

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-548973

(P2023-548973A)

(43)公表日 令和5年11月21日(2023.11.21)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 1 2 N	15/62 (2006.01)	C 1 2 N	15/62	Z	4 B 0 6 4
C 0 7 K	19/00 (2006.01)	C 0 7 K	19/00	Z N A	4 B 0 6 5
C 0 7 K	16/28 (2006.01)	C 0 7 K	16/28		4 C 0 7 6
C 1 2 N	9/50 (2006.01)	C 1 2 N	9/50		4 C 0 8 4
C 1 2 N	15/57 (2006.01)	C 1 2 N	15/57		4 C 0 8 7
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全216頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-552149(P2023-552149)	(71)出願人	523165271		
(86)(22)出願日	令和3年11月5日(2021.11.5)		フラックス セラピューティクス, イン		
(85)翻訳文提出日	令和5年6月23日(2023.6.23)		コーポレイテッド		
(86)国際出願番号	PCT/US2021/058291		アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 0 0		
(87)国際公開番号	WO2022/099038		1 7, ニューヨーク, 3 7 階, 2 2 0		
(87)国際公開日	令和4年5月12日(2022.5.12)		イースト 4 2 番 ストリート		
(31)優先権主張番号	63/110,619	(74)代理人	100092783		
(32)優先日	令和2年11月6日(2020.11.6)		弁理士 小林 浩		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100120134		
			弁理士 大森 規雄		
(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,A T,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	(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 0 2 7 3 9, マタボイセット, コーヴ ス 最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 膜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エーションを含むエフェクタードメインと；膜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。

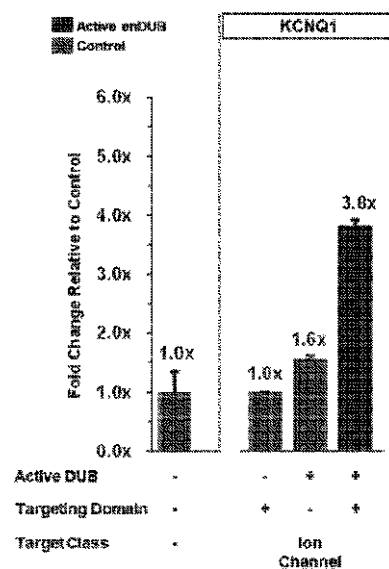


FIG. 3

【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エーションを含むエフェクタードメインと；

b. イオンチャネルではない膜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、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、USP 1、USP 2、USP 3、USP 4、USP 5、USP 6、USP 7、USP 8、USP 9 X、USP 9 Y、USP 10、USP 11、USP 12、USP 13、USP 14、USP 15、USP 16、USP 17、USP 17 L 2、USP 17 L 3、USP 17 L 4、USP 17 L 5、USP 17 L 7、USP 17 L 8、USP 18、USP 19、USP 20、USP 21、USP 22、USP 23、USP 24、USP 25、USP 26、USP 27 X、USP 28、USP 29、USP 30、USP 31、USP 32、USP 33、USP 34、USP 35、USP 36、USP 37、USP 38、USP 39、USP 40、USP 41、USP 42、USP 43、USP 44、USP 45、または USP 46 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、BAP 1、UCHL 1、UCHL 3、または UCHL 5 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、ATXN 3 または ATXN 3 L 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、OTUB 1 または OTUB 2 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、MINDY 1、MINDY 2、MINDY 3、または MINDY 4 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 Z U F S P である、請求項 4 に記載の融合タンパク質。

【請求項 16】

前記 Z U F S P が Z U P 1 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 J a b 1 / M o v 3 4 / M p r 1 P a d 1 N 末端 + (M P N +) (J A M M) 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。

10

【請求項 19】

前記脱ユビキチン化酵素が、配列番号 1 ~ 1 1 2 のうちいずれか 1 つのアミノ酸配列と少なくとも 8 0 %、8 1 %、8 2 %、8 3 %、8 4 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 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 ~ 1 1 2 のうちいずれか 1 つのアミノ酸配列と少なくとも 8 0 %、8 1 %、8 2 %、8 3 %、8 4 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 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。

20

【請求項 21】

前記触媒ドメインが、配列番号 1 1 3 ~ 2 2 0 または 2 9 3 のうちいずれか 1 つのアミノ酸配列と少なくとも 8 0 %、8 1 %、8 2 %、8 3 %、8 4 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 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 2 9 3 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 %、8 1 %、8 2 %、8 3 %、8 4 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 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。

30

【請求項 23】

膜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エーションを含む、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 24】

前記抗体、またはその機能的断片もしくは機能的バリエーションが、完全長抗体、単鎖可変断片 (s c F v)、s c F v 2、s c F v - F c、F a b、F a b'、F (a b') 2、F (v)、V H H、または (V H H) 2 を含む、請求項 23 に記載の融合タンパク質。

40

【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エーションが、V H H または (V H H) 2 を含む、請求項 23 に記載の融合タンパク質。

【請求項 26】

前記膜タンパク質が、溶質キャリアファミリー 2、促進性グルコース輸送体メンバー 1 (S L C 2 A 1)、プロリンリッチ膜貫通タンパク質 2 (P R R T 2)、ウシェリン (U S H 2 A)、プロトカドヘリン-19 (P C D H 1 9)、ツベリン (T S C 2)、ハマルチン (T S C 1)、ジストロフィン (D M D)、ロドプシン (R H O)、ジャギド 1 タンパク質 (J A G 1)、イノシトール 1, 4, 5 - 三リン酸受容体 1 型 (I T P R 1)、糖

50

輸送体 SWEET1 (SLC50A1)、膜貫通タンパク質 258 (TMEM258)、または卵胞刺激ホルモン受容体 (FSHR) からなる群から選択される、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】

前記膜タンパク質が、配列番号 221～227 または 243～245 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 28】

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。

10

【請求項 29】

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 1～28 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、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 28 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よう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作動可能に接続されている、請求項 29 に記載の融合タンパク質。

20

【請求項 32】

前記ペプチドリンカーが、配列番号 297～424 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 297～424 のうちいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む、請求項 30 または 31 に記載の融合タンパク質。

【請求項 33】

前記ペプチドリンカーが、配列番号 297～306 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 297～306 のうちいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む、請求項 32 に記載の融合タンパク質。

30

【請求項 34】

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に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 35】

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にいずれかで作動可能に接続されている、請求項 1～33 のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

【請求項 36】

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エーションを含むエフェクタードメインと；

40

b. イオンチャネル型グルタミン酸受容体 NMDA 2B (GRIN2B)、囊胞性線維症膜コンダクタンス制御因子 (CFTR)、ナトリウムチャネルタンパク質 1 型サブユニットアルファ (SCN1A)、銅輸送 ATP アーゼ 2 (ATP7B)、カリウム電位依存性チャネルサブファミリー KQT メンバー 2 (KCNQ2)、ナトリウムチャネルタンパク質 2 型サブユニットアルファ (SCN2A)、電位依存性 P/Q 型カルシウムチャネルサブユニットアルファ 1A (CACNA1A)、ナトリウムチャネルタンパク質 8 型サブユニットアルファ (SCN8A)、イオンチャネル型グルタミン酸受容体 NMDA 2A (GRIN2A)、ナトリウムおよび塩化物依存性 GABA 輸送体 1 (SLC6A1)、ナトリウム／カリウム輸送 ATP アーゼサブユニットアルファ 2 (ATP1A2)

50

、ナトリウム／カリウム輸送ATPアーゼサブユニットアルファ-3 (ATP1A3)、ナトリウムチャンネルタンパク質9型サブユニットアルファ (SCN9A)、ガンマーアミノ酪酸受容体サブユニットベーター3 (GABRB3)、ならびにカリウム電位依存性チャンネルサブファミリーKQTメンバー3 (KCNQ3) からなる群から選択される膜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37】

膜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エーションを含む、請求項36に記載の融合タンパク質。

【請求項38】

前記抗体、またはその機能的断片もしくは機能的バリエーションが、完全長抗体、単鎖可変断片 (scFv)、scFv2、scFv-Fc、Fab、Fab'、F(ab')₂、F(v)、VHH、または(VHH)₂を含む、請求項37に記載の融合タンパク質。

【請求項39】

前記抗体、またはその機能的断片もしくは機能的バリエーションが、VHHまたは(VHH)₂を含む、請求項38に記載の融合タンパク質。

【請求項40】

前記膜タンパク質が、配列番号228～245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、請求項36～39のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

【請求項41】

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36～40のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

【請求項42】

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41に記載の融合タンパク質。

【請求項43】

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、請求項41に記載の融合タンパク質。

【請求項44】

前記システインプロテアーゼがUSPである、請求項43に記載の融合タンパク質。

【請求項45】

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44に記載の融合タンパク質。

【請求項46】

前記システインプロテアーゼがUCHである、請求項43に記載の融合タンパク質。

【請求項47】

前記UCHが、BAP1、UCHL1、UCHL3、またはUCHL5である、請求項46に記載の融合タンパク質。

【請求項48】

10

20

30

40

50

前記システインプロテアーゼが M J D である、請求項 4 3 に記載の融合タンパク質。

【請求項 4 9】

前記 M J D が、A T X N 3 または A T X N 3 L である、請求項 4 8 に記載の融合タンパク質。

【請求項 5 0】

前記システインプロテアーゼが O T U である、請求項 4 3 に記載の融合タンパク質。

【請求項 5 1】

前記 O T U が、O T U B 1 または O T U B 2 である、請求項 5 0 に記載の融合タンパク質。

【請求項 5 2】

前記システインプロテアーゼが M I N D Y である、請求項 4 3 に記載の融合タンパク質。

【請求項 5 3】

前記 M I N D Y が、M I N D Y 1、M I N D Y 2、M I N D Y 3、または M I N D Y 4 である、請求項 5 2 に記載の融合タンパク質。

【請求項 5 4】

前記システインプロテアーゼが Z U F S P である、請求項 4 3 に記載の融合タンパク質。

【請求項 5 5】

前記 Z U F S P が Z U P 1 である、請求項 5 4 に記載の融合タンパク質。

【請求項 5 6】

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 4 1 に記載の融合タンパク質。

【請求項 5 7】

前記メタロプロテアーゼが J a b 1 / M o v 3 4 / M p r 1 P a d 1 N 末端 + (M P N +) (J A M M) ドメインプロテアーゼである、請求項 5 6 に記載の融合タンパク質。

【請求項 5 8】

前記脱ユビキチン化酵素が、配列番号 1 ~ 1 1 2 のうちいずれか 1 つのアミノ酸配列と少なくとも 8 0 %、8 1 %、8 2 %、8 3 %、8 4 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 同一のアミノ酸配列を含む、請求項 3 6 ~ 5 7 のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

【請求項 5 9】

前記触媒ドメインが、配列番号 1 ~ 1 1 2 のうちいずれか 1 つのアミノ酸配列と少なくとも 8 0 %、8 1 %、8 2 %、8 3 %、8 4 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 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、請求項 3 6 ~ 5 8 のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

【請求項 6 0】

前記触媒ドメインが、配列番号 1 1 3 ~ 2 2 0 または 2 9 3 のうちいずれか 1 つのアミノ酸配列と少なくとも 8 0 %、8 1 %、8 2 %、8 3 %、8 4 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 同一のアミノ酸配列を含む、請求項 3 6 ~ 5 9 のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

【請求項 6 1】

前記触媒ドメインが、配列番号 2 9 3 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 %、8 1 %、8 2 %、8 3 %、8 4 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 同一のアミノ酸配列を含む、請求項 3 6 ~ 6 0 のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

10

20

30

40

50

【請求項 6 2】

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、請求項 3 6～6 1 のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

【請求項 6 3】

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 3 6～6 2 のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

【請求項 6 4】

前記エフェクタードメインが、ペプチドリinker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 6 3 に記載の融合タンパク質。

【請求項 6 5】

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ように十分な長さのペプチドリinker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作動可能に接続されている、請求項 6 4 に記載の融合タンパク質。

【請求項 6 6】

前記ペプチドリinkerが、配列番号 2 9 7～4 2 4 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 2 9 7～4 2 4 のうちいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む、請求項 6 4 または 6 5 に記載の融合タンパク質。

【請求項 6 7】

前記ペプチドリinkerが、配列番号 2 9 7～3 0 6 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 2 9 7～3 0 6 のうちいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む、請求項 6 6 に記載の融合タンパク質。

【請求項 6 8】

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にいずれかで作動可能に接続されている、請求項 3 6～6 7 のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

【請求項 6 9】

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にいずれかで作動可能に接続されている、請求項 3 6～6 8 のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

【請求項 7 0】

請求項 1～6 9 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 7 1】

DNA 分子である、請求項 7 0 に記載の核酸分子。

【請求項 7 2】

RNA 分子である、請求項 7 0 に記載の核酸分子。

【請求項 7 3】

請求項 7 0～7 2 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 7 4】

プラスミドまたはウイルスベクターである、請求項 7 3 に記載のベクター。

【請求項 7 5】

請求項 7 0～7 2 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 7 6】

請求項 1～6 9 のいずれか一項に記載の融合タンパク質、請求項 7 0～7 2 のいずれか一項に記載の核酸分子、または請求項 7 3～7 4 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 7 7】

請求項 1～6 9 のいずれか一項に記載の融合タンパク質、請求項 7 0～7 2 のいずれか一項に記載の核酸分子、請求項 7 3～7 4 のいずれか一項に記載のベクター、または請求項 7 5 に記載のウイルス粒子と、賦形剤とを含む医薬組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 78】

a. *in vitro*の細胞または細胞集団に、請求項70～72のいずれか一項に記載の核酸分子、請求項73～74のいずれか一項に記載のベクター、請求項75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1～69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 79】

請求項1～69のいずれか一項に記載の融合タンパク質、請求項70～72のいずれか一項に記載の核酸、請求項73～74のいずれか一項に記載のベクター、請求項75に記載のウイルス粒子、または請求項77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 80】

対象がヒトである、請求項79に記載の方法。

【請求項 81】

前記疾患が、非罹患対照と比べた前記膜タンパク質の機能的バリエーションの発現の減少に関連する、請求項79～80のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 82】

前記疾患が、非罹患対照と比べた前記膜タンパク質の機能的バリエーションの安定性の減少に関連する、請求項79～81のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 83】

前記疾患が、非罹患対照と比べた前記膜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79～82のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 84】

前記疾患が遺伝性疾患である、請求項79～83のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 85】

前記遺伝性疾患がハプロ不全疾患である、請求項84に記載の方法。

【請求項 86】

前記疾患が、GRIN2B関連障害、SCN2A関連障害、SCN8A関連障害、SLC6A1関連障害、PRRT2ジスキネジアおよびてんかん、GRIN2A関連障害、CACNA1A関連障害、SCN9Aてんかん、PCDH19脳症、GLUT1欠損症症候群、反復発作性運動誘発性ジスキネジア1、アッシャー症候群2A型、早期乳児てんかん性脳症9型、結節性硬化症2型；結節性硬化症1型、KCNQ2関連障害（例えばてんかん性脳症）、ベッカー型筋ジストロフィー、常染色体優性RP、アラジル症候群1、またはギレスピー症候群である、請求項79～85のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 87】

前記疾患が、早期乳児てんかん性脳症11型、早期乳児てんかん性脳症13型、早期乳児てんかん性脳症27型、嚢胞性線維症、ドラベ症候群、ウィルソン病、反復発作性運動失調症2型；てんかん（例えば、言語障害を示し、精神遅滞を示すまたは示さない焦点性）、ミオクロニー失立発作てんかん、小児交代性片麻痺、小児交代性片麻痺2型、てんかん7型、GABRB3関連てんかん、またはKCNQ2関連障害（例えばてんかん性脳症）である、請求項79～86のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 88】

前記疾患が、GRIN2B関連障害、SCN2A関連障害、SCN8A関連障害、SLC6A1関連障害、PRRT2ジスキネジアおよびてんかん、GRIN2A関連障害、CACNA1A関連障害、SCN9Aてんかん、PCDH19脳症、早期乳児てんかん性脳症9型、早期乳児てんかん性脳症11型、早期乳児てんかん性脳症13型、早期乳児てんかん性脳症27型、嚢胞性線維症、ドラベ症候群、ウィルソン病、反復発作性運動失調症

10

20

30

40

50

2 型；G L U T 1 欠損症症候群、反復発作性運動誘発性ジスキネジア 1、てんかん（例えば、言語障害を示し、精神遅滞を示すまたは示さない焦点性）、K C N Q 2 脳症、ミオクロニー失立発作てんかん、アッシャー症候群 2 A 型、小児交代性片麻痺、小児交代性片麻痺 2 型、てんかん 7 型、G A B R B 3 関連てんかん；結節性硬化症 2 型；結節性硬化症 1 型、ベッカー型筋ジストロフィー、常染色体優性 R P、アラジル症候群 1、またはギレスピー症候群である、請求項 79～87 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 89】

- a. 前記標的膜タンパク質が G R I N 2 B であり、前記疾患が G R I N 2 B 関連障害（例えばてんかん性脳症）である；
- b. 前記標的膜タンパク質が G R I N 2 B であり、前記疾患が早期乳児てんかん性脳症である；
- c. 前記標的膜タンパク質が G R I N 2 B であり、前記疾患が早期乳児てんかん性脳症 2 7 型である；
- d. 前記標的膜タンパク質が C F T R であり、前記疾患が嚢胞性線維症である；
- e. 前記標的膜タンパク質が S C N 1 A であり、前記疾患がドラベ症候群である；
- f. 前記標的膜タンパク質が A T P 7 B であり、前記疾患がウィルソン病である；
- g. 前記標的膜タンパク質が C A C N A 1 A であり、前記疾患が C A C A 1 A 関連障害である；
- h. 前記標的膜タンパク質が C A C N A 1 A であり、前記疾患が反復発作性運動失調症 2 型である；
- i. 前記標的膜タンパク質が K C N Q 2 であり、前記疾患が K C N Q 2 脳症である；
- j. 前記標的膜タンパク質が K C N Q 2 であり、前記疾患がてんかん性脳症である；
- k. 前記標的膜タンパク質が S C N 2 A であり、前記疾患が S C N 2 A 関連障害（例えばてんかん性脳症）である；
- l. 前記標的膜タンパク質が S C N 2 A であり、前記疾患が早期乳児てんかん性脳症 1 1 型である；
- m. 前記標的膜タンパク質が S L C 2 A 1 であり、前記疾患が G L U T 1 欠損症症候群である；
- n. 前記標的膜タンパク質が S C N 8 A であり、前記疾患が S C N 8 A 関連障害（例えばてんかん性脳症）である；
- o. 前記標的膜タンパク質が S C N 8 A であり、前記疾患がてんかん性脳症である；
- p. 前記標的膜タンパク質が S C N 8 A であり、前記疾患が早期乳児てんかん性脳症 1 3 型である；
- q. 前記標的膜タンパク質が P R R T 2 であり、前記疾患が、P R R P T 2 ジスキネジアおよび／もしくはてんかんである；
- r. 前記標的膜タンパク質が P R R T 2 であり、前記疾患が反復発作性運動誘発性ジスキネジア型である；
- s. 前記標的膜タンパク質が P R R T 2 であり、前記疾患が反復発作性運動誘発性ジスキネジア 1 型である；
- t. 前記標的膜タンパク質が G R I N 2 A であり、前記疾患が G R I N 2 A 関連障害である；
- u. 前記標的膜タンパク質が G R I N 2 A であり、前記疾患がてんかんである；
- v. 前記標的膜タンパク質が G R I N 2 A であり、前記疾患が焦点性てんかんである；
- w. 前記標的膜タンパク質が G R I N 2 A であり、前記疾患が、言語障害を示し、精神遅滞を示すもしくは示さない焦点性てんかんである；
- x. 前記標的膜タンパク質が S L C 6 A 1 であり、前記疾患が S L C 6 A 1 関連障害である；
- y. 前記標的膜タンパク質が S L C 6 A 1 であり、前記疾患がてんかんである；
- z. 前記標的膜タンパク質が S L C 6 A 1 であり、前記疾患がミオクロニー失立発作てんかんである；

10

20

30

40

50

- a a . 前記標的膜タンパク質が U S H 2 A であり、前記疾患がアッシャー症候群である；
- b b . 前記標的膜タンパク質が U S H 2 A であり、前記疾患がアッシャー症候群 2 A 型である；
- c c . 前記標的膜タンパク質が A T P 1 A 2 であり、前記疾患が小児交代性片麻痺である；
- d d . 前記標的膜タンパク質が A T P 1 A 2 であり、前記疾患が小児交代性片麻痺 1 型である；
- e e . 前記標的膜タンパク質が A T P 1 A 3 であり、前記疾患が小児交代性片麻痺である；
- f f . 前記標的膜タンパク質が A T P 1 A 3 であり、前記疾患が小児交代性片麻痺 2 型である；
- g g . 前記標的膜タンパク質が S C N 9 A であり、前記疾患が S C N 9 A てんかんである；
- h h . 前記標的膜タンパク質が S C N 9 A 1 であり、前記疾患が S C N 9 A てんかんである；
- i i . 前記標的膜タンパク質が S C N 9 A 1 であり、前記疾患がてんかんである；
- j j . 前記標的膜タンパク質が S C N 9 A 1 であり、前記疾患がてんかん 7 型である；
- k k . 前記標的膜タンパク質が P C D H 1 9 であり、前記疾患が P C D H 1 9 脳症である；
- l l . 前記標的膜タンパク質が P C D H 1 9 であり、前記疾患が早期乳児てんかん性脳症である；
- m m . 前記標的膜タンパク質が P C D H 1 9 であり、前記疾患が早期乳児てんかん性脳症 9 型である；
- n n . 前記標的膜タンパク質が G A B R B 3 であり、前記疾患がてんかんである；
- o o . 前記標的膜タンパク質が G A B R B 3 であり、前記疾患が G A B R B 3 関連てんかんである；
- p p . 前記標的膜タンパク質が T S C 2 であり、前記疾患が結節性硬化症である；
- q q . 前記標的膜タンパク質が T S C 2 であり、前記疾患が結節性硬化症 2 型である；
- r r . 前記標的膜タンパク質が T S C 2 であり、前記疾患が結節性硬化症 1 型である；
- s s . 前記標的膜タンパク質が T S C 1 であり、前記疾患が結節性硬化症である；
- t t . 前記標的膜タンパク質が T S C 1 であり、前記疾患が結節性硬化症 1 型である；
- u u . 前記標的膜タンパク質が T S C 1 であり、前記疾患が結節性硬化症 2 型である；
- v v . 前記標的膜タンパク質が K C N Q 3 であり、前記疾患が K C N Q 2 関連障害（てんかん性脳症）である；
- w w . 前記標的膜タンパク質が D M D であり、前記疾患がベッカー型筋ジストロフィーである；
- x x . 前記標的膜タンパク質が R H O であり、前記疾患が常染色体優性 R P である；
- y y . 前記標的膜タンパク質が J A G 1 であり、前記疾患がアラジル症候群 1 である；
- z z . 前記標的膜タンパク質が I T P R 1 であり、前記疾患がギレスピー症候群である；または

a a a . 前記標的膜タンパク質が F S H R であり、前記疾患が卵巣形成不全 1（O D G 1）である、

請求項 7 9 ～ 8 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 0】

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 7 9 ～ 8 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 1】

前記融合タンパク質が、体系的または局所的に投与される、請求項 7 9 ～ 9 0 のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 9 2】

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 7 9 ～ 9 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 3】

医薬としての使用のための、請求項 1 ～ 6 9 のいずれか一項に記載の融合タンパク質、請求項 7 0 に記載のポリヌクレオチド、請求項 7 1 に記載の DNA、請求項 7 2 に記載の RNA、請求項 7 3 ～ 7 4 のいずれか一項に記載のベクター、請求項 7 5 に記載のウイルス粒子、または請求項 7 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9 4】

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 ～ 6 9 のいずれか一項に記載の融合タンパク質、請求項 7 0 に記載のポリヌクレオチド、請求項 7 1 に記載の DNA、請求項 7 2 に記載の RNA、請求項 7 3 ～ 7 4 のいずれか一項に記載のベクター、請求項 7 5 に記載のウイルス粒子、または請求項 7 7 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、35 U. 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, 619 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エーションを含むエフェクタードメインと；標的膜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、機能的膜タンパク質の発現レベルにおける減少または膜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、機能喪失型バリエーションアレルとヘテロ接合的に組み合わせら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、バリエーション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、機能的膜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、膜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膜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、特異的膜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エーションを含むエフェクタードメインと；イオンチャネルではない膜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。

【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つのアミノ酸配列と少なくとも80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、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

10

20

30

40

50

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293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293のアミノ酸配列と少なくとも80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%同一のアミノ酸配列を含む。

10

【0019】

一部の実施形態では、膜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エーションを含む。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エーションは、完全長抗体、単鎖可変断片(s c F v)、s c F v 2、s c F v - F c、F a b、F a b'、F (a b') 2、F (v)、V H H、または(V H H) 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エーションは、V H Hまたは(V H H) 2を含む。

【0020】

一部の実施形態では、膜タンパク質は、溶質キャリアファミリー2、促進性グルコース輸送体メンバー1(S L C 2 A 1)、プロリンリッチ膜貫通タンパク質2(P R R T 2)、ウシェリン(us herin)(U S H 2 A)、プロトカドヘリン-19(P C D H 1 9)、ツベリン(T S C 2)、ハマルチン(T S C 1)、ジストロフィン(D M D)、ロドプシン(R H O)、ジャギド1タンパク質(J A G 1)、イノシトール1, 4, 5-三リン酸受容体1型(I T P R 1)、糖輸送体S W E E T 1(S L C 5 0 A 1)、膜貫通タンパク質258(T M E M 2 5 8)、または卵胞刺激ホルモン受容体(F S H R)からなる群から選択される。

20

【0021】

一部の実施形態では、膜タンパク質は、配列番号221～227または243～245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。

30

【0022】

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inker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するために十分な長さのペプチドリinker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、ペプチドリinkerは、配列番号297～424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297～424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inkerは、配列番号297～306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297～306のうちいずれか1つのアミノ酸配列を含む。

40

【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のC末端と直接的または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に作動可能に接続されている。

50

可能に接続されている。

【0024】

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エーションを含むエフェクタードメインと；イオンチャンネル型グルタミン酸受容体 NMDA 2B (GRIN2B)、囊胞性線維症膜コンダクタンス制御因子 (CFTR)、ナトリウムチャンネルタンパク質 1 型サブユニットアルファ (SCN1A)、銅輸送 ATPアーゼ 2 (ATP7B)、カリウム電位依存性チャンネルサブファミリー KQTメンバー 2 (KCNQ2)、ナトリウムチャンネルタンパク質 2 型サブユニットアルファ (SCN2A)、電位依存性 P/Q 型カルシウムチャンネルサブユニットアルファ-1A (CACNA1A)、ナトリウムチャンネルタンパク質 8 型サブユニットアルファ (SCN8A)、イオンチャンネル型グルタミン酸受容体 NMDA 2A (GRIN2A)、ナトリウムおよび塩化物依存性 GABA 輸送体 1 (SLC6A1)、ナトリウム／カリウム輸送 ATPアーゼサブユニットアルファ-2 (ATP1A2)、ナトリウム／カリウム輸送 ATPアーゼサブユニットアルファ-3 (ATP1A3)、ナトリウムチャンネルタンパク質 9 型サブユニットアルファ (SCN9A)、ガンマーアミノ酪酸受容体サブユニットベーター 3 (GABRB3)、ならびにカリウム電位依存性チャンネルサブファミリー KQTメンバー 3 (KCNQ3) からなる群から選択される膜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。

10

【0025】

一部の実施形態では、膜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エーションを含む。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エーションは、完全長抗体、単鎖可変断片 (scFv)、scFv2、scFv-Fc、Fab、Fab'、F(ab')₂、F(v)、VHH、または (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エーションは、VHH または (VHH)₂ を含む。

20

【0026】

一部の実施形態では、膜タンパク質は、配列番号 228～245 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。

【0027】

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。

30

【0028】

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。

【0029】

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。

40

【0030】

50

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。

【0031】

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。

【0032】

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。

【0033】

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。

10

【0034】

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。

【0035】

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。

【0036】

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

20

【0037】

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。

30

【0038】

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293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。

【0039】

一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号293のアミノ酸配列と少なくとも80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%同一のアミノ酸配列を含む。

40

【0040】

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よう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作動可能に接続されている。一部の実施形態では、ペプチドリンカーは、配列番号297～424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2

50

97～424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297～306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297～306のうちいずれか1つのアミノ酸配列を含む。

【0041】

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。

【0042】

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。

【0043】

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。

【0044】

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。

【0045】

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。

【0046】

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。

【0047】

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。

【0048】

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。

【0049】

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。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。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。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、疾患は遺伝性疾患である。一部の実施形態では、遺伝性疾患はハプロ不全疾患である。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 0 】

一部の実施形態では、疾患は、GRIN2B関連障害、SCN2A関連障害、SCN8A関連障害、SLC6A1関連障害、PRRT2ジスキネジアおよびてんかん、GRIN2A関連障害、CACNA1A関連障害、SCN9Aてんかん、PCDH19脳症、GLUT1欠損症症候群、反復発作性運動誘発性ジスキネジア1、アッシャー症候群2A型、早期乳児てんかん性脳症9型、結節性硬化症2型；結節性硬化症1型、KCNQ2関連障害（例えばてんかん性脳症）、ベッカー型筋ジストロフィー、常染色体優性RP、アラジル症候群1、ギレスピー症候群である。

【 0 0 5 1 】

一部の実施形態では、疾患は、早期乳児てんかん性脳症11型、早期乳児てんかん性脳症13型、早期乳児てんかん性脳症27型、嚢胞性線維症、ドラベ症候群、ウィルソン病、反復発作性運動失調症2型；てんかん（例えば、言語障害を示し、精神遅滞を示すまたは示さない焦点性）、ミオクロニー失立発作てんかん、小児交代性片麻痺、小児交代性片麻痺2型、てんかん7型、GABRB3関連てんかん、またはKCNQ2関連障害（例えばてんかん性脳症）である。

【 0 0 5 2 】

一部の実施形態では、疾患は、GRIN2B関連障害、SCN2A関連障害、SCN8A関連障害、SLC6A1関連障害、PRRT2ジスキネジアおよびてんかん、GRIN2A関連障害、CACNA1A関連障害、SCN9Aてんかん、PCDH19脳症、早期乳児てんかん性脳症9型、早期乳児てんかん性脳症11型、早期乳児てんかん性脳症13型、早期乳児てんかん性脳症27型、嚢胞性線維症、ドラベ症候群、ウィルソン病、反復発作性運動失調症2型；GLUT1欠損症症候群、反復発作性運動誘発性ジスキネジア1、てんかん（例えば、言語障害を示し、精神遅滞を示すまたは示さない焦点性）、KCNQ2脳症、ミオクロニー失立発作てんかん、アッシャー症候群2A型、小児交代性片麻痺、小児交代性片麻痺2型、てんかん7型、GABRB3関連てんかん；結節性硬化症2型；結節性硬化症1型、ベッカー型筋ジストロフィー、常染色体優性RP、アラジル症候群1、またはギレスピー症候群である。

【 0 0 5 3 】

一部の実施形態では、標的膜タンパク質はGRIN2Bであり、疾患はGRIN2B関連障害（例えばてんかん性脳症）である；標的膜タンパク質はGRIN2Bであり、疾患は早期乳児てんかん性脳症である；標的膜タンパク質はGRIN2Bであり、疾患は早期乳児てんかん性脳症27型である；標的膜タンパク質はCFTRであり、疾患は嚢胞性線維症である；標的膜タンパク質はSCN1Aであり、疾患はドラベ症候群である；標的膜タンパク質はATP7Bであり、疾患はウィルソン病である；標的膜タンパク質はCACNA1Aであり、疾患はCACNA1A関連障害である；標的膜タンパク質はCACNA1Aであり、疾患は反復発作性運動失調症2型である；標的膜タンパク質はKCNQ2であり、疾患はKCNQ2脳症である；標的膜タンパク質はKCNQ2であり、疾患はてんかん性脳症である；標的膜タンパク質はSCN2Aであり、疾患はSCN2A関連障害（例えばてんかん性脳症）である；標的膜タンパク質はSCN2Aであり、疾患は早期乳児てんかん性脳症11型である；標的膜タンパク質はSLC2A1であり、疾患はGLUT1欠損症症候群である；標的膜タンパク質はSCN8Aであり、疾患はSCN8A関連障害（例えばてんかん性脳症）である；標的膜タンパク質はSCN8Aであり、疾患はてんかん性脳症である；標的膜タンパク質はSCN8Aであり、疾患は早期乳児てんかん性脳症13型である；標的膜タンパク質はPRRT2であり、疾患はPRRT2ジスキネジアおよび／またはてんかんである；標的膜タンパク質はPRRT2であり、疾患は反復発作性運動誘発性ジスキネジア型である；標的膜タンパク質はPRRT2であり、疾患は反復発作性運動誘発性ジスキネジア1型である；標的膜タンパク質はGRIN2Aであり、疾患はGRIN2A関連障害である；標的膜タンパク質はGRIN2Aであり、疾患はてんかんである；標的膜タンパク質はGRIN2Aであり、疾患は焦点性てんかんである；標的膜タンパク質はGRIN2Aであり、疾患は、言語障害を示し、精神遅滞を示すまたは

10

20

30

40

50

示さない焦点性てんかんである；標的膜タンパク質はSLC6A1であり、疾患はSLC6A1関連障害である；標的膜タンパク質はSLC6A1であり、疾患はてんかんである；標的膜タンパク質はSLC6A1であり、疾患はミオクロニー失立発作てんかんである；標的膜タンパク質はUSH2Aであり、疾患はアッシャー症候群である；標的膜タンパク質はUSH2Aであり、疾患はアッシャー症候群2A型である；標的膜タンパク質はATP1A2であり、疾患は小児交代性片麻痺である；標的膜タンパク質はATP1A2であり、疾患は小児交代性片麻痺1型である；標的膜タンパク質はATP1A3であり、疾患は小児交代性片麻痺である；標的膜タンパク質はATP1A3であり、疾患は小児交代性片麻痺2型である；標的膜タンパク質はSCN9Aであり、疾患はSCN9Aてんかんである；標的膜タンパク質はSCN9A1であり、疾患はSCN9Aてんかんである；標的膜タンパク質はSCN9A1であり、疾患はてんかんである；標的膜タンパク質はSCN9A1であり、疾患はてんかん7型である；標的膜タンパク質はPCDH19であり、疾患はPCDH19脳症である；標的膜タンパク質はPCDH19であり、疾患は早期乳児てんかん性脳症である；標的膜タンパク質はPCDH19であり、疾患は早期乳児てんかん性脳症9型である；標的膜タンパク質はGABRB3であり、疾患はてんかんである；標的膜タンパク質はGABRB3であり、疾患はGABRB3関連てんかんである；標的膜タンパク質はTSC2であり、疾患は結節性硬化症である；標的膜タンパク質はTSC2であり、疾患は結節性硬化症2型である；標的膜タンパク質はTSC2であり、疾患は結節性硬化症1型である；標的膜タンパク質はTSC1であり、疾患は結節性硬化症である；標的膜タンパク質はTSC1であり、疾患は結節性硬化症1型である；標的膜タンパク質はTSC1であり、疾患は結節性硬化症2型である；標的膜タンパク質はKCNQ3であり、疾患はKCNQ2関連障害（てんかん性脳症）である；標的膜タンパク質はDMMDであり、疾患はベッカー型筋ジストロフィーである；標的膜タンパク質はRHOであり、疾患は常染色体優性RPである；標的膜タンパク質はJAG1であり、疾患はアラジル症候群1である；標的膜タンパク質はITPR1であり、疾患はギレスピー症候群である；または標的膜タンパク質はFSHRであり、疾患は卵巣形成不全1（ODG1）である。

10

20

30

40

50

【0054】

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、全身的に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。

【0055】

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。

【0056】

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。

【0057】

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エーションを含むエフェクタードメインと；（b）イオンチャネルではない膜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。

【0058】

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。

【0059】

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。

【0060】

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。

10

【0061】

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。

20

【0062】

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。

【0063】

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。

【0064】

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。

30

【0065】

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。

【0066】

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。

【0067】

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。

40

【0068】

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。

【0069】

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

50

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

【0070】

一部の実施形態では、膜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エーションを含む。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エーションは、完全長抗体、単鎖可変断片 (s c F v)、s c F v 2、s c F v - F c、F a b、F a b'、F (a b') 2、F (v)、または V H H 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エーションは、V H H を含む。

10

【0071】

一部の実施形態では、膜タンパク質は、溶質キャリアファミリー 2、促進性グルコース輸送体メンバー 1 (S L C 2 A 1)、プロリンリッチ膜貫通タンパク質 2 (P R R T 2)、ウシェリン (U S H 2 A)、プロトカドヘリン-19 (P C D H 1 9)、ツベリン (T S C 2)、ハマルチン (T S C 1)、およびジストロフィン (D M D) からなる群から選択される。

【0072】

一部の実施形態では、膜タンパク質は、配列番号 221 ~ 227 または 243 ~ 245 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。

20

【0073】

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。

【0074】

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。

【0075】

一部の実施形態では、エフェクタードメインは、ペプチドリッ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するために十分な長さのペプチドリッカーを介して、ターゲティングドメインと間接的に融合されている。

30

【0076】

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。

【0077】

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エーションを含むエフェクタードメインと；(b) イオンチャネル型グルタミン酸受容体 N M D A 2 B (G R I N 2 B)、囊胞性線維症膜コンダクタンス制御因子 (C F T R)、ナトリウムチャネルタンパク質 1 型サブユニットアルファ (S C N 1 A)、銅輸送 A T P アーゼ 2 (A T P 7 B)、カリウム電位依存性チャネルサブファミリー K Q T メンバー 2 (K C N Q 2)、ナトリウムチャネルタンパク質 2 型サブユニットアルファ (S C N 2 A)、電位依存性 P / Q 型カルシウムチャネルサブユニットアルファ-1 A (C A C N A 1 A)、ナトリウムチャネルタンパク質 8 型サブユニットアルファ (S C N 8 A)、イオンチャネル型グルタミン酸受容体 N M D A 2 A (G R I N 2 A)、ナトリウムおよび塩化物依存性 G A B A 輸送体 1 (S L C 6 A 1)、ナトリウム / カリウム輸送 A T P アーゼサブユニットアルファ-2 (A T P 1 A 2)、ナトリウム / カリウム輸送 A T P アーゼサブユニットアルファ-3 (A T P 1 A 3)、ナトリウムチャネルタンパク質 9 型サブユニットアルファ (S C N 9 A)、ガンマーアミノ酪酸受容体サブユニットベーター

40

50

3 (G A B R B 3)、ならびにカリウム電位依存性チャンネルサブファミリー K Q T メンバー 3 (K C N Q 3) からなる群から選択される膜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。

【0078】

一部の実施形態では、膜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エーションを含む。

【0079】

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エーションは、完全長抗体、単鎖可変断片 (s c F v)、s c F v 2、s c F v - F c、F a b、F a b'、F (a b') 2、F (v)、または V H H 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エーションは、V H H を含む。

【0080】

一部の実施形態では、膜タンパク質は、配列番号 228 ~ 245 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。

【0081】

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。

【0082】

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 (U S P)、ユビキチン C 末端ヒドロラーゼ (U C H)、マシャドージョセフィンドメインプロテアーゼ (M J D)、卵巣腫瘍プロテアーゼ (O T U)、M I N D Y プロテアーゼ、または Z U F S P プロテアーゼである。

【0083】

一部の実施形態では、システインプロテアーゼは U S P である。一部の実施形態では、U S P は、U S P 1、U S P 2、U S P 3、U S P 4、U S P 5、U S P 6、U S P 7、U S P 8、U S P 9 X、U S P 9 Y、U S P 10、U S P 11、U S P 12、U S P 13、U S P 14、U S P 15、U S P 16、U S P 17、U S P 17 L 2、U S P 17 L 3、U S P 17 L 4、U S P 17 L 5、U S P 17 L 7、U S P 17 L 8、U S P 18、U S P 19、U S P 20、U S P 21、U S P 22、U S P 23、U S P 24、U S P 25、U S P 26、U S P 27 X、U S P 28、U S P 29、U S P 30、U S P 31、U S P 32、U S P 33、U S P 34、U S P 35、U S P 36、U S P 37、U S P 38、U S P 39、U S P 40、U S P 41、U S P 42、U S P 43、U S P 44、U S P 45、および U S P 46 からなる群から選択される。

【0084】

一部の実施形態では、システインプロテアーゼは U C H である。一部の実施形態では、U C H は、B A P 1、U C H L 1、U C H L 3、および U C H L 5 からなる群から選択される。

【0085】

一部の実施形態では、システインプロテアーゼは M J D である。一部の実施形態では、M J D は、A T X N 3 および A T X N 3 L からなる群から選択される。

【0086】

一部の実施形態では、システインプロテアーゼは O T U である。一部の実施形態では、O T U は、O T U B 1 および O T U B 2 からなる群から選択される。

【0087】

一部の実施形態では、システインプロテアーゼは M I N D Y である。一部の実施形態では、M I N D Y は、M I N D Y 1、M I N D Y 2、M I N D Y 3、および M I N D Y 4 からなる群から選択される。

【0088】

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。

【0089】

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。

【0090】

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。

10

【0091】

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。

【0092】

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。

20

【0093】

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。

【0094】

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。

【0095】

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よう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。

30

【0096】

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。

【0097】

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。

40

【0098】

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。

【0099】

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。

【0100】

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、

50

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。

【0101】

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。

【0102】

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。

10

【0103】

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。

【0104】

一部の実施形態では、対象はヒトである。

20

【0105】

一部の実施形態では、疾患は、非罹患対照と比べた膜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。

【0106】

一部の実施形態では、疾患は、非罹患対照と比べた膜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。

【0107】

一部の実施形態では、疾患は、非罹患対照と比べた膜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。

【0108】

一部の実施形態では、疾患は遺伝性疾患である。

30

【0109】

一部の実施形態では、疾患は、GLUT1欠損症症候群、反復発作性運動誘発性ジスキネジア1、アッシャー症候群2A型、早期乳児てんかん性脳症9型、結節性硬化症2型；結節性硬化症1型、KCNQ2関連障害（例えばてんかん性脳症）、ベッカー型筋ジストロフィー、常染色体優性RP、アラジル症候群1、およびギレスピー症候群である。

【0110】

一部の実施形態では、疾患は、早期乳児てんかん性脳症11型、早期乳児てんかん性脳症13型、早期乳児てんかん性脳症27型、嚢胞性線維症、ドラベ症候群、ウィルソン病、反復発作性運動失調症2型；てんかん（例えば、言語障害を示し、精神遅滞を示すまたは示さない焦点性）、ミオクロニー失立発作てんかん、小児交代性片麻痺、小児交代性片麻痺2型、てんかん7型、GABRB3関連てんかん、およびKCNQ2関連障害（例えばてんかん性脳症）からなる群から選択される。

40

【0111】

一部の実施形態では、疾患は、GRIN2B関連障害、早期乳児てんかん性脳症9型、早期乳児てんかん性脳症11型、早期乳児てんかん性脳症13型、早期乳児てんかん性脳症27型、嚢胞性線維症、ドラベ症候群、ウィルソン病、反復発作性運動失調症2型；GLUT1欠損症症候群、反復発作性運動誘発性ジスキネジア1、てんかん（例えば、言語障害を示し、精神遅滞を示すまたは示さない焦点性）、ミオクロニー失立発作てんかん、アッシャー症候群2A型、小児交代性片麻痺、小児交代性片麻痺2型、てんかん7型、G

50

A B R B 3 関連てんかん；結節性硬化症 2 型；結節性硬化症 1 型、ベッカー型筋ジストロフィー、常染色体優性 RP、アラジル症候群 1、およびギレスピー症候群からなる群から選択される。

【0112】

一部の実施形態では、疾患はハプロ不全疾患である。

【0113】

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。

【0114】

一部の実施形態では、融合タンパク質は、体系的または局所的に投与される。

【0115】

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。

【0116】

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。

【0117】

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。

【0118】

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。

【0119】

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。

【0120】

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。

【0121】

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。

【0122】

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。

【0123】

一部の実施形態では、対象はヒトである。

【0124】

一部の実施形態では、疾患は、非罹患対照と比べた膜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。

【0125】

一部の実施形態では、疾患は、非罹患対照と比べた膜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。

【0126】

10

20

30

40

50

一部の実施形態では、疾患は、非罹患対照と比べた膜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。

【0127】

一部の実施形態では、疾患は遺伝性疾患である。

【0128】

一部の実施形態では、疾患は、早期乳児てんかん性脳症2型、ウィルソン病、早期乳児てんかん性脳症4型、精神遅滞常染色体優性5、失語症、アラジル症候群1、てんかん、結節性硬化症-2、結節性硬化症-1、KIF1A関連神経障害、脳症、フェラン-マクダーミド症候群、ベッカー型筋ジストロフィー、RP1、網膜色素変性症1、拡張型心筋症1G、DYNC1H1症候群、TRIO関連知的障害(ID)、およびUSP9X発達障害である。

10

【0129】

疾患が、早期乳児てんかん性脳症2型、ウィルソン病、早期乳児てんかん性脳症4型、精神遅滞常染色体優性5、原発性進行性失語症およびFTD（前頭側頭変性症）、アラジル症候群1、多様な焦点を示す家族性焦点性てんかん1、結節性硬化症-2、結節性硬化症-1、KIF1A関連神経障害、脳症、フェラン-マクダーミド症候群、ベッカー型筋ジストロフィー、RP1、網膜色素変性症1、拡張型心筋症1G、DYNC1H1症候群、TRIO関連知的障害(ID)、およびUSP9X発達障害である、請求項43~48のいずれか一項に記載の方法。

【0130】

20

一部の実施形態では、疾患はハプロ不全疾患である。

【0131】

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。

【0132】

一部の実施形態では、融合タンパク質は、体系的または局所的に投与される。

【0133】

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】

【0134】

【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、膜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'末端にかけて膜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膜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'末端にかけて膜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inker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'末端にかけて膜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、膜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inkerを経由してVHHのN末端と間接的に接続されている。

30

40

【図2】異なる膜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（表示）と比べたKCNQ1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。

50

【図４】対照（表示）と比べたＳＣＮ１Ａ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（表示）と比べたＧＲＩＮ２Ｂ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６】対照（アルファー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ＳＬＣ５０Ａ１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７】対照（アルファー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ＴＲＥＭ２５８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８】対照（アルファー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ＦＳＨＲ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。

10

【発明を実施するための形態】

【０１３５】

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、Mevisse 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。

20

30

【０１３６】

多数の遺伝性疾患が、機能的膜タンパク質の発現レベルまたは膜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、機能喪失型バリエーションとヘテロ接合的に組み合わせら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、バリエーション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、バリエーション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。

40

【０１３７】

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、標的膜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、標的膜タンパク質の機能的バージョ

50

ンの発現の減少または標的膜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、機能的標的膜タンパク質の発現レベルまたは標的膜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、標的膜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、標的膜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。

【0138】

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。

【0139】

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。

【0140】

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。

【0141】

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。

【0142】

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。

【0143】

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／または 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）。

【0144】

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。

10

20

30

40

50

【0145】

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。

【0146】

「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。

10

【0147】

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、またはそのバリエーションを指す。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エーション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。

20

【0148】

「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（phosphoramidate）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。

30

【0149】

「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。

【0150】

タンパク質またはポリペプチドに関する「機能的バリエーション」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エーションは、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エーション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。

40

50

【0151】

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。

【0152】

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。

10

【0153】

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。

20

【0154】

「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。

30

【0155】

「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。

【0156】

「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

40

50

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。

【0157】

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（affibody）、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、IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgA₁もしくはIgA₂）、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IgG₁もしくはIgG₄）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。

【0158】

「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。

【0159】

「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。

【0160】

「(s c F v)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s c F vを含む抗体を指す。第1および第2のs c F v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s c F v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。

【0161】

「(V H H)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V H Hを含む抗体を指す。第1および第2のV H H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V H H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。

10

【0162】

「F a b - F c」という用語は、本明細書に使用される場合、F cドメインまたはF cドメインのサブユニットと作動可能に連結されたF a b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F a bが1つのF cドメインと作動可能に接続され、他方のF a bが第2のF cドメインと作動可能に接続された、2つのF a bを含む。

【0163】

「s c F v - F c」という用語は、本明細書に使用される場合、F cドメインまたはF cドメインのサブユニットと作動可能に連結されたs c F vを含む抗体を指す。

20

【0164】

「V H H - F c」という用語は、本明細書に使用される場合、F cドメインまたはF cドメインのサブユニットと作動可能に連結されたV H Hを含む抗体を指す。

【0165】

「(s c F v)₂ - F c」という用語は、本明細書に使用される場合、F cドメインまたはF cドメインのサブユニットと作動可能に連結された(s c F v)₂を指す。

【0166】

「(V H H)₂ - F c」という用語は、本明細書に使用される場合、F cドメインまたはF cドメインのサブユニットと作動可能に連結された(V H H)₂を指す。

【0167】

「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(D A R P i n)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、リボカリン(A n t i c a l i n)、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(D A R P i n)、V N A R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(V N A R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、ペプチドアダプタ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。

30

40

【0168】

本明細書に使用される場合、「C D R」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

50

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。

【0169】

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。

10

【0170】

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IgG₁、IgG₂、IgG₃、およびIgG₄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。

【0171】

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 kappa（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。

20

【0172】

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。

30

【0173】

「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。

【0174】

「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。

40

【0175】

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。

【0176】

「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、CH

50

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

【0177】

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。

10

【0178】

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。

20

【0179】

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 $2 \log$ (例えば、係数10)、 $2.5 \log$ 、 $3 \log$ 、 $4 \log$ 、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。

30

【0180】

「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 k_{off} および k_{on})の比である解離定数(K_D)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。

40

【0181】

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

50

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tring（Filter string）：F；遺伝コード：1；ウィンドウサイズ：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293との同一パーセントは、100%の同一性である。

10

20

30

40

【0182】

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。

【0183】

50

「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。

【0184】

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、経腔、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に行うことができる。

【0185】

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。

【0186】

「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。

【0187】

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。

【0188】

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エーション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。

【0189】

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エーションを含む。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。

【0190】

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。

【0191】

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エーションを含む。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。

【0192】

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。

【0193】

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。

【0194】

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。

【0195】

一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、USP1、USP2、USP3、USP

10

20

30

40

50

4、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。

【0196】

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。

10

【0197】

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エーションを含む。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エーションを含む。

20

30

【0198】

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。

40

【0199】

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

50

50

10

20

30

40

50

20

50

10

20

30

40

50

50

10

20

50

50

、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。

10

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。

20

【0200】

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。

30

【0201】

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

40

50

20

50

10

20

30

40

50

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

50

30

50

20

50

10

20

30

40

50

50

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 %、

40

50

、 90 %、 91 %、 92 %、 93 %、 94 %、 95 %、 96 %、 97 %、 98 %、 99 %、
または 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 1
00 % 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 %、8
2 %、83 %、84 %、85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、9
2 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、または 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 9
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 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 %

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

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

20

50

10

20

30

40

30

50

20

50

10

20

30

40

50

[illegible]

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

50

30

50

20

50

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。

10

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。

20

【0204】

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293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。

【0205】

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%

30

40

50

10

20

30

40

50

20

50

10

20

30

40

50

30

50

10

20

30

40

50

[illegible]

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 %

50

20

50

、 99 %、または 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 293 のアミノ酸配列と少なくとも 80 %、81 %、82 %、83 %、84 %、85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、または 100 % 同一のアミノ酸配列を含む。

10

【0206】

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エーション）のいずれかが使用され得る。

20

【0207】

【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 NLGNTCFMNCIVQALHTHPILRDFFLS DRHRCMPSPCLVCEMSSLFRELYS GNPSPHVPYKLLHLVWIHARHLAGYRQ QDAHEFLIAALDVLHRHCKGDDVGKAA NNPNHCNCIIDQIFTGGLQSDVTCQAC HGVSTTIDPCWDISLDLPGSCTSFWPM SPGRESSVNGESHIPGITTLDCLRRF TRPEHLGSSAKIKCGSCQSYQESTKQL TMNKLPVVACFHFKRFEHSAKQRRKIT TYISFPLELDMTPFMASKE SRMNGQL QLPTNSGNNENKYS LFAVVNHQGTLES GHYTSFIRHHKDQWFKCDDAVITKASI KDVL DSEGYLLFYHKQVLEHESEKVK MNTQAY	113	SSFTIGLRGLINLGNTCFMNCIVQ ALHTHPILRDFFLSDRHRCMPSP ELCLVCEMSSLFRELYSGNPSPHV PYKLLHLVWIHARHLAGYRQQDAH EFLIAALDVLHRHCKGDDVGKAA NNPNHCNCIIDQIFTGGLQSDVTCQ ACHGVSTTIDPCWDISLDLPGSCT SFWPMSPGRESSVNGESHIPGITT LTDCLRRFTRPEHLGSSAKIKCGS CQSYQESTKQLTMNKLPVVACFHF KRFEHSAKQRRKITTYISFPLELD MTPFMASKE SRMNGQLQLPTNSG NNENKYS LFAVVNHQGTLES GHYT SFIRHHKDQWFKCDDAVITKASI DVL DSEGYLLFYHKQVLEHESEKVK KEMNTQAY

30

40

【0208】

50

UBP48_ヒ
トユビキ
チンカル
ボキシル
末端ヒド
ロラーゼ
48

UBP48 ヒ トユビキ チンカル ボキシル 末端ヒド ロラーゼ 48 2	MAPRLQLEKAAWRWAETVRPEEVSQEH IETAYIRIWLPCIRGVCCRNCCKGNPNC LVGIGEIHWLGEIDENSFHNIDDPNCE RRKKNSFVGLTNLGATCYVNTFLQVWF LNLELRQALYLCPSTCSDYMLGDGIQE EKDYEPQTICEHLQYLFALLQNSNRRI IDPSGFVKALGLDTGQQQDAQEFKLF MSLLEDTLKQKNDVRNIVQQQFCGE YAYVTVCNQCGRESKLLSKFYELELNI QGHKQLTDCISEFLKEEKLEGDNRYFC ENCQSKQNATRKIRLLSLPCTLNLQLM RFVFDRTGHHKKLNTYIGFSEILDME PYVEHKGGSYVYELSAVLIHRGVSAIS GHYIAHVKDPQSGEWYKFNDIEDIEKME GKKLQLGIEEDLAEPKSKQTRKPKCGK GTHCSRDAYMLVYRLQTQEKPNITVQV PAFLQELVDRDNSKFEWCIEAEMRK QSVKDGKAKHEEVKELYQRLPAGAEPY EFVSLEWLQKWLDESTPTKPIDNHACL CSHDKLHPDKISIMKRISEYAADIFYS RYGGGPRLTVKALCKEVCVVERCRILRL KNQLNEDYKTVNNLLKAAVKGSDFVW GKSSLRSWRLALEQLDEQDGDQAEQSN GKMNGSTLNKDESKEERKEEEELNFNE DILCPHGELCISENERRLVSKAEWSKL QQYFPKAPFPPSYKECCSQCKILERE EENEALHKMIANEQKTSLPNLFQDKNR PCLSNWPEDTDVLYIVSQFFVEEWRKF VRKPTRCSPVSSVGNALLCPHGGLMF TFASMTKEDSKLIALIWPSEWQMIQKL FVVDHVIKITRIEVDVNPSETQYISE PKLCPECREGLLCQQQORDLREYQATI YVHKVVDNKKVMDKSAPELVSSSETE EDKEEAKPDGEKDPDFNQSNNGGTRKQK ISHQNYIAYQKQVIRRSRMRHRKVRGEK ALLVSANQTLKELKIQIMHAFSVAPFD QNLSIDGKILSDDCATLGLGVIPESV ILLKADEPIADYAAMDVMQVCMPEEG FKGTGLLGH	114 NSFHNIDDPNCERRKKNSFVGLTN LGATCYVNTFLQVWFLNLELRQAL YLCPTCSDYMLGDGIQEEKDYEP QTICEHLQYLFALLQNSNRRI SGFVKALGLDTGQQQDAQEFKLF MSLLEDTLKQKNDVRNIVQQQF CGEYAYVTVCNQCGRESKLLSKFY ELELNIQGHKQLTDCISEFLKEEK LEGDNRYFCENCQSKQNATRKIRL LSLPCTLNLQLMRFVFDRTGHHK KLNTYIGFSEILDMEPYVEHKGG YVYELSAVLIHRGVSAISGHYIAH VKDPQSGEWYKFNDIEDIEKMEGK LQLGIEEDLAEPKSKQTRKPKCGK GTHCSRDAYMLVYRLQT
---	---	--

【 0 2 0 9 】

50

10

20

30

40

50

【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	117
	MPGVIPSESNGLSRGSPSKNRLSLKF FQKKETKRALDFTDSQENEEKASEYRA SEIDQVVPAAQSSPINCEKRENLLPFV GLNNLGNTCYLNSILQVLYFCPGFKSG VKHLFNIIISRKKEALKDEANQKDKGNC KEDSLASYELICSLQSLIISVEQLQAS FLLNPEKYTDELATQPRLLNLTRELN PMYEGYLQHDAQEVLQCILGNIQETCQ LLKKEEVKNVAELPTKVEEIPHPKEEM NGINSIEMDSMRHSEDFKEKLPKGNGK RKSDTEFGNMKKKVKLSKEHQSL RQTRSKRKATSDTLESPPKIIIPKYISE NESPRPSQKKSRVKINWLKSATQPSI LSKFCSLGGKITTNQGVKGQSKENECDP EEDLGKCESDNTTNGCGLESPGNTVTP VNVNEVKPINKGEEQIGFELVEKLFQGG QLVLRTRCLECESLTERREDFQDISVP VQDELSKVEESSEISPEPKTEMKTLR WAISQFASVERIVGEDKYFCENCHHYT EAERSLLFDKMPEVITIHLCFAASGL EFDCYGGGLSKINTPLLTPKLSLEEW STKPTNDSYGLFAVVMHSGITISSGHY TASVKVTDLNSLELDKGNFVVDQMCEI GKPEPLNEEEARGVVENYNDEEVSI GGNTQPSKVLNKKNVEAIGLLGGQKSK ADYELYNKASNPDKVASTAFAENRNSE TSDTTGTTHESDRNKESDQTGINISGF ENKISYVVQSLKEYEGKWLLFDDSEVK VTEEKDFLNSLSPSTSTPYLLFYK KL	LPFVGLNNLGNTCYLNSILQVLYF CPGFKSGVKHLFNIIISRKKEALKD EANQKDKGNCKEDSLASYELICSL QSLIISVEQLQASFLLNPEKYTDE LATQPRLLNLTRELNPMYEGYLQ HDAQEVLQCILGNIQETCQLLKKE EVKNVAELPTKVEEIPHPKEEMNG INSIEMDSMRHSEDFKEKLPKGNG KRKSDTEFGNMKKKVKLSKEHQSL EENQRQTRSKRKATSDTLESPPKI IPKYISENESPRPSQKKSRVKINW LKSATQPSILSKFCSLGGKITTNQ GVKGQSKENECDP TTNGCGLESPGNTVTPVNVNEVKP INKGEEQIGFELVEKLFQGGQLVLR TRCLECESLTERREDFQDISVPVQ EDELKVEESSEISPEPKTEMKTL RWAIQFASVERIVGEDKYFCENC HHYTEAERSLLFDKMPEVITIHLC CFAASGLEFDCYGGGLSKINTPLL TPLKLSLEEWSTKPTNDSYGLFAV VMHSGITISSGHYTASVKVTDLNS LELDKGNFVVDQMCEIGKPEPLNE EEARGVVENYNDEEVSI GGNTQPSKVLNKKNVEAIGLLGGQKSKAD YELYNKASNPDKVASTAFAENRNS ETSDTTGTTHESDRNKESDQTGIN ISGFENKISYVVQSLKEYEGKWLL FDDSEVKVTEEKDFLNSLSPSTST PYLLFYKKL

10

20

30

40

50

【 0 2 1 1 】

【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	MFGDLFEEYSTVSNNQYKGKGLKTK ALEPPAPREFTNLSGIRNQGGTCYLS LLQTLHFTPEFREALFSLGPEELGLFE DKDKPDAKVRIIPLQLQRLFAQLLLLD QEAASTADLTDSFGWTSNEEMRQHDVQ ELNRILFSALETSLVGTSBGHDLIYRLY HGTIVNQIVCKEKNVSEKQEDFLDLT VAVKNVSGLEDALWNMYVEEVFDCDN LYHCGTCDRLVKAASAKLRKLPPLT VSLLRNFDFVKCERYKETSCTYFPLR INLKPFCEQSELDDEYIYDLFSVIIH KGGCYGGHYHVYIKDVDHLGNWQFQEE KSKPDVNLKDLQSEEEIDHPLMILKAI LLEENNLIPVDQLGQKLLKIGISWNK KYRKQHGFLRKFLQLHSQIFLLSDES TVRLLKNSSLQAESDFQRNDQQIFKML PPESPGLNNSISCPHWFDINDSKVQPI REKDIEQQFQKESAYMLFYRKSQQLQR PPEARANPRYGVPCCHLLNEMDAANIEL QTKRAECDSANNTFELHHLGPPQYHFF NGALHPVVSQTESVWDLTFDKRKTLDG LRQSIFQLLEFWEGDMVLSVAKLVPAG LHIYQSLGGDELTLCEIADGEDIFV WNGVEVGGVHIQTGIDCEPLLNLVHL DTSSDGEKCCQVIESPHVFPPANAEGVT VLTALAIPAGVIFINSAGCPGEGWTA IPKEDMRKTFREQGLRNGSSILIQDSH DDNSLLTKEEKWVTSMEIDWLHVKNL CQLESEEKQVKISATVNTMVDIRIKA IKELKLMKELADNSCLRPIDRNGKLLC PVPDSYTLKEAELKMGSSGLCLGKAP SSSQFLFFAMGSDVQPGTEMEIVVEE TISVRDCLKMLKKSGLQGDWHLRKM DWCYEAGEPLCEEDATLKELLICSGDT LLLIEGQLPPLGFLKVPWWYQLQGPS GHWESHQDQTNCTSSWGRVWRATSSQG ASGNEPAQVSLLYLGDIEISEDATLAE LKSQAMTLPFFLEFGVPSPAHLRAWTV ERKRPGRLRLTDRLQPLREYKLGRIE CLEPLQKGENLGPQDVLLRTQVRIPGE RTYAPALDLVWNAAGGTAGSLRQVVA DFYRLPVEKIEIAKYFPEKFEWLPIS WNQQITKRKKKKQDYLQGAPYYLKDG DTIGVKNLLIDDDDFSTIRDDTGKEK QKQRALGRRKSQEALHEQSSYLSSAE TPARPRAPETSLSIHVGSFR	118	FTNLSGIRNQGGTCYLSLLQTLH FTPEFREALFSLGPEELGLFEDKD KPDQKVRIIPLQLQRLFAQLLLLD QEAASTADLTDSFGWTSNEEMRQHD DVQELNRILFSALETSLVGTSBGHD LIYRLYHGTIVNQIVCKEKNVSE RQEDFLDLTVAVKNVSGLEDALWN MYVEEVFDCDNLYHCGTCDRLVK AAKSALRLKLPPLTSLLRNFDF FVKCERYKETSCTYFPLRINLKPF CEQSELDDEYIYDLFSVIIHKG CYGGHYHVYIKDVDHLGNWQFQEE KSKPDVNLKDLQSEEEIDHPLMIL KAILLEENNLIPVDQLGQKLLKIG ISWNKKYRKQHGFLRKFLQLHSQ IFLLSDESTVRLLKNSSQAESD FQRNDQQIFKMLPPESPGLNNSIS CPHWFDINDSKVQPIREKDIEQQF QKESAYMLFYRKSQQLRPPPEAR ANPRYGVPCCHLLNEMDAANIELQTK RAECDSANNTFELHHLGPPQYHFF NGALHPVVSQTESVWDLTFDKRKT LGDRLQSIFQLLEFWEGDMVLSVA KLVPAGLHIYQSLGGDELTLCEI IADGEDIFVWNGVEVGGVHIQTGI DCEPLLNLVHLDTSSDGEKCCQV IESPHVFPPANAEGVTVLTALAIPA GVIFINSAGCPGEGWTAIPKEDM RKTFREQGLRNGSSILIQDSHDDN SLLTKEEKWVTSMEIDWLHVKNL CQLESEEKQVKISATVNTMVDIR IKAIKELKLMKELADNSCLRPIDR NGKLLCPVPDSYTLKEAELKMGSS LGLCLGKAPSSSQFLFFAMGSDV QPGTEMEIVVEETISVRDCLKML KKSGLQGDWHLRKMDCYEAGEP LCEEDATLKELLICSGDTLLLIEG QLPPLGFLKVPWWYQLQGPSGHW ESHQDQTNCTSSWGRVWRATSSQG ASGNEPAQVSLLYLGDIEISEDAT LAELKSQAMTLPFFLEFGVPSPAH LRAWTVKRPGRLRLTDRLQPLRE YKLGRIEICLEPLQKGENLGPQD VLLRTQVRIPGERTYAPALDLVWN AAQGTAGSLRQVADFYRLPVEK IEIAKYFPEKFEWLPISWNQQIT KRKKKKQDYLQGAPYYLKDGDTI GVKNLLIDDDDFSTIRDDTGKEK QKQRALGRRKSQ
				10
				20
				30
				40

【0212】

【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	MNHQQQQQQKAGEQQLSEPEDMEMEA GDTDDPPRITQNPVINGNVALSDGHNT AEEDMEDDTSWRSEATFQFTVERFSRL SESVLSPPCFVRNLPWKIMVMPRFYPD RPHQKSVGFFLQCNAESDSTSWSCHAQ AVLKIINYRDEKSFSSRRISHLFFHKE NDWGFSNFMAWSEVTDPEKGFIDDDKV TFEVFVQADAPHGVAWDSKKHTGYVGL KNQGATCYMNSLLQTLFFTNQLRKAVY MMPTGDDSSKSVPLALQRVFYELQHS DKPVGTKKLTKSFGWETLDSFMQHDVQ ELCRVLLDNVENKMGTCVEGTIPKLF RGKMVSYIQCKEVDYRSDRREDYYDIQ LSIKGKNIFESFVDYVAVEQLDGDNK YDAGEHGLQEAEGVKFLTLPVVLHLQ LMRFMYDPQTDQNIKINDRFEFPEQLP LDEFLQKTDPKDPANYILHAVLVHSGD NHGGHYVVYLNPKGDGKWCKFDDDVVS RCTKEEAIEHNYGGHDDLSVRHCTNA YMLVYIRESKLSEVLQAVTDHDI PQQL VERLQEEKRIEAQKRKERQEAHLYMQV QIVAEDQFCGHQGNMYDEEKVKYTVF KVLKNSSLAEFVQSLSQTMGFPQDQIR LWPMQARSNGTKRPAMLDNEADGNKTM IELSDNENPWTIFLETVDPELAASGAT LPKFDDKHDVMLFLKMYDPKTRSLNYC GHIYTPISCKIRDLLPVMCDRAGFIQD TSLILYEEVKPNLTERIQDYDVSLDKA LDELMDGDIIVFQKDDPENDNSELPTA KEYFRDLYHRVDVIFCDKTIPNDPGFV VTLSNRMNYFQVAKTVAQRLNTDPMLL QFFKSQGYRDGPGNPLRHNYEGTLRDL LQFFKPRQPKKLYYQQLKMKITDFENR RSFKCIWLNSQFREEEITLYPDKHGCV RDLLEECKKAVELGEKASGKLRLLLEIV SYKIIGVHQEDELLECLSPATSRTFRI EEIPLDQVDIDKENEMLVTVAHFHKEV FGTFGIPFLLRIHQGEHFREVMKRIQS LLDIQEKEFEKFKFAIVMMGRHQYINE DEYEVNLKDFEPQPGNMSHPRPWLGLD HFNKAPKRSRYTYLEKAIKIHN	119	TGYVGLKNQGATCYMNSLLQTLFF TNQLRKAVYMMPTGDDSSKSVPL ALQRVFYELQHS DKPVGTKKLTKS FGWETLDSFMQHDVQELCRVLLDN VENKMGTCVEGTIPKLF RGKMVS YIQCKEVDYRSDRREDYYDIQLSI KGKKNIFESFVDYVAVEQLDGDNK YDAGEHGLQEAEGVKFLTLPVVL HLQLMRMYDPQTDQNIKINDRFE FPEQLPLDEFLQKTDPKDPANYIL HAVLVHSGDNHGGHYVVYLNPKGD GKWCKFDDDVSRCTKEEAIEHNY GGHDDLSVRHCTNAYMLVYIRE	10
				20	
				30	

【0213】

【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	MEDDSL YLRGEWQFNHFSKLTSSRPDA AFAEIQR TSLPEKSPLSCETRV D L CDD LAPVARQLAPREKLPLSSRRPAAVGAG LQNMGN T CYVNASLQCLTYTPPLAN Y M LSREHSQTCH RHKGCM LCTMQAHITRA LHNPGHVIQPSQAL AAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKACLP GHKQVDHHSKD TTLIHQIFGGYWRSQIKCLHCHGISDT FDPYLDIALDIQAAQSVQQA L EQLAKP EELNGENAYHCGVCLQ RAPASKTLTLH TSAKVLILVLKRFS DVTGNKIAKNVQY PECLDMQPYMSQPN TGPLVYVLYAVLV HAGWSCHNGHYFSYVKAQEGQWYKMDD AEVTASSITSVL SQQAYVLFYIQKSEW ERHSESVS R GREPRALGAEDTDRRATQ GELKRDHPCLQAPELDEHLVERATQES TLDHWKFLQE QNKTKPEFNVRKVEGTL PPDVLVIHQSKYKCGMKNNHPEQQSSSL LNLSSSTPTHQESMNTGT LASLRGRAR RSKGKNKHSKRALLVCO	120	AVGAGLQNMGN T CYVNASLQCLTY TPPLAN Y MLSREHSQTCH RHKGCM LCTMQAHITRA LHNPGHVIQPSQA LAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAM KKACLP GHKQVDHHSKD T TLIHQI FGGYWRSQIKCLHCHGISDT FDPY LDIALDIQAAQSVQQA L EQLAKPE ELNGENAYHCGVCLQ RAPASKTLT LHTSAKVLILVLKRFS DVTGNKIA KNVQYPECLDMQPYMSQPN TGPLV YVLYAVLVHAGWSCHNGHYFSYVK AQEGQWYKMDDAEVTASSITSVL S QQAYVLFYIQKSEWERHSESVS R G REPRALGAEDTDRRATQ GELKRDH 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	MEEDSL YLGGEWQFNHFSKLTSSRPDA AFAEIQR TSLPEKSPLSCETRV D L CDD LAPVARQLAPREKLPLSNRRPAAVGAG LQNMGN T CYVNASLQCLTYTPPLAN Y M LSREHSQTCH RHKGCM LCTMQAHITRA LHNPGHVIQPSQAL AAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKACLP GHKQVDHHSKD TTLIHQIFGGYWRSQIKCLHCHGISDT FDPYLDIALDIQAAQSVQQA L EQLVKP EELNGENAYHCGVCLQ RAPASKMLTLL TSAKVLILVLKRFS DVTGNKIAKNVQY PECLDMQPYMSQPN TGPLVYVLYAVLV HAGWSCHNGHYFSYVKAQEGQWYKMDD AEVTASSITSVL SQQAYVLFYIQKSEW ERHSESVS R GREPRALGAEDTDRRATQ GELKRDHPCLQAPELDEHLVERATQES TLDHWKFLQE QNKTKPEFNVRKVEGTL PPDVLVIHQSKYKCGMKNNHPEQQSSSL LNLSSSTPTHQESMNTGT LASLRGRAR RSKGKNKHSKRALLVCO	121	AVGAGLQNMGN T CYVNASLQCLTY TPPLAN Y MLSREHSQTCH RHKGCM LCTMQAHITRA LHNPGHVIQPSQA LAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAM KKACLP GHKQVDHHSKD T TLIHQI FGGYWRSQIKCLHCHGISDT FDPY LDIALDIQAAQSVQQA L EQLVKPE ELNGENAYHCGVCLQ RAPASKMLT LLTSAKVLILVLKRFS DVTGNKIA KNVQYPECLDMQPYMSQPN TGPLV YVLYAVLVHAGWSCHNGHYFSYVK AQEGQWYKMDDAEVTASSITSVL S QQAYVLFYIQKSEWERHSESVS R G REPRALGAEDTDRRATQ GELKRDH PCLQAPEL

【 0 2 1 4 】

10

20

30

40

50

【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	MEDDSL YLGGEWQFNHFSKLTSSRPDA AF AEI QRTSLPEKSPLSCETRVDLCDD LAPVARQLAPREKPPLSSRRPAAVGAG LQNMGNTCYVNASLQCLTYKPPLANYM LFREHSQTCHRHKGCM LCTMQAHITRA LHIPGHV IQPSQALAAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMRKACLP GHKQVDRHSD TTLIHQIFGGYWRSQIKCLHCHGISDT FDPYLDIALDIQAAQSVQQALEQLVKP EELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLTLH NSAKVLILVLKRFPDVTGNKIAKNVQY PECLDMQPYMSQONTGPLYVLYAVLV HAGWSCHNGHYSSVKAQEGQWYKMD AEVTASSITSVLSQQAYVLFYIQSEW ERHSESVSRGREPRALGVEDTDRRATQ GELKRDHPCLQAPELDEHLVERATQES TLDHWKFLQEONKTKPEFNVRVVEGTV PPDVLVIHQSKYKCRMKNHHPEQQSSL LNLSSTTPTDQESMNTGTLASLRGRTR RSKGKNKHSKRALLVCQ	122	AVGAGLQNMGNTCYVNASLQCLTY KPPLAN YMLFREHSQTCHRHKGCM LCTMQAHITRALHIPGHV IQPSQA LAAGFHRGKQEDAHEFLMFTVDAM RKACLP GHKQVDRHSDTTLIHQI FGGYWRSQIKCLHCHGISDTFDPY LDIALDIQAAQSVQQALEQLVKP EELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLT LHNSAKVLILVLKRFPDVTGNKIA KNVQYPECLDMQPYMSQONTGPLY VLYAVLVHAGWSCHNGHYSSVKA AQEGQWYKMDDAEVTASSITSVLS QQAYVLFYIQSEWERHSESVSRG REPRALGVEDTDRRATQGELKRDH PCLQAPEL	10
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	MDGVLFRHQ CQYVHPCVHVYVTVGLM DPLCERKEKASKQERENPLAHLAAWGL VGLHNIGQTCCLNSLIQVFVMNVDFAR ILKRITVPRGADEQRRSVPFQMLLLE KMQDSRQKAVWPLELAYCLQKYNVPLF VQHDAALYLLKLWNLIKDQIADVHLVE RLQALYMIRMKDSLICLDCAMESSRNS SMLTLRLSFFDVDSKPLKTLEDALHCF FQPRELSSSKSCFCENCCKTRGKQVL KLTHLPQTLTIHLMRFSIRNSQTRKIC HSLYFPQSLDFSQILPMKRES CDAEEQ SGGQYELFAVIAHVGMADSGHYCVYIR NAVDGKWFCFND SNICLVSWEDIQCTY GNPNYHW	123	WGLVGLHNIGQTCCLNSLIQVFVM NVDFARILKRITVPRGADEQRRSV PFQMLLLEKMQDSRQKAVWPLEL AYCLQKYNVPLFVQHDAALYLLKL WNLIKDQIADVHLVERLQALYMIR MKDSLICLDCAMESSRNS SMLTLR LSFFDVDSKPLKTLEDALHCFQ RELSSSKSCFCENCCKTRGKQVL KLTHLPQTLTIHLMRFSIRNSQTR KICHSLYFPQSLDFSQILPMKRES CDAEEQSGGQYELFAVIAHVGMAD SGHYCVYIRNAVDGKWFCFND SN ICLVSWEDIQCTYGNPNYHW	20 30

【 0 2 1 5 】

UBP38 ヒ トユビキ チンカル ボキシル 末端ヒド ロラーゼ 38	MDKILEGLVSSSHPLPLKRVIVRKVVE SAEHHLDEAQCEAMFDLTTRLILEGQD PFQRQVGHQVLEAYARYHREFESFFN KTFVLGLLHQGYHSLDRKDVAILDYIH NGLKLIMSCPSVLDLFSLLQVEVLRMV CERPEPQLCARLSDLLTDFVQCIPK GK LSITFCQQLVRTIGHFQCVSTQERELR EYVSQVTKVSNLLQNIWKAEPATLLPS LQEVFASISSTDASFEPSVALASLVQH IPLQMITVLIRSLTTPDNVKDASMTQA LCRMIDWLSWPLAQHVDTWVIALLKGL AAVQKFTILIDVTLLKIELVFNRLWFP LVRPGALAVLSHMLLSFQHSPEAFHLI VPHVVNLVHSFKNDGLPSSTAFLVQLT ELIHCMMYHYSGFDPDLYEPILKDF PKPSEEKIKLILNQSAWTSQSNLSASC LSRLSGKSETGKTGLINLGNTCYMNSV IQALFMATDFRRQVLSLNLGNCNSLMK KLQHLFAFLAHTQREAYAPRIFFEA PPWFTPRSQQDCSEYLRFLDLRHEEE KILKVQASHKPSEILECSETSLQEVAS KAAVLTETPRTSDGEKTLIEKMFGGKL RTHIRCLNCRSTS QKVEAFTDLSLAF C PSSSLENMSVQDPASSPSIQDGGLM QASVPGPSEEPVVYNPTTAAAFICDSL VNEKTIGSPPNEFYCSENTSVPNESNK ILV NKDVPQKPGGETTPSVTDLLNYFL APE ILTGDNQYYCENCASLQNAEKT MQITEEPEYLILTLRFSYDQKYH VRRKILDNVSLPLVLELPVKRITS FSSLSSESWSVDVDFDLSENLAKK LKPSGTDEASCTKLVPYLLSSVVV HSGISSESGHYYSYARNITSTDSS YQMYHQSEALALASSQSHLLGRDS PSAVFEQDLENKEMSKWFLFND SRVTFTSFQSVQKITSRFPKDTAYV LLYKKQH	SETGKTGLINLGNTCYMSVIQAL FMATDFRRQVLSLNLGNCNSLMKK LQHLFAFLAHTQREAYAPRIFFEA SRPPWFTPRSQQDCSEYLRFLDLR LHEEEKILKVQASHKPSEILECSE TSLQEVASKAAVLTETPRTSDGEK TLIEKMFGGKL RTHIRCLNCRSTS QKVEAFTDLSLAFCPSSSLENMSV QDPASSPSIQDGGLMQASVPGPSE EPVVYNPTTAAAFICDSL VNEKTIG SPPNEFYCSENTSVPNESNKILVN KDVPQKPGGETTPSVTDLLNYFLA PEILTGDNQYYCENCASLQNAEKT MQITEEPEYLILTLRFSYDQKYH VRRKILDNVSLPLVLELPVKRITS FSSLSSESWSVDVDFDLSENLAKK LKPSGTDEASCTKLVPYLLSSVVV HSGISSESGHYYSYARNITSTDSS YQMYHQSEALALASSQSHLLGRDS PSAVFEQDLENKEMSKWFLFND SRVTFTSFQSVQKITSRFPKDTAYV LLYKKQH
	12	124
	20	30

50

【表 1 - 1 0】

UBP43 ヒ トユビキ チンカル ボキシル 末端ヒド ローゼ 43	13	MDLGPDAAGGGPLAPRPRRRSLRRL FSRFLALGSRSRPGDSPRPQPGHCD GDGEGGFACAPGPVPAAPGSPGEERPF GPQPQLQLPAGD GARPPGAQGLKNHGN TCFMNAVQCLSNTDLLAEFLALGRYR AAPGRAEVTEQLAALVRALWTREYTPQ LSAEFKNAVSKYGSQFQGNSQHDALEF LLWLLDRVHEDLEGSSRGVPSEKLPE ATKTSENCCLSPSAQLPLGQSFVQSHFQ AQYRSSLTCPHCLKQSNTFDPFLCVSL PIPLRQTRFLSVTLVFP SKSQRFLRVG LAVPILSTVAALRKMVAEEGGVPADEV ILVELYP SGFQRSFFDEEDLNTIAEGD NVYAFQVPPSPSQGTLSAHLGLSASP RLAAREGQRFSLSLHSESKVLILFCNL VGSGQQASRFGPPFLIREDRAVSWAQL QQSILSKVRHLMKSEAPVQNLGSLFSI RVVGLSVACSYLSPKDSRPLCHWAVDR VLHLRRPGGPPHVKLAVEWDSSVKERL FGSLQEERAQDADSVWQQQAHQQHSC TLDECFFQYTKEEQLAQDDAWKCPHCQ VLQQGMVKLSLWTLPDILIIHLKRFCQ VGERRNKLSLTKFPLSGLNMAPHVAQ RSTSPEAGLGPWPSWKQPDCLPTSYP DFLYDLYAVCNHHGNLQGGHYTAYCRN SLDGQWYSYDDSTVEPLREDEVNTRGA YILFYQKRNSIPPWSASSSMRGSTSSS LSDHWLLRLGSHAGSTRGSLLSWSSAP CPSLPQVPDSPIFTNSLCNQEKGGLEP RRLVRGVKGRSISMKAPTTSRAKQGPF KTMPLRWSFGSKEKPPGASVELVEYLE SRRRPRSTSQSIVSLLTGTAGEDEKSA SPRSNVALPANSEDGGRAIERGPAGVP CPSAQPNHCLAPGNSDGPNTARKLKEN AGQDIKLPRKFDLPLTVMP SVEHEKPA RPEGQKAMNWKESFQMGSKSSPSPYIM GFSGNSKDSRRGTSELDRLQGTTLTL RSVFRKKENRRNERAEVSPQVPPVSLV SGGLSPAMDGQAPGSPPALRIPEGLAR GLGSRLERDVWSAPSSLRLPRKASRAP RGSALGMSQRTVPGEQASYGTFQRVKY HTLSLGRKKTLPESSF	125	RPPGAQGLKNHGNTCFMNAVQCL SNTDLLAEFLALGRYRAAPGRAEV TEQLAALVRALWTREYTPQLSAEF KNAVSKYGSQFQGNSQHDALEFLL WLLDRVHEDLEGSSRGVPSEKLPP EATKTSENCCLSPSAQLPLGQSFVQ SHFQAQYRSSLTCPHCLKQSNTFD PFLCVSLPIPLRQTRFLSVTLVFP SKSQRFLRVGLAVPILSTVAALRK MVAEEGGVPADEVILVELYP SGFQ RSFFDEEDLNTIAEGDNVYAFQVP PSPSQGTLSAHLGLSASPRLAAR EGQRFSLSLHSESKVLILFCNLVG SGQQASRFGPPFLIREDRAVSWAQL LQQSILSKVRHLMKSEAPVQNLGS LFSIRVVGLSVACSYLSPKDSRPL CHWAVDRVLHLRRPGGPPHVKLAV EWDSSVKERLFGSLQEERAQDADS VWQQQAHQQHSC TLDECFFQYTK EEQLAQDDAWKCPHCQVLQQGMVK LSLWTLPDILIIHLKRFCQVGERR NKLSTLVKFPLSGLNMAPHVAQRS TSPEAGLGPWPSWKQPDCLPTSYP LDFLYDLYAVCNHHGNLQGGHYTA YCRNSLDGQWYSYDDSTVEPLRED EVNTRGAYILFYQKRN	10
				20	
					30

【表 1 - 1 1】

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 GGSGFFPYGVTNNCLSYLPINAYDQGV LTQKLDQSDDLARDFSSLRTSDSYRID PRNLGRSPMLARTKELCTLQGLYQTA SCPEYLVLDYLENYGRKGSASQVPSQAP PSRVPEIISPTYRPIGRYTLWETGKGQ APGPSRSSSPGRDGMNSKSAQGLAGLR NLGNTCFMNSILQCLSNTRCLRDYCLQ RLYMRDLHHGSSNAHTALVEEFAKLIQT IWTSSPNDVVPSEFKTQIQRYAPRFV GYNQQDAQEFLRFLDLGLHNEVNRVT LPKSNPENLDHLPDDEKGRQMWRKYLE REDSRIGDLFVGQLKSSLTCTDCGYCS TVDFPFDLSLPIAKRGYPEVTLMDCM RLFTKEDVLDGDEKPTCCRCRGRKRCI KKFSIQRFPKILVLHLKRFSESRI RTS KLTTFVNFPLRDLDLREFASENTNHAV YNLYAVSNHSGTTMGGHYTAYCRSPGT GEWHTFNDSSVTPMSSSQVRTSDAYLL FYELASPPSRM	126	SAQGLAGLRNLGNTCFMNSILQCL SNTRCLRDYCLQRLYMRDLHHGSSN AHTALVEEFAKLIQT IWTSSPNDV VSPSEFKTQIQRYAPRFVGYNQDQ AQEFLRFLDLGLHNEVNRVTLPK SNPENLDHLPDDEKGRQMWRKYLE REDSRIGDLFVGQLKSSLTCTDCG YCSTVFDPFWDLSLPIAKRGYPEV TLMDCMRLFTKEDVLDGDEKPTCC RCRGRKRCIKKFSIQRFPKILVLH LKRFSESRI RTSKLTTFVNFPLRDL DLREFASENTNHAVYNLYAVSNH 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 SSDDIAVGLTCQHVSNAISVNHVKRAI AENLWSVCSECLKERRFYDQGLVLTSD IWLCLKCGFQCGKNSQHSKHFKS SRTEPHCIILNSTWIIWCYECDEKLS THCNKKVLAQIVDFLQKHASKTQTSF SRIMKLCCEKCEDEIQGGKCRNLSV RGITNLGNTCFMNSILQCLSNTRCLR LMNEIKESSTKLKIFPSSDQLDPLVV ELSRPGPLTSALFLFLHSMKETEKGPL SPKVLNQLCQKAPRFKDFQQDSQEL LHYLLDAVRTEETKRIQASILKAFNNP TTKTADDETRKKVKAYGKEGVKMFID RIFIGELTSTVMCEEKANISTVKDPFI DISLPIIEERVSKPLLWGRMNKYRSLR ETDHDHRYSGNVTIENIHQPRAAKHSS SKDKSQLIHDRKCIKRLSSGETVTYQK NENLEMNGDSLMEFASLMNSESRLNES TDDSEKEASHSESNDADSEPESESA SKQTGLFRSSSGSGVQPDGPLYPLSAG KLLYTKETDSGDKEMAEASELRLSST VTGDQDFDRENQPLNISNNLCFLEGKH LRSYSPQNAFQTLQSQSYITTSKECSI Q SCLYQFTSMELLMGNKLLCENCTKNK QKYQEETSFAEKKVEGVYTNARKQLLI SAVPAVLILHLKRFHQAGLSLRKVN RHDVDFPLMLDLAPFCATCKNASVGD KVL YGLYGIVEHSGSMREGHYTAYVKV RTPSRKLSEHNTKKKNVPGLKAADNE SAGQWVHVSDTYLQVVPESRALSAQAY LLFYERVL	127	LSVRGITNLGNTCFMNSILQCL TYTLTDLMEIKESSTKLKIFPSS DSQLDPLVVELSRPGPLTSALFLF LHSMKETEKGPLSPKVLNQLCQK APRFKDFQQDSQELHLYLLDAVR TEETKRIQASILKAFNNPTTKTAD DETRKKVKAYGKEGVKMFIDRIF IGELTSTVMCEEKANISTVKDPFI DISLPIIEERVSKPLLWGRMNKYR SLRETDDHRYSGNVTIENIHQPRA AKKHSSSKDKSQLIHDRKCIKRLS SGETVTYQKNENLEMNGDSLMEFAS LMNSESRLNESPTDDSEKEASHSE SNVDADSEPESESESASKQTGLFRS SSGSGVQPDGPLYPLSAGKLLYTK ETDSDGKEMAEASELRLSSTVTG DQDFDRENQPLNISNNLCFLEGKH LRSYSPQNAFQTLQSQSYITTSKEC SIQSCLYQFTSMELLMGNKLLCE NCTKNKQKYQEETSFAEKKVEGVY TNARKQLLISAVPAVLILHLKRFH QAGLSLRKVNHRHVDVDFPLMLDL APFCATCKNASVGDVLYGLYGIVEH SGSMREGHYTAYVKV RTPSRKLSE HNTKKKNVPGLKAADNESAGQWVH VSDTYLQVVPESRALSAQAYLLFY ERVL

10

20

30

40

【0 2 1 8】

【表 1 - 1 2】

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 LKDAFKRTCGLSYMGQHCFFIREVLGD GVPPKVAEVIYCSFGGTSKGLHFNNLI VGLVLLTRGKDEEKAKYIFSLFSSESG NYVIREEMERMLHVVDGKVPDTRLKCF SEGEKVNVEKFRNWLFNKAFTFSRW LLSGGVYVTLTDDSDTPFTFYQTLAGVT HLEESDIIDLEKRYWLLKAQSRTGRFD LETFGPLVSPPIRPSLSEGLFNAFDEN RDNHIDFKEISCGLSACCRGPLAERQK FCFKVFDDVRDGVLSRVELRDMVVAL EVWKDNRTDDIPELHMDLSDIVEGILN AHDTTKMGHLTLEDYQIWSVKNVLANE FLNLLFQVCHIVLGLRPATPEEEGQII RGWLERESRYGLQAGHNWFIISMQWWQ QWKEYVVKYDANPVVIEPSSVLNGGKYS FGTAHPMEQVEDRIGSSLSYVNTTEE KFSDNISTASEASETAGSGFLYSATPG ADVCFARQHNTSDNNNQCLLGANGNIL LHLNPQKPGAIDNQPLVTQEPVKATSL TLEGGRLKRTPQLIHGRDYEMVPEPVW RALYHWYGANLALPRPVIKNSKTDIPE LELFPRYLLFLRQQPATRTQQSNIWVN MGNVPSNAPLKRVLAYTGCFSRMQTI KEIHEYLSQRLRIKEEDMRLWLYNSEN YLTLLDDEDHKLEYLKIQDEQHLVIEV RNKDMSWPEEMSFIANSSKIDRHKVPT EKGATGLSNLGNTCFMNSSIQCVSNTQ PLTQYFISGRHLYELNRTNPIGMKGHM AKCYGDLVQELWSGTQKNVAPLKLRT IAKYAPRFNGFQQQDSQELLAFLLDGL HEDLNRVHEKPYVELKDS DGRPDWEVA AEAWDNHLRRNRSIVVDLFHGQLRSQV KCKTCGHISVRFDPFNLSLPLPMDSY MHLEITVIKLDGTTVPVRYGLRLNMDEK YTGLKKQLSDLCGLNSEQILLAEVHGS NIKNFPQDNQKVRLSVSGFLCAFEIPV PVSPISASSPTQTD FSSSPSTNEMFTL TTNGDLPRPIFIPNGMPNTVVPCGTEK NFTNGMVNGHMPSLPDSPTGYIIIAVH RKMMRTELYFLSSQKNRPSLFGMPLIV PCTVHTRKKDLYDAVWIQVSRLASPLP PQEASNHAQDCDDSMGYQYPFTLRVVQ KDGNSCAWCPWYRFCRGCKIDCGEDRA FIGNAYIAVDWDPTALHLRYQTSQERV VDEHESVEQSRRAQAEFINLDSCLRAF TSEEELGENEMYCYCKCKTHCLATKKL DLWRLPPIIIHLKRFQFVNGRWIKSQ KIVKFPRESFDPSAFLVPRDPALCQHK PLTPQGDELSEPRILAREVKKVDAQSS AGEEDVLLSKSPSSLSANIISSPKGSP SSSRKSGTSCPSSKNSSPNSSPRTLGR SKGRLRLPOIGSKNKLSSSKENLDASK	128	TEKGATGLSNLGNTCFMNSSIQCV SNTQPLTQYFISGRHLYELNRTNP IGMKGHMAKCYGDLVQELWSGTQK NVAPLKLRTI AKYAPRFNGFQQQ DSQELLAFLLDGLHEDLNRVHEKP YVELKDS DGRPDWEVA AEAWDNHL RRNRSIVVDLFHGQLRSQVKCKTC GHISVRFDPFNLSLPLPMDSYM LEITVIKLDGTTVPVRYGLRLNMDE KYTGLKKQLSDLCGLNSEQILLAE VHGSNIKNFPQDNQKVRLSVSGFL CAFEIPVPVSPISASSPTQTD FSS SPSTNEMFTLTNGDLPRPIFIPN GMPNTVVPCGTEKNFTNGMVNGHM PSLPDSPTGYIIIAVHRKMMRTEL YFLSSQKNRPSLFGMPLIVPCTVH TRKKDLYDAVWIQVSRLASPLPPQ EASNHAQDCDDSMGYQYPFTLRVV QKDGNSCAWCPWYRFCRGCKIDCG EDRAFIGNAYIAVDWDPTALHLRY QTSQERVVDEHESVEQSRRAQAE INLDSCLRAFTSEEELGENEMYCY SKCKTHCLATKKLDLWRLPPIII HLKRFQFVNGRWIKSQKIVKFPRE SFDPSAFLVPRDPALCQHKPLTPQ GDELSEPRILAREVKKVDAQSSAG EEDVLLSKSPSSLSANIISSPKGS PSSSRKSGTSCPSSKNSSPNSSPR TLGRSKGRLRLPQIGSKNKLSSSK ENLDASKENGAGQICELADALSRG HVLGGSQPELVTPQDHEVALANGF LYEHEACNGYSNGQLGNHSEEDS TDDQREDTRIKPIYNLYAISCHSG ILGGGHYVTYAKNPNCKWYCYNDS SCKELHPDEIDTDSAYILFYEQQG IDYAQFLPKTDGKKMADTSSMDE FESDYKKYCVLQ
		10		
		20		
		30		
		40		

【0 2 1 9】

【表 1 - 1 3】

		ENGAGQICELADALSRGHVLGGSQPEL VTPQDHEVALANGFLYEHEACGNGYSN GQLGNHSEEDSTDDQREDTRIKPIYNL YAISCHSGILGGGHYVITYAKNPCKWY 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 LSREHSQTCHRHKGCM LCTMQAHITRA LHNPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHHSKD TTLIHQIFGGYWRSQIKCLHCHGISDT FDPYLDIALDIQAAQSVQQAQLEQLVKP EELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLTLH TSAKVLILVLKRFSDVTGNKIAKNVQY PECLDMQPYMSQQNTGPLVYVLYAVLV HAGWSCHNGHYFSYVKAQEGQWYKMDD AEVTASSITSVLSQQAYVLFYIQKSEW ERHSESVSRGREPRALGSED	129	AVGAGLQNMGNTCYVNASLQCLTY TPPLANYM LRSREHSQTCHRHKGCM LCTMQAHITRALHNPGHVIQPSQA LAAGFHRGKQEDAHEFLMFTVDAM KKACLPGHKQVDHHSKDTTLIHQI FGGYWRSQIKCLHCHGISDTFDPY LDIALDIQAAQSVQQAQLEQLVKPE ELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLT LHTSAKVLILVLKRFSDVTGNKIA KNVQYPECLDMQPYMSQQNTGPLV YVLYAVLVHAGWSCHNGHYFSYVK AQEGQWYKMDDAEVTASSITSVLS QQAYVLFYIQKS

10

20

【 0 2 2 0 】

30

40

50

【表 1 - 1 4】

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 GPVPGAVVYSSSSVDPKSKPSPQKDQA LGDGIAPPQKVLFPSEKICLKWQQTHR VGAGLQNLGNTCFANAALQCLTYTPPL ANYMLSHEHSKTCHAEGFCMMCTMQAH ITQALSNPGDVIKPMFVINEMRRIARH FRFGNQEDAHEFLQYTVDAMQKACLNG SNKLD RHTQATTLVCQIFGGYLR SRVK CLNCKGVSDTFDPYLDITLEIKAAQSV NKALEQFVKPEQLDGENSYKCSKCKKM VPASKRFTIHRSSNVLTLSLKR FANFT GGKIAKDVKYPEYLDIRPYMSQPNGEP IVYVLYAVLVHTGFNCHAGHYFCYIKA SNGLWYQMND SIVSTSDIRSVLSQQAY VLFYIRSHDVKNGGELTHPTHSPGQSS PRPVISQRVVTNKQAAPGFIGPQLPSH MIKNPPHLNGTGPLKDT PSSSMSSPNG NSSVNRASPVNASASVQNW SVNRSSVI PEHPKKQKITISIHNKLPVRQCQSQPN LHSNLENPTKPVPSSTITNSAVQSTS NASTMSVSSKVTKPIPRSESCSQPVMN GKSKLNSSVLVPYGAESSEDSDEESKG LGKENGIGTIVSSHSPGQDAEDEEATP HELQEPMTLNGANSADSDSPKENGLA PDGASCQGQPALHSENPFAKANGLPGK LMPAPLLSLPEDKILETFRLSNKLKGS TDEMSAPGAERGPPEDRDAEPQPGSPA AESLEEPDAAAGLSSTKKAPPPRDPGT PATKEGAW EAMAVAPEEPPPSAGEDIV GDTAPPDLCDPGSLTG DASPLSQDAKG MIAEGPRDSALAEAPEGLSPAPPARSE EPCEQPLL VHPSGDHARDAQDPSQSLG APEAAERPPAPVLDMA PAGHPEGDAEP SPGERVEDAAAPKAPGSPAKEKIGSL RKVDRGHYRSRRERSSSGEPARESRSK TEGHRHRRRTCPRE RDRQDRHAPEHH PGHGDRLSPGERRSLGRCSHHHSRHS GVELDWVRHHYTEGERGWGREKFYPDR PRWDRCRYH DRYALYAARDWKPFHGG REHERAGLHERPHKDHNRGRRGCEPAR ERERHRPSSPRAGAPHALAPHDRFSH DRTALVAGDNCNLSDRFHEHENGKSRK RRHDSVENS DSHVEKKARRSEQKDPLE EPKAKKHKKSKKKKKSKDKHRDRDSRH QQDSDL SAACSDADLHRHKKKKKKKKR HSRKSEDFVKDSELHLPRVTSLETVAQ FRAQGGFPLSGGPPELGVPFREKTK HLRMESRDDRCLFEYQGQKRRYLELG R	130	RVGAGLQNLGNTCFANAALQCLTY TPPLAN YMLSHEHSKTCHAEGFCM MCTMQAHITQALSNPGDVIKPMFV INEMRRIARHFRFGNQEDAHEFLQ YTVDAMQKACLNGSNKLD RHTQAT TLVCQIFGGYLR SRVKCLNCKGVS DTFDPYLDITLEIKAAQSVNKALE QFVKPEQLDGENSYKCSKCKKMVP ASKRFTIHRSSNVLTLSLKR FANF TGGKIAKDVKYPEYLDIRPYMSQP NGEPIVYVLYAVLVHTGFNCHAGH YFCYIKASNLWYQMND SIVSTSD IRSVLSQQAYVLFYIRSHDVKNNG E
---	----	--	-----	---

【0 2 2 1】

【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 MEDDSL_YLG_GDW_QFNHFSKLTSSRLDA AFAEI_QRTSLSEKSP_LSS_ETRFDLCDD LAPVAR_QLAPREKLPLSSRRPAAVGAG LQKIGNTFYVNVSLQCLTYTLP_LSNYM LSREDSQTCHLHKCCMFCTMQAHITWA LHSPGHV_IQPSQVLAAGFHRGEQEDAH EFLMFTVDAMKKA_CLP_GHKQLDHHSKD TTLIHQIFGAYWRSQIKYLHCHGVSDT FDPYLDIALDIQAAQSVKQALEQLVKP KELNGENAYHCGLC_LQKAPASKTLTLP TSAKVLILVLKRFSDVTGNKLAKNVQY PKCRDMQPYMSQQNTGPLVYVLYAVLV HAGWSCHNGHYFSYVKAQEGQWYKMDD AEVTASGITSVL_SQQAYVLFYIQKSEW ERHSES_VSRGREPRALGAEDTDRPATQ GELKRDHPCLQVPELDEHLVERATQES TLDHWKF_PQE_QNKTKPEFNVRKVEGTL PPNVLVIHQSKYKCGMKNNHPEQQSSSL LNLSS_TKPTDQESMNTGTLASLQGST RSKGN_NKH_SKRSLLVCQ	131 AVGAGLQKIGNTFYVNVSLQCLTY TLPLSNYMLSREDSQTCHLHKCCM FCTMQAHITWALHSPGHV_IQPSQV LAAGFHRGEQEDAHEFLMFTVDAM KKACLP_GHKQLDHHSKDTTLIHQI FGAYWRSQIKYLHCHGVSDTFDPY LDIALDIQAAQSVKQALEQLVKPK ELNGENAYHCGLC_LQKAPASKTLT LPTS_AKVLILVLKRFSDVTGNKLA KNVQY_PKCRDMQPYMSQQNTGPLV YVLYAVLVHAGWSCHNGHYFSYVK AQEGQWYKMDDAEVTASGITSVL_S QQAYVLFYIQKSEWERHSES_VSRG 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 MEDDSL_YLGGEW_QFNHFSKLTSSRPDA AFAEI_QRTSLPEKSP_LSC_ETRVDLCDD LAPVAR_QLAPREKLPLSSRRPAAVGAG LQNMGN_TCYVNASLQCLTYTPPLAN_YM LSREHSQTCHRHKGCM_LCTMQAHITRA LHNPGHV_IQPSQALAA_GFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKA_CLP_GHKQVDHHSKD TTLIHQIFGGYWRSQIKCLHCHGISDT FDPYLDIALDIQAAQSVQQALEQLVKP EELNGENAYHCGVCLQ_RAPASKTLTLH TSAKVLILVLKRFSDVTGNKIAKNVQY PECLDMQPYMSQQNTGPLVYVLYAVLV HAGWSCHNGHYFSYVKAQEGQWYKMDD AEVTAASITSVL_SQQAYVLFYIQKSEW ERHSES_VSRGREPRALGAEDTDRRATQ GELKRDHPCLQAPELDEHLVERATQES TLDHWKF_LQE_QNKTKPEFNVRKVEGTL PPDVLVIHQSKYKCGMKNNHPEQQSSSL LNLSS_TPTHQESMNTGTLASLRGRAR RSKGK_NKH_SKRALLVCO	132 AVGAGLQNMGN_TCYVNASLQCLTY TPPLAN_YMLSREHSQTCHRHKGCM LCTMQAHITRALHNPGHV_IQPSQA LAAGFHRGKQEDAHEFLMFTVDAM KKACLP_GHKQVDHHSKDTTLIHQI FGGYWRSQIKCLHCHGISDTFDPY LDIALDIQAAQSVQQALEQLVKPE ELNGENAYHCGVCLQ_RAPASKTLT LHTSAKVLILVLKRFSDVTGNKIA KNVQY_PECCLDMQPYMSQQNTGPLV YVLYAVLVHAGWSCHNGHYFSYVK AQEGQWYKMDDAEVTAASITSVL_S QQAYVLFYIQKSEWERHSES_VSRG REPRALGAEDTDRRATQGELKRDH PCLQAPEL

【 0 2 2 2 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 6】

UBP13_ヒ トユビキ チンカル ボキシル 末端ヒド ロラーゼ 13	21	133
		MQRRGALFGMPGGSGGRKMAAGDIGEL LVPHMPTIRVPRSGDRVYKNECAFSYD SPNSEGGLYVCMNTFLAFGREHVERHF RKTGQSVYMLKRVREKVRGASGGAL PKRRNSKIFLDLDTDDDLNSDDYEYED EAKLVIFPDHYEIALPNIEELPALVTI ACDAVLSSKSPYRKQDPDTWENELPVS KYANNLTQLDNGVRIPPSGWKCACDL RENLWLNLTGSLVLCGWFFDSSGGNG HALEHYRDMGYPLAVKLGITITPDGADV YSFQEEEPVLDPHLAKHLAHFGIDMLH MHGTENGLQDNDIKLRVSEWEVIQESG TKLKPMYGPYGTGLKNLGNSCYLSSVM QAI FSIPEFQRAYVGNLPRIFDYSPLD PTQDFNTQMTKLGHGLLSGQYSKPPVK SELIEQVMKEEHKPPQONGISPRMFKA VSKSHPEFSSNRQQDAQE FFLHLVNLV ERNRIGSENPSDVFRFLVEERIQQCQT RKVRYTERVDYLMQLPVAMEAATNKDE LIAYELTRREAEANRRPLPELVRAKIP FSACLQAFSEPENVDWSSALQAKSA GVKTSRFASFPEYLVVQIKKFTFGLDW VPKKFDVSDMPDLLDINHRLRARGLQP GEEELPDISPPIVIPDDSKDRLMNQLI DPSDIDESSVMQLAEMGFPLEACKAV YFTGNMGAEVAFNWIIIVHMEEPDFAEP LTMPGYGGAASAGASVFGASGLDNQPP EEIVAIITSMGFQRNQAIQALRATNNN LERALDWIFSHPEFEEDSDFVIEMENN ANANIISEAKPEGPRVKDGSPTYELFA FISHMGTSTMSGHYICHIKKEGRWVIY NDHKVCASERPPKDLGYMYFYRRIPS

10

20

30

【 0 2 2 3 】

40

50

UBP11 ヒ トユビキ チンカル ボキシル 末端ヒド ローゼ 11	22	MAVAPRLFGGLCFRFRDQNEPEVAVEGR LPISHSCVGCRRERTAMATVAANPAAA AAAVAAAAAVTEDREPQHEELPGLDSQ WRQIENGESGRERPLRAGESWFLVEKH WYKQWEAYVQGGDQDSSTFPGCINNAT LFQDEINWRLKEGLVEGEDYVLLPAAA WHYLVSWYGLEHGQPPIERKVIELPNI QKVEVYPVELLLVRHNDLGKSHTVQFS HTDSIGLVLR TARERFLVEPQEDTRLW AKNSEGSLDRLYDTHITVLDAALETGQ LIIMETRKKDGTWPSAQLHVMNNNMSE EDEDFKGQPGICGLTNLGNTCFMNSAL QCLSNVPQLTEYFLNNCYLEELNFRNP LGMKGEIAEAYADLVKQAWSGHRSIV PHVFKNKVGHFASQFLGYQQHDSQELL SFLLDGLHEDLNRVKKKEYVELCDAAG RPDQEAQEAQWQNHKRRNDSVIVDTFH GLFKSTLVCPDCGNVSVTFDPFCYLSV PLPISHKRVLEVFFIPMDPRRKPEQHR LVVPPKKGKISDLCVALSKHTGISPERM MVADVFSHRFYKLYQLEELSSILDRD DIFVYEVSGRIEAEIGSREDIVVPVYL RERTPARDYNNSYYGLMLFGHPLLVS PRDRFTWEGLYNVL MYRLSRYVTKPNS DDEDDGDEKEDDEEDKDDVPGPSTGGS LRDPEPEQAGPSSGVNRCPLLDNCL GTSQWPPRRRRKQLFTLQTVNSNGTSD RTTSPEEVHAQPYIAIDWEPKMKRY DEVEAEGYVKHDCVGYVMKKAPVRLQ CIELFTTVETLEKENPWYCPSCQHQ ATKKLDLWMLPEILIIHLKRFSYTKFS REKLDTLVEFPIRDLDSEFVIQPPQNE SNPELYKYDLIAVSNHYGGMRDGHYTT FACNKDSGQWHYFDDNSVSPVNENQIE SKAAYVLFYQRQDVARRLLSPAGSSGA PASPACSSPPSSEFMDVN	134	KGQPGICGLTNLGNTCFMNSALQC LSNVPQLTEYFLNNCYLEELNFRN PLGMKGEIAEAYADLVKQAWSGHH RSIVPHVFKNKVGHFASQFLGYQQ HDSQELLSFLLDGLHEDLNRVKKK EYVELCDAAGRDPDQEAQEAQWQNH KRRNDSVIVDTFHGLFKSTLVCPD CGNVSVTFDPFCYLSVPLPISHKR VLEVFFIPMDPRRKPEQHR LVVPK KGKISDLCVALSKHTGISPERMMV ADVFSHRFYKLYQLEELSSILDR DDIFVYEVSGRIEAEIGSREDIVV PVYLRERTPARDYNNSYYGLMLFG HPLLVS VPRDRFTWEGLYNVL MYR LSRYVTKPNSDDEDDGDEKEDDEE DKDDVPGPSTGGS LRDPPEPEQAGP SSGVNRCPLLDNCLGTSQWPPR RRRKQLFTLQTVNSNGTSDRTTSP EEVHAQPYIAIDWEPKMKRYDE VEAEGYVKHDCVGYVMKKAPVRLQ ECIELFTTVETLEKENPWYCPSC QHQLATKKLDLWMLPEILIIHLKR FSYTKFSREKLDTLVEFPIRDLD SEFVIQPPQNESNP ELYKYDLIAVS NHYGGMRDGHYTTFACNKDSGQWH YFDDNSVSPVNENQIESKAAYVLF YQRQD	10
			20		
			30		

50

[illegible]

40

Q13107 U BP4_ヒト ユビキチ ンカルボ キシル末 端ヒドロ ラーゼ4	25	MAEGGGCRERPDAAETQKSELGLPLMRTT LQRG AQWYLIDSRWFKQWKKYVGFDSW DMYNVGEHNLFPGPIDNSGLFSDPESQ TLKEHLIDELDYVLVPTAWNKLLNWY GCVEGQQPIVRKVVEHGLFVKHCKVEV YLLELKLCE NSDPTNVLSCHF SKADTI ATIEKEMRKL FNIPAE RETRLWNKYMS NTYEQLSKLDNTVQDAGLYQGQVLVIE PQNE DGTWPRQTLQSKSSTAPSRNFTT SPKSSASPYSSVSASLIANGDSTSTCG MHSSGVS RGGSGFSASYN CQEPSSHI QPGLCGLGNLGNTCFMNSALQCLSNTA PLTDYFLKDEYEAEINRDNPLGMKGEI AEAYAELIKQMWSGRDAHVAPRMFKTQ VGRFAPQFSGYQQQDSQELLAFLLDGL HEDLN RVKKKPYLELKDANGRPDAVVA KEAWENHRLRND SVIVDTFHGLFKSTL VCPECAKVS VTFDPFCYLTLPPLKKD RVMEVFLVPADPHCRPTQYRVTVPLMG AVSDLCEALSRLSGIAAENMVVADVYN HRFHKIFQMDEGLNHIMPRDDIFVYEV CSTSVDGSECVTLPVYFRERKSRP SST SSASALYQG PLLLSVPKHKLTLES LYQ AVCDRISRYVKQPLPDEFGSSPLEPGA CNGSRNSCEGEDEEEMEHQEEGKEQLS ETEGSGEDEPGNDPSETTQKKIKGQPC PKRLFTFSLVNSYGTADINSLAADGKL LKLNSRSTLAMDW DSETRRLYYDEQES EAYEKHVSMLQPQKKKKTVALRDCIE LFTTMETLGEHDPWYCPNCKKHQQATK KFDLWSLPKILVVHLKRFSYNRYWRDK LDTVVEFP IIRGLNMSEFVCNLSARPYV YDLIAVS NHYGAMGVGHYTAYAKNKL N GKWWYFDDSNVSLASEDQIVTKAAYVL FYQRRDDEFYKTPSLSSSGSSDGGTRP SSSQQGFGDDEACSM DTN	137	SHIQPGLCGLGNLGNTCFMNSALQ CLSNTAPLTDYFLKDEYEAEINRD NPLGMKGEIAEAYAELIKQMWSGR DAHVAPRMFKTQVGRFAPQFSGYQ QQDSQELLAFLLDGLHEDLN RVKK KPYLELKDANGRPDAVVAKEAWEN HRLRND SVIVDTFHGLFKSTLVCP ECAKVS VTFDPFCYLTLPPLKKD RVMEVFLVPADPHCRPTQYRVTVP LMGAVSDLCEALSRLSGIAAENMV VADVYNHRFHKIFQMDEGLNHIMP RDDIFVYEV CSTSV DGS ECVTLPV YFRERKSRP SSTSSASALYQG PLL LSVPKHKLTLES LYQAVCDRISRY VKQPLPDEFGSSPLEPGACNGSRN SCEGEDEEEMEHQEEGKEQLSETE GSGEDEPGNDPSETTQKKIKGQPC PKRLFTFSLVNSYGTADINSLAAD GKLLKLNSRSTLAMDW DSETRRLY YDEQESEAYEKHVSMLQPQKKKKT TVALRDCIELFTTMETLGEHDPWY CPNCKKHQQATKKFDLWSLPKILV VHLKRFSYNRYWRDKLDTVVEFPI RGLNMSEFVCNLSARPYVYDLIAV SNHYGAMGVGHYTAYAKNKLNGKW YYFDDSNVSLASEDQIVTKAAYVL FYQRRD	10	20	30
--	----	---	-----	---	----	----	----

50

【表 1 - 2 0】

UBP26_ヒ トユビキ チンカル ボキシル 末端ヒド ローゼ 26	26	MAALFLRGFVQIGNCKTGISKSKEAFI EAVERRKKKDRLLVLYFKSGKYSTFRLSD NIQNVVLKSYRGNQNLHLTLQNNGL FIEGLSSTDAEQLKIFLDRVHQNEVQP PVRPGKGGSVFSSTTQKEINKTSFHKV DEKSSSKSFEIAKSGTGVLQRMPLLT SKLTLTTCGELSENQHKRKRMLSSSE MNEEFLKENNSVEYKKSADCSRCSY NREKQLKLKELEENKKLECESSCIMNA TGNPYLDDIGLLQALTEKMLVFLQO GYSDGYTKWDKLKLFELFPEKICHGL PNLGNTCYMNAVLQSLLSIPSFADDLL NQSFPWGKIPLNALTMCLARLLFFKDT YNIEIKEMLLLNKKASAAAEIFHGN AQNDAAHEFLAHCLDQLKDNMEKLN TIWKPKSEFGEDNFPKQVFADDPDTSGFSC PVITNFELELLHSIACKACGQVILKTE LNNYLSINLPQRIKAHPSSIQSTFDLF FGAELELEYKCAKCEHKTSGVHSFRL PRILIVHLKRYSLNEFCALKKNDQEV ISKYLKVSSHCHNEGTRPPLPLSEGEI TDFQLLKVIRKMTSGNISVSWPATKES KDILAPHIGSDKESEQKKGQTVFKGAS RRQQQKYLGNKSKPNELESVYSGDRAF IEKEPLAHLMTYLEDTSQCQFHKAGGK PASSPGTPLSKVDFQTVPENPKRKKYV KTSKFVAFDRIINPTKDLYEDKNIRIP ERFQKVSEQTQQCDGMRIQEQAPQQAL PQSFPKPGTQGHKTNLLRPTKLNQKS NRNSLLALGSNKNPRNKDILDKIKSKA KETKRNDKGDHTYRLISVSHLGKTL KSGHYICDAYDFEKQIWFTYDDMRVLG IQEAQMQEDRRCTGYIFFYMHNEIFEE MLKREENAQLNSKEVEETLQKE	138	KICHGLPNLGNTCYMNAVLQSLLS IPSFADDLLNQSFPWGKIPLNAL TMCLARLLFFKDTYNIEIKEMLLN LKKASAAAEIFHGNAQNDAAHEFL AHCLDQLKDNMEKLN TIWKPKSEFGEDNFPKQVFADDPDTSGFSC PVITNFELELLHSIACKACGQVILKTE LNNYLSINLPQRIKAHPSSIQSTF DLFFGAELELEYKCAKCEHKTSGV HSFRLPRILIVHLKRYSLNEFCAL KKNDQEV ISKYLKVSSHCHNEGTRPPLPLSEGEI TDFQLLKVIRKMTSGNISVSWPATKES KDILAPHIGSDKESEQKKGQTVFKGAS RRQQQKYLGNKSKPNELESVYSGDRAF IEKEPLAHLMTYLEDTSQCQFHKAGGK PASSPGTPLSKVDFQTVPENPKRKKYV KTSKFVAFDRIINPTKDLYEDKNIRIP ERFQKVSEQTQQCDGMRIQEQAPQQAL PQSFPKPGTQGHKTNLLRPTKLNQKS NRNSLLALGSNKNPRNKDILDKIKSKA KETKRNDKGDHTYRLISVSHLGKTL KSGHYICDAYDFEKQIWFTYDDMRVLG IQEAQMQEDRRCTGYIFFYMHNEIFEE MLKREENAQLNSKEVEETLQKE	10	20	30
--	----	--	-----	--	----	----	----

【 0 2 2 7 】

【表 1 - 2 1】

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 DRANQESKDGDPKRGTSRYVAQAGLE PLASGDPSASASHAAGITGSRHRTL FPSSSGSASTPQEEQTKGACEDPHDL LATPTPELLLDWRQSAEEVIVKLRVGV GPLQLEDVDAFTDTCVVRFAGGQQW GGVFYAEIKSSCAKVQTRKGSLLHLTL PKKVPMLTWPSLLVEADEQLCIPPLNS QTCLLGSEENLAPLAGEKAVPPGNDPV SPAMVRSRNPGRKDDCAKEEMAVAADAA TLVDEPESMVNLAFVKNDSEYKGPDSV VVHVYVKEICRDTSRVLFREQDFTLIF QTRDGNFLRLHPGCGPHTTFRWQVKLR NLIEPEQCTFCFTASRIDICLRKRQSQ RWGGLEAPAARVGGAKVAVPTGPTPLD STPPGGAPHPLTGQEEARAVEKDKSKA RSEDITGLDSVATRTPMEHVTCPETHL ASPKPTCMVPPMPHSPVSGDSVEEEEE EEKKVCLPGFTGLVNLGNTCFMNSVIQ SLSNTRELDRFFHDSFEAEINYNPL GTGGRLAIGFAVLLRALWKGTHHAFQ SKLKAIVASKASQFTGYAQHDAQEFMA FLLDGLHEDLNRIQNKPYTETVDSGR PDEVVAEEAWQRHKMRNDSFIVDLFQ QYKSKLVCPVCAKVSITFDPFLYLPVP LPQKQKVLVPVFFAREPHSKPIKFLVS VSKENSTASEVLDLSQSVHVKPENLR LAEVIKNRFRVFLPSHSLDTVSPSDT LLCFELLSSELAKERVVLEVQQRQV PSVPISKCAACQKQSEDEKLKRCR CYRVGYCNQLCQKTHWPDHKGCRPEN IGYPFLVSPASRLTYARLAQLLEGYA RYSVSVFQPPFQGRMALESQSPGCTT LLSTGSLEAGDSERDPIQPPELQLVTP MAEGDTGLPRVWAAPDRGPVPSTSGIS SEMLASGPIEVGSLPAGERVSRPEAAV PGYQHPSEAMNAHTPQFFIYKIDSSNR EQRLDKGDTPELGDGDCSLALVWRNN ERLQEFVLVASKELECAEDPGSAGEAA RAGHFTLDQCLNLFTRPEVLAPEEAWY CPQCKQHREASKQLLLWRLPNVLIVQL KRFSFRSFIWRDKINDLVEFPVRNLDL SKFCIGQKEEQLPYDLYAVINHYGGM IGGHYTACARLPNDRSSQSDVGWRLF DDSTVTTVDESQVVTRYAYVLFYRRN SPVERPPRAGHSEHHPDLGPAAEAAAAS QASRIWQELEAEPEEPVPEGSGLGPWG PQDWVGPLPRGPTTPDEGCLRYFVLGT VAALVALVLNVFYPLVSQSRWR	139	LPGFTGLVNLGNTCFMNSVIQSL NTRELDRFFHDSFEAEINYNPL GTGGRLAIGFAVLLRALWKGTHHA FQPSKLKAIVASKASQFTGYAQHD AQEFMAFLLDGLHEDLNRIQNKPY TETVDSGRPDEVVAEEAWQRHKM RNDSFIVDLFQGYKSKLVCPVCA KVSITFDPFLYLPVLPQKQKVL VFFAREPHSKPIKFLVSVSKENS TASEVLDLSQSVHVKPENLR LAEVIKNRFRVFLPSHSLDTVSPSDT LLCFELLSSELAKERVVLEVQQR PQVPSVPISKCAACQKQSEDEKL LKRCTRCYRVGYCNQLCQKTHWPD HKGCRPENIGYPFLVSPASRLTY ARLAQLLEGYARYSVSVFQPPFQ PGRMALESQSPGCTTLLSTGSLEA GDSERDPIQPPELQLVTPMAEGDT GLPRVWAAPDRGPVPSTSGISSEM LASGPIEVGSLPAGERVSRPEAAV PGYQHPSEAMNAHTPQFFIYKIDS SNREQRLEDKGDTPELGDGDCSLA LVWRNNERLQEFVLVASKELECAE DPSAGEAARAGHFTLDQCLNLFTR RPEVLAPEEAWYCPQCKQHREASK QLLLWRLPNVLIVQLKRFSFRSFI WRDKINDLVEFPVRNLDLSKFCIG QKEEQLPYDLYAVINHYGGMIGG HYTACARLPNDRSSQSDVGWRLF DDSTVTTVDESQVVTRYAYVLFYR RRN

10

20

30

40

【0 2 2 8】

【表 1 - 2 2】

UBP10_ヒ トユビキ チンカル ボキシル 末端ヒド ロラーゼ 10	28	MALHSPQYIFGDFSPDEFNQFFVTPRS SVELPPYSGTVLCGTQAVDKLPDQGEY QRIEFGVDEVIEPSDTLPRTPSYSS TLNPQAPEFILGCTASKITPDGITKEA SYGSIDCQYPGSALALDGSSNVEAEVL ENDGVSGGLGQREKRRKKKKRPPGYYSY LKDGDDDSISTEALVNGHANSAPNSV SAEDAEFMGDMPPSVTPRTCNSPQNST DSVSDIVPDSPPFGALGSDTRTAGQPE GGPGADFGQSCFPAGEAGRDTLSRTAGA QPCVGTDTTENLGVANGQILESSGEGT ATN GVELHTTESIDLDPTKPESASPPADGT GSASGTLVPSQPKSWASLFHDSKPSSS SPVAYVETKYSPPAISPLVSEKQVEVK EGLVPVSEDPAIKIAELLENVTLIHK PVSLQPRGLINKGNWCYINATLQALVA CPEMYHLMKFIPLYSKVQRPCTSTPMI DSFVRLMNEFTNMPVPPKPRQALGDKI VRDIRPGAAFEPTYIYRLLTVNKSSLS EKGRQEDAEYYLGFILNGLHEEMLNLK KLLSPSNEKLTISNGPKNHSVNEEQE EQGESEDEWEQVGPRNKTSVTRQADF VQT PITGIFGGHIRSVVYQQSSKESATLQP FFTLQLDIQSDKIRTVQDAESLVARE SVQGYTTTKQVEISRRVTLEKLPPV LVHLKRFVYEKTGGCQKLIKNIYEPV DLEISKELLSPGVKNKFKCHRTYRLF AVVYHHGNSATGGHYTTDFQIGLNGW LRIDDQTVKVINQYQVVKPTAERTAYL LYYRRVDLL	SLQPRGLINKGNWCYINATLQALV ACPPMYHLMKFIPLYSKVQRPCTS TPMIDSFVRLMNEFTNMPVPPKPR QALGDKIVRDIRPGAAFEPTYIYR LLTVNKSSLSKGRQEDAEYYLGF ILNGLHEEMLNLKLLSPSNEKLT ISNGPKNHSVNEEQEQQEGSE EWEQVGPRNKTSVTRQADFVQTPI TGIFGGHIRSVVYQQSSKESATLQ PFFTLQLDIQSDKIRTVQDAESL VARESVQGYTTTKQVEISRRVT LEKLPPVLVLHLKRFVYEKTGGCQ KLIKNIYEPVDLEISKELLSPGVK NKNFKCHRTYRLFVAVVYHHGNSAT GGHYTTDFQIGLNGWLRIDDQTV KVINQYQVVKPTAERTAYLLYRR VD
---	----	--	---

10

20

30

40

50

【 0 2 2 9】

【表 1 - 2 3】

UBP49_ヒ トユビキ チンカル ボキシル 末端ヒド ロラーゼ 49	29	MDRCKHVGRRLRLAQDHSILNPQKWCCLECATTESVWACLKCSHVACGRYIEDHALKHFEETGHPLAMEVRDLYVFCYLCKDYVLNDNPEGDLKLLRSSLLAVRGQKQDTPVRRGRTLRSMSGEDVVLPPQAPQGQPQMLTALWYRRQRLRLARTLRLWFEKSSRGQAKLEQRRQEEALERKKEEARRRRREVVKRRLLEELASTPPRKSARLLLHTPRDAGPAASRPAALPTSRRVPAATLKLRRQPAMAPGVTGLRNLGNTCYMNSILQVLSHLQKFRECFLNLDPSKTEHLFPKATNGKTQLSGKPTNSSATELSLRNDRAEACEREGFCWNGRASISRSLELIQNKEPSSKHISLCRELHTLFRVMWSGKWALVSPFAMLHSVWSLIPAFRGYDQDDAQEFLCELLHKVQQELESEGTTTRILIPFSQRKLTQVLKVVNTIFHGQLLSQVTCISCNYKSNITIEPFWDLSEFFPERYHCIEKGFVPLNQTECLLTEMLAKFTETEALLEGRIYACDQCNSKRRKSNPKPLVLSEARKQLMIYRLPQVLRHLKRFWRWSGRNHREKIGVHVVDQVLTMEPYCCRDMLSSLDKETFAIDL SAVVMHHGKGFGSGHYTAYCYNTEGGFWVHCNDSKLNVCSEEVCKTQAYILFYTQRTVQGNARISETHLQAQVQSSNDEGRPQTFS	141	MDRCKHVGRRLRLAQDHSILNPQKWCCLECATTESVWACLKCSHVACGRYIEDHALKHFEETGHPLAMEVRDLYVFCYLCKDYVLNDNPEGDLKLLRSSLLAVRGQKQDTPVRRGRTLRSMSGEDVVLPPQAPQGQPQMLTALWYRRQRLRLARTLRLWFEKSSRGQAKLEQRRQEEALERKKEEARRRRREVVKRRLLEELASTPPRKSARLLLHTPRDAGPAASRPAALPTSRRVPAATLKLRRQPAMAPGVTGLRNLGNTCYMNSILQVLSHLQKFRECFLNLDPSKTEHLFPKATNGKTQLSGKPTNSSATELSLRNDRAEACEREGFCWNGRASISRSLELIQNKEPSSKHISLCRELHTLFRVMWSGKWALVSPFAMLSVWSLIPAFRGYDQDDAQEFLCELLHKVQQELESEGTTTRILIPFSQRKLTQVLKVVNTIFHGQLLSQVTCISCNYKSNITIEPFWDLSEFFPERYHCIEKGFVPLNQTECLLTEMLAKFTETEALLEGRIYACDQCNSKRRKSNPKPLVLSEARKQLMIYRLPQVLRHLKRFWRWSGRNHREKIGVHVVDQVLTMEPYCCRDMLSSLDKETFAIDL SAVVMHHGKGFGSGHYTAYCYNTEGGFWVHCNDSKLNVCSEEVCKTQAYILFYTQRT	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	MEDDSLYLGGGEWQFNHFSKLTSPRPDAFAEIQRTSLPEKSPLSSETRVDLCDDLAPVARQLAPREKLPLSSRRPAAVGAGLQNMGNCTCYLNASLQCLTYTPPLANYMLSREHSQTCQRPKCCMLCTMQAHITWALHSPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDAEHFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHHSKDTTLIHQIFGGCWSQIKCLHCHGISDFTDYPYLDIALDIQAAQSVKQALEQLVKPEELNGENAYPCGLCLQRPASNTLTLSAKVLILVLKRFCDVTGNKLAKNVQYPECLDMQPYMSQQNTGPLVYVLYAVLVHAGWSCHNGYYFSYVKAQEGQWYKMDDAEV TACSITSVLSQQAYVLFYIQKSEWERHSESVSRGREPRALGAEDTDRPATQGELKRDHPCLQVPELDEHLVERATEESTLDHWKFPQEQNKMKPEFNVRKVEGTLPPNVLVIIHQSKYKCGMKNNHHPEQQSSLLNLSSMNSTDQESMNTGTLASLQGRTRRSKGKNKHSKRSLLCVCQ	142	AVGAGLQNMGNCTCYLNASLQCLTYTPPLANYMLSREHSQTCQRPKCCMLCTMQAHITWALHSPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDAEHFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHHSKDTTLIHQIFGGCWSQIKCLHCHGISDFTDYPYLDIALDIQAAQSVKQALEQLVKPEELNGENAYPCGLCLQRPASNTLTLSAKVLILVLKRFCDVTGNKLAKNVQYPECLDMQPYMSQQNTGPLVYVLYAVLVHAGWSCHNGYYFSYVKAQEGQWYKMDDAEV TACSITSVLSQQAYVLFYIQKS	30

【 0 2 3 0 】

【表 1 - 2 4】

6VN6_1	31	GSKKHTGYVGLKNQGATCYMNSLLQTL FFTNQLRKAVYMMPTGDDSSKSVPLA LQRVFYELQHSDKPVGTTKLTKSFGWE TLDSEFMQHDVQELCRVLLDNVENKMG TCVEGTIPKLFGRKMVSIIQCKEVDYR SDRREDYYDIQLSIKGGKNIFESFVDY VAVEQLDGDNKYDAGEHGLQEAEGVK FLTLPVHLHLQLMRFMYDPQTDQNIKI NDRFEFPEQLPLDEFLOKTDPKDPANY ILHAVLVHSGDNHGGHYVVYLNPKGDG KWCKFDDDVSRCTKEEAIEHNYGGHD DDLVRHCTNAYMLVYIRESKLSEVLQ AVTDHDIPOQLVERLQEEKRIEAQKR	143	TGYVGLKNQGATCYMNSLLQTLFF TNQLRKAVYMMPTGDDSSKSVPL ALQRVFYELQHSDKPVGTTKLTKS FGWETLDSEFMQHDVQELCRVLLDN VENKMGKTCVEGTIPKLFGRKMVS YIQCKEVDYRSDRREDYYDIQLSI KGKKNIFESFVDYVAVEQLDGDNK YDAGEHGLQEAEGVKFLTLPVHL HLQLMRFMYDPQTDQNIKINDRFE FPEQLPLDEFLOKTDPKDPANYIL HAVLVHSGDNHGGHYVVYLNPKGD GKWCKFDDDVSRCTKEEAIEHNY GGHDDDLVRHCTNAYMLVYIRE	10
6DGF_1	32	AQGLAGLRNLGNTCFMNSILQCLSNTR ELRDYCLQRLYMRDLHHGSNAHTALVE EFAKLIQTIWTSSPNDVSPSEFKTQI QRYAPRFVGYNQQAQEFRLFLDGLH NEVNRVTLRPKSNPENLDHLPDDEKGR QMWKRYLEREDSRIGDLFVGQLKSSLT CTDCGYCSTVDFPFDLSLPIAKRGYP EVTLMDCMRLFTKEDVLDGDEKPTCCR CRGRKRCIKKFSIQRFPKILVLHLKRF SESRIKTSKLTTFVNFPLRDLDLREFA SENTNHAVYNLYAVSNHSGTMMGGHYT AYCRSPGTGEWHTFNDSSVTPMSSQV RTSDAYLLFYELASPPSRM	144	AQGLAGLRNLGNTCFMNSILQCLS NTRELRDYCLQRLYMRDLHHGSNA HTALVEEFAKLIQTIWTSSPNDV SPSEFKTQIQRYAPRFVGYNQQA QEFRLFLDGLHNEVNRVTLRPKS NPENLDHLPDDEKGRQMWKRYLER EDSRIGDLFVGQLKSSLTCTDCGY CSTVDFPFDLSLPIAKRGYPEVT LDCMRLFTKEDVLDGDEKPTCCR CRGRKRCIKKFSIQRFPKILVLHL KRFSESRIKTSKLTTFVNFPLRDL DLREFASENTNHAVYNLYAVSNH GTTMMGGHYTAYCRSPGTGEWHTF NDSSVTPMSSQVRTSDAYLLFYEL AS	20
2VHF_1	33	GLEIMIGKKKGIQGHYNLCYLDSTLFC LFAFSSVLDTVLLRPKEKNDVEYYSET QELLRTEIVNPLRIYGYVCATKIMKL KILEKVEAASGFTSEEKDPPEEFLNLF HHILRVEPLLKIRSAGQKVQDCYFYQI FMEKNEKVGVPITIQQLLEWSFINSNLK FAEAPSCLIIQMPRFGKDFKLFKKIFP SLELNITDLEDTPRQCRICGGLAMYE CRECYDDPDISAGKIKQFCKTCNTQVH LHPKRLNHKYNPVSPLPKDLPDWDWRH GHCIPCQNMELFAVLCIETSHYVAFVKY GKDDSAWLFFDSMADRGGQNGFNIPQV TPCPEVGEYKMSLEDLHSLDSRRIQG CARRLLCDAYMCMYQSPTMSLYK	145	MIGKKKGIQGHYNLCYLDSTLFC LFAFSSVLDTVLLRPKEKNDVEYY SETQELLRTEIVNPLRIYGYVCATK IMKLKILEKVEAASGFTSEEKDP PEEFLNLFHHILRVEPLLKIRSAG QKVQDCYFYQIFMEKNEKVGVPIT IQQLLEWSFINSNLKFAEAPSCLII QMPRFGKDFKLFKKIFPSLELNIT DLEDTPRQCRICGGLAMYECREC CYDDPDISAGKIKQFCKTCNTQVHL HHPKRLNHKYNPVSPLPKDLPDWD WRHGCIPCQNMELFAVLCIETSHYV AFVKYGKDDSAWLFFDSMADRGGQ NGFNIPQVTPCPEVGEYKMSLEDL HSLDSRRIQGCARRLLCDAYMCM YQS	30

【 0 2 3 1】

【表 1 - 2 5】

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 AF AEIQR TSLPEKSPLSCETRVDLCDD LAPVARQLAPREKLPLSSRRPAAVGAG LQNMGNTCYVNASLQCLTYTPPLANYM LSREHSQTCHRHKGCM LCTMQAHITRA LHNPGHVIQPSQALAAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKACLP GHKQVDHHSKD TTLIHQIFGGYWRSQIKCLHCHGISDT FDPYLDIALDIQAAQSVQQALEQLVKP EELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLTLH TSAKVLILVLKRFS DVTGNKIAKNVQY PEC LDMQPYMSQTNTGPLVYVLYAVLVHAG WSCHNGHYFSYVKAQEGQWYKMDDAEV TASSITSVLSQQAYVLFYIQKSEWERH SESVSRGREPRALGAEDTDRRAKQGEL KRDHPCLQAPELDEHLVERATQESTLD HWKFLQE QNKTKPEFNVRKVEGTLPPD VLVIHQSKYKCGMKNHHPEQQSSLLNL SSTTPTHQESMNTGT LASLRGRARRSK GKNKHSKRALLVCQ	146	AVGAGLQNMGNTCYVNASLQCLTY TPPLANYM LSRHSQTCHRHKGCM LCTMQAHITRALHNPGHVIQPSQA LAAGFHRGKQEDAHEFLMFTVDAM KKACLP GHKQVDHHSKD TTTLIHQI FGGYWRSQIKCLHCHGISDT FDPY LDIALDIQAAQSVQQALEQLVKPE ELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLT LHTSAKVLILVLKRFS DVTGNKIA KNVQYPECLDMQPYMSQTNTGPLV YVLYAVLVHAGWSCHNGHYFSYVKA QEGQWYKMDDAEVTASSITSVLS 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	MVS RPEPEGEAMD AELAVAPPGCSHLG SFKVDNWKQNLRAIYQCFVWSGTAEAR KRKAKSCICHVCGVHLNRLHSCLYCVF FGCF TKKHIHEHAKAKRHNLAIDL MYG GIYCF LCQDYIYDKDMEIIAKEEQRKA WKMQGVGEKFSTWEPTKRELELLKHNP KRRKITSNCTIGLRGLINLGNTCFMNC IVQALHTHTPLL RDFFLSDRHRCEMQSP SSCLVCEMSSLFQEFYSGHRSPHIPYK LLHLVWTHARHLAGYEQQDAHEFLIAA LDVLHRHCKGDDNGKKANNPNHCNCII DQIFTGGLQSDVTCQVCHGVSTTIDPF WDISLDLPGSSSTPFWPLSPGSEGNVN GESHVSGTTTLDCLRRFTRPEHLGSS AKIKCSGCHSYQESTKQLTMKKLPIVA CFHLKRFEHSAKLRRKITTYVSFPLEL DMTPFMASKESRMNGQYQQPTDSLNN DNKYS LFAVVNHQGTLES GHYTSFIRQ HKDQWFKCDDAIITKASIKDVL DSEGY LLFYHKQFLEYE	147	LGNTCFMNCIVQALHTHTPLL RDFFL LSDRHRCEMQSPSSCLVCEMSSLF QEFYSGHRSPHIPYKLLHLVWTHA RHLAGYEQQDAHEFLIAALDVLHR HCKGDDNGKKANNPNHCNCIIDQI FTGGLQSDVTCQVCHGVSTTIDPF WDISLDLPGSSSTPFWPLSPGSEGN VVNGESHVSGTTTLDCLRRFTRP EHLGSSAKIKCSGCHSYQESTKQL TMKKLPIVACFHLKRFEHSAKLRR KITTYVSFPLELDMTPFMASKES RMNGQYQQPTDSLNNDNKYS LFAV VNHQGTLES GHYTSFIRQHKDQWF KCDDAIITKASIKDVL DSEGYLLF YHKQF

【0 2 3 2】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 6】

UBP18 ヒ ト Ubl カ ルボキシ ル末端ヒ ドロラー ゼ 18	36	MSKAFGLLRQICQSILAESSQSPADLE EKKEEDSNMKREQPRERPAWDYPHGL VGLHNIGQTCCLNSLIQVFVMNVDFTR ILKRITVPRGADEQRRSVFFQMLLLE KMQDSRQKAVRPLELAYCLQKCNVPLF VQHDAAQLYLKLWNLIKDQITDVHLVE RLQALYTIRVKDSLICVDCAMESSRNS SMLTLPLSLFDVDSKPLKTLEDALHCF EQPRELSSKSKCFCENCCKKTRGKQVL KLTHLPQTLTIHLMRFSIRNSQTRKIC HSLYFPQSLDFSQILPMKRESCDAEEQ SGG QYELFAVIAHVGMAADSGHYCVYIRNAV DGKWFCFNDNICLVSWEDIQCTYGNP NYHWQETAYLLVYMKMEC	148	KGLVPGLVNLGNTCFMNSLLQGLS ACPAFIRWLEEFTSQYSRDQKEPP SHQYLSLTLLHLLKALSCQEVTD EVLDAASCLLDVLRMYRWQISSFEE QDAHELFHVITSSLEDERDRQPRV THLFDVHSLEQQSEITPKQITCRT RGSPHPTSNNHWKSQHPPFHGRITSN MVCKHCEHQSPVRFDTFDSLSLSI PAATWGHPLTLDHCLHHFISSESV RDVVCDNCTKIEAKGTLNGEKVEH QRTTFVKQLKLGKLPQCLCIHLQR LSWSSHGTPLKRHEHVQFNEFLMM DIYKYHLLGHKPSQHNPKNKNPG PTLELQDGPAPTIVLNQPGAPKT QIFMNGACSPSLLPTLSAPMPFPL PVVPDYSSSTYLFRLMAVVVHHGD MHSGHFVTYRRSPPSARNPLSTSN QWLWVSDDTVRKASLQEVLSAY LLFYERVL
--	----	--	-----	--

10

【 0 2 3 3 】

20

30

40

50

【表 1 - 2 7】

UBP28_ヒ トユビキ チンカル ボキシル 末端ヒド ローゼ 28	37	MTAELQQDDAAGAADGHGSSCQMLLNQ LREITGIQDPSFLHEALKASNGDITQA VSLLTDERVKEPSQDTVATEPSEVEGS AANKEVLAKVIDLTHDNKDDLQAAIAL SLESFKIQADGRDLNRMHEATSAETK RSKRKRCEVWGENPNPNDRRVDGWPV GLKNVGNTCWFSAVIQSLFQLPEFRRL VLSYSLPQNVLENCRSHTTEKRNIMFMQ ELQYLFALMMGSNRKFVDPASAALDLLK GAFRSSEEQQQDVSEFTHKLLDWLEDA FQLAVNVNSPRNKSENPMVQLFYGTFL TEG VREGKPFCCNNETFGQYPLQVNGYRNL ECLEGAMVEGDVELLPDHSVKYQGER WFTKLPPVLTFLSRFEFNQSLGQPEK IHNKLEFPQIIYMDRYMYRSKELIRNK RECIRKLKEEIKILQQKLERYVKYGS PARFPLPDMKLYVIEFASTKPASESCP PESDTHMTLPLSSVHCSVSDQTSKEST STESSSQDVESTFSSPEDSLPKSKPLT SSRSSMEMPSQPAPRTVTDEEINFVK CLQRWRSEIEQDIQDLKTCIASTTQTI EQMYCDPLLQVQPYRLHAVLVHEGQAN AGHYWAYIYNQPRQSWLKYNDISVTES SWEEVERDSYGGLRNVSAYCLMYINDK LPYFNAEAAPTESDQMSEVEALSVELK HYIQEDNWRFEQEVEEWEQESCKIPQ MESSTNSSSQDYSTSQEPSVASSHGVR CLSSEHAVIVKEQTAQAIANTARAYEK SGVEAALSEVMLSPAMQGVILAIKAR QTFDRDGSEAGLIKAFHEEYSRLYQLA KETPTSHSDPRLQHVLVYFFQNEAPKR VVERTLLEQFADKNLSYDERSISIMKV AQAKLKEIGPDDMNMEYKKWHEDYSL FRKVSVYLLTGLELYQKGKYQEALSYL VYAYQSNALLMKGPRRGVKESVIALY RRKCLLELNAKAASLFETNDDHVSVEG INVMNELIIPCIHLIINNDISKDDLDA IEVMRNHWCSYLGQDIAENLQLCLGEF LPRLLDPSAEIIVLKEPPTIRPNSPYD LCSRFAAVMESIQGVSTVTVK	149	GWPVGLKNVGNTCWFSAVIQSLFQ LPEFRRLVLSYSLPQNVLENCRS TEKRNIMFMQELQYLFALMMGSNR KFVDPSAALDLLKGAFRSSEEQQQ DVSEFTHKLLDWLEDAFQLAVNVN SPRNKSENPMVQLFYGTFLTEGVR EGKPFCCNNETFGQYPLQVNGYRNL DECLEGAMVEGDVELLPDHSVKY GQERWFTKLPPVLTFLSRFEFNQ SLGQPEKIHNKLEFPQIIYMDRYM YRSKELIRNKRECIRKLKEEIKIL QQKLERYVKYGSQPARFPLPDMK YVIEFASTKPASESCPESDTHMT LPLSSVHCSVSDQTSKESTSTESS SQDVESTFSSPEDSLPKSKPLTSS RSSMEMPSQPAPRTVTDEEINFVK TCLQRWRSEIEQDIQDLKTCIAST TQTIEQMYCDPLLQVQPYRLHAVL VHEGQANAGHYWAYIYNQPRQSWL KYNDISVTESWEEVERDSYGGLR NVSAYCLMYINDKLPY	10	20	30
--	----	--	-----	--	----	----	----

【0 2 3 4】

【表 1 - 2 8】

U17L2_ヒ トユビキ チンカル ボキシル 末端ヒド ロラーゼ 17	38 MEDDSL YLGGEWQFNHFSKLTSSRPDA AF AEIQR TSLPEKSPLSSEARVDLCDD LAPVARQLAPRKKLPLSSRRPAAVGAG LQNMGNTCYENASLQCLTYTPPLANYM LSREHSQTCQRPKCCMLCTMQAHITWA LHSPGHVIQPSQALAAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHHSKD TTLIHQIFGGCWRSQIKCLHCHGISDT FDPYLDIALDIQAAQSVKQALEQLVKP EELNGENAYHCGLCLQRAPASKTLTLH TSAKVLILVLKRFSDVTGNKLAKNVQY PEC LDMQPYMSQQNTGPLVYVLYAVLVHAG WSCHDGHYFSYVKAQEGQWYKMDDAKV TACSITSVLSQQAYVLFYIQKSEWERH SESVSRGREPRALGAEDTDRRATQGEL KRDHPCLQAPELDERLVERATQESTLD HWKFPQEONKTKPEFNVRKVEGTLPPN VLVIHQSKYKCGMKNHHPEQQSSLLNL SSTTRTDQESVNTGTLASLQGRTRRSK GKNKHSKRALLVCQ	150 AVGAGLQNMGNTCYENASLQCLTY TPPLAN YMLSREHSQTCQRPKCCM LCTMQAHITWALHSPGHVIQPSQA LAAGFHRGKQEDAHEFLMFTVDAM KKACLP GHKQVDHHSKDTTLIHQI FGGCWRSQIKCLHCHGISDTFDPY LDIALDIQAAQSVKQALEQLVKPE ELNGENAYHCGLCLQRAPASKTLT LHTSAKVLILVLKRFSDVTGNKLA KNVQYPECLDMQPYMSQQNTGPLV YVLYAVLVHAGWSCHDGHYFSYVKA QEGQWYKMDDAKVTACSITSVLS QQAYVLFYIQKS
---	--	---

10

20

【 0 2 3 5 】

30

40

50

【表 1 - 2 9】

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 PSSARSVGSFMSRVLKTLSLHLSSE GAAPDRGGLRSCFFPGPAAAPTTPPCP PPASPAPPACAAEPVPGVAGLRNHGN TCFMNATLQCLSNTELFAEYLALGQYR AGRPEPSDPEQPAGRGAQGGQGEVTEQ LAHLVRLWTLEYTPQHSRDFKTIVSK NALQYRGNSQHDQAEFLWLLDRVHED LNHSVKQSGQPPLKPPSETDMMPEGPS FPVCSTFVQELFQAQYRSSLTCPHCQK QSN TFDPFLCISLPIPLPHTRPLYVTVVYQ GKCSHCMRIGVAVPLSGTVARLREAVS METKIPTDQIVLTEMYYDGFHRSFCDT DDLETVHESDCIFAFETPEIFRPEGIL SQRGHILNNLNLHLKFGLDYHRLSSPT QTAAGQKMDSPSTRAGSDKIVLLVCN RACTGQKRGFLPFVLHLEKTIAWDL LQKEILEMKYFLRPTVCIQVCPFSLR VVSVVGITYLLPQEEQPLCHPIVERAL KSCGPGGTAHVKLVEWDKETRDFLFV NTEDEYIPDAESVRLQRRHHQPTCT LSQ CFQLYTKEERLAPDDAWRCPHCQQLQQ GSITLSLWTLDPVLI IHLKRFRQEGDR RMKLQNMVKFPLTGLDMTPHVVKRSQS SWSLPSHWSPPWRPYGLGRDPEDYIYD LYAVCNHHGTMQGGHYTAYCKNSVDGL WYCFDDSDVQQLSEDEVCTQTAYILFY QRRTAIPSWANSVAGSTSSSLCEHW VSRLPGSKPASVTSAASSRRTSLASLS ESVEMTGERSEDDGGFSTRPFVRSVQR QSLSSRSVTSPLAVNENCMRPSWSLS AKLQMRNSPSRFSGDSPIHSSASTLE KIG EAADDKVSISCFGSLRNLSSSYQEPSD SHSRREHKAVGRAPLAVMEGVFKDESD TRRLNSSVVDTSKHSQAQDRLPPLSG PFDNNNQIAYVDQSDSVDSSPVKEVKA PSHPGSLAKKPESTTKRSPSSKGTSEP EKSLRKGRPALASQESSLSSTSPSSPL PVKVSCLKPSRSTRSKADSSSRGSGRHSS PAPAQPKKESSEPKSQDSVSSPSPQKQK SASALTYTASSTSAKKASGPATRSPPF PGKSRTSDHSLSREGSRQSLGSDRASA TSTSKPNSPRVSQARAGEGRGAGKHVR SSS MASLRSPSTSIKSGLKRDSKSEDKGLS FFKSALRQKETRRSTDGKTALLSKKA GGSSVKSVCCKNTGDDEAERGHQPPASQ QPNANTTGKEQLVTKDPASAKHSLLSA RKSKSSQLDSGVPSPGGRQSAEKSSK KLSSSMQTSARPSQKPO	151	PVPGVAGLRNHGNTCFMNATLQCL SNTELFAEYLALGQYRAGRPEPSP DPEQPAGRGAQGGQGEVTEQLAHLV RALWTLEYTPQHSRDFKTIVSKNA LQYRGNSQHDQAEFLWLLDRVHE DLNHSVKQSGQPPLKPPSETDMMMP EGPSFPVCSTFVQELFQAQYRSSL TCPHCQKQSNFTDPFLCISLPIPL PHTRPLYVTVVYQKCSHCMRIGV AVPLSGTVARLREAVSMETKIPTD QIVLTEMYYDGFHRSFCDTDDLET VHESDCIFAFETPEIFRPEGILSQ RGIHLNNLNLHLKFGLDYHRLSSP TQTAAGQKMDSPSTRAGSDKIVL LVCNRACTGQKRGFLPFVLHLE KTIAWDLLQKEILEMKYFLRPTV CIQVCPFSLRVVSVVGITYLLPQE EQPLCHPIVE RALKSCGPGGTAHVKLVEWDKET RDFLFVNTEDEYIPDAESVRLQRE RHHQPQTCTLSQCFQLYTKEERLA PDDAWRCPHCQQLQQGSITLSLWT LPDVLIIHLKRFRQEGDRRMKLQN MVKFPLTGLDMTPHVVKRSQSSWS LPSHWSPPWRPYGLGRDPEDYIYD LYAVCNHHGTMQGGHYTAYCKNSV DGLWYCFDDSDVQQLSEDEVCTQT AYILFYQRRRT
---	----	--	-----	--

10

20

30

40

【 0 2 3 6 】

【表 1 - 3 0】

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 AF AEIQR TSLPEKSP LSCETRV D L CDD LAPVARQLAPREKLPLSSRRPAAVGAG LQNMGN TCYVNASLQCLTYTPPLANYM LSREHSQTCHRHKGCM LCTMQAHITRA LHNPGHVIQPSQALAAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKACLP GHKQVDHHSKD TTLIHQIFGGYWRSQIKCLHCHGISDT FDPYLDIALDIQAAQSVQQALEQLVKP EELNGENAYHCGVCLQ RAPASKTLTLH TSAKVLILVLKRFS DVTGNKIAKNVQY PEC LDMQPYMSQTNTG PLVYVLYAVLVHAG WSCHNGHYFSYVKAQEGQWYKMDDAEV TASSITSVLSQQAYVLFYIQKSEWERH SESVSRGREPRALGAEDTD RRATQGEL KRDHPCLQAPELDEHLVERATQESTLD HWKFLQE QNKTKPEFNVRKVEGTLPPD VLVIHQSKYKCGMKNHHPEQQSSLLKL SSTTPTHQESMNTGT LASLRGRARRSK GKNKHSKRALLVCQ	152	AVGAGLQNMGN TCYVNASLQCLTY TPPLANYM L SREHSQTCHRHKGCM LCTMQAHITRALHNPGHVIQPSQA LAAGFHRGKQEDAHEFLMFTVDAM KKACLP GHKQVDHHSKD T TLIHQI FGGYWRSQIKCLHCHGISDT FDPY LDIALDIQAAQSVQQALEQLVKP EELNGENAYHCGVCLQ RAPASKTLT LHTSAKVLILVLKRFS DVTGNKIA KNVQYPECLDMQPYMSQTNTG PLV YVLYAVLVHAGWSCHNGHYFSYV KAQEGQWYKMDDAEVTASSITSVLS QQAYVLFYIQKSEWERHSESVSRG REPRALGAEDTD RRATQGELKRDH 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	MEDDSL YLGGEWQFNHFSKLTSSRPDA AF AEIQR TSLPEKSP LSCETRV D L CDD LAPVARQLAPREKLPLSSRRPAAVGAG LQNMGN TCYVNASLQCLTYTPPLANYM LSREHSQTCHRHKGCM LCTMQAHITRA LHNPGHVIQPSQALAAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKACLP GHKQVDHHSKD TTLIHQIFGGYWRSQIKCLHCHGISDT FDPYLDIALDIQAAQSVQQALEQLVKP EELNGENAYHCGVCLQ RAPASKTLTLH TSAKVLILVLKRFS DVTGNKIDKNVQY PEC LDMKLYMSQTNSG PLVYVLYAVLVHAG WSCHNGHYFSYVKAQEGQWYKMDDAEV TASSITSVLSQQAYVLFYIQKSEWERH SESVSRGREPRALGAEDTD RRATQGEL KRDHPCLQAPELDEHLVERATQESTLD HWKFLQE QNKTKPEFNVRKVEGTLPPD VLVIHQSKYKCGMKNHHPEQQSSLLNL SSTTPTHQESMNTGT LASLRGRARRSK GKNKHSKRALLVCQWSQWKYRPTRRGA HTHAHTQTHT	153	AVGAGLQNMGN TCYVNASLQCLTY TPPLANYM L SREHSQTCHRHKGCM LCTMQAHITRALHNPGHVIQPSQA LAAGFHRGKQEDAHEFLMFTVDAM KKACLP GHKQVDHHSKD T TLIHQI FGGYWRSQIKCLHCHGISDT FDPY LDIALDIQAAQSVQQALEQLVKP EELNGENAYHCGVCLQ RAPASKTLT LHTSAKVLILVLKRFS DVTGNKID KNVQYPECLDMKLYMSQTNSG PLV YVLYAVLVHAGWSCHNGHYFSYV KAQEGQWYKMDDAEVTASSITSVLS QQAYVLFYIQKS

【表 1 - 3 1】

UBP47 ヒ トユビキ チンカル ボキシル 末端ヒド ロラーゼ 47	42	MVPGEENQLVPKEDVFWRCRQNI FDEM KKKFLQIENAAEEPRVLCIIQD TTNSK TVNERITLNL PASTPVRKLFEDVANKV GYINGTFDLVWNGINTADMAPLDHTS DKSLLDANFEPGKKNFLHLTDKDGEP QILLEDSSAGEDSVHDFIGPLPREGS GGSTDYVSQSYSSILNKSETGYVG LVNQAMTCYLNSLLQTLFMTPEFRNAL YKWEFESEEDPVT SIPYQLQRLFVLL QTSKKRAIETTDVTRSF GWDSSSEAWQQ HDVQELCRVMF DALEQKWKQTEQADLI NEL YQGKLDKYVRCLECGYEGWRIDTYLDI PLVIRPYGSSQAFASVEEALHAFIQPE ILDGPNQYFCERCKKKCDARKGLRFLH FPYLLTLQLKRFDFTT MHRIKLNDR MTFPEELDMSTFIDVEDEKSPQTESCT DSGAENEGSCHSDQMSNDFSNDGVD GICLETNSGTEKISKSGLEKNSLIYEL FSVMVHSGSAAGGHYACIKSFSDEQW YSFNDQHVSRTITQEDIKKTGGSSGSR GYSSAFASSTNAYMLIYRLKDPARNA KFLEVDEYPEHIKNLVQKERELEEQEK RQR EIERNTCKIKLFLHPTKQVMMENKLE VHKDKTLKEAVEMAYKMDLEEVI PLD CCRLVKYDEFHDYLSYEGEEDTPMG LLLGGVKSTYMFDDLLETRKPDQVFQS YKPGEVMVKVHVVDLKAESVAAPITVR AYLNQTVTEFKQLISKAIHLPAETMRI VLERCYNDLRLLSVSSKTLKAEGFFRS NKVFVESSETLDYQMAFADSHLWKLDD RHANTIRLFLVLLPEQSPVSYSKRTAYQ KAGGDSGNVDDDCERVKGPGVSLKSVE AILEESTEKLSLSLQQQQDGDNGDSS KST ETSDFENIESPLNERDSSASVDNRELE QHIQTSDPENFQSEERSDSDVNDRST SSVDS DILSSSHSDTL CNADNAQI PL ANGLDSHSITSSRRTKANEGKKETWDT AEEDSGTDSEYDESGKSRGEMQYMYFK AEPYAADEGSGEGHKWLMVHVDKRITL AAFKQHLEPFVGVLSHFVFRVYASN QEFESVRLNETLSSFSDDNKITIRLGR ALKKGEYRVKVYQLLVNEQEPCKFLLD AVFAKGMTVRQSKEELIPQLREQCGLE LSIDRFRRLRKKTWKNPGTVFLDYHIYE EDI NISSNWEVFLEVLDGVEKMKSMSQLAV LSRRWKPFSEMKLDPFQEVVLESSSVDE LREKLSEISGIPLDDIEFAKGRGTFPC DISVLDIHQDLWNPVKVSTLN VWPLYI CDDGAVIFYRDKTEELMELTDEQRNEL MKKESSRLQKTGHRVTYSPRKEKALKI YLDGAPNKDLTQD	154	ETGYVGLVNQAMTCYLNSLLQTLF MTPEFRNALYKWEFESEEDPVT IPYQLQRLFVLLQTSKKRAIETTD VTRSF GWDSSSEAWQQHDVQELCRV MFDALQKWKQTEQADLINELYQG KLKDYVRCLECGYEGWRIDTYLDI PLVIRPYGSSQAFASVEEALHAFI QPEILDGPNQYFCERCKKKCDARK GLRFLHFPYLLTLQLKRFDFTT MHRIKLNDRMTFPEELDMSTFIDV EDEKSPQTESCTDSGAENEGSCHS DQMSNDFSNDGVDGEGICLETNSG TEKISKSGLEKNSLIYELFSVMVH SGSAAGGHYACIKSFSDEQWYSF NDQHVSRTITQEDIKKTGGSSGSR GYSSAFASSTNAYMLIYRLKD
				10
				20
				30
				40

【 0 2 3 8 】

【表 1 - 3 2】

UBP51_ヒ トユビキ チンカル ボキシル 末端ヒド ロラーゼ 51	43 MAQVRETSLPSSGSGVRWISGGGGGASP EEAVEKAGKMEEAAAGATKASSRREAE EMKLEPLQEREPAPEENLTWSSSGGDE KVLPSIPLRCHSSSSPVCPRRKPRPRP QPRARSRSQPGLSAPPPPPARPPPPPP PPPPPAPRPRAWRGSRRRSRPGSRPQT RRSCSGDLGSGDPGGLGDWLLEVEFG QGPTGCSHVESFKVGKNWQKNLRLIYQ RFVWSGTPETRKRAKASCICHVCSTHM NRLHSCLSCVFFGCFTEKHIHKHAETK QHHLAVDLYHGVIYCFMCKDYVYDKDI EQI AKETKEKILRLTSTSTDVSHQQFMTS GFEDKQSTCETKEQEPKLVKPKKKRRK KSVYTVGLRGLINLGNTCFMNCIVQAL THIPLLKDFFLSDKHKCIMTSPSLCLV CEMSSLFHAMYSGSRTPHIPYKLLHLI WIHAEHLAGYRQQDAHEFLIAILDVLH RHSKDDSGGQEANNPNCCNCIIDQIFT GGLQSDVTCQACHSVSTTIDPCWDISL DLPGSCATFDSQNPERADSTVSRDDHI PGIPSLTDCLQWFTRPEHLGSSAKIKC NSCQSYQESTKQLTMKKLPIVACFHLK RFE HVGKQRRKINTFISFPLELDMTPFLAS TKESRMKEGQPPTDCVPNENKYSLFAV INHHGTLES GHYTSFIRQQKDQWFSCD DAIITKATIEDLLYSEGYLLFYHKQGL EKD	155 YTVGLRGLINLGNTCFMNCIVQAL THIPLLKDFFLSDKHKCIMTSPSL CLVCEMSSLFHAMYSGSRTPHIPY KLLHLIWIHAEHLAGYRQQDAHEF LIAILDVLHRHSKDDSGGQEANNP NCCNCIIDQIFTGGLQSDVTCQAC HSVSTTIDPCWDISLDLPGSCATF DSQNPERADSTVSRDDHIPGIPSL TDCLQWFTRPEHLGSSAKIKCNSC QSYQESTKQLTMKKLPIVACFHLK RFEHVGKQRRKINTFISFPLELDM TPFLASTKESRMKEGQPPTDCVPN ENKYSLFAVINHHGTLES GHYTSF IRQQKDQWFSCDDAIITKATIEDL LYSEGYLLFYHKQG
---	---	--

10

20

【 0 2 3 9】

30

40

50

【表 1 - 3 3】

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 RRQGSEHTYESCGDGVFAPQKVLFPTE RLSLRWERVFVRVGAGLHNLGNTCFLNA TIQCLTYTPPLANYLLSKEHARSCHQG SFCMLCVMQNHIVQAFANSGNAIKPVS FIRDLKKIARHFRFGNQEDAHEFLRYT IDAMQKACLNGCAKLDRQTQATTLVHQ IFGGYLRSRVKCSVCKSVSDTYDPYLD VALEIRQAANIVRALELFEVKADVLSGE NAY MCAKCKKKVPASKRFTIHRTSNVLTLS LKRFANFSGGKITKDVGYPEFLNIRPY MSQNNGDPVMYGLYAVLVHSGYSCHAG HYCYVKASNGQWYQMNDSLVHSSNVK VVLNQQAYVLFYLRIPGSKKSPEGLIS RTGSSSLPGRPSVIPDHSKKNIGNGII SSPLTGKRQDSGTMKKPHTTEEIGVPI SRNGSTLGLKSQNGCIPPKLPSPGSPSP KLSQTPTHMPTILDDPGKKVKKPAPPQ HFSRPTAQGLPGTSNSNSRSGSQRQG SWDSRDVVLSTSPKLLATATANGHGLK GND ESAGLDRRGSSSSSPEHSASSDSTKAP QTPRSGAAHLCDSEETNCSTAGHSTP PSGADSKTVKLKSPVLSNTTTEPASTM SPPPAKKLALSAKKASTLWRATGNDLR PPPPSPSSDLTHPMKTSHPVVASTWPV HRARAVSPAPQSSSRLQPPFSPHPTLL SSTPKPPGTSEPRSCSSISTALPQVNE DLVSLPHQLPEASEPPQSPSEKRKKT VGEPQRLGSETRLPQHIREATAAPHGK RKRKKKKRPEDTAASALQEGQTQRQPG SPMYRREGQAQLPAVRRQEDGTQPQVN GQQ VGCVTDGHHASSRKRKRKGAEGLGEEG GLHQDPLRHSCSPMGDGDPEAMEESPR KKKKKKRKQETQRAVEEDGHLKCPRSA KPQDAVVPESSSCAPSANGWCPGDRMG LSQAPPVSWNGERESDVVQELLYSSD KAYGRKVLTDGKMSAVSQDAIEDSRQ ARTETVDDWDEEFDRGKEKKIKKFKR EKRRNFNAFQKLQTRRNFSVTHPAKA ASLSYRR	156	RVGAGLHNLGNTCFLNATIQCCLTY TPPLANYLLSKEHARSCHQGSFCM LCVMQNHIVQAFANSGNAIKPVSF IRDLKKIARHFRFGNQEDAHEFLR YTIDAMQKACLNGCAKLDRQTQAT TLVHQIFGGYLRSRVKCSVCKSVS DTYDPYLDVALEIRQAANIVRALE LFEVKADVLSGENAYMCAKCKKKVP ASKRFTIHRTSNVLTLSLKRFANF SGGKITKDVGYPEFLNIRPYMSQN NG DPVMYGLYAVLVHSGYSCHAGHY CYVKASNGQWYQMNDSLVHSSNVK VVLNQQAYVLFYLRIP	10
		20			
		30			
		40			

【 0 2 4 0 】

【表 1 - 3 4】

UBP44_ヒ トユビキ チンカル ボキシル 末端ヒド ロラーゼ 44	45 MLAMDTCKHVGQLQLAQDHSSLNPQKW HCVDCNTTESIWACLSCSHVACGRYIE EHALKHFFQESSHPVALEVNEMYVFCYL CDDYVLNDNTTGDCLKLLRRTLSTAIKSQ NYHCTTRSGRFLRSMGTGDDSYFLHDG AQSLLOSEDQLYTALWHRRRILMGKIF RTWFEQSPIGRKKQEEPFQEKIVVKRE VKKRRQELEYQVKAELSMPPRKSRLR QGLAQSTIIEIVSVQVPAQTPASPAKD KVLSTSENEISQKVSDDSVKRRPIVTP GVTGLRNLGNTCYMNSVLQVLSHLLIF RQC FLKLDLNQWLAMTASEKTRSCKHPPVT DTVVYQMNECQEKDTGFVCSRQSSLS GLSGGASKGRKMELIQPKEPTSQYISL CHELHTLFQVMWSGKWALVSPFAMLS VWRLIPAFRGYAQQDAQEFLCELLDKI QRELETTGTSLPALIPTSQRKLIKQVL NVVNNIFHGQLLSQVTCLACDNKSNTI EPFWDLSLEFPERYQCSGKDIASQPCL VTEMLAKFTETEALLEGKIYVCDQCNSK RRRFSSKPVVLTEAQKQLMICHLPQVL RLHLKRFRWGRNNREKIGVHVGFEEI LNM EPYCCRETLKSLRPECFIYDLSAVVMH HGKFGSGHYTAYCYNSEGGFWVHCND SKLSMCTMDEVCKAQAYILFYTQRVTE NGHSKLLPPELLLSQHPNEDADTSSN EILS	157 TPGVTGLRNLGNTCYMNSVLQVLS HLLIFRQCFLKLDLNQWLAMTASE KTRSCKHPPVTDTVVYQMNECQEK DTGFVCSRQSSLSGLSGGASKGR KMELIQPKEPTSQYISLCHELHTL FQVMWSGKWALVSPFAMLSVWRL IPAFRGYAQQDAQEFLCELLDKIQ RELETTGTSLPALIPTSQRKLIKQ VLNVVNNIFHGQLLSQVTCLACDN KSNTIEPFWDLSLEFPERYQCSGK DIASQPCLVTEMLAKFTETEALLEG KIYVCDQCNSKRRRFSSKPVVLTE AQKQLMICHLPQVLRLHLKRFRWS GRNNREKIGVHVGFEEILNMEPYC CRETLKSLRPECFIYDLSAVVMHH GKFGSGHYTAYCYNSEGGFWVHC NDSKLSMCTMDEVCKAQAYILFYT QRV
---	--	--

10

20

【0 2 4 1】

30

40

50

【表 1 - 3 5】

UBP8_ヒ トユビキ チンカル ボキシル 末端ヒド ロラーゼ 8	46	MPAVASVPKELYLSSSLKDLNKKTEVK PEKISTKSYVHSALKIFKTAEECRLDR DEERAYVLYMKYVTVYNLIKRPDFKQ QQDYFHSILGPGNIKKAVEEAERLSES LKLRYYYYAEVRKKLEEKDRQEEAQLQ QKRQETGREDGGTLAKGSLENVLDSDK KTQKSNGEKNEKCETKEKGAITAKELY TMMTDKNISLIIMDARRMQDYQDSCIL HSLSVPEEAIISPGVTASWIEAHLRDD KDTWKKRGNVEYVVLDDWFSSAKDLQI GTTLRSLKDALFKWESKTVLRNEPLVL EGG YENWLLCYPQYTTNAKVTPPPRRQNEE VSISLDFTYPSLEESIPSKPAAQTTPA SIEVDENIELISGQNERMGPLNISTPV EPVAASKSDVSPIIQPVPSIKNVPQID RTKKPAVKLPPEEHRIKSESTNHEQQSP QSGKVIPDRSTKPVVFSPTLMLTDEEK ARIHAETALLMEKNKQEKELRERQQEE QKEKLRKEEQEQKAKKKQEAENEITE KQQKAKEEMEKKESEQAKKEDKETS RGKEITGVKRQSKSEHETSADAKSVED RGKRCPTPEIQKKSTGDVPHTSVTGDS GSG KPFKIKGQPESGILRTGTFRDTE RNKAQREPLTRARSEEMGRIVPGLPSG WAKFLDPITGTFRYYHSPTNTVHMYPP EMAPSSAPPSTPPTHKAKPQIPAERDR EPSKLKRSYSSPDITQAIQEEERKPT VTPTVNRENKPTCYPKAEISRLSASQI RNLNPVFGGSGPALTGLRNLGNTCYMN SILQCLCNAPHLADYFNRNCYQDDINR SNLLGHKGEVAEEFGIIMKALWTGQYR YISPKDFKITIGKINDQFAGYSQQDSQ ELLLFLMDGLHEDLNKADNRKRYKEEN NDH LDDFKAAEHAWQKHKQLNESIIVALFQ GQFKSTVQCLTCHKKSRTFEAFMYLSL PLASTSKCTLQDCLRLFSKEEKLTDNN RFYCSHCRARRDSLKKIEIWKLPPVLL VHLKRFSYDGRWKQKLQTSVDFPLENL DLSQYVIGPKNNLKKNLFSVSNHYGG LDGGHYTAYCKNAARQRWFKFDDHEVS DISVSSVKSSAAYILFYTSLGPRVTDV AT	158	PALTGLRNLGNTCYMNSILQCLCN APHLADYFNRNCYQDDINRSNLLG HKGEVAEEFGIIMKALWTGQYRYI SPKDFKITIGKINDQFAGYSQQDS QELLLFLMDGLHEDLNKADNRKRY KEENNDHLDDFKAAEHAWQKHKQL NESIIVALFQGQFKSTVQCLTCHK KSRTFEAFMYLSLPLASTSKCTLQ DCLRLFSKEEKLTDNNRFYCSHCR ARRDSLKKIEIWKLPPVLLVHLKR FSYDGRWKQKLQTSVDFPLENL SQQYVIGPKNNLKKNLFSVSNHYG GLDGGHYTAYCKNAARQRWFKFDD HEVSDISVSSVKSSAAYILFYTSL G	10
		20			
		30			
		40			

【0 2 4 2】

【表 1 - 3 6】

[illegible]

【 0 2 4 3 】

40

50

【表 1 - 3 7】

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	MEEDSLYLGGGEWQFNHFSKLTSSRLDA AFAEIQRTSLPEKSPLSCETRVDLCDD LVPEARQLAPREKLPLSSRRPAAVGAG LQNMGNTCYVNASLQCLTYTPPLANYM LSREHSQTCHRHKGCM LCTMQAHITRA LHNPGHVIQPSQALAAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHPSKD TTLIHQIFGGYWRSQIKCLHCHGISDT FDPYLDIALDIQAAQSVQQALEQLVKP EELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLTLH TSAKVLILVLKRFS DVTGNKIAKNVQY PEC LDMQPYMSQQNTGPLVYVLYAVLVHAG WSCHNGHYFSYVKAQEGQWYKMDDAEV TAASITSVLSQQAYVLFYIQKSEWERH SESVSRGREPRALGAEDTDRRATQGEL KRDHPCLQAPELDEHLVERATQESTLD RWKFLQEONKTKPEFNVRKVEGTLPPD VLVIHQSKYKCGMKNHHPEQQSSLLNL SSSTPTHQESMNTGTLASLRGRARRSK GKNKHSKRALLVCQ	160	AVGAGLQNMGNTCYVNASLQCLTY TPPLANYM LRSREHSQTCHRHKGCM LCTMQAHITRALHNP GHVIQPSQA LAAGFHRGKQEDAHEFLMFTVDAM KKACLPGHKQVDHPSKDTTLIHQI FGGYWRSQIKCLHCHGISDTFDPY LDIALDIQAAQSVQQALEQLVKPE ELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLT LHTSAKVLILVLKRFS DVTGNKIA 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	MGDDSLYLGGGEWQFNHFSKLTSSRPDA AFAEIQRTSLPEKSPLSSETRVDLCDD LAPVARQLAPREKLPLSSRRPAAVGAG LQNMGNTCYENASLQCLTYTLPLANYM LSREHSQTCQRPKCCMLCTMQAHITWA LHSPGHVIQPSQALASGFHRGKQEDVH EFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHHSKD TTLIHQIFGGCWRSQIKCLHCHGISDT FDPYLDIALDIQAAQSVKQALEQLVKP EELNGENAYHCGLC LQRAPASNTLT TSAKVLILVLKRFS DVAGNKLAKNVQY PEC LDMQPYMSQQNTGPLVYVLYAVLVHAG WSCHDGHYFSYVKAQEGQWYKMDDAEV TVCSITSVLSQQAYVLFYIQKSEWERH SESVSRGREPRALGAEDTDRRAKQGEL KRDHPCLQAPELDEHLVERATQESTLD HWKFLQEONKTKPEFNVGKVEGTLPPN ALVIHQSKYKCGMKNHHPEQQSSLLNL SSTTRTDQESMNTGTLASLQGRTRRAK GKNKHSKRALLVCQ	161	AVGAGLQNMGNTCYENASLQCLTY TLPLANYM LRSREHSQTCQRPKCCM LCTMQAHITWALHSP GHVIQPSQA LASGFHRGKQEDVHEFLMFTVDAM KKACLPGHKQVDHHSKDTTLIHQI FGGCWRSQIKCLHCHGISDTFDPY LDIALDIQAAQSVKQALEQLVKPE ELNGENAYHCGLC LQRAPASNTLT LHTSAKVLILVLKRFS DVAGNKL KNVQYPECLDMQPYMSQQNTGPLV YVLYAVLVHAGWSCHDGHYFSYVK AQEGQWYKMDDAEVTVCSITSVLS QQAYVLFYIQKS

10

20

30

【 0 2 4 4 】

40

50

【表 1 - 3 8】

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	MSWKRNYSFGGRGSVQGMFAPRSSTSI APSKGLSNEPGQNSCFLNSALQVLWHL DIFRRSFRQLTTHKCMGDSCIFCALKG IFNQFQCSSEKVLPSDTLRSALAKTFQ DEQRFQLGIMDDAAECFENLLMRIHFH IADETKEDICTAQHCISHQKFAMTLFE QCVCCTSCGATSDPLPFIQMVHYISTTS LCNQAICMLERREKPSPSMFCELLQNA STMGDLRNCPSNCGERIRIRRVLMNAP QIITIGLVWSDSDHSDLAEDVIHSLGTC LKLGDLLFFRVTTDDRAKQSELYLVGMIC YYG KHYSTFFFQTKIRKWMYFDDAHVKEIG PKWKDVVTCKCIKGHYQPLLLYADPQG TPVSTQDLPPQAEFQSYSRTCYDESDS GREPSISSDTRTDSSTESYPYKSHHE SVVSHFSSDSQGTVIYNVENDSMSQSS RDTGHLTDSECNQKHTSKKGSlierKR SSGRVRRKGDEPQASGYHSEGETLKEK QAPRNASKPSSSTNRLRDFKETVSNMI HNRPSLASQTNVGSHCRGRGGDQPDKK PPRTLPLHSRDWEIESTSSSEKSSSSS KYRPTWRPKRESLNIDSIFSCKDKRKH GYT QLSPFSEDSAKEFIPDEPSKPPSYDIK FGGPSPQYKRWGPARPGSHLLEQHPRL IORMESGYESSERNSSSPVSLDAALPE SSNVYRDPSAKRSAGLVPSWRHIPKSH SSSILEVDSTASMGGWTKSQPFSGEEI SSKSELDELQEEVARRAQEQLRRKRE KELEAAKGFNPHPSRFMDLDELQNQGR SDGFERSLQEAESVFEEHLHLEQKQDC AAALALCNEAISKRLRLALHGASCSTHS RALVDKKLQISIRKARSLQDRMQQQQS PQQPSQPSACLPTQAGTLSQPTSEQPI PLQ VLLSQEAQLESGMDTEFGASSFFHSPA SCHESHSSLSPESSAPQHSSPSRSALK LLTSVEVDNIEPSAFHRQGLPKAPGWT EKNSSHHSWEPLDAPEGKLGSRCDNSS CSKLPPQEGRGIAQEQLFQEKKDPANP SPVMPIATSERGDEHSLGCSPSNSSA QPSLPLYRTCHPIMPVASSFVLHCPDP VQKTNQCLQGQSLKTSLTLKVDRGSEE TYRPEFPSTKGLVRS�AEQFQRMQGV MRDSTGFKDRSLSGSLRKNSSPSDSKP PFSQGQEKGHWPAKQSSLEGGRPL SWE ESTEHSSLALNSGLPNGETSSGGQPRL AEPDIYQEKLSQVRDVRSKDLGSSTD LGTSLPLDSWVNITRFCDSQLKHGAPRP GMKSSPHDSHTCVTYPERNHILLHPHW NQDTEQETSELESYQASLQASQAGCS	162	APSKGLSNEPGQNSCFLNSALQVL WHLDFRRSFRQLTTHKCMGDSCI FCALKGIFNQFQCSSEKVLPSDTL RSALAKTFQDEQRFQLGIMDDAAE CFENLLMRIHFHIADETKEDICTA QHCISHQKFAMTLFEQCVCCTSCGA TSDPLPFIQ MVHYISTTSLCNQAICMLERREK SPSMFCELLQNASTMGDLRNCPSN CGERIRIRRVLMNAPQIITIGLVW DSDHSDLAEDVIHSLGTCLKLGD LFFRVTTDDRAKQSELYLVGMICY YKHYSTFFFQTKIRKWMYFDDAHV KEIGPKWKDVVTCKCIKGHYQPLLL YADPQGTTPVSTQDLPPQAEFQSYS RTCYDESDSGREPSISSDTRTDSS TESYPYKSHHESVSHFSSDSQGT VIYNVEND	10
				20	
					30
					40

【 0 2 4 5 】

【表 1 - 3 9】

		GWGQQDTAWHPLSQTGSDAGMGRRLHS AHDPGLSKTSTAEMEHGLHEARTVRTS QATPCRGLSRECGEDEQYSAENLRRIS RSLSGTVVSEREEAPVSSHSFDSSNVR KPLETGHRCSSSSSLPVIHDPVSVFLLG PQLYLPQPQFLSPDVLMPMTMAGEPNRL PGT SRSVQQFLAMCDRGETSQGAKYTGRTL NYQSLPHRSRTDNSWAPWSETNQHIGT RFLTTPGCNPQLTYTATLPERSKGLQV PHTQSWSDLFHSPSHPPPIVHPVYPPSS SLHVPLRSAWNSDPVPGSRTPGPRRVD MPPDDDWQRQSSYASHSGHRRTVGEGFL FVLSDAPRREQIRARVLQHSQW			
SNUT2_ヒ ト U4/U6.U5 トリ snRNP 関 連タンパ ク質 2	51	MSGRSKRESRGSTRGKRESESRGSSGR VKRERDREREPEAASSRGSPVRVKREF EPASAREAPASVVPFVRVKREREVD SEPEREVRAKNGRVDSEDRSRHCPYL DTINRSVLDFDFEKLCSISLSHINAYA CLVCGKYFQGRGLKSHAYIHSVQFSHH VFLNLHTLKFYCLPDNYEIIDSSLEDI TYVLKPTFTKQQIANLDKQAKLSRAYD GTTYLPGIVGLNNIKANDYANAVLQAL SNVPPLRNYFLEEDNYKNIKRPBGDIM FLLVQRFGEGLMRKLWNPRNFKAHVSPH EML QAVVLCSSKKTQITKQGDGVDFLSWFL NALHSALGGTKKKKTIVTDVFQGS MRIFTKKLPHPDLPAAEKEQLLNDEYQE TMVESTFMYLTLDLPTAPLYKDEKEQL IIPQVPLFNILAKFNGITEKEYKTYKE NFLKRFQLTKLPPYLIFCIKRFTKN FVEKNPTIVNFPITNVDLREYLSEEVQ AVHKNTTYDLIANIVHDGKPSSEGSYRI HVLHHGTGKWEYELQDLQVTDILPQMIT LSEAYIQWKRRDNDETNOQGA	163	LPGIVGLNNIKANDYANAVLQALS NVPPLRNYFLEEDNYKNIKRPBGD IMFLLVQRFGEGLMRKLWNPRNFKA HVSPHEMLQAVVLCSSKKTQITKQ GDGVDFLSWFLNALHSALGGTKKK KKTIVTDVFQGS MRIFTKKLPHPD LPAAEKEQLLNDEYQETMVESTF MYLTLDLPTAPLYKDEKEQLIIPQ VPLFNILAKFNGITEKEYKTYKEN FLKRFQLTKLPPYLIFCIKRFTKN NFFVEKNPTIVNFPITNVDLREYL SEEVQAVHKNTTYDLIANIVHDGK PSEGSYRIHVLHHGTGKWEYELQDL QVTDILPQMITLSEAYIQWKRRD	

【 0 2 4 6 】

【表 1 - 4 0】

[illegible]

【 0 2 4 7 】

40

50

UBP15_{-ヒ}
トユビキ
チンカル
ボキシル
末端ヒド
ロラーゼ
15

UBP15_ヒ トユビキ チンカル ボキシル 末端ヒド ロラーゼ 15	53	MAEGGAADLDTQSRSDIATLLKTSLRKG DTWYLVDSRWFKQWKYVGFDSWDKYQ MGDQNVYPGPIDNSGLLKDGDAQSLKE HLIDELDYILLPTEGWNKLVSWYTLME GQEPIARKVVEQGMFVKHCKVEVYLTE LKLCENGNMNNVVTRRFKADTIDTIE KEIRKIFSIPDEKETRLWNKYSNTFE PLNKPdstIQDAGLYQGQVLVIEQKNE DGTWPRGPSTPKSPGASNFSTLPKISP SSLSNNYNMNNRNVNKSNYCLPSYTA YKNYDYSEPGRNNEQPGLCGLSNLGN CFM NSAIQCLSNTPPLTEYFLNDKYQEELN FDNPLGMRGEIAKSYAELIKQMWSGKF SYVTPRAFKTQVGRFAPQFSGYQQQDC QELLAFLLDGLHEDLNRIKPKFYIQLK DADGRPKVVAEEAWENHLKRNDIIIV DIFHGLFKSTLVCPECAKISVTFDPFC YLTPLPLMKKERTLEVYLVRMDPLTKP MQYKVVVPKIGNILDCTALSALSGIP ADKMIVTDIYNHRFHRIFAMDENLSSI MERDDIYVFEININRTEDTEHVIIIPVC LREKFRHSSYTHHTGSSLFQGPFLMAV PRN NTEDKLYNLLLLRMCRYVKISTETEET EGSLHCCKDQNINGNGPNGIHEEGSPS EMETDEPDDESSQDQELPSENENSQSE DSVGGDNDSENGLCTEDTCKGQLTGHK KRLFTFQFNNLGNTDINYIKDDTRHIR FDDRQLRLDERSFLALDWDPLKKRYF DENAAEDFEKHESVEYKPPKKPFVKLK DCIELFTTKEKLGAEDPWYCPNCKEHQ QATKKLDLWSLPVVLVHLKRFYSRY MRDKLDTLVDFPINDLDMSEFLINPNA GPCRYNLIASVSNHYGGMGGGHYTAFAK NKD DGKWYYFDDSSVSTASEDQIVSKAAYV LFYQRQDTFSGTGFFPLDRETKGASAA TGIPLESDEDSNDNDNDIENENCMHTN	165	EQPGLCGLSNLGNTECFMNSAIQCL SNTPPLTEYFLNDKYQEELNFDNP LGMERGEIAKSYAELIKQMWSGKFS YVTPRAFKTQVGRFAPQFSGYQQQ DCQELLAFLLDGLHEDLNRIKPKP YIQLKDADGRPKVVAEEAWENHL KRNDIIIVDIFHGLFKSTLVCPEC AKISVTFDPFCYLTPLPLMKKERT LEVYLVRMDPLTKPMQYKVVVPKI GNILDCTALSALSGIPADKMIVT DIYNHRFHRIFAMDENLSSIMERD DIYVFEININRTEDTEHVIIIPVCL REKFRHSSYTHHTGSSLFQGPFLM AVPRNNTEDKLYNLLLLRMCRYVK ISTETEETEGSLHCCKDQNINGNG PNGIHEEGSPSEMETDEPDDESSQ DQELPSENENSQSEDSVGGDNDSE NGLCTEDTCKGQLTGHKKRLFTFQ FNNLGNTDINYIKDDTRHIRFDDR QLRLDERSFLALDWDPLKKRYF ENAAEDFEKHESVEYKPPKKPFVK LKDCIELFTTKEKLGAEDPWYCPN CKEHQQATKKLDLWSLPVVLVHL KRFYSRYMRDKLDTLVDFPINDL DMSEFLINPNAGPCRYNLIASVSNH YGGMGGGHYTAFAKNKDDGKWYYF DDSSVSTASEDQIVSKAAYVLFYQ RQD
--	-----------	---	------------	---

50

【表 1 - 4 2】

UBP29 ヒ トユビキ チンカル ボキシル 末端ヒド ローゼ 29	54	MISLKVCGFIQIWSQKTGMTKLKEALI ETVQRQKEIKLVVTFKSGKFIRIFQLS NNIRSVVLRHCKKRQSHLRRLTKNNVF LFIDKLSYRDAKQLNMFLDIIHQKNSQ QPMKSDDDWSVFESRNLKEIDKTSFY SICNKPSYQKMPLFMSKSPTHVKKGIL ENQGGKGQNTLSSDVQTNEDILKEDNP VPNKKYKTDLSKYIQSNRKNPSSLEDL EKDRDLKLGPSFNTNCNGNPNLDETVL ATQTLNAKNGLTSPLEPEHSQGDPRCN KAQVPLDSHSQQLQQGFPNLGNTCYMN AVL QSLFAIPSFADDLLTQGVWPWEYIPFEA LIMTLTQLLALKDFCSTKIKRELLGNV KKVISAVAEIFSGNMQNDAAHEFLGQCL DQLKEDMEKLNATLNTGKECGDENSSP QMHVGSAAATKVFCVPPVANFEFELQLS LICKACGHAVLKVEPNNYLSINLHQET KPLPLSIQNSLDLFFKEEELEYNCQMC KQKSCVARHTFSRSLRVLI IHLKRYSF NNAWLLVKNNEQVYIPKSLSLSSYCNE STKPPLPLSSAPVGKCEVLEVSQEMI SEINSPLTPSMKLTSESSDSLVLPEP DKN ADLQRFQRDCGDASQEQHQRDLENGSA LESELVHFRDRAIGKEKELPVADSLMDQ GDISLPVMYEDGGKLISPDTRLVEVH LQEVPPHPELQKYEKTNTFVEFNFDSDV TESTNGFYDCKENRIPEGSQGMAEQLQ QCIEESIIDEFLQQAPPPGVRKLDAQE HTEETLNQSTELRLQKADLNHLGALGS DNPGKNILDAENTRGEAKELTRNVKM GDPLQAYRLISVVSHIGSSPNSGHYIS DVYDFQKQAWFTYNDLCVSEISETKMQ EARLHSGYIFFYMHNGIFEELLRKAEN SRLPSTQAGVIPQGEYEGDSL YRPA	166	QLQQGFPNLGNTCYMNAVLQSLFA IPSFADDLLTQGVWPWEYIPFEALI MTLTQLLALKDFCSTKIKRELLGN VKKVISAVAEIFSGNMQNDAAHEFL GQCLDQLKEDMEKLNATLNTGKEC GDENSSPQMHVGSAAATKVFCVPPV ANFEFELQLSLICKACGHAVLKVE PNNYLSINLHQETKPLPLSIQNSL DLFFKEEELEYNCQMCQKSCVAR HTFSRSLRVLI IHLKRYSFNNAWL LVKNNEQVYIPKSLSLSSYCNEST KPPLPLSSAPVGKCEVLEVSQEM ISEINSPLTPSMKLTSESSDSLVL PVEPDKNADLQRFQRDCGDASQEQ HQRDLENGSALESELVHFRDRAIG EKELPVADSLMDQGDISLPVMYED GGKLISPDTRLVEVHLQEVPPH ELQKYEKTNTFVEFNFDSDVTESTN GFYDCKENRIPEGSQGMAEQLQQC IEESIIDEFLQQAPPPGVRKLDAQ EHTEETLNQSTELRLQKADLNHLG ALGSDNPGKNILDAENTRGEAKE LTRNVKMGDPLQAYRLISVVSHIG SSPNSGHYISDVYDFQKQAWFTYN DLCVSEISETKMQEARLHSGYIFF YMHN	10	20	30
--	----	--	-----	--	----	----	----

【 0 2 4 9 】

【表 1 - 4 3】

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 RSSEHIIHHIDLVRTTLRNHVFFRDY GAKQRELFYIILLAYSEYNPEVG YCRDL SHITALFLLYLPEEDAFWALVQLLASE RHS LPGAHPNGGTVQGLQDQGEHVVP KSQPKTMWHQDKEGLCGQCASLGCLLR NLIDGISLGLTLRLWDVYLVEGEQVLM PIT SIALKVQQKRLMKTSRCGLWARLRNQF FDTWAMNDDTVLKH LRASTK KLTRKQG DLPPPAKREQGSLAPRPVPASRGGKTL CKGYRQAPP GPPAQFQRN PICSASPPWA SRFSTPCPGGAVREDTYPVGTQGVPSL ALAQQGGPQGSWRFLWKSMRPLPTDLD IGGWFPHYDFEWSWVR AISQEDQLA TCWQAEHCGEVHNKDMSWPEEMSFTAN SSKIDRQKVPTKEGATGLSNLNTCFM NSSIQCVSNTQPLTQYFISGRHLYELN RTNPIGMKGHMAKCYGDLVQELWSGTQ KSV APLKLRRTI AKYAPKFDGFQQQDSQEL LAFLLDGLHEDLNRVHEKPYVELKDS GRPDWEVAAEAWDNHLRRNRSIIVDLF HGQLRSQVKCKTCGHISVRFPDNFLS LPLPMSYMDLEITVIKLDGTTVPYRG LRLNMDEKYTGLKKQLRDLCLNSEQI LLAEVHDSNIKNFPQDNQKVLSVSGF LCAFEIPVPSSPISASSPTQIDFSSSP STNGMFTLT TNGDLPKPIFIPNGMPNT VPCGTEKNFTNGMVNGHMPSLPDSPF TGYIIAVHRKMMRTELYFLSPQENRPS LFG MPLIVPCTVHTRKKDLYDAVWIQVSWL ARPLPPQEASIHAQDRDN CMGYQYPFT LRVQKDGNSCAWCPQYRFRCRGCKIDC GEDRAFIGNAYIAVDWHPTALHLRYQT SQERVVDKHESVEQSRRQAEPINLDS CLRAFTSEEEELGESEMYCCKTHCL ATKKLDLWRLPPFLIIHLKRFQFVNDQ WIKSQKIVRFLRESFDPSAFLVPRDPA LCQHKPLTPQGDELSKPRILAREVKKV DAQSSAGKEDMLLSKSPSSLSANISS PKGSPSSSRKSGTSCPSSKNSSPNSSP RTL GRSKGRLRLPQIGSKNKPSSSKNLDA SKENGAGQICELADALSRGHMRGGSQP ELVTPQDHEVALANGFLYEHEACGNGC GDGYSNGQLGNHSEEDSTDDQREDTHI KPIYNLYAISCHSGILSGGHYITYAKN PNCKWYCYNDSSCEELHPDEIDTDSAY ILFYEQQGIDYAQFLPKIDGKKMADTS STDEDESSEYKYSMLQ	167	KGATGLSNLNTCFMNSSIQCVSN TQPLTQYFISGRHLYELNRTNPIG MKGHMAKCYGDLVQELWSGTQKSV APLKLRRTI AKYAPKFDGFQQQDS QELLAFLDGLHEDLNRVHEKPYV ELKDS DGRPDWE VAAEAWDNHLRRNRSIIVDLFHGQ LRSQVKCKTCGHISVRFPDNFLSL PLPMSYMDLEITVIKLDGTTVPV YGLRLNMDEKYTGLKKQLRDLCL NSEQILLAEVHDSNIKNFPQDNQK VQLSVSGFLCAFEIPVPSSPISAS SPTQIDFSSSPSTNGMFTLT TNGD LPKPIFIPNGMPNTVPCGTEKNF TNGMVNGHMPSLPDSPFTGYIIAV HRKMMRTELYFLSPQENRPSLFGM PLIVPCTVHTRKKDLYDAVWIQVS WLARPLPPQEASIHAQDRDN CMGY QYPFTLRVVQKDGNSCAWCPQYRF CRGCKIDCGEDRAFIGNAYIAVDW HPTALHLRYQTSQERVVDKHESVE QSRRQAEPINLDSCLRAFTSEEE LGESEMYCCKTHCLATKKLDL WRLPPFLIIHLKRFQFVNDQWIKS QKIVRFLRESFDPSAFLVPRDPAL CQHKPLTPQGDELSKPRILAREVK KVDAQSSAGKEDMLLSKSPSSLSA NISSSPKSPSSSRKSGTSCPSSK NSSPNSSPRTLGRSKGRLRLPQIG SKNKPSSSKNLDA SKENGAGQIC ELADALSRGHMRGGSQP ELVTPQD HEVALANGFLYEHEACGNGCGDGY SNGQLGNHSEEDSTDDQREDTHI PIYNLYAISCHSGILSGGHYITYA KNPNCKWYCYNDSSCEELHPDEID TDSAYILFYEQQG	10
--	----	---	-----	---	--

【0250】

【表 1 - 4 4】

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	MAWVKFLRKPGGNLGKVYQPGSMLS LA PTKGLLNEPGQNSCFLNSAVQVLWQ LD IFRRSLRVLTGHVCQGDACIFCALKTI FAQFQHSREKALPSDNIRHALAESFKD EQRFLGLMDDAAECFENMLERIHFI VPSRDADMCTSKSCITHQKFAMTLYEQ CVCRCSCGASSDPLPFTEFVRYISTTAL CNEVERMLERHERFKPEMFAELLQAAN TTDDYRKCPNSCGQKIKIRRVLMNCPE IVTIGLVWDSEHSDLTEAVVRNLATHL YLPGLFYRVTDENAKNSELNLVGMICY TSQ HYCAFAFHTKSSKWVFFDDANVKEIGT RWKDVVSKCIRCHFQPLLLFYANPDGT AVSTEDALRQVISWSHYKSVAENMGCE KPVIIKSDNLKENGFGDQAKQRENQKF PTDNISSSNRSHSHTGVGKGPAKLSHI DQREKIKDISRECALKAIEQKNLLSSQ RKDLEKGQRKDLGRHRDLVDEDLSHFQ SGSPAPNGFGKQHGNPHLYHSQGKGSY KHDRVVPQSRASAQIISSSKSQILAPG EKITGKVKSDNGTGYDSDSSQDSRDRG NSCDSSSKSRNRGWKPMRETLNVDSE SES EKRQHSPRHKPNISNPKSSKDPFSFN WPKENPKQKGLMTIYEDEMKEIGSRS SLESNGKGAENKGLVEGKVHGDNWQM QRTESGYESSDHISNGSTNLDSPVIDG NGTVMDISGVKETVCFSDQITTSNLNK ERGDCTSLQSQHHLEGFRKELRNLEAG YKSHEFHPESHLQIKNHLIKRSHVHED NGKLPSSSLQIPKDHNAHEHIHQSD E QKLEKPNECKFSEWLNIENTERTGLPF HVDNSASGKRVNSNEPSSLWSSHLRTV GLKPETAPLIQQQNIMDQCYFENSLST ECI IRSASRSDGCQMPKLCQNLPPPLPPK KYAITSVPQSEKSESTPDVKLTEVFKA TSHLPKHSLSTASEPSLEVSTHMNDER HKETFQVRECFGNTPNCPSSSSTNDFQ ANSGAIDAFQPELDSISTCPNETVSL TTYFSVDSCMTDTYRLKYHQRPKLSFP ESSGFCNNSLS	168	APTKGLLNEPGQNSCFLNSAVQVL WQLDIFRRSLRVLTGHVCQGDACI FCALKTIFAQFQHSREKALPSDNI RHALAESFKDEQRFQGLMDDAAE CFENMLERIHFIHIVPSRDADMCTS KSCITHQKFAMTLYEQCVCRCSCGA SSDPLPFTEFVRYISTTALCNEVE RMLERHERFKPEMFAELLQAANTT DDYRKCPNSCGQKIKIRRVLMNCPE EIVTIGLVWDSEHSDLTEAVVRNL ATHLYLPGLFYRVTDENAKNSELN LVGMICYTSQHYCAFAFHTKSSKW VFFDDANVKEIGTRWKDVVSKCIR CHFQPLLLFYANPDGTAVSTEDAL RQVISWSHYKSVAENMGCEKPVII KSDNLKENGFGDQAKQRENQKFPT DNISSSNRSHSHTGVGKGPAKLSH IDQREKIKDISRECALKAIEQKNL LSSQRKDEKGQRK	10
		20			
		30			

10

20

30

UBP5_ヒ
トユビキ
チンカル
ボキシル
末端ヒド
ロラーゼ 5

UBP5_ヒ トユビキ チンカル ボキシル 末端ヒド ロラーゼ 5	58	MAELSEEALLSVLPTIRVPKAGADR VH K DECAFSFDTP ESEGGLYICMNTFLGFG KQYVERHFNKTGQRVYLHLRRTRRPKE EDPATGTGDPPRKKPTRLAIGVEGGFD LSEEKFELDEDEVKIVILPDYLEIARDG LGGLPDIVRDRVTS AVEALLSADSASR KQEVQAWDGEVRQVSKHAFSLKQLDNP ARIPPCGWKCSKCDMRENLWNLTDGS ILCGRRYFDGSGGNNHAVEHYRETGY P LAVKLGITITPDGADVSYDEDDMVLD P SLAEHLSHF GIDMLKMQKTDKTMTELE IDM NQRIGEWELIQESGVPLKPLFGPGYT G IRNLGNSCYLNSVVQVLF SIPDFQRKY VDKLEKIFQNAPTDPTQDFSTQVAKLG HGLLSGEYSKPVPESGDGERVPEQKEV QDGIAPRMFKALIGKGHP EFSTNRQQD AQEFFLHLINMVERNCRSSENPN EVFR FLVEEKIKCLATEKVKYTQRVDYIMQL PVPMDAALNKEELLE YEEKKRQAE EEEK MALPELVRAQVPFSSCLEAYGAPEQVD DFWSTALQAKSVAVKTTRFASF PDYLV IQIKKFTFGLDWVPKKLDVSIEMPEEL DIS QLRGTGLQPGEEELPDIAPPLVTPDEP KGSLGFYGNEDSFCSPHFSSPTSPM LDESVI IQLVEMGFPM DACRKAVYYTG NSGAEAAMNWVMSHMDPDFANPLILP GSSGPGSTSAAADPPPEDCVTTIVSMG FSRDQALKALRATNNSLERAVDWIFSH IDDLDAEAAMDISEGRSAADSISESVP VGPVKVRDGP GKYQLFAFISHMGTSTMC GHYVCHIKKEGRWVIYNDQKVCASEKP PKDLGYIIFYQRVAS
	170	FGPGYTGIRNLGNSCYLNSVVQVL FSIPDFQRKYVDKLEKIFQNAPTD PTQDFSTQVAKLG HGLLSGEYSK P VPESGDGERVPEQKEVQDGIAPRM FKALIGKGHP EFSTNRQQDAQEFF LHLINMVERNCRSSENPN EVFRFL VEEKIKCLATEKVKYTQRVDYIMQ LPVPMDAALNKEELLE YEEKKRQA EEEKMALPELVRAQVPFSSCLEAY GAPE QVDDFWSTALQAKSVAVKTTRFAS FPDYLV IQIKKFTFGLDWVPKKLD VSIEMPEELDISQLRGTGLQPGEE ELPDIAPPLVTPDEPKGSLGFYGN EDEDSFCSPHFSSPTSPMLDES VI IQLVEMGFPM DACRKAVYYTGNSG AEAAMNWVMSHMDPDFANPLILP GSSGPGSTSAAADPPPEDCVTTIV SMGFSRDQALKALRATNNSLERAV DWIFSHIDDLDAEAAMDISEGRSA ADSISESVPVGPVKVRDGP GKYQLF AFISHMGTSTMC GHYVCHIKKEGR WVIYNDQKVCASEKPPKDLGYIIFY YQRVA

【 0 2 5 3 】

【表 1 - 4 7】

UBP25 ヒ トユビキ チンカル ボキシル 末端ヒド ロラーゼ 25	59	MTVEQNVLQQSAAQKHQQTFLNQLREI TGINDTQILQQALKDSNGNLELAVAF TAKNAKTPQQEETTYQTALPGNDRI SVGSQADTNVIDLTGDDKDDLQRAIAL SLAESNRAFRETGITDEEQAISRVLEA SIAENKACLKRTPTVWRDSRNPYDRK RQDKAPVGLKNGVNTCWFSAVIQSLFN LLEFRRLVLNYKPPSNAQDLPRNQKEH RNLPMRELRYLFALLVGTRKRYVDPS RAVEILKDAFKSNDSSQQQDVSEFTHKL LDWLEDAFQMKAEETDEEKPKNPMVE LFY GRFLAVGVLEGKKFENTEMFGQYPLQV NGFKDLHECLEAAMIEGEIESLHSENS GKSGQEHWFTELPPVLTFFELSRFEFNQ ALGRPEKIHNKLEFPQVLYLDHYMHRN REITRIKREEIKRLKDYLTVLQQRLE YLSYGSGPKRFPLVDVLQYALEFASSK PVCTSPVDDIDASSPSPSGIPSQTLPS TTEQQGALSSELPSTSPSSVAAISSRS VIHKPFTQSRIPDLPMHPAPRHITEE ELSVLESCLHRWRTEIENDTRDLQESI SRIHRTIELMYSDKSMIQVPYRLHAVL VHE GQANAGHYWAYIFDHRESRWMKYNDIA VTKSSWEELVRDSFGGYRNASAYCLMY INDKAQFLIQEEFNKETGQPLVGIETL PPDLRDFVEEDNQRFKEKELEEWDAQLA QKALQEKLLASQKLRESETSVTTAQAA GDPEYLEQPSRSDFSKHLKEETIQIIT KASHEHEDKSPETVLQSAIKLEYARLV KLAQEDTPPETDYRLHHVVVYFIQNQA PKKIIIEKTLLEQFGDRNLSFDERCHNI MKVAQAKLEMIKPEEVNLEEYEEWHQD YRKFRETMYLIIGLENFQRESYIDSL LFL ICAYQNNKELLSKGLYRGHDEELISHY RRECLLKLNEQAALFESGEDREVNG LIIMNEFIVPFLPLLLVDEMEEKDILA VEDMRNRWC SYLGQEMEPHLQEKLTD LPKLLDCSMEIKSFHEPPKLPSYS THELCERFARIMLSLSRTPADGR	KAPVGLKNGVNTCWFSAVIQSLFN LLEFRRLVLNYKPPSNAQDLPRNQ KEHRNLPFMRELRYLFALLVGTRK KYVDPSRAVEILKDAFKSNDSSQQQ DVSEFTHKLLDWLEDAFQMKAEET TDEEKPKNPMVELFYGRFLAVGVL EGKKFENTEMFGQYPLQVNGFKDL HECLEAAMIEGEIESLHSENSGKS GQEHWFTELPPVLTFFELSRFEFNQ ALGRPEKIHNKLEFPQVLYLDHYM HRNREITRIKREEIKRLKDYLTVL QQRLERYLSYGSGPKRFPLVDVLQ YALEFASSKPVCTSPVDDIDASSP PSGSIPSQTLPTTEQQGALSSEL PSTSPSSVAAISSRSVIHKPFTQS RIPDLPMHPAPRHITEEELSVE SCLHRWRTEIENDTRDLQESISRI HRTIELMYSDKSMIQVPYRLHAVL VHEGQANAGHYWAYIFDHRESRWM KYNDIAVTKSSWEELVRDSFGGYR NAS	10 <
---	----	--	--	---

UBP33_ヒ
トユビキ
チンカル
ボキシル
末端ヒド
ロラーゼ
33

UBP33_ヒ トユビキ チンカル ボキシル 末端ヒド ローゼ 33	60	MTGNSNSHITILTILKVLPHFESLGKQEK IPNKMSAFRNHCPHLDSVGEITKEDLI QKSLGTCQDCKVQGPNLWACLENRCSY VGCGESQVDHSTIHSQETKHYLTVNLT TLRVWCYACSKVEFLDRKLTQPSLPH VRQPHQIQENSVQDFKIPSNNTTLKTPL VAVFDDLDIEADEEDELRRAGLTGLKN IGNTCYMNAALQALSNCPPLTQFFLDC GGLARTDKKPAICKSYLKLMTTELWHKS RPGSVVPTTLFQGIKTVNPTFRGYSQQ DAQEFRLCLMDLLHEELKEQVMEVEED PQT ITTEETMEEDKSQSDVDFQSCESCNS DRAENENGSRCFSEDNNETTMLIQDDE NNSEMSKDWQKEKMCNKINKVNSEGEF DKDRDSISETVDLNNQETVKVQIHSRA SEYITDVHSNDLSTPQILPSNEGVPNPR LSASPPKSGNLWPGLAPPHKKAQSASP KRKKQHKKYRSVISDIFDGTIISSVQC LTCDRVSVTLETQDLSLPIPGKEDLA KLHSSSHPTSIVKAGSCGEAYAPQGW AFFMEYVKRFVWSCVPSWFWGPVVTLO DCLAAFFARDELKGDNMYSCEKCKKLR NGV KFCKVQNFPEILCIHLKRFRHELMFST KISTHVSFPLEGLDLQPFLLAKDSPAQI VTYDLLSVICHGHTASSGHYIAYCRNN LNNLWYEFDDQSVTEVSESTVQNAEAY VLFYRKSSSEEAQKERRRISNLLNIMEP SLLQFYISRQWLNKFKTFAEPGPISNN DFLCIHGGVPPRKAGYIEDLVMLPQN IWDNLYSRYGGGPAVNHLIICHTCQIE AEKIEKRRKTELEIFIRLNRAFQKEDS PATFYCISMQWFWREWESFVKGKGDP GPIDNTKIAVTKCGNVMLRQGADSGQI SEETWNFLQSIYGGGPEVILRPPVVHV DPDILQAEKIEVETRSL	171	ARGLTGLKNIGNTCYMNAALQALS NCPPLTQFFLDCGGLARTDKKPAI CKSYLKLMTTELWHKSRPGSVVPTT LFQGIKTVNPTFRGYSQQDAQEFL RCLMDLLHEELKEQVMEVEEDPQT ITTEETMEEDKSQSDVDFQSCESC SNSDRAENENGSRCFSEDNNETTML LIQDDENNSEMSKDWQKEKMCNKI NKVNSEGEFDDKDRDSISETVDLNN QETVKVQIHSRASEYITDVHSNDL STPQILPSNEGVPNRLSASPCKSG NLWPGLAPPHKKAQSASPKRKKQH KKYRSVISDIFDGTIISSVQCLTC DRVSVTLETQDLSLPIPGKEDLA KLHSSSHPTSIVKAGSCGEAYAPQ GWIAFFMEYVKRFVWSCVPSWFWG PVVTLODCLAAFFARDELKGDNMY SCEKCKKLRLNGVKFCKVQNFPEIL CIHLKRFRHELMFSTKISTHVSFP LEGLDLQPFLLAKDSPAQIVTYDLL SVICHGHTASSGHYIAYCRNNLNN LWYEFDDQSVTEVSESTVQNAEAY VLFYRKSS
--	----	--	-----	--

【 0 2 5 5 】

10

20

30

40

50

UBP21_ヒ トユビキ チンカル ボキシル 末端ヒド ロラーゼ 21	61	MPQASEHRLGRTREPPVNIQPRVGSKL PFAPRARSKERRNPASGPNPMLRPLPP RPGLPDERLKKLELGRGRTSGPRPRGP LRADHGVPLPGSPPTVALPLPSRTNL ARSKSVSSGDLRPMGIALGGHRTGEL GAALSRLALRPEPPTLRRSTSLRRLGG FFGPPTLFSIRTEPPASHGSFHMISAR SSEPFYSDDKMAHHTLLLGS GHVGLRN LGNTCFLNAVLQCLSSTRPLRDFCLRR DFRQEVPGGGRAQELTEAFADVIGALW HPDSCEAVNPTRFRAVFQKYVPSFSGY SQQ DAQEFLKLLMERLHLEINRRGRRAPPI LANGPVSPPPRRGGALLEEPELSDDDR ANLMWKRYLEREDSKIIVDLFVGQLKSC LKCQACGYRSTTFEVFCDLSLPIPKKG FAGGKVSRLDCFNLFTEKEEELESENAP VCDRCRQKTRSTKKLTVQRFPRILVLH LNRFSASRGSIKKSSVGVDFFPLQRLSL GDFASDKAGSPVYQLYALCNHSGSVHY GHYTALCRCQTGWHVYNDSRVSPVSEN QVASSEGYVLFYQLMQEPPRCL	172	LGSGHVGLRNGLGNTCFLNAVLQCL SSTRPLRDFCLRRDFRQEVPGGGRA AQELTEAFADVIGALWHPDSCEAV NPTRFRAVFQKYVPSFSGYSQQDA QEFLKLLMERLHLEINRRGRRAPP ILANGPVSPPPRRGGALLEEPELS DDDRANLMWK RYLEREDSKIIVDLFVGQLKSCCLKC QACGYRSTTFEVFCDLSLPIPKKG FAGGKVSRLDCFNLFTEKEEELESE NAPVCDRCRQKTRSTKKLTVQRF RILVLHLNRFSAASRGSIKKSSVG VDFPLQRLSLGDFASDKAGSPVYQ LYALCNHSGSVHYGHYTALCRCQTG WHVYNDSRVSPVSENQVASSEGYV LFYQLMQ	10
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	MGDDSLYLGGEWQFNHFSKLTSSRPDA AFAEIQRSTSLPEKSPLSSETRVDLCDD LAPVARQLAPREKLPLSSRRPAAVGAG LQNMGNTCYENASLQCLTYTLPLANYM LSREHSQTCQRPKCCMLCTMQAHITWA LHSPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDVH EFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHHSKD TTLIHQIFGGCWRSQIKCLHCHGISDT FDPYLDIALDIQAAQSVKQALEQLVKP EELNGENAYHCGLCLQRAPASNTLT LH TSAKVLILVLKRFSDVAGNKLAKNVQY PEC LDMQPYMSQQNTGPLVYVLYAVLVHAG WSCHDGYFYFSYVKAQEGQWYKMDDAEV TVCSITSVLSQQAYVLFYIQKSEWERH SESVSRGREPRALGAEDTDRPATQGEL KRDHPCLOVPELDEHLVERATEESTLD HWKFPQEONKMKPEFNVRKVEGTLPPN VLVIHQSKYKCGMKNNHPEQQSSLLNL SSMNSTDQESMNTGTLASLQGRTRRSK GKNKHSKRSLLVQ	173	AVGAGLQNMGNTCYENASLQCLTY TLPLANYMLSREHSQTCQRPKCCM LCTMQAHITWALHSPGHVIQPSQA LAAGFHRGKQEDVHEFLMFTVDAM KKACLPGHKQVDHHSKDTTLIHQI FGGCWRSQIKCLHCHGISDTFDPY LDIALDIQAAQSVKQALEQLVKPE ELNGENAYHCGLCLQRAPASNTLT LHTSAKVLILVLKRFSDVAGNKLAK NVQYPECLDMQPYMSQQNTGPLV YVLYAVLVHAGWSCHDGYFYFSYV KAQEGQWYKMDDAEVTVCSTSVLS QQAYVLFYIQKS	30

【表 1 - 5 0】

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	MEDDSL YLGGEWQFNHFSKLTSSRPDA AF AEI QRTSLPEKSP LSCETRV D L CDD LAPVARQLAPREKLP LSSRRPAAVGAG LQNMGNTCYVNASLQCLTYTPPLANYM LSREHSQTCHRHKGCM LCTMQAHITRA LHNPGHVIQPSQAL AAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKACLP GHKQVDHHSKD TTLIHQIFGGYWRSQIKCLHCHGISDT FDPYLDIALDIQAAQSVQQALEQLVKP EELNGENAYHCGVCLQ RAPASKTLTLH TSAKVLILVLKRFSDVTGNKIAKNVQY PECLDMQPYMSQPNTG PLVYVLYAVLV HAGWSCHNGHYFSYVKAQEGQWKMD AEVTASSITSVLSQQAYVLFYIQKSEW ERHSESVSRGREPRALGAEDTDRRATQ GELKRDHPCLQAPELDEHLVERATQES TLDHWKFLQE QNKTKPEFNVRKVEGTL PPDVLVIHQSKYKCGMKNHHPEQQSSL LNLSTTPTHQESMNTGT LASLRGRAR RSKGKNKHSKRALLVCQ	174	AVGAGLQNMGNTCYVNASLQCLTY TPPLANYMLSREHSQTCHRHKGCM LCTMQAHITRALHNP GHVIQPSQA LAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAM KKACLP GHKQVDHHSKD TTLIHQI FGGYWRSQIKCLHCHGISDT FDPY LDIALDIQAAQSVQQALEQLVKP EELNGENAYHCGVCLQ RAPASKTLT LHTSAKVLILVLKRFSDVTGNKIA KNVQYPECLDMQPYMSQPNTG PLV YVLYAVLVHAGWSCHNGHYFSYV KAQEGQWKMDDAEVTASSITSVLS QQAYVLFYIQKS	10
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 GPEQFPVNEHYFGLVNFNTCYCNSVL QALYFCRPFREKV LAYKSQPRKKESLL TCLADLFHSIATQKKKVGVI PPKKFIT RLRKENELFDNYMQQDAHEFLNYLLNT IADILQEERKQEKQNGRLPNGNIDNEN NNSTPDPTWVHEIFQGTLTNETRCLTC ETISSKDEDFLDLSVDVEQNTSITHCL RGFSNTETLTCSEYKYCEECRSKQEAH KRMKVKKLPMILALHLKRFKYMDQLHR YTKLSYRVVFPLELRLFNTSGDATNPD RMY DLVAVVVHCGSGPNRGHYIAIVKSHDF WLLFDDDDIVEKIDAQAIEEFYGLTSDI SKNSESgyILFYQSRD	175	EHYFGLVNFNTCYCNSVLQALYF CRPFREKV LAYKSQPRKKESLLTC LADLFHSIATQKKKVGVI PPKKFI TRLRKENELFDNYMQQDAHEFLNY LLNTIADILQEERKQEKQNGRLPN GNIDNENNNSTPDPTWVHEIFQGT LTNETRCLTCETISSKDEDFLDLS VDVEQNTSITHCLRGFSNTETLCS EYKYCEECRSKQEAHKRMKVKKL PMILALHLKRFKYMDQLHRYTKLS YRVVFPLELRLFNTSGDATNPD YDLVAVVVHCGSGPNRGHYIAIVK SHDFWLLFDDDDIVEKIDAQAIEEF YGLTSDISKNSESgyILFYQSR	20
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	MEEDSL YLGGEWQFNHFSKLTSSRPDA AF AEI QRTSLPEKSP LSCETRV D L CDD LAPVARQLAPREKLP LSNRRPAAVGAG LQNMGNTCYVNASLQCLTYTPPLANYM LSREHSQTCHRHKGCM LCTMQAHITRA LHNPGHVIQPSQAL AAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKACLP GHKQVDHHSKD TTLIHQIFGGYWRSQIKCLHCHGISDT FDPYLDIALDIQAAQSVQQALEQLVKP EELNGENAYHCGVCLQ RAPASKMLTLL TSAKVLILVLKRFSDVTGNKIAKNVQY PEC LDMQPYMSQPNTG PLVYVLYAVLVHAG WSCHNGHYFSYVKAQEGQWKMDDAEV TASSITSVLSQQAYVLFYIQKSEWERH SESVSRGREPRALGAEDTDRRATQ GEL KRDHPCLQAPELDEHLVERATQESTLD HWKFLQE QNKTKPEFNVRKVEGTLPPD VLVIHQSKYKCGMKNHHPEQQSSLLKL SSTTPTHQESMNTGT LASLRGRARRSK GKNKHSKRALLVCQ	176	AVGAGLQNMGNTCYVNASLQCLTY TPPLANYMLSREHSQTCHRHKGCM LCTMQAHITRALHNP GHVIQPSQA LAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAM KKACLP GHKQVDHHSKD TTLIHQI FGGYWRSQIKCLHCHGISDT FDPY LDIALDIQAAQSVQQALEQLVKP EELNGENAYHCGVCLQ RAPASKMLT LLTSAKVLILVLKRFSDVTGNKIA KNVQYPECLDMQPYMSQPNTG PLV YVLYAVLVHAGWSCHNGHYFSYV KAQEGQWKMDDAEVTASSITSVLS QQAYVLFYIQKS	30

10

20

30

40

【0 2 5 7】

【表 1 - 5 1】

UBP20_ヒ トユビキ チンカル ボキシル 末端ヒド ロラーゼ	66	MGDSRDLCPHLDSIGEVTKEDLLKSK GTCQSCGVTGPNLWACLQVACPYVGCG ESFADHSTIHAQAKKHNLTVNLTTFRL WCYACEKEVFLEQRLAAPLLGSSSKFS EQDSPPPSHPLKAVPIA VADEGESESE DDDLKPRGLTGMKNLGNSCYMNAALQA LSNCPPLTQFFLECGGLVRTDKKPALC KSYQKLVSEVWHKKRPSYVPTSLSHG IKLVNPMFRGYAQQDTQEFRLCLMDQL HEELKEFPVVATVALTEARDSSDSDTDE KREGDRSPSEDEFSLCDSSSDRGECDG QGR GGGSSQAETELLIPDEAGRAISEKERM KDRKFSWGQQRNTSEQVDEADVDVTAM AALDDQPAEAQPPSPRSSSPCPTPEPD NDAHLRSSSRPCSPVHHHEGHAKLSSS PPRASPVRRMAPSYVLKKAQVLSAGSRR RKEQRYRSVISDIFDGSILSLVQCLTC DRVSTTVETVFQDLSLPIPGKEDLAKLH SAIYQNVPAKPGACGDSYAAQGWLAIFI VEYIRRFVVSCTPSWFVGPVVTLEDCL AAFFAADELKGDNMYSCEKCKLRNGV KYCKVLRLEILCIHLKFRHEVMYSF KIN SHVSFPLEGLDLRPFLAKECTSQITTY DLLSVICHHGHTAGSGHYIAYCQNVING QWYEFDDQYVTEVHETVVQNAEGYVLF YRKSSEEAMRERQQVVS LAAMREPSLL RFYVSREWLNKFNTFAEPGPITNQTF CSHGGIPPHKYHYIDDLVILPQNVWE HLYNRFGGPAVNHLVCSICQVEIEA LAKRRRIEIDTFIKLNKAFQAEESPGV IYCISMQWFREWEAFVKGDNEPPGPI DNSRIAQVKGSGHVQLKQGADYGOISE ETWTYLNLSLYGGGPEIAIRQSVAPQLG PENLHGEQKIEAETRAV	177	PRGLTGMKNLGNSCYMNAALQALS NCPPLTQFFLECGGLVRTDKKPAL CKSYQKLVSEVWHKKRPSYVPTS LSHGKLVNPMFRGYAQQDTQEF RCLMDQLHEELKEFPVVATVALTEA RDSDDSDTDEKREGDRSPSEDEF SCDSSSDRGECDGQGRGGGSSQAE TELLIPDEAGRAISEKERMKDRKF SWGQQRNTSEQVDEADVDVTAMAA LDDQ PAEAQPPSPRSSSPCPTPEPDNDA HLRSSSRPCSPVHHHEGHAKLSSS PPRASPVRRMAPSYVLKKAQVLSAG SRRRKEQRYRSVISDIFDGSILSL VQCLTCDRVSTTVETVFQDLSLPI GKEDLAKLHSAIYQNVPAKPGACG DSYAAQGWLAIFIVEYIRRFVVSCT PSWFVGPVVTLEDCLAAFFAADEL KGDNMYSCEKCKLRNGV KYCKVLR LEILCIHLKFRHEVMYSF KIN SHVSFPLEGLDLRPFLAKECTSQI TTYDLLSVICHHGHTAGSGHYIAYC QNVINGQWYEFDDQYVTEVHETVV QNAEGYVLFYRKSS	10
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 FPINEHYFGLVNFNGNTCYCNSVLQALY FCRPFRENVLAYKAQKKKENLLTCLA DLFHSIATQKKKVGVI PPKKFISRLRK ENDLFDNYMQQDAHEFLNYLLNTIADI LQEEKKQEKQNGKLKNGMNEPAENNK PELTWVHEIFQGTLTNETRCLNCETVS SKDEDFDLDSVDVEQNTSITHCLRDFS NTETLCSEQKYCYCETCCSKQEAQKRM VKKLPMILALHLKRFKYMEQLHRYTKL SYRVVFPLELRLFNTSSDAVNLD RMYD LVA VVVHCGSGPNRGHYITIVKSHGFWLLF DDDIV EKIDAQAIEEFYGLTSDISKNS ESGYILFYQSRE	178	EHYFGLVNFNGNTCYCNSVLQALYF CRPFRENVLAYKAQKKKENLLTCL LADLFHSIATQKKKVGVI PPKKFI SRLRKENDLFDNYMQQDAHEFLNY LLNTIADILQEEKKQEKQNGKLK GNMNEPAENNKPELTWVHEIFQGT LTNETRCLNCETVSSKDEDFDLDS VDVEQNTSITHCLRDFSNTETLCS EQKYCYCETCCSKQEAQKRM RVKKL PMILALHLKRFKYMEQLHRYTKLS YRVVFPLELRLFNTSSDAVNLD R YDLVAVVHCGSGPNRGHYITIVK SHGFWLLFDDDIV EKIDAQAIEEF YGLTSDISKNSESGYILFYQSR	30

40

【0 2 5 8】

【表 1 - 5 2】

CYLD_ヒ トユビキ チンカル ボキシル 末端ヒド ロラーゼ CYLD	68	MSSGLWSQEKVTSFYWEERIFYLLLQE CSVTDKQTQKLLKVPKGSIGQYIQDRS VGHSRIPSAKGKKNQIGLKILEQPHAV LFVDEKDVVEINEKFTELLAITNCEE RFSLFKNRNLRSKGLQIDVGCPVKVQL RSGEEKFPGVVRFRGPLLAERTVSGIF FGVELLEEGRGQGFTDGVYQGKQLFQC DEDCGVFVALDKLELIEDDDTALESY AGPGDTMQVELPPLEINSRVSLKVGET IESGTVIFCDVLPGESLGYFVGVDMD NPIGNWDGRFDGVQLCSFACVESTILL HIN DIIPALSESVTQERRPPKLAFMSRGVG DKGSSSHNPKATGSTSDPGNRNRSEL FYTLNGSSVDSQPQSKSNTWYIDEVA EDPAKSLTEISTDFDRSSPPLQPPPVN SLTTENRFHSLPFSLTKMPNTNGSIGH SPLSLSAQSVMEELNTAPVQESPLAM PPGNSHGLEVGSLAEVKENPPFYGVIR WIGQPPGLNEVLAGLELEDECAGCTDG TFRGTRYFTCALKKALFVKLKSCRPS RFASLQPVSNQIERCNSLAFGGYLSEV VEENTPPKMEKEGLEIMIGKKKGIQGH YNS CYLDSTLFLCLFAFSSVLDTVLLRPKEK NDVEYYSETQELLRTEIVNPLRIYGYV CATKIMKLRKILEKVEAASGFTSEEK PEEFLNLFHHILRVEPLLKIRSAGQK VQDCYFYQIFMEKNEKVGVPPTIQQLLE WSFINSNLKFAEAPSCLIIQMFRFGKD FKLFKKIFPSLELNITDLEDTPRQCR ICGGLAMYECRECYDDPDISAGKIKQF CKTCNTQVHLHPKRLNHKYNPVS LPDWDWRHGCIPQNMELFAVLCIETS HYVAFVKYGKDDSAWLFFDSMADR DGGQNGFNIPQVTPCEVGEYLM SLEDLHSLDSRRIQGCARRLLC DAYMCMYQSPTMSLYK	179	GKKKGIQGHYNSCYLDSTLFLCLFA FSSVLDTVLLRPKEKNDVEYYSET QELLRTEIVNPLRIYGYVCATKIM KLRKILEKVEAASGFTSEEKDP EEFLNLFHHILRVEPLLKIRSAGQK VQDCYFYQIFME KNEKVGVPPTIQQLLEWSFINSNLK FAEAPSCLIIQMFRFGKDFKLFKK IFPSLELNITDLEDTPRQCRICG GLAMYECRECYDDPDISAGKIKQF CKTCNTQVHLHPKRLNHKYNPVS LPDWDWRHGCIPQNMELFAVLCIETS HYVAFVKYGKDDSAWLFFDSMADR DGGQNGFNIPQVTPCEVGEYLM SLEDLHSLDSRRIQGCARRLLC DAYMCMYQSPT	10
					20

【0 2 5 9】

【表 1 - 5 3】

UBP16_ヒ トユビキ チンカル ボキシル 末端ヒド ロラーゼ 16	69 MGKKRTKGKTVPIDDSETLEPVCRHI RKGLEQGNLKKALVNVEWNICQDCKTD NKVKDKAEEETEEKPSVWLCLKCGHQG CGRNSQEQHALKHLYLTPRSEPHCLVLS LDNWSVWCYVCDNEVQYCSSNQLGQVV DYVRKQASITTPKPAEKDNGNIELENK KLEKESKNEQEREKKENMAKENPPMNS PCQITVKGLSNLGNTCFFNAVMQNLSQ TPVLRELLKEVKMSGTIVKIEPPDLAL TEPLEINLEPPGPLTLAMSQFLNEMQE TKKGVVTPKELFSQVCKKAVRFKGYQQ QDS QELRLYLLDGMRAEEHQVRVSKGILKAF GNSTEKLDEELKNKVVDYEEKKSMPSF VDRIFFGELTSMIMCDQCRTVSLVHES FLDLSLPVLDDQSGKKS VNDKNLKKTV EDEDQDSEEEKDNDSYIKERSDIPSGT SKHLQKKAKKQAKKQAKNQRRQQKIQG KVLHLNDICTIDHPEDSEYEAEMSLQG EVNIKSNHISQEGVMHKEYCVNQDLN GQAKMIESVTDNQKSTEEVDMKNINMD NDLEVLTSPTNRNLNGAYLTEGSNGEV DISNGFKNLNLNAALHPDEINIEILND SHT PGTKVYEVVNEDPETAFACTLANREVN TDECSIQHCLYQFTRNEKLRDANKLLC EVCTRRQCNGPKANIKGERKHVYTNAK QQMLISLAPPVLTLLHLKRFQQAGFNLR KVNKHIKFPEILDAPFCTLKCKNVAE ENTRVLYSLYGVVEHSGTMRS GHYTAY AKARTANSHLSNLVLHGDI PQDFEMES KGQWFHISDTHVQAVPTTKVLNSQAYL LFYERIL	180 ITVKGLSNLGNTCFFNAVMQNLSQ TPVLRELLKEVKMSGTIVKIEPPD LALTEPLEINLEPPGPLTLAMSQF LNEMQETKKGVVTPKELFSQVCKK AVRFKGYQQQDSQELRLYLLDGMR AEEHQVRVSKGILKAFGNSTEKLDE ELKNKVVDYEEKKSMPSFVDRIFFG GELTSMIMCDQCRTVSLVHESFLD LSLPVLDDQSGKKS VNDKNLKKTV EDEDQDSEEEKDNDSYIKERSDIP SGTSKHLQKKAKKQAKKQAKNQRR QQKIQGKVLHLNDICTIDHPEDSE YEAEMSLQGEVNIKSNHISQEGVM HKEYCVNQDLNGQAKMIESVTDN QKSTEEVDMKNINMDNDLEVLTS PTRNLNGAYLTEGSNGEVDISNGF KNLNLNAALHPDEINIEILNDSHT PGTKVYEVVNEDPETAFACTLANRE VFNTDECSIQHCLYQFTRNEKLRD ANKLLCEVCTRRQCNGPKANIKGE RKHVYTNAKQMLISLAPPVLTLLH LKRQQAGFNLRKVNKHIKFPEIL DLAPFCTLKCKNVAEENTRVLYSL YGVVEHSGTMRS GHYTAYAKARTA NSHLSNLVLHGDI PQDFEMESKGQ WFHISDTHVQAVPTTKVLNSQAYL LFYERIL
---	--	---

10

20

30

40

50

【 0 2 6 0 】

【表 1 - 5 4】

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	MKCVFVTVGTTSFDDLIACVSAPDSLQ KIESLGYNRLILQIGRGTVVPEPFSTE SFTLDVYRYKDSLKEDIQKADLVISHA GAGSCLETLEKKGKPLVVVINEKLMNNH QLELAKQLHKEGHLFYCTCRVLTCPGQ AKSIASAPGKCQDSAALTSTAFSGLDF GLLSGYLHKQALVTATHPTCTLLFPSC HAFFPLPLTPTLYKMHKGWKNYCSQKS LNEASMDEYLGSLGLFRKLTAKDASCL FRAISEQLFCSQVHHLEIRKACVSYMR ENQQTFESYVEGSFEKYLERLGDPKES AGQ LEIRALSLIYNRDFILYRFPKGKPTTYV TDNGYEDKILLCYSSSGHYDSVYSKQF QSSAAVCQAVLYEILYKDVVFVDEEEL KTAIKLFRSGSKKNRNNAVTGSEDAHT DYKSSNQNRMEEWGACYNANIPEGYN KGTEETKSPENPSKMPFPYKVLKALDP EIYRNVEFDVWLDNRKELQKSDYMEYA GRQYYLGDKCQVCLESEGRYYNAHIQE VGNENNSVTVFIEELAEXHVVPLANLK PVTQVMSVPAWNAMP SRKGRGYQKMPG GYVPEIVISEMDIKQQKKMFKKIRGKE VYM TMAYGKGDP LLPRLQHSMHYGHDPMP HYSQTAGNVMSNEHFHPQHPSPRQGRG YGMPRNSSRFINRHNMPGPKVDFYPGP GKRCCQSYDNFSYRSRFRSHRQMSC VNKESQYGFTPGNGQMPRGLEETITFY EVEEGDETAYPTLPNHGGPSTMPVATS GYCVGRRGHSSGKQTLNLEEGNGQSEN GRYHEEYLYRAEPDYETSGVYSTTAST ANLSLQDRKSCSMSPQDTVTSYNYPQK MMGNIAAVAASCANNVPAPVLSNGAAA NQAISTTSVSSQNAIQPLFVSPPTHGR PVI ASPSYPCHSAIPHAGASLPPPPPPPPP PPPPPPPPPPPPPPPPPPALDVGETSN LQPPPPPLPPPPYSCDPSGSDLPQDTKV LQYYFNLGLQCYHSHYHSMVYVPQM QQLHVENYPVYTEPPLVDQTVPOCYSE VRREDGIQAEASANDTFPNADSSSVPH GAVYYFVMSDPYGPPLPGFDSCLPVV PDYSCVPPWHPVGTAYGGSSQIHGAIN PGPIGCIAPSPPASHYVPQGM	181	YRYKDSLKEDIQKADLVISHAGAG SCLETLEKKGKPLVVVINEKLMNNH QLELAKQLHKEGHLFYCTCRVLT PGQAKSIASAPGKCQDSAALTSTA FSGLDFGLLSGYLHKQALVTATHP TCTLLFPSCHAFFPLPLTPTLYKM HKGWKNYCSQKSLNEASMDEYLG LGLFRKLTAKDASCLFRAISEQLF CSQVHHLEIRKACVSYMRNQQT ESYVEGSFEKYLERLGDPKESAGQ LEIRALSLIYNRDFILYRFPKGKPP TYVTDNGYEDKILLCYSSSGHYDS VYS	10	
					20	
						30
						40

【0261】

【表 1 - 5 5】

OTU1_ヒトユビキチンチオエステラーゼ OTU1	71	MFGPAKGRHFGVHPAPGFPGGVSQQAA GTKAGPAGAWPVGSRDTDMWRLRCKAK DGTHVLQGLSSRTRVRELQGGQIAAITG IAPGGQRILVGYPPPECLDLSNGDTILE DLPIQSGDMLII EEDQTRPRSSPAFTK RGASSYVRETLFVLTRTVVPADNSCLF TSVYVVVEGGVLNPACAPEMRRLIAQI VASDPDFYSEAILGKTNQEYCDWIKRD DTWGGAIEISILSKFYQCEICVVDQT VRIDRFGEDAGYTKRVLLIYDGIHYDF LQRNFPDPDTPPLTIFSSNDIVLVQA LELADEARRRRQFTDVNRFTLRMCVCQ KGLTGQAEAREHAKETGHTNFGEV	182	QGLSSRTRVRELQGGQIAAITGIAP GGQRILVGYPPPECLDLSNGDTILE DLPIQSGDMLII EEDQTRPRSSPA FTKRGASSYVRETLFVLTRTVVPA DNSCLFTSVYVVVEGGVLNPACAP EMRRLIAQIVASDPDFYSEAILGK TNQEYCDWIKRDDTWGGAIEISIL SKFYQCEICVVDQTVRIDRFGE AGYTKRVLLIYDGIHYDPLQ
OTUD1_ヒト OTU ドメイン 含有タン パク質 1	72	MQLYSSVCTHYPAGAPGPTAAAPAPPA AATPFKVS LQPPGAAGAAPEPETGECQ PAAAAEHREAAAVPAAKMPAFSSCFEV VSGAAAPASAAAGPPGASCKPPLPPHY TSTAQITVRALGADRLL LHGPDPVGA AGSAAAPRGRCLLAPAPAPVPPRRG SSAWLLELLRPDCPEPAGLDATREGP DRNFRLSEHRQALAAAKHRGPAATPGS PDPGPGPWGEEHLAERGPRGWERGDR CDAPGGDAARRPDPEAEAPPAGSIEAA PSSAAEPVIVSRSDPRDEKLALYLAEV EKQ DKYLRQRNKYRFHII PDGNCLYRAVSK TVYGDQSLHRELREQTVHYIADHLDHF SPLIEGDVGEFIIAAAQDGAWAGYPEL LAMGQMLNVNIHLTTGGRLESPTVSTM IHYLGPEDSLRPSIWLSWLSNGHYDAV FDHSYPNPEYDNWCKQTQVQRKRDEEL AKSMAISLSKMYIEQNACS	183	HREAAAVPAAKMPAFSSCFEVVSG AAAPASAAAGPPGASCKPPLPPHY TSTAQITVRALGADRLL LHGPDPV PGAAGSAAAPRGRCLLAPAPAP VPPRRGSSAWLLELLRPDCPEPA GLDATREGPDRNFRLSEHRQALAA AKHRGPAATPGSPDPGPGPWGEEH LAERGPRGWERGDRCDAPGGDAA RRPDPEAEAPPAGSIEAAPSSAAE FVIVSRSDPRDEKLALYLAEVEKQ DKYLRQRNKYRFHII PDGNCLYRA VSKTVYGDQSLHRELREQTVHYIA DHLDFSPLEIGDVGEFIIAAAQD GAWAGYPELLAMGQMLNVNIHLTT GGRLESPTVSTMIHYLGPEDSLRP SIWLSWLSNGHYDAV
OTU6B_ヒト脱ユビ キチン化 酵素 OTUD6B	73	MEAVLTEELDEEEQLRRHRKEKKELO AKIQGMKNVAVPKNDKRRKQLTEDVAK LEKEMEQQHREELQKLTTKENKIDS VAVNISNLVLENQPPRISKAQKRREKK AALEKEREERIAEAEIENLTGARHMS EKLAQILAAQLEIKQIPSDGHCMYKA IEDQLKEKDCALTVVALRSQTAEYMQS HVEDFLPFLTNPNTGDMYTPEEFQKYC EDIVNTAAWGGQLELRALSHILQTPIE IIQADSPPIIVGEEYSKKPLILVYMRH AYGLGEHYNVTRLVNIVTENC	184	QKHREELQKLTTKENKIDSVAV NISNLVLENQPPRISKAQKRREKK AALEKEREERIAEAEIENLTGARH MESEKLAQILAAQLEIKQIPSDG HCMYKAIEDQLKEKDCALTVVALR SQTAEYMQSHVEDFLPFLTNPNTG DMYTPEEFQKYCEDIVNTAAWGGQ LELRALSHILQTPIEIIQADSPPI IVGEEYSKKPLILVYMRHAYG
OTU6A_ヒト OTU ドメイン 含有タン パク質 6A	74	MDDPKSEQQRILRRHQERQELQAQIR SLKNSVPKTDKTKRKQLQDVARMEAE MAQKHRQELEKFQDDSSIESVVEDLAK MNLENRPPRSSKAHRKRERMESEERER QESIFQAEMSEHLAAGFKREEEEKLAAI LGARGLEMKAIPADGHCMYRAIQDQLV FSVSVEMLRCRTASYMKKHVDEFLPFF SNPETSDFSFGYDDFMIYCDNIVRTTAW GGQLELRALSHVLKTPIEVIQADSPTL IIGEEYVKKPIILVYLRYAYSLGEHYN SVTPLEAGAAGGVLPRL	185	QELEKFQDDSSIESVVEDLAKMNL ENRPPRSSKAHRKRERMESEERER QESIFQAEMSEHLAAGFKREEEEKL AAILGARGLEMKAIPADGHCMYRA IQDQLVFSVSVEMLRCRTASYMKK HVDEFLPFFSNPETSDFSFGYDDFM IYCDNIVRTTAWGGQLELRALSHV LKTPIEVIQADSPTLIIGEEYVKK PIILVYLRYAYS

10

20

30

40

【0 2 6 2】

【表 1 - 5 6】

OTUB1_ヒ トユビキ チンチオ エステラ ーゼ OTUB1	75	MAAEEPQQQKQEPLGSDSEGVNCLAYD EAIMAQQDRIQQEIAVQNPLVSRLEL SVLYKEYAEDDNIYQQKIKDLHKKYSY IRKTRPDGNCFYRAFGFHLEALLDDS KELQRFKAVSAKSKEDLVSQGFTEFTI EDFHNTFMDLIEQVEKQTSVADLLASF NDQSTSDYLVVYLRLLTSGYLQRESKF FEHFIEGGRTVKEFCQQEVEPMCKESD HIHIIALAQAQALSVSIQVEYMDRGE GGTTPNPHIFPEGSEPKVYLLYRPGHYDILY K	75	
OTU7A_ヒ ト OTU ドメイン 含有タン パク質 7A	76	MVSSVLNPNTSAECWAALLHDPMTLDM DAVLSDFVIRSTGAEPGLARDLLEGKNW DLTAALSDYEQLRQVHTANLPHVFNEG RGPKQPEREPQPGHKVERPCLQRQDDI AQEKRLSRGISHASSAIVSLARSHVAS ECNNEQFPLEMPIYTFQLPDLVSVYSED FRSFIERDLIEQATMVALEQAGRLNWW STVCTSCRLLPLATTGDCNCLLHAAS LGMWGFHDDRDLVLRKALYTMRTGAER EALKRRRWQQTQQNKEEEWEREWTEL LKLASSEPRTHFSKNGGTGGGVNSED PVY ESLEEFHVFVLAHILRRPIVVVADTML RDSGGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPPNRC HCSPLVLAYDQAHFSALVSMEQRDQQR EQAVIPLTDSEHKLLPLHFAVDPGKDW EWGKDDNDNARLAHLILSLEAKLNLLH SYMNVTWIRIPSETRAPLAQPESPTAS AGEDVQSLADSLDSRDSVCSNSNSNN GKNGKDKEKEKQRKEKDKTRADSVANK LGSFSKTLGIKLLKKNMGGLGGLVHGKM GRANSANGKNGDSAERGKEKKAKSRKG SKEESGASASTSPSEKTPSPDKAAG ASP AEKGGGPRGDAWKYSTDVKLSLNILRA AMQGERKFIFAGLLLTSHRHQFHEEMI GYLTSAQERFSAEQEQRRRDAATAAA AAAAAAATAKRPPRRPETEGVPVPER ASPGPPTQLVLKLERPSPGPAAGRAA RAAAGGTASPGGGARRASASGPVPGRS PPAPARQSVIHVQASGARDEACAPAVG ALRPCATYPQQNRSLSSQSYSPARAAA LRTVNTVESLARAVPGALPGAAGTAGA AEHKSQTYTNGFGALRDGLEFADADAP TARSNGECGRGGPGVPQRRQCQRENC AFYGRAETEHYCSYCYREELRRRREAR GARP	186	

10

20

30

40

【0 2 6 3】

【表 1 - 5 7】

OTUD4_ヒト OTU ドメイン 含有タン パク質 4	77	MEAAVGVPDGGDQGGAGPREDATPMDA YLRKLGLYRKLVAKDGSCLFRAVAEQV LHSQSRHVEVRMACIHYLRENREKFEA FIEGSFEEYLRLENPQEWVGQVEISA LSLMYRKDFLIYREPNVSPSQVTENN PEKVLLCFSNGNHYDIVYPIKYKESSA MCQSLLYELLYEKVKFTDVSIVMELD TLEVAEDNSEISDSEDDSCSKTAAA AADVNGFKPLSGNEQLKNNGNSTSLPL SRKVLKSLNPAVYRNVEYEIWLKSKQA QQKRDYSIAAGLQYEVGDKCQVRLDHN GKF LNADVQGIHSENGPVLVEELGKKHTSK NLKAPPESWNTVSGKKMKKPKSTSGQN FHSDVDYRGPKNPSKPIKAPSALPPRL QHPSGVRQHAFFSSHSSGSQSQKFSSEH KNLSRTPSQIIRKPDREVEDFDHTSR ESNYFGLSPEERREKQAIEESRLLYEI QNRDEQAFFALSSSSVNQSASQSSNPC VQRKSSHVGDRKGSRRRMDTEERKDKD SIHGHSQLDKRPEPSTLENITDDKYAT VSSPSKSKKLECPSPAEQKPAEHVSL NPAPLLVSEVHLTPAVPSLPATVPAW PSE PTTFGPTGVPAPIPVLSVTQTTLTGPD SAVSQAHLTPSPVPVSIQAVNQPLMPL PQTLSLYQDPLYPGFPCNEKGDRAIVP PYSLCQTGEDLPKDKNILRFFNLGVK AYSCPMWAPHSYLYPLHQAYLAACRM PKVPVPVYPHNPWFQEAAPAAQNESDCT CTDAHFPMTQTEASVNGQMPQPEIGPPT FSSPLVIPPSQVSESHGQLSYQADLES ETPGQLLHADYEESLSGKNMFPQSFGP NPFLGPVPIAPPFFPHVWYGYPFQGGFI ENPVMRQNIIVLPSDEKGELDLLENLD LS KDCGSVSTVDEFPEARGEHVHSLPEAS VSSKPDEGRTEQSSQTRKADTALASIP PVAEGKAHPPTQILNRERETVPVELEP KRTIQSLKEKTEKVKDPKTAADVSPG ANSVDSRVQRPKEESSEDENEVSNILR SGRSKQFYNTYGSRKYSWDWYSGRG GYQHVRSEESWKGQPSRSRDEGYQYHR NVRGRPFGRDRRRSGMGDGHGQHT	187	MEAAVGVPDGGDQGGAGPREDATP MDAYLRKLGLYRKLVAKDGSCLFRA VAEQVLSHSQSRHVEVRMACIHYL RENREKFEAFIEGSFEEYLRLEN PQEWVGQVEISALSMLYRKDFLIY REPNVSPSQVTENNPEKVLLCFS NGNHYDIVYP
OTUB2_ヒ トユビキ チンチオ エステラ ーゼ OTUB2	78	MSETSFNLISEKCDILSILRDHPENRI YRRKIEELSKRFTAIRKTKGDGNCFYR ALGYSYLESLLGKSREIFKF'KERVLT PNDLLAAGFEEHKFRNFFNAFYSVVEL VEKDGSVSSLLKVFNDDQSASDHIVQFL RLLTSAFIRNRADFFRHFIDEEMDIKD FCTHEVEPMATECDHIQITALSQALS IALQVEYVDEMDTALNHHVFPEAATPSV YLLYKTSHYNILYAADKH	78	MSETSFNLISEKCDILSILRDHPE NRIYRRKIEELSKRFTAIRKTKGD GNCFYRALGYSYLESLLGKSREIF KFKERVLTQTPNDLLAAGFEEHKFR NFFNAFYSVVELVEKDGSVSSLLK VFNDDQSASDHIVQFLRLLTSAFIR NRADFFRHFIDEEMDIKDFCTHEV EPMATECDHIQITALSQALSIALQ VEYVDEMDTALNHHVFPEAATPSV YLLYKTSHYNILYAADKH

10

20

30

40

【 0 2 6 4 】

【表 1 - 5 8】

OTUD3 ヒト OTU ドメイン 含有タン パク質 3	79	MSRKQAAKSRPGSGSRKAEAEKRDER AARRALAKERNRNPESGGGGGCEEEFV SFANQLQALGLKLREVPGDGNCLFRAL GDQLEGHSRNHLKHRQETVDYMIKQRE DFEPFVEDDIPFEKHVASLAKPGTFAG NDAIVAFARNHQLNVVIHQNLAPLWQI RGTEKSSVRELHIAIYRYGEHYDSVRR NDNSEAPAHQLTDFQMLHQDESNEKREK IKTKGMDSEDDLREVEDAVQKVCNAT GCSDFNLIQNLAEENYNIESATIAVL RMNQGKRNNAEENLEPSGRVLKQCGPL WEE GGSGARIFGNQGLNEGRTENNKQASP SEENKANKNQLAKVTNKQREQQWMEK KKRQEERHRHKALESRGSHRDNNRSEA EANTQVTLVKTFAALNI	188	
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 も呼ばれ る)	80	MTLDMDAVLSDFVRSSTGAEPGLARDLL EGKNWDVNAALSDFEQLRQVHAGNLPP SFSEGSGGSRTPEKGFSDREPTRPPRP ILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVS LARSHVSSNGGGGGSNEHPLEMPICAF QLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLV ALEQAGRLNWWVSDPTSQRLLPLATT GDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKA LYALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQONK ESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPR MHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEE FHVFLAHVLRPIVVVADTMLRDSGGE AFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLV LAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIP LTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDD SDNVRLASVILSLEVKLHLLHSYMNVK WIPLSSDAQAPLAQPESPTASAGDEPR STPESGSDSKESVGSSTSNEGGRRKE KSKRDREKDKKRADSVANKLGSFGKTL GSKLKNMGLMHSGKSGKPGVGTGLG GSSGTETLEKKKNSLKSWKGGKEEAA GDGPVSEKPPAESVGNNGSKYSQEVMO SLSILRTAMQGEKGFIFVGTLMGHRH QYQEEMIQRYSDAEERFLAEQKQKEA ERKIMNGGIGGGPPPAKKPEPDAREEQ PTGPPAESRAMAFSTGYPGDFTIPRPS GGGVHCQEP RRQLAGGFCVGGLPYAT FPRQCPPGRPYPHQDSIPSLEPGSHSK DGLHRGALLPPPYRVADSYNNGYREPP EPDGWAGGLRGLPPTQTKCKQPNCSFY GHPETNNFCSCCYREELRRREREPDGE LLVHRF	189	
			293	

10

20

30

40

【 0 2 6 5 】

【表 1 - 5 9】

OTUD5_ヒト OTU ドメイン 含有タン パク質 5	81	MTILPKKKPPPPDADPANEP PPPGMP PAPRRGGGVGVGGGGTGVGGGDRDRDS GVVGARPRASPP PQGPLPGPPGALHRW ALAVPPGAVAGPRPQQASPPCGGPGG PGGGPGDALGAAAAGVGAAGVVGVGG AVGVGGCCSGPGHSGKRRRQAPGVGAVG GGSPEREEVGAGYNSEDEYEAAAARIE AMD PATVEQQEHWFEKALRDKKGFI IK QMKEDGACLFRAVADQVYGDQDMHEVV RKHCMDYLMKNADYFSNYVTEDFTTYI NRKRKNNCHGNHIEMQAMAEMYNRPVE VYQ YSTGTSAVEPINTFHGIHQNEDEPIRV SYHRNIHNSVVPNPKATIGVGLGPS FKPGFAEQSLMKNAIKTSEESWIEQQM LEDKKRATDWEATNEAIEEQVARESYL QWLRDQEKQARQVRGPSQPRKASATCS SATAAASSGLEEWTSSRSPQRSSASSP EHPELHAELGMKPPSPGTVLALAKPPS PCAPGTSSQFSAGADRATSPLVSLYPA LECRALIQQMSPSAFGLNDWDDDEILA SVLAVSQQEYLD SMKKNKVHRDPPDPK S	190	MTILPKKKPPPPDADPANEP PPPG PMPPAPRRGGGVGVGGGGTGVGGG DRDRDSGVVGARPRASPP PQGPLP GPPGALHRWALAVPPGAVAGPRPQ QASPPCGGPGGPGGGPGDALGAA AAGVGAAGVVGVGGAVGVGGCCS GPGHSGKRRRQAPGVGAVGGGSPER EEVGAGYNSEDEYEAAAARIEAMD PATVEQQEHWFEKALRDKKGFI IK QMKEDGACLFRAVADQVYGDQDMH EVVRKHCMYLMKNADYFSNYVTE DFTTYINRKRKNNCHGNHIEMQAM AEMYNRPVEVYQYSTGTSAVEPIN TFHGIHQNEDEPIRVSYHRNIHYN SV	10
TNAP3 ヒ ト腫瘍壊 死因子ア ルファ誘 導タンパ ク質 3	82	MAEQVLPQALYLSNMRKAVKIRERTPE DIFKPTNGIIHHFKTMHRYTLEMERTC QFCPQFREIIHKALIDRNIQATLESQK KLNWCREVRKLVALKTNNGDGNCLMHAT SQYMWGVQDSDLVLRKALFSTLKETDT RNFKFRWQLESLSQEFVETGLCYDTR NWNDEWDNLIKMASTDTPMARSGLQYN SLEEIHFVLCNILRRPIIIVISDKMLR SLESGSNFAPLKVGGIYLPLHWPQEC YRYPIVLGYDSHHFVPLVTLKDSGPEI RAVPLVNRDRGRFEDLKVHFLTDPENE MKE KLLKEYLMVIEIPVQGWHDGHTTHLINA AKLDEANLPKEINLVDDYFELVQHEYK KWQENSEQGRREGHAQNPMEPSVPQLS LMDVKCETPNCPFFMSVNTQPLCHECS ERRQKNQNKLPKLSKPGPEGLPGMAL GASRGEAYEPLAWNPEESTGGPHSAPP TAPSPFLFSETTAMKCRSPGCPFTLN QHNGFCERCHNARQLHASHAPDHTRL DPGKCQACLQDVTTRTFNGICSTCFKRT TAEASSSLSTSLPPSCHQRSKSDPSRL VRSPSPHSCHRAGNDAPAGCLSQAART PGD RTGTSKCRKAGCVYFGTPENKGFCTLC FIEYRENKHFAAASGKVSPTASRFQNT IPCLGRECGTLGSTMFEGYCQKCFIEA QNQRFHEAKRTEEQLRSSQRRDVPRTT QSTSRPKCARASCKNILACRSEELCME CQHPNQRMGPGAHRGEPAPEDPPKQRC RAPACDHFGNAKCNNGYCNECFQFKQMY G	191	MAEQVLPQALYLSNMRKAVKIRER TPEDIFKPTNGIIHHFKTMHRYTL EMFRTCQFCPQFREIIHKALIDRN IQATLESQKKLNWCREVRKLVALK TNNGDGNCLMHATSQYMWGVQDSDL VLRKALFSTLKETDTRNFKFRWQL ESLSQEFVETGLCYDTRNWNDEW DNLIKMASTDTPMARSGLQYNSLE EIHIFVLCNILRRPIIIVISDKMLR SLESGSNFAPLKVGGIYLPLHWP QECYRYPIVLGYDSHHFVPL	20
				30	
				40	

【 0 2 6 6 】

【表 1 - 6 0】

ZRAN1_ヒ トユビキ チンチオ エステラ ーゼ ZRANB1	83 MSERGIKWACEYCTYENWP SAIKCTMCRAQRPSGTII TEDPFFKSGSSDVGRDWD PSSTEGGSSPLICPDSSAR PRVKSSYSMENANKWSCH MCTYLNWPRAIRCTQCL SQRRTSPTESPQSSGSGSR PVAFSVDPCEEYNDRNKL NTRTQHWTCVCTYENWAK AKRCVVC DHPRPNNIEAIE LAETE EASSIINEQDRAR WRGSCSSGNSQRRSPPA TKRDSEVKMDFQRIELAG AVGSKE ELEVDFKKLKQI KNRMKKTDWLFNLACVG VVEGDLAAIEAYKSSGGD IARQLTADEV RLLNRPSA FDVGYTLVHLAIRFQRQDM LAILLTEVSQQAACIPAMV CPELTEQIRREIAASLHQ RKGDFA CYFLTDLVTF TLPADIEDLPPTVQEKLF DEVLD RDVQKELEESPI INWSLELATRLDSRLYAL WNRTAGDCLLDSVLQATW GIYDKDSVLRKALHDSLH DCSHWFYTRWKDWESWYS QSFG LHFSLREEQWQEDW AFILSLASQPGASLEQTH IFVLAHILRRPIIVYG VKYYKSFRGETLGYTRFQ GVYLP LLWEQSF CWKSP IALGYTRGHFSAL	192 MSERGIKWACEYCTYENWP SAIKCTMCRAQRPSGTII TEDPFFKSGSSDVGRDWD PSSTEGGSSPLICPDSSA RPRVKSSYSMENANKWSCH MCTYLNWPRAIRCTQCLS QRRTRSPTESPQSSGSGSR PVAFSVDPCEEYNDRNKL NTRTQHWTCVCTYENWAK AKRCVVC DHPRPNNIEAIE LAETEEAS SIINEQDRAR WRGSCSSGNSQRRSPPA TKRDSEVKMDFQRIELAG AVGSKEELEVDFKKLKQI KNRMKKTDWLFNLACVG VVEGDLAAIEAYKSSG GDIARQLTADDEVRLLN RPSAFDVG YTLVHLAIRF QRQDMLAILLTEVSQQA ACIPAMVCP ELTEQIRRE IAASLHQ RKGDFA CYFL TDLVTF TLPADIEDLP PTVQEKLF DEVLD RDV QKELEESPI INWSLELA TRLDSRLYALWNRTAGD CLLDSVLQATWGIYDKD SVLRKALHDSLHDCSHW FYTRWKDWESWYSQSFG LHFSLREEQWQEDWAFIL SLASQPGASLEQTHIFV LAHILRRPIIVYG VKYY KSFRGETLGYTRFQGVY LP LLWEQSF CWKSP IALGYTRGHFSAL
---	--	--

10

20

30

40

50

【0 2 6 7】

【表 1 - 6 1】

VCIP1_ヒ ト脱ユビ キチン化 タンパク 質 VCIP135	84	MSQPPPPPPPLPPPPPPPEAPQTPSSL ASAAASGGLLKRRDRRILSGSCPDPKC QARLFFFPASGSVSIECTECGQRHEQQQ LLGVVEEVDTPDVVLHNLRLNALLGVTG APKKNTLVKVMGLSNYHCKLLSPILA RYGMDKQTGRAKLLRDMNQGELFDCAL LGDRAFLIEPEHVNTVGYGKDRSGSLL YLHDTLEDIKRANKSQECLIPVHVDGD GHCLVHAVSRALVGRELFWHALRENK QHQQHLARYQALFHDFIDAAEWEDI NECDPLFVPPEGVPLGLRNIHIFGLAN VLH RPIILLDSLSGMRSSGDYSATFLPGLI PAEKCTGKDGHLNKPICIAWSSSSGRNH YIPLVGIKGAALPKLPMNLLPKAWGVP QDLIKKYIKLEEDGGCVIGGDRSLQDK YLLRLVAAMEEVFMDKHGIHPSLVADV HQYFYRRTGVIGVQPEEVTAAAKKAVM DNRLHKCLLCGALSELHVPPPEWLAPGG KLYNLAKSTHGQLRTDKNYSFPLNNLV CSYDSVKDVLVPDYGMSNLTACNWCHG TSVRKVRGDGSIVYLDGDRTNRSRSTGG KCGCGFKHFWDGKEYDNLPEAFPITLE WGG RVVRETVYWFQYESDSSLNSNVYDVAM KLVTKHFPGEFGSEILVQKVVHTILHQ TAKKNPDDYTPVNIDGAHAQRVGDVQG QESQSLPTKIILTGQKTKTLHKEELN MSKTERTIQQNITEQASVMQKRKTEKL KQEQKGQPRTVSPSTIRDGPSSAPATP TKAPYSPTTSKEKKIRITTNDGRQSMV TLKSSTTFELQESIAREFNIPPYLQC IRYGFPPKELMPPQAGMEKEPVPLQHG DRITIEILKSKAEGGQSAAAHAHTVK QEDIAVTGKLSSKELQEQAEMYSLLC LLA TLMGEDVWSYAKGLPHMFQGGVFYYSI MKKTMGMADGKHCTFPHLPKTFVYNA SEDRLELCVDAAGHFPIGPDVEDLVKE AVSQVRAEATTRSRESSPSHGLLKLGS GGVVKKKSEQLHNVTAFQKGHSLGTA SGNPHLDPRARETSVVRKHNTGTDFSN SSTKTEPSVFTASSNSELIRIAPGVV TMRDGRQLDPLVEAQRKKLQEMVSSI QASMDRHLRDQSTEQSPSDLPQRKTEV VSSSAKSGSLQTGLPESFPLTGGTENL NTETTDGCVADALGAAFATRSKAQRGN SVEELEEMDSQDAEMTNTTEPMDHS	193	PASGSVSIECTECGQRHEQQQLLG VEEVTDPDVVLHNLRLNALLGVTG APKKNTLVKVMGLSNYHCKLLSP ILARYGMDKQTGRAKLLRDMNQGE LFDCALLGDRAFLIEPEHVNTVGY GKDRSGSLLYLHDTLEDIKRANKS QECLIPVHVDGDGHCLVHAVSRAL VGRELFWHALRENKQHQQHLAR YQALFHDFIDAAEWEDIINECDPL FVPPEGVPLGLRNIHIFGLANVLH RPIILLDSLSGMRSSGDYSATFLP GLIPAEKCTGKDGHLNKPICIAWS SSGRNHYIPL	10
		20			
		30			
		40			

【 0 2 6 8 】

【表 1 - 6 2】

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	MEGQRWLPLEANPEVTNQFLKQLGLHP NWQFVDVYGMDPELLSMVPRPVCAVLL LFPITEKEYEVFRTEEEEEKIKSQGDVT SSVYFMKQTISNACGTIGLIHAIANNK DKMHFESGSTLKKFLEESVSMSPERA RYLENYDAIRVTHETSAHEGQTEAPSI DEKVDLHFIALVHVDGHLIELDGRKPF PINHGETSDETLLEDAIEVCKKFMERD PDELRFNALSA	194	QRWLPLEANPEVTNQFLKQLGLHP NWQFVDVYGMDPELLSMVPRPVCA VLLLFPITEKEYEVFRTEEEEEKIKS QGQDVTSSVYFMKQTISNACGTIG LIHAIANNKDKMHFESGSTLKKFL EESVSMSPERARYLENYDAIRVT HETSAHEGQTEAPSIDEKVDLHFI ALVHVDGHLIELDGRKPFIPINHGE TSDETLLEDAIEVCKKFMERDPDE LRFNALSA
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	MQLKPMEINPEMLNKVLSRLGVAGQWR FVDVLGLEEESLGSVAPACALLLLFP LTAQHENFRKKQIEELKGQEVSPKVYF MKQTIGNSCGTIGLIHAVANNQDKLGF EDGSVLKQFLSETEKMSPEDRAKCFEK NEAIQAAHDAVAQEGQCRVDDKVNHFH ILFNNVDGHLIELDGRMPFPVNHGASS EDTLLKDAAKVCREFTEREQGEVRFSA VALCKAA	86	MQLKPMEINPEMLNKVLSRLGVAG QWRFVDVLGLEEESLGSVAPACA LLLLFPLTAQHENFRKKQIEELKG QEVSPKVYFMKQTIGNSCGTIGLI HAVANNQDKLGFEDGSVLKQFLSE TEKMSPEDRAKCFEKNEAIQAAHD AVAQEGQCRVDDKVNHFHILFNNV DGHLYELDGRMPFPVNHGASSED TLLKDAAKVCREFTEREQGEVRFSA VALCKAA
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	MTGNAGEWCLMESDPGVFTELIKFGFC RGAQVEEIIWSLEPENFEKLKPVHGLIF LFKWQPGEEPAGSVVQDSRLDTIFFAK QVINNACATQAIIVSVLLNCTHQDVHLG ETLSEFKEFSQSFDAAMKGLALSNSDV IRQVHNSFARQQMFEDTKTSAKEEDA FHFVSYPVNGRLYELDGLREGPIDLG ACNQDDWISAVRPVIEKRIQKYSEGEI RFNLMAIVSDRKMIYEQKIAELQRQLA EEEPMDTDQGNSMLSAIQSEVAKNQML IEEEVQKLKRYKIENIRRKHNYLPFIM ELLKTLAEHQQLIPLVEKAKEKQNAKK AQETK	195	GEWCLMESDPGVFTELIKFGFCRG AQVEEIIWSLEPENFEKLKPVHGLI FLFKWQPGEEPAGSVVQDSRLDTI FFAKQVINNACATQAIIVSVLLNCT HQDVHLGETLSEFKEFSQSFDAAM KGLALSNSDVIRQVHNSFARQQMF EFDTKTSAKEEDAFHFVSYPVNG RLYELDGLREGPIDLGACNQDDWI SAVRPVIEKRIQKYSEGEIRFNL MAIVSDRK
ATX3 ヒ トアダキ シン-3	88	MESIFHEKQEGSLCAQHCLNLLQGEY FSPVELSSIAHQLEDEERMRMAEGGVT SEDYRTFLQQPSGNMDDSGFFSIQVIS NALKVGLELILFNSPEYQRLRIDPIN ERSFICNYKEHWFVRKLGKQWFNLNS LLTGPELISDTYLALFLAQLQEGYSI FVVKGDLPDCEADQLQMIRVQQMHRP KLIGEELAQLKEQVRVHKTDLERVLEAN DGSGLDEDEEDLQRALALSQEI DEEADLRRAIQLSMQGSRNISQDMTQ TSGTNLTSEELRKRREAYFEKQQQKQ QQQQQQQGDLSGQSSHPERPATSSG ALGSDLGDAMSEEDMLQAAVTMSLET V RNDLKTEGKK	196	ESIFHEKQEGSLCAQHCLNLLQG EYFSPVELSSIAHQLEDEERMRMA EGGVTSEDYRTFLQQPSGNMDDSG FFSIQVISNALKVGLELILFNSP EYQRLRIDPINERSFICNYKEHWF TVRKLKGKQWFNLNSLLTGPELIS DTYLALFLAQLQEGYSIFVVK

10

20

30

40

【 0 2 6 9 】

【表 1 - 6 3】

JOS2_ヒト ジョセフ イン-2	89	MSQAPGAQPSPTVYHERQRLCAVH ALNNVLQQQLFSQEAADEICKRLAPDS RLNPHRSLGLGTGNYDVNVIMAALQGLG LAAVWDRRRPLSQLALPQVLGLILNL PSPVSLGGLSLPLRRRHVVALRQVDGV YYNLD SKLRAPEALGDEDEGVRAFLAAA LAQGLCEVLLVVTKEVEEKGSWLRTD	197	PTVYHERQRLCAVHALNNVLQQ QLFSQEAADEICKRLAPDSRLNPH RSLGLGTGNYDVNVIMAALQGLGLA AVWDRRRPLSQLALPQVLGLILN LPSPVSLGGLSLPLRRRHVVALRQ VDGVYYNLD SKLRAPEALGDEDEGV RAFLAAALAQGLCEVLLV
JOS1_ヒト ジョセフ イン-1	90	MSCVPWKGD KAKSESLQLPQAAPPQIY HEKQRREL CALHALNNVFQDSNAFTRD TLQEIFQRLSPNTMVT PHKKSM LGNGN YDVNVIMAALQTKGYEAVWWDKRRDVG VIALTNVMGFIMNLPSSLCWGFLKPL KRQHWICVREVGGAYYNLD SKLKMPEW IGGESELRKFLKHHLRGKNCCELLVVP EEVEAHQSWRTDV	198	PQAAPPQIYHEKQRREL CALHALN NVFQDSNAFTRD TLQEIFQRLSPN TMVT PHKKSM LGNGNYDVNVIMAA LQTKGYEAVWWDKRRDVG VIALTN VMGFIMNLPSSLCWGFLKPLKLRQ HWICVREVGGAYYNLD SKLKMPEW IGGESELRKFLKHHLRGKNCCELL VV
ATX3L_ヒ トアタキ シン-3 様 タンパク 質	91	MDFI FHEKQEGFLCAQHCLNNLLQGEY FSPVELASIAHQ LDEEERMRMAEGGV TSEEYLAFLQQPSENMDDTGFFSIQVIS NALKF WGLEI IHFNPEYQKL GIDPIN ERSFICNYKQHWFTIRKFGKHWFNLNS LLAGPELISDTCLANFLARLQQQAYS SVFVVKGDLPDCEADQLLQIISVEEMDTP KLNGKKLVKQKEHRVYKTVLEKVSEES DESGTSDQDEEDFQRALELSRQETNRE DEHLRSTIELSMQGSNGTSQDLPKTS CVTPASEQPKKIKEDYFEKHQQEQKQQ QQQSDLP GHSSYLHERPTTSSRAIESD LSDDISEGTVQAAVDTILEIMRKNLKI KGEK	199	DFI FHEKQEGFLCAQHCLNNLLQG EYFSPVELASIAHQ LDEEERMRMA EGGV TSEEYLAFLQQPSENMDDTG FFSIQVISNALKF WGLEI IHFNPEY QKL GIDPINERSFICNYKQHWFTIRK FGKHWFNLNSLLAGPELISDTCLAN FLARLQQQAYS SVFVVK
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	MSELTKELMELVWGTKSSPGLSDTIFC RWTQGFVFSESEGSALQFEGGPCA VIA PVQAFLKLLFSSEKSSWRDCSE EEQKELLCHTLCDILESACCDHSGSYCLV SWLRGKTTEETASISGSPAESSCQVEH SSALAVEELGFERFHAIQKRSFRSLP ELKDAVLDQYSMWGNKFGVLLFLYSVL LTKGIENIKNEIEDASEPLIDPVYGHG SQSLINLLLTGHAVSNVWDGDRECSGM KLLGIHEQAAVGFLTLMEALRYCKVGS YLKSPKFPIWIVGSETHLTVFFAKDMA LVA PEAPSEQARRVFQTYDPEDNGFIPDSL LEDVMKALDLVSDPEYINLMKNKLDPE GLGIILLGPFLQEFFPDQSSGPESFT VYHYNGLKQSNYNEKVMYVEGTAVVMG FEDPMLQTDTP IKRCLQTKWPYIELL WTTDRSPSLN	200	CRWTQGFVFSESEGSALQFEGGP CAVIA PVQAFLKLLFSSEKSSW RDCSEEEQKELLCHTLCDILESAC CDHSGSYCLVSWLRGKTTEETASI SGSPAESSCQVEHSSALAVEELGF ERFHAIQKRSFRSLPELKDAVLD QYSMWGNKFG VLLFLYSVLLTKGIENIKNEIEDA SEPLIDPVYGHGSQSLINLLLTGH AVSNVWDGDRECSGMKLLGIHEQA AVGFLTLMEALRYCKVGSYLKSPK FPIWIVGSETHLTVFFAKDMALVA PEAPSEQARRVFQTYDPEDNGFIP DSLLEDVMKALDLVSDPEYINLMK NKLDPEGLGIILLGPFLQEFFPDQ GSSGPESFTVYHYNGLKQSNYNEK VMYVEGTAVVMGFEDPMLQTDTP IKRCLQTKWPYIELLWTTDRSPSL N

10

20

30

40

【 0 2 7 0 】

10

20

30

【表 1 - 6 5】

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	MDSLFVEEVAASLVREFLSRKGKLTCTC VTMDQERPRSDLSINNNDLRKVLHLE FLYKENKAKENPLKTSLELITRYFLDH FGNTANNFTQDTPIPALSVPKNNKVP SRCSETTLVNIYDLSEDEAGWRTSLSE TSKARHDNLDGDLGNFVSSKRPPHKS KPMQTVPGETPVLTSAWEKIDKLHSEP SLDVKRMGENSRPKSGLIVRGMMSGPI ASSPQDSFHRHYLRSSPSSSTQPQE ESRKVPELFCVCTQQDILASSNSSPSRT SLGQELSELTVERQKTTASSPPHLPKR LPP WDRARPRDPSEDTPAVDGTDTDRMPL KLYLPGGNSRMTQERLERAFKRQGSQP APVRKNQLLPSPKVDGELGALRLEDVE DELIREEVILSPVPSVLKLTASKPID LSVAKEIKTLLFGSSFFCCFNEEWKLQS FSFSNTASLKYGIVQNKGGPCGVLA AVQGCVLQKLLFEGDSKADCAQGLQPSDA HRTCLVLALADIVWRAGGRERAVVAL ASRTQQFSPTGKYKADGVLETTLTLHSL TCYEDLVTFLLQSSIHQFEVGPYGCILL TSLAILSRSSTELIRQDFDVPTSHLIGA HGY CTQELVNLLLTGKAVSNVFNDVVELDS GDGNITLLRGIAARSDIGFLSLFEHYN MCQVGCFLKTPRFPIWVVCSESHFSIL FSLQPGLLRDWRTERLFDLYYDGLAN QQEQIRLTIDTTQTISEDNDLVPPPL ELCIRTKWKGASVNWNGSDPIL	203	FCCFNEEWKLQSFSFSNTASLKYG IVQNKGGPCGVLAQVQGCVLQKLL FEGDSKADCAQGLQPSDAHRTCL VLALADIVWRAGGRERAVVALASR TQQFSPTGKYKADGVLETTLTLHSL TCYEDLVTFLLQSSIHQFEVGPYGC ILLTSLAILSRSSTELIRQDFDVPT SHLIGAHGYCTQELVNLLLTGKAV SNVFNDVVELDSGDGNITLLRGIA ARSDIGFLSLFEHYNMCQVGCFLK TPRFPIWVVCSESHFSILFSLQPG LLRDWRTERLFDLYYDGLANQQE QIRLTIDTTQTISEDNDLVPPPL ELCIRTKWKGASVNWNGSDPIL
STABP_ヒ ト STAM 結合タン パク質	96	MSDHGDVSLPPEDRVRALSQLGSAVEV NEDIPPRRYFRSGVEIIRMASIYSEEG NIEHAFILYNKYITLFIKLPKHRDYK SAVIPEKKDTVKKLKEIAFPKAEELKA ELLKRYTKEYTEYNEKKKEAEELARN MAIQQELEKEKQKQVAQKQKQLEQEQF HAFEEMIRNQELEKERLKIVQEFQKVD PGLGGPLVPDLEKPSLDVFPTLTVSSI QPSDCHTTVRPAKPPVDRSLKPGALS NSES IPTIDGLRHVVVPGRLCPQFLQL ASANTARGVETCGILCGKLMRNEFTIT HVL IPKQSAGSDYCNTEENEEFLIQDQGG LITLGIHHTPTQTAFLLSSVDLHTHCS YQMMLPESVAIVCSPKFQETGFFKLT D HGLEEISSCRQKGFHPSKDPPLFCSC SHTVVDRAVTITDLR	204	VVPGRLCPPQFLQLASANTARGVET CGILCGKLMRNEFTITHTVLIPKQS AGSDYCNTEENEEFLIQDQGG LITLGIHHTPTQTAFLLSSVDLHTHC SYQMMLPESVAIVCSPKFQETGFF KLTDHGLEEISSCRQKGFHPSK DPPLFCSCSHTVVDRAVTITDLR

【0 2 7 2】

10

20

30

40

【表 1 - 6 6】

MPND_ヒ ト MPN ド メイン含 有タンパ ク質	97	MAAPEPLSPAGGAGEEAPEEDEDEAEA EDPERPNAGAGGGRSGGGGSSVSGGGG GGGAGAGGCGGPGGALTRRAVTLRVLL KDALLEPGAGVLSIYYLGKKFLGDLQP DGRIMWQETGQTFNSPSAWATHCKKL NPAKSGCGWASVKYKGQKLDKYKATW LRLHQLHTPATAADESPASEGEEEEELL MEEEEEDVLAVSAEDKSRRLGKSPS EPAHPEATTGKRVDSKIRVPVRYCML GSRDLARNPHTLVEVTSFAAINKFQPF NVAVSSNVLFLLDFHSHLTRSEVVGYL GGR WDVNSQMLTVLRAFP CRSRLGDAETAA AIEEEIYQSLFLRGLSLVGWYHSHPHS PALPSLQDIDAQMDYQLRLQGSSNGFQ PCLALLCSPYYSGNPGPESKISPFWVM PPPEMLLVEFYKGS PDLVRLQEPWSQE HTYLDKLIKISLASRTPKDQSLCHVLEQ VCGVLKQGS	205	VAVSSNVLFLLDFHSHLTRSEVVG YLGGRWDVNSQMLTVLRAFP CRSR LGDAETAAAIEEEIYQSLFLRGLS LVGWYHSHPHSPALPSLQDIDAQM DYQLRLQGSSNGFQ PCLALLCSPY YSGNPGPESKISPFWVMPPPEMLL VEFYKGS PDLVRLQEPWSQEHTYL DKLIKISLASRTPKDQSLCHVLEQV CGVLKQGS	10
EMC9_ヒ ト ER 膜 タンパク 質複合体 サブユニ ット 9	98	MGEVEISALAYVKMCLHAARYPHAAVN GLFLAPAPRSGECLCLTDCVPLFHS ALSVMLEVALNQVDVWGAQAGLVVAGY YHANAAVNDQSPGPLALKIAGRIAEFF PDAVLIMLDNQKLVQPVRVPPVIVLEN QGLRWVPKDKNLVMWRDWEESRQMVGA LLEDRAHQHLVDFDCHLDDIRQDWTNQ RLNTQITQWVGPTNGNGNA	206	ALAYVKMCLHAARYPHAAVNGFLFL APAPRSGECLCLTDCVPLFHS LSVMLEVALNQVDVWGAQAGLVVA GYHANAAVNDQSPGPLALKIAGR IAEFFPDAVLIMLDNQKLVQPVRV PPVIVLENQGLRWVPKDKNLVMWR DWEESRQMVGALLEDRHQHLVDF DCHLDDIRQDWTNQRLNTQITQWV GPTNGNGNA	20
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	MDRLLRLGGGMPGLGQGPPTDAPAVDT AEQVYISSLALLKMLKHGRAGVPMEVM GLMLGEFVDDYTVRVIDVFAMPQSGTG VSVEAVDPVFQAKMLDMLKQTGRPEMV VGWYHSHPGFGCWLSGVDINTQQSFEA LSERAVAVVVDPIQSVKGKVVIDAFRL INANMMVLGHEPRQTTSNLGHLNKPSI QALIHGLNRHYYSITINYRKNELEQKM LLNLHKKSWMEGLTLQDYSEHCKHNES VVKEMLELAKNYNKAVEEEDKMTPEQL AIKNVGKQDPKRHLEEHVDVLMTSNIV QCLAAMLDTVVFK	207	QVYISSLALLKMLKHGRAGVPMEV MGLMLGEFVDDYTVRVIDVFAMPQ SGTGVSVEAVDPVFQAKMLDMLKQ TGRPEMVVGWYHSHPGFGCWLSGV DINTQQSFEALSERAVAVVVDPIQ SVKGKVVIDAFRLINANMMVLGHE PRQTTSNLGHLNKPSIQALIHGLN RHYYSITINYRKNELEQKMLNLH KKSWMEGLTLQDYSEHCKHNESV KEMLELAKNYNKAVEEEDKMTPEQ LAIKNVGKQDPKRHLEEHVDVLMT SNIVQCLAAMLDTVVFK	30

【 0 2 7 3 】

【表 1 - 6 7】

MYSM1_ ヒトヒス トン H2A 脱ユビキ チン化酵 素 MYSM1	100	MAAEEADV DIEGDVVAAGA QPGSGEN TASVLQKDH YLDSSWRTENGLIPWTL D NTISEENRAVIEKMLLEEEYYLSKKSQ PEKVWLDQKEDDKKYMKS LQKTAKIMV HSPTKPASYSVKWTIEEKELFEQGLAK FGRRWTKISK LIGSRTVLQVKS YARQY FKNKVKCGLDKETPNQKTGHNLQVKNE DKGTKAWTPSCLRG RADPNLNAV KIEK LSDDEEVDITDEVELSSQTPQKNSSS DLLLDFPNSKMHETNQGEFITS DSQEA LFSKSSRGCLQNEKQDETLSSEITLW TEK QSNQDKKSIELNDQKFNELIKNCNKHD GRGIIVDARQLPSPEPCEIQKLNLDNE MLFHSCQMVEESHEEEELKPPEQEIEI DRNIIQEEEKQAIPEFFEGRQAKTPER YLKIRNYILDQWEICKPKYLNKTSVRP GLKNCGDVNCIGRIHTYLELIGAINFG CEQAVYNRPQTVDKVRIRDRKDAVEAY QLAQRLQSMRTRRRVRDPWGNWCDAK DLEGQTFEHL SAEELAKRREEEKGRPV KSLKVP RPTKSSFPDQ LIPCNFFSEE KQEPFQVKVASEALLIMDLHAHVSM AE VIG LLGGRYSEVDKVVEVCAAEP CNSLSTG LQCEMDPV SQTQASETLAVRGFSVIGW YHSHPAFDPNPSLRDIDTQAKYQSYFS RGGAKFIGMIVSPYNRNPLPYSQITC LVISEEISP DGSYRLPYKFEVQ QMLEE PQWGLVFEKTRWII EK YRLSHSSVPM D KIFRRDSDLTCLQKLECMRKTLSKVT NCFMAEEFLTEIENLFLSNYKSNQENG VTEENCTKELLM	208	QVKVASEALLIMDLHAHVSM AEVI GLLGGRYSEVDKVVEVCAAEP CNS LSTGLQCEMDPV SQTQASETLAVR GFSVIGWYHSHPAFDPNPSLRDID TQAKYQSYFSRGGAKFIGMIVSPY NRNNPLPYSQITCLVISEEISP DG SYRLPYKFEVQ QMLEEPQWGLVFE KTRWII EK YRLSHSSVPM D KIFRR DSDLTCLQKLECMRKTLSKVTNC FMAEEFLTEIENLFLSNYKSNQEN GVTEENCTKELLM
ABRX2_ ヒト BRISC 複 合体サブ ユニット Abraxas 2	101	MAASISGYTFSAVCFHSANSNADHEGF LLGEVRQEETF SISDSQISNTEFLQVI EIHNNHQPCSKLFSFYDYASKVNEESLD RILKDRRKKVIGWYRFRNTQQQMSYR EQVLHKQLTRILGVPDLVFL LFSFIST ANNSTHALEYV LFRPNRRYNQRISLAI PNLGNTSQQEYKVSSVPNTS QSYAKVI KEHGTDFFDKDGVMKDIRAIYQVYNAL QEKVQAVCADVEKSERVVESCQAEVNK LRRQITQRKNEKEQERRLQQA VLSRQM PSESLDPAFSPRMPSSGFAAEGRSTLG DAE ASDPPPPYSDFHPNNQESTLSHSRMER SVFMPRPQAVGSSNYASTSAGLKYPGS GADLPPPPQRAAGDSGEDSDSDYENLI DPTEPSNSEYSHSKDSRPM AHPDEDPR NTQTSQI	209	AVCFHSANSNADHEGFLLGEVRQE ETF SISDSQISNTEFLQVIEIHNH QPCSKLFSFYDYASKVNEESLDRI LKDRRKKVIGWYRFRNTQQQMSY REQVLHKQLTRIL GVPDLVFL LFSFISTANNSTHALE YV LFRPNRRYNQRISLAI PNLGNT SQQEYKVSSVPNTS QSYAKVIKEH GTDFFDKDGVMKDIRAIYQVYNAL QEKVQAVCADVEKSERVVESCQAE VNKLRRQITQRKNEKEQERRLQQA VLSRQMPSESLDPAFSPRMPSSGF AAEGRSTLGDAEASDPPPPYSDFH PNNQESTLSHSRMERSVFMPRPQA VGSSNYASTSAGLKYPGSGADLPP PQRAAGDSGEDSDSDYENLIDPT EPSNSEYSHSKDSRPM AHPDEDPR NTQTSQI

10

20

30

40

【 0 2 7 4 】

【表 1 - 6 8】

PRP8 ヒ トブレ- mRNA-プ ロセシン グ-スブラ イシング 因子 8	102	MAGVFYPYRGPGNPVPGPLAPLPDYMSE EKLQEKARKWQQIQAQRYAEKRKFGFV DAQKEDMPPEHVRIIRDHGDMTNRKF RHDKRYYLGALKYMPHAVLKLENNMPM PWEQIRDVPVLYHITGAISFVNEIPWV IEPVYISQWGSWMIMMRREKRDRRHFK RMRFPFFDDEEPPLDYADNILDVEPLE AIQLELDPEEDAPVLDWFYDHQPLRDS RKVYNGSTYQRWQFTLPMSTLYRLAN QLLTDLVDDNYFYLFDLKAFFTSKALN MAIPGGPKFEPLVRDINLQDEDWNEFN DIN KIIIRQPIRTEYKIAFPYLYNNLPHHV HLTWYHTPNVVFVKTEDPDLPAFYFDP LINPISHRHSVKSQEPLPDDDEEFELP EFVEPFLKDTPLYTDNTANGIALLOWAP RPFNLRSGRTRRALDIPLVKNWYREHC PAGQPVKVRVSYQKLLKYVVLNALKHR PPKAQKKRYLFRSEKATKFFQSTKLDW VEVGLQVCRQGYNMLNLLIHRKNLNYL HLDYNFNLPKPVKTLTKERKKSRFGNA FHLCREVLRLTKLVVDShVQYRLGNVD AFQLADGLQYIFAHVGQLTGMRYRYKYK LMR QIRMCKDLKHLIYYRFNTGPVGKGPGC GFWAAGWRVWLFMRGITPLLERWLG LLARQFEGRHSKGVAKTVTKQRVESHF DLELRAAVMHDILDMMEPIKQNKART ILQHLSEAWRCWKANIPWKVPGLPTPI ENMILRYVKAKADWWNTAHYNRERIR RGATVDKTVCKKNLGRRLRLYLKAEQE RQHNYLKDGPYITAEBAVAVYTTTVHW LESRRFSPIFPPLSYKHDTKLLILAL ERLKEAYSVKSRINQSQRLEGLIEQA YDNPHEALSRIKRHLLTQRAFKEVGIE FMD LYSHLVPVYDVEPLEKITDAYLDQYLW YEADKRRLFPFWIKPADTEPPPLLVYK WCQGINNLQDVWETSEGECONVMLESRF EKMYEKIDLTLLNRLRLIVDHNADY MTAKNNVVINYKDMNHTNSYGIIRGLQ FASFIVQYYGLVMDLLVLGLHRAEMA GPPQMPNDFLSFQDIATEAAHPRLFC RYIDRIHIFFRFTADEARDLIQRYLTE HPDPNNENIVGYNNKKCWPRDARMRLM KHDVNLGRAVFDIKNRLPRSVTTVQW ENSEFVSYSKDNPNLLFNMCGFECRIL PKC RTSYEEFTHKDGWNLQNEVTKERTAQ CFLRVDDSMQRFHNRVRQILMASGST TFTKIVNKWNTALIGLMTYFREAVVNT QELDLLVKCENKIQTRIKIGLNSKMP SRFPVPVYFYPKELGGLGMLSMGHVLI	210	FNPRTGQLFLKIIHTSVWAGQKRL GQLAKWKTAEEVAALIRSLPVEEQ PKQIIIVTRKGMLDPLEVHLLDFPN IVIKGSELQLPFQACLKEKFGDL ILKATEPQMVLFNLYDDWLKTISS YTAFSRLILILRALHVNNDRAKVI LKPDKTTITEPHHIWPTLTDEEWI KVEVQLKDLILADYGKKNVNVAS LTQSEIRDIILGMEISAPSQQRQQ IAEIEKQTKESQLTATQTRTVNK HGDEIITSTTSNYETQTFSSKTEW RVRAISAANLHLRTNHIYVSSDDI KETGYTYILPKNVLKFKICISDLR AQIAGYLYGVSPDPNPQVKEIRCI VMVPQWGTHTVHLPGQLPQHEYL KEMEPLGWIHTQPNESPLSPQDV TTHAKIMADNPSWDGEKTIITCS FTPGSCTLTAYKLTPSGYEWGRQN TDKGNPNKGYLPSHYERVQMLLSD RFLGFFMVPAQSSWNYNFMGVRHD PNMKYELQLANPKEFYHEVHRPSH FLNFALLQEGEVYSADREDLYA	10
		20			
		30			
		40			

【 0 2 7 5 】

【表 1 - 6 9】

	PQSDLRWSKQTDVGITHFRSGMSHEED QLIPNLYRYIQPWESEFIDSQRVWAEY ALKRQEAI AQNRRLTLEDLEDSDWRGI PRINTLFQKDRHTLAYDKGWRVRTDFK QYQVLKQNPFWWTHQRHDGKLWNLNNY RTDMIQALGGVEGILEHTLFKGTYPFT WEG LFEKASGFEE SMKWKLTNAQRSGLN QIPNRRFTLWWSPTINRANVYVGFQVQ LDLTGIFMHGKIPTLKISLIQIFRAHL WQKIHESI VMDLCQVFDQELDALEIET VQKETIHPRKSYKMNSSCADILLFASY KWNVSRPSLLADSKDVMSTTTQKYWI DIQLRWGDYDSHDIERYARAKFLDYTT DNMSIYPSPTGVLIAIDLAYNLHSAYG NWFP GSKPLIQQAMAKIMKANPALYVL RERIRKGLQLYSSEPT EPYLSSQNYGE LFSNQIIWFVDDTNVYRVTIHKTFEGN LTT KPINGAIFIFNPRTGQLFLKIIHTSVW AGQKRLGQLAKWKTAEEVAALIRSLPV EEQPKQII VTRKGMLDPLEVHLLDFPN IVIKGSELQLPFQACLKVEKFGDLILK ATEPQMVLFNLYDDWLKTISSYTAFSR LILILRALHVNNDRAKVILKPKDKTIT EPHHIWPTLTDEEWIKVEVQLKDLILA DYGKKNVNVASLTQSEIRDII LGMEI SAPSQQRQQIAEIEKQTKESQLTATQ TRTVNKHGDEIITSTTSNYETQTFSSK TEWRVRAISAANLHLRTNHIYVSSDDI KET GYTYILPKNVLKKFICISDLRAQIAGY LYGVSPDPNPQVKEIRCIVMVPQWGTH QTVHLP GQLPQHEYLKEMEPLGWIHTQ PNESPQLSPQDVTTHAKIMADNPSWDG EKTIIITCSFTPGSCTLTAYKLTPSGY EWGRQNTDKGNNPKGYLPSHYERVQML LSDRFLGFFMVPAQSSWYNFMGVRHD PNMKYELQLANPKEFYHEVHRPSHFLN FALLQEGEVYSADREDLYA		
			10
			20
			30

【0 2 7 6】

【表 1 - 7 0】

NPL4_ヒト膜タンパク質局在化タンパク質4ホモログ	103	MAESIIIRVQSPDGVKTRITATKRETAATFLKKVAKEFGFQNNGFVSVINRNKTGEITASSNKSINLLKIKHGDLFLFPSSLAGPSSSEMETSVPPGFKVFGAPNVVED EIDQYLSKQDGKIYRSRDPQLCRHGPLGKCVHCVPLEPFDEEDYLNHLEPPVKHMSFHAYIRKLTGGADKKGKFALENISCKIKSGCEGHLPWPNGICTKCQPSAITLN RQKYRHVDNIMFENHTVADRFLDFWRKTGNQHFEGYLYGRYTEHKDIPLGIRAEVAAIYEPPQIGTQNSLELLEDPKAEVVD EIAAKLGLRKVGWIFTDLVSEDTRKGTVRYSRNKDTYFLSSEECITAGDFQNKHPNMCRLSPDGHFGSKFVTAVATGGPDNQVH FEGYQVSNQCMALVRDECLLPCKDAPELGYAKESSEQYVPDVFYKDVDFGNEITQLARPLPVEYLIIDITTTTTPKDPVYTFSSISQNPFPINRDVLGETQDFHSLATYLSQNTSSSVFLDTISDFHLLFLVTNEVMPLQDSISLLEAVRTRNEELAQTWKRSEQWATIEQLCSTVGGQLPGLHEYGAVGGSTHTATAAMWACQHCTFMNQPGTGHCEMCSLPRT	211	10	QPSAITLNRQKYRHVDNIMFENHTVADRFLDFWRKTGNQHFEGYLYGRYTEHKDIPLGIRAEVAAIYEPPQIGTQNSLELLEDPKAEVVD EIAAKLGLRKVGWIFTDLVSEDTRKGTVRYSRNKDTYFLSSEECITAGDFQNKHPNMCRLSPDGHFGSKFVTAVATGGPDNQVH FEGYQVSNQCMALVRDECLLPCKDAPELGYAKESSEQYVPDVFYKDVDFGNEITQLARPLPVEYLIIDITTTTTPKDPVYTFSSISQNPFPINRDVLGETQDFHSLATYLSQNTSSSVFLDTISDFHLLFLVTNEVMPLQDSISLLEAVRTRNEELAQTWKRSEQWATIEQLCSTVGGQLPGLHEYGAVGGSTHTATAAMWACQHCTFMNQPGTGHCEMCSLPRT
EMC8_ヒトER膜タンパク質複合体サブユニット8	104	MPGVKLTQAYCKMVLHGAKYPHCAVNGLLVAEKQKPRKEHLPLGGPGAHTLFDVDCIPLFHGTLALAPMLEVALTLIDSWCKDHSYVIAGYYQANERVKDASPNQVAEKVASRIAEGFSDTALIMVDNTKFTMDCVAPTIHVYEHENRWRCRDPHHDYCEDWPEAQRIASALLDSRSYETLVDFDNH LDDIRNDWTNPEINKAVLHLC	212	20	TQAYCKMVLHGAKYPHCAVNGLLVAEKQKPRKEHLPLGGPGAHTLFDVDCIPLFHGTLALAPMLEVALTLIDSWCKDHSYVIAGYYQANERVKDASPNQVAEKVASRIAEGFSDTALIMVDNTKFTMDCVAPTIHVYEHENRWRCRDPHHDYCEDWPEAQRIASALLDSRSYETLVDFDNH LDDIRNDWTNPEINKAVLHLC
ABRX1_ヒトBRCA1-A複合体サブユニット Abraxas 1	105	MEGESTSAVLSGFVLGALAFQHLNTDSDTEGFLLEGEVKGEAKNSITDSQMDDVEVVYITIDIQKYIPCYQLFSFYNSSGEVNEQALKKILSNVKKNVVGWYKFRRHSDQIMTFRERLLHKNLQEHFSNQDLVFLLLTPSIIITESCSTHRLEHSLYKPQKGLFHRVPLVVANLGMSEQLGYKTVSGSCMSTGFSRAVQTHSSKFFEEEDGSLKEVHKIN EMYASLQEELKSICKKVEDSEQAVDKLVKDVNRLKREIEKRRGAQIQAAAREKNIQKDPQENIFLCQALRTFFPNSEFLHSCVMSLKNRHSVSKSSCNYNHHLVDVVDNLTLMV EHTDIPEASPASTPQIIKHKALDLDLDRWQFKRSRLDQDKRSKADTGSSNQDKASKMSSPETDEEIEKMKGFGEYSRSPTF	213	30	GFVLGALAFQHLNTDSDTEGFLLEGEVKGEAKNSITDSQMDDVEVVYITIDIQKYIPCYQLFSFYNSSGEVNEQALKKILSNVKKNVVGWYKFRRHSDQIMTFRERLLHKNLQEHFSNQDLVFLLLTPSIIITESCSTHRLEHSLYKPQKGLFHRVPLVVANLGMSEQLGYKTVSGSCMSTGFSRAVQTHSSKFF EEDGSLKEVHKIN EMYASLQEELKSICKKVEDSEQAVDKLVKDVNRLKREIEKRRGAQIQAAAREKNIQKDPQENIFLCQALRTFFPNSEFLHSCVMSLKNRHSVSKSSCNYNHHLVDVVDNLTLMV EHTDIPEASPASTPQIIKHKALDLDLDRWQFKRSRLDQDKRSKADTGSSNQDKASKMSSPETDEEIEKMKGFGEYSRSPTF

10

20

30

40

【0277】

【表 1 - 7 1】

STALP_ヒト AMSH 様プロテアーゼ	106	MDQPFTVNSLKKLAAMPDHTDVLSLPE ERVRALSKLGCNITISEDITPRRYFRS GVEMERMASVYLEEGNLENFVLYNKF ITLFVEKLPNHRDYQQCAVPEKQDIMK KLKEIAFPRTDELKNDLLKKYNVEYQE YLQSKNKYKAEILKKLEHQRLIEAERK RIAQMRRQQLESEQFLFFEDQLKKQEL ARGQMRSSQQTSGLSEQIDGSALSCFST HQNNLLNVFADQPNKSDATNYASHSP PVNRALTPAATLSAVQNLVVEGLRCVV LPEDLCHKFLQLAESNTVIRGIECTGIL CGK LTHNEFTITHVIVPKQSAGPDYCDMEN VEELFNVQDQHDLLTLGWIHTHTPTQTA FLSSVDLHTHCSYQLMLPEAIAIVCSP KHKDTGIFRLTNAGMLEVSACKKKGFH PHTKEPRLFSICKHVLVKDIKIIIVLDL R	214	VVLPEDLCHKFLQLAESNTVIRGIE TCGILCGKLTHNEFTITHVIVPKQ SAGPDYCDMENVEELFNVQDQHDLL TLGWIHTHTPTQTAFLSSVDLHTH CSYQLMLPEAIAIVCSPKHKDTGI FRLTNAGMLEVSACKKKGFHPTK EPRLFSICKHVLVKDIKIIIVLDL R	10
CSN6_ヒト COP9 シグナロソーム複合体サブユニット 6	107	MAAAAAAAAAATNGTGGSSGMEVDAAV PSVMACGVTGSVSVALHPLVILNISDH WIRMRSQEGRPVQVIGALIGKQEGRNI EVMNSFELLSTVEEKIIIDKEYYYTK EEQFKQVFKELEFLGWYTTGGPPDPSD IHVHKQVCEIIIESPLFLKLNPMTKHTD LPVSVFESVIDIINGEATMLFAELTYT LATEEAERIGVDHVARMTATGSGENST VAEHLIAQHSIAIKMLHSRVKLILEYVK ASEAGEVFPFNHEILREAYALCHCLPVL STDKFKTDFYDQCNDVGLMAYLGTITK TCNTMNQFVNKFNVLYDRQGIGRRMRG LFF	215	VALHPLVILNISDHWIRMRSQEGR PVQVIGALIGKQEGRNIEVMNSFE LLSHTVEEKIIIDKEYYYTKKEEQF KQVFKELEFLGWYTTGGPPDPSD HVKQVCEIIIESPLFLKLNPMTKH TDLPSVSVFESVIDIINGEATMLFA ELTYTLATEEAERIGVDHVARMTA TGSGENSTVAEHLIAQHSIAIKMLH SRVKLILEYVKASEAGEVFPFNHEI LREAYALCHCLPVLSTDKFKTDFY DQCNDVGLMAYLGTITKTCNTMNQ FVNKFNVLYDRQGIGRRMRGLFF	20
EIF3F_ヒト真核生物翻訳開始因子 3 サブユニット F	108	MATPAVPVSAPPATPTFPVAAAAPASVP APTPAPAAAAPVPAAPASSSDPAAAA ATAAPGQTPASQAQAPQTPAPALPGPA LPGFPFGGRVRLHPVILASIVDSYER RNEGAARVIGTLLGTVDKHSVEVTNCF SVPHNESEDEVAVDMEFAKNMYELHKK VSPNELILGWYATGHDITEHSVLIHEY YSREAPNPIHLTVDTSLQNGRMSIKAY VSTLMGVPGRTMGVMFTPLTVKYAYYD TERIGVDLIMKTCFSPNRVIGLSSDLQ QVGGASARIQDALSTVLQYAEDVLSGK VSADNTVGRFLMSLVNQVPKIVPDDFE TMLNSNINDLLMVTYLANLTQSQIALN EKLVLN	216	VRLHPVILASIVDSYERRNEGAAR VIGTLLGTVDKHSVEVTNCFSPVPH NESEDEVAVDMEFAKNMYELHKKV SPNELILGWYATGHDITEHSVLIH EYYSREAPNPIHLTVDTSLQNGRM SIKAYVSTLMGVPGRTMGVMFTPL TVKYAYYDTERIGVDLIMKTCFSP NRVIGLSSDLQVGGASARIQDAL STVLQYAEDVLSGKVSADNTVGRF LMSLVNQVPKIVPDDFETMLNSNI NDLLMVTYLANLTQSQIALNEKL VNL	30

40

【 0 2 7 8 】

【表 1 - 7 2】

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	MPELAVQKV VVHPLVLLSVVDHFNRI G KVG NQKRVVGVLLGSWQKKVLDVSN SF AVPFDEDDKDDSVWF LDH DYLENMYGM FKKVNARERIVGWYHTGPKLHKNDIAI NELMKRYCPNSVLVIIDVKPKDLGLPT EAYISVEEVHDDGTPTSKTFEHVTSEI GAEEAEVGV EHLRLDIKDTTVGTL SQ RITNQVHGLKGLNSKLLDIRSYLEKVA TGKLPINH QIIYQLQDVFNLLPDVSLQ EFVKAFY LKTNQMVVY LASLIRSVV ALHNLINNKIANRDAEKKEGQEKEESK KDRKEDKEKDKKEKSDVKKEEKEKK	217	VVHPLVLLSVVDHFNRI GKVGNQ KRVVGVLLGSWQKKVLDVSN SFAV PFDEDDKDDSVWF LDH DYLENMYG MFKKVNARERIVGWYHTGPKLHK N DIANELMKRYCPNSVLVIIDVKP KDLGLPTEAYISVEEVHDDGTPTS KTFEHVTSEI GAEEAEVGV EHLRL RDIKDTTVGTL SQRITNQVHGLKG LNSKLLDIRSYLEKVA TGKLPINH QIIYQLQDVFNLLPDVSLQEFVKA FY LKTNQMVVY LASLIRSVVAL HNLINNKIANRDAEKKEGQEKEES KKDRKEDKEKDKKEKSDVKKEEKE KEKK	10
EIF3H_ヒト 真核生物翻訳開始因子 3 サブユニット H	110	MASRKEGTGSTATSSSSTAGAAGKKG KGGSGDSAVKQVQIDGLVVLKIIKH YQ EEGQGTVEVVQGVLLGLVVEDRLEITNC PFPFQHTEDDADFDEVQYQMEMMRS LR HVNIDHLHV GWYQSTYYGSFVTRALLD SQFSYQHAIEESVVLIIYDPIKTAQGS L SLKAYRLTPKLM EVCKEKDF SPEALKK ANITFEYMFEEVPIVIKNSHLINVL MW ELEKKSAVADKHEL LSLASSNHLG KNLQLLMDRVD EMSQDIVKYNTYMRNT SKQQQKHQYQRRQENMQRSRGEP PLPEEDLSKLFKPPQPPARMD SLLIAG QINTY CQNIKEFTAQNLGKLFMAQALQ EYNN	218	VQIDGLVVLKIIKH YQEEGQGTVEV VQGVLLGLVVEDRLEITNC PFPFQ HTEDDADFDEVQYQMEMMRS LRHV NIDHLHV GWYQSTYYGSFVTRALL DSQFSYQHAIEESVVLIIYDPIKTA QGSLSLKAYRLTPKLM EVCKEKDF SPEALKKANITFEYMFEEVPIVIK NSHLINVL MWELEKKS AVADKHEL LSLASSNHLGKNLQLLMDRVD EMS QDIVKYNTYMRNTSKQQQKHQYQ RRQENMQRSRGEPPLPEEDLS KLFKPPQPPARMD SLLIAGQINTY CQNIKEFTAQNLGKLFMAQALQEY NN	20
CSN5_ヒト COP9 シグナロソーム複合体サブユニット 5	111	MAASGSGMAQKTWELANNMQEAQSIDE IYKYDKKQQEILAAKFWTKDHHYFKY CKISALALLKMVMHARSGGNLEVMGLM LGKVDGETMIIMDSFALPVEGTETRVN AQAAAYEYMAAYIENAKQVGRLENAIG WYHSHPGYGCWLSGIDVSTQMLNQQFQ EPFVAVVIDPTRTISAGKVN LGAFRTY PKGYKPPDEGPSEYQTIPLNKIEDFGV HCKQYYALEVS YFKSSLDRLLELLWN KYWNTLSSSSLLTNADYTTGQVFDLS EKLEQSEAQLGRGSFMLGLETHDRKSE DKLAKATRDSCKT TIEAIHGLMSQVIK DKLFNQINIS	219	YCKISALALLKMVMHARSGGNLEV MGLMLGKVDGETMIIMDSFALPVE GTETRVNAQAAAYEYMAAYIENAK QVGRLENAIGWYHSHPGYGCWLSG IDVSTQMLNQQFQEPFVAVVIDPT RTISAGKVN LGAFRTYPKGYKPPD EGPSEYQTIPLNKIEDFGVHCKQY YALEVS YFKSSLDRLLELLWNKY WNTLSSSSLLTNADYTTGQVFDL SEKLEQSEAQLGRGSFMLGLETHD RKSEDKLAKATRDSCKT TIEAIHG LMSQVIKDKLFNQINIS	30
BRCC3_ヒト Lys-63 特異的脱ユビキチン化酵素 BRCC36	112	MAVQVVQAVQAVHLES DAFLVCLNHAL STEKEEVMGLCIGELNDDTRSDSKFAY TGTEMTVAEKVD AVRIVHISVILR RSDKRKDRVEISPEQLSAASTEAE RLA ELTGRPMRVVGVYHSHPHITVWPSHVD VRTQAMYQMDQGFVGLIFSCFIEDKN TKTGRVLYTCFQSIQAQKSSESLHGPR DFWSSSQHISIEGQKEERYERIEIPI HIVPHVTIGKVCLES AVELPKILCQEE QDAYRRIHSLTHLDSVT KIHNGSVFTK NLCSQMSAVSGPLLQWLEDRL EQNQQH LQELQQEKEELMQELSSLE	220	VHLES DAFLVCLNHALSTEKEEVM GLCIGELNDDTRSDSKFAYTGTEMT RTVAEKVD AVRIVHISVILRRS DKRKRDRVEISPEQLSAASTEAE RLA AELTGRPMRVVGVYHSHPHITVWP SHVDVRTQAMYQMDQGFVGLIFS CFIEDKN TKTGRVLYTCFQSIQAQ KSSESLHGPRDFWSSSQHISIEGQ KEERYERIEIPIHIVPHVTIGKVC LES AVELPKILCQEEQDAYRRIH SLTHLDSVT KIHNGSVFTKNLCSQ MSAVSGPLLQWLEDRL EQNQQH LQ ELQQEKEELMQELSSLE	40

【0279】

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、標的膜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。

【0280】

一部の実施形態では、ターゲティング部分は、野生型標的膜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、野生型標的膜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膜タンパク質のバリエーション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、標的膜タンパク質の天然バリエーション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）に関連する標的膜タンパク質の天然バリエーション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、標的膜タンパク質の天然バリエーション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、機能喪失型バリエーションである、標的膜タンパク質の天然バリエーション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エーションである標的膜タンパク質の天然バリエーション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エーションである標的膜タンパク質の天然バリエーションと特異的に結合する。

10

【0281】

5. 3. 2. 1 例示的な標的膜タンパク質

一部の実施形態では、ターゲティング部分は、標的膜タンパク質（例えば、本明細書に記載される膜タンパク質）と特異的に結合する。例示的な標的膜タンパク質には、イオンチャンネル型グルタミン酸受容体 NMDA 2B (GRIN2B)、囊胞性線維症膜コンダクタンス制御因子 (CFTR)、ナトリウムチャンネルタンパク質1型サブユニットアルファ (SCN1A)、銅輸送 ATP アーゼ 2 (ATP7B)、カリウム電位依存性チャンネルサブファミリー KQT メンバー 2 (KCNQ2)、ナトリウムチャンネルタンパク質2型サブユニットアルファ (SCN2A)、電位依存性 P/Q 型カルシウムチャンネルサブユニットアルファ-1A (CACNA1A)、溶質キャリアファミリー2、促進性グルコース輸送体メンバー1 (SLC2A1)、ナトリウムチャンネルタンパク質8型サブユニットアルファ (SCN8A)、プロリンリッチ膜貫通タンパク質2 (PRRT2)、イオンチャンネル型グルタミン酸受容体 NMDA 2A (GRIN2A)、ナトリウムおよび塩化物依存性 GABA 輸送体1 (SLC6A1)、ウシェリン (USH2A)、ナトリウム/カリウム輸送 ATP アーゼサブユニットアルファ-2 (ATP1A2)、ナトリウム/カリウム輸送 ATP アーゼサブユニットアルファ-3 (ATP1A3)、ナトリウムチャンネルタンパク質9型サブユニットアルファ (SCN9A)、プロトカドヘリン-19 (PCDH19)、ガンマーアミノ酪酸受容体サブユニットベータ-3 (GABRB3)、ツベリン (TSC2)、ハマルチン (TSC1)、カリウム電位依存性チャンネルサブファミリー KQT メンバー 3 (KCNQ3)、ジストロフィン (DMD)、ロドプシン (RHO)、ジャギド1タンパク質 (JAG1)、イノシトール1, 4, 5-三リン酸受容体1型 (ITPR1)、糖輸送体 SWEET1 (SLC50A1)、膜貫通タンパク質258 (TMEM258)、および卵胞刺激ホルモン受容体 (FSHR) が含まれるが、それに限定されない。

20

30

40

【0282】

一部の実施形態では、標的膜タンパク質は GRIN2B である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質は CFTR である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質は SCN1A である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質は ATP7B である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質は KCNQ2 である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質は SCN2A である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質は CACNA1A である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質は SLC2A1 である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質は SCN8A である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質は PRRT2 である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質は GRIN2A である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質は SLC6A1 である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質

50

は U S H 2 A である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質は A T P 1 A 2 である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質は A T P 1 A 3 である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質は S C N 9 A である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質は P C D H 1 9 である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質は G A B R B 3 である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質は T S C 2 である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質は T S C 1 である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質は K C N Q 3 である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質は D M D である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質は R H O である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質は J A G 1 である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質は I T P R 1 である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質は糖輸送体 S W E E T 1 (S L C 5 0 A 1) である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質は膜貫通タンパク質 2 5 8 (T M E M 2 5 8) である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質は卵胞刺激ホルモン受容体 (F S H R) である。

10

【 0 2 8 3 】

一部の実施形態では、標的膜タンパク質は、配列番号 2 2 1 ~ 2 4 5 のうちいずれか 1 つのアミノ酸配列と少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的膜タンパク質は、配列番号 2 2 1 のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的膜タンパク質は、配列番号 2 2 2 のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的膜タンパク質は、配列番号 2 2 3 のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的膜タンパク質は、配列番号 2 2 4 のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的膜タンパク質は、配列番号 2 2 5 のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的膜タンパク質は、配列番号 2 2 6 のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的膜タンパク質は、配列番号 2 2 7 のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的膜タンパク質は、配列番号 2 2 8 のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的膜タンパク質は、配列番号 2 2 9 のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的膜タンパク質は、配列番号 2 3 0 のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 同一のアミノ酸配列を含む。

20

30

40

一部の実施形態では、標的膜タンパク質は、配列番号 2 4 0 のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的膜タンパク質は、配列番号 2 4 1 のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的膜タンパク質は、配列番号 2 4 2 のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的膜タンパク質は、配列番号 2 4 3 のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %

50

、 95 %、 96 %、 97 %、 98 %、 99 %、 または 100 % 同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的膜タンパク質は、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、標的膜タンパク質は、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、標的膜タンパク質は、配列番号 294 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、標的膜タンパク質は、配列番号 295 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、標的膜タンパク質は、配列番号 296 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。

10

【0284】

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。

【0285】

【表 2-1】

20

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に向けてターゲティングするための例示的な膜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
溶質キャリアファミリー-2、促進性グルコース輸送体メンバー 1 (SLC2A1)	GLUT1 欠損症症候群	221	MEPSSKKLTGRLMLAVGGAVLGSLQFGYNTGVINAPQKVIEEF YNQTTWVHRYGESILPTTLTLWLSVAIFSVGGMIGSFSVGLF VNRFGRRNSMLMMNLLAFVSAVLMGFSKLGKSFEMILILGRFII GVYCGLTTFGVPMYVGEVSPTALRGALGTLHQLGIVVGILIAQ VFGLDSIMGNKDLWPLLLSIIFIPALLQCIVLPFCPESPRFL INRNEENRAKSVLKKLRGTADVTHDLQEMKEESRQMMREKKVT ILELFRSPAYRQPILIAVVLQLSQQLSGINAVFYYSTSIFEKA GVQQPVYATIGSGIVNTAFTVVSLEFVVERAGRRTLHLIGLAGM AGCAILMTIALALLEQLPWMSYLSIVAFGFVAFFEVGPGPI WFIVAELEFSQGPRPAAIAVAGFSNWTSNFIVGMCQYVEQLCG PYVFIIFTVLLVLFIFTYFKVPETKGRTFDEIASGFRQGGAS QSDKTPEELFHPLGADSQV
プロリンリッチ膜貫通タンパク質 2 (PRRT2)	PRRT2 ジスキネジアおよびてんかん; 反復発作性運動誘発性ジスキネジア 1	222	MAASSSEISEMKVGEESPKVPGEVGPGEHSEAETGPPQVLAVPD QPEAPQPGPNTTAAPVDSGPKAGLAPETTETPAGASETAQATD LSLSPGGESKANCSPEPCQETVSKPEVSKEATADQGSRLSA APPEPAPEPAPQPDPRPDSQPTPKPALQPELPTQEDPTPEILS ESVGEKQENGAVVPLQAGDGEEGPAPEPHSPPSKKSPANGAP PRVLQQLVEEDRMRRRAHSGHPGSPRGSLSRHPSSQLAGPGVEG GEGTQKPRDYIILAILSCFCPMWPNIVAFAYAVMSRNSLQQG DVDGAQRLGRVAKLLSIVALVGGVLI I IASCVINLGVYK

30

40

【0286】

50

【表 2 - 2】

ウシェリン (USH2A) シグナル配列に 下線	アッシャー症 候群 2A 型	223	MNCPVLSLGSGLFQVIEMLIFAYFASISLTESRGLFPRLENV GAFKKVSIPTQAVCGLPDRSTFCHSSAAAESIQTQRFCIQ DCPYRSSHPTYTALFSAGLSSCITPDKNDLHPNAHSNSASFIF GNHKSCFSSPPSPKLMASFTLAVWLKPEQQGVMCIEKTVDGQ IVFKLTISEKETMFYRTVNGLQPPIKVMTLGRILVKKWIHLS VQVHQTKISFFINGVEKDHTPFNARTLSGSITDFASGTVQIGQ SLNGLEQFVGRMQDFRLYQVALTNREILEVFSGDDLRLHAQSH CRCPGSHPRVHPLAQRYCIPNDAGDTADNRVSRNLNPEAHPLSF VNDNDVGTSWVSNVFTNITQLNQGVTSVDLENGQVQFYII QFFSPQFTEIRIQRKENSLEDWQYFARNCGAFGMKNNGDL EKPDVSVNCLQLSNFTPYSRGNVTFSLTPGPNYRPGYNFYNT PSLQEFVKATQIRFHFGQYYTTEAVNLRHRYAYVADEITISG RCQCHGHADNCDTTSQPYRCLCSQESFTEGLHCDRLPLYNDK PFRQGDQVYAFNCKPCQCNSHKSCHYINISVDPFPEHFRGGG GVCDDCEHNTTGRNCELCKDYFFRQVGADPSAIDVCKPCDCDT VGTNRGSLCDQIGGCNCKRHVSGRQCNCQNGFYNLQELDP DGCSPCNCNTSGTVDGDI TCHQNSGQCKCKANVIGLRCDHCNF GFKFLRSFNDVGCEPCQCNLHGSVNKFCNPHSGQCECKKEAKG LQCDTCRENFYGLDVTNCKACDCDTAGSLPGTVCAKTGCIC KPNVEGRQCNCCKLEGNFYLRQNNFCLPCNCDKTGTINGSL CNKSTGQCPCKLGVTLGRCNQCEPHRYNLTIDNFQHCQMCED SLGTLPGTICDPISGQCLCVPNRQGRRCNQCQPGFYISPGNAT GCLPCSCHTTGAVNHICNSLTGQVCQDASIAGQRCDQCKDHY FGFDPTGRCQPCNCHLSGALNETCHLVTGQCFCKQFTGSKC DACVPSASHLDVNNLLGCSKTPFQQPPPRGQVQSSSAINLSWS PPDSNAHWLTYSLLRDGFEEIYTTEDQYPYSIQYFLDLDLLPY TKYSYYIETTNVHGSTRSVAVTYKTKPGVPEGNLTLSYIPIG SDSVTLTWTLSNQSGPIEKYILSCAPLAGGQPCVSYEGHETS ATIWNLVPAKYDFSVQACTSGGCLHSLPITVTTAQAFPQRLS PPKMQKISSTELHVEWSPPAELNGIIRYELYMRLRSTKETT SEESRVFQSSGWLSPHSFVESANENALKPPQTMTTITGLEPYT KYEFRVLAVNMAGSVSSAWVSERTGESAPVFMIPPSVFPLSSY SLNISWEKPADNVTRGKVVGYDINMLSEQSPQQSLPMVAFSLL HTAKSQELSYTVEGLKPYRIEFTITLCNSVGCVTASAGAGQT LAAAPQLRPLVKGINSTTIHLRWFPEELNGPSPYIQLERR ESSLPALMTTMMKIRFIGNGYCKFPSSTHPVNTDFTGIKASF RTKVPEGLIVFAASPGNQEEYFALQLKKGRLYFLFDPQGSVE VTTTNDHGKQYSDGKWHEIIAIRHQAQFQITLDGIYTGSSAIL NGSTVIGDNTGVFLGGLPRSYYTILRKDPEIIQKGFVGCLKDVH FMKNYNPSAIWEPLDWQSSEEQINVYNSWEGCPASLNEGAQFL GAGFLELHPYMFHGMNFEISFKFRDQLNGLLLFVYNKDGPD FLAMELKSGILTFRLNTSLAFTQVDLLGLSYCNGKWNKVIK KEGSFISASVNGLMKHASESGDQPLVNVSPVYVGGIPQELLNS YQHLCLEQGFGGCMKDVKFTRGAVVNLASVSSGAVRVNLDGCL STDSAVNCRGNDLILVYQGEQSVYEGGLQPFTEYLRYVIASH EGGSVYSDWSRGRTTGAAPQSVPTPSRVRSLNGYSIEVTWDEP VVRGVIEKYILKAYSEDSTRPPRMPASAEFVNNTSNLTGILTG LLPFKNYAVTLTACTLAGCTESSHALNISTPQEAPEVQPPVA KSLPSSLLLSWNPPKKANGIITQYCLYMDGRLIYSGSEENYIV TDLAVFTPHQFLLSACTHVGTNSSWVLLYTAQLPPEHVDSPV LTVLDSRTIHIQWKQPRKISGILERYVLYMSNHTDFTIWSVI YNSTELFQDHMLQYVLPGNKYLIKLGACTGGGCTVSEASEALT DEDIPEGVPAPKAHSYSPDSFNVSWTEPEYPNGVITSYGLYLD GILIHNSSELSYRAYGFAPWSLHSHFRVQACTAKGCALGPLVEN RTLEAPPEGTVNVFVKTOGSRKAHVRWEAPFRPNGLLTHSVLF TGIIFYVDPVGNNTLLNVTKVMYSGEETNLWVLIDGLVPFTNY TVQVNISNSQGLTIDPITIAMPAGPDGVLPPRLSSATPTSL QVWSTPARNNAPGSPRYQLQMRSGDSTHGFLFELFNSPASLS YEVSDDLQPYTEYMFRLVASNGFGSAHSSWIPFMTAEDKPGPVV PPILLDVKSRMMLVTWQHPRKSNVITHYNIYHGRLYLRTPG
---------------------------------------	-------------------	-----	--

10

20

30

40

【 0 2 8 7 】

【表 2 - 3】

		NVTNCTVMHLHPYTAYKFQVEACTSKGCSLSPESQTVWTLPGA PEGIPSPLEFSDTPTSVIISWQPPTHPENGLENFTIERRVKGK EEVTTTLVTLPRSHSMRFIDKTSALSPWTKYERYVLMSTLHGCT NSSAWVEVTTTPSRPAGVQPPVVTLEPDAVQVTKPPLIQNG DILSYEIHMPDPHITLTNVTSAVLSQKVTHLIPFTNYSVTIVA CSGGNGYLGCGTESLPTYVTTHTPTVPQNVGPLSVIPLSESYV ISWQPPSKPNGPNLRYELLRRKIQQLASNPPEDLNRWHNIYS GTQWLYEDKGLSRFTTYEYMLFVHNSVGFTPSREVTVTTLAGL PERGANLTASVLNHTAIDVRWAKPTVQDLQGEVEYITLFWSSA TSNDSLKILPDVNSHVIGHLKPNTEYWIIFISVFNHGVSINSAG LHATTCDEGPQGMPLPEVVIINSTAVRVIWTSPPSNPNGVTEY SIYVNNKLYKTGMNVPGSFILRDLSPTTIYDIQVEVCTIYACV KSNGTQITTVEDTPSDIPTPTIRGITSRSLQIDWVSPRKPNGI ILGYDLLWKTWYPCAKTQKLVQDQSDCLCKAVRCQKPEICGH ICYSSEAKVCCNGVLYNPKPGHRCCEEKIIPFVLNSTGVCCGG RIQEAQPNHQCCSGYYARILPGEVCCPDEQHNRSVSVIGDSCC GRMPYSTSGNQICCAGRLHDGHGQKCCGRQIVSNLECCGGEE GVVYNRLPGMFCCGQDYVNMSDTICCSASSGESKAHIKKNDPV PVKCCETELIPKSKQCCNGVGNPLKYVCSDKISTGMMKETE ECRILCPASMEATEHCGRCDFNFTSHICTVIRGSHNSTGKAST EEMCSSAEETIHTGSVNTYSYTDVNLKPYMTYERYISAWNSYG RGLSKAVRARTKEDVPQGVSPPTWTKIDNLEDITVLNWRKPIQ SNGPIIYYILLRNGIERFRGTSLFSDEKIQPFQYQSYQLKA CTVAGCATSSKVVAATTQGVPELPPSITALSAVALHLSWSV PEKSNGVIKEYQIRQVGKGLIHTDTRRRQHTVTGLQPYTNYS FTLTACTSAGCTSSPEFLGQTLQAAPEGVWVTPRHIIINSTV ELYWSLPEKPNGLVSYQYQLSRNGNLLFLGGSEEQNFDTKNLEP NSRYTYKLEVKTGGGSSASDDYIVQTPMSTPEETYPYNYITVI GPYSIFVAWIPPGILPEIPVEYNVLLNDGSVTPLAFSVGHQ STLLENLTPFTQYERIRIQAQONGSCGVSSRMFVKTPAAMPDL NSPVLKALGSACIEIKWMPPEKPNGLIINYFIYRRPAGIEEES VLFVWSEGALEFMDEGDTLRPFTLYEYRVRACNSKGSVESLWS LTQTLLEAPPQDFPAPWAQATSAHSVLLNWTKPESPNGLISHYR VVYQERPDPTFNSPTVHAFTVKGTSHQAHLYGLEPFTTYRIG VVAANHAGEILSPWTLIQTLESSPSGLRNFIVEQKENGALL QWSEPMRTNGVIKTYNIFSDGFLEYSGLNRRQFLFRRLDPTLY TLTLEACTRAGCAHSAPOPLWTDEAPPDSQLAPTIVHSVKSTSV ELSWSEPVNPNKGIIRYEVIRRCFEGKAWGNQTIQADEKIVFT EYINTERNTFMYNDTGLQPWTQCEYKIYTWNSAGHTCSSWNVVR TLQAPPEGLSPPVISYVSMNPQKLLISWIPPEQSNGLIQSYRL QRNEMLYPFSFDPVTFNITDEELLPFSTYSYALQACTSGGCST SKPTSITTLAAPSEVSPDDLWAVSATQMNVCWSPPTVQNGKI TKYLVRYDNKESLAGQGLCLLVSHLQPYSQYNFSLVACTNNGC TASVSKSAWTMEALPENMDSPTLQVTGSESEITWKPPRNPNG QIRSYELRRDGTIVYTGLETRYRDETLTPGVEYSYTVTASNSQ GGILSPLVKDRTPSPAPSGMEPPKLQARGPQEILVNWDPPVVRT NGDIINYTLFIRELFEKETKIIHINTHNSFGMQSYIVNQLKP FHYREIRIQAQCTTLGCASSDWTFTIQTPEIAPLMQPPHLEVQM APGGFQPTVSLWTGPLQPNGKVLYELYRRQIATQPRKSNPV LIYNGSSTSFIIDSELPFTEYEQVWAVNSAGKAPSSWTWCRT GPAPPEGLRAPTFHVISSTQAVVNISAPGKPNGLVSLYRLFSS SAHGAETVLSEGMATQOTLHGLQAFNTYSIGVEACTCFNCCSK GPTAELRTHPAPPSGLSSPQIGTLASRTASFRWSPPMFNGVI HSYELQFHVACPPDSALPCTPSQIETKYTGLGQKASLGGQLPY TTYKLRVVAHNEVGSTASEWISFTTQKELPQYRAPFSVDSNLS VVCVNWSDTFLNGLKEYVLTGGRRVYSGLDTTLYIPRTAD KTFFFQVICTTDEGSVKTELIQYDSTGLGLVLTTPGKKKGSR SKSTEFYSELWFIVLMAMLGLILLAIFLSLILQRKIHKEPYIR ERPPLVPLQKRMSPLNVYPPGENHMGADTKIPRSGTTPVSIRS NRSACVLRIPSQNTSLTYSQGSLSHRSVSQLMIDIQDKVLMDN SLWEAIMGHNSGLYVDEEDLMNAIKDFSSVTKERTTFTDTHL
--	--	--

10

20

30

40

【 0 2 8 8 】

【表 2 - 4】

プロトカドヘリン-19 (PCDH19) シグナル配列に 下線	PCDH19 脳 症; 早期乳児てん かん性脳症 9	224	MESLLLPVLLLLLAILWTQAAALINLKYSVEEEQRAGTVIANVA KDAREAGFALDPRQASAFRVVSNAPHLVDINPSSGLLVTKQK IDRDLPCRQSPKCIISLEVMSSSMEICVIKVEIKDLNDNAPSF PAAQIELEISEAASPGTRIPLDSAYDPDSGSFGVQTYELTPNE LFGLEIKTRGDGSRFAELVVEKSLDRETQSHYSFRITALDGGD PPRLGTVGLSIKVTDSNDNNPVFSESTYAVSVSPENSPPNTPVI RLNASDPDEGTNGQVVYSFYGYVNDRTRELFQIDPHSGLVTVT GALDYEEGHVYELDVQAKDLGPNSIPAHCKVTVSVLDTNDNPP VINLLSVNSELVEVSESAPPGYVIALVRVSDRDSGLNGRVQCR LLGNVPFRLQEYESFSTILVDGRLDREQHDQYNLTIQARDGGV PMLQSAKSFTVLITDENDNHPHFSKPYQVIVQENNTPGAYLL SVSARDPDLGLNGSVSYQIVPSQVRDMPVFTYVSINPNSGDIY ALRSFNHEQTKAFEFKVLAKDGGPLSLQSNATVRVILDVNDN TPVITAPPLINGTAEVYIPRNSGIGYLVTVVKAEDYDEGENGR VTYDMTEGDRGFFEIDQVNGEVRTTRTFGESSKSSYELIVVAH DHGKTSLSASALVLIYLSPALDAQESMGSVNLSLIFIIALGSI AGILFVTMIFVAIKCKRDNKEIRTYNCSNCLTITCLLGCFIKG QNSKCLHCISVSPISSEEQDKKTEEKVSLRGKRIAEYSYGHQKK SSKKKKISKNDIRLVPRDVEETDKMNVVSCSSLTSSLNYFDYH QQTLPGLGRRSESTFLNVENQNTNRTSANHIYHHSFNSQGPQQ PDLIINGVPLPETENYSFDSNYVNSRAHLIKSSSTFKDLEGNS LKDSGHEESDQTDSEHDVQRSLYCDTAVNDVLNTSVTSMGSQM PDHDQNEGPHCREECRILGHSDRCWMPRNPMPIRSKSPEHVRN IIALSIEATAADVEAYDDCGPTKRTFATFGKDVSDHPAEERPT LKGKRTVDVTICSPKVNSVIREAGNGCEAISPVTSPLHLKSSL PTKPSVSYTIALAPPARDLEQYVNNVNNGPTRPSEAEPRGADS EKVMHEVSPILKEGRNKESPGVKRLKDIVL
--	-------------------------------------	-----	--

10

20

30

40

50

【 0 2 8 9 】

【表 2 - 5】

ツベリン (TSC2)	結節性硬化症 -2	225	MAKPTSKDSGLKEKFKILLGLGTFRPNPRSAEGKQTEFIITAE ILRELSMECGLNNRIRMIGQICEVAKTKKFEHVEALWKAVA DLLQPERPLEARHAVLALLKAIVQGQGERLGLRALFFKVIKD YPSNEDLHERLEVFKALTDNGRHITYLEELADFLVQWMDVGL SSEFLVLVNLVKFNLCYLDEYIARMVQMICLLCVRTASSVDI EVSQVLDVAVVCYNCLPAESLPLFIVTLCRTINVKELCEPCWK LMRNLLGTHLGHSIYNMCHLMEDRAYMEDAPLLRGAVFFVGM ALWGAHRLYSLRNSPTSVLPSFYQAMACPNEVVSYEIVLSITR LIKKYRKELQVVAWDILLNIIERLLQQLQTLDSPELRTIVHDL LTTVEELCDQNEFHGSQERYFELVERCADQRPESLLNLISYR AQSIHPAKDGIQNLQALMERFFRSESRGAVRIKVLVDVLSFVL LINRQFYEEELINSVVISQLSHIPEDKDHQVRKLATQLLVDLA EGCHTHHFNSLLDIIKVMARSLSPPELEERDVAAYSASLED VKTAVLGLLVILQTKLYTLPAHATRVYEMLVSHIQLHYKHSY TLPIASSIRLQAFDFLLLLRADSLHRLGLPNKDGVRFSFYCV CDYMEPERGSEKKTSGPLSPPTGPPGPAPAGPAVRLGVSFVSL LFRVLLQCLKQESDQKVLKLVGLRLESLRYKVLIFTSPCSVD QLCSALCSMLSGPKTLERLRGAPEGFSRTDLHLAVVPVLTALI SYHNYLDKTKQREMYCLEQGLIHRCASQCVALSICSVEMPD IIIKALPVLVVKLTHISATASMAVPLLEFLSTLARLPHLYRNF AAEQYASVFAISLPYTNPSEKFNQYIVCLAHHVIAWMFIRCRLP FRKDFVPFITKGLRSNVLLSFDDTPEKDSFRARSTSLNERPKS LRIARPPKQGLNNSPPVKEFKESSAAEAFCRSISVSEHVVR RIQTSLSASLGSADENSVQADDSLKNLHLELTETCLDMMAR YVFSNFTAVPKRSPVGEFLLAGGRTKTWLVGNKLVTVTTSVGT GTRSLGLDSGELQSGPESSSSPGVHVRQTKAPAKLESQAGQ QVSRGARDVRSMSSGGHGLRVGALDVPASQFLGSATSPGPRTA PAAKPEKASAGTRVPVQKTNLAAYVPLLTQGWAEILVRRPTG NTSWLMSLENPLSPFSSDINNMPLOELSNALMAAERFKEHRDT ALYKSLSVPAASTAKPPPLPRSNTVASFSSLYQSSCQGQLHRS VSWADSAVVMEEGSPGEVPVLVEPPGLEDEAALGMDRRTDAY SRSSSVSSQEEKSLHAEELVGRGIPIERVVSSEGGRPVLDLSF QPSQPLSKSSSSPELQTLQDILGDPGDKADVGRLSPEVKARSQ SGTLDGESAAWSASGEDSRGQPEGPLPSSSPRSPSGLRPRGYT ISDSAPSRRGKRVERDALKSRATASNAEKVPGINPSFVFLQLY HSPFFGDESINKPILLPNESQSFSERSVQLLDQIPSYDTHKIAVL YVGEGQSNSELAILSNHGSYRYTEFLTGLGRILKDCQPKD VYLGGLDVCGEDGQFTYCWDDIMQAVFHIAATLMPTKDVKHR CDKKRHLGNDFVSIVYNDSGEDFKLGTIKGQFNHVHIVTPLD YECNLVSLQCRKDMEGLVDTSVAKIVSDRNLPFVARQMALHAN MASQVHHSRSNPTDIYPSKWIARLRHIKRLRQICEEAYSNP SLPLVHPPSHSKAPAQTTPAEPTPGYEVGQRKRLISSVEDFTEF V
----------------	--------------	-----	---

10

20

30

【0290】

40

50

10

20

30

40

50

【表 2 - 7】

ジストロフィン (DMD)	ベッカー型筋 ジストロフィ ー	227	MLWEEVEDCYEREDVQKKTFTKWVNAQFSKFGKQHIEENLFSD LQDGRRLLDLLEGLTGQKLPKEKGSTRVHALNNVNKALRVLQN NNVDLVNIGSTDIVDGNHKLTLGLIWNIIILHWQVKNVMKNIMA GLQQTNSEKILLSWVRQSTRNYPQVNVINFTTTWSWDGLALNAL IHSHRPDLFDWNSVVCQQSATQRLEHAFNIARYQLGIEKLLDP EDVDTTYDPKKSILMYITSLSFQVLPQQVSIETIQEVEMLP KVTKEEHFQLHHQMHSYQQITVSLAQGYERTSSPKPRFKSYAY TQAAVYTTSDPTRSPFPSPHLEAPEDKSFSSLMSESEVNLDRY QTALIEVLSWLLSAEDTLQAQGEISNDVEVVKDQFHTHEGYMM DLTAHQGRVGNILQLGSKLIGTGKLSEDEETEVEQEQMNLNSR WECLRVASMEKQSNLHRVLMDLQNQKLELNDWLTKEETERTRK MEEEPGLPDLEDLKRQVQKHVLQEDLEQEQRVNSLTHMVVV VDESSGDHATAALEEQKVLGDRWANICRWTEDRVLLQDILL KWQRLTEEQCLFSAWLSEKEDAVNKIHTTGFKDQNEMLSSLQK LAVLKADLEKKKQSMGKLYSLKQDILLSTLKNKSVTQKTEAWLD NFARCWDNLVQKLEKSTAQISQAVTTTQPSLTQTTVMETVTTV TTREQILVKHAQEELPPPPQKKRQITVDSEIRKRLDVIDTEL HSWITRSEAVLQSPEFAIFRKEGNFSDLKEKVNAIEREKAKEF RKLQDASRAQALVEQMVNEGVNADSIKQASEQLNSRWIEFCQ LLSERLNLWEYQNNIIAFYNQLQOLEQMTTSTAENWLKIQPTTP SEPTAIKSQLKICKDEVNRLSDLPQIERLKIQSIALKEKGQG PMFLDADFVAFTNHFKQVFSQVQAREKELQTIQPSLNSVNEGGQKIKNE TMSAIRTWVQQSETKLSIPQLSVTDYEIMEQRLGELQALQSSSL QEQQSGLYYLSTTVKEMSKKAPSEISRKYQSEFEEIEGRWKKL SSQLVEHCQKLEEQMNKLRLKIQNHQTLKKWMAEVDVFLKEEW PALGDSEILKKQLKQCRLLVSDIQTIQPSLNSVNEGGQKIKNE AEPEFASRLETELKELNTQWDHMCQQVYARKEALKGGLEKTVS LQKDLSEMHWEWMTQAEEEYLERDFEYKTPDELQKAVEEMKRAK EEAQQKEAKVKLLTESVNSVIAQAPPVAQEALKELETTLTNY QWLCTRLNGKCKTLEEVWACWHELLSYLEKANKWNEVEFKLK TTENIPGGAEIIEVLDSLENLMRHSNPNQIRILAQTLTDG GVMDLINEELETFSNRWRELHEEAARRQKLLQESIQSAQETE KSLHLIQESLTFIDKQLAAYIADKVDAAQMPQEAQKIQSDLTS HEISLEEMKKHNQGEAAQVRVLSQIDVAQKKLQDVSMKFRFLQ KPAFQRLQESKMILDEVKMHLPALETKSVEQEVVQSQLNHC VNLYKSLSEVKSEVEMVIKTGRQIVQKKQNTENPKELDERVTAL KLHYNELGAKVTERKQLEKCLKLSRKMREMNVLTEWLAATD MELTKRSAVEGMPNSLDSEVAWGKATQKEIEKQKVLKSITEV GEALKTVLGKKETLVEDKLSLLNSNWIATVSRAEEWLNLLEY QKHMETFQNVNDHITKWI IQADTLDESEKKKPPQKEDVLKRL KAELNDIRPKVDSTRDQAANLMANRGDHCRLVEPQISELNHR FAAISHRIKTGKASIPKLELEQFNSDIQKLEPLEAEIQQGVN LKEEDFNKDMNEDNEGTVKELLQRGDNLQQRITDERKREEIKI KQQLLQTKHNALKDLRSQRRKALEISHQWYQYKRQADDLLKC LDDIEKKLASLPEPRDERKIKEIDRELQKKKEELNAVRRQAEG LSEDGAAMAVEPTQIQLSKRWREIESKFAQFRRNLNFAQIHTVR EETMMVMTEDMPLISYVPSTYLTEITHVSQALLEVEQLLNAP DLCAKDFEDLFKQEEESLKNIKDSLQSSSGRIDIIHSKKTAALQ SATPVERVKLQEALSQLDQWEKVNKMYKDRQGRFDRSVEKWR RFHYDIKIFNQWLTEAEQFLRKTQIPENWEHAKYKWLKELQD GIGQRQTVVRLNATGEEIIQQSSKTDASILQEKLGSNLNRWQ EVCKQLSDRKRLEEQKNILSEFQRLNEFVLWLEEDADNIASI
------------------	-----------------------	-----	---

10

20

30

40

【 0 2 9 2 】

【表 2 - 8】

		PLEPGKEQQKLEKLEQVKLLVEELPLRQGILKQLNETGGPVLV SAPISPEEQDKLENKQTNLQWIKVSRALPEKQGEIEAQIKD LGQLEKKLEDLEEQLNHLLLWLSPIRNQLEIYNQPNQEGPFDV KETEIAVQAKQPDVEEILSKGQHLYKEKQPATQPVKRKLEDLSS EWKAVNRLLQELRAKQPD LAPGLTTIGASPTQTVTLVTQPVVT KETAISKLEMPSSLMLEVPALADFNRAWTELTDWLSLLDQVIK SQRVMVGDLNEMIIKQKATMQDLEQRRPQLEELITAAQNL KNKTSNQEARTIITDRIERIQNWDEVQEHQNRQQLNEMLK DSTQWLEAKEEAEQVLGQARAKLESWKEGPYTVDAIQKKITET KQLAKDLRQWQTNVDVANDLALKLLRDYSADDTRKVHMITENI NASWRSIHKRVSEEEAALETHRLQQLDLEKFLAWLTEAE TTANVLQDATRKERLLEDSEKGVKELMKQWQDLQGEIEAHTDVY HNLDENSQKILRSLEGSDDAVLLQRRLDNMNFKWSELRKSLN IRSHLEASSDQWKRLHLSLQELLVWLQLKDDELSRQAPIGGDF PAVQKQNDVHRAFKRELKTKEPVMIMSTLETVRIFLTEQPLEGL EKLYQEPRELPPPEERAQNVTRLLRKQAEVNTWEKLNLSAD WQRKIDETLERLQELQEATDELDLKLQAEVIKGSWPVGDLL IDSLQDHLEKVKALRGEIAPLKENVSHVNDLARQLTTLGQLS PYNLSTLEDLNRWKLQVAVEDRVRQLHEAHRDFGPASQHFL STSVQGPWERAISPKNVPYYINHETQTTCDWHPKMTELYQSLA DLNNVRFSAYRTAMKLRLQKALCLDLSLSAACDALDQHNLK QNDQPMIDILQIINCLTTIYDRLEQEHNNLVNVPLCVDMLNWL LNVYDTGRTGRIRVLSFKTGIIISLCKAHLEDKYRYLFKQVASS TGFCQRRGLLLHDSIQIPRQLGEVASFGGSNIEPSVRSCFQ FANNKPEIEAALFLDWMRLEPQSMVWLPVLHRVAAETAQHQA KCNICKECPIIGFRYRSLKHFNYDQCSCFFSGRVAKGHKMHY PMVEYCTPTTSGEDVRDFAKVLKNKFRTKRYFAKHPRMGYLPV QTVLEGDNMETPVTLINFWPVDSAPASSPQLSHDDTHSRIEHY ASRLAEMENSNGSYLNDISPNESIDDEHLLIQHYCQSLNQDS PLSQPRSPAQILISLESEERGELERILADLEENRNQLQAEYDR LKQQHEHKGLSPLSPPEMMPTSPQSPRDAELIAEAKLLRQHK GRLEARMQILEDHNKQLESQLEHRLRQLEQPAEAKVNGTTVS SPSTSLQSDSSQPMLLRVVGSQTSDSMGEEDLLSPQDSTG LEEVMEQLNNSFPSSRGRNTPGKPMREDTM	10
			20
			30

【 0 2 9 3 】

【表 2 - 9】

イオンチャネル 型グルタミン酸 受容体 NMDA 2B (GRIN2B) シグナル配列に 下線	GRIN2B 関連 障害; 早期乳児てん かん性脳症 27	228	MKPRAECCSPKFWLVLAVALVSGSRARSQKSPPSIGIAVILVG TSDEVAIKDAHEKDDFHLSVVPVELVAMNETDPKSIITRIC DLMSDRKIQGVVFADDDTQEAIAQILDFISAQTLTPILGIHGG SSMIMADKDESSMFFQFGPSIEQQASVMLNIMEEYDWYIFSIV TTYFPGYQDFVNKIRSTIENSFVGWELEEVLLLDMSLDDGDSK IQNQLKKLQSPIILLYCTKEEATYIFEVANSVGLTGYGYTWIV PSLVAGDTDTPAEFPTGLISVSYDEWDYGLPARVRDGLAIIT TAASDMLSEHSFIPEPKSSCYNTHKRIYQSNMLNRYLINVTF EGRNLSFSEDGYQMHPKLVIILLNKERKWERVKGWKDKSLQMK YYVWPRMCPETEEQEDDHLISIVTLEEAPFVIVESVDPLSGTCM RNTVPCQKRIVTENKTDEEPGYIKKCKGFCIDILKKISKSVK FTYDLYLVTNGKHGKKINGTWNGMIGEVVMKRAYMAVGSLTIN EERSEVVDVFSVPFIETGISVMVSRNGTVSPSAFLEPFSADVW VMMFVMLLIVSAVAVFVFEYFSPVGYNRCLADGREPGGPSFTI GKAIWLLWGLVFNNSVPVQNPKGTTSKIMVSVWAFFAVIFLAS YTANLAAFMIQEEYVDQVSGLSDKKFQRPNDPSPFRFGTVPN GSTERNIRNRYAEMHAYMGKFNQRGVDDALLSLKTGKLDAFIY DAAVLNYMAGRDEGCKLVTIGSGKVFASTGYGIAIQKDSGWKR QVDLAILQLFGDGEMEELEALWLTGICHNEKNEVMSSQLDIDN MAGVFYMLGAAMALSLITFICEHLFYWQFRHCFMGVCSGKPGM VFSISRGIYSCIHGVAIEERQSVMNSTATMNNTHSNILRLLR TAKNMANLSGVNGSPQSALDFIRRESSVYDISEHRRSFTHSDC KSYNNPPCEENLFSYDISEVERTEFNLQLKDSNVYQDHYHHHH RPHSIGSASSIDGLYDCDNPPFTTQSRISKKPLDIGLPSSKH SQLSDLYGKFSFKSDRYSGHDDLIRSDVSDISTHTVTYGNIEG NAAKRRKQYKDSLKKRPASAKSRREFDEIELAYRRRPPRSPD HKRYFRDKEGLRDFYLDQFRTKENSHPWEHVDLTDIYKERSDD FKRDSVSGGGPCTNRSHIKHGTGDKHGVVSGVPAPWEKNLTNV EWEDRSGGNFCRSCPSKLHNYSTTVTGQNSGRQACIRCEACKK AGNLYDISEDNSLQELDQPAAPVAVTSNASTTKYPQSPTNSKA QKKNRNKLRRQHSYDTFVDLQKEEAALAPRSVSLKDKGRFMDG SPYAHMFEMSAGESTFANNKSSVPTAGHHHHNNPGGGYMLSKS LYPDRVTQNPFIPTFGDDQCLLHGSKSYFFRQPTVAGASKARP DFRALVTNKPVVSAHGAVPARFQKDICIGNQSNPCVPNNKNP RAFNGSSNGHVYEKLSSIESDV
---	--	------------	--

10

20

30

40

50

囊胞性線維症膜 コンダクタンス 制御因子(CFTR)	囊胞性線維症	229	MQRSPLEKASVVSVKLFFSWTRPILRKGYRQRLSDIYQIPSV DSADNLSEKLEREWDRELASKKNPKLINALRRCFFWRFMFYGI FLYLGEVTKAVQPLLLGRIIASYDPDNKEERSIAIYLGIGLCL LFIVRTLTLHHPAIFGLHHIGMQMRIAMFSLIYKTKLKLSSRVL DKISIGQLVSLLSNNLNKFDEGLALAHFVWIAPLQVALLMGLI WELLQASAFGLGFLIVLALFQAGLGRMMMKYRDQRAGKISER LVITSEMIENIQSVKAYCWEAEAMEKMIENLRQTELKLRKAAY VRYFNSSAFFFGFFVFLSVLPYALIKGIIILRKIFTTISFCI VLRMAVTRQFPWAVQWTWYDSLGAINKIQDFLQKQEYKTLEYNL TTTEVVMENVTAFWEEGFGELEFEKAKQNNNRKTSNGDDSLFF SNFSLLGTPVLKDINFKIERGQLLAVAGSTGAGKTSLLMVIMG ELEPSEGGIKHSGRISFCSQFSWIMPGTIKENIIFGVSYDEYR YRSVIKACQLEEDISKFAEKDNIVLGEGGITLGGQRRARISLA RAVYKDADLYLLDSPFGYLDVLTEKEIFESCVCKLMANKTRIL VTSKMEHLKKADKILILHEGSSYFYGTSELQNLQPDFSSKLM GCDSDQFSAERRNSILTETLHRFSLEGDAPVSWTETKKQSFK QTGEFGEKRKNSILNPINSIRKFSIVQKTPLQMNIEEDSDEP LERRLSLVPDSEQGEAILPRISVISTGPTLQARRRQSVNLMT HSVNQGNIIHRKTTASTRKVSLAPQANLTELDIYSRRLSQETG LEISEEINEEDLKECFDDMESIPAVTTWNTYLYRITVHKSIL FVLIWCLVIFLAEVAASLVVLWLLGNTPLQDKGNSTHSRNN SYAVIITSTSSYYVFYIYVGVADTLLAMGFFRGLPLVHTLITVSK ILHHKMLHSLVQAPMSTLNLTKAGGILNRFSDIAILDDLPL TIFDFIQLLLVIGAIYVAVVLQPYIFVATVPVIVAFIMLRAY FLQTSQQLKQLESEGRSPIFTHLVTSKGLWTLRAFGRQPYFE TLFHKALNLHTANWFLYLSLTLRWFQMRIEMIFVIFFIYAVTFIS ILTTGEGEGRVGIILTLAMNIMSTLQWAVNSSIDVDSLMSVS RVFKFIDMPTEGKPTKSTKPYKNGQLSKVMIENSHVKKDDIW PSGGQMTVKDLTAKYTEGGNAILENISFSISPGQRVGLLGRGTG SGKSTLLSAFLRLLNTEGEIQIDGVSWDSITLQQWRKAFGVIP QKVFI FSGTFRKNLDPYEQWSDQEIWKVADEVGLRSVIEQFP PGKLD FVLVDGGCVLSHGHKQLMCLARSVLSKAKILLLDEPSAHL DPVTYQIIIRRTLKQAFADCTVILCEHRIEAMLECQQFLVIEEN KVRQYDSIQKLLNERSLFRQAISPSDRVKLFPHRNSSKCKSKP QIAALKEETEEVQDTRL
----------------------------------	--------	-----	--

50

【表 2 - 1 1】

ナトリウムチャ ネルタンパク質 1 型サブユニッ トアルファ (SCN1A)	ドラベ症候群	230	MEQTVLVPPGPDSENFNFFTTRESLAAIERRIAEERKAKNPKPKDKD DDENGPKPNSDLEAGKNLPFIYGDIPPEMVSEPLEDLDPYYIN KKTFFIVLNKGKAIFFRFSATSALYILTPFNPLRKIAIKILVHSL FSMLIMCTILTNCVFMMSNPPDWTKNVEYFTFTGIYTFESLIK IIARGFCLEDFTFRLRDPWNWLDFTVITFAYVTEFVDLGNVSAL RTRFVLRALKTISVIPGLKTIVGALIQSVKKLSVMILTVFCL SVFALIGLQLFMGNLRNKCIQWPPTNASLEEHSIEKNITVNYN GTLINETVFEFDWKSIIQDSRYHYFLEGFLDALLCGNSSDAGQ CPEGYMCVKAGRPNPNYGYTSFDTFSWAFSLSLFRLMTQDFWENL YQLTLRAAGKTYMIFFFVLVIFLGSFYLINLILAVVAMAYEEQN QATLEEAQEKEAEFQQMIEQLKKQQEAAQQAATATASEHSREP SAAGRSLSDSSSEASKLSSKSAKERRNRKRRKQKEQSGGEEKD EDEFQKSESEDSIRRKGFRRFSIEGNRLTYEKRYSSPHQSLLSI RGSLSFSPRRNSRTSLFSFRGRAKDVGSENFADDEHSTFEDNE SRRDSLFPVRRHGERRNSNLSQTSRSSRMLAVFPANGKMHSTV DCNGVVSLVGGPSVPTSPVGQLLPEVIIDKPDATDDNGTTTETE MRKRRSSSFHVSMDFLEDPSQRQRAMSIASILTNTVEELEESR QKCPPCWYKFSNIFLIWDCSPYWLKVHVNLVMDPFVDLAI TICIVLNTLFMAMEHYPMTHFNVLTVGNLVFTGIFTAEMFL KIIAMPYFFYFQEGWNIFDGFIVTSLSLVELGLANVEGLSVLRS FRLLRVFKLAKSWPTLNMLIKIIGNSVGALGNLTLVLAIIVFI FAVVGMQLFGKSYKDCVCKIASDCQLPRWHMNDFFHSLIVFR VLCGEWIETMWDCMEVAGQAMCLTVFMMVMVIGNLVVLNLFLA LLSSFSADNLAATDDDNEMNNLQIAVDRMHKGVAIVKRKIYE FIQQSFIRKQKILDEIKPLDDLNNKKDSCMSNHTAEIGKDLDY LKDVNGTTSGIGTGSSVEKYIIDESDYMSFINNPSLTVTVP VGESDFENLNTEDFSSESLEESKEKLNESSSSEGSTVDIGA PVEEQPVVEPEETLEPEACFTEGCVQRFKCCQINVEEGRGKQW WNLRRTCFRIVEHNWFETFIVFMILLSSGALAFEDIYIDQRKT IKTMLEYADKVFTYIFILEMLLKWVAYGYQTYFTNAWCWLDLFL IVDVSLVSLTANALGYSELGAIKSLRTLRLALRPLRLSRFEGM RVVNVALLGAIPSIMNVLLVCLIFWLIFSIMGVNLFAGKFYHC INTTTGDRFDIEDVNNHTDCLKLIERNETARWKNVKNVFDNVG FGYLSLLQVATFKGWMDIMYAAVDSRNVELQPKYEESELYMYLY FVIFIIIFGSFFTLNLFIFGVIIDNFNQKKKFGGQDIFMTEEQK KYYNAMKKLGSKKPQKPIPRPGNKFQGMVFDVTRQVFDISIM ILICLNMVMTMMVETDDQSEYVTTILSRINLVFIVLFTGECVLK LISLRHYFTTIGWNIFDFVWVILSIVGMFLAELIEKYFVSPTL FRVIRLARIGRILRLIKGAKGIRTLFLALMMSLPALFNIGLLL FLVMFIYAIFGMSNFAYVKREVGIDDMFNFTFGNSMICLFQI TTSAGWDGLLAPILNSKPPDCDPKNVNPSSVKGDCGNPSVGI FFFVSYIIISFLVVVNMVIAVILENFSVATEESAEPLEDDFE MFYEVWEKFDPDATQFMFEKLSQFAAALEPPLNLPQPNKLQL IAMDLPMVSGDRHICLDILFAFTKRVLGESGEMDALRIQMEER FMASNPSKVSYPITTTTLKRKQEEVSAVIIQRAYRRHLLKRTV KQASFTYNKNKIKGGANLLIKEDMIIDRINENSITEKTDLTMS TAACPPSYDRVTKPIVEKHEQEGKDEKAKGK
--	--------	-----	--

10

20

30

40

【 0 2 9 6 】

【表 2 - 1 2】

銅輸送 ATP アー ゼ 2 (ATP7B)	ウィルソン病	231	MPEQERQITAREGASRKILSKLSLPTRAWEPAAMKKSFADFNVG YEGGLDGLGPSSQVATSTVRILGMTCCQSCVKSIEDRISNLKGI ISMKVSLEQGSATVKYVPSVVCLOQVCHQIGDMGFASIAEGK AASWPSRSLPAQEAVVKLRVEGMTCCQSCVSSIEGKVRKLQGVV RVKVSLSNQEAIVITYQPYLIQPEDLRDHVNDMGFEAAIKSKVA PLSLGPIDIERLQSTNPKRPLSSANQNFNNSETLGHQGS HVVT LQLRIDGMHCKSCVLNIEENIGQLLGVS IQVSLENKTAQVKY DPSCTSPVALQRAIEALPPGNFKVSLPDGAEGSGTDHRSSSH SPGSPPRNQVQGTCTTLIAIAGMTCASCVHSIEGMISQLEGV QQISVSLAEGTATVLYNPSVISPEELRAAIEDMGFEASVVSES CSTNPLGNHSAGNSMVQTTDGTPTSVQEVAPHTGRLPANHAPD ILAKSPQSTRAVAPQKCFLOIKGMTASCVSNIERNLQKEAGV LSVLVALMAGKAEIKYDPEVIQPLEIAQFIQDLGFEEAVVMEDY AGSDGNIELTITGMTASCVHNIESKLTRTNGITYASVALATS KALVKFDPEIIGPRDIKIIEEIGFHASLAQRNPNAAHLDHKM EIKQWKKSFLCSLVFGIPVMALMIYMLIPSNEPHQSMVLDHNI IPGLSILNLIFFILCTFVQLLGGWYFYVQAYKSLRHRSANMDV LIVLATSIAYVYSLVILVVAVAEKAERSPVTFDFTPMFLVFII ALGRWLEHLAKSKTSEALAKMSLQATEATVVTLGEDNLIIRE EQVPMELVQRGDIKVVPGGKFPVDGKVLGENTMADES LITGE AMPVTKKPGSTVIAGSINAHGSVLKATHVGNDDTLAQIVKLV EEAQMSKAPIQQIADRFSGYFVPFIIIMSTLTLVVWIVIGFID FGVVQRYFPNPKNHISQTEVIIIRFAFQTSITVLCIACPCSLGL ATPTAVMVGTVAAQNGILIKGGKPLEMAHKIKTVMFDKTGTI THGVPRVMRVLLLGDVATLPLRKVLAVVGTAEEASSEHPLGVAV TKYCKEELGTETLGYCTDFQAVPGCGIGCKVSNVEGILAHSE PLSAPASHLNEAGSLPAEKDAVPQTFVSLIGNREWLRRNGLTI SSDVSDAMTDHEMKGQTALILVAIDGVLGCMIAIADAVKQEAAL AVHTLQSMGVDVVLITGDNRTARAIATQVGINKVFAEVLPSH KVAKVQELQNKGGKVAMVGDVNDSPALAQADMGAIGTGTDV AIEAADVVLIRNDLDDVVASIHLKRTVRRIRINLVALTYNL VGIPIAAGVFMPIGIVLQPWMGSAAMAASSVS VLVSSLQKCY KKPDLERYEAQAHGHMKPLTASQVSVHIGMDDRWRDSPRATPW DQVSVYSQVSLSSLTSDKPSRHSAAADDDGDKWSLLNGRDEE QYI
カリウム電位依 存性チャネルサ ブファミリー KQT メンバー2 (KCNQ2)	KCNQ2 関連 障害(てんか ん性脳症)	232	MVQKSRNGGVYPGPSGEKKLVGFVGLDPGAPDSTRDGALLIA GSEAPKRGSIILSKPRAGGAGAGKPPKRNAYRKLQNFLYNVLE RPRGWAFIYHAYVFLVFSCLVLSVFSTIKEYEKSSEGALYIL EIVTIVVFGEYFVRIWAAGCCCRYRGWRGRLKFARKPFCVID IMVLIASIAVLAAGSQGNVFATSALRSLRFLQILRMIRMDRRG GTWKLKGSVVYAHSKELVTAWYIGFLCLILASFLVYLAEKGEN DHFDTYADALWWGLITLTITIGYGDKYPTWNGRLLAATFTLIG VSFFALPAGILGSGFALKVQEQHRQKHFEKRRNPAAGLIQSAW RFYATNLSRTDLHSTWQYYERTVTVPYSSQTQTYGASRLIPP LNQLELLRNLKSKSGLAFRKDPPEPSKSGSPCRGPLCGCCP GRSSQKVSLKDRVFSSPRGVAAGKKGSPQAQTVRRSPADQSL EDSPSKVPKSWSFGDRSRARQAFRIKGAASRQNSEEASLPGED IVDDKSCPEFVTEDLTPGLKVSIRAVCMRFLVSKRKFESL RPYDVMDVIEQYSAGHLDMLSRIKSLQSRVDQIVGRGPAITDK DRTKGPAEAELEPEDPSMMGRLGKVEKQVLSMEKKLDFLVNIYM QRMGIPPTETEAYFGAKEPEPAPPYHSPEDSREHVDRHGCIK IVRSSSSTGQKNFSAPPAAPPVQCPPSTSWQPSHPRQGHGTS PVGHDHGLVRIPPPFAHERSL SAYGGGNRASMEFLRQEDTPGC RPPEGNLRDSDTSISIPSDHEELERSFSGFSISQSKENLDAL NSCYAAVAPCAKVRPYIAEGESDTS DLCTPCGPPPRSATGEG PFGDVGWAGPRK

【 0 2 9 7 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 3】

ナトリウムチャ ネルタンパク質 2型サブユニッ トアルファ (SCN2A)	SCN2A 関連 障害; 早期乳 児てんかん性 脳症 11	233	MAQSVLVPPGPDSEFRFFTTRESLAAIEQRIAEKAKRPPKQERKD EDDENGPKPNSDLEAGKSLPFIYGDIPPEMVSVPLEDLDPYYI NKKTFIVLNKGKAI SRFSATPALYILTPFNPIRKLAIKILVHS LFNMLIMCTILTNCVFMTMSNPPDWTKNVEYTFGTIYTFESLI KILARGFCLEDFTFRLRDPWNWLDFTVITFAYVTEFVDLGNVSA LRTFRVLRLAKTISVIPGLKTIVGALIQSVKKLSVDMILTVFC LSVFALIGLQLFMGNLRNKCLQWPPDNSSFEINITSFFNNSLD GNGTTFNRVTISIFNWDEYIEDKSHFYFLEGQNDALLCGNSSDA GQCPEGYICVKAGRNPNGYTSFDTFSWAFSLFLRLMTQDFWE NLYQLTLRAAGKTYMIFFFVLVIFLGSFYLINLILAVVAMAYEE QNQATLEEAQEAEFQQMLEQLKKQQEEAQAAAAAASAESRD FSGAGGIGVFSESSSVASKLSKSEKELKNRRKKKKQKEQSGE EEKNDVRKSESEDSIRRKGFRRFSLEGSRLTYEKRFSSPHQSL LSIRGSLFSPRRNSRASLSFRGRAKDIGSENDFADEHSTFE DNDSRRDSL FVPHRHGERRHSNVSQASRASRVLPILPMNGKMH SAVDCNGVVSLVGGPSTLTLSAGQLLPEGTTTETEIRKRRSSSY HVSMDLLEDPTSRQRAMS IASILTNTMEELEESRQKCPPCWYK FANMCLIWDCCKPWLKVKHLVNLVMDPFVDLAITICIVLNTL FMAMEHYPMTEQFSSVLSVGNLVFTGIFTAEMFLKIIAMDPYY YFQEGWNIFDGFIVSLSLMELGLANVEGLSVLRSFRLLRVFKL AKSWPTLNMLIKIIGNSVGALGNLTLVLAIIVFIFAVVGMQLF GKSYKECVCKISNDCELPRWHMHDFHFSFLIVFRVLCGEWIE MWDCMEVAGQTMCLTVFMMVMVIGNLVVLNLFALLLSFSFSD NLAATDDDNEMNNLQIAVGRMQKGIDFVKRKIREFIQKAFVRK QKALDEIKPLEDLNNKKDSCISNHTTIEIGKDLNLYLKDNGT SGIGSSVEKYVVDESDYMSFINNPSLTVTVPIAVGESDENLN TEEFSSSESDMEESKEKLNATSSSEGSTVDIGAPAEQEPEVEP EESLEPEACFTEDCVRKFKCCQISIEEGKGKGLWWNLKRTCYKI VEHNWFETFIVFMILLSSGALAFEDIYIEQRKTIKTMLEYADK VFTYIIFILEMLLKWVAYGFQVYFTNAWCWLDLFLIVDVSLSLT ANALGYSELGAIKSLRTRLRALRPLRALS RFEGMRVVVNALLGA IPSIMNVLLVCLIFWLIFSIMGVNLFAGKFYHCINYTTGEMFD VSVVNNYSECKALIESNQTARWKNVKNVFDNVGLGYLSLLQVA TFKGWMDIMYAAVDSRNVELQPKYEDNLYMYLYFVIFIIFGSF FTLNLFIGVIIDNFNQKKKFGGQDIFMTEEQKKYINAMKKLG SKKPQKPIPRPANKFQGMVFDFVTKQVFDISIMILICLNMVTM MVETDDQSQEMTNILYWINLVFIVLFTGECVLKLISLRYYYFT IGWNIFDFVIVVILSIVGMFLAELIEKYFVSPTLFRVIRLARIG RILRLIKGAKGIRTLFLFALMMSLPALFNIGLLLFLVMFIYAIF GMSNFAYVKREVGIDDMFNFETFGNSMICLFIQITTSAGWDGLL APILNSGPPDCDPDKDHPGSSVKGDCGNPSVGIFFFVSYIIIS FLVVVNMYIAVILENFSVATEESAEPLEDDFEMFYEVWEKFD PDATQFIEFAKLSDFADALDPPLLIAPKNKVQLIAMDLPMVSG DRIHCLDILFAFTKRVLGESGEMDALRIQMEERFMASNP SKVS YEPITTTTLKRKQEEVSAIIIQRAYRRYLLKQKVKVSSIIYKKD KGKECDGTPIKEDTLIDKLNENSTPEKTDMPSTTSPPSYDSV TKPEKEKFEKDKSEKEDKGKDIRESKK
---	--	-----	---

10

20

30

40

【0298】

【表 2 - 1 4】

電位依存性 P/Q 型カルシウムチ ャネルサブユニ ットアルファ- 1A (CACNA1A)	CACNA1A 関 連障害; 反復発作性運 動失調症 2 型	234	MARFGDEMPARYGGGSGAAAGVVVGSGGGRGAGGSRQGGQPG AQRMYKQSMARARTMALYNPIVVRQNCCLTVNRSFLFSEDNV VRKYAKKITEWPPFEYMLATI IANCIVLALEQHLPPDDDKTPM SERLDDTEPYFIGIFCFEAGIKI IALGFHKGSYLRNGWNVM DFVVVLTGILATVGTEDLRTLRAVRVLRPLKLVSGIPSLQVV LKSIMKAMIPLLQIGLLFFAILIFAIIGLEFYMGKFHTTCFE EGTDDIQGESPAFCGTEEPARTCPNGTKCQPYWEGPNNGITQF DNILFAVLTVFQCITMEGWTDLLYNSNDASGNTWNWLYFIPLI IIGSFFMLNLVLGVLSGEFAKERERVENRRRAFLKLRRQQQIER ELNGYMEWISKAEVILAEDETDGEQRHPFDALRRTTIKKS DLLNPEEAEDQLADIASVGSPPFARASIKSAKLENSTFFHKKER RMRFYIRRMVKTQAFYWTVLSLVALNTLCVAIVHYNQPEWLS FLYYAEFI FLGLEMSEMFIMYGLGTRPYFHSSFNCDGCVII GSIFEVIWAVIKPGTSFGISVLRALRLLRIFKVTKYWASLRNL VVSLLNSMKSII SLLFLLFLFIVVFALLGMLFGGQFNFDEGT PPTNFDTFPAAIMTVFQILTGEDWNEVMYDGIKSQGGVQGGMV FSIYFIVLTLEFNYTLLNVFLAIAVDNLANAQELTKDEQEEEEE AANQKLALQKAKEVAEVSPLSAANMSIAVKEQQKNQKPAKSVW EQRTSEMRQNLLASREALYNEMDPDERWKAAYTRHLRPDMKT HLDRPLVDPQENRNNNTNKSRAAEPTVDQRLGQQRAEDFLRK QARYHDRARDPGSGSAGLDARRPWAGSQEAELSREGPYGSDH HAREGSLEQPGFWEGEAERGKAGDPHRRHVHRQGSRESRSGS PRTGADGEHRRHRAHRRPGEEGPEDKAERRARHREGSRPARGG EGEGEGPDGGERRRRRHRHGAPATYEGDARREDKERRHRRKEN QGSQVPSVGNLSTTRPIQQDLGRQDPPLAEDIDNMKNKLAT AESAAPHGSLGHAGLPQSPAKMGNSTDPGPMLAI PMATNPNQ AASRRTPNPNPGNPSNPGPPKTPENSLIVTNPSGTQTNSAKTAR KPDHTTVDIPACPPPLNHTVVQVKNANPDPLPKKEEEKKEE EEDDRGEDGPKEMPPYSSMFILSTTNPLRLCHYILNLRYFEM CILMVIAMSSIALAAEDPVQPNAPRNNVLRVYFDYVFTGVFTFE MVIK MIDLGLVLHQGAYFRDLWNILDFIVVSGALVAFATGNS KGDINTIKSLRVLRLVLRPLKTIKRLPKLKAVFDCVVNSLKNV FNILIVYMLFMFIFAVVAVQLFKGKFFHCTDESKEFEKDCRGK YLLYEKNEVKARDREWKKYEFHYDNVLWALLTLFTVSTGEGWP QVLKHSVDATFENQGPSPGYRMEMSIFYVVYFVVPFFFNIF VALIIITFQEQGDKMMEEYSLEKNERACIDFAISAKPLTRHMP QNKQSFQYRMWQFVVSPPFEYTIMAMIALNTIVLMMKFYGASV AYENALRVFNIVFTSLFSLECVLKVMAFGILNFRDAWNIFDF VTVLGSITDILVTEFGNNFINLSFLRLFRARLILKLRQGYTI RILLWTFVQSFKALPYVCLLIAMLFFIYAIIGMQVFGNIGIDV EDEDSEDEFQITEHNNFRTFFQALMLLFRSATGEAWHNIMLS CLSGKPCDKNSGILTRECNEFAYFYFVSFIFLCSFLMLNLV AVIMDNFEYLTRDSSILGPHHLDEYVRVWAEYDPAAWGRMPYL DMYQMLRHMSPPGLGKKCPARVAYKRLRLMDLPVADDNTVHF NSTLMALIRALTALDIKIAKGGADKQQMDAELRKEMMAIWPNSQ KTLDLLVTPHKSTDLTVGKIIYAAMMIMEYYRQSKAKKLQAMRE EQDRTPLMFQRMPPSPPTQEGGPGQNALPSTQLDPGGALMAHE SGLKESPSWVTQRAQEMFQKTGTWSPEQGPPTDMPNSQPNQS VEMREMGRDGYSDSEHYLPMEGQGRAASMPRLPAENQRRRGR RGNNLSTISDTSPMKRSASVLGPKARRLDDYSLERVPPPEENQR HHQRRDRSHRASERSLGRYTDVDTGLGTDLSMTTQSGDLPSK ERDQERGRPKDRKHRQH HHHHHHHHHHHPPPPDKRYAQERPDHG RARARDQRWSRSPSEGREHMAHRQGSSSVSGSPAPSTSGTSTP RRGRRQLPQTPTPRPHVSYSPIRKAGGSGPPQQQQQQQQQQ QQQAVARPGRAATSGPRRYPGPTAEPLAGDRPPTGGHSSGRSP RMERRVPGPARSESPRACRHGGARWPASGPHVSEGPPGPRHHG YYRGSYDEADGPGSGGGEEAMAGAYDAPPPVRHASSGATGRS PRTFRASGPACASPSRHGRRLPNGYYPAHGLARPRGPGSRKGL HEPYSESDDWC
--	---	-----	---

10

20

30

40

【 0 2 9 9 】

【表 2 - 1 5】

ナトリウムチャ ネルタンパク質 8型サブユニッ トアルファ (SCN8A)	SCN8A 関連 障害; 早期乳児てん かん性脳症 13	235 MAARLLAPPGPDSFKPFTPESLANIERRIAESKLKKPPKADGS HREDDSDSKPKPNSDLEAGKSLPFIYGDIPQGLVAVPLEDFDP YYLTQKTFVVLNRGKTLFRFSATPALYILSPFNLIRRIAIIKIL IHSVFSMIIMCTILTNCVFMTFSNPPDWSKNVEYFTFTGIYTFE SLVKIIARGFCIDGFTFLRDPWNWLDVSVIMMAYITEFVNLGN VSALRTFRVLRALKTISVIPGLKTIVGALIQSVKKLSVDMILT VFCLSVFALIGLQLFMGNLRNKCWWPINFNESYLENGTKGFD WEEYINNKTNFYTPVPGMLEPLLCGNSSDAGQCPEGYQCMKAGR NPNYGYTSFDTFSWAFLALFRLMTQDYWENLYQLTLRAAGKTY MIFFVLVIFVGSFYLVNLILAVVAMAYEEQNQATLEAEQKEA EFKAMLEQLKKQQEEAQAAMATSAGTVSEDAIEEGEGEGGS PRSSSEISKLSKSAKERRNRKRKQKELSEGEEKGDPEKVF KSESEDGMRRKAFLRDPNRIGRKFSIMNQSLLSIPGSPFLSRH NSKSSIFSFRGPRFRDPGSENEFADDEHSTVEESEGRDRSLF IPIRARERRSSYSYSGYSQGSRSSRIFPSLRRSVKRNSTVDC NGVVSLIGGPGSHIGGRLLPEATTEVEIKKKGPGSLLVSMDQL ASYGRKDRINSIMSVVTNTLVEELEESQKRCPPCWYKFANTFL IWECHPYWIKLKEIVNLIVMDPFVDLAITICIVLNTLFMAMEH HPMTQPQFEHVLAVGNLVFTGIFTAEMFLKLIAMPYFFQEGW NIFDGFIVSLSLMELSLADVEGLSVLRSFRLLRVFKLAKSWPT LNMLIKIIGNSVGALGNLTLVLAIVFIFAVVGMQLFGKSYKE CVCKINQDCELPRWHMHDFHFSFLIVFRVLCGEWIEIETMWDCME VAGQAMCLIVFMMVMVIGNLVVLNLFALLLSSFSADNLAATD DDGEMNNLQISVIRIKKGVAWTKLKVHAFMQAHFKQREADEVK PLDELYEKKANCIAHNTGADIHRNGDFQKNGNGTTSIGIGSSVE KYIIDEDHMSFINNPNLTVRVPIAVGESDFENLNTDVSSES PEGSKDKLDDTSSSEGSTIDIKPEVEEVPEQPEEYLDPDACF TEGCVQRFKCCQVNIIEEGLGKSWWILRKTCLIVEHNWFETFI IFMILLSSGALAFEDIYIEQRKTIRTILEYADKVFTYIFILEM LLKWTAYGVKFFFTNAWCWLDLIVAVSLVSLIANALGYSELG AIKSLRTLRLRPLRALSRLFEGMRVVVNALVGAIPSIMNVLLV CLIFWLIFSIMGVNLFAGKYHYCFNETSEIRFEIEDVNNKTEC EKLMEGNNTAIRWKNVKINFDNVGAGYLALLQVATFKGWMDIM YAAVDSRKPDEQPKYEDNIYMYIYFVIFIFGSFFTLNLFIVG IIDNFNQKKKFGGQDIFMTEEQKKYNNAMKKLGSKKPQKPI RPLNKIQGIVFDFVTQQAQFDIVIMMLICLNMVTMMVETDTQSK QMENILYWINLVFVIFFTCECVLKMFAALRHYYFTIGWNIFDFV VVILSIVGMFLADIIEKYFVSPTLFRVIRLARIGRILRLIKGA KGIRTLFLFALMMSLPALENIGLLFLVMFIFSFIGMSNFAYVK HEA GIDDMFNFFETFGNSMICLFQITTSAGWDGLLLPILNRPPDCSL DKEHPGSGFKGDCGNPSVGIFFFVSYIIISFLIVVNMYYIAIIL ENFSVATEESADPLSEDDFETFYEIWEKFDPDATQFIEYCKLA DFADALEHPLRVPKPNTIELIAMDLPMVSGDRHCLDILFAFT KRVLGDSGELDILRQQMEERFVASNPSKVSYPEITTTTLRRKQE EVSAVVLQRAYRGHLARRGFICKKTTSNKLNGGTHREKKEST PSTASLPSYDSVTKPEKEKQQRAREEGRERERAKRQKEVRESKC
---	--	--

10

20

30

40

【0300】

【表 2 - 1 6】

イオンチャネル型グルタミン酸受容体 NMDA 2A (GRIN2A) シグナル配列に 下線	GRIN2A 関連 障害; 言語障害を示し、精神遅滯を示すまたは示さない焦点性てんかん	236	MGRVGYWTLVLVLPALLVWRGPAPSAAAEKGPPALNIAVMLGHS HDVTERELRTLWGPEQAAGLPLDVNVVALLMNRDTPKSLITHV CDLMSGARIHGLVFGDDTDQEAVAQMLDFISSHTFVPILGIHG GASMIMADKDPSTSTFFQFGASIQQQATVMLKIMQDYDWHVFSL VTTFIPGYREFISFVKTTVDNSFVGWDMQNVITLDTSFEDAKT QVQLKKIHSSVILLYCSKDEAVLILSEARSLGLTGYDFFWIVP SLVSGNTELPKEFPISGLISVSYYDDWDYSLEARVRDGTGILTT AASSMLEKFSYIPEAKASCYGQMERPEVPMHTLHPFMVNVTDW GKDLSTEEGYQVHPRLVVIIVLNKDREWEKVGKWHNTLSLRH AVWPRYKSFSDCEPDDNHLISIVTLEEAPFVIVEDIDPLTETCV RNTVPCRKFVKINNSTNEGMNVKKCKGFCIDILKKLSRTVKF TYDLYLVNKGKHKVNVWNGMIGEVVYQRAVMAVGSLTINE ERSEVVDVSVPFVETGISVMVSRNGTVSPSAFLEPFSSASVWV MMFVMLLIVSAIAVVFVEYFSPVGYNRNLAKGKAPHGSPFTIG KAIWLLWGLVFNNVSPVQNPKGTTSKIMVSVWAFFAVIFLASY TANLAAFMIQEEFVDQVTGLSDKKFQRPDYSPPFRFGTVPNG STERNIRNNYPYMHQYMTKFNQKGVEDALVSLKTGKLDAFIYD AAVLNYKAGRDEGCKLVTIGSGYIFATTGYGIALQKGSWPWRQ IDLALLQFVGDGEMEELETWLWTGICHNEKNEVMSSQLDIDNM AGVFYMLAAMALSLITFIWEHLFYWKLRFCTGVCSDRPGLL FSISRGIYSCIHGVIIEKKKSPDFNLTGSQSNMLKLRSASN ISSMSNMNSSRMDSPKRAADFIQRGSLIMDMVSDKGNLMYSN RSFQKESIFGDNMNELQTFVANRQKDNLNMYVFQGHPLTLN ESNPNTVEVAVSTESKANRPRQLWKKSVDSIRQDLSQNPVS QRDEATAENRTHSLKSPRYLPEEMAHSDISETSNRATCHREPD NSKNHKTNDNFKRSVASKYPKDCSEVERTYLTCKSSSPRDKIY TIDGEKEPGFHLDPQFVENVTLPENVDFPDYQDPSENERKKG DSTLPMNRNPLHNEEGLSNNDQYKLYSKHFTLKDKGSPHSETS ERYRQNSTHCRSCLSNMPTYSGHFTMRSPFKCDACLRMGNYLD IDEDQMLQETGNPATGEQVYQDWAQNNALQLQKNKLRI SRQH SYDNIIVDKPRELDLSRPSRSISLKDRERLLEGNFYGSLSFVPS SKLSGKKSSLFPQGLEDSKRSKSLLPDHTSDNPFLHSHRDDQR LVIGRCPSPDYKHSLSQAVNDSYLRSSLRSTASYCSRDSRGH NDVYISEHVMPYAANKNNMYSTPRVLNSCSNRRVYKKMPSIES DV
ナトリウムおよび塩化物依存性 GABA 輸送体 1 (SLC6A1)	SLC6A1 関連 障害; ミオクロニー失立発作てんかん	237	MATNGSKVADGQISTEVSEAPVANDKPKTLVVKVQKKAADLPD RDTWKGRFDFLMSCVGYAIGLGNVWRFPYLCGKNGGGAFLIPY FLTILFAGVPLFLLECSLGQYTSIGGLGVWKLAPMEKGVGLAA AVLSFWLNIYYIVIIISWAIYYLYNSFTTTLPWKQCDNPWNTDR CFSNYSMVNTTNMTSAVVEFWERNMHQMTDGLDKPGQIRWPLA ITLAIWILVYFCIWKGVGWTKGVVYFSATYPYIMLIILFFRG VTLPGAKEGILFYITPNFRKLSDESVWLDAATQIFFSYGLGLG SLIALGSYNSFHNNVYRDSIIIVCCINSCTSMFAGFVIFSIVGF MAHVTKRSIADVAASGPGLAFLAYPEAVTQLPISPLWAILFFS MLLMLGIDSQFCTVEGFITALVDEYPRLLRNRELFI AAVCII SYLIGLSNITQGGIYVFKLEDYYSASGMSLLFLVFECVSISW FYGVNRFYDNIQEMVGSRPCIWWKLCWSFFTPIIVAGVFI FSA VQMTPLTMGNYVFPKWGQGVGWLMA LSSMVLIPGYMAYMFLTL KGS LKQRIQVMVQPS EDIVRPENGPEQPQAGSSTSKEYI

10

20

30

40

【0301】

【表 2 - 1 7】

ナトリウム/カリウム輸送 ATP アーゼサブユニットアルファ-2 (ATP1A2) シグナル配列にド線	小児交代性片麻痺	238	MGRGAGREYSPAATTAENGSGKKKQKEKELDELKKEVAMDDHK LSLDELGRKYQVDLSKGLTNQRAQDVLARDGPNALTTPPTTPE WVKFCRQLFGGFSILLWIGAILCFLAYGIQAAMEDEPSNDNLY LGVVLAADVIVTGCFSYYQEAQSSKIMDSFKNMVPPQALVIRE GEKMQINAEVVGDLVEVKGGDRVPADLRRISSHGCKVDNSS LTGESEPQTRSPEFTHENPLETRNICFFSTNCVEGTARGIVIA TGDRVTMGRIATLASGLEVGRTPIAMEIEHFIQLITGVAVFLG VSFFVLSLILGYSWLEAVIFLIGIIVANVPEGLLATVTVCLTL TAKRMARKNCLVKNLEAVETLGSTSTICSDDKTGTLTQNRMTVA HMFWDNQIHEADTTEDQSGATFDKRSPTWTALSRIAGLCNRAV FKAGQENISVSKRDAGDASESALLKCIELSCGSVRKMRDRNP KVAEIPFNSTNKYQLSIHEREDSPQSHVLMKGAPERILDRCS TILVQKEIPLDKEMQDAFQDAYMELGGLGERVLGFCQLNLPS GKFPRGFKFDTELNFPTKLCFVGLMSMIDPPRAAVPDAVGK CRSAGIKVIMVTGDHPITAKAIAKGVGIISEGNETVEDIAARL NIPMSQVNPREAKACVVHGSDDLKDMTSEQLDEILKNHTEIVFA RTSPQQKLIIVEGCQRQGAIVAVTGDGVNDSPALKKADIGIAM GISGSDVSKQAADMILLDDNFASIVTGVEEGRLIFDNLKKSIA YTLTSNIPEITPFLLFIIANIPLPLGTVTILCIDLGTDMVPAI SLAYEAAESDIMKRQPRNSQTDKLVNERLISMAYGQIGMIQAL GGFFTYFVILAENGFLPSRLLGIRLDWDDRTMNDLEDSYGQEW TYEQRKVVEFTCHTAFFASIVVQWADLIICKTRRNSVFQQGM KNKILIFGLLEETALAAFLSYCPGMGVALRMYPLKVTWWFCAF PYSLLIFIYDEVRKLILRRYPGGWVEKETYY
ナトリウム/カリウム輸送 ATP アーゼサブユニットアルファ-3 (ATP1A3)	小児交代性片麻痺 2	239	MGDKKDDKDSPKKNKGKERRDLDDLKKEVAMTEHKMSVEEVCR KYNTDCVQGLTHSKAQEILARDGPNALTTPPTTPEWVKFCRQL FGGFSILLWIGAILCFLAYGIQAGTEDDPSGDNLYLGIVLAAV VIITGCFSYYQEAQSSKIMESFKNMVPPQALVIREGEKMQVNA EEVVGDLVEIKGGDRVPADLRRIISAHGCKVDNSSLTGESEPQ TRSPDCETHDNPLETRNITFFSTNCVEGTARGVVVATGDRTVMG RIATLASGLEVGKTPIAIEIEHFIQLITGVAVFLGVSFFILSL ILGYTWLEAVIFLIGIIVANVPEGLLATVTVCLTLTAKRMARK NCLVKNLEAVETLGSTSTICSDDKTGTLTQNRMTVAHMFWDNQI HEADTTEDQSGTSFQSSHTWVALSHIAGLCNRAVFKGGQDNI PVLKRDVAGDASESALLKCIELSSGSVKLMRERNKKVAEIPFN STNKYQLSIHETEDPNDNRYLLVMKGAPERILDRCSSTILLQGK EQPLDEEMKEAFQDAYLELGGLGERVLGFCCHYYLPPEEQFPKGF AFDCDDVNF'TDNLCFVGLMSMIDPPRAAVPDAVGKCRSAGIK VIMVTGDHPITAKAIAKGVGIISEGNETVEDIAARLNIPVSQV NPRDAKACVIHGTDLKDF'TSEQIDEILQNHTEIVFARTSPQOK LIIVEGCQRQGAIVAVTGDGVNDSPALKKADIGVAMGIAGSDV SKQAADMILLDDNFASIVTGVEEGRLIFDNLKKSIA YTLTSNI PEITPFLLFIMANIPLPLGTITILCIDLGTDMVPAISLAYEAA ESDIMKRQPRNPRTDKLVNERLISMAYGQIGMIQALGGFFSYF VILAENGFLPGNLVGIRLNWDDRTVNDLEDSYGQQWTYEQRKV VEFTCHTAFFVSIVVQWADLIICKTRRNSVFQQGMKNKILIF GLFEETALAAFLSYCPGMDVALRMYPLKPSWWFCAFPYSFLIF VYDEIRKLILRRNPGGWVEKETYY

【0302】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 8】

ナトリウムチャ ネルタンパク質 9 型サブユニッ トアルファ (SCN9A)	SCN9A てん かん; 全般てんかん 熱性けいれん プラス 7 型	240	MAMLPPPGPQSFVHFTKQSLALIEQRIAERKSKEPKKEKKDDD EEAPKPSDDLEAGKQLPFIYGDIPPGMVSEPLEDLDPYADKK TFIVLNKGKTI FRFNATPALYMLSPFSPLRRIKILVHSLFS MLIMCTILTNCIFMTMNNPPDWTKNVEYFTFTGIYTFESLVKIL ARGFCVGEFTFLRDPWNWLDVVFVIVFAYLTFEVLGNVSALRT FRVLRALKTISVIPGLKTIVGALIQSVKKLSDVMILTVFCLSV FALIGLQLFMGNLKHKCFRNSLENNETLESIMNTLESEEDFRK YFYYLEGSKDALLCGFSTDSGQCPEGYTCVKIGRNPDIYGYTSF DTFSWAFLALFRLMTQDYWENLYQQTLRAAGKTYMIFVVFVIF LGSFYLINLILAVVAMAYEEQNQANIEEAKQKELEFQQMLDRL KKEQEEAEATAAAAAEYTSIRRSRIMGLSESSSETS KLSSKSA KERRNRRKKKNQKKLSSGEEKGDAEKLKSESEDSIRRKSFHL GVEGHRRAHEKRLSTPNQSPLSIRGSLFSARRSSRTSLFSFKG RGRDIGSETEFADDEHSIFGDNESRRGSLFVPHRPQERRSSNI SQASRSPMPLPVNGMKHSAVDCNGVVS LVDGRSALMLPNGQLL PEVIIDKATSDDSGTTNQIHKKRRCCSYLLSEDM LNDPNLRQR AMSRASILTNTVEELEESRQKCPPWWYRFAHKFLIWNCSPIWI KFKKCIYFIVMDPFVDLAITICIVLNTLFMAMEHHPMTEEFKN VLAIGNLVFTGIFAAEMVLKLIAMDPYEYFQVGNIFDSLIVT LSLVELFLADVEGLSVLRFRLLRVFKLAKSWPTLNMLIKIIG NSVGALGNLTLVLAIIVFIFAVVGMQLFGKSYKECVCKINDDC TLPRWHMNDFFHSFLIVFRVLCGEWIE TMWDCMEVAGQAMCLI VYMMVMVIGNLVVLNLFALALLSSFSDDNLTAIEEDPDANNLQ IAVTRIKKGINIVKQTLREFILKAFSKKPKISREIRQAEDLNT KKENYISNHTLAEMSKGHNFLEKDKISGFGSSVDKHLMEDSD GQSFHNP SLTVTVPIAPGESDLENMNAEELSSDSEYSKVR LNRSSSSECSTVDNPLPGEGEAEAEPMNSDEPEACFTDGCVW RFSCCQVNIESGKGKIWWNIRKTCYKIVEHSWFESFIVLMILL SSGALAFEDIYIERKKTIKIILEYADKIIFTYIFILEMLLKWIA YGYKTYFTNAWCWLD FLIVDVSLVTLVANTLGYSDLGPIKSLR TLRALRPLRALSRFEGMRVVVNALIGAIPSIMNVLLVCLIFWL IFSIMGVNLFAKGFYECINTTDGSRFPASQVPNRSECFALMNV SQNVRWKNLKVNFNDNVGLGYLSLLQVATFKGWTIIMYAAVDSV NVDKQPKYEYSLYMYIYFVVFIIFGSFFT LNLFIGVIIDNFNQ QKKKLGGQDIFMTEEQKKYYNAMKKLGSKKPQKPIPRPGNKIQ GCIFDLVTNQAFDISIMVLI CLNMVTMMVEKEGQSQHMTVEVLY WINVVFIIIFTGECVLKLISLRHYFTVGVNIFDFVVIISIV GMFLADLIETYFVSPTLFRVIRLARIGRILRLVKGAKGIRTLL FALMMSLPALFNIGLLLFLVMFIYAIFGMSNFAYVKKEDGIND MFNFETFGNSMICLFQITTSAGWDGLLAPILNSKPPDCDPKKV HPGSSVEGDCGNPSVGIFVFVSYIIISFLVVVNMYIAVILENF SVATEESTEPLSEDDFEMFYEVEWKFDPDATQFIEFSKLS DFA AALDPPLLIAPKNKVQLIAMDLPMVSGDRHCLDLFAFTKRV LGESGEMDSLRSQMEERFMSANPSKVSYPEITTTTLKRKQEDVS ATVIQRAYRRYRLRQNVKNISSIYIKDGRDDDLLNKKDMAFD NVNENSSPEKTDATSSTTSPPSYDSVTKPDKEKYEQDRTEKED KGKDSKESKK
--	--	-----	--

10

20

30

40

【0303】

【表 2 - 1 9】

ガンマ-アミノ酪酸受容体サブユニットベータ-3 (GABRB3) シグナル配列に 下線	GABRB3 関 連てんかん	241	MWGLAGGRLEFGIFSAPVLVAVVCCAQSVNDPGNMSFVKETV LLKGYDIRLRPDEFGGPPVCVGMNIDIASIDMVSEVNMDYTL YFQQYWRDKRLAYSGIPLNLTLNVRADQLWVPDITYFLNDKKS FVHGVTVKNRMIRLHPDGTVLYGLRITTTAACMMDLRRYPLDE QNCTLEIESYGYTTDDIEFYWRGGDKAVTGVERIELPQFSIVE HRLVSRNVVFATGAYPRLSLSFRLKRNIGYFILQTYMPSILIT ILSWVSFWINYDASAARVALGITTTLTMTTINTHLRETLPKIP YVKAIDMYLMGCFVFLALLEYAFVNYIFFGRGPQRQKKLAE KTAKAKNDRSKSESNRVDAHGNILLTSLEVHNEMNEVSGGIGD TRNSAISFDNSGIQYRKQSMPEGHGRFLGDRSLPHKKTHLRR RSSQLKIKIPDLTDVNAIDRWSRIVFPFTFSLFNLVWLYYVN	10
カリウム電位依 存性チャネルサ ブファミリー KQT メンバー3 (KCNQ3)	KCNQ2 とヘ テロ四量体化 する KCNQ2 関連 障害 (てんか ん性脳症)	242	MGLKARRAAGAAGGGGDDGGGGGGAANPAGGDAAAAGDEERK VLAPGDVEQVTLALGAGADKDGTLLEGGGRDEGQRRTPQGIG LLAKTPLSRPVKRNNAKYRRIQTILIYDALERPRGWALLYHALV FLIVLGLCLILAVLTTTFKEYETVSGDWLLLLLETFAIFIFGA EFA LRIWAAGCCCRYKGRGRGLKFARKPLCMLDIFVLIASVPV VAV GNQGNVLATSLRSLRFLQILRMLRMDRRGGTWKLLGSAI CAHS KELITAWYIGFLTLILSSFLVYLVEKDVPEVDAQGEEM KEEFE TYADALWWGLITLATIGYGDKTPKTWEGRLIAATFSL IGVSFF ALPAGILGSGLALKVQEQRKHFEKRRKPAAELIQA AWRYYA TNPNRIDLVTWRFYESVVSFPFFRKEQLEAASSQKL GLLDRLV RLSNPRGSNTKGKLFPLNVDAIEESPSKEPKPVGL NNKERFR TAFRMKAYAFWQSSDAGTGDPMAEDRGYGNDFPI EDMIPTLK AAIRAVRILQFRLYKKKFKETLRPYDKVDVIEQY SAGHLDMLS RIKYLQTRIDMIFTPGPPSTPKHKKSQKGSATF FPSQQSPRNE PYVARPSTSEIEDQSMMGKFVKVERQVQDMGK KLDLFLVDMHMQ HMERLQVQVTEYYPTKGTSSPAEAEKKEDN RYSDLKTIICNYS ETGPPEPPYSFQVTIDKVSPYGGFFAHD PVNLPARGGPSSGKVQ ATPPSSATTYVERPTVLPILTLLDSR VSCHSQADLQGPYSDRI SPRQRRSITRDSDTPLSLMSVNHEE LERSPSGFSISQDRDDYV FGPNGGSSWMREKRYLAEGETD TDTDPFTPSGSMPLSSTGDGI SDSVWTPSNKPI	20
ロドプシン (RHO)	常染色体優性 RP	243	MNGTEGPNFYVPFSNATGVVRSFPFEYPQYYLAEPWQFSMLA AY MFLILVLGFPINFLTYVTVQHKKLRTPNLNILLNLAVADLF M VLGGFSTSTLYTSLHGYFVFGPTGCNLEGGFFATLGGEIAL WLSLV VLAIERYVVVCKPMSNFRFGENHAIMGVAFTWVMALAC AAPPL AGWSRYIPEGLQCSCGIDYYTLKPEVNNESFVIYMFV VHFTIP MIIIFFCYQQLVFTVKEAAAQQQESATTQKAEKEVTR MVIIMV IAFLICWVPYASVAFYIFTHQGSNFGPIFMTIPAFFA KSAAIY NPVIYIMMNKQFRNCMLTTICCGKNPLGDDASATVSK TETSQ VAPA	30

【0304】

【表 2 - 2 0】

ジャギド1 タン パク質(JAG1) シグナルペプチ ドに下線	アラジル症候 群 1	244	MRSPTTRGRSGRPLSLLLALLCALRAKVCASGQFELEILSMQ NVNGELQNGNCCGGARNPGDRKCTRDECDTYFKVCLKEYQSRV TAGGPCSFSGGSTFVIGGNTFNLKASRGNDRNRIVLPFSFAWP RSYTLLVEAWDSSNDTVQPDSEIEKASHSGMINPSRQWQTLKQ NTGVAHFHEYQIRVTCDDYYYGFGCNKFCRPRDDFFGHYACDQN GNKTCMEGWMGPECNRAICRQGCSPKHGSKLPGDCRCQYGWQ GLYCDKCI PHPGCVHGICNEPWQCLCETNWGGQLCDKDLNYCG THQPCLNGGTCSENTGPDKYQCSCPEGYSGPNCEIAEHACLSDP CHNRGSKETSLGFECECSPGWTGPTCSTNIDDCSPNNCSHGG TCQDLVNGFKVCPPQWTGKTCQLDANECEAKPCVNAKSCKNL IASYCDCLPGWMGQNCIDININDCLGQCQNDASCRDLVNGYRC ICPPGYAGDHCERDIDECASNPCLNNGGHCQNEINRFQCLCPTG FSGNLCQLDIDYCEPNPCQNGAQCYNRASDYFCKCPEDYEGKN CSHLKDHCRTTPCEVIDSCTVAMASNDTPEGVRYISSNVCAPH GKCKSQSGGKFTCDCNKGFTGTYPHENINDCESNPCRNGGTCTI DGVNSYKICSDGWEGAYCETNINDCSQNPCHNGGTCTRDVND FYCDCKNGWKGTCHSRDSQCDEATCNGGTCTYDEGDAFKCMC PGGWEGTTCNIARNSSCLPNPCHNGGTCTVNGESFTCVCKEGW EGPICAQNTNDCSPHPCYNSGTCVDGDNWYRCECAPGFAGPDC RININECQSSPCAFGATCVDEINGYRCVCPGHSKAKQEVSG RPCITMGSVIPDGAKWDDDCNTCQCLNGRIACSKVWCGRPCL LHKGHSECPGQSCIPILDDQCFVHPCTGVGECRSSSLQPVKT KCTSDSYQDNCANITFTFNKEMMSPGLTTEHICSELRLNLIL KNVSAEYSIYIACEPSPSANNEIHVAISAEDIRDDGNPIKEIT DKIIDLVSKRDGNSSLIAAFAEVRVQRRPLKNRTDFLVPLLSS VLTVAWICCLVTAIFYWCLRRRKPGSHHSASEDNTTNNVREQ LNQIKNPIEKHGANTVPIKDYENKNSKMSKIRTHNSEVEEDDM DKHQKARFAKQPAYTLVDREKPPNGTPTKHPNWTNKQDNRD LESAQSLNRMEYIV
--	---------------	-----	---

10

20

【 0 3 0 5】

30

40

50

【表 2 - 2 1】

イノシトール 1,4,5-三リン酸受 容体 1 型(ITPR1)	ギレスピー症 候群	245	MSDKMSSFLHIGDICS LYAEGSTNGFISTLGLVDDRCVVQPET GDLNNPPKKFRDCLFKLCPMNRYSAQKQFWKAAPGANSTTDA VLLNKLHHAADLEKKQNETENRKL LGTVIQYGNVIQLLHLKSN KYLTVNKRLPALLEKNAMRVTLDEAGNEGSWFYIQPFYKLRSI GDSVVI GDKVVLNPNVAGQPLHASSHQ LVDNPGCNEVNSVNCN TSWKIVLFMKWSDNKDDILKGGDVVRLFHAEQEKFLTCD EHRK KQHVFLRTTGRQSATSATSSKALWEVEVVQHDPCRGGAGYWNS LFRFKHLATGHYLA AEVDPDFEEECLEFQPSVDPDQDASRSRL RNAQEKMVYSLVSVPEGNDISSIFELDP TTLRGGDSLVRNSY VRLRHLCNTWVHSTNIPIDKEEEKPVMLKIGTSPVKEDKEAF AIVPVPSPAEVRDLDFANDASKVLGSIAGKLEKGTITQNERRSV TKLLEDLVYFVTGGTNSGQDVLEVVF SKPNRERQKLMREQNIL KQIFKLLQAPFTDCGDGPMRLLEELGDQRHAPFRHICRLCYRV LRHSQQDYRKNOEYIAKQFGFMQKQIGYDVLAE DTITALLHNN RKLLLEKHITAAEIDTFVSLVRKNREPRFLDYLS DLCVSMNCSI PVTQELICKAVLNPTNADIL IETKLVLSRFEFEGVSSTGENAL EAGEDEEEVWLFWRDSNKEIRSKSVRELAQDAKEGQKEDRDVL SYYRYQLNLFARMCLDRQYLAIN EISGQLDVDLILRCMSDENL PYDLRASFCRLMLMHVDRDPQE QVTPVKYARLWSEIPISEIAI DDYDSSGASKDEIKERFAQTMEFVEEYLRDVVCQRFPFSDKEK NKLTFEVVNLARNLIYFGFYNFSDLLRLTKILLAILDCVHVTT IFPISKMAKGEENKGNNDVEKLKSSNMVRSIHG VGEELMTQVVL RGGGF LPMTPMAAAPEGNVKQAEPEKEDIMVMDTKLKIETILQ FILNVRLDYRISCLLCIFKREFDESNSQTSETSSGNSSQEGPS NVP GALDFEHIEEQAEGIFGGSEENTPLDLDHGGRTFLRVLL HLTMHDY PPLVSGALQLLFRHFSQRQEV LQAFKQVQLLVTSQD VDNYKQIKQDL DQLRSIVEKSELWVYKGQGPDETM DGASGENE HKKTEEGNKPQKHESTSSYNRVVKEILIRLSKLCVQESASV RKSRKQQQLRLRMGAHAVVLELLQIPYEKAEDTKMQEIMRLA HEFLQNFCA GNQQNQALLHKHINLFLNPGILEAVTMQHIFMNN FQLCSEINERVVQH FVHC IETHGRNVQYIKFLQTI VKAEGKFI KKCQDMVMAELVNSGEDVLVFYNDRAS FQTLIQMMRSEDRMD ENSPLMYHIHLVELLAVCTEGKNVYTEIKCNSLLPLDDIVRVV THEDC IPEVKIAYINFLNHCYVDTEVEMKEIYTSNHMWWKLFEN FLVDICRACNNTSDRKHADSI LEKYVTEIVMSIVTTFSSPFS DQSTTLQTRQPVFVQLLQGVFRVYHCNWLMP SQKASVESCI RV LSDVAKSRAIAIPVDLDSQVNNLFLKSHSIVQKTAMNWRLSAR NAARRDSVLAASRDYRNIIERLQDIVSALEDRLRPLVQAELSV LVDVLHRPELLFPENTDARRKCESGGFICKLIKHTKQLLEENE EKLCKIKVLQTLREMMTKDRGYGEKLISIDELDNAELPPAPDSE NATEELEPSPPLRQLEDHKGREALRQVLVNRYYGNVRPSGRRE SLTSFGNGPLSAGGPGKPGGGGGSGSSSMSRGEMSLAEVQCH LDKEGASNLVIDLIMNASSDRVFHESILLAI ALLEGNTTIQH SFFCRLTEDKKSEKFFKVFYDRMKVAQQEIKATVTVNTSDLGN KKKDDEVDRDAPSRKKAKEPTTQITEEVRDQ LLEASAATRKA F TTFRREADPDDHYQPGEGTQATADKAKDDLEMSAVITIMQPIL RFLQLLCENHNRLQNF LRCQNNKTNYNLVCETLQFLDCICGS TTGGLGLLGLYINEKNVALINQTLESLTEY CQGPCHENQNCIA THESNGIDIITALILNDINPLGKKRMDLVLELKNNASKLLLA I MESRHDSENAERILYNMRPKELVEVIKKAYMQGEVEFEDGENG EDGAASPRNVGHNIYILAHQLARHNKELQ SMLKPGGQVDGDEA LEFYAKHTAQIEIVRLDR TMEQIVFPVPSICEFLTKESKLRIY
--	--------------	-----	--

10

20

30

40

【0306】

【表 2 - 2 2】

			YTTERDEQGSKINDFFLRSEDLFNEMNWQKKLRAQPVLYWCAR NMSFWSSISFNLAIVLMNLLVAFFYPFKGVRGGTLEPHWSGLLW TAMLISLAIVIALPKPHGIRALIASTILRLIFSVGLQPTLFL GAFNVCNKIIFLMSFVGNCGTFTRGYRAMVLDVEFLYHLLYLV ICAMGLFVHEFFYSLLLFDLVYREETLLNVIKSVTRNGRSIIL TAVLALILVYLFIVGYLFFKDDFILEVDRLPNETAVPETGES LASEFLFSDVCRVESGENCSPAPREELVPAEETE QDKEHTCE TLLMCIVTVLSHGLRSGGGVGDVLRKPSKEEPLFAARVIYDLL FFFMVIIIVLNLIFGVIIIDTFADLRSEKQKKEEILKTTTCFIG LERDKFDNKTVTFEEHIKEEHNMMWHYLCFIVLVKVKDSTEYTG PESYVAEMI KERNLDWFP MRAMSLVSSDSEGEQNELRNQEK LESTMKLVTNLSGQLSELKDQMTQQRKQKQRIGLLGHPHNMV NPQQPA	10
糖輸送体 SWEET1 (SLC50A1)	-	294	MEAGGF LDSLIYGACVVFTLGMFSAGLSDLRHMTRMSVDNVQ FLPFLTTEVNNL GWLSYGALKGDGILIVVNTVGAALQTLYILA YLHYCPRKR VVLLQTATLLGVLLLG YGYFWLLVPNPEARLQQL GLFCSVFTISMYLSPLADLAKVIQTKSTQCLSPLTIATLLTS ASWCLYGFR LRDPI MVSNFPGIVTSFIRFWLFWKYPQEQRN YWLLQT	
膜貫通タンパク 質 258 (TMEM258)	-	295	MELEAMSRYTSPVNP AVFPHLT VVLLAIGMFFTAWFFVYEVTS TKYTRDIYKELLISLVASLFMGFGVLFLLLVGIIYV	20
卵胞刺激ホルモ ン受容体 (FSHR) シグナル配列に 下線	卵巣形成不全 1 (ODG1)	296	MALLLVSLLAFLSLGSGCHHRICHCSNRVFLCQESKVTEIPSD LPRNAIELRFVLTKLRVIQKGA FSGFGDLEKIEISQNDVLEVI EADVFSNLPKLHEIRIEKANNLLYINPEAFQNLPNLQYLLISN TGIKHL PDVHKIHS LQKVLLDIQDNINIHTIERN SFVGLSFES VILWLNKNGIQEIHNCAFNGTQLDELNLSDNNNLEELPNDVFH GASGPVILDISRTRIHS LPSYGL ENLKKLRARSTYNLKKLPTL EKLVALMEASLTYP SHCCAFANWRRQISELHPICNKSILRQEV DYMTQARGQRSSLAEDNESSY SRGFDMTYTEFDYDL CNEVVDV TCSPKPD AFNPCE DIMGYNILRVLIWFISILAITGNIIVLVIL TTSQYKLT VPRFLMCNLAFADLCIGIYLLLIAS VDIHTKSQYHNYAIDWQTGAGCDAAGFFT VFASELSVYTLTAI TLERWHTITHAMQLDCKVQLRHAASVMVMGWIFAFAAALFPIF GISSYMKVSI CLPMDIDSPLSQLYVMSLLVLNVLAFFVICGCY IHIYLTVRNPNI VSSSDTRI AKRMAMLI FTDFLCMAPISFFA ISASLKVPLITVSKAKILLVLFHPINSCANPFLYAI FTKNFRR DFFILLSKCGCYEMQAQIYRTETSSTVHNTHPRNGHCSSAPRV TNGSTYILVPLSHLAQN	30

【0307】

5.3.3 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。

【0308】

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

10

20

30

40

50

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inker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inker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。

【0309】

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inker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inker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inker、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inker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inkerである。一部の実施形態では、ペプチドリinker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inker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inkerである。一部の実施形態では、ペプチドリinker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inker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。

【0310】

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inker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inkerである。

【0311】

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297~424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297~424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297~424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297~424のうちいずれか1つのアミノ

酸配列からなる。

【0312】

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297～306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297～288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297～306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297～306のうちいずれか1つのアミノ酸配列からなる。

【0313】

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3に提供される。

【0314】

10

20

30

40

50

【表 3 - 1】

表 3. 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
GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSG	297
GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSG	298
GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSG	299
GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSG	300
GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSG	301
SGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSG	302
SGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSG	303
SGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSG	304
SGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSG	305
GGSGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSG	306
AHFKISGEKRPSTDPGKKAKNPKKKKKKDP	307
AHRAKKMSKTHA	308
ASPEYVNLPIPINGNG	309
CTKRPRW	310
DKAKRVSRNKSEKKRR	311
EELRLKEELLKGIYA	312
EEQLRRRKNSRLNNTG	313
EVLKVIRTGKRKKKAWKRMVTKVC	314
HHHHHHHHHHHHHQP	315
HKKKHPDASVNFSEFSK	316
HKRTKKNLS	317
IINGRKLKLSRRRSSQTSNNSFTSRRS	318
KAEQERRK	319
KEKRKRREELFIEQKKRK	320
KKGKDEWFSRGKKP	321
KKGPSVQKRKKTNLS	322
KKKTVINDLLHYKKEK	323
KKNGGKGKNKPSAKIKK	324
KKPKWDDFKKKKK	325
KKRKKDNLS	326
KKRRKRRRK	327
KKRRRRARK	328
KKSKRGR	329
KKSRKRGSG	330
KKSTALSRELCKIMRRR	331
KKSYQDPEIIAHSRPRK	332
KKTGKNRKLKSKRVKTR	333
KKVSIAGQSGKLWRWKR	334
KKYENVVIKRSRKRGRPRK	335
KNKKRK	336
KPKKKR	337
KRAMKDDSHGNSTSPKRRK	338
KRANSNLVAAYEKAKKK	339
KRASEDTTSGSPPKSSAGPKR	340
KRFKRRWMVRKMKTKK	341
KRGLNSSFETSPKKVK	342
KRGNSSIGPNDLSKRRKQKK	343

【 0 3 1 5 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

KRIHSVSLSQSQIDPSKKVKRAK	344
KRKGKLNKNGSKRKK	345
KRRRRRRREKRKR	346
KRSNDRTYSPREEKQRRRA	347
KRTVATNGDASGAHRAKKMSK	348
KRVYNKGEDEQEHLPGGKKR	349
KSGKAPRRRAVSMDNSNK	350
KVNFLDMSLDDIIYKELE	351
KVQHRIAKKTTRRRR	352
LSPSLSPL	353
MDSLLMNRRKFLYQFKNVRWAKGRRETYLC	354
MPQNEYIELHRKRYGYRLDYHEKKRKKESREAHERSKKAKKMIGLKAKLYHK	355
MVQLRPRASR	356
NNKLLAKRRKGGASPKDDPMDDIK	357
NYKRPMDDTYGPPAKRHEGE	358
PDTKRAKLDSETTMVKKK	359
PEKR TKI	360
PGGRGKKK	361
PGKMDKGEHRQERRDRPY	362
PKKGDYDKTD	363
PKKKS RK	364
PKKNKPE	365
PKKRAKV	366
PKPKKLKVE	367
PKRGRGR	368
PKRRLVDDA	369
PKRRRTY	370
PLFKRR	371
PLRKA KR	372
PPAKRKCIF	373
PPARRRRL	374
PPKKKRKV	375
PPNKR MKVKH	376
PPRIYPQLPSAPT	377
PQRSPFPKSSVKR	378
PRPRKVPR	379
PRRRVQRKR	380
PRRVRLK	381
PSRKRPR	382
PSSKKRKV	383
PTKKRVK	384
QRPGPYDRP	385
RGKGGKGLGKGGA KRHRK	386
RKAGKGGGGHKTTKKRS AKDEKVP	387
RKIKLKRAK	388
RKIKRKRAK	389
RKKEAPGPREELRSRGR	390
RKKRK GK	391
RKKRRQRRR	392
RKKS IPLSIK NLKRKHKRKNK ITR	393

【 0 3 1 6 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

RKLVKPKNTKMKTKLRTPY	394
RKRLILSDKGQLDWKK	395
RKRLKSK	396
RKRRVRDNM	397
RKRSPKDKKEKDLGAGKRRKT	398
RKRTPRVDGQTGENDMNKRRRK	399
RLPVRRRRRR	400
RLRFRKPKSK	401
RQQRKR	402
RRDLNSSFETSPKKVK	403
RRDRAKLR	404
RRGDGRRR	405
RRGRKRKAEKQ	406
RRKKRR	407
RRKRSKSEDMDSVESKRRR	408
RRKRSR	409
RRPKGKTLQKRKPK	410
RRGFERFGPDNMGRKRK	411
RRRGKNKVAAQNCRK	412
RRRKRRLNS	413
RRRQKQKGGASRRR	414
RRREGPRARRR	415
RRTIRLKLVDKCDRSCKIQKKNRNKCQYCRFHKCLSVGMSHNAIRFGRMPRSEKAKLKAE	416
RRVPQRKEVSRCKCRK	417
RVGGRRQAVECIEDLLNEPGQPLDLCKRPRP	418
RVVKLRAP	419
RVVRRR	420
SKRKTISRKTR	421
SYVKTVPNRTRTYIKL	422
TGKNEAKKRKIA	423
TLSPASSPSSVSCPVIPASTDESPGSALNI	424

10

20

30

【0317】

5.3.3.1 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、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。

40

【0318】

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、F

50

KBP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、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。

10

【0319】

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。

20

【0320】

5.3.4 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エーションを含むエフェクタードメインと；膜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、その際、膜タンパク質が、GRIN2B、CFTR、SCN1A、ATP7B、KCNQ2、SCN2A、CACNA1A、SLC2A1、SCN8A、PRRT2、GRIN2A、SLC6A1、USH2A、ATP1A2、ATP1A3、SCN9A、PCDH19、GABRB3、TSC2、TSC1、KCNQ3、DMD、RHO、JAG1、ITPR1、SLC50A1、TMEM258、またはFSHRである、ターゲティングドメインとを含む。

30

【0321】

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エーションを含むエフェクタードメインと；膜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、膜タンパク質は、GRIN2B、CFTR、SCN1A、ATP7B、KCNQ2、SCN2A、CACNA1A、SLC2A1、SCN8A、PRRT2、GRIN2A、SLC6A1、USH2A、ATP1A2、ATP1A3、SCN9A、PCDH19、GABRB3、TSC2、TSC1、KCNQ3、DMD、RHO、JAG1、ITPR1、SLC50A1、TMEM258、またはFSHRである。

40

【0322】

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エーション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

50

(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、エフェクタードメインと；膜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、膜タンパク質は、GRIN2B、CFTR、SCN1A、ATP7B、KCNQ2、SCN2A、CACNA1A、SLC2A1、SCN8A、PRRT2、GRIN2A、SLC6A1、USH2A、ATP1A2、ATP1A3、SCN9A、PCDH19、GABRB3、TSC2、TSC1、KCNQ3、DMD、RHO、JAG1、ITPR1、SLC50A1、TMEM258、またはFSHRである、ターゲティングドメインとを含む。

【0323】

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エーションを含むエフェクタードメインであって、その際、脱ユビキチン化酵素が、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、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；膜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、その際、膜タンパク質が、GRIN2B、CFTR、SCN1A、ATP7B、KCNQ2、SCN2A、CACNA1A、SLC2A1、SCN8A、PRRT2、GRIN2A、SLC6A1、USH2A、ATP1A2、ATP1A3、SCN9A、PCDH19、GABRB3、TSC2、TSC1、KCNQ3、DMD、RHO、JAG1、ITPR1、SLC50A1、TMEM258、またはFSHRである、ターゲティングドメインとを含む。

【0324】

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エーション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、表1に記載される、エフェクタードメインと；膜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、膜タンパク質は、GRIN2B、CFTR、SCN1A、ATP7B、KCNQ2、SCN2A、CACNA1A、SLC2A1、SCN8A、PRRT2、GRIN2A、SLC6A1、USH2A、ATP1A2、ATP1A3、SCN9A、PCDH19、GABRB3、TSC2、TSC1、KCNQ3、DMD、RHO、JAG1、ITPR1、SLC50A1、TMEM258、またはFSHRである、ターゲティングドメインとを含む。

【0325】

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エーション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；膜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、膜タンパク質が、GRIN2B、CFTR、SCN1A、ATP7B、KCNQ2、SCN2A、CACNA1A、SLC2A1、SCN8A、PRRT2、GRIN2A、SLC6A1、USH2A、ATP1A2、ATP1A3、SCN9A、PCDH19、GABRB3、TSC2、TSC1、KCNQ3、DMD、RHO、JAG1、ITPR1、SLC50A1、TMEM258、またはFSHRである、ターゲティングドメインとを含む。

【0326】

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エーション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；膜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、膜タンパク質が、GRIN2B、CFTR、SCN1A、ATP7B、KCNQ2、SCN2A、CACNA1A、SLC2A1、SCN8A、PRRT2、GRIN2A、SLC6A1、USH2A、ATP1A2、ATP1A3、SCN9A、PCDH19、GABRB3、TSC2、TSC1、KCNQ3、DMD、RHO、JAG1、ITPR1、SLC50A1、TMEM258、またはFSHRである、ターゲティングドメインとを含む。

10

【0327】

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エーション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293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；膜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、膜タンパク質は、GRIN2B、CFTR、SCN1A、ATP7B、KCNQ2、SCN2A、CACNA1A、SLC2A1、SCN8A、PRRT2、GRIN2A、SLC6A1、USH2A、ATP1A2、ATP1A3、SCN9A、PCDH19、GABRB3、TSC2、TSC1、KCNQ3、DMD、RHO、JAG1、ITPR1、SLC50A1、TMEM258、またはFSHRである、ターゲティングドメインとを含む。

20

【0328】

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エーション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；膜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、膜タンパク質は、配列番号221～245または294～296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。

30

【0329】

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エーション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293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；膜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、膜タンパク質は、配列番号221～245または294～296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。

40

【0330】

5.3.4.1 さらなる例示的な実施形態

50

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。

【0331】

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、膜タンパク質と特異的に結合する、VHH、(VHH)₂またはs c F vを含むターゲティング部分とを含む融合タンパク質。

10

【0332】

実施形態2。 配列番号113～220または293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、膜タンパク質と特異的に結合する、VHH、(VHH)₂、またはs c F vを含むターゲティング部分とを含む融合タンパク質。

【0333】

実施形態3。 配列番号293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、膜タンパク質と特異的に結合する、VHH、(VHH)₂、またはs c F vを含むターゲティング部分とを含む融合タンパク質。

20

【0334】

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。

【0335】

実施形態5。 前記膜タンパク質が、GRIN2B、CFTR、SCN1A、ATP7B、KCNQ2、SCN2A、CACNA1A、SLC2A1、SCN8A、PRRT2、GRIN2A、SLC6A1、USH2A、ATP1A2、ATP1A3、SCN9A、PCDH19、GABRB3、TSC2、TSC1、KCNQ3、DMD、RHO、JAG1、ITPR1、SLC50A1、TMEM258、またはFSHRである、実施形態1～4のいずれか1つに記載の融合タンパク質。

30

【0336】

実施形態6。 膜タンパク質が、SCN1A、GRIN2B、SLC50A1、TMEM258、またはFSHR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。

【0337】

5.3.5 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。

40

50

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。

10

【0338】

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。

20

【0339】

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。

30

【0340】

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、BioVision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。

40

【0341】

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 (

50

phosphorothioate)、N 6-メチルアデノシン (m 6 A)、N 6, 2'-O-ジメチルアデノシン (m 6 Am)、8-オキソー-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 (m 5 C)、および N 4-アセチルシチジン (ac 4 C) を含有する。

【0342】

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。

10

【0343】

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。

20

【0344】

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、リボ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攪拌による、DNA 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。

30

【0345】

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

40

50

ウイルス性ベクターはプラスミドである。

【0346】

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。

10

【0347】

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。

20

【0348】

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TWEEEN（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。

30

【0349】

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。

40

【0350】

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

50

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。

【0351】

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。

【0352】

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。

【0353】

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。

【0354】

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

10

20

30

40

50

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。

【0355】

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。

【0356】

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。

【0357】

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。

【0358】

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。

【0359】

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。

【0360】

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

10

20

30

40

50

、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。

【0361】

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。

【0362】

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、機能的標的膜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、機能的標的膜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、標的膜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、標的膜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。

【0363】

一部の実施形態では、疾患はてんかん性脳症である。一部の実施形態では、てんかん性脳症は早期乳児てんかん性脳症である。一部の実施形態では、早期乳児てんかん性脳症は、早期乳児てんかん性脳症9型、早期乳児てんかん性脳症11型、早期乳児てんかん性脳症13型、および早期乳児てんかん性脳症27型からなる群から選択される。一部の実施形態では、疾患は反復発作性運動失調症である。一部の実施形態では、疾患は反復発作性運動失調症2型である。一部の実施形態では、疾患は反復発作性運動誘発性ジスキネジアである。一部の実施形態では、疾患は反復発作性運動誘発性ジスキネジア1型である。一部の実施形態では、疾患はてんかんである。一部の実施形態では、てんかんは、言語障害を示し、精神遅滞を示すまたは示さない焦点性；ミオクロニー失立発作てんかん；てんかん7型；またはGABRB3関連てんかんである。一部の実施形態では、疾患は結節性硬化症である。一部の実施形態では、疾患は、結節性硬化症1型または結節性硬化症2型である。一部の実施形態では、疾患はKCNQ2脳症である。

【0364】

一部の実施形態では、疾患は、GRIN2B関連障害、SCN2A関連障害、SCN8A関連障害、SLC6A1関連障害、PRRT2ジスキネジアおよびてんかん、GRIN2A関連障害、CACNA1A関連障害、SCN9Aてんかん、PCDH19脳症、KCNQ2脳症、乳児てんかん性脳症9型、早期乳児てんかん性脳症11型、早期乳児てんかん性脳症13型、早期乳児てんかん性脳症27型、嚢胞性線維症、ドラベ症候群、ウィルソン病、反復発作性運動失調症2型；GLUT1欠損症症候群、反復発作性運動誘発性ジスキネジア1、てんかん（例えば、言語障害を示し、精神遅滞を示すまたは示さない焦点性）、ミオクロニー失立発作てんかん、アッシャー症候群2A型、小児交代性片麻痺、小児交代性片麻痺2型、てんかん7型、GABRB3関連てんかん；結節性硬化症2型；結節性硬化症1型、KCNQ2関連障害（てんかん性脳症）、ベッカー型筋ジストロフィー、常染色体優性RP、アラジル症候群1、ギレスピー症候群、および卵巣形成不全1（ODG1）からなる群から選択される。

【0365】

一部の実施形態では、標的膜タンパク質はG R I N 2 Bであり、疾患はG R I N 2 B 関連障害（例えばてんかん性脳症）である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質はG R I N 2 Bであり、疾患は早期乳児てんかん性脳症である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質はG R I N 2 Bであり、疾患は早期乳児てんかん性脳症27型である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質はC F T Rであり、疾患は嚢胞性線維症である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質はS C N 1 Aであり、疾患はドラベ症候群である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質はA T P 7 Bであり、疾患はウィルソン病である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質はC A C N A 1 Aであり、疾患はC A C A 1 A 関連障害である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質はC A C N A 1 Aであり、疾患は反復発作性運動失調症2型である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質はK C N Q 2であり、疾患はK C N Q 2 脳症である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質はK C N Q 2であり、疾患はてんかん性脳症である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質はS C N 2 Aであり、疾患はS C N 2 A 関連障害（例えばてんかん性脳症）である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質はS C N 2 Aであり、疾患は早期乳児てんかん性脳症11型である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質はS L C 2 A 1であり、疾患はG L U T 1 欠損症症候群である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質はS C N 8 Aであり、疾患はS C N 8 A 関連障害（例えばてんかん性脳症）である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質はS C N 8 Aであり、疾患はてんかん性脳症である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質はS C N 8 Aであり、疾患は早期乳児てんかん性脳症13型である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質はP R R T 2であり、疾患はP R R P T 2 ジスキネジアおよび／またはてんかんである。一部の実施形態では、標的膜タンパク質はP R R T 2であり、疾患は反復発作性運動誘発性ジスキネジア型である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質はP R R T 2であり、疾患は反復発作性運動誘発性ジスキネジア1型である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質はG R I N 2 Aであり、疾患はG R I N 2 A 関連障害である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質はG R I N 2 Aであり、疾患はてんかんである。一部の実施形態では、標的膜タンパク質はG R I N 2 Aであり、疾患は焦点性てんかんである。一部の実施形態では、標的膜タンパク質はG R I N 2 Aであり、疾患は、言語障害を示し、精神遅滞を示すまたは示さない焦点性てんかんである。一部の実施形態では、標的膜タンパク質はS L C 6 A 1であり、疾患はS L C 6 A 1 関連障害である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質はS L C 6 A 1であり、疾患はてんかんである。一部の実施形態では、標的膜タンパク質はS L C 6 A 1であり、疾患はミオクロニー失立発作てんかんである。一部の実施形態では、標的膜タンパク質はU S H 2 Aであり、疾患はアッシャー症候群である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質はU S H 2 Aであり、疾患はアッシャー症候群2A型である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質はA T P 1 A 2であり、疾患は小児交代性片麻痺である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質はA T P 1 A 2であり、疾患は小児交代性片麻痺1型である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質はA T P 1 A 3であり、疾患は小児交代性片麻痺である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質はA T P 1 A 3であり、疾患は小児交代性片麻痺2型である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質はS C N 9 Aであり、疾患はS C N 9 A てんかんである。一部の実施形態では、標的膜タンパク質はS C N 9 A 1であり、疾患はS C N 9 A てんかんである。一部の実施形態では、標的膜タンパク質はS C N 9 A 1であり、疾患はてんかんである。一部の実施形態では、標的膜タンパク質はS C N 9 A 1であり、疾患はてんかん7型である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質はP C D H 1 9であり、疾患はP C D H 1 9 脳症である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質はP C D H 1 9であり、疾患は早期乳児てんかん性脳症である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質はP C D H 1 9であり、疾患は早期乳児てんかん性脳症9型である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質はG A B R B 3であり、疾患はてんかんである。一部の実施形態では、標的膜タンパク質はG A B R B 3であり、疾患はG A B R B 3 関連てんかんである。一部の実施形態では、標的膜タンパク質はT S C 2であり、疾患は結節性硬化症である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質はT S C 2であり、疾患は結節性硬化症2型である

10

20

30

40

50

。一部の実施形態では、標的膜タンパク質はTSC2であり、疾患は結節性硬化症1型である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質はTSC1であり、疾患は結節性硬化症である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質はTSC1であり、疾患は結節性硬化症1型である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質はTSC1であり、疾患は結節性硬化症2型である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質はKCNQ3であり、疾患はKCNQ2関連障害（てんかん性脳症）である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質はDMMDであり、疾患はベッカー型筋ジストロフィーである。一部の実施形態では、標的膜タンパク質はRHOであり、疾患は常染色体優性RPである。一部の実施形態では、標的膜タンパク質はJAG1であり、疾患はアラジル症候群1である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質はITPR1であり、疾患はギレスピー症候群である。一部の実施形態では、標的膜タンパク質はFSHRであり、疾患は卵巣形成不全1（ODG1）である。

10

【0366】

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。

20

【実施例】

【0367】

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。

【0368】

30

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YFP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4に提供される。

40

【0369】

50

【表 4 - 1】

表 4. 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		
ヒトベータ2アドレナリン受容体	246	MGQPGNGSAFLAPNGSHAPDHDVTQERDEVWVVGMIIVMSLIVLAIV FGNVLVITAIKFERLQTVTNFYFITSACADLVMGLAVVPFGAAHILM KMWTFGNFWCEFWTSIDVLCVTASIELTLCVIAVDRYFAITSPFKYQSL LTKNKARVILMVWIVSGLTSFLPIQMHWYRATHQEAINCYANETCCD FFTQAYAIASSIVSFYVPLVIMVFVYSRVFQEAQRQLQKIDKSEGRF HVQNLSQVEQDGRGTGHGLRRSSKFLKEHKALKTLGIIMGTFTLCWLP FFIVNIVHVIQDNILIRKEVYILNWIWGYVNSGFNPLIYCRSPDFRIAF QELLCLRRSSLKAYGNGYSSNGNTGEQSGYHVEQEKENKLLCEDLPGT EDFVGHQGTVPDNDISQGRNCSTNDSLL
ヒトカップ型オピオイド受容体	247	MDSPIQIFRGEFGPTCAPSACLPPNSSAWFPGWAEPPDSNGSAGSEDAQ LEPAHISPAIPVITAVYSVVFVGLVGNLSLVMFVIIRYTKMKATATNI YIFNLALADALVTTTTFQSTVYLMNSWPFQDVLCKIVISIDYYNMTFT SIFTLTMMSVDRYIAVCHPVKALDFERTPLKAKIINICIWLLSSSVGIS AIVLGGTKVREDVDVIECSLQFPDDDYSWWDLFMKICVFIFAFVIVL IIIVCYTLMILRLKSVRLLSGSREKDRNLRRITRLVLVAVFVVCWT PIHIFILVEALGSTSHSTAALSSYFCIALGYTNSSNLPILYAFLDEN FKRCFRDFCFPLKMRMERQSTSRVRNTVQDPAYLRDIDGMNKPV
ヒトムスカリン性アセチルコリン受容体 M2	248	MNSTNSNNSLALTSPYKTFEVFIVLVAGSLSLVTIIGNILVMVSI KVNRLQTVNNYFLFSLACADLIIGVFSMNLYTLTYVIGYWPLGPVVC DLWLALDYVVSNASVMNLLIISFDYFCVTKPLTYPVKRTTKMAGMMI AAAWVLSFILWAPAILFWQFIVGVRTVEDGECYIQFFSNAAVTFGTAI AAFYLPVIMTVLYWHISRASKSRIKKDKKEPVANQDPVSPSLVQGRI VKPNNNNMPSSDDGLEHNKIQNGKAPRDPVTENCVQGEKESSNDSTS VSAVASNMRRDEITQDENTVSTSLGHSKDENSEKQTCIRIGTKTPKSDS CTPTNTTVEVVGSSGQNGDEKQNIARKIVKMTKQPAKKKPPPSREKK VTRTILAILLAFIITWAPYNVMVLINTFCAPCIPNTVWITIGYWLICYIN STINPACYALCNATFKKTFKHLLMCHYKNIGATR
蛍光タンパク質		
YFP	249	VSKGEEFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTCLKFIC TTGKLPVPWPTLVTTFTGYGLQCFARYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQER TIFFKDDGNYKTRAQEVKFEQDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYN YNSHNVYIMADKQKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGP VLLPDNHYLSYQSALSCKDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDELYK
mCherry	250	MVSKGEEDNMAIIKEFMRFKVHMEGSVNGHEFEIEGEGEGRPYEGTQT AKLKVTKGGLPFAWDILSPQFMYGSKAYVKHPADIPDYLLKLSFPEGF KWERVMNFEDGGVVTVTQDSSLQDGEFTYKVKLRGTNFPDGPVPMQKK TMGWEASSERMYPEDGALKGEIKQRLKLDGGHYDAEVKTTYKAKKPV QLPGAYNVNIKLDITSHNEDYTIVEQYERAEGRHSTGGMDELYK
CFP	251	MVSKGEEFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTCLKFI CTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQE RTIFFKDDGNYKTRAQEVKFEQDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEY NYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDG PVLLPDNHYLSTQSALSCKDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDELYK

【 0 3 7 0 】

10

20

30

40

【表 4 - 2】

A2 ペプチド		
P2A	252	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP
T2A	253	GSGEGRGSLLTCGDVEENPGP
E2A	254	GSGQCTNYALLKLAGDVESNPGP
標的バインダー		
YFP ターゲティ ングナノボディ	255	QVQLVESGGALVQPGGSLRLSCAASGFPVNRYSMRWYRQAPGKEREWV AGMSSAGDRSSYEDSVKGRFTISRDDARNTVYQLQMNSLKPEDTAVYYC NVNVGFEEYWGQGTQVTVSS
ヒトベータ2ア ドレナリン受容 体バインダー(モ ノボディ)	256	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIFALNIMGWYRQAPGKQRELV AAIHSGGTTNYANSVKGRFTISRDNAAANTVYQLQMNSLKPEDTAVYYCN VKDFGAIIDYDYWGQGTQVTVSS
ヒトカップ型オ ピオイド受容体 バインダー(モノ ボディ)	257	MAQVQLVESGGGLVRPGGSLRLSCVDSERTSYPMGWFRRAPGKEREFV ASITWSGIDPTYADSVADRFTTSRDVANNTLYQLQMNSLKPEDTAVYYC AARAPVGQSSSPYDYDYWGQGTQVTVSSHHHHHHEPEA
<u>ヒトムスカリン 性アセチルコリ ン受容体 M2(モ ノボディ)</u>	258	GPGSQVQLQESGGGLVQAGDSLRLSCAASGFDFDNFDDYAIGWFRQAP GQEREGVSCIDPSDGSTIYADSAKGRFTISSDNAENTVYQLQMNSLKPE DTAVYVCSAWTLFHSDEYWGQGTQVTVSS
EnDUBS		
Cezanne	259	PPSFSEGGSGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGIS HASSSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFR SFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWWVSDPTSQRLLPLATTGDGNCLL HAASLGMMWGFHDRDLMLRKALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKE SGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGVESSEEPVYE SLEEFHVFLAHVLRPIVVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEV PASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLP LHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPL SSDAQAPLAQ
OTUD1	260	DEKLALYLAEVEKQDKYLRQRNKYRFHIIIPDGNCLYRAVSKTVYGDQS LHRELREQTVHYIADHLDHFSPLIEGDVGEFIIAAQDGAWAGYPELL AMGQMLNVNIHLTTGGRLESPTVSTMIHYLGPEDSLRPSIWLSWLSNG HYDAVFDHSPNPEYDNWCKQTQVQQRKRDEELAKSMAISLSKMYIEQN ACS

【 0 3 7 1 】

10

20

30

40

50

【表 4 - 3】

TRABID	261	LEVDFKKLKQIKNRMKKTDWLFNACVGVVEGDLAAIEAYKSSGGDIA RQLTADDEVRLNRPFAFDVGYTLVHLAIRFQRQDMLAILLTVESQQAA KCIPAMVCPTELTEQIRREIAASLHQKGDFAFYFLTDLVTFTLPADIE DLPPTVQEKLDFEVLDRDVQKELEEEESPIINWSLELATRLDSRLYALW NRTAGDCLLDSVLQATWGIYDKDSVLRKALHDSLHDCSHWFYTRWKDW ESWYSQSFGHLHFSLREEQWQEDWAFILSLASQPGASLEQTHIFVLAHI LRRPIIVYGVKYYKSFRGETLGYTRFQGVYLPLLWEQSFCWKSPIALG YTRGHFSALVAMENDGYGNRGAGANLNTDDDVTITFLPLVDSEKLLH VHFLSAQELGNEEQQEKLLREWLDCCVTEGGVLVAMQKSSRRRNHPLV TQMVEKWLDYRQIRPCTSL
USP21	262	SDDKMAHHTLLLGS GHVGLRNLGNTCFLNAVLQCLSSTRPLRDFCLRR DFRQEVPGGGRAQELTEAFADVIGALWHPDSCEAVNPTRFRAVFQKYV PSFSGYSQQDAQEFLKLLMERLHLEINRRGRRAPPILANGPVPSPRR GGALLEEPELSDDDRANLMWKRYLEREDSKIVDLFGVQLKSKLKCQAC GYRSTTFEVFCDSLPIPKKGFAGGKVSRLRDCFNLTKEEELESENAP VCDRCRQKTRSTKKLTVQRFPRILVLHLNRFSASRGSIKSSVGVDFP LQRLSLGDFASDKAGSPVYQLYALCNHSGSVHYGHYTALCRCQTGWHV YNDSRVSPVSENQVASSEGYVLFYQLMQEPPRCL
OTUD4	263	ATPMDAYLRKLGLYRKLVAKDGSCLFRAVAEQVLHSQSRHVEVRMACI HYLRENREKFEAFIEGSFEEYLKRLNPQEWVGQVEISALSLMYRKDF IIYREPNVSPSQVTENNFEKVLCLFSGNNGHYDIVYPIKYKESSAMCQ SLLYELLYEKVFKTDVSKIVMELDTLEVADE
ヒト USP3(完全 長)核局在	264	MECPHLSSSVCIAPDSAKFPNGSPSSWCCSVCRSNKSPWVCLTCSSVH CGRYVNGHAKKHYEDAQVPLTNHKKSEKQDKVQHTVCMDCSSYSTYCY RCDDFVNDTKLGLVQKVREHLQNLNSAFTADRHKRKLLENSTLNS KLLKVNSTTAICATGLRNLGNTCFMNAILQSLSNIEQFCYFKELPA VELRNGKTAGRRTYHTRSQGDNNVSLVEEFRKTLCALWQGSQTAFSPE SLFYVWVKIMPNFRGYQQQDAHEFMRYLLDHLHLELQGGFNGVSRSAI LQENSTLSASNKCCINGASTVVTAFGGILQNEVNCLICGTESRKFD FLDLSLDIPSQFRSKRSKNQENGPVCSLRDCLRSFTDLEELDETELYM CHKCKKKQKSTKKFWIQKLPKVLCLHLKRFHWTAYLRNKVDITYVEFPL RGLDMKCYLLEPENSGPESCLYDLAAVVVHHGSGVSGHYTAYATHEG RWFHFNDSTVTLTDEETVVKAKAYILFYVEHQAKAGSDKL

10

20

30

【0372】

被験融合タンパク質のアミノ酸配列は、下の表5に提供される。

【0373】

40

50

【表 5 - 1】

表 5. 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
ベータ2アドレナリン受容体ヒト標的-YFP-P2A-mCherry	265	MGQPGNGSAFLLAPNGSHAPDHDVTQERDEVWVVGMGIVMSLIVLAIVF GNVLVITAIKFERLQTVTNYFITSLACADLVMGAVVPFGAAHILMKM WTFGNFWCEFWTSIDVLCVTASIELTLCVIAVDRYFAITSPFKYQSLLTK NKARVILMVWIVSGLTSFLPIQMHWRATHQEAINCYANETCCDFFTN QAYAIASSIVSFYVPLVIMVFVYSRVFQEAQRQLQKIDKSEGRFHVQNL SQVEQDGRGTGHLRRSSKFCLKEHKALKTLGIIMGTFTLCWLPPFFIVNI VHVIQDNLIRKEVYILLNWIGYVNSGFNPLIYCRSPDFRIAFQELLCLR RSSLKAYGNGYSSNGNTGEQSGYHVEQEKENKLLCEDLPGTEDFVGHQG TVPSDNIDSQGRNCSTNDSLVSKEELEFTGVVPIVELDGDVNGHKFS VSGEGEGDATYGKLTCLKFICTTGKLPVPWPPTLVTTFGYGLQCFARYPDH MKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELK GIDFKEDGNILGHKLEYNNSHNVYIMADKQKNGIKVNFKIRHNIEDGS VQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSYQSALS KDPNEKRDHMLLEFV TAAGITLGMDELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMVSKGEEDNMAII KEFMRFKVHMEGSVNGHEFEIEGEGEGRPYEGTQTAKLKVTKGGPLPFA WDILSPQFMYGSKAYVKHPADIPDYLKLSFPEGFKWERVMNFEDGGVVT VTQDSSLQDGEFIYKVKLRGTNFPDGPVMQKKTMGWEASSERMYPEDG ALKGEIKQRLKLDGGHYDAEVKTTYKAKKPVQLPGAYNVNIKLDITSH NEDYTIVEQYERAEGRHSTGGMDELYK
ヒトカップ型オピオイド受容体標的-YFP-P2A-mCherry	266	MDSPIQIFRGEPPGPTCAPSACLPPNSSAWFPGWAEPDSNGSAGSEDAQL EPAHISPAIPVITAVYSVVFVGLVGNLSVMFVIRYTKMKATATNIYI FNLALADALVTTTTPFQSTVYLMNSWPFQDVLCKIVISIDYNNMETSIF TLTMMSVDRYIAVCHFPVKALDFRTPLKAKIINICIWLLSSSVGISAIVL GGTKVREDVDVIECSLQFPDDDSWWDLFMKICVFIFAFVIPVLIIIVC YTLMLRLKSVRLLSGSREKDRNLRRITRLVLVVAVFVVCWTPIHIFI LVEALGSTSHSTAALSSYYFCIALGYTNSSLNPILYAFLDENFKRCFRD FCFPLKMRMERQSTSRVRNTVQDPAYLRDIDGMNKPVVSKGEELEFTGVV PILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTCLKFICTTGKLPVPWPPTLV TTFGYGLQCFARYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRA EVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNNSHNVYIMADKQKN GIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSYQSALS KDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDELYKGSGATNFSLLKQAGDVEEN PGPMVSKGEEDNMAIIKEFMRFKVHMEGSVNGHEFEIEGEGEGRPYEGT QTAKLKVTKGGPLPFAWDILSPQFMYGSKAYVKHPADIPDYLKLSFPEG FKWERVMNFEDGGVVTVTQDSSLQDGEFIYKVKLRGTNFPDGPVMQKK TMGWEASSERMYPEDGALKGEIKQRLKLDGGHYDAEVKTTYKAKKPVQ LPGAYNVNIKLDITSHNEDYTIVEQYERAEGRHSTGGMDELYK

【0374】

10

20

30

40

50

【表 5 - 2】

ムスカリン性アセチルコリン受容体 M2 標的-YFP- P2A - mCherry	267	MNNSTNSSNNSLALTSPYKTFEVVFIVLVAGSLSLVTTIIGNILVMVSIK VNRHLQTVNNYFLFSLACADLIIGVFSMNLYTLYTVIGYWPLGFPVCDL WLALDYVVSNASVMNLLIISFDRYFCVTKPLTPVKRRTTKMAGMMIAAA WVLSFILWAPAILFWQFIVGVRTVEDGECYIQFFSNAAVTFGTAAAFY LPVIIMTVLYWHISRASKSRIKKDKKEPVANQDPVSPSLVQGRIVKPN NNMPSSDDGLEHNKIQNGKAPRDPVTENCVQGEKESSNDSTSVSAVAS NMRDDEITQDENTVSTSLGHSKDENSEKQTCIRIGTKTPKSDSCTPTNTT VEVVGSSGQNGDEKQNIIVARKIVKMTKQPAKKKPPPSREKKVTRTILAI LLAFIITWAPYNVMVLINTFCAPCIPNTVWTIGYWLCYINSTINPACYA LCNATFKKTKFKHLLMCHYKNIGATRVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNG HKFSVSGEGEEDATYGKLTCLKFICTTGKLPVPWPPTLVTTFGYGLQCFAR YPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNR IELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYNSHNVYIMADKQKNGIKVNFKIRHNI EDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSYQSALS KDPNEKRDHMLV LEFVTAAGITLGMDELYKSGGATNFSLLKQAGDVEENPGPMVSKGEEDN MAI I KEFMRFKVHMEGSVNGHEFEIEGEGEGRPYEQTAKLKVTGKGGP LPFAWDILSPQFMYGSKAYVKHPADIPDYLKLSFPEGFKWERVMNFEDG GVVTVTQDSSLQDGEFIYKVKLRGTNFPSPDGPVMQKKTMGWEASSERMY PEDGALKGEIKQRLKLDGGHYDAEVKTTYKAKKPVQLPGAYNVNIKLD ITSHNEDYTIVEQYERAEGRHSTGGMDELYK	10
CFP- P2A- Cezanne enDUB	268	MVSKEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEEDATYGKLTCLKFIC TTGKLPVPWPPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERT IFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYN SHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLL PDNHYLSTQSALS KDPNEKRDHMLVLEFVTAAGITLGMDELYKSGGATN FSLLKQAGDVEENPGPPPSFSESGGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQR QDDIVQEKRLSRGISHASSIVSLARSHVSSNGGGGSNEHPLEMPICA FQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMVLVALEQAGRLNWWVSVDPSTSQL LPLATTGDCNCLLHAASLGMWGFHDDRDLMLRKALYALMEKGVEKEALKR RWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANC GVESSEEPVYESLEEFHVFLAHVLRPIVVVADTMLRDSGGEAFAPIP FGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPL TDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHSY MNVKWIPLSSDAQAPLAQ	20
CFP- P2A- OTUD1 enDUB	269	MVSKEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEEDATYGKLTCLKFIC TTGKLPVPWPPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERT IFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYN SHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLL PDNHYLSTQSALS KDPNEKRDHMLVLEFVTAAGITLGMDELYKSGGATN FSLLKQAGDVEENPGPDEKLALYLAEVEKQDKYLQRNRYRFHIIPDGN CLYRAVSKTVYGDQSLHRELREQTVHYIADHLDHFSPLIEGDVGEFIIA AAQDGAWAGYPELLAMGQMLNVNIHLTTGGRLESPTVSTMIHYLGPEDS LRPSIWSLWSNGHYDAVFDHSYPNPEYDNWCKQTQVQRKRDEELAKSM AISLSKMYIEQNACS	30

【 0 3 7 5 】

【表 5 - 3】

CFP- P2A- TRABID enDUB	270	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVS GEGEGDATY GKLT LK FIC TTGKLPVPWPPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERT IFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLENYI SHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLL PDNHYLSTQSALS KDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDELYKGS GATN FSLKQAGDVEENPGPLEVDFKKLKQIKNRMKKTDWLFLNACVGVVEGD LAAIEAYKSSGGDIARQLTADEVRLNRP SAFDVG YTLVHLAIRFQRQD MLAILL TEVSQQAAKCI PAMVCP ELTEQIRREIAASLHQKGFAC YFL TDLVTFTLPADIEDLPPTVQEKLFDEVLD RDVQKELEEE SPI INWSLEL ATRLDSRLYALWNRTAGDCLLDSVLQATWGIYDKDSVLRKALHDSLHDC SHWFYTRWKDWESWYSQS FGLHFS LREEQWQEDWAFILSLASQPGASLE QTHIFVLAHILRRPIIVYG VKYKSF RGETLGYTRFQGVYLP LLWEQSF CWKSPIALGYTRGHFSALVAMENDGYGNRGAGANLNTDDDVITITFLPLV DSEKLLHVHFLSAQELGNEEQQEKLLREWLDCCVTEGGVLVAMQKSSR RRNHPLVTQMVEKWLDRYRQIRPCTSL
CFP- P2A- USP21 enDUB	271	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVS GEGEGDATY GKLT LK FIC TTGKLPVPWPPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERT IFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLENYI SHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLL PDNHYLSTQSALS KDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDELYKGS GATN FSLKQAGDVEENPGPSDDKMAHHTLLLGSGHVGLRNLGNTCFLNAVLO CLSSTRPLRDFCLRRDFRQEVPGGGRAQELTEAFADVIGALWHPDSCEA VNPTFRFAVFQKYVPSFSGYSQQDAQEFKLKLMERLHLEINRRGRAPP ILANGPVPSPPRRGGALLEEPELSDDDRANLMWKRYLEREDSKIVDLFV GQLKSC LKQCACGYRSTTFEVFCDLSLPIPKKGFAGGKVS LRDCFNLF KEEELESENAPVCDRCRQKTRSTKKT VQRFPRILVLHLNRF SASRGS IKSSVGVDFPLQRLSLGDFASDKAGSPVYQLYALCNHSGSVHYHTAL CRCQTGWHVYND SRVSPVSENQVASEGYVL FYQLMQEP PRCL
CFP- P2A- OTUD4 enDUB	272	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVS GEGEGDATY GKLT LK FIC TTGKLPVPWPPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERT IFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLENYI SHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLL PDNHYLSTQSALS KDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDELYKGS GATN FSLKQAGDVEENPGPATPMDAYLRKLGLYRKLVAKDGSCLFRAVAEQV LHSQSRHVEVRMACIHYLRENREKFEAFIEGSFEEYLRLENPNQEWVQ VEISALS LMYRKDFI IYREPNVSPSQVTENNFP EKVL LCF SNGNHYDIV YPIKYKESSAMCQSLLYELLYEKVFKTDVSKIVMELDTLEVADE
CFP-P2A-a-YFP ナノボディ- Cezanne enDUB	273	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVS GEGEGDATY GKLT LK FIC TTGKLPVPWPPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERT IFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLENYI SHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLL PDNHYLSTQSALS KDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDELYKGS GATN FSLKQAGDVEENPGPQVQLVESGGALVQPGGSLRLSCAASGFPVNRYS MRWYRQAPGKEREWVAGMSSAGDRSSYEDSVKGRFTISRDDARNTVYLQ MNSLKPEDTAVYYCNVNVGF EYWGQGTQVTVSSP PSFSESGGSRTPEK GFS DREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSIVSLARSHVSSN GGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQ AGRNLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDNCLLHAASLG MWGFHDRDLMLRK ALYALMEKGV EKEALKRRRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKL ASSEPRMHLGTNGANC GGVESEEPVYESLEEFHVFLAHVLRPIVVV ADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLP LEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSAL VSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVR ASVILSLEVKLHLLHSYMNWKWIPLSSDAQAPLAQ

【 0 3 7 6 】

10

20

30

40

【表 5 - 4】

CFP-P2A-a-YFP ナノボディ- OTUD1 enDUB	274	MVSKGEELFTGVVPIILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTCLKFIC TTGKLPVPWPTLVTTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERT IFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYI SHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGVSQVLADHYQQNTPIGDGPVLL PDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDELYKSGGATN FSLKQAGDVEENPGPQVQLVESGGALVQPGGSLRLSCAASGFPVNRY MRWYRQAPGKEREWVAGMSSAGDRSSYEDSVKGRFTISRDDARNTVYLQ MNSLKPEDTAVYYCNVNVGFEYWGQGTQVTVSSDEKLALYLAEVEKQDK YLRQRNKYRFHIIPDGNCLYRAVSKTVYGDQSLHRELREQTVHYIADHL DHFSPLIEGDVGEFTIAAAQDGAWAGYPELLAMQMLNVNIHLTTGGRL ESPTVSTMIHYLGPEDSLRPSIWLWLSNGHYDAVFDHSYPNPEYDNWC KQTQVQRKRDEELAKSMAISLSKMYIEQNACS	10
CFP-P2A-a-YFP ナノボディ- TRABID enDUB	275	MVSKGEELFTGVVPIILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTCLKFIC TTGKLPVPWPTLVTTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERT IFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYI SHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGVSQVLADHYQQNTPIGDGPVLL PDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDELYKSGGATN FSLKQAGDVEENPGPQVQLVESGGALVQPGGSLRLSCAASGFPVNRY MRWYRQAPGKEREWVAGMSSAGDRSSYEDSVKGRFTISRDDARNTVYLQ MNSLKPEDTAVYYCNVNVGFEYWGQGTQVTVSSLEVDKFKLKQIKNRMK KTDWLFNLACVGVVEGDAAIEAYKSSGGDIARQLTADDEVRLNRP SAF DVGTYTLVHLAIRFQRQDMLAILLTVESQQAACIPAMVCPELQEQIRRE IAASLHQRKGFACFYFLDTLVFTLPADIEDLPPTVQEKLFDEVLD RDV QKELEEEESPIINWSLELATRLDSRLYALWNRTAGDCCLDSVLQATWGIY DKDSVLRKALHDSLHDCSHWFYTRWKDWESWYSQSFGHLHFS LREEQWQE DWAFLSLASQPGASLEQTHIFVLAHILRRPIIVYGVKYYKSFRGETLG YTRFQGVYLPPLWEQSFQWKSPIALGYTRGHFSALVAMENDQYGNR GAG ANLNTDDDVTTITFLPLVDSEKLLHVHFLSAQELGNEEQEKLLRE WLD CCVTEGGVLVAMQKSSRRRNHPLVTQMVEKWLDRYRQIRPCTSL	20
CFP-P2A-a-YFP ナノボディ- USP21 enDUB	276	MVSKGEELFTGVVPIILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTCLKFIC TTGKLPVPWPTLVTTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERT IFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYI SHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGVSQVLADHYQQNTPIGDGPVLL PDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDELYKSGGATN FSLKQAGDVEENPGPQVQLVESGGALVQPGGSLRLSCAASGFPVNRY MRWYRQAPGKEREWVAGMSSAGDRSSYEDSVKGRFTISRDDARNTVYLQ MNSLKPEDTAVYYCNVNVGFEYWGQGTQVTVSSDDKMAHHTLLLSGH VGLRNLGNTCFLNAVLQCLSSTRPLRDFCLRRDFRQEVPGGGRAQELTE AFADVIGALWHPDSCEAVNPTRFRAVFQKYVPSFSGYSQQDAQEFLKLL MERLHLEINRRGRRAPPILANGPVPSPPRRGGALLEEPELSDDDRANLM WKRYLEREDSKIIVDLFVGQLKSLCKQACGYRSTTFEVFCDLSLPIPKK GFAGGKVSRLDCFNLFTEKEELESANAPVCDRCRQKTRSTKLT VQRFP RILVLHLNRFASASRGSIKKSSVGVDPLQRLSLGDFASDKAGSPVYQLY ALCNHSGSVHYGHYALCRCQTGWHVYNDSRVSPVSENQVASSEGYVLF YQLMQEPPRCL	30

【 0 3 7 7 】

【表 5 - 5】

CFP-P2A-a-YFP ナノボディ- OTUD4 enDUB	277	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEEDATYGKLTCLKFIC TTGKLPVPWPPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERT IFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYI SHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQNTPIGDGPVLL PDNHYLSTQSALS KDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDELYKSGSATN FSLLKQAGDVEENPGPQVQLVESGGALVQPGGSLRLS CAASGFPVNRYS MRWYRQAPGKEREWVAGMSSAGDRSSYEDSVKGRFTISRDDARNTVYLQ MNSLKPEDTAVYYCNVNVGFYWGQGTQVTVSSATPMDAYLRKLGLYRK LVAKDGSCLFRAVAEQVLHSQSRHVEVRMACIHYLRENREKFEAFIEGS FEEYLKRLNPQEWVGQVEISALSLMYRKDFIIYREPNVSPSQVTENNF PEKVLLCFSNGNHYDIVYPIKYKESSAMCQSLLYELLYEKVFKTDVSKI VMELDTLEVADE	10
CFP-P2A -抗ベ ータ2 アドレナ リン受容体ター ゲティングバイ ンダー- Cezanne enDUB	278	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEEDATYGKLTCLKFIC TTGKLPVPWPPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERT IFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYI SHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQNTPIGDGPVLL PDNHYLSTQSALS KDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDELYKSGSATN FSLLKQAGDVEENPGPQVQLQESGGGLVQAGGSLRLS CAASGSIFALNI MGWYRQAPGKQRELVAAIHSGGTTNYANSVKGRFTISRDNAAANTVYLQM NSLKPEDTAVYYCNVKDFGAIIDYDYWGQGTQVTVSSPSPFSEGGSGS RTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSIIVSLARS HVSSNGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSML VALEQAGRLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRD LMLRKALYALMEKGVKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWN ELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHFVFLAHVLR PIVVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQA HFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFVDPGKGWEWGKDDS DNVRLASVILSLEVKLHLLHSYMNKWIPLSSDAQAPLAQ	20
CFP-P2A- 抗ベ ータ2 アドレナ リン受容体ター ゲティングバイ ンダー- OTUD1 enDUB	279	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEEDATYGKLTCLKFIC TTGKLPVPWPPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERT IFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYI SHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQNTPIGDGPVLL PDNHYLSTQSALS KDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDELYKSGSATN FSLLKQAGDVEENPGPQVQLQESGGGLVQAGGSLRLS CAASGSIFALNI MGWYRQAPGKQRELVAAIHSGGTTNYANSVKGRFTISRDNAAANTVYLQM NSLKPEDTAVYYCNVKDFGAIIDYDYWGQGTQVTVSSDEKLALYLAEV EKQDKYLRQRNKYRFHIIPDGNCLYRAVSKTVYGDQSLHRELREQTVHY IADHLDHFSPLIEGDVGEFIIAAQDGAWAGYPELLAMGQMLNVNIHLT TGGRLSPTVSTMIHYLGPEDSLRPSIWLSWLSNGHYDAVFDHSYPNPE YDNWCKQTQVQRKRDEELAKSMAISLSKMYIEQNACS	30

【 0 3 7 8 】

【表 5 - 6】

CFP-P2A -抗ベータ2アドレナリン受容体ターゲティングバインダー- TRABID enDUB	280	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTCLKFIC TTGKLPVPWPPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERT IFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNII SHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQONTPIGDGPVLL PDNHYLSTQSALS KDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDELYKSGGATN FSLKQAGDVEENPGPQVQLQESGGGLVQAGGSLRLS CAASGSIFALNI MGWYRQAPGKQRELVA AIHSGGTTNYANSVKGRFTISRDNAA NTVYLQM NSLKPEDTAVYYCNVKDFGAI IYDYDWGQGTQVTVSSLEVD FKKLQKI KNRMKKTDWLFNLACVGVEGDLAAIEAYKSSGGDIARQLTAD EVRLLN RPSAFDVGYTLVHLAIREFQRQDMLAILL TEVSQQAACIPAMVCP ELTE QIRREIAASLHQKGD FACYFLTDLVTF TLPADIEDLPPTVQEKLFDEV LDRDVQKELEEE SPINWSLELATRLDSRLYALWNRTAGDCLLDSVLQA TWGIYDKDSVLRKALHDSLHDCSHWFYTRWKDWESWYSQS FGLHFSLRE EQWQEDWAFILSLASQPGASLEQTHIFVLAHILRRPIIVYG VKYKYSFR GETLGYTRFQGVYLP LLWEQSF CWKSPIALGYTRGHFSALVAMENDGYG NRGAGANLNTDDDV TITFLPLVDSE RKLLHVHFLSAQELGNEEQQEKLL REWLDCCVTEGGVLVAMQKSSRRRNHPLVTQMVEKWLDRYRQIRPCTSL S	10
CFP-P2A -抗ベータ2アドレナリン受容体ターゲティングバインダー- USP21 enDUB	281	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTCLKFIC TTGKLPVPWPPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERT IFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNII SHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQONTPIGDGPVLL PDNHYLSTQSALS KDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDELYKSGGATN F QVQLQESGGGLVQAGGSLRLS CAASGSIFALNIMGWYRQAPGKQRELVA AIHSGGTTNYANSVKGRFTISRDNAA NTVYLQMNSLKPEDTAVYYCNVK DFGAI IYDYDWGQGTQVTVSSDDKMAHHTLLL GSGHVGLRNLGNTCF LNAVLQCLSSSTRPLRDFCLRRDFRQEVPGGGR AQELTEAFADVIGALWH PDSCEAVNPTRFRAVFQKYVPSFSGYSQQDAQEFLKLLMERLHLEINRR GRRAPPILANGPVPSPPRRG GALLEEPELSDDDRANLMWKRYLEREDSK IVDLFVGQLKSC LKQACGYRSTTFEVFCDSLPIPKKGFA GGKVSIRD CFNLFTKEEELESENA PVCDRCRQKTRSTKKLTVQRFPRI LVHLNRF S ASRGSIKKSSVGVD FPLQRLSLGDFASDKAGSPVYQLYALCNHSGSVHY GHYTA LCRQC TGWHVYND SRVSPVSENQVASSEGYVLFYQLMQEP PRCL	20
CFP-P2A -抗ベータ2アドレナリン受容体ターゲティングバインダー- OTUD4 enDUB	282	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTCLKFIC TTGKLPVPWPPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERT IFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNII SHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQONTPIGDGPVLL PDNHYLSTQSALS KDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDELYKSGGATN FSLKQAGDVEENPGPQVQLQESGGGLVQAGGSLRLS CAASGSIFALNI MGWYRQAPGKQRELVA AIHSGGTTNYANSVKGRFTISRDNAA NTVYLQM NSLKPEDTAVYYCNVKDFGAI IYDYDWGQGTQVTVSSATPMDAYLRKL GLYRKLVAKDGSC LFRAVAEQVLHSQSRHVEVRMACIHYLRENREKFEA FIEGSFEEY LKREN PQEWVGQVEISALSLMYRKDFI IYREPNVSPSQV TENNFPEKVLLCFSNGNHYDIVYPIKYKESSAMCQSLLYELLYEKVFKT DVSKI VMELDTLEVADE	30

【0379】

【表 5 - 7】

CFP-P2A -抗カ ッパ型オピオイ ド受容体ターゲ ティング バイ ンダー- Cezanne enDUB	283	MVSKGEELFTGVVPILEVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTCLKFIC TTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERT IFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYI SHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLL PDNHYLSTQSALS KDPNEKRDMVLEFVTAAGITLGMDELYKSGGATN FSLKQAGDVEENPGPMAQVQLVESGGGLVLRPGGSLRLSCVDSERTSY MGWFRRAPGKEREVASITWSGIDPTYADSVADRFTTSRDVANNTLYLQ MNSLKHEDTAVYYCAARAPVGQSSSPYDYDYWGQGTQVTVSSHHHHHE PEAPPSFSESGSGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRG ISHASSIVSLARSHVSSNGGGGSNEHLEMPICAFQLPDLTVYNEDF RSFTIERDLIEQSMVALEQAGRLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCCL HAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQKNES GLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANC GGVESSEEPVYESL EEFHVFLAHVLRRIPIVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPAS QCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFA VDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQ APLAQ	10
CFP-P2A -抗カ ッパ型オピオイ ド受容体ターゲ ティング バイ ンダー- OTUD1 enDUB	284	MVSKGEELFTGVVPILEVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTCLKFIC TTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERT IFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYI SHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLL PDNHYLSTQSALS KDPNEKRDMVLEFVTAAGITLGMDELYKSGGATN FSLKQAGDVEENPGPMAQVQLVESGGGLVLRPGGSLRLSCVDSERTSY MGWFRRAPGKEREVASITWSGIDPTYADSVADRFTTSRDVANNTLYLQ MNSLKHEDTAVYYCAARAPVGQSSSPYDYDYWGQGTQVTVSSHHHHHE PEADEKLALYLAEVEKQDKYLRQRNKYRFHIIIPDGNCLYRAVSKTVYGD QSLHRELREQTVHYIADHLDHFSPLIEGDVGEFIIAAAQDGAWAGYPEL LAMGQMLNVNIHLTTGGRLESPTVSTMIHYLGPEDSLRPSIWLSWLSNG HYDAVFDHSYPNPEYDNWCKQTQVQRKRDEELAKSMAISLSKMYIEQNA CS	20
CFP-P2A -抗カ ッパ型オピオイ ド受容体ターゲ ティング バイ ンダー- TRABID enDUB	285	MVSKGEELFTGVVPILEVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTCLKFIC TTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERT IFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYI SHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLL PDNHYLSTQSALS KDPNEKRDMVLEFVTAAGITLGMDELYKSGGATN FSLKQAGDVEENPGPMAQVQLVESGGGLVLRPGGSLRLSCVDSERTSY MGWFRRAPGKEREVASITWSGIDPTYADSVADRFTTSRDVANNTLYLQ MNSLKHEDTAVYYCAARAPVGQSSSPYDYDYWGQGTQVTVSSHHHHHE PEALEVDFKLLKQIKNRMKKTDLFLNACVGVVEGD LAIEAYKSSGGD IARQLTAEVRLNRP S AFDVGYTLVHLAIRFQRQDMLAILL TEVSQQA AKCIPAMVCP ELTEQIRREIAASLHQKGD FACYFLTDLVTF TLPADIE DLPPTVQEKLFDEVLD RDVQKELEEE SP IINWSLELATRLDSRLYALWN RTAGDCLLD SVLQATWGIYDKDSVLRKALHDSLHDCSHWFYTRWKDWES WYSQS FGLHFS LREEQWQEDWAFILSLASQPGASLEQTHIFVLAHILRR PIIVYG V K Y Y K SFRGETLGYTRFQGVYLP LLWEQSFCWKSPIALGYTRG HFSALVAMENDGYGNRGAGANLNTDDDVTITFLPLVD SERKLLHVHFLS AQELGNEEQEKLLREWLDCCVTEGGVLVAMQKSSRRRNHPLVTQMVEK WLDYRQIRPCTSL	30

【 0 3 8 0 】

【表 5 - 8】

CFP-P2A -抗カ ツパ型オピオイ ド受容体ターゲ ティングバイン ダー- USP21 enDUB	286	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEEDATYGKLTCLKFIC TTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERT IFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYI SHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQNTPIGDGPVLL PDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDELYKSGSATN FSLKQAGDVEENPGPMAQVQLVESGGGLVLRPGGSLRLSCVDSERTSYP MGWFRRAPGKEREFVASITWSGIDPTYADSVADRFTTSRDVANNTLYLQ MNSLKHEDTAVYYCAARAPVGQSSSPYDYDYWGQGTQVTVSSHHHHHHE PEASDDKMAHHTLLLGSQVGLRLNLTGNTCFLNAVQLCLSTRPLRDFCL RRDFRQEVPGGGRAQELTEAFADVIGALWHPDSCEAVNPTRFRAVFQKY VPSFSGYSQQDAQEFLKLLMERLHLEINRRGRRAPPILANGPVPSPPRR GGALLEEPELSDDDRANLMWKRYLEREDSKIIVDLFVGQLKSLCKQACG YRSTTFEVFCDSLPIPKKGFAGGKVSRLRDCFNLTKEEELESENAPVC DRCRQKTRSTKKLTVQRFPRILVLHLNRFASARGSIKKSSVGVDFFLQR LSLGDFASDKAGSPVYQLYALCNHSGSVHYGHYALCRCQTGWHVYND RVSPVSENQVASSEGYVLFYQLMQEPFPRCL	10
CFP-P2A -抗カ ツパ型オピオイ ド受容体ターゲ ティングバイン ダー- OTUD4 enDUB	287	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEEDATYGKLTCLKFIC TTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERT IFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYI SHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQNTPIGDGPVLL PDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDELYKSGSATN FSLKQAGDVEENPGPMAQVQLVESGGGLVLRPGGSLRLSCVDSERTSYP MGWFRRAPGKEREFVASITWSGIDPTYADSVADRFTTSRDVANNTLYLQ MNSLKHEDTAVYYCAARAPVGQSSSPYDYDYWGQGTQVTVSSHHHHHHE PEAATPMDAYLRKLGLYRKLVAKDGSCLFRAVAEQVLHSQSRHVEVRMA CIHYLRENREKFEAFIEGSFEEYLKRLNPQEWVGQVEISALSIMYRKD FIIYREPNVSPSQVTENNPFKEKVLCLCFNNGNHYDIVYPIKYKESSAMCQ SLLYELLYEKVFKTQVSKIVMELDTLEVADE	20
CFP-P2A -抗ム スカリン性アセ チルコリン受容 体 M2 ターゲテ ィングバインダ ー- Cezanne enDUB	288	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEEDATYGKLTCLKFIC TTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERT IFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYI SHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQNTPIGDGPVLL PDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDELYKSGSATN FSLKQAGDVEENPGPGPGSQVQLQESGGGLVQAGDSLRLSCAASGFDF DNFDDYAIGWFRQAPGQEREGVSCIDPSDGSTIYADSAKGRFTISSDNA ENTVYLQMNSLKPEDTAVYVCSAWTLFHSDEYWGQGTQVTVSSPPSFSE GSGGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSIV SLARSHVSSNGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLI EQSMLVALEQAGRLNWWWVSDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWG FHDRDLMLRKALYALMEKGEKEALKRRRWQQQTQQNKESGLVYTEDEW QKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLA HVLRRPIVVVADTMLRDSGGEAFAPFPFGGIYLPLEVPASQCHRSPVL AYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEW GKDDSDNVRLASVILSLEVKLHLHLSYMNKWIPLSSDAQAPLAQ	30

【 0 3 8 1 】

【表 5 - 9】

CFP-P2A -抗ムスカリン性アセチルコリン受容体 M2 ターゲティングバインダー- OTUD1 enDUB	289	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTCLKFIC TTGKLPVPWPPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERT IFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYI SHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQONTPIGDGPVLL PDNHYLSTQSALS KDPNEKRDMVLEFVTAAGITLGMDELYKSGGATN FSLKQAGDVEENPGPGPGSQVQLQESGGGLVQAGDSLRLSCAASGFDF DNFDDYAIGWFRQAPGQEREGVSCIDPSDGSTIYADSAKGRFTISSDNA ENTVYLLQMNLSKPEDTAVYVCSAWTLFHSDEYWGQGTQVTVSSDEKLAL YLA EVEKQDKYLRQRNKYRFHII PDGNCLYRAVSKTVYGDQSLHRELRE QTVHYIADHLDHFSPLIEGDVGEFIIAAAQDGAWAGYPELLAMGQMLNV NIHLTTGGRLESPTVSTMIHYLGPEDSLRPSIWLSWLSNGHYDAVFDHS YPNPEYDNWCKQTQVQQRKDEELAKSMAISLSKMYIEQNACS	10
CFP-P2A -抗ムスカリン性アセチルコリン受容体 M2 ターゲティングバインダー- TRABID enDUB	290	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTCLKFIC TTGKLPVPWPPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERT IFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYI SHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQONTPIGDGPVLL PDNHYLSTQSALS KDPNEKRDMVLEFVTAAGITLGMDELYKSGGATN FSLKQAGDVEENPGPGPGSQVQLQESGGGLVQAGDSLRLSCAASGFDF DNFDDYAIGWFRQAPGQEREGVSCIDPSDGSTIYADSAKGRFTISSDNA ENTVYLLQMNLSKPEDTAVYVCSAWTLFHSDEYWGQGTQVTVSSLEVDFK KLKQIKNRMKKTDWLFNLACVGVVEGDLAAIEAYKSSGGDIARQLTADE VRLNRPASAFDVGYTLVHLAIRFQRQDMLAILLTEVSQQAACKIPAMVC PELTEQIRREIAASLHQKRGDFACYFLTDLVTFTLPADIEDLPPTVQEK LFDEVLD RDVQKELEEEESPIINWSLELATRLDSRLYALWNRTAGDCLLD SVLQATWGIYDKDSVLRKALHDSLHDCSHWFYTRWKDWESWYSQSFGHLH FSLREEQWQEDWAFILSLASQPGASLEQTHIFVLAHILRRPIIVYGVKY YKSFRGETLGYTRFQGVYLP LLWEQSFCWKSPIALGYTRGHFSALVAME NDGYGNRGAGANLNTDDVTITFLPLVDSEKLLHVHFLSAQELGNEEQ QEKLLREWLDCCVTEGGVLVAMQKSSRRRNHPLVTQMVEKWLD RYRQIR PCTSLs	20
CFP-P2A -抗ムスカリン性アセチルコリン受容体 M2 ターゲティングバインダー- USP21 enDUB	291	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTCLKFIC TTGKLPVPWPPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERT IFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYI SHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQONTPIGDGPVLL PDNHYLSTQSALS KDPNEKRDMVLEFVTAAGITLGMDELYKSGGATN FSLKQAGDVEENPGPGPGSQVQLQESGGGLVQAGDSLRLSCAASGFDF DNFDDYAIGWFRQAPGQEREGVSCIDPSDGSTIYADSAKGRFTISSDNA ENTVYLLQMNLSKPEDTAVYVCSAWTLFHSDEYWGQGTQVTVSSSDDKMA HHTLLLGSGHVGLRNLGNTCFLNAVLQCLSSTRPLRDFCLRRDFRQEVF GGGRAQELTEAFADVIGALWHPDSCEAVNPTRFRAVFQKYVPSFSGYSQ QDAQEFLKLLMERLHLEINRRGRRAPPILANGPVPSPPRRGGALLEEPE LSDDDRANLMWKRYLEREDSKIIVDLFVGQLKSCLKCQACGYRSTTFEVF CDLSLPIPKKFAGGKVSLRDCFNLFTEKEEELSENAPVCDRCRQKTRS TKKLTQRFPRILVLHLNRFASRGSIKKSSVGVDFPLQRLSLGDFASD KAGSPVYQLYALCNHSGSVHYGHYALCRCQTGWHVYND SRVSPVSENQ VASSEGYVLFYQLMQEPPRCL	30

【 0 3 8 2 】

【表 5 - 1 0】

CFP-P2A-抗ム スカリン性アセ チルコリン受容 体 M2 ターゲテ ィングバインダ ー-OTUD4 enDUB	292	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSSEGEEDATYGKLTTLKFC TTGKLPVPWPTLTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERT IFFKDDGNYKTRAEVVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYI SHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLL PDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDELYKGSGATN FSLKQAGDVEENPGPGPGSQVQLQESGGGLVQAGDSLRLSCAASGFDF DNFDDYAIGWFRQAPGQEREGVSCIDPSDGSTIYADSAKGRFTISSDNA ENTVYLQMNSLKPEDTAVYVCSAWTLFHSDEYWGQGTQVTVSSATPMDA YLRKLGLYRKLVAKDGSCLFRAVAEQVLHSQSRHVEVRMACIHYLREN EKFEAFIEGSFEEYLRLENPQEWVGQVEISALSLMYRKDFIYREPNV SPSQVTENNPFKEVLLCFSGNGHYDIVYPIKYKESSAMCQSLLYELLYE KVFKTDVSKIVMELDTLEVADE
--	-----	--

10

【0383】

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 ナノボディー-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

20

【0384】

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。

30

【0385】

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)) およびアルファータグ (α-タグ) をタグ付けすること；ならびに enDub と抗アルファータグ ナノボディー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

50

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ルを下に記載する。

【0386】

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。10⁶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% CO₂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% CO₂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。

【0387】

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6に詳述する。

【0388】

10

20

30

40

50

【表 6】

表 6. 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	425 VFTLEDFVGDWRQTAGYNLDQVLEQGGVSSLFQNL GVSVTPIQRIVLSGENGLKIDIHVIIPIYEGLSGDQ MGQIEKIFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGVTP NMIDYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIID ERLINPDGSLLFRVTINGVTGWRLCERILA
	ホタルルシ フェラーゼ	426 MEDAKNIKKGPAPFYPLEDGTAGEQLHKAMKRYAL VPGTIAFTDAHIEVDITYAEYFEMSVRLAEAMKRY GLNTNHRIVVCSNSLQFFMPVLGALFIGVAVAPA NDIYNERELLNSMGISQPTVVFVSKKGLQKILNVQ KKLPPIQKIIIMDSKTDYQGFQSMYTFVTSHLPPG FNEYDFVPESFDRDKTIALIMNSSGSTGLPKGVAL PHRTACVRFSHARDPIFGNQIIPDTAILSVPFHH GFGMFTTLGYLICGFRVVLMYRFEELFLRSLQDY KIQSALLVPTLFSFFAKSTLIDKYDLSNLHEIASG GAPLSKEVGEAVAKRFHLPGIRQGYGLTETTSAIL ITPEGDDKPGAVGKVVFFFEAKVVDLDTGKTLGVN QRGELCVRGPMIMSGYVNNPEATNALIDKDGWLHS GDIAYWDEDEHFFIVDRLKSLIKYQVAPAELE SILLQHPNIFDAGVAGLPDDDAGELPAVVVLEHG KTMTEKEIVDYVASQVTTAKKLRGGVVVFVDEVPKG LTGKLDARKIREILIKAKKGGKIAVTRLK
アルファタグ	427	PSRLEEEELRRRLTEP
P2A	428	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP
Cezanne (例示的な触媒ドメイン)	429	PPSFSESGSGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQD DIVQEKRLSRGISHASSIVSLARSHVSSNNGGGG SNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIE QSMLVALEQAGRLNWWVSDPTSQRLLPLATTGDG NCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKGVEK EALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELI KLASSEPRMHLGTNGANCGVESSEEPVYESLEEF HVFVLAHVLRRIPIVVVADTMLRDSGGEAFAPIPFG GIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQ KENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWG KDDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLS SDAQAPLAQ

10

20

30

【0389】

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 7 に詳述する。

【0390】

40

50

【表 7 - 1】

表 7. 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
GRIN2A-nanoluc-アルファタグ-融合	430	MGRVGYWTLTLLVLPALLVWRGPAPSAAAEKGPPALNIAVMLGHSHDVTER ELRTLWGPEQAAGLPLDVNVVALLMNRTDPKSLITHVCDLMSGARIHGL VFGDDTDQEAVAQMLDFISSHTFVPILGIHGGASMIMADKDPTSTFFQF GASIQQQATVMLKIMQDYDWHVFSLVTTIFPGYREFISFVKTTVDNSFV GWDMMQNVITLDTSFEDAKTQVQLKKIHSSVILLYCSKDEAVLILSEARS LGLTGYDFFWIVPSLVSGNTELPKEFPSSGLISVSYYDDWDYSLEARVRD GIGILTAAASSMLEKFSYIPEAKASCYQMERPEVPMHTLHPFMVNVTW DGKDLSTEEGYQVHPRLVVIVLNKDREWEKVGKWHNTLSLRHAVWPR YKSFSDCEPDDNHLISIVTLEEAPFVIVEDIDPLTETCVRNTVPCRKFVK INNSTNEGMNVKKCKGFCIDILKKLSRTVKFTYDLYLVNTNGKHGKKVN NVWNGMIGEYVYQRAVMAVGLTINEERSEVVDVSVFVETGISVMVSR SNGTVSPSAFLEPFSASVWMMFVMLLIVSAIAVFVFEYFSPVGYNRNL AKGKAPHGPSFTIGKAIWLLWGLVFNNVSPVQNPKGTTSKIMVSVWAFF AVIFLASYTANLAAFMIEEFVDQVTGLSDKKFQRPDYSPPFRFGTVP NGSTERNIRNNYPYMHQYMTKFNQKGVEDALVSLKTGKLDAFIYDAAVL NYKAGRDEGCKLVITIGSGYIFATTGYGIALQKGSPPWKRQIDLALLQFVG DGEMEELETLWLTGICHNEKNEVMSSQLDIDNMAGVFYMLAAAMALSLI TFIWEHLFYWKLRFCFTGVCSDRPGLLFSISRGYSCIHGVHIEEKKKS PDFNLTGSQSNMLKLLRSASNISMSNMNSRMDSPKRAADFIQSGSLI MDMVSDKGNLMYSDNRSFQKESIFGDNMNELQTFVANRQKDNLNYYVF QGQHPLTLNESNPNTVEVAVSTESKANSRPRQLWKKSVDLSIRQDSLSQN PVSQRDEATAENRTHSLKSPRYLPEEMAHSDISETSNRATCHREPNSK NHKTKDNFKRSVASKYPKDCSEVERTYLTCKSSSPRDKIYTTIDGEKEPG FHLDPQFVENVTLPENVDFPDYQDPSENFRKGDSTLPMNRNPLHNEE GLSNNDQYKLYSKHFTLKDKGSPHSETSERYRQNSTHCRSCLSNMPTY GHFTMRSPFKCDACLRMGNLYDIDEDQMLQETGNPATGEQVYQQDWAQN NALQLQKNKLRIHQSHSYDNIVDKPRELDLSRPSRSISLKDRELRLEGN FYGSLFVSPSSKLSGKKSSLPQGLEDSKRSKSLPDHTSDNPFLLSHR DDQRLVIGRCPSPDYKHSLSQAVNDSYLRSSLRSTASYCSRDSRGNND VYISEHVMPYAANKNNMYSTPRVLNSCSNRVYKMPSESIDVKVPVFT LEDFVGDWRQTAGYNLDQVLEQGGVSSLFQNLGVSVTPIQRIVLSENG LKIDIHVPIPYEGLSGDQMGQIEKIFKVVPVDDHFKVILHYGTLVID GVTPNMIDYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLINPDGSL LFRVTINGVTGWRLCERILAGGGGSPSRLEEELRRRLTEP
		10
SLC2A1-nanoluc-アルファタグ-融合	431	MEPSSKKLTLGRMLAVGGAVLGSLQFGYNTGVINAPQKVIEEFYNQTVW HRYGESILPTTLTLWLSVAIFSVGGMIGSFVGLFVNRFGRNMSMLM MNLLAFVSAVLMGFSKLGKSFEMILILGRFIIGVYCGLTTFGVPMYVGEV SPTALRGALGTLHLGLIVVGILIAQVFGGLDSIMGNKDLWPLLLSIIIFIP ALLQCIVLPFCPESPRFLLINRNEENRAKSVLKKLRGTADVTHDLQEMK EESRQMMREKKVTILELFRSPAYRQPILIAVVLQLSQQLSGINAVFYYS TSIFEKAGVQQPVYATIGSGIVNTAFTVVSLEFVVERAGRRTLHLIGLAG MAGCAILMTIALALLEQLPWMSYLSIVAIFGFVAFFEVGPGPIPWFIWA ELFSQGPRAAIAVAGFSNWTNSNFIIVGMCQFYVEQLCGPYVFIIFTVLL VLFFIFTYFKVPETKGRTFDEIASGFRQGGASQSDKTPEELFHPLGADS QVKVPVFTLEDVFGDWRQTAGYNLDQVLEQGGVSSLFQNLGVSVTPIQRI IVLSGENGLKIDIHVPIPYEGLSGDQMGQIEKIFKVVPVDDHFKVIL HYGTLVIDGVTPNMIDYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDER LINPDGSLLLFRVTINGVTGWRLCERILAGGGGSPSRLEEELRRRLTEP
		30
		40

【0391】

【表 7 - 2】

CACNA1A- nanoluc-アルフ ア-タグ-融合	432	MARFGDEMPARYGGGSGAAAGVVVSGGGRGAGGSRQGGQPGAQRMKY QSMARARTMALYNPIPVQRNCLTVNRSFLFSEDNVVRKYAKKITEWP PFEYMILATIIANCIVLALQHLRDDDKTPMSERLDDTEPYFIGIFCFE AGIKIIALGFHKGSYLRNGWNVMDVVLVTGILATVGTEDLRLTLRA VRVLRPLKLVSGIPSLQVVLKSIMKAMIPLLQIGLLFFAILIFAIIGL EFYMGKFHTTCFEEGTDDIQGESPAFCGTEEPARTCPNGTKCQPYWEGP NNGITQFDNILFAVLTVFQCITMEGWTDLLYNSNDASGNTWNWLYFIPL IIIGSFFMLNLVLGVLSGEFAKERERVENRRFLKLRQQQIERELNGY MEWISKAEVILAEDETDGEQRHPFDALRRRTTIKKSKTDLNPEEAEDQ LADIASVGSPFARASIKSAKLENSTFFHKKERRMRFYIRRMVKTQAFYW TVLSLVALNTLCVAIVHYNQPEWLSDFLYYAEFIFLGLFMSEMFIMKYG LGTRPYFHSSFCFDCGVIIIGSIFEVIWAVIKPGTSFGLSVLRALRLLR IFKVTKYWASLRNLVVSLLNSMKSIIISLLFLFLFIVVFALLGMQLFGG QFNDEGTPTPTNFDTFPAAIMTVFQILTGEDWNEVMYDGIKSQGGVQGG MVFSIYFIVLTLFGNYTLNLVFLATAVDNLANAQELTKDEQEEEEEAANQ KLALQKAKEVAEVSPLSAANMSIAVKEQQKNQKPAKSVWEQRTSEMRKQ NLLASREALYNEMDPDERWKAAYTRHLRPMKTHLDRPLVVDPPQENRNN NTNKSRAAEPTVDQRLGQQRADFLRKQARYHDRARDPSGSAGLDARRP WAGSQEAELSREGPYGRESDDHAREGSLEQPGFWEGEAERGKAGDPHRR HVHRQGGSRRESRSGSPRTGADGEHRRHRAHRRPGEEGPEDKAERRARHR EGSRPARGGEGEGEGPDGGERRRRHRHGAPATYEGDARREDKERRHRR KENQSGVPVSGPNLSTTRPIQQDLGRQDPPLAEDIDNMKNKLATAES AAPHGSLGHAGLPQSPAKMGNSTDPGPMIAIPAMATNPQNAASRRTPN PGNPSNPGPPKTPENSLIVTNPSGTQTNSAKTARKPDHTTVDIPPACPP PLNHTVVQVNKNANPDPLPKKEEEKKEEEEDDRGEDGPKPMPPYSSMFI LSTTNPLRRLCHYILNRYFEMCILMVIAMSSIALAAEDVPQNPAPRNN VLRYFDYVFTGVFTFEMVIKIMIDLGLVLHQGAYFRDLWNILDFIVVSGA LVAFAGTGNKSGKDINTIKSLRVLRLPLKTIKRLPKLKAVFDCVUNS LKNVFNILIVYMLFMFI FAVVAVQLFKGKFFHCTDESKEFEKDCRGKYL LYEKNEVKARDREWKKYEFHYDNVLWALLTLFTVSTGEGWPQVLKHSVD ATFENQGPSPGYRMEMSIFYVVYFVVPFFFFVNIFFVALIIITFQEQGDK MMEEYSLEKNERACIDFAISAKPLTRHMPQNKQSFQYRMWQFVVSPPFE YTIMAMIALNTIVLMMKFYGASVAYENALRVFNIVFTSLFSLECVLKVM AFGILNYFRDAWNIFDFVTVLGSI TDILVTEFGNNFINLSFLRLFRAAR LIKLLRQGYTIRILLWTFVQSFKALPYVCLLIAMLFFIYAIIGMQVFGN IGIDVEDEDSDEDEFQITEHNNFRTFQALMLLFRSATGEAWHNIMLSC LSGKPCDKNSGILTRECGNEFAYFYFVSFIFLCSEFLMLNLVAVIMDNF EYLTRDSSILGPHHLDEYVRVWAEYDPAAWGRMPYLDMYQMLRHMSPL GLGKKCPARVAYKRLRLMDLPVADDNTVHFNSTLMALIRALTALDIKIAKG GADKQQMDAELRKEMMAIWPNLQKTLDLLVTPLHKSTDLTVGKIYAAMM IMEYYRQSKAKKLQAMREEQDRTPLMFQRMPEPPSPTQEGGPGQNALPST QLDPGGALMAHESGLKESPSWVTQRAQEMFQKTGTWSPEQGPPTDMPNS QPNSQSVEMREMRDGYSDSEHYLPMEGQGRAASMPRLPAENQRRRGRP RGNNLSTISDTPMKRSASVLGPKARRLDDYSLERVPPEENQRHHQRRR DRSHRASERSLGRYTDVDTGLGTDLSTTQSGDLPSKERDQERGRPKDR KHRQHSHHHHHHHHPPPDKDRYAQERPDHGRARARDQRWSRSPSEGRE HMAHRQGSSSVSGSPAPSTSGTSTPRRGRRQLPQTPSTPRPHVSYSPVI RKAGGSGFPQQQQQQQQQQQAVARPGRAATSGPRRYPGPTAEPLAGD RPPTGGHSSGRSPRMERRVPGPARSES PRACRHGGARWPASGPHVSEGP PGPRHHGYRGSYDEADGPGSGGGEEAMAGAYDAPPVVRHASSGATGR SPRTPRASGPACASPSRHGRRLPNGYYPAGHLARPRGPGSRKGLHEPYS ESDDDWCKVPVFTLEDFVGDWRQTAGYNLDQVLEQGGVSSSLFQNLGVSV TPIQRIVLSGENGLKIDIHVPIPYEGLSGDQMGQIEKIFKVVPYVLDH FKVILHYGTVIDGVTNPMIDYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNK IIDERLINPDGSLFRVTINGVTGWRLCERILAGGGGSPSRLEELRRR LTEP
------------------------------------	-----	--

10

20

30

40

【 0 3 9 2 】

【表 7 - 3】

GABRB3- nanoluc-アルファ-タグ-融合	433	MWGLAGGRLFGIFSAPVLVAVVCCAQSVNDPGNMSFVKETVDKLLKGYD IRLRPFDGPPVVCVGMNIDIASIDMVSEVNMDYTLTMYFQQYWRDKRLA YSGIFLNLTLNDRVADQLWVPDITYFLNDKKSFVHGVTVKNRMIRLHPDG TVLYGLRITTTAACMMDLRRYPLDEQNCTLEIESYGYTTDDIEFYWRGG DKAVTGVERIELPQFSIVEHRLVSRNVVFATGAYPRLSLSFRLKRNIGY FILQTYMPSILITILSWSEWVINYDASAARVALGITTTLTMTTINTHLR ETLEKIPYVKAIDMYLMGCFVFVFLALLEYAFVNYIFFGRGPQRQKKLA EKTAKAKNDRSKSESNRVDAGHNILLTSLEVHNEMNEVSGGIGDTRNSA ISFDNSGIQYRKQSMMPREGHGRFLGDRSLPHKKTHLRRRSSQLKIKIPD LTDVNAIDRWSRIVFPFTFSLFNLVYWLYYVNVKVPVFTLEDFVGDWRQT AGYNLDQVLEQGGVSSLFQNLGVSVTPIQRIVLSGENGLKIDIHVIIPY EGLSGDQMGQIEKIFKVVPVDDHDFKVLHYGTLVIDGVTNPMIDYFG RPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLINPDGSLFRVTINGVTG WRLCERILAGGGGSPSRLEEEELRRRLTEP
SLC6A1-nanoluc- アルファ-タグ-融合	434	MATNGSKVADGQISTEVSEAPVANDKPKTLVVKVQKKAADLPDRDTWKG RFDFLMSCVGYAIGLGNVWRFPYLCGKNGGGAFLIPYFLTIFAGVPLF LLECSLGQYTSIGGLGVWKLAPMEFKGVGLAAAVLSFWLNIYYIVIIISWA IYYLYNSFTTTLPWKQCDNPWNTDRCFNSYSMVNTNMTSAVVEFWERN MHQMTDGLDKPGQIRWPLAITLAIWILVYFCIWKGVGWTKGVVYFSAT YPYIMLIILFFRGVTLPGAKEGILFYITPNFRKLSDESVWLDAAATQIFF SYGLGLGSLIALGSYNSFHNNVYRDSIIIVCCINSCTSMFAGFVIFSIVG FMAHVTKRSIADVAASGPGLAFLAYPEAVTQLPISPLWAILFFSMLML GIDSQFCTVEGFITALVDEYPRLLRNRELFIAAVCIISYLIGLSNITQ GGIYVEKLFEDYYSASGMSLLFLVFFECVSIISWFYGVNRFYDNIQEMVGS RPCIWWKLCWSFFTPIIVAGVFIFSAVQMTPLTMGNYVFPKWGGQGVWL MALSSMVLIPGYMAYMFLTLKGLSKQRIQVMVQPSSEDIVRPENGPEQPQ AGSSTSKEAYIKVPVFTLEDFVGDWRQTAGYNLDQVLEQGGVSSLFQNL GVSVTPIQRIVLSGENGLKIDIHVIIPYEGLSGDQMGQIEKIFKVVPV DDHDFKVLHYGTLVIDGVTNPMIDYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLW NGNKIIDERLINPDGSLFRVTINGVTGWRLCERILAGGGGSPSRLEEE LRRRLTEP
KCNQ2-nanoluc- アルファ-タグ-融合	435	MVQKSRNGGVYPGPSGEKKLVGFVGLDGPAPDSTRDGALLIAGSEAPK RGSILSKPRAGGAGAGKPPKRNAYRKLQNFLYNLERPRGWAFIYHAY VFLLVFSCVLVSFSTIKEYEKSSEGALYILEIVTIVVFGVEYFVRIWA AGCCCRYRGWRGRGLKFARKPFCVIDIMVLIASIAVLAAGSQGNVFATSA LRSLRFLQILRMIRMDRRGGTWKLLGSVVYAHSKELVTAWYIGFLCLIL ASFLVYLAKEGENDHFDITYADALWWGLITLTITIGYDKYPQTNWGRLLA ATFTLIGVSFFALPAGILGSGFALKVQEQHRQKHFEKRRNPAAGLIQSA WRFYATNLSRTDLHSTWQYYERTVTVPYSSQTQTYGASRLIPPLNQLE LLRNLKSKSGLAFRKDPPEPSPSKGSPCRGPLCGCCPGRSSQKVSLKD RVFSSPRGVAAGKGSPPAQTVRRSPSADQSLEDSPSKVPKSWSFGRS RARQAARIKGAASRQNSEEASLPGEDIVDDKSCPEFVTEDLTPGLKVS IRAVCVMRFLVSKRKFKESLRPYDVMVIEQYSAGHLDMLSRIKSLQSR VDQIVGRGPAITDKDRTKGPAEAELEDPSPMMGRLGKVEKQVLSMEKKL DFLVNIYMQRMGIPPTETEAYFGAKEPEPAPPYHSPEDSREHVDRHGCI VKIVRSSSSTGQKNFSAPPAAPPVQCPPSTSWQPQSHPRQGHGTSFVGD HGSIVRIPPPAPHERSLSAYGGGNRASMEFLRQEDTPGCRPEGNLRDS DTSISIPSVDEELERSFSGFSISQSKENLDALNSCYAAVAPCAKVRPY IAEGESDTSIDLCTPCGPPPRSATGEGPFGDVGWAGPRKKVPVFTLEDF VGDWRQTAGYNLDQVLEQGGVSSLFQNLGVSVTPIQRIVLSGENGLKID IHVIIPYEGLSGDQMGQIEKIFKVVPVDDHDFKVLHYGTLVIDGVT NMIDYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLINPDGSLFRV TINGVTGWRLCERILAGGGGSPSRLEEEELRRRLTEP

10

20

30

40

【0393】

SCN8A-nanoluc- アルファ-タグ- 融合	436	MAARLLAPPGPDSFKPFTPEPLANIERRIAESKLLKPPKADGSHREDDE DSKPKPNSDLEAGKSLPFIYGDIPQGLVAVPLEDFDPYYLTQKTFVVLN RGKTLFRFSATPALYILSPFNLRRIAIIKILHSVFSMIIMCTILTNCV FMTFSNPPDWSKNVEYTFGTGIYTFESLVKIIARGFCIDGFTFLRDPWNW LDFSVIMMAYITEFVNLGNVSALRTRFVRLAKTISVIPGLKTIVGALI QSVKKLSDVMILTVFCLSVFALIGLQFLMGNLRNKCWWPINFNESYLE NGTKGFDWEEYINNKTNFYTVPGMLEPLLCGNSSDAGQCPEGYQCMKAG RNPNYGYTSFDTFSWAFLALFRLMTQDYWENLYQLTLRAAGKTYMIFVV LVIFVGSFYLVNLI LAVVAMAYEEQNQATLEEAQEKEAEFKAMLEQLKK QQEEAQAAAMATSAGTVSEDAIEEEGEEGGGSPRSSEISKLSSKSAKE RRNRKRKRQKELSEGEKGDPEKVKFSESEDGMRRKAFRLPDNRIGRK FSIMNQSLLSIPGSPFLSRHNSKSSIFSFRGPGFRFRDPGSENEFADDEH STVEESEGRDRSLFIPIRARERRSSYSGYSGYSQGSRSSRIFPSLRSSV KRNSTVDCNGVVSLLIGGPGSHIGGRLLPEATTEVEIKKKGPGSLLVSMD QLASYGRKDRINSIMSVVNTLVEELESQRKCPPCWYKFANTFLIWECH HPYWIKLKEIVNLI VMDPFVDLAITICIVLNTLFMAMEHHMPMPQFEHV LAVGNLVFTGIFTAEMFLKLIAMDPYFFYQEGWNIFDGFIVSLSMELS LADVEGLSVLRSFRLLRVFKLAKSWPTLNMLIKIIGNSVGALGNLTLVL AIIIVFIFAVVGMQLFGKSYKECVCKINQDCELPRWHMHDFHFSFLIVFR VLCGEWIETMWDCEVAGQAMCLIVFMMVMVIGNLVVLNLFALLSSSF SADNLAATDDDGEMNNLQISVIRIKKGVAVTKLVHAFMQAHFKQREAD EVKPLDELYEKKANCIAHTGADIHRNGDFQKNGNGTTSIGIGSSVEKYI IDEDHMSFINNPNTLTVRVPIAVGESDFENLNTEDVSSSEDPEGSKDKLD DTSSSEGSTIDIKPEVEEVPVEQPEEYLDPDACFTEGCVQRFKCCQVNI EEGLGKSWWILRKTCFLIVEHNWFETFIIFMILLSSGALAFEDIYIEQR KTIRTILEYADKVFTYIIFILEMLLKWTAYGFVKFFTNAWCWLDLFLIVAV SLVSLIANALGYSELGAIKSLRTRLRALRPLRALS RFEGMRVVVNALVGA IPSIMNVLLVCLIFWLIFSIMGVNLFAGKYHYCFNETSEIRFEIEDVNN KTECEKLMEGNNTAIRWKNVKINFDNVGAGYLALLQVATFKGWMIMYA AVDSRKPDQPKYEDNIYMYIYFVIFIIFGSFFTLLNLFIGVIIDNFNQQ KKKFGGQDIFMTEEQKKYYNAMKKLGSKKPQKPIPRPLNKIQGIVFDFV TQQAFDIVIMMLICLNMVMTMMVETDTQSKQMENILYWINLVFVIFTTCE CVLKMFALRHYYFTIGWNIFDFVVVILSIVGMFLADIIEKYFVSPTLFR VIRLARIGRILRLIKGAKGIRTLFLALMMSLPALFNIGLLLFLVMFIFS IFGMSNFAYVKHEAGIDDMFNFETFGNSMICLFQITTSAGWDGLLLPIL NRPPDCSLDKEHPGSGFGKDCGNPSVGIFFFVSYIIISFLIVNMYIAI ILENFSVATEESADPLSEDDFETFYEIWEKFDPDATQFIEYCKLADFAD ALEHPLRVPKPNTIELIAMDLPMVSGDRIHCLDILFAFTKRVLGDSGEL DILRQQMEERFVASNPSKVSYPEITTTLRKQEEVS AVVLQRAYRGHLA RRGFICKKTTSNKLENGGTHREKKESTPSTASLPSYDSVTKPEKEKQQR AEEGRRERAKRQKEVRESKCKVPVFTLEDVFGDWRQTAGYNLDQVLEQG GVSSLFQNLGVSVTPIQRIVLSGENGLKIDIHVIIPYEGLSGDQMGQIE KIFKVVPVDDHHFKVILHYGTLVIDGVTNMDIDYFGRPYEGIAVFDGK KITVTGTLWNGNKIIDERLINPDGSLLFRVTINGVTGWRLCERILAGGG GSPSRLEELRRRLTEP
----------------------------------	-----	--

40

SCN2A-nanoluc- アルファ-タグ- 融合	437	MAQSVLVPPGPDSPFRFFFTRESLAAIEQRIAEAEKAKRPKQERKDEDDENG PKPNSDLEAGKSLPFIYGDIPPEMVSVPLEDLDPPYYINKKTFIVLNKGK AISRFSATPALYILTFFNPIRKLAIKILVHSLFNMLIMCTILTNCVFMT MSNPPDWTKNVEYFTFTGIYTFESLIKILARGFCLEDFTLRDPWNWLDL TVITFAYVTEFVDLGNVSALRTRFRVLRALKTISVIPGLKTIVGALIQSV KKLSDVMILTVFCLSVFALIGLQLFMGNLRNKCLQWPPDNSSFEINITS FFNNSLDGNGTTFNRTVSIFNWDEYIEDKSHFYFLEGQNDALLCGNSSD AGQCPEGYICVKAGRNPNGYTSFDTFSWAFSLSLFRLMTQDFWENLYQL TLRAAGKTYMIFFFVLVIFLGSFYLINLILAVVAMAYEEQNQATLEAEQ KEAEFQQMLEQLKKQQEEAQAAAAAASAESRDFSGAGGIGVFSESSSVA SKLSSKSEKELKNRRKKKKQKEQSGEEKNDRVRKSESEDSIRRKGRFR SLEGSRLTYEKRFSSPHQSLLSIRGSLFSPRRNSRASLFSFRGRAKDIG SENDFADDEHSTFEDNDSRRDSLFPVPHRHGERRHSNVSQASRASRVLP LPMNGKMHSAVDCNGVSVLVGGPSTLTSAGQLLEPGTTTETETIRKRRSS SYHVSMDLLEDPTSRQRAMSIASILTNTMEELEESRQKCPPCWYKFANM CLIWDCCKPWLKVHVLVNLVVMDFVDLAITICIVLNTLTFMAMEHYPM EQFSSVLSVGNLVFTGIFTAEMFLKIIAMDPPYYFQEGWNIFDGFIVSL SLMELGLANVEGLSVLRSFRLLRVFKLAKSWPTLNMLIKIIGNSVGALG NLTLVLAIIVFIFAVVGMQLFGKSYKECVCKISNDCELPRWHMHDFH FLIVFRVLCGEWIETMWDCMEVAGQTMCLTVFMMVMVIGNLVVLNLF LLSSSFSSDNLAATDDDNEMNNLQIAGGRMQKGIDFVKRKIREFIQKAF VRKQKALDEIKPLEDLNNKKDSCISNHTTIEIGKDLNLYKDGNGTTS GSSVEKYVVDES DYMSFINNPSLTVTVPIAVGESDFENLNTEEFSS MEESKEKLNATSSSEGSTVDIGAPAEGEQPEVEPEESLEPEACFTEDCV RKFKCCQISIEEGKGKLVWNLRKTCYKIVEHNWFETFIVFMILLSSGAL AFEDIYIEQRKTIKTMLEYADKVFTYIFILEMLLKWVAYGFQVYFTNAW CWLDFLIVDVSLVSLTANALGYSELGAIKSLRTLRLALRPLRLSRFEGM RVVVNALLGAIPSIMNVLLVCLIFWLIFSIMGVNLFAGKFYHCINYYTG EMFDVSVVNNYSECKALIESNQATARWKNVKVNFDFNVLGYLSLLQVATF KGWMDIMYAAVDSRNVELQPKYEDNLYMYLYFVIFIIFGSFFTLNLF VIIDNFNQQKKKFGGQDIFMTEEQKKYYNAMKKLGSKKPQKPIPRPANK FQGMVDFDFVTQVFDISIMILICLNMTMMVETDDQSQEMTNILYWINL VFIVLFTGECVLKLISLRYYYFTIGWNIFDFVVVILSIVGMFLAELIEK YFVSPTLFRVIRLARIGRILRLIKGAKGIRTLFLALMMSLPALFNIGLL LFLVMFIYAI FGMSNFAYVKREVGIDDMFNFETFGNSMICLFQITTSAG WDGLLAPILNSGPPDCDPDKDHPGSSVKGDCGNPSVGIFFFVSYIIISF LVVVNMYIAVILENFSVATEESAEPLEDDFEMFYEVWEKFDPDATQFI EFAKLSDFADALDPPLLIAPKNKVQLIAMDLPMVSGDRIHCLDILFAFT KRVLGESGEMDALRIQMEERFMASNP SKVS YEPIITTLKRKQEEVSAII IQRAYRRYLLKQKVKKVSSIYKKDKGKECDGTPIKEDTLIDKLNENSTP EKTDMPSTTSPPSYDSVTKEPEKEKFEKDKSEKEDKGKDIRESKKKVPV FTLEDFVGDWRQTAGYNLDQVLEQGGVSSSLFQNLGVSVTPIQRIVLSGE NGLKIDIHVIIPYEGLSGDQMGQIEKIFKVVPVDDHHFKVILHYGTLV IDGVTNPMIDYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTTLWNGNKIIDERLINPDG SLLFRVTINGVTGWRLCERILAGGGGSPSRLEEELRRRLTEP	10
			20
			30

【 0 3 9 5 】

【表 7 - 6】

Scnla-nanoluc-アルファ-タグ-融合	438	MEQTVLVPPGPDSENFFTRESLAAIERRIAEEKAKNPDPKDDDDENGPKPNSDLEAGKNLPFIYGDIPPEMVSEPLEDLDPYYINKKTFIVLNKGKAI IFRFSATSALYILTPFNPLRKIAIKILVHSLFSLMIMCTILTNCVFMTMSNPPDWTKNVEYTFGTGIYTFESLIKIIARGFCLEDFTLRDPWNWLDFT VITFAYVTEFVDLGNVSALRTRFVLRALKTISVIPGLKTIVGALIQSVK KLSVDMILTTFCLSVFALIGLQLFMGNLNRNKCIQWPPTNASLEEHSIEK NITVNYNGTLINETVFEFDWKSIIQDSRYHYFLEGFLDALLCGNSSDAG QCPEGYMCVKAGRNPNGYTSFDTFSWAFSLFRLMTQDFWENLYQLTL RAAGKTYMIFFLVIFLGSFYLINLILAVVAMAYEEQNQATLEEAQKE AEFQQMIEQLKKQQAQAATATASEHSREPSAAGRLSDSSSEASKLS SKSAKERRNRKRKRKQKEQSGGEEKDEDEFQKSESEDSIRRKGRFSIE GNRLTYEKRYSSPHQSLLSIRGSLFSPRRNSRTSLFSFRGRAKDVGSEN DFADDEHSTFEDNESRRDSLFPVRRHGERRNSNLSQTSRSSRMLAVFPA NGKMHSTVDCNGVVSLVGGPSVPTSPVGQLLPEVIIDKPATDDNGTTTE TEMRKRSSSFHVSMDFLEDPSQRQRAMSIASILTNTVEELEESRQKCP PCWYKFSNIFLIWDCSPYWLKVHVNLVVMDFVLDLAITICIVLNTLF MAMEHYPMTDHFNNVLTVGNLVFTGIFTAEMFLKIIAMPYFFQEGWN IFDGFIVTSLVELGLANVEGLSVLRSFRLLRVFKLAKSWPTLNMLIKI IGNSVGALGNLTLVLAIIVFIFAVVGMQLFGKSYKDCVCKIASDCQLPR WHMNDFFHSFLIVFRVLCGEWIETMWDCEVAGQAMCLTFVMMVMVIGN LVVLNLFLALLSSFSADNLAATDDDNEMNNLQIAVDRMHKGVAIVKRR IYEFIQQSFIKQKILDEIKPLDDLNNKKDSCMSNHTAEIGKDLDYLDK VNGTTSIGTGSSEVEKYIIDESDYMSFINNPSLTVTVPVIAVGESDFENL NTEDFSSESLEESKEKLNESSSSSEGSTVDIGAPVEEQPVVEPEETLE PEACFTEGCVQRKCCQINVEEGRGKQWWNLRRTCFRIVEHNWFETFIV FMILLSSGALAFEDIYIDQRKTIKTMLEYADKVFTYIFILEMLLKWVAY GYQTYFTNAWCWLDFLIVDVSLVSLTANALGYSELGAIKSLRTLRLALRP LRALSRFEGMRVVVNALLGAIPSIMNVLLVCLIFWLIFSIMGVNLFAGK FYHCINTTTGDRFDIEDVNNHTDCLKLIERNETARWKNVKVNFNVGFG YLSLLQVATFKGWMIMYAAVDSRNVELQPKYEESSLYMYLYFVIFIFI SFFTLNLFIGVIIDNFNQKKKFGGQDIFMTEEQKKYYNAMKKLGSKKP QKPIPRPGNKFQGMVDFVTRQVFDISIMILICLNMVTMMVETDDQSEY VTILSRINLVFIVLFTGECVLKLISLRHYFTIGWNIFDFVVVILSIV GMFLAELIEKYFVSPTLFRVIRLARIGRILRLIKGAKGIRTLLFALMMS LPALFNIGLLLFLVMFIYAFGMSNFAYVKREVGIDDMFNFFETFGNSMI CLFQITTSAGWDGLLAPILNSKPPDCDPNKVNPSSVKGDCGNPSVGIF FFVSYIIISFLVVNMYIAVILENFSVATEESAEPLEDDFEMFYEVWE KFDPDATQFMFEKLSQFAAALEPPLNLPQPNKLQLIAMDLPVSGDRI HCLDILFAFTKRVLGESGEMDALRIQMEERFMASNPSSKVSYPITTTLK RKQEEVSAVIIQRAYRRHLLKRTVKQASFTYNKNKIKGGANLLIKEDMI IDRINENSITEKTDLTMTAACPPSYDRVTKPIVEKHEQEGKDEKAKGK KVPVFTLEDFVGDWRQTAGYNLDQVLEQGGVSSLFQNLGVSVTFIQRI LSGENGLKIDIHVIIPYEGLSGDQMGQIEKIFKVVPVDDHHFKVILHY GTLVIDGVTPNMIDYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLI NPDGSLFRVTVINGVTGWRLCERILAGGGGSPSRLEEELRRRLTEP
		10
		20
		30
		40

【0396】

【表 7 - 7】

Grin2b-nanoluc- アルファ-タグ- 融合	439	MKPRAECCSPKFWLVLAVALAVSGSRARSQKSPPSIGIAVILVGTSDDEVA IKDAHEKDDFHHLVPRVELVAMNETDPKSIITRICDLMSEDRKIQQGVV FADDDTQEAIAQILDFISAQTLTPILGIHGGSSMIMADKDESSMFFQFG PSIEQQASVMLNIMEEYDWYIFSIVTTYFPGYQDFVNKIRSTIENSFVG WELEEVLLLDMSLDDGDSKIQNLKQLQSPILLYCTKEEATYIFEVAN SVGLTGYGYTWIVPSLVAGDTDTPAEFPTGLISVSYDEWDYGLPARVR DGAIIITTAASDMLSEHSFIPEPKSSCYNTHKRIYQSNMLNRYLINVT FEGRNLSFSEDGYQMHPKLVIIILLNKERKWERVGKWKDKSLQMKYYVWP RMCPETEEQEDDHLISIVTLEEAPFVIVESVDPLSGTCMRNTVPCQKRIV TENKTDEEPGYIKKCKGFCIDILKKISKSVKFTYDLYLVNTNGKHGKKI NGTWNGMIGEVVMKRAYMAVGSLTINEERSEVDFSVPFITGISVMVS RSNGTVSPSAFLEPFSADVVMFVMLLIVSAVAVFVFEYFSPVGYNRC LADGREPGGPSFTIGKAIWLLWGLVFNNSVPVQNPKGTTSKIMVSVWAF FAVIFLASYTANLAAFMIQEYVDQVSGLSDKKFQRPNDPSPFRFGTV PNGSTERNIRNNYAEMHAYMGKFNQRGVDDALLSLKTGKLDAFIYDAAV LNYMAGRDEGCKLVTIGSGKVFASSTGYGIAIQKDSGWKRQVDLAILQLF GDGEMEELEALWLTGICHNEKNEVMSSQLDIDNMAGVFYMLGAAMALS ITFICEHLFYWQFRHCFMGVCSGKPGMVFSISRGIYSCIHGVAIEERQS VMNSPTATMNNTHSNILRLRLRTAKNMANLSGVNGSPQSALDFIRRESSV YDISEHRRSFTHSDCKSYNNPPCEENLFSYISEVERTFGNLQLKDSNV YQDHYHHHRPHSIGSASSIDGLYDCDNPFFTQSRISKKPLDIGLPS SKHSQSLDLYGKFSEKSDRYSGHDDLIRSDVSDISTHTVTYGNIEGNA KRRKQYKDSLKKRPASAKSRREFDEIELAYRRRPPRSPDHKRYFRDKE GLRDFYLDQFRTKENSHPWEHVDLTDIYKERSDDFKRDSVSGGGPCTNR SHIKHGTGDKHGVSVPAPWEKNLTNVEWEDRSGGNFCRSCPSKLNHY STTVTGQNSGRQACIRCEACKKAGNLYDISEDNSLQELDQPAAPVAVTS NASTTKYPQSPTNSKAQKKNRNKLRRQHSYDTFVDLQKEEAALAPRSVS LKDKGRFMDGSPYAHMFEMSAGESTFANNKSSVPTAGHHHHNNPPGGGYM LSKSLYPDRVTQNPFIPTFGDDQCLLHGSKSYFFRQPTVAGASKARPDF RALVTNKPVVSALHGAVPARFQKDICIGNQSNPCVPNNKNPRAFNGSSN GHVYEKLSSIESDVKVPVFTLEDFVGDWRQTAGYNLDQVLEQGGVSSLF QNLGVSVTPIQRIVLSGENGLKIDIHVIIPEYGLSGDQMGQIEKIFKV YPVDDHHFKVILHYGTLVIDGVTNPMIDYFGRPYEGIAVFDGKKITVTG TLWNGNKIIDERLINPDGSLFRVVTINGVTGWRLCERILAGGGGSPSR LEELRRRLTEP
SLC50A1- nanoluc-アルフ ァ-タグ-融合	440	MEAGGFDSLIIYGACVVFTLGMFSAGLSDLRHRMTRSDNVQFLPFLT TEVKKVPVFTLEDFVGDWRQTAGYNLDQVLEQGGVSSLFQNLGVSVTPI QRIVLSGENGLKIDIHVIIPEYGLSGDQMGQIEKIFKVVPVDDHHFKV ILHYGTLVIDGVTNPMIDYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIID ERLINPDGSLFRVVTINGVTGWRLCERILAGGGGSPSRLEELRRRLTE P
TMEM258- nanoluc-アルフ ァ-タグ-融合	441	MELEAMSRYTSPVNPVAFPHLTVVLLAIGMFFTAFFVYPFTEQPEDQH KVPVFTLEDFVGDWRQTAGYNLDQVLEQGGVSSLFQNLGVSVTPIQRIV LSGENGLKIDIHVIIPEYGLSGDQMGQIEKIFKVVPVDDHHFKVILHY GTLVIDGVTNPMIDYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLI NPDGSLFRVVTINGVTGWRLCERILAGGGGSPSRLEELRRRLTEP
FSHR-nanoluc-ア ルファ-タグ-融 合	442	MALLLVSLAFLSLGSGCHHRICHCSNRVFLCQESKVTEIPSDLPRNAI ELKVPVFTLEDFVGDWRQTAGYNLDQVLEQGGVSSLFQNLGVSVTPIQR IVLSGENGLKIDIHVIIPEYGLSGDQMGQIEKIFKVVPVDDHHFKVIL HYGTLVIDGVTNPMIDYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDER LINPDGSLFRVVTINGVTGWRLCERILAGGGGSPSRLEELRRRLTEP

【 0 3 9 7 】

10

20

30

40

50

【表 7 - 8】

KCNQ1-nanoluc- アルファ-タグ- 融合	446	MAAASSPPRAERKRWGWRLPGARRGSAGLAKKCPFSLELAEGGPAGGA LYAPIAPGAPGPAPPASPAAPAAPPVASDLGPRPPVSLDPRVSIYSTRR PVLARTHVQGRVYNFLERPTGWKCFVYHFAVFLIVLVCLIFSVLSTIEQ YAWRYYESSELEPYPDALATGTLFWMEIVLVVFFGTEYVVRWSAGCRSK YVGLWGRRLRFARKPISIIDLIVVVASMVVLCVGSKGQVFATSAIRGIRF LQILRMLHVDRQGGTWRLGSGVVFTHRQELITTLYIGFLGLIFSSYFVY LAEKDAVNESGRVEFGSYADALWWGVVTVTTIGYGDKVPQTWVGKTIAS CFSVFAISFFALPAGILGSGFALKVQKQKQKHFNQIPAAASLIQTAW RCYAAENPDSSTWKIYIRKAPRSHTLLSPSPKPKKSVVVKKKKFKLDKD NGVTPGEKMLTVPHITCDPPEERRLDHFSVDGYDSSVRKSPTLLEVSM HFMRTNSFAEDLDLEGETLLTPITHISQLREHHRATIKVIIRMQYFVAK KKFQQARKPYDVRDVIEQYSQGHNLNMVRIKELQRRLDQSIGKPSLFIS VSEKSKDRGSNTIGARLNRVEDKVTQLDQRLALITDMLHQLLSLHGGST PGSGGPPREGGAHITQPCGSGGSVDPELFLPSNTLPTYEQLTVPRRGPD EGSKVPVFTLEDFVGDWRQTAGYNLDQVLEQGGVSSLFQNLGVSVTPIQ RIVLSGENGLKIDIHVIIPYEGLSGDQMGQIEKIFKVVPVDDHHFKVI LHYGTLVIDGVTPNMIDYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDE RLINPDGSLLFRVTINGVTGWRLCERILAGGGGSPSRLEEELRRRLTEP	10
----------------------------------	-----	--	----

【0398】

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 8 に詳述する。

【0399】

10

20

30

40

50

【表 8 - 1】

表 8. 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)	443	MEDAKNIKKGPAPFYPLEDGTAGEQLHKAMKRYALVPGTIAFTDAHIEV DITYAEYFEMSVRLAEAMKRYGLNTNHRIVVCSENSLQFFMPVLGALFI GVAVAPANDIYNERELLNSMGISQPTVVVFVSKKGLQKILNVQKKLPPIQ KIIIMDSKTDYQGFQSMYTFVTSHLPPGFNEYDFVPESFDRDKTIALIM NSSGSTGLPKGVALPHRTACVRFSHARDPIFGNQIIPDTAILSVPVFFHH GFGMFTTLGYLICGFRVVLMYRFEEELFLRSLQDYKIQSALLVPTLFSF FAKSTLIDKYDLSNLHEIASGGAPLSKEVGEAVAKRFHLPGIRQGYGLT ETTSAILITPEGDDKPGAVGKVVPPFEAKVVDLDTGKTLGVNQRGELCV RGPIMIMSGYVNNPEATNALIDKDGWLHSGDIAYWDEDEHFFIVDRLKSL IKYKGYQVAPAELESILLQHPNIFDAGVAGLPDDDAGELPAAVVVLEHG KTMTEKEIVDYVASQVTTAKKL RGGVVVFVDEV PKGLTGKLDARKIREIL IKAKKGGKIAVTRLKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPRSGTGSSGEVQL QESGGGLVQPGGSLRLSCTASGVTISALNAMAMGWYRQAPGERRMVAA VSESGNAMYRESVQGRFTVTRDFTNKMVSLQMDNLKPEDTAVYYCHVLE DRVDSFHDYWGQGTQVTVSS
ホタルルシフェ ラーゼ-P2A- Cezanne (対照)	444	MEDAKNIKKGPAPFYPLEDGTAGEQLHKAMKRYALVPGTIAFTDAHIEV DITYAEYFEMSVRLAEAMKRYGLNTNHRIVVCSENSLQFFMPVLGALFI GVAVAPANDIYNERELLNSMGISQPTVVVFVSKKGLQKILNVQKKLPPIQ KIIIMDSKTDYQGFQSMYTFVTSHLPPGFNEYDFVPESFDRDKTIALIM NSSGSTGLPKGVALPHRTACVRFSHARDPIFGNQIIPDTAILSVPVFFHH GFGMFTTLGYLICGFRVVLMYRFEEELFLRSLQDYKIQSALLVPTLFSF FAKSTLIDKYDLSNLHEIASGGAPLSKEVGEAVAKRFHLPGIRQGYGLT ETTSAILITPEGDDKPGAVGKVVPPFEAKVVDLDTGKTLGVNQRGELCV RGPIMIMSGYVNNPEATNALIDKDGWLHSGDIAYWDEDEHFFIVDRLKSL IKYKGYQVAPAELESILLQHPNIFDAGVAGLPDDDAGELPAAVVVLEHG KTMTEKEIVDYVASQVTTAKKL RGGVVVFVDEV PKGLTGKLDARKIREIL IKAKKGGKIAVTRLKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPRSGTGSPPSFSE GSGGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIV SLARSHVSSNGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLI EQSMLVALEQAGRLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWG FHDRDLMLRKALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEW QKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLA HVLRRPIVVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPVLV AYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEW GKDDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ

【 0 4 0 0 】

10

20

30

40

50

【表 8 - 2】

ホタルルシフェ ラーゼ-P2A-a_ア ルファタグ _nano-Cezanne	445	MEDAKNIKKGPAPFYPLEDGTAGEQLHKAMKRYALVPGTIAFTDAHIEV DITYAEYFEMSVRLAEAMKRYGLNTNHRIVVCSSENSLQFFMPVLGALFI GVAVAPANDIYNERELLSNMGISQPTVVVFVSKKGLQKILNVQKKLPITQ KIIIMDSKTDYQGFQSMYTFVTSHLPPGFNEYDFVPESFDRDKTIALIM NSSGSTGLPKGVALPHRTACVRFSHARDPIFGNQIIPDTAILSVPVFFHH GFGMFTTLGYLICGFRVVLMYRFEELFLRSLQDYKIQSALLVPTLFSF FAKSTLIDKYDLSNLHEIASGGAPLSKEVGEAVAKRFHLPGRQGYGLT ETTSAILITPEGDDKPGAVGVVPPFEAKVVDLDTGKTLGVNQRGELCV RGPIMSGYVNNPEATNALIDKDGWLHSGDIAYWDEDEHFFIVDRLKSL IKYKGYQVAPAELESILLQHPNIFDAGVAGLPDDDAGELPAAVVLEHG KTMTEKEIVDYVASQVTTAKKLRRGVVVFVDEVPKGLTGKLDARKIREIL IKAKKGGKIAVTRLKSGGATNFSLLKQAGDVEENPGPRSGTGSSGEVQL QESGGGLVQPGGSLRLSCTASGVTISALNAMAMGWYRQAPGERVMVAA VSEGRNAMYRESVQGRFTVTRDFTNKMVSLQMDNLKPEDTAVYYCHVLE DRVDSFHDYWGQGTQVTVSSGAPGSGPPSFSESGGSRTPEKGFSDREP TRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGGGGSN EHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWW VSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDDRDLMLRKALYALME KGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRM HLGTNGANCGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRIVVVADTMLRD SGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPVLAYDQAHFSALVSMEQKE NTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSL EVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
--	-----	---

10

20

【0401】

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 **e n D u b** を利用してアッセイを行った。**K C N Q 1** タンパク質の発現に 3 . 8 倍の増加を示す、**K C N Q 1** ターゲティングの結果を図 3 に示す。**S C N 1 A** タンパク質の発現に 4 . 4 倍の増加を示す、**S C N 1 A** ターゲティングの結果を図 4 に示す。**G R I N 2 B** タンパク質の発現に 5 . 3 倍の増加を示す、**G R I N 2 B** ターゲティングの結果を図 5 に示す。**S L C 5 0 A 1** タンパク質の発現に 2 . 0 3 倍の増加を示す、**S L C 5 0 A 1** ターゲティングの結果を図 6 に示す。**T R E M 2 5 8** タンパク質の発現に 2 . 7 7 倍の増加を示す、**T R E M 2 5 8** ターゲティングの結果を図 7 に示す。**F S H R** タンパク質の発現に 1 . 3 3 倍の増加を示す、**F S H R** ターゲティングの結果を図 8 に示す。**S L C 5 0 A 1**、**T R E M 2 5 8**、および **F S H R** 実験のために使用された対照は、アルファー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 **N L u c** 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。

30

【0402】

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。

40

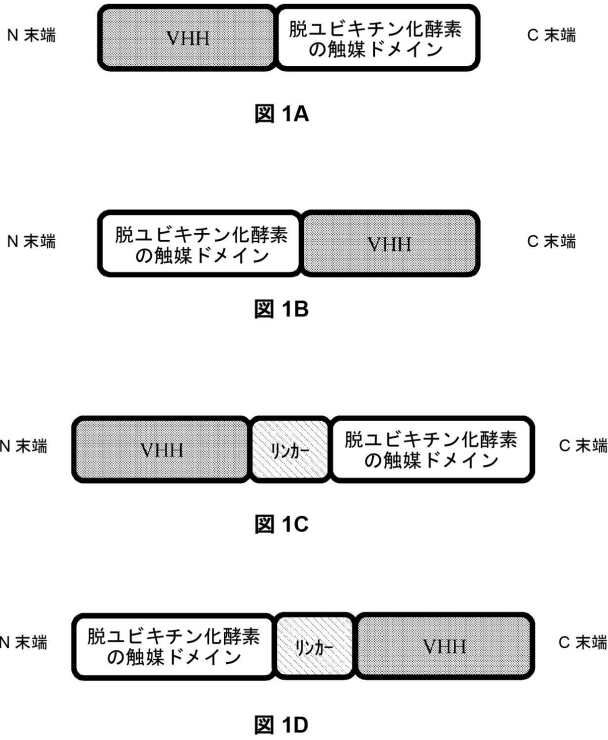
【0403】

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。

50

【図面】

【図 1】



【図 2】

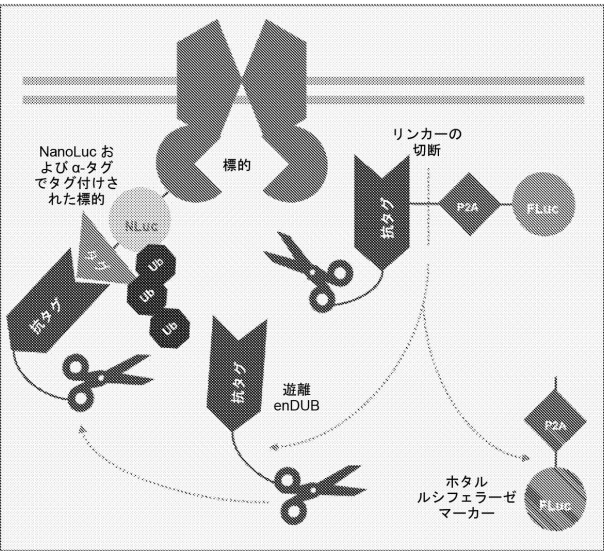


図 2

【図 3】

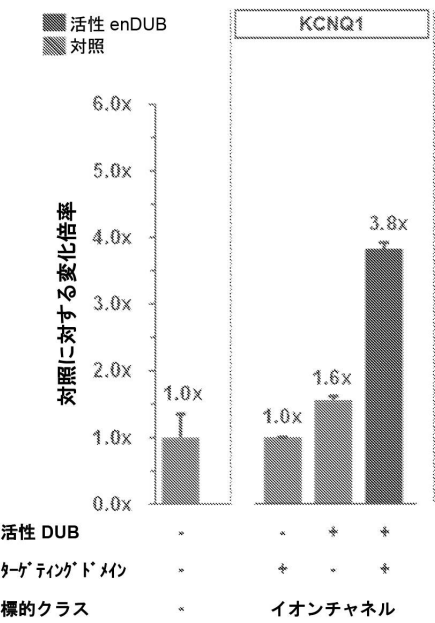


図 3

【図 4】

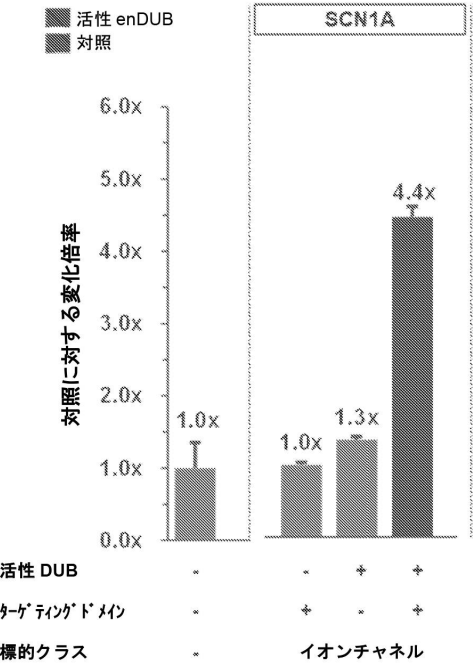


図 4

10

20

30

40

50

【 図 5 】

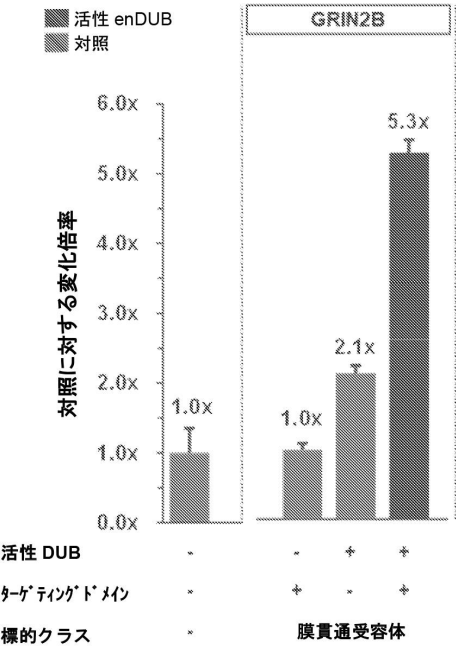


図 5

【 図 6 】

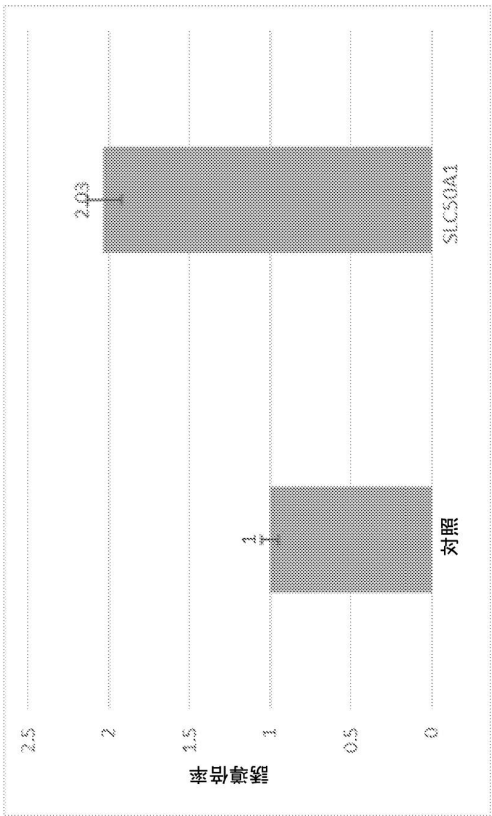


図 6

【 図 7 】

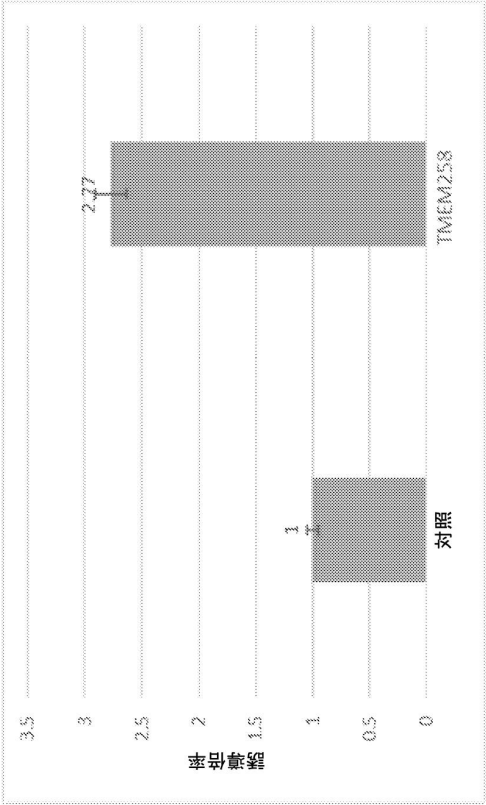


図 7

【 図 8 】

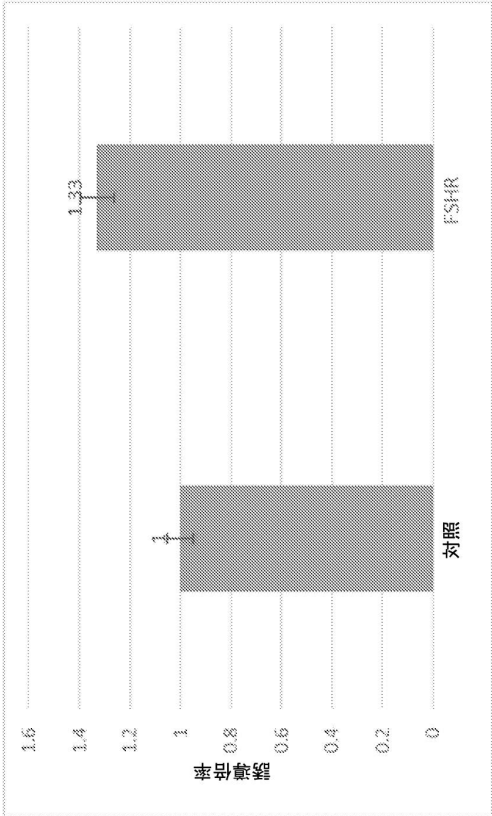


図 8

10

20

30

40

50

【配列表】

2023548973000001.app

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/058291

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, 36
A	CN 101671688 A (SHANGHAI UNIVERSITY) 17 March 2010 (17.03.2010) machine translation	1, 36
☐ 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 05 April 2022		Date of mailing of the international search report 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/US2021/058291

Box No. 1 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 13ter.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 13ter.1(a)).

☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.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, 228, and 265 were searched.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2021/058291

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.: 20-35, 41-84
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, 36

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/US2021/058291

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 and 36-40 are drawn to fusion proteins.

The first invention of Group I+ is restricted to a fusion protein selected to be SEQ ID NO:265. It is believed that claims 1, and 36 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on SEQ ID NO:265.

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 a fusion protein selected to be SEQ ID NO:266. 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:1-11."

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 membrane protein that is not an ion channel. 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 membrane protein that is not an ion channel (wherein the RNA targeting domain comprises a catalytically inactive CpfI or CpfI 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]; he domain may be derived from any membrane bound or transmembrane protein. Transmembrane regions of particular use in this disclosure may be derived from CD8, Para. [1663]).

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

F I

テーマコード (参考)

4 H 0 4 5

C 1 2 N	15/13	(2006.01)	C 1 2 N	15/13	
C 1 2 N	15/63	(2006.01)	C 1 2 N	15/63	Z
C 1 2 N	7/01	(2006.01)	C 1 2 N	7/01	
C 1 2 P	21/02	(2006.01)	C 1 2 P	21/02	C
C 1 2 P	21/08	(2006.01)	C 1 2 P	21/08	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/08	
A 6 1 P	21/04	(2006.01)	A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 K	48/00	(2006.01)	A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	35/76	(2015.01)	A 6 1 K	35/76	
A 6 1 K	38/48	(2006.01)	A 6 1 K	38/48	
A 6 1 K	47/62	(2017.01)	A 6 1 K	47/62	
			A 6 1 P	43/00	1 1 1

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,N
E,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,K
E,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,N
G,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 4 7

(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 1 1 2 1 1, ブルックリン, アpartment 3 ケイ, 1 5 0
エヌ 5 番 ストリート

F ターム (参考)

4B064 AG01 AG27 CA10 CA12 CA19 CC24 DA01
4B065 AA90X AA90Y AA93X AA95X AB01 AC14 BA02 CA25 CA31 CA44
4C076 AA95 BB13 BB15 BB16 CC01 CC09 CC41 EE59
4C084 AA02 AA07 AA13 BA41 BA44 CA53 DC07 DC09 MA66 NA05
NA13 NA14 ZA061 ZA221 ZA941 ZC191
4C087 AA01 AA02 AA03 BC83 CA12 MA66 NA05 NA13 NA14 ZA06
ZA22 ZA94 ZC19
4H045 AA10 AA11 AA30 BA10 BA41 CA40 DA76 DA89