

(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 I

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C O 7 K 14/435 (2006.01)

C O 7 K 16/18 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 N 7/00 (2006.01)

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C O 7 K 14/435

C O 7 K 16/18

C 1 2 N 5/00 1 O 1

C 1 2 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】

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。

10

【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

20

(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。

30

【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。

40

【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

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 14】

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 15】

前記抗体が免疫グロブリン I g E 抗体を含む請求項 6 に記載の方法。

【請求項 16】

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 11に記載のキット。

【請求項 17】

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 18】

前記抗体が免疫グロブリン I g E 抗体を含む請求項 13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ることがある。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、免疫生物学(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(Benjaminら、1960年、214-222ページ、エクスperimental Parasitology)、10巻；Keep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；Halliwell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)；Opdebeek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；Benjaminら、1963年、143 - 154ページ、エクスペリメンタル 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、アレルギー性であるためには、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バントおよび/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ギー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ギー製剤を提供する、実質的に純粋なノミ唾液アレルギー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む遺伝子と、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包含される。

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、インビボまたはインビ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、インビボにて同定される。

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、動物中で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ビトロで同定される。

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に外部寄生生物の口

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、ノミアアレルギー性皮膚炎、サシバ工属（*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。本明細書で使用する、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、グリコシル化、ホスホリル化、アセチル化、ミリスチル化、プレニル化、パルミチン化、アミド化および／またはグリコシル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、Sambrook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*

10

20

30

40

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プ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産生されてもよい。

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。

当業者にあきらかなように、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、ツェツェバエ、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ス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。

10

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*）、クトブシラス属（*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。

20

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。

30

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。

40

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が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する。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。本発明のタンバ

50

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）増幅、クローニング）または化学合成を使用して産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係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産生することができる（例えば、Sambrook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）増幅法および/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 G 5 (n f s p G 5₅₉₅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 G 5₉₀と示す)をコードする。f s p G 5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 N 5 (n f s p N 5₁₂₀₅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 N 5₃₅₃と示す)をコードする。配列番号71はf s p N 6 ノミ唾液タンパク質(n f s p N 6₄₀₆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 N 6₁₃₅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可能になるだけでなく、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

なライブラリー、またはRNAもしくはDNAのPCR増幅（ゲノムおよび/またはcDNAライブ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ライブラリーは、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ライブラリーを包含する。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、n f s p G₅₉₅、n f s p G₂₇₀、n f s p G₂₁₃、n f s p I₁₀₀₇、n f s p N₁₂₀₅、n f s p N₁₀

10

20

30

40

50

59、*n f s p N 6₄₀₆*および*n f s p J₄₂₀*を包含する。

本発明の好ましい組換え分子は、その産生法が実施例の部に詳細に記載される*p C r o - n f s p G 5₂₁₃*および*p C r o - n f s p I₄₇₄*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、タンパク質を産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産生される。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産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ホメーションは、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産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つの核酸分子で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、昆虫細胞およびほ乳類細胞を含み、細菌細胞（例えば、大腸菌（*E . c o l i .*）および昆虫細胞（例えば、スポドプテラ（*S p o d o p t e r a*））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、産生される。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、ぜん虫細胞、昆虫細胞およびほ乳類細胞中で機能する、*t a c*、*l a c*、*t r p*、*t r c*、*o x y - p r o*、*o m p / l p p*、*r r n B*、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、T7*l a c*、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 (P i c h i a) 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 (S i n d b i s) 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 (H e l i o t h i s z e a) 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 (R o u s) 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いてもよい。

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) を包含していてもよい。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、組織プラスミノゲン活性化因子 (t - P A)、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ありうる。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つを含有しうる分子である。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 . c o l i) 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

. coli) : pCro - n f s p G 5₂₁₃ : および大腸菌 (E . coli) : pCro - n f s p I₄₇₄ 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、トランスホ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。）の使用が包含される。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および酸素条件が包含されるが、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で培養され得る。培養はまた、振とうフラスコ、試験管、マイクロタイタ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、アフィニティー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 らによる、国際公開公報第 96 / 11 , 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

10

20

30

40

50

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96/11,271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、外部寄生生物が摂餌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技術によって產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產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ボ試験である。本発明のインビボ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。本発明のインビボ過敏性試験は、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。本発明のインビボ過敏性試験は、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ボ過敏性試験は、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。

インビボ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む。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（μg）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300μg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50μg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、動物に对照溶液を投与することを具備する。对照溶液は陰性对照溶液および/または陽性对照溶液を含むとしてもよい。本発明の陽性对照溶液は、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む。陽性对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。本発明の陰性对照溶液は、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、陰性对照溶液は、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む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。好ましい陰性对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对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つ以上の对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、陰性对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、陽性对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、動物に陽性对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む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産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らう、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この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 (Con - A) に暴露することによって体液の他の成分から Ig E 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、Ig E 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、Ig E 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包含されるが、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包含されるが、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こした場合には、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こした場合には、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 / 11, 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 / 11, 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、Ig E 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、Ig E 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、Ig E と化合物との結合を検出するプロトコルを含む種々の他の免疫アッセイプロトコ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。本明細書で使用する、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E L I S A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E L I S A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の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I g E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、I g E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ってもよい。調節は、例えば動物の過敏性応答に関与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餌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与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（M H C）およびM H C分子と共反応性の分子）に関与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、過敏性応答に関与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与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、免疫応答に関与する特定の細胞をアネルギー化する（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F A D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答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III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IV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II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II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IV型過敏性反応を阻止するために有用である。

10

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。

20

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。

30

ノミア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の好ましい処方剤は、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。

40

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anks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

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形物であってもよい。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、MIP1およびMIP1]、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；トキシイド；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(Titermax)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イ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、キル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)]が包含されるが、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、リボソーム、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、ポーラス製剤、浸透圧ポンプ、拡散装置、リボソーム、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、ボックスウィルス、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ボックスウィルス系のものである。

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、Esposito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Haanes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、Wolf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)として動物に搬送されることができる。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、ボックスウィルス、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ボックスウィルスが特に好ましい。タンパク質の産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。

10

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0.5 ng乃至約1 g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。

20

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、過敏性応答に関与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。過敏性応答に関与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、シクロスポリン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'-サイクリックホスフェート(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。

30

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

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。本発明のインビボ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。

10

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。

20

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} の単一位点結合親和性を有する。

30

本発明の抗体を産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産生することと、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。

40

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

50

Sambrookら、上記文献、Borovsky、Arch. Insect Biochem. 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照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ブロッティング；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、MRGNHVFL EDGMADMTGGQQMGRDLY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、EIKRNDREPGNLSKIRTVMDKVIKQTQ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、LKDN DIY(A/H)(A/H)RDINEILRVLDPSK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、NYGRVQIEDYT XSNHKDXEEKDQINGL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、KYRNXYTNDPQLKLLDEG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、YFNDQIKSVMEPXVF KY P X A X L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' TGR TTT CCW ATR AAR TCT TC 3'を有する縮退アンチセンスプライマーG2-2を合成した。プライマーG2-2をM13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6Aにおいて先に説明したような唾液腺cDNA発現ライブラリー

の f s p G 4 遺伝子の 5' - 末端部分を P C R 増幅した。得られた P C R 産物は、1 % アガロースゲル上で可視化したとき、約 225 - b p であった。225 - b p P C R 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 13 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 D N A 発現ライブラリーの f s p G 4 遺伝子の 3' - 末端部分を P C R 増幅した。得られた P C R 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 - b p であった。610 - b p P C R 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 P I 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 P I 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 - b p の D N A 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 P C R 増幅した。n f s p G 4₂₁₆で示される、P C R 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 で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を産生した。

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を産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 T a g 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 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 M2 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 P I 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 P I 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 (R O K) 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 R O K 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 R O K のアミノ酸ほぼ 1 乃至アミノ酸ほぼ 900 の範囲で、この 2 つの領域間には約 75% の同一性がある。R O K 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 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 M1 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 D N A 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 H P L C 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 M 2 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 . c o l i) 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 H I S - P f s p M (D)₉₀ 融合タンパク質を以下の方法で産生した。n f s p M (D)₃₀₅ と呼ばれる約 305 - b p の D N A 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、B a m H 1 および X h o 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、p B l u e s c r i p t 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、B a m H 1 および X h

10

20

30

40

50

o 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 t a g 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。

B . I g E に富む抗血清を用いた免疫スクリーニング

20

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 ライブラリー (1 . 8 × 1 0⁷ p f u / m l) のファージの 6 . 4 8 × 1 0⁵ 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サーチ (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、免疫複合体のプラークを同定した。1 8 個のプラークを同定し、さらに上記と同じ免疫スクリーニング条件下にてプラークを精製した。

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 つのプラークを単離し、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。エクサアシスト (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ピボ除去を調製した。B l u e s c r

40

50

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（Q u i a g e n）社）によって精製し、NaOH（0.4 N）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とピ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 4 9 と示す。

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 5 0 と示される。配列番号 5 0 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 1 2 9 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ことを示し、配列番号 5 0 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 5 0 のほぼヌクレオチド 3 8 8 乃至ほぼヌクレオチド 3 9 0 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 5 1 と示される。

実施例 6

この実施例は、C Q Q 2 乃至 f s p N の I g E 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 (1 0 0 m m) に、プレートあたり 3 0 0 マイクロリッターの大腸菌 (E . c o l i) (X L 1 ブルー、O . D .₆₀₀ = 5 0 0) を重層した。1 8 個の単離ファージクロンの各々の 1 滴 (約 1 0 0 p f u / 滴) を各プレートに滴下した (1 8 ファージクロン / 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 Q Q 2 の I g E に富む抗血清、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 9 6 / 1 1 , 2 7 1 号の実施例 3 に記載するように) 。

実験結果は、I g E に富む C Q Q 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もに、イヌ糸状虫 (D i r o f i l a r i a i m m i t i s) を感染させたイヌの抗血清よりかなり良好に精製したファージクロ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 D N A 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 c D N A ライブラリー (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 に記載するように) をスクリーニングした。本明細書に配列番号 5 2 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 5 9 5 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 5 2 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 5 3 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 9 0 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 5 3 のほぼヌクレオチド 4 6 乃至ほぼヌクレオチド 4 8 に及ぶ開始コドンと配列番号 5 2 のほぼヌクレオチド 3 1 6 乃至ほぼヌクレオチド 3 1 8 に及ぶ停止コドンと推定される。配列番号 5 2 の相補鎖は本明細書において配列番号 5 4 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 5 5 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 5 7 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 5 3) は、P f s p G 5₉₀ が、推定分子量約 9 . 6 k D で、推定 p I 約 9 . 2 8 を有すると予測された。

配列番号 5 3 の解析は、ほぼアミノ酸 1 乃至ほぼアミノ酸 1 9 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 5 9 と本明細書において表される約 7 1 個のアミノ酸を含む。配列番号 5 8 の相補鎖は配列番号 6 0 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 5 9) は、P f s p G 5₇₁ が推定分子量約 7 . 4 8 k D で、推定 p I 約 8 . 2 8 であると予測する。

アミノ酸配列は 5 3 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 5 3 は最も高い相同性、すなわち配列番号 5 3 とネコノミ (C t e n o c e p h a l i

10

20

30

40

50

d e s f e l i s) 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 t e n o c e p h a l i d e s f e l i s) 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、以下の方法で産生された。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 A T G G T C A C T G - 3 ' を有するセンスプライマー 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ー 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) にトランスホメーションし、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ブロット分析は、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 は以下の方法で産生された。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ー 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 G T T T 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ー 1 2

10

20

30

40

50

を使用して、 $nfs p I_{1007}$ からPCR増幅した。得られたPCR産物 $nfs p I_{474}$ 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、 $BamHI$ 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 $\lambda mbda P_R / T^2ori / S10HIS - RSET - A9$ 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 $pCro - nfs p I_{474}$ 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) にトランスホメーションし、組換え細胞大腸菌 ($E. coli$): $pCro - nfs p I_{474}$ 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ブロット分析は、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。

10

実施例 9

この実施例は、 $nfs p N$ 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。

$nfs p N (B)_{612}$ (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 ^{32}P 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 $nfs p N_{51205}$ 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 $nfs p N_{51205}$ は、アミノ酸配列配列番号65を有する、本明細書において $Pfs p N_{5353}$ 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に及び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。 $Pfs p N_{5353}$ 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 $nfs p N_{51059}$ で表される。 $Pfs p N_{5353}$ のアミノ酸配列 (すなわち、配列番号65) は、 $Pfs p N_{5353}$ 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。

20

30

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 $nfs p N$ 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。

40

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 (ニューハンプ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

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ブロット技法を使用して、インモビロン P（Immobilion P）TMフィルターにブロットした。次いで、ブ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、ブ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ブロット技法を使用して、ビオチン化したヒトFcγRアルファ鎖タンパク質の145 μg/ミリリットル溶液の約1:500希釈液とインキュベーションした。洗浄後、ブ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（メリーランド州ゲイザーズバーグのギブコ（Gibco BRL）社製の約10ミリリットルをブロットに添加し、バンドが見えるまで室温でインキュベーションし、次いでブ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40 kD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 Gln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 TTT GTA(T) TTT GTA(T) ATG GTA(T) AAA G GA(T) CCA(T) GAT CAT GAA GC-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' GTAA AACGACGGCCAGT3'（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産物を産生した。標準的な技法を使用してPCR増幅を実施した。得られたPCR増幅産物は約406ヌクレオチドの断片であり、本明細書においてnfs pN6₄₀₆と示される。このPCR産物をインビトロゲン社（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 pN6₄₀₆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 pN6₄₀₆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 pN6₁₃₅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。

実施例 1 1

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 W O 9 6 / 1 1 , 7 0 6 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 W O 9 6 / 1 1 , 7 0 6 の配列番号 8 の約 7 から約 2 6 の残基に及ぶ f s p J の領域に対応する 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 W O 9 6 / 1 1 , 7 0 6 の配列番号 8 の残基約 7 から約 1 6 のアミノ酸残基に対応する「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 8 4 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 W O 9 6 / 1 1 , 7 0 6 の配列番号 8 の残基約 1 7 から約 2 6 のアミノ酸残基に対応する「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 8 6 と示す。) を有する。

実施例 9 で先に説明したノミ唾液腺 c D N A ライブラリー由来のフラグメントの P C R 増幅を、標準的技法を用いて行った。P C R 増幅産物を、プライマー 1 及び M 1 3 プライマー (配列番号 8 5 で示した。) の組み合わせを用いて生じさせた。得られた P C R 産物を、プライマー 2 及び T 7 標準プライマー 5' G T A A T A C G A C T C A C T A T A T A G G G C 3' (配列番号 8 8 で示す。) を用いてネステッド P C R 増幅に使用した。得られた P C R 産物、即ち約 4 2 0 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 J₄₂₀ で示した。該 P C R 産物をインビトロゲン社 (InVitrogen, Corp.) T MTM 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 D N A 配列解析にかけた。

n f s p J₄₂₀ のコーディング鎖の核酸配列は、配列番号 7 4 として本明細書中に示した。配列番号 7 4 の翻訳は、核酸分子 n f s p J₄₂₀ が、P f s J₇₂ と本明細書で参照する約 7 2 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 7 4 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 7 4 の核酸約 2 1 4 から核酸約 2 1 6 に及ぶ停止コドンを推定した。配列番号 7 4 の相補体を、本明細書で配列番号 7 6 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 7 5 と核酸配列配列番号 7 4 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 1 2

この実施例は、単離され、H P L C 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 1 0 に記載するノミ唾液抽出物に特異的に応答する T 細胞クローン (F S - 特異的 T 細胞) を刺激する能力について、実施例 1 0 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ル (C u r r e n t P r o t o c o l s i n I m m u n o l o g y)、1 巻、1 3 章 [3 . 1 3 . 2] J . E . C o l i g a n ら編、ウィリー インターサイエンス (W i l e y I n t e r s c i e n c e) 出版、1 9 9 3 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 1 0 4 個の F S - 1 - 特異的 T 細胞 (クローン C P O 2 - 7 ; 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 に記載するイヌ C P O 2 から単離される) を、9 6 ウェル組織培養プレートの個々のウェルに、約 2 × 1 0 4 個の自己抗原呈示細胞 (イヌ C P O 2 からフィコール濃度勾配によって単離される) および約 1 0 0 単位 / 組換えヒトインターロイキン - 2 (プロロイキン (P r o l e u k i n) R ; カリフォルニア州エメリーピルのカイロン社 (C h i r o n I n c .) 製) の 1 ミリリッターの存在下で添加した。H P L C 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 1 6 時間前に、約 1 μ C i の三重水素で標識したチミジン

(イリノイ州アーリントンハイツのアマシャム社(Amersham Inc.)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HPLC画分(51画分)に含有されるタンパク質はFS - 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。

10

実施例 13

この実施例は、単離されて、HPLCで精製されたf s p M2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%トリス-グリシンSDS-PAGEゲル上で分離した。約34kD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34kD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。

20

配列表

以下の配列表は37CFR§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、37CFR§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: IBM・PCコンパチブル

(C) オペレーティングシステム: PC-DOS/MS-DOS

(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 : 3 2 , 0 2 0

(C) 参照 / ドケット番号 : 2 6 1 8 - 1 7 - C 4

(ix) 電信情報 :

(A) 電話 : 3 0 3 / 8 6 3 - 9 7 0 0

(B) テレファックス : 3 0 3 / 8 6 3 - 0 2 2 3

(2) 配列認識番号 : 1 のための情報 :

(i) 配列特性 :

10

(A) 長さ : 2 6 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

20

(2) 配列認識番号 : 2 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 1 2 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 : X a a = T y r または A s p

30

(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 : 2 7 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 :

(D) トポロジー : 直鎖状

40

(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 : 2 3 アミノ酸

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 : X a a = A l a または H i s

(B) 存在位置 : 8
 (ix) 配列の特徴 :
 (A) 名称 / 記号 : X a a = A l a または H i s
 (B) 存在位置 : 9

10

(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

20

(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 :

30

(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

40

(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 :

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 (genomic)

(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 (genomic)

(xi) 配列の記載：配列認識番号：9：

GAATTCGGCA CGAGTGAAAT TCAATATTTT GTTTTACATT AAATTTTCA AATTCGATAT

60

GAAATTTTCTA CTGGCAATTT GCGTGTGTG TGTTTTATTA AATCAAGTAT CTATGTCAAA

120

AATGGTCACT GAAAAGTGTA 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 (genomic)

(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

(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 5 . . 3 1 4

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 1 1 :

TGAAATTCAA TATTTTGTTC TACATTAAAT TTTTCAAATT CGAT ATG AAA TTT TTA 56
Met Lys Phe Leu
1

CTG GCA ATT TGC GTG TTG TGT GTT TTA TTA AAT CAA GTA TCT ATG TCA 104
Leu Ala Ile Cys Val Leu Cys Val Leu Leu Asn Gln Val Ser Met Ser
5 10 15 20 10

AAA ATG GTC ACT GAA AAG TGT AAG TCA GGT GGA AAT AAT CCA AGT ACA 152
Lys Met Val Thr Glu Lys Cys Lys Ser Gly Gly Asn Asn Pro Ser Thr
25 30 35

GAA GAG GTG TCA ATA CCA TCT GGG AAG CTT ACT ATT GAA GAT TTT TGT 200
Glu Glu Val Ser Ile Pro Ser Gly Lys Leu Thr Ile Glu Asp Phe Cys
40 45 50

ATT GGA AAT CAT CAA AGT TGC AAA ATA TTT TAC AAA AGT CAA TGT GGA 248
Ile Gly Asn His Gln Ser Cys Lys Ile Phe Tyr Lys Ser Gln Cys Gly
55 60 65

TTT GGA GGT GGT GCT TGT GGA AAC GGT GGT TCA ACA CGA CCA AAT CAA 296 20
Phe Gly Gly Gly Ala Cys Gly Asn Gly Gly Ser Thr Arg Pro Asn Gln
70 75 80

AAA CAC TGT TAT TGC GAA TAACCATATT CCGGATGAAA GACCAAATTG 344
Lys His Cys Tyr Cys Glu
85 90

ATATAAATTA CTAAAATTAT GCTAGATAGC AATCATAAAA TTTTGAAGTT TTCAATGATC 404

CTAACATGTT TTGCCTCCAA TTTATTTTAA CAGCAAATTG CTGGAACCTA CCGTACCGTA 464

ACTAAATGTT CAAGAAATAC TGAATGTTTA CAAATAGATT ATTATAAATA TTGTAACATT 524

GTCTAATATT TATAAGAAIT ATATAAACTG AATTGCAAAA A 565 30

(2) 配列認識番号 : 1 2 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 : 1 2 :

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 40
20 25 30

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

Arg Pro Asn Gln Lys His Cys Tyr Cys Glu 50
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	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 AAG TCA GGT 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 GAA GAG GTG TCA ATA CCA TCT GGG AAG CTT ACT ATT	144
Asn Pro Ser Thr Glu 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 TAC AAA	192
Glu Asp Phe Cys Ile Gly Asn His Gln Ser Cys Lys Ile Phe Tyr 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 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	

20

(2) 配列認識番号 : 1 4 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 : 1 4 :

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

40

(2) 配列認識番号 : 1 5 のための情報 :

50

- (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 : 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 6
- (D) 他の情報 : / ラベル = プライマー 10
- (xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 1 5 :
- AGTGGATCCG TCAAAAATGG TCACTG** 26
- (2) 配列認識番号 : 1 6 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
- (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 : 20
- (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 : 1 6 :
- CCGGAATTCG GTTATTCGCA ATAACAGT** 28
- (2) 配列認識番号 : 1 7 のための情報 :
- (i) 配列特性 :
- (A) 長さ : 8 9 7 塩基対
- (B) 型 : 核酸
- (C) 鎖の数 : 一本鎖 30
- (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 : 9 7 . . 5 6 8
- (xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 1 7 :

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

(2) 配列認識番号 : 1 8 のための情報 :

40

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 1 5 7 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 8 :

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
 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
 130 135 140
 Asp Arg Lys Val Leu Leu Thr Thr Phe His Arg Arg Tyr
 145 150 155

10

20

(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

30

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 1 9 :

ATGGTTTACG AAAGTGACTT TTACACGACC CGTCGGCCCT ACAGTCGTCC GGCTTTGTCT 60
 TCATACTCCG TAACGGCAGC TCCAGAGCCG GTTCCTTGGG ACAAATTGCC GTTCGTCCCC 120
 CGTCCAAGTT TGGTAGCAGA TCCCATAACA GCATTTTGCA AGCGAAAACC TCGCCGAGAA 180
 GAAGTTGTTC AAAAAGAGTC CATTGTTCGA AGGATCAATT CTGCAGGAAT TAAACCCAGC 240
 CAGAGAGTTT TATCGGCTCC AATAAGAGAA TACGAATCCC CAAGGGACCA GACCAGGCGT 300
 AAAGTTTTGG AAAGCGTCAG AAGACAAGAA GCTTTTCTGA ACCAAGGAGG AATTTGTCCA 360
 TTGACCACCA GAAATGATGA CATGGATAGA CTTCTACCCC GTCTCCACAG TTCACACACA 420
 ACACCTTCTG CGGATAGGAA AGTTTTGTTG ACCACTTTTC ACAGAAGATA C 471

40

(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 :

50

(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	49	
Met Lys Ser Ile Glu Ala Tyr Thr Asn Arg Tyr Glu Ile Ile Ala		
1 5 10 15		
TCT GAA ATA GTT AAT CTT CGA ATG AAA CCA GAT GAT TTT AAT TTA ATA	97	
Ser Glu Ile Val Asn Leu Arg Met Lys Pro Asp Asp Phe Asn Leu Ile		
20 25 30		10
AAA GTT ATT GGT CGA GGA GCA TTT GGT GAA GTA CAG TTA GTG CGA CAC	145	
Lys Val Ile Gly Arg Gly Ala Phe Gly Glu Val Gln Leu Val Arg His		
35 40 45		
AAA TCA ACT GCA CAA GTT TTT GCT ATG AAA CGC CTA TCA AAA TTT GAA	193	
Lys Ser Thr Ala Gln Val Phe Ala Met Lys Arg Leu Ser Lys Phe Glu		
50 55 60		
ATG ATT AAG AGA CCA GAC TCT GCA TTT TTT TGG GAA GAA CGT CAT ATA	241	
Met Ile Lys Arg Pro Asp Ser Ala Phe Phe Trp Glu Glu Arg His Ile		
65 70 75		
ATG GCT CAT GCA AAA TCA GAA TGG ATT GTA CAA TTA CAT TTT GCT TTT	289	
Met Ala His Ala Lys Ser Glu Trp Ile Val Gln Leu His Phe Ala Phe		20
80 85 90 95		
CAA GAT CAA AAA TAT CTT TAT ATG GTC ATG GAT TAT ATG CCG GGG GGT	337	
Gln Asp Gln Lys Tyr Leu Tyr Met Val Met Asp Tyr Met Pro Gly Gly		
100 105 110		
GAC TTG GTG AGT CTT ATG TCC GAT TAT GAA ATT CCA GAA AAA TGG GCA	385	
Asp Leu Val Ser Leu Met Ser Asp Tyr Glu Ile Pro Glu Lys Trp Ala		
115 120 125		
ATG TTC TAT ACA ATG GAA GTG GTG CTA GCA CTT GAT ACA ATT CAC TCC	433	
Met Phe Tyr Thr Met Glu Val Val Leu Ala Leu Asp Thr Ile His Ser		
130 135 140		
ATG GGA TTT GTA CAT CGT GAT GTT AAA CCT GAT AAT ATG CTT CTA GAC	481	
Met Gly Phe Val His Arg Asp Val Lys Pro Asp Asn Met Leu Leu Asp		30
145 150 155		
AAA TAC GGT CAT TTA AAG TTA GCT GAC TTT GGA ACC TGT ATG AAA ATG	529	
Lys Tyr Gly His Leu Lys Leu Ala Asp Phe Gly Thr Cys Met Lys Met		
160 165 170 175		
GAT ACA GAT GGT TTG GTA CGT TCT AAT AAT GCT GTT GGA ACG CCT GAT	577	
Asp Thr Asp Gly Leu Val Arg Ser Asn Asn Ala Val Gly Thr Pro Asp		
180 185 190		
TAC ATT TCT CCC GAA GTT TTG CAG TCC CAA GGT GGT GAA GGA GTT TAC	625	
Tyr Ile Ser Pro Glu Val Leu Gln Ser Gln Gly Gly Glu Gly Val Tyr		40
195 200 205		

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	10
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 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	20
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	30
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	40
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 480	Asn	Asn	Gln	Gln	His 485	Asn	Asp	Lys	Ile	Asn 490	Met	Leu	Glu	Lys	Gln 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	
					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	20
Asn	Cys	Glu	Asp	Lys	Val	Thr	Gln	Asp	Asn	Arg	Gln	Leu	Leu	Glu	Arg	
				595				600					605			
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	
					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	40
Tyr	Arg	Gln	Glu	Ser	Glu	Lys	Val	Lys	Ala	Leu	His	Ser	Gln	Ile	Glu	
				705				710				715				
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	
					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 GAA AGA GAA AGT TTG GTT CAT CAG CTA CAA 2497
 Ile Gln Glu Met Glu 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

10

20

(2) 配列認識番号 : 2 1 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 9 0 0 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(D) トポロジー : 直鎖状

30

(ii) 配列の種類 : タンパク

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 2 1 :

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

40

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
 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
 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
 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
 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

10

20

30

40

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
 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 Lys Ala
 610 615 620
 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
 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 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
 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

10

20

30

40

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

10

(2) 配列認識番号：22のための情報：

(i) 配列特性：

(A) 長さ：414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：3...414

20

(xi) 配列の記載：配列認識番号：22：

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	47
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	95
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	143
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	191
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	239
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	287
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	335
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	383
GAT TAC GTA AGT AAT ACT GAA GAA AAT GAA A Asp Tyr Val Ser Asn Thr Glu Glu Asn Glu 130 135	414

30

40

(2) 配列認識番号：23のための情報：

(i) 配列特性：

(A) 長さ：137アミノ酸

(B) 型：アミノ酸

(D) トポロジー：直鎖状

50

(ii) 配列の種類：タンパク

(xi) 配列の記載：配列認識番号：23：

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
 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

(ii) 配列の種類：cDNA

(ix) 配列の特徴：

(A) 名称／記号：CDS

(B) 存在位置：3...273

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

ACT ACT GAT GAG AAT GGA AAT GTG ATT AGC ATT ACT GAT GAA AAT GGA
 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

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

10

20

30

40

50

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		10
	75					80					85						
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					105		
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	20
Val	Ser	Asn	Gln	Tyr	Ala	Gln	Asn	Ile	Thr	Tyr	Asn	Ser	Asn	Ile	Ser		
		140					145					150					
CCT	GAA	GTG	ATT	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		30
				190					195					200			
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	40
Lys	Ile	Ile	Asp	Glu	Lys	Gln	Lys	Ser	Ser	Lys	Asp	Thr	Glu	Trp	His		
	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 Val Ile Lys Gly Glu Leu Thr Lys Asp Thr Thr Lys Ser Leu Thr 315 320 325	1010	
ACT GTT AAT GTT GAT AGT GAA TTA GAT AGT GTA AAA CCT AAA GAT GAA Thr Val Asn Val Asp Ser Glu Leu Asp Ser Val Lys Pro Lys Asp Glu 330 335 340 345	1058	
AAA CCT GAA CCT TCT GAA CCT AGT AAA ACG TTT ATT GAT ACT TCA GTT Lys Pro Glu Pro Ser Glu Pro Ser Lys Thr Phe Ile Asp Thr Ser Val 350 355 360	1106	10
GCA AAG GAT GTT GAT AAT TCT ACA CAG GCG AAC CAT AAA AAG AAG AAA Ala Lys Asp Val Asp Asn Ser Thr Gln Ala Asn His Lys Lys Lys Lys 365 370 375	1154	
AGT AAA TCT AAG CCG AGG AAA ACG GAA CCG GAA GAT GAA ATT GAA AAA Ser Lys Ser Lys Pro Arg Lys Thr Glu Pro Glu Asp Glu Ile Glu Lys 380 385 390	1202	
GCT TTG AAA GAA ATT CAA GCT AGT GAG AAA AAA CTT ACG AAG TCT ATC Ala Leu Lys Glu Ile Gln Ala Ser Glu Lys Lys Leu Thr Lys Ser Ile 395 400 405	1250	
GAT AAC ATT GTG AAT AAA TTT AAT ACA CCA CTT GCT AGT GTT AAA GCC Asp Asn Ile Val Asn Lys Phe Asn Thr Pro Leu Ala Ser Val Lys Ala 410 415 420 425	1298	20
GAT GAT TCC AAT TCT ACC AAG GAT AAT GTA CCA GCA AAG AAG AAA AAA Asp Asp Ser Asn Thr Lys Asp Asn Val Pro Ala Lys Lys Lys Lys 430 435 440	1346	
CCT TCG AAG TCA TCT GTT TCT TTA CCT GAG AAT GTA GTA CAA AAT CTA Pro Ser Lys Ser Ser Val Ser Leu Pro Glu Asn Val Val Gln Asn Leu 445 450 455	1394	
TTG ATA CTA ACA TAA CTACTAGTAG CGACAAGATT GAAAACATGC CGCAACCGCA Leu Ile Leu Thr 460	1449	30
ACCAAAAAGA GAAGATTTAC AAGATGCAGC TAAGGAAGTA TTGACTTCAA TAGAGTCAGT	1509	
AATGATGCAG TCTGTTGAGA CTATTCCTAT TACGAAGAAA AGAGTAAATA AGAAAAAGAA	1569	
TACCACTCAA CAGACGAAGG AATTTGTGGA ACACGAAATA TGCATACAT CAAAAAATGA	1629	
AACTTTAAAA AATATTGAAA AAGAATCGCA TGAGAATATG GCTATATTGC AAACAAGTCC	1689	
GAAACCGCCA CTAAG	1704	

(2) 配列認識番号 : 2 7 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 4 6 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

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 2 7 :

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 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 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 : 一体鎖

(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 TAGTTCAGCC AGTTTTTGAA	60	
CAACAAATGC AGATTCCTGG ATATAATATG CAAATTCAAT CTAATTATTA TCAAATTCAC	120	
CCAGAAATGT TGGATCCAAA TTTGAACAAT CCTCAGCAGT TAATGTTTAA TTATATGCAA	180	
TTACAACAAT TGCAGGAAC TACAACATTTA AGTCAACAAC AGCCAATGCA TCATGAATTT	240	
GAACATCATA TCCCCATTCC ACAAGAAGCA ACTTCAACTA ATTACGGTCC ATCCGGACAG	300	
TATATTACTA GTGACGCAAC ATCTTATCAA TCAATTGCCC AACAATTTGT ACCACAACCA	360	
CCAATTGAAA CTACCACCAC GAAAATACCT GAAACTGAAA TTCAAATTGG CGTTTCGAAT	420	10
CAATATGCCC AAAATATAAC TTATAATTCA AATATCAGTC CTGAAGTGAT TGGATTCCGA	480	
GAACATTATG TTGCGGAACA GCCTTCTGGT GACGTGCTTC ACAAAGTCA TTTAACAGAA	540	
CAACCAGCAG ATAAAAGCAC ACGTGGTGAT CAGGAACCTG TTAGTGAGAC AGGCTCTGGT	600	
TTTTCGTATG CACAAATTTT ATCACAGGGA CTTAAGCCTA CCCAGCCATC CAACTCAGTT	660	
AATTTGCTTG CAGATCGATC GAGATCACCT CTAGATACGA AAACGAAAGA AAATTATAAA	720	
TCTCCTGGTC GTGTGCAGGA TATCACGAAA ATAATAGATG AGAAACAAAA GTCGTCAAAA	780	
GACACAGAGT GGCATAATAA GAAAGTGAAA GAACATAAAA AAGTGAAAGA TATCAAACCT	840	
GATTTTCGAAT CTTCTCAAAG GAATAAGAAA AGCAAGAATA TTCCTAAGCA AATTGAAAAT	900	20
ATCACACCTC AACTTGACAG CTTACGATCA CGAGATATAG TAATTAAGGG AGAATTACTA	960	
ACAAAAGATA CTACAAAAAG TTAACTACT GTTAATGTTG ATAGTGAATT AGATAGTGTA	1020	
AAACCTAAAG ATGAAAAACC TGAACCTTCT GAACCTAGTA AAACGTTTAT TGATACTTCA	1080	
GTTGCAAAGG ATGTTGATAA TTCTACACAG GCGAACCATA AAAAGAAGAA AAGTAAATCT	1140	
AAGCCGAGGA AAACGGAACC GGAAGATGAA ATTGAAAAAG CTTTGAAAGA AATTCAAGCT	1200	
AGTGAGAAAA AACTTACGAA GTCTATCGAT AACATTGTGA ATAAATTTAA TACACCACTT	1260	
GCTAGTGTTA AAGCCGATGA TTCCAATTCT ACCAAGGATA ATGTACCAGC AAAGAAGAAA	1320	30
AAACCTTCGA AGTCATCTGT TTCTTTACCT GAGAATGTAG TACAAAATCT ATTGATACTA	1380	
ACA	1383	

(2) 配列認識番号 : 2 9 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 1 7 5 8 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(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 7 5 8

(ix) 配列の特徴 :

(A) 名称 / 記号 : W = A または T

(B) 存在位置 : 1 1 3 6

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 2 9 :

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 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	10
GCA CGT GAG GAA GAG GAA CAA CGC AAG CAA GCC GAA CTT GCT CTT AAT Ala Arg Glu 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 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	20
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	30
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	40
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	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	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

(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	Gln	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	Leu		
145					150					155					160		
Ser	Arg	Ala	Leu	Met	Leu	Pro	Glu	Asn	Val	Pro	Val	Ser	Asp	Lys	Leu		10
				165					170					175			
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		20
				245					250					255			
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		
Thr	Leu	Ser	Lys	Asp	Lys	Asn	Asn	Leu	Val	Ile	Glu	Lys	Glu	Val	Ile		30
				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		
					375						380						
Thr	Lys	Met	Asp	Thr	Val	Val	Gln	Glu	Ile	Glu	Ser	Lys	Glu	Ser	Glu		40
385					390					395					400		
Lys	Lys	Ala	Lys	Thr	Leu	Pro	Leu	Glu	Ala	Pro	Arg	Ser	Ala	Thr	Glu		

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

10

(2) 配列認識番号：31のための情報：

20

(i) 配列特性：

(A) 長さ：293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：31：

CCCGGGCTGC AGGAATTCGG CACGAGATGA GAATGGAAAT GTGATTAGCT ATACTGATGA 60
 AAATGGAAAC ATTATCAGTA CTA CTACTGATGA GAATGGAAAT GTGATTAGCA TTACTGATGA 120
 AAATGGAAAT GTGATTAGCA TTACTGATGA AAATGGAAAC ATTATCAGTA CTA CTACTGATGA 180
 GAATGGAAAT GTGATTAGCA TTACTGATGA AAATGGAAAT GTGATTAGCA TTACTGATGA 240
 AAATGGAAAC ATTATTAGTA CTA CTACTGATGA GAATGGAAAT GTGATTAGCA ATA 293

30

(2) 配列認識番号：32のための情報：

(i) 配列特性：

(A) 長さ：335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

(xi) 配列の記載：配列認識番号：32：

TTGGAAACAG CTATGACCAT GATTACCCCA AGCTCGAAAG TTA AVCCCTC ACTHARAGGG 60
 GAACAAAAGT CTGGAGCTCC ACCCGCGGAT GCGCGCCGCB TCTAGAACCT AGTGGACTCC 120
 CCCGSGCTG CAGGAATTCG GGCACGAGCT CCAGCTAGCC ATATACATTC ATCCAAAATG 180
 AAGTTGSAAT GTGTCCTACC CGGCAACGGG ATGCCAGAAA TTGKTCTGAA ATKGTGTGGAC 240
 GAGCACAAGC TTCGTGTCTK TCTATGAAAA ACGTATGGGA GCAGAAGTCG AGGGCCGACA 300
 TCCTCGGCGA TGAATGGARA GGTATGTGC 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 :

ATAGCTTTTA ATATTTTAA TTGATGTATT GCTCAATGGT GATTTCTGTT TATTAACTG	60	
AGTTACCAAT ATGCTCGCTT CAATAGACAT AGCAAATGAA AGCATTCCGT ATCCTCAAGC	120	10
GTTACCAAAC TAACATTAAG GAGTTAAATA AATGTTGTTT CCAATAAATA TAATGGGAAA	180	
AACATTTAAT ATTTGTTCCA ATTTGTATTT ATTTTACTA CAATTATATA CAATAAAATA	240	
TTTTTATATA TATTTTATAA AGTTTATGAT GCAGGAGAGA AAATAATGTT AAGAATATAG	300	
GTAATGTGTA TATATAAATG TTTGACAAGC ATGTTCTAGT TAAATAATAA ATACAATGTT	360	
AAATCTACTT AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA 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 GGAGAGATAA	60	
AACGGAGGCA AAGAAGAAAA TGAGGATGCA AAAGAAAGGT AATAAAAGAG ATGAAAAGAA	120	
GGAAAAAGGA AATAAGAAAAG AAAGAGTGAG GGAAAAATAA AGACAGAGGC GAAGCAAAAA	180	30
AGGAGGAGAA ATAGAGATTA AAAAAGAAAT ACAGCGAAGA AACCAGGAAA GCGATAAAGA	240	
AAAAAAAAGA AAAAAAGAGA GCAGTGAAAA AAAAAAAAAA AAAAAA	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 :

CAGATATTTA CTAAAYATTG TGAAAYAAAT CATTTTCAAA ATGGTSTCCA AAGTGTGTTGT	60	
TGCTCTTGCC ATCAATGGCT TTATAGGGGG CTSCACAAGY CTTTTTTCGA 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

10

20

30

40

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 . . 339

(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	96
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	Gly	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																339
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
 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

10

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

(2) 配列認識番号 : 3 9 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(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 Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Asp Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser
 1 5 10 15
 Ser Ser 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
 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

10

Ala Tyr
130

20

(2) 配列認識番号：40のための情報：

(i) 配列特性：

(A) 長さ：306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：40：

GTAGTGCCAT CATTCGTAAA CSTTYTGACG GTKGGGCGCT GTATWGGTGC TGCCTGGAAA 60
 TTGCATCGAT GCACTWCCGT GTCGGGCGCA WATAGTGCKK TGGSCCCTGT CTGMTTATAG 120
 ACATTCAGGG CGCSGGS AKT AGCCATGTTC ATGGCTCMCA AWMTCATTC ACAGTGGGGT 180
 CACATTTT CAG TCGCATGATT KMTCAARTTA GTATMWGADA TATATTTTTC TCATACTAAG 240
 TAGTGAGCDA ATAACACGCG ARWWACRAAC ACCGAATATC TTKAGTTTTT GCACAGATAT 300
 KTGTAA 306

30

(2) 配列認識番号：41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：

40

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

10

(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 :

AAAAATCGA AAGAAGGCGT AAAACCAAAA TGGGCACAGA AGGATATTCG GGATTTTAGT 60
GATGCCGACA TGGAGAGGTT ACTGGATCAA TGGGAAGAAG ATGAAGACCC CCTTCCAGAA 120
GACGAATTGC CCGAACATCT CAGACCTGAT CCAAAGATCG ACATAAGCAA CATCGATATG 180
AGCAATCCCB AAAACATACT AAAGGCTTCC AAAAAAGGCA AGACTTTGAT GGCATTTCGTA 240
CAAGTCAGTG GAAATCCAAC ACAAGAAGAA GCCGAAACCA TCACTAAATT GTGGCAAGGC 300
AGTCTATGGA ATAGTCATAT ACAAGCCGAA AGATATATGG TTAGCGATGA CAGGGCTATA 360
TTTATGTTTA AAGATGGTTC TCAAGCTTGG CCTGCTAAAG ACTTTTTTAGT GGAACAAGAA 420
AGGTGTAAAG ATGTTACAAT TGAAAATAAA ATATATCCTG GTAAATATTC TTCGACTAAA 480
GAAGAATTAT AATATAATAT ATTATAATTA TAATCTATAA AATAGATTTG AAATTCTACA 540
TTCATGATCT ACTATGTATG ATATTAATTT ATTAATAATA ATGTTTTTTC AAGTAAAAAA 600
AAAAAAAAAA AAAAAA 616

30

(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

(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

40

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 4 3 :

CTCGTGC GGG ACAGATATAG GACCGGATTC GTTAATTGAT TTGAGTGAAG TGGCTTCTGG	60	
TGGTTCTGAT ATTGACACAA AATTTTCCAA TTTAAAAATA GATAAAAAGC CTGTTGCAAC	120	
TTCAACAACAA GGAATTGATG AATTTGATAT GTTTGCACAA TCGAGAAACA TTTCTAGTGA	180	
GGGATCAACC AGTGCTATGA AGGAAGGACA CGGTTTGGAC TTATTATCAA ATACACATAA	240	
AAATGTACCA CCAACAATTC CACAAGCCGG ACAACTTCCA AGGGATTCTG AGTTTGATGA	300	
AATTGCTGCT TGGCTTGATG AAAAGGTTGA AGACAAAGCC CAAGTTCCCG AAGACAGTAT	360	
TACAAGCAGT GAATTTGATA AATTCCTGGC AGAACGGGCA GCTGTTGCTG AACTTTGCC	420	10
AAATATTCCA CCGACTACAC AAAGTAATCA TTCAAATATT GAAGCAAACG ATAAA	475	

(2) 配列認識番号: 44 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: 44:

CCGGCACGGG AGGTAGTGAC GAAAAATAAC GATACGGGAC TCATCCGAGG CCCCCTAATC	60	20
GGAATGAGTA CACTTTAAAT CCTTTAACGA GGATCTATTA GAGGGCCAGT CTGTGTGCCA	120	
GCAGCCGCGG TAATCCAGC 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: 45 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: 45:

CTGACTAATC CCAGGACTCC TTTATCCTGT TTGCGCAATG TCGATACCCA TCTCACAATG	60	
GTTAATGATT TATCGGCTAA ACAGAAGAGT CCTAAGAAGG TTGTTAAAGG TGTTTCTAGA	120	
ATACCGACTT TTAGACCCAA GGCTATGAAT GCTGATGTTG AGAATTTTGA TTCGATGAGG	180	
TGCGATGTTT GGRACAAAGA CACCAGTGTT GTTATATAAT TACTAAAGCA ATCCACATGT	240	40
AGCTAATTTT TTTTITACAA TTTTATTTGT AACTATGTGT ATTTATATGA ATTCTTGTGG	300	
AATATAATTT TAAGTTTTTA AATGAAATAT AACTATTATT CTAAAAAAA AAAACAAAAA	360	
AAAAAAAAAA AA	372	

(2) 配列認識番号: 46 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

50

(ii) 配列の種類 : c D N A

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 4 6 :

GGATTCGGCA CGAGAATTTA TTAAGCGCAT TATTTGCAAG TGTAATTTGC TCCTTTAACG 60
 CGGAAGTACA AAATCGAATC GTTGGTGGCA ATGATGTAAG TATTTCAAAA ATTGGGTGGC 120
 AAGTATCTAT TCAAAGTAAT AACCAACATT TCTGTGGTGG TTCAATCATT GCTAAAGATT 180
 GGGTACTGAC TTCTTCTCAA TGCCTCGTGG ACAAACAAAG TCCACCGAAG GATTTAACTG 240
 TTCGTGTTGG 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 :

ATTCTGCTG TTAATAGTAC TAATGCAGTA ATTGCTGCHA GCTGCTGCAC AGAGGTTTTT 60
 AAAATGGCAA CAAGTTGTTA CACCCACATG AACAACTACA TGGTATTCAA TGATACCGAT 120
 GGGATTTATA CATATACTTA CGAAGCTGAA AGAAAACCTG ACTGTTTAGC TTGTTACAA 180
 ATTCCAAAA CTATAGAAGT TTCTAATCCT GAAAATATGA CTCTCCAAGA CTTGATTACT 240
 TTGTTGTGTG AAGGGGCTGA ATATCAAATG AAGAGCCCAG GTATTGTAGC CTCAATCGAA 300
 GGCAAAAACA AAACCTTATA CATGTCAACA GTAGCAAGTA TAGAAGAAAA GACTAAACAG 360
 AATCTAACAA AGTCTCTAAA AGAATTAAAT CTAGAAAATG GAATGGAAC TATGGTTGCA 420
 GATGTGACGA CACCAAACAC AATATTACTT AAATTAAAAT ATAAGAATGT AATTGAAAAC 480
 GATGTTGAGA TGACTTGATA TTTACTTAAA AATGTTATCT TACAATAATT GATAATTTAT 540
 ATTTAATACT TTTGGAACCT TGTATTTAAT GATAATAAAT TATTATAAGA ATTAAAAAAA 600
 AAAAAAAAA AAA 613

20

30

(2) 配列認識番号 : 4 8 のための情報 :

(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

40

(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 :

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	10
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	20
GCA AAA CCT GAG TGC ATC AAT TTC TTA AGT GAT TCT TCT TCT AAA GGA Ala Lys Pro Glu Cys Ile Asn Phe Leu Ser Asp Ser 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 Asn Ile Asp Ser 160 165 170 175	527	30
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：

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
 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 Ser Lys Gly Val
 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

10

20

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

(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 . . 3 8 8

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 5 0 :

30

GTT CTT CTT AAA CAG TTG GAC TCT GGA TTG TTA CTT GTT ACA GGT CCC Val Leu Leu Lys Gln Leu Asp Ser Gly Leu Leu Leu Val Thr Gly Pro 1 5 10 15	48	
TTC TTA ATC AAT GCA TGC CCA TTG CGT CGC ATT TCC CAA AAC TAT GTC Phe Leu Ile Asn Ala Cys Pro Leu Arg Arg Ile Ser Gln Asn Tyr Val 20 25 30	96	
ATT GCC ACC TCT ACC CGA TTA GAC GTT AGT GGA GTT AAA TTA CCA GAA Ile Ala Thr Ser Thr Arg Leu Asp Val Ser Gly Val Lys Leu Pro Glu 35 40 45	144	
CAC ATC AAT GAT GAT TAT TTC AAA AGG CAA AAG AAC AAG CGT GCA AAG His Ile Asn Asp Asp Tyr Phe Lys Arg Gln Lys Asn Lys Arg Ala Lys 50 55 60	192	10
AAA GAG GAA GGT GAT ATT TTT GCT GCC AAG AAA GAG GCT TAT AAA CCA Lys Glu Glu Gly Asp Ile Phe Ala Ala Lys Lys Glu Ala Tyr Lys Pro 65 70 75 80	240	
ACT GAG CAA AGG AAG AAT GAC CAA AAG CTT GTA GAC AAA ATG GTT TTA Thr Glu Gln Arg Lys Asn Asp Gln Lys Leu Val Asp Lys Met Val Leu 85 90 95	288	
GGA GTA ATC AAG AAG CAC CCA GAC CAC AAA CTT TTG TAT ACA TAT TTG Gly Val Ile Lys Lys His Pro Asp His Lys Leu Leu Tyr Thr Tyr Leu 100 105 110	336	20
TCA GCT ATG TTT GGT TTG AAA TCT TCC CAA TAT CCA CAT CGT ATG AAG Ser Ala Met Phe Gly Leu Lys Ser Ser Gln Tyr Pro His Arg Met Lys 115 120 125	384	
TTC T AAATACTATA TTCATAAAAT AAATTGAACT TCTCAAAAAA AAAA Phe	432	

(2) 配列認識番号 : 5 1 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 1 2 9 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 : 5 1 :

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 ATATTTTGTT TTAACATTAA ATTTTTCAAA TTCGAT ATG AAA TTT 55
Met Lys Phe
1

TTA CTG GCA ATT TGC GTG TTG TGT GTT TTA TTA AAT CAA GTA TCT ATG 103
Leu Leu Ala Ile Cys Val Leu Cys Val Leu Leu Asn Gln Val Ser Met
5 10 15

TCA AAA ATG GTC ACT GAA AAG TGT AAA TCG GGA GGA AAT AAT CCA AGT 151
Ser Lys Met Val Thr Glu Lys Cys Lys Ser Gly Gly Asn Asn Pro Ser
20 25 30 35

ACA AAA GAG GTG TCA ATA CCA TCT GGG AAG CTT ACT ATT GAA GAT TTT 199
Thr Lys Glu Val Ser Ile Pro Ser Gly Lys Leu Thr Ile Glu Asp Phe 10
40 45 50

TGT ATT GGA AAT CAT CAA AGT TGC AAA ATA TTT TGC AAA AGT CAA TGT 247
Cys Ile Gly Asn His Gln Ser Cys Lys Ile Phe Cys Lys Ser Gln Cys
55 60 65

GGA TTT GGA GGT GGT GCT TGT GGA AAC GGT GGT TCA ACA CGA CCA AAT 295
Gly Phe Gly Gly Gly Ala Cys Gly Asn Gly Gly Ser Thr Arg Pro Asn
70 75 80

CAA AAA CAC TGT TAT TGC GA ATAACCATAT TCCGGATGAA AGACCAAATT 345
Gln Lys His Cys Tyr Cys
85

GATATAAATT ACTAAAATTG TGCTAGATAG CAATCATAAA ATTTTGAAGT TTTCAATGAT 405
CCTAACATGT TTTGCCTCCA ATTTATTTTA ACAGCAAATT GCTGGGAACT TACCGTACCG 465
TAACAAAATG TTCAAGAAAT ACTGAATGTT TACAAATAGA TTATTATAAA TATTGTAACA 525
TTGTCTAATA TTTATAAGAA TTATATAAAC TGAATTGCAA AAGTTGAAAA AAAAAAAAAA 585
AAAAAAAAA 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 40
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 Gly Ala Cys Gly Asn Gly 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 : 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 : 5 4 :

TTTTTTTTTT TTTTTTTTTT TTTTCAACTT TTGCAATTCA GTTTATATAA TTCTTATAAA	60	
TATTAGACAA TGTTACAATA TTTATAATAA TCTATTTGTA AACATTTCAGT ATTTCTTGAA	120	
CATTTTGTTA CGGTACGGTA AGTTCCCAGC AATTTGCTGT TAAAATAAAT TGGAGGCAAA	180	10
ACATGTTAGG ATCATTGAAA ACTTCAAAAT TTTATGATTG CTATCTAGCA TAATTTTAGT	240	
AATTTATATC AATTTGGTCT TTCATCCGGA ATATGGTTAT TCGCAATAAC AGTGTTTTTG	300	
ATTTGGTCGT GTTGAACCAC CGTTTCCACA AGCACCACCT CCAAATCCAC ATTGACTTTT	360	
GCAAAATATT TTGCAACTTT GATGATTTC AATACAAAAA TCTTCAATAG TAAGCTTCCC	420	
AGATGGTATT GACACCTCTT TTGTACTTGG ATTATTTTCCT CCCGATTAC ACTTTTCAGT	480	
GACCATTTT GACATAGATA CTTGATTTAA TAAAACACAC AACACGCAAA TTGCCAGTAA	540	
AAATTCATA TCGAATTTGA AAAATTTAAT GTTAAAACAA 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 : 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	40
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 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

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 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：

(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 CAGTGT TTTT GATTGGTTCG TGTTGAACCA CCGTTTCCAC AAGCACCACC 60

TCCAAATCCA CATTGACTTT TGCAAAATAT TTTGCAACTT TGATGATTTC CAATACAAAA 120

ATCTTCAATA GTAAGCTTCC CAGATGGTAT TGACACCTCT TTTGTACTTG GATTATTTC 180

TCCCGATTTA CACTTTTCAG TGACCATTTT TGACATAGAT ACTTGATTTA ATAAAACACA 240

CAACACGCAA ATTGCCAGTA AAAATTTTCAT 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

(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：

10

20

30

40

TCA AAA ATG GTC ACT GAA AAG TGT AAA TCG GGA GGA AAT AAT CCA AGT 48
 Ser Lys Met Val Thr Glu Lys Cys Lys Ser Gly Gly Asn Asn Pro Ser
 1 5 10 15

ACA AAA GAG GTG TCA ATA CCA TCT GGG AAG CTT ACT ATT GAA GAT TTT 96
 Thr Lys Glu Val Ser Ile Pro Ser Gly Lys Leu Thr Ile Glu Asp Phe
 20 25 30

TGT ATT GGA AAT CAT CAA AGT TGC AAA ATA TTT TGC AAA AGT CAA TGT 144
 Cys Ile Gly Asn His Gln Ser Cys Lys Ile Phe Cys Lys Ser Gln Cys
 35 40 45

GGA TTT GGA GGT GGT GCT TGT GGA AAC GGT GGT TCA ACA CGA CCA AAT 192 10
 Gly Phe Gly Gly Gly Ala Cys Gly Asn Gly Gly Ser Thr Arg Pro Asn
 50 55 60

CAA AAA CAC TGT TAT TGC GAA 213
 Gln Lys His Cys Tyr Cys Glu
 65 70

(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 Gly Ala Cys Gly Asn Gly Gly Ser Thr Arg Pro Asn 30
 50 55 60

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 (g e n o m i c)

40

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 6 0 :

TTCGCAATAA CAGTGTTCCTT GATTGCTCG TGTGAACCA CCGTTCCAC AAGCACCACC 60

TCCAAATCCA CATTGACTTT TGCAAAATAT TTTGCAACTT TGATGATTC CAATACAAAA 120

ATCTTCAATA GTAAGCTTCC CAGATGGTAT TGACACCTCT TTTGTAATTG GATTATTTCC 180

TCCCGATTTA CACTTTTCAG TGACCATTTT 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 : c D N A

(ix) 配列の特徴 :

(A) 名称 / 記号 : C D S

(B) 存在位置 : 1 . . 4 6 5

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 6 1 :

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		10
1 5 10 15		
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		20
50 55 60		
TGT GAT GGC AAT ATT TGC TAC TGC AGC AGG CCA AGT AAT TTA GGT CCT	240	
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		30
115 120 125		
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 GTGTAATTTT GAATGTTTTT TTCAAATATA AGGCGTTTTT	605	
CTAGAATATC TTGATATTAG AAACCTAATT AGATTATTTT GTTGTGTATA AAATATTCAA	665	
ATACGTAAGT TATATTGAAC AAAGCATTTA GAAGCTACAT TAGATATACT AAATAAGTGC	725	
AAAATTGCAT GGAAACCCTT ACTGGATTTA CTACATATTT TCTTCCTAAA TATTGTCTTG	785	
GTATTACTCT TATTATATAA AAATTAATAT AAAATTGTAG ACAGAGACGA ATTGGGGTAT	845	
TGTTATATAT AAAAAAGTAG TGGATTATTT AATTCTAAAA AAGTTTGCAA AATGTTTCAT	905	
ACATAATAAC CGAATATTTT CAAATATATA AATATTGTAA TGAATAAATG CGCATCTGTA	965	
TGCTTAATAT AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AA	1007	

(2) 配列認識番号 : 6 2 のための情報 :

(i) 配列特性 :

50

(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 : DNA (g e n o m i c)

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 6 3 :

10

20

30

TTTTTTTTTT TTTTTTTTTT TTTTTTTTTT TTATATTAAG CATACAGATG CGCATTTATT	60	
CATTACAATA TTTATATATT TGAAAATATT CGGTTATTAT GTATGAAACA TTTTGCAAAC	120	
TTTTTTAGAA TTAAATAATC CACTACTTTT TTATATATAA CAATACCCCA ATTCGTCTCT	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
AAAAAACAT TCGAAATTAC ACAACTAATT TATGTGTTAT ATTGTTTATA AATTATAAGC	480	
CACTTTTCTA ATATGTGATG GGATAACTAA TAACTATAAC AATTTATTTA TTATAATTAT	540	
TATTTATTTT TTGGTCGACA ATAACAAAAG TTTCCATCAC ATCCAGCATC ATTTCCACCA	600	
CGACATTTTT CTTTGCAATG TTTTTTGCAT TTGGAATCTT CATTGGTCTC TGAATTTTTT	660	
AGTTTGCAAA TATTTGGAAT TGCTAATTGT TGTCGATATG GAACTATTTT CGTAGGACGA	720	
GAATCTTTGT TATTGGGATC TTTGCATTCT TTGCTTACTT TCCAATCAGG ACCTAAATTA	780	
CTTGGCCTGC TGCAGTAGCA AATATTGCCA TCACAAGCTC CTCTATAACC TTTGCAAAC	840	20
TTTTTGCAAA ATTTTCATACA TTTTCTTTC TCTTGATTTG TATGTGGTTT ATCTCGTATT	900	
AATTTGCAAA TATTTTGGAT TTTAACTTGT TGGCCTTTTT GAATTATTTG ATCGAGTTTT	960	
CTATCTTGAT TTTTTCACC 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

30

(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

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 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	10
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	30
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	
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 GGC CAA GGA Ile Glu Asn Lys Asp Leu Asp Pro Ser Thr Leu Tyr Pro 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

10

ACG TCG TAAAAATTAA AAATAAAAAC TTTTCAATAT ATTTTCCGCT AAAATAAATA 1112
 Thr Ser

AATATGTTTG TATATTTAAA CTTATCAAAA TAATAGTAGT GTTTTAATAA AGATTTTAAA 1172

TAAATAATTG TAAAAAAAAA AAAAAAAAAA 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 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 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

10

20

30

40

Ser

(2) 配列認識番号 : 6 6 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 1 2 0 5 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：DNA (genomic)

(xi) 配列の記載：配列認識番号：66：

TTTTTTTTTT TTTTTTTTTT TTACAATTAT TTATTTAAAA TCTTTATTAA AACACTACTA	60	
TTATTTTGAT AAGTTTAAAT ATACAAACAT ATTTATTTAT TTTAGCGGAA AATATATTGA	120	
AAAGTTTTTA TTTTAAATTI TTACGACGTT TTACATAATT TATCATGAGC TTCCTTCTCC	180	
ATGTTATATT TTTGTAGCAT TGATTTGAAA GTACCATAAG AACACTTGTC ACCGCATTGT	240	10
GCAAGTTTCA TTGGTTTCAG CTTCAATTTGG TCATTGTTTC TATAGAGAAC TTTTATGCTC	300	
CAATCGCTCT TATCTTGGTG TAGTTCAATA ACGTGAAGTG CTCCTTGGCC AGGATATAAA	360	
GTAGACGGAT CAAGGTCCTT ATTTTCAATT TTTGTACCTT CGGGAGCAAA TGCTGAAACA	420	
AATGCTGCTA AGATAGCTTG AGGAACGGTC AGCACTGATA ATTTGTTTTT CTTTCCTCCT	480	
GGAGCACCCG GTTGTCCCTC TCCTTTCTTT ATGTTTTTCG TATCGTTCAA TATATCGTTA	540	
ATCATACGAC CTCCTGACAT CTTTCTAAGA TTATCATTAG AAGTCAAGGC GGTCCATAAA	600	
TATTTCTCAG AGAATTGTTT TAGATCTTTG TTTACAGTAT TCCACCATGT TGGAGCGTTA	660	20
TTTTGCTTGC TTTGTAAATT CAAAGTTTCA TATGCCAGCC AAACATTCTG AGGGCTTGTC	720	
GTCGCATCTA TTTTATACGC TTCTTTTAAT TTTGCAAGTG AATTTTTATA ATCTTTTGCA	780	
CTTTTTGTGA ACAAGTCTCT TACTGCTATT TTCTGTTGTG CTATGAAGTT TGGACAAGTT	840	
TTTGGACTAT AAAATTTAGC ATATTCACCA AACGAAGAAA ATATGGTTTT ATCTCCTTTC	900	
TCTTTTGTCC AACTGCGCTT TTCCTTTTCT TCTAGACCAG AACCAATGAT AAGCGCTCCT	960	
TCTTGAGATC TTCTCGTAGC ACTAGCTAAT GTCCAATAAT TTTTATTTGA ATCCCATTTG	1020	
TCAACTTTTA AATTAGTTCT GTAATGTTTCG GATAATAATT TGCCAATTTT TAATGCCTCT	1080	30
TCTTGACCTG CCGGTGTCAA TTGGCTTGAA TCTTCAGACT TGTGTGTAAT TTTTGGACCG	1140	
CCTGGATAAT CACAAGGTGT ATGTGACATA CCTCGTGCAG TCGCAAACAC AAATTTCAAT	1200	
TCTGC	1205	

(2) 配列認識番号：67のための情報：

(i) 配列特性：

(A) 長さ：1059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 . . 1059

(xi) 配列の記載：配列認識番号：67：

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 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 GTA AAC AAA Gln Ser Lys Gln Asn Asn Ala Pro Thr Trp Trp Asn Thr Val Asn Lys 180 185 190	576	10
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	20
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	30
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	1059	40

(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 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
 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 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

10

20

30

40

Ser

(2) 配列認識番号 : 6 9 のための情報 :

(i) 配列特性 :

(A) 長さ : 1 0 5 9 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：DNA (genomic)

(xi) 配列の記載：配列認識番号：69：

CGACGTTTTA CATAATTTAT CATGAGCTTC CTTCTCCATG TTATATTTTT GTAGCATTGA	60	
TTTGAAAGTA CCATAAGAAC ACTTGTCAAC GCATTGTGCA AGTTTCATTG GTTTCAGCTT	120	
CATTTGGTCA TTGTTTCTAT AGAGAACTTT TATGCTCCAA TCGCTCTTAT CTTGGGTGAG	180	
TTCAATAACG TGAAGTGCTC CTTGGCCAGG ATATAAAGTA GACGGATCAA GGTCTTATT	240	10
TTCAATTTTT GTACCTTCGG GAGCAAATGC TGAACAAAT GCTGCTAAGA TAGCTTGAGG	300	
AACGGTCAGC ACTGATAATT TGTTTTCTT TCCTCCTGGA GCACCCGGTT GTCCCTCTCC	360	
TTTCTTTATG TTTTCGATAT CGTTCAATAT ATCGTTAATC ATACGACCTC CTGACATCTT	420	
TCTAAGATTA TCATTAGAAG TCAAGGCGGT CCATAAATAT TTCTCAGAGA ATTGTTTTAG	480	
ATCTTTGTTT ACAGTATTC ACCATGTTGG AGCGTTATTT TGCTTGCTTT GTAAATTCAA	540	
AGTTTCATAT GCCAGCCAAA CATTCTGAGG GCTTGTCTGTC GCATCTATTT TATACGCTTC	600	
TTTTAATTTT GCAAGTGAAT TTTTATAATC TTTTGCACCT TTTGTTAACA AGTCTCTTAC	660	20
TGCTATTTTC TGTTGTGCTA TGAAGTTTGG ACAAGTTTTT GGACTATAAA ATTTAGCATA	720	
TTCACCAAAC GAAGAAAATA TGGTTTTATC TCCTTTCTCT TTTGTCCAAA CTGCCTTTTC	780	
CTTTTCTTCT AGACCAGAAC CAATGATAAG CGTCCTTCT TGAGATCTTC TCGTAGCACT	840	
AGCTAATGTC CAATAATTTT TATTTGAATC CCATTGTGCA ACTTTTAAAT TAGTTCTGTA	900	
ATGTTCCGAT AATAATTTGC CAATTTTTAA TGCCTCTTCT TGACCTGCCG GTGTCAATTG	960	
GCTTGAATCT TCAGACTTGT GTGTAATTTT TGGACCGCCT GGATAATCAC AAGGTGTATG	1020	
TGACATACCT CGTGCACTCG CAAACACAAA TTTCAATTC	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							
		20						25							40

(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) 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 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		10
35 40 45		
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	20
Gln Gln Leu Asp Ser Thr His Phe Asp Ala Met Pro Gly Phe Ser Arg		
100 105 110		
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

(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

10

20

(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 : DNA (g e n o m i c)

(xi) 配列の記載 : 配列認識番号 : 7 3 :

30

AATTTCTTTA TTTTCTGATT TTGTAGCGAG AGCGCTCTGA AATATGCCGG ACATTGTTGA 60
 GGATTCCAAA ATCTAGAAAA GCCAGGCATC GCATCAAAAT GTGTTGAATC GAGCTGTTGT 120
 TGTGTCCAAT TACCTTTAGC TTTTGCAGGA TTATTTTCCA ATCCTGCTCC TACAATTAAG 180
 GCTGCTTCTT TAGTACGCAT AGCTTTTGTG GACACAGCCC AGTAGGTTTT CGTGGCATCC 240
 CATTTGTCAA CTTTAAATTG TTTTATATAT ACCTTGTTCA AAAGTTTCC CAATTCGTAT 300
 GCTTCTGTCT TGCCATCTTC AGTTAGAACA CTATCTTTTT CTTGAAGAGT AGTTAACTGA 360
 GGACCTCCTG CATAGTTACA AGCTTCGTGA TCTGGACCTT TAACCAT 407

40

(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

50

(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	48
Glu Val Met Asp Lys Leu Arg Lys Gln Ala Pro Pro Lys Thr Asp Gly	
1 5 10 15	
AAT CCT CCA AAA ACA ACC ATA ATG AGT ACA CTT CAA AAG CAA CAA ATA	96
Asn Pro Pro Lys Thr Thr Ile Met Ser Thr Leu Gln Lys Gln Gln Ile	
20 25 30	
AGT TGC ACA GAA GTG AAA GCG GTT AAC TTA GAA AGT CAT GTT TGT GCT	144
Ser Cys Thr Glu Val Lys Ala Val Asn Leu Glu Ser His Val Cys Ala	
35 40 45	
TAT GAT TGT AGT CAA CCT GAA ACT GCA GGA ATT ACA TGC AAA GGA AAT	192
Tyr Asp Cys Ser Gln Pro Glu Thr Ala Gly Ile Thr Cys Lys Gly Asn	
50 55 60	
AAG TGT GAT TGT CCT AAA AAA CGC TAAAAATTTA TTCAAAACAT TTACATTTTT	246
Lys Cys Asp Cys Pro Lys Lys Arg	
65 70	
TATTAATATT CAACTATCAA AAATTCTGTG TTGATTGTTA TTATATTTAT CATAGTTACT	306
AGAAATAAAA TTTTATAACA TTGTTAATTC GAAATTGAAT ACACATAATA TTATAATTAG	366
TGAGGTTAAA AGAAATAAAC CGAATATCCA AATCAAAAAA AAAAAAAAAA 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 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	

30

(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 TTCGGTTTAT TTCTTTTAAC CTCACTAATT 60
 ATAATATTAT GTGTATTCAA TTTCGAATTA ACAATGTTAT AAAATTTTAT TTCTAGTAAC 120
 TATGATAAAT ATAATAACAA TCAACACAGA ATTTTGGATA GTTGAATATT AATAAAAAAT 180
 GTAAATGTTT TGAATAAATT TTTAGCGTTT TTTAGGACAA TCACACTTAT TTCCTTTGCA 240
 TGTAATTCCT GCAGTTTCAG GTTGACTACA ATCATAAGCA CAAACATGAC TTTCTAAGTT 300
 AACCGCTTTC ACTTCTGTGC AACTTATTTG TTGCTTTTGA AGTGTACTCA TTATGGTTGT 360
 TTTTGGAGGA TTGCCATCAG TTTTAGGAGG TGCCTGTTTT CGCAATTTAT CCATAACTTC 420

10

(2) 配列認識番号：77のための情報：

(i) 配列特性：

(A) 長さ：71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：77：

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 Gly Ala Cys Gly Asn Gly Gly Ser Thr Arg Pro Asn
 50 55 60
 Gln Lys His Cys Tyr Cys Glu
 65 70

20

(2) 配列認識番号：78のための情報：

30

(i) 配列特性：

(A) 長さ：25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：78：

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

40

(2) 配列認識番号：79のための情報：

(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：

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 : 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 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 :
CCGGAATTCG GTTATTCGCA 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 : 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 . . 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 : 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 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 TATTATTTT 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：DNA (genomic)
- (ix) 配列の特徴：
- (A) 名称 / 記号：misc 特性
- (B) 存在位置：1 . . 46
- (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：83：
- AAATTTGTAT TTGTATATG GTATAAAGGA TCCATGATCA TGAAGC** 46
- (2) 配列認識番号：84のための情報：
- (i) 配列特性：
- (A) 長さ：37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：DNA (genomic)
- (ix) 配列の特徴：
- (A) 名称 / 記号：misc 特性
- (B) 存在位置：1 . . 37
- (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：84：
- CATGAACCAT GGATAATACA TCGATAAAGA TACTACG** 37 20
- (2) 配列認識番号：85のための情報：
- (i) 配列特性：
- (A) 長さ：17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 . . 17 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：85：
- GTAAAACGAC GGCCAGT** 17
- (2) 配列認識番号：86のための情報：
- (i) 配列特性：
- (A) 長さ：31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
- (ix) 配列の特徴：
- (A) 名称 / 記号：misc 特性
- (B) 存在位置：1 . . 31
- (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：86：
- GAAGTATATG GACTAAATTA GAGAGCAAGG C** 31
- (2) 配列認識番号：87のための情報：
- (i) 配列特性：
- (A) 長さ：19アミノ酸
- (B) 型：アミノ酸 50

- (C) 鎖の数：一本鎖
 (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 . . 19
 (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：87：

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：88のための情報：
 (i) 配列特性：
 (A) 長さ：24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：m i s c 特性
 (B) 存在位置：1 . . 24
 (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：88：

20

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.Cl. 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 国際公開第 9 6 / 0 1 1 2 7 1 (WO , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

BIOSIS(DIALOG)

WPI

GenBank/EMBL/DDBJ/GeneSeq

UniProt/GeneSeq

PubMed