

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4382160号
(P4382160)

(45) 発行日 平成21年12月9日 (2009. 12. 9)

(24) 登録日 平成21年10月2日 (2009. 10. 2)

(51) Int. Cl.

F I

C 1 2 N 15/09 (2006. 01)

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C O 7 K 14/35 (2006. 01)

C O 7 K 14/35

C O 7 K 19/00 (2006. 01)

C O 7 K 19/00

C 1 2 N 1/15 (2006. 01)

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19 (2006. 01)

C 1 2 N 1/19

請求項の数 14 (全 130 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平9-511464
 (86) (22) 出願日 平成8年8月30日 (1996. 8. 30)
 (65) 公表番号 特表2001-517069 (P2001-517069A)
 (43) 公表日 平成13年10月2日 (2001. 10. 2)
 (86) 国際出願番号 PCT/US1996/014674
 (87) 国際公開番号 WO1997/009428
 (87) 国際公開日 平成9年3月13日 (1997. 3. 13)
 審査請求日 平成15年7月24日 (2003. 7. 24)
 (31) 優先権主張番号 08/523, 436
 (32) 優先日 平成7年9月1日 (1995. 9. 1)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 08/533, 634
 (32) 優先日 平成7年9月22日 (1995. 9. 22)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 397069329
 コリクサ コーポレーション
 アメリカ合衆国 19808 デラウェア
 州, ウィルミントン, センターヴィル ロ
 ード 2711 ザ ユナイテッド ステ
 イツ コーポレーション, シーエスシー
 (74) 代理人 100091096
 弁理士 平木 祐輔
 (74) 代理人 100096183
 弁理士 石井 貞次
 (74) 代理人 100118773
 弁理士 藤田 節

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 結核の免疫治療および診断のための化合物および方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

単離されたポリペプチドであって、

(i) 配列番号 66 に記載のアミノ酸配列 ; または

(i i) 配列番号 66 に記載のアミノ酸配列において、1 個または数個のアミノ酸の欠失、置換、および / または付加を含み、かつ T 細胞の増殖および / または IFN- の産生を誘導する能力を有するアミノ酸配列を含む、前記ポリペプチド。

【請求項 2】

配列番号 66 に記載のアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載のポリペプチド。

10

【請求項 3】

配列番号 66 に記載のアミノ酸配列からなる、請求項 2 に記載のポリペプチド。

【請求項 4】

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む単離された DNA 分子。

【請求項 5】

前記 DNA が、配列番号 4 の配列を含む、請求項 4 に記載の DNA 分子。

【請求項 6】

請求項 4 または 5 に記載の DNA 分子を含む発現ベクター。

【請求項 7】

20

請求項 6 に記載の発現ベクターで形質転換された宿主細胞。

【請求項 8】

前記宿主細胞が、E. coli、酵母、および哺乳動物細胞からなる群から選択される、請求項 7 に記載の宿主細胞。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のポリペプチドを含む、融合タンパク質。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド、およびペプチド結合を介して結合されている 1 以上のさらなる免疫原性 M. tuberculosis 配列を含む、組合せポリペプチド。

【請求項 11】

患者において結核を検出するための方法における使用のための、請求項 1 に記載のポリペプチドを 1 以上含有する組成物であって、該方法は、以下：

(a) 患者の皮膚細胞を、請求項 1 に記載の 1 以上のポリペプチドと接触させる工程；および

(b) 該患者の皮膚に対する免疫応答を検出し、それによって該患者における結核を検出する工程、

を含む、組成物。

【請求項 12】

前記免疫応答が、硬結である、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 13】

以下を含む診断キット：

(a) 請求項 1 に記載のポリペプチド；および

(b) 該ポリペプチドを患者の皮膚細胞に接触させるに十分な装置。

【請求項 14】

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のポリペプチドを産生するための方法であって、該方法は、以下：

(a) 該ポリペプチドをコードする DNA 配列を発現ベクターに挿入する工程；

(b) 該発現ベクターで適切な宿主細胞を形質転換またはトランスフェクションをする工程；および

(c) 該宿主細胞において該ポリペプチドを発現する工程

を含む、方法。

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明は、一般に、Mycobacterium tuberculosis 感染の検出、処置、および予防に関する。本発明は、より詳細には、Mycobacterium tuberculosis 抗原、またはその部分もしくは他の変異体を含むポリペプチド、および Mycobacterium tuberculosis 感染に対する診断およびワクチン接種のためのこのようなポリペプチドの使用に関する。

発明の背景

結核は、慢性の、感染性疾患であり、一般に Mycobacterium tuberculosis の感染により生じる。結核は発展途上国で主要な疾患であり、そして世界中の先進地域で問題が増大しており、毎年約 8 百万人が新たに発病し、そして 3 百万人が死亡する。感染はかなりの期間無症候性であり得るが、この疾患は、最も一般的には、発熱および空咳を生じる肺の急性炎症として発現する。処置しないでおくと、典型的には、重篤な合併症および死をもたらす。

結核は一般には広範な抗生物質治療を用いて制御され得るが、このような処置はこの疾患の蔓延を妨げるには十分でない。感染した個体は無症候性であり得るが、かなり長い間、伝染性である。さらに、処置レジメに従うことが重要であるが、患者の行動を監視することは困難である。何人かの患者は処置過程を完了せず、これは効果のない処置および薬物耐性の発達に通じ得る。

結核の蔓延を阻害するためには、有効なワクチン接種および疾患の正確な初期診断が必要

10

20

30

40

50

である。現在、生細菌を用いるワクチン接種は、防御免疫を誘導するために最も有効な方法である。この目的のために用いられる最も一般的なMycobacteriumは、Mycobacterium bovisの無発病性株である、Bacillus Calmette-Guerin(BCG)である。しかし、BCGの安全性および効力は論争の源であり、そしてアメリカ合衆国のようないくつかの国は、一般大衆にワクチン接種をおこなわない。診断は、一般に、皮膚テストを用いて達成される。皮膚テストは、ツベルクリンPPD(精製されたタンパク質の誘導体)に対する皮内曝露に關与する。抗原特異的T細胞応答は、注射後48~72時間で注射部位に測定可能な潜伏を生じ、これはマイコバクテリアの抗原への曝露を示す。しかし、感度および特異性についてはこのテストでは問題があり、そしてBCGをワクチン接種された個体は感染した個体と区別されない。

10

マクロファージはM. tuberculosis免疫性の主要なエフェクターとして作用することが示されたとはいえ、T細胞はこのような免疫性の優勢なインデューサーである。M. tuberculosis感染に対する防御におけるT細胞の本質的な役割は、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)の感染に關連するCD4 T細胞の涸渇に起因する、AIDS患者におけるM. tuberculosisの頻繁な発生により例示される。マイコバクテリア応答性CD4 T細胞は、インターフェロン(IFN-)の強力なプロデューサーであることが示されており、これは、次に、マウスにおいてマクロファージの抗マイコバクテリア効果を誘発することも示された。ヒトにおけるIFN-の役割はそれほど明らかでないが、研究により、1,25-ジヒドロキシ-ビタミンD3単独またはこれとIFN-または腫瘍壊死因子-との組み合わせのいずれかが、ヒトマクロファージを活性化してM. tuberculosis感染を阻害することが示された。さらに、IFN-がヒトマクロファージを刺激して1,25-ジヒドロキシ-ビタミンD3を生じることが知られる。同様に、IL-12はM. tuberculosis感染に対する耐性を刺激するのに役割を果たすことが示された。M. tuberculosis感染の免疫学の総説については、ChanおよびKaufmann、Tuberculosis: Pathogenesis, Protection and Control, Bloom(編)、ASM Press、Washington, DC、1994を参照のこと。

20

従って、当該分野において結核を予防、処置、および検出するための改善されたワクチンおよび方法についての要求が存在する。本発明は、これらの要求を満たし、そしてさらに他の關連する利点を提供する。

発明の要旨

簡潔に述べると、本発明は結核を予防および診断するための化合物および方法を提供する。1つの局面において、可溶性M. tuberculosis抗原の抗原性部分、または保存的置換および/もしくは改変のみが異なるこのような抗原の変異体を含むポリペプチドが提供される。この局面の1つの実施態様において、可溶性抗原は以下のN末端配列の1つを有する：

30

- (a) Asp-Pro-Val-Asp-Ala-Val-Ile-Asn-Thr-Thr-Cys-Asn-Tyr-Gly-Gln-Val-Val-Ala-Ala-Leu (配列番号120) ;
- (b) Ala-Val-Glu-Ser-Gly-Met-Leu-Ala-Leu-Gly-Thr-Pro-Ala-Pro-Ser (配列番号121) ;
- (c) Ala-Ala-Met-Lys-Pro-Arg-Thr-Gly-Asp-Gly-Pro-Leu-Glu-Ala-Ala-Lys-Glu-Gly-Arg (配列番号122) ;
- (d) Tyr-Tyr-Trp-Cys-Pro-Gly-Gln-Pro-Phe-Asp-Pro-Ala-Trp-Gly-Pro (配列番号123) ;
- (e) Asp-Ile-Gly-Ser-Glu-Ser-Thr-Glu-Asp-Gln-Gln-Xaa-Ala-Val (配列番号124) ;
- (f) Ala-Glu-Glu-Ser-Ile-Ser-Thr-Xaa-Glu-Xaa-Ile-Val-Pro (配列番号125) ;
- (g) Asp-Pro-Glu-Pro-Ala-Pro-Pro-Val-Pro-Thr-Thr-Ala-Ala-Ser-Pro-Pro-Ser (配列番号126) ;
- (h) Ala-Pro-Lys-Thr-Tyr-Xaa-Glu-Glu-Leu-Lys-Gly-Thr-Asp-Thr-Gly (配列番号127) ;
- (i) Asp-Pro-Ala-Ser-Ala-Pro-Asp-Val-Pro-Thr-Ala-Ala-Gln-Leu-Thr-Ser-Leu-Leu-Asn-Ser-Leu-Ala-Asp-Pro-Asn-Val-Ser-Phe-Ala-Asn (配列番号128) ;
- (j) Xaa-Asp-Ser-Glu-Lys-Ser-Ala-Thr-Ile-Lys-Val-Thr-Asp-Ala-Ser (配列番号134) ;
- (k) Ala-Gly-Asp-Thr-Xaa-Ile-Tyr-Ile-Val-Gly-Asn-Leu-Thr-Ala-Asp (配列番号135) ; または
- (l) Ala-Pro-Glu-Ser-Gly-Ala-Gly-Leu-Gly-Gly-Thr-Val-Gln-Ala-Gly (配列番号136) 、

ここで、Xaaは任意のアミノ酸であり得る。

関連する局面では、M. tuberculosis抗原の免疫原性部分または保存的置換および/もしくはは改変のみが異なるこのような抗原の変異体を含むポリペプチドが提供され、この抗原は以下のN末端配列の1つを有する：

- (m) Xaa-Tyr-Ile-Ala-Tyr-Xaa-Thr-Thr-Ala-Gly-Ile-Val-Pro-Gly-Lys-Ile-Asn-Val-His-Leu-Val (配列番号137) ; または
- (n) Asp-Pro-Pro-Asp-Pro-His-Gln-Xaa-Asp-Met-Thr-Lys-Gly-Tyr-Tyr-Pro-Gly-Gly-Arg-Arg-Xaa-Phe (配列番号129) 、

ここで、Xaaは任意のアミノ酸であり得る。

別の実施態様では、抗原は、配列番号 1、2、4～10、13～25、52、99および101に列挙される配列から成る群から選択されるDNA配列、この配列の相補体、ならびに配列番号 1、2、4～10、13～25、52、99および101に列挙される配列またはそれらの相補体に中程度にストリンジェントな条件下でハイブリダイズするDNA配列によりコードされるアミノ酸配列を含む。

関連する局面では、ポリペプチドは、*M. tuberculosis*抗原の抗原性部分または保存的置換および/もしくは改変のみが異なるこのような抗原の変異体を含む。ここで、抗原は配列番号26～51に列挙される配列から成る群から選択されるDNA配列、これらの配列の相補体、および配列番号26～51に列挙される配列またはそれらの相補体に中程度にストリンジェントな条件下でハイブリダイズするDNA配列によりコードされるアミノ酸配列を含む。

関連する局面では、上記のポリペプチドをコードするDNA配列、これらのDNA配列を含む発現ベクター、およびこのような発現ベクターで形質転換またはトランスフェクトされた宿主細胞もまた提供される。

別の局面では、本発明は第1および第2の本発明のポリペプチド、またはあるいは、本発明のポリペプチドおよび公知の*M. tuberculosis*抗原を含む融合タンパク質を提供する。

他の局面では、本発明は、上記の1つ以上のポリペプチドまたはこのようなポリペプチドをコードするDNA分子、および生理学的に受容可能なキャリアを含有する薬学的組成物を提供する。本発明はまた、上記の1つ以上のポリペプチドおよび非特異的免疫応答エンハンサーを含有するワクチンを、1つ以上のこのようなポリペプチドをコードするDNA配列および非特異的免疫応答エンハンサーを含有するワクチンとともに提供する。

なお別の局面では、患者での防御免疫を誘導するための方法が提供される。この方法は、1つ以上の上記ポリペプチドの有効量を、患者に投与する工程を包含する。

本発明のさらなる局面では、患者における結核を検出するための方法および診断キットが提供される。この方法は、患者の表皮細胞と上記の1つ以上のポリペプチドとを接触させる工程、および患者の皮膚上の免疫応答を検出する工程を包含する。診断キットは、患者の表皮細胞とポリペプチドを接触させるに十分な装置と組み合わせた上記の1つ以上のポリペプチドを含む。

本発明のこれらおよび他の局面は、以下の詳細な説明および添付の図面を参照すれば明らかになる。本明細書中に開示されるすべての文献は、この結果、各々が個々に組み込まれたかのように、その全体が本明細書中に参考として援用される。

図面の簡単な説明および配列の識別名

図1AおよびBは、それぞれ、実施例1に記載の14Kd、20Kd、および26Kdの抗原による、第1および第2の*M. tuberculosis*免疫ドナー由来のT細胞での増殖およびインターフェロン- γ 産生の刺激を例示する。

図2は、2つの代表的なポリペプチドTbRa3およびTbRa9による、*M. tuberculosis*免疫個体由来のT細胞での増殖およびインターフェロン- γ の産生の刺激を例示する。

配列番号1は、TbRa1のDNA配列である。

配列番号2は、TbRa10のDNA配列である。

配列番号3は、TbRa11のDNA配列である。

配列番号4は、TbRa12のDNA配列である。

配列番号5は、TbRa13のDNA配列である。

配列番号6は、TbRa16のDNA配列である。

配列番号7は、TbRa17のDNA配列である。

配列番号8は、TbRa18のDNA配列である。

配列番号9は、TbRa19のDNA配列である。

配列番号10は、TbRa24のDNA配列である。

配列番号11は、TbRa26のDNA配列である。

配列番号12は、TbRa28のDNA配列である。

配列番号13は、TbRa29のDNA配列である。

配列番号14は、TbRa2AのDNA配列である。

| | |
|-----------------------------------|----|
| 配列番号 1 5 は、TbRa3のDNA配列である。 | |
| 配列番号 1 6 は、TbRa32のDNA配列である。 | |
| 配列番号 1 7 は、TbRa35のDNA配列である。 | |
| 配列番号 1 8 は、TbRa36のDNA配列である。 | |
| 配列番号 1 9 は、TbRa 4 のDNA配列である。 | |
| 配列番号 2 0 は、TbRa 9 のDNA配列である。 | |
| 配列番号 2 1 は、TbRa B のDNA配列である。 | |
| 配列番号 2 2 は、TbRa C のDNA配列である。 | |
| 配列番号 2 3 は、TbRa D のDNA配列である。 | |
| 配列番号 2 4 は、YYWCPGのDNA配列である。 | 10 |
| 配列番号 2 5 は、AAMKのDNA配列である。 | |
| 配列番号 2 6 は、TbL-23のDNA配列である。 | |
| 配列番号 2 7 は、TbL-24のDNA配列である。 | |
| 配列番号 2 8 は、TbL-25のDNA配列である。 | |
| 配列番号 2 9 は、TbL-28のDNA配列である。 | |
| 配列番号 3 0 は、TbL-29のDNA配列である。 | |
| 配列番号 3 1 は、TbH-5のDNA配列である。 | |
| 配列番号 3 2 は、TbH-8のDNA配列である。 | |
| 配列番号 3 3 は、TbH-9のDNA配列である。 | |
| 配列番号 3 4 は、TbM-1のDNA配列である。 | 20 |
| 配列番号 3 5 は、TbM-3のDNA配列である。 | |
| 配列番号 3 6 は、TbM-6のDNA配列である。 | |
| 配列番号 3 7 は、TbM-7のDNA配列である。 | |
| 配列番号 3 8 は、TbM-9のDNA配列である。 | |
| 配列番号 3 9 は、TbM-12のDNA配列である。 | |
| 配列番号 4 0 は、TbM-13のDNA配列である。 | |
| 配列番号 4 1 は、TbM-14のDNA配列である。 | |
| 配列番号 4 2 は、TbM-15のDNA配列である。 | |
| 配列番号 4 3 は、TbH-4のDNA配列である。 | |
| 配列番号 4 4 は、TbH-4-FWDのDNA配列である。 | 30 |
| 配列番号 4 5 は、TbH-12のDNA配列である。 | |
| 配列番号 4 6 は、Tb38-1のDNA配列である。 | |
| 配列番号 4 7 は、TbH38-4のDNA配列である。 | |
| 配列番号 4 8 は、TbL-17のDNA配列である。 | |
| 配列番号 4 9 は、TbL-20のDNA配列である。 | |
| 配列番号 5 0 は、TbL-21のDNA配列である。 | |
| 配列番号 5 1 は、TbH-16のDNA配列である。 | |
| 配列番号 5 2 は、DPEPのDNA配列である。 | |
| 配列番号 5 3 は、DPEPの推定アミノ酸配列である。 | |
| 配列番号 5 4 は、DVP N末端抗原のタンパク質配列である。 | 40 |
| 配列番号 5 5 は、AVGS N末端抗原のタンパク質配列である。 | |
| 配列番号 5 6 は、AAMK N末端抗原のタンパク質配列である。 | |
| 配列番号 5 7 は、YYWC N末端抗原のタンパク質配列である。 | |
| 配列番号 5 8 は、DIGS N末端抗原のタンパク質配列である。 | |
| 配列番号 5 9 は、AEES N末端抗原のタンパク質配列である。 | |
| 配列番号 6 0 は、DPEP N末端抗原のタンパク質配列である。 | |
| 配列番号 6 1 は、APKT N末端抗原のタンパク質配列である。 | |
| 配列番号 6 2 は、DPAS N末端抗原のタンパク質配列である。 | |
| 配列番号 6 3 は、TbRa 1 の推定アミノ酸配列である。 | |
| 配列番号 6 4 は、TbRa10の推定アミノ酸配列である。 | 50 |

| | |
|-------------------------------------|----|
| 配列番号 6 5 は、TbRa11の推定アミノ酸配列である。 | |
| 配列番号 6 6 は、TbRa12の推定アミノ酸配列である。 | |
| 配列番号 6 7 は、TbRa13の推定アミノ酸配列である。 | |
| 配列番号 6 8 は、TbRa16の推定アミノ酸配列である。 | |
| 配列番号 6 9 は、TbRa17の推定アミノ酸配列である。 | |
| 配列番号 7 0 は、TbRa18の推定アミノ酸配列である。 | |
| 配列番号 7 1 は、TbRa19の推定アミノ酸配列である。 | |
| 配列番号 7 2 は、TbRa24の推定アミノ酸配列である。 | |
| 配列番号 7 3 は、TbRa26の推定アミノ酸配列である。 | |
| 配列番号 7 4 は、TbRa28の推定アミノ酸配列である。 | 10 |
| 配列番号 7 5 は、TbRa29の推定アミノ酸配列である。 | |
| 配列番号 7 6 は、TbRa2Aの推定アミノ酸配列である。 | |
| 配列番号 7 7 は、TbRa3の推定アミノ酸配列である。 | |
| 配列番号 7 8 は、TbRa32の推定アミノ酸配列である。 | |
| 配列番号 7 9 は、TbRa35の推定アミノ酸配列である。 | |
| 配列番号 8 0 は、TbRa36の推定アミノ酸配列である。 | |
| 配列番号 8 1 は、TbRa4の推定アミノ酸配列である。 | |
| 配列番号 8 2 は、TbRa9の推定アミノ酸配列である。 | |
| 配列番号 8 3 は、TbRa B の推定アミノ酸配列である。 | |
| 配列番号 8 4 は、TbRa C の推定アミノ酸配列である。 | 20 |
| 配列番号 8 5 は、TbRa D の推定アミノ酸配列である。 | |
| 配列番号 8 6 は、YYWCPGの推定アミノ酸配列である。 | |
| 配列番号 8 7 は、TbAAMKの推定アミノ酸配列である。 | |
| 配列番号 8 8 は、Tb38-1の推定アミノ酸配列である。 | |
| 配列番号 8 9 は、TbH-4の推定アミノ酸配列である。 | |
| 配列番号 9 0 は、TbH-8の推定アミノ酸配列である。 | |
| 配列番号 9 1 は、TbH-9の推定アミノ酸配列である。 | |
| 配列番号 9 2 は、TbH-12の推定アミノ酸配列である。 | |
| 配列番号 9 3 は、Tb38-1ペプチド 1 のアミノ酸配列である。 | |
| 配列番号 9 4 は、Tb38-1ペプチド 2 のアミノ酸配列である。 | 30 |
| 配列番号 9 5 は、Tb38-1ペプチド 3 のアミノ酸配列である。 | |
| 配列番号 9 6 は、Tb38-1ペプチド 4 のアミノ酸配列である。 | |
| 配列番号 9 7 は、Tb38-1ペプチド 5 のアミノ酸配列である。 | |
| 配列番号 9 8 は、Tb38-1ペプチド 6 のアミノ酸配列である。 | |
| 配列番号 9 9 は、DPASのDNA配列である。 | |
| 配列番号 1 0 0 は、DPASの推定アミノ酸配列である。 | |
| 配列番号 1 0 1 は、DPVのDNA配列である。 | |
| 配列番号 1 0 2 は、DPVの推定アミノ酸配列である。 | |
| 配列番号 1 0 3 は、ESAT-6のDNA配列である。 | |
| 配列番号 1 0 4 は、ESAT-6の推定アミノ酸配列である。 | 40 |
| 配列番号 1 0 5 は、TbH-8-2のDNA配列である。 | |
| 配列番号 1 0 6 は、TbH-9FLのDNA配列である。 | |
| 配列番号 1 0 7 は、TbH-9FLの推定アミノ酸配列である。 | |
| 配列番号 1 0 8 は、TbH-9-1のDNA配列である。 | |
| 配列番号 1 0 9 は、TbH-9-1の推定アミノ酸配列である。 | |
| 配列番号 1 1 0 は、TbH-9-4のDNA配列である。 | |
| 配列番号 1 1 1 は、TbH-9-4の推定アミノ酸配列である。 | |
| 配列番号 1 1 2 は、Tb38-1F2 INのDNA配列である。 | |
| 配列番号 1 1 3 は、Tb38-2F2 RPのDNA配列である。 | |
| 配列番号 1 1 4 は、Tb37-FLの推定アミノ酸配列である。 | 50 |

配列番号 1 1 5 は、Tb38-1Nの推定アミノ酸配列である。
配列番号 1 1 6 は、Tb38-1F3のDNA配列である。
配列番号 1 1 7 は、Tb38-1F3の推定アミノ酸配列である。
配列番号 1 1 8 は、Tb38-1F5のDNA配列である。
配列番号 1 1 9 は、Tb38-1F6のDNA配列である。
配列番号 1 2 0 は、DVPの推定N末端アミノ酸配列である。
配列番号 1 2 1 は、AVGSの推定N末端アミノ酸配列である。
配列番号 1 2 2 は、AAMKの推定N末端アミノ酸配列である。
配列番号 1 2 3 は、YYWCの推定N末端アミノ酸配列である。
配列番号 1 2 4 は、DIGSの推定N末端アミノ酸配列である。
配列番号 1 2 5 は、AEESの推定N末端アミノ酸配列である。
配列番号 1 2 6 は、DPEPの推定N末端アミノ酸配列である。
配列番号 1 2 7 は、APKTの推定N末端アミノ酸配列である。
配列番号 1 2 8 は、DPASの推定アミノ酸配列である。
配列番号 1 2 9 は、DPPD N末端抗原のタンパク質配列である。
配列番号 1 3 0 ~ 1 3 3 は、4つのDPPD臭化シアンフラグメントのタンパク質配列である。

10

配列番号 1 3 4 は、XDS抗原のN末端タンパク質配列である。
配列番号 1 3 5 は、AGD抗原のN末端タンパク質配列である。
配列番号 1 3 6 は、APE抗原のN末端タンパク質配列である。
配列番号 1 3 7 は、XYI抗原のN末端タンパク質配列である。

20

発明の詳細な説明

上記のように、本発明は、一般に、結核を予防、処置、および診断するための組成物および方法に関する。本発明の組成物は、M. tuberculosis抗原、または保存的置換および/または改変でのみ異なるこのような抗原の変異体の、少なくとも1つの免疫原性部分を含むポリペプチドを含む。本発明の範囲内のポリペプチドとしては、免疫原性の可溶性M. tuberculosis抗原が挙げられるが、これらに限定されない。「可溶性M. tuberculosis抗原」は、M. tuberculosis培養濾液中に存在するM. tuberculosis起源のタンパク質である。本明細書で使用する用語「ポリペプチド」は、全長タンパク質(すなわち、抗原)を含む、任意の長さのアミノ酸鎖を包含し、ここで、アミノ酸残基は共有ペプチド結合によって連結されている。従って、上記の抗原の1つの免疫原性部分を含むポリペプチドは、全体が免疫原性部分からなり得るか、またはさらなる配列を含み得る。さらなる配列は、天然のM. tuberculosis抗原に由来し得るか、または異種のものであり得、そしてこのような配列は、免疫原性であり得る(そうである必要はない)。

30

本明細書で使用する「免疫原性」は、患者(例えばヒト)および/または生物学的サンプルにおいて免疫応答(例えば、細胞性)を誘発する能力をいう。特に、免疫原性である抗原(および免疫原性部分またはこのような抗原の他の変異体)は、T細胞、NK細胞、B細胞、およびマクロファージ(ここで、細胞はM. tuberculosis免疫個体由来である)からなる群より選択される1つ以上の細胞を含む生物学的サンプルにおいて、細胞増殖、インターロイキン12産生、および/またはインターフェロン産生を刺激し得る。1つ以上のM. tuberculosis抗原の少なくとも免疫原性部分を含むポリペプチドが、一般に、結核を検出するため、または患者において結核に対して防御免疫を誘導するために使用され得る。

40

本発明の組成物および方法はまた、上記のポリペプチドの変異体を包含する。本明細書で使用する「変異体」は、保存的置換および/または改変のみが天然の抗原と異なり、その結果、ポリペプチドの免疫応答を誘導する能力が保持されているポリペプチドである。このような変異体は、一般に、例えば本明細書中に記載する代表的な手順を使用して、上記のポリペプチド配列の1つを改変し、そして改変されたポリペプチドの免疫原性特性を評価することによって、同定され得る。

「保存的置換」は、ペプチド化学の当業者がこのポリペプチドの2次構造およびのヒドロパシー性質が実質的に変化していないことを予測するように、アミノ酸を類似する特性を

50

有する別のアミノ酸で置換する置換である。一般に、以下の群のアミノ酸は、保存的变化を示す：(1)ala、pro、gly、glu、asp、gln、asn、ser、thr；(2)cys、ser、tyr、thr；(3)val、ile、leu、met、ala、phe；(4)lys、arg、his；および(5)phe、tyr、trp、his。変異体はまた(またはあるいは)、例えば、ポリペプチドの免疫原性特性、2次構造、およびヒドロパシー性質に最小の影響しか及ぼさないアミノ酸の欠失または付加によって改変され得る。例えば、ポリペプチドは、翻訳と同時にまたは翻訳後にタンパク質の転移を導くタンパク質のN末端でシグナル(またはリーダー)配列に結合され得る。このポリペプチドはまた、ポリペプチド(例えば、ポリ-His)の合成、精製、または同定を容易にするために、または固体支持体へのこのポリペプチドの結合を増強するために、リンカーまたは他の配列に結合され得る。例えば、ポリペプチドは、免疫グロブリンFc領域に結合され得る。

10

関連する局面において、組合せポリペプチドが開示される。「組合せポリペプチド」は、少なくとも1つの上記の免疫原性部分および1つ以上のさらなる免疫原性M. tuberculosis配列を含むポリペプチドであり、これは、ペプチド結合によって単一のアミノ酸鎖に接合されている。この配列は、直接接合される(すなわち、介入アミノ酸なしに)か、または成分ポリペプチドの免疫原性特性を顕著に消失させないリンカー配列(例えば、Gly-Cys-Gly)によって接合され得る。

一般に、M. tuberculosis抗原、およびこのような抗原をコードするDNA配列は、任意の種々の手順を使用して調製され得る。例えば、可溶性抗原を、当業者に公知の手順(陰イオン交換クロマトグラフィーおよび逆相クロマトグラフィーを含む)によってM. tuberculosis培養濾液から単離し得る。次いで、精製された抗原を、例えば、本明細書中に記載する代表的な方法を使用して、適切な免疫応答(例えば、細胞性)を誘発する能力について評価し得る。次いで、免疫原性抗原を、例えば伝統的なエドマン化学のような技法を使用して部分的に配列決定し得る。EdmanおよびBerg, Eur. J. Biochem. 80:116-132, 1967を参照のこと。

20

免疫原性抗原はまた、この抗原をコードするDNA配列を使用して組換え的に産生され得る。このDNA配列は発現ベクターに挿入され、そして適切な宿主内で発現される。可溶性抗原をコードするDNA分子を、可溶性M. tuberculosis抗原に対して特異的に惹起された抗血清(例えば、ウサギ)を用いて、適切なM. tuberculosis発現ライブラリーをスクリーニングすることによって単離し得る。可溶性であるかもしれないしそうでないかもしれない抗原をコードするDNA配列を、M. tuberculosisに感染した患者から得られた血清を用いて、適切なM. tuberculosisゲノムライブラリーまたはcDNA発現ライブラリーをスクリーニングすることによって同定し得る。このようなスクリーニングは、一般に、当業者に周知の技術(例えば、Sambrookら、Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratories, Cold Spring Harbor, NY, 1989に記載される技術)を使用して行われ得る。

30

可溶性抗原をコードするDNA配列はまた、単離された可溶性抗原の部分アミノ酸配列に由来する縮重オリゴヌクレオチドにハイブリダイズするDNA配列について、適切なM. tuberculosis cDNAまたはゲノムDNAライブラリーをスクリーニングすることによって、得られ得る。このようなスクリーニングで使用するための縮重オリゴヌクレオチド配列を設計および合成し得、そしてスクリーニングは、(例えば)Sambrookら、Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratories, Cold Spring Harbor, NY 1989(および本明細書中で援用された参考文献)に記載されるように行い得る。ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)もまた、当該分野で周知の方法において上記のオリゴヌクレオチドを使用して、cDNAまたはゲノムライブラリーから核酸プローブを単離するために用い得る。次いで、ライブラリースクリーニングを、単離されたプローブを使用して行い得る。

40

あるいは、M. tuberculosisに由来するゲノムDNAライブラリーまたはcDNAライブラリーは、1つ以上のM. tuberculosisで免疫した個体に由来する末梢血単核細胞(PBMS)またはT細胞株もしくはクローンをを用いて直接的にスクリーニングされ得る。一般に、このようなスクリーニングにおける使用のためのPBMSおよび/またはT細胞は、以下に記載のように

50

調製され得る。直接的ライブラリースクリーニングは、一般に、発現された組換えタンパク質のプールを、*M. tuberculosis*で免疫した個体に由来するT細胞における増殖および/またはインターフェロン- γ 産生を誘導する能力についてアッセイすることにより行われ得る。あるいは、潜在的なT細胞抗原は、第1に、上記のように、抗体反応性に基づいて選択され得る。

調製の方法にかかわらず、本明細書中に記載の抗原(およびその免疫原性部分)(これは、可溶性であってもそうでなくてもよい)は、免疫原性応答を誘導する能力を有する。より詳細には、抗原は、*M. tuberculosis*で免疫した個体に由来するT細胞、NK細胞、B細胞、および/またはマクロファージにおける増殖および/またはサイトカイン産生(すなわち、インターフェロン- γ および/またはインターロイキン-12産生)を誘導する能力を有する。抗原に対する免疫原性応答を評価するための細胞型の選択は、もちろん、所望の応答に依存する。例えば、インターロイキン-12産生は、B細胞および/またはマクロファージを含有する調製物を用いて最も容易に評価される。*M. tuberculosis*で免疫した個体は、*M. tuberculosis*に対する有効なT細胞応答が惹起されたことにより、結核の進行に耐性である(すなわち、実質的に疾患の症状がない)と考えられる個体である。このような個体は、結核タンパク質(PPD)に対する強力に陽性な皮内皮膚試験応答(すなわち、約10mmより大きな硬結直径)および結核病の徴候または症状が無いことに基づいて同定され得る。*M. tuberculosis*で免疫した個体に由来するT細胞、NK細胞、B細胞およびマクロファージは、当業者に公知の方法を用いて調製され得る。例えば、PBMC(例えば、末梢血単核細胞)の調製は、構成細胞のさらなる調製を伴わずに行なわれ得る。PBMCは、一般に例えば、FicollTMを通しての密度勾配遠心分離を用いて調製され得る(Winthrop Laboratories, NY)。本明細書中に記載されるアッセイにおける使用のためのT細胞はまた、PBMCから直接精製され得る。あるいは、マイコバクテリアタンパク質に対して反応性の富化T細胞株、または個々のマイコバクテリアタンパク質に対して反応性なT細胞クローンが用いられ得る。このようなT細胞クローンは、例えば、マイコバクテリアタンパク質を有する、*M. tuberculosis*で免疫した個体由来のPBMCを2~4週間の期間培養することにより作製され得る。これは、マイコバクテリアタンパク質特異的T細胞のみの拡大を可能にし、このような細胞のみでなる株をもたらす。次いで、これらの細胞は、個々のT細胞特異性をより正確に規定するために、当業者に周知の方法を用いてクローン化および個々のタンパク質で試験され得る。一般に、*M. tuberculosis*で免疫した個体に由来するT細胞、NK細胞、B細胞、および/またはマクロファージを用いて行われた、増殖および/またはサイトカイン産生(すなわち、インターフェロン- γ および/またはインターロイキン-12産生)についてのアッセイで陽性である抗原は、免疫原性であると考えられる。このようなアッセイは、例えば、下記の代表的な手順を用いて行われ得る。このような抗原の免疫原性部分は、同様のアッセイを用いて同定され得、そして本明細書中に記載のポリペプチド内に存在し得る。

ポリペプチド(例えば、免疫原性抗原、またはその部分もしくは他の変異体)が細胞増殖を誘導する能力は、細胞(例えば、T細胞および/またはNK細胞)を、ポリペプチドと接触させ、そして細胞の増殖を測定することにより評価される。一般に、約 10^5 個の細胞を評価するために充分であるポリペプチドの量は、約10ng/mL~約100 μ g/mLの範囲であり、そして好ましくは約10 μ g/mLである。ポリペプチドと細胞とのインキュベーションは、代表的には37 $^{\circ}$ Cで約6日間行われる。ポリペプチドとのインキュベーション後、細胞を増殖応答についてアッセイする。増殖応答は、当業者に公知の方法(例えば、放射標識したチミジンのパルスに細胞を曝露し、そして細胞DNAへの標識の取り込みを測定すること)により評価され得る。一般に、バックグラウンドを超えて少なくとも3倍の増殖増加(すなわち、ポリペプチドなしで培養した細胞について観察された増殖)をもたらすポリペプチドは、増殖を誘導し得ると考えられる。

ポリペプチドが、細胞におけるインターフェロン- γ および/またはインターフェロン-12の産生を刺激する能力は、細胞をポリペプチドと接触させ、そして細胞により産生されるインターフェロン- γ またはインターロイキン-12のレベルを測定することにより評価され

10

20

30

40

50

得る。一般に、約 10^5 個の細胞の評価に充分であるポリペプチドの量は、約10ng/mL～約100 μ g/mLの範囲であり、好ましくは約10 μ g/mLである。ポリペプチドは、その必要はないが、固体支持体(例えば、米国特許第4,897,268号および同第5,075,109号に記載されるような、ビーズまたは生分解性マイクロスフェア)に固定化され得る。ポリペプチドと細胞とのインキュベーションは、代表的には37℃で約6日間行われる。ポリペプチドとのインキュベーションの後、細胞を、インターフェロン- γ および/またはインターロイキン-12(またはそれらの1つ以上のサブユニット)についてアッセイする。インターフェロン- γ および/またはインターロイキン-12(またはそれらの1つ以上のサブユニット)は、当業者に公知の方法(例えば、酵素結合免疫吸着アッセイ(ELISA)またはIL-12 P70サブユニットの場合はT細胞の増殖を測定するアッセイのようなバイオアッセイ)により評価され得る。一般に、培養上清1mL(1mLあたり $10^4 \sim 10^5$ T細胞を含む)あたり少なくとも50pgのインターフェロン- γ の産生をもたらすポリペプチドは、インターフェロン- γ の産生を刺激し得ると考えられる。 10^5 個のマクロファージまたはB細胞あたり(または 3×10^5 PMBCあたり)、少なくとも10pg/mLのIL-12 P70サブユニット、および/または少なくとも100pg/mLのIL-12 P40サブユニットの産生を刺激するポリペプチドは、IL-12の産生を刺激し得ると考えられる。

一般に、免疫原性抗原は、M. tuberculosisで免疫した個体の少なくとも約25%に由来するT細胞、NK細胞、B細胞、および/またはマクロファージにおける増殖および/またはサイトカイン産生(すなわち、インターフェロン- γ および/またはインターロイキン-12産生)を刺激する抗原である。これらの免疫原性抗原の中でも、優れた治療的特性を有するポリペプチドは、上記のアッセイにおける応答の大きさに基づいて、そして応答が観察された個体の%に基づいて区別され得る。さらに、優れた治療的特性を有する抗原は、M. tuberculosisで免疫していない個体の約25%より多くに由来する細胞におけるインビトロでの増殖および/またはサイトカイン産生を刺激しない。その結果、M. tuberculosis応答性細胞に特異的に起因しない応答を排除する。M. tuberculosisで免疫した個体に由来するT細胞、NK細胞、B細胞、および/またはマクロファージ調製物の高い%において応答を誘導する抗原(他の個体からの細胞調製物における応答の低出現率を有する)は、優れた治療的特性を有する。

優れた治療的特性を有する抗原はまた、ワクチンとして投与した場合に、実験動物におけるM. tuberculosis感染の重篤度を減少させる能力に基づいて同定され得る。実験動物における使用のために適切なワクチン調製物は、以下に詳細に記載される。効率は、細菌数の少なくとも約50%減少および/または実験的感染後の死亡率を少なくとも約40%減少を提供する抗原の能力に基づいて決定され得る。適切な実験動物は、マウス、モルモット、および霊長類を包含する。

優れた診断的特性を有する抗原は、一般に、進行中の結核を有する個体で行なった皮内皮膚試験における応答を惹起するが、M. tuberculosisに感染していない個体において行なった試験においては惹起しないという能力に基づいて同定され得る。皮膚試験は、一般に、陽性と考えられる少なくとも5mm硬結の応答で、以下に記載のように行われ得る。

本明細書中に記載の抗原の免疫原性部分は、Paul, Fundamental Immunology, 第3版, Raven Press, 1993, 243-247頁およびその中に引用される文献において要約されるような周知の技術を用いて調製および同定され得る。このような技術は、免疫原性特性についての天然抗原のポリペプチド部分のスクリーニングを包含する。本明細書中に記載される代表的な増殖およびサイトカイン産生アッセイは、一般に、これらのスクリーニングに用いられ得る。ポリペプチドの免疫原性部分は、このような代表的なアッセイにおいて、完全長抗原により生じる免疫応答と実質的に同様である免疫応答(例えば、増殖、インターフェロン- γ 産生および/またはインターロイキン-12産生)を生じる部分である。言い換えれば、抗原の免疫原性部分は、本明細書中に記載のモデル増殖アッセイにおいて完全長抗原により誘導される増殖の少なくとも約20%、そして好ましくは約100%を生じ得る。免疫原性部分はまた、あるいは、本明細書中に記載のモデルアッセイにおいて完全長抗原により誘導されるインターフェロン- γ および/またはインターロイキン-12の産生の少なくと

10

20

30

40

50

も約20%、そして好ましくは約100%を刺激し得る。

M. tuberculosis抗原の部分および他の変異体は、合成手段または組換え手段により生成され得る。約100より少ないアミノ酸、および一般には約50より少ないアミノ酸を有する合成ポリペプチドを、当業者に周知の技術を用いて生成し得る。例えば、このようなポリペプチドを、伸長するアミノ酸鎖にアミノ酸が連続的に添加される、Merrifield固相合成法のような、任意の市販の固相技術を用いて合成し得る。Merrifield, J. Am. Chem. Soc. 85: 2149-2146、1963を参照のこと。ポリペプチドの自動合成のための装置は、Applied BioSystems, Inc., Foster City, CAのような供給者から市販されており、そしてこれを製造者の指示に従って操作し得る。天然の抗原の変異体を、一般に、オリゴヌクレオチド指定部位特異的変異誘発のような、標準的な変異誘発技術を用いて調製し得る。DNA配列の断片もまた、短縮型のポリペプチドの調製を可能にする標準的な技術を用いて取り除き得る。

10

天然の抗原の部分および/または変異体を含む組換えポリペプチドを、当業者に周知の種々の技術を用いてポリペプチドをコードするDNA配列から容易に調製し得る。例えば、培地に組換えタンパク質を分泌する適切な宿主/ベクター系からの上清を、市販のフィルターを用いて最初に濃縮し得る。濃縮の後、濃縮物を、アフィニティマトリックスまたはイオン交換樹脂のような適切な精製マトリックスに適用し得る。最後に、1以上の逆相HPLC工程を用いて組換えタンパク質をさらに精製し得る。

当業者に公知の任意の種々の発現ベクターを用いて、本発明の組換えポリペプチドを発現し得る。発現を、組換えポリペプチドをコードするDNA分子を含む発現ベクターで形質転換またはトランスフェクトされた任意の適切な宿主細胞で達成し得る。適切な宿主細胞は、原核生物、酵母および高等真核生物の細胞を含む。好ましくは、使用される宿主細胞は、E. coli、酵母もしくはCOSまたはCHOのような哺乳動物細胞株である。この様式で発現されるDNA配列は、天然に存在する抗原、天然に存在する抗原の部分、またはそれらの他の変異体をコードし得る。

20

一般に、調製方法によらず、本明細書中に開示されるポリペプチドは実質的に純粋な形態で調製される。好ましくは、ポリペプチドは少なくとも約80%純粋であり、より好ましくは少なくとも約90%純粋であり、そして最も好ましくは少なくとも約99%純粋である。以下に詳細に記載される特定の好ましい実施態様では、実質的に純粋なポリペプチドは、本明細書中に開示される1以上の方法での使用のために薬学的組成物またはワクチンに組み込まれる。

30

ある特定の実施態様では、本発明は、以下のN末端配列の1つを有する可溶性M. tuberculosis抗原の少なくとも免疫原性部分、または保存的置換および/または改変のみが異なるその変異体を含むポリペプチドを開示する：

- (a) Asp-Pro-Val-Asp-Ala-Val-Ile-Asn-Thr-Thr-Cys-Asn-Tyr-Gly-Gln-Val-Val-Ala-Ala-Leu (配列番号120) ;
- (b) Ala-Val-Glu-Ser-Gly-Met-Leu-Ala-Leu-Gly-Thr-Pro-Ala-Pro-Ser (配列番号121) ;
- (c) Ala-Ala-Met-Lys-Pro-Arg-Thr-Gly-Asp-Gly-Pro-Leu-Glu-Ala-Ala-Lys-Glu-Gly-Arg (配列番号122) ;
- (d) Tyr-Tyr-Trp-Cys-Pro-Gly-Gln-Pro-Phe-Asp-Pro-Ala-Trp-Gly-Pro (配列番号123) ;
- (e) Asp-Ile-Gly-Ser-Glu-Ser-Thr-Glu-Asp-Gln-Gln-Xaa-Ala-Val (配列番号124) ;
- (f) Ala-Glu-Glu-Ser-Ile-Ser-Thr-Xaa-Glu-Xaa-Ile-Val-Pro (配列番号125) ;
- (g) Asp-Pro-Glu-Pro-Ala-Pro-Pro-Val-Pro-Thr-Ala-Ala-Ser-Pro-Pro-Ser (配列番号126) ;
- (h) Ala-Pro-Lys-Thr-Tyr-Xaa-Glu-Glu-Leu-Lys-Gly-Thr-Asp-Thr-Gly (配列番号127) ;
- (i) Asp-Pro-Ala-Ser-Ala-Pro-Asp-Val-Pro-Thr-Ala-Ala-Gln-Leu-Thr-Ser-Leu-Leu-Asn-Ser-Leu-Ala-Asp-Pro-Asn-Val-Ser-Phe-Ala-Asn (配列番号128) ;
- (j) Xaa-Asp-Ser-Glu-Lys-Ser-Ala-Thr-Ile-Lys-Val-Thr-Asp-Ala-Ser (配列番号134) ;
- (k) Ala-Gly-Asp-Thr-Xaa-Ile-Tyr-Ile-Val-Gly-Asn-Leu-Thr-Ala-Asp (配列番号135) ; または
- (l) Ala-Pro-Glu-Ser-Gly-Ala-Gly-Leu-Gly-Gly-Thr-Val-Gln-Ala-Gly (配列番号136) 、

ここで、Xaaは任意のアミノ酸であり得、好ましくはシステイン残基である。上記の(g)として同定された抗原をコードするDNA配列を配列番号52に提供し、そして配列番号52によりコードされるポリペプチドを配列番号53に提供する。上記の(a)として定義された抗原をコードするDNA配列を配列番号101に提供する；その推定のアミノ酸配列を配列番号102に提供する。上記の抗原(d)に対応するDNA配列を配列番号24に提供し、抗原(c)に対応するDNA配列を配列番号25に提供し、そして抗原(i)に対応するDNA配列を配列番号99に提供し；その推定のアミノ酸配列を配列番号100に提供する。

さらなる特定の実施態様では、本発明は、以下のN末端配列の1つを有するM. tuberculosis抗原の少なくとも1つの免疫原性部分、または保存的置換および/または改変のみが異なるその変異体を含むポリペプチドを開示する。

- (m) Xaa-Tyr-Ile-Ala-Tyr-Xaa-Thr-Thr-Ala-Gly-Ile-Val-Pro-Gly-Lys-Ile-Asn-Val-His-Leu-Val (配列番号137) ; または
- (n) Asp-Pro-Pro-Asp-Pro-His-Gln-Xaa-Asp-Met-Thr-Lys-Gly-Tyr-Tyr-Pro-Gly-Gly-Arg-Arg-Xaa-Phe (配列番号129) 、

ここで、Xaaは任意のアミノ酸であり得、好ましくはシステイン残基である。

他の特定の実施態様では、本発明は、(a)配列番号1、2、4~10、13~25および52のDNA配列；(b)このようなDNA配列の相補物、または(c)(a)または(b)の配列に実質的に相同なDNA配列によりコードされる1以上のアミノ酸配列を含む、可溶性M. tuberculosis抗原(またはこのような抗原の変異体)の少なくとも免疫原性部分を含むポリペプチドを開示する

10

。さらなる特定の実施態様では、本発明は、(a)配列番号26~51のDNA配列、(b)このようなDNA配列の相補物、あるいは(c)(a)または(b)の配列に実質的に相同なDNA配列によりコードされる1以上のアミノ酸配列を含む、可溶性であり得るかまたは可溶性でなくてもよい、M. tuberculosis抗原(またはこのような抗原の変異体)の少なくとも免疫原性部分を含むポリペプチドを開示する。

上述の特定の実施態様では、M. tuberculosis抗原は、特に本明細書中に列挙される1以上のDNA配列に実質的に相同なDNA配列によりコードされる変異体を含む。本明細書中で使用される「実質的な相同性」は、中程度にストリンジェントな条件下でハイブリダイズし得るDNA配列を言う。適切な中程度にストリンジェントな条件は、5 × SSC、0.5% SDS、1.0 mM EDTA(pH8.0)での予備洗浄；50 ~ 65 °Cでの、5 × SSC、一晚、または交差-種相同性の場合、45 °C、0.5 × SSCでのハイブリダイズ；続く0.1% SDSを含む2 ×、0.5 × および0.2 × SSCの各々を用いる65 °Cでの20分間の2回の洗浄を含む。このようなハイブリダイズするDNA配列はまた本発明の範囲内であり、コードの縮重のため、ハイブリダイズするDNA配列によりコードされる免疫原性ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列も同様である。

20

。関連する局面では、本発明は、第1と第2の本発明のポリペプチドを含む融合タンパク質または、あるいは、本発明のポリペプチドと上述の38kDの抗原またはESAT-6(配列番号103および104)のような公知のM. tuberculosis抗原とを含む融合タンパク質を、このような融合タンパク質の変異体とともに提供する。本発明の融合タンパク質はまた、第1のポリペプチドと第2のポリペプチドとの間にリンカーペプチドを含み得る。

30

本発明の融合タンパク質をコードするDNA配列を、公知の組換えDNA技術を用いて構築して、第1および第2のポリペプチドをコードする別々のDNA配列を、適切な発現ベクターに集める。第1のポリペプチドをコードするDNA配列の3'末端をペプチドリリンカーを用いてまたは用いずに第2のポリペプチドをコードするDNA配列の5'末端に連結し、その結果配列のリーディングフレームは、第1および第2の両方のポリペプチドの生物学的活性を保持する単一の融合タンパク質へ2つのDNA配列のmRNA翻訳を許容する相中に存在する。

。ペプチドリリンカー配列を用いて、各々のポリペプチドをその二次構造および三次構造に折り畳むことを確実にするのに十分な間隔を置いて第1のポリペプチドと第2のポリペプチドとを分離し得る。このようなペプチドリリンカー配列を、当該分野で周知の標準的な技術を用いて融合タンパク質に組み込む。適切なペプチドリリンカー配列を以下の要因に基づいて選択し得る：(1)可撓性の伸長した構造を採用するそれらの能力；(2)第1および第2のポリペプチド上の機能的なエピトープと相互作用し得る二次構造を採用するそれらの能力のなさ；および(3)ポリペプチドの機能的なエピトープと反応し得る疎水性残基または荷電残基の欠失。好ましいペプチドリリンカー配列は、Gly、AsnおよびSer残基を含む。ThrおよびAlaのような、他の中性に近いアミノ酸をまたリンカー配列で用い得る。リンカーとして通常に用いられ得るアミノ酸配列は、Marateaら、Gene 40 : 39-46、1985 ; Murphyら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83 : 8258-8262、1986 ; 米国特許第4,935,233号および米

40

50

国特許第4,751,180号に開示されるものを含む。リンカー配列は、1～約50アミノ酸長であり得る。ペプチド配列は、第1および第2のポリペプチドが、機能的ドメインを分離しかつ立体障害を妨げるために使用され得る非必須N末端アミノ酸領域を有する場合には必要でない。

連結されたDNA配列は、適切な転写または翻訳調節エレメントに作動可能に結合される。DNAの発現を担う調節エレメントは、第1のポリペプチドをコードするDNA配列の5'末端にのみ位置する。同様に、翻訳および転写終止シグナルを終止させるために必要とされる終止コдонは、第2のポリペプチドをコードするDNA配列の3'末端にのみ存在する。

別の局面では、本発明は、1つまたはそれ以上の上記ポリペプチドまたは融合タンパク質(あるいはこのようなポリペプチドをコードするDNA分子)を用いて患者において結核に対して防御免疫を誘導するための方法を提供する。本明細書中で使用されるように、「患者」とは、任意の温血動物、好ましくはヒトを意味する。患者は、疾患で苦しんでいる状態かもしれないし、または検出可能な疾患および/または感染に罹っていない状態かもしれない。換言すれば、防御免疫は、結核を予防または処置するために誘導され得る。

この局面において、ポリペプチド、融合タンパク質、またはDNA分子は、一般に薬学的組成物および/またはワクチン中に存在する。薬学的組成物は、1つまたはそれ以上のポリペプチド(これらのそれぞれは、1つ以上の上記配列(またはその変異体)を含有し得る)、および生理的に受容可能なキャリアを含み得る。ワクチンは、1つまたはそれ以上の上記ポリペプチド、およびアジュバントまたはリボソームのような非特異的免疫応答エンハンサー(それには、ポリペプチドが取り込まれている)を含み得る。このような薬学的組成物およびワクチンはまた、組み合わせポリペプチドに取り込まれているかまたは別のポリペプチド中に存在するかのいずれかの、他のM. tuberculosis抗原を含有し得る。

あるいは、ワクチンは、1つまたはそれ以上の上記ポリペプチドをコードするDNAを含有し得、これによって、ポリペプチドをインサイチュで生じさせる。このようなワクチンにおいて、DNAは、核酸発現系、細菌およびウイルスの発現系を含む、当業者に公知の種々の送達系のいずれかに存在し得る。適切な核酸発現系には、患者での発現に必要なDNA配列(例えば、適切なプロモーターおよび終止シグナル)が含まれる。細菌送達系には、ポリペプチドの免疫原性部分をその細胞表面上で発現する細菌(例えば、Bacillus-Calmette-Guerrin)の投与が含まれる。好ましい実施態様では、DNAは、ウイルス発現系(例えば、ワクシニアまたは他のボックスウイルス、レトロウイルス、あるいはアデノウイルス)を用いて導入され得、これには、非病原性の(欠損)複製コンピテントウイルスの使用が含まれ得る。このような発現系にDNAを取り込むための技術は、当業者に周知である。DNAはまた、例えば、Ulmerら, Science 259: 1745-1749, 1993に記載され、かつCohen, Science 259: 1691-1692, 1993によって総説されるように、「裸」であり得る。裸のDNAの取り込みは、生分解性のビーズ(これは、細胞に効率的に運搬される)上にDNAをコーティングすることにより増大され得る。

関連する局面では、上記のDNAワクチンは、本発明のポリペプチドまたは公知のM. tuberculosis抗原(例えば、上記の38kD抗原)のいずれかと同時にまたは連続的に投与され得る。例えば、ワクチンの防御免疫効果を高めるために、本発明のポリペプチドをコードするDNA(「裸」または上記の送達系中でのいずれか)の投与に続き、抗原を投与し得る。

投与の経路および頻度、ならびに用量は、個体によって変化し、そして現在BCGを用いる免疫化に使用されているものと平行し得る。一般に、薬学的組成物およびワクチンは、注射(例えば、皮内、筋肉内、静脈内または皮下)、鼻腔内(例えば、吸入により)、または経口によって投与され得る。1回と3回との間の用量は、1～36週間で投与される。好ましくは、3回の用量を3～4月の間隔で投与し、そして追加ワクチン接種をその後周期的に行い得る。別のプロトコルは、個別の患者に適切であり得る。適切な用量は、上記のように投与される場合、免疫化された患者においてM. tuberculosis感染から患者を少なくとも1～2年間防御するのに十分な免疫応答を生じ得る量の、ポリペプチドまたはDNAである。一般に、単回用量中に存在する(または単回用量中のDNAによってインサイチュで産生される)ポリペプチドの量は、宿主1kgあたり約1pg～約100mg、代表的には、約10pg～約

10

20

30

40

50

1 mg、そして好ましくは約100pg～約1 µgの範囲である。適切な用量の容積は、患者の体積によって変化するが、代表的には、約0.1mL～約5 mLの範囲である。

当業者に公知の任意の適切なキャリアが本発明の薬学的組成物に使用され得るが、キャリアのタイプは、投与の様式に依存して変化する。非経口投与(例えば、皮下注射)の場合、キャリアは、好ましくは、水、生理食塩水、アルコール、油脂、ワックスまたは緩衝液を含む。経口投与の場合、上記のキャリアのいずれかまたは固形キャリア(例えば、マンニトール、ラクトース、スターチ、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルカム、セルロース、グルコース、スクロース、および炭酸マグネシウム)が使用され得る。生分解性のマイクロスフェア(例えば、ポリ乳酸ガラクトド(poly-lactic garactide))もまた、本発明の薬学的組成物のキャリアとして使用され得る。適切な生分解性マイクロスフェアは、例えば、米国特許第4,897,268号および同第5,075,109号に開示されている。任意の種々のアジュバントは、免疫応答を非特異的に高めるために本発明のワクチンに使用され得る。ほとんどのアジュバントは、迅速な異化作用から抗原を保護するために設計された基質(例えば、水酸化アルミニウムまたは鉱油)、および非特異的な免疫応答の刺激剤(例えば、リピドA、Bordetella pertussisまたはMycobacterium tuberculosis)を含有する。適切なアジュバントが、市販されており、例えば、Freund's Incomplete AdjuvantとFreund's Complete Adjuvant(Difco Laboratories)、およびMerck Adjuvant 65(Merck and Company, Inc., Rahway, NJ)がある。他の適切なアジュバントには、ミョウバン、生分解性のマイクロスフェア、モノホスホリルリピドAおよびキルA(quil A)が挙げられる。

別の局面では、本発明は、1つまたはそれ以上の上記ポリペプチドを用いて、皮膚試験を用いる結核を診断するための方法を提供する。本明細書中で使用されるように、「皮膚試験」とは、1つまたはそれ以上の上記ポリペプチドの皮内注射の後に遅延型過敏症(DTH)反応(例えば、腫脹、発赤または皮膚炎)が測定される、患者で直接行われるアッセイである。このような注射は、ポリペプチドを患者の皮膚細胞と接触させるのに十分に適切な任意のデバイス(例えば、ツベルクリン注射器または1 mL注射器)を用いて達成され得る。好ましくは、反応は、注射後少なくとも48時間、より好ましくは48～72時間に測定される。DTH反応は、細胞媒介性免疫応答であり、これは、先に試験抗原(すなわち、使用されたポリペプチドの免疫原性部分、またはその変異体)に曝された患者では、より大きくなる。応答は、定規を用いて視覚的に測定される。一般に、直径約0.5cm以上、好ましくは、直径約1.0cm以上の応答は、陽性応答であり、結核感染を示す。これは、進行中の疾患として顕著であるかもしれないしそうでないかもしれない。

本発明のポリペプチドは、好ましくは、皮膚試験で使用するための、上記のポリペプチドおよび生理的に受容可能なキャリアを含有する薬学的組成物として処方される。このような組成物は、代表的には、1つまたはそれ以上の上記ポリペプチドを0.1mLの容積中に約1 µg～約100 µg、好ましくは約10 µg～約50 µgの範囲の量で含有する。好ましくは、このような薬学的組成物に使用されるキャリアは、適切な保存剤(例えば、フェノールおよび/またはTween 80TM)を含む生理食塩水である。

好ましい実施態様では、皮膚試験に使用されるポリペプチドは、これが反応期間中注射の部位に存続するような十分な大きさである。一般に、長さが少なくとも9 アミノ酸のポリペプチドは充分である。ポリペプチドはまた、好ましくは、注射の数時間内にマクロファージによって破壊されて、T細胞に提示される。このようなポリペプチドは、1つまたはそれ以上の上記配列および/または他の免疫原性または非免疫原性配列の反復を含み得る。

以下の実施例は、限定のためでなく、例示のために提供される。

実施例

実施例 1

M. tuberculosis培養濾過物由来のポリペプチドの精製および特徴付け

本実施例は、培養濾過物からのM. tuberculosis可溶性ポリペプチドの調製を例示する。

他に言及されない限り、以下の実施例における全てのパーセントは、容量あたりの重量で

10

20

30

40

50

ある。

M. tuberculosis(H37Ra,ATCC No.25177、またはH37Rv,ATCC No.25618のいずれか)を、滅菌GAS培地で37℃で14日間培養した。次いで、培地を、0.45 μm フィルターに通して吸引濾過して(大部分の細胞を残す)滅菌2.5Lボトルに入れた。次いで、培地を、0.2 μm フィルターに通して濾過して滅菌4Lボトルに入れた。NaN₃を培養濾過物に0.04%の濃度に添加した。次いで、ボトルを4℃の低温室に置いた。

濾過物をオートクレーブした12Lリザーバーに入れ、エタノールでリンスし、10,000kDa M WCO膜を含む400ml Amicon stir cellに濾過物を送り込むことにより、培養濾過物を濃縮した。圧力を、窒素ガスを用いて60psiで維持した。この手順により、12L容量を約50mlに減少させた。

培養濾過物を、重炭酸アンモニウム溶液を2回交換して、8,000kDa MWCOセルロースエステル膜を用いて0.1%重炭酸アンモニウム中に透析した。次いで、タンパク質濃度を、市販のBCAアッセイ(Pierce,Rockford,IL)により決定した。

次いで、透析した培養濾過物を凍結乾燥し、そしてポリペプチドを蒸留水に再懸濁した。ポリペプチドを、陰イオン交換クロマトグラフィーの初期条件である、0.01mM 1,3ビス[トリス(ヒドロキシメチル)-メチルアミノ]プロパン、pH7.5(Bis-Trisプロパン緩衝液)に対して透析した。分画を、0.01mM Bis-Trisプロパン緩衝液(pH7.5)で平衡化したPOROS 14 6 II Q/M陰イオン交換カラム4.6mm×100mm(Perseptive BioSystems,Framingham,MA)でのゲルプロフュージョンクロマトグラフィーを用いて行った。ポリペプチドを、上記の緩衝液系での線形0~0.5M NaClグラジエントで溶出した。カラムの溶出液を220nmの波長でモニターした。

イオン交換カラムから溶出したポリペプチドのプールを、蒸留水に対して透析し、そして凍結乾燥した。得られた物質を、0.1%トリフルオロ酢酸(TFA)pH1.9を含む水に溶解し、そしてポリペプチドを、Delta-Pak C18カラム(Waters,Milford,MA)300オングストローム孔サイズ、5ミクロン粒子サイズ(3.9×150mm)で精製した。ポリペプチドを、0~60%希釈緩衝液(アセトニトリル中の0.1%TFA)の線形グラジエントでカラムから溶出した。流速は0.75ml/分であり、そしてHPLC溶出液を214nmでモニターした。溶出されたポリペプチドを含む画分を回収し、個々のサンプルの純度を最大にした。約200個の精製されたポリペプチドを得た。

次いで、精製ポリペプチドを、PBMC調製物においてT細胞増殖を誘導する能力についてスクリーニングした。PPD皮膚試験がポジティブであることが知られ、そしてそのT細胞がPPDおよびMTB由来の粗可溶性タンパク質に応答して増殖することが示されているドナー由来のPBMCを、10%プールヒト血清および50 μg/mlゲンタマイシンを補充したRPMI 1640を含む培地で培養した。精製ポリペプチドを、0.5~10 μg/mLの濃度で2連で添加した。200 μlの容量の96ウェル丸底プレート中で6日間培養した後、培地の50 μlを、以下の記載のようにIFN-γレベルの決定のために各ウェルから取り出した。次いで、プレートを、さらに18時間トリチウム化チミジンの1 μCi/ウェルでパルスし、採集し、そしてトリチウムの取り込みをガスシンチレーションカウンターを用いて決定した。両方のレプリカで、培地のみで培養された細胞において観察された増殖よりも3倍大きな増殖をもたらす画分を、ポジティブとみなした。

IFN-γを、酵素結合免疫吸着アッセイ(ELISA)を用いて測定した。ELISAプレートを、室温で4時間、PBS中のヒトIFN-γ(PharMingen,San Diego,CA)に対するマウスモノクローナル抗体でコートした。次いで、ウェルを、室温で1時間、5%(W/V)脱脂粉乳を含むPBSでブロックした。次いで、プレートを、PBS/0.2%TWEEN-20中で6回洗浄し、そしてELISAプレート中で培養培地で1:2に希釈したサンプルを、室温で一晩インキュベートした。プレートを再度洗浄し、そしてPBS/10%正常ヤギ血清で1:3000に希釈したポリクローナルウサギ抗ヒトIFN-γ血清を各ウェルに添加した。次いで、プレートを室温で2時間インキュベートし、洗浄し、そして西洋ワサビペルオキシダーゼ結合抗ウサギIgG(Sigma Chemical Co.,St Louis,MO)を、PBS/5%脱脂粉乳中の1:2000希釈で添加した。さらに室温で2時間のインキュベーションの後、プレートを洗浄し、そしてTMB基質を添加した。反応を、1N硫

10

20

30

40

50

酸で20分後に停止させた。光学密度を、参照波長として570nmを用いて450nmで測定した。両方のレプリカで、培地のみで培養した細胞からの平均ODよりも2倍大きなOD + 3標準偏差を示す画分を、ポジティブとみなした。

配列決定のために、ポリペプチドを個々に、Biobrene™(Perkin Elmer/Applied Biosystems Division, Foster City, CA)処理したガラスファイバーフィルター上で乾燥した。ポリペプチドを有するフィルターを、Perkin Elmer/Applied Biosystems Division Procise 492タンパク質配列決定機にロードした。ポリペプチドをアミノ末端から、従来のEdman化学を使用して配列決定した。アミノ酸配列を、適切なPTH誘導体標準に対するPTHアミノ酸誘導体の保持時間を比較することより、各ポリペプチドについて決定した。

上記の手順を用いて、以下のN末端配列を有する抗原が単離された：

- (a) Asp-Pro-Val-Asp-Ala-Val-Ile-Asn-Thr-Thr-Xaa-Asn-Tyr-Gly-Gln-Val-Val-Ala-Ala-Leu (配列番号54)；
- (b) Ala-Val-Glu-Ser-Gly-Met-Leu-Ala-Leu-Gly-Thr-Pro-Ala-Pro-Ser (配列番号55)；
- (c) Ala-Ala-Met-Lys-Pro-Arg-Thr-Gly-Asp-Gly-Pro-Leu-Glu-Ala-Ala-Lys-Glu-Gly-Arg (配列番号56)；
- (d) Tyr-Tyr-Trp-Cys-Pro-Gly-Gln-Pro-Phe-Asp-Pro-Ala-Trp-Gly-Pro (配列番号57)；
- (e) Asp-Ile-Gly-Ser-Glu-Ser-Thr-Glu-Asp-Gln-Gln-Xaa-Ala-Val (配列番号58)；
- (f) Ala-Glu-Glu-Ser-Ile-Ser-Thr-Xaa-Glu-Xaa-Ile-Val-Pro (配列番号59)；
- (g) Asp-Pro-Glu-Pro-Ala-Pro-Pro-Val-Pro-Thr-Ala-Ala-Ala-Ala-Pro-Pro-Ala (配列番号60)；および
- (h) Ala-Pro-Lys-Thr-Tyr-Xaa-Glu-Glu-Leu-Lys-Gly-Thr-Asp-Thr-Gly (配列番号61)；

ここでXaaは任意のアミノ酸であり得る。

さらなる抗原を、上記の手順に加えて、微細孔HPLC精製工程を用いて単離した。詳細には、上記のクロマトグラフィーの精製工程による抗原の混合物を含む20 μ lの画分を、Perkin Elmer/Applied Biosystems Division Model 172 HPLCにおいて、7ミクロンの孔サイズ、カラムサイズ1mm \times 100mmを有するAquapore C18カラム(Perkin Elmer/Applied Biosystems Division, Foster City, CA)上で精製した。画分を、水(0.05% TFA)中のアセトニトリル(0.05% TFAを含む)の1% / 分の線形グラジエントを用いて、80 μ l / 分の流速でカラムから溶出した。溶出液を250nmでモニターした。元の画分を、4つの主要なピークと他の小さな成分とに分離し、そして12.054Kdの分子量(質量スペクトル測定による)および以下のN末端配列を有することが示されたポリペプチドを得た：

- (i) Asp-Pro-Ala-Ser-Ala-Pro-Asp-Val-Pro-Thr-Ala-Ala-Gln-Gln-Thr-Ser-Leu-Leu-Asn-Asn-Leu-Ala-Asp-Pro-Asp-Val-Ser-Phe-Ala-Asp (配列番号62)

このポリペプチドは、上記のアッセイを用いるPBMC調製物において増殖およびIFN- γ 産生の誘発を示した。

さらなる可溶性抗原を、M. tuberculosis培養濾過物から以下のように単離した。M. tube

10

20

30

40

50

erculosis培養濾過物を上記のように調製した。Bis-Trisプロパン緩衝液(pH5.5)に対する透析後、Bis-Trisプロパン緩衝液(pH5.5)で平衡化したPoros QEカラム4.6×100mm(Perseptive Biosystems)での陰イオン交換クロマトグラフィーを用いて分画を行った。ポリペプチドを、10ml / 分の流速で、先の緩衝液系中での0 ~ 1.5MのNaCl線形グラジエントを用いて溶出した。カラム溶出液を214nmの波長でモニターした。

イオン交換カラムから溶出した画分をプールし、そしてPoros R2カラム4.6×100mm(Perseptive Biosystems)を用いる逆相クロマトグラフィーに供した。ポリペプチドを、5 ml / 分の流速で、0 ~ 100%のアセトニトリル(0.1% TFA)の線形グラジエントを用いて、カラムから溶出した。溶出液を214nmでモニターした。

溶出したポリペプチドを含む画分を凍結乾燥し、そして80 µlの水性の0.1%のTFAに再懸濁し、そしてさらに2 ml / 分の流速で、0 ~ 100%のアセトニトリル(0.1%のTFA)の線形グラジエントを用いて、Vydac C4カラム4.6×150mm(Western Analytical, Temecula, CA)での逆相クロマトグラフィーに供した。溶出液を214nmでモニターした。

生物学的活性を有する画分を、1つの主要なピークと他の小さな成分に分離した。PVDF膜上でのこのピークのウェスタンブロットは、分子量14Kd、20Kd、および26Kdの3つの主要なバンドを明らかにした。これらのポリペプチドが、それぞれ以下のN末端配列を有することを決定した：

(j) Xaa-Asp-Ser-Glu-Lys-Ser-Ala-Thr-Ile-Lys-Val-Thr-Asp-Ala-Ser (配列番号134) ；

(k) Ala-Gly-Asp-Thr-Xaa-Ile-Tyr-Ile-Val-Gly-Asn-Leu-Thr-Ala-Asp (配列番号135) ；および

(l) Ala-Pro-Glu-Ser-Gly-Ala-Gly-Leu-Gly-Gly-Thr-Val-Gln-Ala-Gly (配列番号136) 、

ここでXaaは任意のアミノ酸であり得る。

上記のアッセイを用いて、これらのポリペプチドがPBMC調製物において増殖およびIFN- γ 産生を誘発することを示した。図1AおよびBは、それぞれ、最初の、および2番目のドナー由来のPBMC調製物を用いるこのようなアッセイの結果を示す。

上記の(a)、(c)、(d)、および(g)と称される抗原をコードするDNA配列を、N末端配列に対応し、そしてM. tuberculosisコドン偏向を含む³²P末端標識された変性オリゴヌクレオチドを用いて、M. tuberculosisゲノムライブラリーをスクリーニングすることによって得た。配列番号101で提供される配列を有するクローンを先に同定した抗原(a)に対応するプローブを用いてスクリーニングを行った。配列番号101によりコードされるポリペプチドは配列番号102に提供される。配列番号52で提供される配列を有するクローンを先に同定した抗原(g)に対応するプローブを用いてスクリーニングを行った。配列番号52によりコードされるポリペプチドは配列番号53に提供される。配列番号24に提供される配列を有するクローンを先に同定した抗原(d)に対応するプローブを用いてスクリーニングを行い、そして配列番号25に提供される配列を有するクローンを先に同定した抗原(c)に対応するプローブを用いてスクリーニングを行った。

先のアミノ酸配列を、DNA STARシステムを用いてgen bank中の公知のアミノ酸配列と比較した。検索したデータベースは約173,000タンパク質を含み、そしてこれは、翻訳されたタンパク質配列とSwiss, PIRデータベースの組み合わせである(Version 87)。抗原(a) ~ (h)および(i)についてのアミノ酸配列との有意な相同性がないことを検出した。

抗原(i)のアミノ酸配列は、M. leprae由来の配列に相同であることを見出した。全長のM. leprae配列を、GENBANKから得られた配列を用いてゲノムDNAから増幅した。次いで、この配列を用いて、以下の実施例2に記載のM. tuberculosisライブラリーをスクリーニングし、そしてM. tuberculosisホモログの全長のコピーを得た(配列番号99)。

抗原(j)のアミノ酸配列は、DNA配列から翻訳された既知のM. tuberculosisタンパク質に

10

20

30

40

50

対して相同であることを見出した。本発明者らの知識の限りでは、このタンパク質がT細胞刺激活性を有することは、これまでに示されていなかった。抗原(k)のアミノ酸配列が、M. leprae由来の配列に関連することを見出した。

上記の、3つのPPDポジティブドナーを用いる、増殖およびIFN- γ アッセイにおいて、先に提供された代表的な抗原についての結果を表1に示す：

表1

PBMC増殖およびIFN- γ アッセイの結果

| 配列 | 増殖 | IFN- γ |
|-----|-----|---------------|
| (a) | + | — |
| (c) | +++ | +++ |
| (d) | ++ | ++ |
| (g) | +++ | +++ |
| (h) | +++ | +++ |

表1において、2から4の間の刺激指標(SI)(培地のみで培養した細胞と比較した)を与える応答を、+で評点をつけ、1 μ g以下の濃度で4~8または2~4のSIを++で評点をつけ、そして8より大きいSIを+++で評点をつけた。配列(i)の抗原は、増殖およびIFN- γ アッセイの両方において、1つのドナーについては高いSI(+++), および2つの他のドナーについては低いSI(++および+)を有することを見出した。これらの結果は、これらの抗原が増殖および/またはインターフェロン- γ 産生を誘発し得ることを示す。

実施例2

M. tuberculosis抗原の単離のための患者の血清の使用

この実施例は、M. tuberculosis感染個体由来の血清を用いてスクリーニングすることにより、M. tuberculosis溶解物から抗原を単離することを説明する。

乾燥させたM. tuberculosis H37Ra(Difco Laboratories)を2% NP40溶液に添加し、そしてあるいは、3回ホモジネートおよび超音波処理した。得られた懸濁物を微量遠心チューブで13,000rpmで遠心分離し、そして上清を0.2ミクロンのシリンジフィルターに通した。濾液をMacro Prep DEAEビーズ(BioRad, Hercules, CA)に結合させた。ビーズを20mMのTris(pH7.5)で大規模に洗浄し、そして結合したタンパク質を1MのNaClを用いて溶出した。

1M NaCl溶出液を10mMのTris(pH7.5)に対して一晚透析した。透析した溶液を、DNaseおよびRNaseを用いて、0.05mg/mlで30分間室温で処理し、ついで-D-マンノシダーゼ0.5U/mgを用いてpH4.5で3~4時間室温で処理した。pH7.5に戻した後、材料をFPLCで、Bio Scale-Q-20カラム(BioRad)を通して分画した。画分を9つのプールと組み合わせ、Centriprep 10(Amicon, Beverley, MA)で濃縮し、次いで本発明の他の抗原と免疫反応性でないM. tuberculosis感染患者由来の血清プールを用いて、血清学的活性についてウェスタンブロットによりスクリーニングした。

ほとんどの反応性画分をSDS-PAGEで泳動し、そしてPVDFに転移させた。以下の配列を生じる約85Kdのバンドを切り出した：

(m) Xaa-Tyr-Ile-Ala-Tyr-Xaa-Thr-Thr-Ala-Gly-Ile-Val-Pro-Gly-Lys-

Ile-Asn-Val-His-Leu-Val (配列番号137)、

ここで、Xaaは任意のアミノ酸であり得る。

上記のようなこの配列と遺伝子バンクの配列との比較は、既知の配列に対して有意な相同性がないことを明らかにした。

実施例3

M. tuberculosis抗原をコードするDNA配列の調製

この実施例は、M. tuberculosisで感染させた患者から得た血清、または可溶性M. tuberculosis抗原に対して惹起した抗血清を用いてM. tuberculosis発現ライブラリーをスクリーニングすることによる、M. tuberculosis抗原をコードするDNA配列の調製を説明する。

A. ウサギ抗血清を用いるM. tuberculosis可溶性抗原の調製

ゲノムDNAをM. tuberculosis株H37Raから単離した。DNAをランダムに切断し、そしてLambda ZAP発現系(Stratagene, La Jolla, CA)を用いて発現ライブラリーを構築した。ウサギ抗血清を、M. tuberculosis培養物の濃縮した上清でウサギを免疫することにより、M. tuberculosis株H37Ra、H37Rv、およびErdmanの分泌タンパク質に対して生成させた。詳細には、最初にウサギを、10 µgのムラミルジペプチド(Calbiochem, La Jolla, CA)および1 mlの不完全フロイントアジュバントを含む2 mlの全容量中の200 µgのタンパク質抗原で皮下免疫した。4週間後、ウサギを不完全フロイントアジュバント中の100 µgの抗原で皮下的に追加免疫した。最後に、ウサギを、4週間後に50 µgのタンパク質抗原で静脈内免疫した。抗血清を用いて、Sambrookら、Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratories, Cold Spring Harbor, NY, 1989に記載のように発現ライブラリーをスクリーニングした。免疫反応性抗原を発現するバクテリオファージプラークを精製した。プラーク由来のファージミドをレスキューし、そしてM. tuberculosisクロンのヌクレオチド配列を推定した。

32個のクローンを精製した。これらのうち25個がヒトM. tuberculosisにおいて以前に同定されていない配列を示した。組換え抗原を発現させ、そして精製した抗原を実施例1に記載のような免疫学的分析に用いた。Skeikyら、J. Exp. Med. 181: 1527-1537, 1995に記載のように、タンパク質をIPTGにより誘導し、そしてゲル溶出により精製した。このスクリーニングで同定されたDNA分子の代表的な配列を配列番号1~25に提供する。対応する推定アミノ酸配列を、配列番号63~87に示す。

上記のデータベースを用いる遺伝子バンク中の既知の配列とこれらの配列との比較において、TbRA2A、TbRA16、TbRA18、およびTbRA29(配列番号76、68、70、75)として本明細書中以下で参照されるクローンが、Mycobacterium lepraeの既に同定された配列に対していくらかの相同性を示したが、M. tuberculosisにおいては示さなかったことを見出した。TbRA11、TbRA26、TbRA28、およびTbDPEP(配列番号65、73、74、53)は、M. tuberculosisにおいて以前に同定された配列であった。TbRA1、TbRA3、TbRA4、TbRA9、TbRA10、TbRA13、TbRA17、TbRA19、TbRA29、TbRA32、TbRA36、ならびにオーバーラップするクローンTbRA35およびTbRA12(それぞれ、配列番号63、77、81、82、64、67、69、71、75、78、80、79、66)に対して有意な相同性がないことを見出した。クローンTbRa24はクローンTbRa29とオーバーラップしている。

代表的な組換え抗原について行われ、そしていくつかの異なるM. tuberculosis免疫患者由来のT細胞調製物を用いたPBMC増殖およびインターフェロン-γアッセイの結果を、それぞれ表2および3に示す。

表 2

代表的な可溶性抗原に対するPBMC増殖の結果

| 抗原 | 患者 | | | | | | | | | | | | |
|--------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 |
| TbRa1 | — | — | ± | ++ | — | — | ± | ± | — | — | + | ± | — |
| TbRa3 | — | ± | ++ | — | ± | — | — | ++ | ± | — | — | — | — |
| TbRa9 | — | — | nt | nt | ++ | ++ | nt | nt | nt | nt | nt | nt | nt |
| TbRa10 | — | — | ± | ± | ± | + | nt | ± | — | + | ± | ± | — |
| TbRa11 | ± | ± | + | ++ | ++ | + | nt | — | ++ | ++ | ++ | ± | nt |
| TbRa12 | — | — | + | + | ± | ++ | + | ± | ± | — | + | — | — |
| TbRa16 | nt | nt | nt | nt | — | + | nt | nt | nt | nt | nt | nt | nt |
| TbRa24 | nt | nt | nt | nt | — | — | nt | nt | nt | nt | nt | nt | nt |
| TbRa26 | — | + | nt | nt | — | — | nt | nt | nt | nt | nt | nt | nt |
| TbRa29 | nt | nt | nt | nt | — | — | nt | nt | nt | nt | nt | nt | nt |
| TbRa35 | ++ | nt | ++ | ++ | ++ | ++ | nt | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | nt |
| TbRaB | nt | nt | nt | nt | — | — | nt | nt | nt | nt | nt | nt | nt |
| TbRaC | nt | nt | nt | nt | — | — | nt | nt | nt | nt | nt | nt | nt |
| TbRaD | nt | nt | nt | nt | — | — | nt | nt | nt | nt | nt | nt | nt |
| AAMK | — | — | ± | — | — | — | nt | — | — | — | nt | ± | nt |
| YY | — | — | — | — | — | — | nt | — | — | — | nt | + | nt |
| DPEP | — | + | — | ++ | — | — | nt | ++ | ± | + | ± | ± | nt |
| コントロール | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |

nt＝試験していない

10

20

30

表 3

代表的な可溶性抗原に対するPBMCインターフェロン- γ 産生の結果

| 抗原 | 患者 | | | | | | | | | | | | |
|--------|----|----|----|-----|-----|-----|----|-----|----|-----|-----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 |
| TbRa1 | + | ++ | | +++ | + | - | | ± | - | - | + | ± | - |
| TbRa3 | - | ± | ++ | - | ± | - | - | ++ | ± | - | - | - | - |
| TbRa9 | ++ | + | nt | nt | ++ | - | nt | nt | nt | nt | nt | nt | nt |
| TbRa10 | + | + | ± | ± | ± | + | nt | ± | - | + | ± | ± | - |
| TbRa11 | | ± | + | ++ | ++ | + | nt | - | ++ | ++ | ++ | ± | nt |
| TbRa12 | - | - | + | + | ± | +++ | + | ± | ± | - | + | - | - |
| TbRa16 | nt | nt | nt | nt | + | + | nt | nt | nt | nt | nt | nt | nt |
| TbRa24 | nt | nt | nt | nt | + | - | nt | nt | nt | nt | nt | nt | nt |
| TbRa26 | ++ | ++ | nt | nt | + | + | nt | nt | nt | nt | nt | nt | nt |
| TbRa29 | nt | nt | nt | nt | + | - | nt | nt | nt | nt | nt | nt | nt |
| TbRa35 | ++ | nt | ++ | ++ | +++ | +++ | nt | ++ | ++ | +++ | +++ | ++ | nt |
| TbRaB | nt | nt | nt | nt | ++ | + | nt | nt | nt | nt | nt | nt | nt |
| TbRaC | nt | nt | nt | nt | + | + | nt | nt | nt | nt | nt | nt | nt |
| TbRaD | nt | nt | nt | nt | + | + | nt | nt | nt | nt | nt | nt | nt |
| AAMK | - | - | ± | - | - | - | nt | - | - | - | nt | ± | nt |
| YY | - | - | - | - | - | - | nt | - | - | - | nt | + | nt |
| DPEP | + | + | + | +++ | + | - | nt | +++ | ± | + | ± | ± | nt |
| コントロール | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

表 2 および 3 において、1.2 ~ 2 の間の刺激指標 (SI) (培地のみで培養した細胞と比較した) を与える応答を ± で評点をつけ、2 ~ 4 の SI を + で評点をつけ、1 μ g 以下の濃度で 4 ~ 8 または 2 ~ 4 の SI を ++ で評点をつけ、そして 8 より大きい SI を +++ で評点をつけた。さらに、増殖および IFN- γ 産生における濃縮の効果を添付の図において先の抗原の 2 つについて示す。増殖およびインターフェロン- γ 産生の両方について、TbRa3 は ++ で評点をつけられ、そして TbRa9 は + で評点をつけられた。

これらの結果は、これらの可溶性抗原が *M. tuberculosis* 免疫個体由来の T 細胞において増殖および / またはインターフェロン- γ 産生を誘発し得ることを示す。

B. *M. tuberculosis* 抗原をコードする DNA 配列を同定するための患者血清の使用

上記のゲノム DNA ライブラリー、およびさらなる H37Rv ライブラリーを、進行性の結核の患者から得た血清プールを用いてスクリーニングした。H37Rv ライブラリーを調製するために、*M. tuberculosis* H37Rv 株のゲノム DNA を単離し、部分的な Sau3A 消化にかけ、そしてこれを用いて、ラムダ Zap 発現系 (Stratagene, La Jolla, Ca) を用いて発現ライブラリーを構築した。3 つの異なる血清プール (それぞれ、進行性の肺疾患または胸膜疾患の 3 個体から得た血清を含有する) を、発現スクリーニングにおいて用いた。プールを TbL、TbM

、およびTbHと称し、ELISAおよび免疫ブロットフォーマットの両方におけるH37Ra溶解物との相対的反応性(すなわち、TbL = 低反応性、TbM = 中反応性、およびTbH = 高反応性)に注目した。7人の進行性肺結核の患者由来の第4の血清プールもまた用いた。どの血清にも、組換え38kD M. tuberculosis H37Raリン酸結合タンパク質との増大した反応性はなかった。

全プールをE.coli溶解物に予め吸着させ、そしてこれを用いて、Sambrookら、Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratories, Cold Spring Harbor, NY, 1989に記載のようにH37RaおよびH37Rv発現ライブラリーをスクリーニングした。免疫反応性抗原を発現するバクテリオファージブランクを精製した。ブランク由来のファージミドをレスキューし、そしてM. tuberculosisクローンのヌクレオチド配列を推定した。

10

32個のクローンを精製した。これらのうち31個が、ヒトM. tuberculosisにおいて以前に同定されていない配列を示した。同定したDNA分子の代表的な配列を、配列番号26~51および105に提供する。これらのうち、TbH-8およびTbH-8-2(配列番号105)が、同一のクローン由来の連続していないDNA配列であり、そしてTbH-4(配列番号43)およびTbH-4-FWD(配列番号44)が、同一のクローン由来の連続していない配列である。本明細書中以降でTb38-1、TbH-4、TbH-8、TbH-9、およびTbH-12と同定した抗原のアミノ酸配列を配列番号88~92に示す。先に特定したデータベースを用いた、これらの配列と遺伝子バンクにおける既知の配列との比較は、TbH-4、TbH-8、TbH-9、およびTbM-3に対して有意な相同性がないことを明らかにした。一方、弱い相同性をTbH-9に対して見出した。TbH-12が、M. paratuberculosis(受託番号第S28515号)において以前に同定された34kD抗原性タンパク質に対して相同であることを見出した。Tb38-1が、M. bovis(受託番号第U34848号)およびM. tuberculosis(Sorensenら、Infect. Immun. 63:1710-1717, 1995)において以前に同定された抗原ESAT-6のオープンリーディングフレームの34塩基対上流に位置することを見出した。

20

Tb38-1およびTbH-9(ともにH37Raライブラリーから単離された)由来のプロープを用いて、H37Rvライブラリーにおいてクローンを同定した。Tb38-1は、Tb38-1-1F2、Tb38-1F3、Tb38-1F5およびTb38-1F6(配列番号112、113、116、118、および119)にハイブリダイズした。(配列番号112および113は、クローンTb38-1F2由来の連続していない配列である)。Tb38-1F2において、2つのオープンリーディングフレームを推定した；1つは、Tb37FL(配列番号114)に相当し、2番目の配列(部分配列)は、Tb38-1のホモログであり得、そしてTb38-1N(配列番号115)と呼ぶ。Tb38-1F3の推定アミノ酸配列を配列番号117に示す。TbH-9プロープは、H37Rvライブラリーにおいて3つのクローンを同定した：TbH-9-FL(配列番号106)、これは、TbH-9(R37Ra)のホモログであり得る、TbH-9-1(配列番号108)、およびTbH-9-4(配列番号110)、これらの全ては、TbH-9に対して高度に関連した配列である。これらの3つのクローンの推定アミノ酸配列を配列番号107、109、および111に示す。

30

Tb38-1、ESAT-6および他の代表的な組換え抗原で行ったT細胞アッセイの結果を、以下の表4 A、Bおよび5にそれぞれ示す：

表4 A

代表的な抗原に対するPBMC増殖の結果

40

| 抗原 | ドナー | | | | | | | | | | |
|--------|-----|----|---|----|---|----|----|----|----|----|-----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |
| Tb38.1 | +++ | + | - | - | - | ++ | - | + | - | ++ | +++ |
| ESAT-6 | +++ | + | + | + | - | + | + | + | + | ++ | +++ |
| TbH-9 | ++ | ++ | - | ++ | ± | ± | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |

表 4 B

代表的な抗原に対するPBMCインターフェロン γ 産生の結果

| 抗原 | ドナー | | | | | | | | | | |
|--------|-----|----|---|-----|---|-----|-----|-----|----|-----|-----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |
| Tb38.1 | +++ | + | - | + | + | +++ | - | ++ | - | +++ | +++ |
| ESAT-6 | +++ | + | + | + | + | + | - | + | + | +++ | +++ |
| TbH-9 | ++ | ++ | - | +++ | ± | ± | +++ | +++ | ++ | +++ | ++ |

10

表 5

代表的な抗原に対するT細胞応答の概要

| 抗原 | 増 殖 | | | インターフェロン- γ | | | 計 |
|----------|------|------|------|--------------------|------|------|-----|
| | 患者 4 | 患者 5 | 患者 6 | 患者 4 | 患者 5 | 患者 6 | |
| TbH9 | ++ | ++ | ++ | +++ | ++ | ++ | 13 |
| TbM7 | - | + | - | ++ | + | - | 4 |
| TbH5 | - | + | + | ++ | ++ | ++ | 8 |
| TbL23 | - | + | ± | ++ | ++ | + | 7.5 |
| TbH4 | - | ++ | ± | ++ | ++ | ± | 7 |
| - コントロール | - | - | - | - | - | - | 0 |

20

これらの結果は、本発明のM. tuberculosis抗原およびESAT-6は共に、増殖および/またはM. tuberculosis免疫個体由来のT細胞におけるインターフェロン γ 産生を誘発し得ることを示す。発明者が知る限りでは、ESAT-6は、ヒト免疫応答を刺激することは以前には示されていなかった。

30

抗原Tb38-1のアミノ酸配列をカバーする6個のオーバーラップするペプチドのセットを、実施例4に記載の方法を用いて構築した。これらのペプチドの配列(本明細書中以降でpep 1-6と称する)をそれぞれ、配列番号93~98に提供する。これらのペプチドを用いたT細胞アッセイの結果を表6および7に示す。これらの結果は、増殖およびM. tuberculosis免疫個体由来のT細胞におけるインターフェロン γ 産生を誘発し得るTb38-1内のT細胞エピトープの存在を確認し、そしてその位置決めを助ける。

表 6

Tb38-1 ペプチドに対するPBMC増殖の結果

| ペプチド | 患者 | | | | | | | | | | | | |
|--------|----|----|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 |
| pep1 | - | - | - | - | ± | - | - | - | - | ± | - | - | + |
| pep2 | ± | - | - | - | ± | - | - | - | ± | ± | - | - | + |
| pep3 | - | - | - | - | - | - | - | - | ± | - | - | - | ± |
| pep4 | ++ | - | - | - | - | - | + | - | ± | ± | - | - | + |
| pep5 | ++ | ± | - | - | - | - | + | - | ± | - | - | - | + |
| pep6 | - | ++ | - | - | - | - | ± | - | ± | + | - | - | + |
| コントロール | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

10

表 7

Tb38-1 ペプチドに対するPBMCインターフェロン γ 産生の結果

| ペプチド | 患者 | | | | | | | | | | | | |
|--------|----|----|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 |
| pep1 | + | - | - | - | ± | - | - | - | - | ± | - | - | + |
| pep2 | - | - | - | - | ± | - | - | - | ± | ± | - | - | + |
| pep3 | - | - | - | - | - | - | - | - | ± | - | - | - | ± |
| pep4 | ++ | - | - | - | - | - | + | - | ± | ± | - | - | + |
| pep5 | ++ | ± | - | - | - | - | + | - | ± | - | - | - | + |
| pep6 | + | ++ | - | - | - | - | ± | - | ± | + | - | - | + |
| コントロール | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

20

実施例 4

ツベルクリン精製タンパク質誘導体由来のポリペプチドの精製および特徴付け

M. tuberculosis ポリペプチドを、ツベルクリン精製タンパク質誘導体 (PPD) から以下のよう

に単離した。
PPDを、いくつかの改変を加えて公開されたとおりに調製した (Seibert, F.ら、Tuberculi

n purified protein derivative. Preparation and analyses of a large quantity for

standard. The American Review of Tuberculosis 44:9-25, 1941)。

M. tuberculosis Rv株をローラボトル中で合成培地において37℃で6週間増殖させた。

次いで、増殖させた細菌を含むボトルを、3時間、水蒸気中で100℃まで加熱した。培養

物を0.22 μ フィルターを用いて滅菌濾過し、そして液相を3kDカットオフメンブレンを用

いて20回濃縮した。タンパク質を、50%硫酸アンモニウム溶液で1回および25%硫酸アン

モニウム溶液で8回、沈澱させた。得られたタンパク質 (PPD) を、Biocad HPLCシステム (P

erseptive Biosystems, Framingham, MA) においてC18カラム (7.8 \times 300mm; Waters, Milfo

rd, MA) を用いる逆相液体クロマトグラフィー (RP-HPLC) により分画した。画分を、0 ~ 10

0% 緩衝液 (アセトニトリル中0.1% TFA) からの線形グラジエントを用いてカラムから溶出

した。流速は10ml/分であり、そして溶出液を214nmおよび280nmでモニターした。

6つの画分を採集し、乾燥し、PBS中に懸濁し、そしてM. tuberculosis 感染モルモットに

おいて、遅延型過敏 (DTH) 反応の誘発について個々に試験した。1つの画分が、強いDTH反

応を誘発することを見出し、そしてこれを、Perkin Elmer/Applied Biosystems Division

Model 172 HPLCの微細孔Vydac C18カラム (カタログ番号218TP5115) においてさらにRP-HP

LCにより続けて分画した。画分を、80 μ l/分の流速を有する5 ~ 100% 緩衝液 (アセトニ

30

40

50

トリル中0.05% TFA)からの線形グラジエントを用いて溶出した。溶出液を215nmでモニターした。8つの画分を採集し、そしてM.tuberculosis感染モルモットにおいてDTHの誘発について試験した。1つの画分が、約16mmの硬結の強いDTHを誘発することが見出された。他の画分は、検出可能なDTHを誘導しなかった。陽性画分をSDS-PAGEゲル電気泳動にかけ、そして約12kD分子量の単一のタンパク質バンドを含有することを見出した。

このポリペプチド(本明細書中以降でDPPDと称する)を、上記のようにPerkin Elmer/Applied Biosystems Division Procise 492タンパク質配列決定装置を用いてアミノ末端から配列決定し、そしてこれが配列番号129に示すN末端配列を有することを見出した。上記のような、この配列と遺伝子バンクにおける既知の配列との比較は、公知のホモロジーがないことを明らかにした。DPPDの4つの臭化シアンフラグメントを単離し、そしてこれが配列番号130~133に示す配列を有することを見出した。

抗原DPPDがヒトPBMCを刺激して、増殖およびIFN- γ を産生する能力を実施例1に記載のようにアッセイした。表8に示すように、DPPDは増殖を刺激し、そして大量のIFN- γ の産生を惹起することを見出した；市販のPPDにより惹起されるよりも高程度である。

表8

DPPDに対する増殖およびインターフェロン γ アッセイの結果

| PBMC ドナー | 刺激因子 | 増殖 (CPM) | IFN- γ (OD ₄₅₀) |
|----------|----------|----------|------------------------------------|
| A | 培地 | 1,089 | 0.17 |
| | PPD (市販) | 8,394 | 1.29 |
| | DPPD | 13,451 | 2.21 |
| B | 培地 | 450 | 0.09 |
| | PPD (市販) | 3,929 | 1.26 |
| | DPPD | 6,184 | 1.49 |
| C | 培地 | 541 | 0.11 |
| | PPD (市販) | 8,907 | 0.76 |
| | DPPD | 23,024 | >2.70 |

実施例 5

合成ポリペプチドの合成

ポリペプチドを、HPTU(0-ベンゾトリアゾール-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート)活性化と共にFMOC化学を用いて、Millipore 9050ペプチド合成機で合成し得る。Gly-Cys-Gly配列をペプチドのアミノ末端に結合して、ペプチドの結合または標識化の方法を提供し得る。固体支持体からのペプチドの開裂を、以下の開裂混合物を用いて実施し得る：トリフルオロ酢酸：エタンジチオール：チオアニソール：水：フェノール(40：1：2：2：3)。2時間の開裂後、ペプチドを冷メチル-t-ブチル-エーテル中で沈殿させ得る。次いで、ペプチドペレットを、C18逆相HPLCによる精製の前に、0.1%トリフルオロ酢酸(TFA)を含有する水中に溶解し、そして凍結乾燥し得る。水(0.1%TFAを含有する)中の0~60%アセトニトリル(0.1%TFAを含有する)のグラジエントを用いて、ペプチドを溶出し得る。純画分の凍結乾燥後、ペプチドをエレクトロスプレー質量分析法を用いて、およびアミノ酸分析により特徴付け得る。

上述から、本発明の特定の実施態様を説明の目的のために本明細書中に記載してきたが、種々の改変が、本発明の意図および範囲から逸脱することなく行われ得ることが理解される。

配列表

(1) 一般的情報：

(i) 出願人：コリキサ コーポレイション

(ii) 発明の名称：結核の免疫治療および診断のための化合物および方法

(iii) 配列数：137

(iv) 連絡住所：

(A) 名称：シード アンド ベリー エル エル ピー

(B) 番地：コロンビア センター 6300、フィフス アベニュー 701

(C) 市：シアトル

(D) 州：ワシントン

(E) 国：アメリカ合衆国

10

(F) 郵便番号：98104 - 7092

(v) コンピューター読み出し形態：

(A) 媒体型：フロッピー ディスク

(B) コンピューター：IBM PC互換用

(C) OS：PC-DOS/MS-DOS

(D) ソフトウェア：パテントイン リリース #1.0, バージョン #1.30

(vi) 現在の出願データ：

(A) 出願番号：

(B) 出願日：1996年8月27日

(C) 分類：

20

(viii) 代理人 / 事務所情報：

(A) 氏名：マキ . ディビッド ジェイ .

(B) 登録番号：31,392

(C) 照会 / 記録番号：210121.411PC

(ix) 電話回線情報：

(A) 電話：(206)622-4900

(B) テレファックス：(206)682-6031

(2) 配列番号1の情報：

(i) 配列の特徴：

(A) 長さ：766塩基対

30

(B) 型：核酸

(C) 鎖の数：一本鎖

(D) トポロジー：直鎖状

(xi) 配列：配列番号1：

| | | |
|--|-----|----|
| CGAGGCACCG GTAGTTTGAA CCAAACGCAC AATCGACGGG CAAACGAACG GAAGAACACA | 60 | |
| ACCATGAAGA TGGTGAAATC GATCGCCGCA GGTCTGACCG CCGCGGCTGC AATCGGCGCC | 120 | |
| GCTGCGGCCG GTGTGACTTC GATCATGGCT GGCGGCCCGG TCGTATACCA GATGCAGCCG | 180 | |
| GTCGTCTTCG GCGCGCCACT GCCGTTGGAC CCGGCATCCG CCCCTGACGT CCCGACCGCC | 240 | |
| GCCCAGTTGA CCAGCCTGCT CAACAGCCTC GCCGATCCCA ACGTGTCGTT TGCGAACAAG | 300 | |
| GGCAGTCTGG TCGAGGGCGG CATCGGGGGC ACCGAGGCGC GCATCGCCGA CCACAAGCTG | 360 | 10 |
| AAGAAGGCCG CCGAGCACGG GGATCTGCCG CTGTCTGTTCA GCGTGACGAA CATCCAGCCG | 420 | |
| GCGGCCGCCG GTTCGGCCAC CGCCGACGTT TCCGTCTCGG GTCCGAAGCT CTCGTCGCCG | 480 | |
| GTCACGCAGA ACGTCACGTT CGTGAATCAA GGCGGCTGGA TGCTGTCACG CGCATCGGCG | 540 | |
| ATGGAGTTGC TGCAGGCCGC AGGGNAACTG ATTGGCGGGC CGGNTTCAGC CCGCTGTTCA | 600 | |
| GCTACGCCGC CCGCCTGGTG ACGCGTCCAT GTCGAACACT CGCGCGTGTA GCACGGTGCG | 660 | 20 |
| GTNTGCGCAG GGNCGCACGC ACCGCCCGGT GCAAGCCGTC CTCGAGATAG GTGGTGNCTC | 720 | |
| GNCACCAGNG ANCACCCCN NNTCGNCNNT TCTCGNTGNT GNATGA | 766 | |

(2) 配列番号 2 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 7 5 2 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 2 :

| | | |
|---|-----|----|
| ATGCATCACC ATCACCATCA CGATGAAGTC ACGGTAGAGA CGACCTCCGT CTTCCGCGCA | 60 | |
| GACTTCCTCA GCGAGCTGGA CGCTCCTGCG CAAGCGGGTA CGGAGAGCGC GGTCTCCGGG | 120 | |
| GTGGAAGGGC TCCCGCCGGG CTCGGCGTTG CTGGTAGTCA AACGAGGCCC CAACGCCGGG | 180 | |
| TCCCGGTTCC TACTCGACCA AGCCATCACG TCGGCTGGTC GGCATCCCGA CAGCGACATA | 240 | |
| TTTCTCGACG ACGTGACCGT GAGCCGTCGC CATGCTGAAT TCCGGTTGGA AAACAACGAA | 300 | 10 |
| TTCAATGTCG TCGATGTCGG GAGTCTCAAC GGCACCTACG TCAACCGCGA GCCCGTGGAT | 360 | |
| TCGGCGGTGC TGGCGAACGG CGACGAGGTC CAGATCGGCA AGCTCCGGTT GGTGTTCTTG | 420 | |
| ACCGGACCCA AGCAAGGCGA GGATGACGGG AGTACCGGGG GCCCGTGAGC GCACCCGATA | 480 | |
| GCCCCGCGCT GGCCGGGATG TCGATCGGGG CGGTCCTCCG ACCTGCTACG ACCGGATTTT | 540 | |
| CCCTGATGTC CACCATCTCC AAGATTCGAT TCTTGGGAGG CTTGAGGGTC NGGGTGACCC | 600 | 20 |
| CCCCGCGGGC CTCATTCNGG GGTNTCGGCN GGTTTCACCC CNTACCNACT GCCNCCCGGN | 660 | |
| TTGCNAATTC NTTCTTCNCT GCCCNAAAG GGACCNTTAN CTTGCCGCTN GAAANGGTNA | 720 | |
| TCCNGGGCCC NTCCTNGAAN CCCCNTCCCC CT | 752 | |

(2) INFORMATION FOR SEQ ID NO:3:

(2) 配列番号 3 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 8 1 3 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 3 :

| | | |
|---|-----|----|
| CATATGCATC ACCATCACCA TCACACTTCT AACCGCCCAG CGCGTCGGGG GCGTCGAGCA | 60 | |
| CCACGCGACA CCGGGCCCCG TCGATCTGCT AGCTTGAGTC TGGTCAGGCA TCGTCGTCAG | 120 | |
| CAGCGCGATG CCCTATGTTT GTCGTCGACT CAGATATCGC GGCAATCCAA TCTCCCGCCT | 180 | |
| GCGGCCGGCG GTGCTGCAAA CTA CTCCCGG AGGAATTTG ACGTGCGCAT CAAGATCTTC | 240 | |
| ATGCTGGTCA CGGCTGTCGT TTTGCTCTGT TGTTCGGGTG TGGCCACGGC CGCGCCCAAG | 300 | 10 |
| ACCTACTGCG AGGAGTTGAA AGGCACCGAT ACCGGCCAGG CGTGCCAGAT TCAAATGTCC | 360 | |
| GACCCGGCCT ACAACATCAA CATCAGCCTG CCCAGTTACT ACCCGACCA GAAGTCGCTG | 420 | |
| GAAAATTACA TCGCCAGAC GCGCGACAAG TTCCTCAGCG CGGCCACATC GTCCACTCCA | 480 | |
| CGCGAAGCCC CCTACGAATT GAATATCACC TCGGCCACAT ACCAGTCCGC GATACCGCCG | 540 | |
| CGTGGTACGC AGGCCGTGGT GCTCAMGGTC TACCACAACG CCGGCGGCAC GCACCCAACG | 600 | 20 |
| ACCACGTACA AGGCCTTCGA TTGGGACCAG GCCTATCGCA AGCCAATCAC CTATGACACG | 660 | |
| CTGTGGCAGG CTGACACCGA TCCGCTGCCA GTCGTCTTCC CCATTGTTGC AAGGTGAACT | 720 | |
| GAGCAACGCA GACCGGGACA ACWGGTATCG ATAGCCGCCN AATGCCGGCT TGAACCCNG | 780 | |
| TGAAATTATC ACAACTTCGC AGTCACNAAA NAA | 813 | |

(2) 配列番号 4 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 4 4 7 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 4 :

| | | |
|--|-----|----|
| CGGTATGAAC ACGGCCGCGT CCGATAACTT CCAGCTGTCC CAGGGTGGGC AGGGATTTCGC | 60 | |
| CATTCCGATC GGGCAGGCGA TGGCGATCGC GGGCCAGATC CGATCGGGTG GGGGGTCACC | 120 | |
| CACCGTTTCAT ATCGGGCCTA CCGCCTTCCT CGGCTTGGGT GTTGTGACA ACAACGGCAA | 180 | |
| CGGCGCACGA GTCCAACGCG TGGTCGGGAG CGCTCCGGCG GCAAGTCTCG GCATCTCCAC | 240 | 40 |
| CGGCGACGTG ATCACCGCGG TCGACGGCGC TCCGATCAAC TCGGCCACCG CGATGGCGGA | 300 | |
| CGCGCTTAAC GGGCATCATC CCGGTGACGT CATCTCGGTG AACTGGCAAA CCAAGTCGGG | 360 | |
| CGGCACGCGT ACAGGGAACG TGACATTGGC CGAGGGACCC CCGGCCTGAT TTCGTCGYGG | 420 | |
| ATACCACCCG CCGGCCGGCC AATTGGA | 447 | |

(2) 配列番号 5 の情報 :

50

(i) 配列の特徴：

(A) 長さ：604塩基対

(B) 型：核酸

(C) 鎖の数：一本鎖

(D) トポロジー：直鎖状

(xi) 配列：配列番号5：

| | | |
|---|-----|----|
| GTCCCACTGC GGTGCGCGAG TATGTCGCCC AGCAAATGTC TGGCAGCCGC CCAACGGAAT | 60 | |
| CCGGTGATCC GACGTGCGAG GTTGTGGAAC CCGCCGCCGC GGAAGTATCG GTCCATGCCT | 120 | 10 |
| AGCCCGGCGA CGGCGAGCGC CGGAATGGCG CGAGTGAGGA GGCAGGCAAT TTGGCGGGGC | 180 | |
| CCGGCGACGG NGAGCGCCGG AATGGCGCGA GTGAGGAGGT GGCAGTCAT GCCCAGNGTG | 240 | |
| ATCCAATCAA CCTGNATTCG GNCTGNGGGN CCATTTGACA ATCGAGGTAG TGAGCGCAAA | 300 | |
| TGAATGATGG AAAACGGGNG GNGACGTCCG NTGTTCTGGT GGTGNTAGGT GNCTGNCTGG | 360 | |
| NGTNGNGGNT ATCAGGATGT TCTTCGNCGA AANCTGATGN CGAGGAACAG GGTGTNCCCG | 420 | 20 |
| NNANNCCNAN GGNGTCCNAN CCCNNNTCC TCGNCGANAT CANANAGNCG NTTGATGNGA | 480 | |
| NAAAAGGGTG GANCAGNNNN AANTNGNGGN CCNAANAANC NNNANNGNNG NNAGNTNGNT | 540 | |
| NNNTNTTNNC ANNNNNNTTG NNGNNGNNCN NNNCAANCNN NTNNGNGNAA NNGGNTTNTT | 600 | |
| NAAT | 604 | |

(2) 配列番号6の情報：

(i) 配列の特徴：

(A) 長さ：633塩基対

(B) 型：核酸

(C) 鎖の数：一本鎖

(D) トポロジー：直鎖状

(xi) 配列：配列番号6：

30

| | | |
|---|-----|----|
| TTGCANGTCG AACCACCTCA CTAAAGGGAA CAAAAGCTNG AGCTCCACCG CGGTGGCGGC | 60 | |
| CGCTCTAGAA CTAGTGKATM YYYCKGGCTG CAGSAATYCG GYACGAGCAT TAGGACAGTC | 120 | |
| TAACGGTCCT GTTACGGTGA TCGAATGACC GACGACATCC TGCTGATCGA CACCGACGAA | 180 | |
| CGGGTGCGAA CCCTCACCTT CAACCGGCCG CAGTCCCGYA ACGCGCTCTC GGCGGCGCTA | 240 | |
| CGGGATCGGT TTTTCGCGGY GTTGGYCGAC GCCGAGGYCG ACGACGACAT CGACGTCGTC | 300 | |
| ATCCTCACCG GYGCCGATCC GGTGTTCTGC GCCGGACTGG ACCTCAAGGT AGCTGGCCGG | 360 | 10 |
| GCAGACCGCG CTGCCGGACA TCTACCGCG GTGGGCGGCC ATGACCAAGC CGGTGATCGG | 420 | |
| CGCGATCAAC GGCGCCGCGG TCACCGGCGG GCTCGAACTG GCGCTGTACT GCGACATCCT | 480 | |
| GATCGCCTCC GAGCACGCCC GCTTCGNCGA CACCCACGCC CGGGTGGGGC TGCTGCCAC | 540 | |
| CTGGGGACTC AGTGTGTGCT TGCCGCAAAA GGTCGGCATC GGNCTGGGCC GGTGGATGAG | 600 | |
| CCTGACCGGC GACTACCTGT CCGTGACCGA CGC | 633 | 20 |

(2) 配列番号 7 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 1 3 6 2 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 7 :

| | | |
|--|------|----|
| CGACGACGAC GCGCGCCGAG AGCGGGCGCG AACGGCGATC GACGCGGCC TGGCCAGAGT | 60 | |
| CGGCACCACC CAGGAGGGAG TCGAATCATG AAATTTGTCA ACCATATTGA GCCCGTCGCG | 120 | |
| CCCCGCCGAG CCGGCGGCGC GGTCGCCGAG GTCTATGCCG AGGCCCCGCCG CGAGTTCGGC | 180 | |
| CGGCTGCCCC AGCCGCTCGC CATGCTGTCC CCGGACGAGG GACTGCTCAC CGCCGGCTGG | 240 | |
| GCGACGTTGC GCGAGACACT GCTGGTGGGC CAGGTGCCGC GTGGCCGCAA GGAAGCCGTC | 300 | 10 |
| GCCGCCGCCG TCGCGGCCAG CCTGCGCTGC CCCTGGTGCG TCGACGCACA CACCACCATG | 360 | |
| CTGTACGCGG CAGGCCAAAC CGACACCGCC GCGGCGATCT TGGCCGGCAC AGCACCTGCC | 420 | |
| GCCGGTGACC CGAACGCGCC GTATGTGGCG TGGGCGGCAG GAACCGGGAC ACCGGCGGGA | 480 | |
| CCGCCGGCAC CGTTCGGCCC GGATGTGCC GCCGAATACC TGGGCACCGC GGTGCAATTC | 540 | |
| CACTTCATCG CACGCCTGGT CCTGGTGCTG CTGGACGAAA CCTTCCTGCC GGGGGGCCCG | 600 | 20 |
| CGCGCCCAAC AGTCATGCG CCGCGCCGGT GGAAGGTGT TCGCCGCAA GGTGCGCGCG | 660 | |
| GAGCATCGGC CGGGCCGCTC CACCGCCGG CTCGAGCCGC GAACGCTGCC CGACGATCTG | 720 | |
| GCATGGGCAA CACCGTCCGA GCCCATAGCA ACCGCGTTCC CCGCGCTCAG CCACCACCTG | 780 | |
| GACACCGCGC CGCACCTGCC GCCACCGACT CGTCAGGTGG TCAGGCGGGT CGTGGGGTCG | 840 | |
| TGGCACGGCG AGCCAATGCC GATGAGCAGT CGCTGGACGA ACGAGCACAC CGCCGAGCTG | 900 | 30 |
| CCCGCCGACC TGCACGCGCC CACCGTCTT GCCCTGCTGA CCGGCCTGGC CCCGCATCAG | 960 | |
| GTGACCGACG ACGACGTGCG CGCGGCCCGA TCCCTGCTCG ACACCGATGC GGCCTGGTT | 1020 | |
| GGCGCCCTGG CTTGGGCGC CTTCACCGCC GCGCGGCGCA TCGGCACCTG GATCGGCGCC | 1080 | |
| GCCGCCGAGG GCCAGGTGTC GCGGCAAAAC CCGACTGGGT GAGTGTGCGC GCCCTGTCGG | 1140 | |
| TAGGGTGTCA TCGCTGGCCC GAGGGATCTC GCGGCGGCGA ACGGAGGTGG CGACACAGGT | 1200 | |
| GGAAGCTGCG CCCACTGGCT TCGCCCCAA CGCGTCTGT GGCCTTCGGT TGGCCGCACT | 1260 | 40 |
| GGCCGATCAG GTCGGCGCCG GCCCTTGCC GAAGGTCCAG CTCAACGTGC CGTCACCGAA | 1320 | |
| GGACCGGACG GTCACCGGGG GTCACCCTGC GCGCCCAAGG AA | 1362 | |

(2) 配列番号 8 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 1 4 5 8 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー：直鎖状

(xi) 配列：配列番号 8：

| | | |
|---|-----|----|
| GCGACGACCC CGATATGCCG GGCACCGTAG CGAAAGCCGT CGCCGACGCA CTCGGGCGCG | 60 | |
| GTATCGCTCC CGTTGAGGAC ATTCAGGACT GCGTGGAGGC CCGGCTGGGG GAAGCCGGTC | 120 | |
| TGGATGACGT GGCCCGTGTT TACATCATCT ACCGGCAGCG GCGCGCCGAG CTGCGGACGG | 180 | |
| CTAAGGCCTT GCTCGGCGTG CGGGACGAGT TAAAGCTGAG CTTGGCGGCC GTGACGGTAC | 240 | 10 |
| TGCGCGAGCG CTATCTGCTG CACGACGAGC AGGGCCGGCC GGCCGAGTCG ACCGGCGAGC | 300 | |
| TGATGGACCG ATCGGCGCGC TGTGTCGCGG CGGCCGAGGA CCAGTATGAG CCGGGCTCGT | 360 | |
| CGAGGCGGTG GGCCGAGCGG TTCGCCACGC TATTACGCAA CCTGGAATTC CTGCCGAATT | 420 | |
| CGCCCACGTT GATGAACTCT GGCACCGACC TGGGACTGCT CGCCGGCTGT TTTGTTCTGC | 480 | |

| | | |
|--|------|----|
| CGATTGAGGA TTCGCTGCAA TCGATCTTTG CGACGCTGGG ACAGGCCCGC GAGCTGCAGC | 540 | |
| GGGCTGGAGG CGGCACCGGA TATGCGTTCA GCCACCTGCG ACCCGCCGGG GATCGGGTGG | 600 | |
| CCTCCACGGG CGGCACGGCC AGCGGACCGG TGTCGTTTCT ACGGCTGTAT GACAGTGCCG | 660 | |
| CGGGTGTGGT CTCCATGGGC GGTGCGCGGC GTGGCGCCTG TATGGCTGTG CTTGATGTGT | 720 | |
| CGCACCCGGA TATCTGTGAT TTCGTCACCG CCAAGGCCGA ATCCCCAGC GAGCTCCCGC | 780 | 10 |
| ATTTCAACCT ATCGGTTGGT GTGACCGACG CGTTCCTGCG GGCCGTCGAA CGCAACGGCC | 840 | |
| TACACCGGCT GGTCAATCCG CGAACCGGCA AGATCGTCGC GCGGATGCCC GCCGCCGAGC | 900 | |
| TGTTGACGC CATCTGCAAA GCCGCGCACG CCGGTGGCGA TCCCGGGCTG GTGTTTCTCG | 960 | |
| ACACGATCAA TAGGGCAAAC CCGGTGCCGG GGAGAGGCCG CATCGAGGCG ACCAACCCGT | 1020 | |
| GCGGGGAGGT CCCACTGCTG CCTTACGAGT CATGTAATCT CGGCTCGATC AACCTCGCCC | 1080 | 20 |
| GGATGCTCGC CGACGGTCGC GTCGACTGGG ACCGGCTCGA GGAGGTCGCC GGTGTGGCGG | 1140 | |
| TGCGGTTCTT TGATGACGTC ATCGATGTCA GCCGCTACCC CTTCCCCGAA CTGGGTGAGG | 1200 | |
| CGGCCCCGCG CACCCGCAAG ATCGGGCTGG GAGTCATGGG TTTGGCGGAA CTGCTTGCCG | 1260 | |
| CACTGGGTAT TCCGTACGAC AGTGAAGAAG CCGTGCGGTT AGCCACCCGG CTCATGCGTC | 1320 | |
| GCATACAGCA GGC GGCGCAC ACGGCATCGC GGAGGCTGGC CGAAGAGCGG GGCGCATTCC | 1380 | 30 |
| CGGCGTTCAC CGATAGCCGG TTCGCGCGGT CGGGCCCGAG GCGCAACGCA CAGGTCACCT | 1440 | |
| CCGTCGCTCC GACGGGCA | 1458 | |

(2) 配列番号 9 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 8 6 2 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 9 :

| | | |
|---|-----|----|
| ACGGTGTAAT CGTGCTGGAT CTGGAACCGC GTGGCCCGCT ACCTACCGAG ATCTACTGGC | 60 | |
| GGCGCAGGGG GCTGGCCCTG GGCATCGCGG TCGTCGTAGT CGGGATCGCG GTGGCCATCG | 120 | |
| TCATCGCCTT CGTCGACAGC AGCGCCGGTG CCAAACCGGT CAGCGCCGAC AAGCCGGCCT | 180 | |
| CCGCCCAGAG CCATCCGGGC TCGCCGGCAC CCCAAGCACC CCAGCCGGEC GGGCAAACCG | 240 | |
| AAGGTAACGC CGCCGCGGCC CCGCCGCAGG GCCAAAACCC CGAGACACCC ACGCCCACCG | 300 | 10 |
| CCGCGGTGCA GCCGCCGCCG GTGCTCAAGG AAGGGGACGA TTGCCCCGAT TCGACGCTGG | 360 | |
| CCGTCAAAGG TTTGACCAAC GCGCCGCAGT ACTACGTCGG CGACCAGCCG AAGTTCACCA | 420 | |
| TGGTGGTCAC CAACATCGGC CTGGTGTCTT GTAAACGCGA CGTTGGGGCC GCGGTGTTGG | 480 | |
| CCGCCTACGT TTAATCGCTG GACAACAAGC GGTGTGGTC CAACCTGGAC TGCAGCCCT | 540 | |
| CGAATGAGAC GCTGGTCAAG ACGTTTTCCC CCGGTGAGCA GGTAACGACC GCGGTGACCT | 600 | 20 |
| GGACCGGGAT GGGATCGGCG CCGCGCTGCC CATTGCCGCG GCCGGCGATC GGGCCGGGCA | 660 | |
| CCTACAATCT CGTGGTACAA CTGGGCAATC TGCCTCGCT GCCGGTTCCG TTCATCCTGA | 720 | |
| ATCAGCCGCC GCCGCCGCC GGGCCGGTAC CCGCTCCGGG TCCAGCGCAG GCGCCTCCGC | 780 | |
| CGGAGTCTCC CGCGCAAGGC GGATAATTAT TGATCGCTGA TGGTCGATTC CGCCAGCTGT | 840 | |
| GACAACCCCT CGCCTCGTGC CG | 862 | 30 |

(2) 配列番号 10 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 622 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 10 :

| | | |
|---|-----|----|
| TTGATCAGCA CCGGCAAGGC GTCACATGCC TCCCTGGGTG TGCAGGTGAC CAATGACAAA | 60 | |
| GACACCCCGG GCGCCAAGAT CGTCGAAGTA GTGGCCGGTG GTGCTGCCGC GAACGCTGGA | 120 | |
| GTGCCGAAGG GCGTCGTTGT CACCAAGGTC GACGACCGCC CGATCAACAG CGCGGACGCG | 180 | |
| TTGGTTGCCG CCGTGCGGTC CAAAGCGCCG GGCGCCACGG TGGCGCTAAC CTTTCAGGAT | 240 | |
| CCCTCGGGCG GTAGCCGCAC AGTGCAAGTC ACCCTCGGCA AGGCGGAGCA GTGATGAAGG | 300 | |
| TCGCCGCGCA GTGTTCAAAG CTCGGATATA CGGTGGCACC CATGGAACAG CGTGCGGAGT | 360 | 10 |
| TGGTGGTTGG CCGGGCACTT GTCGTCGTCG TTGACGATCG CACGGCGCAC GGCGATGAAG | 420 | |
| ACCACAGCGG GCCGCTTGTC ACCGAGCTGC TCACCGAGGC CGGGTTTGTT GTCGACGGCG | 480 | |
| TGGTGGCGGT GTCGGCCGAC GAGGTCGAGA TCCGAAATGC GCTGAACACA GCGGTGATCG | 540 | |
| GCGGGGTGGA CCTGGTGGTG TCGGTCGGCG GGACCGGNGT GACGNCTCGC GATGTCACCC | 600 | |
| CGGAAGCCAC CCGNGACATT CT | 622 | 20 |

(2) 配列番号 1 1 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 1 2 0 0 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 1 1 :

| | | |
|---|------|----|
| GGCGCAGCGG TAAGCCTGTT GGCCGCCGGC AACTGGTGT TGACAGCATG CGGCGGTGGC | 60 | |
| ACCAACAGCT CGTCGTCAGG CGCAGGCGGA ACGTCTGGGT CGGTGCACTG CGGCGGCAAG | 120 | |
| AAGGAGCTCC ACTCCAGCGG CTCGACCGCA CAAGAAAATG CCATGGAGCA GTTCGTCTAT | 180 | |
| GCCTACGTGC GATCGTGCCC GGGCTACACG TTGGACTACA ACGCCAACGG GTCCGGTGCC | 240 | |
| GGGGTGACCC AGTTTCTCAA CAACGAAACC GATTTCGCCG GCTCGGATGT CCCGTTGAAT | 300 | |
| CCGTCGACCG GTCAACCTGA CCGGTCGGCG GAGCGGTGCG GTTCCCCGGC ATGGGACCTG | 360 | 10 |
| CCGACGGTGT TCGGCCCGAT CGCGATCACC TACAATATCA AGGGCGTGAG CACGCTGAAT | 420 | |
| CTTGACGGAC CCACTACCGC CAAGATTTTC AACGGCACCA TCACCGTGTG GAATGATCCA | 480 | |
| CAGATCCAAG CCCTCAACTC CGGCACCGAC CTGCCGCCAA CACCGATTAG CGTTATCTTC | 540 | |
| CGCAGCGACA AGTCCGGTAC GTCGGACAAC TTCCAGAAAT ACCTCGACGG TGTATCCAAC | 600 | |
| GGGGCGTGGG GCAAAGGCGC CAGCGAAACG TTCAGCGGGG GCGTCGGCGT CGGCGCCAGC | 660 | 20 |
| GGGAACAACG GAACGTCGGC CCTACTGCAG ACGACCGACG GGTCGATCAC CTACAACGAG | 720 | |
| TGGTCGTTTG CGGTGGGTAA GCAGTTGAAC ATGGCCCAGA TCATCACGTC GGCGGGTCCG | 780 | |
| GATCCAGTGG CGATCACCAC CGAGTCGGTC GGTAAGACAA TCGCCGGGGC CAAGATCATG | 840 | |
| GGACAAGGCA ACGACCTGGT ATTGGACACG TCGTCGTTCT ACAGACCCAC CCAGCCTGGC | 900 | |
| TCTTACCCGA TCGTGCTGGC GACCTATGAG ATCGTCTGCT CGAAATACCC GGATGCGACG | 960 | 30 |
| ACCGGTACTG CGGTAAGGGC GTTTATGCAA GCCGCGATTG GTCCAGGCCA AGAAGGCCTG | 1020 | |
| GACCAATACG GCTCCATTCC GTTGCCCAAA TCGTTCCAAG CAAAATTGGC GGCCGCGGTG | 1080 | |
| AATGCTATTT CTTGACCTAG TGAAGGGAAT TCGACGGTGA GCGATGCCGT TCCGCAGGTA | 1140 | |
| GGGTCGCAAT TTGGGCCGTA TCAGCTATTG CGGCTGCTGG GCCGAGGCGG GATGGGCGAG | 1200 | |

(2) 配列番号 1 2 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 1 1 5 5 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 1 2 :

40

| | | |
|--|------|----|
| GCAAGCAGCT GCAGGTCGTG CTGTTCGACG AACTGGGCAT GCCGAAGACC AAACGCACCA | 60 | |
| AGACCGGCTA CACCACGGAT GCCGACGCGC TGCAGTCGTT GTTCGACAAG ACCGGGCATC | 120 | |
| CGTTTCTGCA ACATCTGCTC GCCCACC GCG ACGTCACCCG GCTCAAGGTC ACCGTCGACG | 180 | |
| GGTTGCTCCA AGCGGTGGCC GCCGACGGCC GCATCCACAC CACGTTCAAC CAGACGATCG | 240 | |
| CCGCGACCGG CCGGCTCTCC TCGACCGAAC CCAACCTGCA GAACATCCCG ATCCGCACCG | 300 | |
| ACGCGGGCCG GCGGATCCGG GACGCGTTCG TGGTCGGGGA CGGTTACGCC GAGTTGATGA | 360 | 10 |
| CGGCCGACTA CAGCCAGATC GAGATGCGGA TCATGGGGCA CCTGTCCGGG GACGAGGGCC | 420 | |
| TCATCGAGGC GTTCAACACC GGGGAGGACC TGTATTCGTT CGTCGCGTCC CGGGTGTTCG | 480 | |
| GTGTGCCCAT CGACGAGGTC ACCGGCGAGT TCGGCGCCG GGTCAAGGCG ATGTCCTACG | 540 | |
| GGCTGGTTTA CGGGTTGAGC GCCTACGGCC TGTCGCAGCA GTTGAAAATC TCCACCGAGG | 600 | |
| AAGCCAACGA GCAGATGGAC GCGTATTTCC CCCGATTCGG CGGGGTGCGC GACTACCTGC | 660 | 20 |
| GCGCCGTAGT CGAGCGGGCC CGCAAGGACG GCTACACCTC GACGGTGCTG GGCCGTGCC | 720 | |
| GCTACCTGCC CGAGCTGGAC AGCAGCAACC GTCAAGTGCG GGAGGCCGCC GAGCGGGCGG | 780 | |
| CGCTGAACGC GCCGATCCAG GGCAGCGCGG CCGACATCAT CAAGGTGGCC ATGATCCAGG | 840 | |
| TCGACAAGGC GCTCAACGAG GCACAGCTGG CGTCGCGCAT GCTGCTGCAG GTCCACGACG | 900 | |
| AGCTGCTGTT CGAAATCGCC CCCGGTGAAC GCGAGCGGGT CGAGGCCCTG GTGCGCGACA | 960 | 30 |
| AGATGGGCGG CGCTTACCCG CTCGACGTCC CGCTGGAGGT GTCGGTGGC TACGGCCGCA | 1020 | |
| GCTGGGACGC GGCGGCGCAC TGAGTGCCGA GCGTGCATCT GGGGCGGGAA TTCGGCGATT | 1080 | |
| TTTCCGCCCT GAGTTCACGC TCGGCGCAAT CGGGACCGAG TTTGTCCAGC GTGTACCCGT | 1140 | |
| CGAGTAGCCT CGTCA | 1155 | |

(2) 配列番号 1 3 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 1 7 7 1 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 1 3 :

40

| | | |
|--|-----|----|
| GAGCGCCGTC TGGTGTTTGA ACGGTTTTAC CGGTCGGCAT CGGCACGGGC GTTGCCGGGT | 60 | |
| TCGGGCCTCG GGTGGCGAT CGTCAAACAG GTGGTGCTCA ACCACGGCGG ATTGCTGCGC | 120 | |
| ATCGAAGACA CCGACCCAGG CGGCCAGCCC CCTGGAACGT CGATTTACGT GCTGCTCCCC | 180 | |
| GGCCGTCGGA TGCCGATTCC GCAGCTTCCC GGTGCGACGG CTGGCGCTCG GAGCACGGAC | 240 | |
| ATCGAGAACT CTCGGGGTTC GGCGAACGTT ATCTCAGTGG AATCTCAGTC CACGCGCGCA | 300 | |
| ACCTAGTTGT GCAGTTACTG TTGAAAGCCA CACCCATGCC AGTCCACGCA TGGCCAAGTT | 360 | 10 |
| GGCCCGAGTA GTGGGCCTAG TACAGGAAGA GCAACCTAGC GACATGACGA ATCACCCACG | 420 | |
| GTATTCGCCA CCGCCGCAGC AGCCGGGAAC CCCAGGTTAT GCTCAGGGGC AGCAGCAAAC | 480 | |
| GTACAGCCAG CAGTTCGACT GGC GTTACCC ACCGTCCCCG CCCCCGCAGC CAACCCAGTA | 540 | |
| CCGTCAACCC TACGAGGCGT TGGGTGGTAC CCGGCCGGGT CTGATACCTG GCGTGATTCC | 600 | |
| GACCATGACG CCCCTCCTG GGATGGTTCG CCAACGCCCT CGTGCAGGCA TGTGGCCAT | 660 | 20 |
| CGGCGCGGTG ACGATAGCGG TGGTGTCCGC CGGCATCGGC GGC GCGGCCG CATCCCTGGT | 720 | |
| CGGGTTCAAC CGGGCACCCG CCGGCCCCAG CGGCGGCCCA GTGGCTGCCA GCGCGGCGCC | 780 | |
| AAGCATCCCC GCAGCAAACA TGCCGCCGGG GTCGGTCGAA CAGGTGGCGG CCAAGGTGGT | 840 | |
| GCCCAGTGTC GTCATGTTGG AAACCGATCT GGGCCGCCAG TCGGAGGAGG GCTCCGGCAT | 900 | |
| CATTCTGTCT GCCGAGGGGC TGATCTTGAC CAACAACCAC GTGATCGCGG CGGCCGCCAA | 960 | 30 |

| | | |
|---|------|----|
| GCCTCCCCCTG GGCAGTCCGC CGCCGAAAAC GACGGTAACC TTCTCTGACG GCGGGACCGC | 1020 | |
| ACCCCTTCACG GTGGTGGGGG CTGACCCAC CAGTGATATC GCCGTCTGTCC GTGTTTCAGGG | 1080 | |
| CGTCTCCGGG CTCACCCCGA TCTCCCTGGG TTCTCTCTCG GACCTGAGGG TCGGTCAGCC | 1140 | |
| GGTGCTGGCG ATCGGGTCGC CGCTCGGTTT GGAGGGCACC GTGACCACGG GGATCGTCAG | 1200 | |
| CGCTCTCAAC CGTCCAGTGT CGACGACCGG CGAGGCCGGC AACCAGAACA CCGTGCTGGA | 1260 | |
| CGCCATTCAG ACCGACGCCG CGATCAACCC CGGTAAGTCC GGGGGCGCGC TGGTGAACAT | 1320 | 10 |
| GAACGCTCAA CTCGTCGGAG TCAACTCGGC CATTGCCACG CTGGGCGCGG ACTCAGCCGA | 1380 | |
| TGCGCAGAGC GGCTCGATCG GTCTCGGTTT TGCGATTCCA GTCGACCAGG CCAAGCGCAT | 1440 | |
| CGCCGACGAG TTGATCAGCA CCGGCAAGGC GTCACATGCC TCCCTGGGTG TGCAGGTGAC | 1500 | |
| CAATGACAAA GACACCCCGG GCGCCAAGAT CGTCGAAGTA GTGGCCGGTG GTGCTGCCGC | 1560 | |
| GAACGCTGGA GTGCCGAAGG GCGTCGTTGT CACCAAGGTC GACGACCGCC CGATCAACAG | 1620 | 20 |
| CGCGGACGCG TTGGTTGCCG CCGTGCGGTC CAAAGCGCCG GGCGCCACGG TGGCGCTAAC | 1680 | |
| CTTTCAGGAT CCCTCGGGCG GTAGCCGCAC AGTGCAAGTC ACCCTCGGCA AGGCGGAGCA | 1740 | |
| GTGATGAAGG TCGCCGCGCA GTGTTCAAAG C | 1771 | |

(2) INFORMATION FOR SEQ ID NO:14:

(2) 配列番号 14 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 1058 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 14 :

30

| | | |
|--|------|----|
| CTCCACCGCG GTGGCGGCCG CTCTAGAACT AGTGGATCCC CCGGGCTGCA GGAATTCGGC | 60 | |
| ACGAGGATCC GACGTCGAG GTTGTGGAAC CCGCCGCCGC GGAAGTATCG GTCCATGCCT | 120 | |
| AGCCCGGCGA CGGCGAGCGC CGGAATGGCG CGAGTGAGGA GGGGGGCAAT TTGGCGGGGC | 180 | |
| CCGGCGACGG CGAGCGCCGG AATGGCGCGA GTGAGGAGGC GGGCAGTCAT GCCCAGCGTG | 240 | |
| ATCCAATCAA CCTGCATTCG GCCTGCGGGC CCATTTGACA ATCGAGGTAG TGAGCGCAAA | 300 | |
| TGAATGATGG AAAACGGGCG GTGACGTCCG CTGTTCTGGT GGTGCTAGGT GCCTGCCTGG | 360 | 10 |
| CGTTGTGGCT ATCAGGATGT TCTTCGCCGA AACCTGATGC CGAGGAACAG GGTGTTCCCG | 420 | |
| TGAGCCCGAC GGCCTCCGAC CCCGCGCTCC TCGCCGAGAT CAGGCAGTCG CTTGATGCCA | 480 | |
| CAAAAGGGTT GACCAGCGTG CACGTAGCGG TCCGAACAAC CGGGAAAGTC GACAGCTTGC | 540 | |
| TGGGTATTAC CAGTGCCGAT GTCGACGTCC GGGCCAATCC GCTCGCGGCA AAGGGCGTAT | 600 | |
| GCACCTACAA CGACGAGCAG GGTGTCCCGT TTCGGGTACA AGGCGACAAC ATCTCGGTGA | 660 | 20 |
| AACTGTTCTGA CCACTGGAGC AATCTCGGCT CGATTTCTGA ACTGTCAACT TCACGCGTGC | 720 | |
| TCGATCCTGC CGCTGGGGTG ACGCAGCTGC TGTCCGGTGT CACGAACCTC CAAGCGCAAG | 780 | |
| GTACCGAAGT GATAGACGGA ATTTGACCA CCAAAATCAC CGGGACCATC CCCGCGAGCT | 840 | |
| CTGTCAAGAT GCTTGATCCT GGCGCCAAGA GTGCAAGGCC GGCACCGTG TGGATTGCCC | 900 | |
| AGGACGGCTC GCACCACCTC GTCCGAGCGA GCATCGACCT CGGATCCGGG TCGATTCAGC | 960 | 30 |
| TCACGCAGTC GAAATGGAAC GAACCCGTCA ACGTCGACTA GGCCGAAGTT GCGTCGACGC | 1020 | |
| GTTGNTCGAA ACGCCCTTGT GAACGGTGTC AACGGNAC | 1058 | |

(2) 配列番号 1 5 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 5 4 2 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 1 5 :

| | | |
|--|-----|----|
| GAATTCGGCA CGAGAGGTGA TCGACATCAT CGGGACCAGC CCCACATCCT GGGAACAGGC | 60 | |
| GGCGGCGGAG GCGGTCCAGC GGGCGCGGGA TAGCGTCGAT GACATCCGCG TCGCTCGGGT | 120 | |
| CATTGAGCAG GACATGGCCG TGGACAGCGC CGGCAAGATC ACCTACCGCA TCAAGCTCGA | 180 | |
| AGTGTCTGTT AAGATGAGGC CGGCGCAACC GCGCTAGCAC GGGCCGGCGA GCAAGACGCA | 240 | |
| AAATCGCACG GTTTGCGGTT GATTCGTGCG ATTTTGTGTC TGCTCGCCGA GGCCTACCAG | 300 | 10 |
| GCGCGGCCCA GGTCCGCGTG CTGCCGTATC CAGGCGTGCA TCGCGATTCC GGC GGCCACG | 360 | |
| CCGGAGTTAA TGCTTCGCGT CGACCCGAAC TGGGCGATCC GCCGGNGAGC TGATCGATGA | 420 | |
| CCGTGGCCAG CCCGTTCGATG CCCGAGTTGC CCGAGGAAAC GTGCTGCCAG GCCGGTAGGA | 480 | |
| AGCGTCCGTA GGC GGCGGTG CTGACCGGCT CTGCCTGCGC CCTCAGTGCG GCCAGCGAGC | 540 | |
| GG | 542 | |

(2) 配列番号 1 6 の情報 :

20

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 9 1 3 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 1 6 :

| | | |
|--|-----|----|
| CGGTGCCGCC CGCGCCTCCG TTGCCCCCAT TGCCGCCGTC GCCGATCAGC TGCGCATCGC. | 60 | |
| CACCATCACC GCCTTTGCCG CCGGCACCGC CGGTGGCGCC GGGGCCGCCG ATGCCACCGC | 120 | |
| TTGACCCTGG CCGCCGGCGC CGCCATTGCC ATACAGCACC CCGCCGGGGG CACCGTTACC | 180 | |
| GCCGTCGCCA CCGTCGCCGC CGCTGCCGTT TCAGGCCGGG GAGGCCGAAT GAACCGCCGC | 240 | |
| CAAGCCCGCC GCCGGCACCG TTGCCGCCTT TTCCGCCCGC CCCGCCGGCG CCGCCAATTG | 300 | 10 |
| CCGAACAGCC AMGCACCGTT GCCGCCAGCC CCGCCGCCGT TAACGGCGCT GCCGGGCGCC | 360 | |
| GCCGCCGGAC CCGCCATTAC CGCCGTTCCC GTTCGGTGCC CCGCCGTTAC CGGCGCCGCC | 420 | |
| GTTTGCCGCC AATATTCGGC GGGCACCGCC AGACCCGCCG GGGCCACCAT TGCCGCCGGG | 480 | |
| CACCGAAACA ACAGCCCAAC GGTGCCGCCG GCCCCGCCGT TTGCCGCCAT CACCGGCCAT | 540 | |
| TCACCGCCAG CACCGCCGTT AATGTTTATG AACCCGGTAC CGCCAGCGCG GCCCCATTG | 600 | 20 |
| CCGGGCGCCG GAGNGCGTGC CCGCCGGCGC CGCCAACGCC CAAAAGCCCG GGGTTGCCAC | 660 | |
| CGGCCCCGCC GGACCCACCG GTCCCGCCGA TCCCCCGTT GCCGCCGGTG CCGCCGCCAT | 720 | |
| TGGTGCTGCT GAAGCCGTTA GCGCCGGTTC CGCSGGTTCC GGCGGTGGCG CCNTGGCCGC | 780 | |
| CGGCCCCGCC GTTGCCGTAC AGCCACCCCC CGGTGGCGCC GTTGCCGCCA TTGCCGCCAT | 840 | |
| TGCCGCCGTT GCCGCCATTG CCGCCGTTCC CGCCGCCACC GCCGGNTTGG CCGCCGGCGC | 900 | 30 |
| CGCCGGCGGC CGC | 913 | |

(2) 配列番号 17 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 1872 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 17 :

| | | |
|---|-----|----|
| GACTACGTTG GTGTAGAAAA ATCCTGCCGC CCGGACCCTT AAGGCTGGGA CAATTTCTGA | 60 | 40 |
| TAGTACCCC GACACAGGAG GTTACGGGAT GAGCAATTCG CGCCGCCGCT CACTCAGGTG | 120 | |
| GTCATGGTTG CTGAGCGTGC TGGCTGCCGT CGGGCTGGGC CTGGCCACGG CGCCGGCCCA | 180 | |
| GGCGGCCCCG CCGGCCTTGT CGCAGGACCG GTTCGCCGAC TTCCCCGCGC TGCCCCCTGA | 240 | |

| | | |
|--|------|----|
| CCCGTCCGCG ATGGTCGCCC AAGTGGCGCC ACAGGTGGTC AACATCAACA CCAAACCTGGG | 300 | |
| CTACAACAAC GCCGTGGGCG CCGGGACCGG CATCGTCATC GATCCCAACG GTGTCGTGCT | 360 | |
| GACCAACAAC CACGTGATCG CGGGCGCCAC CGACATCAAT GCGTTCAGCG TCGGCTCCGG | 420 | |
| CCAAACCTAC GGCCTCGATG TGGTCGGGTA TGACCGCACC CAGGATGTCG CGGTGCTGCA | 480 | |
| GCTGCGCGGT GCCGGTGGCC TGCCGTCGGC GGCGATCGGT GGCGGCGTCG CGGTTGGTGA | 540 | 10 |
| GCCCGTCGTC GCGATGGGCA ACAGCGGTGG GCAGGGCGGA ACGCCCCGTG CGGTGCCTGG | 600 | |
| CAGGGTGGTC GCGCTCGGCC AAACCGTGCA GGCCTCGGAT TCGCTGACCG GTGCCGAAGA | 660 | |
| GACATTGAAC GGGTTGATCC AGTTCGATGC CGCAATCCAG CCCGGTGATT CGGGCGGGCC | 720 | |
| CGTCGTCAAC GGCCTAGGAC AGGTGGTCGG TATGAACACG GCCGCGTCCG ATAACCTCCA | 780 | |
| GCTGTCCCAG GGTGGGCAGG GATTGCCAT TCCGATCGGG CAGGCGATGG CGATCGCGGG | 840 | 20 |
| CCAAATCCGA TCGGGTGGGG GGTCACCCAC CGTTCATATC GGGCCTACCG CCTTCCTCGG | 900 | |
| CTTGGGTGTT GTCGACAACA ACGGCAACGG CGCACGAGTC CAACGCGTGG TCGGAAGCGC | 960 | |
| TCCGGCGGCA AGTCTCGGCA TCTCCACCGG CGACGTGATC ACCGCGGTGG ACGGCGCTCC | 1020 | |
| GATCAACTCG GCCACCGCGA TGGCGGACGC GCTTAACGGG CATCATCCCG GTGACGTCAT | 1080 | |
| CTCGGTGAAC TGGCAAACCA AGTCGGGCGG CACGCGTACA GGGAACTGA CATTGGCCGA | 1140 | 30 |
| GGGACCCCCG GCCTGATTG TCGCGGATAC CACCCGCCGG CCGGCCAATT GGATTGGCGC | 1200 | |
| CAGCCGTGAT TGCCGCGTGA GCCCCGAGT TCCGTCTCCC GTGCGCGTGG CATTGTGGAA | 1260 | |
| GCAATGAACG AGGCAGAACA CAGCGTTGAG CACCCTCCCG TGCAGGGCAG TTACGTCGAA | 1320 | |
| GGCGGTGTGG TCGAGCATCC GGATGCCAAG GACTTCGGCA GCGCCGCCGC CCTGCCCGCC | 1380 | |
| GATCCGACCT GGTTTAAGCA CGCCGTCTTC TACGAGGTGC TGGTCCGGGC GTTCTTCGAC | 1440 | 40 |
| GCCAGCGCGG ACGGTTCCGN CGATCTGCGT GGAATCATCG ATCGCCTCGA CTACCTGCAG | 1500 | |
| TGGCTTGGA TCGACTGCAT CTGTTGCCGC CGTTCCTACG ACTACCGCT GCGCGACGGC | 1560 | |
| GGTTACGACA TTCGCGACTT CTACAAGGTG CTGCCGAAT TCGGCACCGT CGACGATTC | 1620 | |

| | |
|---|------|
| GTCGCCCTGG TCGACACCGC TCACCGGCGA GGTATCCGCA TCATCACCGA CCTGGTGATG | 1680 |
| AATCACACCT CCGAGTCGCA CCCCTGGTTT CAGGAGTCCC GCCGCGACCC AGACGGACCG | 1740 |
| TACGGTGACT ATTACGTGTG GAGCGACACC AGCGAGCGCT ACACCGACGC CCGGATCATC | 1800 |
| TTCGTCGACA CCGAAGAGTC GAACTGGTCA TTCGATCCTG TCCGCCGACA GTTNCTACTG | 1860 |
| GCACCGATTG TT | 1872 |

10

(2) 配列番号 18 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 1482 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 18 :

| | |
|---|-----|
| CTTCGCCGAA ACCTGATGCC GAGGAACAGG GTGTTCCTGT GAGCCCGACG GCGTCCGACC | 60 |
| CCGCGCTCCT CGCCGAGATC AGGCAGTCGC TTGATGCGAC AAAAGGGTTG ACCAGCGTGC | 120 |
| ACGTAGCGGT CCGAACAACC GGGAAAGTCG ACAGCTTGCT GGGTATTACC AGTGCCGATG | 180 |
| TCGACGTCCG GGCCAATCCG CTCGCGGCAA AGGGCGTATG CACCTACAAC GACGAGCAGG | 240 |
| GTGTCCCGTT TCGGGTACAA GCGGACAACA TCTCGGTGAA ACTGTTCGAC GACTGGAGCA | 300 |
| ATCTCGGCTC GATTTCTGAA CTGTCAACTT CACGCGTGCT CGATCCTGCC GCTGGGGTGA | 360 |
| CGCAGCTGCT GTCCGGTGTC ACGAACCTCC AAGCGCAAGG TACCGAAGTG ATAGACGGAA | 420 |
| TTTCGACCAC CAAAATCACC GGGACCATCC CCGCGAGCTC TGTCAAGATG CTTGATCCTG | 480 |
| GCGCCAAGAG TGCAAGGCCG GCGACCGTGT GGATTGCCCA GGACGGCTCG CACCACCTCG | 540 |
| TCCGAGCGAG CATCGACCTC GGATCCGGGT CGATTGAGCT CACGCAGTCG AAATGGAACG | 600 |

20

30

| | | |
|--|------|----|
| AACCCGTCAA CGTCGACTAG GCCGAAGTTG CGTCGACGCG TTGCTCGAAA CGCCCTTGTG | 660 | |
| AACGGTGTCA ACGGCACCCG AAAACTGACC CCCTGACGGC ATCTGAAAAT TGACCCCTTA | 720 | |
| GACCGGGCGG TTGGTGGTTA TTCTTCGGTG GTTCCGGCTG GTGGGACGCG GCCGAGGTCTG | 780 | |
| CGGTCTTTGA GCCGGTAGCT GTCGCCTTTG AGGGCGACGA CTTCAGCATG GTGGACGAGG | 840 | |
| CGGTCGATCA TGGCGGCAGC AACGACGTCG TCGCCGCCGA AAACCTCGCC CCACCGGCCG | 900 | 10 |
| AAGGCCTTAT TGGACGTGAC GATCAAGCTG GCCCGCTCAT ACCGGGAGGA CACCAGCTGG | 960 | |
| AAGAAGAGGT TGGCGGCCTC GGGCTCAAAC GGAATGTAAC CGACTTCGTC AACCACCAGG | 1020 | |
| AGCGGATAGC GGCCAAACCG GGTGAGTTCG GCGTAGATGC GCGCGGCGTG GTGAGCCTCG | 1080 | |
| GCGAACCGTG CTACCCATTC GCGGGCGGTG GCGAACAGCA CCCGATGACC GGCCTGACAC | 1140 | |
| GCGCGTATCG CCAGGCCGAC CGCAAGATGA GTCTTCCCGG TGCCAGGCGG GGCCCAAAAA | 1200 | 20 |
| CACGACGTTA TCGCGGGCGG TGATGAAATC CAGGGTGCCC AGATGTGCGA TGGTGTGCGG | 1260 | |
| TTTGAGGCCA CGAGCATGCT CAAAGTCGAA CTCTTCCAAC GACTTCCGAA CCGGGAAGCG | 1320 | |
| GGCGGCGCGG ATGCGGCCCT CACCACCATG GGA CTCCCGG GCTGACACTT CCCGCTGCAG | 1380 | |
| GCAGGCGGCC AGGTATTCTT CGTGGCTCCA GTTCTCGGCG CGGGCGCGAT CGGCCAGCCG | 1440 | |
| GGACACTGAC TCACGCAGGG TGGGAGCTTT CAATGCTCTT GT | 1482 | |

(2) 配列番号 19 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 876 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 19 :

30

| | | |
|--|-----|----|
| GAATTCGGCA CGAGCCGGCG ATAGCTTCTG GGCCGCGGCC GACCAGATGG CTCGAGGGTT | 60 | |
| CGTGCTCGGG GCCACCGCCG GGCGCACCAC CCTGACCGGT GAGGGCCTGC AACACGCCGA | 120 | |
| CGGTCACTCG TTGCTGCTGG ACGCCACCAA CCCGGCGGTG GTTGCCTACG ACCCGGCCTT | 180 | |
| CGCCTACGAA ATCGGCTACA TCGNGGAAAG CGGACTGGCC AGGATGTGCG GGGAGAACCC | 240 | |
| GGAGAACATC TTCTTCTACA TCACCGTCTA CAACGAGCCG TACGTGCAGC CGCCGGAGCC | 300 | 10 |
| GGAGAACTTC GATCCCGAGG GCGTGCTGGG GGGTATCTAC CGNTATCACG CGGCCACCGA | 360 | |
| GCAACGCACC AACAAGGNGC AGATCCTGGC CTCCGGGGTA GCGATGCCCC CGGCGCTGCG | 420 | |
| GGCAGCACAG ATGCTGGCCG CCGAGTGGGA TGTCGCCGCC GACGTGTGGT CGGTGACCAG | 480 | |
| TTGGGGCGAG CTAAACCGCG ACGGGGTGGT CATCGAGACC GAGAAGCTCC GCCACCCCGA | 540 | |
| TCGGCCGGCG GGCCTGCCCT ACGTGACGAG AGCGCTGGAG AATGCTCGGG GCCCGGTGAT | 600 | 20 |
| CGCGGTGTCTG GACTGGATGC GCGCGGTCCC CGAGCAGATC CGACCGTGGG TGCCGGGCAC | 660 | |
| ATACCTCACG TTGGGCACCG ACGGGTTCGG TTTTTCGAC ACTCGGCCCC CCGGTCTGTCG | 720 | |
| TTACTTCAAC ACCGACGCCG AATCCCAGGT TGGTCGCGGT TTTGGGAGGG GTTGCCGGG | 780 | |
| TCGACGGGTG AATATCGACC CATTGCGTGC CGGTCGTGGG CCGCCCGCCC AGTTACCCGG | 840 | |
| ATTCGACGAA GGTGGGGGGT TGCGECCGAN TAAGTT | 876 | |

(2) 配列番号 20 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 1021 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 20 :

30

| | | |
|--|------|----|
| ATCCCCCGG GCTGCAGGAA TTCGGCACGA GAGACAAAAT TCCACGCGTT AATGCAGGAA | 60 | |
| CAGATTCATA ACGAATTCAC AGCGGCACAA CAATATGTCG CGATCGCGGT TTATTTTCGAC | 120 | |
| AGCGAAGACC TGCCGCAGTT GGCGAAGCAT TTTTACAGCC AAGCGGTCGA GGAACGAAAC | 180 | |
| CATGCAATGA TGCTCGTGCA ACACCTGCTC GACCGCGACC TTCGTGTCGA AATCCCCGGC | 240 | |
| GTAGACACGG TGCGAAACCA GTTCGACAGA CCCCOCGAGE CACTGGCGCT GGCGCTCGAT | 300 | 10 |
| CAGGAACGCA CAGTCACCGA CCAGGTCGGT CGGCTGACAG CGGTGGCCCG CGACGAGGGC | 360 | |
| GATTTCTCTG GCGAGCAGTT CATGCAGTGG TTCTTGACAG AACAGATCGA AGAGGTGGCC | 420 | |
| TTGATGGCAA CCCTGGTGCG GGTGCGCGAT CGGGCCGGGG CCAACCTGTT CGAGCTAGAG | 480 | |
| AACTTCGTCTG CACGTGAAGT GGATGTGGCG CCGGCCGCAT CAGGCGCCCC GCACGCTGCC | 540 | |
| GGGGGCCGCC TCTAGATCCC TGGGGGGGAT CAGCGAGTGG TCCCGTTCGC CCGCCCGTCT | 600 | |
| TCCAGCCAGG CCTTGGTGCG GCCGGGGTGG TGAGTACCAA TCCAGGCCAC CCCGACCTCC | 660 | 20 |
| CGGNAAAAGT CGATGTCCTC GTACTCATCG ACGTTCCAGG AGTACACCGC CCGGCCCTGA | 720 | |
| GCTGCCGAGC GGTCAACGAG TTGCGGATAT TCCTTTAACG CAGGCAGTGA GGGTCCCACG | 780 | |
| GCGGTTGGCC CGACCGCCGT GGCCGCACTG CTGGTCAGGT ATCGGGGGGT CTTGGCGAGC | 840 | |
| AACAACGTCG GCAGGAGGGG TGGAGCCCGC CGGATCCGCA GACCGGGGGG GCGAAAACGA | 900 | |
| CATCAACACC GCACGGGATC GATCTGCGGA GGGGGGTGCG GGAATACCGA ACCGGTGTAG | 960 | 30 |
| GAGCGCCAGC AGTTGTTTTT CCACCAGCGA AGCGTTTTTCG GGTATCGGN GGCNNTTAAG | 1020 | |
| T | 1021 | |

(2) 配列番号 2 1 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 3 2 1 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 2 1 :

40

| | | |
|---|-----|----|
| CGTGCCGACG AACGGAAGAA CACAACCATG AAGATGGTGA AATCGATCGC CGCAGGTCTG | 60 | |
| ACCGCCGCGG CTGCAATCGG CGCCGCTGCG GCCGGTGTGA CTTCGATCAT GGCTGGCGGN | 120 | |
| CCGGTCTGAT ACCAGATGCA GCCGGTCGTC TTCGGCGCGC CACTGCCGTT GGACCCGGNA | 180 | |
| TCCGCCCCTG ANGTCCCGAC CGCCGCCAG TGGACCAGNC TGCTCAACAG NCTCGNCGAT | 240 | |
| CCCAACGTGT CGTTTGNGAA CAAGGGNAGT CTGGTCGAGG GNGGNATCGG NGGNANCGAG | 300 | 10 |
| GGNGNGNATC GNCGANACA A | 321 | |

(2) 配列番号 2 2 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 3 7 3 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 2 2 :

| | | |
|---|-----|----|
| TCTTATCGGT TCCGGTTGGC GACGGGTTTT GGGNGCGGGT GGTAAACCCG CTCGGCCAGC | 60 | 20 |
| CGATCGACGG GCGCGGAGAC GTCGACTCCG ATACTCGGCG CGCGCTGGAG CTCCAGGCGC | 120 | |
| CCTCGGTGGT GNACCGGCAA GGCCTGAAGG AGCCGTTGNA GACCGGGATC AAGGCGATTG | 180 | |
| ACGCGATGAC CCCGATCGGC CGCGGGCAGC GCCAGCTGAT CATCGGGGAC CGCAAGACCG | 240 | |
| GCAAAAACCG CCGTCTGTGT CGGACACCAT CCTCAAACCA GCGGGAAGAA CTGGGAGTCC | 300 | |
| GGTGGATCCC AAGAAGCAGG TCGCTTGTG TATACGTTGG CCATCGGGCA AGAAGGGGAA | 360 | 30 |
| CTTACCATCG CCG | 373 | |

(2) 配列番号 2 3 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 3 5 2 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 2 3 :

40

| | | |
|---|-----|----|
| GTGACGCCGT GATGGGATTC CTGGGCGGGG CCGGTCCGCT GGCGGTGGTG GATCAGCAAC | 60 | |
| TGGTTACCCG GGTGCCGCAA GGCTGGTCGT TTGCTCAGGC AGCCGCTGTG CCGGTGGTGT | 120 | |
| TCTTGACGGC CTGGTACGGG TTGGCCGATT TAGCCGAGAT CAAGGCGGGC GAATCGGTGC | 180 | |
| TGATCCATGC CGGTACCGGC GGTGTGGGCA TGGCGGCTGT GCAGCTGGCT CGCCAGTGGG | 240 | |
| GCGTGGAGGT TTTCGTCACC GCCAGCCGTG GNAAGTGGGA CACGCTGCGC GCCATNGNGT | 300 | 10 |
| TTGACGACGA NCCATATCGG NGATTCCCNC ACATNCGAAG TTCCGANGGA GA | 352 | |

(2) 配列番号 2 4 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 7 2 6 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 2 4 :

| | | |
|--|-----|----|
| GAAATCCGCG TTCATTCCGT TCGACCAGCG GCTGGCGATA ATCGACGAAG TGATCAAGCC | 60 | 20 |
| GCGGTTGCGG GCGCTCATGG GTCACAGCGA GTAATCAGCA AGTTCTCTGG TATATCGCAC | 120 | |
| CTAGCGTCCA GTTGCTTGCC AGATCGCTTT CGTACCGTCA TCGCATGTAC CGGTTGCGGT | 180 | |
| GCCGCACGCT CATGCTGGCG GCGTGATCC TGGCCACGGG TGTGGCGGGT CTCGGGGTCG | 240 | |
| GCGCGCAGTC CGCAGCCCAA ACCGCGCCGG TGCCCGACTA CTA CTGGTGC CCGGGGCAGC | 300 | |
| CTTTCGACCC CGCATGGGGG CCCAACTGGG ATCCCTACAC CTGCCATGAC GACTTCCACC | 360 | 30 |
| GCGACAGCGA CGGCCCCGAC CACAGCCGCG ACTACCCCGG ACCCATCCTC GAAGGTCCCG | 420 | |
| TGCTTGACGA TCCCGGTGCT GCGCCGCCGC CCCC GGCTGC CGGTGGCGGC GCATAGCGCT | 480 | |
| CGTTGACCGG GCCGCATCAG CGAATACGCG TATAAACCCG GCGGTGCCCC CGGCAAGCTA | 540 | |
| CGACCCCCGG CGGGGCAGAT TTACGCTCCC GTGCCGATGG ATCGCGCCGT CCGATGACAG | 600 | |
| AAAATAGGCG ACGGTTTTGG CAACCGCTTG GAGGACGCTT GAAGGGAACC TGTCATGAAC | 660 | 40 |
| GGCGACAGCG CCTCCACCAT CGACATCGAC AAGGTTGTTA CCCGCACACC CGTTCGCCGG | 720 | |
| ATCGTG | 726 | |

(2) 配列番号 2 5 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 5 8 0 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー：直鎖状

(xi) 配列：配列番号 25：

| | | | | | | | |
|-------------|------------|------------|-------------|------------|------------|-----|----|
| CGCGACGACG | ACGAACGTCG | GGCCCACCAC | CGCCTATGCG | TTGATGCAGG | CGACCGGGAT | 60 | |
| GGTCGCCGAC | CATATCCAAG | CATGCTGGGT | GCCCACTGAG | CGACCTTTTG | ACCAGCCGGG | 120 | |
| CTGCCCCGATG | GCGGCCCGGT | GAAGTCATTG | CGCCGGGGCT | TGTGCACCTG | ATGAACCCGA | 180 | |
| ATAGGGAACA | ATAGGGGGGT | GATTTGGCAG | TTCAATGTCTG | GGTATGGCTG | GAAATCCAAT | 240 | 10 |
| GGCGGGGCAT | GCTCGGCGCC | GACCAGGCTC | GCGCAGGCGG | GCCAGCCCGA | ATCTGGAGGG | 300 | |
| AGCACTCAAT | GGCGGCGATG | AAGCCCCGGA | CCGGCGACGG | TCCTTTGGAA | GCAACTAAGG | 360 | |
| AGGGGCGCGG | CATTGTGATG | CGAGTACCAC | TTGAGGGTGG | CGGTCGCCTG | GTCGTCGAGC | 420 | |
| TGACACCCGA | CGAAGCCGCC | GCACTGGGTG | ACGAACTCAA | AGGCGTTACT | AGCTAAGACC | 480 | |
| AGCCCAACGG | CGAATGGTCG | GCGTTACGCG | CACACCTTCC | GGTAGATGTC | CAGTGTCTGC | 540 | 20 |
| TCGGCGATGT | ATGCCCAGGA | GAACCTTTGG | ATACAGCGCT | | | 580 | |

(2) 配列番号 26 の情報：

(i) 配列の特徴：

(A) 長さ：160塩基対

(B) 型：核酸

(C) 鎖の数：一本鎖

(D) トポロジー：直鎖状

(xi) 配列：配列番号 26：

| | | | | | | | |
|------------|------------|------------|-------------|------------|------------|-----|----|
| AACGGAGGCG | CCGGGGGTTT | TGGCGGGGCC | GGGGCGGTCTG | GCGGCAACGG | CGGGGCGGGC | 60 | 30 |
| GGTACCGCCG | GGTTGTTCGG | TGTCGGCGGG | GCCGGTGGGG | CCGGAGGCAA | CGGCATCGCC | 120 | |
| GGTGTACCGG | GTACGTCGGC | CAGCACACCG | GGTGGATCCG | | | 160 | |

(2) 配列番号 27 の情報：

(i) 配列の特徴：

(A) 長さ：272塩基対

(B) 型：核酸

(C) 鎖の数：一本鎖

(D) トポロジー：直鎖状

(xi) 配列：配列番号 27：

40

| | | |
|---|-----|----|
| GACACCGATA CGATGGTGAT GTACGCCAAC GTTGTGACA CGCTCGAGGC GTTCACGATC | 60 | |
| CAGCGCACAC CCGACGGCGT GACCATCGGC GATGCGGCC CGTTCGCGGA GGCGGCTGCC | 120 | |
| AAGGCGATGG GAATCGACAA GCTGCGGGTA ATTCATACCG GAATGGACCC CGTCGTGCT | 180 | |
| GAACGCGAAC AGTGGGACGA CGGCAACAAC ACGTTGGCGT TGGCGCCCGG TGTCGTTGTC | 240 | |
| GCCTACGAGC GCAACGTACA GACCAACGCC CG | 272 | 10 |

(2) 配列番号 28 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 317 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 28 :

| | | |
|---|-----|----|
| GCAGCCGGTG GTTCTCGGAC TATCTGCGCA CGGTGACGCA GCGCGACGTG CGCGAGCTGA | 60 | |
| AGCGGATCGA GCAGACGGAT CGCCTGCCGC GGTTCATGCG CTACCTGGCC GCTATCACCG | 120 | 20 |
| CGCAGGAGCT GAACGTGGCC GAAGCGGCGC GGGTCATCGG GGTGACGCG GGGACGATCC | 180 | |
| GTTCGGATCT GGCCTGGTTC GAGACGGTCT ATCTGGTACA TCGCCTGCCC GCCTGGTCGC | 240 | |
| GGAATCTGAC CGCGAAGATC AAGAAGCGGT CAAAGATCCA CGTCGTCGAC AGTGGCTTCG | 300 | |
| CGGCCTGGTT GCGCGGG | 317 | |

(2) 配列番号 29 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 182 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 29 :

(xi) SEQUENCE DESCRIPTION: SEQ ID NO:29:

| | | |
|---|-----|----|
| GATCGTGGAG CTGTCGATGA ACAGCGTTGC CGGACGCGCG GCGGCCAGCA CGTCGGTGTA | 60 | |
| GCAGCGCCGG ACCACCTCGC CGGTGGGCAG CATGGTGATG ACCACGTCGG CCTCGGCCAC | 120 | 40 |
| CGCTTCGGGC GCGCTACGAA ACACCGCGAC ACCGTGCGCG GCGGCGCCGG ACGCCGCCGT | 180 | |
| GG | 182 | |

(2) 配列番号 30 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 308 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

50

(D) トポロジー：直鎖状

(xi) 配列：配列番号 3 0：

| | | |
|--|-----|----|
| GATCGCGAAG TTTGGTGAGC AGGTGGTCGA CGCGAAAGTC TGGGCGCCTG CGAAGCGGGT | 60 | |
| CGGCGTTTCAC GAGGCGAAGA CACGCCTGTC CGAGCTGCTG CGGCTCGTCT ACGGCGGGCA | 120 | |
| GAGGTTGAGA TTGCCC GCCG CGGCGAGCCG GTAGCAAAGC TTGTGCCGCT GCATCCTCAT | 180 | |
| GAGACTCGGC GGTTAGGCAT TGACCATGGC GTGTACCGCG TGCCCGACGA TTTGGACGCT | 240 | 10 |
| CCGTTGTCAG ACGACGTGCT CGAACGCTTT CACCGGTGAA GCGCTACCTC ATCGACACCC | 300 | |
| ACGTTTGG | 308 | |

(2) 配列番号 3 1 の情報：

(i) 配列の特徴：

(A) 長さ：2 6 7 塩基対

(B) 型：核酸

(C) 鎖の数：一本鎖

(D) トポロジー：直鎖状

(xi) 配列：配列番号 3 1：

(xi) SEQUENCE DESCRIPTION: SEQ ID NO:31:

| | | |
|---|-----|----|
| CCGACGACGA GCAACTCAG TGGATGATGG TCGGCAGCGG CATTGAGGAC GGAGAGAATC | 60 | |
| CGGCCGAAGC TGCCGCGCGG CAAGTGCTCA TAGTGACCGG CCGTAGAGGG CTCCCCGAT | 120 | |
| GGCACCGGAC TATTCTGGTG TGCCGCTGGC CGGTAAGAGC GGGTAAAAGA ATGTGAGGGG | 180 | |
| ACACGATGAG CAATCACACC TACCGAGTGA TCGAGATCGT CGGGACCTCG CCCGACGGCG | 240 | 30 |
| TCGACGCGGC AATCCAGGGC GGTCTGG | 267 | |

(2) 配列番号 3 2 の情報：

(i) 配列の特徴：

(A) 長さ：1 8 9 塩基対

(B) 型：核酸

(C) 鎖の数：一本鎖

(D) トポロジー：直鎖状

(xi) 配列：配列番号 3 2：

| | | |
|---|-----|--|
| CTCGTGCCGA AAGAATGTGA GGGGACACGA TGAGCAATCA CACCTACCGA GTGATCGAGA | 60 | |
| TCGTCGGGAC CTCGCCGAC GCGTCGACG CGGCAATCCA GGGCGGTCTG GCCCGAGCTG | 120 | |
| CGCAGACCAT GCGCGCGCTG GACTGGTTCG AAGTACAGTC AATTCGAGGC CACCTGGTCG | 180 | |
| ACGGAGCGG | 189 | |

(2) 配列番号 3 3 の情報：

(i) 配列の特徴：

40

50

(A)長さ：8 5 1 塩基対

(B)型：核酸

(C)鎖の数：一本鎖

(D)トポロジー：直鎖状

(xi)配列：配列番号 3 3：

(xi) SEQUENCE DESCRIPTION: SEQ ID NO:33:

| | | |
|---|-----|----|
| CTGCAGGGTG GCGTGGATGA GCGTCACCGC GGGGCAGGCC GAGCTGACCG CCGCCCAGGT | 60 | |
| CCGGGTTGCT GCGGCGGCCT ACGAGACGGC GTATGGGCTG ACGGTGCCCC CGCCGGTGAT | 120 | 10 |
| CGCCGAGAAC CGTGCTGAAC TGATGATTCT GATAGCGACC AACCTCTTGG GGCAAAACAC | 180 | |
| CCCGGCGATC GCGGTCAACG AGGCCGAATA CGGCGAGATG TGGGCCCAAG ACGCCGCCGC | 240 | |
| GATGTTTGGC TACGCCGCGG CGACGGCGAC GGCACGGCG ACATTGCTGC CGTTCGAGGA | 300 | |
| GGCGCCGGAG ATGACCAGCG CGGGTGGGCT CCTCGAGCAG GCCGCCGCGG TCGAGGAGGC | 360 | |
| CTCCGACACC GCCGCGGCGA ACCAGTTGAT GAACAATGTG CCCCAGGCGC TGAAACAGTT | 420 | 20 |
| GGCCCAGCCC ACGCAGGGCA CCACGCCTTC TTCCAAGCTG GGTGGCCTGT GGAAGACGGT | 480 | |
| CTCGCCGCAT CGGTCGCCGA TCAGCAACAT GGTGTCGATG GCCAACAACC ACATGTCGAT | 540 | |
| GACCAACTCG GGTGTGTGGA TGACCAACAC CTTGAGCTCG ATGTTGAAGG GCTTTGCTCC | 600 | |
| GGCGGCGGCC GCCCAGGCCG TGCAAACCGC GGCACAAAAC GGGGTCCGGG CGATGAGCTC | 660 | |
| GCTGGGCAGC TCGCTGGGTT CTTGCGGTCT GGGCGGTGGG GTGGCCGCCA ACTTGGGTCG | 720 | 30 |
| GGCGGCCTCG GTACGGTATG GTCACCGGGA TGGCGGAAAA TATGCANAGT CTGGTCGGCG | 780 | |
| GAACGGTGGT CCGGCGTAAG GTTTACCCCC GTTTTCTGGA TGCGGTGAAC TTCGTCAACG | 840 | |
| GAAACAGTTA C | 851 | |

(2)配列番号 3 4 の情報：

(i)配列の特徴：

(A)長さ：2 5 4 塩基対

(B)型：核酸

(C)鎖の数：一本鎖

(D)トポロジー：直鎖状

(xi)配列：配列番号 3 4：

40

(xi) SEQUENCE DESCRIPTION: SEQ ID NO:34:

| | | |
|---|-----|----|
| GATCGATCGG GCGGAAATTT GGACCAGATT CGCCTCCGGC GATAACCCAA TCAATCGAAC | 60 | |
| CTAGATTTAT TCCGTCCAGG GGCCCGAGTA ATGGCTCGCA GGAGAGGAAC CTTACTGCTG | 120 | |
| CGGGCACCTG TCGTAGGTCC TCGATACGGC GGAAGGCGTC GACATTTTCC ACCGACACCC | 180 | |
| CCATCCAAAC GTTCGAGGGC CACTCCAGCT TGTGAGCGAG GCGACGCAGT CGCAGGCTGC | 240 | 10 |
| GCTTGGTCAA GATC | 254 | |

(2) 配列番号 35 の情報:

(i) 配列の特徴:

(A) 長さ: 408 塩基対

(B) 型: 核酸

(C) 鎖の数: 一本鎖

(D) トポロジー: 直鎖状

(xi) 配列: 配列番号 35:

| | | |
|---|-----|----|
| CGGCACGAGG ATCCTGACCG AAGCGGCCGC CGCCAAGGCG AAGTCGCTGT TGGACCAGGA | 60 | 20 |
| GGGACGGGAC GATCTGGCGC TGGGATCGC GGTTCAGCCG GGGGGGTGCG CTGGATTGCG | 120 | |
| CTATAACCTT TTCTTCGACG ACCGGACGCT GGATGGTGAC CAAACCGCGG AGTTCGGTGG | 180 | |
| TGTCAGGTTG ATCGTGGACC GGATGAGCGC GCCGTATGTG GAAGGCGCGT CGATCGATTT | 240 | |
| CGTCGACACT ATTGAGAAGC AAGGNTTCAC CATCGACAAT CCCAACGCCA CCGGCTCCTG | 300 | |
| CGCGTGCGGG GATTCGTTCA ACTGATAAAA CGCTAGTACG ACCCCGCGGT GCGCAACACG | 360 | 30 |
| TACGAGCACA CCAAGACCTG ACCGCGCTGG AAAAGCAACT GAGCGATG | 408 | |

(2) 配列番号 36 の情報:

(i) 配列の特徴:

(A) 長さ: 181 塩基対

(B) 型: 核酸

(C) 鎖の数: 一本鎖

(D) トポロジー: 直鎖状

(xi) 配列: 配列番号 36:

| | | |
|---|-----|----|
| GCGGTGTCGG CGGATCCGGC GGGTGGTTGA ACGGCAACGG CGGGGCCGGC GGGGCCGGCG | 60 | 40 |
| GGACCGGGCG TAACGGTGGT GCCGGCGGCA ACGCCTGGTT GTTCGGGGCC GCGGGTCCG | 120 | |
| GCGGNGCCGG CACCAATGGT GGNGTCGGCG GGTCCGGCGG ATTTGTCTAC GGCAACGGCG | 180 | |
| G | 181 | |

(2) 配列番号 37 の情報:

(i) 配列の特徴:

50

(A)長さ：290塩基対

(B)型：核酸

(C)鎖の数：一本鎖

(D)トポロジー：直鎖状

(xi)配列：配列番号37：

GCGGTGTCGG CGGATCCGGC GGGTGGTTGA ACGGCAACGG CGGTGTCGGC GGCCGGGGCG 60

GCGACGGCGT CTTTGCCGGT GCCGGCGGCC AGGGCGGCCT CGGTGGGCAG GGCGGCAATG 120

GCGGCGGCTC CACCGGCGGC AACGGCGGTC TTGGCGGCGC GGGCGGTGGC GGAGGCAACG 180 10

CCCCGGACGG CGGCTTCGGT GGCAACGGCG GTAAGGGTGG CCAGGGCGGN ATTGGCGGCG 240

GCACTCAGAG CGCGACCGGC CTCGGNGGTG ACGGCGGTGA CGGCGGTGAC 290

(2)配列番号38の情報：

(i)配列の特徴：

(A)長さ：34塩基対

(B)型：核酸

(C)鎖の数：一本鎖

(D)トポロジー：直鎖状

20

(xi)配列：配列番号38：

GATCCAGTGG CATGGNGGGT GTCAGTGGAA GCAT 34

(2)配列番号39の情報：

(i)配列の特徴：

(A)長さ：155塩基対

(B)型：核酸

(C)鎖の数：一本鎖

(D)トポロジー：直鎖状

(xi)配列：配列番号39：

30

GATCGCTGCT CGTCCCCCCC TTGCCGCCGA CGCCACCGGT CCCACCGTTA CCGAACAAGC 60

TGGCGTGGTC GCCAGCACCC CCGGCACCGC CGACGCCGGA GTCGAACAAT GGCACCGTCG 120

TATCCCCACC ATTGCCGCCG GNCCCACCGG CACCG 155

(2)配列番号40の情報：

(i)配列の特徴：

(A)長さ：53塩基対

(B)型：核酸

(C)鎖の数：一本鎖

(D)トポロジー：直鎖状

40

(xi)配列：配列番号40：

ATGGCGTTCA CGGGGCGCCG GGGACCGGGC AGCCCGGNGG GGCCGGGGGG TGG 53

(2)配列番号41の情報：

(i)配列の特徴：

(A)長さ：132塩基対

(B)型：核酸

50

(C)鎖の数：一本鎖

(D)トポロジー：直鎖状

(xi)配列：配列番号 4 1：

GATCCACCGC GGGTGCAGAC GGTGCCCGCG GCGCCACCCC GACCAGCGGC GGCAACGGCG 60

GCACCGGCGG CAACGGCGCG AACGCCACCG TCGTCGGNGG GGCCGGCGGG GCCGGCGGCA 120

AGGGCGGCAA CG 132

(2)配列番号 4 2 の情報：

(i)配列の特徴：

10

(A)長さ：1 3 2 塩基対

(B)型：核酸

(C)鎖の数：一本鎖

(D)トポロジー：直鎖状

(xi)配列：配列番号 4 2：

GATCGGCGGC CGGNACGGNC GGGGACGGCG GCAAGGGCGG NAACGGGGGC GCCGNAGCCA 60

CCNGCCAAGA ATCCTCCGNG TCCNCCAATG GCGCGAATGG CGGACAGGGC GGCAACGGCG 120

GCANCGGCGG CA 132

20

(2)配列番号 4 3 の情報：

(i)配列の特徴：

(A)長さ：7 0 2 塩基対

(B)型：核酸

(C)鎖の数：一本鎖

(D)トポロジー：直鎖状

(xi)配列：配列番号 4 3：

| | | |
|---|-----|----|
| CGGCACGAGG ATCGGTACCC CGCGGCATCG GCAGTGCCG ATTCGCCGGG TTCCCCACC | 60 | |
| CGAGGAAAGC CGCTACCAGA TGGCGCTGCC GAAGTAGGGC GATCCGTTCC CGATGCCGGC | 120 | |
| ATGAACGGGC GGCATCAAAT TAGTGCAGGA ACCTTTCAGT TTAGCGACGA TAATGGCTAT | 180 | |
| AGCACTAAGG AGGATGATCC GATATGACGC AGTCGCAGAC CGTGACGGTG GATCAGCAAG | 240 | |
| AGATTTTGAA CAGGGCCAAC GAGGTGGAGG CCCCAGTGGC GGACCCACCG ACTGATGTCC | 300 | 10 |
| CCATCACACC GTGCGAACTC ACGGNGGNTA AAAACGCCGC CCAACAGNTG GTNTTGTCGG | 360 | |
| CCGACAACAT GCGGGAATAC CTGGCGGCCG GTGCCAAAGA GCGGCAGCGT CTGGCGACCT | 420 | |
| CGCTGCGCAA CGCGGCCAAG GNGTATGGCG AGGTTGATGA GGAGGCTGCG ACCGCGCTGG | 480 | |
| ACAACGACGG CGAAGGAACT GTGCAGGCAG AATCGGCCGG GGCCGTCGGA GGGGACAGTT | 540 | |
| CGGCCGAACT AACCAGTACG CCGAGGGTGG CCACGGCCGG TGAACCCAAC TTCATGGATC | 600 | 20 |
| TCAAAGAAGC GGCAAGGAAG CTCGAAACGG GCGACCAAGG CGCATCGCTC GCGCACTGNG | 660 | |
| GGGATGGGTG GAACACTTNC ACCCTGACGC TGCAAGGCGA CG | 702 | |

(2) 配列番号 4 4 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 2 9 8 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 4 4 :

| | | |
|---|-----|----|
| GAAGCCGCAG CGCTGTCGGG CGACGTGGCG GTCAAAGCGG CATCGCTCGG TGGCGGTGGA | 60 | |
| GGCGGCGGGG TGCCGTCGGC GCCGTTGGGA TCCGCGATCG GGGGCGCCGA ATCGGTGCGG | 120 | |
| CCCGCTGGCG CTGGTGACAT TGCCGGCTTA GGCCAGGGAA GGGCCGGCGG CGGCGCCGCG | 180 | |
| CTGGGCGGCG GTGGCATGGG AATGCCGATG GGTGCCGCGC ATCAGGGACA AGGGGGCGCC | 240 | |
| AAGTCCAAGG GTTCTCAGCA GGAAGACGAG GCGCTCTACA CCGAGGATCC TCGTGCCG | 298 | 40 |

(2) 配列番号 4 5 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 1 0 5 8 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 4 5 :

| | | |
|--|------|----|
| CGGCACGAGG ATCGAATCGC GTCGCCGGGA GCACAGCGTC GCACTGCACC AGTGGAGGAG | 60 | |
| CCATGACCTA CTCGCCGGGT AACCCCGGAT ACCCGCAAGC GCAGCCCGCA GGCTCCTACG | 120 | |
| GAGGCGTCAC ACCCTCGTTC GCCCAGCCG ATGAGGGTGC GAGCAAGCTA CCGATGTACC | 180 | |
| TGAACATCGC GGTGGCAGTG CTCGGTCTGG CTGCGTACTT CGCCAGCTTC GGCCCAATGT | 240 | |
| TCACCCTCAG TACCGAACTC GGGGGGGTG ATGGCGCAGT GTCCGGTGAC ACTGGGCTGC | 300 | 10 |
| CGGTCGGGGT GGCTCTGCTG GCTGCGCTGC TTGCCGGGGT GGTTCCTGGTG CCTAAGGCCA | 360 | |
| AGAGCCATGT GACGGTAGTT GCGGTGCTCG GGGTACTCGG CGTATTTCTG ATGGTCTCGG | 420 | |
| CGACGTTTAA CAAGCCCAGC GCCTATTCGA CCGGTTGGGC ATTGTGGGT GTGTTGGCTT | 480 | |
| TCATCGTGTT CCAGGCGGTT GCGGCAGTCC TGGCGCTCTT GGTGGAGACC GGCCTATCA | 540 | |
| CCGCGCCGGC GCCGCGGCC AAGTTCGACC CGTATGGACA GTACGGGCGG TACGGGCAGT | 600 | 20 |
| ACGGGCAGTA CGGGGTGCAG CCGGGTGGGT ACTACGGTCA GCAGGGTGCT CAGCAGGCCG | 660 | |
| CGGGACTGCA GTCGCCCGGC CCGCAGCAGT CTCCGCAGCC TCCCGGATAT GGGTCGCAGT | 720 | |
| ACGGCGGCTA TTCGTCCAGT CCGAGCCAAT CGGGCAGTGG ATACACTGCT CAGCCCCCGG | 780 | |
| CCCAGCCGCC GGCAGTCC GGGTCGCAAC AATCGCACCA GGGCCCATCC ACGCCACCTA | 840 | |
| CCGGCTTTCC GAGCTTCAGC CCACCACCAC CGGTCAGTGC CGGGACGGGG TCGCAGGCTG | 900 | 30 |
| GTTCGGCTCC AGTCAACTAT TCAAACCCCA GCGGGGGCGA GCAGTCGTCG TCCCCGGGG | 960 | |
| GGGCGCCGGT CTAACCGGGC GTTCCCGCGT CCGGTCGCGC GTGTGCGCGA AGAGTGAACA | 1020 | |
| GGGTGTCAGC AAGCGCGGAC GATCCTCGTG CCGAATTC | 1058 | |

(2) 配列番号 4 6 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 3 2 7 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 4 6 :

CGGCACGAGA GACCGATGCC GCTACCCTCG CGCAGGAGGC AGGTAATTTT GAGCGGATCT 60
 CCGGCGACCT GAAAACCCAG ATCGACCAGG TGGAGTCGAC GGCAGGTTTC TTGCAGGGCC 120
 AGTGGCGCGG CGCGGCGGGG ACGGCCGCCC AGGCCGCGGT GGTGCGCTTC CAAGAAGCAG 180
 CCAATAAGCA GAAGCAGGAA CTCGACGAGA TCTCGACGAA TATTCGTCAG GCCGGCGTCC 240
 AATACTCGAG GGCCGACGAG GAGCAGCAGC AGGCGCTGTC CTCGCAAATG GGCTTCTGAC 300
 CCGCTAATAC GAAAAGAAAC GGAGCAA 327

10

(2) 配列番号 47 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 170 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 47 :

CGGTCGCGAT GATGGCGTTG TCGAACGTGA CCGATTCTGT ACCGCCGTCTG TTGAGATCAA 60
 CCAACAACGT GTTGGCGTCG GCAAATGTGC CGNACCCGTG GATCTCGGTG ATCTTGTTCT 120
 TCTTCATCAG GAAGTGCACA CCGGCCACCC TGCCCTCGGN TACCTTTCGG 170

20

(2) 配列番号 48 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 127 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 48 :

GATCCGGCGG CACGGGGGGT GCCGGCGGCA GCACCGCTGG CGCTGGCGGC AACGGCGGGG 60
 CCGGGGGTGG CGGCGGAACC GGTGGGTTGC TCTTCGGCAA CGGCGGTGCC GGCGGGCACG 120
 GGGCCGT 127

30

(2) 配列番号 49 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 81 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 49 :

CGGCGGCAAG GGCGGCACCG CCGGCAACGG GAGCGGCGCG GCCGGCGGCA ACGGCGGCAA 60
 CGGCGGCTCC GGC.TCAACG G 81

40

(2) 配列番号 50 の情報 :

50

(i) 配列の特徴：

(A) 長さ：149塩基対

(B) 型：核酸

(C) 鎖の数：一本鎖

(D) トポロジー：直鎖状

(xi) 配列：配列番号50：

| | | |
|---|-----|----|
| GATCAGGGCT GGCCGGCTCC GGCCAGAAGG GCGGTAACGG AGGAGCTGCC GGATTGTTTG | 60 | |
| GCAACGGCGG GGCCGGNGGT GCCGGCGCGT CCAACCAAGC CGGTAACGGC GGNGCCGGCG | 120 | 10 |
| GAAACGGTGG TGCCGGTGGG CTGATCTGG | 149 | |

(2) 配列番号51の情報：

(i) 配列の特徴：

(A) 長さ：355塩基対

(B) 型：核酸

(C) 鎖の数：一本鎖

(D) トポロジー：直鎖状

(xi) 配列：配列番号51：

| | | |
|--|-----|----|
| CGGCACGAGA TCACACCTAC CGAGTGATCG AGATCGTCGG GACCTCGCCC GACGGTGTCTG | 60 | 20 |
| ACGCGGNAAT CCAGGGCGGT CTGGCCCGAG CTGCGCAGAC CATGCGCGCG CTGGACTGGT | 120 | |
| TCGAAGTACA GTCAATTCTGA GGCCACCTGG TCGACGGAGC GGTCGCGCAC TTCCAGGTGA | 180 | |
| CTATGAAAGT CGGCTTCCGC CTGGAGGATT CCTGAACCTT CAAGCGCGGC CGATAACTGA | 240 | |
| GGTGCATCAT TAAGCGACTT TTCCAGAACA TCCTGACGCG CTCGAAACGC GGTTCAGCCG | 300 | |
| ACGGTGGCTC CGCCGAGGCG CTGCCTCCAA AATCCCTGCG ACAATTCGTC GGCGG | 355 | 30 |

(2) 配列番号52の情報：

(i) 配列の特徴：

(A) 長さ：999塩基対

(B) 型：核酸

(C) 鎖の数：一本鎖

(D) トポロジー：直鎖状

(xi) 配列：配列番号52：

| | | |
|---|-----|----|
| ATGCATCACC ATCACCATCA CATGCATCAG GTGGACCCCA ACTTGACACG TCGCAAGGGA | 60 | |
| CGATTGGCGG CACTGGCTAT CGCGGCGATG GCCAGCGCCA GCCTGGTGAC CGTTGCGGTG | 120 | |
| CCCGCGACCG CCAACGCCGA TCCGGAGCCA GCGCCCCCGG TACCCACAAC GGCCGCCTCG | 180 | |
| CCGCCGTGGA CCGCTGCAGC GCCACCCGCA CCGGCGACAC CTGTTGCCCC CCCACCACCG | 240 | |
| GCCGCCGCCA ACACGCCGAA TGCCAGCCG GCGATCCCA ACGCAGCACC TCCGCCGGCC | 300 | 10 |
| GACCCGAACG CACCGCCGCC ACCTGTCATT GCCCCAAACG CACCCCAACC TGTCCGGATC | 360 | |
| GACAACCCGG TTGGAGGATT CAGCTTCGCG CTGCCTGCTG GCTGGGTGGA GTCTGACGCC | 420 | |
| GCCCACTTCG ACTACGGTTC AGCACTCCTC AGCAAAACCA CCGGGGACCC GCCATTTCCC | 480 | |
| GGACAGCCGC CGCCGGTGGC CAATGACACC CGTATCGTGC TCGGCCGGCT AGACCAAAAG | 540 | |
| CTTTACGCCA GCGCCGAAGC CACCGACTCC AAGGCCGCGG CCCGGTTGGG CTCGGACATG | 600 | 20 |
| GGTGAGTTCT ATATGCCCTA CCCGGGCACC CGGATCAACC AGGAAACCGT CTCGCTCGAC | 660 | |
| GCCAACGGGG TGTCTGGAAG CGCGTCGTAT TACGAAGTCA AGTTCAGCGA TCCGAGTAAG | 720 | |
| CCGAACGGCC AGATCTGGAC GGGCGTAATC GGCTCGCCCG CGGCGAACGC ACCGGACGCC | 780 | |
| GGGCCCCCTC AGCGCTGGTT TGTGGTATGG CTCGGGACCG CCAACAACCC GGTGGACAAG | 840 | |
| GGCGCGGCCA AGGCGCTGGC CGAATCGATC CGGCCTTTGG TCGCCCCGCC GCCGGCGCCG | 900 | 30 |
| GCACCGGCTC CTGCAGAGCC CGCTCCGGCG CCGGCGCCGG CCGGGGAAGT CGCTCCTACC | 960 | |
| CCGACGACAC CGACACCGCA GCGGACCTTA CCGGCCTGA | 999 | |

(2) 配列番号 5 3 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 3 3 2 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 5 3 :

40

Met His His His His His His Met His Gln Val Asp Pro Asn Leu Thr
1 5 10 15
Arg Arg Lys Gly Arg Leu Ala Ala Leu Ala Ile Ala Ala Met Ala Ser
20 25 30
Ala Ser Leu Val Thr Val Ala Val Pro Ala Thr Ala Asn Ala Asp Pro
35 40 45
Glu Pro Ala Pro Pro Val Pro Thr Thr Ala Ala Ser Pro Pro Ser Thr
50 55 60

Ala Ala Ala Pro Pro Ala Pro Ala Thr Pro Val Ala Pro Pro Pro Pro
 65 70 75 80
 Ala Ala Ala Asn Thr Pro Asn Ala Gln Pro Gly Asp Pro Asn Ala Ala
 85 90 95
 Pro Pro Pro Ala Asp Pro Asn Ala Pro Pro Pro Pro Val Ile Ala Pro
 100 105 110
 Asn Ala Pro Gln Pro Val Arg Ile Asp Asn Pro Val Gly Gly Phe Ser
 115 120 125 10
 Phe Ala Leu Pro Ala Gly Trp Val Glu Ser Asp Ala Ala His Phe Asp
 130 135 140
 Tyr Gly Ser Ala Leu Leu Ser Lys Thr Thr Gly Asp Pro Pro Phe Pro
 145 150 155 160
 Gly Gln Pro Pro Pro Val Ala Asn Asp Thr Arg Ile Val Leu Gly Arg
 165 170 175 20
 Leu Asp Gln Lys Leu Tyr Ala Ser Ala Glu Ala Thr Asp Ser Lys Ala
 180 185 190
 Ala Ala Arg Leu Gly Ser Asp Met Gly Glu Phe Tyr Met Pro Tyr Pro
 195 200 205
 Gly Thr Arg Ile Asn Gln Glu Thr Val Ser Leu Asp Ala Asn Gly Val
 210 215 220 30
 Ser Gly Ser Ala Ser Tyr Tyr Glu Val Lys Phe Ser Asp Pro Ser Lys
 225 230 235 240
 Pro Asn Gly Gln Ile Trp Thr Gly Val Ile Gly Ser Pro Ala Ala Asn
 245 250 255
 Ala Pro Asp Ala Gly Pro Pro Gln Arg Trp Phe Val Val Trp Leu Gly
 260 265 270
 Thr Ala Asn Asn Pro Val Asp Lys Gly Ala Ala Lys Ala Leu Ala Glu
 275 280 285 40
 Ser Ile Arg Pro Leu Val Ala Pro Pro Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
 290 295 300
 Ala Glu Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Gly Glu Val Ala Pro Thr
 305 310 315 320
 Pro Thr Thr Pro Thr Pro Gln Arg Thr Leu Pro Ala
 325 330 50

(2) 配列番号 5 4 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 20 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 :

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 5 4 :

Asp Pro Val Asp Ala Val Ile Asn Thr Thr Xaa Asn Tyr Gly Gln Val
1 5 10 15

10

Val Ala Ala Leu
20

(2) 配列番号 5 5 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 15 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 :

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 5 5 :

Ala Val Glu Ser Gly Met Leu Ala Leu Gly Thr Pro Ala Pro Ser
1 5 10 15

20

(2) 配列番号 5 6 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 19 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 :

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 5 6 :

Ala Ala Met Lys Pro Arg Thr Gly Asp Gly Pro Leu Glu Ala Ala Lys
1 5 10 15

30

Glu Gly Arg

(2) 配列番号 5 7 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 15 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 :

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 5 7 :

Tyr Tyr Trp Cys Pro Gly Gln Pro Phe Asp Pro Ala Trp Gly Pro
1 5 10 15

40

(2) 配列番号 5 8 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 14 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 :

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 5 8 :

50

Asp Ile Gly Ser Glu Ser Thr Glu Asp Gln Gln Xaa Ala Val
 1 5 10

(2)配列番号 59 の情報 :

(i)配列の特徴 :

(A)長さ : 13 アミノ酸

(B)型 : アミノ酸

(C)鎖の数 :

(D)トポロジー : 直鎖状

(xi)配列 : 配列番号 59 :

10

Ala Glu Glu Ser Ile Ser Thr Xaa Glu Xaa Ile Val Pro
 1 5 10

(2)配列番号 60 の情報 :

(i)配列の特徴 :

(A)長さ : 17 アミノ酸

(B)型 : アミノ酸

(C)鎖の数 :

(D)トポロジー : 直鎖状

(xi)配列 : 配列番号 60 :

20

Asp Pro Glu Pro Ala Pro Pro Val Pro Thr Ala Ala Ala Ala Pro Pro
 1 5 10 15

Ala

(2)配列番号 61 の情報 :

(i)配列の特徴 :

(A)長さ : 15 アミノ酸

(B)型 : アミノ酸

(C)鎖の数 :

(D)トポロジー : 直鎖状

30

(xi)配列 : 配列番号 61 :

Ala Pro Lys Thr Tyr Xaa Glu Glu Leu Lys Gly Thr Asp Thr Gly
 1 5 10 15

(2)配列番号 62 の情報 :

(i)配列の特徴 :

(A)長さ : 30 アミノ酸

(B)型 : アミノ酸

(C)鎖の数 :

(D)トポロジー : 直鎖状

(xi)配列 : 配列番号 62 :

40

Asp Pro Ala Ser Ala Pro Asp Val Pro Thr Ala Ala Gln Gln Thr Ser
 1 5 10 15

Leu Leu Asn Asn Leu Ala Asp Pro Asp Val Ser Phe Ala Asp
 20 25 30

(2)配列番号 63 の情報 :

(i)配列の特徴 :

(A)長さ : 187 アミノ酸

(B)型 : アミノ酸

(C)鎖の数 : 一本鎖

50

(D)トポロジー：直鎖状

(xi)配列：配列番号 6 3：

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Thr | Gly | Ser | Leu | Asn | Gln | Thr | His | Asn | Arg | Arg | Ala | Asn | Glu | Arg | Lys | |
| 1 | | | | 5 | | | | 10 | | | | | 15 | | | |
| Asn | Thr | Thr | Met | Lys | Met | Val | Lys | Ser | Ile | Ala | Ala | Gly | Leu | Thr | Ala | |
| | | | 20 | | | | 25 | | | | | | 30 | | | |
| Ala | Ala | Ala | Ile | Gly | Ala | Ala | Ala | Ala | Gly | Val | Thr | Ser | Ile | Met | Ala | 10 |
| | | 35 | | | | | 40 | | | | | 45 | | | | |
| Gly | Gly | Pro | Val | Val | Tyr | Gln | Met | Gln | Pro | Val | Val | Phe | Gly | Ala | Pro | |
| | 50 | | | | | 55 | | | | | | 60 | | | | |
| Leu | Pro | Leu | Asp | Pro | Ala | Ser | Ala | Pro | Asp | Val | Pro | Thr | Ala | Ala | Gln | |
| 65 | | | | | 70 | | | | | 75 | | | | | 80 | |
| Leu | Thr | Ser | Leu | Leu | Asn | Ser | Leu | Ala | Asp | Pro | Asn | Val | Ser | Phe | Ala | |
| | | | 85 | | | | | | 90 | | | | | 95 | | 20 |
| Asn | Lys | Gly | Ser | Leu | Val | Glu | Gly | Gly | Ile | Gly | Gly | Thr | Glu | Ala | Arg | |
| | | | 100 | | | | | 105 | | | | | 110 | | | |
| Ile | Ala | Asp | His | Lys | Leu | Lys | Lys | Ala | Ala | Glu | His | Gly | Asp | Leu | Pro | |
| | | 115 | | | | | 120 | | | | | 125 | | | | |
| Leu | Ser | Phe | Ser | Val | Thr | Asn | Ile | Gln | Pro | Ala | Ala | Ala | Gly | Ser | Ala | |
| | | 130 | | | | | 135 | | | | | 140 | | | | |
| Thr | Ala | Asp | Val | Ser | Val | Ser | Gly | Pro | Lys | Leu | Ser | Ser | Pro | Val | Thr | 30 |
| 145 | | | | | 150 | | | | | 155 | | | | | 160 | |
| Gln | Asn | Val | Thr | Phe | Val | Asn | Gln | Gly | Gly | Trp | Met | Leu | Ser | Arg | Ala | |
| | | | 165 | | | | | | 170 | | | | | 175 | | |
| Ser | Ala | Met | Glu | Leu | Leu | Gln | Ala | Ala | Gly | Xaa | | | | | | |
| | | 180 | | | | | | 185 | | | | | | | | |

(2)配列番号 6 4 の情報：

(i)配列の特徴：

(A)長さ：1 4 8 アミノ酸

(B)型：アミノ酸

(C)鎖の数：一本鎖

(D)トポロジー：直鎖状

(xi)配列：配列番号 6 4：

10

20

30

40

Asp Glu Val Thr Val Glu Thr Thr Ser Val Phe Arg Ala Asp Phe Leu
 1 5 10 15
 Ser Glu Leu Asp Ala Pro Ala Gln Ala Gly Thr Glu Ser Ala Val Ser
 20 25 30
 Gly Val Glu Gly Leu Pro Pro Gly Ser Ala Leu Leu Val Val Lys Arg
 35 40 45
 Gly Pro Asn Ala Gly Ser Arg Phe Leu Leu Asp Gln Ala Ile Thr Ser
 50 55 60 10
 Ala Gly Arg His Pro Asp Ser Asp Ile Phe Leu Asp Asp Val Thr Val
 65 70 75 80
 Ser Arg Arg His Ala Glu Phe Arg Leu Glu Asn Asn Glu Phe Asn Val
 85 90 95
 Val Asp Val Gly Ser Leu Asn Gly Thr Tyr Val Asn Arg Glu Pro Val
 100 105 110 20
 Asp Ser Ala Val Leu Ala Asn Gly Asp Glu Val Gln Ile Gly Lys Leu
 115 120 125
 Arg Leu Val Phe Leu Thr Gly Pro Lys Gln Gly Glu Asp Asp Gly Ser
 130 135 140
 Thr Gly Gly Pro
 145

(2) 配列番号 6 5 の情報 :

30

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 2 3 0 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 6 5 :

Thr Ser Asn Arg Pro Ala Arg Arg Gly Arg Arg Ala Pro Arg Asp Thr
 1 5 10 15
 Gly Pro Asp Arg Ser Ala Ser Leu Ser Leu Val Arg His Arg Arg Gln
 20 25 30
 Gln Arg Asp Ala Leu Cys Leu Ser Ser Thr Gln Ile Ser Arg Gln Ser
 35 40 45
 Asn Leu Pro Pro Ala Ala Gly Gly Ala Ala Asn Tyr Ser Arg Arg Asn 10
 50 55 60
 Phe Asp Val Arg Ile Lys Ile Phe Met Leu Val Thr Ala Val Val Leu
 65 70 75 80
 Leu Cys Cys Ser Gly Val Ala Thr Ala Ala Pro Lys Thr Tyr Cys Glu
 85 90 95
 Glu Leu Lys Gly Thr Asp Thr Gly Gln Ala Cys Gln Ile Gln Met Ser 20
 100 105 110
 Asp Pro Ala Tyr Asn Ile Asn Ile Ser Leu Pro Ser Tyr Tyr Pro Asp
 115 120 125
 Gln Lys Ser Leu Glu Asn Tyr Ile Ala Gln Thr Arg Asp Lys Phe Leu
 130 135 140
 Ser Ala Ala Thr Ser Ser Thr Pro Arg Glu Ala Pro Tyr Glu Leu Asn
 145 150 155 160
 Ile Thr Ser Ala Thr Tyr Gln Ser Ala Ile Pro Pro Arg Gly Thr Gln 30
 165 170 175
 Ala Val Val Leu Xaa Val Tyr His Asn Ala Gly Gly Thr His Pro Thr
 180 185 190
 Thr Thr Tyr Lys Ala Phe Asp Trp Asp Gln Ala Tyr Arg Lys Pro Ile
 195 200 205
 Thr Tyr Asp Thr Leu Trp Gln Ala Asp Thr Asp Pro Leu Pro Val Val 40
 210 215 220
 Phe Pro Ile Val Ala Arg
 225 230

(2)配列番号 6 6 の情報：

(i)配列の特徴：

(A)長さ：1 3 2 アミノ酸

(B)型：アミノ酸

(C)鎖の数：一本鎖

(D)トポロジー：直鎖状

(xi)配列：配列番号 6 6：

Thr Ala Ala Ser Asp Asn Phe Gln Leu Ser Gln Gly Gly Gln Gly Phe
 1 5 10 15
 Ala Ile Pro Ile Gly Gln Ala Met Ala Ile Ala Gly Gln Ile Arg Ser
 20 25 30
 Gly Gly Gly Ser Pro Thr Val His Ile Gly Pro Thr Ala Phe Leu Gly
 35 40 45
 Leu Gly Val Val Asp Asn Asn Gly Asn Gly Ala Arg Val Gln Arg Val
 50 55 60
 Val Gly Ser Ala Pro Ala Ala Ser Leu Gly Ile Ser Thr Gly Asp Val
 65 70 75 80
 Ile Thr Ala Val Asp Gly Ala Pro Ile Asn Ser Ala Thr Ala Met Ala
 85 90 95
 Asp Ala Leu Asn Gly His His Pro Gly Asp Val Ile Ser Val Asn Trp
 100 105 110
 Gln Thr Lys Ser Gly Gly Thr Arg Thr Gly Asn Val Thr Leu Ala Glu
 115 120 125
 Gly Pro Pro Ala
 130

10

20

(2)配列番号 6 7 の情報：

(i)配列の特徴：

(A)長さ：100 アミノ酸

(B)型：アミノ酸

(C)鎖の数：一本鎖

(D)トポロジー：直鎖状

(xi)配列：配列番号 6 7：

30

Val Pro Leu Arg Ser Pro Ser Met Ser Pro Ser Lys Cys Leu Ala Ala
 1 5 10 15
 Ala Gln Arg Asn Pro Val Ile Arg Arg Arg Arg Leu Ser Asn Pro Pro
 20 25 30
 Pro Arg Lys Tyr Arg Ser Met Pro Ser Pro Ala Thr Ala Ser Ala Gly
 35 40 45
 Met Ala Arg Val Arg Arg Arg Ala Ile Trp Arg Gly Pro Ala Thr Xaa
 50 55 60
 Ser Ala Gly Met Ala Arg Val Arg Arg Trp Xaa Val Met Pro Xaa Val
 65 70 75 80
 Ile Gln Ser Thr Xaa Ile Arg Xaa Xaa Gly Pro Phe Asp Asn Arg Gly
 85 90 95
 Ser Glu Arg Lys
 100

10

20

(2)配列番号 6 8 の情報 :

(i)配列の特徴 :

(A)長さ : 1 6 3 アミノ酸

(B)型 : アミノ酸

(C)鎖の数 : 一本鎖

(D)トポロジー : 直鎖状

(xi)配列 : 配列番号 6 8 :

(2) 配列番号 69 の情報 :
(i) 配列の特徴 :
(A) 長さ : 344 アミノ酸
(B) 型 : アミノ酸
(C) 鎖の数 : 一本鎖
(D) トポロジー : 直鎖状
(xi) 配列 : 配列番号 69 :

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|--|----|
| Met | Lys | Phe | Val | Asn | His | Ile | Glu | Pro | Val | Ala | Pro | Arg | Arg | Ala | Gly | | | | |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 | | | | | |
| Gly | Ala | Val | Ala | Glu | Val | Tyr | Ala | Glu | Ala | Arg | Arg | Glu | Phe | Gly | Arg | | | | |
| | | | 20 | | | | | 25 | | | | | 30 | | | | | | |
| Leu | Pro | Glu | Pro | Leu | Ala | Met | Leu | Ser | Pro | Asp | Glu | Gly | Leu | Leu | Thr | | | | |
| | | 35 | | | | | 40 | | | | | 45 | | | | | | | |
| Ala | Gly | Trp | Ala | Thr | Leu | Arg | Glu | Thr | Leu | Leu | Val | Gly | Gln | Val | Pro | | | | |
| | 50 | | | | | 55 | | | | | 60 | | | | | | | | 10 |
| Arg | Gly | Arg | Lys | Glu | Ala | Val | Ala | Ala | Ala | Val | Ala | Ala | Ser | Leu | Arg | | | | |
| 65 | | | | | 70 | | | | | 75 | | | | | 80 | | | | |
| Cys | Pro | Trp | Cys | Val | Asp | Ala | His | Thr | Thr | Met | Leu | Tyr | Ala | Ala | Gly | | | | |
| | | | | 85 | | | | | 90 | | | | | | 95 | | | | |
| Gln | Thr | Asp | Thr | Ala | Ala | Ala | Ile | Leu | Ala | Gly | Thr | Ala | Pro | Ala | Ala | | | | |
| | | | 100 | | | | | 105 | | | | | | 110 | | | | | 20 |
| Gly | Asp | Pro | Asn | Ala | Pro | Tyr | Val | Ala | Trp | Ala | Ala | Gly | Thr | Gly | Thr | | | | |
| | | 115 | | | | | | 120 | | | | | 125 | | | | | | |
| Pro | Ala | Gly | Pro | Pro | Ala | Pro | Phe | Gly | Pro | Asp | Val | Ala | Ala | Glu | Tyr | | | | |
| | | 130 | | | | | 135 | | | | | 140 | | | | | | | |
| Leu | Gly | Thr | Ala | Val | Gln | Phe | His | Phe | Ile | Ala | Arg | Leu | Val | Leu | Val | | | | |
| 145 | | | | | 150 | | | | | 155 | | | | | 160 | | | | |
| Leu | Leu | Asp | Glu | Thr | Phe | Leu | Pro | Gly | Gly | Pro | Arg | Ala | Gln | Gln | Leu | | | | 30 |
| | | | | 165 | | | | | 170 | | | | | | 175 | | | | |

| | | |
|---|---------------------------------|---------|
| Met Arg Arg Ala Gly Gly Leu Val | Phe Ala Arg Lys Val Arg Ala Glu | |
| 180 | 185 | 190 |
| His Arg Pro Gly Arg Ser Thr Arg Arg Leu Glu Pro Arg Thr Leu Pro | | |
| 195 | 200 | 205 |
| Asp Asp Leu Ala Trp Ala Thr Pro Ser Glu Pro Ile Ala Thr Ala Phe | | |
| 210 | 215 | 220 |
| Ala Ala Leu Ser His His Leu Asp Thr Ala Pro His Leu Pro Pro Pro | | 10 |
| 225 | 230 | 235 240 |
| Thr Arg Gln Val Val Arg Arg Val Val Gly Ser Trp His Gly Glu Pro | | |
| 245 | 250 | 255 |
| Met Pro Met Ser Ser Arg Trp Thr Asn Glu His Thr Ala Glu Leu Pro | | |
| 260 | 265 | 270 |
| Ala Asp Leu His Ala Pro Thr Arg Leu Ala Leu Leu Thr Gly Leu Ala | | 20 |
| 275 | 280 | 285 |
| Pro His Gln Val Thr Asp Asp Asp Val Ala Ala Ala Arg Ser Leu Leu | | |
| 290 | 295 | 300 |
| Asp Thr Asp Ala Ala Leu Val Gly Ala Leu Ala Trp Ala Ala Phe Thr | | |
| 305 | 310 | 315 320 |
| Ala Ala Arg Arg Ile Gly Thr Trp Ile Gly Ala Ala Ala Glu Gly Gln | | |
| 325 | 330 | 335 |
| Val Ser Arg Gln Asn Pro Thr Gly | | 30 |
| 340 | | |

(2) 配列番号 70 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 485 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 70 :

| | |
|---|----|
| Asp Asp Pro Asp Met Pro Gly Thr Val Ala Lys Ala Val Ala Asp Ala | |
| 1 5 10 15 | |
| Leu Gly Arg Gly Ile Ala Pro Val Glu Asp Ile Gln Asp Cys Val Glu | |
| 20 25 30 | |
| Ala Arg Leu Gly Glu Ala Gly Leu Asp Asp Val Ala Arg Val Tyr Ile | |
| 35 40 45 | |
| Ile Tyr Arg Gln Arg Arg Ala Glu Leu Arg Thr Ala Lys Ala Leu Leu | 10 |
| 50 55 60 | |
| Gly Val Arg Asp Glu Leu Lys Leu Ser Leu Ala Ala Val Thr Val Leu | |
| 65 70 75 80 | |
| Arg Glu Arg Tyr Leu Leu His Asp Glu Gln Gly Arg Pro Ala Glu Ser | |
| 85 90 95 | |
| Thr Gly Glu Leu Met Asp Arg Ser Ala Arg Cys Val Ala Ala Ala Glu | 20 |
| 100 105 110 | |
| Asp Gln Tyr Glu Pro Gly Ser Ser Arg Arg Trp Ala Glu Arg Phe Ala | |
| 115 120 125 | |
| Thr Leu Leu Arg Asn Leu Glu Phe Leu Pro Asn Ser Pro Thr Leu Met | |
| 130 135 140 | |
| Asn Ser Gly Thr Asp Leu Gly Leu Leu Ala Gly Cys Phe Val Leu Pro | |
| 145 150 155 160 | 30 |
| Ile Glu Asp Ser Leu Gln Ser Ile Phe Ala Thr Leu Gly Gln Ala Ala | |
| 165 170 175 | |
| Glu Leu Gln Arg Ala Gly Gly Gly Thr Gly Tyr Ala Phe Ser His Leu | |
| 180 185 190 | |
| Arg Pro Ala Gly Asp Arg Val Ala Ser Thr Gly Gly Thr Ala Ser Gly | |
| 195 200 205 | |
| Pro Val Ser Phe Leu Arg Leu Tyr Asp Ser Ala Ala Gly Val Val Ser | 40 |
| 210 215 220 | |

Met Gly Gly Arg Arg Arg Gly Ala Cys Met Ala Val Leu Asp Val Ser
 225 230 235 240
 His Pro Asp Ile Cys Asp Phe Val Thr Ala Lys Ala Glu Ser Pro Ser
 245 250 255
 Glu Leu Pro His Phe Asn Leu Ser Val Gly Val Thr Asp Ala Phe Leu
 260 265 270
 Arg Ala Val Glu Arg Asn Gly Leu His Arg Leu Val Asn Pro Arg Thr
 275 280 285 10
 Gly Lys Ile Val Ala Arg Met Pro Ala Ala Glu Leu Phe Asp Ala Ile
 290 295 300
 Cys Lys Ala Ala His Ala Gly Gly Asp Pro Gly Leu Val Phe Leu Asp
 305 310 315 320
 Thr Ile Asn Arg Ala Asn Pro Val Pro Gly Arg Gly Arg Ile Glu Ala
 325 330 335 20
 Thr Asn Pro Cys Gly Glu Val Pro Leu Leu Pro Tyr Glu Ser Cys Asn
 340 345 350
 Leu Gly Ser Ile Asn Leu Ala Arg Met Leu Ala Asp Gly Arg Val Asp
 355 360 365
 Trp Asp Arg Leu Glu Glu Val Ala Gly Val Ala Val Arg Phe Leu Asp
 370 375 380 30
 Asp Val Ile Asp Val Ser Arg Tyr Pro Phe Pro Glu Leu Gly Glu Ala
 385 390 395 400
 Ala Arg Ala Thr Arg Lys Ile Gly Leu Gly Val Met Gly Leu Ala Glu
 405 410 415
 Leu Leu Ala Ala Leu Gly Ile Pro Tyr Asp Ser Glu Glu Ala Val Arg
 420 425 430
 Leu Ala Thr Arg Leu Met Arg Arg Ile Gln Gln Ala Ala His Thr Ala
 435 440 445 40
 Ser Arg Arg Leu Ala Glu Glu Arg Gly Ala Phe Pro Ala Phe Thr Asp
 450 455 460
 Ser Arg Phe Ala Arg Ser Gly Pro Arg Arg Asn Ala Gln Val Thr Ser
 465 470 475 480
 Val Ala Pro Thr Gly
 485
 (2)配列番号 7 1 の情報 : 50

(i) 配列の特徴：

(A) 長さ：267 アミノ酸

(B) 型：アミノ酸

(C) 鎖の数：一本鎖

(D) トポロジー：直鎖状

(xi) 配列：配列番号 71：

Gly Val Ile Val Leu Asp Leu Glu Pro Arg Gly Pro Leu Pro Thr Glu
1 5 10 15

Ile Tyr Trp Arg Arg Arg Gly Leu Ala Leu Gly Ile Ala Val Val Val
20 25 30 10

Val Gly Ile Ala Val Ala Ile Val Ile Ala Phe Val Asp Ser Ser Ala
35 40 45

Gly Ala Lys Pro Val Ser Ala Asp Lys Pro Ala Ser Ala Gln Ser His
50 55 60

Pro Gly Ser Pro Ala Pro Gln Ala Pro Gln Pro Ala Gly Gln Thr Glu
65 70 75 80 20

Gly Asn Ala Ala Ala Ala Pro Pro Gln Gly Gln Asn Pro Glu Thr Pro
85 90 95

Thr Pro Thr Ala Ala Val Gln Pro Pro Pro Val Leu Lys Glu Gly Asp
100 105 110

Asp Cys Pro Asp Ser Thr Leu Ala Val Lys Gly Leu Thr Asn Ala Pro
115 120 125

Gln Tyr Tyr Val Gly Asp Gln Pro Lys Phe Thr Met Val Val Thr Asn
30

130 135 140
 Ile Gly Leu Val Ser Cys Lys Arg Asp Val Gly Ala Ala Val Leu Ala
 145 150 155 160
 Ala Tyr Val Tyr Ser Leu Asp Asn Lys Arg Leu Trp Ser Asn Leu Asp
 165 170 175
 Cys Ala Pro Ser Asn Glu Thr Leu Val Lys Thr Phe Ser Pro Gly Glu
 180 185 190
 Gln Val Thr Thr Ala Val Thr Trp Thr Gly Met Gly Ser Ala Pro Arg
 195 200 205
 Cys Pro Leu Pro Arg Pro Ala Ile Gly Pro Gly Thr Tyr Asn Leu Val
 210 215 220
 Val Gln Leu Gly Asn Leu Arg Ser Leu Pro Val Pro Phe Ile Leu Asn
 225 230 235 240
 Gln Pro Pro Pro Pro Pro Gly Pro Val Pro Ala Pro Gly Pro Ala Gln
 245 250 255
 Ala Pro Pro Pro Glu Ser Pro Ala Gln Gly Gly
 260 265

10

20

(2)配列番号 7 2 の情報 :

(i)配列の特徴 :

(A)長さ : 9 7 アミノ酸

(B)型 : アミノ酸

(C)鎖の数 : 一本鎖

(D)トポロジー : 直鎖状

(xi)配列 : 配列番号 7 2 :

30

Leu Ile Ser Thr Gly Lys Ala Ser His Ala Ser Leu Gly Val Gln Val
1 5 10 15

Thr Asn Asp Lys Asp Thr Pro Gly Ala Lys Ile Val Glu Val Val Ala
20 25 30

Gly Gly Ala Ala Ala Asn Ala Gly Val Pro Lys Gly Val Val Val Thr
35 40 45

Lys Val Asp Asp Arg Pro Ile Asn Ser Ala Asp Ala Leu Val Ala Ala
50 55 60

Val Arg Ser Lys Ala Pro Gly Ala Thr Val Ala Leu Thr Phe Gln Asp
65 70 75 80

Pro Ser Gly Gly Ser Arg Thr Val Gln Val Thr Leu Gly Lys Ala Glu
85 90 95

Gln

(2)配列番号 7 3 の情報 :

(i)配列の特徴 :

(A)長さ : 3 6 4 アミノ酸

(B)型 : アミノ酸

(C)鎖の数 : 一本鎖

(D)トポロジー : 直鎖状

(xi)配列 : 配列番号 7 3 :

Gly Ala Ala Val Ser Leu Leu Ala Ala Gly Thr Leu Val Leu Thr Ala
1 5 10 15

Cys Gly Gly Gly Thr Asn Ser Ser Ser Ser Gly Ala Gly Gly Thr Ser
20 25 30

Gly Ser Val His Cys Gly Gly Lys Lys Glu Leu His Ser Ser Gly Ser
35 40 45

Thr Ala Gln Glu Asn Ala Met Glu Gln Phe Val Tyr Ala Tyr Val Arg
50 55 60

Ser Cys Pro Gly Tyr Thr Leu Asp Tyr Asn Ala Asn Gly Ser Gly Ala
65 70 75 80

10

20

30

40

| | |
|---|----|
| Gly Val Thr Gln Phe Leu Asn Asn Glu Thr Asp Phe Ala Gly Ser Asp | |
| 85 90 95 | |
| Val Pro Leu Asn Pro Ser Thr Gly Gln Pro Asp Arg Ser Ala Glu Arg | |
| 100 105 110 | |
| Cys Gly Ser Pro Ala Trp Asp Leu Pro Thr Val Phe Gly Pro Ile Ala | |
| 115 120 125 | |
| Ile Thr Tyr Asn Ile Lys Gly Val Ser Thr Leu Asn Leu Asp Gly Pro | 10 |
| 130 135 140 | |
| Thr Thr Ala Lys Ile Phe Asn Gly Thr Ile Thr Val Trp Asn Asp Pro | |
| 145 150 155 160 | |
| Gln Ile Gln Ala Leu Asn Ser Gly Thr Asp Leu Pro Pro Thr Pro Ile | |
| 165 170 175 | |
| Ser Val Ile Phe Arg Ser Asp Lys Ser Gly Thr Ser Asp Asn Phe Gln | 20 |
| 180 185 190 | |
| Lys Tyr Leu Asp Gly Val Ser Asn Gly Ala Trp Gly Lys Gly Ala Ser | |
| 195 200 205 | |
| Glu Thr Phe Ser Gly Gly Val Gly Val Gly Ala Ser Gly Asn Asn Gly | |
| 210 215 220 | |
| Thr Ser Ala Leu Leu Gln Thr Thr Asp Gly Ser Ile Thr Tyr Asn Glu | |
| 225 230 235 240 | |
| Trp Ser Phe Ala Val Gly Lys Gln Leu Asn Met Ala Gln Ile Ile Thr | 30 |
| 245 250 255 | |
| Ser Ala Gly Pro Asp Pro Val Ala Ile Thr Thr Glu Ser Val Gly Lys | |
| 260 265 270 | |
| Thr Ile Ala Gly Ala Lys Ile Met Gly Gln Gly Asn Asp Leu Val Leu | |
| 275 280 285 | |
| Asp Thr Ser Ser Phe Tyr Arg Pro Thr Gln Pro Gly Ser Tyr Pro Ile | 40 |
| 290 295 300 | |
| Val Leu Ala Thr Tyr Glu Ile Val Cys Ser Lys Tyr Pro Asp Ala Thr | |
| 305 310 315 320 | |

Thr Gly Thr Ala Val Arg Ala Phe Met Gln Ala Ala Ile Gly Pro Gly
 325 330 335

Gln Glu Gly Leu Asp Gln Tyr Gly Ser Ile Pro Leu Pro Lys Ser Phe
 340 345 350

Gln Ala Lys Leu Ala Ala Ala Val Asn Ala Ile Ser
 355 360

(2) 配列番号 7 4 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

10

(A) 長さ : 3 0 9 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 7 4 :

Gln Ala Ala Ala Gly Arg Ala Val Arg Arg Thr Gly His Ala Glu Asp
 1 5 10 15

Gln Thr His Gln Asp Arg Leu His His Gly Cys Arg Arg Ala Ala Val
 20 25 30

20

Val Val Arg Gln Asp Arg Ala Ser Val Ser Ala Thr Ser Ala Arg Pro
 35 40 45

Pro Arg Arg His Pro Ala Gln Gly His Arg Arg Arg Val Ala Pro Ser
 50 55 60

Gly Gly Arg Arg Arg Pro His Pro His His Val Gln Pro Asp Asp Arg
 65 70 75 80

30

Arg Asp Arg Pro Ala Leu Leu Asp Arg Thr Gln Pro Ala Glu His Pro
 85 90 95

Asp Pro His Arg Arg Gly Pro Ala Asp Pro Gly Arg Val Arg Gly Arg
 100 105 110

Gly Arg Leu Arg Arg Val Asp Asp Gly Arg Leu Gln Pro Asp Arg Asp

| 115 | 120 | 125 | |
|--|-----|-----|-----|
| Ala Asp His Gly Ala Pro Val Arg Gly Arg Gly Pro His Arg Gly Val 130 | 135 | 140 | |
| Gln His Arg Gly Gly Pro Val Phe Val Arg Arg Val Pro Gly Val Arg 145 | 150 | 155 | 160 |
| Cys Ala His Arg Arg Gly His Arg Arg Val Ala Ala Pro Gly Gln Gly 165 | 170 | | 175 |
| Asp Val Leu Arg Ala Gly Leu Arg Val Glu Arg Leu Arg Pro Val Ala 180 | 185 | 190 | |
| Ala Val Glu Asn Leu His Arg Gly Ser Gln Arg Ala Asp Gly Arg Val 195 | 200 | 205 | |
| Phe Arg Pro Ile Arg Arg Gly Ala Arg Leu Pro Ala Arg Arg Ser Arg 210 | 215 | 220 | |
| Ala Gly Pro Gln Gly Arg Leu His Leu Asp Gly Ala Gly Pro Ser Pro 225 | 230 | 235 | 240 |
| Leu Pro Ala Arg Ala Gly Gln Gln Gln Pro Ser Ser Ala Gly Gly Arg 245 | 250 | | 255 |
| Arg Ala Gly Gly Ala Glu Arg Ala Asp Pro Gly Gln Arg Gly Arg His 260 | 265 | 270 | |
| His Gln Gly Gly His Asp Pro Gly Arg Gln Gly Ala Gln Arg Gly Thr 275 | 280 | 285 | |
| Ala Gly Val Ala His Ala Ala Ala Gly Pro Arg Arg Ala Ala Val Arg 290 | 295 | 300 | |

Asn Arg Pro Arg Arg
305

(2)配列番号 7 5 の情報 :

(i)配列の特徴 :

(A)長さ : 5 8 0 アミノ酸

(B)型 : アミノ酸

(C)鎖の数 : 一本鎖

(D)トポロジー : 直鎖状

(xi)配列 : 配列番号 7 5 :

Ser Ala Val Trp Cys Leu Asn Gly Phe Thr Gly Arg His Arg His Gly
1 5 10 15

Arg Cys Arg Val Arg Ala Ser Gly Trp Arg Ser Ser Asn Arg Trp Cys
20 25 30

Ser Thr Thr Ala Asp Cys Cys Ala Ser Lys Thr Pro Thr Gln Ala Ala
35 40 45

Ser Pro Leu Glu Arg Arg Phe Thr Cys Cys Ser Pro Ala Val Gly Cys
50 55 60

Arg Phe Arg Ser Phe Pro Val Arg Arg Leu Ala Leu Gly Ala Arg Thr
65 70 75 80

Ser Arg Thr Leu Gly Val Arg Arg Thr Leu Ser Gln Trp Asn Leu Ser
85 90 95

Pro Arg Ala Gln Pro Ser Cys Ala Val Thr Val Glu Ser His Thr His
100 105 110

Ala Ser Pro Arg Met Ala Lys Leu Ala Arg Val Val Gly Leu Val Gln
115 120 125

Glu Glu Gln Pro Ser Asp Met Thr Asn His Pro Arg Tyr Ser Pro Pro
130 135 140

Pro Gln Gln Pro Gly Thr Pro Gly Tyr Ala Gln Gly Gln Gln Gln Thr
145 150 155 160

Tyr Ser Gln Gln Phe Asp Trp Arg Tyr Pro Pro Ser Pro Pro Pro Gln
165 170 175

Pro Thr Gln Tyr Arg Gln Pro Tyr Glu Ala Leu Gly Gly Thr Arg Pro
180 185 190

Gly Leu Ile Pro Gly Val Ile Pro Thr Met Thr Pro Pro Pro Gly Met
195 200 205

| | |
|--|----|
| Val Arg Gln Arg Pro Arg Ala Gly Met Leu Ala Ile Gly Ala Val Thr 210 215 220 | |
| Ile Ala Val Val Ser Ala Gly Ile Gly Gly Ala Ala Ala Ser Leu Val 225 230 235 240 | |
| Gly Phe Asn Arg Ala Pro Ala Gly Pro Ser Gly Gly Pro Val Ala Ala 245 250 255 | |
| Ser Ala Ala Pro Ser Ile Pro Ala Ala Asn Met Pro Pro Gly Ser Val 260 265 270 | 10 |
| Glu Gln Val Ala Ala Lys Val Val Pro Ser Val Val Met Leu Glu Thr 275 280 285 | |
| Asp Leu Gly Arg Gln Ser Glu Glu Gly Ser Gly Ile Ile Leu Ser Ala 290 295 300 | |
| Glu Gly Leu Ile Leu Thr Asn Asn His Val Ile Ala Ala Ala Ala Lys 305 310 315 320 | 20 |
| Pro Pro Leu Gly Ser Pro Pro Pro Lys Thr Thr Val Thr Phe Ser Asp 325 330 335 | |
| Gly Arg Thr Ala Pro Phe Thr Val Val Gly Ala Asp Pro Thr Ser Asp 340 345 350 | |
| Ile Ala Val Val Arg Val Gln Gly Val Ser Gly Leu Thr Pro Ile Ser 355 360 365 | 30 |
| Leu Gly Ser Ser Ser Asp Leu Arg Val Gly Gln Pro Val Leu Ala Ile 370 375 380 | |
| Gly Ser Pro Leu Gly Leu Glu Gly Thr Val Thr Thr Gly Ile Val Ser 385 390 395 400 | |
| Ala Leu Asn Arg Pro Val Ser Thr Thr Gly Glu Ala Gly Asn Gln Asn 405 410 415 | |
| Thr Val Leu Asp Ala Ile Gln Thr Asp Ala Ala Ile Asn Pro Gly Asn 420 425 430 | 40 |
| Ser Gly Gly Ala Leu Val Asn Met Asn Ala Gln Leu Val Gly Val Asn 435 440 445 | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Ser | Ala | Ile | Ala | Thr | Leu | Gly | Ala | Asp | Ser | Ala | Asp | Ala | Gln | Ser | Gly | |
| 450 | | | | | | 455 | | | | | 460 | | | | | |
| Ser | Ile | Gly | Leu | Gly | Phe | Ala | Ile | Pro | Val | Asp | Gln | Ala | Lys | Arg | Ile | |
| 465 | | | | | 470 | | | | | 475 | | | | | 480 | |
| Ala | Asp | Glu | Leu | Ile | Ser | Thr | Gly | Lys | Ala | Ser | His | Ala | Ser | Leu | Gly | |
| | | | 485 | | | | | 490 | | | | | | 495 | | |
| Val | Gln | Val | Thr | Asn | Asp | Lys | Asp | Thr | Pro | Gly | Ala | Lys | Ile | Val | Glu | 10 |
| | | | 500 | | | | | 505 | | | | | 510 | | | |
| Val | Val | Ala | Gly | Gly | Ala | Ala | Ala | Asn | Ala | Gly | Val | Pro | Lys | Gly | Val | |
| | | 515 | | | | | | 520 | | | | | 525 | | | |
| Val | Val | Thr | Lys | Val | Asp | Asp | Arg | Pro | Ile | Asn | Ser | Ala | Asp | Ala | Leu | |
| | | 530 | | | | 535 | | | | | | 540 | | | | |
| Val | Ala | Ala | Val | Arg | Ser | Lys | Ala | Pro | Gly | Ala | Thr | Val | Ala | Leu | Thr | 20 |
| 545 | | | | | 550 | | | | | 555 | | | | | 560 | |
| Phe | Gln | Asp | Pro | Ser | Gly | Gly | Ser | Arg | Thr | Val | Gln | Val | Thr | Leu | Gly | |
| | | | | 565 | | | | | 570 | | | | | | 575 | |
| Lys | Ala | Glu | Gln | | | | | | | | | | | | | |
| | | | 580 | | | | | | | | | | | | | |

(2) 配列番号 7 6 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 2 3 3 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 7 6 :

Met Asn Asp Gly Lys Arg Ala Val Thr Ser Ala Val Leu Val Val Leu
 1 5 10 15
 Gly Ala Cys Leu Ala Leu Trp Leu Ser Gly Cys Ser Ser Pro Lys Pro
 20 25 30
 Asp Ala Glu Glu Gln Gly Val Pro Val Ser Pro Thr Ala Ser Asp Pro
 35 40 45
 Ala Leu Leu Ala Glu Ile Arg Gln Ser Leu Asp Ala Thr Lys Gly Leu 10
 50 55 60
 Thr Ser Val His Val Ala Val Arg Thr Thr Gly Lys Val Asp Ser Leu
 65 70 75 80
 Leu Gly Ile Thr Ser Ala Asp Val Asp Val Arg Ala Asn Pro Leu Ala
 85 90 95
 Ala Lys Gly Val Cys Thr Tyr Asn Asp Glu Gln Gly Val Pro Phe Arg 20
 100 105 110
 Val Gln Gly Asp Asn Ile Ser Val Lys Leu Phe Asp Asp Trp Ser Asn
 115 120 125
 Leu Gly Ser Ile Ser Glu Leu Ser Thr Ser Arg Val Leu Asp Pro Ala
 130 135 140
 Ala Gly Val Thr Gln Leu Leu Ser Gly Val Thr Asn Leu Gln Ala Gln
 145 150 155 160
 Gly Thr Glu Val Ile Asp Gly Ile Ser Thr Thr Lys Ile Thr Gly Thr 30
 165 170 175
 Ile Pro Ala Ser Ser Val Lys Met Leu Asp Pro Gly Ala Lys Ser Ala
 180 185 190
 Arg Pro Ala Thr Val Trp Ile Ala Gln Asp Gly Ser His His Leu Val
 195 200 205
 Arg Ala Ser Ile Asp Leu Gly Ser Gly Ser Ile Gln Leu Thr Gln Ser 40
 210 215 220
 Lys Trp Asn Glu Pro Val Asn Val Asp
 225 230

(2) 配列番号 77 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 66 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 7 7 :

Val Ile Asp Ile Ile Gly Thr Ser Pro Thr Ser Trp Glu Gln Ala Ala
1 5 10 15

Ala Glu Ala Val Gln Arg Ala Arg Asp Ser Val Asp Asp Ile Arg Val
20 25 30

Ala Arg Val Ile Glu Gln Asp Met Ala Val Asp Ser Ala Gly Lys Ile
35 40 45

Thr Tyr Arg Ile Lys Leu Glu Val Ser Phe Lys Met Arg Pro Ala Gln
50 55 60

Pro Arg
65

(2) 配列番号 7 8 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 6 9 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 7 8 :

Val Pro Pro Ala Pro Pro Leu Pro Pro Leu Pro Pro Ser Pro Ile Ser
1 5 10 15

Cys Ala Ser Pro Pro Ser Pro Pro Leu Pro Pro Ala Pro Pro Val Ala
20 25 30

Pro Gly Pro Pro Met Pro Pro Leu Asp Pro Trp Pro Pro Ala Pro Pro
35 40 45

Leu Pro Tyr Ser Thr Pro Pro Gly Ala Pro Leu Pro Pro Ser Pro Pro
50 55 60

Ser Pro Pro Leu Pro
65

(2) 配列番号 7 9 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 3 5 5 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 7 9 :

10

20

30

40

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Met | Ser | Asn | Ser | Arg | Arg | Arg | Ser | Leu | Arg | Trp | Ser | Trp | Leu | Leu | Ser | |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 | | |
| Val | Leu | Ala | Ala | Val | Gly | Leu | Gly | Leu | Ala | Thr | Ala | Pro | Ala | Gln | Ala | |
| | | 20 | | | | | | 25 | | | | | | 30 | | |
| Ala | Pro | Pro | Ala | Leu | Ser | Gln | Asp | Arg | Phe | Ala | Asp | Phe | Pro | Ala | Leu | |
| | | 35 | | | | | 40 | | | | | 45 | | | | |
| Pro | Leu | Asp | Pro | Ser | Ala | Met | Val | Ala | Gln | Val | Ala | Pro | Gln | Val | Val | 10 |
| | 50 | | | | | 55 | | | | | 60 | | | | | |
| Asn | Ile | Asn | Thr | Lys | Leu | Gly | Tyr | Asn | Asn | Ala | Val | Gly | Ala | Gly | Thr | |
| 65 | | | | | 70 | | | | | 75 | | | | 80 | | |
| Gly | Ile | Val | Ile | Asp | Pro | Asn | Gly | Val | Val | Leu | Thr | Asn | Asn | His | Val | |
| | | | | 85 | | | | | 90 | | | | | 95 | | |
| Ile | Ala | Gly | Ala | Thr | Asp | Ile | Asn | Ala | Phe | Ser | Val | Gly | Ser | Gly | Gln | 20 |
| | | 100 | | | | | | 105 | | | | | | 110 | | |

| | |
|---|----|
| Thr Tyr Gly Val Asp Val Val Gly Tyr Asp Arg Thr Gln Asp Val Ala | |
| 115 120 125 | |
| Val Leu Gln Leu Arg Gly Ala Gly Gly Leu Pro Ser Ala Ala Ile Gly | |
| 130 135 140 | |
| Gly Gly Val Ala Val Gly Glu Pro Val Val Ala Met Gly Asn Ser Gly | |
| 145 150 155 160 | |
| Gly Gln Gly Gly Thr Pro Arg Ala Val Pro Gly Arg Val Val Ala Leu | 10 |
| 165 170 175 | |
| Gly Gln Thr Val Gln Ala Ser Asp Ser Leu Thr Gly Ala Glu Glu Thr | |
| 180 185 190 | |
| Leu Asn Gly Leu Ile Gln Phe Asp Ala Ala Ile Gln Pro Gly Asp Ser | |
| 195 200 205 | |
| Gly Gly Pro Val Val Asn Gly Leu Gly Gln Val Val Gly Met Asn Thr | 20 |
| 210 215 220 | |
| Ala Ala Ser Asp Asn Phe Gln Leu Ser Gln Gly Gly Gln Gly Phe Ala | |
| 225 230 235 240 | |
| Ile Pro Ile Gly Gln Ala Met Ala Ile Ala Gly Gln Ile Arg Ser Gly | |
| 245 250 255 | |
| Gly Gly Ser Pro Thr Val His Ile Gly Pro Thr Ala Phe Leu Gly Leu | |
| 260 265 270 | |
| Gly Val Val Asp Asn Asn Gly Asn Gly Ala Arg Val Gln Arg Val Val | 30 |
| 275 280 285 | |
| Gly Ser Ala Pro Ala Ala Ser Leu Gly Ile Ser Thr Gly Asp Val Ile | |
| 290 295 300 | |
| Thr Ala Val Asp Gly Ala Pro Ile Asn Ser Ala Thr Ala Met Ala Asp | |
| 305 310 315 320 | |
| Ala Leu Asn Gly His His Pro Gly Asp Val Ile Ser Val Asn Trp Gln | 40 |
| 325 330 335 | |
| Thr Lys Ser Gly Gly Thr Arg Thr Gly Asn Val Thr Leu Ala Glu Gly | |
| 340 345 350 | |
| Pro Pro Ala | |
| 355 | |

(2)配列番号 80 の情報 :

(i)配列の特徴 :

(A)長さ : 205 アミノ酸

(B)型：アミノ酸

(C)鎖の数：一本鎖

(D)トポロジー：直鎖状

(xi)配列：配列番号 8 0 :

Ser Pro Lys Pro Asp Ala Glu Glu Gln Gly Val Pro Val Ser Pro Thr
 1 5 10 15
 Ala Ser Asp Pro Ala Leu Leu Ala Glu Ile Arg Gln Ser Leu Asp Ala
 20 25 30
 Thr Lys Gly Leu Thr Ser Val His Val Ala Val Arg Thr Thr Gly Lys
 35 40 45
 Val Asp Ser Leu Leu Gly Ile Thr Ser Ala Asp Val Asp Val Arg Ala
 50 55 60
 Asn Pro Leu Ala Ala Lys Gly Val Cys Thr Tyr Asn Asp Glu Gln Gly
 65 70 75 80
 Val Pro Phe Arg Val Gln Gly Asp Asn Ile Ser Val Lys Leu Phe Asp
 85 90 95
 Asp Trp Ser Asn Leu Gly Ser Ile Ser Glu Leu Ser Thr Ser Arg Val
 100 105 110
 Leu Asp Pro Ala Ala Gly Val Thr Gln Leu Leu Ser Gly Val Thr Asn
 115 120 125
 Leu Gln Ala Gln Gly Thr Glu Val Ile Asp Gly Ile Ser Thr Thr Lys
 130 135 140
 Ile Thr Gly Thr Ile Pro Ala Ser Ser Val Lys Met Leu Asp Pro Gly
 145 150 155 160
 Ala Lys Ser Ala Arg Pro Ala Thr Val Trp Ile Ala Gln Asp Gly Ser
 165 170 175
 His His Leu Val Arg Ala Ser Ile Asp Leu Gly Ser Gly Ser Ile Gln
 180 185 190
 Leu Thr Gln Ser Lys Trp Asn Glu Pro Val Asn Val Asp
 195 200 205

10

20

30

40

(2)配列番号 8 1 の情報：

(i)配列の特徴：

(A)長さ：286アミノ酸

(B)型：アミノ酸

(C)鎖の数：一本鎖

(D)トポロジー：直鎖状

(xi)配列：配列番号 8 1 :

Gly Asp Ser Phe Trp Ala Ala Ala Asp Gln Met Ala Arg Gly Phe Val
1 5 10 15

Leu Gly Ala Thr Ala Gly Arg Thr Thr Leu Thr Gly Glu Gly Leu Gln
20 25 30

His Ala Asp Gly His Ser Leu Leu Leu Asp Ala Thr Asn Pro Ala Val
35 40 45

Val Ala Tyr Asp Pro Ala Phe Ala Tyr Glu Ile Gly Tyr Ile Xaa Glu
50 55 60 10

Ser Gly Leu Ala Arg Met Cys Gly Glu Asn Pro Glu Asn Ile Phe Phe
65 70 75 80

Tyr Ile Thr Val Tyr Asn Glu Pro Tyr Val Gln Pro Pro Glu Pro Glu
85 90 95

Asn Phe Asp Pro Glu Gly Val Leu Gly Gly Ile Tyr Arg Tyr His Ala
100 105 110 20

| | |
|---|----|
| Ala Thr Glu Gln Arg Thr Asn Lys Xaa Gln Ile Leu Ala Ser Gly Val | |
| 115 120 125 | |
| Ala Met Pro Ala Ala Leu Arg Ala Ala Gln Met Leu Ala Ala Glu Trp | |
| 130 135 140 | |
| Asp Val Ala Ala Asp Val Trp Ser Val Thr Ser Trp Gly Glu Leu Asn | |
| 145 150 155 160 | |
| Arg Asp Gly Val Val Ile Glu Thr Glu Lys Leu Arg His Pro Asp Arg | 10 |
| 165 170 175 | |
| Pro Ala Gly Val Pro Tyr Val Thr Arg Ala Leu Glu Asn Ala Arg Gly | |
| 180 185 190 | |
| Pro Val Ile Ala Val Ser Asp Trp Met Arg Ala Val Pro Glu Gln Ile | |
| 195 200 205 | |
| Arg Pro Trp Val Pro Gly Thr Tyr Leu Thr Leu Gly Thr Asp Gly Phe | 20 |
| 210 215 220 | |
| Gly Phe Ser Asp Thr Arg Pro Ala Gly Arg Arg Tyr Phe Asn Thr Asp | |
| 225 230 235 240 | |
| Ala Glu Ser Gln Val Gly Arg Gly Phe Gly Arg Gly Trp Pro Gly Arg | |
| 245 250 255 | |
| Arg Val Asn Ile Asp Pro Phe Gly Ala Gly Arg Gly Pro Pro Ala Gln | |
| 260 265 270 | 30 |
| Leu Pro Gly Phe Asp Glu Gly Gly Gly Leu Arg Pro Xaa Lys | |
| 275 280 285 | |

(2) 配列番号 8 2 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 1 7 3 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 8 2 :

Thr Lys Phe His Ala Leu Met Gln Glu Gln Ile His Asn Glu Phe Thr
 1 5 10 15
 Ala Ala Gln Gln Tyr Val Ala Ile Ala Val Tyr Phe Asp Ser Glu Asp
 20 25 30
 Leu Pro Gln Leu Ala Lys His Phe Tyr Ser Gln Ala Val Glu Glu Arg
 35 40 45
 Asn His Ala Met Met Leu Val Gln His Leu Leu Asp Arg Asp Leu Arg 10
 50 55 60
 Val Glu Ile Pro Gly Val Asp Thr Val Arg Asn Gln Phe Asp Arg Pro
 65 70 75 80
 Arg Glu Ala Leu Ala Leu Ala Leu Asp Gln Glu Arg Thr Val Thr Asp
 85 90 95
 Gln Val Gly Arg Leu Thr Ala Val Ala Arg Asp Glu Gly Asp Phe Leu 20
 100 105 110
 Gly Glu Gln Phe Met Gln Trp Phe Leu Gln Glu Gln Ile Glu Glu Val
 115 120 125
 Ala Leu Met Ala Thr Leu Val Arg Val Ala Asp Arg Ala Gly Ala Asn
 130 135 140
 Leu Phe Glu Leu Glu Asn Phe Val Ala Arg Glu Val Asp Val Ala Pro
 145 150 155 160
 Ala Ala Ser Gly Ala Pro His Ala Ala Gly Gly Arg Leu 30
 165 170

(2) 配列番号 83 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 107 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 83 :

Arg Ala Asp Glu Arg Lys Asn Thr Thr Met Lys Met Val Lys Ser Ile
 1 5 10 15
 Ala Ala Gly Leu Thr Ala Ala Ala Ala Ile Gly Ala Ala Ala Ala Gly
 20 25 30
 Val Thr Ser Ile Met Ala Gly Gly Pro Val Val Tyr Gln Met Gln Pro
 35 40 45
 Val Val Phe Gly Ala Pro Leu Pro Leu Asp Pro Xaa Ser Ala Pro Xaa
 50 55 60
 Val Pro Thr Ala Ala Gln Trp Thr Xaa Leu Leu Asn Xaa Leu Xaa Asp
 65 70 75 80
 Pro Asn Val Ser Phe Xaa Asn Lys Gly Ser Leu Val Glu Gly Gly Ile
 85 90 95
 Gly Gly Xaa Glu Gly Xaa Xaa Arg Arg Xaa Gln
 100 105

10

20

(2) 配列番号 8 4 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 1 2 5 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 8 4 :

30

Cys Asp Ala Val Met Gly Phe Leu Gly Gly Ala Gly Pro Leu Ala Val
 1 5 10 15
 Val Asp Gln Gln Leu Val Thr Arg Val Pro Gln Gly Trp Ser Phe Ala
 20 25 30
 Gln Ala Ala Ala Val Pro Val Val Phe Leu Thr Ala Trp Tyr Gly Leu
 35 40 45
 Ala Asp Leu Ala Glu Ile Lys Ala Gly Glu Ser Val Leu Ile His Ala
 50 55 60
 Gly Thr Gly Gly Val Gly Met Ala Ala Val Gln Leu Ala Arg Gln Trp
 65 70 75 80
 Gly Val Glu Val Phe Val Thr Ala Ser Arg Gly Lys Trp Asp Thr Leu
 85 90 95
 Arg Ala Xaa Xaa Phe Asp Asp Xaa Pro Tyr Arg Xaa Phe Pro His Xaa
 100 105 110
 Arg Ser Ser Xaa Gly
 115

(2)配列番号 8 6 の情報 :

(i)配列の特徴 :

(A)長さ : 1 0 3 アミノ酸

(B)型 : アミノ酸

(C)鎖の数 : 一本鎖

(D)トポロジー : 直鎖状

(xi)配列 : 配列番号 8 6 :

Met Tyr Arg Phe Ala Cys Arg Thr Leu Met Leu Ala Ala Cys Ile Leu
 1 5 10 15
 Ala Thr Gly Val Ala Gly Leu Gly Val Gly Ala Gln Ser Ala Ala Gln
 20 25 30
 Thr Ala Pro Val Pro Asp Tyr Tyr Trp Cys Pro Gly Gln Pro Phe Asp
 35 40 45
 Pro Ala Trp Gly Pro Asn Trp Asp Pro Tyr Thr Cys His Asp Asp Phe
 50 55 60
 His Arg Asp Ser Asp Gly Pro Asp His Ser Arg Asp Tyr Pro Gly Pro
 65 70 75 80
 Ile Leu Glu Gly Pro Val Leu Asp Asp Pro Gly Ala Ala Pro Pro Pro
 85 90 95
 Pro Ala Ala Gly Gly Gly Ala
 100

(2)配列番号 8 7 の情報：

(i)配列の特徴：

(A)長さ：88 アミノ酸

(B)型：アミノ酸

(C)鎖の数：一本鎖

(D)トポロジー：直鎖状

(xi)配列：配列番号 8 7：

Val Gln Cys Arg Val Trp Leu Glu Ile Gln Trp Arg Gly Met Leu Gly
1 5 10 15

Ala Asp Gln Ala Arg Ala Gly Gly Pro Ala Arg Ile Trp Arg Glu His
20 25 30

Ser Met Ala Ala Met Lys Pro Arg Thr Gly Asp Gly Pro Leu Glu Ala
35 40 45

Thr Lys Glu Gly Arg Gly Ile Val Met Arg Val Pro Leu Glu Gly Gly
50 55 60

Gly Arg Leu Val Val Glu Leu Thr Pro Asp Glu Ala Ala Ala Leu Gly
65 70 75 80

Asp Glu Leu Lys Gly Val Thr Ser
85

(2)配列番号 8 8 の情報：

(i)配列の特徴：

(A)長さ：95 アミノ酸

(B)型：アミノ酸

(C)鎖の数：一本鎖

(D)トポロジー：直鎖状

(xi)配列：配列番号 8 8：

10

20

30

(xi) SEQUENCE DESCRIPTION: SEQ ID NO:88:

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Thr | Asp | Ala | Ala | Thr | Leu | Ala | Gln | Glu | Ala | Gly | Asn | Phe | Glu | Arg | Ile | |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | 15 | | | |
| Ser | Gly | Asp | Leu | Lys | Thr | Gln | Ile | Asp | Gln | Val | Glu | Ser | Thr | Ala | Gly | |
| | | 20 | | | | | | 25 | | | | | 30 | | | |
| Ser | Leu | Gln | Gly | Gln | Trp | Arg | Gly | Ala | Ala | Gly | Thr | Ala | Ala | Gln | Ala | 10 |
| | | 35 | | | | | 40 | | | | | 45 | | | | |
| Ala | Val | Val | Arg | Phe | Gln | Glu | Ala | Ala | Asn | Lys | Gln | Lys | Gln | Glu | Leu | |
| | 50 | | | | | 55 | | | | | 60 | | | | | |
| Asp | Glu | Ile | Ser | Thr | Asn | Ile | Arg | Gln | Ala | Gly | Val | Gln | Tyr | Ser | Arg | |
| 65 | | | | | 70 | | | | | 75 | | | | 80 | | |
| Ala | Asp | Glu | Glu | Gln | Gln | Gln | Ala | Leu | Ser | Ser | Gln | Met | Gly | Phe | | |
| | | | 85 | | | | | 90 | | | | | | 95 | | 20 |

(2) 配列番号 89 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 166 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 89 :

Met Thr Gln Ser Gln Thr Val Thr Val Asp Gln Gln Glu Ile Leu Asn
 1 5 10 15
 Arg Ala Asn Glu Val Glu Ala Pro Met Ala Asp Pro Pro Thr Asp Val
 20 25 30
 Pro Ile Thr Pro Cys Glu Leu Thr Xaa Xaa Lys Asn Ala Ala Gln Gln
 35 40 45
 Xaa Val Leu Ser Ala Asp Asn Met Arg GTu Tyr Leu Ala Ala Gly Ala
 50 55 60
 Lys Glu Arg Gln Arg Leu Ala Thr Ser Leu Arg Asn Ala Ala Lys Xaa
 65 70 75 80
 Tyr Gly Glu Val Asp Glu Glu Ala Ala Thr Ala Leu Asp Asn Asp Gly
 85 90 95
 Glu Gly Thr Val Gln Ala Glu Ser Ala Gly Ala Val Gly Gly Asp Ser
 100 105 110
 Ser Ala Glu Leu Thr Asp Thr Pro Arg Val Ala Thr Ala Gly Glu Pro
 115 120 125
 Asn Phe Met Asp Leu Lys Glu Ala Ala Arg Lys Leu Glu Thr Gly Asp
 130 135 140
 Gln Gly Ala Ser Leu Ala His Xaa Gly Asp Gly Trp Asn Thr Xaa Thr
 145 150 155 160
 Leu Thr Leu Gln Gly Asp
 165

(2) 配列番号 9 0 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 5 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 9 0 :

Arg Ala Glu Arg Met

1

5

(2) 配列番号 9 1 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 2 6 3 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 9 1 :

10

20

30

40

Val Ala Trp Met Ser Val Thr Ala Gly Gln Ala Glu-Leu Thr Ala Ala
1 5 10 15

Gln Val Arg Val Ala Ala Ala Tyr Glu Thr Ala Tyr Gly Leu Thr
20 25 30

Val Pro Pro Pro Val Ile Ala Glu Asn Arg Ala Glu Leu Met Ile Leu
35 40 45

Ile Ala Thr Asn Leu Leu Gly Gln Asn Thr Pro Ala Ile Ala Val Asn
50 55 60

Glu Ala Glu Tyr Gly Glu Met Trp Ala Gln Asp Ala Ala Ala Met Phe
65 70 75 80

Gly Tyr Ala Ala Ala Thr Ala Thr Ala Thr Ala Thr Leu Leu Pro Phe
85 90 95

Glu Glu Ala Pro Glu Met Thr Ser Ala Gly Gly Leu Leu Glu Gln Ala
100 105 110

Ala Ala Val Glu Glu Ala Ser Asp Thr Ala Ala Ala Asn Gln Leu Met
115 120 125

Asn Asn Val Pro Gln Ala Leu Lys Gln Leu Ala Gln Pro Thr Gln Gly
130 135 140

Thr Thr Pro Ser Ser Lys Leu Gly Gly Leu Trp Lys Thr Val Ser Pro
145 150 155 160

His Arg Ser Pro Ile Ser Asn Met Val Ser Met Ala Asn Asn His Met
165 170 175

Ser Met Thr Asn Ser Gly Val Ser Met Thr Asn Thr Leu Ser Ser Met
180 185 190

Leu Lys Gly Phe Ala Pro Ala Ala Ala Ala Gln Ala Val Gln Thr Ala
195 200 205

Ala Gln Asn Gly Val Arg Ala Met Ser Ser Leu Gly Ser Ser Leu Gly
210 215 220

Ser Ser Gly Leu Gly Gly Gly Val Ala Ala Asn Leu Gly Arg Ala Ala
225 230 235 240

Ser Val Arg Tyr Gly His Arg Asp Gly Gly Lys Tyr Ala Xaa Ser Gly
245 250 255

Arg Arg Asn Gly Gly Pro Ala
260

(2)配列番号 9 2 の情報：

(i)配列の特徴：

(A)長さ：303 アミノ酸

(B)型：アミノ酸

(C)鎖の数：一本鎖

(D)トポロジー：直鎖状

(xi)配列：配列番号 9 2：

Met Thr Tyr Ser Pro Gly Asn Pro Gly Tyr Pro Gln Ala Gln Pro Ala
1 5 10 15

Gly Ser Tyr Gly Gly Val Thr Pro Ser Phe Ala His Ala Asp Glu Gly
20 25 30

Ala Ser Lys Leu Pro Met Tyr Leu Asn Ile Ala Val Ala Val Leu Gly
35 40 45

Leu Ala Ala Tyr Phe Ala Ser Phe Gly Pro Met Phe Thr Leu Ser Thr
50 55 60

Glu Leu Gly Gly Gly Asp Gly Ala Val Ser Gly Asp Thr Gly Leu Pro
65 70 75 80

Val Gly Val Ala Leu Leu Ala Ala Leu Leu Ala Gly Val Val Leu Val
85 90 95

10

20

Pro Lys Ala Lys Ser His Val Thr Val Val Ala Val Leu Gly Val Leu
 100 105 110
 Gly Val Phe Leu Met Val Ser Ala Thr Phe Asn Lys Pro Ser Ala Tyr
 115 120 125
 Ser Thr Gly Trp Ala Leu Trp Val Val Leu Ala Phe Ile Val Phe Gln
 130 135 140
 Ala Val Ala Ala Val Leu Ala Leu Leu Val Glu Thr Gly Ala Ile Thr
 145 150 155 160
 Ala Pro Ala Pro Arg Pro Lys Phe Asp Pro Tyr Gly Gln Tyr Gly Arg
 165 170 175
 Tyr Gly Gln Tyr Gly Gln Tyr Gly Val Gln Pro Gly Gly Tyr Tyr Gly
 180 185 190
 Gln Gln Gly Ala Gln Gln Ala Ala Gly Leu Gln Ser Pro Gly Pro Gln
 195 200 205
 Gln Ser Pro Gln Pro Pro Gly Tyr Gly Ser Gln Tyr Gly Gly Tyr Ser
 210 215 220
 Ser Ser Pro Ser Gln Ser Gly Ser Gly Tyr Thr Ala Gln Pro Pro Ala
 225 230 235 240
 Gln Pro Pro Ala Gln Ser Gly Ser Gln Gln Ser His Gln Gly Pro Ser
 245 250 255
 Thr Pro Pro Thr Gly Phe Pro Ser Phe Ser Pro Pro Pro Val Ser
 260 265 270
 Ala Gly Thr Gly Ser Gln Ala Gly Ser Ala Pro Val Asn Tyr Ser Asn
 275 280 285
 Pro Ser Gly Gly Glu Gln Ser Ser Ser Pro Gly Gly Ala Pro Val
 290 295 300

10

20

30

40

(2) 配列番号 93 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 28 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 93 :

Gly Cys Gly Glu Thr Asp Ala Ala Thr Leu Ala Gln Glu Ala Gly Asn
 1 5 10 15

Phe Glu Arg Ile Ser Gly Asp Leu Lys Thr Gln Ile
 20 25

(2) 配列番号 9 4 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 16 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

10

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 9 4 :

Asp Gln Val Glu Ser Thr Ala Gly Ser Leu Gln Gly Gln Trp Arg Gly
 1 5 10 15

(2) 配列番号 9 5 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 27 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

20

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 9 5 :

Gly Cys Gly Ser Thr Ala Gly Ser Leu Gln Gly Gln Trp Arg Gly Ala
 1 5 10 15

Ala Gly Thr Ala Ala Gln Ala Ala Val Val Arg
 20 25

(2) 配列番号 9 6 の情報 :

30

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 27 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 9 6 :

Gly Cys Gly Gly Thr Ala Ala Gln Ala Ala Val Val Arg Phe Gln Glu
 1 5 10 15

Ala Ala Asn Lys Gln Lys Gln Glu Leu Asp Glu
 20 25

40

(2) 配列番号 9 7 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 27 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 9 7 :

Gly Cys Gly Ala Asn Lys Gln Lys Gln Glu Leu Asp Glu Ile Ser Thr
 1 5 10 15

Asn Ile Arg Gln Ala Gly Val Gln Tyr Ser Arg
 20 25

(2) 配列番号 98 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 28 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

10

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 98 :

Gly Cys Gly Ile Arg Gln Ala Gly Val Gln Tyr Ser Arg Ala Asp Glu
 1 5 10 15

Glu Gln Gln Gln Ala Leu Ser Ser Gln Met Gly Phe
 20 25

(2) 配列番号 99 の情報 :

20

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 507 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 99 :

| | | |
|--|-----|----|
| ATGAAGATGG TGAAATCGAT CGCCGCAGGT CTGACCGCCG CGGCTGCAAT CGGCGCCGCT | 60 | |
| GCGGCCGGTG TGAATTCGAT CATGGCTGGC GGCCCGGTCTG TATACCATG GCAGCCGGTC | 120 | 30 |
| GTCTTCGGCG CGCCACTGCC GTTGGACCCG GCATCCGCCC CTGACGTCCC GACCGCCGCC | 180 | |
| CAGTTGACCA GCCTGCTCAA CAGCCTCGCC GATCCCAACG TGTCGTTTGC GAACAAGGGC | 240 | |
| AGTCTGGTCG AGGGCGGCAT CGGGGGCACC GAGGCGCGCA TCGCCGACCA CAAGCTGAAG | 300 | |
| AAGGCCGCCG AGCACGGGGA TCTGCCGCTG TCGTTCAGCG TGACGAACAT CCAGCCGGCG | 360 | |
| GCCGCCGGTT CGGCCACCGC CGACGTTTCC GTCTCGGGTC CGAAGCTCTC GTCGCCGGTC | 420 | 40 |
| ACGCAGAACG TCACGTTCTG GAATCAAGGC GGCTGGATGC TGTCACGCGC ATCGGCCGATG | 480 | |
| GAGTTGCTGC AGGCCGCAGG GAACTGA | 507 | |

(2) 配列番号 100 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 168 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

50

(xi)配列：配列番号 1 0 0 :

Met Lys Met Val Lys Ser Ile Ala Ala Gly Leu Thr Ala Ala Ala Ala
 1 5 10 15
 Ile Gly Ala Ala Ala Ala Gly Val Thr Ser Ile Met Ala Gly Gly Pro
 20 25 30
 Val Val Tyr Gln Met Gln Pro Val Val Phe Gly Ala Pro Leu Pro Leu
 35 40 45
 Asp Pro Ala Ser Ala Pro Asp Val Pro Thr Ala Ala Gln Leu Thr Ser
 50 55 60
 Leu Leu Asn Ser Leu Ala Asp Pro Asn Val Ser Phe Ala Asn Lys Gly
 65 70 75 80
 Ser Leu Val Glu Gly Gly Ile Gly Gly Thr Glu Ala Arg Ile Ala Asp
 85 90 95
 His Lys Leu Lys Lys Ala Ala Glu His Gly Asp Leu Pro Leu Ser Phe
 100 105 110
 Ser Val Thr Asn Ile Gln Pro Ala Ala Ala Gly Ser Ala Thr Ala Asp
 115 120 125
 Val Ser Val Ser Gly Pro Lys Leu Ser Ser Pro Val Thr Gln Asn Val
 130 135 140
 Thr Phe Val Asn Gln Gly Gly Trp Met Leu Ser Arg Ala Ser Ala Met
 145 150 155 160
 Glu Leu Leu Gln Ala Ala Gly Asn
 165

10

20

30

(2)配列番号 1 0 1 の情報：

(i)配列の特徴：

(A)長さ：5 0 0 塩基対

(B)型：核酸

(C)鎖の数：一本鎖

(D)トポロジー：直鎖状

(xi)配列：配列番号 1 0 1 :

40

CGTGGCAATG TCGTTGACCG TCGGGGCCGG GGTGCGCTCC GCAGATCCCG TGGACGCGGT 60
 CATTAACACC ACCTGCAATT ACGGGCAGGT AGTAGCTGCG CTCAACGCGA CGGATCCGGG 120
 GGCTGCCGCA CAGTTCAACG CCTCACCGGT GGCAGTCC TATTTGCGCA ATTCCTCGC 180
 CGCACCGCCA CCTCAGCGCG CTGCCATGGC CGCGCAATTG CAAGCTGTGC CGGGGGCGGC 240
 ACAGTACATC GGCCTTGTCG AGTCGGTTGC CGGCTCCTGC AACAACTATT AAGCCCATGC 300
 GGGCCCCATC CCGCGACCCG GCATCGTCGC CGGGGCTAGG CCAGATTGCC CCGCTCCTCA 360
 ACGGGCCGCA TCCCGCGACC CGGCATCGTC GCCGGGGCTA GGCCAGATTG CCGGCTCCT 420
 CAACGGGCCG CATCTCGTGC CGAATTCCTG CAGCCCGGGG GATCCACTAG TTCTAGAGCG 480
 GCCGCCACCG CGGTGGAGCT 500

(2) 配列番号 1 0 2 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 9 6 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 1 0 2 :

Val Ala Met Ser Leu Thr Val Gly Ala Gly Val Ala Ser Ala Asp Pro
 1 5 10 15

Val Asp Ala Val Ile Asn Thr Thr Cys Asn Tyr Gly Gln Val Val Ala
 20 25 30

Ala Leu Asn Ala Thr Asp Pro Gly Ala Ala Ala Gln Phe Asn Ala Ser
 35 40 45

Pro Val Ala Gln Ser Tyr Leu Arg Asn Phe Leu Ala Ala Pro Pro Pro
 50 55 60

Gln Arg Ala Ala Met Ala Ala Gln Leu Gln Ala Val Pro Gly Ala Ala
 65 70 75 80

Gln Tyr Ile Gly Leu Val Glu Ser Val Ala Gly Ser Cys Asn Asn Tyr
 85 90 95

(2) 配列番号 1 0 3 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 1 5 4 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 1 0 3 :

ATGACAGAGC AGCAGTGGAA TTTCGCGGGT ATCGAGGCCG CGGCAAGCGC AATCCAGGGA 60
 AATGTCACGT CCATTCATTC CCTCCTTGAC GAGGGGAAGC AGTCCCTGAC CAAGCTCGCA 120
 GCGGCCTGGG GCGGTAGCGG TTCGGAAGCG TACC 154

(2) 配列番号 1 0 4 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 5 1 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 1 0 4 :

Met Thr Glu Gln Gln Trp Asn Phe Ala Gly Ile Glu Ala Ala Ala Ser
 1 5 10 15

Ala Ile Gln Gly Asn Val Thr Ser Ile His Ser Leu Leu Asp Glu Gly
 20 25 30

Lys Gln Ser Leu Thr Lys Leu Ala Ala Ala Trp Gly Gly Ser Gly Ser
 35 40 45

Glu Ala Tyr
 50

(2) 配列番号 1 0 5 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 2 8 2 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 1 0 5 :

(xi) SEQUENCE DESCRIPTION: SEQ ID NO:105:

CGGTCGCGCA CTTCCAGGTG ACTATGAAAG TCGGCTTCCG NCTGGAGGAT TCCTGAACCT 60

TCAAGCGCGG CCGATAACTG AGGTGCATCA TTAAGCGACT TTTCCAGAAC ATCCTGACGC. 120

GCTCGAAACG CGGCACAGCC GACGGTGGCT CCGNCGAGGC GCTGNCTCCA AAATCCCTGA 180

GACAATTCGN CGGGGGCGCC TACAAGGAAG TCGGTGCTGA ATTCGNCNG TATCTGGTCG 240 40

ACCTGTGTGG TCTGNAGCCG GACGAAGCGG TGCTCGACGT CG 282

(2) 配列番号 1 0 6 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 1 5 6 5 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 1 0 6 :

| | |
|---|-----|
| GTATGCGGCC ACTGAAGTCG CCAATGCGGC GGCGGCCAGC TAAGCCAGGA ACAGTCGGCA | 60 |
| CGAGAAACCA CGAGAAATAG GGACACGTAA TGGTGGATTT CGGGGCGTTA CCACCGGAGA | 120 |
| TCAACTCCGC GAGGATGTAC GCCGGCCCGG GTTCGGCCTC GCTGGTGGCC GCGGCTCAGA | 180 |
| TGTGGGACAG CGTGGCGAGT GACCTGTTTT CGGCCGCGTC GCGGTTTCAG TCGGTGGTCT | 240 |
| GGGGTCTGAC GGTGGGGTCG TGGATAGGTT CGTCGGCGGG TCTGATGGTG GCGGCGGCCT | 300 |
| CGCCGTATGT GGCCTGGATG AGCGTCACCG CGGGGCAGGC CGAGCTGACC GCCGCCCAGG | 360 |
| TCCGGGTTGC TGCGGCGGCC TACGAGACGG CGTATGGGCT GACGGTGCCC CCGCCGGTGA | 420 |
| TCGCCGAGAA CCGTGCTGAA CTGATGATTC TGATAGCGAC CAACCTCTTG GGGCAAAACA | 480 |
| CCCCGGCGAT CGCGGTCAAC GAGGCCGAAT ACGGCGAGAT GTGGGCCCAA GACGCCGCCG | 540 |
| CGATGTTTGG CTACGCCGCG GCGACGGCGA CGGCGACGGC GACGTTGCTG CCGTTCGAGG | 600 |

| | | |
|--|------|----|
| AGGCGCCGGA GATGACCAGC GCGGGTGGGC TCCTCGAGCA GGCCGCCGCG GTCGAGGAGG | 660 | |
| CCTCCGACAC CGCCGCGGCG AACCAGTTGA TGAACAATGT GCCCCAGGCG CTGCAACAGC | 720 | |
| TGGCCCAGCC CACGCAGGGC ACCACGCCTT CTTCCAAGCT GGGTGGCCTG TGGAAAGACGG | 780 | |
| TCTCGCCGCA TCGGTGCGCG ATCAGCAACA TGGTGTCAAT GGCCAACAAC CACATGTCAA | 840 | |
| TGACCAACTC GGGTGTGTCA ATGACCAACA CCTTGAGCTC GATGTTGAAG GGCTTTGCTC | 900 | 10 |
| CGGCGGCGGC CGCCCAGGCC GTGCAAACCG CGGCGCAAAA CGGGGTCCGG GCGATGAGCT | 960 | |
| CGCTGGGCAG CTCGCTGGGT TCTTCGGGTC TGGGCGGTGG GGTGGCCGCC AACTTGGGTC | 1020 | |
| GGGCGGCCTC GGTGCGTTG TTGTCGGTGC CGCAGGCCTG GGCCGCGGCC AACCAGGCAG | 1080 | |
| TCACCCCGGC GGC GCGGGCG CTGCCGTGA CCAGCCTGAC CAGCGCCGCG GAAAGAGGGC | 1140 | |
| CCGGGCAGAT GCTGGGCGGG CTGCCGGTGG GGCAGATGGG CGCCAGGGCC GGTGGTGGGC | 1200 | 20 |
| TCAGTGGTGT GCTGCGTGT CCGCCGCGAC CCTATGTGAT GCCGCATTCT CCGGCGGCCG | 1260 | |
| GCTAGGAGAG GGGGCGCAGA CTGTCGTTAT TTGACCAGTG ATCGGCGGTC TCGGTGTTTC | 1320 | |
| CGCGGCCGGC TATGACAACA GTCAATGTGC ATGACAAGTT ACAGGTATTA GGTCCAGGTT | 1380 | |
| CAACAAGGAG ACAGGCAACA TGGCCTCACG TTTTATGACG GATCCGCACG CGATGCGGGA | 1440 | |
| CATGGCGGGC CGTTTTGAAG TGCACGCCCA GACGGTGGAG GACGAGGCTC GCCGGATGTG | 1500 | 30 |
| GGCGTCCGCG CAAAACATTT CCGGTGCGGG CTGGAGTGGC ATGGCCGAGG CGACCTCGCT | 1560 | |
| AGACA | 1565 | |

(2) 配列番号 1 0 7 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 3 9 1 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 1 0 7 :

40

Met Val Asp Phe Gly Ala Leu Pro Pro Glu Ile Asn Ser Ala Arg Met
1 5 10 15

Tyr Ala Gly Pro Gly Ser Ala Ser Leu Val Ala Ala Ala Gln Met Trp
20 25 30

Asp Ser Val Ala Ser Asp Leu Phe Ser Ala Ala Ser Ala Phe Gln Ser
35 40 45

Val Val Trp Gly Leu Thr Val Gly Ser Trp Ile Gly Ser Ser Ala Gly
50 55 60

Leu Met Val Ala Ala Ala Ser Pro Tyr Val Ala Trp Met Ser Val Thr
65 70 75 80

Ala Gly Gln Ala Glu Leu Thr Ala Ala Gln Val Arg Val Ala Ala Ala
85 90 95

Ala Tyr Glu Thr Ala Tyr Gly Leu Thr Val Pro Pro Pro Val Ile Ala
100 105 110

Glu Asn Arg Ala Glu Leu Met Ile Leu Ile Ala Thr Asn Leu Leu Gly
115 120 125

Gln Asn Thr Pro Ala Ile Ala Val Asn Glu Ala Glu Tyr Gly Glu Met
130 135 140

Trp Ala Gln Asp Ala Ala Ala Met Phe Gly Tyr Ala Ala Ala Thr Ala
145 150 155 160

Thr Ala Thr Ala Thr Leu Leu Pro Phe Glu Glu Ala Pro Glu Met Thr
165 170 175

Ser Ala Gly Gly Leu Leu Glu Gln Ala Ala Ala Val Glu Glu Ala Ser
180 185 190

Asp Thr Ala Ala Ala Asn Gln Leu Met Asn Asn Val Pro Gln Ala Leu
195 200 205

Gln Gln Leu Ala Gln Pro Thr Gln Gly Thr Thr Pro Ser Ser Lys Leu
210 215 220

Gly Gly Leu Trp Lys Thr Val Ser Pro His Arg Ser Pro Ile Ser Asn
 225 230 235 240
 Met Val Ser Met Ala Asn Asn His Met Ser Met Thr Asn Ser Gly Val
 245 250 255
 Ser Met Thr Asn Thr Leu Ser Ser Met Leu Lys Gly Phe Ala Pro Ala
 260 265 270
 Ala Ala Ala Gln Ala Val Gln Thr Ala Ala Gln Asn Gly Val Arg Ala
 275 280 285
 Met Ser Ser Leu Gly Ser Ser Leu Gly Ser Ser Gly Leu Gly Gly Gly
 290 295 300
 Val Ala Ala Asn Leu Gly Arg Ala Ala Ser Val Gly Ser Leu Ser Val
 305 310 315 320
 Pro Gln Ala Trp Ala Ala Ala Asn Gln Ala Val Thr Pro Ala Ala Arg
 325 330 335
 Ala Leu Pro Leu Thr Ser Leu Thr Ser Ala Ala Glu Arg Gly Pro Gly
 340 345 350
 Gln Met Leu Gly Gly Leu Pro Val Gly Gln Met Gly Ala Arg Ala Gly
 355 360 365
 Gly Gly Leu Ser Gly Val Leu Arg Val Pro Pro Arg Pro Tyr Val Met
 370 375 380
 Pro His Ser Pro Ala Ala Gly
 385 390

10

20

30

(2) 配列番号 108 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 259 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 108 :

| | | |
|--|-----|----|
| ACCAACACCT TGCAC ^T CNAT GTTGAAGGGC TTAGCTCCGG CGGCGGCTCA GGCCGTGGAA | 60 | |
| ACCGCGGCGG AAAACGGGGT CTGGGCAATG AGCTCGCTGG GCAGCCAGCT GGGTTCGTCTG | 120 | |
| CTGGGTTCTT CGGGTCTGGG CGCTGGGGTG GCCGCCAACT TGGGTCGGGC GGCCTCGGTC | 180 | |
| GGTTCGTTGT CGGTGCCGCC AGCATGGGCC GCGGCCAACC AGGCGGTCAC CCCGGCGGCG | 240 | 10 |
| CGGGCGCTGC CGCTGACCA | 259 | |

(xi) 配列 : 配列番号 1 1 0 :

30

40

| | | |
|--|------|----|
| TACTTGAGAG AATTTGACCT GTTGCCGACG TTGTTTGCTG TCCATCATTG GTGCTAGTTA | 60 | |
| TGGCCGAGCG GAAGGATTAT CGAAGTGGTG GACTTCGGGG CGTTACCACC GGAGATCAAC | 120 | |
| TCCGCGAGGA TGTACGCCGG CCCGGGTTCTG GCCTCGCTGG TGGCCGCCGC GAAGATGTGG | 180 | |
| GACAGCGTGG CGAGTGACCT GTTTTCGGCC GCGTCGGCGT TTCAGTCGGT GGTCTGGGGT | 240 | |
| CTGACGACGG GATCGTGGAT AGGTTCTGTCG GCGGGTCTGA TGGTGGCGGC GGCTCGCCG | 300 | 10 |
| TATGTGGCGT GGATGAGCGT CACCGCGGGG CAGGCCGAGC TGACCGCCGC CCAGGTCCGG | 360 | |
| GTTGCTGCGG CGGCCTACGA GACGGCGTAT GGGCTGACGG TGCCCCCGCC GGTGATCGCC | 420 | |
| GAGAACCGTG CTGAACTGAT GATTCTGATA GCGACCAACC TCTTGGGGCA AAACACCCCG | 480 | |
| GCGATCGCGG TCAACGAGGC CGAATACGGG GAGATGTGGG CCCAAGACGC CGCCGCGATG | 540 | |
| TTTGGCTACG CCGCCACGGC GGCACGGCG ACCGAGGCGT TGCTGCCGTT CGAGGACGCC | 600 | 20 |
| CCACTGATCA CCAACCCCGG CGGGCTCCTT GAGCAGGCCG TCGCGGTCGA GGAGGCCATC | 660 | |
| GACACCGCCG CGGCGAACCA GTTGATGAAC AATGTGCCCC AAGCGCTGCA ACAACTGGCC | 720 | |
| CAGCCCACGA AAAGCATCTG GCCGTCGAC CAACTGAGTG AACTCTGGAA AGCCATCTCG | 780 | |
| CCGCATCTGT CGCCGCTCAG CAACATCGTG TCGATGCTCA ACAACCACGT GTCGATGACC | 840 | |
| AACTCGGGTG TGTCAATGGC CAGCACCTTG CACTCAATGT TGAAGGGCTT TGCTCCGGCG | 900 | 30 |
| GCGGCTCAGG CCGTGGAAAC CGCGGCGCAA AACGGGGTCC AGGCGATGAG CTCGCTGGGC | 960 | |
| AGCCAGCTGG GTTCGTCGCT GGGTTCTTCG GGTCTGGGCG CTGGGGTGGC CGCCAACTTG | 1020 | |
| GGTCGGGCGG CCTCGGTCGG TTCGTTGTCTG GTGCCGAGG CCTGGGCCGC GGCCAACCAG | 1080 | |
| GCGGTCACCC CGGCGGCGCG GGCCTGCGC | 1109 | |

(2) 配列番号 1 1 1 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 3 4 1 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 1 1 1 :

20

| | |
|--|----|
| Gln Asn Thr Pro Ala Ile Ala Val Asn. Glu Ala Glu Tyr Gly Glu Met | |
| 130 135 140 | |
| Trp Ala Gln Asp Ala Ala Ala Met Phe Gly Tyr Ala Ala Thr Ala Ala | |
| 145 150 155 160 | |
| Thr Ala Thr Glu Ala Leu Leu Pro Phe Glu Asp Ala Pro Leu Ile Thr | |
| 165 170 175 | |
| Asn Pro Gly Gly Leu Leu Glu Gln Ala Val Ala Val Glu Glu Ala Ile | 10 |
| 180 185 190 | |
| Asp Thr Ala Ala Ala Asn Gln Leu Met Asn Asn Val Pro Gln Ala Leu | |
| 195 200 205 | |
| Gln Gln Leu Ala Gln Pro Thr Lys Ser Ile Trp Pro Phe Asp Gln Leu | |
| 210 215 220 | |
| Ser Glu Leu Trp Lys Ala Ile Ser Pro His Leu Ser Pro Leu Ser Asn | 20 |
| 225 230 235 240 | |
| Ile Val Ser Met Leu Asn Asn His Val Ser Met Thr Asn Ser Gly Val | |
| 245 250 255 | |
| Ser Met Ala Ser Thr Leu His Ser Met Leu Lys Gly Phe Ala Pro Ala | |
| 260 265 270 | |
| Ala Ala Gln Ala Val Glu Thr Ala Ala Gln Asn Gly Val Gln Ala Met | |
| 275 280 285 | |
| Ser Ser Leu Gly Ser Gln Leu Gly Ser Ser Leu Gly Ser Ser Gly Leu | 30 |
| 290 295 300 | |
| Gly Ala Gly Val Ala Ala Asn Leu Gly Arg Ala Ala Ser Val Gly Ser | |
| 305 310 315 320 | |
| Leu Ser Val Pro Gln Ala Trp Ala Ala Ala Asn Gln Ala Val Thr Pro | |
| 325 330 335 | |
| Ala Ala Arg Ala Leu | 40 |
| 340 | |

(2) 配列番号 1 1 2 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 1 2 5 6 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 1 1 2 :

| | | |
|---|------|----|
| CATCGGAGGG AGTGATCACC ATGCTGTGGC ACGCAATGCC ACCGGAGNTA AATACCGCAC | 60 | |
| GGCTGATGGC CGGCGCGGGT CCGGCTCCAA TGCTTGCGGC GGCCGCGGGA TGGCAGACGC | 120 | |
| TTTCGGCGGC TCTGGACGCT CAGGCCGTCT AGTTGACCGC GCGCCTGAAC TCTCTGGGAG | 180 | |
| AAGCCTGGAC TGGAGGTGGC AGCGACAAGG CGCTTGCGGC TGCAACGCCG ATGGTGGTCT | 240 | |
| GGCTACAAAC CGCGTCAACA CAGGCCAAGA CCCGTGCGAT GCAGGCGACG GCGCAAGCCG | 300 | 10 |
| CGGCATACAC CCAGGCCATG GCCACGACGC CGTCGCTGCC GGAGATCGCC GCCAACCACA | 360 | |
| TCACCCAGGC CGTCCTTACG GCCACCAACT TCTTCGGTAT CAACACGATC CCGATCGCGT | 420 | |
| TGACCGAGAT GGATTATTTT ATCCGTATGT GGAACCAGGC AGCCCTGGCA ATGGAGGTCT | 480 | |
| ACCAGGCCGA GACCGCGGTT AACACGCTTT TCGAGAAGCT CGAGCCGATG GCGTCGATCC | 540 | |
| TTGATCCCGG CGCGAGCCAG AGCACGACGA ACCCGATCTT CGGAATGCCC TCCCCTGGCA | 600 | 20 |
| GCTCAACACC GGTGCGCCAG TTGCCGCCGG CGGCTACCCA GACCCTCGGC CAACTGGGTG | 660 | |
| AGATGAGCGG CCCGATGCAG CAGCTGACCC AGCCGCTGCA GCAGGTGACG TCGTTGTTCA | 720 | |
| GCCAGGTGGG CGGCACCGGC GCGGCAACC CAGCCGACGA GGAAGCCGCG CAGATGGGCC | 780 | |
| TGCTCGGCAC CAGTCCGCTG TCGAACCATC CGCTGGCTGG TGGATCAGGC CCCAGCGCGG | 840 | |
| GCGCGGGCCT GCTGCGCGCG GAGTCGCTAC CTGGCGCAGG TGGGTCGTTG ACCCGCACGC | 900 | 30 |
| CGCTGATGTC TCAGCTGATC GAAAAGCCGG TTGCCCCCTC GGTGATGCCG GCGGCTGCTG | 960 | |
| CCGGATCGTC GGCGACGGGT GCGCCGCTC CGGTGGGTGC GGGAGCGATG GGCCAGGGTG | 1020 | |
| CGCAATCCGG CGGCTCCACC AGGCCGGGTC TGGTCGCGCC GGCACCGCTC GCGCAGGAGC | 1080 | |
| GTGAAGAAGA CGACGAGGAC GACTGGGACG AAGAGGACGA CTGGTGAGCT CCCGTAATGA | 1140 | |
| CAACAGACTT CCCGGCCACC CGGGCCGGAA GACTTGCCAA CATTTTGGCG AGGAAGGTAA | 1200 | 40 |
| AGAGAGAAAG TAGTCCAGCA TGGCAGAGAT GAAGACCGAT GCCGCTACCC TCGCGC | 1256 | |

(2) 配列番号 1 1 3 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 4 3 2 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 1 1 3 :

| | | |
|--|-----|----|
| CTAGTGGATG GGACCATGGC CATTTTCTGC AGTCTCACTG CCTTCTGTGT TGACATTTTG | 60 | |
| GCACGCCGGC GGAAACGAAG CACTGGGGTC GAAGAACGGC TGCCTGCCA TATCGTCCGG | 120 | |
| AGCTTCCATA CCTTCGTGCG GCCGGAAGAG CTTGTCGTAG TCGGCCGCCA TGACAACCTC | 180 | |
| TCAGAGTGCG CTCAAACGTA TAAACACGAG AAAGGGCGAG ACCGACGGAA GGTCGAACTC | 240 | |
| GCCCGATCCC GTGTTTCGCT ATTCTACGCG AACTCGGCGT TGCCCTATGC GAACATCCCA | 300 | 10 |
| GTGACGTTGC CTTGGGTCGA AGCCATTGCC TGACCGGCTT CGCTGATCGT CCGCGCCAGG | 360 | |
| TTCTGCAGCG CGTTGTTTCTAG CTCGGTAGCC GTGGCGTCCC ATTTTGTGCTG GACACCCTGG | 420 | |
| TACGCCTCCG AA | 432 | |

(2) 配列番号 1 1 4 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 3 6 8 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 1 1 4 :

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Met | Leu | Trp | His | Ala | Met | Pro | Pro | Glu | Xaa | Asn | Thr | Ala | Arg | Leu | Met | |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 | | |
| Ala | Gly | Ala | Gly | Pro | Ala | Pro | Met | Leu | Ala | Ala | Ala | Ala | Gly | Trp | Gln | |
| | | | 20 | | | | | 25 | | | | | | 30 | | |
| Thr | Leu | Ser | Ala | Ala | Leu | Asp | Ala | Gln | Ala | Val | Glu | Leu | Thr | Ala | Arg | |
| | | | 35 | | | | 40 | | | | | 45 | | | | |
| Leu | Asn | Ser | Leu | Gly | Glu | Ala | Trp | Thr | Gly | Gly | Gly | Ser | Asp | Lys | Ala | 10 |
| | 50 | | | | | 55 | | | | | 60 | | | | | |
| Leu | Ala | Ala | Ala | Thr | Pro | Met | Val | Val | Trp | Leu | Gln | Thr | Ala | Ser | Thr | |
| 65 | | | | | 70 | | | | | 75 | | | | | 80 | |
| Gln | Ala | Lys | Thr | Arg | Ala | Met | Gln | Ala | Thr | Ala | Gln | Ala | Ala | Ala | Tyr | |
| | | | | 85 | | | | 90 | | | | | | 95 | | |
| Thr | Gln | Ala | Met | Ala | Thr | Thr | Pro | Ser | Leu | Pro | Glu | Ile | Ala | Ala | Asn | 20 |
| | | | 100 | | | | 105 | | | | | | 110 | | | |
| His | Ile | Thr | Gln | Ala | Val | Leu | Thr | Ala | Thr | Asn | Phe | Phe | Gly | Ile | Asn | |
| | | | 115 | | | | 120 | | | | | | 125 | | | |
| Thr | Ile | Pro | Ile | Ala | Leu | Thr | Glu | Met | Asp | Tyr | Phe | Ile | Arg | Met | Trp | |
| | | | 130 | | | | 135 | | | | | | 140 | | | |
| Asn | Gln | Ala | Ala | Leu | Ala | Met | Glu | Val | Tyr | Gln | Ala | Glu | Thr | Ala | Val | |
| 145 | | | | | 150 | | | | | 155 | | | | | 160 | |
| Asn | Thr | Leu | Phe | Glu | Lys | Leu | Glu | Pro | Met | Ala | Ser | Ile | Leu | Asp | Pro | 30 |
| | | | | 165 | | | | | 170 | | | | | 175 | | |
| Gly | Ala | Ser | Gln | Ser | Thr | Thr | Asn | Pro | Ile | Phe | Gly | Met | Pro | Ser | Pro | |
| | | | | 180 | | | | 185 | | | | | 190 | | | |
| Gly | Ser | Ser | Thr | Pro | Val | Gly | Gln | Leu | Pro | Pro | Ala | Ala | Thr | Gln | Thr | |
| | | | 195 | | | | 200 | | | | | 205 | | | | |

Leu Gly Gln Leu Gly Glu Met Ser Gly Pro Met Gln Gln Leu Thr Gln
 210 215 220

Pro Leu Gln Gln Val Thr Ser Leu Phe Ser Gln Val Gly Gly Thr Gly
 225 230 235 240

Gly Gly Asn Pro Ala Asp Glu Glu Ala Ala Gln Met Gly Leu Leu Gly
 245 250 255

Thr Ser Pro Leu Ser Asn His Pro Leu Ala Gly Gly Ser Gly Pro Ser
 260 265 270

10

Ala Gly Ala Gly Leu Leu Arg Ala Glu Ser Leu Pro Gly Ala Gly Gly
 275 280 285

Ser Leu Thr Arg Thr Pro Leu Met Ser Gln Leu Ile Glu Lys Pro Val
 290 295 300

Ala Pro Ser Val Met Pro Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ser Ala Thr Gly
 305 310 315 320

20

Gly Ala Ala Pro Val Gly Ala Gly Ala Met Gly Gln Gly Ala Gln Ser
 325 330 335

Gly Gly Ser Thr Arg Pro Gly Leu Val Ala Pro Ala Pro Leu Ala Gln
 340 345 350

Glu Arg Glu Glu Asp Asp Glu Asp Asp Trp Asp Glu Glu Asp Asp Trp
 355 360 365

(2) 配列番号 1 1 5 の情報 :

30

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 1 2 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 1 1 5 :

Met Ala Glu Met Lys Thr Asp Ala Ala Thr Leu Ala
 1 5 10

(2) 配列番号 1 1 6 の情報 :

40

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 3 9 6 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 1 1 6 :

| | | |
|---|-----|----|
| GATCTCCGGC GACCTGAAAA CCCAGATCGA CCAGGTGGAG TCGACGGCAG GTTCGTTGCA | 60 | |
| GGGCCAGTGG CGCGGCGCGG CGGGGACGGC CGCCCAGGCC GCGGTGGTGC GCTTCCAAGA | 120 | |
| AGCAGCCAAT AAGCAGAAGC AGGAACTCGA CGAGATCTCG ACGAATATTC GTCAGGCCGG | 180 | |
| CGTCCAATAC TCGAGGGCCG ACGAGGAGCA GCAGCAGGCG CTGTCTCTGC AAATGGGCTT | 240 | |
| CTGACCCGCT AATACGAAAA GAAACGGAGC AAAACATGA CAGAGCAGCA GTGGAATTC | 300 | 10 |
| GCGGGTATCG AGGCCGCGG AAGCGCAATC CAGGGAAATG TCACGTCCAT TCATTCCCTC | 360 | |
| CTTGACGAGG GGAAGCAGTC CCTGACCAAG CTCGCA | 396 | |

(2) 配列番号 1 1 7 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 8 0 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

20

(xi) 配列 : 配列番号 1 1 7 :

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ile | Ser | Gly | Asp | Leu | Lys | Thr | Gln | Ile | Asp | Gln | Val | Glu | Ser | Thr | Ala |
| 1 | | | | 5 | | | | 10 | | | | | | 15 | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Leu | Gln | Gly | Gln | Trp | Arg | Gly | Ala | Ala | Gly | Thr | Ala | Ala | Gln |
| | | 20 | | | | | 25 | | | | | | 30 | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Ala | Val | Val | Arg | Phe | Gln | Glu | Ala | Ala | Asn | Lys | Gln | Lys | Gln | Glu |
| | | 35 | | | | 40 | | | | | 45 | | | | |

30

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Leu | Asp | Glu | Ile | Ser | Thr | Asn | Ile | Arg | Gln | Ala | Gly | Val | Gln | Tyr | Ser |
| | 50 | | | | | 55 | | | | | 60 | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Ala | Asp | Glu | Glu | Gln | Gln | Gln | Ala | Leu | Ser | Ser | Gln | Met | Gly | Phe |
| 65 | | | | | 70 | | | | 75 | | | | | 80 | |

(2) 配列番号 1 1 8 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 3 8 7 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

40

(xi) 配列 : 配列番号 1 1 8 :

50

Ala Val Glu Ser Gly Met Leu Ala Leu Gly Thr Pro Ala Pro Ser
 1 5 10 15

(2) 配列番号 1 2 2 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 19 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 :

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 1 2 2 :

10

Ala Ala Met Lys Pro Arg Thr Gly Asp Gly Pro Leu Glu Ala Ala Lys
 1 5 10 15

Glu Gly Arg

(2) 配列番号 1 2 3 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 15 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 :

(D) トポロジー : 直鎖状

20

(xi) 配列 : 配列番号 1 2 3 :

(xi) SEQUENCE DESCRIPTION: SEQ ID NO:123:

Tyr Tyr Trp Cys Pro Gly Gln Pro Phe Asp Pro Ala Trp Gly Pro
 1 5 10 15

(2) 配列番号 1 2 4 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 14 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 :

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 1 2 4 :

30

Asp Ile Gly Ser Glu Ser Thr Glu Asp Gln Gln Xaa Ala Val
 1 5 10

(2) 配列番号 1 2 5 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 13 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 :

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 1 2 5 :

40

Ala Glu Glu Ser Ile Ser Thr Xaa Glu Xaa Ile Val Pro
 1 5 10

(2) 配列番号 1 2 6 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 17 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

50

(C)鎖の数：

(D)トポロジー：直鎖状

(xi)配列：配列番号 1 2 6：

Asp Pro Glu Pro Ala Pro Pro Val Pro Thr Thr Ala Ala Ser Pro Pro
1 5 10 15

Ser

(2)配列番号 1 2 7 の情報：

(i)配列の特徴：

(A)長さ：15 アミノ酸

10

(B)型：アミノ酸

(C)鎖の数：

(D)トポロジー：直鎖状

(xi)配列：配列番号 1 2 7：

Ala Pro Lys Thr Tyr Xaa Glu Glu Leu Lys Gly Thr Asp Thr Gly
1 5 10 15

(2)配列番号 1 2 8 の情報：

(i)配列の特徴：

(A)長さ：30 アミノ酸

20

(B)型：アミノ酸

(C)鎖の数：

(D)トポロジー：直鎖状

(xi)配列：配列番号 1 2 8：

Asp Pro Ala Ser Ala Pro Asp Val Pro Thr Ala Ala Gln Leu Thr Ser
1 5 10 15

Leu Leu Asn Ser Leu Ala Asp Pro Asn Val Ser Phe Ala Asn
20 25 30

30

(2)配列番号 1 2 9 の情報：

(i)配列の特徴：

(A)長さ：22 アミノ酸

(B)型：アミノ酸

(C)鎖の数：

(D)トポロジー：直鎖状

(xi)配列：配列番号 1 2 9：

Asp Pro Pro Asp Pro His Gln Xaa Asp Met Thr Lys Gly Tyr Tyr Pro
1 5 10 15

40

Gly Gly Arg Arg Xaa Phe
20

(2)配列番号 1 3 0 の情報：

(i)配列の特徴：

(A)長さ：7 アミノ酸

(B)型：アミノ酸

(C)鎖の数：

(D)トポロジー：直鎖状

(xi)配列：配列番号 1 3 0：

Asp Pro Gly Tyr Thr Pro Gly

1 5

(2) 配列番号 1 3 1 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 10 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 :

(D) トポロジー : 直鎖状

(ix) 特徴 :

(D) 他の情報 : /注 = 「第2残基はProもしくはThrのどちらかであり得る」

10

(xi) 配列 : 配列番号 1 3 1 :

Xaa Xaa Gly Phe Thr Gly Pro Gln Phe Tyr

1 5 10

(2) 配列番号 1 3 2 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 9 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 :

(ix) 特徴 :

20

(D) トポロジー : 直鎖状

(D) 他の情報 : /注 = 「第3残基はGlnもしくはLeuのどちらかであり得る」

(xi) 配列 : 配列番号 1 3 2 :

Xaa Pro Xaa Val Thr Ala Tyr Ala Gly

1 5

(2) 配列番号 1 3 3 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 9 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 :

30

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 1 3 3 :

Xaa Xaa Xaa Glu Lys Pro Phe Leu Arg

1 5

(2) 配列番号 1 3 4 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 15 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 :

(D) トポロジー : 直鎖状

40

(xi) 配列 : 配列番号 1 3 4 :

Xaa Asp Ser Glu Lys Ser Ala Thr Ile Lys Val Thr Asp Ala Ser

1 5 10 15

(2) 配列番号 1 3 5 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 15 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 :

(D) トポロジー : 直鎖状

50

(xi)配列：配列番号 1 3 5：

Ala Gly Asp Thr Xaa Ile Tyr Ile Val Gly Asn Leu Thr Ala Asp

1 5 10 15

(2)配列番号 1 3 6 の情報：

(i)配列の特徴：

(A)長さ：15 アミノ酸

(B)型：アミノ酸

(C)鎖の数：

10

(D)トポロジー：直鎖状

(xi)配列：配列番号 1 3 6：

Ala Pro Glu Ser Gly Ala Gly Leu Gly Gly Thr Val Gln Ala Gly
1 5 10 15

(2)配列番号 1 3 7 の情報：

(i)配列の特徴：

(A)長さ：21 アミノ酸

(B)型：アミノ酸

(C)鎖の数：

20

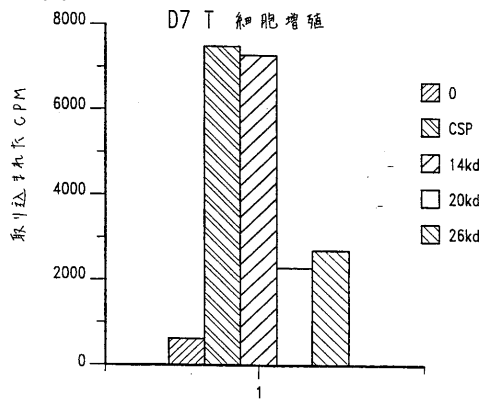
(D)トポロジー：直鎖状

(xi)配列：配列番号 1 3 7：

Xaa Tyr Ile Ala Tyr Xaa Thr Thr Ala Gly Ile Val Pro Gly Lys Ile
1 5 10 15

Asn Val His Leu Val
20

【図 1 A】



【図 1 B】

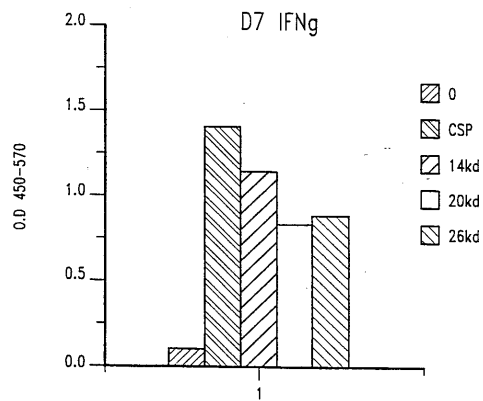
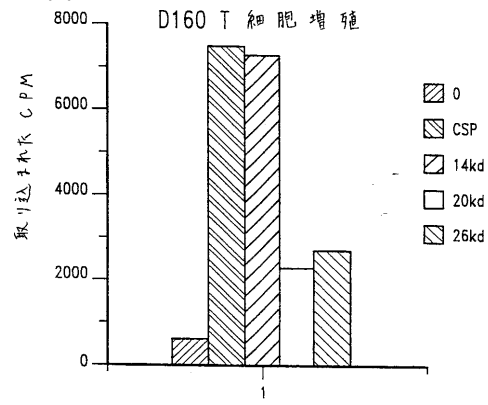


Fig. 1A

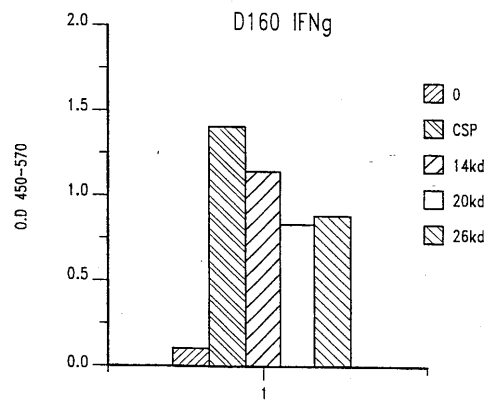


Fig. 1B

【図 2】

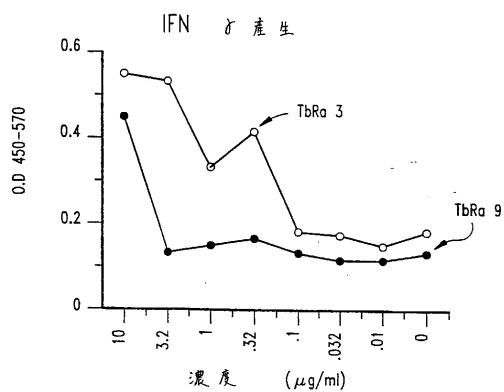
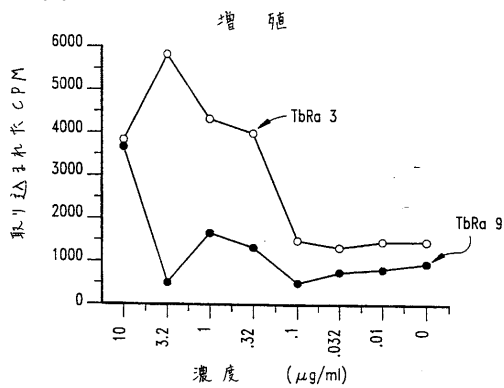


Fig. 2

フロントページの続き

| | | | | | |
|----------------|---------------|------------------|----------------|---------------|----------|
| (51)Int.Cl. | | | F I | | |
| C 1 2 N | 1/21 | (2006.01) | C 1 2 N | 1/21 | |
| C 1 2 N | 5/10 | (2006.01) | C 1 2 N | 5/00 | A |
| A 6 1 K | 39/04 | (2006.01) | A 6 1 K | 39/04 | |
| A 6 1 K | 38/00 | (2006.01) | A 6 1 K | 37/02 | |
| G 0 1 N | 33/53 | (2006.01) | G 0 1 N | 33/53 | N |
| A 6 1 K | 31/711 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/711 | |
| A 6 1 K | 48/00 | (2006.01) | A 6 1 K | 48/00 | |
| A 6 1 P | 31/06 | (2006.01) | A 6 1 P | 31/06 | |
| A 6 1 P | 37/04 | (2006.01) | A 6 1 P | 37/04 | |

(31)優先権主張番号 08/620,874

(32)優先日 平成8年3月22日(1996.3.22)

(33)優先権主張国 米国(US)

(31)優先権主張番号 08/659,683

(32)優先日 平成8年6月5日(1996.6.5)

(33)優先権主張国 米国(US)

(31)優先権主張番号 08/680,574

(32)優先日 平成8年7月12日(1996.7.12)

(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 リード, スティーブン ジー.

アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 0 0 5, ベレビュー, 1 2 2 エヌディー パイン プレイス
エヌ.イー. 2 8 4 3

(72)発明者 スキーキー, イェイサー エイ. ダブリュー.

アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 1 1 7, シアトル, 2 5 ティーエイチ アベニュー エヌ.ダ
ブリュー. 8 3 2 7

(72)発明者 ディロン, デイヴィン シー.

アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 0 5 3, レッドモンド, エヌ.イー. 2 4 ティーエイチ スト
リート 2 1 6 0 7

(72)発明者 カンボス - ネット, アントニオ

アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 1 1 0, ベインブリッジ アイランド, エヌ.イー. ミッド
シップ コート 9 3 0 8

(72)発明者 ホートン, レイモンド

アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 0 2 1, ボーセル, 2 4 2 エヌディー プレイス エス.イー.
. 2 6 3 6

(72)発明者 ヴェドヴィック, トーマス エイチ.

アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 1 0 4, シアトル, スプリング ストリート 1 3 0 1

(72)発明者 トワードズィック, ダニエル アール.

アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 1 1 0, ベインブリッジ アイランド, サウス ビーチ ドラ
イブ 1 0 1 9 5

審査官 長谷川 茜

(56)参考文献 国際公開第 9 5 / 0 0 1 4 4 1 (WO, A 1)

Immunobiology, 1 9 9 4 年, Vol.191, No.4-5, p.537-547

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C12N 15/00 - 15/90

C07K 14/00 - 16/46

UniProt/GeneSeq

GenBank/EMBL/DBJ/GeneSeq

PubMed