(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-549761
(P2023-549761A)
(43)公表日　令和5年11月29日(2023.11.29)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
C12N	*15/62*	*(2006.01)*	C12N	15/62	Z	4B064
C07K	*19/00*	*(2006.01)*	C07K	19/00	ZNA	4B065
C07K	*16/18*	*(2006.01)*	C07K	16/18		4C076
C12N	*9/50*	*(2006.01)*	C12N	9/50		4C084
C12N	*15/13*	*(2006.01)*	C12N	15/13		4C086

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全219頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-527977(P2023-527977)
(86)(22)出願日　令和3年11月5日(2021.11.5)
(85)翻訳文提出日　令和5年6月21日(2023.6.21)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/058276
(87)国際公開番号　WO2022/099025
(87)国際公開日　令和4年5月12日(2022.5.12)
(31)優先権主張番号　63/110,616
(32)優先日　令和2年11月6日(2020.11.6)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　523165271
フラックス セラピューティクス，インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 １００１７，ニューヨーク，３７階，２２０イースト ４２番 ストリート
(74)代理人　100092783
弁理士　小林 浩
(74)代理人　100120134
弁理士　大森 規雄
(74)代理人　100131990
弁理士　大野 玲恵
(72)発明者　ローブ，アンドレアス
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２７３９，マタポイセット，コーヴ ス
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　核タンパク質ターゲティング操作脱ユビキチン化酵素およびその使用方法

(57)【要約】
脱ユビキチン化酵素の触媒ドメイン、またはその機能的断片もしくは機能的バリアントを含むエフェクタードメインと；核タンパク質と特異的に結合する部分を含むターゲティングドメインとを含む融合タンパク質が、本明細書に提供される。遺伝性疾患を含む疾患を治療するために融合タンパク質を使用する方法もまた、本明細書に提供される。

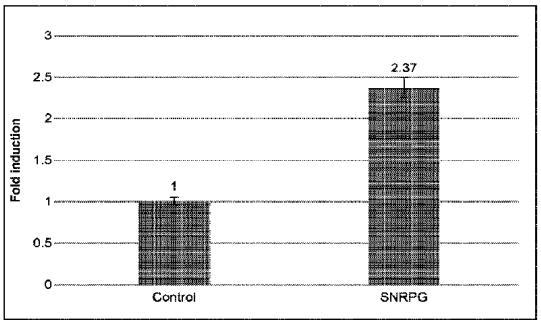


FIG. 3

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ａ．　脱ユビキチン化酵素の触媒ドメイン、またはその機能的断片もしくは機能的バリアントを含むエフェクタードメインと；
ｂ．　核タンパク質と特異的に結合するターゲティング部分を含むターゲティングドメインと
を含む融合タンパク質。
【請求項２】
前記脱ユビキチン化酵素が、システインプロテアーゼまたはメタロプロテアーゼである、請求項１に記載の融合タンパク質。
【請求項３】
前記脱ユビキチン化酵素がシステインプロテアーゼである、請求項２に記載の融合タンパク質。
【請求項４】
前記システインプロテアーゼが、ユビキチン特異的プロテアーゼ（ＵＳＰ）、ユビキチンＣ末端ヒドロラーゼ（ＵＣＨ）、マシャド－ジョセフィンドメインプロテアーゼ（ＭＪＤ）、卵巣腫瘍プロテアーゼ（ＯＴＵ）、ＭＩＮＤＹプロテアーゼ、またはＺＵＦＳＰプロテアーゼである、請求項３に記載の融合タンパク質。
【請求項５】
前記システインプロテアーゼがＵＳＰである、請求項４に記載の融合タンパク質。
【請求項６】
前記ＵＳＰが、ＵＳＰ１、ＵＳＰ２、ＵＳＰ３、ＵＳＰ４、ＵＳＰ５、ＵＳＰ６、ＵＳＰ７、ＵＳＰ８、ＵＳＰ９Ｘ、ＵＳＰ９Ｙ、ＵＳＰ１０、ＵＳＰ１１、ＵＳＰ１２、ＵＳＰ１３、ＵＳＰ１４、ＵＳＰ１５、ＵＳＰ１６、ＵＳＰ１７、ＵＳＰ１７Ｌ２、ＵＳＰ１７Ｌ３、ＵＳＰ１７Ｌ４、ＵＳＰ１７Ｌ５、ＵＳＰ１７Ｌ７、ＵＳＰ１７Ｌ８、ＵＳＰ１８、ＵＳＰ１９、ＵＳＰ２０、ＵＳＰ２１、ＵＳＰ２２、ＵＳＰ２３、ＵＳＰ２４、ＵＳＰ２５、ＵＳＰ２６、ＵＳＰ２７Ｘ、ＵＳＰ２８、ＵＳＰ２９、ＵＳＰ３０、ＵＳＰ３１、ＵＳＰ３２、ＵＳＰ３３、ＵＳＰ３４、ＵＳＰ３５、ＵＳＰ３６、ＵＳＰ３７、ＵＳＰ３８、ＵＳＰ３９、ＵＳＰ４０、ＵＳＰ４１、ＵＳＰ４２、ＵＳＰ４３、ＵＳＰ４４、ＵＳＰ４５、またはＵＳＰ４６である、請求項５に記載の融合タンパク質。
【請求項７】
前記システインプロテアーゼがＵＣＨである、請求項４に記載の融合タンパク質。
【請求項８】
前記ＵＣＨが、ＢＡＰ１、ＵＣＨＬ１、ＵＣＨＬ３、またはＵＣＨＬ５である、請求項７に記載の融合タンパク質。
【請求項９】
前記システインプロテアーゼがＭＪＤである、請求項４に記載の融合タンパク質。
【請求項１０】
前記ＭＪＤが、ＡＴＸＮ３またはＡＴＸＮ３Ｌである、請求項９に記載の融合タンパク質。
【請求項１１】
前記システインプロテアーゼがＯＴＵである、請求項４に記載の融合タンパク質。
【請求項１２】
前記ＯＴＵが、ＯＴＵＢ１またはＯＴＵＢ２である、請求項１１に記載の融合タンパク質。
【請求項１３】
前記システインプロテアーゼがＭＩＮＤＹである、請求項４に記載の融合タンパク質。
【請求項１４】
前記ＭＩＮＤＹが、ＭＩＮＤＹ１、ＭＩＮＤＹ２、ＭＩＮＤＹ３、またはＭＩＮＤＹ４である、請求項１３に記載の融合タンパク質。

【請求項１５】
前記システインプロテアーゼがＺＵＦＳＰである、請求項４に記載の融合タンパク質。
【請求項１６】
前記ＺＵＦＳＰがＺＵＰ１である、請求項１５に記載の融合タンパク質。
【請求項１７】
前記脱ユビキチン化酵素がメタロプロテアーゼである、請求項２に記載の融合タンパク質。
【請求項１８】
前記メタロプロテアーゼがＪａｂ１／Ｍｏｖ３４／Ｍｐｒ１　Ｐａｄ１　Ｎ末端＋（ＭＰＮ＋）（ＪＡＭＭ）ドメインプロテアーゼである、請求項１７に記載の融合タンパク質。
【請求項１９】
前記脱ユビキチン化酵素が、配列番号１～１１２のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む、前記請求項のいずれか一項に記載の融合タンパク質。
【請求項２０】
前記触媒ドメインが、配列番号１～１１２のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一の脱ユビキチン化酵素に由来する触媒ドメインを含む、前記請求項のいずれか一項に記載の融合タンパク質。
【請求項２１】
前記触媒ドメインが、配列番号１１３～２２０または４２３のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む、前記請求項のいずれか一項に記載の融合タンパク質。
【請求項２２】
前記触媒ドメインが、配列番号４２３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む、前記請求項のいずれか一項に記載の融合タンパク質。
【請求項２３】
核タンパク質と特異的に結合する前記部分が、抗体、またはその機能的断片もしくは機能的バリアントを含む、前記請求項のいずれか一項に記載の融合タンパク質。
【請求項２４】
前記抗体、またはその機能的断片もしくは機能的バリアントが、完全長抗体、単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）、ｓｃＦｖ２、ｓｃＦｖ－Ｆｃ、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆ（ｖ）、ＶＨＨ、$(VHH)_2$を含む、請求項２３に記載の融合タンパク質。
【請求項２５】
前記抗体、またはその機能的断片もしくは機能的バリアントが、ＶＨＨまたは$(VHH)_2$を含む、請求項２３に記載の融合タンパク質。
【請求項２６】
前記核タンパク質が転写因子である、前記請求項のいずれか一項に記載の融合タンパク質。
【請求項２７】
前記核タンパク質が、クロモドメイン－ヘリカーゼ－ＤＮＡ結合タンパク質２（ＣＨＤ２）、アルギニン－グルタミン酸ジペプチドリピートタンパク質（ＲＥＲＥ）、サイクリ

ン依存性キナーゼ様５（ＣＤＫＬ５）、メチル－ＣｐＧ結合タンパク質２（ＭＥＣＰ２）、ヒストン－リジンＮ－メチルトランスフェラーゼ２Ｄ（ＫＭＴ２Ｄ）、ヒストン－リジンＮ－メチルトランスフェラーゼＳＥＴＤ５（ＳＥＴＤ５）、ジンクフィンガーＥ－ボックス結合ホメオボックス２（ＺＥＢ２）、カルモジュリン結合転写活性化因子１（ＣＡＭＴＡ１）、シナプス機能調節因子ＦＭＲ１（ＦＭＲ１）、プレ－ｍＲＮＡ－プロセシング－スプライシング因子８（ＰＲＰＦ８）、レチノイン酸誘導タンパク質１（ＲＡＩ１）、ＣＲＥＢ結合タンパク質（ＣＲＥＢＢＰ）、ニューロフィブロミン（ＮＦ１）、およびヒストン－リジンＮ－メチルトランスフェラーゼ２Ａ（ＫＭＴ２Ａ）、クロモドメイン－ヘリカーゼ－ＤＮＡ結合タンパク質４（ＣＨＤ４）、Ｈ３リジン－３６特異的ヒストン－リジンＮ－メチルトランスフェラーゼ（ＮＳＤ１）、ＲＮＡポリメラーゼＩＩ転写メディエーターサブユニット１３様（ＭＥＤ１３Ｌ）、染色体構造維持タンパク質１Ａ（ＳＭＣ１Ａ）、高可能性グローバル転写活性化因子ＳＮＦ２Ｌ２（ＳＭＡＲＣＡ２）、ＡＴリッチ相互作用ドメイン含有タンパク質１Ｂ（ＡＲＩＤ１Ｂ）、ＺＮＦドメインを有するｐｏｇｏ転移因子（ＰＯＧＺ）、ヒストンアセチルトランスフェラーゼＫＡＴ６Ｂ（ＫＡＴ６Ｂ）、ＡＴ－フックＤＮＡ結合モチーフ含有タンパク質１（ＡＨＤＣ１）、ヒストンアセチルトランスフェラーゼｐ３００（ＥＰ３００）、ＩＱモチーフおよびＳＥＣ７ドメイン含有タンパク質２（ＩＱＳＥＣ２）、転写因子２０（ＴＣＦ２０）、推定ポリコーム群タンパク質ＡＳＸＬ３（ＡＳＸＬ３）、ヒストンアセチルトランスフェラーゼＫＡＴ６Ａ（ＫＡＴ６Ａ）、核内低分子リボ核タンパク質Ｇ（ＳＮＲＰＧ）、Ｕ６　ｓｎＲＮＡ関連Ｓｍ様タンパク質ＬＳｍ２（ＬＳＭ２）、または核タンパク質２（ＮＵＰＲ２）である、前記請求項のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

【請求項２８】

前記核タンパク質が、クロモドメイン－ヘリカーゼ－ＤＮＡ結合タンパク質２（ＣＨＤ２）、アルギニン－グルタミン酸ジペプチドリピートタンパク質（ＲＥＲＥ）、サイクリン依存性キナーゼ様５（ＣＤＫＬ５）、メチル－ＣｐＧ結合タンパク質２（ＭＥＣＰ２）、ヒストン－リジンＮ－メチルトランスフェラーゼ２Ｄ（ＫＭＴ２Ｄ）、ヒストン－リジンＮ－メチルトランスフェラーゼＳＥＴＤ５（ＳＥＴＤ５）、ジンクフィンガーＥ－ボックス結合ホメオボックス２（ＺＥＢ２）、カルモジュリン結合転写活性化因子１（ＣＡＭＴＡ１）、シナプス機能調節因子ＦＭＲ１（ＦＭＲ１）、プレ－ｍＲＮＡ－プロセシング－スプライシング因子８（ＰＲＰＦ８）、レチノイン酸誘導タンパク質１（ＲＡＩ１）、ＣＲＥＢ結合タンパク質（ＣＲＥＢＢＰ）、ニューロフィブロミン（ＮＦ１）、およびヒストン－リジンＮ－メチルトランスフェラーゼ２Ａ（ＫＭＴ２Ａ）、クロモドメイン－ヘリカーゼ－ＤＮＡ結合タンパク質４（ＣＨＤ４）、Ｈ３リジン－３６特異的ヒストン－リジンＮ－メチルトランスフェラーゼ（ＮＳＤ１）、ＲＮＡポリメラーゼＩＩ転写メディエーターサブユニット１３様（ＭＥＤ１３Ｌ）、染色体構造維持タンパク質１Ａ（ＳＭＣ１Ａ）、高可能性グローバル転写活性化因子ＳＮＦ２Ｌ２（ＳＭＡＲＣＡ２）、ＡＴリッチ相互作用ドメイン含有タンパク質１Ｂ（ＡＲＩＤ１Ｂ）、ＺＮＦドメインを有するｐｏｇｏ転移因子（ＰＯＧＺ）、ヒストンアセチルトランスフェラーゼＫＡＴ６Ｂ（ＫＡＴ６Ｂ）、ＡＴ－フックＤＮＡ結合モチーフ含有タンパク質１（ＡＨＤＣ１）、ヒストンアセチルトランスフェラーゼｐ３００（ＥＰ３００）、ＩＱモチーフおよびＳＥＣ７ドメイン含有タンパク質２（ＩＱＳＥＣ２）、転写因子２０（ＴＣＦ２０）、推定ポリコーム群タンパク質ＡＳＸＬ３（ＡＳＸＬ３）、またはヒストンアセチルトランスフェラーゼＫＡＴ６Ａ（ＫＡＴ６Ａ）である、前記請求項のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

【請求項２９】

前記核タンパク質が、配列番号２２１～２４８または４２４～４２６のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む、前記請求項のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

【請求項３０】

前記エフェクタードメインが、前記ターゲティングドメインと直接的に作動可能に接続

されている、前記請求項のいずれか一項に記載の融合タンパク質。
【請求項３１】
前記エフェクタードメインが、前記ターゲティングドメインと間接的に作動可能に接続されている、請求項１～２９のいずれか一項に記載の融合タンパク質。
【請求項３２】
前記エフェクタードメインが、ペプチドリンカーを介して前記ターゲティングドメインと間接的に作動可能に接続されている、請求項３１に記載の融合タンパク質。
【請求項３３】
前記エフェクタードメインおよび前記ターゲティングドメインがそれぞれの標的タンパク質と同時に結合できるために十分な長さのペプチドリンカーを介して、前記エフェクタードメインが、前記ターゲティングドメインと間接的に融合されている、請求項３２に記載の融合タンパク質。
【請求項３４】
前記ペプチドリンカーが、配列番号４２７～４３６もしくは２４９～３６７のうちいずれか１つのアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号４２７～４３６もしくは２４９～３６７のうちいずれか１つのアミノ酸配列を含む、請求項３２または３３に記載の融合タンパク質。
【請求項３５】
前記ペプチドリンカーが、配列番号４２７～４３６のうちいずれか１つのアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号４２７～４３６のうちいずれか１つのアミノ酸配列を含む、請求項３４に記載の融合タンパク質。
【請求項３６】
前記エフェクタードメインが、前記ターゲティングドメインのＣ末端と直接的または間接的のいずれかで作動可能に接続されている、前記請求項のいずれか一項に記載の融合タンパク質。
【請求項３７】
前記エフェクター部分が、前記ターゲティングドメインのＮ末端と直接的または間接的のいずれかで作動可能に接続されている、請求項１～３５のいずれか一項に記載の融合タンパク質。
【請求項３８】
核移行シグナル（ＮＬＳ）をさらに含む、前記請求項のいずれか一項に記載の融合タンパク質。
【請求項３９】
前記ＮＬＳが、前記融合タンパク質のＮ末端にある、請求項３８に記載の融合タンパク質。
【請求項４０】
前記ＮＬＳが、配列番号２４９～３６７のうちいずれか１つのアミノ酸配列を含む、請求項３８または３９に記載の融合タンパク質。
【請求項４１】
請求項１～４０のいずれか一項に記載の融合タンパク質をコードする核酸分子。
【請求項４２】
ＤＮＡ分子である、請求項４１に記載の核酸分子。
【請求項４３】
ＲＮＡ分子である、請求項４１に記載の核酸分子。
【請求項４４】
請求項４１～４３のいずれか一項に記載の核酸分子を含むベクター。
【請求項４５】
プラスミドまたはウイルスベクターである、請求項４４に記載のベクター。
【請求項４６】
請求項４１～４３のいずれか一項に記載の核酸を含むウイルス粒子。

【請求項４７】
請求項１～４０のいずれか一項に記載の融合タンパク質、請求項４１～４３のいずれか一項に記載の核酸分子、または請求項４４～４５のいずれか一項に記載のベクターを含むｉｎ　ｖｉｔｒｏの細胞または細胞集団。
【請求項４８】
請求項１～４０のいずれか一項に記載の融合タンパク質、請求項４１～４３のいずれか一項に記載の核酸分子、請求項４４～４５のいずれか一項に記載のベクター、または請求項４６に記載のウイルス粒子と、賦形剤とを含む医薬組成物。
【請求項４９】
ａ．　ｉｎ　ｖｉｔｒｏの細胞または細胞集団に、請求項４１～４３のいずれか一項に記載の核酸分子、請求項４４～４５のいずれか一項に記載のベクター、請求項４６に記載のウイルス粒子を導入すること；
ｂ．　前記細胞または細胞集団を培地中で前記融合タンパク質の発現に適した条件下で培養すること、
ｃ．　前記融合タンパク質を前記培地から単離すること、および
ｄ．　場合により前記融合タンパク質を精製すること
を含む、請求項１～４０のいずれか一項に記載の融合タンパク質を製造する方法。
【請求項５０】
請求項１～４０のいずれか一項に記載の融合タンパク質、請求項４１～４３のいずれか一項に記載の核酸分子、請求項４４～４５のいずれか一項に記載のベクター、請求項４６に記載のウイルス粒子、または請求項４８に記載の医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、対象における疾患を治療または予防する方法。
【請求項５１】
対象がヒトである、請求項５０に記載の方法。
【請求項５２】
前記疾患が、非罹患対照と比べた前記核タンパク質の機能的バージョンの発現の減少に関連する、請求項５０または５１に記載の方法。
【請求項５３】
前記疾患が、非罹患対照と比べた前記核タンパク質の機能的バージョンの安定性の減少に関連する、請求項５０～５２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５４】
前記疾患が、非罹患対照と比べた前記核タンパク質のユビキチン化の増加に関連する、請求項５０～５３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５５】
前記疾患が、非罹患対照と比べた前記核タンパク質のユビキチン化および分解の増加に関連する、請求項５０～５４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５６】
前記疾患が遺伝性疾患である、請求項５０～５５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５７】
前記疾患が、ＣＨＤ２脳症、ＣＤＫＬ５欠損障害、ＳＥＴＤ５症候群、ＣＡＭＴＡ１症候群、早期乳児てんかん性脳症２型、小児期発症てんかん性脳症、１ｐ３６欠失症候群、レット症候群、歌舞伎症候群１、精神遅滞常染色体優性２３、モワット－ウィルソン症候群、小脳性運動失調症、脆弱Ｘ症候群、網膜色素変性症１３、スミス－マギニス症候群、ルビンシュタイン－テイビ症候群、神経線維腫症（例えば１型）、ウィーデマン－スタイナー症候群、シフリム－ヒッツ－バイス症候群、ソトス症候群、ＭＥＤ１３Ｌ症候群、ＳＭＣ１Ａ症候群、ニコライデス－バライツァー症候群、ＡＲＩＤ１Ｂ関連障害、ホワイト－サットン症候群、ＫＡＴ６Ｂ障害、シア－ギブス症候群、メンケ－ヘネカム症候群２、ＩＱＳＥＣ２関連障害、ＴＣＦ２０関連障害、ベインブリッジ－ロパーズ症候群、またはＫＡＴＡ６症候群である、請求項５０～５６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５８】

ａ．　前記標的核タンパク質がＣＨＤ２であり、前記疾患が小児期発症てんかん性脳症である；
ｂ．　前記標的核タンパク質がＣＨＤ２であり、前記疾患がＣＨＤ２脳症である；
ｃ．　前記標的核タンパク質がＲＥＲＥであり、前記疾患が１ｐ３６欠失症候群である；
ｄ．　前記標的核タンパク質がＣＤＫＬ５であり、前記疾患が早期乳児てんかん性脳症（例えば２型）である；
ｅ．前記標的核タンパク質がＣＤＫＬ５であり、前記疾患がＣＤＫＬ５欠損障害である；
ｆ．　前記標的核タンパク質がＭＥＣＰ２であり、前記疾患がレット症候群である；
ｇ．　前記標的核タンパク質がＫＭＴ２Ｄであり、前記疾患が歌舞伎症候群１である；
ｈ．　前記標的核タンパク質がＳＥＴＤ５であり、前記疾患が精神遅滞常染色体優性２３である；
ｉ．　前記標的核タンパク質がＺＥＢ２であり、前記疾患がモワット－ウィルソン症候群である；
ｊ．　前記標的核タンパク質がＫＭＴ２Ａであり、前記疾患がウィーデマン－スタイナー症候群である；
ｋ．　前記標的核タンパク質がＣＨＤ４であり、前記疾患がシフリム－ヒッツ－バイス症候群である；
ｌ．　前記標的核タンパク質がＮＳＤ１であり、前記疾患がソトス症候群である；
ｍ．　前記標的核タンパク質がＳＭＣ１Ａであり、前記疾患がＳＭＣ１Ａ症候群である；
ｎ．　前記標的核タンパク質がＳＭＡＲＣＡ２であり、前記疾患がニコライデス－バライツァー症候群である；
ｏ．　前記標的核タンパク質がＡＲＩＤ１Ｂであり、前記疾患がＡＲＩＤ１Ｂ関連障害である；
ｐ．　前記標的核タンパク質がＰＯＧＺであり、前記疾患がホワイト－サットン症候群である；
ｑ．　前記標的核タンパク質がＫＡＴ６Ｂであり、前記疾患がＫＡＴ６Ｂ障害である；
ｒ．　前記標的核タンパク質がＡＨＤＣ１であり、前記遺伝性疾患がシア－ギブス症候群である；
ｓ．　前記標的核タンパク質がＥＰ３００であり、前記疾患がメンケ－ヘネカム症候群２である；
ｔ．　前記標的核タンパク質がＩＱＳＥＣ２であり、前記疾患がＩＱＳＥＣ２関連障害である；
ｕ．前記標的核タンパク質がＴＣＦ２０であり、前記疾患がＴＣＦ２０関連障害である；
ｖ．　前記標的核タンパク質がＡＳＸＬ３であり、前記疾患がベインブリッジ－ロパーズ症候群である；
ｗ．　前記標的核タンパク質がＫＡＴ６Ａであり、前記疾患がＫＡＴＡ６症候群である；
ｘ．　前記標的核タンパク質がＭＥＤ１３Ｌであり、前記疾患がＭＥＤ１３Ｌ症候群である；
ｙ．　前記標的核タンパク質がＣＡＭＴＡ１であり、前記疾患がＣＡＭＴＡ１症候群である；
ｚ．　前記標的核タンパク質がＦＭＲ１であり、前記疾患が脆弱Ｘ症候群である；
ａａ．　前記標的核タンパク質がＰＲＰＦ８であり、前記疾患が網膜色素変性症１３である；
ｂｂ．　前記標的核タンパク質がＲＡＩ１であり、前記疾患がスミス－マギニス症候群である；
ｃｃ．　前記標的核タンパク質がＣＲＥＢＢＰであり、前記疾患がルビンシュタイン－テイビ症候群である；または
ｄｄ．　前記標的核タンパク質がＮＦ１であり、前記疾患が神経線維腫症（例えば１型）である、請求項５０～５７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５９】

前記疾患がハプロ不全疾患である、請求項５０～５８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６０】
前記ハプロ不全疾患が、早期乳児てんかん性脳症２型、小児期発症てんかん性脳症、１ｐ３６欠失症候群、レット症候群、精神遅滞常染色体優性２３、モワット－ウィルソン症候群、小脳性運動失調症、スミス－マギニス症候群、または神経線維腫症（例えば１型）からなる群から選択される、請求項５９に記載の方法。
【請求項６１】
前記融合タンパク質が、治療有効用量で投与される、請求項５０～６０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６２】
前記融合タンパク質が、全身的または局所的に投与される、請求項５０～６１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６３】
前記融合タンパク質が、静脈内、皮下、または筋肉内に投与される、請求項５０～６２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６４】
医薬としての使用のための、請求項１～４０のいずれか一項に記載の融合タンパク質、請求項４１に記載のポリヌクレオチド、請求項４２に記載のＤＮＡ、請求項４３に記載のＲＮＡ、請求項４４～４５のいずれか一項に記載のベクター、請求項４６に記載のウイルス粒子、または請求項４８に記載の医薬組成物。
【請求項６５】
遺伝障害を治療または抑制することにおける使用のための、請求項１～４０のいずれか一項に記載の融合タンパク質、請求項４１に記載のポリヌクレオチド、請求項４２に記載のＤＮＡ、請求項４３に記載のＲＮＡ、請求項４４～４５のいずれか一項に記載のベクター、請求項４６に記載のウイルス粒子、または請求項４８に記載の医薬組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、３５Ｕ．Ｓ．Ｃ．§１１９（ｅ）に基づいて２０２０年１１月６日に出願された米国仮特許出願第６３／１１０，６１６号の利益を主張し、その全開示内容は、参照により本明細書に組み込まれている。
【０００２】
本開示は、脱ユビキチン化酵素の触媒ドメイン、またはその機能的断片もしくは機能的バリアントを含むエフェクタードメインと；標的核タンパク質と特異的に結合する部分を含むターゲティングドメインとを含む融合タンパク質に関する。本開示はさらに、それを使用する治療方法に関する。
【背景技術】
【０００３】
遺伝性疾患のサブセットは、機能的核タンパク質の発現レベルにおける減少または核タンパク質の安定性における減少に関連する。例えば、ハプロ不全遺伝性疾患は、機能喪失型バリアントアレルとヘテロ接合的に組み合わされた野生型アレルの単一コピーの存在によって引き起こされ、発現された機能的タンパク質のレベルは、標準的な表現型を産生するには不十分である。ハプロ不全は、バリアントアレルにおけるデノボまたは遺伝性機能喪失型変異から生じる可能性があり、その結果、機能的タンパク質は、ほとんどまたは全く産生されない。遺伝子療法における最近の進展にもかかわらず、これらの疾患に対する根治的治療はまだなく、治療は、典型的には症状の管理に中心を置いている。したがって、機能的核タンパク質の発現または安定性の減少に関連する疾患、例えば遺伝性疾患のための新しい治療が必要である。
【発明の概要】

【０００４】
とりわけ、核標的タンパク質と特異的に結合するターゲティング部分および脱ユビキチン化酵素の触媒ドメインとを含む、操作脱ユビキチン化酵素（ｅｎＤｕｂ）が、本明細書に提供される。ターゲティング部分は、脱ユビキチン化のために脱ユビキチン化酵素の触媒ドメインを特異的標的核タンパク質に方向付ける。本明細書に記載される融合タンパク質は、遺伝性疾患、特に、特異的核タンパク質の発現または安定性の減少に関連する、またはそれによって引き起こされる遺伝性疾患を治療する方法に特に有用である。
【０００５】
一態様では、脱ユビキチン化酵素の触媒ドメイン、またはその機能的断片もしくは機能的バリアントを含むエフェクタードメインと；核タンパク質と特異的に結合するターゲティング部分を含むターゲティングドメインとを含む融合タンパク質が、本明細書に提供される。
【０００６】
一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、システインプロテアーゼまたはメタロプロテアーゼである。
【０００７】
一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素はシステインプロテアーゼである。一部の実施形態では、システインプロテアーゼは、ユビキチン特異的プロテアーゼ（ＵＳＰ）、ユビキチンＣ末端ヒドロラーゼ（ＵＣＨ）、マシャド－ジョセフィンドメインプロテアーゼ（ＭＪＤ）、卵巣腫瘍プロテアーゼ（ＯＴＵ）、ＭＩＮＤＹプロテアーゼ、またはＺＵＦＳＰプロテアーゼである。
【０００８】
一部の実施形態では、システインプロテアーゼはＵＳＰである。一部の実施形態では、ＵＳＰは、ＵＳＰ１、ＵＳＰ２、ＵＳＰ３、ＵＳＰ４、ＵＳＰ５、ＵＳＰ６、ＵＳＰ７、ＵＳＰ８、ＵＳＰ９Ｘ、ＵＳＰ９Ｙ、ＵＳＰ１０、ＵＳＰ１１、ＵＳＰ１２、ＵＳＰ１３、ＵＳＰ１４、ＵＳＰ１５、ＵＳＰ１６、ＵＳＰ１７、ＵＳＰ１７Ｌ２、ＵＳＰ１７Ｌ３、ＵＳＰ１７Ｌ４、ＵＳＰ１７Ｌ５、ＵＳＰ１７Ｌ７、ＵＳＰ１７Ｌ８、ＵＳＰ１８、ＵＳＰ１９、ＵＳＰ２０、ＵＳＰ２１、ＵＳＰ２２、ＵＳＰ２３、ＵＳＰ２４、ＵＳＰ２５、ＵＳＰ２６、ＵＳＰ２７Ｘ、ＵＳＰ２８、ＵＳＰ２９、ＵＳＰ３０、ＵＳＰ３１、ＵＳＰ３２、ＵＳＰ３３、ＵＳＰ３４、ＵＳＰ３５、ＵＳＰ３６、ＵＳＰ３７、ＵＳＰ３８、ＵＳＰ３９、ＵＳＰ４０、ＵＳＰ４１、ＵＳＰ４２、ＵＳＰ４３、ＵＳＰ４４、ＵＳＰ４５、またはＵＳＰ４６である。
【０００９】
一部の実施形態では、システインプロテアーゼはＵＣＨである。一部の実施形態では、ＵＣＨは、ＢＡＰ１、ＵＣＨＬ１、ＵＣＨＬ３、またはＵＣＨＬ５である。
【００１０】
一部の実施形態では、システインプロテアーゼはＭＪＤである。一部の実施形態では、ＭＪＤは、ＡＴＸＮ３またはＡＴＸＮ３Ｌである。
【００１１】
一部の実施形態では、システインプロテアーゼはＯＴＵである。一部の実施形態では、ＯＴＵは、ＯＴＵＢ１またはＯＴＵＢ２である。
【００１２】
一部の実施形態では、システインプロテアーゼはＭＩＮＤＹである。一部の実施形態では、ＭＩＮＤＹは、ＭＩＮＤＹ１、ＭＩＮＤＹ２、ＭＩＮＤＹ３、またはＭＩＮＤＹ４である。
【００１３】
一部の実施形態では、システインプロテアーゼはＺＵＦＳＰである。一部の実施形態では、ＺＵＦＳＰはＺＵＰ１である。
【００１４】
一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素はメタロプロテアーゼである。一部の実施形

態では、メタロプロテアーゼは、Ｊａｂ１／Ｍｏｖ３４／Ｍｐｒ１　Ｐａｄ１　Ｎ末端＋（ＭＰＮ＋）（ＪＡＭＭ）ドメインプロテアーゼである。

【００１５】

一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１～１１２のうちいずれか１つと少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。

【００１６】

一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１～１１２のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一の脱ユビキチン化酵素に由来する触媒ドメインを含む。

【００１７】

一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１１３～２２０または４２３のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。

【００１８】

一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号４２３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。

【００１９】

一部の実施形態では、核タンパク質と特異的に結合する部分は、抗体、またはその機能的断片もしくは機能的バリアントを含む。一部の実施形態では、抗体、またはその機能的断片もしくは機能的バリアントは、完全長抗体、単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）、ｓｃＦｖ２、ｓｃＦｖ－Ｆｃ、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆ（ｖ）、ＶＨＨ、（ＶＨＨ）$_2$を含む。一部の実施形態では、抗体、またはその機能的断片もしくは機能的バリアントは、ＶＨＨまたは（ＶＨＨ）$_2$を含む。

【００２０】

一部の実施形態では、核タンパク質は転写因子である。一部の実施形態では、核タンパク質は、クロモドメイン－ヘリカーゼ－ＤＮＡ結合タンパク質２（ＣＨＤ２）、アルギニン－グルタミン酸ジペプチドリピートタンパク質（ＲＥＲＥ）、サイクリン依存性キナーゼ様５（ＣＤＫＬ５）、メチル－ＣｐＧ結合タンパク質２（ＭＥＣＰ２）、ヒストン－リジンＮ－メチルトランスフェラーゼ２Ｄ（ＫＭＴ２Ｄ）、ヒストン－リジンＮ－メチルトランスフェラーゼＳＥＴＤ５（ＳＥＴＤ５）、ジンクフィンガーＥ－ボックス結合ホメオボックス２（ＺＥＢ２）、カルモジュリン結合転写活性化因子１（ＣＡＭＴＡ１）、シナプス機能調節因子ＦＭＲ１（ＦＭＲ１）、プレ－ｍＲＮＡ－プロセシング－スプライシング因子８（ＰＲＰＦ８）、レチノイン酸誘導タンパク質１（ＲＡＩ１）、ＣＲＥＢ結合タンパク質（ＣＲＥＢＢＰ）、ニューロフィブロミン（ＮＦ１）、およびヒストン－リジンＮ－メチルトランスフェラーゼ２Ａ（ＫＭＴ２Ａ）、クロモドメイン－ヘリカーゼ－ＤＮＡ結合タンパク質４（ＣＨＤ４）、Ｈ３リジン－３６特異的ヒストン－リジンＮ－メチルトランスフェラーゼ（ＮＳＤ１）、ＲＮＡポリメラーゼＩＩ転写メディエーターサブユニット１３様（ＭＥＤ１３Ｌ）、染色体構造維持タンパク質１Ａ（ＳＭＣ１Ａ）、高可能性グローバル転写活性化因子ＳＮＦ２Ｌ２（ＳＭＡＲＣＡ２）、ＡＴリッチ相互作用ドメイン含有タンパク質１Ｂ（ＡＲＩＤ１Ｂ）、ＺＮＦドメインを有するｐｏｇｏ転移因子（ＰＯＧＺ）、ヒストンアセチルトランスフェラーゼＫＡＴ６Ｂ（ＫＡＴ６Ｂ）、ＡＴ－フックＤＮＡ結合モチーフ含有タンパク質１（ＡＨＤＣ１）、ヒストンアセチルトランスフェラーゼｐ３００（ＥＰ３００）、ＩＱモチーフおよびＳＥＣ７ドメイン含有タンパク質２

（ＩＱＳＥＣ２）、転写因子２０（ＴＣＦ２０）、推定ポリコーム群タンパク質ＡＳＸＬ３（ＡＳＸＬ３）、ヒストンアセチルトランスフェラーゼＫＡＴ６Ａ（ＫＡＴ６Ａ）、核内低分子リボ核タンパク質Ｇ（ＳＮＲＰＧ）、Ｕ６　ｓｎＲＮＡ関連Ｓｍ様タンパク質ＬＳｍ２（ＬＳＭ２）、または核タンパク質２（ＮＵＰＲ２）である。

【００２１】

一部の実施形態では、核タンパク質は転写因子である。一部の実施形態では、核タンパク質は、クロモドメイン－ヘリカーゼ－ＤＮＡ結合タンパク質２（ＣＨＤ２）、アルギニン－グルタミン酸ジペプチドリピートタンパク質（ＲＥＲＥ）、サイクリン依存性キナーゼ様５（ＣＤＫＬ５）、メチル－ＣｐＧ結合タンパク質２（ＭＥＣＰ２）、ヒストン－リジンＮ－メチルトランスフェラーゼ２Ｄ（ＫＭＴ２Ｄ）、ヒストン－リジンＮ－メチルトランスフェラーゼＳＥＴＤ５（ＳＥＴＤ５）、ジンクフィンガーＥ－ボックス結合ホメオボックス２（ＺＥＢ２）、カルモジュリン結合転写活性化因子１（ＣＡＭＴＡ１）、シナプス機能調節因子ＦＭＲ１（ＦＭＲ１）、プレ－ｍＲＮＡ－プロセシング－スプライシング因子８（ＰＲＰＦ８）、レチノイン酸誘導タンパク質１（ＲＡＩ１）、ＣＲＥＢ結合タンパク質（ＣＲＥＢＢＰ）、ニューロフィブロミン（ＮＦ１）、およびヒストン－リジンＮ－メチルトランスフェラーゼ２Ａ（ＫＭＴ２Ａ）、クロモドメイン－ヘリカーゼ－ＤＮＡ結合タンパク質４（ＣＨＤ４）、Ｈ３リジン－３６特異的ヒストン－リジンＮ－メチルトランスフェラーゼ（ＮＳＤ１）、ＲＮＡポリメラーゼＩＩ転写メディエーターサブユニット１３様（ＭＥＤ１３Ｌ）、染色体構造維持タンパク質１Ａ（ＳＭＣ１Ａ）、高可能性グローバル転写活性化因子ＳＮＦ２Ｌ２（ＳＭＡＲＣＡ２）、ＡＴリッチ相互作用ドメイン含有タンパク質１Ｂ（ＡＲＩＤ１Ｂ）、ＺＮＦドメインを有するｐｏｇｏ転移因子（ＰＯＧＺ）、ヒストンアセチルトランスフェラーゼＫＡＴ６Ｂ（ＫＡＴ６Ｂ）、ＡＴ－フックＤＮＡ結合モチーフ含有タンパク質１（ＡＨＤＣ１）、ヒストンアセチルトランスフェラーゼｐ３００（ＥＰ３００）、ＩＱモチーフおよびＳＥＣ７ドメイン含有タンパク質２（ＩＱＳＥＣ２）、転写因子２０（ＴＣＦ２０）、推定ポリコーム群タンパク質ＡＳＸＬ３（ＡＳＸＬ３）、およびヒストンアセチルトランスフェラーゼＫＡＴ６Ａ（ＫＡＴ６Ａ）である。

【００２２】

一部の実施形態では、核タンパク質は、配列番号２２１～２４８または４２４～４２６のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。

【００２３】

一部の実施形態では、エフェクタードメインは、ターゲティングドメインと直接的に作動可能に接続されている。一部の実施形態では、エフェクタードメインは、ターゲティングドメインと間接的に作動可能に接続されている。一部の実施形態では、エフェクタードメインは、ペプチドリンカーを介してターゲティングドメインと間接的に作動可能に接続されている。一部の実施形態では、エフェクタードメインは、エフェクタードメインおよびターゲティングドメインがそれぞれの標的タンパク質と同時に結合できるために十分な長さのペプチドリンカーを介してターゲティングドメインと間接的に融合されている。一部の実施形態では、ペプチドリンカーは、配列番号４２７～４３６もしくは２４９～３６７のうちいずれか１つのアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号４２７～４３６もしくは２４９～３６７のうちいずれか１つのアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、ペプチドリンカーは、配列番号４２７～４３６のうちいずれか１つのアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号４２７～４３６のうちいずれか１つのアミノ酸配列を含む。

【００２４】

一部の実施形態では、エフェクタードメインは、ターゲティングドメインのＣ末端と直接的または間接的のいずれかで作動可能に接続されている。一部の実施形態では、エフェクター部分は、ターゲティングドメインのＮ末端と直接的または間接的のいずれかで作動

可能に接続されている。

【００２５】

一部の実施形態では、融合タンパク質は、核移行シグナル（ＮＬＳ）をさらに含む。一部の実施形態では、ＮＬＳは、融合タンパク質のＮ末端にある。一部の実施形態では、ＮＬＳは、配列番号２４９～３６７のうちいずれか１つのアミノ酸配列を含む。

【００２６】

一態様では、本明細書に記載される融合タンパク質をコードする核酸分子が、本明細書に提供される。一部の実施形態では、核酸分子はＤＮＡ分子である。一部の実施形態では、核酸分子はＲＮＡ分子である。

【００２７】

一態様では、本明細書に記載される核酸分子（例えば、本明細書に記載される融合タンパク質をコードする核酸分子）を含むベクターが、本明細書に提供される。一部の実施形態では、ベクターは、プラスミドまたはウイルスベクターである。

【００２８】

一態様では、本明細書に記載される核酸分子（例えば、本明細書に記載される融合タンパク質をコードする核酸分子）を含むウイルス粒子が、本明細書に提供される。

【００２９】

一態様では、本明細書に記載される融合タンパク質、本明細書に記載される核酸分子、または本明細書に記載されるベクターを含むｉｎ　ｖｉｔｒｏの細胞または細胞集団が、本明細書に提供される。

【００３０】

一態様では、本明細書に記載される融合タンパク質、本明細書に記載される核酸、本明細書に記載されるベクター、または本明細書に記載されるウイルス粒子と、賦形剤とを含む医薬組成物が、本明細書に提供される。

【００３１】

一態様では、ｉｎ　ｖｉｔｒｏの細胞または細胞集団に、本明細書に記載される核酸分子、本明細書に記載されるベクター、または本明細書に記載されるウイルス粒子を導入すること；細胞または細胞集団を培地中で融合タンパク質の発現に適した条件下で培養すること；培地から融合タンパク質を単離すること、および場合により融合タンパク質を精製することを含む、本明細書に記載される融合タンパク質を製造する方法が、本明細書に提供される。

【００３２】

一態様では、本明細書に記載される融合タンパク質、本明細書に記載される核酸分子、本明細書に記載されるベクター、本明細書に記載されるウイルス粒子、または本明細書に記載される医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、対象における疾患を治療または予防する方法が、本明細書に提供される。一部の実施形態では、対象はヒトである。

【００３３】

一部の実施形態では、疾患は、非罹患対照と比べた核タンパク質の機能的バージョンの発現の減少に関連する。一部の実施形態では、疾患は、非罹患対照と比べた核タンパク質の機能的バージョンの安定性の減少に関連する。一部の実施形態では、疾患は、非罹患対照と比べた核タンパク質のユビキチン化の増加に関連する。一部の実施形態では、疾患は、非罹患対照と比べた核タンパク質のユビキチン化および分解の増加に関連する。一部の実施形態では、疾患は遺伝性疾患である。

【００３４】

一部の実施形態では、疾患は、ＣＨＤ２脳症、ＣＤＫＬ５欠損障害、ＳＥＴＤ５症候群、ＣＡＭＴＡ１症候群、早期乳児てんかん性脳症２型、小児期発症てんかん性脳症、１ｐ３６欠失症候群、レット症候群、歌舞伎症候群１、精神遅滞常染色体優性２３、モワット－ウィルソン症候群、小脳性運動失調症、脆弱Ｘ症候群、網膜色素変性症１３、スミス－マギニス症候群、ルビンシュタイン－テイビ症候群、神経線維腫症（例えば１型）、ウィ

ーデマンースタイナー症候群、シフリムーヒッツーバイス（Sifrim-Hitz-Weiss）症候群、ソトス症候群、ＭＥＤ１３Ｌ症候群、ＳＭＣ１Ａ症候群、ニコライデスーバライツァー症候群、ＡＲＩＤ１Ｂ関連障害、ホワイトーサットン症候群、ＫＡＴ６Ｂ障害、シアーギブス症候群、メンケーヘネカム症候群２、ＩＱＳＥＣ２関連障害、ＴＣＦ２０関連障害、ベインブリッジーロパーズ症候群、またはＫＡＴＡ６症候群である。

【００３５】

一部の実施形態では、標的核タンパク質はＣＨＤ２であり、疾患は小児期発症てんかん性脳症である；標的核タンパク質はＣＨＤ２であり、疾患はＣＨＤ２脳症である；標的核タンパク質はＲＥＲＥであり、疾患は１ｐ３６欠失症候群である；標的核タンパク質はＣＤＫＬ５であり、疾患は早期乳児てんかん性脳症（例えば２型）である；標的核タンパク質はＣＤＫＬ５であり、疾患はＣＤＫＬ５欠損障害である；標的核タンパク質はＭＥＣＰ２であり、疾患はレット症候群である；標的核タンパク質はＫＭＴ２Ｄであり、疾患は歌舞伎症候群１である；標的核タンパク質はＳＥＴＤ５であり、疾患は精神遅滞常染色体優性２３である；標的核タンパク質はＺＥＢ２であり、疾患はモワットーウィルソン症候群である；標的核タンパク質はＫＭＴ２Ａであり、疾患はウィーデマンースタイナー症候群である；標的核タンパク質はＣＨＤ４であり、疾患はシフリムーヒッツーバイス症候群である；標的核タンパク質はＮＳＤ１であり、疾患はソトス症候群である；標的核タンパク質はＳＭＣ１Ａであり、疾患はＳＭＣ１Ａ症候群である；標的核タンパク質はＳＭＡＲＣＡ２であり、疾患はニコライデスーバライツァー症候群である；標的核タンパク質はＡＲＩＤ１Ｂであり、疾患はＡＲＩＤ１Ｂ関連障害である；標的核タンパク質はＰＯＧＺであり、疾患はホワイトーサットン症候群である；標的核タンパク質はＫＡＴ６Ｂであり、疾患はＫＡＴ６Ｂ障害である；標的核タンパク質はＡＨＤＣ１であり、遺伝性疾患はシアーギブス症候群である；標的核タンパク質はＥＰ３００であり、疾患はメンケーヘネカム症候群２である；標的核タンパク質はＩＱＳＥＣ２であり、疾患はＩＱＳＥＣ２関連障害である；標的核タンパク質はＴＣＦ２０であり、疾患はＴＣＦ２０関連障害である；標的核タンパク質はＡＳＸＬ３であり、疾患はベインブリッジーロパーズ症候群である；標的核タンパク質はＫＡＴ６Ａであり、疾患はＫＡＴＡ６症候群である；標的核タンパク質はＭＥＤ１３Ｌであり、疾患はＭＥＤ１３Ｌ症候群である；標的核タンパク質はＣＡＭＴＡ１であり、疾患はＣＡＭＴＡ１症候群である；標的核タンパク質はＦＭＲ１であり、疾患は脆弱Ｘ症候群である；標的核タンパク質はＰＲＰＦ８であり、疾患は網膜色素変性症１３である；標的核タンパク質はＲＡＩ１であり、疾患はスミスーマギニス症候群である；標的核タンパク質はＣＲＥＢＢＰであり、疾患はルビンシュタインーテイビ症候群である；または標的核タンパク質はＮＦ１であり、疾患は神経線維腫症（例えば１型）である。

【００３６】

一部の実施形態では、疾患はハプロ不全疾患である。一部の実施形態では、ハプロ不全疾患は、早期乳児てんかん性脳症２型、小児期発症てんかん性脳症、１ｐ３６欠失症候群、レット症候群、精神遅滞常染色体優性２３、モワットーウィルソン症候群、小脳性運動失調症、スミスーマギニス症候群、または神経線維腫症（例えば１型）からなる群から選択される。

【００３７】

一部の実施形態では、融合タンパク質は、治療有効用量で投与される。一部の実施形態では、融合タンパク質は、全身的または局所的に投与される。一部の実施形態では、融合タンパク質は、静脈内、皮下、または筋肉内に投与される。

【００３８】

一態様では、医薬としての使用のための、本明細書に記載される融合タンパク質、本明細書に記載されるポリヌクレオチド、本明細書に記載されるＤＮＡ、本明細書に記載されるＲＮＡ、本明細書に記載されるベクター、本明細書に記載されるウイルス粒子、および本明細書に記載される医薬組成物が、本明細書に提供される。

【００３９】

一態様では、遺伝障害を治療または抑制することにおける使用のための、本明細書に記

載される融合タンパク質、本明細書に記載されるポリヌクレオチド、本明細書に記載されるＤＮＡ、本明細書に記載されるＲＮＡ、本明細書に記載されるベクター、本明細書に記載されるウイルス粒子、および本明細書に記載される医薬組成物が、本明細書に提供される。

【００４０】

一態様では、（ａ）脱ユビキチン化酵素の触媒ドメイン、またはその機能的断片もしくは機能的バリアントを含むエフェクタードメインと；（ｂ）核タンパク質と特異的に結合するターゲティング部分を含むターゲティングドメインとを含む融合タンパク質が、本明細書に提供される。

【００４１】

一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、システインプロテアーゼまたはメタロプロテアーゼである。

【００４２】

一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素はシステインプロテアーゼである。一部の実施形態では、システインプロテアーゼは、ユビキチン特異的プロテアーゼ（ＵＳＰ）、ユビキチンＣ末端ヒドロラーゼ（ＵＣＨ）、マシャドージョセフィンドメインプロテアーゼ（ＭＪＤ）、卵巣腫瘍プロテアーゼ（ＯＴＵ）、ＭＩＮＤＹプロテアーゼ、またはＺＵＦＳＰプロテアーゼである。

【００４３】

一部の実施形態では、システインプロテアーゼはＵＳＰである。一部の実施形態では、ＵＳＰは、ＵＳＰ１、ＵＳＰ２、ＵＳＰ３、ＵＳＰ４、ＵＳＰ５、ＵＳＰ６、ＵＳＰ７、ＵＳＰ８、ＵＳＰ９Ｘ、ＵＳＰ９Ｙ、ＵＳＰ１０、ＵＳＰ１１、ＵＳＰ１２、ＵＳＰ１３、ＵＳＰ１４、ＵＳＰ１５、ＵＳＰ１６、ＵＳＰ１７、ＵＳＰ１７Ｌ２、ＵＳＰ１７Ｌ３、ＵＳＰ１７Ｌ４、ＵＳＰ１７Ｌ５、ＵＳＰ１７Ｌ７、ＵＳＰ１７Ｌ８、ＵＳＰ１８、ＵＳＰ１９、ＵＳＰ２０、ＵＳＰ２１、ＵＳＰ２２、ＵＳＰ２３、ＵＳＰ２４、ＵＳＰ２５、ＵＳＰ２６、ＵＳＰ２７Ｘ、ＵＳＰ２８、ＵＳＰ２９、ＵＳＰ３０、ＵＳＰ３１、ＵＳＰ３２、ＵＳＰ３３、ＵＳＰ３４、ＵＳＰ３５、ＵＳＰ３６、ＵＳＰ３７、ＵＳＰ３８、ＵＳＰ３９、ＵＳＰ４０、ＵＳＰ４１、ＵＳＰ４２、ＵＳＰ４３、ＵＳＰ４４、ＵＳＰ４５、およびＵＳＰ４６からなる群から選択される。

【００４４】

一部の実施形態では、システインプロテアーゼはＵＣＨである。一部の実施形態では、ＵＣＨは、ＢＡＰ１、ＵＣＨＬ１、ＵＣＨＬ３、およびＵＣＨＬ５からなる群から選択される。

【００４５】

一部の実施形態では、システインプロテアーゼはＭＪＤである。一部の実施形態では、ＭＪＤは、ＡＴＸＮ３およびＡＴＸＮ３Ｌからなる群から選択される。

【００４６】

一部の実施形態では、システインプロテアーゼはＯＴＵである。一部の実施形態では、ＯＴＵは、ＯＴＵＢ１およびＯＴＵＢ２からなる群から選択される。

【００４７】

一部の実施形態では、システインプロテアーゼはＭＩＮＤＹである。一部の実施形態では、ＭＩＮＤＹは、ＭＩＮＤＹ１、ＭＩＮＤＹ２、ＭＩＮＤＹ３、およびＭＩＮＤＹ４からなる群から選択される。

【００４８】

一部の実施形態では、システインプロテアーゼはＺＵＦＳＰである。一部の実施形態では、ＺＵＦＳＰはＺＵＰ１である。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素はメタロプロテアーゼである。一部の実施形態では、メタロプロテアーゼは、Ｊａｂ１／Ｍｏｖ３４／Ｍｐｒ１　Ｐａｄ１　Ｎ末端＋（ＭＰＮ＋）（ＪＡＭＭ）ドメインプロテアーゼである。

【００４９】

一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１～１１２のうちいずれか１つ

と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。

【００５０】

一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１～１１２のうちいずれか１つと少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一の脱ユビキチン化酵素に由来する触媒ドメインを含む。

【００５１】

一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１１３～２２０のうちいずれか１つと少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。

【００５２】

一部の実施形態では、核タンパク質と特異的に結合する部分は、抗体、またはその機能的断片もしくは機能的バリアントを含む。一部の実施形態では、抗体、またはその機能的断片もしくは機能的バリアントは、完全長抗体、単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）、ｓｃＦｖ２、ｓｃＦｖ－Ｆｃ、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆ（ｖ）、またはＶＨＨを含む。一部の実施形態では、抗体、またはその機能的断片もしくは機能的バリアントは、ＶＨＨを含む。

【００５３】

一部の実施形態では、核タンパク質は転写因子である。

【００５４】

一部の実施形態では、核タンパク質は、クロモドメイン－ヘリカーゼ－ＤＮＡ結合タンパク質２（ＣＨＤ２）、アルギニン－グルタミン酸ジペプチドリピートタンパク質（ＲＥＲＥ）、サイクリン依存性キナーゼ様５（ＣＤＫＬ５）、メチル－ＣｐＧ結合タンパク質２（ＭＥＣＰ２）、ヒストン－リジンＮ－メチルトランスフェラーゼ２Ｄ（ＫＭＴ２Ｄ）、ヒストン－リジンＮ－メチルトランスフェラーゼＳＥＴＤ５（ＳＥＴＤ５）、ジンクフィンガーＥ－ボックス結合ホメオボックス２（ＺＥＢ２）、カルモジュリン結合転写活性化因子１（ＣＡＭＴＡ１）、シナプス機能調節因子ＦＭＲ１（ＦＭＲ１）、プレ－ｍＲＮＡ－プロセシング－スプライシング因子８（ＰＲＰＦ８）、レチノイン酸誘導タンパク質１（ＲＡＩ１）、ＣＲＥＢ結合タンパク質（ＣＲＥＢＢＰ）、ニューロフィブロミン（ＮＦ１）、およびヒストン－リジンＮ－メチルトランスフェラーゼ２Ａ（ＫＭＴ２Ａ）、クロモドメイン－ヘリカーゼ－ＤＮＡ結合タンパク質４（ＣＨＤ４）、Ｈ３リジン－３６特異的ヒストン－リジンＮ－メチルトランスフェラーゼ（ＮＳＤ１）、ＲＮＡポリメラーゼＩＩ転写メディエーターサブユニット１３様（ＭＥＤ１３Ｌ）、染色体構造維持タンパク質１Ａ（ＳＭＣ１Ａ）、高可能性グローバル転写活性化因子ＳＮＦ２Ｌ２（ＳＭＡＲＣＡ２）、ＡＴリッチ相互作用ドメイン含有タンパク質１Ｂ（ＡＲＩＤ１Ｂ）、ＺＮＦドメインを有するｐｏｇｏ転移因子（ＰＯＧＺ）、ヒストンアセチルトランスフェラーゼＫＡＴ６Ｂ（ＫＡＴ６Ｂ）、ＡＴ－フックＤＮＡ結合モチーフ含有タンパク質１（ＡＨＤＣ１）、ヒストンアセチルトランスフェラーゼｐ３００（ＥＰ３００）、ＩＱモチーフおよびＳＥＣ７ドメイン含有タンパク質２（ＩＱＳＥＣ２）、転写因子２０（ＴＣＦ２０）、推定ポリコーム群タンパク質ＡＳＸＬ３（ＡＳＸＬ３）、およびヒストンアセチルトランスフェラーゼＫＡＴ６Ａ（ＫＡＴ６Ａ）からなる群から選択される。

【００５５】

一部の実施形態では、核タンパク質は、配列番号２２１～２４８のうちいずれか１つと少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。

【００５６】

一部の実施形態では、エフェクタードメインは、ターゲティングドメインと直接的に融

合されている。一部の実施形態では、エフェクタードメインは、ターゲティングドメインと間接的に融合されている。一部の実施形態では、エフェクタードメインは、ペプチドリンカーを介してターゲティングドメインと間接的に融合されている。一部の実施形態では、エフェクタードメインは、エフェクタードメインおよびターゲティングドメインがそれぞれの標的タンパク質と同時に結合できるために十分な長さのペプチドリンカーを介して、ターゲティングドメインと間接的に融合されている。

【００５７】

一部の実施形態では、エフェクタードメインは、ターゲティングドメインのＣ末端と融合されている。一部の実施形態では、エフェクター部分は、ターゲティングドメインのＮ末端と融合されている。

【００５８】

一部の実施形態では、融合タンパク質は、核移行シグナル（ＮＬＳ）をさらに含む。一部の実施形態では、ＮＬＳは、融合タンパク質のＮ末端にある。

【００５９】

一態様では、本明細書に記載される融合タンパク質をコードする核酸分子が、本明細書に提供される。一部の実施形態では、核酸分子はＤＮＡ分子である。一部の実施形態では、核酸分子はＲＮＡ分子である。

【００６０】

一態様では、本明細書に記載される核酸分子を含むベクターが、本明細書に提供される。一部の実施形態では、ベクターは、プラスミドまたはウイルスベクターである。

【００６１】

一態様では、本明細書に記載される核酸を含むウイルス粒子が、本明細書に提供される。

【００６２】

一態様では、本明細書に記載される融合タンパク質、本明細書に記載される核酸分子、または本明細書に記載されるベクターを含むｉｎ　ｖｉｔｒｏの細胞または細胞集団が、本明細書に記載される。

【００６３】

一態様では、本明細書に記載される融合タンパク質、本明細書に記載される核酸分子、本明細書に記載されるベクター、または本明細書に記載されるウイルス粒子と、賦形剤とを含む医薬組成物が、本明細書に提供される。

【００６４】

一態様では、（ａ）ｉｎ　ｖｉｔｒｏの細胞または細胞集団に、本明細書に記載される核酸、本明細書に記載されるベクター、または本明細書に記載されるウイルス粒子を導入すること、（ｂ）細胞または細胞集団を培地中で融合タンパク質の発現に適した条件下で培養すること、（ｃ）培地から融合タンパク質を単離すること、および（ｄ）場合により融合タンパク質を精製することを含む、本明細書に記載される融合タンパク質を製造する方法が、本明細書に提供される。

【００６５】

一態様では、本明細書に記載される融合タンパク質、本明細書に記載される核酸、本明細書に記載されるベクター、または本明細書に記載されるウイルス粒子、または本明細書に記載される医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、対象における疾患を治療する方法が、本明細書に提供される。

【００６６】

一部の実施形態では、対象はヒトである。

【００６７】

一部の実施形態では、疾患は、非罹患対照と比べたミトコンドリアタンパク質の機能的バージョンの発現の減少に関連する。

【００６８】

一部の実施形態では、疾患は、非罹患対照と比べたミトコンドリアタンパク質の機能的

バージョンの安定性の減少に関連する。
【００６９】
一部の実施形態では、疾患は、非罹患対照と比べたミトコンドリアタンパク質のユビキチン化および分解の増加に関連する。
【００７０】
一部の実施形態では、疾患は遺伝性疾患である。
【００７１】
一部の実施形態では、疾患は、ＣＨＤ２脳症、ＣＤＫＬ５欠損障害、ＳＥＴＤ５症候群、ＣＡＭＴＡ１症候群、早期乳児てんかん性脳症２型、小児期発症てんかん性脳症、１ｐ３６欠失症候群、レット症候群、歌舞伎症候群１、精神遅滞常染色体優性２３、モワット－ウィルソン症候群、小脳性運動失調症、脆弱Ｘ症候群、網膜色素変性症１３、スミス－マギニス症候群、ルビンシュタイン－テイビ症候群、神経線維腫症（例えば１型）、ウィーデマン－スタイナー症候群、シフリム－ヒッツ－バイス症候群、ソトス症候群、ＭＥＤ１３Ｌ症候群、ＳＭＣ１Ａ症候群、ニコライデス－バライツァー症候群、ＡＲＩＤ１Ｂ関連障害、ホワイト－サットン症候群、ＫＡＴ６Ｂ障害、シア－ギブス症候群、メンケ－ヘネカム症候群２、ＩＱＳＥＣ２関連障害、ＴＣＦ２０関連障害、ベインブリッジ－ロパーズ症候群、およびＫＡＴＡ６症候群である。
【００７２】
一部の実施形態では、疾患はハプロ不全疾患である。一部の実施形態では、ハプロ不全疾患は、早期乳児てんかん性脳症２型、小児期発症てんかん性脳症、１ｐ３６欠失症候群、レット症候群、精神遅滞常染色体優性２３、モワット－ウィルソン症候群、小脳性運動失調症、スミス－マギニス症候群、または神経線維腫症（例えば１型）からなる群から選択される。
【００７３】
一部の実施形態では、融合タンパク質は、治療有効用量で投与される。一部の実施形態では、融合タンパク質は、全身的または局所的に投与される。一部の実施形態では、融合タンパク質は、静脈内、皮下、または筋肉内に投与される。
【図面の簡単な説明】
【００７４】
【図１】図１Ａ－図１Ｄは、本明細書に記載される例示的な融合タンパク質の概略図を提供する。図１Ａは、Ｎ’からＣ’末端にかけて、核標的タンパク質と特異的に結合するＶＨＨおよび脱ユビキチン化酵素の触媒ドメインを含む操作脱ユビキチン化酵素の概略図である。この具体的な実施形態では、ＶＨＨのＣ末端は、脱ユビキチン化酵素の触媒ドメインのＮ末端と直接的に連結されている。図１Ｂは、Ｎ’からＣ’末端にかけて核標的タンパク質と特異的に結合する脱ユビキチン化酵素の触媒ドメインおよび核標的タンパク質と特異的に結合するＶＨＨを含む操作脱ユビキチン化酵素の概略図である。この具体的な実施形態では、脱ユビキチン化酵素の触媒ドメインのＣ末端は、ＶＨＨのＮ末端と直接的に連結されている。図１Ｃは、Ｎ’からＣ’末端にかけて核標的タンパク質と特異的に結合するＶＨＨおよび脱ユビキチン化酵素の触媒ドメインを含む操作脱ユビキチン化酵素の概略図である。この具体的な実施形態では、ＶＨＨのＣ末端は、ペプチドリンカーを経由して脱ユビキチン化酵素の触媒ドメインのＮ末端と間接的に接続されている。図１Ｄは、Ｎ’からＣ’末端にかけて核標的タンパク質と特異的に結合する脱ユビキチン化酵素の触媒ドメインと、核標的タンパク質と特異的に結合するＶＨＨとを含む操作脱ユビキチン化酵素の概略図である。この具体的な実施形態では、脱ユビキチン化酵素の触媒ドメインのＣ末端は、ペプチドリンカーを経由してＶＨＨのＮ末端と間接的に接続されている。
【図２】異なる核タンパク質のターゲティングされた脱ユビキチン化が標的タンパク質発現に及ぼす効果をスクリーニングするために実施例３において利用されたアッセイの概略図である。
【図３】対照（アルファ－タグをターゲティングするナノボディを有さない脱ユビキチン化酵素）と比べたＳＮＲＰＧタンパク質の発現における変化倍率を示す棒グラフである。

【図４】対照（アルファ－タグをターゲティングするナノボディなしの脱ユビキチン化酵素）と比べたＬＳＭ２タンパク質の発現における変化倍率を示す棒グラフである。
【図５】対照（アルファ－タグをターゲティングするナノボディなしの脱ユビキチン化酵素）と比べたＮＵＰＲ２タンパク質の発現における変化倍率を示す棒グラフである。
【発明を実施するための形態】
【００７５】
５．　詳細な説明
５．１　概要
ユビキチン化は、ユビキチンリガーゼが、ユビキチン、アミノ酸７６個の調節タンパク質の基質タンパク質への付加を媒介する過程である。ユビキチン化は、一般的に、単一のユビキチン分子の、基質タンパク質のリジンアミノ酸残基への結びつきによって開始する。その全内容が、参照により本明細書に組み込まれている、Mevissen T. et al. Mechanisms of Deubiquitinase Specificity and Regulation Annual Review of Biochemistry 86:1, 159-192(2017)。これらのモノユビキチン化事象は豊富であり、様々な機能を果たす。ユビキチン自体は、７つのリジン残基を含有し、そのすべてがユビキチン化して、ポリユビキチン化タンパク質をもたらすことができる。その全内容が、参照により本明細書に組み込まれている、Komander, D. et al. Breaking the chains: structure and function of the deubiquitinases. Nat Rev Mol Cell Biol 10, 550-563 (2009)。モノおよびポリユビキチン化は、プロテアソームを介した分解のために基質タンパク質を標識すること、タンパク質の細胞位置を変えること、タンパク質の活性を変えること、および／または正常なタンパク質相互作用を促進もしくは防止することを含む、複数の効果を基質タンパク質に対して有し得る。例えば、それぞれの全内容が、参照により本明細書に組み込まれている、Hershko A. et al. The ubiquitin system. Annu Rev Biochem. 67:425-79 (1998); Nandi D, et al. The ubiquitin-proteasome system. J Biosci. Mar;31(1):137-55 (2006)を参照のこと。ユビキチン化の効果は、基質タンパク質からユビキチンタンパク質を除去することによって反転または防止することができる。基質タンパク質からのユビキチンの除去は、脱ユビキチン化酵素（ＤＵＢ）タンパク質によって媒介される。同上。
【００７６】
多数の遺伝性疾患が、機能的核タンパク質の発現レベルまたは核タンパク質の安定性における減少に関連する、またはそれによって引き起こされる。例えば、ハプロ不全遺伝性疾患は、機能喪失型バリアントアレルとヘテロ接合的に組み合わされた単一コピーの野生型アレルの存在によって引き起こされ、発現された機能的タンパク質のレベルは、標準的表現型を産生するには不十分である。例えば、その全内容が参照により本明細書に組み込まれている、Johnson, A. et al, Causes and effects of haploinsufficiency. Biol Rev, 94: 1774-1785 (2019)を参照のこと。ハプロ不全は、バリアントアレルにおけるデノボまたは遺伝性機能喪失型変異から生じる可能性があり、その結果、機能的タンパク質は、ほとんどまたはまったく産生しない。他の遺伝障害は、機能的タンパク質の発現に減少をもたらす、バリアントであるが機能的なタンパク質のユビキチン化およびそれに続く分解に起因する。
【００７７】
本開示は、とりわけ、脱ユビキチン化酵素の触媒ドメイン（またはその機能的断片）と、標的核タンパク質と特異的に結合する、ＶＨＨなどのターゲティング部分とを含む新規な融合タンパク質を提供する。一部の実施形態では、標的核タンパク質の機能的バージョンの発現の減少または標的核タンパク質の機能的バージョンの安定性の減少は、疾患表現型に関連する。このように、本明細書に記載される融合タンパク質は、機能的標的核タンパク質の発現レベルまたは標的核タンパク質の安定性における減少によって特徴付けられる遺伝性疾患の治療に特に有用である。宿主細胞による融合タンパク質の発現の際に、脱ユビキチン化酵素の触媒ドメインは、標的核タンパク質に特異的にターゲティングされ、脱ユビキチン化され、標的核タンパク質の発現の、例えば疾患表現型を緩和するために十

分なレベルへの増加をもたらす。
【００７８】
５．２　定義
本明細書に使用されるセクションの見出しは、単に編成目的であり、説明される主題を限定するものとして見なされるべきではない。
【００７９】
特に定義しないかぎり、本明細書において使用されるすべての技術用語および科学用語は、本開示が関係する技術分野の当業者によって通常理解されるものと同じ意味を有する。例えば、the Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press；およびthe Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Pressは、当業者に、本開示に使用される用語の多くの一般的辞書を提供する。
【００８０】
前述の全般的な説明および後述の詳細な説明は、単に例示および説明であって、請求された主題をまったく限定するものではないことを理解すべきである。本出願において、特に具体的に述べないかぎり、単数の使用は複数を含む。
【００８１】
明細書および添付の特許請求の範囲に使用されるように、単数形「ａ」、「ａｎ」、および「ｔｈｅ」は、文脈が明らかに他のことを示さないかぎり複数の指示対象を含むことに留意しなければならない。さらに、「含んでいる（including）」という用語のみならず、「含む（include）」、「含む（includes）」、および「含んでいた（included）」などの他の形態の使用も、限定するものではない。
【００８２】
態様が「含んでいる（comprising）」という言葉を用いて本明細書に記載される場合は必ず、「からなっている（consisting of）」および／または「から本質的になっている（consisting essentially of）」により記載された他の類似の態様も提供されることが理解されている。
【００８３】
本明細書に使用される場合の「および／または」という用語は、２つの特定の特徴または構成要素の各々の、他方を伴うまたは伴わない特定の開示として捉えるべきである。したがって、本明細書において「ＡおよびＢ」などの語句に使用される場合の「および／または」という用語は、「ＡおよびＢ」、「ＡまたはＢ」、「Ａ」（単独）、および「Ｂ」（単独）を含むことが意図される。同様に、「Ａ、Ｂ、および／またはＣ」などの語句に使用される場合の「および／または」という用語は、以下の態様の各々を包含することが意図される：Ａ、Ｂ、およびＣ；Ａ、Ｂ、またはＣ；ＡまたはＣ；ＡまたはＢ；ＢまたはＣ；ＡおよびＣ；ＡおよびＢ；ＢおよびＣ；Ａ（単独）；Ｂ（単独）；ならびにＣ（単独）。
【００８４】
単位、接頭辞、および記号は、国際単位系（ＳＩ）で採択された形式で表示される。数値範囲は、範囲を定義している数を含む。本明細書に提供される見出しは、明細書全体を参照することによって得ることができる本開示の様々な態様を限定するものでない。したがって、すぐ下に定義される用語は、明細書をその全体で参照することによってより十分に定義される。
【００８５】
本明細書に記載される場合、任意の濃度範囲、百分率の範囲、比の範囲または整数の範囲は、特に示されない場合、記載された範囲内である任意の整数の値、および適切ならばその分数（整数の１０分の１および１００分の１など）を含むと理解すべきである。
【００８６】
「約」または「から本質的に構成される」という用語は、値または組成がどのように測

定または決定されたか、すなわち測定システムの限界に一部依存する、当業者によって決定された場合の特定の値または組成について許容され得る誤差範囲内である値または組成を指す。例えば、「約」または「から本質的に構成される」は、当技術分野の慣例により１以上の標準偏差内であることを意味し得る。あるいは、「約」または「から本質的に構成される」は、最大２０％の範囲を意味し得る。さらに、特に生物学的システムまたは過程に関して、これらの用語は、値から最大１桁の違いまたは値の最大５倍を意味し得る。出願および特許請求の範囲に特定の値または組成が提供される場合、特に述べないかぎり、「約」または「から本質的に構成される」の意味は、その特定の値または組成について許容され得る誤差範囲内であると仮定されるべきである。

【００８７】

本明細書に使用される場合、脱ユビキチン化酵素に関する「触媒ドメイン」という用語は、標的タンパク質の脱ユビキチン化を媒介することが可能な脱ユビキチン化酵素のアミノ酸配列、またはそのバリアントを指す。触媒ドメインは、脱ユビキチン化酵素の天然アミノ酸配列を含む場合があり、またこれは、天然脱ユビキチン化酵素のバリアントアミノ酸配列を含む場合がある。触媒ドメインは、標的タンパク質の脱ユビキチン化を媒介するために脱ユビキチン化酵素の最小のアミノ酸配列を含み得る。触媒ドメインは、標的タンパク質の脱ユビキチン化を媒介するために脱ユビキチン化酵素の最小よりも大きいアミノ酸配列を含み得る。

【００８８】

「ポリヌクレオチド」および「核酸配列」という用語は、本明細書において互換的に使用され、ＤＮＡまたはＲＮＡのポリマーを指す。ポリヌクレオチド配列は、一本鎖または二本鎖であり；天然、非天然の、または変更されたヌクレオチドを含有し；天然、非天然の、または変更されたヌクレオチド間結合、例えば、非修飾ポリヌクレオチド配列のヌクレオチド間に見られるホスホジエステルの代わりにホスホロアミデート（phosphoroamidate）結合またはホスホロチオエート（phosphorothioate）結合を含有し得る。ポリヌクレオチド配列は、組換え手段、例えば、組換えライブラリーまたは細胞ゲノムからのポリヌクレオチド配列のクローニングを含むが、それに限定されない当技術分野において利用可能な任意の手段によって、通常のクローニング技術およびポリメラーゼ連鎖反応、その他を使用して、ならびに合成手段によって、得られるすべてのポリヌクレオチド配列を含むが、それに限定されない。

【００８９】

「アミノ酸配列」および「ポリペプチド」という用語は、本明細書において互換的に使用され、１つまたは複数のペプチド結合によって接続されたアミノ酸のポリマーを指す。

【００９０】

タンパク質またはポリペプチドに関する「機能的バリアント」という用語は、本明細書に使用される場合、少なくとも１つの特定の機能を保持する参照タンパク質のアミノ酸配列と比較して少なくとも１つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、付加）を含むタンパク質を指す。一部の実施形態では、参照タンパク質は野生型タンパク質である。例えば、ＩＬ－２タンパク質の機能的バリアントは、野生型ＩＬ－２タンパク質と比較してアミノ酸置換を含むＩＬ－２タンパク質であって、中親和性ＩＬ－２受容体と結合する能力を保持するが、当該タンパク質が高親和性ＩＬ－２受容体と結合する能力が消失するＩＬ－２タンパク質を指すことができる。参照野生型タンパク質のすべての機能がタンパク質の機能的バリアントによって保持される必要はない。場合によっては、１つまたは複数の機能が、選択的に低減または除去される。

【００９１】

タンパク質またはポリペプチドに関する「機能的断片」という用語は、本明細書に使用される場合、少なくとも１つの特定の機能を保持する、参照タンパク質の断片を指す。例えば、抗ＨＥＲ２抗体の機能的断片は、ＨＥＲ２抗原と特異的に結合する能力を保持する抗ＨＥＲ２抗体の断片を指し得る。参照タンパク質のすべての機能がタンパク質の機能的断片によって保持される必要はない。場合によっては、１つまたは複数の機能が、選択的

に低減または除去される。

【００９２】

本明細書に使用される場合、ポリヌクレオチド配列に関する「修飾」という用語は、参照ポリヌクレオチド配列と比較して、ヌクレオチドの少なくとも１つの置換、変更、逆位、付加、または欠失を含むポリヌクレオチド配列を指す。修飾は、非天然ヌクレオチドを含むことができる。本明細書に使用される場合、アミノ酸配列に関する「修飾」という用語は、参照アミノ酸配列と比較して、アミノ酸残基の少なくとも１つの置換、改変、逆位、付加、または欠失を含むアミノ酸配列を指す。修飾は、非天然アミノ酸残基の包含を含み得る。

【００９３】

本明細書に使用される場合、アミノ酸配列に関する「由来する」という用語は、参照天然アミノ酸配列と少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を指す。例えば、天然脱ユビキチン化酵素に由来する触媒ドメインは、触媒ドメインが、それが由来する脱ユビキチン化酵素触媒ドメインの配列と少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有することを意味する。「由来する」という用語は、本明細書に使用される場合、アミノ酸配列を得るための任意の特定の工程または方法を意味しない。例えば、アミノ酸配列は、化学合成または組換え合成され得る。

【００９４】

「融合タンパク質」という用語および文法的等価物は、本明細書に使用される場合、少なくとも２つの別々のタンパク質に由来するアミノ酸配列を含むタンパク質を指す。少なくとも２つの別々のタンパク質のアミノ酸配列は、ペプチド結合を経由して直接的に接続されている場合があり；また、アミノ酸リンカーを経由して作動可能に接続されている場合がある。したがって、融合タンパク質という用語は、例えばタンパク質Ａのアミノ酸配列がタンパク質Ｂのアミノ酸配列とペプチド結合を経由して直接接続されている実施形態（タンパク質Ａ－タンパク質Ｂ）、および例えばタンパク質Ａのアミノ酸配列がアミノ酸リンカーを経由してタンパク質Ｂのアミノ酸配列と作動可能に接続された実施形態（タンパク質Ａ－リンカー－タンパク質Ｂ）を包含する。

【００９５】

「融合する」という用語およびその文法的等価物は、本明細書に使用される場合、１つのタンパク質に由来するアミノ酸配列の、異なるタンパク質に由来するアミノ酸配列への作動的な接続を指す。融合するという用語は、２つのアミノ酸配列のペプチド結合を経由した直接的な接続、およびアミノ酸リンカーを経由した間接的な接続の両方を包含する。

【００９６】

「単離された抗体」は、異なる抗原特異性を有する他の抗体を実質的に含まない抗体を指す（例えば、ＨＥＲ２と特異的に結合する単離された抗体は、ＨＥＲ２以外の抗原に特異的に結合する抗体を実質的に含まない）。しかし、ＨＥＲ２に特異的に結合する単離された抗体は、異なる種由来のＨＥＲ２分子などの他の抗原と交差反応し得る。その上、単離された抗体は、他の細胞物質および／または化学物質を実質的に含まない場合がある。比較して、「単離された」核酸は、顕著に異なる、すなわち、それらが自然界に存在する核酸と別個の化学的同一性、性質および有用性を有する核酸組成の物質を指す。例えば、ネイティブなＤＮＡとは異なり、単離されたＤＮＡは、ネイティブなＤＮＡの独立した部分であって、自然界に見られるより大きな構造複合体、染色体の一体部分ではない。さらに、ネイティブなＤＮＡとは異なり、単離されたＤＮＡは、とりわけ、疾患を診断するまたは治療薬の有効性を予測するために遺伝子発現を測定し、バイオマーカー遺伝子または変異を検出するためのＰＣＲプライマーまたはハイブリダイゼーションプローブとして使用することができる。単離された核酸はまた、他の細胞構成要素または他の混入物、例えば他の細胞の核酸またはタンパク質を実質的に含まないように、当技術分野において周知の標準的な技術を使用して、精製され得る。

【００９７】

本明細書に使用される場合、１つまたは複数の「抗体」という用語は、最も広い意味で

使用され、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、および所望の抗原結合活性を示すかぎり、抗体断片（すなわち、本明細書に定義される抗原結合断片）を含むが、それに限定されない様々な抗体構造を包含する。したがって、抗体という用語には、例えば、完全長抗体、完全長抗体の抗原結合断片、抗体ＣＤＲ、ＶＨ領域、および／もしくはＶＬ領域を含む分子；ならびに抗体様足場（例えばフィブロネクチン）が含まれる。抗体の例には、モノクローナル抗体、組換え産生された抗体、単一特異性抗体、多重特異性抗体（二重特異性抗体を含む）、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、免疫グロブリン、合成抗体、２つの重鎖および２つの軽鎖分子を含むテトラマー抗体、抗体軽鎖モノマー、抗体重鎖モノマー、抗体軽鎖ダイマー、抗体重鎖ダイマー、抗体軽鎖－抗体重鎖対、イントラボディ（intrabody）、ヘテロコンジュゲート抗体、抗体－薬物コンジュゲート、単一ドメイン抗体（例えば，ＶＨＨ、$(ＶＨＨ)_2$）、一価抗体、単鎖抗体、単鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ；$(ｓｃＦｖ)_2$）、ラクダ化抗体、アフィボディ（affybody）、Ｆａｂ断片（例えば、Ｆａｂ、単鎖Ｆａｂ（ｓｃＦａｂ）、$F(ａｂ')_2$断片、ジスルフィド連結Ｆｖ（ｓｄＦｖ）、抗イディオタイプ（抗Ｉｄ）抗体（例えば、抗抗Ｉｄ抗体を含む）、ダイアボディ（diabody）、トリボディ（tribody）、および抗体様足場（例えばフィブロネクチン）、Ｆｃ融合体（例えば、Ｆａｂ－Ｆｃ、ｓｃＦｖ－Ｆｃ、ＶＨＨ－Ｆｃ、$(ｓｃＦｖ)_2$－Ｆｃ、$(ＶＨＨ)_2$－Ｆｃ、および上記のいずれかの抗原結合断片、ならびに上記のいずれかを含むコンジュゲートまたは融合タンパク質が含まれるが、それに限定されない。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される抗体は、ポリクローナル抗体集団を指す。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される抗体は、モノクローナル抗体集団を指す。抗体は、任意の種類（例えば、ＩｇＧ、ＩｇＥ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＡもしくはＩｇＹ）、任意のクラス（例えば、$ＩｇＧ_1$、$ＩｇＧ_2$、$ＩｇＧ_3$、$ＩｇＧ_4$、$ＩｇＡ_1$もしくは$ＩｇＡ_2$）、または任意のサブクラス（例えば、$ＩｇＧ_{2a}$もしくは$ＩｇＧ_{2b}$）の免疫グロブリン（Ｉｇ）分子であり得る。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される抗体は、ＩｇＧ抗体、またはそのクラス（例えば、ヒト$ＩｇＧ_1$もしくは$ＩｇＧ_4$）もしくはサブクラスである。具体的な実施形態では、抗体はヒト化モノクローナル抗体である。別の具体的な実施形態では、抗体はヒトモノクローナル抗体である。

【００９８】

「完全長抗体」という用語は、本明細書に使用される場合、ジスルフィド結合によって相互接続された２つの重鎖および２つの軽鎖を含むネイティブな抗体構造に実質的に類似した構造を有する抗体を指す。一部の実施形態では、２つの重鎖は、実質的に同一のアミノ酸配列を含み；２つの軽鎖は、実質的に同一のアミノ酸配列を含む。抗体鎖は、実質的に同一であり得るが、それらがリジン残基のＣ末端切断、選択的グリコシル化パターンなどの翻訳後修飾のせいで異なる場合、完全に同一なわけではない。

【００９９】

「抗原結合断片」および「抗原結合ドメイン」という用語は、本明細書において互換的に使用され、完全長抗体以外の１つまたは複数のポリペプチドを指し、ポリペプチドは、抗原と特異的に結合することが可能であり、完全長抗体の一部（例えば、ＶＨ、ＶＬ）を含む。例示的な抗原結合断片には、単一ドメイン抗体（例えば，ＶＨＨ、$(ＶＨＨ)_2$）、単鎖抗体、単鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ；$(ｓｃＦｖ)_2$）、ラクダ化抗体、アフィボディ、Ｆａｂ断片（例えば、Ｆａｂ、単鎖Ｆａｂ（ｓｃＦａｂ）、$F(ａｂ')_2$断片、およびジスルフィド連結Ｆｖ（ｓｄＦｖ）が含まれるが、それに限定されない。抗原結合ドメインは、より大きなタンパク質、例えば完全長抗体の部分であり得る。

【０１００】

「$(ｓｃＦｖ)_2$」という用語は、本明細書に使用される場合、（例えば、リンカーを介して）作動可能に接続された第１および第２のｓｃＦｖを含む抗体を指す。第１および第２のｓｃＦｖは、同じまたは異なる抗原と特異的に結合することができる。一部の実施形態では、第１および第２のｓｃＦｖは、アミノ酸リンカーを介してアミノ酸によって作動可能に接続されている。

【０１０１】
「（ＶＨＨ）$_2$」という用語は、本明細書に使用される場合、（例えば、リンカーを介して）作動可能に接続された第１および第２のＶＨＨを含む抗体を指す。第１および第２のＶＨＨは、同じまたは異なる抗原と特異的に結合することができる。一部の実施形態では、第１および第２のＶＨＨは、アミノ酸リンカーを介してアミノ酸によって作動可能に接続されている。
【０１０２】
「Ｆａｂ－Ｆｃ」という用語は、本明細書に使用される場合、ＦｃドメインまたはＦｃドメインのサブユニットと作動可能に連結されたＦａｂを含む抗体を指す。本明細書に記載される完全長抗体は、一方のＦａｂが１つのＦｃドメインと作動可能に接続され、他方のＦａｂが第２のＦｃドメインと作動可能に接続された、２つのＦａｂを含む。
【０１０３】
「ｓｃＦｖ－Ｆｃ」という用語は、本明細書に使用される場合、ＦｃドメインまたはＦｃドメインのサブユニットと作動可能に連結されたｓｃＦｖを含む抗体を指す。
【０１０４】
「ＶＨＨ－Ｆｃ」という用語は、本明細書に使用される場合、ＦｃドメインまたはＦｃドメインのサブユニットと作動可能に連結されたＶＨＨを含む抗体を指す。
【０１０５】
「（ｓｃＦｖ）$_2$－Ｆｃ」という用語は、本明細書に使用される場合、ＦｃドメインまたはＦｃドメインのサブユニットと作動可能に連結された（ｓｃＦｖ）$_2$を指す。
【０１０６】
「（ＶＨＨ）$_2$－Ｆｃ」という用語は、本明細書に使用される場合、ＦｃドメインまたはＦｃドメインのサブユニットと作動可能に連結された（ＶＨＨ）$_2$を指す。
【０１０７】
「抗体様足場」は、当技術分野において公知であり、例えば、フィブロネクチンおよび設計されたアンキリンリピートタンパク質（ＤＡＲＰｉｎ）は、抗原結合ドメインに代わる足場として使用されている。例えば、Gebauer and Skerra, Engineered protein scaffolds as next-generation antibody therapeutics. Curr Opin Chem Biol 13:245-255 (2009)およびStumpp et al., Darpins: A new generation of protein therapeutics. Drug Discovery Today 13: 695-701 (2008)を参照のこと。例示的な抗体様足場タンパク質には、リポカリン（Ａｎｔｉｃａｌｉｎ）、プロテインＡ由来分子、例えばプロテインＡのＺドメイン（アフィボディ）、Ａドメイン（アビマー／マキシボディ（Maxibody））、血清トランスフェリン（トランスボディ（trans-body））；設計されたアンキリンリピートタンパク質（ＤＡＲＰｉｎ）、ＶＮＡＲ断片、フィブロネクチン（アドネクチン（AdNectin））、Ｃ型レクチンドメイン（テトラネクチン）；新しい抗原受容体ベーターラクタマーゼの可変ドメイン（ＶＮＡＲ断片）、ヒトガンマークリスタリンまたはユビキチン（アフィリン分子）；ヒトプロテアーゼ阻害因子のクニッツ型ドメイン、ノッチンファミリーからのタンパク質などの微小体、ペプチドアプタマーおよびフィブロネクチン（アドネクチン）が含まれるが、それに限定されない。
【０１０８】
本明細書に使用される場合、「ＣＤＲ」または「相補性決定領域」という用語は、重鎖および軽鎖ポリペプチドの両方の可変領域内に見られる不連続の抗原結合部位を意味する。これらの特定の領域は、それらのすべてがそれらの全体で参照により本明細書に組み込まれている、Kabat et al., J. Biol. Chem. 252, 6609-6616 (1977)およびKabat et al., Sequences of protein of immunological interest. (1991)によって記載されている。特に規定しないかぎり、「ＣＤＲ」という用語は、Kabat et al., J. Biol. Chem. 252, 6609-6616 (1977)およびKabat et al., Sequences of protein of immunological interest. (1991)によって定義されるようなＣＤＲである。
【０１０９】

本明細書に使用される場合、「フレームワーク（ＦＲ）アミノ酸残基」という用語は、抗体可変領域のフレームワーク領域中のアミノ酸を指す。「フレームワーク領域」または「ＦＲ領域」という用語は、本明細書に使用される場合、可変領域の部分であるが、ＣＤＲの部分ではない（例えば、ＣＤＲのＫａｂａｔ定義を使用する）アミノ酸残基を含む。

【０１１０】

本明細書に使用される場合、「重鎖」という用語は、抗体に関して使用される場合、任意の別個の種類、例えば、定常ドメインのアミノ酸配列に基づきＩｇＧのサブクラス、例えばＩｇＧ$_1$、ＩｇＧ$_2$、ＩｇＧ$_3$、およびＩｇＧ$_4$を含み、それぞれＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ、およびＩｇＭクラスの抗体を生じる、アルファ（α）、デルタ（δ）、イプシロン（ε）、ガンマ（γ）、およびミュー（μ）を指す場合がある。

【０１１１】

本明細書に使用される場合、「軽鎖」という用語は、抗体に関して使用される場合、任意の別個の種類、例えば、定常ドメインのアミノ酸配列に基づきカッパ（κ）またはラムダ（λ）を指し得る。軽鎖アミノ酸配列は、当技術分野において周知である。具体的な実施形態では、軽鎖はヒト軽鎖である。

【０１１２】

本明細書に使用される場合、「可変領域」という用語は、抗体の一部分、一般的に、軽鎖または重鎖の一部分、典型的にはアミノ末端の約１１０～１２０個のアミノ酸または成熟重鎖中の１１０～１２５個のアミノ酸および成熟軽鎖中の約９０～１１５個のアミノ酸を指し、これは、抗体間で配列が広範囲に異なり、特定の抗体のその特定の抗原に対する結合および特異性に使用される。配列可変性は、相補性決定領域（ＣＤＲ）と呼ばれる領域に集中しており、それに対し、可変ドメイン中のより高度に保存された領域は、フレームワーク領域（ＦＲ）と呼ばれる。特定のメカニズムまたは理論に縛られることを望むわけではないが、軽鎖および重鎖のＣＤＲは、抗体の抗原との相互作用および特異性を主に担っている。ある特定の実施形態では、可変領域はヒト可変領域である。ある特定の実施形態では、可変領域は、げっ歯類またはマウスＣＤＲと、ヒトフレームワーク領域（ＦＲ）とを含む。特定の実施形態では、可変領域は霊長類（例えば非ヒト霊長類）可変領域である。ある特定の実施形態では、可変領域は、げっ歯類またはマウスＣＤＲと、霊長類（例えば非ヒト霊長類）フレームワーク領域（ＦＲ）とを含む。

【０１１３】

「ＶＬ」および「ＶＬドメイン」という用語は、抗体の軽鎖可変領域を指すために互換的に使用される。

【０１１４】

「ＶＨ」および「ＶＨドメイン」という用語は、抗体の重鎖可変領域を指すために互換的に使用される。

【０１１５】

本明細書に使用される場合、「定常領域」および「定常ドメイン」という用語は、互換的であり、当技術分野において一般的である。定常領域は、抗体部分、例えば、抗体の抗原への結合に直接的に関与していないが、Ｆｃ受容体（例えば、Ｆｃガンマ受容体）との相互作用などの様々なエフェクター機能を示すことができる、軽鎖および／または重鎖のカルボキシル末端部分である。免疫グロブリン（Ｉｇ）分子の定常領域は、一般的に、免疫グロブリン（Ｉｇ）可変ドメインと比べて大きく保存されたアミノ酸配列を有する。

【０１１６】

「Ｆｃ領域」という用語は、本明細書に使用される場合、ＮからＣ末端にかけて、ＣＨ３ドメインと作動可能に接続されたＣＨ２ドメインを少なくとも含む免疫グロブリン（Ｉｇ）重鎖のＣ末端領域を指す。一部の実施形態では、Ｆｃ領域は、ＣＨ２ドメインのＮ末端と作動可能に接続された免疫グロブリン（Ｉｇ）ヒンジ領域を含む。操作されたＦｃ領域を有するタンパク質の例は、Saunders　2019年（参照により本明細書に組み込まれている、K. O. Saunders, "Conceptual Approaches to Modulating Antibody Effector Functions and Circulation Half-Life," 2019, Frontiers in Immun

ology, V. 10, Art. 1296, pp. 1-20）に見出すことができる。

【０１１７】

本明細書に使用される場合、「ＥＵ番号付けシステム」という用語は、その各々がその全体で参照により本明細書に組み込まれている、Edelman, G.M. et al., Proc. Natl. Acad. USA, 63, 78-85 (1969)およびKabat et al, Sequences of Proteins of Immunological Interest, U.S. Dept. Health and Human Services, 5th edition, 1991に記載されているような、抗体の定常領域についてのＥＵ番号付け規定を指す。

【０１１８】

本明細書に使用される場合、「Ｋａｂａｔ番号付けシステム」という用語は、抗体の可変領域についてのＫａｂａｔ番号付け慣例を指す。例えば、Kabat et al, Sequences of Proteins of Immunological Interest, U.S. Dept. Health and Human Services, 5th edition, 1991を参照のこと。特に注記しないかぎり、抗体の可変領域の番号付けは、Ｋａｂａｔ番号付けシステムにより表示される。

【０１１９】

本明細書に使用される場合、「と特異的に結合する」という用語は、抗原（例えば、エピトープまたは免疫複合体）に結合する分子を指し、このような結合は、当業者に理解されている。例えば、抗原に特異的に結合する分子は、例えば、イムノアッセイ、ＢＩＡｃｏｒｅ（登録商標）、ＫｉｎＥｘＡ ３０００機器（Ｓａｐｉｄｙｎｅ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ、Ｂｏｉｓｅ、ＩＤ）、または当技術分野で公知の他のアッセイによって決定された場合、他のペプチドまたはポリペプチドに、一般的により低い親和性で結合し得る。具体的な実施形態では、抗原に特異的に結合する分子は、これらの分子が別の抗原に非特異的に結合する場合のK_Aよりも少なくとも２ｌｏｇ（例えば、係数１０）、２．５ｌｏｇ、３ｌｏｇ、４ｌｏｇ、またはそれよりも大きなK_Aで抗原に結合する。当業者は、本明細書に記載される場合の抗体が、１つよりも多い抗原に（例えば、抗体分子の異なる領域を介して）特異的に結合し得ることを認識している。特異的に結合するという用語には、異なる種の同じ抗原と交差反応性である分子が含まれる。例えば、ヒトＣＤ２０と特異的に結合する抗原結合ドメインは、別の種（例えば、カニクイザル、またはマウス）のＣＤ２０と交差反応性であり得、それでも本明細書においてヒトＣＤ２０と特異的に結合すると見なされ得る。

【０１２０】

「親和性」は、分子（例えば受容体）の単一の結合部位とその結合パートナー（例えばリガンド）との間の非共有結合的相互作用の合計強度を指す。特に示さないかぎり、本明細書に使用される場合の「結合親和性」は、結合ペア（例えば、抗原結合部分および抗原、または受容体およびそのリガンド）のメンバー間の１：１相互作用を反映する内因性結合親和性を指す。分子Ｘのそのパートナー Ｙに対する親和性は、一般的に、解離速度定数と会合速度定数と（それぞれｋｏｆｆおよびｋｏｎ）の比である解離定数（ＫＤ）によって表すことができる。したがって、同等の親和性は、速度定数の比が同じままであるかぎり、異なる速度定数を含み得る。親和性は、本明細書に記載される方法を含む、当技術分野において公知の確立された方法によって測定することができる。親和性を測定するための特定の方法は、表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）である。

【０１２１】

２つの配列（例えば、アミノ酸配列または核酸配列）の間の「同一パーセント」の決定は、数学アルゴリズムを使用して達成することができる。同一性は、特定の数学モデルまたはコンピュータープログラム（すなわち「アルゴリズム」）によってアドレス指定されたギャップアライメント（もしあれば）付きで２つ以上の配列の小さい方の間の同一マッチのパーセントを測定する。２つの配列の比較のために利用された数学アルゴリズムの特定の非限定的な例は、それらのそれぞれがその全体で参照により本明細書に組み込まれている、Karlin S & Altschul SF (1993) PNAS 90: 5873-5877のように修正されたKarlin S & Altschul SF (1990) PNAS 87: 2264-2268のアルゴリズムである

。このようなアルゴリズムは、その全体が参照により本明細書に組み込まれている、Altschul SF et al., (1990) J Mol Biol 215: 403のＢＬＡＳＴＮ、ＢＬＡＳＴＰ、ＢＬＡＳＴＸプログラムに組み込まれている。ＢＬＡＳＴヌクレオチド探索は、ＮＢＬＡＳＴヌクレオチドプログラムパラメーターのセットを用いて、例えば、スコア＝１００、ワード長＝１２について行って、本明細書に記載される核酸分子と相同のヌクレオチド配列を得ることができる。ＢＬＡＳＴタンパク質探索は、ＢＬＡＳＴＰプログラムパラメーターのセットを用いて、例えば、デフォルト設定で行って、本明細書に記載されるタンパク質分子と相同なアミノ酸配列を得ることができる。その全体が参照により本明細書に組み込まれている、Altschul SF et al., (1997) Nuc Acids Res 25: 3389-3402に記載されたようにＧａｐｐｅｄ　ＢＬＡＳＴを利用して、比較目的のギャップ付きアライメントを得ることができる。あるいは、ＰＳＩ　ＢＬＡＳＴを使用して、分子間の距離関係を検出する反復探索を行うことができる（同上）。ＢＬＡＳＴ、Ｇａｐｐｅｄ　ＢＬＡＳＴ、およびＰＳＩ　Ｂｌａｓｔプログラムを利用する場合、それぞれのプログラム（例えば、ＢＬＡＳＴＰおよびＢＬＡＳＴＮのもの）のデフォルトパラメーターを使用することができる（例えば、米国国立バイオテクノロジー情報センター（ＮＣＢＩ）のワールドワイドウェブ、ncbi.nlm.nih.govを参照のこと）。配列の比較のために利用される数学アルゴリズムの別の具体的な非限定的な例は、その全体が参照により本明細書に組み込まれている、Myers and Miller, 1988, CABIOS 4:11-17のアルゴリズムである。このようなアルゴリズムは、ＧＣＧ配列アライメントソフトウェアパッケージの一部であるＡＬＩＧＮプログラム（バージョン２．０）に組み込まれている。アミノ酸配列を比較するためにＡＬＩＧＮプログラムを利用する場合、ＰＡＭ１２０重み残基表（weight residue table）、ギャップ長ペナルティー１２、およびギャップペナルティー４を使用することができる。２つの配列の間の同一パーセントは、ギャップを許容してまたは許容せずに上記と類似の技術を使用して決定することができる。同一パーセントを計算するにあたり、典型的には正確なマッチだけが計数される。上記のように、同一パーセントは、２つのタンパク質の小さい方の間のアミノ酸マッチに基づく。したがって、例えば、ＮＣＢＩ　Ｂａｓｉｃ　Ｌｏｃａｌ　Ａｌｉｇｎｍｅｎｔ　Ｔｏｏｌ　－　ＢＬＡＳＴＰプログラムをデフォルト設定で使用して（探索パラメーター：ワードサイズ３、期待値０．０５、ヒットリスト１００、ギャップコスト１１，１；行列ＢＬＯＳＵＭ６２、フィルターストリング（Filter string）：Ｆ；遺伝コード：１；ウインドウサイズ：４０；閾値：１１；組成に基づく統計値（Composition Based Stats）：２；Ｋａｒｌｉｎ－Ａｌｔｓｃｈｕｌ統計値：ラムダ：０．３１２９３；０．２６７；Ｋ：０．１３２９２２；０．０４１；Ｈ：０．４０１８０９；０．１４；および相対統計値：有効探索空間：２８８９０６）、配列番号８０と配列番号４２３との同一パーセントは、１００％の同一性である。

【０１２２】

本明細書に使用される場合、「作動可能に接続された」という用語は、機能的関係にあるポリヌクレオチド配列エレメントまたはアミノ酸配列エレメントの結合を指す。例えば、ポリヌクレオチド配列は、別のポリヌクレオチド配列と機能的関係に置かれた場合に作動可能に接続されている。一部の実施形態では、転写調節ポリヌクレオチド配列、例えば、プロモーター、エンハンサー、または他の発現制御エレメントは、それがタンパク質をコードするポリヌクレオチド配列の転写に影響する場合、タンパク質をコードするポリヌクレオチド配列と作動可能に連結されている。

【０１２３】

「対象」および「患者」という用語は、本明細書において互換的に使用され、それには、任意のヒトまたは非ヒト動物が含まれる。「非ヒト動物」という用語には、非ヒト霊長類、ヒツジ、イヌ、ならびにマウス、ラットおよびモルモットなどのげっ歯類などの脊椎動物が含まれるが、それに限定されるわけではない。一部の実施形態では、対象はヒトである。

【０１２４】

本明細書に使用される場合、「投与すること」という用語は、当業者に公知の様々な方法および送達システムのいずれかを使用する、治療剤（または対象の体内で代謝または変化されてｉｎ　ｖｉｖｏで治療剤を産生する治療剤の前駆物質）の対象への身体的導入を指す。例示的な経路には、例えば注射または注入による静脈内、筋肉内、皮下、腹腔内、脊髄または他の非経口の投与経路が含まれる。「非経口投与」という用語は、本明細書に使用される場合、経腸および局所投与以外の投与様式、通常は注射によるものを意味し、それには、静脈内、筋肉内、動脈内、くも膜下腔内、リンパ内、病巣内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、嚢下、くも膜下、脊髄内、硬膜外および胸骨内の注射および注入のみならず、ｉｎ　ｖｉｖｏエレクトロポレーションが含まれるが、それに限定されない。治療剤は、非経口でない経路を介して、または経口的に投与され得る。他の非経口でない経路には、局所、表皮または粘膜投与経路、例えば、鼻腔内、経腟、直腸、舌下または局所的が含まれる。投与はまた、例えば、１回、複数回、および／または１つもしくは複数の長期間にわたり行うことができる。

【０１２５】

薬物または治療剤の「治療有効量」または「治療有効用量」は、単独でまたは別の治療剤と組み合わせて使用する場合、疾患症状の重症度における減少、無疾患症状期間の頻度および持続時間における増加、または疾患の苦痛による機能障害もしくは能力障害の予防によって証明される、対象を発病から守るまたは疾患の後退を促進する薬物の任意の量である。治療剤が疾患の後退を促進する能力は、例えば、臨床試験中のヒト対象において、ヒトにおける効力を予測する動物モデルシステムにおいて、またはｉｎ　ｖｉｔｒｏアッセイで薬剤の活性をアッセイすることによって、当業者に公知の多様な方法を使用して評価することができる。

【０１２６】

「疾患」、「障害」、および「症候群」という用語は、本明細書において互換的に使用される。

【０１２７】

本明細書に使用される場合、「治療する」、「治療すること」、「治療」という用語、その他は、疾患および／もしくはそれに関連する症状を軽減もしくは改善すること、または所望の薬理学的および／もしくは生理学的効果を得ることを指す。疾患を治療することは、疾患またはそれに関連する症状が完全に消失することを排除しないものの、それを必要としないことが認識されている。一部の実施形態では、効果は治療的であり、すなわち効果は、疾患および／または疾患に起因し得る有害症状を部分的または完全に低減する、減らす、打ち消す、軽減する、緩和する、その強度を減少させる、または治癒するが、それに限定されない。一部の実施形態では、効果は予防的であり、すなわち、効果は、疾患の発生または再発を防止または予防する。このために、ここに開示される方法は、本明細書に記載される組成物の治療有効量を投与することを含む。

【０１２８】

５．３　融合タンパク質

ある特定の態様では、脱ユビキチン化酵素の触媒ドメイン、またはその機能的断片もしくは機能的バリアントを含むエフェクタードメインと；標的サイトゾルタンパク質と特異的に結合する部分を含むターゲティングドメインとを含む融合タンパク質が、本明細書に提供される。

【０１２９】

５．３．１　エフェクタードメイン

一部の実施形態では、エフェクタードメインは、脱ユビキチン化酵素の触媒ドメイン、またはその機能的断片もしくは機能的バリアントを含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素はヒトである。一部の実施形態では、触媒ドメインは、天然脱ユビキチン化酵素（例えば、天然ヒト脱ユビキチン化酵素）に由来する。

【０１３０】

一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、完全長脱ユビキチン化

酵素のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、脱ユビキチン化酵素の触媒ドメインのアミノ酸配列と、触媒ドメインのＮ末端、Ｃ末端、またはＮ末端およびＣ末端でのさらなるアミノ酸配列とを含む。

【０１３１】

一部の実施形態では、触媒ドメインは、脱ユビキチン化酵素の天然アミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、天然脱ユビキチン化酵素のバリアントを含む。一部の実施形態では、融合タンパク質の触媒ドメインのアミノ酸配列は、天然脱ユビキチン化酵素の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一である。一部の実施形態では、融合タンパク質の触媒ドメインのアミノ酸配列は、天然脱ユビキチン化酵素の触媒ドメインのアミノ酸配列と比較して１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、または２０個のアミノ酸修飾を含む。

【０１３２】

一部の実施形態では、触媒ドメインは、標的タンパク質の脱ユビキチン化を媒介するために十分な、天然脱ユビキチン化酵素の最小のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、標的タンパク質の脱ユビキチン化を媒介するために十分な、天然脱ユビキチン化酵素の最小よりも大きなアミノ酸配列を含む。

【０１３３】

一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、システインプロテアーゼまたはメタロプロテアーゼである。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素はシステインプロテアーゼである。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素はメタロプロテアーゼである。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、ユビキチン特異的プロテアーゼ（ＵＳＰ）、ユビキチンＣ末端ヒドロラーゼ（ＵＣＨ）、マシャドージョセフィンドメインプロテアーゼ（ＭＪＤ）、卵巣腫瘍プロテアーゼ（ＯＴＵ）、ＭＩＮＤＹプロテアーゼ、またはＺＵＦＳＰプロテアーゼである。

【０１３４】

例示的な脱ユビキチン化酵素には、ＵＳＰ１、ＵＳＰ２、ＵＳＰ３、ＵＳＰ４、ＵＳＰ５、ＵＳＰ６、ＵＳＰ７、ＵＳＰ８、ＵＳＰ９Ｘ、ＵＳＰ９Ｙ、ＵＳＰ１０、ＵＳＰ１１、ＵＳＰ１２、ＵＳＰ１３、ＵＳＰ１４、ＵＳＰ１５、ＵＳＰ１６、ＵＳＰ１７、ＵＳＰ１７Ｌ２、ＵＳＰ１７Ｌ３、ＵＳＰ１７Ｌ４、ＵＳＰ１７Ｌ５、ＵＳＰ１７Ｌ７、ＵＳＰ１７Ｌ８、ＵＳＰ１８、ＵＳＰ１９、ＵＳＰ２０、ＵＳＰ２１、ＵＳＰ２２、ＵＳＰ２３、ＵＳＰ２４、ＵＳＰ２５、ＵＳＰ２６、ＵＳＰ２７Ｘ、ＵＳＰ２８、ＵＳＰ２９、ＵＳＰ３０、ＵＳＰ３１、ＵＳＰ３２、ＵＳＰ３３、ＵＳＰ３４、ＵＳＰ３５、ＵＳＰ３６、ＵＳＰ３７、ＵＳＰ３８、ＵＳＰ３９、ＵＳＰ４０、ＵＳＰ４１、ＵＳＰ４２、ＵＳＰ４３、ＵＳＰ４４、ＵＳＰ４５、ＵＳＰ４６、ＢＡＰ１、ＵＣＨＬ１、ＵＣＨＬ３、ＵＣＨＬ５、ＡＴＸＮ３、ＡＴＸＮ３Ｌ、ＯＴＵＢ１、ＯＴＵＢ２、ＭＩＮＤＹ１、ＭＩＮＤＹ２、ＭＩＮＤＹ３、ＭＩＮＤＹ４、およびＺＵＰ１が含まれるが、それに限定されない。本開示における使用のための例示的な脱ユビキチン化酵素はまた、その全内容が、参照により本明細書に組み込まれている、Komander, D. et al. Breaking the chains: structure and function of the deubiquitinases. Nat Rev Mol Cell Biol 10, 550-563 (2009)に開示されている。

【０１３５】

一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、ＵＳＰ１、ＵＳＰ２、ＵＳＰ３、ＵＳＰ４、ＵＳＰ５、ＵＳＰ６、ＵＳＰ７、ＵＳＰ８、ＵＳＰ９Ｘ、ＵＳＰ９Ｙ、ＵＳＰ１０、ＵＳＰ１１、ＵＳＰ１２、ＵＳＰ１３、ＵＳＰ１４、ＵＳＰ１５、ＵＳＰ１６、ＵＳＰ１７、ＵＳＰ１７Ｌ２、ＵＳＰ１７Ｌ３、ＵＳＰ１７Ｌ４、ＵＳＰ１７Ｌ５、ＵＳＰ１７Ｌ７、ＵＳＰ１７Ｌ８、ＵＳＰ１８、ＵＳＰ１９、ＵＳＰ２０、ＵＳＰ２１、ＵＳＰ２２、ＵＳＰ２３、ＵＳＰ２４、ＵＳＰ２５、ＵＳＰ２６、ＵＳＰ２７Ｘ、ＵＳＰ２８、ＵＳＰ２９、ＵＳＰ３０、ＵＳＰ３１、ＵＳＰ３２、ＵＳＰ３３、ＵＳＰ３４、ＵＳＰ３５、Ｕ

ＳＰ３６、ＵＳＰ３７、ＵＳＰ３８、ＵＳＰ３９、ＵＳＰ４０、ＵＳＰ４１、ＵＳＰ４２、ＵＳＰ４３、ＵＳＰ４４、ＵＳＰ４５、およびＵＳＰ４６からなる群から選択される。

【０１３６】

一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、ＢＡＰ１、ＵＣＨＬ１、ＵＣＨＬ３、またはＵＣＨＬ５である。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、ＡＴＸＮ３またはＡＴＸＮ３Ｌである。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、ＯＴＵＢ１またはＯＴＵＢ２である。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、ＭＩＮＤＹ１、ＭＩＮＤＹ２、ＭＩＮＤＹ３、またはＭＩＮＤＹ４である。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素はＺＵＰ１である。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素はＪａｂ１／Ｍｏｖ３４／Ｍｐｒ１　Ｐａｄ１　Ｎ末端＋（ＭＰＮ＋）（ＪＡＭＭ）ドメインプロテアーゼである。

【０１３７】

一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、表１に記載された脱ユビキチン化酵素である。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素のアミノ酸配列は、表１における脱ユビキチン化酵素のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、表１における脱ユビキチン化酵素の触媒ドメインと少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインは、表１における脱ユビキチン化酵素の機能的断片を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素のエフェクタードメインは、表１における脱ユビキチン化酵素の機能的バリアントを含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、表１における脱ユビキチン化酵素の触媒ドメインの機能的断片を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、表１における脱ユビキチン化酵素の触媒ドメインの機能的バリアントを含む。

【０１３８】

一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１～１１２のうちいずれか１つと少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１～１１２のうちいずれか１つと少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる。

【０１３９】

一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号２と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号３と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号４と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のア

ミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号５と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号６と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号７と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号８と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号９と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１０と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１１と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１２と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１３と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１４と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１５と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１６と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１７と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１８と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１９と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一

部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号２０と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号２１と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号２２と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号２３と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号２４と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号２５と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号２６と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号２７と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号２８と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号２９と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号３０と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号３１と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号３２と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号３３と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号３４と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形

態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号３５と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号３６と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号３７と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号３８と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。

一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号３９と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号４０と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号４１と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号４２と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号４３と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号４４と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号４５と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号４６と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号４７と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号４８と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号４９と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９

９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号５０と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号５１と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号５２と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号５３と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号５４と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号５５と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号５６と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号５７と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号５８と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号５９と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号６０と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号６１と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号６２と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号６３と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号６４と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、また

は１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号６５と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号６６と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号６７と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号６８と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号６９と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号７０と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号７１と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号７２と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号７３と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号７４と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号７５と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。

一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号７６と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号７７と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号７８と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号７９と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、

９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号８０と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号８１と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号８２と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号８３と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号８４と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号８５と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号８６と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号８７と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号８８と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号８９と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号９０と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号９１と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号９２と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号９３と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号９４と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９

３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号９５と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号９６と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号９７と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号９８と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号９９と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１００と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１０１と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１０２と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１０３と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１０４と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１０５と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１０６と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１０７と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１０８と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１０９と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、

９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１１０と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１１１と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１１２と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。

【０１４０】

一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号１～１１２のうちいずれか１つの触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号１～１１２のうちいずれか１つの触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる。

【０１４１】

一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号１の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号２の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号３の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号４の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号５の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号６の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号７の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一

部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号８の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号９の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号１０の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号１１の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号１２の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号１３の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号１４の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号１５の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号１６の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号１７の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号１８の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号１９の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号２０の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同

一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号２１の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号２２の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号２３の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号２４の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号２５の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号２６の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号２７の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号２８の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号２９の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号３０の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号３１の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号３２の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。

一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号３３の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９

６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号３４の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号３５の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号３６の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号３７の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号３８の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号３９の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号４０の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号４１の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号４２の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号４３の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号４４の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号４５の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号４６の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２

％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号４７の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号４８の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号４９の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号５０の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号５１の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号５２の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号５３の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号５４の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号５５の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号５６の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号５７の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号５８の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号５９の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％

、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号６０の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号６１の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号６２の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号６３の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号６４の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号６５の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号６６の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号６７の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号６８の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号６９の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号７０の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号７１の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号７２の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、

８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号７３の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号７４の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号７５の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号７６の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号７７の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号７８の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号７９の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号８０の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号８１の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号８２の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号８３の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号８４の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号８５の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８

１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号８６の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号８７の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号８８の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号８９の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号９０の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号９１の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号９２の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号９３の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号９４の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号９５の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号９６の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号９７の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号９８の触媒ドメインのアミ

ノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号９９の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号１００の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号１０１の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号１０２の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号１０３の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号１０４の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号１０５の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号１０６の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号１０７の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号１０８の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号１０９の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号１１０の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメイ

ンのアミノ酸配列は、配列番号１１１の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号１１２の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。

【０１４２】

一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１～１１２のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１～１１２のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。

【０１４３】

一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号９のアミノ酸配列と

少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％

、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号３０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号３１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号３２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号３３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。

一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号３４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号３５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％

、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号３６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号３７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号３８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号３９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号４０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号４１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号４２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号４３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号４４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号４５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号４６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号４７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号４８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％

、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号４９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号５０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号５１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号５２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号５３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号５４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号５５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号５６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号５７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号５８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号５９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号６０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号６１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％

、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号６２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号６３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号６４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号６５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号６６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。

一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号６７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号６８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号６９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号７０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号７１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号７２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号７３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号７４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％

、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号７５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号７６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号７７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号７８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号７９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号８０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号８１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号８２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号８３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号８４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号８５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号８６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号８７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または

１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号８８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号８９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号９０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号９１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号９２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号９３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号９４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号９５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号９６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号９７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号９８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号９９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。

一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１００のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、また

は１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１０１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１０２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１０３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１０４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１０５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１０６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１０７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１０８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１０９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１１０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１１１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１１２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。

【０１４４】

一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１１３～２２０または４２３のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５

％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１１３～２２０のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる。

【０１４５】

一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１１３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１１４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１１５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１１６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１１７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１１８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１１９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１２０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１２１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１２２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１２３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１２４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１２５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８

６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１２６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１２７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１２８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１２９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１３０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１３１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１３２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１３３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１３４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１３５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１３６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１３７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１３８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１３９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ

酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１４０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１４１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１４２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１４３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１４４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１４５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１４６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１４７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１４８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。

一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１４９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１５０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１５１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１５２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１５３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１５４のアミノ酸

配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１５５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１５６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１５７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１５８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１５９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１６０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１６１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１６２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１６３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１６４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１６５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１６６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１６７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１６８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、

９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１６９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１７０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１７１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１７２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１７３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１７４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１７５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１７６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１７７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１７８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１７９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１８０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１８１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１８２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１８３のアミ

ノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１８４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１８５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。

一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１８６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１８７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１８８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１８９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１９０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１９１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１９２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１９３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１９４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１９５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１９６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１９７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、

９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１９８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１９９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２００のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２０１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２０２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２０３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２０４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２０５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２０６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２０７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２０８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２０９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２１０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２１１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒

ドメインは、配列番号２１２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２１３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２１４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２１５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２１６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２１７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２１８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２１９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２２０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号４２３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。

【０１４６】

下記表１は、例示的なヒト脱ユビキチン化酵素および例示的なヒト脱ユビキチン化酵素の例示的な触媒ドメインのアミノ酸配列を記載するものである。触媒ドメインは例示的である。当業者は、脱ユビキチン化を媒介するために十分な、ヒト脱ユビキチン化酵素のアミノ酸配列（例えば触媒ドメイン）を容易に決定することができよう。本明細書に記載される融合タンパク質における使用のための触媒ドメインを導き出すために、ヒト脱ユビキチン化酵素（その機能的断片またはバリアント）のいずれかが使用され得る。

【０１４７】

【表１－１】

表 1. 例示的なヒト脱ユビキチン化酵素およびその例示的な触媒ドメインのアミノ酸配列

説明	配列番号	アミノ酸配列	配列番号	例示的な触媒ドメイン (アミノ酸配列)
UBP27_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ27	1	MCKDYVYDKDIEQIAKEEQGEALKLQA STSTEVSHQQCSVPGLGEKFPTWETTK PELELLGHNPRRRRITSSFTIGLRGLI NLGNTCFMNCIVQALTHTPILRDFFLS DRHRCEMPSPELCLVCEMSSLFRELYS GNPSPHVPYKLLHLVWIHARHLAGYRQ QDAHEFLIAALDVLHRHCKGDDVGKAA NNPNHCNCIIDQIFTGGLQSDVTCQAC HGVSTTIDPCWDISLDLPGSCTSFWPM SPGRESSVNGESHIPGITTLTDCLRRF TRPEHLGSSAKIKCGSCQSYQESTKQL TMNKLPVVACFHFKRFEHSAKQRRKIT TYISFPLELDMTPFMASSKESRMNGQL QLPTNSGNNENKYSLFAVVNHQGTLES GHYTSFIRHHKDQWFKCDDAVITKASI KDVLDSEGYLLFYHKQVLEHESEKVKE MNTQAY	113	SSFTIGLRGLINLGNTCFMNCIVQ ALTHTPILRDFFLSDRHRCEMPSP ELCLVCEMSSLFRELYSGNPSPHV PYKLLHLVWIHARHLAGYRQQDAH EFLIAALDVLHRHCKGDDVGKAAN NPNHCNCIIDQIFTGGLQSDVTCQ ACHGVSTTIDPCWDISLDLPGSCT SFWPMSPGRESSVNGESHIPGITT LTDCLRRFTRPEHLGSSAKIKCGS CQSYQESTKQLTMNKLPVVACFHF KRFEHSAKQRRKITTYISFPLELD MTPFMASSKESRMNGQLQLPTNSG NNENKYSLFAVVNHQGTLESGHYT SFIRHHKDQWFKCDDAVITKASIK DVLDSEGYLLFYHKQVLEHESEKV KEMNTQAY

【０１４８】

【表１－２】

UBP48_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ48	2	MAPRLQLEKAAWRWAETVRPEEVSQEHIETAYRIWLEPCIRGVCRRNCKGNPNCLVGIGEHIWLGEIDENSFHNIDDPNCERRKKNSFVGLTNLELRQALYLCPSTCSDYMLGDGIQEEKDYEPQTICEHLQYLFALLQNSNRRYIDPSGFVKALGLDTGQQQDAQEFSKLFMSLLEDTLSKQKNPDVRNIVQQQFCGEYAYVTVCNQCGRESKLLSKFYELELNIQGHKQLTDCISEFLKEEKLEGDNRYFCENCQSKQNATRKIRLLSLPCTLNLQLMRFVFDRQTGHKKKLNTYIGFSEILDMEPYVEHKGGSYVYELSAVLIHRGVSAYSGHYIAHVKDPQSGEWYKFNDEDIEKMEGKKLQLGIEEDLAEPSKSQTRKPKCGKGTHCSRNAYMLVYRLQTQEKPNTTVQVPAFLQELVDRDNSKFEEWCIEMAEMRKQSVDKGKAKHEEVKELYQRLPAGAEPYEFVSLEWLQKWLDESTPTKPIDNHACLCSHDKLHPDKISIMKRISEYAADIFYSRYGGGPRLTVKALCKECVVERCRILRLKNQLNEDYKTVNNLLKAAVKGSDGFWVGKSSLRSWRQLALEQLDEQDGDAEQSNGKMNGSTLNKDESKEERKEEEELNFNEDILCPHGELCISENERRLVSKEAWSKLQQYFPKAPEFPSYKECCSQCKILEREGEENEALHKMIANEQKTSLPNLFQDKNRPCLSNWPEDTDVLYIVSQFFVEEWRKFVRKPTRCSPVSSVGNSALLCPHGGLMFTFASMTKEDSKLIALIWPSEWQMIQKLFVVDHVIKITRIEVGDVNPSETQYISEPKLCPECREGLLCQQQRDLREYTQATIYVHKVVDNKKVMKDSAPELNVSSSETEEDKEEAKPDGEKDPDFNQSNGGTKRQKISHQNYIAYQKQVIRRSMRHRKVRGEKALLVSANQTLKELKIQIMHAFSVAPFDQNLSIDGKILSDDCATLGTLGVIPESVILLKADEPIADYAAMDDVMQVCMPEEGFKGTGLLGH	114	NSFHNIDDPNCERRKKNSFVGLTNLGATCYVNTFLQVWFLNLELRQALYLCPSTCSDYMLGDGIQEEKDYEPQTICEHLQYLFALLQNSNRRYIDPSGFVKALGLDTGQQQDAQEFSKLFMSLLEDTLSKQKNPDVRNIVQQQFCGEYAYVTVCNQCGRESKLLSKFYELELNIQGHKQLTDCISEFLKEEKLEGDNRYFCENCQSKQNATRKIRLLSLPCTLNLQLMRFVFDRQTGHKKKLNTYIGFSEILDMEPYVEHKGGSYVYELSAVLIHRGVSAYSGHYIAHVKDPQSGEWYKFNDEDIEKMEGKKLQLGIEEDLAEPSKSQTRKPKCGKGTHCSRNAYMLVYRLQT

【０１４９】

【表１－３】

UBP3_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ3	3	MECPHLSSSVCIAPDSAKFPNGSPSSW CCSVCRSNKSPWVCLTCSSVHCGRYVN GHAKKHYEDAQVPLTNHKKSEKQDKVQ HTVCMDCSSYSTYCYRCDDFVVNDTKL GLVQKVREHLQNLENSAFTADRHKKRK LLENSTLNSKLLKVNGSTTAICATGLR NLGNTCFMNAILQSLSNIEQFCCYFKE LPAVELRNGKTAGRRTYHTRSQGDNNV SLVEEFRKTLCALWQGSQTAFSPESLF YVVWKIMPNFRGYQQQDAHEFMRYLLD HLHLELQGGFNGVSRSAILQENSTLSA SNKCCINGASTVVTAIFGGILQNEVNC LICGTESRKFDPFLDLSLDIPSQFRSK RSKNQENGPVCSLRDCLRSFTDLEELD ETELYMCHKCKKKQKSTKKFWIQKLPK VLCLHLKRFHWTAYLRNKVDTYVEFPL RGLDMKCYLLEPENSGPESCLYDLAAV VVHHGSGVGSGHYTAYATHEGRWFHFN DSTVTLTDEETVVKAKAYILFYVEHQA KAGSDKL	115	TAICATGLRNLGNTCFMNAILQSL SNIEQFCCYFKELPAVELRNGKTA GRRTYHTRSQGDNNVSLVEEFRKT LCALWQGSQTAFSPESLFYVVWKI MPNFRGYQQQDAHEFMRYLLDHLH LELQGGFNGVSRSAILQENSTLSA SNKCCINGASTVVTAIFGGILQNE VNCLICGTESRKFDPFLDLSLDIP SQFRSKRSKNQENGPVCSLRDCLR SFTDLEELDETELYMCHKCKKKQK STKKFWIQKLPKVLCLHLKRFHWT AYLRNKVDTYVEFPLRGLDMKCYL LEPENSGPESCLYDLAAVVVHHGS GVGSGHYTAYATHEGRWFHFNDST VTLTDEETVVKAKAYILFYVEHQ
U17LB_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ17様タンパク質11	4	QLAPREKLPLSSRRPAAVGAGLQNMGN TCYVNASLQCLTYTPPLANYMLSREHS QTCHRHKGCMLCTMQAHITRALHNPGH VIQPSQALAAGFHRGKQEDAHEFLMFT VDAMKKACLPGHKQVDHHSKDTTLIHQ IFGGYWRSQIKCLHCHGISDTFDPYLD IALDIQAAQSVQQALEQLVKPEELNGE NAYHCGVCLQRAPASKTLTLHTSAKVL ILVLKRFSDVTGNKIAKNVQYPECLDM QPYMSQTNTGPLVYVLYAVLVHAGWSC HNGHYFSYVKAQEGQWYKMDDAEVTAS SITSVLSQQAYVLFYIQKSEWERHSES VSRGREPRALGAEDTDRRATQGELKRD HPCLQAPELDEHLVERATQESTLDHWK FLQEQNKTKPEFNVRKVEGTLPPDVLV IHQSKYKCGMKNHHPEQQSSLLNLSST TPTHQESMNTGTLASLRGRARRSKGKN KHSKRALLVCQ	116	AVGAGLQNMGNTCYVNASLQCLTY TPPLANYMLSREHSQTCHRHKGCM LCTMQAHITRALHNPGHVIQPSQA LAAGFHRGKQEDAHEFLMFTVDAM KKACLPGHKQVDHHSKDTTLIHQI FGGYWRSQIKCLHCHGISDTFDPY LDIALDIQAAQSVQQALEQLVKPE ELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLT LHTSAKVLILVLKRFSDVTGNKIA KNVQYPECLDMQPYMSQTNTGPLV YVLYAVLVHAGWSCHNGHYFSYVK AQEGQWYKMDDAEVTASSITSVLS QQAYVLFYIQKS

【０１５０】

【表１－４】

UBP1_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ1	5	MPGVIPSESNGLSRGSPSKKNRLSLKF FQKKETKRALDFTDSQENEEKASEYRA SEIDQVVPAAQSSPINCEKRENLLPFV GLNNLGNTCYLNSILQVLYFCPGFKSG VKHLFNIISRKKEALKDEANQKDKGNC KEDSLASYELICSLQSLIISVEQLQAS FLLNPEKYTDELATQPRRLLNTLRELN PMYEGYLQHDAQEVLQCILGNIQETCQ LLKKEEVKNVAELPTKVEEIPHPKEEM NGINSIEMDSMRHSEDFKEKLPKGNGK RKSDTEFGNMKKKVKLSKEHQSLEENQ RQTRSKRKATSDTLESPPKIIPKYISE NESPRPSQKKSRVKINWLKSATKQPSI LSKFCSLGKITTNQGVKGQSKENECDP EEDLGKCESDNTTNGCGLESPGNTVTP VNVNEVKPINKGEEQIGFELVEKLFQG QLVLRTRCLECESLTERREDFQDISVP VQEDELSKVEESSEISPEPKTEMKTLR WAISQFASVERIVGEDKYFCENCHHYT EAERSLLFDKMPEVITIHLKCFAASGL EFDCYGGGLSKINTPLLTPLKLSLEEW STKPTNDSYGLFAVVMHSGITISSGHY TASVKVTDLNSLELDKGNFVVDQMCEI GKPEPLNEEEARGVVENYNDEEVSIRV GGNTQPSKVLNKKNVEAIGLLGGQKSK ADYELYNKASNPDKVASTAFAENRNSE TSDTTGTHESDRNKESSDQTGINISGF ENKISYVVQSLKEYEGKWLLFDDSEVK VTEEKDFLNSLSPSTSPTSTPYLLFYK KL	117	LPFVGLNNLGNTCYLNSILQVLYF CPGFKSGVKHLFNIISRKKEALKD EANQKDKGNCKEDSLASYELICSL QSLIISVEQLQASFLLNPEKYTDE LATQPRRLLNTLRELNPMYEGYLQ HDAQEVLQCILGNIQETCQLLKKE EVKNVAELPTKVEEIPHPKEEMNG INSIEMDSMRHSEDFKEKLPKGNG KRKSDTEFGNMKKKVKLSKEHQSL EENQRQTRSKRKATSDTLESPPKI IPKYISENESPRPSQKKSRVKINW LKSATKQPSILSKFCSLGKITTNQ GVKGQSKENECDPEEDLGKCESDN TTNGCGLESPGNTVTPVNVNEVKP INKGEEQIGFELVEKLFQGQLVLR TRCLECESLTERREDFQDISVPVQ EDELSKVEESSEISPEPKTEMKTL RWAISQFASVERIVGEDKYFCENC HHYTEAERSLLFDKMPEVITIHLK CFAASGLEFDCYGGGLSKINTPLL TPLKLSLEEWSTKPTNDSYGLFAV VMHSGITISSGHYTASVKVTDLNS LELDKGNFVVDQMCEIGKPEPLNE EEARGVVENYNDEEVSIRVGGNTQ PSKVLNKKNVEAIGLLGGQKSKAD YELYNKASNPDKVASTAFAENRNS ETSDTTGTHESDRNKESSDQTGIN ISGFENKISYVVQSLKEYEGKWLL FDDSEVKVTEEKDFLNSLSPSTSP TSTPYLLFYKKL

【０１５１】

【表１－５】

UBP40_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ40	6	MFGDLFEEEYSTVSNNQYGKGKKLKTK ALEPPAPREFTNLSGIRNQGGTCYLNS LLQTLHFTPEFREALFSLGPEELGLFE DKDKPDAKVRIIPLQLQRLFAQLLLLD QEAASTADLTDSFGWTSNEEMRQHDVQ ELNRILFSALETSLVGTSGHDLIYRLY HGTIVNQIVCKECKNVSERQEDFLDLT VAVKNVSGLEDALWNMYVEEEVFDCDN LYHCGTCDRLVKAAKSAKLRKLPPFLT VSLLRFNFDFVKCERYKETSCYTFPLR INLKPFCEQSELDDLEYIYDLFSVIIH KGGCYGGHYHVYIKDVDHLGNWQFQEE KSKPDVNLKDLQSEEEIDHPLMILKAI LLEENNLIPVDQLGQKLLKKIGISWNK KYRKQHGPLRKFLQLHSQIFLLSSDES TVRLLKNSSLQAESDFQRNDQQIFKML PPESPGLNNSISCPHWFDINDSKVQPI REKDIEQQFQGKESAYMLFYRKSQLQR PPEARANPRYGVPCHLLNEMDAANIEL QTKRAECDSANNTFELHLHLGPQYHFF NGALHPVVSQTESVWDLTFDKRKTLGD LRQSIFQLLEFWEGDMVLSVAKLVPAG LHIYQSLGGDELTLCETEIADGEDIFV WNGVEVGGVHIQTGIDCEPLLLNVLHL DTSSDGEKCCQVIESPHVFPANAEVGT VLTALAIPAGVIFINSAGCPGGEGWTA IPKEDMRKTFREQGLRNGSSILIQDSH DDNSLLTKEEKWVTSMNEIDWLHVKNL CQLESEEKQVKISATVNTMVFDIRIKA IKELKLMKELADNSCLRPIDRNGKLLC PVPDSYTLKEAELKMGSSLGLCLGKAP SSSQLFLFFAMGSDVQPGTEMEIVVEE TISVRDCLKLMLKKSGLQGDAWHLRKM DWCYEAGEPLCEEDATLKELLICSGDT LLLIEGQLPPLGFLKVPIWWYQLQGPS GHWESHQDQTNCTSSWGRVWRATSSQG ASGNEPAQVSLLYLGDIEISEDATLAE LKSQAMTLPPFLEFGVPSPAHLRAWTV ERKRPGRLLRTDRQPLREYKLGRRIEI CLEPLQKGENLGPQDVLLRTQVRIPGE RTYAPALDLVWNAAQGGTAGSLRQRVA DFYRLPVEKIEIAKYFPEKFEWLPISS WNQQITKRKKKKKQDYLQGAPYYLKDG DTIGVKNLLIDDDDDFSTIRDDTGKEK QKQRALGRRKSQEALHEQSSYILSSAE TPARPRAPETSLSIHVGSFR	118	FTNLSGIRNQGGTCYLNSLLQTLH FTPEFREALFSLGPEELGLFEDKD KPDAKVRIIPLQLQRLFAQLLLLD QEAASTADLTDSFGWTSNEEMRQH DVQELNRILFSALETSLVGTSGHD LIYRLYHGTIVNQIVCKECKNVSE RQEDFLDLTVAVKNVSGLEDALWN MYVEEEVFDCDNLYHCGTCDRLVK AAKSAKLRKLPPFLTVSLLRFNFD FVKCERYKETSCYTFPLRINLKPF CEQSELDDLEYIYDLFSVIIHKGG CYGGHYHVYIKDVDHLGNWQFQEE KSKPDVNLKDLQSEEEIDHPLMIL KAILLEENNLIPVDQLGQKLLKKI GISWNKKYRKQHGPLRKFLQLHSQ IFLLSSDESTVRLLKNSSLQAESD FQRNDQQIFKMLPPESPGLNNSIS CPHWFDINDSKVQPIREKDIEQQF QGKESAYMLFYRKSQLQRPPEARA NPRYGVPCHLLNEMDAANIELQTK RAECDSANNTFELHLHLGPQYHFF NGALHPVVSQTESVWDLTFDKRKT LGDLRQSIFQLLEFWEGDMVLSVA KLVPAGLHIYQSLGGDELTLCETE IADGEDIFVWNGVEVGGVHIQTGI DCEPLLLNVLHLDTSSDGEKCCQV IESPHVFPANAEVGTVLTALAIPA GVIFINSAGCPGGEGWTAIPKEDM RKTFREQGLRNGSSILIQDSHDDN SLLTKEEKWVTSMNEIDWLHVKNL CQLESEEKQVKISATVNTMVFDIR IKAIKELKLMKELADNSCLRPIDR NGKLLCPVPDSYTLKEAELKMGSS LGLCLGKAPSSSQLFLFFAMGSDV QPGTEMEIVVEETISVRDCLKLML KKSGLQGDAWHLRKMDWCYEAGEP LCEEDATLKELLICSGDTLLLIEG QLPPLGFLKVPIWWYQLQGPSGHW ESHQDQTNCTSSWGRVWRATSSQG ASGNEPAQVSLLYLGDIEISEDAT LAELKSQAMTLPPFLEFGVPSPAH LRAWTVERKRPGRLLRTDRQPLRE YKLGRRIEICLEPLQKGENLGPQD VLLRTQVRIPGERTYAPALDLVWN AAQGGTAGSLRQRVADFYRLPVEK IEIAKYFPEKFEWLPISSWNQQIT KRKKKKKQDYLQGAPYYLKDGDTI GVKNLLIDDDDDFSTIRDDTGKEK QKQRALGRRKSQ

【０１５２】

【表１－６】

UBP7_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ7	7	MNHQQQQQQQKAGEQQLSEPEDMEMEA GDTDDPPRITQNPVINGNVALSDGHNT AEEDMEDDTSWRSEATFQFTVERFSRL SESVLSPPCFVRNLPWKIMVMPRFYPD RPHQKSVGFFLQCNAESDSTSWSCHAQ AVLKIINYRDDEKSFSRRISHLFFHKE NDWGFSNFMAWSEVTDPEKGFIDDDKV TFEVFVQADAPHGVAWDSKKHTGYVGL KNQGATCYMNSLLQTLFFTNQLRKAVY MMPTEGDDSSKSVPLALQRVFYELQHS DKPVGTKKLTKSFGWETLDSFMQHDVQ ELCRVLLDNVENKMKGTCVEGTIPKLF RGKMVSYIQCKEVDYRSDRREDYYDIQ LSIKGKKNIFESFVDYVAVEQLDGDNK YDAGEHGLQEAEKGVKFLTLPPVLHLQ LMRFMYDPQTDQNIKINDRFEFPEQLP LDEFLQKTDPKDPANYILHAVLVHSGD NHGGHYVVYLNPKGDGKWCKFDDDVVS RCTKEEAIEHNYGGHDDDLSVRHCTNA YMLVYIRESKLSEVLQAVTDHDIPQQL VERLQEEKRIEAQKRKERQEAHLYMQV QIVAEDQFCGHQGNDMYDEEKVKYTVF KVLKNSSLAEFVQSLSQTMGFPQDQIR LWPMQARSNGTKRPAMLDNEADGNKTM IELSDNENPWTIFLETVDPELAASGAT LPKFDKDHDVMLFLKMYDPKTRSLNYC GHIYTPISCKIRDLLPVMCDRAGFIQD TSLILYEEVKPNLTERIQDYDVSLDKA LDELMDGDIIVFQKDDPENDNSELPTA KEYFRDLYHRVDVIFCDKTIPNDPGFV VTLSNRMNYFQVAKTVAQRLNTDPMLL QFFKSQGYRDGPGNPLRHNYEGTLRDL LQFFKPRQPKKLYYQQLKMKITDFENR RSFKCIWLNSQFREEEITLYPDKHGCV RDLLEECKKAVELGEKASGKLRLLEIV SYKIIGVHQEDELLECLSPATSRTFRI EEIPLDQVDIDKENEMLVTVAHFHKEV FGTFGIPFLLRIHQGEHFREVMKRIQS LLDIQEKEFEKFKFAIVMMGRHQYINE DEYEVNLKDFEPQPGNMSHPRPWLGLD HFNKAPKRSRYTYLEKAIKIHN	119	TGYVGLKNQGATCYMNSLLQTLFF TNQLRKAVYMMPTEGDDSSKSVPL ALQRVFYELQHSDKPVGTKKLTKS FGWETLDSFMQHDVQELCRVLLDN VENKMKGTCVEGTIPKLFRGKMVS YIQCKEVDYRSDRREDYYDIQLSI KGKKNIFESFVDYVAVEQLDGDNK YDAGEHGLQEAEKGVKFLTLPPVL HLQLMRFMYDPQTDQNIKINDRFE FPEQLPLDEFLQKTDPKDPANYIL HAVLVHSGDNHGGHYVVYLNPKGD GKWCKFDDDVVSRCTKEEAIEHNY GGHDDDLSVRHCTNAYMLVYIRE

【０１５３】

【表１－７】

U17L5_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ17様タンパク質5	8	MEDDSLYLRGEWQFNHFSKLTSSRPDA AFAEIQRTSLPEKSPLSCETRVDLCDD LAPVARQLAPREKLPLSSRRPAAVGAG LQNMGNTCYVNASLQCLTYTPPLANYM LSREHSQTCHRHKGCMLCTMQAHITRA LHNPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHHSKD TTLIHQIFGGYWRSQIKCLHCHGISDT FDPYLDIALDIQAAQSVQQALEQLAKP EELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLTLH TSAKVLILVLKRFSDVTGNKIAKNVQY PECLDMQPYMSQPNTGPLVYVLYAVLV HAGWSCHNGHYFSYVKAQEGQWYKMDD AEVTASSITSVLSQQAYVLFYIQKSEW ERHSESVSRGREPRALGAEDTDRRATQ GELKRDHPCLQAPELDEHLVERATQES TLDHWKFLQEQNKTKPEFNVRKVEGTL PPDVLVIHQSKYKCGMKNHHPEQQSSL LNLSSSTPTHQESMNTGTLASLRGRAR RSKGKNKHSKRALLVCQ	120	AVGAGLQNMGNTCYVNASLQCLTY TPPLANYMLSREHSQTCHRHKGCM LCTMQAHITRALHNPGHVIQPSQA LAAGFHRGKQEDAHEFLMFTVDAM KKACLPGHKQVDHHSKDTTLIHQI FGGYWRSQIKCLHCHGISDTFDPY LDIALDIQAAQSVQQALEQLAKPE ELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLT LHTSAKVLILVLKRFSDVTGNKIA KNVQYPECLDMQPYMSQPNTGPLV YVLYAVLVHAGWSCHNGHYFSYVK AQEGQWYKMDDAEVTASSITSVLS QQAYVLFYIQKSEWERHSESVSRG REPRALGAEDTDRRATQGELKRDH PCLQAPEL
U17LL_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ17様タンパク質21	9	MEEDSLYLGGEWQFNHFSKLTSSRPDA AFAEIQRTSLPEKSPLSCETRVDLCDD LAPVARQLAPREKLPLSNRRPAAVGAG LQNMGNTCYVNASLQCLTYTPPLANYM LSREHSQTCHRHKGCMLCTMQAHITRA LHNPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHHSKD TTLIHQIFGGYWRSQIKCLHCHGISDT FDPYLDIALDIQAAQSVQQALEQLVKP EELNGENAYHCGVCLQRAPASKMLTLL TSAKVLILVLKRFSDVTGNKIAKNVQY PECLDMQPYMSQPNTGPLVYVLYAVLV HAGWSCHNGHYFSYVKAQEGQWYKMDD AEVTASSITSVLSQQAYVLFYIQKSEW ERHSESVSRGREPRALGAEDTDRRATQ GELKRDHPCLQAPELDEHLVERATQES TLDHWKFLQEQNKTKPEFNVRKVEGTL PPDVLVIHQSKYKCGMKNHHPEQQSSL LNLSSSTPTHQESMNTGTLASLRGRAR RSKGKNKHSKRALLVCQ	121	AVGAGLQNMGNTCYVNASLQCLTY TPPLANYMLSREHSQTCHRHKGCM LCTMQAHITRALHNPGHVIQPSQA LAAGFHRGKQEDAHEFLMFTVDAM KKACLPGHKQVDHHSKDTTLIHQI FGGYWRSQIKCLHCHGISDTFDPY LDIALDIQAAQSVQQALEQLVKPE ELNGENAYHCGVCLQRAPASKMLT LLTSAKVLILVLKRFSDVTGNKIA KNVQYPECLDMQPYMSQPNTGPLV YVLYAVLVHAGWSCHNGHYFSYVK AQEGQWYKMDDAEVTASSITSVLS QQAYVLFYIQKSEWERHSESVSRG REPRALGAEDTDRRATQGELKRDH PCLQAPEL

【０１５４】

【表１－８】

U17LA_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ17様タンパク質10	10	MEDDSLYLGGEWQFNHFSKLTSSRPDAAFAEIQRTSLPEKSPLSCETRVDLCDDLAPVARQLAPREKPPLSSRRPAAVGAGLQNMGNTCYVNASLQCLTYKPPLANYMLFREHSQTCHRHKGCMLCTMQAHITRALHIPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDAHEFLMFTVDAMRKACLPGHKQVDRHSKDTTLIHQIFGGYWRSQIKCLHCHGISDTFDPYLDIALDIQAAQSVQQALEQLVKPEELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLTLHNSAKVLILVLKRFPDVTGNKIAKNVQYPECLDMQPYMSQQNTGPLVYVLYAVLVHAGWSCHNGHYSSYVKAQEGQWYKMDDAEVTASSITSVLSQQAYVLFYIQKSEWERHSESVSRGREPRALGVEDTDRRATQGELKRDHPCLQAPEL	122	AVGAGLQNMGNTCYVNASLQCLTYKPPLANYMLFREHSQTCHRHKGCMLCTMQAHITRALHIPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDAHEFLMFTVDAMRKACLPGHKQVDRHSKDTTLIHQIFGGYWRSQIKCLHCHGISDTFDPYLDIALDIQAAQSVQQALEQLVKPEELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLTLHNSAKVLILVLKRFPDVTGNKIAKNVQYPECLDMQPYMSQQNTGPLVYVLYAVLVHAGWSCHNGHYSSYVKAQEGQWYKMDDAEVTASSITSVLSQQAYVLFYIQKSEWERHSESVSRGREPRALGVEDTDRRATQGELKRDHPCLQAPEL
UBP41_ヒト推定ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ41	11	MDGVLFRAHQCQYVHPCVHVYVTVGLMDPLCERKEKASKQERENPLAHLAAWGLVGLHNIGQTCCLNSLIQVFVMNVDFARILKRITVPRGADEQRRSVPFQMLLLLEKMQDSRQKAVWPLELAYCLQKYNVPLFVQHDAAQLYLKLWNLIKDQIADVHLVERLQALYMIRMKDSLICLDCAMESSRNSSMLTLRLSFFDVDSKPLKTLEDALHCFFQPRELSSKSKCFCENCGKKTRGKQVLKLTHLPQTLTIHLMRFSIRNSQTRKICHSLYFPQSLDFSQILPMKRESCDAEEQSGGQYELFAVIAHVGMADSGHYCVYIRNAVDGKWFCFNDSNICLVSWEDIQCTYGNPNYHW	123	WGLVGLHNIGQTCCLNSLIQVFVMNVDFARILKRITVPRGADEQRRSVPFQMLLLLEKMQDSRQKAVWPLELAYCLQKYNVPLFVQHDAAQLYLKLWNLIKDQIADVHLVERLQALYMIRMKDSLICLDCAMESSRNSSMLTLRLSFFDVDSKPLKTLEDALHCFFQPRELSSKSKCFCENCGKKTRGKQVLKLTHLPQTLTIHLMRFSIRNSQTRKICHSLYFPQSLDFSQILPMKRESCDAEEQSGGQYELFAVIAHVGMADSGHYCVYIRNAVDGKWFCFNDSNICLVSWEDIQCTYGNPNYHW

【０１５５】

【表１－９】

UBP38_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ38	12	MDKILEGLVSSSHPLPLKRVIVRKVVE SAEHWLDEAQCEAMFDLTTRLILEGQD PFQRQVGHQVLEAYARYHRPEFESFFN KTFVLGLLHQGYHSLDRKDVAILDYIH NGLKLIMSCPSVLDLFSLLQVEVLRMV CERPEPQLCARLSDLLTDFVQCIPKGK LSITFCQQLVRTIGHFQCVSTQERELR EYVSQVTKVSNLLQNIWKAEPATLLPS LQEVFASISSTDASFEPSVALASLVQH IPLQMITVLIRSLTTDPNVKDASMTQA LCRMIDWLSWPLAQHVDTWVIALLKGL AAVQKFTILIDVTLLKIELVFNRLWFP LVRPGALAVLSHMLLSFQHSPEAFHLI VPHVVNLVHSFKNDGLPSSTAFLVQLT ELIHCMMYHYSGFPDLYEPILEAIKDF PKPSEEKIKLILNQSAWTSQSNSLASC LSRLSGKSETGKTGLINLGNTCYMNSV IQALFMATDFRRQVLSLNLNGCNSLMK KLQHLFAFLAHTQREAYAPRIFFEASR PPWFTPRSQQDCSEYLRFLLDRLHEEE KILKVQASHKPSEILECSETSLQEVAS KAAVLTETPRTSDGEKTLIEKMFGGKL RTHIRCLNCRSTSQKVEAFTDLSLAFC PSSSLENMSVQDPASSPSIQDGGLMQA SVPGPSEEPVVYNPTTAAFICDSLVNE KTIGSPPNEFYCSENTSVPNESNKILV NKDVPQKPGGETTPSVTDLLNYFLAPE ILTGDNQYYCENCASLQNAEKTMQITE EPEYLILTLLRFSYDQKYHVRRKILDN VSLPLVLELPVKRITSFSSLSESWSVD VDFTDLSENLAKKLKPSGTDEASCTKL VPYLLSSVVVHSGISSESGHYYSYARN ITSTDSSYQMYHQSEALALASSQSHLL GRDSPSAVFEQDLENKEMSKEWFLFND SRVTFTSFQSVQKITSRFPKDTAYVLL YKKQHSTNGLSGNNPTSGLWINGDPPL QKELMDAITKDNKLYLQEQELNARARA LQAASASCSFRPNGFDDNDPPGSCGPT GGGGGGGFNTVGRLVF	124	SETGKTGLINLGNTCYMNSVIQAL FMATDFRRQVLSLNLNGCNSLMKK LQHLFAFLAHTQREAYAPRIFFEA SRPPWFTPRSQQDCSEYLRFLLDR LHEEEKILKVQASHKPSEILECSE TSLQEVASKAAVLTETPRTSDGEK TLIEKMFGGKLRTHIRCLNCRSTS QKVEAFTDLSLAFCPSSSLENMSV QDPASSPSIQDGGLMQASVPGPSE EPVVYNPTTAAFICDSLVNEKTIG SPPNEFYCSENTSVPNESNKILVN KDVPQKPGGETTPSVTDLLNYFLA PEILTGDNQYYCENCASLQNAEKT MQITEEPEYLILTLLRFSYDQKYH VRRKILDNVSLPLVLELPVKRITS FSSLSESWSVDVDFTDLSENLAKK LKPSGTDEASCTKLVPYLLSSVVV HSGISSESGHYYSYARNITSTDSS YQMYHQSEALALASSQSHLLGRDS PSAVFEQDLENKEMSKEWFLFNDS RVTFTSFQSVQKITSRFPKDTAYV LLYKKQH

【０１５６】

【表１－１０】

UBP43_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ43	13	MDLGPGDAAGGGPLAPRPRRRRSLRRL FSRFLLALGSRSRPGDSPPRPQPGHCD GDGEGGFACAPGPVPAAPGSPGEERPP GPQPQLQLPAGDGARPPGAQGLKNHGN TCFMNAVVQCLSNTDLLAEFLALGRYR AAPGRAEVTEQLAALVRALWTREYTPQ LSAEFKNAVSKYGSQFQGNSQHDALEF LLWLLDRVHEDLEGSSRGPVSEKLPPE ATKTSENCLSPSAQLPLGQSFVQSHFQ AQYRSSLTCPHCLKQSNTFDPFLCVSL PIPLRQTRFLSVTLVFPSKSQRFLRVG LAVPILSTVAALRKMVAEEGGVPADEV ILVELYPSGFQRSFFDEEDLNTIAEGD NVYAFQVPPSPSQGTLSAHPLGLSASP RLAAREGQRFSLSLHSESKVLILFCNL VGSGQQASRFGPPFLIREDRAVSWAQL QQSILSKVRHLMKSEAPVQNLGSLFSI RVVGLSVACSYLSPKDSRPLCHWAVDR VLHLRRPGGPPHVKLAVEWDSSVKERL FGSLQEERAQDADSVWQQQQAHQQHSC TLDECFQFYTKEEQLAQDDAWKCPHCQ VLQQGMVKLSLWTLPDILIIHLKRFCQ VGERRNKLSTLVKFPLSGLNMAPHVAQ RSTSPEAGLGPWPSWKQPDCLPTSYPL DFLYDLYAVCNHHGNLQGGHYTAYCRN SLDGQWYSYDDSTVEPLREDEVNTRGA YILFYQKRNSIPPWSASSSMRGSTSSS LSDHWLLRLGSHAGSTRGSLLSWSSAP CPSLPQVPDSPIFTNSLCNQEKGGLEP RRLVRGVKGRSISMKAPTTSRAKQGPF KTMPLRWSFGSKEKPPGASVELVEYLE SRRRPRSTSQSIVSLLTGTAGEDEKSA SPRSNVALPANSEDGGRAIERGPAGVP CPSAQPNHCLAPGNSDGPNTARKLKEN AGQDIKLPRKFDLPLTVMPSVEHEKPA RPEGQKAMNWKESFQMGSKSSPPSPYM GFSGNSKDSRRGTSELDRPLQGTLTLL RSVFRKKENRRNERAEVSPQVPPVSLV SGGLSPAMDGQAPGSPPALRIPEGLAR GLGSRLERDVWSAPSSLRLPRKASRAP RGSALGMSQRTVPGEQASYGTFQRVKY HTLSLGRKKTLPESSF	125	RPPGAQGLKNHGNTCFMNAVVQCL SNTDLLAEFLALGRYRAAPGRAEV TEQLAALVRALWTREYTPQLSAEF KNAVSKYGSQFQGNSQHDALEFLL WLLDRVHEDLEGSSRGPVSEKLPP EATKTSENCLSPSAQLPLGQSFVQ SHFQAQYRSSLTCPHCLKQSNTFD PFLCVSLPIPLRQTRFLSVTLVFP SKSQRFLRVGLAVPILSTVAALRK MVAEEGGVPADEVILVELYPSGFQ RSFFDEEDLNTIAEGDNVYAFQVP PSPSQGTLSAHPLGLSASPRLAAR EGQRFSLSLHSESKVLILFCNLVG SGQQASRFGPPFLIREDRAVSWAQ LQQSILSKVRHLMKSEAPVQNLGS LFSIRVVGLSVACSYLSPKDSRPL CHWAVDRVLHLRRPGGPPHVKLAV EWDSSVKERLFGSLQEERAQDADS VWQQQQAHQQHSCTLDECFQFYTK EEQLAQDDAWKCPHCQVLQQGMVK LSLWTLPDILIIHLKRFCQVGERR NKLSTLVKFPLSGLNMAPHVAQRS TSPEAGLGPWPSWKQPDCLPTSYP LDFLYDLYAVCNHHGNLQGGHYTA YCRNSLDGQWYSYDDSTVEPLRED EVNTRGAYILFYQKRN

【０１５７】

【表１－１１】

UBP2_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ 2	14	MSQLSSTLKRYTESARYTDAHYAKSGY GAYTPSSYGANLAASLLEKEKLGFKPV PTSSFLTRPRTYGPSSLLDYDRGRPLL RPDITGGGKRAESQTRGTERPLGSGLS GGSGFPYGVTNNCLSYLPINAYDQGVT LTQKLDSQSDLARDFSSLRTSDSYRID PRNLGRSPMLARTRKELCTLQGLYQTA SCPEYLVDYLENYGRKGSASQVPSQAP PSRVPEIISPTYRPIGRYTLWETGKGQ APGPSRSSSPGRDGMNSKSAQGLAGLR NLGNTCFMNSILQCLSNTRELRDYCLQ RLYMRDLHHGSNAHTALVEEFAKLIQT IWTSSPNDVVSPSEFKTQIQRYAPRFV GYNQQDAQEFLRFLLDGLHNEVNRVTL RPKSNPENLDHLPDDEKGRQMWRKYLE REDSRIGDLFVGQLKSSLTCTDCGYCS TVFDPFWDLSLPIAKRGYPEVTLMDCM RLFTKEDVLDGDEKPTCCRCRGRKRCI KKFSIQRFPKILVLHLKRFSESRIRTS KLTTFVNFPLRDLDLREFASENTNHAV YNLYAVSNHSGTTMGGHYTAYCRSPGT GEWHTFNDSSVTPMSSSQVRTSDAYLL FYELASPPSRM	126	SAQGLAGLRNLGNTCFMNSILQCL SNTRELRDYCLQRLYMRDLHHGSN AHTALVEEFAKLIQTIWTSSPNDV VSPSEFKTQIQRYAPRFVGYNQQD AQEFLRFLLDGLHNEVNRVTLRPK SNPENLDHLPDDEKGRQMWRKYLE REDSRIGDLFVGQLKSSLTCTDCG YCSTVFDPFWDLSLPIAKRGYPEV TLMDCMRLFTKEDVLDGDEKPTCC RCRGRKRCIKKFSIQRFPKILVLH LKRFSESRIRTSKLTTFVNFPLRD LDLREFASENTNHAVYNLYAVSNH SGTTMGGHYTAYCRSPGTGEWHTF NDSSVTPMSSSQVRTSDAYLLFYE LAS
UBP45_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ 45	15	MRVKDPTKALPEKAKRSKRPTVPHDED SSDDIAVGLTCQHVSHAISVNHVKRAI AENLWSVCSECLKERRFYDGQLVLTSD IWLCLKCGFQGCGKNSESQHSLKHFKS SRTEPHCIIINLSTWIIWCYECDEKLS THCNKKVLAQIVDFLQKHASKTQTSAF SRIMKLCEEKCETDEIQKGGKCRNLSV RGITNLGNTCFFNAVMQNLAQTYTLTD LMNEIKESSTKLKIFPSSDSQLDPLVV ELSRPGPLTSALFLFLHSMKETEKGPL SPKVLFNQLCQKAPRFKDFQQQDSQEL LHYLLDAVRTEETKRIQASILKAFNNP TTKTADDETRKKVKAYGKEGVKMNFID RIFIGELTSTVMCEECANISTVKDPFI DISLPIIEERVSKPLLWGRMNKYRSLR ETDHDRYSGNVTIENIHQPRAAKKHSS SKDKSQLIHDRKCIRKLSSGETVTYQK NENLEMNGDSLMFASLMNSESRLNESP TDDSEKEASHSESNVDADSEPSESESA SKQTGLFRSSSGSGVQPDGPLYPLSAG KLLYTKETDSGDKEMAEAISELRLSST VTGDQDFDRENQPLNISNNLCFLEGKH LRSYSPQNAFQTLSQSYITTSKECSIQ SCLYQFTSMELLMGNNKLLCENCTKNK QKYQEETSFAEKKVEGVYTNARKQLLI SAVPAVLILHLKRFHQAGLSLRKVNRH VDFPLMLDLAPFCSATCKNASVGDKVL YGLYGIVEHSGSMREGHYTAYVKVRTP SRKLSEHNTKKKNVPGLKAADNESAGQ WVHVSDTYLQVVPESRALSAQAYLLFY ERVL	127	LSVRGITNLGNTCFFNAVMQNLAQ TYTLTDLMNEIKESSTKLKIFPSS DSQLDPLVVELSRPGPLTSALFLF LHSMKETEKGPLSPKVLFNQLCQK APRFKDFQQQDSQELLHYLLDAVR TEETKRIQASILKAFNNPTTKTAD DETRKKVKAYGKEGVKMNFIDRIF IGELTSTVMCEECANISTVKDPFI DISLPIIEERVSKPLLWGRMNKYR SLRETDHDRYSGNVTIENIHQPRA AKKHSSSKDKSQLIHDRKCIRKLS SGETVTYQKNENLEMNGDSLMFAS LMNSESRLNESPTDDSEKEASHSE SNVDADSEPSESESASKQTGLFRS SSGSGVQPDGPLYPLSAGKLLYTK ETDSGDKEMAEAISELRLSSTVTG DQDFDRENQPLNISNNLCFLEGKH LRSYSPQNAFQTLSQSYITTSKEC SIQSCLYQFTSMELLMGNNKLLCE NCTKNKQKYQEETSFAEKKVEGVY TNARKQLLISAVPAVLILHLKRFH QAGLSLRKVNRHVDFPLMLDLAPF CSATCKNASVGDKVLYGLYGIVEH SGSMREGHYTAYVKVRTPSRKLSE HNTKKKNVPGLKAADNESAGQWVH VSDTYLQVVPESRALSAQAYLLFY ERVL

【０１５８】

【表１－１２】

UBP32_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ32	16	MGAKESRIGFLSYEEALRRVTDVELKR LKDAFKRTCGLSYYMGQHCFIREVLGD GVPPKVAEVIYCSFGGTSKGLHFNNLI VGLVLLTRGKDEEKAKYIFSLFSSESG NYVIREEMERMLHVVDGKVPDTLRKCF SEGEKVNYEKFRNWLFLNKDAFTFSRW LLSGGVYVTLTDDSDTPTFYQTLAGVT HLEESDIIDLEKRYWLLKAQSRTGRFD LETFGPLVSPPIRPSLSEGLFNAFDEN RDNHIDFKEISCGLSACCRGPLAERQK FCFKVFDVDRDGVLSRVELRDMVVALL EVWKDNRTDDIPELHMDLSDIVEGILN AHDTTKMGHLTLEDYQIWSVKNVLANE FLNLLFQVCHIVLGLRPATPEEEGQII RGWLERESRYGLQAGHNWFIISMQWWQ QWKEYVKYDANPVVIEPSSVLNGGKYS FGTAAHPMEQVEDRIGSSLSYVNTTEE KFSDNISTASEASETAGSGFLYSATPG ADVCFARQHNTSDNNNQCLLGANGNIL LHLNPQKPGAIDNQPLVTQEPVKATSL TLEGGRLKRTPQLIHGRDYEMVPEPVW RALYHWYGANLALPRPVIKNSKTDIPE LELFPRYLLFLRQQPATRTQQSNIWVN MGNVPSPNAPLKRVLAYTGCFSRMQTI KEIHEYLSQRLRIKEEDMRLWLYNSEN YLTLLDDEDHKLEYLKIQDEQHLVIEV RNKDMSWPEEMSFIANSSKIDRHKVPT EKGATGLSNLGNTCFMNSSIQCVSNTQ PLTQYFISGRHLYELNRTNPIGMKGHM AKCYGDLVQELWSGTQKNVAPLKLRWT IAKYAPRFNGFQQQDSQELLAFLLDGL HEDLNRVHEKPYVELKDSDGRPDWEVA AEAWDNHLRRNRSIVVDLFHGQLRSQV KCKTCGHISVRFDPFNFLSLPLPMDSY MHLEITVIKLDGTTPVRYGLRLNMDEK YTGLKKQLSDLCGLNSEQILLAEVHGS NIKNFPQDNQKVRLSVSGFLCAFEIPV PVSPISASSPTQTDFSSSPSTNEMFTL TTNGDLPRPIFIPNGMPNTVVPCGTEK NFTNGMVNGHMPSLPDSPFTGYIIAVH RKMMRTELYFLSSQKNRPSLFGMPLIV PCTVHTRKKDLYDAVWIQVSRLASPLP PQEASNHAQDCDDSMGYQYPFTLRVVQ KDGNSCAWCPWYRFCRGCKIDCGEDRA FIGNAYIAVDWDPTALHLRYQTSQERV VDEHESVEQSRRAQAEPINLDSCLRAF TSEEELGENEMYYCSKCKTHCLATKKL DLWRLPPILIIHLKRFQFVNGRWIKSQ KIVKFPRESFDPSAFLVPRDPALCQHK PLTPQGDELSEPRILAREVKKVDAQSS AGEEDVLLSKSPSSLSANIISSPKGSP SSSRKSGTSCPSSKNSSPNSSPRTLGR	128	TEKGATGLSNLGNTCFMNSSIQCV SNTQPLTQYFISGRHLYELNRTNP IGMKGHMAKCYGDLVQELWSGTQK NVAPLKLRWTIAKYAPRFNGFQQQ DSQELLAFLLDGLHEDLNRVHEKP YVELKDSDGRPDWEVAAEAWDNHL RRNRSIVVDLFHGQLRSQVKCKTC GHISVRFDPFNFLSLPLPMDSYMH LEITVIKLDGTTPVRYGLRLNMDE KYTGLKKQLSDLCGLNSEQILLAE VHGSNIKNFPQDNQKVRLSVSGFL CAFEIPVPVSPISASSPTQTDFSS SPSTNEMFTLTTNGDLPRPIFIPN GMPNTVVPCGTEKNFTNGMVNGHM PSLPDSPFTGYIIAVHRKMMRTEL YFLSSQKNRPSLFGMPLIVPCTVH TRKKDLYDAVWIQVSRLASPLPPQ EASNHAQDCDDSMGYQYPFTLRVV QKDGNSCAWCPWYRFCRGCKIDCG EDRAFIGNAYIAVDWDPTALHLRY QTSQERVVDEHESVEQSRRAQAEP INLDSCLRAFTSEEELGENEMYYC SKCKTHCLATKKLDLWRLPPILII HLKRFQFVNGRWIKSQKIVKFPRE SFDPSAFLVPRDPALCQHKPLTPQ GDELSEPRILAREVKKVDAQSSAG EEDVLLSKSPSSLSANIISSPKGS PSSSRKSGTSCPSSKNSSPNSSPR TLGRSKGRLRLPQIGSKNKLSSSK ENLDASKENGAGQICELADALSRG HVLGGSQPELVTPQDHEVALANGF LYEHEACGNGYSNGQLGNHSEEDS TDDQREDTRIKPIYNLYAISCHSG ILGGGHYVTYAKNPNCKWYCYNDS SCKELHPDEIDTDSAYILFYEQQG IDYAQFLPKTDGKKMADTSSMDED FESDYKKYCVLQ

【０１５９】

【表１－１３】

		SKGRLRLPQIGSKNKLSSSKENLDASK ENGAGQICELADALSRGHVLGGSQPEL VTPQDHEVALANGFLYEHEACGNGYSN GQLGNHSEEDSTDDQREDTRIKPIYNL YAISCHSGILGGGHYVTYAKNPNCKWY CYNDSSCKELHPDEIDTDSAYILFYEQ QGIDYAQFLPKTDGKKMADTSSMDEDF ESDYKKYCVLQ		
U17L6_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ17様タンパク質6	17	MEDDSLYLRGEWQFNHFSKLTSSRPDA AFAEIQRTSLPEKSPLSCETRVDLCDD LAPVARQLAPREKLPLSSRRPAAVGAG LQNMGNTCYVNASLQCLTYTPPLANYM LSREHSQTCHRHKGCMLCTMQAHITRA LHNPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHHSKD TTLIHQIFGGYWRSQIKCLHCHGISDT FDPYLDIALDIQAAQSVQQALEQLVKP EELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLTLH TSAKVLILVLKRFSDVTGNKIAKNVQY PECLDMQPYMSQQNTGPLVYVLYAVLV HAGWSCHNGHYFSYVKAQEGQWYKMDD AEVTASSITSVLSQQAYVLFYIQKSEW ERHSESVSRGREPRALGSED	129	AVGAGLQNMGNTCYVNASLQCLTY TPPLANYMLSREHSQTCHRHKGCM LCTMQAHITRALHNPGHVIQPSQA LAAGFHRGKQEDAHEFLMFTVDAM KKACLPGHKQVDHHSKDTTLIHQI FGGYWRSQIKCLHCHGISDTFDPY LDIALDIQAAQSVQQALEQLVKPE ELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLT LHTSAKVLILVLKRFSDVTGNKIA KNVQYPECLDMQPYMSQQNTGPLV YVLYAVLVHAGWSCHNGHYFSYVK AQEGQWYKMDDAEVTASSITSVLS QQAYVLFYIQKS

【０１６０】

【表１－１４】

UBP42_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ42	18	MTIVDKASESSDPSAYQNQPGSSEAVS PGDMDAGSASWGAVSSLNDVSNHTLSL GPVPGAVVYSSSSVPDKSKPSPQKDQA LGDGIAPPQKVLFPSEKICLKWQQTHR VGAGLQNLGNTCFANAALQCLTYTPPL ANYMLSHEHSKTCHAEGFCMMCTMQAH ITQALSNPGDVIKPMFVINEMRRIARH FRFGNQEDAHEFLQYTVDAMQKACLNG SNKLDRHTQATTLVCQIFGGYLRSRVK CLNCKGVSDTFDPYLDITLEIKAAQSV NKALEQFVKPEQLDGENSYKCSKCKKM VPASKRFTIHRSSNVLTLSLKRFANFT GGKIAKDVKYPEYLDIRPYMSQPNGEP IVYVLYAVLVHTGFNCHAGHYFCYIKA SNGLWYQMNDSIVSTSDIRSVLSQQAY VLFYIRSHDVKNGGELTHPTHSPGQSS PRPVISQRVVTNKQAAPGFIGPQLPSH MIKNPPHLNGTGPLKDTPSSSMSSPNG NSSVNRASPVNASASVQNWSVNRSSVI PEHPKKQKITISIHNKLPVRQCQSQPN LHSNSLENPTKPVPSSTITNSAVQSTS NASTMSVSSKVTKPIPRSESCSQPVMN GKSKLNSSVLVPYGAESSEDSDEESKG LGKENGIGTIVSSHSPGQDAEDEEATP HELQEPMTLNGANSADSDSDPKENGLA PDGASCQGQPALHSENPFAKANGLPGK LMPAPLLSLPEDKILETFRLSNKLKGS TDEMSAPGAERGPPEDRDAEPQPGSPA AESLEEPDAAAGLSSTKKAPPPRDPGT PATKEGAWEAMAVAPEEPPPSAGEDIV GDTAPPDLCDPGSLTGDASPLSQDAKG MIAEGPRDSALAEAPEGLSPAPPARSE EPCEQPLLVHPSGDHARDAQDPSQSLG APEAAERPPAPVLDMAPAGHPEGDAEP SPGERVEDAAAPKAPGPSPAKEKIGSL RKVDRGHYRSRRERSSSGEPARESRSK TEGHRHRRRRTCPRERDRQDRHAPEHH PGHGDRLSPGERRSLGRCSHHHSRHRS GVELDWVRHHYTEGERGWGREKFYPDR PRWDRCRYYHDRYALYAARDWKPFHGG REHERAGLHERPHKDHNRGRRGCEPAR ERERHRPSSPRAGAPHALAPHPDRFSH DRTALVAGDNCNLSDRFHEHENGKSRK RRHDSVENSDSHVEKKARRSEQKDPLE EPKAKKHKKSKKKKKSKDKHRDRDSRH QQDSDLSAACSDADLHRHKKKKKKKKR HSRKSEDFVKDSELHLPRVTSLETVAQ FRRAQGGFPLSGGPPLEGVGPFREKTK HLRMESRDDRCRLFEYGQGKRRYLELG R	130	RVGAGLQNLGNTCFANAALQCLTY TPPLANYMLSHEHSKTCHAEGFCM MCTMQAHITQALSNPGDVIKPMFV INEMRRIARHFRFGNQEDAHEFLQ YTVDAMQKACLNGSNKLDRHTQAT TLVCQIFGGYLRSRVKCLNCKGVS DTFDPYLDITLEIKAAQSVNKALE QFVKPEQLDGENSYKCSKCKKMVP ASKRFTIHRSSNVLTLSLKRFANF TGGKIAKDVKYPEYLDIRPYMSQP NGEPIVYVLYAVLVHTGFNCHAGH YFCYIKASNGLWYQMNDSIVSTSD IRSVLSQQAYVLFYIRSHDVKNGG E

【０１６１】

【表１－１５】

U17L7_ヒト不活性ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ17様タンパク質7	19	MEDDSLYLGGDWQFNHFSKLTSSRLDA AFAEIQRTSLSEKSPLSSETRFDLCDD LAPVARQLAPREKLPLSSRRPAAVGAG LQKIGNTFYVNVSLQCLTYTLPLSNYM LSREDSQTCHLHKCCMFCTMQAHITWA LHSPGHVIQPSQVLAAGFHRGEQEDAH EFLMFTVDAMKKACLPGHKQLDHHSKD TTLIHQIFGAYWRSQIKYLHCHGVSDT FDPYLDIALDIQAAQSVKQALEQLVKP KELNGENAYHCGLCLQKAPASKTLTLP TSAKVLILVLKRFSDVTGNKLAKNVQY PKCRDMQPYMSQQNTGPLVYVLYAVLV HAGWSCHNGHYFSYVKAQEGQWYKMDD AEVTASGITSVLSQQAYVLFYIQKSEW ERHSESVSRGREPRALGAEDTDRPATQ GELKRDHPCLQVPELDEHLVERATQES TLDHWKFPQEQNKTKPEFNVRKVEGTL PPNVLVIHQSKYKCGMKNHHPEQQSSL LNLSSTKPTDQESMNTGTLASLQGSTR RSKGNNKHSKRSLLVCQ	131	AVGAGLQKIGNTFYVNVSLQCLTY TLPLSNYMLSREDSQTCHLHKCCM FCTMQAHITWALHSPGHVIQPSQV LAAGFHRGEQEDAHEFLMFTVDAM KKACLPGHKQLDHHSKDTTLIHQI FGAYWRSQIKYLHCHGVSDTFDPY LDIALDIQAAQSVKQALEQLVKPK ELNGENAYHCGLCLQKAPASKTLT LPTSAKVLILVLKRFSDVTGNKLA KNVQYPKCRDMQPYMSQQNTGPLV YVLYAVLVHAGWSCHNGHYFSYVK AQEGQWYKMDDAEVTASGITSVLS QQAYVLFYIQKSEWERHSESVSRG REPRALGAEDTDRPATQGELKRDH PCLQVPEL
U17LH_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ17様タンパク質17	20	MEDDSLYLGGEWQFNHFSKLTSSRPDA AFAEIQRTSLPEKSPLSCETRVDLCDD LAPVARQLAPREKLPLSSRRPAAVGAG LQNMGNTCYVNASLQCLTYTPPLANYM LSREHSQTCHRHKGCMLCTMQAHITRA LHNPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHHSKD TTLIHQIFGGYWRSQIKCLHCHGISDT FDPYLDIALDIQAAQSVQQALEQLVKP EELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLTLH TSAKVLILVLKRFSDVTGNKIAKNVQY PECLDMQPYMSQQNTGPLVYVLYAVLV HAGWSCHNGHYFSYVKAQEGQWYKMDD AEVTAASITSVLSQQAYVLFYIQKSEW ERHSESVSRGREPRALGAEDTDRRATQ GELKRDHPCLQAPELDEHLVERATQES TLDHWKFLQEQNKTKPEFNVRKVEGTL PPDVLVIHQSKYKCGMKNHHPEQQSSL LNLSSSTPTHQESMNTGTLASLRGRAR RSKGKNKHSKRALLVCQ	132	AVGAGLQNMGNTCYVNASLQCLTY TPPLANYMLSREHSQTCHRHKGCM LCTMQAHITRALHNPGHVIQPSQA LAAGFHRGKQEDAHEFLMFTVDAM KKACLPGHKQVDHHSKDTTLIHQI FGGYWRSQIKCLHCHGISDTFDPY LDIALDIQAAQSVQQALEQLVKPE ELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLT LHTSAKVLILVLKRFSDVTGNKIA KNVQYPECLDMQPYMSQQNTGPLV YVLYAVLVHAGWSCHNGHYFSYVK AQEGQWYKMDDAEVTAASITSVLS QQAYVLFYIQKSEWERHSESVSRG REPRALGAEDTDRRATQGELKRDH PCLQAPEL

【０１６２】

【表１－１６】

UBP13_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ13	21	MQRRGALFGMPGGSGGRKMAAGDIGEL LVPHMPTIRVPRSGDRVYKNECAFSYD SPNSEGGLYVCMNTFLAFGREHVERHF RKTGQSVYMHLKRHVREKVRGASGGAL PKRRNSKIFLDLDTDDDLNSDDYEYED EAKLVIFPDHYEIALPNIEELPALVTI ACDAVLSSKSPYRKQDPDTWENELPVS KYANNLTQLDNGVRIPPSGWKCARCDL RENLWLNLTDGSVLCGKWFFDSSGGNG HALEHYRDMGYPLAVKLGTITPDGADV YSFQEEEPVLDPHLAKHLAHFGIDMLH MHGTENGLQDNDIKLRVSEWEVIQESG TKLKPMYGPGYTGLKNLGNSCYLSSVM QAIFSIPEFQRAYVGNLPRIFDYSPLD PTQDFNTQMTKLGHGLLSGQYSKPPVK SELIEQVMKEEHKPQQNGISPRMFKAF VSKSHPEFSSNRQQDAQEFFLHLVNLV ERNRIGSENPSDVFRFLVEERIQCCQT RKVRYTERVDYLMQLPVAMEAATNKDE LIAYELTRREAEANRRPLPELVRAKIP FSACLQAFSEPENVDDFWSSALQAKSA GVKTSRFASFPEYLVVQIKKFTFGLDW VPKKFDVSIDMPDLLDINHLRARGLQP GEEELPDISPPIVIPDDSKDRLMNQLI DPSDIDESSVMQLAEMGFPLEACRKAV YFTGNMGAEVAFNWIIVHMEEPDFAEP LTMPGYGGAASAGASVFGASGLDNQPP EEIVAIITSMGFQRNQAIQALRATNNN LERALDWIFSHPEFEEDSDFVIEMENN ANANIISEAKPEGPRVKDGSGTYELFA FISHMGTSTMSGHYICHIKKEGRWVIY NDHKVCASERPPKDLGYMYFYRRIPS	133	YGPGYTGLKNLGNSCYLSSVMQAI FSIPEFQRAYVGNLPRIFDYSPLD PTQDFNTQMTKLGHGLLSGQYSKP PVKSELIEQVMKEEHKPQQNGISP RMFKAFVSKSHPEFSSNRQQDAQE FFLHLVNLVERNRIGSENPSDVFR FLVEERIQCCQTRKVRYTERVDYL MQLPVAMEAATNKDELIAYELTRR EAEANRRPLPELVRAKIPFSACLQ AFSEPENVDDFWSSALQAKSAGVK TSRFASFPEYLVVQIKKFTFGLDW VPKKFDVSIDMPDLLDINHLRARG LQPGEEELPDISPPIVIPDDSKDR LMNQLIDPSDIDESSVMQLAEMGF PLEACRKAVYFTGNMGAEVAFNWI IVHMEEPDFAEPLTMPGYGGAASA GASVFGASGLDNQPPEEIVAIITS MGFQRNQAIQALRATNNNLERALD WIFSHPEFEEDSDFVIEMENNANA NIISEAKPEGPRVKDGSGTYELFA FISHMGTSTMSGHYICHIKKEGRW VIYNDHKVCASERPPKDLGYMYFY RRIPS

【０１６３】

【表１－１７】

UBP11_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ11	22	MAVAPRLFGGLCFRFRDQNPEVAVEGR LPISHSCVGCRRERTAMATVAANPAAA AAAVAAAAAVTEDREPQHEELPGLDSQ WRQIENGESGRERPLRAGESWFLVEKH WYKQWEAYVQGGDQDSSTFPGCINNAT LFQDEINWRLKEGLVEGEDYVLLPAAA WHYLVSWYGLEHGQPPIERKVIELPNI QKVEVYPVELLLVRHNDLGKSHTVQFS HTDSIGLVLRTARERFLVEPQEDTRLW AKNSEGSLDRLYDTHITVLDAALETGQ LIIMETRKKDGTWPSAQLHVMNNNMSE EDEDFKGQPGICGLTNLGNTCFMNSAL QCLSNVPQLTEYFLNNCYLEELNFRNP LGMKGEIAEAYADLVKQAWSGHHRSIV PHVFKNKVGHFASQFLGYQQHDSQELL SFLLDGLHEDLNRVKKKEYVELCDAAG RPDQEVAQEAWQNHKRRNDSVIVDTFH GLFKSTLVCPDCGNVSVTFDPFCYLSV PLPISHKRVLEVFFIPMDPRRKPEQHR LVVPKKGKISDLCVALSKHTGISPERM MVADVFSHRFYKLYQLEEPLSSILDRD DIFVYEVSGRIEAIEGSREDIVVPVYL RERTPARDYNNSYYGLMLFGHPLLVSV PRDRFTWEGLYNVLMYRLSRYVTKPNS DDEDDGDEKEDDEEDKDDVPGPSTGGS LRDPEPEQAGPSSGVTNRCPFLLDNCL GTSQWPPRRRRKQLFTLQTVNSNGTSD RTTSPEEVHAQPYIAIDWEPEMKKRYY DEVEAEGYVKHDCVGYVMKKAPVRLQE CIELFTTVETLEKENPWYCPSCKQHQL ATKKLDLWMLPEILIIHLKRFSYTKFS REKLDTLVEFPIRDLDFSEFVIQPQNE SNPELYKYDLIAVSNHYGGMRDGHYTT FACNKDSGQWHYFDDNSVSPVNENQIE SKAAYVLFYQRQDVARRLLSPAGSSGA PASPACSSPPSSEFMDVN	134	KGQPGICGLTNLGNTCFMNSALQC LSNVPQLTEYFLNNCYLEELNFRN PLGMKGEIAEAYADLVKQAWSGHH RSIVPHVFKNKVGHFASQFLGYQQ HDSQELLSFLLDGLHEDLNRVKKK EYVELCDAAGRPDQEVAQEAWQNH KRRNDSVIVDTFHGLFKSTLVCPD CGNVSVTFDPFCYLSVPLPISHKR VLEVFFIPMDPRRKPEQHRLVVPK KGKISDLCVALSKHTGISPERMMV ADVFSHRFYKLYQLEEPLSSILDR DDIFVYEVSGRIEAIEGSREDIVV PVYLRERTPARDYNNSYYGLMLFG HPLLVSVPRDRFTWEGLYNVLMYR LSRYVTKPNSDDEDDGDEKEDDEE DKDDVPGPSTGGSLRDPEPEQAGP SSGVTNRCPFLLDNCLGTSQWPPR RRRKQLFTLQTVNSNGTSDRTTSP EEVHAQPYIAIDWEPEMKKRYYDE VEAEGYVKHDCVGYVMKKAPVRLQ ECIELFTTVETLEKENPWYCPSCK QHQLATKKLDLWMLPEILIIHLKR FSYTKFSREKLDTLVEFPIRDLDF SEFVIQPQNESNPELYKYDLIAVS NHYGGMRDGHYTTFACNKDSGQWH YFDDNSVSPVNENQIESKAAYVLF YQRQD

【０１６４】

【表１－１８】

U17L1_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ17様タンパク質1	23	MGDDSLYLGGEWQFNHFSKLTSSRPDAAFAEIQRTSLPEKSPLSSETRVDLCDDLAPVARQLAPREKLPLSSRRPAAVGAGLQNMGNTCYENASLQCLTYTLPLANYMLSREHSQTCQRPKCCMLCTMQAHITWALHSPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDVHEFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHHCKDTTLIHQIFGGCWRSQIKCLHCHGISDTFDPYLDIALDIQAAQSVKQALEQLVKPEELNGENAYHCGLCLQRAPASNTLTLHTSAKVLILVLKRFSDVAGNKLAKNVQYPECLDMQPYMSQQNTGPLVYVLYAVLVHAGWSCHDGHYFSYVKAQEVQWYKMDDAEVTVCSIISVLSQQAYVLFYIQKSEWERHSESVSRGREPRALGAEDTDRRAKQGELKRDHPCLQAPELDEHLVERATQESTLDHWKFLQEQNKTKPEFNVGKVEGTLPPNALVIHQSKYKCGMKNHHPEQQSSLLNLSSTTRTDQESMNTGTLASLQGRTRRAKGKNKHSKRALLVCQ	135	AVGAGLQNMGNTCYENASLQCLTYTLPLANYMLSREHSQTCQRPKCCMLCTMQAHITWALHSPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDVHEFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHHCKDTTLIHQIFGGCWRSQIKCLHCHGISDTFDPYLDIALDIQAAQSVKQALEQLVKPEELNGENAYHCGLCLQRAPASNTLTLHTSAKVLILVLKRFSDVAGNKLAKNVQYPECLDMQPYMSQQNTGPLVYVLYAVLVHAGWSCHDGHYFSYVKAQEVQWYKMDDAEVTVCSIISVLSQQAYVLFYIQKS
UBP14_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ14	24	MPLYSVTVKWGKEKFEGVELNTDEPPMVFKAQLFALTGVQPARQKVMVKGGTLKDDDWGNIKIKNGMTLLMMGSADALPEEPSAKTVFVEDMTEEQLASAMELPCGLTNLGNTCYMNATVQCIRSVPELKDALKRYAGALRASGEMASAQYITAALRDLFDSMDKTSSSIPPIILLQFLHMAFPQFAEKGEQGQYLQQDANECWIQMMRVLQQKLEAIEDDSVKETDSSSASAATPSKKKSLIDQFFGVEFETTMKCTESEEEEVTKGKENQLQLSCFINQEVKYLFTGLKLRLQEEITKQSPTLQRNALYIKSSKISRLPAYLTIQMVRFFYKEKESVNAKVLKDVKFPLMLDMYELCTPELQEKMVSFRSKFKDLEDKKVNQQPNTSDKKSSPQKEVKYEPFSFADDIGSNNCGYYDLQAVLTHQGRSSSSGHYVSWVKRKQDEWIKFDDDKVSIVTPEDILRLSGGGDWHIAYVLLYGPRRVEIMEEESEQ	136	ASAMELPCGLTNLGNTCYMNATVQCIRSVPELKDALKRYAGALRASGEMASAQYITAALRDLFDSMDKTSSSIPPIILLQFLHMAFPQFAEKGEQGQYLQQDANECWIQMMRVLQQKLEAIEDDSVKETDSSSASAATPSKKKSLIDQFFGVEFETTMKCTESEEEEVTKGKENQLQLSCFINQEVKYLFTGLKLRLQEEITKQSPTLQRNALYIKSSKISRLPAYLTIQMVRFFYKEKESVNAKVLKDVKFPLMLDMYELCTPELQEKMVSFRSKFKDLEDKKVNQQPNTSDKKSSPQKEVKYEPFSFADDIGSNNCGYYDLQAVLTHQGRSSSSGHYVSWVKRKQDEWIKFDDDKVSIVTPEDILRLSGGGDWHIAYVLLYGPRR

【０１６５】

【表１－１９】

Q13107|UBP4_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ4	25	MAEGGGCRERPDAETQKSELGPLMRTTLQRGAQWYLIDSRWFKQWKKYVGFDSWDMYNVGEHNLFPGPIDNSGLFSDPESQTLKEHLIDELDYVLVPTEAWNKLLNWYGCVEGQQPIVRKVVEHGLFVKHCKVEVYLLELKLCENSDPTNVLSCHFSKADTIATIEKEMRKLFNIPAERETRLWNKYMSNTYEQLSKLDNTVQDAGLYQGQVLVIEPQNEDGTWPRQTLQSKSSTAPSRNFTTSPKSSASPYSSVSASLIANGDSTSTCGMHSSGVSRGGSGFSASYNCQEPPSSHIQPGLCGLGNLGNTCFMNSALQCLSNTAPLTDYFLKDEYEAEINRDNPLGMKGEIAEAYAELIKQMWSGRDAHVAPRMFKTQVGRFAPQFSGYQQQDSQELLAFLLDGLHEDLNRVKKKPYLELKDANGRPDAVVAKEAWENHRLRNDSVIVDTFHGLFKSTLVCPECAKVSVTFDPFCYLTLPLPLKKDRVMEVFLVPADPHCRPTQYRVTVPLMGAVSDLCEALSRLSGIAAENMVVADVYNHRFHKIFQMDEGLNHIMPRDDIFVYEVCSTSVDGSECVTLPVYFRERKSRPSSTSSASALYGQPLLLSVPKHKLTLESLYQAVCDRISRYVKQPLPDEFGSSPLEPGACNGSRNSCEGEDEEEMEHQEEGKEQLSETEGSGEDEPGNDPSETTQKKIKGQPCPKRLFTFSLVNSYGTADINSLAADGKLLKLNSRSTLAMDWDSETRRLYYDEQESEAYEKHVSMLQPQKKKKTTVALRDCIELFTTMETLGEHDPWYCPNCKKHQQATKKFDLWSLPKILVVHLKRFSYNRYWRDKLDTVVEFPIRGLNMSEFVCNLSARPYVYDLIAVSNHYGAMGVGHYTAYAKNKLNGKWYYFDDSNVSLASEDQIVTKAAYVLFYQRRDDEFYKTPSLSSSGSSDGGTRPSSSQQGFGDDEACSMDTN	137	SHIQPGLCGLGNLGNTCFMNSALQCLSNTAPLTDYFLKDEYEAEINRDNPLGMKGEIAEAYAELIKQMWSGRDAHVAPRMFKTQVGRFAPQFSGYQQQDSQELLAFLLDGLHEDLNRVKKKPYLELKDANGRPDAVVAKEAWENHRLRNDSVIVDTFHGLFKSTLVCPECAKVSVTFDPFCYLTLPLPLKKDRVMEVFLVPADPHCRPTQYRVTVPLMGAVSDLCEALSRLSGIAAENMVVADVYNHRFHKIFQMDEGLNHIMPRDDIFVYEVCSTSVDGSECVTLPVYFRERKSRPSSTSSASALYGQPLLLSVPKHKLTLESLYQAVCDRISRYVKQPLPDEFGSSPLEPGACNGSRNSCEGEDEEEMEHQEEGKEQLSETEGSGEDEPGNDPSETTQKKIKGQPCPKRLFTFSLVNSYGTADINSLAADGKLLKLNSRSTLAMDWDSETRRLYYDEQESEAYEKHVSMLQPQKKKKTTVALRDCIELFTTMETLGEHDPWYCPNCKKHQQATKKFDLWSLPKILVVHLKRFSYNRYWRDKLDTVVEFPIRGLNMSEFVCNLSARPYVYDLIAVSNHYGAMGVGHYTAYAKNKLNGKWYYFDDSNVSLASEDQIVTKAAYVLFYQRRD

【０１６６】

【表１－２０】

UBP26_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ26	26	MAALFLRGFVQIGNCKTGISKSKEAFI EAVERKKKDRLVLYFKSGKYSTFRLSD NIQNVVLKSYRGNQNHLHLTLQNNNGL FIEGLSSTDAEQLKIFLDRVHQNEVQP PVRPGKGGSVFSSTTQKEINKTSFHKV DEKSSSKSFEIAKGSGTGVLQRMPLLT SKLTLTCGELSENQHKKRKRMLSSSSE MNEEFLKENNSVEYKKSKADCSRCVSY NREKQLKLKELEENKKLECESSCIMNA TGNPYLDDIGLLQALTEKMVLVFLLQQ GYSDGYTKWDKLKLFFELFPEKICHGL PNLGNTCYMNAVLQSLLSIPSFADDLL NQSFPWGKIPLNALTMCLARLLFFKDT YNIEIKEMLLLNLKKAISAAAEIFHGN AQNDAHEFLAHCLDQLKDNMEKLNTIW KPKSEFGEDNFPKQVFADDPDTSGFSC PVITNFELELLHSIACKACGQVILKTE LNNYLSINLPQRIKAHPSSIQSTFDLF FGAEELEYKCAKCEHKTSVGVHSFSRL PRILIVHLKRYSLNEFCALKKNDQEVI ISKYLKVSSHCNEGTRPPLPLSEDGEI TDFQLLKVIRKMTSGNISVSWPATKES KDILAPHIGSDKESEQKKGQTVFKGAS RRQQQKYLGKNSKPNELESVYSGDRAF IEKEPLAHLMTYLEDTSLCQFHKAGGK PASSPGTPLSKVDFQTVPENPKRKKYV KTSKFVAFDRIINPTKDLYEDKNIRIP ERFQKVSEQTQQCDGMRICEQAPQQAL PQSFPKPGTQGHTKNLLRPTKLNLQKS NRNSLLALGSNKNPRNKDILDKIKSKA KETKRNDDKGDHTYRLISVVSHLGKTL KSGHYICDAYDFEKQIWFTYDDMRVLG IQEAQMQEDRRCTGYIFFYMHNEIFEE MLKREENAQLNSKEVEETLQKE	138	KICHGLPNLGNTCYMNAVLQSLLS IPSFADDLLNQSFPWGKIPLNALT MCLARLLFFKDTYNIEIKEMLLLN LKKAISAAAEIFHGNAQNDAHEFL AHCLDQLKDNMEKLNTIWKPKSEF GEDNFPKQVFADDPDTSGFSCPVI TNFELELLHSIACKACGQVILKTE LNNYLSINLPQRIKAHPSSIQSTF DLFFGAEELEYKCAKCEHKTSVGV HSFSRLPRILIVHLKRYSLNEFCA LKKNDQEVIISKYLKVSSHCNEGT RPPLPLSEDGEITDFQLLKVIRKM TSGNISVSWPATKESKDILAPHIG SDKESEQKKGQTVFKGASRRQQQK YLGKNSKPNELESVYSGDRAFIEK EPLAHLMTYLEDTSLCQFHKAGGK PASSPGTPLSKVDFQTVPENPKRK KYVKTSKFVAFDRIINPTKDLYED KNIRIPERFQKVSEQTQQCDGMRI CEQAPQQALPQSFPKPGTQGHTKN LLRPTKLNLQKSNRNSLLALGSNK NPRNKDILDKIKSKAKETKRNDDK GDHTYRLISVVSHLGKTLKSGHYI CDAYDFEKQIWFTYDDMRVLGIQE AQMQEDRRCTGYIFFYMHN

【０１６７】

【表１－２１】

UBP19_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ19	27	MSGGASATGPRRGPPGLEDTTSKKKQK DRANQESKDGDPRKETGSRYVAQAGLE PLASGDPSASASHAAGITGSRHRTRLF FPSSSGSASTPQEEQTKEGACEDPHDL LATPTPELLLDWRQSAEEVIVKLRVGV GPLQLEDVDAAFTDTDCVVRFAGGQQW GGVFYAEIKSSCAKVQTRKGSLLHLTL PKKVPMLTWPSLLVEADEQLCIPPLNS QTCLLGSEENLAPLAGEKAVPPGNDPV SPAMVRSRNPGKDDCAKEEMAVAADAA TLVDEPESMVNLAFVKNDSYEKGPDSV VVHVYVKEICRDTSRVLFREQDFTLIF QTRDGNFLRLHPGCGPHTTFRWQVKLR NLIEPEQCTFCFTASRIDICLRKRQSQ RWGGLEAPAARVGGAKVAVPTGPTPLD STPPGGAPHPLTGQEEARAVEKDKSKA RSEDTGLDSVATRTPMEHVTPKPETHL ASPKPTCMVPPMPHSPVSGDSVEEEEE EEKKVCLPGFTGLVNLGNTCFMNSVIQ SLSNTRELRDFFHDRSFEAEINYNNPL GTGGRLAIGFAVLLRALWKGTHHAFQP SKLKAIVASKASQFTGYAQHDAQEFMA FLLDGLHEDLNRIQNKPYTETVDSDGR PDEVVAEEAWQRHKMRNDSFIVDLFQG QYKSKLVCPVCAKVSITFDPFLYLPVP LPQKQKVLPVFYFAREPHSKPIKFLVS VSKENSTASEVLDSLSQSVHVKPENLR LAEVIKNRFHRVFLPSHSLDTVSPSDT LLCFELLSSELAKERVVVLEVQQRPQV PSVPISKCAACQRKQQSEDEKLKRCTR CYRVGYCNQLCQKTHWPDHKGLCRPEN IGYPFLVSVPASRLTYARLAQLLEGYA RYSVSVFQPPFQPGRMALESQSPGCTT LLSTGSLEAGDSERDPIQPPELQLVTP MAEGDTGLPRVWAAPDRGPVPSTSGIS SEMLASGPIEVGSLPAGERVSRPEAAV PGYQHPSEAMNAHTPQFFIYKIDSSNR EQRLEDKGDTPLELGDDCSLALVWRNN ERLQEFVLVASKELECAEDPGSAGEAA RAGHFTLDQCLNLFTRPEVLAPEEAWY CPQCKQHREASKQLLLWRLPNVLIVQL KRFSFRSFIWRDKINDLVEFPVRNLDL SKFCIGQKEEQLPSYDLYAVINHYGGM IGGHYTACARLPNDRSSQRSDVGWRLF DDSTVTTVDESQVVTRYAYVLFYRRRN SPVERPPRAGHSEHHPDLGPAAEAAAS QASRIWQELEAEEEPVPEGSGPLGPWG PQDWVGPLPRGPTTPDEGCLRYFVLGT VAALVALVLNVFYPLVSQSRWR	139	LPGFTGLVNLGNTCFMNSVIQSLS NTRELRDFFHDRSFEAEINYNNPL GTGGRLAIGFAVLLRALWKGTHHA FQPSKLKAIVASKASQFTGYAQHD AQEFMAFLLDGLHEDLNRIQNKPY TETVDSDGRPDEVVAEEAWQRHKM RNDSFIVDLFQGQYKSKLVCPVCA KVSITFDPFLYLPVPLPQKQKVLP VFYFAREPHSKPIKFLVSVSKENS TASEVLDSLSQSVHVKPENLRLAE VIKNRFHRVFLPSHSLDTVSPSDT LLCFELLSSELAKERVVVLEVQQR PQVPSVPISKCAACQRKQQSEDEK LKRCTRCYRVGYCNQLCQKTHWPD HKGLCRPENIGYPFLVSVPASRLT YARLAQLLEGYARYSVSVFQPPFQ PGRMALESQSPGCTTLLSTGSLEA GDSERDPIQPPELQLVTPMAEGDT GLPRVWAAPDRGPVPSTSGISSEM LASGPIEVGSLPAGERVSRPEAAV PGYQHPSEAMNAHTPQFFIYKIDS SNREQRLEDKGDTPLELGDDCSLA LVWRNNERLQEFVLVASKELECAE DPGSAGEAARAGHFTLDQCLNLFT RPEVLAPEEAWYCPQCKQHREASK QLLLWRLPNVLIVQLKRFSFRSFI WRDKINDLVEFPVRNLDLSKFCIG QKEEQLPSYDLYAVINHYGGMIGG HYTACARLPNDRSSQRSDVGWRLF DDSTVTTVDESQVVTRYAYVLFYR RRN

【０１６８】

【表１－２２】

UBP10_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ10	28	MALHSPQYIFGDFSPDEFNQFFVTPRSSVELPPYSGTVLCGTQAVDKLPDGQEYQRIEFGVDEVIEPSDTLPRTPSYSISSTLNPQAPEFILGCTASKITPDGITKEASYGSIDCQYPGSALALDGSSNVEAEVLENDGVSGGLGQRERKKKKKRPPGYYSYLKDGGDDSISTEALVNGHANSAVPNSVSAEDAEFMGDMPPSVTPRTCNSPQNSTDSVSDIVPDSPFPGALGSDTRTAGQPEGGPGADFGQSCFPAEAGRDTLSRTAGAQPCVGTDTTENLGVANGQILESSGEGTATN GVELHTTESIDLDPTKPESASPPADGTGSASGTLPVSQPKSWASLFHDSKPSSSSPVAYVETKYSPPAISPLVSEKQVEVKEGLVPVSEDPVAIKIAELLENVTLIHKPVSLQPRGLINKGNWCYINATLQALVACPPMYHLMKFIPLYSKVQRPCTSTPMIDSFVRLMNEFTNMPVPPKPRQALGDKIVRDIRPGAAFEPTYIYRLLTVNKSSLSEKGRQEDAEEYLGFILNGLHEEMLNLKKLLSPSNEKLTISNGPKNHSVNEEEQEEQGEGSEDEWEQVGPRNKTSVTRQADFVQTPITGIFGGHIRSVVYQQSSKESATLQPFFTLQLDIQSDKIRTVQDALESLVARESVQGYTTKTKQEVEISRRVTLEKLPPVLVLHLKRFVYEKTGGCQKLIKNIEYPVDLEISKELLSPGVKNKNFKCHRTYRLFAVVYHHGNSATGGHYTTDVFQIGLNGWLRIDDQTVKVINQYQVVKPTAERTAYLLYYRRVDLL	140	SLQPRGLINKGNWCYINATLQALVACPPMYHLMKFIPLYSKVQRPCTSTPMIDSFVRLMNEFTNMPVPPKPRQALGDKIVRDIRPGAAFEPTYIYRLLTVNKSSLSEKGRQEDAEEYLGFILNGLHEEMLNLKKLLSPSNEKLTISNGPKNHSVNEEEQEEQGEGSEDEWEQVGPRNKTSVTRQADFVQTPITGIFGGHIRSVVYQQSSKESATLQPFFTLQLDIQSDKIRTVQDALESLVARESVQGYTTKTKQEVEISRRVTLEKLPPVLVLHLKRFVYEKTGGCQKLIKNIEYPVDLEISKELLSPGVKNKNFKCHRTYRLFAVVYHHGNSATGGHYTTDVFQIGLNGWLRIDDQTVKVINQYQVVKPTAERTAYLLYYRRVD

【０１６９】

【表１－２３】

UBP49_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ49	29	MDRCKHVGRLRLAQDHSILNPQKWCCLECATTESVWACLKCSHVACGRYIEDHALKHFEETGHPLAMEVRDLYVFCYLCKDYVLNDNPEGDLKLLRSSLLAVRGQKQDTPVRRGRTLRSMASGEDVVLPQRAPQGQPQMLTALWYRRQRLLARTLRLWFEKSSRGQAKLEQRRQEEALERKKEEARRRRREVKRRLLEELASTPPRKSARLLLHTPRDAGPAASRPAALPTSRRVPAATLKLRRQPAMAPGVTGLRNLGNTCYMNSILQVLSHLQKFRECFLNLDPSKTEHLFPKATNGK	141	MDRCKHVGRLRLAQDHSILNPQKWCCLECATTESVWACLKCSHVACGRYIEDHALKHFEETGHPLAMEVRDLYVFCYLCKDYVLNDNPEGDLKLLRSSLLAVRGQKQDTPVRRGRTLRSMASGEDVVLPQRAPQGQPQMLTALWYRRQRLLARTLRLWFEKSSRGQAKLEQRRQEEALERKKEEARRRRREVKRRLLEELASTPPRKSARLLLHTPRDAGPAASRPAALPTSRRVPAATLKLRRQPAMAPGVTGLRNLGNTCYMNSILQVLSHLQKFRECFLNLDPSKTEHLFPKATNGKTQLSGKPTNSSATELSLRNDRAEACEREGFCWNGRASISRSLELIQNKEPSSKHISLCRELHTLFRVMWSGKWALVSPFAMLHSVWSLIPAFRGYDQQDAQEFLCELLHKVQQELESEGTTRRILIPFSQRKLTKQVLKVVNTIFHGQLLSQVTCISCNYKSNTIEPFWDLSLEFPERYHCIEKGFVPLNQTECLLTEMLAKFTETEALEGRIYACDQCNSKRRKSNPKPLVLSEARKQLMIYRLPQVLRLHLKRFRWSGRNHREKIGVHVVFDQVLTMEPYCCRDMLSSLDKETFAYDLSAVVMHHGKGFGSGHYTAYCYNTEGGFWVHCNDSKLNVCSVEEVCKTQAYILFYTQRTVQGNARISETHLQAQVQSSNNDEGRPQTFS	10
U17L8_ヒト不活性ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ17様タンパク質8	30	MEDDSLYLGGEWQFNHFSKLTSPRPDAAFAEIQRTSLPEKSPLSSETRVDLCDDLAPVARQLAPREKLPLSSRRPAAVGAGLQNMGNTCYLNASLQCLTYTPPLANYMLSREHSQTCQRPKCCMLCTMQAHITWALHSPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDAHEFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHHSKDTTLIHQIFGGCWRSQIKCLHCHGISDTFDPYLDIALDIQAAQSVKQALEQLVKPEELNGENAYPCGLCLQRAPASNTLTLHTSAKVLILVLKRFCDVTGNKLAKNVQYPECLDMQPYMSQQNTGPLVYVLYAVLVHAGWSCHNGYYFSYVKAQEGQWYKMDDAEVTACSITSVLSQQAYVLFYIQKSEWERHSESVSRGREPRALGAEDTDRPATQGELKRDHPCLQVPELDEHLVERATEESTLDHWKFPQEQNKMKPEFNVRKVEGTLPPNVLVIHQSKYKCGMKNHHPEQQSSLLNLSSMNSTDQESMNTGTLASLQGRTRRSKGKNKHSKRSLLVCQ	142	AVGAGLQNMGNTCYLNASLQCLTYTPPLANYMLSREHSQTCQRPKCCMLCTMQAHITWALHSPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDAHEFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHHSKDTTLIHQIFGGCWRSQIKCLHCHGISDTFDPYLDIALDIQAAQSVKQALEQLVKPEELNGENAYPCGLCLQRAPASNTLTLHTSAKVLILVLKRFCDVTGNKLAKNVQYPECLDMQPYMSQQNTGPLVYVLYAVLVHAGWSCHNGYYFSYVKAQEGQWYKMDDAEVTACSITSVLSQQAYVLFYIQKS	30

【０１７０】

【表１－２４】

6VN6_1	31	GSKKHTGYVGLKNQGATCYMNSLLQTL FFTNQLRKAVYMMPTEGDDSSKSVPLA LQRVFYELQHSDKPVGTKKLTKSFGWE TLDSFMQHDVQELCRVLLDNVENKMKG TCVEGTIPKLFRGKMVSYIQCKEVDYR SDRREDYYDIQLSIKGKKNIFESFVDY VAVEQLDGDNKYDAGEHGLQEAEKGVK FLTLPPVLHLQLMRFMYDPQTDQNIKI NDRFEFPEQLPLDEFLQKTDPKDPANY ILHAVLVHSGDNHGGHYVVYLNPKGDG KWCKFDDDVVSRCTKEEAIEHNYGGHD DDLSVRHCTNAYMLVYIRESKLSEVLQ AVTDHDIPQQLVERLQEEKRIEAQKR	143	TGYVGLKNQGATCYMNSLLQTLFF TNQLRKAVYMMPTEGDDSSKSVPL ALQRVFYELQHSDKPVGTKKLTKS FGWETLDSFMQHDVQELCRVLLDN VENKMKGTCVEGTIPKLFRGKMVS YIQCKEVDYRSDRREDYYDIQLSI KGKKNIFESFVDYVAVEQLDGDNK YDAGEHGLQEAEKGVKFLTLPPVL HLQLMRFMYDPQTDQNIKINDRFE FPEQLPLDEFLQKTDPKDPANYIL HAVLVHSGDNHGGHYVVYLNPKGD GKWCKFDDDVVSRCTKEEAIEHNY GGHDDDLSVRHCTNAYMLVYIRE
6DGF_1	32	AQGLAGLRNLGNTCFMNSILQCLSNTR ELRDYCLQRLYMRDLHHGSNAHTALVE EFAKLIQTIWTSSPNDVVSPSEFKTQI QRYAPRFVGYNQQDAQEFLRFLLDGLH NEVNRVTLRPKSNPENLDHLPDDEKGR QMWRKYLEREDSRIGDLFVGQLKSSLT CTDCGYCSTVFDPFWDLSLPIAKRGYP EVTLMDCMRLFTKEDVLDGDEKPTCCR CRGRKRCIKKFSIQRFPKILVLHLKRF SESRIRTSKLTTFVNFPLRDLDLREFA SENTNHAVYNLYAVSNHSGTTMGGHYT AYCRSPGTGEWHTFNDSSVTPMSSSQV RTSDAYLLFYELASPPSRM	144	AQGLAGLRNLGNTCFMNSILQCLS NTRELRDYCLQRLYMRDLHHGSNA HTALVEEFAKLIQTIWTSSPNDVV SPSEFKTQIQRYAPRFVGYNQQDA QEFLRFLLDGLHNEVNRVTLRPKS NPENLDHLPDDEKGRQMWRKYLER EDSRIGDLFVGQLKSSLTCTDCGY CSTVFDPFWDLSLPIAKRGYPEVT LMDCMRLFTKEDVLDGDEKPTCCR CRGRKRCIKKFSIQRFPKILVLHL KRFSESRIRTSKLTTFVNFPLRDL DLREFASENTNHAVYNLYAVSNHS GTTMGGHYTAYCRSPGTGEWHTFN DSSVTPMSSSQVRTSDAYLLFYEL AS
2VHF_1	33	GLEIMIGKKKGIQGHYNSCYLDSTLFC LFAFSSVLDTVLLRPKEKNDVEYYSET QELLRTEIVNPLRIYGYVCATKIMKLR KILEKVEAASGFTSEEKDPEEFLNILF HHILRVEPLLKIRSAGQKVQDCYFYQI FMEKNEKVGVPTIQQLLEWSFINSNLK FAEAPSCLIIQMPRFGKDFKLFKKIFP SLELNITDLLEDTPRQCRICGGLAMYE CRECYDDPDISAGKIKQFCKTCNTQVH LHPKRLNHKYNPVSLPKDLPDWDWRHG CIPCQNMELFAVLCIETSHYVAFVKYG KDDSAWLFFDSMADRDGGQNGFNIPQV TPCPEVGEYLKMSLEDLHSLDSRRIQG CARRLLCDAYMCMYQSPTMSLYK	145	MIGKKKGIQGHYNSCYLDSTLFCL FAFSSVLDTVLLRPKEKNDVEYYS ETQELLRTEIVNPLRIYGYVCATK IMKLRKILEKVEAASGFTSEEKDP EEFLNILFHHILRVEPLLKIRSAG QKVQDCYFYQIFMEKNEKVGVPTI QQLLEWSFINSNLKFAEAPSCLII QMPRFGKDFKLFKKIFPSLELNIT DLLEDTPRQCRICGGLAMYECREC YDDPDISAGKIKQFCKTCNTQVHL HPKRLNHKYNPVSLPKDLPDWDWR HGCIPCQNMELFAVLCIETSHYVA FVKYGKDDSAWLFFDSMADRDGGQ NGFNIPQVTPCPEVGEYLKMSLED LHSLDSRRIQGCARRLLCDAYMCM YQS

【０１７１】

【表１－２５】

U17LI_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ17様タンパク質18	34	MEDDSLYLGGEWQFNHFSKLTSSRPDA AFAEIQRTSLPEKSPLSCETRVDLCDD LAPVARQLAPREKLPLSSRRPAAVGAG LQNMGNTCYVNASLQCLTYTPPLANYM LSREHSQTCHRHKGCMLCTMQAHITRA LHNPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHHSKD TTLIHQIFGGYWRSQIKCLHCHGISDT FDPYLDIALDIQAAQSVQQALEQLVKP EELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLTLH TSAKVLILVLKRFSDVTGNKIAKNVQY PEC LDMQPYMSQTNTGPLVYVLYAVLVHAG WSCHNGHYFSYVKAQEGQWYKMDDAEV TASSITSVLSQQAYVLFYIQKSEWERH SESVSRGREPRALGAEDTDRRAKQGEL KRDHPCLQAPELDEHLVERATQESTLD HWKFLQEQNKTKPEFNVRKVEGTLPPD VLVIHQSKYKCGMKNHHPEQQSSLLNL SSTTPTHQESMNTGTLASLRGRARRSK GKNKHSKRALLVCQ	146	AVGAGLQNMGNTCYVNASLQCLTY TPPLANYMLSREHSQTCHRHKGCM LCTMQAHITRALHNPGHVIQPSQA LAAGFHRGKQEDAHEFLMFTVDAM KKACLPGHKQVDHHSKDTTLIHQI FGGYWRSQIKCLHCHGISDTFDPY LDIALDIQAAQSVQQALEQLVKPE ELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLT LHTSAKVLILVLKRFSDVTGNKIA KNVQYPECLDMQPYMSQTNTGPLV YVLYAVLVHAGWSCHNGHYFSYVK AQEGQWYKMDDAEVTASSITSVLS QQAYVLFYIQKS
UBP22_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ22	35	MVSRPEPEGEAMDAELAVAPPGCSHLG SFKVDNWKQNLRAIYQCFVWSGTAEAR KRKAKSCICHVCGVHLNRLHSCLYCVF FGCFTKKHIHEHAKAKRHNLAIDLMYG GIYCFLCQDYIYDKDMEIIAKEEQRKA WKMQGVGEKFSTWEPTKRELELLKHNP KRRKITSNCTIGLRGLINLGNTCFMNC IVQALTHTPLLRDFFLSDRHRCEMQSP SSCLVCEMSSLFQEFYSGHRSPHIPYK LLHLVWTHARHLAGYEQQDAHEFLIAA LDVLHRHCKGDDNGKKANNPNHCNCII DQIFTGGLQSDVTCQVCHGVSTTIDPF WDISLDLPGSSTPFWPLSPGSEGNVVN GESHVSGTTTLTDCLRRFTRPEHLGSS AKIKCSGCHSYQESTKQLTMKKLPIVA CFHLKRFEHSAKLRRKITTYVSFPLEL DMTPFMASSKESRMNGQYQQPTDSLNN DNKYSLFAVVNHQGTLESGHYTSFIRQ HKDQWFKCDDAIITKASIKDVLDSEGY LLFYHKQFLEYE	147	LGNTCFMNCIVQALTHTPLLRDFF LSDRHRCEMQSPSSCLVCEMSSLF QEFYSGHRSPHIPYKLLHLVWTHA RHLAGYEQQDAHEFLIAALDVLHR HCKGDDNGKKANNPNHCNCIIDQI FTGGLQSDVTCQVCHGVSTTIDPF WDISLDLPGSSTPFWPLSPGSEGN VVNGESHVSGTTTLTDCLRRFTRP EHLGSSAKIKCSGCHSYQESTKQL TMKKLPIVACFHLKRFEHSAKLRR KITTYVSFPLELDMTPFMASSKES RMNGQYQQPTDSLNNDNKYSLFAV VNHQGTLESGHYTSFIRQHKDQWF KCDDAIITKASIKDVLDSEGYLLF YHKQF

【０１７２】

【表１－２６】

UBP18_ヒトUbl カルボキシル末端ヒドロラーゼ 18	36	MSKAFGLLRQICQSILAESSQSPADLE EKKEEDSNMKREQPRERPRAWDYPHGL VGLHNIGQTCCLNSLIQVFVMNVDFTR ILKRITVPRGADEQRRSVPFQMLLLLE KMQDSRQKAVRPLELAYCLQKCNVPLF VQHDAAQLYLKLWNLIKDQITDVHLVE RLQALYTIRVKDSLICVDCAMESSRNS SMLTLPLSLFDVDSKPLKTLEDALHCF FQPRELSSKSKCFCENCGKKTRGKQVL KLTHLPQTLTIHLMRFSIRNSQTRKIC HSLYFPQSLDFSQILPMKRESCDAEEQ SGG QYELFAVIAHVGMADSGHYCVYIRNAV DGKWFCFNDSNICLVSWEDIQCTYGNP NYHWQETAYLLVYMKMEC	148	KGLVPGLVNLGNTCFMNSLLQGLS ACPAFIRWLEEFTSQYSRDQKEPP SHQYLSLTLLHLLKALSCQEVTDD EVLDASCLLDVLRMYRWQISSFEE QDAHELFHVITSSLEDERDRQPRV THLFDVHSLEQQSEITPKQITCRT RGSPHPTSNHWKSQHPFHGRLTSN MVCKHCEHQSPVRFDTFDSLSLSI PAATWGHPLTLDHCLHHFISSESV RDVVCDNCTKIEAKGTLNGEKVEH QRTTFVKQLKLGKLPQCLCIHLQR LSWSSHGTPLKRHEHVQFNEFLMM DIYKYHLLGHKPSQHNPKLNKNPG PTLELQDGPGAPTPVLNQPGAPKT QIFMNGACSPSLLPTLSAPMPFPL PVVPDYSSSTYLFRLMAVVVHHGD MHSGHFVTYRRSPPSARNPLSTSN QWLWVSDDTVRKASLQEVLSSSAY LLFYERVL

【０１７３】

【表１－２７】

UBP28_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ28	37	MTAELQQDDAAGAADGHGSSCQMLLNQLREITGIQDPSFLHEALKASNGDITQAVSLLTDERVKEPSQDTVATEPSEVEGSAANKEVLAKVIDLTHDNKDDLQAAIALSLLESPKIQADGRDLNRMHEATSAETKRSKRKRCEVWGENPNPNDWRRVDGWPVGLKNVGNTCWFSAVIQSLFQLPEFRRLVLSYSLPQNVLENCRSHTEKRNIMFMQELQYLFALMMGSNRKFVDPSAALDLLKGAFRSSEEQQQDVSEFTHKLLDWLEDAFQLAVNVNSPRNKSENPMVQLFYGTFLTEGVREGKPFCNNETFGQYPLQVNGYRNLDECLEGAMVEGDVELLPSDHSVKYGQERWFTKLPPVLTFELSRFEFNQSLGQPEKIHNKLEFPQIIYMDRYMYRSKELIRNKRECIRKLKEEIKILQQKLERYVKYGSGPARFPLPDMLKYVIEFASTKPASESCPPESDTHMTLPLSSVHCSVSDQTSKESTSTESSSQDVESTFSSPEDSLPKSKPLTSSRSSMEMPSQPAPRTVTDEEINFVKTCLQRWRSEIEQDIQDLKTCIASTTQTIEQMYCDPLLRQVPYRLHAVLVHEGQANAGHYWAYIYNQPRQSWLKYNDISVTESSWEEVERDSYGGLRNVSAYCLMYINDKLPY	149	

【０１７４】

【表１－２８】

U17L2_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ17	38	MEDDSLYLGGEWQFNHFSKLTSSRPDAAFAEIQRTSLPEKSPLSSEARVDLCDDLAPVARQLAPRKKLPLSSRRPAAVGAGLQNMGNTCYENASLQCLTYTPPLANYMLSREHSQTCQRPKCCMLCTMQAHITWALHSPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDAHEFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHHSKDTTLIHQIFGGCWRSQIKCLHCHGISDTFDPYLDIALDIQAAQSVKQALEQLVKPEELNGENAYHCGLCLQRAPASKTLTLHTSAKVLILVLKRFSDVTGNKLAKNVQYPEC LDMQPYMSQQNTGPLVYVLYAVLVHAGWSCHDGHYFSYVKAQEGQWYKMDDAKVTACSITSVLSQQAYVLFYIQKSEWERHSESVSRGREPRALGAEDTDRRATQGELKRDHPCLQAPELDERLVERATQESTLDHWKFPQEQNKTKPEFNVRKVEGTLPPNVLVIHQSKYKCGMKNHHPEQQSSLLNLSSTTRTDQESVNTGTLASLQGRTRRSKGKNKHSKRALLVCQ	150	AVGAGLQNMGNTCYENASLQCLTYTPPLANYMLSREHSQTCQRPKCCMLCTMQAHITWALHSPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDAHEFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHHSKDTTLIHQIFGGCWRSQIKCLHCHGISDTFDPYLDIALDIQAAQSVKQALEQLVKPEELNGENAYHCGLCLQRAPASKTLTLHTSAKVLILVLKRFSDVTGNKLAKNVQYPECLDMQPYMSQQNTGPLVYVLYAVLVHAGWSCHDGHYFSYVKAQEGQWYKMDDAKVTACSITSVLSQQAYVLFYIQKS

【０１７５】

【表１－２９】

UBP31_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ31	39	MSKVTAPGSGPPAAASGKEKRSFSKRL FRSGRAGGGGAGGPGASGPAAPSSPSS PSSARSVGSFMSRVLKTLSTLSHLSSE GAAPDRGGLRSCFPPGPAAAPTPPPCP PPPASPAPPACAAEPVPGVAGLRNHGN TCFMNATLQCLSNTELFAEYLALGQYR AGRPEPSPDPEQPAGRGAQGQGEVTEQ LAHLVRALWTLEYTPQHSRDFKTIVSK NALQYRGNSQHDAQEFLLWLLDRVHED LNHSVKQSGQPPLKPPSETDMMPEGPS FPVCSTFVQELFQAQYRSSLTCPHCQK QSN TFDPFLCISLPIPLPHTRPLYVTVVYQ GKCSHCMRIGVAVPLSGTVARLREAVS METKIPTDQIVLTEMYYDGFHRSFCDT DDLETVHESDCIFAFETPEIFRPEGIL SQRGIHLNNNLNHLKFGLDYHRLSSPT QTAAKQGKMDSPTSRAGSDKIVLLVCN RACTGQQGKRFGLPFVLHLEKTIAWDL LQKEILEKMKYFLRPTVCIQVCPFSLR VVSVVGITYLLPQEEQPLCHPIVERAL KSCGPGGTAHVKLVVEWDKETRDFLFV NTEDEYIPDAESVRLQRERHHQPQTCT LSQ CFQLYTKEERLAPDDAWRCPHCKQLQQ GSITLSLWTLPDVLIIHLKRFRQEGDR RMKLQNMVKFPLTGLDMTPHVVKRSQS SWSLPSHWSPWRRPYGLGRDPEDYIYD LYAVCNHHGTMQGGHYTAYCKNSVDGL WYCFDDSDVQQLSEDEVCTQTAYILFY QRRTAIPSWSANSSVAGSTSSSLCEHW VSRLPGSKPASVTSAASSRRTSLASLS ESVEMTGERSEDDGGFSTRPFVRSVQR QSLSSRSSVTSPLAVNENCMRPSWSLS AKLQMRSNSPSRFSGDSPIHSSASTLE KIG EAADDKVSISCFGSLRNLSSSYQEPSD SHSRREHKAVGRAPLAVMEGVFKDESD TRRLNSSVVDTQSKHSAQGDRLPPLSG PFDNNNQIAYVDQSDSVDSSPVKEVKA PSHPGSLAKKPESTTKRSPSSKGTSEP EKSLRKGRPALASQESSLSSTSPSSPL PVKVSLKPSRSRSKADSSSRGSGRHSS PAPAQPKKESSPKSQDSVSSPSPQKQK SASALTYTASSTSAKKASGPATRSPFP PGKSRTSDHSLSREGSRQSLGSDRASA TSTSKPNSPRVSQARAGEGRGAGKHVR SSS MASLRSPSTSIKSGLKRDSKSEDKGLS FFKSALRQKETRRSTDLGKTALLSKKA GGSSVKSVCKNTGDDEAERGHQPPASQ QPNANTTGKEQLVTKDPASAKHSLLSA RKSKSSQLDSGVPSSPGGRQSAEKSSK KLSSSMQTSARPSQKPQ	151	PVPGVAGLRNHGNTCFMNATLQCL SNTELFAEYLALGQYRAGRPEPSP DPEQPAGRGAQGQGEVTEQLAHLV RALWTLEYTPQHSRDFKTIVSKNA LQYRGNSQHDAQEFLLWLLDRVHE DLNHSVKQSGQPPLKPPSETDMMP EGPSFPVCSTFVQELFQAQYRSSL TCPHCQKQSNTFDPFLCISLPIPL PHTRPLYVTVVYQGKCSHCMRIGV AVPLSGTVARLREAVSMETKIPTD QIVLTEMYYDGFHRSFCDTDDLET VHESDCIFAFETPEIFRPEGILSQ RGIHLNNNLNHLKFGLDYHRLSSP TQTAAKQGKMDSPTSRAGSDKIVL LVCNRACTGQQGKRFGLPFVLHLE KTIAWDLLQKEILEKMKYFLRPTV CIQVCPFSLRVVSVVGITYLLPQE EQPLCHPIVE RALKSCGPGGTAHVKLVVEWDKET RDFLFVNTEDEYIPDAESVRLQRE RHHQPQTCTLSQCFQLYTKEERLA PDDAWRCPHCKQLQQGSITLSLWT LPDVLIIHLKRFRQEGDRRMKLQN MVKFPLTGLDMTPHVVKRSQSSWS LPSHWSPWRRPYGLGRDPEDYIYD LYAVCNHHGTMQGGHYTAYCKNSV DGLWYCFDDSDVQQLSEDEVCTQT AYILFYQRRT

【０１７６】

【表１－３０】

U17LJ_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ17様タンパク質19	40	MEEDSLYLGGEWQFNHFSKLTSSRPDA AFAEIQRTSLPEKSPLSCETRVDLCDD LAPVARQLAPREKLPLSSRRPAAVGAG LQNMGNTCYVNASLQCLTYTPPLANYM LSREHSQTCHRHKGCMLCTMQAHITRA LHNPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHHSKD TTLIHQIFGGYWRSQIKCLHCHGISDT FDPYLDIALDIQAAQSVQQALEQLVKP EELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLTLH TSAKVLILVLKRFSDVTGNKIAKNVQY PEC LDMQPYMSQTNTGPLVYVLYAVLVHAG WSCHNGHYFSYVKAQEGQWYKMDDAEV TASSITSVLSQQAYVLFYIQKSEWERH SESVSRGREPRALGAEDTDRRATQGEL KRDHPCLQAPELDEHLVERATQESTLD HWKFLQEQNKTKPEFNVRKVEGTLPPD VLVIHQSKYKCGMKNHHPEQQSSLLKL SSTTPTHQESMNTGTLASLRGRARRSK GKNKHSKRALLVCQ	152	AVGAGLQNMGNTCYVNASLQCLTY TPPLANYMLSREHSQTCHRHKGCM LCTMQAHITRALHNPGHVIQPSQA LAAGFHRGKQEDAHEFLMFTVDAM KKACLPGHKQVDHHSKDTTLIHQI FGGYWRSQIKCLHCHGISDTFDPY LDIALDIQAAQSVQQALEQLVKPE ELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLT LHTSAKVLILVLKRFSDVTGNKIA KNVQYPECLDMQPYMSQTNTGPLV YVLYAVLVHAGWSCHNGHYFSYVK AQEGQWYKMDDAEVTASSITSVLS QQAYVLFYIQKSEWERHSESVSRG REPRALGAEDTDRRATQGELKRDH PCLQAPEL
U17LF_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ17様タンパク質15	41	MEDDSLYLGGEWQFNHFSKLTSSRPDA AFAEIQRTSLPEKSPLSCETRVDLCDD LAPVARQLAPREKLPLSSRRPAAVGAG LQNMGNTCYVNASLQCLTYTPPLANYM LSREHSQTCHRHKGCMLCTMQAHITRA LHNPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHHSKD TTLIHQIFGGYWRSQIKCLHCHGISDT FDPYLDIALDIQAAQSVQQALEQLVKP EELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLTLH TSAKVLILVLKRFSDVTGNKIDKNVQY PEC LDMKLYMSQTNSGPLVYVLYAVLVHAG WSCHNGHYFSYVKAQEGQWYKMDDAEV TASSITSVLSQQAYVLFYIQKSEWERH SESVSRGREPRALGAEDTDRRATQGEL KRDHPCLQAPELDEHLVERATQESTLD HWKFLQEQNKTKPEFNVRKVEGTLPPD VLVIHQSKYKCGMKNHHPEQQSSLLNL SSTTPTHQESMNTGTLASLRGRARRSK GKNKHSKRALLVCQWSQWKYRPTRRGA HTHAHTQTHT	153	AVGAGLQNMGNTCYVNASLQCLTY TPPLANYMLSREHSQTCHRHKGCM LCTMQAHITRALHNPGHVIQPSQA LAAGFHRGKQEDAHEFLMFTVDAM KKACLPGHKQVDHHSKDTTLIHQI FGGYWRSQIKCLHCHGISDTFDPY LDIALDIQAAQSVQQALEQLVKPE ELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLT LHTSAKVLILVLKRFSDVTGNKID KNVQYPECLDMKLYMSQTNSGPLV YVLYAVLVHAGWSCHNGHYFSYVK AQEGQWYKMDDAEVTASSITSVLS QQAYVLFYIQKS

【０１７７】

【表１－３１】

UBP47_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ47	42	MVPGEENQLVPKEDVFWRCRQNIFDEMKKKFLQIENAAEEPRVLCIIQDTTNSKTVNERITLNLPASTPVRKLFEDVANKVGYINGTFDLVWGNGINTADMAPLDHTSDKSLLDANFEPGKKNFLHLTDKDGEQPQILLEDSSAGEDSVHDRFIGPLPREGSGGSTSDYVSQSYSYSSILNKSETGYVGLVNQAMTCYLNSLLQTLFMTPEFRNALYKWEFEESEEDPVTSIPYQLQRLFVLLQTSKKRAIETTDVTRSFGWDSSEAWQQHDVQELCRVMFDALEQKWKQTEQADLINELYQGKLKDYVRCLECGYEGWRIDTYLDIPLVIRPYGSSQAFASVEEALHAFIQPEILDGPNQYFCERCKKKCDARKGLRFLHFPYLLTLQLKRFDFDYTTMHRIKLNDRMTFPEELDMSTFIDVEDEKSPQTESCTDSGAENEGSCHSDQMSNDFSNDDGVDEGICLETNSGTEKISKSGLEKNSLIYELFSVMVHSGSAAGGHYYACIKSFSDEQWYSFNDQHVSRITQEDIKKTHGGSSGSRGYYSSAFASSTNAYMLIYRLKD	154	ETGYVGLVNQAMTCYLNSLLQTLFMTPEFRNALYKWEFEESEEDPVTSIPYQLQRLFVLLQTSKKRAIETTDVTRSFGWDSSEAWQQHDVQELCRVMFDALEQKWKQTEQADLINELYQGKLKDYVRCLECGYEGWRIDTYLDIPLVIRPYGSSQAFASVEEALHAFIQPEILDGPNQYFCERCKKKCDARKGLRFLHFPYLLTLQLKRFDFDYTTMHRIKLNDRMTFPEELDMSTFIDVEDEKSPQTESCTDSGAENEGSCHSDQMSNDFSNDDGVDEGICLETNSGTEKISKSGLEKNSLIYELFSVMVHSGSAAGGHYYACIKSFSDEQWYSFNDQHVSRITQEDIKKTHGGSSGSRGYYSSAFASSTNAYMLIYRLKD

【０１７８】

【表１－３２】

UBP51_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ51	43	MAQVRETSLPSGSGVRWISGGGGGASPEEAVEKAGKMEEAAAGATKASSRREAEEMKLEPLQEREPAPEENLTWSSSGGDEKVLPSIPLRCHSSSSPVCPRRKPRPRPQPRARSRSQPGLSAPPPPPARPPPPPPPPPPAPRPRAWRGSRRRSRPGSRPQTRRSCSGDLDGSGDPGGLGDWLLEVEFGQGPTGCSHVESFKVGKNWQKNLRLIYQRFVWSGTPETRKRKAKSCICHVCSTHMNRLHSCLSCVFFGCFTEKHIHKHAETKQHHLAVDLYHGVIYCFMCKDYVYDKDIEQIAKETKEKILRLLTSTSTDVSHQQFMTSGFEDKQSTCETKEQEPKLVKPKKKRRKKSVYTVGLRGLINLGNTCFMNCIVQALTHIPLLKDFFLSDKHKCIMTSPSLCLVCEMSSLFHAMYSGSRTPHIPYKLLHLIWIHAEHLAGYRQQDAHEFLIAILDVLHRHSKDDSGGQEANNPNCCNCIIDQIFTGGLQSDVTCQACHSVSTTIDPCWDISLDLPGSCATFDSQNPERADSTVSRDDHIPGIPSLTDCLQWFTRPEHLGSSAKIKCNSCQSYQESTKQLTMKKLPIVACFHLKRFEHVGKQRRKINTFISFPLELDMTPFLASTKESRMKEGQPPTDCVPNENKYSLFAVINHHGTLESGHYTSFIRQQKDQWFSCDDAIITKATIEDLLYSEGYLLFYHKQGLEKD	155	YTVGLRGLINLGNTCFMNCIVQALTHIPLLKDFFLSDKHKCIMTSPSLCLVCEMSSLFHAMYSGSRTPHIPYKLLHLIWIHAEHLAGYRQQDAHEFLIAILDVLHRHSKDDSGGQEANNPNCCNCIIDQIFTGGLQSDVTCQACHSVSTTIDPCWDISLDLPGSCATFDSQNPERADSTVSRDDHIPGIPSLTDCLQWFTRPEHLGSSAKIKCNSCQSYQESTKQLTMKKLPIVACFHLKRFEHVGKQRRKINTFISFPLELDMTPFLASTKESRMKEGQPPTDCVPNENKYSLFAVINHHGTLESGHYTSFIRQQKDQWFSCDDAIITKATIEDLLYSEGYLLFYHKQG

【０１７９】

【表１－３３】

UBP36_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ36	44	MPIVDKLKEALKPGRKDSADDGELGKL LASSAKKVLLQKIEFEPASKSFSYQLE ALKSKYVLLNPKTEGASRHKSGDDPPA RRQGSEHTYESCGDGVPAPQKVLFPTE RLSLRWERVFRVGAGLHNLGNTCFLNA TIQCLTYTPPLANYLLSKEHARSCHQG SFCMLCVMQNHIVQAFANSGNAIKPVS FIRDLKKIARHFRFGNQEDAHEFLRYT IDAMQKACLNGCAKLDRQTQATTLVHQ IFGGYLRSRVKCSVCKSVSDTYDPYLD VALEIRQAANIVRALELFVKADVLSGE NAY MCAKCKKKVPASKRFTIHRTSNVLTLS LKRFANFSGGKITKDVGYPEFLNIRPY MSQNNGDPVMYGLYAVLVHSGYSCHAG HYYCYVKASNGQWYQMNDSLVHSSNVK VVLNQQAYVLFYLRIPGSKKSPEGLIS RTGSSSLPGRPSVIPDHSKKNIGNGII SSPLTGKRQDSGTMKKPHTTEEIGVPI SRNGSTLGLKSQNGCIPPKLPSGSPSP KLSQTPTHMPTILDDPGKKVKKPAPPQ HFSPRTAQGLPGTSNSNSSRSGSQRQG SWDSRDVVLSTSPKLLATATANGHGLK GND ESAGLDRRGSSSSSPEHSASSDSTKAP QTPRSGAAHLCDSQETNCSTAGHSKTP PSGADSKTVKLKSPVLSNTTTEPASTM SPPPAKKLALSAKKASTLWRATGNDLR PPPPSPSSDLTHPMKTSHPVVASTWPV HRARAVSPAPQSSSRLQPPFSPHPTLL SSTPKPPGTSEPRSCSSISTALPQVNE DLVSLPHQLPEASEPPQSPSEKRKKTF VGEPQRLGSETRLPQHIREATAAPHGK RKRKKKKRPEDTAASALQEGQTQRQPG SPMYRREGQAQLPAVRRQEDGTQPQVN GQQ VGCVTDGHHASSRKRRRKGAEGLGEEG GLHQDPLRHSCSPMGDGDPEAMEESPR KKKKKKRKQETQRAVEEDGHLKCPRSA KPQDAVVPESSSCAPSANGWCPGDRMG LSQAPPVSWNGERESDVVQELLKYSSD KAYGRKVLTWDGKMSAVSQDAIEDSRQ ARTETVVDDWDEEFDRGKEKKIKKFKR EKRRNFNAFQKLQTRRNFWSVTHPAKA ASLSYRR	156	RVGAGLHNLGNTCFLNATIQCLTY TPPLANYLLSKEHARSCHQGSFCM LCVMQNHIVQAFANSGNAIKPVSF IRDLKKIARHFRFGNQEDAHEFLR YTIDAMQKACLNGCAKLDRQTQAT TLVHQIFGGYLRSRVKCSVCKSVS DTYDPYLDVALEIRQAANIVRALE LFVKADVLSGENAYMCAKCKKKVP ASKRFTIHRTSNVLTLSLKRFANF SGGKITKDVGYPEFLNIRPYMSQN NG DPVMYGLYAVLVHSGYSCHAGHYY CYVKASNGQWYQMNDSLVHSSNVK VVLNQQAYVLFYLRIP

【０１８０】

【表１－３４】

UBP44_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ44	45	MLAMDTCKHVGQLQLAQDHSSLNPQKWHCVDCNTTESIWACLSCSHVACGRYIEEHALKHFQESSHPVALEVNEMYVFCYLCDDYVLNDNTTGDLKLLRRTLSAIKSQNYHCTTRSGRFLRSMGTGDDSYFLHDGAQSLLQSEDQLYTALWHRRRILMGKIFRTWFEQSPIGRKKQEEPFQEKIVVKREVKKRRQELEYQVKAELESMPPRKSLRLQGLAQSTIIEIVSVQVPAQTPASPAKDKVLSTSENEISQKVSDSSVKRRPIVTPGVTGLRNLGNTCYMNSVLQVLSHLLIFRQC FLKLDLNQWLAMTASEKTRSCKHPPVTDTVVYQMNECQEKDTGFVCSRQSSLSSGLSGGASKGRKMELIQPKEPTSQYISLCHELHTLFQVMWSGKWALVSPFAMLHSVWRLIPAFRGYAQQDAQEFLCELLDKIQRELETTGTSLPALIPTSQRKLIKQVLNVVNNIFHGQLLSQVTCLACDNKSNTIEPFWDLSLEFPERYQCSGKDIASQPCLVTEMLAKFTETEALEGKIYVCDQCNSKRRRFSSKPVVLTEAQKQLMICHLPQVLRLHLKRFRWSGRNNREKIGVHVGFEEILNM EPYCCRETLKSLRPECFIYDLSAVVMHHGKGFGSGHYTAYCYNSEGGFWVHCNDSKLSMCTMDEVCKAQAYILFYTQRVTENGHSKLLPPELLLGSQHPNEDADTSSNEILS	157	TPGVTGLRNLGNTCYMNSVLQVLSHLLIFRQCFLKLDLNQWLAMTASEKTRSCKHPPVTDTVVYQMNECQEKDTGFVCSRQSSLSSGLSGGASKGRKMELIQPKEPTSQYISLCHELHTLFQVMWSGKWALVSPFAMLHSVWRLIPAFRGYAQQDAQEFLCELLDKIQRELETTGTSLPALIPTSQRKLIKQVLNVVNNIFHGQLLSQVTCLACDNKSNTIEPFWDLSLEFPERYQCSGKDIASQPCLVTEMLAKFTETEALEGKIYVCDQCNSKRRRFSSKPVVLTEAQKQLMICHLPQVLRLHLKRFRWSGRNNREKIGVHVGFEEILNMEPYCCRETLKSLRPECFIYDLSAVVMHHGKGFGSGHYTAYCYNSEGGFWVHCNDSKLSMCTMDEVCKAQAYILFYTQRV

【０１８１】

【表１－３５】

UBP8_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ8	46	MPAVASVPKELYLSSSLKDLNKKTEVKPEKISTKSYVHSALKIFKTAEECRLDRDEERAYVLYMKYVTVYNLIKKRPDFKQQQDYFHSILGPGNIKKAVEEAERLSESLKLRYEEAEVRKKLEEKDRQEEAQRLQQKRQETGREDGGTLAKGSLENVLDSKDKTQKSNGEKNEKCETKEKGAITAKELYTMMTDKNISLIIMDARRMQDYQDSCILHSLSVPEEAISPGVTASWIEAHLPDDSKDTWKKRGNVEYVVLLDWFSSAKDLQIGTTLRSLKDALFKWESKTVLRNEPLVLEGGYENWLLCYPQYTTNAKVTPPPRRQNEEVSISLDFTYPSLEESIPSKPAAQTPPASIEVDENIELISGQNERMGPLNISTPVEPVAASKSDVSPIIQPVPSIKNVPQIDRTKKPAVKLPEEHRIKSESTNHEQQSPQSGKVIPDRSTKPVVFSPTLMLTDEEKARIHAETALLMEKNKQEKELRERQQEEQKEKLRKEEQEQKAKKKQEAEENEITEKQQKAKEEMEKKESEQAKKEDKETSAKRGKEITGVKRQSKSEHETSDAKKSVEDRGKRCPTPEIQKKSTGDVPHTSVTGDSGSGKPFKIKGQPESGILRTGTFREDTDDTERNKAQREPLTRARSEEMGRIVPGLPSGWAKFLDPITGTFRYYHSPTNTVHMYPPEMAPSSAPPSTPPTHKAKPQIPAERDREPSKLKRSYSSPDITQAIQEEEKRKPTVTPTVNRENKPTCYPKAEISRLSASQIRNLNPVFGGSGPALTGLRNLGNTCYMNSILQCLCNAPHLADYFNRNCYQDDINRSNLLGHKGEVAEEFGIIMKALWTGQYRYISPKDFKITIGKINDQFAGYSQQDSQELLLFLMDGLHEDLNKADNRKRYKEENNDH	158	LDDFKAAEHAWQKHKQLNESIIVALFQGQFKSTVQCLTCHKKSRTFEAFMYLSLPLASTSKCTLQDCLRLFSKEEKLTDNNRFYCSHCRARRDSLKKIEIWKLPPVLLVHLKRFSYDGRWKQKLQTSVDFPLENLDLSQYVIGPKNNLKKYNLFSVSNHYGGLDGGHYTAYCKNAARQRWFKFDDHEVSDISVSSVKSSAAYILFYTSLGPRVTDVAT	PALTGLRNLGNTCYMNSILQCLCNAPHLADYFNRNCYQDDINRSNLLGHKGEVAEEFGIIMKALWTGQYRYISPKDFKITIGKINDQFAGYSQQDSQELLLFLMDGLHEDLNKADNRKRYKEENNDHLDDFKAAEHAWQKHKQLNESIIVALFQGQFKSTVQCLTCHKKSRTFEAFMYLSLPLASTSKCTLQDCLRLFSKEEKLTDNNRFYCSHCRARRDSLKKIEIWKLPPVLLVHLKRFSYDGRWKQKLQTSVDFPLENLDLSQYVIGPKNNLKKYNLFSVSNHYGGLDGGHYTAYCKNAARQRWFKFDDHEVSDISVSSVKSSAAYILFYTSLG

【０１８２】

【表１－３６】

UBP37_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ37	47	MSPLKIHGPIRIRSMQTGITKWKEGSFEIVEKENKVSLVVHYNTGGIPRIFQLSHNIKNVVLRPSGAKQSRLMLTLQDNSFLSIDKVPSKDAEEMRLFLDAVHQNRLPAAMKPSQGSGSFGAILGSRTSQKETSRQLSYSDNQASAKRGSLETKDDIPFRKVLGNPGRGSIKTVAGSGIARTIPSLTSTSTPLRSGLLENRTEKRKRMISTGSELNEDYPKENDSSSNNKAMTDPSRKYLTSSREKQLSLKQSEENRTSGLLPLQSSSFYGSRAGSKEHSSGGTNLDRTNVSSQTPSAKR	159	QQLQGFSNLGNTCYMNAILQSLFSLQSFANDLLKQGIPWKKIPLNALIRRFAHLLVKKDICNSETKKDLLKKVKNAISATAERFSGYMQNDAHEFLSQCLDQLKEDMEKLNKTWKTEPVSGEENSPDISATRAYTCPVITNLEFEVQHSIICKACGEIIPKREQFNDLSIDLPRRKKPLPPRSIQDSLDLFFRAEELEYSCEKCGGKCALVRHKFNRLPRVLILHLKRYSFNVALSLNNKIGQQVIIPRYLTLSSHCTENTKPPFTLGWSAHMAISRPLKASQMVNSCITSPSTPSKKFTFKSKSSLALCLDSDSEDELKRSVALSQRLCEMLGNEQQQEDLEKDSKLCPIEPDKSELENSGFDRMSEEELLAAVLEISKRDASPSLSHEDDDKPTSSPDTGFAEDDIQEMPENPDTMETEKPKTITELDPASFTEITKDCDENKENKTPEGSQGEVDWLQQYDMERERREEQELQQALAQSLQEQEAWEQKEDDDLKRATELSLQEFNNSFVDALGSDEDSGNEDVFDMEYTEAEAEELKRNAETGNLPHSYRLISVVSHIGSTSSSGHYISDVYDIKKQAWFTYNDLEVSKIQEAAVQSDRDRSGYIFFYMHKEIFDELLETEKNSQSLSTEVGKTTRQAL	

【０１８３】

【表１－３７】

U17LD_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ17様タンパク質13	48	MEEDSLYLGGEWQFNHFSKLTSSRLDA AFAEIQRTSLPEKSPLSCETRVDLCDD LVPEARQLAPREKLPLSSRRPAAVGAG LQNMGNTCYVNASLQCLTYTPPLANYM LSREHSQTCHRHKGCMLCTMQAHITRA LHNPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHPSKD TTLIHQIFGGYWRSQIKCLHCHGISDT FDPYLDIALDIQAAQSVQQALEQLVKP EELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLTLH TSAKVLILVLKRFSDVTGNKIAKNVQY PEC LDMQPYMSQQNTGPLVYVLYAVLVHAG WSCHNGHYFSYVKAQEGQWYKMDDAEV TAASITSVLSQQAYVLFYIQKSEWERH SESVSRGREPRALGAEDTDRRATQGEL KRDHPCLQAPELDEHLVERATQESTLD RWKFLQEQNKTKPEFNVRKVEGTLPPD VLVIHQSKYKCGMKNHHPEQQSSLLNL SSSTPTHQESMNTGTLASLRGRARRSK GKNKHSKRALLVCQ	160	AVGAGLQNMGNTCYVNASLQCLTY TPPLANYMLSREHSQTCHRHKGCM LCTMQAHITRALHNPGHVIQPSQA LAAGFHRGKQEDAHEFLMFTVDAM KKACLPGHKQVDHPSKDTTLIHQI FGGYWRSQIKCLHCHGISDTFDPY LDIALDIQAAQSVQQALEQLVKPE ELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLT LHTSAKVLILVLKRFSDVTGNKIA KNVQYPECLDMQPYMSQQNTGPLV YVLYAVLVHAGWSCHNGHYFSYVK AQEGQWYKMDDAEVTAASITSVLS QQAYVLFYIQKS
U17L3_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ17様タンパク質3	49	MGDDSLYLGGEWQFNHFSKLTSSRPDA AFAEIQRTSLPEKSPLSSETRVDLCDD LAPVARQLAPREKLPLSSRRPAAVGAG LQNMGNTCYENASLQCLTYTLPLANYM LSREHSQTCQRPKCCMLCTMQAHITWA LHSPGHVIQPSQALASGFHRGKQEDVH EFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHHSKD TTLIHQIFGGCWRSQIKCLHCHGISDT FDPYLDIALDIQAAQSVKQALEQLVKP EELNGENAYHCGLCLQRAPASNTLTLH TSAKVLILVLKRFSDVAGNKLAKNVQY PEC LDMQPYMSQQNTGPLVYVLYAVLVHAG WSCHDGHYFSYVKAQEGQWYKMDDAEV TVCSITSVLSQQAYVLFYIQKSEWERH SESVSRGREPRALGAEDTDRRAKQGEL KRDHPCLQAPELDEHLVERATQESTLD HWKFLQEQNKTKPEFNVGKVEGTLPPN ALVIHQSKYKCGMKNHHPEQQSSLLNL SSTTRTDQESMNTGTLASLQGRTRRAK GKNKHSKRALLVCQ	161	AVGAGLQNMGNTCYENASLQCLTY TLPLANYMLSREHSQTCQRPKCCM LCTMQAHITWALHSPGHVIQPSQA LASGFHRGKQEDVHEFLMFTVDAM KKACLPGHKQVDHHSKDTTLIHQI FGGCWRSQIKCLHCHGISDTFDPY LDIALDIQAAQSVKQALEQLVKPE ELNGENAYHCGLCLQRAPASNTLT LHTSAKVLILVLKRFSDVAGNKLA KNVQYPECLDMQPYMSQQNTGPLV YVLYAVLVHAGWSCHDGHYFSYVK AQEGQWYKMDDAEVTVCSITSVLS QQAYVLFYIQKS

【０１８４】

【表１－３８】

UBP54_ヒト不活性ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ 54	50	MSWKRNYFSGGRGSVQGMFAPRSSTSIAPSKGLSNEPGQNSCFLNSALQVLWHLDIFRRSFRQLTTHKCMGDSCIFCALKGIFNQFQCSSEKVLPSDTLRSALAKTFQDEQRFQLGIMDDAAECFENLLMRIHFHIADETKEDICTAQHCISHQKFAMTLFEQCVCTSCGATSDPLPFIQMVHYISTTSLCNQAICMLERREKPSPSMFGELLQNASTMGDLRNCPSNCGERIRIRRVLMNAPQIITIGLVWDSDHSDLAEDVIHSLGTCLKLGDLFFRVTDDRAKQSELYLVGMICYYGKHYSTFFFQTKIRKWMYFDDAHVKEIGPKWKDVVTKCIKGHYQPLLLLYADPQGTPVSTQDLPPQAEFQSYSRTCYDSEDSGREPSISSDTRTDSSTESYPYKHSHHESVVSHFSSDSQGTVIYNVENDSMSQSSRDTGHLTDSECNQKHTSKKGSLIERKRSSGRVRRKGDEPQASGYHSEGETLKEKQAPRNASKPSSSTNRLRDFKETVSNMIHNRPSLASQTNVGSHCRGRGGDQPDKKPPRTLPLHSRDWEIESTSSESKSSSSSKYRPTWRPKRESLNIDSIFSKDKRKHCGYTQLSPFSEDSAKEFIPDEPSKPPSYDIKFGGPSPQYKRWGPARPGSHLLEQHPRLIQRMESGYESSERNSSSPVSLDAALPESSNVYRDPSAKRSAGLVPSWRHIPKSHSSSILEVDSTASMGGWTKSQPFSGEEISSKSELDELQEEVARRAQEQELRRKREKELEAAKGFNPHPSRFMDLDELQNQGRSDGFERSLQEAESVFEESLHLEQKGDCAAALALCNEAISKLRLALHGASCSTHSRALVDKKLQISIRKARSLQDRMQQQQSPQQPSQPSACLPTQAGTLSQPTSEQPIPLQVLLSQEAQLESGMDTEFGASSFFHSPASCHESHSSLSPESSAPQHSSPSRSALKLLTSVEVDNIEPSAFHRQGLPKAPGWTEKNSHHSWEPLDAPEGKLQGSRCDNSSCSKLPPQEGRGIAQEQLFQEKKDPANPSPVMPGIATSERGDEHSLGCSPSNSSAQPSLPLYRTCHPIMPVASSFVLHCPDPVQKTNQCLQGQSLKTSLTLKVDRGSEETYRPEFPSTKGLVRSLAEQFQRMQGVSMRDSTGFKDRSLSGSLRKNSSPSDSKPPFSQGQEKGHWPWAKQQSSLEGGDRPLSWEESTEHSSLALNSGLPNGETSSGGQPRLAEPDIYQEKLSQVRDVRSKDLGSSTDLGTSLPLDSWVNITRFCDSQLKHGAPRPGMKSSPHDSHTCVTYPERNHILLHPHWNQDTEQETSELESLYQASLQASQAGCS	162	APSKGLSNEPGQNSCFLNSALQVLWHLDIFRRSFRQLTTHKCMGDSCIFCALKGIFNQFQCSSEKVLPSDTLRSALAKTFQDEQRFQLGIMDDAAECFENLLMRIHFHIADETKEDICTAQHCISHQKFAMTLFEQCVCTSCGATSDPLPFIQMVHYISTTSLCNQAICMLERREKPSPSMFGELLQNASTMGDLRNCPSNCGERIRIRRVLMNAPQIITIGLVWDSDHSDLAEDVIHSLGTCLKLGDLFFRVTDDRAKQSELYLVGMICYYGKHYSTFFFQTKIRKWMYFDDAHVKEIGPKWKDVVTKCIKGHYQPLLLLYADPQGTPVSTQDLPPQAEFQSYSRTCYDSEDSGREPSISSDTRTDSSTESYPYKHSHHESVVSHFSSDSQGTVIYNVEND

【０１８５】

【表１－３９】

		GWGQQDTAWHPLSQTGSADGMGRRLHS AHDPGLSKTSTAEMEHGLHEARTVRTS QATPCRGLSRECGEDEQYSAENLRRIS RSLSGTVVSEREEAPVSSHSFDSSNVR KPLETGHRCSSSSSLPVIHDPSVFLLG PQLYLPQPQFLSPDVLMPTMAGEPNRL PGT SRSVQQFLAMCDRGETSQGAKYTGRTL NYQSLPHRSRTDNSWAPWSETNQHIGT RFLTTPGCNPQLTYTATLPERSKGLQV PHTQSWSDLFHSPSHPPIVHPVYPPSS SLHVPLRSAWNSDPVPGSRTPGPRRVD MPPDDDWRQSSYASHSGHRRTVGEGFL FVLSDAPRREQIRARVLQHSQW		
SNUT2_ヒトU4/U6.U5トリsnRNP関連タンパク質2	51	MSGRSKRESRGSTRGKRESESRGSSGR VKRERDREREPEAASSRGSPVRVKREF EPASAREAPASVVPFVRVKREREVDED SEPEREVRAKNGRVDSEDRRSRHCPYL DTINRSVLDFDFEKLCSISLSHINAYA CLVCGKYFQGRGLKSHAYIHSVQFSHH VFLNLHTLKFYCLPDNYEIIDSSLEDI TYVLKPTFTKQQIANLDKQAKLSRAYD GTTYLPGIVGLNNIKANDYANAVLQAL SNVPPLRNYFLEEDNYKNIKRPPGDIM FLLVQRFGELMRKLWNPRNFKAHVSPH EML QAVVLCSKKTFQITKQGDGVDFLSWFL NALHSALGGTKKKKTIVTDVFQGSMR IFTKKLPHPDLPAEEKEQLLHNDEYQE TMVESTFMYLTLDLPTAPLYKDEKEQL IIPQVPLFNILAKFNGITEKEYKTYKE NFLKRFQLTKLPPYLIFCIKRFTKNNF FVEKNPTIVNFPITNVDLREYLSEEVQ AVHKNTTYDLIANIVHDGKPSEGSYRI HVLHHGTGKWYELQDLQVTDILPQMIT LSEAYIQIWKRRDNDETNQQGA	163	LPGIVGLNNIKANDYANAVLQALS NVPPLRNYFLEEDNYKNIKRPPGD IMFLLVQRFGELMRKLWNPRNFKA HVSPHEMLQAVVLCSKKTFQITKQ GDGVDFLSWFLNALHSALGGTKKK KKTIVTDVFQGSMRIFTKKLPHPD LPAEEKEQLLHNDEYQETMVESTF MYLTLDLPTAPLYKDEKEQLIIPQ VPLFNILAKFNGITEKEYKTYKEN FLKRFQLTKLPPYLIFCIKRFTKN NFFVEKNPTIVNFPITNVDLREYL SEEVQAVHKNTTYDLIANIVHDGK PSEGSYRIHVLHHGTGKWYELQDL QVTDILPQMITLSEAYIQIWKRRD

【０１８６】

【表１－４０】

UBP35_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ35	52	MDKILEAVVTSSYPVSVKQGLVRRVLEAARQPLEREQCLALLALGARLYVGGAEELPRRVGCQLLHVAGRHHPDVFAEFFSARRVLRLLQGGAGPPGPRALACVQLGLQLLPEGPAADEVFALLRREVLRTVCERPGPAACAQVARLLARHPRCVPDGPHRLLFCQQLVRCLGRFRCPAEGEEGAVEFLEQAQQVSGLLAQLWRAQPAAILPCLKELFAVISCAEEEPPSSALASVVQHLPLELMDGVVRNLSNDDSVTDSQMLTAISRMIDWVSWPLGKNIDKWIIALLKGLAAVKKFS	164	SDTGKIGLINLGNTCYVNSILQALFMASDFRHCVLRLTENNSQPLMTKLQWLFGFLEHSQRPAISPENFLSASWTPWFSPGTQQDCSEYLKYLLDRLHEEEKTGTRICQKLKQSSSPSPPEEPPAPSSTSVEKMFGGKIVTRICCLCCLNVSSREEAFTDLSLAFPPPERCRRRRLGSVMRPTEDITARELPPPTSAQGPGRVGPRRQRKHCITEDTPPTSLYIEGLDSKEAGGQSSQEERIEREEEGKEERTEKEEVGEEEESTRGEGEREKEEEVEEEEEKVEKETEKEAEQEKEEDSLGAGTHPDAAIPSGERTCGSEGSRSVLDLVNYFLSPEKLTAENRYYCESCASLQDAEKVVELSQGPCYLILTLLRFSFDLRTMRRRKILDDVSIPLLLRLPLAGGRGQAYDLCSVVVHSGVSSESGHYYCYAREGAARPAASLGTADRPEPENQWYLFNDTRVSFSSFESVSNVTSFFPKDTAYVLFYRQRPREGPEAELGSSRVRTEPTLHKDLMEAISKDNILYLQEQEKEARSRAAYISALPTSPHWGRGFDEDKDEDEGSPGGCNPAGGNGGDFHRLVF	FPKDTAYVLFYRQRP

【０１８７】

【表１－４１】

UBP15_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ15	53	MAEGGAADLDTQRSDIATLLKTSLRKGDTWYLVDSRWFKQWKKYVGFDSWDKYQMGDQNVYPGPIDNSGLLKDGDAQSLKEHLIDELDYILLPTEGWNKLVSWYTLMEGQEPIARKVVEQGMFVKHCKVEVYLTELKLCENGNMNNVVTRRFSKADTIDTIEKEIRKIFSIPDEKETRLWNKYMSNTFEPLNKPDSTIQDAGLYQGQVLVIEQKNEDGTWPRGPSTPKSPGASNFSTLPKISPSSLSNNYNNMNNRNVKNSNYCLPSYTAYKNYDYSEPGRNNEQPGLCGLSNLGNTCFMNSAIQCLSNTPPLTEYFLNDKYQEELNFDNPLGMRGEIAKSYAELIKQMWSGKFSYVTPRAFKTQVGRFAPQFSGYQQQDCQELLAFLLDGLHEDLNRIRKKPYIQLKDADGRPDKVVAEEAWENHLKRNDSIIVDIFHGLFKSTLVCPECAKISVTFDPFCYLTLPLPMKKERTLEVYLVRMDPLTKPMQYKVVVPKIGNILDLCTALSALSGIPADKMIVTDIYNHRFHRIFAMDENLSSIMERDDIYVFEININRTEDTEHVIIPVCLREKFRHSSYTHHTGSSLFGQPFLMAVPRNNTEDKLYNLLLLRMCRYVKISTETEETEGSLHCCKDQNINGNGPNGIHEEGSPSEMETDEPDDESSQDQELPSENENSQSEDSVGGDNDSENGLCTEDTCKGQLTGHKKRLFTFQFNNLGNTDINYIKDDTRHIRFDDRQLRLDERSFLALDWDPDLKKRYFDENAAEDFEKHESVEYKPPKKPFVKLKDCIELFTTKEKLGAEDPWYCPNCKEHQQATKKLDLWSLPPVLVVHLKRFSYSRYMRDKLDTLVDFPINDLDMSEFLINPNAGPCRYNLIAVSNHYGGMGGGHYTAFAKNKDDGKWYYFDDSSVSTASEDQIVSKAAYVLFYQRQDTFSGTGFFPLDRETKGASAATGIPLESDEDSNDNDNDIENENCMHTN	165	EQPGLCGLSNLGNTCFMNSAIQCLSNTPPLTEYFLNDKYQEELNFDNPLGMRGEIAKSYAELIKQMWSGKFSYVTPRAFKTQVGRFAPQFSGYQQQDCQELLAFLLDGLHEDLNRIRKKPYIQLKDADGRPDKVVAEEAWENHLKRNDSIIVDIFHGLFKSTLVCPECAKISVTFDPFCYLTLPLPMKKERTLEVYLVRMDPLTKPMQYKVVVPKIGNILDLCTALSALSGIPADKMIVTDIYNHRFHRIFAMDENLSSIMERDDIYVFEININRTEDTEHVIIPVCLREKFRHSSYTHHTGSSLFGQPFLMAVPRNNTEDKLYNLLLLRMCRYVKISTETEETEGSLHCCKDQNINGNGPNGIHEEGSPSEMETDEPDDESSQDQELPSENENSQSEDSVGGDNDSENGLCTEDTCKGQLTGHKKRLFTFQFNNLGNTDINYIKDDTRHIRFDDRQLRLDERSFLALDWDPDLKKRYFDENAAEDFEKHESVEYKPPKKPFVKLKDCIELFTTKEKLGAEDPWYCPNCKEHQQATKKLDLWSLPPVLVVHLKRFSYSRYMRDKLDTLVDFPINDLDMSEFLINPNAGPCRYNLIAVSNHYGGMGGGHYTAFAKNKDDGKWYYFDDSSVSTASEDQIVSKAAYVLFYQRQD	

【０１８８】

【表１－４２】

UBP29_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ29	54	MISLKVCGFIQIWSQKTGMTKLKEALIETVQRQKEIKLVVTFKSGKFIRIFQLSNNIRSVVLRHCKKRQSHLRLTLKNNVFLFIDKLSYRDAKQLNMFLDIIHQNKSQQPMKSDDDWSVFESRNMLKEIDKTSFYSICNKPSYQKMPLFMSKSPTHVKKGILENQGGKGQNTLSSDVQTNEDILKEDNPVPNKKYKTDSLKYIQSNRKNPSSLEDLEKDRDLKLGPSFNTNCNGNPNLDETVLATQTLNAKNGLTSPLEPEHSQGDPRCNKAQVPLDSHSQQLQQGFPNLGNTCYMNAVL QSLFAIPSFADDLLTQGVPWEYIPFEALIMTLTQLLALKDFCSTKIKRELLGNVKKVISAVAEIFSGNMQNDAHEFLGQCLDQLKEDMEKLNATLNTGKECGDENSSPQMHVGSAATKVFVCPVVANFEFELQLSLICKACGHAVLKVEPNNYLSINLHQETKPLPLSIQNSLDLFFKEEELEYNCQMCKQKSCVARHTFSRLSRVLIIHLKRYSFNNAWLLVKNNEQVYIPKSLSLSSYCNESTKPPLPLSSSAPVGKCEVLEVSQEMISEINSPLTPSMKLTSESSDSLVLPVEPDKN ADLQRFQRDCGDASQEQHQRDLENGSALESELVHFRDRAIGEKELPVADSLMDQGDISLPVMYEDGGKLISSPDTRLVEVHLQEVPQHPELQKYEKTNTFVEFNFDSVTESTNGFYDCKENRIPEGSQGMAEQLQQCIEESIIDEFLQQAPPPGVRKLDAQEHTEETLNQSTELRLQKADLNHLGALGSDNPGNKNILDAENTRGEAKELTRNVKMGDPLQAYRLISVVSHIGSSPNSGHYISDVYDFQKQAWFTYNDLCVSEISETKMQEARLHSGYIFFYMHNGIFEELLRKAENSRLPSTQAGVIPQGEYEGDSLYRPA	166	QLQQGFPNLGNTCYMNAVLQSLFAIPSFADDLLTQGVPWEYIPFEALIMTLTQLLALKDFCSTKIKRELLGNVKKVISAVAEIFSGNMQNDAHEFLGQCLDQLKEDMEKLNATLNTGKECGDENSSPQMHVGSAATKVFVCPVVANFEFELQLSLICKACGHAVLKVEPNNYLSINLHQETKPLPLSIQNSLDLFFKEEELEYNCQMCKQKSCVARHTFSRLSRVLIIHLKRYSFNNAWLLVKNNEQVYIPKSLSLSSYCNESTKPPLPLSSSAPVGKCEVLEVSQEMISEINSPLTPSMKLTSESSDSLVLPVEPDKNADLQRFQRDCGDASQEQHQRDLENGSALESELVHFRDRAIGEKELPVADSLMDQGDISLPVMYEDGGKLISSPDTRLVEVHLQEVPQHPELQKYEKTNTFVEFNFDSVTESTNGFYDCKENRIPEGSQGMAEQLQQCIEESIIDEFLQQAPPPGVRKLDAQEHTEETLNQSTELRLQKADLNHLGALGSDNPGNKNILDAENTRGEAKELTRNVKMGDPLQAYRLISVVSHIGSSPNSGHYISDVYDFQKQAWFTYNDLCVSEISETKMQEARLHSGYIFFYMHN

【０１８９】

【表１－４３】

UBP6_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ6	55	MDMVENADSLQAQERKDILMKYDKGHR AGLPEDKGPEPVGINSSIDRFGILHET ELPPVTAREAKKIRREMTRTSKWMEML GEWETYKHSSKLIDRVYKGIPMNIRGP VWSVLLNIQEIKLKNPGRYQIMKERGK RSSEHIHHIDLDVRTTLRNHVFFRDRY GAKQRELFYILLAYSEYNPEVGYCRDL SHITALFLLYLPEEDAFWALVQLLASE RHSLPGFHSPNGGTVQGLQDQQEHVVP KSQPKTMWHQDKEGLCGQCASLGCLLR NLIDGISLGLTLRLWDVYLVEGEQVLM PIT SIALKVQQKRLMKTSRCGLWARLRNQF FDTWAMNDDTVLKHLRASTKKLTRKQG DLPPPAKREQGSLAPRPVPASRGGKTL CKGYRQAPPGPPAQFQRPICSASPPWA SRFSTPCPGGAVREDTYPVGTQGVPSL ALAQGGPQGSWRFLEWKSMPRLPTDLD IGGPWFPHYDFEWSCWVRAISQEDQLA TCWQAEHCGEVHNKDMSWPEEMSFTAN SSKIDRQKVPTEKGATGLSNLGNTCFM NSSIQCVSNTQPLTQYFISGRHLYELN RTNPIGMKGHMAKCYGDLVQELWSGTQ KSV APLKLRRTIAKYAPKFDGFQQQDSQEL LAFLLDGLHEDLNRVHEKPYVELKDSD GRPDWEVAAEAWDNHLRRNRSIIVDLF HGQLRSQVKCKTCGHISVRFDPFNFLS LPLPMDSYMDLEITVIKLDGTTPVRYG LRLNMDEKYTGLKKQLRDLCGLNSEQI LLAEVHDSNIKNFPQDNQKVQLSVSGF LCAFEIPVPSSPISASSPTQIDFSSSP STNGMFTLTTNGDLPKPIFIPNGMPNT VVPCGTEKNFTNGMVNGHMPSLPDSPF TGYIIAVHRKMMRTELYFLSPQENRPS LFG MPLIVPCTVHTRKKDLYDAVWIQVSWL ARPLPPQEASIHAQDRDNCMGYQYPFT LRVVQKDGNSCAWCPQYRFCRGCKIDC GEDRAFIGNAYIAVDWHPTALHLRYQT SQERVVDKHESVEQSRRAQAEPINLDS CLRAFTSEEELGESEMYYCSKCKTHCL ATKKLDLWRLPPFLIIHLKRFQFVNDQ WIKSQKIVRFLRESFDPSAFLVPRDPA LCQHKPLTPQGDELSKPRILAREVKKV DAQSSAGKEDMLLSKSPSSLSANISSS PKGSPSSSRKSGTSCPSSKNSSPNSSP RTLGRSKGRLRLPQIGSKNKPSSSKKN LDASKENGAGQICELADALSRGHMRGG SQPELVTPQDHEVALANGFLYEHEACG NGCGDGYSNGQLGNHSEEDSTDDQRED THIKPIYNLYAISCHSGILSGGHYITY AKNPNCKWYCYNDSSCEELHPDEIDTD SAYILFYEQQGIDYAQFLPKIDGKKMA DTSSTDEDSESDYEKYSMLQ	167	KGATGLSNLGNTCFMNSSIQCVSN TQPLTQYFISGRHLYELNRTNPIG MKGHMAKCYGDLVQELWSGTQKSV APLKLRRTIAKYAPKFDGFQQQDS QELLAFLLDGLHEDLNRVHEKPYV ELKDSDGRPDWE VAAEAWDNHLRRNRSIIVDLFHGQ LRSQVKCKTCGHISVRFDPNFLSL PLPMDSYMDLEITVIKLDGTTPVR YGLRLNMDEKYTGLKKQLRDLCGL NSEQILLAEVHDSNIKNFPQDNQK VQLSVSGFLCAFEIPVPSSPISAS SPTQIDFSSSPSTNGMFTLTTNGD LPKPIFIPNGMPNTVVPCGTEKNF TNGMVNGHMPSLPDSPFTGYIIAV HRKMMRTELYFLSPQENRPSLFGM PLIVPCTVHTRKKDLYDAVWIQVS WLARPLPPQEASIHAQDRDNCMGY QYPFTLRVVQKDGNSCAWCPQYRF CRGCKIDCGEDRAFIGNAYIAVDW HPTALHLRYQTSQERVVDKHESVE QSRRAQAEPINLDSCLRAFTSEEE LGESEMYYCSKCKTHCLATKKLDL WRLPPFLIIHLKRFQFVNDQWIKS QKIVRFLRESFDPSAFLVPRDPAL CQHKPLTPQGDELSKPRILAREVK KVDAQSSAGKEDMLLSKSPSSLSA NISSSPKGSPSSSRKSGTSCPSSK NSSPNSSPRTLGRSKGRLRLPQIG SKNKPSSSKKNLDASKENGAGQIC ELADALSRGHMRGGSQPELVTPQD HEVALANGFLYEHEACGNGCGDGY SNGQLGNHSEEDSTDDQREDTHIK PIYNLYAISCHSGILSGGHYITYA KNPNCKWYCYNDSSCEELHPDEID TDSAYILFYEQQG

【０１９０】

【表１－４４】

UBP53_ヒト不活性ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ 53	56	MAWVKFLRKPGGNLGKVYQPGSMLSLA PTKGLLNEPGQNSCFLNSAVQVLWQLD IFRRSLRVLTGHVCQGDACIFCALKTI FAQFQHSREKALPSDNIRHALAESFKD EQRFQLGLMDDAAECFENMLERIHFHI VPSRDADMCTSKSCITHQKFAMTLYEQ CVCRSCGASSDPLPFTEFVRYISTTAL CNEVERMLERHERFKPEMFAELLQAAN TTDDYRKCPSNCGQKIKIRRVLMNCPE IVTIGLVWDSEHSDLTEAVVRNLATHL YLPGLFYRVTDENAKNSELNLVGMICY TSQ HYCAFAFHTKSSKWVFFDDANVKEIGT RWKDVVSKCIRCHFQPLLLFYANPDGT AVSTEDALRQVISWSHYKSVAENMGCE KPVIHKSDNLKENGFGDQAKQRENQKF PTDNISSSNRSHSHTGVGKGPAKLSHI DQREKIKDISRECALKAIEQKNLLSSQ RKDLEKGQRKDLGRHRDLVDEDLSHFQ SGSPPAPNGFKQHGNPHLYHSQGKGSY KHDRVVPQSRASAQIISSSKSQILAPG EKITGKVKSDNGTGYDTDSSQDSRDRG NSCDSSSKSRNRGWKPMRETLNVDSIF SES EKRQHSPRHKPNISNKPKSSKDPSFSN WPKENPKQKGLMTIYEDEMKQEIGSRS SLESNGKGAEKNKGLVEGKVHGDNWQM QRTESGYESSDHISNGSTNLDSPVIDG NGTVMDISGVKETVCFSDQITTSNLNK ERGDCTSLQSQHHLEGFRKELRNLEAG YKSHEFHPESHLQIKNHLIKRSHVHED NGKLFPSSSLQIPKDHNAREHIHQSDE QKLEKPNECKFSEWLNIENSERTGLPF HVDNSASGKRVNSNEPSSLWSSHLRTV GLKPETAPLIQQQNIMDQCYFENSLST ECI IRSASRSDGCQMPKLFCQNLPPPLPPK KYAITSVPQSEKSESTPDVKLTEVFKA TSHLPKHSLSTASEPSLEVSTHMNDER HKETFQVRECFGNTPNCPSSSSTNDFQ ANSGAIDAFCQPELDSISTCPNETVSL TTYFSVDSCMTDTYRLKYHQRPKLSFP ESSGFCNNSLS	168	APTKGLLNEPGQNSCFLNSAVQVL WQLDIFRRSLRVLTGHVCQGDACI FCALKTIFAQFQHSREKALPSDNI RHALAESFKDEQRFQLGLMDDAAE CFENMLERIHFHIVPSRDADMCTS KSCITHQKFAMTLYEQCVCRSCGA SSDPLPFTEFVRYISTTALCNEVE RMLERHERFKPEMFAELLQAANTT DDYRKCPSNCGQKIKIRRVLMNCP EIVTIGLVWDSEHSDLTEAVVRNL ATHLYLPGLFYRVTDENAKNSELN LVGMICYTSQHYCAFAFHTKSSKW VFFDDANVKEIGTRWKDVVSKCIR CHFQPLLLFYANPDGTAVSTEDAL RQVISWSHYKSVAENMGCEKPVIH KSDNLKENGFGDQAKQRENQKFPT DNISSSNRSHSHTGVGKGPAKLSH IDQREKIKDISRECALKAIEQKNL LSSQRKDLEKGQRK

【０１９１】

【表１－４５】

U17LO_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ17様タンパク質24	57	MEDDSLYLRGEWQFNHFSKLTSSRPDA AFAEIQRTSLPEKSPLSCETRVDLCDD LAPVARQLAPREKLPLSSRRPAAVGAG LQNMGNTCYVNASLQCLTYTPPLANYM LSREHSQTCHRHKGCMLCTMQAHITRA LHNPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHHSKD TTLIHQIFGGYWRSQIKCLHCHGISDT FDPYLDIALDIQAAQSVQQALEQLVKP EELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLTLH TSAKVLILVLKRFSDVTGNKIAKNVQY PEC LDMQPYMSQPNTGPLVYVLYAVLVHAG WSCHNGHYFSYVKAQEGQWYKMDDAEV TASSITSVLSQQAYVLFYIQKSEWERH SESVSRGREPRALGAEDTDRRATQGEL KRDHPCLQAPELDEHLVERATQESTLD HWKFLQEQNKTKPEFNVRKVEGTLPPD VLVIHQSKYKCGMKNHHPEQQSSLLNL SSSTPTHQESMNTGTLASLRGRARRSK GKNKHSKRALLVCQ	169	AVGAGLQNMGNTCYVNASLQCLTY TPPLANYMLSREHSQTCHRHKGCM LCTMQAHITRALHNPGHVIQPSQA LAAGFHRGKQEDAHEFLMFTVDAM KKACLPGHKQVDHHSKDTTLIHQI FGGYWRSQIKCLHCHGISDTFDPY LDIALDIQAAQSVQQALEQLVKPE ELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLT LHTSAKVLILVLKRFSDVTGNKIA KNVQYPECLDMQPYMSQPNTGPLV YVLYAVLVHAGWSCHNGHYFSYVK AQEGQWYKMDDAEVTASSITSVLS QQAYVLFYIQKS
U17LM_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ17様タンパク質22		MEDDSLYLGGEWQFNHFSKLTSSRPDA AFAEIQRTSLPEKSPLSCETRVDLCDD LAPVARQLAPREKLPLSSRRPAAVGAG LQNMGNTCYVNASLQCLTYTPPLANYM LSREHSQTCHRHKGCMLCTMQAHITRA LHNPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHHSKD TTLIHQIFGGYWRSQIKCLHCHGISDT FDPYLDIALDIQAAQSVQQALEQLVKP EELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLTLH TSAKVLILVLKRFSDVTGNKIAKNVQY PEC LDMQPYMSQQNTGPLVYVLYAVLVHAG WSCHNGHYFSYVKAQEGQWYKMDDAEV TASSITSVLSQQAYVLFYIQKSEWERH SESVSRGREPRALGAEDTDRRATQGEL KRDHPCLQAPELDEHLVERATQESTLD HWKFLQEQNKTKPEFNVRKVEGTLPPD VLVIHQSKYKCGMKNHHPEQQSSLLKL SSTTPTHQESMNTGTLASLRGRARRSK GKNKHSKRALLVCQ		AVGAGLQNMGNTCYVNASLQCLTY TPPLANYMLSREHSQTCHRHKGCM LCTMQAHITRALHNPGHVIQPSQA LAAGFHRGKQEDAHEFLMFTVDAM KKACLPGHKQVDHHSKDTTLIHQI FGGYWRSQIKCLHCHGISDTFDPY LDIALDIQAAQSVQQALEQLVKPE ELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLT LHTSAKVLILVLKRFSDVTGNKIA KNVQYPECLDMQPYMSQQNTGPLV YVLYAVLVHAGWSCHNGHYFSYVK AQEGQWYKMDDAEVTASSITSVLS QQAYVLFYIQKS

【０１９２】

【表１－４６】

UBP5_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ5	58	MAELSEEALLSVLPTIRVPKAGDRVHK DECAFSFDTPESEGGLYICMNTFLGFG KQYVERHFNKTGQRVYLHLRRTRRPKE EDPATGTGDPPRKKPTRLAIGVEGGFD LSEEKFELDEDVKIVILPDYLEIARDG LGGLPDIVRDRVTSAVEALLSADSASR KQEVQAWDGEVRQVSKHAFSLKQLDNP ARIPPCGWKCSKCDMRENLWLNLTDGS ILCGRRYFDGSGGNNHAVEHYRETGYP LAVKLGTITPDGADVYSYDEDDMVLDP SLAEHLSHFGIDMLKMQKTDKTMTELE IDM NQRIGEWELIQESGVPLKPLFGPGYTG IRNLGNSCYLNSVVQVLFSIPDFQRKY VDKLEKIFQNAPTDPTQDFSTQVAKLG HGLLSGEYSKPVPESGDGERVPEQKEV QDGIAPRMFKALIGKGHPEFSTNRQQD AQEFFLHLINMVERNCRSSENPNEVFR FLVEEKIKCLATEKVKYTQRVDYIMQL PVPMDAALNKEELLEYEEKKRQAEEEK MALPELVRAQVPFSSCLEAYGAPEQVD DFWSTALQAKSVAVKTTRFASFPDYLV IQIKKFTFGLDWVPKKLDVSIEMPEEL DIS QLRGTGLQPGEEELPDIAPPLVTPDEP KGSLGFYGNEDEDSFCSPHFSSPTSPM LDESVIIQLVEMGFPMDACRKAVYYTG NSGAEAAMNWVMSHMDDPDFANPLILP GSSGPGSTSAAADPPPEDCVTTIVSMG FSRDQALKALRATNNSLERAVDWIFSH IDDLDAEAAMDISEGRSAADSISESVP VGPKVRDGPGKYQLFAFISHMGTSTMC GHYVCHIKKEGRWVIYNDQKVCASEKP PKDLGYIYFYQRVAS	170	FGPGYTGIRNLGNSCYLNSVVQVL FSIPDFQRKYVDKLEKIFQNAPTD PTQDFSTQVAKLGHGLLSGEYSKP VPESGDGERVPEQKEVQDGIAPRM FKALIGKGHPEFSTNRQQDAQEFF LHLINMVERNCRSSENPNEVFRFL VEEKIKCLATEKVKYTQRVDYIMQ LPVPMDAALNKEELLEYEEKKRQA EEEKMALPELVRAQVPFSSCLEAY GAPE QVDDFWSTALQAKSVAVKTTRFAS FPDYLVIQIKKFTFGLDWVPKKLD VSIEMPEELDISQLRGTGLQPGEE ELPDIAPPLVTPDEPKGSLGFYGN EDEDSFCSPHFSSPTSPMLDESVI IQLVEMGFPMDACRKAVYYTGNSG AEAAMNWVMSHMDDPDFANPLILP GSSGPGSTSAAADPPPEDCVTTIV SMGFSRDQALKALRATNNSLERAV DWIFSHIDDLDAEAAMDISEGRSA ADSISESVPVGPKVRDGPGKYQLF AFISHMGTSTMCGHYVCHIKKEGR WVIYNDQKVCASEKPPKDLGYIYF YQRVA

【０１９３】

【表１－４７】

UBP25_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ25	59	MTVEQNVLQQSAAQKHQQTFLNQLREITGINDTQILQQALKDSNGNLELAVAFLTAKNAKTPQQEETTYYQTALPGNDRYISVGSQADTNVIDLTGDDKDDLQRAIALSLAESNRAFRETGITDEEQAISRVLEASIAENKACLKRTPTEVWRDSRNPYDRKRQDKAPVGLKNVGNTCWFSAVIQSLFNLLEFRRLVLNYKPPSNAQDLPRNQKEHRNLPFMRELRYLFALLVGTKRKYVDPSRAVEILKDAFKSNDSQQQDVSEFTHKLLDWLEDAFQMKAEEETDEEKPKNPMVELFY GRFLAVGVLEGKKFENTEMFGQYPLQVNGFKDLHECLEAAMIEGEIESLHSENSGKSGQEHWFTELPPVLTFELSRFEFNQALGRPEKIHNKLEFPQVLYLDRYMHRNREITRIKREEIKRLKDYLTVLQQRLERYLSYGSGPKRFPLVDVLQYALEFASSKPVCTSPVDDIDASSPPSGSIPSQTLPSTTEQQGALSSELPSTSPSSVAAISSRSVIHKPFTQSRIPPDLPMHPAPRHITEEELSVLESCLHRWRTEIENDTRDLQESISRIHRTIELMYSDKSMIQVPYRLHAVLVHE GQANAGHYWAYIFDHRESRWMKYNDIAVTKSSWEELVRDSFGGYRNASAYCLMYINDKAQFLIQEEFNKETGQPLVGIETLPPDLRDFVEEDNQRFEKELEEWDAQLAQKALQEKLLASQKLRESETSVTTAQAAGDPEYLEQPSRSDFSKHLKEETIQIITKASHEHEDKSPETVLQSAIKLEYARLVKLAQEDTPPETDYRLHHVVVYFIQNQAPKKIIEKTLLEQFGDRNLSFDERCHNIMKVAQAKLEMIKPEEVNLEEYEEWHQDYRKFRETTMYLIIGLENFQRESYIDSLLFL ICAYQNNKELLSKGLYRGHDEELISHYRRECLLKLNEQAAELFESGEDREVNNGLIIMNEFIVPFLPLLLVDEMEEKDILAVEDMRNRWCSYLGQEMEPHLQEKLTDFLPKLLDCSMEIKSFHEPPKLPSYSTHELCERFARIMLSLSRTPADGR		KAPVGLKNVGNTCWFSAVIQSLFNLLEFRRLVLNYKPPSNAQDLPRNQKEHRNLPFMRELRYLFALLVGTKRKYVDPSRAVEILKDAFKSNDSQQQDVSEFTHKLLDWLEDAFQMKAEEETDEEKPKNPMVELFYGRFLAVGVLEGKKFENTEMFGQYPLQVNGFKDLHECLEAAMIEGEIESLHSENSGKSGQEHWFTELPPVLTFELSRFEFNQALGRPEKIHNKLEFPQVLYLDRYMHRNREITRIKREEIKRLKDYLTVLQQRLERYLSYGSGPKRFPLVDVLQYALEFASSKPVCTSPVDDIDASSPPSGSIPSQTLPSTTEQQGALSSELPSTSPSSVAAISSRSVIHKPFTQSRIPPDLPMHPAPRHITEEELSVLESCLHRWRTEIENDTRDLQESISRIHRTIELMYSDKSMIQVPYRLHAVLVHEGQANAGHYWAYIFDHRESRWMKYNDIAVTKSSWEELVRDSFGGYRNAS

【０１９４】

【表１－４８】

UBP33_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ33	60	MTGSNSHITILTLKVLPHFESLGKQEKIPNKMSAFRNHCPHLDSVGEITKEDLIQKSLGTCQDCKVQGPNLWACLENRCSYVGCGESQVDHSTIHSQETKHYLTVNLTTLRVWCYACSKEVFLDRKLGTQPSLPHVRQPHQIQENSVQDFKIPSNTTLKTPLVAVFDDLDIEADEEDELRARGLTGLKNIGNTCYMNAALQALSNCPPLTQFFLDCGGLARTDKKPAICKSYLKLMTELWHKSRPGSVVPTTLFQGIKTVNPTFRGYSQQDAQEFLRCLMDLLHEELKEQVMEVEEDPQTITTEETMEEDKSQSDVDFQSCESCSNSDRAENENGSRCFSEDNNETTMLIQDDENNSEMSKDWQKEKMCNKINKVNSEGEFDKDRDSISETVDLNNQETVKVQIHSRASEYITDVHSNDLSTPQILPSNEGVNPRLSASPPKSGNLWPGLAPPHKKAQSASPKRKKQHKKYRSVISDIFDGTIISSVQCLTCDRVSVTLETFQDLSLPIPGKEDLAKLHSSSHPTSIVKAGSCGEAYAPQGWIAFFMEYVKRFVVSCVPSWFWGPVVTLQDCLAAFFARDELKGDNMYSCEKCKKLRNGVKFCKVQNFPEILCIHLKRFRHELMFSTKISTHVSFPLEGLDLQPFLAKDSPAQIVTYDLLSVICHHGTASSGHYIAYCRNNLNNLWYEFDDQSVTEVSESTVQNAEAYVLFYRKSSEEAQKERRRISNLLNIMEPSLLQFYISRQWLNKFKTFAEPGPISNNDFLCIHGGVPPRKAGYIEDLVLMLPQNIWDNLYSRYGGGPAVNHLYICHTCQIEAEKIEKRRKTELEIFIRLNRAFQKEDSPATFYCISMQWFREWESFVKGKDGDPPGPIDNTKIAVTKCGNVMLRQGADSGQISEETWNFLQSIYGGGPEVILRPPVVHVDPDILQAEEKIEVETRSL	171	ARGLTGLKNIGNTCYMNAALQALSNCPPLTQFFLDCGGLARTDKKPAICKSYLKLMTELWHKSRPGSVVPTTLFQGIKTVNPTFRGYSQQDAQEFLRCLMDLLHEELKEQVMEVEEDPQTITTEETMEEDKSQSDVDFQSCESCSNSDRAENENGSRCFSEDNNETTMLIQDDENNSEMSKDWQKEKMCNKINKVNSEGEFDKDRDSISETVDLNNQETVKVQIHSRASEYITDVHSNDLSTPQILPSNEGVNPRLSASPPKSGNLWPGLAPPHKKAQSASPKRKKQHKKYRSVISDIFDGTIISSVQCLTCDRVSVTLETFQDLSLPIPGKEDLAKLHSSSHPTSIVKAGSCGEAYAPQGWIAFFMEYVKRFVVSCVPSWFWGPVVTLQDCLAAFFARDELKGDNMYSCEKCKKLRNGVKFCKVQNFPEILCIHLKRFRHELMFSTKISTHVSFPLEGLDLQPFLAKDSPAQIVTYDLLSVICHHGTASSGHYIAYCRNNLNNLWYEFDDQSVTEVSESTVQNAEAYVLFYRKSS

【０１９５】

【表１－４９】

UBP21_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ21	61	MPQASEHRLGRTREPPVNIQPRVGSKLPFAPRARSKERRNPASGPNPMLRPLPPRPGLPDERLKKLELGRGRTSGPRPRGPLRADHGVPLPGSPPPTVALPLPSRTNLARSKSVSSGDLRPMGIALGGHRGTGELGAALSRLALRPEPPTLRRSTSLRRLGGFPGPPTLFSIRTEPPASHGSFHMISARSSEPFYSDDKMAHHTLLLGSGHVGLRNLGNTCFLNAVLQCLSSTRPLRDFCLRRDFRQEVPGGGRAQELTEAFADVIGALWHPDSCEAVNPTRFRAVFQKYVPSFSGYSQQ DAQEFLKLLMERLHLEINRRGRRAPPILANGPVPSPPRRGGALLEEPELSDDDRANLMWKRYLEREDSKIVDLFVGQLKSCLKCQACGYRSTTFEVFCDLSLPIPKKGFAGGKVSLRDCFNLFTKEEELESENAPVCDRCRQKTRSTKKLTVQRFPRILVLHLNRFSASRGSIKKSSVGVDFPLQRLSLGDFASDKAGSPVYQLYALCNHSGSVHYGHYTALCRCQTGWHVYNDSRVSPVSENQVASSEGYVLFYQLMQEPPRCL	172	LGSGHVGLRNLGNTCFLNAVLQCLSSTRPLRDFCLRRDFRQEVPGGGRAQELTEAFADVIGALWHPDSCEAVNPTRFRAVFQKYVPSFSGYSQQDAQEFLKLLMERLHLEINRRGRRAPPILANGPVPSPPRRGGALLEEPELSDDDRANLMWK RYLEREDSKIVDLFVGQLKSCLKCQACGYRSTTFEVFCDLSLPIPKKGFAGGKVSLRDCFNLFTKEEELESENAPVCDRCRQKTRSTKKLTVQRFPRILVLHLNRFSASRGSIKKSSVGVDFPLQRLSLGDFASDKAGSPVYQLYALCNHSGSVHYGHYTALCRCQTGWHVYNDSRVSPVSENQVASSEGYVLFYQLMQ
U17L4_ヒト不活性ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ17様タンパク質4	62	MGDDSLYLGGEWQFNHFSKLTSSRPDAAFAEIQRTSLPEKSPLSSETRVDLCDDLAPVARQLAPREKLPLSSRRPAAVGAGLQNMGNTCYENASLQCLTYTLPLANYMLSREHSQTCQRPKCCMLCTMQAHITWALHSPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDVHEFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHHSKDTTLIHQIFGGCWRSQIKCLHCHGISDTFDPYLDIALDIQAAQSVKQALEQLVKPEELNGENAYHCGLCLQRAPASNTLTLHTSAKVLILVLKRFSDVAGNKLAKNVQYPEC LDMQPYMSQQNTGPLVYVLYAVLVHAGWSCHDGYYFSYVKAQEGQWYKMDDAEVTVCSITSVLSQQAYVLFYIQKSEWERHSESVSRGREPRALGAEDTDRPATQGELKRDHPCLQVPELDEHLVERATEESTLDHWKFPQEQNKMKPEFNVRKVEGTLPPNVLVIHQSKYKCGMKNHHPEQQSSLLNLSSMNSTDQESMNTGTLASLQGRTRRSKGKNKHSKRSLLVCQ	173	AVGAGLQNMGNTCYENASLQCLTYTLPLANYMLSREHSQTCQRPKCCMLCTMQAHITWALHSPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDVHEFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHHSKDTTLIHQIFGGCWRSQIKCLHCHGISDTFDPYLDIALDIQAAQSVKQALEQLVKPEELNGENAYHCGLCLQRAPASNTLTLHTSAKVLILVLKRFSDVAGNKLAKNVQYPECLDMQPYMSQQNTGPLVYVLYAVLVHAGWSCHDGYYFSYVKAQEGQWYKMDDAEVTVCSITSVLSQQAYVLFYIQKS

【０１９６】

【表１－５０】

U17LK_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ17様タンパク質20	63	MEDDSLYLGGEWQFNHFSKLTSSRPDA AFAEIQRTSLPEKSPLSCETRVDLCDD LAPVARQLAPREKLPLSSRRPAAVGAG LQNMGNTCYVNASLQCLTYTPPLANYM LSREHSQTCHRHKGCMLCTMQAHITRA LHNPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHHSKD TTLIHQIFGGYWRSQIKCLHCHGISDT FDPYLDIALDIQAAQSVQQALEQLVKP EELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLTLH TSAKVLILVLKRFSDVTGNKIAKNVQY PECLDMQPYMSQPNTGPLVYVLYAVLV HAGWSCHNGHYFSYVKAQEGQWYKMDD AEVTASSITSVLSQQAYVLFYIQKSEW ERHSESVSRGREPRALGAEDTDRRATQ GELKRDHPCLQAPELDEHLVERATQES TLDHWKFLQEQNKTKPEFNVRKVEGTL PPDVLVIHQSKYKCGMKNHHPEQQSSL LNLSSTTPTHQESMNTGTLASLRGRAR RSKGKNKHSKRALLVCQ	174	AVGAGLQNMGNTCYVNASLQCLTY TPPLANYMLSREHSQTCHRHKGCM LCTMQAHITRALHNPGHVIQPSQA LAAGFHRGKQEDAHEFLMFTVDAM KKACLPGHKQVDHHSKDTTLIHQI FGGYWRSQIKCLHCHGISDTFDPY LDIALDIQAAQSVQQALEQLVKPE ELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLT LHTSAKVLILVLKRFSDVTGNKIA KNVQYPECLDMQPYMSQPNTGPLV YVLYAVLVHAGWSCHNGHYFSYVK AQEGQWYKMDDAEVTASSITSVLS QQAYVLFYIQKS
UBP12_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ12	64	MEILMTVSKFASICTMGANASALEKEI GPEQFPVNEHYFGLVNFGNTCYCNSVL QALYFCRPFREKVLAYKSQPRKKESLL TCLADLFHSIATQKKKVGVIPPKKFIT RLRKENELFDNYMQQDAHEFLNYLLNT IADILQEERKQEKQNGRLPNGNIDNEN NNSTPDPTWVHEIFQGTLTNETRCLTC ETISSKDEDFLDLSVDVEQNTSITHCL RGFSNTETLCSEYKYYCEECRSKQEAH KRMKVKKLPMILALHLKRFKYMDQLHR YTKLSYRVVFPLELRLFNTSGDATNPD RMY DLVAVVVHCGSGPNRGHYIAIVKSHDF WLLFDDDIVEKIDAQAIEEFYGLTSDI SKNSESGYILFYQSRD	175	EHYFGLVNFGNTCYCNSVLQALYF CRPFREKVLAYKSQPRKKESLLTC LADLFHSIATQKKKVGVIPPKKFI TRLRKENELFDNYMQQDAHEFLNY LLNTIADILQEERKQEKQNGRLPN GNIDNENNNSTPDPTWVHEIFQGT LTNETRCLTCETISSKDEDFLDLS VDVEQNTSITHCLRGFSNTETLCS EYKYYCEECRSKQEAHKRMKVKKL PMILALHLKRFKYMDQLHRYTKLS YRVVFPLELRLFNTSGDATNPDRM YDLVAVVVHCGSGPNRGHYIAIVK SHDFWLLFDDDIVEKIDAQAIEEF YGLTSDISKNSESGYILFYQSR
UL17C_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ17様タンパク質12	65	MEEDSLYLGGEWQFNHFSKLTSSRPDA AFAEIQRTSLPEKSPLSCETRVDLCDD LAPVARQLAPREKLPLSNRRPAAVGAG LQNMGNTCYVNASLQCLTYTPPLANYM LSREHSQTCHRHKGCMLCTMQAHITRA LHNPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHHSKD TTLIHQIFGGYWRSQIKCLHCHGISDT FDPYLDIALDIQAAQSVQQALEQLVKP EELNGENAYHCGVCLQRAPASKMLTLL TSAKVLILVLKRFSDVTGNKIAKNVQY PEC LDMQPYMSQPNTGPLVYVLYAVLVHAG WSCHNGHYFSYVKAQEGQWYKMDDAEV TASSITSVLSQQAYVLFYIQKSEWERH SESVSRGREPRALGAEDTDRRATQGEL KRDHPCLQAPELDEHLVERATQESTLD HWKFLQEQNKTKPEFNVRKVEGTLPPD VLVIHQSKYKCGMKNHHPEQQSSLLKL SSTTPTHQESMNTGTLASLRGRARRSK GKNKHSKRALLVCQ	176	AVGAGLQNMGNTCYVNASLQCLTY TPPLANYMLSREHSQTCHRHKGCM LCTMQAHITRALHNPGHVIQPSQA LAAGFHRGKQEDAHEFLMFTVDAM KKACLPGHKQVDHHSKDTTLIHQI FGGYWRSQIKCLHCHGISDTFDPY LDIALDIQAAQSVQQALEQLVKPE ELNGENAYHCGVCLQRAPASKMLT LLTSAKVLILVLKRFSDVTGNKIA KNVQYPECLDMQPYMSQPNTGPLV YVLYAVLVHAGWSCHNGHYFSYVK AQEGQWYKMDDAEVTASSITSVLS QQAYVLFYIQKS

【０１９７】

【表１－５１】

UBP20_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ	66	MGDSRDLCPHLDSIGEVTKEDLLLKSK GTCQSCGVTGPNLWACLQVACPYVGCG ESFADHSTIHAQAKKHNLTVNLTTFRL WCYACEKEVFLEQRLAAPLLGSSSKFS EQDSPPPSHPLKAVPIAVADEGESESE DDDLKPRGLTGMKNLGNSCYMNAALQA LSNCPPLTQFFLECGGLVRTDKKPALC KSYQKLVSEVWHKKRPSYVVPTSLSHG IKLVNPMFRGYAQQDTQEFLRCLMDQL HEELKEPVVATVALTEARDSDSSDTDE KREGDRSPSEDEFLSCDSSSDRGEGDG QGR GGGSSQAETELLIPDEAGRAISEKERM KDRKFSWGQQRTNSEQVDEDADVDTAM AALDDQPAEAQPPSPRSSSPCRTPEPD NDAHLRSSSRPCSPVHHHEGHAKLSSS PPRASPVRMAPSYVLKKAQVLSAGSRR RKEQRYRSVISDIFDGSILSLVQCLTC DRVSTTVETFQDLSLPIPGKEDLAKLH SAIYQNVPAKPGACGDSYAAQGWLAFI VEYIRRFVVSCTPSWFWGPVVTLEDCL AAFFAADELKGDNMYSCERCKKLRNGV KYCKVLRLPEILCIHLKRFRHEVMYSF KIN SHVSFPLEGLDLRPFLAKECTSQITTY DLLSVICHHGTAGSGHYIAYCQNVING QWYEFDDQYVTEVHETVVQNAEGYVLF YRKSSEEAMRERQQVVSLAAMREPSLL RFYVSREWLNKFNTFAEPGPITNQTFL CSHGGIPPHKYHYIDDLVVILPQNVWE HLYNRFGGGPAVNHLYVCSICQVEIEA LAKRRRIEIDTFIKLNKAFQAEESPGV IYCISMQWFREWEAFVKGKDNEPPGPI DNSRIAQVKGSGHVQLKQGADYGQISE ETWTYLNSLYGGGPEIAIRQSVAQPLG PENLHGEQKIEAETRAV	177	PRGLTGMKNLGNSCYMNAALQALS NCPPLTQFFLECGGLVRTDKKPAL CKSYQKLVSEVWHKKRPSYVVPTS LSHGIKLVNPMFRGYAQQDTQEFL RCLMDQLHEELKEPVVATVALTEA RDSDSSDTDEKREGDRSPSEDEFL SCDSSSDRGEGDGQGRGGGSSQAE TELLIPDEAGRAISEKERMKDRKF SWGQQRTNSEQVDEDADVDTAMAA LDDQ PAEAQPPSPRSSSPCRTPEPDNDA HLRSSSRPCSPVHHHEGHAKLSSS PPRASPVRMAPSYVLKKAQVLSAG SRRRKEQRYRSVISDIFDGSILSL VQCLTCDRVSTTVETFQDLSLPIP GKEDLAKLHSAIYQNVPAKPGACG DSYAAQGWLAFIVEYIRRFVVSCT PSWFWGPVVTLEDCLAAFFAADEL KGDNMYSCERCKKLRNGVKYCKVL RLPEILCIHLKRFRHEVMYSFKIN SHVSFPLEGLDLRPFLAKECTSQI TTYDLLSVICHHGTAGSGHYIAYC QNVINGQWYEFDDQYVTEVHETVV QNAEGYVLFYRKSS
UBP46_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ46	67	MTVRNIASICNMGTNASALEKDIGPEQ FPINEHYFGLVNFGNTCYCNSVLQALY FCRPFRENVLAYKAQQKKKENLLTCLA DLFHSIATQKKKVGVIPPKKFISRLRK ENDLFDNYMQQDAHEFLNYLLNTIADI LQEEKKQEKQNGKLKNGNMNEPAENNK PELTWVHEIFQGTLTNETRCLNCETVS SKDEDFLDLSVDVEQNTSITHCLRDFS NTETLCSEQKYYCETCCSKQEAQKRMR VKKLPMILALHLKRFKYMEQLHRYTKL SYRVVFPLELRLFNTSSDAVNLDRMYD LVA VVVHCGSGPNRGHYITIVKSHGFWLLF DDDIVEKIDAQAIEEFYGLTSDISKNS ESGYILFYQSRE	178	EHYFGLVNFGNTCYCNSVLQALYF CRPFRENVLAYKAQQKKKENLLTC LADLFHSIATQKKKVGVIPPKKFI SRLRKENDLFDNYMQQDAHEFLNY LLNTIADILQEEKKQEKQNGKLKN GNMNEPAENNKPELTWVHEIFQGT LTNETRCLNCETVSSKDEDFLDLS VDVEQNTSITHCLRDFSNTETLCS EQKYYCETCCSKQEAQKRMRVKKL PMILALHLKRFKYMEQLHRYTKLS YRVVFPLELRLFNTSSDAVNLDRM YDLVAVVVHCGSGPNRGHYITIVK SHGFWLLFDDDIVEKIDAQAIEEF YGLTSDISKNSESGYILFYQSR

【０１９８】

【表１－５２】

CYLD_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼCYLD	68	MSSGLWSQEKVTSPYWEERIFYLLLQECSVTDKQTQKLLKVPKGSIGQYIQDRSVGHSRIPSAKGKKNQIGLKILEQPHAVLFVDEKDVVEINEKFTELLLAITNCEERFSLFKNRNRLSKGLQIDVGCPVKVQLRSGEEKFPGVVRFRGPLLAERTVSGIFFGVELLEEGRGQGFTDGVYQGKQLFQCDEDCGVFVALDKLELIEDDDTALESDYAGPGDTMQVELPPLEINSRVSLKVGETIESGTVIFCDVLPGKESLGYFVGVDMDNPIGNWDGRFDGVQLCSFACVESTILLHIN	179	GKKKGIQGHYNSCYLDSTLFCLFAFSSVLDTVLLRPKEKNDVEYYSETQELLRTEIVNPLRIYGYVCATKIMKLRKILEKVEAASGFTSEEKDPEEFLNILFHHILRVEPLLKIRSAGQKVQDCYFYQIFME
		DIIPALSESVTQERRPPKLAFMSRGVGDKGSSSHNKPKATGSTSDPGNRNRSELFYTLNGSSVDSQPQSKSKNTWYIDEVAEDPAKSLTEISTDFDRSSPPLQPPPVNSLTTENRFHSLPFSLTKMPNTNGSIGHSPLSLSAQSVMEELNTAPVQESPPLAMPPGNSHGLEVGSLAEVKENPPFYGVIRWIGQPPGLNEVLAGLELEDECAGCTDGTFRGTRYFTCALKKALFVKLKSCRPDSRFASLQPVSNQIERCNSLAFGGYLSEVVEENTPPKMEKEGLEIMIGKKKGIQGHYNS		KNEKVGVPTIQQLLEWSFINSNLKFAEAPSCLIIQMPRFGKDFKLFKKIFPSLELNITDLLEDTPRQCRICGGLAMYECRECYDDPDISAGKIKQFCKTCNTQVHLHPKRLNHKYNPVSLPKDLPDWDWRHGCIPCQNMELFAVLCIETSHYVAFVKYGKDDSAWLFFDSMADRDGGQNGFNIPQVTPCPEVGEYLKMSLEDLHSLDSRRIQGCARRLLCDAYMCMYQSPT
		CYLDSTLFCLFAFSSVLDTVLLRPKEKNDVEYYSETQELLRTEIVNPLRIYGYVCATKIMKLRKILEKVEAASGFTSEEKDPEEFLNILFHHILRVEPLLKIRSAGQKVQDCYFYQIFMEKNEKVGVPTIQQLLEWSFINSNLKFAEAPSCLIIQMPRFGKDFKLFKKIFPSLELNITDLLEDTPRQCRICGGLAMYECRECYDDPDISAGKIKQFCKTCNTQVHLHPKRLNHKYNPVSLPKDLPDWDWRHGCIPCQNMELFAVLCIETSHYVAFVKYGKDDSAWLFFDSMADRDGGQNGFNIPQVTPCPEVGEYLKMSLEDLHSLDSRRIQGCARRLLCDAYMCMYQSPTMSLYK		

【０１９９】

【表１－５３】

UBP16_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ16	69	MGKKRTKGKTVPIDDSSETLEPVCRHIRKGLEQGNLKKALVNVEWNICQDCKTDNKVKDKAEEETEEKPSVWLCLKCGHQGCGRNSQEQHALKHYLTPRSEPHCLVLSLDNWSVWCYVCDNEVQYCSSNQLGQVVDYVRKQASITTPKPAEKDNGNIELENKKLEKESKNEQEREKKENMAKENPPMNSPCQITVKGLSNLGNTCFFNAVMQNLSQTPVLRELLKEVKMSGTIVKIEPPDLALTEPLEINLEPPGPLTLAMSQFLNEMQETKKGVVTPKELFSQVCKKAVRFKGYQQQDS	180	ITVKGLSNLGNTCFFNAVMQNLSQTPVLRELLKEVKMSGTIVKIEPPDLALTEPLEINLEPPGPLTLAMSQFLNEMQETKKGVVTPKELFSQVCKKAVRFKGYQQQDSQELLRYLLDGMRAEEHQRVSKGILKAFGNSTEKLDEELKNKVKDYEKKKSMPSFVDRIFGGELTSMIMCDQCRTVSLVHESFLDLSLPVLDDQSGKKSVNDKNLKKTVEDEDQDSEEEKDNDSYIKERSDIPSGTSKHLQKKAKKQAKKQAKNQRRQQKIQGKVLHLNDICTIDHPEDSEYEAEMSLQGEVNIKSNHISQEGVMHKEYCVNQKDLNGQAKMIESVTDNQKSTEEVDMKNINMDNDLEVLTSSPTRNLNGAYLTEGSNGEVDISNGFKNLNLNAALHPDEINIEILNDSHTPGTKVYEVVNEDPETAFCTLANREVFNTDECSIQHCLYQFTRNEKLRDANKLLCEVCTRRQCNGPKANIKGERKHVYTNAKKQMLISLAPPVLTLHLKRFQQAGFNLRKVNKHIKFPEILDLAPFCTLKCKNVAEENTRVLYSLYGVVEHSGTMRSGHYTAYAKARTANSHLSNLVLHGDIPQDFEMESKGQWFHISDTHVQAVPTTKVLNSQAYLLFYERIL	

【０２００】

【表１－５４】

ALG13_ヒト推定二機能性UDP-N-アセチルグルコサミントランスフェラーゼおよび脱ユビキチン化酵素ALG13	70	MKCVFVTVGTTSFDDLIACVSAPDSLQKIESLGYNRLILQIGRGTVVPEPFSTESFTLDVYRYKDSLKEDIQKADLVISHAGAGSCLETLEKGKPLVVVINEKLMNNHQLELAKQLHKEGHLFYCTCRVLTCPGQAKSIASAPGKCQDSAALTSTAFSGLDFGLLSGYLHKQALVTATHPTCTLLFPSCHAFFPLPLTPTLYKMHKGWKNYCSQKSLNEASMDEYLGSLGLFRKLTAKDASCLFRAISEQLFCSQVHHLEIRKACVSYMRENQQTFESYVEGSFEKYLERLGDPKESAGQ	181	YRYKDSLKEDIQKADLVISHAGAGSCLETLEKGKPLVVVINEKLMNNHQLELAKQLHKEGHLFYCTCRVLTCPGQAKSIASAPGKCQDSAALTSTAFSGLDFGLLSGYLHKQALVTATHPTCTLLFPSCHAFFPLPLTPTLYKMHKGWKNYCSQKSLNEASMDEYLGSLGLFRKLTAKDASCLFRAISEQLFCSQVHHLEIRKACVSYMRENQQTFESYVEGSFEKYLERLGDPKESAGQLEIRALSLIYNRDFILYRFPGKPPTYVTDNGYEDKILLCYSSSGHYDSVYS
		LEIRALSLIYNRDFILYRFPGKPPTYVTDNGYEDKILLCYSSSGHYDSVYSKQFQSSAAVCQAVLYEILYKDVFVVDEEELKTAIKLFRSGSKKNRNNAVTGSEDAHTDYKSSNQNRMEEWGACYNAENIPEGYNKGTEETKSPENPSKMPFPYKVLKALDPEIYRNVEFDVWLDSRKELQKSDYMEYAGRQYYLGDKCQVCLESEGRYYNAHIQEVGNENNSVTVFIEELAEKHVVPLANLKPVTQVMSVPAWNAMPSRKGRGYQKMPGGYVPEIVISEMDIKQQKKMFKKIRGKEVYM		
		TMAYGKGDPLLPPRLQHSMHYGHDPPMHYSQTAGNVMSNEHFHPQHPSPRQGRGYGMPRNSSRFINRHNMPGPKVDFYPGPGKRCCQSYDNFSYRSRSFRRSHRQMSCVNKESQYGFTPGNGQMPRGLEETITFYEVEEGDETAYPTLPNHGGPSTMVPATSGYCVGRRGHSSGKQTLNLEEGNGQSENGRYHEEYLYRAEPDYETSGVYSTTASTANLSLQDRKSCSMSPQDTVTSYNYPQKMMGNIAAVAASCANNVPAPVLSNGAAANQAISTTSVSSQNAIQPLFVSPPTHGRPVI		
		ASPSYPCHSAIPHAGASLPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPALDVGETSNLQPPPPLPPPPYSCDPSGSDLPQDTKVLQYYFNLGLQCYYHSYWHSMVYVPQMQQQLHVENYPVYTEPPLVDQTVPQCYSEVRREDGIQAEASANDTFPNADSSSVPHGAVYYPVMSDPYGQPPLPGFDSCLPVVPDYSCVPPWHPVGTAYGGSSQIHGAINPGPIGCIAPSPPASHYVPQGM		

【０２０１】

【表１－５５】

OTU1_ヒトユビキチンチオエステラーゼOTU1	71	MFGPAKGRHFGVHPAPGFPGGVSQQAAGTKAGPAGAWPVGSRTDTMWRLRCKAKDGTHVLQGLSSRTRVRELQGQIAAITGIAPGGQRILVGYPPECLDLSNGDTILEDLPIQSGDMLIIEEDQTRPRSSPAFTKRGASSYVRETLPVLTRTVVPADNSCLFTSVYYVVEGGVLNPACAPEMRRLIAQIVASDPDFYSEAILGKTNQEYCDWIKRDDTWGGAIEISILSKFYQCEICVVDTQTVRIDRFGEDAGYTKRVLLIYDGIHYDPLQRNFPDPDTPPLTIFSSNDDIVLVQALELADEARRRRQFTDVNRFTLRCMVCQKGLTGQAEAREHAKETGHTNFGEV	182	QGLSSRTRVRELQGQIAAITGIAPGGQRILVGYPPECLDLSNGDTILEDLPIQSGDMLIIEEDQTRPRSSPAFTKRGASSYVRETLPVLTRTVVPADNSCLFTSVYYVVEGGVLNPACAPEMRRLIAQIVASDPDFYSEAILGKTNQEYCDWIKRDDTWGGAIEISILSKFYQCEICVVDTQTVRIDRFGEDAGYTKRVLLIYDGIHYDPLQ
OTUD1_ヒトOTUドメイン含有タンパク質1	72	MQLYSSVCTHYPAGAPGPTAAAPAPPAAATPFKVSLQPPGAAGAAPEPETGECQPAAAAEHREAAAVPAAKMPAFSSCFEVVSGAAAPASAAAGPPGASCKPPLPPHYTSTAQITVRALGADRLLLHGPDPVPGAAGSAAAPRGRCLLLAPAPAAPVPPRRGSSAWLLEELLRPDCPEPAGLDATREGPDRNFRLSEHRQALAAAKHRGPAATPGSPDPGPGPWGEEHLAERGPRGWERGGDRCDAPGGDAARRPDPEAEAPPAGSIEAAPSSAAEPVIVSRSDPRDEKLALYLAEVEKQDKYLRQRNKYRFHIIPDGNCLYRAVSKTVYGDQSLHRELREQTVHYIADHLDHFSPLIEGDVGEFIIAAAQDGAWAGYPELLAMGQMLNVNIHLTTGGRLESPTVSTMIHYLGPEDSLRPSIWLSWLSNGHYDAVFDHSYPNPEYDNWCKQTQVQRKRDEELAKSMAISLSKMYIEQNACS	183	HREAAAVPAAKMPAFSSCFEVVSGAAAPASAAAGPPGASCKPPLPPHYTSTAQITVRALGADRLLLHGPDPVPGAAGSAAAPRGRCLLLAPAPAAPVPPRRGSSAWLLEELLRPDCPEPAGLDATREGPDRNFRLSEHRQALAAAKHRGPAATPGSPDPGPGPWGEEHLAERGPRGWERGGDRCDAPGGDAARRPDPEAEAPPAGSIEAAPSSAAEPVIVSRSDPRDEKLALYLAEVEKQDKYLRQRNKYRFHIIPDGNCLYRAVSKTVYGDQSLHRELREQTVHYIADHLDHFSPLIEGDVGEFIIAAAQDGAWAGYPELLAMGQMLNVNIHLTTGGRLESPTVSTMIHYLGPEDSLRPSIWLSWLSNGHYDAV
OTU6B_ヒト脱ユビキチン化酵素OTUD6B	73	MEAVLTEELDEEEQLLRRHRKEKKELQAKIQGMKNAVPKNDKKRRKQLTEDVAKLEKEMEQKHREELEQLKLTTKENKIDSVAVNISNLVLENQPPRISKAQKRREKKAALEKEREERIAEAEIENLTGARHMESEKLAQILAARQLEIKQIPSDGHCMYKAIEDQLKEKDCALTVVALRSQTAEYMQSHVEDFLPFLTNPNTGDMYTPEEFQKYCEDIVNTAAWGGQLELRALSHILQTPIEIIQADSPPIIVGEEYSKKPLILVYMRHAYGLGEHYNSVTRLVNIVTENCS	184	QKHREELEQLKLTTKENKIDSVAVNISNLVLENQPPRISKAQKRREKKAALEKEREERIAEAEIENLTGARHMESEKLAQILAARQLEIKQIPSDGHCMYKAIEDQLKEKDCALTVVALRSQTAEYMQSHVEDFLPFLTNPNTGDMYTPEEFQKYCEDIVNTAAWGGQLELRALSHILQTPIEIIQADSPPIIVGEEYSKKPLILVYMRHAYG
OTU6A_ヒトOTUドメイン含有タンパク質6A	74	MDDPKSEQQRILRRHQRERQELQAQIRSLKNSVPKTDKTKRKQLLQDVARMEAEMAQKHRQELEKFQDDSSIESVVEDLAKMNLENRPPRSSKAHRKRERMESEERERQESIFQAEMSEHLAGFKREEEEKLAAIILGARGLEMKAIPADGHCMYRAIQDQLVFSVSVEMLRCRTASYMKKHVDEFLPFFSNPETSDSFGYDDFMIYCDNIVRTTAWGGQLELRALSHVLKTPIEVIQADSPTLIIGEEYVKKPIILVYLRYAYSLGEHYNSVTPLEAGAAGGVLPRLL	185	QELEKFQDDSSIESVVEDLAKMNLENRPPRSSKAHRKRERMESEERERQESIFQAEMSEHLAGFKREEEEKLAAILGARGLEMKAIPADGHCMYRAIQDQLVFSVSVEMLRCRTASYMKKHVDEFLPFFSNPETSDSFGYDDFMIYCDNIVRTTAWGGQLELRALSHVLKTPIEVIQADSPTLIIGEEYVKKPIILVYLRYAYS

【０２０２】

【表１－５６】

OTUB1_ヒトユビキチンチオエステラーゼ OTUB1	75	MAAEEPQQQKQEPLGSDSEGVNCLAYDEAIMAQQDRIQQEIAVQNPLVSERLELSVLYKEYAEDDNIYQQKIKDLHKKYSYIRKTRPDGNCFYRAFGFSHLEALLDDSKELQRFKAVSAKSKEDLVSQGFTEFTIEDFHNTFMDLIEQVEKQTSVADLLASFNDQSTSDYLVVYLRLLTSGYLQRESKFFEHFIEGGRTVKEFCQQEVEPMCKESDHIHIIALAQALSVSIQVEYMDRGEGGTTNPHIFPEGSEPKVYLLYRPGHYDILYK	75	MAAEEPQQQKQEPLGSDSEGVNCLAYDEAIMAQQDRIQQEIAVQNPLVSERLELSVLYKEYAEDDNIYQQKIKDLHKKYSYIRKTRPDGNCFYRAFGFSHLEALLDDSKELQRFKAVSAKSKEDLVSQGFTEFTIEDFHNTFMDLIEQVEKQTSVADLLASFNDQSTSDYLVVYLRLLTSGYLQRESKFFEHFIEGGRTVKEFCQQEVEPMCKESDHIHIIALAQALSVSIQVEYMDRGEGGTTNPHIFPEGSEPKVYLLYRPGHYDILYK
OTU7A_ヒトOTUドメイン含有タンパク質 7A	76	MVSSVLPNPTSAECWAALLHDPMTLDMDAVLSDFVRSTGAEPGLARDLLEGKNWDLTAALSDYEQLRQVHTANLPHVFNEGRGPKQPEREPQPGHKVERPCLQRQDDIAQEKRLSRGISHASSAIVSLARSHVASECNNEQFPLEMPIYTFQLPDLSVYSEDFRSFIERDLIEQATMVALEQAGRLNWWSTVCTSCKRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLVLRKALYTMMRTGAERREALKRRWRWQQTQQNKEEEWEREWTELLKLASSEPRTHFSKNGGTGGGVDNSEDPVYESLEEFHVFVLAHILRRPIVVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPPNRCHCSPLVLAYDQAHFSALSVMEQRDQQREQAVIPLTDSEHKLLPLHFAVDPGKDWEWGKDDNDNARLAHLILSLEAKLNLLHSYMNVTWIRIPSETRAPLAQPESPTASAGEDVQSLADSLDSDRDSVCSNSNSNNGKNGKDKEKEKQRKEKDKTRADSVANKLGSFSKTLGIKLKKNMGGLGGLVHGKMGRANSANGKNGDSAERGKEKKAKSRKGSKEESGASASTSPSEKTTPSPTDKAAGASPAEKGGGPRGDAWKYSTDVKLSLNILRAAMQGERKFIFAGLLLTSHRHQFHEEMIGYYLTSAQERFSAEQEQRRRDAATAAAAAAAAAAATAKRPPRRRPETEGVPVPERASPGPPTQLVLKLKERPSPGPAAGRAARAAAAGGTASPGGGARRASASGPVPGRSPPAPARQSVIHVQASGARDEACAPAVGALRPCATYPQQNRSLSSQSYSPARAAALRTVNTVESLARAVPGALPGAAGTAGAAEHKSQTYTNGFGALRDGLEFADADAPTARSNGECGRGGPGPVQRRCQRENCAFYGRAETEHYCSYCYREELRRRREARGARP	186	SDYEQLRQVHTANLPHVFNEGRGPKQPEREPQPGHKVERPCLQRQDDIAQEKRLSRGISHASSAIVSLARSHVASECNNEQFPLEMPIYTFQLPDLSVYSEDFRSFIERDLIEQATMVALEQAGRLNWWSTVCTSCKRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLVLRKALYTMMRTGAEREALKRRWRWQQTQQNKEEEWEREWTELLKLASSEPRTHFSKNGGTGGGVDNSEDPVYESLEEFHVFVLAHILRRPIVVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPPNRCHCSPLVLAYDQAHFSAL

【０２０３】

【表１－５７】

OTUD4_ヒトOTUドメイン含有タンパク質4	77	MEAAVGVPDGGDQGGAGPREDATPMDAYLRKLGLYRKLVAKDGSCLFRAVAEQVLHSQSRHVEVRMACIHYLRENREKFEAFIEGSFEEYLKRLENPQEWVGQVEISALSLMYRKDFIIYREPNVSPSQVTENNFPEKVLLCFSNGNHYDIVYPIKYKESSAMCQSLLYELLYEKVFKTDVSKIVMELDTLEVADEDNSEISDSEDDSCKSKTAAAAADVNGFKPLSGNEQLKNNGNSTSLPLSRKVLKSLNPAVYRNVEYEIWLKSKQAQQKRDYSIAAGLQYEVGDKCQVRLDHNGKFLNADVQGIHSENGPVLVEELGKKHTSKNLKAPPPESWNTVSGKKMKKPSTSGQNFHSDVDYRGPKNPSKPIKAPSALPPRLQHPSGVRQHAFSSHSSGSQSQKFSSEHKNLSRTPSQIIRKPDRERVEDFDHTSRESNYFGLSPEERREKQAIEESRLLYEIQNRDEQAFPALSSSSVNQSASQSSNPCVQRKSSHVGDRKGSRRRMDTEERKDKDSIHGHSQLDKRPEPSTLENITDDKYATVSSPSKSKKLECPSPAEQKPAEHVSLSNPAPLLVSPEVHLTPAVPSLPATVPAWPSEPTTFGPTGVPAPIPVLSVTQTLTTGPDSAVSQAHLTPSPVPVSIQAVNQPLMPLPQTLSLYQDPLYPGFPCNEKGDRAIVPPYSLCQTGEDLPKDKNILRFFFNLGVKAYSCPMWAPHSYLYPLHQAYLAACRMYPKVPVPVYPHNPWFQEAPAAQNESDCTCTDAHFPMQTEASVNGQMPQPEIGPPTFSSPLVIPPSQVSESHGQLSYQADLESETPGQLLHADYEESLSGKNMFPQSFGPNPFLGPVPIAPPFFPHVWYGYPFQGFIENPVMRQNIVLPSDEKGELDLSLENLDLSKDCGSVSTVDEFPEARGEHVHSLPEASVSSKPDEGRTEQSSQTRKADTALASIPPVAEGKAHPPTQILNRERETVPVELEPKRTIQSLKEKTEKVKDPKTAADVVSPGANSVDSRVQRPKEESSEDENEVSNILRSGRSKQFYNQTYGSRKYKSDWGYSGRGGYQHVRSEESWKGQPSRSRDEGYQYHRNVRGRPFRGDRRRSGMGDGHRGQHT	187	MEAAVGVPDGGDQGGAGPREDATPMDAYLRKLGLYRKLVAKDGSCLFRAVAEQVLHSQSRHVEVRMACIHYLRENREKFEAFIEGSFEEYLKRLENPQEWVGQVEISALSLMYRKDFIIYREPNVSPSQVTENNFPEKVLLCFSNGNHYDIVYP
OTUB2_ヒトユビキチンチオエステラーゼOTUB2	78	MSETSFNLISEKCDILSILRDHPENRIYRRKIEELSKRFTAIRKTKGDGNCFYRALGYSYLESLLGKSREIFKFKERVLQTPNDLLAAGFEEHKFRNFFNAFYSVVELVEKDGSVSSLLKVFNDQSASDHIVQFLRLLTSAFIRNRADFFRHFIDEEMDIKDFCTHEVEPMATECDHIQITALSQALSIALQVEYVDEMDTALNHHVFPEAATPSVYLLYKTSHYNILYAADKH	78	MSETSFNLISEKCDILSILRDHPENRIYRRKIEELSKRFTAIRKTKGDGNCFYRALGYSYLESLLGKSREIFKFKERVLQTPNDLLAAGFEEHKFRNFFNAFYSVVELVEKDGSVSSLLKVFNDQSASDHIVQFLRLLTSAFIRNRADFFRHFIDEEMDIKDFCTHEVEPMATECDHIQITALSQALSIALQVEYVDEMDTALNHHVFPEAATPSVYLLYKTSHYNILYAADKH

【０２０４】

【表１－５８】

OTUD3_ヒトOTUドメイン含有タンパク質3	79	MSRKQAAKSRPGSGSRKAEAERKRDERAARRALAKERRNRPESGGGGGCEEEFVSFANQLQALGLKLREVPGDGNCLFRALGDQLEGHSRNHLKHRQETVDYMIKQREDFEPFVEDDIPFEKHVASLAKPGTFAGNDAIVAFARNHQLNVVIHQLNAPLWQIRGTEKSSVRELHIAYRYGEHYDSVRRINDNSEAPAHLQTDFQMLHQDESNKREKIKTKGMDSEDDLRDEVEDAVQKVCNATGCSDFNLIVQNLEAENYNIESAIIAVLRMNQGKRNNAEENLEPSGRVLKQCGPLWEEGGSGARIFGNQGLNEGRTENNKAQASPSEENKANKNQLAKVTNKQRREQQWMEKKKRQEERHRHKALESRGSHRDNNRSEAEANTQVTLVKTFAALNI	188	MSRKQAAKSRPGSGSRKAEAERKRDERAARRALAKERRNRPESGGGGGCEEEFVSFANQLQALGLKLREVPGDGNCLFRALGDQLEGHSRNHLKHRQETVDYMIKQREDFEPFVEDDIPFEKHVASLAKPGTFAGNDAIVAFARNHQLNVVIHQLNAPLWQIRGTEKSSVRELHIAYRYGEHYDSVRR
OTU7B_ヒトOTUドメイン含有タンパク質7B(本明細書においてCezanneとも称される)	80	MTLDMDAVLSDFVRSTGAEPGLARDLLEGKNWDVNAALSDFEQLRQVHAGNLPPSFSEGSGGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQPESPTASAGDEPRSTPESGDSDKESVGSSSTSNEGGRRKEKSKRDREKDKKRADSVANKLGSFGKTLGSKLKKNMGGLMHSKGSKPGGVGTGLGGSSGTETLEKKKKNSLKSWKGGKEEAAGDGPVSEKPPAESVGNGGSKYSQEVMQSLSILRTAMQGEGKFIFVGTLKMGHRHQYQEEMIQRYLSDAEERFLAEQKQKEAERKIMNGGIGGGPPPAKKPEPDAREEQPTGPPAESRAMAFSTGYPGDFTIPRPSGGGVHCQEPRRQLAGGPCVGGLPPYATFPRQCPPGRPYPHQDSIPSLEPGSHSKDGLHRGALLPPPYRVADSYSNGYREPPEPDGWAGGLRGLPPTQTKCKQPNCSFYGHPETNNFCSCCYREELRRREREPDGELLVHRF	189	MTLDMDAVLSDFVRSTGAEPGLARDLLEGKNWDVNAALSDFEQLRQVHAGNLPPSFSEGSGGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSAL
			423	PPSFSEGSGGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ

【０２０５】

【表１－５９】

OTUD5_ヒトOTUドメイン含有タンパク質5	81	MTILPKKKPPPPDADPANEPPPPGPMPPAPRRGGGVGVGGGGTGVGGGDRDRDSGVVGARPRASPPPQGPLPGPPGALHRWALAVPPGAVAGPRPQQASPPPCGGPGGPGGGPGDALGAAAAGVGAAGVVVGVGGAVGVGGCCSGPGHSKRRRQAPGVGAVGGGSPEREEVGAGYNSEDEYEAAAARIEAMDPATVEQQEHWFEKALRDKKGFIIKQMKEDGACLFRAVADQVYGDQDMHEVVRKHCMDYLMKNADYFSNYVTEDFTTYINRKRKNNCHGNHIEMQAMAEMYNRPVEVYQYSTGTSAVEPINTFHGIHQNEDEPIRVSYHRNIHYNSVVNPNKATIGVGLGLPSFKPGFAEQSLMKNAIKTSEESWIEQQMLEDKKRATDWEATNEAIEEQVARESYLQWLRDQEKQARQVRGPSQPRKASATCSSATAAASSGLEEWTSRSPRQRSSASSPEHPELHAELGMKPPSPGTVLALAKPPSPCAPGTSSQFSAGADRATSPLVSLYPALECRALIQQMSPSAFGLNDWDDDEILASVLAVSQQEYLDSMKKNKVHRDPPPDKS	190	MTILPKKKPPPPDADPANEPPPPGPMPPAPRRGGGVGVGGGGTGVGGGDRDRDSGVVGARPRASPPPQGPLPGPPGALHRWALAVPPGAVAGPRPQQASPPPCGGPGGPGGGPGDALGAAAAGVGAAGVVVGVGGAVGVGGCCSGPGHSKRRRQAPGVGAVGGGSPEREEVGAGYNSEDEYEAAAARIEAMDPATVEQQEHWFEKALRDKKGFIIKQMKEDGACLFRAVADQVYGDQDMHEVVRKHCMDYLMKNADYFSNYVTEDFTTYINRKRKNNCHGNHIEMQAMAEMYNRPVEVYQYSTGTSAVEPINTFHGIHQNEDEPIRVSYHRNIHYNSV
TNAP3_ヒト腫瘍壊死因子アルファ誘導タンパク質3	82	MAEQVLPQALYLSNMRKAVKIRERTPEDIFKPTNGIIHHFKTMHRYTLEMFRTCQFCPQFREIIHKALIDRNIQATLESQKKLNWCREVRKLVALKTNGDGNCLMHATSQYMWGVQDTDLVLRKALFSTLKETDTRNFKFRWQLESLKSQEFVETGLCYDTRNWNDEWDNLIKMASTDTPMARSGLQYNSLEEIHIFVLCNILRRPIIVISDKMLRSLESGSNFAPLKVGGIYLPLHWPAQECYRYPIVLGYDSHHFVPLVTLKDSGPEIRAVPLVNRDRGRFEDLKVHFLTDPENEMKE KLLKEYLMVIEIPVQGWDHGTTHLINAAKLDEANLPKEINLVDDYFELVQHEYKKWQENSEQGRREGHAQNPMEPSVPQLSLMDVKCETPNCPFFMSVNTQPLCHECSERRQKNQNKLPKLNSKPGPEGLPGMALGASRGEAYEPLAWNPEESTGGPHSAPPTAPSPFLFSETTAMKCRSPGCPFTLNVQHNGFCERCHNARQLHASHAPDHTRHLDPGKCQACLQDVTRTFNGICSTCFKRTTAEASSSLSTSLPPSCHQRSKSDPSRLVRSPSPHSCHRAGNDAPAGCLSQAARTPGD RTGTSKCRKAGCVYFGTPENKGFCTLCFIEYRENKHFAAASGKVSPTASRFQNTIPCLGRECGTLGSTMFEGYCQKCFIEAQNQRFHEAKRTEEQLRSSQRRDVPRTTQSTSRPKCARASCKNILACRSEELCMECQHPNQRMGPGAHRGEPAPEDPPKQRCRAPACDHFGNAKCNGYCNECFQFKQMYG	191	MAEQVLPQALYLSNMRKAVKIRERTPEDIFKPTNGIIHHFKTMHRYTLEMFRTCQFCPQFREIIHKALIDRNIQATLESQKKLNWCREVRKLVALKTNGDGNCLMHATSQYMWGVQDTDLVLRKALFSTLKETDTRNFKFRWQLESLKSQEFVETGLCYDTRNWNDEWDNLIKMASTDTPMARSGLQYNSLEEIHIFVLCNILRRPIIVISDKMLRSLESGSNFAPLKVGGIYLPLHWPAQECYRYPIVLGYDSHHFVPL

【０２０６】

【表１－６０】

ZRAN1_ヒトユビキチンチオエステラーゼ ZRANB1	83	MSERGIKWACEYCTYENWPSAIKCTMCRAQRPSGTIITEDPFKSGSSDVGRDWDPSSTEGGSSPLICPDSSARPRVKSSYSMENANKWSCHMCTYLNWPRAIRCTQCLSQRRTRSPTESPQSSGSGSRPVAFSVDPCEEYNDRNKLNTRTQHWTCSVCTYENWAKAKRCVVCDHPRPNNIEAIELAETEEASSIINEQDRARWRGSCSSGNSQRRSPPATKRDSEVKMDFQRIELAGAVGSKEELEVDFKKLKQIKNRMKKTDWLFLNACVGVVEGDLAAIEAYKSSGGDIARQLTADEV RLLNRPSAFDVGYTLVHLAIRFQRQDMLAILLTEVSQQAAKCIPAMVCPELTEQIRREIAASLHQRKGDFACYFLTDLVTFTLPADIEDLPPTVQEKLFDEVLDRDVQKELEEESPIINWSLELATRLDSRLYALWNRTAGDCLLDSVLQATWGIYDKDSVLRKALHDSLHDCSHWFYTRWKDWESWYSQSFGLHFSLREEQWQEDWAFILSLASQPGASLEQTHIFVLAHILRRPIIVYGVKYYKSFRGETLGYTRFQGVYLPLLWEQSFCWKSPIALGYTRGHFSALVAMENDGYGNR GAGANLNTDDDVTITFLPLVDSERKLLHVHFLSAQELGNEEQQEKLLREWLDCCVTEGGVLVAMQKSSRRRNHPLVTQMVEKWLDRYRQIRPCTSLSDGEEDEDDEDE	192	MSERGIKWACEYCTYENWPSAIKCTMCRAQRPSGTIITEDPFKSGSSDVGRDWDPSSTEGGSSPLICPDSSARRPRVKSSYSMENANKWSCHMCTYLNWPRAIRCTQCLSQRRTRSPTESPQSSGSGSRPVAFSVDPCEEYNDRNKLNTRTQHWTCSVCTYENWAKAKRCVVCDHPRPNNIEAIELAETEEASSIINEQDRARWRGSCSSGNSQRRSPPATKRDSEVKMDFQRIELAGAVGSKEELEVDFKKLKQIKNRMKKTDWLFLNACVGVVEGDLAAIEAYKSSGGDIARQLTADEVRLLNRPSAFDVGYTLVHLAIRFQRQDMLAILLTEVSQQAAKCIPAMVCPELTEQIRREIAASLHQRKGDFACYFLTDLVTFTLPADIEDLPPTVQEKLFDEVLDRDVQKELEEESPIINWSLELATRLDSRLYALWNRTAGDCLLDSVLQATWGIYDKDSVLRKALHDSLHDCSHWFYTRWKDWESWYSQSFGLHFSLREEQWQEDWAFILSLASQPGASLEQTHIFVLAHILRRPIIVYGVKYYKSFRGETLGYTRFQGVYLPLLWEQSFCWKSPIALGYTRGHFSAL

【０２０７】

【表１－６１】

VCIP1_ヒト脱ユビキチン化タンパク質 VCIP135	84	MSQPPPPPPPLPPPPPPPEAPQTPSSL ASAAASGGLLKRRDRRILSGSCPDPKC QARLFFPASGSVSIECTECGQRHEQQQ LLGVEEVTDPDVVLHNLLRNALLGVTG APKKNTELVKVMGLSNYHCKLLSPILA RYGMDKQTGRAKLLRDMNQGELFDCAL LGDRAFLIEPEHVNTVGYGKDRSGSLL YLHDTLEDIKRANKSQECLIPVHVDGD GHCLVHAVSRALVGRELFWHALRENLK QHFQQHLARYQALFHDFIDAAEWEDII NECDPLFVPPEGVPLGLRNIHIFGLAN VLH RPIILLDSLSGMRSSGDYSATFLPGLI PAEKCTGKDGHLNKPICIAWSSSGRNH YIPLVGIKGAALPKLPMNLLPKAWGVP QDLIKKYIKLEEDGGCVIGGDRSLQDK YLLRLVAAMEEVFMDKHGIHPSLVADV HQYFYRRTGVIGVQPEEVTAAAKKAVM DNRLHKCLLCGALSELHVPPEWLAPGG KLYNLAKSTHGQLRTDKNYSFPLNNLV CSYDSVKDVLVPDYGMSNLTACNWCHG TSVRKVRGDGSIVYLDGDRTNSRSTGG KCGCGFKHFWDGKEYDNLPEAFPITLE WGG RVVRETVYWFQYESDSSLNSNVYDVAM KLVTKHFPGEFGSEILVQKVVHTILHQ TAKKNPDDYTPVNIDGAHAQRVGDVQG QESESQLPTKIILTGQKTKTLHKEELN MSKTERTIQQNITEQASVMQKRKTEKL KQEQKGQPRTVSPSTIRDGPSSAPATP TKAPYSPTTSKEKKIRITTNDGRQSMV TLKSSTTFFELQESIAREFNIPPYLQC IRYGFPPKELMPPQAGMEKEPVPLQHG DRITIEILKSKAEGGQSAAAHSAHTVK QEDIAVTGKLSSKELQEQAEKEMYSLC LLA TLMGEDVWSYAKGLPHMFQQGGVFYSI MKKTMGMADGKHCTFPHLPGKTFVYNA SEDRLELCVDAAGHFPIGPDVEDLVKE AVSQVRAEATTRSRESSPSHGLLKLGS GGVVKKKSEQLHNVTAFQGKGHSLGTA SGNPHLDPRARETSVVRKHNTGTDFSN SSTKTEPSVFTASSSNSELIRIAPGVV TMRDGRQLDPDLVEAQRKKLQEMVSSI QASMDRHLRDQSTEQSPSDLPQRKTEV VSSSAKSGSLQTGLPESFPLTGGTENL NTETTDGCVADALGAAFATRSKAQRGN SVEELEEMDSQDAEMTNTTEPMDHS	193	PASGSVSIECTECGQRHEQQQLLG VEEVTDPDVVLHNLLRNALLGVTG APKKNTELVKVMGLSNYHCKLLSP ILARYGMDKQTGRAKLLRDMNQGE LFDCALLGDRAFLIEPEHVNTVGY GKDRSGSLLYLHDTLEDIKRANKS QECLIPVHVDGDGHCLVHAVSRAL VGRELFWHALRENLKQHFQQHLAR YQALFHDFIDAAEWEDIINECDPL FVPPEGVPLGLRNIHIFGLANVLH RPIILLDSLSGMRSSGDYSATFLP GLIPAEKCTGKDGHLNKPICIAWS SSGRNHYIPL

【０２０８】

【表１－６２】

UCHL3_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼアイソザイム L3	85	MEGQRWLPLEANPEVTNQFLKQLGLHPNWQFVDVYGMDPELLSMVPRPVCAVLLLFPITEKYEVFRTEEEEKIKSQGQDVTSSVYFMKQTISNACGTIGLIHAIANNKDKMHFESGSTLKKFLEESVSMSPEERARYLENYDAIRVTHETSAHEGQTEAPSIDEKVDLHFIALVHVDGHLYELDGRKPFPINHGETSDETLLEDAIEVCKKFMERDPDELRFNAIALSAA	194	QRWLPLEANPEVTNQFLKQLGLHPNWQFVDVYGMDPELLSMVPRPVCAVLLLFPITEKYEVFRTEEEEKIKSQGQDVTSSVYFMKQTISNACGTIGLIHAIANNKDKMHFESGSTLKKFLEESVSMSPEERARYLENYDAIRVTHETSAHEGQTEAPSIDEKVDLHFIALVHVDGHLYELDGRKPFPINHGETSDETLLEDAIEVCKKFMERDPDELRFNAIALSAA
UCHL1_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼアイソザイム L1	86	MQLKPMEINPEMLNKVLSRLGVAGQWRFVDVLGLEEESLGSVPAPACALLLLFPLTAQHENFRKKQIEELKGQEVSPKVYFMKQTIGNSCGTIGLIHAVANNQDKLGFEDGSVLKQFLSETEKMSPEDRAKCFEKNEAIQAAHDAVAQEGQCRVDDKVNFHFILFNNVDGHLYELDGRMPFPVNHGASSEDTLLKDAAKVCREFTEREQGEVRFSAVALCKAA	86	MQLKPMEINPEMLNKVLSRLGVAGQWRFVDVLGLEEESLGSVPAPACALLLLFPLTAQHENFRKKQIEELKGQEVSPKVYFMKQTIGNSCGTIGLIHAVANNQDKLGFEDGSVLKQFLSETEKMSPEDRAKCFEKNEAIQAAHDAVAQEGQCRVDDKVNFHFILFNNVDGHLYELDGRMPFPVNHGASSEDTLLKDAAKVCREFTEREQGEVRFSAVALCKAA
UCHL5_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼアイソザイム L5	87	MTGNAGEWCLMESDPGVFTELIKGFGCRGAQVEEIWSLEPENFEKLKPVHGLIFLFKWQPGEEPAGSVVQDSRLDTIFFAKQVINNACATQAIVSVLLNCTHQDVHLGETLSEFKEFSQSFDAAMKGLALSNSDVIRQVHNSFARQQMFEFDTKTSAKEEDAFHFVSYVPVNGRLYELDGLREGPIDLGACNQDDWISAVRPVIEKRIQKYSEGEIRFNLMAIVSDRKMIYEQKIAELQRQLAEEEPMDTDQGNSMLSAIQSEVAKNQMLIEEEVQKLKRYKIENIRRKHNYLPFIMELLKTLAEHQQLIPLVEKAKEKQNAKKAQETK	195	GEWCLMESDPGVFTELIKGFGCRGAQVEEIWSLEPENFEKLKPVHGLIFLFKWQPGEEPAGSVVQDSRLDTIFFAKQVINNACATQAIVSVLLNCTHQDVHLGETLSEFKEFSQSFDAAMKGLALSNSDVIRQVHNSFARQQMFEFDTKTSAKEEDAFHFVSYVPVNGRLYELDGLREGPIDLGACNQDDWISAVRPVIEKRIQKYSEGEIRFNLMAIVSDRK
ATX3_ヒトアタキシン-3	88	MESIFHEKQEGSLCAQHCLNNLLQGEYFSPVELSSIAHQLDEEERMRMAEGGVTSEDYRTFLQQPSGNMDDSGFFSIQVISNALKVWGLELILFNSPEYQRLRIDPINERSFICNYKEHWFTVRKLGKQWFNLNSSLLTGPELISDTYLALFLAQLQQEGYSIFVVKGDLPDCEADQLLQMIRVQQMHRPKLIGEELAQLKEQRVHKTDLERVLEANDGSGMLDEDEEDLQRALALSRQEIDMEDEEADLRRAIQLSMQGSSRNISQDMTQTSGTNLTSEELRKRREAYFEKQQQKQQQQQQQQQGDLSGQSSHPCERPATSSGALGSDLGDAMSEEDMLQAAVTMSLETVRNDLKTEGKK	196	ESIFHEKQEGSLCAQHCLNNLLQGEYFSPVELSSIAHQLDEEERMRMAEGGVTSEDYRTFLQQPSGNMDDSGFFSIQVISNALKVWGLELILFNSPEYQRLRIDPINERSFICNYKEHWFTVRKLGKQWFNLNSSLLTGPELISDTYLALFLAQLQQEGYSIFVVK

【０２０９】

【表１－６３】

JOS2_ヒトジョセフィン-2	89	MSQAPGAQPSPPTVYHERQRLELCAVHALNNVLQQQLFSQEAADEICKRLAPDSRLNPHRSLLGTGNYDVNVIMAALQGLGLAAVWWDRRRPLSQLALPQVLGLILNLPSPVSLGLLSLPLRRRHWVALRQVDGVYYNLDSKLRAPEALGDEDGVRAFLAAAALAQGLCEVLLVVTKEVEEKGSWLRTD	197	PTVYHERQRLELCAVHALNNVLQQQLFSQEAADEICKRLAPDSRLNPHRSLLGTGNYDVNVIMAALQGLGLAAVWWDRRRPLSQLALPQVLGLILNLPSPVSLGLLSLPLRRRHWVALRQVDGVYYNLDSKLRAPEALGDEDGVRAFLAAAALAQGLCEVLLVV
JOS1_ヒトジョセフィン-1	90	MSCVPWKGDKAKSESLELPQAAPPQIYHEKQRRELCALHALNNVFQDSNAFTRDTLQEIFQRLSPNTMVTPHKKSMLGNGNYDVNVIMAALQTKGYEAVWWDKRRDVGVIALTNVMGFIMNLPSSLCWGPLKLPLKRQHWICVREVGGAYYNLDSKLKMPEWIGGESELRKFLKHHLRGKNCELLLVVPEEVEAHQSWRTDV	198	PQAAPPQIYHEKQRRELCALHALNNVFQDSNAFTRDTLQEIFQRLSPNTMVTPHKKSMLGNGNYDVNVIMAALQTKGYEAVWWDKRRDVGVIALTNVMGFIMNLPSSLCWGPLKLPLKRQHWICVREVGGAYYNLDSKLKMPEWIGGESELRKFLKHHLRGKNCELLLVV
ATX3L_ヒトアタキシン-3様タンパク質	91	MDFIFHEKQEGFLCAQHCLNNLLQGEYFSPVELASIAHQLDEEERMRMAEGGVTSEEYLAFLQQPSENMDDTGFFSIQVISNALKFWGLEIIHFNNPEYQKLGIDPINERSFICNYKQHWFTIRKFGKHWFNLNSSLLAGPELISDTCLANFLARLQQQAYSVFVVKGDLPDCEADQLLQIISVEEMDTPKLNGKKLVKQKEHRVYKTVLEKVSEESDESGTSDQDEEDFQRALELSRQETNREDEHLRSTIELSMQGSSGNTSQDLPKTSCVTPASEQPKKIKEDYFEKHQQEQKQQQQSDLPGHSSYLHERPTTSSRAIESDLSDDISEGTVQAAVDTILEIMRKNLKIKGEK	199	DFIFHEKQEGFLCAQHCLNNLLQGEYFSPVELASIAHQLDEEERMRMAEGGVTSEEYLAFLQQPSENMDDTGFFSIQVISNALKFWGLEIIHFNNPEYQKLGIDPINERSFICNYKQHWFTIRKFGKHWFNLNSSLLAGPELISDTCLANFLARLQQQAYSVFVVK
MINY3_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼMINDY-3	92	MSELTKELMELVWGTKSSPGLSDTIFCRWTQGFVFSESEGSALEQFEGGPCAVIAPVQAFLLKKLLFSSEKSSWRDCSEEEQKELLCHTLCDILESACCDHSGSYCLVSWLRGKTTEETASISGSPAESSCQVEHSSALAVEELGFERFHALIQKRSFRSLPELKDAVLDQYSMWGNKFGVLLFLYSVLLTKGIENIKNEIEDASEPLIDPVYGHGSQSLINLLLTGHAVSNVWDGDRECSGMKLLGIHEQAAVGFLTLMEALRYCKVGSYLKSPKFPIWIVGSETHLTVFFAKDMALVA PEAPSEQARRVFQTYDPEDNGFIPDSLLEDVMKALDLVSDPEYINLMKNKLDPEGLGIILLGPFLQEFFPDQGSSGPESFTVYHYNGLKQSNYNEKVMYVEGTAVVMGFEDPMLQTDDTPIKRCLQTKWPYIELLWTTDRSPSLN	200	CRWTQGFVFSESEGSALEQFEGGPCAVIAPVQAFLLKKLLFSSEKSSWRDCSEEEQKELLCHTLCDILESACCDHSGSYCLVSWLRGKTTEETASISGSPAESSCQVEHSSALAVEELGFERFHALIQKRSFRSLPELKDAVLDQYSMWGNKFG VLLFLYSVLLTKGIENIKNEIEDASEPLIDPVYGHGSQSLINLLLTGHAVSNVWDGDRECSGMKLLGIHEQAAVGFLTLMEALRYCKVGSYLKSPKFPIWIVGSETHLTVFFAKDMALVA PEAPSEQARRVFQTYDPEDNGFIPDSLLEDVMKALDLVSDPEYINLMKNKLDPEGLGIILLGPFLQEFFPDQGSSGPESFTVYHYNGLKQSNYNEKVMYVEGTAVVMGFEDPMLQTDDTPIKRCLQTKWPYIELLWTTDRSPSLN

【０２１０】

【表１－６４】

MINY1_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼMINDY-1	93	MEYHQPEDPAPGKAGTAEAVIPENHEVLAGPDEHPQDTDARDADGEAREREPADQALLPSQCGDNLESPLPEASSAPPGPTLGTLPEVETIRACSMPQELPQSPRTRQPEPDFYCVKWIPWKGEQTPIITQSTNGPCPLLAIMNILFLQWKVKLPPQKEVITSDELMAHLGNCLLSIKPQEKSEGLQLNFQQNVDDAMTVLPKLATGLDVNVRFTGVSDFEYTPECSVFDLLGIPLYHGWLVDPQSPEAVRAVGKLSYNQLVERIITCKHSSDTNLVTEGLIAEQFLETTAAQLTYHGLC ELTAAAKEGELSVFFRNNHFSTMTKHKSHLYLLVTDQGFLQEEQVVWESLHNVDGDSCFCDSDFHLSHSLGKGPGAEGGSGSPETQLQVDQDYLIALSLQQQQPRGPLGLTDLELAQQLQQEEYQQQQAAQPVRMRTRVLSLQGRGATSGRPAGERRQRPKHESDCILL	201	YCVKWIPWKGEQTPIITQSTNGPCPLLAIMNILFLQWKVKLPPQKEVITSDELMAHLGNCLLSIKPQEKSEGLQLNFQQNVDDAMTVLPKLATGLDVNVRFTGVSDFEYTPECSVFDLLGIPLYHGWLVDPQSPEAVRAVGKLSYNQLVERIITCKHSSDTNLVTEGLIAEQFLETTAAQLTYHGLCELTAAAAKEGELSVFFRNNHFSTMTKHKSHLYLLVTDQGFLQEEQVVWESLHNVDGDSCFCDSDFHLSHSLGKGPGAEGGSGSPETQLQVDQDYLIALSLQQQQPRGPLGLTDLELAQQLQQEEYQQQQAAQPVRMRTRVLSLQGRGATSGRPAGERRQRPKHESDCILL
MINY2_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼMINDY-2	94	MESSPESLQPLEHGVAAGPASGTGSSQEGLQETRLAAGDGPGVWAAETSGGNGLGAAAARRSLPDSASPAGSPEVPGPCSSSAGLDLKDSGLESPAAAEAPLRGQYKVTASPETAVAGVGHELGTAGDAGARPDLAGTCQAELTAAGSEEPSSAGGLSSSCSDPSPPGESPSLDSLESFSNLHSFPSSCEFNSEEGAENRVPEEEEGAAVLPGAVPLCKEEEGEETAQVLAASKERFPGQSVYHIKWIQWKEENTPIITQNENGPCPLLAILNVLLLAWKVKLPPMMEIITAEQLMEYLGDYMLDAKPKEISEIQRLNYEQNMSDAMAILHKLQTGLDVNVRFTGVRVFEYTPECIVFDLLDIPLYHGWLVDPQIDDIVKAVGNCSYNQLVEKIISCKQSDNSELVSEGFVAEQFLNNTATQLTYHGLCELTSTVQEGELCVFFRNNHFSTMTKYKGQLYLLVTDQGFLTEEKVVWESLHNVDGDGNFCDSEFHLRPPSDPETVYKGQQDQIDQDYLMALSLQQEQQSQEINWEQIPEGISDLELAKKLQEEEDRRASQYYQEQEQAAAAAAAASTQAQQGQPAQASPSSGRQSGNSERKRKEPREKDKEKEKEKNSCVIL	202	YHIKWIQWKEENTPIITQNENGPCPLLAILNVLLLAWKVKLPPMMEIITAEQLMEYLGDYMLDAKPKEISEIQRLNYEQNMSDAMAILHKLQTGLDVNVRFTGVRVFEYTPECIVFDLLDIPLYHGWLVDPQIDDIVKAVGNCSYNQLVEKIISCKQSDNSELVSEGFVAEQFLNNTATQLTYHGLCELTSTVQEGELCVFFRNNHFSTMTKYKGQLYLLVTDQGFLTEEKVVWESLHNVDGDGNFCDSEFHLRPPSDPETVYKGQQDQIDQDYLMALSLQQEQQSQEINWEQIPEGISDLELAKKLQEEEDRRASQYYQEQEQAAAAAAAASTQAQQGQPAQASPSSGRQSGNSERKRKEPREKDKEKEKEKNSCVIL

【０２１１】

【表１－６５】

MINY4_ヒト高可能性ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼMINDY-4	95	MDSLFVEEVAASLVREFLSRKGLKKTC VTMDQERPRSDLSINNRNDLRKVLHLE FLYKENKAKENPLKTSLELITRYFLDH FGNTANNFTQDTPIPALSVPKKNNKVP SRCSETTLVNIYDLSDEDAGWRTSLSE TSKARHDNLDGDVLGNFVSSKRPPHKS KPMQTVPGETPVLTSAWEKIDKLHSEP SLDVKRMGENSRPKSGLIVRGMMSGPI ASSPQDSFHRHYLRRSSPSSSSTQPQE ESRKVPELFVCTQQDILASSNSSPSRT SLGQLSELTVERQKTTASSPPHLPSKR LPP WDRARPRDPSEDTPAVDGSTDTDRMPL KLYLPGGNSRMTQERLERAFKRQGSQP APVRKNQLLPSDKVDGELGALRLEDVE DELIREEVILSPVPSVLKLQTASKPID LSVAKEIKTLLFGSSFCCFNEEWKLQS FSFSNTASLKYGIVQNKGGPCGVLAAV QGCVLQKLLFEGDSKADCAQGLQPSDA HRTRCLVLALADIVWRAGGRERAVVAL ASRTQQFSPTGKYKADGVLETLTLHSL TCYEDLVTFLQQSIHQFEVGPYGCILL TLSAILSRSTELIRQDFDVPTSHLIGA HGY CTQELVNLLLTGKAVSNVFNDVVELDS GDGNITLLRGIAARSDIGFLSLFEHYN MCQVGCFLKTPRFPIWVVCSESHFSIL FSLQPGLLRDWRTERLFDLYYYDGLAN QQEQIRLTIDTTQTISEDTDNDLVPPL ELCIRTKWKGASVNWNGSDPIL	203	FCCFNEEWKLQSFSFSNTASLKYG IVQNKGGPCGVLAAVQGCVLQKLL FEGDSKADCAQGLQPSDAHRTRCL VLALADIVWRAGGRERAVVALASR TQQFSPTGKYKADGVLETLTLHSL TCYEDLVTFLQQSIHQFEVGPYGC ILLTLSAILSRSTELIRQDFDVPT SHLIGAHGYCTQELVNLLLTGKAV SNVFNDVVELDSGDGNITLLRGIA ARSDIGFLSLFEHYNMCQVGCFLK TPRFPIWVVCSESHFSILFSLQPG LLRDWRTERLFDLYYYDGLANQQE QIRLTIDTTQTISEDTDNDLVPPL ELCIRTKWKGASVNWNGSDPIL
STABP_ヒトSTAM結合タンパク質	96	MSDHGDVSLPPEDRVRALSQLGSAVEV NEDIPPRRYFRSGVEIIRMASIYSEEG NIEHAFILYNKYITLFIEKLPKHRDYK SAVIPEKKDTVKKLKEIAFPKAEELKA ELLKRYTKEYTEYNEEKKKEAEELARN MAIQQELEKEKQRVAQQKQQQLEQEQF HAFEEMIRNQELEKERLKIVQEFGKVD PGLGGPLVPDLEKPSLDVFPTLTVSSI QPSDCHTTVRPAKPPVVDRSLKPGALS NSESIPTIDGLRHVVVPGRLCPQFLQL ASANTARGVETCGILCGKLMRNEFTIT HVL IPKQSAGSDYCNTENEEELFLIQDQQG LITLGWIHTHPTQTAFLSSVDLHTHCS YQMMLPESVAIVCSPKFQETGFFKLTD HGLEEISSCRQKGFHPHSKDPPLFCSC SHVTVVDRAVTITDLR	204	VVPGRLCPQFLQLASANTARGVET CGILCGKLMRNEFTITHVLIPKQS AGSDYCNTENEEELFLIQDQQGLI TLGWIHTHPTQTAFLSSVDLHTHC SYQMMLPESVAIVCSPKFQETGFF KLTDHGLEEISSCRQKGFHPHSKD PPLFCSCSHVTVVDRAVTITDLR

【０２１２】

【表１－６６】

MPND_ヒトMPNドメイン含有タンパク質	97	MAAPEPLSPAGGAGEEAPEEDEDEAEAEDPERPNAGAGGGRSGGGGSSVSGGGGGGGAGAGGCGGPGGALTRRAVTLRVLLKDALLEPGAGVLSIYYLGKKFLGDLQPDGRIMWQETGQTFNSPSAWATHCKKLVNPAKKSGCGWASVKYKGQKLDKYKATWLRLHQLHTPATAADESPASEGEEEELLMEEEEEDVLAGVSAEDKSRRPLGKSPSEPAHPEATTPGKRVDSKIRVPVRYCMLGSRDLARNPHTLVEVTSFAAINKFQPFNVAVSSNVLFLLDFHSHLTRSEVVGYLGGRWDVNSQMLTVLRAFPCRSRLGDAETAAAIEEEIYQSLFLRGLSLVGWYHSHPHSPALPSLQDIDAQMDYQLRLQGSSNGFQPCLALLCSPYYSGNPGPESKISPFWVMPPPEMLLVEFYKGSPDLVRLQEPWSQEHTYLDKLKISLASRTPKDQSLCHVLEQVCGVLKQGS	205	VAVSSNVLFLLDFHSHLTRSEVVGYLGGRWDVNSQMLTVLRAFPCRSRLGDAETAAAIEEEIYQSLFLRGLSLVGWYHSHPHSPALPSLQDIDAQMDYQLRLQGSSNGFQPCLALLCSPYYSGNPGPESKISPFWVMPPPEMLLVEFYKGSPDLVRLQEPWSQEHTYLDKLKISLASRTPKDQSLCHVLEQVCGVLKQGS
EMC9_ヒトER膜タンパク質複合体サブユニット9	98	MGEVEISALAYVKMCLHAARYPHAAVNGLFLAPAPRSGECLCLTDCVPLFHSHLALSVMLEVALNQVDVWGAQAGLVVAGYYHANAAVNDQSPGPLALKIAGRIAEFFPDAVLIMLDNQKLVPQPRVPPVIVLENQGLRWVPKDKNLVMWRDWEESRQMVGALLEDRAHQHLVDFDCHLDDIRQDWTNQRLNTQITQWVGPTNGNGNA	206	ALAYVKMCLHAARYPHAAVNGLFLAPAPRSGECLCLTDCVPLFHSHLALSVMLEVALNQVDVWGAQAGLVVAGYYHANAAVNDQSPGPLALKIAGRIAEFFPDAVLIMLDNQKLVPQPRVPPVIVLENQGLRWVPKDKNLVMWRDWEESRQMVGALLEDRAHQHLVDFDCHLDDIRQDWTNQRLNTQITQWVGPTNGNGNA
PSDE_ヒト26Sプロテアソーム非ATPアーゼ調節サブユニット14	99	MDRLLRLGGGMPGLGQGPPTDAPAVDTAEQVYISSLALLKMLKHGRAGVPMEVMGLMLGEFVDDYTVRVIDVFAMPQSGTGVSVEAVDPVFQAKMLDMLKQTGRPEMVVGWYHSHPGFGCWLSGVDINTQQSFEALSERAVAVVVDPIQSVKGKVVIDAFRLINANMMVLGHEPRQTTSNLGHLNKPSIQALIHGLNRHYYSITINYRKNELEQKMLLNLHKKSWMEGLTLQDYSEHCKHNESVVKEMLELAKNYNKAVEEEDKMTPEQLAIKNVGKQDPKRHLEEHVDVLMTSNIVQCLAAMLDTVVFK	207	QVYISSLALLKMLKHGRAGVPMEVMGLMLGEFVDDYTVRVIDVFAMPQSGTGVSVEAVDPVFQAKMLDMLKQTGRPEMVVGWYHSHPGFGCWLSGVDINTQQSFEALSERAVAVVVDPIQSVKGKVVIDAFRLINANMMVLGHEPRQTTSNLGHLNKPSIQALIHGLNRHYYSITINYRKNELEQKMLLNLHKKSWMEGLTLQDYSEHCKHNESVVKEMLELAKNYNKAVEEEDKMTPEQLAIKNVGKQDPKRHLEEHVDVLMTSNIVQCLAAMLDTVVFK

【０２１３】

【表１－６７】

MYSM1_ヒトヒストン H2A 脱ユビキチン化酵素 MYSM1	100	MAAEEADVDIEGDVVAAAGAQPGSGEN TASVLQKDHYLDSSWRTENGLIPWTLD NTISEENRAVIEKMLLEEEYYLSKKSQ PEKVWLDQKEDDKKYMKSLQKTAKIMV HSPTKPASYSVKWTIEEKELFEQGLAK FGRRWTKISKLIGSRTVLQVKSYARQY FKNKVKCGLDKETPNQKTGHNLQVKNE DKGTKAWTPSCLRGRADPNLNAVKIEK LSDDEEVDITDEVDELSSQTPQKNSSS DLLLDFPNSKMHETNQGEFITSDSQEA LFSKSSRGCLQNEKQDETLSSSEITLW TEK QSNGDKKSIELNDQKFNELIKNCNKHD GRGIIVDARQLPSPEPCEIQKNLNDNE MLFHSCQMVEESHEEEELKPPEQEIEI DRNIIQEEEKQAIPEFFEGRQAKTPER YLKIRNYILDQWEICKPKYLNKTSVRP GLKNCGDVNCIGRIHTYLELIGAINFG CEQAVYNRPQTVDKVRIRDRKDAVEAY QLAQRLQSMRTRRRRVRDPWGNWCDAK DLEGQTFEHLSAEELAKRREEEKGRPV KSLKVPRPTKSSFDPFQLIPCNFFSEE KQEPFQVKVASEALLIMDLHAHVSMAE VIG LLGGRYSEVDKVVEVCAAEPCNSLSTG LQCEMDPVSQTQASETLAVRGFSVIGW YHSHPAFDPNPSLRDIDTQAKYQSYFS RGGAKFIGMIVSPYNRNNPLPYSQITC LVISEEISPDGSYRLPYKFEVQQMLEE PQWGLVFEKTRWIIEKYRLSHSSVPMD KIFRRDSDLTCLQKLLECMRKTLSKVT NCFMAEEFLTEIENLFLSNYKSNQENG VTEENCTKELLM	208	QVKVASEALLIMDLHAHVSMAEVI GLLGGRYSEVDKVVEVCAAEPCNS LSTGLQCEMDPVSQTQASETLAVR GFSVIGWYHSHPAFDPNPSLRDID TQAKYQSYFSRGGAKFIGMIVSPY NRNNPLPYSQITCLVISEEISPDG SYRLPYKFEVQQMLEEPQWGLVFE KTRWIIEKYRLSHSSVPMDKIFRR DSDLTCLQKLLECMRKTLSKVTNC FMAEEFLTEIENLFLSNYKSNQEN GVTEENCTKELLM
ABRX2_ヒト BRISC 複合体サブユニット Abraxas 2	101	MAASISGYTFSAVCFHSANSNADHEGF LLGEVRQEETFSISDSQISNTEFLQVI EIHNHQPCSKLFSFYDYASKVNEESLD RILKDRRKKVIGWYRFRRNTQQQMSYR EQVLHKQLTRILGVPDLVFLLFSFIST ANNSTHALEYVLFRPNRRYNQRISLAI PNLGNTSQQEYKVSSVPNTSQSYAKVI KEHGTDFFDKDGVMKDIRAIYQVYNAL QEKVQAVCADVEKSERVVESCQAEVNK LRRQITQRKNEKEQERRLQQAVLSRQM PSESLDPAFSPRMPSSGFAAEGRSTLG DAE ASDPPPPYSDFHPNNQESTLSHSRMER SVFMPRPQAVGSSNYASTSAGLKYPGS GADLPPPQRAAGDSGEDSDDSDYENLI DPTEPSNSEYSHSKDSRPMAHPDEDPR NTQTSQI	209	AVCFHSANSNADHEGFLLGEVRQE ETFSISDSQISNTEFLQVIEIHNH QPCSKLFSFYDYASKVNEESLDRI LKDRRKKVIGWYRFRRNTQQQMSY REQVLHKQLTRIL GVPDLVFLLFSFISTANNSTHALE YVLFRPNRRYNQRISLAIPNLGNT SQQEYKVSSVPNTSQSYAKVIKEH GTDFFDKDGVMKDIRAIYQVYNAL QEKVQAVCADVEKSERVVESCQAE VNKLRRQITQRKNEKEQERRLQQA VLSRQMPSESLDPAFSPRMPSSGF AAEGRSTLGDAEASDPPPPYSDFH PNNQESTLSHSRMERSVFMPRPQA VGSSNYASTSAGLKYPGSGADLPP PQRAAGDSGEDSDDSDYENLIDPT EPSNSEYSHSKDSRPMAHPDEDPR NTQTSQI

【０２１４】

【表１－６８】

PRP8_ヒトプレ-mRNA-プロセシング-スプライシング因子8	102	MAGVFPYRGPGNPVPGPLAPLPDYMSE EKLQEKARKWQQLQAKRYAEKRKFGFV DAQKEDMPPEHVRKIIRDHGDMTNRKF RHDKRVYLGALKYMPHAVLKLLENMPM PWEQIRDVPVLYHITGAISFVNEIPWV IEPVYISQWGSMWIMMRREKRDRRHFK RMRFPPFDDEEPPLDYADNILDVEPLE AIQLELDPEEDAPVLDWFYDHQPLRDS RKYVNGSTYQRWQFTLPMMSTLYRLAN QLLTDLVDDNYFYLFDLKAFFTSKALN MAIPGGPKFEPLVRDINLQDEDWNEFN DIN KIIIRQPIRTEYKIAFPYLYNNLPHHV HLTWYHTPNVVFIKTEDPDLPAFYFDP LINPISHRHSVKSQEPLPDDDEEFELP EFVEPFLKDTPLYTDNTANGIALLWAP RPFNLRSGRTRRALDIPLVKNWYREHC PAGQPVKVRVSYQKLLKYYVLNALKHR PPKAQKKRYLFRSFKATKFFQSTKLDW VEVGLQVCRQGYNMLNLLIHRKNLNYL HLDYNFNLKPVKTLTTKERKKSRFGNA FHLCREVLRLTKLVVDSHVQYRLGNVD AFQLADGLQYIFAHVGQLTGMYRYKYK LMR QIRMCKDLKHLIYYRFNTGPVGKGPGC GFWAAGWRVWLFFMRGITPLLERWLGN LLARQFEGRHSKGVAKTVTKQRVESHF DLELRAAVMHDILDMMPEGIKQNKART ILQHLSEAWRCWKANIPWKVPGLPTPI ENMILRYVKAKADWWTNTAHYNRERIR RGATVDKTVCKKNLGRLTRLYLKAEQE RQHNYLKDGPYITAEEAVAVYTTTVHW LESRRFSPIPFPPLSYKHDTKLLILAL ERLKEAYSVKSRLNQSQREELGLIEQA YDNPHEALSRIKRHLLTQRAFKEVGIE FMD LYSHLVPVYDVEPLEKITDAYLDQYLW YEADKRRLFPPWIKPADTEPPPLLVYK WCQGINNLQDVWETSEGECNVMLESRF EKMYEKIDLTLLNRLLRLIVDHNIADY MTAKNNVVINYKDMNHTNSYGIIRGLQ FASFIVQYYGLVMDLLVLGLHRASEMA GPPQMPNDFLSFQDIATEAAHPIRLFC RYIDRIHIFFRFTADEARDLIQRYLTE HPDPNNENIVGYNNKKCWPRDARMRLM KHDVNLGRAVFWDIKNRLPRSVTTVQW ENSFVSVYSKDNPNLLFNMCGFECRIL PKC	210	FNPRTGQLFLKIIHTSVWAGQKRL GQLAKWKTAEEVAALIRSLPVEEQ PKQIIVTRKGMLDPLEVHLLDFPN IVIKGSELQLPFQACLKVEKFGDL ILKATEPQMVLFNLYDDWLKTISS YTAFSRLILILRALHVNNDRAKVI LKPDKTTITEPHHIWPTLTDEEWI KVEVQLKDLILADYGKKNNVNVAS LTQSEIRDIILGMEISAPSQQRQQ IAEIEKQTKEQSQLTATQTRTVNK HGDEIITSTTSNYETQTFSSKTEW RVRAISAANLHLRTNHIYVSSDDI KETGYTYILPKNVLKKFICISDLR AQIAGYLYGVSPPDNPQVKEIRCI VMVPQWGTHQTVHLPGQLPQHEYL KEMEPLGWIHTQPNESPQLSPQDV TTHAKIMADNPSWDGEKTIIITCS FTPGSCTLTAYKLTPSGYEWGRQN TDKGNNPKGYLPSHYERVQMLLSD RFLGFFMVPAQSSWNYNFMGVRHD PNMKYELQLANPKEFYHEVHRPSH FLNFALLQEGEVYSADREDLYA

【０２１５】

【表１－６９】

		RTSYEEFTHKDGVWNLQNEVTKERTAQ CFLRVDDESMQRFHNRVRQILMASGST TFTKIVNKWNTALIGLMTYFREAVVNT QELLDLLVKCENKIQTRIKIGLNSKMP SRFPPVVFYTPKELGGLGMLSMGHVLI PQSDLRWSKQTDVGITHFRSGMSHEED QLIPNLYRYIQPWESEFIDSQRVWAEY ALKRQEAIAQNRRLTLEDLEDSWDRGI PRINTLFQKDRHTLAYDKGWRVRTDFK QYQVLKQNPFWWTHQRHDGKLWNLNNY RTDMIQALGGVEGILEHTLFKGTYFPT WEG LFWEKASGFEESMKWKKLTNAQRSGLN QIPNRRFTLWWSPTINRANVYVGFQVQ LDLTGIFMHGKIPTLKISLIQIFRAHL WQKIHESIVMDLCQVFDQELDALEIET VQKETIHPRKSYKMNSSCADILLFASY KWNVSRPSLLADSKDVMDSTTTQKYWI DIQLRWGDYDSHDIERYARAKFLDYTT DNMSIYPSPTGVLIAIDLAYNLHSAYG NWFPGSKPLIQQAMAKIMKANPALYVL RERIRKGLQLYSSEPTEPYLSSQNYGE LFSNQIIWFVDDTNVYRVTIHKTFEGN LTT KPINGAIFIFNPRTGQLFLKIIHTSVW AGQKRLGQLAKWKTAEEVAALIRSLPV EEQPKQIIVTRKGMLDPLEVHLLDFPN IVIKGSELQLPFQACLKVEKFGDLILK ATEPQMVLFNLYDDWLKTISSYTAFSR LILILRALHVNNDRAKVILKPDKTTIT EPHHIWPTLTDEEWIKVEVQLKDLILA DYGKKNNVNVASLTQSEIRDIILGMEI SAPSQQRQQIAEIEKQTKEQSQLTATQ TRTVNKHGDEIITSTTSNYETQTFSSK TEWRVRAISAANLHLRTNHIYVSSDDI KET GYTYILPKNVLKKFICISDLRAQIAGY LYGVSPPDNPQVKEIRCIVMVPQWGTH QTVHLPGQLPQHEYLKEMEPLGWIHTQ PNESPQLSPQDVTTHAKIMADNPSWDG EKTIIITCSFTPGSCTLTAYKLTPSGY EWGRQNTDKGNNPKGYLPSHYERVQML LSDRFLGFFMVPAQSSWNYNFMGVRHD PNMKYELQLANPKEFYHEVHRPSHFLN FALLQEGEVYSADREDLYA		

【０２１６】

【表１－７０】

NPL4_ヒト核タンパク質局在化タンパク質4ホモログ	103	MAESIIIRVQSPDGVKRITATKRETAATFLKKVAKEFGFQNNGFSVYINRNKTGEITASSNKSLNLLKIKHGDLLFLFPSSLAGPSSEMETSVPPGFKVFGAPNVVEDEIDQYLSKQDGKIYRSRDPQLCRHGPLGKCVHCVPLEPFDEDYLNHLEPPVKHMSFHAYIRKLTGGADKGKFVALENISCKIKSGCEGHLPWPNGICTKCQPSAITLNRQKYRHVDNIMFENHTVADRFLDFWRKTGNQHFGYLYGRYTEHKDIPLGIRAEVAAIYEPPQIGTQNSLELLEDPKAEVVDEIA	211	QPSAITLNRQKYRHVDNIMFENHTVADRFLDFWRKTGNQHFGYLYGRYTEHKDIPLGIRAEVAAIYEPPQIGTQNSLELLEDPKAEVVDEIAAKLGLRKVGWIFTDLVSEDTRKGTVRYSRNKDTYFLSSEECITAGDFQNKHPNMCRLSPDGHFGSKFVTAVATGGPDNQVHFEGYQVSNQCMALVRDECLLPCKDAPELGYAKESSSEQYVPDVFYKDVDKFGNEITQLARPLPVEYLIIDITTTFPKDPVYTFSISQNPFPIENRDVLGETQDFHSLATYLSQNTSSVFLDTISDFHLLLFLVTNEVMPLQDSISLLLEAVRTRNEELAQTWKRSEQWATIEQLCSTVGGQLPGLHEYGAVGGSTHTATAAMWACQHCTFMNQPGTGHCEMCSLPRT	10 20
EMC8_ヒトER膜タンパク質複合体サブユニット8	104	MPGVKLTTQAYCKMVLHGAKYPHCAVNGLLVAEKQKPRKEHLPLGGPGAHHTLFVDCIPLFHGTLALAPMLEVALTLIDSWCKDHSYVIAGYYQANERVKDASPNQVAEKVASRIAEGFSDTALIMVDNTKFTMDCVAPTIHVYEHHENRWRCRDPHHDYCEDWPEAQRISASLLDSRSYETLVDFDNHLDDIRNDWTNPEINKAVLHLC	212	TQAYCKMVLHGAKYPHCAVNGLLVAEKQKPRKEHLPLGGPGAHHTLFVDCIPLFHGTLALAPMLEVALTLIDSWCKDHSYVIAGYYQANERVKDASPNQVAEKVASRIAEGFSDTALIMVDNTKFTMDCVAPTIHVYEHHENRWRCRDPHHDYCEDWPEAQRISASLLDSRSYETLVDFDNHLDDIRNDWTNPEINKAVLHLC	
ABRX1_ヒトBRCA1-A複合体サブユニット Abraxas 1	105	MEGESTSAVLSGFVLGALAFQHLNTDSDTEGFLLGEVKGEAKNSITDSQMDDVEVVYTIDIQKYIPCYQLFSFYNSSGEVNEQALKKILSNVKKNVVGWYKFRRHSDQIMTFRERLLHKNLQEHFSNQDLVFLLLTPSIITESCSTHRLEHSLYKPQKGLFHRVPLVVANLGMSEQLGYKTVSGSCMSTGFSRAVQTHSSKFFEEDGSLKEVHKINEMYASLQEELKSICKKVEDSEQAVDKLVKDVNRLKREIEKRRGAQIQAAREKNIQKDPQENIFLCQALRTFFPNSEFLHSCVMS LKNRHVSKSSCNYNHHLDVVDNLTLMVEHTDIPEASPASTPQIIKHKALDLDDRWQFKRSRLLDTQDKRSKADTGSSNQDKASKMSSPETDEEIEKMKGFGEYSRSPTF	213	GFVLGALAFQHLNTDSDTEGFLLGEVKGEAKNSITDSQMDDVEVVYTIDIQKYIPCYQLFSFYNSSGEVNEQALKKILSNVKKNVVGWYKFRRHSDQIMTFRERLLHKNLQEHFSNQDLVFLLLTPSIITESCSTHRLEHSLYKPQKGLFHRVPLVVANLGMSEQLGYKTVSGSCMSTGFSRAVQTHSSKFFEEDGSLKEVHKINEMYASLQEELKSICKKVEDSEQAVDKLVKDVNRLKREIEKRRGAQIQAAREKNIQKDPQENIFLCQALRTFFPNSEFLHSCVMSLKNRHVSKSSCNYNHHLDVVDNLTLMVEHTDIPEASPASTPQIIKHKALDLDDRWQFKRSRLLDTQDKRSKADTGSSNQDKASKMSSPETDEEIEKMKGFGEYSRSPTF	30 40

【０２１７】

50

【表１－７１】

STALP_ヒトAMSH様プロテアーゼ	106	MDQPFTVNSLKKLAAMPDHTDVSLSPEERVRALSKLGCNITISEDITPRRYFRSGVEMERMASVYLEEGNLENAFVLYNKFITLFVEKLPNHRDYQQCAVPEKQDIMKKLKEIAFPRTDELKNDLLKKYNVEYQEYLQSKNKYKAEILKKLEHQRLIEAERKRIAQMRQQQLESEQFLFFEDQLKKQELARGQMRSQQTSGLSEQIDGSALSCFSTHQNNSLLNVFADQPNKSDATNYASHSPPVNRALTPAATLSAVQNLVVEGLRCVVLPEDLCHKFLQLAESNTVRGIETCGILCGKLTHNEFTITHVIVPKQSAGPDYCDMENVEELFNVQDQHDLLTLGWIHTHPTQTAFLSSVDLHTHCSYQLMLPEAIAIVCSPKHKDTGIFRLTNAGMLEVSACKKGFHPHTKEPRLFSICKHVLVKDIKIIVLDLR	214	VVLPEDLCHKFLQLAESNTVRGIETCGILCGKLTHNEFTITHVIVPKQSAGPDYCDMENVEELFNVQDQHDLLTLGWIHTHPTQTAFLSSVDLHTHCSYQLMLPEAIAIVCSPKHKDTGIFRLTNAGMLEVSACKKGFHPHTKEPRLFSICKHVLVKDIKIIVLDLR
CSN6_ヒトCOP9シグナロソーム複合体サブユニット6	107	MAAAAAAAAATNGTGGSSGMEVDAAVVPSVMACGVTGSVSVALHPLVILNISDHWIRMRSQEGRPVQVIGALIGKQEGRNIEVMNSFELLSHTVEEKIIIDKEYYYTKEEQFKQVFKELEFLGWYTTGGPPDPSDIHVHKQVCEIIESPLFLKLNPMTKHTDLPVSVFESVIDIINGEATMLFAELTYTLATEEAERIGVDHVARMTATGSGENSTVAEHLIAQHSAIKMLHSRVKLILEYVKASEAGEVPFNHEILREAYALCHCLPVLSTDKFKTDFYDQCNDVGLMAYLGTITKTCNTMNQFVNKFNVLYDRQGIGRRMRGLFF	215	VALHPLVILNISDHWIRMRSQEGRPVQVIGALIGKQEGRNIEVMNSFELLSHTVEEKIIIDKEYYYTKEEQFKQVFKELEFLGWYTTGGPPDPSDIHVHKQVCEIIESPLFLKLNPMTKHTDLPVSVFESVIDIINGEATMLFAELTYTLATEEAERIGVDHVARMTATGSGENSTVAEHLIAQHSAIKMLHSRVKLILEYVKASEAGEVPFNHEILREAYALCHCLPVLSTDKFKTDFYDQCNDVGLMAYLGTITKTCNTMNQFVNKFNVLYDRQGIGRRMRGLFF
EIF3F_ヒト真核生物翻訳開始因子3サブユニットF	108	MATPAVPVSAPPATPTPVPAAAPASVPAPTPAPAAAPVPAAAPASSSDPAAAAAATAAPGQTPASAQAPAQTPAPALPGPALPGPFPGGRVVRLHPVILASIVDSYERRNEGAARVIGTLLGTVDKHSVEVTNCFSVPHNESEDEVAVDMEFAKNMYELHKKVSPNELILGWYATGHDITEHSVLIHEYYSREAPNPIHLTVDTSLQNGRMSIKAYVSTLMGVPGRTMGVMFTPLTVKYAYYDTERIGVDLIMKTCFSPNRVIGLSSDLQQVGGASARIQDALSTVLQYAEDVLSGKVSADNTVGRFLMSLVNQVPKIVPDDFETMLNSNINDLLMVTYLANLTQSQIALNEKLVNL	216	VRLHPVILASIVDSYERRNEGAARVIGTLLGTVDKHSVEVTNCFSVPHNESEDEVAVDMEFAKNMYELHKKVSPNELILGWYATGHDITEHSVLIHEYYSREAPNPIHLTVDTSLQNGRMSIKAYVSTLMGVPGRTMGVMFTPLTVKYAYYDTERIGVDLIMKTCFSPNRVIGLSSDLQQVGGASARIQDALSTVLQYAEDVLSGKVSADNTVGRFLMSLVNQVPKIVPDDFETMLNSNINDLLMVTYLANLTQSQIALNEKLVNL

【０２１８】

【表１－７２】

PSMD7_ヒト 26S プロテアソーム非 ATP アーゼ調節サブユニット 7	109	MPELAVQKVVVHPLVLLSVVDHFNRIGKVGNQKRVVGVLLGSWQKKVLDVSNSFAVPFDEDDKDDSVWFLDHDYLENMYGMFKKVNARERIVGWYHTGPKLHKNDIAINELMKRYCPNSVLVIIDVKPKDLGLPTEEAYISVEEVHDDGTPTSKTFEHVTSEIGAEEAEEVGVEHLLRDIKDTTVGTLSQRITNQVHGLKGLNSKLLDIRSYLEKVATGKLPINHQIIYQLQDVFNLLPDVSLQEFVKAFYLKTNDQMVVVYLASLIRSVVALHNLINNKIANRDAEKKEGQEKEESKKDRKEDKEKDKDKEKSDVKKEEKKEKK	217	VVVHPLVLLSVVDHFNRIGKVGNQKRVVGVLLGSWQKKVLDVSNSFAVPFDEDDKDDSVWFLDHDYLENMYGMFKKVNARERIVGWYHTGPKLHKNDIAINELMKRYCPNSVLVIIDVKPKDLGLPTEAYISVEEVHDDGTPTSKTFEHVTSEIGAEEAEEVGVEHLLRDIKDTTVGTLSQRITNQVHGLKGLNSKLLDIRSYLEKVATGKLPINHQIIYQLQDVFNLLPDVSLQEFVKAFYLKTNDQMVVVYLASLIRSVVALHNLINNKIANRDAEKKEGQEKEESKKDRKEDKEKDKDKEKSDVKKEEKKEKK
EIF3H_ヒト真核生物翻訳開始因子 3 サブユニット H	110	MASRKEGTGSTATSSSSTAGAAGKGKGKGGSGDSAVKQVQIDGLVVLKIIKHYQEEGQGTEVVQGVLLGLVVEDRLEITNCFPFPQHTEDDADFDEVQYQMEMMRSLRHVNIDHLHVGWYQSTYYGSFVTRALLDSQFSYQHAIEESVVLIYDPIKTAQGSLSLKAYRLTPKLMEVCKEKDFSPEALKKANITFEYMFEEVPIVIKNSHLINVLMWELEKKSAVADKHELLSLASSNHLG KNLQLLMDRVDEMSQDIVKYNTYMRNTSKQQQQKHQYQQRRQQENMQRQSRGEPPLPEEDLSKLFKPPQPPARMDSLLIAGQINTYCQNIKEFTAQNLGKLFMAQALQEYNN	218	VQIDGLVVLKIIKHYQEEGQGTEVVQGVLLGLVVEDRLEITNCFPFPQHTEDDADFDEVQYQMEMMRSLRHVNIDHLHVGWYQSTYYGSFVTRALLDSQFSYQHAIEESVVLIYDPIKTAQGSLSLKAYRLTPKLMEVCKEKDFSPEALKKANITFEYMFEEVPIVIKNSHLINVLMWELEKKSAVADKHELLSLASSNHLGKNLQLLMDRVDEMSQDIVKYNTYMRNTSKQQQQKHQYQQRRQQENMQRQSRGEPPLPEEDLSKLFKPPQPPARMDSLLIAGQINTYCQNIKEFTAQNLGKLFMAQALQEYNN
CSN5_ヒト COP9 シグナロソーム複合体サブユニット 5	111	MAASGSGMAQKTWELANNMQEAQSIDEIYKYDKKQQQEILAAKPWTKDHHYFKYCKISALALLKMVMHARSGGNLEVMGLMLGKVDGETMIIMDSFALPVEGTETRVNAQAAAYEYMAAYIENAKQVGRLENAIGWYHSHPGYGCWLSGIDVSTQMLNQQFQEPFVAVVIDPTRTISAGKVNLGAFRTYPKGYKPPDEGPSEYQTIPLNKIEDFGVHCKQYYALEVSYFKSSLDRKLLELLWNKYWVNTLSSSSLLTNADYTTGQVFDLSEKLEQSEAQLGRGSFMLGLETHDRKSEDKLAKATRDSCKTTIEAIHGLMSQVIKDKLFNQINIS	219	YCKISALALLKMVMHARSGGNLEVMGLMLGKVDGETMIIMDSFALPVEGTETRVNAQAAAYEYMAAYIENAKQVGRLENAIGWYHSHPGYGCWLSGIDVSTQMLNQQFQEPFVAVVIDPTRTISAGKVNLGAFRTYPKGYKPPDEGPSEYQTIPLNKIEDFGVHCKQYYALEVSYFKSSLDRKLLELLWNKYWVNTLSSSSLLTNADYTTGQVFDLSEKLEQSEAQLGRGSFMLGLETHDRKSEDKLAKATRDSCKTTIEAIHGLMSQVIKDKLFNQINIS
BRCC3_ヒト Lys-63-特異的脱ユビキチン化酵素 BRCC36	112	MAVQVVQAVQAVHLESDAFLVCLNHALSTEKEEVMGLCIGELNDDTRSDSKFAYTGTEMRTVAEKVDAVRIVHIHSVIILRRSDKRKDRVEISPEQLSAASTEAERLAELTGRPMRVVGWYHSHPHITVWPSHVDVRTQAMYQMMDQGFVGLIFSCFIEDKNTKTGRVLYTCFQSIQAQKSSESLHGPRDFWSSSQHISIEGQKEEERYERIEIPIHIVPHVTIGKVCLESAVELPKILCQEEQDAYRRIHSLTHLDSVTKIHNGSVFTKNLCSQMSAVSGPLLQWLEDRLEQNQQHLQELQQEKEELMQELSSLE	220	VHLESDAFLVCLNHALSTEKEEVMGLCIGELNDDTRSDSKFAYTGTEMRTVAEKVDAVRIVHIHSVIILRRSDKRKDRVEISPEQLSAASTEAERLAELTGRPMRVVGWYHSHPHITVWPSHVDVRTQAMYQMMDQGFVGLIFSCFIEDKNTKTGRVLYTCFQSIQAQKSSESLHGPRDFWSSSQHISIEGQKEEERYERIEIPIHIVPHVTIGKVCLESAVELPKILCQEEQDAYRRIHSLTHLDSVTKIHNGSVFTKNLCSQMSAVSGPLLQWLEDRLEQNQQHLQELQQEKEELMQELSSLE

【０２１９】

５．３．２　ターゲティングドメイン

一部の実施形態では、ターゲティングドメインは、標的核タンパク質に特異的に結合するターゲティング部分を含む。一部の実施形態では、ターゲティング部分は、抗体（またはその抗原結合断片）を含む。一部の実施形態では、抗体は、完全長抗体、単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）、（ｓｃＦｖ）$_2$、ｓｃＦｖ－Ｆｃ、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、（Ｆａｂ’）$_2$、Ｆ（ｖ）、単一ドメイン抗体、単鎖抗体、ＶＨＨ、または（ＶＨＨ）$_2$である。一部の実施形態では、ターゲティング部分は、ＶＨＨを含む。一部の実施形態では、ターゲティング部分は、（ＶＨＨ）$_2$を含む。

【０２２０】
一部の実施形態では、ターゲティング部分は、野生型標的核タンパク質に特異的に結合する。一部の実施形態では、ターゲティング部分は、野生型標的核タンパク質に特異的に結合するが、遺伝性疾患に関連する標的核タンパク質のバリアントには特異的に結合しない。一部の実施形態では、ターゲティング部分は、標的核タンパク質の天然バリアントに特異的に結合する。一部の実施形態では、ターゲティング部分は、遺伝性疾患（例えば、本明細書に記載される遺伝性疾患）に関連する標的核タンパク質の天然バリアントに特異的に結合する。一部の実施形態では、ターゲティング部分は、遺伝性疾患（例えば、本明細書に記載される遺伝性疾患）の原因である、標的核タンパク質の天然バリアントに特異的に結合する。一部の実施形態では、ターゲティング部分は、機能喪失型バリアントである、標的核タンパク質の天然バリアントと特異的に結合する。一部の実施形態では、ターゲティング部分は、遺伝性疾患（例えば本明細書に記載される遺伝性疾患）に関連する機能喪失型バリアントである標的核タンパク質の天然バリアントと特異的に結合する。一部の実施形態では、ターゲティング部分は、遺伝性疾患（例えば、本明細書に記載される遺伝性疾患）を引き起こす機能喪失型バリアントである標的核タンパク質の天然バリアントと特異的に結合する。

【０２２１】
５．３．２．１　例示的な標的核タンパク質

一部の実施形態では、ターゲティング部分は、標的核タンパク質（例えば、本明細書に記載される核タンパク質）と特異的に結合する。例示的な標的核タンパク質には、クロモドメイン－ヘリカーゼ－ＤＮＡ結合タンパク質２（ＣＨＤ２）、アルギニン－グルタミン酸ジペプチドリピートタンパク質（ＲＥＲＥ）、サイクリン依存性キナーゼ様５（ＣＤＫＬ５）、メチル－ＣｐＧ結合タンパク質２（ＭＥＣＰ２）、ヒストン－リジンＮ－メチルトランスフェラーゼ２Ｄ（ＫＭＴ２Ｄ）、ヒストン－リジンＮ－メチルトランスフェラーゼＳＥＴＤ５（ＳＥＴＤ５）、ジンクフィンガーＥ－ボックス結合ホメオボックス２（ＺＥＢ２）、およびカルモジュリン結合転写活性化因子１（ＣＡＭＴＡ１）、シナプス機能調節因子ＦＭＲ１（ＦＭＲ１）、プレ－ｍＲＮＡ－プロセシング－スプライシング因子８（ＰＲＰＦ８）、レチノイン酸誘導タンパク質１（ＲＡＩ１）、ＣＲＥＢ結合タンパク質（ＣＲＥＢＢＰ）、ニューロフィブロミン１（ＮＦ１）、ヒストン－リジンＮ－メチルトランスフェラーゼ２Ａ（ＫＭＴ２Ａ）、クロモドメイン－ヘリカーゼ－ＤＮＡ結合タンパク質４（ＣＨＤ４）、Ｈ３リジン－３６特異的ヒストン－リジンＮ－メチルトランスフェラーゼ（ＮＳＤ１）、ＲＮＡポリメラーゼＩＩ転写メディエーターサブユニット１３様（ＭＥＤ１３Ｌ）、染色体構造維持タンパク質１Ａ（ＳＭＣ１Ａ）、高可能性グローバル転写活性化因子ＳＮＦ２Ｌ２（ＳＭＡＲＣＡ２）、ＡＴリッチ相互作用ドメイン含有タンパク質１Ｂ（ＡＲＩＤ１Ｂ）、ＺＮＦドメインを有するｐｏｇｏ転移因子（ＰＯＧＺ）、ヒストンアセチルトランスフェラーゼＫＡＴ６Ｂ（ＫＡＴ６Ｂ）、ＡＴ－フックＤＮＡ結合モチーフ含有タンパク質１（ＡＨＤＣ１）、ヒストンアセチルトランスフェラーゼｐ３００（ＥＰ３００）、ＩＱモチーフおよびＳＥＣ７ドメイン含有タンパク質２（ＩＱＳＥＣ２）、転写因子２０（ＴＣＦ２０）、推定ポリコーム群タンパク質ＡＳＸＬ３（ＡＳＸＬ３）、ならびにヒストンアセチルトランスフェラーゼＫＡＴ６Ａ（ＫＡＴ６Ａ）が含まれるが、それに限定されない。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＣＨＤ２である。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＲＥＲＥである。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＣＤＫＬ５である。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＭＥＣＰ２である。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＫＭＴ２Ｄである。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＳＥＴＤ５である。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＺＥＢ２である。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＣＡＭＴＡ１である。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＦＭＲ１である。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＰＲＰＦ８である。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＲＡＩ１である。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＣＲＥＢＢＰである。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＮＦ１である。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＫＭＴ２Ａである。

一部の実施形態では、標的核タンパク質はＣＨＤ４である。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＮＳＤ１である。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＭＥＤ１３Ｌである。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＳＭＣ１Ａである。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＳＭＡＲＣＡ２である。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＡＲＩＤ１Ｂである。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＰＯＧＺである。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＫＡＴ６Ｂである。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＡＨＤＣ１である。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＥＰ３００である。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＩＱＳＥＣ２である。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＴＣＦ２０である。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＡＳＸＬ３である。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＫＡＴ６Ａである。

【０２２２】

一部の実施形態では、標的核タンパク質は、配列番号２２１のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的核タンパク質は、配列番号２２２のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的核タンパク質は、配列番号２２３のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的核タンパク質は、配列番号２２４のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的核タンパク質は、配列番号２２５のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的核タンパク質は、配列番号２２６のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的核タンパク質は、配列番号２２７のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的核タンパク質は、配列番号２２８のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的核タンパク質は、配列番号２２９のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的核タンパク質は、配列番号２３０のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的核タンパク質は、配列番号２３１のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的核タンパク質は、配列番号２３２のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的核タンパク質は、配列番号２３３のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的核タンパク質は、配列番号２３４のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的核タンパク質は、配列番号２３５のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的核タンパク質は、配列番号２３６のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％

、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的核タンパク質は、配列番号２３７のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的核タンパク質は、配列番号２３８のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的核タンパク質は、配列番号２３９のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的核タンパク質は、配列番号２４０のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的核タンパク質は、配列番号２４１のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的核タンパク質は、配列番号２４２のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的核タンパク質は、配列番号２４３のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的核タンパク質は、配列番号２４４のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的核タンパク質は、配列番号２４５のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的核タンパク質は、配列番号２４６のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的核タンパク質は、配列番号２４７のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的核タンパク質は、配列番号２４８のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的核タンパク質は、配列番号４２４のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的核タンパク質は、配列番号４２５のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的核タンパク質は、配列番号４２６のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２２３】

下記の表２は、本明細書に記載される融合タンパク質を利用して脱ユビキチン化のためにターゲティングするための例示的なタンパク質の野生型アミノ酸配列を提供する。

【０２２４】

【表２－１】

表 2. 本明細書に記載される融合タンパク質を利用して脱ユビキチン化のためにターゲティングするための例示的な核タンパク質のアミノ酸配列および例示的な疾患関連性

説明	疾患関連性	配列番号	WT アミノ酸配列
クロモドメイン-ヘリカーゼ-DNA 結合タンパク質 2 (CHD2)	小児期発症てんかん性脳症	221	MMRNKDKSQEEDSSLHSNASSHSASEEASGSDSGSQSESEQGS DPGSGHGSESNSSSESSESQSESESESAGSKSQPVLPEAKEKP ASKKERIADVKKMWEEYPDVYGVRRSNRSRQEPSRFNIKEEAS SGSESGSPKRRGQRQLKKQEKWKQEPSEDEQEQGTSAESEPEQ KKVKARRPVPRRTVPKPRVKKQPKTQRGKRKKQDSSDEDDDDD EAPKRQTRRRAAKNVSYKEDDDFETDSDDLIEMTGEGVDEQQD NSETIEKVLDSRLGKKGATGASTTVYAIEANGDPSGDFDTEKD EGEIQYLIKWKGWSYIHSTWESEESLQQQKVKGLKKLENFKKK EDEIKQWLGKVSPEDVEYFNCQQELASELNKQYQIVERVIAVK TSKSTLGQTDFPAHSRKPAPSNEPEYLCKWMGLPYSECSWEDE ALIGKKFQNCIDSFHSRNNSKTIPTRECKALKQRPRFVALKKQ PAYLGGENLELRDYQLEGLNWLAHSWCKNNSVILADEMGLGKT IQTISFLSYLFHQHQLYGPFLIVVPLSTLTSWQREFEIWAPEI NVVVYIGDLMSRNTIREYEWIHSQTKRLKFNALITTYEILLKD KTVLGSINWAFLGVDEAHRLKNDDSLLYKTLIDFKSNHRLLIT GTPLQNSLKELWSLLHFIMPEKFEFWEDFEEDHGKGRENGYQS LHKVLEPFLLRRVKKDVEKSLPAKVEQILRVEMSALQKQYYKW ILTRNYKALAKGTRGSTSGFLNIVMELKKCCNHCYLIKPPEEN ERENGQEILLSLIRSSGKLILLDKLLTRLRERGNRVLIFSQMV RMLDILAEYLTIKHYPFQRLDGSIKGEIRKQALDHFNADGSED FCFLLSTRAGGLGINLASADTVVIFDSDWNPQNDLQAQARAHR IGQKKQVNIYRLVTKGTVEEEIIERAKKKMVLDHLVIQRMDTT GRTILENNSGRSNSNPFNKEELTAILKFGAEDLFKELEGEESE PQEMDIDEILRLAETRENEVSTSATDELLSQFKVANFATMEDE EELEERPHKDWDEIIPEEQRKKVEEEERQKELEEIYMLPRIRS STKKAQTNDSDSDTESKRQAQRSSASESETEDSDDDKKPKRRG RPRSVRKDLVEGFTDAEIRRFIKAYKKFGLPLERLECIARDAE LVDKSVADLKRLGELIHNSCVSAMQEYEEQLKENASEGKGPGK RRGPTIKISGVQVNVKSIIQHEEEFEMLHKSIPVDPEEKKKYC LTCRVKAAHFDVEWGVEDDSRLLLGIYEHGYGNWELIKTDPEL KLTDKILPVETDKKPQGKQLQTRADYLLKLLRKGLEKKGAVTG GEEAKLKKRKPRVKKENKVPRLKEEHGIELSSPRHSDNPSEEG EVKDDGLEKSPMKKKQKKKENKENKEKQMSSRKDKEGDKERKK SKDKKEKPKSGDAKSSSKSKRSQGPVHITAGSEPVPIGEDEDD DLDQETFSICKERMRPVKKALKQLDKPDKGLNVQEQLEHTRNC LLKIGDRIAECLKAYSDQEHIKLWRRNLWIFVSKFTEFDARKL HKLYKMAHKKRSQEEEEQKKKDDVTGGKKPFRPEASGSSRDSL ISQSHTSHNLHPQKPHLPASHGPQMHGHPRDNYNHPNKRHFSN ADRGDWQRERKFNYGGGNNNPPWGSDRHHQYEQHWYKDHHYGD RRHMDAHRSGSYRPNNMSRKRPYDQYSSDRDHRGHRDYYDRHH HDSKRRRSDEFRPQNYHQQDFRRMSDHRPAMGYHGQGPSDHYR SFHTDKLGEYKQPLPPLHPAVSDPRSPPSQKSPHDSKSPLDHR SPLERSLEQKNNPDYNWNVRKT

【０２２５】

【表２－２】

アルギニン-グルタミン酸ジペプチドリピートタンパク質(RERE)	1p36 欠失症候群	222	MTADKDKDKDKEKDRDRDRDREREKRDKARESENSRPRRSCTL EGGAKNYAESDHSEDEDNDNNSATAEESTKKNKKKPPKKKSRY ERTDTGEITSYITEDDVVYRPGDCVYIESRRPNTPYFICSIQD FKLVHNSQACCRSPTPALCDPPACSLPVASQPPQHLSEAGRGP VGSKRDHLLMNVKWYYRQSEVPDSVYQHLVQDRHNENDSGREL VITDPVIKNRELFISDYVDTYHAAALRGKCNISHFSDIFAARE FKARVDSFFYILGYNPETRRLNSTQGEIRVGPSHQAKLPDLQP FPSPDGDTVTQHEELVWMPGVNDCDLLMYLRAARSMAAFAGMC DGGSTEDGCVAASRDDTTLNALNTLHESGYDAGKALQRLVKKP VPKLIEKCWTEDEVKRFVKGLRQYGKNFFRIRKELLPNKETGE LITFYYYWKKTPEAASSRAHRRHRRQAVFRRIKTRTASTPVNT PSRPPSSEFLDLSSASEDDFDSEDSEQELKGYACRHCFTTTSK DWHHGGRENILLCTDCRIHFKKYGELPPIEKPVDPPPFMFKPV KEEDDGLSGKHSMRTRRSRGSMSTLRSGRKKQPASPDGRTSPI NEDIRSSGRNSPSAASTSSNDSKAETVKKSAKKVKEEASSPLK SNKRQREKVASDTEEADRTSSKKTKTQEISRPNSPSEGEGESS DSRSVNDEGSSDPKDIDQDNRSTSPSIPSPQDNESDSDSSAQQ QMLQAQPPALQAPTGVTPAPSSAPPGTPQLPTPGPTPSATAVP PQGSPTASQAPNQPQAPTAPVPHTHIQQAPALHPQRPPSPHPP PHPSPHPPLQPLTGSAGQPSAPSHAQPPLHGQGPPGPHSLQAG PLLQHPGPPQPFGLPPQASQGQAPLGTSPAAAYPHTSLQLPAS QSALQSQQPPREQPLPPAPLAMPHIKPPPTTPIPQLPAPQAHK HPPHLSGPSPFSMNANLPPPPALKPLSSLSTHHPPSAHPPPLQ LMPQSQPLPSSPAQPPGLTQSQNLPPPPASHPPTGLHQVAPQP PFAQHPFVPGGPPPITPPTCPSTSTPPAGPGTSAQPPCSGAAA SGGSIAGGSSCPLPTVQIKEEALDDAEEPESPPPPPRSPSPEP TVVDTPSHASQSARFYKHLDRGYNSCARTDLYFMPLAGSKLAK KREEAIEKAKREAEQKAREERERERERERERERERERERERAER AAKASSSAHEGRLSDPQLSGPGHMRPSFEPPPTTIAAVPPYIG PDTPALRTLSEYARPHVMSPTNRNHPFYMPLNPTDPLLAYHMP GLYNVDPTIRERELRREREIRREREIRERELRERMKPGFEVKPPE LDPLHPAANPMEHFARHSALTIPPTAGPHPFASFHPGLNPLER ERLALAGPQLRPEMSYPDRLAAERIHAERMASLTSDPLARLQM FNVTPHHHQHSHIHSHLHLHQQDPLHQGSAGPVHPLVDPLTAG PHLARFPYPPGTLPNPLLGQPPHEHEMLRHPVFGTPYPRDLPG AIPPPMSAAHQLQAMHAQSAELQRLAMEQQWLHGHPHMHGGHL PSQEDYYSRLKKEGDKQL

【０２２６】

【表２－３】

サイクリン依存性キナーゼ様 5(CDKL5)	早期乳児てんかん性脳症 2 型	223	MKIPNIGNVMNKFEILGVVGEGAYGVVLKCRHKETHEIVAIKK FKDSEENEEVKETTLRELKMLRTLKQENIVELKEAFRRRGKLY LVFEYVEKNMLELLEEMPNGVPPEKVKSYIYQLIKAIHWCHKN DIVHRDIKPENLLISHNDVLKLCDFGFARNLSEGNNANYTEYV ATRWYRSPELLLGAPYGKSVDMWSVGCILGELSDGQPLFPGES EIDQLFTIQKVLGPLPSEQMKLFYSNPRFHGLRFPAVNHPQSL ERRYLGILNSVLLDLMKNLLKLDPADRYLTEQCLNHPTFQTQR LLDRSPSRSAKRKPYHVESSTLSNRNQAGKSTALQSHHRSNSK DIQNLSVGLPRADEGLPANESFLNGNLAGASLSPLHTKTYQAS SQPGSTSKDLTNNNIPHLLSPKEAKSKTEFDFNIDPKPSEGPG TKYLKSNSRSQQNRHSFMESSQSKAGTLQPNEKQSRHSYIDTI PQSSRSPSYRTKAKSHGALSDSKSVSNLSEARAQIAEPSTSRY FPSSCLDLNSPTSPTPTRHSDTRTLLSPSGRNNRNEGTLDSRR TTTRHSKTMEELKLPEHMDSSHSHSLSAPHESFSYGLGYTSPF SSQQRPHRHSMYVTRDKVRAKGLDGSLSIGQGMAARANSLQLL SPQPGEQLPPEMTVARSSVKETSREGTSSFHTRQKSEGGVYHD PHSDDGTAPKENRHLYNDPVPRRVGSFYRVPSPRPDNSFHENN VSTRVSSLPSESSSGTNHSKRQPAFDPWKSPENISHSEQLKEK EKQGFFRSMKKKKKKSQTVPNSDSPDLLTLQKSIHSASTPSSR PKEWRPEKISDLQTQSQPLKSLRKLLHLSSASNHPASSDPRFQ PLTAQQTKNSFSEIRIHPLSQASGGSSNIRQEPAPKGRPALQL PGQMDPGWHVSSVTRSATEGPSYSEQLGAKSGPNGHPYNRTNR SRMPNLNDLKETAL
メチル-CpG 結合タンパク質 2 (MECP2)	レット症候群	224	MVAGMLGLREEKSEDQDLQGLKDKPLKFKKVKKDKKEEKEGKH EPVQPSAHHSAEPAEAGKAETSEGSGSAPAVPEASASPKQRRS IIRDRGPMYDDPTLPEGWTRKLKQRKSGRSAGKYDVYLINPQG KAFRSKVELIAYFEKVGDTSLDPNDFDFTVTGRGSPSRREQKP PKKPKSPKAPGTGRGRGRPKGSGTTRPKAATSEGVQVKRVLEK SPGKLLVKMPFQTSPGGKAEGGGATTSTQVMVIKRPGRKRKAE ADPQAIPKKRGRKPGSVVAAAAAEAKKKAVKESSIRSVQETVL PIKKRKTRETVSIEVKEVVKPLLVSTLGEKSGKGLKTCKSPGR KSKESSPKGRSSSASSPPKKEHHHHHHHSESPKAPVPLLPPLP PPPPEPESSEDPTSPPEPQDLSSSVCKEEKMPRGGSLESDGCP KEPAKTQPAVATAATAAEKYKHRGEGERKDIVSSSMPRPNREE PVDSRTPVTERVS

【０２２７】

【表２－４】

ヒストン-リジン N-メチルトランスフェラーゼ 2D (KMT2D)	歌舞伎症候群 1	225	MDSQKLAGEDKDSEPAADGPAASEDPSATESDLPNPHVGEVSV LSSGSPRLQETPQDCSGGPVRRCALCNCGEPSLHGQRELRRFE LPFDWPRCPVVSPGGSPGPNEAVLPSEDLSQIGFPEGLTPAHL GEPGGSCWAHHWCAAWSAGVWGQEGPELCGVDKAIFSGISQRC SHCTRLGASIPCRSPGCPRLYHFPCATASGSFLSMKTLQLLCP EHSEGAAYLEEARCAVCEGPGELCDLFFCTSCGHHYHGACLDT ALTARKRAGWQCPECKVCQACRKPGNDSKMLVCETCDKGYHTF CLKPPMEELPAHSWKCKACRVCRACGAGSAELNPNSEWFENYS LCHRCHKAQGGQTIRSVAEQHTPVCSRFSPPEPGDTPTDEPDA LYVACQGQPKGGHVTSMQPKEPGPLQCEAKPLGKAGVQLEPQL EAPLNEEMPLLPPPEESPLSPPPEESPTSPPPEASRLSPPPEE LPASPLPEALHLSRPLEESPLSPPPEESPLSPPPESSPFSPLE ESPLSPPEESPPSPALETPLSPPPEASPLSPPFEESPLSPPPE ELPTSPPPEASRLSPPPEESPMSPPPEESPMSPPPEASRLFPP FEESPLSPPPEESPLSPPPEASRLSPPPEDSPMSPPPEESPMS PPPEVSRLSPLPVVSRLSPPPEESPLSPPPEESPTSPPPEASR LSPPPEDSPTSPPPEDSPASPPPEDSLMSLPLEESPLLPLPEE PQLCPRSEGPHLSPRPEEPHLSPRPEEPHLSPQAEEPHLSPQP EEPCLCAVPEEPHLSPQAEGPHLSPQPEELHLSPQTEEPHLSP VPEEPCLSPQPEESHLSPQSEEPCLSPRPEESHLSPELEKPPL SPRPEKPPEEPGQCPAPEELPLFPPPGEPSLSPLLGEPALSEP GEPPLSPLPEELPLSPSGEPSLSPQLMPPDPLPPPLSPIITAA APPALSPLGELEYPFGAKGDSDPESPLAAPILETPISPPPEAN CTDPEPVPPMILPPSPGSPVGPASPILMEPLPPQCSPLLQHSL VPQNSPPSQCSPPALPLSVPSPLSPIGKVVGVSDEAELHEMET EKVSEPECPALEPSATSPLPSPMGDLSCPAPSPAPALDDFSGL GEDTAPLDGIDAPGSQPEPGQTPGSLASELKGSPVLLDPEELA PVTPMEVYPECKQTAGQGSPCEEQEEPRAPVAPTPPTLIKSDI VNEISNLSQGDASASFPGSEPLLGSPDPEGGGSLSMELGVSTD VSPARDEGSLRLCTDSLPETDDSLLCDAGTAISGGKAEGEKGR RRSSPARSRIKQGRSSSFPGRRRPRGGAHGGRGRGRARLKSTA SSIETLVVADIDSSPSKEEEEEDDDTMQNTVVLFSNTDKFVLM QDMCVVCGSFGRGAEGHLLACSQCSQCYHPYCVNSKITKVMLL KGWRCVECIVCEVCGQASDPSRLLLCDDCDISYHTYCLDPPLL TVPKGGWKCKWCVSCMQCGAASPGFHCEWQNSYTHCGPCASLV TCPICHAPYVEEDLLIQCRHCERWMHAGCESLFTEDDVEQAAD EGFDCVSCQPYVVKPVAPVAPPELVPMKVKEPEPQYFRFEGVW LTETGMALLRNLTMSPLHKRRQRRGRLGLPGEAGLEGSEPSDA LGPDDKKDGDLDTDELLKGEGGVEHMECEIKLEGPVSPDVEPG KEETEESKKRKRKPYRPGIGGFMVRQRKSHTRTKKGPAAQAEV LSGDGQPDEVIPADLPAEGAVEQSLAEGDEKKKQQRRGRKKSK LEDMFPAYLQEAFFGKELLDLSRKALFAVGVGRPSFGLGTPKA KGDGGSERKELPTSQKGDDGPDIADEESRGLEGKADTPGPEDG

【０２２８】

【表２－５】

			GVKASPVPSDPEKPGTPGEGMLSSDLDRISTEELPKMESKDLQ QLFKDVLGSEREQHLGCGTPGLEGSRTPLQRPFLQGGLPLGNL PSSSPMDSYPGLCQSPFLDSRERGGFFSPEPGEPDSPWTGSGG TTPSTPTTPTTEGEGDGLSYNQRSLQRWEKDEELGQLSTISPV LYANINFPNLKQDYPDWSSRCKQIMKLWRKVPAADKAPYLQKA KDNRAAHRINKVQKQAESQINKQTKVGDIARKTDRPALHLRIP PQPGALGSPPPAAAPTIFIGSPTTPAGLSTSADGFLKPPAGSV PGPDSPGELFLKLPPQVPAQVPSQDPFGLAPAYPLEPRFPTAP PTYPPYPSPTGAPAQPPMLGASSRPGAGQPGEFHTTPPGTPRH QPSTPDPFLKPRCPSLDNLAVPESPGVGGGKASEPLLSPPPFG ESRKALEVKKEELGASSPSYGPPNLGFVDSPSSGTHLGGLELK TPDVFKAPLTPRASQVEPQSPGLGLRPQEPPPAQALAPSPPSH PDIFRPGSYTDPYAQPPLTPRPQPPPPESCCALPPRSLPSDPF SRVPASPQSQSSSQSPLTPRPLSAEAFCPSPVTPRFQSPDPYS RPPSRPQSRDPFAPLHKPPRPQPPEVAFKAGSLAHTSLGAGGF PAALPAGPAGELHAKVPSGQPPNFVRSPGTGAFVGTPSPMRFT FPQAVGEPSLKPPVPQPGLPPPHGINSHFGPGPTLGKPQSTNY TVATGNFHPSGSPLGPSSGSTGESYGLSPLRPPSVLPPPAPDG SLPYLSHGASQRSGITSPVEKREDPGTGMGSSLATAELPGTQD PGMSGLSQTELEKQRQRQRLRELLIRQQIQRNTLRQEKETAAA AAGAVGPPGSWGAEPSSPAFEQLSRGQTPFAGTQDKSSLVGLP PSKLSGPILGPGSFPSDDRLSRPPPPATPSSMDVNSRQLVGGS QAFYQRAPYPGSLPLQQQQQQLWQQQQATAATSMRFAMSARFP STPGPELGRQALGSPLAGISTRLPGPGEPVPGPAGPAQFIELR HNVQKGLGPGGTPFPGQGPPQRPRFYPVSEDPHRLAPEGLRGL AVSGLPPQKPSAPPAPELNNSLHPTPHTKGPTLPTGLELVNRP PSSTELGRPNPLALEAGKLPCEDPELDDDFDAHKALEDDEELA HLGLGVDVAKGDDELGTLENLETNDPHLDDLLNGDEFDLLAYT DPELDTGDKKDIFNEHLRLVESANEKAEREALLRGVEPGPLGP EERPPPAADASEPRLASVLPEVKPKVEEGGRHPSPCQFTIATP KVEPAPAANSLGLGLKPGQSMMGSRDTRMGTGPFSSSGHTAEK ASFGATGGPPAHLLTPSPLSGPGGSSLLEKFELESGALTLPGG PAASGDELDKMESSLVASELPLLIEDLLEHEKKELQKKQQLSA QLQPAQQQQQQQQQHSLLSAPGPAQAMSLPHEGSSPSLAGSQQ QLSLGLAGARQPGLPQPLMPTQPPAHALQQRLAPSMAMVSNQG HMLSGQHGGQAGLVPQQSSQPVLSQKPMGTMPPSMCMKPQQLA MQQQLANSFFPDTDLDKFAAEDIIDPIAKAKMVALKGIKKVMA QGSIGVAPGMNRQQVSLLAQRLSGGPSSDLQNHVAAGSGQERS AGDPSQPRPNPPTFAQGVINEADQRQYEEWLFHTQQLLQMQLK VLEEQIGVHRKSRKALCAKQRTAKKAGREFPEADAEKLKLVTE QQSKIQKQLDQVRKQQKEHTNLMAEYRNKQQQQQQQQQQQQQQ HSAVLALSPSQSPRLLTKLPGQLLPGHGLQPPQGPPGGQAGGL RLTPGGMALPGQPGGPFLNTALAQQQQQQHSGGAGSLAGPSGG FFPGNLALRSLGPDSRLLQERQLQLQQQRMQLAQKLQQQQQQQ

【０２２９】

【表２－６】

			QQQQHLLGQVAIQQQQQQGPGVQTNQALGPKPQGLMPPSSHQG LLVQQLSPQPPQGPQGMLGPAQVAVLQQQHPGALGPQGPHRQV LMTQSRVLSSPQLAQQGQGLMGHRLVTAQQQQQQQQHQQQGSM AGLSHLQQSLMSHSGQPKLSAQPMGSLQQLQQQQQLQQQQQLQ QQQQQQLQQQQQLQQQQLQQQQQQQQLQQQQQQQLQQQQQQLQ QQQQQQQQQQFQQQQQQQQMGLLNQSRTLLSPQQQQQQQVALGP GMPAKPLQHFSSPGALGPTLLLTGKEQNTVDPAVSSEATEGPS THQGGPLAIGTTPESMATEPGEVKPSLSGDSQLLLVQPQPQPQ PSSLQLQPPLRLPGQQQQQQVSLLHTAGGGSHGQLGSGSSSEAS SVPHLLAQPSVSLGDQPGSMTQNLLGPQQPMLERPMQNNTGPQ PPKPGPVLQSGQGLPGVGIMPTVGQLRAQLQGVLAKNPQLRHL SPQQQQQLQALLMQRQLQQSQAVRQTPPYQEPGTQTSPLQGLL GCQPQLGGFPGPQTGPLQELGAGPRPQGPPRLPAPPGALSTGP VLGPVHPTPPPSSPQEPKRPSQLPSPSSQLPTEAQLPPTHPGT PKPQGPTLEPPPGRVSPAAAQLADTLFSKGLGPWDPPDNLAET QKPEQSSLVPGHLDQVNGQVVPEASQLSIKQEPREEPCALGAQ SVKREANGEPIGAPGTSNHLLLAGPRSEAGHLLLQKLLRAKNV QLSTGRGSEGLRAEINGHIDSKLAGLEQKLQGTPSNKEDAAAR KPLTPKPKRVQKASDRLVSSRKKLRKEDGVRASEALLKQLKQE LSLLPLTEPAITANFSLFAPFGSGCPVNGQSQLRGAFGSGALP TGPDYYSQLLTKNNLSNPPTPPSSLPPTPPPSVQQKMVNGVTP SEELGEHPKDAASARDSERALRDTSEVKSLDLLAALPTPPHNQ TEDVRMESDEDSDSPDSIVPASSPESILGEEAPRFPHLGSGRW EQEDRALSPVIPLIPRASIPVFPDTKPYGALGLEVPGKLPVTT WEKGKGSEVSVMLTVSAAAAKNLNGVMVAVAELLSMKIPNSYE VLFPESPARAGTEPKKGEAEGPGGKEKGLEGKSPDTGPDWLKQ FDAVLPGYTLKSQLDILSLLKQESPAPEPPTQHSYTYNVSNLD VRQLSAPPPEEPSPPPSP LAPSPASPPTEPLVELPTEPLAEPPVPSPLPLASSPESARPKP RARPPEEGEDSRPPRLKKWKGVRWKRLRLLLTIQKGSGRQEDE REVAEFMEQLGTALRPDKVPRDMRRCCFCHEEGDGATDGPARL LNLDLDLWVHLNCALWSTEVYETQGGALMNVEVALHRGLLTKC SLCQRTGATSSCNRMRCPNVYHFACAIRAKCMFFKDKTMLCPM HKIKGPCEQELSSFAVFRRVYIERDEVKQIASIIQRGERLHMF RVGGLVFHAIGQLLPHQMADFHSATALYPVGYEATRIYWSLRT NNRRCCYRCSIGENNGRPEFVIKVIEQGLEDLVFTDASPQAVW NRIIEPVAAMRKEADMLRLFPEYLKGEELFGLTVHAVLRIAES LPGVESCQNYLFRYGRHPLMELPLMINPTGCARSEPKILTHYK RPHTLNSTSMSKAYQSTFTGETNTPYSKQFVHSKSSQYRRLRT EWKNNVYLARSRIQGLGLYAAKDLEKHTMVIEYIGTIIRNEVA NRREKIYEEQNRGIYMFRINNEHVIDATLTGGPARYINHSCAP NCVAEVVTFDKEDKIIIISSRRIPKGEELTYDYQFDFEDDQHK IPCHCGAWNCRKWMN

【０２３０】

【表２－７】

ヒストン-リジン N-メチルトランスフェラーゼ SETD5 (SETD5)	精神遅滞常染色体優性 23	226	MSIAIPLGVTTSDTSYSDMAAGSDPESVEASPAVNEKSVYSTH NYGTTQRHGCRGLPYATIIPRSDLNGLPSPVEERCGDSPNSEG ETVPTWCPCGLSQDGFLLNCDKCRGMSRGKVIRLHRRKQDNIS GGDSSATESWDEELSPSTVLYTATQHTPTSITLTVRRTKPKKR KKSPEKGRAAPKTKKIKNSPSEAQNLDENTTEGWENRIRLWTD QYEEAFTNQYSADVQNALEQHLHSSKEFVGKPTILDTINKTEL ACNNTVIGSQMQLQLGRVTRVQKHRKILRAARDLALDTLIIEY RGKVMLRQQFEVNGHFFKKPYPFVLFYSKFNGVEMCVDARTFG NDARFIRRSCTPNAEVRHMIADGMIHLCIYAVSAITKDAEVTI AFDYEYSNCNYKVDCACHKGNRNCPIQKRNPNATELPLLPPPP SLPTIGAETRRRKARRKELEMEQQNEASEENNDQQSQEVPEKV TVSSDHEEVDNPEEKPEEEKEEVIDDQENLAHSRRTREDRKVE AIMHAFENLEKRKKRRDQPLEQSNSDVEITTTTSETPVGEETK TEAPESEVSNSVSNVTIPSTPQSVGVNTRRSSQAGDIAAEKLV PKPPPAKPSRPRPKSRISRYRTSSAQRLKRQKQANAQQAELSQ AALEEGGSNSLVTPTEAGSLDSSGENRPLTGSDPTVVSITGSH VNRAASKYPKTKKYLVTEWLNDKAEKQECPVECPLRITTDPTV LATTLNMLPGLIHSPLICTTPKHYIRFGSPFIPERRRRPLLPD GTFSSCKKRWIKQALEEGMTQTSSVPQETRTQHLYQSNENSSS SSICKDNADLLSPLKKWKSRYLMEQNVTKLLRPLSPVTPPPPN SGSKSPQLATPGSSHPGEEECRNGYSLMFSPVTSLTTASRCNT PLQFELCHRKDLDLAKVGYLDSNTNSCADRPSLLNSGHSDLAP HPSLGPTSETGFPSRSGDGHQTLVRNSDQAFRTEFNLMYAYSP LNAMPRADGLYRGSPLVGDRKPLHLDGGYCSPAEGFSSRYEHG LMKDLSRGSLSPGGERACEGVPSAPQNPPQRKKVSLLEYRKRK QEAKENSAGGGGDSAQSKSKSAGAGQGSSNSVSDTGAHGVQGS SARTPSSPHKKFSPSHSSMSHLEAVSPSDSRGTSSSHCRPQEN ISSRWMVPTSVERLREGGSIPKVLRSSVRVAQKGEPSPTWESN ITEKDSDPADGEGPETLSSALSKGATVYSPSRYSYQLLQCDSP RTESQSLLQQSSSPFRGHPTQSPGYSYRTTALRPGNPPSHGSS ESSLSSTSYSSPAHPVSTDSLAPFTGTPGYFSSQPHSGNSTGS NLPRRSCPSSAASPTLQGPSDSPTSDSVSQSSTGTLSSTSFPQ NSRSSLPSDLRTISLPSAGQSAVYQASRVSAVSNSQHYPHRGS GGVHQYRLQPLQGSGVKTQTGLS

【０２３１】

【表２－８】

ジンクフィンガーE-ボックス結合ホメオボックス２(ZEB2)	モワット-ウィルソン症候群	227	MKQPIMADGPRCKRRKQANPRRKNVVNYDNVVDTGSETDEEDK LHIAEDDGIANPLDQETSPASVPNHESSPHVSQALLPREEEED EIREGGVEHPWHNNEILQASVDGPEEMKEDYDTMGPEATIQTA INNGTVKNANCTSDFEEYFAKRKLEERDGHAVSIEEYLQRSDT AIIYPEAPEELSRLGTPEANGQEENDLPPGTPDAFAQLLTCPY CDRGYKRLTSLKEHIKYRHEKNEENFSCPLCSYTFAYRTQLER HMVTHKPGTDQHQMLTQGAGNRKFKCTECGKAFKYKHHLKEHL RIHSGEKPYECPNCKKRFSHSGSYSSHISSKKCIGLISVNGRM RNNIKTGSSPNSVSSSPTNSAITQLRNKLENGKPLSMSEQTGL LKIKTEPLDFNDYKVLMATHGFSGTSPFMNGGLGATSPLGVHP SAQSPMQHLGVGMEAPLLGFPTMNSNLSEVQKVLQIVDNTVSR QKMDCKAEEISKLKGYHMKDPCSQPEEQGVTSPNIPPVGLPVV SHNGATKSIIDYTLEKVNEAKACLQSLTTDSRRQISNIKKEKL RTLIDLVTDDKMIENHNISTPFSCQFCKESFPGPIPLHQHERY LCKMNEEIKAVLQPHENIVPNKAGVFVDNKALLLSSVLSEKGM TSPINPYKDHMSVLKAYYAMNMEPNSDELLKISIAVGLPQEFV KEWFEQRKVYQYSNSRSPSLERSSKPLAPNSNPPTKDSLLPRS PVKPMDSITSPSIAELHNSVTNCDPPLRLTKPSHFTNIKPVEK LDHSRSNTPSPLNLSSTSSKNSHSSSYTPNSFSSEELQAEPLD LSLPKQMKEPKSIIATKNKTKASSISLDHNSVSSSSENSDEPL NLTFIKKEFSNSNNLDNKSTNPVFSMNPFSAKPLYTALPPQSA FPPATFMPPVQTSIPGLRPYPGLDQMSFLPHMAYTYPTGAATF ADMQQRRKYQRKQGFQGELLDGAQDYMSGLDDMTDSDSCLSRK KIKKTESGMYACDLCDKTFQKSSSLLRHKYEHTGKRPHQCQIC KKAFKHKHHLIEHSRLHSGEKPYQCDKCGKRFSHSGSYSQHMN HRYSYCKREAEEREAAEREAREKGHLEPTELLMNRAYLQSITP QGYSDSEERESMPRDGESEKEHEKEGEDGYGKLGRQDGDEEFE EEEEESENKSMDTDPETIRDEEETGDHSMDDSSEDGKMETKSD HEEDNMEDGM

【０２３２】

【表２－９】

カルモジュリン結合転写活性化因子 1 (CAMTA1)	CAMTA1 症候群; 精神遅滞を伴う非進行性小脳性運動失調症	228	MWRAEGKWLPKTSRKSVSQSVFCGTSTYCVLNTVPPIEDDHGN SNSSHVKIFLPKKLLECLPKCSSLPKERHRWNTNEEIAAYLIT FEKHEEWLTTSPKTRPQNGSMILYNRKKVKYRKDGYCWKKRKD GKTTREDHMKLKVQGVECLYGCYVHSSIIPTFHRRCYWLLQNP DIVLVHYLNVPAIEDCGKPCGPILCSINTDKKEWAKWTKEELI GQLKPMFHGIKWTCSNGNSSSGFSVEQLVQQILDSHQTKPQPR THNCLCTGSLGAGGSVHHKCNSAKHRIISPKVEPRTGGYGSHS EVQHNDVSEGKHEHSHSKGSSREKRNGKVAKPVLLHQSSTEVS STNQVEVPDTTQSSPVSISSGLNSDPDMVDSPVVTGVSGMAVA SVMGSLSQSATVFMSEVTNEAVYTMSPTAGPNHHLLSPDASQG LVLAVSSDGHKFAFPTTGSSESLSMLPTNVSEELVLSTTLDGG RKIPETTMNFDPDCFLNNPKQGQTYGGGGLKAEMVSSNIRHSP PGERSFSFTTVLTKEIKTEDTSFEQQMAKEAYSSSAAAVAASS LTLTAGSSLLPSGGGLSPSTTLEQMDFSAIDSNKDYTSSFSQT GHSPHIHQTPSPSFFLQDASKPLPVEQNTHSSLSDSGGTFVMP TVKTEASSQTSSCSGHVETRIESTSSLHLMQFQANFQAMTAEG EVTMETSQAAEGSEVLLKSGELQACSSEHYLQPETNGVIRSAG GVPILPGNVVQGLYPVAQPSLGNASNMELSLDHFDISFSNQFS DLINDFISVEGGSSTIYGHQLVSGDSTALSQSEDGARAPFTQA EMCLPCCSPQQGSLQLSSSEGGASTMAYMHVAEVVSAASAQGT LGMLQQSGRVFMVTDYSPEWSYPEGGVKVLITGPWQEASNNYS CLFDQISVPASLIQPGVLRCYCPAHDTGLVTLQVAFNNQIISN SVVFEYKARALPTLPSSQHDWLSLDDNQFRMSILERLEQMERR MAEMTGSQQHKQASGGGSSGGGSGSGNGGSQAQCASGTGALGS CFESRVVVVCEKMMSRACWAKSKHLIHSKTFRGMTLLHLAAAQ GYATLIQTLIKWRTKHADSIDLELEVDPLNVDHFSCTPLMWAC ALGHLEAAVVLYKWDRRAISIPDSLGRLPLGIARSRGHVKLAE CLEHLQRDEQAQLGQNPRIHCPASEEPSTESWMAQWHSEAISS PEIPKGVTVIASTNPELRRPRSEPSNYYSSESHKDYPAPKKHK LNPEYFQTRQEKLLPTALSLEEPNIRKQSPSSKQSVPETLSPS EGVRDFSRELSPPTPETAAFQASGSQPVGKWNSKDLYIGVSTV QVTGNPKGTSVGKEAAPSQVRPREPMSVLMMANREVVNTELGS YRDSAENEECGQPMDDIQVNMMTLAEHIIEATPDRIKQENFVP MESSGLERTDPATISSTMSWLASYLADADCLPSAAQIRSAYNE PLTPSSNTSLSPVGSPVSEIAFEKPNLPSAADWSEFLSASTSE KVENEFAQLTLSDHEQRELYEAARLVQTAFRKYKGRPLREQQE VAAAVIQRCYRKYKQYALYKKMTQAAILIQSKFRSYYEQKKFQ QSRRAAVLIQKYYRSYKKCGKRRQARRTAVIVQQKLRSSLLTK KQDQAARKIMRFLRRCRHSPLVDHRLYKRSERIEKGQGT
シナプス機能調節因子 FMR1(FMR1)	脆弱 X 症候群	229	MEELVVEVRGSNGAFYKAFVKDVHEDSITVAFENNWQPDRQIP FHDVRFPPPVGYNKDINESDEVEVYSRANEKEPCCWWLAKVRM IKGEFYVIEYAACDATYNEIVTIERLRSVNPNKPATKDTFHKI KLDVPEDLRQMCAKEAAHKDFKKAVGAFSVTYDPENYQLVILS INEVTSKRAHMLIDMHFRSLRTKLSLIMRNEEASKQLESSRQL ASRFHEQFIVREDLMGLAIGTHGANIQQARKVPGVTAIDLDED TCTFHIYGEDQDAVKKARSFLEFAEDVIQVPRNLVGKVIGKNG KLIQEIVDKSGVVRVRIEAENEKNVPQEEEIMPPNSLPSNNSR VGPNAPEEKKHLDIKENSTHFSQPNSTKVQRVLVASSVVAGES QKPELKAWQGMVPFVFVGTKDSIANATVLLDYHLNYLKEVDQL RLERLQIDEQLRQIGASSRPPPNRTDKEKSYVTDDGQGMGRGS RPYRNRGHGRRGPGYTSGTNSEASNASETESDHRDELSDWSLA PTEEERESFLRRGDGRRRGGGGRGQGGRGRGGGFKGNDDHSRT DNRPRNPREAKGRTTDGSLQIRVDCNNERSVHTKTLQNTSSEG SRLRTGKDRNQKKEKPDSVDGQQPLVNGVP

【０２３３】

【表２－１０】

プレ-mRNA-プロセシング-スプライシング因子8(PRPF8)	網膜色素変性症13	230	MAGVFPYRGPGNPVPGPLAPLPDYMSEEKLQEKARKWQQLQAK RYAEKRKFGFVDAQKEDMPPEHVRKIIRDHGDMTNRKFRHDKR VYLGALKYMPHAVLKLLENMPMPWEQIRDVPVLYHITGAISFV NEIPWVIEPVYISQWGSMWIMMRREKRDRRHFKRMRFPPFDDE EPPLDYADNILDVEPLEAIQLELDPEEDAPVLDWFYDHQPLRD SRKYVNGSTYQRWQFTLPMMSTLYRLANQLLTDLVDDNYFYLF DLKAFFTSKALNMAIPGGPKFEPLVRDINLQDEDWNEFNDINK IIIRQPIRTEYKIAFPYLYNNLPHHVHLTWYHTPNVVFIKTED PDLPAFYFDPLINPISHRHSVKSQEPLPDDDEEFELPEFVEPF LKDTPLYTDNTANGIALLWAPRPFNLRSGRTRRALDIPLVKNW YREHCPAGQPVKVRVSYQKLLKYYVLNALKHRPPKAQKKRYLF RSFKATKFFQSTKLDWVEVGLQVCRQGYNMLNLLIHRKNLNYL HLDYNFNLKPVKTLTTKERKKSRFGNAFHLCREVLRLTKLVVD SHVQYRLGNVDAFQLADGLQYIFAHVGQLTGMYRYKYKLMRQI RMCKDLKHLIYYRFNTGPVGKGPGCGFWAAGWRVWLFFMRGIT PLLERWLGNLLARQFEGRHSKGVAKTVTKQRVESHFDLELRAA VMHDILDMMPEGIKQNKARTILQHLSEAWRCWKANIPWKVPGL PTPIENMILRYVKAKADWWTNTAHYNRERIRRGATVDKTVCKK NLGRLTRLYLKAEQERQHNYLKDGPYITAEEAVAVYTTTVHWL ESRRFSPIPFPPLSYKHDTKLLILALERLKEAYSVKSRLNQSQ REELGLIEQAYDNPHEALSRIKRHLLTQRAFKEVGIEFMDLYS HLVPVYDVEPLEKITDAYLDQYLWYEADKRRLFPPWIKPADTE PPPLLVYKWCQGINNLQDVWETSEGECNVMLESRFEKMYEKID LTLLNRLLRLIVDHNIADYMTAKNNVVINYKDMNHTNSYGIIR GLQFASFIVQYYGLVMDLLVLGLHRASEMAGPPQMPNDFLSFQ DIATEAAHPIRLFCRYIDRIHIFFRFTADEARDLIQRYLTEHP DPNNENIVGYNNKKCWPRDARMRLMKHDVNLGRAVFWDIKNRL PRSVTTVQWENSFVSVYSKDNPNLLFNMCGFECRILPKCRTSY EEFTHKDGVWNLQNEVTKERTAQCFLRVDDESMQRFHNRVRQI LMASGSTTFTKIVNKWNTALIGLMTYFREAVVNTQELLDLLVK CENKIQTRIKIGLNSKMPSRFPPVVFYTPKELGGLGMLSMGHV LIPQSDLRWSKQTDVGITHFRSGMSHEEDQLIPNLYRYIQPWE SEFIDSQRVWAEYALKRQEAIAQNRRLTLEDLEDSWDRGIPRI NTLFQKDRHTLAYDKGWRVRTDFKQYQVLKQNPFWWTHQRHDG KLWNLNNYRTDMIQALGGVEGILEHTLFKGTYFPTWEGLFWEK

【０２３４】

【表２－１１】

			ASGFEESMKWKKLTNAQRSGLNQIPNRRFTLWWSPTINRANVY VGFQVQLDLTGIFMHGKIPTLKISLIQIFRAHLWQKIHESIVM DLCQVFDQELDALEIETVQKETIHPRKSYKMNSSCADILLFAS YKWNVSRPSLLADSKDVMDSTTTQKYWIDIQLRWGDYDSHDIE RYARAKFLDYTTDNMSIYPSPTGVLIAIDLAYNLHSAYGNWFP GSKPLIQQAMAKIMKANPALYVLRERIRKGLQLYSSEPTEPYL SSQNYGELFSNQIIWFVDDTNVYRVTIHKTFEGNLTTKPINGA IFIFNPRTGQLFLKIIHTSVWAGQKRLGQLAKWKTAEEVAALI RSLPVEEQPKQIIVTRKGMLDPLEVHLLDFPNIVIKGSELQLP FQACLKVEKFGDLILKATEPQMVLFNLYDDWLKTISSYTAFSR LILILRALHVNNDRAKVILKPDKTTITEPHHIWPTLTDEEWIK VEVQLKDLILADYGKKNNVNVASLTQSEIRDIILGMEISAPSQ QRQQIAEIEKQTKEQSQLTATQTRTVNKHGDEIITSTTSNYET QTFSSKTEWRVRAISAANLHLRTNHIYVSSDDIKETGYTYILP KNVLKKFICISDLRAQIAGYLYGVSPPDNPQVKEIRCIVMVPQ WGTHQTVHLPGQLPQHEYLKEMEPLGWIHTQPNESPQLSPQDV TTHAKIMADNPSWDGEKTIIITCSFTPGSCTLTAYKLTPSGYE WGRQNTDKGNNPKGYLPSHYERVQMLLSDRFLGFFMVPAQSSW NYNFMGVRHDPNMKYELQLANPKEFYHEVHRPSHFLNFALLQE GEVYSADREDLYA

【０２３５】

【表２－１２】

レチノイン酸誘導タンパク質 1(RAI1)	スミス-マギニス症候群	231	MQSFRERCGFHGKQQNYQQTSQETSRLENYRQPSQAGLSCDRQ RLLAKDYYNPQPYPSYEGGAGTPSGTAAAVAADKYHRGSKALP TQQGLQGRPAFPGYGVQDSSPYPGRYAGEESLQAWGAPQPPPP QPQPLPAGVAKYDENLMKKTAVPPSRQYAEQGAQVPFRTHSLH VQQPPPPQQPLAYPKLQRQKLQNDIASPLPFPQGTHFPQHSQS FPTSSTYSSSVQGGGQGAHSYKSCTAPTAQPHDRPLTASSSLA PGQRVQNLHAYQSGRLSYDQQQQQQQQQQQQQQALQSRHHAQE TLHYQNLAKYQHYGQQGQGYCQPDAAVRTPEQYYQTFSPSSSH SPARSVGRSPSYSSTPSPLMPNLENFPYSQQPLSTGAFPAGIT DHSHFMPLLNPSPTDATSSVDTQAGNCKPLQKDKLPENLLSDL SLQSLTALTSQVENISNTVQQLLLSKAAVPQKKGVKNLVSRTP EQHKSQHCSPEGSGYSAEPAGTPLSEPPSSTPQSTHAEPQEAD YLSGSEDPLERSFLYCNQARGSPARVNSNSKAKPESVSTCSVT SPDDMSTKSDDSFQSLHGSLPLDSFSKFVAGERDCPRLLLSAL AQEDLASEILGLQEAIGEKADKAWAEAPSLVKDSSKPPFSLEN HSACLDSVAKSAWPRPGEPEALPDSLQLDKGGNAKDFSPGLFE DPSVAFATPDPKKTTGPLSFGTKPTLGVPAPDPTTAAFDCFPD TTAASSADSANPFAWPEENLGDACPRWGLHPGELTKGLEQGGK ASDGISKGDTHEASACLGFQEEDPPGEKVASLPGDFKQEEVGG VKEEAGGLLQCPEVAKADRWLEDSRHCCSTADFGDLPLLPPTS RKEDLEAEEEYSSLCELLGSPEQRPGMQDPLSPKAPLICTKEE VEEVLDSKAGWGSPCHLSGESVILLGPTVGTESKVQSWFESSL SHMKPGEEGPDGERAPGDSTTSDASLAQKPNKPAVPEAPIAKK EPVPRGKSLRSRRVHRGLPEAEDSPCRAPVLPKDLLLPESCTG PPQGQMEGAGAPGRGASEGLPRMCTRSLTALSEPRTPGPPGLT TTPAPPDKLGGKQRAAFKSGKRVGKPSPKAASSPSNPAALPVA SDSSPMGSKTKETDSPSTPGKDQRSMILRSRTKTQEIFHSKRR RPSEGRLPNCRATKKLLDNSHLPATFKVSSSPQKEGRVSQRAR VPKPGAGSKLSDRPLHALKRKSAFMAPVPTKKRNLVLRSRSSS SSNASGNGGDGKEERPEGSPTLFKRMSSPKKAKPTKGNGEPAT KLPPPETPDACLKLASRAAFQGAMKTKVLPPRKGRGLKLEAIV QKITSPSLKKFACKAPGASPGNPLSPSLSDKDRGLKGAGGSPV GVEEGLVNVGTGQKLPTSGADPLCRNPTNRSLKGKLMNSKKLS STDCFKTEAFTSPEALQPGGTALAPKKRSRKGRAGAHGLSKGP LEKRPYLGPALLLTPRDRASGTQGASEDNSGGGGKKPKMEELG LASQPPEGRPCQPQTRAQKQPGHTNYSSYSKRKRLTRGRAKNT TSSPCKGRAKRRRQQQVLPLDPAEPEIRLKYISSCKRLRSDSR TPAFSPFVRVEKRDAFTTICTVVNSPGDAPKPHRKPSSSASSS SSSSSFSLDAAGASLATLPGGSILQPRPSLPLSSTMHLGPVVS KALSTSCLVCCLCQNPANFKDLGDLCGPYYPEHCLPKKKPKLK EKVRPEGTCEEASLPLERTLKGPECAAAATAGKPPRPDGPADP AKQGPLRTSARGLSRRLQSCYCCDGREDGGEEAAPADKGRKHE CSKEAPAEPGGEAQEHWVHEACAVWTGGVYLVAGKLFGLQEAM KVAVDMMCSSCQEAGATIGCCHKGCLHTYHYPCASDAGCIFIE ENFSLKCPKHKRLP

【０２３６】

【表２－１３】

CREB 結合タンパク質 (CREBBP)	ルビンシュタイン-テイビ症候群	232	MAENLLDGPPNPKRAKLSSPGFSANDSTDFGSLFDLENDLPDE LIPNGGELGLLNSGNLVPDAASKHKQLSELLRGGSGSSINPGI GNVSASSPVQQGLGGQAQGQPNSANMASLSAMGKSPLSQGDSS APSLPKQAASTSGPTPAASQALNPQAQKQVGLATSSPATSQTG PGICMNANFNQTHPGLLNSNSGHSLINQASQGQAQVMNGSLGA AGRGRGAGMPYPTPAMQGASSSVLAETLTQVSPQMTGHAGLNT AQAGGMAKMGITGNTSPFGQPFSQAGGQPMGATGVNPQLASKQ SMVNSLPTFPTDIKNTSVTNVPNMSQMQTSVGIVPTQAIATGP TADPEKRKLIQQQLVLLLHAHKCQRREQANGEVRACSLPHCRT MKNVLNHMTHCQAGKACQVAHCASSRQIISHWKNCTRHDCPVC LPLKNASDKRNQQTILGSPASGIQNTIGSVGTGQQNATSLSNP NPIDPSSMQRAYAALGLPYMNQPQTQLQPQVPGQQPAQPQTHQ QMRTLNPLGNNPMNIPAGGITTDQQPPNLISESALPTSLGATN PLMNDGSNSGNIGTLSTIPTAAPPSSTGVRKGWHEHVTQDLRS HLVHKLVQAIFPTPDPAALKDRRMENLVAYAKKVEGDMYESAN SRDEYYHLLAEKIYKIQKELEEKRRSRLHKQGILGNQPALPAP GAQPPVIPQAQPVRPPNGPLSLPVNRMQVSQGMNSFNPMSLGN VQLPQAPMGPRAASPMNHSVQMNSMGSVPGMAISPSRMPQPPN MMGAHTNNMMAQAPAQSQFLPQNQFPSSSGAMSVGMGQPPAQT GVSQGQVPGAALPNPLNMLGPQASQLPCPPVTQSPLHPTPPPA STAAGMPSLQHTTPPGMTPPQPAAPTQPSTPVSSSGQTPTPTP GSVPSATQTQSTPTVQAAAQAQVTPQPQTPVQPPSVATPQSSQ QQPTPVHAQPPGTPLSQAAASIDNRVPTPSSVASAETNSQQPG PDVPVLEMKTETQAEDTEPDPGESKGEPRSEMMEEDLQGASQV KEETDIAEQKSEPMEVDEKKPEVKVEVKEEEESSSNGTASQST SPSQPRKKIFKPEELRQALMPTLEALYRQDPESLPFRQPVDPQ LLGIPDYFDIVKNPMDLSTIKRKLDTGQYQEPWQYVDDVWLMF NNAWLYNRKTSRVYKFCSKLAEVFEQEIDPVMQSLGYCCGRKY EFSPQTLCCYGKQLCTIPRDAAYYSYQNRYHFCEKCFTEIQGE NVTLGDDPSQPQTTISKDQFEKKKNDTLDPEPFVDCKECGRKM HQICVLHYDIIWPSGFVCDNCLKKTGRPRKENKFSAKRLQTTR LGNHLEDRVNKFLRRQNHPEAGEVFVRVVASSDKTVEVKPGMK SRFVDSGEMSESFPYRTKALFAFEEIDGVDVCFFGMHVQEYGS DCPPPNTRRVYISYLDSIHFFRPRCLRTAVYHEILIGYLEYVK KLGYVTGHIWACPPSEGDDYIFHCHPPDQKIPKPKRLQEWYKK MLDKAFAERIIHDYKDIFKQATEDRLTSAKELPYFEGDFWPNV LEESIKELEQEEEERKKEESTAASETTEGSQGDSKNAKKKNNK KTNKNKSSISRANKKKPSMPNVSNDLSQKLYATMEKHKEVFFV IHLHAGPVINTLPPIVDPDPLLSCDLMDGRDAFLTLARDKHWE FSSLRRSKWSTLCMLVELHTQGQDRFVYTCNECKHHVETRWHC TVCEDYDLCINCYNTKSHAHKMVKWGLGLDDEGSSQGEPQSKS PQESRRLSIQRCIQSLVHACQCRNANCSLPSCQKMKRVVQHTK GCKRKTNGGCPVCKQLIALCCYHAKHCQENKCPVPFCLNIKHK

【０２３７】

【表２－１４】

			LRQQQIQHRLQQAQLMRRRMATMNTRNVPQQSLPSPTSAPPGT PTQQPSTPQTPQPPAQPQPSPVSMSPAGFPSVARTQPPTTVST GKPTSQVPAPPPPAQPPPAAVEAARQIEREAQQQQHLYRVNIN NSMPPGRTGMGTPGSQMAPVSLNVPRPNQVSGPVMPSMPPGQW QQAPLPQQQPMPGLPRPVISMQAQAAVAGPRMPSVQPPRSISP SALQDLLRTLKSPSSPQQQQQVLNILKSNPQLMAAFIKQRTAK YVANQPGMQPQPGLQSQPGMQPQPGMHQQPSLQNLNAMQAGVP RPGVPPQQQAMGGLNPQGQALNIMNPGHNPNMASMNPQYREML RRQLLQQQQQQQQQQQQQQQQQQGSAGMAGGMAGHGQFQQPQG PGGYPPAMQQQQRMQQHLPLQGSSMGQMAAQMGQLGQMGQPGL GADSTPNIQQALQQRILQQQQMKQQIGSPGQPNPMSPQQHMLS GQPQASHLPGQQIATSLSNQVRSPAPVQSPRPQSQPPHSSPSP RIQPQPSPHHVSPQTGSPHPGLAVTMASSIDQGHLGNPEQSAM LPQLNTPSRSALSSELSLVGDTTGDTLEKFVEGL
ニューロフィブロミン(NF1)	神経線維腫症1型	233	MAAHRPVEWVQAVVSRFDEQLPIKTGQQNTHTKVSTEHNKECL INISKYKFSLVISGLTTILKNVNNMRIFGEAAEKNLYLSQLII LDTLEKCLAGQPKDTMRLDETMLVKQLLPEICHFLHTCREGNQ HAAELRNSASGVLFSLSCNNFNAVFSRISTRLQELTVCSEDNV DVHDIELLQYINVDCAKLKRLLKETAFKFKALKKVAQLAVINS LEKAFWNWVENYPDEFTKLYQIPQTDMAECAEKLFDLVDGFAE STKRKAAVWPLQIILLILCPEIIQDISKDVVDENNMNKKLFLD SLRKALAGHGGSRQLTESAAIACVKLCKASTYINWEDNSVIFL LVQSMVVDLKNLLFNPSKPFSRGSQPADVDLMIDCLVSCFRIS PHNNQHFKICLAQNSPSTFHYVLVNSLHRIITNSALDWWPKID AVYCHSVELRNMFGETLHKAVQGCGAHPAIRMAPSLTFKEKVT SLKFKEKPTDLETRSYKYLLLSMVKLIHADPKLLLCNPRKQGP ETQGSTAELITGLVQLVPQSHMPEIAQEAMEALLVLHQLDSID LWNPDAPVETFWEISSQMLFYICKKLTSHQMLSSTEILKWLRE ILICRNKFLLKNKQADRSSCHFLLFYGVGCDIPSSGNTSQMSM DHEELLRTPGASLRKGKGNSSMDSAAGCSGTPPICRQAQTKLE VALYMFLWNPDTEAVLVAMSCFRHLCEEADIRCGVDEVSVHNL LPNYNTFMEFASVSNMMSTGRAALQKRVMALLRRIEHPTAGNT EAWEDTHAKWEQATKLILNYPKAKMEDGQAAESLHKTIVKRRM SHVSGGGSIDLSDTDSLQEWINMTGFLCALGGVCLQQRSNSGL ATYSPPMGPVSERKGSMISVMSSEGNADTPVSKFMDRLLSLMV CNHEKVGLQIRTNVKDLVGLELSPALYPMLFNKLKNTISKFFD SQGQVLLTDTNTQFVEQTIAIMKNLLDNHTEGSSEHLGQASIE TMMLNLVRYVRVLGNMVHAIQIKTKLCQLVEVMMARRDDLSFC QEMKFRNKMVEYLTDWVMGTSNQAADDDVKCLTRDLDQASMEA VVSLLAGLPLQPEEGDGVELMEAKSQLFLKYFTLFMNLLNDCS EVEDESAQTGGRKRGMSRRLASLRHCTVLAMSNLLNANVDSGL MHSIGLGYHKDLQTRATFMEVLTKILQQGTEFDTLAETVLADR FERLVELVTMMGDQGELPIAMALANVVPCSQWDELARVLVTLF DSRHLLYQLLWNMFSKEVELADSMQTLFRGNSLASKIMTFCFK

【０２３８】

【表２－１５】

			VYGATYLQKLLDPLLRIVITSSDWQHVSFEVDPTRLEPSESLE ENQRNLLQMTEKFFHAIISSSSEFPPQLRSVCHCLYQATCHSL LNKATVKEKKENKKSVVSQRFPQNSIGAVGSAMFLRFINPAIV SPYEAGILDKKPPPRIERGLKLMSKILQSIANHVLFTKEEHMR PFNDFVKSNFDAARRFFLDIASDCPTSDAVNHSLSFISDGNVL ALHRLLWNNQEKIGQYLSSNRDHKAVGRRPFDKMATLLAYLGP PEHKPVADTHWSSLNLTSSKFEEFMTRHQVHEKEEFKALKTLS IFYQAGTSKAGNPIFYYVARRFKTGQINGDLLIYHVLLTLKPY YAKPYEIVVDLTHTGPSNRFKTDFLSKWFVVFPGFAYDNVSAV YIYNCNSWVREYTKYHERLLTGLKGSKRLVFIDCPGKLAEHIE HEQQKLPAATLALEEDLKVFHNALKLAHKDTKVSIKVGSTAVQ VTSAERTKVLGQSVFLNDIYYASEIEEICLVDENQFTLTIANQ GTPLTFMHQECEAIVQSIIHIRTRWELSQPDSIPQHTKIRPKD VPGTLLNIALLNLGSSDPSLRSAAYNLLCALTCTFNLKIEGQL LETSGLCIPANNTLFIVSISKTLAANEPHLTLEFLEECISGFS KSSIELKHLCLEYMTPWLSNLVRFCKHNDDAKRQRVTAILDKL ITMTINEKQMYPSIQAKIWGSLGQITDLLDVVLDSFIKTSATG GLGSIKAEVMADTAVALASGNVKLVSSKVIGRMCKIIDKTCLS PTPTLEQHLMWDDIAILARYMLMLSFNNSLDVAAHLPYLFHVV TFLVATGPLSLRASTHGLVINIIHSLCTCSQLHFSEETKQVLR LSLTEFSLPKFYLLFGISKVKSAAVIAFRSSYRDRSFSPGSYE RETFALTSLETVTEALLEIMEACMRDIPTCKWLDQWTELAQRF AFQYNPSLQPRALVVFGCISKRVSHGQIKQIIRILSKALESCL KGPDTYNSQVLIEATVIALTKLQPLLNKDSPLHKALFWVAVAV LQLDEVNLYSAGTALLEQNLHTLDSLRIFNDKSPEEVFMAIRN PLEWHCKQMDHFVGLNFNSNFNFALVGHLLKGYRHPSPAIVAR TVRILHTLLTLVNKHRNCDKFEVNTQSVAYLAALLTVSEEVRS RCSLKHRKS LLLTDISMENVPMDTYPIHHGDPSYRTLKETQPWSSPKGSEGY LAATYPTVGQTSPRARKSMSLDMGQPSQANTKKLLGTRKSFDH LISDTKAPKRQEMESGITTPPKMRRVAETDYEMETQRISSSQQ HPHLRKVSVSESNVLLDEEVLTDPKIQALLLTVLATLVKYTTD EFDQRILYEYLAEASVVFPKVFPVVHNLLDSKINTLLSLCQDP NLLNPIHGIVQSVVYHEESPPQYQTSYLQSFGFNGLWRFAGPF SKQTQIPDYAELIVKFLDALIDTYLPGIDEETSEESLLTPTSP YPPALQSQLSITANLNLSNSMTSLATSQHSPGIDKENVELSPT TGHCNSGRTRHGSASQVQKQRSAGSFKRNSIKKIV

【０２３９】

【表２－１６】

ヒストン-リジンN-メチルトランスフェラーゼ2A (KMT2A)	ウィーデマン-スタイナー症候群	234	MAHSCRWRFPARPGTTGGGGGGGRRGLGGAPRQRVPALLLPPG PPVGGGGPGAPPSPPAVAAAAAAAGSSGAGVPGGAAAASAASS SSASSSSSSSSSASSGPALLRVGPGFDAALQVSAAIGTNLRRF RAVFGESGGGGGSGEDEQFLGFGSDEEVRVRSPTRSPSVKTSP RKPRGRPRSGSDRNSAILSDPSVFSPLNKSETKSGDKIKKKDS KSIEKKRGRPPTFPGVKIKITHGKDISELPKGNKEDSLKKIKR TPSATFQQATKIKKLRAGKLSPLKSKFKTGKLQIGRKGVQIVR RRGRPPSTERIKTPSGLLINSELEKPQKVRKDKEGTPPLTKED KTVVRQSPRRIKPVRIIPSSKRTDATIAKQLLQRAKKGAQKKI EKEAAQLQGRKVKTQVKNIRQFIMPVVSAISSRIIKTPRRFIE DEDYDPPIKIARLESTPNSRFSAPSCGSSEKSSAASQHSSQMS SDSSRSSSPSVDTSTDSQASEEIQVLPEERSDTPEVHPPLPIS QSPENESNDRRSRRYSVSERSFGSRTTKKLSTLQSAPQQQTSS SPPPPLLTPPPPLQPASSISDHTPWLMPPTIPLASPFLPASTA PMQGKRKSILREPTFRWTSLKHSRSEPQYFSSAKYAKEGLIRK PIFDNFRPPPLTPEDVGFASGFSASGTAASARLFSPLHSGTRF DMHKRSPLLRAPRFTPSEAHSRIFESVTLPSNRTSAGTSSSGV SNRKRKRKVFSPIRSEPRSPSHSMRTRSGRLSSSELSPLTPPS SVSSSLSISVSPLATSALNPTFTFPSHSLTQSGESAEKNQRPR KQTSAPAEPFSSSSPTPLFPWFTPGSQTERGRNKDKAPEELSK DRDADKSVEKDKSRERDRREKEKENKRESRKEKRKKGSEIQSSS ALYPVGRVSKEKVVGEDVATSSSAKKATGRKKSSSHDSGTDIT SVTLGDTTAVKTKILIKKGRGNLEKTNLDLGPTAPSLEKEKTL CLSTPSSSTVKHSTSSIGSMLAQADKLPMTDKRVASLLKKAKA QLCKIEKSKSLKQTDQPKAQGQESDSSETSVRGPRIKHVCRRA AVALGRKRAVFPDDMPTLSALPWEEREKILSSMGNDDKSSIAG SEDAEPLAPPIKPIKPVTRNKAPQEPPVKKGRRSRRCGQCPGC QVPEDCGVCTNCLDKPKFGGRNIKKQCCKMRKCQNLQWMPSKA YLQKQAKAVKKKEKKSKTSEKKDSKESSVVKNVVDSSQKPTPS AREDPAPKKSSSEPPPRKPVEEKSEEGNVSAPGPESKQATTPA SRKSSKQVSQPALVIPPQPPTTGPPRKEVPKTTPSEPKKKQPP PPESGPEQSKQKKVAPRPSIPVKQKPKEKEKPPPVNKQENAGT LNILSTLSNGNSSKQKIPADGVHRIRVDFKEDCEAENVWEMGG LGILTSVPITPRVVCFLCASSGHVEFVYCQVCCEPFHKFCLEE NERPLEDQLENWCCRRCKFCHVCGRQHQATKQLLECNKCRNSY HPECLGPNYPTKPTKKKKVWICTKCVRCKSCGSTTPGKGWDAQ WSHDFSLCHDCAKLFAKGNFCPLCDKCYDDDDYESKMMQCGKC DRWVHSKCENLSDEMYEILSNLPESVAYTCVNCTERHPAEWRL ALEKELQISLKQVLTALLNSRTTSHLLRYRQAAKPPDLNPETE ESIPSRSSPEGPDPPVLTEVSKQDDQQPLDLEGVKRKMDQGNY TSVLEFSDDIVKIIQAAINSDGGQPEIKKANSMVKSFFIRQME RVFPWFSVKKSRFWEPNKVSSNSGMLPNAVLPPSLDHNYAQWQ EREENSHTEQPPLMKKIIPAPKPKGPGEPDSPTPLHPPTPPIL STDRSREDSPELNPPPGIEDNRQCALCLTYGDDSANDAGRLLY IGQNEWTHVNCALWSAEVFEDDDGSLKNVHMAVIRGKQLRCEF CQKPGATVGCCLTSCTSNYHFMCSRAKNCVFLDDKKVYCQRHR

【０２４０】

【表２－１７】

			DLIKGEVVPENGFEVFRRVFVDFEGISLRRKFLNGLEPENIHM MIGSMTIDCLGILNDLSDCEDKLFPIGYQCSRVYWSTTDARKR CVYTCKIVECRPPVVEPDINSTVEHDENRTIAHSPTSFTESSS KESQNTAEIISPPSPDRPPHSQTSGSCYYHVISKVPRIRTPSY SPTQRSPGCRPLPSAGSPTPTTHEIVTVGDPLLSSGLRSIGSR RHSTSSLSPQRSKLRIMSPMRTGNTYS RNNVSSVSTTGTATDLESSAKVVDHVLGPLNSSTSLGQNTSTS SNLQRTVVTVGNKNSHLDGSSSSEMKQSSASDLVSKSSSLKGE KTKVLSSKSSEGSAHNVAYPGIPKLAPQVHNTTSRELNVSKIG SFAEPSSVSFSSKEALSFPHLHLRGQRNDRDQHTDSTQSANSS PDEDTEVKTLKLSGMSNRSSIINEHMGSSSRDRRQKGKKSCKE TFKEKHSSKSFLEPGQVTTGEEGNLKPEFMDEVLTPEYMGQRP CNNVSSDKIGDKGLSMPGVPKAPPMQVEGSAKELQAPRKRTVK VTLTPLKMENESQSKNALKESSPASPLQIESTSPTEPISASEN PGDGPVAQPSPNNTSCQDSQSNNYQNLPVQDRNLMLPDGPKPQ EDGSFKRRYPRRSARARSNMFFGLTPLYGVRSYGEEDIPFYSS STGKKRGKRSAEGQVDGADDLSTSDEDDLYYYNFTRTVISSGG EERLASHNLFREEEQCDLPKISQLDGVDDGTESDTSVTATTRK SSQIPKRNGKENGTENLKIDRPEDAGEKEHVTKSSVGHKNEPK MDNCHSVSRVKTQGQDSLEAQLSSLESSRRVHTSTPSDKNLLD TYNTELLKSDSDNNNSDDCGNILPSDIMDFVLKNTPSMQALGE SPESSSSELLNLGEGLGLDSNREKDMGLFEVFSQQLPTTEPVD SSVSSSISAEEQFELPLELPSDLSVLTTRSPTVPSQNPSRLAV ISDSGEKRVTITEKSVASSESDPALLSPGVDPTPEGHMTPDHF IQGHMDADHISSPPCGSVEQGHGNNQDLTRNSSTPGLQVPVSP TVPIQNQKYVPNSTDSPGPSQISNAAVQTTPPHLKPATEKLIV VNQNMQPLYVLQTLPNGVTQKIQLTSSVSSTPSVMETNTSVLG PMGGGLTLTTGLNPSLPTSQSLFPSASKGLLPMSHHQHLHSFP AATQSSFPPNISNPPSGLLIGVQPPPDPQLLVSESSQRTDLST TVATPSSGLKKRPISRLQTRKNKKLAPSSTPSNIAPSDVVSNM TLINFTPSQLPNHPSLLDLGSLNTSSHRTVPNIIKRSKSSIMY FEPAPLLPQSVGGTAATAAGTSTISQDTSHLTSGSVSGLASSS SVLNVVSMQTTTTPTSSASVPGHVTLTNPRLLGTPDIGSISNL LIKASQQSLGIQDQPVALPPSSGMFPQLGTSQTPSTAAITAAS SICVLPSTQTTGITAASPSGEADEHYQLQHVNQLLASKTGIHS SQRDLDSASGPQVSNFTQTVDAPNSMGLEQNKALSSAVQASPT SPGGSPSSPSSGQRSASPSVPGPTKPKPKTKRFQLPLDKGNGK KHKVSHLRTSSSEAHIPDQETTSLTSGTGTPGAEAEQQDTASV EQSSQKECGQPAGQVAVLPEVQVTQNPANEQESAEPKTVEEEE SNFSSPLMLWLQQEQKRKESITEKKPKKGLVFEISSDDGFQIC AESIEDAWKSLTDKVQEARSNARLKQLSFAGVNGLRMLGILHD AVVFLIEQLSGAKHCRNYKFRFHKPEEANEPPLNPHGSARAEV HLRKSAFDMFNFLASKHRQPPEYNPNDEEEEEVQLKSARRATS MDLPMPMRFRHLKKTSKEAVGVYRSPIHGRGLFCKRNIDAGEM VIEYAGNVIRSIQTDKREKYYDSKGIGCYMFRIDDSEVVDATM HGNAARFINHSCEPNCYSRVINIDGQKHIVIFAMRKIYRGEEL TYDYKFPIEDASNKLPCNCGAKKCRKFLN

【０２４１】

【表２－１８】

クロモドメイン-ヘリカーゼ-DNA 結合タンパク質 4 (CHD4)	シフリム-ヒッツ-バイス症候群	235	MASGLGSPSPCSAGSEEEDMDALLNNSLPPPHPENEEDPEEDL SETETPKLKKKKKPKKPRDPKIPKSKRQKKERMLLCRQLGDSS GEGPEFVEEEEEVALRSDSEGSDYTPGKKKKKKLGPKKEKKSK SKRKEEEEEEDDDDDSKEPKSSAQLLEDWGMEDIDHVFSEEDY RTLTNYKAFSQFVRPLIAAKNPKIAVSKMMMVLGAKWREFSTN NPFKGSSGASVAAAAAAAVAVVESMVTATEVAPPPPPVEVPIR KAKTKEGKGPNARRKPKGSPRVPDAKKPKPKKVAPLKIKLGGF GSKRKRSSSEDDDLDVESDFDDASINSYSVSDGSTSRSSRSRK KLRTTKKKKKGEEEVTAVDGYETDHQDYCEVCQQGGEIILCDT CPRAYHMVCLDPDMEKAPEGKWSCPHCEKEGIQWEAKEDNSEG EEILEEVGGDLEEEDDHHMEFCRVCKDGGELLCCDTCPSSYHI HCLNPPLPEIPNGEWLCPRCTCPALKGKVQKILIWKWGQPPSP TPVPRPPDADPNTPSPKPLEGRPERQFFVKWQGMSYWHCSWVS ELQLELHCQVMFRNYQRKNDMDEPPSGDFGGDEEKSRKRKNKD PKFAEMEERFYRYGIKPEWMMIHRILNHSVDKKGHVHYLIKWR DLPYDQASWESEDVEIQDYDLFKQSYWNHRELMRGEEGRPGKK LKKVKLRKLERPPETPTVDPTVKYERQPEYLDATGGTLHPYQM EGLNWLRFSWAQGTDTILADEMGLGKTVQTAVFLYSLYKEGHS KGPFLVSAPLSTIINWEREFEMWAPDMYVVTYVGDKDSRAIIR ENEFSFEDNAIRGGKKASRMKKEASVKFHVLLTSYELITIDMA ILGSIDWACLIVDEAHRLKNNQSKFFRVLNGYSLQHKLLLTGT PLQNNLEELFHLLNFLTPERFHNLEGFLEEFADIAKEDQIKKL HDMLGPHMLRRLKADVFKNMPSKTELIVRVELSPMQKKYYKYI LTRNFEALNARGGGNQVSLLNVVMDLKKCCNHPYLFPVAAMEA PKMPNGMYDGSALIRASGKLLLLQKMLKNLKEGGHRVLIFSQM TKMLDLLEDFLEHEGYKYERIDGGITGNMRQEAIDRFNAPGAQ QFCFLLSTRAGGLGINLATADTVIIYDSDWNPHNDIQAFSRAH RIGQNKKVMIYRFVTRASVEERITQVAKKKMMLTHLVVRPGLG SKTGSMSKQELDDILKFGTEELFKDEATDGGGDNKEGEDSSVI HYDDKAIERLLDRNQDETEDTELQGMNEYLSSFKVAQYVVREE EMGEEEEVEREIIKQEESVDPDYWEKLLRHHYEQQQEDLARNL GKGKRIRKQVNYNDGSQEDRDWQDDQSDNQSDYSVASEEGDED FDERSEAPRRPSRKGLRNDKDKPLPPLLARVGGNIEVLGFNAR QRKAFLNAIMRYGMPPQDAFTTQWLVRDLRGKSEKEFKAYVSL FMRHLCEPGADGAETFADGVPREGLSRQHVLTRIGVMSLIRKK VQEFEHVNGRWSMPELAEVEENKKMSQPGSPSPKTPTPSTPGD TQPNTPAPVPPAEDGIKIEENSLKEEESIEGEKEVKSTAPETA IECTQAPAPASEDEKVVVEPPEGEEKVEKAEVKERTEEPMETE PKGAADVEKVEEKSAIDLTPIVVEDKEEKKEEEEKKEVMLQNG ETPKDLNDEKQKKNIKQRFMFNIADGGFTELHSLWQNEERAAT VTKKTYEIWHRRHDYWLLAGIINHGYARWQDIQNDPRYAILNE PFKGEMNRGNFLEIKNKFLARRFKLLEQALVIEEQLRRAAYLN MSEDPSHPSMALNTRFAEVECLAESHQHLSKESMAGNKPANAV LHKVLKQLEELLSDMKADVTRLPATIARIPPVAVRLQMSERNI LSRLANRAPEPTPQQVAQQQ

【０２４２】

【表２－１９】

H3 リジン-36 特異的ヒストン-リジン N-メチルトランスフェラーゼ (NSD1)	ソトス症候群	236	MDQTCELPRRNCLLPFSNPVNLDAPEDKDSPFGNGQSNFSEPL NGCTMQLSTVSGTSQNAYGQDSPSCYIPLRRLQDLASMINVEY LNGSADGSESFQDPEKSDSRAQTPIVCTSLSPGGPTALAMKQE PSCNNSPELQVKVTKTIKNGFLHFENFTCVDDADVDSEMDPEQ PVTEDESIEEIFEETQTNATCNYETKSENGVKVAMGSEQDSTP ESRHGAVKSPFLPLAPQTETQKNKQRNEVDGSNEKAALLPAPF SLGDTNITIEEQLNSINLSFQDDPDSSTSTLGNMLELPGTSSS STSQELPFCQPKKKSTPLKYEVGDLIWAKFKRRPWWPCRICSD PLINTHSKMKVSNRRPYRQYYVEAFGDPSERAWVAGKAIVMFE GRHQFEELPVLRRRGKQKEKGYRHKVPQKILSKWEASVGLAEQ YDVPKGSKNRKCIPGSIKLDSEEDMPFEDCTNDPESEHDLLLN GCLKSLAFDSEHSADEKEKPCAKSRARKSSDNPKRTSVKKGHI QFEAHKDERRGKIPENLGLNFISGDISDTQASNELSRIANSLT GSNTAPGSFLFSSCGKNTAKKEFETSNGDSLLGLPEGALISKC SREKNKPQRSLVCGSKVKLCYIGAGDEEKRSDSISICTTSDDG SSDLDPIEHSSESDNSVLEIPDAFDRTENMLSMQKNEKIKYSR FAATNTRVKAKQKPLISNSHTDHLMGCTKSAEPGTETSQVNLS DLKASTLVHKPQSDFTNDALSPKFNLSSSISSENSLIKGGAAN QALLHSKSKQPKFRSIKCKHKENPVMAEPPVINEECSLKCCSS DTKGSPLASISKSGKVDGLKLLNNMHEKTRDSSDIETAVVKHV LSELKELSYRSLGEDVSDSGTSKPSKPLLFSSASSQNHIPIEP DYKFSTLLMMLKDMHDSKTKEQRLMTAQNLVSYRSPGRGDCST NSPVGVSKVLVSGGSTHNSEKKGDGTQNSANPSPSGGDSALSG ELSASLPGLLSDKRDLPASGKSRSDCVTRRNCGRSKPSSKLRD AFSAQMVKNTVNRKALKTERKRKLNQLPSVTLDAVLQGDRERG GSLRGGAEDPSKEDPLQIMGHLTSEDGDHFSDVHFDSKVKQSD PGKISEKGLSFENGKGPELDSVMNSENDELNGVNQVVPKKRWQ RLNQRRTKPRKRMNRFKEKENSECAFRVLLPSDPVQEGRDEFP EHRTPSASILEEPLTEQNHADCLDSAGPRLNVCDKSSASIGDM EKEPGIPSLTPQAELPEPAVRSEKKRLRKPSKWLLEYTEEYDQ IFAPKKKQKKVQEQVHKVSSRCEEESLLARGRSSAQNKQVDEN SLISTKEEPPVLEREAPFLEGPLAQSELGGGHAELPQLTLSVP VAPEVSPRPALESEELLVKTPGNYESKRQRKPTKKLLESNDLD PGFMPKKGDLGLSKKCYEAGHLENGITESCATSYSKDFGGGTT KIFDKPRKRKRQRHAAAKMQCKKVKNDDSSKEIPGSEGELMPH RTATSPKETVEEGVEHDPGMPASKKMQGERGGGAALKENVCQN CEKLGELLLCEAQCCGAFHLECLGLTEMPRGKFICNECRTGIH TCFVCKQSGEDVKRCLLPLCGKFYHEECVQKYPPTVMQNKGFR CSLHICITCHAANPANVSASKGRLMRCVRCPVAYHANDFCLAA GSKILASNSIICPNHFTPRRGCRNHEHVNVSWCFVCSEGGSLL CCDSCPAAFHRECLNIDIPEGNWYCNDCKAGKKPHYREIVWVK VGRYRWWPAEICHPRAVPSNIDKMRHDVGEFPVLFFGSNDYLW THQARVFPYMEGDVSSKDKMGKGVDGTYKKALQEAAARFEELK

【０２４３】

【表２－２０】

			AQKELRQLQEDRKNDKKPPPYKHIKVNRPIGRVQIFTADLSEI PRCNCKATDENPCGIDSECINRMLLYECHPTVCPAGGRCQNQC FSKRQYPEVEIFRTLQRGWGLRTKTDIKKGEFVNEYVGELIDE EECRARIRYAQEHDITNFYMLTLDKDRIIDAGPKGNYARFMNH CCQPNCETQKWSVNGDTRVGLFALSDIKAGTELTFNYNLECLG NGKTVCKCGAPNCSGFLGVRPKNQPIATEEKSKKFKKKQQGKR RTQGEITKEREDECFSCGDAGQLVSCKKPGCPKVYHADCLNLT KRPAGKWECPWHQCDICGKEAASFCEMCPSSFCKQHREGMLFI SKLDGRLSCTEHDPCGPNPLEPGEIRE YVPPPVPLPPGPSTHLAEQSTGMAAQAPKMSDKPPADTNQMLS LSKKALAGTCQRPLLPERPLERTDSRPQPLDKVRDLAGSGTKS QSLVSSQRPLDRPPAVAGPRPQLSDKPSPVTSPSSSPSVRSQP LERPLGTADPRLDKSIGAASPRPQSLEKTSVPTGLRLPPPDRL LITSSPKPQTSDRPTDKPHASLSQRLPPPEKVLSAVVQTLVAK EKALRPVDQNTQSKNRAALVMDLIDLTPRQKERAASPHQVTPQ ADEKMPVLESSSWPASKGLGHMPRAVEKGCVSDPLQTSGKAAA PSEDPWQAVKSLTQARLLSQPPAKAFLYEPTTQASGRASAGAE QTPGPLSQSPGLVKQAKQMVGGQQLPALAAKSGQSFRSLGKAP ASLPTEEKKLVTTEQSPWALGKASSRAGLWPIVAGQTLAQSCW SAGSTQTLAQTCWSLGRGQDPKPEQNTLPALNQAPSSHKCAES EQK

【０２４４】

【表２－２１】

RNA ポリメラーゼ II 転写メディエーターサブユニット 13 様 (MED13L)	MED13L 症候群	237	MTAAANWVANGASLEDCHSNLFSLAELTGIKWRRYNFGGHGDC GPIISAPAQDDPILLSFIRCLQANLLCVWRRDVKPDCKELWIF WWGDEPNLVGVIHHELQVVEEGLWENGLSYECRTLLFKAIHNL LERCLMDKNFVRIGKWFVRPYEKDEKPVNKSEHLSCAFTFFLH GESNVCTSVEIAQHQPIYLINEEHIHMAQSSPAPFQVLVSPYG LNGTLTGQAYKMSDPATRKLIEEWQYFYPMVLKKKEESKEEDE LGYDDDFPVAVEVIVGGVRMVYPSAFVLISQNDIPVPQSVASA GGHIAVGQQGLGSVKDPSNCGMPLTPPTSPEQAILGESGGMQS AASHLVSQDGGMITMHSPKRSGKIPPKLHNHMVHRVWKECILN RTQSKRSQMSTPTLEEEPASNPATWDFVDPTQRVSCSCSRHKL LKRCAVGPNRPPTVSQPGFSAGPSSSSSLPPPASSKHKTAERQ EKGDKLQKRPLIPFHHRPSVAEELCMEQDTPGQKLGLAGIDSS LEVSSSRKYDKQMAVPSRNTSKQMNLNPMDSPHSPISPLPPTL SPQPRGQETESLDPPSVPVNPALYGNGLELQQLSTLDDRTVLV GQRLPLMAEVSETALYCGIRPSNPESSEKWWHSYRLPPSDDAE FRPPELQGERCDAKMEVNSESTALQRLLAQPNKRFKIWQDKQP QLQPLHFLDPLPLSQQPGDSLGEVNDPYTFEDGDIKYIFTANK KCKQGTEKDSLKKNKSEDGFGTKDVTTPGHSTPVPDGKNAMSI FSSATKTDVRQDNAAGRAGSSSLTQVTDLAPSLHDLDNIFDNS DDDELGAVSPALRSSKMPAVGTEDRPLGKDGRAAVPYPPTVAD LQRMFPTPPSLEQHPAFSPVMNYKDGISSETVTALGMMESPMV SMVSTQLTEFKMEVEDGLGSPKPEEIKDFSYVHKVPSFQPFVG SSMFAPLKMLPSHCLLPLKIPDACLFRPSWAIPPKIEQLPMPP AATFIRDGYNNVPSVGSLADPDYLNTPQMNTPVTLNSAAPASN SGAGVLPSPATPRFSVPTPRTPRTPRTPRGGGTASGQGSVKYD STDQGSPASTPSTTRPLNSVEPATMQPIPEAHSLYVTLILSDS VMNIFKDRNFDSCCICACNMNIKGADVGLYIPDSSNEDQYRCT CGFSAIMNRKLGYNSGLFLEDELDIFGKNSDIGQAAERRLMMC QSTFLPQVEGTKKPQEPPISLLLLLQNQHTQPFASLNFLDYIS SNNRQTLPCVSWSYDRVQADNNDYWTECFNALEQGRQYVDNPT GGKVDEALVRSATVHSWPHSNVLDISMLSSQDVVRMLLSLQPF LQDAIQKKRTGRTWENIQHVQGPLTWQQFHKMAGRGTYGSEES PEPLPIPTLLVGYDKDFLTISPFSLPFWERLLLDPYGGHRDVA YIVVCPENEALLEGAKTFFRDLSAVYEMCRLGQHKPICKVLRD GIMRVGKTVAQKLTDELVSEWFNQPWSGEENDNHSRLKLYAQV CRHHLAPYLATLQLDSSLLIPPKYQTPPAAAQGQATPGNAGPL APNGSAAPPAGSAFNPTSNSSSTNPAASSSASGSSVPPVSSSA SAPGISQISTTSSSGFSGSVGGQNPSTGGISADRTQGNIGCGG DTDPGQSSSQPSQDGQESVTERERIGIPTEPDSADSHAHPPAV VIYMVDPFTYAAEEDSTSGNFWLLSLMRCYTEMLDNLPEHMRN SFILQIVPCQYMLQTMKDEQVFYIQYLKSMAFSVYCQCRRPLP TQIHIKSLTGFGPAASIEMTLKNPERPSPIQLYSPPFILAPIK DKQTELGETFGEASQKYNVLFVGYCLSHDQRWLLASCTDLHGE LLETCVVNIALPNRSRRSKVSAR KIGLQKLWEWCIGIVQMTSLPWRVVIGRLGRLGHGELKDWSIL LGECSLQTISKKLKDVCRMCGISAADSPSILSACLVAMEPQGS FVVMPDAVTMGSVFGRSTALNMQSSQLNTPQDASCTHILVFPT SSTIQVAPANYPNEDGFSPNNDDMFVDLPFPDDMDNDIGILMT GNLHSSPNSSPVPSPGSPSGIGVGSHFQHSRSQGERLLSREAP EELKQQPLALGYFVSTAKAENLPQWFWSSCPQAQNQCPLFLKA SLHHHISVAQTDELLPARNSQRVPHPLDSKTTSDVLRFVLEQY NALSWLTCNPATQDRTSCLPVHFVVLTQLYNAIMNIL

【０２４５】

【表２－２２】

染色体構造維持タンパク質1A (SMC1A)	SMC1A 症候群	238	MGFLKLIEIENFKSYKGRQIIGPFQRFTAIIGPNGSGKSNLMD AISFVLGEKTSNLRVKTLRDLIHGAPVGKPAANRAFVSMVYSE EGAEDRTFARVIVGGSSEYKINNKVVQLHEYSEELEKLGILIK ARNFLVFQGAVESIAMKNPKERTALFEEISRSGELAQEYDKRK KEMVKAEEDTQFNYHRKKNIAAERKEAKQEKEEADRYQRLKDE VVRAQVQLQLFKLYHNEVEIEKLNKELASKNKEIEKDKKRMDK VEDELKEKKKELGKMMREQQQIEKEIKEKDSELNQKRPQYIKA KENTSHKIKKLEAAKKSLQNAQKHYKKRKGDMDELEKEMLSVE KARQEFEERMEEESQSQGRDLTLEENQVKKYHRLKEEASKRAA TLAQELEKFNRDQKADQDRLDLEERKKVETEAKIKQKLREIEE NQKRIEKLEEYITTSKQSLEEQKKLEGELTEEVEMAKRRIDEI NKELNQVMEQLGDARIDRQESSRQQRKAEIMESIKRLYPGSVY GRLIDLCQPTQKKYQIAVTKVLGKNMDAIIVDSEKTGRDCIQY IKEQRGEPETFLPLDYLEVKPTDEKLRELKGAKLVIDVIRYEP PHIKKALQYACGNALVCDNVEDARRIAFGGHQRHKTVALDGTL FQKSGVISGGASDLKAKARRWDEKAVDKLKEKKERLTEELKEQ MKAKRKEAELRQVQSQAHGLQMRLKYSQSDLEQTKTRHLALNL QEKSKLESELANFGPRINDIKRIIQSREREMKDLKEKMNQVED EVFEEFCREIGVRNIREFEEEKVKRQNEIAKKRLEFENQKTRL GIQLDFEKNQLKEDQDKVHMWEQTVKKDENEIEKLKKEEQRHM KIIDETMAQLQDLKNQHLAKKSEVNDKNHEMEEIRKKLGGANK EMTHLQKEVTAIETKLEQKRSDRHNLLQACKMQDIKLPLSKGT MDDISQEEGSSQGEDSVSGSQRISSIYAREALIEIDYGDLCED LKDAQAEEEIKQEMNTLQQKLNEQQSVLQRIAAPNMKAMEKLE SVRDKFQETSDEFEAARKRAKKAKQAFEQIKKERFDRFNACFE SVATNIDEIYKALSRNSSAQAFLGPENPEEPYLDGINYNCVAP GKRFRPMDNLSGGEKTVAALALLFAIHSYKPAPFFVLDEIDAA LDNTNIGKVANYIKEQSTCNFQAIVISLKEEFYTKAESLIGVY PEQGDCVISKVLTFDLTKYPDANPNPNEQ

【０２４６】

【表２－２３】

高可能性グローバル転写活性化因子SNF2L2 (SMARCA2)	ニコライデス-バライツァー症候群	239	MSTPTDPGAMPHPGPSPGPGPSPGPILGPSPGPGPSPGSVHSM MGPSPGPPSVSHPMPTMGSTDFPQEGMHQMHKPIDGIHDKGIV EDIHCGSMKGTGMRPPHPGMGPPQSPMDQHSQGYMSPHPSPLG APEHVSSPMSGGGPTPPQMPPSQPGALIPGDPQAMSQPNRGPS PFSPVQLHQLRAQILAYKMLARGQPLPETLQLAVQGKRTLPGL QQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQPQQQPPQPQTQQQQQPALVN YNRPSGPGPELSGPSTPQKLPVPAPGGRPSPAPPAAAQPPAAA VPGPSVPQPAPGQPSPVLQLQQKQSRISPIQKPQGLDPVEILQ EREYRLQARIAHRIQELENLPGSLPPDLRTKATVELKALRLLN FQRQLRQEVVACMRRDTTLETALNSKAYKRSKRQTLREARMTE KLEKQQKIEQERKRRQKHQEYLNSILQHAKDFKEYHRSVAGKI QKLSKAVATWHANTEREQKKETERIEKERMRRLMAEDEEGYRK LIDQKKDRRLAYLLQQTDEYVANLTNLVWEHKQAQAAKEKKKR RRRKKKAEENAEGGESALGPDGEPIDESSQMSDLPVKVTHTET GKVLFGPEAPKASQLDAWLEMNPGYEVAPRSDSEESDSDYEEE DEEEESSRQETEEKILLDPNSEEVSEKDAKQIIETAKQDVDDE YSMQYSARGSQSYYTVAHAISERVEKQSALLINGTLKHYQLQG LEWMVSLYNNNLNGILADEMGLGKTIQTIALITYLMEHKRLNG PYLIIVPLSTLSNWTYEFDKWAPSVVKISYKGTPAMRRSLVPQ LRSGKFNVLLTTYEYIIKDKHILAKIRWKYMIVDEGHRMKNHH CKLTQVLNTHYVAPRRILLTGTPLQNKLPELWALLNFLLPTIF KSCSTFEQWFNAPFAMTGERVDLNEEETILIIRRLHKVLRPFL LRRLKKEVESQLPEKVEYVIKCDMSALQKILYRHMQAKGILLT DGSEKDKKGKGGAKTLMNTIMQLRKICNHPYMFQHIEESFAEH LGYSNGVINGAELYRASGKFELLDRILPKLRATNHRVLLFCQM TSLMTIMEDYFAFRNFLYLRLDGTTKSEDRAALLKKFNEPGSQ YFIFLLSTRAGGLGLNLQAADTVVIFDSDWNPHQDLQAQDRAH RIGQQNEVRVLRLCTVNSVEEKILAAAKYKLNVDQKVIQAGMF DQKSSSHERRAFLQAILEHEEENEEEDEVPDDETLNQMIARRE EEFDLFMRMDMDRRREDARNPKRKPRLMEEDELPSWIIKDDAE VERLTCEEEEEKIFGRGSRQRRDVDYSDALTEKQWLRAIEDGN LEEMEEEVRLKKRKRRRNVDKDPAKEDVEKAKKRRGRPPAEKL SPNPPKLTKQMNAIIDTVINYKDRCNVEKVPSNSQLEIEGNSS GRQLSEVFIQLPSRKELPEYYELIRKPVDFKKIKERIRNHKYR SLGDLEKDVMLLCHNAQTFNLEGSQIYEDSIVLQSVFKSARQK IAKEEESEDESNEEEEEDEEESESEAKSVKVKIKLNKKDDKG RDKGKGKKRPNRGKAKPVVSDFDSDEEQDEREQSEGSGTDDE

【０２４７】

【表２－２４】

AT リッチ相互作用ドメイン含有タンパク質 1B (ARID1B)	ARID1B 関連障害	240	MAHNAGAAAAAGTHSAKSGGSEAALKEGGSAAALSSSSSSSAA AAAASSSSSSGPGSAMETGLLPNHKLKTVGEAPAAPPHQQHHH HHHAHHHHHHAHHLHHHHALQQQLNQFQQQQQQQQQQQQQQQQ QQHPISNNNSLGGAGGGAPQPGPDMEQPQHGGAKDSAAGGQAD PPGPPLLSKPGDEDDAPPKMGEPAGGRYEHPGLGALGTQQPPV AVPGGGGGPAAVPEFNNYYGSAAPASGGPGGRAGPCFDQHGGQ QSPGMGMMHSASAAAAGAPGSMDPLQNSHEGYPNSQCNHYPGY SRPGAGGGGGGGGGGGGSGGGGGGGGAGAGGAGAGAVAAAAA AAAAAAGGGGGGGYGGSSAGYGVLSSPRQQGGGMMMGPGGGGA ASLSKAAAGSAAGGFQRFAGQNQHPSGATPTLNQLLTSPSPMM RSYGGSYPEYSSPSAPPPPPSQPQSQAAAAGAAAGGQQAAAGM GLGKDMGAQYAAASPAWAAAQQRSHPAMSPGTPGPTMGRSQGS PMDPMVMKRPQLYGMGSNPHSQPQQSSPYPGGSYGPPGPQRYP IGIQGRTPGAMAGMQYPQQQMPPQYGQQGVSGYCQQGQQPYYS QQPQPPHLPPQAQYLPSQSQQRYQPQQDMSQEGYGTRSQPPLA PGKPNHEDLNLIQQERPSSLPDLSGSIDDLPTGTEATLSSAVS ASGSTSSQGDQSNPAQSPFSPHASPHLSSIPGGPSPSPVGSPV GSNQSRSGPISPASIPGSQMPPQPPGSQSESSSHPALSQSPMP QERGFMAGTQRNPQMAQYGPQQTGPSMSPHPSPGGQMHAGISS FQQSNSSGTYGPQMSQYGPQGNYSRPPAYSGVPSASYSGPGPG MGISANNQMHGQGPSQPCGAVPLGRMPSAGMQNRPFPGNMSSM TPSSPGMSQQGGPGMGPPMPTVNRKAQEAAAAVMQAAANSAQS RQGSFPGMNQSGLMASSSPYSQPMNNSSSLMNTQAPPYSMAPA MVNSSAASVGLADMMSPGESKLPLPLKADGKEEGTPQPESKSK KSSSSTTTGEKITKVYELGNEPERKLWVDRYLTFMEERGSPVS SLPAVGKKPLDLFRLYVCVKEIGGLAQVNKNKKWRELATNLNV GTSSSAASSLKKQYIQYLFAFECKIERGEEPPPEVFSTGDTKK QPKLQPPSPANSGSLQGPQTPQSTGSNSMAEVPGDLKPPTPAS TPHGQMTPMQGGRSSTISVHDPFSDVSDSSFPKRNSMTPNAPY QQGMSMPDVMGRMPYEPNKDPFGGMRKVPGSSEPFMTQGQMPN SSMQDMYNQSPSGAMSNLGMGQRQQFPYGASYDRRHEPYGQQY PGQGPPSGQPPYGGHQPGLYPQQPNYKRHMDGMYGPPAKRHEG DMYNMQYSSQQQEMYNQYGGSYSGPDRRPIQGQYPYPYSRERM QGPGQIQTHGIPPQMMGGPLQSSSSEGPQQNMWAARNDMPYPY QNRQGPGGPTQAPPYPGMNRTDDMMVPDQRINHESQWPSHVSQ RQPYMSSSASMQPITRPPQPSYQTPPSLPNHISRAPSPASFQR SLENRMSPSKSPFLPSMKMQKVMPTVPTSQVTGPPPQPPPIRR EITFPPGSVEASQPVLKQRRKITSKDIVTPEAWRVMMSLKSGL LAESTWALDTINILLYDDSTVATFNLSQLSGFLELLVEYFRKC LIDIFGILMEYEVGDPSQKALDHNAARKDDSQSLADDSGKEEE DAECIDDDEEDEEDEEEDSEKTESDEKSSIALTAPDAAADPKE KPKQASKFDKLPIKIVKKNNLFVVDRSDKLGRVQEFNSGLLHW QLGGGDTTEHIQTHFESKMEIPPRRRPPPPLSSAGRKKEQEGK GDSEEQQEKSIIATIDDVLSARP GALPEDANPGPQTESSKFPFGIQQAKSHRNIKLLEDEPRSRDE TPLCTIAHWQDSLAKRCICVSNIVRSLSFVPGNDAEMSKHPGL VLILGKLILLHHEHPERKRAPQTYEKEEDEDKGVACSKDEWWW DCLEVLRDNTLVTLANISGQLDLSAYTESICLPILDGLLHWMV CPSAEAQDPFPTVGPNSVLSPQRLVLETLCKLSIQDNNVDLIL ATPPFSRQEKFYATLVRYVGDRKNPVCREMSMALLSNLAQGDA LAARAIAVQKGSIGNLISFLEDGVTMAQYQQSQHNLMHMQPPP LEPPSVDMMCRAAKALLAMARVDENRSEFLLHEGRLLDISISA VLNSLVASVICDVLFQIGQL

【０２４８】

【表２－２５】

ZNF ドメインを有する pogo 転移因子 (POGZ)	ホワイト-サットン症候群	241	MADTDLFMECEEEELEPWQKISDVIEDSVVEDYNSVDKTTTVS VSQQPVSAPVPIAAHASVAGHLSTSTTVSSSGAQNSDSTKKTL VTLIANNNAGNPLVQQGGQPLILTQNPAPGLGTMVTQPVLRPV QVMQNANHVTSSPVASQPIFITTQGFPVRNVRPVQNAMNQVGI VLNVQQGQTVRPITLVPAPGTQFVKPTVGVPQVFSQMTPVRPG STMPVRPTTNTFTTVIPATLTIRSTVPQSQSQQTKSTPSTSTT PTATQPTSLGQLAVQSPGQSNQTTNPKLAPSFPSPPAVSIASF VTVKRPGVTGENSNEVAKLVNTLNTIPSLGQSPGPVVVSNNSS AHGSQRTSGPESSMKVTSSIPVFDLQDGGRKICPRCNAQFRVT EALRGHMCYCCPEMVEYQKKGKSLDSEPSVPSAAKPPSPEKTA PVASTPSSTPIPALSPPTKVPEPNENVGDAVQTKLIMLVDDFY YGRDGGKVAQLTNFPKVATSFRCPHCTKRLKNNIRFMNHMKHH VELDQQNGEVDGHTICQHCYRQFSTPFQLQCHLENVHSPYEST TKCKICEWAFESEPLFLQHMKDTHKPGEMPYVCQVCQYRSSLY SEVDVHFRMIHEDTRHLLCPYCLKVFKNGNAFQQHYMRHQKRN VYHCNKCRLQFLFAKDKIEHKLQHHKTFRKPKQLEGLKPGTKV TIRASRGQPRTVPVSSNDTPPSALQEAAPLTSSMDPLPVFLYP PVQRSIQKRAVRKMSVMGRQTCLECSFEIPDFPNHFPTYVHCS LCRYSTCCSRAYANHMINNHVPRKSPKYLALFKNSVSGIKLAC TSCTFVTSVGDAMAKHLVFNPSHRSSSILPRGLTWIAHSRHGQ TRDRVHDRNVKNMYPPPSFPTNKAATVKSAGATPAEPEELLTP LAPALPSPASTATPPPTPTHPQALALPPLATEGAECLNVDDQD EGSPVTQEPELASGGGGSGGVGKKEQLSVKKLRVVLFALCCNT EQAAEHFRNPQRRIRRWLRRFQASQGENLEGKYLSFEAEEKLA EWVLTQREQQLPVNEETLFQKATKIGRSLEGGFKISYEWAVRF MLRHHLTPHARRAVAHTLPKDVAENAGLFIDFVQRQIHNQDLP LSMIVAIDEISLFLDTEVLSSDDRKENALQTVGTGEPWCDVVL AILADGTVLPTLVFYRGQMDQPANMPDSILLEAKESGYSDDEI MELWSTRVWQKHTACQRSKGMLVMDCHRTHLSEEVLAMLSASS TLPAVVPAGCSSKIQPLDVCIKRTVKNFLHKKWKEQAREMADT ACDSDVLLQLVLVWLGEVLGVIGDCPELVQRSFLVASVLPGPD GNINSPTRNADMQEELIASLEEQLKLSGEHSESSTPRPRSSPE ETIEPESLHQLFEGESETESFYGFEEADLDLMEI

【０２４９】

【表２－２６】

ヒストンアセチルトランスフェラーゼ KAT6B (KAT6B)	KAT6B 障害	242	MADTDLFMECEEEELEPWQKISDVIEDSVVEDYNSVDKTTTVS VSQQPVSAPVPIAAHASVAGHLSTSTTVSSSGAQNSDSTKKTL VTLIANNNAGNPLVQQGGQPLILTQNPAPGLGTMVTQPVLRPV QVMQNANHVTSSPVASQPIFITTQGFPVRNVRPVQNAMNQVGI VLNVQQGQTVRPITLVPAPGTQFVKPTVGVPQVFSQMTPVRPG STMPVRPTTNTFTTVIPATLTIRSTVPQSQSQQTKSTPSTSTT PTATQPTSLGQLAVQSPGQSNQTTNPKLAPSFPSPPAVSIASF VTVKRPGVTGENSNEVAKLVNTLNTIPSLGQSPGPVVVSNNSS AHGSQRTSGPESSMKVTSSIPVFDLQDGGRKICPRCNAQFRVT EALRGHMCYCCPEMVEYQKKGKSLDSEPSVPSAAKPPSPEKTA PVASTPSSTPIPALSPPTKVPEPNENVGDAVQTKLIMLVDDFY YGRDGGKVAQLTNFPKVATSFRCPHCTKRLKNNIRFMNHMKHH VELDQQNGEVDGHTICQHCYRQFSTPFQLQCHLENVHSPYEST TKCKICEWAFESEPLFLQHMKDTHKPGEMPYVCQVCQYRSSLY SEVDVHFRMIHEDTRHLLCPYCLKVFKNGNAFQQHYMRHQKRN VYHCNKCRLQFLFAKDKIEHKLQHHKTFRKPKQLEGLKPGTKV TIRASRGQPRTVPVSSNDTPPSALQEAAPLTSSMDPLPVFLYP PVQRSIQKRAVRKMSVMGRQTCLECSFEIPDFPNHFPTYVHCS LCRYSTCCSRAYANHMINNHVPRKSPKYLALFKNSVSGIKLAC TSCTFVTSVGDAMAKHLVFNPSHRSSSILPRGLTWIAHSRHGQ TRDRVHDRNVKNMYPPPSFPTNKAATVKSAGATPAEPEELLTP LAPALPSPASTATPPPTPTHPQALALPPLATEGAECLNVDDQD EGSPVTQEPELASGGGGSGGVGKKEQLSVKKLRVVLFALCCNT EQAAEHFRNPQRRIRRWLRRFQASQGENLEGKYLSFEAEEKLA EWVLTQREQQLPVNEETLFQKATKIGRSLEGGFKISYEWAVRF MLRHHLTPHARRAVAHTLPKDVAENAGLFIDFVQRQIHNQDLP LSMIVAIDEISLFLDTEVLSSDDRKENALQTVGTGEPWCDVVL AILADGTVLPTLVFYRGQMDQPANMPDSILLEAKESGYSDDEI MELWSTRVWQKHTACQRSKGMLVMDCHRTHLSEEVLAMLSASS TLPAVVPAGCSSKIQPLDVCIKRTVKNFLHKKWKEQAREMADT ACDSDVLLQLVLVWLGEVLGVIGDCPELVQRSFLVASVLPGPD GNINSPTRNADMQEELIASLEEQLKLSGEHSESSTPRPRSSPE ETIEPESLHQLFEGESETESFYGFEEADLDLMEI

【０２５０】

【表２－２７】

AT-フックDNA結合モチーフ含有タンパク質1(AHDC1)	シア-ギブス症候群	243	MRVKPQGLVVTSSAVCSSPDYLREPKYYPGGPPTPRPLLPTRP PASPPDKAFSTHAFSENPRPPPRRDPSTRRPPVLAKGDDPLPP RAARPVSQARCPTPVGDGSSSRRCWDNGRVNLRPVVQLIDIMK DLTRLSQDLQHSGVHLDCGGLRLSRPPAPPPGDLQYSFFSSPS LANSIRSPEERATPHAKSERPSHPLYEPEPEPRDSPQPGQGHS PGATAAATGLPPEPEPDSTDYSELADADILSELASLTCPEAQL LEAQALEPPSPEPEPQLLDPQPRFLDPQALEPLGEALELPPLQ PLADPLGLPGLALQALDTLPDSLESQLLDPQALDPLPKLLDVP GRRLEPQQPLGHCPLAEPLRLDLCSPHGPPGPEGHPKYALRRT DRPKILCRRRKAGRGRKADAGPEGRLLPLPMPTGLVAALAEPP PPPPPPPPALPGPGPVSVPELKPESSQTPVVSTRKGKCRGVRR MVVKMAKIPVSLGRRNKTTYKVSSLSSSLSVEGKELGLRVSAE PTPLLKMKNNGRNVVVVFPPGEMPIILKRKRGRPPKNLLLGPG KPKEPAVVAAEAATVAAATMAMPEVKKRRRRKQKLASPQPSYA ADANDSKAEYSDVLAKLAFLNRQSQCAGRCSPPRCWTPSEPES VHQAPDTQSISHFLHRVQGFRRRGGKAGGFGGRGGGHAAKSAR CSFSDFFEGIGKKKKVVAVAAAGVGGPGLTELGHPRKRGRGEV DAVTGKPKRKRRSRKNGTLFPEQVPSGPGFGEAGAEWAGDKGG GWAPHHGHPGGQAGRNCGFQGTEARAFASTGLESGASGRGSYY STGAPSGQTELSQERQNLFTGYFRSLLDSDDSSDLLDFALSAS RPESRKASGTYAGPPTSALPAQRGLATFPSRGAKASPVAVGSS GAGADPSFQPVLSARQTFPPGRAASYGLTPAASDCRAAETFPK LVPPPSAMARSPTTHPPANTYLPQYGGYGAGQSVFAPTKPFTG QDCANSKDCSFAYGSGNSLPASPSSAHSAGYAPPPTGGPCLPP SKASFFSSSEGAPFSGSAPTPLRCDSRASTVSPGGYMVPKGTT ASATSAASAASSSSSSFQPSPENCRQFAGASQWPFRQGYGGLD WASEAFSQLYNPSFDCHVSEPNVILDISNYTPQKVKQQTAVSE TFSESSSDSTQFNQPVGGGGFRRANSEASSSEGQSSLSSLEKL MMDWNEASSAPGYNWNQSVLFQSSSKPGRGRRKKVDLFEASHL GFPTSASAAASGYPSKRSTGPRQPRGGRGGGACSAKKERGGAA AKAKFIPKPQPVNPLFQDSPDLGLDYYSGDSSMSPLPSQSRAF GVGERDPCDFIGPYSMNPSTPSDGTFGQGFHCDSPSLGAPELD GKHFPPLAHPPTVFDAGLQKAYSPTCSPTLGFKEELRPPPTKL AACEPLKHGLQGASLGHAAAAQAHLSCRDLPLGQPHYDSPSCK GTAYWYPPGSAARSPPYEGKVGTGLLADFLGRTEAACLSAPHL ASPPATPKADKEPLEMARPPGPPRGPAAAAAGYGCPLLSDLTL SPVPRDSLLPLQDTAYRYPGFMPQAHPGLGGGPKSGFLGPMAE PHPEDTFTVTSL

【０２５１】

【表２－２８】

ヒストンアセチルトランスフェラーゼ p300 (EP300)	メンケ-ヘネカム症候群 2	244	MAENVVEPGPPSAKRPKLSSPALSASASDGTDFGSLFDLEHDL PDELINSTELGLTNGGDINQLQTSLGMVQDAASKHKQLSELLR SGSSPNLNMGVGGPGQVMASQAQQSSPGLGLINSMVKSPMTQA GLTSPNMGMGTSGPNQGPTQSTGMMNSPVNQPAMGMNTGMNAG MNPGMLAAGNGQGIMPNQVMNGSIGAGRGRQNMQYPNPGMGSA GNLLTEPLQQGSPQMGGQTGLRGPQPLKMGMMNNPNPYGSPYT QNPGQQIGASGLGLQIQTKTVLSNNLSPFAMDKKAVPGGGMPN MGQQPAPQVQQPGLVTPVAQGMGSGAHTADPEKRKLIQQQLVL LLHAHKCQRREQANGEVRQCNLPHCRTMKNVLNHMTHCQSGKS CQVAHCASSRQIISHWKNCTRHDCPVCLPLKNAGDKRNQQPIL TGAPVGLGNPSSLGVGQQSAPNLSTVSQIDPSSIERAYAALGL PYQVNQMPTQPQVQAKNQQNQQPGQSPQGMRPMSNMSASPMGV NGGVGVQTPSLLSDSMLHSAINSQNPMMSENASVPSLGPMPTA AQPSTTGIRKQWHEDITQDLRNHLVHKLVQAIFPTPDPAALKD RRMENLVAYARKVEGDMYESANNRAEYYHLLAEKIYKIQKELE EKRRTRLQKQNMLPNAAGMVPVSMNPGPNMGQPQPGMTSNGPL PDPSMIRGSVPNQMMPRITPQSGLNQFGQMSMAQPPIVPRQTP PLQHHGQLAQPGALNPPMGYGPRMQQPSNQGQFLPQTQFPSQG MNVTNIPLAPSSGQAPVSQAQMSSSSCPVNSPIMPPGSQGSHI HCPQLPQPALHQNSPSPVPSRTPTPHHTPPSIGAQQPPATTIP APVPTPPAMPPGPQSQALHPPPRQTPTPPTTQLPQQVQPSLPA APSADQPQQQPRSQQSTAASVPTPTAPLLPPQPATPLSQPAVS IEGQVSNPPSTSSTEVNSQAIAEKQPSQEVKMEAKMEVDQPEP ADTQPEDISESKVEDCKMESTETEERSTELKTEIKEEEDQPST SATQSSPAPGQSKKKIFKPEELRQALMPTLEALYRQDPESLPF RQPVDPQLLGIPDYFDIVKSPMDLSTIKRKLDTGQYQEPWQYV DDIWLMFNNAWLYNRKTSRVYKYCSKLSEVFEQEIDPVMQSLG YCCGRKLEFSPQTLCCYGKQLCTIPRDATYYSYQNRYHFCEKC FNEIQGESVSLGDDPSQPQTTINKEQFSKRKNDTLDPELFVEC TECGRKMHQICVLHHEIIWPAGFVCDGCLKKSARTRKENKFSA KRLPSTRLGTFLENRVNDFLRRQNHPESGEVTVRVVHASDKTV EVKPGMKARFVDSGEMAESFPYRTKALFAFEEIDGVDLCFFGM HVQEYGSDCPPPNQRRVYISYLDSVHFFRPKCLRTAVYHEILI GYLEYVKKLGYTTGHIWACPPSEGDDYIFHCHPPDQKIPKPKR LQEWYKKMLDKAVSERIVHDYKDIFKQATEDRLTSAKELPYFE GDFWPNVLEESIKELEQEEEERKREENTSNESTDVTKGDSKNA KKKNNKKTSKNKSSLSRGNKKKPGMPNVSNDLSQKLYATMEKH KEVFFVIRLIAGPAANSLPPIVDPDPLIPCDLMDGRDAFLTLA RDKHLEFSSLRRAQWSTMCMLVELHTQSQDRFVYTCNECKHHV ETRWHCTVCEDYDLCITCYNTKNHDHKMEKLGLGLDDESNNQQ AAATQSPGDSRRLSIQRCIQSLVHACQCRNANCSLPSCQKMKR VVQHTKGCKRKTNGGCPICKQLIALCCYHAKHCQENKCPVPFC LNIKQKLRQQQLQHRLQQAQMLRRRMASMQRTGVVGQQQGLPS

【０２５２】

【表２－２９】

			PTPATPTTPTGQQPTTPQTPQPTSQPQPTPPNSMPPYLPRTQA AGPVSQGKAAGQVTPPTPPQTAQPPLPGPPPAAVEMAMQIQRA AETQRQMAHVQIFQRPIQHQMPPMTPMAPMGMNPPPMTRGPSG HLEPGMGPTGMQQQPPWSQGGLPQPQQLQSGMPRPAMMSVAQH GQPLNMAPQPGLGQVGISPLKPGTVSQQALQNLLRTLRSPSSP LQQQQVLSILHANPQLLAAFIKQRAAKYANSNPQPIPGQPGMP QGQPGLQPPTMPGQQGVHSNPAMQNMNPMQAGVQRAGLPQQQP QQQLQPPMGGMSPQAQQMNMNHNTMPSQFRDILRRQQMMQQQQ QQGAGPGIGPGMANHNQFQQPQGVGYPPQQQQRMQHHMQQMQQ GNMGQIGQLPQALGAEAGASLQAYQQRLLQQQMGSPVQPNPMS PQQHMLPNQAQSPHLQGQQIPNSLSNQVRSPQPVPSPRPQSQP PHSSPSPRMQPQPSPHHVSPQTSSPHPGLVAAQANPMEQGHFA SPDQNSMLSQLASNPGMANLHGASATDLGLSTDNSDLNSNLSQ STLDIH
IQ モチーフおよび SEC7 ドメイン含有タンパク質 2 (IQSEC2)	IQSEC2 関連障害	245	MEAGSGPPGGPGSESPNRAVEYLLELNNIIESQQQLLETQRRR IEELEGQLDQLTQENRDLREESQLHRGELHRDPHGARDSPGRE SQYQNLRETQFHHRELRESQFHQAARDVGYPNREGAYQNREAV YRDKERDASYPLQDTTGYTARERDVAQCHLHHENPALGRERGG REAGPAHPGREKEAGYSAAVGVGPRPPPRERGQLSRGASRSSSP GAGGGHSTSTSTSPATTLQRKSDGENSRTVSVEGDAPGSDLST AVDSPGSQPPYRLSQLPPSSSHMGGPPAGVGLPWAQRARLQPA SVALRKQEEEEIKRSKALSDSYELSTDLQDKKVEMLERKYGGS FLSRRAARTIQTAFRQYRMNKNFERLRSSASESRMSRRIILSN MRMQFSFEEYEKAQNPAYFEGKPASLDEGAMAGARSHRLERGL PYGGSCGGGIDGGGSSVTTSGEFSNDITELEDSFSKQVKSLAE SIDEALNCHPSGPMSEEPGSAQLEKRESKEQQEDSSATSFSDL PLYLDDTVPQQSPERLPSTEPPPQGRPEFWAPAPLPPVPPPVP SGTREDGSREEGTRRGPGCLECRDFRLRAAHLPLLTIEPPSDS SVDLSDRSDRGSVHRQLVYEADGCSPHGTLKHKGPPGRAPIPH RHYPAPEGPAPAPPGPLPPAPNSGTGPSGVAGGRRLGKCEAAG ENSDGGDNESLESSSNSNETINCSSGSSSRDSLREPPATGLCK QTYQRETRHSWDSPAFNNDVVQRRHYRIGLNLFNKKPEKGIQY LIERGFLSDTPVGVAHFILERKGLSRQMIGEFLGNRQKQFNRD VLDCVVDEMDFSSMDLDDALRKFQSHIRVQGEAQKVERLIEAF SQRYCVCNPALVRQFRNPDTIFILAFAIILLNTDMYSPSVKAE RKMKLDDFIKNLRGVDNGEDIPRDLLVGIYQRIQGRELRTNDD HVSQVQAVERMIVGKKPVLSLPHRRLVCCCQLYEVPDPNRPQR LGLHQREVFLFNDLLVVTKIFQKKKILVTYSFRQSFPLVEMHM QLFQNSYYQFGIKLLSAVPGGERKVLIIFNAPSLQDRLRFTSD LRESIAEVQEMEKYRVESELEKQKGMMRPNASQPGGAKDSVNG TMARSSLEDTYGAGDGLKRGALSSSLRDLSDAGKRGRRNSVGS LDSTIEGSVISSPRPHQRMPPPPPPPPPEEYKSQRPVSNSSSF LGSLFGSKRGKGPFQMPPPPTGQASASSSSASSTHHHHHHHHH GHSHGGLGVLPDGQSKLQALHAQYCQGPGPAPPPYLPPQQPSL PPPPQQPPPLPQLGSIPPPPASAPPVGPHRHFHAHGPVPGPQH YTLGRPGRAPRRGAGGHPQFAPHGRHPLHQPTSPLPLYSPAPQ HPPAHKQGPKHFIFSHHPQMMPAAGAAGGPGSRPPGGSYSHPH HPQSPLSPHSPIPPHPSYPPLPPPSPHTPHSPLPPTSPHGPLH ASGPPGTANPPSANPKAKPSRISTVV

【０２５３】

【表２－３０】

転写因子 20 (TCF20)	TCF20 関連障害	246	MQSFREQSSYHGNQQSYPQEVHGSSRLEEFSPRQAQMFQNFGG TGGSSGSSGSGSGGGRRGAAAAAAAMASETSGHQGYQGFRKEA GDFYYMAGNKDPVTTGTPQPPQRRPSGPVQSYGPPQGSSFGNQ YGSEGHVGQFQAQHSGLGGVSHYQQDYTGPFSPGSAQYQQQAS SQQQQQQVQQLRQQLYQSHQPLPQATGQPASSSSHLQPMQRPS TLPSSAAGYQLRVGQFGQHYQSSASSSSSSSFPSPQRFSQSGQ SYDGSYNVNAGSQYEGHNVGSNAQAYGTQSNYSYQPQSMKNFE QAKIPQGTQQGQQQQQPQQQQHPSQHVMQYTNAATKLPLQSQV GQYNQPEVPVRSPMQFHQNFSPISNPSPAASVVQSPSCSSTPS PLMQTGENLQCGQGSVPMGSRNRILQLMPQLSPTPSMMPSPNS HAAGFKGFGLEGVPEKRLTDPGLSSLSALSTQVANLPNTVQHM LLSDALTPQKKTSKRPSSSKKADSCTNSEGSSQPEEQLKSPMA ESLDGGCSSSSEDQGERVRQLSGQSTSSDTTYKGGASEKAGSS PAQGAQNEPPRLNASPAAREEATSPGAKDMPLSSDGNPKVNEK TVGVIVSREAMTGRVEKPGGQDKGSQEDDPAATQRPPSNGGAK ETSHASLPQPEPPGGGGSKGNKNGDNNSNHNGEGNGQSGHSAA GPGFTSRTEPSKSPGSLRYSYKDSFGSAVPRNVSGFPQYPTGQ EKGDFTGHGERKGRNEKFPSLLQEVLQGYHHHPDRRYSRSTQE HQGMAGSLEGTTRPNVLVSQTNELASRGLLNKSIGSLLENPHW GPWERKSSSTAPEMKQINLTDYPIPRKFEIEPQSSAHEPGGSL SERRSVICDISPLRQIVRDPGAHSLGHMSADTRIGRNDRLNPT LSQSVILPGGLVSMETKLKSQSGQIKEEDFEQSKSQASFNNKK SGDHCHPPSIKHESYRGNASPGAATHDSLSDYGPQDSRPTPMR RVPGRVGGREGMRGRSPSQYHDFAEKLKMSPGRSRGPGGDPHH MNPHMTFSERANRSSLHTPFSPNSETLASAYHANTRAHAYGDP NAGLNSQLHYKRQMYQQQPEEYKDWSSGSAQGVIAAAQHRQEG PRKSPRQQQFLDRVRSPLKNDKDGMMYGPPVGTYHDPSAQEAG RCLMSSDGLPNKGMELKHGSQKLQESCWDLSRQTSPAKSSGPP GMSSQKRYGPPHETDGHGLAEATQSSKPGSVMLRLPGQEDHSS QNPLIMRRRVRSFISPIPSKRQSQDVKNSSTEDKGRLLHSSKE GADKAFNSYAHLSHSQDIKSIPKRDSSKDLPSPDSRNCPAVTL TSPAKTKILPPRKGRGLKLEAIVQKITSPNIRRSASSNSAEAG GDTVTLDDILSLKSGPPEGGSVAVQDADIEKRKGEVASDLVSP ANQELHVEKPLPRSSEEWRGSVDDKVKTETHAETVTAGKEPPG AMTSTTSQKPGSNQGRPDGSLGGTAPLIFPDSKNVPPVGILAP EANPKAEEKENDTVTISPKQEGFPPKGYFPSGKKKGRPIGSVN KQKKQQQPPPPPPQPPQIPEGSADGEPKPKKQRQRRERRKPGA QPRKRKTKQAVPIVEPQEPEIKLKYATQPLDKTDAKNKSFYPY IHVVNKCELGAVCTIINAEEEEQTKLVRGRKGQRSLTPPPSST ESKALPASSFMLQGPVVTESSVMGHLVCCLCGKWASYRNMGDL FGPFYPQDYAATLPKNPPPKRATEMQSKVKVRHKSASNGSKTD TEEEEEQQQQQKEQRSLAAHPRFKRRHRSEDCGGGPRSLSRGL PCKKAATEGSSEKTVLDSKPSVPTTSEGGPELELQIPELPLDS NEFWVHEGCILWANGIYLVCGRLYGLQEALEIAREMKCSHCQE AGATLGCYNKGCSFRYHYPCAIDADCLLHEENFSVRCPKHKPP LPCPLPPLQNKTAKGSLSTEQSERG

【０２５４】

【表２－３１】

推定ポリコーム群タンパク質 ASXL3 (ASXL3)	ベインブリッジ-ロパーズ症候群	247	MKDKRKKKDRTWAEAARLALEKHPNSPMTAKQILEVIQKEGLK ETSGTSPLACLNAMLHTNTRIGDGTFFKIPGKSGLYALKKEES SCPADGTLDLVCESELDGTDMAEANAHGEENGVCSKQVTDEAS STRDSSLTNTAVQSKLVSSFQQHTKKALKQALRQQQKRRNGVS MMVNKTVPRVVLTPLKVSDEQSDSPSGSESKNGEADSSDKEMK HGQKSPTGKQTSQHLKRLKKSGLGHLKWTKAEDIDIETPGSIL VNTNLRALINKHTFASLPQHFQQYLLLLLPEVDRQMGSDGILR LSTSALNNEFFAYAAQGWKQRLAEGEFTPEMQLRIRQEIEKEK KTEPWKEKFFERFYGEKLGMSREESVKLTTGPNNAGAQSSSSC GTSGLPVSAQTALAEQQPKSMKSPASPEPGFCATLCPMVEIPP KDIMAELESEDILIPEESVIQEEIAEEVETSICECQDENHKTI PEFSEEAESLTNSHEEPQIAPPEDNLESCVMMNDVLETLPHIE VKIEGKSESPQEEMTVVIDQLEVCDSLIPSTSSMTHVSDTEHK ESETAVETSTPKIKTGSSSLEGQFPNEGIAIDMELQSDPEEQL SENACISETSFSSESPEGACTSLPSPGGETQSTSEESCTPASL ETTFCSEVSSTENTDKYNQRNSTDENFHASLMSEISPISTSPE ISEASLMSNLPLTSEASPVSNLPLTSETSPMSDLPLTSETSSV SSMLLTSETTFVSSLPLPSETSPISNSSINERMAHQQRKSPSV SEEPLSPQKDESSATAKPLGENLTSQQKNLSNTPEPIIMSSSS IAPEAFPSEDLHNKTLSQQTCKSHVDTEKPYPASIPELASTEM IKVKNHSVLQRTEKKVLPSPLELSVFSEGTDNKGNELPSAKLQ DKQYISSVDKAPFSEGSRNKTHKQGSTQSRLETSHTSKSSEPS KSPDGIRNESRDSEISKRKTAEQHSFGICKEKRARIEDDQSTR NISSSSPPEKEQPPREEPRVPPLKIQLSKIGPPFIIKSQPVSK PESRASTSTSVSGGRNTGARTLADIKARAQQARAQREAAAAAA VAAAASIVSGAMGSPGEGGKTRTLAHIKEQTKAKLFAKHQARA HLFQTSKETRLPPPLSSKEGPPNLEVSSTPETKMEGSTGVIIV NPNCRSPSNKSAHLRETTTVLQQSLNPSKLPETATDLSVHSSD ENIPVSHLSEKIVSSTSSENSSVPMLFNKNSVPVSVCSTAISG AIKEHPFVSSVDKSSVLMSVDSANTTISACNISMLKTIQGTDT PCIAIIPKCIESTPISATTEGSSISSSMDDKQLLISSSSASNL VSTQYTSVPTPSIGNNLPNLSTSSVLIPPMGINNRFPSEKIAI PGSEEQATVSMGTTVRAALSCSDSVAVTDSLVAHPTVAMFTGN MLTINSYDSPPKLSAESLDKNSGPRNRADNSGKPQQPPGGFAP AAINRSIPCKVIVDHSTTLTSSLSLTVSVESSEASLDLQGRPV RTEASVQPVACPQVSVISRPEPVANEGIDHSSTFIAASAAKQD SKTLPATCTSLRELPLVPDKLNEPTAPSHNFAEQARGPAPFKS EADTTCSNQYNPSNRICWNDDGMRSTGQPLVTHSGSSKQKEYL EQSCPKAIKTEHANYLNVSELHPRNLVTNVALPVKSELHEADK GFRMDTEDFPGPELPPPAAEGASSVQQTQNMKASTSSPMEEAI SLATDALKRVPGAGSSGCRLSSVEANNPLVTQLLQGNLPLEKV LPQPRLGAKLEINRLPLPLQTTSVGKTAPERNVEIPPSSPNPD GKGYLAGTLAPLQMRKRENHPKKRVARTVGEHTQVKCEPGKLL VEPDVKGVPCVISSGISQLGHSQ PFKQEWLNKHSMQNRIVHSPEVKQQKRLLPSCSFQQNLFHVDK NGGFHTDAGTSHRQQFYQMPVAARGPIPTAALLQASSKTPVGC NAFAFNRHLEQKGLGEVSLSSAPHQLRLANMLSPNMPMKEGDE VGGTAHTMPNKALVHPPPPPPPPPPPPLALPPPPPPPPPLPPP LPNAEVPSDQKQPPVTMETTKRLSWPQSTGICSNIKSEPLSFE EGLSSSCELGMKQVSYDQNEMKEQLKAFALKSADFSSYLLSEP QKPFTQLAAQKMQVQQQQQLCGNYPTIHFGSTSFKRAASAIEK SIGILGSGSNPATGLSGQNAQMPVQNFADSSNADELELKCSCR LKAMIVCKGCGAFCHDDCIGPSKLCVACLVVR

【０２５５】

【表２－３２】

ヒストンアセチルトランスフェラーゼKAT6A (KAT6A)	KAT6症候群	248	MVKLANPLYTEWILEAIKKVKKQKQRPSEERICNAVSSSHGLD RKTVLEQLELSVKDGTILKVSNKGLNSYKDPDNPGRIALPKPR NHGKLDNKQNVDWNKLIKRAVEGLAESGGSTLKSIERFLKGQK DVSALFGGSAASGFHQQLRLAIKRAIGHGRLLKDGPLYRLNTK ATNVDGKESCESLSCLPPVSLLPHEKDKPVAEPIPICSFCLGT KEQNREKKPEELISCADCGNSGHPSCLKFSPELTVRVKALRWQ CIECKTCSSCRDQGKNADNMLFCDSCDRGFHMECCDPPLTRMP KGMWICQICRPRKKGRKLLQKKAAQIKRRYTNPIGRPKNRLKK QNTVSKGPFSKVRTGPGRGRKRKITLSSQSASSSSEEGYLERI DGLDFCRDSNVSLKFNKKTKGLIDGLTKFFTPSPDGRKARGEV VDYSEQYRIRKRGNRKSSTSDWPTDNQDGWDGKQENEERLFGS QEIMTEKDMELFRDIQEQALQKVGVTGPPDPQVRCPSVIEFGK YEIHTWYSSPYPQEYSRLPKLYLCEFCLKYMKSRTILQQHMKK CGWFHPPANEIYRKNNISVFEVDGNVSTIYCQNLCLLAKLFLD HKTLYYDVEPFLFYVLTQNDVKGCHLVGYFSKEKHCQQKYNVS CIMILPQYQRKGYGRFLIDFSYLLSKREGQAGSPEKPLSDLGR LSYMAYWKSVILECLYHQNDKQISIKKLSKLTGICPQDITSTL HHLRMLDFRSDQFVIIRREKLIQDHMAKLQLNLRPVDVDPECL RWTPVIVSNSVVSEEEEEEAEEGENEEPQCQERELEISVGKSV SHENKEQDSYSVESEKKPEVMAPVSSTRLSKQVLPHDSLPANS QPSRRGRWGRKNRKTQERFGDKDSKLLLEETSSAPQEQYGECG EKSEATQEQYTESEEQLVASEEQPSQDGKPDLPKRRLSEGVEP WRGQLKKSPEALKCRLTEGSERLPRRYSEGDRAVLRGFSESSE EEEEPESPRSSSPPILTKPTLKRKKPFLHRRRRVRKRKHHNSS VVTETISETTEVLDEPFEDSDSERPMPRLEPTFEIDEEEEEED ENELFPREYFRRLSSQDVLRCQSSSKRKSKDEEEDEESDDADD TPILKPVSLLRKRDVKNSPLEPDTSTPLKKKKGWPKGKSRKPI HWKKRPGRKPGFKLSREIMPVSTQACVIEPIVSIPKAGRKPKI QESEETVEPKEDMPLPEERKEEEEMQAEAEEAEEGEEEDAASS EVPAASPADSSNSPETETKEPEVEEEEEKPRVSEEQRQSEEEQ QELEEPEPEEEEDAAAETAQNDDHDADDEDDGHLESTKKKELE EQPTREDVKEEPGVQESFLDANMQKSREKIKDKEETELDSEEE QPSHDTSVVSEQMAGSEDDHEEDSHTKEELIELKEEEEIPHSE LDLETVQAVQSLTQEESSEHEGAYQDCEETLAACQTLQSYTQA DEDPQMSMVEDCHASEHNSP ISSVQSHPSQSVRSVSSPNVPALESGYTQISPEQGSLSAPSMQ NMETSPMMDVPSVSDHSQQVVDSGFSDLGSIESTTENYENPSS YDSTMGGSICGNSSSQSSCSYGGLSSSSSLTQSSCVVTQQMAS MGSSCSMMQQSSVQPAANCSIKSPQSCVVERPPSNQQQQPPPP PPQQPQPPPPQPQPAPQPPPPQQQPQQQPQPQPQQPPPPPPPQ QQPPLSQCSMNNSFTPAPMIMEIPESGSTGNISIYERIPGDFG AGSYSQPSATFSLAKLQQLTNTIMDPHAMPYSHSPAVTSYATS VSLSNTGLAQLAPSHPLAGTPQAQATMTPPPNLASTTMNLTSP LLQCNMSATNIGIPHTQRLQGQMPVKGHISIRSKSAPLPSAAA HQQQLYGRSPSAVAMQAGPRALAVQRGMNMGVNLMPTPAYNVN SMNMNTLNAMNSYRMTQPMMNSSYHSNPAYMNQTAQYPMQMQM GMMGSQAYTQQPMQPNPHGNMMYTGPSHHSYMNAAGVPKQSLN GPYMRR

【０２５６】

【表２－３３】

核内低分子リボ核タンパク質 G (SNRPG)	-	424	MSKAHPPELKKFMDKKLSLKLNGGRHVQGILRGFDPFMNLVIDECVEMATSGQQNNIGMVVIRGNSIIMLEALERV
U6 snRNA 関連 Sm 様タンパク質 LSm2 (LSM2)	-	425	MLFYSFFKSLVGKDVVVELKNDLSICGTLHSVDQYLNIKLTDISVTDPEKYPHMLSVKNCFIRGSVVRYVQLPADEVDTQLLQDAARKEALQQKQ
核タンパク質 2 (NUPR2)	-	426	MEAPAERALPRLQALARPPPPISYEEELYDCLDYYYLRDFPACGAGRSKGRTRREQALRTNWPAPGGHERKVAQKLLNGQRKRRQRQLHPKMRTRLT

【０２５７】

５．３．３　核移行シグナル

一部の実施形態では、融合タンパク質は融合タンパク質のＮ末端に核移行シグナル（ＮＬＳ）を含む。例示的なＮＬＳは、表３に提供される。一部の実施形態では、ＮＬＳは、配列番号２４９～３６７のうち１つと少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２５８】

【表３－１】

表 3. 例示的な NLS のアミノ酸配列

アミノ酸配列	配列番号
AHFKISGEKRPSTDPGKKAKNPKKKKKKDP	249
AHRAKKMSKTHA	250
ASPEYVNLPINGNG	251
CTKRPRW	252
DKAKRVSRNKSEKKRR	253
EELRLKEELLKGIYA	254
EEQLRRRKNSRLNNTG	255
EVLKVIRTGKRKKKAWKRMVTKVC	256
HHHHHHHHHHHHQPH	257
HKKKHPDASVNFSEFSK	258
HKRTKKNLS	259
IINGRKLKLKKSRRRSSQTSNNSFTSRRS	260
KAEQERRK	261
KEKRKRREELFIEQKKRK	262
KKGKDEWFSRGKKP	263
KKGPSVQKRKKTNLS	264
KKKTVINDLLHYKKEK	265
KKNGGKGKNKPSAKIKK	266
KKPKWDDFKKKKK	267
KKRKKDNLS	268
KKRRKRRRK	269
KKRRRRARK	270
KKSKRGR	272
KKSRKRGS	272
KKSTALSRELGKIMRRR	273
KKSYQDPEIIAHSRPRK	274
KKTGKNRKLKSKRVKTR	275
KKVSIAGQSGKLWRWKR	276
KKYENVVIKRSPRKRGRPRK	278
KNKKRK	279
KPKKKR	280
KRAMKDDSHGNSTSPKRRK	281
KRANSNLVAAYEKAKKK	282
KRASEDTTSGSPPKKSSAGPKR	283
KRFKRRWMVRKMKTKK	284
KRGLNSSFETSPKKVK	285
KRGNSSIGPNDLSKRKQRKK	286
KRIHSVSLSQSQIDPSKKVKRAK	287
KRKGKLKNKGSKRKK	288
KRRRRRRREKRKR	289
KRSNDRTYSPEEEKQRRA	290
KRTVATNGDASGAHRAKKMSK	291
KRVYNKGEDEQEHLPKGKKR	292
KSGKAPRRRAVSMDNSNK	293

【０２５９】

【表３－２】

KVNFLDMSLDDIIIYKELE	294
KVQHRIAKKTTRRRR	295
LSPSLSPL	296
MDSLLMNRRKFLYQFKNVRWAKGRRETYLC	297
MPQNEYIELHRKRYGYRLDYHEKKRKKESREAHERSKKAKKMIGLKAKLYHK	298
MVQLRPRASR	299
NNKLLAKRRKGGASPKDDPMDDIK	300
NYKRPMDGTYGPPAKRHEGE	301
PDTKRAKLDSSETTMVKKK	302
PEKRTKI	303
PGGRGKKK	304
PGKMDKGEHRQERRDRPY	305
PKKGDKYDKTD	306
PKKKSRK	307
PKKNKPE	308
PKKRAKV	309
PKPKKLKVE	310
PKRGRGR	311
PKRRLVDDA	312
PKRRRTY	313
PLFKRR	314
PLRKAKR	315
PPAKRKCIF	316
PPARRRRL	317
PPKKKRKV	318
PPNKRMKVKH	319
PPRIYPQLPSAPT	320
PQRSPFPKSSVKR	321
PRPRKVPR	322
PRRRVQRKR	323
PRRVRLK	324
PSRKRPR	325
PSSKKRKV	326
PTKKRVK	327
QRPGPYDRP	328
RGKGGKGLGKGGAKRHRK	329
RKAGKGGGGHKTTKKRSAKDEKVP	330
RKIKLKRAK	331
RKIKRKRAK	332
RKKEAPGPREELRSRGR	333
RKKRKGK	334
RKKRRQRRR	335
RKKSIPLSIKNLKRKHKRKKNKITR	336
RKLVKPKNTKMKTKLRTNPY	337
RKRLILSDKGQLDWKK	338
RKRLKSK	339

【０２６０】

【表３－３】

RKRRVRDNM	340
RKRSPKDKKEKDLDGAGKRRKT	341
RKRTPRVDGQTGENDMNKRRRK	342
RLPVRRRRRR	343
RLRFRKPKSK	344
RQQRKR	345
RRDLNSSFETSPKKVK	346
RRDRAKLR	347
RRGDGRRR	348
RRGRKRKAEKQ	349
RRKKRR	350
RRKRSKSEDMDSVESKRRR	351
RRKRSR	352
RRPKGKTLQKRKPK	353
RRRGFERFGPDNMGRKRK	354
RRRGKNKVAAQNCRK	355
RRRKRRNLS	356
RRRQKQKGGASRRR	357
RRRREGPRARRRR	358
RRTIRLKLVYDKCDRSCKIQKKNRNKCQYCRFHKCLSVGMSHNAIRFGRMPRSEKAKLKAE	359
RRVPQRKEVSRCRKCRK	360
RVGGRRQAVECIEDLLNEPGQPLDLSCKRPRP	361
RVVKLRIAP	362
RVVRRR	363
SKRKTKISRKTR	364
SYVKTVPNRTRTYIKL	365
TGKNEAKKRKIA	366
TLSPASSPSSVSCPVIPASTDESPGSALNI	367

【０２６１】

５．３．４　配向およびリンカー

一部の実施形態では、エフェクタードメインは、融合タンパク質中のターゲティングドメインのＮ末端である。一部の実施形態では、ターゲティングドメインは、融合タンパク質中のエフェクタードメインのＮ末端である。一部の実施形態では、エフェクタードメインは、ターゲティングドメインのＣ末端と作動可能に接続されている（直接的または間接的に）。一部の実施形態では、エフェクタードメインは、ターゲティングドメインのＮ末端と作動可能に接続されている（直接的または間接的に）。一部の実施形態では、エフェクタードメインは、ターゲティングドメインのＣ末端と直接的に作動可能に接続されている。一部の実施形態では、エフェクタードメインは、ターゲティングドメインのＮ末端と直接的に作動可能に接続されている。

【０２６２】

一部の実施形態では、エフェクタードメインは、ターゲティングドメインのＣ末端と間接的に作動可能に接続されている。一部の実施形態では、エフェクタードメインは、ターゲティングドメインのＮ末端と間接的に作動可能に接続されている。例えばリンカーを含む、または１つもしくは複数のポリペプチドをコードする１または複数のアミノ酸配列は、エフェクター部分とターゲティング部分との間に位置し得る。一部の実施形態では、エフェクタードメインは、ペプチドリンカーを経由してターゲティングドメインのＣ末端と間接的に作動可能に接続されている。一部の実施形態では、エフェクタードメインは、ペプチドリンカーを経由してターゲティングドメインのＮ末端と間接的に作動可能に接続されている。

【０２６３】

本明細書に記載される融合タンパク質の各構成要素は、他方と直接的に連結される場合、またはペプチドリンカーを介して他方と間接的に連結される場合がある。［００８０］エフェクタードメインおよびターゲティングドメインがそれらのそれぞれの抗原と結合することを可能にする、当技術分野において公知の任意の適切なペプチドリンカーを使用することができる。一部の実施形態では、リンカーは、切断可能なリンカー、切断不可能なリンカー、ペプチドリンカー、可動性リンカー、剛性リンカー、ヘリカルリンカー、または非ヘリカルリンカーのうち１つまたは任意の組合せである。一部の実施形態では、リンカーはペプチドリンカーである。一部の実施形態では、リンカーは、グリシンもしくはセリン、またはグリシンおよびセリンアミノ酸残基の両方を含むペプチドリンカーである。一部の実施形態では、ペプチドリンカーは、約１～２０、１～１５、１～１０、１～５、５～２０、５～１５、５～１０、または１５～２０個のアミノ酸を含む。一部の実施形態では、ペプチドリンカーは、２～２５、５～２５、１０～２５、１５～２５、２０～２５、２～２０、５～２０、１０～２０、１５～２０、２～１５、５～１５、１０～１５、２～１０、もしくは５～１０個のアミノ酸、または約２～２５、５～２５、１０～２５、１５～２５、２０～２５、２～２０、５～２０、１０～２０、１５～２０、２～１５、５～１５、１０～１５、２～１０、もしくは５～１０個のアミノ酸を含む。一部の実施形態では、リンカーは、グリシンもしくはセリン、またはグリシンおよびセリンアミノ酸残基の両方からなるペプチドリンカーである。一部の実施形態では、ペプチドリンカーは、２～２５、５～２５、１０～２５、１５～２５、２０～２５、２～２０、５～２０、１０～２０、１５～２０、２～１５、５～１５、１０～１５、２～１０、もしくは５～１０個のアミノ酸、または約２～２５、５～２５、１０～２５、１５～２５、２０～２５、２～２０、５～２０、１０～２０、１５～２０、２～１５、５～１５、１０～１５、２～１０、もしくは５～１０個のアミノ酸からなる。一部の実施形態では、ペプチドリンカーは、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、または３０個のアミノ酸残基を含む。一部の実施形態では、リンカーは、少なくとも１１アミノ酸長である。一部の実施形態では、リンカーは、少なくとも１５アミノ酸長である。一部の実施形態では、リンカーは、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、または３０アミノ酸残基長である。

【０２６４】

一部の実施形態では、リンカーは、グリシン／セリンリンカー、例えば、アミノ酸グリシンおよびセリンから実質的になるペプチドリンカーである。一部の実施形態では、リンカーは、グリシン／セリン／プロリンリンカー、例えばアミノ酸、グリシン、セリン、およびプロリンから実質的になるペプチドリンカーである。

【０２６５】

一部の実施形態では、リンカーのアミノ酸配列は、配列番号２４９～３６７もしくは４２７～４３６のうちいずれか１つのアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を含む配列番号２４９～３６７もしくは４２７～４３６のうちいずれか１つのアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、リンカーのアミノ酸配列は、配列番号２４９～３６７もしくは４２７～４３６のうちいずれか１つのアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を含む配列番号２４９～３６７もしくは４２７～４３６のうちいずれか１つのアミノ酸配列からなる。

【０２６６】

一部の実施形態では、リンカーのアミノ酸配列は、配列番号４２７～４３６のうちいずれか１つのアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を含む配列番号４２７～４３６のうちいずれか１つのアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、リンカーのアミノ酸配列は、配列番号４２７～４３６のうちいずれか１つのアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、

置換、欠失、もしくは付加）を含む配列番号４２７～４３６のうちいずれか１つのアミノ酸配列からなる。

【０２６７】

本明細書に記載される融合タンパク質のうち任意の１つまたは複数における使用のための例示的なリンカーのアミノ酸配列は、下記の表４に提供される。

【０２６８】

【表４－１】

表 4. 例示的なリンカーのアミノ酸配列

アミノ酸配列	配列番号
GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	427
GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	428
GGGGSGGGGSGGGGS	429
GGGGSGGGGS	430
GGGGS	431
SGGGGSGGGGSGGGGS	432
SGGGGSGGGGSGGGG	433
SGGGGSGGGG	434
SGGGG	435
GGSGG	436
AHFKISGEKRPSTDPGKKAKNPKKKKKKDP	249
AHRAKKMSKTHA	250
ASPEYVNLPINGNG	251
CTKRPRW	252
DKAKRVSRNKSEKKRR	253
EELRLKEELLKGIYA	254
EEQLRRRKNSRLNNTG	255
EVLKVIRTGKRKKKAWKRMVTKVC	256
HHHHHHHHHHHHQPH	257
HKKKHPDASVNFSEFSK	258
HKRTKKNLS	259
IINGRKLKLKKSRRRSSQTSNNSFTSRRS	260
KAEQERRK	261
KEKRKRREELFIEQKKRK	262
KKGKDEWFSRGKKP	263
KKGPSVQKRKKTNLS	264
KKKTVINDLLHYKKEK	265
KKNGGKGKNKPSAKIKK	266
KKPKWDDFKKKKK	267
KKRKKDNLS	268
KKRRKRRRK	269
KKRRRRARK	270
KKSKRGR	272
KKSRKRGS	272
KKSTALSRELGKIMRRR	273
KKSYQDPEIIAHSRPRK	274
KKTGKNRKLKSKRVKTR	275
KKVSIAGQSGKLWRWKR	276
KKYENVVIKRSPRKRGRPRK	278
KNKKRK	279
KPKKKR	280
KRAMKDDSHGNSTSPKRRK	281
KRANSNLVAAYEKAKKK	282
KRASEDTTSGSPPKKSSAGPKR	283

【０２６９】

【表４－２】

KRFKRRWMVRKMKTKK	284
KRGLNSSFETSPKKVK	285
KRGNSSIGPNDLSKRKQRKK	286
KRIHSVSLSQSQIDPSKKVKRAK	287
KRKGKLKNKGSKRKK	288
KRRRRRRREKRKR	289
KRSNDRTYSPEEEKQRRA	290
KRTVATNGDASGAHRAKKMSK	291
KRVYNKGEDEQEHLPKGKKR	292
KSGKAPRRRAVSMDNSNK	293
KVNFLDMSLDDIIIYKELE	294
KVQHRIAKKTTRRRR	295
LSPSLSPL	296
MDSLLMNRRKFLYQFKNVRWAKGRRETYLC	297
MPQNEYIELHRKRYGYRLDYHEKKRKKESREAHERSKKAKKMIGLKAKLYHK	298
MVQLRPRASR	299
NNKLLAKRRKGGASPKDDPMDDIK	300
NYKRPMDGTYGPPAKRHEGE	301
PDTKRAKLDSSETTMVKKK	302
PEKRTKI	303
PGGRGKKK	304
PGKMDKGEHRQERRDRPY	305
PKKGDKYDKTD	306
PKKKSRK	307
PKKNKPE	308
PKKRAKV	309
PKPKKLKVE	310
PKRGRGR	311
PKRRLVDDA	312
PKRRRTY	313
PLFKRR	314
PLRKAKR	315
PPAKRKCIF	316
PPARRRRL	317
PPKKKRKV	318
PPNKRMKVKH	319
PPRIYPQLPSAPT	320
PQRSPFPKSSVKR	321
PRPRKVPR	322
PRRRVQRKR	323
PRRVRLK	324
PSRKRPR	325
PSSKKRKV	326
PTKKRVK	327
QRPGPYDRP	328
RGKGGKGLGKGGAKRHRK	329

【０２７０】

【表４－３】

RKAGKGGGGHKTTKKRSAKDEKVP	330
RKIKLKRAK	331
RKIKRKRAK	332
RKKEAPGPREELRSRGR	333
RKKRKGK	334
RKKRRQRRR	335
RKKSIPLSIKNLKRKHKRKKNKITR	336
RKLVKPKNTKMKTKLRTNPY	337
RKRLILSDKGQLDWKK	338
RKRLKSK	339
RKRRVRDNM	340
RKRSPKDKKEKDLDGAGKRRKT	341
RKRTPRVDGQTGENDMNKRRRK	342
RLPVRRRRRR	343
RLRFRKPKSK	344
RQQRKR	345
RRDLNSSFETSPKKVK	346
RRDRAKLR	347
RRGDGRRR	348
RRGRKRKAEKQ	349
RRKKRR	350
RRKRSKSEDMDSVESKRRR	351
RRKRSR	352
RRPKGKTLQKRKPK	353
RRRGFERFGPDNMGRKRK	354
RRRGKNKVAAQNCRK	355
RRRKRRNLS	356
RRRQKQKGGASRRR	357
RRRREGPRARRRR	358
RRTIRLKLVYDKCDRSCKIQKKNRNKCQYCRFHKCLSVGMSHNAIRFGRMPRSEKAKLKAE	359
RRVPQRKEVSRCRKCRK	360
RVGGRRQAVECIEDLLNEPGQPLDLSCKRPRP	361
RVVKLRIAP	362
RVVRRR	363
SKRKTKISRKTR	364
SYVKTVPNRTRTYIKL	365
TGKNEAKKRKIA	366
TLSPASSPSSVSCPVIPASTDESPGSALNI	367

【０２７１】

５．３．４．１　条件付き構築物

エフェクタードメイン（例えば、脱ユビキチン化酵素の触媒ドメインを含むエフェクタードメイン、または脱ユビキチン化酵素を含むエフェクタードメイン）に結合されたターゲティングドメイン（例えば、ＶＨＨ、（ＶＨＨ）$_2$）を含む構築物もまた、本明細書に記載される。一部の実施形態では、ターゲティングドメインとエフェクタードメインとの繋がりは、ターゲティングドメインと結び付いた第１の作用物質（例えば、小分子、タンパク質、またはペプチド）と、エフェクタードメインと結び付いた第２の作用物質（例えば、小分子、タンパク質、またはペプチド）との結合によって媒介される。例えば、一実施形態では、ターゲティングドメインは、エフェクタードメインと結び付いた第２の作用物質に特異的に結合する第１の作用物質に結び付いている場合がある。一部の実施形態では、第１の作用物質の第２の作用物質への特異的結合は、第３の作用物質（例えば小分子）の添加によって媒介される。

【０２７２】
例えば、例として米国特許出願公開第２０１７／００８１４１１号明細書（その全内容は、参照により本明細書に組み込まれている）に記載されるＫＢＰ／ＦＲＢベースの二量体化スイッチを含む条件付き構築物を本明細書に利用することができる。ＦＫＢＰ１２（ＦＫＢＰまたはＦＫ５０６結合タンパク質）は、天然物免疫抑制薬、ラパマイシンに対する最初の細胞内標的として機能する豊富な細胞質タンパク質である。ラパマイシンは、ＦＫＢＰおよび大きなＰＩ３Ｋホモログ ＦＲＡＰ（ＲＡＦＴ、ｍＴＯＲ）に結合し、それによって、これらの分子を二量体化するように作用する。一部の実施形態では、本明細書においてＦＫＢＰ／ＦＲＢベースのスイッチとも称されるＦＫＢＰ／ＦＲＡＰベースのスイッチは、ヘテロ二量体化分子、例えば、ラパマイシンまたはラパマイシン類似体を利用することができる。ＦＲＢは、ＦＫＢＰ－ラパマイシン複合体と結合するために十分な、ＦＲＡＰのアミノ酸９３個の部分である（その全内容が、参照により本明細書に組み込まれている、Chen, J., Zheng, X. F., Brown, E. J. & Schreiber, S. L. (1995) Identification of an 11-kDa FKBP12-rapamycin-binding domain within the 289-kDa FKBP12-rapamycin-associated protein and characterization of a critical serine residue. Proc Natl Acad Sci USA 92: 4947-51)。例えば、ターゲティングドメインをＦＫＢＰと結び付けることができ、エフェクタードメインをＦＲＢと結び付けることができる。したがって、ターゲティングドメインとエフェクタードメインとの繋がりは、ラパマイシンによって媒介され、ラパマイシンの存在下でのみ行われる。

【０２７３】
ここで使用することができる例示的な条件付き活性化システムには、各々の全内容がすべての目的のために参照によって本明細書に組み込まれている、米国特許出願公開第２０１７／００８１４１１号明細書；Lajoie MJ, et al. Designed protein logic to target cells with precise combinations of surface antigens. Science. 2020 Sep 25;369(6511):1637-1643. doi: 10.1126/science.aba6527. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32820060；Farrants H, et al. Chemogenetic Control of Nanobodies. Nat Methods. 2020 Mar;17(3):279-282. doi: 10.1038/s41592-020-0746-7. Epub 2020 Feb 17. PMID: 32066961；および米国特許出願公開第２０１７／００８１４１１号明細書に記載されたものが含まれるが、それに限定されない。

【０２７４】
５．３．５　例示的な融合タンパク質

本開示の例示的な融合タンパク質には下記のものが含まれるが、それに限定されない。一実施形態では、融合タンパク質は、システインプロテアーゼ脱ユビキチン化酵素の触媒ドメイン、またはその機能的断片もしくは機能的バリアントを含むエフェクタードメインと；核タンパク質と特異的に結合するターゲティング部分を含むターゲティングドメインとを含み、その際、核タンパク質は、ＣＨＤ２、ＲＥＲＥ、ＣＤＫＬ５、ＭＥＣＰ２、ＫＭＴ２Ｄ、ＳＥＴＤ５、ＺＥＢ２、ＣＡＭＴＡ１、ＦＭＲ１、ＰＲＰＦ８、ＲＡＩ１、ＣＲＥＢＢＰ、ＮＦ１、ＫＭＴ２Ａ、ＣＨＤ４、ＮＳＤ１、ＭＥＤ１３Ｌ、ＳＭＣ１Ａ、ＳＭＡＲＣＡ２、ＡＲＩＤ１Ｂ、ＰＯＧＺ、ＫＡＴ６Ｂ、ＡＨＤＣ１、ＥＰ３００、ＩＱＳＥＣ２、ＴＣＦ２０、ＡＳＸＬ３、ＫＡＴ６Ａ、ＳＮＲＰＧ、ＬＳＭ２、またはＮＵＰＲ２である。

【０２７５】
一実施形態では、融合タンパク質は、メタロプロテアーゼ脱ユビキチン化酵素の触媒ドメイン、またはその機能的断片もしくは機能的バリアントを含むエフェクタードメインと；核タンパク質と特異的に結合するターゲティング部分を含むターゲティングドメインとを含み、核タンパク質は、ＣＨＤ２、ＲＥＲＥ、ＣＤＫＬ５、ＭＥＣＰ２、ＫＭＴ２Ｄ、ＳＥＴＤ５、ＺＥＢ２、ＣＡＭＴＡ１、ＦＭＲ１、ＰＲＰＦ８、ＲＡＩ１、ＣＲＥＢＢＰ、ＮＦ１、ＫＭＴ２Ａ、ＣＨＤ４、ＮＳＤ１、ＭＥＤ１３Ｌ、ＳＭＣ１Ａ、ＳＭＡＲＣＡ

２、ＡＲＩＤ１Ｂ、ＰＯＧＺ、ＫＡＴ６Ｂ、ＡＨＤＣ１、ＥＰ３００、ＩＱＳＥＣ２、ＴＣＦ２０、ＡＳＸＬ３、ＫＡＴ６Ａ、ＳＮＲＰＧ、ＬＳＭ２、またはＮＵＰＲ２である。

【０２７６】

一実施形態では、融合タンパク質は、脱ユビキチン化酵素の触媒ドメイン、またはその機能的断片もしくは機能的バリアントを含むエフェクタードメインであって、脱ユビキチン化酵素は、ユビキチン特異的プロテアーゼ（ＵＳＰ）、ユビキチンＣ末端ヒドロラーゼ（ＵＣＨ）、マシャド－ジョセフィンドメインプロテアーゼ（ＭＪＤ）、卵巣腫瘍プロテアーゼ（ＯＴＵ）、ＭＩＮＤＹプロテアーゼ、またはＺＵＦＳＰプロテアーゼである、エフェクタードメインと；核タンパク質と特異的に結合するターゲティング部分を含むターゲティングドメインであって、核タンパク質は、ＣＨＤ２、ＲＥＲＥ、ＣＤＫＬ５、ＭＥＣＰ２、ＫＭＴ２Ｄ、ＳＥＴＤ５、ＺＥＢ２、ＣＡＭＴＡ１、ＦＭＲ１、ＰＲＰＦ８、ＲＡＩ１、ＣＲＥＢＢＰ、ＮＦ１、ＫＭＴ２Ａ、ＣＨＤ４、ＮＳＤ１、ＭＥＤ１３Ｌ、ＳＭＣ１Ａ、ＳＭＡＲＣＡ２、ＡＲＩＤ１Ｂ、ＰＯＧＺ、ＫＡＴ６Ｂ、ＡＨＤＣ１、ＥＰ３００、ＩＱＳＥＣ２、ＴＣＦ２０、ＡＳＸＬ３、ＫＡＴ６Ａ、ＳＮＲＰＧ、ＬＳＭ２、またはＮＵＰＲ２である、ターゲティングドメインとを含む。

【０２７７】

一実施形態では、融合タンパク質は、脱ユビキチン化酵素の触媒ドメイン、またはその機能的断片もしくは機能的バリアントを含むエフェクタードメインであって、脱ユビキチン化酵素は、ＵＳＰ１、ＵＳＰ２、ＵＳＰ３、ＵＳＰ４、ＵＳＰ５、ＵＳＰ６、ＵＳＰ７、ＵＳＰ８、ＵＳＰ９Ｘ、ＵＳＰ９Ｙ、ＵＳＰ１０、ＵＳＰ１１、ＵＳＰ１２、ＵＳＰ１３、ＵＳＰ１４、ＵＳＰ１５、ＵＳＰ１６、ＵＳＰ１７、ＵＳＰ１７Ｌ２、ＵＳＰ１７Ｌ３、ＵＳＰ１７Ｌ４、ＵＳＰ１７Ｌ５、ＵＳＰ１７Ｌ７、ＵＳＰ１７Ｌ８、ＵＳＰ１８、ＵＳＰ１９、ＵＳＰ２０、ＵＳＰ２１、ＵＳＰ２２、ＵＳＰ２３、ＵＳＰ２４、ＵＳＰ２５、ＵＳＰ２６、ＵＳＰ２７Ｘ、ＵＳＰ２８、ＵＳＰ２９、ＵＳＰ３０、ＵＳＰ３１、ＵＳＰ３２、ＵＳＰ３３、ＵＳＰ３４、ＵＳＰ３５、ＵＳＰ３６、ＵＳＰ３７、ＵＳＰ３８、ＵＳＰ３９、ＵＳＰ４０、ＵＳＰ４１、ＵＳＰ４２、ＵＳＰ４３、ＵＳＰ４４、ＵＳＰ４５、ＵＳＰ４６、ＢＡＰ１、ＵＣＨＬ１、ＵＣＨＬ３、ＵＣＨＬ５、ＡＴＸＮ３、ＡＴＸＮ３Ｌ、ＯＴＵＢ１、ＯＴＵＢ２、ＭＩＮＤＹ１、ＭＩＮＤＹ２、ＭＩＮＤＹ３、ＭＩＮＤＹ４、またはＺＵＰ１からなる群から選択される、エフェクタードメインと；核タンパク質と特異的に結合するターゲティング部分を含むターゲティングドメインであって、核タンパク質が、ＣＨＤ２、ＲＥＲＥ、ＣＤＫＬ５、ＭＥＣＰ２、ＫＭＴ２Ｄ、ＳＥＴＤ５、ＺＥＢ２、ＣＡＭＴＡ１、ＦＭＲ１、ＰＲＰＦ８、ＲＡＩ１、ＣＲＥＢＢＰ、ＮＦ１、ＫＭＴ２Ａ、ＣＨＤ４、ＮＳＤ１、ＭＥＤ１３Ｌ、ＳＭＣ１Ａ、ＳＭＡＲＣＡ２、ＡＲＩＤ１Ｂ、ＰＯＧＺ、ＫＡＴ６Ｂ、ＡＨＤＣ１、ＥＰ３００、ＩＱＳＥＣ２、ＴＣＦ２０、ＡＳＸＬ３、ＫＡＴ６Ａ、ＳＮＲＰＧ、ＬＳＭ２、またはＮＵＰＲ２であるターゲティングドメインとを含む。

【０２７８】

一実施形態では、融合タンパク質は、脱ユビキチン化酵素の触媒ドメイン、またはその機能的断片もしくは機能的バリアントを含むエフェクタードメインであって、脱ユビキチン化酵素が表１に記載される、エフェクタードメインと；核タンパク質と特異的に結合するターゲティング部分を含むターゲティングドメインであって、選択された核タンパク質が、ＣＨＤ２、ＲＥＲＥ、ＣＤＫＬ５、ＭＥＣＰ２、ＫＭＴ２Ｄ、ＳＥＴＤ５、ＺＥＢ２、ＣＡＭＴＡ１、ＦＭＲ１、ＰＲＰＦ８、ＲＡＩ１、ＣＲＥＢＢＰ、ＮＦ１、ＫＭＴ２Ａ、ＣＨＤ４、ＮＳＤ１、ＭＥＤ１３Ｌ、ＳＭＣ１Ａ、ＳＭＡＲＣＡ２、ＡＲＩＤ１Ｂ、ＰＯＧＺ、ＫＡＴ６Ｂ、ＡＨＤＣ１、ＥＰ３００、ＩＱＳＥＣ２、ＴＣＦ２０、ＡＳＸＬ３、ＫＡＴ６Ａ、ＳＮＲＰＧ、ＬＳＭ２、またはＮＵＰＲ２である、ターゲティングドメインとを含む。

【０２７９】

一実施形態では、融合タンパク質は、脱ユビキチン化酵素の触媒ドメイン、またはその機能的断片もしくは機能的バリアントを含むエフェクタードメインであって、触媒ドメイ

ンは表１に記載される、エフェクタードメインと；核タンパク質と特異的に結合するターゲティング部分を含むターゲティングドメインであって、核タンパク質が、ＣＨＤ２、ＲＥＲＥ、ＣＤＫＬ５、ＭＥＣＰ２、ＫＭＴ２Ｄ、ＳＥＴＤ５、ＺＥＢ２、ＣＡＭＴＡ１、ＦＭＲ１、ＰＲＰＦ８、ＲＡＩ１、ＣＲＥＢＢＰ、ＮＦ１、ＫＭＴ２Ａ、ＣＨＤ４、ＮＳＤ１、ＭＥＤ１３Ｌ、ＳＭＣ１Ａ、ＳＭＡＲＣＡ２、ＡＲＩＤ１Ｂ、ＰＯＧＺ、ＫＡＴ６Ｂ、ＡＨＤＣ１、ＥＰ３００、ＩＱＳＥＣ２、ＴＣＦ２０、ＡＳＸＬ３、ＫＡＴ６Ａ、ＳＮＲＰＧ、ＬＳＭ２、またはＮＵＰＲ２である、ターゲティングドメインとを含む。

【０２８０】

一実施形態では、融合タンパク質は、脱ユビキチン化酵素の触媒ドメイン、またはその機能的断片もしくは機能的バリアントを含むエフェクタードメインであって、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１～１１２のうちいずれか１つと少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む、エフェクタードメインと；核タンパク質と特異的に結合するターゲティング部分を含むターゲティングドメインであって、核タンパク質が、ＣＨＤ２、ＲＥＲＥ、ＣＤＫＬ５、ＭＥＣＰ２、ＫＭＴ２Ｄ、ＳＥＴＤ５、ＺＥＢ２、ＣＡＭＴＡ１、ＦＭＲ１、ＰＲＰＦ８、ＲＡＩ１、ＣＲＥＢＢＰ、ＮＦ１、ＫＭＴ２Ａ、ＣＨＤ４、ＮＳＤ１、ＭＥＤ１３Ｌ、ＳＭＣ１Ａ、ＳＭＡＲＣＡ２、ＡＲＩＤ１Ｂ、ＰＯＧＺ、ＫＡＴ６Ｂ、ＡＨＤＣ１、ＥＰ３００、ＩＱＳＥＣ２、ＴＣＦ２０、ＡＳＸＬ３、ＫＡＴ６Ａ、ＳＮＲＰＧ、ＬＳＭ２、またはＮＵＰＲ２である、ターゲティングドメインとを含む。

【０２８１】

一実施形態では、融合タンパク質は、脱ユビキチン化酵素の触媒ドメイン、またはその機能的断片もしくは機能的バリアントを含むエフェクタードメインであって、触媒ドメインは、配列番号１１３～２２０または４２３のうちいずれか１つと少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む、エフェクタードメインと；核タンパク質と特異的に結合するターゲティング部分を含むターゲティングドメインであって、核タンパク質は、ＣＨＤ２、ＲＥＲＥ、ＣＤＫＬ５、ＭＥＣＰ２、ＫＭＴ２Ｄ、ＳＥＴＤ５、ＺＥＢ２、ＣＡＭＴＡ１、ＦＭＲ１、ＰＲＰＦ８、ＲＡＩ１、ＣＲＥＢＢＰ、ＮＦ１、ＫＭＴ２Ａ、ＣＨＤ４、ＮＳＤ１、ＭＥＤ１３Ｌ、ＳＭＣ１Ａ、ＳＭＡＲＣＡ２、ＡＲＩＤ１Ｂ、ＰＯＧＺ、ＫＡＴ６Ｂ、ＡＨＤＣ１、ＥＰ３００、ＩＱＳＥＣ２、ＴＣＦ２０、ＡＳＸＬ３、ＫＡＴ６Ａ、ＳＮＲＰＧ、ＬＳＭ２、またはＮＵＰＲ２である、ターゲティングドメインとを含む。

【０２８２】

一実施形態では、融合タンパク質は、脱ユビキチン化酵素の触媒ドメイン、またはその機能的断片もしくは機能的バリアントを含むエフェクタードメインであって、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１～１１２のうちいずれか１つと少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む、エフェクタードメインと；核タンパク質と特異的に結合するターゲティング部分を含むターゲティングドメインであって、核タンパク質は、配列番号２２１～２４８のうちいずれか１つと少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む、ターゲティングドメインとを含む。

【０２８３】

一実施形態では、融合タンパク質は、脱ユビキチン化酵素の触媒ドメイン、またはその機能的断片もしくは機能的バリアントを含むエフェクタードメインであって、触媒ドメインは、配列番号１１３～２２０または４２３のうちいずれか１つと少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９

１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む、エフェクタードメインと；核タンパク質と特異的に結合するターゲティング部分を含むターゲティングドメインであって、核タンパク質は、配列番号２２１～２４８のうちいずれか１つと少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む、ターゲティングドメインとを含む。

【０２８４】

５．３．５．１　さらなる例示的な実施形態

限定するものとして解釈すべきではない、本明細書に記載される融合タンパク質のさらなる例示的な実施形態は、下に提供される。

【０２８５】

実施形態１。（ａ）脱ユビキチン化を媒介することが可能なヒト脱ユビキチン化酵素の機能的断片を含むエフェクター部分であって、ヒト脱ユビキチン化酵素は、配列番号１～１１２のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む、エフェクター部分と、核タンパク質と特異的に結合する、ＶＨＨ、（ＶＨＨ）$_2$またはｓｃＦｖを含むターゲティング部分とを含む融合タンパク質。

【０２８６】

実施形態２。配列番号１１３～２２０または４２３のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む、脱ユビキチン化を媒介することが可能なヒト脱ユビキチン化酵素の機能的断片を含むエフェクター部分と、核タンパク質と特異的に結合する、ＶＨＨ、（ＶＨＨ）$_2$、またはｓｃＦｖを含むターゲティング部分とを含む融合タンパク質。

【０２８７】

実施形態３。配列番号４２３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む、脱ユビキチン化を媒介することが可能なヒト脱ユビキチン化酵素の機能的断片を含むエフェクター部分と、核タンパク質と特異的に結合する、ＶＨＨ、（ＶＨＨ）$_2$、またはｓｃＦｖを含むターゲティング部分とを含む融合タンパク質。

【０２８８】

実施形態４。前記ターゲティング部分が、ＶＨＨまたは（ＶＨＨ）$_2$である、実施形態１～３のいずれか１つに記載の融合タンパク質。

【０２８９】

実施形態５。核タンパク質が、ＣＨＤ２、ＲＥＲＥ、ＣＤＫＬ５、ＭＥＣＰ２、ＫＭＴ２Ｄ、ＳＥＴＤ５、ＺＥＢ２、ＣＡＭＴＡ１、ＦＭＲ１、ＰＲＰＦ８、ＲＡＩ１、ＣＲＥＢＢＰ、ＮＦ１、ＫＭＴ２Ａ、ＣＨＤ４、ＮＳＤ１、ＭＥＤ１３Ｌ、ＳＭＣ１Ａ、ＳＭＡＲＣＡ２、ＡＲＩＤ１Ｂ、ＰＯＧＺ、ＫＡＴ６Ｂ、ＡＨＤＣ１、ＥＰ３００、ＩＱＳＥＣ２、ＴＣＦ２０、ＡＳＸＬ３、ＫＡＴ６Ａ、ＳＮＲＰＧ、ＬＳＭ２、またはＮＵＰＲ２である、実施形態１～４のいずれか１つの融合タンパク質。

【０２９０】

実施形態６。前記核タンパク質が、ＣＨＤ２、ＲＥＲＥ、ＣＤＫＬ５、ＭＥＣＰ２、ＫＭＴ２Ｄ、ＳＥＴＤ５、ＺＥＢ２、ＣＡＭＴＡ１、ＦＭＲ１、ＰＲＰＦ８、ＲＡＩ１、ＣＲＥＢＢＰ、ＮＦ１、ＫＭＴ２Ａ、ＣＨＤ４、ＮＳＤ１、ＭＥＤ１３Ｌ、ＳＭＣ１Ａ、ＳＭＡＲＣＡ２、ＡＲＩＤ１Ｂ、ＰＯＧＺ、ＫＡＴ６Ｂ、ＡＨＤＣ１、ＥＰ３００、ＩＱＳＥＣ２、ＴＣＦ２０、ＡＳＸＬ３、またはＫＡＴ６Ａである、実施形態１～５のいずれか１つの融合タンパク質。

【０２９１】

実施形態７。前記核タンパク質が、ＳＮＲＰＧ、ＬＳＭ２、またはＮＵＰＲ２である、実施形態１～６のいずれか１つの融合タンパク質。

【０２９２】

５．３．６　融合タンパク質を製造する方法

本明細書に記載される融合タンパク質は、当技術分野において公知の任意の従来技術、例えば、組換え技術または化学合成（例えば、固相ペプチド合成）によって製造することができる。一部の実施形態では、融合タンパク質は、細胞（例えば真核細胞、例えば哺乳動物細胞）における組換え発現により製造される。簡潔には、融合タンパク質は、融合タンパク質をコードするＤＮＡを合成することおよびＤＮＡを任意の適切な発現ベクター中にクローニングすることによって製造することができる。多数のクローニングベクターが、当業者に公知であり、適切なクローニングベクターの選択は、好みの問題である。遺伝子を、プロモーター、リボソーム結合部位（細菌発現について）、ならびに場合によりオペレーターおよび／または１つもしくは複数のエンハンサーエレメントの制御下に置き、それにより、融合タンパク質をコードするＤＮＡ配列が、この発現構築物を含有するベクターによって形質転換された宿主細胞中でＲＮＡに転写されるようにすることができる。コード配列は、シグナルペプチドまたはリーダー配列を含有する場合も、また、含有しない場合もある。異種リーダー配列は、宿主生物から発現されたポリペプチドの分泌を引き起こすコード配列に付加することができる。宿主細胞の増殖と比べたタンパク質配列の発現調節を可能にする他の調節配列もまた望ましい場合がある。このような調節配列は当業者に公知であり、例には、調節化合物の存在を含む化学または物理刺激に応答して遺伝子の発現をオンオフさせるものが含まれる。他の種類の調節エレメントはまた、ベクター、例えばエンハンサー配列中に存在し得る。制御配列および他の調節配列は、ベクター、例えば上記のクローニングベクターへの挿入前にコード配列にライゲートされる場合がある。あるいは、制御配列および適切な制限部位をすでに含有する発現ベクター中に、コード配列を直接クローニングすることができる。

【０２９３】

次いで、発現ベクターは、適切な宿主細胞を形質転換するために使用され得る。いくつかの哺乳動物細胞株は、当技術分野において公知であり、それには、アメリカ培養細胞系統保存機関（Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｔｙｐｅ　Ｃｕｌｔｕｒｅ　Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ）（ＡＴＣＣ）から入手可能な不死化細胞株、例えば、それに限定されないが、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞、ＣＨＯ－懸濁細胞（ＣＨＯ－Ｓ）、ＨｅＬａ細胞、ＨＥＫ２９３、ベビーハムスター腎臓（ＢＨＫ）細胞、サル腎臓細胞（ＣＯＳ）、ＶＥＲＯ、ＨｅｐＧ２、メイディンダービー－ウシ腎臓（ＭＤＢＫ）細胞、ＮＯＳ、Ｕ２ＯＳ、Ａ５４９、ＨＴ１０８０、ＣＡＤ、Ｐ１９、ＮＩＨ３Ｔ３、Ｌ９２９、Ｎ２ａ、ＭＣＦ－７、Ｙ７９、ＳＯ－Ｒｂ５０、ＤＵＫＸ－Ｘ１１、およびＪ５５８Ｌが含まれる。

【０２９４】

選択された発現システムおよび宿主に応じて、融合タンパク質は、上記発現ベクターによって形質転換された宿主細胞を、融合タンパク質が発現される条件下で増殖させることによって産生される。次いで、融合タンパク質は、宿主細胞から単離され、精製される。発現システムが増殖培地中に融合タンパク質を分泌するならば、融合タンパク質を培地から直接精製することができる。融合タンパク質が分泌されないならば、これは、細胞溶解物から単離される。適切な増殖条件および回収方法の選択は、当業者の技能の範囲内である。精製した後、融合タンパク質のアミノ酸配列は、すなわち、エドマン分解に続くＨＰＬＣによるアミノ酸分析の繰り返しサイクルによって決定することができる。他のアミノ酸配列決定方法もまた、当技術分野において公知である。精製した後、融合タンパク質の機能性を、例えば本明細書に記載されるように、例えば二機能性ＥＬＩＳＡを利用して評価することができる。

【０２９５】

上記のように、融合タンパク質の機能性は、当技術分野において公知の任意の方法によって試験することができる。各機能性は、別々のアッセイで測定することができる。例え

ば、ターゲティングドメインの標的タンパク質への結合は、酵素結合免疫吸着検定法（ＥＬＩＳＡ）を使用して測定することができる。エフェクタードメインの触媒活性は、当技術分野において公知の任意の標準的な脱ユビキチン化酵素活性アッセイ、例えば、Ｂｉｏ Ｖｉｓｉｏｎ脱ユビキチン化酵素活性アッセイキット（蛍光分析）カタログ番号Ｋ４８５－１００を製造業者の説明書により使用して測定することができる。本明細書に記載された融合タンパク質の脱ユビキチン化酵素活性は、例えば、蛍光基質が切断されたときに脱ユビキチン化酵素活性を検出するための蛍光脱ユビキチン化酵素基質を使用することによって測定することができる。脱ユビキチン化酵素活性はまた、本明細書に提供される実施例に示される材料および方法により測定することができる。

【０２９６】

５．４　核酸、宿主細胞、ベクター、およびウイルス粒子

一態様では、本明細書に記載される融合タンパク質をコードする核酸分子が、本明細書に提供される。一部の実施形態では、核酸分子はＤＮＡ分子である。一部の実施形態では、核酸分子はＲＮＡ分子である。一部の実施形態では、核酸分子は、少なくとも１つの修飾核酸（例えば、核酸分子の安定性を増加させるもの）、例えば、ホスホロチオエート（phosphorothioate）、Ｎ６－メチルアデノシン（ｍ６Ａ）、Ｎ６，２’－Ｏ－ジメチルアデノシン（ｍ６Ａｍ）、８－オキソ－７，８－ジヒドログアノシン（８－ｏｘｏＧ）、シュードウリジン（Ψ）、５－メチルシチジン（ｍ５Ｃ）、およびＮ４－アセチルシチジン（ａｃ４Ｃ）を含有する。

【０２９７】

一態様では、本明細書に記載される融合タンパク質をコードする核酸を含む宿主細胞（または宿主細胞集団）が、本明細書に提供される。一部の実施形態では、核酸は、宿主細胞のゲノムに組み込まれている。一部の実施形態では、核酸は、宿主細胞のゲノムに組み込まれていない。一部の実施形態では、核酸は、細胞のエピソーム中に存在する。一部の実施形態では、宿主細胞はヒト細胞である。一部の実施形態では、宿主細胞は哺乳動物細胞である。一部の実施形態では、宿主細胞は、マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ネコ、イヌ、またはヒト細胞である。一部の実施形態では、宿主細胞は、ｉｎ ｖｉｔｒｏ、ｅｘ ｖｉｖｏ、またはｉｎ ｖｉｖｏで改変されている。

【０２９８】

核酸は、当技術分野において公知の（例えば本明細書に記載される）任意の適切な方法によって宿主細胞に導入することができる。例えば、ウイルス送達システム（例えば、レトロウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、ヘルペスウイルス、レンチウイルス、ポックスウイルス、ワクシニアウイルス、水疱性口内炎ウイルス、ポリオウイルス、ニューカッスル病ウイルス、エプスタイン－バーウイルス、インフルエンザウイルス、レトロウイルス、粘液腫ウイルス、マラバウイルス、ラブドウイルス、またはコクサッキーウイルス送達システム）を利用して、融合タンパク質をコードする核酸（例えば、ＤＮＡまたはＲＮＡ分子）を、宿主細胞を用いた発現のために送達することができる。一部の実施形態では、融合タンパク質をコードする核酸は、宿主細胞内のエピソームに存在する。一部の実施形態では、融合タンパク質をコードする核酸は、宿主細胞のゲノムに組み込まれている。一部の実施形態では、ウイルスは複製可能である。一部の実施形態では、ウイルスは複製欠損である。

【０２９９】

一部の実施形態では、核酸（ＤＮＡまたはＲＮＡ）は、融合タンパク質をコードする非ウイルス性ベクター（例えばプラスミド）を使用して宿主細胞に送達される。一部の実施形態では、融合タンパク質をコードする核酸は、宿主細胞内のエピソームに存在する。一部の実施形態では、融合タンパク質をコードする核酸は、宿主細胞のゲノムに組み込まれている。当技術分野において公知の例示的な非ウイルス性トランスフェクション方法には、例えば、ｅｘ ｖｉｖｏトランスフェクションによる、注射（例えば、マイクロインジェクション）、エレクトロポレーション、リポソーム媒介トランスフェクション、受容体媒介トランスフェクション、微粒子銃による、炭化ケイ素系繊維を用いた撹拌による、Ｄ

ＮＡの直接送達が含まれるが、それに限定されない。このような技術の適用により、コードされた融合タンパク質を発現するために、本明細書に記載される融合タンパク質をコードする核酸がこれらの細胞に安定的にまたは一過性にトランスフェクトされる場合がある。

【０３００】

一態様では、本明細書に記載される融合タンパク質（例えば本明細書に記載される核酸）をコードする核酸を含むベクターが、本明細書に提供される。一部の実施形態では、ベクターはウイルスベクターである。例示的なウイルスベクターには、レトロウイルスベクター、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルスベクター、ヘルペスウイルスベクター、レンチウイルスベクター、ポックスウイルスベクター、ワクシニアウイルスベクター、水疱性口内炎ウイルスベクター、ポリオウイルスベクター、ニューカッスル病ウイルスベクター、エプスタイン－バーウイルスベクター、インフルエンザウイルスベクター、レオウイルスベクター、粘液腫ウイルスベクター、マラバウイルスベクター、ラブドウイルスベクター、およびコクサッキーウイルスベクターが含まれるが、それに限定されない。一部の実施形態では、ベクターは非ウイルス性ベクターである。一部の実施形態では、非ウイルス性ベクターはプラスミドである。

【０３０１】

一態様では、本明細書に記載される融合タンパク質をコードする核酸（例えば、本明細書に記載される核酸）を含むウイルス粒子（またはウイルス粒子の集団）が、本明細書に提供される。一部の実施形態では、ウイルス粒子はＲＮＡウイルスである。一部の実施形態では、ウイルス粒子はＤＮＡウイルスである。一部の実施形態では、ウイルス粒子は、二本鎖ゲノムを含む。一部の実施形態では、ウイルス粒子は、一本鎖ゲノムを含む。例示的なウイルス粒子には、レトロウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、ヘルペスウイルス、レンチウイルス、ポックスウイルス、ワクシニアウイルス、水疱性口内炎ウイルス、ポリオウイルス、ニューカッスル病ウイルス、エプスタイン－バーウイルス、インフルエンザウイルス、レオウイルス、粘液腫ウイルス、マラバウイルス、ラブドウイルス、またはコクサッキーが含まれるが、それに限定されない。

【０３０２】

５．５　医薬組成物

一態様では、１）本明細書に記載される融合タンパク質、本明細書に記載される融合タンパク質をコードする核酸、本明細書に記載される融合タンパク質をコードする核酸を含むベクター、または本明細書に記載される融合タンパク質をコードする核酸を含むウイルス粒子と；２）少なくとも１つの薬学的に許容され得る担体、賦形剤、安定化剤、緩衝剤、希釈剤、界面活性剤、保存剤および／または佐剤などとを含む医薬組成物が、本明細書に提供される（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) Mack Publishing Co., Easton, PAを参照のこと）。当業者は、医薬組成物中に包含するために適した賦形剤を選択することができる。例えば、医薬組成物の製剤は、投与経路（例えば、静脈内、皮下など）、および／または医薬組成物内に含有される活性分子（例えば、ウイルス粒子、非ウイルス性ベクター、ベクター内に含有されない核酸）に基づき異なる場合がある。

【０３０３】

許容され得る担体、賦形剤、または安定化剤は、好ましくは採用された投薬量および濃度でレシピエントに無毒であり、それには、緩衝剤、例えばリン酸塩、クエン酸塩、もしくは他の有機酸；アスコルビン酸もしくはメチオニンを含む抗酸化剤；保存剤（例えば、オクタデシルジメチルベンジルアンモニウム塩化物；ヘキサメトニウム塩化物；ベンザルコニウム塩化物、ベンゼトニウム塩化物；フェノール、ブチルアルコールもしくはベンジルアルコール；アルキルパラベン、例えばメチルパラベンもしくはプロピルパラベン；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール；３－ペンタノール；もしくはｍ－クレゾール）；低分子量（約１０残基未満の）ポリペプチド；タンパク質、例えば血清アルブミン、ゼラチン、もしくは免疫グロブリン；親水性ポリマー、例えばポリビニルピロリド

ン；アミノ酸、例えばグリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、もしくはリジン；単糖、二糖、またはグルコース、マンノース、もしくはデキストリンを含む他の炭水化物；キレート剤、例えばＥＤＴＡ；糖、例えばスクロース、マンニトール、トレハロースもしくはソルビトール；塩形成対イオン、例えばナトリウム；金属複合体（例えば、Ｚｎ－タンパク質複合体）；および／または非イオン界面活性剤、例えばＴＷＥＥＮ（登録商標）、ＰＬＵＲＯＮＩＣＳ（登録商標）もしくはポリエチレングリコール（ＰＥＧ）が含まれる。

【０３０４】

一実施形態では、本開示は、医薬としての使用のための本明細書に記載される融合タンパク質を含む医薬組成物を提供する。別の実施形態では、本開示は、がんの治療のための方法における使用のための医薬組成物を提供する。一部の実施形態では、医薬組成物は、本明細書に開示された融合タンパク質、および場合により１つまたは複数のさらなる予防または治療剤を薬学的に許容され得る担体中に含む。

【０３０５】

医薬組成物は、対象への任意の投与経路のために製剤化される場合がある。投与経路の具体例には、非経口投与（例えば、静脈内、皮下、筋肉内）が含まれる。一部の実施形態では、医薬組成物は、静脈内投与のために製剤化されている。一部の実施形態では、医薬組成物は、皮下投与のために製剤化されている。注射剤は、従来の形態で、溶液または懸濁物のいずれかとして調製することができる。注射剤は、１つまたは複数の賦形剤を含有し得る。例示的な賦形剤には、例えば、水、食塩水、デキストロース、グリセロールまたはエタノールが含まれる。加えて、所望であれば、投与するべき医薬組成物はまた、無毒の補助物質、例えば湿潤または乳化剤、ｐＨ緩衝剤、安定化剤、溶解強化剤、または例えば、酢酸ナトリウム、モノラウリン酸ソルビタン、オレイン酸トリエタノールアミンもしくはシクロデキストリンなどの他の薬剤を少量含有し得る。

【０３０６】

一部の実施形態では、医薬組成物は、静脈内投与のために製剤化されている。静脈内投与に適した担体には、生理食塩水もしくはリン酸緩衝食塩水（ＰＢＳ）、またはグルコース、ポリエチレングリコール、もしくはポリプロピレングリコールもしくはそれらの混合物などの増粘もしくは可溶化剤を含有する溶液が含まれる。

【０３０７】

ｉｎ　ｖｉｖｏ投与のために使用するべき組成物は、無菌であり得る。これは、例えば、無菌濾過膜を通す濾過によって容易に達成される。

【０３０８】

本明細書に記載される非経口製品中に使用される薬学的に許容され得る担体には、例えば、水性媒体、非水性媒体、抗菌剤、等張化剤、緩衝剤、抗酸化剤、局所麻酔薬、懸濁化および分散剤、乳化剤、封鎖もしくはキレート剤または他の薬学的に許容され得る物質が含まれる。本明細書に記載される製剤のうち１つまたは複数中に組み込むことができる水性媒体の例には、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、等張デキストロース注射液、無菌水注射液、デキストロースまたは乳酸加リンゲル注射液が含まれる。本明細書に記載される製剤のうち１つまたは複数中に組み込むことができる非水性非経口媒体には、植物由来の固定油、綿実油、コーン油、ゴマ油またはラッカセイ油が含まれる。静細菌または静真菌濃度の抗菌剤を本明細書に記載される非経口製品に添加し、フェノールまたはクレゾール、水銀剤、ベンジルアルコール、クロロブタノール、ｐ－ヒドロキシ安息香酸メチルエステルおよびｐ－ヒドロキシ安息香酸プロピルエステル、チメロサール、ベンザルコニウム塩化物またはベンゼトニウム塩化物が入った多回容器中にパッケージングすることができる。本明細書に記載される製剤のうち１つまたは複数に組み込むことができる等張化剤には、塩化ナトリウムまたはデキストロースが含まれる。本明細書に記載される製剤のうち１つまたは複数に組み込むことができる緩衝剤には、リン酸塩またはクエン酸塩が含まれる。本明細書に記載される製剤のうち１つまたは複数に組み込むことができる抗酸化剤には、重硫酸ナトリウムが含まれる。本明細書に記載される製剤のうち１つまたは複

数に組み込むことができる局所麻酔薬には、プロカイン塩酸塩が含まれる。本明細書に記載される製剤のうち１つまたは複数に組み込むことができる懸濁化および分散剤には、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはポリビニルピロリドンが含まれる。本明細書に記載される製剤のうち１つまたは複数に組み込むことができる乳化剤には、ポリソルベート８０（ＴＷＥＥＮ（登録商標）８０）が含まれる。本明細書に記載される製剤のうち１つまたは複数に組み込むことができる金属イオンの封鎖またはキレート剤はＥＤＴＡである。本明細書に記載される製剤のうち１つまたは複数に組み込むことができる薬学的担体にはまた、水混和性媒体のためのエチルアルコール、ポリエチレングリコールもしくはプロピレングリコール；またはｐＨ調整のための水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸もしくは乳酸が含まれる。

【０３０９】

医薬組成物に採用すべき正確な用量はまた、投与経路、およびそれによって引き起こされる状態の重篤度に依存し、医師の判断および各対象の状況により決定すべきである。例えば、有効用量はまた、投与手段、標的部位、対象の生理学的状態（年齢、体重、および健康を含む）、投与される他の医薬、または治療法が予防的であるかもしくは治療的であるかに応じて変動し得る。治療投薬量は、好ましくは、安全性および有効性を最適化するために設定される。

【０３１０】

５．６　治療的使用の方法

一態様では、疾患を有する対象に、本明細書に記載される融合タンパク質、本明細書に記載される融合タンパク質をコードする核酸、本明細書に記載される融合タンパク質をコードする核酸を含むベクター、または本明細書に記載される融合タンパク質をコードする核酸を含むウイルス粒子を投与することによる、対象における疾患を治療する方法が、本明細書に提供される。

【０３１１】

融合タンパク質は、当技術分野において公知の任意の方法により宿主細胞に送達することができる。例えば、ウイルス送達システム（例えば、レトロウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、ヘルペスウイルス、レンチウイルス、ポックスウイルス、ワクシニアウイルス、水疱性口内炎ウイルス、ポリオウイルス、ニューカッスル病ウイルス、エプスタイン－バーウイルス、インフルエンザウイルス、レオウイルス、粘液腫ウイルス、マラバウイルス、ラブドウイルス、ｅｎａｄｅｎｏｔｕｃｉｒｅｖまたはコクサッキー）を利用して、対象の細胞集団内での発現のために融合タンパク質をコードする核酸（例えば、ＤＮＡまたはＲＮＡ分子）を送達することができる。一部の実施形態では、融合タンパク質をコードする核酸は、対象の細胞集団内のエピソームに存在する。一部の実施形態では、融合タンパク質をコードする核酸は、対象の細胞集団のゲノム中に組み込まれている。一部の実施形態では、ウイルスは、複製可能である。一部の実施形態では、ウイルスは複製欠損である。

【０３１２】

一部の実施形態では、融合タンパク質は、対象に投与される。一部の実施形態では、核酸（ＤＮＡまたはＲＮＡ）は、対象に投与される。一部の実施形態では、核酸（ＤＮＡまたはＲＮＡ）は、担体（例えば、ナノ粒子、リポソーム、ミクロスフェア）内で複合体化されている。一部の実施形態では、融合タンパク質をコードする、非ウイルス性ベクター（例えばプラスミド）内の核酸（ＤＮＡまたはＲＮＡ）は、対象に投与される。

【０３１３】

５．６．１　投与

融合タンパク質は、当技術分野において公知の任意の方法を介して宿主細胞に送達することができる。例えば、ウイルス送達システム（例えば、レトロウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、ヘルペスウイルス、レンチウイルス、ポックスウイルス、ワクシニアウイルス、水疱性口内炎ウイルス、ポリオウイルス、ニューカッスル病ウイルス、エプスタイン－バーウイルス、インフルエンザウイルス、レオウイルス、粘液腫ウイルス

、マラバウイルス、ラブドウイルス、ｅｎａｄｅｎｏｔｕｃｉｒｅｖまたはコクサッキー）を利用して、対象の細胞集団内での発現のために融合タンパク質をコードする核酸（例えば、ＤＮＡまたはＲＮＡ分子）を送達することができる。一部の実施形態では、融合タンパク質をコードする核酸は、対象の細胞集団内のエピソームに存在する。一部の実施形態では、融合タンパク質をコードする核酸は、対象の細胞集団のゲノム内に組み込まれている。一部の実施形態では、ウイルスは、複製可能である。一部の実施形態では、ウイルスは複製欠損である。

【０３１４】

一部の実施形態では、融合タンパク質は、対象に投与される。一部の実施形態では、核酸（ＤＮＡまたはＲＮＡ）は、対象に投与される。一部の実施形態では、核酸（ＤＮＡまたはＲＮＡ）は、担体（例えば、ナノ粒子、リポソーム、ミクロスフェア）内で複合体化されている。一部の実施形態では、融合タンパク質をコードする、非ウイルス性ベクター（例えばプラスミド）内の核酸（ＤＮＡまたはＲＮＡ）が対象に投与される。

【０３１５】

一部の実施形態では、融合タンパク質は、非経口的に投与される。一部の実施形態では、融合タンパク質は、静脈内、筋肉内、動脈内、くも膜下腔内、リンパ内、病巣内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、嚢下、くも膜下、脊髄内、硬膜外または胸骨内の注射または注入を介して投与される。一部の実施形態では、融合タンパク質は、静脈内に投与される。一部の実施形態では、融合タンパク質は皮下に投与される。一部の実施形態では、融合タンパク質は、非経口でない経路を介して、または経口的に投与される。他の非経口でない経路には、局所、表皮または粘膜投与経路、例えば、鼻腔内、膣内、直腸、舌下または局所が含まれる。投与はまた、例えば、１回、複数回、および／または１つもしくは複数の長期間にわたり行うことができる。

【０３１６】

一部の実施形態では、本明細書に開示された方法は、標準治療方法の代わりに使用される。ある特定の実施形態では、標準治療方法は、本明細書に開示された任意の方法と組み合わせて使用される。一部の実施形態では、本明細書に開示された方法は、標準治療方法が失敗した後に使用される。一部の実施形態では、融合タンパク質は、さらなる治療剤と同時に投与される、その前に投与される、またはその後に投与される。一部の実施形態では、疾患は遺伝性疾患である。

【０３１７】

５．６．２　例示的な遺伝性疾患

一部の実施形態では、疾患は遺伝性疾患である。一部の実施形態では、遺伝性疾患は、機能的標的核タンパク質の発現の減少に関連する。一部の実施形態では、遺伝性疾患は、機能的標的核タンパク質の安定性の減少に関連する。一部の実施形態では、遺伝性疾患は、標的核タンパク質のユビキチン化の増加に関連する。一部の実施形態では、遺伝性疾患は、標的核タンパク質のユビキチン化および分解の増加に関連する。一部の実施形態では、遺伝性疾患はハプロ不全疾患である。

【０３１８】

一部の実施形態では、疾患は、早期ＣＨＤ２脳症、ＣＤＫＬ５欠損障害、ＳＥＴＤ５症候群、ＣＡＭＴＡ１症候群、乳児てんかん性脳症（例えば２型）、小児期発症てんかん性脳症、１ｐ３６欠失症候群、レット症候群、歌舞伎症候群１、精神遅滞常染色体優性２３、モワット－ウィルソン症候群、ウィーデマン－スタイナー症候群、シフリム－ヒッツ－バイス症候群、ソトス症候群、ＭＥＤ１３Ｌ症候群、ＳＭＣ１Ａ症候群、ニコライデス－バライツァー症候群、ＡＲＩＤ１Ｂ関連障害、ホワイト－サットン症候群、ＫＡＴ６Ｂ障害、シア－ギブス症候群、メンケ－ヘネカム症候群２、ＩＱＳＥＣ２関連障害、ＴＣＦ２０関連障害、ベインブリッジ－ロパーズ症候群、およびＫＡＴＡ６症候群からなる群から選択される。

【０３１９】

一部の実施形態では、標的核タンパク質はＣＨＤ２であり、疾患は小児期発症てんかん

性脳症である。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＣＨＤ２であり、疾患はＣＨＤ２脳症である。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＲＥＲＥであり、疾患は１ｐ３６欠失症候群である。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＣＤＫＬ５であり、疾患は早期乳児てんかん性脳症（例えば２型）である。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＣＤＫＬ５であり、疾患はＣＤＫＬ５欠損障害である。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＭＥＣＰ２であり、疾患はレット症候群である。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＫＭＴ２Ｄであり、疾患は歌舞伎症候群１である。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＳＥＴＤ５であり、疾患は精神遅滞常染色体優性２３である。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＺＥＢ２であり、疾患はモワット－ウィルソン症候群である。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＫＭＴ２Ａであり、疾患はウィーデマン－スタイナー症候群である。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＣＨＤ４であり、疾患はシフリム－ヒッツ－バイス症候群である。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＮＳＤ１であり、疾患はソトス症候群である。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＳＭＣ１Ａであり、疾患はＳＭＣ１Ａ症候群である。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＳＭＡＲＣＡ２であり、疾患はニコライデス－バライツァー症候群である。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＡＲＩＤ１Ｂであり、疾患はＡＲＩＤ１Ｂ関連障害である。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＰＯＧＺであり、疾患はホワイト－サットン症候群である。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＫＡＴ６Ｂであり、疾患はＫＡＴ６Ｂ障害である。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＡＨＤＣ１であり、遺伝性疾患はシア－ギブス症候群である。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＥＰ３００であり、疾患はメンケ－ヘネカム症候群２である。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＩＱＳＥＣ２であり、疾患はＩＱＳＥＣ２関連障害である。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＴＣＦ２０であり、疾患はＴＣＦ２０関連障害である。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＡＳＸＬ３であり、疾患はベインブリッジ－ロパーズ症候群である。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＫＡＴ６Ａであり、疾患はＫＡＴＡ６症候群である。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＭＥＤ１３Ｌであり、疾患はＭＥＤ１３Ｌ症候群である。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＣＡＭＴＡ１であり、疾患はＣＡＭＴＡ１症候群である。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＦＭＲ１であり、疾患は脆弱Ｘ症候群である。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＰＲＰＦ８であり、疾患は網膜色素変性症１３である。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＲＡＩ１であり、疾患はスミス－マギニス症候群である。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＣＲＥＢＢＰであり、疾患はルビンシュタイン－テイビ症候群である。一部の実施形態では、標的核タンパク質はＮＦ１であり、疾患は神経線維腫症（例えば１型）である。

【０３２０】

５．７　キット

一態様では、治療的使用のための、本明細書に記載される融合タンパク質、本明細書に記載される融合タンパク質をコードする核酸、本明細書に記載される融合タンパク質をコードする核酸を含むベクター、または本明細書に記載される融合タンパク質をコードする核酸を含むウイルス粒子を含むキットが、本明細書に提供される。キットは、典型的には、キットの内容物の使用目的を示すラベルおよび使用説明書を含む。期限ラベルは、キット上もしくはキットと共に供給される、またはその他の方法でキットに付随する任意の文書または記録資料を含む。したがって、本開示は、疾患（例えば遺伝性疾患）を患う対象を治療するためのキットを提供し、キットは、（ａ）融合タンパク質、本明細書に記載される融合タンパク質をコードする核酸、本明細書に記載される融合タンパク質をコードする核酸を含むベクター、または本明細書に記載される融合物をコードする核酸を含むウイルス粒子の投薬量と；（ｂ）本明細書に開示された治療方法のいずれかで融合タンパク質を使用するための説明書とを含む。

【実施例】

【０３２１】

本発明は、さらに限定するものとして解釈すべきでない、以下の実施例によってさらに例証される。

【０３２２】

６．１

[実施例１]

ターゲティングされた操作脱ユビキチン化酵素の生成

本実施例は、蛍光タグ付き標的タンパク質をフルオロフォアタグ付き操作脱ユビキチン化酵素（ｅｎＤＵＢ）と一緒に使用して、ｅｎＤＵＢに関連する発現のアップレギュレーションを実証する一般的実験方法を提供する。例証目的で、下に開示される構築物を、哺乳動物発現に適したベクター中に合成する。一般的に、標的タンパク質は、第２レポーターとしてのＣ末端のＹＦＰに続くＰ２Ａ切断シグナルおよびｍＣｈｅｒｒｙタンパク質付きで（標的タンパク質－ＹＦＰ－Ｐ２Ａ－ｍＣｈｅｒｒｙ）発現される。この構築物を、ＣＦＰタンパク質に続くＰ２Ａシグナル、およびＹＰＦに特異的に結合するナノボディに続く操作ＤＵＢから構成される三機能性融合タンパク質（ＣＦＰ－Ｐ２Ａ－抗ＹＦＰナノボディ－ｅｎＤＵＢ）の存在下で共トランスフェクトする。薬物治療応用では、ターゲティングナノボディ（または他の特異的バインダー）が、細胞中のアップレギュレーションすべき野生型（または疾患起因変異体）タンパク質に方向付けられ、一方、ｅｎＤＵＢは標的タンパク質に対する結合タンパク質と融合している。標的タンパク質結合部分は、アップレギュレーションすべき標的タンパク質と特異的に相互作用する任意の抗体もしくは抗体断片、ナノボディ、または任意の他の非抗体足場、例えばフィブロネクチン、アンチカリン、アンキリンリピートもしくは天然結合タンパク質であり得る。被験融合タンパク質の構成要素のアミノ酸配列は、下の表５に提供される。

【０３２３】

【表５－１】

表 5. 被験融合タンパク質の構成要素のアミノ酸配列

説明	配列番号	アミノ酸配列
標的タンパク質		
STAT3	368	MAQWNQLQQLDTRYLEQLHQLYSDSFPMELRQFLAPWIESQDWAYAAS KESHATLVFHNLLGEIDQQYSRFLQESNVLYQHNLRRIKQFLQSRYLE KPMEIARIVARCLWEESRLLQTAATAAQQGGQANHPTAAVVTEKQQML EQHLQDVRKRVQDLEQKMKVVENLQDDFDFNYKTLKSQGDMQDLNGNN QSVTRQKMQQLEQMLTALDQMRRSIVSELAGLLSAMEYVQKTLTDEEL ADWKRRQQIACIGGPPNICLDRLENWITSLAESQLQTRQQIKKLEELQ QKVSYKGDPIVQHRPMLEERIVELFRNLMKSAFVVERQPCMPMHPDRP LVIKTGVQFTTKVRLLVKFPELNYQLKIKVCIDKDSGDVAALRGSRKF NILGTNTKVMNMEESNNGSLSAEFKHLTLREQRCGNGGRANCDASLIV TEELHLITFETEVYHQGLKIDLETHSLPVVVISNICQMPNAWASILWY NMLTNNPKNVNFFTKPPIGTWDQVAEVLSWQFSSTTKRGLSIEQLTTL AEKLLGPGVNYSGCQITWAKFCKENMAGKGFSFWVWLDNIIDLVKKYI LALWNEGYIMGFISKERERAILSTKPPGTFLLRFSESSKEGGVTFTWV EKDISGKTQIQSVEPYTKQQLNNMSFAEIIMGYKIMDATNILVSPLVY LYPDIPKEEAFGKYCRPESQEHPEADPGSAAPYLKTKFICVTPTTCSN TIDLPMSPRTLDSLMQFGNNGEGAEPSAGGQFESLTFDMELTSECATS PM
PRDM14	369	MALPRPSEAVPQDKVCYPPESSPQNLAAYYTPFPSYGHYRNSLATVEE DFQPFRQLEAAASAAPAMPPFPFRMAPPLLSPGLGLQREPLYDLPWYS KLPPWYPIPHVPREVPPFLSSSHEYAGASSEDLGHQIIGGDNESGPCC GPDTLIPPPPADASLLPEGLRTSQLLPCSPSKQSEDGPKPSNQEGKSP ARFQFTEEDLHFVLYGVTPSLEHPASLHHAISGLLVPPDSSGSDSLPQ TLDKDSLQLPEGLCLMQTVFGEVPHFGVFCSSFIAKGVRFGPFQGKVV NASEVKTYGDNSVMWEIFEDGHLSHFIDGKGGTGNWMSYVNCARFPKE QNLVAVQCQGHIFYESCKEIHQNQELLVWYGDCYEKFLDIPVSLQVTE PGKQPSGPSEESAEGYRCERCGKVFTYKYYRDKHLKYTPCVDKGDRKF PCSLCKRSFEKRDRLRIHILHVHEKHRPHKCSTCGKCFSQSSSLNKHM RVHSGDRPYQCVYCTKRFTASSILRTHIRQHSGEKPFKCKYCGKSFAS HAAHDSHVRRSHKEDDGCSCSICGKIFSDQETFYSHMKFHEDY
WDR5	370	MATEEKKPETEAARAQPTPSSSATQSKPTPVKPNYALKFTLAGHTKAV SSVKFSPNGEWLASSSADKLIKIWGAYDGKFEKTISGHKLGISDVAWS SDSNLLVSASDDKTLKIWDVSSGKCLKTLKGHSNYVFCCNFNPQSNLI VSGSFDESVRIWDVKTGKCLKTLPAHSDPVSAVHFNRDGSLIVSSSYD GLCRIWDTASGQCLKTLIDDDNPPVSFVKFSPNGKYILAATLDNTLKL WDYSKGKCLKTYTGHKNEKYCIFANFSVTGGKWIVSGSEDNLVYIWNL QTKEIVQKLQGHTDVVISTACHPTENIIASAALENDKTIKLWKSDC
NR112	371	MEVRPKESWNHADFVHCEDTESVPGKPSVNADEEVGGPQICRVCGDKA TGYHFNVMTCEGCKGFFRRAMKRNARLRCPFRKGACEITRKTRRQCQA CRLRKCLESGMKKEMIMSDEAVEERRALIKRKKSERTGTQPLGVQGLT EEQRMMIRELMDAQMKTFDTTFSHFKNFRLPGVLSSGCELPESLQAPS REEAAKWSQVRKDLCSLKVSLQLRGEDGSVWNYKPPADSGGKEIFSLL PHMADMSTYMFKGIISFAKVISYFRDLPIEDQISLLKGAAFELCQLRF NTVFNAETGTWECGRLSYCLEDTAGGFQQLLLEPMLKFHYMLKKLQLH EEEYVLMQAISLFSPDRPGVLQHRVVDQLQEQFAITLKSYIECNRPQP AHRFLFLKIMAMLTELRSINAQHTQRLLRIQDIHPFATPLMQELFGIT GS

【０３２４】

【表５－２】

蛍光タンパク質		
YFP	372	VSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKFIC TTGKLPVPWPTLVTTFGYGLQCFARYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQER TIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYN YNSHNVYIMADKQKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGP VLLPDNHYLSYQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMDELYK
mCherry	373	MVSKGEEDNMAIIKEFMRFKVHMEGSVNGHEFEIEGEGEGRPYEGTQT AKLKVTKGGPLPFAWDILSPQFMYGSKAYVKHPADIPDYLKLSFPEGF KWERVMNFEDGGVVTVTQDSSLQDGEFIYKVKLRGTNFPSDGPVMQKK TMGWEASSERMYPEDGALKGEIKQRLKLKDGGHYDAEVKTTYKAKKPV QLPGAYNVNIKLDITSHNEDYTIVEQYERAEGRHSTGGMDELYK
CFP	374	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKFI CTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQE RTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEY NYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDG PVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMDELYK
A2 ペプチド		
P2A	375	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP
T2A	376	GSGEGRGSLLTCGDVEENPGP
E2A	377	GSGQCTNYALLKLAGDVESNPGP
標的バインダー		
YFP ターゲティングナノボディ	378	QVQLVESGGALVQPGGSLRLSCAASGFPVNRYSMRWYRQAPGKEREWV AGMSSAGDRSSYEDSVKGRFTISRDDARNTVYLQMNSLKPEDTAVYYC NVNVGFEYWGQGTQVTVSS
STAT3 バインダー(モノボディ)	379	GSVSSVPTKLEVVAATPTSLLISWDAPAVTVDFYHITYGETGGNSPVQ EFTVPGSKSTATISGLKPGVDYTITVYAYVSYPEYYFPSPISINYRT
PRDM14 バインダー(モノボディ)	380	GSVSSVPTKLEVVAATPTSLLISWDAPAVTVDLYFITYGETGGNSPVQ KFTVPGSKSTATISGLKPGVDYTITVYAQYYYRGWYVGSPISINYRT
WDR5 バインダー(モノボディ)	381	GSVSSVPTKLEVVAATPTSLLISWDAPAVTVVHYVITYGETGGNSPVQ KFKVPGSKSTATISGLKPGVDYTITVYAYQGGGRWHPYGYYSPISINY RT
NR112 バインダー(アドネクチン)	382	ASTSGSTHYYKQTADLEVVAATPTSLLISWPPPYYVEGVTVFRITYGE TGGNSPVQEFTVPYWTETATISGLKPGVDYTITVYAEMYPGSPWAGQV MDIQPISINYRTEGSGS

【０３２５】

【表５－３】

EnDUBS		
Cezanne	383	PPSFSEGSGGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGIS HASSSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFR SFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLL HAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKE SGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYE SLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEV PASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLP LHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPL SSDAQAPLAQ
OTUD1	384	DEKLALYLAEVEKQDKYLRQRNKYRFHIIPDGNCLYRAVSKTVYGDQS LHRELREQTVHYIADHLDHFSPLIEGDVGEFIIAAAQDGAWAGYPELL AMGQMLNVNIHLTTGGRLESPTVSTMIHYLGPEDSLRPSIWLSWLSNG HYDAVFDHSYPNPEYDNWCKQTQVQRKRDEELAKSMAISLSKMYIEQN ACS
TRABID	385	LEVDFKKLKQIKNRMKKTDWLFLNACVGVVEGDLAAIEAYKSSGGDIA RQLTADEVRLLNRPSAFDVGYTLVHLAIRFQRQDMLAILLTEVSQQAA KCIPAMVCPELTEQIRREIAASLHQRKGDFACYFLTDLVTFTLPADIE DLPPTVQEKLFDEVLDRDVQKELEEESPIINWSLELATRLDSRLYALW NRTAGDCLLDSVLQATWGIYDKDSVLRKALHDSLHDCSHWFYTRWKDW ESWYSQSFGLHFSLREEQWQEDWAFILSLASQPGASLEQTHIFVLAHI LRRPIIVYGVKYYKSFRGETLGYTRFQGVYLPLLWEQSFCWKSPIALG YTRGHFSALVAMENDGYGNRGAGANLNTDDDVTITFLPLVDSERKLLH VHFLSAQELGNEEQQEKLLREWLDCCVTEGGVLVAMQKSSRRRNHPLV TQMVEKWLDRYRQIRPCTSLS
USP21	386	SDDKMAHHTLLLGSGHVGLRNLGNTCFLNAVLQCLSSTRPLRDFCLRR DFRQEVPGGGRAQELTEAFADVIGALWHPDSCEAVNPTRFRAVFQKYV PSFSGYSQQDAQEFLKLLMERLHLEINRRGRRAPPILANGPVPSPPRR GGALLEEPELSDDDRANLMWKRYLEREDSKIVDLFVGQLKSCLKCQAC GYRSTTFEVFCDLSLPIPKKGFAGGKVSLRDCFNLFTKEEELESENAP VCDRCRQKTRSTKKLTVQRFPRILVLHLNRFSASRGSIKKSSVGVDFP LQRLSLGDFASDKAGSPVYQLYALCNHSGSVHYGHYTALCRCQTGWHV YNDSRVSPVSENQVASSEGYVLFYQLMQEPPRCL
OTUD4	387	ATPMDAYLRKLGLYRKLVAKDGSCLFRAVAEQVLHSQSRHVEVRMACI HYLRENREKFEAFIEGSFEEYLKRLENPQEWVGQVEISALSLMYRKDF IIYREPNVSPSQVTENNFPEKVLLCFSNGNHYDIVYPIKYKESSAMCQ SLLYELLYEKVFKTDVSKIVMELDTLEVADE
ヒトUSP3(完全長)核局在	388	MECPHLSSSVCIAPDSAKFPNGSPSSWCCSVCRSNKSPWVCLTCSSVH CGRYVNGHAKKHYEDAQVPLTNHKKSEKQDKVQHTVCMDCSSYSTYCY RCDDFVVNDTKLGLVQKVREHLQNLENSAFTADRHKKRKLLENSTLNS KLLKVNGSTTAICATGLRNLGNTCFMNAILQSLSNIEQFCCYFKELPA VELRNGKTAGRRTYHTRSQGDNNVSLVEEFRKTLCALWQGSQTAFSPE SLFYVVWKIMPNFRGYQQQDAHEFMRYLLDHLHLELQGGFNGVSRSAI LQENSTLSASNKCCINGASTVVTAIFGGILQNEVNCLICGTESRKFDP FLDLSLDIPSQFRSKRSKNQENGPVCSLRDCLRSFTDLEELDETELYM CHKCKKKQKSTKKFWIQKLPKVLCLHLKRFHWTAYLRNKVDTYVEFPL RGLDMKCYLLEPENSGPESCLYDLAAVVVHHGSGVGSGHYTAYATHEG RWFHFNDSTVTLTDEETVVKAKAYILFYVEHQAKAGSDKL

【０３２６】

被験融合タンパク質のアミノ酸配列は、下の表６に提供される。

【０３２７】

【表６－１】

表 6. 例示的な被験融合タンパク質のアミノ酸配列

説明	配列番号	アミノ酸配列
STAT3 標的 – YFP- P2A – mCherrry	389	MAQWNQLQQLDTRYLEQLHQLYSDSFPMELRQFLAPWIESQDWAYAA SKESHATLVFHNLLGEIDQQYSRFLQESNVLYQHNLRRIKQFLQSRY LEKPMEIARIVARCLWEESRLLQTAATAAQQGGQANHPTAAVVTEKQ QMLEQHLQDVRKRVQDLEQKMKVVENLQDDFDFNYKTLKSQGDMQDL NGNNQSVTRQKMQQLEQMLTALDQMRRSIVSELAGLLSAMEYVQKTL TDEELADWKRRQQIACIGGPPNICLDRLENWITSLAESQLQTRQQIK KLEELQQKVSYKGDPIVQHRPMLEERIVELFRNLMKSAFVVERQPCM PMHPDRPLVIKTGVQFTTKVRLLVKFPELNYQLKIKVCIDKDSGDVA ALRGSRKFNILGTNTKVMNMEESNNGSLSAEFKHLTLREQRCGNGGR ANCDASLIVTEELHLITFETEVYHQGLKIDLETHSLPVVVISNICQM PNAWASILWYNMLTNNPKNVNFFTKPPIGTWDQVAEVLSWQFSSTTK RGLSIEQLTTLAEKLLGPGVNYSGCQITWAKFCKENMAGKGFSFWVW LDNIIDLVKKYILALWNEGYIMGFISKERERAILSTKPPGTFLLRFS ESSKEGGVTFTWVEKDISGKTQIQSVEPYTKQQLNNMSFAEIIMGYK IMDATNILVSPLVYLYPDIPKEEAFGKYCRPESQEHPEADPGSAAPY LKTKFICVTPTTCSNTIDLPMSPRTLDSLMQFGNNGEGAEPSAGGQF ESLTFDMELTSECATSPMVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSV SGEGEGDATYGKLTLKFICTTGKLPVPWPTLVTTFGYGLQCFARYPD HMKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRI ELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYNSHNVYIMADKQKNGIKVNFKIRHN IEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSYQSALSKDPNEKRDH MVLLEFVTAAGITLGMDELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMVSK GEEDNMAIIKEFMRFKVHMEGSVNGHEFEIEGEGEGRPYEGTQTAKL KVTKGGPLPFAWDILSPQFMYGSKAYVKHPADIPDYLKLSFPEGFKW ERVMNFEDGGVVTVTQDSSLQDGEFIYKVKLRGTNFPSDGPVMQKKT MGWEASSERMYPEDGALKGEIKQRLKLKDGGHYDAEVKTTYKAKKPV QLPGAYNVNIKLDITSHNEDYTIVEQYERAEGRHSTGGMDELYK
PRDM14 標的 – YFP- P2A – mCherrry	390	MALPRPSEAVPQDKVCYPPESSPQNLAAYYTPFPSYGHYRNSLATVE EDFQPFRQLEAAASAAPAMPPFPFRMAPPLLSPGLGLQREPLYDLPW YSKLPPWYPIPHVPREVPPFLSSSHEYAGASSEDLGHQIIGGDNESG PCCGPDTLIPPPPADASLLPEGLRTSQLLPCSPSKQSEDGPKPSNQE GKSPARFQFTEEDLHFVLYGVTPSLEHPASLHHAISGLLVPPDSSGS DSLPQTLDKDSLQLPEGLCLMQTVFGEVPHFGVFCSSFIAKGVRFGP FQGKVVNASEVKTYGDNSVMWEIFEDGHLSHFIDGKGGTGNWMSYVN CARFPKEQNLVAVQCQGHIFYESCKEIHQNQELLVWYGDCYEKFLDI PVSLQVTEPGKQPSGPSEESAEGYRCERCGKVFTYKYYRDKHLKYTP CVDKGDRKFPCSLCKRSFEKRDRLRIHILHVHEKHRPHKCSTCGKCF SQSSSLNKHMRVHSGDRPYQCVYCTKRFTASSILRTHIRQHSGEKPF KCKYCGKSFASHAAHDSHVRRSHKEDDGCSCSICGKIFSDQETFYSH MKFHEDYVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYG KLTLKFICTTGKLPVPWPTLVTTFGYGLQCFARYPDHMKQHDFFKSA MPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDG NILGHKLEYNYNSHNVYIMADKQKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADH YQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSYQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAG ITLGMDELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMVSKGEEDNMAIIKE FMRFKVHMEGSVNGHEFEIEGEGEGRPYEGTQTAKLKVTKGGPLPFA WDILSPQFMYGSKAYVKHPADIPDYLKLSFPEGFKWERVMNFEDGGV VTVTQDSSLQDGEFIYKVKLRGTNFPSDGPVMQKKTMGWEASSERMY PEDGALKGEIKQRLKLKDGGHYDAEVKTTYKAKKPVQLPGAYNVNIK LDITSHNEDYTIVEQYERAEGRHSTGGMDELYK

【０３２８】

【表６－２】

WDR5 標的 – YFP- P2A – mCherrry	391	MATEEKKPETEAARAQPTPSSSATQSKPTPVKPNYALKFTLAGHTKA VSSVKFSPNGEWLASSSADKLIKIWGAYDGKFEKTISGHKLGISDVA WSSDSNLLVSASDDKTLKIWDVSSGKCLKTLKGHSNYVFCCNFNPQS NLIVSGSFDESVRIWDVKTGKCLKTLPAHSDPVSAVHFNRDGSLIVS SSYDGLCRIWDTASGQCLKTLIDDDNPPVSFVKFSPNGKYILAATLD NTLKLWDYSKGKCLKTYTGHKNEKYCIFANFSVTGGKWIVSGSEDNL VYIWNLQTKEIVQKLQGHTDVVISTACHPTENIIASAALENDKTIKL WKSDCVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKL TLKFICTTGKLPVPWPTLVTTFGYGLQCFARYPDHMKQHDFFKSAMP EGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNI LGHKLEYNYNSHNVYIMADKQKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQ QNTPIGDGPVLLPDNHYLSYQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGIT LGMDELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMVSKGEEDNMAIIKEFM RFKVHMEGSVNGHEFEIEGEGEGRPYEGTQTAKLKVTKGGPLPFAWD ILSPQFMYGSKAYVKHPADIPDYLKLSFPEGFKWERVMNFEDGGVVT VTQDSSLQDGEFIYKVKLRGTNFPSDGPVMQKKTMGWEASSERMYPE DGALKGEIKQRLKLKDGGHYDAEVKTTYKAKKPVQLPGAYNVNIKLD ITSHNEDYTIVEQYERAEGRHSTGGMDELYK
NR112 標的 – YFP- P2A – mCherrry	392	MEVRPKESWNHADFVHCEDTESVPGKPSVNADEEVGGPQICRVCGDK ATGYHFNVMTCEGCKGFFRRAMKRNARLRCPFRKGACEITRKTRRQC QACRLRKCLESGMKKEMIMSDEAVEERRALIKRKKSERTGTQPLGVQ GLTEEQRMMIRELMDAQMKTFDTTFSHFKNFRLPGVLSSGCELPESL QAPSREEAAKWSQVRKDLCSLKVSLQLRGEDGSVWNYKPPADSGGKE IFSLLPHMADMSTYMFKGIISFAKVISYFRDLPIEDQISLLKGAAFE LCQLRFNTVFNAETGTWECGRLSYCLEDTAGGFQQLLLEPMLKFHYM LKKLQLHEEEYVLMQAISLFSPDRPGVLQHRVVDQLQEQFAITLKSY IECNRPQPAHRFLFLKIMAMLTELRSINAQHTQRLLRIQDIHPFATP LMQELFGITGSVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGD ATYGKLTLKFICTTGKLPVPWPTLVTTFGYGLQCFARYPDHMKQHDF FKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDF KEDGNILGHKLEYNYNSHNVYIMADKQKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQ LADHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSYQSALSKDPNEKRDHMVLLEFV TAAGITLGMDELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMVSKGEEDNMA IIKEFMRFKVHMEGSVNGHEFEIEGEGEGRPYEGTQTAKLKVTKGGP LPFAWDILSPQFMYGSKAYVKHPADIPDYLKLSFPEGFKWERVMNFE DGGVVTVTQDSSLQDGEFIYKVKLRGTNFPSDGPVMQKKTMGWEASS ERMYPEDGALKGEIKQRLKLKDGGHYDAEVKTTYKAKKPVQLPGAYN VNIKLDITSHNEDYTIVEQYERAEGRHSTGGMDELYK
CFP- P2A- Cezanne enDUB	393	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKF ICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYV QERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHK LEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTP IGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMD ELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPPPSFSEGSGGSRTPEKGFSDR EPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGG GGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQA GRLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLR KALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNEL IKLASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRR PIVVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYD QAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWG KDDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ

【０３２９】

【表６－３】

CFP- P2A-OTUD1 enDUB	394	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKF ICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYV QERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHK LEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTP IGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMD ELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDEKLALYLAEVEKQDKYLRQR NKYRFHIIPDGNCLYRAVSKTVYGDQSLHRELREQTVHYIADHLDHF SPLIEGDVGEFIIAAAQDGAWAGYPELLAMGQMLNVNIHLTTGGRLE SPTVSTMIHYLGPEDSLRPSIWLSWLSNGHYDAVFDHSYPNPEYDNW CKQTQVQRKRDEELAKSMAISLSKMYIEQNACS
CFP- P2A-TRABID enDUB	395	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKF ICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYV QERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHK LEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTP IGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMD ELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPLEVDFKKLKQIKNRMKKTDWL FLNACVGVVEGDLAAIEAYKSSGGDIARQLTADEVRLLNRPSAFDVG YTLVHLAIRFQRQDMLAILLTEVSQQAAKCIPAMVCPELTEQIRREI AASLHQRKGDFACYFLTDLVTFTLPADIEDLPPTVQEKLFDEVLDRD VQKELEEESPIINWSLELATRLDSRLYALWNRTAGDCLLDSVLQATW GIYDKDSVLRKALHDSLHDCSHWFYTRWKDWESWYSQSFGLHFSLRE EQWQEDWAFILSLASQPGASLEQTHIFVLAHILRRPIIVYGVKYYKS FRGETLGYTRFQGVYLPLLWEQSFCWKSPIALGYTRGHFSALVAMEN DGYGNRGAGANLNTDDDVTITFLPLVDSERKLLHVHFLSAQELGNEE QQEKLLREWLDCCVTEGGVLVAMQKSSRRRNHPLVTQMVEKWLDRYR QIRPCTSLS
CFP- P2A-USP21 enDUB	396	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKF ICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYV QERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHK LEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTP IGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMD ELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPSDDKMAHHTLLLGSGHVGLRN LGNTCFLNAVLQCLSSTRPLRDFCLRRDFRQEVPGGGRAQELTEAFA DVIGALWHPDSCEAVNPTRFRAVFQKYVPSFSGYSQQDAQEFLKLLM ERLHLEINRRGRRAPPILANGPVPSPPRRGGALLEEPELSDDDRANL MWKRYLEREDSKIVDLFVGQLKSCLKCQACGYRSTTFEVFCDLSLPI PKKGFAGGKVSLRDCFNLFTKEEELESENAPVCDRCRQKTRSTKKLT VQRFPRILVLHLNRFSASRGSIKKSSVGVDFPLQRLSLGDFASDKAG SPVYQLYALCNHSGSVHYGHYTALCRCQTGWHVYNDSRVSPVSENQV ASSEGYVLFYQLMQEPPRCL
CFP- P2A-OTUD4 enDUB	397	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKF ICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYV QERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHK LEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTP IGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMD ELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPATPMDAYLRKLGLYRKLVAKD GSCLFRAVAEQVLHSQSRHVEVRMACIHYLRENREKFEAFIEGSFEE YLKRLENPQEWVGQVEISALSLMYRKDFIIYREPNVSPSQVTENNFP EKVLLCFSNGNHYDIVYPIKYKESSAMCQSLLYELLYEKVFKTDVSK IVMELDTLEVADE

【０３３０】

【表６－４】

CFP-P2A-a-YFP ナノボディ-Cezanne enDUB	398	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKF ICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYV QERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHK LEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTP IGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMD ELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPQVQLVESGGALVQPGGSLRLS CAASGFPVNRYSMRWYRQAPGKEREWVAGMSSAGDRSSYEDSVKGRF TISRDDARNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCNVNVGFEYWGQGTQVTVSS PPSFSEGSGGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGI SHASSSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNED FRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGN CLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQ QNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVESSE EPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGI YLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTD SEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHSY MNVKWIPLSSDAQAPLAQ
CFP-P2A-a-YFP ナノボディ-OTUD1 enDUB	399	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKF ICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYV QERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHK LEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTP IGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMD ELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPQVQLVESGGALVQPGGSLRLS CAASGFPVNRYSMRWYRQAPGKEREWVAGMSSAGDRSSYEDSVKGRF TISRDDARNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCNVNVGFEYWGQGTQVTVSS DEKLALYLAEVEKQDKYLRQRNKYRFHIIPDGNCLYRAVSKTVYGDQ SLHRELREQTVHYIADHLDHFSPLIEGDVGEFIIAAAQDGAWAGYPE LLAMGQMLNVNIHLTTGGRLESPTVSTMIHYLGPEDSLRPSIWLSWL SNGHYDAVFDHSYPNPEYDNWCKQTQVQRKRDEELAKSMAISLSKMY IEQNACS
CFP-P2A-a-YFP ナノボディ-TRABID enDUB	400	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKF ICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYV QERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHK LEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTP IGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMD ELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPQVQLVESGGALVQPGGSLRLS CAASGFPVNRYSMRWYRQAPGKEREWVAGMSSAGDRSSYEDSVKGRF TISRDDARNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCNVNVGFEYWGQGTQVTVSS LEVDFKKLKQIKNRMKKTDWLFLNACVGVVEGDLAAIEAYKSSGGDI ARQLTADEVRLLNRPSAFDVGYTLVHLAIRFQRQDMLAILLTEVSQQ AAKCIPAMVCPELTEQIRREIAASLHQRKGDFACYFLTDLVTFTLPA DIEDLPPTVQEKLFDEVLDRDVQKELEEESPIINWSLELATRLDSRL YALWNRTAGDCLLDSVLQATWGIYDKDSVLRKALHDSLHDCSHWFYT RWKDWESWYSQSFGLHFSLREEQWQEDWAFILSLASQPGASLEQTHI FVLAHILRRPIIVYGVKYYKSFRGETLGYTRFQGVYLPLLWEQSFCW KSPIALGYTRGHFSALVAMENDGYGNRGAGANLNTDDDVTITFLPLV DSERKLLHVHFLSAQELGNEEQQEKLLREWLDCCVTEGGVLVAMQKS SRRRNHPLVTQMVEKWLDRYRQIRPCTSL

【０３３１】

【表６－５】

CFP-P2A-a-YFP ナノボディ-USP21 enDUB	401	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKF ICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYV QERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHK LEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTP IGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMD ELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPQVQLVESGGALVQPGGSLRLS CAASGFPVNRYSMRWYRQAPGKEREWVAGMSSAGDRSSYEDSVKGRF TISRDDARNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCNVNVGFEYWGQGTQVTVSS SDDKMAHHTLLLGSGHVGLRNLGNTCFLNAVLQCLSSTRPLRDFCLR RDFRQEVPGGGRAQELTEAFADVIGALWHPDSCEAVNPTRFRAVFQK YVPSFSGYSQQDAQEFLKLLMERLHLEINRRGRRAPPILANGPVPSP PRRGGALLEEPELSDDDRANLMWKRYLEREDSKIVDLFVGQLKSCLK CQACGYRSTTFEVFCDLSLPIPKKGFAGGKVSLRDCFNLFTKEEELE SENAPVCDRCRQKTRSTKKLTVQRFPRILVLHLNRFSASRGSIKKSS VGVDFPLQRLSLGDFASDKAGSPVYQLYALCNHSGSVHYGHYTALCR CQTGWHVYNDSRVSPVSENQVASSEGYVLFYQLMQEPPRCL
CFP-P2A-a-YFP ナノボディ-OTUD4 enDUB	402	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKF ICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYV QERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHK LEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTP IGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMD ELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPQVQLVESGGALVQPGGSLRLS CAASGFPVNRYSMRWYRQAPGKEREWVAGMSSAGDRSSYEDSVKGRF TISRDDARNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCNVNVGFEYWGQGTQVTVSS ATPMDAYLRKLGLYRKLVAKDGSCLFRAVAEQVLHSQSRHVEVRMAC IHYLRENREKFEAFIEGSFEEYLKRLENPQEWVGQVEISALSLMYRK DFIIYREPNVSPSQVTENNFPEKVLLCFSNGNHYDIVYPIKYKESSA MCQSLLYELLYEKVFKTDVSKIVMELDTLEVADE
CFP-P2A -抗Stat3 ターゲティングバインダー-Cezanne enDUB	403	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKF ICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYV QERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHK LEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTP IGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMD ELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPGSVSSVPTKLEVVAATPTSLL ISWDAPAVTVDFYHITYGETGGNSPVQEFTVPGSKSTATISGLKPGV DYTITVYAYVSYPEYYFPSPISINYRTPPSFSEGSGGSRTPEKGFSD REPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGG GGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQ AGRLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLML RKALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNE LIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLR RPIVVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAY DQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEW GKDDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ

【０３３２】

【表６－６】

CFP-P2A -抗Stat3 ターゲティングバインダー-OTUD1 enDUB	404	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKF ICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYV QERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHK LEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTP IGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMD ELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPGSVSSVPTKLEVVAATPTSLL ISWDAPAVTVDFYHITYGETGGNSPVQEFTVPGSKSTATISGLKPGV DYTITVYAYVSYPEYYFPSPISINYRTDEKLALYLAEVEKQDKYLRQ RNKYRFHIIPDGNCLYRAVSKTVYGDQSLHRELREQTVHYIADHLDH FSPLIEGDVGEFIIAAAQDGAWAGYPELLAMGQMLNVNIHLTTGGRL ESPTVSTMIHYLGPEDSLRPSIWLSWLSNGHYDAVFDHSYPNPEYDN WCKQTQVQRKRDEELAKSMAISLSKMYIEQNACS
CFP-P2A -抗Stat3 ターゲティングバインダー-TRABID enDUB	405	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKF ICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYV QERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHK LEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTP IGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMD ELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPGSVSSVPTKLEVVAATPTSLL ISWDAPAVTVDFYHITYGETGGNSPVQEFTVPGSKSTATISGLKPGV DYTITVYAYVSYPEYYFPSPISINYRTLEVDFKKLKQIKNRMKKTDW LFLNACVGVVEGDLAAIEAYKSSGGDIARQLTADEVRLLNRPSAFDV GYTLVHLAIRFQRQDMLAILLTEVSQQAAKCIPAMVCPELTEQIRRE IAASLHQRKGDFACYFLTDLVTFTLPADIEDLPPTVQEKLFDEVLDR DVQKELEEESPIINWSLELATRLDSRLYALWNRTAGDCLLDSVLQAT WGIYDKDSVLRKALHDSLHDCSHWFYTRWKDWESWYSQSFGLHFSLR EEQWQEDWAFILSLASQPGASLEQTHIFVLAHILRRPIIVYGVKYYK SFRGETLGYTRFQGVYLPLLWEQSFCWKSPIALGYTRGHFSALVAME NDGYGNRGAGANLNTDDDVTITFLPLVDSERKLLHVHFLSAQELGNE EQQEKLLREWLDCCVTEGGVLVAMQKSSRRRNHPLVTQMVEKWLDRY RQIRPCTSLS
CFP-P2A -抗Stat3 ターゲティングバインダー-USP21 enDUB	406	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKF ICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYV QERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHK LEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTP IGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMD ELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPGSVSSVPTKLEVVAATPTSLL ISWDAPAVTVDFYHITYGETGGNSPVQEFTVPGSKSTATISGLKPGV DYTITVYAYVSYPEYYFPSPISINYRTSDDKMAHHTLLLGSGHVGLR NLGNTCFLNAVLQCLSSTRPLRDFCLRRDFRQEVPGGGRAQELTEAF ADVIGALWHPDSCEAVNPTRFRAVFQKYVPSFSGYSQQDAQEFLKLL MERLHLEINRRGRRAPPILANGPVPSPPRRGGALLEEPELSDDDRAN LMWKRYLEREDSKIVDLFVGQLKSCLKCQACGYRSTTFEVFCDLSLP IPKKGFAGGKVSLRDCFNLFTKEEELESENAPVCDRCRQKTRSTKKL TVQRFPRILVLHLNRFSASRGSIKKSSVGVDFPLQRLSLGDFASDKA GSPVYQLYALCNHSGSVHYGHYTALCRCQTGWHVYNDSRVSPVSENQ VASSEGYVLFYQLMQEPPRCL

【０３３３】

【表６－７】

CFP-P2A -抗Stat3 ターゲティングバインダー-OTUD4 enDUB	407	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKF ICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYV QERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHK LEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTP IGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMD ELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPGSVSSVPTKLEVVAATPTSLL ISWDAPAVTVDFYHITYGETGGNSPVQEFTVPGSKSTATISGLKPGV DYTITVYAYVSYPEYYFPSPISINYRTATPMDAYLRKLGLYRKLVAK DGSCLFRAVAEQVLHSQSRHVEVRMACIHYLRENREKFEAFIEGSFE EYLKRLENPQEWVGQVEISALSLMYRKDFIIYREPNVSPSQVTENNF PEKVLLCFSNGNHYDIVYPIKYKESSAMCQSLLYELLYEKVFKTDVS KIVMELDTLEVADE
CFP-P2A -抗PRDM14 ターゲティングバインダー- Cezanne enDUB	408	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKF ICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYV QERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHK LEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTP IGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMD ELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPGSVSSVPTKLEVVAATPTSLL ISWDAPAVTVDLYFITYGETGGNSPVQKFTVPGSKSTATISGLKPGV DYTITVYAQYYYRGWYVGSPISINYRTPPSFSEGSGGSRTPEKGFSD REPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGG GGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQ AGRLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLML RKALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNE LIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLR RPIVVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAY DQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEW GKDDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
CFP-P2A -抗PRDM14 ターゲティングバインダー- OTUD1 enDUB	409	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKF ICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYV QERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHK LEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTP IGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMD ELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPGSVSSVPTKLEVVAATPTSLL ISWDAPAVTVDLYFITYGETGGNSPVQKFTVPGSKSTATISGLKPGV DYTITVYAQYYYRGWYVGSPISINYRTDEKLALYLAEVEKQDKYLRQ RNKYRFHIIPDGNCLYRAVSKTVYGDQSLHRELREQTVHYIADHLDH FSPLIEGDVGEFIIAAAQDGAWAGYPELLAMGQMLNVNIHLTTGGRL ESPTVSTMIHYLGPEDSLRPSIWLSWLSNGHYDAVFDHSYPNPEYDN WCKQTQVQRKRDEELAKSMAISLSKMYIEQNACS

【０３３４】

【表６－８】

CFP-P2A -抗PRDM14 ターゲティングバインダー- TRABID enDUB	410	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKF ICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYV QERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHK LEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTP IGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMD ELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPGSVSSVPTKLEVVAATPTSLL ISWDAPAVTVDLYFITYGETGGNSPVQKFTVPGSKSTATISGLKPGV DYTITVYAQYYYRGWYVGSPISINYRTLEVDFKKLKQIKNRMKKTDW LFLNACVGVVEGDLAAIEAYKSSGGDIARQLTADEVRLLNRPSAFDV GYTLVHLAIRFQRQDMLAILLTEVSQQAAKCIPAMVCPELTEQIRRE IAASLHQRKGDFACYFLTDLVTFTLPADIEDLPPTVQEKLFDEVLDR DVQKELEEESPIINWSLELATRLDSRLYALWNRTAGDCLLDSVLQAT WGIYDKDSVLRKALHDSLHDCSHWFYTRWKDWESWYSQSFGLHFSLR EEQWQEDWAFILSLASQPGASLEQTHIFVLAHILRRPIIVYGVKYYK SFRGETLGYTRFQGVYLPLLWEQSFCWKSPIALGYTRGHFSALVAME NDGYGNRGAGANLNTDDDVTITFLPLVDSERKLLHVHFLSAQELGNE EQQEKLLREWLDCCVTEGGVLVAMQKSSRRRNHPLVTQMVEKWLDRY RQIRPCTSLS
CFP-P2A -抗PRDM14 ターゲティングバインダー- USP21 enDUB	411	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKF ICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYV QERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHK LEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTP IGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMD ELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPGSVSSVPTKLEVVAATPTSLL ISWDAPAVTVDLYFITYGETGGNSPVQKFTVPGSKSTATISGLKPGV DYTITVYAQYYYRGWYVGSPISINYRTSDDKMAHHTLLLGSGHVGLR NLGNTCFLNAVLQCLSSTRPLRDFCLRRDFRQEVPGGGRAQELTEAF ADVIGALWHPDSCEAVNPTRFRAVFQKYVPSFSGYSQQDAQEFLKLL MERLHLEINRRGRRAPPILANGPVPSPPRRGGALLEEPELSDDDRAN LMWKRYLEREDSKIVDLFVGQLKSCLKCQACGYRSTTFEVFCDLSLP IPKKGFAGGKVSLRDCFNLFTKEEELESENAPVCDRCRQKTRSTKKL TVQRFPRILVLHLNRFSASRGSIKKSSVGVDFPLQRLSLGDFASDKA GSPVYQLYALCNHSGSVHYGHYTALCRCQTGWHVYNDSRVSPVSENQ VASSEGYVLFYQLMQEPPRCL
CFP-P2A -抗PRDM14 ターゲティングバインダー- OTUD4 enDUB	412	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKF ICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYV QERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHK LEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTP IGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMD ELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPGSVSSVPTKLEVVAATPTSLL ISWDAPAVTVDLYFITYGETGGNSPVQKFTVPGSKSTATISGLKPGV DYTITVYAQYYYRGWYVGSPISINYRTATPMDAYLRKLGLYRKLVAK DGSCLFRAVAEQVLHSQSRHVEVRMACIHYLRENREKFEAFIEGSFE EYLKRLENPQEWVGQVEISALSLMYRKDFIIYREPNVSPSQVTENNF PEKVLLCFSNGNHYDIVYPIKYKESSAMCQSLLYELLYEKVFKTDVS KIVMELDTLEVADE

【０３３５】

【表６－９】

CFP-P2A -抗NR112 ターゲティングバインダー- Cezanne enDUB	413	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKF ICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYV QERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHK LEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTP IGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMD ELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPASTSGSTHYYKQTADLEVVAA TPTSLLISWPPPYYVEGVTVFRITYGETGGNSPVQEFTVPYWTETAT ISGLKPGVDYTITVYAEMYPGSPWAGQVMDIQPISINYRTEGSGSPP SFSEGSGGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISH ASSSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFR SFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCL LHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQN KESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEP VYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYL PLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSE YKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHSYMN VKWIPLSSDAQAPLAQ
CFP-P2A -抗NR112 ターゲティングバインダー- OTUD1 enDUB	414	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKF ICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYV QERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHK LEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTP IGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMD ELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPASTSGSTHYYKQTADLEVVAA TPTSLLISWPPPYYVEGVTVFRITYGETGGNSPVQEFTVPYWTETAT ISGLKPGVDYTITVYAEMYPGSPWAGQVMDIQPISINYRTEGSGSDE KLALYLAEVEKQDKYLRQRNKYRFHIIPDGNCLYRAVSKTVYGDQSL HRELREQTVHYIADHLDHFSPLIEGDVGEFIIAAAQDGAWAGYPELL AMGQMLNVNIHLTTGGRLESPTVSTMIHYLGPEDSLRPSIWLSWLSN GHYDAVFDHSYPNPEYDNWCKQTQVQRKRDEELAKSMAISLSKMYIE QNACS
CFP-P2A -抗NR112 ターゲティングバインダー- TRABID enDUB	415	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKF ICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYV QERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHK LEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTP IGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMD ELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPASTSGSTHYYKQTADLEVVAA TPTSLLISWPPPYYVEGVTVFRITYGETGGNSPVQEFTVPYWTETAT ISGLKPGVDYTITVYAEMYPGSPWAGQVMDIQPISINYRTEGSGSLE VDFKKLKQIKNRMKKTDWLFLNACVGVVEGDLAAIEAYKSSGGDIAR QLTADEVRLLNRPSAFDVGYTLVHLAIRFQRQDMLAILLTEVSQQAA KCIPAMVCPELTEQIRREIAASLHQRKGDFACYFLTDLVTFTLPADI EDLPPTVQEKLFDEVLDRDVQKELEEESPIINWSLELATRLDSRLYA LWNRTAGDCLLDSVLQATWGIYDKDSVLRKALHDSLHDCSHWFYTRW KDWESWYSQSFGLHFSLREEQWQEDWAFILSLASQPGASLEQTHIFV LAHILRRPIIVYGVKYYKSFRGETLGYTRFQGVYLPLLWEQSFCWKS PIALGYTRGHFSALVAMENDGYGNRGAGANLNTDDDVTITFLPLVDS ERKLLHVHFLSAQELGNEEQQEKLLREWLDCCVTEGGVLVAMQKSSR RRNHPLVTQMVEKWLDRYRQIRPCTSLS

【０３３６】

【表６－１０】

CFP-P2A -抗NR112 ターゲティングバインダー- USP21 enDUB	416	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKF ICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYV QERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHK LEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTP IGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMD ELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPASTSGSTHYYKQTADLEVVAA TPTSLLISWPPPYYVEGVTVFRITYGETGGNSPVQEFTVPYWTETAT ISGLKPGVDYTITVYAEMYPGSPWAGQVMDIQPISINYRTEGSGSSD DKMAHHTLLLGSGHVGLRNLGNTCFLNAVLQCLSSTRPLRDFCLRRD FRQEVPGGGRAQELTEAFADVIGALWHPDSCEAVNPTRFRAVFQKYV PSFSGYSQQDAQEFLKLLMERLHLEINRRGRRAPPILANGPVPSPPR RGGALLEEPELSDDDRANLMWKRYLEREDSKIVDLFVGQLKSCLKCQ ACGYRSTTFEVFCDLSLPIPKKGFAGGKVSLRDCFNLFTKEEELESE NAPVCDRCRQKTRSTKKLTVQRFPRILVLHLNRFSASRGSIKKSSVG VDFPLQRLSLGDFASDKAGSPVYQLYALCNHSGSVHYGHYTALCRCQ TGWHVYNDSRVSPVSENQVASSEGYVLFYQLMQEPPRCL
CFP-P2A -抗NR112 ターゲティングバインダー- OTUD4 enDUB	417	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKF ICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYV QERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHK LEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTP IGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMD ELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPASTSGSTHYYKQTADLEVVAA TPTSLLISWPPPYYVEGVTVFRITYGETGGNSPVQEFTVPYWTETAT ISGLKPGVDYTITVYAEMYPGSPWAGQVMDIQPISINYRTEGSGSAT PMDAYLRKLGLYRKLVAKDGSCLFRAVAEQVLHSQSRHVEVRMACIH YLRENREKFEAFIEGSFEEYLKRLENPQEWVGQVEISALSLMYRKDF IIYREPNVSPSQVTENNFPEKVLLCFSNGNHYDIVYPIKYKESSAMC QSLLYELLYEKVFKTDVSKIVMELDTLEVADE
CFP-P2A -抗WDR5 ターゲティングバインダー- Cezanne enDUB	418	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKF ICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYV QERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHK LEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTP IGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMD ELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPGSVSSVPTKLEVVAATPTSLL ISWDAPAVTVVHYVITYGETGGNSPVQKFKVPGSKSTATISGLKPGV DYTITVYAYQGGGRWHPYGYYSPISINYRTPPSFSEGSGGSRTPEKG FSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSS NGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVA LEQAGRLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRD LMLRKALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKE WNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAH VLRRPIVVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLV LAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKG WEWGKDDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLA Q

【０３３７】

【表６－１１】

CFP-P2A -抗WDR5 ターゲティングバインダー- OTUD1 enDUB	419	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKF ICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYV QERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHK LEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTP IGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMD ELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPGSVSSVPTKLEVVAATPTSLL ISWDAPAVTVVHYVITYGETGGNSPVQKFKVPGSKSTATISGLKPGV DYTITVYAYQGGGRWHPYGYYSPISINYRTDEKLALYLAEVEKQDKY LRQRNKYRFHIIPDGNCLYRAVSKTVYGDQSLHRELREQTVHYIADH LDHFSPLIEGDVGEFIIAAAQDGAWAGYPELLAMGQMLNVNIHLTTG GRLESPTVSTMIHYLGPEDSLRPSIWLSWLSNGHYDAVFDHSYPNPE YDNWCKQTQVQRKRDEELAKSMAISLSKMYIEQNACS
CFP-P2A -抗WDR5 ターゲティングバインダー- TRABID enDUB	420	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKF ICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYV QERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHK LEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTP IGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMD ELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPGSVSSVPTKLEVVAATPTSLL ISWDAPAVTVVHYVITYGETGGNSPVQKFKVPGSKSTATISGLKPGV DYTITVYAYQGGGRWHPYGYYSPISINYRTLEVDFKKLKQIKNRMKK TDWLFLNACVGVVEGDLAAIEAYKSSGGDIARQLTADEVRLLNRPSA FDVGYTLVHLAIRFQRQDMLAILLTEVSQQAAKCIPAMVCPELTEQI RREIAASLHQRKGDFACYFLTDLVTFTLPADIEDLPPTVQEKLFDEV LDRDVQKELEEESPIINWSLELATRLDSRLYALWNRTAGDCLLDSVL QATWGIYDKDSVLRKALHDSLHDCSHWFYTRWKDWESWYSQSFGLHF SLREEQWQEDWAFILSLASQPGASLEQTHIFVLAHILRRPIIVYGVK YYKSFRGETLGYTRFQGVYLPLLWEQSFCWKSPIALGYTRGHFSALV AMENDGYGNRGAGANLNTDDDVTITFLPLVDSERKLLHVHFLSAQEL GNEEQQEKLLREWLDCCVTEGGVLVAMQKSSRRRNHPLVTQMVEKWL DRYRQIRPCTSLS
CFP-P2A -抗WDR5 ターゲティングバインダー- USP21 enDUB	421	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKF ICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYV QERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHK LEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTP IGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMD ELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPGSVSSVPTKLEVVAATPTSLL ISWDAPAVTVVHYVITYGETGGNSPVQKFKVPGSKSTATISGLKPGV DYTITVYAYQGGGRWHPYGYYSPISINYRTSDDKMAHHTLLLGSGHV GLRNLGNTCFLNAVLQCLSSTRPLRDFCLRRDFRQEVPGGGRAQELT EAFADVIGALWHPDSCEAVNPTRFRAVFQKYVPSFSGYSQQDAQEFL KLLMERLHLEINRRGRRAPPILANGPVPSPPRRGGALLEEPELSDDD RANLMWKRYLEREDSKIVDLFVGQLKSCLKCQACGYRSTTFEVFCDL SLPIPKKGFAGGKVSLRDCFNLFTKEEELESENAPVCDRCRQKTRST KKLTVQRFPRILVLHLNRFSASRGSIKKSSVGVDFPLQRLSLGDFAS DKAGSPVYQLYALCNHSGSVHYGHYTALCRCQTGWHVYNDSRVSPVS ENQVASSEGYVLFYQLMQEPPRCL
CFP-P2A -抗WDR5 ターゲティングバインダー- OTUD4 enDUB	422	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKF ICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYV QERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHK LEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTP IGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMD ELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPGSVSSVPTKLEVVAATPTSLL ISWDAPAVTVVHYVITYGETGGNSPVQKFKVPGSKSTATISGLKPGV DYTITVYAYQGGGRWHPYGYYSPISINYRTATPMDAYLRKLGLYRKL VAKDGSCLFRAVAEQVLHSQSRHVEVRMACIHYLRENREKFEAFIEG SFEEYLKRLENPQEWVGQVEISALSLMYRKDFIIYREPNVSPSQVTE NNFPEKVLLCFSNGNHYDIVYPIKYKESSAMCQSLLYELLYEKVFKT DVSKIVMELDTLEVADE

【０３３８】

６．２

[実施例２]

ターゲティングされた操作脱ユビキチン化酵素の試験

特異的ターゲティングｅｎＤＵＢの状況での標的タンパク質のアップレギュレーションを実証するために、以下の実験を行う。

使用される構築物の概要：

● 非ターゲティングｅｎＤＵＢ融合体を使用する対照実験

○ 標的－ＹＦＰ－Ｐ２Ａ－ｍＣｈｅｒｒｙ

○ ＣＦＰ－Ｐ２Ａ－ｅｎＤＵＢ（非ターゲティング対照ｅｎＤＵＢ）
● アップレギュレーションのための被験構築物：
○ 標的－ＹＦＰ－Ｐ２Ａ－ｍＣｈｅｒｒｙ
○ ＣＦＰ－Ｐ２Ａ－ａ－ＹＦＰナノボディ－ｅｎＤＵＢ
● または、以下から構成される特異的ターゲティングｅｎＤＵＢ融合物
○ ＣＦＰ－Ｐ２Ａ－抗ターゲティングバインダー－ｅｎＤＵＢ

【０３３９】

ＹＦＰタグ付き標的タンパク質を有するプラスミドを、標的結合タンパク質と融合されたｅｎＤＵＢを有するプラスミドと一緒にＨＥＫ細胞への共トランスフェクションを行う。ターゲティングバインダーが存在しないｅｎＤＵＢを有する対照構築物もまた、標識標的タンパク質と一緒に共トランスフェクトする。２４～４８時間後、トランスフェクトされた細胞を、ＦＡＣＳまたは対照からのアップレギュレーションによって分析する。標的タンパク質上のｍＣｈｅｒｒｙシグナルを使用して、トランスフェクション効率について正規化し、一方、ＣＦＰシグナルを使用して、ｅｎＤＵＢ構築物のトランスフェクション効率について正規化する。標的タンパク質と融合されたＹＦＰは、標的遺伝子発現についての読出しであり、これを対照トランスフェクションにおけるシグナルに対してプロットする。対照からのＹＦＰ蛍光の相対的増加は、ｅｎＤＵＢの存在におけるアップレギュレーションを実証する。

【０３４０】

６．３

[実施例３]

融合タンパク質を試験するためのスクリーニングアッセイ

以下の実施例は、ターゲティングされた操作脱ユビキチン化酵素（ｅｎＤｕｂ）（例えば、本明細書に記載されるｅｎＤｕｂ）が標的タンパク質の発現を増加させる能力を分析するためのアッセイを説明するものである。一般的に、アッセイは、標的タンパク質に蛍光タグ（例えばＮａｎｏＬｕｃｉｆｅｒａｓｅ（ＮＬｕｃ））およびアルファ－タグ（α－タグ）をタグ付けすること；ならびにｅｎＤｕｂと抗アルファタグナノボディとの融合タンパク質に、切断可能なリンカーを経由して異なる蛍光タグ（例えば、ホタルルシフェラーゼ（ＦＬｕｃ））をタグ付けすることを伴う。２つの異なる蛍光タグの使用は、トランスフェクション／発現における変動を補償するためのシグナルの正規化を可能にする。それは、第２の蛍光タグが、切断可能なリンカーの切断により細胞内のｅｎＤｕｂ－抗アルファタグ融合タンパク質から迅速に切断されるからである。図２は、アッセイの細胞面の全般概略図を提供するものである。材料および方法を含むプロトコールを下に記載する。

【０３４１】

ＣＨＯ－Ｋ１細胞を０．２５％（ｗ／ｖ）トリプシン－ＥＤＴＡにより３７℃で５分間消化した。ＣＨＯ－Ｋ１細胞培養物について完全培地を添加して消化を停止した。ＣＨＯ－Ｋ１細胞を８００ｒｐｍで５分間遠心分離した。遠心分離後、上清を捨て、ＣＨＯ－Ｋ１細胞を培地２ｍＬ中に再懸濁し、計数した。10^6個のＣＨＯ－Ｋ１細胞に４４０Ｖ下でＮＬｕｃおよびアルファ－タグでタグ付けした標的タンパク質をコードするプラスミド０．５μｇ、ならびにａ）ｅｎＤｕｂ－抗アルファタグナノボディ－ＦＬｕｃ融合タンパク質（実験）、ｂ）ｅｎＤｕｂ（対照）、または抗アルファタグナノボディ（対照）をコードするプラスミド１μｇをエレクトロポレーションした。５Ｅ＋４個／ウェルの細胞を２４ウェルプレート中に入れ、３７℃、５％CO_2で２４時間培養した。細胞を０．２５％（ｗ／ｖ）トリプシン－ＥＤＴＡにより３７℃で５分間消化した。完全培地を培養物に添加して、消化を停止し、ＮａｎｏＧｌｏ（登録商標）Ｄｕａｌ Ｌｕｃｉｆｅｒａｓｅ（登録商標）Ａｓｓａｙ（Ｐｒｏｍｅｇａ）に使用するために細胞を計数した。このアッセイは、単一試料中のＦＬｕｃおよびＮＬｕｃ（登録商標）の検出を可能にする。製造業者の説明書（Ｐｒｏｍｅｇａ、Ｎａｎｏ－Ｇｌｏ（登録商標）Ｄｕａｌ－Ｌｕｃｉｆｅｒａｓｅ（登録商標）Ｒｅｐｏｒｔｅｒ Ａｓｓａｙ Ｔｅｃｈｎｉｃａｌ Ｍａｎｕａｌ

＃ＴＭ４２６）によりＮａｎｏＧｌｏ（登録商標）Ｄｕａｌ　Ｌｕｃｉｆｅｒａｓｅ（登録商標）Ａｓｓａｙを実行した。簡潔には、１Ｅ＋４個／ウェルの細胞を９６ウェル黒色プレートに入れ、３７℃、５％　CO_2で２４時間培養した。プレートをインキュベーターから取り出し、室温と平衡化させた。必要に応じて試料を改変して、出発体積８０μｌ／ウェルを有するようにした。ＯＮＥ－Ｇｌｏ（商標）ＥＸ　Ｒｅａｇｅｎｔ　８０μｌをすべての試料ウェルに注入し、３分間インキュベートした。１秒積分時間を使用してすべての試料ウェルにおいてホタル発光を読み取った。すべての試料ウェルにＮａｎｏＤＬＲ（商標）Ｓｔｏｐ　＆　Ｇｌｏ（登録商標）Ｒｅａｇｅｎｔ　８０μｌを注入し；５分間インキュベートした。１秒積分時間を使用してすべての試料ウェルのＮａｎｏＬｕｃ（登録商標）発光を読み取った。製造業者の説明書（Ｎａｎｏ－Ｇｌｏ（登録商標）Ｄｕａｌ－Ｌｕｃｉｆｅｒａｓｅ（登録商標）Ｒｅｐｏｒｔｅｒ　Ａｓｓａｙ　Ｔｅｃｈｎｉｃａｌ　Ｍａｎｕａｌ　＃ＴＭ４２６．）により分注ラインを洗浄し、データを分析した。

【０３４２】

アッセイに使用された融合タンパク質の構成要素のアミノ酸配列を下の表７に詳述する。

【０３４３】

【表７】

表 7. 被験融合タンパク質の構成要素のアミノ酸配列

説明		配列番号	アミノ酸配列
蛍光タンパク質	NanoLuc	437	VFTLEDFVGDWRQTAGYNLDQVLEQGGVSSLFQNL GVSVTPIQRIVLSGENGLKIDIHVIIPYEGLSGDQ MGQIEKIFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGVTP NMIDYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIID ERLINPDGSLLFRVTINGVTGWRLCERILA
	ホタルルシフェラーゼ	438	MEDAKNIKKGPAPFYPLEDGTAGEQLHKAMKRYAL VPGTIAFTDAHIEVDITYAEYFEMSVRLAEAMKRY GLNTNHRIVVCSENSLQFFMPVLGALFIGVAVAPA NDIYNERELLNSMGISQPTVVFVSKKGLQKILNVQ KKLPIIQKIIIMDSKTDYQGFQSMYTFVTSHLPPG FNEYDFVPESFDRDKTIALIMNSSGSTGLPKGVAL PHRTACVRFSHARDPIFGNQIIPDTAILSVVPFHH GFGMFTTLGYLICGFRVVLMYRFEEELFLRSLQDY KIQSALLVPTLFSFFAKSTLIDKYDLSNLHEIASG GAPLSKEVGEAVAKRFHLPGIRQGYGLTETTSAIL ITPEGDDKPGAVGKVVPFFEAKVVDLDTGKTLGVN QRGELCVRGPMIMSGYVNNPEATNALIDKDGWLHS GDIAYWDEDEHFFIVDRLKSLIKYKGYQVAPAELE SILLQHPNIFDAGVAGLPDDDAGELPAAVVVLEHG KTMTEKEIVDYVASQVTTAKKLRGGVVFVDEVPKG LTGKLDARKIREILIKAKKGGKIAVTRLK
アルファタグ		439	PSRLEEELRRRLTEP
P2A		440	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP
Cezanne(例示的な触媒ドメイン)		441	PPSFSEGSGGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQD DIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGGGG SNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIE QSMLVALEQAGRLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDG NCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKGVEK EALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELI KLASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEF HVFVLAHVLRRPIVVVADTMLRDSGGEAFAPIPFG GIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQ KENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWG KDDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLS SDAQAPLAQ

【０３４４】

標的タンパク質、ＮＬｕｃ、およびアルファタグを含む例示的な標的融合タンパク質のアミノ酸配列を下の表８に詳述する。

【０３４５】

【表８－１】

表 8. 例示的な標的タンパク質-NLuc-アルファタグ融合タンパク質のアミノ酸配列

被験タンパク質	配列番号	アミノ酸配列
SETD5-nanoluc-アルファ-タグ融合	442	MSIAIPLGVTTSDTSYSDMAAGSDPESVEASPAVNEKSVYSTHNYGTTQ RHGCRGLPYATIIPRSDLNGLPSPVEERCGDSPNSEGETVPTWCPCGLS QDGFLLNCDKCRGMSRGKVIRLHRRKQDNISGGDSSATESWDEELSPST VLYTATQHTPTSITLTVRRTKPKKRKKSPEKGRAAPKTKKIKNSPSEAQ NLDENTTEGWENRIRLWTDQYEEAFTNQYSADVQNALEQHLHSSKEFVG KPTILDTINKTELACNNTVIGSQMQLQLGRVTRVQKHRKILRAARDLAL DTLIIEYRGKVMLRQQFEVNGHFFKKPYPFVLFYSKFNGVEMCVDARTF GNDARFIRRSCTPNAEVRHMIADGMIHLCIYAVSAITKDAEVTIAFDYE YSNCNYKVDCACHKGNRNCPIQKRNPNATELPLLPPPPSLPTIGAETRR RKARRKELEMEQQNEASEENNDQQSQEVPEKVTVSSDHEEVDNPEEKPE EEKEEVIDDQENLAHSRRTREDRKVEAIMHAFENLEKRKKRRDQPLEQS NSDVEITTTTSETPVGEETKTEAPESEVSNSVSNVTIPSTPQSVGVNTR RSSQAGDIAAEKLVPKPPPAKPSRPRPKSRISRYRTSSAQRLKRQKQAN AQQAELSQAALEEGGSNSLVTPTEAGSLDSSGENRPLTGSDPTVVSITG SHVNRAASKYPKTKKYLVTEWLNDKAEKQECPVECPLRITTDPTVLATT LNMLPGLIHSPLICTTPKHYIRFGSPFIPERRRRPLLPDGTFSSCKKRW IKQALEEGMTQTSSVPQETRTQHLYQSNENSSSSSICKDNADLLSPLKK WKSRYLMEQNVTKLLRPLSPVTPPPPNSGSKSPQLATPGSSHPGEEECR NGYSLMFSPVTSLTTASRCNTPLQFELCHRKDLDLAKVGYLDSNTNSCA DRPSLLNSGHSDLAPHPSLGPTSETGFPSRSGDGHQTLVRNSDQAFRTE FNLMYAYSPLNAMPRADGLYRGSPLVGDRKPLHLDGGYCSPAEGFSSRY EHGLMKDLSRGSLSPGGERACEGVPSAPQNPPQRKKVSLLEYRKRKQEA KENSAGGGGDSAQSKSKSAGAGQGSSNSVSDTGAHGVQGSSARTPSSPH KKFSPSHSSMSHLEAVSPSDSRGTSSSHCRPQENISSRWMVPTSVERLR EGGSIPKVLRSSVRVAQKGEPSPTWESNITEKDSDPADGEGPETLSSAL SKGATVYSPSRYSYQLLQCDSPRTESQSLLQQSSSPFRGHPTQSPGYSY RTTALRPGNPPSHGSSESSLSSTSYSSPAHPVSTDSLAPFTGTPGYFSS QPHSGNSTGSNLPRRSCPSSAASPTLQGPSDSPTSDSVSQSSTGTLSST SFPQNSRSSLPSDLRTISLPSAGQSAVYQASRVSAVSNSQHYPHRGSGG VHQYRLQPLQGSGVKTQTGLSKVPVFTLEDFVGDWRQTAGYNLDQVLEQ GGVSSLFQNLGVSVTPIQRIVLSGENGLKIDIHVIIPYEGLSGDQMGQI EKIFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGVTPNMIDYFGRPYEGIAVFDG KKITVTGTLWNGNKIIDERLINPDGSLLFRVTINGVTGWRLCERILAGG GGSPSRLEEELRRRLTEP

【０３４６】

【表８－２】

RAI1-nanoluc-アルファ-タグ融合	443	MQSFRERCGFHGKQQNYQQTSQETSRLENYRQPSQAGLSCDRQRLLAKD YYNPQPYPSYEGGAGTPSGTAAAVAADKYHRGSKALPTQQGLQGRPAFP GYGVQDSSPYPGRYAGEESLQAWGAPQPPPPQPQPLPAGVAKYDENLMK KTAVPPSRQYAEQGAQVPFRTHSLHVQQPPPPQQPLAYPKLQRQKLQND IASPLPFPQGTHFPQHSQSFPTSSTYSSSVQGGGQGAHSYKSCTAPTAQ PHDRPLTASSSLAPGQRVQNLHAYQSGRLSYDQQQQQQQQQQQQQQALQ SRHHAQETLHYQNLAKYQHYGQQGQGYCQPDAAVRTPEQYYQTFSPSSS HSPARSVGRSPSYSSTPSPLMPNLENFPYSQQPLSTGAFPAGITDHSHF MPLLNPSPTDATSSVDTQAGNCKPLQKDKLPENLLSDLSLQSLTALTSQ VENISNTVQQLLLSKAAVPQKKGVKNLVSRTPEQHKSQHCSPEGSGYSA EPAGTPLSEPPSSTPQSTHAEPQEADYLSGSEDPLERSFLYCNQARGSP ARVNSNSKAKPESVSTCSVTSPDDMSTKSDDSFQSLHGSLPLDSFSKFV AGERDCPRLLLSALAQEDLASEILGLQEAIGEKADKAWAEAPSLVKDSS KPPFSLENHSACLDSVAKSAWPRPGEPEALPDSLQLDKGGNAKDFSPGL FEDPSVAFATPDPKKTTGPLSFGTKPTLGVPAPDPTTAAFDCFPDTTAA SSADSANPFAWPEENLGDACPRWGLHPGELTKGLEQGGKASDGISKGDT HEASACLGFQEEDPPGEKVASLPGDFKQEEVGGVKEEAGGLLQCPEVAK ADRWLEDSRHCCSTADFGDLPLLPPTSRKEDLEAEEEYSSLCELLGSPE QRPGMQDPLSPKAPLICTKEEVEEVLDSKAGWGSPCHLSGESVILLGPT VGTESKVQSWFESSLSHMKPGEEGPDGERAPGDSTTSDASLAQKPNKPA VPEAPIAKKEPVPRGKSLRSRRVHRGLPEAEDSPCRAPVLPKDLLLPES CTGPPQGQMEGAGAPGRGASEGLPRMCTRSLTALSEPRTPGPPGLTTTP APPDKLGGKQRAAFKSGKRVGKPSPKAASSPSNPAALPVASDSSPMGSK TKETDSPSTPGKDQRSMILRSRTKTQEIFHSKRRRPSEGRLPNCRATKK LLDNSHLPATFKVSSSPQKEGRVSQRARVPKPGAGSKLSDRPLHALKRK SAFMAPVPTKKRNLVLRSRSSSSSNASGNGGDGKEERPEGSPTLFKRMS SPKKAKPTKGNGEPATKLPPPETPDACLKLASRAAFQGAMKTKVLPPRK GRGLKLEAIVQKITSPSLKKFACKAPGASPGNPLSPSLSDKDRGLKGAG GSPVGVEEGLVNVGTGQKLPTSGADPLCRNPTNRSLKGKLMNSKKLSST DCFKTEAFTSPEALQPGGTALAPKKRSRKGRAGAHGLSKGPLEKRPYLG PALLLTPRDRASGTQGASEDNSGGGGKKPKMEELGLASQPPEGRPCQPQ TRAQKQPGHTNYSSYSKRKRLTRGRAKNTTSSPCKGRAKRRRQQQVLPL DPAEPEIRLKYISSCKRLRSDSRTPAFSPFVRVEKRDAFTTICTVVNSP GDAPKPHRKPSSSASSSSSSSSFSLDAAGASLATLPGGSILQPRPSLPL SSTMHLGPVVSKALSTSCLVCCLCQNPANFKDLGDLCGPYYPEHCLPKK KPKLKEKVRPEGTCEEASLPLERTLKGPECAAAATAGKPPRPDGPADPA KQGPLRTSARGLSRRLQSCYCCDGREDGGEEAAPADKGRKHECSKEAPA EPGGEAQEHWVHEACAVWTGGVYLVAGKLFGLQEAMKVAVDMMCSSCQE AGATIGCCHKGCLHTYHYPCASDAGCIFIEENFSLKCPKHKRLPKVPVF TLEDFVGDWRQTAGYNLDQVLEQGGVSSLFQNLGVSVTPIQRIVLSGEN GLKIDIHVIIPYEGLSGDQMGQIEKIFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVI DGVTPNMIDYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLINPDGS LLFRVTINGVTGWRLCERILAGGGGSPSRLEEELRRRLTEP

【０３４７】

【表８－３】

MECP2-nanoluc-アルファ-タグ融合	444	MVAGMLGLREEKSEDQDLQGLKDKPLKFKKVKKDKKEEKEGKHEPVQPS AHHSAEPAEAGKAETSEGSGSAPAVPEASASPKQRRSIIRDRGPMYDDP TLPEGWTRKLKQRKSGRSAGKYDVYLINPQGKAFRSKVELIAYFEKVGD TSLDPNDFDFTVTGRGSPSRREQKPPKKPKSPKAPGTGRGRGRPKGSGT TRPKAATSEGVQVKRVLEKSPGKLLVKMPFQTSPGGKAEGGGATTSTQV MVIKRPGRKRKAEADPQAIPKKRGRKPGSVVAAAAAEAKKKAVKESSIR SVQETVLPIKKRKTRETVSIEVKEVVKPLLVSTLGEKSGKGLKTCKSPG RKSKESSPKGRSSSASSPPKKEHHHHHHHSESPKAPVPLLPPLPPPPPE PESSEDPTSPPEPQDLSSSVCKEEKMPRGGSLESDGCPKEPAKTQPAVA TAATAAEKYKHRGEGERKDIVSSSMPRPNREEPVDSRTPVTERVSKVPV FTLEDFVGDWRQTAGYNLDQVLEQGGVSSLFQNLGVSVTPIQRIVLSGE NGLKIDIHVIIPYEGLSGDQMGQIEKIFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLV IDGVTPNMIDYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLINPDG SLLFRVTINGVTGWRLCERILAGGGGSPSRLEEELRRRLTEP
CHD2-nanoluc-アルファ-タグ融合	445	MMRNKDKSQEEDSSLHSNASSHSASEEASGSDSGSQSESEQGSDPGSGH GSESNSSSESSESQSESESESAGSKSQPVLPEAKEKPASKKERIADVKK MWEEYPDVYGVRRSNRSRQEPSRFNIKEEASSGSESGSPKRRGQRQLKK QEKWKQEPSEDEQEQGTSAESEPEQKKVKARRPVPRRTVPKPRVKKQPK TQRGKRKKQDSSDEDDDDDEAPKRQTRRRAAKNVSYKEDDDFETDSDDL IEMTGEGVDEQQDNSETIEKVLDSRLGKKGATGASTTVYAIEANGDPSG DFDTEKDEGEIQYLIKWKGWSYIHSTWESEESLQQQKVKGLKKLENFKK KEDEIKQWLGKVSPEDVEYFNCQQELASELNKQYQIVERVIAVKTSKST LGQTDFPAHSRKPAPSNEPEYLCKWMGLPYSECSWEDEALIGKKFQNCI DSFHSRNNSKTIPTRECKALKQRPRFVALKKQPAYLGGENLELRDYQLE GLNWLAHSWCKNNSVILADEMGLGKTIQTISFLSYLFHQHQLYGPFLIV VPLSTLTSWQREFEIWAPEINVVVYIGDLMSRNTIREYEWIHSQTKRLK FNALITTYEILLKDKTVLGSINWAFLGVDEAHRLKNDDSLLYKTLIDFK SNHRLLITGTPLQNSLKELWSLLHFIMPEKFEFWEDFEEDHGKGRENGY QSLHKVLEPFLLRRVKKDVEKSLPAKVEQILRVEMSALQKQYYKWILTR NYKALAKGTRGSTSGFLNIVMELKKCCNHCYLIKPPEENERENGQEILL SLIRSSGKLILLDKLLTRLRERGNRVLIFSQMVRMLDILAEYLTIKHYP FQRLDGSIKGEIRKQALDHFNADGSEDFCFLLSTRAGGLGINLASADTV VIFDSDWNPQNDLQAQARAHRIGQKKQVNIYRLVTKGTVEEEIIERAKK KMVLDHLVIQRMDTTGRTILENNSGRSNSNPFNKEELTAILKFGAEDLF KELEGEESEPQEMDIDEILRLAETRENEVSTSATDELLSQFKVANFATM EDEEELEERPHKDWDEIIPEEQRKKVEEEERQKELEEIYMLPRIRSSTK KAQTNDSDSDTESKRQAQRSSASESETEDSDDDKKPKRRGRPRSVRKDL VEGFTDAEIRRFIKAYKKFGLPLERLECIARDAELVDKSVADLKRLGEL IHNSCVSAMQEYEEQLKENASEGKGPGKRRGPTIKISGVQVNVKSIIQH EEEFEMLHKSIPVDPEEKKKYCLTCRVKAAHFDVEWGVEDDSRLLLGIY EHGYGNWELIKTDPELKLTDKILPVETDKKPQGKQLQTRADYLLKLLRK GLEKKGAVTGGEEAKLKKRKPRVKKENKVPRLKEEHGIELSSPRHSDNP SEEGEVKDDGLEKSPMKKKQKKKENKENKEKQMSSRKDKEGDKERKKSK DKKEKPKSGDAKSSSKSKRSQGPVHITAGSEPVPIGEDEDDDLDQETFS ICKERMRPVKKALKQLDKPDKGLNVQEQLEHTRNCLLKIGDRIAECLKA YSDQEHIKLWRRNLWIFVSKFTEFDARKLHKLYKMAHKKRSQEEEEQKK KDDVTGGKKPFRPEASGSSRDSLISQSHTSHNLHPQKPHLPASHGPQMH GHPRDNYNHPNKRHFSNADRGDWQRERKFNYGGGNNNPPWGSDRHHQYE QHWYKDHHYGDRRHMDAHRSGSYRPNNMSRKRPYDQYSSDRDHRGHRDY YDRHHHDSKRRRSDEFRPQNYHQQDFRRMSDHRPAMGYHGQGPSDHYRS FHTDKLGEYKQPLPPLHPAVSDPRSPPSQKSPHDSKSPLDHRSPLERSL EQKNNPDYNWNVRKTKVPVFTLEDFVGDWRQTAGYNLDQVLEQGGVSSL FQNLGVSVTPIQRIVLSGENGLKIDIHVIIPYEGLSGDQMGQIEKIFKV VYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGVTPNMIDYFGRPYEGIAVFDGKKITVT GTLWNGNKIIDERLINPDGSLLFRVTINGVTGWRLCERILAGGGGSPSR LEEELRRRLTEP

【０３４８】

【表８－４】

SNRGP-nanoluc-アルファ-タグ融合	446	MSKAHPPELKKFMDKKLSLKLNGGRHVQGILRGFDPFMNLVIDECVEMA TSGQQNNIGMVDNIPNKAVSPKFLKKVNQKGQLTFSKLLSIKTSKEWKV PVFTLEDFVGDWRQTAGYNLDQVLEQGGVSSLFQNLGVSVTPIQRIVLS GENGLKIDIHVIIPYEGLSGDQMGQIEKIFKVVYPVDDHHFKVILHYGT LVIDGVTPNMIDYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLINP DGSLLFRVTINGVTGWRLCERILAGGGGSPSRLEEELRRRLTEP
LSM2-nanoluc-アルファ-タグ融合	447	MLFYSFFKSLVGKDVVVELKNDLSICGTLHSVDQYLNIKLTDISVTDPE KYPHMLSVKNCFIRGSVVRYVQLPADEVDTQLLQDAARKEALQQKQKVP VFTLEDFVGDWRQTAGYNLDQVLEQGGVSSLFQNLGVSVTPIQRIVLSG ENGLKIDIHVIIPYEGLSGDQMGQIEKIFKVVYPVDDHHFKVILHYGTL VIDGVTPNMIDYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLINPD GSLLFRVTINGVTGWRLCERILAGGGGSPSRLEEELRRRLTEP
NUPR2-nanoluc-アルファ-タグ融合	448	MEAPAERALPRLQALARPPPPISYEEELYDCLDYYYLRDFPACGAGRSK GRTRREQALRTNWPAPGGHERKVAQKLLNGQRKRRQRQLHPKMRTRLTK VPVFTLEDFVGDWRQTAGYNLDQVLEQGGVSSLFQNLGVSVTPIQRIVL SGENGLKIDIHVIIPYEGLSGDQMGQIEKIFKVVYPVDDHHFKVILHYG TLVIDGVTPNMIDYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLIN PDGSLLFRVTINGVTGWRLCERILAGGGGSPSRLEEELRRRLTEP

【０３４９】

対照またはターゲティングされた操作脱ユビキチン化酵素を含む例示的な融合タンパク質のアミノ酸配列を下の表９に詳述する。

【０３５０】

【表９－１】

表 9. 例示的な enDub 対照およびスクリーニング融合タンパク質のアミノ酸配列

説明	配列番号	アミノ酸配列
ホタルルシフェラーゼ-P2A-nano (対照)	449	MEDAKNIKKGPAPFYPLEDGTAGEQLHKAMKRYALVPGTIAFTDAHIEV DITYAEYFEMSVRLAEAMKRYGLNTNHRIVVCSENSLQFFMPVLGALFI GVAVAPANDIYNERELLNSMGISQPTVVFVSKKGLQKILNVQKKLPIIQ KIIIMDSKTDYQGFQSMYTFVTSHLPPGFNEYDFVPESFDRDKTIALIM NSSGSTGLPKGVALPHRTACVRFSHARDPIFGNQIIPDTAILSVVPFHH GFGMFTTLGYLICGFRVVLMYRFEEELFLRSLQDYKIQSALLVPTLFSF FAKSTLIDKYDLSNLHEIASGGAPLSKEVGEAVAKRFHLPGIRQGYGLT ETTSAILITPEGDDKPGAVGKVVPFFEAKVVDLDTGKTLGVNQRGELCV RGPMIMSGYVNNPEATNALIDKDGWLHSGDIAYWDEDEHFFIVDRLKSL IKYKGYQVAPAELESILLQHPNIFDAGVAGLPDDDAGELPAAVVVLEHG KTMTEKEIVDYVASQVTTAKKLRGGVVFVDEVPKGLTGKLDARKIREIL IKAKKGGKIAVTRLKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPRSGTGSSGEVQL QESGGGLVQPGGSLRLSCTASGVTISALNAMAMGWYRQAPGERRVMVAA VSERGNAMYRESVQGRFTVTRDFTNKMVSLQMDNLKPEDTAVYYCHVLE DRVDSFHDYWGQGTQVTVSS
ホタルルシフェラーゼ-P2A-Cezanne (対照)	450	MEDAKNIKKGPAPFYPLEDGTAGEQLHKAMKRYALVPGTIAFTDAHIEV DITYAEYFEMSVRLAEAMKRYGLNTNHRIVVCSENSLQFFMPVLGALFI GVAVAPANDIYNERELLNSMGISQPTVVFVSKKGLQKILNVQKKLPIIQ KIIIMDSKTDYQGFQSMYTFVTSHLPPGFNEYDFVPESFDRDKTIALIM NSSGSTGLPKGVALPHRTACVRFSHARDPIFGNQIIPDTAILSVVPFHH GFGMFTTLGYLICGFRVVLMYRFEEELFLRSLQDYKIQSALLVPTLFSF FAKSTLIDKYDLSNLHEIASGGAPLSKEVGEAVAKRFHLPGIRQGYGLT ETTSAILITPEGDDKPGAVGKVVPFFEAKVVDLDTGKTLGVNQRGELCV RGPMIMSGYVNNPEATNALIDKDGWLHSGDIAYWDEDEHFFIVDRLKSL IKYKGYQVAPAELESILLQHPNIFDAGVAGLPDDDAGELPAAVVVLEHG KTMTEKEIVDYVASQVTTAKKLRGGVVFVDEVPKGLTGKLDARKIREIL IKAKKGGKIAVTRLKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPRSGTGSPPSFSE GSGGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIV SLARSHVSSNGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLI EQSMLVALEQAGRLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWG FHDRDLMLRKALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEW QKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLA HVLRRPIVVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVL AYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEW GKDDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ

【０３５１】

【表９－２】

ホタルルシフェラーゼ-P2A-a_アルファタグ_nano-Cezanne	451	MEDAKNIKKGPAPFYPLEDGTAGEQLHKAMKRYALVPGTIAFTDAHIEV DITYAEYFEMSVRLAEAMKRYGLNTNHRIVVCSENSLQFFMPVLGALFI GVAVAPANDIYNERELLNSMGISQPTVVFVSKKGLQKILNVQKKLPIIQ KIIIMDSKTDYQGFQSMYTFVTSHLPPGFNEYDFVPESFDRDKTIALIM NSSGSTGLPKGVALPHRTACVRFSHARDPIFGNQIIPDTAILSVVPFHH GFGMFTTLGYLICGFRVVLMYRFEEELFLRSLQDYKIQSALLVPTLFSF FAKSTLIDKYDLSNLHEIASGGAPLSKEVGEAVAKRFHLPGIRQGYGLT ETTSAILITPEGDDKPGAVGKVVPFFEAKVVDLDTGKTLGVNQRGELCV RGPMIMSGYVNNPEATNALIDKDGWLHSGDIAYWDEDEHFFIVDRLKSL IKYKGYQVAPAELESILLQHPNIFDAGVAGLPDDDAGELPAAVVVLEHG KTMTEKEIVDYVASQVTTAKKLRGGVVFVDEVPKGLTGKLDARKIREIL IKAKKGGKIAVTRLKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPRSGTGSSGEVQL QESGGGLVQPGGSLRLSCTASGVTISALNAMAMGWYRQAPGERRVMVAA VSERGNAMYRESVQGRFTVTRDFTNKMVSLQMDNLKPEDTAVYYCHVLE DRVDSFHDYWGQGTQVTVSSGAPGSGPPSFSEGSGGSRTPEKGFSDREP TRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGGGGSN EHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWW VSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALME KGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRM HLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADTMLRD SGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKE NTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSL EVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ

【０３５２】

上の表７および８に記載されたタグ付きタンパク質およびターゲティングされたｅｎＤｕｂを利用してアッセイを行った。ＳＮＲＰＧタンパク質の発現に２．３７倍の増加を示す、ＳＮＲＰＧターゲティングの結果を図３に示す。ＬＳＭ２タンパク質の発現に１．８７倍の増加を示す、ＬＳＭ２ターゲティングの結果を図４に示す。ＮＵＲＰ２タンパク質の発現に１．１３倍の増加を示す、ＮＵＰＲ２ターゲティングの結果を図５に示す。ＳＮＲＰＧ、ＬＳＭ２、およびＮＵＰＲ２実験のために使用された対照は、アルファ－タグをターゲティングするナノボディを有さない操作脱ユビキチン化酵素である。参照としてのホタルルシフェラーゼシグナルおよびＮＬｕｃシグナルをホタルルシフェラーゼシグナルで割った比をｙ軸上にプロットしたものを使用して、形質導入効率の正規化を行った。

【０３５３】

本発明は、本明細書に記載される具体的な実施形態によって範囲を限定されるべきでない。実際に、記載されたものに追加する本発明の様々な改変は、前述の説明および添付の図面から当業者に明白になるであろう。このような改変は、添付の請求項の範囲内に入ることが意図される。

【０３５４】

本明細書において引用されたすべての参考文献（例えば、刊行物または特許または特許出願）は、それらの全体で参照により本明細書に組み込まれており、個々の参照（例えば、刊行物または特許または特許出願）がすべての目的のためにその全体で参照により本明細書に組み込まれていると具体的および個別に示されたのと同じ程度に、すべての目的のためにそれらの全体で参照により本明細書に組み込まれている。他の実施形態は、以下の特許請求の範囲内である。

【図面】

【図１】



図 1A



図 1B



図 1C



図 1D

【図２】

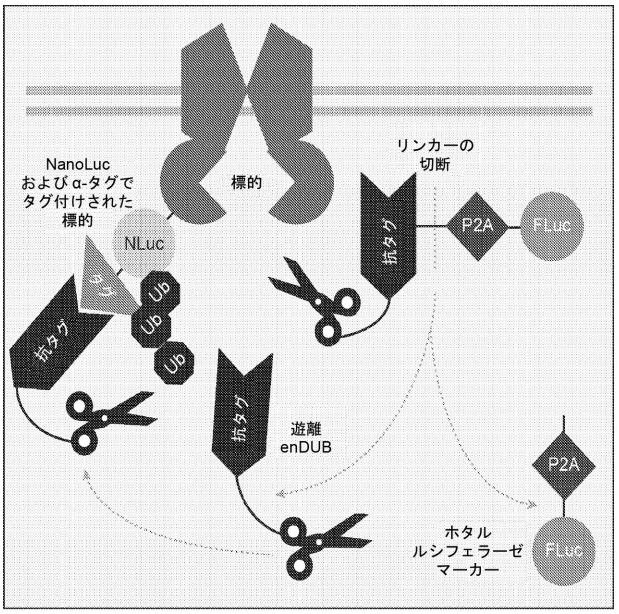


図 2

【図３】

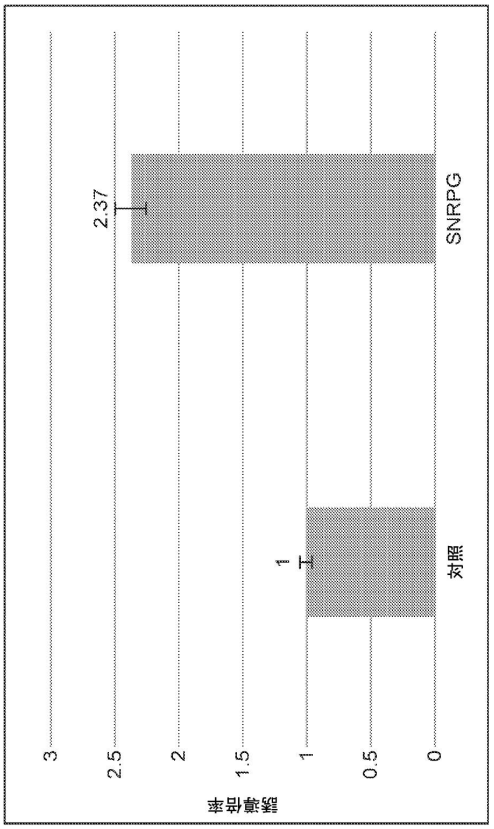


図 3

【図４】

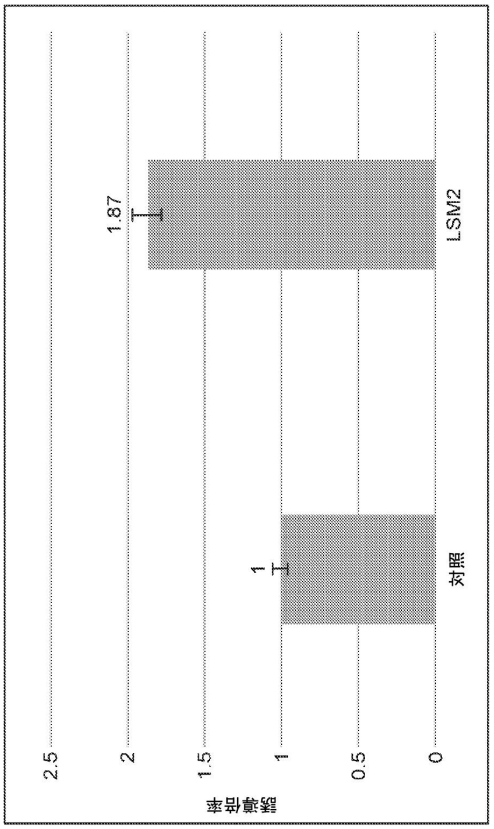


図 4

【図５】

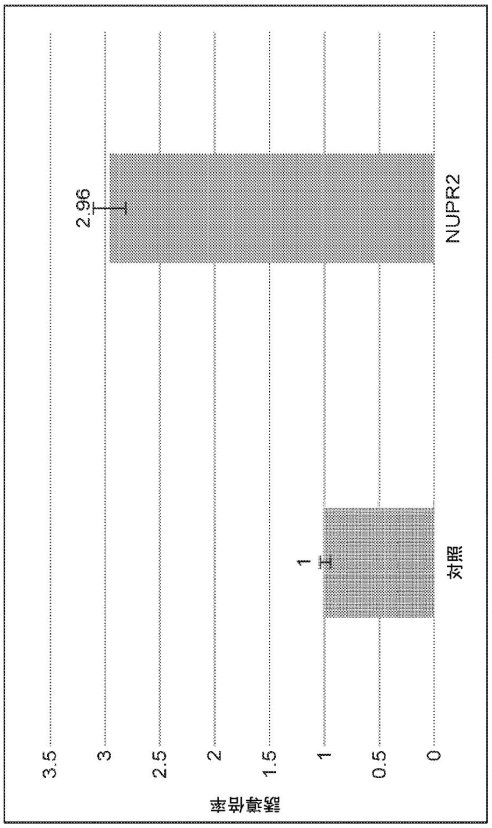


図５

【配列表】

２０２３５４９７６１０００００１.ａｐｐ

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/058276

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - C07K 14/415; C12N 9/22; C12N 15/86 (2022.01)
CPC - C07K 14/415; C12N 9/22; C12N 15/86 (2022.02)

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
see Search History document

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2019/126762 A2 (THE BROAD INSTITUTE INC. et al) 27 June 2019 (27.06.2019) entire document	1
A	WO 2019/053420 A1 (AUTOLUS LIMITED) 21 March 2019 (21.03.2019) entire document	1

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

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
05 April 2022	APR 18 2022
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Harry Kim Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/058276

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. ☐ forming part of the international application as filed:

      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      ☐ on paper or in the form of an image file.

   b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. ☒ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

      ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

SEQ ID NOs: 1 and 389 were searched.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/058276

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 20-65
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See extra sheet(s).

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/058276

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: claims 1-19 are drawn to fusion proteins.

The first invention of Group I+ is restricted to a fusion protein comprising: an effector domain and a targeting domain, where the fusion protein is selected to be SEQ ID NO:389. It is believed that claim 1
reads on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on SEQ ID NO:389.

Applicant is invited to elect additional fusion proteins, and their respective, corresponding SEQ ID NOs to be searched in a specific combination by paying additional fee for each set of election. An exemplary election would be to a fusion protein comprising: an effector domain and a targeting domain, where the fusion protein is selected to be SEQ ID NO:390. Additional fusion proteins, and their respective, corresponding SEQ ID NOs will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The Groups I+ formulas do not share a significant structural element responsible for treating genetic diseases requiring the selection of alternative fusion proteins where "The fusion protein of any one of the preceding claims, wherein said deubiquitinase comprises an amino acid sequence at least 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, or 100% identical to the amino acid sequence of any one of SEQ ID NOS: 1-112."

Additionally, even if Groups I+ were considered to share the technical features of a fusion protein comprising: a. an effector domain comprising a catalytic domain of a deubiquitinase, or a functional fragment or functional variant thereof, and b. a targeting domain comprising a targeting moiety that specifically binds a nuclear protein. However, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art.

Specifically, WO 2019/126762 A2 to The Broad Institute Inc. et al. discloses a fusion protein (a fusion protein, Para. [0123]) comprising: a. an effector domain comprising a catalytic domain of a deubiquitinase, or a functional fragment or functional variant thereof, and b. a targeting domain comprising a targeting moiety that specifically binds a nuclear protein (wherein the RNA targeting domain comprises a catalytically inactive Cpf1 or Cpf1 nickase protein, Para. [0036]; at least one or more half-monomers specifically ordered to target the genomic locus of interest linked to at least one or more effector domains are further linker to a chemical or energy sensitive protein, Para. [0553]; the functional domain may be selected from ...deubiquitinase, Para. [0174]; NUPR1 (nuclear protein, transcriptional regulator, 1), Para. [1809]).

The inventions listed in Groups I+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical features.

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C12N 15/57 (2006.01)		C12N	15/57		4C087
C12N 15/86 (2006.01)		C12N	15/86	Z	4H045
C12N 7/01 (2006.01)		C12N	7/01		
C12N 5/10 (2006.01)		C12N	5/10		
C12P 21/02 (2006.01)		C12P	21/02	C	
C12P 21/08 (2006.01)		C12P	21/08		
A61K 38/43 (2006.01)		A61K	38/43		
A61K 47/68 (2017.01)		A61K	47/68		
A61K 31/7088(2006.01)		A61K	31/7088		
A61K 48/00 (2006.01)		A61K	48/00		
A61K 35/12 (2015.01)		A61K	35/12		
A61K 35/76 (2015.01)		A61K	35/76		
A61P 25/08 (2006.01)		A61P	25/08		
A61P 25/00 (2006.01)		A61P	25/00		
A61K 9/08 (2006.01)		A61K	9/08		

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

トリート 47

(72)発明者 ホール，サミュエル ダブリュ．
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 １１２１１，ブルックリン，アパートメント ３ケイ，１５０エヌ ５番 ストリート

Fターム（参考）
4B064 AG27 CA10 CA12 CA19 CC24 DA01
4B065 AA90X AA90Y AA93X AA93Y AA95X AA95Y AB01 AC14 BA02 CA25 CA33 CA44
4C076 AA11 AA95 BB13 BB15 BB16 CC01 CC41 EE41N EE59 FF11 FF34
4C084 AA02 AA03 AA07 AA13 BA41 BA42 BA44 CA53 DC01 MA16 MA17 MA65 MA66 NA05 NA13 NA14 ZA01 ZA06
4C086 AA01 AA02 EA16 MA01 MA04 MA16 MA17 MA65 MA66 NA14 ZA01 ZA06
4C087 AA01 AA02 CA12 CA20 MA16 MA17 MA65 MA66 NA05 NA13 NA14 ZA01 ZA06
4H045 AA10 AA30 BA41 CA40 DA76 DA89 EA20 FA72 FA74