

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4272264号
(P4272264)

(45) 発行日 平成21年6月3日(2009.6.3)

(24) 登録日 平成21年3月6日(2009.3.6)

(51) Int.Cl.	F I
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 1 2 N 15/00 Z N A A
C 1 2 N 7/00 (2006.01)	C 1 2 N 7/00
C O 7 K 14/705 (2006.01)	C O 7 K 14/705
C 1 2 Q 1/68 (2006.01)	C 1 2 Q 1/68 A
C 1 2 Q 1/70 (2006.01)	C 1 2 Q 1/70

請求項の数 12 (全 46 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平11-508255	(73) 特許権者	ペーイーオー・メリュー
(86) (22) 出願日	平成10年7月7日(1998.7.7)		フランス・69280・マルスィー・レト
(65) 公表番号	特表2002-509437(P2002-509437A)		ワル・シュマン・ドゥ・ローム(番地なし)
(43) 公表日	平成14年3月26日(2002.3.26)	(74) 代理人	弁理士 志賀 正武
(86) 国際出願番号	PCT/FR1998/001460		
(87) 国際公開番号	W01999/002666	(74) 代理人	弁理士 高橋 詔男
(87) 国際公開日	平成11年1月21日(1999.1.21)		
審査請求日	平成14年10月31日(2002.10.31)	(74) 代理人	弁理士 渡邊 隆
(31) 優先権主張番号	97/08816		
(32) 優先日	平成9年7月7日(1997.7.7)	(74) 代理人	弁理士 青山 正和
(33) 優先権主張国	フランス(FR)		
		(74) 代理人	弁理士 鈴木 三義

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 診断予防及び治療的使用のための、特に多発性硬化症及び／又は慢性関節リウマチに関連した、レトロウイルス核材料及びヌクレオチドフラグメント

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(i) 配列番号：112，配列番号：114，配列番号：117，配列番号：120，配列番号：124，配列番号：130，配列番号：141及び配列番号：142の配列；(ii) 配列(i)に相補の配列；及び

(iii) 配列(i)若しくは(ii)における1つ若しくは数個のヌクレオチドの置換、挿入、及び／若しくは欠失、並びに／又は、配列(i)又は(ii)の少なくとも一方の末端での1つ若しくは数個のヌクレオチドの延長若しくは短縮によって得られる配列、からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含むヌクレオチドフラグメントであり、EMBLHTGデータベース上で使用し得るヒトクローンRG083M05の配列番号：HSAC64の配列と異なるものであるヌクレオチドフラグメント。

【請求項 2】

(i) 配列番号：112，配列番号：114，配列番号：117，配列番号：120，配列番号：124，配列番号：130，配列番号：141及び配列番号：142の配列；(ii) 配列(i)における1つ若しくは数個のヌクレオチドの置換、挿入、及び／若しくは欠失、並びに／又は、配列(i)の少なくとも一方の末端での1つ若しくは数個のヌクレオチドの延長若しくは短縮によって得られる配列、からなる群から選択される、DNAの形態のヌクレオチド配列を含む、単離した又は精製した状態のレトロウイルス分子。

【請求項 3】

レトロウイルスのゲノムに属する、請求項1記載のヌクレオチドフラグメントのヌクレオチド配列と、又は、請求項2記載のレトロウイルス分子のヌクレオチド配列と、適切な操作条件下で、特異的にハイブリダイズできることを特徴とする多発性硬化症及び／又は慢性関節リウマチに関連したレトロウイルスの検出のためのプローブ。

【請求項4】

請求項2記載のレトロウイルス分子のヌクレオチド配列と、適切な操作条件下で、特異的にハイブリダイズできるヌクレオチド配列を含む請求項2記載のレトロウイルス分子のヌクレオチド配列の増幅のためのプライマー、又は、得られた特異的な増幅生産物と、適切な操作条件下で、特異的にハイブリダイズできるヌクレオチド配列を含む請求項2記載レトロウイルス分子のヌクレオチド配列の増幅のためのプライマー。

10

【請求項5】

そのヌクレオチド配列が、配列番号：116，配列番号：119，配列番号：122，配列番号：123，配列番号：126，配列番号：127，配列番号：128，配列番号：129，配列番号：132，配列番号：133，配列番号：138，配列番号：139，及び配列番号：140から選択されることを特徴とする、請求項4記載のプライマー。

【請求項6】

請求項1記載のヌクレオチドフラグメントを含むDNA分子。

【請求項7】

請求項1記載のヌクレオチドフラグメントを含む複製及び／又は発現ベクター。

【請求項8】

請求項1記載のヌクレオチドフラグメントに属する何れかのオープンリーディングフレームによりコードされるペプチドであって、MSRV-1ウイルスに感染した、及び／又はMSRV-1ウイルスが再活性化されている患者の血清によって認識された抗原決定基を形成する又は含むペプチド。

20

【請求項9】

配列番号：113，配列番号：115，配列番号：118，配列番号：121，配列番号：135及び配列番号：137からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む請求項8記載のペプチド。

【請求項10】

レトロウイルスに属すると仮定した又はレトロウイルスから得たRNA及び／又はDNAを、請求項1記載のヌクレオチドフラグメントを含む組成物と接触させることを特徴とする、生物学的サンプルにおける、多発性硬化症及び／又は慢性関節リウマチに関連したレトロウイルスの検出方法。

30

【請求項11】

請求項8又は9記載のペプチドを少なくとも1つ含む診断用組成物。

【請求項12】

生物学的サンプルを、請求項11記載の組成物と接触させることを特徴とする、生物学的サンプルにおける、多発性硬化症及び／又は慢性関節リウマチに関連したレトロウイルスの検出方法。

【発明の詳細な説明】

40

多発性硬化症（MS）は、完全な原因が未だ不明な点の残る中枢神経系（CNS）の脱髄性疾患（demyelinating disease）である。

多数の研究が該疾患のウイルス病因論のための仮説を裏付けているが、しかし、E. NorrbyとR.T. Jonsonによって多年にわたり実施されているMSについて試験したウイルスのレビューで、試験した原因となる作因として提供されている周知の試験ウイルスはない。

最近、周知のヒトレトロウイルスとは異なるレトロウイルスが、MSに罹った患者から分離された。その著者は、そのレトロウイルスがインビトロで伝染できること、MSに罹った患者がこのレトロウイルスによって軟髄膜細胞の感染に関連したタンパク質を認識することができる抗体を誘導すること、および後者の発現が幾つかのヘルペスウイルスの仲介-早期遺伝子によって非常に大きく刺激することができることを示すことができた。

50

これらの結果の全ては、少なくとも1つの未知のレトロウイルスの、又はH. Perronによって公表された方法によって検出可能であり且つ“LM7型RT”活性と称される、逆転写酵素(RT)活性を有するウイルスのMSにおける役割に賛成論を唱える。

本出願人による研究は、その内容が本記載中に参考により取り込まれる、文献W0-A-93 20188中に記載された通りの培養法によって、MSに罹った2名の異なる患者から得られた天然単離体に感染した2つの連続する細胞系を得ることを可能にしている。LM7PCとPLI-2と称す、ヒト脈絡叢の細胞から得られた、これら2つの系は、ブダペスト条約の規定に従い、ナンバー92 072201と93 010817の下に、それぞれ1992年7月22日と1993年1月8日付でE.C.A.C.C.に寄託した。さらに、LM7型RT活性を持つウイルス単離体もまた、“株”の全般的名称の下にE.C.A.C.C.に寄託した。POL-2と称す、PLI-2系に宿されたその“株”と単離体は、No.V92072202の下に1992年7月22日付で寄託した。MS7PGと称す、LM7PC系に宿されたその“株”と単離体は、No.V93010816の下に1993年1月8日付で寄託した。

生物学的及び形態学的な基準によって特徴付けられた上述した培養物と単離体を用いる努力は、これらの培養物中で生産されるウイルス粒子に関連した遺伝的材料を特徴付けした。

既に特徴付けしたゲノムの割合は、ウイルス感染及び／又は発現に関連したエピトープに対して向けられた免疫応答を検出するために、そのウイルスゲノムの核酸配列によってコードされたアミノ酸配列を用いた、該ウイルスゲノムのための分子検出試験及び免疫血清学的試験を開発するために用いられた。

これらの道具は、MSと、さらに引用される特許において同定された配列の発現との間の関連を裏付けることを既に可能にしている。しかしながら、本出願人によって発見された該ウイルス系は、複合レトロウイルス系に關している。実際、MSに罹った患者の細胞の異なる培養物によって作製された細胞外ウイルス粒子中に被包されることが見出されるその配列は、感染ウイルス粒子を生産する“野生型”レトロウイルスゲノムに関連するがしかし異なるレトロウイルスゲノムの共被包があることが明確に示される。この現象は、複製レトロウイルスと、同じ科に、又は一様に異種のレトロウイルスに属する内因性レトロウイルスとの間で観測される。内因性レトロウイルスの概念は、MSRV-1の場合、MSRV-1に相同な配列を含む内因性レトロウイルスの配列が通常のヒトDNA中に存在することが観測されているために、我々の発見の状況において非常に重要である。それらのゲノムの全部又は一部を通してMSRV-1に関連した内因性レトロウイルス要素(ERV)の存在は、ヒト細胞中のMSRV-1レトロウイルスの発現が関連した内因性配列と相互作用できる事実を説明する。これらの相互作用は、病原性及び／又は感染性の内因性レトロウイルス(例えばネズミ白血病ウイルスの幾つかのエコトロピック株)の場合、宿主動物のゲノムにおいて、核酸配列がERVsの形態で部分的に又は完全に見出され得る外因性レトロウイルスの場合(例えば、乳を経て伝染するマウス乳房腫瘍外因性ウイルス)に見出される。これらの相互作用は、(i)複製レトロウイルスによるERVsの相互活性化又は共活性化、(ii)時折伝播し得る及び時折固有の病原性を持つ複製株の発現によって生産されたレトロウイルス粒子への、匹敵し得る被包配列を単に持っているERVsの関連したRNAの、又はERVsの—又は一様な細胞のRNAsの“非正統的”被包、及び(iii)特に時折伝播し得る及び時折固有の病原性を持つハイブリッドゲノムの形成に至る逆転写相における、共被包化ゲノム間の相対的に高い組換え、から主に構成される。

かくして、(i)各種のMSRV-1—関連配列は精製したウイルス粒子中に見出される；(ii)MSRV-1レトロウイルスゲノムの各種領域の分子分析は、共被包化した、感染及び／又はMSRV-1の感染及び／又は発現によって生成される組換え配列を系統的に分析することによって実行されるであろう；従って、幾つかのクローンは、レトロウイルス複製と鋳型及び／又は逆転写酵素によりもたらされた転写エラーによって生産された欠陥のある配列の部分を持し得る；(iii)同じレトロウイルスゲノム領域に関連した配列の群は、発現したクローンの中の一定の領域を同定することによって及び一部によ

10

20

30

40

50

ってのみ、又は発現した及びこれらの条件下のクローンの一つのみが生産され得る抗原の及び／又は病原性のポリペプチドの生産に応答可能な読み枠の同定によって最適化され得る全般にわたる診断的検出のための裏付けであり、与えられた遺伝子の一つの領域中の発現したクローンの系統的分析は、この領域中のMSRV-1遺伝子の変化及び／又は組換えの頻度を評価すること、及び適用の、特に診断的な適用のために最適な配列を定義することを可能にする；(iv)MSRV-1のようなレトロウイルスによってもたらされた病因は、その発現の及び結果として生成したタンパク質又はポリペプチドの直接的な効果となるであろうが、しかしまた、関連した又は相同のゲノム及び結果として生成されたタンパク質又はペプチドの活性化、被包、組換えの効果とななるだろう；かくして、MSRV-1による発現及び／又は感染に関連したこれらのゲノムは、このウイルスの潜在的病原性の必須の部分であり、従って診断的検出サポート及び特別な治療の標的を構成する。同様に、MSRV-2又は特許出願公開FR-2,716,198中に記載されたグリオトキシック因子のような、当該の病原性に応答可能なこれら相互作用に関連した、又はそのための共因子であるいずれかの作用因子は、特にMSのための、また同じ作用因子に関連した他の疾患のための治療的診断、予後、モニタリング及び／又は統合した治療の全般にわたり及び非常に有効な方策の発展において参加することができる。

10

この状況において、類似の発見が、別な自己免疫疾患、No.95 02960の下に出願されたフランス特許出願中に記載されている、慢性関節リウマチ(RA)においてなされている。この発見は、MSについて本発明者による研究において使用されたそれに類似の方法論的アプローチを適用することによって、MS中のMSRV-1について記載された配列を共有し且つまたMSにおいても記載されるMSRV-2-関連配列に共存するRAにおいて発現したレトロウイルスを同定することを可能にしていることを示した。MSRV-1に関して、MSとRA中で検出した共通の配列は、pol及びgag遺伝子に関連する。現在の知識に基づいて、これら2つの疾患において発現したMSRV-1株と、記載されたgag及びpol配列を結合することができる。

20

本特許出願は、フランス特許出願：

- No.2,689,519の下に公開された、03.04.1992のNo.92/04322；
- No.2,689,521の下に公開された、03.11.1992のNo.92/13447；
- No.2,689,520の下に公開された、03.11.1992のNo.92/13443；
- No.2,715,936の下に公開された、04.02.1994のNo.94/01529；
- No.2,715,939の下に公開された、04.02.1994のNo.94/01531；
- No.2,715,936の下に公開された、04.02.1994のNo.94/01530；
- No.2,715,937の下に公開された、04.02.1994のNo.94/01532；
- No.2,727,428の下に公開された、24.11.1994のNo.94/14322；
- No.2,728,585の下に公開された、23.12.1994のNo.94/15810；

30

及び

- 特許出願WO 97/06260

によって既に保護されるそれらとの関係において補充する、各種の結果をその目的として有する。

本発明は、まず第1に、各種の手法：

40

- (i)配列番号：112，配列番号：114，配列番号：117，配列番号：120，配列番号：124，配列番号：130，配列番号：141及び配列番号：142の配列；(ii)配列(i)に相補の配列；及び(iii)(i)又は(ii)に均等な配列、特に100の連続したモノマーのシリーズ毎に(i)又は(ii)のそれぞれに少なくとも50%、好ましくは少なくとも70%の相同性を有する配列からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含む；

- 配列番号：113，配列番号：115，配列番号：118，配列番号：121，配列番号：135及び配列番号：137からなる群から選択されるペプチド配列と少なくとも30アミノ酸の連続したシリーズ毎に、少なくとも50%、好ましくは70%の相同性を有するポリペプチドをコードする；

50

— その pol 遺伝子が、配列番号：112、配列番号：124 及びそれらの相補配列からなる群から選択される配列と同一か又は均等なヌクレオチド配列を含む；

— その pol 遺伝子の 5' 末端が、配列番号：130 のヌクレオチド 1419 で開始する；

— その pol 遺伝子が、配列番号：113 のペプチド配列と少なくとも 30 アミノ酸の連続したシリーズ毎に、少なくとも 50%、好ましくは 70% の相同性を有するポリペプチドをコードする；

— その gag 遺伝子の 3' 末端が、配列番号：130 のヌクレオチド 1418 で終わる；

— その env 遺伝子が、配列番号：117 及びその相補配列からなる群から選択される配列と同一か又は均等なヌクレオチド配列を含む； 10

— その env 遺伝子が、配列番号：117 のヌクレオチド 1 で始まり、配列番号：114 のヌクレオチド 233 ヌクレオチドで終わるヌクレオチド配列を含む；

— その env 遺伝子が、配列番号：118 の配列と少なくとも 30 アミノ酸の連続したシリーズ毎に、少なくとも 50%、好ましくは 70% の相同性を有するポリペプチドをコードする；

— その 3' LTR の U3R 領域が、配列番号：114 のヌクレオチド 617 で終わるヌクレオチド配列を含む；

— その 5' LTR の RU5 領域が配列番号：120 のヌクレオチド 755 で始まり、配列番号：141 又は配列番号：142 のヌクレオチド 337 で終わるヌクレオチド配列を含む； 20

— レトロウイルス核材料が、配列番号：120 のヌクレオチド 755 で始まり、配列番号：114 のヌクレオチド 617 で終わる配列を含む；

— 上記定義した通りのレトロウイルス核材料が、特に多発性硬化症又は慢性関節リウマチのような少なくとも 1 の自己免疫疾患と結び付けられる、
において理解され得る又は特徴付けされ得る、単離した又は精製した状態で、レトロウイルス材料からなつてよい核材料に関する。

本発明はまた、以下の定義：

— (i) 配列番号：112、配列番号：114、配列番号：117、配列番号：120、配列番号：124、配列番号：130、配列番号：141 及び配列番号：142 の配列； (ii) 配列 (i) に相補の配列；及び (iii) (i) 又は (ii) に均等な配列、特に 100 の連続したモノマーのシリーズ毎に (i) 又は (ii) のそれぞれに少なくとも 50%、好ましくは少なくとも 70% の相同性を有する配列からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含む又はからなる； 30

— 配列番号：113、配列番号：115、配列番号：118、配列番号：121、配列番号：135 及び配列番号：137 からなる群から選択されるペプチド配列と少なくとも 30 アミノ酸の連続したシリーズ毎に、少なくとも 50%、好ましくは 70% の相同性を有するポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む又はからなる；

の少なくとも 1 つに一致するヌクレオチドフラグメントにも関係する。

本発明の他の主題は以下のものである； 40

— 上記定義した及び上記レトロウイルスのゲノムに属するいずれかのフラグメントと特異的にハイブリダイズすることができる多発性硬化症又は慢性関節リウマチに関連したレトロウイルスの検出のための核プローブ；それは有利には 10 から 100 ヌクレオチドまで、好ましくは 10 から 30 ヌクレオチドまでを持つ；

— 上記フラグメントの少なくとも上記一部と同一又は均等なヌクレオチド配列、特に上記フラグメントの一部と、10 の連続したモノマーのシリーズ毎に、少なくとも 50%、好ましくは少なくとも 70% の相同性を有するヌクレオチド配列を含む、多発性硬化症又は慢性関節リウマチに関連したレトロウイルスの RNA の又は DNA の重合化によって増幅するためのプライマー；好ましくは本発明のプライマーのヌクレオチド配列は、配列番号：116、配列番号：119、配列番号：122、配列番号：123、配列番号：12 50

6, 配列番号: 127, 配列番号: 128, 配列番号: 129, 配列番号: 132, 及び配列番号: 133から選択される;

— 該核材料のゲノムのフラグメント又は上記定義したフラグメントを含むRNA又はDNA、及び特に複製及び／又は発現ベクター;

— 上記定義したヌクレオチドフラグメントに属するいずれかのオープンリーディングフレームによってコードされたペプチド、特にポリペプチド、例えばMSRV-1によって感染した患者の血清によって認識した抗原決定基、及び／又は再活性化されているMSRV-1を形成する又は含むオリゴペプチド; 優先的なペプチドは、配列番号: 113, 配列番号: 115, 配列番号: 118, 配列番号: 121, 配列番号: 135及び配列番号: 137から選択した配列と部分的に又は完全に同一の、又は均等な配列を含む;

— 診断の、予後の又は治療用の組成物、特に上記定義した核フラグメントを含む、多発性硬化症及び／又は慢性関節リウマチに関連した少なくとも1のレトロウイルスの発現を防ぐための;

— 上記定義したヌクレオチドフラグメントを含む組成物と、上記レトロウイルスに属すると仮定した又はそれから得られたRNA及び／又はDNA、又はその相補RNA及び／又はDNAとを接触させることからなる工程を含む、生物学的サンプル中の、多発性硬化症及び／又は慢性関節リウマチに関連したレトロウイルスを検出するための方法。

本発明の詳細の前に、明細書と請求の範囲において用いた各種の用語を現に定義する:

— 株又は単離は、培養物又は生存宿主に宿される、病原性及び／又は抗原性効力を生じる、例えばウイルス及び／又は細菌及び／又は寄生虫を含む、いずれかの感染性及び／又は病原性生物学的フラクションを意味すると解される; 例えば、先の定義に従うウイルス株は、共感染性作用因子、例えば病原性原生生物を含み得る、

— 本明細書中で用いた用語“MSRV”は、MSとの関連として、いずれかの病原性及び／又は感染性作用因子、特に上記ウイルス種の弱毒株、又は感染不完全化粒子又はこの種から得られた、共被包化ゲノム又はMSRV-1ゲノムの一部と再結合した代替的なゲノムを含む粒子を定義する。ウイルス及び特にRNAを含むウイルスは、特に、均等の概念を定義するために以下に考慮されるであろう、相対的に高率の自然発生的な変異に引き続いて可変性を示す、

— ヒトウイルスは、生存するヒトによって感染され又は宿されることが出来るウイルスを意味すると解される、

— 本発明において実際に遭遇し得る自然の又は誘導した変化及び／又は組換えの全てを与える、その目的、上記定義された及び請求の範囲において、以下に定義される各種の生物学的材料の均等物又は誘導體、特に相同なヌクレオチド又はペプチド配列を含むことによって発現されている、

— 本発明に従うウイルスの又は病原性及び／又は感染性作用因子の変異体は、上記ウイルスの及び／又は上記病原性及び／又は感染性作用因子の少なくとも1つの一致する抗原に対して向けられる少なくとも1つの抗体によって認識される少なくとも1つの抗原、及び／又はいずれかの部分が少なくとも1つのハイブリダイゼーションプローブによって検出されるゲノム、及び／又は当業者に良く知られたハイブリダイゼーション条件下で、上記ウイルス及び／又は病原性及び／又は感染性作用因子に特異的な少なくとも1つのヌクレオチド増幅プライマーを含む、

— 本発明に従い、ヌクレオチドフラグメント又はオリゴヌクレオチド又はポリヌクレオチドは、予め定義された条件下で何れかの他のヌクレオチドフラグメントにハイブリダイズすることができる天然核酸の配列情報によって特徴付けされるモノマーの伸張又はバイオポリマーであり、それは異なる化学構造のモノマーを含むような伸張が及び天然核酸分子から及び／又は遺伝的組換えによって及び／又は化学合成によって得ることが可能であり; ヌクレオチドフラグメントは本発明によって意図されたMSRV-1ウイルスの遺伝フラグメント、特に後者の遺伝子、例えば上記ウイルスの場合pol又はenvと同一で良い;

— かくして、モノマーは、構成成分が糖、リン酸基及び窒素塩基である天然核酸ヌクレ

10

20

30

40

50

オチドとして良い；RNAにおいて、糖はリボースである；DNAにおいて、糖は2-デオキシリボースである；DNA又はRNAが含まれるかどうかに基づいて、窒素塩基は、アデニン、グアニン、ウラシル、シトシン、チミンから選択され；又はヌクレオチドは、3つの構成成分の少なくとも1つにおいて修飾され得る；例えばその修飾は、イノシン、5-メチルデオキシシチジン、5-ジメチルアミノデオキシウリジン、2,6-ジアミノプリン、5-ブロモデオキシウリジン及びハイブリダイゼーションを促進する何れかの他の修正塩基のような修正塩基を生成する、塩基のレベルで生じる；糖のレベルで、その修飾は、ポリアミドと少なくとも1つのデオキシリボースの置換を含んで良く、且つリン酸基のレベルで、その修飾はエステル、特にジホスファートの、アルキルとアリールホスホナートの、及びホスホロチオアートのエステルから選択されるエステルとの置換を含む、

10

－ “配列情報”は、天然核酸のためのそれと同じ品質の機能的な情報の参照方向、構成又はその他において化学的本質と順序である、モノマーの何れかの連続した順序を意味すると解される、

－ ハイブリダイゼーションは、適切な操作条件下で、複合体を形成するためにアニールされる十分相補の配列、特に二重又は三重構造、好ましくはヘリカル形態を有する、2つのヌクレオチド配列の間での処理を意味すると解される、

－ プローブは、少なくとも6つの、有利には10から100までの、好ましくは10から30までのモノマーを含む、且つ定義した条件下でハイブリダイゼーション特異性を持っている、化学的ルートによって合成された又はより長いヌクレオチドフラグメントの消化又は酵素的切断によって得られたヌクレオチドフラグメントを含む；好ましくは、10より小さいモノマーを持っているプローブは単独で使用されないが、しかし長さにおいて又はその他で等しく短い他のプローブの存在中で使用される；ある種の特異的条件下で、サイズにおいて100モノマーよりも大きいプローブを使用することが有用となり得る；プローブは特に診断の目的のために使用して良く、且つそれは例えば、捕捉用及び／又は検出用プローブとして良い、

20

－ 該捕捉用プローブは、何れかの適当な手段によって、即ち直接又は間接的に、例えば共有結合又は能動的吸着によって固体支持体上に固定化して良い、

－ 検出用プローブは、放射性同位体、酵素、特にペルオキシダーゼとアルカリホスファターゼから選択される、及び色素形成性、蛍光性又は化学発光性の基質、色素形成性化合物、ヌクレオチド塩基の類似物、及びビオチンから特に選択される標識によって標識して良い、

30

－ 本発明の診断的な目的のために用いるプローブは、全ての周知のハイブリダイゼーション技術において、且つ特に“ドット-プロット”法、“サザンプロット”法、“サザンプロット”法と同じ技術であるが標的としてRNAを用いる“ノーザンプロット”法、サンドウィッチ法と称される技術において用いて良い；有利には、サンドウィッチ法が、特異的には捕捉プローブ及び／又は特異的な検出プローブを含む、本発明において使用され、それは捕捉用プローブと検出用プローブが、少なくとも一部が異なったヌクレオチド配列を有する必要があると理解される、

－ 本発明に従う何れかのプローブは、複製をブロックするため、特に翻訳及び／又は転写、現象を及び／又は上記DNA及び／又はRNAを分解するため、RNA及び／又はDNAとインビボで又はインビトロでハイブリダイゼーションされ得る、

40

－ プライマーは、酵素的重合化を開始するための、例えばPCR（ポリメラーゼ連鎖反応）のような増幅技術において、配列決定のような延長方法において、逆転写法においてなどで、定義された条件下でハイブリダイゼーション特異性を持つ、少なくとも6モノマー、有利には10から30までのモノマーを含むプローブである、

－ 2つのヌクレオチド又はペプチド配列は、もし機能的に一致するバイオポリマーが同一とされることなしに、その適用に又は意図される使用に関して又はそれらが含まれる技術において実質上同じ役割を演じることができたら、互いに関して、又は関連配列に関して均等又は誘導されると言われる；特に均等は、天然の可変性の、特に固有の変異のために、それらが同一視される種の、又は誘導した変異体、同じく2つの相同配列の、得ら

50

れる2つの配列であり、その相同性は以下に定義される、

— “可変性”は、特にヌクレオチド及び／又はヌクレオチドフラグメントの置換及び／又は挿入及び／又は欠失、及び／又はその末端の少なくとも1の配列の延長及び／又は短縮によって、配列の何れかの固有の又は誘導された修正を意味すると解される；非天然可変性は使用される遺伝子操作技術、例えば核酸を増幅するため選択した分解又は非分解合成プライマーの選択で生じ得る；この可変性は、参照として意図される、且つ上記参照配列に関して相同性の度合いによって発現されるであろう、何れかの出発配列の修正に帰結し得る、

— 相同性は、2つの比較されるヌクレオチド又はペプチドフラグメントの同一性の度合を特徴付ける；それは参照ヌクレオチド又はペプチド配列との比較において、ヌクレオチド又はペプチド配列の直接的な比較によって特に決定される同一性パーセンテージによって測定される、

— 何れかのヌクレオチドフラグメントは、もしそれが参照フラグメントの配列に均等なヌクレオチド配列を有するならば、参照フラグメントに均等又はそれから得られたと称される；先の定義に従い、特に参照フラグメントに均等なものは以下のものである：

(a) 参照フラグメントとの相補性によって、少なくとも部分的に、ハイブリダイゼーションが可能な何れかのフラグメント、

(b) 参照フラグメントを持つ配列が別の分類学の群から得られた何れかの他のフラグメントに関してよりもより大きな数で、同一の近接塩基の同定に至る何れかのフラグメント、

(c) それが得られる種からの天然の可変性を生じる又は生じることが出来る何れかのフラグメント、

(d) 参照フラグメントに適用した遺伝子操作法で生じ得る何れかのフラグメント、

(e) 参照フラグメントによってコードしたペプチドに相同な又は同一なペプチドをコードする少なくとも8の隣接ヌクレオチドを含む何れかのフラグメント、

(f) 少なくとも1のモノマーの挿入、欠失、置換を、又はその末端の少なくとも1の伸張又は短縮を通して参照フラグメントと異なる何れかのフラグメント；例えば、ポリペプチドをコードしていないヌクレオチド配列によってその末端の少なくとも1つの側面に位置した、参照フラグメントに一致する何れかのフラグメント、

— ポリペプチドは、特にヒトとの関わりを通して、抽出され、単離され又は実質上単離され又は合成された、特に化学合成によって、又は組み換え生物中で発現を経て得られたそれらの、特に少なくとも2のアミノ酸の何れかのペプチド、特にオリゴペプチド、タンパク質を意味すると解される、

— ヌクレオチドフラグメントにより部分的にコードされたポリペプチドは、上記ヌクレオチドフラグメント中に含まれた少なくとも9の隣接したモノマーによりコードされる少なくとも3のアミノ酸を有するポリペプチドを意味すると解される、

— アミノ酸は、その極性、疎水性及び／又は塩基性、及び／又は酸性、及び／又は中性のようなそれぞれの物理化学的特徴が実質上同じである場合、別なアミノ酸に類似物であると言う；かくして、ロイシンはイソロイシンの類似物である、

— 何れかのポリペプチドは、もし比較したそのポリペプチドが実質上同じ性質を、特に同じ抗原性、免疫原性、酵素的及び／又は分子認識特性を有するならば、参照ポリペプチドと均等又はから得られたと言う；特に参照ポリペプチドに均等なものは以下のものである：

(a) 少なくとも1のアミノ酸が類似アミノ酸により置換されている配列を持った何れかのポリペプチド、

(b) 上記参照ポリペプチドの、及び／又は上記ポリペプチドをコードするヌクレオチドフラグメントの天然又は誘導した変異によって得られた、均等ペプチド配列を有する何れかのポリペプチド、

(c) 上記参照ポリペプチドのミモトープ、

(d) Lシリーズの1又はそれ以上のアミノ酸がDシリーズのアミノ酸で置換された配列

10

20

30

40

50

、及びその逆の何れかのポリペプチド、

(e) そのアミノ酸の側鎖の修正、例えばアミノ含有官能基のアセチル化、チオール官能基のカルボキシル化、カルボキシル官能基のエステル化のような修正が導入されている配列の何れかのポリペプチド、

(f) 1又はそれ以上のペプチド結合が、例えばカルバ、レトロ、インベルソ、レトロ-インベルソ、還元、及びメチレンオキシ結合のように修正されている配列の何れかのポリペプチド、

(g) 少なくとも1の抗原が参照ポリペプチドに対して向けられた抗体によって認識される何れかのポリペプチド、

ー 比較した2つのペプチドフラグメント間の相同性を特徴付ける同一性パーセンテージは、本発明に従って少なくとも50%、好ましくは70%とされる。

10

逆転写酵素活性を所有するウイルスがRNAとDNA形態の両方で遺伝的に特徴付けされ得る規定の、ウイルスDNAとRNAの両方は、本明細書に従いMSRV-1と称した、そのような逆転写酵素活性を所有するウイルスに関する配列を特徴付けるために記載されるであろう。

“第1のヌクレオチド配列”のような、本明細書及び請求の範囲で用いた順番の表現は、特有の順番を表現するために選ばれたものではないが、しかしより明確に本発明を表すためのものである。

物質又は作用因子の検出は、上記物質の又は上記作用因子の同定、定量又は分離又は単離を意味すると以下に解される。

20

本発明は、添付の図面を参照することで以下の詳細な説明を読むことによってより明確に理解されるであろう、ここで：

図1は、プロウイルスDNAとMSRV-1のゲノムRNAの一般構造を示す。

図2はCL6-5'（配列番号：112）と称すクロンのヌクレオチド配列と、該ヌクレオチド配列の下に表したアミノ酸において3つの潜在性リーディングフレームを示す。

図3はCL6-3'（配列番号：114）と称すクロンのヌクレオチド配列と、該ヌクレオチド配列の下に表したアミノ酸において3つの潜在性リーディングフレームを示す。

図4はC15（配列番号：117）と称すクロンのヌクレオチド配列と、該ヌクレオチド配列の下に表したアミノ酸において3つの潜在性リーディングフレームを示す。

図5は5M6（配列番号：120）と称すクロンのヌクレオチド配列と、該ヌクレオチド配列の下に表したアミノ酸において3つの潜在性リーディングフレームを示す。

30

図6はCL2（配列番号：130）と称すクロンのヌクレオチド配列と、該ヌクレオチド配列の下に表したアミノ酸において3つの潜在性リーディングフレームを示す。

図7はpET28C-クロン2によって発現した及びそのヌクレオチド配列の下に提供したアミノ酸における3つの潜在的リーディングフレームを示す。

図8はpET21C-クロン2によって発現した及びそのヌクレオチド配列の下に提供したアミノ酸における3つの潜在的リーディングフレームを示す。

図9はLB13（配列番号：141）と称すクロンのヌクレオチド配列と、該ヌクレオチド配列の下に表したアミノ酸において3つの潜在性リーディングフレームを示す。

図10はLA15（配列番号：142）と称すクロンのヌクレオチド配列と、該ヌクレオチド配列の下に表したアミノ酸において3つの潜在性リーディングフレームを示す。

40

図11はLB16（配列番号：124）と称すクロンのヌクレオチド配列と、該ヌクレオチド配列の下に表したアミノ酸において3つの潜在性リーディングフレームを示す。

図12は、プラスミドPCAT3と異なる起源のLTRsからサブクロンしたU3R配列のc p m / 4 m i n中で発現したプロモーター活性を示す。PCAT3はプラスミド単独を意味し、PCAT-PH74はプラスミドプラス胎盤中で発現した内因性U3Rクロンを意味し、PCAT-c16はプラスミドプラスMSプラスマのRNA中で増幅したU3Rクロンを意味し、PCAT-5M6はプラスミドプラス細胞のDNA中で増幅したU3R領域を意味し、“プラスミドなし”はその試験においてプラスミドの不在を意味する。

50

図13は、MSRV-1 envと3'LTR配列を示す。水平矢印はenv, U3とR領域の開始を示す。env領域において、そのシグナルペプチドと潜在的免疫抑制領域は、下線を付し、そのグリコシル化サイトはボックスとし、且つ潜在的切断サイトは垂直矢印によって示した。U3R領域において：調節要素CAATとTATAボックスは下線を付し、“cap”サイトとポリアデニル化シグナルもまた示される。

図14は、Trp tRNAに相補なPBSサイト（プライマー結合サイト）に及び約487アミノ酸のタンパク質をコードするgag遺伝子に続く5'LTR（RU5）領域を示す。ヌクレオカプシド中に保存されるアミノ酸は二重下線を付した。該カプシドにおいて最も大きな相同性の領域を定義するアミノ酸は太字とし且つ下線を付した。アミノ酸配列中の／シンボルは、クローンに基づく及びヌクレオチド配列中で観測された変異体を示す。ボックス化した領域は、C末端領域のペプチド分析により同定したエピトープに相当する。

図15は、MSRV-1のインテグラーゼ領域を示し、該ヌクレオチド配列とアミノ酸配列は、クローン87-23に相当するインテグラーゼ領域から推定した。図15において、／／は潜在的ORFを復帰するため発現されているフレームジャンプを意味する。下線を付した太字の文字は、レトロウイルスインテグラーゼ中の保存されたアミノ酸を表す。

図16は、ドットにより表したORFsと停止コドンの表示によってクローンB13（先の出願中に記載したクローンFBd13と同一）のヌクレオチドとペプチド配列を記載する。太字で下線を付した領域は、潜在的免疫抑制ドメインを示す。一重下線ドメインは3'LTRの開始を示す。

実施例1： インテグラーゼのN末端をコードするCL6-5'領域とMSRV-1ゲノムの3'末端配列を含むCL6-3'領域の作製

3'RACEを、MSに罹った患者からの血漿から抽出した全RNAについて実施した。同じ条件下で処理した、健康者コントロール血漿をネガティブコントロールとして用いた。cDNAの合成は、配列番号：68（5'GAC TCG CTG CAG ATC GAT TTT TTT TTT TTT TT T3'）によって同定したオリゴdTプライマーと、Boehringer社からの逆転写酵素“Expand™”によって、該社の推奨する条件に従い実施した。PCRは、以下の条件下で酵素Klentaq（Clontech）により実施した：94℃5分次いで93℃1分、58℃1分、68℃3分、40サイクルにわたり、且つ68℃8分、50μlの最終反応容量で。

PCRに用いたプライマー：

— 5'プライマー、配列番号：69と同定した

5' GCC ATC AAG CCA CCC AAG AAC TCT TAA CTT 3' ;

— 3'プライマー、配列番号：68と同定した

第2の“セミネスト化”PCRは、既に増幅した領域内部に位置した5'プライマーで実施した。この第2のPCRは、第1のPCRで得られた増幅生産物の10μlを用いて、第1のPCRのために用いたそれと同じ実験条件下に実施した。

セミネスト化PCRに用いたプライマー：

— 5'プライマー、配列番号：70と同定した

5' CCA ATA GCC AGA CCA TTA TAT ACA CTA ATT 3' ;

— 3'プライマー、配列番号：68と同定した

プライマー配列番号：69と配列番号：70は、MSRV-1のpol領域に特異的である。

1. 9kbの増幅生成物がMS患者の血漿から得られた。相当するフラグメントは、健康者コントロール血漿では観測されなかった。この増幅生成物は、以下の手法によってクローン化した：

増幅したDNAは、TAクローニングキット^Rによってプラスミド中に挿入した。DNA溶液の2μlを滅菌蒸留水の5μl、10倍濃度のリゲーション緩衝液“10X LIGATION BUFFER”の1μl、“pCR™”ベクター（25ng/ml）の2μl及び“T4 DNA リガーゼ”の1μlと混合した。この混合物は、12℃で一晩インキュベーションした。次の工程は、TAクローニングキット^R（Invitrogen）用の指示書に従って実施した。その操作の終わ

10

20

30

40

50

りに、組換え細菌の白色コロニー（白）が培養されるように継体培養し且つ“ミニプレップ”と称す方法に従い組み込んだプラスミドの抽出を許した。それぞれの組換えコロニーのプラスミド調製物は、適当な制限酵素で切断し、アガロースゲル上で分析した。臭化エチジウムによりそのゲルを染色した後、UV光下で検出した挿入物を所有するプラスミドは、TAクローニングキット^Rのクローン化プラスミド上に存在するSp6プロモーターに相補のプライマーとハイブリダイゼーションした後、その挿入物の配列決定のために選択した。配列決定の前の反応は、配列決定キット“PRISMTM Ready Reaction AmpliTaq^R FS, DyeDeoxyTM Terminator”（Biosystems, ref. 402119で提供される）を使用するために推奨された方法に従い実施し、且つ自動配列決定は、製造者の指示に従って、Applied Biosystems 373A and 377装置で実施した。

10

得られたクローンは、インテグラーゼのN末端をコードしているCL6-5'領域とMSRV-1の3'末端領域に相当するCL6-3'領域とを含み、該MSRV1レトロウイルスのエンベロープ（234bp）とU3とR（401bp）領域の末端を提起することを可能にする。

インテグラーゼのN末端に一致する領域は、図27のそのヌクレオチド配列（配列番号：112）によって示される。3つの潜在的リーディングフレームは、そのヌクレオチド配列の下のそのアミノ酸配列によって表し、且つインテグラーゼのN末端のそのアミノ酸配列は、配列番号：113と同定される。

CL6-3'領域は、図3中のそのヌクレオチド配列（配列番号：114）によって示される。3つの潜在的リーディングフレームは、そのヌクレオチド配列の下のそのアミノ酸配列によって表し、且つMSRV-1エンベロープタンパク質のC末端のそのアミノ酸配列は、配列番号：115と同定される。クローン6（c16）から得られるLTRのプロモーター活性を評価するために、酵素CAT（クロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ）を用いたプロモーター活性の試験をU3R領域に一致して実施した。並行して、正常胎盤（PH74）中で発現した内因性レトロウイルスRNAの同じU3R領域を含むクローンとDNAから得たクローン（5M6）で試験した。図12中に提示した結果は、MS血漿（c16）から得られたLTRの非常に高いプロモーター活性と非MS内因性起源の配列による有意により低い活性とを示す。

20

実施例2： MSRV-1レトロウイルスエンベロープの部分にコードする領域を含むC15クローンの作製

30

RT-PCRは、MS患者から得られたシノビオサイト培養上清の超遠心分離によって濃縮したビリオンから抽出した全RNAについて実施した。cDNAの合成は、Boehringer社からの逆転写酵素“ExpandTMRT”によって、該社の推奨する条件に従い実施した。PCRは、以下の条件下で酵素ExpandTMLong Template PCR System (Boehringer)により実施した：94℃5分次いで93℃1分、60℃1分、68℃3分、40サイクルにわたり、且つ68℃8分、50μlの最終反応容量で。

PCRに用いたプライマー：

— 5'プライマー、配列番号：69と同定した

5' GCC ATC AAG CCA CCC AAG AAC TCT TAA CTT 3' ;

— 3'プライマー、配列番号：116と同定した

5' TGG GGT TCC ATT TGT AAG ACC ATC TGT AGC TT 3'

40

第2の“セミネスト化”PCRは、既に増幅した領域内部に位置した5'プライマーで実施した。この第2のPCRは、第1のPCRで得られた増幅生産物の10μlを用いて、第1のPCRのために用いたそれと同じ実験条件下に（30サイクルが40の代わりに用いされたことを除いて）実施した。

セミネスト化PCRに用いたプライマー：

— 5'プライマー、配列番号：70と同定した

5' CCA ATA GCC AGA CCA TTA TAT ACA CTA ATT 3' ;

— 3'プライマー、配列番号：116と同定した

プライマー配列番号：69と配列番号：70は、MSRV-1のpol領域に特異的であ

50

る。プライマー配列番号：116は、配列F B d 1 3（B 1 3とも称す）に特異的であり、且つオンコレトロウイルスの中に保存されたe n v領域中に配置される。

1932bpの増幅生成物が得られ、以下の手法によってクローン化した：

増幅したDNAは、TAクローニングキット^Rによってプラスミド中に挿入した。各種の工程をTAクローニングキット^R（Invitrogen）用の指示書に従って実施した。その操作の終わりに、組換え細菌の白色コロニー（白）が培養されるように継体培養し且つ“ミニプレップ”と称す方法に従い組み込んだプラスミドの抽出を許した。それぞれの組換えコロニーのプラスミド調製物は、適当な制限酵素で切断し、アガロースゲル上で分析した。臭化エチジウムによりそのゲルを染色した後、UV光下で検出した挿入物を所有するプラスミドは、TAクローニングキット^Rのクローン化プラスミド上に存在するSP6プロモーターに相補のプライマーとハイブリダイゼーションした後、その挿入物の配列決定のために選択した。配列決定の前の反応は、配列決定キット“PRISMTM Ready Reaction AmpliTaq^R FS, DyeDeoxyTM Terminator”（Biosystems, ref. 402119で提供される）を使用するために推奨された方法に従い実施し、且つ自動配列決定は、製造者の指示に従って、Applied Biosystems 373A and 377装置で実施した。

10

得られたC15クローンは、1481bpのMSRV-1エンベロープの領域と一致する領域を含む。

C15クローンのe n v領域は、図5のそのヌクレオチド配列（配列番号：117）によって示される。このクローンの3つの潜在的リーディングフレームは、そのヌクレオチド配列の下のそのアミノ酸配列によって表した。MSRV-1構造的e n vに一致するリーディングフレームは、配列番号：118と同定した。

20

クローンc16とC15から得られた定義した配列から、一致するリーディングフレームとともに図13中に示したように、3'LTRに続く完全なエンベロープをコードするプラスミド構築物を生産することが可能であった。

実施例3：MSRV-1プロウイルスタイプU3、R及びU5配列に続く、エンベロープの3'末端領域の配列を含む5M6クローンの作製

単一指向性PCRを、MS患者からの培養物中の不朽化したBリンパ球から抽出したDNAについて実施した。該PCRは、以下の条件下で酵素ExpandTMLong Template PCR System（Boehringer）により実施した：94℃3分次いで93℃1分、60℃1分、68℃3分、10サイクルにわたり、次いで93℃1分、60℃1分を核サイクルで15秒間の延長と共に、68℃3分、35サイクルにわたり、且つ68℃7分および50μlの最終反応容量で。

30

配列番号：119と同定したPCRに用いたプライマーは、5' TCA AAA TCG AAG AGC TT T AGA CTT GCT AAC CG 3'である；

そのプライマー配列番号：119は、C15クローンのe n v領域に特異的である。

1673bpの増幅生成物が得られ、以下の手法によってクローン化した：

増幅したDNAは、TAクローニングキット^Rによってプラスミド中に挿入した。各種の工程をTAクローニングキット^R（Invitrogen）用の指示書に従って実施した。その操作の終わりに、組換え細菌の白色コロニー（白）が培養されるように継体培養し且つ“ミニプレップ”と称す方法に従い組み込んだプラスミドの抽出を許した。それぞれの組換えコロニーのプラスミド調製物は、適当な制限酵素で切断し、アガロースゲル上で分析した。臭化エチジウムによりそのゲルを染色した後、UV光下で検出した挿入物を所有するプラスミドは、TAクローニングキット^Rのクローン化プラスミド上に存在するT7プロモーターに相補のプライマーとハイブリダイゼーションした後、その挿入物の配列決定のために選択した。配列決定の前の反応は、配列決定キット“PRISMTM Ready Reaction AmpliTaq^R FS, DyeDeoxyTM Terminator”（Biosystems, ref. 402119で提供される）を使用するために推奨された方法に従い実施し、且つ自動配列決定は、製造者の指示に従って、Applied Biosystems 373A and 377装置で実施した。

40

得られた5M6クローンは、MSRV1の領域U3、RとU5（837bp）に続く492bpのMSRV-1エンベロープの3'領域と一致する領域を含む。

50

その5M6クローンは、図5中のそのヌクレオチド配列（配列番号：120）で表される。このクローンの3つの潜在的リーディングフレームは、そのヌクレオチド配列の下そのアミノ酸配列によって表した。MSRV-1envタンパク質のC末端に一致するリーディングフレームは、配列番号：121と同定した。

実施例4： MSRV-1レトロウイルスインテグラーゼをコードする領域を含むLB16クローンの作製

RT-PCRは、MS患者から得た脈絡叢から抽出しDNAse Iで処理した全RNAについて実施した。cDNAの合成は、Boehringer社からの逆転写酵素“ExpandTMRT”によって、該社の推奨する条件に従い実施した。“RTなし”は、同じ材料について並行して実施した。PCRは、以下の条件下でTaqポリメラーゼ（Perkin Elmer）により実施した：95℃5分、次いで95℃1分、55℃1分、72℃2分、35サイクルにわたり、且つ72℃8分、50μlの最終反応容量で。

PCRに用いたプライマー：

－ 5'プライマー、配列番号：122と同定した

5' GGC ATT GAT AGC ACC CAT CAG 3'；

－ 3'プライマー、配列番号：123と同定した

5' CAT GTC ACC AGG GTG GAA TAG 3'

該プライマー配列番号：122は、MSRV-1のpol領域に特異的でありより詳しくは上述したインテグラーゼ領域と類似する。プライマー配列番号：123は、先の試験の間に得られたクローンの配列上で定義した。

約760bpの増幅生成物がRTを伴う試験においてのみ得られ、以下の手法によってクローン化した：

増幅したDNAは、TAクローニングキット^Rによってプラスミド中に挿入した。各種の工程をTAクローニングキット^R（Invitrogen）用の指示書に従って実施した。その操作の終わりに、組換え細菌の白色コロニー（白）が培養されるように継体培養し且つ“ミニプレップ”と称す方法に従い組み込んだプラスミドの抽出を許した。それぞれの組換えコロニーのプラスミド調製物は、適当な制限酵素で切断し、アガロースゲル上で分析した。臭化エチジウムによりそのゲルを染色した後、UV光下で検出した挿入物を所有するプラスミドは、TAクローニングキット^Rのクローン化プラスミド上に存在するT7プロモーターに相補のプライマーとハイブリダイゼーションした後、その挿入物の配列決定のために選択した。配列決定の前の反応は、配列決定キット“PRISMTM Ready Reaction AmpliTaq^R FS, DyeDeoxyTM Terminator”（Biosystems, ref. 402119で提供される）を使用するために推奨された方法に従い実施し、且つ自動配列決定は、製造者の指示に従って、Applied Biosystems 373A and 377装置で実施した。

得られたLB16クローンは、インテグラーゼと一致する領域を含む。

このクローンのヌクレオチド配列は、図11中に配列番号：124で同定し、3つのリーディングフレームが決定された。

実施例5： プロテアーゼ遺伝子に一致する、pol遺伝子に相同3'部分を含むクローン2、CL2、及びヌクレオカプシドに一致するGAG遺伝子（GM3）、及びGAG遺伝子により特有なMSRV-1の鋳型とカプシドに一致する新規5'コード化領域の作製
PCR増幅は、MSに罹った患者からの血漿の100μlから抽出した全RNAについて実施した。同じ条件下で処理した水のコントロールを、ネガティブコントロールとして用いた。cDNAの合成は、ランダムプライマー（GIBCO-BRL, France）の300pモルと逆転写酵素“Expand RT”（BOEHRINGER MANNHEIM, France）によって該社によって推奨された条件に従い実施した。PCR（“ポリメラーゼ連鎖反応”）による増幅は、以下の条件下にcDNAの10μlを用い酵素Taqポリメラーゼ（Perkin Elmer, France）によって実施した：94℃2分、55℃1分、72℃2分次いで94℃1分、55℃1分、72℃2分、30サイクルにわたり、及び72℃7分、50μlの最終反応容量で。

PCR増幅に用いたプライマー：

－ 5'プライマー、配列番号：126と同定した

10

20

30

40

50

5' CGG ACA TCC AAA GTG ATG GGA AAC G 3' ;

— 3' プライマー、配列番号：127と同一した

5' GGA CAG GAA AGT AAG ATC GAG AAG GC 3'

第2の“セミネスト化”PCRは、既に増幅した領域内部に位置した5' プライマーで実施した。この第2のPCRは、第1のPCRで得られた増幅生産物の10 μlを用いて、第1のPCRのために用いたそれと同じ実験条件下に実施した。

セミネスト化PCRによる増幅に用いたプライマー：

— 5' プライマー、配列番号：128と同一した

5' CCT AGA ACG TAT TCT GGA GAA TTG GG 3' ;

— 3' プライマー、配列番号：129と同一した

5' TGG CTC TCA ATG GTC AAA CAT ACC CG 3'

該プライマー配列番号： と配列番号： は、p o l 領域、クローンG + E + A、より具体的にはE領域：ヌクレオチド位置No.423とNo.448に特異的である。5' 領域中で用いたプライマーは、先の試験の間に得られたクローンの配列上で定義した。

1511bpの増幅生成物がMS患者の血漿から抽出したRNAから得られた。一致するフラグメントは水のコントロールで観測されなかった。この増幅生成物は以下の手法でクローン化した。

増幅したDNAは、TAクローニングキット^Rによってプラスミド中に挿入した。DNA溶液の2 μlを滅菌蒸留水の5 μl、10倍濃度のリゲーション緩衝液“10X LIGATION BUFFER”の1 μl、“pCRTM”ベクター（25ng/ml）の2 μl及び“T4 DNA リガーゼ”の1 μlと混合した。この混合物は、14℃で一晩インキュベーションした。次の工程は、TAクローニングキット^R（Invitrogen）用の指示書に従って実施した。その混合物は、大腸菌INVαF'細菌への結紮の形質転換後、平板培養した。その操作の終わりに、組換え細菌の白色コロニー（白）が培養されるように継体培養し且つ“ミニプレップ”と称す方法（17）に従い組み込んだプラスミドの抽出を許した。それぞれの組換えコロニーのプラスミド調製物は、制限酵素E c o R Iで切断し、アガロースゲル上で分析した。臭化エチジウムによりそのゲルを染色した後、UV光下で検出した挿入物を所有するプラスミドは、TAクローニングキット^Rのクローン化プラスミド上に存在するT7プロモーターに相補のプライマーとハイブリダイゼーションした後、その挿入物の配列決定のために選択した。配列決定の前の反応は、配列決定キット“PRISMTM Ready Reaction AmpliTaq^R FS, DyeDeoxyTM Terminator”（Biosystems, ref. 402119で提供される）を使用するために推奨された方法に従い実施し、且つ自動配列決定は、製造者の指示に従って、Applied Biosystems 373A and 377装置で実施した。

CL2と称す得られたクローンは、g a g 遺伝子のC末端とMSRV-1 g a g 遺伝子のN末端に一致する新規の領域を定義することができる、MSRV-1のクローンG + E + Aの5' 末端領域に類似のC末端領域を含む。

CL2は、MSRV-1 g a g 遺伝子のC末端領域に一致する359アミノ酸をコードする1077bpのN末端オープンリーディングフレームと454bpの非オープンリーディングフレームを有する1511bpの領域を定義することを可能にする。

CL2のヌクレオチド配列は、配列番号：130と同一した。それはアミノ酸中の潜在的リーディングフレームと共に図6中に示される。

359アミノ酸をコードするCL2の1077bpフラグメントは、以下の条件下、クローン2のDNAミニ調製物の1 μlを用いてPwo酵素（5 U/μl）（Boehringer Mannheim, France）でのPCRによって増幅した：95℃1分、60℃1分、72℃2分、25サイクルにわたり、50 μlの最終反応容量で、プライマーの助けと共に：

— 5' プライマー（BamHI）, 配列番号：132と同一

5' TGC TGG AAT TCG GGA TCC TAG AAC GTA TTC 3' (30 mer)

及び

— 3' プライマー（HindIII）, 配列番号：133と同一

5 AGT TCT GCT CCG AAG CTT AGG CAG ACT TTT 3' (30 mer)

10

20

30

40

50

それぞれ、位置－9から21と1066から1095でクローン2のヌクレオチド配列に一致する。

PCRにより得られたフラグメントは、BamHIとHindIIIで線状化し、BamHIとHindIIIで線状化した発現ベクターpET28CとpET21C（NOVAGEN）にサブクローン化した。2つの発現ベクター中のクローン2の1077bpフラグメントのDNAの配列決定は、配列決定キット“PRISMTM Ready Reaction AmpliTaq^R FS, Dye DeoxyTM Terminator”（Biosystems, ref. 402119で提供される）を使用するために推奨された方法に従い実施し、且つ自動配列決定は、製造者の指示に従って、Applied Biosystems 373A and 377装置で実施した。

発現ベクターpET28CとpET21Cによるクローン2の1077bpのヌクレオチド配列の発現は、それぞれ、配列番号：135と配列番号：137によって同定される。

実施例6：大腸菌におけるクローン2の発現

構築物pET28c-クローン2（1077bp）とpET21C-クローン2（1077bp）を細菌のBL21株（DE3）中で合成し、タンパク質を、SDS-PAGEポリアクリルアミドゲル電気泳動（SDS=ドデシル硫酸ナトリウム）（Laemmli, 1970（1））によって同定した、約45kDaの外見上の分子質量を有する、ベクターpET28CのN及びC末端及び6ヒスチジンを有するベクターpET21CのC末端で融合した。該タンパク質の反応性は、ウェスタンブロット法（Towbin等、1979（2））によって抗ヒスチジンモノクローナル抗体（DIANOVA）に向けて示された。

組換え体タンパク質pET28c-クローン2（1077bp）とpET21C-クローン2（1077bp）は、50μlのリゾチーム（10mg/ml）によって細菌抽出物の酵素的消化と超音波溶菌後に不溶性分画中のSDS-PAGEによって視覚化した。

組換え体抗原pET28C-クローン2（1077bp）とpET21C-クローン2（1077bp）の抗原特性は、2%SDSと50mMβ-メルカプトエタノールによって細菌ペレットの可溶化の後、ウェスタンブロット（）により試験した。多発性硬化症に罹った患者からの血清、神経学的コントロールからの血清及び血液輸血センター（CTS）でのコントロールからの血清と共にインキュベーション後、その免疫複合体を、アルカリホスファターゼ-対合ヤギ血清抗-ヒトIgGと抗-ヒトIgMの補助によって検出した。

その結果を以下の表中に示した。

表

MSRV-1組換えタンパク質gagクローン2（1077bp）=pET21C-クローン2（1077bp）とpET28C-クローン2（1077bp）^aと、多発性硬化症に罹った血清及びコントロール血清との反応性

疾患	試験した 個体数	ポジティブ個体 の数
MS	15	6 2(+++), 2(++), (2(+))
神経学的 コントロール	2	1(+++)
健康者 コントロール(CTS)	22	1(+/-)

(a) 組換え抗原 p E T - g a g クローン 2 (1077bp) の 1. 5 μ g を含む空は 1/100 希釈した血清に対して反応性を示す。ウェスタンブロット解釈は空についての特異的 pET-gag クローン 2 (1077bp) の存在又は不在に基づいている。ポジティブ及びネガティブコントロールはそれぞれの実験中に含まれる。

これらの結果は、用いた技術的条件の下で、ヒト血清の約 40 % が、組換え体タンパク質 p E T 2 8 C - クローン 2 (1077bp) と p E T 2 1 C - クローン 2 (1077bp) との反応を試験した多発性硬化症によって影響されたことを示す。反応性は、神経学的コントロールについても観測され且つ逆転写酵素工程の後の、この血清から抽出した R N A s もまた、p o l 領域中の P C R によって増幅されることを示すことは重要である。これは、M S が明らかでない人達もまたこのウイルスを宿し且つ発現し得ることを示唆する。一方、外見上健康なコントロール (C T S ドナー) は抗 g a g (クローン 2, 1077bp) 抗体を所有する。これは、示された関連自己免疫疾患と独立して M S R V - 1 に対して得られた免疫性と和合する。

実施例 7 : g a g 遺伝子に一致するクローン 2 に相同な 3' 部分に、及び U 5 L T R 領域に一致する 5 M 6 クローンに相同な 5' 部分を含む L B 1 3 クローンの作製

R T - P C R (“ 逆転写酵素 - ポリメラーゼ連鎖反応 ”) を、超遠心分離によって濃縮した、多発性硬化症に罹った患者の B リンパ球細胞の上清から得られた、ビリオンから抽出した全 R N A を用いて実施した。c D N A の合成は、特異的プライマー配列番号 : XXX と B O E H R I N G E R M A N N H E I M から逆転写酵素 “ ExpandTM RT ” によって該社によって推奨された条件に従い実施した。

c D N A の合成用に用いたプライマー、配列番号 : 1 3 8 と同定した :

5' CTT GGA GGG TGC ATA ACC AGG GAA T 3'

P C R 増幅は、以下の条件下で T a q ポリメラーゼ (Perkin Elmer, France) によって実施した : 94 °C 2 分、55 °C 1 分、72 °C 2 分、35 サイクルにわたり、72 °C 7 分、100 μ l の最終反応容量で。

P C R 増幅に用いたプライマー :

— 5' プライマー、配列番号 : 1 3 9 と同定した

5' TGT CCG CTG TGC TCC TGA TC 3'

— 3' プライマー、配列番号 : 1 3 8 と同定した

5' CTT GGA GGG TGC ATA ACC AGG GAA T 3'

第 2 のいわゆる “ セミネスト化 ” P C R は既に増幅した領域内部に位置した 3' プライマーで実施した。この第 2 の増幅は、第 1 の P C R で得られた増幅生産物の 10 μ l を用いて、第 1 の増幅のために用いたそれと同じ実験条件下に実施した。

セミネスト化 P C R による増幅に用いたプライマー :

— 5' プライマー、配列番号 : 1 3 9 と同定した

5' TGT CCG CTG TGC TCC TGA TC 3'

— 3' プライマー、配列番号 : 1 4 0 と同定した

5' CTA TGT CCT TTT GGA CTG TTT GGG T 3'

該プライマー配列番号 : 1 3 8 と配列番号 : 1 4 0 は、g a g 領域、クローン 2 ヌクレオチド位置 No. 373-397 と No. 433-456 に特異的である。5' 領域中で用いたプライマーは、予備試験の間に得られたクローンの配列上で定義した。

746 b p の増幅生産物が得られ、以下の手法でクローン化した :

増幅した D N A は、T A クローニングキット^Rによってプラスミド中に挿入した。D N A 溶液の 2 μ l を滅菌蒸留水の 5 μ l、10 倍濃度のリゲーション緩衝液 “ 10X LIGATION BUFFER ” の 1 μ l、“ pCRTMベクター (25ng/ml)” の 2 μ l 及び “ T4 DNA リガーゼ ” の 1 μ l と混合した。この混合物は、14 °C で一晩インキュベーションした。次の工程は、T A クローニングキット^R (Invitrogen) 用の指示書に従って実施した。その混合物は、大腸菌 I N V α F' 細菌への結紮の形質転換後、平板培養した。その操作の終わりに、組換え細菌の白色コロニー (白) が培養されるように継体培養し且つ “ ミニプレップ ” と称する方法 (17) に従い組み込んだプラスミドの抽出を許した。それぞれの組換えコロニーのプラ

10

20

30

40

50

スミド調製物は、制限酵素 *EcoRI* で切断し、アガロースゲル上で分析した。臭化エチジウムによりそのゲルを染色した後、UV 光下で検出した挿入物を所有するプラスミドは、TA クローニングキット^Rのクローン化プラスミド上に存在する T7 プロモーターに相補のプライマーとハイブリダイゼーションした後、その挿入物の配列決定のために選択した。配列決定の前の反応は、配列決定キット “PRISMTM Ready Reaction AmpliTaq^R FS, DyeDeoxyTM Terminator” (Biosystems, ref. 402119 で提供される) を使用するために推奨された方法に従い実施し、且つ自動配列決定は、製造者の指示に従って、Applied Biosystems 373A and 377 装置で実施した。

得られた LB13 クローンは、クローン 2 に相同の MSRV-1 gag 遺伝子の N 末端領域と U5 領域の部分に一致する LTR を含む。U5 領域と gag の間の転移 RNAs のための結合サイト、PBS “プライマー結合サイト” は同定した。

プラスミド “pCRTMベクター” 中の LB13 クローンの 764 bp フラグメントのヌクレオチド配列は、同定物配列番号：141 で表される。

PBS トリプトファンタイプの配列を有する、転移 RNAs のための結合サイトは、LB13 クローンのヌクレオチド位置 No.342-359 で同定した。

この同じ PBS が MSRV1 に相同な内因性コピー中に見出されたように、かくして定義した内因性ファミリーは、内因性レトロウイルスファミリーのために提案された用語に従って、今後 HERV W と称す (W = トリプトファン)。

約 65 アミノ酸の短 ORF が LB13 クローンの 5' LTR の U5 領域中に見出された。ORF の配列は：

PMASNRITLTAWSKIPFLGIRETKNPRSENTRLATMLEAAHHHFGSSPPLSWELWEQGPQVTIW.

ATG コドンで開始する一致するヌクレオチド配列は、プロウイルス LTR (U3RU5) からのサブゲノム DNA 中で発現することができる。

LA15 と称す別なクローンは、慢性関節リウマチに罹った患者から得られたシノビオサイトの培養上清から超遠心分離によって濃縮したビリオンから抽出した全 RNA について得た。LA15 クローンの増幅とクローン化の方策は LB13 クローンのために用いたと正確に同じとした。

同定物配列番号：142 に示される、LA15 クローンのヌクレオチド配列は、LD13 クローンに非常に類似している。これは、多発性硬化症中で検出した MSRV-1 レトロウイルスが、慢性関節リウマチで見出されたそれに類似した配列を有することを示唆する。

実施例 8： クローン LB15, LB13, CL2 及び CL17 からの RU5-GAG 領域の再構築

クローン CL2 と LB13 は、先の実施例において既に記載されている。LB15 クローンは、5' 中のプライマーを定義するために c16 クローンの LTR の R 配列を用いて得られ、且つ用いたアンチセンスプライマーは LB13 クローンと同じである。CL17 クローンは、以下のプライマーを用いてネスト化 RT-PCR により得られた：

5'-TCATGCAACTGCACTCTTCTGGTCCG-3' (センス)

5'-TCTTGCACCTAACCTCCACTGTCCGTTGG-3' (アンチセンス)

5'-ATCCCCCAGTAACAATTTGGTGACCACG-3' (センス)

5'-TCGGGTCTAAGAGGGTACTTCCTTTGGTAGG-3' (アンチセンス)

該 LB15 クローンは、MS 細胞を培養することによって得られたビリオンから得られた。LB17 クローンは、MS 患者からの血漿を培養することで得られた。

これらのオーバーラップクローンは、図 14 中に提示した通り、gag 遺伝子中の潜在的 ORF を持つ RU5-gag 配列を再構築することを可能にする。

実施例 9： クローン 87-23 の作製

インテグラーゼに一致する領域は、MSRV1のpol及びenv領域中に配された次のプライマーと共にセミネスト化RT-PCRを用いてMS血漿から増幅し且つクローン化した。

pol領域において：

5'-TTACGCAGGTCTCAGGGATGAGCTT-3' (センス-第1のPCR)

5'-CGGCAGTAGCAGTCTTAGTATCTGAAGCAGTTA-3' (センス-第2のPCR)

env領域において、

5'-GGTACGGAGGGTTTCATGTAGTTTTGAG-3' (アンチセンス第1と第2のPCR) 10

増幅したクローンは、pol／RT領域中の774bp、インテグラーゼ領域(1197bp)の全部及びenv領域(480bp)の開始を含む。インテグラーゼ領域に一致するヌクレオチド配列と潜在的ORFのアミノ酸への翻訳は、図15中に提示される。

実施例10：MSRV1ゲノムと結合したレトロウイルス粒子中のERV9に関するENV配列を含むRNAの存在の確認：

ERV9に関連した配列は、MSRV1配列と比較したMSから得られたビリオン調製物においてマイナーな割合で見出されている。複製株によって生産したレトロウイルス粒子への系統発生的に関連した内因性配列の共被包の現象の存在は記載されている。驚くべきことに、envの3'部分のORF開始と3'LTRへの潜在的な継続を含むRNA領域が各種のMSサンプル中に見出されている。ORFの存在を特定するために、転写-翻訳試験を実行し、推定上のLTRの開始での完全なトランスメンブラン(TM)部分と終わりを含むenvORFの現実性を示すことを可能にした。しかしながら、付加フレーム(ORFX)は3'LTRに続き且つ継続する。発現の2つの生産物は視覚化され、それぞれのORFsをサブクローン化した。図16は、端切りしたenv領域中の及び推定上のLTR中のORFsを特定化する、既に記載したB13クローンのヌクレオチドとペプチド配列を表す。そのようなRNAsの存在は、複製株と共に組換えのために応答可能とされるであろうし、結果として変更された病原性を有する株を生成する。 20

書目録の参考文献

(1) Laemmli U.K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. Nature. (1970). 227:680-685.

(2) Towbin H., Staehelin T. & Gordon J. Electrophoretic transfer of proteins from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets: procedure and some applications. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. (1979). 76: 4350-4354. 30

LISTE DE SEQUENCES

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 68:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 34 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

10

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADNc

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 68:

GACTCGCTGC AGATCGATTT TTTTTTTTTT TTTT

34

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 69:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 30 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

20

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADNc

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 69:

GCCATCAAGC CACCCAAGAA CTCTTAATT

30

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 70:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 30 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

30

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADNc

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 70:

CCAATAGCCA GACCATTATA TACACTAATT

30

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 112:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 310 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

40

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADNc

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 112:

```
GCTTATAGAA GGACCCCTAG TATGGGGTAA TCCCCTCTGG GAAACCAAGC CCCAGTACTC 60
AGCAGGAAAA ATAGAATAGG AAACCTCACA AGGACATACT TTCCTCCCCT CCAGATGGCT 120
AGCCACTGAG GAAGGAAAAA TACTTTCACC TGCAGCTAAC CAACAGAAAT TACTTAAAC 180
CCTTCACCAA ACCTTCCACT TAGGCATTGA TAGCACCCAT CAGATGGCCA AATTATTATT 240
TACTGGACCA GGCCTTTTCA AAACATATCAA GAAGATAGTC AGGGGCTGTG AAGTGTGCCA 300
AAGAAATAAT 310
```

10

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 113:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 103 acides aminés

(B) TYPE: acide aminé

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

20

(ii) TYPE DE MOLECULE: peptide

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 113:

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

30

40

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 114:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 635 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADNc

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 114:

CCCTGTATCT TTAACCTCCT TGTTAAGTTT GTCTCTTCCA GAATCAAAAC TGTAAAACTA	60	
CAAATTGTTT TTCAAATGGA GCACCAGATG GAGTCCATGA CTAAGATCCA CCGTGGACCC	120	10
CTGGACCGGC CTGCTAGCCC ATGCTCCGAT GTTAATGACA TTGAAGGCAC CCCTCCCGAG	180	
GAAATCTCAA CTGCACAACC CCTACTATGC CCAATTTCAG CGGGAAGCAG TTAGAGCGGT	240	
CATCAGCCAA CCTCCCCAAC AGCACTTGGG TTTTCCTGTT GAGAGGGGGG ACTGAGAGAC	300	
AGGACTAGCT GGATTTCTTA GGCCAACGAA GAATCCCTAA GCCTAGCTGG GAAGGTGACT	360	
GCATCCACCT CTAAACATGG GGCTTGCAAC TTAGCTCACA CCCGACCAAT CAGAGAGCTC	420	
ACTAAAATGC TAATTAGGCA AAAATAGGAG GTAAAGAAAT AGCCAATCAT CTATTGCCTG	480	
AGAGCACAGC GGGAGGGACA AGGATCGGGA TATAAACCCA GGCATTTCGAG CCGGCAACGG	540	
CAACCCCTT TGGGTCCCT CCCTTTGTAT GGGCGCTCTG TTTTCACTCT ATTTCACTCT	600	20
ATTAAATCTT GCAACTGAAA AAAAAAAAAA AAAAA	635	

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 115:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 77 acides aminés

(B) TYPE: acide aminé

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: peptide

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 115:

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

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 116:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 32 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADNc

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 116:

TGGGGTTCCA TTTGTAAGAC CATCTGTAGC TT

32

10

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 117:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 1481 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADNc

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 117:

ATGGCCCTCC CTTATCATAC TTTTCTCTTT ACTGTTCTCT TACCCCTTT CGCTCTCACT 60
GCACCCCTC CATGCTGCTG TACAACCAGT AGCTCCCTT ACCAAGAGTT TCTATGAAGA 120
ACGCGGCTTC CTGGAATAT TGATGCCCCA TCATATAGGA GTTTATCTAA GGGAACTCC 180
ACCTTCACTG CCCACACCCA TATGCCCCGC AACTGCTATA ACTCTGCCAC TCTTTGCATG 240
CATGCAAATA CTCATTATTG GACAGGGAAA ATGATTAATC CTAGTTGTCC TGGAGGACTT 300
GGAGCCACTG TCTGTTGGAC TTA CTTCACC CATACCAGTA TGTCTGATGG GGGTGGAAAT 360
CAAGGTCAGG CAAGAGAAAA ACAAGTAAAG GAAGCAATCT CCCAACTGAC CCGGGGACAT 420
AGCACCCCTA GCCCCTACAA AGGACTAGTT CTCTCAAAAC TACATGAAAC CCTCCGTACC 480
CATACTCGCC TGGTGAGCCT ATTTAATACC ACCCTCACTC GGCTCCATGA GGTCTCAGCC 540
CAAAACCCTA CTAAGTGTG GATGTGCCTC CCCCTGCACT TCAGGCCATA CATTTCAATC 600
CCTGTTCTTG AACAAATGGAA CAACTTCAGC ACAGAAATAA ACACCACTTC CGTTTTAGTA 660
GGACCTCTTG TTTCCAATCT GGAAATAACC CATACCTCAA ACCTCACCTG TGTAAAATTT 720
AGCAATACTA TAGACACAAC CAGCTCCCAA TGCATCAGGT GGGTAACACC TCCCACACGA 780
ATAGTCTGCC TACCTCAGG AATATTTTTT GTCTGTGGTA CCTCAGCCTA TCATTGTTTG 840
AATGGCTCTT CAGAATCTAT GTGCTTCCTC TCATTCTTAG TGCCCCCTAT GACCATCTAC 900
ACTGAACAAG ATTTATACAA TCATGTCGTA CCTAAGCCCC ACAACAAAAG AGTACCCATT 960
CTTCCTTTTG TTATCAGAGC AGGAGTGCTA GGCAGACTAG GTACTGGCAT TGGCAGTATC 1020

20

30

40

ACAACCTCTA CTCAGTTCTA CTACAAACTA TCTCAAGAAA TAAATGGTGA CATGGAACAG 1080
 GTCAGTGA CTCTGGTCAC CTTGCAAGAT CAACTTAACT CCCTAGCAGC AGTAGTCCTT 1140
 CAAAATCGAA GAGCTTTAGA CTTGCTAACC GCCAAAAGAG GGGGAACCTG TTTATTTTTA 1200
 GGAGAAGAAC GCTGTTATTA TGTTAATCAA TCCAGAATTG TCACTGAGAA AGTTAAAGAA 1260
 ATTCGAGATC GAATACAATG TAGAGCAGAG GAGCTTCAAA ACACCGAACG CTGGGGCCTC 1320
 CTCAGCCAAT GGATGCCCTG GGTCTCCTCC TTCTTAGGAC CTCTAGCAGC TCTAATATTG 1380
 TTACTCCTCT TTGGACCCTG TATCTTTAAC CTCCTTGTTA AGTTTGTCTC TTCCAGAATT 1440
 GAAGCTGTAA AGCTACAGAT GGTCTTACAA ATGGAACCCC A 1481

10

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 118:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 493 acides aminés

(B) TYPE: acide aminé

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: peptide

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 118:

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

20

30

40

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

10

20

30

40

435 440 445
 Leu Pro Phe Leu Gly Pro Leu Ala Ala Leu Ile Leu Leu Leu Phe
 450 455 460
 Gly Pro Cys Ile Phe Asn Leu Leu Val Lys Phe Val Ser Ser Arg Ile
 465 470 475 480
 Glu Ala Val Lys Leu Gln Met Val Leu Gln Met Glu Pro
 485 490

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 119:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 32 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADNc

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 119:

TCAAAATCGA AGAGCTTTAG ACTTGCTAAC CG

32

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 120:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 1329 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADNc

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 120:

TCAAAATCGA AGAGCTTTAG ACTTGCTAAC CGCCAAAAGA GGGGGAACCT GTTTATTTTT 60
 AGGGGAAGAA TGCTGTTAGT ATGTTAATCA ATCTGGAATC ATTACTGAGA AAGTTAAAGA 120
 AATTTGAGAT CGAATATAAT GTAGAGCAGA GGACCTTCAA AACACTGCAC CCTGGGGCCT 180
 CCTCAGCCAA TGGATGCCCT GGACTCTCCC CTTCTTAGGA CCTCTAGCAG CTATAATATT 240
 TTTACTCCTC TTTGGACCCT GTATCTTCAA CTTCTTGTT AAGTTTGTCT CTTCCAGAAT 300
 TGAAGCTGTA AAGCTACAAA TAGTTCTTCA AATGGAACCC CAGATGCAGT CCATGACTAA 360
 AATCTACCGT GGACCCCTGG ACCGGCCTGC TAGACTATGC TCTGATGTTA ATGACATTGA 420
 AGTCACCCCT CCCGAGGAAA TCTCAACTGC ACAACCCCTA CTACACTCCA ATTCAGTAGG 480
 AAGCAGTTAG AGCAGTTGTC AGCCAACCTC CCCAACAGTA CTTGGGTTTT CCTGTTGAGA 540
 GGGTGGACTG AGAGACAGGA CTAGCTGGAT TTCCTAGGCT GACTAAGAAT CCCNAAGCCT 600

10

20

30

40

ANCTGGGAAG GTGACCGCAT CCATCTTTAA ACATGGGGCT TGCAACTTAG CTCACACCCG 660
 ACCAATCAGA GAGCTCACTA AAATGCTAAT CAGGCAAAAA CAGGAGGTAA AGCAATAGCC 720
 AATCATCTAT TGCCTGAGAG CACAGCGGGA AGGACAAGGA TTGGGATATA AACTCAGGCA 780
 TTCAAGCCAG CAACAGCAAC CCCCTTTGGG TCCCCTCCCA TTGTATGGGA GCTCTGTTTT 840
 CACTCTATTT CACTCTATTA AATCATGCAA CTGCACTCTT CTGGTCCGTG TTTTTTATGG 900
 CTCAAGCTGA GCTTTTGTTC GCCATCCACC ACTGCTGTTT GCCACCGTCA CAGACCCGCT 960
 GCTGACTTCC ATCCCTTTGG ATCCAGCAGA GTGTCCACTG TGCTCCTGAT CCAGCGAGGT 1020
 ACCCATTGCC ACTCCCGATC AGGCTAAAGG CTTGCCATTG TTCCTGCATG GCTAAGTGCC 1080
 TGGGTTTGTC CTAATAGAAC TGAACACTGG TCACTGGGTT CCATGGTTCT CTTCCATGAC 1140
 CCACGGCTTC TAATAGAGCT ATAACACTCA CCGCATGGCC CAAGATTCCA TTCCTGGTA 1200
 TCTGTGAGGC CAAGAACCCC AGGTCAGAGA ANGTGAGGCT TGCCACCATT TGGGAAGTGG 1260
 CCCACTGCCA TTTTGGTAGC GGCCACCAC CATCTTGGGA GCTGTGGGAG CAAGGATCCC 1320
 CCAGTAACA 1329

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 121:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 162 acides aminés
- (B) TYPE: acide aminé
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: peptide

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 121:

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

Pro Gln Met Gln Ser Met Thr Lys Ile Tyr Arg Gly Pro Leu Asp Arg
 115 120 125
 Pro Ala Arg Leu Cys Ser Asp Val Asn Asp Ile Glu Val Thr Pro Pro
 130 135 140
 Glu Glu Ile Ser Thr Ala Gln Pro Leu Leu His Ser Asn Ser Val Gly
 145 150 155 160
 Ser Ser

10

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 122:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 21 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADNc

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 122:

GGCATTGATA GCACCCATCA G

21

20

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 123:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 21 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADNc

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

CATGTCACCA GGGTGGAATA G

21

30

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 124:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADNc

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 124:

40

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 124:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 758 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADNc

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 124:

GGCATTGATA GCACCCATCA GATGGCCAAA TCATTATTTA CTGGACCAGG CCTTTTCAAA 60
 ACTATCAAGC AGATAGGGCC CGTGAAGCAT GCCAAAGAAA TAATCCCCTG CCTTATCGCC 120
 ATGTTCTTTC AGGAGAACAA AGAACAGGCC ATTACCCAGG GGAAGACTGG CAACTAGATT 180
 TTACCCACAT GGCCAAATGT CAGGGATTTT AGCATCTACT AGTCTGGGCA GATACTTTCA 240
 CTGGTTGGGT GGAGTCTTCT CCTTG TAGGA CAGAAAAGAC CCAAGAGGTA ATAAAGGCAC 300
 TAATGAAATA ATTCCAGAT TTGGACTTCC CCCAGGATTA CAGGGTGACA ATGGCCCCGC 360
 TTTCAAGGCT GCAGTAACCC AGGGAGTATC CCAGGTGTTA GGCATACAAT ATCACTTACA 420
 CTGTGCCTGG AGGCCACAAT CCTCCAGAAA AGTCAAGAAA ATGAATGAAA CACTCAAAGA 480
 TCTAAAAAAG CTAACCCAAG AAACCCACAT TGCATGACCT GTTCTGTTGC CTATAACCTT 540
 ACTAAGAATC CATAACTATC CCCCAGAAA CAGGACTTAG CCCATACGAG ATGCTATATG 600
 GATGGCCTTT CCTAACCAAT GACCTTGTGC TTGACTGAGA AATGGCCAAC TTAGTTGCAG 660
 ACATCACCTC CTTAGCCAAA TATCAACAAG TTCTTAAAAC ATCACAGGGA ACCTGTCCCC 720
 GAGAGGAGGG AAAGGAACTA TTCCACCCTG GTGACATG 758

10

20

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 126:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 25 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADNc

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 126:

CGGACATCCA AAGTGATGGG AAACG 25

30

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 127:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 26 paires de bases

40

(B) TYPE: nucléotide
(C) NOMBRE DE BRINS: simple
(D) CONFIGURATION: linéaire
(ii) TYPE DE MOLECULE: ADNc
(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 127:
GGACAGGAAA GTAAGACTGA GAAGGC 26

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 128: 10
(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
(A) LONGUEUR: 26 paires de bases
(B) TYPE: nucléotide
(C) NOMBRE DE BRINS: simple
(D) CONFIGURATION: linéaire
(ii) TYPE DE MOLECULE: ADNc
(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 128:
CCTAGAACGT ATTCTGGAGA ATTGGG 26 20

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 129:
(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
(A) LONGUEUR: 26 paires de bases
(B) TYPE: nucléotide
(C) NOMBRE DE BRINS: simple
(D) CONFIGURATION: linéaire
(ii) TYPE DE MOLECULE: ADNc
(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 129: 30
TGGCTCTCAA TGGTCAAACA TACCCG 26

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 130:
(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
(A) LONGUEUR: 1511 paires de bases
(B) TYPE: nucléotide
(C) NOMBRE DE BRINS: simple
(D) CONFIGURATION: linéaire 40
(ii) TYPE DE MOLECULE: ADNc
(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 130:
CCTAGAACGT ATTCTGGAGA ATTGGGACCA ATGTGACACT CAGACGCTAA GAAAGAAACG 60

ATTTATATTC TTCTGCAGTA CCGCCTGGCC ACAATATCCT CTTCAAGGGA GAGAAACCTG 120
 GCTTCCTGAG GGAAGTATAA ATTATAACAT CATCTTACAG CTAGACCTCT TCTGTAGAAA 180
 GGAGGGCAAA TGGAGTGAAG TGCCATATGT GCAAACCTTC TTTTCATTAA GAGACAACCTC 240
 ACAATTATGT AAAAAGTGTG GTTTATGCCC TACAGGAAGC CCTCAGAGTC CACCTCCCTA 300
 CCCCAGCGTC CCCTCCCCGA CTCCTTCCTC AACTAATAAG GACCCCCCTT TAACCCAAAC 360
 GGTCCAAAAG GAGATAGACA AAGGGGTAAA CAATGAACCA AAGAGTGCCA ATATTCCCCG 420
 ATTATGCCCC CTCCAAGCAG TGAGAGGAGG AGAATTCGGC CCAGCCAGAG TGCCTGTACC 480
 TTTTCTCTC TCAGACTTAA AGCAAATTAA AATAGACCTA GGTAAATTCT CAGATAACCC 540
 TGACGGCTAT ATTGATGTTT TACAAGGGTT AGGACAATCC TTTGATCTGA CATGGAGAGA 600
 TATAATGTTA CTACTAAATC AGACACTAAC CCCAAATGAG AGAAGTGCCG CTGTAAGTGC 660
 AGCCCGAGAG TTTGGCGATC TTTGGTATCT CAGTCAGGCC AACAATAGGA TGACAACAGA 720
 GGAAAGAACA ACTCCACAG GCCAGCAGGC AGTTCCAGT GTAGACCCTC ATTGGGACAC 780
 AGAATCAGAA CATGGAGATT GGTGCCACAA ACATTTGCTA ACTTGCGTGC TAGAAGGACT 840
 GAGGAAACT AGGAAGAAGC CTATGAATTA CTCAATGATG TCCACTATAA CACAGGGAAA 900
 GGAAGAAAAT CTTACTGCTT TTCTGGACAG ACTAAGGGAG GCATTGAGGA AGCATACCTC 960
 CCTGTCACCT GACTCTATTG AAGGCCAACT AATCTTAAAG GATAAGTTTA TCACTCAGTC 1020
 AGCTGCAGAC ATTAGAAAAA ACTTCAAAG TCTGCCTTAG GCCCGGAGCA GAACTTAGAA 1080
 ACCCTATTTA ACTTGGCATC CTCAGTTTTT TATAATAGAG ATCAGGAGGA GCAGGCGAAA 1140
 CGGGACAAAC GGGATAAAAA AAAAAGGGGG GGTCCACTAC TTTAGTCATG GCCCTCAGGC 1200
 AAGCAGACTT TGGAGGCTCT GCAAAGGGA AAAGCTGGGC AAATCAAATG CCTAATAGGG 1260
 CTGGCTTCCA GTGCGGTCTA CAAGGACACT TTAAAAAGA TTATCCAAGT AGAAATAAGC 1320
 CGCCCCCTTG TCCATGCCCC TTACGTCAAG GGAATCACTG GAAGGCCAC TGCCCCAGGG 1380
 GATGAAGATA CTCTGAGTCA GAAGCCATTA ACCAGATGAT CCAGCAGCAG GACTGAGGGT 1440
 GCCCCGGGCG AGCGCCAGCC CATGCCATCA CCCTCACAGA GCCCCGGTA TGTTTGACCA 1500
 TTGAGAGCCA A 1511

10

20

30

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 131:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 352 acides aminés
- (B) TYPE: acide aminé
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: peptide

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 131:

Leu Glu Arg Ile Leu Glu Asn Trp Asp Gln Cys Asp Thr Gln Thr Leu

1

5

10

15

40

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

10

20

30

40

Thr Ala Phe Leu Asp Arg Leu Arg Glu Ala Leu Arg Lys His Thr Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Pro Asp Ser Ile Glu Gly Gln Leu Ile Leu Lys Asp Lys Phe
 325 330 335
 Ile Thr Gln Ser Ala Ala Asp Ile Arg Lys Asn Phe Lys Ser Leu Pro
 340 345 350

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 132:

10

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 30 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADNc

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 132:

TGCTGGAATT CGGGATCCTA GAACGTATTC

30

20

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 133:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 30 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADNc

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 133:

AGTTCTGCTC CGAAGCTTAG GCAGACTTTT

30

30

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 135:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 398 acides aminés
- (B) TYPE: acide aminé
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: peptide

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 135:

Met Gly Ser Ser His His His His His Ser Ser Gly Leu Val Pro

40

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

10

20

30

40

290	295	300
Leu Leu Thr Cys Val	Leu Glu Gly Leu Arg Lys Thr Arg Lys Lys Pro	
305	310	315 320
Met Asn Tyr Ser Met Met Ser Thr Ile Thr Gln Gly Lys Glu Glu Asn		
325	330	335
Leu Thr Ala Phe Leu Asp Arg Leu Arg Glu Ala Leu Arg Lys His Thr		
340	345	350
Ser Leu Ser Pro Asp Ser Ile Glu Gly Gln Leu Ile Leu Lys Asp Lys		
355	360	365
Phe Ile Thr Gln Ser Ala Ala Asp Ile Arg Lys Asn Phe Lys Ser Leu		
370	375	380
Pro Lys Leu Ala Ala Ala Leu Glu His His His His His His		
385	390	395

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 137:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 378 acides aminés
- (B) TYPE: acide aminé
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: peptide

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 137:

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

Tyr Pro Ser Val Pro Ser Pro Thr Pro Ser Ser Thr Asn Lys Asp Pro
 115 120 125
 Pro Leu Thr Gln Thr Val Gln Lys Glu Ile Asp Lys Gly Val Asn Asn
 130 135 140
 Glu Pro Lys Ser Ala Asn Ile Pro Arg Leu Cys Pro Leu Gln Ala Val
 145 150 155 160
 Arg Gly Gly Glu Phe Gly Pro Ala Arg Val Pro Val Pro Phe Ser Leu
 165 170 175
 Ser Asp Leu Lys Gln Ile Lys Ile Asp Leu Gly Lys Phe Ser Asp Asn
 180 185 190
 Pro Asp Gly Tyr Ile Asp Val Leu Gln Gly Leu Gly Gln Ser Phe Asp
 195 200 205
 Leu Thr Trp Arg Asp Ile Met Leu Leu Leu Asn Gln Thr Leu Thr Pro
 210 215 220
 Asn Glu Arg Ser Ala Ala Val Thr Ala Ala Arg Glu Phe Gly Asp Leu
 225 230 235 240
 Trp Tyr Leu Ser Gln Ala Asn Asn Arg Met Thr Thr Glu Glu Arg Thr
 245 250 255
 Thr Pro Thr Gly Gln Gln Ala Val Pro Ser Val Asp Pro His Trp Asp
 260 265 270
 Thr Glu Ser Glu His Gly Asp Trp Cys His Lys His Leu Leu Thr Cys
 275 280 285
 Val Leu Glu Gly Leu Arg Lys Thr Arg Lys Lys Pro Met Asn Tyr Ser
 290 295 300
 Met Met Ser Thr Ile Thr Gln Gly Lys Glu Glu Asn Leu Thr Ala Phe
 305 310 315 320
 Leu Asp Arg Leu Arg Glu Ala Leu Arg Lys His Thr Ser Leu Ser Pro
 325 330 335
 Asp Ser Ile Glu Gly Gln Leu Ile Leu Lys Asp Lys Phe Ile Thr Gln
 340 345 350
 Ser Ala Ala Asp Ile Arg Lys Asn Phe Lys Ser Leu Pro Lys Leu Ala
 355 360 365
 Ala Ala Leu Glu His His His His His His
 370 375

10

20

30

40

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 138:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
- (A) LONGUEUR: 25 paires de bases
 - (B) TYPE: nucléotide
 - (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 - (D) CONFIGURATION: linéaire
- (ii) TYPE DE MOLECULE: ADNc
- (xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 138:
- CTTGGAGGGT GCATAACCAG GGAAT 25 10
- (2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 139:
- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
- (A) LONGUEUR: 20 paires de bases
 - (B) TYPE: nucléotide
 - (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 - (D) CONFIGURATION: linéaire
- (ii) TYPE DE MOLECULE: ADNc
- (xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 139:
- TGTCCGCTGT GCTCCTGATC 20 20
- (2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 140:
- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
- (A) LONGUEUR: 25 paires de bases
 - (B) TYPE: nucléotide
 - (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 - (D) CONFIGURATION: linéaire
- (ii) TYPE DE MOLECULE: ADNc
- (xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 140:
- CTATGTCCTT TTGGACTGTT TGGGT 25 30
- (2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 141:
- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
- (A) LONGUEUR: 764 paires de bases
 - (B) TYPE: nucléotide
 - (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 - (D) CONFIGURATION: linéaire
- (ii) TYPE DE MOLECULE: ADNc 40

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 141:

```

TGTCCGCTGT GCTCCTGATC CAGCACAGGC GCCCATTGCC TCTCCCAATT GGGCTAAAGG    60
CTTGCCATTG TTCCTGCACA GCTAAGTGCC TGGGTTTCATC CTAATCGAGC TGAACACTAG    120
TCACTGGGTT CCACGGTTCT CTTCCATGAC CCATGGCTTC TAATAGAGCT ATAACACTCA    180
CTGCATGGTC CAAGATTCCA TTCCTTGGA TCCGTGAGAC CAAGAACCCC AGGTCAGAGA    240
ACACAAGGCT TGCCACCATG TTGGAAGCAG CCCACCACCA TTTTGGAAGC AGCCCGCCAC    300
TATCTTGGA GCTCTGGGAG CAAGGACCCC AGGTAACAAT TTGGTGACCA CGAAGGGACC    360
TGAATCCGCA ACCATGAAGG GATCTCCAAA GCAATTGGAA ATGTTCTCTC CAAGGCAAAA    420
ATGCCCCCTA GATGTATTCT GGAGAATTGG GACCAATTG ACCCTCAGAC AGTAAGAAAA    480
AAATGACTTA TATTCTTCTG CAGTACCGCC CTGGCCACGA TATCCTCTTC AAGGGGGAGA    540
AACCTGGCCT CCTGAGGGAA GTATAAATTA TAACACCATC TTACAGCTAG ACCTGTTTTG    600
TAGAAAAGGA GGCAAATGGA GTGAAGTGCC ATATTTACAA ACTTTCTTTT CATTAAAAGA    660
CAACTCGCAA TTATGTTAAC AGTGTGATTT GTGTTCCTAC ACGGAAGCCC TCAGATTCTA    720
CTCCCCACCC CCGGCATCTC CCCTGAATCC CTCCCCAACT TATT                    764

```

10

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 142:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 800 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

20

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADNc

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 142:

```

TGTCCGCTGT GCTCCTGATC CAGCACAGGC GCCCATTGCC TCTCCCAATT GGGCTAAAGG    60
CTTGCCATTG TTCCTGCACA GCTAAGTGCC TGGGTTTCATC CTAATCGAGC TGAACACTAG    120
TCACTGGGTT CCACGGTTCT CTTCCATGAC CCATGGCTTC TAATAGAGCT ATAACACTCA    180
CTGCATGGTC CAAGATTCCA TTCCTTGGA TCCGTGAGAC CAAGAACCCC AGGTCAGAGA    240
ACACAAGGCT TGCCACCATG TTGGAAGCAG CCCACCACCA TTTTGGAAGC GGCCCGCCAC    300
TATCTTGGA GCTCTGGGAG CAAGGACCCC CAGGTAACAA TTTGGTGACC ACGAAGGGAC    360
CTGAATCCGC AACCATGAAG GGATCTCCAA AGCAATTGGA AATGTTCTCT CCAAGGCAAA    420
AATGCCCCCTA AGATGTATTC TGGAGAATTG GGACCAATCT GACCCTCAGA CAGTAAGAAA    480
AAAAATGACT TATATTCTTC TGCAGTACCG CCTGGCCACG GATATCCTCT TCAAGGGGGA    540
GAAACCTGGC CTCCTGAGGG AAGTATAAAT TATAACACCA TCTTACAGCT AGACCTGTTT    600
TGTAGAAAAG GAGGCAAATG GAGTGAAGTG CCATATTTAC AAACCTTCTT TTCATTAAAA    660
GACAACTCGC AATTATGTAA ACAGTGTGAT TTGTGTCCTA CAGGAAGCCC TCAGATCTAC    720
CTCCCTACCC CGGCATCTCC CTGACTCCTT CCCCAACTAA TAAGGACCCA CTTCAGCCCA    780
AACAGTCCAA AAGGACATAG                    800

```

30

40

【図 1】

FIG 1

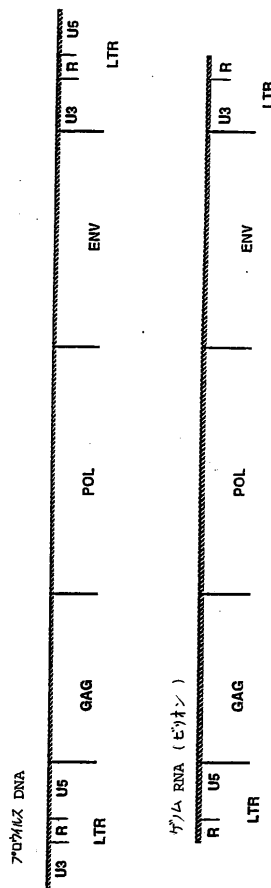


FIG 2 (suite)

【図 2】

FIG 2

	10	20	30	40	50	
	1234567890	1234567890	1234567890	1234567890	1234567890	
	GCTTATAGAA	GGACCCCTAG	TATGGGGTAA	TCCCTCTGG	GAACCAAGC	50
	A Y R R T P S M G .	S P L G N Q A	L I E G P L V W G N	P L W E T K P	L . K D P . Y G V I	
					P S G K P S	
	CCAGTACTC	AGCAGGAAA	ATAGATAGG	AAACCTACA	AGGACATCT	100
	P V L S R K N R I G	N L T R T Y F	Q Y S A G K I E .	E T S Q G H T	P S T Q Q E K . N R	
					K P H K D I L	
	TTCTTCCCT	CCAGTGGCT	AGCCACTGAG	GAAGGAAAA	TACTTTCAAC	150
	P P L Q M A S H .	G R K N T F T	F L P S R W L A T E	E G K I L S P	S S P P D G . P L R	
					K E K Y F H L	
	TGCAGTAAAC	CAACAGAAAT	TACTTAAAC	CCCTTACCA	ACCTTCCACT	200
	C S . P T E I T .	N P S P N L P L	A A N Q Q K L L K T	L H Q T F H L	Q L T N R N Y L K P	
					F T K P S T	
	TAGGCATGA	TAGCACCAT	CAGATGGCA	AAITATTAIT	TACTGGACA	250
	R H . . H P S D G Q	I I I Y W T R	G I D S T H Q M A K	L L F T G P	. A L I A P I R W P	
					N Y Y L L D Q	
	GGCTTTTCA	AAACTATCA	GAAGTAGTC	AGGGCTGTG	AAGTGTGCA	300
	P F Q N Y Q E D S Q	G L . S V P	G L F K T I K K I V	R G C E V C Q	A F S K L S R R . S	
					G A V K C A K	
	AGCAATTAAT					310
	K K .					
	R N N					
	E I					

【図 3】

FIG 3

	10	20	30	40	50	
	1234567890	1234567890	1234567890	1234567890	1234567890	
	CCCTGTATCT	TTAACCTCT	TGTTAAGTTT	GTCCTTCCA	GAATCAAAC	50
	P C I F N L L V K F	V S S R I K T	P V S L T S L L S L	S L P E S K L	L Y L . P P C . V C	
					L F Q N Q N	
	TGTAATACTA	CAAATGTGTC	TTCAATGGA	GCACAGATG	GAGTCCATGA	100
	V K L Q I V L Q M E	H Q M E S M T	. N Y K L F F K W S	T R W S P .	C K T T N C S S N G	
					A P D G V H D	
	CTAAGATCCA	CCGTGGACC	CTGGACGGC	CTGCTAGCC	ATGCTCCGAT	150
	K I H R G P L D R P	A S P C S D	L R S T V D P W T G	L L A H A P M	. D P P W T P G P A	
					C . P M L R C	
	GTTAATGACA	TTGAAGGCAC	CCCTCCGAG	GAATCTCAA	CTGCACAAAC	200
	V N D I E G T P P E	E I S T A Q P	L M T L K A P L P R	K S Q L H N P	. . H . R H P S R G	
					N L N C T T	
	CCCTACTATG	CCCATTCAG	CGGGAAGCAG	TTAGAGGGT	CATCAGCCAA	250
	L L C P N S A G S S	. S G H Q P T	Y Y A P I Q R E A V	R A V I S Q	P T M P Q F S G K Q	
					L E R S S A N	
	CCCTCCCAAC	AGCACTTGG	TTTCTCTGTT	GAGAGGGGG	ACTGAGAGC	300
	S P T A L G F S C .	E G G L R D	P P Q Q H L G F P V	E R G D . E T	L P N S T W V F L L	
					R G G T E R Q	
	AGGACTAGCT	GGATTCTCA	GCCCAAGCA	GAATCCCTAA	GCTTAGCTGG	350
	R T S W I S . A N E	E S L S L A G	G L A G F P R P T K	N P . A . L G	D . L D F L G Q R R	
					I P K P S W	

	10	20	30	40	50	
	1234567890	1234567890	1234567890	1234567890	1234567890	
	GAAGGTGACT	GCATCCACT	CTAACATGG	GGCTTGCAC	TTAGCTACA	400
	K V T A S T S K H G	A C N L A H T	R . L H P P L N M G	L A T . L T	E G D C I H L . T W	
					G L Q L S S H	
	CCGACCAAT	CAGAGGCTC	ACTAAATGC	TAATTAGGCA	AAAATAGGAG	450
	R P I R E L T K M L	I R Q K . E	P D Q S E S S L K C	. L G K N R R	P T N Q R A H . N A	
					N . A K I G G	
	GTAAGAAT	AGCAATCAT	CTATTGCTG	AGAGCACAGC	GGGAGGACA	500
	V K K . P T I Y C L	R A Q R E G Q	. R N S Q S S I A .	E H S G R D K	K E I A N H L L P E	
					S T A G G T	
	AGGATGGGA	TATAAAGCA	GGCATTCAG	CGGCAACGG	CAACCCCTT	550
	G S G Y K P R H S S	R Q R Q P P L	D R D I N P G I R A	G N G N P L	R I G I . T Q A F E	
					P A T A T P F	
	TGGTCCCT	CCCTTGTAT	GGGCTCTG	TTTCACTCT	ATTTCACCT	600
	G P L P L Y G R S V	F T L F H S	W V P S L C M G A L	F S L Y F T L	G S P P F V W A L C	
					F H S I S L Y	
	ATTAACTCT	GCACTGAA	AAAAAAAAA	AAAAA		635
	I K S C N . K K K K					
	L N L A T E K K K K					
	. I L Q L K K K K K					

【図 4】

FIG 4

	10	20	30	40	50
1234567890	1234567890	1234567890	1234567890	1234567890	1234567890
ATGGGCGCTCC	CTTATCATAC	TTTCTCTCTT	ACTGTCCTCT	TACCCCTCTT	
M A L P	Y H T F L F	T V L L	P P F		
W P S	L I I L	F S L	L F S	Y P L S	
G P P	L S Y	F S L Y	C S L	T P F	
GCCTCTACT	GCAQCCCTC	CATGCTGCTG	TACAACAGT	AGCTCCCTT	
A L T	A P P P	C C C	T T S	S S P Y	
L S L	H P L	H A A V	Q P V	A P L	
R S H C	T P S	M L L	Y N Q	L P L	
ACCAAGAGT	TCTATGAAG	ACGCGGCTC	CTGGAAATAT	TGATGCCCCA	
Q E F	L . R	T R L P	G N I	D A P	
T K S F	Y E E	R G F	L E I L	M P H	
P R V	S M K N	A A S	W K Y	C P I	
TCATATAGGA	GTTTATCTAA	GGGAACTCC	ACCTTCACG	CCCACACCA	
S Y R S	L S K	G N S	T F T A	H T H	
H I G	V Y L R	E T P	P S L	P T P I	
I . E	F I .	G K L H	L H C	P H P	
TATGCCCCG	AACGTCTATA	ACTCTGCCAC	TCCTTGCAATG	CATGCAATA	
M P R	N C Y N	S A T	L C M	H A N T	
C P A	T A I	T L P L	F A C	M Q I	
Y A P Q	L L .	L C H	S L H A	C K Y	
CTCATATTG	GACAGGAAA	ATGATTAATC	CTAGTTGTC	TGGAGGACTT	
H Y W	T G K	M I N P	S C P	G G L	
L I I G	Q G K	L I L	V V L	E D L	
S L L	D R E N D .	S .	L S	W R T W	
GGAGCCACTG	TCCTGTGGAC	TTACITCAAC	CATACAGTA	TGTCTGATGG	
G A T V	C W T	Y F T	H T S M	S D G	
E P L	S V G L	T S P	I P V	C L M G	
S H C	L L D	L L H P	Y Q Y	V . W	

FIG 4 (suite)

	10	20	30	40	50
1234567890	1234567890	1234567890	1234567890	1234567890	1234567890
TTCTACAGAA	TAAATGGTGA	CATGGAACAG	GTCACCTACT	COCTGGTCAC	
S Q E I	N G D	M E Q	V T D S	L V T	
L K K	. M V T	W N R	S L T	P W S P	
S R N	K W .	H G T G	H . L	P G H	
CTTGCAAGAT	CAACTTAAC	COCTAGCAGC	AGTAGTCTT	CAAAATCGAA	
L Q D	Q L N S	L A A	V V L	Q N R R	
C K I	N L T	P . Q Q	. S F	K I E	
L A R S	T . L	P S S	S S P S	K S K	
GAGCTTTAGA	CTTGCTAACC	GCCAAAAGAG	GGGGAACCTG	TTTATTTTTA	
A L D	L L T	A K R G	G T C	L F L	
E L .	T C .	P P K E	G E P V	Y F .	
S F R	L A N R	Q K R	G N L	F I F R	
GGAGAAGAC	GCTGTATATA	TGTTAATCAA	TCAGAAATG	TCACCTGAGAA	
G E E R	C Y I V	N Q	S R I V	T E K	
E K N	A V I M	L I N	P E L	S L R K	
R R T	L L L	C . S I	Q N C	H . E	
AGTTAAAGAA	ATTGAGATC	GAATACAATG	TAGAGCAGAG	GAGCTTCAAA	
V K E	I R D R	I Q C	R A E	E L Q N	
L K K	F E I	E Y N V	E Q R	S F K	
S . R N	S R S	N T M .	S R G	A S K	
ACACCGAAG	CTGGGGCTC	CTCAGCCAAT	GGATGCGCTG	GGTCTTCCCC	
T E R	W G L	L S Q W	M P W	V L P	
T P N A	G A S	S A N	G C P G	F S P	
H R T	L G P P	Q P M	D A L	G S P L	
TTCTTAGGAC	CTCTAGCAGC	TCCTAATATG	TTACTCTCTT	TTGGACCCCTG	
F L G P	L A A	L I L	L L L	F G P C	
S . D L	. Q L .	Y C	Y S S	L D P V	
L R T	S S S	S N I V	T P L	W T L	

FIG 4 (suite)

	10	20	30	40	50
1234567890	1234567890	1234567890	1234567890	1234567890	1234567890
ACCTCACCTG	TGTAAATTT	AGCAATACTA	TAGACACAAC	CAGCTCCCAA	750
L T C	V K F	S N T I	D T T	S S Q	
T S P V	. N L	A I L	. T Q P	A P N	
P H L	C K I .	Q Y Y	R H N	Q L P M	
TGCATCAGGT	GGGTACACC	TOCCACAAGA	ATAGTCTGCC	TACCTCAGG	800
C I R W	V T P	P T R	I V C L	P S G	
A S G	G . H L	P H E .	S A Y	P Q E	
H Q V	G N T	S H T N	S L P	T L R	
AAATATTTTT	GTCTGTGGTA	CTCAGCCCTA	TCATGTGTTG	AATGGCTCTT	850
I F F	V C G T	S A Y	H C L	N G S S	
Y F L	S V V	P Q P I	I V .	M A L	
N I F C	L W Y	L S L	S L F E	W L F	
CAGATCTAT	GTGCTTCTC	TCATCTCTAG	TGCCCCAT	GACATCTAC	900
E S M	C F L	S F L V	P P M	T I Y	
Q N L C	A S S	H S .	C P L .	P S T	
R I Y	V L P L	I L S	A P Y	D H L H	
ACTGAACAGT	ATTATATCAA	TCATGTGTA	CTPAGCCCC	ACAACAAAAG	950
T E Q D	L Y N	H V V	P K P H	N K R	
L N K	I Y T I	M S Y	L S P	T T K E	
. T R	F I Q	S C R T .	A P	Q Q K	
AGTACCAATT	CTTCTTTTG	TATCAGAGC	AGGAGTCTA	GGCAGACTAG	1000
V P I	L P F V	I R A	G V L	G R L G	
Y P F	F L L	L S E Q	E C .	A D .	
S T H S	S F C	Y Q S	R S A R	Q T R	
GTACTGGCAT	TGGCAGTATC	ACAACCTCIA	CTCAGTCTIA	CTACAACTA	1050
T I G	S I	T T S T	Q F Y	Y K L	
V L A L	A V S	Q P L	L S S T	T N Y	
Y W H	W Q Y H	N L Y	S V L	L Q T I	

FIG 4 (suite)

	10	20	30	40	50
1234567890	1234567890	1234567890	1234567890	1234567890	1234567890
TATCTTTAAC	CTCTGTGTA	AGTTGTGTC	TTCCAGAAAT	GAAGCTGTAA	1450
I F N	L L V K	F V S	S R I	E A V K	
S L T	S L L	S L S L	P E L	K L .	
Y L .	P P C .	V C L	F Q N .	S C K	
AGCTACAGAT	GGCTTACAA	ATGGAACCC	A		1481
L Q M	V L Q	M E P			
S Y R W	S Y K	W N P			
A T D	G L T N	G T P			

【図 5】

FIG 5 (suite)

	10	20	30	40	50		10	20	30	40	50
	1234567890	1234567890	1234567890	1234567890	1234567890		1234567890	1234567890	1234567890	1234567890	1234567890
	CCATGACTAA	AATCTACCGT	GGACCCCTGG	ACCGCCCTGC	TAGACTATGC	400	CCATGACTAA	AATCTACCGT	GGACCCCTGG	ACCGCCCTGC	TAGACTATGC
	H D .	N L P W	T P G	P A C .	T M L		H D .	N L P W	T P G	P A C .	T M L
	M T K	I Y R	G P L	D R P A	R L C	50	M T K	I Y R	G P L	D R P A	R L C
	P .	L K S T V	D P W	T G L L	D Y A		P .	L K S T V	D P W	T G L L	D Y A
	TCTGATGITA	ATGACATIGA	AGTCACCCCT	CCCGAGGAAA	TCTCACTGC	450	TCTGATGITA	ATGACATIGA	AGTCACCCCT	CCCGAGGAAA	TCTCACTGC
	. C .	. H .	S H P S	R G N L	N C		. C .	. H .	S H P S	R G N L	N C
	S D V N	D I E V	T P P E E I	S T A		100	S D V N	D I E V	T P P E E I	S T A	
	L M L	M T L K	S P L	P R K	S Q L H		L M L	M T L K	S P L	P R K	S Q L H
	ACAACCCCTA	CTACACTCCA	ATTTCAGTAG	AAGCAGTAG	AGCAGTGTG	500	ACAACCCCTA	CTACACTCCA	ATTTCAGTAG	AAGCAGTAG	AGCAGTGTG
	T T P T	T L Q	F S R	K Q L E	Q L S		T T P T	T L Q	F S R	K Q L E	Q L S
	Q P L	L H S N	S V G	S S .	S S C Q	150	Q P L	L H S N	S V G	S S .	S S C Q
	N P Y	Y T P	I Q .	E A V R	A V V		N P Y	Y T P	I Q .	E A V R	A V V
	AGCCAACTTC	CCCAACAGTA	CTTGGGTTTT	CCCTGTGAGA	GGGTGGACTG	550	AGCCAACTTC	CCCAACAGTA	CTTGGGTTTT	CCCTGTGAGA	GGGTGGACTG
	A N L	P N S T	W V F	L L R	G W T E		A N L	P N S T	W V F	L L R	G W T E
	P T S	P T V	L G F S	C .	E G G L	200	P T S	P T V	L G F S	C .	E G G L
	S Q P P	Q Q Y	L G F	P V E R	V D .		S Q P P	Q Q Y	L G F	P V E R	V D .
	AGACACGGA	CTAGCTGGAT	TTCCTAGGCT	GACTAAGAAT	CCCAAGCCT	600	AGACACGGA	CTAGCTGGAT	TTCCTAGGCT	GACTAAGAAT	CCCAAGCCT
	R Q D .	L D F L G .	L R I P K P				R Q D .	L D F L G .	L R I P K P		
	R D R T	S W I S .	A D .	E S X S L		250	R D R T	S W I S .	A D .	E S X S L	
	E T G	L A G F	P R L	T K N	P X A X		E T G	L A G F	P R L	T K N	P X A X
	ANCTGGGAAG	GTCACCGCAT	CCATCTTTAA	ACATGGGGCT	TGCACTTAG	650	ANCTGGGAAG	GTCACCGCAT	CCATCTTTAA	ACATGGGGCT	TGCACTTAG
	X W E G	D R I H L .	T W G L	Q L S			X W E G	D R I H L .	T W G L	Q L S	
	X G K	V T A S	I F K	H G A	C N L A	300	X G K	V T A S	I F K	H G A	C N L A
	L G R .	P H P S L N	M G L A	T .			L G R .	P H P S L N	M G L A	T .	
	CTCACACCGG	ACCAATCAGA	GAGCTCACTA	AAATGCTAAT	CAGGCAAAAA	700	CTCACACCGG	ACCAATCAGA	GAGCTCACTA	AAATGCTAAT	CAGGCAAAAA
	S H P	T N Q R	A H .	N A N	Q A K T		S H P	T N Q R	A H .	N A N	Q A K T
	H T R	P I R	E L T K	M L I	R Q K	350	H T R	P I R	E L T K	M L I	R Q K
	L T P D	Q S E	S S L	K C .	S G K N		L T P D	Q S E	S S L	K C .	S G K N

FIG 5 (suite)

FIG 5 (suite)

	10	20	30	40	50		10	20	30	40	50
	1234567890	1234567890	1234567890	1234567890	1234567890		1234567890	1234567890	1234567890	1234567890	1234567890
	CAGGAGGTAA	AGCAATAGCC	AATCATCTAT	TGCTGAGAG	CACAGCGGGA	750	CAGGAGGTAA	AGCAATAGCC	AATCATCTAT	TGCTGAGAG	CACAGCGGGA
	G G K	A I A	N H L L	P E S	T A G		G G K	A I A	N H L L	P E S	T A G
	Q E V K	Q .	P I I Y	C L R A	Q R E		Q E V K	Q .	P I I Y	C L R A	Q R E
	R R .	S N S Q	S S I A .	E H S G K			R R .	S N S Q	S S I A .	E H S G K	
	AGGACAGGA	TGGGATATA	AATCAGGCA	TTCAGGCG	CAACAGCAAC	800	AGGACAGGA	TGGGATATA	AATCAGGCA	TTCAGGCG	CAACAGCAAC
	R T R I	G I .	T Q A	F K P A	T A T		R T R I	G I .	T Q A	F K P A	T A T
	G Q G	L G Y K	L R H	S S Q	Q Q Q P		G Q G	L G Y K	L R H	S S Q	Q Q Q P
	D K D	W D I	N S G I	Q A S	N S N		D K D	W D I	N S G I	Q A S	N S N
	CCCTTTGGG	TCCCTCCCA	TGATATGGA	GCTCTGTTT	CACCTATTT	850	CCCTTTGGG	TCCCTCCCA	TGATATGGA	GCTCTGTTT	CACCTATTT
	P F G	S P P I	V W E	L C F	H S I S		P F G	S P P I	V W E	L C F	H S I S
	P L G	P L P	L Y G S	S V F	T L F		P L G	P L P	L Y G S	S V F	T L F
	P L W V	P S H	C M G	A L F S	L Y F		P L W V	P S H	C M G	A L F S	L Y F
	CACCTATTA	AATCATGCA	CTGCACCTT	CTGGTCGGT	TTTTTTATGG	900	CACCTATTA	AATCATGCA	CTGCACCTT	CTGGTCGGT	TTTTTTATGG
	L Y .	I M Q	L H S S	G P C	F L W		L Y .	I M Q	L H S S	G P C	F L W
	H S I K	S C N	C T L	L V R V	F Y G		H S I K	S C N	C T L	L V R V	F Y G
	T L L	N H A T	A L F	W S V	F F M A		T L L	N H A T	A L F	W S V	F F M A
	CTCAAGCTGA	GCTTTTGTTG	GCAATCCACC	ACTGCTGTTT	GCAACGGTCA	950	CTCAAGCTGA	GCTTTTGTTG	GCAATCCACC	ACTGCTGTTT	GCAACGGTCA
	L K L S	F C S	P S T	T A V C	H R H		L K L S	F C S	P S T	T A V C	H R H
	S S .	A F V R	H P P	L L F	A T V T		S S .	A F V R	H P P	L L F	A T V T
	Q A E	L L F	A I H H	C C L	P P S		Q A E	L L F	A I H H	C C L	P P S
	CAGACCCGCT	GCTGACTTCC	ATCCCTTTGG	ATCCAGCAGA	GTTGTCACGT	1000	CAGACCCGCT	GCTGACTTCC	ATCCCTTTGG	ATCCAGCAGA	GTTGTCACGT
	R P A	A D F H	P F G	S S R	V S T V		R P A	A D F H	P F G	S S R	V S T V
	D P L	L T S	I P L D	P A E	C P L		D P L	L T S	I P L D	P A E	C P L
	Q T R C	. L P	S L W	I Q Q S	V H C		Q T R C	. L P	S L W	I Q Q S	V H C
	TGCTCCGAT	CCAGCGAGT	ACCATTCGCC	ACTCCCGATC	AGGCTAAAGG	1050	TGCTCCGAT	CCAGCGAGT	ACCATTCGCC	ACTCCCGATC	AGGCTAAAGG
	L L I	Q R G	T H C H	S R S	G . R		L L I	Q R G	T H C H	S R S	G . R
	C S .	S S E V	P I A	T P D Q	A K G		C S .	S S E V	P I A	T P D Q	A K G
	A P D	P A R Y	P L P	L P I	R L K A		A P D	P A R Y	P L P	L P I	R L K A

【図 6】

FIG 6

10	20	30	40	50
1234567890	1234567890	1234567890	1234567890	1234567890
CTGAGACCT	ATTCTGGAGA	ATTGGGACCA	ATTGACACT	CAGAGCTAA
P R T Y	S G E L G P M	H S D A K	L E R I L E N	W D Q C D T Q T L R
.	N V F W R I G T N	V T L R R	.	.
GAAAGAAC	ATTATATTC	TTTCTGAGTA	CGCCCTGGCC	ACATATCT
K E T	I Y I L	L Q Y R L A	T I S S	.
K K R	F I F	F C S T A W P	Q Y P	E R N D L Y S S A V P P G H N I L
CTTCAGGGA	GAGAAACCTG	CGTCTCTGAG	GGAAGTATAA	ATTATACAT
S R E R N L	A S G K Y K L	H L Q G R E T W L	P E G S I N Y N I	F K G E K P G F L R E V I I T S
CATCTACAG	CTAGACCTCT	CTGTGAGAAA	GGAGGCGAAA	TGGAGTGAAG
H L T A	R P L L	K G G Q M E	S I L Q L D L F C R K E G K W S E V	S Y S T S S V E R R A N G V K
TGCCATXGT	GCAATCTTC	TTTCTATPAA	GAGACACTAC	ACATXGTGT
A I C A N F L	F I K R Q L T	T I M P Y V Q T F F S L R D N S Q L C	C H M C K L S F H E T T H N Y V	.
AAAGAGTGT	GTATATGCCC	TACAGGAGC	CTCAGAGTC	CAGCTCCCTA
K V W F M P	Y R K P S E S	T S L K K C G L C P T G S P Q S P P P Y	K S V V Y A L Q E A L R V H L P T	.
CGGAGGCTC	CGCTGCGCA	CTCTCTCTC	ACATATGAG	GAGGCCCCCT
P Q R P L P D	S F L N	G P P P F S V P S P T P S S T N K D P P L	P A S P P R L L P Q L I R T P L	.
TACCCAAAC	CGTCCAAAG	GAGAGGACA	AGGCGGAAA	CATGACCA
N P N G P K G	D R Q R G K Q	T K T Q T V Q K E I D K G V N N E P	P K R S K R R T K G T M N Q	.
AGAGTGGCA	ATATTCGCG	ATTATGCCC	CTCAGAGCG	TGAGAGGAG
E C Q Y S P	I M P P P S E R R	K S A N I P R L C P L Q A V R G G	R V P I F P D Y A P S K Q	E E E
AGAAITGGC	CGAGCGAG	TGCTGTGAC	TTTCTCTC	TCAGACTPAA
R I R P S Q S	A C T P P S L R L K	E F G P A R V P V P F S L S D L K	N S A Q P E C L Y L F L S Q T	.

FIG 6 (suite)

10	20	30	40	50
1234567890	1234567890	1234567890	1234567890	1234567890
GATAAGTTA	TGACTGAGC	AGCTGACAC	ATTAGAAAA	ACTTCAAAAG
V Y H S V	S C R H	K K L Q K	D K F I T Q S A A D I R K N F K S	I S L S L S Q L Q T L E K T S K V
TTGCTGTAG	GGCCGAGCA	GAACTAGAA	ACCCATTTA	ACTTGGCATC
S A L G	P E Q N L E	T L F N L A S	L P A R S R T K P Y L T W H P	C L R P G A E L R N P I L G I
CTCAGTTTT	TATATAGAG	ATCAGGACA	GAAGCGAAA	CGGACAAAC
S V F Y N R D	Q E E Q A K R D K R	Q F F I I E I R R S R R N G T N	L S F L R S G G A G E T G Q T	.
GGATAAAA	AAAAAGGGG	GGTCACTAC	TTTAGTATG	GGCTCAGCC
D K K K R G	G P L L	S W P S G	G I K K K G G V H Y F S H G P Q A	G K K K G G S T T L V M A L R Q
AGGAGACTT	TGAGGCTCT	GAAAGGGA	AAAGCTGGC	AAATCAATG
K Q T L E A L	Q K G K A G Q I K C	S R L W R L C K R E K L G K S N A	A D F G G S A K G K S W A N Q M	.
CTTATAGGG	CTGGCTTCA	GTGGGCTTA	CAGAGACT	TAAAAAAGA
L I G L A S S	A V Y K D T	L K K I	G W L P V R S T R T L K R	P N R A G F Q C G L Q G H F K K D
TTATCAGT	AGAAATAGC	CGCCCTCTG	TGCTGCCCC	TTAGCTCAG
I Q V E I S	R P L V H A P Y V K	L S K K A A P L S M P L T S R	Y P S R N K P P P C P C P L R Q G	.
GAACTACTG	GAAGGCGCC	TGCCCCGGG	GATGAGATA	CCTGAGTCA
G I T G R P T	A P G D E D T L S Q	E S L E G P L P Q G M K I L V R	N H W K A H C P R G R Y S E S	.
GAAGCATTA	ACAGATGAT	CGAGGAGAG	GACTGAGGT	GGCCGGGGG
K P L T R	S S S R T E G A R G E	S H P D D P A A G L R V P G A	E A I N Q M I Q Q Q D G C P G R	.
AGGCGAGCC	CATGACATA	CGCTCAGCA	GGCCCGGTA	TGTTTACCA
R Q P M P S	P S Q S P G Y V	P S A S P C H H P H R A P G M F D H	A P A H A I T L T E P R V C L T I	.

FIG 6 (suite)

10	20	30	40	50
1234567890	1234567890	1234567890	1234567890	1234567890
AGCAATTTA	ATAGACCTA	GATAATCTT	CAGTAAACC	TGAGGCTAT
A N N R P R	I L R P R L Y	Q I K I D L	G K F S D N P D G Y	S K L K T V N S Q I T L T A I
ATTGATGTT	TACAAGGTT	AGGACATCC	TTTGTCTGA	CATGGAGAGA
C F T R V R T I L	S D M E R	I D V L Q G L G Q S	P D L T W R D	L M F Y K G D N P L I H G E I
TATAATGTA	CTACTAATC	AGACACTAC	CGCAATGAG	AGAGTGGCC
Y N V T T K S D T N	P K E K C R	I M L L L N Q T L T	P N E R S A A	C Y Y I R H P Q M R E V P
CTGTAACTG	AGCCCGAGG	TTTGGCGATC	TTTGTATCT	CAGTCAGCC
C N C S P R V W R S	L V S Q S G Q	V T A A R E F G D L	W Y L S Q A	L L Q P E S L A I F G I S V R P
AAATATGGA	TGACACAGA	GGAAGACCA	ACTCCACAG	CGCAGAGCC
Q D D N R G K N N	S H R P A G	N N R M T T E E R T	T P T G Q Q A	T I G Q Q R K E Q L P Q A S R Q
AGTCCAGT	GTAAGCTTC	ATTGGGACAC	AGATCAGAA	CATGGAGAT
S S Q C R P S L G H	R I R T W R L	V P S V D P H W D T	E S E H G D W	F P V T L I G T Q N Q N M E I
GGTCCACAA	ACATTTGCTA	ACTTGGGTC	TGAGGACT	GAGGAATCT
V P Q T F A N L R A	R R T E E N	C H K H L L T C V L	E G L R K T	G A T N I C L A C K D G K L
AGGAGAGC	CTATGATTA	CTCAATGAT	TGACTATTA	CACAGGAAA
E E A Y E L L N D V	H Y N T G K	R K K P M N Y S M M	S T I T Q G K	G R S L I T Q C P L H R E R
GGAGAAAT	CTTACTGCT	TTTCTGAGC	ACTTGGGAG	CGATGAGCA
G R K S Y C F S G Q	T K G G I E E	E E N L T A F L D R	L R E A L R K	K K I L L L F W T D G R H G
AGCATACCT	CGTTCACCT	GACTCTATG	AGGCGACT	ATCTTAAAG
A Y L P V T L Y	R P T N L K G	H T S L S P D S I E G Q L I L K	S I P P C H L T L L K A N S R	.

FIG 6 (suite)

10	20	30	40	50
1234567890	1234567890	1234567890	1234567890	1234567890
TTGAGAGCCA	A	.	.	.
L R A	.	.	.	.
E P	.	.	.	.
E S Q	.	.	.	.

【図 7】

FIG 7

10	20	30	40	50	
1234567890	1234567890	1234567890	1234567890	1234567890	
ATGGGAGCA	GCCATCAICA	TCATCATCAC	ACGAGGCGCC	TGGTGGCGG	50
M G S S H H H H H H S S G L V P R					
CGGAGGCAT	ATGGCTAGCA	TGACTGGTGG	ACAGCAAAATG	GSTGGATCC	100
G S H M A S M T G G Q Q M G R I L					
TAGAAGTAT	TCTGGAGAT	TGGACCAAT	GTGACACTCA	GAGCTAAGA	150
E R I L E N W D Q C D T Q T L R					
AAGAAAGAT	TTTATTCCTT	CTGAGTACC	GCTGGGAC	AATATCTCT	200
K K R F I F F C S T A W P Q Y P L					
TCAGGGAGA	GAAAGCTGG	TTCCGAGG	AAGTATAAT	TATAACATCA	250
Q G R E T W L P E G S I N Y N I I					
TCTTACAGT	AGAGCTCTTC	TGTAGAAGG	AGGCAAAATG	GAGTGAAGTG	300
L Q L D L F C R K E G K W S E V					
CCATGATGC	AAATCTTCCT	TTTATTAAGA	GACAATCAC	AATTAATGTA	350
P Y V Q T F F S L R D N S Q L C K					
AAAGTGGT	TTATGCTTCA	CAGGAAGCC	TCAGATGCA	CTCCCTTACC	400
K C G L C P T G S P Q S P P P Y P					
CCAGGCTCC	CTCCGCTACT	CTTCTCTCA	CTATTAAGGA	CCCCCTTTA	450
S V P S P T P S S T N K D P P L					
ACCAAAAGG	TCGAAAGGA	GATAGACAA	GGGTAAACA	ATGAACAAA	500
T Q T V Q K E I D K G V N N E P K					
GAGTGCAT	ATTCCCGAT	TATGCGCTCT	CCAAGCAGTG	AGAGGAGG	550
S A N I P R L C P L Q A V R G G E					
AATTCGCCC	AGCCAGAGTG	CTGTGACCTT	TTTCTCTCTC	AGACTTAAG	600
F G P A R V P V P F S L S D L K					
CAATTAAAA	TAGAGCTAGG	TAAATTCICA	GATTAACCTG	ACGGCTATAT	650
Q I K I D L G K F S D N P D G Y I					
TGATGTTTA	CAAGGTTAG	GACAACTCTT	TGATCTGACA	TGGAGAGATA	700
D V L Q G L G Q S F D L T W R D I					
TATGTTACT	ACTAATCAG	ACACTAACCC	CAATGAGAG	AAGTGGGCT	750
M L L L N Q T L T P N E R S A A					
GTACTGCG	CCGAGAGIT	TGGGATCTTT	TGGTATCTCA	GTACGACCA	800
V T A A R E F G D L W Y L S Q A N					

【図 8】

FIG 8

10	20	30	40	50	
1234567890	1234567890	1234567890	1234567890	1234567890	
ATGGCTAGCA	TGACTGGTGG	ACAGCAAAATG	GSTGGATCC	TAGAAGTAT	50
M A S M T G G Q Q M G R I L E R I					
TCTGGAGAT	TGGACCAAT	GTGACACTCA	GAGCTAAGA	AAGAAGCAT	100
L E N W D Q C D T Q T L R K K R F					
TTTATTCCTT	CTGAGTACC	GCTGGGAC	AATATCTCT	TCAGGGAGA	150
I F F C S T A W P Q Y P L Q G R					
GAAAGCTGG	TTCCGAGG	AAGTATAAT	TATAACATCA	TCTTACAGT	200
E T W L P E G S I N Y N I I L Q L					
AGAGCTCTTC	TGTAGAAGG	AGGCAAAATG	GAGTGAAGTG	CCATGATGC	250
D L F C R K E G K W S E V P Y V Q					
AAATCTTCCT	TTTATTAAGA	GACAATCAC	AATTAATGTA	AAAGTGGT	300
T F F S L R D N S Q L C K K C G					
TTATGCTTCA	CAGGAAGCC	TCAGATGCA	CTCCCTTACC	CCAGGCTCC	350
L C P T G S P Q S P P P Y P S V P					
CTCCGCTACT	CTTCTCTCA	CTATTAAGGA	CCCCCTTTA	ACCAAAAGG	400
S P T P S S T N K D P P L T Q T V					
TCGAAAGGA	GATAGACAA	GGGTAAACA	ATGAACAAA	GAGTGCAT	450
Q K E I D K G V N N E P K S A N					
ATTCCCGAT	TATGCGCTCT	CCAAGCAGTG	AGAGGAGG	AATTCGCCC	500
I P R L C P L Q A V R G G E F G P					
AGCCAGAGTG	CTGTGACCTT	TTTCTCTCTC	AGACTTAAG	CAATTAAAA	550
A R V P V P F S L S D L K Q I K I					
TAGAGCTAGG	TAAATTCICA	GATTAACCTG	ACGGCTATAT	TGATGTTTA	600
D L G K F S D N P D G Y I D V L					
CAAGGTTAG	GACAACTCTT	TGATCTGACA	TGGAGAGATA	TATGTTACT	650
Q G L G Q S F D L T W R D I M L L					
ACTAATCAG	ACACTAACCC	CAATGAGAG	AAGTGGGCT	GTACTGCG	700
L N Q T L T P N E R S A A V T A A					
CCGAGAGIT	TGGGATCTTT	TGGTATCTCA	GTACGACCA	CAATGAGAG	750
R E F G D L W Y L S Q A N N R M					
ACAACAGAGG	AAAGAACAAC	TCGAGAGG	CAGAGGCG	TTCCAGTGT	800
T T E E R T T P T G Q Q A V P S V					

FIG 7 (suite)

10	20	30	40	50	
1234567890	1234567890	1234567890	1234567890	1234567890	
CATAGGATG	ACAACAGAGG	AAAGAACAAC	TCGAGAGG	CAGAGGCG	850
N R M T T E E R T T P T G Q Q A V					
TTCCAGTGT	AGAGCTCAT	TGGGACAGG	AATCAGAACA	TGGAGATTGG	900
P S V D P H W D T E S E H G D W					
TGCCACAAC	ATTTCCTAAC	TTGGTGTCTA	GAGGACTGA	GGAAACTAG	950
C H K H L L T C V L E G L R K T R					
GAGAGGCT	ATGAATTACT	CAATGATGTC	CACATATACA	CAGGGAAGG	1000
K K P M N Y S M M S T I T Q G K E					
AAGAAATCT	TACTGCTTTT	CTGGACAGC	TAAGGAGGC	ATTGAGGAG	1050
E N L T A F L D R L R E A L R K					
CATACCTCC	TGTCACCTGA	CTCTATGAA	GGCCACTAA	TCTTAAGGA	1100
H T S L S P D S I E G Q L I L K D					
TAGTGTATC	ACTGATGAG	CTGAGACAT	TAGAAAAAC	TTCAAAAGTC	1150
K F I T Q S A A D I R K N F K S L					
TGCTTAAGCT	TGGGGGCGCA	CTGAGACCC	ACCAACACCA	CCACTGAGAT	1200
P K L A A A L E H H H H H . D					
CCGCTGCTA	ACAAGGCGG	AAAGGAAGCT	GAGTGGCTG	GTGGCA	1247
P A A N K A R K E A E L A X G					

FIG 8 (suite)

10	20	30	40	50	
1234567890	1234567890	1234567890	1234567890	1234567890	
AGAGCTCAT	TGGGACAGG	AATCAGAACA	TGGAGATTGG	TGCCACAAC	850
D P H W D T E S E H G D W C H K H					
ATTTCCTAAC	TTGGTGTCTA	GAGGACTGA	GGAAACTAG	GAGAGGCT	900
L L T C V L E G L R K T R K K P					
ATGAATTACT	CAATGATGTC	CACATATACA	CAGGGAAGG	AAGAAATCT	950
M N Y S M M S T I T Q G K E E N L					
TACTGCTTTT	CTGGACAGC	TAAGGAGGC	ATTGAGGAG	CATACCTCC	1000
T A F L D R L R E A L R K H T S L					
TGTCACCTGA	CTCTATGAA	GGCCACTAA	TCTTAAGGA	TAGTGTATC	1050
S P D S I E G Q L I L K D K F I					
ACTGATGAG	CTGAGACAT	TAGAAAAAC	TTCAAAAGTC	TGCTTAAGCT	1100
T Q S A A D I R K N F K S L P K L					
TGGGGGCGCA	CTGAGACCC	ACCAACACCA	CCACTGAGAT	CCGCTGCTA	1150
A A A L E H H H H H . D P A A N					
ACAAGGCGG	AAAGGAAGCT	GAGTGGCTG	GTGGCA		1186
K A R K E A E L A G G					

【図 9】

FIG 9

10	20	30	40	50
1234567890	1234567890	1234567890	1234567890	1234567890
TGTCCTGCTG	GCTCTGATC	CAGCACAGG	GCCCATGTC	TCTCCAAIT
C P L C S . S	S T G A H C L	S Q L	V R C A P D P	A Q A P I A S P N W
S A V L L I	Q H R R	P L P L P I		
GGCTAAAGG	CTTGCCATG	TTCCTGCACA	GCTAAGTGCC	TGGGTTTCATC
G . R L A I V	P A Q L S A	W V H P	A K G L P L	F L H S . V P G F I
G L K A C H C	S C T A K C L	G S S		
CTAATCGAGC	TGAACACTAG	TCACGGGTT	CCACGGTTCT	CTTCATGAC
N R A E H .	S L G S T V L	F H D	L I E L N T S	H W V P R F S S M T
. S S .	T L V T G F	H G S L P .	P	
CCATGGCTTC	TATAGAGCT	ATAACACTCA	CTGCATGGTC	CAAGATTCCA
P W L L I E L .	H S L H G P	R F H	H G F . .	S Y N T H C M V Q D S I
M A S N R A	I T L T A W S	K I P		
TTCCTTGGA	TCCGTGAGC	CAAGAACCC	AGGTCAGAGA	ACACAAGGCT
S L E S V R P	R T P G Q R	T Q G L	P W N P .	D Q E P Q V R E H K A
F L G I R E T	K N P R S E N	T R L		
TGCCACCATG	TTGGAAGCAG	CCCACACCA	TTTTGGAAGC	AGCCCCCACC
P P C W K Q	P T T I L E A	A R H	C H H V G S S	P P P F W K Q P A T
A T M L E A A	H H H F G S	S P P L		
TATCTTGGA	GCTCTGGAG	CAAGAACCC	AGGTAACAAT	TTGGTGACCA
Y L G S S G S	K D P R .	Q F G D H	I L G A L G A	R T P G N N L V T T
S W E L W E	Q G P Q	V T I W .	P	
CGAAGGAC	TGAATCCCA	ACCATGAAG	GATCTCCAAA	GCAATTGGAA
E G T .	I R N H E G	I S K A I G N	K G P . E S A	T M K G S P K Q L E
R R D L N P Q	P . R D L Q S	N W K		

【図 10】

FIG 10

10	20	30	40	50
1234567890	1234567890	1234567890	1234567890	1234567890
TGTCCTGCTG	GCTCTGATC	CAGCACAGG	GCCCATGTC	TCTCCAAIT
C P L C S . S	S T G A H C L	S Q L	V R C A P D P	A Q A P I A S P N W
S A V L L I	Q H R R	P L P L P I		
GGCTAAAGG	CTTGCCATG	TTCCTGCACA	GCTAAGTGCC	TGGGTTTCATC
G . R L A I V	P A Q L S A	W V H P	A K G L P L	F L H S . V P G F I
G L K A C H C	S C T A K C L	G S S		
CTAATCGAGC	TGAACACTAG	TCACGGGTT	CCACGGTTCT	CTTCATGAC
N R A E H .	S L G S T V L	F H D	L I E L N T S	H W V P R F S S M T
. S S .	T L V T G F	H G S L P .	P	
CCATGGCTTC	TATAGAGCT	ATAACACTCA	CTGCATGGTC	CAAGATTCCA
P W L L I E L .	H S L H G P	R F H	H G F . .	S Y N T H C M V Q D S I
M A S N R A	I T L T A W S	K I P		
TTCCTTGGA	TCCGTGAGC	CAAGAACCC	AGGTCAGAGA	ACACAAGGCT
S L E S V R P	R T P G Q R	T Q G L	P W N P .	D Q E P Q V R E H K A
F L G I R E T	K N P R S E N	T R L		
TGCCACCATG	TTGGAAGCAG	CCCACACCA	TTTTGGAAGC	AGCCCCCACC
P P C W K Q	P T T I L E A	A R H	C H H V G S S	P P P F W K R P A T
A T M L E A A	H H H F G S	G P P L		
TATCTTGGA	GCTCTGGAG	CAAGAACCC	CAGGTAACAA	TTGGTGACCA
Y L G S S G S	K D P R .	Q V T I W .	P	
I L G A L G A	R T P R .	Q F G D H	S W E L W E	Q G P P G N N L V T
ACGAAGGAC	CTGAATCCG	AACCATGAAG	GATCTCCAAA	AGCAATTGGA
R R D L N P Q	P . R D L Q S	N W K	E G T .	I R N H E G I S K A I G
T K G P E S A	T M K G S P K	Q L E		

FIG 9 (suite)

10	20	30	40	50
1234567890	1234567890	1234567890	1234567890	1234567890
ATGTTCTCTC	CAAGGCAAAA	ATGCCCCATA	GAATGATTC	GGAGATTGG
V P P K A K	M P L R	C I L E N W	M F L P R Q	K C P . D V F W R I G
C S S Q G K N	A P K M Y S	G E L G		
GACCAATTG	ACCTCAGAC	AGTAAGAAAA	AAATGACTTA	TATCTCTCTG
D Q F D P Q T	V R K K .	L I F F C	T N L T L R Q .	E K N D L Y S S A
P I .	P S D S K K K	M T Y I L L		
CAGTACCGC	CTGCCCCAGA	TATCTCTCTC	AAGGCGGAGA	AACTGCTCT
S T A L A T I	S S S R G R	N L A S	V P P W P R	Y P L Q G G E T W P
Q Y R P G H D	I L F K G E	K P G L		
CTTGAGGAA	GTATAAATTA	TAACACCATC	TTACAGCTAG	ACCTGTTTTC
. G K Y K L .	H H L T A R	P V L	P E G S I N Y	N T I L Q L D L F C
L R E V .	I I T P S Y S .	T C F V		
TAGAAAAGG	GCAAAATGA	GTGAAGTGC	ATATTITACAA	ACTTTCITTT
. K R R Q M E .	S A I F T N	F L F	R K G G K W S	E V P Y L Q T F F S
E K E A N G	V K C H I Y K	L S F		
CATTAAAGA	CACTGCGAA	TATGTTTAC	AGTGTGTTT	GTGTCTCTAC
I K R Q L A I	M L T V .	F V F L H	L K D N S Q	L C . Q C D L C S Y
H . K T T R N	Y V N S V I C	V P T		
ACGGAAGCC	TCAGTTCTA	CTCCCCACC	CCGGCATCTC	CCCTGAATCC
G S P Q I L	L P T P G I S	P E S	T E A L R F Y	S P P P A S P L N P
R K P S D S T	P H P R H L	P . I P		
CTCCCCAAT	TATT			
L P N L				
S P T Y				
P Q L I				

FIG 10 (suite)

10	20	30	40	50
1234567890	1234567890	1234567890	1234567890	1234567890
AATGTTCTCT	CAAGGCAAAA	AATGCCCCATA	GAATGATTC	TGGAGATTG
C S S Q G K N	A P K M Y S	G E L	N V P P K A K	M P L R C I L E N W
M F L P R Q	K C P .	D V F W R I G		
GACCAATCT	GACCTCAGA	CAGTAAGAAA	AAAAATGACT	TATATCTCTC
G P I .	P S D S K K K	K N D L Y S S	D Q S D P Q T	V R K K M T Y I L L
T N L T L R Q .	E K K .	L I F F		
TGCAGTACG	CCTGGCCAG	GATATCTCT	TCAAGGCGGA	GAACTCTGC
A V P P G H G	Y P L Q G G	E T W P	Q Y R L A T	D I L F K G E K P G
C S T A W P R	I S S S R G R	N L A		
CTCTGAGG	AAGTATAAT	TATAACCA	TCTTACAGT	AGACCTGTT
P E G S I N Y	N T I L Q L D	L F	L L R E V .	I I T P S Y S . T C F
S . G K Y K L .	H H L T A R	P V L		
TGTAGAAAAG	GAGGCAATG	GAGTGAAGT	CCATATTTC	AAACTTCTCT
C R K G G K W	S E V P Y L Q	T F F	V E K E A N G	V K C H I Y K L S F
. K R R Q M E .	S A I F T N	F L		
TTCATTAAA	GACACTGCG	AATTATGTA	ACAGTGTGAT	TTGTGCTCTA
S L K D N S Q	L C K Q C D	L C P T	H . K T T R N	Y V N S V I C V L
F I K R Q L A	I M .	T V .	F V S Y	
CAGGAGGCC	TCAGTTCTA	CTCCCCACC	CCGGCATCTC	CCCTGAATCC
G S P Q I Y	L P T P A S P .	L L	Q E A L R S T	S L P R H L P D S F
R K P S D L P	P Y P G I S	L T P S		
CCCCAATA	TAAGGACCA	CTTCAGGCA	AACAGTCCA	AAGACATAG
P Q L I R T H	F S P N S P K G H	P N .	G P T S A Q	T V Q K D I
P T N K D P	L Q P K Q S K	R T .		

【図 11】

FIG 11 (suite)

	10	20	30	40	50	
1234567890 1234567890 1234567890 1234567890 1234567890	10	20	30	40	50	
GGCATTGATA GCAACCATCA GATGGCCAAA TCATTATTTA CTGGACCAAG	50					
G I D S T H Q M A K S L F T G P G						
A L I A P I R W P N H Y L L D Q A						
H . . H P S D G Q I I I Y W T R						
OCTTTTCAAA ACTATCAAGC AGATAGGGCC CBTGAAGCAT GCCAAGAAA	100					
L F K T I K Q I G P V K H A K E I						
F S K L S S R . G P . S M P K K						
P F Q N Y Q A D R A R E A C Q R N						
TAATCCCTG OCTTATCGCC ATGTTCCTTC AGGAGAACAA AGAACAGGC	150					
I P C L I A M F L Q E N K E Q A						
. S P A L S P C S F R R T K N R P						
N P L P Y R H V P S G E Q R T G H						
ATTACCCAGG GGAAGACTGG CAACTAGATT TTACCCACAT GGCACAAATG	200					
I T Q G K T G N . I L P T W P N V						
L P R G R L A T R F Y P H G Q M S						
Y P G E D W Q L D F T H M A K C						
CAGGATTTTC AGCATCTACT AGCTGGGCA GATACTTTCA CTGGTTGGGT	250					
R D F S I Y . S G Q I L S L V G W						
G I S A S T S L G R Y F H W L G						
Q G F Q H L L V W A D T F T G W V						
GGAGTCTTCT CCTTGTAGGA CAGAAAAGAC CCAAGAGGTA ATAAAGGCAC	300					
S L L L V G Q K R P K R . . R H						
G V F S L . D R K D P R G N K G T						
E S S P C R T E K T Q E V I K A L						
TAATGAAATA ATTCCAGAT TTGGACTTCC CCAAGGATTA CAGGTTGACA	350					
. . N N S Q I W T S P R I T G . Q						
N E I I P R F G L P P G L Q G D N						
M K . F P D L D F P Q D Y R V T						

FIG 11 (suite)

	10	20	30	40	50	
1234567890 1234567890 1234567890 1234567890 1234567890	10	20	30	40	50	
ATCACAGGGA ACCGTGCCC GAGAGGAGG AAAGGAACATA TTCCACCCCTG	750					
H R E P V P E R R E R N Y S T L						
I T G N L S P R G G K G T I P P W						
S Q G T C P R E E G K E L F H P G						
GTCACATG	758					
V T						
. H						
D M						

【図 12】

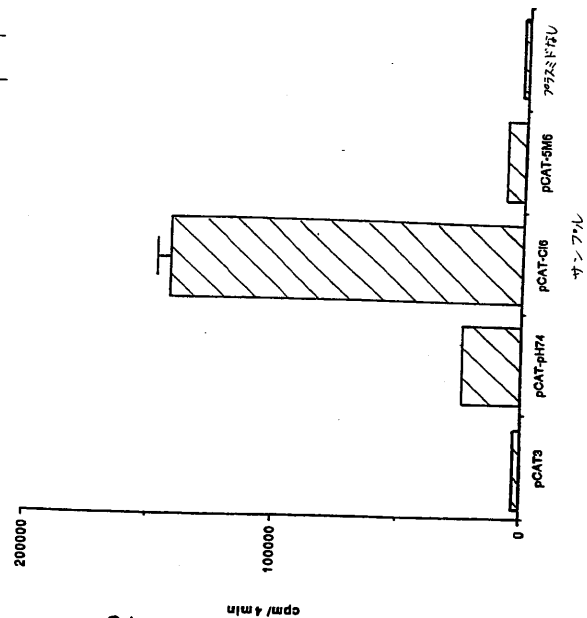


FIG12

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P 31/14	(2006.01)	A 6 1 P 31/14

(74)代理人

弁理士 松富 豊

(74)代理人

弁理士 西 和哉

(74)代理人

弁理士 村山 靖彦

(74)代理人

弁理士 実広 信哉

(72)発明者 グラウシア・パラーノスーバカラ
フランス・F-6 9 0 0 3・リヨン・クール・デュギュスリン・7 5

(72)発明者 フローレンス・コムリアンープラデル
フランス・F-6 9 2 5 0・ポリミュー・オウ・モン・ドール・シュマン・デュ・パヴィロン・1
1 4

(72)発明者 フレデリック・ベダン
フランス・F-6 9 0 0 2・リヨン・リュ・ガスパール・アンドレ・6

(72)発明者 ミレイユ・ソドイエ
フランス・F-6 9 1 1 0・サントゥ・フォイ・レ・リヨン・リュ・デュ・ブルレ・5

(72)発明者 カトリーヌ・オット
フランス・F-6 9 0 0 7・リヨン・アヴニユ・ベルトゥロ・1 0 3

(72)発明者 フランソワ・マレ
フランス・F-6 9 1 0 0・ヴィリュバンヌ・リュ・アナトール・フランス・8 4

(72)発明者 エルヴェ・ペロ
フランス・F-6 9 0 0 5・リヨン・リュ・ドゥ・ボイエ・1 5

(72)発明者 ベルナール・マンドラン
フランス・F-6 9 1 0 0・ヴィリュバンヌ・リュ・ドゥ・ラ・ドゥーア・2 1

審査官 引地 進

(56)参考文献 国際公開第9 7 / 0 0 6 2 6 0 (WO, A 1)
特表平0 8 - 5 1 1 1 7 0 (JP, A)
特表平0 8 - 5 1 1 9 3 6 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C12N 15/00 - 15/90

JSTPlus(JDreamII)

BIOSIS/WPI(DIALOG)

SwissProt/PIR/GeneSeq

GenBank/EMBL/DDBJ/GeneSeq

PubMed