー、マーティン
アメリカ合衆国 ０２２１５ マサチューセッツ州 ボストン ボイルストン ストリート １３２５ スイート ５００
(72)発明者　ホイットン、ジョナサン
アメリカ合衆国 ０２２１５ マサチューセッツ州 ボストン ボイルストン ストリート １３２５ スイート ５００
(72)発明者　サビン、レア
アメリカ合衆国 １０５９１ ニューヨーク州 タリータウン オールド ソウ ミル リバー ロード ７７７ リジェネロン・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド内
(72)発明者　キラツォス、クリストス
アメリカ合衆国 １０５９１ ニューヨーク州 タリータウン オールド ソウ ミル リバー ロード ７７７ リジェネロン・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド内
(72)発明者　ドラモンド サミュエルソン、メーガン
アメリカ合衆国 １０５９１ ニューヨーク州 タリータウン オールド ソウ ミル リバー ロード ７７７ リジェネロン・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド内

審査官　山内 達人

(56)参考文献 特表２０１９－５３０７３７（ＪＰ，Ａ）
米国特許出願公開第２０１８／００５５９０８（ＵＳ，Ａ１）
国際公開第２０１８／２０４７３４（ＷＯ，Ａ１）
Database GenBank [online], Accession No. JN957158，2011年11月05日，https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/JN957158

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ１２Ｎ
Ａ６１Ｋ
Ａ６１Ｐ
Ｃ０７Ｋ
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）
ＧｅｎＢａｎｋ／ＥＭＢＬ／ＤＤＢＪ／ＧｅｎｅＳｅｑ
ＵｎｉＰｒｏｔ／ＧｅｎｅＳｅｑ