

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 1 部門第 1 区分

【発行日】令和 3 年 9 月 2 日 (2021.9.2)

【公表番号】特表 2020-513814 (P2020-513814A)

【公表日】令和 2 年 5 月 21 日 (2020.5.21)

【年通号数】公開・登録公報 2020-020

【出願番号】特願 2019-550861 (P2019-550861)

【国際特許分類】

C 1 2 N 9/16 (2006.01)

A 6 1 K 38/46 (2006.01)

A 6 1 K 35/76 (2015.01)

A 6 1 K 31/7105 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 1 2 N 9/88 (2006.01)

C 1 2 N 15/55 (2006.01)

C 1 2 N 15/63 (2006.01)

C 1 2 N 15/864 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 9/16

A 6 1 K 38/46

A 6 1 K 35/76

A 6 1 K 31/7105

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 43/00 1 0 5

C 1 2 N 9/88

C 1 2 N 15/55

C 1 2 N 15/63 Z

C 1 2 N 15/864 1 0 0 Z

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 7 月 20 日 (2021.7.20)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ウイルス遺伝子療法のレシピエントにおいて免疫応答の回避における使用のための免疫回避組成物であって、

ウイルス遺伝子療法は、生物学的に活性なポリペプチドをコードするウイルスベクターをレシピエントに投与することを含み、

免疫回避組成物は、生物学的に活性なポリペプチドのオルソログであるオルソログポリペプチド、又はオルソログポリペプチドをコードする第 2 のウイルスベクターを含み、

免疫回避組成物は、免疫回避組成物の投与に際してレシピエントにおける免疫交差反応性を回避するのに十分な量で、ウイルス遺伝子療法の前又は後に投与され、かつ

免疫回避組成物は、動脈内、心臓内、髄腔内、脳室内、硬膜外、脳内、脳室内、網膜下、硝子体内、関節内、眼内、子宮内、皮内、経皮、経粘膜、又は吸入での送達用に製剤化

されている、免疫回避組成物。

【請求項 2】

ウイルスベクター及び第2のウイルスベクターがアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターであり、かつウイルスベクター及び第2のウイルスベクターが、AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、AAV12、AAVDJ、及びそれらの変異体からなるAAVセロタイプの群から独立に選択される、請求項 1 に記載の使用のための免疫回避組成物。

【請求項 3】

ウイルスベクター及び第2のウイルスベクターが異なるAAVセロタイプのものである、請求項 1 または請求項 2 に記載の使用のための免疫回避組成物。

【請求項 4】

ウイルスベクター及び第2のウイルスベクターが同じAAVセロタイプのものである、請求項 1 または請求項 2 に記載の使用のための免疫回避組成物。

【請求項 5】

a. ウイルス遺伝子療法を動物モデルに適用すること；  
b. 免疫回避組成物を動物モデルに投与すること；  
c. 動物モデルから得られる血清の酵素結合免疫吸着法 (ELISA) を用いて全抗体反応を測定すること；及び  
d. ウイルス遺伝子療法組成物を2回投与された同等の動物モデルと比較して、免疫回避組成物に対する全抗体反応の減少を検出すること  
によって決定した場合に、ウイルス遺伝子療法及び免疫回避組成物の投与後のレシピエントの免疫応答が、ウイルス遺伝子療法のレシピエントへの2回の連続した適用と比べて、少なくとも1倍低下している、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の使用のための免疫回避組成物。

【請求項 6】

抗体反応がB細胞応答を含む、請求項 5 に記載の使用のための免疫回避組成物。

【請求項 7】

レシピエントが疾患、障害、又は状態を有する、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の使用のための免疫回避組成物。

【請求項 8】

疾患、障害、又は状態が、色覚異常、アデノシンデアミナーゼ (ADA) 欠損症、アルファ-1-アンチトリプシン欠損症、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、芳香族アミノ酸脱炭酸酵素欠損症、Batten病、コロイデレミア、Crigler Najjar症候群、嚢胞性線維症、脆弱X症候群、血友病、B型肝炎、C型肝炎、ホモ接合性家族性高コレステロール血症、ハンチントン病、Leber先天黒内障、黄斑変性症、メーブルシロップ尿症 (MSUD)、ムコ多糖症 (I-LX)、多発性硬化症、筋ジストロフィー、筋緊張性ジストロフィー、神経線維腫症1型、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、先天性爪肥厚症、パーキンソン病、フェニルケトン尿症、多発性嚢胞腎疾患、Pompe病、網膜変性症、Rett症候群、くる病、脊髄性筋萎縮症、重症複合免疫不全症、鎌状赤血球症、Smith-Lemli-Opitz症候群、Y連鎖性非閉塞性精子形成不全、サラセミア、Tay-Sachs病、Wilson病、心血管疾患、代謝症候群、疼痛管理、及びX連鎖性網膜分離症からなる群から選択される、請求項 7 に記載の使用のための免疫回避組成物。

【請求項 9】

免疫回避組成物がウイルス遺伝子療法の少なくとも3週間後に投与される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の使用のための免疫回避組成物。

【請求項 10】

免疫回避組成物がウイルス遺伝子療法の少なくとも6週間後に投与される、請求項 9 に記載の使用のための免疫回避組成物。

【請求項 11】

生物学的に活性なポリペプチドとオルソログポリペプチドとが、5個より多い連続した

アミノ酸を共有しない、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の使用のための免疫回避組成物。

【請求項 12】

生物学的に活性なポリペプチドとオルソログポリペプチドとが、実質的に同等な生物学的活性を含む、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の使用のための免疫回避組成物。

【請求項 13】

生物学的に活性なポリペプチド及びオルソログポリペプチドが、独立に、クラスター化して規則的な配置の短い回文配列リピート（CRISPR）システム、CRISPRエンドヌクレアーゼ、CRISPR結合タンパク質（Cas）タンパク質、又はその任意の組合せに由来する、請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の使用のための免疫回避組成物。

【請求項 14】

生物学的に活性なポリペプチド及びオルソログポリペプチドが、CRISPRシステムに由来し、独立に、CRISPR結合タンパク質9（Cas 9）又はその改変型を含む、請求項 13 に記載の使用のための免疫回避組成物。

【請求項 15】

生物学的に活性なポリペプチド及びオルソログポリペプチドが、独立に、化膿レンサ球菌Cas9（spCas9）、黄色ブドウ球菌Cas9（saCas9）、B・ロングムCas9、A・ムイシニフィリアCas9、及びO・ラネウスCas9からなる群から選択されるCas9ポリペプチドである、請求項 1 ～ 14 のいずれか一項に記載の使用のための免疫回避組成物。

【請求項 16】

生物学的に活性なポリペプチド又はオルソログポリペプチドが、独立に、表 1 から選択される配列に対して少なくとも70%の配列相同性を有する配列を含む、請求項 1 ～ 15 のいずれか一項に記載の使用のための免疫回避組成物。

【請求項 17】

(i) ガイドRNA（gRNA）、  
(ii) gRNAをコードするベクター、  
(iii) 導入遺伝子、又は  
(iv) その任意の組合せ  
をさらに含む、請求項 1 ～ 16 のいずれか一項に記載の使用のための免疫回避組成物。

【請求項 18】

gRNA、又はgRNAをコードするベクターをさらに含み、gRNAが表 2 又は表 3 から選択される配列に対して少なくとも70%の同一性を有する、請求項 17 に記載の使用のための免疫回避組成物。

【請求項 19】

ウイルスベクター又は第2のウイルスベクターの少なくとも1つが、器官又は組織特異的プロモーターを含む、請求項 1 ～ 18 のいずれか一項に記載の使用のための免疫回避組成物。

【請求項 20】

免疫回避組成物がオルソログポリペプチドをコードする第2のウイルスベクターを含み、  
第2のウイルスベクターはガイドRNA（gRNA）をさらにコードし、  
gRNAは表 2 又は表 3 から選択される配列に対して少なくとも95%の同一性を有し、  
ウイルスベクター及び第2のウイルスベクターはAAV5ベクターであり、  
生物学的に活性なポリペプチド及びオルソログポリペプチドが、独立に、化膿レンサ球菌Cas9（spCas9）、黄色ブドウ球菌Cas9（saCas9）、B・ロングムCas9、A・ムイシニフィリアCas9、及びO・ラネウスCas9からなる群から選択され、かつ  
レシピエントが、筋ジストロフィー、Rett症候群、又はオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症からなる群から選択される疾患、状態、又は障害を有する、請求項 1、2、又は4 ～ 19 のいずれか一項に記載の使用のための免疫回避組成物。

【請求項 21】

免疫回避組成物がオルソログポリペプチドをコードする第2のウイルスベクターを含み

、

第2のウイルスベクターはガイドRNA (gRNA) をさらにコードし、

gRNAは表 2 又は表 3 から選択される配列に対して少なくとも95%の同一性を有し、

ウイルスベクター及び第2のウイルスベクターはAAV9ベクターであり、

生物学的に活性なポリペプチド及びオルソログポリペプチドが、独立に、化膿レンサ球菌Cas9 (spCas9)、黄色ブドウ球菌Cas9 (saCas9)、B・ロングムCas9、A・ムイシニフィリアCas9、及びO・ラネウスCas9からなる群から選択され、かつ

レシピエントが、筋ジストロフフィー、Rett症候群、又はオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症からなる群から選択される疾患、状態、又は障害を有する、請求項 1、2、又は 4 ~ 19 のいずれか一項に記載の使用のための免疫回避組成物。

**【請求項 2 2】**

免疫回避組成物が、

a. オルソログポリペプチドをコードする第2のウイルスベクター、及び

b. ガイドRNA (gRNA) をコードする第3のウイルスベクター

を含み、

gRNAは表 2 又は表 3 から選択される配列に対して少なくとも95%の同一性を有し、

ウイルスベクター、第2のウイルスベクター、及び第3のウイルスベクターは、AAV5ベクターであり、かつ

レシピエントはヒト対象であり、筋ジストロフフィー、Rett症候群、又はオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症からなる群から選択される疾患、状態、又は障害を有する、請求項 1、2、又は 4 ~ 20 のいずれか一項に記載の使用のための免疫回避組成物。

**【請求項 2 3】**

免疫回避組成物が、

a. オルソログポリペプチドをコードする第2のウイルスベクター、及び

b. ガイドRNA (gRNA) をコードする第3のウイルスベクター

を含み、

gRNAは表 2 又は表 3 から選択される配列に対して少なくとも95%の同一性を有し、

ウイルスベクター、第2のウイルスベクター、及び第3のウイルスベクターは、AAV9ベクターであり、かつ

レシピエントはヒト対象であり、筋ジストロフフィー、Rett症候群、又はオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症からなる群から選択される疾患、状態、又は障害を有する、請求項 1、2、4 ~ 19、又は 21 のいずれか一項に記載の使用のための免疫回避組成物

。

**【請求項 2 4】**

a. クラスター化して規則的な配置の短い回文配列リピート (CRISPR) 結合タンパク質9 (Cas9) ポリペプチドをコードするウイルスベクターであって、Cas9ポリペプチドが化膿レンサ球菌Cas9 (spCas9)、黄色ブドウ球菌Cas9 (saCas9)、B・ロングムCas9、A・ムイシニフィリアCas9、及びO・ラネウスCas9からなる群から選択される、ウイルスベクター、並びに

b. ガイドRNA (gRNA) をコードする第2のウイルスベクターであって、gRNAが表 2 又は表 3 における配列に対して少なくとも70%の同一性を有する配列を含む、第2のウイルスベクター

を含むキットであって、

(i) ウイルスベクターを動物モデルに投与すること；

(ii) 第2のウイルスベクターを動物モデルに投与すること；

(iii) 動物モデルから得られる血清の酵素結合免疫吸着法 (ELISA) を用いて全抗体反応を測定すること；及び

(iv) ウイルスベクターを2回投与された同等の動物モデルと比較して、第2のウイルスベクターに対する全抗体反応の減少を検出すること



によって決定した場合に、第2のウイルスベクターの投与後のウイルスベクターのレシピエントの免疫応答が、ウイルスベクターのレシピエントへの2回の連続した投与と比べて、少なくとも1倍低下している、キット。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0009

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0009】

非限定的な例示的態様は、Cas9が必要なレジメンを投与されている対象における免疫応答を回避する方法、及び/又は対象における遺伝子編集若しくは遺伝子制御の方法、及び/又は遺伝子編集若しくは遺伝子制御を必要とする対象を治療する方法であって、免疫直交の2つ以上のCas9タンパク質を順次対象に投与するステップを含む方法に関する。一部の実施形態において、免疫直交のCas9タンパク質は、5つ超の連続したアミノ酸のアミノ酸配列を共有しない。一部の実施形態において、免疫直交のCas9タンパク質は、主要組織適合性複合体(MHC)に対する親和性を共有しない。一部の実施形態において、免疫直交のCas9タンパク質3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、7つ以上、8つ以上、9つ以上、又は10以上が順次投与される。一部の実施形態において、免疫直交の各Cas9タンパク質は、別個の種の細菌由来のCas9である。一部の実施形態において、免疫直交のCas9タンパク質は、化膿レンサ球菌Cas9(spCas9)、黄色ブドウ球菌Cas9(saCas9)、B・ロングムCas9、A・ムイシニフィリアCas9、又はO・ラネウスCas9から選択される。一部の実施形態において、免疫直交のCas9タンパク質はspCas9及びsaCas9を含む。一部の実施形態において、2つ以上のCas9タンパク質のうち少なくとも1つは、対象に投与した際の免疫原性が低下するように改変される。一部の実施形態において、2つ以上のCas9タンパク質のうち少なくとも1つは、上記に開示される方法に従って改変される。一部の実施形態において、2つ以上のCas9タンパク質又は前記Cas9タンパク質をコードするポリヌクレオチドのうち少なくとも1つはAAVベクターに含まれる。一部の実施形態において、AAVベクターはAAV5ベクターである。一部の実施形態において、AAVベクターはAAVカプシドに含まれる。一部の実施形態において、2つ以上のCas9タンパク質又は前記Cas9タンパク質をコードするポリヌクレオチドがAAVベクターに含まれる。一部の実施形態において、各AAVベクターはAAVカプシドに含まれ、任意にAAVカプシドは互いに免疫直交である。一部の実施形態において、方法は1つ以上のガイドRNAを対象に投与するステップをさらに含む。一部の実施形態において、ガイドRNAは、色覚異常、アデノシンデアミナーゼ(ADA)欠損症、アルファ-1-アンチトリプシン欠損症、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、芳香族アミノ酸脱炭酸酵素欠損症、Batten病、コロイデレミア、Crigler Najjar症候群、嚢胞性線維症、脆弱X症候群、血友病、B型肝炎、C型肝炎、ホモ接合性家族性高コレステロール血症、Huntington病、Leber先天黒内障、黄斑変性症、メープルシロップ尿症(MSUD)、ムコ多糖症(I-IX)、多発性硬化症、筋ジストロフィー、筋緊張性ジストロフィー、神経線維腫症1型、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、先天性爪肥厚症、パーキンソン病、フェニルケトン尿症、多発性嚢胞腎疾患、Pompe病、網膜変性症、Rett症候群、くる病、脊髄性筋萎縮症、重症複合免疫不全症、鎌状赤血球症、Smith-Lemli-Opitz症候群、Y連鎖性非閉塞性精子形成不全、サラセミア、Tay-Sachs病、Wilson病、心血管疾患、代謝症候群、疼痛管理、及びX連鎖性網膜分離症の群から選択される疾患、障害、又は状態を治療するために選択される。

本発明はまた、以下に関する。

[項目1]

タンパク質を生成する方法であって、

主要組織適合性複合体(MHC)に対する親和性を有するタンパク質の1つ以上の領域を特定するステップ、及び

改変領域がMHCに対する親和性を有しないように、1つ以上のアミノ酸置換によって、MHCに対する親和性を有するタンパク質の1つ以上の領域を改変するステップ

を含み、

改変タンパク質又は改変タンパク質をコードするポリヌクレオチドを対象に投与した際、  
 生じる改変タンパク質が免疫サイレントである、

方法。

[ 項目 2 ]

MHCに対する親和性が高親和性である、項目1に記載の方法。

[ 項目 3 ]

少なくとも1つの置換アミノ酸が、MHCタンパク質コア残基として機能しないアミノ酸である、  
 項目1又は2に記載の方法。

[ 項目 4 ]

タンパク質が、シチジンデアミナーゼ、アデノシンデアミナーゼ、ジンクフィンガーヌクレアーゼ、  
 転写活性化因子様エフェクターヌクレアーゼ、Cas9、又はAAVカプシドタンパク質の群から選択される、  
 項目1から3のいずれか一項に記載の方法。

[ 項目 5 ]

タンパク質がCas9である、項目4に記載の方法。

[ 項目 6 ]

Cas9がSpCas9である、項目5に記載の方法。

[ 項目 7 ]

項目1から6のいずれか一項に記載の方法に従って産生される改変Cas9タンパク質。

[ 項目 8 ]

表1で提供されるアミノ酸改変のうち1つ以上、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、  
 7つ以上、8つ以上、9つ以上、10以上、15以上、又は20以上を含む改変Cas9タンパク質。

[ 項目 9 ]

項目7又は8に記載の改変Cas9タンパク質をコードする単離されたポリヌクレオチド。

[ 項目 10 ]

項目9に記載の単離されたポリヌクレオチドを含むベクター。

[ 項目 11 ]

ベクターがAAVベクターであり、任意にAAVベクターがAAV5である、項目10に記載のベクター。

[ 項目 12 ]

項目11に記載のベクターを含むAAVカプシド。

[ 項目 13 ]

AAVカプシドタンパク質のうち1つ以上が、項目1から4のいずれか一項に記載の方法に従って改変されている、  
 項目12に記載のAAVカプシド。

[ 項目 14 ]

Cas9が必要なレジメンを投与されている対象における免疫応答を回避する方法であって、  
 免疫直交の2つ以上のCas9タンパク質を順次対象に投与するステップを含む方法。

[ 項目 15 ]

対象における遺伝子編集又は遺伝子制御の方法であって、免疫直交の2つ以上のCas9タンパク質を  
 順次対象に投与するステップを含む方法。

[ 項目 16 ]

遺伝子編集又は遺伝子制御を必要とする対象を治療する方法であって、免疫直交の2つ以上の  
 Cas9タンパク質、又は前記Cas9タンパク質をコードするポリヌクレオチドを順次対象に投与する  
 ステップを含む方法。

[ 項目 17 ]

免疫直交のCas9タンパク質が、5つ超の連続したアミノ酸のアミノ酸配列を共有しない、  
 項目14から16のいずれか一項に記載の方法。

[ 項目 18 ]

免疫直交のCas9タンパク質が、主要組織適合性複合体(MHC)に対する親和性を共有しな

い、項目14から17のいずれか一項に記載の方法。

[ 項目 1 9 ]

3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、7つ以上、8つ以上、9つ以上、又は10以上の免疫直交のCas9タンパク質が順次投与される、項目14から18のいずれか一項に記載の方法。

[ 項目 2 0 ]

免疫直交の各Cas9タンパク質が、別個の種の細菌由来のCas9である、項目14から19のいずれか一項に記載の方法。

[ 項目 2 1 ]

免疫直交のCas9タンパク質が、化膿レンサ球菌Cas9(spCas9)、黄色ブドウ球菌Cas9(saCas9)、B・ロングムCas9、A・ムイシニフィリアCas9、又はO・ラネウスCas9から選択される、項目20に記載の方法。

[ 項目 2 2 ]

免疫直交のCas9タンパク質がspCas9及びsaCas9を含む、項目21に記載の方法。

[ 項目 2 3 ]

2つ以上のCas9タンパク質のうち少なくとも1つが、対象に投与した際の免疫原性が低下するように改変される、項目14から22のいずれか一項に記載の方法。

[ 項目 2 4 ]

2つ以上のCas9タンパク質のうち少なくとも1つが、項目1から6のいずれか一項に記載の方法に従って改変される、項目23に記載の方法。

[ 項目 2 5 ]

2つ以上のCas9タンパク質又は前記Cas9タンパク質をコードするポリヌクレオチドのうち少なくとも1つがAAVベクターに含まれる、項目14から24のいずれか一項に記載の方法。

[ 項目 2 6 ]

AAVベクターがAAV5ベクターである、項目25に記載の方法。

[ 項目 2 7 ]

AAVベクターがAAVカプシドに含まれる、項目25又は26に記載の方法。

[ 項目 2 8 ]

2つ以上のCas9タンパク質又は前記Cas9タンパク質をコードするポリヌクレオチドがAAVベクターに含まれる、項目25から27のいずれか一項に記載の方法。

[ 項目 2 9 ]

各AAVベクターがAAVカプシドに含まれ、任意にAAVカプシドが互いに免疫直交である、項目28に記載の方法。

[ 項目 3 0 ]

1つ以上のガイドRNAを対象に投与するステップをさらに含む、項目14から29のいずれか一項に記載の方法。

[ 項目 3 1 ]

ガイドRNAが、色覚異常、アデノシンデアミナーゼ(ADA)欠損症、アルファ-1-アンチトリプシン欠損症、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、芳香族アミノ酸脱炭酸酵素欠損症、Batten病、コロイデレミア、Crigler Najjar症候群、嚢胞性線維症、脆弱X症候群、血友病、B型肝炎、C型肝炎、ホモ接合性家族性高コレステロール血症、Huntington病、Leber先天黒内障、黄斑変性症、メープルシロップ尿症(MSUD)、ムコ多糖症(I-IX)、多発性硬化症、筋ジストロフィー、筋緊張性ジストロフィー、神経線維腫症1型、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、先天性爪肥厚症、パーキンソン病、フェニルケトン尿症、多発性嚢胞腎疾患、Pompe病、網膜変性症、Rett症候群、くる病、脊髄性筋萎縮症、重症複合免疫不全症、鎌状赤血球症、Smith-Lemli-Opitz症候群、Y連鎖性非閉塞性精子形成不全、サラセミア、Tay-Sachs病、Wilson病、心血管疾患、代謝症候群、疼痛管理、及びX連鎖性網膜分離症の群から選択される疾患、障害、又は状態を治療するために選択される、項目30に記載の方法。

【 手続補正 3 】

【 補正対象書類名 】 明細書

【補正対象項目名】 0 0 4 2

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 4 2 】

名称	タンパク質配列
化膿レンサ球菌 Cas9 (配列番号17)	MDKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFD SGETAETRLKRTARRRYTRRKNRJCYLQEIFSNEMAKVDDSFHRLSEESFLVE EDKKHERHPFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRILIYALAHMI KFRGHFLIEGDLNPDNSDVKLFIQLVQTYNQLFEEPNINASGVDAKAILSARLS KSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDITY DDDLNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYD EHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILE KMDGTEELLVKNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYFPLKD NREKIEKILTFRIPIYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEVVDKGASAQ SFIERMTNFDKNLPNEKVLPHKSLLEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGE QKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDL LKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTTLTFEDREMIEERLKYAHLFDDKVMKQLK RRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFQMQLIHDDSLTFKE DIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIAKKGILQTVKVDELVKVMGRHKPENIV IEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEKGELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLY YLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKS DNVPSEEVVKMKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKR QLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSCLVSDFRKDFQFY KVREINNYHHAHDAYLNAVVGTAIIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKS EQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDF ATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGG FDSPTVAYSVLVVAKEKGSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGY KEVKKDLIIKLPKYSLEFENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFYLYLASH YEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVLADANLDKVL SAYN KHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVL DATLIHQ ITGLYETRIDLSQLGGD*

<p>黄色ブドウ球菌 (<i>Staphylococcus aureus</i>) Cas9</p> <p>(配列番号18)</p>	<p>MKRNILGLDIGITSVGYGIIDYETRDVIDAGVRLFKEANVENNEGRRSKRGAR RLKRRRRHRIQRVKKLLFDYNLLTDHSELGINPYEARVKGLSQKLSSEEFSA LLHLAKRRGVHNVNEVEEDTGNELSTKEQISRNKALEEKYVAELQLERLKKD GEVRGSINRFKTSYVKEAKQLLVQKAYHQLDQSFIDTYIDLLETRRTYYEGP GEGSPFGWKDIKEWYEMLMGHCTYFPEELRSVKYAYNADLYNALNDLNNLVI TRDENEKLEYEYEFQIENVFQKKKPTLKQIAKEILVNEEDIKGYRVTSTGKPE FTNLKVYHDIKDITARKEIENAELLDQIAKILTIYQSSEDIQEELTNLSELQTQEEI EQISNLKGYTGTHNLSLKAINLILDELWHTNDNQIAIFNRLKLVPKKVDLSQQKE IPTTLVDDFILSPVVKRSFIQSIKVINAIKKYGLPNDIIELAREKNSKDAQKMINE MQKRNQYTNERIEEIRTTGKENAKYLIEKIKLHDMQEGKCLYSLEAIPLEDLLN NPFNYEVDHIIPRSVSFDNSFNKVLVKQEENSKKGNRTPFQYLSSSDSKISYET FKKHILNLAKGKGRISKTKKEYLLEERDINRFSVQKDFINRNLVDTRYATRGLM NLLRSYFRVNNLDVKVKSINGGFTSFLRRKWKFKERNKGKHHAEADALI ANADFIKWKKLDKAKKVMENQMFEEKQAESMPEIETEYKEYEIFITPHQIKHIK DFKDYKYSHRVDKKPNRELINDTLYSTKDDKGNTLIVNNLNGLYDKDNDKL KKLINKSPEKLLMYHHDPQTYQKLKLIMEQYGEKNPLYKYEEETGNYLTKYS KKDNGPVIKKIKYYGNKLNALHDITDDYPNSRNKVVKLSLKPYRFDVYLDNGV YKFVTVKNLDVIKKENYEVNSKCYEEAKKLLKISNQAEFIASFYNNDLIKING ELYRVIGVNNDDLNRIVENMIDITYREYLENMNDKRPRIIKTIASKTQSIKKYST DILGNLYEVKSKKHPQIIKKG*</p>
<p>S・サーモフィルス (<i>S. thermophilus</i>) CRISPR 1 Cas9</p> <p>(配列番号19)</p>	<p>MSDLVLGLDIGISVGVGILNKVTGEIHKNSRIFPAAQAENNLVVRTNRQGRRL ARRKKHRRVRLNRLFEEGLITDFTKISINLNPYQLRVKGLTDELSNEELFIALKN MVKHRGISYLDADDDGNSSVGDYAQIVKENSQLETKTPGQIQLERYQTYGQ LRGDFTEVDGKHKHRLINVPTSAYRSEALRILQTQQEFNPQITDEFINRYLEILT GKRKYHHPGNEKSRTDYGRYRTSGETLDNIFGILIGKCTFYPDEFRAAKASYT AQEFNLLNDLNNLTVPETETKLSKEQKNQIINYVKNEKAMGPAKLFKYIAKLLS CDVADIKGYRIDKSGKAEIHTFEAYRKMKLTLETLDIEQMDRETLDKLAYVLTN TEREGIQEALHEFADGSFSQKQVDELVQFRKANSSIFGKGWHNFSVKLMMELI PELYETSEEQMTILTRLGKQKTTSSSNKTKYIDEKLLTEEIYNPVVAKSVRQAIKI VNAAIKEYGDFDNIVIAMARETNEDDEKKAIQKIQKANKDEKDAAMLK AANQYNGKAELPHSVFHGHKQLATKIRLWHQQGERCLYTGTISIHDLINNSN QFEVDHILPLSITFDDSLANKVLVYATANQEKQRTPTYPQALDSMDDAWSFREL KAFVRESKTLNKKKEYLLTEEDISKFDVRKKFIERNLVDTRYASRVVLNALQE HFAHKIDTKVSVVRGQFTSQLRRHWGIEKTRDTYHHHAVDALIAASSQLNL WKKQKNTLVSYSEDQLLDIETGELISDDEYKESVFKAPYQHFVDTLKSKEFEDSI LFSYQVDSKFNKISDIYATRQAKVGKDKADETYVLGKIKDIYTQDGYDAF MKIYKKDKSKFLMYRHDPQTFEKVIEPILENYPNKQINDKGKEVPCNPFLKYKE EHGYIRKYSKKGNPEIKSLKYYSKLGNHIDITPKDSNNKVVLSVSPWRADV YFNKTTGKYEILGLKYADI.QFDKGTGTYKISQEKYNDIKKKEGVDSSEFKFTL YKNDLLLVKDTETKEQQLFRFLSRTMPKQKHVELKPYDKQKFEGGEALIKVL GNVANSQCKKGLGKSNIYKVRTDVLGNQHIIKNEGDKPKLDF*</p>

<p>髄膜炎菌 (<i>N. meningitidis</i>) Cas9</p> <p>(配列番号20)</p>	<p>MAAFKPNPINYILGLDIGIASVGWAMVEIDEDENPICLIDLGVRVFERAEVPKTG DSLAMARRLARSVRRLTRRRARHLLRARRLLKREGVLQAADFDENGLIKSLPN TPWQLRAAALDRKLTPLEWSAVLLHLIKHRGYLSQRKNEGETADKELGALLKG VADNAHALQTGDFRTPAELALNKFEKESGHIRNQRGDYSHTFSRKDLQAEILL FEKQKEFGNPHVSGGLKEGIETLLMTQRPALSGDAVQKMLGHCTFEPAEPKAA KNTYTAERFIWLTCLNNLRILEQGSERPLDTERATLMDEPYRKSKLTYAQARK LLGLEDTAFFKGLRYGKDNAEASTLMEMKAYHAISRALEKEGLKDKKSPLNLS PELQDEIGTAFSLFKTDEDITGRLKDRIQPEILEALLKHISFDKVFQISLKALRRIV PLMEQGKRYDEACAEIYGDHYGKKNTEEKIYLPPIPADEIRNPVVLRLALSQARK VINGVVRRYGSPARIHIETAREVGKSFKDRKEIEKRQEENRKDREKAAAKFREY FPNFVGEPEKSKDILKRLRYEQQHKGCLYSGKEINLGRLEKGYVEIDHALPFSRT WDDSFNNKVLVLGSENQNKGNQTPYEYFNGKDNSREWQEFKARVETSRFPRS KKQRILLQKFEDEGFKERNLNDTRYVNRFLCQFVADRMRLTGKGGKRVFASN GQITNLLRGFWGLRKVRAENDRHHALDAVVVACSTVAMQKQITRFVRYKEMN AFDGKTIDKETGEVLHQKTHFPQPWEFFAQEVMIRVFGKPDGKPEFEEADTPEK LRTLLAEKLSSRPEAVHEYVTPLFVSRAPNRKMSGQGHMETVKSARKLDEGVS VLRVPLTQLKLDLEKMNREREPPLYEALKARLEAHKDDPAKAFAPFYKY DKAGNRTQQVKAVRVEQVQKTGVWVRNHNGIADNATMVRVDVFEGDKYY LVPIYSWQVAKGILPDRAVVQGKDEEDWQLIDDSFNFKFSLHPNDLVEVITKKA RMFGYFASCHRGITGNINIRIHDLDHKIGKNGILEGIGVKTALSFKQYQIDELGKEI RPCRLKKRPPVR*</p>
<p>パルビバクラム・ ラバメンティボランス (<i>Parvibaculum</i> <i>lavamentivorans</i>) Cas9</p> <p>(配列番号21)</p>	<p>MERIFGFDIGTTSIGFSVIDYSSTQSAGNIQRLGVRIPEARDPDGTPLNQRRQK RMMRRQLRRRRIRRKALNETLHEAGFLPAYGSADWPVVMADPEYELRRRGLE EGLSAYEFGRAIYHLAQHRHFKGRELEESDTPDPDVDEKEAANERAATLKAL KNEQTTLGAWLARRPPSDRKRGIAHRNVVAEEFERLWEVQSKFHPALKSEEM RARISDTIFAQRPVFWRKNTLGEGRFMPGEPLCPKGSWLSQRRMLEKLNNLAI AGGNARPLDAEERDAILSKLQQQASMSWPGVRSALKALYKQRGEPGAEKSLK FNLELGGESKLLGNALAEKLAADMFGPDWPAHPRKQEIHAVERLWAADYGE TPDKKRVIILSEKDRKAHREAAANSFVADFGITGEQAAQLQALKLPTGWEPYSI PALNLFLAELEKGERFGALVNGPDWEGWRRTNFPHRNQPTGEILDKLPSPASKE ERERISQLRNPTVVRTQNELRKVVNNLIGLYGKPDRIEIVGRDVGKSKREREI QSGIRRNEKQRKKATEDLIKNGIANPSRDDVEKWILWKEGQERCPYTGDIQFN ALFREGRYEVEHIWPRSRSFDNSPRNKTLCRKDVNIEKGNRMPFEAFGHDEDR WSAIQIRLQGMVSAKGGTGMSPGKVKRFLAKTMPEDFAARQLNDTRYAAKQI LAQLKRLWPDMPGPEAPVKVEAVTGQVTAQLRKLWTLNNILADDGEKTRADH RHHAIDALTVACTHPGMTNKLSTRYWQLRDDPRAEKPALTPPWDITRADAeka VSEIVVSHRVRKKVSGPLHKETTYGDTGTDIKTKSGTYRFVTRKKIESLSKGEL DEIRDPRIKEIVA AHVAGRGDPKKAFFPYPCVSPGGPEIRKVRILTQKQLNLM AQTGNGYADLGSNHIAIYRLPDGKADFEIVSLFDASRRLAQRNPVQRTRADG ASFVMSLAAGEAIMIPEGSKKGIWIVQGVWASGQVVLERDADHSTTRPMP NPILKDDAKKVSIDPIGRVRPSND*</p>

<p>コリネバクター・ジフテリア (<i>Corynebacter diphtheria</i>) Cas9</p> <p>(配列番号22)</p>	<p>MKYHVGIDVGTFVGLAAIEVDDAGMPIKTLVSHIHDSGLDPDEIKSAVTRL ASSGIARRRRLYRRKRRRLQQLDKFIQRQGWVIELEDYSDPLYPWKVRaela ASYIADEKERGEKLSVALRHIAHRGWRNPYAKVSSLYLPDGPSDAFKAIREEI KRASGQVPVETATVGQMVTLCELGTLKLRGEGGVLSARLQQSDYAREIQEICR MQEIGQELYRKIIDVFAAESPKGSASSRVGKDPLQPGKNRALKASDAFQRYRI AALIGNLRVRVDGEKRILSVEEKNLVFDHLVNLTPKKEPEWVTIAEILGIDRGQL IGTATMTDDGERAGARPPTHDTNRSIVNSRIAPLVDWWKTASALEQHAMVKAL SNAEVDDFDSPEGAKVQAFFADLDDDVHAKLDSLHLVPVGRAAYSEDTLVRLTR RMLSDGVDLYTARLQEFIEPSWTPPTPRIGEPVGNPAVDRLKTVSRWLESAT KTWGAPERVIIHVREGFVTEKRAREMDGDMRRRAARNAKLQEMQEKLNQVQ GKPSRADLWRYQSVQRQNCQCA YCGSPITFSNEMDHIVPRAGQGSTNTREN VAVCHRCNQSKGNTPFaiWAKNTSIEGVSvKEAVERTRHWVTDTGMRSTDFK KFTKAVVERFQRATMDEEIDARSMESVAVMANELRSRVAQHfASHGTTVRVY RGSLTAEARRASGISGKLKFFDGVGKSRLDRRHHAIDA AVIAFTSDYVAETLAV RSNLKQSQAHrqEAPQWREFTGKDAEHRAAWRVWCQKMEKLSALLTEDLRD DRVVVMSNVRLRLGNGSAHketIGKLSKVKLSSQLSVSDIDKASSEALWCALT REPFGDPKEGLPANPERHIRVNGTHVYAGDNIGLFPVSAGSIALRGGYAELGSSF HHARVYKITSGKKPAFAMLRVYTIDLLPYRNQDLFSVELKPQTMSMRQAekKL RDALATGNAEYLGWLVDDELVDTSKIATDQVKAVEAELGTIRRWRVDGFF SPSKLRLRPI.QMSKEGIKKESAPeLSKIIDRPGLPAVNKLFSdGNVTVVRRDSL GRVRLestaHLPVTWKVQ*</p>
<p>ストレプトコッカス・ パスツースリヤヌス (<i>Streptococcus pasteurianus</i>) Cas9</p> <p>(配列番号23)</p>	<p>MTNGKILGLDIGIASVGVGIIeAKTGKVVHANSRLfSAANAENNAERRGFRGSR RLNRRKKHRVkrVRDLFEKYGIVTDFRNLNLPYELRVKGLTEQLKNEELFAA LRTISKRRGISYLDdaEDDSTGSDYAKSIDENRRLKNKTPGQIQLErLEKYGQ LRGNFTVYDENGEAHRLINVFSTSDYEKEARKILETQADYNKKITAEfIDDYVEI LTQKRKYHhGPGNEKSRTDYGRFRTDGTLENIFGILIGKCNFYpDEYRASKAS YTAQEYNfLNDLNNLKVSTETGKLSTEQKESLVEFAKNTATLGPakLLKEIAKI LDCKVDEIKGYREDDKGPDLHTfEPYRKLKfNLESINIDDLsREVIDKLADILT LNTeregIEDAIKRNLpNQfTEEQISEiIKVRKSQSTAFNKGWHSfSAKLmNELIP ELYATsDEQMTILTRLEKfKVNKSSKNtkTIDEKEVTDEiYNpVVAkSVRQTIK IINAaVKKYGDfDKiVIEMPRDKNADDEKKfIDKRnKENKKEKDDALKRAAYL YNSSDKLPDEVFHGNKQLETKIRLWYQQGERCLYSGKPIsIQELVHNSNNfEID HILPLSLsFDDSLANKVLVYAWTNQEKGQKTPYQVIDsMDAAWSfREMKDYV LKQKGLGKKRdYLLTTENIDKIEVKKKfIERNLVDTRYASRVVLNSLQsALRE LGKDTKVSvVRGQfTSQLRRKWKIDKSRETYHHHAvDALIIAASSQLKLWEKQ DNPMfVDYgKNQvVDKQTGEILSVSDDEYKELVFQPPYQGFVNTISSKGFEDei LFSYQVDSKYNRKVSdATiYSTRKAKIGKDKKEETyVLGKiKDIYSQNGFDtFIK KYNKDKTQFLMYQKDSLTwENVIEVILRDYPTTKKsEDGKNdVKCNpFEeYRR ENGLICKYsKKGKGtPIKSLKYyDKKLGNcIDITPEESRNkVILQsINpWRADVY fNPETLKYELMGLKYSDLSFEKGTGNYHISQEKYDAIkeKEGIGKKSEfKFTLY RNDLILIKDIASGEQEIYRfLSRTMPNVNHYVELKPYDKEKfDNVQELVEALGE ADKVGRciKGLNkPNISiYKVRtdVLGNKYfVKKKGDKPKLDFKNNKK*</p>



<p>ナイセリア・シネレア (<i>Neisseria cinerea</i>) Cas9</p> <p>(配列番号24)</p>	<p>MAAFKPNPMNYILGLDIGIASVGWAIVEIDEEENPIRLIDLGV RVFERAEVPKTG DSLAAARRLARSVRRLTRRRARLLRARRLLKREGVLQAADFENGLIKSLPN TPWQLRAAALDRKLTPLEWSAVLLHLIKHRGYLSQRKNÉGETADKELGALLKG VADNTHALQTGDFRTPAELALNKFESGHIRNQRGDYSHTFNRKDLQAE LNL LFEKQKEFGNPHVSDGLKEGIETLLMTQRPALSGDAVQKMLGHCTFEPTPKA AKNTYTAERFVWLTKLNNLRILEQGSERPLTDERATLMDEPYRKS KLTYAQA RKLLDDDDTAFFKGLRYGKDNAEASTLMEKAYHAISRALEKEGLKDKKSPL NLSPELQDEIGTAFSLFKTDEDITGRLKDRVQPEILEALLKHISFDK FVQISL KAL RRIVPLMEQGNRYDEACTEIIYGDHYGKKNTEEKIYLPPIPADEIRNPVVL RALSQ ARKVINGVVRRYGSPARIHIETAREVGKSKDRKEIEKRQEENRKDREKSAKF REYFPNFVGEPKSKDILKLRLYEQQHGKCLYSGKEINLGRLEKGYVEIDHALP FSRTWDDSFNNKVLALGSENQNKGNQTPYEYFNGKDNSREWQEFKARVETSR FPRSKQRILLQKFDEDDGFKERNLNDTRYINRFLCQFVADHMLLTGKGKRRVF ASNGQITNLLRGFWGLRKVRAENDRHHALDAVVVACSTIAMQQKITRFVRYKE MNAFDGKTIDKETGEVLHQKAHFPQPWEFFAQEVMIRVFGKPDGKPEFEEADT PEKLRITLLAEKLSSRPEAVHKYVTPLFISRAPNRKMSGQGHMETVKS AKRLDE GISVLRVPLTQLKLDLEKMVNREREPPLYEALKARLEAHKDDPAKAFAPFY KYDKAGNRTQQVKA VRVEQVQKTGVVWHNHNGIADNATIVRVDVFEGGKY YLVPIYSWQVAKGILPDRAVVQKDEEDWTVMDDSEFEKFLVLYANDLIKLTAK KNEFLGYFVSLNRATGAIDIRTHD TDSTKGKNGIFQSVGVKTALS FQKYQIDEL GKEIRPCRLKKRPPVR*</p>
<p>カンピロバクター・ラリ (<i>Campylobacter lari</i>) Cas9</p> <p>(配列番号25)</p>	<p>MRILGFDIGINSIGWAFVENDELKDCGVRIPTKAENPKNKESLALPRRNARSSRR RLKRRKARLIAIKRILAKELKLNKYDYVAADGELPKAYEGSLASVYELRYKALT QNLETKDLARVILHIAKHRGYMKNKNEKKSNDACKGKILSALKNNALKLENYQS VGEYFYKEFFQKYKNTKNFIRNTKDNYNVCVLSSDLEKELKILEKQKEFG YNYSEDFINEILKVAFFQRP LKDFSHLVGACTFFEEERACKNSYSAWEFVALT KIINEIKSLEKISGEIVPTQTINEVNLNLDKGSITYKKFRSCINLHESISFKSLKYDK ENAENAKLIDFRKLVFVKALGVHLSRQELDQISTHITLIKDNVCLKTVLEKYN LSNEQINNLEIEFNDYINLSFKALGMILPLMREGKRYDEACEIANLKP KTVDEK KDFLPACDSIFAHELSPVVRNRAISEYRKVLNALLKKYGVHKKHLELARDVG LSKKAREKIEKEQKENQAVNAWALKECENIGLKASAKNILKLLKWKQKEIC IY SGNKISIEHLKDEKALEVDHIYPYSRFSDDSFINKVLVFTKENQEKL NKTPEAF GKNIEKWSKIQT LAQNL PYKKKNKIL DENFKDKQ QEDFISRNLDTRYIATLIAK YTKEYLNFLLSENENANLKS GEKGSKIHVQ TISGMLTSVLRHTWGFDDKDRN NHLHHALDAIIVAYSTNSIIKAFSDFRKNQELLKARFYAKELTSDNYKHQVKFFE PFKSFREKILSKIDEIFVSKPPRKRARRALHKDTFHSENKIIDKCSYNSKEGLQIAL SCGRVRKIGTKYVENDTIVRVDIFKKQNKFYAIPYAMD FALGILPNKIVITGKD KNNNPKQWQTIDESYEFCFSLYKNDLILLQKKNMQEPEFAYYNDFSISTSSICVE KHDNKFENLTSNQKLLFSNAKEGSKVESLGIQNLKVFEKYIITPLGDKIKADFQ PRENISLKT'SKKYGLR*</p>
<p>T・デンティコラ (<i>T. denticola</i>) Cas9</p> <p>(配列番号26)</p>	<p>MKKEIKDYFLGLDVGTGSVGWAVTDTDYKLLKANRKDLWGMRCFETAETA E VRRLHRGARRRIERRKKRIKLLQELFSQEIAKTDEGFFQRMKESPFYAEDK TILQ ENTLFNDKDFADKTYHKAYPTINHLIKAWIENKVKPDPRLLYLACHNIIKKRGH FLFEGDFDSENQFDTSIQALFEYLREDMEVDIDADSQKVKEILKDSSLNSEKQS RLNKILGLKPSDKQKKAITNLISGNKINFADLYDNPDLKDAEKNSISFSKDDFDA LSDDLASILGDSFELLKAKAVYNCSVLSKVIGDEQYLSFAKVKIYEKHKTDLT KLKNVIKHFHPKDYKKVFGYNKNEKNNNNYSGYVG VCKTKSKKLIINNSVNQ EDFYKFLKTILSAKSEIKFVNDILTEIETGTFLPKQISKSNAEIPYQLRKMELEKIL SNAEKHFSFLKQKDEKGLSHSEKIIMLLTFKIPYYIGPINDNHKKFFPDRCVVVK KEKSPSGKTPWNFFDHIDKEKTA EAFITSRTNFCTYLVGESVLPKSSLLYSEYT VLNEINNLIIDGKNICDIKLKQKIYEDLFKKYKKITQKQISTFIKHEGICNK TDE VIILGIDKECTSSLKSYIELKNIFGKQVDEISTKNMLEEIRWATIIDEGEGKTILK TKIKAEYGKYCSDEQIKILNLKFSGWGRLSRKFLETVTSEMPGFSEPVNIITAM RETQNNLMELLSSEFTFTENIKKINSGFEDA EKQFSYDGLVKPLFLSPSVKKML</p>



	<p>WQTLKLVEISHITQAPPKIFIEMAKGALEPARTKTRLKILQDLYNNCKNDA DAFSSEIKDLSGKIENEDNLRRLRSDKLYLYYTQLGKCMYCGKPIEIGHVFDTSNY DIDHIYPQSKIKDDISISNRVLVCSSCNKNKEDKYPLKSEIQSKQRGFWNFLQRNN FISLEKLNRLTRATPISDDETAKEFIARQLVETRQATKVAKVLEKMPETKIVYS KAETVSMFRNKFDIVKCREINDFHHAHDAYLNIVVGNVYNTKFTNNPWNFIKE KRDNPKIADTYNYYKVFDYDVKRNNITAWKKGKTIITVKDMLKRNTPIYTRQA ACKKGELFNQTIMKKGLGQHPKKEGPFNSISKYGGYNKVSAAYYTLIEYEK GNKIRSLETIPLYLVKDIQKDQDVLKSYLTDLLGKKEFKILVPKIKINSLLKINGF PCHITGKTNDSFLLRPAVQFCCSNNEVLVYFKKIIRFSEIRSQREKIGKTISPYEDLS FRSYIKENLWKKTNDKEIGEKEFYDLLQKKNLEIYDMLLTKHKDTIYKKRPNSA TIDILVKGKEKFKSLIENQFEVILEILKLFSATRNVDLQHIGGSKYSGVAKIGNK ISSLDNCILYQISITGIFEKRIDLKLV*</p>
<p>S・ミュータンス (<i>S. mutans</i>) Cas9  (配列番号27)</p>	<p>MKKPYSIGLDIGTNSVGWAVTDDYKVPKMKMKVLGNTDKSHIEKNLLGALL FDSGNTAEDRRLKRTARRRYTRRRNRILYLQEIFSEEMGKVDDSFHRLLEDLSFL VTEDKRGERHPFGNLEEEVKYHENFPTIYHLRQYLADNPEKVDLRLVYLALAH IIFRGRHFLIEGKFDTRNNDVQRLFQEFNAVYDNTFENSSLOEQNVQVEEILTDKI SKSAKDRVLKLPNEKSNRFAEFLKLVGNQADFKKHFELEEKAPLQFSKDT YEELEVLQAQIGDNYAELFLSAKKLYDSILLSGILTVTDVGTAPLSASMIQRY NEHQMDLAQLKQFIRQKLSKDYNEVSDVSKDGYAGYIDGKTNQEAIFYKYLK GLLNKIEGSGYFLDKIEREDFLRKQRTFDNGSIPHQIHLQEMRAIIRQAIFYPFL ADNQDRIEKLITFRIPYVVGPLARGKSDFAWLSRKSADKITPWNFDEIVDKESS AEAFINRMTNYDLYLPNQKVLPHKSLLYEKFYVYNELTKVKYKTEQGKTAFD ANMKQEIFDGVFKVYRKVTKDKLMDLFLEKEFDEFRIVDLTGLDKENKVFNASY GTYHDLCKILDKDFLNSKNEKILEDIVLTLTFEDREMIRKRLNYSDDLTKEQ VKKLERRHYTGWRLSAELIHGIRNKESRKTILDYLIIDGNSNRNFMQLINDDA LSFKEEIAKAQVIGETDNLNQVSDIAGSPAIKKGILQSLKIVDELVKIMGHQPE NIVVEMARENQFTNQGRNSQQLKGLTDSIKEFGSQILKEHPVENSQQLQNDRL FLYYLQNGRDMYTGEELDIDYLSQYDIDHIIPQAFIKDNSIDNRVLTSSKENRGK SDDVPSKDVVRKMKSYWSKLLSAKLITQRKFDNLTKAERGGLTDDDKAGFIKR QLVETRQITKHVARILDERFNTETDENNKIRQVKIVTLKSNLVSNFRKEFELYK VREINDYHHAHDAYLNAVIGKALLGVYPQLEPEFVYGDYPHFHGHKENKATA KFFYSNIMNFFKDDVVRTDKNGEIIWKKDEHISNIKKVLSYPQNVIVKKVEEQ TGGFSKESILPKGNSDKLIPRKTCKFYWDTKKYGGFDSPIVAYSILVIADIEKGKS KKLKTVKALVGVTIMEKMTFERDPVAFLERKGYRNVQEENIKLPKYSLFKLEN GRKRLASARELQKGNELVLPNHLGTLTYHAKNIHKVDEPKHLDYVDKHKDEF KELLDVVSNFSSKYTLAEGNLEKIKELYAQNGEDLKEASSFINLLTFTAIGAP ATKFFDKNIDRKRYTSTTEILNATLIHQISITGLYETRIDLNKLGDD</p>
<p>S・サーモフィルス CRISPR 3 Cas9  (配列番号28)</p>	<p>MTKPYSIGLDIGTNSVGWAVTTDNYKVPKMKMKVLGNTSKKYIKKNLLGVLLF DSGITAEGRRLKRTARRRYTRRRNRILYLQEIFSTEMATLDDAFFQRLDDSFLLP DDKRDSKYPIFGNLVEEKAYHDEFPTIYHLRKYLDSTKKADRLVYLALAHM IKYRGHFLIEGEFNSKNNDIQKNFQDFLDYNAIFESDLSLENSKQLEEIVKDKIS KLEKKDRILKLPGEKNSGIFSEFLKLVGNQADFRKCFNLDEKASLHFSKESYD EDLETLLGYIGDDYSDVFLKAKKLYDAILLSGFLTVTDNETEAPLSSAMIKRYN EHKEDLALLKEYIRNLSKTYNEVFKDDTKNGYAGYIDGKTNQEDFYVYLKKL LAEFEGADYFLEKIDREDFLRKQRTFDNGSIPYQIHLQEMRAILDKQAKFYPLA KNKERIEKILITFRIPYVVGPLARGNSDFAWSIRKRNEKITPWNFEDVIDKESSAE AFINRMTSFDLYLPEEKVLPHKSLLYETFNVYNELTKVRFIAESMRDYQFLDSK QKKDIVRLYFKDKRKVTDKDIIEYLHAIYGYDGIELKGIEKQFNSSLSTYHDLN IINDKEFLDDSSNEAIEEIIHTLTIFEDREMIKQRLSKFENIFDKSVLKKLSRRHYT GWGKLSAKLINGIRDEKSGNTILDYLIIDGNSNRNFMQLIHDDALSFKKKIQAQ IIGDEDKGNIEVVKSLPGSPAIKKGILQSIKIVDELVKVMGGRKPESIVEMARE NQYTNQGSNSQQLKRLKSLKELGSKILKENIPAKLSKIDNNALQNDRLYLY YLQNGKDMYTGDLDIDRLSNYDIDHIIPQAFKDNSIDNKVLVSSASNRGKSD DVPSLEVVKRKTFWYQLLKSILSQKFDNLTKAERGGLSPEDKAGFIQRQLV</p>

	<p>ETRQITKHVARLLDEKFNNKKDENNRAVRTVKIITLKSTLVSQFRKDFELYKVR  EINDFHHAHDAYLNAVVASALLKKYPKLEPEFVYGDYPKYNFRERKSATEKV  YFYSNIMNIFKKSISLADGRVIERPLIEVNEETGESVWNKESDLATVRRVLSYPQ  VNVVKKVEEQNHGLDRGPKGLFNANLSSKPKPNSNENLVGAKEYLDPKKYG  GYAGISNSFTVLVKGTIEKGAKKKITNVLEFQGISILDRINYRKDKLNFLEKGY  KDIELIHELPKYSLFELSDGSRRLASILSTNNKRGEIHKGNQIFLSQKFVKLLYH  AKRISNTINENHRKYVENHKKFEELFYIYLEFNENYVGAKKNGKLLNSAFQSW  QNHSIDELCSSFIGPTGSEKGLFELTSRGSAADFEFLGVKIPRYRDYTPSSLLKD  ATLIHQSVTGLYETRIDLAKLGEG</p>
<p>C・ジェジュニ  (C. jejuni) Cas9    (配列番号29)</p>	<p>MARILAFDIGISSIGWAFSENDELKDCGVRIFTKVENPKTGESLALPRRLARSAR  KRLARRKARLNHLKHLIANEFKLNIEDYQSFEESLAKAYKGLISPYELRFRAL  NELLSKQDFARVILHIAKRRGYDDIKNSDDKEKGAILKAIKQNEEKLANYSQSVG  EYLYKEYFQKFENSKEFTNVRNKKESYERCIASFLKDELKLIFKKQREFGFSF  SKKFEEVLSVAFYKRALKDFSHLVGNCSFFTDEKRAPKNSPLAFMFVALTRIIN  LLNNLKNTGILYTKDDLNALLNEVLKNGTLTYKQTKKLLGLSDDYEFKGEKG  TYFIEFKKYKEFIKALGEHNSQDDLNEIAKDITLIKDEIKLKKALAKYDLNQNQ  IDSLSKLEFKDHLNISFKALKLVTPMLLEGKKYDEACNELNLKVAINEDKKDFL  PAFNETYKDEVNTPVVLRAIKEYRKVLNALLKKYGVHKKINIELAREVGKNIH  SQRAKIEKEQNENYKAKKDAELECEKLGKINSKNIKLRFLKEQKEFCAYSGE  KIKISDLQDEKMLEIDHIYPYSRSDDSYMNKVLVFTKQNEKLNQTPFEAFGN  DSAKWQKIEVLAKNLPKTKQKRILDKNYKDKEQKNFKDRNLNDTRYIARLV  NYTKDYLDLPLSDDENTKLNQTKGSKVHVEAKSGMLTSALRHTWGFSAKD  RNNHLHHAIDAVIIAYANNSIVKAFSDFKKEQESNSAELYAKKISELDYKNKRK  FFEPFSGFRQKVLKIDEIFVSKPERKKPSGALHEETFRKEEEFYQSYGGKEGVL  KALELGKIRKVNGKIVKNGDMFRVDIFKHKKTNKFYAVPIYTMDFALKVLPNK  AVARSKKGEIKDWILMDENYEFCSLYKDSLILIQTKDMQEPEFVYNAFTSST  VSLIVSKHDNKFETLSKNQKILFKNANEKEVIAKSIGIQNLKVFEKYIVSALGEVT  KAEFRQREDFKK</p>
<p>P・ムルトシダ  (P. multocida) Cas9    (配列番号30)</p>	<p>MQTTNLSYILGLDLGIASVGWAVVEINENEDPIGLIDVGVRIFERAEPKGTGSEL  ALSRRRLARSTRRLIRRAHRLLLAKRFLKREGILSTIDLEKGLPNQAWELRVAGL  ERRLSAIEWGAVLLHLIKHRGYLSKRKNESQTNNKELGALLSGVAQNHLQSQS  DDYRTPAELALKKFAKEEGHIRNQRGAYTHTFNRDLDAELNLLFAQQHQFGN  PHCKEHIQQYMTPELLMWQKPAISGEAILKMLGKCTHEKNEFKAAKHYSAR  FWLTKLNNLRILEDGAERALNEEERQLLINHPYEKSKLTQAQVRKLLGLSEQA  IFKHLRYSKENAESATFMELKAWHAIRKALENQGLKDTWQDLAKKPDLLDEIG  TAFSLYKTDEDIQYLTNKPNSVINALLVSLNFDKFIELSLKSLRKILPLMEQG  KRYDQACREIYGHYGEANQKTSQLLPAIPAQEIRNPVLRITLSQARKVINAIIR  QYGSPARVHIETGRELKGSFKERREIQKQEDNRTKRESAVQKFELFSDFSSEP  KSKDILKFRLYEQQHGKCLYSGKEINIHLNEKGYVEIDHALPFSRTWDDSFNN  KVLVLASENQNKGNQTPYEWLQKINSERWKNFVALVLGSQCSAAKKQRLLT  QVIDDNKFIDRNLNDTRYIARFLSNYIQENLLL VGKNKKNVFTPNQGQITALLRSR  WGLIKARENNNRHHALDAIVVACATPSMQKITRFRFKEVHPYKIENRYEMV  DQESGEIISPHFPEPWAYFRQEVNIRVFDNHPDVLKEMLPDRPQANHQQVQPL  FVSRAPTRKMSGQGHMETIKSAKRLAEGISVLRIPLTLKPNLLENMVKEREP  ALYAGLKARLAEFNQDPAKAFATPFYKQGGQVKAIRVEQVQKSGVLVRENN  GVADNASIVRTDVFIKNNKFLLVPIYTWQVAKGILPNKAIVAHKNEDEWEEMD  EGAKFKFSLFPNDLVELKTKKEYFFGYIIGLDRAIGNISLKEHDGEISKGKDG  YRVGVKLALSFEKYQVDELGKNRQICRPQQRQPV</p>
<p>F・ノビシダ  (F. novicida) Cas9    (配列番号31)</p>	<p>MNFKILPIAIDLGVKNTGVFSAFYQKGTSLERLDNKNKGKVELSKDSYTLMMNN  RTARRHQRRGIDRKQLVKRLFKLIWTEQLNLEWDKDTQQAISFLFNRRGFSFIT  DGYSPEYLNIVPEQVKAILMDIFDDYNGEDDLDSYLKLATEQESKISEIYNKLM  QKILEFKLMKLCTDIKDDKVSTKTLKEITSYEFELLADYLANYESLKTQKFSYT  DKQGNLKELSYHHDKYNIQEFKLRHATINDRILDITLLTDDLDIWNFNFEKDFD</p>

	<p>DKNEEKLQNQEDKDHIAHLHHFVFAVNKIKSEMASGGRHRSQYFQEITNVLD  ENNHOEGYLKNFCENLHNKKYSNLSVKNLNLNIGNLSNLELKPLRKYFNDKIH  AKADHWDEQKFTETTYCHWILGEWRVGVKDQDKKDGAKYSYKDLNELKQK  VTKAGLVDFLELDPCRTIPPYLDNNNRKPPKCQSLILNPKFLDNQYPNWQYQL  QELKKLQSIQNYLDSFETDLKVLKSSKDQPYFVEYKSSNQQIASGQRDYKDLDA  RILQFIFDRVKASDELLLEIYFQAKKLKQKASSELEKLESSKKLDEVIANSQLSQ  ILKSQHTNGIFEQGTFLHLVCKYYKQQRARDSRLYIMPEYRYDKKLHKYNNT  GRFDDDNQLLTYCNHKPRQKRYQLLNDLAGVLQVSPNFLKDKIGSDDDLFISK  WLVEHIRGFKKACEDSLKIQKDNRGLLNHNKINJARNTKGKCEKEIFNLICKIEGS  EDKKGNYKHGLAYELGVLLFGEPNEASKPEFDRKIKKFNSIYSFAQIQQIAFAER  KGNANTCAVCSADNAHRMQQIKITEPVEDNKDKIILSAKAQRLPAIPTRIVDGA  VKKMATILAKNIVDDNWQNIQVLSAKHQLHIPIITESNAFEPALADVKGKS  LKDRRKALERISPENIFKDKNNRIKEFAKGISAYSGANLTDGDFDGAKEELDHI  IPRSHKKYGTLDNEANLICVTRGDNKNKGNRIFCLRDADNYKLKQFETDDLE  IEKKIADTIWDANKKDFKFGNYRSFINLTPQEQKAFRHALFLADENPIKQAVIRA  INNRNRTFVNGTQRYFAEVLANNIYLRAKKENLNTDKISFDYFGIPTIGNRGIA  EIRQLYEKVDSDIQAYAKGDKPQASYSHLIDAMLAFCIAADEHRNDGSIGLEID  KNYSLYPLDKNTGEVFTKDIFSQIKITDNEFSDKKLVRKKAIEGFNTHRQMTD  GIYAENYLPILHKELNEVRKGYTWKNSEEIKIFKGKKYDIQQLNNLVYCLKFV  DKPISIDIQISTLEELRNILTTNIAATAEYYYINLKTQKLHEYIENYNTALGYK  KYSKEMEFLRSLAYRSEVRKIKSIDDVKQVLDKDSNFIIGKITLFPKKEWQRLYR  EWQNTTIKDDYEFLKSFFNVKSITKLHKKVRKDFSLPISTNEGKFLVKRKTWDN  NFIYQILNDSRSDGTPFIPAFDISKNEIVEAIDSFTSKNIFWLPKNIELQKVD  NKNIFAIDTSKWFEVETPSDLRDIGIATIQYKIDNNSRPKVRVKLDYVIDDDSKIN  YFMNHSLLKSRYDPKVLEILKQSTIEFESSGFNKTIKEMLMGMLAGIYNETSNN</p>
<p>ラクトバチルス・  ブフネリ  (Lactobacillus  buchneri) Cas9    (配列番号32)</p>	<p>MKVNNYHIGLDIGTSSIGWVAIGKDGKPLRVKGKTAIGARLFQEGNPAADRRM  FRTRRRRLSRRKWRLLKLEEIFDPYITPVDSTFFARLKQSNLSPKDSRKEFKGSM  LFPDLTDMQYHKNYPTIYHLRHALMTQDKKFDIRMVYLAHHIVKYRGNFLNS  TPVDSFKASKVDFVDQFKKLNELYAAINPEESFKINLANSEDIGHQFLDPSIRKF  DKKKQIPKIVPMMNDKVTDRLNGKIASEIHHAILGYKAKLDVVLQCTPVDSPK  WALKFDDDEDIDAKLEKILPEMDENQQSIVAILQNLYSQVTLNQIVPNGMSLSES  MIEKYNDHHDHLKLYKKLIDQLADPKKKA VLKKAYSQYVGDDGKVIEQAEFW  SSVKKNLDDSELSKQIMDLIDA EKFMKQRTSQNGVIPHLHQRELDEIIEHQSK  YYPWLVEINPNKHDLHLAKYKIEQLVAFRVPYYVGPMITPKDQAESAETVFSW  MERKGTETGQITPWNFDEKVDKASANRFIKRMTTKDITYLIGEDVLDESLLYE  KFKVLNELNMVRVNGKLLKVADKQAIFQDLFENYKHVSVKLQNYIAKKTGL  PSDPEISGLSDPEHFNNSLGTYNDFKKLFGSKVDEPDLDQDDFEKIVEWSTVFEDK  KILREKLEITWLSQQKDVLESSRYQGWGRLSKKLLTGIVNDQGERIIDKLWN  TNKNFMQIQSDDDFAKRIHEANADQMQA VDVEDVLADAYTSPQNKKAIRQVV  KVVDIQQKAMGGVAPKYISIEFTRSEDNRNPRRTISRQRQLENTLTKDTAKSLAKSI  NPELSELDNAAKSKKGLTDRLYLFTQLGKDIYTGEPINIDELNKYDIDHILPQ  AFIKDNSLDNRVLVLTAVNNGKSDNVPLRMFGAKMGHFWKQLAEAGLISKRK  LKNLQTDPTISKYAMHGFIRRLVETSQVIKLVANILGDKYRNDTKEIETAR  MNHQMRDEFGFIKNREINDYHHAFDAYLTAFLGRYLYHRYIKLRPFYVYGDFK  KFREDKVTMRNFNFLHDLTDDTQEKIADAETGEVIWDRENSIQQLKDVYHYKF  MLISHEVYTLRGAMFNQTVYPASDAGKRKLIPVKADRPVNVYGGYSGSADAY  MAIVRIHNKKGDKYRVVGVPMLRALDRLDAAKNVSDADFDRALKDVLAPQLT  KTKKSRTKTEITQVIEDFEIVLGKVMYRQLMIDGDKKFMGLGSSTYQYNAKQLV  LSDQSVKTLASKGRLDPLQESMDYNNVYTEILDKVNQYFSLYDMNKFHKLN  LGFSKFISFPNHNVLGDNKTVSSGKREILQEJLNGLHANPTFGNLKDVGITTPFG  QLQQPNGILLSDETKIRYQSPTGLFERTVSLKDL</p>
<p>リステリア・イノキュア  (Listeria innocua)</p>	<p>MKKPYTIGLDIGTNSVGWAVLTDQYDLVKRKMKIAGDSEKKQIKKNFWGVRL  FDEGQTAADRRMARTARRRIERRRRNRSYLQGIFAEEMSKTDANFFCRLSDSFY  VDNEKRNSRHPFFATIEEEVEYHKNYPTIYHLREELVNSSEKADLRLVYLALAH</p>

<p>Cas9</p> <p>(配列番号33)</p>	<p>IKYRGNFLIEGALDTQNTSVDGIYKQFIQTYNQVFASGIEDGSLKKLEDNKDVA KILVEKVTRKEKLERILKLYPGEKSAGMFAQFISLIVGSKGNFQKPFDLIEKSDIE CAKDSYEEDLESLLALIGDEYAELFVAAKNAYSAVVLSSITVAETETNAKLSAS MIERFDTHEEDLGELKAFIKLHLPKHYYEIFSNTTEKHGYAGYIDGKTKQADFYK YMKMTLENIEGADYFIAKIEKENFLRKQRTFDNGAIPHQLHLEELEAILHQQAK YYPFLKENYDKIKSLVTRIPYFVGPLANGQSEFAWLTRKADGEIRPWNIEEKV DFGKSAVDIEKMTNKTLYLPKENVLPKHSLCYQKYL VYNELTKVRYINDQGK TSYFSGQEKEQIFNDLFKQKRKVKKKDLELFLRNMSHVESPTIEGLEDNFSSYS TYHDLKVGIKQEILDNPVNTEMLNIVKILTVFEDKRMIEQLQQFSDVLDGV VLKKLERRHYTGWGRLSAKLLMGIRDQSHLTILDYLMNDDGLNRNLMQLIN DSNLSFKSIIKEQVTTADKDIQSIVADLAGSPAIKKGILQSLKIVDELVSVMGYP PQTIVVEMARENQTTGKGKNNRPRYKSLEKAIKEFGSQILKEHPTDNQELRNN RLYLYYLQNGKDMYTGGQDLDIHNSNYDIDHIVPQSFTDNSIDNLVLTSSAGN REKDDVPPEIVRKRKVFWKLYQGNLMSKRKFDYLTKAERGGLTEADKAR FIHRQLVETRQITKNVANILHQRFNIEKDDHGNTMKQVRIVTLKSALVSQFRKQ FQLYKVRDVNDYHHAHDAYLNGVVANTLLKVYPQLEPEFVYGDYHQFDWFK ANKATAKKQFYTNIMLFFAQKDRIIDENGEILWDKKYLDTVKKVMSYRQMNIV KKTEIQKGEFSKATIKPKGNSSKLIPRKTNWDPMKYGGLDSPNMAYAVVIEYA KGKNKLVFEKKIIRVTIMERKAFKDEKAFLEEQGYRQPKVLAKLPKYTLYECE EGRRRMLASANEAKGNQQLPNHLVTLHHAANCEVSDGKSLDYIESNREM FAELLAHVSEFAKRYTLAEANLNKINQLFEQNKEGDIKAIQSFVDLMAFNAM GAPASFKFFETTIERKRYNNLKELLNSTIHYQSITGLYESRKRLLDD</p>
<p>L・ニューモフィリア (<i>L. pneumophila</i>) Cas9</p> <p>(配列番号34)</p>	<p>MESSQILSPIGIDLGGKFTGVCLSHLEAFAELPNHANTKYSVILIDHNNFQLSQA QRRATRHRVRNKKRNQFVKRVALQLFQHILSRDLNAKEETALCHYLNRRGYT YVDTDLDEYIKDETTINLLKELLPSESEHNFIDWFLQKMQSSEFRKILVSKVEEK KDDKELKNAVKNIKNFITGFEKNSVEGHRHRKVYFENIKSDITKDNQLDSIKKKI PSVCLSNLLGHLSNLQWKNLHRYLAKNPKQFDEQTFGNEFLRMLKNFRHLKGS QESLAVRNLIQQLQSQDYISILEKTPPEITIPPYEARTNTGMEKDQSLLNPEKL NNLYPNWRNLPIGIIAHPFLEKDLEHTKLRDRKRIISPSKQDEKRDYSYLQRYLD LNKKIDKFKIKKQLSFLGQKQLPANLIETQKEMETHFNSSLVSVLIQIASAYNK EREDAAQGIWFDNAFSLCELSNINPPRKQKILPLLVGAILSEDFINNKKDKWAKFK IFWNTHKIGRTSLKSKCKEIEEARKNSGNAFKIDYEEALNHPEHSNNKALIKIQT IPDIIQAIQSHLGHNDSQLIYHNPFSLSQLYILETKRDFGHKNCVAVTCENYW RSQKTEIDPEISYASRLPADSVRPFDDGVLARMQRLAYEIAMAKWEQIKHIPDN SSLPIYILEQNRFEFEESFKKIKGSSSDKTLEQAIEKQNIQWEEKFORINASMNI CPYKGASIGGGQGEIDHIYPRSLSKKHFGVIFNSEVNLIYCSSQGNREKKEEHYLL EHLSPYLKHQFGTDNVSDIKNFISQNVANIKKYISFHLLTPEQQKAARHALFLD YDDEAFKTITKFLMSQQKARVNGTQKFLGKQIMEFLSTLADSKQLQLEFSIKQIT AEEVHDHRELLSKQEPKLVKSQQSFPSHAIDATLTMSIGLKEFPQFSQELDNS WFINHLMPEVHLNPVRSKEKYKNPNISSTPLFKDSLAEFRFPVWVKGETFAIG FSEKDLFEIKPSNKEKLTLLKTYSTKNPGESLQELQAKSKAKWLYFPINKTLAL EFLHHYFHKEIVTPDDTTVCHFINSRLRYTKEKESITVKILKEPMPVLSVKFESSKK NVLGSEFKHTIALPATKDWERLFNHPNFLALKANPAPNPKEFNEFIRKYFLSDNN PNSDIPNNGHNIKPKKHKA VRKVFSLPVIPGNAGTMMRIRRKDNKGQPLYQLQ TIDDTPSMGIQINEDRLVKQEVLMDAYKTRNLSTIDGINNSEGQAYATFDNWL LPVSTFKPEIJKLEMPHKSRTYRITQSLADFIKTIDEALMIKPSDSIDDPLNMP NEIVCKNKLFGNELKPRDGKMKIVSTGKIVTYEFESDSTPQWIQTLYVTQLKKQ P</p>



<p>N・ラクタミカ (N. lactamica) Cas9</p> <p>(配列番号35)</p>	<p>MAAFKPNPMNYILGLDIGIASVGWAMVEVDEEENPIRLIDLGVRFERAIEVPKT GDSLAMARRLARSVRRLTRRRRAHRLLRARRLLKREGVLQDADFDENGLVKSL PNTPWQLRAAALDRKLTCLWSAVLLHLVKHRYLSQRKNEGETADKELGAL LKGVADNAHALQTGDFRTPAELALNKFESGHIRNQRGDYSHTSRKLQAE LNLLEFKQKEFGNPHVSDGLKEDIETLLMAQRPALSGDAVQKMLGHCTFEPAE PKAAKNTYTAERFIWLTCLNLRILEQGSERPLTDTERATLMDEPYRKSCLTYA QARKLLGLEDTAFFKGLRYGKDNAEASTLMEMKAYHAISRALEKEGLKDKKS PLNLSTELQDEIGTAFSLFKTDKITGRLKDRVQPEILEALLKHISFDKQVQISLK ALRRIVPLMEQGKRYDEACAEIYGDHYCKKNAEKKIYLPPIPADEIRNPVVLRA LSQARKVINCVRVRYGSPARIHIETAREVGKSFKDRKEIEKRQEENRKDREKAA AKFREYFPNFVGEPSKDKLRLYEQQHKGCLYSGKEINLVRNEKGYVEIDH ALPFSRTWDDSFNNKVLVLGSENQNKGNQTPYEYFNGKDNSREWQEFKARVE TSRFPKSKQRILLQKFDEEGFKERNLNDTRYVNRFLCQFVADHILLTGKGKRR VFASNGQITNLLRGFWGLRKVRTENDRHHALDAVVVACSTVAMQKQITRFVR YKEMNAFDGKTIDKETGEVLHQKAHFPQPWEFFAQEVMIRVFGKPDGKPEFEE ADTPEKLRTLLAEKLSSRPEAVHEYVTPLFVSRAPNRKMSGQGHMETVKSAR LDEGISVLRVPLTQLKLGLEKMNREREPPLYDALKAQLETHKDDPAKAF PFYKYDKAGSRTQQVKAVERIEQVQKTGVWVRNHNGIADNATMVRVDVFEKG GKYLVPIYSWQVAKGILPDRAVVAFKDEEDWTVMDDSFEFRLVYANDLIK TAKKNEFLGYFVSLNRATGAIDIRTHDSTKGNIGFQSVGVKTALSFQKNQI DELGKEIRPCRLKKRPPVR</p>
<p>N・メニンギティデス (N. meningitides) Cas9</p> <p>(配列番号36)</p>	<p>MAAFKPNPINYILGLDIGIASVGWAMVEIDEDENPICLIDLGVRFERAIEVPKTG DSLAMARRLARSVRRLTRRRRAHRLLRARRLLKREGVLQAADFDENGLIKSLPN TPWQLRAAALDRKLTPLWSAVLLHLIKHRYLSQRKNEGETADKELGALLKG VADNAHALQTGDFRTPAELALNKFESGHIRNQRGDYSHTSRKLQAEILL FEKQKEFGNPHVSGGLKEGIEETLLMTQRPALSGDAVQKMLGHCTFEPAEPKAA KNTYTAERFIWLTCLNLRILEQGSERPLTDTERATLMDEPYRKSCLTYAQARK LLGLEDTAFFKGLRYGKDNAEASTLMEMKAYHAISRALEKEGLKDKKSPLNLS PELQDEIGTAFSLFKTDKITGRLKDRIQPEILEALLKHISFDKQVQISLKALRRIV PLMEQGKRYDEACAEIYGDHYGKKNTTEEKIYLPPIPADEIRNPVVLRLSQA KVINGVVRRYGSPARIHIETAREVGKSFKDRKEIEKRQEENRKDREKAAAKFREY FPNFVGEPSKDKLRLYEQQHKGCLYSGKEINLGRNEKGYVEIDHALPFSRT WDDSFNNKVLVLGSENQNKGNQTPYEYFNGKDNSREWQEFKARVETSRFPRS KKQRILLQKFDEEDGFKERNLNDTRYVNRFLCQFVADRMRLTGKGGKRVFAS NGQITNLLRGFWGLRKVRAENDRHHALDAVVVACSTVAMQKQITRFVRYKEMN AFDGTIDKETGEVLHQKTHFPQPWEFFAQEVMIRVFGKPDGKPEFEEADTPEK LRTLLAEKLSSRPEAVHEYVTPLFVSRAPNRKMSGQGHMETVKSARLDEGVS VLRVPLTQLKLDLEKMNREREPPLYEALKARLEAHKDDPAKAFAPFYKY DKAGNRTQQVKAVERIEQVQKTGVWVRNHNGIADNATMVRVDVFEKGDKYY LVPIYSWQVAKGILPDRAVVQKDEEDWQLIDDSFNFKFLHPNDLVEVITKKA RMFGYFASCHRGRTGNINIRIHDLDHKIGKNGILEGIGVKTALSFQKYQIDELGKEI RPCRLKKRPPVR</p>
<p>B・ロンゲム Cas9</p> <p>(配列番号37)</p>	<p>MLSRQLLGASHLARPVSYSYNVQDNDVHCSYGERCFMRGKRYRIGIDVGLNSV GLAAVEVSDENSPVRLNAQSVIHDGGVDPQKNKEAITRKNMSGVARRTRRM RRRKRERLHKLDMLLGKFGYPVIEPESLDKPFEEWHVRAELATRYIEDDELRE SISIALRHMARHRGWRNPYRQVDSLISDNPYSKQYGELKEKAKAYNDDATAAE EESTPAQLVVAMLDAGYAEAPRLRWRTGSKKPDAGYLPVRLMQEDNANELK QIFRVQRPADDEWKPLFRSVFYAVSPKGSAEQRVGQDPLAPEQARALKASLAF QEYRIANVITNLRIKDASAE LRKLTVDEKQSIYDQLVSPSSEDITWSDLCDFLG KRSQKGVGSLTEDGEERISSRPRLTSVQRIYESDNKIRKPLVAVWKSASDNE HEAMIRLLSNTVDIDKVREDVAYASAIEFIDGLDDDALTKLDSVDLPSGRAAYS VETLQKLTRQMLTDDDLHEARKTLFNVTDSWRPPADPIGEPLGNPSVDRVLK NVNRYLMNCQQRWGNPVSVNIEHVRSSSFSSVAFARKDKREYEKNNEKRSIFRS SLSEQLRADEQMEKVRESDLRRLLEAIQRQNGQCLYCGRTITFRTCMDHIVPRK</p>

	GVGSTNTRTNFAAVCAECNRMKSNTPFATWASEDAQTRGVSLAEAKKRVMT FTFNPKSYAPREVKAFAKQAVIARLQQTEDDAIDNRSIESVAWMADLHRRID WYFNAKQYVNSASIDDAEATMKTTSVVFQGRVTASARRAAGIEGKIHFIGQQ SKTRLDRRHHAVDASVIAMMNTAAQTLMERESLRESQRLIGLMPGERSWKE YPYEGTSRYESFHLWLDNMDVLLLELLNDALDNDRIA VMQSQRVYLGNSIAHD ATIHPLEKVPLGSAMSADLIRRASTPALWCALTRLPDYDEKEGLPEDSHREIRV HDTRYSADEMGGFFASQAAQIAVQEGSADIGSAIHHARVYRCWKTNAKGVRK YFYGMIRVFQTDLLRACHDDLFTVPLPPQSISMRYGEPVVQALQSGNAQYLG SLVVGDEIEMDFSSLDVDGQIGEYLQFFSQFSGGNLAWKHVVVDGFFNQTLR IRPRYLAAEGLAKAFSDDVVPDGVQKIVTKQGWLPVNTASKTAVRIVRRNAF GEPRLSSAHMPCSWQWRHE
A・ムシニフィラ Cas9 (配列番号38)	MSRSLTFSFDIGYASIGWAVIASASHDDADPSVCGCGTVLFPKDDCQAFKRREY RRLRRNIRSRVRRIERIGRLLVQAQIITPEMKETSGHPAPFYLAASEALKGHRTLAP IELWHVLRWYAHNRGYDNNASWSNSLSEGGNGEDTERVKHAQDLMDKHGT ATMAETICRELKEEGKADAPMEVSTPAYKNLNTAFPRLIVEKEVRRILELSAPL IPGLTAEIIEIAQHHPLTTEQRGVLLQHGKILARRYRGSLLFGQLIPRFDNRIISR CPVTWAQVYEAELKKGNSEQSARERAELSKVPTANCFEYFYMARILCNIR ADGEPLSAEIRRELMNQARQEGKLTASLEKAISSRLGKETETNVSNYFTLHPD SEEALYLNPAVEVLQRSGIGQILSPSVYRIANRLRRGKSVTPNYLLNLLKSRGE SGEAEKKIEKESKKKEADYADTPLKPKYATGRAPYARTVLKKVVEEILDGEDP TRPARGEAHPDGEKLAHDGCLYCLLDTSSVNQHOKERRLDTMNNHLVRHR MLILDRLLKDLIQDFADGQKDRISRVCEVVGKELTTFSAMDSKKIQRELTLRQK SHTDAVNRLKRKLPGKALSANLIRKCRIAMDMNWTCPFTGATYGDHELENLEL EHIVPHSFRQSNALSSLVLTWPGVNRMGQRTGYDFVEQEENPVDPKPNLHI CSLNRYRELVEKLDDKKGHEDRRRKKKRKALLMVRGLSHKHQSQNHEAMK EIGMTEGMMTQSSHLMKLACKSIKTSPLDAHIDMIPGAVTAEVKAWDVFVGF KELCPEAADPDSGKILKENLRLSLTHLHHALDACVLGLIPYIIPAHNGLLRRVLA MRRRIPEKLIPQVRPVANQRHYVLNDDGRMMLRDLASLKENIREQLMEQRIQ HVPADMGGALLKETMQRVLSVDGSGEDAMVSLSKKDKGKKEKNQVASKLV GVFPEGPSKLKALKAAIEIDGNYGVALDPKPVVIRHIKVFKRIMALKEQNGGKP VRILKKGMLIHLTSSKDPKHAGVWRIESIQDSKGGVKLDLQRAHCAVPKNKTH ECNWREVDLISLLKKYQMKRYPTSYTGTPR
O・ラネウス Cas9 (配列番号39)	METTLGIDLTNSIGLALVDQEEHQILYSGVRIFPEGINKDTIGLGEKEESRNATR RAKRQMRQYFRKKLRKAKLELLIAYDMCPLKPEDVRRWKNWDKQQKSTV RQFPDTPAFREWLKQNPYELRKQAVTEDVTRPELGRILYQMIQRRGFLSSRKGG EEGKIFTGKDRMVGIDETRNKLQKQTLGAYLYDIAPKNGEKYRFRTERVRARY TLRDMYIREFEIHWQRQAGHLGLAHEQATRKNIFLEGSA TNVRNSKLITHLQA KYGRGHVLIEDTRITVTFQLPLKEVLGGKIEIEEQLKFKSNESVLFWQRPLRSQ KSLLSKCVFEGRNFYDPVHQWIIAGPTAPLSHPEFEFRA YQFINNIYGNKNEH LTAIQREAVFELMCTESKDFNFEEKIPKHLKLFKFNFDOTTKVPACTTISQLRKL FHPVWEEKREEIWHCFYFYDDNTLLFEKLQKDYALQTNDEKIKIRLSESYG NVSLKAIRRNIPYLKKGAYSTAVLLGGIRNSFGKRFEYFKEYEPEIEKAVCRIL KEKNAEGEVIRKIKDYL VHNRFGFAKNDRAFQKLYHHSQAITTQAQKERLPET GNLRNPVQQGLNELRRTVNKLLATCREKYGPSFKFDHIHVEMGRELRSSKTER EKQSRQIRENEKKNEAAKVLA EYGLKAYRDNQKYLKYKEIEEKG GTVCCPY TGKTLNISHTLGSNSVQIEHIIPYSISLDDSLANKTLCDATFNREKGELTPYDFY QKDPSPK WGASSWEEIEDRAFRLLPYAKAQRFIRRPQESNEFISRLNDTRYI SKKAVEYLSAICSDVKA FPGQLTAE LRHLWGLNNILQSAPDITFPLPV SATENHR EYVITNEQNEVIRLFPKQGETPRTEKGELLLTGEVERKVFRCKGMQEFQTDVS DGKYWRIKLSSSVTWSPLFAPKPIADGQIVLKGRIEKG VFCVNLKQKLTG LPDGSY WISLPVISQTFKEGESVNNSKLT SQVQLFGRVREGIFRCHNYQCPASG ADGNFWCTLD TDAQPAFTPIKNAPPGVGGGQIILTG DVDDKGIFHADDLHYE LPASLPKGKYYGIFTVESCDPTLIPIELSAPKTSKGENLIEGNIWVDEHTGEVRFD PKKNREDQRHHAIDAIVIALSSQSLFQRLSTYNARRENKKRGLDSTEHPSPWP

	GFAQDVRQSVVPLLVSYSKQNPCTLCKISKTLTKDGKKIHSCGNAV RGQLHKET VYGQRTAPGATEKSYHIRKDIRELKTSKHIGKVVDITIRQMLLKHLQENYHIDIT QEFNIPSN AFFKEGVYRIFLPNKHGEPVPIKKIRMKEELGNAERLKDINQYVNP RNNHHVMIYQDADGNLKEEIVSFWSVIERQNGQPIYQLPREGRNIVSILQINDT FLIGLKEEEPEVYRNDLSTLSKHLRYVQKLSGMYYTFRHHLASTLNNEREEFRI QSLEAWKRANPVKVQIDEIGRITFLNGPLC
--	---

## 【 手続補正 4 】

【 補正対象書類名 】 明細書

【 補正対象項目名 】 0 2 1 8

【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】

【 0 2 1 8 】

0 週	3 週	6 週
A1	B2	アッセイ(ベースライン及び AAV の役割)
A2	A1	アッセイ(ベースライン及び AAV の役割)
B1	B2	アッセイ(ベースライン及び AAV の役割)
B2	B1	アッセイ(ベースライン及び AAV の役割)
A1	B2	アッセイ(Cas9 直交性)
B2	A1	アッセイ(Cas9 直交性)
A2	B1	アッセイ(Cas9 直交性)
B1	A2	アッセイ(Cas9 直交性)

## 【 手続補正 5 】

【 補正対象書類名 】 明細書

【 補正対象項目名 】 0 2 5 2

【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】

【 0 2 5 2 】

【表 1】

表1

ペプチド位置	ペプチド	ID	対立遺伝子	親和性 レベル	n-mer	スコア	位置	表面	突然変異	Pos	ペプチド	nM	ランク	ID	対立遺伝子	親和性 レベル	n-mer
1	197 INDEVA-Y	Streptococcus_P_HLA-A*01:01	HLA-A*01:01	高	8	0.121-128	有	Y128N	142	0	INDEVA-N	38015	80	Streptococcus_I	HLA-A*01:01	無	8
2	198 LFGNIAL	Streptococcus_P_HLA-A*02:01	HLA-A*02:01	高	9	0.236-244	無	L236H	28	0	HEGNIAL	6395.2	11	Streptococcus_I	HLA-A*02:01	無	9
3	252 LDEIVLTL	Streptococcus_P_HLA-A*02:01	HLA-A*02:01	高	9	0.614-623	無	L615D及びL616V	23	0	DEIVLTL	14775.8	21	Streptococcus_I	HLA-A*02:01	無	9
4	2454 GYHDL-L-E	Streptococcus_P_HLA-A*03:01	HLA-A*03:01	高	10	0.597-599	無	K599D	183	0	GYHDL-L-D	12613.3	11	Streptococcus_G	HLA-A*03:01	無	10
5	2189 EITPWNF	Streptococcus_P_HLA-A*26:01	HLA-A*26:01	高	8	0.470-478	有	T471C	24	0	ECITPWNF	34795.2	60	Streptococcus_E	HLA-A*26:01	無	8
6	196 INDEVA-Y	Streptococcus_P_HLA-A*26:01	HLA-A*26:01	高	9	0.120-128	有	Y128N	162	0	INDEVA-N	16237.6	6.5	Streptococcus_N	HLA-A*26:01	無	9
7	3215 EVVKMKNY	Streptococcus_P_HLA-A*26:01	HLA-A*26:01	高	9	0.873-882	有	Y882N	162	0	EVVKMKNN	11513.6	4	Streptococcus_E	HLA-A*26:01	無	9
8	2141 IPYYGPI	Streptococcus_P_HLA-B*07:02	HLA-B*07:02	高	8	0.663905-447-455	無	P448C	24	0	ICTYYGPI	34157.5	48	Streptococcus_I	HLA-B*07:02	無	8
9	40 PSKKFKVL	Streptococcus_P_HLA-B*07:02	HLA-B*07:02	高	9	0.27-35	有	P27D	23	0	DSKKFKVL	26712.9	25	Streptococcus_I	HLA-B*07:02	無	9
10	40 PSKKFKVL	Streptococcus_P_HLA-B*08:01	HLA-B*08:01	高	9	0.650-658	無	P27D	23	0	DSKKFKVL	26712.9	25	Streptococcus_I	HLA-B*08:01	無	9
11	2613 LKRRRTG	Streptococcus_P_HLA-B*08:01	HLA-B*08:01	高	9	0.650-658	無	R653P	94	0	LKRRRTG	3079.4	3.5	Streptococcus_P	HLA-B*08:01	無	9
12	2617 RRYTGWG	Streptococcus_P_HLA-B*27:05	HLA-B*27:05	高	8	0.653-660	無	R653P	14	0	PRYTGWG	7382.2	7.5	Streptococcus_P	HLA-B*27:05	無	8
13	2165 SRFAWMTRK	Streptococcus_P_HLA-B*27:05	HLA-B*27:05	高	9	0.459-468	有	R460D	23	0	SDFAWMTRK	13809.5	12	Streptococcus_S	HLA-B*27:05	無	9
14	1688 HQDITLL	Streptococcus_P_HLA-B*39:01	HLA-B*39:01	高	8	0.327-335	有	H328D	23	0	HQDITLL	14138.9	6	Streptococcus_H	HLA-B*39:01	無	8
15	1689 HQDITLL	Streptococcus_P_HLA-B*39:01	HLA-B*39:01	高	10	0.328-338	有	H328D	23	0	HQDITLL	22112.3	12	Streptococcus_H	HLA-B*39:01	無	10
16	1688 HQDITLL	Streptococcus_P_HLA-B*39:01	HLA-B*39:01	高	11	0.327-338	有	H328D	3	0	HQDITLL	17106.3	8	Streptococcus_D	HLA-B*39:01	無	11
17	2524 LEXVLT	Streptococcus_P_HLA-B*40:01	HLA-B*40:01	高	8	0.675-623	無	L615D及びL616V	39	0	LVDVLT	29463.8	34	Streptococcus_L	HLA-B*40:01	無	8
18	2556 REMEERL	Streptococcus_P_HLA-B*40:01	HLA-B*40:01	高	8	0.020848-628-638	無	E629P	34	0	RPMIEERL	35930.5	65	Streptococcus_R	HLA-B*40:01	無	8
19	2445 EDRENASL	Streptococcus_P_HLA-B*40:01	HLA-B*40:01	高	9	0.503-591	無	E583G	27	0	GDRNASL	20438.3	13	Streptococcus_K	HLA-B*40:01	無	9
20	3045 KGLGS-QIL	Streptococcus_P_HLA-B*40:01	HLA-B*40:01	高	9	0.788-796	有	E788G	27	0	KGLGS-QIL	17094.3	10	Streptococcus_K	HLA-B*40:01	無	9
21	2524 LEXVLT	Streptococcus_P_HLA-B*40:01	HLA-B*40:01	高	10	0.615-625	無	L615D及びL616V	39	0	LVDVLT	19888.8	13	Streptococcus_L	HLA-B*40:01	無	10
22	2373 KAVLDLE	Streptococcus_P_HLA-B*58:01	HLA-B*58:01	高	9	0.545-553	有	F553R	161	0	KAVLDLE	4677.9	4.5	Streptococcus_K	HLA-B*58:01	低	9

続き、同じ行:

59	0	LVDVLT	134	0.175	Streptococcus_I_HLA-A*02:01	High	9
3	0	DEIVLTL	9475	5	Streptococcus_D_HLA-B*40:01	NO	8
3	0	DEIVLTL	2017	17	Streptococcus_D_HLA-B*40:01	Low	10



【補正対象書類名】明細書  
 【補正対象項目名】0253  
 【補正方法】変更  
 【補正の内容】  
 【0253】  
 【表2】

表2

sgID	遺伝子	転写物	プロトスペーサー配列
[遺伝子_標的とされる鎖_PAM座標 (PAM coordinate). sgRNA長-転写物]	[sgRNAにより標的とされる遺伝子又は「陰性対照」]	[sgRNAにより標的とされるTSS]	[プロトスペーサー配列; ゲノムに存在するか否かに関係なく5'Gが含まれる]
SCN3A+_166060543.2 3-P1P2	SCN3A	P1P2	GATCTCAGAACAGGAAGCG G (配列番号138)
SCN3A+_166060199.2 3-P1P2	SCN3A	P1P2	GTGTAAATTACAGGAACCA A (配列番号139)
SCN3A_- _166060301.23-P1P2	SCN3A	P1P2	GACCTGGTAGCTAGGTTCT A (配列番号140)
SCN3A+_166060552.2 3-P1P2	SCN3A	P1P2	GATAGAGTGAATCTCAGAA C (配列番号141)
SCN3A+_166060129.2 3-P1P2	SCN3A	P1P2	GAATAGAGCCTGTCTGGAA A (配列番号142)
SCN3A+_166060346.2 3-P1P2	SCN3A	P1P2	GTGTTATGCTGTAATTCATA (配列番号143)
SCN3A+_166060119.2 3-P1P2	SCN3A	P1P2	GGTCTGGAAATGGTGATT A (配列番号144)
SCN3A+_166060135.2 3-P1P2	SCN3A	P1P2	GAAAGAAAATAGAGCCTGT C (配列番号145)
SCN3A+_166060371.2 3-P1P2	SCN3A	P1P2	GCCTAACCATCTTGGATGCT (配列番号146)
SCN3A+_166060281.2 3-P1P2	SCN3A	P1P2	GACCATAGAACCTAGCTAC C (配列番号147)
SCN9A+_167232419.2 3-P1P2	SCN9A	P1P2	GGCGGTCGCCAGCGCTCCA G (配列番号148)
SCN9A+_167232052.2 3-P1P2	SCN9A	P1P2	GCCACCTGGAAAGAAGAGA G (配列番号149)
SCN9A+_167232416.2 3-P1P2	SCN9A	P1P2	GGTCGCCAGCGCTCCAGCG G (配列番号150)
SCN9A+_167232010.2 3-P1P2	SCN9A	P1P2	GCCAGCAATGGGAGGAAG AA (配列番号151)
SCN9A_- _167232085.23-P1P2	SCN9A	P1P2	GTTCCAGGTGGCGTAATAC A (配列番号152)
SCN9A+_167232476.2 3-P1P2	SCN9A	P1P2	GGCGGGGCTGCTACCTCCA C (配列番号153)
SCN9A+_167232437.2 3-P1P2	SCN9A	P1P2	GGGCGCAGTCTGCTTGCA G (配列番号154)
SCN9A+_167232409.2	SCN9A	P1P2	GGCGCTCCAGCGGCGGCTG

3-P1P2			T (配列番号155)
SCN9A+_167232021.2 3-P1P2	SCN9A	P1P2	GACCGGGTGGTTCCAGCAA T (配列番号156)
SCN9A+_167232018.2 3-P1P2	SCN9A	P1P2	GGGGTGGTTCCAGCAATGG G (配列番号157)
SCN10A_- _38835462.23- ENST00000449082.2	SCN10A	ENST0000044908 2.2	GTGACTCCGGAGTAAAGCG A (配列番号158)
SCN10A_- _38835311.23- ENST00000449082.2	SCN10A	ENST0000044908 2.2	GGGAGCTCACCATAGAACT T (配列番号159)
SCN10A_- _38835269.23- ENST00000449082.2	SCN10A	ENST0000044908 2.2	GACGGATCTAGATCCTCCA G (配列番号160)
SCN10A+_38835213.2 3-ENST00000449082.2	SCN10A	ENST0000044908 2.2	GCCGGGTAAGAGCTACTAG T (配列番号161)
SCN10A_- _38835251.23- ENST00000449082.2	SCN10A	ENST0000044908 2.2	GCCCGGTGTGTGCTGTAGA A (配列番号162)
SCN10A+_38835434.2 3-ENST00000449082.2	SCN10A	ENST0000044908 2.2	GTTTACTCCGGAGTCACTG G (配列番号163)
SCN10A_- _38835449.23- ENST00000449082.2	SCN10A	ENST0000044908 2.2	GCTATCTCCACCACTGACTC (配列番号164)
SCN10A_- _38835156.23- ENST00000449082.2	SCN10A	ENST0000044908 2.2	GACATCACCCAGGGCCAAG G (配列番号165)
SCN10A_- _38835491.23- ENST00000449082.2	SCN10A	ENST0000044908 2.2	GTAGTTTCGAGGGATCCAA T (配列番号166)
SCN10A+_38835272.2 3-ENST00000449082.2	SCN10A	ENST0000044908 2.2	GCTCCAGCAGAACTGATC G (配列番号167)
SCN11A_- _38991624.23- ENST00000302328.3,EN ST00000450244.1	SCN11A	ENST0000030232 8.3,ENST0000045 0244.1	GATGGGTCCAAGTCTTCCA G (配列番号168)
SCN11A+_38992032.2 3- ENST00000302328.3,EN ST00000450244.1	SCN11A	ENST0000030232 8.3,ENST0000045 0244.1	GGTTCCTGCTATACCCACAG (配列番号169)
SCN11A_- _38991801.23- ENST00000302328.3,EN	SCN11A	ENST0000030232 8.3,ENST0000045 0244.1	GCCAGAGAGTCGGAAGTGA A (配列番号170)

ST00000450244.1			
SCN11A_+_38992029.2 3- ENST00000302328.3,EN ST00000450244.1	SCN11A	ENST0000030232 8.3,ENST0000045 0244.1	GCCTGCTATACCCACAGTG G (配列番号171)
SCN11A_+_38991609.2 3- ENST00000302328.3,EN ST00000450244.1	SCN11A	ENST0000030232 8.3,ENST0000045 0244.1	GGGAAAGCCTCTGGAAGAC T (配列番号172)
SCN11A_- _38992040.23- ENST00000302328.3,EN ST00000450244.1	SCN11A	ENST0000030232 8.3,ENST0000045 0244.1	GGAAGAGATGACCACCACT G (配列番号173)
SCN11A_- _38991666.23- ENST00000302328.3,EN ST00000450244.1	SCN11A	ENST0000030232 8.3,ENST0000045 0244.1	GGAATGTCGCCATAGAGCT T (配列番号174)
SCN11A_+_38991618.2 3- ENST00000302328.3,EN ST00000450244.1	SCN11A	ENST0000030232 8.3,ENST0000045 0244.1	GGAGCTCATAGGAAAGCCT C (配列番号175)
SCN11A_+_38991924.2 3- ENST00000302328.3,EN ST00000450244.1	SCN11A	ENST0000030232 8.3,ENST0000045 0244.1	GCTTTAAGACTGGAATCCTA (配列番号176)
SCN11A_+_38991653.2 3- ENST00000302328.3,EN ST00000450244.1	SCN11A	ENST0000030232 8.3,ENST0000045 0244.1	GGGAAGTTGCCCAAGCTCT A (配列番号177)
SHANK3_+_51135959.2 3-P1P2	SHANK3	P1P2	GGAATTCGAATACAGCTCCT (配列番号178)
SHANK3_+_51136404.2 3-P1P2	SHANK3	P1P2	GCTTCAGGCAGAGACCCCC G (配列番号179)
SHANK3_+_51136356.2 3-P1P2	SHANK3	P1P2	GGAGCCTCCGTGGTGACAC A (配列番号180)
SHANK3_+_51136302.2 3-P1P2	SHANK3	P1P2	GCACGGCAGGAACCTTCCC C (配列番号181)
SHANK3_+_51136319.2 3-P1P2	SHANK3	P1P2	GAGCACCGGAGGGACCCGC A (配列番号182)
SHANK3_+_51136333.2 3-P1P2	SHANK3	P1P2	GGCCCGGAACGACAGAGCA C (配列番号183)
SHANK3_+_51136329.2 3-P1P2	SHANK3	P1P2	GGGAACGACAGAGCACCG GA (配列番号184)

SHANK3_- _51136143.23-P1P2	SHANK3	P1P2	GACcgcgcgaggccgtgaa (配列番号185)
SHANK3_- _51136336.23-P1P2	SHANK3	P1P2	GCCTGCCGTGCGGGTCCCT C (配列番号186)
SHANK3_+_51135950.2 3-P1P2	SHANK3	P1P2	GTACAGCTCCTGGGCGCGC C (配列番号187)
TRPV1_+_3500355.23- P1P2	TRPV1	P1P2	GAGCGACTCCTGCTAGTGC A (配列番号188)
TRPV1_+_3500317.23- P1P2	TRPV1	P1P2	GCGGGCCCCGGGACCCACG G (配列番号189)
TRPV1_+_3499964.23- P1P2	TRPV1	P1P2	GCTCCTTGAAGCACCTGG G (配列番号190)
TRPV1_-_3500391.23- P1P2	TRPV1	P1P2	GAGTCGCTGTGGACGCCCT T (配列番号191)
TRPV1_-_3500224.23- P1P2	TRPV1	P1P2	GGGACTCACCAGCTAGACG C (配列番号192)
TRPV1_-_3500327.23- P1P2	TRPV1	P1P2	GTGGTCTCCCCGCTCCGTG (配列番号193)
TRPV1_-_3500298.23- P1P2	TRPV1	P1P2	GGGGAGAGCTGGGCTCGT GT (配列番号194)
TRPV1_+_3500017.23- P1P2	TRPV1	P1P2	Gtgctcaaaggtggtcgtg (配列番号195)
TRPV1_+_3499899.23- P1P2	TRPV1	P1P2	GCTGCATCAGCCGTCTCG G (配列番号196)
TRPV1_-_3500400.23- P1P2	TRPV1	P1P2	GGGACGCCCTTCGGCACTC A (配列番号197)
GRIN2B_- _14133341.23-P1P2	GRIN2B	P1P2	GGATTGCGGTGTCCCCCGG A (配列番号198)
GRIN2B_+_14132929.23 -P1P2	GRIN2B	P1P2	GGATATGCAAGCGAGAAGA A (配列番号199)
GRIN2B_- _14132903.23-P1P2	GRIN2B	P1P2	GCTCTAGACGGACAGATTA A (配列番号200)
GRIN2B_- _14133316.23-P1P2	GRIN2B	P1P2	GGGGGAAAAAGAGGCGGT CA (配列番号201)
GRIN2B_+_14132924.23 -P1P2	GRIN2B	P1P2	GGCAAGCGAGAAGAAGGG AC (配列番号202)
GRIN2B_- _14133295.23-P1P2	GRIN2B	P1P2	GCCAAAGCGTCCCCTTCTA (配列番号203)
GRIN2B_- _14133298.23-P1P2	GRIN2B	P1P2	GAAGCGTCCCCTTCTAAG G (配列番号204)
GRIN2B_+_14132855.23 -P1P2	GRIN2B	P1P2	GGCTTCTACAAACCAAGGT A (配列番号205)
GRIN2B_+_14133247.23	GRIN2B	P1P2	GACCATGCTCCACCGAGGG

-P1P2			A (配列番号206)
GRIN2B_+_14133252.23-P1P2	GRIN2B	P1P2	GGAATGACCATGCTCCACCG (配列番号207)
PRDM12_-_133540047.23-P1P2	PRDM12	P1P2	GgctccgggcccATGAT (配列番号208)
PRDM12_+_133540034.23-P1P2	PRDM12	P1P2	GGCACGGAGCCCATCATggg (配列番号209)
PRDM12_+_133540230.23-P1P2	PRDM12	P1P2	GGACTGCGCCAGCACCTCGG (配列番号210)
PRDM12_+_133539846.23-P1P2	PRDM12	P1P2	Gctgggaggaaagcgaacga (配列番号211)
PRDM12_-_133540263.23-P1P2	PRDM12	P1P2	GTGGCGCAGTCCTTCTCCG (配列番号212)
PRDM12_-_133540260.23-P1P2	PRDM12	P1P2	GTGCTGGCGCAGTCCTTCTC (配列番号213)
PRDM12_+_133540257.23-P1P2	PRDM12	P1P2	GCGACGGCTGGACTCACCGC (配列番号214)
PRDM12_+_133540233.23-P1P2	PRDM12	P1P2	GAAGGACTGCGCCAGCACCT (配列番号215)
PRDM12_-_133540304.23-P1P2	PRDM12	P1P2	GCCGGCGCAATCCCTCCTCC (配列番号216)
PRDM12_+_133539961.23-P1P2	PRDM12	P1P2	Ggggagaggggagcccaa (配列番号217)
HCN2_+_589972.23-P1P2	HCN2	P1P2	Gtcgccccgggctctcccc (配列番号218)
HCN2_+_590106.23-P1P2	HCN2	P1P2	GCAACGCCTcgccccggg (配列番号219)
HCN2_+_589880.23-P1P2	HCN2	P1P2	GgccgcccggcggAGCCCGA (配列番号220)
HCN2_+_590306.23-P1P2	HCN2	P1P2	GcggcACGAGAACGACACCT (配列番号221)
HCN2_-_590253.23-P1P2	HCN2	P1P2	GCAGCCCGAACGGCGAGTGC (配列番号222)
HCN2_+_590235.23-P1P2	HCN2	P1P2	GGCGCCCGCACTCGCCGTT (配列番号223)
HCN2_-_590335.23-P1P2	HCN2	P1P2	GTCGTTCTCGTgccgcg (配列番号224)
HCN2_+_590407.23-P1P2	HCN2	P1P2	GAGCTGGCCTGGCTgccg (配列番号225)
HCN2_-_590332.23-P1P2	HCN2	P1P2	GGTGTGTTCTCGTgccg (配列番号226)
HCN2_+_590204.23-P1P2	HCN2	P1P2	GGCCGTGCTgccgccccg (配列番号227)

【 手続補正 7 】

【 補正対象書類名 】 明細書

【 補正対象項目名 】 0 2 5 4

【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】

【 0 2 5 4 】

【表 3】

表3

sgID	遺伝子	転写物	プロトスペーサー配列
[遺伝子_標的とされる鎖_PAM座標. sgRNA長-転写物]	[sgRNAにより標的とされる遺伝子又は「陰性対照」]	[sgRNAにより標的とされるTSS]	[プロトスペーサー配列; ゲノムに存在するか否かに 関係なく5'Gが含まれる]
Scn3a+_65567459.23-P1P2	Scn3a	P1P2	GTGAATCTCAGAACAGGAA G (配列番号228)
Scn3a+_65567442.23-P1P2	Scn3a	P1P2	GAGCGGAGGCATAAGCAG AA (配列番号229)
Scn3a_-_65567234.23-P1P2	Scn3a	P1P2	GATCTGGTGGCTAGATTCT A (配列番号230)
Scn3a_-_65567301.23-P1P2	Scn3a	P1P2	GAGGAATCACAGCTCAACA A (配列番号231)
Scn3a_-_65567522.23-P1P2	Scn3a	P1P2	GATCAGAAAACGGCCCTGG A (配列番号232)
Scn3a_-_65567271.23-P1P2	Scn3a	P1P2	GGTTTTGTCAGCTTACCTGA (配列番号233)
Scn3a_-_65567326.23-P1P2	Scn3a	P1P2	GGCATCCAAGATGGTTAGA A (配列番号234)
Scn3a+_65567264.23-P1P2	Scn3a	P1P2	GATTCCTAAGGCTCTCCATC (配列番号235)
Scn3a+_65567031.23-P1P2	Scn3a	P1P2	GCAATACAGACTAGGAATT A (配列番号236)
Scn9a+_66634758.23-P1P2	Scn9a	P1P2	GAGCTCAGGGAGCATCGAG G (配列番号237)
Scn9a_-_66634675.23-P1P2	Scn9a	P1P2	GAGAGTCGCAATTGGAGCG C (配列番号238)
Scn9a_-_66634637.23-P1P2	Scn9a	P1P2	GCCAGACCAGCCTGCACAG T (配列番号239)
Scn9a_-_66634689.23-P1P2	Scn9a	P1P2	GAGCGCAGGCTAGGCCTGC A (配列番号240)
Scn9a_-_66634610.23-P1P2	Scn9a	P1P2	GCTAGGAGTCCGGGATACC C (配列番号241)
Scn9a+_66634478.23-P1P2	Scn9a	P1P2	GAATCCGCAGGTGCACTCA C (配列番号242)
Scn9a_-_66634641.23-P1P2	Scn9a	P1P2	GACCAGCCTGCACAGTGGG C (配列番号243)
Scn9a+_66634731.23-	Scn9a	P1P2	GCGACGCGTTGGCAGCCG

P1P2			A (配列番号244)
Scn10a+_119719110.2 3-P1P2	Scn10a	P1P2	GGCAGGGTGGAACTCGTGA C (配列番号245)
Scn10a+_119719123.2 3-P1P2	Scn10a	P1P2	GCACCATCCAGCAAGCAGG G (配列番号246)
Scn10a_- _119719078.23-P1P2	Scn10a	P1P2	GCGTCACTCAAGGATCTAC A (配列番号247)
Scn10a+_119719086.2 3-P1P2	Scn10a	P1P2	GATGGGAATGGCACCCACG A (配列番号248)
Scn10a+_119718921.2 3-P1P2	Scn10a	P1P2	GCCTTTAGACGGAGAACAG A (配列番号249)
Scn10a+_119719051.2 3-P1P2	Scn10a	P1P2	GAGATCCTTGAGTGACGGA C (配列番号250)
Scn10a_- _119719025.23-P1P2	Scn10a	P1P2	GCGGGGCTCCTCCACGAAG G (配列番号251)
Scn10a_- _119719095.23-P1P2	Scn10a	P1P2	GCAAGGAATCACGCCTTCG T (配列番号252)
Scn10a+_119718881.2 3-P1P2	Scn10a	P1P2	GGCCATGCGGAATGCTGA G (配列番号253)
Scn10a+_119719014.2 3-P1P2	Scn10a	P1P2	GGCAAGCCCAGCCACCTTC G (配列番号254)
Scn11a+_119825404.2 3-P1P2	Scn11a	P1P2	GAGGTAAGCCATCCAGGCT G (配列番号255)
Scn11a_- _119825450.23-P1P2	Scn11a	P1P2	GTTCTGCTAGGGAGGCTC A (配列番号256)
Scn11a_- _119825400.23-P1P2	Scn11a	P1P2	GCCTGAAACGACAGAGGAT G (配列番号257)
Scn11a+_119825277.2 3-P1P2	Scn11a	P1P2	GTCAGAGGTGGAGACCAG GT (配列番号258)
Scn11a_- _119825394.23-P1P2	Scn11a	P1P2	GCCCCAGCCTGAAACGACA G (配列番号259)
Scn11a+_119825463.2 3-P1P2	Scn11a	P1P2	GGCCAAGAGCGAGAATCTC C (配列番号260)
Scn11a+_119825246.2 3-P1P2	Scn11a	P1P2	GGTCAGGTGTCAGAGCCCA T (配列番号261)
Scn11a+_119825242.2 3-P1P2	Scn11a	P1P2	GGGTGTCAGAGCCCATCGG T (配列番号262)
Scn11a+_119825431.2 3-P1P2	Scn11a	P1P2	GTGCCCTGAGCCTCCCTAGC (配列番号263)
Scn11a_- _119825253.23-P1P2	Scn11a	P1P2	GTCTGTGAGAACCGACCGA T (配列番号264)
Shank3+_89499659.23 -P1P2	Shank3	P1P2	GGGCTCCGCAGGCGCAGCG G (配列番号265)



Shank3_+_89499688.23-P1P2	Shank3	P1P2	GgggccagcgcggggACAG (配列番号266)
Shank3_+_89499943.23-P1P2	Shank3	P1P2	GCCGCTAGCGGGCCACACA G(配列番号267)
Shank3_+_89499679.23-P1P2	Shank3	P1P2	GcgggggACAGCGGCTCCGG (配列番号268)
Shank3_+_89499612.23-P1P2	Shank3	P1P2	GCATCGGCCCCGGCTTCGA G(配列番号269)
Shank3_+_89499924.23-P1P2	Shank3	P1P2	GGGGTACGGCGAGATCGCA A(配列番号270)
Shank3_+_89499878.23-P1P2	Shank3	P1P2	GATGCCGACGCGCACGACC A(配列番号271)
Shank3_-_89499676.23-P1P2	Shank3	P1P2	GGCCGCCGCCGCTGCGCCT G(配列番号272)
Shank3_+_89499818.23-P1P2	Shank3	P1P2	GGGGCCCGGACTGTTCCCG G(配列番号273)
Shank3_+_89499938.23-P1P2	Shank3	P1P2	GAGCGGGCCACACAGGGG TA(配列番号274)
Trpv1_+_73234353.23-P1P2	Trpv1	P1P2	GGGACTTACCAGCTAGGTG C(配列番号275)
Trpv1_-_73234330.23-P1P2	Trpv1	P1P2	GCCCACAAAGAACAGCTCC A(配列番号276)
Trpv1_-_73234384.23-P1P2	Trpv1	P1P2	GGCTGGTAAGTCCTTCTCAT (配列番号277)
Trpv1_+_73234339.23-P1P2	Trpv1	P1P2	GGGTGCAGGCACACTCCAA A(配列番号278)
Trpv1_-_73234537.23-P1P2	Trpv1	P1P2	GACTTAACCTGGCTGACTGT (配列番号279)
Trpv1_+_73234478.23-P1P2	Trpv1	P1P2	GTCAGCCTCCCAGAAGTCC A(配列番号280)
Trpv1_-_73234495.23-P1P2	Trpv1	P1P2	GGCTGCCTTGGACTTCTGG G(配列番号281)
Trpv1_+_73234635.23-P1P2	Trpv1	P1P2	GCCACGGAAGGCCTCCAGA T(配列番号282)
Trpv1_-_73234346.23-P1P2	Trpv1	P1P2	GCCAAGGCACTTGCTCCATT (配列番号283)
Trpv1_+_73234280.23-P1P2	Trpv1	P1P2	GGGCTGCTGTGTGGTAAGA G(配列番号284)
Grin2b_- _136172154.23-P1P2	Grin2b	P1P2	GCCAACCTGAATGGAAGAG A(配列番号285)
Grin2b_- _136172179.23-P1P2	Grin2b	P1P2	GAGGGAAGTGGAAGCAA GG(配列番号286)
Grin2b_-	Grin2b	P1P2	GTGGGACAGGCATGGATGA



_136172123.23-P1P2			A (配列番号287)
Grin2b'+_136172089.2 3-P1P2	Grin2b	P1P2	GCCTGTCCCAGGAACGGCA T (配列番号288)
Grin2b_- _136172145.23-P1P2	Grin2b	P1P2	GTGAGAAAAGCCAACCTGA A (配列番号289)
Grin2b_- _136171934.23-P1P2	Grin2b	P1P2	GGATTCGAGTGTCTCCCGG A (配列番号290)
Grin2b_- _136171999.23-P1P2	Grin2b	P1P2	GACCAAGTCGTTATAAGGA A (配列番号291)
Grin2b_- _136172002.23-P1P2	Grin2b	P1P2	GAAGTCGTTATAAGGAAAG G (配列番号292)
Grin2b+_136171844.2 3-P1P2	Grin2b	P1P2	GGAATGACCACGCTCCACG G (配列番号293)
Grin2b+_136172019.2 3-P1P2	Grin2b	P1P2	GCCTCTGGTGTGTACTCTGT (配列番号294)