

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】平成18年1月5日(2006.1.5)

【公表番号】特表2001-514852(P2001-514852A)

【公表日】平成13年9月18日(2001.9.18)

【出願番号】特願2000-508792(P2000-508792)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/04 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 37/08 (2006.01)

C 0 7 K 14/705 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

G 0 1 N 33/15 (2006.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 31/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/04

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 37/08

C 0 7 K 14/705

C 0 7 K 16/28

G 0 1 N 33/15 Z

G 0 1 N 33/50 Z

A 6 1 K 37/02

C 1 2 N 5/00 B

【手続補正書】

【提出日】平成17年8月25日(2005.8.25)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 以下の配列からなる群より選択されるDNA配列を含む、約75kDaのTIRC7膜蛋白質、またはその生物活性断片をコードするポリヌクレオチド：

(i) 配列番号：2もしくは配列番号：13のアミノ酸1位～614位もしくはアミノ酸1～601位に示されるアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含むDNA配列；

(ii) 配列番号：1もしくは配列番号：12に示すヌクレオチド配列を含むDNA配列；

(iii) (i)もしくは(ii)のDNA配列によってコードされる蛋白質の断片または誘導体をコードするヌクレオチド配列を含むDNA配列；および

(iv) その相補鎖が(i)～(iii)のいずれか一つに定義されるポリヌクレオチドとハイブリダイズし、且つ少なくとも70%同一であるDNA配列。

【請求項2】 請求項1記載のポリヌクレオチドまたはその相補鎖と特異的にハイブリダイズする長さが少なくとも15ヌクレオチドの核酸分子の、請求項1記載のポリヌクレオチドの検出および/もしくは増幅、または請求項1記載のポリヌクレオチドを含む遺伝子の発現の抑制を目的とする使用。

【請求項3】 請求項1記載のポリヌクレオチドを含むベクター。

【請求項4】 ポリヌクレオチドが核酸分子の転写および選択的に発現を可能にする調節配列に機能的に結合している、請求項3記載のベクター。

【請求項5】 請求項1記載のポリヌクレオチドまたは請求項3もしくは4記載のベクターを含む宿主細胞。

【請求項6】 以下の段階を含む、TIRC7膜蛋白質またはその生物活性断片を製造する方法：

(a) 蛋白質の発現を可能にする条件下で請求項5記載の宿主を培養する段階；または

(b) 請求項1記載のポリヌクレオチドのインビトロ翻訳；

および(a)もしくは(b)において産生された蛋白質を回収する段階。

【請求項7】 請求項1記載のポリヌクレオチドによってコードされる、または請求項6記載の方法によって産生される、TIRC7膜蛋白質またはその生物活性断片。

【請求項8】 請求項7記載のTIRC7膜蛋白質の細胞外ドメインを特異的に認識する抗体。

【請求項9】 請求項7記載の蛋白質または請求項8記載の抗体を発現するように改変された正常細胞。

【請求項10】 TIRC7膜蛋白質を通じてT細胞刺激を阻害することができる、および/または請求項1記載のポリヌクレオチドの断片によってコードされるTIRC7膜蛋白質を通じてT細胞刺激を阻害することができる抗体またはペプチドもしくはポリペプチドを特異的に認識する抗体によって認識されるペプチドもしくはポリペプチド、ならびに選択的に薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物。

【請求項11】 ペプチドまたはポリペプチドが可溶型である、請求項10記載の薬学的組成物。

【請求項12】 ペプチドまたはポリペプチドが配列番号：3～9のいずれか一つに示すアミノ酸配列を含む、請求項10または11記載の薬学的組成物。

【請求項13】 T細胞刺激を阻害する第二の物質をさらに含む、請求項10～12のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項14】 第二の物質が、T細胞刺激に関係する受容体もしくはリガンドに対する抗体であるか、または該受容体の可溶型である、請求項13記載の薬学的組成物。

【請求項15】 第二の物質がCD2、CD28、CTLA4またはCD40表面受容体とCD2、CD28、CTLA4、またはCD40リガンドとの相互作用を遮断する、請求項14記載の薬学的組成物。

【請求項16】 細胞もしくは臓器移植に用いられる、自己免疫、アレルギー、もしくは感染性疾患を治療するための、または腫瘍を治療するための、請求項10～15のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項17】 請求項1記載のポリヌクレオチド、請求項3もしくは4記載のベクター、請求項5もしくは9記載の細胞、請求項7記載の蛋白質、または請求項8記載の抗体

もしくは請求項10～12のいずれか一項に定義される（ポリ）ペプチドもしくは抗体；および選択的に適した検出手段を含む、診断的組成物。

【請求項18】 請求項7記載のTIRC7膜蛋白質を通じてT細胞の刺激を阻害する物質と、T細胞を接触させることを含む、インビトロで抗原に対するT細胞の不応性を誘導する、または維持する方法。

【請求項19】 被験者において抗原に対するT細胞不応性を誘導する、もしくは維持するための薬学的組成物の調製を目的とする、請求項7記載のTIRC7膜蛋白質を通じてT細胞刺激を阻害する物質の使用。

【請求項20】 物質がTIRC7膜蛋白質とそのリガンドとの相互作用を遮断する、請求項18記載の方法または請求項19記載の使用。

【請求項21】 物質が、TIRC7膜蛋白質を通じてT細胞刺激を阻害することができる、および/または請求項1記載のポリヌクレオチドの断片によってコードされるTIRC7膜蛋白質を通じてT細胞刺激を阻害することができる抗体、またはペプチドもしくはポリペプチドを特異的に認識する抗体によって認識される、ペプチドまたはポリペプチドである、請求項20記載の方法または使用。

【請求項22】 請求項13～16のいずれか一項に定義される第二の物質の使用をさらに含む、請求項18、20もしくは21のいずれか一項記載の方法、または請求項19～21のいずれか一項記載の使用。

【請求項23】 請求項7記載のTIRC7膜蛋白質を通じてT細胞を刺激する第一の物質と選択的に薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。

【請求項24】 物質がTIRC7膜蛋白質のリガンドである、または抗TIRC7膜蛋白質抗体の少なくとも一つである、請求項23記載の薬学的組成物。

【請求項25】 T細胞増殖を刺激する第二の物質をさらに含む、請求項23～24に記載の薬学的組成物。

【請求項26】 物質が、IL-2、IL-4、またはCD2、CD28、CD40もしくはCTLA4表面受容体を通じてT細胞を刺激する物質である、請求項25記載の薬学的組成物。

【請求項27】 請求項7記載のTIRC7膜蛋白質を通じてT細胞を刺激する第一の物質とT細胞を抗原の存在下で接触させることを含む、抗原に不応性であるT細胞によって抗原に対する反応性をインビトロで回復させる方法。

【請求項28】 細胞表面上でのTIRC7リガンドの発現に適した形で、TIRC7リガンドをコードする核酸分子を細胞に導入することによって、TIRC7リガンドを細胞表面上に発現させる、請求項27記載の方法。

【請求項29】 細胞が腫瘍細胞である、請求項28記載の方法。

【請求項30】 請求項25または26に定義した第二の物質とT細胞を接触することをさらに含む、請求項27～29のいずれか一項記載の方法。

【請求項31】 T細胞を第一の物質と接触させる前に第二の物質と接触させる、請求項30記載の方法。

【請求項32】 細胞表面上でのリガンドの発現に適した形で、CD2、CD28、CD40もしくはCTLA4リガンドをコードする核酸分子を細胞に導入することによって、CD2、CD28、CD40もしくはCTLA4リガンドを細胞表面に発現させる、請求項30もしくは31記載の方法。

【請求項33】 腫瘍を有する被験者において腫瘍細胞に対するT細胞反応を刺激するための薬学的調製物の調製を目的とする、請求項23～24に定義した第一の物質の使用。

【請求項34】 腫瘍細胞が、好ましくは腫瘍細胞表面でTIRC7リガンドおよび/またはCD2、CD28、CD40またはCTLA4リガンドを発現するよう改変されている、請求項33記載の使用。

【請求項35】 腫瘍細胞が被験者から得られ、エキスピボで改変した腫瘍細胞を形成するように改変され、且つ被験者に投与するようにデザインされる薬学的組成物の調製に該改変した腫瘍細胞を用いる、請求項33または34記載の使用。

【請求項36】 T細胞が被験者から得られ、エキスピボでIL-2またはIL-4と接触させ、且つ被験者に投与するためにデザインされる薬学的組成物の調製に該改変したT細胞を

用いる、請求項33～35のいずれか一項記載の方法。

【請求項37】 被験者が末梢幹細胞または骨髄移植のレシピエントである、請求項19～22、または33～35のいずれか一項記載の使用。

【請求項38】 薬学的組成物を、レシピエントへの移植前に末梢幹細胞または骨髄細胞と接触させるようにデザインする、請求項37記載の使用。

【請求項39】 臓器移植片移植における、または自己免疫疾患の治療のための、請求項18、20～22のいずれか一項記載の、または請求項27～32のいずれか一項記載の方法、または請求項19～22もしくは33～36のいずれか一項記載の使用。

【請求項40】 以下を含む、T細胞活性化、もしくは共刺激化合物を同定する、またはT細胞活性化および刺激の阻害物質を同定する方法：

(a) 請求項7記載の蛋白質、請求項8記載の抗体、請求項5もしくは9記載の細胞、またはTIRC7膜蛋白質を通じてT細胞刺激を阻害することができる、および/または請求項1記載のポリヌクレオチドの断片によってコードされるTIRC7膜蛋白質を通じてT細胞刺激を阻害することができる抗体またはペプチドもしくはポリペプチドを特異的に認識することができる抗体により認識されるペプチドもしくはポリペプチドの存在下で、ならびに選択的に、T細胞活性化に反応して検出可能なシグナルを提供することができる成分の存在下で、スクリーニングすべき化合物と共にT細胞を、化合物と(ポリ)ペプチド、抗体または細胞との相互作用が起こるような条件下で培養する段階；ならびに

(b) 細胞と化合物との相互作用によって生じたシグナルの有無を検出する段階。

【請求項41】 請求項40記載の方法の段階、および製剤化する段階、ならびに選択的に、薬学的に許容される形で段階(b)において同定された化合物を合成する段階を含む薬学的組成物の製造法。

【請求項42】 TIRC7膜蛋白質を通じてT細胞刺激を阻害することができる、および/または請求項1記載のポリヌクレオチドの断片によってコードされるTIRC7膜蛋白質を通じてT細胞刺激を阻害することができる抗体またはペプチドもしくはポリペプチドを特異的に認識する抗体によって認識される、ペプチドもしくはポリペプチド、請求項1記載のポリヌクレオチド、請求項3もしくは4記載のベクター、請求項7記載の蛋白質、請求項8記載の抗体、請求項5もしくは9記載の細胞、または請求項40記載の方法によって同定された化合物の、T細胞活性化ならびにTh1およびTh2免疫応答を含む急性および慢性疾患の治療、同種異系および異種臓器移植ならびに骨髄移植の急性および慢性拒絶の治療、リウマチ性関節炎、紅斑性狼瘡、多発性硬化症、脳炎、血管炎、真性糖尿病、脾炎、胃炎、甲状腺炎の治療、T、B、もしくはNK細胞の悪性障害の治療、喘息、レプラマトーシス(Lepramatosi s)、ヘリコバクター・ピロリ菌関連胃炎の治療、または皮膚腫瘍、副腎腫瘍もしくは肺腫瘍の治療のための薬学的組成物の調製を目的とする使用。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0113

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0113】

実施例2：TIRC7はT細胞活性化の初期事象の際の必須のシグナルを媒介する

T細胞活性化に必要な多くの蛋白質の機能的な重要性は、特異的抗体のターゲティングによるそのシグナル伝達の調節によって決定されている。TIRC7に対して作製された抗体がT細胞増殖反応を変化させるか否かを調べるために、TIRC7蛋白質の異なるドメイン(P1～P7；配列番号：3～9)を表す合成ペプチド7個を用いてポリクローナウサギ抗ペプチド抗体(図2)を作製した。TIRC7の抗原性非膜貫通領域はPSORTおよびPC-GENEを用いて同定し、これを短いペプチド配列のデザインに用いた。精製した合成ペプチド(P1～P7)(ヘンクライン社、ドイツのベルリン)をウサギ(セラミュン、ドイツのベルリン)の免疫に用いた。動物を3および6週間後に追加免疫した。異なる7個のペプチド(P1～P7)に対してポリクローナル抗体を全体で14個作製した。ペプチドをBSAに結合させた後、プール

した抗血清をアフィニティークロマトグラフィーによって精製した。全ての抗体をそれぞれのペプチドに関してELISAによって調べた。図5Aに示すように、細胞外ドメインP4、P6およびP2（配列番号：5、7および3）に対して作製された抗体Ab73、Ab76、およびAb79の3つはそれぞれ、アロ活性化T細胞の増殖を87～93%阻害することが判明した。増殖解析に関しては、反応性PBLを等量の放射線照射刺激性細胞の存在下で、培地のみ、抗体または対照血清と共に丸底96ウェルマイクロタイタープレートに最終容量200 μ lとして播種した（全体で 2×10^6 個/ml）。抗TIRC7抗血清を5000倍希釈でMLRに加えた。プレートを37、5%CO₂でインキュベートして、培養の最後の18時間に1ウェルあたり1 μ Ci [³H]-チミジン（ICNバイオケミカルズ社）によってパルスした。プレートを全て回収して、ベータプレート液体シンチレーションカウンターによって計数した。カウントは18時間パルス後の72時間目に回収したウェル4個ずつの平均cpmとして表した。補体による細胞の溶解を防止するために、抗体を使用前に52で20分間インキュベートした。ペプチドブロッキング実験は、MLR₆を開始する前に抗体を適当なペプチドと共に4で30分インキュベートすることによって実施した。TIRC7蛋白質を用いた実験に関しては、透析したインビトロ翻訳TIRC7蛋白質の連続希釈液（200倍、300倍、600倍）をMLR₅に加えて³H-チミジン取り込みによって阻害を測定した。IL-2、IL-4およびインターフェロン- γ のサイトカイン発現は、ELISAによって培養上清中に検出した。IL-2（ラボサーブ）、IL-4（ラボサーブ）、およびIFN- γ （メドジェニックス）に関しては市販のキットを用いた。抗TIRC7抗体はT細胞増殖を用量依存的に阻害した。抗体を特異的に中和するためにそれぞれのペプチドを反応に加えると、阻害は消失した。MLRを開始して24～72時間後に加えても抗体は作用を示さず、このことはTIRC7媒介シグナルがT細胞反応の初期事象に対して特異的であることを示した。これらの3個の抗TIRC7抗体はまた、ConA、PHA、およびOKT3-mAbによって誘発されるT細胞活性化の有効な阻害をそれぞれ引き起こした。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0125

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0125】

本開示は参照として本明細書に組み入れられる添付の図面と共に最もよく理解されると思われる。

【図面の簡単な説明】

【図1】

アロ活性化T細胞からのTIRC7の同定

(A) ヒトT細胞をアロ活性化した24時間後にアップレギュレートされた350bp転写物の示差表示同定。それぞれのレーンは活性化の0または24時間後のいずれかにおける一方向MLRからのmRNA発現パターンを示す。異なる2つのMLR（aおよびb）は、遺伝子発現の類似のパターンを示した。

(B) TIRC7 cDNAのヌクレオチド配列。

TIRC7転写物のcDNAおよび導出した614個のアミノ酸配列を示す。推定膜貫通領域を下線の太字で示す。

【図2】

TIRC7の推定二次構造

TIRC7蛋白質の推定二次構造は7個の膜貫通ドメイン（TM）を含む。推定の細胞内アミノ末端（NH₃）、細胞外カルボキシ末端（COOH）、および最大の細胞内（IC）および細胞外（EC）ループの配列に従って合成したペプチド（P1～P7）を用いて、ウサギ抗TIRC7ポリクローナル抗体を産生した。T細胞反応調節作用を有する抗TIRC7抗体を枠の中に示す。

【図3】

TIRC7はT細胞活性化においてアップレギュレートされ、細胞膜に局在する。

(A) TIRC mRNA発現はアロ刺激ヒトT細胞においてアップレギュレートされている。MLR-0

およびMLR-24はそれぞれ、同種異系反応性リンパ球と刺激性リンパ球を共にインキュベートした後の0時間および24時間目の時点を示す。

(B) MLR(24時間)におけるTIRC mRNAアップレギュレーションはシクロスポリンA(Cyc A)によって予防される。

【図4】

TIRC7蛋白質の局在

(A) ヒトリンパ球の膜蛋白質抽出物において、単一の75 kDa蛋白質が抗TIRC7抗体(Ab79を示す)によって多量に検出される。TIRC7に対するAb79の結合はそれぞれのペプチドP2(Ab + P2)の存在下で消失する。

(B) 同じ単一の75 kDa蛋白質はまた、c-mycタグTIRC7発現ベクター(COS7-t)によって一過性にトランスフェクトさせたCOS-7細胞の膜調製物においても抗c-myc抗体によって検出されるが、トランスフェクトしていないCOS-7細胞(COS7-nt)では検出されない。

【図5】

抗TIRC7抗体はT細胞増殖およびIL-2産生を阻害する。

(A) 細胞外に存在するTIRC7ペプチド(P4、P6、P2)に対して作製した抗TIRC7抗体(Ab73、Ab76、Ab79)は、 $[^3\text{H}]$ -チミジン取り込みによって測定すると、アロ抗原刺激T細胞の増殖を阻害する。抗体をそれぞれのペプチドとプレインキュベートすると阻害は消失した。24時間後のMLRにおける増殖を陽性対照として示す。増殖は免疫前の血清(対照Ab)によって影響を受けなかった。それぞれのバーは異なる7実験の平均値およびSDを表す。

(B) 外因性TIRC7蛋白質による増殖の阻害

一方向MLRにおいて、インビトロで翻訳されたTIRC7蛋白質は用量依存的に増殖を阻害した。蛋白質希釈液を示す。インビトロ翻訳調製物においてベクターのみ(vector)または非翻訳cDNA(unrel)を用いる場合には、増殖阻害を認めなかった。

(C) 抗TIRC7抗体はTh1特異的サイトカイン発現を阻害する。PHAによって刺激したヒトリンパ球をAb73、Ab76、およびAb79と共にそれぞれインキュベートした。マイトゲン刺激培養上清を24時間および48時間目に採取した。上清中のサイトカイン発現をELISAによって決定した。それぞれのバーは異なる3連の実験の平均値およびSDである。

(D) PHA活性化T細胞の増殖の抗TIRC-7抗体媒介性阻害は外因性IL-2により再構成される。各バーは、異なる3連の実験の平均値およびSDである。

【図6】

抗TIRC7抗体のインビボターゲティングは同種異系移植片の定着を有意に延長する。

(A) ウィスター・ファース(Wister Furth)系ラット腎同種移植片を移植したルイス(Lewis)系ラットレシピエントに、抗TIRC7 Ab73(n=7)、免疫前血清からの対照抗体(n=7)、または無処置のいずれかを行った。処置は移植の2時間前および移植直後に行い、移植後1、2、4、および6日に繰り返した。対照抗体を処置した動物の平均生存日数は 8 ± 1 日であり、無処置対照群を表す動物の平均生存日数は 7 ± 2 日であった。実験群の動物7匹中6匹が機能的移植片を45日以上維持した。抗TIRC7抗体を処置した実験群のラット1匹は21日の生存期間を示した。移植45日後に評価すると、この群の平均生存日数は41.5日であった(対照と比較して $p < 0.001$)。

【図7】

移植7日後の腎同種異系移植片の組織学的分析

(A) 対照抗体を投与したラットの腎同種異系移植片は、重度の組織破壊および広汎な単球浸潤を示し、これは無処置動物の腎同種移植片における組織学的所見と類似であった。

(B) さらに2つの抗TIRC7抗体を処置して7日目に屠殺した動物の腎同種異系移植片は、非常に軽度の単球の間質内浸潤を示した。これらの動物の同種異系移植片では組織病変は同定されなかった。

【配列表】

(1) 一般情報:

(i) 出願人:

(A) 名称: Dr. Utku

- (B) 街路名 : Knesebeckstr. 5
 (C) 市名 : Berlin
 (D) 州名 : none
 (E) 国名 : Germany
 (F) 郵便番号 : 10623

(ii) 発明の名称 : A novel T-cell membrane protein (TIRC7) and
 uses thereof

(iii) 配列数 : 13

(iv) コンピューター読み取りフォーム :

- (A) メディア形式 : Floppy disk
 (B) コンピューター : IBM PC compatible
 (C) 運転システム : PC-DOS/MS-DOS
 (D) ソフトウェア : PatentIn Release #1.0, Version #1.30 (EP0)

(2) 配列番号 : 1の情報 :

(i) 配列の特性 :

- (A) 配列の長さ : 2488塩基
 (B) 配列の型 : 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

(iii) ハイボセティカル : NO

(ix) 配列の特徴 :

- (A) 特徴を表す記号 : CDS
 (B) 存在位置 : 537..2378

(xi) 配列の記載 : 配列番号 : 1 :

```

GGACGCCCCCT GCTCCAGGCC CCCGGGGGGC CGCACCAGGA CCTGAGGGTC AAGTGAGTGA      60
GGGATGACCT CATGCCCTTT CTGGCCAGCC CAGAACCCTT GGCCAGTCGC TGGGCTGGGC      120
CAGGCTGAGC TCCGACTCCT TGTCCAGTGC TCTCCCCAGG CTGGCCCCGC CTCCTCCTTC      180
AGGCCCCGAA CTTCCACAG TCCCAAGCCC TAGCCCTAGG GGGTTCTCCT CTTCTGGTCC      240
TGCCCGGGAG GCCTCCTGCC TTCCCCTGTG GGCAGGGCCA GTGTGCCCAA TTGCCGATT      300
GCCCCGTGCTG GGCAGGGTCC TGCCCGGGGG GCCTGGTGGG GGAGGCAGGG CAGGAGGTTG      360
GAGCAGCCCT GCCCAGCCCC GTGGCCGCCA GCTTTGTGGC AGGTGCCGTG GAGCCCCACA      420
AGGCCCCCTGC CCTAGAGCGC CTGCTCTGGA GGGCCTGCCG CGGCTTCCTC ATTGCCAGCT      480
TCAGGGAGCT GGAGCAGCCG CTGGAGCACC CCGTGACGGG CGAGCCAGCC ACGTGG      536
ATG ACC TTC CTC ATC TCC TAC TGG GGT GAG CAG ATC GGA CAG AAG ATC      584
Met Thr Phe Leu Ile Ser Tyr Trp Gly Glu Gln Ile Gly Gln Lys Ile
  1           5           10          15
CGC AAG ATC ACG GAC TGC TTC CAC TGC CAC GTC TTC CCG TTT CTG CAG      632
Arg Lys Ile Thr Asp Cys Phe His Cys His Val Phe Pro Phe Leu Gln
          20          25          30
CAG GAG GAG GCC CGC CTC GGG GCC CTG CAG CAG CTG CAA CAG CAG AGC      680
Gln Glu Glu Ala Arg Leu Gly Ala Leu Gln Gln Leu Gln Gln Gln Ser
          35          40          45
CAG GAG CTG CAG GAG GTC CTC GGG GAG ACA GAG CGG TTC CTG AGC CAG      728
Gln Glu Leu Gln Glu Val Leu Gly Glu Thr Glu Arg Phe Leu Ser Gln
          50          55          60
GTG CTA GGC CGG GTG CTG CAG CTG CTG CCG CCA GGG CAG GTG CAG GTC      776
Val Leu Gly Arg Val Leu Gln Leu Leu Pro Pro Gly Gln Val Gln Val
        65          70          75          80

```

CAC AAG ATG AAG GCC GTG TAC CTG GCC CTG AAC CAG TGC AGC GTG AGC	824
His Lys Met Lys Ala Val Tyr Leu Ala Leu Asn Gln Cys Ser Val Ser	
85 90 95	
ACC ACG CAC AAG TGC CTC ATT GCC GAG GCC TGG TGC TCT GTG CGA GAC	872
Thr Thr His Lys Cys Leu Ile Ala Glu Ala Trp Cys Ser Val Arg Asp	
100 105 110	
CTG CCC GCC CTG CAG GAG GCC CTG CGG GAC AGC TCG ATG GAG GAG GGA	920
Leu Pro Ala Leu Gln Glu Ala Leu Arg Asp Ser Ser Met Glu Glu Gly	
115 120 125	
GTG AGT GCC GTG GCT CAC CGC ATC CCC TGC CGG GAC ATG CCC CCC ACA	968
Val Ser Ala Val Ala His Arg Ile Pro Cys Arg Asp Met Pro Pro Thr	
130 135 140	
CTC ATC CGC ACC AAC CGC TTC ACG GCC AGC TTC CAG GGC ATC GTG GAT	1016
Leu Ile Arg Thr Asn Arg Phe Thr Ala Ser Phe Gln Gly Ile Val Asp	
145 150 155 160	
GCC TAC GGC GTG GGC CGC TAC CAG GAG GTC AAC CCC GCT CCC TAC ACC	1064
Ala Tyr Gly Val Gly Arg Tyr Gln Glu Val Asn Pro Ala Pro Tyr Thr	
165 170 175	
ATC ATC ACC TTC CCC TTC CTG TTT GCT GTG ATG TTC GGG GAT GTG GGC	1112
Ile Ile Thr Phe Pro Phe Leu Phe Ala Val Met Phe Gly Asp Val Gly	
180 185 190	
CAC GGG CTG CTC ATG TTC CTC TTC GCC CTG GCC ATG GTC CTT GCG GAG	1160
His Gly Leu Leu Met Phe Leu Phe Ala Leu Ala Met Val Leu Ala Glu	
195 200 205	
AAC CGA CCG GCT GTG AAG GCC GCG CAG AAC GAG ATC TGG CAG ACT TTC	1208
Asn Arg Pro Ala Val Lys Ala Ala Gln Asn Glu Ile Trp Gln Thr Phe	
210 215 220	
TTC AGG GGC CGC TAC CTG CTC CTG CTT ATG GGC CTG TTC TCC ATC TAC	1256
Phe Arg Gly Arg Tyr Leu Leu Leu Leu Met Gly Leu Phe Ser Ile Tyr	
225 230 235 240	
ACC GGC TTC ATC TAC AAC GAG TGC TTC AGT CGC GCC ACC AGC ATC TTC	1304
Thr Gly Phe Ile Tyr Asn Glu Cys Phe Ser Arg Ala Thr Ser Ile Phe	
245 250 255	
CCC TCG GGC TGG AGT GTG GCC GCC ATG GCC AAC CAG TCT GGC TGG AGT	1352
Pro Ser Gly Trp Ser Val Ala Ala Met Ala Asn Gln Ser Gly Trp Ser	
260 265 270	
GAT GCA TTC CTG GCC CAG CAC ACG ATG CTT ACC CTG GAT CCC AAC GTC	1400
Asp Ala Phe Leu Ala Gln His Thr Met Leu Thr Leu Asp Pro Asn Val	
275 280 285	
ACC GGT GTC TTC CTG GGA CCC TAC CCC TTT GGC ATC GAT CCT ATT TGG	1448
Thr Gly Val Phe Leu Gly Pro Tyr Pro Phe Gly Ile Asp Pro Ile Trp	
290 295 300	
AGC CTG GCT GCC AAC CAC TTG AGC TTC CTC AAC TCC TTC AAG ATG AAG	1496
Ser Leu Ala Ala Asn His Leu Ser Phe Leu Asn Ser Phe Lys Met Lys	
305 310 315 320	
ATG TCC GTC ATC CTG GGC GTC GTG CAC ATG GCC TTT GGG GTG GTC CTC	1544
Met Ser Val Ile Leu Gly Val Val His Met Ala Phe Gly Val Val Leu	
325 330 335	
GGA GTC TTC AAC CAC GTG CAC TTT GGC CAG AGG CAC CGG CTG CTG CTG	1592
Gly Val Phe Asn His Val His Phe Gly Gln Arg His Arg Leu Leu Leu	

340	345	350	
GAG ACG CTG CCG GAG CTC ACC TTC CTG CTG GGA CTC TTC GGT TAC CTC			1640
Glu Thr Leu Pro Glu Leu Thr Phe Leu Leu Gly Leu Phe Gly Tyr Leu			
355	360	365	
GTG TTC CTA GTC ATC TAC AAG TGG CTG TGT GTC TGG GCT GCC AGG GCC			1688
Val Phe Leu Val Ile Tyr Lys Trp Leu Cys Val Trp Ala Ala Arg Ala			
370	375	380	
GCC TCG GCC CCC AGC ATC CTC ATC CAC TTC ATC AAC ATG TTC CTC TTC			1736
Ala Ser Ala Pro Ser Ile Leu Ile His Phe Ile Asn Met Phe Leu Phe			
385	390	395	400
TCC CAC AGC CCC AGC AAC AGG CTG CTC TAC CCC CGG CAG GAG GTG GTC			1784
Ser His Ser Pro Ser Asn Arg Leu Leu Tyr Pro Arg Gln Glu Val Val			
405	410	415	
CAG GCC ACG CTG GTG GTC CTG GCC TTG GCC ATG GTG CCC ATC CTG CTG			1832
Gln Ala Thr Leu Val Val Leu Ala Leu Ala Met Val Pro Ile Leu Leu			
420	425	430	
CTT GGC ACA CCC CTG CAC CTG CTG CAC CGC CAC CGC CGC CGC CTG CGG			1880
Leu Gly Thr Pro Leu His Leu Leu His Arg His Arg Arg Arg Leu Arg			
435	440	445	
AGG AGG CCC GCT GAC CGA CAG GAG GAA AAC AAG GCC GGG TTG CTG GAC			1928
Arg Arg Pro Ala Asp Arg Gln Glu Glu Asn Lys Ala Gly Leu Leu Asp			
450	455	460	
CTG CCT GAC GCA TCT GTG AAT GGC TGG AGC TCC GAT GAG GAA AAG GCA			1976
Leu Pro Asp Ala Ser Val Asn Gly Trp Ser Ser Asp Glu Glu Lys Ala			
465	470	475	480
GGG GGC CTG GAT GAT GAA GAG GAG GCC GAG CTC GTC CCC TCC GAG GTG			2024
Gly Gly Leu Asp Asp Glu Glu Glu Ala Glu Leu Val Pro Ser Glu Val			
485	490	495	
CTC ATG CAC CAG GCC ATC CAC ACC ATC GAG TTC TGC CTG GGC TGC GTC			2072
Leu Met His Gln Ala Ile His Thr Ile Glu Phe Cys Leu Gly Cys Val			
500	505	510	
TCC AAC ACC GCC TCC TAC CTG CGC CTG TGG GCC CTG AGC CTG GCC CAC			2120
Ser Asn Thr Ala Ser Tyr Leu Arg Leu Trp Ala Leu Ser Leu Ala His			
515	520	525	
GCC CAG CTG TCC GAG GTT CTG TGG GCC ATG GTG ATG CGC ATA GGC CTG			2168
Ala Gln Leu Ser Glu Val Leu Trp Ala Met Val Met Arg Ile Gly Leu			
530	535	540	
GGC CTG GGC CGG GAG GTG GGC GTG GCG GCT GTG GTG CTG GTC CCC ATC			2216
Gly Leu Gly Arg Glu Val Gly Val Ala Ala Val Val Leu Val Pro Ile			
545	550	555	560
TTT GCC GCC TTT GCC GTG ATG ACC GTG GCT ATC CTG CTG GTG ATG GAG			2264
Phe Ala Ala Phe Ala Val Met Thr Val Ala Ile Leu Leu Val Met Glu			
565	570	575	
GGA CTC TCA GCC TTC CTG CAC GCC CTG CGG CTG CAC TGG GTG GAA TTC			2312
Gly Leu Ser Ala Phe Leu His Ala Leu Arg Leu His Trp Val Glu Phe			
580	585	590	
CAG AAC AAG TTC TAC TCA GGC ACG GGC TAC AAG CTG AGT CCC TTC ACC			2360
Gln Asn Lys Phe Tyr Ser Gly Thr Gly Tyr Lys Leu Ser Pro Phe Thr			
595	600	605	
TTC GCT GCC ACA GAT GAC TAGGGCCCAC TGCAGGTCCT GCCAGACCTC			2408

Phe Ala Ala Thr Asp Asp

610

CTTCCTGACC TCTGAGGCAG GAGAGGAATA AAGACGGTCC GCCCTGGCAA AAAAAAAAAA 2468

AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA 2488

(2) 配列番号：2の情報：

(i) 配列の特性：

(A) 配列の長さ： 614アミノ酸

(B) 配列の型： アミノ酸

(D) トポロジー： 直鎖状

(ii) 配列の種類： タンパク質

(xi) 配列の記載：配列番号：2：

Met	Thr	Phe	Leu	Ile	Ser	Tyr	Trp	Gly	Glu	Gln	Ile	Gly	Gln	Lys	Ile	
1				5				10						15		
Arg	Lys	Ile	Thr	Asp	Cys	Phe	His	Cys	His	Val	Phe	Pro	Phe	Leu	Gln	
			20					25					30			
Gln	Glu	Glu	Ala	Arg	Leu	Gly	Ala	Leu	Gln	Gln	Leu	Gln	Gln	Gln	Ser	
			35				40					45				
Gln	Glu	Leu	Gln	Glu	Val	Leu	Gly	Glu	Thr	Glu	Arg	Phe	Leu	Ser	Gln	
	50					55				60						
Val	Leu	Gly	Arg	Val	Leu	Gln	Leu	Leu	Pro	Pro	Gly	Gln	Val	Gln	Val	
65					70				75						80	
His	Lys	Met	Lys	Ala	Val	Tyr	Leu	Ala	Leu	Asn	Gln	Cys	Ser	Val	Ser	
			85					90						95		
Thr	Thr	His	Lys	Cys	Leu	Ile	Ala	Glu	Ala	Trp	Cys	Ser	Val	Arg	Asp	
			100					105					110			
Leu	Pro	Ala	Leu	Gln	Glu	Ala	Leu	Arg	Asp	Ser	Ser	Met	Glu	Glu	Gly	
	115					120						125				
Val	Ser	Ala	Val	Ala	His	Arg	Ile	Pro	Cys	Arg	Asp	Met	Pro	Pro	Thr	
	130				135					140						
Leu	Ile	Arg	Thr	Asn	Arg	Phe	Thr	Ala	Ser	Phe	Gln	Gly	Ile	Val	Asp	
145				150				155						160		
Ala	Tyr	Gly	Val	Gly	Arg	Tyr	Gln	Glu	Val	Asn	Pro	Ala	Pro	Tyr	Thr	
			165					170					175			
Ile	Ile	Thr	Phe	Pro	Phe	Leu	Phe	Ala	Val	Met	Phe	Gly	Asp	Val	Gly	
		180				185						190				
His	Gly	Leu	Leu	Met	Phe	Leu	Phe	Ala	Leu	Ala	Met	Val	Leu	Ala	Glu	
	195					200					205					
Asn	Arg	Pro	Ala	Val	Lys	Ala	Ala	Gln	Asn	Glu	Ile	Trp	Gln	Thr	Phe	
	210				215					220						
Phe	Arg	Gly	Arg	Tyr	Leu	Leu	Leu	Leu	Met	Gly	Leu	Phe	Ser	Ile	Tyr	
225				230				235						240		
Thr	Gly	Phe	Ile	Tyr	Asn	Glu	Cys	Phe	Ser	Arg	Ala	Thr	Ser	Ile	Phe	
			245					250					255			
Pro	Ser	Gly	Trp	Ser	Val	Ala	Ala	Met	Ala	Asn	Gln	Ser	Gly	Trp	Ser	
		260				265						270				
Asp	Ala	Phe	Leu	Ala	Gln	His	Thr	Met	Leu	Thr	Leu	Asp	Pro	Asn	Val	
	275					280					285					
Thr	Gly	Val	Phe	Leu	Gly	Pro	Tyr	Pro	Phe	Gly	Ile	Asp	Pro	Ile	Trp	

290	295	300
Ser Leu Ala Ala Asn His	Leu Ser Phe Leu Asn Ser Phe Lys Met Lys	
305	310	315
Met Ser Val Ile Leu Gly Val Val His Met Ala Phe Gly Val Val Leu		320
	325	330
Gly Val Phe Asn His Val His Phe Gly Gln Arg His Arg Leu Leu Leu		335
	340	345
Glu Thr Leu Pro Glu Leu Thr Phe Leu Leu Gly Leu Phe Gly Tyr Leu		350
	355	360
Val Phe Leu Val Ile Tyr Lys Trp Leu Cys Val Trp Ala Ala Arg Ala		365
	370	375
Ala Ser Ala Pro Ser Ile Leu Ile His Phe Ile Asn Met Phe Leu Phe		380
385	390	395
Ser His Ser Pro Ser Asn Arg Leu Leu Tyr Pro Arg Gln Glu Val Val		400
	405	410
Gln Ala Thr Leu Val Val Leu Ala Leu Ala Met Val Pro Ile Leu Leu		415
	420	425
Leu Gly Thr Pro Leu His Leu Leu His Arg His Arg Arg Arg Leu Arg		430
	435	440
Arg Arg Pro Ala Asp Arg Gln Glu Glu Asn Lys Ala Gly Leu Leu Asp		445
	450	455
Leu Pro Asp Ala Ser Val Asn Gly Trp Ser Ser Asp Glu Glu Lys Ala		460
465	470	475
Gly Gly Leu Asp Asp Glu Glu Glu Ala Glu Leu Val Pro Ser Glu Val		480
	485	490
Leu Met His Gln Ala Ile His Thr Ile Glu Phe Cys Leu Gly Cys Val		495
	500	505
Ser Asn Thr Ala Ser Tyr Leu Arg Leu Trp Ala Leu Ser Leu Ala His		510
	515	520
Ala Gln Leu Ser Glu Val Leu Trp Ala Met Val Met Arg Ile Gly Leu		525
	530	535
Gly Leu Gly Arg Glu Val Gly Val Ala Ala Val Val Leu Val Pro Ile		540
545	550	555
Phe Ala Ala Phe Ala Val Met Thr Val Ala Ile Leu Leu Val Met Glu		560
	565	570
Gly Leu Ser Ala Phe Leu His Ala Leu Arg Leu His Trp Val Glu Phe		575
	580	585
Gln Asn Lys Phe Tyr Ser Gly Thr Gly Tyr Lys Leu Ser Pro Phe Thr		590
	595	600
Phe Ala Ala Thr Asp Asp		605
610		

(2) 配列番号：3の情報：

(i) 配列の特性：

(A) 配列の長さ： 13アミノ酸

(B) 配列の型： アミノ酸

(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

(iii) ハイボセティカル : YES

(xi) 配列の記載 : 配列番号 : 3 :

Arg	Arg	Pro	Ala	Asp	Arg	Gln	Glu	Glu	Asn	Lys	Ala	Gly
1				5					10			

(2) 配列番号 : 4の情報 :

(i) 配列の特性 :

(A) 配列の長さ : 14アミノ酸

(B) 配列の型 : アミノ酸

(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

(iii) ハイボセティカル : YES

(xi) 配列の記載 : 配列番号 : 4 :

Ser	Ser	Asp	Glu	Glu	Lys	Ala	Gly	Gly	Leu	Asp	Asp	Glu	Glu
1				5					10				

(2) 配列番号 : 5の情報 :

(i) 配列の特性 :

(A) 配列の長さ : 14アミノ酸

(B) 配列の型 : アミノ酸

(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

(iii) ハイボセティカル : YES

(xi) 配列の記載 : 配列番号 : 5 :

Val	Glu	Phe	Gln	Asn	Lys	Phe	Tyr	Ser	Gly	Thr	Gly	Tyr	Lys
1				5					10				

(2) 配列番号 : 6の情報 :

(i) 配列の特性 :

(A) 配列の長さ : 16アミノ酸

(B) 配列の型 : アミノ酸

(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

(iii) ハイボセティカル : YES

(xi) 配列の記載 : 配列番号 : 6 :

Ser	Gly	Thr	Gly	Tyr	Lys	Leu	Ser	Pro	Phe	Thr	Phe	Ala	Ala	Thr	Asp
1					5				10					15	

(2) 配列番号 : 7の情報 :

(i) 配列の特性 :

(A) 配列の長さ : 14アミノ酸

(B) 配列の型 : アミノ酸

(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
 (iii) ハイボセティカル : YES
 (xi) 配列の記載 : 配列番号 : 7 :
 Asp Leu Pro Asp Ala Ser Val Asn Gly Trp Ser Ser Asp Glu
 1 5 10

(2) 配列番号 : 8の情報 :

- (i) 配列の特性 :
 (A) 配列の長さ : 14アミノ酸
 (B) 配列の型 : アミノ酸
 (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
 (iii) ハイボセティカル : YES
 (xi) 配列の記載 : 配列番号 : 8 :
 Gln Glu Ala Leu Arg Asp Ser Ser Met Glu Glu Gly Val Ser Ala
 1 5 10

(2) 配列番号 : 9の情報 :

- (i) 配列の特性 :
 (A) 配列の長さ : 14アミノ酸
 (B) 配列の型 : アミノ酸
 (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
 (iii) ハイボセティカル : YES
 (xi) 配列の記載 : 配列番号 : 9 :
 Ala Asn Gln Ser Gly Trp Ser Asp Ala Phe Leu Ala Gln His
 1 5 10

(2) 配列番号 : 10 :

- (i) 配列の特性 :
 (A) 配列の長さ : 14塩基
 (B) 配列の型 : 核酸
 (C) 鎖の数 : 一本鎖
 (D) トポロジー : 直鎖状
 (ii) 配列の種類 : 他の核酸
 (A) 他の核酸の説明 : /desc = "oligonucleotide"
 (iii) ハイボセティカル : YES
 (xi) 配列の記載 : 配列番号 : 10 :

GACGGAACAG CTTC

(2) 配列番号 : 11の情報 :

- (i) 配列の特性 :
 (A) 配列の長さ : 13塩基

- (B) 配列の型 : 核酸
 (C) 鎖の数 : 一本鎖
 (D) トポロジ : 直鎖状
 (ii) 配列の種類 : 他の核酸
 (A) 他の核酸の説明 /desc = "oligonucleotide"
 (iii) ハイボセティカル : YES
 (xi) 配列の記載 : 配列番号 : 11 :

TGCGTCTGGT TCT

13

(2) 配列番号 : 12の説明 :

- (i) 配列の特性 :
 (A) 配列の長さ : 2488塩基
 (B) 配列の型 : 核酸
 (C) 鎖の数 : 一本鎖
 (D) トポロジ : 直鎖状
 (ii) 配列の種類 : cDNA
 (iii) ハイボセティカル : NO
 (ix) 配列の特徴 :
 (A) 特徴を表す記号 : CDS
 (B) 存在位置 : 537..2378

(xi) 配列の記載 : 配列番号 : 12 :

```

GGACGCCCCCT GCTCCAGGCC CCCGGGGGGC CGCACCAGGA CCTGAGGGTC AAGTGAGTGA      60
GGGATGACCT CATGCCCTTT CTGGCCAGCC CAGAACCCTT GGCCAGTCGC TGGGCTGGGC      120
CAGGCTGAGC TCCGACTCCT TGTCCAGTGC TCTCCCCAGG CTGGCCCCGC CTCCTCCTTC      180
AGGCCCCGGA CTTCCACAG TCCCAAGCCC TAGCCCTAGG GGGTTCTCCT CTTCTGGTCC      240
TGCCCCGGGAG GCCTCCTGCC TTCCCCTGTG GGCAGGGCCA GTGTGCCCAA TTGCCCGATT      300
GCCCCGTGCTG GGCAGGGTCC TGCCCGGGGG GCCTGGTGGG GGAGGCAGGG CAGGAGGTTG      360
GAGCAGCCCT GCCCAGCCCC GTGGCCGCCA GCTTTGTGGC AGGTGCCGTG GAGCCCCACA      420
AGGCCCTGCTC CTTAGAGCGC CTGCTCTGGA GGGCCTGCCG CGGCTTCCTC ATTGCCAGCT      480
TCAGGGAGCT GGAGCAGCCG CTGGAGCACC CCGTGACGGG CGAGCCAGCC ACGTGG      536
ATG ACC TTC CTC ATC TCC TAC TGG GGT GAG CAG ATC GGA CAG AAG ATC      584
Met Thr Phe Leu Ile Ser Tyr Trp Gly Glu Gln Ile Gly Gln Lys Ile
  1             5             10            15
CGC AAG ATC ACG GAC TGC TTC CAC TGC CAC GTC TTC CCG TTT CTG CAG      632
Arg Lys Ile Thr Asp Cys Phe His Cys His Val Phe Pro Phe Leu Gln
      20             25             30
CAG GAG GAG GCC CGC CTC GGG GCC CTG CAG CAG CTG CAA CAG CAG AGC      680
Gln Glu Glu Ala Arg Leu Gly Ala Leu Gln Gln Leu Gln Gln Gln Ser
      35             40             45
CAG GAG CTG CAG GAG GTC CTC GGG GAG ACA GAG CGG TTC CTG AGC CAG      728
Gln Glu Leu Gln Glu Val Leu Gly Glu Thr Glu Arg Phe Leu Ser Gln
      50             55             60
GTG CTA GGC CGG GTG CTG CAG CTG CTG CCG CCA GGG CAG GTG CAG GTC      776
Val Leu Gly Arg Val Leu Gln Leu Leu Pro Pro Gly Gln Val Gln Val
      65             70             75             80
CAC AAG ATG AAG GCC GTG TAC CTG GCC CTG AAC CAG TGC AGC GTG AGC      824
His Lys Met Lys Ala Val Tyr Leu Ala Leu Asn Gln Cys Ser Val Ser
      85             90             95
ACC ACG CAC AAG TGC CTC ATT GCC GAG GCC TGG TGC TCT GTG CGA GAC      872

```

Thr	Thr	His	Lys	Cys	Leu	Ile	Ala	Glu	Ala	Trp	Cys	Ser	Val	Arg	Asp		
			100						105								
CTG	CCC	GCC	CTG	CAG	GAG	GCC	CTG	CAG	GAC	AGC	TCG	ATG	GAG	GAG	GGA	920	
Leu	Pro	Ala	Leu	Gln	Glu	Ala	Leu	Gln	Asp	Ser	Ser	Met	Glu	Glu	Gly		
			115						120								
GTG	AGT	GCC	GTG	GCT	CAC	CGC	ATC	CCC	TGC	CGG	GAC	ATG	CCC	CCC	ACA	968	
Val	Ser	Ala	Val	Ala	His	Arg	Ile	Pro	Cys	Arg	Asp	Met	Pro	Pro	Thr		
			130						135								
CTC	ATC	CGC	ACC	AAC	CGC	TTC	ACG	GCC	AGC	TTC	CAG	GGC	ATC	GTG	GAT	1016	
Leu	Ile	Arg	Thr	Asn	Arg	Phe	Thr	Ala	Ser	Phe	Gln	Gly	Ile	Val	Asp		
			145						150						160		
GCC	TAC	GGC	GTG	GGC	CGC	TAC	CAG	GAG	GTC	AAC	CCC	GCT	CCC	TAC	ACC	1064	
Ala	Tyr	Gly	Val	Gly	Arg	Tyr	Gln	Glu	Val	Asn	Pro	Ala	Pro	Tyr	Thr		
			165						170						175		
ATC	ATC	ACC	TTC	CCC	TTC	CTG	TTT	GCT	GTG	ATG	TTC	GGG	GAT	GTG	GGC	1112	
Ile	Ile	Thr	Phe	Pro	Phe	Leu	Phe	Ala	Val	Met	Phe	Gly	Asp	Val	Gly		
			180						185						190		
CAC	GGG	CTG	CTC	ATG	TTC	CTC	TTC	GCC	CTG	GCC	ATG	GTC	CTT	GCG	GAG	1160	
His	Gly	Leu	Leu	Met	Phe	Leu	Phe	Ala	Leu	Ala	Met	Val	Leu	Ala	Glu		
			195						200						205		
AAC	CGA	CCG	GCT	GTG	AAG	GCC	GCG	CAG	AAC	GAG	ATC	TGG	CAG	ACT	TTC	1208	
Asn	Arg	Pro	Ala	Val	Lys	Ala	Ala	Gln	Asn	Glu	Ile	Trp	Gln	Thr	Phe		
			210						215						220		
TTC	AGG	GGC	CGC	TAC	CTG	CTC	CTG	CTT	ATG	GGC	CTG	TTC	TCC	ATC	TAC	1256	
Phe	Arg	Gly	Arg	Tyr	Leu	Leu	Leu	Leu	Met	Gly	Leu	Phe	Ser	Ile	Tyr		
			225						230						240		
ACC	GGC	TTC	ATC	TAC	AAC	GAG	TGC	TTC	AGT	CGC	GCC	ACC	AGC	ATC	TTC	1304	
Thr	Gly	Phe	Ile	Tyr	Asn	Glu	Cys	Phe	Ser	Arg	Ala	Thr	Ser	Ile	Phe		
			245						250						255		
CCC	TCG	GGC	TGG	AGT	GTG	GCC	GCC	ATG	GCC	AAC	CAG	TCT	GGC	TGG	AGT	1352	
Pro	Ser	Gly	Trp	Ser	Val	Ala	Ala	Met	Ala	Asn	Gln	Ser	Gly	Trp	Ser		
			260						265						270		
GAT	GCA	TTC	CTG	GCC	CAG	CAC	ACG	ATG	CTT	ACC	CTG	GAT	CCC	AAC	GTC	1400	
Asp	Ala	Phe	Leu	Ala	Gln	His	Thr	Met	Leu	Thr	Leu	Asp	Pro	Asn	Val		
			275						280						285		
ACC	GGT	GTC	TTC	CTG	GGA	CCC	TAC	CCC	TTT	GGC	ATC	GAT	CCT	ATT	TGG	1448	
Thr	Gly	Val	Phe	Leu	Gly	Pro	Tyr	Pro	Phe	Gly	Ile	Asp	Pro	Ile	Trp		
			290						295						300		
AGC	CTG	GCT	GCC	AAC	CAC	TTG	AGC	TTC	CTC	AAC	TCC	TTC	AAG	ATG	AAG	1496	
Ser	Leu	Ala	Ala	Asn	His	Leu	Ser	Phe	Leu	Asn	Ser	Phe	Lys	Met	Lys		
			305						310						320		
ATG	TCC	GTC	ATC	CTG	GGC	GTC	GTG	CAC	ATG	GCC	TTT	GGG	GTG	GTC	CTC	1544	
Met	Ser	Val	Ile	Leu	Gly	Val	Val	His	Met	Ala	Phe	Gly	Val	Val	Leu		
			325						330								

GTG TTC CTA GTC ATC TAC AAG TGG CTG TGT GTC TGG GCT GCC AGG GCC	1688
Val Phe Leu Val Ile Tyr Lys Trp Leu Cys Val Trp Ala Ala Arg Ala	
370 375 380	
GCC TCG GCC CCC AGC ATC CTC ATC CAC TTC ATC AAC ATG TTC CTC TTC	1736
Ala Ser Ala Pro Ser Ile Leu Ile His Phe Ile Asn Met Phe Leu Phe	
385 390 395 400	
TCC CAC AGC CCC AGC AAC AGG CTG CTC TAC CCC CGG CAG GAG GTG GTC	1784
Ser His Ser Pro Ser Asn Arg Leu Leu Tyr Pro Arg Gln Glu Val Val	
405 410 415	
CAG GCC ACG CTG GTG GTC CTG GCC TTG GCC ATG GTG CCC ATC CTG CTG	1832
Gln Ala Thr Leu Val Val Leu Ala Leu Ala Met Val Pro Ile Leu Leu	
420 425 430	
CTT GGC ACA CCC CTG CAC CTG CTG CAC CGC CAC CGC CGC CTG CGG	1880
Leu Gly Thr Pro Leu His Leu Leu His Arg His Arg Arg Arg Leu Arg	
435 440 445	
AGG AGG CCC GCT GAC CGA CAG GAG GAA AAC AAG GCC GGG TTG CTG GAC	1928
Arg Arg Pro Ala Asp Arg Gln Glu Glu Asn Lys Ala Gly Leu Leu Asp	
450 455 460	
CTG CCT GAC GCA TCT GTG AAT GGC TGG AGC TCC GAT GAG GAA AAG GCA	1976
Leu Pro Asp Ala Ser Val Asn Gly Trp Ser Ser Asp Glu Glu Lys Ala	
465 470 475 480	
GGG GGC CTG GAT GAT GAA GAG GAG GCC GAG CTC GTC CCC TCC GAG GTG	2024
Gly Gly Leu Asp Asp Glu Glu Glu Ala Glu Leu Val Pro Ser Glu Val	
485 490 495	
CTC ATG CAC CAG GCC ATC CAC ACC ATC GAG TTC TGC CTG GGC TGC GTC	2072
Leu Met His Gln Ala Ile His Thr Ile Glu Phe Cys Leu Gly Cys Val	
500 505 510	
TCC AAC ACC GCC TCC TAC CTG CGC CTG TGG GCC CTG AGC CTG GCC CAC	2120
Ser Asn Thr Ala Ser Tyr Leu Arg Leu Trp Ala Leu Ser Leu Ala His	
515 520 525	
GCC CAG CTG TCC GAG GTT CTG TGG GCC ATG GTG ATG CGC ATA GGC CTG	2168
Ala Gln Leu Ser Glu Val Leu Trp Ala Met Val Met Arg Ile Gly Leu	
530 535 540	
GGC CTG GGC CGG GAG GTG GGC GTG GCG GCT GTG GTG CTG GTC CCC ATC	2216
Gly Leu Gly Arg Glu Val Gly Val Ala Ala Val Val Leu Val Pro Ile	
545 550 555 560	
TTT GCC GCC TTT GCC GTG ATG ACC GTG GCT ATC CTG CTG GTG ATG GAG	2264
Phe Ala Ala Phe Ala Val Met Thr Val Ala Ile Leu Leu Val Met Glu	
565 570 575	
GGA CTC TCA GCC TTC CTG CAC GCC CTG CGG CTG CAC TGG GTG GAA TTC	2312
Gly Leu Ser Ala Phe Leu His Ala Leu Arg Leu His Trp Val Glu Phe	
580 585 590	
CAG AAC AAG TTC TAC TCA GGC ACG GGC TAC AAG CTG AGT CCC TTC ACC	2360
Gln Asn Lys Phe Tyr Ser Gly Thr Gly Tyr Lys Leu Ser Pro Phe Thr	
595 600 605	
TTC GCT GCC ACA GAT GAC TAGGGCCAC TGCAGGTCCT GCCAGACCTC	2408
Phe Ala Ala Thr Asp Asp	
610	
CTTCCTGACC TCTGAGGCAG GAGAGGAATA AAGACGGTCC GCCCTGGCAA AAAAAAAAAA	2468
AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA	2488

(2) 配列番号：13の情報：

(i) 配列の特性：

(A) 配列の長さ：614アミノ酸

(B) 配列の型：アミノ酸

(D) トポロジー：直鎖状

(ii) 配列の種類：タンパク質

(xi) 配列の記載：配列番号：13：

```

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

```

325								330						335		
Gly	Val	Phe	Asn	His	Val	His	Phe	Gly	Gln	Arg	His	Arg	Leu	Leu	Leu	
340								345						350		
Glu	Thr	Leu	Pro	Glu	Leu	Thr	Phe	Leu	Leu	Gly	Leu	Phe	Gly	Tyr	Leu	
355								360						365		
Val	Phe	Leu	Val	Ile	Tyr	Lys	Trp	Leu	Cys	Val	Trp	Ala	Ala	Arg	Ala	
370								375						380		
Ala	Ser	Ala	Pro	Ser	Ile	Leu	Ile	His	Phe	Ile	Asn	Met	Phe	Leu	Phe	
385								390						395		
Ser	His	Ser	Pro	Ser	Asn	Arg	Leu	Leu	Tyr	Pro	Arg	Gln	Glu	Val	Val	
405								410						415		
Gln	Ala	Thr	Leu	Val	Val	Leu	Ala	Leu	Ala	Met	Val	Pro	Ile	Leu	Leu	
420								425						430		
Leu	Gly	Thr	Pro	Leu	His	Leu	Leu	His	Arg	His	Arg	Arg	Arg	Leu	Arg	
435								440						445		
Arg	Arg	Pro	Ala	Asp	Arg	Gln	Glu	Glu	Asn	Lys	Ala	Gly	Leu	Leu	Asp	
450								455						460		
Leu	Pro	Asp	Ala	Ser	Val	Asn	Gly	Trp	Ser	Ser	Asp	Glu	Glu	Lys	Ala	
465								470						475		
Gly	Gly	Leu	Asp	Asp	Glu	Glu	Glu	Ala	Glu	Leu	Val	Pro	Ser	Glu	Val	
485								490						495		
Leu	Met	His	Gln	Ala	Ile	His	Thr	Ile	Glu	Phe	Cys	Leu	Gly	Cys	Val	
500								505						510		
Ser	Asn	Thr	Ala	Ser	Tyr	Leu	Arg	Leu	Trp	Ala	Leu	Ser	Leu	Ala	His	
515								520						525		
Ala	Gln	Leu	Ser	Glu	Val	Leu	Trp	Ala	Met	Val	Met	Arg	Ile	Gly	Leu	
530								535						540		
Gly	Leu	Gly	Arg	Glu	Val	Gly	Val	Ala	Ala	Val	Val	Leu	Val	Pro	Ile	
545								550						555		
Phe	Ala	Ala	Phe	Ala	Val	Met	Thr	Val	Ala	Ile	Leu	Leu	Val	Met	Glu	
565								570						575		
Gly	Leu	Ser	Ala	Phe	Leu	His	Ala	Leu	Arg	Leu	His	Trp	Val	Glu	Phe	
580								585						590		
Gln	Asn	Lys	Phe	Tyr	Ser	Gly	Thr	Gly	Tyr	Lys	Leu	Ser	Pro	Phe	Thr	
595								600						605		
Phe	Ala	Ala	Thr	Asp	Asp											
610																