

(19) 日本国特許庁 (JP)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2021-500880

(P2021-500880A)

(43) 公表日 令和3年1月14日 (2021.1.14)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C 1 2 N 15/861 (2006.01)</b>	C 1 2 N 15/861	Z N A Z 4 C 0 8 7
<b>A 6 1 P 37/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 37/04	
<b>A 6 1 P 31/12 (2006.01)</b>	A 6 1 P 31/12	
<b>A 6 1 K 35/761 (2015.01)</b>	A 6 1 K 35/761	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 84 頁)

(21) 出願番号	特願2020-521360 (P2020-521360)	(71) 出願人	305060279
(86) (22) 出願日	平成30年10月16日 (2018.10.16)		グラクソスミスクライン バイオリジカル
(85) 翻訳文提出日	令和2年6月11日 (2020.6.11)		ズ ソシエテ アノニム
(86) 国際出願番号	PCT/EP2018/078210		ベルギー ベー ー 1 3 3 0 リクセンサー
(87) 国際公開番号	W02019/076880		ル リュ ドランスティテュ 8 9
(87) 国際公開日	平成31年4月25日 (2019.4.25)	(74) 代理人	110002572
(31) 優先権主張番号	62/572, 944		特許業務法人平木国際特許事務所
(32) 優先日	平成29年10月16日 (2017.10.16)	(72) 発明者	コロカ, ステファノ
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		イタリア国 ローマ, ヴィア サラリア
			7 3, レイセラ エスアールエル
		F ターム (参考)	4C087 AA01 AA02 BC83 NA14 ZB09
			ZB33

最終頁に続く

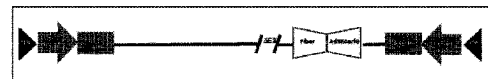
(54) 【発明の名称】 2つの発現カセットを有するサルアデノウイルスベクター

## (57) 【要約】

本発明は、2つの発現カセットを含むサルアデノウイルスベクターであって、各発現カセットが導入遺伝子およびプロモーターを含み、第1発現カセットが該サルアデノウイルスベクターのE1領域に挿入されており、かつ第2発現カセットがベクター複製に適合する該アデノウイルスベクターの領域に挿入されている、該サルアデノウイルスベクターを提供する。

【選択図】 図7

FIG. 7



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

2つの発現カセットを含むサルアデノウイルスベクターであって、各発現カセットが導入遺伝子およびプロモーターを含み、第1発現カセットが該サルアデノウイルスベクターのE1領域に挿入されており、かつ第2発現カセットがベクター複製に適合する該アデノウイルスベクターの領域に挿入されている、該サルアデノウイルスベクター。

**【請求項 2】**

2つの発現カセットを含むサルアデノウイルスベクターであって、各発現カセットが導入遺伝子およびプロモーターを含み、第1発現カセットが該サルアデノウイルスベクターのE1領域に挿入されており、かつ第2発現カセットが該サルアデノウイルスベクターのE3領域、L5およびE4の終止コドン間(「HE1」領域)またはLTRの末端とE4 mRNAのキャップ部位との間(「HE2」領域)に挿入されている、該サルアデノウイルスベクター。

10

**【請求項 3】**

前記第2発現カセットが前記サルアデノウイルスベクターのE3領域に挿入されている、請求項2に記載のサルアデノウイルスベクター。

**【請求項 4】**

前記第2発現カセットが前記サルアデノウイルスベクターのHE1領域に挿入されている、請求項2に記載のサルアデノウイルスベクター。

**【請求項 5】**

前記第2発現カセットが前記サルアデノウイルスベクターのHE2領域に挿入されている、請求項2に記載のサルアデノウイルスベクター。

20

**【請求項 6】**

前記ベクターがチンパンジーアデノウイルスベクターである、請求項1～5のいずれか1項に記載のサルアデノウイルスベクター。

**【請求項 7】**

前記ベクターがアデノウイルスである、請求項1～6のいずれか1項に記載のサルアデノウイルスベクター。

**【請求項 8】**

前記ベクターがChAd155である、請求項7に記載のサルアデノウイルスベクター。

**【請求項 9】**

前記ベクターがChAd83である、請求項7に記載のサルアデノウイルスベクター。

30

**【請求項 10】**

前記第1発現カセットがヒトCMVまたは増強されたヒトCMVプロモーターを含む、請求項1～9のいずれか1項に記載のサルアデノウイルスベクター。

**【請求項 11】**

前記第2発現カセットがヒトCMVまたは増強されたヒトCMVプロモーターを含む、請求項1～10のいずれか1項に記載のサルアデノウイルスベクター。

**【請求項 12】**

前記の増強されたhCMVプロモーターが、配列番号6に対して少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%の配列同一性を有する核酸配列を有する、請求項10または11に記載のサルアデノウイルスベクター。

40

**【請求項 13】**

前記プロモーターが配列番号6の核酸配列を含むかまたは配列番号6の核酸配列からなる、請求項10～12のいずれか1項に記載のサルアデノウイルスベクター。

**【請求項 14】**

前記の第1および第2発現カセットが異なるプロモーターを含む、請求項1～13のいずれか1項に記載のサルアデノウイルスベクター。

**【請求項 15】**

前記アデノウイルスベクターが哺乳動物細胞に感染する能力を有する、請求項1～14の

50

いずれか1項に記載のサルアデノウイルスベクター。

【請求項16】

前記の第1および/または第2発現カセットが転写後調節エレメントをさらに含む、請求項1~15のいずれか1項に記載のサルアデノウイルスベクター。

【請求項17】

前記転写後調節エレメントがウッドチャック肝炎ウイルス転写後調節エレメントである、請求項16に記載のサルアデノウイルスベクター。

【請求項18】

請求項1~17のいずれか1項に記載のサルアデノウイルスベクターと、製薬上許容される賦形剤とを含む、組成物。

【請求項19】

薬剤として使用するための、請求項1~18のいずれか1項に記載のサルアデノウイルスベクターまたは組成物。

【請求項20】

ワクチンとして使用するための、請求項1~19のいずれか1項に記載のサルアデノウイルスベクターまたは組成物。

【請求項21】

疾病の治療または予防のための、請求項1~20のいずれか1項に記載のサルアデノウイルスベクターまたは組成物。

【請求項22】

対象に、請求項1~21のいずれか1項に記載のサルアデノウイルスベクターまたは組成物を投与することを含む、該対象において免疫応答を誘導する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

配列表

本出願は、ASCIIフォーマットとして電子データにて提出され、かつその全内容が参照により本明細書中に組み込まれるものとする配列表を含む。2018年10月11日に作成されたこのASCIIコピーは、ファイル名がVU66441A\_WO\_SL.txtであり、かつそのサイズは178,926バイトである。

【0002】

本発明の属する技術分野

本発明は組換えアデノウイルスベクターの分野に属する。本発明は2つの発現カセットを含むアデノウイルスベクターに関する。特に、本発明は、2つの発現カセットを含むチンパンジー(chimp)アデノウイルスなどのサルアデノウイルスに関する。

【背景技術】

【0003】

組換えアデノウイルスは、遺伝子治療において、またワクチンとして、有用である。

【0004】

ヒトアデノウイルスは、その大きな導入遺伝子容量、および多様な標的組織において高効率の遺伝子導入を達成するその能力のため、遺伝子導入用途に広く用いられている。

【0005】

しかし、大抵のヒトはヒトアデノウイルスに曝露されると該ヒトアデノウイルスに対する免疫を発達させる。従って、標的に分子を有効に送達し、かつヒトアデノウイルス血清型に対する既存の免疫の影響を最小限に抑えるベクターの需要がある。サルアデノウイルスはこの点で有効であり、それらはヒトウイルスと十分に近縁であるため、ヒトが既存の免疫を殆どまたは全く持たない、送達された外来抗原に対する免疫を誘導する上で有効である。従って、サルアデノウイルスに基づくウイルスベクターは、核酸ベースのワクチンの開発のための、ヒト由来アデノウイルスベクターの使用に代わる手段を提供しうる。

【0006】

10

20

30

40

50

複製欠損アデノウイルスはそのゲノムを細胞の内部に送達し、またそれらは複製しないことから、導入遺伝子搭載物を増幅しない。典型的には、E1遺伝子を、選択されたプロモーターおよび目的の遺伝子または遺伝子群に対応する核酸配列を含む導入遺伝子カセットと置換し、結果として複製欠損組換えウイルスを得る。

【 0 0 0 7 】

改善された組換えアデノウイルスが当分野で必要とされている。

【発明の概要】

【 0 0 0 8 】

本発明は、2つの発現カセットを含むサルアデノウイルスベクターに関する。特に、本発明は、2つの発現カセットを含むチンパンジー(chimp)アデノウイルスなどのサルアデノウイルスに関する。適切なchimpアデノウイルスの具体例としては、ChAd155およびChAd83が挙げられる。

10

【 0 0 0 9 】

本発明のアデノウイルスベクターは、対象における免疫応答の誘導のため免疫原性組成物、治療におけるその使用のための方法および製造のための工程の構成要素として有用である。

【 0 0 1 0 】

用語「ベクター」は、遺伝物質を含有または運搬し、かつ生物に外来遺伝子を導入するために使用できる作用物質(例えば、プラスミドまたはウイルス)を指す。本発明のアデノウイルスベクターは、「サルアデノウイルス」とも称される、非ヒトサルアデノウイルスに由来する。好ましくは、本発明のサルアデノウイルスベクターは、サルアデノウイルスである。

20

【 0 0 1 1 】

本発明のアデノウイルスベクター中の各発現カセットは、導入遺伝子およびプロモーターを含む。「導入遺伝子」は、目的のポリペプチドをコードする、該導入遺伝子に隣接するベクター配列にとって異種の核酸配列である。この核酸コード配列は、宿主細胞における導入遺伝子の転写、翻訳、および/または発現を可能にする形で調節性の構成要素に動作可能に連結されている。「プロモーター」は、RNAポリメラーゼの結合を可能にし、かつ遺伝子の転写を指令するヌクレオチド配列である。典型的には、プロモーターは、転写開始部位に近接する、遺伝子の非コード領域内に位置する。

30

【 0 0 1 2 】

本発明のアデノウイルスベクターにおいて、第1発現カセットは該ウイルスのE1領域に挿入されており、かつ第2発現カセットは該アデノウイルスベクターの別の領域に挿入されている。

【 0 0 1 3 】

本発明の2つの発現カセットを含むサルアデノウイルスベクターにおいて、第1発現カセットは該サルアデノウイルスベクターのE1領域に挿入されており、かつ第2発現カセットはベクター複製に適合する該アデノウイルスベクターの領域に挿入されている。このアデノウイルスベクターゲノムの領域は、この領域の破壊が該アデノウイルスベクターの複製する能力に影響を与えない場合、「ベクター複製に適合する(しうる)」とみなされる。

40

【 0 0 1 4 】

好ましくは、本発明のアデノウイルスベクターにおいて、第1発現カセットは該ウイルスのE1領域に挿入されており、かつ第2発現カセットは該アデノウイルスベクターのE3、H E1またはHE2領域に挿入されている。当分野では周知の通り、E3遺伝子は、ウイルス複製に向けて宿主細胞を調整するために、形質導入の初期段階に発現される。E3は免疫のモジュレーションに関与している。用語「HE1」は、L5およびE4の終止コドン間に位置する部位を説明するために使用される。用語「HE2」は、ITRの末端とE4 mRNAのキャップ部位との間に位置する部位を定義するために使用されている。

【 0 0 1 5 】

例えば、ChAd155アデノウイルスベクターの場合：

50

- ・HE1 ChAd155：配列番号1のbp 34611と34612の間の挿入部位。
- ・HE2 ChAd155：配列番号1のbp 37662と37663の間の挿入部位。

**【0016】**

別の具体例では、ChAd83アデノウイルスベクターの場合：

- ・HE1 ChAd83：配列番号2のbp 33535と33536の間の挿入部位。
- ・HE2 ChAd83：配列番号2のbp 36387と36388の間の挿入部位。

**【0017】**

第1発現カセットをアデノウイルスベクターのE1領域に挿入するので、天然のE1領域は欠失させる。該ベクターのクローニング能を増大させるために、天然のE3領域を該アデノウイルスベクターから除去することができる。天然のE3領域は、第2発現カセットをE3領域に挿入する本発明の実施形態、または第2発現カセットをE3領域に挿入しない実施形態において、該アデノウイルスベクターから欠失させることができる。HE1またはHE2部位への挿入は、該ベクターの骨格のいずれの特定配列の欠失も必要としない。

10

**【0018】**

好ましくは、第2発現カセットをアデノウイルスベクターのHE1またはHE2領域に挿入する。最も好ましくは、第2発現カセットをアデノウイルスベクターのHE2領域に挿入する。一実施形態においては、天然のE3領域をアデノウイルスベクターから欠失させることにより該ベクターのクローニング能を増大させると共に、第2発現カセットを該アデノウイルスベクターのHE1またはHE2領域に挿入する。

**【0019】**

20

本発明の実施形態においては、アデノウイルスベクターの第1発現カセットがヒトCMVもしくは増強されたヒトCMVプロモーターを含んでいてもよく、かつ/または第2発現カセットがヒトCMVもしくは増強されたヒトCMVプロモーターを含んでいてもよい。

**【0020】**

好適な実施形態において、第1および第2発現カセットは異なるプロモーターを含む。例えば、一実施形態においては、第1発現カセットがヒトCMVプロモーターを含んでいてもよく、かつ第2発現カセットが増強されたヒトCMVプロモーターを含んでいてもよい(またはその逆であってもよい)。

**【0021】**

30

本発明の一態様においては、第1発現カセットがアデノウイルスのE1領域に挿入されており、かつ第2発現カセットがベクター複製に適合するアデノウイルスベクターの領域に挿入されており、該第1および第2発現カセットのうちの少なくとも1つが増強されたCMVプロモーターを含む、本発明のアデノウイルスベクターが提供される。幾つかの実施形態においては、増強されたhCMVプロモーターは、配列番号6に対して、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、またはそれ以上の配列同一性を有する核酸配列を含みうる。幾つかの実施形態において、該プロモーターは、配列番号6の核酸配列を含むか、または配列番号6の核酸配列からなる。

**【0022】**

40

本発明のアデノウイルスベクターは、サルアデノウイルスベクターに由来するもの、例えば、チンパンジー(Pan troglodytes)、ボノボ(Pan paniscus)、ゴリラ(Gorilla gorilla)ならびにオランウータン(スマトラオランウータン(Pongo abelii)およびボルネオオランウータン(Pongo pygmaeus))に由来するものである。チンパンジーアデノウイルスとしては、AdY25、ChAd3、ChAd19、ChAd25.2、ChAd26、ChAd27、ChAd29、ChAd30、ChAd31、ChAd32、ChAd33、ChAd34、ChAd35、ChAd37、ChAd38、ChAd39、ChAd40、ChAd63、ChAd83、ChAd155、ChAd15、SadV41、sAd4310A、sAd4312、SAdV31、SAdV-A1337、ChAdOx1、ChAdOx2およびChAd157が挙げられるが、これらに限定されない。好ましくは、本発明のサルアデノウイルスベクターは、ChAd83またはChAd155アデノウイルスベクター、最も好ましくはChAd155アデノウイルスベクターである。

**【0023】**

50

好ましくは、本発明のアデノウイルスベクターは、ヒト対象において30%未満、好ましくは10%未満の血清陽性率を示し、また最も好ましくは、ヒト対象において血清陽性率を示さない。

#### 【0024】

好適な実施形態において、本発明のサルアデノウイルスベクターは、哺乳動物細胞に感染する能力を有する。

#### 【0025】

一実施形態において、本発明のアデノウイルスベクターの第1および第2発現カセットは、呼吸器合胞体ウイルス(RSV)由来の導入遺伝子を含む。例えば、一実施形態においては、該発現カセットのうちの一方がRSV F抗原を含み、かつ他方の発現カセットがRSV MおよびN抗原を含む。かかる実施形態においては、該ベクターは、好ましくはRSV F0 TM抗原(膜貫通領域および細胞質領域を欠失させた融合(F)タンパク質)、ならびにRSV M2-1(抗転写終結(transcription anti-termination))およびN(ヌクレオカプシド)抗原をコードする。

10

#### 【0026】

また本発明は、サルアデノウイルスベクターと製薬上許容される賦形剤を含む組成物も提供する。

#### 【0027】

さらに、本発明は、薬剤、ワクチンとして使用するため、および/または疾病の治療もしくは予防のための、サルアデノウイルスベクターまたはかかるアデノウイルスベクターを含む組成物も提供する。

20

#### 【0028】

また本発明は、対象に前記サルアデノウイルスベクターまたは前記組成物を投与することを含む、該対象において免疫応答を誘導する方法も提供する。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0029】

【図1】図1は、単一発現カセットを有するサルアデノウイルス構築物を示す図である。逆方向末端反復配列(ITR)は3'および5'末端に隣接しており、E1は初期遺伝子1であり、CMVはサイトメガロウイルスプロモーターであり、CASIはCASIプロモーターであり、RGはモデル抗原であり、WPRESはウッドチャック肝炎ウイルス転写後調節エレメント(Woodchuck Hepatitis Posttranscriptional Regulatory Element)であり、E3は初期遺伝子3が欠失していることを示しており、ファイバーはファイバータンパク質をコードするアデノウイルス遺伝子を示しており、かつE4は初期遺伝子4である。3つの異なるサルアデノウイルスベクターを図1に示す。図1のベクター(i)はアデノウイルスゲノムのE3領域の代わりに導入遺伝子発現カセットを挿入することにより構築し(「RC1」)(上部パネル)、図1のベクター(ii)はHE1領域内、すなわち、ファイバー遺伝子およびE4領域の終止コドン間に導入遺伝子発現カセットを挿入することにより形成し(「RC3」)(中央パネル)、また図1のベクター(iii)はHE2領域内、すなわち、ITRの末端とE4 mRNAのキャップ部位との間に導入遺伝子発現カセットを挿入することにより作製した(「RC2」)(下部パネル)。

30

【図2A】図2Aは、初代ヒト細胞系における、導入遺伝子カセットがE3およびHE2部位に挿入されているChAd155およびChAd83(図1のRC1およびRC2ベクター)の産生を示す図である。

40

【図2B】図2Bは、感染後2および7日目のヒトMRC5細胞系における、導入遺伝子カセットがE3、HE1およびHE2に挿入されているChAd83(図1のRC1、RC2およびRC3ベクター)の産生を示す図である。細胞には250および1250の感染多重度で感染させた。

【図3A】図3Aは、初代ヒト細胞系における図1のRC1およびRC2ベクター(ChAd155およびChAd83)の全ウイルスゲノムコピー数を示す図である。

【図3B】図3Bは、感染後2および7日目のヒトMRC5細胞系における、図1のChAd83ベクターのRC1、RC2およびRC3バージョンの全ウイルスゲノムコピー数を示す図である。細胞には250および1250の感染多重度で感染させた。

50

【図4】図4は、マウス細胞系(図4(a)、上部パネル)および非ヒト霊長類細胞系(図4(b)、下部パネル)における、図1のChAd155 RC1およびRC2ベクターならびにChAd83 RC1およびRC2ベクターの全ウイルスゲノムコピー数を示す図である。細胞には50および250の感染多重度で感染させた。

【図5-1】図5は、感染後2および5日目にウェスタンブロットにより実証された、マウス細胞系においてモデル狂犬病糖タンパク質(RG)導入遺伝子を発現するChAd155 RC1およびRC2ベクターの発現レベルの比較を示す図である(図5(a)、上部パネル)。図5は、感染後2および5日目にウェスタンブロットにより実証された、マウス細胞系においてモデル狂犬病糖タンパク質(RG)導入遺伝子を発現するChAd155 RC1およびRC2ベクターとChAd83 RC1およびRC2ベクターの発現レベルの比較を示す図である(図5(b)、下部パネル)。細胞には50、250および1250の感染多重度で感染させた。

【図5-2】図5(c)は、感染後2および7日目にウェスタンブロットにより実証された、ヒトMRC5細胞系においてモデル狂犬病糖タンパク質(RG)導入遺伝子を発現するChAd83 RC1、RC2およびRC3ベクターの発現レベルの比較を示す図である。細胞には250および1250の感染多重度で感染させた。

【図6】図6は、単一発現カセットを有する別のサルアデノウイルス構築物を示す図である。逆方向末端反復配列(ITR)は3'および5'末端に隣接しており、ヒトCMV(hCMV)はサイトメガロウイルスプロモーターであり、F<sub>TM</sub>(FODTM)およびN.M2-1はRSV抗原であり、2Aは自己切断型連結配列であり、E4は初期遺伝子4が欠失していることを意味しており、ファイバーはファイバータンパク質をコードするアデノウイルス遺伝子を意味している。図6のベクターでは、導入遺伝子発現カセットがアデノウイルスゲノムのE1領域の代わりに挿入されている。

【図7】図7は、二重(dual)発現カセットを有する本発明によるサルアデノウイルス構築物を示す図である。逆方向末端反復配列(ITR)は3'および5'末端に隣接しており、ヒトCMV(hCMV)はサイトメガロウイルスプロモーターであり、増強hCMVは増強されたサイトメガロウイルスプロモーターであり、N-M2-1およびF<sub>TM</sub>(FODTM)はRSV抗原であり、WPREはウッドチャック肝炎ウイルス転写後調節エレメントであり、E3は初期遺伝子3が欠失していることを意味しており、ファイバーはファイバータンパク質をコードするアデノウイルス遺伝子を意味しており、かつAd5E4orf6は初期遺伝子4(E4)領域の代わりである。図7のベクターは、アデノウイルスゲノムのE1領域の代わりに第1導入遺伝子発現カセットを挿入し、かつHE2領域内、すなわち、右のITRの下流に第2導入遺伝子発現カセットを挿入することにより構築した。

【図8】図8は、非還元条件下で感染後48および96時間目にウェスタンブロットにより実証された、MRC5細胞系においてF0<sub>TM</sub>導入遺伝子を発現するベクターの発現レベルの比較を示す図である。細胞には500および1250の感染多重度で感染させた。

【図9】図9は、還元条件下で感染後48時間目にウェスタンブロットにより実証された、MRC5細胞系においてNM2-1導入遺伝子を発現しているベクターの発現レベルの比較を示す図である。細胞には250および1250の感染多重度で感染させた。

【図10】図10は、RSV抗原F0<sub>TM</sub>(F<sub>TM</sub>)を発現するChAd155ベクター由来の免疫原性の比較を示す図である。データは、 $5 \times 10^8$ 個のウイルス粒子の投与によるワクチン接種後4週および8週目に収集した。

【図11】図11は、M2 RSV抗原を発現するChAd155ベクター由来の免疫原性の比較を示す図である。データは、 $10^7$ または $10^6$ 個のウイルス粒子の投与によるワクチン接種後3週目に収集した。

【図12A】図12Aは、ChAd155ベクター由来の肺T細胞応答を調査するための実施例9の実験で得た結果を例示した図である。図12AはCD4+応答を示している。

【図12B】図12Bは、ChAd155ベクター由来の肺T細胞応答を調査するための実施例9の実験で得た結果を例示した図である。図12BはCD8+応答を示している。

【図13A】図13Aは、ChAd155ベクター由来の末梢T細胞応答を調査するための実施例9の実験で得た結果を示す図である。図13AはPBMC CD4+応答を示している。

10

20

30

40

50

【図 1 3 B】図13Bは、ChAd155ベクター由来の末梢T細胞応答を調査するための実施例9の実験で得た結果を示す図である。図13BはPBMC CD8+応答を示している。

【図 1 4 A】図14Aもまた実施例9で得た結果を示す図である。図14AはRSV中和Ab力価を示している。

【図 1 4 B】図14Bもまた実施例9で得た結果を示す図である。図14Bは日付D90で得たnAbのD0に対する比を例示している。

【図 1 5 A】図15Aは、実施例10の免疫原性実験の結果を示す図である。

【図 1 5 B】図15Bは、実施例10の免疫原性実験の結果を示す図である。

【図 1 5 C】図15Cは、実施例10の免疫原性実験の結果を示す図である。

【図 1 6 A】図16Aは、実施例11においてベクターのHeLa細胞における発現を利用して取得したウェスタンブロットを示す図である。

【図 1 6 B】図16Bは、実施例11においてベクターのHeLa細胞における発現を利用して取得したウェスタンブロットを示す図である。

【図 1 7】図17は、実施例12のCRPV実験の結果を例示した図である。

【図 1 8】図18は、実施例13のHPV二重カセットベクターの特徴付けの結果を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0030】

配列のアノテーション

配列番号1 - 野生型ChAd155をコードするポリヌクレオチド配列

配列番号2 - 野生型ChAd83をコードするポリヌクレオチド配列

配列番号3 - CASIプロモーターをコードするポリヌクレオチド配列

配列番号4 - ChAd155/RSVをコードするポリヌクレオチド配列

配列番号5 - RSV F0 TM-N-M2-1アミノ酸配列

配列番号6 - 増強されたhCMVプロモーターをコードするポリヌクレオチド配列

配列番号7 - hCMV NM2 bghpolyAカセットをコードするポリヌクレオチド配列

配列番号8 - NM2アミノ酸(タンパク質)配列

配列番号9 - hCMV F0 WPRE bghpolyAカセットをコードするポリヌクレオチド配列

配列番号10 - F0アミノ酸(タンパク質)配列

配列番号11 - フレキシブルリンカーのアミノ酸配列

配列番号12 - フレキシブルリンカーのアミノ酸配列

【0031】

本発明の詳細な説明

アデノウイルス

アデノウイルスは、約36 kbの線状二本鎖DNAゲノムを持つ非エンベロープ型正二十面体ウイルスである。アデノウイルスは、分裂細胞と非分裂細胞の両方を含む幾つかの哺乳動物種の多数の細胞型に、宿主細胞のゲノムに組み込むことなく形質導入することができる。それらはその証明済みの安全性、多様な標的組織において高効率の遺伝子導入を達成するその能力、およびその大きな導入遺伝子容量のため、遺伝子導入用途に広く用いられている。ヒトアデノウイルスベクターは、遺伝子治療およびワクチンに現在使用されているが、一般的なヒトアデノウイルスへの以前の曝露後の、既存免疫の高い世界的発生率という欠点を有する。

【0032】

アデノウイルスは、3種の主要なタンパク質、ヘキソン(II)、ペントンベース(III)およびノブを有するファイバー(IV)を、幾つかの他の微量のタンパク質、VI、VIII、IX、IIIIaおよびIVa2と共に含む正二十面体カプシドを持つ特徴的な形態を有する。ヘキソンはカプシドの構造成分の大半を占めており、該カプシドは240個の三量体ヘキソンカプソメアと12個のペントンベースからなる。ヘキソンは3つの保存された二重バレルを有し、またその頂部は3つのタワーを有し、各タワーはカプシドの大部分を形成する各サブユニット由来のループを含有する。ヘキシソンの基部はアデノウイルスの血清型間で高度に保存されてい

10

20

30

40

50



るが、表面のループは可変性である。ペントンはもう1つのアデノウィルスカプシドタンパク質であり、ファイバーが結合する五量体のベースを形成する。三量体ファイバータンパク質は、カプシドの12個の頂点の各々でペントンベースから突出し、ノブを有する棒状構造をとる。ファイバータンパク質の主な役割は、ノブ領域と細胞受容体との相互作用を介して細胞表面にウィルスカプシドを繋ぎ止めることである。ファイバーの可動性シャフト、ならびにノブ領域の変動は、種々のアデノウィルス血清型に特有である。

#### 【0033】

アデノウィルスのゲノムは十分に特徴付けられている。その線状の二本鎖DNAは強塩基性タンパク質VIIおよび小ペプチドpX( $\mu$ とも称される)と結合している。別のタンパク質であるVIは、このDNA-タンパク質複合体と共にパッケージングされ、タンパク質VIを介してカプシドへの構造的連結を提供する。同様に配置されている特定のオープンリーディングフレーム、例えば各ウィルスのE1A、E1B、E2A、E2B、E3、E4、L1、L2、L3、L4およびL5遺伝子の位置に関しては、アデノウィルスゲノムの組織全体に普遍的な保存が認められる。アデノウィルスゲノムの各末端は、ウィルス複製に必要である、逆方向末端反復配列(1TR)として知られる配列を含む。アデノウィルスゲノムの5'末端は、パッケージングおよび複製に必要な5'シスエレメント、すなわち、5' ITR配列(複製の起点として機能しうる)ならびに天然の5'パッケージングエンハンサードメイン(線状アデノウィルスゲノムおよびE1プロモーターのエンハンサーエレメントをパッケージングするのに必要な配列を含有する)を含有する。アデノウィルスゲノムの3'末端は、パッケージングおよびカプシド形成に必要な3'シスエレメント、例えばITRを含む。該ウィルスはウィルスにコードされたプロテアーゼも含み、該プロテアーゼは感染性ビリオンを産生するために必須の構造タンパク質の一部をプロセッシングする際に必要である。

#### 【0034】

アデノウィルスゲノムの構造は、宿主細胞形質導入後にウィルス遺伝子が発現されるその順序に基づいて記載されている。より具体的には、該ウィルス遺伝子は、その転写がDNA複製の開始前または開始後に生じるか否かに応じて初期(E)または後期(L)遺伝子と称される。形質導入の初期段階では、アデノウィルスのE1A、E1B、E2A、E2B、E3およびE4遺伝子が、ウィルス複製に向けて宿主細胞を調整するために発現される。E1遺伝子はマスタースイッチと考えられており、該E1遺伝子は転写アクチベーターとして働き、また初期および後期遺伝子の両方の転写に関与している。E2はDNA複製に関与しており、E3は免疫のモジュレーションに関与しており、かつE4はウィルスmRNAの代謝を調節している。感染の後期段階の間に、ウィルス粒子の構成成分をコードする後期遺伝子L1~L5の発現が活性化される。後期遺伝子は、主要後期プロモーター(MLP)から転写され、これには選択的スプライシングを伴う。

#### 【0035】

HE1およびHE2部位は、これらの特定の場所への挿入がCまたはE型chimpアデノウィルス(例えば、ChAd155およびChAd83)などのchimpアデノウィルスのコード配列または重要な調節配列を分断しないことから、導入遺伝子の潜在的挿入部位として同定された。HE1およびHE2部位は任意のchimpアデノウィルスにおいて配列アラインメントにより同定することができる。従って、ChAdゲノムのHE1およびHE2部位内の発現カセットのクローニングは、該ウィルスの複製サイクルに影響を与えない。

#### 【0036】

アデノウィルスの複製

歴史上、アデノウィルスワクチンの開発は、不完全な、非複製型ベクターに重点を置いてきた。それらは、複製に必須であるE1領域遺伝子の欠失により複製欠損となっている。典型的には、非必須E3領域遺伝子を同様に欠失させることで、外来導入遺伝子用の場所を空ける。外来プロモーターの制御下にある導入遺伝子を含む発現カセットをその後挿入する。これらの複製欠損ウィルスをその後、E1補完細胞で産生させる。

#### 【0037】

用語「複製欠損」または「複製不能」アデノウィルスとは、少なくとも機能的欠失(ま

10

20

30

40

50

たは「機能喪失」変異)、すなわち遺伝子を完全に除去することなく該遺伝子の機能を低下させる欠失もしくは変異、例えば、人工終止コドンの導入、活性部位もしくは相互作用ドメインの欠失もしくは変異、遺伝子の調節配列の変異もしくは欠失等、またはウイルス複製に必須である遺伝子産物をコードする遺伝子、例えば、E1A、E1B、E2A、E2B、E3およびE4 (例えば、E3 ORF1、E3 ORF2、E3 ORF3、E3 ORF4、E3 ORF5、E3 ORF6、E3 ORF7、E3 ORF8、E3 ORF9、E4 ORF7、E4 ORF6、E4 ORF4、E4 ORF3、E4 ORF2および/もしくはE4 ORF1)から選択されるアデノウイルス遺伝子のうちの1つ以上の完全除去を含むよう操作されているために複製能力がないアデノウイルスを指す。適切には、E1ならびに場合によってはE3および/またはE4を欠失させる。欠失させる場合、前述の欠失遺伝子領域は、別の配列に関して%同一性を決定する際にアラインメントにおいて考慮しないことが適切である。

10

#### 【0038】

本発明のベクター

非ヒトサルアデノウイルスに基づくウイルスベクターは、遺伝子治療および遺伝子ワクチンのためのヒト由来ベクターの使用に代わる手段である。非ヒト類人猿から単離されたある特定のアデノウイルスは、ヒト起源の細胞におけるそれらの効率的な増殖によって実証される通り、ヒトから単離されたアデノウイルスと近縁関係にある。ヒトはサルアデノウイルスに対する免疫を殆どまたは全く発達させないため、それらはヒトアデノウイルス使用の改善された代替手段を提供する見込みがある。

#### 【0039】

「低い血清陽性率」は、ヒトアデノウイルス5(Ad5)と比較して低下した既存中和抗体レベルを有することを意味し得る。同様にまたはあるいは、「低い血清陽性率」は、約30%未満の血清陽性率、約20%未満の血清陽性率、約15%未満の血清陽性率、約10%未満の血清陽性率、約5%未満の血清陽性率、約4%未満の血清陽性率、約3%未満の血清陽性率、約2%未満の血清陽性率、約1%未満の血清陽性率または検出不能な血清陽性率を意味し得る。血清陽性率は、Hum. Gene Ther. (2004) 15: 293に記載されたような方法を利用し、臨床関連がある中和力価(50%中和力価>200と定義される)を有する個体のパーセンテージとして測定することができる。

#### 【0040】

本発明のアデノウイルスベクターは、「サルアデノウイルス」とも称される非ヒトサルアデノウイルスに由来するものである。多数のアデノウイルスが非ヒト類人猿、例えば、チンパンジー、ボノボ、アカゲザル、オランウータンおよびゴリラから単離されている。これらのアデノウイルスに由来するベクターは、これらのベクターによってコードされる導入遺伝子に対する強力な免疫応答を誘導することができる。非ヒトサルアデノウイルスに基づくベクターの幾つかの利点としては、ヒト標的集団におけるこれらのアデノウイルスに対する交差中和抗体の相対的欠如が挙げられ、従ってそれらの使用はヒトアデノウイルスに対する既存の免疫を克服する。例えば、一部のサルアデノウイルスは、既存のヒト中和抗体との交差反応性を示さず、またある特定のチンパンジーアデノウイルスと既存のヒト中和抗体との交差反応は、ある特定の候補ヒトアデノウイルスベクターの場合の35%と比較して、標的集団の2%においてのみ存在する(Sci. Transl. Med. (2012) 4: 1)。

#### 【0041】

本発明のアデノウイルスベクターは、例えば、チンパンジー(Pan troglodytes)、ボノボ(Pan paniscus)、ゴリラ(Gorilla gorilla)ならびにオランウータン(スマトラオランウータン(Pongo abelii)およびボルネオオランウータン(Pongo pygmaeus))から得たサルアデノウイルスに由来するものである。それらのものとしては、B群、C群、D群、E群およびG群からのアデノウイルスが挙げられる。チンパンジーアデノウイルスとしては、AdY25、ChAd3、ChAd19、ChAd25.2、ChAd26、ChAd27、ChAd29、ChAd30、ChAd31、ChAd32、ChAd33、ChAd34、ChAd35、ChAd37、ChAd38、ChAd39、ChAd40、ChAd63、ChAd83、ChAd155、ChAd15、SadV41およびChAd157、ChAd3、ChAd19、ChAd25.2、ChAd26、ChAd27、ChAd29、ChAd30、ChAd31、ChAd32、ChAd33、ChAd34、ChAd35、ChAd37、ChAd38、ChAd39、ChAd40、ChAd63

20

30

40

50

、ChAd83、ChAd155、ChAd15、SadV41、sAd4310A、sAd4312、SAdV31、SAdV-A1337、ChAdOx1、ChAdOx2およびChAd157が挙げられるが、これらに限定されない。あるいは、アデノウイルスベクターは、ボノボから単離された非ヒトサルアデノウイルス、例えばPanAd1、PanAd2、PanAd3、Pan 5、Pan 6、Pan 7(C7とも称される)およびPan 9に由来するものであってもよい。ベクターは、全体的または部分的に、非ヒトアデノウイルスのファイバー、ペントンまたはヘキソンをコードするヌクレオチドを含んでいてもよい。

#### 【0042】

本発明のアデノウイルスベクターの実施形態において、アデノウイルスベクターは、ヒト対象において30%未満、20%未満、10%未満または5%未満の血清陽性率を示し、好ましくはヒト対象において血清陽性率を示さず、またより好ましくは、以前にチンパンジーアデノウイルスベクターと接触していないヒト対象において血清陽性率を示さない。

10

#### 【0043】

本発明のアデノウイルスベクターの実施形態において、アデノウイルスDNAは、哺乳動物標的細胞に侵入する能力を有する、すなわち、感染性である。本発明の感染性組換えアデノウイルスベクターは、予防または治療ワクチンとして、また遺伝子治療のために、使用することができる。従って、ある実施形態において、該組換えアデノウイルスベクターは標的細胞への送達用の内在性分子を含む。該標的細胞は、哺乳動物細胞、例えば、ウシ細胞、イヌ細胞、ヤギ細胞、シカ細胞、チンパンジー細胞、翼手目細胞、ウマ細胞、ネコ細胞、ヒト細胞、オオカミ細胞、ヒツジ細胞、ブタ細胞、齧歯動物細胞、クマ細胞またはキツネ細胞である。該標的細胞への送達用の内在性分子は発現カセットである。

20

#### 【0044】

本発明の実施形態において、前記ベクターは、左ITR領域、欠失させたE1領域、次いで欠失させたE3領域、および、場合によっては、追加のエンハンサーエレメントを含み、これらの後にファイバー領域、E4領域および右ITRが続く。翻訳は右および左方向に生じる。この実施形態において、第1発現カセットは、欠失させたE1領域に挿入し、かつ第2発現カセットは、欠失させたE3領域に挿入する。さらなる実施形態において、2つの発現カセットのプロモーターはCMVプロモーターである。さらに別の実施形態において、エンハンサーエレメントはB型肝炎ウイルス転写後調節エレメント(HPRE)またはウッドチャック肝炎ウイルス転写後調節エレメント(WPRE)である。

#### 【0045】

本発明の一実施形態において、前記ベクターは、左および右ITR領域、欠失させたE1領域、少なくとも部分的に欠失させたE3領域、ファイバー領域、E4領域、2つの発現カセット(各々が以下、すなわち、プロモーターおよび少なくとも1つの目的の抗原ならびに、場合によっては、1つ以上のエンハンサーエレメントを含む)を含む。第1発現カセットは、欠失させたE1領域に挿入し、かつ第2発現カセットはHE1部位に、すなわち、ファイバー遺伝子およびE4領域の終止コドン間(「HE1部位」)に挿入する。ChAd155 HE1挿入部位は、野生型ChAd155配列のbp 34611と34612の間である。ChAd83 HE1挿入部位は、野生型ChAd83配列のbp 33535と33536の間である。翻訳は右および左方向に生じる。さらなる実施形態において、プロモーターはCMVプロモーターである。好適な実施形態においては、一方のプロモーターはCMVプロモーターであり、かつ他方はeCMVプロモーターである。さらに別の実施形態において、エンハンサーエレメントはHPREまたはWPREである。

30

40

#### 【0046】

さらなる実施形態において、前記ベクターは、左および右ITR領域、欠失させたE1領域、少なくとも部分的に欠失させたE3領域、ファイバー領域、E4領域、2つの発現カセット(各々が以下、すなわち、プロモーター、少なくとも1つの目的の抗原および、場合によっては、1つ以上のエンハンサーエレメントを含む)を含む。第1発現カセットは、欠失させたE1領域に挿入し、また第2発現カセットはHE2部位に、すなわち、左ITRの末端とE4 mRNAのキャップ部位との間(「HE2部位」)に挿入する。ChAd155 HE2挿入部位は野生型ChAd155配列のbp 37662と37663の間である。ChAd83 HE2挿入部位は野生型ChAd83配列のbp 36387と36388の間である。翻訳は右および左方向に生じる。さらなる実施形態において、プロ

50

モーターはCMVプロモーターである。好適な実施形態において、一方のプロモーターはCMVプロモーターであり、かつ他方はeCMVプロモーターである。さらに別の実施形態において、エンハンサーエレメントはHPREまたはWPREである(該エンハンサーエレメントは導入遺伝子の発現を増大させる)。

【0047】

前記HE1およびHE2部位は、これらの特定の場所への挿入はChAd155およびChAd83のコード配列または調節配列を分断しないことから、導入遺伝子の挿入部位として同定された。従って、ChAdゲノムのHE1またはHE2部位への発現カセットの挿入は、ウイルスの複製サイクルに影響を与えない。

【0048】

本発明の実施形態において、前記ベクターは、アデノウイルスベクターの機能性または免疫原性誘導体である。「アデノウイルスベクターの誘導体」とは、該ベクターの改変版を意味し、例えば、該ベクターの1つ以上のヌクレオチドが欠失、挿入、修飾または置換されている。

【0049】

調節エレメント

調節エレメント、すなわち、発現制御配列としては、適当な転写開始、終結、プロモーターおよびエンハンサー配列、効率的なRNAプロセッシングシグナル(例えば、ウサギγグロビンポリAを含むスプライシングおよびポリAデニル化(ポリA)シグナル)、テトラサイクリン調節系、マイクロRNA、転写後調節エレメント(例えば、WPRE、ウッドチャック肝炎ウイルスの転写後調節エレメント)、細胞質mRNAを安定化する配列、翻訳効率を向上させる配列(例えば、コザック共通配列)、タンパク質安定性を強化する配列、ならびに必要な応じて、コード化産物の分泌を亢進させる配列が挙げられる。

【0050】

「プロモーター」は、RNAポリメラーゼの結合を可能にし、かつ遺伝子の転写を指令するヌクレオチド配列である。典型的には、プロモーターは、転写開始部位に近接する、遺伝子の非コード領域内に位置する。転写の開始において機能するプロモーター内の配列エレメントは、共通ヌクレオチド配列を特徴とすることが多い。プロモーターの具体例としては、限定するものではないが、細菌、酵母、植物、ウイルス、ならびに類人猿およびヒトを含む哺乳動物に由来するプロモーターが挙げられる。内部、天然、構成的、誘導性および/または組織特異的であるプロモーターを含む非常に多くの発現制御配列が当分野で公知であり、また利用されうる。

【0051】

本発明のプロモーターは、典型的には異種プロモーターである。本発明のプロモーターは構成的なものでありうる。

【0052】

プロモーターの具体例としては、限定するものではないが、細菌、酵母、植物、ウイルス、および哺乳動物(例えばヒト)に由来するプロモーターが挙げられる。

【0053】

プロモーターの具体例としては、限定するものではないが、TBGプロモーター、レトロウイルスであるラウス肉腫ウイルスのLTRプロモーター(場合によってはエンハンサーを併用)、サイトメガロウイルス(CMV)プロモーター(場合によってはCMVエンハンサーを併用、例えば、Boshartら、Cell、41:521-530(1985)を参照されたい)、CASIプロモーター、SV40プロモーター、ジヒドロ葉酸レダクターゼプロモーター、 $\alpha$ -アクチンプロモーター、ホスホグリセロールキナーゼ(PGK)プロモーター、およびEF1aプロモーター(Invitrogen)が挙げられる。

【0054】

適切なプロモーターとしては、サイトメガロウイルス(CMV)プロモーターおよびCASIプロモーターが挙げられる。CMVプロモーターは強力かつ遍在的に活性である。CMVプロモーターは、多くの組織型において高レベルの導入遺伝子発現を駆動する能力を有し、また当

10

20

30

40

50

分野で周知である。CMVプロモーターは、CMVエンハンサーと共に、またはCMVエンハンサー無しで、本発明のベクターに使用することができる。

【0055】

CASIプロモーターは、CMVエンハンサー、ニワトリ $\gamma$ -アクチンプロモーター、ならびにユビキチン(UBC)エンハンサーに隣接するスプライスドナーおよびスプライスアクセプターの組み合わせとして記載されている合成プロモーターである(US 8865881)。

【0056】

幾つかの実施形態において、CASIプロモーターは、配列番号3に対して少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、またはそれ以上の配列同一性を有する核酸配列を含みうる。幾つかの実施形態において、該プロモーターは、配列番号3の核酸配列を含むかまたは配列番号3の核酸配列からなる。

10

【0057】

幾つかの実施形態において、増強されたhCMVプロモーターは、配列番号6に対して少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、またはそれ以上の配列同一性を有する核酸配列をふくみうる。幾つかの実施形態において、該プロモーターは、配列番号6の核酸配列を含むかまたは配列番号6の核酸配列からなる。

【0058】

場合によっては、治療上有用であるかまたは免疫原性の産物をコードする導入遺伝子を保持するベクターはさらに、選択可能なマーカーまたはレポーター遺伝子を含んでもよい。レポーター遺伝子は、当分野で公知のものから選択してもよい。適切なレポーター遺伝子としては、増強された緑色蛍光タンパク質、赤色蛍光タンパク質、ルシフェラーゼおよび分泌型胚性アルカリホスファターゼ(seAP)が挙げられるがこれらに限定されず、特にジェネテシン、ハイグロマイシンまたはピューロマイシン耐性をコードする配列を含んでもよい。かかる選択可能なレポーターまたはマーカー遺伝子(ウイルス粒子にパッケージングされるウイルスゲノムの外側に配置されていても、いなくてもよい)を使用することにより、アンピシリン耐性などの細菌細胞中のプラスミドの存在を示すことができる。該ベクターの他の構成要素としては、複製の起点を挙げることができる。

20

【0059】

「転写後調節エレメント」は、本明細書中で使用する場合、転写されると、本発明のウイルスベクターにより送達される導入遺伝子(複数可)またはその断片の発現を増大させるDNA配列である。転写後調節エレメントとしては、B型肝炎ウイルス転写後調節エレメント(Hepatitis B Virus Postranscriptional Regulatory Element)(HPRE)およびウッドチャック肝炎ウイルス転写後調節エレメント(WPRE)が挙げられるが、これらに限定されない。WPREは、ある特定の、ただし全てではないプロモーターにより駆動される導入遺伝子発現を増大させることが実証されている、3部からなる(tripartite)シス作用エレメントである。

30

【0060】

本発明の実施形態において、ChAd155ベクターは、プロモーター、エンハンサー、およびレポーター遺伝子のうちの1つ以上を含んでもよい。例えば、本発明のベクターは、ChAd155-増強hCMV-SeAP、ChAd155-CASI-seAPおよびChAd155-hCMV-seAPを、場合によってはテトラサイクリン・オン/オフ転写制御と併せて、またChAd155-CMV-hFerL-chEF1-seAPをテトラサイクリン・オン/オフ転写制御と併せて、含んでもよい。

40

【0061】

本発明の実施形態において、ChAd83ベクターは、プロモーター、エンハンサー、およびレポーター遺伝子のうちの1つ以上を含んでもよい。例えば、本発明のベクターは、ChAd155-増強hCMV-SeAP、ChAd83-増強hCMV-SeAP、ChAd155-CASI-seAPおよびChAd83-hCMV-SeAPを場合によってはテトラサイクリン・オン/オフ転写制御と併せて、またChAd83-CMV-hFerL-chEF1-seAPをテトラサイクリン・オン/オフ転写制御と併せて、含んでもよい

50

。

## 【0062】

本発明のベクターは、本明細書中に提供する技術を、当業者に公知の技術と共に利用して作製する。かかる技術としては、教本に記載されているものなどのcDNAの従来のクローニング技術、アデノウイルスゲノムのオーバーラップするオリゴヌクレオチド配列の使用、ポリメラーゼ連鎖反応、および所望のヌクレオチド配列を提供する任意の適切な方法が挙げられる。

## 【0063】

導入遺伝子

「導入遺伝子」は、該導入遺伝子に隣接するベクター配列にとって異種の核酸配列であり、目的のポリペプチドをコードする。この核酸コード配列は、宿主細胞における導入遺伝子の転写、翻訳、および/または発現を可能にする様式で調節成分に動作可能に連結される。本発明の実施形態において、前記ベクターは、導入遺伝子を治療的または予防的レベルで発現する。トランスジェニックポリペプチドの「機能的誘導体」は、例えば1つ以上のアミノ酸が欠失、挿入、修飾または置換されている、ポリペプチドの改変版である。

## 【0064】

導入遺伝子は、予防または治療のために、例えば、免疫応答を誘導するためのワクチンとして、欠陥もしくは欠損遺伝子を修正もしくは置き換えることにより遺伝的欠陥を修正する目的で、または癌の治療法として、使用してもよい。本明細書中で使用する場合、免疫応答の誘導とは、タンパク質に対するT細胞および/または液性抗体免疫応答を誘導する、該タンパク質の能力を指す。

## 【0065】

導入遺伝子により誘発される免疫応答は、中和抗体を産生する抗原特異的B細胞応答であってもよい。誘発される免疫応答は抗原特異的T細胞応答であってもよく、全身性および/または局所性の応答であってもよい。抗原特異的T細胞応答は、CD4+T細胞応答、例えばサイトカイン(例えば、インターフェロン (IFN)、腫瘍壊死因子 (TNF)および/またはインターロイキン2(IL2))を発現するCD4+T細胞が関与する応答を含んでいてもよい。あるいは、またはさらに、抗原特異的T細胞応答は、CD8+T細胞応答、例えばサイトカイン(例えば、IFN、TNFおよび/またはIL2)を発現するCD8+T細胞が関与する応答を含む。

## 【0066】

導入遺伝子配列の組成は、結果として得られるベクターを供する用途に依存する。ある実施形態において、導入遺伝子は、予防的導入遺伝子、治療的導入遺伝子または免疫原性導入遺伝子などの生物学および医学において有益な産物、例えば、タンパク質またはRNAをコードする配列である。タンパク質導入遺伝子としては抗原が挙げられる。本発明の抗原性導入遺伝子は、病原生物に対する免疫原性応答を誘導する。

## 【0067】

本発明の導入遺伝子としては、限定するものではないが、狂犬病ウイルス抗原、例えば、狂犬病糖タンパク質(RG)、呼吸器合胞体ウイルス(RSV)抗原、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)抗原、またはその断片が挙げられる。

## 【0068】

遺伝暗号の重複の結果として、ポリペプチドは多様な種々の核酸配列によりコードされる。符号化は、他のものより、一部の同義コドン、すなわち、同一アミノ酸をコードするコドンを使用するために偏っている。「コドン最適化」とは、組換え核酸のコドン組成における改変が、そのアミノ酸配列を変更することなく行われることを意味する。コドン最適化は、生物特有のコドン使用頻度を利用することにより種々の生物におけるmRNA発現を改良するために利用されている。

## 【0069】

コドンバイアスに加えて、かつコドンバイアスとは関係なく、一部の同義コドンペアは他のものより頻繁に使用される。このコドンペアバイアスは、一部のコドンペアが大きな

10

20

30

40

50

比率を占めており、かつ他のものの占める比率が少ないことを意味する。コドンペアの脱最適化は、ウイルスの毒性を低下させるために利用されている。例えば、少数しか存在しないコドンペアを含有するよう改変したポリオウイルスは翻訳効率の低下を示し、また野生型ポリオウイルスと比較して弱毒化したことが報告されている(Science (2008) 320 : 1784)。コドンペアの脱最適化による合成弱毒化ウイルスの操作により、野生型と同じアミノ酸配列をコードするが同義コドンの異なるペアワイズ配置を利用するウイルスを産生することができる。コドンペアの脱最適化により弱毒化したウイルスは、野生型と比較して最大で1000倍少ないプラークを生じ、より少ないウイルス粒子を産生し、またプラークを形成するために約100倍多いウイルス粒子を必要とした。

【0070】

10

対照的に、ヒトゲノムにおいて大きな比率を占めるコドンペアを含有するよう改変したポリオウイルスは、野生型RNAと類似した様式で活動し、また野生型RNAと大きさが同一のプラークを生成した(Colemanら(2008) Science 320 : 1784)。これは、大きな比率を占めるコドンペアを持つウイルスが、少数しか存在しないコドンペアを持つウイルスと同様の数の変異を含有し、かつ野生型と比較して増強された翻訳を示したという事実にも関わらず生じた。この観察結果は、コドンペアを最適化した構築物は、その非コドンペア最適化対応物と同様の様式で活動することが予想され、かつ機能的利点をもたらすことは予想されないということを示唆している。理論に拘束されることを望むものではないが、これは自然な進化によりコドンペアリングが最適化されたからであろう。

【0071】

20

本発明の構築物は、コドン最適化核酸配列を含んでいてもよい。あるいは、またはさらに、本発明のベクターは、導入遺伝子またはその免疫原性誘導体もしくは断片のコドン最適化配列を含む。本発明の構築物は、コドンペア最適化核酸配列を含んでいてもよい。あるいは、またはさらに、本発明のベクターは、導入遺伝子またはその免疫原性誘導体もしくは断片のコドンペア最適化配列を含むか、またはそれらからなる。

【0072】

呼吸器合胞体ウイルス(RSV)導入遺伝子

一実施形態において、本発明は、2つの発現カセットを含む組換えサル由来アデノウイルスベクターであって、各発現カセットがヒト呼吸器合胞体ウイルス(RSV)に由来する免疫原性導入遺伝子を含む該アデノウイルスベクターの、RSV感染の治療または予防における使用を提供する。一実施形態において、本発明の組換えサル由来アデノウイルスベクターは、前記発現カセットのうちの一方にRSV F抗原を含み、かつ他方の発現カセットに別のRSVウイルス抗原を含む。適切な抗原について以下でさらに検討する。一実施形態において、該組換えサル由来アデノウイルスベクターは、第2発現カセットにRSV MおよびN抗原を含む。かかる実施形態において、前記ベクターは、好ましくはRSV F0 TM抗原(膜貫通および細胞質領域を欠失させた融合(F)タンパク質)、ならびにRSV M2-1(抗転写終結)およびN(ヌクレオカプシド)抗原をコードする。

30

【0073】

RSVによる感染は完全な防御免疫を付与しない。乳児期の感染は、成人期を通じて継続する症候性RSV再感染をもたらす。これらの再感染は一般に、それらが通常はよくある急性上気道感染として現れるため、診断されないままである。しかし、より脆弱な人々(例えば、免疫不全状態の成人または高齢者)では、再感染が重篤な疾患につながる可能性もある。免疫系の両腕(液性および細胞性免疫)は重篤な疾患からの防御に参与している[Guv enel AK, Chiu CおよびOpenshaw PJ. Current concepts and progress in RSV vaccine development. Expert Rev Vaccines. 2014 ; 13(3) : 333-44.]。

40

【0074】

液性免疫応答は、ウイルスを中和しかつウイルス複製を阻害し、それによって下気道RSV感染および重篤な疾患に対する防御において主要な役割を果たすことができる[Piedra P A, Jewell AM, Cron SG, ら, Correlates of immunity to respiratory syncytial virus (RSV) associated-hospitalization : establishment of minimum protective threshold

50

levels of serum neutralizing antibodies. Vaccine. 2003 ; 21(24) : 3479-82.]. 予防的に投与された免疫グロブリンG(IgG)RSV-中和モノクローナル抗体(Synagis)という形で受動免疫は、気管支肺異形成症または基礎心肺疾患を有する未熟児および新生児においてRSV疾患をある程度予防することが示された[Cardenas S, Auais AおよびPiedimonte G. Palivizumab in the prophylaxis of respiratory syncytial virus infection. Expert Rev Anti Infect Ther. 2005 ; 3(5) : 719-26].

#### 【 0 0 7 5 】

T細胞もまたRSV疾患の抑制に関与している。重症複合免疫不全症、骨髄および肺の移植レシピエントの場合のような、CD8 T細胞数が低下している患者における致死的なRSV感染が記載されている[Hertz, 1989]。新生児のRSV感染の死亡例の病理組織診断から、肺浸潤物中のCD8 T細胞の相対的不足が認められることが示された[Welliver TP, Garofalo RP, Hosakote Y, ら、Severe human lower respiratory tract illness caused by respiratory syncytial virus and influenza virus is characterized by the absence of pulmonary cytotoxic lymphocyte responses. J Infect Dis. 2007. 195(8) : 1126-36.]. さらに、インターフェロン (IFN-)を産生するCD8 T細胞の存在は、RSVの動物モデルにおけるTh2応答の減少および好酸球増加症の低減と関連している[Castillo EMおよびVarga SM. Overcoming T cell-mediated immunopathology to achieve safe RSV vaccination. Future Virol. 2008 ; 3(5) : 445-454 ; Stevens WW, Sun J, Castillo JP, ら、Pulmonary eosinophilia is attenuated by early responding CD8(+) memory T cells in a murine model of RSV vaccine-enhanced disease. Viral Immunol. 2009 ; 22(4) : 243-51].

10

20

#### 【 0 0 7 6 】

ヒトまたは非ヒト動物に免疫を付与するための免疫原として有用であるRSVの適切な抗原は、以下、すなわち、融合タンパク質(F)、付着タンパク質(G)、基質タンパク質(M2)および核タンパク質(N)から選択することができる。用語「Fタンパク質」または「融合タンパク質」または「Fタンパク質ポリペプチド」または「融合タンパク質ポリペプチド」は、RSV融合タンパク質ポリペプチドのアミノ酸配列の全部または一部を有するポリペプチドまたはタンパク質を指す。同様に、用語「Gタンパク質」または「Gタンパク質ポリペプチド」は、RSV付着タンパク質ポリペプチドのアミノ酸配列の全部または一部を有するポリペプチドまたはタンパク質を指す。用語「Mタンパク質」または「基質タンパク質」または「Mタンパク質ポリペプチド」は、RSV基質タンパク質のアミノ酸配列の全部または一部を有するポリペプチドまたはタンパク質を指し、M2-1(本明細書中ではM2.1と記載する場合がある)およびM2-2遺伝子産物の一方または両方を含んでもよい。同様に、用語「Nタンパク質」または「ヌクレオカプシドタンパク質」または「Nタンパク質ポリペプチド」は、RSV核タンパク質のアミノ酸配列の全部または一部を有するポリペプチドまたはタンパク質を指す。

30

#### 【 0 0 7 7 】

ヒトRSV株の2つの群(AおよびB群)は、主にG糖タンパク質の抗原性の違いに基づいて説明されている。RSVの多数の株がこれまでに単離されており、そのいずれも、本明細書中に開示した免疫原性の組み合わせの抗原という観点から適している。GenBankおよび/またはEMBLアクセッション番号により示される典型的な株は、米国特許出願公開第2010/0203071号(WO2008114149)に見出すことが可能であり、かかる文献は本発明における使用に適したRSV FおよびGタンパク質の核酸およびポリペプチド配列を開示することを目的として参照により本明細書中に組み込まれるものとする。ある実施形態において、RSV Fタンパク質はRSV Fタンパク質の細胞外ドメイン(F0 TM)でありうる。

40

#### 【 0 0 7 8 】

典型的なMおよびNタンパク質の核酸およびタンパク質配列は、例えば、米国特許出願公開第2014/0141042号(WO2012/089833)に見出すことが可能であり、かかる文献は、本発明における使用に適したRSV MおよびNタンパク質の核酸およびポリペプチド配列を開示することを目的として本明細書中に組み込まれるものとする。

#### 【 0 0 7 9 】

50



適切には、本発明において共に使用するために、導入遺伝子核酸はRSV F抗原およびRSV MおよびN抗原をコードする。より具体的には、該核酸はRSV F0 TM抗原(膜貫通および細胞質領域を欠失させた融合(F)タンパク質)、ならびにRSV M2-1(抗転写終結)およびN(ヌクレオカプシド)抗原をコードする。

#### 【0080】

膜貫通および細胞質領域を欠失させた融合(F)タンパク質(F0 TM)

RSV Fタンパク質は主要な表面抗原であり、標的細胞へのウイルスの融合を媒介する。該Fタンパク質は、RSVの亜群間および株間で高度に保存されている抗原である。該Fタンパク質は、予防的RSV-中和モノクローナル抗体Synagisを含む中和抗体の標的である。膜貫通領域および細胞質尾部の欠失により、F0 TMタンパク質の分泌が可能となる。この可溶性のFタンパク質を認識する中和抗体、例えばSynagisは、RSVの感染力を阻害する[Magro M, Andreu D, Gomez-Puertas P, ら、Neutralization of human respiratory syncytial virus infectivity by antibodies and low-molecular-weight compounds targeted against the fusion glycoprotein. J Virol. 2010 ; 84(16) : 7970-82]。

#### 【0081】

ヌクレオカプシド(N)タンパク質

Nタンパク質は、RSV株間で高度に保存されかつ多くのT細胞エпитオプの供給源であることが知られている内部(非露出)抗原である。Nタンパク質はRSVゲノムの複製および転写に必須である。Nタンパク質の主な機能は、RNAの転写、複製およびパッケージングを目的としてウイルスゲノムを封入し、該ウイルスゲノムをリボヌクレアーゼから保護すること

#### 【0082】

抗転写終結(M2-1)タンパク質

M2-1タンパク質は、全長メッセンジャーRNA(mRNA)の効率的な合成にとって、ならびに非分節マイナス鎖RNAウイルスの特徴であるポリシストロン性リードスルーmRNAの合成にとって、重要な抗転写終結因子である。M2-1は、RSV株間で高度に保存されかつ多くのT細胞エпитオプの供給源であることが知られている内部(非露出)抗原である。

#### 【0083】

N-M2-1融合タンパク質

リンカーをコードするポリヌクレオチドは、RSV N抗原、またはその断片をコードするポリヌクレオチドと、RSV M2.1抗原、またはその断片をコードするポリヌクレオチドとの間に位置する。従って、ある特定の好適な例では、発現カセットは、融合されたRSVウイルスタンパク質N-リンカー-M2.1をコードする導入遺伝子を含有する。該リンカーはフレキシブルリンカー、好ましくは配列番号11のアミノ酸配列(Gly-Gly-Gly-Ser-Gly-Gly-Gly)または配列番号12のアミノ酸配列(Gly-Gly-Gly-Gly-Ser-Gly-Gly-Gly-Gly)を含むフレキシブルリンカーであることが好ましい。

#### 【0084】

パピローマ(PV)導入遺伝子

一実施形態において、本発明は、2つの発現カセットを含む組換えサル由来アデノウイルスベクターであって、各発現カセットがパピローマウイルス(PV)に由来する免疫原性導入遺伝子を含む該組換えサル由来アデノウイルスベクターの、パピローマウイルス誘発性疾患の治療または予防における使用を提供する。適切には、本発明の組換えサル由来アデノウイルスベクターは、前記発現カセットの一方に改変パピローマウイルスE1抗原を含み、かつ他方の発現カセットに改変パピローマウイルスE2抗原を含む。

#### 【0085】

ヒトパピローマウイルス(HPV)は、粘膜および/または皮膚に感染して複数の疾病状態、例えば、子宮頸部新生物、子宮頸癌、および他の肛門性器癌を引き起こす小さなDNAウイルスである。ヒトの肛門性器管に感染することが知られているHPVは40を超える型が存在し、また約15のハイリスクHPV遺伝子型がヒト子宮頸癌と因果関係にある。子宮頸部上皮のHPV感染の大半は無症状であり、また2年間以内に自己解決する。しかし、ハイリスク

なHPV型による持続感染は、病変を引き起こして湿潤癌に進行する場合がある。

【0086】

免疫原として有用であるHPVの適切な抗原はWO2018060288に記載されており、また例としては、特にHPV E1およびE2タンパク質が挙げられる。

【0087】

狂犬病(RG)導入遺伝子

リッサウイルスは、ラブドウイルス科のエンベロープを持つ一本鎖RNAウイルスである。リッサウイルス属のメンバーは狂犬病を引き起こし、またあらゆる公知のヒトウイルス病原体の中で最も高い致死率を示す。狂犬病は感染した哺乳動物の唾液を介して伝染する。神経向性ウイルスは、その宿主の神経系に侵入し、ほぼ例外なく死に至る脳脊髄炎を引き起こす。現在、世界中で毎年約60,000人が狂犬病で死亡しており、その大半はアジアおよびアフリカ内の発展途上国でイヌ咬傷により、また北米では野生生物およびコウモリにより引き起こされている。

10

【0088】

狂犬病は狂暴型または麻痺型を呈する。その潜伏期間は約5日から数年と様々であるが、典型的には約20~90日である。臨床疾患は、不快感、食欲不振、疲労、頭痛および発熱という前駆症状から始まり、続いて曝露の部位における疼痛または感覚異常が生じることが最も多い。不安感、激越または易刺激性がこの期間中は顕著である場合があり、その後活動亢進、見当識障害、痙攣発作、恐水病、流涎過多および、最終的には、麻痺、昏睡および死に至る。

20

【0089】

狂犬病抗原は、狂犬病ウイルス糖タンパク質(RG)に由来するものであってもよい。例えば、狂犬病糖タンパク質をモデル抗原として使用してもよい。

【0090】

アデノウイルスベクターの送達

幾つかの実施形態においては、本発明の組換えアデノウイルスベクターを、皮膚上投与、皮内投与、筋肉内注射、腹腔内注射、静脈内注射、経鼻投与、経口投与、直腸投与、皮下注射、経皮投与または腔内投与により対象に投与する。

【0091】

本発明の実施形態において、前記ベクターは、筋肉内に投与(IM)する、すなわち、筋肉内に直接注射することができる。筋肉は十分に血管が発達しているので、取込みは通常迅速である。

30

【0092】

アジュバント

特定の病原体に対する強力かつ持続的な免疫を確立するためのアプローチとして、ワクチンへのアジュバントの添加が挙げられる。「アジュバント」とは、組成物の活性成分に対する免疫応答を増大させるか、刺激するか、活性化するか、増強するかまたは調節する作用物質を意味する。アジュバントの効果は細胞もしくは体液レベル、またはその両方で生じうる。アジュバントは実際の抗原に対する免疫系の応答を刺激するが、それ自体は免疫学的効果を持たない。あるいはまたはさらに、本発明のアジュバント添加組成物は、1つ以上の免疫刺激剤を含んでもよい。「免疫刺激剤」とは、抗原と共に投与されたか個別に投与されたかにかかわらず、対象の免疫応答の全般的、一時的な増加を誘導する作用物質を意味する。

40

【0093】

本発明の組成物は、アジュバントと共に、またはアジュバント無しで投与してもよい。あるいは、またはさらに、該組成物は1つ以上のアジュバント(例えばワクチンアジュバント)を含むかまたは該アジュバントと併用して投与してもよく、特に該組成物は、導入遺伝子をコードする本発明のベクターの免疫学的有効量を含む。

【0094】

使用方法 / 用途

50

本明細書中に開示した構築物または組成物の免疫学的有効量を投与するステップを含む、病原体により引き起こされる疾患に対する免疫応答をその必要がある対象において誘導するための方法が提供される。幾つかの実施形態においては、トランスジェニック抗原に対する免疫応答を、その必要がある対象において誘導するための、本明細書中に開示した構築物または組成物の使用が提供される。本発明のベクターを、感染による疾患の予防、治療または回復に適用してもよい。

#### 【0095】

本発明の方法は、医薬への本発明のベクターの使用を含む。それらの方法としては、病原体により引き起こされる疾患の治療のための本発明のベクターの使用が挙げられる。本発明のベクターは、病原体により引き起こされる疾患を治療するための薬剤の製造に使用することができる。本発明のベクターは、疾患、例えば、呼吸器合胞体ウイルス(RSV)により引き起こされる疾患の予防または治療のための薬剤の製造に使用することができる。

10

#### 【0096】

アデノウイルスベクターによる有効な免疫化は、該アデノウイルスベクター骨格の固有の免疫調節能に依存する。免疫学的に作用が弱いアデノウイルスは抗原発現をあまり誘導しない。有効な免疫化は、プロモーターの、強力かつ持続的な導入遺伝子発現を駆動するその能力にも依存する。例えば、サイトメガロウイルス前初期(CMV-IE)プロモーターにより駆動されるアデノウイルスベクターは、それらが発現を低下させるサイトカインを誘導するため、長期導入遺伝子発現を維持しない。

20

#### 【0097】

「対象」とは、脊椎動物、例えば哺乳動物、例えばヒトまたは家畜哺乳動物を意図する。幾つかの実施形態においては、該対象はヒトである。

#### 【0098】

##### 総論

本発明のベクターは、本明細書中に提供する技術および配列を、当業者に公知の技術と併せて使用して作製する。かかる技術としては、教本に記載されているものなどのcDNAの従来のクローニング技術、アデノウイルスゲノムのオーバーラップするオリゴヌクレオチド配列の使用、ポリメラーゼ連鎖反応、および所望のヌクレオチド配列を提供する任意の適切な方法が挙げられる。

30

#### 【0099】

特に説明しない限り、本明細書中で使用する全ての技術的および科学的用語は、本開示が属する技術分野の熟練者により通常理解されるものと同じ意味を有する。単数形の使用「a」、「an」、および「the」は、文脈上明確に他に示さない限り、複数の指示対象を含む。同様に、単語「または(もしくは/あるいは)」は、文脈上明確に他に示さない限り、「および(ならびに)」を含むことを意図する。用語「複数」は、2つ以上であることを指す。さらに、物質の濃度またはレベルに関して与えられる数値限定、例えば、溶液成分濃度またはその比率、ならびに温度、圧力およびサイクル時間などの反応条件は、近似であることを意図する。本明細書中で使用する用語「約」は、量 $\pm 10\%$ を意味することを意図する。

40

#### 【0100】

本発明をここで、以下の非限定的な実施例によりさらに説明する。

#### 【実施例】

#### 【0101】

実施例1：単一発現カセットを有するチンパンジーアデノウイルスの構築

野生型チンパンジーアデノウイルス155型(ChAd155)(WO 2016/198621)および83型(ChAd83)(WO 2010/086189)を、標準的手法を利用して健康なチンパンジーから単離し、Sci Transl Med (2012) 4:1およびWO 2010/086189に記載されている通りに構築した。

#### 【0102】

実施例1において、ChAd155およびChAd83ベクターは各々、単一の導入遺伝子発現カセットを挿入することにより構築した。該発現カセットの構成要素には、古典的ヒトCMVプ

50

ロモーターまたはCASIプロモーターのどちらか一方、モデル抗原としての狂犬病糖タンパク質および、場合によっては、WPREエンハンサーを使用した。3つの異なる挿入部位、すなわち、

- (i) E3領域を導入遺伝子カセットで置き換える、
  - (ii) ファイバー領域とE4領域の間(部位HE1)に導入遺伝子カセットを挿入する、および
  - (iii) 右ITRの下流(部位HE2)に導入遺伝子カセットを挿入する、
- を導入遺伝子カセットについて試験した。

【0103】

これらの挿入部位のこの番号付けは、図1の図解に対応しており、ここで

- (i) 上部パネルは導入遺伝子カセットをE3領域と置き換えたRC1ベクターを例示したものであり、
- (ii) 中央パネルは導入遺伝子カセットをファイバー遺伝子とE4領域の終止コドン間(部位HE1)に挿入したRC3ベクターを例示したものであり、また
- (iii) 下部パネルは導入遺伝子カセットを右ITRの下流(部位HE2)に挿入したRC2ベクターを例示したものである。

【0104】

実施例1に示すベクターでは、E1領域は全ての形態において無傷のままである。

【0105】

導入遺伝子は、配列番号1および配列番号2の次の位置、すなわち、  
HE1 ChAd155：配列番号1のbp 34611と34612の間の挿入部位、  
HE2 ChAd155：配列番号1のbp 37662と37663の間の挿入部位、  
HE1 ChAd83：配列番号2のbp 33535と33536の間の挿入部位、  
HE2 ChAd83：配列番号2のbp 36387と36388の間の挿入部位  
に相同組換え技術により挿入した。

【0106】

導入遺伝子カセットを部位HE1に挿入した場合、ChAd155は複製しなかった。しかし、ChAd83のHE1部位への導入遺伝子カセットの挿入は、生存可能なベクターをもたらした。

【0107】

実施例2：実施例1のベクターのウイルス産生、ベクター力価および発現

ベクター複製を数値化するための動物モデルを特定するために、実施例1のC型アデノウイルスChAd155 RC2ベクターおよびE型アデノウイルスChAd83 RC2ベクターを、様々な動物起源の細胞において、ベクター力価およびゲノムコピー数により測定されるそれらの複製能力について評価した。結果を表1に示す。

【0108】

表1. 実施例1のRC2 ChAd155およびRC2 ChAd83の複製および発現

10

20

30

【表 1】

細胞系: 種	ベクター	ベクター 力価	ゲノム コピー	発現	
				2日目	7日目
MRC5: ヒト	ChAd155	+++	+++	++	++++
	ChAd83	+++++	+++++	+++	+++++
PK15: ブタ	ChAd155	+++++	+++++	NA	NA
	ChAd83	+++	++++	NA	NA
NMuLi: マウス	ChAd155	++	+++	+++	+++
	ChAd83	ND	+	++	++
Vero: 非ヒト 霊長類	ChAd155	++	++++	+++	+++
	ChAd83	ND	+	+	+

ND=検出されず;NA=該当なし

## 【0109】

表1に示すように、ヒトMRC5細胞およびブタPK15細胞は、ChAd155およびChAd83の両方の高いベクター力価および高ゲノムコピー数を生じた。マウスNMuLiおよび非ヒト霊長類Vero細胞もRC ChAd155を産生したが、ヒトまたはブタ細胞よりもその程度は低かった。マウスNMuLi細胞および、驚いたことに、非ヒト霊長類Vero細胞では、RC ChAd83は十分に増殖しなかった。

## 【0110】

ヒトMRC5、マウスNMuLiおよび非ヒト霊長類Vero細胞は、7日を通してRC ChAd155の発現を支持した。ヒトMRC5細胞は7日を通してRC ChAd83の発現を支持し、マウスNMuLiおよび非ヒト霊長類Vero細胞も同様であったが、ヒト細胞よりもその程度は低かった。

## 【0111】

ウイルス産生

図2Aは、ChAd155またはChAd83(各々が実施例1のRC1またはRC2ベクター構築物を含む)に感染させたヒト初代MRC5細胞により産生されたウイルスの量を示している。該細胞を感染後7日目に回収し、ベクター力価を、3回の凍結融解サイクル後に取得した細胞溶解物において数値化した。ベクター力価は、それぞれのプロモーター領域に対して設計したプライマーを用いて定量的PCR(QPCR)解析により測定した。感染多重度(moi)は細胞当たり1250個のウイルス粒子とした。ウイルス産生を、バーの上に細胞当たりのウイルス粒子の数(vp/細胞)で示す。

## 【0112】

ヒトMRC5細胞はRC1( $2.17 \times 10^3$  vp / 細胞)またはRC2( $4.40 \times 10^3$  vp / 細胞)を含むChAd155の産生を支持し、同時にRC1( $1.18 \times 10^4$  vp / 細胞)またはRC2( $1.06 \times 10^5$  vp / 細胞)を含むChAd83の産生も支持した。図2Aに示すように、ChAd83はChAd155よりも高いレベルで産生され、RC2を含むChAd83ベクターはこれら4種のウイルス/ベクターの組み合わせの中で最も強力であった。

## 【0113】

図2Bは、実施例1のRC1、RC2またはRC3ベクター構築物を含むChAd83に感染させたヒト初代MRC5細胞により産生されたウイルスの量を示している。該細胞を感染後2および7日目に回収した。図2Aと同様に、ベクター力価を、それぞれのプロモーター領域に対して設計したプライマーを用いて定量的PCR(QPCR)解析により測定した。感染多重度(moi)は細胞当たり250または1250個のウイルス粒子とした。ウイルス産生を、バーの上に細胞当たりのウイルス粒子の数(vp/細胞)で示す。

## 【 0 1 1 4 】

ヒトMRC5細胞は、RC1、RC2またはRC3を含むChAd83の産生を支持した。図2Bに示すように、RC2およびRC3 ChAd83ベクターに関して、RC1ベクターに関するものよりも高いウイルス産生が認められた。同様に、ChAd83 RC2 HE2ベクターに関して、RC3 HE1ベクターに関するものよりも高いウイルス産生が認められた。

## 【 0 1 1 5 】

## ベクターゲノムコピー数

感染後、前記ベクターは前記細胞内で複製するので、そのベクターゲノムコピー数をQPCRにより測定することができる。ベクターDNA複製は、ウイルスの複製および増殖を完全には許容しない細胞においてさえ生じうる。ベクターDNAのQPCRは、ウイルスが複製サイクルを完了しかつ成熟したウイルス子孫として放出されるその能力とは無関係に、感染細胞内のベクター複製の尺度を提供する。従って、ベクター複製は、ChAdウイルスの複製または増殖を許容しない動物種、組織型および細胞型において定量化することができる。

## 【 0 1 1 6 】

ベクターゲノムコピー数をベクター力価と並行して測定し、結果を図3Aおよび図3Bに示した。

## 【 0 1 1 7 】

図2Aに示したウイルス産生と同様に、ヒトMRC5細胞をChAd155またはChAd83(各々が実施例1のRC1またはRC2ベクター構築物を含む)に感染させた。該細胞を感染後7日目に回収し、全DNAを抽出し、ウイルスゲノムをQPCRにより定量化し、さらにその結果を細胞当たりのベクターゲノムコピーとして表した。感染多重度(moi)は細胞当たり250個のウイルス粒子とし、細胞当たりのウイルス粒子の数は、細胞当たりのウイルスゲノムコピーを意味するパーの上に示す。コピー数は導入遺伝子発現のレベルに正比例する。

## 【 0 1 1 8 】

図3Aに示すように、ChAd155によるRC1のウイルスDNA複製の量( $6.21 \times 10^3$  vp / 細胞)とRC2のウイルスDNA複製の量( $6.71 \times 10^3$  vp / 細胞)は同様であった。ChAd83は、ChAd155よりも多くのRC1( $2.76 \times 10^4$  vp / 細胞)およびRC2( $9.19 \times 10^4$  vp / 細胞)ウイルスDNAを産生した。最も高いレベルのウイルスDNA複製はChAd83 RC2によって観察された。

## 【 0 1 1 9 】

図2Bに示したウイルス産生と同様に、ヒトMRC5細胞を、実施例1のRC1、RC2またはRC3ベクター構築物を含むChAd83に感染させた。該細胞を、感染後2および7日目に回収し、全DNAを抽出し、ウイルスゲノムをQPCRにより定量化し、さらにその結果を細胞当たりのベクターゲノムコピーとして表した。感染多重度(moi)は細胞当たり250または1250個のウイルス粒子とし、細胞当たりのウイルス粒子の数は、細胞当たりのウイルスゲノムコピーを意味するパーの上に示す。コピー数は導入遺伝子発現のレベルに正比例する。

## 【 0 1 2 0 】

図3Bに示すように、RC2およびRC3 ChAd83ベクターに関するウイルスDNA複製の量は、RC1ベクターに関するものよりも多かった。RC2およびRC3 ChAd83ベクター間で同等のウイルスDNA複製が認められた。

## 【 0 1 2 1 】

## 実施例3：実施例1のベクターのアデノウイルスゲノムコピー数

細胞当たりのベクターコピーとして表される、実施例1の構築物を有する複製可能アデノウイルスベクターの効率を、マウスおよび非ヒト霊長類の両方に由来する細胞培養物において数値化した。

## 【 0 1 2 2 】

図4(a)は、単層で増殖させてからChAd155 RC1、ChAd155 RC2、ChAd83 RC1またはChAd83 RC2に細胞当たり250個のウイルス粒子という感染多重度で感染させたマウス肝NMuLi細胞中で増殖させた、複製可能ベクターのゲノムコピー数を示している。全DNAを感染後5日目に抽出してから、ベクターの複製を、該ベクターのプロモーター領域にアニーリングするプライマーを使用してQPCRにより測定した。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 2 3 】

細胞当たりのベクターコピーとして表した結果を図4(a)に示す。ChAd155は、NMuLi細胞において高効率でRC1およびRC2ベクターの両方を増幅した。ChAd155はRC1( $1.73 \times 10^4$ )およびRC2( $1.92 \times 10^4$ )ベクターをほぼ同程度まで複製した。ChAd83はRC1およびRC2ベクターを複製する点でChAd155より効率が劣っていた。ChAd83は前記マウス細胞においてベクターDNAをごく少量複製した。RC1ベクターは $5.47 \times 10^2$ コピー/細胞のレベルで複製し、またRC2ベクターは $6.74 \times 10^2$ コピー/細胞のレベルで複製した。

## 【 0 1 2 4 】

非ヒト霊長類Vero細胞を同様に、単層で増殖させてから、ChAd155 RC1、ChAd155 RC2、ChAd83 RC1またはChAd83 RC2に感染させた(図4(b))。2つの異なる感染多重度、すなわち細胞当たり50および250個のウイルス粒子を使用した。全DNAを感染後5日目に抽出してから、ベクターの複製を、該ベクターのプロモーター領域にアニーリングするプライマーを使用してQPCRにより測定した。

10

## 【 0 1 2 5 】

細胞当たりのベクターコピーとして表した結果を図4(b)に示す。Vero霊長類細胞系はChAd155 RC1(moi 50で $3.71 \times 10^3$ コピー/細胞およびmoi 250で $4.93 \times 10^4$ コピー/細胞)ならびにChAd155 RC2(moi 50で $8.15 \times 10^3$ コピー/細胞およびmoi 250で $7.05 \times 10^4$ コピー/細胞)に許容性を示した。該Vero霊長類細胞系は、ChAd83 RC1またはChAd83 RC2に許容性は、あるにしても、わずかなものであった。moi 50ではVero細胞から発現されるChAd83 RC1またはChAd83 RC2ベクターは検出されなかった。moi 250では、ChAd83はRC1ベクターを $1.13 \times 10^2$ コピー/細胞のレベルで複製し、またRC2ベクターを $1.29 \times 10^3$ コピー/細胞のレベルで複製した。

20

## 【 0 1 2 6 】

実施例 4：実施例 1 のベクターのマウスおよび非ヒト霊長類細胞からの導入遺伝子発現

ウェスタンブロット解析を実施することで、マウスNMuLi細胞におけるChAd155 RC1およびChAd155 RC2による導入遺伝子発現のレベルを比較した(図5(a))。該細胞を、ChAd155 RC1またはChAd155 RC2に細胞当たり50、250または1250個のウイルス粒子という感染多重度で感染させた。該細胞を感染後2および5日目に回収し、抽出物を標準法を利用して調製してから、等量的全細胞抽出物をSDS-PAGEゲルにロードした。電気泳動分離の後、タンパク質をニトロセルロース膜に転写し、これを次に、狂犬病糖タンパク質導入遺伝子に対する市販のモノクローナル抗体を用いてプローブした。

30

## 【 0 1 2 7 】

図5(a)は、ChAd155 RC1とChAd155 RC2の両方がマウスNMuLi細胞において導入遺伝子を発現することを示している。発現は感染後2および5日目の両方で観察され、狂犬病糖タンパク質(RG)の予想分子量に相当する約51 kDaのバンドにより示された。ChAd155 RC2ベクターは、感染後2および5日目の両方でChAd155 RC1ベクターより高いレベルの導入遺伝子発現を生じた。

## 【 0 1 2 8 】

次にウェスタンブロット解析を実施し、マウスNMuLi細胞におけるChAd155 RC1、ChAd155 RC2、ChAd83 RC1およびChAd83 RC2による導入遺伝子発現のレベルを比較した(図5(b))。該細胞を、ChAd155 RC1、ChAd155 RC2、ChAd83 RC1またはChAd83 RC2に細胞当たり50、250または1250個(ChAd83 RC1に関しては250および1250個)のウイルス粒子という感染多重度で感染させた。該細胞をウェスタンブロットのために処理した。該細胞を感染後2および7日目に回収し、抽出物を標準法を利用して調製してから、等量の抽出物をSDS-PAGEゲルにロードした。電気泳動分離の後、タンパク質をニトロセルロース膜に転写し、これを次に狂犬病糖タンパク質導入遺伝子に対する市販のモノクローナル抗体を用いてプローブした。

40

## 【 0 1 2 9 】

図5(b)は、ChAd155 RC1、ChAd155 RC2、ChAd83 RC1およびChAd83 RC2がマウスNMuLi細胞において導入遺伝子を発現することを示している。発現は感染後2および5日目の両方で

50

観察され、狂犬病糖タンパク質(RG)の予想分子量に相当する約51 kDaのバンドにより示された。ChAd155はChAd83よりも効率的な導入遺伝子の発現を示した。感染後2日目に、ChAd155 RC2による強力な導入遺伝子発現が50vp / 細胞という低い多重度でも観察されたが、ChAd155 RC1による強力な導入遺伝子発現はより高いmoiで初めて観察された。同様に、RC2は、ChAd155およびChAd83ウイルス血清型の両方においてRC1より効率的な導入遺伝子発現を示した。RC2は直接比較の各々においてRC1よりも強力に発現された。

#### 【 0 1 3 0 】

ウェスタンブロット解析を実施し、MRC5細胞におけるChAd83 RC1、RC2およびRC3による導入遺伝子発現のレベルを比較した(図5(c))。該細胞を、ChAd83 RC1、RC2またはRC3に、細胞当たり250または1250個のウイルス粒子という感染多重度で感染させた。該細胞を感染後2および7日目に回収し、抽出物を標準法を利用して調製してから、等量の全細胞抽出物をSDS-PAGEゲルにロードした。電気泳動分離の後、タンパク質をニトロセルロース膜に転写し、これを次に狂犬病糖タンパク質導入遺伝子に対する市販のモノクローナル抗体を用いてプローブした。

10

#### 【 0 1 3 1 】

図5(c)は、ChAd83 RC1、RC2およびRC3がいずれもMRC5細胞において導入遺伝子を発現することを示している。発現は感染後2および7日目の両方で確認され、狂犬病糖タンパク質(RG)の予想分子量に相当する約51 kDaのバンドにより示された。ChAd83 RC2ベクターは、感染後2および7日目の両方で、ChAd83 RC1およびRC3ベクターよりも高いレベルの導入遺伝子発現をもたらした。7日目のRC1およびRC3ベクターに関しては、狂犬病糖タンパク質の検出は認められなかった。

20

#### 【 0 1 3 2 】

実施例 5 : 単一発現カセットを有する代替チンパンジーアデノウイルスの構築

実施例 1 と同様に、標準的手法を利用して健康なチンパンジーから単離した野生型チンパンジーアデノウイルス155型(ChAd155)(WO 2016/198621)を、Sci Transl Med (2012) 4: 1およびWO 2010/086189に記載されている通りに複製欠損ウイルスとして構築した。

#### 【 0 1 3 3 】

実施例 5 において、ChAd155は、単一導入遺伝子発現カセットを挿入することにより構築した。この発現カセットには、古典的ヒトCMV(hCMV)プロモーター、F0 TM、NおよびM2-1 RSV抗原ならびに、場合によっては、WPREエンハンサーを含めた。このベクターを図6に示す。この発現カセットを前記アデノウイルスのE1領域に(該E1領域を欠失させた後に)挿入した。

30

#### 【 0 1 3 4 】

図6に示すChAd155は、RSV F0 TM、M2-1およびN抗原の全てをコードする導入遺伝子を含み、ここで自己切断部位(「2A」)はRSV F0 TM抗原と複合RSV N.M2-1抗原の間に含まれており、フレキシブルリンカーはRSV M2-1およびN抗原の間に含まれている。

#### 【 0 1 3 5 】

実施例 5 のChAd155 RSVベクターは、配列番号4のポリヌクレオチドを含み、かつ配列番号5のポリペプチドをコードする。

#### 【 0 1 3 6 】

実施例 6 : 二重発現カセットを有するチンパンジーアデノウイルスの構築

先と同様に、標準的手法を利用して健康なチンパンジーから単離した野生型チンパンジーアデノウイルス155型(ChAd155)(WO 2016/198621)を、Sci Transl Med (2012) 4: 1およびWO 2010/086189に記載されている通りに複製欠損ウイルスとして構築した。

40

#### 【 0 1 3 7 】

実施例 6 のChAd155は、2つの導入遺伝子発現カセットを前記アデノウイルスの2つの異なる位置に挿入することにより構築した:

(1)第1発現カセット構成要素は、古典的ヒトCMV(hCMV)プロモーターおよびN.M2-1 RSV複合抗原を含む。この第1発現カセットを、前記アデノウイルスのE1領域に(該E1領域を欠失させた後に)挿入する。

50



(2)第2発現カセットは、増強された古典的ヒトCMV(増強hCMV)プロモーター、F0 TM RSV 抗原およびWPREエンハンサーを含む。この第2発現カセットを、前記アデノウイルスのHE 2領域に(該HE2領域を欠失させた後に)挿入する。

【0138】

二重発現カセットを含むこのベクターを図7に示す。

【0139】

図7の構築物では、Ad5E4orf6を初期遺伝子4(E4)領域と置換している。該置換はHEK 293 細胞における生産性を増大させるために必要である。

【0140】

実施例7：実施例6の二重発現カセットからの導入遺伝子発現

MRC5細胞における実施例6のChAd155ベクター中の導入遺伝子(図中では「二重」または「二重カセット」と表示)発現のレベルを比較するために、以下(i)~(iii)、すなわち、(i)単一F発現カセットを含むベクター(「F0 TM」と表示されるChAd155-F0 TM)、(ii)単一NM2発現カセットを含むベクター(「NM2-1」と表示されるChAd155-NM2)、ならびに

(iii)FおよびN.M2-1 RSV抗原を含有する単一発現カセットを含む実施例5のベクター(「RSV」とも表示されるChAd155-F0 TM.NM2)

を用いてウェスタンブロット解析を実施した。

【0141】

ウェスタンブロット解析を図8および図9に示す。

【0142】

図8に示すように、前記細胞を、ChAd155-F0 TM、ChAd155-F0 TM.NM2(「RSV」)または実施例6のChAd155二重カセットに細胞当たり500個のウイルス粒子という感染多重度で感染させた。さらに、細胞を、ChAd155-F0 TM.NM2(「RSV」)に細胞当たり500または1250個のウイルス粒子という感染多重度で感染させた。該細胞を感染後48時間および96時間目に回収し、抽出物を標準法を利用して調製してから、等量の全細胞抽出物をSDS-PAGEゲルにロードした。

【0143】

図8は、ChAd155二重カセットが、MRC5細胞においてChAd155F0 TMに匹敵しかつChAd155-F TM.NM2より高いF抗原の発現レベルを与えることを示してる。

【0144】

図9に示すように、前記細胞に、ChAd155-NM2、ChAd155-F0 TM.NM2(「RSV」)または実施例6のChAd155二重カセットを、細胞当たり250および1250個のウイルス粒子という感染多重度で感染させた。該細胞を感染後48時間目に回収し、抽出物を標準法を利用して調製してから、等量の全細胞抽出物をSDS-PAGEゲルにロードした。

【0145】

図9では、ChAd155二重カセットは、MRC5細胞において少なくともChAd155-NM2単一ベクターに匹敵しかつChAd155-F TM.NM2(「RSV」)より高いNM2-1発現レベルを与えている。

【0146】

実施例8：実施例6の二重発現カセットの免疫原性

実施例6の二重発現カセットの免疫原性を、CD1非近交系マウス(10匹/群)において数値化した。実験は、 $5 \times 10^8$ 個のウイルス粒子をマウスに筋肉内注射することにより実施した。B細胞応答は、免疫化後4および8週目にRSV中和力価を測定することにより測定した。各点は、一匹のマウスにおける応答を表しており、また線は各投与群の平均に対応している。この解析の結果を図10に示す。

【0147】

図10は、ChAd155二重カセットが、ChAd155F0 TMに匹敵しかつChAd155-F0 TM.NM2(「RSV」)により引き起こされるものより高いB細胞応答をもたらすことを示している。

【0148】

実施例6の二重発現カセットの免疫原性を、BALB/c近交系マウス(48、11または8匹/群

10

20

30

40

50

)においても評価した。実験は、筋肉内に $10^7$ または $10^6$ 個のウイルス粒子を注射することにより実施した。T細胞応答は、BALB/cマウスにおいてマッピングされたM2ペプチドT細胞エピトープを使用してex vivoでのIFN- $\gamma$  酵素結合免疫スポット(ELISpot)により免疫化後3週目に測定した。結果を図11に示し、脾細胞100万個当たりのIFN- $\gamma$  スポット形成細胞(SFC)として表す。各点は一匹のマウスにおける応答を表しており、また線は各投与群の平均に対応している。ウイルス粒子の数で表した注入用量をX軸上に示す。結果を図11に示す。図11は、ChAd155二重カセットが、単一カセットChAd155-F0 TM.NM2(「三重RSV」、結果は過去のデータから取得)により引き起こされるものより高いT細胞応答をもたらすことを示している。応答におけるこの差異は、 $10^6$ vp投与の場合により大きい。

【0149】

10

図11では、「#陽性マウス」、すなわちワクチンに反応したマウスの数に言及している。

【0150】

実施例9：ウシにおける実施例6の二重発現カセットの免疫原性

本研究デザインについて、下記表2に詳述する：

【0151】

【表2】

群	ウシの数	ワクチン	経路	用量	免疫	研究の終了
群1	4	ChAd155 単一 RSV	筋肉内 (IM)	$1 \times 10^{11}$	D0	D90
群2	4	ChAd155 二重 RSV	筋肉内 (IM)	$1 \times 10^{11}$	D0	D90
群3	4	生理食塩水	筋肉内 (IM)	N/A	D0	D90

20

「ChAd155単一RSV」は実施例5のChAd155であり、また「ChAd155二重RSV」は実施例6のChAd155である。

【0152】

30

計12頭の成体ウシを本研究に登録した。これらのウシは年齢が2.7歳～7.8歳であり、また平均範囲は4.8歳であった。

【0153】

それらのウシを本研究に登録する前に、該ウシをウシRSV(BRSV)抗体についてELISAによりプレスクリーニングした。これにより、類似した分布および平均BRSV Ab力価を有する研究群を確立することが可能となった(該群のいずれにも偏りが生じないようにするため)。

【0154】

試料は、ワクチン接種前(D-5またはD0)およびワクチン接種後(D7、10、14、28、60、90)にウシから採取した。本研究では、ウシに、前記2種のワクチンのうちの一方の $1 \times 10^{11}$ 個のウイルス粒子または生理食塩水を0日目(D0)に接種した。

40

【0155】

気管支肺胞洗浄(BAL)をワクチン接種後-5、7、10または28日目に実施することにより、ウシの肺のT細胞を単離した。次に、前記ワクチンにおいてコードされているRSV抗原(ペプチドプールの形態)による刺激時のCD4+およびCD8+T細胞のIFN- $\gamma$  サイトカイン産生を、細胞内サイトカイン染色(ICS)を利用して検出した(すなわち、IFN- $\gamma$  ICSを利用して動物における肺T細胞応答を検出した)。本実験の結果を図12Aおよび12Bに示す。本実験から、ChAd155-二重RSVは気管支肺胞洗浄(BAL)において一貫したRSV-特異的CD4+およびCD8+応答を誘導すると結論づけることができる。

【0156】

50

末梢血単核細胞(PBMC)のRSV-特異的CD4+およびCD8+応答のIFN- $\gamma$  サイトカイン産生を細胞内サイトカイン染色(ICS)を利用して検出するために、血液試料を同様にワクチン接種後0、14、28、60および90日目にウシから採取した(すなわち、IFN- $\gamma$  ICSを利用して末梢T細胞応答を検出した)。本実験の結果を図13Aおよび13Bに示す。これらの結果を踏まえると、ChAd155-二重RSVはPBMCにおける既存のRSV-特異的CD4+およびCD8+応答を一貫して増大させると結論づけることができる。

#### 【0157】

同様に前記血液試料を使用して、血清中のRSVに対する中和抗体(nAb)を検出した(すなわち、末梢液性応答を検出した)。本実験の結果を図14Aおよび14Bに示す。これらの結果は、ChAd155-二重RSVが、ワクチン接種後3ヶ月間基準値よりも高いレベルで維持される血清中のRSV nAbをブーストすることを示している。

10

#### 【0158】

実施例10：狂犬病GおよびRSV NM2タンパク質をコードするChAd155二重の免疫原性

使用する3つの異なるChAd155ベクター、すなわち、

- ・狂犬病G(RG)およびRSV NM2タンパク質を共にコードするChAd155(本実施例では「ChAd155二重」、およびChAd155二重hCMV NM 2-1 - CASI RG WPREと称する)、

- ・狂犬病G(RG)タンパク質のみをコードするChAd155(本実施例では「ChAd155 RG」、およびChAd155(E4)CASI RG WPREと称する)、ならびに

- ・図6に示すChAd155ベクター、すなわち、RSV F0 TM、M2-1およびN抗原の全てをコードする導入遺伝子を有するベクター(「ChAd155 RSV」と称する)

20

を本実験で構築した。

#### 【0159】

ChAd155二重アデノウイルスの3つの異なる用量、すなわち、 $10^7$ 個のウイルス粒子という最高用量、および $10^6$ 個のウイルス粒子という中用量、および $10^5$ 個のウイルス粒子という最低用量をマウスに投与した。

#### 【0160】

前記のChAd155 RGおよびChAd155 RSVベクターの2つの異なる用量をマウスに投与した。ChAd155 RSVの場合、これは $10^7$ 個のワクチン粒子という高用量、および $10^6$ 個のワクチン粒子という低用量とした。ChAd155 RGの場合、これは $10^6$ 個のワクチン粒子という高用量、および $10^5$ 個のワクチン粒子という低用量とした。マウスを3週間後に犠牲にし、脾細胞を、該ワクチンがコードする抗原に対するT細胞応答についてIFN- $\gamma$  ELISpotにより試験した。

30

#### 【0161】

本実験の結果を図15A、15Bおよび15Cに示す。図15A、15Bおよび15Cから分かるように、ChAd155二重RG-NM2ベクターは全体的に、RGおよびNM2抗原の各々を単独でコードするベクターに匹敵する免疫応答を示す。

#### 【0162】

図15Cは、3つの異なるベクター全てに使用した共通の $10^6$ vp用量での、全コード化抗原に対する累積応答を比較したものである。狂犬病Gタンパク質が2回記載されている(G1およびG2)のは、該タンパク質の全配列を網羅するためにオーバーラップペプチドの2つのプールを使用したからである。

40

#### 【0163】

従って、2つの抗原を同一ベクター内に配置すると、異なる病原体に対する複数の抗原を同一ベクター内に提供できるようになると同時に、依然として同等の免疫応答が引き起こされる。

#### 【0164】

実施例11：HeLa細胞における狂犬病GおよびRSV NM2タンパク質をコードするChAd155二重の発現

実施例11の実験では、HeLa細胞を、実施例10で使用した精製「ChAd155二重」、「ChAd155 RG」および「ChAd155 RSV」に感染させた。

50

## 【 0 1 6 5 】

50、250および1250の感染多重度(MOI)を本実験で利用した。

## 【 0 1 6 6 】

図16Aに示すウェスタンブロット(還元条件下で取得)を得るために、細胞溶解物を感染後48時間目に回収した。NM2-1の推定サイズは65 kDaである。図16Aは、ChAd155二重カセットおよびChAd155 NM2-1に関して同等の発現レベルを示している。さらに、NM2-1の発現レベルは、ChAd155二重カセットに関してはChAd155 RSVベクターより高かった。

## 【 0 1 6 7 】

図16Bに示すウェスタンブロットを得るために、上清を感染後48時間目に回収した。狂犬病糖タンパク質の推定サイズは57.6 kDaである。図16Bは、ChAd155二重およびChAd155 RGアデノウイルスに関して同等の発現レベルを示している。

## 【 0 1 6 8 】

さらに、4つの異なるベクターを使用して感染力データも収集した。精製ウイルスの感染力は、ヘキソン免疫染色により接着性Procell 92細胞において評価した。結果を下記表3に示す(vp = ウイルス粒子、ifu = 感染単位、およびRはこれら2つの数の比率である)。感染力の結果は、前記ベクターの全てが同様の感染力を有することを示している。さらに、R値の全てが300未満だったことから、全ベクターの感染力は許容性の範囲内であると思われる。

## 【 0 1 6 9 】

## 【表 3】

	Vp/mL	Ifu/mL	R(vp/ifu)
ChAd155 hCMV NM 2-1 – CASI RG WPRE	5,51E+11	4,53E+09	122
ChAd155(ΔE4)hCMV-RSV	1.12E+11	1.05E+09	107
ChAd155(ΔE4)hCMV NM2-1	5.68E+11	4.26E+09	133
ChAd155(ΔE4)CASI RG WPRE	3.48E+11	3.35E+09	104

## 【 0 1 7 0 】

実施例 1 2 : CRPV E2およびE1タンパク質をコードするChAd155二重の免疫原性

2つの異なるChAd155ベクター、すなわち、

- ・第1発現カセットにおいて改変CRPV E2タンパク質をコードし、かつ第2発現カセットにおいて改変CRPV E1タンパク質をコードするChAd155(「CRPV二重」と称する)、ならびに
- ・単一発現カセットにおいて改変CRPV E2およびE1タンパク質の融合体をコードするChAd155(「CRPV融合体」と称する)

を本実験で構築した。

## 【 0 1 7 1 】

前記2つのアデノベクターの2つの異なる用量、すなわち、 $10^7$ 個のウイルス粒子という高用量、および $10^6$ 個のウイルス粒子という低用量をマウスに投与した。本実験の結果を図17に示す。図17は、ワクチン接種の3週間後の脾細胞に関するIFN ELISpotである。統計解析をその結果について実施したところ、異なるベクターからの応答間の差は統計学的に有意であるとは思われなかった。しかし、図17から分かるように、ChAd155 CRPV二重ベクターは、CRPV融合体ベクターに比べて、最低用量で応答マウスの出現頻度の増加を示す( $10^6$ 用量のCRPV二重ベクターの場合は6/6が陽性応答マウスであるが、 $10^6$ 用量のCRPV融合体ベクターの場合は4/6のみが陽性応答マウスである)。

## 【 0 1 7 2 】

実施例 1 3 : CRPV E2およびE1タンパク質をコードするChAd155二重の発現

実施例 1 2 で使用した2つの異なるChAd155ベクターを実施例 1 3 でも使用した。

## 【 0 1 7 3 】

250および1250の感染多重度(MOI)を本実験で使用した。細胞溶解物を感染後48時間目に回収した。改変E1タンパク質の推定サイズは48 kDaであり、改変E2タンパク質は35 kDaであり、また改変E1およびE2タンパク質の両方を含有する融合タンパク質は88 kDaである。

【0174】

図18は、前記CRPV融合体ベクターに比べて、前記CRPV二重ベクターによる改変E1およびE2タンパク質のより良好な発現が認められたことを例示するウェスタンブロット(還元条件下で取得)を示している。図18中に示す「Pvj」の列は、使用した対照である。

【0175】

さらに、感染力データを、前記の2つの異なるベクターを使用して収集した。精製ウイルスの感染力は、ヘキソン免疫染色により接着性Procell 92細胞において評価した。結果を下記表4に示す(vp = ウイルス粒子、ifu = 感染単位、およびRはこれら2つの数の比率である)。感染力の結果は、前記の2つのベクターが同様の感染力を有することを示している。さらに、R値の全てが300未満だったことから、全ベクターの感染力は許容性の範囲内であると思われた。

10

【0176】

【表4】

	Vp/mL	Ifu/mL	R (vp/ifu)
ChAd155 hCMV CRPV DE2DE1 融合体 HA WPRE 「CRPV 融合体」	4.52E+11	2.97E+09	153
ChAd155 hCMV CRPV DE2 HA WPRE — 増強 CMV CRPV DE1 HA WPRE 「CRPV 二重」	6.20E+11	4.39E+09	143

20

【0177】

配列の記載

30

配列番号1 野生型ChAd155をコードするポリヌクレオチド配列

CATCATCAATAATATACCTTATTTTGGATTGAAGCCAATATGATAATGAGATGGGCGGCGCGGGGCGGGAG  
GCGGGTCCGGGGGCGGGCCGGCGGGCGGGGCGGTGTGGCGGAAGTGGACTTTGTAAAGTGTGGCGGATGTGACTTGCT  
AGTGCCGGGCGCGGTAAAAGTGACGTTTTCCGTGCGCGACAACGCCACGGGAAGTGACATTTTTCCCGCGGTTTTT  
ACCGGATGTTGTAGTGAATTTGGGCGTAACCAAGTAAGATTTGGCCATTTTCGCGGGAAAACCTGAAACGGGGAAGTG  
AAATCTGATTAATTTTCGCGTTAGTCATACCGCGTAATATTTGTCGAGGGCCGAGGGACTTTGGCCGATTACGTGGAG  
GACTCGCCAGGTGTTTTTTGAGGTGAATTTCCGCGTTCCGGGTCAAAGTCTCCGTTTTATTATTATAGTCAGCTGA  
CGCGGAGTGTATTTATACCTCTGATCTCGTCAAGTGGCCACTCTTGAGTGCCAGCGAGTAGAGTTTTCTCCTCTGC  
CGCTCTCCGCTCCGCTCCGCTCGGCTCTGACACCGGGGAAAAAATGAGACATTTACCTACGATGGCGGTGTGCTCA  
CCGGCCAGCTGGCTGCTGAAGTCTTGACACCCCTGATCGAGGAGGTATTGGCCGATAATTATCCTCCCTCGACTCCT  
TTTGAGCCACCTACACTTCACGAACCTACGATCTGGATGTGGTGGGGCCAGCGATCCGAACGAGCAGGCGGTTTC  
CAGTTTTTTTTCCAGAGTCCATGTTGTTGGCCAGCCAGGAGGGGTGCGAACTTGAGACCCCTCCTCCGATCGTGGATT  
CCCCGATCCGCCGAGCTGACTAGGCAGCCCGAGCGCTGTGCGGGACCTGAGACTATGCCCCAGCTGCTACCTGAG  
GTGATCGATCTCACCTGTAATGAGTCTGGTTTTCCACCCAGCGAGGATGAGGACGAAGAGGGTGAGCAGTTTGTGTT  
AGATTCTGTGGAACAACCCGGGCGAGGATGCAGGTCTTGTCAATATCACCGGAAAAACACAGGAGACTCCCAGATTA  
TGTGTTCTCTGTGTTATATGAAGATGACCTGTATGTTTTATTACAGTAAGTTTATCATCTGTGGGCAGGTGGGCTAT  
AGTGTGGGTGGTGGTCTTTGGGGGTTTTTTAATATATGTCAGGGGTTATGCTGAAGACTTTTTTTATTGTGATTTTT  
AAAGGTCCAGTGTCTGAGCCCGAGCAAGAACC TGAACCGGAGCCTGAGCCTTCTCGCCCCAGGAGAAAGCCTGTAAT  
CTTAAGTAGACCCAGCGCACCGGTAGCGAGAGGCCTCAGCAGCGCGGAGACCACCGACTCCGGTGCTTTCCTCATCAC  
CCCCGAGATTACCCCTGGTGCCCTGTGTCCCGTTAAGCCCGTTGCCGTGAGAGTCAGTGGGCGGCGGTCTGCT  
GTGGAGTGCATTGAGGACTTGCTTTTTGATTACAGGAACCTTTGGACTTGAGCTTGAAACGCCCCAGGCATTAAAC  
CTGGTCACCTGGACTGAATGAGTTGACGCCTATGTTTGCTTTTGAATGACTTAATGTGTATAGATAATAAGAGTGA  
GATAATGTTTTAATTGCATGGTGTGTTTAACTTGGGCGGAGTCTGCTGGGTATATAAGCTTCCCTGGGCTAAACTTG  
GTTACACTTGACCTCATGGAGGCCTGGGAGTGTGTTGAGAACTTTGCCGGAGTTTCGTGCCTTGCTGGACGAGAGCTC  
TAACAATACCTCTTGGTGGTGGAGGTATTTGTGGGCTCTCCCCAGGGCAAGTTAGTTTGTAGAATCAAGGAGGATT  
ACAAGTGGGAATTTGAAGAGCTTTTGAATCCTGTGGTGTGCTATTGGATTCTTTGAATCTAGGCCACCAGGCTCTC  
TTCCAGGAGAAGGTCATCAGGACTTTGGATTTTTCCACACCGGGGCGCATTGCAGCCGCGGTTGCTTTTTCTAGCTTT  
TTTGAAGGATAGATGGAGCGAAGAGACCCACTTGAGTTCGGGCTACGTCCTGGATTTTCTGGCCATGCAACTGTGGA  
GAGCATGGATCAGACACAAGAACAGGCTGCAACTGTGTCTTCCGTCCGCCCGTTGCTGATTCCGGCGGAGGAGCAA  
CAGGCCGGGTCAGAGGACCGGGCCGTCGGGATCCGGAGGAGAGGGCACCGAGGCCGGGCGAGAGGAGCGCGCTGAA  
CCTGGGAACCGGGCTGAGCGGCCATCCACATCGGGAGTGAATGTCGGGCAGGTGGTGGATCTTTTTCCAGAACTGCG  
GCGGATTTTACTATTAGGGAGGATGGGCAATTTGTTAAGGGTCTTAAGAGGGAGAGGGGGCTTCTGAGCATAACG  
AGGAGGCCAGTAATTTAGCTTTTAGCTTGATGACCAGACACCGTCCAGAGTGCATCACTTTTCAGCAGATTAAGGAC  
AATTGTGCCAATGAGTTGGATCTGTTGGGTGAGAAGTATAGCATAGAGCAGCTGACCACTTACTGGCTGCAGCCGGG  
TGATGATCTGGAGGAAGCTATTAGGGTGTATGCTAAGGTGGCCCTGCGGCCCGATTGCAAGTACAAGCTCAAGGGG  
TGGTGAATATCAGGAATTGTTGCTACATTTCTGGCAACGGGCGGAGGTGGAGATAGAGACCGAAGACAGGGTGGCT  
TTCAGATGCAGCATGATGAATATGTGGCCGGGGTGCTGGGCATGGACGGGGTGGTGATTATGAATGTGAGGTTTAC

10

20

30

40

GGGGCCCAACTTTAACGGCACGGTGTGTTTTGGGGAACACCAACCTGGTCCTGCACGGGGTGAGCTTCTATGGGTTTA  
ACAACACCTGTGTGGAGGCCTGGACCGATGTGAAGGTCCGCGGTTGCGCCTTTTATGGATGTTGGAAGGCCATAGTG  
AGCCGCCCTAAGAGCAGGAGTTCCATTAAGAAATGCTTGTTTGGAGAGGTGCACCTTGGGGATCCTGGCCGAGGGCAA  
CTGCAGGGTGCGCCACAATGTGGCCTCCGAGTGCGGTTGCTTCATGCTAGTCAAGAGCGTGGCGGTAATCAAGCATA  
ATATGGTGTGCGGCAACAGCGAGGACAAGGCCTCACAGATGCTGACCTGCACGGATGGCAACTGCCACTTGCTGAAG  
ACCATCCATGTAACCAGCCACAGCCGGAAGGCCTGGCCCGTGTTTCGAGCACAACTTGCTGACCCGCTGCTCCTTGCA  
TCTGGGCAACAGGCGGGGGGTGTTCTGCCCTATCAATGCAACTTTAGTCACACCAAGATCTTGCTAGAGCCCCGAGA  
GCATGTCCAAGGTGAACCTGAACGGGGTGTGTTGACATGACCATGAAGATCTGGAAGGTGCTGAGGTACGACGAGACC  
AGGTCCCGGTGCAGACCCTGCGAGTGCGGGGGCAAGCATATGAGGAACCAGCCCGTGATGCTGGATGTGACCGAGGA  
GCTGAGGACAGACCACTTGTTCTGGCCTGCACCAGGGCCGAGTTTGTTCTAGCGATGAAGACACAGATTGAGGTG  
GGTGAGTGGGCGTGGCCTGGGGTGGTCATGAAAATATATAAGTTGGGGGTCTTAGGGTCTCTTTATTTGTGTTGCAG  
AGACCGCCGGAGCCATGAGCGGGAGCAGCAGCAGCAGTAGCAGCAGCGCCTTGATGGCAGCATCGTGAGCCCT  
TATTTGACGACGCGGATGCCCCACTGGGCCGGGGTGCCTCAGAATGTGATGGGCTCCAGCATCGACGGCCGACCCGT  
CCTGCCCGCAAATTCGCCACGCTGACCTATGCGACCGTCGCGGGGACGCCGTTGGACGCCACCGCCGCCGCCGCCG  
CCACCGCAGCCGCTCGGCCGTGCGCAGCCTGGCCACGGACTTTGCATTCTGGGACCACTGGCGACAGGGGCTACT  
TCTCGGGCCGCTGCTGCCGCCGTTTCGCGATGACAAGCTGACCGCCCTGCTGGCGCAGTTGGATGCGCTTACTCGGGA  
ACTGGGTGACCTTTCTCAGCAGGTGATGGCCCTGCGCCAGCAGGTCTCCTCCCTGCAAGCTGGCGGGAATGCTTCTC  
CCACAAATGCCGTTTAAGATAAATAAAACCAGACTCTGTTTGGATTAAAGAAAAGTAGCAAGTGCATTGCTCTCTTT  
ATTTTCATAATTTTCGCGCGCGGATAGGCCCTAGACCAGCGTTCTCGGTGCTTGAGGGTGCGGTGTATCTTCTCCAGG  
ACGTGGTAGAGGTGGCTCTGGACGTTGAGATACATGGGCATGAGCCCGTCCCGGGGGTGGAGGTAGCACCCTGCAG  
AGCTTCATGCTCCGGGGTGGTGTGTAGATGATCCAGTCGTAGCAGGAGCGCTGGGCATGGTGCTAAAAATGTCCT  
TCAGCAGCAGGCCGATGGCCAGGGGGAGGCCCTTGGTGTAAGTGTTTACAAAACGGTTAAGTTGGGAAGGGTGCATT  
CGGGGAGAGATGATGTGCATCTTGACTGTATTTTATGATTGGCGATGTTTCCGCCCAGATCCCTTCTGGGATTCT  
GTTGTGCAGGACCACAGTACAGTGTATCCGGTGCCTTGGGGAATTTGTCATGCAGCTTAGAGGGAAAAGCGTGGA  
AGAACTTGGAGACGCCTTTGTGGCCTCCAGATTTTCCATGCATTCTGTCATGATGGCAATGGGCCCCGCGGGAG  
GCAGCTTGGGCAAAGATATTTCTGGGGTCTGCTGACGTCGTAGTTGTGTTCCAGGGTGAGGTGCTCATAGGCCATTTT  
TACAAAGCGCGGGCGGAGGGTGCCGACTGGGGGATGATGGTCCCTCTGGCCCTGGGGCGTAGTTGCCCTCGCAGA  
TCTGCATTTCCAGGCCTTAATCTCGAGGGGGGAATCATATCCACCTGCGGGGCGATGAAGAAAACGGTTTCCGGA  
GCCGGGAGATTAACTGGGATGAGAGCAGGTTTCTAAGCAGCTGTGATTTTCCACAACCGGTGGGCCCATAAATAAC  
ACCTATAACCGGTTGCAGCTGGTAGTTTAGAGAGCTGCAGCTGCCGTCGTCGCGAGGAGGGGGGCCACCTCGTTGA  
GCATGTCCCTGACGCGCATGTTCTCCCCGACCAGATCCGCCAGAAGGCGCTCGCCGCCAGGGACAGCAGCTCTTGC  
AAGGAAGCAAAGTTTTTTCAGCGGCTTGAGGCCGTCCGCCGTGGGCATGTTTTTCAGGGTCTGGCTCAGCAGCTCCAG  
GCGGTCCCAGAGCTCGGTGACGTGCTCTACGGCATCTCTATCCAGCATATCTCCTCGTTTCGCGGGTTGGGGCGACT  
TTCGCTGTAGGGCACCAAGCGGTGGTCGTCCAGCGGGGCCAGAGTCATGTCTTCCATGGGCGCAGGGTCTCGTCA  
GGGTGGTCTGGGTACGGTGAAGGGGTGCGCTCCGGGCTGAGCGCTTGCCAAGGTGCGCTTGAGGCTGGTTCTGCTG  
GTGCTGAAGCGCTGCCGGTCTTCGCCCTGCGCGTCGGCCAGGTAGCATTTGACCATGGTGTCATAGTCCAGCCCTC  
CGCGGCGTGTCCCTTGCGCGCAGCTTGCCCTTGAGGTGGCGCCGCACGAGGGGAGAGCAGGCTCTTGAGCGCGT  
AGAGCTTGGGGGCGAGGAAGACCGATTTCGGGGAGTAGGCGTCCGCGCCGAGACCCCGCACACGGTCTCGCACTCC  
ACCAGCCAGGTGAGCTCGGGGCGCGCCGGTCAAAAACAGGTTTCCCCATGCTTTTTGATGCGTTTCTTACCTCG  
GGTCTCCATGAGGTGGTGTCCCCGCTCGGTGACGAAGAGGCTGTCCGTGTCTCCGTAGACCGACTTGAGGGGTCTTT

10

20

30

40

TCTCCAGGGGGGTCCCTCGGTCTTCCTCGTAGAGGAACTCGGACCACTCTGAGACGAAGGCCCGCGTCCAGGCCAGG  
ACGAAGGAGGCTATGTGGGAGGGGTAGCGGTCTGTTGCCACTAGGGGGTCCACCTTCTCCAAGGTGTGAAGACACAT  
GTCGCCTTCCCTCGGCGTCCAGGAAGGTGATTGGCTTGTAGGTGTAGGCCACGTGACCGGGGGTTCCTGACGGGGGGG  
TATAAAGGGGGGTGGGGGCGCGCTCGTCTGCTACTCTCTTCCGCATCGCTGTCTGCGAGGGCCAGCTGCTGGGGTGAG  
TATTCCCTCTCGAAGGCGGGCATGACCTCCGCGCTGAGGTTGTACGTTTCCAAAAACGAGGAGGATTTGATGTTTAC  
CTGTCCCCGAGGTGATACCTTTGAGGGTACCCGCGTCCATCTGGTTCAGAAAACACGATCTTTTTATTGTCCAGCTTGG  
TGGCGAACGACCCGTAGAGGGCGTTGGAGAGCAGCTTGGCGATGGAGCGCAGGGTCTGGTTCTTGTCCCTGTCGGCG  
CGCTCCTTGGCCGCGATGTTGAGCTGCACGTA CTGCGCGCGGACGCAGCGCCACTCGGGGAAGACGGTGGTGCCTC  
GTCGGGCACAGGCGCACGCGCCAGCCGCGGTTGTGCAGGGTGACCAGGTCCACGCTGGTGGCGACCTCGCCGCGCA  
GGCGCTCGTTGGTCCAGCAGAGACGGCCGCCCTTGC GCGAGCAGAAGGGGGGCGAGGGGGTTCGAGCTGGGTCTCGTCC  
GGGGGGTCCGCGTCCACGGTGAACCCCGGGGCGCAGGCGCGCGTTCGAAGTAGTCTATCTTGAACCTTGCATGTC  
CAGCGCTGCTGCCAGTCCGCGGCGGCGAGCGCGCTCGTAGGGGTTGAGCGGCGGGCCCCAGGGCATGGGGTGGG  
TGAGTGCGGAGGCGTACATGCCGCAGATGTCATAGACGTAGAGGGGCTCCCGCAGGACCCCGATGTAGGTGGGGTAG  
CAGCGGCCCGCGCGGATGCTGGCGCGCACGTAGTCATACAGCTCGTGCGAGGGGGCGAGGAGGTTCGGGGCCCAGGTT  
GGTGC GGGCGGGGCGCTCCGCGCGGAAGACGATCTGCCTGAAGATGGCATGCGAGTTGGAAGAGATGGTGGGGCGCT  
GGAAGACGTTGAAGCTGGCGTCTTGCAGGCCGACGGCGTTCGCGCACGAAGGAGGCGTAGGAGTTCGCGCAGCTTGTGT  
ACCAGCTCGGCGGTGACCTGCACGTTCGAGCGCGCAGTAGTCGAGGGTCTCGCGGATGATGTCATATTTAGCCTGCCC  
CTTCTTTTTCCACAGCTCGCGGTTGAGGACAACTCTTCGCGGTCTTTCCAGTACTCTTGGATCGGGAAACCGTCCG  
GTTCCGAACGGTAAGAGCCTAGCATGTAGAAGTGGTTGACGGCTGGTAGGCGCAGCAGCCCTTCTCCACGGGGAGG  
GCGTAGGCCTGCGCGGCCCTTGGGAGCGAGGTGTGGGTTCAGGGCGAAGGTGTCCCTGACCATGACTTTGAGGTACTG  
GTGCTTGAAGTCGGAGTCTGTCGACCGCGCCCGCTCCAGAGCGAGAAGTCGGTTCGCTTCTTGGAGCGGGGGTTGG  
GCAGAGCGAAGGTGACATCGTTGAAGAGGATTTTGC GCGCGGGGCGATGAAGTTGCGGGTGATGCGGAAGGGCCCC  
GGCAC TTCAGAGCGGTTGTTGATGACCTGGGCGGCGAGCACGATCTCGTTCGAAGCCGTTGATGTTGTGGCCCACGAT  
GTAGAGTTCCAGGAAGCGGGGCGGCCCTTTACGGTGGGCAGCTTCTTTAGCTCTTCGTAGGTGAGCTCCTCGGGCG  
AGGCGAGGCCGTGCTCGGCCAGGGCCAGTCCGCGAGGTGCGGGTGTCTCTGAGGAAGGACTTCCAGAGGTTCGCGG  
GCCAGGAGGGTCTGCAGGCGGTCTCTGAAGGTCTTGAAGTGGCGGCCACGGCCATTTTTTCGGGGGTGATGCAGTA  
GAAGGTGAGGGGGTCTTGTGCCAGCGGTCCCAGTCGAGCTGCAGGGCGAGGTTCGCGCGCGGCGGTGACCAGGCGCT  
CGTCGCCCCCGAATTTTCATGACCAGCATGAAGGGCACGAGCTGCTTTCCGAAGGCCCCCATCCAAGTGTAGGTCTCT  
ACATCGTAGGTGACAAAGAGGCGCTCCGTGCGAGGATGCGAGCCGATCGGGAAGAACTGGATCTCCCGCCACCAGTT  
GGAGGAGTGGCTGTTGATGTGGTGGAAGTAGAAGTCCCGTCGCGGGGCCGAACACTCGTGCTGGCTTTTGTAAAAGC  
GAGCGCAGTACTGGCAGCGCTGCACGGGCTGTACCTCATGCACGAGATGCACCTTTCGCCCCGCGCACGAGGAAGCCG  
AGGGGAAATCTGAGCCCCCGCCTGGCTCGCGGCATGGCTGGTTCTTCTACTTTGGATGCGTGTCCGTCTCCGTC  
TGGCTCCTCGAGGGGTGTTACGGTGGAGCGGACCACCACGCCGCGGAGCCGAGGTCCAGATATCGGCGCGCGGCG  
GTCGGAGTTTGATGACGACATCGCGCAGCTGGGAGCTGTCCATGGTCTGGAGCTCCCGCGGCGGCGGCGAGGTTCAGCC  
GGGAGTTCTTGAGGTTTACCTCGCAGAGTCGGGCCAGGGCGCGGGGCGAGGTCTAGGTGGTACCTGATCTCTAGGGG  
CGTGTGTTGGTGGCGGCGTTCGATGGCTTGCAGGAGCCCGCAGCCCCGGGGGGCGACGACGGTGCCCCGCGGGGTGGTGG  
TGGTGGTGGCGGTGCAGCTCAGAAAGCGGTGCCGCGGGCGGGCCCCCGGAGGTAGGGGGGGCTCCGGTCCCGCGGGCA  
GGGGCGGCAGCGGCACGTGCGCGTGGAGCGCGGCAGGAGTTGGTGTCTGTGCCCGGAGGTGCTGGCGAAGGCGACG  
ACGCGGCGGTTGATCTCTGGATCTGGCGCCTCTGCGTGAAGACGACGGGCCCCGGTGAGCTTGAACCTGAAAGAGAG  
TTCGACAGAATCAATCTCGGTGTCATTGACCGCGGCCTGGCGCAGGATCTCCTGCACGTCTCCCGAGTTGTCTTGGT

10

20

30

40



AGGCGATCTCGGCCATGAACTGCTCGATCTCTTCCTCCTGGAGGTCTCCGCGTCCGGCGCGTTCCACGGTGGCCGCC  
AGGTCGTTGGAGATGCGCCCCATGAGCTGCGAGAAGGCGTTGAGTCCGCCCCGTTCCAGACTCGGCTGTAGACCAC  
GCCCCCTGGTCATCGCGGGCGCGCATGACCACCTGCGCGAGGTTGAGCTCCACGTGCCGCGCAAGACGGCGTAGT  
TGCGCAGACGCTGGAAGAGGTAGTTGAGGGTGGTGGCGGTGTGCTCGGCCACGAAGAAGTTCATGACCCAGCGGCGC  
AACGTGGATTCTGTTGATGTCCCCCAAGGCCTCCAGCCGTTCCATGGCCTCGTAGAAGTCCACGGCGAAGTTGAAAAA  
CTGGGAGTTGCGCGCCGACACGGTCAACTCCTCCTCCAGAAGACGGATGAGCTCGGCGACGGTGTGCGGCACCTCGC  
GCTCGAAGGCTATGGGGATCTCTTCCTCCGCTAGCATCACCACCTCCTCCTCTTCTTGGCACTTCCATG  
ATGGCTTCCTCCTCTTCGGGGGGTGGCGGCGGCGGCGGTGGGGGAGGGGGCGCTCTGCGCCGGCGGCGGCGCACCGG  
GAGGCGGTCCACGAAGCGCGCATCATCTCCCCGCGGCGGCGGCGCATGGTCTCGGTGACGGCGCGGCGGCTTCTCCC  
GGGGGCGCAGTTGGAAGACGCCCGGACATCTGGTGTGGGGCGGGTGGCCGTGAGGCAGCGAGACGGCGCTGACG  
ATGCATCTCAACAATTGCTGCGTAGGTACGCCGCCGAGGGACCTGAGGGAGTCCATATCCACCGGATCCGAAAACCT  
TTCGAGGAAGGCGTCTAACAGTCGCAGTCGCAAGGTAGGCTGAGCACCGTGGCGGGCGGCGGGGGGTGGGGGGAGT  
GTCTGGCGGAGGTGCTGCTGATGATGTAATTGAAGTAGGCGGACTTGACACGGCGGATGGTGCACAGGAGCACCATG  
TCCTTGGGTCCGGCCTGCTGGATGCGGAGGCGGTGCGCTATGCCCCAGGCTTCGTTCTGGCATCGGCGCAGGTCCCTT  
GTAGTAGTCTTGATGAGCCTTTCCACCGGCACCTCTTCTCCTTCCTCTTCTGCTTCTTCCATGTCTGCTTCGGCCC  
TGGGGCGGCGCGCGCCCCCTGCCCCCATGCGCGTGACCCCGAACCCCTGAGCGGTGGAGCAGGGCCAGGTCTG  
GCGACGACGCGCTCGGCCAGGATGGCCTGCTGCACCTGCGTGAGGGTGGTTTGGAAAGTCATCCAAGTCCACGAAGCG  
GTGGTAGGCGCCCGTGTGATGGTGTAGGTGCAGTTGGCCATGACGGACCAGTTGACGGTCTGGTGGCCCGGTTGCG  
ACATCTCGGTGTACCTGAGTCGCGAGTAGGCGCGGAGTGAAGACGTAGTCGTTGCAAGTCCGCACCAGGTAAGTGG  
TAGCCACACAGGAAGTGGCGGCGGCGTGGCGGTAGAGGGGCCAGCGCAGGGTGGCGGGGGCTCCGGGGGCCAGGTC  
TTCCAGCATGAGGCGGTGGTAGGCGTAGATGTACCTGGACATCCAGGTGATACCCGCGGCGGTGGTGGAGGCGCGCG  
GGAAGTCGCGCACCCGTTCCAGATGTTGCGCAGGGGCAGAAAGTGTCCATGGTAGGCGTGTCTGTCCAGTCAGA  
CGCGCGCAGTCGTTGATACTCTAGACCAGGGAAAACGAAAGCCGGTCAGCGGGCACTCTTCCGTGGTCTGGTGAATA  
GATCGCAAGGGTATCATGGCGGAGGGCCTCGGTTGAGCCCCGGTCCGGGCCGACGGTCCGCCATGATCCACGCG  
GTTACCGCCCCGCGTGTGCAACCCAGGTGTGCGACGTCAGACAACGGTGGAGTGTTCCTTTTGGCGTTTTTCTGGCCG  
GGCGCCGGCGCGCGTAAGAGACTAAGCCGCGAAAGCGAAAGCAGTAAGTGGTCTGCTCCCCGTAGCCGGAGGGATC  
CTTGCTAAGGGTTGCGTTGCGGCGAACCCCGGTTGCAATCCCGTACTCGGGCCGGCCGACCCGCGGCTAAGGTGTT  
GGATTGGCCTCCCCCTCGTATAAAGACCCCGCTTGCGGATTGACTCCGGACACGGGGACGAGCCCCCTTTTATTTTG  
CTTTCCCCAGATGCATCCGGTGTGCGGCAGATGCGCCCCCGCCCCAGCAGCAGCAACAACACCAGCAAGAGCGGC  
AGCAACAGCAGCGGGAGTCATGCAGGGCCCCCTCACCACCTCGGCGGGCCGGCCACCTCGGCGTCCGCGGCCGTG  
TCTGGCGCCTGCGGCGGCGGCGGGGGCCGGCTGACGACCCCGAGGAGCCCCCGGCGCGCAGGGCCAGACACTACCT  
GGACCTGGAGGAGGGCGAGGGCCTGGCGCGGTGGGGGCGCGTCTCCCGAGCGCCACCCGCGGGTGCAGCTGAAGC  
GCGACTCGCGCGAGGCGTACGTGCCTCGGCAGAACCCTGTTTCAGGGACCGCGCGGGCGAGGAGCCCCGAGGAGATGCGG  
GACAGGAGGTTTCAGCGCAGGGCGGGAGCTGCGGCAGGGGTGAACCGCGAGCGGCTGCTGCGCGAGGAGGACTTTGA  
GCCCCAGCGCGGACGGGGATCAGCCCCGCGCGCGCGCACGTGGCGGCCGCGGACCTGGTGACGGCGTACGAGCAGA  
CGGTGAACCAGGAGATCAACTTCCAAAAGAGTTTCAACAACCACGTGCGCACGCTGGTGGCGCGCGAGGAGGTGACC  
ATCGGGCTGATGCACCTGTGGGACTTTGTAAGCGCGTGGTGCAGAACCCCAACAGCAAGCCTCTGACGGCGCAGCT  
GTTCTGTAGTGCAGCACAGCAGGACAACGAGGCGTTTAGGGACGCGCTGCTGAACATCACCGAGCCCCGAGGGTC  
GGTGGCTGCTGGACCTGATTAACATCCTGCAGAGCATAGTGGTGCAGGAGCGCAGCCTGAGCCTGGCCGACAAGGTG  
GCGGCCATCAACTACTCGATGCTGAGCCTGGGCAAGTTTTACGCGCGCAAGATCTACCAGACGCCGTACGTGCCCAT

10

20

30

40

AGACAAGGAGGTGAAGATCGACGGTTTTTACATGCGCATGGCGCTGAAGGTGCTCACCTGAGCGACGACCTGGGCG  
TGTACCGCAACGAGCGCATCCACAAGGCCGTGAGCGTGAGCCGGCGCGAGCTGAGCGACCGCGAGCTGATGCAC  
AGCCTGCAGCGGGCGCTGGCGGGCGCCGGCAGCGGCGACAGGGAGGCGGAGTCCCTACTTCGATGCGGGGGCGGACCT  
GCGCTGGGCGCCCAGCCGGCGGGCCCTGGAGGCCGCGGGGGTCCGCGAGGACTATGACGAGGACGGCGAGGAGGATG  
AGGAGTACGAGCTAGAGGAGGGCGAGTACCTGGACTAAACCGCGGGTGGTGTTCCTGGTAGATGCAAGACCCGAACG  
TGGTGGACCCGGCGCTGCGGGCGGCTCTGCAGAGCCAGCCGTCCGGCCTTAACTCCTCAGACGACTGGCGACAGGTC  
ATGGACCGCATCATGTGCTGACGGCGCGTAACCCGGACGCGTTCGGGCAGCAGCCGAGGCCAACAGGCTCTCCGC  
CATCCTGGAGGCGGTGGTGCCTGCGCGCTCGAACCCACGCACGAGAAGGTGCTGGCCATAGTGAACGCGCTGGCCG  
AGAACAGGGCCATCCGCCCCGACGAGGCCGGGCTGGTGTACGACGCGCTGCTGCAGCGCGTGGCCCGCTACAACAGC  
GGCAACGTGCAGACCAACCTGGACCGGCTGGTGGGGGACGTGCGCGAGGCGGTGGCGCAGCGCGAGCGCGCGGATCG  
GCAGGGCAACCTGGGCTCCATGGTGGCGCTGAATGCCTTCTGAGCACGCAGCCGGCCAACGTGCCGCGGGGGCAGG  
AAGACTACACCAACTTTGTGAGCGCGCTGCGGCTGATGGTGACCGAGACCCCCAGAGCGAGGTGTACAGTCGGGC  
CCGGACTACTTCTTCCAGACCAGCAGACAGGGCCTGCAGACGGTGAACCTGAGCCAGGCTTTCAAGAACCTGCGGGG  
GCTGTGGGGCGTGAAGGCGCCACCGGCGACCGGGCGACGGTGTCCAGCCTGCTGACGCCCAACTCGCGCCTGCTGC  
TGCTGCTGATCGCGCGTTTACGGACAGCGGCAGCGTGTCCCGGGACACCTACCTGGGGCACCTGCTGACCCCTGTAC  
CGCGAGGCCATCGGGCAGGCGCAGGTGGACGAGCACACCTTCCAGGAGATCACCAGCGTGAGCCGCGCGCTGGGGCA  
GGAGGACACGAGCAGCCTGGAGGCGACTCTGAATACCTGCTGACCAACCGGCGGCAGAAGATTCCCTCGCTGCACA  
GCCTGACCTCCGAGGAGGAGCGCATCTTGCGCTACGTGCAGCAGAGCGTGAGCCTGAACCTGATGCGCGACGGGGTG  
ACGCCCAGCGTGGCGCTGGACATGACCGCGCGCAACATGGAACCGGGCATGTACGCCGCGCACCGGCCTTACATCAA  
CCGCCTGATGGACTACCTGCATCGCGCGGCGGCCGTGAACCCGAGTACTTTACCAACGCCATCCTGAACCCGCACT  
GGCTCCCGCCCGCGGGTTCTACAGCGGGGGCTTCGAGGTCCCGGAGACCAACGATGGCTTCTGTGGGACGACATG  
GACGACAGCGTGTCTCCCCGCGGCGCAGGCGCTGGCGGAAGCGTCCCTGCTGCGTCCCAAGAAGGAGGAGGAGGA  
GGAGGCGAGTCGCGCCGCGGCAGCAGCGGCGTGGCTTCTCTGTCCGAGCTGGGGGCGGCAGCCGCCGCGCGCCCCG  
GGTCCCTGGGCGGCAGCCCCCTTCCGAGCCTGGTGGGGTCTCTGCACAGCGAGCGCACCAACCCGCCCTCGGCTGCTG  
GGCGAGGACGAGTACCTGAATAACTCCCTGCTGCAGCCGGTGCGGGAGAAAAACCTGCCTCCCGCCTTCCCCAACAA  
CGGGATAGAGAGCCTGGTGGACAAGATGAGCAGATGGAAGACCTATGCGCAGGAGCACAGGGACGCGCCTGCGCTCC  
GGCCGCCCACGCGGCGCCAGCGCCACGACCGGCAGCGGGGGCTGGTGTGGGATGACGAGGACTCCGCGGACGATAGC  
AGCGTGCTGGACCTGGGAGGGAGCGGCAACCCGTTGCGGCACCTGCGCCCCCGCTGGGGAGGATGTTTTAAAAAAA  
AAAAAAAAAAGCAAGAAGCATGATGCAAAAATTAAATAAAACTCACCAAGGCCATGGCGACCGAGCGTTGGTTTCTT  
GTGTTCCCTTCAGTATGCGGCGCGCGGCGATGTACCAGGAGGGACCTCCTCCCTCTTACGAGAGCGTGGTGGGCGCG  
GCGGCGGCGGCGCCCTCTTCTCCCTTTGCGTGCAGCTGCTGGAGCCCGGTACGTGCCTCCGCGCTACCTGCGGCC  
TACGGGGGGGAGAAACAGCATCCGTTACTCGGAGCTGGCGCCCTGTTCGACACCACCCGGGTGTACCTGGTGGACA  
ACAAGTCGGCGGACGTGGCCTCCCTGAACTACCAGAACGACCACAGCAATTTTTTGACCACGGTCATCCAGAACAAT  
GACTACAGCCCGAGCGAGGCCAGCACCCAGACCATCAATCTGGATGACCGGTCGCACTGGGGCGGCGACCTGAAAAC  
CATCCTGCACACCAACATGCCAACGTGAACGAGTTCATGTTACCAATAAGTTCAAGGCGCGGGTGATGGTGTGCG  
GCTCGCACACCAAGGAAGACCGGTGGAGCTGAAGTACGAGTGGGTGGAGTTCGAGCTGCCAGAGGGCAACTACTCC  
GAGACCATGACCATTGACCTGATGAACAACGCGATCGTGGAGCACTATCTGAAAGTGGGCAGGCAGAACGGGGTCCT  
GGAGAGCGACATCGGGGTCAAGTTCGACACCAGGAACCTCCGCCTGGGGCTGGACCCCGTGACCGGGCTGGTTATGC  
CCGGGGTGTAACCAACGAGGCCTTCCATCCCACATCATCTGCTGCCCGGCTGCGGGGTGGACTTCACTTACAGC  
CGCCTGAGCAACCTCCTGGGCATCCGCAAGCGGCAGCCCTTCCAGGAGGGCTTCAGGATCACCTACGAGGACCTGGA

10

20

30

40

GGGGGGCAACATCCCCGCGCTCCTCGATGTGGAGGCCTACCAGGATAGCTTGAAGGAAAATGAGGCGGGACAGGAGG  
ATACCGCCCCCGCCGCTCCGCGCGCCGCGAGCAGGGCGAGGATGCTGCTGACACCGCGGCGCGGACGGGGCAGAG  
GCCGACCCCGCTATGGTGGTGGAGGCTCCCAGCAGGAGGAGGACATGAATGACAGTGCAGGTGCGCGGAGACACCTT  
CGTCACCCGGGGGAGGAAAAGCAAGCGGAGGCCGAGGCCGCGGCGGAGGAAAAGCAACTGGCGGCAGCAGCGGCGG  
CGGCGGCGTGTGGCCGCGGCGGAGGCTGAGTCTGAGGGGACCAAGCCCGCAAGGAGCCCGTGATTAAGCCCCTGACC  
GAAGATAGCAAGAAGCGCAGTTACAACCTGCTCAAGGACAGCACCAACACCGCGTACCGCAGCTGGTACCTGGCCTA  
CAACTACGGCGACCCGTCGACGGGGGTGCGCTCCTGGACCCCTGCTGTGCACGCCGGACGTGACCTGCGGCTCGGAGC  
AGGTGTACTGGTTCGCTGCCCCGACATGATGCAAGACCCCGTGACCTTCCGCTCCACGCGGCAGGTCAGCAACTTCCCC  
GTGGTGGGCGCCGAGCTGCTGCCCCGTGCACTCCAAGAGCTTCTACAACGACCAGGCCGTCTACTCCCAGCTCATCCG  
CCAGTTACCTCTCTGACCCACGTGTTCAATCGCTTTTCTGAGAACCAGATTCTGGCGCGCCCGCCCGCCCCACCA  
TCACCACCGTCAGTGAAAACGTTTCTGCTCTCACAGATCACGGGACGCTACCGCTGCGCAACAGCATCGGAGGAGTC  
CAGCGAGTGACCGTTACTGACGCCAGACGCCGACCTGCCCCCTACGTTTACAAGGCCTTGGGCATAGTCTCGCCGCG  
CGTCCTTTCCAGCCGCACTTTTGTAGCAACACCACCATCATGTCCATCCTGATCTCACCCAGCAATAACTCCGGCTG  
GGGACTGCTGCGCGCGCCAGCAAGATGTTTCGGAGGGGCGAGGAAGCGTTCGAGCAGCACCCCGTGCGCGTGCGCG  
GGCACTTCCGCGCCCCCTGGGGAGCGCACAAACGCGGCCGCGCGGGGCGCACCAACCGTGGACGACGCCATCGACTCG  
GTGGTGGAGCAGGCGCGCAACTACAGGCCCGCGGTCTCTACCGTGGACGCGGCCATCCAGACCGTGGTGGGGGCGC  
GCGGCGGTACGCCAAGCTGAAGAGCCCGCGGAAGCGGTGGCCCGCCGCCACCGCCGCCGACCCGGGGCGCCGCCA  
AACGCGCCCGCCGCGCCCTGCTTTCGCCGGGCCAAGCGCACGGGCCGCGCGCCGCCATGAGGGCCGCGCGCCGCTTG  
GCCGCCGGCATCACCGCCGCCACCATGGCCCCCGTACCCGAAGACGCGCGGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCATCAG  
TGACATGGCCAGCAGGCGCCGGGGCAACGTGTACTGGGTGCGGACTCGGTGACCGGCACGCGCGTGCCCGTGCGCT  
TCCGCCCCCGCGGACTTGAGATGATGTGAAAAACAACACTGAGTCTCCTGCTGTTGTGTGTATCCCAGCGGCGGC  
GGCGCGCGCAGCGTCATGTCCAAGCGCAAAATCAAAGAAGAGATGCTCCAGGTGCTCGCGCCGGAGATCTATGGGCC  
CCCGAAGAAGGAAGAGCAGGATTCGAAGCCCCGCAAGATAAAGCGGGTCAAAAAGAAAAAGAAAGATGATGACGATG  
CCGATGGGGAGGTGGAGTTCCTGCGCGCCACGGCGCCCAGGCGCCCGGTGCAGTGGAAGGGCCGGCGCGTAAAGCGC  
GTCTGCGCCCCGGCACCGCGGTGGTCTTACGCCCCGGCGAGCGCTCCACCCGGACTTTCAAGCGCGTCTATGACGA  
GGTGTACGGCGACGAAGACCTGCTGGAGCAGGCCAACGAGCGCTTCGGAGAGTTTGCTTACGGGAAGCGTCAGCGGG  
CGCTGGGGAAGGAGGACCTGCTGGCGCTGCCGCTGGACCAGGGCAACCCCAACCCCACTGCTGAAGCCCGTGACCCCTG  
CAGCAGGTGCTGCCGAGCAGCGCACCCCTCCGAGGCGAAGCGGGGTCTGAAGCGCGAGGGCGGCGACCTGGCGCCAC  
CGTGCAGCTCATGGTGCCCAAGCGGCAGAGGCTGGAGGATGTGCTGGAGAAAATGAAAGTAGACCCCGGTCTGCAGC  
CGGACATCAGGGTCCGCCCCATCAAGCAGGTGGCGCCGGGCTCGGCGTGACAGCCGTGGACGTGGTTCATCCCCACC  
GGCAACTCCCCCGCCGCCGCCACCACTACCGCTGCCTCCACGGACATGGAGACACAGACCGATCCCGCCGAGCCGC  
AGCCGCAGCCGCCGCCGCGACCTCCTCGGCGGAGGTGACAGACGACCCCTGGCTGCCGCCGGCGATGTGAGCTCCCC  
GCGCGCGTTCGCGGGCGCAGGAAGTACGGCGCCGCCAACGCGCTCCTGCCCCGAGTACGCCTTGATCCTTCCATCGCG  
CCCACCCCGGCTACCGAGGCTATACCTACCGCCCGCAAGAGCCAAGGGTTCCACCCGCGTCCCCGCCGACGCGC  
CGCCGCCACCAACCCGCCGCCGCCGCCGAGACGCCAGCCGCACTGGCTCCAGTCTCCGTGAGGAAAGTGGCGCGCG  
ACGGACACACCTGGTGTGCCCAGGGCGCGCTACCACCCAGCATCGTTTAAAAGCCTGTTGTGGTTCTTGACAGAT  
ATGGCCCTCACTTGCCGCTCCGTTTCCCGGTGCCGGGATACCGAGGAGGAAGATCGCGCCGAGGAGGGGTCTGGC  
CGGCCGCGGCTGAGCGGAGGACGCCGCCGCGCGCACCGGCGGCGACGCGCCACCAGCCGACGCATGCGCGGCGGGG  
TGCTGCCCCGTGTTAATCCCCCTGATCGCCCGCGCGATCGGCGCCGTGCCCGGGATCGCCTCCGTGGCTTGCAAGCG  
TCCCAGAGGCATTGACAGACTTGCAAACTTGCAAAATATGGAAAAAAAACCCCAATAAAAAAGTCTAGACTCTCAGC

10

20

30

40

CTCGCTTGGTCCTGTGACTATTTTGTAGAATGGAAGACATCAACTTTGCGTCGCTGGCCCCGCGTCACGGCTCGCGC  
CCGTTTCCTGGGACACTGGAACGATATCGGCACCAGCAACATGAGCGGTGGCGCCTTCAGTTGGGGCTCTCTGTGGAG  
CGGCATTAAAAGTATCGGGTCTGCCGTTAAAAATTACGGCTCCCGGGCCTGGAACAGCAGCACGGGCCAGATGTTGA  
GAGACAAGTTGAAAGAGCAGAACTTCCAGCAGAAGGTGGTGGAGGGCCTGGCCTCCGGCATCAACGGGGTGGTGGAC  
CTGGCCAACCAGGCCGTGCAGAATAAGATCAACAGCAGACTGGACCCCCGGCCGCCGTGGAGGAGGTGCCGCCGGC  
GCTGGAGACGGTGTCCCCGATGGGCGTGGCGAGAAGCGCCCCGGGCCGATAGGGAAGAGACCACTCTGGTCACGC  
AGACCGATGAGCCGCCCGCTATGAGGAGGCCCTGAAGCAAGGTCTGCCACCACGCGGCCCATCGCGCCCATGGCC  
ACCGGGGTGGTGGGCCGCCACACCCCCGCCACGCTGGACTTGCCCTCCGCCCGCCGATGTGCCGCAGCAGCAGAAGGC  
GGCACAGCCGGGCCCGCCCGCGACCGCTCCCGTTCCCTCCGCCGGTCCCTCTGCGCCGCGCGGCCAGCGGCCCGCGC  
GGGGGTTCGCGAGGCACGGCAACTGGCAGAGCACGCTGAACAGCATCGTGGGTCTGGGGGTGCGGTCCGTGAAGCGC  
CGCCGATGCTACTGAATAGCTTAGCTAACGTGTTGTATGTGTGTATGCGCCCTATGTGCGCCGCCAGAGGAGCTGCTG  
AGTCGCCGCCGTTTCGCGCGCCACCACCACCGCCACTCCGCCCTCAAGATGGCGACCCCATCGATGATGCCGCAGT  
GGTCGTACATGCACATCTCGGGCCAGGACGCCCTCGGAGTACCTGAGCCCCGGGTGGTGCAGTTCCGCCGCGCCACC  
GAGAGCTACTTCAGCCTGAGTAACAAGTTTAGGAACCCACGGTGGCGCCACGCACGATGTGACCACCGACCGGTCT  
TCAGCGCTGACGCTGCGGTTTCATTCCCGTGGACCGCGAGGACACCGCGTACTCGTACAAGGCGCGGTTACCCCTGG  
CCGTGGGCGACAACCGCGTGTCTGGACATGGCCTCCACCTACTTTGACATCCGCGGGGTGCTGGACCGGGGTCCCCT  
TTCAAGCCCTACTCTGGCACCGCCTACAACCTCCCTGGCCCCCAAGGGCGCTCCCAACTCCTGCGAGTGGGAGCAAGA  
GGAACTCAGGCAGTTGAAGAAGCAGCAGAAGAGGAAGAAGAAGATGCTGACGGTCAAGCTGAGGAAGAGCAAGCAG  
CTACCAAAAAGACTCATGTATATGCTCAGGCTCCCCCTTTCTGGCGAAAAAATTAGTAAAGATGGTCTGCAATAGGA  
ACGGACGCTACAGCTACAGAACAAAAACCTATTTATGCAGACCTACATTCCAGCCCGAACCCCAAATCGGGGAGTC  
CCAGTGAATGAGGCAGATGCTACAGTCGCCGGCGGTAGAGTGCTAAAGAAATCTACTCCCATGAAACCATGCTATG  
GTTCCCTATGCAAGACCCACAAATGCTAATGGAGGTGACGGGTGACTAACGGCAAATGCCAGGGACAGCTAGAATCT  
CAGGTTGAAATGCAATTCCTTTTCAACTTCTGAAAACGCCCGTAACGAGGCTAACAACATTTCAGCCCAAATTGGTGTCT  
GTATAGTGAGGATGTGCACATGGAGACCCCGGATACGCACCTTTCTTACAAGCCCGCAAAAAGCGATGACAATTCAA  
AAATCATGCTGGGTGAGCAGTCCATGCCAACAGACCTAATTACATCGGCTTCAGAGACAACTTTATCGGCCTCATG  
TATTACAATAGCAC TGGCAACATGGGAGTGCTTGCAAGTCAAGGCTTCAGAGACAACTTTATCGGCCTCATG  
CAGAAACACAGAACTGTCTTACCAGCTCTTGCTTGATTCCATGGGTGACAGAACCAGATACTTTTCCATGTGGAATC  
AGGCAGTGGACAGTTATGACCCAGATGTTAGAATTATTGAAAATCATGGAACGAAGACGAGCTCCCCAACTATTGT  
TTCCCTCTGGGTGGCATAGGGGTAAC TGAACCTTACCAGGCTGTTAAAACCAACAATGGCAATAACGGGGGCCAGGT  
GACTTGGACAAAAGATGAACTTTTGCAGATCGCAATGAAATAGGGGTGGGAAACAATTTGCTATGGAGATCAACC  
TCAGTGCCAACCTGTGGAGAACTTCTGTACTCCAACGTGGCGCTGTACCTACCAGACAAGCTTAAGTACAACCCC  
TCCAATGTGGACATCTCTGACAACCCCAACACCTACGATTACATGAACAAGCGAGTGGTGGCCCCGGGGCTGGTGG  
CTGCTACATCAACCTGGGCGCGCGCTGGTCTGCTGGACTACATGGACAACGTCAACCCCTTCAACCACCACCGCAATG  
CGGGCCTGCGCTACCGCTCCATGCTCCTGGGCAACGGGCGCTACGTGCCCTTCCACATCCAGGTGCCCCAGAAGTTC  
TTTGCCATCAAGAACCTCCTCCTCCTGCGGGCTCCTACACCTACGAGTGGAACCTCAGGAAGGATGTCAACATGGT  
CCTCCAGAGCTCTCTGGGTAACGATCTCAGGGTGGACGGGGCCAGCATCAAGTTCGAGAGCATCTGCCTCTACGCCA  
CCTTCTTCCCCATGGCCCAACACGGCCTCCACGCTCGAGGCCATGCTCAGGAACGACACCAACGACCAGTCTTCTC  
AATGACTACCTCTCCGCCGCAACATGCTCTACCCCATACCCGCCAACGCCACCAACGTCCCCATCTCCATCCCCCTC  
GCGCAACTGGGCGGCCTTCCGCGGCTGGGCCTTACCCGCCTCAAGACCAAGGAGACCCCTCCCTGGGCTCGGGAT  
TCGACCCCTACTACACCTACTCGGGCTCCATTCCCTACCTGGACGGCACCTTCTACCTCAACCACACTTTCAAGAAG

10

20

30

40

GTCTCGGTCACCTTCGACTCCTCGGTCAGCTGGCCGGGCAACGACCGTCTGCTCACCCCCAACGAGTTCGAGATCAA  
GCGCTCGGTCGACGGGGAGGGCTACAACGTGGCCAGTGCAACATGACCAAGGACTGGTTCTTGGTCCAGATGCTGG  
CCAATAACAACATCGGCTACAGGGCTTCTACATCCCAGAGAGCTACAAGGACAGGATGTACTCCTTCTTCAGGAAC  
TTCCAGCCCATGAGCCGGCAGGTGGTGGACCAGACCAAGTACAAGGACTACCAGGAGGTGGGCATCATCCACCAGCA  
CAACAACCTCGGGCTTCGTGGGCTACCTCGCCCCACCATGCGCGAGGGACAGGCCACCCCCGCAACTTCCCCATC  
CGCTCATAGGCAAGACCGCGGTGACAGCATCACCCAGAAAAAGTTCTCTGCGACCGCACCCCTCTGGCGCATCCCC  
TTCTCCAGCAACTTCATGTCCATGGGTGCGCTCTCGGACCTGGGCCAGAACTTGCTCTACGCCAACTCCGCCACGC  
CCTCGACATGACCTTCGAGGTGACCCCATGGACGAGCCCACCCCTTCTCTATGTTCTGTTCTGAAGTCTTTGACGTGG  
TCCGGGTCCACCAGCCGACCGCGGCGTTCATCGAGACCGTGTACCTGCGTACGCCCTTCTCGGCCGGCAACGCCACC  
ACCTAAAGAAGCAAGCCGAGTCATCGCCGCTGCATGCCGTGGGTTCACCCGAGCAAGAGCTCAGGGCCATCGTC  
AGAGACCTGGGATGCGGGCCCTATTTTTTGGGCACCTTCGACAAGCGCTTCCCTGGCTTTGTCTCCCCACACAAGCT  
GGCCTGCGCCATCGTCAACACGGCCGGCCGCGAGACCGGGGGCGTGCCTGGCTGGCCTTCGCCTGGAACCCGCGCT  
CCAAAACATGCTTCTCTTTGACCCCTTCGGCTTTTCGGACAGCGGTCAAGCAAATCTACGAGTTCGAGTACGAG  
GGCTTGCTGCGTCGAGCGCCATCGCCTCCTCGCCCGACCGCTGCGTCACCCCTCGAAAAGTCCACCCAGACCGTGCA  
GGGGCCCGACTCGGCCGCTGCGGTCTCTTCTGCTGCATGTTTCTGCACGCCCTTGTGCACTGGCCTCAGAGTCCCA  
TGGACCGCAACCCCCACCATGAACCTTGCTGACGGGGGTGCCCAACTCCATGCTCCAGAGCCCCAGGTTCGAGCCACC  
CTGCGCCGCAACCAGGAGCAGCTCTACAGCTTCTGGAGCGCCACTCGCCTTACTTCCGCCGCCACAGCGCACAGAT  
CAGGAGGGCCACCTCCTTCTGCCACTTGCAAGAGATGCAAGAAGGGTAATAACGATGTACACACTTTTTTCTCAAT  
AAATGGCATCTTTTTATTTATACAAGCTCTCTGGGGTATTCATTTCCACCACCACCCGCCGTTGTCGCCATCTGGC  
TCTATTTAGAAATCGAAAGGGTTCTGCGGGGAGTCGCCGTGCGCCACGGGCAGGGACACGTTGCGATACTGGTAGCG  
GGTGCCCCACTTGAACCTCGGGCACCACCAGGCGAGGCAGCTCGGGGAAGTTTTCGCTCCACAGGCTGCGGGTCAGCA  
CCAGCGCGTTTCATCAGGTGCGGGCGCCGAGATCTTGAAGTCGAGTTGGGGCGCCGCCCTGCGCGCGCGAGTTGCGG  
TACACCGGGTTGCAAGCACTGGAACACCAACAGCGCCGGGTGCTTCACGCTGGCCAGCACGCTGCGGTGCGAGATCAG  
CTCGGCGTCCAGGTCTCCGCGTTGCTCAGCGCGAACGGGGTTCATCTTGGGCACCTTGCCGCCCCAGGAAGGGCGCGT  
GCCCCGGTTTCGAGTTGCAGTCGAGCGCAGCGGGATCAGCAGGTGCCCGTGGCCGACTCGGCGTTGGGGTACAGC  
GCGCGCATGAAGGCCTGCATCTGGCGGAAGGCCATCTGGGGCTTGGCGCCCTCCGAGAAGAACATGCCCGAGGACTT  
GCCCCGAACTGGTTTGGGGGAGCTGGCGTCTGAGGCAGCAGCGCGCTGGGTGTTGGCGATCTGCACCACGT  
TGCGCCCCCACCAGTTCTTACGATCTTGGCCTTGGACGATTGCTCCTTACGCGCGCGCTGCCCGTTCTCGCTGGTC  
ACATCCATCTCGATCACATGTTCTTGTTCACCATGCTGCTGCCGTGCAGACACTTCAGCTCGCCCTCCGTCTCGGT  
GCAGCGGTGCTGCCACAGCGCGCAGCCCGTGGGCTCGAAAGACTTGTAGGTACCTCCGCGAAGGACTGCAGGTACC  
CCTGCAAAAAGCGGCCCATCATGGTCACGAAGGTCTTGTTCGCTGCTGAAGGTCAGCTGCAGCCCGCGGTGCTCCTCG  
TTCAGCCAGGTCTTGACACGCGCCGCCAGCGCCTCCACCTGGTCGGGCAGCATCTTGAAGTTACCTTCAGCTCATT  
CTCCACGTGGTACTTGTCCATCAGCGTGCAGCGCCGCTCCATGCCCTTCTCCAGGCCGACACCAGCGCGAGGCTCA  
CGGGGTTCTTACCATCACCGTGGCCGCCGCTCCGCCGCGCTTTCGCTTTCGCCCCGCTGTCTCTTCTCTTCC  
TCCTCTTCTCGCCGCCGCCACTCGCAGCCCCCGCACACGGGGTCGTCTTCTGCAGGCGCTGCACCTTGCCTT  
GCCGTGCGCCCCCTGCTTGATGCGCACGGGCGGGTTCGCTGAAGCCCACCATCACAGCGCGGCCCTCTTCTTGCTCGT  
CCTCGCTGTCCAGAATGACCTCCGGGGAGGGGGGTGGTTCATCCTCAGTACCGAGGCACGCTTCTTTTTCTTCTG  
GGGGCGTTGCCAGCTCCGCGGCTGCGGCCGCTGCCGAGGTCGAAGGCCGAGGGCTGGGCGTGCGCGCACACAGCGC  
GTCCTGCGAGCCGTCTCGTCTCTCGGACTCGAGACGGAGGCGGGCCGCTTCTTCGGGGGCGCGCGGGGGCGCG  
GAGGCGGGCGGGCGGACGGAGACGGGGACGAGACATCGTCCAGGGTGGGTGGACGGCGGGCCGCGCGCGTCCGCGC

10

20

30

40

TCGGGGGTGGTCTCGCGCTGGTCTCTTCCCGACTGGCCATCTCCCACTGCTCCTTCTCCTATAGGCAGAAAGAGAT  
CATGGAGTCTCTCATGCGAGTCGAGAAGGAGGAGGACAGCCTAACCGCCCCCTCTGAGCCCTCCACCACCGCCGCCA  
CCACCGCCAATGCCGCGCGGACGACGCGCCACCGAGACCACCGCCAGTACCACCTCCCCAGCGACGCACCCCCG  
CTCGAGAATGAAGTGTGATCGAGCAGGACCCGGGTTTTGTGAGCGGAGAGGAGGATGAGGTGGATGAGAAGGAGAA  
GGAGGAGGTGCGCGCTCAGTGCCAAAAGAGGATAAAAAGCAAGACCAGGACGACGAGATAAGGATGAGACAGCAG  
TCGGGCGGGGGAACGGAAGCCATGATGTGATGACGGCTACCTAGACGTGGGAGACGACGTGCTGCTTAAGCACCTG  
CACCGCCAGTGCCTCATCGTCTGCGACGCGCTGCAGGAGCGCTGCGAAGTGCCCCCTGGACGTGGCGGAGGTGACCGG  
CGCCTACGAGCGGCACCTCTTCGCGCCGCACGTGCCCCCAAGCGCCGGGAGAACGGCACCTGCGAGCCCAACCCGC  
GTCTCAACTTCTACCCGGTCTTCGCGGTACCCGAGGTGCTGGCCACCTACCACATCTTTTCCAAAACCTGCAAGATC  
CCCCCTCTCCTGCCGCGCAACCGCACCCGCGCCGACAAAACCTGACCTGCGGCAGGGCGCCACATACCTGATAT  
CGCCTCTCTGGAGGAAGTGCCCAAGATCTTCGAGGGTCTCGGTGCGGACGAGAAACGGGCGGCGAACGCTCTGCACG  
GAGACAGCGAAAACGAGAGTCACTCGGGGGTGTGGTGGAGCTCGAGGGCGACAACGCGCGCTGGCCGTACTCAAG  
CGCAGCATAGAGGTCAACCACTTTGCCTACCCGGCGCTCAACCTGCCCCCAAGGTGATGAGTGTGGTTCATGGGCGA  
GCTCATCATGCGCCGCGCCAGCCCTGGCCGCGGATGCAAACCTTGCAAGAGTCTCCGAGGAAGGCCTGCCCCGCG  
TCAGCGACGAGCAGCTGGCGCGCTGGCTGGAGACCCGCGACCCCGCGCAGCTGGAGGAGCGGCGCAAGCTCATGATG  
GCCGCGGTGCTGGTCAACGTGGAGCTCGAGTGTCTGCAGCGCTTCTTCGCGGACCCCGAGATGCAGCGCAAGCTCGA  
GGAGACCTGCACTACACCTTCCGCCAGGGCTACGTGCGCCAGGCCTGCAAGATCTCCAACGTGGAGCTCTGCAACC  
TGGTCTCCTACCTGGGCATCCTGCACGAGAACCGCTCGGGCAGAACGTCTTGCACTCCACCTCAAAGGGGAGGCG  
CGCCGCGACTACATCCGCGACTGCGCCTACCTCTTCCTCTGCTACACCTGGCAGACGGCCATGGGGGTCTGGCAGCA  
GTGCTTGGAGGAGCGCAACCTCAAGGAGCTGGAAAAGCTCCTCAAGCGCACCTCAGGGACCTCTGGACGGGCTTCA  
ACGAGCGCTCGGTGGCCGCGCGCTGGCGGACATCATCTTTCCCGAGCGCTGCTCAAGACCTGCAGCAGGGCCTG  
CCCGACTTCACCAGCCAGAGCATGCTGCAGAACTTCAGGACTTTCATCCTGGAGCGCTCGGGCATCCTGCCGGCCAC  
TTGCTGCGCGCTGCCCAGCGACTTCGTGCCCATCAAGTACAGGGAGTGCCCGCCCGCGCTCTGGGGCCACTGCTACC  
TCTTCCAGCTGGCCAACTACCTCGCTACCACTCGGACCTCATGGAAGACGTGAGCGGCGAGGGCCTGCTCGAGTGC  
CACTGCCGCTGCAACCTCTGCACGCCCCACCGCTCTCTAGTCTGCAACCCGAGCTGCTCAGCGAGAGTCAGATTAT  
CGGTACCTTCGAGCTGCAGGGTCCCTCGCTGACGAGAAGTCCGCGGCTCCAGGGCTGAACTCACTCCGGGGCTGT  
GGACTTCCGCCTACCTACGCAAATTTGTACCTGAGGACTACCACGCCACGAGATCAGGTCTACGAAGACCAATCC  
CGCCCGCCCAAGGCGGAGCTCACCGCTGCGTCATCACCCAGGGGCACATCCTGGGCCAATTGCAAGCCATCAACAA  
AGCCCGCCGAGAGTTCTTGCTGAAAAAGGTGCGGGGGTGTACCTGGACCCCCAGTCCGGCGAGGAGCTAAACCCGC  
TACCCCGCCGCGCCCGCCAGCAGCGGGACCTTGCTTCCAGGATGGCACCCAGAAAGAAGCAGCAGCCGCGCCGCC  
GCCGCAGCCATACATGCTTCTGGAGGAAGAGGAGGAGGACTGGGACAGTCAGGCAGAGGAGGTTTCGGACGAGGAGC  
AGGAGGAGATGATGGAAGACTGGGAGGAGGACAGCAGCCTAGACGAGGAAGCTTCAGAGGCCGAAGAGGTGGCAGAC  
GCAACACCATCGCCCTCGGTGCGAGCCCCCTCGCCGGGGCCCCCTGAAATCCTCCGAACCCAGCACCAGCGCTATAAC  
CTCCGCTCCTCCGGCGCCGGCGCCACCCGCCCGCAGACCAACCGTAGATGGGACACCACAGGAACCGGGTCCGTA  
AGTCCAAGTGCCCGCCGCCGCCACCGCAGCAGCAGCAGCAGCGCCAGGGCTACCGCTCGTGGCGCGGGCACAAG  
AACGCCATAGTCGCTGCTTGCAAGACTGCGGGGGCAACATCTCTTTCCGCCCGCGCTTCTGCTATTCCACCACGG  
GGTCGCCTTTCCCGCAATGTCCTGCATTACTACCGTCATCTCTACAGCCCTACTGCAGCGGCGACCCAGAGGCGG  
CAGCGGCAGCCACAGCGGCGACCACCACCTAGGAAGATATCTCCGCGGGCAAGACAGCGGCAGCAGCGGCCAGGAG  
ACCCGCGGCAGCAGCGGCGGGAGCGGTGGGCGCACTGCGCCTCTCGCCCAACGAACCCCTCTCGACCCGGGAGCTCA  
GACACAGGATCTTCCCACTTTGTATGCCATCTTCCAACAGAGCAGAGGCCAGGAGCAGGAGCTGAAAAATAAAAAAC

10

20

30

40



ACTCTTCTTCTTTTGCCACTCCCGAATACCCTCCCGATTCTACTTTCCACATCACGGGTACCAAAGACCCTAACCTC  
TCTTTCTACCTGATGCTGCTGCTCTGTATCTCTGTGGTCTCTTCCGCGCTGATGTTACTGGGGATGTTCTGCTGCCT  
GATCTGCCGCAGAAAGAGAAAAGCTCGCTCTCAGGGCCAACCACTGATGCCCTTCCCCTACCCCCGGATTTTGCAG  
ATAACAAGATATGAGCTCGCTGCTGACACTAACCGCTTTACTAGCCTGCGCTCTAACCCCTTGTCGCTTGCGACTCGA  
GATTCCACAATGTCACAGCTGTGGCAGGAGAAAATGTTACTTTCAACTCCACGGCCGATACCCAGTGGTCGTGGAGT  
GGCTCAGGTAGCTACTTAACCTATCTGCAATAGCTCCACTTCCCCGGCATAATCCCAACCAAGTACCAATGCAATGC  
CAGCCTGTTTACCCTCATCAACGCTTCCACCCTGGACAATGGACTCTATGTAGGCTATGTACCCTTTGGTGGGCAAG  
GAAAGACCCACGCTTACAACCTGGAAGTTCGCCAGCCCAGAACCACTACCCAAGCTTCTCCCACCACCACCACCACC  
ACCACCATCACCAGCAGCAGCAGCAGCAGCCACAGCAGCAGCAGCAGATTATTGACTTTGGTTTTGGCCAGCTC  
ATCTGCCGCTACCCAGGCCATCTACAGCTCTGTGCCCGAAACCACTCAGATCCACCGCCAGAAACGACCACCGCCA  
CCACCCTACACACCTCCAGCGATCAGATGCCGACCAACATCACCCCCCTTGGCTCTTCAAATGGGACTTACAAGCCCC  
ACTCCAAAACCAAGTGGATGCGGCCGAGGTCTCCGCCCTCGTCAATGACTGGGCGGGGCTGGGAATGTGGTGGTTTCGC  
CATAGGCATGATGGCGCTCTGCCTGCTTCTGCTCTGGCTCATCTGCTGCCTCCACCGCAGGCGAGCCAGACCCCCCA  
TCTATAGACCCATCATTGTCTGAACCCCGATAATGATGGGATCCATAGATTGGATGGCCTGAAAAACCTACTTTTT  
TCTTTTACAGTATGATAAATTGAGACATGCCTCGCATTTTCTTGTACATGTTCTTCTCCCACCTTTTCTGGGGTGT  
TCTACGCTGGCCGCTGTGTCTCACCTGGAGGTAGACTGCCTCTCACCTTCACTGTCTACCTGCTTTACGGATTGGT  
CACCTCACTCTCATCTGCAGCCTAATCACAGTAATCATCGCCTTCATCCAGTGCATTGATTACATCTGTGTGCGCC  
TCGCATACTTCAGACACCACCCGCAGTACCGAGACAGGAACATTGCCCAACTTCTAAGACTGCTCTAATCATGCATA  
AGACTGTGATCTGCCTTCTGATCCTCTGCATCCTGCCACCCCTCACCTCCTGCCAGTACACCACAAAATCTCCGCGC  
AAAAGACATGCCTCCTGCCGCTTACCCAACCTGTGGAATATACCCAAATGCTACAACGAAAAGAGCGAGCTCTCCGA  
AGCTTGGCTGTATGGGGTCTATCTGTGTCTTAGTTTTCTGCAGCACTGTCTTTGCCCTCATAATCTACCCCTACTTTG  
ATTTGGGATGGAACGCGATCGATGCCATGAATTACCCACCTTTCCCGCACCCGAGATAATTCCACTGCGACAAGTT  
GTACCCGTTGTCGTTAATCAACGCCCCCATCCCCACGCCCACTGAAATCAGCTACTTTAACCTAACAGGCGGAGA  
TGACTGACGCCCTAGATCTAGAAATGGACGGCATCAGTACCGAGCAGCGCTCCTAGAGAGGCGCAGGCAGGCGGCT  
GAGCAAGAGCGCCTCAATCAGGAGCTCCGAGATCTCGTTAACCTGCACCAGTGCAAAAGAGGCATCTTTTGTCTGGT  
AAAGCAGGCCAAAGTCACCTACGAGAAGACCGGCAACAGCCACCGCCTCAGTTACAAATTGCCCACCCAGCGCCAGA  
AGCTGGTGTCTATGGTGGGTGAGAATCCCATCACCGTCACCCAGCACTCGGTAGAGACCGAGGGGTGTCTGCACTCC  
CCCTGTGCGGGTCCAGAAGACCTCTGCACCCTGGTAAAGACCCTGTGCGGTCTCAGAGATTTAGTCCCCCTTAACTA  
ATCAAACTGGAATCAATAAAAAGAATCACTTACTTAAAATCAGACAGCAGGTCTCTGTCCAGTTTATTACGAGC  
ACCTCCTTCCCCCTCCTCCCACTCTGGTACTCCAAACGCCTTCTGGCGGCAAACTTCTCCACACCCTGAAGGGAAT  
GTCAGATTCTTGCTCCTGTCCCTCCGCACCCACTATCTTCATGTTGTTGCAGATGAAGCGCACCAAAACGTCTGACG  
AGAGCTTCAACCCCGTGTACCCCTATGACACGGAAAGCGGCCCTCCCTCCGTCCCTTTCTCACCCTCCCTTCGTG  
TCTCCCGATGGATTCCAAGAAAGTCCCCCGGGGTCTGTCTCTGAACCTGGCCGAGCCCCCTGGTCACTTCCCACGG  
CATGCTCGCCCTGAAAATGGGAAGTGGCCTCTCCCTGGACGACGCTGGCAACCTCACCTCTCAAGATATCACCACCG  
CTAGCCCTCCCCCTCAAAAAACCAAGACCAACCTCAGCCTAGAAACCTCATCCCCCTAACTGTGAGCACCTCAGGC  
GCCCTCACCGTAGCAGCCGCGCTCCCTGGCGGTGGCCGGCACCTCCCTCACCATGCAATCAGAGGCCCCCTGAC  
AGTACAGGATGCAAACTCACCTGGCCACCAAGGCCCCCTGACCGTGTCTGAAGGCAAACTGGCCTTGCAAACAT  
CGGCCCCGCTGACGGCCGCTGACAGCAGCACCTCACAGTCAGTGCCACACCACCCCTTAGCACAAGCAATGGCAGC  
TTGGGTATTGACATGCAAGCCCCCATTTACACCACCAATGGAAAACCTAGGACTTAACTTTGGCGCTCCCCCTGCATGT  
GGTAGACAGCCTAAATGCACTGACTGTAGTTACTGGCCAAGGTCTTACGATAAACGGAACAGCCCTACAACTAGAG

10

20

30

40



TCTCAGGTGCCCTCAACTATGACACATCAGGAAACCTAGAATTGAGAGCTGCAGGGGGTATGCGAGTTGATGCAAAT  
GGTCAACTTATCCTTGATGTAGCTTACCCATTTGATGCACAAAACAACTCTCAGCCTTAGGCTTGGACAGGGACCCCT  
GTTTGTTAACTCTGCCCACAACCTGGATGTAACTACAACAGAGGCCTCTACCTGTTACATCTGGAAATACCAAAA  
AGCTAGAAGTTAATATCAAAACAGCCAAGGGTCTCATTTATGATGACACTGCTATAGCAATCAATGCGGGTGTATGGG  
CTACAGTTTGACTCAGGCTCAGATACAAATCCATTAAAACTAAACTTGGATTAGGACTGGATTATGACTCCAGCAG  
AGCCATAATTGCTAAACTGGGAACCTGGCCTAAGCTTTGACAACACAGGTGCCATCACAGTAGGCAACAAAAATGATG  
ACAAGCTTACCTTGTGGACCACACCAGACCCATCCCCCTAACTGTAGAATCTATTTCAGAGAAAAGATGCTAAATTCACA  
CTTGTTTTGACTAAATGCGGCAGTCAGGTGTTGGCCAGCGTTTCTGTTTTATCTGTAAAAGGTAGCCTTGCGCCCAT  
CAGTGGCACAGTAAGTAGTGCTCAGATTGTCTCAGATTTGATGAAAATGGAGTTCTACTAAGCAATTCTTCCCTTG  
ACCTCAATACTGGAACCTACAGAAAAGGTGACCTTACAGAGGGCACTGCATATACCAACGCAGTGGGATTTATGCCC  
AACCTCACAGCATACCCAAAAACACAGAGCCAACTGCTAAAAGCAACATTGTAAGTCAGGTTTACTTGAATGGGGA  
CAAATCCAAACCCATGACCCTCACCATTACCCTCAATGGAACCTAATGAAACAGGAGATGCCACAGTAAGCACTTACT  
CCATGTCAATTCTCATGGAACCTGGAATGGAAGTAATTACATTAATGAAACGTTCCAAACCAACTCCTTCACCTTCTCC  
TACATCGCCCAAGAATAAAAAGCATGACGCTGTTGATTTGATTCAATGTGTTTCTGTTTTATTTTCAAGCACAACAA  
AATCATTCAAGTCATTCTTCCATCTTAGCTTAATAGACACAGTAGCTTAATAGACCCAGTAGTGCAAAGCCCCATTC  
TAGCTTATAGATCAGACAGTGATAATTAACCACCACCACCACCATACCTTTTGATTTCAGGAAATCATGATCATCACA  
GGATCCTAGTCTTCAGGCCGCCCCCTCCCTCCCAAGACACAGAATACACAGTCCTCTCCCCCGACTGGCTTTAAAT  
AACACCATCTGGTTGGTCACAGACATGTTCTTAGGGGTTATATTCACACGGTCTCCTGCCGCGCCAGGCGCTCGTC  
GGTGATGTTGATAAACTCTCCCGGCAGCTCGCTCAAGTTCACGTGCTGTCCAGCGGCTGAACCTCCGGCTGACGCG  
ATAACTGTGCGACCGGCTGTGAGCAACGGAGGCCGCGCCTACAAGGGGGTAGAGTCATAATCCTCGGTCAGGATA  
GGGCGGTGATGCAGCAGCAGCGAGCGAAACATCTGCTGCCGCGCGCTCCGTCCGGCAGGAAAACAACACGCCGGT  
GGTCTCCTCCGCGATAATCCGCACCGCCCGCAGCATCAGCTTCTCGTTCTCCGCGCGCAGCACCTCACCCTTATCT  
CGCTCAAAATCGGCGCAGTAGGTACAGCACAGCACCACGATGTTATTCATGATCCACAGTGCAGGGCGCTGTATCCA  
AAGCTCATGCCGGGAACACCGCCCCACGTGGCCATCGTACCACAAGCGCACGTAAATCAAGTGTGACCCCTCAT  
GAACGCGCTGGACACAAACATTACTTCTTGGGCATGTTGTAATTCACCACCTCCCGGTACCAGATAAACCTCTGGT  
TGAACAGGGCACCTTCCACCACCATCCTGAACCAAGAGGCCAGAACCTGCCACCGGCTATGCACTGCAGGGAACCC  
GGGTTGGAACAATGACAATGCAGACTCCAAGGCTCGTAACCGTGGATCATCCGGCTGCTGAAGGCATCGATGTTGGC  
ACAACACAGACACACGTGCATGCATTTCTCATGATTAGCAGCTCTTCCCTCGTCAGGATCATATCCCAAGGAATAA  
CCCATCTTGAATCAACGTAAAACCCACACAGCAGGGAAGGCCTCGCACATAACTCACGTTGTGCATGGTCAGCGTG  
TTGCATTCCGGAAACAGCGGATGATCCTCCAGTATCGAGGCGCGGGTCTCCTTCTCACAGGGAGGTAAAGGGTCCCT  
GCTGTACGGACTGCGCCGGGACGACCGAGATCGTGTTGAGCGTAGTGTCATGGAAAAGGGAACGCCGGACGTGGTCA  
TACTTCTTGAAGCAGAACCAGGTTTCGCGCTGGCAGGCCTCCTTGCGTCTGCGGTCTCGCCGTCTAGCTCGCTCCGT  
GTGATAGTTGTAGTACAGCCACTCCCGCAGAGCGTCGAGGCGCACCTGGCTTCCGGATCTATGTAGACTCCGTCTT  
GCACCGCGGCCCTGATAATATCCACCACCGTAGAATAAGCAACACCCAGCCAAGCAATACACTCGCTCTGCGAGCGG  
CAGACAGGAGGAGCGGGCAGAGATGGGAGAACCATGATAAAAACTTTTTTTAAAGAATATTTTCCAATTCTTCGAA  
AGTAAGATCTATCAAGTGGCAGCGCTCCCCCTCCACTGGCGCGGTCAAACCTACGCCCCAAAGCACAGACAACGGCAT  
TTCTAAGATGTTCTTAATGGCGTCCAAAAGACACACCGCTCTCAAGTTGCAGTAAACTATGAATGAAAACCCATCC  
GGCTGATTTTCCAATATAGACGCGCGGCAGCGTCCACCAAACCCAGATAATTTTCTTCTCTCCAGCGGTTTACGAT  
CTGTCTAAGCAAATCCCTTATATCAAGTCCGACCATGCCAAAAATCTGCTCAAGAGCGCCCCCTCCACCTTCATGTACA  
AGCAGCGCATCATGATTGCAAAAATTCAGGTTCTTCAGAGACCTGTATAAGATTCAAAATGGGAACATTAAACAAAAA

10

20

30

40

TTCCTCTGTCGCGCAGATCCCTTCGCAGGGCAAGCTGAACATAATCAGACAGGTCCGAACGGACCAGTGAGGCCAAA  
TCCCCACCAGGAACCAGATCCAGAGACCCTATACTGATTATGACGCGCATACTCGGGGCTATGCTGACCAGCGTAGC  
GCCGATGTAGGCGTGCTGCATGGGCGGCGAGATAAAATGCAAAGTGCTGGTTAAAAAATCAGGCAAAGCCTCGCGCA  
AAAAAGCTAACACATCATAATCATGCTCATGCAGGTAGTTGCAGGTAAGCTCAGGAACCAAAACGGAATAACACACG  
ATTTTCCTCTCAAACATGACTTCGCGGATACTGCGTAAAAACAAAAAATTATAAATAAAAAATTAATTAAATAACTTA  
AACATTGGAAGCCTGTCTCACAACAGGAAAAACCACTTTAATCAACATAAGACGGGCCACGGGCATGCCGGCATAGC  
CGTAAAAAATTTGGTCCCCGTGATTAACAAGTACCACAGACAGCTCCCCGGTCATGTGCGGGGTCATCATGTGAGAC  
TCTGTATACACGTCTGGATTGTGAACATCAGACAAACAAAGAAATCGAGCCACGTAGCCCGGAGGTATAATCACCCG  
CAGGCGGAGGTACAGCAAAACGACCCCATAGGAGGAATCACAAAATTAGTAGGAGAAAAAATACATAAAACACCAG  
AAAAACCTGTTGCTGAGGCAAAATAGCGCCCTCCCGATCCAAAAACAACATAAAGCGCTTCCACAGGAGCAGCCATA  
ACAAAGACCCGAGTCTTACCAGTAAAAGAAAAAGATCTCTCAACGCAGCACCAGCACCAACACTTCGCAGTGTA  
AGGCCAAGTGCCGAGAGAGTATATATAGGAATAAAAAGTGACGTAAACGGGCAAGTCCAAAAACGCCAGAAAA  
CCGCACGCGAACCTACGCCCCGAAACGAAAGCCAAAAACACTAGACACTCCCTTCCGGCGTCAACTTCCGCTTTCC  
CACGCTACGTCACTTCCCCCGGTCAAACAACTACATATCCCGAACTTCCAAGTCGCCACGCCCCAAACACCGCCTA  
CACCTCCCCGCGCGCGGCGCGCCCCGACCCGCTCCCGCCCCGCGCGCCCATCTCATTATCATATTGGCTTCA  
ATCCAAAAATAAGGTATATTATTGATGATG

10

## 【 0 1 7 8 】

配列番号2 野生型ChAd83をコードするポリヌクレオチド配列

20

CATCATCAATAATATACCTCAAACCTTTGGTGCGCGTTAATATGCAAATGAGCTGTTTGAATTTGGGGAT  
GCGGGGCGCTGATTGGCTGCGGGAGCGGCGACCGTTAGGGGCGGGGCGGGTGACGTTTTGATGACGTGGC  
CGTGAGGCGGAGCCGGTTTTGCAAGTTCTCGTGGGAAAAGTGACGTCAAACGAGGTGTGGTTTTGAACACGG  
AAATACTCAATTTTCCGCGCTCTCTGACAGGAAATGAGGTGTTTCTGGGCGGATGCAAGTGAAAACGGG  
CCATTTTCGCGCGAAAACCTGAATGAGGAAGTGAAAATCTGAGTAATTTTCGCGTTTATGGCAGGGAGGAGT  
ATTTGCCGAGGGCCGAGTAGACTTTGACCGATTACGTGGGGGTTTCGATTACCGTATTTTTACCTAAAT  
TTCCGCGTACGGTGTCAAAGTCCGGTGTTTTTACGTAGGCGTCAGCTGATCGCCAGGGTATTTAAACCTG  
CGCTCACTAGTCAAGAGGCCACTCTTGAGTGCCAGCGAGTAGAGTTTTCTCCTCCGCGCCGCGAGTCAGA  
TCTACACTTTGAAAGATGAGGCACTTGAGAGACCTGCCCGTAATGTTTTCTGGCTACTGGGAACGAGA  
TTCTGGAATTGGTGGTGGACGCCATGATGGGTGACGACCTCCCGAGCCCCCTACCCATTTGAGGCGCC  
TTCGCTGTACGATTTGTATGATCTGGAGGTGGATGTGCCCCGAGAACGACCCCAACGAGGAGGCGGTGAAT  
GATTTGTTTTAGCGATGCCGCGCTGCTGGCTGCCGAGCAGGCTAATACGGACTTTGGCTCAGACAGCGATT  
CTTCTCTCCATAACCCGAGACCCGGCAGAGGTGAGAAAAAGATCCCCGAGCTTAAAGGGGAAGAGCTCGA  
CCTGCGCTGCTATGAGGAATGCTTGCTCCGAGCGATGATGAGGAGGACGAGGAGGCGATTGAGCTGCA  
GCGAACAGGGAGTGAAAGCTGCGGGCGAAAGCTTTAGCCTGGACTGTCTACTCTGCCCGGACACGGCT  
GTAAGTCTTGTGAATTTATCGCATGAATACTGGAGATAAGAATGTGATGTGTGCCCTGTGCTATATGAG  
AGCTTACAACCATTTGTGTTTACAGTAAGTGTGATTAACCTTTAGTTGGGAAGGCAGAGGGTGACTGGGTGC  
TGACTGGTTTTATTTATGTATATGTTTTTTATGTGTAGGTCCCGTCTCTGACGCAGATGAGACCCCCACTT  
CAGAGTGCAATTCATCACCCCCAGAAATTGGCGAGGAACCGCCCGAAGATATTATTCATAGACCAGTTGC  
AGTGAGAGTCACCGGGCGGAGAGCAGCTGTGGAGAGTTTGGATGACTTGCTACAGGGTGGGGATGAACCT  
TTGGACTTGTGTACCCGGAACGCCCCAGGCACTAAGTGCCACACATGTGTGTTTACTTAAGGTGATGTC  
AGTATTTATAGGGTGTGGAGTGCAATAAAATCCGTGTTGACTTTAAGTGCGTGTTTTATGACTCAGGGGT

30

40

GGGACTGTGGGTATATAAGCAGGTGCAGACCTGTGTGGTCAGTTCAGAGCAGGACTCATGGAGATCTGG  
ACGGTCTTGGAAGACTTTTCACCAGACTAGACAGCTGCTAGAGAACTCATCGGAGGGAGTCTCTTACCTGT  
GGAGATTCTGCTTCGGTGGGCCTCTAGCTAAGCTAGTCTATAGGGCCAAGCAGGATTATAAGGATCAATT  
TGAGGATATTTTGAGAGAGTGTCTTGGTATTTTGGACTCTCTCAACTTGGGCCATCAGTCTCACTTTAAC  
CAGAGTATTCTGAGAGCCCTTGACTTTTCCACTCCTGGCAGAACTACCGCCGCGGTAGCCTTTTTTGCCCT  
TTATCCTTGACAAATGGAGTCAAGAAACCCATTTTCAGCAGGGATTACCGTCTGGACTGCTTAGCAGTAGC  
TTTGTGGAGAACATGGAGGTGCCAGCGCCTGAATGCAATCTCCGGCTACTTGCCAGTACAGCCGGTAGAC  
ACGCTGAGGATCCTGAGTCTCCAGTCACCCCAGGAACACCAACGCCGCCAGCAGCCGCAGCAGGAGCAGC  
AGCAAGAGGAGGACCGAGAAGAGAACCCGAGAGCCGGTCTGGACCCTCCGGTGGCGGAGGAGGAGGAGTA  
GCTGACTTGTTCCTCCGAGCTGCGCCGGGTGCTGACTAGGTCTTCCAGTGGACGGGAGAGGGGGATTAAAGC  
GGGAGAGGCATGAGGAGACTAGTCACAGAACTGAACTGACTGTCAGTCTGATGAGCCGCAGGCGCCCAGA  
ATCGGTGTGGTGGCATGAGGTGCAGTCGCAGGGGATAGATGAGGTCTCGGTGATGCATGAGAAATATTCC  
CTAGAACAAGTCAAGACTTGTGGTTGGAGCCTGAGGATGATTGGGAGGTAGCCATCAGGAATTATGCCA  
AGCTAGCTCTGAAGCCAGACAAGAAGTACAAGATTACCAAAGTATTAATATCAGAAATTCCTGCTACAT  
TTCAGGGAATGGGGCCGAGGTGGAGATCAGTACCCAGGAGAGGGTGGCCTTCAGATGCTGCATGATGAAT  
ATGTACCCGGGGGTGGTGGGCATGGAGGGAGTCACCTTTATGAACGCGAGGTTTCAGGGGCGATGGGTATA  
ATGGGGTGGTCTTTATGGCCAACACCAAGCTGACAGTGCACGGATGCTCCTTCTTTGGCTTCAATAACAT  
GTGCATCGAGGCCTGGGGCAGTGTTCAGTGAAGGGGATGCAGTTCCTCAGCCAACTGGATGGGGGTCTGTG  
GGCAGAACCAAGAGCAAGGTGTGAGTGAAGAAATGCCTGTTTCAGAGAGGTGCCACCTGGGGGTGATGAGCG  
AGGGCGAAGCCAAAGTCAAACACTGCGCCTCTACTGAGACGGGCTGCTTTGTGCTGATCAAGGGCAATGC  
CCAAGTCAAGCATAACATGATCTGTGGGGCCTCGGATGAGCGCGGCTACCAGATGCTGACCTGCGCCGGT  
GGGAACAGCCATATGCTGGCCACCGTGCATGTGACCTCGCACCCCGCAAGACATGGCCCCGAGTTCGAGC  
ACAACGTCATGACCCGCTGCAATGTGCACCTGGGCTCCCGCCGAGGCATGTTTCATGCCCTACCAGTGCAA  
CATGCAATTTGTGAAGGTGCTGCTGGAGCCCGATGCCATGTCCAGAGTGAGCCTGACGGGGGTGTTTGAC  
ATGAATGTGGAGATGTGGAAAATTCTGAGATATGATGAATCCAAGACCAGGTGCCGGGCCTGCGAATGCG  
GAGGCAAGCACGCCAGGCTTCAGCCCCGTGTGTGTGGAGGTGACGGAGGACCTGCGACCCGATCATTGTTGGT  
GTTGTCTCTGCAACGGGACGGAGTTCGGCTCCAGCGGGGAAGAATCTGACTAGAGTGAGTAGTGTGTTGGGG  
GAGGTGGAGGGCCTGGATGAGGGGCAGAATGACTAAAATCTGTGTTTTTCTGCGCAGCAGCATGAGCGGA  
AGCGCCTCCTTTGAGGGAGGGGTATTTCAGCCCTTATCTGACGGGGCGTCTCCCCCTCTGGGCGGGAGTGC  
GTCAGAATGTGATGGGATCCACGGTGGACGGCCGGCCGTGCAGCCCGCAACTCTTCAACCTGACCTA  
CGCGACCCTGAGCTCCTCGTCCGTGGACGCAGCTGCCCGCCGAGCTGCTGCTTCCGCCGCCAGCGCCGTG  
CGCGGAATGGCCCTGGGCGCCGGCTACTACAGCTCTCTGGTGGCCAACTCGAGTTCACCAATAATCCCG  
CCAGCCTGAACGAGGAGAAGCTGCTGCTGCTGATGGCCCAGCTCGAGGCCCTGACCCAGCGCCTGGGCGA  
GCTGACCCAGCAGGTTGCTCAGCTGCAGGCGGAGACGCGGGCCGCGGTTGCCACGGTGAAAACCAAATAA  
AAAATGAATCAATAAAATAACGGAGACGGTGTGTTGATTTTAACACAGAGTCTTGAATCTTTATTTGATTT  
TTCGCGCGCGGTAGGCCCTGGACCACGGTCTCGATCATTGAGCACCCGGTGGATCTTTTCCAGGACCCG  
GTAGAGGTGGGCTTGGATGTTGAGGTACATGGGCATGAGCCCGTCCCGGGGGTGGAGGTAGCTCCATTGC  
AGGGCCTCGTGCTCGGGGGTGGTGTGTTGTAATCACCAGTCATAGCAGGGGCGCAGGGCGTGGTGCTGCA  
CGATGTCCTTGAGGAGGAGACTGATGGCCACGGGACGCCCTTGGTGTAGGTGTTGACGAACCTGTTGAG  
CTGGGAGGGATGCATGCGGGGGGAGATGAGATGCATCTTGGCCTGGATCTTGAGATTGGCGATGTTCCCG

10

20

30

40

CCCAGATCCCGCCGGGGGTTTCATGTTGTGCAGGACCACCAGCACGGTGTATCCGGTGCACCTTGGGGAATT  
TGTCATGCAACTTGGAAGGGAAGGCGTGAAAGAATTTGGAGACGCCCTTGTGGCCGCCAGGTTTTCCAT  
GCACTCATCCATGATGATGGCGATGGGCCCCGTGGGCGGCGGCCTGGGCAAAGACGTTTCGGGGGTGCGAC  
ACATCGTAGTTGTGGTCCCTGGGTGAGCTCGTCATAGGCCATTTTAATGAATTTGGGGCGGAGGGTGCCCCG  
ACTGGGGGACGAAGGTGCCCTCGATCCCGGGGGCGTAGTTGCCCTCGCAGATCTGCATCTCCAGGCCCTT  
GAGCTCGGAGGGGGGATCATGTCCACCTGCGGGGCGATGAAAAAACGGTTTCCGGGGCGGGGGAGATG  
AGCTGCGCCGAAAGCAGGTTCCGGAGCAGCTGGGACTTGCCGCAGCCGGTGGGGCCGTAGATGACCCCGA  
TGACCGGCTGCAGGTGGTAGTTGAGGGAGAGACAGCTGCCGTCTCGCGGAGGAGGGGGGCCACCTCGTT  
CATCATCTCGCGCACATGCATGTTCTCGCGCACGAGTTCCGCCAGGAGGCGCTCGCCCCCAGCGAGAGG  
AGCTCTTGACGCGAGGCGAAGTTTTTTCAGCGGCTTGAGCCCGTCGGCCATGGGCATTTTGGAGAGGGTCT  
GTTGCAAGAGTTCCAGACGGTCCCAGAGCTCGGTGATGTGCTCTAGGGCATCTCGATCCAGCAGACCTCC  
TCGTTTTCGCGGGTTGGGGCGACTGCGGGAGTAGGGCACCAGGCGATGGGCGTCCAGCGAGGCCAGGGTCC  
GGTCTTTCAGGGTTCGAGGGTCCGCGTCAGCGTGGTCTCCGTACGGTGAAGGGGTGCGCGCCGGGCTG  
GGCGCTTGCGAGGGTGCGCTTCAGGCTCATCCGGCTGGTTCGAGAACCGCTCCCGGTGCGCGCCCTGTGCG  
TCGGCCAGGTAGCAATTGAGCATGAGTTTCGTAGTTGAGCGCCTCGGCCGCGTGGCCCTTGCGCGGAGCT  
TACCTTTGGAAGTGTGTCCGCAGACGGGACAGAGGAGGGACTTGAGGGCGTAGAGCTTGGGGGCGAGGAA  
GACGGACTCGGGGGCGTAGGCGTCCGCGCCGCAGCTGGCGCAGACGGTCTCGCACTCCACGAGCCAGGTG  
AGGTGCGGGGCGGTGCGGGTCAAAAACGAGGTTTCTTCCGTGCTTTTTGATGCGTTTCTTACCTCTGGTCT  
CCATGAGCTCGTGTCCCCGTGGGTGACAAAGAGGCTGTCCGTGTCCCCGTAGACCGACTTTATGGGCCG  
GTCCTCGAGCGGGGTGCGCGGTCTCGTCGTAGAGGAACCCGCCCCACTCCGAGACGAAGGCCCGGGTC  
CAGGCCAGCACGAAGGAGGCCACGTGGGAGGGGTAGCGGTGCTTGTCCACCAGCGGGTCCACCTTCTCCA  
GGGTATGCAAGCACATGTCCCCCTCGTCCACATCCAGGAAGGTGATTGGCTTGTAAGTGTAGGCCACGTG  
ACCGGGGGTCCCGGCCGGGGGGGTATAAAGGGGGCGGGCCCCCTGCTCGTCCTCACTGTCTTCCGGATCG  
CTGTCCAGGAGCGCCAGCTGTTGGGGTAGGTATTCCTCTCGAAGGCGGGCATGACCTCGGCACTCAGGT  
TGTCAGTTTCTAGAAACGAGGAGGATTTGATATTGACGGTGCCGTTGGAGACGCCCTTTCATGAGCCCCTC  
GTCCATCTGGTCAGAAAAGACGATCTTTTTGTTGTGTCAGCTTGGTGGCGAAGGAGCCGTAGAGGGCGTTG  
GAGAGCAGCTTGGCGATGGAGCGCATGGTCTGGTTCTTTTCTTGTGCGCGCGCTCCTTGCGGGCGATGT  
TGAGCTGCACGTACTCGCGCGCCACGCACTTCCATTTCGGGGAAGACGGTGGTGAGCTCGTCGGGCACGAT  
TCTGACCCGCCAGCCGCGGTTGTGTCAGGGTGATGAGGTCCACGCTGGTGGCCACCTCGCCGCGCAGGGGC  
TCGTTGGTCCAGCAGAGGCGCCCGCCCTTTCGCGGAGCAGAAGGGGGGAGCGGGTCCAGCATGAGCTCGT  
CGGGGGGGTTCGGCGTCCACGGTGAAGATGCCGGGCAGGAGCTCGGGGTGCAAGTAGCTGATGCAGGTGCC  
CAGATCGTCCAGCGCCGCTTGCCAGTTCGCGCACGGCCAGCGCGCGCTCGTAGGGGCTGAGGGGCGTGCCC  
CAGGGCATGGGGTGCGTGAGCGCGGAGGCGTACATGCCGCAGATGTCGTAGACGTAGAGGGGCTCCTCGA  
GGACGCCGATGTAGGTGGGGTAGCAGCGCCCCCGCGGATGCTGGCGCGCACGTAGTCGTACAGCTCGTG  
CGAGGGCGCGAGGAGCCCCGTGCCGAGGTTGGAGCGTTGCGGCTTTTCGGCGCGGTAGACGATCTGGCGG  
AAGATGGCGTGGGAGTTGGAGGAGATGGTGGGCCTCTGGAAGATGTTGAAGTGGGCGTGGGGCAGGCCGA  
CCGAGTCCCTGATGAAGTGGGCGTAGGAGTCTGTCAGCTTGGCGACGAGCTCGGCGGTGACGAGGACGTC  
CAGGGCGCAGTAGTCGAGGGTCTCTTGGATGATGTCGTACTTGAGCTGGCCCTTCTGCTTCCACAGCTCG  
CGGTTGAGAAGGAACCTCTTCGCGGTCTTCCAGTACTCTTCGAGGGGGAACCCGTCTGATCGGCACGGT  
AAGAGCCCACCATGTAGAACTGGTTGACGGCCTTGTAGGCGCAGCAGCCCTTCTCCACGGGGAGGGCGTA

10

20

30

40

AGCTTGC GCGGCCCTTGCGCAGGGAGGTGTGGGTGAGGGCGAAGGTGTCGCGCACCATGACTTTGAGGAAC  
TGGTGCTTGAAGTCGAGGTCGTGCGACCGCCCTGCTCCCAGAGTTGGAAGTCCGTGCGCTTCTTGTAGG  
CGGGGTTGGGCAAAGCGAAAGTAACATCGTTGAAGAGGATCTTGCCCGCGCGGGGCATGAAGTTGCGAGT  
GATGCGGAAAGGCTGGGGCACCTCGGCCCGGTTGTTGATGACCTGGGCGGCGAGGACGATCTCGTTCGAAG  
CCGTTGATGTTGTGCCCCAGCATGTAGAGTTCCACGAATCGCGGGCAGCCCTTGACGTGGGGCAGCTTCT  
TGAGCTCGTCTAGGTGAGCTCGGCGGGGTGCTGAGCCCGTGTGCTCGAGGGCCCAGTCGGCGACGTG  
GGGGTTGGCGCTGAGGAAGGAAGTCCAGAGATCCACGGCCAGGGCGGTCTGCAAGCGGTCCCGGTACTGA  
CGGAAGTGTGCCCCACGGCCATTTTTTCGGGGGTGACGCAGTAGAAGGTGCGGGGGTCCCGTGCCAGC  
GGTCCCACTTGAGTTGGAGGGCGAGGTGCTGGGCGAGCTCGACGAGCGGCGGGTCCCGGAGAGTTTCAT  
GACCAGCATGAAGGGGACGAGCTGCTTGCCGAAGGACCCCATCCAGGTGTAGGTTTCCACATCGTAGGTG  
AGGAAGAGCCTTTTCGGTGCAGGATGCGAGCCGATGGGGAAGAACTGGATCTCCTGCCACCAGTTGGAGG  
AATGGCTGTTGATGTGATGGAAGTAGAAATGCCGACGGCGCGCCGAGCACTCGTGCTTGTGTTTATACAA  
GCGTCCGCGAGTGCTCGCAACGCTGCACGGGATGCACGTGCTGCACGAGCTGTACCTGGGTTCCTTTGACG  
AGGAATTTTCAGTGGGCAGTGGAGCGCTGGCGGCTGCATCTGGTGCTGTACTACGTCTGGCCATCGGCGT  
GGCCATCGTCTGCCTCGATGGTGGTCATGCTGACGAGCCCGCGCGGGAGGCAGGTCCAGACCTCGGCTCG  
GACGGGTGCGAGAGCGAGGACGAGGGCGCGCAGGCCGGAGCTGTCCAGGGTCCCTGAGACGCTGCGGAGTC  
AGGTGAGTGGGCAGCGGCGGCGCGGTTGACTTGAGGAGCTTTTCCAGGGCGCGCGGGAGGTCCAGAT  
GGTACTTGATCTCCACGGCGCCGTTGGTGGCGACGTCCACGGCTTGAGGGTCCCGTGCCCCCTGGGGCGC  
CACCACCGTGCCCCGTTTCTTCTTGGGCGGCGGCGGCTCCATGCTTAGAAGCGGCGGCGAGGACGCGCGC  
CGGGCGGCGAGGGGCGGCTCGGGGCCCGAGGCGAGGGGCGGCGAGGGGCACGTGCGCGCCGCGCGGGGCG  
GTTCTGGTACTGCGCCCGGAGAAGACTGGCGTGAGCGACGACGCGACGGTTGACGTCTTGATCTGACGC  
CTCTGGGTGAAGGCCACGGGACCCGTGAGTTTGAACCTGAAAGAGAGTTTCGACAGAATCAATTTTCGGTAT  
CGTTGACGGCGGCCTGCCGACGATCTCTTGACGTGCCCCGAGTTGTCTGTTAGGCGATCTCGGTTCAT  
GAACTGCTCGATCTCCTCCTCCTGAAGGTCTCCGCGGCCGCGCGCTCGACGGTGGCCGCGAGGTGCTTG  
GAGATGCGGCCCATGAGCTGCGAGAAGGCGTTTCATGCCGGCCTCGTTCCAGACGCGGCTGTAGACCACGG  
CTCCGTTGGGGTCGCGCGCGCGCATGACCACCTGGGCGAGGTTAAGCTCGACGTGGCGCGTGAAGACCGC  
GTAGTTGAGAGGCGCTGGTAGAGGTAGTTGAGCGTGGTGGCGATGTGCTCGGTGACGAAGAAGTACATG  
ATCCAGCGGCGGAGCGGCATCTCGCTGACGTGCCCCAGGGCTTCCAAGCGCTCCATGGTCTCGTAGAAGT  
CCACGGCGAAGTTGAAAACTGGGAGTTGCGCGCCGAGACGGTCAACTCCTCCTCCAGAAGACGGATGAG  
CTCGGCGATGGTGGCGCGCACCTCGCGCTCGAAGGCCCGGGGGCTCCTCTTCTTCCATCTCCTCCTCC  
TCTTCTCCTCCACTAACATCTCTTCTACTTCTCCTCCTCAGGAGGCGGCGGGGAGGGGCCCTGCGTC  
GCCGGCGGCGCACGGGCGAGCGGTGATGAAGCGCTCGATGGTCTCCCCGCGCCGCGACGCATGGTCTC  
GGTGACGGCGCGCCCGTCTCGCGGGGCGCAGCGTGAAGACGCCGCGCGCATCTCCAGGTGGCCGCCG  
GGGGGGTCTCCGTTGGGCGAGGAGGGCGCTGACGATGCATCTTATCAATTGGCCCGTAGGGACTCCGC  
GCAAGGACCTGAGCGTCTCGAGATCCACGGGATCCGAAAACCGCTGAACGAAGGCTTCGAGCCAGTCGCA  
GTCGCAAGGTAGGCTGAGCCCGTTTCTTGTCTTCGGGTATTTGGTGGGAGGCGGGCGGGCGATGCTG  
CTGGTGATGAAGTTGAAGTAGGCGGTCTGAGACGGCGGATGGTGGCGAGGAGCACCAGGTCCCTGGGCC  
CGGCTTGCTGGATGCGCAGACGGTCGGCCATGCCCCAGGCGTGGTCCTGACACCTGGCGAGGTCCCTGTA  
GTAGTCTGTCATGAGCCGCTCTACGGGCACGTCTCCTCGCCCGCGCGGCGGTGATGCGCGTGAGCCCG  
AACCCGCGCTGCGGCTGGACGAGCGCCAGGTGCGCGACGACGCGCTCGGCGAGGATGGCCTGCTGGATCT

10

20

30

40

GGGTGAGGGTGGTCTGGAAGTCGTCAAGTCGACGAAGCGGTGGTAGGCTCCGGTGTGATGGTGTAGGA  
GCAGTTGGCCATGACGGACCAGTTGACGGTCTGGTGGCCGGGGCGCACGAGCTCGTGGTACTTGAGGCGC  
GAGTAGGCGCGCGTGTGCAAGATGTAGTCGTTGCAGGTGCGCACGAGGTACTGGTATCCGACGAGGAAGT  
GCGGGCGGCGGTGGCGGTAGAGCGGCCATCGCTCGGTGGCGGGGGCGCCGGGCGCGAGGTCTCTGAGCAT  
GAGGCGGTGGTAGCCGTAGATGTACCTGGACATCCAGGTGATGCCGGCGGCGGTGGTGGAGGCGCGCGGG  
AACTCGCGGACGCGGTTCCAGATGTTGCGCAGCGGCAGGAAGTAGTTTCATGGTGGCCGCGGTCTGGCCCCG  
TGAGGCGCGCGCAGTCGTGGATGCTCTAGACATACGGGCAAAAACGAAAGCGGTGACGGCTCGACTCCG  
TGGCCTGGAGGCTAAGCGAACGGGTTGGGCTGCGCGTGTACCCCGGTTTCAATCTCGAATCAGGCTGGAG  
CCGAGCTAACGTGGTACTGGCACTCCCGTCTCGACCAAGCCTGCTAACGAAACCTCCAGGATACGGAG  
GCGGGTCGTTTTTTGGCCTTGGTCGCTGGTCATGAAAACTAGTAAGCGCGGAAAGCGGCCGCCGCGAT  
GGCTCGCTGCCGTAGTCTGGAGAAAGAATCGCCAGGGTTGCGTTGCGGTGTGCCCCGGTTCGAGCCTCAG  
CGCTCGGTGCCGGCCGATTCGCGGCTAACGTGGGCGTGGCTGCCCGTCTGTTTCCAAGACCCCTTAGC  
CAGCCGACTTCTCCAGTTACGGAGCGAGCCCCCTCTTTTTCTTGTGTTTTTGGCAGATGCATCCCGTACTG  
CGGCAGATGCGCCCCCACCCTCCACCACAACCGCCCCCTACCGCAGCAGCAGCAACAGCCGGCGCTTCTGC  
CCCCGCCCCAGCAGCAGCAGCCAGCCACTACCGCGGCGGCGCCCGTGTAGCGGAGCCGGCGTTCAGTATGA  
CCTGGCCTTGGAAAGAGGGCGAGGGGCTGGCGCGGTGGGGGCGTCTGCGCGGAGCGGCACCCGCGCGTG  
CAGATGAAAAGGGACGCTCGCGAGGCCTACGTGCCCAAGCAGAACCTGTTTCAGAGACAGGAGCGGCGAGG  
AGCCCCAGGAGATGCGCGCCTCCCGCTTCCACGCGGGGCGGGAGCTGCGGCGCGGCCTGGACCGAAAGCG  
GGTGTGAGGGACGAGGATTTTCGAGGCGGACGAGCTGACGGGGATCAGCCCCGCGCGCGCGCACGTGGCC  
GCGGCCAACCTGGTCACGGCGTACGAGCAGACCGTGAAGGAGGAGAGCAACTTTCAAAAATCCTTCAACA  
ACCACGTGCGCACGCTGATCGCGCGCGAGGAGGTGACCCTGGGCCTGATGCACCTGTGGGACCTGCTGGA  
GGCCATCGTGAGAACCCACGAGCAAGCCGCTGACGGCGCAGCTGTTTCTGGTGGTGCAGCACAGTCGG  
GACAACGAGACGTTTCAGGGAGGCGCTGCTGAATATCACCGAGCCCGAGGGCCGCTGGCTCCTGGACCTGG  
TGAACATTCTGCAGAGCATCGTGGTGCAGGAGCGCGGGCTGCCGCTGTCCGAGAAGCTGGCGGCCATCAA  
CTTCTCGGTGCTGAGCCTGGGCAAGTACTACGCTAGGAAGATCTACAAGACCCCGTACGTGCCCATAGAC  
AAGGAGGTGAAGATCGACGGGTTTTTACATGCGCATGACCCTGAAAGTGCTGACCCCTGAGCGACGATCTGG  
GGGTGTACCGCAACGACAGGATGCACCGCGCGGTGAGCGCCAGCCGCCGGCGCGAGCTGAGCGACCAGGA  
GCTGATGCACAGCCTGCAGCGGGCCCTGACCGGGGCGGGACCGAGGGGGAGAGCTACTTTGACATGGGC  
GCGGACCTGCGCTGGCAGCCCAGCCGCGGGCCTTGGAAAGCTGCCGGCGGCGTGCCCTACGTGGAGGAGG  
TGGACGATGAGGAGGAGGAGGGCGAGTACCTGGAAGACTGATGGCGCGACCGTATTTTTGCTAGATGCAG  
CAACAGCCACCGCCGCCTCCTGATCCCGCGATGCGGGCGGCGCTGCAGAGCCAGCCGTCCGGCATTAACCT  
CCTCGGACGATTGGACCCAGGCCATGCAACGCATCATGGCGCTGACGACCCGCAATCCCGAAGCCTTTAG  
ACAGCAGCCTCAGGCCAACCGGCTCTCGGCCATCCTGGAGGCCGTGGTGCCCTCGCGCTCGAACCCACG  
CACGAGAAGGTGCTGGCCATCGTGAACGCGCTGGTGGAGAACAAGGCCATCCGCGGCGACGAGGCCGGGC  
TGGTGTACAACGCGCTGCTGGAGCGCTGGCCCCGCTACAACAGCACCAACGTGCAGACGAACCTGGACCG  
CATGGTGACCGACGTGCGCGAGGCGGTGTGCGAGCGCGAGCGGTTCCACCGCGAGTCGAACCTGGGCTCC  
ATGGTGGCGCTGAACGCCTTCTGAGCACGCGAGCCCGCCAACGTGCCCCGGGGCCAGGAGGACTACACCA  
ACTTCATCAGCGCGCTGCGGCTGATGGTGGCCGAGGTGCCCCAGAGCGAGGTGTACCAGTCGGGGCCGGA  
CTACTTCTTCCAGACCAGTCGCCAGGGCTTGAGACCGTGAACCTGAGCCAGGCTTTCAAGAACTTGAG  
GGACTGTGGGGCGTGCAGGCCCGGTGCGGGACCGCGCGACGGTGTGAGCCTGCTGACGCCGAACCTCGC

10

20

30

40

GCCTGCTGCTGCTGCTGGTGGCGCCCTTCACGGACAGCGGCAGCGTGAGCCGCGACTCGTACCTGGGCTA  
CCTGCTTAACCTGTACCGCGAGGCCATCGGGCAGGCGCACGTGGACGAGCAGACCTACCAGGAGATCACC  
CACGTGAGCCGCGCGCTGGGCCAGGAGGACCCGGGCAACCTGGAGGCCACCCTGAACTTCCTGCTGACCA  
ACCGGTGCGAGAAGATCCCGCCCCAGTACGCGCTGAGCACCGAGGAGGAGCGCATCCTGCGCTACGTGCA  
GCAGAGCGTGGGGCTGTTCTTGATGCAGGAGGGGGCCACGCCCAGCGCCGCGCTCGACATGACCGCGCGC  
AACATGGAGCCAGCATGTACGCCCGCAACCGCCCGTTTCATCAATAAGCTGATGGACTACTTGCATCGGG  
CGGCCGCCATGAACTCGGACTACTTTACCAACGCCATCTTGAACCCGCACTGGCTCCCGCCGCCCGGGTT  
CTACACGGGCGAGTACGACATGCCCCACCCCAACGACGGGTTCTGTGGGATGACGTGGACAGCAGCGTG  
TTCTCGCCGCGTCCCACCACCACCGTGTGGAAGAAAGAGGGCGGGGACCGGCGGCCGTCTCGGCGCTGT  
CCGGTCGCGCGGGTGCTGCCGCGGGCGGTGCCCCAGGCCGCCAGCCCCCTTCCGAGCCTGCCCTTTTCGCT  
GAACAGCGTGCGCAGCAGCGAGCTGGGTGCGCTGACGCGGCCGCGCCTGCTGGGCGAGGAGGAGTACCTG  
AACGACTCCTTGTTGAGGCCCGAGCGCGAAAAGAACTTCCCCAATAACGGGATAGAGAGCCTGGTGGACA  
AGATGAGCCGCTGGAAGACGTACGCGCACGAGCACAGGGACGAGCCCCGAGCTAGCAGCGCAGGCACCCG  
TAGACGCCAGCGGCACGACAGGCAGCGGGGTCTGGTGTGGGACGATGAGGATTCCGCCGACGACAGCAGC  
GTGTTGGAATTGGGTGGGAGTGGTGGTGGTAACCCGTTTCGCTCACTTGCGCCCCCGTATCGGGCGCCTGA  
TGTAAGAATCTGAAAAATAAAAAACGGTACTCACCAAGGCCATGGCGACCAGCGTGCGTTCTTCTCTGTT  
GTTTGTAGTAGTATGATGAGGCGCGTGTACCCGGAGGGTCTCTCTCCCTCGTACGAGAGCGTGATGCAGC  
AGGCGGTGGCGGCGGCGATGCAGCCCCCGCTGGAGGCGCCTTACGTGCCCCCGCGGTACCTGGCGCCTAC  
GGAGGGGCGGAACAGCATTCTGTTACTCGGAGCTGGCACCCCTTGTACGATACCACCCGGTTGTACCTGGTG  
GACAACAAGTCGGCGGACATCGCCTCGCTGAACTACCAGAACGACCACAGCAACTTCCTGACCACCGTGG  
TGCAGAACAACGATTTTACCCCCACGGAGGCCAGCACCCAGACCATCAACTTTGACGAGCGCTCGCGGTG  
GGGCGGCCAGCTGAAAACCATCATGCACACCAACATGCCAACGTGAACGAGTTCATGTACAGCAACAAG  
TTCAAGGCGCGGGTGATGGTCTCGCGCAAGACCCCCAACGGGGTCACAGTAACAGATGGTAGTCAGGACG  
AGCTGACCTACGAGTGGGTGGAGTTTGAGCTGCCCCGAGGGCAACTTCTCGGTGACCATGACCATCGATCT  
GATGAACAACGCCATCATCGACAACCTACTTGGCGGTGGGGCGGCAGAACGGGGTGCTGGAGAGCGACATC  
GGCGTGAAGTTCGACACGCGCAACTTCCGGCTGGGCTGGGACCCCGTGACCGAGCTGGTGTATGCCGGGCG  
TGTAACCAACGAGGCCTTCCACCCCGACATCGTCTTGCTGCCCCGCTGCGGCGTGGACTTCACCGAGAG  
CCGCCTCAGCAACCTGCTGGGCATCCGCAAGCGGCAGCCCTTCCAGGAGGGCTTCCAGATCCTGTACGAG  
GACCTGGAGGGGGGCAACATCCCCGCGCTCTTGATGTGGAAGCCTACGAGAAAAGCAAGGAGGATAGCA  
CCGCCGTGGCTACCGCCGCGACTGTGGCAGATGCCACTGTCACCAGGGGCGATACATTGCCACCCAGGC  
GGAGGAAGCAGCCGCCCTAGCGGCGACCGATGATAGTGAAAGTAAGATAGTTATCAAGCCGGTGGAGAAG  
GACAGCAAGGACAGGAGCTACAACGTTCTATCGGATGGAAAGAACACCGCCTACCGCAGCTGGTACCTGG  
CCTACAACCTACGGCGACCCCGAGAAGGGCGTGCGCTCCTGGACGCTGCTCACCACCTCGGACGTCACCTG  
CGGCGTGGAGCAAGTCTACTGGTCGCTGCCCCGACATGATGCAAGACCCGGTCACCTTCCGCTCCACGCGT  
CAAGTTAGCAACTACCCGGTGGTGGGCGCCGAGCTCCTGCCCCGTCTACTCCAAGAGCTTCTTCAACGAGC  
AGGCCGTCTACTCGCAGCAGCTGCGCGCCTTCACTCGCTCACGCACGTCTTCAACCGCTTCCCCGAGAA  
CCAGATCCTCGTCCGCCCCCGCGCCCCACCATTACCACCGTCAGTGAAAACGTTCTGTCTCACAGAT  
CACGGGACCCTGCCGCTGCGCAGCAGTATCCGGGGAGTCCAGCGCGTGACCGTCACTGACGCCAGACGCC  
GCACCTGCCCCCTACGTCTACAAGGCCCTGGGCGTAGTCGCGCCGCGCGTCTCTCGAGCCGCGACCTTCTA  
AAAAATGTCCATTCTCATCTCGCCCAGTAATAACACCGGTTGGGGCCTGCGCGCGCCCAGCAAGATGTAC

10

20

30

40

GGAGGCGCTCGCCAACGCTCCACGCAACACCCCGTGCGCGTGCGCGGGCACTTCCGCGCTCCCTGGGGCG  
CCCTCAAGGGTCGCGTGCGCTCGCGCACCACCGTCGACGACGTGATCGACCAGGTGGTGGCCGACGCGCG  
CAACTACACGCCCCGCGCGCGCCGCTCCACCGTGACGCGCTCATCGACAGCGTGGTGGCCGACGCG  
CGCCGGTACGCCCCGCGCCAAGAGCCGGCGGGCGGCATCGCCCGGGCACCAGGAGCACCCCGCCATGC  
GCGCGGCGCGAGCCTTGCTGCGCAGGGCCAGGCGCACGGGACGCAGGGCCATGCTCAGGGCGGGCAGACG  
CGCGGCTCCGGCAGCAGCAGCGCCGGCAGGACCCGACAGCGCGGGCCACGGCGGGCGGGCGGGCCATC  
GCCAGCATGTCCCGCCCCGCGCGCGGCAACGTGTACTGGGTGCGCGACGCCGCCACCGGTGTGCGCGTGC  
CCGTGCGCACCCGCCCCCTCGCACTTGAAGATGCTGACTTCGCGATGTTGATGTGTCCAGCGGGCAGG  
AGGATGTCCAAGCGCAAATACAAGGAAGAGATGCTCCAGGTTCATCGCGCTGAGATCTACGGCCCCGCGG  
CGGCGGTGAAGGAGGAAAGAAAGCCCCGCAAACTGAAGCGGGTCAAAAAGGACAAAAAGGAGGAGGAAGA  
TGTGGACGGACTGGTGGAGTTTGTGCGCAGTTTCGCCCCCGGGCGGCGCTGCAGTGGCGCGGGCGGAAA  
GTGAAACCGGTGCTGCGGCCCGGCACCACGGTGGTCTTCACGCCCCGGCGAGCGTTCCGGCTCCGCCTCCA  
AGCGCTCCTACGACGAGGTGTACGGGGACGAGGACATCCTCGAGCAGGCGGCCGAGCGTCTGGGCGAGTT  
TGCTTACGGCAAGCGCAGCCGCCCCGCGCCCTTGAAAGAGGAGGCGGTGTCCATCCCGCTGGACCACGGC  
AACCCACGCGGAGCCTGAAGCCGGTGACCCTGCAGCAGGTGCTGCCGAGCGCGGCGCCGCGCCGGGGCT  
TCAAGCGCGAGGGCGGCGAGGATCTGTACCCGACCATGCAGCTGATGGTGCCCAAGCGCCAGAAGCTGGA  
GGACGTGCTGGAGCACATGAAGGTGGACCCCGAGGTGCAGCCCGAGGTCAAGGTGCGGCCCATCAAGCAG  
GTGGCCCCGGGCGTGGGCGTGACACCGTGACATCAAGATCCCCACGGAGCCCATGGAAACGCAGACCG  
AGCCCGTGAAGCCAGCACCAGCACCATGGAGGTGCAGACGGATCCCTGGATGCCGGCGCCGGCTTCCAC  
CACCCTCGCCGAAGACGCAAGTACGGCGCGGCCAGCCTGCTGATGCCCAACTACGCGCTGCATCCTTCC  
ATCATCCCCACGCCGGGCTACCGCGGCACGCGCTTCTACCGGGCTACAGCAGCCGCCGCAAGACCACCA  
CCCCGCCCGCCGTGCGCGCACCCGCGCGAGCACCACCGCGACTTCCGCCCGCCGCTTGGTGCGGAGAGT  
GTACCGCAGCGGGCGTGAGCCTCTGACCCTGCCGCGCGCGCTACCACCCGAGCATCGCCATTTAACTC  
TGCCGTGCGCTCCTTGAGATATGGCCCTCACATGCCGCTCCGCGTCCCCATTACGGGCTACCGAGGAA  
GAAAGCCGCGCCGTAGAAGGCTGACGGGGAACGGGCTGCGTCGCCATCACCACCGGGCGGCGGCGCCAT  
CAGCAAGCGGTTGGGGGGAGGCTTCTGCCCGCGCTGATCCCCATCATCGCCGCGGCGATCGGGGCGATC  
CCCGGCATAGCTTCCGTGGCGGTGCAGGCCCTCTCAGCGCCACTGAGACACAGCTTGAAAAATTTGTAATA  
AAAAATGGACTGACGCTCCTGGTCTGTGATGTGTGTTTTAGATGGAAGACATCAATTTTTTCGTCCCT  
GGCACCGCGACACGGCACGCGGCCGTTTATGGGCACCTGGAGCGACATCGGCAACAGCCAACTGAACGGG  
GGCGCCTTCAATTGGAGCAGTCTCTGGAGCGGGCTTAAGAATTTTCGGGTCCACGCTCAAAACCTATGGCA  
ACAAGGCGTGGAACAGCAGCACAGGGCAGGCGCTGAGGGAAAAGCTGAAAGAGCAGAACTTCCAGCAGAA  
GGTGGTCGATGGCCTGGCCTCGGGCATCAACGGGGTGGTGGACCTGGCCAACCAGGCCGTGCAGAAACAG  
ATCAACAGCCGCTGGACGCGGTCCCGCCCCGCGGGGTCCGTGGAGATGCCCCAGGTGGAGGAGGAGCTGC  
CTCCCCCTGGACAAGCGCGGCGACAAGCGACCGCGTCCCGACGCGGAGGAGACGCTGCTGACGCACACGGA  
CGAGCCGCCCCCGTACGAGGAGGCGGTGAAACTGGGTCTGCCCACCACGCGGCCCGTGGCGCCTCTGGCC  
ACCGGGGTGCTGAAACCCAGCAGCAGCAGCAGCCAGCCCGCGACCCCTGGACTTGCTCCACCTCGCCCCCT  
CCACAGTGGCTAAGCCCCCTGCCGCCGGTGGCCGTGCGCTCGCGCGCCCCCGAGGCCGCCGCCAGGCGAA  
CTGGCAGAGCACTCTGAACAGCATCGTGGGTCTGGGAGTGCAGAGTGTGAAGCGCCGCGCGCTGCTATTAA  
AAGACACTGTAGCGCTTAACTTGCTTGTCTGTGTGTATATGTATGTCCGCCGACCAGAAGGAGGAGGAAG  
AGGCGCGTCGCCGAGTTGCAAGATGGCCACCCCATCGATGCTGCCCCAGTGGGCGTACATGCACATCGCC

10

20

30

40



GGACAGGACGCTTCGGAGTACCTGAGTCCGGGTCTGGTGCAGTTCGCCCCGCGCCACAGACACCTACTTCA  
GTCTGGGGAACAAGTTTtaggaacccccacgggtggcaccacgcacgatgtgaccaccgaccgcagccagcg  
GCTGACGCTGCGCTTCGTGCCCCTGGACCGCGAGGACAACACCTACTCGTACAAAGTGCGCTACACGCTG  
GCCGTGGGCGACAACCGCGTGCTGGACATGGCCAGCACCTACTTTGACATCCGCGGCGTGCTGGATCGGG  
GCCCCAGCTTCAAACCCCTACTCCGGCACCGCCTACAACAGCCTGGCTCCCCAAGGGAGCGCCCAACACCTC  
ACAGTGGATAACCAAAGACAATGGAAGTGAAGACATACAGTTTTGGAAATGCTCCAGTCAGAGGATTG  
GACATTACAGAAGAGGGTCTCCAAATAGGAACCGATGAGTCAGGGGGTGAAAGCAAGAAAATTTTGCAG  
ACAAAACCTATCAGCCTGAACCTCAGCTTGGAGATGAGGAATGGCATGATACTATTGGAGCTGAAGACAA  
GTATGGAGGCAGAGCGCTTAAACCTGCCACCAACATGAAACCCTGCTATGGGTCTTTGCGCAAGCCAACT  
AATGCTAAGGGAGGTCAGGCTAAAAGCAGAACCAAGGACGATGGCACTACTGAGCCTGATATTGACATGG  
CCTTCTTTGACGATCGCAGTCAGCAAGCTAGTTTCAGTCCAGAACTTGTTTTGTATACTGAGAATGTGCA  
TCTGGACACCCCGGATACCCACATTATTTACAAACCTGGCACTGATGAAACAAGTTCTTCTTTCAACTTG  
GGTCAGCAGTCCATGCCCAACAGACCCAACTACATTGGCTTCAGAGACAACCTTTATCGGGCTCATGTACT  
ACAACAGCACTGGCAATATGGGTGTACTGGCCGGTCAGGCCCTCCAGCTGAATGCTGTGGTGGACTTGCA  
GGACAGAAACACTGAACTGTCTACCAGCTCTTGCTTGACTCTCTGGGTGACAGAACCAGGTATTTTCAGT  
ATGTGGAATCAGGCGGTGGACAGCTATGACCCCGATGTGCGCATTATTGAAAATCACGGTGTGGAGGATG  
AACTCCCCAACTATTGCTTCCCTTTGAATGGTGTGGGCTTTACAGATACATTCCAGGGAATTAAGGTAA  
AACTACAAATAACGGAACAGCAAATGCTACAGAGTGGGAATCTGATACCTCTGTCAATAATGCTAATGAG  
ATTGCCAAGGGCAATCCTTTGCGCATGGAGATCAACATCCAGGCCAACCTGTGGCGGAACTTCCTCTACG  
CGAACGTGGCGCTGTACCTGCCCGACTCCTACAAGTACACGCCGGCCAACATCACGCTGCCCACCAACAC  
CAACACCTACGATTACATGAACGGCCGCGTGGTGGCGCCCTCGCTGGTGGACGCCTACATCAACATCGGG  
GCGCGCTGGTGCCTGGACCCCATGGACAACGTCAACCCCTTCAACCACCACCGCAACGCGGGCCTGCGCT  
ACCGCTCCATGCTCCTGGGCAACGGGCGCTACGTGCCCTTCCACATCCAGGTGCCCCAAAAGTTTTTCGC  
CATCAAGAGCCTCCTGCTCCTGCCCCGGTCTACACCTACGAGTGGAATTCGCAAGGACGTCAACATG  
ATCCTGCAGAGCTCCCTCGGCAACGACCTGCGCACGGACGGGGCCTCCATCGCCTTACCAGCATCAACC  
TCTACGCCACCTTCTTCCCCATGGCGCACAACACCGCCTCCACGCTCGAGGCCATGCTGCGCAACGACAC  
CAACGACCAGTCTTCAACGACTACCTCTCGGCGGCCAACATGCTCTACCCCATCCCGGCCAACGCCACC  
AACGTGCCCATCTCCATCCCCTCGCGCAACTGGGCGCCCTTCCGCGGATGGTCTTACGCGCCTCAAGA  
CCCGCGAGACGCCCTCGCTCGGCTCCGGGTTCGACCCCTACTTCGTCTACTCGGGCTCCATCCCCTACCT  
CGACGGCACCTTCTACCTCAACCACACCTTCAAGAAGGTCTCCATCACCTTCGACTCCTCCGTCAGCTGG  
CCCGGCAACGACCGCCTCCTGACGCCCCAACGAGTTCGAAATCAAGCGCACCGTCGACGGAGAGGGGTACA  
ACGTGGCCCAGTGCAACATGACCAAGGACTGGTTCTTGGTCCAGATGCTGGCCCACTACAACATCGGCTA  
CCAGGGCTTCTACGTGCCCCAGGGCTACAAGGACCGCATGTACTCCTTCTTCCGCAACTTCCAGCCCATG  
AGCCGCCAGGTCTGAGGAGGTCAACTACAAGGACTACCAGGCCGTACCCCTGGCCTACCAGCACAAACA  
ACTCGGGCTTCGTGCGCTACCTCGCGCCCACCATGCGCCAGGGCCAGCCCTACCCCGCCAACTACCCCTA  
CCCGCTCATCGGCAAGAGCGCCGTGCGCAGCGTCAACCAGAAAAAGTTCTCTGCGACCGGGTTCATGTGG  
CGCATCCCCTTCTCCAGCAACTTCATGTCCATGGGCGCGCTACCGACCTCGGCCAGAACATGCTCTACG  
CCAACTCCGCCCACGCGCTAGACATGAATTTGAAAGTCGACCCCATGGATGAGTCCACCCTTCTCTATGT  
TGCTTTCGAAGTCTTCGACGTGCTCCGAGTGACACAGCCCCACCGCGGCGTCATCGAGGCCGTCTACCTG  
CGCACGCCCTTCTCGGCCGGCAACGCCACCACCTAAGCCTCTTGCTTCTTGCAAGATGACGGCCTGTGGC

10

20

30

40

TCCGGCGAGCAGGAGCTCAGGGCCATCCTCCGCGACCTGGGCTGCGGGCCCTACTTCCTGGGCACCTTCG  
ACAAGCGCTTCCCGGGATTTCATGGCCCCGCACAAGCTGGCCTGCGCCATCGTCAACACGGCCGGCCGCGA  
GACCGGGGGCGAGCACTGGCTGGCCTTCGCCTGGAACCCGCGCACCCACACCTGCTACCTCTTCGACCCCC  
TTCGGGTTCTCGGACGAGCGCCTCAAGCAGATCTACCAGTTCGAGTACGAGGGCCTGCTGCGCCGAGCG  
CCCTGGCCACCGAGGACCGCTGCGTCACCCCTGGAAGAGTCCACCCAGACCGTGCAGGGTCCGCGCTCGGC  
CGCCTGCGGGCTCTTCTGCTGCATGTTCTGTCACGCCTTCGTGCACTGGCCCCGACCGCCCCATGGACAAG  
AACCCACCATGAACCTTGCTGACGGGGGTGCCAACGGCATGCTCCAGTCGCCCCAGGTGGAACCCACCC  
TGCGCCGCAACCAGGAGGCGCTCTACCGCTTCCTCAACGCCCACTCCGCCTACTTTTCGCTCCCACCGCGC  
GCGCATCGAGAAGGCCACCGCCTTCGACCGCATGAATCAAGACATGTAAACTGTGTGTATGTGAATGCTT  
TATTCATAATAAACAGCACATGTTTATGCCACCTTCTCTGAGGCTCTGACTTTATTTAGAAATCGAAGGG  
GTTCTGCCGGCTCTCGGCGTGCCCCGCGGGCAGGGATACGTTGCGGAAGTGGTACTTGGGCAGCCACTTG  
AACTCGGGGATCAGCAGCTTCGGCACGGGGAGGTGCGGGAACGAGTCGCTCCACAGCTTGCGCGTGAGTT  
GCAGGGCGCCCAGCAGGTGCGGCGCGGATATCTTGAAATCACAGTTGGGACCCGCGTTCTGCGCGCGAGA  
GTTGCGGTACACGGGGTTGCAGCACTGGAACACCATCAGGGCCGGGTGCTTCACGCTCGCCAGCACCGTC  
GCGTCGGTGATGCCCTCCACGTCCAGATCCTCGGCGTTGGCCATCCCGAAGGGGGTCATCTTGCAAGTCT  
GCCGCCCATGCTGGGCACGCAGCCGGGCTTGTGGTTGCAATCGCAGTGCAGGGGGATCAGCATCATCTG  
GGCCTGCTCGGAGCTCATGCCCGGGTACATGGCCTTCATGAAAGCCTCCAGCTGGCGGAAGGCCTGCTGC  
GCCTTGCCGCCCTCGGTGAAGAAGACCCCGCAGGACTTGCTAGAGAACTGGTTGGTGCGCAGCCGGCGT  
CGTGACGCAGCAGCGCGCGTCTGTTGGCCAGCTGCACCACGCTGCGCCCCCAGCGGTTCTGGGTGAT  
CTTGGCCCGGTGCGGGTTCTCCTTCAGCGCGCGCTGCCCGTTCTCGCTCGCCACATCCATCTCGATCGTG  
TGCTCCTTCTGGATCATCACGGTCCCGTGCAAGCACCGCAGCTTGCCCTCGGCTTCGGTGATCCGTGCA  
GCCACAGCGCGCAGCCGGTGCACTCCAGTTCTTGTGGGCGATCTGGGAGTGCGAGTGACGAAGCCCTG  
CAGGAAGCGGCCCATCATCGCGGTACGGGTCTTGTGCTGGTGAAGGTCAGCGGGATGCCGCGGTGCTCC  
TCGTTACATACAGGTGGCAGATGCGGCGGTACACCTCGCCCTGCTCGGGCATCAGCTGGAAGGCGGACT  
TCAGGTGCTCTCCACGCGGTACCGTCCATCAGCAGCGTCATGACTTCCATGCCCTTCTCCCAGGCCGA  
AACGATCGGCAGGCTCAGGGGGTTCTTCACCGTTGTCATCTTAGTCGCCGCCGCCGAGGTCAGGGGGTCG  
TTCTCGTCCAGGGTCTCAAACACTCGCTTGCCGTCTTCTCGGTGATGCGCACGGGGGAAAGCTGAAGC  
CCACGGCCGCCAGCTCCTCCTCGGCCTGCCTTTTCGTCTCGCTGTCTTGCTGATGTCTTGCAAAGGCAC  
ATGCTTGGTCTTGCGGGGTTTCTTTTGGGCGGCAGAGGCGGCGGCGGAGACGTGCTGGGCGAGCGCGAG  
TTCTCGCTCACCACGACTATTTCTTCTTCTTGGCCGTCTGCCGAGACCACGCGGCGGTAGGCATGCCTCT  
TCTGGGGCAGAGGCGGAGGCGACGGGCTCTCGCGGTTGCGCGGGCGGCTGGCAGAGCCCCCTCCGCGTTC  
GGGGTGCGCTCCTGGCGGCGCTGCTCTGACTGACTTCCTCCGCGGCGGCGCCATTGTGTTCTCCTAGGGA  
GCAAGCATGGAGACTCAGCCATCGTCGCCAACATCGCCATCTGCCCCCGCGCCGCGGACGAGAACCAGC  
AGCAGCAGAATGAAAGCTTAACCGCCCCGCGCCAGCCCCACCTCCGACGCGCGGGCCCCAGACATGCA  
AGAGATGGAGGAATCCATCGAGATTGACCTGGGCTACGTGACGCCCGCGGAGCACGAGGAGGAGCTGGCA  
GCGCGCTTTTCAGCCCCGGAAGAGAACCAAGAGCAGCCAGAGCAGGAAGCAGAGAGCGAGCAGAGCC  
AGGCTGGGCTCGAGCATGGCGACTACCTGAGCGGGCAGAGGACGTGCTCATCAAGCATCTGGCCCCCA  
ATGCATCATCGTCAAGGATGCGCTGCTCGACCGCGCCGAGGTGCCCTCAGCGTGCGGGAGCTCAGCCGC  
GCCTACGAGCGCAACCTCTTCTCGCCGCGCGTGCCCCCAAGCGCCAGCCCAACGGCACCTGCGAGCCCA  
ACCCGCGCCTCAACTTCTACCCGGTCTTCGCGGTGCCGAGGCCCTGGCCACCTACCACCTCTTTTTTCAA

10

20

30

40

GAACCAAAGGATCCCCGTCTCCTGCCGCGCCAACCGCACCCGCGCCGACGCCCTGCTCAACCTGGGCCCC  
GGCGCCCCGCTACCTGATATCGCCTCCTTGGAAGAGGTTCCCAAGATCTTCGAGGGTCTGGGCAGCGACG  
AGACTCGGGCCGCGAACGCTCTGCAAGGAAGCGGAGAGGAGCATGAGCACCACAGCGCCCTGGTGGAGTT  
GGAAGGCGACAACGCGCGCCTGGCGGTCTCAAGCGCACGGTCGAGCTGACCCACTTCGCCTACCCGGCG  
CTCAACCTGCCCCCAAGGTCATGAGCGCCGTCATGGACCAGGTGCTCATCAAGCGCGCCTCGCCCCCTCT  
CGGAGGAGGAGATGCAGGACCCCGAGAGCTCGGACGAGGGCAAGCCCGTGGTCAGCGACGAGCAGCTGGC  
GCGCTGGCTGGGAGCGAGTAGCACCCCCAGAGCCTGGAAGAGCGGCGCAAGCTCATGATGGCCGTGGTC  
CTGGTGACCGTGGAGCTGGAGTGTCTGCGCCGCTTCTTCGCCGACGCGGAGACCCTGCGCAAGGTCGAGG  
AGAACCTGCACTACCTCTTCAGGCACGGGTTCGTGCGCCAGGCCTGCAAGATCTCCAACGTGGAGCTGAC  
CAACCTGGTCTCCTACATGGGCATCCTGCACGAGAACCGCCTGGGGCAGAACGTGCTGCACACCACCCTG  
CGCGGGGAGGCCCCGCGCGACTACATCCGCGACTGCGTCTACCTGTACCTCTGCCACACCTGGCAGACGG  
GCATGGGCGTGTGGCAGCAGTGCCTGGAGGAGCAGAACCTGAAAGAGCTCTGCAAGCTCCTGCAGAAGAA  
CCTGAAGGCCCTGTGGACCGGGTTCGACGAGCGCACACCACCGCCTCGGACCTGGCCGACCTCATCTTCCCC  
GAGCGCCTGCGGCTGACGCTGCGCAACGGGCTGCCCCGACTTTATGAGCCAAAGCATGTTGCAAACTTTC  
GCTCTTTTCATCCTCGAACGCTCCGGGATCCTGCCCCGCCACCTGCTCCGCGCTGCCCTCGGACTTCGTGCC  
GCTGACCTTCCGCGAGTGCCCCCGCGCTCTGGAGCCACTGCTACCTGCTGCGTCTGGCCAACTACCTG  
GCCTACCACTCGGACGTGATCGAGGACGTCAGCGGCGAGGGTCTGCTCGAGTGCCACTGCCGCTGCAACC  
TCTGCACGCCGACCGCTCCCTGGCCTGCAACCCCCAGCTGCTGAGCGAGACCCAGATCATCGGCACCTT  
CGAGTTGCAAGGCCCGGCGAGGAGGGCAAGGGGGTCTGAAACTCACCCCGGGGCTGTGGACCTCGGCC  
TACTTGCGCAAGTTCGTGCCCGAGGACTACCATCCCTTCGAGATCAGGTTCTACGAGGACCAATCCCAGC  
CGCCCAAGGCCGAGCTGTCGGCCTGCGTCATCACCCAGGGGGCCATCCTGGCCCAATTGCAAGCCATCCA  
GAAATCCCGCCAAGAATTTCTGCTGAAAAAGGGCCACGGGGTCTACTTGACCCCCAGACCGGAGAGGAG  
CTCAACCCCAGCTTCCCCCAGGATGCCCAGAGGAAGCAGCAAGAAGCTGAAAGTGAGCTGCCGCTGCCG  
CCGGAGGATTTGGAGGAAGACTGGGAGAGCAGTCAGGCAGAGGAGGAGGAGATGGAAGACTGGGACAGCA  
CTCAGGCAGAGGAGGACAGCCTGCAAGACAGTCTGGAAGACGAGGTGGAGGAGGAGGCAGAGGAAGAAGC  
AGCCGCCGCCAGACCGTCGTCTCGGCGGAGAAAGCAAGCAGCACGGATACCATCTCCGCTCCGGGTGCG  
GGTCTCGGCGGCCGGGCCACAGTAGGTGGGACGAGACCGGGCGCTTCCCGAACCCACCACCAGACCG  
GTAAGAAGGAGCGGCAGGGATACAAGTCTTGCGGGGGGCACAAAAACGCCATCGTCTCCTGCTTGCAAGC  
CTGCGGGGGCAACATCTCCTTACCCGCGCTACCTGCTCTTCCACCGCGGGGTGAACTTCCCCGCAAC  
ATCTTGCAATTACTACCGTCACCTCCACAGCCCCTACTACTGTTTCCAAGAAGAGGCAGAAACCCAGCAGC  
AGCAGAAAACCAGCAGCAGCTAGAAAATCCACAGCGGCGGCGGCGGCAGGTGGACTGAGGATCGCGGCGA  
ACGAGCCGGCGCAGACCCGGGAGCTGAGGAACCGGATCTTTCCACCCCTCTATGCCATCTTCCAGCAGAG  
TCGGGGGCAGGAGCAGGAAGTCAAGAACCGTTCTCTGCGCTCGCTCACCCGAGTTGTCTGTAT  
CACAAGAGCGAAGACCAACTTCAGCGCACTCTCGAGGACGCCGAGGCTCTCTTCAACAAGTACTGCGCGC  
TCACTCTTAAAGAGTAGCCCGCGCCCCGCCACACACGGAAAAAGGCGGGAATTACGTCACCACCTGCGCC  
CTTCGCCCCGACCATCATCATGAGCAAAGAGATTCCACGCCTTACATGTGGAGCTACCAGCCCCAGATGG  
GCCTGGCCGCGCGCGCCGCCCAGGACTACTCCACCCGCATGAACTGGCTCAGTGCCGGGGCCGCGATGAT  
CTCACGGGTGAATGACATCCGCGCCCCGCCGAAACCAGATACTCCTAGAACAGTCAGCGATCACCGCCACG  
CCCCGCCATCACCTTAATCCGCGTAATTGGCCCCGCCGCTGGTGTACCAGGAAATTCCCCAGCCCACGA  
CCGTACTACTTCCGCGAGACGCCCAGGCCGAAGTCCAGCTGACTAACTCAGGTGTCCAGCTGGCCGGCGG

10

20

30

40

CGCCGCCCTGTGTCGTCACCGCCCCGCTCAGGGTATAAAGCGGCTGGTGATCCGAGGCAGAGGCACACAG  
CTCAACGACGAGGTGGTGAGCTCTTCGCTGGGTCTGCGACCTGACGGAGTCTTCCAACCTCGCCGGATCGG  
GGAGATCTTCCTTCACGCCTCGTCAGGCCGTCTGACTTTGGAGAGTTCGTCCTCGCAGCCCCGCTCGGG  
TGGCATCGGCACTCTCCAGTTCTGTTGGAGGAGTTCACTCCCTCGGTCTACTTCAACCCCTTCTCCGGCTCC  
CCCGGCCACTACCCGGACGAGTTTCATCCCGAACTTCGACGCCATCAGCGAGTCGGTGGACGGCTACGATT  
GAATGTCCCATGGTGGCGCGGCTGACCTAGCTCGGCTTCGACACCTGGACCACTGCCGCCGCTTCCGCTG  
CTTCGCTCGGGATCTCGCCGAGTTTGCCTACTTTGAGCTGCCCCGAGGAGCACCCCTCAGGGCCCCGGCCCAC  
GGAGTGCGGATCATCGTCGAAGGGGGCCTCGACTCCCACCTGCTTCGGATCTTCAGCCAGCGTCCGATCC  
TGGTCGAGCGCGAGCAAGGACAGACCCGTCTGACCCTGTACTGCATCTGCAACCACCCCGGCTGCATGA  
AAGTCTTTGTTGTCTGCTGTGTACTGAGTATAATAAAAGCTGAGATCAGCGACTACTCCGGACTTCCGTG  
TGTTCTGAATCCATCAACCAGTCCCTGTTCTTCACCGGGAACGAGACCGAGCTCCAGCTCCAGTGTAAG  
CCCCACAAGAAGTACCTCACCTGGCTGTTCCAGGGCTCCCCGATCGCCGTTGTCAACCACTGCGACAACG  
ACGGAGTCCTGCTGAGCGGCCCTGCCAACCTTACTTTTTCCACCCGCAGAAGCAAGCTCCAGCTCTTCCA  
ACCTTTCCTCCCCGGGACCTATCAGTGCGTCTCGGGACCCCTGCCATCACACCTTCCACCTGATCCCGAAT  
ACCACAGCGTCGCTCCCCGCTACTAACAACCAAACTACCCACCAACGCCACCGTCGCGACCTTTCTCTG  
AATCTAATACCACTACCGGAGGTGAGCTCCGAGGTGACCAACCTCTGGGATTTACTACGGCCCCCTGGGA  
GGTGGTGGGGTTAATAGCGCTAGGCCTAGTTGTGGGTGGGCTTTTGGCTCTCTGCTACCTATACCTCCCT  
TGCTGTTCTGTAAGTGGTGCTGTGTTGCTGGTTTAAAGAAATGGGGCAGATCACCTAGTGAGCTGCGG  
TGTGCTGGTGGCGGTGGTGCTTTTCGATTGTGGGACTGGGCGGCGCGGCTGTAGTGAAGGAGAAGGCCGAT  
CCCTGCTTGCATTTCAATCCCGACAAATGCCAGCTGAGTTTTTCAGCCCGATGGCAATCGGTGCGCGGTGC  
TGATCAAGTGCGGATGGGAATGCGGAGACGTGAGAATCGAGTACAATAACAAGACTCGGAACAATACTCT  
CGCGTCCGTGTGGCAGCCCGGGGACCCCGAGTGGTACACCGTCTCTGTCCCCGGTGCTGACGGCTCCCCG  
CGCACCGTGAATAATACTTTTCATTTTTGCGCACATGTGCGACACGGTCATGTGGATGAGCAAGCAGTACG  
ATATGTGGCCCCCACGAAGGAGAACATCGTGGTCTTCTCCATCGCTTACAGCCTGTGCACGGTGCTAAT  
CACCGCTATCGTGTGCCTGAGCATTACATGCTCATCGCTATTCGCCCCAGAAATAATGCCGAAAAAGAG  
AAACAGCCATAACACGTTTTTTTTACACACCTTGTTTTTTACAGACAATGCGTCTGTTAAATTTTTTAAACA  
TTGTGCTCAGTATTGCTTATGCCTCTGGCTATGCAAACATACAGAAAACCTCTATGTAGGATCTGATGA  
TACACTAGAGGGTACCCAATCACAAGCTAGGGTTTTCATGGTATTTTTTATAAAAGCTCAGATAATCCTATT  
ACTCTTTGCAAAGGTGATCAGGGGCGGACAACAAAGCCGCCTATCACATTTAGCTGTACCAGAACAAATC  
TCACGCTTTTCTCAATTACAAAACAATATGCTGGTATTTATTACAGTACAACTTTTCATAGTGGGCAAGA  
TAAATATTATACTGTTAAGGTAGAAAATCCTACCACTCCTAGAACTACCACCACCACCACCACCACC  
ACTACTGCGAAGCCCACTAAACCTAAAACTACCAAGAAAACCACTGTGAAAACCTACAACCTAGAACCA  
CAACTACAGAAACCACCACCAGCACAACTTGCTGCAACTACACACACACACTGAGCTAACCTTACA  
GACCACTAATGATTTGATAGCCCTGTTGCAAAAGGGGGATAACAGCACCCTTCCAATGAGGAGATACCC  
AAATCCATGATTGGCATTATTGTTGCTGTAGTGGTGTGCATGTTGATCATCGCCTTGTGCATGGTGTACT  
ATGCCTTCTGCTACAGAAAGCACAGACTGAACGACAAGCTGGAACACTTACTAAGTGTGAAATTTTAATT  
TTTTAGAACCATGAAGATCCTAGGCCTTTTAGTTTTTTCTATCATTACCTCTGCTCTATGCAATTCTGAC  
AATGAGGACGTTACTGTGCTTGTGCGATCAAATTATACACTGAAAGGTCCAGCGAAGGGTATGCTTTTCGT  
GGTATTGCTGGTTTGGAACTGACACTGATCAAACCTGAGCTTTGCAATGCAATGAAAGGTCAAATACCAAC  
CTCAAAAATTAAACATAAATGCAATGGTACTGACTTAGTACTACTCAATATCACGAAATCATATGCTGGC

10

20

30

40

AGCTATTCATGCCCTGGAGATGATGCTGAGAACATGATTTTTTACAAAGTAACTGTTGTTGATCCCCTA  
CTCCACCACCCACCACCACAACCTACTCACACCACACACACAGAACAAACACCAGAGGCAGCAGAAGCAGA  
GTTGGCCTTCCAGGTTACGAGATTCCCTTTGCTGTCAATACCCCTACACCCGATCATCGGTGTCGGGG  
CTGCTAGTCAGCGCATTTGTCGGTGTGCTTTTCGGGATTAGCAGTCATAATCATCTGCATGTTTATTTTTG  
CTTGCTGCTATAGAAGGCTTTACCGACAAAAATCAGACCCACTGCTGAACCTCTATGTTTAAATTTTTTCC  
AGAGCCATGAAGGCAGTTAGCGCTCTAGTTTTTTGTTCTTTGATTGGCATTGTTTTTTGCAATCCTATTA  
CTAGAGTTAGCTTTATTAAAGATGTGAATGTTACTGAGGGGGGCAATGTGACACTGGTAGGTGTAGAGGG  
TGCTAAAAACACCACCTGGACAAAATACCACCTTGGGTGGAAAGATATTTGCAATTGGAGTGTCACTGTG  
TACACATGTGAGGGAGTTAATCTTACCATTGTCAATGCCACCTCAGCTCAAAATGGTAGAATTCAAGGAC  
AAAGTGTTAGTGTGACCAGTGATGGGTATTTTACCCAACATACTTTTATCTATGACGTTAAAGTCATACC  
ACTGCCTACGCCTAGCCCACCTAGCACCCTACACAAACAACCCACACTACACAGACAACCACATACAGT  
ACATCAAATCAGCCTACCACCCTACAGCAGCAGAGGTTGCCAGCTCGTCTGGAGTTCAAGTGGCATT  
TGTGTTGTTGCCCCATCTAGCAGTCCCCTGCTATTACCAATGAGCAGACTACTGCATTTTTTGTCCACTGT  
CGAGAGCCACACCACAGCTACCTCCAGTGCCTTCTCTAGCACCGCCAATCTCTCCTCGCTTTCTCTACA  
CCAATCAGTCCCGCTACTACTACTACCCCGCTATTCTTCCCCTCCCCTGAAGCAAACAGACGGCGGCA  
TGCAATGGCAGATCACCTGCTCATTGTGATCGGGTGGTCATCCTAGCCGTGTTGCTCTACTACATCTT  
CTGCCGCCGCTATTCCCAACGCGCACCGCAAGCCGGTCTACAAGCCCATCATTGTGCGGCAGCCGGAGCCG  
CTTCAGGTGGAAGGGGGTCTAAGGAATCTTCTCTTCTCTTTTACAGTATGGTGATTGAACTATGATTCCCT  
AGACAATTCTTGATCACTATTCTTATCTGCCTCCTCCAAGTCTGTGCCACCTCGCTCTGGTGGCCAACG  
CCAGTCCAGACTGTATTGGGCCCTTCGCCTCCTACGTGCTCTTTGCCTTCATCACCTGCATCTGCTGCTG  
TAGCATAGTCTGCCTGCTTATCACCTTCTTCCAGTTCATTGACTGGATCTTTGTGCGCATCGCCTACCTG  
CGCCACCACCCCCAGTACCGCGACCAGCGAGTGGCGCAGCTGCTCAGGCTCCTCTGATAAGCATGCGGGC  
TCTGCTACTTCTCGCGCTTCTGCTGTTAGTGCTCCCCCGTCCCGTTGACCCCCGGCCCCCACTCAGTCC  
CCCGAGGAGGTCCGCAAATGCAAATTCCAAGAACCCTGGAAATTCCTCAAATGCTACCGCCAAAAATCAG  
ACATGCATCCCAGCTGGATCATGATCATTTGGGATCGTGAACATTCTGGCCTGCACCCTCATCTCCTTTGT  
GATTTACCCCTGCTTTGACTTTGGTTGGAACCTCGCCAGAGGCGCTCTATCTCCCGCCTGAACCTGACACA  
CCACCACAGCAACCTCAGGCACACGCACTACCACCACCACAGCCTAGGCCACAATACATGCCCATATTAG  
ACTATGAGGCCGAGCCACAGCGACCCATGCTCCCCGCTATTAGTTACTTCAATCTAACGGCGGAGATGA  
CTGACCCACTGGCCAACAACAACGTCAACGACCTTCTCCTGGACATGGACGGCCGCGCCTCGGAGCAGCG  
ACTCGCCCAACTTCGCATTTCGCCAGCAGCAGGAGAGAGCCGTCAAGGAGCTGCAGGACGGCATAGCCATC  
CACCAGTGCAAGAAAGGCATCTTCTGCCTGGTGAAACAGGCCAAGATCTCCTACGAGGTACCCAGACCG  
ACCATCGCCTCTCCTACGAGCTCCTGCAGCAGCGCCAGAAGTTCACCTGCCTGGTTCGGAGTCAACCCCAT  
CGTCATCACCCAGCAGTCGGGCGATACCAAGGGGTGCATCCACTGCTCCTGCGACTCCCCCGACTGCGTC  
CACACTCTGATCAAGACCCTCTGCGGCCTCCGCGACCTCCTCCCCATGAACTAATCACCCACTTATCCAG  
TGAAATAAAAAATAATCATTTGATTTGAAATAAAGATACAATCATATTGATGATTTGAGTTTAAACAAA  
ATAAAGAATCACTTACTTGAAATCTGATACCAGGTCTCTGTCCATATTTTCTGCCAACACCACCTCACTC  
CCCTCTTCCCAGCTCTGGTACTGCAGGCCCGGGCGGGCTGCAAACCTTCCTCCACACGCTGAAGGGGATGT  
CAAATTCCTCCTGCCCTCAATCTTCATTTTATCTTCTATCAGATGTCCAAAAAGCGCGTCCGGGTGGAT  
GATGACTTCGACCCCGTCTACCCCTACGATGCAGACAACGCACCGACCGTGCCCTTCATCAACCCCCCT  
TCGTCTCTTCAGATGGATTCCAAGAGAAGCCCCTGGGGGTGTTGTCCCTGCGACTGGCCGACCCCGTCAC

10

20

30

40

CACCAAGAACGGGGAAATCACCCCTCAAGCTGGGAGAGGGGGTGGACCTCGACTCCTCGGGAAAACATCATC  
TCCAACACGGCCACCAAGGCCGCTGCCCCCTCAGTTTTTCCAACAACACCATTTCCCTTAACATGGATC  
ACCCCTTTTACACTAAAGATGGAAAATTAGCCTTACAAGTTTCTCCACCATTAAATATACTGAGAACAAG  
CATTCTAAACACACTAGCTTTAGGTTTTGGATCAGGTTTAGGACTCCGTGGCTCTGCCTTGGCAGTACAG  
TTAGTCTCTCCACTTACATTTGATACTGATGGAAACATAAAGCTTACCTTAGACAGAGGTTTGCATGTTA  
CAACAGGAGATGCAATTGAAAGCAACATAAGCTGGGCTAAAGGTTTAAAATTTGAAGATGGAGCCATAGC  
AACCAACATTTGGAAATGGGTTAGAGTTTGGAAAGCAGTAGTACAGAAACAGGTGTCGATGATGCTTACCCA  
ATCCAAGTTAAACTTGGATCTGGCCTTAGCTTTGACAGTACAGGAGCCATAATGGCTGGTAACAAAGAAG  
ACGATAAACTCACTTTGTGGACAACACCTGATCCATCACCAAACTGTCAAATACTCGCAGAAAATGATGC  
AAAATAACACTTTGCTTGACTAAATGTGGTAGTCAAATACTGGCCACTGTGTCAGTCTTAGTTGTAGGA  
AGTGGAAACCTAAACCCCATTAAGTGGCACCCTAAGCAGTGCTCAGGTGTTTCTACGTTTTGATGCAACG  
GTGTTCTTTTAAACAGAACATTTCTACACTAAAAAATACTGGGGGTATAGGCAGGGAGATAGCATAGATGG  
CACTCCATATGTCAATGCTGTAGGATTCATGCCCAATTTAAAAGCTTATCCAAAGTCACAAAGTTCTACT  
ACTAAAAATAATATAGTAGGGCAAGTATACATGAATGGAGATGTTTCAAACCTATGCTTCTCACTATAA  
CCCTCAATGGTACTGATGACAGCAACAGTACATATTCATGTCAATTTTCATACACCTGGACTAATGGAAG  
CTATGTTGGAGCAACATTTGGAGCTAACTCTTATACCTTCTCCTACATCGCCCAAGAATGAATACTGTAT  
CCCACCCTGCATGCCCAACCCTCCCCACCTCTGTCTATATGGAAAACCTCTGAAACACAAAATAAAATAA  
AGTTCAAGTGTTTTATTGATTCAACAGTTTTTACAGGATTCGAGCAGTTATTTTTTCTCCACCCTCCCAGG  
ACATGGAATACACCACCCTCTCCCCCGCACAGCCTTGAACATCTGAATGCCATTGGTGATGGACATGCT  
TTTGGTCTCCACGTTCCACACAGTTTCAGAGCGAGCCAGTCTCGGGTCGGTCAGGGAGATGAAACCCCTCC  
GGGCACTCCCGCATCTGCACCTCACAGCTCAACAGCTGAGGATTGTCCTCGGTGGTCGGGATCACGGTTA  
TCTGGAAGAAGCAGAAGAGCGGCGGTGGGAATCATAGTCCGCGAACGGGATCGGCCGGTGGTGTCGCATC  
AGGCCCGCAGCAGTCGCTGCCGCCGCGCTCCGTCAAGCTGCTGCTCAGGGGGTCCGGGTCCAGGGACT  
CCCTCAGCATGATGCCCACGGCCCTCAGCATCAGTCGTCTGGTGCGGCGGGCGCAGCAGCGCATGCGGAT  
CTCGCTCAGGTGCTGCTGAGTACGTGCAACACAGGACCACCAGGTTGTTCAACAGTCCATAGTTCAACACG  
CTCCAGCCGAAACTCATCGCGGAAGGATGCTACCCACGTGGCCGTGCTACCAGATCCTCAGGTAAATCA  
AGTGGCGCCCCCTCCAGAACACGCTGCCCATGTACATGATCTCCTTGGGCATGTGGCGGTTACCCACCTC  
CCGGTACCACATCACCTCTGGTTGAACATGCAGCCCCGGATGATCCTGCGGAACCACAGGGCCAGCACC  
GCCCCGCGCCCATGCAGCGAAGAGACCCCGGGTCCCGCAATGGCAATGGAGGACCCACCGCTCGTACC  
CGTGGATCATCTGGGAGCTGAACAAGTCTATGTTGGCACAGCACAGGCACACGCTCATGCATCTCTTCAG  
CACTCTCAGCTCCTCGGGGGTCAAACCATATCCCAGGGCACGGGAAACTCTTGACAGGACAGCGAAGCCC  
GCAGAACAGGGCAATCCTCGCACATAACTTACATTTGTGCATGGACAGGGTATCGCAATCAGGCAGCACCG  
GGTGATCCTCCACCAGAGAAGCGCGGGTCTCGGTCTCCTCACAGCGTGGTAAGGGGGCCGGCGGATACGG  
GTGATGGCGGGACGCGGCTGATCGTGTTTCGCGACCGTGTCATGATGCAGTTGCTTTCGGACATTTTCGTA  
CTTGCTGAAGCAGAACCTGGTCCGGGCGCTGCACACCGATCGCCGGCGGGTCTCGGCGCTTGGAACGC  
TCGGTGTGTAAGTTGTAAAACAGCCACTCTCTCAGACCGTGACAGCAGATCTAGGGCCTCAGGAGTGATGA  
AGATCCCATCATGCCTGATGGCTCTGATCACATCGACCACCGTGGAATGGGCCAGACCCAGCCAGATGAT  
GCAATTTTGTGGGTTTCGGTGACGGCGGGGGAGGGAAGAACAGGAAGAACCATGATTAACTTTTAATCC  
AAACGGTCTCGGAGCACTTCAAATGAAGGTCGCGGAGATGGCACCTCTCGCCCCGCTGTGTTGGTGGA  
AAATAACAGCCAGGTCAAAGGTGATACGGTTCTCGAGATGTTCCACGGTGGCTTCCAGCAAAGCCTCCAC

10

20

30

40

GCGCACATCCAGAAACAAGACAATAGCGAAAGCGGGAGGGTTCTCTAATTCCTCAATCATCATGTTACAC  
TCCTGCACCATCCCCAGATAATTTTTCATTTTTCAGCCTTGAATGATTGGAAGTAGTTCTGAGGTAAAT  
CCAAGCCAGCCATGATAAAGAGCTCGCGCAGAGCGCCCTCCACCGGCATTCTTAAGCACACCCTCATAAT  
TCCAAGATATTCTGCTCCTGGTTCACCTGCAGCAGATTGACAAGCGGGATATCAAAATCTCTGCCGCGAT  
CCCTGAGCTCCTCCCTCAGCAATAACTGTAAGTACTCTTTTCATATCCTCTCCGAAATTTTGTAGCCATAGG  
ACCCCCAGGAATAAGAGAAGGGCAAGCCACATTACAGATAAAACCGAAGTCCCCCCCAGTGAGCATTTGCCA  
AATGTAAGATTGAAATAAGCATGCTGGCTAGACCCGGTGATATCTTCCAGATAACTGGACAGAAAAATCGG  
GCAAGCAATTTTTAAGAAAAATCAACAAAAGAAAAATCTTCCAGGTGCACGTTTAGGGCCTCGGGAACAAC  
GATGGAGTAAGTGCAAGGGGTGCGTTCCAGCATGGTTAGTTAGCTGATCTGTAAAAAACAAAAATAAA  
ACATTAAACCATGCTAGCCTGGCGAACAGGTGGGTAAATCGTTCTCTCCAGCACCAGGCAGGCCACGGGG  
TCTCCGGCGCGACCCCTCGTAAAAATTGTGCTATGATTGAAAACCATCACAGAGAGACGTTCCCGGTGGC  
CGGCGTGAAATGATTGAGAAGAAGCATACACCCCCGGAACATTGGAGTCCGTGAGTGAAAAAAGCGGGC  
GAGGAAGCAATGAGGCACTACAACGCTCACTCTCAAGTCCAGCAAAGCGATGCCATGCGGATGAAGCACA  
AAATTTTCAGGTGCGTAAAAATGTAATTACTCCCCCTCCTGCACAGGCAGCGAAGCTCCCGATCCCTCCA  
GATACACATACAAAGCCTCAGCGTCCATAGCTTACCGAGCGGCAGCAGCAGCGGCACACAACAGGCGCAA  
GAGTCAGAGAAAAGACTGAGCTCTAACCTGTCCGCCCCGCTCTCTGCTCAATATATAGCCCCAGATCTACA  
CTGACGTAAAGGCCAAAGTCTAAAAATACCCGCCAAATAATCACACACGCCCAGCACACGCCCAGAAACC  
GGTGACACACTCAAAAAAATACGCGCACTTCCTCAAACGCCCAAACCTGCCGTCATTTCGGGGTTCCACG  
CTACGTCATCAAAACACGACTTTCAAATTCGCTCGACCGTTAAAAACGTACCCCGCCCCGCCCTAACGG  
TCGCGCGTCCCGCAGCCAATCAGCGCCCCGCATCCCCAAATTCAAACAGCTCATTTGCATATTAACGCGC  
ACCAAAAGTTTGAGGTATATTATTGATGATG

10

20

【 0 1 7 9 】

配列番号3 CASIプロモーターをコードするポリヌクレオチド配列

GGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCCGCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCCATTTGACGTCAA  
TAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACT  
GCCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCCG  
CTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTA  
CCATGGTTCGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCTCCCCCCCCCTCCCCACCCCCAATTTTGTATTTA  
TTTATTTTTTAATTATTTTGTGCAGCGATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGCGCGGCCAGGCGGGGCGGGGCGGGGCG  
GAGGGGCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATCAGAGCGGCGCGCTCCGAAAGTTTCTTTTAT  
GGCGAGGCGGGCGGGCGGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAGCGCTCCCTATCAGTGATAGAGATCTCCCTATCAGTGAT  
AGAGATCGTCGACGAGCTCGCGGCGGGCGGGAGTCGCTGCGCGCTGCCCTTCGCCCCGTGCCCCGCTCCGCGCGCGCC  
TCGCGCGCGCGCGCGCGGCTCTGACTGACCGCGTTACTAAACAGGTAAAGTCCGGCTCCGCGCGGGGTTTTGGCGC  
CTCCCGCGGGCGCCCCCTCCTCACGGCGAGCGCTGCCACGTGACGAGGCGCAGCGAGCGTCTGATCCTTCC  
GCCCCGACGCTCAGGACAGCGGCCCGCTGCTCATAAGACTCGGCCCTAGAACCCCAAGTATCAGCAGAAGGACATTTT  
AGGACGGGACTTGGGTGACTCTAGGGCACTGGTTTTCTTTCCAGAGAGCGGAACAGGCGAGGAAAAGTAGTCCCTTC  
TCGGCGATTCTGCGGAGGGATCTCCGTGGGGCGGTGAACGCCGATGATGCCCTACTAACCATGTTTCATGTTTTCTT  
TTTTTTTCTACAGGTCCTGGGTGACGAACAG

30

40

【 0 1 8 0 】

配列番号4 ChAd155/RSVをコードするポリヌクレオチド配列

CATCATCAATAATATACCTTATTTTGGATTGAAGCCAATATGATAATGAGATGGGCGGCGCGGGGCGG  
GGCGCGGGGCGGGAGGCGGGTTTGGGGGCGGGCCGGCGGGCGGGGCGGTGTGGCGGAAGTGGACTTT  
GTAAGTGTGGCGGATGTGACTTGCTAGTGCCGGGCGCGGTAAAAGTGACGTTTTCCGTGCGCGACAAC  
GCCCCCGGAAGTGACATTTTTCCCGCGGTTTTTACCGGATGTTGTAGTGAATTTGGGCGTAACCAAGT  
AAGATTTGGCCATTTTCGCGGGAAGTGAACCGGGGAAGTGAATCTGATTAATTTGCGTTAGTCA  
TACCGCGTAATATTTGTCTAGGGCCGAGGGACTTTGGCCGATTACGTGGAGGACTCGCCCAGGTGTTTT  
TTGAGGTGAATTTCCCGGTTCCGGGTCAAAGTCTGCGTTTTATTATTATAGGATATCCCATTCATACG  
TTGTATCCATATCATAATATGTACATTTATATTGGCTCATGTCCAACATTACCGCCATGTTGACATTGAT  
TATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCG  
TTACATAACTTACGTAATATGGCCCGCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCATTGACGTCAATA  
ATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACG  
GTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATG  
ACGGTAATATGGCCCGCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTTCTACTTGGCAGTACA  
TCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGATGCGGTTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGTGGATAGC  
GGTTTGACTCACGGGGATTTCGAAGTCTCCACCCATTGACGTCAATGGGAGTTTGTTTTGGCACCAAA  
ATCAACGGGACTTTCCAAAATGTCGTAACAACTCCGCCCCATTGACGCAAATGGGCGGTAGGCGTGTA  
CGGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTCTCCCTATCAGTGATAGAGATCTCCCTATCAGTGATAGAGA  
TCGTCGACGAGCTCGTTTAGTGAACCGTCAGATCGCCTGGAGACGCCATCCACGCTGTTTTGACCTCCA  
TAGAAGACACCGGGACCGATCCAGCCTCCGCGGCCGGGAACGGTGCATTGGAACGCGGATTCCCCGT  
GCCAAGAGTGAGATCTTCCGTTTATCTAGGTACCAGATATCGCCACCATGGAAGTCTGATCCTGAAG  
GCCAACGCCATCACCACCATCCTGACCGCCGTGACCTTCTGCTTCGCCAGCGGCCAGAACATCACCAG  
GGAATTCTACCAGAGCACCTGTAGCGCCGTGAGCAAGGGCTACCTGAGCGCCCTGAGAACCGGCTGGT  
ACACCAGCGTGATCACCATCGAGCTGAGCAACATCAAAGAAAACAAGTGCAACGGCACCGACGCCAA  
AGTGAAGCTGATCAAGCAGGAAGTGGACAAGTACAAGAACGCCGTGACCGAGCTGCAGCTGCTGATG  
CAGAGCACCCCCGCCACCAACAACCGGGCCAGACGGGAGCTGCCCCGGTTCATGAACTACACCTGA  
ACAACGCCAAAAAGACCAACGTGACCCTGAGCAAGAAGCGGAAGCGGCGGTTCTTGGGCTTTCTGCT  
GGGCGTGGGCGAGCGCCATTGCCAGCGGCGTGGCCGTGTCTAAGGTGCTGCACCTGGAAGGCGAAGTG  
AACAAGATCAAGAGCGCCCTGCTGAGCACCAACAAGGCCGTGGTGTCCCTGAGCAACGGCGTGAGCG  
TGCTGACCAGCAAGGTGCTGGATCTGAAGAACTACATCGACAAGCAGCTGCTGCCCATCGTGAACAAG  
CAGAGCTGCAGCATCAGCAACATCGAGACAGTGATCGAGTTCCAGCAGAAGAACAACCGGCTGCTGG  
AAATCACCCGGGAGTTCAGCGTGAAACGCCGGCGTGACCACCCCTGTGTCCACCTACATGCTGACCAAC  
AGCGAGCTGCTGAGCCTGATCAACGACATGCCCATCACCACGACCAGAAAAAGCTGATGAGCAACA  
ACGTGCAGATCGTGGCAGCAGAGCTACTCCATCATGTCCATCATCAAAGAAGAGGTGCTGGCCTAC  
GTGGTGCAGCTGCCCCTGTACGGCGTGATCGACACCCCTGCTGGAAGCTGCACACCAGCCCCCTGTG  
CACCACCAACACCAAAGAGGGCAGCAACATCTGCCTGACCCGGACCGACAGAGGCTGGTACTGCGAC  
AACGCCGGCAGCGTGTCAATTCTTTCCACAGGCCGAGACATGCAAGGTGCAGAGCAACCGGGTGTCTG  
CGACACCATGAACAGCCTGACCCTGCCCTCCGAAGTGAACCTGTGCAACGTGGACATCTTCAACCCCA

10

20

30

40



AGTACGACTGCAAGATCATGACCTCCAAGACCGACGTGTCCAGCTCCGTGATCACCTCCCTGGGCGCC  
ATCGTGTCTCTGCTACGGCAAGACCAAGTGCACCGCCAGCAACAAGAACCGGGGCATCATCAAGACCTT  
CAGCAACGGCTGCGACTACGTGTCCAACAAGGGGGTGGACACCGTGTCCGTGGGCAACACCTGTACT  
ACGTGAACAAACAGGAAGGCAAGAGCCTGTACGTGAAGGGCGAGCCCATCATCAACTTCTACGACCC  
CCTGGTGTTCCTCCAGCGACGAGTTTCGACGCCAGCATCAGCCAGGTGAACGAGAAGATCAACCAGAGC  
CTGGCCTTCATCCGGAAGTCCGACGAGCTGCTGCACAATGTGAATGCCGGCAAGTCCACCACCAACCG  
GAAGCGGAGAGCCCCCTGTGAAGCAGACCCCTGAACTTCGACCTGCTGAAGCTGGCCGGCGACGTGGAG  
AGCAATCCCGGCCCTATGGCCCTGAGCAAAGTGAACTGAACGATACACTGAACAAGGACCAGCTGC  
TGTCAGCAGCAAGTACACCATCCAGCGGAGCACCGGCGACAGCATCGATACCCCCAACTACGACGT  
GCAGAAGCACATCAACAAGCTGTGCGGCATGCTGCTGATCACAGAGGACGCCAACCACAAGTTCACC  
GGCCTGATCGGCATGCTGTACGCCATGAGCCGGCTGGGCCGGGAGGACACCATCAAGATCCTGCGGG  
ACGCCGGCTACCACGTGAAGGCCAATGGCGTGGACGTGACCACACACCGGCAGGACATCAACGGCAA  
AGAAATGAAGTTCGAGGTGCTGACCCTGGCCAGCCTGACCACCGAGATCCAGATCAATATCGAGATCG  
AGAGCCGGAAGTCTTACAAGAAAATGCTGAAAGAAAATGGGCGAGGTGGCCCCCGAGTACAGACACGA  
CAGCCCCGACTGCGGCATGATCATCCTGTGTATCGCCGCCCTGGTGATCACAAGCTGGCCGCTGGCG  
ACAGATCTGGCCTGACAGCCGTGATCAGACGGGCCAACAATGTGCTGAAGAACGAGATGAAGCGGTA  
CAAGGGCCTGCTGCCCAAGGACATTGCCAACAGCTTCTACGAGGTGTTGAGAAGTACCCCCACTTCA  
TCGACGTGTTTCGTGCACTTCGGCATTGCCAGAGCAGCACCAGAGGCGGCTCCAGAGTGGAGGGCATC  
TTCGCCGGCCTGTTTCATGAACGCCTACGGCGCTGGCCAGGTGATGCTGAGATGGGGCGTGCTGGCCAA  
GAGCGTGAAGAACATCATGCTGGGCCACGCCAGCGTGCAGGCCGAGATGGAACAGGTGGTGGAGGTG  
TACGAGTACGCCCAGAAGCTGGGCGGAGAGGCCGGCTTCTACCACATCCTGAACAACCCTAAGGCCTC  
CCTGCTGTCCCTGACCCAGTTCCCCCACTTCTCCAGCGTGGTGCTGGGAAATGCCGCCGACTGGGCAT  
CATGGGCGAGTACCGGGGCACCCCCAGAAACCAGGACCTGTACGACGCCGCCAAGGCCTACGCCGAG  
CAGCTGAAAAGAAAACGGCGTGATCAACTACAGCGTGCTGGACCTGACCGCTGAGGAACTGGAAGCCA  
TCAAGCACCAGCTGAACCCCAAGGACAACGACGTGGAGCTGGGAGGCGGAGGATCTGGCGGCGGAGG  
CATGAGCAGACGGAACCCCTGCAAGTTCGAGATCCGGGGCCACTGCCTGAACGGCAAGCGGTGCCAC  
TTCAGCCACAACCTACTTCGAGTGGCCCCCTCATGCTCTGCTGGTGCAGCAGAACTTCATGCTGAACCGG  
ATCCTGAAGTCCATGGACAAGAGCATCGACACCCTGAGCGAGATCAGCGGAGCCGCCGAGCTGGACA  
GAACCGAGGAATATGCCCCTGGGCGTGGTGGGAGTGCTGGAAAGCTACATCGGCTCCATCAACAACAT  
CACAAAGCAGAGCGCCTGCGTGGCCATGAGCAAGCTGCTGACAGAGCTGAACAGCGACGACATCAAG  
AAGCTGAGGGACAACGAGGAACTGAACAGCCCCAAGATCCGGGTGTACAACACCGTGATCAGCTACA  
TTGAGAGCAACCGCAAGAACAACAAGCAGACCATCCATCTGCTGAAGCGGCTGCCCGCCGACGTGCT  
GAAAAAGACCATCAAGAACACCCTGGACATCCACAAGTCCATCACCATCAACAATCCCAAAGAAAGC  
ACCGTGTCTGACACCAACGATCACGCCAAGAACAACGACACCACCTGATGAGCGGCCGCGATCTGCTG  
TGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCTCCCCCGTGCTTCCCTTGACCCTGGAAGGTGCCAC  
TCCCCTGTCTTTTCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCT  
GGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGA

10

20

30

40

TGCGGTGGGCTCTATGGCCGATCAGCGATCGCTGAGGTGGGTGAGTGGGCGTGGCCTGGGGTGGTCAT  
GAAAATATATAAGTTGGGGGTCTTAGGGTCTCTTTATTTGTGTTGCAGAGACCGCCGGAGCCATGAGC  
GGGAGCAGCAGCAGCAGCAGTAGCAGCAGCGCCTTGATGGCAGCATCGTGAGCCCTTATTTGACGA  
CGCGGATGCCCCACTGGGCCGGGGTGCCTCAGAATGTGATGGGCTCCAGCATCGACGGCCGACCCGTC  
CTGCCCCGAAATTCCGCCACGCTGACCTATGCGACCGTCGCGGGGACGCCGTTGGACGCCACCGCCGC  
CGCCGCCGCCACCGCAGCCGCCTCGGCCGTGCGCAGCCTGGCCACGGACTTTGCATTCTGGGACCAC  
TGGCGACAGGGGCTACTTCTCGGGCCGCTGCTGCCGCCGTTGCGGATGACAAGCTGACCGCCCTGCTG  
GCGCAGTTGGATGCGCTTACTCGGGAAGTGGGTGACCTTTCTCAGCAGGTCATGGCCCTGCGCCAGCA  
GGTCTCCTCCCTGCAAGCTGGCGGGAATGCTTCTCCACAAAATGCCGTTTAAGATAAAATAAAACCAGA  
CTCTGTTTGGATTAAAGAAAAGTAGCAAGTGCATTGCTCTCTTTATTTTCATAATTTTCCGCGCGGATA  
GGCCCTAGACCAGCGTTCTCGGTCGTTGAGGGTGCAGGTGTATCTTCTCCAGGACGTGGTAGAGGTGGC  
TCTGGACGTTGAGATACATGGGCATGAGCCCGTCCCGGGGGTGGAGGTAGCACCCTGCAGAGCTTCA  
TGCTCCGGGGTGGTGTTGTAGATGATCCAGTCGTAGCAGGAGCGCTGGGCATGGTGCCTAAAAATGTC  
CTTCAGCAGCAGGCCGATGGCCAGGGGGAGGCCCTTGGTGTAAGTGTTTACAAAACGGTTAAGTTGGG  
AAGGGTGCATTCCGGGAGAGATGATGTGCATCTTGGACTGTATTTTAGATTGGCGATGTTTCCGCCCA  
GATCCCTTCTGGGATTCATGTTGTGCAGGACCACCAGTACAGTGTATCCGGTGCCTTGGGGAATTTGT  
CATGCAGCTTAGAGGGAAAAGCGTGGAAGAACTTGAGACGCCTTTGTGGCCTCCAGATTTTCCATG  
CATTGCTCCATGATGATGGCAATGGGCCCGCGGGAGGCAGCTTGGGCAAAGATATTTCTGGGGTTCGCT  
GACGTCGTAGTTGTGTTCCAGGGTGAAGTTCGTATAGGCCATTTTACAAAAGCGCGGGCGGAGGGTGC  
CCGACTGGGGGATGATGGTCCCTCTGGCCCTGGGGCGTAGTTGCCCTCGCAGATCTGCATTTCCAG  
GCCTTAATCTCGGAGGGGGGAATCATATCCACCTGCGGGGCGATGAAGAAAACGGTTTCCGGAGCCG  
GGGAGATTAAGTGGGATGAGAGCAGGTTTCTAAGCAGCTGTGATTTTCCACAACCGGTGGGCCCATAA  
ATAACACCTATAACCGGTTGCAGCTGGTAGTTTAGAGAGCTGCAGCTGCCGTCGTCCCGGAGGAGGGG  
GGCCACCTCGTTGAGCATGTCCCTGACGCGCATGTTCTCCCCGACCAGATCCGCCAGAAGGCGCTCGC  
CGCCCAGGGACAGCAGCTCTTGCAAGGAAGCAAAGTTTTTCAGCGGCTTGAGGCCGTCCGCCGTGGGC  
ATGTTTTTCAGGGTCTGGCTCAGCAGCTCCAGGCGGTCCAGAGCTCGGTGACGTGCTCTACGGCATCT  
CTATCCAGCATATCTCCTCGTTTCGCGGGTTGGGGCGACTTTCGCTGTAGGGCACCAAGCGGTGGTCGT  
CCAGCGGGGCCAGAGTCATGTCTTCCATGGGCGCAGGGTCTCGTCAGGGTGGTCTGGGTCACGGTG  
AAGGGGTGCGCTCCGGGCTGAGCGCTTGCCAAGGTGCGCTTGAGGCTGGTTCTGCTGGTGCTGAAGCG  
CTGCCGCTCTTCGCCCTGCGCGTCGGCCAGGTAGCATTTGACCATGGTGTCATAGTCCAGCCCCTCCGC  
GGCGTGTCCCTTGCGCGCAGCTTGCCCTTGAGGTGGCGCCGCACGAGGGGCAGAGCAGGCTCTTGA  
GCGCGTAGAGCTTGGGGGCGAGGAAGACCGATTCCGGGGAGTAGGCGTCCGCGCCGCAGACCCCGCA  
CACGGTCTCGCACTCCACCAGCCAGGTGAGCTCGGGGCGCGCCGGGTCAAAAACCAGGTTTCCCCCAT  
GCTTTTTGATGCGTTTCTTACCTCGGGTCTCCATGAGGTGGTGTCCCCGCTCGGTGACGAAGAGGCTGT  
CCGTGTCTCCGTAGACCGACTTGAGGGGTCTTTTCTCCAGGGGGGTCCCTCGGTCTTCTCTGTAGAGGA  
ACTCGGACCACTCTGAGACGAAGGCCCGCGTCCAGGCCAGGACGAAGGAGGCTATGTGGGAGGGGTA  
GCGGTCGTTGTCCACTAGGGGGTCCACCTTCTCCAAGGTGTGAAGACACATGTCGCCTTCTCGGCGTC

10

20

30

40

CAGGAAGGTGATTGGCTTGTAGGTGTAGGCCACGTGACCGGGGGTTCCTGACGGGGGGGTATAAAAG  
GGGGTGGGGGCGCGCTCGTCGTCACTCTCTTCCGCATCGCTGTCTGCGAGGGCCAGCTGCTGGGGTGA  
GTATTCCCTCTCGAAGGCGGGCATGACCTCCGCGCTGAGGTTGTCAGTTTCCAAAAACGAGGAGGATT  
TGATGTTACCTGTCCCGAGGTGATACCTTTGAGGGTACCCGCGTCCATCTGGTCAGAAAAACAGATCT  
TTTTATTGTCCAGCTTGGTGGCGAACGACCCGTAGAGGGCGTTGGAGAGCAGCTTGGCGATGGAGCGC  
AGGGTCTGGTTCTTGTCCCTGTGCGCGCGCTCCTTGGCCGCGATGTTGAGCTGCACGTA CTGCGCGCG  
ACGCAGCGCCACTCGGGGAAGACGGTGGTGGCTCGTTCGGGCACACGAGCGCACGCGCCAGCCGCGGT  
TGTGCAGGGTGACCAGGTCCACGCTGGTGGCGACCTCGCCGCGCAGGCGCTCGTTGGTCCAGCAGAGA  
CGGCCGCCCTTGC GCGAGCAGAAAGGGGGGCAGGGGGTCGAGCTGGGTCTCGTCCGGGGGGTCCGCGT  
CCACGGTGA AAAACCCCGGGGCGCAGGCGCGCGTCAAGTAGTCTATCTTGCAACCTTGCATGTCCAGC  
GCCTGCTGCCAGTCGCGGGCGGCGAGCGCGCGCTCGTAGGGGTTGAGCGGCGGGCCCCAGGGCATGG  
GGTGGGTGAGTGCGGAGGCGTACATGCCGAGATGTCATAGACGTAGAGGGGCTCCCGCAGGACCC  
GATGTAGGTGGGGTAGCAGCGGCCCGCCGCGGATGCTGGCGCGCACGTAGTCATACAGCTCGTGCGAG  
GGGGCGAGGAGGTGCGGGGCCAGGTTGGTGGGGCGGGGCGCTCCGCGCGGAAGACGATCTGCCTGA  
AGATGGCATGCGAGTTGGAAGAGATGGTGGGGCGCTGGAAGACGTTGAAGCTGGCGTCTCTGAGGCC  
GACGGCGTCGCGCACGAAGGAGGCGTAGGAGTCGCGCAGCTTGTGTACCAGCTCGGCGGTGACCTGC  
ACGTCGAGCGCGCAGTAGTCGAGGGTCTCGCGGATGATGTCATATTTAGCCTGCCCTTCTTTTTCCAC  
AGCTCGCGGTTGAGGACAACTCTTCGCGGTCTTTCCAGTACTCTTGATCGGGAAACCGTCCGGTTCC  
GAACGGTAAGAGCCTAGCATGTAGAACTGGTTGACGGCCTGGTAGGCGCAGCAGCCCTTCTCCACGGG  
GAGGGCGTAGGCCTGCGCGGCCTTGGCGAGCGAGGTGTGGGTGAGGGCGAAGGTGTCCCTGACCATG  
ACTTTGAGGTACTGGTGCTTGAAGTCGGAGTCGTGCGAGCCGCCCCGCTCCCAGAGCGAGAAGTCGGT  
GCGCTTCTTGAGCGGGGGTGGGCAGAGCGAAGGTGACATCGTTGAAGAGGATTTTGCCCGCGCGG  
GGCATGAAGTTGCGGGTGATGCGGAAGGGCCCCGGCACTTCAGAGCGGTTGTTGATGACCTGGGCGG  
CGAGCACGATCTCGTCGAAGCCGTTGATGTTGTGGCCACGATGTAGAGTTCCAGGAAGCGGGGCCG  
CCCTTTACGGTGGGCAGCTTCTTTAGCTCTTCGTAGGTGAGCTCCTCGGGCGAGGCGAGGCCGTGCTCG  
GCCAGGGCCCAGTCCGCGAGGTGCGGGTTGTCTCTGAGGAAGGACTTCCAGAGGTGCGGGGCCAGGA  
GGGTCTGCAGGCGGTCTCTGAAGGTCTGAACTGGCGGCCACGGCCATTTTTTCGGGGGTGATGCAG  
TAGAAGGTGAGGGGGTCTTGCTGCCAGCGGTCCAGTCGAGCTGCAGGGCGAGGTGCGCGCGGCGG  
TGACCAGGCGCTCGTCGCCCCGAATTCATGACCAGCATGAAGGGCACGAGCTGCTTTCCGAAGGCC  
CCCATCCAAGTGTAGGTCTCTACATCGTAGGTGACAAAGAGGCGCTCCGTGCGAGGATGCGAGCCGAT  
CGGGAAGAACTGGATCTCCCGCCACCAGTTGGAGGAGTGGCTGTTGATGTGGTGGAAAGTAGAAGTCCC  
GTCGCCGGGCCGAACACTCGTGCTGGCTTTTGTA AAAGCGAGCGCAGTACTGGCAGCGCTGCACGGGC  
TGTACCTCATGCACGAGATGCACCTTTCGCCCCGCGCACGAGGAAGCCGAGGGGAAATCTGAGCCCCC  
GCCTGGCTCGCGGCATGGCTGGTCTCTTCTACTTTGGATGCGTGTCCGTCTCCGTCTGGCTCCTCGAG  
GGGTGTTACGGTGGAGCGGACCACCACGCCGCGGAGCCGAGGTCCAGATATCGGCGCGCGGCGGT  
CGGAGTTTGATGACGACATCGCGCAGCTGGGAGCTGTCCATGGTCTGGAGCTCCCGCGGCGGCGGAG  
GTCAGCCGGGAGTTCTTGCAGGTTACCTCGCAGAGTCGGGCCAGGGCGCGGGGCAGGTCTAGGTGGT

10

20

30

40

ACCTGATCTCTAGGGGCGTGTTGGTGGCGGCGTCGATGGCTTGCAGGAGCCCGCAGCCCCGGGGGGCG  
ACGACGGTGCCCCGCGGGGTGGTGGTGGTGGTGGCGGTGCAGCTCAGAAGCGGTGCCGCGGGCGGGC  
CCCCGGAGGTAGGGGGGGCTCCGGTCCCGCGGGCAGGGGCGGCAGCGGCACGTCCGGCTGGAGCGCG  
GGCAGGAGTTGGTGCTGTGCCCCGAGGTTGCTGGCGAAGGCGACGACGCGGCGGTGATCTCCTGGAT  
CTGGCGCCTCTGCGTGAAGACGACGGGCCCCGGTGAGCTTGAACCTGAAAGAGAGTTTCGACAGAATCA  
ATCTCGGTGTCATTGACCGCGGCCTGGCGCAGGATCTCCTGCACGCTCCCCGAGTTGTCTTGGTAGGCG  
ATCTCGGCCATGAACTGCTCGATCTCTTCTCCTGGAGGTCTCCGCGTCCGGCGCGTTCCACGGTGGCC  
GCCAGGTCGTTGGAGATGCGCCCCATGAGCTGCGAGAAGGCGTTGAGTCCGCCCTCGTTCCAGACTCG  
GCTGTAGACCACGCCCCCTGGTCATCGCGGGCGCGCATGACCACCTGCGCGAGGTTGAGCTCCACGT  
GCCGCGCAAGACGGCGTAGTTGCGCAGACGCTGGAAGAGGTAGTTGAGGGTGGTGGCGGTGTGCTC  
GGCCACGAAGAAGTTCATGACCCAGCGGCGCAACGTGGATTGCTTGATGTCCCCCAAGGCCTCCAGCC  
GTTCCATGGCCTCGTAGAAGTCCACGGCGAAGTTGAAAACTGGGAGTTGCGCGCCGACACGGTCAAC  
TCCTCCTCCAGAAGACGGATGAGCTCGGCGACGGTGTGCGCACCTCGCGCTCGAAGGCTATGGGGAT  
CTCTTCTCCGCTAGCATCACCACTCCTCCTTCTCCTCTTCTGGCACTTCCATGATGGCTTCTCCT  
CTTCGGGGGGTGGCGGCGGCGGGTGGGGGAGGGGGCGCTCTGCGCCGGCGGCGGCGCACCGGGAG  
GCGGTCCACGAAGCGCGCATCATCTCCCCGCGGCGGCGGCGCATGGTCTCGGTGACGGCGCGGCCGT  
TCTCCCGGGGGCGCAGTTGGAAGACGCCGCCGACATCTGGTGCTGGGGCGGGTGGCCGTGAGGCAG  
CGAGACGGCGCTGACGATGCATCTCAACAATTGCTGCGTAGGTACGCCCGGAGGGACCTGAGGGAG  
TCCATATCCACCGGATCCGAAAACCTTTCGAGGAAGGCGTCTAACAGTCGCAGTCGCAAGGTAGGCT  
GAGCACCGTGGCGGGCGGCGGGGGTGGGGGAGTGTCTGGCGGAGGTGCTGCTGATGATGTAATTG  
AAGTAGGCGGACTTGACACGGCGGATGGTCGACAGGAGCACCATGTCTTGGGTCCGGCCTGCTGGAT  
GCGGAGGCGGTGCGCTATGCCCCAGGCTTCTGTTCTGGCATCGGCGCAGGTCTTGTAGTAGTCTTGCAT  
GAGCCTTTCCACCGGCACCTCTTCTCCTTCTTCTGCTTCTTCCATGTCTGCTTCGGCCCTGGGGCGG  
CGCCGCGCCCCCTGCCCCCATGCGCGTGACCCCGAACCCCTGAGCGGTTGGAGCAGGGCCAGGTC  
GGCGACGACGCGCTCGGCCAGGATGGCCTGCTGCACCTGCGTGAGGGTGGTTTGAAGTCATCCAAGT  
CCACGAAGCGGTGGTAGGCGCCCGTGTGATGGTGTAGGTGCAGTTGGCCATGACGGACCAGTTGACG  
GTCTGGTGGCCCGGTTGCGACATCTCGGTGTACCTGAGTCGCGAGTAGGCGCGGGAGTCGAAGACGTA  
GTCGTTGCAAGTCCGCACCAGGTACTGGTAGCCCACCAGGAAGTGCGGCGGCGGCTGGCGGTAGAGG  
GGCCAGCGCAGGGTGGCGGGGGCTCCGGGGGCCAGGTCTTCCAGCATGAGGCGGTGGTAGGCGTAGA  
TGTACCTGGACATCCAGGTGATAACCCGCGGCGGTGGTGGAGGCGCGCGGAAGTCGCGCACCCGGTTC  
CAGATGTTGCGCAGGGGCAGAAAGTGCTCCATGGTAGGCGTGCTCTGTCCAGTCAGACGCGCGCAGTC  
GTTGATACTCTAGACCAGGGAAAACGAAAGCCGGTCAGCGGGCACTCTTCCGTGGTCTGGTGAATAGA  
TCGCAAGGGTATCATGGCGGAGGGCCTCGGTTCGAGCCCCGGTCCGGGCCGGACGGTCCGCCATGAT  
CCACGCGGTTACCGCCCCGTGTGCAACCCAGGTGTGCGACGTCAGACAACGGTGGAGTGTTCTTTT  
GGCGTTTTTCTGGCCGGGCGCCGGCGCCGCGTAAGAGACTAAGCCGCGAAAGCGAAAGCAGTAAGTG  
GCTCGCTCCCCGTAGCCGGAGGGATCCTTGCTAAGGGTTGCGTTGCGGCGAACCCCGGTTTCGAATCCC  
GTACTCGGGCCGGCCGGACCCGCGGCTAAGGTGTTGGATTGGCCTCCCCCTCGTATAAAGACCCCGCT

10

20

30

40

TGCGGATTGACTCCGGACACGGGGACGAGCCCCCTTTATTTTTGCTTTCCCCAGATGCATCCGGTGCTG  
CGGCAGATGCGCCCCCGCCCCAGCAGCAGCAACAACACCAGCAAGAGCGGCAGCAACAGCAGCGGG  
AGTCATGCAGGGCCCCCTCACCCACCCTCGGCGGGCCGGCCACCTCGGCGTCCGCGGCCGTGTCTGGC  
GCCTGCGGCGGCGGCGGGGGGGCCGGCTGACGACCCCGAGGAGCCCCCGCGGCGCAGGGCCAGACACT  
ACCTGGACCTGGAGGAGGGCGAGGGCCTGGCGCGGCTGGGGGCGCCGTCTCCCGAGCGCCACCCGCG  
GGTGCAGCTGAAGCGCGACTCGCGCGAGGCGTACGTGCCTCGGCAGAACCTGTTCAGGGACCGCGCG  
GGCGAGGAGCCCGAGGAGATGCGGGACAGGAGGTTTCAGCGCAGGGCGGGAGCTGCGGCAGGGGCTG  
AACC GCGAGCGGCTGCTGCGCGAGGAGGACTTTGAGCCCGACGCGCGGACGGGGATCAGCCCCGCGC  
GCGCGCACGTGGCGGCCCGCCGACCTGGTGACGGCGTACGAGCAGACGGTGAACCAGGAGATCAACTT  
CCAAAAGAGTTTCAACAACCACGTGCGCACGCTGGTGGCGCGCGAGGAGGTGACCATCGGGCTGATG  
CACCTGTGGGACTTTGTAAAGCGCGCTGGTGCAGAACCCCAACAGCAAGCCTCTGACGGCGCAGCTGTT  
CCTGATAGTGACACAGCAGGGACAACGAGGCGTTTAAAGGACGCGCTGCTGAACATCACCGAGCCC  
GAGGGTCGGTGGCTGCTGGACCTGATTAACATCCTGCAGAGCATAGTGGTGCAGGAGCGCAGCCTGA  
GCCTGGCCGACAAGGTGGCGGCCATCAACTACTCGATGCTGAGCCTGGGCAAGTTTTACGCGCGCAAG  
ATCTACCAGACGCCGTACGTGCCCATAGACAAGGAGGTGAAGATCGACGGTTTTTACATGCGCATGGC  
GCTGAAGGTGCTCACCTGAGCGACGACCTGGGCGTGTACCGCAACGAGCGCATCCACAAGGCCGTG  
AGCGTGAGCCGGCGGCGCGAGCTGAGCGACCGCGAGCTGATGCACAGCCTGCAGCGGGCGCTGGCGG  
GCGCCGGCAGCGGCGACAGGGAGGCGGAGTCCTACTTCGATGCGGGGGCGGACCTGCGCTGGGCGCC  
CAGCCGGCGGGGCCCTGGAGGCCGCGGGGGTCCGCGAGGACTATGACGAGGACGGCGAGGAGGATGA  
GGAGTACGAGCTAGAGGAGGGCGAGTACCTGGACTAAACCGCGGGTGGTGTTCGGGTAGATGCAAG  
ACCCGAACGTGGTGGACCCGGCGCTGCGGGCGGCTCTGCAGAGCCAGCCGTCCGGCCTTAACTCCTCA  
GACGACTGGCGACAGGTCATGGACCGCATCATGTGCTGACGGCGCGTAACCCGGACGCGTTCCGGCA  
GCAGCCGCAGGCCAACAGGCTCTCCGCCATCCTGGAGGCGGTGGTGCCTGCGCGCTCGAACCCACGC  
ACGAGAAGGTGCTGGCCATAGTGAACGCGCTGGCCGAGAACAGGGCCATCCGCCCGGACGAGGCCGG  
GCTGGTGTACGACGCGCTGCTGCAGCGCGTGGCCCGCTACAACAGCGGCAACGTGCAGACCAACCTG  
GACCGGCTGGTGGGGGACGTGCGCGAGGCGGTGGCGCAGCGCGAGCGCGGATCGGCAGGGCAACC  
TGGGCTCCATGGTGGCGCTGAATGCCTTCTGAGCACGCAGCCGGCCAACGTGCCGCGGGGGCAGGA  
AGACTACACCAACTTTGTGAGCGCGCTGCGGCTGATGGTGACCGAGACCCCCAGAGCGAGGTGTACC  
AGTCGGGCCCCGACTACTTCTTCCAGACCAGCAGACAGGGCCTGCAGACGGTGAACCTGAGCCAGGCT  
TTCAAGAACCTGCGGGGGCTGTGGGGCGTGAAGGCGCCACCGGCGACCGGGCGACGGTGTCCAGCC  
TGCTGACGCCAACCTCGCGCCTGCTGCTGCTGATCGCGCCGTTACGGACAGCGGCAGCGTGTCC  
CGGGACACCTACCTGGGGCACCTGCTGACCCTGTACCGCGAGGCCATCGGGCAGGCGCAGGTGGACG  
AGCACACCTTCCAGGAGATCACCAGCGTGAGCCGCGCGCTGGGGCAGGAGGACACGAGCAGCCTGGA  
GGCGACTCTGAACTACCTGCTGACCAACCGGCGGCAGAAAGATTCCCTCGCTGCACAGCCTGACCTCCG  
AGGAGGAGCGCATCTTGCGCTACGTGCAGCAGAGCGTGAGCCTGAACCTGATGCGCGACGGGGTGAC  
GCCCAGCGTGGCGCTGGACATGACCGCGCGCAACATGGAACCGGGCATGTACGCCGCGCACCGGCCT  
TACATCAACCGCCTGATGGACTACCTGCATCGCGCGGCGGCCGTGAACCCCGAGTACTTTACCAACGC

10

20

30

40

CATCCTGAACCCGCACTGGCTCCCGCCGCCCGGGTTCTACAGCGGGGGCTTCGAGGTCCCGGAGACCA  
ACGATGGCTTCTGTGGGACGACATGGACGACAGCGTGTCTCCCCGCGGCCGACGGCGCTGGCGGAA  
GCGTCCCTGCTGCGTCCCAAGAAGGAGGAGGAGGAGGAGGCGAGTCGCCGCCGCGGCAGCAGCGGCG  
TGGCTTCTGTGCCGAGCTGGGGGCGGCAGCCGCCGCGCGCCCCGGGTCCCTGGGCGGCAGCCCCTTT  
CCGAGCCTGGTGGGGTCTCTGCACAGCGAGCGCACCCACCCGCCCTCGGCTGCTGGGCGAGGACGAGTA  
CCTGAATAACTCCCTGCTGCAGCCGGTGCGGGAGAAAAACCTGCCTCCCGCCTTCCCCAACAAACGGGA  
TAGAGAGCCTGGTGGACAAGATGAGCAGATGGAAGACCTATGCGCAGGAGCACAGGGACGCGCCTGC  
GCTCCGGGCCGCCACGCGGCGCCAGCGCCACGACCGGCAGCGGGGGCTGGTGTGGGATGACGAGGAC  
TCCGCGGACGATAGCAGCGTGTGGACCTGGGAGGGAGCGGCAACCCGTTTCGCGCACCTGCGCCCCC  
GCCTGGGGAGGATGTTTTAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCAAGAAGCATGATGCAAAAATTAAATAAAA  
CTACCAAGGCCATGGCGACCGAGCGTTGGTTTCTTGTGTTCCCTTCAGTATGCGGCGCGCGGCGATGT  
ACCAGGAGGGACCTCCTCCCTCTTACGAGAGCGTGGTGGGCGCGGCGGCGGCGGCCCTCTTCTCCC  
TTTGCGTCGCAGCTGCTGGAGCCGCCGTACGTGCCTCCGCGCTACCTGCGGCCTACGGGGGGGAGAAA  
CAGCATCCGTTACTCGGAGCTGGCGCCCCTGTTTCGACACCACCCGGGTGTACCTGGTGGACAACAAGT  
CGGCGGACGTGGCCTCCCTGAACTACCAGAACGACCACAGCAATTTTTTGACCACGGTCATCCAGAAC  
AATGACTACAGCCCGAGCGAGGCCAGCACCCAGACCATCAATCTGGATGACCGGTGCGACTGGGGCG  
GCGACCTGAAAACCATCCTGCACACCAACATGCCCAACGTGAACGAGTTCATGTTACCAATAAGTTC  
AAGGCGCGGGTGATGGTGTGCGCTCGCACACCAAGGAAGACCGGGTGGAGCTGAAGTACGAGTGGG  
TGGAGTTCGAGCTGCCAGAGGGCAACTACTCCGAGACCATGACCATTGACCTGATGAACAACGCGATC  
GTGGAGCACTATCTGAAAGTGGGCAGGCAGAACGGGGTCCTGGAGAGCGACATCGGGGTCAAGTTCG  
ACACCAGGAACTTCCGCCTGGGGCTGGACCCCGTGACCGGGCTGGTTATGCCCCGGGTGTACACCAAC  
GAGGCCTTCCATCCCGACATCATCCTGCTGCCCCGCTGCGGGGTGGACTTCACTTACAGCCGCCTGAG  
CAACCTCCTGGGCATCCGCAAGCGGCAGCCCTTCCAGGAGGGCTTCAGGATCACCTACGAGGACCTGG  
AGGGGGGCAACATCCCCGCGTCTCTCGATGTGGAGGCCTACCAGGATAGCTTGAAGGAAAATGAGGC  
GGGACAGGAGGATACCGCCCCCGCCGCTCCGCCGCCGCCGAGCAGGGCGAGGATGCTGCTGACACC  
GCGGCCGCGGACGGGGCAGAGGCCGACCCGCTATGGTGGTGGAGGCTCCCGAGCAGGAGGAGGACA  
TGAATGACAGTGCGGTGCGCGGAGACACCTTCGTACCCGGGGGGAGGAAAAGCAAGCGGAGGCCGA  
GGCCGCGGCCGAGGAAAAGCAACTGGCGGCAGCAGCGGCGGCGGCGGCGGTGGCCGCGGCGGAGGC  
TGAGTCTGAGGGGACCAAGCCCGCCAAGGAGCCCGTGATTAAGCCCTGACCGAAGATAGCAAGAAG  
CGCAGTTACAACCTGCTCAAGGACAGCACCAACACCGCGTACCGCAGCTGGTACCTGGCCTACAATA  
CGGCGACCCGTCGACGGGGGTGCGTCTCTGGACCTGCTGTGCACGCCGACGTGACCTGCGGCTCGG  
AGCAGGTGTAAGTGGTGGTGGGCGCCGAGCTGCTGCCCCGTGACCTTCCGCTCCACGCGGCAGGTC  
AGCAACTTCCCGGTGGTGGGCGCCGAGCTGCTGCCCCGTGCACTCCAAGAGCTTCTACAACGACCAGGC  
CGTCTACTCCCAGCTCATCCGCCAGTTCACCTCTCTGACCCACGTGTTCAATCGCTTTCCTGAGAACCA  
GATTCTGGCGCGCCCGCCCCGCCCCACCATCACCACCGTCAGTGAAAACGTTTCTGCTCTCACAGATC  
ACGGGACGCTACCGCTGCGCAACAGCATCGGAGGAGTCCAGCGAGTGACCGTTACTGACGCCAGACG  
CCGCACCTGCCCTACGTTTACAAGGCCTTGGGCATAGTCTCGCCGCGCGTCCTTTCCAGCCGCACTTT

10

20

30

40

TTGAGCAACACCACCATCATGTCCATCCTGATCTCACCCAGCAATAACTCCGGCTGGGGACTGCTGCG  
CGCGCCCAGCAAGATGTTTCGGAGGGGCGAGGAAGCGTTCGAGCAGCACCCCGTGCGCGTGCGCGGG  
CACTTCCGCGCCCCCTGGGGAGCGCACAAACGCGGCCGCGCGGGGCGCACACCCTGGACGACGCCA  
TCGACTCGGTGGTGGAGCAGGCGCGCAACTACAGGCCCCGCGGTCTCTACCGTGGACGCGGCCATCCAG  
ACCGTGGTGCGGGGCGCGCGGGCGGTACGCCAAGCTGAAGAGCCGCCGGAAGCGCGTGCGCCCCGCCGCC  
ACCGCCGCGGACCCGGGGCGCGGCCAAACGCGCCGCGCGGCCCTGCTTCGCGGGGCAAGCGCAC  
GGGCGCGCGCGGCCATGAGGGCCGCGCGCCGCTTGCCCGCCGGCATCACCGCCGCCACCATGGCCCC  
CCCGTACCCGAAGACGCGCGGCCGCCGCCGCCGCCGCCATCAGTGACATGGCCAGCAGGCGCCG  
GGGCAACGTGTACTGGGTGCGCGACTCGGTGACCGGCACGCGCGTGCCCGTGCGCTTCCGCCCCCGC  
GGACTTGAGATGATGTGAAAAACAACACTGAGTCTCCTGCTGTTGTGTGTATCCAGCGCGCGCGC  
GCGCGCAGCGTCATGTCCAAGCGCAAAATCAAAGAAGAGATGCTCCAGGTCTCGCGCCGGAGATCT  
ATGGGCCCCCGAAGAAGGAAGAGCAGGATTCGAAGCCCCGCAAGATAAAGCGGGTCAAAAAGAAAA  
AGAAAGATGATGACGATGCCGATGGGGAGGTGGAGTTCCTGCGCGCCACGGCGCCCAGGCGCCCGGT  
GCAGTGGAAGGGCCGGCGCGTAAAGCGCGTCTTGCGCCCCGGCACCGCGGTGGTCTTCACGCCCGGC  
GAGCGCTCCACCCGGACTTTCAAGCGCGTCTATGACGAGGTGTACGGCGACGAAGACCTGCTGGAGCA  
GGCCAACGAGCGCTTCGGAGAGTTTGCTTACGGGAAGCGTCAGCGGGCGCTGGGGAAGGAGGACCTG  
CTGGCGCTGCCGCTGGACCAGGGCAACCCACCCCAAGTCTGAAGCCCGTGACCCTGCAGCAGGTGCT  
GCCGAGCAGCGCACCCCTCCGAGGCGAAGCGGGGTCTGAAGCGCGAGGGCGGCGACCTGGCGCCACCC  
GTGCAGCTCATGGTGCCCAAGCGGCAGAGGCTGGAGGATGTGCTGGAGAAAATGAAAGTAGACCCCG  
GTCTGCAGCCGGACATCAGGGTCCGCCCCATCAAGCAGGTGGCGCCGGGCTCGGCGTGACAGCCGTG  
GACGTGGTCATCCCCACCGGCAACTCCCCCGCCGCCGCCACCACTACCGCTGCCTCCACGGACATGGA  
GACACAGACCGATCCCGCCGCAGCCGCAGCCGCAGCCGCCGCCGCGACCTCCTCGGCGGAGGTGCAG  
ACGGACCCCTGGCTGCCGCCGGCGATGTGAGTCCCCCGCGCGCTCGCGGGCGCAGGAAGTACGGCG  
CCGCCAACGCGTCTTGCCCGAGTACGCCTTGATCCTTCCATCGCGCCCACCCCGGCTACCGAGGCT  
ATACCTACCGCCCGCGAAGAGCCAAGGGTTCCACCCGCCGTCCCCCGCCGACGCGCCGCCGCCACCACC  
CGCCGCCGCCGCCGCAGACGCCAGCCCGCACTGGCTCCAGTCTCCGTGAGGAAAGTGGCGCGCGACG  
GACACACCCCTGGTGCTGCCCAGGGCGCGCTACCACCCAGCATCGTTTAAAGCCTGTTGTGGTTCTTG  
CAGATATGGCCCTCACTTGCCGCCTCCGTTTCCCGGTGCCGGGATACCGAGGAGGAAGATCGCGCCGC  
AGGAGGGGTCTGGCCGGCCGCGGCCTGAGCGGAGGCAGCCGCCGCGCGCACCGGCGGCGACGCGCCA  
CCAGCCGACGCATGCGCGGCGGGGTGCTGCCCCTGTTAATCCCCCTGATCGCCGCGGCGATCGGCGCC  
GTGCCCGGGATCGCCTCCGTGGCCTTGCAAGCGTCCCAGAGGCATTGACAGACTTGCAAACCTTGCAAA  
TATGGAAAAAACCACCAATAAAAAAGTCTAGACTCTCACGCTCGCTTGGTCTGTGACTATTTTGT  
AGAATGGAAGACATCAACTTTGCGTCGCTGGCCCCGCGTCACGGCTCGCGCCCGTTCTTGGGACACTG  
GAACGATATCGGCACCAGCAACATGAGCGGTGGCGCCTTCAGTTGGGGCTCTCTGTGGAGCGGCATTA  
AAAGTATCGGGTCTGCCGTAAAAATTACGGCTCCCGGGCCTGGAACAGCAGCACGGGCCAGATGTTG  
AGAGACAAGTTGAAAGAGCAGAACTTCCAGCAGAAGGTGGTGGAGGGCCTGGCCTCCGGCATCAACG  
GGGTGGTGGACCTGGCCAACCAGGCCGTGCAGAATAAGATCAACAGCAGACTGGACCCCGGCCGCC

10

20

30

40

GGTGGAGGAGGTGCCGCCGGCGCTGGAGACGGTGTCCCCGATGGGCGTGGCGAGAAGCGCCCGCGG  
CCCGATAGGGAAGAGACCACTCTGGTCACGCAGACCGATGAGCCGCCCCCGTATGAGGAGGCCCTGA  
AGCAAGGTCTGCCACCACGCGGCCCATCGCGCCCATGGCCACCGGGGTGGTGGGCGCCACACCCCC  
GCCACGCTGGACTTGCCCTCCGCCCGCCGATGTGCCGCAGCAGCAGAAGGCGGCACAGCCGGGCCCCG  
CCGCGACCGCCTCCCGTTCCCTCCGCCGGTCCTCTGCGCCGCGCGGCCAGCGGCCCCCGCGGGGGGGT  
GCGAGGCACGGCAACTGGCAGAGCACGCTGAACAGCATCGTGGGTCTGGGGGTGCGGTCCGTGAAGC  
GCCGCCGATGCTACTGAATAGCTTAGCTAACGTGTTGTATGTGTGTATGCGCCCTATGTCGCCGCCAGA  
GGAGCTGCTGAGTCGCCGCCGTTCCGCGCGCCACCACCACCGCCACTCCGCCCTCAAGATGGCGACC  
CCATCGATGATGCCGCAGTGGTCGTACATGCACATCTCGGGCCAGGACGCCTCGGAGTACCTGAGCCC  
CGGGCTGGTGCAGTTCGCCCCGCGCCACCGAGAGCTACTTCAGCCTGAGTAACAAGTTTAGGAACCCCA  
CGGTGGCGCCACGCACGATGTGACCACCGACCGGTCTCAGCGCCTGACGCTGCGGTTCAATCCCGTG  
GACCGCGAGGACACCGCGTACTCGTACAAGGCGCGGTTACCCCTGGCCGTGGGCGACAACCGCGTGCT  
GGACATGGCCTCCACCTACTTTGACATCCGCGGGGTGCTGGACCGGGGTCCCACTTTCAAGCCCTACTC  
TGGCACCGCCTACAACCTCCCTGGCCCCCAAGGGCGCTCCCAACTCCTGCGAGTGGGAGCAAGAGGAA  
ACTCAGGCAGTTGAAGAAGCAGCAGAAGAGGAAGAAGAAGATGCTGACGGTCAAGCTGAGGAAGAG  
CAAGCAGCTACCAAAAAGACTCATGTATATGCTCAGGCTCCCCTTTCTGGCGAAAAAATTAGTAAAGA  
TGGTCTGCAAATAGGAACGGACGCTACAGCTACAGAACAAAAACCTATTTATGCAGACCCTACATTCC  
AGCCCGAACCCCAAATCGGGGAGTCCCAGTGGAATGAGGCAGATGCTACAGTCGCCGGCGGTAGAGT  
GCTAAAGAAATCTACTCCCATGAAACCATGCTATGGTTCCCTATGCAAGACCCACAAATGCTAATGGAG  
GTCAGGGTGTACTAACGGCAAATGCCCAGGGACAGCTAGAATCTCAGGTTGAAATGCAATTCCTTTCA  
ACTTCTGAAAACGCCCGTAACGAGGCTAACAAACATTCAGCCCAAATTGGTGCTGTATAGTGAGGATGT  
GCACATGGAGACCCCGGATACGCACCTTTCTTACAAGCCCGCAAAAAGCGATGACAATTCAAAAATCA  
TGCTGGGTCAGCAGTCCATGCCCAACAGACCTAATTACATCGGCTTCAGAGACAACCTTTATCGGCCTC  
ATGTATTACAATAGCACTGGCAACATGGGAGTGCTTGACGGTCAGGCCTCTCAGTTGAATGCAGTGGT  
GGACTTGCAAGACAGAAACACAGAACTGTCTACCAGCTCTTGCTTGATTCCATGGGTGACAGAACCA  
GATACTTTTCCATGTGGAATCAGGCAGTGGACAGTTATGACCCAGATGTTAGAATTATTGAAAATCAT  
GGAAGTGAAGACGAGCTCCCCAACTATTGTTTCCCTCTGGGTGGCATAAGGGTAAGTACACTTACCA  
GGCTGTAAAACCAACAATGGCAATAACGGGGGCCAGGTGACTTGGACAAAAGATGAAACTTTTGCA  
GATCGCAATGAAATAGGGGTGGGAAACAATTTGCTATGGAGATCAACCTCAGTGCCAACCTGTGGA  
GAAACTTCCTGTACTCCAACGTGGCGCTGTACCTACCAGACAAGCTTAAGTACAACCCCTCCAATGTG  
GACATCTCTGACAACCCCAACACCTACGATTACATGAACAAGCGAGTGGTGGCCCCGGGGCTGGTGGA  
CTGCTACATCAACCTGGGCGCGCGCTGGTCGCTGGACTACATGGACAACGTCAACCCCTTCAACCACC  
ACCGCAATGCGGGCCTGCGCTACCGCTCCATGCTCCTGGGCAACGGGCGCTACGTGCCCTTCCACATC  
CAGGTGCCCCAGAAAGTTCTTTGCCATCAAGAACCTCCTCCTCCTGCCGGGCTCCTACACCTACGAGTGG  
AACTTCAGGAAGGATGTCAACATGGTCCTCCAGAGCTCTCTGGGTAACGATCTCAGGGTGGACGGGGC  
CAGCATCAAGTTCGAGAGCATCTGCCTCTACGCCACCTTCTTCCCCATGGCCACAACACGGCCTCCAC  
GCTCGAGGCCATGCTCAGGAACGACACCAACGACCAGTCCTTCAATGACTACCTCTCCGCCGCCAACA

10

20

30

40



TGCTCTACCCCATACCCGCCAACGCCACCAACGTCCCCATCTCCATCCCCTCGCGCAACTGGGCGGCCT  
TCCGCGGCTGGGCCTTACCCGCCTCAAGACCAAGGAGACCCCCCTCCCTGGGCTCGGGATTTCGACCCC  
TACTACACCTACTCGGGCTCCATTCCCTACCTGGACGGCACCTTCTACCTCAACCACACTTTCAAGAAG  
GTCTCGGTACCTTCGACTCCTCGGTACAGCTGGCCGGGCAACGACCGTCTGCTCACCCCCAACGAGTTC  
GAGATCAAGCGCTCGGTACGCGGGGAGGGCTACAACGTGGCCCAGTGCAACATGACCAAGGACTGGT  
TCCTGGTCCAGATGCTGGCCAACTACAACATCGGCTACCAGGGCTTCTACATCCCAGAGAGCTACAAG  
GACAGGATGTACTCCTTCTTCAGGAACCTCCAGCCCATGAGCCGGCAGGTGGTGGACCAGACCAAGTA  
CAAGGACTACCAGGAGGTGGGCATCATCCACCAGCACAACAACCTCGGGCTTCGTGGGCTACCTCGCCC  
CCACCATGCGCGAGGGACAGGCCCTACCCCGCCAACTTCCCTATCCGCTCATAGGCAAGACCGCGGTC  
GACAGCATCACCCAGAAAAAGTTCCTCTGCGACCGCACCTCTGGCGCATCCCCCTTCTCCAGCAACTTC  
ATGTCCATGGGTGCGCTCTCGGACCTGGGCCAGAACTTGCTCTACGCCAACTCCGCCCACGCCCTCGA  
CATGACCTTCGAGGTGACCCCCATGGACGAGCCACCCTTCTCTATGTTCTGTTCTGAAGTCTTTGACGT  
GGTCCGGGTCCACCAGCCGCACCGCGGCGTCATCGAGACCGTGTACCTGCGTACGCCCTTCTCGGCCG  
GCAACGCCACCACCTAAAGAAGCAAGCCGCAGTCATCGCCGCCTGCATGCCGTGCGGTTCACCCGAGC  
AAGAGCTCAGGGCCATCGTCAGAGACCTGGGATGCGGGCCCTATTTTTTGGGCACCTTCGACAAGCGC  
TTCCCTGGCTTTGTCTCCCCACACAAGCTGGCCTGCGCCATCGTCAACACGGCCGGCCGCGAGACCGG  
GGGCGTGCACTGGCTGGCCTTCGCCTGGAACCCGCGCTCCAAAACATGCTTCCTCTTTGACCCCTTCGG  
CTTTTCGGACCAGCGGCTCAAGCAAATCTACGAGTTCGAGTACGAGGGCTTGCTGCGTCGCAGCGCCA  
TCGCCTCCTCGCCGACCGCTGCGTCACCCTCGAAAAGTCCACCCAGACCGTGCAGGGGGCCGACTCG  
GCCGCTGCGGTCTCTTCTGCTGCATGTTTCTGCACGCCTTGTGCACTGGCCTCAGAGTCCCATGGAC  
CGCAACCCACCATGAACTTGCTGACGGGGGTGCCAACTCCATGCTCCAGAGCCCCCAGGTGAGCC  
CACCTGCGCCGCAACCAGGAGCAGCTCTACAGCTTCCTGGAGCGCCACTCGCCTTACTTCCGCCGCC  
ACAGCGCACAGATCAGGAGGGCCACCTCCTTCTGCCACTTGCAAGAGATGCAAGAAGGGTAATAACG  
ATGTACACACTTTTTTTCTCAATAAATGGCATCTTTTTATTTATACAAGCTCTCTGGGGTATTCAATTTCC  
CACCACCACCCGCCGTTGTGCGCATCTGGCTCTATTTAGAAATCGAAAGGGTTCTGCCGGGAGTCGCC  
GTGCGCCACGGGCAGGGACACGTTGCGATACTGGTAGCGGGTGCCCCACTTGAACCTCGGGCACCACCA  
GGCGAGGCAGCTCGGGGAAGTTTTCGCTCCACAGGCTGCGGGTCAGCACCAGCGCGTTCATCAGGTGCG  
GGCGCCGAGATCTTGAAGTCGCAGTTGGGGCCGCCGCCCTGCGCGCGCGAGTTGCGGTACACCGGGTT  
GCAGCACTGGAACACCAACAGCGCCGGGTGCTTCACGCTGGCCAGCACGCTGCGGTGCGAGATCAGC  
TCGGCGTCCAGGTCCTCCGCGTTGCTCAGCGCGAACGGGGTCATCTTGGGCACTTGCCGCCCCAGGAA  
GGGCGCGTGCCCCGTTTCGAGTTGAGTCGACGCGCAGCGGGATCAGCAGGTGCCCCGTGCCCGGACT  
CGGCGTTGGGGTACAGCGCGCGCATGAAGGCCCTGCATCTGGCGGAAGGCCATCTGGGCCTTGGCGCCC  
TCCGAGAAGAACATGCCGCAGGACTTGCCCCGAGAACTGGTTTGCGGGGCAGCTGGCGTCGTGCAGGC  
AGCAGCGCGCGTCGGTGTGGCGATCTGCACCACGTTGCGCCCCCACCAGTTCTTACGATCTTGGCCT  
TGGACGATTGCTCCTTCAGCGCGCGCTGCCCGTTCTCGCTGGTCACATCCATCTCGATCACATGTTCT  
TGTTACCATGCTGCTGCCGTGCAGACACTTCAGCTCGCCCTCCGTCTCGGTGCAGCGGTGCTGCCACA  
GCGCGCAGCCCGTGGGCTCGAAAGACTTGTAAGGTCACCTCCGCGAAGGACTGCAGGTACCCCTGCAAA

10

20

30

40

40

TGGGGCCACTGCTACCTCTTCCAGCTGGCCAACTACCTCGCCTACCACTCGGACCTCATGGAAGACGT  
GAGCGGCGAGGGCCTGCTCGAGTGCCACTGCCGCTGCAACCTCTGCACGCCCCACCGCTCTCTAGTCT  
GCAACCCGCAGCTGCTCAGCGAGAGTCAGATTATCGGTACCTTCGAGCTGCAGGGTCCCTCGCCTGAC  
GAGAAGTCCGCGGCTCCAGGGCTGAAACTCACTCCGGGGCTGTGGACTTCCGCCTACCTACGCAAATT  
TGTACCTGAGGACTACCACGCCACGAGATCAGGTTCTACGAAGACCAATCCCCGCCGCCCAAGGCGG  
AGCTCACCGCCTGCGTCATCACCCAGGGGCACATCCTGGGCCAATTGCAAGCCATCAACAAAGCCCCG  
CGAGAGTTCTTGCTGAAAAAGGGTCGGGGGGTGTACCTGGACCCCCAGTCCGGCGAGGAGCTAAACC  
CGTACCCCCGCCGCCGCCAGCAGCGGGACCTTGCTTCCCAGGATGGCACCCAGAAAGAAGCAGC  
AGCCGCCGCCGCCGCCGAGCCATACATGCTTCTGGAGGAAGAGGAGGAGGACTGGGACAGTCAGGC  
AGAGGAGGTTTCGGACGAGGAGCAGGAGGAGATGATGGAAGACTGGGAGGAGGACAGCAGCCTAGA  
CGAGGAAGCTTCAGAGGCCGAAGAGGTGGCAGACGCAACACCATCGCCCTCGGTGCGAGCCCCCTCG  
CCGGGGGCCCTGAAATCCTCCGAACCCAGCACCCAGCGCTATAACCTCCGCTCCTCCGGCGCCGGCGCC  
ACCCGCCCGCAGACCCAACCGTAGATGGGACACCACAGGAACCGGGGTCGGTAAGTCCAAGTGCCCG  
CCGCCGCCACCCGAGCAGCAGCAGCAGCAGCGCCAGGGCTACCGCTCGTGGCGCGGGCACAAGAACG  
CCATAGTCGCCTGCTTGCAAGACTGCGGGGGCAACATCTCTTTGCCCCGCCGCTTCTGCTATTCCACC  
ACGGGGTTCGCCTTTCCCCGCAATGTCCTGCATTACTACCGTCATCTCTACAGCCCCCTACTGCAGCGGCG  
ACCCAGAGGCGGCAGCGGCAGCCACAGCGGCGACCACCACCTAGGAAGATATCCTCCGCGGGCAAGA  
CAGCGGCAGCAGCGGCCAGGAGACCCGCGGCAGCAGCGGCGGGAGCGGTGGGCGCACTGCGCCTCTC  
GCCAACGAACCCCTCTCGACCCGGGAGCTCAGACACAGGATCTTCCCCACTTTGTATGCCATCTTCCA  
ACAGAGCAGAGGCCAGGAGCAGGAGCTGAAAATAAAAAACAGATCTCTGCGCTCCCTCACCCGCAGC  
TGTCTGTATCACAAAAGCGAAGATCAGCTTCGGCGCACGCTGGAGGACGCGGAGGCACTCTTCAGCAA  
ATACTGCGCGCTCACTCTTAAAGACTAGCTCCGCGCCCTTCTCGAATTTAGGCGGGAGAAAACTACGT  
CATCGCCGGCCGCCGCCAGCCGCCAGCCGAGATGAGCAAAGAGATTCCCACGCCATACATGTGG  
AGCTACCAGCCGAGATGGGACTCGCGGCGGGAGCGGCCAGGACTACTCCACCCGCATGAACTACA  
TGAGCGCGGGACCCACATGATCTCACAGGTCAACGGGATCCGCGCCCAGCGAAACCAAATACTGCT  
GGAACAGGCGGCCATCACCGCCACGCCCCGCCATAATCTCAACCCCCGAAATTGGCCCCGCCGCCCTCG  
TGTACCAGGAAACCCCTCCGCCACCACCGTACTACTTCCGCGTGACGCCAGGCCGAAGTCCAGATG  
ACTAACTCAGGGGCGCAGCTCGCGGGCGGCTTTCGTCACGGGGCGCGGCCGCTCCGACCAGGTATAAG  
ACACCTGATGATCAGAGGCCGAGGTATCCAGCTCAACGACGAGTCGGTGAGCTCTTCGCTCGGTCTCC  
GTCCGGACGGAACCTTTCAGCTCGCCGATCCGGCCGCTCTTCGTTACGCCCCGCCAGGCGTACCTG  
ACTCTGCAGACCTCGTCCTCGGAGCCCCGCTCCGGCGGCATCGGAACCCCTCCAGTTCTGAGGAGTT  
CGTGCCCTCGGTCTACTTCAACCCCTTCTCGGGACCTCCCGGACGCTACCCCGACCAGTTTATTCCGAA  
CTTTGACGCGGTGAAGGACTCGGCGGACGGCTACGACTGAATGTCAGGTGTCGAGGCAGAGCAGCTTC  
GCCTGAGACACCTCGAGCACTGCCGCCGCCACAAGTGCTTCGCCCGCGGTTCTGGTGAGTTCTGCTACT  
TTCAGCTACCCGAGGAGCATACCGAGGGGCGGCGCACGGCGTCCGCCTGACCACCCAGGGCGAGGT  
TACCTGTTCCCTCATCCGGGAGTTTACCCTCCGTCCCTTGCTAGTGAGCGGGAGCGGGGTCCCTGTGT  
CCTAACTATCGCCTGCAACTGCCCTAACCCCTGGATTACATCAAGATCTTTGCTGTCATCTCTGTGCTGA

10

20

30

40

GTTTAATAAACGCTGAGATCAGAATCTACTGGGGCTCCTGTCGCCATCCTGTGAACGCCACCGTCTTCA  
CCCACCCCGACCAGGCCAGGGCGAACCTCACCTGCGGTCTGCATCGGAGGGCCAAGAAGTACCTCACC  
TGGTACTTCAACGGCACCCCCCTTTGTGGTTTACAACAGCTTCGACGGGGACGGAGTCTCCCTGAAAGA  
CCAGCTCTCCGGTCTCAGCTACTCCATCCACAAGAACACCACCCTCCAACCTCTTCCCTCCCTACCTGCC  
GGGAACCTACGAGTGCGTCACCGGCCGCTGCACCCACCTCACCCGCCTGATCGTAAACCAGAGCTTTC  
CGGGAACAGATAACTCCCTCTTCCCCAGAACAGGAGGTGAGCTCAGGAAACTCCCCGGGGACCAGGG  
CGGAGACGTACCTTCGACCCCTTGTGGGGTTAGGATTTTTTATTACCGGGTTGCTGGCTCTTTTAATCAA  
AGTTTCCTTGAGATTTGTTCTTTCTTCTACGTGTATGAACACCTCAACCTCCAATAACTCTACCCTTTC  
TTCGGAATCAGGTGACTTCTCTGAAATCGGGCTTGGTGTGCTGCTTACTCTGTTGATTTTTTTCCTTATC  
ATACTCAGCCTTCTGTGCCTCAGGCTCGCCGCCTGCTGCGCACACATCTATATCTACTGCTGGTTGCTC  
AAGTGCAGGGGTCGCCACCCAAGATGAACAGGTACATGGTCCTATCGATCCTAGGCCTGCTGGCCCTG  
GCGGCCTGCAGCGCCGCCAAAAAAGAGATTACCTTTGAGGAGCCCGCTTGCAATGTAACTTTCAAGCC  
CGAGGGTGACCAATGCACCACCCCTCGTCAAATGCGTTACCAATCATGAGAGGCTGCGCATCGACTACA  
AAAACAAAACCTGGCCAGTTTTCGGTCTATAGTGTGTTTACGCCCCGAGACCCCTCTAACTACTCTGTCA  
CCGTCTTCCAGGGCGGACAGTCTAAGATATTCAATTACACTTTCCCTTTTTATGAGTTATGCGATGCGG  
TCATGTACATGTCAAAACAGTACAACCTGTGGCCTCCCTCTCCCCAGGCGTGTGTGGAAAATACTGGG  
TCTTACTGCTGTATGGCTTTCGCAATCACTACGCTCGCTCTAATCTGCACGGTGCTATACATAAAATTC  
AGGCAGAGGCGAATCTTTATCGATGAAAAGAAAATGCCTTGATCGCTAACACCGGCTTCTATCTGCA  
GAATGAATGCAATCACCTCCCTACTAATCACCACCACCCTCCTTGCGATTGCCCATGGGTTGACACGA  
ATCGAAGTGCCAGTGGGGTCCAATGTCACCATGGTGGGCCCCGCCGCAATTCCACCCTCATGTGGGA  
AAAATTTGTCCGCAATCAATGGGTTCAATTTCTGCTCTAACCGAATCAGTATCAAGCCCAGAGCCATCTG  
CGATGGGCAAAATCTAACTCTGATCAATGTGCAAATGATGGATGCTGGGTACTATTACGGGCAGCGGG  
GAGAAATCATTAATTACTGGCGACCCCAAGGACTACATGCTGCATGTAGTCGAGGCACTTCCCACT  
ACCACCCCACTACCACCTCTCCCACCACCACCACCCTACTACTACTACTACTACTACTACTACTACT  
ACCACTACCGCTGCCCCGCCATACCCGCAAAAGCACCATGATTAGCACAAAGCCCCCTCGTGCTCACTC  
CCACGCCGCGGGGCCATCGGTGCGACCTCAGAAACCACCGAGCTTTGCTTCTGCCAATGCACTAACG  
CCAGCGCTCATGAACTGTTGACCTGGAGAATGAGGATGTCCAGCAGAGCTCCGCTTGCTGACCCAG  
GAGGCTGTGGAGCCCGTTGCCCTGAAGCAGATCGGTGATTCAATAATTGACTCTTCTTCTTTTGCCACT  
CCCGAATACCTCCCCGATTCTACTTTCCACATCACGGGTACCAAAGACCCTAACCTCTCTTTCTACCTG  
ATGCTGCTGCTCTGTATCTCTGTGGTCTCTTCCGCGCTGATGTTACTGGGGATGTTCTGCTGCCTGATCT  
GCCGCAGAAAGAGAAAAGCTCGCTCTCAGGGCCAACCACTGATGCCCTTCCCCTACCCCCCGATTTT  
GCAGATAACAAGATATGAGCTCGCTGCTGACACTAACCGCTTTACTAGCCTGCGCTCTAACCCCTGTGCG  
CTTGCGACTCGAGATTCCACAATGTCACAGCTGTGGCAGGAGAAAATGTTACTTTCAACTCCACGGCC  
GATACCCAGTGGTCTGTGGAGTGGCTCAGGTAGCTACTTAACCTATCTGCAATAGCTCCACTTCCCCGGC  
ATATCCCCAACCAAGTACCAATGCAATGCCAGCCTGTTACCCCTCATCAACGCTTCCACCCTGGACAAT  
GGACTCTATGTAGGCTATGTACCCCTTGGTGGGCAAGGAAAGACCCACGCTTACAACCTGGAAGTTTCG  
CCAGCCCAGAACCACTACCCAAGCTTCTCCCACCACCACCACCACCACCACCATCACCAGCAGCAGCA

10

20

30

40

GCAGCAGCAGCCACAGCAGCAGCAGCAGATTATTGACTTTTGGTTTTGGCCAGCTCATCTGCCGCTACC  
CAGGCCATCTACAGCTCTGTGCCCCGAAACCACTCAGATCCACCGCCCAGAAACGACCACCGCCACCAC  
CCTACACACCTCCAGCGATCAGATGCCGACCAACATCACCCCTTGGCTCTTCAAATGGGACTTACAA  
GCCCCACTCCAAAACCAGTGATGCGGCCGAGGTCTCCGCCCTCGTCAATGACTGGGCGGGGCTGGGA  
ATGTGGTGGTTCCGCATAGGCATGATGGCGCTCTGCCTGCTTCTGCTCTGGCTCATCTGCTGCCTCCAC  
CGCAGGCGAGCCAGACCCCCCATCTATAGACCCATCATTGTCCTGAACCCCGATAATGATGGGATCCA  
TAGATTGGATGGCCTGAAAAACCTACTTTTTTCTTTTACAGTATGATAAATTGAGACATGCCTCGCATT  
TTCTTGATACATGTTCTTCTCCACCTTTTCTGGGGTGTCTACGCTGGCCGCTGTGTCTCACCTGGAGG  
TAGACTGCCTCTCACCTTCACTGTCTACCTGCTTTACGGATTGGTCACCCTCACTCTCATCTGCAGCCT  
AATCACAGTAATCATCGCCTTCATCCAGTGCATTGATTACATCTGTGTGCGCCTCGCATACTTCAGACA  
CCACCCGCAGTACCGAGACAGGAACATTGCCCAACTTCTAAGACTGCTCTAATCATGCATAAGACTGT  
GATCTGCCTTCTGATCCTCTGCATCCTGCCACCCCTCACCTCCTGCCAGTACACCACAAAATCTCCGCG  
CAAAAGACATGCCTCCTGCCGCTTCACCCAACCTGTGGAATATACCCAAATGCTACAACGAAAAGAGCG  
AGCTCTCCGAAGCTTGGCTGTATGGGGTCACTGTGTCTTAGTTTTCTGCAGCACTGTCTTTGCCCTCAT  
AATCTACCCCTACTTTGATTTGGGATGGAACGCGATCGATGCCATGAATTACCCACCTTTCCCGCACC  
CGAGATAATTCCACTGCGACAAGTTGTACCCGTTGTGCTTAATCAACGCCCCCATCCCCTACGCCCAC  
TGAAATCAGCTACTTTAACCTAACAGGCGGAGATGACTGACGCCCTAGATCTAGAAATGGACGGCATC  
AGTACCGAGCAGCGTCTCCTAGAGAGGCGCAGGCAGGCGGCTGAGCAAGAGCGCCTCAATCAGGAGC  
TCCGAGATCTCGTTAACCTGCACCAGTGAAAAGAGGCATCTTTTGTCTGGTAAAGCAGGCCAAAGTC  
ACCTACGAGAAGACCGGCAACAGCCACCGCCTCAGTTACAAATTGCCACCCAGCGCCAGAAGCTGG  
TGCTCATGGTGGGTGAGAATCCCATCACCGTCACCCAGCACTCGGTAGAGACCGAGGGGTGTCTGCAC  
TCCCCCTGTCGGGGTCCAGAAGACCTCTGCACCCTGGTAAAGACCTGTGCGGTCTCAGAGATTAGT  
CCCCCTTAATAATCAAACACTGGAATCAATAAAAAGAATCACTTACTTAAATCAGACAGCAGGTCT  
CTGTCCAGTTTATTACGACGACCTCCTTCCCCCTCTCCCAACTCTGGTACTCCAAACGCCTTCTGGCG  
GCAAACCTCCTCCACACCCTGAAGGGAATGTCAGATTCTTGCTCCTGTCCCTCCGCACCCACTATCTTC  
ATGTTGTTGCAGATGAAGCGCACCAAAACGTCTGACGAGAGCTTCAACCCCGTGTACCCCTATGACAC  
GGAAAGCGGCCCTCCCTCCGTCCCTTTCTCACCCCTCCCTTCGTGTCTCCCGATGGATTCCAAGAAAG  
TCCCCCGGGGTCTGTCTCTGAACCTGGCCGAGCCCCTGGTCACTTCCCACGGCATGCTCGCCCTGAA  
AATGGGAAGTGGCCTCTCCCTGGACGACGCTGGCAACCTCACCTCTCAAGATATCACCAACCGCTAGCC  
CTCCCCCTCAAAAAACCAAGACCAACCTCAGCCTAGAAACCTCATCCCCCTAACTGTGAGCACCTCA  
GGCGCCCTCACCGTAGCAGCCGCCGCTCCCCCTGGCGGTGGCCGGCACCTCCCTACCATGCAATCAGA  
GGCCCCCTGACAGTACAGGATGCAAACTCACCCCTGGCCACCAAAGGCCCCCTGACCGTGTCTGAAG  
GCAAACCTGGCCTTGCAAACATCGGCCCCGCTGACGGCCGCTGACAGCAGCACCCCTCACAGTCAGTGCC  
ACACCACCCCTTAGCACAAGCAATGGCAGCTTGGGTATTGACATGCAAGCCCCCATTTACACCACCAA  
TGGAACCTAGGACTTAACTTTGGCGCTCCCCCTGCATGTGGTAGACAGCCTAAATGCACTGACTGTAG  
TTACTGGCCAAGGTCTTACGATAAACGGAACAGCCCTACAACTAGAGTCTCAGGTGCCCTCAACTAT  
GACACATCAGGAAACCTAGAATTGAGAGCTGCAGGGGGTATGCGAGTTGATGCAAATGGTCAACTTA

10

20

30

40

TCCTTGATGTAGCTTACCCATTTGATGCACAAAACAATCTCAGCCTTAGGCTTGGACAGGGACCCCTGT  
TTGTAACTCTGCCACAACCTTGATGTAACTACAACAGAGGCCTCTACCTGTTACATCTGGAAATA  
CCAAAAAGCTAGAAGTAAATATCAAAACAGCCAAGGGTCTCATTTATGATGACACTGCTATAGCAATC  
AATGCGGGTGATGGGCTACAGTTTGACTCAGGCTCAGATACAAATCCATTAAAACTAAACTTGGATT  
AGGACTGGATTATGACTCCAGCAGAGCCATAATTGCTAAACTGGGAACTGGCCTAAGCTTTGACAACA  
CAGGTGCCATCACAGTAGGCAACAAAATGATGACAAGCTTACCTTGTGGACCACACCAGACCCATCC  
CCTAACTGTAGAATCTATTACAGAGAAAGATGCTAAATTCACACTTGTTTTGACTAAATGCGGCAGTCA  
GGTGTGGCCAGCGTTTCTGTTTTATCTGTAAAAGGTAGCCTTGCGCCCATCAGTGGCACAGTAACTAG  
TGCTCAGATTGTCTCAGATTTGATGAAAATGGAGTTCTACTAAGCAATTCTTCCCTTGACCCTCAATA  
CTGGAACTACAGAAAAGGTGACCTTACAGAGGGCACTGCATATACCAACGCAGTGGGATTTATGCCCA  
ACCTCACAGCATACCCAAAAACACAGAGCCAACTGCTAAAAGCAACATTGTAAGTCAGGTTTACTTG  
AATGGGGACAAATCCAAACCCATGACCCTCACCATTACCCTCAATGGAACATAATGAAACAGGAGATG  
CCACAGTAAGCACTTACTCCATGTCATTCTCATGGAACCTGGAATGGAAGTAATTACATTAATGAAACG  
TTCCAAACCAACTCCTTACCTTCTCCTACATCGCCCAAGAATAAAAAGCATGACGCTGTTGATTGAT  
TCAATGTGTTTCTGTTTTATTTTCAAGCACAAACAAATCATTCAAGTCATTCTTCCATCTTAGCTTAATA  
GACACAGTAGCTTAATAGACCCAGTAGTGCAAAGCCCCATTCTAGCTTATAACTAGTGGAGAAGTACT  
CGCCTACATGGGGGTAGAGTCATAATCGTGCATCAGGATAGGGCGGTGGTGCTGCAGCAGCGCGCGA  
ATAAACTGCTGCCGCCGCCGCTCCGTCCTGCAGGAATACAACATGGCAGTGGTCTCCTCAGCGATGAT  
TCGCACCGCCCGCAGCATAAGGCGCCTTGTCTCCTCGGGCACAGCAGCGCACCCCTGATCTCACTTAAAT  
CAGCACAGTAACTGCAGCACAGCACCACAATATTGTTCAAAATCCCACAGTGCAAGGCGCTGTATCCA  
AAGCTCATGGCGGGGACCACAGAACCCACGTGGCCATCATACCACAAGCGCAGGTAGATTAAGTGGC  
GACCCCTCATAAACACGCTGGACATAAACATTACCTCTTTTGGCATGTTGTAATTCACCACCTCCCGGT  
ACCATATAAACCTCTGATTAAACATGGCGCCATCCACCACCATCCTAAACCAGCTGGCCAAAACCTGC  
CCGCCGGCTATACACTGCAGGGAACCGGGACTGGAACAATGACAGTGGAGAGCCAGGACTCGTAAC  
CATGGATCATCATGCTCGTCATGATATCAATGTTGGCACAACACAGGCACACGTGCATACACTTCCTC  
AGGATTACAAGCTCCTCCCGCTTAGAACCATATCCAGGGAACAACCCATTCTGAATCAGCGTAAA  
TCCCACACTGCAGGGAAGACCTCGCACGTAACCTCACGTTGTGCATTGTCAAAGTGTTACATTCGGGCA  
GCAGCGGATGATCCTCCAGTATGGTAGCGCGGGTTTCTGTCTCAAAAGGAGGTAGACGATCCCTACTG  
TACGGAGTGCGCCGAGACAACCGAGATCGTGTGGTGTGCTAGTGTGCATGCCAAATGGAACGCCGACGT  
AGTCATATTTCTGAAGTCTTAGATCTCTCAACGCAGCACCAGCACCAACACTTCGCAGTGTAAGG  
CCAAGTGCCGAGAGAGTATATATAGGAATAAAAAGTGACGTAAACGGGCAAAGTCCAAAAAACGCCC  
AGAAAAACCGCACGCGAACCTACGCCCCGAAACGAAAGCCAAAAACACTAGACACTCCCTTCCGGC  
GTCAACTTCCGCTTTCCACGCTACGTCACTTGCCCCAGTCAAACAACTACATATCCCGAACTTCCAA  
GTCGCCACGCCCAAAACACCGCCTACACCTCCCCGCCCGCCGCCGCCGCCAAACCCGCCCTCCCGCC  
CCGCGCCCCGCCCGCGCCGCCATCTCATTATCATATTGGCTTCAATCCAAAATAAGGTATATTATTG  
ATGATG

10

20

30

40

【 0 1 8 1 】

配列番号5 RSV F0 TM-N-M2-1アミノ酸配列

MELLILKANAITTILTAVTFCFASGQNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKENKCNGTDA  
 KVKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNRARRRELPRFMNYTLNNAKKTNTVLSKKRKRRLGFLGVLG  
 GSAIASGVAVSKVLHLEGEVNKIKSALLSTNKAVVSLNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLLPVNVKQSCSISNI  
 ETVIEFQQKNNRLLLEITREFSVNAGVTPVSTYMLTNSSELLSLNDMPITNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMSI  
 IKEEVLAYVYVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSLNICLTRDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQS  
 NRVFCDTMNSLTLPSEVNLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGIKTF  
 SNGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVNVKQEGKSLYVKGEPIINFYDPLVFPSEDFDASISQVNEKINQSLAFIR  
 KSDELLHNVNAGKSTTNRKRRAPVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGPMALSKVKLNDTLNKDQLLSSSKYTI  
 QRSTGDSIDTPNYDVQKHINKLCGMLLITEDANHKFTGLIGMLYAMSRLGREDTIKILRDAGYHVKANGVD  
 VTTHRQDINGKEMKFEVLTLASLTTEIQINIEIESRKSYYKMLKEMGEVAPEYRHDSPOCGMIILCIAALVIT  
 KLAAGDRSGLTAVIRRANNVLKNEMKRYKGLLPKDIANS  
 FYEVFEKYPHFIDVVFHFGIAQSSTRGGSRVEGIFAGLFMNAYGAGQVMLRWGVLAKSVKNIMLGHASVQ  
 AEMEQVVEVYEAQKLGGEAGFYHILNPNKASLLSLTQFPHFSSVVLGNAAGLGIMGEYRGTPRNQDLYD  
 AAKAYAEQLKENGVINYSVLDLTAELEAIKHQLNPKDNDVELGGGGSGGGGMSRRNPCKFEIRGHCLNG  
 KRCHFSHNYFEWPPHALLVRQNFMLNRILKSMDKSIDTLSEISGAAELDRTEEYALGVVGVLESYIGSINNIT  
 KQSACVAMSKLLTELSDDIKLRDNEELNSPKIRVYNTVISYIESNRKNNKQTIHLLKRLPADVLKKTIKN  
 TLDIHSITINNPKESTVSDTNDHAKNNDTT

10

20

## 【 0 1 8 2 】

配列番号6 増強されたhCMVプロモーターをコードするポリヌクレオチド配列

CCATTGCATACGTTGTATCCATATCATAATATGTACATTTATATTGGCTCATGTCCAACATTACCGCCATGTTG  
 ACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCC  
 GCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATG  
 ACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGC  
 CCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCCG  
 CCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCT  
 ATTACCATGGTGATGCGGTTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTGACTCACGGGGATTTCGAAG  
 TCTCCACCCCATTGACGTCAATGGGAGTTTGTGTTTGGCACCAAAATCAACGGGACTTTCGAAAATGTCGTAACA  
 ACTCCGCCCCATTGACGCAATGGGCGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGGTCTATATAAGGCGAAGCGCTCCCTAT  
 CAGTGATAGAGATCTCCCTATCAGTGATAGAGATCGTCGACGAGCTCGCGGGGGGGGAGTCGCTGCGCGCTG  
 CCTTCGCCCCGTGCCCCGCTCCGCCGCCGCTCGCGCCGCCGCCCGGCTCTGACTGACCGCGTTACTAAAC  
 AGGTAAGTCCGGCCTCCGCGCCGGGTTTTGGCGCCTCCCGCGGGCGCCCCCTCCTCACGGCGAGCGTGCCAC  
 GTCAGACGAAGGGCGCAGCGAGCGTCTGATCCTTCCGCCCCGACGCTCAGGACAGCGGCCCGCTGCTCATAAG  
 ACTCGGCCTTAGAACCCAGTATCAGCAGAAGGACATTTTAGGACGGGACTTGGGTGACTCTAGGGCACTGGTT  
 TTCTTTCCAGAGAGCGGAACAGGCGAGGAAAAGTAGTCCCTTCTCGGCGATTCTGCGGAGGGATCTCCGTGGGG  
 CGGTGAACGCCGATGATGCCTCTACTAACCATGTTTCATGTTTTCTTTTTTTTCTACAGGTCTGGGTGACGAA  
 CAG

30

40

## 【 0 1 8 3 】

配列番号7 hCMV NM2 bghpolyAカセットをコードするポリヌクレオチド配列

CCATTGCATACGTTGTATCCATATCATAATATGTACATTTATATTGGCTCATGTCCAACATTACGCCATGTTG  
ACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCC  
GCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCGCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCATTGACGTCAATAATG  
ACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGC  
CCACTTGCGAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCC  
CCTGGCATTATGCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCT  
ATTACCATGGTGATGCGGTTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTTGACTCACGGGGATTTCGAAG  
TCTCCACCCCATTGACGTCAATGGGAGTTTTGTTTTGGCACCAAAATCAACGGGACTTTCCAAAATGTCGTAACA  
ACTCCGCCCCATTGACGCAAATGGGCGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTCTCCCTATC  
AGTGATAGAGATCTCCCTATCAGTGATAGAGATCGTCGACGAGCTCGTTTAGTGAACCGTCAGATCGCCTGGAG  
ACGCCATCCACGCTGTTTTGACCTCCATAGAAGACACCGGGACCGATCCAGCCTCCGCGGGCCGGGAACGGTGCA  
TTGGAACGCGGATTCCCCGTGCCAAGAGTGAGATCTTCCGTTTATCTAGGTACCAGATATCGCCACCATGGCCC  
TGAGCAAAGTGAACTGAACGATACACTGAACAAGGACCAGCTGCTGTCCAGCAGCAAGTACACCATCCAGCGG  
AGCACCGGCGACAGCATCGATACCCCCAACTACGACGTGCAGAAGCACATCAACAAGCTGTGCGGCATGCTGCT  
GATCACAGAGGACGCCAACCACAAGTTCACCGGCCTGATCGGCATGCTGTACGCCATGAGCCGGCTGGGCCGGG  
AGGACACCATCAAGATCCTGCGGGACGCGGGCTACCACGTGAAGGCCAATGGCGTGGACGTGACCACACACCGG  
CAGGACATCAACGGCAAAGAAATGAAGTTCGAGGTGCTGACCCTGGCCAGCCTGACCACCGAGATCCAGATCAA  
TATCGAGATCGAGAGCCGGAAGTCTACAAGAAAATGCTGAAAGAAATGGGCGAGGTGGCCCCCGAGTACAGAC  
ACGACAGCCCCGACTGCGGCATGATCATCTGTGTATCGCCGCCCTGGTGATCACAAGCTGGCCGCTGGCGAC  
AGATCTGGCCTGACAGCCGTGATCAGACGGGCCAACAATGTGCTGAAGAACGAGATGAAGCGGTACAAGGGCCT  
GCTGCCCAAGGACATTGCCAACAGCTTCTACGAGGTGTTGAGAAGTACCCCCACTTCATCGACGTGTTCTGTG  
ACTTCGGCATTGCCCAGAGCAGCACCAGAGGCGGCTCCAGAGTGGAGGGCATCTTCGCCGGCCTGTTTCATGAAC  
GCCTACGGCGCTGGCCAGGTGATGCTGAGATGGGGCGTGCTGGCCAAGAGCGTGAAGAACATCATGCTGGGCCA  
CGCCAGCGTGCAGGCCGAGATGGAACAGGTGGTGGAGGTGTACGAGTACGCCAGAAGCTGGGCGGAGAGGCCG  
GCTTCTACCACATCCTGAACAACCCTAAGGCCTCCCTGCTGTCCCTGACCCAGTTCCCCCACTTCTCCAGCGTG  
GTGCTGGGAAATGCCGCCGACTGGGCATCATGGGCGAGTACCGGGGCACCCCCAGAAACCAGGACCTGTACGA  
CGCCGCCAAGGCCTACGCCGAGCAGCTGAAAGAAAACGGCGTGATCAACTACAGCGTGCTGGACCTGACCGCTG  
AGGAACTGGAAGCCATCAAGCACCAGCTGAACCCCAAGGACAACGACGTGGAGCTGGGAGGCGGAGGATCTGGC  
GGCGGAGGCATGAGCAGACGGAACCCCTGCAAGTTCGAGATCCGGGGCCACTGCCTGAACGGCAAGCGGTGCCA  
CTTCAGCCACAACCTACTTCGAGTGGCCCCCTCATGCTCTGCTGGTGCGGCAGAACTTCATGCTGAACCGGATCC  
TGAAGTCCATGGACAAGAGCATCGACACCCTGAGCGAGATCAGCGGAGCCGCCGAGCTGGACAGAACCGAGGAA  
  
TATGCCCTGGGCGTGGTGGGAGTGCTGGAAAGCTACATCGGCTCCATCAACAACATCACAAGCAGAGCGCCTG  
CGTGGCCATGAGCAAGCTGCTGACAGAGCTGAACAGCGACGACATCAAGAAGCTGAGGGACAACGAGGAACTGA  
ACAGCCCCAAGATCCGGGTGTACAACACCGTGATCAGCTACATTGAGAGCAACCGCAAGAACAACAAGCAGACC  
ATCCATCTGCTGAAGCGGCTGCCCCGCCGACGTGCTGAAAAAGACCATCAAGAACACCCTGGACATCCACAAGTC  
CATCACCATCAACAATCCCAAAGAAAGCACCGTGTCTGACACCAACGATCACGCCAAGAACAACGACACCACCT  
GATGAGCGGCCGCGATCTGCTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTTGCCCTCCCCCGTGCCCTTCCTT  
GACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCTTTTCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGT  
GTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCT  
GGGGATGCGGTGGGCTCTATGG

10

20

30

40

50



CMVプロモーター配列：太字

導入遺伝子配列NM2：斜体

bghpolyA ポリAシグナル：斜体 + 下線

【 0 1 8 4 】

配列番号8 NM2タンパク質配列

MALSKVKLN~~DTLNKDQLSS~~SKYTIQRSTGDSIDTPNYDVQKHINKLCGMLLITEDANHKFTGLIGMLYAMSRL  
GRE~~DTIKILRDAGYHVKANGVDVT~~THRQDINGKEMKFEVLT~~LASLTTEIQINIEIESRKS~~YKKMLKEMGEVAPE  
YRH~~DS~~PD~~CGMIILCIAALVITKLAAGDRSGLTAVIRRANNV~~LKNEMKRYKGLLPKDIANSFYEVFEKYPHFIDV  
FVHFGIAQSSTRGGS~~RV~~EGIFAGLFMNAYGAGQV~~MLRWGV~~LAKSVKNIMLGHASVQAEME~~QVVEV~~EYEAQKLGG  
EAGFYHILNNPKASLLSLTQFP~~HFSSVVLGNAAGLGIMGEYRGTPRNQDLYDAAKAYAEQLKENG~~VINYSVL~~DL~~  
TAE~~ELEAIKHQLNPKDNDVELGGGGSGGGGMSRRNPCKFEIRGHCLNGKRCHF~~SHNYFEWPPHALLVRQNFMLN  
RILKSMDKSIDTLSEISGA~~AELDRTEEYALGVVG~~VLESYIGSINNITKQSACVAMSKLLTELNSDDIKKLRDNE  
ELNSPKIRVYNTVISYIESNRKNNKQTIHLLKRLPADVLKKTIKNTLDIHK~~SITINNPKESTVSDTNDHAK~~NND  
TT

10

【 0 1 8 5 】

配列番号9 hCMV F0 WPRE bghpolyAカセットをコードするポリヌクレオチド配列

CCATTGCATACGTTGTATCCATATCATAATATGTACATTTATATTGGCTCATGTCCAACATTACCGCCATGTTG  
ACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCC  
GCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCGCCCATTGACGTCAATAATG  
ACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGC  
CCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCG  
CCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCT  
ATTACCATGGTGATGCGGTTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTGACTCACGGGGATTTC~~CAAG~~

20

TCTCCACCCCATTTGACGTCAATGGGAGTTTGTGTTTGGCACCAAAATCAACGGGACTTTCCAAAATGTCGTAACA  
ACTCCGCCCCCATTTGACGCAAATGGGCGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGGTCATATAAGGCGAAGCGCTCCCTAT  
CAGTGATAGAGATCTCCCTATCAGTGATAGAGATCGTCGACGAGCTCGCGGGCGGGCGGGAGTCGCTGCGCGCTG  
CCTTCGCCCCGTGCCCCGCTCCGCCGCCGCTCGCGCCGCCCGCCCCGGCTCTGACTGACCGCGTTACTAAAAC  
AGGTAAGTCCGGCCTCCGCGCCGGGTTTGGCGCCTCCCGCGGGCGCCCCCTCCTCACGGCGAGCGCTGCCAC  
GTCAGACGAAGGGCGCAGCGAGCGTCCTGATCCTTCCGCCCCGACGCTCAGGACAGCGGCCCGCTGCTCATAAG  
ACTCGGCCTTAGAACCCCAAGTATCAGCAGAAGGACATTTTAGGACGGGACTTGGGTGACTCTAGGGCACTGGTT  
TTCTTTCCAGAGAGCGGAACAGGCGAGGAAAAGTAGTCCCTTCTCGGCGATTCTGCGGAGGGATCTCCGTGGGG  
CGGTGAACGCCGATGATGCCCTCTACTAACCATGTTTCATGTTTTCTTTTTTTTCTACAGGTCCTGGGTGACGAA  
CAGGATATCGCCACCATGGAAGTGTGATCCTGAAGGCCAACGCCATCACCACCATCCTGACCGCCGTGACCTT  
CTGCTTCGCCAGCGGCCAGAACATCACCGAGGAATTCTACCAGAGCACCTGTAGCGCCGTGAGCAAGGGCTACC  
TGAGCGCCCTGAGAACCGGCTGGTACACCAGCGTGATCACCATCGAGCTGAGCAACATCAAAGAAAACAAGTGC  
AACGGCACCAGCCCAAAGTGAAGCTGATCAAGCAGGAAGTGGACAAGTACAAGAACGCCGTGACCGAGCTGCA  
GCTGCTGATGCAGAGCACCCCCGCCACCAACAACCGGGCCAGACGGGAGCTGCCCCGGTTCATGAAGTACACCC  
TGAACAACGCCAAAAAGACCAACGTGACCTGAGCAAGAAGCGGAAGCGGCGGTTCTGGGCTTTCTGCTGGGC  
GTGGGCAGCGCCATTGCCAGCGGCGTGGCCGTGTCTAAGGTGCTGCACCTGGAAGGCGAAGTGAACAAGATCAA  
GAGCGCCCTGCTGAGCACCAACAAGGCCGTGGTGTCCCTGAGCAACGGCGTGAGCGTGCTGACCAGCAAGGTGC  
TGGATCTGAAGAACTACATCGACAAGCAGCTGCTGCCATCGTGAACAAGCAGAGCTGCAGCATCAGCAACATC  
GAGACAGTGATCGAGTTCCAGCAGAAGAACAACCGGCTGCTGGAAATCACCCGGGAGTTCAGCGTGAACGCCGG  
CGTGACCACCCCTGTGTCCACCTACATGCTGACCAACAGCGAGCTGCTGAGCCTGATCAACGACATGCCCATCA  
CCAACGACCAGAAAAAGCTGATGAGCAACAACGTGCAGATCGTGCGGCAGCAGAGCTACTCCATCATGTCCATC  
ATCAAAGAAGAGGTGCTGGCCTACGTGGTGCAGCTGCCCCGTGACGGCGTGATCGACACCCCTGCTGGAAGCT  
GCACACCAGCCCCCTGTGCACCACCAACACCAAGAGGGCAGCAACATCTGCCTGACCCGGACCGACAGAGGCT  
GGTACTGCGACAACGCCGGCAGCGTGTCAATCTTTCCACAGGCCGAGACATGCAAGGTGCAGAGCAACCGGGTG  
TTCTGCGACACCATGAACAGCCTGACCCTGCCCTCCGAAGTGAACCTGTGCAACGTGGACATCTTCAACCCCCAA  
GTACGACTGCAAGATCATGACCTCCAAGACCGACGTGTCCAGCTCCGTGATCACCTCCCTGGGCGCCATCGTGT  
CCTGCTACGGCAAGACCAAGTGCACCGCCAGCAACAAGAACCGGGGCATCATCAAGACCTTCAGCAACGGCTGC  
GACTACGTGTCCAACAAGGGGGTGGACACCGTGTCCGTGGGCAACACCCTGTACTACGTGAACAAACAGGAAGG  
CAAGAGCCTGTACGTGAAGGGCGAGCCCATCATCAACTTCTACGACCCCTGGTGTTCAGCGACGAGTTCCG  
ACGCCAGCATCAGCCAGGTGAACGAGAAGATCAACCAGAGCCTGGCCTTCATCCGGAAGTCCGACGAGCTGCTG  
CACAATGTGAATGCCGGCAAGTCCACCACCAACTGATGAGCGGCCATCTAA**TCAACCTCTGGATTACAAAATTT**  
**GTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAAC**TATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTG  
**TATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTT**CATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTATGA  
**GGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGCTGACGCAACCCCACTGGTTGGG**  
**GCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTT**CGCTTTCCCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAACTCATC  
**GCCGCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCAC**TGACAATTCGCTGGTGTGTGCGGGGAA

10

20

30

40

ATCATCGTCCTTTCTTGGCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGACGTCTTCTGCTACGTCC  
CTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCTCTTCCGCGTCTTCGC  
CTTCGGCCCTCAGACGAGTCGGATCTCCCTTTGGGCCGCCTCCCCGCCTGCGGCCGCGATCTGCTGTGCCTTCTA  
GTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGGCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCCTGGAAGGTGCCACTCCCCTGTCCTT  
TCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCA  
GGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGG

増強されたCMVプロモーターの配列：太字

導入遺伝子配列F0：斜体

WPRE配列：下線付きの太字

bghpolyA ポリAシグナル：斜体 + 下線

【 0 1 8 6 】

配列番号10 F0タンパク質配列

MELLILKANAITTILTAVTFCFASGQNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKENKNGTDA  
KVKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNRARRELPRFMNYTLNNAKKTNVTLSKKRKRRFLGFLLGVS  
ASGVAVSVKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVSLSNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLLPVKNQSCSISNIETVIE  
FQQKNNRLLLEITREFSVNAGVTTPVSTYMLTNSSELLSLINDMPITNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEV  
LAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTM  
NSLTLPSSEVNLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGIKTFNGCDYVSN  
KGVDTVSVGNTLYYVKNQEGKSLYVKGEPIINFYDPLVFPSEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDPELLHNVNA  
GKSTTN

【 0 1 8 7 】

配列番号11 フレキシブルリンカーのアミノ酸配列

Gly-Gly-Gly-Ser-Gly-Gly-Gly

【 0 1 8 8 】

配列番号12 フレキシブルリンカーのアミノ酸配列

Gly-Gly-Gly-Gly-Ser-Gly-Gly-Gly-Gly

10

20

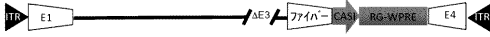
30

【図 1】

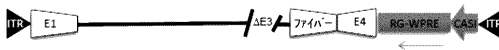
(i) RC1



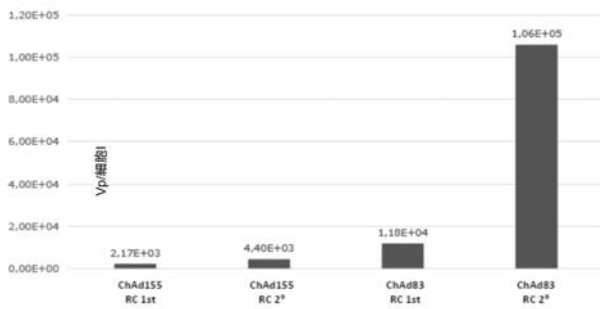
(ii) RC3:



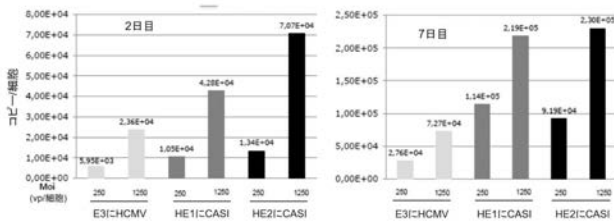
(iii) RC2:



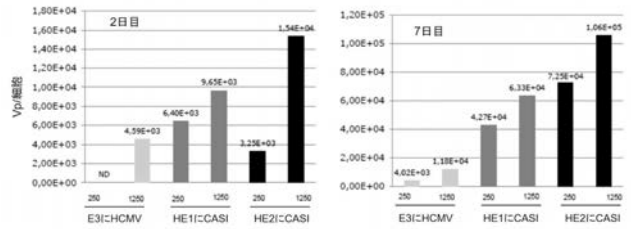
【図 2 A】



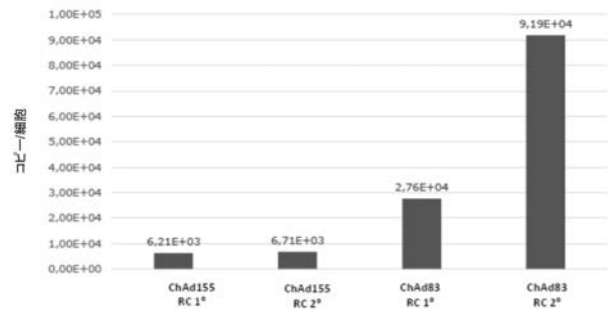
【図 3 B】



【図 2 B】

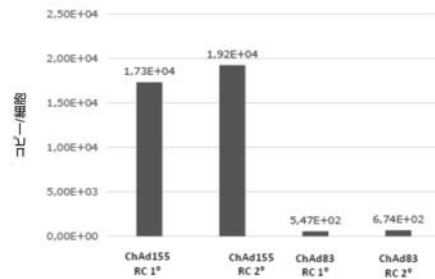


【図 3 A】

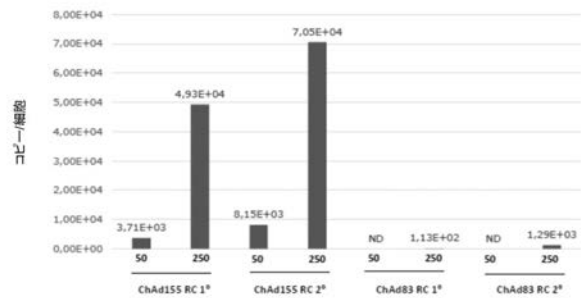


【図 4】

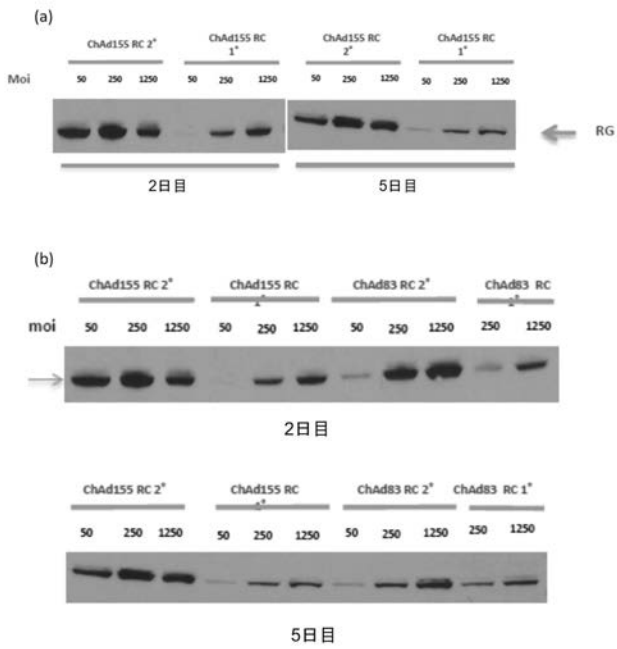
(a)



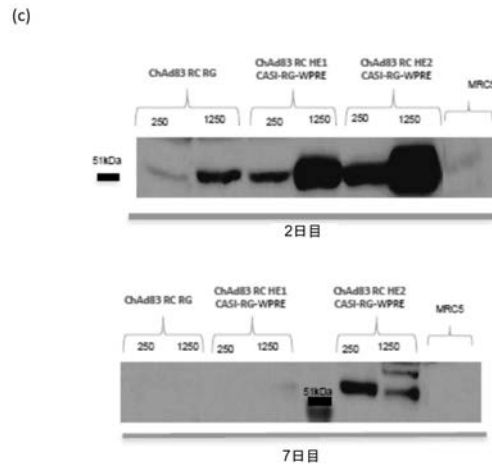
(b)



【図 5 - 1】



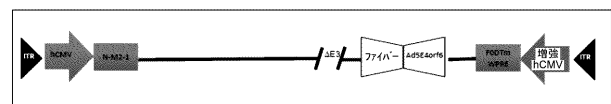
【図 5 - 2】



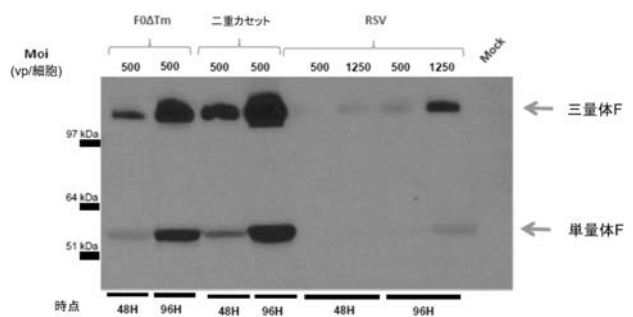
【図 6】



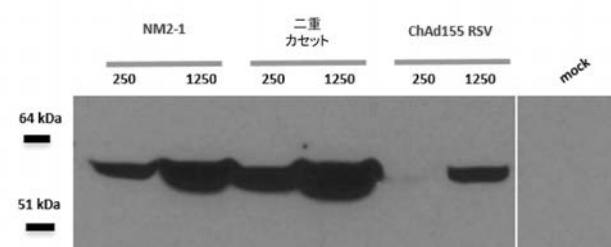
【図 7】



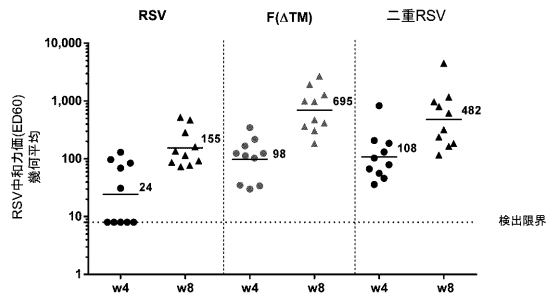
【図 8】



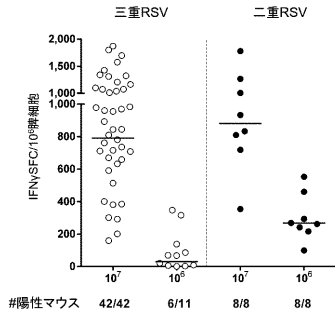
【図 9】



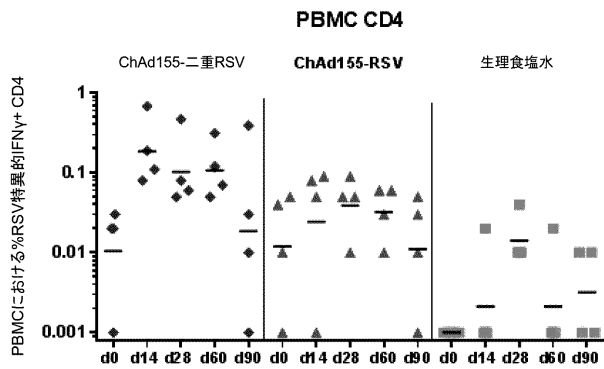
【図 1 0】



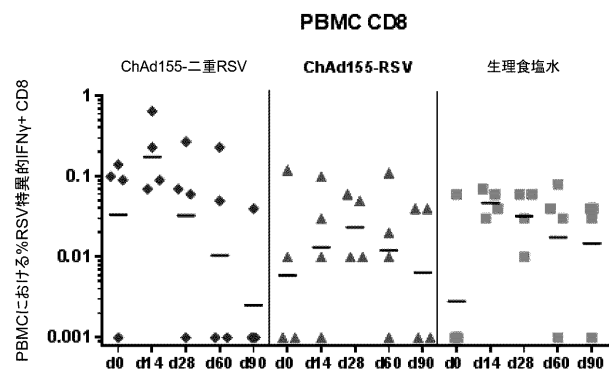
【図 1 1】



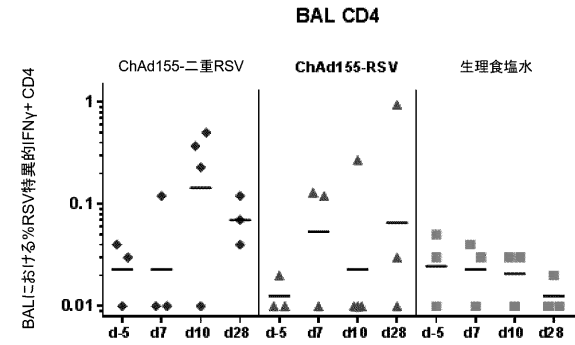
【図 1 3 A】



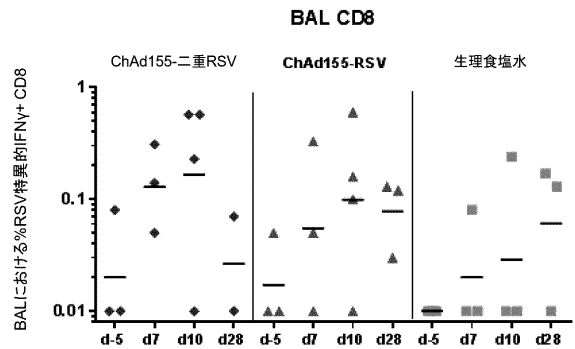
【図 1 3 B】



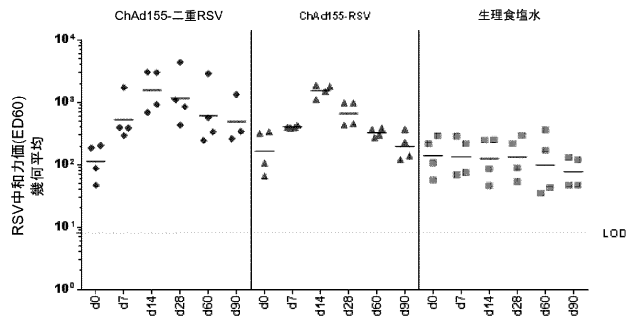
【図 1 2 A】



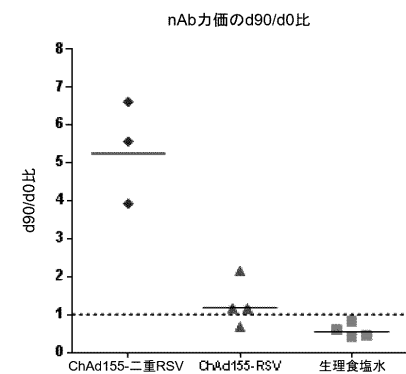
【図 1 2 B】



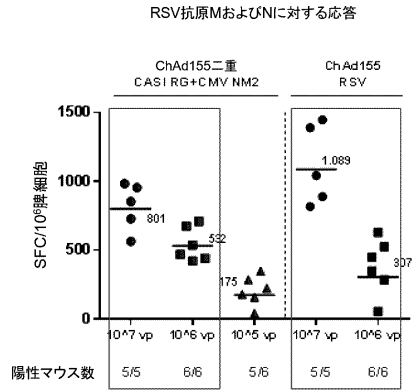
【図 1 4 A】



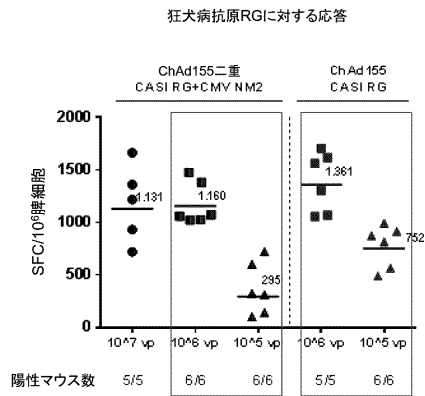
【図 1 4 B】



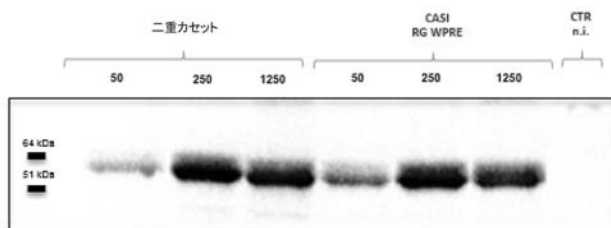
【図 15 A】



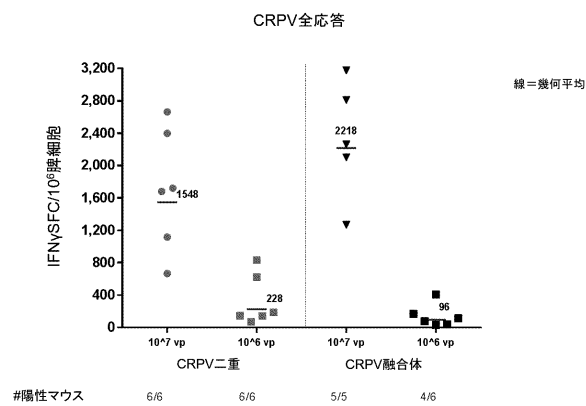
【図 15 B】



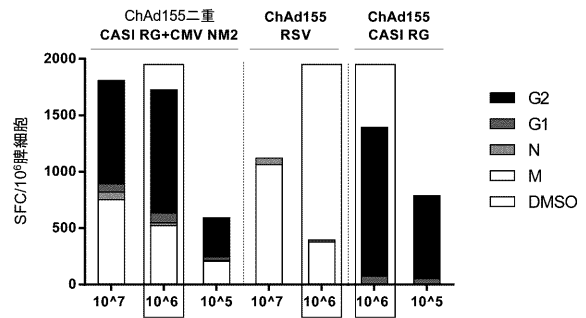
【図 16 B】



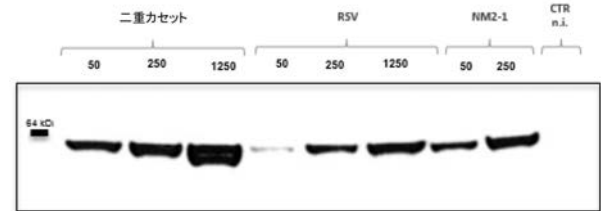
【図 17】



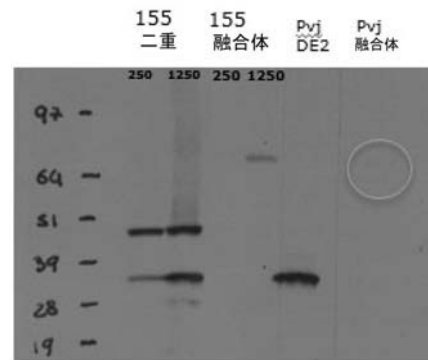
【図 15 C】



【図 16 A】



【図 18】



【配列表】

2021500880000001.app



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2018/078210

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C12N15/861 A61K39/235  
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C12N A61K

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

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

EPO-Internal, BIOSIS, Sequence Search, EMBASE, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/106002 A2 (UNIV PENNSYLVANIA [US]; GAO GUANGPING [US]; WILSON JAMES M [US]; ZHOU) 10 November 2005 (2005-11-10)	1-3, 6-11,14, 15,18-22
Y	figure 2	16,17
	-----	
X	WO 2017/017049 A1 (GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS SA [BE])	1,6-11, 14,15,
	2 February 2017 (2017-02-02)	18-22
Y	figures 5,6; examples 3.1, 3.2, 5	16,17
	-----	
	-/--	

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

## \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 November 2018

Date of mailing of the international search report

28/11/2018

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Brenz Verca, Stefano

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2018/078210

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JULIANA C. SMALL ET AL: "Construction and Characterization of E1- and E3-Deleted Adenovirus Vectors Expressing Two Antigens from Two Separate Expression Cassettes", HUMAN GENE THERAPY, vol. 25, no. 4, 1 April 2014 (2014-04-01), pages 328-338, XP055523391, US ISSN: 1043-0342, DOI: 10.1089/hum.2013.216	1-3, 6-11, 14-22
Y	Section "Induction of antibody responses"; page 328, right-hand column, lines 6-9; figures 1,6,7	16,17
Y	----- D. L. LI ET AL: "Modified recombinant adenoviruses increase porcine circovirus 2 capsid protein expression and induce enhanced immune responses in mice", ACTA VIROLOGICA, vol. 60, no. 03, 1 January 2016 (2016-01-01), pages 271-280, XP055524650, DOI: 10.4149/av.2016.03.271 page 279, left-hand column, lines 9-18; figures 1,5,6 -----	16,17

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2018/078210

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005106002	A2	10-11-2005	AU 2005238527 A1
			BR P10510385 A
			CA 2562893 A1
			CN 1965086 A
			EP 1743028 A2
			JP 5690038 B2
			JP 2007535326 A
			KR 20070004877 A
			MA 28637 B1
			NZ 550411 A
			SG 152267 A1
			US 2007218536 A1
			WO 2005106002 A2
WO 2017017049	A1	02-02-2017	AR 105470 A1
			AU 2016301029 A1
			BE 1023915 A1
			BE 1023916 A1
			BR 112018001683 A2
			CA 2993277 A1
			CA 2993371 A1
			CN 108135991 A
			CN 108367061 A
			EA 201890355 A1
			EP 3328420 A1
			EP 3328421 A1
			JP 2018521666 A
			JP 2018524393 A
			KR 20180034589 A
			US 2018216081 A1
			US 2018250375 A1
			WO 2017017049 A1
			WO 2017017050 A1

---

フロントページの続き

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