

【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5年11月28日(2023.11.28)

【国際公開番号】WO2021/108809
 【公表番号】特表2023-502515(P2023-502515A)
 【公表日】令和5年1月24日(2023.1.24)
 【年通号数】公開公報(特許)2023-014
 【出願番号】特願2022-530164(P2022-530164)
 【国際特許分類】

10

C 1 2 N 15/864(2006.01)
 C 1 2 N 15/86(2006.01)
 C 1 2 N 15/861(2006.01)
 C 1 2 N 15/867(2006.01)
 A 6 1 K 35/76(2015.01)
 A 6 1 K 35/761(2015.01)
 A 6 1 K 48/00(2006.01)
 A 6 1 K 39/395(2006.01)
 A 6 1 P 25/28(2006.01)
 A 6 1 P 3/06(2006.01)
 A 6 1 P 43/00(2006.01)

20

【F I】

C 1 2 N 15/864 1 0 0 Z
 C 1 2 N 15/86 Z Z N A
 C 1 2 N 15/861 Z
 C 1 2 N 15/867 Z
 A 6 1 K 35/76
 A 6 1 K 35/761
 A 6 1 K 48/00
 A 6 1 K 39/395 D
 A 6 1 K 39/395 N
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 3/06
 A 6 1 P 43/00 1 0 5
 A 6 1 P 43/00 1 2 1

30

【手続補正書】

【提出日】令和5年11月17日(2023.11.17)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

40

【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】

第一の A A V 2 I T R 配列、

C M V エンハンサー配列、

ニワトリ アクチンプロモーター配列、

C h r i s t c h u r c h 変異を含むアポリポタンパク質2 (A P O E 2) ポリペプチドをコードする核酸配列、

50

ポリ A 配列、及び

第二の A A V 2 I T R 配列、

を 5' から 3' の方向で含む、アデノ随伴ウイルス (A A V) ベクター。

【請求項 2】

C h r i s t c h u r c h 変異が、A P O E 2 の成熟型における R 1 3 6 S である、請求項 1 に記載のベクター。

【請求項 3】

A P O E 2 ポリペプチドが、配列番号：1 に記載のアミノ酸配列の成熟型における R 1 3 6 S 及び R 1 5 8 C の置換を含む、請求項 1 に記載のベクター。

【請求項 4】

A A V キャプシドタンパク質を含む A A V ウイルスベクターとしてパッケージングされている、請求項 1 に記載のベクター。

【請求項 5】

A A V キャプシドタンパク質が、A A V 1 キャプシドタンパク質、A A V 2 キャプシドタンパク質、A A V 4 キャプシドタンパク質、A A V 5 キャプシドタンパク質、A A V 7 キャプシドタンパク質、A A V 8 キャプシドタンパク質、A A V 9 キャプシドタンパク質、または A A V r h 1 0 キャプシドタンパク質である、請求項 4 に記載のベクター。

【請求項 6】

請求項 4 に記載の A A V ウイルスベクターを含む、医薬組成物。

【請求項 7】

ヒト対象におけるアルツハイマー病の治療において使用するための、医薬組成物であって、請求項 6 に記載の医薬組成物の治療的有効量を投与することを含む、医薬組成物。

【請求項 8】

前記治療的有効量が、約 1×10^{11} ~ 約 1×10^{16} ゲノムコピーの前記ベクターの量を含む、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記対象が、A P O E 2 / A P O E 4 ヘテロ接合体、A P O E 4 / A P O E 4 ホモ接合体、または A P O E 3 / A P O E 4 ヘテロ接合体である、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

全身投与される、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

嚢内投与される、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0013

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0013】

本明細書に記載されるベクターはまた、高リポタンパク血症、例えば、I 型、2 型、3 型、4 型、または 5 型と関連付けられる 1 つ以上の症状を防止、阻害、または治療するために用いられてもよい。一実施形態では、投与された量のベクターにより、循環コレステロールが減少し、例えば、V L D L および / もしくは L D L が減少し、中間密度リポタンパク質が減少し、コレステロールおよび / もしくはトリグリセリドの血漿レベルが減少し、V L D L を含有するトリグリセリドが減少し、糸球体毛細血管における脂質蓄積が減少し、糸球体内リポタンパク質が減少し、または血栓が減少する。

[本発明 1001]

112 位、136 位、もしくは 158 位のうちの少なくとも 1 つにアルギニン以外の残基を有するが、R112、R136、および R158 を有する哺乳動物アポリポタンパク質 E でも、C112、R136、および C158 を有する哺乳動物アポリポタンパク質 E でもない、哺乳動物アポリポタンパク質 E をコードするか、または A P O E 4 に結合する

10

20

30

40

50

もしくはAPOEのヘパラン硫酸プロテオグリカンへの結合を分断させる抗体をコードする、発現カセット

を含む、遺伝子治療ベクター。

[本発明1002]

前記アポリポタンパク質Eが、ヒトアポリポタンパク質Eである、本発明1001の遺伝子治療ベクター。

[本発明1003]

前記アポリポタンパク質E中の前記アルギニン以外の残基が、セリン、トレオニン、アスパラギン、システイン、またはグルタミンである、本発明1001または1002の遺伝子治療ベクター。

[本発明1004]

前記アポリポタンパク質Eの112位が、システインを有する、本発明1001~1003のいずれかの遺伝子治療ベクター。

[本発明1005]

前記アポリポタンパク質Eの136位が、アルギニンまたはセリンを有する、本発明1001~1004のいずれかの遺伝子治療ベクター。

[本発明1006]

前記アポリポタンパク質Eの158位が、アルギニンまたはシステインを有する、本発明1001~1005のいずれかの遺伝子治療ベクター。

[本発明1007]

前記アポリポタンパク質Eの112位、136位、または158位のうちの2つが、アルギニンを有する、本発明1001~1003のいずれかの遺伝子治療ベクター。

[本発明1008]

前記アポリポタンパク質Eの112位が、アルギニンを有しない、本発明1001~1003のいずれかの遺伝子治療ベクター。

[本発明1009]

前記アポリポタンパク質Eの136位が、アルギニンを有しない、本発明1001~1003のいずれかの遺伝子治療ベクター。

[本発明1010]

前記アポリポタンパク質Eの158位が、アルギニンを有しない、本発明1001~1003のいずれかの遺伝子治療ベクター。

[本発明1011]

ウイルス遺伝子治療ベクターである、本発明1001~1010のいずれかの遺伝子治療ベクター。

[本発明1012]

アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス(AAV)、レトロウイルス、またはレンチウイルスベクターである、本発明1011の遺伝子治療ベクター。

[本発明1013]

前記ウイルス遺伝子治療ベクターが、rAAVベクターである、本発明1012の遺伝子治療ベクター。

[本発明1014]

AAVベクターが、シュードタイプ化される、本発明1013の遺伝子治療ベクター。

[本発明1015]

前記AAVベクターが、AAVrh.10、AAV8、AAV9、AAV5、AAVhu.37、AAVhu.20、AAVhu.43、AAVhu.8、AAVhu.2、またはAAV7キャプシドでシュードタイプ化される、本発明1014の遺伝子治療ベクター。

[本発明1016]

前記AAVベクターが、AAVrh.10、AAV8、またはAAV5でシュードタイプ化される、本発明1015の遺伝子治療ベクター。

10

20

30

40

50

[本発明 1017]

前記 AAV ベクターが、AAV2、AAV5、AAV7、AAV8、AAV9、または AAVrh.10 である、本発明 1013 ~ 1016 のいずれかの遺伝子治療ベクター。

[本発明 1018]

APOE4 mRNA の阻害のための、APOE4 に対応する RNAi 配列を有するヌクレオチド配列をさらに含む、本発明 1001 ~ 1017 のいずれかの遺伝子治療ベクター。

[本発明 1019]

前記ヌクレオチド配列が、第2のプロモーターに連結する、本発明 1018 の遺伝子治療ベクター。

10

[本発明 1020]

前記第2のプロモーターが、PolIII プロモーターである、本発明 1019 の遺伝子治療ベクター。

[本発明 1021]

前記 RNAi が、複数の miRNA 配列を含む miRNA を含む、本発明 1018 ~ 1020 のいずれかの遺伝子治療ベクター。

[本発明 1022]

前記 RNAi が、複数の siRNA 配列を含む siRNA を含む、本発明 1018 ~ 1021 のいずれかの遺伝子治療ベクター。

[本発明 1023]

20

本発明 1001 ~ 1022 のいずれかの遺伝子治療ベクターを含む、医薬組成物。

[本発明 1024]

前記ベクターが、ウイルスベクターである、本発明 1023 の医薬組成物。

[本発明 1025]

前記ベクターが、rAAV ベクターである、本発明 1024 の医薬組成物。

[本発明 1026]

前記ベクターの量が、約 1×10^{11} ~ 約 1×10^{16} ゲノムコピーである、本発明 1024 または 1025 の医薬組成物。

[本発明 1027]

哺乳動物におけるアルツハイマー病を防止、阻害、または治療するための方法であって、前記哺乳動物に、本発明 1001 ~ 1022 のいずれかの遺伝子治療ベクターを含む有効量の組成物を投与することを含む、方法。

30

[本発明 1028]

哺乳動物における認知低下を防止または阻害するための方法であって、前記哺乳動物に、本発明 1001 ~ 1022 のいずれかの遺伝子治療ベクターを含む有効量の組成物を投与することを含む、方法。

[本発明 1029]

哺乳動物における APOE4 発現と関連付けられる疾患を防止、阻害、または治療するための方法であって、前記哺乳動物に、本発明 1001 ~ 1022 のいずれかの遺伝子治療ベクターを含む有効量の組成物を投与することを含む、方法。

40

[本発明 1030]

哺乳動物における脂質障害を防止、阻害、または治療するための方法であって、前記哺乳動物に、本発明 1001 ~ 1022 のいずれかの遺伝子治療ベクターを含む有効量の組成物を投与することを含む、方法。

[本発明 1031]

前記哺乳動物が、E2/E4 ヘテロ接合体、E4/E4 ホモ接合体、または E3/E4 ヘテロ接合体である、本発明 1027、1028、1029、または 1030 の方法。

[本発明 1032]

前記哺乳動物が、ヒトである、本発明 1027 ~ 1031 のいずれかの方法。

[本発明 1033]

50

前記組成物が、全身投与される、本発明 1 0 2 7 ~ 1 0 3 1 のいずれかの方法。

[本発明 1 0 3 4]

前記組成物が、注射される、本発明 1 0 2 7 ~ 1 0 3 2 のいずれかの方法。

[本発明 1 0 3 5]

前記組成物が、中枢神経系に投与される、本発明 1 0 2 7 ~ 1 0 3 2 または 1 0 3 4 のいずれかの方法。

[本発明 1 0 3 6]

前記組成物が、脳に投与される、本発明 1 0 2 7 ~ 1 0 3 2 または 1 0 3 4 のいずれかの方法。

[本発明 1 0 3 7]

前記組成物の投与にカテーテルが用いられる、本発明 1 0 2 7 ~ 1 0 3 6 のいずれかの方法。

[本発明 1 0 3 8]

前記組成物が、徐放性組成物である、本発明 1 0 2 7 ~ 1 0 3 7 のいずれかの方法。

[本発明 1 0 3 9]

前記ベクターが、

C 1 1 2、S 1 3 6、および R 1 5 8 を有するか、または C 1 1 2、S 1 3 6、および C 1 5 8 を有する、アポリポタンパク質 E をコードする、本発明 1 0 2 7 ~ 1 0 3 8 のいずれかの方法。

[本発明 1 0 4 0]

前記ベクターが、A P O E 4 mRNA の阻害のための A P O E 4 に対応する R N A i 配列を有するヌクレオチド配列を含む、本発明 1 0 2 7 ~ 1 0 3 8 のいずれかの方法。

[本発明 1 0 4 1]

前記哺乳動物が、A P O E 4 mRNA の阻害のための A P O E 4 に対応する R N A i 配列を有するヌクレオチド配列を含む第 2 の組成物をさらに投与される、本発明 1 0 2 7 ~ 1 0 3 8 のいずれかの方法。

[本発明 1 0 4 2]

前記第 2 の組成物が、リボソームを含む、本発明 1 0 4 1 の方法。

[本発明 1 0 4 3]

前記第 2 の組成物が、ナノ粒子を含む、本発明 1 0 4 1 の方法。

[本発明 1 0 4 4]

前記哺乳動物が、抗ヘパラン抗体、または A P O E 4 に結合するかもしくは A P O E のヘパラン硫酸プロテオグリカンへの結合を分断させる抗体、または前記抗体をコードするヌクレオチド配列を含む第 2 の組成物をさらに投与される、本発明 1 0 2 7 ~ 1 0 3 8 のいずれかの方法。

[本発明 1 0 4 5]

ウイルスベクターが、前記抗体をコードする前記ヌクレオチド配列を含む、本発明 1 0 4 4 の方法。

[本発明 1 0 4 6]

前記第 2 の組成物が、全身投与される、本発明 1 0 4 1 ~ 1 0 4 5 のいずれかの方法。

[本発明 1 0 4 7]

前記第 2 の組成物が、局所投与される、本発明 1 0 4 1 ~ 1 0 4 5 のいずれかの方法。

[本発明 1 0 4 8]

ベクターが A A V ベクターである、本発明 1 0 2 7 ~ 1 0 4 7 のいずれかのベクター。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 6 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 6 6】

10

20

30

40

50

例示的な修飾された A P O E 2 配列 :

ATGAAGGTTCTGTGGGCTGCGTTGCTGGTCACATTCCTGGCAGGATGCCAGGCCAAGGTGG
AGCAAGCGGTGGAGACAGAGCCGGAGCCCGAGCTGCGCCAGCAGACCGAGTGCCAGAGCGGCCA
GCGCTGGGAACTGGCACTGGGTGCTTTTGGGATTACCTGCGCTGGGTGCAGACACTGTCTGAGCA
GGTGCAGGAGGAGCTGCTCAGCTCCCAGGTCACCCAGGAACTGAGGGCGCTGATGGACGAGACCA
TGAAAGAACTCAAAGCATAAAGAGCTGAGGGAACAACCTGACCCCGGTGGCGGAGGAGACG
CGGGCACGGCTGTCCAAGGAGCTGCAGGCGGCGCAGGCCCGGCTGGGCGCGGACATGGAGGACG
TGTGCGGCCGCCTGGTGCAGTACCGCGGCGAGGTGCAGGCCATGCTCGGCCAGAGCACCGAGGA
GCTGCGGGTGCGCCTCGCCTCCACCTGCGCAAGCTGCGTAAGCGGCTCCTCCGCGATGCCGATG
ACCTGCAGAAGTGCTGGCAGTGTACCAGGCCGGGGCCCGCGAGGGCGCCGAGCGCGGCCTCAG
CGCCATCCGCGAGCGCCTGGGGCCCCTGGTGGAACAGGGCCCGCTGCGGGCCGCCACTGTGGGC
TCCCTGGCCGGCCAGCCGCTACAGGAGCGGGCCCAGGCCTGGGGCGAGCGGCTGCGCGCGCGGA
TGGAGGAGATGGGCAGCCGGACCCCGGACCCGCGACCCGCTGGACGAGGTGAAGGAGCAGGTGGCGGAGGT
GCGCGCCAAGCTGGAGGAGCAGGCCAGCAGATACGCTGCAGGCCGAGGCCCTTCCAGGCCCGC
CTCAAGAGCTGGTTCGAGCCCCTGGTGGAAAGACATGCAGCGCCAGTGGGCCGGGCTGGTGGAGAA
GGTGCAGGCTGCCGTGGGCACCAGCGCCGCCCTGTGCCAGCGACAATCAC (配列番号34);

10

ATGAAGGTTCTGTGGGCTGCGTTGCTGGTCACATTCCTGGCAGGATGCCAGGCCAAGGTGG
AGCAAGCGGTGGAGACAGAGCCGGAGCCCGAGCTGCGCCAGCAGACCGAGTGCCAGAGCGGCCA
GCGCTGGGAACTGGCACTGGGTGCTTTTGGGATTACCTGCGCTGGGTGCAGACACTGTCTGAGCA
GGTGCAGGAGGAGCTGCTCAGCTCCCAGGTCACCCAGGAACTGAGGGCGCTGATGGACGAGACCA
TGAAAGAACTTAAAGCATAAAGAGCTGAGGGAACAACCTGACCCCGGTGGCGGAGGAGACGCG
GGGCACGGCTGTCCAAGGAGCTGCAGGCGGCGCAGGCCCGGCTGGGCGCGGACATGGAGGACGT
GTGCGGCCGCCTGGTGCAGTACCGCGGCGAGGTGCAGGCCATGCTCGGCCAGAGCACCGAGGAG
CTGCGGGTGCGCCTCGCCTCCACCTGCGCAAGCTGCGTAAGCGGCTCCTCCGCGATGCCGATGA
CCTGCAGAAGTGCTGGCAGTGTACCAGGCCGGGGCCCGCGAGGGCGCCGAGCGCGGCCTCAGC
GCCATCCGCGAGCGCCTGGGGCCCCTGGTGGAACAGGGCCCGCTGCGGGCCGCCACTGTGGGCT
CCCTGGCCGGCCAGCCGCTACAGGAGCGGGCCCAGGCCTGGGGCGAGCGGCTGCGCGCGCGGAT
GGAGGAGATGGGCAGCCGGACCCCGGACCCGCTGGACGAGGTGAAGGAGCAGGTGGCGGAGGTG
CGCGCCAAGCTGGAGGAGCAGGCCAGCAGATACGCTGCAGGCCGAGGCCCTTCCAGGCCCGCCT
CAAGAGCTGGTTCGAGCCCCTGGTGGAAAGACATGCAGCGCCAGTGGGCCGGGCTGGTGGAGAAGG
TGCAGGCTGCCGTGGGCACCAGCGCCGCCCTGTGCCAGCGACAATCAC (配列番号 27);

20

30

ATGAAGGTTCTGTGGGCTGCGTTGCTGGTCACATTCCTGGCAGGATGCCAGGCCAAGGTGGAGCAA
GCGGTGGAGACAGAGCCGGAGCCCGAGCTGCGCCAGCAGACCGAGTGCCAGAGCGGCCAGCGCT

40

50

GGGAACTGGCACTGGGTCGCTTTTGGGATTACCTGCGCTGGGTGCAGACACTGTCTGAGCAGGTGC
 AGGAGGAGCTGCTCAGCTCCCAGGTCACCCAGGAACTGAGGGCGCTGATGGACGAGACCATGAAA
 GAACTCAAAGCATATAAAGAGCTGAGCTGGAGGAACAACCTGACCCCGGTGGCGGAGGAGACGCGGGC
 ACGGCTGTCCAAGGAGCTGCAGGCGGGCGCAGGCCCGGCTGGGCGCGGACATGGAGGACGTGTGC
 GGCCGCTGGTGCAGTACCGCGGGCGAGGTGCAGGCCATGCTCGGCCAGAGCACCGAGGAGCTGC
 GGGTGCCTCGCCTCCACCTGCGCAAGCTGCGTAAGCGGCTCCTCCGCGATGCCGATGACCTG
 CAGAAGTGCCTGGCAGTGTACCAGGCCGGGGCCCCGCGAGGGCGCCGAGCGCGGCCTCAGCGCCA
 TCCGCGAGCGCCTGGGGCCCCCTGGTGGAAACAGGGCCGCTGCGGGCCGCCACTGTGGGCTCCCT
 GGCCGGCCAGCCGCTACAGGAGCGGGCCCCAGGCCTGGGGCGAGCGGCTGCGCGCGCGGATGGA
 GGAGATGGGCAGCCGGACCCGCGACCGCCTGGACGAGGTGAAGGAGCAGGTGGCGGAGGTGCGC
 GCCAAGCTGGAGGAGCAGGCCCCAGCAGATACGCCTGCAGGCCGAGGCCTTCCAGGCCCGCCTCAA
 GAGCTGGTTCGAGCCCCTGGTGGAAAGACATGCAGCGCCAGTGGGCCGGGCTGGTGGAGAAGGTGC
 AGGCTGCCGTGGGCACCAGCGCCGCCCTGTGCCAGCGACAATCAC (配列番号 28);
 ATGAAGGTTCTGTGGGCTGCGTTGCTGGTCACATTCCTGGCAGGATGCCAGGCCAAGGTGGAGCAA
 GCGGTGGAGACAGAGCCGGAGCCCGAGCTGCGCCAGCAGACCGAGTGGCAGAGCGGCCAGCGCT
 GGGAACTGGCACTGGGTCGCTTTTGGGATTACCTGCGCTGGGTGCAGACACTGTCTGAGCAGGTGC
 AGGAGGAGCTGCTCAGCTCCCAGGTCACCCAGGAACTGAGGGCGCTGATGGACGAGACCATGAAA
 GAACTTAAAGCATATAAAGAGCTGAGCTGGAGGAACAACCTGACCCCGGTGGCGGAGGAGACGCGGGC
 ACGGCTGTCCAAGGAGCTGCAGGCGGGCGCAGGCCCGGCTGGGCGCGGACATGGAGGACGTGTGC
 GGCCGCTGGTGCAGTACCGCGGGCGAGGTGCAGGCCATGCTCGGCCAGAGCACCGAGGAGCTGC
 GGGTGCCTCGCCTCCACCTGCGCAAGCTGCGTAAGCGGCTCCTCCGCGATGCCGATGACCTG
 CAGAAGTGCCTGGCAGTGTACCAGGCCGGGGCCCCGCGAGGGCGCCGAGCGCGGCCTCAGCGCCA
 TCCGCGAGCGCCTGGGGCCCCCTGGTGGAAACAGGGCCGCTGCGGGCCGCCACTGTGGGCTCCCT
 GGCCGGCCAGCCGCTACAGGAGCGGGCCCCAGGCCTGGGGCGAGCGGCTGCGCGCGCGGATGGA
 GGAGATGGGCAGCCGGACCCGCGACCGCCTGGACGAGGTGAAGGAGCAGGTGGCGGAGGTGCGC
 GCCAAGCTGGAGGAGCAGGCCCCAGCAGATACGCCTGCAGGCCGAGGCCTTCCAGGCCCGCCTCAA
 GAGCTGGTTCGAGCCCCTGGTGGAAAGACATGCAGCGCCAGTGGGCCGGGCTGGTGGAGAAGGTGC
 AGGCTGCCGTGGGCACCAGCGCCGCCCTGTGCCAGCGACAATCAC (配列番号 29);
 ATGAAGGTTCTGTGGGCTGCGTTGCTGGTCACATTCCTGGCAGGATGCCAGGCCAAGGTGGAGCAA
 GCGGTGGAGACAGAGCCGGAGCCCGAGCTGCGCCAGCAGACCGAGTGGCAGAGCGGCCAGCGCT
 GGGAACTGGCACTGGGTCGCTTTTGGGATTACCTGCGCTGGGTGCAGACACTGTCTGAGCAGGTGC
 AGGAGGAGCTGCTCAGCTCCCAGGTCACCCAGGAACTGAGGGCGCTGATGGACGAGACCATGAAA
 GAACTTAAAGCATATAAAGAGCTGAGCTGGAGGAACAACCTGACCCCGGTGGCGGAGGAGACGCGGGC
 ACGGCTGTCCAAGGAGCTGCAGGCGGGCGCAGGCCCGGCTGGGCGCGGACATGGAGGACGTGTGC
 GGCCGCTGGTGCAGTACCGCGGGCGAGGTGCAGGCCATGCTCGGCCAGAGCACCGAGGAGCTGC
 GGGTGCCTCGCCTCCACCTGCGCAAGCTGCGTAAGCGGCTCCTCCGCGATGCCGATGACCTG
 CAGAAGTGCCTGGCAGTGTACCAGGCCGGGGCCCCGCGAGGGCGCCGAGCGCGGCCTCAGCGCCA
 TCCGCGAGCGCCTGGGGCCCCCTGGTGGAAACAGGGCCGCTGCGGGCCGCCACTGTGGGCTCCCT
 GGCCGGCCAGCCGCTACAGGAGCGGGCCCCAGGCCTGGGGCGAGCGGCTGCGCGCGCGGATGGA
 GGAGATGGGCAGCCGGACCCGCGACCGCCTGGACGAGGTGAAGGAGCAGGTGGCGGAGGTGCGC
 GCCAAGCTGGAGGAGCAGGCCCCAGCAGATACGCCTGCAGGCCGAGGCCTTCCAGGCCCGCCTCAA
 GAGCTGGTTCGAGCCCCTGGTGGAAAGACATGCAGCGCCAGTGGGCCGGGCTGGTGGAGAAGGTGC

10

20

30

40

50

AGGCTGCCGTGGGCACCAGCGCCGCCCTGTGCCAGCGACAATCAC (SEQ ID NO:30);
 ATGAAGGTTCTGTGGGCTGCGTTGCTGGTCACATTCCTGGCAGGATGCCAGGCCAAGGTGGAGCAA
 GCGGTGGAGACAGAGCCGGAGCCCGAGCTGCGCCAGCAGACCCGAGTGGCAGAGCGGCCAGCGCT
 GGGAACTGGCACTGGGTGCGTTTTGGGATTACCTGCGCTGGGTGCAGACACTGTCTGAGCAGGTGC
 AGGAGGAGCTGCTCAGCTCCCAGGTCACCCAGGAACTGAGGGCGCTGATGGACGAGACCATGAA
 GAACTCAAAGCTTATAAGAGTGAGCTGGAGGAACAACCTGACCCCGGTGGCGGAGGAGACGCGGGC
 ACGGCTGTCCAAGGAGCTGCAGGCGGCGCAGGCCCGGCTGGGCGCGGACATGGAGGACGTGTGC
 GGCCGCTTGGTGCAGTACCGCGGCGAGGTGCAGGCCATGCTCGGCCAGAGCACCCGAGGAGCTGC
 GGGTGCGCCCTCGCCTCCACCTGCGCAAGCTGCGTAAGCGGCTCCTCCGCGATGCCGATGACCTG
 CAGAAGTGCCTGGCAGTGTACCAGGCCGGGGCCCGCGAGGGCGCCGAGCGCGGCCTCAGCGCCA
 TCCGCGAGCGCCTGGGGCCCTGGTGGAAACAGGGCCGCGTGCGGGCCGCCACTGTGGGCTCCCT
 GGCCGGCCAGCCGCTACAGGAGCGGGCCAGGCCCTGGGGCGAGCGGCTGCGCGCGCGGATGGA
 GGAGATGGGCAGCCGGACCCCGCACCCTGGACGAGGTGAAGGAGCAGGTGGCGGAGGTGCGC
 GCCAAGCTGGAGGAGCAGGCCAGCAGATACGCTGCAGGCCGAGGCCTTCCAGGCCCGCCTCAA
 GAGCTGGTTCGAGCCCCTGGTGGAAAGACATGCAGCGCCAGTGGGCCGGGCTGGTGGAGAAGGTGC
 AGGCTGCCGTGGGCACCAGCGCCGCCCTGTGCCAGCGACAATCAC (配列番号31);

10

ATGAAGGTTCTGTGGGCTGCGTTGCTGGTCACATTCCTGGCAGGATGCCAGGCCAAGGTGGAGCAA
 GCGGTGGAGACAGAGCCGGAGCCCGAGCTGCGCCAGCAGACCCGAGTGGCAGAGCGGCCAGCGCT
 GGGAACTGGCACTGGGTGCGTTTTGGGATTACCTGCGCTGGGTGCAGACACTGTCTGAGCAGGTGC
 AGGAGGAGCTGCTCAGCTCCCAGGTCACCCAGGAACTGAGGGCGCTGATGGACGAGACCATGAA
 GAACTCAAAGCATATAAGAGCGAGCTGGAGGAACAACCTGACCCCGGTGGCGGAGGAGACGCGGGC
 ACGGCTGTCCAAGGAGCTGCAGGCGGCGCAGGCCCGGCTGGGCGCGGACATGGAGGACGTGTGC
 GGCCGCTTGGTGCAGTACCGCGGCGAGGTGCAGGCCATGCTCGGCCAGAGCACCCGAGGAGCTGC
 GGGTGCGCCCTCGCCTCCACCTGCGCAAGCTGCGTAAGCGGCTCCTCCGCGATGCCGATGACCTG
 CAGAAGTGCCTGGCAGTGTACCAGGCCGGGGCCCGCGAGGGCGCCGAGCGCGGCCTCAGCGCCA
 TCCGCGAGCGCCTGGGGCCCTGGTGGAAACAGGGCCGCGTGCGGGCCGCCACTGTGGGCTCCCT
 GGCCGGCCAGCCGCTACAGGAGCGGGCCAGGCCCTGGGGCGAGCGGCTGCGCGCGCGGATGGA
 GGAGATGGGCAGCCGGACCCCGCACCCTGGACGAGGTGAAGGAGCAGGTGGCGGAGGTGCGC
 GCCAAGCTGGAGGAGCAGGCCAGCAGATACGCTGCAGGCCGAGGCCTTCCAGGCCCGCCTCAA
 GAGCTGGTTCGAGCCCCTGGTGGAAAGACATGCAGCGCCAGTGGGCCGGGCTGGTGGAGAAGGTGC
 AGGCTGCCGTGGGCACCAGCGCCGCCCTGTGCCAGCGACAATCAC (配列番号32); または

20

30

ATGAAGGTTCTGTGGGCTGCGTTGCTGGTCACATTCCTGGCAGGATGCCAGGCCAAGGTGGAGCAA
 GCGGTGGAGACAGAGCCGGAGCCCGAGCTGCGCCAGCAGACCCGAGTGGCAGAGCGGCCAGCGCT
 GGGAACTGGCACTGGGTGCGTTTTGGGATTACCTGCGCTGGGTGCAGACACTGTCTGAGCAGGTGC
 AGGAGGAGCTGCTCAGCTCCCAGGTCACCCAGGAACTGAGGGCGCTGATGGACGAGACCATGAA
 GAACTTAAAGCTTATAAGAGCGAGCTGGAGGAACAACCTGACCCCGGTGGCGGAGGAGACGCGGGC
 ACGGCTGTCCAAGGAGCTGCAGGCGGCGCAGGCCCGGCTGGGCGCGGACATGGAGGACGTGTGC
 GGCCGCTTGGTGCAGTACCGCGGCGAGGTGCAGGCCATGCTCGGCCAGAGCACCCGAGGAGCTGC
 GGGTGCGCCCTCGCCTCCACCTGCGCAAGCTGCGTAAGCGGCTCCTCCGCGATGCCGATGACCTG
 CAGAAGTGCCTGGCAGTGTACCAGGCCGGGGCCCGCGAGGGCGCCGAGCGCGGCCTCAGCGCCA
 TCCGCGAGCGCCTGGGGCCCTGGTGGAAACAGGGCCGCGTGCGGGCCGCCACTGTGGGCTCCCT
 GGCCGGCCAGCCGCTACAGGAGCGGGCCAGGCCCTGGGGCGAGCGGCTGCGCGCGCGGATGGA

40

GGAGATGGGCAGCCGGACCCCGCACCCTGGACGAGGTGAAGGAGCAGGTGGCGGAGGTGCGC
 GCCAAGCTGGAGGAGCAGGCCAGCAGATACGCTGCAGGCCGAGGCCTTCCAGGCCCGCCTCAA
 GAGCTGGTTCGAGCCCCTGGTGGAAAGACATGCAGCGCCAGTGGGCCGGGCTGGTGGAGAAGGTGC
 AGGCTGCCGTGGGCACCAGCGCCGCCCTGTGCCAGCGACAATCAC (配列番号33)

o

50