

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4694657号
(P4694657)

(45) 発行日 平成23年6月8日(2011.6.8)

(24) 登録日 平成23年3月4日(2011.3.4)

(51) Int.Cl.

F 1

C 12 N 15/09	(2006.01)	C 12 N 15/00	Z N A A
C 07 K 14/435	(2006.01)	C 07 K 14/435	
C 07 K 16/18	(2006.01)	C 07 K 16/18	
C 12 N 5/10	(2006.01)	C 12 N 5/00	1 O 1
C 12 N 7/00	(2006.01)	C 12 N 7/00	

請求項の数 18 (全 98 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願平9-536499

(86) (22) 出願日

平成9年4月10日(1997.4.10)

(65) 公表番号

特表2000-509972(P2000-509972A)

(43) 公表日

平成12年8月8日(2000.8.8)

(86) 国際出願番号

PCT/US1997/005959

(87) 国際公開番号

W01997/037676

(87) 国際公開日

平成9年10月16日(1997.10.16)

審査請求日

平成16年4月12日(2004.4.12)

(31) 優先権主張番号

08/630,822

(32) 優先日

平成8年4月10日(1996.4.10)

(33) 優先権主張国

米国(US)

(73) 特許権者

ヘスカ・コーポレーション
アメリカ合衆国、コロラド州 80525
、フォート・コリンズ、シャープ・ポイント・ドライブ 1825

(74) 代理人

弁理士 村松 貞男

(74) 代理人

弁理士 橋本 良郎

(74) 代理人

弁理士 白根 俊郎

(72) 発明者

フンター、シアリー・ウー
アメリカ合衆国、コロラド州 80525
、フォート・コリンズ、タングルウッド・ドライブ 2425

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】新規外部寄生生物唾液タンパク質および同タンパク質を収集する装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

配列番号 6 2 のアミノ酸配列を含むタンパク質をコードする塩基配列を含む単離された核酸分子。

【請求項 2】

配列番号 6 1 および配列番号 6 3 から選択される少なくとも一つの配列を含む単離された核酸分子。

【請求項 3】

配列番号 6 2 のアミノ酸配列を含む単離されたタンパク質。

【請求項 4】

非ヒト動物がアレルギー性皮膚炎に罹患しやすいかどうか、またはアレルギー性皮膚炎であるかどうかを試験するためのアッセイキットであって：

(a) 少なくとも 1 つの単離された外部寄生生物唾液タンパク質であって、配列番号 6 2 のアミノ酸配列を含む外部寄生生物唾液タンパク質を含有する処方剤と；

(b) 前記動物がアレルギー性皮膚炎に罹患しやすいかどうか、またはアレルギー性皮膚炎であるかどうかを決定するための手段であって、アレルギー性皮膚炎に罹患しやすい動物またはアレルギー性皮膚炎である動物を同定するために、前記処方剤を使用することを具備する手段と

を具備するキット。

【請求項 5】

10

20

非ヒト動物がアレルギー性皮膚炎に罹患しやすいかどうか、またはアレルギー性皮膚炎であるかどうかを同定するための方法であって：

(a) 少なくとも 1 つの単離された外部寄生生物唾液タンパク質であって、配列番号 62 のアミノ酸配列を含む外部寄生生物唾液タンパク質を含有する処方剤を、前記動物の所与の部位に投与すること；及び

(b) 前記処方剤の投与によって得られる反応と、対照溶液の投与によって得られる反応とを比較し、前記処方剤に対する前記反応が、陽性対照溶液に対する前記反応と少なくとも同じ大きさである場合に、前記動物はアレルギー性皮膚炎に罹患しやすいか、またはアレルギー性皮膚炎であると決定され、前記処方剤に対する前記反応が、陰性対照溶液に対する前記反応とほぼ同じ大きさである場合に、前記動物はアレルギー性皮膚炎に罹患しやすくないか、またはアレルギー性皮膚炎ではないと決定されること

を具備する方法。

【請求項 6】

アレルギー性皮膚炎に罹患しやすい非ヒト動物またはアレルギー性皮膚炎である非ヒト動物を、前記動物中にアレルギー性皮膚炎を示す抗体が存在することを測定することによって同定する方法であって：

(a) 少なくとも 1 つの単離された外部寄生生物唾液タンパク質であって、配列番号 62 のアミノ酸配列を含む外部寄生生物唾液タンパク質を含有する処方剤と前記動物からの体液とを、前記処方剤と前記体液中の（存在する場合には）前記抗体との間で免疫複合体を形成するのに十分な条件下で、接触させること；及び

(b) 形成された免疫複合体の量を測定し、前記免疫複合体の形成が、前記動物がアレルギー性皮膚炎に罹患しやすいか、またはアレルギー性皮膚炎であることを示すこと

を具備する方法。

【請求項 7】

翻訳調節配列と機能的に作用するように結合された、請求項 1 または 2 記載の核酸分子を含む組換え分子。

【請求項 8】

請求項 1 または 2 に記載の核酸分子を含む組換えウイルス。

【請求項 9】

請求項 1 または 2 記載の核酸分子を含む組換え細胞であって、前記核酸分子を発現することができる組換え細胞。

【請求項 10】

請求項 3 に記載のタンパク質と選択的に結合する単離された抗体。

【請求項 11】

請求項 4 に記載の発明であって、前記手段が以下の (a) および (b) を含む皮膚試験を具備する発明：

(a) 前記動物の所与の部位に前記処方剤を投与し、前記動物の異なる部位に、陽性対照溶液および陰性対照溶液からなる群から選択される対照溶液を投与すること；及び

(b) 前記処方剤の投与によって得られる反応と、前記対照溶液の投与によって得られる反応とを比較し、前記処方剤に対する前記反応が、前記陽性対照溶液に対する前記反応と少なくとも同じ大きさである場合に、前記動物はアレルギー性皮膚炎に罹患しやすいか、またはアレルギー性皮膚炎であると決定され、前記処方剤に対する前記反応が、前記陰性対照溶液に対する前記反応とほぼ同じ大きさである場合に、前記動物はアレルギー性皮膚炎に罹患しやすくないか、またはアレルギー性皮膚炎ではないと決定されること。

【請求項 12】

前記陽性対照がヒスタミンを含有し、前記陰性対照が生理食塩液を含有する請求項 5 に記載の方法。

【請求項 13】

請求項 4 に記載の発明であって、前記手段が、前記動物のアレルギー性皮膚炎を示す抗体の存在を測定するための方法であって、以下の (a) および (b) を含む方法を具備する

10

20

30

40

50

発明：

(a) 前記処方剤と前記動物からの体液を、前記処方剤と前記体液中の（存在する場合には）前記抗体との間で免疫複合体を形成するのに十分な条件下で、接触させることと；
 (b) 形成される免疫複合体の量を測定し、前記免疫複合体の形成が、前記動物がアレルギー性皮膚炎に罹患しやすいか、またはアレルギー性皮膚炎であることを示すこと。

【請求項 1 4】

前記処方剤が基板に固定される請求項 4 に記載のキット。

【請求項 1 5】

前記抗体が免疫グロブリン Ig E 抗体を含む請求項 6 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記陽性対照がヒスタミンを含有し、前記陰性対照が生理食塩液を含有する請求項 1 1 に記載のキット。

【請求項 1 7】

前記処方剤が基板に固定される請求項 6 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記抗体が免疫グロブリン Ig E 抗体を含む請求項 1 3 に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

発明の分野

本発明は、新規産物および外部寄生生物唾液タンパク質を単離するための方法と、動物のアレルギー性皮膚炎を検出および／または治療するための新規産物および方法とに関する。

発明の背景

外部寄生生物、特にノミにかまれると動物に過敏性応答を生じことがある。特に、ノミにかまれることに対する過敏性応答はノミアレルギー性皮膚炎（FAD）と呼ばれる疾患を発現する。過敏症は、過去にある種の化合物に暴露された経験のある動物が、その後の暴露の結果その化合物に対してアレルギー応答を示す変性された反応状態をいう。過敏性応答には、即時型過敏症および遅延型過敏症、特にI型、II型、III型およびIV型過敏症（参考文献として全体が組み入れられている、Janewayらの、イムノバイオロジー（Immunobiology）、ガーランド出版（Garland Publishing）、ニューヨーク、1994年に詳細に記載される）が含まれる。

本明細書において、即時型および／または遅延型過敏症症状を誘発する外来化合物をアレルゲンと呼ぶ。「アレルゲン」という用語は主にアレルギー応答を生じさせる外来化合物をいう。この用語は、特に即時型および／または遅延型過敏症症状を誘発することができる外来化合物に関しては、「抗原」という用語と交換可能に使用することができる。動物のアレルゲンに対する感受性に影響を与える因子には、遺伝的成分および／またはアレルゲンへの環境的な暴露が含まれる。動物が過敏性を示すアレルゲンを反復注射することによって、動物をアレルゲンに対して脱感作することができる。

FADは即時型および遅延型過敏症の両者を発現することができる（Janewayら、上述に詳細に記載されている）。FADの効果的な治療は、達成が不可能ではないにしても、困難であった。ノミ流行地域では、FADはネコおよびイヌの約15%を冒しており、その頻度は年々増加している。地理的領域では、効果的なノミの制御は、全ての動物の治療を必要とする。研究者達が提案した1つの治療法はノミアレルゲンを使用して動物を脱感作することを含む。しかしながら、このような治療法にはノミアレルゲンの信頼でき、明確に定められた製剤が必要である。

本発明の新規処方剤が発見されるまでは、FADの原因となるノミアレルゲンは明確に規定されていなかった。全ノミ抗原製剤がFAD動物の診断および脱感作に使用されている（Benjaminiら、1960年、214-222ページ、エクスペリメンタル パラジトロジー（Experimental Parasitology）、10巻；Keeplら、1967年、425-426ページ、オーストラリアン ベテリナリー ジャーナル（Australian Veterinary Journal）、43巻；

10

20

30

40

50

Kristensenら、1978年、414-423ページ、Nord. Vet-Med、30巻；Van Winkle、1981年、343-354ページ、J. Amer. Animal Hosp. Assoc.、17巻；Halilwellら、1987年、203-213ページ、ベテリナリー イムノロジー アンド イムノパソロジー (Veterinary Immunology and Immunopathology)、15巻；Greeneら、1993年、69-74年、パラジット イムノロジー (Parasite Immunology)；Op de beekらによる国際公開公報第93/18788号；Van Winkle、343-354ページ、1981年、J. Am. Anim. Hosp. Assoc.、32巻。しかしながら、入手可能な市販の全ノミ抽出物は予測不可能なので、有用性が限定される。

10

過去の研究者は、ノミ唾液中に含有される産物がFADに関与する可能性があることを示唆しており、このような産物を単離する方法も示唆している；Benjaminiら、1963年、143-154ページ、エイクスペリメンタル パラジトロジー (Experimental Parasitology)、13巻；Youngら、1963年、155-166ページ、エイクスペリメンタルパラジトロジー (Experimental Parasitology) 13、13巻；Michaeliら、1965年、162-170ページ、J. Immunol. 95巻；およびMichaeliら、1996年、402-406ページ、J. Immunol. 97巻。しかしながら、これらの研究者達はノミ唾液アレルギー因子を分子量6キロダルトン (kD) より小さいハプテンであると特徴付けている。それらがタンパク質でないことは、強酸（例えば、6N塩酸）または熱に暴露したとき、分解されないという結果によっても裏付けられる。特定の低分子量アレルギー因子のなかには、高蛍光芳香族画分であると特徴づけられるものもある (Youngら、上述)。加えて、これらの研究者による研究は、アレルゲン性であるためには、このような因子が、口腔内分泌物を採取するために使用されるコラーゲンまたは膜の一部のようなアジュvantおよび/または担体と結合される必要があることを示している。さらに、ノミ唾液因子を採取するために記載される方法は困難で、予測不可能であった。その上、これらの方法で単離される因子は、一般にノミ、培養媒体またはノミに給餌するために使用される皮膚をベースとした膜由来の材料によって汚染されていた。

20

従って、動物において過敏性応答を誘発することができるノミ唾液アレルゲンをより明確に同定する必要がある。加えて、FADに罹患しやすい動物またはFADである動物を脱感作するために有用な、予測可能で高価でないアレルゲン製剤を提供する、実質的に純粋なノミ唾液アレルゲンを採取する方法を開発する必要性がある。

30

発明の概要

本発明の一態様は、配列番号52、配列番号54、配列番号55、配列番号57、配列番号58、配列番号60、配列番号61、配列番号63、配列番号64、配列番号66、配列番号67、配列番号69、配列番号71、配列番号73、配列番号74、配列番号76を包含する核酸配列、並びに配列番号78および配列番号87からなる群から選択されるアミノ酸配列をコードする核酸配列を包含するノミ唾液遺伝子を含有する遺伝子と、緊縮条件下にてハイブリダイズする単離核酸分子である。

本発明はまた、配列番号53、配列番号62、配列番号65、配列番号70、配列番号72、配列番号75、配列番号77、配列番号78および配列番号87を含むアミノ酸配列を包含するタンパク質をコードする核酸配列を有する核酸分子と、緊縮ハイブリダイゼーション条件下にてハイブリダイズする核酸分子を包含する。

40

本発明の別の態様は、配列番号53、配列番号62、配列番号65、配列番号70、配列番号72、配列番号75、配列番号77、配列番号78および配列番号87を含むアミノ酸配列を含有するタンパク質をコードする核酸配列を有する核酸分子と、緊縮ハイブリダイゼーション条件下でハイブリダイズする核酸分子によりコードされる単離タンパク質を包含する。

また、本発明には、本発明の核酸分子を有する組換え分子および細胞が含まれる。

本発明の別の側面は、外部寄生生物タンパク質またはミメトープと選択的に結合すること

50

ができる抗体を包含する。

本発明のさらに別の態様は、少なくとも1つの単離外部寄生生物唾液タンパク質を含有する処方剤を含有するアレルギー性皮膚炎を治療するための治療用組成物であって、前記外部寄生生物唾液タンパク質が、アミノ酸配列の少なくとも1つの部分を含有し、前記部分が、配列番号52、配列番号54、配列番号55、配列番号57、配列番号58、配列番号60、配列番号61、配列番号63、配列番号64、配列番号66、配列番号67、配列番号69、配列番号71、配列番号73、配列番号74、配列番号76を含有する核酸配列、並びに配列番号78および配列番号87からなる群から選択されるアミノ酸配列をコードする核酸配列を有する核酸分子と、緊縮ハイブリダイゼーション条件下にてハイブリダイズする核酸分子によりコードされるものである。本発明の好ましい治療用組成物はまた、賦形剤、アジュバントおよび/または担体を包含する。また、本発明には、アレルギー性皮膚炎に対して宿主動物を脱感作する方法が包含される。この方法は、動物に本発明の治療用組成物を投与するステップを包含する。

本発明の他の態様は、インピボまたはインピトロ方法を使用してアレルギー性皮膚炎に罹患しやすい動物またはアレルギー性皮膚炎である動物を同定する方法を含む。一態様において、アレルギー性皮膚炎に罹患しやすい動物またはアレルギー性皮膚炎である動物は：(a)前記動物の所与の部位に、配列番号53、配列番号62、配列番号65、配列番号70、配列番号72、配列番号75、配列番号77、配列番号78および配列番号87を含むアミノ酸配列を含む少なくとも1つの単離外部寄生生物唾液タンパク質を含有する処方剤を投与することと；(b)この処方剤の投与によって得られる反応と、対照溶液の投与によって得られる反応とを比較することを具備し、この処方剤に対する反応が、陽性対照溶液に対する反応と少なくとも同じ大きさである場合に、該動物がアレルギー性皮膚炎に罹患しやすい、またはアレルギー性皮膚炎であると決定され、この処方剤に対する反応が、陰性対照溶液に対する反応とほぼ同じ大きさである場合に、該動物がアレルギー性皮膚炎に罹患しやすくない、またはアレルギー性皮膚炎ではないと決定される、方法によって、インピボにて同定される。

別の態様において、アレルギー性皮膚炎に罹患しやすい動物またはアレルギー性皮膚炎である動物は：(a)配列番号53、配列番号62、配列番号65、配列番号70、配列番号72、配列番号75、配列番号77、配列番号78および配列番号87を含むアミノ酸配列を含有する少なくとも1つの単離外部寄生生物唾液タンパク質を含有する処方剤と動物の体液を、存在する場合には体液中の抗体との免疫複合体を形成するのに十分な条件下で接触させることと；(b)形成される免疫複合体の量を測定することとを具備し、免疫複合体の形成が、該動物がアレルギー性皮膚炎に罹患しやすい動物またはアレルギー性皮膚炎であることを示す、方法を使用して、動物中のアレルギー性皮膚炎を示す抗体の存在を測定することによってインピトロで同定される。

本発明はさらに、動物がアレルギー性皮膚炎に罹患しやすいかどうか、またはアレルギー性皮膚炎であるかどうかを試験するためのアッセイキットであって：(a)配列番号53、配列番号62、配列番号65、配列番号70、配列番号72、配列番号75、配列番号77、配列番号78および配列番号87を含むアミノ酸配列を含有する少なくとも1つの単離外部寄生生物唾液タンパク質を含有する処方剤と；(b)この処方剤を使用してアレルギー性皮膚炎に罹患しやすい動物またはアレルギー性皮膚炎である動物を同定することを具備する、動物がアレルギー性皮膚炎に罹患しやすいか、またはアレルギー性皮膚炎であるかどうかを同定するための手段とを含むアッセイキットに関する。

発明の詳細な説明

本発明は、外部寄生生物に対する動物のアレルギー性皮膚炎を診断および治療するための新規産物および方法を含む。

本発明によると、外部寄生生物は、宿主動物の皮膚に接触し、宿主動物の皮膚を介して摂餌する外部の生きた寄生生物である。外部寄生生物は、宿主動物上で生存する寄生生物および摂餌のために一時的に動物に接触する寄生生物を含む。また、本発明によると、外部寄生生物の唾液は、外部寄生生物が温度差に応答して摂餌を試みるとき外部寄生生物の口

10

20

30

40

50

から放出される物質をいう。外部寄生生物の唾液は外部寄生生物唾液産物を含む。

本発明の一態様は、アレルギー性皮膚炎に罹患しやすい動物またはアレルギー性皮膚炎である（すなわち、アレルギー性皮膚炎に罹患している）動物を診断および／または治療するために使用することができる外部寄生生物唾液産物を含有する処方剤である。本発明の外部寄生生物唾液産物を使用して診断および／または治療する好ましい種類のアレルギー性皮膚炎は、ノミアレルギー性皮膚炎、サシバエ属（*Culicoides*）アレルギー性皮膚炎および蚊アレルギー性皮膚炎を含む。本発明の外部寄生生物唾液産物を使用して診断および／または治療する好ましい種類のアレルギー性皮膚炎はノミアレルギー性皮膚炎である。本明細書において使用される、アレルギー性皮膚炎に罹患しやすい動物は、アレルギー性皮膚炎を発症する遺伝的素因を有する動物、および／または抗原の再暴露が、例えば動物を観察することによって、または動物による抗原に対する抗体産生を測定することによって認識されうるアレルギー症状を生じるような様式で抗原で特発された動物をいう。このように、アレルギー性皮膚炎に罹患しやすい動物は、不顕性アレルギー性皮膚炎である動物を含んでもよい。不顕性アレルギー性皮膚炎は、動物を観察するだけではアレルギー症状が検出できない（すなわち、疾患の明示するものには、罹患した動物内に、抗外部寄生生物唾液タンパク質抗体の存在が含まれるが、皮膚炎は呈していない）状態をいう。例えば、不顕性アレルギー性皮膚炎は、以下に詳細に記載するように、本発明のインビボまたはインビトロアッセイを使用して検出することができる。以下に詳細に記載するように、アレルギー性皮膚炎である動物に関しての記載は、動物を観察するだけによって、および／または本発明のインビボまたはインビトロアッセイを使用することによって検出することができるアレルギー症状を呈示する動物を含む。

本発明の一態様は、1つ以上の単離外部寄生生物唾液タンパク質を含む処方剤である。本発明によると、単離タンパク質は、自然環境から取り出されたタンパク質である。単離外部寄生生物唾液タンパク質は、例えば、天然原料由来で得られても、組換えDNA技法を使用することによって産生されても、または化学的に合成されてもよい。本明細書で使用される、単離外部寄生生物唾液タンパク質は、全長の外部寄生生物唾液タンパク質であっても、アミノ酸が欠失した（例えば、ペプチドのような、切断された形態のタンパク質）、挿入された、逆方向にされた、置換されたおよび／または誘導体化された（例えば、グリコシリ化、ホスホリル化、アセチル化、ミリスチル化、ブレニル化、パルミチン化、アミド化および／またはグリコシリホスファチジルイノシトール付加）外部寄生生物唾液タンパク質のような、このようなタンパク質の任意の相同体であってもよい。外部寄生生物唾液タンパク質の相同体は、この相同体をコードする核酸配列が、緊縮条件下にて、天然の外部寄生生物唾液タンパク質をコードする核酸分子に（すなわち、核酸分子と）ハイブリダイズすることができるほど十分に、天然の外部寄生生物唾液タンパク質アミノ酸配列に類似するアミノ酸配列を有するタンパク質である（すなわち、天然の外部寄生生物唾液タンパク質アミノ酸配列をコードする核酸配列の相補鎖）。本発明の任意の核酸配列の核酸配列相補鎖は、配列が引用される鎖に相補的な（すなわち、鎖と完全な2本鎖を形成することができる）核酸鎖の核酸配列をいう。配列番号で表される1本鎖について核酸配列が決定されている本発明の2本鎖核酸分子も、その配列番号の相補鎖である配列を有する相補鎖を含有することが注目されるべきである。このように、2本鎖であっても、1本鎖であってもよい、本発明の核酸分子は、本明細書に記載する所定の配列番号と、および／または本明細書に記載されても、されていなくてもよい、その配列番号の相補鎖と、緊縮ハイブリダイゼーション条件下にて安定なハイブリッドを形成する核酸分子を含む。相補的配列を推論する方法は当業者に周知である。

本明細書で使用する、緊縮ハイブリダイゼーション条件は、オリゴヌクレオチドを含む核酸分子を使用して類似した核酸分子を同定する標準的なハイブリダイゼーション条件をいう。このような標準的な条件は、例えば本明細書に参照文献として全体が組み入れられる、*Sambook* ら著、モレキュラークローニング：アラボラトリー マニュアル（*Molecular Cloning: A Laboratory Manual*）、コールドスプリング ハーバーラボラトリーズ出版（*Cold Spring Harbo* 50

r Labs Press)、1989年; Sambrookら、上記文献に記載されている。緊縮ハイブリダイゼーション条件により、典型的には、ハイブリダイゼーション反応のプローブに使用した核酸分子と少なくとも約70%核酸配列が同一である核酸分子を単離することが可能になる。30%以下のヌクレオチドのミスマッチを可能にするハイブリダイゼーションを達成する適切なハイブリダイゼーション条件および洗浄条件を計算する式は、例えば本明細書に参照文献として全体が組み入れられる、Meinkothら、1984年、Anal. Biochem. 138、267-284; Meinkothら、上記文献に開示される。

本発明の最小サイズのタンパク質相同体は、対応する天然タンパク質をコードする核酸分子の相補鎖と安定なハイブリッドを形成することができる核酸分子によってコードされるのに十分なサイズである。このように、このようなタンパク質相同体をコードする核酸分子のサイズは、核酸組成および核酸分子と相補配列との相同性の割合、並びにハイブリダイゼーション条件自体(例えば、温度、塩濃度、およびホルムアミド濃度)に依存する。このような核酸分子の最小サイズは、典型的には核酸分子がGCが豊富である場合には、鎖長が少なくとも約12乃至約15ヌクレオチドで、ATが豊富である場合には、鎖長が少なくとも約15乃至約17塩基である。このように、本発明の外部寄生生物唾液タンパク質相同体をコードするために使用される核酸分子の最小サイズは鎖長が約12乃至約18である。核酸分子が遺伝子の一部、遺伝子全体または複数の遺伝子またはそれらの一部を含みうる、このような核酸分子の最大サイズに関しては、実際上の制限以外の制限はない。同様に、本発明の外部寄生生物唾液タンパク質相同体の最小サイズは鎖長が約4乃至約6アミノ酸であるが、好ましいサイズは、このようなタンパク質の全長、多価性(すなわち、1よりも多いドメインを有する融合タンパク質であって、その各々が1官能性を有するもの。)または官能性部分が望ましいかどうかに依存する。

外部寄生生物唾液タンパク質相同体は、外部寄生生物唾液タンパク質をコードする天然の遺伝子の対立遺伝子変異の結果であってもよい。天然の遺伝子は、天然に最も頻繁に見いだされる遺伝子の形態をいう。外部寄生生物唾液タンパク質相同体は、ランダムまたは標的突然変異に影響を与える、例えば古典的な技法または組換えDNA技法を使用した、タンパク質をコードする遺伝子の直接改変(これに限定されない。)を含む当分野で公知の技法を使用して產生されてもよい。

相同体を含む、本発明の好ましい外部寄生生物唾液タンパク質は、外部寄生生物に咬まれることによって生じるアレルギー性皮膚炎を検出および/または治療することができる。好ましい外部寄生生物唾液タンパク質の相同体は、天然の外部寄生生物唾液タンパク質相対物に対する過敏性応答を誘発することができる少なくとも1つのエピトープを含む。外部寄生生物唾液タンパク質相同体はまた、天然形態のタンパク質に対して動物を過敏症にすることができるエピトープを含む。外部寄生生物唾液タンパク質相同体がアレルギー性皮膚炎に罹患しやすい動物またはアレルギー性皮膚炎である動物の過敏性を検出および/または治療する(すなわち、例えば脱感作によって免疫調節または調節する)能力は、当業者に周知の技法を使用して試験することができる。このような技法は、以下に詳細に記載する皮膚試験および免疫吸着アッセイを含む。本発明の追加の好ましい外部寄生生物唾液タンパク質は、外部寄生生物の摂餌および生存に重要な活性を含む他の活性を有する。一態様において、本発明の処方剤は単離外部寄生生物唾液タンパク質の少なくとも1部を有するタンパク質を含む。本発明によると、「外部寄生生物唾液タンパク質の少なくとも一部」は、緊縮条件下にて本発明の全長の外部寄生生物唾液タンパク質をコードする核酸とハイブリダイズすることができる核酸分子によってコードされる外部寄生生物唾液タンパク質の一部をいう。外部寄生生物唾液タンパク質の好ましい部分は、外部寄生生物に咬まれることによって生じるアレルギー性皮膚炎を検出および/または治療するために有用である。追加の好ましい部分はノミの摂餌および生存に重要な活性を有する。本発明の外部寄生生物唾液タンパク質の部分の好適なサイズは本発明の唾液タンパク質の相同体について開示されたものと同様である。

当業者にあきらかにように、本発明は全ての外部寄生生物に適用することが意図されてい

10

20

30

40

50

る。本発明の処方剤はいかなる外部寄生生物の唾液産物を包含していてもよい。唾液産物（タンパク質を包含する）を単離するため、および／または組換えまたは合成により產生することができるタンパク質を同定するための、本発明の好ましい外部寄生生物はクモ類、昆虫およびヒルを包含する。唾液産物を得るためのさらに好ましい外部寄生生物は、ノミ；マダニ科のマダニ類（例えば、マダニ属（*Ixodes*）およびキララマダニ属（*Amblyomma*））およびヒメダニ科のヒメダニ類（例えば、パーカーカズキダニ（*O. parkeri*）およびオリニソドロス ツリカタ（*O. turicata*）などのカズキダニ属（*Ornithodoros*））を含むダニ；ユスリカ（例えば、サシバエ属（*Culicoides*））、カ、スナバエ、黒バエ、ウマバエ（アブ）、ツノバエ（*horn flies*）、メクラアブ、ツェツエバエ、サシバエ、ハエ幼虫症を発症するハエおよびブヨなどのハエ；アリ；クモ；シラミ；ダニおよびシャーガズ病を媒介するものを含むナンキンムシおよびオオサシガメのようなナンキンムシを包含する。さらに好ましい外部寄生生物唾液産物は、ノミ、カ、ユスリカ、スナバエ、クロバエ、ダニおよびロドニウス（*Rhodnius*）由来のものを包含し、ノミ、カおよびサシバエ由来の産物がさらにより好ましい。

本発明の特に好ましい処方剤はノミ唾液産物を含む。好ましいノミ唾液産物は、イヌノミ属（*Ctenocephalides*）、ネズミノミ属（*Xenopsylla*）、ヒトノミ属（*Pulex*）、スナノミ属（*Tunga*）、ヨーロッパネズミノミ属（*Nosopsyllus*）、ディアマナス属（*Diamanus*）、クトプシラス属（*Ctopsyllus*）および鶏砂ノミ属（*Echidnophaga*）由来のものを包含し、イヌノミ（*Ctenocephalides canis*）およびネコノミ（*Ctenocephalides felis*）由来の唾液産物がさらにより好ましい。例示目的のために、以下の態様の多くはノミ唾液タンパク質について考察している。このようなノミ唾液タンパク質の考察は、いかなる様式においても、本発明の範囲を限定する意図のものではない。

別の態様において、本発明の処方剤は、以下の配列：配列番号53、配列番号62、配列番号65、配列番号70、配列番号72、配列番号75、配列番号77、配列番号78および配列番号87および／または本明細書に開示する他の配列の1つの少なくとも一部を有する外部寄生生物唾液タンパク質相同体の少なくとも一部を包含する。

一態様において、本発明の処方剤は配列表で同定されるアミノ酸配列の1つの少なくとも一部分を有する（すなわち、含有する）少なくとも1つの単離タンパク質を包含し、さらに特に、配列番号53、配列番号62、配列番号65、配列番号70、配列番号72、配列番号75、配列番号77、配列番号78および配列番号87からなる群から選択されるアミノ酸配列を包含する。

本発明の外部寄生生物唾液タンパク質は、全長のタンパク質、ハイブリッドタンパク質、融合タンパク質、多価タンパク質および以下のアミノ酸配列：配列番号53、配列番号62、配列番号65、配列番号70、配列番号72、配列番号75、配列番号77、配列番号78および配列番号87および／または本明細書に開示するタンパク質の配列の1つの少なくとも一部分を有するタンパク質の少なくとも一部の切断相同体またはタンパク質分解産物であるタンパク質を包含するが、これらに限定されないことが認識されるべきである。本明細書に使用されるハイブリッドタンパク質という用語は、2つの異なるタンパク質から產生される1つのタンパク質をいう。

前述の配列番号は実施例に開示する方法によって推定されるアミノ酸配列を示す。アミノ酸の配列決定技術は全く間違いないわけではないわけではないので、前述の配列番号は、本発明の外部寄生生物唾液タンパク質のみかけのアミノ酸配列を示すのみとする。また、配列決定されるタンパク質はノミの集団由来のものであったので、前述の配列番号に見られる変異も、少なくとも一部には対立遺伝子変異によるものであるかもしれない。

本発明によると、本発明の処方剤は、翻訳後修飾を受けたノミ唾液タンパク質を含有しうる。このような修飾には、例えばグリコシル化が包含されていてもよい。グリコシル化はN-結合および／またはO-結合オリゴ糖の付加を包含していてもよい。本発明のタンパ

ク質の翻訳後修飾は、即時型または遅延型過敏症応答においてそのタンパク質に対するアレルギー応答を誘発するエピトープの能力に寄与しうることが認識されるべきである。

本発明の別の態様は、本発明の外部寄生生物唾液タンパク質をコードする外部寄生生物唾液タンパク質遺伝子と、緊縮条件下にてハイブリダイズすることができる単離核酸分子である。本発明によると、単離核酸分子は天然の環境から取り出された（すなわち、人による操作が加えられた）核酸分子である。このように、「単離された」は、核酸分子が精製された程度を反映していない。単離された核酸分子は、DNA、RNAまたはDNAもしくはRNAの誘導物を含有していてもよい。

本発明の単離核酸分子は、遺伝子全体（すなわち、完全な遺伝子）として、またはその遺伝子と安定なハイブリッドを形成することができるその一部として天然原料から得られてもよい。本明細書で使用される、実在物（entity）「の少なくとも一部」という句は、実在物の機能の側面を有するのに少なくとも十分なその実在物の量をいう。例えば、本明細書で使用される、核酸配列の少なくとも一部は、緊縮ハイブリダイゼーション条件下にて、対応する遺伝子と安定なハイブリッドを形成することができる核酸配列の量である。本発明の単離核酸分子はまた、組換えDNA技術（例えば、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）增幅、クローニング）または化学合成を使用して产生することができる。単離外部寄生生物唾液タンパク質核酸分子は、本発明の外部寄生生物唾液タンパク質をコードする核酸分子の能力または緊縮条件下で天然の核酸分子単離物と安定なハイブリッドを形成する核酸分子の能力をこのような修飾が実質的に妨害しない方法で、核酸が挿入、欠失、置換および/または逆方向化された天然の対立遺伝子変異体および修飾された核酸分子（これらに限定されない。）を含む天然の核酸分子およびその相同体を包含する。

本発明の単離核酸分子は、本発明の少なくとも1つの外部寄生生物唾液タンパク質をコードする核酸配列を含有していてもよく、このようなタンパク質の例は本明細書に開示されている。「核酸分子」という句は主に物理的な核酸分子を言い、「核酸配列」という句は主に核酸分子のヌクレオチドの配列を言うが、特に外部寄生生物唾液タンパク質をコードすることができる核酸分子または核酸配列に関しては、この2つの句は交換可能に使用することができる。これまでに開示されたように、本発明の外部寄生生物唾液タンパク質は、領域、その一部および他の外部寄生生物唾液タンパク質相同体をコードする全長の外部寄生生物唾液タンパク質を包含するが、これらに限定されない。

本発明の外部寄生生物唾液タンパク質はポリプロテインをコードする全長の核酸配列によってコードされ得ることが認識されるべきである。ポリプロテインは、翻訳後に唾液中に見いだされる複数のタンパク質にプロセッシングされうる。本明細書で使用される外部寄生生物唾液タンパク質遺伝子は、その遺伝子によってコードされる外部寄生生物唾液タンパク質の産生を調節する調節領域（これらに限定されないが、転写、翻訳または翻訳後調節領域など）並びにコード領域自体などの天然の外部寄生生物唾液タンパク質遺伝子に関する全ての核酸配列を包含する。本発明の核酸分子は単離された天然外部寄生生物唾液タンパク質核酸分子であっても、その相同体であってもよい。本発明の核酸分子は1つ以上の調節領域、全長もしくは部分的なコード領域またはそれらの組み合わせを包含してもよい。本発明の外部寄生生物唾液タンパク質核酸分子の最小サイズは、緊縮ハイブリダイゼーション条件下で対応する天然遺伝子と安定なハイブリッドを形成することができる最小サイズである。

外部寄生生物唾液タンパク質核酸分子の相同体は当業者に周知の多数の方法を使用して产生することができる（例えば、Sambookら、上述）。例えば、核酸分子は、特定部位の突然変異誘発のような古典的な突然変異誘発技法および組換えDNA技法、突然変異を誘発するための化学的な核酸分子の処理、核酸断片の制限酵素切断、核酸断片のライゲーション、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）增幅法および/または核酸配列の選択領域の突然変異誘発、オリゴヌクレオチド混合物の合成および核酸分子混合物を「構築する」混合群のライゲーション並びにそれらの組み合わせ（これらに限定されない。）を包含する多種の技法を使用して調節することができる。核酸分子相同体は、核酸によってコードされるタンパク質の機能に関してスクリーニングすることにより（例えば、アレルギー性

10

20

30

40

50

皮膚炎である動物においてアレルギー応答を誘発する相同体の能力または抗凝固剤として作用する相同体の能力)、および/または緊縮条件下にて単離外部寄生生物唾液タンパク質核酸とハイブリダイゼーションすることにより、修飾後の核酸混合物から選択することができる。

本発明の一態様は、以下のアミノ酸配列：配列番号1の1つ以上の少なくとも一部分を有するタンパク質をコードする外部寄生生物唾液タンパク質核酸分子、並びにこれらの配列のいずれかの相補物またはその相同体である。このような好ましい核酸分子はそのコード鎖および/または相補鎖とハイブリダイズすることができる。

本発明の好ましい核酸分子は、緊縮条件下にて、かかるノミ唾液タンパク質の少なくとも一部分をコードする核酸分子またはその相同体のコード鎖および/またはコード鎖に相補的な鎖とハイブリダイズすることができる。特に好ましい核酸配列は、以下のアミノ酸配列：配列番号53、配列番号62、配列番号65、配列番号70、配列番号72、配列番号75、配列番号77、配列番号78および/または配列番号87の1つ以上の少なくとも一部分をコードする核酸配列と、少なくとも約65パーセント相同性を有し、好ましくは少なくとも約75パーセント相同性を有し、さらに好ましくは少なくとも約85パーセント相同性を有し、さらにより好ましくは少なくとも約95パーセント相同性を有する核酸配列である。

このような核酸分子は、全長のタンパク質、ハイブリッドタンパク質、融合タンパク質、多価タンパク質または切断(truncation)断片をコードする全長の遺伝子および/または核酸分子であってもよい。本発明のさらに好ましい核酸分子は、配列番号52、配列番号54、配列番号55、配列番号57、配列番号58、配列番号60、配列番号61、配列番号63、配列番号64、配列番号66、配列番号67、配列番号69、配列番号71、配列番号73、配列番号74、配列番号76で示される核酸配列と、配列番号78または配列番号87のアミノ酸配列をコードする核酸配列、または本明細書に開示される他の配列を有する単離核酸分子を含有する。

配列番号52はノミ唾液タンパク質f s p G5(n f s p G5₅₉₅と示す)をコードする約595個のヌクレオチドのみかけの遺伝子を含有する核酸配列であり、配列番号53で示す約90個のアミノ酸のタンパク質(P f s p G5₉₀と示す)をコードする。f s p G5の全翻訳産物はみかけ上約71個のアミノ酸であり、配列番号56と示す。配列番号61はノミ唾液タンパク質f s p I(n f s p I₁₀₀₇と示す)をコードする約1007個のヌクレオチドのみかけの遺伝子を含有する核酸配列であり、配列番号62で示す約155個のアミノ酸のタンパク質(P f s p I₁₅₅と示す)をコードする。配列番号64はノミ唾液タンパク質f s p N5(n f s p N5₁₂₀₅と示す)をコードする約1205個のヌクレオチドのみかけの遺伝子を含有する核酸配列であり、配列番号65で示す約353個のアミノ酸のタンパク質(P f s p N5₃₅₃と示す)をコードする。配列番号71はf s p N6ノミ唾液タンパク質(n f s p N6₄₀₆と示す)をコードする約406個のヌクレオチドのみかけの遺伝子を含む核酸配列であり、配列番号72で示す約135個のアミノ酸のタンパク質(P f s p N6₁₃₅と示す)をコードする。配列番号74はf s p Jノミ唾液タンパク質をコードする約420個のヌクレオチドのみかけの遺伝子を含有する核酸配列であり、配列番号75で示す約72個のアミノ酸のタンパク質をコードする。

本発明の外部寄生生物唾液タンパク質の核酸分子を知ることにより、当業者は、その核酸分子のコピーを作成することができるだけでなく、外部寄生生物唾液タンパク質コード遺伝子の別の部分を含む核酸分子(例えば、翻訳開始部位および/または転写および/または翻訳調節領域を含む核酸分子)、および/または外部寄生生物唾液タンパク質核酸分子相同体を得ることができる。本発明の外部寄生生物唾液タンパク質のアミノ酸配列の一部を知ることにより、当業者は、かかる外部寄生生物唾液タンパク質をコードする核酸配列をクローニングすることができる。加えて、本発明の外部寄生生物唾液タンパク質と結合する抗体を用いて適当な発現ライブラリーをスクリーニングすること；本発明のオリゴヌクレオチドプローブを使用して適当なライブラリーまたはDNAをスクリーニングする従来のクローニング技法；および本発明のオリゴヌクレオチドプライマーを使用した適当

10

20

30

40

50

なライプラリー、またはRNAもしくはDNAのPCR増幅(ゲノムおよび/またはcDNAライプラリーを使用してもよい)を包含する種々の方法で望ましい外部寄生生物唾液タンパク質の核酸分子を得ることができる。ノミ唾液タンパク質の核酸分子を単離するために、好ましいcDNAライプラリーは、未給餌全ノミ、給餌全ノミ、給餌ノミ中腸、未給餌ノミ中腸およびノミ唾液腺から作成されるcDNAライプラリーを包含する。遺伝子をクローニングして、増幅する技法は、例えばSambrookら、上記文献に開示されている。実施例の部は本発明のノミ唾液タンパク質をコードするcDNA配列の単離の実施例を包含する。

本発明はまた、以下のアミノ酸配列：配列番号53、配列番号62、配列番号65、配列番号70、配列番号72、配列番号75、配列番号77、配列番号78および配列番号87の1つ以上の少なくとも一部分をコードする、本発明の他の、好ましくはより長鎖の核酸分子の相補領域、またはその相同体と緊縮条件下にてハイブリダイズすることができるオリゴヌクレオチドである核酸分子を包含し、このようなオリゴヌクレオチドは2本鎖核酸分子のコード鎖または非コード鎖とハイブリダイズすることができる。ある種の好ましいオリゴヌクレオチドは、配列番号52、配列番号58、配列番号61、配列番号64、配列番号71、配列番号74で示される核酸分子、配列番号78または、配列番号87のアミノ酸配列をコードする核酸配列、またはそれらの相補体にハイブリダイズすることができる。

本発明のオリゴヌクレオチドはRNA、DNAまたはどちらかの誘導体であってもよい。このようなオリゴヌクレオチドの最小サイズは、所定のオリゴヌクレオチドと本発明の別の核酸分子の相補的配列との安定なハイブリッドを形成するために必要なサイズである。最小サイズの特徴を本明細書に開示する。オリゴヌクレオチドのサイズは、本発明によってオリゴヌクレオチドを使用するために十分でなければならない。本発明のオリゴヌクレオチドは、別の核酸分子を同定するためのプローブ、核酸分子を増幅または伸長するためのプライマーまたは例えば外部寄生生物による唾液タンパク質の発現を阻止するための治療的用途(これらに限定されない。)を包含する種々の用途に使用することができる。このような治療的用途は、例えばアンチセンス技法、三重らせん形成技法、リボザイム技法および/またはRNA医薬をベースとした技法におけるこのようなオリゴヌクレオチドの使用を包含する。

従って、本発明は、1以上のこのような技法を用いて外部寄生生物唾液タンパク質の酸性を妨害するこのようなオリゴヌクレオチドおよび方法を包含する。

本発明はまた、核酸分子を宿主細胞内に搬送することができる任意のベクターに挿入される、本発明の外部寄生生物唾液タンパク質核酸分子を包含した、組換えベクターを包含する。このようなベクターは、本発明の外部寄生生物唾液タンパク質核酸分子に隣接して、天然には見だされない核酸分子である異種核酸配列を含有する。ベクターは原核細胞または真核細胞のRNAまたはDNAであってもよく、一般にウィルスまたはプラスミドである。本発明の外部寄生生物唾液タンパク質核酸分子のクローニング、配列決定および/またはその他の操作に組換えベクターを使用することができる。本明細書において組換え分子と呼ばれ、以下により詳細に記載される、1つの種類の組換えベクターを本発明の核酸分子の発現に使用することができる。好ましい組換えベクターは形質転換細胞中で複製することができる。

本発明の組換えベクターに含有させるための好ましい核酸分子は、以下のアミノ酸配列：配列番号53、配列番号62、配列番号65、配列番号70、配列番号72、配列番号75、配列番号77、配列番号78および配列番号87、または本明細書に開示される他の配列の1つ以上の少なくとも一部分をコードする核酸分子もしくはその相同体、並びに、配列番号52、配列番号58、配列番号61、配列番号64、配列番号71、配列番号74で示される核酸配列、配列番号78もしくは配列番号87をコードする核酸配列または本明細書に開示される他の配列の少なくとも一部分を含む核酸分子もしくはその相補体である。組換えベクターに含有させるためのさらに好ましい配列は、nfspG5₅₉₅、nfspG5₂₇₀、nfspG5₂₁₃、nfspI₁₀₀₇、nfspN5₁₂₀₅、nfspN5₁₀

10

20

30

40

50

59、 $nfs\text{p}N6_{406}$ および $nfs\text{p}J_{420}$ を包含する。

本発明の好ましい組換え分子は、その產生法が実施例の部に詳細に記載される $p\text{C}\text{r}\text{o}\text{-}nfs\text{p}G5_{213}$ および $p\text{C}\text{r}\text{o}\text{-}nfs\text{p}I_{474}$ を包含する。

一態様において、本発明の単離外部寄生生物唾液タンパク質は、タンパク質を產生するために効果的な条件下にてタンパク質を発現することができる細胞を培養し、そのタンパク質を回収することによって產生される。培養するために好ましい細胞は、外部寄生生物唾液タンパク質を発現することができる組換え細胞、本発明の1つ以上の核酸分子で宿主細胞を形質転換することによって產生される組換え細胞である。核酸分子の細胞へのトランスポーメーションは、核酸分子を挿入することができる任意の方法によって達成することができる。形質転換技法は、トランスフェクション、エレクトロポレーション、マイクロインジェクション、リポフェクション、吸着およびプロトプラスト融合を包含するが、これらに限定されない。組換え細胞は1細胞のままであっても、増殖して組織、器官または多細胞生物を形成してもよい。本発明のトランスホーメーションされた核酸分子は、発現される能力が維持される方法で、染色体外に維持されてもよいし、形質転換された（すなわち、組換え）細胞の染色体内の1つ以上の部位に組み込まれてもよい。宿主細胞を形質転換する好ましい核酸分子は、本発明の組換えベクターに組み込まれるために本明細書に開示されるようなものである1つ以上の核酸分子を包含する。

形質転換するのに好適な宿主細胞は、形質転換された任意の細胞、および導入された外部寄生生物唾液タンパク質を発現することができる任意の細胞を包含する。従って、このような細胞は、本発明の少なくとも1つの核酸分子で形質転換された後に本発明の外部寄生生物唾液タンパク質を產生することができる。宿主細胞は形質転換されていない細胞であっても、少なくとも1つの核酸分子すでに形質転換されている細胞であってもよい。本発明の好適な宿主細胞は、細菌細胞、真菌細胞（酵母を含む）、昆虫細胞、動物細胞および植物細胞でありうる。好ましい宿主細胞は細菌細胞、昆虫細胞および乳類細胞を含み、細菌細胞（例えば、大腸菌（*E. coli*））および昆虫細胞（例えば、スコドpteラ（*Spodoptera*））が特に好ましい。

組換え細胞は、好ましくは、各々が1つ以上の転写調節配列を含有する発現ベクターに機能的に作用するように結合された本発明の1つ以上の核酸分子を含有する1つ以上の組換え分子で宿主細胞を形質転換することによって、產生される。機能的に作用するように結合されるという句は、拡散分子を宿主細胞内にトランスホーメーションするとき、該分子が発現され得るような方法で該核酸分子を発現ベクター内に挿入することをいう。本明細書で使用される発現ベクターは、宿主細胞を形質転換し、特定の核酸分子の発現に影響を与えることができるDNAベクターまたはRNAベクターである。好ましくは、発現ベクターはまた、宿主細胞内で複製することができる。発現ベクターは原核細胞または真核細胞のいずれかであってもよく、一般にウィルスまたはプラスミドである。本発明の発現ベクターは、細菌細胞、真菌細胞、昆虫細胞、動物細胞および/または植物細胞を包含した、本発明の組換え細胞中で機能する（すなわち、遺伝子発現する）任意のベクターを包含する。このように、本発明の核酸分子は、プロモーター、オペレーター、レプレッサー、エンハンサー、停止配列、複製起点および組換え細胞と和合性であり、本発明の核酸分子の発現を調節する他の調節配列のような調節配列を含有する発現ベクターに機能的に作用するように結合することができる。本明細書で使用される転写調節配列は、転写開始、伸長および停止を調節することができる配列を包含する。特に重要な転写調節配列は、プロモーター、オペレーターおよびレプレッサー配列などの転写開始を調節する配列である。好適な転写調節配列は、本発明の組換え細胞の少なくとも1つにおいて機能することができる任意の転写調節配列を包含する。種々のこののような転写調節配列は当業者に公知である。好ましい転写調節配列は、細菌細胞、酵母細胞、ゼン虫細胞、昆虫細胞および乳類細胞中で機能する、*tac*、*lac*、*trp*、*trc*、*oxy-pro*、*omp/lpp*、*rrnB*、バクテリオファージラムダ（ λ ）（ p_L および p_R およびこのようなプロモーターを包含する融合物など）、バクテリオファージT7、T71ac、バクテリオファージT3、バクテリオファージSP6、バクテリオファージSP01、メタロ

10

20

30

40

50

チオネイン、アルファ交配因子、ピチア (Pichia) アルコールオキシダーゼ、アルファウィルスサブゲノムプロモーター (シンドビス (Sindbis) ウィルスサブゲノムプロモーターなど)、バキュロウィルス、ヘリオシス ゼア (Heliothis zea) 昆虫ウィルス、ワクシニアウィルス、ヘルペスウィルス、ポックスウィルス、アデノウィルス、シミアンウィルス 40、レトロウィルスアクチン、レトロウィルス性ロングターミナルリピート、ラウス (Rous) 肉腫ウィルス、熱ショック、ホスフェートおよびニトレート転写調節配列並びに原核細胞または真核細胞内の遺伝子発現を調節することができる他の配列のようなもの (これらに限定されない。) を包含する。追加の好適な転写調節配列には、組織特異的プロモーターおよびエンハンサー、並びにリンフォカイン誘導性プロモーター (例えば、インターフェロンまたはインターロイキンにより誘導されるプロモーター) が包含される。本発明の転写調節配列にはまた、外部寄生生物唾液タンパク質をコードする DNA 配列と天然に結合した天然に存在する転写調節配列が包含されてもよい。
10

本発明の発現ベクターはまた、発現された外部寄生生物唾液タンパク質が、タンパク質を産生する細胞から分泌されることを可能にする分泌シグナル (例えば、シグナルセグメント核酸配列) を包含してもよい。好適なシグナルセグメントは、外部寄生生物唾液タンパク質シグナルまたは融合タンパク質を含む本発明の外部寄生生物唾液タンパク質の分泌を生じることができる任意の異質シグナルセグメントを包含する。好ましいシグナルセグメントには、組織プラスミノーゲン活性化因子 (t-PA)、インターフェロン、インターロイキン、成長ホルモン、組織適合性およびウィルスエンベロープグリコプロテインシグナルセグメントが包含されるが、これに限定されない。
20

配列番号の発現ベクターはまた、融合タンパク質として本発明の挿入核酸分子を発現する融合配列を含有する。本発明の外部寄生生物核酸分子の一部としての融合配列の挿入は、この核酸分子によってコードされるタンパク質の産生、貯蔵および / または使用を増大することができる。さらに、融合セグメントは、アフィニティークロマトグラフィーを使用して得られた融合タンパク質の精製を可能にするなどのように、外部寄生生物唾液タンパク質を簡単に精製するための手段として機能することができる。好適な融合セグメントは、望ましい機能 (例えば、安定性の増加および / または精製手段) を有する任意のサイズのドメインで構成される。1つ以上の融合セグメントを使用することは本発明の範囲内である。融合セグメントは外部寄生生物唾液タンパク質のアミノ末端および / またはカルボキシ末端と結合することができる。融合セグメントと外部寄生生物唾液タンパク質との結合は、外部寄生生物唾液タンパク質の直接の回収を可能にする切断を受けやすいうように構築されうる。融合タンパク質は好ましくは、外部寄生生物唾液タンパク質のカルボキシ末端および / またはアミノ末端のどちらかに結合した融合セグメントを含むタンパク質をコードする融合核酸配列で形質転換した組換え細胞を培養することによって産生される。
30

本発明の組換え分子は、形質転換された細胞内での核酸分子の発現を効果的に調節することができる任意の転写調節配列の少なくとも1つに機能的に作用するように結合される上述の任意の核酸分子の少なくとも1つを含有する分子である。好ましい組換え分子は、本発明の組換えベクターに含ませるために本明細書に開示される1つ以上の核酸分子を包含する。
40

本発明の組換え細胞は、本発明の任意の核酸分子の少なくとも1つで形質転換した任意の細胞を包含する。好ましい組換え細胞は、以下のアミノ酸配列：配列番号 53、配列番号 62、配列番号 65、配列番号 70、配列番号 72、配列番号 75、配列番号 77、配列番号 78 および配列番号 87 または本明細書に開示される他の配列の1つ以上の少なくとも一部を有するタンパク質をコードする少なくとも1つの核酸分子またはその相同体、並びに配列番号 52、配列番号 58、配列番号 61、配列番号 64、配列番号 71、配列番号 74 で示される核酸配列、配列番号 78 もしくは配列番号 87 をコードする核酸配列または本明細書に開示する他の配列を包含する核酸分子またはその相補体で形質転換した細胞である。特に好ましい組換え細胞には、上記の核酸分子の少なくとも1つで形質転換した大腸菌 (E. coli) が包含される。本発明の好ましい組換え細胞には、大腸菌 (E
50

E. coli) : p Cro-nfspG₅₂₁₃ : および大腸菌 (*E. coli*) : p Cro-nfspI₄₇₄ が包含される。

組換え細胞DNA技法を使用することにより、例えば宿主細胞内の核酸分子のコピー数、それらの核酸分子が転写される効率、得られる転写物が翻訳される効率および翻訳後調節の効率を操作することによって、トランスポーメーションされた核酸分子の発現を改善することができることは当業者に認識されるだろう。本発明の核酸分子の発現を増加するために有用な組換え細胞技法には、核酸分子と高コピー数プラスミドとの結合、1つ以上の宿主細胞染色体への核酸分子の組込み、ベクター安定配列のプラスミドへの付加、転写調節シグナルの置換または修飾（例えば、プロモーター、オペレーター、エンハンサー）、翻訳調節シグナルの置換または修飾（例えば、リボソーム結合部位、シャイン-ダルガーノ（Shine-Dalgarno）配列、宿主細胞のコドンの使用に対応するための、本発明の核酸分子の修飾、転写物を不安定化する配列の欠失および発酵中の組換えタンパク質産生から組換え細胞増殖を一時的に分離する調節シグナル（これらに限定されない。）の使用が含まれる。本発明の発現された組換えタンパク質の活性は、得られたタンパク質を断片化、修飾または誘導体化することによって改良することができる。

本発明によると、組換え細胞を使用して、このようなタンパク質を産生するのに効果的な条件下にてこのような細胞を培養し、タンパク質を回収することによって、本発明の外部寄生生物唾液タンパク質を産生することができる。タンパク質を産生するための効果的な条件には、タンパク質の産生を可能にする適当な培地、バイオリアクター、温度、pHおよび酸素条件が含まれるが、これらに限定されない。適切、即ち効果的な培地は、本発明の細胞が培養されるとき、外部寄生生物唾液タンパク質を産生することができる任意の培地をいう。このような培地は、典型的には、同化可能な炭水化物、窒素およびリン酸塩源、並びに適当な塩、鉱物、金属およびビタミンのような他の栄養素を含有する水溶性培地である。培地は複合栄養物を含有してもよく、または規定された最小培地であってもよい。

本発明の細胞は、バッチ、給餌-バッチ、細胞リサイクルおよび連続発酵槽（これらに限定されない。）を包含する従来の発酵バイオリアクター中に培養され得る。培養はまた、振とうフラスコ、試験管、マイクロタイマー皿およびペトリプレートで実施されてもよい。培養は、組換え細胞に適当な温度、pHおよび酸素含量で実施される。このような培養条件は、通常の当業者の専門技術内である。

産生に使用するベクターおよび宿主系に応じて、得られた外部寄生生物唾液タンパク質は組換え細胞内に残存してもよく；発酵培地中に分泌されてもよく；大腸菌 (*E. coli*) の細胞周辺腔などの細胞膜間の空間に分泌されてもよく；または、細胞膜またはウィルス膜の外側表面に保持されてもよい。「タンパク質を回収する」という句は、単純にタンパク質を含有する発酵培地全体を採取することを言い、分離または精製の追加のステップを含意する必要はない。本発明の外部寄生生物唾液タンパク質は、アフィニティクロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、ろ過、電気泳動、疎水性相互作用クロマトグラフィー、ゲルろ過クロマトグラフィー、逆相クロマトグラフィー、クロマトフォーカシングおよび溶解度差（これらに限定されない。）のような種々の標準的なタンパク質精製技法を使用して精製することができる。

外部寄生生物唾液タンパク質は好ましくは「実質的に純粋な」形態で回収される。本明細書で使用される「実質的に純粋な」は、治療用組成物または診断用としてタンパク質を効果的に使用することを可能にする純度をいう。例えば、本発明の組換え細胞から単離された外部寄生生物唾液タンパク質の用量を投与した動物は、このタンパク質に混合された不純物による実質的な毒性作用を示してはいけない。

実質的に汚染物質を含有しない外部寄生生物唾液は、本発明の唾液採取装置 (Frank による、国際公開公報第 96/111,271 号に開示される；この公報は参考として本明細書に全体が組み入れられる) を使用して採取され得る。本発明の好ましいチャンバーの内径は好ましくは約 7.5 cm である。本発明の採取手段のサイズは、好ましくは 7.5 cm のチャンバーの開放端より大きく、採取手段のサイズはさらに好ましくは約 8 cm

である。

本発明によると、外部寄生生物唾液産物は、採取手段と塩化ナトリウム、アルコールおよびトリスを含有するトリス緩衝液とを接触させることによって、採取手段（関連出願である国際公開公報第96/111,271号に記載されている）から抽出され得る。さらに好ましい抽出緩衝液は、2.5M NaCl、5%IPAおよび20mMトリス、pH約8.0乃至pH約8.3を含む。トリス緩衝液を使用して、採取手段からタンパク質および他の産物を溶出するために好適な抽出時間は、実施例に詳細に記載される。

疎水性相互作用クロマトグラフィー（HIC）樹脂を使用して濃縮することによって、本発明の採取手段から抽出された唾液タンパク質のさらなる濃縮を実施してもよい。好適なHIC樹脂は、高塩濃度でタンパク質と結合する任意の樹脂を包含する。好ましいHIC樹脂は、例えばブチル-、オクチル-およびフェニル-基質接合樹脂を包含する。さらに好ましい樹脂はフェニル-セファロース樹脂を包含する。好ましい態様において、トリス緩衝液に含有される本発明のノミ唾液タンパク質抽出物をHIC樹脂と接触させて、ノミ唾液タンパク質を樹脂に結合させてもよい。

本発明によると、「ミメトープ」は、本発明の単離外部寄生生物唾液タンパク質がその機能を実行する能力（例えば、抗凝固、抗補体、血管拡張、プロテアーゼ、酸性ホスファターゼ、またはアレルギー性皮膚炎に罹患しやすい動物もしくはアレルギー性皮膚炎である動物の過敏性を検出および/または治療すること）を模倣することができる任意の化合物をいう。ミメトープは、分解を受けにくくするように調節されているが、望ましい活性を依然として保持するペプチドであってもよい。ミメトープの他の例には、炭水化物系化合物、脂質系化合物、核酸系化合物、天然有機化合物、合成有機化合物、抗イディオタイプ抗体および/または触媒抗体、またはそれらの断片が包含されるが、これらに限定されない。本発明のミメトープはまた、アレルギー活性および/または抗原活性を有する外部寄生生物唾液タンパク質の非タンパク質部分を包含していてもよい（例えば、外部寄生生物唾液タンパク質と結合した炭水化物部分）。ミメトープは、例えば、外部寄生生物が摂食する能力を変化させることができる化合物、または外部寄生生物に咬まれることにより生ずるアレルギー性皮膚炎を検出および/または治療することができる化合物について合成化合物のライブラリーをスクリーニングすることによって、得ることができる。ミメトープはまた、合理的な医薬設計により得ることができる。合理的な医薬設計手順において、本発明の化合物の3次元構造を、例えば、核磁気共鳴（NMR）またはX線結晶構造解析によって解析することができる。次いで3次元構造を使用して、例えば、コンピュータモデルリングによって可能なミメトープの構造を予測することができる。次いで予測されたミメトープの構造を、例えば化学合成、組換えDNA技術によって産生することによって、または天然の原料（例えば、植物、動物、細菌および真菌）からミメトープを単離することによって産生することができる。

本発明の一態様は、動物が外部寄生生物唾液産物に過敏性であるかどうかを検出することができるインビオ試験である。本発明のインビオ試験を最初に使用して、動物が外部寄生生物唾液産物に過敏性であるかどうかを測定し、次いで動物が特定の外部寄生生物唾液成分、特に外部寄生生物唾液タンパク質に過敏性であるかどうか測定することができる。本発明のインビオ過敏性試験は、アレルギー性皮膚炎に罹患しやすい動物またはアレルギー性皮膚炎である動物を同定するために特に有用である。本発明のインビオ過敏性試験は、FADに罹患しやすい動物またはFADである動物を同定するためにさらに特に有用である。本発明の好適なインビオ過敏性試験は、少なくとも1つの外部寄生生物唾液産物またはそのミメトープを含有する有効量の処方剤を投与（例えば、皮内注射または表皮スクラッチ法）を含む皮膚試験であってもよいが、これらに限定されない。本発明の皮膚試験を実施するための方法は当業者に周知で、本明細書に簡単に開示されている。

インビオ皮膚試験に使用する好適な処方剤は、本発明の1つ以上の単離外部寄生生物唾液タンパク質を含有する。

本発明の皮膚試験に使用するための外部寄生生物唾液タンパク質の好適な量は、試験に使用される産物のアレルゲン性および産物が搬送される部位に応じて広範に変化してもよい

10

20

30

40

50

。本発明の皮膚試験に使用するための外部寄生生物唾液タンパク質の好適な量は、この産物に対するアレルギー反応によって生じる検出可能な膨疹または硬結（硬化）などの反応を形成することができる量を含有する。本発明の皮膚試験に使用するための外部寄生生物唾液タンパク質の好ましい量は、約1ナノグラム（ng）乃至約500マイクログラム（ μ g）の範囲の外部寄生生物唾液タンパク質で、さらに好ましくは約5ng乃至約300 μ gの範囲の外部寄生生物唾液タンパク質であり、よりさらに好ましくは約10ng乃至約50 μ gの範囲の外部寄生生物唾液タンパク質である。この量は投与されるタンパク質のアレルゲン性に応じて変化することが当業者に理解されるべきである。

本発明によると、本発明の外部寄生生物唾液タンパク質を、免疫強化物質（例えば、以下に詳細に記載される本発明のキャリアまたはアジュバント）と組み合わせてもよい。しかしながら、本発明の新規側面は、本発明の外部寄生生物唾液タンパク質は免疫強化物質が存在しなくても過敏性応答を誘導することができるということである。

本発明の皮膚試験はさらに、動物に対照溶液を投与することを具備する。対照溶液は陰性対照溶液および／または陽性対照溶液を含有していてもよい。本発明の陽性対照溶液は、動物に投与したとき、過敏性応答を誘導することが知られている少なくとも1つの化合物の有効量を含有する。陽性対照として使用するための好ましい化合物は、ヒスタミンを含むが、これに限定されない。本発明の陰性対照溶液は、動物に投与したとき、過敏性応答を誘発しないことが知られている溶液を含む。このように、陰性対照溶液は、生理食塩液などの、特に過敏性応答を誘発することができない化合物を含有する溶液または単に処方剤を調製するために使用される緩衝液を含んでもよい。好ましい陰性対照溶液の例はフェノレート化リン酸緩衝液生理食塩液（ノースカロライナ州レノイアのグリーアラボラトリーズ社（Greer Laboratories Inc.）製）である。

本発明の1つ以上の処方剤に対する動物の過敏性は、1つ以上の実験試料および対照試料を動物に投与することによって生ずる反応（例えば、膨疹サイズ、硬結または硬化；当業者に公知の技法を使用する）を測定し、実験試料に対する反応と1つ以上の対照溶液を投与することによって生じる反応とを比較することにより評価され得る。皮内注射のための好ましい装置は個別注射器を包含する。スクラッチ法のための好ましい装置は、一度に多数の試料の投与を可能にする装置を包含する。動物の過敏性は、本発明の処方剤の投与によって生じる反応が、陰性対照の投与によって生じる反応より大きいかどうかを測定することによって、および／または処方剤の投与によって生じる反応が、陽性対照溶液の投与によって生じる反応と少なくともほぼ同じサイズであるかどうかを測定することによって、評価され得る。このように、実験試料が、動物に陽性対照を投与することによって生ずる膨疹のサイズと同じか、または大きい反応を生ずる場合には、その動物は実験試料に対して過敏性である。逆に、実験試料が、動物に陰性試料を投与することによって生じる反応と同様の反応を生じる場合には、その動物は実験試料に対して過敏性でない。

動物の過敏性を評価するための好ましい膨疹のサイズは、直径が約16mm乃至約8mmの範囲で、さらに好ましくは約15mm乃至約9mmの範囲であり、よりさらに好ましくは、約14mm乃至約10mmの範囲である。

好ましくは、動物が本発明の処方剤に対して即時型過敏性応答を示す能力または示さない能力は、試料投与の約2分乃至約30分後に、好ましくは試料投与の約10分乃至25分後に、よりさらに好ましくは試料投与の約15分後に膨疹サイズを測定することによって測定される。

好ましくは、動物が本発明の処方剤に対して遅延型過敏性応答を示す能力または示さない能力は、試料投与の約18時間乃至約30分後に、さらに好ましくは試料投与の約20時間乃至約28時間後に、よりさらに好ましくは試料投与の約24時間後に硬結および／または紅斑を測定することによって、測定される。遅延型過敏性応答はまた、当業者に公知の技法を使用して、上記に直接規定する期間の間に投与部位の細胞の浸潤の程度を測定するなどの他の技法を使用しても測定され得る。

好ましい態様において、本発明の皮膚試験は、本発明の少なくとも1つのノミ唾液タンパク質を含有する処方剤の有効量を動物の所定の部位に皮内注射することと、同じ動物の異

10

20

30

40

50

なる部位に対照溶液の有効量を皮内注射することとを具備する。多数の部位に同時に複数の試料を搬送することができ、好ましくは多数の処方剤を同時に評価することができる装置を使用することは、当業者の範囲内である。1つの好ましい処方剤は、本発明によって採取されるノミ唾液産物を含有する。また、1つ以上の組換えによって產生されるノミ唾液タンパク質を含有する処方剤も好ましい。

本発明の皮膚試験に使用するための好適なノミ唾液タンパク質は、本明細書の配列番号表に掲載されるアミノ酸配列またはその相同体を有するタンパク質を包含する。好ましい陽性対照試料はヒスタミンを含有する試料であってもよい。好ましい陰性対照試料は希釈剤を含有する試料であってもよい。

本発明の皮膚試験を使用する、外部寄生生物唾液タンパク質に対する感受性を試験するのに好適で、好ましい動物は本明細書に開示される。本明細書の皮膚試験を用いて試験する特に好ましい動物には、イヌ、ネコおよびウマが包含され、イヌとネコがよりさらに好ましい。

本発明の別の態様は、抗体であると推定される物質を含有する溶液と外部寄生生物唾液タンパク質を含有する溶液とを、免疫複合体が形成されて、検出され得るような方法で接触させることによって、本発明の1つ以上の外部寄生生物唾液タンパク質と結合することができる抗体の存在を検出できるインビトロの免疫吸着試験である。従って、本発明のインビトロ免疫吸着試験は、動物が過去に外部寄生生物唾液抗原に暴露された経験があり、従って外部寄生生物唾液抗原に対してさらに暴露されると過敏症を示す可能性があるということを示すことによって、アレルギー性皮膚炎に罹患しやすい動物またはアレルギー性皮膚炎である動物を同定するために特に有用である。

本発明によると、本発明のインビトロ過敏性試験は、(a)本発明の処方剤と動物の体液とを、処方剤と、存在する場合には体液中の抗体との間に免疫複合体を形成するために十分な条件下にて接触させることと；および、(b)形成された免疫複合体の量を測定することとを具備し、複合体の形成が、動物がアレルギー性皮膚炎に罹患しやすいか、またはアレルギー性皮膚炎であることを示す免疫吸着試験でありうる、これに限定されない。免疫吸着試験は、体液中のIgE抗体を検出し、それによって動物の即時型過敏症を示すために特に有用である。形成された免疫複合体の量を測定することは、検出様式に応じて分離するステップを包含していてもよい。免疫吸着アッセイは種々のプロトコールであってもよく、当業者によって設定されてもよい。

本発明の好ましい免疫吸着試験は、固体基板の1つ以上の部分に本発明の1つ以上の外部寄生生物唾液タンパク質またはそのミメトープの好適な量を被覆し、その(または別の)固体基板の1つ以上の他の部分に本発明の陽性対照および/または陰性対照の好適な量を被覆する第1のステップを具備する。本発明の好ましい固体基板には、ELISAプレート、ディップスティック、ラジオイムノアッセイプレート、アガロースビーズ、プラスチックビーズ、イムノプロット膜および紙(これらに限定されない。)が包含され；さらに好ましい固体基板には、ELISAプレート、ディップスティック、またはラジオイムノアッセイプレートが包含され、ELISAプレートおよびディップスティックがよりさらに好ましい。本明細書に使用されるディップスティックは抗体を結合することができる表面を有する任意の固体材料をいい、このような固体材料は、試験管内に挿入された場合にスティック様形状を有する。本発明のインビトロ過敏性試験に使用するための好適で、好ましいノミ唾液タンパク質は、本発明の皮膚試験に開示されるようなものである。

本発明の好ましいインビトロ過敏性試験の第2のステップは、被覆基板とアレルギー性皮膚炎に罹患しやすい動物またはアレルギー性皮膚炎である動物の血清、血漿または全血とを、外部寄生生物唾液産物と結合することができる体液中に含有される抗体が、基板に結合させたこのような産物と結合して、免疫複合体を形成するできるような方法で接触させるステップを具備する。次いで過剰な体液および抗体を基板から洗い流す。体液中のIgE抗体を測定することができる好ましい態様において、体液中に存在する他のアイソタイプの免疫グロブリンおよび/またはアルブミンなどの他のタンパク質の少なくとも一部を除去するために、体液を前処理してもよい。このような除去には、体液とIgG抗体を除

10

20

30

40

50

去するためのプロテインGのような物質とを接触させること、および／または体液を例え
ばコンカナバリン - A (C o n - A) に暴露することによって体液の他の成分から IgE
抗体を親和性精製することが包含されるが、これらに限定されない。

本発明の好ましいインビトロ過敏性試験の第3のステップは、基板に結合させた免疫複合
体と、免疫複合体に結合することができる二次抗体などの化合物または外部寄生生物に対
してアレルギーを示す動物によって産生されるアレルギー関連抗体の重鎖に結合するこ
とができる他の化合物とを、その化合物が免疫複合体と結合できるような方法で接触させ
るステップを具備する。好ましい結合化合物には、IgE抗体の重鎖に結合することができる
二次抗体およびFcRの1本鎖(例えば、FcRの鎖)を包含した、IgE抗体に
結合するFc受容体(FcR)(すなわち、FcR)、並びに膜貫通領域を含有する、
または含有しない切断形態が含まれるが、これらに限定されない。好ましい試験動物は本
明細書に開示されている。免疫複合体と結合することができる化合物は、通常、体液の抗
体に結合する化合物の量を測定することを可能にする標識物で標識される。このような標
識には、放射性標識、基質と接触すると呈色反応を生じることができる酵素、蛍光標識、
化学発光標識、クロモフォリック(Chromophoric)標識または別の化合物によって結合さ
れ得る化合物が含まれるが、これらに限定されない。好ましい標識には、フルオレセイ
ン、ラジオアイソトープ、アルカリホスファターゼ、ビオチン、アビジンまたはペルオキ
シダーゼが含まれるが、これらには限定されない。

本発明の好ましいインビトロ過敏性試験第4のステップは、当業者に公知な技法を使用し
て、固体基板に結合させた検出可能な標識の量を測定するステップを具備する。基質に結合
する体液由来の抗体の量を、二次抗体または他の結合化合物の1つ以上の層を使用して
測定することができることは本発明の範囲内である。例えば、未標識二次抗体を血清抗体
と結合させ、次いでこの未標識二次抗体を標識三次抗体によって結合することができる。
過敏性の動物は、体液試料を使用した免疫複合体形成量と対照試料を使用した免疫複合体
形成量とを比較することによって同定される。免疫複合体は抗体およびそのリガンド(す
なわち、抗原)を含む複合体をいう。このように、免疫複合体は陽性対照試料を使用した
とき形成し、陰性対照試料を使用したとき形成しない。このように、体液試料が、陽性対
照試料を使用した免疫複合体形成と等しいまたはそれより大きい免疫複合体形成を起
した場合には、体液を採取した動物は基板に結合された外部寄生生物唾液産物に対して過敏
性である。逆に、体液試料が陰性対照試料を使用した免疫複合体形成と同様の免疫複合体
形成を起した場合には、体液を採取した動物は基板に結合された外部寄生生物唾液産物
に対して過敏性ではない。

本発明のインビトロ過敏性試験の好ましい態様は：(a) FS-1、FS-2、FS-3
および／または1つ以上のノミ唾液タンパク質(関連出願の国際公開公報第96/111,
271号に開示される)を包含する、ノミ唾液抽出物の好適な量(1996年4月18日に
公開された、Frankらによる関連出願の国際公開公報第96/111, 271号に開
示される)を被覆したELISAプレートと、アレルギー性皮膚炎の罹患しやすさにつ
いて試験する動物の血清、血漿または全血とを接触させるステップと；(b)(i)プレ
ートと、IgEまたはFc受容体のような、このような免疫複合体と結合することができる
他の化合物と特異的に結合する抗体とを接触させることと、(ii)このような抗体または
他の化合物が結合されるかどうかを測定することによって、このような免疫複合体の
存在を検定することにより、免疫複合体がステップ(a)で形成されるかどうかを同定す
るステップとを具備する。特定の態様の引用は、IgEを結合する化合物を基板に塗布し
；次いで、基板に血清、血漿または全血を接触させ；本発明のノミ唾液抽出物または他と
結合する能力によって、IgEと化合物との結合を検出するプロトコールを含む種々の他の
免疫アッセイプロトコールの使用を除外するものではないということが注意されるべき
である。

本発明の一態様はアレルギー性皮膚炎に罹患しやすい動物またはアレルギー性皮膚炎である
動物を同定するために有用なキットである。本明細書で使用される、疑わしい動物は試
験される動物である。本発明のキットは、動物がアレルギー性皮膚炎に罹患しやすいか、

10

20

30

40

50

アレルギー性皮膚炎であるかどうかを測定するためであって、アレルギー性皮膚炎に罹患しやすい動物またはアレルギー性皮膚炎である動物を同定するために使用される本発明の処方剤と手段とを具備する。動物がアレルギー性皮膚炎に罹患しやすいか、またはアレルギー性皮膚炎であるかどうかを測定するための手段は、上記に詳細に記載した本発明のインビボまたはインビトロ過敏性試験を包含しうる。本発明のキットはさらに、本明細書に開示されるものなどの少なくとも1つの対照溶液を含有する。

本発明の好ましいキットは、免疫アッセイを実施するために有用な要素を具備する。本発明のキットは1つ以上の実験試料（すなわち、本発明の処方剤）と1つ以上の予め充填されたディップスティックまたはELISAプレートに結合する1つ以上の対照試料と、試験される動物の体液に含有される抗体とディップスティックまたはELISAプレートに結合されたタンパク質との免疫複合体形成を検出するために必要な手段（例えば、標識された二次抗体または他の結合化合物および上で詳細に記載されたこのような標識物質を解析するために必要な任意の溶液）を含有していてもよい。キットが本発明の処方剤だけを含むことと検出手段が別な方法で提供され得ることは本発明の範囲内である。

本発明の別の好ましいキットは、皮膚試験を実施するために有用な要素を具備する。本発明のキットは、1つ以上の実験試料および/または1つ以上の対照試料を含有する少なくとも1つの予め充填された針付き注射器を具備しうる。

2つ以上の異なるインビボおよび/またはインビトロ試験が診断目的のための組み合わせに使用しうることは本発明の範囲内である。例えば、外部寄生生物唾液タンパク質に対する動物の即時型過敏性は、動物の体液中の外部寄生生物唾液アレルゲンに特異的なIgE抗体を検出することができるインビトロ免疫吸着試験を使用して試験され得る。外部寄生生物唾液タンパク質に対して遅延型過敏性を示すほとんどの動物はまた、このアレルゲンに対して即時型過敏性を示すが、このアレルゲンに対して遅延型過敏性を示す少数の動物はこのアレルゲンに対して即時型過敏性を示さない。このような場合には、IgE特異的なインビトロ試験の陰性結果により、本発明のインビボ試験を使用して外部寄生生物唾液アレルゲンに対する動物の遅延型過敏性を試験することができる。

本発明の別の側面は、本発明の処方剤を用いて、アレルギー性皮膚炎に罹患しやすい動物またはアレルギー性皮膚炎である動物を治療することを包含する。本発明によると、治療という用語は、外部寄生生物にかまれることに対する動物による過敏性応答の調節をいつてもよい。調節は、例えば動物の過敏性応答に関する細胞の免疫調節または唾液酵素の抗凝固作用を阻害し、それによって動物の真皮を貫通して摂食する節足動物の能力を妨害することにより、動物の過敏性応答に関する細胞を調節するか、または外部寄生生物がアレルゲンを動物に導入する能力を変更することを包含しうる。免疫調節は、典型的には、免疫応答（例えば、抗体、抗原、主要組織適合（MHC）およびMHC分子と共反応性の分子）に関する分子の活性を調節することを包含しうる。特に、免疫調節は、過敏性応答に関する細胞の炎症応答、免疫抑制および免疫寛容化を起こす抗原：抗体相互作用の調節をいう。免疫抑制は、例えば免疫応答に関する特定の細胞を殺すことによって、免疫応答を阻害することをいう。免疫寛容化は、免疫応答に関する特定の細胞をアレルギー化する（抗原に対するT細胞の反応性を低下させる）ことによって免疫応答を阻害することをいう。動物を治療する好適で、好ましい外部寄生生物は本明細書に開示されている。本発明の特に好ましい処方剤を使用してFADを治療する。

本発明の一態様は、効果的な方法で動物に投与するとき、外部寄生生物に咬まれたことによって伝播されるアレルギー成分に対するその後の暴露の結果、動物による過敏性応答を遮断する（すなわち、低下または実質的に予防する）ように、動物の免疫応答を免疫調節する（すなわち、動物を免疫調節する）ための有用な治療用組成物である。このような治療用組成物は、外部寄生生物唾液産物に過敏性であることが公知である動物および外部寄生生物唾液産物に対する過敏性応を起こしやすい動物を免疫調節するために有用である。本発明の一態様は、本発明の外部寄生生物唾液タンパク質に対する免疫応答を阻止することができる脱感作化合物を含有する治療用組成物である。このような脱感作化合物には、遮断化合物、寛容原性物質および/または抑制性化合物包含される。遮断化合物は炎症応

10

20

30

40

50

答を起こすことができる抗原：抗体相互作用を調節することができる化合物を包含し、寛容原性物質は動物を免疫寛容化することができる化合物であり、抑制性化合物は動物を免疫抑制できる。本発明の脱感作化合物は可溶性であっても、膜結合性であってもよい。膜結合性脱感作化合物は、細胞、リポソーム、平板膜、蝸牛殻またはミセルを含むバイオメンブレンと結合させられてもよい。本発明の可溶性脱感作化合物は：(1)肥満細胞のIgE：抗原が媒介する脱顆粒を遮断することによるI型過敏性反応を阻止するために；(2)細胞の補体破壊に到るIgG：抗原複合体形成を遮断することによるI IgG型過敏性反応を阻止するために；および(3)マクロファージによるサイトカイン分泌のヘルパーT細胞刺激を遮断することによるI V型過敏性反応を阻止するために有用である。本発明の膜結合脱感作化合物は：(1)細胞の補体破壊に到る細胞表面のIgG：抗原複合体形成を遮断することによるI IgG型過敏性反応を阻止するために；(2)免疫細胞のIgGが調節するシグナル伝達を遮断することによるI IgG型過敏性反応を阻止するために；および(3)抗原結合細胞のT細胞障害性細胞による溶菌を遮断することによるI V型過敏性反応を阻止するために有用である。

本発明の脱感作化合物はまた、外部寄生生物唾液産物に対する過敏性応答に関与する特殊な細胞を脱感作化合物の標的とすることができるリガンド分子と共有結合させてもよい。脱感作化合物と結合する適切なリガンドには、例えば免疫グロブリン分子の少なくとも一部分、サイトカイン、レクチン、異種アレルゲン、CD8分子、CD4分子または主要組織適合性分子（例えば、MHCクラスI分子またはMHCクラスII分子）が含まれる。

脱感作化合物と結合する免疫グロブリンの好まし部分は免疫細胞特異的表面分子と結合することができる可変領域と、免疫細胞のFc受容体と結合することができる定常領域、特にIgE定常領域を包含する。好ましいCD8分子はCD8の鎖の少なくとも細胞外機能領域を含有する。好ましいCD4分子はCD4の少なくとも細胞外機能領域を含有する。免疫細胞は、免疫応答に関与する細胞、特にMHCクラスI分子またはMHCクラスII分子を有する細胞をいう。好ましい免疫細胞は、抗原呈示細胞、T細胞およびB細胞を包含する。

一態様において、本発明の治療用組成物は本発明の外部寄生生物唾液産物またはそのミメトープを含有する。好ましい治療用組成物は、本発明の外部寄生生物唾液抽出物または少なくとも1つの外部寄生生物唾液産物（好ましくはタンパク質）またはそのミメトープを含有する。

ノミアレルギー性皮膚炎を治療するための本発明の好適な治療用組成物は、ノミ唾液抽出物（関連出願である国際公開公報第96/11,271号に開示されるものなど）および少なくとも1つのノミ唾液タンパク質またはそのミメトープを含有する他の処方剤を包含する。好ましい治療用組成物はFS-1、FS-2および/またはFS-3（関連出願である国際公開公報第96/11,271号に開示されるものなど）並びにFS-1、FS-2および/またはFS-3から単離することができる少なくとも1つのノミ唾液タンパク質の少なくとも一部分を含有する。このように、治療用組成物として使用するため的好ましい処方剤は、FS-1、FS-2、FS-3および/または配列番号53、配列番号62、配列番号65、配列番号70、配列番号72、配列番号75、配列番号77、配列番号78および配列番号87を含有するアミノ酸配列を有するタンパク質の1つ以上の少なくとも一部分を包含する。

別の態様において、治療用組成物は好適な賦形剤と結合した本発明の外部寄生生物産物を含有しうる。本発明の治療用組成物は、治療する動物が寛容化を起こしうる賦形剤中で処方されてもよい。好ましい賦形剤は、細胞が刺激され、免疫応答を開始または増大するように、動物のアレルギー応答に関与する細胞によって結合され得る形態に本発明の産物を維持することができる。このような賦形剤の例には、水、生理食塩液、リンゲル液、デキストロース液、ハンクス液および他の生理学的平衡塩水溶液が包含される。固定油、ゴマ油、オレイン酸エチルまたはトリグリセリドのような非水溶性基剤を使用してもよい。他の有用な処方剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、またはデキストランなどの増粘剤を含有する懸濁液を包含する。賦形剤は、等張性および化学的安定

10

20

30

40

50

性を増大する物質のような添加剤の少量を含有してもよい。緩衝液の例には、リン酸緩衝液、炭酸水素緩衝液およびトリス緩衝液が包含され、保存剤の例にはチメロサール、m-またはo-クレゾール、ホルマリンおよびベンジルアルコールが包含される。標準的な処方剤は注射用液状物であっても、注射用の懸濁液または溶液として好適な液状物で服用させられ得る固体物であってもよい。従って、液状ではない処方剤では、賦形剤は投与前に水または生理食塩液を添加することができるデキストロース、ヒト血清アルブミン、保存剤等を含有していてもよい。

別の態様において、本発明の唾液産物の利点は、投与のためにアジュバントおよび/または担体を必要としないということであるが、本発明の治療用組成物は担体またはアジュバントを含有していてもよい。アジュバントは、典型的には、特異抗原に対する動物の免疫応答を一般に増大する物質である。好適なアジュバントには、サイトカイン、ケモカインおよびサイトカインおよびケモカインの産生を誘導する化合物（例えば、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 [GM-CSF]、マクロファージコロニー刺激因子 [M-CSF]、顆粒球コロニー刺激因子 [G-CSF]、コロニー刺激因子 [CSF]、エリスロポイエチン [EPO]、インターロイキン-2 [IL-2]、インターロイキン-3 [IL-3]、インターロイキン-5 [IL-5]、インターロイキン-6 [IL-6]、インターロイキン-7 [IL-7]、インターロイキン-8 [IL-8]、インターロイキン-10 [IL-10]、インターロイキン-12 [IL-12]、-インターフェロン [IFN-]、-インターフェロン誘導因子 [IGIF]、トランスフォーミング成長因子、RANTES [活性化の結果調節されて、発現され、おそらく分泌される正常なT細胞]、マクロファージ炎症性タンパク質 [例えば、MIP-1 およびMIP-2]、およびリーシュマニア (Leishmania) 伸長開始因子 [LeIF]；細菌成分（例えば、内毒素、特に超抗原、外毒素および細胞壁成分）；アルミニウムをベースとした塩；カルシウムをベースとした塩；シリカ；ポリヌクレオチド；トキソイド；血清タンパク質、ウィルス外殻タンパク質；ブロックコポリマーアジュバント（例えば、ハンター (Hunter) のタイターマックス (Tittermax) TMアジュバント [バクセル (Vaxcel) TM、ジョージア州のノルクロス社 (Inc. Norcross)]、リビ (Ribi) アジュバント [モンタナ州ハミルトンのリビムノケムリサーチ社 (Ribi ImmunoChem Research, Inc.)]；並びにサポニンおよびそれらの誘導体（例えば、クイルA (QuilA) [デンマークのスーパーフォスバイオセクター社 (Superfos Biosector A/S)]が含まれるが、これらに限定されない。本発明のタンパク質アジュバントは、本明細書に記載する方法を使用してタンパク質またはこのようなタンパク質をコードする核酸分子の形態で搬送され得る。

担体は、一般に治療する動物中で治療用組成物の半減期を延長する化合物である。好適な担体には、ポリマー放出制御処方剤、生分解性埋込物、リポソーム、細菌、ウィルス、油、エステルおよびグリコールが含まれるが、これらに限定されない。

本明細書の一態様は、本発明の治療用組成物を動物の血流に徐々に放出することができる放出制御処方剤である。好適な放出制御処方剤には、生体適合性（生分解性を含む）ポリマー、他のポリマーマトリックス、カプセル、マイクロカプセル、微粒子、ボーラス製剤、浸透圧ポンプ、拡散装置、リポソーム、脂質球、および経皮搬送システムが含まれるが、これらに限定されない。本発明の他の放出制御処方剤は、動物に投与すると、in situで、固体またはゲルを形成する液状物を包含する。

本発明はまた、組換えウィルス粒子治療用組成物を包含する。このような組成物は、ウィルスの外殻にパッケージングされ、投与後に動物内で発現されうる本発明の組換え分子を包含する。好ましくは、組換え分子はパッケージング欠損である。ウィルス、ポックスウィルス、アデノウィルス、ヘルペスウィルス、およびレトロウィルス（これらに限定されない。）を包含するが、これらに限定されない多数の組換えウィルスを使用することができる。好ましい組換えウィルス粒子は、ウィルス（シンドビスウィルス (Sindbis virus) など）、ヘルペスウィルスおよびポックスウィルス系のものである。

10

20

30

40

50

組換えウィルス粒子ワクチンを製造する方法とそれを使用する方法は、発明の名称「組換えウィルス粒子ワクチン (Recombinant Virus Particle Vaccines)」で、1993年2月8日に出願された、米国特許出願番号第08/015/414号、1993年11月30日に公布された、Espositeらによる米国特許第5,266,313号および発明の名称「組換えイヌヘルペスウィルス (Recombinant Canine Herpesvirus)」で、1996年1月15日に出願されたHaanесらの米国特許出願番号第08/602,010号に開示されている。この節に参照されているこの特許および特許出願の各々は参照文献として本明細書に全体が組み入れられている。

本発明の組換えウィルス粒子治療用組成物を動物に投与すると、免疫された動物内の細胞に感染し、外部寄生生物に咬まれることによるアレルギー性皮膚炎から動物を保護することができる保護タンパク質またはRNA核酸分子を産生させる。例えば、本発明の1つ以上の外部寄生生物唾液タンパク質をコードする核酸分子を含む組換えウィルス粒子を、外部寄生生物唾液アレルゲンに対して動物が寛容性を生ずるプロトコールに従って投与する。

一態様によると、本発明の核酸分子は、裸の（すなわち、ウィルス外殻または細胞膜にパッケージングされない）核酸ワクチン（例えば、Wolffら、1990年、サイエンス（Science）247、1465-1468ページに教示されるような裸のDNAまたはRNA分子のような）として動物に搬送することができる。本発明の裸の核酸ワクチンは本発明の核酸分子を含み、好ましくは複製能を有するか、または増殖能を有する本発明の組換え分子を好ましくは含む。本発明の裸の核酸ワクチンは、例えばジシストロン組換え分子の形態の、本発明の1つ以上の核酸分子を含有する。好ましい裸の拡散ワクチンには、ウィルスゲノムの少なくとも一部分を包含する（すなわち、ウィルスベクター）。好ましいウィルスベクターには、ウィルス、ポックスウィルス、アデノウィルス、ヘルペスウィルスおよびレトロウィルス系のウィルスが含有され、ウィルス（シンドビスウィルス（Sindbis virus）またはセムリキウィルス（Semliki virus）など）、種特異的ヘルペスウィルスおよび種特異的ポックスウィルスが特に好ましい。タンパク質の產生に好適であると開示されるものを含む任意の好適な転写調節配列を使用してもよい。特に好ましい転写調節配列には、サイトメガロウィルス中間初期（好ましくはイントロン-Aと合わせて）、ラウス肉腫（Rous Sarcoma）ロングターミナルリピートおよび組織特異的転写調節配列、並びにウィルスベクターが使用される場合には、ウィルスベクターに内在する転写調節配列が包含される。「強い」ポリ（A）配列の組み入れも好ましい。

本発明の裸の核酸ワクチンは種々の方法で投与されてもよく、筋肉内投与、皮下投与、皮内投与、経皮投与、鼻腔内投与および経口投与が好ましい。一態様の例は1995年3月2日に公開された、国際公開公報第95/05853号に開示されている。裸の核酸ワクチンの好ましい1回投与量は、当業者により決定され得るように、投与経路および/または搬送方法に依存して約1ナノグラム (ng) 乃至約100 μgの範囲である。好適な搬送方法には、例えば注射、点滴剤、噴霧剤、経口および/または局所適用を含む。本発明の裸のDNAは水性賦形剤（例えば、リン酸緩衝生理食塩液）単独または担体（例えば、脂質をベースとした基剤）に含有されてもよい。

本発明の治療用組成物は、タンパク質を分解させない従来の方法（例えば、ろ過）によって滅菌されても、および/または凍結乾燥されてもよい。

本発明の治療用組成物は、本明細書に記載される外部寄生生物の侵襲を生じやすいいかなる動物に投与されてもよい。本発明の治療用組成物を効果的な方法で投与するための許容できるプロトコールは、個々の投与サイズ、投与数、投与頻度および投与方法に応じて変更することができる。このようなプロトコールの決定は当業者によって実行されてもよい。効果的な投与量は外部寄生生物唾液アレルゲンに対する過敏性から動物を治療することができる投与量をいう。効果的な投与量は、例えば使用する治療用組成物、組成物が誘導された節足動物および受容動物のサイズと種類に応じて変更することができる。外部寄生

10

20

30

40

50

生物唾液アレルゲンに対して動物を免疫調節する効果的な投与量は、外部寄生生物唾液アレルゲンに対する動物の過敏性応答を軽減することができる期間にわたって投与される投与量を包含する。例えば、第1の寛容用量は、過敏症動物に投与されたとき、最小過敏性応答を生じる本発明の治療用組成物の量を含有していてもよい。第2の寛容用量は第1の用量より多い量の同治療用組成物を含有していてもよい。有効寛容用量は、動物が外部寄生生物に咬まれることによる過敏性応答を生じないように、動物を寛容するために必要な治療用組成物の漸増濃度を含有していてもよい。動物を脱感作する効果的な用量は、外部寄生生物に咬まれることに対する過敏性応答から動物を遮断するほどの濃度の本発明の治療用組成物を含有していてもよい。効果的な脱感作用量は、過敏症動物に投与されたとき、最小の過敏性応答を生じる濃度の治療用組成物を含有する反復投与を含有していてもよい。

好適な1回量は、好適な期間にわたって1回以上投与されたとき、外部寄生生物唾液アレルゲンに対する過敏性から動物を治療することができる用量である。例えば、外部寄生生物唾液産物またはミメトープ治療用組成物の好ましい1回量は、約0.5ng乃至約1gの治療用組成物/動物の体重キログラムである。治療用組成物によるさらなる治療が、最初の投与の約1時間乃至1年後に投与されてもよい。治療用組成物によるさらなる治療は、好ましくは、動物が外部寄生生物に対する過敏性応答から保護されないときに投与される。特定の投与量および投与計画は、上記に考察したパラメーターに基づいて、当業者によって開発されてもよい。投与の様式には、皮下経路、皮内経路、静脈内経路、鼻腔経路、経口経路、経皮経路および筋肉内経路が包含されうるが、これらに限定されない。

本発明の治療用組成物は外部寄生生物に咬まれることに対する動物の過敏性を調節することができる他の化合物と合わせて使用され得る。例えば、動物は、過敏性応答に関する細胞の機能を調節することができる化合物、全身的薬剤または抗炎症剤（例えば、抗ヒスタミン剤、抗ステロイド剤、抗炎症剤およびIgEからIgGへ免疫グロブリンの重鎖のクラススイッチを駆動する薬剤）のようなアレルギー反応を低下する化合物で治療され得る。過敏性応答に関する細胞の機能を調節するために有用な好適な化合物には、抗ヒスタミン剤、クロモリンナトリウム、テオフィリン、シクロスボリンA、アドレナリン、コルチゾン、細胞のシグナル伝達を調節することができる化合物、アデノシン3',5'-サイクリックヌクレオチド（cAMP）活性を調節することができる化合物、およびIgEもしくはIgE特異的Fc受容体由来のペプチド、IgEもしくはIgE特異的Fc受容体由来のペプチドに特異的な抗体、またはIgEとFc受容体との結合を遮断することができる抗体（これらに限定されない。）のようなIgEを遮断する化合物が包含される。

本発明の別の側面は、本発明の処方剤を使用して、アレルギー性皮膚炎に罹患しやすい動物またはアレルギー性皮膚炎である動物に対する治療を処方するための方法を包含する。ノミアレルギー性皮膚炎の治療を処方するための好ましい方法は、例えば：（1）本発明の少なくとも1つのノミ唾液抗原またはそのミメトープを含有する処方剤の有効量を動物の1つの部位に皮内注射することと（好適で、好ましい処方剤は本明細書に開示されている）；（2）対照溶液の有効量を動物の第2の部位に皮内注射することと；（3）処方剤の注射によって生じる腫瘍のサイズと、対照溶液の注射によって生じる腫瘍のサイズとを測定して、比較することによって、動物がノミアレルギー性皮膚炎であるかどうかを評価することと；および（4）ノミアレルギー性皮膚炎の治療を処方することとを具備する。ノミアレルギー性皮膚炎の治療を処方するための別の好ましい方法は：（1）治療する予定の動物から得た体液試料の第1の部分と、少なくとも1つのノミ唾液抗原またはそのミメトープを含有する処方剤の有効量とを接触させて（好適で、好ましい処方剤は本明細書に開示されている）、第1の免疫複合体溶液を形成することと；（2）陽性対照抗体を接触させて、第2の免疫複合体溶液を形成することと；（3）第1および第2の免疫複合体溶液中の免疫複合体形成量を測定して比較することと；および（4）ノミアレルギー性皮膚炎の治療を処方することとを具備する。本明細書に開示される外部寄生生物唾液産物処方剤を使用して、他の外部寄生生物によって生じるアレルギーの治療を処方するために同

10

20

30

40

50

様の方法が使用されてもよいことは注目されるべきである。

本発明の別の態様は、本発明の処方剤を使用して、アレルギー性皮膚炎に罹患しやすい動物またはアレルギー性皮膚炎である動物を監視するための方法を含む。本発明のインビポおよびインビトロ試験を使用して、アレルギー性皮膚炎の任意の治療前後に、アレルギー性皮膚炎について動物を試験することができる。ノミアレルギー性皮膚炎の治療を監視する好ましい方法（他の外部寄生生物アレルギーの治療を監視するように適合されてもよい）は：（1）少なくとも1つのノミ唾液タンパク質またはそのミメトープを含有する処方剤の有効量を動物の1つの部位に皮内注射すること（好適で、好ましい処方剤は本明細書に開示されている）；（2）動物の第2の部位に対照溶液の有効量を皮内注射すること；および（3）処方剤の注射によって生じる膨疹のサイズと対照溶液の注射によって生じる膨疹のサイズとを測定して比較することによって、動物がノミ唾液抗原に脱感作されているかどうかを決定することとを具備する。

ノミアレルギー性皮膚炎の治療を監視するための別の好ましい方法（他の外部寄生生物アレルギーの治療を監視するように適合されてもよい）は：（1）少なくとも1つのノミ唾液タンパク質またはそのミメトープを含有する処方剤の有効量を治療する予定の動物から得た体液試料の第1の部分と接触させて（好適で、好ましい処方剤は本明細書に開示されている）、第1の免疫複合体溶液を形成することと；（2）陽性対照抗体を接触させて、第2の免疫複合体溶液を形成することと；（3）第1および第2の免疫複合体溶液中の免疫複合体形成量を測定して比較することによって、動物がノミ唾液抗原に対して脱感作されているかどうかを決定することとを具備する。

本発明はまた、外部寄生生物唾液タンパク質またはそのミメトープと選択的に結合することができる抗体を包含する。このような抗体は本明細書において抗外部寄生生物唾液タンパク質抗体と呼ばれる。本明細書に使用される「選択的に結合する」は、このような抗体が外部寄生生物唾液タンパク質およびそのミメトープと優先的に結合する能力をいう。特に、本発明はノミ唾液タンパク質と選択的に結合することができる抗体を包含する。結合は、免疫プロットアッセイ、免疫沈降アッセイ、酵素免疫アッセイ（例えば、ELISA）、ラジオイムノアッセイ、免疫蛍光抗体アッセイおよび免疫電子顕微鏡を含む当業者に周知の種々の方法を使用して測定され得る；例えば、Sambrookら、上記文献参照。

本発明の抗体はポリクローナル抗体であっても、モノクローナル抗体であってもよい。本発明の抗体は、抗体を得るために使用したタンパク質のエピトープまたはミメトープの少なくとも1つと選択的に結合することができる、1本鎖抗体を含めた抗体断片および遺伝的に工作された抗体のような機能的等価体を包含する。好ましくは、本発明の抗体は、本発明のノミ唾液産物に対する、約 $10^3 M^{-1}$ 乃至約 $10^{12} M^{-1}$ の単一部位結合親和性を有する。

本発明の抗体を產生するための好ましい方法は、外部寄生生物唾液タンパク質またはそのミメトープの有効量を動物に投与して抗体を產生することと、抗体を回収することとを具備する。規定されたタンパク質またはミメトープに対して生じる抗体は、治療用組成物に使用された場合に、診断アッセイの妨害または副作用を生じる可能性のある他の物質に対する抗体で実質的に汚染されていないので、このような抗体は有利となりうる。

本発明の抗体は、本発明の範囲内である種々の可能性のある用途を有する。例えば、このような抗体は、（a）アレルギー性皮膚炎から動物を保護するために、動物を受動的に免疫するワクチンとして、（b）試験キットの陽性対照として、および／または（c）タンパク質と他の不純物の混合物から望ましい外部寄生生物唾液タンパク質を回収する手段として使用され得る。

以下の実施例は例示目的のために提供されており、本発明の範囲を限定する意図のものではない。

実施例

この実施例は、当業者に公知であると考えられる多数の生物学、微生物学、免疫学および生化学的技法を包含することが注目されるべきである。このような技法の開示は、例えば

10

20

30

40

50

Sambrookら、上記文献、Borovský、Arch. Insect Bioc hem. and Phys.、7:187-210、1988年および関連する文献に見出すことができる。1996年4月18日に公開された、関連出願の国際公開公報第96/11, 271号の実施例1乃至16およびそこに引用される配列番号は本明細書の参考文献として全体が本明細書に組み入れられている。

実施例 1

この実施例はFS-1抽出物由来の別の単離唾液タンパク質およびDE-81フィルターから溶出された追加の単離唾液タンパク質のアミノ酸配列解析について記載する。

FS-1ノミ唾液抽出物およびDE-81フィルターから溶出されたノミ唾液産物を、関連出願である国際公開公報第96/11, 271号の実施例2に記載する技法を使用して採取した。標準的な精製技法（例えば、C4逆相クロマトグラフィー；SDS-PAGEゲル電気泳動およびプロッティング；および/またはフロースルー電気泳動）を使用して、ピークMからいくつかのタンパク質を単離し、関連出願である国際公開公報第96/11, 271号の実施例4に記載するように部分アミノ酸配列を決定した。部分的なN-末端アミノ酸配列決定は、ピークMがf d p J、f s p Lおよびf s p Nタンパク質（関連出願である国際公開公報第96/11, 271号の実施例4に記載するように）並びにf s p M (G)、f s p M (H)、f s p M (I)、f s p M (J)、f s p M (K)、f s p M (L)およびf s p M (M)を含有することを示した。分子量約37kDを有するノミ唾液タンパク質f s p M (G)は、配列番号1で示される、MRGNHVFLVEDGMADMTGGQQMGRDLYのN-末端部分アミノ酸配列を有した。分子量約34kDを有するノミ唾液タンパク質f s p M (H)は、配列番号2で示される、KYRN(Y/D)XTNDPQYのN-末端部分アミノ酸配列を有した。約10kDの分子量を有するノミ唾液タンパク質f s p M (I)は、配列番号3で示されるEIKRNDREPGNL SKIRTVMDKVIKQTQのN-末端部分アミノ酸配列を有した。分子量約25kDを有するノミ唾液タンパク質f s p M (J)は、配列番号4で示される、LKNDNDIY(A/H)(A/H)RDINEILRVLDP SKのN-末端部分アミノ酸配列を有した。分子量約30kDを有するノミ唾液タンパク質f s p M (K)は、配列番号5で示される、NYGRVQIEDYTXSNHKDXEEKDQINGLのN-末端部分アミノ酸配列を有した。分子量約37kDを有するノミ唾液タンパク質f s p M (L)は、配列番号6で示される、KYRNXYTNNDPQLKLLDEGのN-末端部分アミノ酸配列を有した。ノミ唾液タンパク質f s p M (M)をピークMから回収し、関連出願である国際公開公報第96/11, 271号の実施例4に開示されるようにアミノ酸配列解析が実施された。分子量約31kDを有するノミ唾液タンパク質f s p (M)は、配列番号7で示される、YFNDQIKSVMEPXVFKYPXAXLのN-末端部分アミノ酸配列を有した。ジーンバンク(Genbank)の相同性調査は、既知のアミノ酸配列とf s p M (G)、f s p M (H)、f s p M (I)、f s p M (J)、f s p M (K)、f s p M (L)およびf s p M (M)について決定されたものとの間には十分な相同性はないことを明らかにした。

実施例 2

この実施例は、f s p Gノミ唾液タンパク質の少なくとも一部分をコードする核酸分子の単離について記載する。この実施例はまた、細菌によるf s p Gタンパク質の発現について記載する。

A. f s p G 4 核酸分子の単離

f s p G 2の部分的N-末端アミノ酸配列（すなわち、関連出願である国際公開公報第96/11, 271号の配列番号29）を使用して、配列番号8で示される核酸配列5' T G R T T T C C W A T R A A R T C T T C 3'を有する縮退アンチセンスプライマーG 2-2を合成した。プライマーG 2-2をM 13逆方向プライマー（関連出願である国際公開公報第96/11, 271号の実施例7に記載する配列番号40）を組み合わせて使用して、標準的な方法を使用して、関連出願である国際公開公報第96/11, 271号の実施例6 Aにおいて先に説明したような唾液腺cDNA発現ライブラー

10

20

30

30

40

50

の f s p G 4 遺伝子の 5' - 末端部分を PCR 増幅した。得られた PCR 産物は、1%アガロースゲル上で可視化したとき、約 225 - bp であった。225 - bp PCR 断片のヌクレオチド配列が得られ、n f s p G 4₂₂₅ と命名され、配列番号 9 と表される。

n f s p G 4₂₂₅ の核酸配列を使用して、配列番号 10 で示される核酸配列 5' A A T T C G G C A C G A G T G 3' を有するセンスプライマー G 5 を合成した。プライマー G 5 を M 1 3 ユニバーサルプライマー（関連出願である国際公開公報第 96/11, 271 号の実施例 6 に記載される配列番号 19）と組み合わせて使用して、上記のように、関連出願である国際公開公報第 96/11, 271 号の実施例 6 A において先に説明した唾液腺 c DNA 発現ライブラリーの f s p G 4 遺伝子の 3' - 末端部分を PCR 増幅した。得られた PCR 産物は、n f s p G 4₆₁₀ と示され、1%アガロースゲル上で可視化したとき、約 610 - bp であった。610 - bp PCR 断片のヌクレオチド配列が得られ、その 565 個のヌクレオチドは配列番号 11 と表される。核酸配列配列番号 11 を含む核酸分子は本明細書において n f s p G 4₅₆₅ と呼ばれる。配列番号 11 の翻訳は、核酸分子 n f s p G 4₅₆₅ は本明細書において P f s p G 4₉₀ と呼ばれる約 90 個のアミノ酸の全長の f s p G 部分をコードすることを示唆し、配列番号 11 のほぼヌクレオチド 45 乃至ほぼヌクレオチド 47 の範囲にある開始コドンと、ほぼヌクレオチド 315 乃至ほぼヌクレオチド 317 の範囲にある停止コドンとを有する読み取り枠と推定される。停止コドンを除いたこの読み取り枠は、本明細書において配列番号 13 で表される、本発明の核酸分子 n f s p G 4₂₇₀ を包含する。P f s p G 4₉₀ は本明細書において配列番号 12 と示される。配列番号 12 の残基 20 ~ 42 は、配列番号 12 の残基 37 がリジンではなくグルタミン酸である以外は、関連出願である国際公開公報第 96/11, 271 号の配列番号 29 (f s p G 2 の N - 末端部分的アミノ酸配列) と同じであると思われる。また、配列番号 12 の残基 38 ~ 57 は、関連出願である国際公開公報第 96/11, 271 号の配列番号 30 (f s p G 3 の N - 末端部分的アミノ酸配列) と同じであると思われる。このような類似性はノミ唾液の f s p G タンパク質のファミリーの可能性を裏付ける。

配列番号 11 の解析は、この配列は、アミノ酸約 19 個のリーダーセグメントとそれに次ぐ、成熟タンパク質とを包含することを示唆する。リーダー配列はみかけ上切断されて、P f s p G 4₇₁ と呼ばれ、配列番号 12 で示される成熟タンパク質を形成する。P f s p G 4₇₁ は、計算分子量が 7536 ダルトンで、計算 PI が約 9.0 である。P f s p G 4₉₀ は、計算分子量が 9657 ダルトンで、計算 PI が約 9.26 である。ジーンバンクの相同性調査は、配列番号 11 または配列番号 12 と既知の核酸配列または既知のアミノ酸配列との間には、それぞれ十分な相同性はないことを示した。

B. 発現

n f s p G 4 の約 216 - bp の DNA 断片を、核酸分子 n f s p G 4 から、プライマー G 7、配列番号 15 (太字の B a m H I 部位) と示される核酸配列 5' A G T G G A T C C G T C A A A A A T G G T C A C T G 3' を有するセンスプライマーおよびプライマー G 8、配列番号 16 で示される、核酸配列 5' C C G G A A T T C G G T T A T T C G C A A T A A C A G T 3' (太字の E c o R I 部位) を有するアンチセンスプライマーを使用して PCR 増幅した。n f s p G 4₂₁₆ で示される、PCR 産物、約 216 個のヌクレオチドの断片を B a m H I および E c o R I 制限エンドヌクレアーゼで消化して、ゲルで精製し、B a m H I および E c o R I すでに消化してある発現ベクター P_R / T² o r i / S 10 H I S - R S E T - A 9 (関連出願である国際公開公報第 96/11, 271 号の実施例 16 に記載するように) にサブクローニングして、組換え分子 p H i s - n f s p G 4₂₁₆ を產生した。

組換え分子を大腸菌 (E . c o l i) に形質転換して、組換え細胞 E . c o l i : p H i s - n f s p G 4₂₁₆ を形成した。この組換え細胞を培養し、関連出願である国際公開公報第 96/11, 271 号の実施例 11 A に記載するように、融合タンパク質 P H I S - f s p G 4₇₂ を產生するように誘導した。関連出願である国際公開公報第 96/11, 271 号の実施例 11 A に記載するように、T 7 Tag モノクローナル抗体を使用して免

10

20

30

40

50

疫プロット分析によって組換え融合タンパク質を検出した。

実施例 3

この実施例は、ノミ唾液タンパク質 f s p M (A) 、 f s p M (B) 、 f s p M (C) 、 f s p M (D) 、 f s p M (E) および f s p M (F) の少なくとも一部分をコードする核酸配列の単離について記載する。

A . n f s p M (A) ₈₉₇ および n f s p M (B) ₂₇₀₆

ノミ唾液腺 c DNA ライブライリー (関連出願である国際公開公報第 96/11, 271 号の実施例 6 に記載するように調製される) を、関連出願である国際公開公報第 96/11, 271 号の実施例 8 に記載するノミ唾液抽出物の HPLC 分離のピーク M 2 のタンパク質で免疫したウサギから採取した抗血清で免疫スクリーニングした。免疫スクリーニングを、関連出願である国際公開公報第 96/11, 271 号の実施例 12 に記載するように実施した。

n f s p M (A) ₈₉₇ と命名する n f s p M 核酸分子のヌクレオチド配列は配列番号 17 と示す。配列番号 17 の翻訳は、核酸分子 n f s p M (A) ₈₉₇ は、本明細書において P f s p M (A) ₁₅₇ と呼ばれる約 157 個のアミノ酸の全長の f s p M 部分をコードすることを示唆し、配列番号 17 のほぼヌクレオチド 97 乃至ほぼヌクレオチド 99 の開始コドンと配列番号 17 のほぼヌクレオチド 568 乃至ほぼヌクレオチド 570 の停止コドンとを有する読み取り枠と推定される。停止コドンを除いたこの読み取り枠は、本明細書において配列番号 19 で表される、本発明の核酸分子 n f s p M (A) ₄₇₁ を含有する。P f s p M (A) ₁₅₇ のアミノ酸配列は配列番号 18 と示される。P f s p M (A) ₁₅₇ は、計算分子量が 18, 291.68 ダルトンで、計算 PI が約 10.3 である。ジーンバンクの相同性調査は、配列番号 17 または配列番号 18 と既知の核酸配列または既知のアミノ酸配列との間には、それぞれ十分な相同性はないことを示した。

n f s p M (B) ₂₇₀₆ と命名する別の n f s p M 核酸分子のヌクレオチド配列を配列番号 20 と示す。配列番号 20 の翻訳は、核酸分子 n f s p M (B) ₂₇₀₆ は、本明細書において P f s p M (B) ₉₀₀ と呼ばれる約 900 個のアミノ酸の全長の f s p M 部分をコードすることを示唆し、配列番号 20 のほぼヌクレオチド 5 乃至ほぼヌクレオチド 7 の開始コドンを有する読み取り枠と推定される。P f s p M (B) ₉₀₀ のアミノ酸配列は配列番号 21 と示される。P f s p M (B) ₉₀₀ は、計算分子量が 104, 647 ダルトンで、計算 PI が約 5.8 である。

それぞれ n f s p M (B) ₂₇₀₆ 核酸分子および P f s p M (B) ₉₀₀ タンパク質の核酸配列およびアミノ酸配列を、ジーンバンクの相同性調査を使用して、既知の核酸配列およびアミノ酸配列と比較した。配列番号 21 は R h o A - 結合 キナーゼ (ROK) のアミノ酸配列と類似していることが見出された。配列番号 21 と ROK アミノ酸配列との連続類似部の最も高度に保存された領域は、配列番号 21 のアミノ酸ほぼ 32 乃至アミノ酸ほぼ 351 と ROK のアミノ酸ほぼ 1 乃至アミノ酸ほぼ 900 の範囲で、この 2 つの領域間に約 75% の同一性がある。ROK キナーゼのほぼ 326 乃至ほぼ 1285 のアミノ酸をコードする核酸配列と、n f s p M (B) ₂₇₀₆ のほぼ 98 乃至ほぼ 1075 のヌクレオチドに及ぶ対応する領域を比較することにより、これらの領域は約 71% の同一性であることが示される。

B . n f s p M (C) ₄₁₄ および n f s p M (D) ₂₇₃

ノミ唾液腺 c DNA ライブライリー (関連出願である国際公開公報第 96/11, 271 号の実施例 6 に記載するように調製する) を関連出願である国際公開公報第 96/11, 271 号の実施例 3 に記載するノミ唾液抽出物の HPLC 分離のピーク M 1 の部分で免疫したウサギから採取した抗血清で免疫スクリーニングした (すなわち、f s p M 1 タンパク質)。免疫スクリーニングを、関連出願である国際公開公報第 96/11, 271 号の実施例 12 に記載するように実施した。

n f s p M (C) ₄₁₄ と命名する n f s p M 核酸分子のヌクレオチド配列は配列番号 22 と示す。配列番号 22 の翻訳は、核酸分子 n f s p M (C) ₄₁₄ が、本明細書において P f s p M (C) ₁₃₇ と呼ばれる約 137 個のアミノ酸の全長でない f s p M 部分をコード

10

20

30

40

50

することを示唆し、配列番号 22 のほぼヌクレオチド 2 乃至ほぼヌクレオチド 4 におよぶ第 1 の残基と推定される。P f s p M (C)₁₃₇ のアミノ酸配列は配列番号 23 と示される。P f s p M (C)₁₃₇ は、計算分子量が 14,452 ダルトンで、計算 P I が約 2.81 である。ジーンバンクの相同性調査は、配列番号 22 または配列番号 23 と既知の核酸配列または既知のアミノ酸配列との間には、それぞれ十分な相同性はないことを示した。

n f s p M (D)₂₇₃ と命名する別の n f s p M 核酸分子のヌクレオチド配列を配列番号 24 と示す。配列番号 24 の翻訳は、核酸分子 n f s p M (D)₂₇₃ は、本明細書において P f s p M (D)₉₀ と呼ばれる約 90 個のアミノ酸の全長でない f s p M 部分をコードすることを示唆し、配列番号 24 のほぼヌクレオチド 3 乃至ほぼヌクレオチド 5 におよぶ第 1 の残基と推定される。P f s p M (D)₉₀ のアミノ酸配列は配列番号 25 と示される。P f s p M (D)₉₀ は、計算分子量が 9,503 ダルトンで、計算 P I が約 3.01 である。配列番号 24 および配列番号 25 はそれぞれ配列番号 22 および配列番号 23 と実質的に類似していると思われ、ノミ唾液中の f s p M タンパク質ファミリーを示唆している。

C. n f s p M (E)₁₇₀₄ および n f s p M (F)₁₇₅₈

ノミ唾液腺 c DNA ライブラリー（関連出願である国際公開公報第 96/11,271 号の実施例 6 に記載するように調製する）を関連出願である国際公開公報第 96/11,271 号の実施例 3 に記載するノミ唾液抽出物の HPLC 分離のピーク M2 の部分で免疫したウサギから採取した抗血清で免疫スクリーニングした（すなわち、f s p M2 タンパク質）。免疫スクリーニングを、関連出願である国際公開公報第 96/11,271 号の実施例 12 に記載するように実施した。

n f s p M (E)₁₇₀₄ と命名する別の n f s p M 核酸分子のヌクレオチド配列は配列番号 26 と示す。配列番号 26 の翻訳は、核酸分子 n f s p M (E)₁₇₀₄ は、本明細書において P f s p M (E)₄₆₁ と呼ばれる約 461 個のアミノ酸の全長での f s p M 部分をコードすることを示唆し、配列番号 26 のほぼヌクレオチド 24 乃至ほぼヌクレオチド 26 の第 1 の残基と、配列番号 26 のヌクレオチド 1407 乃至ヌクレオチド 1409 におよぶ停止コドンと推定される。停止コドンを除いたこの読み取り枠は本明細書において配列番号 28 で示される、本発明の核酸分子 n f s p M (E)₁₃₈₃ を含有する。P f s p M (E)₄₆₁ のアミノ酸配列は配列番号 27 と示される。P f s p M (E)₄₆₁ は、計算分子量が 54,139 ダルトンで、計算 P I が約 7.00 である。ジーンバンクの相同性調査は、配列番号 26 または配列番号 28 と既知の核酸配列または既知のアミノ酸配列との間には、それぞれ十分な相同性はないことを示した。

n f s p M (F)₁₇₅₈ と命名する別の n f s p M 核酸分子のヌクレオチド配列を配列番号 29 と示す。配列番号 29 の翻訳は、核酸分子 n f s p M (F)₁₇₅₈ は、本明細書において P f s p M (F)₅₈₆ と呼ばれる約 586 個のアミノ酸の全長でない f s p M 部分をコードすることを示唆し、配列番号 29 のほぼヌクレオチド 1 乃至ほぼヌクレオチド 3 におよぶ開始コドンと推定される。P f s p M (F)₅₈₆ のアミノ酸配列は配列番号 30 と示される。P f s p M (F)₅₈₆ は、計算分子量が 66,547 ダルトンで、計算 P I が約 4.80 である。ジーンバンクの相同性調査は、それぞれ配列番号 29 または配列番号 30 と、既知の核酸配列または既知のアミノ酸配列との間には十分な相同性は示さなかった。

実施例 4

この実施例は、大腸菌 (E. coli) 細胞の f s p M タンパク質の発現について明らかにする。

ノミ唾液タンパク質 P HIS - P f s p M (D)₉₀ 融合タンパク質を以下の方法で產生した。n f s p M (D)₃₀₅ と呼ばれる約 305 - bp の DNA 断片を n f s p M (D)₂₉₃ (配列番号 31 で示される) から単離し、BamH 1 および Xho I 制限エンドヌクレアーゼで n f s p M (D) 含有プラスミドを消化することによって、pBlue script プラスミドにサブクローニングした。消化産物をゲルで精製し、BamH 1 および Xh

10

20

30

40

50

○ I で消化しておいた発現ベクター p T r c H i s B にサブクローニングし、脱リン酸化した。 p H i s - n f s p M (D)₃₀₅ と呼ばれる、得られた組換え分子を大腸菌 (E . c o l i) H B 1 0 1 受容能力細胞 (メリーランド州ゲイセルスブルグのギブコ (G i b c o) B R L 社製) にトランスホーメーションして、組換え細胞大腸菌 (E . c o l i) : p H i s - n f s p M (D)₃₀₅ を形成した。組換え細胞を培養し、関連出願である国際公開公報第 9 6 / 1 1 , 2 7 1 号の実施例 1 1 A に記載する条件を使用して n f s p M₃₀₅ の発現を誘導した。組換え P H i s - n f s p M (D)₃₀₅ 融合タンパク質の融合部分に対する T 7 tag モノクローナル抗体を使用した、組換え細胞大腸菌 (E . c o l i) : p H i s - n f s p M (D)₃₀₅ 溶菌物の免疫プロット分析は、適当なサイズ、すなわち約 1 5 , 8 5 1 k D タンパク質部分を同定した。 10

実施例 5

この実施例はノミ唾液タンパク質 f s p N (C) 、 f s p N (D) 、 f s p N (E) 、 f s p N (F) 、 f s p N (G) 、 f s p N (H) 、 f s p N (I) 、 f s p N (K) 、 f s p N (L) 、 f s p N (M) 、 f s p N (N) および f s p N (O) の少なくとも一部分をコードする核酸配列の単離について記載する。

A . I g E に富む抗血清の調製

人工的に感作したイヌ C Q Q 2 (関連出願である国際公開公報第 9 6 / 1 1 , 2 7 1 号の実施例 8 に記載されている) から血清を得た。約 1 0 m l の抗血清をプロテイン G - セファロース (5 m l) と 4 にて終夜インキュベーションした。 20

B . I g E に富む抗血清を用いた免疫スクリーニング

約 2 . 4 m l の大腸菌 (E s c h e r i c h i a c o l i) (X L 1 ブルー、 O . D .₆₀₀ = 0 . 5) を、ノミ唾液腺 Z A P - c D N A ライブライリー (1 . 8 × 1 0 7 p f u / m l) のファージの 6 . 4 8 × 1 0 5 p f u と、 3 7 にて 1 5 分間インキュベーションし、 1 2 個のルリア - ベルタニ (L u r i a - B e r t a n i) (L B) 培地寒天プレート (1 5 0 m m) で培養した。この平板を 3 7 にて終夜インキュベーションした。次いで、各平板に I P T G (1 0 m M) 処理ニトロセルロースフィルターを 3 7 にて約 4 時間積層した。次いでフィルターを除去し、 T B S T (2 0 m M トリス - H C l p H 7 . 5 、 1 5 0 m M N a C l 、 0 . 0 5 % ツイーン - 2 0) で洗浄した。フィルターを 5 % 乾燥ミルクの T B S T 溶液で室温にて 2 時間ブロックした。次いで異なるフィルターを先ず I g E に富む C Q Q 2 抗血清またはイヌ糸状虫 (D i r o f i l a r i a i m m i t i s) を感染させたイヌから得た抗血清とともに 4 にて終夜インキュベーションし、次いでモノクローナル抗イヌ I g E 抗体 (D - 9 ; ウィスコンシン州マジソンのウィスコンシン大学、獣医学教室の D r . D . J . D e B o e r の研究室より寄贈) とインキュベーションし、次いでワサビペルオキシダーゼ (ペンシルバニア州ウェストグローブのジャクソンイムノリザーチ (J a c k s o n I m m u n o R e s e a r c h) 社製) に接合させたロバ抗マウス I g G 抗体と各段階で、室温にて 2 時間インキュベーションした。フィルターの全てをインキュベーションごとに T B S T (3 × 1 5 分 / 洗浄) で洗浄した。次いでフィルターの全てを T B S での最後の洗浄で処理した。フィルターを 1 / 1 / 0 . 1 容量比の展開溶液 (カークガード & ペリーラボラトリーズ (K i r k e g a a r d & P e r r y L a b o r a t o r i e s) 製の T B S ペルオキシダーゼ基質 / T B S ペルオキシダーゼ溶液 / T B S 膜エンハンサー) に浸漬して、呈色反応を生ずることにより、免疫複合体のブラークを同定した。 1 8 個のブラークを同定し、さらに上記と同じ免疫スクリーニング条件下にてブラークを精製した。 30

C . n f s p N (C)₃₃₅ 、 n f s p N (D)₃₉₆ 、 n f s p N (E)₂₈₅ 、 n f s p N (F)₂₂₈ 、 n f s p N (G)₃₃₉ 、 n f s p N (G)₄₉₃

精製したクローンの 1 つのブラークを単離し、 S M ファージ緩衝液 (5 0 m M トリス、 p H 7 . 4 、 0 . 5 8 % N a C l 、 0 . 2 % M g C l₂ · 7 H₂O および 0 . 0 1 % ゼラチン) 中に保存した。エクスアシスト (E x A s s i s t)TM / エスオーエルアール (S O L R)TM システム (ストラタジーン (S t r a t a g e n e) 社) を使用して各陽性クローンからの B l u e s c r i p t ファージミドのインビオ除去を調製した。 B l u e s c r 40

i p t プラスミドをプラスミドミディキット(クイアゲン(Quiaagen)社)によって精製し、NaOH(0.4N)で37にて15分間変性した。変性したプラスミドをエタノールで沈殿し、核酸配列を得た。

n f s p N (C)₃₃₅と命名したn f s p N核酸分子のヌクレオチド配列を配列番号32と示す。ジーンバンクの相同性調査は、配列番号32とリボソームタンパク質S6との間に若干の類似性があることを示した。

n f s p N (D)₃₉₆と命名した別のn f s p N核酸分子のヌクレオチド配列を配列番号33と示す。ジーンバンクの相同性調査は、配列番号33とエリスロポイエチンとの間に若干の類似性があることを示した。

n f s p N (E)₂₈₅と命名した別のn f s p N核酸分子のヌクレオチド配列を配列番号34と示す。ジーンバンクの相同性調査は、配列番号34とグルタミン酸に富むタンパク質または熱ショックタンパク質HSP81との間に若干の類似性があることを示した。

n f s p N (F)₂₂₈と命名した別のn f s p N核酸分子のヌクレオチド配列を配列番号35と示した。

本明細書においてn f s p N (G)と示される、別のn f s p N核酸分子の部分の核酸配列を得た。n f s p N (G)₃₃₉と命名したn f s p N (G)の5'部分を示す核酸分子を配列番号36と示す。配列番号36の翻訳は、核酸分子n f s p N (G)₃₃₉が、本明細書においてP f s p N (G)₁₁₃と言われる約113個のアミノ酸の全長でないf s p N (G)タンパク質をコードするすることを示し、配列番号36のほぼヌクレオチド1乃至ほぼヌクレオチド3に及ぶ第1の残基と推定される。P f s p N (G)₁₁₃のアミノ酸配列は配列番号37と示される。

n f s p N (G)₄₉₃と命名されるn f s p N (G)の3'部分を示す核酸分子を配列番号38と示す。配列番号38の翻訳は、核酸分子n f s p N (G)₄₉₃は、本明細書においてP f s p N (G)₁₃₀と言われる約130個のアミノ酸の全長でないf s p N (G)タンパク質をコードするすることを示し、配列番号38のほぼヌクレオチド1乃至ほぼヌクレオチド3に及ぶ第1の残基と配列番号38のほぼヌクレオチド391乃至ほぼヌクレオチド393に及ぶ停止コドンと推定される。P f s p N (G)₁₃₀のアミノ酸配列は配列番号39と示される。ジーンバンクの相同性調査は、配列番号36と配列番号38とビテロゲニンとの間には若干の類似性があることを示した。

n f s p N (H)₃₀₆と命名される別のn f s p Nのヌクレオチド配列を配列番号40と示す。

n f s p N (I)₄₉₀と命名される別のn f s p Nのヌクレオチド配列を配列番号41と示す。

n f s p N (J)₆₁₆と命名される別のn f s p Nのヌクレオチド配列を配列番号42と示す。

n f s p N (K)₄₇₅と命名される別のn f s p Nのヌクレオチド配列を配列番号43と示す。

n f s p N (L)₂₉₅と命名される別のn f s p Nのヌクレオチド配列を配列番号44と示す。

n f s p N (M)₃₇₂と命名される別のn f s p Nのヌクレオチド配列を配列番号45と示す。

本明細書においてn f s p N (N)と示される別のn f s p N核酸分子の部分の核酸配列を得た。n f s p N (N)₂₅₂と命名されるn f s p N (N)の5'部分を示す核酸分子を配列番号46と示す。n f s p N (N)₆₁₃と命名するn f s p N (N)の3'部分を示す核酸分子を配列番号47と示す。

本明細書においてn f s p N (O)と示される別のn f s p N核酸分子の部分の核酸配列を得た。n f s p N (O)₅₃₈と命名されるn f s p N (O)の5'部分を示す核酸分子を配列番号48と示す。配列番号48の翻訳は、核酸分子n f s p N (O)₅₃₈は、本明細書においてP f s p N (O)₁₇₈と言われる約178個のアミノ酸の全長でないf s p N (O)タンパク質をコードするすることを示し、配列番号48のほぼヌクレオチド1乃至

10

20

30

40

50

至ほぼヌクレオチド3に及ぶ第1の残基と推定される。P f s p N (N)₁₇₈のアミノ酸配列は配列番号49と示さす。

n f s p N (O)₄₃₂と命名されるn f s p N (O)の3'部分を示す核酸分子を配列番号50と示される。配列番号50の翻訳は、核酸分子n f s p N (O)₄₃₂は、本明細書においてP f s p N (O)₁₂₉と言われる約129個のアミノ酸の全長でないf s p N (O)タンパク質をコードするすることを示し、配列番号50のほぼヌクレオチド1乃至ほぼヌクレオチド3に及ぶ第1の残基と配列番号50のほぼヌクレオチド388乃至ほぼヌクレオチド390に及ぶ停止コドンと推定される。P f s p N (N)₁₂₉のアミノ酸配列は配列番号51と示される。

実施例 6

10

この実施例は、C QQ 2乃至f s p NのIgEに富む抗血清の特異性を確認する研究について記載する。

3つの別のペトリ皿(100mm)に、プレートあたり300マイクロリッターの大腸菌(E. coli)(XL1ブルー、O.D.600=500)を重層した。18個の単離ファージクローンの各々の1滴(約100pfu/滴)を各プレートに滴下した(18ファージクローン/プレート)。上記の実施例5に記載した方法を使用して、プレートをインキュベーションし、フィルターを持ち上げ、このフィルターを、C QQ 2のIgEに富む抗血清、イヌ糸状虫(Dirofilaria immitis)を感染させたイヌの抗血清およびピークNのノミ唾液産物を注射したウサギの抗血清を用いて免疫スクリーニングを行った(関連出願である国際公開公報第96/11,271号の実施例3に記載するように)。

20

実験結果は、IgEに富むC QQ 抗血清およびピークN特異的ノミ唾液産物に特異的な抗血清とともに、イヌ糸状虫(Dirofilaria immitis)を感染させたイヌの抗血清よりかなり良好に精製したファージクローン産物と結合することを示す。

実施例 7

この実施例は、f s p Gノミ唾液タンパク質をコードする核酸分子の単離について記載する。この実施例はまた、細菌によるf s p Gタンパク質の発現について記載する。

n f s p G 4₆₁₀のヌクレオチドを含有する³²Pで標識したDNAプローブ(実施例2に記載するような)を使用して、標準的なハイブリダイゼーション技法を使用することにより、ノミ唾液腺cDNAライブラリー(関連出願である国際公開公報第96/11,271号の実施例6に記載するように)をスクリーニングした。本明細書に配列番号52と示されるコード鎖の核酸配列を有するn f s p G 5₅₉₅と本明細書で参照される約595個のヌクレオチド挿入物を有するクローンを単離した。配列番号52の翻訳は、核酸分子n f s p G 5₅₉₅は、アミノ酸配列配列番号53を有する、本明細書においてP f s p G 5₉₀と参照される約90個のアミノ酸の全長のノミ唾液タンパク質をコードすることを示し、配列番号53のほぼヌクレオチド46乃至ほぼヌクレオチド48に及ぶ開始コドンと配列番号52のほぼヌクレオチド316乃至ほぼヌクレオチド318に及ぶ停止コドンと推定される。配列番号52の相補鎖は本明細書において配列番号54と表される。P f s p G 5₉₀をコードするコード領域は、配列番号55で表される核酸配列を有するコード鎖と核酸配列配列番号57を有する相補鎖を有する核酸分子n f s p G 5₂₇₀で表される。P f s p G 5₉₀のアミノ酸配列(すなわち、配列番号53)は、P f s p G 5₉₀が、推定分子量約9.6kDで、推定pI約9.28を有すると予測された。

30

配列番号53の解析は、ほぼアミノ酸1乃至ほぼアミノ酸19まで及ぶアミノ酸の伸長によってコードされるシグナルペプチドの存在を示唆する。P f s p G 5₇₁として本明細書に示される提案された成熟タンパク質は、配列番号59と本明細書において表される約71個のアミノ酸を含む。配列番号58の相補鎖は配列番号60で表される。アミノ酸配列P f s p G 5₇₁(すなわち、配列番号59)は、P f s p G 5₇₁が推定分子量約7.48kDで、推定pI約8.28であると予測する。

40

アミノ酸配列は53とジーンバンクに報告されているアミノ酸配列と比較すると、配列番号53は最も高い相同性、すなわち配列番号53とネコノミ(Ctenocephali

50

des felis) ノミ唾液タンパク質 F S - H 前駆体 (ジーンバンク寄託番号第 U 6 3 5 4 4) との間の同一性が約 3 8 % であることが示される。核酸配列配列番号 5 2 とジーンバンクに報告されている核酸配列とを比較すると、配列番号 5 2 は最も高い相同性、すなわち配列番号 5 2 とネコノミ (C tenocephalides felis) ノミ唾液タンパク質 F S - H 前駆体 (ジーンバンク寄託番号第 U 6 3 5 4 4) との間の同一性が約 6 3 % であることが示される。

ノミ唾液タンパク質 P f s p G 5₇₁ は、以下の方法で產生された。本明細書において n f s p G 5₂₁₃ と参照される約 2 1 3 b p の核酸分子 (みかけ上成熟したノミ唾液タンパク質をコードするように設計されている) を、ヌクレオチド配列 5' A G T G G A T C C G T C A A A A T G G T C A C T G - 3' を有するセンスプライマ - G 7 (太字で示す B a m H I を含む; 配列番号 7 9 で示す) と、ヌクレオチド配列 5' C C G G A A T T C G G T T A T T C G C A A T A A C A G T - 3' を有するアンチセンスプライマ - G 8 (太字で示す E c o R I を含む; 配列番号 8 0 で示す) とを使用して n f s p G 5₅₉₅ から P C R 増幅した。得られた P C R 産物 n f s p G 5₂₁₃ を B a m H I および E c o R I 制限エンドヌクレアーゼで消化し、ゲルで精製し、B a m H I および E c o R I で消化しておいた発現ベクター l a m b d a P_R / T² o r i / S 1 0 H I S - R S E T - A 9 にサブクローニングし、脱リン酸化した。本明細書において p C r o - n f s p G 5₂₁₃ と参照される、得られた組換え分子を大腸菌 (E. c o l i) B L - 2 1 受容能力細胞 (ウィスコンシン州マジソンのノバゲン (N o v a g e n) 社製) にトランスポーメーションし、組換え細胞大腸菌 (E. c o l i) : p C r o - n f s p G 5₂₁₃ を形成した。この組換え細胞を培養して、関連出願である国際公開公報第 9 6 / 1 1 , 2 7 1 号に記載されるように誘導した。T 7 抗体を使用した、このタンパク質の免疫プロット分析は、誘導した試料中の約 1 2 k D のタンパク質の発現を示したが、誘導しなかった試料中では発現を示さなかった。

実施例 8

この実施例は f s p I ノミ唾液タンパク質をコードする核酸配列のさらなる配列決定について記載する。この実施例はまた、細菌による f s p I タンパク質の発現についても記載する。

関連出願である国際公開公報第 9 6 / 1 1 , 2 7 1 号の実施例 6 に記載される、n f s p I₅₇₃ と示される核酸分子を、標準的なヌクレオチド配列決定方法を使用してさらに配列決定した。核酸分子を、本明細書において n f s p I₁₀₀₇ と参照される約 1 0 0 7 個のヌクレオチドについて同定し、そのコード鎖を本明細書において配列番号 6 1 と示す。配列番号 6 1 の翻訳は、配列番号 6 1 が、アミノ酸配列配列番号 6 2 を有する本明細書において P f s p I₁₅₅ と参照される約 1 5 5 個のアミノ酸の全長ではないノミ唾液タンパク質をコードすることを示し、配列番号 6 1 のほぼヌクレオチド 1 乃至ほぼヌクレオチド 3 に及ぶ第 1 のコードと配列番号 6 1 のほぼヌクレオチド 4 6 6 乃至ほぼヌクレオチド 4 6 8 に及ぶ停止コドンと推定される。配列番号 6 1 の相補物は本明細書において配列番号 6 3 で表される。

ノミ唾液タンパク質 P f s p I₁₅₈ は以下の方法で產生された。本明細書において n f s p I₄₇₄ と参照される約 4 7 4 - b p 核酸分子 (みかけ上成熟したノミ唾液タンパク質をコードするように設計されている) を、

核酸配列 5' G C G

C G G A T C C G C A T A T G G A A G A C A T C T G G A A A G T T A A T A A A A A T G T A C A T C A G - 3'

(太字で示した B a m H I - 部位およびイタリック体で示す 3 つのアミノ酸、G l u - A s p - イソロイシンをコードする核酸配列を含有する; 配列番号 8 1 で示す) を有するセンスプライマ - I 1 と核酸配列 5' C C G G A A T T C T T A T T T A T T T T G G T C G A C A A T A A C A A A A G T T T C C C - 3' (太字で示す E c o R I を含む; 配列番号 8 2 で示す) を有するアンチセンスプライマ - 1 2

を使用して、 $n f s p I_{1007}$ からPCR增幅した。得られたPCR産物 $n f s p I_{474}$ は、3つのアミノ酸をコードするプライマーI1に導入される核酸配列を含有し、BamH IおよびEcoRI制限エンドヌクレアーゼで消化され、ゲルで精製され、BamHIおよびEcoRIで消化しておいた発現ベクター1ambda_{P_R/T²ori/S10HI} S-RESET-A9にサブクローニングし、脱リン酸化した。本明細書においてpCro-nf_{s p I₄₇₄}と参照される、得られた組換え分子を大腸菌(E. coli)BL-21受容能力細胞(ウィスコンシン州マジソンのノバゲン(Novagen)社製)にトランスホーメーションし、組換え細胞大腸菌(E. coli):pCro-nf_{s p I₄₇₄}を形成した。この組換え細胞を培養して、関連出願である国際公開公報第96/11,271号に記載される方法を使用して、タンパク質産物を分離した。T7抗体を使用した、このタンパク質の免疫プロット分析は、誘導した試料中の約30kDのタンパク質の発現を示したが、誘導しなかった試料中では発現を示さなかった。

実施例 9

この実施例は、f_{s p N}ノミ唾液タンパク質をコードする核酸分子の単離について記載する。

$n f s p N (B)_{612}$ (関連出願である国際公開公報第96/11,271号の配列番号52)のヌクレオチドを含むDNAプローブを³²Pで標識し、これを使用して、標準的なハイブリダイゼーション技法を使用することによりノミ唾液腺cDNAライブラリーをスクリーニングした。本明細書において配列番号64と示されるコード鎖の核酸配列を有する、本明細書において $n f s p N 5_{1205}$ と参照される約1205個のヌクレオチドの挿入物を有するクローンを単離した。配列番号64の翻訳は、核酸分子 $n f s p N 5_{1205}$ は、アミノ酸配列配列番号65を有する、本明細書においてPf_{s p N 5₃₅₃}と参照される約353個のアミノ酸の全長ではないノミ唾液タンパク質をコードすることを示し、開始コドンが配列番号64のほぼヌクレオチド4乃至ほぼヌクレオチド6に及び、停止コドンが配列番号64のほぼヌクレオチド1060乃至ほぼヌクレオチド1062に及ぶ読み取り枠と推定される。配列番号64の相補物は本明細書において配列番号66によって表される。Pf_{s p N 5₃₅₃}をコードするコード領域は、配列番号67で表される核酸配列を有するコード鎖と核酸配列配列番号69を有する相補鎖を有する、核酸分子 $n f s p N 5_{1059}$ で表される。Pf_{s p N 5₃₅₃}のアミノ酸配列(すなわち、配列番号65)は、Pf_{s p N 5₃₅₃}が推定分子量約39.7kDで、推定pI約9.45を有することを予測した。

アミノ酸配列配列番号65とジーンバンクに報告されているアミノ酸配列との比較は、配列番号65は最も高い相同性、すなわち配列番号65とヒト前立腺酸性フォスファターゼ前駆体タンパク質(ジーンバンク寄託番号第P15309)との間の同一性は約32%であることを示す。ジーンバンクの相同性調査は、配列番号64と既知の核酸配列との間には十分な相同性はないことを示した。

実施例 10

この実施例は、ノミアレルギー性皮膚炎の臨床症状を有するイヌから単離されたIgE抗体を使用して同定されたf_{s p N}ノミ唾液タンパク質をコードする核酸分子の単離について記載する。

ノミアレルギー性皮膚炎(FAD)を有することが公知の多数の原料から血清プール(プール#4と呼ぶ)を採取した。プール#4血清を使用して、以下のように、FADイヌ血清中のIgE抗体と特異的に結合するノミ唾液抗原を同定した。デュラポア(Durapore)R膜ではなく、カルボキシメチルカチオン交換(CM)膜(ニューハンブシャー州キーンのシュレイシャー アンド シュール(Schleicher and Schuell)社製)を使用した以外は、関連出願である国際公開公報第96/11,271号の実施例1および2に記載する一般的な方法を使用して、ノミ唾液抽出物を採取した。また、2.5M NaCl、5%イソプロピルアルコール(IPA)及び20mMトリス、pH8.0からなる緩衝液に膜を接触させることによって、ノミ唾液抽出物を膜から溶出した。膜は室温で終夜溶出させた。関連出願である国際公開公報第96/11,2

10

20

30

40

50

71号の実施例2に記載される一般的な方法を使用した高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)によって、ノミ唾液抽出物を分離した。HPLC画分に含有されるタンパク質を16%トリス-グリシンSDS-PAGEゲルで分離した。次いでゲル上のタンパク質を、標準的なウェスタンプロット技法を使用して、インモビロンP(Immobilon P)™フィルターにプロットした。次いで、プロット上のタンパク質に結合したIgE抗体を以下のように検出した。最初に、プロットを標準的なハイブリダイゼーション技法を使用して、プール#4血清の約1:200希釈液とともにインキュベーションし、洗浄し、次いで標準的なウェスタンプロット技法を使用して、ビオチン化したヒトFcRアルファ鎖タンパク質の145μg/ミリリッター溶液の約1:500希釈液とインキュベーションした。洗浄後、プロットをアルカリホスファターゼに結合したストレプトアビジン(ミズーリ州セントルイスのシグマ(Sigma)社製)の約1:5,000希釈液とインキュベーションした。次いで、BCIP/NBT基質(メリーランド州ガイザーズバーグのギブコ(Gibco BRL)社製)の約10ミリリッターをプロットに添加し、バンドが見えるまで室温でインキュベーションし、次いでプロットを水で洗浄して反応を停止した。画分34、37、38、47、49、51、52および53を含有する試料にタンパク質のバンドが検出された。

当業者に公知の標準的な手法を使用して、画分52を含有する試料中に同定された約40kDのタンパク質バンド中に含有されるタンパク質について、アミノ(N-)末端のアミノ酸配列決定を実施した(例えば、Geisowら、1989年、プロテインシーケンシング(Protein Sequencing)中:プラクティカル アプローチ(A Practical Approach)、JBC FindlayおよびMJ Geisow(編)アイアールエル出版(IRL Press)、85-98ページ; Hewickら、1981年、J. Biol. Chem. 256巻、7990-7997ページ参照)。このタンパク質のN-末端アミノ酸配列は、X Glu Leu Lys Phe Val Phe Val Met Val Lys Gly Pro Asp His Glu Ala Cys Asn Tyr Ala Gly Gly X Gluであると決定された(本明細書において配列番号70と示す;「X」は任意のアミノ酸残基を示す)。

配列番号70を使用して合成オリゴヌクレオチドプライマーを設計し、これを使用して、以下のように配列番号70をコードする核酸分子を単離した。ヌクレオチド配列5' AA A T T T G T A (T) T T T G T A (T) A T G G T A (T) A A A G G A (T) C C A (T) G A T C A T G A A G C - 3'(配列番号83で示す)を有するセンスプライマー1を、M13順方向ユニバーサル標準プライマー5' G T A A A A C G A C G G C C A G T 3'(配列番号84で示す)と合わせて使用して、実施例9で上述したノミ唾液腺cDNAライブラリーからPCR産物を產生した。標準的な技法を使用してPCR增幅を実施した。得られたPCR增幅産物は約406ヌクレオチドの断片であり、本明細書においてnfs p N 6₄₀₆と示される。このPCR産物をインビトローゲン社(Invitrogen Corp.)のTATMクローニングベクターにクローニングし(インビトローゲン社(Invitrogen Corp.)が提供する手法)、標準的な技法を使用してDNA塩基配列解析を実施した。

nfs p N 6₄₀₆のコード鎖の核酸配列は本明細書において配列番号71と示される。配列番号71の翻訳は、核酸分子nfs p N 6₄₀₆が、アミノ酸配列配列番号72を有する、本明細書においてnfs p N 6₁₃₅と参照される約135個のアミノ酸の全長ではないノミ唾液タンパク質をコードすることを示し、配列番号71のほぼヌクレオチド1乃至ほぼヌクレオチド3に及ぶ第1のコドンと配列番号71のほぼヌクレオチド403乃至ほぼヌクレオチド405に及ぶ停止コドンとが推定される。配列番号71の相補物は本明細書において配列番号73で表される。

ジーンバンクの相同性調査は、アミノ酸配列配列番号72と核酸配列配列番号71と周知のアミノ酸配列または核酸配列との間にはそれぞれ十分な相同性がないことを示した。

この実施例は、*f s p J*ノミ唾液タンパク質をコードする核酸分子の単離について記載する。

変性オリゴヌクレオチドプライマーを、*f s p J*（関連する国際公開公報WO 96/11, 706の実施例4に開示されるもの）に対して導き出されたアミノ酸配列からデザインし、以下のように*f s p J*各散文詩を単離するために使用した。関連する国際公開公報WO 96/11, 706の配列番号8の約7から約26の残基に及ぶ*f s p J*の領域に對応する2種類の合成オリゴヌクレオチドを合成した。プライマー1、即ち関連する国際公開公報WO 96/11, 706の配列番号8の残基約7から約16のアミノ酸残基に對応する「センス」プライマーは、核酸配列5' C A T G A A C C A (T) G G A (T) A A T A C A (T) C G A (T) A A A (T) A T A (C / T) A (C) G 3'（本明細書で配列番号84と示す。）を有する。プライマー2、即ち関連する国際公開公報WO 96/11, 706の配列番号8の残基約17から約26のアミノ酸残基に對応する「センス」プライマーは、核酸配列5' G A A G T A (T) A T G G A C (T) A A A T T A (G) A G A (G) C A A (G) G C 3'（本明細書で配列番号86と示す。）を有する。

実施例9で先に説明したノミ唾液腺cDNAライブラリー由来のフラグメントのPCR増幅を、標準的技法を用いて行った。PCR増幅産物を、プライマー1及びM13プライマー（配列番号85で示した。）の組み合わせを用いて生じさせた。得られたPCR産物を、プライマー2及びT7標準プライマー5' G T A A T A C G A C T C C A C T A T A T A G G G C 3'（配列番号88で示す。）を用いてネステッドPCR増幅に使用した。得られたPCR産物、即ち約420個のヌクレオチドのフラグメントを本明細書で*n f s p J*₄₂₀で示した。該PCR産物をインビトロゲン社（InVitrogen, Corp.）TMTMクローニングベクター（インビトロゲン社により提供されるプロデューサー）にクローニングし、標準的技法を用いてDNA配列解析にかけた。

*n f s p J*₄₂₀のコーディング鎖の核酸配列は、配列番号74として本明細書中に示した。配列番号74の翻訳は、核酸分子*n f s p J*₄₂₀が、*P f s J*₇₂と本明細書で参照する約72個のアミノ酸の全長でないノミ唾液タンパク質をコードすることを示唆し、配列番号74の核酸約1から核酸約3に及ぶ第一コドン及び配列番号74の核酸約214から核酸約216に及ぶ停止コドンを推定した。配列番号74の相補体を、本明細書で配列番号76で表した。

ジーンバンクの相同性調査は、アミノ酸配列配列番号75と核酸配列配列番号74と公知のアミノ酸配列または核酸配列との間にはそれぞれ十分な相同性がないことを示した。

実施例12

この実施例は、単離され、HPLCで精製された*f s p N*7ノミ唾液タンパク質について記載する。

実施例10に記載するノミ唾液抽出物に特異的に応答するT細胞クローニング（FS - 特異的T細胞）を刺激する能力について、実施例10で説明したノミ唾液タンパク質の画分を試験した。免疫学の最新のプロトコール（Current Protocols in Immunology）、1巻、13章[3.13.2]J. E. Coliganら編、ウィリー・インターナショナル（Wiley International）出版、1993年に記載される方法などの標準的な方法を使用してT細胞の活性化を実施した。簡単に説明すると、約104個のFS-1-特異的T細胞（クローニングPO2-7；関連出願である国際公開公報第96/11, 271号の実施例8に記載するイヌCPO2から単離される）を、96ウェル組織培養プレートの個々のウェルに、約2×104個の自己抗原呈示細胞（イヌCPO2からフィコール濃度勾配によって単離される）および約100単位/組換えヒトインターロイキン-2（プロロイキン（Proleukin）R；カリフォルニア州エメリービルのカイロン社（Chiron Inc.）製）の1ミリリッターの存在下で添加した。HPLCで分離した各タンパク質画分の約1マイクロリッターを、3つの同じウェルの各々に添加した。セルを約4乃至約6日間インキュベーションした。インキュベーション終了の約16時間前に、約1μCiの三重水素で標識したチミジン

10

20

30

40

50

(イリノイ州アーリントンハイツのアマシャム社 (A m e r s h a m I n c .) 製) を各ウェルに添加した。次いで、細胞を採取し、細胞タンパク質内に取り込まれたトリチウムの量を測定した。結果は、f s p N タンパク質を含有する H P L C 画分 (51画分) に含有されるタンパク質は F S - 特異的 T 細胞を刺激したことを示した。

当業者に公知な標準的な方法 (例えば、Geisowら、上述; Hewickら、1981年、上述を参照) を使用して、51画分に含有されるタンパク質について、アミノ (N-) 末端アミノ酸配列解析を実施した。このバンドのN-末端部分アミノ酸配列は、Asn Asp Lys Leu Gln Phe Val Phe Val Met Ala Arg Gly Pro Asp His Glu Ala Cys Asn Tyr Pro Gly Gly Pro (本明細書において配列番号78で示される) であることが決定した。

実施例 13

この実施例は、単離されて、H P L C で精製された f s p M 2 ノミ唾液タンパク質のアミノ酸配列解析について記載する。

実施例 10 に上述する 47 画分に含有されるタンパク質を 16 % ト里斯 - グリシン S D S - P A G E ゲル上で分離した。約 34 k D の主要なバンドを同定した。当業者に公知の標準的な方法 (例えば、Geisowら、上述; Hewickら、1981年、上述を参照) を使用して、約 34 k D に含有されるタンパク質について、アミノ (N-) 末端アミノ酸配列解析を実施した。このバンドのN-末端部分アミノ酸配列は、Tyr Phe Asn Lys leu Val Gln Ser Trp Thr Glu Pro Met Val Phe Lys Tyr Pro Tyr (本明細書において配列番号87で示される) であることが決定した。

配列表

以下の配列表は 37 C F R § 1 . 821 に基づき提出されるものである。コンピューターで読み取り可能な形態による写しもまたここに提出する。

出願人は、37 C F R § 1 . 821 (f) に基づき、配列認識番号 1 ~ 88 の書面の内容と、ここに提出されるコンピューター読み取り可能な写しの内容とが同一であることを断言する。

(1) 一般情報 :

(i) 出願人 : フランク , グレン R .

30

ウー ハンター , シャーリー

ウォレンフェルズ , リンダ

(ii) 発明の名称 : 新規な外部寄生生物唾液タンパク質

および同タンパク質を収集する装置

(iii) 配列の数 : 88

(iv) 通信宛先 :

(A) 名宛人 : シェリダン ロス P . C .

(B) 通り : 1700 リンカン・ストリート , スイート 3500

(C) 市 : デンバー

(D) 州 : コロラド

40

(E) 国 : アメリカ合衆国

(F) 郵便番号 : 80203

(v) コンピュータ読み取り可能な形態 :

(A) 媒体タイプ : フロッピーディスク

(B) コンピュータ : I B M • P C コンパチブル

(C) オペレーティングシステム : P C - D O S / M S - D O S

(D) ソフトウェア : Patent In 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 :

50

(C) 分類 :

(viii) アトニー / エージェント情報 :

(A) 氏名 : コーネル, ギャリー J.

(B) 登録番号 : 32, 020

(C) 参照 / ドケット番号 : 2618-17-C4

(ix) 電信情報 :

(A) 電話 : 303 / 863-9700

(B) テレファックス : 303 / 863-0223

(2) 配列認識番号 : 1 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 26 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 :

(D) トポロジー : 直鎖状

(ii) 配列の種類 : タンパク

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 1 :

Met	Arg	Gly	Asn	His	Val	Phe	Leu	Glu	Asp	Gly	Met	Ala	Asp	Met	Thr
1				5							10				15

Gly	Gly	Gln	Gln	Met	Gly	Arg	Asp	Leu	Tyr
				20				25	

(2) 配列認識番号 : 2 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 12 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 :

(D) トポロジー : 直鎖状

(ii) 配列の種類 : タンパク

(ix) 配列の特徴 :

(A) 名称 / 記号 : Xaa = Tyr または Asp

(B) 存在位置 : 5

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 2 :

Lys	Tyr	Arg	Asn	Xaa	Xaa	Thr	Asn	Asp	Pro	Gln	Tyr
1				5					10		

(2) 配列認識番号 : 3 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 27 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 :

(D) トポロジー : 直鎖状

(ii) 配列の種類 : タンパク

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 3 :

Glu	Ile	Lys	Arg	Asn	Asp	Arg	Glu	Pro	Gly	Asn	Leu	Ser	Lys	Ile	Arg
1				5					10				15		

Thr	Val	Met	Asp	Lys	Val	Ile	Lys	Gln	Thr	Gln
			20				25			

(2) 配列認識番号 : 4 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 23 アミノ酸

10

20

30

40

50

(B) 型：アミノ酸

(C) 鎖の数：

(D) トポロジー：直鎖状

(ii) 配列の種類：タンパク

(ix) 配列の特徴：

(A) 名称 / 記号 : Xaa = Ala または His

(B) 存在位置 : 8

(ix) 配列の特徴：

(A) 名称 / 記号 : Xaa = Ala または His

(B) 存在位置 : 9

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 4 :

Leu Lys Asp Asn Asp Ile Tyr Xaa Xaa Arg Asp Ile Asn Glu Ile Leu
1 5 10 15

Arg Val Leu Asp Pro Ser Lys
20

(2) 配列認識番号 : 5 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 27 アミノ酸

(B) 型：アミノ酸

(C) 鎖の数 :

(D) トポロジー：直鎖状

(ii) 配列の種類：タンパク

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 5 :

Asn Tyr Gly Arg Val Gln Ile Glu Asp Tyr Thr Xaa Ser Asn His Lys
1 5 10 15

Asp Xaa Glu Glu Lys Asp Gln Ile Asn Gly Leu
20 25

(2) 配列認識番号 : 6 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 18 アミノ酸

(B) 型：アミノ酸

(C) 鎖の数 :

(D) トポロジー：直鎖状

(ii) 配列の種類：タンパク

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 6 :

Lys Tyr Arg Asn Xaa Tyr Thr Asn Asp Pro Gln Leu Lys Leu Leu Asp
1 5 10 15

Glu Gly

(2) 配列認識番号 : 7 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(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

(ii) 配列の種類：タンパク

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 7 :

10

20

30

40

Tyr Phe Asn Asp Gln Ile Lys Ser Val Met Glu Pro Xaa Val Phe Lys
 1 5 10 15

Tyr Pro Xaa Ala Xaa Leu

20

(2) 配列認識番号 : 8 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 20 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

10

(ii) 配列の種類 : DNA (g e n o m i c)

(ix) 配列の特徴 :

(A) 名称 / 記号 : misc 特性

(B) 存在位置 : 1 . . 20

(D) 他の情報 : / ラベル = プライマー

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 8 :

TGRTTCCWA TRAARTCTTC

20

(2) 配列認識番号 : 9 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 225 塩基対

20

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(ii) 配列の種類 : DNA (g e n o m i c)

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 9 :

GAATTGGCA CGAGTGAAAT TCAATATTTT GTTTTACATT AAATTTTCA AATTGGATAT

60

GAAATTTTTA CTGGCAATTT GCGTGTTGTG TGTTTTATTA AATCAAGTAT CTATGTCAAA

120

AATGGTCACT GAAAAGTGTGTA AGTCAGGTGG AAATAATCCA AGTACAGAAG AGGTGTCAAT

180

ACCATCTGGG AAGCTTACTA TTGAAGATTT TTGTATTGGA AATCA

225

30

(2) 配列認識番号 : 10 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 15 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(ii) 配列の種類 : DNA (g e n o m i c)

(ix) 配列の特徴 :

(A) 名称 / 記号 : misc 特性

40

(B) 存在位置 : 1 . . 15

(D) 他の情報 : / ラベル = プライマー

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 10 :

AATTCGGCAC GAGTG

15

(2) 配列認識番号 : 11 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 565 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

50

(iii) 配列の種類: cDNA

(ix) 配列の特徴:

(A) 名称 / 記号: CDS

(B) 存在位置: 45..314

(xi) 配列の記載: 配列認識番号: 11:

TGAAATTCAA TATTTGTTT TACATTAAT TTTTCAAATT CGAT ATG AAA TTT TTA Met Lys Phe Leu 1	56
CTG GCA ATT TGC GTG TTG TGT GTT TTA AAT CAA GTA TCT ATG TCA Leu Ala Ile Cys Val Leu Cys Val Leu Leu Asn Gln Val Ser Met Ser 5 10 15 20	104
AAA ATG GTC ACT GAA AAG TGT AAG TCA GGT GGA AAT AAT CCA AGT ACA Lys Met Val Thr Glu Lys Cys Lys Ser Gly Gly Asn Asn Pro Ser Thr 25 30 35	152
GAA GAG GTG TCA ATA CCA TCT GGG AAG CTT ACT ATT GAA GAT TTT TGT Glu Glu Val Ser Ile Pro Ser Gly Lys Leu Thr Ile Glu Asp Phe Cys 40 45 50	200
ATT GGA AAT CAT CAA AGT TGC AAA ATA TTT TAC AAA AGT CAA TGT GGA Ile Gly Asn His Gln Ser Cys Lys Ile Phe Tyr Lys Ser Gln Cys Gly 55 60 65	248
TTT GGA GGT GGT GCT TGT GGA AAC GGT GGT TCA ACA CGA CCA AAT CAA Phe Gly Gly Ala Cys Gly Asn Gly Ser Thr Arg Pro Asn Gln 70 75 80	296
AAA CAC TGT TAT TGC GAA TAACCATATT CCGGATGAAA GACCAAATTG Lys His Cys Tyr Cys Glu 85 90	344
ATATAAATTAA CTAAAATTAT GCTAGATAGC AATCATAAAA TTTTGAAGTT TTCAATGATC	404
CTAACATGTT TTGCCTCCAA TTTATTTAA CAGCAAATTG CTGGAACCTTA CCGTACCGTA	464
ACTAAATGTT CAAGAAATAC TGAATGTTA CAAATAGATT ATTATAAATA TTGTAACATT	524
GTCTAATATT TATAAGAATT ATATAAACTG AATTGCAAAA A	565
	30

(2) 配列認識番号: 12 のための情報:

(i) 配列特性:

(A) 長さ: 90 アミノ酸

(B) 型: アミノ酸

(D) トポロジー: 直鎖状

(iii) 配列の種類: タンパク

(xi) 配列の記載: 配列認識番号: 12:

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

(2) 配列認識番号 : 1 3 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 2 7 0 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(ii) 配列の種類 : c D N A

(ix) 配列の特徴 :

(A) 名称 / 記号 : C D S

(B) 存在位置 : 1 . . 2 7 0

10

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 1 3 :

ATG AAA TTT TTA CTG GCA ATT TGC GTG TTG TGT GTT TTA TTA AAT CAA
Met Lys Phe Leu Leu Ala Ile Cys Val Leu Cys Val Leu Leu Asn Gln
1 5 10 15

48

GTA TCT ATG TCA AAA ATG GTC ACT GAA AAG TGT AAG TCA GGT GGA AAT
Val Ser Met Ser Lys Met Val Thr Glu Lys Cys Lys Ser Gly Gly Asn
20 25 30

96

AAT CCA AGT ACA GAA GAG GTG TCA ATA CCA TCT GGG AAG CTT ACT ATT
Asn Pro Ser Thr Glu Glu Val Ser Ile Pro Ser Gly Lys Leu Thr Ile
35 40 45

144

GAA GAT TTT TGT ATT GGA AAT CAT CAA AGT TGC AAA ATA TTT TAC AAA
Glu Asp Phe Cys Ile Gly Asn His Gln Ser Cys Lys Ile Phe Tyr Lys
50 55 60

192

AGT CAA TGT GGA TTT GGA GGT GGT GCT TGT GGA AAC GGT GGT TCA ACA
Ser Gln Cys Gly Phe Gly Gly Ala Cys Gly Asn Gly Gly Ser Thr
65 70 75 80

240

CGA CCA AAT CAA AAA CAC TGT TAT TGC GAA
Arg Pro Asn Gln Lys His Cys Tyr Cys Glu
85 90

270

(2) 配列認識番号 : 1 4 のための情報 :

(i) 配列特性 :

30

(A) 長さ : 9 0 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(ii) 配列の種類 : タンパク

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 1 4 :

Met Lys Phe Leu Leu Ala Ile Cys Val Leu Cys Val Leu Leu Asn Gln
1 5 10 15

Val Ser Met Ser Lys Met Val Thr Glu Lys Cys Lys Ser Gly Gly Asn
20 25 30

40

Asn Pro Ser Thr Glu Glu Val Ser Ile Pro Ser Gly Lys Leu Thr Ile
35 40 45

Glu Asp Phe Cys Ile Gly Asn His Gln Ser Cys Lys Ile Phe Tyr Lys
50 55 60

Ser Gln Cys Gly Phe Gly Gly Ala Cys Gly Asn Gly Gly Ser Thr
65 70 75 80

Arg Pro Asn Gln Lys His Cys Tyr Cys Glu
85 90

(2) 配列認識番号 : 1 5 のための情報 :

50

(i) 配列特性：

(A) 長さ：26 塩基対

(B) 型：核酸

(C) 鎖の数：一本鎖

(D) トポロジー：直鎖状

(ii) 配列の種類：DNA (genomic)

(ix) 配列の特徴：

(A) 名称 / 記号：misc 特性

(B) 存在位置：1..26

(D) 他の情報：/ラベル=プライマー

(xi) 配列の記載：配列認識番号：15：

AGTGGATCCG TCAAAATGG TCACTG

26

(2) 配列認識番号：16 のための情報：

(i) 配列特性：

(A) 長さ：28 塩基対

(B) 型：核酸

(C) 鎖の数：一本鎖

(D) トポロジー：直鎖状

(ii) 配列の種類：DNA (genomic)

(ix) 配列の特徴：

(A) 名称 / 記号：misc 特性

(B) 存在位置：1..28

(D) 他の情報：/ラベル=プライマー

(xi) 配列の記載：配列認識番号：16：

CCGGAATTCTG GTTATTCTGCA ATAACAGT

28

(2) 配列認識番号：17 のための情報：

(i) 配列特性：

(A) 長さ：897 塩基対

(B) 型：核酸

(C) 鎖の数：一本鎖

(D) トポロジー：直鎖状

(ii) 配列の種類：cDNA

(ix) 配列の特徴：

(A) 名称 / 記号：CDS

(B) 存在位置：97..568

(xi) 配列の記載：配列認識番号：17：

20

30

10

CCGAAATCTC CTATCACAGT GTACGGAGTG TAAAATATTG TTGAAGTATT TTGAAATTTA	60
TAAATTATT CGAAAAGGAG ATTTCAATTAA ATAAAAA ATG GTT TAC GAA AGT GAC Met Val Tyr Glu Ser Asp 1 5	114
TTT TAC ACG ACC CGT CGG CCC TAC AGT CGT CCG GCT TTG TCT TCA TAC Phe Tyr Thr Arg Arg Pro Tyr Ser Arg Pro Ala Leu Ser Ser Tyr 10 15 20	162
TCC GTA ACG GCA CGT CCA GAG CCG GTT CCT TGG GAC AAA TTG CCG TTC Ser Val Thr Ala Arg Pro Glu Pro Val Pro Trp Asp Lys Leu Pro Phe 25 30 35	210
GTC CCC CGT CCA AGT TTG GTA GCA GAT CCC ATA ACA GCA TTT TGC AAG Val Pro Arg Pro Ser Leu Val Ala Asp Pro Ile Thr Ala Phe Cys Lys 40 45 50	258
CGA AAA CCT CGC CGA GAA GAA GTT GTT CAA AAA GAG TCC ATT GTT CGA Arg Lys Pro Arg Arg Glu Glu Val Val Gln Lys Glu Ser Ile Val Arg 55 60 65 70	306
AGG ATC AAT TCT GCA GGA ATT AAA CCC AGC CAG AGA GTT TTA TCG GCT Arg Ile Asn Ser Ala Gly Ile Lys Pro Ser Gln Arg Val Leu Ser Ala 75 80 85	354
CCA ATA AGA GAA TAC GAA TCC CCA AGG GAC CAG ACC AGG CGT AAA GTT Pro Ile Arg Glu Tyr Glu Ser Pro Arg Asp Gln Thr Arg Arg Lys Val 90 95 100	402
TTG GAA AGC GTC AGA AGA CAA GAA GCT TTT CTG AAC CAA GGA GGA ATT Leu Glu Ser Val Arg Arg Gln Glu Ala Phe Leu Asn Gln Gly Gly Ile 105 110 115	450
TGT CCA TTG ACC ACC AGA AAT GAT GAC ATG GAT AGA CTT CTA CCC CGT Cys Pro Leu Thr Thr Arg Asn Asp Asp Met Asp Arg Leu Leu Pro Arg 120 125	498
CTC CAC AGT TCA CAC ACA ACA CCT TCT GCG GAT AGG AAA GTT TTG TTG Leu His Ser Ser His Thr Thr Pro Ser Ala Asp Arg Lys Val Leu Leu 135 140 145 150	546
ACC ACT TTT CAC AGA AGA TAC T GATTTAAAT GAAAGTTAAG AAATTTGTTG Thr Thr Phe His Arg Arg Tyr 155	598
AAGTCATGTG GTGTTTTTA TACATTCTTT ATTAATCGAT ATTCTAACG AACGATACGA	658
TAACTTTCGA TAACTTTTTC TGGTTAATT TGACAAAATA TGCATTGCA AGCATAACAT	718
TCATTTCAA GGCAACGCT TTCTGATGAT TATCTTGTAA AAAGTGTGGA AACAAAGCGTA	778
GTGTTAACAA ATGCATTGCT TGTTTGATT ATTTATTAT CTATTATATA TTCCATATTG	838
TATTGTAGGT GGTGTACTTG GTATTACTAA TACACGTACT TTGTGAAAAA AAAAAAAA	897

(2) 配列認識番号 : 18 のための情報 :

40

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 157 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(ii) 配列の種類 : タンパク

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 18 :

Met Val Tyr Glu Ser Asp Phe Tyr Thr Thr Arg Arg Pro Tyr Ser Arg			
1	5	10	15
Pro Ala Leu Ser Ser Tyr Ser Val Thr Ala Arg Pro Glu Pro Val Pro			
20	25	30	
Trp Asp Lys Leu Pro Phe Val Pro Arg Pro Ser Leu Val Ala Asp Pro			
35	40	45	
Ile Thr Ala Phe Cys Lys Arg Lys Pro Arg Arg Glu Glu Val Val Gln			
50	55	60	
Lys Glu Ser Ile Val Arg Arg Ile Asn Ser Ala Gly Ile Lys Pro Ser			10
65	70	75	80
Gln Arg Val Leu Ser Ala Pro Ile Arg Glu Tyr Glu Ser Pro Arg Asp			
85	90	95	
Gln Thr Arg Arg Lys Val Leu Glu Ser Val Arg Arg Gln Glu Ala Phe			
100	105	110	
Leu Asn Gln Gly Gly Ile Cys Pro Leu Thr Thr Arg Asn Asp Asp Met			
115	120	125	
Asp Arg Leu Leu Pro Arg Leu His Ser Ser His Thr Thr Pro Ser Ala			20
130	135	140	
Asp Arg Lys Val Leu Leu Thr Thr Phe His Arg Arg Tyr			
145	150	155	
(2) 配列認識番号 : 1 9 のための情報 :			
(i) 配列特性 :			
(A) 長さ : 4 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			
(ii) 配列の種類 : c D N A			
(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 1 9 :			
ATGGTTTACG AAAGTGACTT TTACACGACC CGTCGGCCCT ACAGTCGTCC GGCTTGTCT			
TCATACTCCG TAACGGCACG TCCAGAGCCG GTTCCTTGGG ACAAAATTGCC GTTCGTCCCC			
CGTCCAAGTT TGGTAGCAGA TCCCATAACA GCATTTGCA AGCGAAAACC TCGCCGAGAA			
GAAGTTGTTCA AAAAGAGTC CATTGTTCGA AGGATCAATT CTGCAGGAAT TAAACCCAGC			
CAGAGAGTTT TATCGGCTCC AATAAGAGAA TACGAATCCC CAAGGGACCA GACCAGGCCT			
AAAGTTTGG AAAGCGTCAG AAGACAAGAA GCTTTCTGA ACCAAGGAGG AATTTGTCCA			
TTGACCACCA GAAATGATGA CATGGATAGA CTTCTACCCC GTCTCCACAG TTCACACACA			
ACACCTTCTG CGGATAGGAA AGTTTGTG ACCACTTTTC ACAGAAGATA C			
(2) 配列認識番号 : 2 0 のための情報 :			
(i) 配列特性 :			
(A) 長さ : 2 7 0 6 塩基対			
(B) 型 : 核酸			
(C) 鎖の数 : 一本鎖			
(D) トポロジー : 直鎖状			
(ii) 配列の種類 : c D N A			
(ix) 配列の特徴 :			

(A) 名称 / 記号 : C D S

(B) 存在位置 : 5 . . 2 7 0 6

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 2 0 :

GCGG ATG AAG AGC ATC GAG GCT TAT ACA AAC AGA TAT GAA ATC ATA GCT
 Met Lys Ser Ile Glu Ala Tyr Thr Asn Arg Tyr Glu Ile Ile Ala
 1 5 10 15

49

TCT GAA ATA GTT AAT CTT CGA ATG AAA CCA GAT GAT TTT AAT TTA ATA
 Ser Glu Ile Val Asn Leu Arg Met Lys Pro Asp Asp Phe Asn Leu Ile
 20 25 30

97

AAA GTT ATT GGT CGA GGA GGA TTT GGT GAA GTA CAG TTA GTG CGA CAC
 Lys Val Ile Gly Arg Gly Ala Phe Gly Glu Val Gln Leu Val Arg His
 35 40 45

145

AAA TCA ACT GCA CAA GTT TTT GCT ATG AAA CGC CTA TCA AAA TTT GAA
 Lys Ser Thr Ala Gln Val Phe Ala Met Lys Arg Leu Ser Lys Phe Glu
 50 55 60

193

ATG ATT AAG AGA CCA GAC TCT GCA TTT TTT TGG GAA GAA CGT CAT ATA
 Met Ile Lys Arg Pro Asp Ser Ala Phe Phe Trp Glu Glu Arg His Ile
 65 70 75

241

ATG GCT CAT GCA AAA TCA GAA TGG ATT GTA CAA TTA CAT TTT GCT TTT
 Met Ala His Ala Lys Ser Glu Trp Ile Val Gln Leu His Phe Ala Phe
 80 85 90 95

289

20

CAA GAT CAA AAA TAT CTT TAT ATG GTC ATG GAT TAT ATG CCG GGG GGT
 Gln Asp Gln Lys Tyr Leu Tyr Met Val Met Asp Tyr Met Pro Gly Gly
 100 105 110

337

GAC TTG GTG AGT CTT ATG TCC GAT TAT GAA ATT CCA GAA AAA TGG GCA
 Asp Leu Val Ser Leu Met Ser Asp Tyr Glu Ile Pro Glu Lys Trp Ala
 115 120 125

385

ATG TTC TAT ACA ATG GAA GTG GTG CTA GCA CTT GAT ACA ATT CAC TCC
 Met Phe Tyr Thr Met Glu Val Val Leu Ala Leu Asp Thr Ile His Ser
 130 135 140

433

30

ATG GGA TTT GTA CAT CGT GAT GTT AAA CCT GAT AAT ATG CTT CTA GAC
 Met Gly Phe Val His Arg Asp Val Lys Pro Asp Asn Met Leu Leu Asp
 145 150 155

481

AAA TAC GGT CAT TTA AAG TTA GCT GAC TTT GGA ACC TGT ATG AAA ATG
 Lys Tyr Gly His Leu Lys Leu Ala Asp Phe Gly Thr Cys Met Lys Met
 160 165 170 175

529

GAT ACA GAT GGT TTG GTA CGT TCT AAT AAT GCT GTT GGA ACG CCT GAT
 Asp Thr Asp Gly Leu Val Arg Ser Asn Asn Ala Val Gly Thr Pro Asp
 180 185 190

577

TAC ATT TCT CCC GAA GTT TTG CAG TCC CAA GGT GGT GAA GGA GTT TAC
 Tyr Ile Ser Pro Glu Val Leu Gln Ser Gln Gly Gly Glu Gly Val Tyr
 195 200 205

625

40

GGT CGT GAA TGC GAT TGG TGG TCT GTG GGA ATT TTT TTG TAT GAA ATG Gly Arg Glu Cys Asp Trp Trp Ser Val Gly Ile Phe Leu Tyr Glu Met 210 215 220	673
TTA TTT GGA GAA ACA CCT TTT TAT GCA GAC AGT TTG GTT GGA ACT TAC Leu Phe Gly Glu Thr Pro Phe Tyr Ala Asp Ser Leu Val Gly Thr Tyr 225 230 235	721
AGT AAA ATT ATG GAT CAC AGA AAC TCA TTA ACT TTT CCT CCA GAA GTG Ser Lys Ile Met Asp His Arg Asn Ser Leu Thr Phe Pro Pro Glu Val 240 245 250 255	769
GAA ATA AGC CAA TAT GCC CGA TCT TTG ATA CAA GGA TTT TTA ACA GAC Glu Ile Ser Gln Tyr Ala Arg Ser Leu Ile Gln Gly Phe Leu Thr Asp 260 265 270	817
AGA ACA CAG CGT TTA GGC AGA AAT GAA GTG GAA GAA ATT AAA CGA CAT Arg Thr Gln Arg Leu Gly Arg Asn Glu Val Glu Ile Lys Arg His 275 280 285	865
CCA TTT TTC ATA AAT GAT CAA TGG ACT TTT GAC AAT TTA AGA GAC TCT Pro Phe Phe Ile Asn Asp Gln Trp Thr Phe Asp Asn Leu Arg Asp Ser 290 295 300	913
GCC CCA CCT GTA GTG CCA GAG CTG AGT GGT GAT GAT GAT ACA AGG AAC Ala Pro Pro Val Val Pro Glu Leu Ser Gly Asp Asp Asp Thr Arg Asn 305 310 315	961
TTT GAT GAT ATT GAA CGT GAT GAA ACA CCT GAA GAG AAT TTT CCT ATA Phe Asp Asp Ile Glu Arg Asp Glu Thr Pro Glu Glu Asn Phe Pro Ile 320 325 330 335	1009
CCA AAA ACT TTT GCT GGT AAT CAT CTG CCA TTT GTT GGA TTC ACA TAT Pro Lys Thr Phe Ala Gly Asn His Leu Pro Phe Val Gly Phe Thr Tyr 340 345 350	1057
AAT GGT GAT TAC CAA TTA TTA ACA AAT GGA GGT GTT AGA AAT AGT GAT Asn Gly Asp Tyr Gln Leu Leu Thr Asn Gly Gly Val Arg Asn Ser Asp 355 360 365	1105
ATG GTT GAT ACA AAA TTA AAC AAC ATT TGT GTT TCA AGT AAG GAT GAT Met Val Asp Thr Lys Leu Asn Asn Ile Cys Val Ser Ser Lys Asp Asp 370 375 380	1153
GTG TTA AAT TTA CAA AAT TTA TTA GAA CAA GAG AAA GGT AAC AGT GAA Val Leu Asn Leu Gln Asn Leu Leu Glu Gln Glu Lys Gly Asn Ser Glu 385 390 395	1201
AAT TTG AAA ACA AAC ACC CAA TTA TTA AGT AAT AAA TTA GAT GAA CTA Asn Leu Lys Thr Asn Thr Gln Leu Leu Ser Asn Lys Leu Asp Glu Leu 400 405 410 415	1249
GGT CAG AGA GAA TGT GAA TTA AGG AAT CAG GCT GGA GAT TAT GAG AAA Gly Gln Arg Glu Cys Glu Leu Arg Asn Gln Ala Gly Asp Tyr Glu Lys 420 425 430	1297
GAA TTG ACT AAA TTC AAA TTA TCG TGC AAA GAA TTA CAA CGT AAG GCA Glu Leu Thr Lys Phe Lys Leu Ser Cys Lys Glu Leu Gln Arg Lys Ala 435 440 445	1345
GAA TTT GAG AAT GAA TTA CGG CGT AAA ACT GAG TCC TTA CTA GTT GAA Glu Phe Glu Asn Glu Leu Arg Arg Lys Thr Glu Ser Leu Leu Val Glu 450 455 460	1393
ACA AAG AAA AGA CTA GAC GAA GAG CAG AAT AAA AGA ACT AGA GAA ATG Thr Lys Lys Arg Leu Asp Glu Glu Gln Asn Lys Arg Thr Arg Glu Met 465 470 475	1441
AAT AAT AAT CAA CAG CAC AAT GAC AAA ATA AAT ATG TTA GAA AAA CAA	1489

Asn Asn Asn Gln Gln His Asn Asp Lys Ile Asn Met Leu Glu Lys Gln	480	485	490	495	
ATT AAT GAT TTA CAA GAA AAA TTG AAA GGT GAA TTA GAG CAC AAT CAG					1537
Ile Asn Asp Leu Gln Glu Lys Leu Lys Gly Glu Leu Glu His Asn Gln	500		505	510	
AAA TTA AAG AAG CAA GCT GTT GAG CTT AGA GTT GCT CAG TCT GCT ACT					1585
Lys Leu Lys Lys Gln Ala Val Glu Leu Arg Val Ala Gln Ser Ala Thr	515		520	525	
GAA CAA CTG AAT AAT GAA TTA CAG GAA ACT ATG CAG GGT TTA CAA ACA					1633
Glu Gln Leu Asn Asn Glu Leu Gln Glu Thr Met Gln Gly Leu Gln Thr	530	535	540		10
CAA AGA GAT GCT TTA CAA CAA GAA GTA GCA TCT CTC CAA GGC AAA CTT					1681
Gln Arg Asp Ala Leu Gln Gln Glu Val Ala Ser Leu Gln Gly Lys Leu	545	550	555		
TCT CAA GAG AGG AGC TCT AGA TCA CAG GCT TCT GAT ATG CAG ATA GAA					1729
Ser Gln Glu Arg Ser Ser Arg Ser Gln Ala Ser Asp Met Gln Ile Glu	560	565	570	575	
CTA GAA GCA AAA TTG CAG GCT CTC CAT ATT GAA CTG GAG CAT GTC AGA					1777
Leu Glu Ala Lys Leu Gln Ala Leu His Ile Glu Leu Glu His Val Arg	580	585	590		
AAT TGT GAA GAC AAA GTT ACC CAA GAC AAC AGA CAA CTA TTG GAA AGG					1825
Asn Cys Glu Asp Lys Val Thr Gln Asp Asn Arg Gln Leu Leu Glu Arg	595		600	605	20
ATA TCA ACA TTG GAG AAA GAA TGT GCT TCT CTA GAA TTA GAA TTG AAA					1873
Ile Ser Thr Leu Glu Lys Glu Cys Ala Ser Leu Glu Leu Glu Leu Lys	610	615	620		
GCA ACA CAA AAC AAA TAT GAG CAA GAG GTC AAA GCA CAT CGC GAA ACT					1921
Ala Thr Gln Asn Lys Tyr Glu Gln Glu Val Lys Ala His Arg Glu Thr	625	630	635		
GAA AAA TCA AGA CTG GTC AGT AAA GAA GAA GCA AAT ATG GAG GAA GTT					1969
Glu Lys Ser Arg Leu Val Ser Lys Glu Glu Ala Asn Met Glu Glu Val	640	645	650	655	30
AAA GCA CTC CAA ATA AAA TTA AAT GAA GAG AAA TCT GCT CGA CAG AAA					2017
Lys Ala Leu Gln Ile Lys Leu Asn Glu Glu Lys Ser Ala Arg Gln Lys	660	665	670		
TCT GAT CAG AAT TCT CAA GAA AAG GAA CGA CAA ATT TCT ATG TTA TCT					2065
Ser Asp Gln Asn Ser Gln Glu Lys Glu Arg Gln Ile Ser Met Leu Ser	675	680	685		
GTG GAT TAT CGT CAA ATC CAA CAG CGT TTG CAA AAG CTA GAA GGA GAA					2113
Val Asp Tyr Arg Gln Ile Gln Gln Arg Leu Gln Lys Leu Glu Gly Glu	690	695	700		
TAT AGG CAA GAG AGT GAA AAA GTT AAA GCT CTC CAC AGT CAG ATT GAG					2161
Tyr Arg Gln Glu Ser Glu Lys Val Lys Ala Leu His Ser Gln Ile Glu	705	710	715		40
CAA GAG CAA CTA AAA AAA TCA CAA TTA CAA AGC GAA TTG GGT GTT CAA					2209
Gln Glu Gln Leu Lys Lys Ser Gln Leu Gln Ser Glu Leu Gly Val Gln	720	725	730	735	
AGG TCT CAG ACT GCA CAT TTA ACA GCC AGG GAA GCT CAG CTA GTT GGA					2257
Arg Ser Gln Thr Ala His Leu Thr Ala Arg Glu Ala Gln Leu Val Gly	740		745	750	
GAA GTT GCT CAT CTT AGA GAT GCT AAA AGA AAT GTT GAA GAA GAG TTA					2305

Glu Val Ala His Leu Arg Asp Ala Lys Arg Asn Val Glu Glu Glu Leu				
755	760	765		
CAC AAG TTA AAA ACT GCT CGA TCA GTG GAT AAT GCT CAG ATG AAA GAG			2353	
His Lys Leu Lys Thr Ala Arg Ser Val Asp Asn Ala Gln Met Lys Glu				
770	775	780		
CTT CAA GAA CAA GTT GAA GCC GAG CAA GTT TTC TCG ACT CTT TAT AAA			2401	
Leu Gln Glu Gln Val Glu Ala Glu Gln Val Phe Ser Thr Leu Tyr Lys				
785	790	795		
ACA CAT TCT AAT GAA CTT AAG GAA GAA CTT GAG GAA AAA TCT CGT CAT			2449	
Thr His Ser Asn Glu Leu Lys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Ser Arg His				
800	805	810	815	
ATT CAA GAA ATG GAA GAA AGA GAA AGT TTG GTT CAT CAG CTA CAA			2497	
Ile Gln Glu Met Glu Glu Arg Glu Ser Leu Val His Gln Leu Gln				
820	825	830		
ATT GCA TTA GCT AGA GCT GAT TCA GAG GCA TTG GCG AGA TCA ATA GCT			2545	
Ile Ala Leu Ala Arg Ala Asp Ser Glu Ala Leu Ala Arg Ser Ile Ala				
835	840	845		
GAT GAA AGT ATA GCT GAT TTA GAA AAG GAA AAG ACT ATG AAG GAA TTA			2593	
Asp Glu Ser Ile Ala Asp Leu Glu Lys Glu Lys Thr Met Lys Glu Leu				
850	855	860		
GAA CTA AAA GAA TTA TTA AAC AAA AAT CGT ACT GAA CTT TCC CAG AAA			2641	
Glu Leu Lys Glu Leu Leu Asn Lys Asn Arg Thr Glu Leu Ser Gln Lys				
865	870	875		
GAC ATT TCA ATA AGT GCA TTG CGT GAA CGA GAA AAT GAA CAG AAG AAA			2689	
Asp Ile Ser Ile Ser Ala Leu Arg Glu Arg Glu Asn Glu Gln Lys Lys				
880	885	890	895	
CTT TTA GAA CAA ATC TC			2706	
Leu Leu Glu Gln Ile				
900				
(2) 配列認識番号 : 21 のための情報 :				
(i) 配列特性 :				
(A) 長さ : 900 アミノ酸				
(B) 型 : アミノ酸				
(D) トポロジー : 直鎖状				
(ii) 配列の種類 : タンパク				
(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 21 :				
Met Lys Ser Ile Glu Ala Tyr Thr Asn Arg Tyr Glu Ile Ile Ala Ser				
1	5	10	15	
Glu Ile Val Asn Leu Arg Met Lys Pro Asp Asp Phe Asn Leu Ile Lys				
20	25	30		
Val Ile Gly Arg Gly Ala Phe Gly Glu Val Gln Leu Val Arg His Lys				
35	40	45		
Ser Thr Ala Gln Val Phe Ala Met Lys Arg Leu Ser Lys Phe Glu Met				
50	55	60		
Ile Lys Arg Pro Asp Ser Ala Phe Phe Trp Glu Glu Arg His Ile Met				
65	70	75	80	
Ala His Ala Lys Ser Glu Trp Ile Val Gln Leu His Phe Ala Phe Gln				
85	90	95		

Asp Gln Lys Tyr Leu Tyr Met Val Met Asp Tyr Met Pro Gly Gly Asp			
100	105	110	
Leu Val Ser Leu Met Ser Asp Tyr Glu Ile Pro Glu Lys Trp Ala Met			
115	120	125	
Phe Tyr Thr Met Glu Val Val Leu Ala Leu Asp Thr Ile His Ser Met			
130	135	140	
Gly Phe Val His Arg Asp Val Lys Pro Asp Asn Met Leu Leu Asp Lys			
145	150	155	160
Tyr Gly His Leu Lys Leu Ala Asp Phe Gly Thr Cys Met Lys Met Asp			
165	170	175	10
Thr Asp Gly Leu Val Arg Ser Asn Asn Ala Val Gly Thr Pro Asp Tyr			
180	185	190	
Ile Ser Pro Glu Val Leu Gln Ser Gln Gly Gly Glu Gly Val Tyr Gly			
195	200	205	
Arg Glu Cys Asp Trp Trp Ser Val Gly Ile Phe Leu Tyr Glu Met Leu			
210	215	220	
Phe Gly Glu Thr Pro Phe Tyr Ala Asp Ser Leu Val Gly Thr Tyr Ser			
225	230	235	240
Lys Ile Met Asp His Arg Asn Ser Leu Thr Phe Pro Pro Glu Val Glu			
245	250	255	20
Ile Ser Gln Tyr Ala Arg Ser Leu Ile Gln Gly Phe Leu Thr Asp Arg			
260	265	270	
Thr Gln Arg Leu Gly Arg Asn Glu Val Glu Glu Ile Lys Arg His Pro			
275	280	285	
Phe Phe Ile Asn Asp Gln Trp Thr Phe Asp Asn Leu Arg Asp Ser Ala			
290	295	300	
Pro Pro Val Val Pro Glu Leu Ser Gly Asp Asp Asp Thr Arg Asn Phe			
305	310	315	320
Asp Asp Ile Glu Arg Asp Glu Thr Pro Glu Glu Asn Phe Pro Ile Pro			
325	330	335	30
Lys Thr Phe Ala Gly Asn His Leu Pro Phe Val Gly Phe Thr Tyr Asn			
340	345	350	
Gly Asp Tyr Gln Leu Leu Thr Asn Gly Gly Val Arg Asn Ser Asp Met			
355	360	365	
Val Asp Thr Lys Leu Asn Asn Ile Cys Val Ser Ser Lys Asp Asp Val			
370	375	380	
Leu Asn Leu Gln Asn Leu Leu Glu Gln Glu Lys Gly Asn Ser Glu Asn			
385	390	395	400
Leu Lys Thr Asn Thr Gln Leu Leu Ser Asn Lys Leu Asp Glu Leu Gly			
405	410	415	40
Gln Arg Glu Cys Glu Leu Arg Asn Gln Ala Gly Asp Tyr Glu Lys Glu			
420	425	430	
Leu Thr Lys Phe Lys Leu Ser Cys Lys Glu Leu Gln Arg Lys Ala Glu			
435	440	445	
Phe Glu Asn Glu Leu Arg Arg Lys Thr Glu Ser Leu Leu Val Glu Thr			
450	455	460	

Lys Lys Arg Leu Asp Glu Glu Gln Asn Lys Arg Thr Arg Glu Met Asn			
465	470	475	480
Asn Asn Gln Gln His Asn Asp Lys Ile Asn Met Leu Glu Lys Gln Ile			
485	490	495	
Asn Asp Leu Gln Glu Lys Leu Lys Gly Glu Leu Glu His Asn Gln Lys			
500	505	510	
Leu Lys Lys Gln Ala Val Glu Leu Arg Val Ala Gln Ser Ala Thr Glu			
515	520	525	
Gln Leu Asn Asn Glu Leu Gln Glu Thr Met Gln Gly Leu Gln Thr Gln			
530	535	540	10
Arg Asp Ala Leu Gln Gln Glu Val Ala Ser Leu Gln Gly Lys Leu Ser			
545	550	555	560
Gln Glu Arg Ser Ser Arg Ser Gln Ala Ser Asp Met Gln Ile Glu Leu			
565	570	575	
Glu Ala Lys Leu Gln Ala Leu His Ile Glu Leu Glu His Val Arg Asn			
580	585	590	
Cys Glu Asp Lys Val Thr Gln Asp Asn Arg Gln Leu Leu Glu Arg Ile			
595	600	605	
Ser Thr Leu Glu Lys Glu Cys Ala Ser Leu Glu Leu Glu Leu Lys Ala			
610	615	620	20
Thr Gln Asn Lys Tyr Glu Gln Glu Val Lys Ala His Arg Glu Thr Glu			
625	630	635	640
Lys Ser Arg Leu Val Ser Lys Glu Glu Ala Asn Met Glu Glu Val Lys			
645	650	655	
Ala Leu Gln Ile Lys Leu Asn Glu Glu Lys Ser Ala Arg Gln Lys Ser			
660	665	670	
Asp Gln Asn Ser Gln Glu Lys Glu Arg Gln Ile Ser Met Leu Ser Val			
675	680	685	
Asp Tyr Arg Gln Ile Gln Gln Arg Leu Gln Lys Leu Glu Gly Glu Tyr			
690	695	700	30
Arg Gln Glu Ser Glu Lys Val Lys Ala Leu His Ser Gln Ile Glu Gln			
705	710	715	720
Glu Gln Leu Lys Lys Ser Gln Leu Gln Ser Glu Leu Gly Val Gln Arg			
725	730	735	
Ser Gln Thr Ala His Leu Thr Ala Arg Glu Ala Gln Leu Val Gly Glu			
740	745	750	
Val Ala His Leu Arg Asp Ala Lys Arg Asn Val Glu Glu Leu His			
755	760	765	
Lys Leu Lys Thr Ala Arg Ser Val Asp Asn Ala Gln Met Lys Glu Leu			
770	775	780	40
Gln Glu Gln Val Glu Ala Glu Gln Val Phe Ser Thr Leu Tyr Lys Thr			
785	790	795	800
His Ser Asn Glu Leu Lys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Ser Arg His Ile			
805	810	815	
Gln Glu Met Glu Glu Glu Arg Glu Ser Leu Val His Gln Leu Gln Ile			
820	825	830	

Ala Leu Ala Arg Ala Asp Ser Glu Ala Leu Ala Arg Ser Ile Ala Asp
835 840 845

Glu Ser Ile Ala Asp Leu Glu Lys Glu Lys Thr Met Lys Glu Leu Glu
850 855 860

Leu Lys Glu Leu Leu Asn Lys Asn Arg Thr Glu Leu Ser Gln Lys Asp
865 870 875 880

Ile Ser Ile Ser Ala Leu Arg Glu Arg Glu Asn Glu Gln Lys Lys Leu
885 890 895

Leu Glu Gln Ile
900

(2) 配列認識番号 : 2 2 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 4 1 4 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(ii) 配列の種類 : c D N A

(ix) 配列の特徴 :

(A) 名称 / 記号 : C D S

(B) 存在位置 : 3 . . 4 1 4

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 2 2 :

GA GCT GAT GAG AAT GGA AAT GTG ATT AGC ATT ACT GAT GAA AAT GGA
Ala Asp Glu Asn Gly Asn Val Ile Ser Ile Thr Asp Glu Asn Gly
1 5 10 15

AAC ATT ATT AGT ACT ACT GAT GAG AAT GGA AAT GTG ATT AGC ATT ACT
Asn Ile Ile Ser Thr Thr Asp Glu Asn Gly Asn Val Ile Ser Ile Thr
20 25 30

GAT GAG AAT GGA AAC ATT ATT AGT ACT ACT GAT GAG AAT GGA AAT GTG
Asp Glu Asn Gly Asn Ile Ile Ser Thr Thr Asp Glu Asn Gly Asn Val
35 40 45

ATT AGC ATT ACT GAT GAA AAT GGA AAC ATT ATT AGT ACT ACT GAT GAG
Ile Ser Ile Thr Asp Glu Asn Gly Asn Ile Ile Ser Thr Thr Asp Glu
50 55 60

AAT GGA AAT GTG ATT AGC ATT ACT GAT GAG AAT GGA AAT GTG ATT AGC
Asn Gly Asn Val Ile Ser Ile Thr Asp Glu Asn Gly Asn Val Ile Ser
65 70 75

ATT ACT GAT GAA AAT GGA AAC TCG AAT AGC ACT ACT AGT GTT TTC AAT
Ile Thr Asp Glu Asn Gly Asn Ser Asn Ser Thr Thr Ser Val Phe Asn
80 85 90 95

GAA ACT GAA AAT ATG ACT GGT GCT GCT GAT ACA AAT GAA TAT TCA ATT
Glu Thr Glu Asn Met Thr Gly Ala Ala Asp Thr Asn Glu Tyr Ser Ile
100 105 110

GGT TCT ACT GAC GGA AAT GGA AAT TTT ATA AGT ACT TTT AGT GAT CAT
Gly Ser Thr Asp Gly Asn Gly Asn Phe Ile Ser Thr Phe Ser Asp His
115 120 125

GAT TAC GTA AGT AAT ACT GAA GAA AAT GAA A
Asp Tyr Val Ser Asn Thr Glu Glu Asn Glu
130 135

(2) 配列認識番号 : 2 3 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 1 3 7 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

10

20

30

40

50

47

95

143

191

239

335

383

414

(ii) 配列の種類：タンパク

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 2 3 :

Ala Asp Glu Asn Gly Asn Val Ile Ser Ile Thr Asp Glu Asn Gly Asn
1 5 10 15

Ile Ile Ser Thr Thr Asp Glu Asn Gly Asn Val Ile Ser Ile Thr Asp
20 25 30

Glu Asn Gly Asn Ile Ile Ser Thr Thr Asp Glu Asn Gly Asn Val Ile
35 40 45

Ser Ile Thr Asp Glu Asn Gly Asn Ile Ile Ser Thr Thr Asp Glu Asn 10
50 55 60

Gly Asn Val Ile Ser Ile Thr Asp Glu Asn Gly Asn Val Ile Ser Ile
65 70 75 80

Thr Asp Glu Asn Gly Asn Ser Asn Ser Thr Thr Ser Val Phe Asn Glu
85 90 95

Thr Glu Asn Met Thr Gly Ala Ala Asp Thr Asn Glu Tyr Ser Ile Gly
 100 105 110

Ser Thr Asp Gly Asn Gly Asn Phe Ile Ser Thr Phe Ser Asp His Asp
115 120 125

Tyr Val Ser Asn Thr Glu Glu Asn Glu
130 135

(2) 配列認識番号: 24 のための情報:

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 273 塩基対

(B)型：核酸

(C) 鎖の数：一本鎖

(D) トポロジー：直鎖状

(i i) 配列の種類 :

(ix) 配列の特徴 :

(A) 名称 / 記号 : C D S

(B) 存在位置: 3 . . 2 7 3

(xi) 配列の記載：配列認識番号：24：
AT GAG AAT GGA AAT GTG ATT AGC TAT ACT GAT GAA AAT GGA AAC ATT 47
Glu Asn Gly Asn Val Ile Ser Tyr Thr Asp Glu Asn Gly Asn Ile
1 5 10 15

ATC AGT ACT ACT GAT GAG AAT GGA AAT GTG ATT AGC ATT ACT GAT GAA
 Ile Ser Thr Thr Asp Glu Asn Gly Asn Val Ile Ser Ile Thr Asp Glu
 20 25 30

AAT GGA AAT GTG ATT AGC ATT ACT GAT GAA AAT GGA AAC ATT ATC AGT 40
 Asn Gly Asn Val Ile Ser Ile Thr Asp Glu Asn Gly Asn Ile Ile Ser
 35 40 45

35 40 45
ACT ACT GAT GAG AAT GGA AAT GTG ATT AGC ATT ACT GAT GAA AAT GGA 191
Thr Thr Asp Glu Asn Gly Asn Val Ile Ser Ile Thr Asp Glu Asn Gly
50 55 60

AAT GTG ATT AGC ATT ACT GAT GAA AAT GGA AAC ATT ATT AGT ACT ACT
 Asn Val Ile Ser Ile Thr Asp Glu Asn Gly Asn Ile Ile Ser Thr Thr
 65 70 75 239

GAT GAG AAT GGA AAT GTG ATT AGC AAT ACT CGA G
 Asp Glu Asn Gly Asn Val Ile Ser Asn Thr Arg
 80 85 90 273

(2) 配列認識番号 : 2 5 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 9 0 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(ii) 配列の種類 : タンパク

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 2 5 :

Glu Asn Gly Asn Val Ile Ser Tyr Thr Asp Glu Asn Gly Asn Ile Ile
1 5 10 15

Ser Thr Thr Asp Glu Asn Gly Asn Val Ile Ser Ile Thr Asp Glu Asn
20 25 30

10

Gly Asn Val Ile Ser Ile Thr Asp Glu Asn Gly Asn Ile Ile Ser Thr
35 40 45

Thr Asp Glu Asn Gly Asn Val Ile Ser Ile Thr Asp Glu Asn Gly Asn
50 55 60

Val Ile Ser Ile Thr Asp Glu Asn Gly Asn Ile Ile Ser Thr Thr Asp
65 70 75 80

Glu Asn Gly Asn Val Ile Ser Asn Thr Arg
85 90

20

(2) 配列認識番号 : 2 6 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 1 7 0 4 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(ii) 配列の種類 : c D N A

(ix) 配列の特徴 :

(A) 名称 / 記号 : C D S

30

(B) 存在位置 : 2 4 . . 1 4 0 6

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 2 6 :

CAGAAACCCG ACATTCTCAA AAT ATG GAA CCT CAA TCG CTG TCT TGG CAA
Met Glu Pro Gln Ser Leu Ser Trp Gln
1 5

50

CTT CCG ACT CAA GTA GTT CAG CCA GTT TTT GAA CAA CAA ATG CAG ATT
Leu Pro Thr Gln Val Val Gln Pro Val Phe Glu Gln Gln Met Gln Ile
10 15 20 25

98

CCT GGA TAT AAT ATG CAA ATT CAA TCT AAT TAT TAT CAA ATT CAC CCA

146

Pro	Gly	Tyr	Asn	Met	Gln	Ile	Gln	Ser	Asn	Tyr	Tyr	Gln	Ile	His	Pro	
				30				35				40				
GAA	ATG	TTG	GAT	CCA	AAT	TTG	AAC	AAT	CCT	CAG	CAG	TTA	ATG	TTT	AAT	194
Glu	Met	Leu	Asp	Pro	Asn	Leu	Asn	Asn	Pro	Gln	Gln	Leu	Met	Phe	Asn	
				45				50				55				
TAT	ATG	CAA	TTA	CAA	CAA	TTG	CAG	GAA	CTA	CAA	CAT	TTA	AGT	CAA	CAA	242
Tyr	Met	Gln	Leu	Gln	Gln	Leu	Gln	Glu	Leu	Gln	His	Leu	Ser	Gln	Gln	
				60				65				70				
CAG	CCA	ATG	CAT	CAT	GAA	TTT	GAA	CAT	CAT	ATC	CCC	ATT	CCA	CAA	GAA	290
Gln	Pro	Met	His	His	Glu	Phe	Glu	His	His	Ile	Pro	Ile	Pro	Gln	Glu	
				75				80				85				10
GCA	ACT	TCA	ACT	AAT	TAC	GGT	CCA	TCC	GGA	CAG	TAT	ATT	ACT	AGT	GAC	338
Ala	Thr	Ser	Thr	Asn	Tyr	Gly	Pro	Ser	Gly	Gln	Tyr	Ile	Thr	Ser	Asp	
				90				95				100				
GCA	ACA	TCT	TAT	CAA	TCA	ATT	GCC	CAA	CAA	TTT	GTA	CCA	CAA	CCA	CCA	386
Ala	Thr	Ser	Tyr	Gln	Ser	Ile	Ala	Gln	Gln	Phe	Val	Pro	Gln	Pro	Pro	
				110				115				120				
ATT	GAA	ACT	ACC	ACC	ACG	AAA	ATA	CCT	GAA	ACT	GAA	ATT	CAA	ATT	GGC	434
Ile	Glu	Thr	Thr	Thr	Thr	Lys	Ile	Pro	Glu	Thr	Glu	Ile	Gln	Ile	Gly	
				125				130				135				
GTT	TCG	AAT	CAA	TAT	GCC	CAA	AAT	ATA	ACT	TAT	AAT	TCA	AAT	ATC	AGT	482
Val	Ser	Asn	Gln	Tyr	Ala	Gln	Asn	Ile	Thr	Tyr	Asn	Ser	Asn	Ile	Ser	20
				140				145				150				
CCT	GAA	GTG	XTT	GGA	TTC	CGA	GAA	CAT	TAT	GTT	GCG	GAA	CAG	CCT	TCT	530
Pro	Glu	Val	Ile	Gly	Phe	Arg	Glu	His	Tyr	Val	Ala	Glu	Gln	Pro	Ser	
				155				160				165				
GGT	GAC	GTG	CTT	CAC	AAA	AGT	CAT	TTA	ACA	GAA	CAA	CCA	GCA	GAT	AAA	578
Gly	Asp	Val	Leu	His	Lys	Ser	His	Leu	Thr	Glu	Gln	Pro	Ala	Asp	Lys	
				170				175				180				185
AGC	ACA	CGT	GGT	GAT	CAG	GAA	CCT	GTT	AGT	GAG	ACA	GGC	TCT	GGT	TTT	626
Ser	Thr	Arg	Gly	Asp	Gln	Glu	Pro	Val	Ser	Glu	Thr	Gly	Ser	Gly	Phe	
				190				195				200				30
TCG	TAT	GCA	CAA	ATT	TTA	TCA	CAG	GGA	CTT	AAG	CCT	ACC	CAG	CCA	TCC	674
Ser	Tyr	Ala	Gln	Ile	Leu	Ser	Gln	Gly	Leu	Lys	Pro	Thr	Gln	Pro	Ser	
				205				210				215				
AAC	TCA	GTT	AAT	TTG	CTT	GCA	GAT	CGA	TCG	AGA	TCA	CCT	CTA	GAT	ACG	722
Asn	Ser	Val	Asn	Leu	Leu	Ala	Asp	Arg	Ser	Arg	Ser	Pro	Leu	Asp	Thr	
				220				225				230				
AAA	ACG	AAA	GAA	AAT	TAT	AAA	TCT	CCT	GGT	CGT	GTG	CAG	GAT	ATC	ACG	770
Lys	Thr	Lys	Glu	Asn	Tyr	Lys	Ser	Pro	Gly	Arg	Val	Gln	Asp	Ile	Thr	
				235				240				245				
AAA	ATA	ATA	GAT	GAG	AAA	CAA	AAG	TCG	TCA	AAA	GAC	ACA	GAG	TGG	CAT	818
Lys	Ile	Ile	Asp	Glu	Lys	Gln	Lys	Ser	Ser	Lys	Asp	Thr	Glu	Trp	His	40
				250				255				260				265
AAT	AAG	AAA	GTG	AAA	GAA	CAT	AAA	AAA	GTG	AAA	GAT	ATC	AAA	CCT	GAT	866
Asn	Lys	Lys	Val	Lys	Glu	His	Lys	Lys	Val	Lys	Asp	Ile	Lys	Pro	Asp	
				270				275				280				
TTC	GAA	TCT	TCT	CAA	AGG	AAT	AAG	AAA	AGC	AAG	AAT	ATT	CCT	AAG	CAA	914
Phe	Glu	Ser	Ser	Gln	Arg	Asn	Lys	Lys	Ser	Lys	Asn	Ile	Pro	Lys	Gln	
				285				290				295				
ATT	GAA	AAT	ATC	ACA	CCT	CAA	CTT	GAC	AGC	TTA	CGA	TCA	CGA	GAT	ATA	962

Ile Glu Asn Ile Thr Pro Gln Leu Asp Ser Leu Arg Ser Arg Asp Ile		
300	305	310
GTA ATT AAG GGA GAA TTA CTA ACA AAA GAT ACT ACA AAA AGT TTA ACT		1010
Val Ile Lys Gly Glu Leu Leu Thr Lys Asp Thr Thr Lys Ser Leu Thr		
315	320	325
ACT GTT AAT GTT GAT AGT GAA TTA GAT AGT GTA AAA CCT AAA GAT GAA		1058
Thr Val Asn Val Asp Ser Glu Leu Asp Ser Val Lys Pro Lys Asp Glu		
330	335	340
345		
AAA CCT GAA CCT TCT GAA CCT AGT AAA ACG TTT ATT GAT ACT TCA GTT		1106
Lys Pro Glu Pro Ser Glu Pro Ser Lys Thr Phe Ile Asp Thr Ser Val		
350	355	360
360		
GCA AAG GAT GTT GAT AAT TCT ACA CAG GCG AAC CAT AAA AAG AAG AAA		1154
Ala Lys Asp Val Asp Asn Ser Thr Gln Ala Asn His Lys Lys Lys Lys		
365	370	375
375		
AGT AAA TCT AAG CCG AGG AAA ACG GAA CCG GAA GAT GAA ATT GAA AAA		1202
Ser Lys Ser Lys Pro Arg Lys Thr Glu Pro Glu Asp Glu Ile Glu Lys		
380	385	390
390		
GCT TTG AAA GAA ATT CAA GCT AGT GAG AAA AAA CTT ACG AAG TCT ATC		1250
Ala Leu Lys Glu Ile Gln Ala Ser Glu Lys Lys Leu Thr Lys Ser Ile		
395	400	405
405		
GAT AAC ATT GTG AAT AAA TTT AAT ACA CCA CTT GCT AGT GTT AAA GCC		1298
Asp Asn Ile Val Asn Lys Phe Asn Thr Pro Leu Ala Ser Val Lys Ala		
410	415	420
425		
GAT GAT TCC AAT TCT ACC AAG GAT AAT GTA CCA GCA AAG AAG AAA AAA		1346
Asp Asp Ser Asn Ser Thr Lys Asp Asn Val Pro Ala Lys Lys Lys Lys		
430	435	440
440		
CCT TCG AAG TCA TCT GTT TCT TTA CCT GAG AAT GTA GTA CAA AAT CTA		1394
Pro Ser Lys Ser Ser Val Ser Leu Pro Glu Asn Val Val Gln Asn Leu		
445	450	455
455		
TTG ATA CTA ACA TAA CTACTAGTAG CGACAAGATT GAAAACATGC CGCAACCGCA		1449
Leu Ile Leu Thr		
460		
		30
ACCAAAAAGA GAAGATTTAC AAGATGCAGC TAAGGAAGTA TTGACTTCAT TAGAGTCAGT		1509
AATGATGCAG TCTGTTGAGA CTATTCCTAT TACGAAGAAA AGAGTAAATA AGAAAAAGAA		1569
TACCACTCAA CAGACGAAGG AATTTGTGGA ACACGAAATA TGCGATACAT CAAAAAAATGA		1629
AACTTTAAAAA AATATTGAAA AAGAATCGCA TGAGAATATG GCTATATTGC AAACAAGTCC		1689
GAAACCGCCA CTAAG		1704

(2) 配列認識番号 : 27 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 461 アミノ酸

40

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(ii) 配列の種類 : タンパク

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 27 :

Met Glu Pro Gln Ser Leu Ser Trp Gln Leu Pro Thr Gln Val Val Gln			
1	5	10	15
Pro Val Phe Glu Gln Gln Met Gln Ile Pro Gly Tyr Asn Met Gln Ile			
20	25	30	
Gln Ser Asn Tyr Tyr Gln Ile His Pro Glu Met Leu Asp Pro Asn Leu			
35	40	45	
Asn Asn Pro Gln Gln Leu Met Phe Asn Tyr Met Gln Leu Gln Gln Leu			
50	55	60	
Gln Glu Leu Gln His Leu Ser Gln Gln Gln Pro Met His His Glu Phe			
65	70	75	80
Glu His His Ile Pro Ile Pro Gln Glu Ala Thr Ser Thr Asn Tyr Gly			
85	90	95	
Pro Ser Gly Gln Tyr Ile Thr Ser Asp Ala Thr Ser Tyr Gln Ser Ile			
100	105	110	
Ala Gln Gln Phe Val Pro Gln Pro Pro Ile Glu Thr Thr Thr Thr Lys			
115	120	125	
Ile Pro Glu Thr Glu Ile Gln Ile Gly Val Ser Asn Gln Tyr Ala Gln			
130	135	140	
Asn Ile Thr Tyr Asn Ser Asn Ile Ser Pro Glu Val Ile Gly Phe Arg			
145	150	155	160
Glu His Tyr Val Ala Glu Gln Pro Ser Gly Asp Val Leu His Lys Ser			
165	170	175	
His Leu Thr Glu Gln Pro Ala Asp Lys Ser Thr Arg Gly Asp Gln Glu			
180	185	190	
Pro Val Ser Glu Thr Gly Ser Gly Phe Ser Tyr Ala Gln Ile Leu Ser			
195	200	205	
Gln Gly Leu Lys Pro Thr Gln Pro Ser Asn Ser Val Asn Leu Leu Ala			
210	215	220	
Asp Arg Ser Arg Ser Pro Leu Asp Thr Lys Thr Lys Glu Asn Tyr Lys			
225	230	235	240
Ser Pro Gly Arg Val Gln Asp Ile Thr Lys Ile Ile Asp Glu Lys Gln			
245	250	255	
Lys Ser Ser Lys Asp Thr Glu Trp His Asn Lys Lys Val Lys Glu His			
260	265	270	
Lys Lys Val Lys Asp Ile Lys Pro Asp Phe Glu Ser Ser Gln Arg Asn			
275	280	285	
Lys Lys Ser Lys Asn Ile Pro Lys Gln Ile Glu Asn Ile Thr Pro Gln			
290	295	300	
Leu Asp Ser Leu Arg Ser Arg Asp Ile Val Ile Lys Gly Glu Leu Leu			
305	310	315	320
Thr Lys Asp Thr Thr Lys Ser Leu Thr Thr Val Asn Val Asp Ser Glu			
325	330	335	
Leu Asp Ser Val Lys Pro Lys Asp Glu Lys Pro Glu Pro Ser Glu Pro			
340	345	350	
Ser Lys Thr Phe Ile Asp Thr Ser Val Ala Lys Asp Val Asp Asn Ser			
355	360	365	
Thr Gln Ala Asn His Lys Lys Lys Ser Lys Ser Lys Pro Arg Lys			
370	375	380	

Thr Glu Pro Glu Asp Glu Ile Glu Lys Ala Leu Lys Glu Ile Gln Ala
385 390 395 400

Ser Glu Lys Lys Leu Thr Lys Ser Ile Asp Asn Ile Val Asn Lys Phe
405 410 415

Asn Thr Pro Leu Ala Ser Val Lys Ala Asp Asp Ser Asn Ser Thr Lys
420 425 430

Asp Asn Val Pro Ala Lys Lys Lys Pro Ser Lys Ser Ser Val Ser
435 440 445

Leu Pro Glu Asn Val Val Gln Asn Leu Leu Ile Leu Thr
450 455 460

10

(2) 配列認識番号 : 2 8 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 1 3 8 3 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一體鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(ii) 配列の種類 : c D N A

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 2 8 :

ATGGAACCTC AATCGCTGTC TTGGCAACTT CCGACTCAAG TAGTCAGCC AGTTTTGAA	60
CAACAATGC AGATTCTGG ATATAATATG CAAATTCAAT CTAATTATTA TCAAAATTCAAC	120
CCAGAAATGT TGGATCCAAA TTTGAACAAT CCTCAGCAGT TAATGTTAA TTATATGCAG	180
TTACAACAAAT TGCAGGAACt ACACATTTA AGTCAACAAAC AGCCAATGCA TCATGAATT	240
GAACATCATA TCCCCATTCC ACAAGAAGCA ACTTCAACTA ATTACGGTCC ATCCGGACAG	300
TATATTACTA GTGACGCAAC ATCTTATCAA TCAATTGCC AACAATTGT ACCACAACCA	360
CCAATTGAAA CTACCCAC GAAAATACCT GAAACTGAAA TTCAAATTGG CGTTTCGAAT	420
CAATATGCC AAAAAATAAC TTATAATTCA AATATCAGTC CTGAAGTGAT TGGATTCCGA	480
GAACATTATG TTGCGGAACA GCCTTCTGGT GACGTGCTTC ACAAAAGTCA TTTAACAGAA	540
CAACCAGCAG ATAAAAGCAC ACGTGGTGAT CAGGAACCTG TTAGTGAGAC AGGCTCTGGT	600
TTTCGTATG CACAAATTATC ATCACAGGGG CTTAAGCCTA CCCAGCCATC CAACTCAGTT	660
AATTGCTTG CAGATCGATC GAGATCACCT CTAGATACGA AAACGAAAGA AAATTATAAA	720
TCTCCTGGTC GTGTGCAGGA TATCACGAAA ATAATAGATG AGAAACAAAA GTCGTCAAAA	780
CACACAGAGT GGCATAATAA GAAAGTGAAA GAACATAAAA AAGTGAAGA TATCAAACCT	840
GATTTCGAAT CTTCTCAAAG GAATAAGAAA AGCAAGAATA TTCTAAGCA AATTGAAAAT	900
ATCACACCTC AACTTGACAG CTTACGATCA CGAGATATAG TAATTAAGGG AGAATTACTA	960
ACAAAAGATA CTACAAAAAG TTAACTACT GTTAATGTTG ATAGTGAATT AGATAGTGTA	1020
AAACCTAAAG ATGAAAAACC TGAACCTTCT GAACCTAGTA AAACGTTTAT TGATACTTCA	1080
GTTGCAAAGG ATGTTGATAA TTCTACACAG GCGAACATA AAAAGAAGAA AAGTAAATCT	1140
AAGCCGAGGA AAACGGAACCC GGAAGATGAA ATTGAAAAAG CTTTGAAAGA AATTCAAGCT	1200
AGTGAGAAAA AACTTACGAA GTCTATCGAT AACATTGTGA ATAAATTAA TACACCACTT	1260
GCTAGTGTAA AAGCCGATGA TTCCAATTCT ACCAAGGATA ATGTACCAGC AAAGAAGAAA	1320
AAACCTTCGA AGTCATCTGT TTCTTACCT GAGAATGTAG TACAAAATCT ATTGATACTA	1380
ACA	1383

(2) 配列認識番号 : 29 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 1758 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(ii) 配列の種類 : cDNA

(ix) 配列の特徴 :

(A) 名称 / 記号 : CDS

(B) 存在位置 : 1 . . 1758

(ix) 配列の特徴 :

(A) 名称 / 記号 : W = A または T

(B) 存在位置 : 1136

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 29 :

10

20

30

40

CTA GAG ATG GCT AAA TTT CTG ACG GAA ACA TTA GAC GAC ATG ACT CTA Leu Glu Met Ala Lys Phe Leu Thr Glu Thr Leu Asp Asp Met Thr Leu 1 5 10 15	48
CAA CAC AAA GAT CAC AGA TCA GAA TTG GCT AAA GAG TTT TCA ATT TGG Gln His Lys Asp His Arg Ser Glu Leu Ala Lys Glu Phe Ser Ile Trp 20 25 30	96
TTT ACG AAA ATG AGA CAG TCT GGC GCT CAA GCC AGT AAC GAA GAA ATC Phe Thr Lys Met Arg Gln Ser Gly Ala Gln Ala Ser Asn Glu Glu Ile 35 40 45	144
ATG AAA TTT TCA AAA TTG TTT GAA GAT GAA ATC ACT CTT GAC TCG CTG Met Lys Phe Ser Lys Leu Phe Glu Asp Glu Ile Thr Leu Asp Ser Leu 50 55 60	192 10
GCG AGG CCG CAA CTT GTT GCT TTG TGC AGG GTA CTA GAA ATC AGT ACT Ala Arg Pro Gln Leu Val Ala Leu Cys Arg Val Leu Glu Ile Ser Thr 65 70 75 80	240
TTA GGA ACA ACA AAT TTC TTA AGG TTT CAA CTG CGA ATG AAA CTG CGT Leu Gly Thr Thr Asn Phe Leu Arg Phe Gln Leu Arg Met Lys Leu Arg 85 90 95	288
TCA TTA GCT GCT GAT GAT AAA ATG ATT CAA AAA GAA GGC ATA GTT TCT Ser Leu Ala Ala Asp Asp Lys Met Ile Gln Lys Glu Gly Ile Val Ser 100 105 110	336 20
ATG ACT TAT TCG GAG GTG CAA CAG GCC TGC AGA GCT CGT GGA ATG CGA Met Thr Tyr Ser Glu Val Gln Gln Ala Cys Arg Ala Arg Gly Met Arg 115 120 125	384
GCT TAT GGT ATG CCT GAA CAT AGG TTG AGG AGG CAA TTG GAA GAC TGG Ala Tyr Gly Met Pro Glu His Arg Leu Arg Arg Gln Leu Glu Asp Trp 130 135 140	432
ATT AAT TTA AGC TTG AAT GAA AAG GTT CCA CCA TCA TTA TTG CTT TTG Ile Asn Leu Ser Leu Asn Glu Lys Val Pro Pro Ser Leu Leu Leu 145 150 155 160	480

TCA AGG GCG CTG ATG TTG CCC GAG AAT GTT CCA GTG TCT GAT AAA CTT Ser Arg Ala Leu Met Leu Pro Glu Asn Val Pro Val Ser Asp Lys Leu 165 170 175	528
AAA GCA ACA ATA AAT GCT CTT CCT GAA ACT ATT GTA ACT CAG ACA AAG Lys Ala Thr Ile Asn Ala Leu Pro Glu Thr Ile Val Thr Gln Thr Lys 180 185 190	576
GCT GCT ATT GGA GAA AGA GAA GGA AAG ATT GAC AAT AAG ACC AAA ATT Ala Ala Ile Gly Glu Arg Glu Gly Lys Ile Asp Asn Lys Thr Lys Ile 195 200 205	624
GAG GTC ATC AAA GAG GAA GAA CGC AAA ATT CGC GAA GAG CGC CAA GAA Glu Val Ile Lys Glu Glu Glu Arg Lys Ile Arg Glu Glu Arg Gln Glu 210 215 220	672
GCA CGT GAG GAA GAG GAA CAA CGC AAG CAA GCC GAA CTT GCT CTT AAT Ala Arg Glu Glu Glu Gln Arg Lys Gln Ala Glu Leu Ala Leu Asn 225 230 235 240	720
GCC AGT TCT GCA GCA GCT GAG GCC TCT TCA GCT CAG GAA CTT TTG ATA Ala Ser Ser Ala Ala Glu Ala Ser Ser Ala Gln Glu Leu Leu Ile 245 250 255	768
GAT ACA GCT CCT GTA ATA GAT GCA GAA AAG ACA CCA AAG GTG GCA ACA Asp Thr Ala Pro Val Ile Asp Ala Glu Lys Thr Pro Lys Val Ala Thr 260 265 270	816
TCA CCT GTT GAA TCA CCA TTG GCA CCA CCA GAA GTT CTG ATT ATG GGT Ser Pro Val Glu Ser Pro Leu Ala Pro Pro Glu Val Leu Ile Met Gly 275 280 285	864
GCT CCT AAA ACA CCT GTT GCA ACC GAA GTG GAT AAG AAT GCT GAT GAG Ala Pro Lys Thr Pro Val Ala Thr Glu Val Asp Lys Asn Ala Asp Glu 290 295 300	912
GTG GAA TTC ACC AAG AAA GAT CTT GAG GTT GTT GAA GAT GCA TTG GAT Val Glu Phe Thr Lys Lys Asp Leu Glu Val Val Glu Asp Ala Leu Asp 305 310 315 320	960
ACA CTA TCG AAA GAC AAA AAT AAT TTG GTG ATT GAA AAG GAA GTT ATT Thr Leu Ser Lys Asp Lys Asn Asn Leu Val Ile Glu Lys Glu Val Ile 325 330 335	1008
AAA GAC ATT AAG GAA GAA ATT GCT GAT TAC CAA GAA GAT GTA GAA GAA Lys Asp Ile Lys Glu Glu Ile Ala Asp Tyr Gln Glu Asp Val Glu Glu 340 345 350	1056
TTG AAA GAA GCC ATA GTT GCT GCT GAG AAA CCA AAG GAT GAG ATA AAA Leu Lys Glu Ala Ile Val Ala Ala Glu Lys Pro Lys Asp Glu Ile Lys 355 360 365	1104
GAA ACT AAA GGA GCT CAA CGA TTG TTG AAG AWG GTT AAC AAG ATG ATA Glu Thr Lys Gly Ala Gln Arg Leu Leu Lys Xaa Val Asn Lys Met Ile 370 375 380	1152
ACG AAA ATG GAT ACT GTT GTA CAA GAA ATT GAA AGC AAA GAA TCT GAG Thr Lys Met Asp Thr Val Val Gln Glu Ile Glu Ser Lys Glu Ser Glu 385 390 395 400	1200
AAG AAA GCC AAA ACA TTG CCA CTT GAA GCT CCT AGG AGC GCT ACT GAA Lys Lys Ala Lys Thr Leu Pro Leu Glu Ala Pro Arg Ser Ala Thr Glu 405 410 415	1248
ACT CAA GAA TTA GAT GTA AGG AAA GAA AGA GGA GAG ATT TTA ATT GAC Thr Gln Glu Leu Asp Val Arg Lys Glu Arg Gly Glu Ile Leu Ile Asp 420 425 430	1296
GAA TTA ATG GAC GCT ATT AAG AAA GTT AAA AAT GTG CCA GAC GAA AAT	1344

Glu Leu Met Asp Ala Ile Lys Lys Val Lys Asn Val Pro Asp Glu Asn		
435 440 445		
CGC TTG AAA TTA ATT GAG AAC ATT TTG GGC AGG ATC GAT ACT GAC AAA	1392	
Arg Leu Lys Leu Ile Glu Asn Ile Leu Gly Arg Ile Asp Thr Asp Lys		
450 455 460		
GAT AGG CAT ATC AAA GTT GAA GAT GTA TTG AAG GTT ATT GAC ATT GTG	1440	
Asp Arg His Ile Lys Val Glu Asp Val Leu Lys Val Ile Asp Ile Val		
465 470 475 480		
GAA AAA GAA GAT GGT ATC ATG AGT ACA AAA CAA TTA GAT GAG TTG GTT	1488	
Glu Lys Glu Asp Gly Ile Met Ser Thr Lys Gln Leu Asp Glu Leu Val		
485 490 495		10
CAG CTT TTG AAA AAG GAG GAA GTT ATT GAA TTG GAA GAA AAG AAA GAA	1536	
Gln Leu Leu Lys Lys Glu Glu Val Ile Glu Leu Glu Lys Lys Glu		
500 505 510		
AAG CAA GAG TCT CAA CAG AAA AGT TTT GTA CCA CCA AGT GAA ACT TTG	1584	
Lys Gln Glu Ser Gln Lys Ser Phe Val Pro Pro Ser Glu Thr Leu		
515 520 525		
CAT CTT GAA TCA TCA CAG CAG AAG AGT ACA GTT CCT AGC TCG GGA CAT	1632	
His Leu Glu Ser Ser Gln Gln Lys Ser Thr Val Pro Ser Ser Gly His		
530 535 540		
GAA GCT AAG GTG TCC GAA GAT GAC TTA AAT GTT AAA AAT AAA AAT TTG	1680	20
Glu Ala Lys Val Ser Glu Asp Asp Leu Asn Val Lys Asn Lys Asn Leu		
545 550 555 560		
GAA GAA TCG ACC AAA ACT GAA TGT GGA GCA ATT GAC GAA GAG CAC AGA	1728	
Glu Glu Ser Thr Lys Thr Glu Cys Gly Ala Ile Asp Glu Glu His Arg		
565 570 575		
AGA GAG CAT TGC CAG TAC CCA GAC ATT ACA	1758	
Arg Glu His Cys Gln Tyr Pro Asp Ile Thr		
580 585		
(2) 配列認識番号 : 30 のための情報 :		
(i) 配列特性 :		
(A) 長さ : 586 アミノ酸	30	
(B) 型 : アミノ酸		
(D) トポロジー : 直鎖状		
(ii) 配列の種類 : タンパク		
(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 30 :		
Leu Glu Met Ala Lys Phe Leu Thr Glu Thr Leu Asp Asp Met Thr Leu		
1 5 10 15		
Gln His Lys Asp His Arg Ser Glu Leu Ala Lys Glu Phe Ser Ile Trp		
20 25 30		
Phe Thr Lys Met Arg Gln Ser Gly Ala Gln Ala Ser Asn Glu Glu Ile	40	
35 40 45		
Met Lys Phe Ser Lys Leu Phe Glu Asp Glu Ile Thr Leu Asp Ser Leu		
50 55 60		
Ala Arg Pro Gin Leu Val Ala Leu Cys Arg Val Leu Glu Ile Ser Thr		
65 70 75 80		
Leu Gly Thr Thr Asn Phe Leu Arg Phe Gln Leu Arg Met Lys Leu Arg		
85 90 95		

Ser Leu Ala Ala Asp Asp Lys Met Ile Gln Lys Glu Gly Ile Val Ser
 100 105 110
 Met Thr Tyr Ser Glu Val Gln Gln Ala Cys Arg Ala Arg Gly Met Arg
 115 120 125
 Ala Tyr Gly Met Pro Glu His Arg Leu Arg Arg Gln Leu Glu Asp Trp
 130 135 140
 Ile Asn Leu Ser Leu Asn Glu Lys Val Pro Pro Ser Leu Leu Leu
 145 150 155 160
 Ser Arg Ala Leu Met Leu Pro Glu Asn Val Pro Val Ser Asp Lys Leu
 165 170 175 10
 Lys Ala Thr Ile Asn Ala Leu Pro Glu Thr Ile Val Thr Gln Thr Lys
 180 185 190
 Ala Ala Ile Gly Glu Arg Glu Gly Lys Ile Asp Asn Lys Thr Lys Ile
 195 200 205
 Glu Val Ile Lys Glu Glu Glu Arg Lys Ile Arg Glu Glu Arg Gln Glu
 210 215 220
 Ala Arg Glu Glu Glu Glu Gln Arg Lys Gln Ala Glu Leu Ala Leu Asn
 225 230 235 240
 Ala Ser Ser Ala Ala Ala Glu Ala Ser Ser Ala Gln Glu Leu Leu Ile
 245 250 255 20
 Asp Thr Ala Pro Val Ile Asp Ala Glu Lys Thr Pro Lys Val Ala Thr
 260 265 270
 Ser Pro Val Glu Ser Pro Leu Ala Pro Pro Glu Val Leu Ile Met Gly
 275 280 285
 Ala Pro Lys Thr Pro Val Ala Thr Glu Val Asp Lys Asn Ala Asp Glu
 290 295 300
 Val Glu Phe Thr Lys Lys Asp Leu Glu Val Val Glu Asp Ala Leu Asp
 305 310 315 320 30
 Thr Leu Ser Lys Asp Lys Asn Asn Leu Val Ile Glu Lys Glu Val Ile
 325 330 335
 Lys Asp Ile Lys Glu Glu Ile Ala Asp Tyr Gln Glu Asp Val Glu Glu
 340 345 350
 Leu Lys Glu Ala Ile Val Ala Ala Glu Lys Pro Lys Asp Glu Ile Lys
 355 360 365
 Glu Thr Lys Gly Ala Gln Arg Leu Leu Lys Xaa Val Asn Lys Met Ile
 370 375 380
 Thr Lys Met Asp Thr Val Val Gln Glu Ile Glu Ser Lys Glu Ser Glu
 385 390 395 400 40
 Lys Lys Ala Lys Thr Leu Pro Leu Glu Ala Pro Arg Ser Ala Thr Glu
 405 410 415
 Thr Gln Glu Leu Asp Val Arg Lys Glu Arg Gly Glu Ile Leu Ile Asp
 420 425 430
 Glu Leu Met Asp Ala Ile Lys Lys Val Lys Asn Val Pro Asp Glu Asn
 435 440 445
 Arg Leu Lys Leu Ile Glu Asn Ile Leu Gly Arg Ile Asp Thr Asp Lys
 450 455 460

Asp Arg His Ile Lys Val Glu Asp Val Leu Lys Val Ile Asp Ile Val
 465 470 475 480

Glu Lys Glu Asp Gly Ile Met Ser Thr Lys Gln Leu Asp Glu Leu Val
 485 490 495

Gln Leu Leu Lys Lys Glu Glu Val Ile Glu Leu Glu Glu Lys Lys Glu
 500 505 510

Lys Gln Glu Ser Gln Gln Lys Ser Phe Val Pro Pro Ser Glu Thr Leu
 515 520 525

His Leu Glu Ser Ser Gln Gln Lys Ser Thr Val Pro Ser Ser Gly His
 530 535 540

Glu Ala Lys Val Ser Glu Asp Asp Leu Asn Val Lys Asn Lys Asn Leu
 545 550 555 560

Glu Glu Ser Thr Lys Thr Glu Cys Gly Ala Ile Asp Glu Glu His Arg
 565 570 575

Arg Glu His Cys Gln Tyr Pro Asp Ile Thr
 580 585

(2) 配列認識番号 : 3 1 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 2 9 3 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(ii) 配列の種類 : c D N A

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 3 1 :

CCCGGGCTGC AGGAATTCGG CACGAGATGA GAATGGAAAT GTGATTAGCT ATACTGATGA 60

AAATGGAAAC ATTATCAGTA CTACTGATGA GAATGGAAAT GTGATTAGCA TTACTGATGA 120

30

AAATGGAAAT GTGATTAGCA TTACTGATGA AAATGGAAAC ATTATCAGTA CTACTGATGA 180

GAATGGAAAT GTGATTAGCA TTACTGATGA AAATGGAAAT GTGATTAGCA TTACTGATGA 240

AAATGGAAAC ATTATTAGTA CTACTGATGA GAATGGAAAT GTGATTAGCA ATA 293

(2) 配列認識番号 : 3 2 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 3 3 5 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

40

(ii) 配列の種類 : c D N A

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 3 2 :

TTGGAAACAG CTATGACCAT GATTACCCCA AGCTCGAAAG TAAVCCCTC ACTHARAGGG 60

GAACAAAAGT CTGGAGCTCC ACCCGCGGGAT GGCGGCCGCB TCTAGAACCT AGTGGACTCC 120

CCCGGGCTG CAGGAATTGCG GGCACGAGCT CCAGCTAGCC ATATACATTC ATCCAAAATG 180

AAGTTGSAAT GTGTCCTACC CGGCCAACGGG ATGCCAGAAA TTGTKTCGAA ATKTGTGGAC 240

GAGCACAAAGC TTCGTGTCTK TCTATGAAAA ACGTATGGGA GCAGAAGTCG AGGGCCGACA 300

TCCTCGGCGA TGAATGGARA GGTTATGTGC TCCGA 335

50

(2) 配列認識番号 : 3 3 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(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

(ii) 配列の種類 : c D N A

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 3 3 :

ATAGCTTTA ATATTTAA TTGATGTATT GCTCAATGGT GATTCTGTT TATTAACGT	60	
AGTTACCAAT ATGCTCGCTT CAATAGACAT AGCAAATGAA AGCATTCCGT ATCCTCAAGC	120	10
GTTACCAAAAC TAACATTAAG GAGTTAAATA AATGTTGTTT CCAATAAATA TAATGGGAAA	180	
AACATTTAAT ATTTGTTCCA ATTTGTATTT ATTTTACTA CAATTATATA CAATAAAATA	240	
TTTTTATATA TATTTTATAA AGTTTATGAT GCAGGAGAGA AAATAATGTT AAGAATATAG	300	
GTAATGTGTA TATATAATG TTTGACAAGC ATGTTCTAGT TAAATAATAA ATACAATGTT	360	
AAATCTACTT AAAAAAAA AAAAAAAA AAAAAA	396	

(2) 配列認識番号 : 3 4 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 2 8 5 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(ii) 配列の種類 : c D N A

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 3 4 :

GGAAAGCGAA GAATGAAAAG GGGAAACAAA AAAAGAAAAG ACGAAGGAGT GGAGAGATAAA	60	
AACGGAGGCA AAGAAGAAAA TGAGGTGCA AAAGAAAGGT AATAAAAGAG ATGAAAAGAA	120	
GGAAAAAGGA AATAAGAAAG AAAGAGTGAG GGAAAATAA AGACAGAGGC GAAGCAAAAA	180	30
AGGAGGAGAA ATAGAGATTAA AAAAAGAAAT ACAGCGAAGA AACCAAGGAA GCGATAAAGA	240	
AAAAAAAAGA AAAAAAGAGA GCAGTGAAAA AAAAAAAA AAAAA	285	

(2) 配列認識番号 : 3 5 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 2 2 8 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(ii) 配列の種類 : c D N A

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 3 5 :

CAGATATTAA CTAAAYATTG TGAAAYAAAT CATTTCAAA ATGGTSTCCA AAGTGTGTTGT	60	
TGCTCTTGCC ATCAATGGCT TTATAGGGGG CTSCACAAGY CTTTTTCGA ACAAGATGMC	120	
GTCTTAGATA ASATSGTAGA TRACATCTCT GRCTSMATAT GAGAACARCA TTGSMAGAAT	180	
TAGCCAAGGR TNGCRAAATT GATATGMTTS CYGCTGTAAT TCGAAAAA	228	

(2) 配列認識番号 : 3 6 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 3 3 9 塩基対

50

(B) 型：核酸

(C) 鎌の数：一本鎖

(D) トポロジー：直鎖状

(ii) 配列の種類：cDNA

(ix) 配列の特徴：

(A) 名称 / 記号 : CDS

(B) 存在位置 : 1 . . 3 3 9

(xi) 配列の記載：配列認識番号：36：

CTT CGT GTC AAC CGC TGG GTC AGA CCT GTT ATT GCT ATG CAC CCA ACC	48
Leu Arg Val Asn Arg Trp Val Arg Pro Val Ile Ala Met His Pro Thr	
1 5 10 15	10

ATG ACT CTT GCT GAA CGT CTC GGC AAA AAA GCT TTG CGC GAC CAA TAT	95
Met Thr Leu Ala Glu Arg Leu Gly Lys Lys Ala Leu Arg Asp Gln Tyr	
20 25 30	

GCT CCC GTT TGC TCC ATT GGA CAA CGT AAC ATC AAC ACC TTT GAC AAC	144
Ala Pro Val Cys Ser Ile Gly Gln Arg Asn Ile Asn Thr Phe Asp Asn	
35 40 45	

ATG ACC TTC CCC GCT CAA TTC GGA AAA TGC TGG CAC GCT TTG TTG CAA	192
Met Thr Phe Pro Ala Gln Phe Gly Lys Cys Trp His Ala Leu Leu Gln	
50 55 60	

ACT GTT CCC CAA AAG TAT TCC GAA GAA CGT GAA TAC AGC GAA GAA CAA	240
Thr Val Pro Gln Lys Tyr Ser Glu Glu Arg Glu Tyr Ser Glu Glu Gln	
65 70 75 80	20

CAA TAC GAC CGT CAA ATG TCC GTC CTC GTT CGT GAA AAC GGC GAA GAA	288
Gln Tyr Asp Arg Gln Met Ser Val Leu Val Arg Glu Asn Gln Glu Glu	
85 90 95	

AAA AGA CGT TAT GAT TGT CTT GGG CAA CCG TTA CAA CAA TTG AAT TGC	336
Lys Arg Arg Tyr Asp Cys Leu Gly Gln Pro Leu Gln Gln Leu Asn Cys	
100 105 110	

AAT	329
Asn	

(2) 配列認識番号：37 のための情報：

30

(i) 配列特性：

(A) 長さ：113 アミノ酸

(B) 型：アミノ酸

(D) トポロジー：直鎖状

(ii) 配列の種類：タンパク

(xi) 配列の記載：配列認識番号：37：

Leu Arg Val Asn Arg Trp Val Arg Pro Val Ile Ala Met His Pro Thr
 1 5 10 15

Met Thr Leu Ala Glu Arg Leu Gly Lys Lys Ala Leu Arg Asp Gln Tyr
 20 25 30

Ala Pro Val Cys Ser Ile Gly Gln Arg Asn Ile Asn Thr Phe Asp Asn
 35 40 45

Met Thr Phe Pro Ala Gln Phe Gly Lys Cys Trp His Ala Leu Leu Gln
 50 55 60

Thr Val Pro Gln Lys Tyr Ser Glu Glu Arg Glu Tyr Ser Glu Glu Gln
 65 70 75 80 10

Gln Tyr Asp Arg Gln Met Ser Val Leu Val Arg Glu Asn Gly Glu Glu
 85 90 95

Lys Arg Arg Tyr Asp Cys Leu Gly Gln Pro Leu Gln Gln Leu Asn Cys
 100 105 110

Asn

(2) 配列認識番号 : 3 8 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 4 9 3 塩基対

20

(B) 型 : 核酸

(C) 鎮の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(ii) 配列の種類 : c D N A

(ix) 配列の特徴 :

(A) 名称 / 記号 : C D S

(B) 存在位置 : 1 . . 3 9 0

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 3 8 :

TCC AGC TCC TCC AGC TCC AGC AGT GAC TCT TCC AGC TCC AGC AGC TCT	48
Ser	
1 5 10 15	
TCC TCT TCC AGC TCC AGC AGC TCC TCT TCT GAA TCT TCC GAA GAA AAA	96
Ser Glu Ser Ser Glu Glu Lys	
20 25 30	
ACC TCC CAC AAA AAA TCC GAA AAG AAG GAA CAC AAA TCC TGC TCC ATC	144
Thr Ser His Lys Lys Ser Glu Lys Lys Glu His Lys Ser Cys Ser Ile	
35 40 45	
AAG AAG CAA GTA CAA TTC GTA GAA AAA GAC GGT AAA CTC TGC TTC AGC	192
Lys Lys Gln Val Gln Phe Val Glu Lys Asp Gly Lys Leu Cys Phe Ser	
50 55 60	
ATC CGT CCC TTG GCC GCT TGC CAA AAA CAC TGC AAA GCC ACT GAA ACC	240
Ile Arg Pro Leu Ala Ala Cys Gln Lys His Cys Lys Ala Thr Glu Thr	
65 70 75 80	
ACT CAA ATG GAA GTC GAA GTA TAC TGC CCC TCT GGC AGC CTT GCT GAA	288
Thr Gln Met Glu Val Glu Val Tyr Cys Pro Ser Gly Ser Leu Ala Glu	
85 90 95	
CTT TAC AAA CAA AAG ATC CTT AAG GGA GCC AAC CCC GAC TTG AGC GAC	336
Leu Tyr Lys Gln Lys Ile Leu Lys Gly Ala Asn Pro Asp Leu Ser Asp	
100 105 110	
AAG ACT CCT TCC AGA ATC TTG AAA TTC AAG GTT CCC AAA GCT TGC ACC	384
Lys Thr Pro Ser Arg Ile Leu Lys Phe Lys Val Pro Lys Ala Cys Thr	
115 120 125	
GCT TAC TAAATCTGAA ATAAATTACA TGGATTAGTT CATTCTGAT GTAGTGCAAT	440
Ala Tyr	
130	
TAGTTCGATA ATAAATTATT CAATGAGCAT TTAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAC	
	493

(2) 配列認識番号 : 3 9 のための情報 :

(i) 配列特性 :

30

(A) 長さ : 1 3 0 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(ii) 配列の種類 : タンパク

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 3 9 :

Ser
 1 5 10 15
 Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Glu Ser Ser Glu Glu Lys
 20 25 30
 Thr Ser His Lys Lys Ser Glu Lys Lys Glu His Lys Ser Cys Ser Ile
 35 40 45
 Lys Lys Gln Val Gln Phe Val Glu Lys Asp Gly Lys Leu Cys Phe Ser
 50 55 60
 Ile Arg Pro Leu Ala Ala Cys Gln Lys His Cys Lys Ala Thr Glu Thr
 65 70 75 80
 10
 Thr Gln Met Glu Val Glu Val Tyr Cys Pro Ser Gly Ser Leu Ala Glu
 85 90 95
 Leu Tyr Lys Gln Lys Ile Leu Lys Gly Ala Asn Pro Asp Leu Ser Asp
 100 105 110
 Lys Thr Pro Ser Arg Ile Leu Lys Phe Lys Val Pro Lys Ala Cys Thr
 115 120 125
 Ala Tyr
 130
 20
 (2) 配列認識番号 : 4 0 のための情報 :
 (i) 配列特性 :
 (A) 長さ : 3 0 6 塩基対
 (B) 型 : 核酸
 (C) 鎖の数 : 一本鎖
 (D) トポロジー : 直鎖状
 (ii) 配列の種類 : c D N A
 (xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 4 0 :
 GTAGTGCCAT CATTGTAAA CTTTGACG GTGGCGCT GTATWGGTGC TGCCTGGAAA 60
 TTGCATCGAT GCACTWCCGT GTCGGCGCA WATAGTGCCK TGGSCCCTGT CTGMMTATAG 120
 ACATTCAGGG CGCGGSAKT AGCCATGTTA ATGGCTCMCA AWMTGCATTC ACAGTGGGGT 180
 CACATTCAG TCGCATGATT KMTCAARTTA GTATMWGADA TATATTTTA TCATACTAAG 240
 TAGTGAGCDA ATAACACGCG ARWWACRAAC ACCGAATATC TTKAGTTTT GCACAGATAT 300
 KTGTAA 306

(2) 配列認識番号 : 4 1 のための情報 :

(i) 配列特性：
(A) 長さ：490 塩基対
(B) 型：核酸
(C) 鎖の数：一本鎖
(D) トポロジー：直鎖状
(ii) 配列の種類：cDNA
(xi) 配列の記載：配列認識番号：41：

ACCGGATACG TTGCCAATGA CTACGTCACC ACCAATGTTG TTTCCACTCC AGTTACTGGA	60
TACACCACCG GACATCTTGC TAATGACTAC GTCACCACCA ATGTTGTATC CACTCCAGTT	120
ACTGGATACA CCACCGGACA TCTTGCCAAAT GACTACGTCA CCACCAACGT AGTTTCCGCA	180
CCAGTCACCA CTGGATACAC CACTGGCTAT ACCACCGGTA ATGTCGGATA CACCACCGGA	240
GTTACTGGTT ACACCAACGG AGTTAGTGGA TATAACCAATG GACTTAATGG TTATACCACT	300
GGTAGCTATG TCAGCTCCCC AGGATACACT TCTTCTGGAC TTGTCAACGT TTTCTAGATT	360
TATGATTTCG TCTGCCCTCA ATGATGATGA CCACACTTTT TACTTTTAT GATATTTGGA	420
AAAAATAAAT AACTGGAAGA ATATATAATA ATTTCAAAAT AAAAAAAA AAAAAAAA	480
CTCGAGGGGG	490

(2) 配列認識番号 : 4 2 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 6 1 6 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(ii) 配列の種類 : c D N A

20

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 4 2 :

AAAAAATCGA AAGAAGGCGT AAAACCAAAA TGGGCACAGA AGGATATTG GGATTTAGT	60
GATGCCGACA TGGAGAGGTT ACTGGATCAA TGGGAAGAAG ATGAAGACCC CCTTCCAGAA	120
GACGAATTGC CCGAACATCT CAGACCTGAT CCAAAGATCG ACATAAGCAA CATCGATATG	180
AGCAATCCCB AAAACATACT AAAGGCTTCC AAAAAAGGCA AGACTTTGAT GGCATTCGTA	240
CAAGTCAGTG GAAATCCAAC ACAAGAAGAA GCCGAAACCA TCACTAAATT GTGGCAAGGC	300
AGTCTATGGA ATAGTCATAT ACAAGCCGAA AGATATATGG TTAGCGATGA CAGGGCTATA	360
TTTATGTTA AAGATGGTTC TCAAGCTTGG CCTGCTAAAG ACTTTTTAGT GGAACAAGAA	420
AGGTGTAAAG ATGTTACAAT TGAAAATAAA ATATATCCTG GTAAATATTC TTGACTAAA	480
GAAGAATTAT AATATAATAT ATTATAATTA TAATCTATAA AATAGATTG AAATTCTACA	540
TTCATGATCT ACTATGTATG ATATTAATT ATTAAAAATA ATGTTTTTC AAGTAAAAAA	600
AAAAAAAAA AAAAAA	616

(2) 配列認識番号 : 4 3 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 4 7 5 塩基対

40

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(ii) 配列の種類 : c D N A

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 4 3 :

CTCGTGCGGG ACAGATATAG GACCGGATTC GTTAATTGAT TTGAGTGAAG TGGCTTCTGG 60
 TGGTTCTGAT ATTGACACAA AATTTTCCAA TTTAAAAATA GATAAAAAGC CTGTTGCAAC 120
 TTCACAACAA GGAATTGATG AATTTGATAT GTTTGCACAA TCGAGAAACA TTTCTAGTGA 180
 GGGATCAACC AGTGCTATGA AGGAAGGACA CGGTTGGAC TTATTATCAA ATACACATAA 240
 AAATGTACCA CCAACAATTG CACAAGCCGG ACAACTTCCA AGGGATTCTG AGTTTGATGA 300
 AATTGCTGCT TGGCTTGATG AAAAGGTTGA AGACAAAGCC CAAGTTCCCG AAGACAGTAT 360
 TACAAGCAGT GAATTGATA AATTCTGGC AGAACGGGCA GCTGTTGCTG AAACTTTGCC 420 10
 AAATATTCCA CCGACTACAC AAAGTAATCA TTCAAATATT GAAGCAAACG ATAAA 475

(2) 配列認識番号 : 4 4 のための情報 :

(i) 配列特性 :

- (A) 長さ : 295 塩基対
 (B) 型 : 核酸
 (C) 鎖の数 : 一本鎖
 (D) トポロジー : 直鎖状

(ii) 配列の種類 : cDNA

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 4 4 :

CGGGCACGGG AGGTAGTGC GAAAAATAAC GATACGGGAC TCATCCGAGG CCCCCGTAATC 60 20
 GGAATGAGTA CACTTTAAAT CCTTTAACGA GGATCTATTA GAGGGCCAGT CTGTGTGCCA 120
 GCAGCCGCGG TAATTCCAGC TCTAATAGCG TATATTAAAG TTGTTGCGGT TAAAAAGCTC 180
 GTAGTTGAAT CTGTGTCCCA CACTGTYGGT TCACCGCTCG CGGTGTTCAA CTGGCATGTC 240
 TGTGGGACGT CCTACCGGTG GGCTTAGCCC GTCAAAAGGC GGCCCAACTC AAAAT 295

(2) 配列認識番号 : 4 5 のための情報 :

(i) 配列特性 :

- (A) 長さ : 372 塩基対
 (B) 型 : 核酸
 (C) 鎖の数 : 一本鎖
 (D) トポロジー : 直鎖状

(ii) 配列の種類 : cDNA

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 4 5 :

CTGACTAATC CCAGGACTCC TTTATCCTGT TTGCGCAATG TCGATAACCA TCTCACAATG 60
 GTTAATGATT TATCGGCTAA ACAGAAGAGT CCTAAGAAGG TTGTTAAAGG TGTTTCTAGA 120
 ATACCGACTT TTAGACCCAA GGCTATGAAT GCTGATGTTG AGAATTTGA TTGATGAGG 180
 TGCGATGTTT GGRACAAAGA CACCAAGTGT GTTATATAAT TACTAAAGCA ATCCACATGT 240 40
 AGCTAATTTT TTTTTACAA TTTTATTTGT AACTATGTGT ATTTATATGA ATTCTTGTGG 300
 AATATAATTT TAAGTTTTA AATGAAATAT AATATTATTCTAAAAAA AAAACAAAAA 360
 AAAAAAAA AA 372

(2) 配列認識番号 : 4 6 のための情報 :

(i) 配列特性 :

- (A) 長さ : 252 塩基対
 (B) 型 : 核酸
 (C) 鎖の数 : 一本鎖
 (D) トポロジー : 直鎖状

(ii) 配列の種類 : c D N A

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 4 6 :

GGATTCTGGCA CGAGAATTAA TTAAGCGCAT TATTTGCAAG TGTAATTGTC TCCTTTAACG	60
CGGAAGTACA AAATCGAAC TGTGGTGGCA ATGATGTAAG TATTCAAAAA ATTGGGTGGC	120
AAGTATCTAT TCAAAGTAAT AACCAACATT TCTGTGGTGG TTCAATCATT GCTAAAGATT	180
GGGTACTGAC TTCTTCTCAA TGCCTCGTGG ACAACAAAG TCCACCGAAG GATTTAACTG	240
TTCTGTGTTGG AA	252

(2) 配列認識番号 : 4 7 のための情報 :

10

(i) 配列特性 :

- (A) 長さ : 6 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

(ii) 配列の種類 : c D N A

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 4 7 :

ATTCCTGCTG TTAATAGTAC TAATGCAGTA ATTGCTGCHA GCTGCTGCAC AGAGGTTTT	60
AAAATGGCAA CAAGTTGTTA CACCCACATG AACAACTACA TGGTATTCAA TGATACCGAT	120
GGGATTATA CATATACTTA CGAAGCTGAA AGAAAACCTG ACTGTTAGC TTGTTCACAA	180
ATTCCAAAAAA CTATAGAAGT TTCTAACCTT GAAAATATGA CTCTCCAAGA CTTGATTACT	240
TTGTTGTGTG AAGGGGCTGA ATATCAAATG AAGAGCCCAG GTATTGTAGC CTCAATCGAA	300
GGCAAAACAA AAACCTTATA CATGTCAACA GTAGCAAGTA TAGAAGAAAA GACTAAACAG	360
AATCTAACAA AGTCTCTAAA AGAATTAAAT CTAGAAAATG GAATGGAACT GATGGTTGCA	420
GATGTGACGA CACCAACAC AATATTACTT AAATTAAAAT ATAAGAATGT AATTGAAAAC	480
GATGTTGAGA TGACTTGATA TTTACTTAAA AATGTTATCT TACAATAATT GATAATTAT	540
ATTTAATACT TTTGGAACCTT TGTATTAAAT GATAATAAT TATTATAAGA ATTAAAAAAA	600
AAAAAAAAAA AAA	613

(2) 配列認識番号 : 4 8 のための情報 :

20

(i) 配列特性 :

- (A) 長さ : 5 3 8 塩基対
- (B) 型 : 核酸
- (C) 鎖の数 : 一本鎖
- (D) トポロジー : 直鎖状

(ii) 配列の種類 : c D N A

30

(ix) 配列の特徴 :

- (A) 名称 / 記号 : C D S

(B) 存在位置 : 3 . . 5 3 8

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 4 8 :

40

TT GAT ATT TGC TCT GTT GAG GGT GCC TTA GGA TTT TTA GTG GAA ATG Asp Ile Cys Ser Val Glu Gly Ala Leu Gly Phe Leu Val Glu Met 1 5 10 15	47
TTA AAA TAT AAG GCC CCA AGT AAA ACT CTA GCT ATT GTA GAG AAT GCT Leu Lys Tyr Lys Ala Pro Ser Lys Thr Leu Ala Ile Val Glu Asn Ala 20 25 30	95
GGT GGA ATA TTA CGA AAT GTA TCT AGT CAT ATA GCC CTT AGA GAG GAC Gly Gly Ile Leu Arg Asn Val Ser Ser His Ile Ala Leu Arg Glu Asp 35 40 45	143
TAC AGA GAA ATA CTT CGA CAT CAT AAT TGC TTA ACA ATA TTA CTA CAA Tyr Arg Glu Ile Leu Arg His His Asn Cys Leu Thr Ile Leu Leu Gln 50 55 60	191
CAA TTA AAA TCA CCA AGC CTC ATA ATT GTC AGT AAT GCT TGT GGG ACA Gln Leu Lys Ser Pro Ser Leu Ile Ile Val Ser Asn Ala Cys Gly Thr 65 70 75	239
TTA TGG AAT TTA TCT GCT AGG AAT TCA ACA GAT CAA CAA TTT TTA TGG Leu Trp Asn Leu Ser Ala Arg Asn Ser Thr Asp Gln Gln Phe Leu Trp 80 85 90 95	287
GAG AAT GGT GCT GTC CCT TTA TTA AGA AGT TTG ATA TAT TCT AAG CAT Glu Asn Gly Ala Val Pro Leu Leu Arg Ser Leu Ile Tyr Ser Lys His 100 105 110	335
AAA ATG ATA TCT ATG GGA TCA AGT GCA GCT CTC AAA AAT TTG TTA AAT Lys Met Ile Ser Met Gly Ser Ser Ala Ala Leu Lys Asn Leu Leu Asn 115 120 125	383
GCA AAA CCT GAG TGC ATC AAT TTC TTA AGT GAT TCT TCT AAA GGA Ala Lys Pro Glu Cys Ile Asn Phe Leu Ser Asp Ser Ser Lys Gly 130 135 140	431
GTT CCA AAT CTA ACT ACA TTG GGT GTA AGA AAA CAA AAA TCT CTA CAT Val Pro Asn Leu Thr Thr Leu Gly Val Arg Lys Gln Lys Ser Leu His 145 150 155	479
GAG TTA ATA GAT CAA AAT CTT TCA GAA ACT TGT GAT AAT ATA GAT AGT Glu Leu Ile Asp Gln Asn Leu Ser Glu Thr Cys Asp Asp Ile Asp Ser 160 165 170 175	527
GTG GGC GCT AA Val Ala Ala	538

(2) 配列認識番号 : 49 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 178 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(ii) 配列の種類 : タンパク

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 49 :

10

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

Ala Ala

(2) 配列認識番号 : 5 0 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 4 3 2 塩基対

30

(B) 型 : 核酸

(C) 鎮の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(ii) 配列の種類 : c D N A

(ix) 配列の特徴 :

(A) 名称 / 記号 : C D S

(B) 存在位置 : 1 . . 3 8 8

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 5 0 :

GTT CTT CTT AAA CAG TTG GAC TCT GGA TTG TTA CTT GTT ACA GGT CCC	48
Val Leu Leu Lys Gln Leu Asp Ser Gly Leu Leu Leu Val Thr Gly Pro	
1 5 10 15	
TTC TTA ATC AAT GCA TGC CCA TTG CGT CGC ATT TCC CAA AAC TAT GTC	96
Phe Leu Ile Asn Ala Cys Pro Leu Arg Arg Ile Ser Gln Asn Tyr Val	
20 25 30	
ATT GCC ACC TCT ACC CGA TTA GAC GTT AGT GGA GTT AAA TTA CCA GAA	144
Ile Ala Thr Ser Thr Arg Leu Asp Val Ser Gly Val Lys Leu Pro Glu	
35 40 45	
CAC ATC AAT GAT GAT TAT TTC AAA AGG CAA AAG AAC AAG CGT GCA AAG	192
His Ile Asn Asp Asp Tyr Phe Lys Arg Gln Lys Asn Lys Arg Ala Lys	10
50 55 60	
AAA GAG GAA GGT GAT ATT TTT GCT GCC AAG AAA GAG GCT TAT AAA CCA	240
Lys Glu Glu Gly Asp Ile Phe Ala Ala Lys Lys Glu Ala Tyr Lys Pro	
65 70 75 80	
ACT GAG CAA AGG AAG AAT GAC CAA AAG CTT GTA GAC AAA ATG GTT TTA	288
Thr Glu Gln Arg Lys Asn Asp Gln Lys Leu Val Asp Lys Met Val Leu	
85 90 95	
GGA GTA ATC AAG AAG CAC CCA GAC CAC AAA CTT TTG TAT ACA TAT TTG	336
Gly Val Ile Lys His Pro Asp His Lys Leu Leu Tyr Thr Tyr Leu	
100 105 110	
TCA GCT ATG TTT GGT TTG AAA TCT TCC CAA TAT CCA CAT CGT ATG AAG	384
Ser Ala Met Phe Gly Leu Lys Ser Ser Gln Tyr Pro His Arg Met Lys	
115 120 125	
TTC T AAATACTATA TTCATAAAAT AAATTGAAC TCTCAAAAAA AAAA	432
Phe	
(2) 配列認識番号：51のための情報：	
(i) 配列特性：	
(A) 長さ：129アミノ酸	
(B) 型：アミノ酸	
(D) トポロジー：直鎖状	
(iii) 配列の種類：タンパク	
(xi) 配列の記載：配列認識番号：51：	
30	

Val Leu Leu Lys Gln Leu Asp Ser Gly Leu Leu Leu Val Thr Gly Pro
 1 5 10 15

Phe Leu Ile Asn Ala Cys Pro Leu Arg Arg Ile Ser Gln Asn Tyr Val
 20 25 30

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

His Ile Asn Asp Asp Tyr Phe Lys Arg Gln Lys Asn Lys Arg Ala Lys
 50 55 60

Lys Glu Glu Gly Asp Ile Phe Ala Ala Lys Lys Glu Ala Tyr Lys Pro
 65 70 75 80

Thr Glu Gln Arg Lys Asn Asp Gln Lys Leu Val Asp Lys Met Val Leu
 85 90 95

Gly Val Ile Lys Lys His Pro Asp His Lys Leu Leu Tyr Thr Tyr Leu
 100 105 110

Ser Ala Met Phe Gly Leu Lys Ser Ser Gln Tyr Pro His Arg Met Lys
 115 120 125

Phe

10

20

(2) 配列認識番号 : 5 2 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 5 9 5 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(ii) 配列の種類 : c D N A

(ix) 配列の特徴 :

(A) 名称 / 記号 : C D S

(B) 存在位置 : 4 7 . . 3 1 5

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 5 2 :

30

TGGAAATTCA ATATTTGTT TTAACATTAA ATTTTCAAA TTGATG ATG AAA TTT Met Lys Phe 1	55
TTA CTG GCA ATT TGC GTG TTG TGT GTT TTA TTA AAT CAA GTA TCT ATG Leu Leu Ala Ile Cys Val Leu Cys Val Leu Leu Asn Gln Val Ser Met 5 10 15	103
TCA AAA ATG GTC ACT GAA AAG TGT AAA TCG GGA GGA AAT AAT CCA AGT Ser Lys Met Val Thr Glu Lys Cys Ser Gly Gly Asn Asn Pro Ser 20 25 30 35	151
ACA AAA GAG GTG TCA ATA CCA TCT GGG AAG CTT ACT ATT GAA GAT TTT Thr Lys Glu Val Ser Ile Pro Ser Gly Lys Leu Thr Ile Glu Asp Phe 40 45 50	199 10
TGT ATT GGA AAT CAT CAA AGT TGC AAA ATA TTT TGC AAA AGT CAA TGT Cys Ile Gly Asn His Gln Ser Cys Lys Ile Phe Cys Lys Ser Gln Cys 55 60 65	247
GGA TTT GGA GGT GGT GCT TGT GGA AAC GGT GGT TCA ACA CGA CCA AAT Gly Phe Gly Gly Ala Cys Gly Asn Gly Ser Thr Arg Pro Asn 70 75 80	295
CAA AAA CAC TGT TAT TGC GA ATAACCATA TCCGGATGAA AGACCAAATT Gln Lys His Cys Tyr Cys 85	345
GATATAAAATT ACTAAAATT TGCTAGATAG CAATCATAAA ATTTTGAAGT TTTCAATGAT	405
CCTAACATGT TTTGCCTCCA ATTTATTTA ACAGCAAATT GCTGGGAAC TACCGTACCG	465
TAACAAAATG TTCAAGAAAT ACTGAATGTT TACAAATAGA TTATTATAAA TATTGTAACA	525
TTGTCTAATA TTTATAAGAA TTATATAAAC TGAATTGCAA AAGTTGAAAA AAAAAAAA	585
AAAAAAA	595
(2) 配列認識番号 : 5 3 のための情報 :	
(i) 配列特性 :	
(A) 長さ : 8 9 アミノ酸	
(B) 型 : アミノ酸	30
(D) トポロジー : 直鎖状	
(ii) 配列の種類 : タンパク	
(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 5 3 :	
Met Lys Phe Leu Leu Ala Ile Cys Val Leu Cys Val Leu Leu Asn Gln 1 5 10 15	
Val Ser Met Ser Lys Met Val Thr Glu Lys Cys Lys Ser Gly Gly Asn 20 25 30	
Asn Pro Ser Thr Lys Glu Val Ser Ile Pro Ser Gly Lys Leu Thr Ile 35 40 45	40
Glu Asp Phe Cys Ile Gly Asn His Gln Ser Cys Lys Ile Phe Cys Lys 50 55 60	
Ser Gln Cys Gly Phe Gly Gly Ala Cys Gly Asn Gly Ser Thr 65 70 75 80	
Arg Pro Asn Gln Lys His Cys Tyr Cys 85	
(2) 配列認識番号 : 5 4 のための情報 :	
(i) 配列特性 :	50

(A) 長さ : 5 9 5 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(ii) 配列の種類 : D N A (g e n o m i c)

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 5 4 :

TTTTTTTTTT TTTTTTTTTT TTTTCAACTT TTGCAATTCA GTTTATATAA TTCTTATAAA	60	
TATTAGACAA TGTTACAATA TTTATAATAA TCTATTGTA AACATTCACT ATTTCTTGAA	120	
CATTTTGTAA CGGTACGGTA AGTTCCCAGC AATTTGCTGT TAAAATAAAT TGGAGGCAAA	180	10
ACATGTTAGG ATCATTGAAA ACTTCAAAAT TTTATGATTG CTATCTAGCA TAATTTAGT	240	
AATTTATATC AATTTGGTCT TTCATCCGGA ATATGGTTAT TCGCAATAAC AGTGTTTTG	300	
ATTTGGTCGT GTTGAACCAC CGTTTCCACA AGCACCACCT CCAAATCCAC ATTGACTTT	360	
GCAAAATATT TTGCAACTTT GATGATTTC C AATACAAAAA TCTTCAATAG TAAGCTTCCC	420	
AGATGGTATT GACACCTCTT TTGTACTTGG ATTATTCCT CCCGATTAC ACTTTCACT	480	
GACCATTTT GACATAGATA CTTGATTAA TAAAACACAC AACACGCAA TTGCCAGTAA	540	
AAATTCATA TCGAATTGAA AAAATTTAAT GTTAAACAA AATATTGAAT TTCCA	595	20

(2) 配列認識番号 : 5 5 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 2 7 0 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(ii) 配列の種類 : c D N A

(ix) 配列の特徴 :

(A) 名称 / 記号 : C D S

(B) 存在位置 : 1 . . 2 7 0

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 5 5 :

ATG AAA TTT TTA CTG GCA ATT TGC GTG TTG TGT GTT TTA TTA AAT CAA	48
Met Lys Phe Leu Leu Ala Ile Cys Val Leu Cys Val Leu Leu Asn Gln	
1 5 10 15	
GTA TCT ATG TCA AAA ATG GTC ACT GAA AAG TGT AAA TCG GGA GGA AAT	96
Val Ser Met Ser Lys Met Val Thr Glu Lys Cys Lys Ser Gly Gly Asn	
20 25 30	
AAT CCA AGT ACA AAA GAG GTG TCA ATA CCA TCT GGG AAG CTT ACT ATT	144
Asn Pro Ser Thr Lys Glu Val Ser Ile Pro Ser Gly Lys Leu Thr Ile	
35 40 45	
GAA GAT TTT TGT ATT GGA AAT CAT CAA AGT TGC AAA ATA TTT TGC AAA	192
Glu Asp Phe Cys Ile Gly Asn His Gln Ser Cys Lys Ile Phe Cys Lys	
50 55 60	
AGT CAA TGT GGA TTT GGA GGT GGT GCT TGT GGA AAC GGT GGT TCA ACA	240
Ser Gln Cys Gly Phe Gly Gly Ala Cys Gly Asn Gly Gly Ser Thr	
65 70 75 80	
CGA CCA AAT CAA AAA CAC TGT TAT TGC GAA	270
Arg Pro Asn Gln Lys His Cys Tyr Cys Glu	
85 90	

(2) 配列認識番号 : 5 6 のための情報 :

(i) 配列特性 :

50

(A) 長さ : 90 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(ii) 配列の種類 : タンパク

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 56 :

Met Lys Phe Leu Leu Ala Ile Cys Val Leu Cys Val Leu Leu Asn Gln
1 5 10 15

Val Ser Met Ser Lys Met Val Thr Glu Lys Cys Lys Ser Gly Gly Asn
20 25 30

10

Asn Pro Ser Thr Lys Glu Val Ser Ile Pro Ser Gly Lys Leu Thr Ile
35 40 45

Glu Asp Phe Cys Ile Gly Asn His Gln Ser Cys Lys Ile Phe Cys Lys
50 55 60

Ser Gln Cys Gly Phe Gly Gly Ala Cys Gly Asn Gly Gly Ser Thr
65 70 75 80

Arg Pro Asn Gln Lys His Cys Tyr Cys Glu
85 90

(2) 配列認識番号 : 57 のための情報 :

20

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 270 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(ii) 配列の種類 : DNA (genomic)

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 57 :

TTCGCAATAA CAGTGTTC GATTTGGTC TGTTGAACCA CCGTTTCCAC AAGCACCACC 60

TCCAAATCCA CATTGACTTT TGCAAAATAT TTTGCAACTT TGATGATTTC CAATACAAAA 120

30

ATCTTCAATA GTAAGCTTCC CAGATGGTAT TGACACCTCT TTTGTACTTG GATTATTTCC 180

TCCCGATTAA CACTTTCAAG TGACCATTTC TGACATAGAT ACTTGATTAA ATAAAACACA 240

CAACACGCAA ATTGCCAGTA AAAATTTCAT 270

(2) 配列認識番号 : 58 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 213 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

40

(ii) 配列の種類 : cDNA

(ix) 配列の特徴 :

(A) 名称 / 記号 : CDS

(B) 存在位置 : 1 . . 213

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 58 :

TCA AAA ATG GTC ACT GAA AAG TGT AAA TCG GGA GGA AAT AAT CCA AGT Ser Lys Met Val Thr Glu Lys Cys Lys Ser Gly Gly Asn Asn Pro Ser 1 5 10 15	48
ACA AAA GAG GTG TCA ATA CCA TCT GGG AAG CTT ACT ATT GAA GAT TTT Thr Lys Glu Val Ser Ile Pro Ser Gly Lys Leu Thr Ile Glu Asp Phe 20 25 30	96
TGT ATT GGA AAT CAT CAA AGT TGC AAA ATA TTT TGC AAA AGT CAA TGT Cys Ile Gly Asn His Gln Ser Cys Lys Ile Phe Cys Lys Ser Gln Cys 35 40 45	144
GGA TTT GGA GGT GCT TGT GGA AAC GGT GGT TCA ACA CGA CCA AAT Gly Phe Gly Gly Ala Cys Gly Asn Gly Gly Ser Thr Arg Pro Asn 50 55 60	192 10
CAA AAA CAC TGT TAT TGC GAA Gln Lys His Cys Tyr Cys Glu 65 70	213

(2) 配列認識番号 : 5 9 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 7 1 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(ii) 配列の種類 : タンパク

20

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 5 9 :

Ser Lys Met Val Thr Glu Lys Cys Lys Ser Gly Gly Asn Asn Pro Ser 1 5 10 15
--

Thr Lys Glu Val Ser Ile Pro Ser Gly Lys Leu Thr Ile Glu Asp Phe 20 25 30

Cys Ile Gly Asn His Gln Ser Cys Lys Ile Phe Cys Lys Ser Gln Cys 35 40 45

Gly Phe Gly Gly Ala Cys Gly Asn Gly Gly Ser Thr Arg Pro Asn 50 55 60

30

Gln Lys His Cys Tyr Cys Glu 65 70

(2) 配列認識番号 : 6 0 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 2 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

(ii) 配列の種類 : DNA (genomic)

40

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 6 0 :

TTCGCAATAA CAGTGTGTTT GATTTGGTCG TGTTGAACCA CCGTTTCCAC AAGCACCACC

50

TCCAAATCCA CATTGACTTT TGCAGGATAT TTTGCAACTT TGATGATTTC CAATACAAAA

120

ATCTTCAATA GTAAGCTTCC CAGATGGTAT TGACACCTCT TTTGTACTTG GATTATTTCC

180

TCCCGATTAA CACTTTTCAG TGACCATTT TGA

213

(2) 配列認識番号 : 6 1 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 1 0 0 7 塩基対

50

(B) 型：核酸

(C) 鎖の数：一本鎖

(D) トポロジー：直鎖状

(ii) 配列の種類：cDNA

(ix) 配列の特徴：

(A) 名称 / 記号 : CDS

(B) 存在位置 : 1 . . 4 6 5

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 61 :

TGG AAA GTT AAT AAA AAA TGT ACA TCA GGT GGA AAA AAT CAA GAT AGA	48	
Trp Lys Val Asn Lys Lys Cys Thr Ser Gly Gly Lys Asn Gln Asp Arg		
1 5 10 15		10
AAA CTC GAT CAA ATA ATT CAA AAA GGC CAA CAA GTT AAA ATC CAA AAT	96	
Lys Leu Asp Gln Ile Ile Gln Lys Gly Gln Gln Val Lys Ile Gln Asn		
20 25 30		
ATT TGC AAA TTA ATA CGA GAT AAA CCA CAT ACA AAT CAA GAG AAA GAA	144	
Ile Cys Lys Leu Ile Arg Asp Lys Pro His Thr Asn Gln Glu Lys Glu		
35 40 45		
AAA TGT ATG AAA TTT TGC AAA AAA GTT TGC AAA GGT TAT AGA GGA GCT	192	
Lys Cys Met Lys Phe Cys Lys Lys Val Cys Lys Gly Tyr Arg Gly Ala		
50 55 60		
TGT GAT GGC AAT ATT TGC TAC TGC AGC AGG CCA AGT AAT TTA GGT CCT	240	20
Cys Asp Gly Asn Ile Cys Tyr Cys Ser Arg Pro Ser Asn Leu Gly Pro		
65 70 75 80		
GAT TGG AAA GTA AGC AAA GAA TGC AAA GAT CCC AAT AAC AAA GAT TCT	288	
Asp Trp Lys Val Ser Lys Glu Cys Lys Asp Pro Asn Asn Lys Asp Ser		
85 90 95		
CGT CCT ACG GAA ATA GTT CCA TAT CGA CAA CAA TTA GCA AAT CCA AAT	336	
Arg Pro Thr Glu Ile Val Pro Tyr Arg Gln Gln Leu Ala Asn Pro Asn		
100 105 110		
ATT TGC AAA CTA AAA AAT TCA GAG ACC AAT GAA GAT TCC AAA TGC AAA	384	
Ile Cys Lys Leu Lys Asn Ser Glu Thr Asn Glu Asp Ser Lys Cys Lys		
115 120 125		30
AAA CAT TGC AAA GAA AAA TGT CGT GGT GGA AAT GAT GCT GGA TGT GAT	432	
Lys His Cys Lys Glu Lys Cys Arg Gly Gly Asn Asp Ala Gly Cys Asp		
130 135 140		
GGA AAC TTT TGT TAT TGT CGA CCA AAA AAT AAA TAATAATTAT AATAAATAAA	485	
Gly Asn Phe Cys Tyr Cys Arg Pro Lys Asn Lys		
145 150 155		
TTGTTATAGT TATTAGTTAT CCCATCACAT ATTAGAAAAG TGGCTTATAA TTTATGAACA	545	
ATATAACACA TAAATTAGTT GTGTAATTTC GAATGTTTTT TTCAAATATA AGGCCTTTT	605	
CTAGAATATC TTGATATTAG AACTAACTT AGATTATTT GTTGTGTATA AAATATTCAA	665	40
ATACGTAAGT TATATTGAAC AAAGCATTAA GAAGCTACAT TAGATATACT AAATAAGTGC	725	
AAAATTGCAT GGAAACCTT ACTGGATTAA CTACATATT TCTTCCTAAA TATTGTCTTG	785	
GTATTACTCT TATTATATAA AAATTAATAT AAAATTGTAG ACAGAGACGA ATTGGGGTAT	845	
TGTTATATAT AAAAAAGTAG TGGATTATT AATTCTAAAA AAGTTGCAA AATGTTCAT	905	
ACATAATAAC CGAATATTAA CAAATATATA AATATTGTAA TGAATAAATG CGCATCTGTA	965	
TGCTTAATAT AAAAAAAA AAAAAAAA AAAAAAAA AA	1007	

(2) 配列認識番号 : 62 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 1 5 5 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(ii) 配列の種類 : タンパク

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 6 2 :

Trp Lys Val Asn Lys Lys Cys Thr Ser Gly Gly Lys Asn Gln Asp Arg
1 5 10 15

Lys Leu Asp Gln Ile Ile Gln Lys Gly Gln Gln Val Lys Ile Gln Asn
20 25 30

Ile Cys Lys Leu Ile Arg Asp Lys Pro His Thr Asn Gln Glu Lys Glu
35 40 45

Lys Cys Met Lys Phe Cys Lys Lys Val Cys Lys Gly Tyr Arg Gly Ala
50 55 60

Cys Asp Gly Asn Ile Cys Tyr Cys Ser Arg Pro Ser Asn Leu Gly Pro
65 70 75 80

Asp Trp Lys Val Ser Lys Glu Cys Lys Asp Pro Asn Asn Lys Asp Ser
85 90 95

Arg Pro Thr Glu Ile Val Pro Tyr Arg Gln Gln Leu Ala Asn Pro Asn
100 105 110

Ile Cys Lys Leu Lys Asn Ser Glu Thr Asn Glu Asp Ser Lys Cys Lys
115 120 125

Lys His Cys Lys Glu Lys Cys Arg Gly Gly Asn Asp Ala Gly Cys Asp
130 135 140

Gly Asn Phe Cys Tyr Cys Arg Pro Lys Asn Lys
145 150 155

(2) 配列認識番号 : 6 3 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 1 0 0 7 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(ii) 配列の種類 : D N A (g e n o m i c)

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 6 3 :

10

20

30

TTTTTTTTT TTTTTTTTT TTTTTTTTT TTATATTAAG CATAACAGATG CGCATTATT	60	
CATTACAATA TTTATATATT TGAAAATATT CGGTTATTAT GTATGAAACA TTTGCAAAC	120	
TTTTTAGAA TTAAATAATC CACTACTTT TTATATATAA CAATACCCCA ATTCTCTCT	180	
GTCTACAATT TTATATTAAT TTTTATATAA TAAGAGTAAT ACCAAGACAA TATTTAGGAA	240	
GAAAATATGT AGTAAATCCA GTAAGGGTTT CCATGCAATT TTGCACTTAT TTAGTATATC	300	
TAATGTAGCT TCTAAATGCT TTGTTCAATA TAACTTACGT ATTTGAATAT TTTATACACA	360	
ACAAAATAAT CTAAGTTAGT TTCTAATATC AAGATATTCT AGAAAAACGC CTTATATTTG	420	10
AAAAAAACAT TCGAAATTAC ACAACTAATT TATGTGTTAT ATTGTTCATA AATTATAAGC	480	
CACTTTCTA ATATGTGATG GGATAACTAA TAACTATAAC AATTTATTAA TTATAATTAT	540	
TATTTATTT TTGGTCGACA ATAACAAAAG TTTCCATCAC ATCCAGCAGC ATTTCCACCA	600	
CGACATTTT CTTTGCATG TTTTTGCAT TTGGAATCTT CATTGGTCTC TGAATTTTT	660	
AGTTTGCAAA TATTTGGAAT TGCTAATTGT TGTCGATATG GAACTATTTC CGTAGGACGA	720	
GAATCTTTGT TATTGGGATC TTTGCATTCT TTGCTTACTT TCCAATCAGG ACCTAAATTA	780	
CTTGGCCTGC TGCAGTAGCA AATATTGCCA TCACAAAGCTC CTCTATAACC TTTGCAAAC	840	20
TTTTGCAAA ATTTCATACA TTTTCTTTC TCTTGATTTG TATGTGGTTT ATCTCGTATT	900	
AATTTGCAAA TATTTGGAT TTTAACTTGT TGGCCTTTT GAATTATTG ATCGAGTTT	960	
CTATCTTGAT TTTTCCACC TGATGTACAT TTTTATTAA CTTTCCA	1007	

(2) 配列認識番号 : 6 4 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 1 2 0 5 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(ii) 配列の種類 : c D N A

(ix) 配列の特徴 :

(A) 名称 / 記号 : C D S

(B) 存在位置 : 4 . . 1 0 6 2

30

GCA GAA TTG AAA TTT GTG TTT GCG ACT GCA CGA GGT ATG TCA CAT ACA Glu Leu Lys Phe Val Phe Ala Thr Ala Arg Gly Met Ser His Thr 1 5 10 15	48
CCT TGT GAT TAT CCA GGC GGT CCA AAA ATT ACA CAC AAG TCT GAA GAT Pro Cys Asp Tyr Pro Gly Gly Pro Lys Ile Thr His Lys Ser Glu Asp 20 25 30	96
TCA AGC CAA TTG ACA CCG GCA GGT CAA GAA GAG GCA TTA AAA ATT GGC Ser Ser Gln Leu Thr Pro Ala Gly Gln Glu Ala Leu Lys Ile Gly 35 40 45	144
AAA TTA TTA TCC GAA CAT TAC AGA ACT AAT TTA AAA GTT GAC AAA TGG Lys Leu Leu Ser Glu His Tyr Arg Thr Asn Leu Lys Val Asp Lys Trp 50 55 60	192
GAT TCA AAT AAA AAT TAT TGG ACA TTA GCT AGT GCT ACG AGA AGA TCT Asp Ser Asn Lys Asn Tyr Trp Thr Leu Ala Ser Ala Thr Arg Arg Ser 65 70 75	240
CAA GAA GGA GCG CTT ATC ATT GGT TCT GGT CTA GAA GAA AAG GAA AAG Gln Glu Gly Ala Leu Ile Ile Gly Ser Gly Leu Glu Glu Lys Glu Lys 80 85 90 95	288
GCA GTT TGG ACA AAA GAG AAA GGA GAT AAA ACC ATA TTT TCT TCG TTT Ala Val Trp Thr Lys Glu Lys Gly Asp Lys Thr Ile Phe Ser Ser Phe 100 105 110	336
GGT GAA TAT GCT AAA TTT TAT AGT CCA AAA ACT TGT CCA AAC TTC ATA Gly Glu Tyr Ala Lys Phe Tyr Ser Pro Lys Thr Cys Pro Asn Phe Ile 115 120 125	384 20
GCA CAA CAG AAA ATA GCA GTA AGA GAC TTG TTA ACA AAA AGT GCA AAA Ala Gln Gln Lys Ile Ala Val Arg Asp Leu Leu Thr Lys Ser Ala Lys 130 135 140	432
GAT TAT AAA AAT TCA CTT GCA AAA TTA AAA GAA GCG TAT AAA ATA GAT Asp Tyr Lys Asn Ser Leu Ala Lys Leu Lys Glu Ala Tyr Lys Ile Asp 145 150 155	480
GCG ACG ACA AGC CCT CAG AAT GTT TGG CTG GCA TAT GAA ACT TTG AAT Ala Thr Thr Ser Pro Gln Asn Val Trp Leu Ala Tyr Glu Thr Leu Asn 160 165 170 175	528
TTA CAA AGC AAG CAA AAT AAC GCT CCA ACA TGG TGG AAT ACT GTA AAC Leu Gln Ser Lys Gln Asn Asn Ala Pro Thr Trp Trp Asn Thr Val Asn 180 185 190	576 30
AAA GAT CTA AAA CAA TTC TCT GAG AAA TAT TTA TGG ACC GCC TTG ACT Lys Asp Leu Lys Gln Phe Ser Glu Lys Tyr Leu Trp Thr Ala Leu Thr 195 200 205	624
TCT AAT GAT AAT CTT AGA AAG ATG TCA GGA GGT CGT ATG ATT AAC GAT Ser Asn Asp Asn Leu Arg Lys Met Ser Gly Gly Arg Met Ile Asn Asp 210 215 220	672
ATA TTG AAC GAT ATC GAA AAC ATA AAG AAA GGA GAG GGA CAA CCG GGT Ile Leu Asn Asp Ile Glu Asn Ile Lys Lys Gly Glu Gly Gln Pro Gly 225 230 235	720 40
GCT CCA GGA GGA AAG GAA AAC AAA TTA TCA GTG CTG ACC GTT CCT CAA Ala Pro Gly Gly Lys Glu Asn Lys Leu Ser Val Leu Thr Val Pro Gln 240 245 250 255	768
GCT ATC TTA GCA GCA TTT GTT TCA GCA TTT GCT CCC GAA GGT ACA AAA Ala Ile Leu Ala Ala Phe Val Ser Ala Phe Ala Pro Glu Gly Thr Lys 260 265 270	816
ATT GAA AAT AAG GAC CTT GAT CCG TCT ACT TTA TAT CCT GCC CAA GGA Ile Glu Asn Lys Asp Leu Asp Pro Ser Thr Leu Tyr Pro Glu Gly Gln Gly 275 280 285	864

GCA CTT CAC GTT ATT GAA CTA CAC CAA GAT AAG AGC GAT TGG AGC ATA	912
Ala Leu His Val Ile Glu Leu His Gln Asp Lys Ser Asp Trp Ser Ile	
290 295 300	
AAA GTT CTC TAT AGA AAC AAT GAC CAA ATG AAG CTG AAA CCA ATG AAA	960
Lys Val Leu Tyr Arg Asn Asn Asp Gln Met Lys Leu Lys Pro Met Lys	
305 310 315	
CTT GCA CAA TGC GGT GAC AAG TGT TCT TAT GGT ACT TTC AAA TCA ATG	1008
Leu Ala Gln Cys Gly Asp Lys Cys Ser Tyr Gly Thr Phe Lys Ser Met	
320 325 330 335	
CTA CAA AAA TAT AAC ATG GAG AAG GAA GCT CAT GAT AAA TTA TGT AAA	1056
Leu Gln Lys Tyr Asn Met Glu Lys Glu Ala His Asp Lys Leu Cys Lys	
340 345 350	
ACG TCG TAAAAATTAA AAATAAAAAC TTTTCAATAT ATTTTCCGCT AAAATAAATA	1112
Thr Ser	
AATATGTTTG TATATTTAAA CTTATCAAAA TAATAGTAGT GTTTTAATAA AGATTTAAA	1172
TAAATAATTG TAAAAAAAAA AAAAAAAA AAA	1205

(2) 配列認識番号 : 6 5 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 3 5 3 アミノ酸

20

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(ii) 配列の種類 : タンパク

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 6 5 :

Glu Leu Lys Phe Val Phe Ala Thr Ala Arg Gly Met Ser His Thr Pro
 1 5 10 15

Cys Asp Tyr Pro Gly Gly Pro Lys Ile Thr His Lys Ser Glu Asp Ser
 20 25 30

Ser Gln Leu Thr Pro Ala Gly Gln Glu Ala Leu Lys Ile Gly Lys
 35 40 45

Leu Leu Ser Glu His Tyr Arg Thr Asn Leu Lys Val Asp Lys Trp Asp
 50 55 60

Ser Asn Lys Asn Tyr Trp Thr Leu Ala Ser Ala Thr Arg Arg Ser Gln
 65 70 75 80

Glu Gly Ala Leu Ile Ile Gly Ser Gly Leu Glu Glu Lys Glu Lys Ala
 85 90 95

Val Trp Thr Lys Glu Lys Gly Asp Lys Thr Ile Phe Ser Ser Phe Gly
 100 105 110

Glu Tyr Ala Lys Phe Tyr Ser Pro Lys Thr Cys Pro Asn Phe Ile Ala
 115 120 125

Gln Gln Lys Ile Ala Val Arg Asp Leu Leu Thr Lys Ser Ala Lys Asp
 130 135 140

Tyr Lys Asn Ser Leu Ala Lys Leu Lys Glu Ala Tyr Lys Ile Asp Ala
 145 150 155 160

Thr Thr Ser Pro Gln Asn Val Trp Leu Ala Tyr Glu Thr Leu Asn Leu
 165 170 175

Gln Ser Lys Gln Asn Asn Ala Pro Thr Trp Trp Asn Thr Val Asn Lys
 180 185 190

Asp Leu Lys Gln Phe Ser Glu Lys Tyr Leu Trp Thr Ala Leu Thr Ser
 195 200 205

Asn Asp Asn Leu Arg Lys Met Ser Gly Gly Arg Met Ile Asn Asp Ile
 210 215 220

Leu Asn Asp Ile Glu Asn Ile Lys Lys Gly Glu Gly Gln Pro Gly Ala
 225 230 235 240

Pro Gly Lys Glu Asn Lys Leu Ser Val Leu Thr Val Pro Gln Ala
 245 250 255

Ile Leu Ala Ala Phe Val Ser Ala Phe Ala Pro Glu Gly Thr Lys Ile
 260 265 270

Glu Asn Lys Asp Leu Asp Pro Ser Thr Leu Tyr Pro Gly Gln Gly Ala
 275 280 285

Leu His Val Ile Glu Leu His Gln Asp Lys Ser Asp Trp Ser Ile Lys
 290 295 300

Val Leu Tyr Arg Asn Asn Asp Gln Met Lys Leu Lys Pro Met Lys Leu
 305 310 315 320

Ala Gln Cys Gly Asp Lys Cys Ser Tyr Gly Thr Phe Lys Ser Met Leu
 325 330 335

Gln Lys Tyr Asn Met Glu Lys Glu Ala His Asp Lys Leu Cys Lys Thr
 340 345 350

Ser
(2) 配列認識番号：66のための情報：

(i) 配列特性：

(A) 長さ：1205 塩基対

(B) 型：核酸

(C) 鎌の数：一本鎖

(D) トポロジー：直鎖状

(ii) 配列の種類：D N A (g e n o m i c)

(xi) 配列の記載：配列認識番号：6 6 :

TTTTTTTTTT TTTTTTTTTT TTACAATTAT TTATTAAAAA TCTTTATTAA AACACTACTA	60	
TTATTTGAT AAGTTAAAT ATACAAACAT ATTTATTAT TTAGCGGAA AATATATTGA	120	
AAAGTTTTA TTTTAATT TTACGACGTT TTACATAATT TATCATGAGC TTCTTCTCC	180	
ATGTTATATT TTTGTAGCAT TGATTTGAAA GTACCATAAG AACACTTGT ACCGCATTGT	240	10
GCAAGTTCA TTGGTTTCAG CTTCATTTGG TCATTGTTTC TATAGAGAAC TTTTATGCTC	300	
CAATCGCTCT TATCTTGGTG TAGTTCAATA ACGTGAAGTG CTCTTGGCC AGGATATAAA	360	
GTAGACGGAT CAAGGTCCCTT ATTTCAATT TTTGTACCTT CGGGAGCAAA TGCTGAAACA	420	
AATGCTGCTA AGATAGCTTG AGGAACGGTC AGCACTGATA ATTTGTTTC CTTCCTCCT	480	
GGAGCACCCG GTGTCCTC TCCTTTCTTT ATGTTTCGA TATGTTCAA TATATCGTTA	540	
ATCATAACGAC CTCTGACAT CTTCTAAGA TTATCATTAG AAGTCAAGGC GGTCCATAAAA	600	
TATTTCTCAG AGAATTGTTT TAGATCTTG TTTACAGTAT TCCACCATGT TGGAGCGTTA	660	20
TTTGCTTGC TTTGTAATT CAAAGTTCA TATGCCAGCC AAACATTCTG AGGGCTTGTC	720	
GTCGCATCTA TTTTATACGC TTCTTTAAT TTTGCAAGTG AATTTTTATA ATCTTTGCA	780	
CTTTTGTTA ACAAGTCTCT TACTGCTATT TTCTGTTGTG CTATGAAGTT TGGACAAGTT	840	
TTTGGACTAT AAAATTAGC ATATTCACCA AACGAAGAAA ATATGGTTT ATCTCCTTTC	900	
TCTTTGTC CAAACTGCCTT TTCTTTCT TCTAGACCAAG AACCAATGAT AAGCGCTCCT	960	
TCTTGAGATC TTCTCGTAGC ACTAGCTAAT GTCCAATAAT TTTTATTTGA ATCCCATTG	1020	
TCAACTTTA AATTAGTTCT GTAATGTTCG GATAATAATT TGCCAAATTAA TAAATGCCTCT	1080	30
TCTTGACCTG CCGGTGTCAA TTGGCTTGAA TCTTCAGACT TGTGTGTAAT TTTTGGACCG	1140	
CCTGGATAAT CACAAGGTGT ATGTGACATA CCTCGTGCAG TCGCAAACAC AAATTCAAT	1200	
TCTGC	1205	

(2) 配列認識番号：6 7 のための情報：

(i) 配列特性：

(A) 長さ：1 0 5 9 塩基対

(B) 型：核酸

(C) 鎌の数：一本鎖

(D) トポロジー：直鎖状

(ii) 配列の種類：c D N A

(ix) 配列の特徴：

(A) 名称 / 記号：C D S

(B) 存在位置：1 . . 1 0 5 9

(xi) 配列の記載：配列認識番号：6 7 :

40

GAA TTG AAA TTT GTG TTT GCG ACT GCA CGA GGT ATG TCA CAT ACA CCT Glu Leu Lys Phe Val Phe Ala Thr Ala Arg Gly Met Ser His Thr Pro 1 5 10 15	48
TGT GAT TAT CCA GGC GGT CCA AAA ATT ACA CAC AAG TCT GAA GAT TCA Cys Asp Tyr Pro Gly Gly Pro Lys Ile Thr His Lys Ser Glu Asp Ser 20 25 30	96
AGC CAA TTG ACA CCG GCA GGT CAA GAA GAG GCA TTA AAA ATT GGC AAA Ser Gln Leu Thr Pro Ala Gly Gln Glu Ala Leu Lys Ile Gly Lys 35 40 45	144
TTA TTA TCC GAA CAT TAC AGA ACT AAT TTA AAA GTT GAC AAA TGG GAT Leu Leu Ser Glu His Tyr Arg Thr Asn Leu Lys Val Asp Lys Trp Asp 50 55 60	192 10
TCA AAT AAA AAT TAT TGG ACA TTA GCT AGT GCT ACG AGA AGA TCT CAA Ser Asn Lys Asn Tyr Trp Thr Leu Ala Ser Ala Thr Arg Arg Ser Gln 65 70 75 80	240
GAA GGA GCG CTT ATC ATT GGT TCT GGT CTA GAA GAA AAG GAA AAG GCA Glu Gly Ala Leu Ile Ile Gly Ser Gly Leu Glu Glu Lys Glu Lys Ala 85 90 95	288
GTT TGG ACA AAA GAG AAA GGA GAT AAA ACC ATA TTT TCT TCG TTT GGT Val Trp Thr Lys Glu Lys Gly Asp Lys Thr Ile Phe Ser Ser Phe Gly 100 105 110	336
GAA TAT GCT AAA TTT TAT AGT CCA AAA ACT TGT CCA AAC TTC ATA GCA Glu Tyr Ala Lys Phe Tyr Ser Pro Lys Thr Cys Pro Asn Phe Ile Ala 115 120 125	384 20

CAA CAG AAA ATA GCA GTA AGA GAC TTG TTA ACA AAA AGT GCA AAA GAT Gln Gln Lys Ile Ala Val Arg Asp Leu Leu Thr Lys Ser Ala Lys Asp 130 135 140	432
TAT AAA AAT TCA CTT GCA AAA TTA AAA GAA GCG TAT AAA ATA GAT GCG Tyr Lys Asn Ser Leu Ala Lys Leu Lys Glu Ala Tyr Lys Ile Asp Ala 145 150 155 160	480
ACG ACA AGC CCT CAG AAT GTT TGG CTG GCA TAT GAA ACT TTG AAT TTA Thr Thr Ser Pro Gln Asn Val Trp Leu Ala Tyr Glu Thr Leu Asn Leu 165 170 175	528
CAA AGC AAG CAA AAT AAC GCT CCA ACA TGG TGG AAT ACT GCA AAC AAA Gln Ser Lys Gln Asn Asn Ala Pro Thr Trp Trp Asn Thr Val Asn Lys 180 185 190	576
GAT CTA AAA CAA TTC TCT GAG AAA TAT TTA TGG ACC GCC TTG ACT TCT Asp Leu Lys Gln Phe Ser Glu Lys Tyr Leu Trp Thr Ala Leu Thr Ser 195 200 205	624
AAT GAT AAT CTT AGA AAG ATG TCA GGA GGT CGT ATG ATT AAC GAT ATA Asn Asp Asn Leu Arg Lys Met Ser Gly Gly Arg Met Ile Asn Asp Ile 210 215 220	672
TTG AAC GAT ATC GAA AAC ATA AAG AAA GGA GAG GGA CAA CCG GGT GCT Leu Asn Asp Ile Glu Asn Ile Lys Lys Gly Glu Gly Gln Pro Gly Ala 225 230 235 240	720
CCA GGA GGA AAG GAA AAC AAA TTA TCA GTG CTG ACC GTT CCT CAA GCT Pro Gly Gly Lys Glu Asn Lys Leu Ser Val Leu Thr Val Pro Gln Ala 245 250 255	768
ATC TTA GCA GCA TTT GTT TCA GCA TTT GCT CCC GAA GGT ACA AAA ATT Ile Leu Ala Ala Phe Val Ser Ala Phe Ala Pro Glu Gly Thr Lys Ile 260 265 270	816
GAA AAT AAG GAC CTT GAT CCG TCT ACT TTA TAT CCT GGC CAA GGA GCA Glu Asn Lys Asp Leu Asp Pro Ser Thr Leu Tyr Pro Gly Gln Gly Ala 275 280 285	864
CTT CAC GTT ATT GAA CTA CAC CAA GAT AAG AGC GAT TGG AGC ATA AAA Leu His Val Ile Glu Leu His Gln Asp Lys Ser Asp Trp Ser Ile Lys 290 295 300	912
GTT CTC TAT AGA AAC AAT GAC CAA ATG AAG CTG AAA CCA ATG AAA CTT Val Leu Tyr Arg Asn Asn Asp Gln Met Lys Leu Lys Pro Met Lys Leu 305 310 315 320	960
GCA CAA TGC GGT GAC AAG TGT TCT TAT GGT ACT TTC AAA TCA ATG CTA Ala Gln Cys Gly Asp Lys Cys Ser Tyr Gly Thr Phe Lys Ser Met Leu 325 330 335	1008
CAA AAA TAT AAC ATG GAG AAG GAA GCT CAT GAT AAA TTA TGT AAA ACG Gln Lys Tyr Asn Met Glu Lys Glu Ala His Asp Lys Leu Cys Lys Thr 340 345 350	1056
TCG Ser	40 1059

(2) 配列認識番号 : 68 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 353 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(ii) 配列の種類 : タンパク

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 68 :

Glu Leu Lys Phe Val Phe Ala Thr Ala Arg Gly Met Ser His Thr Pro
 1 5 10 15

Cys Asp Tyr Pro Gly Pro Lys Ile Thr His Lys Ser Glu Asp Ser
 20 25 30

Ser Gln Leu Thr Pro Ala Gly Gln Glu Glu Ala Leu Lys Ile Gly Lys
 35 40 45

Leu Leu Ser Glu His Tyr Arg Thr Asn Leu Lys Val Asp Lys Trp Asp
 50 55 60

Ser Asn Lys Asn Tyr Trp Thr Leu Ala Ser Ala Thr Arg Arg Ser Gln
 65 70 75 80 10

Glu Gly Ala Leu Ile Ile Gly Ser Gly Leu Glu Glu Lys Glu Lys Ala
 85 90 95

Val Trp Thr Lys Glu Lys Gly Asp Lys Thr Ile Phe Ser Ser Phe Gly
 100 105 110

Glu Tyr Ala Lys Phe Tyr Ser Pro Lys Thr Cys Pro Asn Phe Ile Ala
 115 120 125

Gln Gln Lys Ile Ala Val Arg Asp Leu Leu Thr Lys Ser Ala Lys Asp
 130 135 140

Tyr Lys Asn Ser Leu Ala Lys Leu Lys Glu Ala Tyr Lys Ile Asp Ala
 145 150 155 160 20

Thr Thr Ser Pro Gln Asn Val Trp Leu Ala Tyr Glu Thr Leu Asn Leu
 165 170 175

Gln Ser Lys Gln Asn Asn Ala Pro Thr Trp Trp Asn Thr Val Asn Lys
 180 185 190

Asp Leu Lys Gln Phe Ser Glu Lys Tyr Leu Trp Thr Ala Leu Thr Ser
 195 200 205

Asn Asp Asn Leu Arg Lys Met Ser Gly Gly Arg Met Ile Asn Asp Ile
 210 215 220

Leu Asn Asp Ile Glu Asn Ile Lys Lys Gly Glu Gly Gln Pro Gly Ala
 225 230 235 240 30

Pro Gly Gly Lys Glu Asn Lys Leu Ser Val Leu Thr Val Pro Gln Ala
 245 250 255

Ile Leu Ala Ala Phe Val Ser Ala Phe Ala Pro Glu Gly Thr Lys Ile
 260 265 270

Glu Asn Lys Asp Leu Asp Pro Ser Thr Leu Tyr Pro Gly Gln Gly Ala
 275 280 285

Leu His Val Ile Glu Leu His Gln Asp Lys Ser Asp Trp Ser Ile Lys
 290 295 300

Val Leu Tyr Arg Asn Asn Asp Gln Met Lys Leu Lys Pro Met Lys Leu
 305 310 315 320 40

Ala Gln Cys Gly Asp Lys Cys Ser Tyr Gly Thr Phe Lys Ser Met Leu
 325 330 335

Gln Lys Tyr Asn Met Glu Lys Glu Ala His Asp Lys Leu Cys Lys Thr
 340 345 350

Ser

(2) 配列認識番号 : 69 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 1059 塩基対

(B) 型：核酸

(C) 鎌の数：一本鎖

(D) トポロジー：直鎖状

(ii) 配列の種類：DNA (genomic)

(xi) 配列の記載：配列認識番号：69：

CGACGTTTA CATAATTAT CATGAGCTTC CTTCTCCATG TTATATTTT GTAGCATTGA	60
TTTGAAAGTA CCATAAGAAC ACTTGTCAAC GCATTGTGCA AGTTTCATTG GTTCAGCTT	120
CATTTGGTCA TTGTTCTAT AGAGAACTTT TATGCTCCAA TCGCTTTAT CTTGGTGTAG	180
TTCAATAACG TCAAGTGCTC CTTGCCAGG ATATAAAGTA GACGGATCAA GGTCCATTATT	240
TTCAATTCTT GTACCTTCGG GAGCAAATGC TGAAACAAAT GCTGCTAAGA TAGCTTGAGG	300
AACGGTCAGC ACTGATAATT TGTTTCCTT TCCTCCTGGA GCACCCGGTT GTCCCTCTCC	360
TTCTTTATG TTTTCGATAT CGTTCAATAT ATCGTTAAC ATACGACCTC CTGACATCTT	420
TCTAAGATTA TCATTAGAAG TCAAGGCGGT CCATAAATAT TTCTCAGAGA ATTGTTTAG	480
ATCTTGTTT ACAGTATTCC ACCATGTTGG AGCGTTATTT TGCTTGCTTT GTAAATTCAA	540
AGTTTCATAT GCCAGCCAAA CATTCTGAGG GCTTGTGTC GCATCTATT TATACGCTTC	600
TTTTAATTG GCAAGTGAAT TTTTATAATC TTTTGCACCTT TTTGTTAACAGTCTCTTAC	660
TGCTATTTTC TGTTGTGCTA TGAAGTTGG ACAAGTTTT GGACTATAAA ATTTAGCATA	720
TTCACCAAAAC GAAGAAAATA TGTTTTATC TCCTTCTCT TTTGTCCAAA CTGCCTTTC	780
CTTTTCTCT AGACCAGAAC CAATGATAAG CGCTCCTCT TGAGATCTTC TCGTAGCACT	840
AGCTAATGTC CAATAATT TATTTGAATC CCATTGTCA ACTTTAAAT TAGTTCTGTA	900
ATGTTGGAT AATAATTGC CAATTTAA TGCTCTCT TGACCTGCCG GTGTCAATTG	960
GCTTGAATCT TCAGACTTGT GTGTAATT TGGACCCGCT GGATAATCAC AAGGTGTATG	1020
TGACATACCT CGTGCAGTCG CAAACACAAA TTTCAATT	1059
	30

(2) 配列認識番号：70のための情報：

(i) 配列特性：

(A) 長さ：25アミノ酸

(B) 型：アミノ酸

(D) トポロジー：直鎖状

(ii) 配列の種類：ペプチド

(xi) 配列の記載：配列認識番号：70：

Xaa Glu Leu Lys Phe Val Phe Val Met Val Lys Gly Pro Asp His Glu	
1 5 10 15	
Ala Cys Asn Tyr Ala Gly Gly Xaa Gln	40
20 25	

(2) 配列認識番号：71のための情報：

(i) 配列特性：

(A) 長さ：406塩基対

(B) 型：核酸

(C) 鎌の数：一本鎖

(D) トポロジー：直鎖状

(ii) 配列の種類：cDNA

(ix) 配列の特徴：

(A) 名称 / 記号：CDS

(B) 存在位置 : 1 . . 4 0 5

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 7 1 :

ATG GTT AAA GGT CCA GAT CAC GAA GCT TGT AAC TAT GCA GGA GGT CCT	48
Met Val Lys Gly Pro Asp His Glu Ala Cys Asn Tyr Ala Gly Gly Pro	
1 5 10 15	
CAG TTA ACT ACT CTT CAA GAA AAA GAT AGT GTT CTA ACT GAA GAT GGC	96
Gln Leu Thr Thr Leu Gln Glu Lys Asp Ser Val Leu Thr Glu Asp Gly	
20 25 30	
AAG ACA GAA GCA TAC GAA TTG GGA AAA CTT TTG GAC AAG GTA TAT AAA	144
Lys Thr Glu Ala Tyr Glu Leu Gly Lys Leu Leu Asp Lys Val Tyr Lys	
35 40 45	10
AAA CAA TTA AAA GTT GAC AAA TGG GAT GCC ACG AAA ACC TAC TGG GCT	192
Lys Gln Leu Lys Val Asp Lys Trp Asp Ala Thr Lys Thr Tyr Trp Ala	
50 55 60	
GTG TCC ACA AAA GCT ATG CGT ACT AAA GAA GCA GCC TTA ATT GTA GGA	240
Val Ser Thr Lys Ala Met Arg Thr Lys Glu Ala Ala Leu Ile Val Gly	
65 70 75 80	
GCA GGA TTG GAA AAT AAT CCT GCA AAA GCT AAA GGT AAT TGG ACA CAA	288
Ala Gly Leu Glu Asn Asn Pro Ala Lys Ala Lys Gly Asn Trp Thr Gln	
85 90 95	
CAA CAG CTC GAT TCA ACA CAT TTT GAT GCG ATG CCT GGC TTT TCT AGA	336
Gln Gln Leu Asp Ser Thr His Phe Asp Ala Met Pro Gly Phe Ser Arg	
100 105 110	20
TTT TGG AAT CCT CAA CAA TGT CCG GCA TAT TTC AGA GCG CTC TCG CTA	384
Phe Trp Asn Pro Gln Gln Cys Pro Ala Tyr Phe Arg Ala Leu Ser Leu	
115 120 125	
CAA AAT CAG AAA ATA AAG AAA T	406
Gln Asn Gln Lys Ile Lys Lys	
130 135	

(2) 配列認識番号 : 7 2 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 1 3 5 アミノ酸

30

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(ii) 配列の種類 : タンパク

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 7 2 :

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

(2) 配列認識番号 : 7 3 のための情報 :

(i) 配列特性 :

- (A) 長さ : 4 0 7 塩基対
- (B) 型 : 核酸
- (C) 鎖の数 : 一本鎖
- (D) トポロジー : 直鎖状

(ii) 配列の種類 : D N A (g e n o m i c)

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 7 3 :

AATTCTTTA TTTCTGATT TTGTAGCGAG AGCGCTCTGA AATATGCCGG ACATTGTTGA	60
GGATTCCAAA ATCTAGAAAA GCCAGGCATC GCATCAAAAT GTGTTGAATC GAGCTGTTGT	120
TGTGTCCAAT TACCTTTAGC TTTTGCAGGA TTATTTCCA ATCCTGCTCC TACAATTAAG	180
GCTGCTTCTT TAGTACGCAT AGCTTTGTG GACACAGCCC AGTAGGTTT CGTGGCATCC	240
CATTTGTCAA CTTTTAATTG TTTTTTATAT ACCTTGTCCA AAAGTTTCC CAATTCGTAT	300
GCTTCTGTCT TGCCATCTTC AGTTAGAACCA CTATTTTTT CTTGAAGAGT AGTTAACTGA	360
GGACCTCCTG CATAAGTTACA AGCTTCGTGA TCTGGACCTT TAACCAT	407

(2) 配列認識番号 : 7 4 のための情報 :

(i) 配列特性 :

- (A) 長さ : 4 2 0 塩基対
- (B) 型 : 核酸
- (C) 鎖の数 : 一本鎖
- (D) トポロジー : 直鎖状

(ii) 配列の種類 : c D N A

(ix) 配列の特徴 :

(A) 名称 / 記号 : C D S

(B) 存在位置 : 1 . . 2 1 6

(xi) 配列の記載：配列認識番号：74：

GAA GTT ATG GAT AAA TTG CGA AAA CAG GCA CCT CCT AAA ACT GAT GGC
 Glu Val Met Asp Lys Leu Arg Lys Gln Ala Pro Pro Lys Thr Asp Gly 48
 1 5 10 15

AAT CCT CCA AAA ACA ACC ATA ATG AGT ACA CTT CAA AAG CAA CAA ATA
 Asn Pro Pro Lys Thr Thr Ile Met Ser Thr Leu Gln Lys Gln Gln Ile 96
 20 25 30

AGT TGC ACA GAA GTG AAA GCG GTT AAC TTA GAA AGT CAT GTT TGT GCT
 Ser Cys Thr Glu Val Lys Ala Val Asn Leu Glu Ser His Val Cys Ala 144
 35 40 45

TAT GAT TGT AGT CAA CCT GAA ACT GCA GGA ATT ACA TGC AAA GGA AAT
 Tyr Asp Cys Ser Gln Pro Glu Thr Ala Gly Ile Thr Cys Lys Gly Asn 192
 50 55 60

AAG TGT GAT TGT CCT AAA AAA CGC TAAAAATTAA TTCAAAACAT TTACATTTT
 Lys Cys Asp Cys Pro Lys Lys Arg 246
 65 70

TATTAATATT CAACTATCAA AAATTCTGTG TTGATTGTTA TTATATTTAT CATACTTACT 306

AGAAATAAAA TTTTATAACA TTGTTAATTG GAAATTGAAT ACACATAATA TTATAATTAG 366

TGAGGTTAAA AGAAATAAAC CGAATATCCA AATCAAAAAA AAAAAAAA AAAA 420

10

20

(2) 配列認識番号：75のための情報：

(i) 配列特性：

(A) 長さ：72アミノ酸

(B) 型：アミノ酸

(D) トポロジー：直鎖状

(ii) 配列の種類：タンパク

(xi) 配列の記載：配列認識番号：75：

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

Asn Pro Pro Lys Thr Thr Ile Met Ser Thr Leu Gln Lys Gln Ile 30
 20 25 30

Ser Cys Thr Glu Val Lys Ala Val Asn Leu Glu Ser His Val Cys Ala
 35 40 45

Tyr Asp Cys Ser Gln Pro Glu Thr Ala Gly Ile Thr Cys Lys Gly Asn
 50 55 60

Lys Cys Asp Cys Pro Lys Lys Arg
 65 70

(2) 配列認識番号：76のための情報：

40

(i) 配列特性：

(A) 長さ：420塩基対

(B) 型：核酸

(C) 鎖の数：一本鎖

(D) トポロジー：直鎖状

(ii) 配列の種類：DNA (genomic)

(xi) 配列の記載：配列認識番号：76：

TTTTTTTTTT TTTTTTTTTT GATTGGATA TTGGTTAT TTCTTTAAC CTCACAAATT	60
ATAATATTAT GTGTATTCAA TTGAAATTA ACAATGTTAT AAAATTTAT TTCTAGTAAC	120
TATGATAAAAT ATAATAACAA TCAACACAGA ATTTTGATA GTTGAATATT AATAAAAAT	180
GTAAATGTT TGAATAAATT TTTAGCGTT TTTAGGACAA TCACACTTAT TTCTTGCA	240
TGTAATTCCCT GCAGTTTCAG GTTGAATACA ATCATAAGCA CAAACATGAC TTTCTAAGTT	300
AACCGCTTTC ACTTCTGTGC AACTTATTTG TTGCTTTGA AGTGTACTCA TTATGGTTGT	360
TTTGGAGGA TTGCCATCAG TTTAGGAGG TGCGCTTTT CGCAATTAT CCATAACTTC	420
	10

(2) 配列認識番号 : 7 7 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 7 1 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

(ii) 配列の種類 : ペプチド

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 7 7 :

Ser Lys Met Val Thr Glu Lys Cys Lys Ser Gly Gly Asn Asn Pro Ser			
1	5	10	15

Thr Lys Glu Val Ser Ile Pro Ser Gly Lys Leu Thr Ile Glu Asp Phe		
20	25	30

Cys Ile Gly Asn His Gln Ser Cys Lys Ile Phe Cys Lys Ser Gln Cys		
35	40	45

Gly Phe Gly Gly Ala Cys Gly Asn Gly Gly Ser Thr Arg Pro Asn		
50	55	60

Gln Lys His Cys Tyr Cys Glu	
65	70

(2) 配列認識番号 : 7 8 のための情報 :

30

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 2 5 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 :

(D) トポロジー : 直鎖状

(ii) 配列の種類 : ペプチド

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 7 8 :

Asn Asp Lys Leu Gln Phe Val Phe Val Met Ala Arg Gly Pro Asp His			
1	5	10	15

Glu Ala Cys Asn Tyr Pro Gly Gly Pro	
20	25

(2) 配列認識番号 : 7 9 のための情報 :

40

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 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

(ii) 配列の種類 : DNA (g e n o m i c)

(ix) 配列の特徴 :

50

- (A) 名称 / 記号 : m i s c 特性
 (B) 存在位置 : 1 . . 2 6
 (D) 他の情報 : / ラベル = プライマー
 (xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 7 9 :
AGTGGATCCG TCAAAAATGG TCACTG 26
- (2) 配列認識番号 : 8 0 のための情報 :
 (i) 配列特性 :
 (A) 長さ : 2 8 塩基対
 (B) 型 : 核酸
 (C) 鎖の数 : 一本鎖 10
 (D) トポロジー : 直鎖状
 (ii) 配列の種類 : DNA (genomic)
 (ix) 配列の特徴 :
 (A) 名称 / 記号 : m i s c 特性
 (B) 存在位置 : 1 . . 2 8
 (D) 他の情報 : / ラベル = プライマー
 (xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 8 0 :
CCGGAATTCTG GTTATTGCGA ATAACAGT 28
- (2) 配列認識番号 : 8 1 のための情報 :
 (i) 配列特性 : 20
 (A) 長さ : 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
 (ii) 配列の種類 : DNA (genomic)
 (ix) 配列の特徴 :
 (A) 名称 / 記号 : m i s c 特性
 (B) 存在位置 : 1 . . 5 4
 (D) 他の情報 : / ラベル = プライマー
 (xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 8 1 : 30
GCGCGGATCC GCATATGGAA GACATCTGGA AAGTTAATAA AAAATGTACA TCAG 54
- (2) 配列認識番号 : 8 2 のための情報 :
 (i) 配列特性 :
 (A) 長さ : 4 5 塩基対
 (B) 型 : 核酸
 (C) 鎖の数 : 一本鎖
 (D) トポロジー : 直鎖状
 (ii) 配列の種類 : DNA (genomic)
 (ix) 配列の特徴 :
 (A) 名称 / 記号 : m i s c 特性 40
 (B) 存在位置 : 1 . . 4 5
 (D) 他の情報 : / ラベル = プライマー
 (xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 8 2 :
CCGGAATTCT TATTTATTTT TTGGTCGACA ATAACAAAAG TTTCC 45
- (2) 配列認識番号 : 8 3 のための情報 :
 (i) 配列特性 :
 (A) 長さ : 4 6 塩基対
 (B) 型 : 核酸
 (C) 鎖の数 : 一本鎖
 (D) トポロジー : 直鎖状 50

(ii) 配列の種類 : D N A (g e n o m i c)

(ix) 配列の特徴 :

(A) 名称 / 記号 : m i s c 特性

(B) 存在位置 : 1 . . 4 6

(D) 他の情報 : / ラベル = プライマー

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 8 3 :

AAATTTGTAT TTTGTATATG GTATAAAGGA TCCATGATCA TGAAGC

46

(2) 配列認識番号 : 8 4 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 3 7 塩基対

10

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(ii) 配列の種類 : D N A (g e n o m i c)

(ix) 配列の特徴 :

(A) 名称 / 記号 : m i s c 特性

(B) 存在位置 : 1 . . 3 7

(D) 他の情報 : / ラベル = プライマー

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 8 4 :

CATGAACCAT GGATAATACA TCGATAAAGA TACTACG

37

20

(2) 配列認識番号 : 8 5 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 1 7 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(ii) 配列の種類 : D N A (g e n o m i c)

(ix) 配列の特徴 :

(A) 名称 / 記号 : m i s c 特性

(B) 存在位置 : 1 . . 1 7

30

(D) 他の情報 : / ラベル = プライマー

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 8 5 :

GTAAAAACGAC GGCCAGT

17

(2) 配列認識番号 : 8 6 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 3 1 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(ii) 配列の種類 : D N A (g e n o m i c)

(ix) 配列の特徴 :

(A) 名称 / 記号 : m i s c 特性

(B) 存在位置 : 1 . . 3 1

40

(D) 他の情報 : / ラベル = プライマー

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 8 6 :

GAAGTATATG GACTAAATTA GAGAGCAAGG C

31

(2) 配列認識番号 : 8 7 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 1 9 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

50

(C) 鎮の数：一本鎮

(D) トポロジー：直鎖状

(ii) 配列の種類：ペプチド

(ix) 配列の特徴：

(A) 名称 / 記号：ペプチド

(B) 存在位置：1 . . 1 9

(D) 他の情報：/ ラベル=プライマー

(xi) 配列の記載：配列認識番号：8 7 :

Tyr Phe Asn Lys Leu Val Gln Ser Trp Thr Glu Pro Met Val Phe Lys
1 5 10 15

10

Tyr Pro Tyr

(2) 配列認識番号：8 8 のための情報：

(i) 配列特性：

(A) 長さ：2 4 塩基対

(B) 型：核酸

(C) 鎮の数：一本鎮

(D) トポロジー：直鎖状

(ii) 配列の種類：D N A (g e n o m i c)

(ix) 配列の特徴：

(A) 名称 / 記号：m i s c 特性

(B) 存在位置：1 . . 2 4

(D) 他の情報：/ ラベル=プライマー

(xi) 配列の記載：配列認識番号：8 8 :

GTAATACGAC TCACTATATA GGGC

24

本発明の種々の態様を詳細に記載したが、これらの態様の変更および適性化が加えられることは当業者に明らかである。しかしながら、そのような変更および適性化は、以下の請求項の範囲に記載される本発明の範囲内にあることが明確に理解されるべきである。

フロントページの続き

(51)Int.CI. F I
G 0 1 N 33/53 (2006.01) G 0 1 N 33/53 Q
G 0 1 N 33/566 (2006.01) G 0 1 N 33/566

(72)発明者 シム、ゲック ケー
アメリカ合衆国、コロラド州 8 0 5 2 5、フォート・ドライブ、テリー・ポイント・ドライブ
3 6 2 2

(72)発明者 ウェーバー、エリック・アール
アメリカ合衆国、コロラド州 8 0 5 2 5、フォート・コリンズ、シルバー・クリーク・ドライブ
2 6 2 5

審査官 渡邊 潤也

(56)参考文献 國際公開第96/011271 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.CI., DB名)

BIOSIS(DIALOG)
WPI
GenBank/EMBL/DDBJ/GeneSeq
UniProt/GeneSeq
PubMed