(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7695193号
(P7695193)

(45)発行日　令和7年6月18日(2025.6.18)

(24)登録日　令和7年6月10日(2025.6.10)

(51)国際特許分類		FI		
C07K 16/18 (2006.01)		C07K	16/18	
A61K 39/395 (2006.01)		A61K	39/395	TZNA
A61P 35/00 (2006.01)		A61P	35/00	
A61P 35/04 (2006.01)		A61P	35/04	
A61K 47/68 (2017.01)		A61K	39/395	L

請求項の数　23　（全156頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-544864(P2021-544864)
(86)(22)出願日　令和2年2月4日(2020.2.4)
(65)公表番号　特表2022-519120(P2022-519120A)
(43)公表日　令和4年3月18日(2022.3.18)
(86)国際出願番号　PCT/US2020/016570
(87)国際公開番号　WO2020/163325
(87)国際公開日　令和2年8月13日(2020.8.13)
審査請求日　令和5年2月3日(2023.2.3)
(31)優先権主張番号　62/830,768
(32)優先日　平成31年4月8日(2019.4.8)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/800,941
(32)優先日　平成31年2月4日(2019.2.4)
最終頁に続く

(73)特許権者　507081094
ミネルバ バイオテクノロジーズ コーポレーション
米国，エムエー ０２４５１，ウォルサム，４０ ベアー ヒル ロード
(74)代理人　110003797
弁理士法人清原国際特許事務所
(72)発明者　バンダッド，シンシア
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２４５１－１００２，ウォルサム，４０ ベア ヒル ロード
(72)発明者　スマッジ，ブノワ
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２４５１－１００２，ウォルサム，４０ ベア ヒル ロード
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　抗ＮＭＥ抗体および癌または癌転移の治療方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

配列番号１６９のＮＭＥ７　Ｂ３ペプチドに結合するＮＭＥ７特異的モノクローナル抗体またはそのＮＭＥ７結合フラグメント。

【請求項２】

二価抗体である、請求項１に記載の抗体またはそのＮＭＥ７結合フラグメント。

【請求項３】

一価、Ｆａｂ、または単鎖可変フラグメント抗体（ｓｃＦｖ）である、請求項１に記載の抗体またはそのＮＭＥ７結合フラグメント。

【請求項４】

ＮＭＥ７$_{AB}$またはＮＭＥ７－Ｘ１に特異的に結合するが、ＮＭＥ１には特異的に結合しない、請求項１－３のいずれか一項に記載の抗体またはそのＮＭＥ７結合フラグメント。

【請求項５】

ＮＭＥ７$_{AB}$とＭＵＣ１＊細胞外ドメインの間またはＮＭＥ７－Ｘ１とＭＵＣ１＊細胞外ドメインの間の相互作用を分断する、請求項１－４のいずれか一項に記載の抗体またはそのＮＭＥ７結合フラグメント。

【請求項６】

ＮＭＥ７$_{AB}$とＰＳＭＧＦＲペプチドの間またはＮＭＥ７－Ｘ１とＰＳＭＧＦＲペプチドの間の結合を分断する、請求項１－５のいずれか一項に記載の抗体またはそのＮＭＥ７結合フラグメント。

【請求項７】
ＮＭＥ７$_{AB}$とＰＳＭＧＦＲのＮ－１０ペプチドの間またはＮＭＥ７－Ｘ１とＮ－１０ペプチドの間の結合を分断する、請求項６に記載の抗体またはそのＮＭＥ７結合フラグメント。
【請求項８】
下記からなる重鎖可変領域中のアミノ酸配列、
ＹＴＦＴＮＹＧＭＮ（配列番号４３９）からなるＣＤＲ１領域、
ＷＩＮＴＹＴＧＥＰＴＹＶＤＤＦＫＧ（配列番号４４０）からなるＣＤＲ２領域、および
ＬＲＧＩＲＰＧＰＬＡＹ（配列番号４４１）からなるＣＤＲ３領域、ならびに
下記からなる軽鎖可変領域中のアミノ酸配列、
ＳＡＳＳＳＶＳＹＭＮ（配列番号４４４）からなるＣＤＲ１領域、
ＧＩＳＮＬＡＳ（配列番号４４５）からなるＣＤＲ２領域、および
ＱＱＲＳＳＹＰＰＴ（配列番号４４６）からなるＣＤＲ３領域
を含む、請求項１－７のいずれか一項に記載の抗体またはそのＮＭＥ７結合フラグメント。
【請求項９】
下記からなる重鎖可変領域中のアミノ酸配列、
ＮＴＦＴＥＹＴＭＨ（配列番号４２９）からなるＣＤＲ１領域、
ＧＦＮＰＮＮＧＶＴＮＹＮＱＫＦＫＧ（配列番号４３０）からなるＣＤＲ２領域、および
ＲＹＹＨＳＴＹＶＦＹＦＤＳ（配列番号４３１）からなるＣＤＲ３領域、ならびに
下記からなる軽鎖可変領域中のアミノ酸配列、
ＳＡＳＱＧＩＳＮＹＬＮ（配列番号４３４）からなるＣＤＲ１領域、
ＹＴＳＳＬＨＳ（配列番号４３５）からなるＣＤＲ２領域、および
ＱＱＹＳＫＬＰＹＴ（配列番号４３６）からなるＣＤＲ３領域
を含む、請求項１に記載の抗体またはそのＮＭＥ７結合フラグメント。
【請求項１０】
ヒト化抗体である、請求項１－７のいずれか一項に記載の抗体またはそのＮＭＥ７結合フラグメント。
【請求項１１】
癌または癌転移の診断における使用のための、請求項１－１０のいずれか一項に記載の抗体またはそのＮＭＥ７結合フラグメント。
【請求項１２】
前記癌の診断が組織におけるものである、請求項１１に記載の抗体またはそのＮＭＥ７結合フラグメント。
【請求項１３】
前記抗体が、イメージング剤に連結される、請求項１－１２のいずれか一項に記載の抗体またはそのＮＭＥ７結合フラグメント。
【請求項１４】
癌の予防または治療における使用のための、請求項１－１０のいずれか一項に記載の抗体またはそのＮＭＥ７結合フラグメントを含む組成物。
【請求項１５】
癌転移の予防または治療における使用のための、請求項１－１０のいずれか一項に記載の抗体またはそのＮＭＥ７結合フラグメントを含む組成物。
【請求項１６】
請求項１－１０のいずれか一項に記載のモノクローナル抗体またはそのＮＭＥ７結合フラグメントをコードする単離された核酸。
【請求項１７】
配列番号１６９のＮＭＥ７　Ｂ３ペプチドに結合するＮＭＥ７$_{AB}$特異的モノクローナル抗体またはそのＮＭＥ７結合フラグメントをコードする配列を含む核酸を、発現するように操作された細胞。
【請求項１８】

前記ＮＭＥ７$_{AB}$特異的モノクローナル抗体またはそのＮＭＥ７結合フラグメントが、ＭＵＣ１＊細胞外ドメインのＰＳＭＧＦＲペプチドへのＮＭＥ７$_{AB}$またはＮＭＥ７－Ｘ１の結合を分断する、請求項１７に記載の細胞。

【請求項１９】

前記細胞が免疫細胞またはその前駆細胞である、請求項１７または１８に記載の細胞。

【請求項２０】

腫瘍関連抗原を認識するＣＡＲを含む、請求項１９に記載の免疫細胞。

【請求項２１】

前記腫瘍関連抗原がＭＵＣ１＊である、請求項２０に記載の免疫細胞。

【請求項２２】

前記ＮＭＥ７$_{AB}$特異的モノクローナル抗体の発現が誘導性である、請求項１７－２１のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項２３】

配列番号３９に対して９０％の配列同一性を有する連続配列からなるペプチドを非ヒト動物に注入する工程を含む、ＮＭＥ７　Ｂ３ペプチドに結合するＮＭＥ７特異的モノクローナル抗体を生成する方法であって、

ａ．前記ペプチドのＮ末端は、配列番号１４５のＮ末端から７個のアミノ酸以内であり、

ｂ．前記ペプチドのＣ末端は、配列番号１４５のＣ末端から７個のアミノ酸以内であり、

ｃ．前記ペプチドは、配列番号１４５のシステイン１４の突然変異を含む、

方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【０００１】

１．発明の分野

本発明は、ＮＭＥタンパク質、ＮＭＥタンパク質に由来するペプチド、それらのペプチドから生成された抗体または上記ペプチドへの結合能力により選択された抗体もしくは抗体フラグメントに関する。本発明は、患者におけるＮＭＥの発現に関連した疾患の治療または予防にも関する。

【０００２】

２．背景技術および現状技術

ＮＤＰＫ（ヌクレオシド二リン酸プロテインキナーゼ）タンパク質は、それらがすべてＮＤＰＫドメインを含んでいるので、一緒にまとめられたタンパク質ファミリーである。以前にはＮＭ２３タンパク質と呼ばれた、最初に発見されたＮＭＥタンパク質は、ＮＭ２３－Ｈ１およびＮＭ２３－Ｈ２であった。数十年間にわたり、それらが造血細胞の分化を誘導するかあるいは分化を妨げるかどうかは明らかでなかった。本発明者らは先に、ＮＭ２３－Ｈ１は、二量体であるとき、ＭＵＣ１＊成長因子受容体に結合し、分化を妨げるが、より高濃度ＮＭ２３－Ｈ１では、六量体になり、これはＭＵＣ１＊に結合せず、分化を誘導することを見出した。ＮＭ２３は、それがある種の非常に侵襲性の強い癌で過小発現されることが見いだされた時、転移サプレッサーと呼ばれていた。本発明者は以前に、ＮＭ２３－Ｈ１二量体は、癌の大部分で過剰発現されるＭＵＣ１＊成長因子受容体の細胞外ドメインに結合し、それを二量体化させ、このような結合が癌細胞の増殖を促進することを明らかにした。逆に、より高濃度では、ＮＭ２３は、ＭＵＣ１＊に結合せず腫瘍形成を促進しない、四量体および六量体を形成する。今日まで、それらの機能は解明されていないが、ごく最近、より多くのＮＭＥファミリータンパク質（ＮＭＥ１～１０）が発見された。ＮＭＥ７は新しく発見されたＮＭＥファミリータンパク質であるが、そのＮＤＰＫドメインは、他のＮＭＥファミリーメンバーと異なり、酵素活性を持っていない。ＮＭＥ７は、成人の組織で全く発現されないか、あるいは非常に低レベルで発現される。

【発明の概要】

【０００３】

本発明は、ＮＭＥファミリーメンバーに対して生成された抗体を対象に投与することを

含む、患者の癌を治療または予防する方法に関する。ＮＭＥファミリーは、ＮＭＥ７ファミリーであり得る。抗体は、ＮＭＥ７に結合し得る。抗体は、ＮＭＥ７$_{AB}$またはＮＭＥ７$_{AB}$様タンパク質に結合し得る。抗体は、ＮＭＥ７－Ｘ１に結合し得る。抗体は、ＮＭＥ７とその同族結合パートナー間の結合を阻害し得る。同族結合パートナーはＭＵＣ１＊であり得る。同族結合パートナーは、ＭＵＣ１＊細胞外ドメインのＰＳＭＧＦＲ部分であり得る。一態様では、抗体は、図６～９（配列番号８８～１４５）に、列挙されたものから選択されるペプチドへの結合能力により生成または選択され得る。好ましくは、ペプチドは、図９（配列番号１４１～１４５）に列挙されたものから選択され得る。

【０００４】

ペプチドは、図６～９（配列番号８８～１４５）に列挙されたペプチドに高度に相同である、またはそれに対し、Ｎ末端またはＣ末端で、最大で７個、最大で６個、最大で５個、最大で４個、最大で３個、最大で２個または最大で１個のアミノ酸残基が付加または削除されたものであり得る。一態様では、抗体は、ＮＭＥ１に対してではなく、ＮＭＥ７$_{AB}$またはＮＭＥ７－Ｘ１へ結合する能力のため選択され得る。抗体は、ポリクローナル、モノクローナル、二価、一価、二重特異性、可変ドメインを含む抗体フラグメント、または抗体模倣物であり得る。抗体は、ヒト抗体またはヒト化抗体であり得る。抗体は、単鎖ｓｃＦｖであり得る。

【０００５】

別の態様では、本発明は、ＮＭＥ７$_{AB}$領域に高度に相同なまたは同一のペプチドを、対象に投与することを含む、対象の癌を治療または予防する方法に関する。ペプチドは、図６に列挙されたペプチドの１個または複数に少なくとも８０％相同であり得る。ペプチドは、図７に列挙されたペプチドの１個または複数に少なくとも８０％相同であり得る。ペプチドは、図８に列挙されたペプチドの１個または複数に少なくとも８０％相同であり得る。ペプチドは、図９に列挙されたペプチドの１個または複数に少なくとも８０％相同であり得る。ペプチドは、図６～９（配列番号８８～１４５）に列挙されたペプチドから選択され得る。ペプチドは、図９（配列番号１４１～１４５）に列挙されたものから選択され得る。または、ペプチドは、図６～９（配列番号８８～１４５）に列挙されたペプチドに高度に相同である、またはそれに対しＮ末端またはＣ末端で、最大で７個、最大で６個、最大で５個、最大で４個、最大で３個、最大で２個または最大で１個のアミノ酸残基が、付加または削除されたものであり得る。ペプチドは、スペーサーまたはリンカーを介して、別のペプチドに接続され得る。

【０００６】

別の態様では、本発明は、癌の治療または予防のための、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）に関し、ＣＡＲの標的細胞外部分は、少なくともＮＭＥファミリーのメンバーのペプチドフラグメントを含む。ＮＭＥファミリーは、ＮＭＥ７ファミリーであり得る。ＮＭＥ７ファミリーのメンバーは、ＮＭＥ７であり得る。または、ＮＭＥ７ファミリーのメンバーは、ＮＭＥ７$_{AB}$またはＮＭＥ７$_{AB}$様タンパク質であり得る。ＮＭＥ７ファミリーのメンバーはまた、ＮＭＥ７－Ｘ１であり得る。ＣＡＲの標的細胞外部分は、図６～９（配列番号８８～１４５）に列挙された複数のペプチドの１個のペプチドを含み得る。ペプチドは、図９（配列番号１４１～１４５）に列挙されたものから選択され得る。ペプチドは、図６～９（配列番号８８～１４５）に列挙されたペプチドに、高度に相同である、またはそれに対しＮ末端またはＣ末端で、最大で７個、最大で６個、最大で５個、最大で４個、最大で３個、最大で２個、または最大で１個のアミノ酸残基が付加または削除された、ペプチドを含み得る。ペプチドは、スペーサーまたはリンカーを介して、別のペプチドに接続され得る。

【０００７】

さらに別の態様では、本発明は、請求項３に記載のキメラ抗原受容体を免疫系細胞中に操作すること、およびそれを必要とする対象に細胞を投与することを含む、癌または癌転移を治療または予防する方法に関する。

【０００８】

別の態様では、本発明は、癌の治療または予防用の、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）に関し、キメラ抗原受容体の標的細胞外部分は、ＮＭＥ７$_{AB}$、ＮＭＥ７$_{AB}$様タンパク質またはＮＭＥ７－Ｘ１に結合する抗体の一部を含む。抗体の一部は、単鎖ｓｃＦｖであり得るか、またはヒトまたはヒト化抗体の一部であり得る。

【０００９】

さらに別の態様では、本発明は、ＮＭＥファミリーのメンバーのペプチドフラグメントでヒトを免疫化することを含む、癌または転移性癌に対するヒトのワクチン接種方法に関する。ＮＭＥファミリーは、ＮＭＥ７ファミリーであり得る。ＮＭＥ７ファミリーのメンバーは、ＮＭＥ７またはＮＭＥ７ｂであり得る。ＮＭＥ７ファミリーのメンバーは、ＮＭＥ７$_{AB}$またはＮＭＥ７$_{AB}$様タンパク質であり得る。ＮＭＥ７ファミリーは、ＮＭＥ７－Ｘ１であり得る。免疫化ペプチドは、図６～９（配列番号８８～１４５）に列挙された複数のペプチドからの１個のペプチドであり得る。好ましくは、ペプチドは、図９（配列番号１４１～１４５）に列挙されたものから選択され得る。免疫化ペプチドは、図６～９（配列番号８８～１４５）に列挙されたペプチドに高度に相同である、またはそれに対しＮ末端またはＣ末端で、最大で7個、最大で６個、最大で５個、最大で４個、最大で３個、最大で２個、または最大で１個のアミノ酸残基が付加または削除されたペプチドを含み得る。免疫化ペプチドは、スペーサーまたはリンカーによって別のペプチドに接続され得る。

【００１０】

また別の態様では、本発明は、ＮＭＥ７、ＮＭＥ７ｂ、ＮＭＥ７$_{AB}$様タンパク質あるいはＮＭＥ７－Ｘ１の発現を抑制する核酸を対象に投与することを含む、対象において癌を治療または予防する方法に関する。核酸は、ＮＭＥ７、ＮＭＥ７$_{AB}$様タンパク質あるいはＮＭＥ７－Ｘ１の発現を抑える、アンティセンス核酸であり得る。核酸は、ＮＭＥ７、ＮＭＥ７$_{AB}$様タンパク質またはＮＭＥ７－Ｘ１の発現を抑制する、抑制性ＲＮＡ、ｓｉＲＮＡ、ＲＮＡｉまたはｓｈＲＮＡであり得る。

【００１１】

別の態様では、本発明は、ＮＭＥ７、ＮＭＥ７ｂ、ＮＭＥ７$_{AB}$様タンパク質またはＮＭＥ７－Ｘ１の発現を抑制するように遺伝子編集された核酸を対象に投与することを含む、対象において癌を治療または予防する方法に関する。ＮＭＥ７、ＮＭＥ７ｂ、ＮＭＥ７$_{AB}$様タンパク質、またはＮＭＥ７－Ｘ１の発現を抑制する、遺伝的に編集された核酸は、患者にその後投与され得る細胞に挿入され得る。ＮＭＥ７、ＮＭＥ７ｂ、ＮＭＥ７$_{AB}$様タンパク質、またはＮＭＥ７－Ｘ１の発現を抑制する、遺伝的に編集された核酸は、ウィルスベクターを使用して、細胞に挿入され得る。ウィルスベクターは、レンチウィルス系であり得る。

【００１２】

別の態様では、本発明は、ＮＭＥ７$_{AB}$、ＮＭＥ７ｂ、ＮＭＥ７$_{AB}$様タンパク質、またはＮＭＥ７－Ｘ１、２ｉもしくは５ｉと上記細胞を接触させることを含む癌細胞を増殖する方法に関する。方法は、ＮＭＥ７$_{AB}$、ＮＭＥ７ｂ、ＮＭＥ７$_{AB}$様タンパク質またはＮＭＥ７－Ｘ１、２ｉもしくは５ｉを含む培地中で細胞を培養すること、あるいはヒトＮＭＥ７$_{AB}$、ＮＭＥ７ｂ、ＮＭＥ７$_{AB}$様タンパク質、またはＮＭＥ７－Ｘ１を発現する、またはＮＭＥ７$_{AB}$、ＮＭＥ７ｂ、ＮＭＥ７$_{AB}$様タンパク質もしくはＮＭＥ７－Ｘ１が投与される、動物で細胞を増殖させること、を含む。癌細胞は、乳、前立腺、卵巣、結腸直腸、膵臓、肝臓、黒色腫または脳の癌細胞であり得る。薬物候補は、細胞で試験され得る。薬物の有効性は、薬物なしの対照に対し癌増殖を比較すること、または薬物なしの対照に対し転移マーカーまたは幹細胞マーカーの発現レベルを比較すること、または薬物なしの対照に比べての低細胞コピー数から動物で腫瘍を形成する得られた細胞の能力を比較すること、および癌または転移の治療のための候補薬の有効性を決定することにより、評価され得る。細胞は、癌の治療のために評価される患者から得られ、かつその患者に有効であると思われる薬物は、上記の方法を使った結果を基準にして選択される。細胞は、癌の治療のために評価される患者から得られないが、しかし、その患者に有効と思われる薬物は、上に記述された方法を使用した結果に基づいて選択される。

【００１３】
別の態様では、本発明は、ＮＭＥの配列に由来する配列を有するペプチドまたはペプチドミミックからの抗体または抗体様分子を生成する方法に関する。ＮＭＥは、ＮＭＥ７であり得る。ペプチドは、抗体、または抗体様分子を生成するために免疫原として使用され得る。ペプチドは、抗ＮＭＥ７抗体を生成するために動物に投与され得る。ペプチドは、抗ＮＭＥ７抗体を生成するためにヒトに投与され得る。ペプチドは、図６～９（配列番号８８～１４５）に列挙された配列を有し得る。好ましくは、ペプチドは、図９（配列番号１４１～１４５）に列挙されたものから選択され得る。ペプチドは、図６～９（配列番号８８～１４５）に列挙されたペプチドに、高度に相同である、またはそれに対しＮ末端またはＣ末端で、最大で７個、最大で６個、最大で５個、最大で４個、最大で３個、最大で２個、または最大で１個のアミノ酸残基が付加または削除されたペプチドを含み得る。

【００１４】
別の態様では、本発明は、癌の存在または癌の進行を検出する方法に関し、次のステップを含む：
１）癌を有するまたは癌を発症するおそれがある患者から試料を得るステップ；
２）ＮＭＥ７ファミリーのメンバーのレベルまたはＮＭＥ７ファミリーのメンバーをコードする核酸のレベルを検出または測定できるアッセイにその試料を供するステップ；
３）試験試料中のＮＭＥ７ファミリーの測定されたメンバー、またはＮＭＥ７ファミリーのメンバーをコードする核酸のレベルを、対照患者または対照細胞でのレベルと比較するステップ；
４）ＮＭＥ７ファミリーのメンバー、またはＮＭＥ７ファミリーのメンバーをコードする核酸のレベルが、対照に比べ上昇していることを決定するステップ；および
５）試験試料のドナーが、癌に罹患している、またはそれに対し試験物が比較される対照が癌であると以前に診断されたドナーからのものである場合は癌が進行していると結論を下すステップ。この方法では、循環系での、または組織でのＮＭＥ７ファミリーのメンバーの検出は、患者における癌の指標であり得る。ＮＭＥ７ファミリーのメンバーは、ＮＭＥ７、ＮＭＥ７ｂ、ＮＭＥ７－Ｘ１、またはＮＭＥ７$_{AB}$様タンパク質であり得る。

【００１５】
さらに別の態様では、本発明は、患者においてＮＭＥ７ファミリーのメンバーまたはＭＵＣ１＊の存在を検出するステップ；および、ＮＭＥ７ファミリーのメンバーまたはＭＵＣ１＊発現を示す患者に抗ＮＭＥ７または抗ＭＵＣ１＊抗体もしくは複数抗体を投与するステップを含む方法に関する。ＮＭＥ７ファミリーのメンバーは、ＮＭＥ７、ＮＭＥ７ｂ、ＮＭＥ７－Ｘ１、またはＮＭＥ７$_{AB}$様タンパク質であり得る。

【００１６】
さらに別の態様では、本発明は、以下を含む、癌を治療するまたは予防するための方法に関する：
１）癌を有する、または癌を発症するおそれのある、または転移性癌を発症するおそれのある、患者から試料を得るステップ；
２）ＮＭＥ７ファミリーのメンバーまたはＮＭＥ７ファミリーのメンバーをコードする核酸の量を測定するステップであって、測定されたレベルは、対照試料で測定されたものに対し優位に高い、ステップ；
３）患者が、癌に有するかまたはよりより高悪性度の癌または転移性の癌を進展させたことを決定するステップ；
４）ＮＭＥ７ファミリーのメンバーの発現を抑える、ＮＭＥ７の切断を抑制する、またはその標的へのＮＭＥ７結合を抑制する、有効量の治療薬を患者に投与するステップ。
ＮＭＥ７ファミリーのメンバーの標的は、ＭＵＣ１＊であり得る。ＮＭＥ７ファミリーのメンバーの標的は、ＭＵＣ１＊細胞外ドメインのＰＳＭＧＦＲ部分であり得る。ＮＭＥ７ファミリーのメンバーは、ＮＭＥ７、ＮＭＥ７ｂ、ＮＭＥ７－Ｘ１、またはＮＭＥ７$_{AB}$様タンパク質であり得る。

【００１７】

癌に関する上記方法のいずれかにおいて、癌は、乳、前立腺、卵巣、結腸直腸、膵臓、肝臓、黒色腫または脳腫瘍の癌を含んでよい。

【００１８】

一態様では、本発明は、配列番号１４５または配列番号１６９のＮＭＥ７　Ｂ３ペプチドに結合するＮＭＥ７特異的抗体またはそのフラグメントに関する。抗体は、モノクローナル抗体または二価、一価、Ｆａｂ、もしくは単鎖可変フラグメントであり得る。抗体は、抗体薬物複合体に連結され得る。薬物は、毒素またはプロトキシンに連結され得る。

【００１９】

本発明はまた、抗体をコードする単離核酸に関する。

【００２０】

本発明はまた、上述のモノクローナル抗体を発現する単離されたハイブリドーマに関する。抗体は、$NME7_{AB}$または$NME7-X1$に特異的に結合し得るが、ＮＭＥ１には特異的に結合しない。抗体は、$NME7_{AB}$とＭＵＣ１＊細胞外ドメインの間の相互作用、または$NME7-X1$とＭＵＣ１＊細胞外ドメインの間の相互作用を分断し得る。または、抗体は、$NME7_{AB}$とＰＳＭＧＦＲの間の結合、または$NME7-X1$とＰＳＭＧＦＲの間の結合を分断し得る。さらに、抗体は、$NME7_{AB}$とＮ－１０の間の結合、または$NME7-X1$とＮ－１０の間の結合を分断し得る。

【００２１】

別の態様では、抗体は、$NME7_{AB}$とＭＵＣ１＊細胞外ドメインの間の相互作用、または$NME7-X1$とＭＵＣ１＊細胞外ドメインの間の相互作用を分断しない場合がある。$NME7_{AB}$または$NME7-X1$は、Ｎ－１０ペプチド（配列番号１７０）に結合するが、Ｃ－１０ペプチド（配列番号１７１）には結合しない。特に、抗体は、５Ａ１、４Ａ３または５Ｄ４であり得る。

【００２２】

抗体は、下記を含む重鎖可変領域中のアミノ酸配列：

ＣＤＲ１領域中のＹＴＦＴＮＹＧＭＮ（配列番号４３９）；

ＣＤＲ２領域中のＷＩＮＴＹＴＧＥＰＴＹＶＤＤＦＫＧ（配列番号４４０）；

ＣＤＲ３領域中のＬＲＧＩＲＰＧＰＬＡＹ（配列番号４４１）；および

下記を含む軽鎖可変領域中のアミノ酸配列：

ＣＤＲ１領域中のＳＡＳＳＳＶＳＹＭＮ（配列番号４４４）；

ＣＤＲ２領域中のＧＩＳＮＬＡＳ（配列番号４４５）；

ＣＤＲ３領域中のＱＱＲＳＳＹＰＰＴ（配列番号４４６）

を含み得る。

【００２３】

別の態様では、抗体は、下記を含む重鎖可変領域中のアミノ酸配列：

ＣＤＲ１領域中のＮＴＦＴＥＹＴＭＨ（配列番号４２９）；

ＣＤＲ２領域中のＧＦＮＰＮＮＧＶＴＮＹＮＱＫＦＫＧ（配列番号４３０）；

ＣＤＲ３領域中のＲＹＹＨＳＴＹＶＦＹＦＤＳ（配列番号４３１）；および

下記を含む軽鎖可変領域中のアミノ酸配列：

ＣＤＲ１領域中のＳＡＳＱＧＩＳＮＹＬＮ（配列番号４３４）；

ＣＤＲ２領域中のＹＴＳＳＬＨＳ（配列番号４３５）；

ＣＤＲ３領域中のＱＱＹＳＫＬＰＹＴ（配列番号４３６）

を含み得る。

【００２４】

別の態様では、抗体は、下記を含む重鎖可変領域中のアミノ酸配列：

ＣＤＲ１領域中のＮＴＦＴＥＹＴＭＨ（配列番号３８８）；

ＣＤＲ２領域中のＧＦＮＰＮＮＧＶＴＮＹＮＱＫＦＫＧ（配列番号３８９）；

ＣＤＲ３領域中のＲＹＹＨＳＬＹＶＦＹＦＤＹ（配列番号３９０）；および

下記を含む軽鎖可変領域中のアミノ酸配列：

ＣＤＲ１領域中のＩＴＳＴＤＩＤＤＤＭＮ（配列番号３９３）；

ＣＤＲ２領域中のＥＧＮＴＬＲＰ（配列番号３９４）；
ＣＤＲ３領域中のＬＱＳＤＮＬＰＬＴ（配列番号３９５）
を含み得る。

【００２５】
抗体は、ヒト抗体またはヒト化抗体または操作された抗体模倣物であり得る。
抗体は、非ヒト抗体、例えば、マウスのまたはラクダ類の抗体であり得る。

【００２６】
本発明はまた、癌の予防または治療のために、患者に投与する方法に関し、方法は、上記抗体を含む組成物を患者に投与することを含む。

【００２７】
本発明はまた、患者における癌転移を予防または治療するための方法に関し、方法は、上記抗体を含む組成物を患者に投与することを含む。

【００２８】
本発明はまた、癌または癌転移を診断する方法に関し、方法は、患者検体および正常検体を上記抗体と接触させること、および両方の検体から得られた結果を比較することを含み、患者検体中の抗体に対する陽性結合の存在は、患者における癌または癌転移の存在を示す。抗体は、イメージング剤に連結され得る。患者検体は、術中を含むインビトロ、インビボでの、血液、体液、組織、循環細胞であり得る。

【００２９】
本発明はまた、抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体またはそのフラグメントを発現するように操作される細胞に関する。細胞は、Ｔ細胞またはＮＫ細胞などの免疫細胞、または幹細胞もしくは前駆細胞、好ましくは、その後分化してＴ細胞になる幹細胞もしくは前駆細胞であり得る。

【００３０】
細胞は、腫瘍関連抗原を認識するキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を含み得る。抗ＮＭＥ７抗体の発現は、誘導性であり得る。抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体をコードする核酸は、Ｆｏｘｐ３エンハンサーまたはプロモーター中に挿入され得る。抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体は、ＮＦＡＴ誘導系中に存在し得る。ＮＦＡＴｃ１応答エレメントは、エンハンサーまたはプロモーター領域中に挿入される抗体配列の上流に挿入され得る。

【００３１】
抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体またはそのフラグメントは、ＮＭＥ７　Ｂ３ペプチドに結合し得るか、またはＮＭＥ７$_{AB}$またはＮＭＥ７－Ｘ１の、ＭＵＣ１＊細胞外ドメインのＰＳＭＧＦＲへの結合を分断し得る。

【００３２】
ＣＡＲは、腫瘍関連抗原および抗ＮＭＥ７抗体を認識し得る。腫瘍関連抗原は、ＭＵＣ１＊であり得る。

【００３３】
本発明はまた、免疫原性誘発部分として図６～図９に列挙したＮＭＥ７$_{AB}$由来の１個または複数のペプチド、または、それに対し少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９７％の配列同一性を有するペプチドを含む組成物を含む抗癌ワクチンに関する。ペプチドは、配列番号１４１～１４５のペプチド、またはそれに対し少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９７％の配列同一性を有するペプチドであり得る。ペプチドは、配列番号１４５、またはそれに対し８０％、８５％、９０％、９５％、９７％の配列同一性を有するペプチドであり得る。

【００３４】
別の態様では、本発明は、上記抗体を含むＢｉＴＥに関する。

【００３５】
さらに別の態様では、本発明は、抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体を生成する方法に関し、ＮＭＥ７Ｂ３ペプチドのシステイン残基は、ジスルフィド結合を回避するように変異される。

【００３６】
さらに別の態様では、本発明は、細胞をＮＭＥ７$_{AB}$またはＮＭＥ７－Ｘ１と培養する

ことを含む、高められた転移能を有する細胞を生成する方法に関する。
【００３７】
本発明はまた、ＮＭＥ７$_{AB}$またはＮＭＥ７－Ｘ１を発現するように操作される細胞、ＮＭＥ７$_{AB}$またはＮＭＥ７－Ｘ１を発現する遺伝子導入動物に関し、ＮＭＥ７$_{AB}$またはＮＭＥ７－Ｘ１は、ヒトであり得、またＮＭＥ７$_{AB}$またはＮＭＥ７－Ｘ１の発現は、誘導性であり得る。
【００３８】
本特許または出願ファイルは、少なくとも１つのカラー図面を含む。カラー図面を備える、本特許または特許出願公開のコピーは、要請があれば、必要な手数料を支払うことにより、特許庁により提供される。
本発明は、以下で与えられる詳細な説明、および例示の目的のみのために与えられる添付図面からより完全に理解され得るが、これは本発明を限定するものではない。
【図面の簡単な説明】
【００３９】
【図１】ＮＭＥ７$_{AB}$がＭＵＣ１＊細胞外ドメインペプチドを二量化させることを示すＥＬＩＳＡサンドイッチアッセイによるＨＲＰシグナルのグラフを示す。
【図２】従来の培地またはＮＭＥ７含有培地中での培養の後のＴ４７Ｄ癌細胞についての幹細胞マーカーおよび癌幹細胞マーカーの遺伝子発現のＲＴ－ＰＣＲ測定グラフを示す。非付着性（浮遊物）になった細胞は、付着のまま残っているものと分離して分析された。
【図３】ＤＵ１４５前立腺癌細胞についての様々な幹および推定癌幹細胞マーカーの遺伝子発現のＲＴ－ＰＣＲ測定グラフである。細胞は、従来の培地、またはＮＭＥ１二量体（「ＮＭ２３」）またはＮＭＥ７（ＮＭＥ７ＡＢ）を含む培地のいずれかで培養された。継代２により、細胞が付着のまま残ったので、Ｒｈｏキナーゼ阻害剤は使用しなかった。
【図４】よりナイーブ状態に幹細胞を戻すことが以前に示された２ｉ阻害剤（ＧＳＫ３ベータおよびＭＥＫ阻害剤）はまた、ＮＭＥ７$_{AB}$ほどではないが、より転移性状態へ癌細胞を誘導するということを示す、転移マーカーおよび多能性幹細胞マーカーのＲＴ－ＰＣＲ測定のグラフである。
【図５】ヒトＮＭＥ１と、ヒトＮＭＥ７－Ａまたは－Ｂドメイン間の配列アラインメントである。
【図６】ＮＭＥ１に対する低い配列同一性を有しかつ癌の治療または予防のための治療抗ＮＭＥ７抗体を生成するそれらの能力のため選択されたヒトＮＭＥ７由来の免疫原性ペプチドを列挙する。
【図７】構造健全性にとってまたはＭＵＣ１＊への結合性にとって重要であり得、癌の治療または予防のための治療抗ＮＭＥ７抗体を生成するそれらの能力のため選択されたヒトＮＭＥ７由来の免疫原性ペプチドを列挙する。
【図８】構造健全性にとってまたはＭＵＣ１＊への結合性にとって重要であり得、癌の治療または予防のための治療抗ＮＭＥ７抗体を生成するそれらの能力のため選択されたヒトＮＭＥ１由来の免疫原性ペプチドを列挙する。
【図９】ＮＭＥ１へのそれらの低い配列同一性のためおよび癌と結びつけられてきたバクテリアＮＭＥ１タンパク質へのそれらの相同性のため選択されたヒトＮＭＥ７由来の免疫原性ペプチドを列挙する。これらのペプチドは、癌の治療または予防のための治療抗ＮＭＥ７抗体を生成するそれらの能力のため、より好ましい。この図で示されるペプチドは、Ｃ末端で共有結合された追加のシステインを含む。
【図１０Ａ－Ｂ】ＮＭＥ７-ＡＢ（図１０Ａ）またはＮＭＥ１（図１０Ｂ）をプレートに吸着させ、ＮＭＥ７ペプチドＡ１、Ａ２、Ｂ１、Ｂ２およびＢ３により生成された抗ＮＭＥ７抗体を、ＮＭＥ７に結合するがＮＭＥ１にはしないそれらの能力に関して試験した、ＥＬＩＳＡアッセイのグラフを示す。Ｃ２０は、抗ＮＭＥ１抗体である。
【図１１】生成された抗ＮＭＥ７抗体を、表面に固定されたＭＵＣ１＊ペプチドに対するＮＭＥ７-ＡＢの結合を抑制するが、ＮＭＥ１の結合を抑制しないそれらの能力に関して試験した、ＥＬＩＳＡアッセイのグラフを示す。

【図１２】乳癌細胞を、抗体を生成するか選択するために使用されたＮＭＥ７に由来するＮＭＥ７抗体または短鎖ペプチドの存在または非存在下で増殖した、癌細胞増殖実験のグラフを示す。さらに、ＮＭＥ７$_{AB}$ペプチドほぼ全体である、アミノ酸１００～３７６による免疫化により生成された抗体は、癌細胞増殖を抑制することが示された。
【図１３】乳癌細胞を、抗体を生成するか選択するために使用されたＮＭＥ７抗体またはＮＭＥ７に由来する短鎖ペプチドの組み合わせの存在または非存在下で増殖した、癌細胞増殖実験のグラフを示す。両方の抗体は、それらの免疫化ＮＭＥ７$_{AB}$ペプチドと同様に癌細胞の増殖を抑制した。
【図１４Ａ－Ｂ】癌細胞が、その両方がより転移性の状態へ癌細胞を形質転換できる、ＮＭＥ７-ＡＢまたは２ｉ阻害剤中で、およびＮＭＥ７由来ペプチドＡ１、Ａ２、Ｂｌ、Ｂ２とＢ３の存在または非存在下で増殖された場合の科学者による観察結果の表である。ＮＭＥ７-ＡＢペプチドは、付着性癌細胞の浮遊細胞への移行を抑制し、ＲＴ－ＰＣＲ測定は、転移マーカー、特にＣＸＣＲ４の発現を増加させたことを示す。
【図１５Ａ－Ｃ】癌細胞をより転移性状態に形質転換するそれぞれＮＭＥ７-ＡＢまたは２ｉ阻害剤中で増殖された、Ｔ４７Ｄ乳癌細胞中のＣＸＣＲ４および他の転移マーカーの発現のＲＴ－ＰＣＲ測定のグラフ、および転移性形質転換に対する抗ＮＭＥ７抗体の抑制効果を示す。図１５Ａは、抗ＮＭＥ７抗体の存在下または非存在下でＮＭＥ７$_{AB}$または２ｉ中で増殖されたＴ４７Ｄ癌細胞のＣＸＣＲ４発現のＰＣＲグラフである。図１５Ｂは、ＮＭＥ７$_{AB}$免疫化ペプチドの存在下にて、２ｉ阻害剤中で７２時間または１４４時間増殖された、Ｔ４７Ｄ乳癌細胞中のＣＸＣＲ４、ＣＨＤ１およびＳＯＸ２発現のＲＴ－ＰＣＲ測定のグラフであり、それらのペプチドはそれ自体、転移性形質転換に対し抑制性であることを示す。図１５Ａの抑制性コンボ２および３において使用されたペプチドＡ１、Ａ２およびＢ１は、ペプチドとして抑制性でもある。ペプチドＢ３は、最も抑制性であり、図１５Ａで試験された最も抑制性抗体であった、抗体６１用の免疫化ペプチドである。図１５Ｃは、図１５ＢのＹ軸を拡大したグラフである。
【図１６】対照のハウスキーピング遺伝子およびＣＸＣＲ４発現の閾値サイクル数、ならびに図３１のＣＸＣＲ４のＲＴ－ＰＣＲ測定に使用した試料中の記録されたＲＮＡレベルの表を示す。
【図１７】一連のヒト幹細胞および癌細胞におけるＮＭＥ７－Ｘ１の発現のＲＴ－ＰＣＲ測定のグラフを示す。
【図１８】一連のヒト幹細胞および癌細胞におけるＮＭＥ７、ＮＭＥ７ａ、ＮＭＥ７ｂおよびＮＭＥ７－Ｘ１の発現のＲＴ－ＰＣＲ測定のグラフを示す。ＮＭＥ７ａは完全長ＮＭＥ７であり、ＮＭＥ７ｂはＤＭ１０ドメインのほんの一部分を欠失し、ＮＭＥ７－Ｘ１は、ＤＭ１０ドメインの全ておよび第１のＮＤＰＫ　Ａドメインの Ｎ末端のほんの一部分を欠失している。ＮＭＥ７と標識されたバーは、ＮＭＥ７ａとＮＭＥ７ｂの両方を検出するプライマーが使用されたことを意味する。
【図１９Ａ－Ｆ】ＮＭＥ７由来ペプチドによる免疫化により生成された抗体を使用して、様々な癌細胞株がＮＭＥ７種の発現について検出される、ウエスタンブロットの写真を示す。図１９Ａは、Ａ１ペプチドに結合する抗体５２を、一連の細胞の完全長ＮＭＥ７、ＮＭＥ７$_{AB}$、またはＮＭＥ７－Ｘ１の存在を検出するために使用する、ウエスタンブロットを示す。図１９Ｂは、Ｂ１ペプチドに結合する抗体５６を、一連の細胞の完全長ＮＭＥ７、ＮＭＥ７$_{AB}$、またはＮＭＥ７－Ｘ１の存在を検出するために使用する、ウエスタンブロットを示す。図１９Ｃは、Ｂ３ペプチドに結合する抗体６１を、一連の細胞の完全長ＮＭＥ７、ＮＭＥ７$_{AB}$、またはＮＭＥ７－Ｘ１の存在を検出するために使用する、ウエスタンブロットを示す。図１９Ｄは、ＮＭＥ７　ＡおよびＢの両方に対して産生された、市販のポリクローナル抗体Ｈ２７８を、一連の細胞の完全長ＮＭＥ７の存在を検出するために使用する、ウエスタンブロットを示す。図が示すように、抗体Ｈ２７８もＮＭＥ１を認識する。図１９Ｅは、市販の抗ＮＭＥ７抗体Ｂ９についてウェブサイト上で発表されたゲルを示し、それが、完全長ＮＭＥ７の見掛けの分子量を有する種に結合することを示す。図１９Ｆは、抗ＮＭＥ７抗体Ｂ９を、ＮＭＥ１のみを充填したゲルを検出するために使

用した、ウエスタンブロットを示す。図で見られるように、抗体Ｂ９は、ＮＭＥ１ならびに完全長ＮＭＥ７を認識する。これは意外ではなく、なぜなら抗体Ｈ２７８と同様に、Ｂ９は、ＮＭＥ７のＡおよびＢドメインの両方に対して産生され、ＮＭＥ１のＡドメインは$NME7_{AB}$のＡドメインに高度に相同だからである。

【図２０Ａ－Ｃ】標準培地と比較して、$NME7_{AB}$含有無血清培地で培養された後の癌細胞中の転移マーカーのＲＴ－ＰＣＲ測定グラフを示す。図２０Ａは、ＭＵＣ１－陽性卵巣癌細胞株である、ＳＫ－ＯＶ３が、転移マーカーＣＸＣＲ４、ＣＤＨ１別名Ｅ－カドヘリン、ＳＯＸ２およびＮＭＥ７－Ｘ１の発現を増大させたことを示す。図２０Ｂは、ＭＵＣ１－陰性卵巣癌細胞株である、ＯＶ－９０が、転移マーカーＣＸＣＲ４およびＮＭＥ７－Ｘ１の発現を増大させたことを示す。図２０Ｃは、最小のレベルのＭＵＣ１を発現する乳癌細胞株であるＭＤＡ－ＭＢが、転移マーカーＣＤＨ１別名Ｅ－カドヘリンおよびＳＯＸ２の発現を増大させたことを示す。

【図２１Ａ－Ｆ】分析した癌細胞株のウエスタンブロットの写真および説明を示す。図２１Ａおよび２１Ｂのウエスタンブロットの場合、全ての癌試料は、それらが４０ｕｇ／ｍＬの濃度でゲルに充填されるように正規化された。図２１Ａでは、抗タンデムリピートモノクローナル抗体ＶＵ４Ｈ５を使用して、様々な癌細胞株における完全長ＭＵＣ１の発現が検出される。図２１Ｂでは、様々な癌細胞株が、ポリクローナル抗ＰＳＭＧＦＲ抗体を使用して、切断型ＭＵＣ１＊の発現について検出される。図２１Ｃは、分析した癌細胞株の説明である。図２１Ｄは、「ＢＴ４７４（親細胞）」と標識されたＨＥＲ２陽性ＢＴ４７４乳癌細胞は、それらがハーセプチンおよび他の化学療法薬に対する抵抗性を獲得するまで（図では「ＢＴＲｅｓ１」と標識）、ＭＵＣ１またはＭＵＣ１＊を、ほとんどまたは全く発現しないことを示す。親細胞は、致死量未満のレベルのハーセプチン中での細胞の培養によりハーセプチン、タキソール、ドキソルビシンおよびシクロホスファミドに抵抗性にされた。図２１Ｄは、ＨＥＲ２の発現レベルは変わらなかったが、ＭＵＣ１＊の発現は、細胞がハーセプチンに対する抵抗性を獲得するに伴い、劇的に増加したことを示す。図２１Ｅは、抗ＭＵＣ１＊　Ｆａｂの存在または非存在下でハーセプチンによる治療に応答した、薬剤抵抗性転移性細胞に比較した、親ＢＴ４７４細胞の増殖のグラフを示す。図で見られるように、ＢＴ４７４親細胞は、細胞増殖においてハーセプチン濃度依存性の低減を示し、一方、２種のハーセプチン抵抗性細胞株である、ＢＴＲｅｓ１およびＢＴＲｅｓ２は、ハーセプチンによる治療に応答する癌細胞増殖における低減を示さない。しかし、抗ＭＵＣ１＊　Ｆａｂで治療した場合、抵抗性細胞株は、癌細胞増殖においてハーセプチン濃度依存性の低減を示す。図２１Ｆは、抗ＭＵＣ１＊　Ｆａｂの存在または非存在下でタキソールによる治療に応答した、薬剤抵抗性ＢＴＲｅｓ１に比較した、親ＢＴ４７４細胞のパーセント細胞死のグラフを示す。

【図２２Ａ－Ｅ】共免疫沈降実験のウエスタンブロットの写真を示す。Ｔ４７Ｄ乳癌細胞抽出物を、ＭＵＣ１の細胞質側末端に対する抗体、Ａｂ－５、または対照抗体、ＩｇＧとインキュベートし、共免疫沈降させた。ゲルを、２種の異なる市販の抗ＮＭＥ７抗体Ｂ９（図２２Ａ）およびＣＦ７（図２２Ｂ）でブロットした。両方のゲルは、約３３ｋＤａと約３０ｋＤａで特有のＮＭＥ７バンドを示す。ゲルを、ストリップし、ＭＵＣ１＊の細胞外ドメインに対する抗体、抗ＰＳＭＧＦＲ（（図２２Ｃ）および（図２２Ｄ））で再検出した。これは、ＮＭＥ７種およびＭＵＣ１＊が、相互作用することを示す。組換えＮＭＥ７-ＡＢおよび組換えＮＭＥ７－Ｘ１をともに混合し、ゲル上で展開させ、その後、抗ＮＭＥ７抗体で検出した。乳癌細胞において自然発生しかつＭＵＣ１＊と相互作用する、２種の特有のＮＭＥ７種が、ＮＭＥ７-ＡＢ様種およびＮＭＥ７－Ｘ１（図２２Ｅ）であることを示す。

【図２３Ａ－Ｃ】共免疫沈降実験のウエスタンブロットの写真を示す。ヒト誘導多能性幹細胞、ｉＰＳ７細胞、または胚性幹細胞、ＨＥＳ３細胞抽出物を、ＭＵＣ１の細胞質側末端に対する抗体、Ａｂ－５、または対照抗体、ＩｇＧとインキュベートし、共免疫沈降させた。ゲルを、市販の抗ＮＭＥ７抗体Ｂ９（図２３Ａ）でブロットした。両方の細胞型は、約３３ｋＤａと約３０ｋＤａで特有のＮＭＥ７バンドを示す。ゲルを、ストリップし、

ＭＵＣ１＊の細胞外ドメインに対する抗体、抗ＰＳＭＧＦＲ（図２３Ｂ）で再検出した。これは、ＮＭＥ７種およびＭＵＣ１＊が相互作用することを示す。組換えＮＭＥ７-ＡＢおよび組換えＮＭＥ７－Ｘ１を混合し、ゲル上で展開させ、その後、抗ＮＭＥ７抗体で検出した。乳癌細胞において自然発生しかつＭＵＣ１＊と相互作用する、２種の特有のＮＭＥ７種が、ＮＭＥ７-ＡＢ様種およびＮＭＥ７－Ｘ１（図２３Ｃ）であることを示す。

【図２４】新規抗ＮＭＥ７抗体をＮＭＥ７-ＡＢに結合するそれらの能力についてアッセイするＥＬＩＳＡ実験のグラフを示す。ＮＭＥ７-ＡＢは、ＭＵＣ１＊の細胞外ドメインに結合することが知られている。マルチウェルプレートの表面を、組換えＮＭＥ７-ＡＢでコートした。抗ＮＭＥ７-ＡＢ抗体を別に、ウェルに添加した。標準的洗浄を行い、ＨＲＰ標識二次抗体を加えることにより可視化した。図から分かるように、１０種の抗ＮＭＥ７抗体の内の７種がＮＭＥ７-ＡＢに強く結合した。

【図２５】新規抗ＮＭＥ７抗体をＮＭＥ１に結合する能力、または好ましくは結合できないそれらの特性についてアッセイするＥＬＩＳＡ実験のグラフを示す。マルチウェルプレートの表面を、組換えＮＭＥ１－Ｓ１２０Ｇ二量体でコートした。これは、ＭＵＣ１＊細胞外ドメインに結合することが知られている。抗ＮＭＥ７-ＡＢ抗体を別に、ウェルに添加した。標準的洗浄を行い、ＨＲＰ標識二次抗体を加えることにより可視化した。図から分かるように、１種の抗体のみが、ＮＭＥ１に対する、ほんの最小限の結合を示した。

【図２６】ＥＬＩＳＡ競合的阻害アッセイのグラフを示す。ＮＭＥ７-ＡＢ／抗ＮＭＥ７抗体複合体を作製後、ＭＵＣ１＊細胞外ドメインペプチド、ＰＳＭＧＦＲでコートしたマルチウェルプレートに加えた。ＮＭＥ７-ＡＢは、それぞれＭＵＣ１＊細胞外ドメインに結合できる２つの疑似的同一ドメインＡおよびＢを有することを想起されたい。Ｂドメイン中にあるＮＭＥ７　Ｂ３ペプチドに結合する抗体は、ＮＭＥ７　Ａドメインに結合しない。従って、ＮＭＥ７-ＡＢ／ＭＵＣ１＊相互作用の部分的な抑制のみが予測される。

【図２７】ＥＬＩＳＡ置換アッセイのグラフを示す。ＮＭＥ７-ＡＢを最初に、プレート上の表面固定化ＭＵＣ１＊細胞外ドメインペプチドに結合し、その後、抗ＮＭＥ７抗体の添加により分断した。

【図２８】ＥＬＩＳＡ置換アッセイのグラフを示す。この場合、マルチウェルプレートを、短縮ＭＵＣ１＊ペプチド、Ｎ－１０（ＰＳＭＧＦＲ配列の１０個のＮ末端アミノ酸欠失を有する）でコートした。ＮＭＥ７-ＡＢは、Ｎ－１０ペプチドに結合することが知られている。ＮＭＥ７-ＡＢを、プレート上の表面固定化Ｎ－１０ペプチドに結合し、その後、抗ＮＭＥ７抗体の添加により分断した。

【図２９】それらの通常の推奨培地、ＲＭＰＩ、成長因子として４ｎＭ（最適値）または８ｎＭのＮＭＥ７-ＡＢのみを含む無血清培地、または成長因子として８ｎＭのＮＭＥ１Ｓ１２０Ｇ二量体のみを含む無血清培地のいずれかで培養したＴ４７Ｄ乳癌細胞の試料中に存在するＲＮＡの量のグラフを示す。ＮＭＥ１はホモダイマーであり、ＮＭＥ７-ＡＢは２つの疑似的同一ドメインからなるモノマーであるので、８ｎＭのＮＭＥ１は、４ｎＭのＮＭＥ７-ＡＢのモル当量である。癌細胞を、抗ＮＭＥ７　Ｂ３抗体の存在または非存在下で培養した。この実験では、浮遊細胞を、付着細胞から分離し、別々に分析した。有意なデータは、浮遊細胞は癌幹細胞であることを示す。試料中のＲＮＡの量の増大または減少は、所与の集団中のそれぞれ、増大したまたは減少した細胞の数を示している。

【図３０】それらの通常の推奨培地、ＲＰＭＩ、成長因子として４ｎＭ（最適値）または８ｎＭのＮＭＥ７-ＡＢのみを含む無血清培地、または成長因子として８ｎＭのＮＭＥ１Ｓ１２０Ｇ二量体のみを含む無血清培地のいずれかで培養したＴ４７Ｄ乳癌細胞中の転移マーカーＣＸＣＲ４のＰＣＲ測定のグラフを示す。ＮＭＥ１はホモダイマーであり、ＮＭＥ７-ＡＢは２つの疑似的同一ドメインからなるモノマーであるので、８ｎＭのＮＭＥ１は、４ｎＭのＮＭＥ７-ＡＢのモル当量である。癌細胞を、抗ＮＭＥ７　Ｂ３抗体の存在または非存在下で培養した。この実験では、浮遊細胞を、付着細胞から分離し、別々に分析した。有意なデータは、浮遊細胞は癌幹細胞であることを示す。図から分かるように、ＮＭＥ７-ＡＢ培地中での増殖は、浮遊物細胞集団中のＣＸＣＲ４を増大させ、抗ＮＭＥ７　Ｂ３抗体は発現が低減し、抗ＮＭＥ７抗体が癌幹細胞の生成を低減させたことを示す。

【図３１】それらの通常の推奨培地、ＲＭＰＩ、成長因子として４ｎＭ（最適値）または８ｎＭのＮＭＥ７$_{AB}$のみを含む無血清培地、または成長因子として８ｎＭのＮＭＥ１　Ｓ１２０Ｇ二量体のみを含む無血清培地のいずれかで培養したＴ４７Ｄ乳癌細胞中の幹細胞マーカーおよび転移マーカーのＰＣＲ測定のグラフを示す。ＮＭＥ１はホモダイマーであり、ＮＭＥ７-ＡＢは２つの疑似的同一ドメインからなるモノマーであるので、８ｎＭのＮＭＥ１は、４ｎＭのＮＭＥ７-ＡＢのモル当量である。癌細胞を、抗ＮＭＥ７　Ｂ３抗体の存在または非存在下で培養した。この実験では、浮遊細胞を、付着細胞から分離し、別々に分析した。有意なデータは、浮遊細胞は癌幹細胞であることを示す。図から分かるように、ＮＭＥ７-ＡＢ培地中での増殖は、浮遊物細胞集団中のＳＯＸ２発現を増大させ、抗ＮＭＥ７　Ｂ３抗体は発現が低減し、抗ＮＭＥ７抗体が癌幹細胞の生成を低減させたことを示す。

【図３２】それらの通常の推奨培地、ＲＭＰＩ、成長因子として４ｎＭ（最適値）または８ｎＭのＮＭＥ７-ＡＢのみを含む無血清培地、または成長因子として８ｎＭのＮＭＥ１Ｓ１２０Ｇ二量体のみを含む無血清培地のいずれかで培養したＴ４７Ｄ乳癌細胞中の幹細胞マーカーおよび転移性の成長因子受容体ＭＵＣ１のＰＣＲ測定のグラフを示す。ＮＭＥ１はホモダイマーであり、ＮＭＥ７-ＡＢは２つの疑似的同一ドメインからなるモノマーであるので、８ｎＭのＮＭＥ１は、４ｎＭのＮＭＥ７-ＡＢのモル当量である。癌細胞を、抗ＮＭＥ７　Ｂ３抗体の存在または非存在下で培養した。この実験では、浮遊細胞を、付着細胞から分離し、別々に分析した。有意なデータは、浮遊細胞は癌幹細胞であることを示す。図から分かるように、ＮＭＥ７-ＡＢ培地中での増殖は、浮遊物細胞集団中のＭＵＣ１発現を増大させ、抗ＮＭＥ７　Ｂ３抗体は発現が低減し、抗ＮＭＥ７抗体が癌幹細胞の生成を低減させたことを示す。

【図３３Ａ－Ｂ】免疫機能が低下したｎｕ／ｎｕマウスの癌細胞の尾静脈注入後６日目のＩＶＩＳ写真を示す。図３３Ａは、５００，０００個のＴ４７Ｄ－ｗｔ乳癌細胞を注入したマウスのＩＶＩＳ写真を示す。図３３Ｂは、最少培地中のＮＭＥ７-ＡＢ中で１０日間増殖させたＴ４７Ｄ乳癌細胞の１０，０００個を注入したマウスのＩＶＩＳ写真を示す。浮遊細胞を集めた。これらの浮遊細胞を、本明細書では、癌幹細胞、ＣＳＣと呼ぶ。図から分かるように、野生型癌細胞を注入されたマウスは、転移の徴候を示さない。しかし、５０倍少ない細胞であるが、癌幹細胞を注入したマウスは、注入した癌細胞が明確に転移性であることを示す。

【図３４Ａ－Ｄ】免疫機能が低下したｎｕ／ｎｕマウスの癌細胞の尾静脈注入後１０日目のＩＶＩＳ写真を示す。図３４Ａは、５００，０００個のＴ４７Ｄ－ｗｔ乳癌細胞を注入したマウスのＩＶＩＳ写真を示す。図３４Ｂは、１０，０００個のＴ４７Ｄ－ＣＳＣ（癌幹細胞）を注入したマウスのＩＶＩＳ写真を示す。図３４Ｃは、１０，０００個のＴ４７Ｄ－ＣＳＣ（癌幹細胞）を注入し、７日目に抗ＮＭＥ７抗体を注入したマウスのＩＶＩＳ写真を示す。図３４Ｄは、放出光子のＩＶＩＳ測定の手書きの記録を示す。図から分かるように、治療のために選択されたマウスは、同等のＴ４７Ｄ－ＣＳＣマウスよりも転移性が高い。第１の抗体の注入の効力は、６日目の遊離ＮＭＥ７-ＡＢの注入により遮断された可能性がある。５００，０００個のＴ４７Ｄ－ｗｔ細胞を注入された対照マウスは、バックグラウンドまたは生存癌細胞であり得る幾分弱い光子放出を示す。

【図３５Ａ－Ｃ】免疫機能が低下したｎｕ／ｎｕマウスの癌細胞の尾静脈注入後１２日目のＩＶＩＳ写真を示す。図３５Ａは、５００，０００個のＴ４７Ｄ－ｗｔ乳癌細胞を注入したマウスのＩＶＩＳ写真を示す。図３５Ｂは、１０，０００個のＴ４７Ｄ－ＣＳＣ（癌幹細胞）を注入し、抗ＮＭＥ７抗体で治療されず、ＩＶＩＳ写真の取得前に、過剰腫瘍量により死亡したマウスを示す。図３５Ｃは、１０，０００個のＴ４７Ｄ－ＣＳＣ（癌幹細胞）を注入し、７日目と１０日目に抗ＮＭＥ７抗体を注入したマウスのＩＶＩＳ写真を示す。図から分かるように、抗ＮＭＥ７抗体で治療したマウスは、癌転移を消し去っている。５００，０００個のＴ４７Ｄ－ｗｔ細胞を注入された対照マウスは、より少ない放出を示し、より少ない癌細胞を示しているか、またはバックグラウンドであり得る。

【図３６Ａ－Ｂ】免疫機能が低下したｎｕ／ｎｕマウスの癌細胞の尾静脈注入後１４日目

のＩＶＩＳ写真を示す。図３６Ａは、５００，０００個のＴ４７Ｄ－ｗｔ乳癌細胞を注入したマウスのＩＶＩＳ写真を示す。図３６Ｂは、１０，０００個のＴ４７Ｄ－ＣＳＣ（癌幹細胞）を注入し、７日目、１０日目、および１２日目に抗ＮＭＥ７抗体を注入したマウスのＩＶＩＳ写真を示す。図から分かるように、抗ＮＭＥ７抗体で治療したマウスは、癌転移をほぼ完全に含まない。５００，０００個のＴ４７Ｄ－ｗｔ細胞を注入された対照マウスは、光子の放出を示さない。

【図３７Ａ－Ｖ】免疫機能が低下したｎｕ／ｎｕマウスの癌細胞の尾静脈注入後６～２６日目のＩＶＩＳ写真の経時変化を示す。図３７Ａ、３７Ｃ、３７Ｅ、３７Ｇ、３７Ｉ、３７Ｋ、３７Ｍおよび３７Ｏは、０日目に、５００，０００個のＴ４７Ｄ－ｗｔ細胞を尾静脈に注入したマウスのＩＶＩＳ写真を示す。図３７Ｂ、３７Ｄ、３７Ｆ、３７Ｈ、３７Ｊ、３７Ｌ、３７Ｎおよび３７Ｐは、０日目に、１０，０００個のＴ４７Ｄ癌幹細胞を尾静脈に注入し、これに、７日目～１７日目に抗ＮＭＥ７抗体を投与し、そこで治療を中断し、その後、２１日目に再開したマウスのＩＶＩＳ写真を示す。図３７Ｑ、３７Ｒ、３７Ｓ、３７Ｔ、および３７Ｕは、抗ＮＭＥ７抗体治療が中断された１７日目～、２６日目までの抗体治療が再開された２１日目の、治療マウスの拡大ＩＶＩＳ写真を示す。図３７Ｖは、ＩＶＩＳ測定値のスケールバーを示す。この経時変化から分かるように、ＮＭＥ７中で増殖された癌細胞は、容易に転移し、このような転移は、ＮＭＥ７に結合する抗体での治療により、効果的に治療、予防または回復され得る。

【図３８Ａ－Ｃ】免疫機能が低下したｎｕ／ｎｕマウスの５００，０００個のＴ４７Ｄ野生型乳癌細胞または１０，０００個のＴ４７Ｄ癌幹細胞の尾静脈注入後６～１９日目のＩＶＩＳ写真の経時変化を示す。図３８Ａは、尾静脈（ｉ．ｖ．）に注入されたマウスを示す。図３８Ｂは、腹腔内（ｉ．ｐ．）に注入されたマウスを示す。図３８Ｃは、皮下（ｓ．ｃ．）に注入されたマウスを示す。

【図３９Ａ－Ｃ】Ｂ３ペプチドに結合する抗ＮＭＥ７抗体で染色したヒト肺組織検体を示す。この図は、正常組織でのＮＭＥ７発現の欠如、腫瘍悪性度に伴うＮＭＥ７の増大する発現および転移の増加を示す。

【図４０Ａ－Ｃ】Ｂ３ペプチドに結合する抗ＮＭＥ７抗体で染色したヒト小腸組織検体を示す。この図は、正常組織でのＮＭＥ７発現の欠如、腫瘍悪性度に伴うＮＭＥ７の増大する発現および転移の増加を示す。

【図４１Ａ－Ｄ】Ｂ３ペプチドに結合する抗ＮＭＥ７抗体で染色したヒト結腸組織検体を示す。この図は、正常組織でのＮＭＥ７発現の欠如、腫瘍悪性度に伴うＮＭＥ７の増大する発現および転移の増加を示す。

【図４２Ａ－Ｆ】１０，０００個のルシフェラーゼ陽性Ｔ４７Ｄ転移性乳癌幹細胞を尾静脈に注入され、抗ＮＭＥ７$_{ＡＢ}$抗体４Ａ３（８Ｆ９Ａ４Ａ３としても知られる）で治療された、それぞれ体重約２０ｇの雌ｎｕ／ｎｕマウスの写真を示す。癌細胞を画像化するために、ルシフェラーゼ基質のルシフェリンが、ＩＶＩＳ測定器中で撮影の１０分前に腹腔内注入される。図４２Ａ～４２Ｃは、下向きの動物のＩＶＩＳ写真を示す。図４２Ｄ～４２Ｆは、上向きの動物のＩＶＩＳ写真を示す。図４２Ａおよび４２Ｄは、リン酸緩衝食塩水を注入された対照動物を示す。図４２Ｂおよび４２Ｅは、動物が転移性癌細胞の注入の２４時間前に抗ＮＭＥ７$_{ＡＢ}$抗体４Ａ３を注入され、その後、ほぼ１日おきに、２２日間にわたり合計１２回の抗体注入をされた、予防モデルを示す。図４２Ｃおよび４２Ｆは、動物が転移性癌細胞の注入の２４時間後に抗ＮＭＥ７$_{ＡＢ}$抗体４Ａ３を注入され、その後、ほぼ１日おきに、２０日間にわたり合計１１回の抗体注入をされた、回復モデルを示す。

【図４３Ａ－Ｆ】１０，０００個のルシフェラーゼ陽性Ｔ４７Ｄ転移性乳癌幹細胞を尾静脈に注入され、抗ＮＭＥ７$_{ＡＢ}$抗体５Ａ１（８Ｆ９Ａ５Ａ１としても知られる）、または５Ｄ４（５Ｆ３Ａ５Ｄ４としても知られる）で治療された、それぞれ体重約２０ｇの雌ｎｕ／ｎｕマウスの写真を示す。癌細胞を画像化するために、ルシフェラーゼ基質のルシフェリンが、ＩＶＩＳ測定器中で撮影の１０分前に腹腔内注入される。図４３Ａ～４３Ｃは、下向きの動物のＩＶＩＳ写真を示す。図４３Ｄ～４３Ｆは、上向きの動物のＩＶＩＳ写真を示す。図４３Ａおよび４３Ｄは、リン酸緩衝食塩水を注入された対照動物を示す。図

４３Ｂおよび４３Ｅ、４３Ｃおよび４３Ｆは、動物が転移性癌細胞の注入の２４時間前に抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体を注入され、その後、ほぼ１日おきに、２２日間にわたり合計１２回の抗体注入をされた、予防モデルを示す。画像を、２７日目に取得した。

【図４４Ａ－Ｄ】０日目に、３２ｎＭの最終濃度にＮＭＥ７$_{AB}$と混合された１０，０００個のルシフェラーゼ陽性Ｔ４７Ｄ転移性乳癌幹細胞を尾静脈に注入された雌ｎｕ／ｎｕマウスの写真を示す。１日目および２日目に、動物の尾静脈にさらに３２ｎＭのＮＭＥ７$_{AB}$を注入し、これは転移の増加を示した。これは、既発症転移の回復を実証するための系である。７日目に、動物を、個別の抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体：８Ｆ９Ａ５Ａ１、８Ｆ９Ａ４Ａ３、または５Ｆ３Ａ５Ｄ４で治療した。図４４Ａは、リン酸緩衝食塩水を注入された対照動物を示す。図４４Ｂは、抗ＮＭＥ７$_{AB}$モノクローナル抗体８Ｆ９Ａ５Ａ１（５Ａ１としても知られる）で治療した動物を示す。図４４Ｃは、抗ＮＭＥ７$_{AB}$モノクローナル抗体８Ｆ９Ａ４Ａ３（４Ａ３としても知られる）で治療した動物を示す。図４４Ｄは、抗ＮＭＥ７$_{AB}$モノクローナル抗体５Ｆ３Ａ５Ｄ４（５Ｄ４としても知られる）で治療した動物を示す。緑矢印は、示した期間にわたる抵抗体投与量（５～７ｍｇ／ｋｇ）を示し、赤矢印は、高投与量（１５ｍｇ／ｋｇ）を示す。図から分かるように、抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体で治療した動物は、抗体で治療される予定の群中の多くの動物が治療前により多くの転移を有している場合でも、対照動物より少ない転移を有する。抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体のより高い濃度は、低い濃度より効果的である。例えば１１日目～１７日目の間、動物を高用量で治療し、治療された動物のほとんどは、約１７日目までに転移を排除した。しかし、１種の低用量の抗体は、転移再発を生じた。動物は、３２日目までに高用量治療に再度応答した。

【図４５Ａ－Ｂ】０日目に、３２ｎＭの最終濃度にＮＭＥ７$_{AB}$と混合された後、マトリゲルと１：１　ｖｏｌ：ｖｏｌで混合された、１０，０００個のルシフェラーゼ陽性Ｔ４７Ｄ転移性乳癌幹細胞を右脇腹に皮下注入された雌ｎｕ／ｎｕマウスの写真を示す。腫瘍生着を、０日目～６日目に進行させた。動物をその後、抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体の尾静脈注入によりｉ．ｖ．治療した。対照動物にＰＢＳを注入した。図４５Ａは、対照動物のＩＶＩＳ写真を示す。図４５Ｂは、抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体５Ａ１、４Ａ３および５Ｄ４の合計濃度１５ｍｇ／ｋｇのカクテルを尾静脈に注入した動物のＩＶＩＳ写真を示す。抗体またはＰＢＳを、７日目～１８日目の間に４回投与した。図から分かるように、抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体で治療したマウスは、対照群より少ない転移を示す。治療群中で、５匹の動物中の２匹が、対照群中の腫瘍より大きい原発性腫瘍を有する。これは、おそらく、抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体が癌細胞の拡散を妨げ、そのため、それらは原発腫瘍中に濃縮されて残ったためと思われる。この実験で、ＰＣＲ分析は、ＮＭＥ７$_{AB}$を含む培養物中で１１日後、Ｔ４７Ｄ乳癌細胞が、ＣＸＣＲ４を１０９倍、ＯＣＴ４を２倍、ＮＡＮＯＧを３．５倍およびＭＵＣ１を２．７倍、上方制御させたことを示した。

【図４６Ａ－Ｑ】０日目に、３２ｎＭの最終濃度にＮＭＥ７$_{AB}$と混合された後、マトリゲルと１：１　ｖｏｌ：ｖｏｌで混合された、１０，０００個のルシフェラーゼ陽性Ｔ４７Ｄ転移性乳癌幹細胞を右脇腹に皮下注入された雌ｎｕ／ｎｕマウスの写真を示す。腫瘍生着を、０日目～６日目に進行させた。動物をその後、抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体の尾静脈注入によりｉ．ｖ．治療した。対照動物にＰＢＳを注入した。３８日目に、動物を　　殺し、肝臓を採取した後、ＩＶＩＳで分析して肝臓に転移した癌細胞を検出した。図４６Ａおよび４６Ｂは、ＰＢＳのみを注入した対照動物の全身ＩＶＩＳ写真を示す。図４６Ｃおよび４６Ｄは、抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体５Ａ１を注入した対照動物の全身ＩＶＩＳ写真を示す。図４６Ｅおよび４６Ｆは、抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体４Ａ３を注入した対照動物の全身ＩＶＩＳ写真を示す。図４６Ｇおよび４６Ｈは、抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体５Ｄ４を注入した対照動物の全身ＩＶＩＳ写真を示す。図４６Ａ、４６Ｃ、４６Ｅ、および４６Ｇは、治療前７日目に取得したＩＶＩＳ写真である。図４６Ｂ、４６Ｄ、４６Ｆ、および４６Ｈは、抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体治療またはモック治療後３１日目に取得したＩＶＩＳ写真である。図から分かるように、ＰＢＳ対照群中の動物は、全身ＩＶＩＳ写真で転移を示し（青色ドット）、一方、抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体で治療した動物は、転移を示さない。図４６Ｉ～４６Ｐは、　　殺後の動

物から採取した肝臓および肺の写真およびＩＶＩＳ写真を示す。図４６Ｉ、４６Ｋ、４６Ｍ、および４６Ｏは、通常の写真である。図４６Ｊ、４６Ｌ、４６Ｎ、および４６Ｐは、ＩＶＩＳ写真であり、そこに転移した癌細胞を明らかにする。図から分かるように、抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体は肝臓への転移を大きく抑制した。肝臓は、乳癌転移の原発性部位である。図４６Ｑは、対照動物とそれに対する治療動物から採取された肝臓において、放出され、ＩＶＩＳ測定器によりカウントされた測定光子の棒グラフである。

【図４７Ａ－Ｆ】種々の癌細胞株がＮＭＥ７$_{AB}$の存在を検出するために染色される免疫蛍光実験の写真を示す。図４７Ａは、種々の濃度の抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体５Ｄ４で染色したＴ４７Ｄ乳癌細胞を示す。図４７Ｂは、種々の濃度の抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体５Ｄ４で染色したＺＲ－７５－１乳癌細胞（１５００ｓとしても知られる）を示す。図４７Ｃは、種々の濃度の抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体５Ｄ４で染色したＨ１９７５非小細胞肺癌細胞を示す。図４７Ｄは、種々の濃度の抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体５Ｄ４で染色したＨ２９２非小細胞肺癌細胞を示す。図４７Ｅは、種々の濃度の抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体５Ｄ４で染色したＨＰＡＦＩＩ膵臓癌細胞を示す。図４７Ｆは、種々の濃度の抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体５Ｄ４で染色したＤＵ１４５前立腺癌細胞を示す。図から分かるように、我々が試験した全ての癌細胞株は、ＮＭＥ７$_{AB}$に対する強力な膜性染色を示す。これらの実験で使用したモノクローナル抗体は、５Ｄ４であった。並行して、ＮＭＥ７$_{AB}$抗体５Ａ１および４Ａ３を使って同じ細胞株を染色し、同じ結果を得た。

【図４８Ａ－Ｉ】種々のヒト肺癌細胞株がＮＭＥ７$_{AB}$の存在を検出するために染色される免疫蛍光実験の写真を示す。図４８Ａ～４８Ｃは、種々の濃度の抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体５Ｄ４で染色した、腺癌であるＨ１９７５非小細胞肺癌細胞を示す。図４８Ａは、ＤＡＰＩおよび抗ＮＭＥ７$_{AB}$染色のオーバーレイである。図４８Ｂは、抗ＮＭＥ７$_{AB}$染色のみを示す。図４８Ｃは、ＤＡＰＩおよび抗ＮＭＥ７$_{AB}$染色のオーバーレイの拡大図である。図４８Ｄ～４８Ｆは、種々の濃度の抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体５Ｄ４で染色した、肺粘表皮癌であるＨ２９２非小細胞肺癌細胞を示す。図４８Ｄは、ＤＡＰＩおよび抗ＮＭＥ７$_{AB}$染色のオーバーレイである。図４８Ｅは、抗ＮＭＥ７$_{AB}$染色のみを示す。図４８Ｆは、ＤＡＰＩおよび抗ＮＭＥ７$_{AB}$染色のオーバーレイの拡大図である。図４８Ｇ～４８Ｉは、種々の濃度の抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体５Ｄ４で染色した、転移性気管支肺胞上皮癌であるＨ３５８非小細胞肺癌細胞を示す。図４８Ｇは、ＤＡＰＩおよび抗ＮＭＥ７$_{AB}$染色のオーバーレイである。図４８Ｈは、抗ＮＭＥ７$_{AB}$染色のみを示す。図４８Ｉは、ＤＡＰＩおよび抗ＮＭＥ７$_{AB}$染色のオーバーレイの拡大図である。

【図４９Ａ－Ｉ】ＮＭＥ７$_{AB}$中で培養の前後での癌細胞株：乳癌Ｔ４７Ｄ、肺Ｈ１９７５、肺Ｈ３５８および膵臓ＨＰＡＦＩＩのＰＣＲグラフを示す。図４９Ａは、測定された乳癌転移マーカーＣＸＣＲ４である。図４９Ｂは、測定された幹細胞マーカーＯＣＴ４である。図４９Ｃは、測定された転移マーカーＡＬＤＨ１である。図４９Ｄは、測定された幹細胞マーカーＳＯＸ２である。図４９Ｅは、測定された幹細胞マーカーＮＡＮＯＧである。図４９Ｆは、測定された転移マーカーＣＤＨ１（Ｅ－カドヘリンとしても知られる）である。図４９Ｇは、測定された転移マーカーＣＤ１３３である。図４９Ｈは、測定された幹細胞マーカーＺＥＢ２である。図４９Ｉは、測定された幹、癌および転移マーカーＭＵＣ１である。浮遊細胞（腫瘍スフェアとしても知られる）は、独立に足場を増殖できるようになり、付着細胞より増加される転移マーカーを示す。癌幹細胞を注入された動物は、ＮＭＥ７$_{AB}$増殖浮遊細胞を注入された動物である。図から分かるように、転移マーカー、幹細胞マーカー、または上皮間葉転換（ＥＭＴ）のマーカーは、ＮＭＥ７$_{AB}$中の培養後に増大しており、より高い転移性状態への転換を示している。

【図５０Ａ－Ｄ】ＮＭＥ７$_{AB}$を含む培養物中で１０日後、ＮＣＩ－Ｈ３５８親細胞またはＮＣＩ－Ｈ３５８細胞であった、１０，０００個の癌細胞を尾静脈に注入したＮＳＧマウスのＩＶＩＳ写真を示す。図５０Ａおよび５０Ｃは、ＮＭＥ７ＡＢ中で１０日間増殖されたＮＣＩ－Ｈ３５８肺癌細胞を注入されたマウスのＩＶＩＳ写真を示す。図５０Ｂおよび５０Ｄは、親ＮＣＩ－Ｈ３５８細胞を注入されたマウスのＩＶＩＳ写真を示す。図５０Ａおよび５０Ｂは、下向きで画像取得されるマウスのＩＶＩＳ写真を示す。図５０Ｃおよ

び５０Ｄは、上向きで画像取得されるマウスのＩＶＩＳ写真を示す。図から分かるように、ＮＭＥ７$_{AB}$増殖細胞は、転移能を大きく高めた。
【図５１】二量体ＮＭ２３－Ｈ１（ＮＭＥ１としても知られる）、またはＮＭＥ７$_{AB}$中での培養における２または３継代の前後のＭＵＣ１陰性前立腺癌株ＰＣ３のＰＣＲグラフを示す。グラフは、幹細胞、癌細胞マーカーならびに転移マーカーの倍数差異を示す。図から分かるように、ＮＭＥ１またはＮＭＥ７ＡＢ中の反復培養は、幹、癌および転移マーカーの上方制御を誘導するが、また、ＭＵＣ１の発現を５～８倍上方制御する。
【発明を実施するための形態】
【００４０】
定義
本出願では、「ａ」および「ａｎ」は、単一および複数の目的物の両方を指すために使用される。
【００４１】
本明細書で使用される場合、「約（ａｂｏｕｔ）」、または「本質的に（ｓｕｂｓｔａｎｔｉａｌｌｙ）」は一般的に、正確な数字に限定されることからの余地を与える。例えば、ポリペプチド配列の長さの内容で使用される場合、「約」、または「本質的に」は、ポリペプチドがアミノ酸の記述された数に限定されないことを示す。Ｎ末端またはＣ末端から付加または除去された少数のアミノ酸は、その結合活性などの機能的活性が存在する限り、含まれ得る。
【００４２】
本明細書で使用される場合、１種または複数のさらなる治療薬との「組み合わせた」投与は、任意の順による同時の（協力的）投与および連続した投与を含む。
【００４３】
本明細書で使用される場合、「アミノ酸」および「複数アミノ酸」は全て、天然起源のＬ－α－アミノ酸を指す。この定義は、ノルロイシン、オルニチンおよびホモシステインを含むことを意図する。
【００４４】
本明細書で使用される場合、一般に、用語「アミノ酸配列バリアント」は、参照（例えば、天然配列）ポリペプチドと比較して、それらのアミノ酸配列に、いくつかの差異を有する分子を指す。アミノ酸変化は、天然アミノ酸配列における、置換、挿入、欠失、またはこのような変化の任意の所望の組み合わせであり得る。
【００４５】
置換バリアントは、天然配列における少なくとも１個のアミノ酸残基が除去され、同じ位置にその代わりに挿入された異なるアミノ酸を有するものである。置換は、分子中の１個のみのアミノ酸が置換される単一置換であってもよく、または、その同じ分子で、２個以上のアミノ酸が置換される複数置換であってもよい。
【００４６】
配列内のアミノ酸の置換は、そのアミノ酸が属するクラスの他のメンバーから選択され得る。例えば、非極性の（疎水性）アミノ酸は、アラニン、ロイシン、イソロイシン、バリン、プロリン、フェニルアラニン、トリプトファンおよびメチオニンを含む。極性が中性のアミノ酸は、グリシン、セリン、スレオニン、システイン、チロシン、アスパラギンおよびグルタミンを含む。正に帯電した（塩基性）アミノ酸は、アルギニン、リジンおよびヒスチジンを含む。負に帯電した（酸性）アミノ酸は、アスパラギン酸とグルタミン酸を含む。同じまたは類似の生物活性を示すタンパク質またはフラグメントまたはそれらの誘導体、および翻訳中にまたは翻訳後に、例えば、グリコシル化、タンパク質切断、抗体分子または他の細胞リガンドへの結合などによって、異なって修飾される誘導体もまた、本発明の範囲内に含まれる。
【００４７】
挿入バリアントは、天然アミノ酸配列中の特定の位置であるアミノ酸に直接隣接して挿入された１個または複数のアミノ酸を有するものである。あるアミノ酸に直接隣接して、

とは、そのアミノ酸のα－カルボキシまたはα－アミノ官能基のいずれかに接続されることを意味する。

【００４８】

欠失バリアントは、天然アミノ酸配列中の１個または複数のアミノ酸が除去されたものである。通常、欠失バリアントは、分子の特定の領域で、１個または２個のアミノ酸欠失を有する。

【００４９】

本明細書で使用される場合、「フラグメント」または「機能的な誘導体」は、本発明のポリペプチドの生物学的に活性なアミノ酸配列バリアントおよびフラグメントを指し、ならびに、有機的な誘導体化剤との反応によって得られる誘導体、翻訳後修飾、非タンパク質のポリマーを含む誘導体、およびイムノアドヘシンを含む、共有結合性修飾を指す。

【００５０】

本明細書で使用される場合、「担体」は、薬学的に許容される担体、賦形剤、または安定剤を含み、それらは使用される投与量と濃度で、それに曝露された細胞または哺乳動物に無毒である。多くの場合、薬学的に許容可能な担体は、ｐＨ緩衝水溶液である。薬学的に許容可能な担体の例としては、限定されないが、リン酸塩、クエン酸および他の有機酸などの緩衝液；アスコルビン酸を含む酸化防止剤；低分子量（約１０個未満の残基）ポリペプチド；血清、アルブミン、ゼラチンまたは免疫グロブリンなどのタンパク質；ポリビニルピロリドンなどの親水性重合体；グリシン、グルタミン、アスパラギン、アルギニン、またはリジンなどのアミノ酸；単糖類、二糖類、およびブドウ糖、マンノースまたはデキストリンを含む他の炭水化物；ＥＤＴＡなどのキレート剤；マンニトールまたはソルビトールなどの糖アルコール；ナトリウムなどの塩形成対イオン；および／またはＴＷＥＥＮ（登録商標）、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）およびＰＬＵＲＯＮＩＣＳ（登録商標）などの非イオン性界面活性剤が挙げられる。

【００５１】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容可能な担体および／または希釈剤」は、いずれかのおよび全ての溶剤、分散媒体、コーティング、抗菌および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤などを含む。医薬活性物質のためのこのような媒体および薬剤の使用は、当該技術分野において既知である。いずれかの従来の媒体または薬剤が活性成分と不適合である場合を除いて、治療組成物中でのこれらの使用が意図される。補足的活性成分もまた、組成物に組み入れることができる。

【００５２】

投与のしやすさおよび投与量の均一性のために、投与単位剤形で非経口組成物を製剤化することは特に有利である。本明細書で使用する場合、投与単位剤形は、治療すべき対象にとって単位投与量として適している物理的に別個の単位を指し、各単位が、必要な医薬担体に組み込まれた所望の治療効果を生み出すように計算された、所定の量の活性物質を含有する。本発明の投与単位剤形のための仕様は、（ａ）活性物質の特有の特性および達成されるべき特定の治療効果、および（ｂ）身体の健康が害されている病的状態がある生体における疾患の治療用の活性物質などの調剤技術分野での固有の制限、によって規定され、またそれに直接依存する。

【００５３】

主要な活性成分は、投与単位剤形での適切な薬学的に許容可能な担体と共に、有効な量で、便利で効果的な投与のために調剤される。単位剤形は、例えば、０．５μｇ～約２０００ｍｇの範囲の量の主要な活性成分を含む。割合で表すと、活性化合物は通常、担体中に約０．５μｇ／ｍｌ～で存在する。補足的有効成分を含む組成の場合、投与量は、成分の投与の常用量および方法を参照することによって決定される。

【００５４】

本明細書で使用される場合、「ベクター」「ポリヌクレオチドベクター」「構築物」および「ポリヌクレオチド構築物」は、同じ意味で使用される。本発明のポリヌクレオチドベクターは、いくつかの形態のいずれかであってよく、これらは、限定されないが、ＲＮ

Ａ、ＤＮＡ、レトロウィルスコート中にカプセル化されたＲＮＡ、アデノウィルスコートでカプセル化されたＤＮＡ、別のウィルスまたはウィルス様形態（単純疱疹など、およびポリアミドなどのアデノ構造）で包まれたＤＮＡを含む。

【００５５】

本明細書で使用される場合、「宿主細胞」は、本発明のベクターのレシピエントであり得るまたはレシピエントであった、個々の細胞または細胞培養物を含む。宿主細胞は、単一の宿主細胞の子孫を含み、子孫は、天然によるか、偶発的か、計画的変異および／または変化により、オリジナルの親細胞に対し必ずしも、完全に同一である（形態学的に、または全ＤＮＡ相補体において）必要はない。

【００５６】

本明細書で使用される場合、「対象」は、脊椎動物、好ましくは哺乳動物、より好ましくはヒトである。

【００５７】

本明細書で使用される場合、治療目的のための「哺乳動物」は、哺乳動物に分類される任意の動物を指し、ヒト、家畜、および動物園動物、スポーツ動物またはペット動物、犬、猫、牛、馬、羊、ブタなどを含む。好ましくは、哺乳動物はヒトである。

【００５８】

本明細書で使用される場合、「治療」は、有益なまたは所望の臨床の結果を得るための手法である。本発明の目的のために、有益なまたは所望の臨床の結果は、限定されないが、検出可能または検出不能に関わらず、症状の緩和、疾患の程度の減少、疾患の安定した（すなわち、悪化しない）状態、疾患進行の遅延または緩徐化、疾患状態の改善、または緩和、および寛解（部分的でも、または全体的でも）を含む。「治療」はまた、治療を受けない場合に予測される生存と比較して生存を延長することを意味し得る。「治療」は、治療処置および予防または防止処置の両方を指す。治療を必要とするヒトは、障害を既に罹患しているヒト、ならびに障害が予防されるべきヒトを含む。疾患を「緩和する」ことは、疾病状態の程度および／または望ましくない臨床症状が、減少すること、および／または、治療のない状況と比較して、進行の経時変化が遅くなるか延長されることを意味する。

【００５９】

本明細書で使用される場合、「Ａ１」ペプチド、「Ａ２」ペプチド、「Ｂ１」ペプチド、「Ｂ２」ペプチドおよび「Ｂ３」ペプチドは、ヒトＮＭＥ７$_{AB}$に結合するが、ヒトＮＭＥ１には結合しない（または著しく弱くしか結合しない）ペプチドを指す。これらの抗体を生成するために使用されるペプチドは、ＮＭＥ７$_{AB}$およびＮＭＥ７－Ｘ１の両方に共通で、下記のように定められる。

Ａ１は、ＮＭＥ７Ａペプチド１（Ａドメイン）である：ＭＬＳＲＫＥＡＬＤＦＨＶＤＨＱＳ（配列番号１４１）

Ａ２は、ＮＭＥ７Ａペプチド２（Ａドメイン）である：ＳＧＶＡＲＴＤＡＳＥＳ（配列番号１４２）

Ｂ１は、ＮＭＥ７Ｂペプチド１（Ｂドメイン）である：ＤＡＧＦＥＩＳＡＭＱＭＦＮＭＤＲＶＮＶＥ（配列番号１４３）

Ｂ２は、ＮＭＥ７Ｂペプチド２（Ｂドメイン）である：ＥＶＹＫＧＶＶＴＥＹＨＤＭＶＴＥ（配列番号１４４）

Ｂ３は、ＮＭＥ７Ｂペプチド３（Ｂドメイン）である：ＡＩＦＧＫＴＫＩＱＮＡＶＨＣＴＤＬＰＥＤＧＬＬＥＶＱＹＦＦ（配列番号１４５）

さらに、明確にするために、ＮＭＥ７Ａ（大文字「Ａ」を有する）は、ＮＭＥ７のサブユニットＡ部分を指す。ＮＭＥ７ａ（小文字「ａ」を有する）は、本願で別記される完全長ＮＭＥ７を指す。および、ＮＭＥ７Ｂ（大文字「Ｂ」を有する）は、ＮＭＥ７のサブユニットＢ部分を指す。ＮＭＥ７ｂ（小文字「ｂ」を有する）は、ＤＭ１０領域が部分的に欠けている、ＮＭＥ７種を指し、これは本願で別記される。

【００６０】

本明細書で使用される場合、用語「抗体様」は、それが抗体の部分を含んでいるが、天然で自然に生じる抗体ではない抗体の部分を含むように操作され得る分子を意味する。例としては、限定されないが、ＣＡＲ（キメラ抗原受容体）Ｔ細胞技術およびＹｌａｎｔｈｉａ（登録商標）技術を含む。ＣＡＲ技術は、身体の免疫系が特定の標的タンパク質、または細胞を攻撃するように向けられるように、Ｔ細胞の一部に融合された抗体エピトープを使用する。Ｙｌａｎｔｈｉａ（登録商標）技術は、標的タンパク質由来のペプチドエピトープに結合するようにスクリーニングされる、合成ヒトｆａｂのコレクションである「抗体様」ライブラリーからなる。選択されたＦａｂ領域は次に、それらが抗体に似るように、スキャホールドまたはフレームワーク中に操作され得る。

【００６１】

本明細書で使用される場合、「ＮＭＥファミリータンパク質を抑制するための薬剤の有効量」は、ＮＭＥファミリータンパク質とその同族受容体の間の活性化相互作用を妨げる際の薬剤の有効量を指す。

【００６２】

本明細書で使用される場合、「ＮＭＥ由来フラグメント」は、ＮＭＥのフラグメントまたはＮＭＥのフラグメントであるペプチド配列に高度に相同であるペプチド配列を指す。

【００６３】

本明細書で使用される場合、「ＭＵＣ１＊」細胞外ドメインは主として、ＰＳＭＧＦＲ配列（ＧＴＩＮＶＨＤＶＥＴＱＦＮＱＹＫＴＥＡＡＳＲＹＮＬＴＩＳＤＶＳＶＳＤＶＰＦＰＦＳＡＱＳＧＡ（配列番号６））により定義される。ＭＵＣ１切断の正確な部位はそれを切り取る酵素に依存し、その切断酵素が細胞型、組織タイプまたは細胞の進化での時間に依存して変化するので、ＭＵＣ１＊細胞外ドメインの正確な配列は、Ｎ末端で変わり得る。

【００６４】

本明細書で使用される場合、用語「ＰＳＭＧＦＲ」は、以下のように定められる、ＭＵＣ１成長因子受容体の一次配列の頭字語である；ＧＴＩＮＶＨＤＶＥＴＱＦＮＱＹＫＴＥＡＡＳＲＹＮＬＴＩＳＤＶＳＶＳＤＶＰＦＰＦＳＡＱＳＧＡ（配列番号６）。この点で、「Ｎ－１０　ＰＳＭＧＦＲ」、もしくは単に「Ｎ－１０」、「Ｎ－１５　ＰＳＭＧＦＲ」もしくは単に「Ｎ－１５」または「Ｎ－２０　ＰＳＭＧＦＲ」もしくは単に「Ｎ－２０」などの「Ｎ－数値」は、ＰＳＭＧＦＲのＮ末端で欠失されたアミノ酸残基の数を指す。同様に、「Ｃ－１０　ＰＳＭＧＦＲ」もしくは単に「Ｃ－１０」、「Ｃ－１５　ＰＳＭＧＦＲ」もしくは単に「Ｃ－１５」、または「Ｃ－２０　ＰＳＭＧＦＲ」もしくは単に「Ｃ－２０」などの「Ｃ－数値」は、ＰＳＭＧＦＲのＣ末端で欠失されたアミノ酸残基の数を指す。欠失および付加の混合物も可能である。例えば、Ｎ＋２０／Ｃ－２７は、ＰＳＭＧＦＲのＮ末端で２０個のアミノ酸が付加され、Ｃ末端から２７個のアミノ酸が欠失した、野性型ＭＵＣ１＊のペプチドフラグメントを指す。

【００６５】

本明細書で使用される場合、「ＭＵＣ１＊の細胞外ドメイン」は、タンデムリピートドメインが欠けているＭＵＣ１タンパク質の細胞外の部分を指す。ほとんどの場合、ＭＵＣ１＊は、切断産物であり、そのＭＵＣ１＊部分は、タンデムリピート、膜貫通ドメインおよび細胞質側末端が欠けている短い細胞外ドメインからなる。ＭＵＣ１の切断の正確な位置は知られておらず、それは恐らくそれが２種以上の酵素によって切断できるように見えるからである。ＭＵＣ１＊の細胞外ドメインは、ほとんどのＰＳＭＧＦＲ配列を含むが、追加の１０～２０個のＮ末端アミノ酸を有してもよい。

【００６６】

本明細書で使用される場合、「高い相同性」は、任意の２個のポリペプチド間の指定されたオーバーラップ領域において、少なくとも３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、または９７％の同一性であると考えられる。

【００６７】

本明細書で使用される場合、１－１０と番号付けられた「ＮＭＥファミリータンパク質」、または「ＮＭＥファミリーメンバータンパク質」は、それら全てが、少なくとも１つのＮＤＰＫ（ヌクレオチドニリン酸ナーゼ）ドメインを有するので、一緒にグループ化されたタンパク質である。いくつかの事例では、ＮＤＰＫドメインは、ＡＤＰへのＡＴＰの転換を触媒できるという観点では機能的ではない。ＮＭＥタンパク質は以前には、Ｈ１およびＨ２として番号付けされたＮＭ２３タンパク質として知られていた。最近、１０個ものＮＭＥファミリーが特定された。本明細書では、ＮＭ２３とＮＭＥという用語は、相互交換可能である。本明細書では、用語ＮＭＥ１、ＮＭＥ２、ＮＭＥ５、ＮＭＥ６、ＮＭＥ７、ＮＭＥ８およびＮＭＥ９は、天然タンパク質ならびにＮＭＥバリアントの意味で使用される。いくつかの事例では、これらのバリアントは、より可溶性であり、大腸菌においてよりよく発現し、または天然配列タンパク質より可溶性である。例えば、本明細書で使用されるＮＭＥ７は、バリエーションが、大腸菌中での可溶な、適切に折り畳まれたタンパク質の高収率発現を可能にするので、優れた商用適用可能性を有するＮＭＥ７$_{AB}$などの、天然タンパク質、またはバリアントを意味する場合がある。ＮＭＥ７$_{AB}$は、主としてＮＭＥ７　ＡおよびＢドメインから成るが、天然タンパク質のＮ末端にあるＤＭ１０ドメイン（配列番号３９）のほとんどを欠く。本明細書において言及される場合、「ＮＭＥ１」は、「ＮＭ２３－Ｈ１」と交換可能である。本発明は、ＮＭＥタンパク質の正確な配列により限定されないことも意図される。ＮＭ２３－Ｓ１２０Ｇとも呼ばれる変異体ＮＭＥ１－Ｓ１２０Ｇは、本願の全体にわたって同じ意味で用いられる。Ｓ１２０Ｇ変異体およびＰ９６Ｓ変異体は、二量体形成に対するそれらの指向性のために好ましいが、本明細書においては、ＮＭ２３二量体、ＮＭＥ１二量体または二量体型ＮＭＥ１または二量体型ＮＭ２３と呼ばれる。

【００６８】

ＮＭＥ７は、本明細書において言及される場合、約４２ｋＤａの分子量を有する天然ＮＭＥ７を意味することが意図される。

【００６９】

「ＮＭＥ７のファミリー」は、完全長ＮＭＥ７、ならびに天然起源または人工的に作られた分子量約３０ｋＤａ、３３ｋＤａを有する切断型、または約２５ｋＤａの分子量を有する切断型；ＮＭＥ７ｂ、ＮＭＥ７－Ｘ１、ＮＭＥ７$_{AB}$、または組換えＮＭＥ７タンパク質などの配列番号８２もしくは１４７で表されるＮＭＥ７のＮＭＥ７アミノ酸１～９１であるＤＭ１０リーダー配列（配列番号１６２）の欠失または部分欠失バリアント；またはその配列が効率的な発現を可能にする様に改変され得るバリアントまたは収量、溶解度、または、ＮＭＥ７をより効果的にするまたはより商業的に有望にする他の特性を高めるバリアントも指す。「ＮＭＥ７のファミリー」はまた、「ＮＭＥ７$_{AB}$様」タンパク質を含んでもよく、これは、癌細胞で発現される３０～３３ｋＤａの範囲のタンパク質である。

【００７０】

本明細書で使用される場合、「ナイーブな状態で幹細胞を維持する、またはプライミングされた幹細胞をナイーブな状態へ戻す、薬剤」は、幹細胞を、胚の内部細胞集団の細胞に似ている、ナイーブな状態に、単独でまたは組み合わせて維持する、タンパク質、小分子、または核酸を指す。例としては、限定されないが、ヒトＮＭＥ１二量体、細菌性、真菌性、酵母性、ウィルス性または寄生性ＮＭＥタンパク質であって、ヒトＮＭＥタンパク質、特にＮＭＥ１、ＮＭＥ７、ＮＭＥ７－Ｘ１、ＮＭＥ７$_{AB}$、ＮＭＥ６に対し高い配列同一性を有するもの、２ｉ（Ｓｉｌｖａ　Ｊ　ｅｔ　ａｌ，２００８；Ｈａｎｎａ　ｅｔ　ａｌ，２０１０）、５ｉ（Ｔｈｅｕｎｉｓｓｅｎ　ＴＷ　ｅｔ　ａｌ，２０１４）；ＭＢＤ３、ＣＨＤ４（Ｒａｉｓ　Ｙ１　ｅｔ　ａｌ，２０１３）、ＢＲＤ４またはＪＭＪＤ６（Ｌｉｕ　Ｗ　ｅｔ　ａｌ，２０１３）の発現を抑えるｓｉＲＮＡなどの核酸、が挙げられる。

【００７１】

本明細書で用いられる用語「ＮＭＥ７$_{AB}$」、「ＮＭＥ７ＡＢ」および「ＭＮＥ－ＡＢ」は、同じ意味で用いられる。

【００７２】

本明細書で使用される場合、「多分化能を促進する薬剤」または、「幹様または癌様の状態へ体細胞を戻す薬剤」は、タンパク質、小分子、または核酸を指し、それらは単独でまたは組み合わせて、遺伝子シグネチャーが幹細胞または癌細胞により厳密に似ているものに変わるように、特定の遺伝子の発現を誘導または抑制する。例としては、限定されないが、ＮＭＥ１二量体、ＮＭＥ７、ＮＭＥ７－Ｘ１、ＮＭＥ７$_{AB}$、２ｉ、５ｉ；ＭＢＤ３またはＣＨＤ４またはＢＲＤ４またはＪＭＪＤ６の発現を抑えるｓｉＲＮＡなどの核酸；ヒトＮＭＥ１、ＮＭＥ２、ＮＭＥ５、ＮＭＥ６、ＮＭＥ７、ＮＭＥ８またはＮＭＥ９に高い配列相同性を有し、好ましくはＮＤＰＫドメインを含む領域と高い配列相同性がある微生物ＮＭＥタンパク質が挙げられる。

【００７３】

本明細書で使用される場合、「小分子」と呼ばれる薬剤に関して、それは、５０Ｄａと２０００Ｄａの間、より好ましくは１５０Ｄａと１０００Ｄａの間、さらにより好ましくは２００Ｄａと７５０Ｄａの間の分子量を有する合成化学分子または化学をベースにした分子であり得る。

【００７４】

本明細書で使用される場合、「天然物」と呼ばれている薬剤に関して、当該分子が天然で存在する限り、それは、化学的分子、または生物学的分子であり得る。

【００７５】

本明細書で使用される場合、ＦＧＦ、ＦＧＦ－２またはｂＦＧＦは、繊維芽細胞成長因子を指す（Ｘｕ　ＲＨ　ｅｔ　ａｌ，２００５；Ｘｕ　Ｃ　ｅｔ　ａｌ，２００５）。

【００７６】

本明細書で使用される場合、「Ｒｈｏ関連キナーゼ阻害剤」は、小分子、ペプチドまたはタンパク質であり得る（Ｒａｔｈ　Ｎ，ｅｔ　ａｌ，２０１２）。ＲｈｏキナーゼＲｉ阻害剤は、ここおよび他の箇所で、ＲＯＣｉかＲＯＣＫｉ、またはＲｉと短縮表現される。特定のＲｈｏキナーゼ阻害剤の使用は、例示であると意図され、任意の他のＲｈｏキナーゼ阻害剤で置換できる。

【００７７】

本明細書で使用される場合、用語、「癌幹細胞」、または「腫瘍開始細胞」は、より転移性状態またはより侵襲性の強い癌と関連がある遺伝子のレベルを発現する癌細胞を指す。「癌幹細胞」、または「腫瘍開始細胞」はまた、動物へ移植された場合に、極めて少ない細胞で、腫瘍を生じさせ得る癌細胞を指す。癌幹細胞および腫瘍開始細胞は多くの場合、化学療法薬に抵抗性である。

【００７８】

本明細書で使用される場合、用語「幹／癌」、「癌様」、「幹様」は、細胞が、幹細胞または癌細胞の特性を得ているまたは幹細胞、癌細胞、または癌幹細胞の遺伝子発現特性の重要な要素を共有する状態であることを指す。幹様細胞は、多分化能遺伝子の増加する発現などの、より成熟度の低い状態への誘導を受けている体細胞であり得る。幹様細胞はまた、ある程度の脱分化を受けたか、それらが終末分化に変化できる準安定状態にある細胞を指す。癌様細胞は、足場非依存的に成長できるかまたは動物において腫瘍を生じさせることができるような、まだ完全には特徴づけられていない癌細胞であるが癌細胞の形態と特性を示す癌細胞であり得る。

【００７９】

本明細書で使用される場合、異なる長さの「スペーサー」、または「リンカー」は、ペプチド中どこにでも組込むことができる。スペーサー結合は通常、アミド結合を介するが、他の官能基も可能である。

【００８０】

ＮＭＥ、ＮＭＥ７およびＮＭＥ７のタンパク質ファミリー

本発明者らは、ＮＭＥ７およびＮＭＥ７－Ｘ１が、初期ヒト幹細胞、およびさらにほとんどの癌細胞で高度に発現されることを見出した（図１７、図１８、図１９Ａ～図１９Ｆ、図２２、図２３、図３９、図４０、図４１、図４７、図４８）。図１７は、一連のヒト

幹細胞および癌細胞におけるＮＭＥ７－Ｘ１の発現のＲＴ－ＰＣＲ測定のグラフを示す。図１８は、一連のヒト幹細胞および癌細胞におけるＮＭＥ７、ＮＭＥ７ａ、ＮＭＥ７ｂおよびＮＭＥ７－Ｘ１の発現のＲＴ－ＰＣＲ測定のグラフを示す。ＮＭＥ７ａは完全長ＮＭＥ７であり、ＮＭＥ７ｂはＤＭ１０ドメインのほんの一部分を欠失し、ＮＭＥ７－Ｘ１は、ＤＭ１０ドメインの全ておよび第１のＮＤＰＫ　Ａドメインの Ｎ末端のほんの一部分を欠失している。ＮＭＥ７と標識されたバーは、ＮＭＥ７ａとＮＭＥ７ｂの両方を検出するプライマーが使用されたことを意味する。図１９Ａ～１９Ｆは、ＮＭＥ７由来短鎖ペプチドによる免疫化により生成された抗体を使用して、様々な癌細胞株におけるＮＭＥ７種の発現が検出される、ウエスタンブロットの写真を示す。図１９Ａは、ＮＭＥ７由来ペプチドＡ１に結合する本発明の抗体＃５２を使って検出したウエスタンブロットを示す。図１９Ｂは、ＮＭＥ７由来ペプチドＢ１に結合する本発明の抗体＃５６を使って検出したウエスタンブロットを示す。図１９Ｃは、ＮＭＥ７由来ペプチドＢ３に結合する本発明の抗体＃６１を使って検出したウエスタンブロットを示す。図２２Ａ～２２Ｅは、共免疫沈降実験のウエスタンブロットの写真を示す。Ｔ４７Ｄ乳癌細胞抽出物を、ＭＵＣ１の細胞質側末端に対する抗体、Ａｂ－５、または対照抗体、ＩｇＧと共にインキュベートし、共免疫沈降させた。ゲルを、２種の異なる市販の抗ＮＭＥ７抗体Ｂ９（図２２Ａ）およびＣＦ７（図２２Ｂ）でブロットした。両方のゲルは、約３３ｋＤａと約３０ｋＤａで特有のＮＭＥ７バンドを示す。ゲルを、ストリップし、ＭＵＣ１＊の細胞外ドメインに対する抗体、抗ＰＳＭＧＦＲ（（図２２Ｃ）および（図２２Ｄ））で再検出した。これはＮＭＥ７種およびＭＵＣ１＊が、相互作用することを示す。組換えＮＭＥ７$_{AB}$および組換えＮＭＥ７－Ｘ１を、ともに混合し、ゲル上で展開させ、その後、抗ＮＭＥ７抗体で検出した。乳癌細胞において自然発生し、かつＭＵＣ１＊と相互作用する２種の特有のＮＭＥ７種が、ＮＭＥ７$_{AB}$様種およびＮＭＥ７－Ｘ１（図２２Ｅ）であることを示す。図２３Ａ～２３Ｃは、共免疫沈降実験のウエスタンブロットの写真を示す。ヒト誘導多能性幹細胞、ｉＰＳ７細胞、または胚性幹細胞、ＨＥＳ３細胞抽出物を、ＭＵＣ１の細胞質側末端に対する抗体、Ａｂ－５、または対照抗体、ＩｇＧとインキュベートし、共免疫沈降させた。ゲルを、市販の抗ＮＭＥ７抗体Ｂ９（図２３Ａ）でブロットした。両方の細胞型は、約３３ｋＤａと約３０ｋＤａで特有のＮＭＥ７バンドを示す。ゲルを、ストリップし、ＭＵＣ１＊の細胞外ドメインに対する抗体、抗ＰＳＭＧＦＲ（図２３Ｂ）で再検出した。これは、ＮＭＥ７種およびＭＵＣ１＊が相互作用することを示す。組換えＮＭＥ７-ＡＢおよび組換えＮＭＥ７－Ｘ１を共に混合し、ゲル上で展開させ、その後、抗ＮＭＥ７抗体で検出した。乳癌細胞において自然発生し、かつＭＵＣ１＊と相互作用する２種の特有のＮＭＥ７種が、ＮＭＥ７-ＡＢ様種およびＮＭＥ７－Ｘ１であることを示す（図２３Ｃ）。図３９Ａ～３９Ｃは、Ｂ３ペプチドに結合する抗ＮＭＥ７抗体で染色したヒト肺組織検体を示す。この図は、正常組織でのＮＭＥ７発現の欠如、腫瘍悪性度に伴うＮＭＥ７の増大する発現および転移の増加を示す。図４０Ａ～４０Ｃは、Ｂ３ペプチドに結合する抗ＮＭＥ７抗体で染色したヒト小腸組織検体を示す。この図は、正常組織でのＮＭＥ７発現の欠如、腫瘍悪性度に伴うＮＭＥ７の増大する発現および転移の増加を示す。図４１Ａ～４１Ｄは、Ｂ３ペプチドに結合する抗ＮＭＥ７抗体で染色したヒト結腸組織検体を示す。この図は、正常組織でのＮＭＥ７発現の欠如、腫瘍悪性度に伴うＮＭＥ７の増大する発現および転移の増加を示す。図４７および図４８は、ＮＭＥ７が、様々な癌細胞株により分泌され、それらの癌細胞株の細胞外受容体に結合することを示す免疫蛍光写真を示す。

【００８１】

さらに、本発明者らは、ＮＭ２３－Ｈ１のように、ＮＭＥ７が、幹細胞と癌細胞の両方で、ＭＵＣ１＊成長因子受容体に結合し、二量化させることを実証した。図５は、ＮＭＥ１およびＮＭＥ７　ＡおよびＢドメインの配列アラインメントを示す。

【００８２】

本発明者は、ＮＭＥ７が、非常に初期の胚性幹細胞で発現されるＮＭＥ１（ＮＭ２３－Ｈ１）の原始的な型であることを最近見出した。ＮＭＥ７は、成人の組織で、全く発現されないか、または非常に低レベルで発現される。しかしながら、本発明者らは、ＮＭＥ７

が、癌細胞と組織において高レベルで、および転移性癌細胞および組織でさらに高レベルで発現されることを見出した。ＮＭＥ７の切断された型は、それが細胞外の受容体に結合し、活性化することを可能にする、分泌型であり得る。我々は、完全長ＮＭＥ７、ＭＷ４２ｋＤａ、ならびに、約３３ｋＤａおよび３０ｋＤａのＮＭＥ７種を検出した。３３ｋＤａと３０ｋＤａの種は、癌細胞から分泌される。ウエスタンブロットは、細胞溶解物中で完全長ＮＭＥ７を検出するが、それらの条件培地中で、より小さな３０～３３ｋＤａのＮＭＥ７種を検出する。ＮＭＥ７を認識する抗体、またはＤＭ１０ドメインのみを認識する抗体のいずれかで検出されたウエスタンブロットは、条件培地へ分泌されるより低分子量ＮＭＥ７種がＤＭ１０ドメインを欠いていることを示す。これらのデータは、天然起源のＮＭＥ７種が、それらとほぼ同じ分子量を有するとして、我らが生成した組換えＮＭＥ７$_{AB}$に匹敵するという考えと一致し、両方は分泌され、両方とも細胞内にタンパク質を維持し得るＤＭ１０ドメインの９１個のアミノ酸を欠いている。

【００８３】

我々は、新しいＮＭＥ７アイソフォーム、ＮＭＥ７－Ｘ１、を発見し、さらに、それが幹細胞および癌細胞で過剰発現され、特に前立腺癌で過剰発現されることを見出した（図１７、図１８、図１９、および図２２）。ＮＭＥ７－Ｘ１、分子量約３０ｋＤａ、は、ＮＭＥ７アミノ酸１２５～３７６を含み、一方、我々が生成した組換えＮＭＥ７$_{AB}$、分子量約３３ｋＤａ、はアミノ酸９２～３７６にわたり、したがって、３３個多いＮ末端アミノ酸を含む。ＮＭＥ７ｂは、アミノ酸３７～３７６にわたり、かつＤＭ１０ドメインの３７個のアミノ酸のみが欠け、また前立腺癌で過剰発現される（図１８）。我々は、ヒト組換えＮＭＥ７－Ｘ１を生成し、これが切断産物または選択的アイソフォームである天然起源の「ＮＭＥ７$_{AB}$様」タンパク質と思われる天然起源の約３３ｋＤａのＮＭＥ７種より少し小さい分子量の癌細胞中の分泌３０ｋＤａのＮＭＥ７種であることを示す。

【００８４】

我々は、一連の癌細胞株を試験し、それらがＮＭＥ７$_{AB}$様タンパク質などのＮＭＥ７$_{AB}$、またはＮＭＥ７－Ｘ１などの選択的アイソフォームに類似の、切断され得る低分子量種およびＮＭＥ７をハイレベルで発現することを見出した。

【００８５】

ＮＭ２３－Ｈ１（別名ＮＭＥ１）は二量体でなければならないのに反して、ＮＭＥ７は、ＭＵＣ１＊細胞外ドメインに対し２つの結合領域を有するモノマーである。我々は、ＤＭ１０ドメインを欠く組換えヒトＮＭＥ７を生成し、それをＮＭＥ７$_{AB}$と呼ぶ。サンドイッチＥＬＩＳＡ結合アッセイは、組換えＮＭＥ７$_{AB}$が、ＭＵＣ１＊細胞外ドメインがＰＳＭＧＦＲ配列のほとんどまたは全てを含む２個のＰＳＭＧＦＲペプチドに同時に結合することを示す（図１）。ナノ粒子結合アッセイでは、ＮＭＥ７は、ＭＵＣ１＊細胞外ドメインのＰＳＭＧＦＲ部分に結合でき、それを二量化させることができるとも示された。

【００８６】

ＮＭＥ７を無力化するか、その結合パートナーとの相互作用を遮断するか、その発現を抑制する薬剤は、有力な抗癌治療薬である。このような薬剤は、抗体、小分子、または核酸であり得る。それらは、直接ＮＭＥ７に対し、ＮＭＥ７発現を制御する分子に対し、または癌を促進する型へＮＭＥ７を切断する酵素に対し作用し得る。

【００８７】

我々は、ＮＭ２３－Ｈ１二量体のように、組換えＮＭＥ７$_{AB}$モノマーが、他の成長因子、サイトカイン、または血清の非存在下で、多能性のヒト幹細胞増殖を完全に支援できることを見出した。ＮＭＥ７と、本質的にＰＳＭＧＦＲ配列を含むＭＵＣ１＊細胞外ドメインの間の相互作用を競合的に抑制することは、幹細胞の分化を誘導し、幹細胞増殖を促進および分化を阻害するのはＮＭＥ７とＭＵＣ１＊の相互作用であることを示す。

【００８８】

次に、我々は、さらに、ＮＭＥ７$_{AB}$単独が、ヒト癌細胞増殖を完全に支援できることを示した。ＮＭＥ７$_{AB}$は、通常の癌細胞増殖培地に加えられる場合、癌細胞増殖を刺激し、特にＭＵＣ１－陽性およびＭＵＣ１＊－陽性の癌細胞の増殖を刺激した。ＭＵＣ１＊

とＮＭＥ７の相互作用の抑制は、癌細胞増殖を抑制した。抗ＭＵＣ１＊ＦａｂによるＭＵＣ１＊成長因子受容体の遮断は強力に、癌細胞増殖を抑制した。同様に、ＮＭＥ７に結合する抗体は、癌細胞増殖を抑制した。抗ＮＭＥ７抗体による癌増殖抑制の一例では、ポリクローナル抗体を、アミノ酸１００～３７６の範囲のＮＭＥ７の部分で動物を免疫することから生成した（図１２および図１３）。しかしながら、我々は、ＮＭＥ７$_{AB}$からの、またはＮＭＥ７－Ｘ１からのより短いペプチドで免疫にすることから生成された抗体もまた、癌増殖を抑制することを見出した。特に、それらは、ＭＵＣ１とＭＵＣ１＊－陽性癌の増殖を抑制する。本発明の抗ＮＭＥ７抗体は、原発腫瘍から移動し、転移する腫瘍スフェアを形成できる非付着性「浮遊」細胞の形成を抑制した（図１４、図１６、図２９）。本発明の抗ＮＭＥ７抗体は、現在では転移に特徴的であるとも考えられている、転移および幹細胞マーカーの上方制御を抑制した（図１５、図３０、図３１、図３２）。

【００８９】

ＮＭＥ７は癌転移を引き起こす

本発明者は、ＮＭＥ７$_{AB}$を含む最小培地での癌細胞の培養は、より転移性の状態に形質転換される様々な癌細胞を誘導することをさらに見出した。この誘導された転移性の状態の証拠は、付着細胞増殖から非付着性細胞、別名「浮遊」細胞増殖への変化を含み、特に浮遊細胞で上方制御された特定の転移マーカーの上方制御を伴う。ＮＭＥ７$_{AB}$中での培養の後に上方制御されるこれらの転移マーカーとしては、限定されないが、ＣＸＣＲ４、ＣＨＤ１：別名Ｅ－カドヘリン、ＭＵＣ１、ＡＬＤＨ１、ＣＤ４４、およびＯＣＴ４、ＳＯＸ２、ＮＡＮＯＧ、ＫＬＦ２／４、ＦＯＸａ２、ＴＢＸ３、ＺＥＢ２およびｃ－Ｍｙｃなどの多能性幹細胞マーカーが挙げられる（図２、図３、図２０、図４９、図５１）。ＮＭＥ７$_{AB}$中で培養された癌細胞は、試験動物へ異種移植された場合、９０％を越える、極めて高い生着率を有する。さらに、非常に少ない数の移植癌細胞が、試験動物で腫瘍を形成し、これは、ＮＭＥ７$_{AB}$が転移性癌細胞として知られている、癌幹細胞にそれらを形質転換させたという証拠である。ＮＭＥ７$_{AB}$中で培養し、エストロゲン放出ペレット含有ＮＯＤ／ＳＣＩＤ／ＧＡＭＭＡマウス中へ注入した癌細胞は動物中で、通常の培地中で増殖された親細胞に比べて、少数の細胞から転移した（図３３～図３８）。癌細胞は、ＮＭＥ７切断産物またはＮＭＥ７$_{AB}$と本質的に等価な選択的アイソフォームを作製するので、本明細書で記述された方法は、ＮＭＥ７$_{AB}$の使用に限定されず、他のＮＭＥ７種も同様に機能し得る。例えば、我々は、別のＮＭＥ７アイソフォーム、ＮＭＥ７－Ｘ１、が癌細胞によって発現されることを見出した。それは、Ｘ１アイソフォームが Ｎ末端から３３個のアミノ酸を欠失しているということを除いて、我々の組換えＮＭＥ７$_{AB}$と同一である。ＮＭＥ７－Ｘ１は、ＮＭＥ７$_{AB}$のように機能することが予測される。「ＮＭＥ７$_{AB}$様」タンパク質も、約３３Ｄａ種であるとして癌細胞において検出された。

【００９０】

我々は、本発明者らの前の仕事で、ＮＭＥ７$_{AB}$単独が、ヒト幹細胞を、以前のナイーブな状態へ戻すことができることを示した。本発明者らは、よりナイーブな状態に幹細胞を戻す他の試薬の存在下での癌細胞の培養が、癌細胞をより転移性状態に形質転換させることを見出した。我々は、ＮＭＥ７$_{AB}$（図２）、またはＮＭＥ１二量体（図３）、または「２ｉ」阻害剤（図４）中での癌細胞の培養が、それぞれ、通常の癌細胞を、癌幹細胞「ＣＳＣ」または腫瘍開始細胞「ＴＩＣ」と呼ばれる、転移性癌細胞に形質転換できることを実証した。しかし、ＮＭＥ７$_{AB}$は、癌細胞を、２ｉより良好であったＮＭ２３－Ｈ１としても知られるＮＭＥ１より高い転移性状態に入るように誘導した。

【００９１】

２ｉは、研究者が、ヒト幹細胞をよりナイーブな状態に戻すことを見つけた、２種の生化学的阻害剤に与えられた名前である。２ｉは、ＭＥＫおよびＧＳＫ３ベータ阻害剤、ＰＤ０３２５９０１およびＣＨＩＲ９９０２１であり、これらは、各々約１ｍＭおよび３ｍＭの最終濃度で培地に加えられる。ＮＭＥ７$_{AB}$およびＮＭＥ７－Ｘ１は、より低濃度およびより高濃度の、約１ｎＭ～１６ｎＭの範囲でも十分に機能するが、癌細胞を転移性の細胞へ形質転換させるために、最少培地の別々のバッチに添加される場合には、約４ｎＭ

の最終濃度で用いられる。ヒトまたは細菌性ＮＭＥ１二量体は、４ｎＭ～３２ｎＭの最終濃度で使用され、これらの実験では１６ｎＭで典型的に使用され、ヒトＮＭＥはＳ１２０Ｇ変異を有する。野生型を使用する場合、より低い濃度が必要である。これらの正確な濃度が重要であるとは意図されない。特定の変異はより高濃度で二量体として存在することを許容するが、ＮＭＥ１タンパク質が二量体であることが重要であり、これが起こる濃度の範囲は、低いナノモル範囲にある。同様に、ＮＭＥ７タンパク質の濃度は、変化し得る。$NME7_{AB}$および$NME7-X1$は、モノマーであり、また、癌細胞を転移性の細胞へ形質転換するために使用される濃度は、タンパク質がモノマーとして残ることを可能にする必要がある。

【００９２】

ＮＭＥ７、$NME7_{AB}$、$NME7-X1$、および２ｉ阻害剤、ＭＥＫｉとＧＳＫ３ｉに加えて、他の試薬および阻害剤が、幹細胞をよりナイーブな状態に戻らせることが、他の研究者により示された。これらの阻害剤「ｉ」は、ＪＮＫｉ、ｐ３８ｉ、ＰＫＣｉ、ＲＯＣＫｉ、ＢＭＰｉ、ＢＲＡＦｉ、ＳＲＣｉ、ならびに、成長因子アクチビンおよびＬＩＦを含む（Ｇａｆｎｉ ｅｔ ａｌ ２０１３，Ｃｈａｎ ｅｔ ａｌ ２０１３，Ｖａｌａｍｅｈｒ ｅｔ ａｌ ２０１４，Ｗａｒｅ ｅｔ ａｌ ２０１４，Ｔｈｅｕｎｉｓｓｅｎ ｅｔ ａｌ ２０１４）を含む。これらの試薬も、癌細胞をより転移性の状態に進行させるために使用できる。幹細胞をよりナイーブな状態に戻らせる阻害剤または成長因子を単独でまたは組み合わせて使用して、より転移性の状態に形質転換するように誘導された細胞は次いで、癌転移を治療または予防するための薬物を特定または試験するための発見ツールとして使用できる。

【００９３】

様々な分子マーカーが、転移性癌細胞の指標として提案されてきた。異なる癌タイプは、上方制御される異なる分子を有し得る。例えば、受容体、ＣＸＣＲ４は、転移性の乳癌で上方制御され、一方、ＣＨＤ１としても知られるＥ－カドヘリンは、転移性の前立腺癌でより上方制御される。これらの特定の転移マーカーに加えて、ＯＣＴ４、ＳＯＸ２、ＮＡＮＯＧおよびＫＬＦ４などの多分化能の典型的なマーカーは、癌が転移性になると、上方制御される。出発癌細胞および後の転移性癌細胞は、これらの遺伝子の発現レベルを測定するＰＣＲにより、アッセイされる。我々は、転移マーカーおよび多能性幹細胞マーカーの増加した発現によって証拠づけられる、より転移性の状態にそれらを形質転換させる$NME7_{AB}$などの薬剤中で培養されたこれらの癌細胞が、転移性癌細胞として機能することを実証した。

【００９４】

癌細胞集団が転移性かどうかの機能試験は、免疫不全マウスに、細胞の非常に少ない数、例えば２００個、を注入し、それらが腫瘍に進展するかどうかを確かめることである。典型的には、５００～６００万個の癌細胞が、免疫不全マウスで腫瘍を形成するのに必要とされる。我々は、わずか５０個ほどのＮＭＥ誘導転移性癌細胞が、マウスにおいて腫瘍を形成したことを示した。さらに、ヒト$NME7_{AB}$、ＮＭＥ１または$NME7-X1$を試験期間中に注入されたマウスは、遠隔転移を発生した。

【００９５】

一特定実験では、Ｔ４７Ｄヒト乳癌細胞を、１４日間標準ＲＰＭＩ培地中で培養し、４８時間ごとに培地交換し、約７５％集密度状態でトリプシン処理に供した。細胞をその後、６ウェルプレートに播種し、４ｎＭ ＮＭＥ7_{AB}を補充した最小幹細胞培地（実施例１を参照）中で培養した。培地を、４８時間ごとに交換した。約４日目までに、いくつかの細胞は、表面から離脱し、浮遊する。これらは転移マーカーのＲＴ－ＰＣＲ測定により明らかなように最も高い転移能を有する細胞であるので、培地を、「浮遊物」を保持するように注意深く交換する。７日目または８日目に、浮遊物を回収し計数した。試料を、ＲＴ－ＰＣＲ測定のために保持した。測定された重要なマーカーは、ＣＸＣＲ４であり、これは$NME7_{AB}$中で短時間培養された後で４０～２００倍上方制御される。

【００９６】

新しく回収された浮遊性の転移性細胞を、９０日間の徐放性エストロゲンペレットを移植したメスｎｕ／ｎｕ無胸腺マウスの脇腹に異種間移植した。浮遊性細胞を、各々１０，０００、１，０００、１００、または５０個の細胞でそれぞれ異種移植した。６匹の各グループ中のマウスの半分はまた、元の移植部位の近くに３２ｎＭ　ＮＭＥ７$_{AB}$を毎日注入された。ＮＭＥ７$_{AB}$のないＲＰＭＩ培地中で培養された親Ｔ４７Ｄ細胞も、対照として６００万個、１０，０００個または１００個でマウスに移植した。ＮＭＥ７誘導浮遊性細胞を移植されたマウスは、わずか５０個の細胞が移植された場合でさえ、腫瘍を生じた。浮遊性細胞が移植され、かつＮＭＥ７$_{AB}$の毎日の注射を受けたマウスもまた、様々な器官で遠隔の腫瘍または遠隔の転移を生じた。ＮＭＥ７$_{AB}$培養癌細胞の移植後にヒトＮＭＥ７$_{AB}$を注入された１２匹のマウスのうちの１１匹、すなわち９２％が、注入部位に腫瘍を生じた。移植後にヒトＮＭＥ７$_{AB}$を注入されなかった１２匹のマウスのうちの７匹のみ、すなわち５８％のみが、腫瘍を生じた。腫瘍を示し、かつヒトＮＭＥ７$_{AB}$を注入された１１匹のマウスのうちの９匹（８２％）が、注入部位から遠隔部で複数腫瘍を生じた。ＮＭＥ７$_{AB}$を注入されなかったいずれのマウスも、複数の目視可能な腫瘍を生じなかった。

【００９７】

殺の後、ＲＴ－ＰＣＲおよびウエスタンブロットは、ＮＭＥ７$_{AB}$を注入されたマウスの遠隔隆起は、確かにヒト乳腺腫瘍だったことを示した。それらの器官の同様の分析は、遠隔隆起に加えて、マウスは、移植されたヒト乳癌細胞のヒト乳癌特性を伴って、肝臓および肺にランダムに転移したことを示した。予想通りに、６００万個の細胞が注入されたマウスだけが腫瘍を増殖させた。

【００９８】

我々は、ヒト組換えＮＭＥ７$_{AB}$のサイズおよび配列が、ＮＭＥ７－Ｘ１、および３０～３３ｋＤａのＮＭＥ７切断産物と同等であることを示した。我々は、ＮＭＥ７$_{AB}$が、癌性増殖を促進し、癌細胞を、腫瘍開始細胞（ＴＩＣ）とも呼ばれる高い転移性の癌幹細胞（ＣＳＣ）状態に加速させることを示した。したがって、我々は、ＮＭＥ７－Ｘ１、およびＤＭ１０ドメインを欠失するＮＭＥ７切断産物がまた、癌性増殖を促進し、癌細胞を、腫瘍開始細胞（ＴＩＣ）とも呼ばれる、高度に転移性の癌幹細胞（ＣＳＣ）状態に加速させる、と結論づけた。一例では、ＮＭＥ７$_{AB}$を、無血清培地中で、および何らの他の成長因子またはサイトカインも存在しない条件下で、癌細胞に添加した。７～１０日以内に、癌細胞は、転移性癌細胞の指標であるＣＸＣＲ４などの分子マーカーの発現の１００倍を越える増加により明らかなように、高度に転移性のＣＳＣ／ＴＩＣに戻った。一例では、Ｔ４７Ｄ乳癌細胞を、標準ＲＰＭＩ培地中、または１６ｎＭの最終濃度で組換えＮＭＥ７$_{AB}$を添加した最小幹細胞培地（実施例１）中で培養した。１０日後に、細胞を集め、１０～２００倍まで高められたＣＳＣの分子マーカーの発現に関しＲＴ－ＰＣＲにより分析した（図２）。これは、我々が、どのように１個の癌細胞タイプをより転移性の状態に形質転換したかに関する具体的で詳細な例である。この方法で形質転換される一連の癌細胞があり、幹細胞をよりナイーブな状態へ戻し、さらに癌細胞をより転移性の状態に進展させる一連の薬剤があり、さらに添加された薬剤が癌細胞を形質転換する一連の濃度があるので、本発明は、これらの詳細によって限定されることを意図するものではない。癌細胞の他のタイプは、転移マーカーの劇的な発現上昇および移植された癌細胞の非常に少ない数から腫瘍を形成する能力のために、ＮＭＥ７$_{AB}$中でのより長い培養期間を要した。例えば、ＮＭＥ７$_{AB}$、２ｉ、ヒトＮＭＥ１、またはヒトＮＭＥ１もしくはヒトＮＭＥ７に対して高い相同性を有する細菌性ＮＭＥ１中で培養された前立腺癌細胞は、２～３継代の後に転移マーカーの劇的な増加を示した。

【００９９】

転移マーカーＣＸＣＲ４は、転移性の乳癌細胞の中で特に上昇され、一方、ＣＨＤ１は転移性の前立腺癌で特に上昇された。ここで、我々は、ＯＣＴ４、ＳＯＸ２、ＮＡＮＯＧ、ＫＬＦ２／４およびＴＢＸ３などの多能性幹細胞マーカーも、癌細胞がより転移性の細胞へ形質転換する場合、上方制御されることを示す。

【０１００】
ＤＵ１４５前立腺癌細胞を、同様に培養し、かつＮＭＥ７$_{AB}$中で培養されたこれらの細胞もまた、ＣＳＣマーカー発現の劇的な増加を示した（図３）。前立腺癌細胞では、ＣＨＤ１（別名Ｅ－カドヘリン）およびＣＸＣＲ４は、ＮＭＥ７$_{AB}$中で増殖しない対照癌細胞と比較して、他の多能性幹細胞マーカーと共に、上方制御された。図２０Ａ～２０Ｃは、卵巣癌細胞株ＳＫ－ＯＶ３、ＯＶ－９０および乳癌細胞株ＭＤＡ－ＭＢのすべてが、付着性から非付着性の浮遊細胞に移行し、ＮＭＥ７$_{AB}$との培養の７２時間または１４４時間の後に転移マーカーの発現を増加させたことを示す。卵巣癌細胞、前立腺癌細胞、膵癌細胞および黒色腫細胞もまたＮＭＥ７$_{AB}$中で培養され、わずか３日の培養後に、より転移性の状態に形質転換された。図２１は、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、膵臓癌細胞および黒色腫細胞がＭＵＣ１およびＭＵＣ１＊を発現することを示す。
【０１０１】
ここで、我々は、ＮＭＥ７$_{AB}$が、より転移性の状態へ、広範囲の癌細胞を形質転換することを示した。我々はまた、癌細胞が、組換えＮＭＥ７$_{AB}$　３３ｋＤａとほぼ同じ分子量であり（図１７、図１８、図１９、および図２２）かつＮＭＥ７$_{AB}$のようにＤＭ１０ドメインを欠く天然起源種、およびＮ末端から３３アミノ酸を欠くことを除きＮＭＥ７$_{AB}$と同じ配列である選択的アイソフォームＮＭＥ７－Ｘ１　３０ｋＤａも発現することを示した。共免疫沈降実験をＴ４７Ｄ乳癌細胞で行ない、細胞抽出物を、ＭＵＣ１の細胞質側末端、Ａｂ－５または対照抗体、ＩｇＧに対する抗体とインキュベートし、共免疫沈降させた。免疫沈降した種を、ゲル電気泳動法によって分離した。ゲルを、２種の異なる市販の抗ＮＭＥ７抗体でブロットした。両方のゲルは、約３３ｋＤａと約３０ｋＤａで特有のＮＭＥ７バンドを示す（図２２Ａおよび図２２Ｂ）。ゲルを、ストリップし、ＭＵＣ１＊の細胞外ドメインに対する抗体、抗ＰＳＭＧＦＲ（図２２Ｃおよび図２２Ｄ）で再検出した。これはＮＭＥ７種およびＭＵＣ１＊が、相互作用することを示す。我々が作製した組換えＮＭＥ７$_{AB}$および組換えＮＭＥ７－Ｘ１を共に混合し、ゲル上で展開させ、その後、抗ＮＭＥ７抗体で検出した。乳癌細胞において自然発生し、ＭＵＣ１＊と相互作用する２種の特有のＮＭＥ７種が、ＮＭＥ７$_{AB}$様種およびＮＭＥ７－Ｘ１であることを示す（図２２Ｅ）。同様の実験を、ヒト幹細胞で実行した。図２３Ａ～２３Ｃは、共免疫沈降実験のウエスタンブロットの写真を示す。ヒト誘導多能性幹細胞、ｉＰＳ７細胞、または胚性幹細胞、ＨＥＳ３細胞抽出物を、ＭＵＣ１の細胞質側末端に対する抗体、Ａｂ－５、または対照抗体、ＩｇＧと共にインキュベートし、共免疫沈降させた。ゲルを、市販の抗ＮＭＥ７抗体Ｂ９（図２３Ａ）でブロットした。両方の細胞型は、約３３ｋＤａと約３０ｋＤａで特有のＮＭＥ７バンドを示す。ゲルを、ストリップし、ＭＵＣ１＊の細胞外ドメインに対する抗体、抗ＰＳＭＧＦＲ（図２３Ｂ）で再検出した。これは、ＮＭＥ７種およびＭＵＣ１＊が相互作用することを示す。我々が作製した組換えＮＭＥ７$_{AB}$および組換えＮＭＥ７－Ｘ１を共に混合し、ゲル上で展開させ、その後、抗ＮＭＥ７抗体で検出した。乳癌細胞において自然発生し、ＭＵＣ１＊と相互作用する２種の特有のＮＭＥ７種が、ＮＭＥ７$_{AB}$様種およびＮＭＥ７－Ｘ１であることを示す（図２３Ｃ）。ＮＭＥ７$_{AB}$は組換え型タンパク質であるので、自然発生の種が、余分な１～１５個の追加のアミノ酸を含むかまたは組換えＮＭＥ７$_{AB}$より１～１５個の追加のアミノ酸を欠くかは明らかでないが、それは同じ見掛けの分子量で展開する。「ＮＭＥ７$_{AB}$様」は、これが癌細胞増殖を刺激でき、より転移性の状態への癌細胞の移行を誘導し、ヒト幹細胞の多能性の展開を全面的に支援できるという点で、組換えＮＭＥ７$_{AB}$が行うように機能できる、約３３ｋＤａの見掛けの分子量で展開するＮＭＥ７種を意図する。
【０１０２】
我々は、ＮＭＥ７およびより低い分子量のＮＭＥ７種を発現する癌細胞株および癌細胞集団が、ＣＳＣまたは転移性癌細胞であるいくつかの癌細胞を含むと結論した。これらの癌は、ＮＭＥ７$_{AB}$、ＮＭＥ７－Ｘ１、またはより低い分子量のＮＭＥ７種中で細胞を培養することにより、より転移性になるか、または転移性である細胞の集団を増加させ得る。図１９は、全てがＮＭＥ７ならびに、より低分子量種である３３ｋＤａでＮＭＥ７$_{AB}$

様および３０ｋＤａでＮＭＥ７－Ｘ１を発現する、一連の癌細胞のウエスタンブロットを示す。図２１は、Ｔ４７Ｄ乳癌細胞株、ＰＣ３およびＤＵ１４５前立腺癌細胞株、ＢＴ－４７４乳癌細胞株、ＣＨＬ－１とＡ２０５８の黒色腫細胞株、ならびにＣＡＰＡＮ－２とＰＡＮＣ－１の膵臓癌細胞株の全てが、ＭＵＣ１、ＭＵＣ１＊を発現することを示す。図２１Ａでは、ＢＴ４７４細胞は、ＭＵＣ１またはＭＵＣ１＊を発現しないように見えるが、我々は以前に、これらのＨＥＲ２陽性乳癌細胞が化学療法薬に抵抗性となるとき、つまり転移性になるとき、それらはＭＵＣ１＊の発現を増加させることにより転移性になることを示した（Ｆｅｓｓｌｅｒ　ｅｔ　ａｌ　２００９）（図２１Ｄ）。抗ＭＵＣ１＊ＦａｂによるＭＵＣ１＊受容体の遮断は、ハーセプチン（図２１Ｅ）、タキソール（図２１Ｆ）ならびに他の化学療法剤に対するそれらの抵抗性を逆転させた。ＮＭＥ７および３３ｋＤａ、３０ｋＤａなどのより低分子量ＮＭＥ７種を発現するこれらの癌型および他の癌型は、ＮＭＥ７$_{AB}$、ＮＭＥ７－Ｘ１またはより低分子量ＮＭＥ７種中での細胞の培養により、より転移性にされ得る、または転移性である細胞集団を増加させ得る。

【０１０３】

逆に、ＮＭＥ７および３３ｋＤａまたは３０ｋＤａなどのより低い分子量のＮＭＥ７種を発現するこれらおよび他の癌型の転移能は、抗ＮＭＥ７抗体で細胞を治療することにより逆転させることができる。抗ＮＭＥ７抗体またはＮＭＥ７$_{AB}$またはＮＭＥ７－Ｘ１に結合する抗体を、乳、前立腺、卵巣、膵臓および肝臓癌を含む癌の治療または予防のために患者に投与する。我々は、ＮＭＥ７$_{AB}$が、ＭＵＣ１＊成長因子受容体に結合し、それを活性化することにより、その腫瘍原性の効果を発揮することを示したので、抗ＮＭＥ７抗体は、それらは、限定されないが、乳、肺、肝臓、膵臓、胃、結腸直腸、前立腺、脳、黒色腫、腎臓などを含む任意のＭＵＣ１＊陽性癌に対して効果的であると思われる。抗ＮＭＥ７、抗ＮＭＥ７$_{AB}$、または抗ＮＭＥ７－Ｘ１抗体を、ＮＭＥ７$_{AB}$、ＮＭＥ７$_{AB}$様、またはＮＭＥ７－Ｘ１陽性、またはＭＵＣ１＊陽性の癌の治療または予防のために患者に投与する。

【０１０４】

効果的治療のための患者癌細胞の試験

ＮＭＥ７$_{AB}$、ＮＭＥ７－Ｘ１ならびに２ｉおよびよりナイーブな状態へ幹細胞を戻す他の試薬はまた、癌細胞をより転移性状態に形質転換するように誘導する。これらの試薬のいずれか１種または組み合わせでの治療の後に、癌細胞はより高い生着率を有し、試験動物に腫瘍を生じさせるのに最大１００，０００倍少ない細胞しか必要としない。したがって、本開示で記載の方法は、試験動物中への患者の原発性腫瘍細胞の異種移植を可能にするために使用できる。

【０１０５】

候補治療薬をその後、レシピエント動物で試験できる。このようにして特定された効果的治療薬を、ドナー患者または類似の癌を有する他の患者を治療するために使用できる。一実施形態では、特定の患者または特定の型の癌のための効果的な治療薬を特定する方法は、次のステップを含む：１）癌細胞が、細胞株、患者または試験治療薬が投与される予定の患者から取得されるステップ；２）癌細胞が、ＮＭＥ７$_{AB}$、ＮＭＥ７－Ｘ１、ヒトＮＭＥ１、ヒトＮＭＥ１またはＮＭＥ７に対して高い相同性を有する細菌性ＮＭＥ１、２ｉ、またはよりナイーブな状態へ幹細胞を戻すことが示された他の試薬中で培養されるステップ；３）得られた癌細胞を、ヒトＮＭＥ７$_{AB}$、ＮＭＥ７－Ｘ１、ヒトＮＭＥ１、ヒトＮＭＥ１またはＮＭＥ７に対して高い相同性を有する細菌性ＮＭＥ１、２ｉ、またはよりナイーブな状態へ幹細胞を戻すことが示された他の試薬が同様に投与され得る試験動物へ移植される、または動物が、ヒトＮＭＥ７$_{AB}$またはＮＭＥ７－Ｘ１を遺伝導入されるステップ；４）候補抗癌治療薬が、動物に投与されるステップ；５）治療薬の有効性が、評価されるステップ；および６）効果的な治療薬が、ドナー患者または類似の癌を有する別の患者に投与されるステップ。

【０１０６】

抗ＮＭＥ７抗体

抗ＮＭＥ７抗体は、有力な抗癌剤である。ＮＭＥ７は、癌細胞の増殖を促進し、さらにより転移性の状態またはよりより高悪性度状態にそれらの進行を促進する、成長因子である。ＮＭＥ７、および約３３ｋＤａまたは３０ｋＤａであるＮＭＥ７の切断型は、いずれかの他の成長因子またはサイトカインが欠けている無血清培地中でさえ、癌増殖を完全に支援することが示された。プルダウンアッセイ、ＥＬＩＳＡおよびナノ粒子結合実験で、我々は、成長因子受容体ＭＵＣ１＊がＮＭＥ７およびＮＭＥ７$_{AB}$の結合パートナーであることを示した。他の全ての成長因子またはサイトカインの排除によるこの相互作用の促進は、癌幹細胞マーカーの発現を増加させた。ＮＭＥ７に特異的に結合するポリクローナル抗体を用いた、相互作用の遮断は血清の存在下でさえ、癌細胞を活発に死滅させた。したがって、抗ＮＭＥ７または抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体は、癌の治療または予防のために患者に投与できる有力な抗癌剤である。すべての癌の７５％超は、ＭＵＣ１＊陽性である。ＭＵＣ１＊は、ＭＵＣ１の膜貫通型切断産物であり、細胞外ドメインのほとんどが欠失されており、ほとんどのＰＳＭＧＦＲ配列を含む細胞外ドメインの一部を残し、ＰＳＭＧＦＲ配列の境界に９～２０個の追加のアミノ酸Ｎ末端を含み得る。

【０１０７】

本発明の一態様は、対象に有効な量の抗ＮＭＥ７抗体を投与することを含む、対象において癌を治療または予防する方法である。一例では、抗ＮＭＥ７抗体は、ＮＭＥ７$_{AB}$に結合できる。別の例では、抗ＮＭＥ７抗体は、ＮＭＥ７－Ｘ１に結合できる。また別の例では、患者に投与される抗ＮＭＥ７抗体は、癌の促進におけるその標的への結合を抑制または防止する。一例では、標的は、切断されたＭＵＣ１の細胞外ドメインである。より具体的には、癌を促進するＮＭＥ７標的は、ＭＵＣ１＊細胞外ドメインのＰＳＭＧＦＲ領域である。一態様では、効果的な治療薬は、主としてＭＵＣ１＊のＰＳＭＧＦＲ部分またはＰＳＭＧＦＲペプチドからなる、ＮＭＥ７種と、ＭＵＣ１＊細胞外ドメインとの間の相互作用を破壊するか防止する薬剤である。癌の治療または予防のための薬剤は、ＮＭＥ７、ＮＭＥ７$_{AB}$様切断産物、またはＮＭＥ７－Ｘ１を含む選択的アイソフォームの発現または機能を直接または間接的に抑制する薬剤である。一例では、効果的な抗癌治療薬は、ＮＭＥ７種に結合する、またはその腫瘍活性を無効にするものである。癌の治療または予防用の効果的な治療薬は、ＮＭＥ７、ＮＭＥ７$_{AB}$様切断産物、または選択的アイソフォーム、またはＮＭＥ７－Ｘ１に結合するまたは不能にする薬剤である。一態様では、ＮＭＥ７種に結合する治療薬は、抗体である。抗体は、ポリクローナル、モノクローナル、二重特異性、二価、一価、単鎖、ｓｃＦｖまたは起源が動物であり得る抗体模倣物、ヒト動物のキメラ、ヒト化、またはヒト抗体であり得る。抗体は、ＮＭＥ７種またはそのフラグメントで接種または免疫化することにより生成でき、または、例えば、抗体ライブラリーもしくは抗体プールからＮＭＥ７、ＮＭＥ７$_{AB}$様切断産物またはＮＭＥ７－Ｘ１を含む選択的アイソフォームを含む、ＮＭＥ７種に対するそれらの結合能力により選択できる。

【０１０８】

抗ＮＭＥ７抗体の生成

抗ＮＭＥ７抗体は、宿主動物中などの患者の外部でまたは患者中で生成できる。抗体は、ＮＭＥ７またはＮＭＥ７フラグメントによる免疫化により、またはＮＭＥ７$_{AB}$またはＮＭＥ７－Ｘ１などの所望のＮＭＥ７種に対するそれらの結合能力を基準にして、天然の、合成の、全長抗体または抗体フラグメントであり得る抗体のライブラリーまたはプールから選択できる。一態様では、抗体は、図６～９に列挙されたものから選択されたペプチドによる免疫化から生成される、またはペプチドへのその結合能力のため選択される。別の態様では、抗体は、その配列がヒトＮＭＥ１のものと同一でないペプチドから生成される、または、抗体は、ＮＭＥ７種への結合能力およびヒトＮＭＥ１へのそれらの結合不能性のため選択される。

【０１０９】

癌増殖を抑制し、転移への移行を抑制する抗体を生ずる、ＮＭＥ７またはＮＭＥ７－Ｘ１由来ペプチド、またはそれら自体が抑制性であるペプチドを特定するために使われる１つの方法は、次の通りである：１）ヒトＮＭＥ１またはヒトＮＭＥ７に対して高い配列相

同性を有するヒトＮＭＥ１、ヒトＮＭＥ７、ヒトＮＭＥ７－Ｘ１およびいくつかの細菌または真菌ＮＭＥタンパク質のタンパク質配列が、整列される；２）すべてのＮＭＥで高い配列相同性の領域が、特定される；３）ＮＭＥ７またはＮＭＥ７－Ｘ１に特有であるが、高い配列相同性の領域に隣接するペプチド配列が、特定される。ペプチドがその後、合成され、ヒトまたは宿主動物中で抗体を生成するために使用される。得られた抗体は、次記の場合に、治療的使用のため選択される：１）それらは、ＮＭＥ７$_{AB}$またはＮＭＥ７－Ｘ１に結合するが、ＮＭＥ１には結合しない；２）癌増殖を抑制する能力を有する；３）より転移性状態への癌細胞の移行を抑制する能力を有する；または４）インビボで転移を抑制する。いくつかの事例では、治療的使用のための抗体は、ＮＭＥ７$_{AB}$またはＮＭＥ７－Ｘ１のＭＵＣ１＊細胞外ドメインへの結合、ＰＳＭＧＦＲペプチドへの結合、またはＮ－１０ペプチドへの結合を分断するそれらの能力のため選択される。

【０１１０】

癌の治療のための抗ＮＭＥ７抗体の使用

癌増殖またはより転移性の状態への移行を抑制する抗体は、抗癌治療薬として使用するために選択され、癌の治療または予防のために患者に投与され得る。選択された抗体は、例えば、ヒトキメラ抗体または完全ヒト抗体を設計または作製することによりさらに最適化され得る。この手法の有効性を実証するために、我々は、その癌性機能に不可欠であると思われるＮＭＥ７の領域からＮＭＥ７ペプチドを選択した。我々はその後、これらのペプチドを使用して抗体を生成し、次に、ａ）癌性増殖を抑制する；およびｂ）癌細胞から転移性癌細胞への移行の誘導を抑制する、それらの能力に関し、得られた抗体、ならびに免疫化ペプチドの両方を試験した。ＮＭＥ７ペプチドは、抗体産生のための免疫化剤、および抑制剤それ自体として選択された（図９および実施例７）。ペプチドＡ１（配列番号１４１）、Ａ２（配列番号１４２）、Ｂ１（配列番号１４３）、Ｂ２（配列番号１４４）およびＢ３（配列番号１４５）、ここで、Ａは、ペプチドが由来するドメインを意味し、すなわち、ＮＤＰＫ　Ａドメインを意味し、ＢはそのペプチドがＮＤＰＫ　Ｂドメインに由来することを意味する（図５）。各々のペプチドは、免疫原として使用され、ポリクローナル抗体の産生のために２羽のウサギ各々に注入された。免疫化ウサギ血液から採取された抗体は、免疫化ペプチドで誘導体化されたカラムで精製された。精製された抗体はその後、ヒトＮＭＥ７へのそれらの結合能力に関して試験された。得られた抗体はすべて、所望の通り、ヒトＮＭＥ７に結合したが、ヒトＮＭＥ１には結合しなかった（図１０Ａ～１０Ｂ、実施例８）。これらの結果は、その配列がＮＭＥ７で見つかるがＮＭＥ１に正確に同一でないペプチドを選ぶことによって、ＮＭＥ７に特異的に結合するがＮＭＥ１に結合しない抗体が生成されることを示す。ＮＭＥ１は健康な機能を有するので、ＮＭＥ１と干渉しない抗体を生成することが、ほとんどの場合、望ましい。抗体はまた、ＭＵＣ１＊細胞外ドメインペプチドへのＮＭＥ７の結合を抑制するそれらの能力に関して試験された。図１１に示されるＥＬＩＳＡ実験は、抗体が、それらがＮＭＥ１の結合を抑制したよりはるかに多くのＭＵＣ１＊細胞外ドメインペプチドへのＮＭＥ７$_{AB}$の結合を阻害したことを示す。それぞれのＮＭＥ７　ＡドメインおよびＢドメインがＰＳＭＧＦＲペプチドに結合できることを想起されたい。従って、ＮＭＥ７$_{AB}$のＰＳＭＧＦＲペプチドへの結合の完全抑制は、単一抗体またはただ１つのドメイン由来のペプチドでは達成できない。これらの抗体およびそれらそれぞれの免疫化ペプチドはまた、癌細胞増殖を抑制した（図１２～１３）。これらの抗体はまた、ＮＭＥ７$_{AB}$中で増殖する癌細胞から生ずる非付着性「浮遊」細胞の形成を抑制した（図１４）。図から分かるように、Ｂ３ペプチドによる免疫化により精製されたポリクローナル抗体は、転移性の浮遊細胞の数を９５％低減し、Ｂ３ペプチドに結合する抗ＮＭＥ７抗体が癌転移を抑制するのに最も効果的であることを示す。同様に、抗体は、転移マーカーＣＸＣＲ４の発現を抑制した（図１５Ａ）。この場合も、Ｂ３抗体が、ＣＸＣＲ４の発現の抑制で最も効率的であった；ＮＭＥ７　ＦＬ（ＮＭＥ７浮遊細胞）と標識したバーは、Ｂ３抗体６１が２０倍に低減した（ＮＭＥ７＋６１ＦＬと標識したバー）、ＣＸＣＲ４の７０倍の増加を示す。加えて、免疫化ペプチド其れ自体は、Ｔ４７Ｄ癌細胞がＮＭＥ７$_{AB}$または２ｉ中で増殖された場合、ＣＸＣＲ４および他の

転移マーカーの上方制御を抑制した。

【０１１１】

これは、ＮＭＥ７とＮＭＥ７種の癌性機能を抑制する抗体を生成する選択ペプチドの一例にすぎない。ヒトＮＭＥ１、ヒトＮＭＥ７、ヒトＮＭＥ７－Ｘ１、およびヒトＮＭＥ１またはＮＭＥ７に対して高い配列相同性を有するバクテリアＮＭＥタンパク質の間の配列アラインメントは、５つの相同ドメインを特定した。ペプチドＡ１、Ａ２、Ｂ１、Ｂ２およびＢ３はすべて、癌増殖または転移性の状態へのそれらの移行を阻害した抗体を生成したという事実は、これらのペプチドが由来する５つの領域が、癌の促進におけるその機能にとって重要なＮＭＥ７の領域であることを意味する。これらの領域からの他のペプチドもまた、癌増殖および転移を抑制し、したがって有力な抗癌治療薬である抗ＮＭＥ７抗体を生じさせるであろう。ペプチドＡ１、Ａ２、Ｂ１、Ｂ２およびＢ３から生成された抗体は、癌増殖を抑制することを示し、より転移性の状態への移行を抑制した。同じまたは類似のペプチドによる免疫化およびその後のモノクローナル抗体の試験により生成されたモノクローナル抗体は、当業者に既知のヒト化または他の操作後、癌の治療または予防のために患者に投与される得る抗体を特定するであろう。

【０１１２】

特定の実験では、抗体または免疫化ペプチドの添加が癌細胞増殖を阻害するかどうか確かめるために、ペプチドＡ１、Ａ２、Ｂ１、Ｂ２およびＢ３による免疫化により生成された抗体、ならびに免疫化ペプチドそれ自体が、培養中の癌細胞に添加された。低濃度で、かつ別々に加えられて、抗体ならびに免疫化ペプチドは、癌細胞増殖を抑制した（１実施例のために図１２）。しかし、より高い濃度でまたは組み合わせて添加された場合、抗体ならびに免疫化ペプチドは、癌細胞増殖を強く阻害した（図１３）。免疫化ペプチドＡ１、Ａ２、Ｂ１、Ｂ２およびＢ３の対応するヒトＮＭＥ７アミノ酸番号は、配列番号８２または１４７を有するヒト完全長ＮＭＥ７からの、それぞれ、１２７～１４２、１８１～１９１、２６３～２８２、２８７～３０１、３４３～３７１である。

【０１１３】

明確にするために、ＮＭＥ７の残基番号が議論される場合、それらは、配列番号８２または１４７で示されるＮＭＥ７の残基番号を指す。

【０１１４】

癌増殖抑制実験で使用された抗体および図１２に示される抗体の１種は、ＮＭＥ７のアミノ酸１００～３７６（配列番号８２または１４７）に対応するＮＭＥ７ペプチドで免疫化することにより生成された。より高い親和性および特異性の抗ＮＭＥ７抗体を生成するために、次のステップが続いた：ヒトＮＭＥ７アミノ酸１００～３７６を含むペプチドで動物を免疫化し、その後：１）ヒトＮＭＥ１に結合する抗体を除く；２）ＮＭＥ７$_{AB}$、２ｉまたはより転移性の状態へ癌細胞の移行を誘導する他のＮＭＥを抑制する抗体を選択する；３）癌細胞の増殖を抑制する抗体を選択する；４）ＭＵＣ１＊陽性癌細胞の増殖を抑制する抗体を選択する；５）ＭＵＣ１＊細胞外ドメインへのＮＭＥ７$_{AB}$またはＮＭＥ７－Ｘ１の結合を抑制する、実質的にＰＳＭＧＦＲペプチドへの結合を抑制する抗体を選択する；および／または６）図９に列挙されたペプチドＡ１、Ａ２、Ｂ１、Ｂ２、またはＢ３ペプチドの１個または複数に結合する抗体を選択する。

【０１１５】

より高い親和性モノクローナル抗体、またはより長いペプチドから生成されたモノクローナル抗体は、より効果的な抗体治療薬であり得る。あるいは、抗ＮＭＥ７、抗ＮＭＥ７$_{AB}$、または抗ＮＭＥ７－Ｘ１抗体の組み合わせが、有効性を高めるために患者に投与される。

【０１１６】

抗ＮＭＥ７抗体は、転移性癌細胞への癌細胞の移行を抑制する

抗ＮＭＥ７抗体は、癌幹細胞（ＣＳＣ）と呼ばれる転移性癌細胞または腫瘍開始細胞（ＴＩＣ）への癌細胞の移行を抑制する。我々は、ＮＭＥ７$_{AB}$の存在下での種々様々の癌細胞を培養することが、それらの癌細胞を、通常の癌細胞から転移性のＣＳＣまたはＴＩ

Ｃに移行させることを実証したことを想起されたい。したがって、ＮＭＥ７、ＮＭＥ７$_{AB}$またはＮＭＥ７－Ｘ１に結合する抗体は、より転移性の状態への癌細胞の進行を抑制するであろう。

【０１１７】

癌細胞は、よりナイーブな状態へ幹細胞を戻す薬剤の存在下で培養された場合、より転移性の状態に形質転換する。我々は、ＮＭＥ７$_{AB}$、ヒトＮＭＥ１二量体、細菌性ＮＭＥ１二量体またはＭＥＫおよびＧＳＫ３ベータ阻害剤（「２ｉ」と呼ぶ）中で癌細胞を培養することが、細胞をより転移性になるようにさせることを実証した。細胞がより転移性の状態に移行するに伴い、それらは非付着性か低付着性になり、培養皿から離れて浮遊する。これらの浮遊細胞、「浮遊物」は、付着性のものから別々に集められ、次のことが示された：ａ）遙かに高レベルの転移性遺伝子を発現する；およびｂ）非常に少ないコピー数でマウスへ異種移植された場合、腫瘍を生成した。乳癌用のＣＸＣＲ４、前立腺癌用のＣＨＤ１などの特異的転移マーカー、およびＯＣＴ４、ＳＯＸ２、ＮＡＮＯＧ、ＫＬＦ４などの他の多能性幹細胞マーカーのＲＴ－ＰＣＲ測定は、ＮＭＥ７$_{AB}$中で培養された癌細胞において劇的に過剰発現され、ここでおよび図で「浮遊物」と呼ばれる、非付着性になった細胞中で最も過剰発現された。

【０１１８】

一実施例では、ＮＭＥ７由来ペプチドＡ１、Ａ２、Ｂ１、Ｂ２およびＢ３による免疫化により生成されたＮＭＥ７$_{AB}$特異性抗体、ならびに免疫化ペプチドそれ自身を、それらが通常の癌細胞の転移性癌幹細胞への形質転換を抑制するかどうかを決定するために、ＮＭＥ７$_{AB}$または２ｉのいずれかと共に培地中へ添加した。抗体とペプチドは別々に、転移性形質転換を引き起こす薬剤、この場合はＮＭＥ７$_{AB}$または２ｉ阻害剤ＰＤ０３２５９０１およびＣＨＩＲ９９０２１、と共に添加された。ＮＭＥ７$_{AB}$および２ｉは、癌細胞がよりより高悪性度の転移性状態へ形質転換されるよう誘導するために、別々に使用された。２ｉは、培地に添加された抗体が単にすべてのＮＭＥ７$_{AB}$を塞ぎ、そのため原因薬剤が効果的に存在しなかった、と主張できないように使用された（実施例１０）。

【０１１９】

目視観察結果が、実験の進行に伴い２人の科学者により独立に記録された（図１４）。最も際だった観察は、抗体とペプチドが劇的に浮遊性細胞の数を減らしたということであり、それは、抗体とペプチドが転移性癌細胞への形質転換を抑制するという最初の指標であった。特に、それに対し抗体がＢ３ペプチドによる免疫化から生成された細胞は、浮遊細胞をほとんど生成しなかった。ｍＲＮＡが、浮遊性細胞、付着細胞の両方および対照癌細胞から抽出された。細胞の生存率と増殖を示すｍＲＮＡの量が、測定された。抗体で治療された細胞は、遙かに少ないｍＲＮＡを有し、少ない生存分裂細胞を示し（図１６）、これは抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体が、癌細胞増殖ならびにより転移性の状態へのそれらの移行を抑制することを確証する。ＲＴ－ＰＣＲを用いて、ＣＸＣＲ４を含む転移マーカーの発現レベルを測定した。抗ＮＭＥ７抗体での治療は、ＣＸＣＲ４などの転移マーカーの量を大きく低減し、抗ＮＭＥ７抗体またはペプチドが転移性癌への移行を抑制したことを示す（図１５Ａ～１５Ｃ）。これらの結果は、ＮＭＥ７$_{AB}$に結合する抗体を、転移性癌の治療または予防のために、患者に投与できることを示す。

【０１２０】

ＮＭＥ７$_{AB}$、またはＮＭＥ７－Ｘ１由来ペプチドは、インタクトＮＭＥ７$_{AB}$およびＮＭＥ７－Ｘ１の結合を競合的に抑制し、かつ抗癌剤である。

本発明の別の態様では、癌の治療または予防のための治療薬は、ＮＭＥ７配列に由来するペプチドであり、これは癌の治療または予防のために患者に投与される。一態様では、ＮＭＥ７由来ペプチドは患者に投与され、それにより、完全ＮＭＥ７より短く、かつＮＭＥ７の発癌活性を与えることができないはずであるペプチドは、ＮＭＥ７の標的に結合し、その標的とインタクトＮＭＥ７の間の癌を促進する相互作用を競合的に抑制する。ＮＭＥ７$_{AB}$は発癌活性を完全に付与できるので、ＮＭＥ７$_{AB}$の配列は、より短いペプチド源として好ましく、その場合、ペプチドがそれ自体、癌性増殖または他の腫瘍活性または発

癌活性を促進できないことを確認する必要がある。好ましい実施形態では、ＮＭＥ７$_{AB}$の一部の配列を有し、好ましくは約１２～５６個のアミノ酸長である１個または複数のペプチドが、患者に投与される。半減期を増加させるために、ペプチドは、非天然骨格またはＬ型の代わりにＤ型アミノ酸を有するペプチドなどの、ペプチド模倣物であり得る。また別の事例では、抗癌治療薬は、ペプチドかペプチド模倣物であり、ペプチドは、ＮＭＥ７、ＮＭＥ７$_{AB}$、またはＮＭＥ７－Ｘ１、またはその標的である、本明細書のいくつかの事例では「ＦＬＲ」とも呼ばれるＰＳＭＧＦＲペプチドを含む、ＭＵＣ１＊の細胞外ドメインの少なくとも一部に高度に相同な配列を有する。

【０１２１】

図６～９は、その同族の標的へのＮＭＥ７の結合を抑制すると予想される、好ましいアミノ酸配列のリストを提供する。さらにより好ましい実施形態では、癌を罹患している患者または癌を発症するおそれがある患者への投与のために選択されるペプチドは、それらがＮＭＥ７結合パートナーに結合する、およびペプチド自身が腫瘍活性を与えないという理由で選択される。さらにより好ましい実施形態では、ＮＭＥ７結合パートナーは、ＭＵＣ１＊の細胞外ドメインである。さらにより好ましい実施形態では、ＮＭＥ７結合パートナーは、ＰＳＭＧＦＲペプチドである。

【０１２２】

「腫瘍活性または発癌活性を与える」という用語は、当該ペプチドそれ自体は癌の増殖を支援または促進できないことを意味する。ＮＭＥ７に由来するペプチドまたは複数ペプチドが、腫瘍形成を促進できるかどうかを試験する別の方法は、ペプチドが、ヒト幹細胞の多能性増殖を支援できるかどうかを試験することである。多能性のヒト幹細胞増殖を支援するＮＭＥタンパク質およびペプチドはまた、癌増殖も支援する。また別の方法では、ペプチドは、それらが、より低い成熟状態に体細胞を戻し得る場合、選択解除される。

【０１２３】

ＮＭＥ７$_{AB}$のフラグメントは、癌細胞増殖およびより転移性の状態への癌細胞の移行を抑制する。実例として、別々に（図１２）または組み合わせて（図１３）添加されたＮＭＥ７ペプチドＡ１、Ａ２、Ｂ１、Ｂ２およびＢ３は、癌細胞の増殖を抑制する。さらに、ＮＭＥ７ペプチドＡ１、Ａ２、Ｂ１、Ｂ２およびＢ３は、より転移性の状態への癌細胞の移行を抑制した（図１５）。

【０１２４】

したがって、ＮＭＥ７に特異的な、およびＮＭＥ７$_{AB}$またはＮＭＥ７－Ｘ１に特異的なペプチドによる免疫化により生成された抗体は、ＮＭＥ７種の癌性作用を阻止し、有力な抗癌剤であろう。同様に、これらの結果は、ＮＭＥ７に特異的な、およびＮＭＥ７$_{AB}$またはＮＭＥ７－Ｘ１に特異的なペプチドが、ＮＭＥ７種の癌性作用を阻止することを示す。本発明の一態様では、ペプチドは、図６に示されるリストから選ばれる。本発明の一態様では、ペプチドは、図７に示されるリストから選ばれる。本発明の一態様では、ペプチドは、図８に示されるリストから選ばれる。さらに本発明の別の態様では、ペプチドは、図９に示されるリストから選ばれる。これらの抗体は、免疫化により生成され得、または他の手段により生成または選択され得、その後、限定されないが、ＮＭＥ７由来ペプチドＡ１（配列番号１４１）、Ａ２（配列番号１４２）、Ｂ１（配列番号１４３）、Ｂ２（配列番号１４４）またはＢ３（配列番号１４５）を含むＮＭＥ７、ＮＭＥ７$_{AB}$、ＮＭＥ７－Ｘ１またはＮＭＥ７由来ペプチドに結合するそれらの能力について選択される。このような抗体は、ポリクローナル、モノクローナル、二重特異性、二価、一価、単鎖、ｓｃＦｖ、ヒト、またはヒト化抗体であり得、または特異的標的に結合する認識領域を提供するタンパク質スキャホールドなどの抗体模倣物であり得る。

【０１２５】

癌の治療または予防で使用される抗ＮＭＥ７抗体は、当業者に既知の標準的方法により調製でき、これらの方法は、ＮＭＥ７、ＮＭＥ７$_{AB}$またはＮ末端からの追加の１０～２５個のアミノ酸が存在しないＮＭＥ７$_{AB}$のより短い型を認識する抗体または抗体様分子を生成するために使用される。このような抗体は、ヒト抗体またはヒト化抗体であり得る

。このような抗体は、ポリクローナル、モノクローナル、二重特異性、二価、一価、単鎖、ｓｃＦｖ、ヒト、またはヒト化抗体であり得、または特異的標的に結合する認識領域を提供するタンパク質スキャホールドなどの抗体模倣物であり得る。

【０１２６】

ＮＭＥ７由来ペプチドＡ１（配列番号１４１）、Ａ２（配列番号１４２）、Ｂ１（配列番号１４３）、Ｂ２（配列番号１４４）またはＢ３（配列番号１４５）による免疫化により生成される抗ＮＭＥ７抗体、またはＡ１、Ａ２、Ｂ１、Ｂ２またはＢ３ペプチドに結合する抗体は、ＮＭＥ７$_{AB}$およびＮＭＥ７－Ｘ１に結合するが、いくつかの健康な細胞の機能のために必要であり得るＮＭＥ１への結合には抵抗する抗体である。このような抗体は、ＮＭＥ７$_{AB}$またはＮＭＥ７－Ｘ１のそれらの標的受容体、ＭＵＣ１＊への結合を抑制する。Ａ１、Ａ２、Ｂ１、Ｂ２またはＢ３ペプチドに結合する抗体は、癌または転移と診断された、または癌または転移を発症するおそれのある患者に投与できる。このような抗体は、ヒト抗体またはヒト化抗体であり得る。このような抗体は、ポリクローナル、モノクローナル、二重特異性、二価、一価、単鎖、ｓｃＦｖであり得、または特異的標的に結合する認識領域を提供するタンパク質スキャホールドなどの抗体模倣物であり得る。

【０１２７】

Ｂ３ペプチドによる免疫化により生成された抗ＮＭＥ７抗体、またはＢ３ペプチドに結合する抗体は、ＮＭＥ７$_{AB}$およびＮＭＥ７－Ｘ１の認識に関し特に特異的である。このような抗体は、ＮＭＥ７$_{AB}$またはＮＭＥ７－Ｘ１のそれらの標的受容体、ＭＵＣ１＊への結合の抑制で極めて効率的でもある。Ｂ３ペプチドに結合する抗体はまた、癌または癌転移の予防、抑制および回復の点で、極めて効率的でもある。このような抗体は、ヒト抗体またはヒト化抗体であり得る。このような抗体は、ポリクローナル、モノクローナル、二重特異性、二価、一価、単鎖、ｓｃＦｖであり得、または特異的標的に結合する認識領域を提供するタンパク質スキャホールドなどの抗体模倣物であり得る。

【０１２８】

ウサギ中でＢ３ペプチドにより免疫化により生成されたポリクローナル抗体＃６１は、転移マーカーＣＸＣＲ４の発現上昇を遮断する抗体＃６１からも明らかなように、癌細胞の癌幹細胞への形質転換を抑制したことに留意されたい（図１５）。

【０１２９】

ＮＭＥ７由来のＢ３ペプチド（配列番号１４５）は、位置１４にシステインを有し、これは、抗ＮＭＥ７抗体の生成を複雑化する。我々は、システイン１４をセリンに変異させて、ＡＩＦＧＫＴＫＩＱＮＡＶＨＳＴＤＬＰＥＤＧＬＬＥＶＱＹＦＦ（配列番号１６９）を作製し、動物を免疫化し、抗ＮＭＥ７モノクローナル抗体を生成した。得られた抗体は、天然のＢ３配列ならびにＢ３Ｃｙｓ１４Ｓｅｒペプチドに結合する。７種の高親和性および特異的モノクローナル抗体：８Ｆ９Ａ５Ａ１、８Ｆ９Ａ４Ａ３、５Ｆ３Ａ５Ｄ４、５Ｄ９Ｅ２Ｂ１１、５Ｄ９Ｅ１０Ｅ４、５Ｄ９Ｇ２Ｃ４、および８Ｈ５Ｈ５Ｇ４を生成した。しかし、配列アラインメントは、以下に示すように、３種のみの特有の配列抗体：８Ｆ９Ａ５Ａ１、８Ｆ９Ａ４Ａ３、および５Ｆ３Ａ５Ｄ４が存在することを示した。

【０１３０】

重鎖アラインメント

【化１】

```
8F9A5A1H        IQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGKGLKWMGWINTYTGEPTYV  60
8F9A4A3H        VQLQQSGPELVKPGASVKISCKTSGNTFTEYTMHWVKQSHGKSLEWIGGFNPNNGVTNYN  60
5D9E2B11H       VQLQQSGPDLVKPGTSVKISCKTSGNTFTEYTMHWVKQSHGKSLEWIGGFNPNNGVTNYN  60
5D9E10E4H       VQLQQSGPDLVKPGTSVKISCKTSGNTFTEYTMHWVKQSHGKSLEWIGGFNPNNGVTNYN  60
5D9G2C4H        VQLQQSGPDLVKPGTSVKISCKTSGNTFTEYTMHWVKQSHGKSLEWIGGFNPNNGVTNYN  60
5F3A5D4H        VQLQQSGPDLVKPGTSVKISCKTSGNTFTEYTMHWVKQSHGKSLEWIGGFNPNNGVTNYN  60
8H5H5G4H        VQLQQSGPDLVKPGTSVKISCKTSGNTFTEYTMHWVKQSHGKSLEWIGGFNPNNGVTNYN  60
                :** ****:* *** :******:** ***:* *:****: **.*:*:* :*  .*  .*

8F9A5A1H        DDFKGRFAFSLETSATTAYLQINNLKNEDTSTYFCARLR--GIRPGPLAYWGQGILVTVS  118
8F9A4A3H        QKFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARRYYHSLYVFYFDYWGQGILIVS  120
5D9E2B11H       QKFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARRYYHSTYVFYFDSWGQGII----  116
5D9E10E4H       QKFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARRYYHSTYVFYFDSWGQGILIVS  120
5D9G2C4H        QKFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARRYYHSTYVFYFDSWGQGILIVS  120
5F3A5D4H        QKFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARRYYHSTYVFYFDSWGQGILIVS  120
8H5H5G4H        QKFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARRYYHSTYVFYFDSWGQGILIVS  120
                :.***: ::::::.*::***::::..*..**::.*:***    .     :  *****
```

```
8F9A5A1H        A 119 ( 配 列 番 号 :172)
8F9A4A3H        S 121 ( 配 列 番 号 :173)
5D9E2B11H       - 116 ( 配 列 番 号 :174)
5D9E10E4H       S 121 ( 配 列 番 号 :175)
5D9G2C4H        S 121 ( 配 列 番 号 :176)
5F3A5D4H        S 121 ( 配 列 番 号 :177)
8H5H5G4H        S 121 ( 配 列 番 号 :178)
```

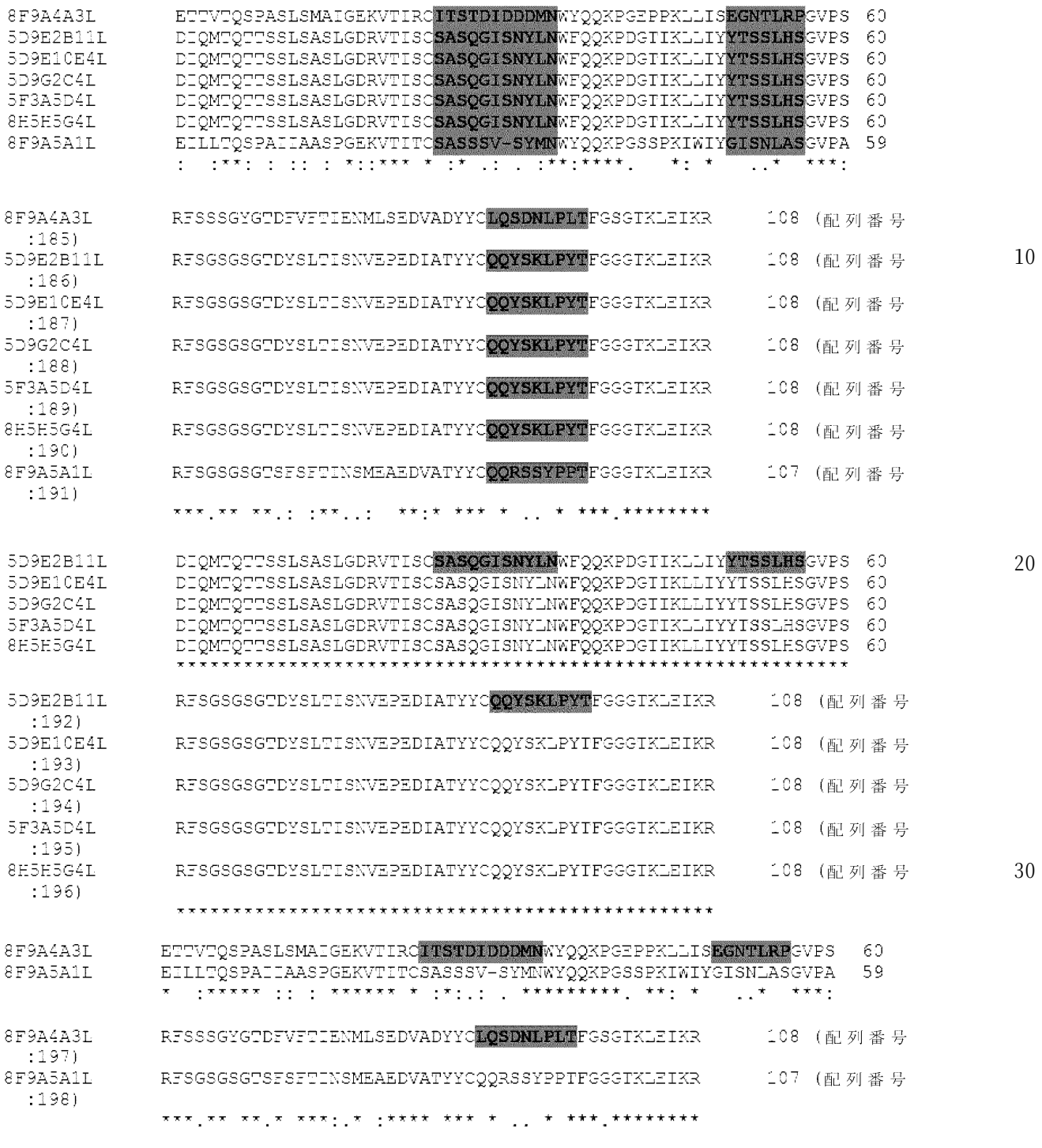
```
8F9A4A3H        VQLQQSGPELVKPGASVKISCKTSGNTFTEYTMHWVKQSHGKSLEWIGGFNPNNGVTNYN  60
5D9E2B11H       VQLQQSGPDLVKPGTSVKISCKTSGNTFTEYTMHWVKQSHGKSLEWIGGFNPNNGVTNYN  60
5D9E10E4H       VQLQQSGPDLVKPGTSVKISCKTSGNTFTEYTMHWVKQSHGKSLEWIGGFNPNNGVTNYN  60
5D9G2C4H        VQLQQSGPDLVKPGTSVKISCKTSGNTFTEYTMHWVKQSHGKSLEWIGGFNPNNGVTNYN  60
5F3A5D4H        VQLQQSGPDLVKPGTSVKISCKTSGNTFTEYTMHWVKQSHGKSLEWIGGFNPNNGVTNYN  60
8H5H5G4H        VQLQQSGPDLVKPGTSVKISCKTSGNTFTEYTMHWVKQSHGKSLEWIGGFNPNNGVTNYN  60
                ********:*****:**************************************************

8F9A4A3H        QKFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARRYYHSLYVFYFDYWGQGILIVS  120
5D9E2B11H       QKFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARRYYHSIYVFYFDSWGQGII----  116
5D9E10E4H       QKFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARRYYHSIYVFYFDSWGQGTTLTVS  120
5D9G2C4H        QKFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARRYYHSIYVFYFDSWGQGTTLTVS  120
5F3A5D4H        QKFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARRYYHSIYVFYFDSWGQGTTLIVS  120
8H5H5G4H        QKFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARRYYHSIYVFYFDSWGQGTTLTVS  120
                ****************************************** ****** ******
```

```
8F9A4A3H        S 121 ( 配 列 番 号 :179)
5D9E2B11H       - 116 ( 配 列 番 号 :180)
5D9E10E4H       S 121 ( 配 列 番 号 :181)
5D9G2C4H        S 121 ( 配 列 番 号 :182)
5F3A5D4H        S 121 ( 配 列 番 号 :183)
8H5H5G4H        S 121 ( 配 列 番 号 :184)
```

【０１３１】

軽鎖アラインメント

【化２】



【０１３２】

モノクローナル抗体５Ｄ９Ｅ２Ｂ１１、５Ｄ９Ｅ１０Ｅ４、５Ｄ９Ｇ２Ｃ４、および８Ｈ５Ｈ５Ｇ４は全て、５Ｄ４としても知られる５Ｆ３Ａ５Ｄ４と同じ配列を有する。ここで、我々が抗体５Ｆ３Ａ５Ｄ４、別名５Ｄ４に言及する場合、それは、５Ｄ９Ｅ２Ｂ１１、５Ｄ９Ｅ１０Ｅ４、５Ｄ９Ｇ２Ｃ４、および８Ｈ５Ｈ５Ｇ４に対しても当てはまると理解される。図２４および図２５からわかるように、抗ＮＭＥ７抗体８Ｆ９Ａ５Ａ１、８Ｆ９Ａ４Ａ３、および５Ｆ３Ａ５Ｄ４は全て、ＮＭＥ７$_{AB}$に結合するが、ＮＭＥ１には結合しない。このことは重要であり、なぜならＮＭＥ７のＡドメインはＮＭＥ１に高い相同性を有し、これは正常細胞機能にとって必要だからである。抗癌治療薬または抗転移治療薬の場合、ＮＭＥ７$_{AB}$を抑制し、ＮＭＥ１を抑制しないことは必須であろう。

【０１３３】

図２６、図２７および図２８は、これらの抗ＮＭＥ７抗体はまた、ＮＭＥ７$_{AB}$のＭＵＣ１＊ＰＳＭＧＦＲペプチドおよびＮ－１０　ＰＳＭＧＦＲペプチドへの結合を分断できることを示す。図から分かるように、ＭＵＣ１＊ペプチドからのＮＭＥ７$_{AB}$の全体的置換は存在しない。しかし、ＮＭＥ７$_{AB}$はＡドメインおよびＢドメインからなり、これらのそれぞれはＭＵＣ１＊に結合できることを想起されたい。これらの抗体は、ＢドメインのＭＵＣ１＊への結合を分断するように設計され；ＮＭＥ７$_{AB}$のＡドメインはまだ、プレート表面上のＭＵＣ１＊ペプチドに結合できるであろう。有用な治療薬のために、抗体は、１つのドメインのＭＵＣ１＊への結合を分断するのみで十分であり、そうすることで、リガンド誘導二量体化およびＭＵＣ１＊成長因子受容体の活性化が阻止され得る。ＮＭＥ７Ｂ３ペプチドまたはＢ３Ｃｙｓ１４Ｓｅｒペプチド（配列番号１６９）に結合する抗体または抗体模倣物は、癌または転移と診断された患者、または癌または転移を発症するおそれのある患者に投与できる抗体である。

【０１３４】

動物モデルで転移する癌細胞を作製することは困難であることは、この分野でよく知られている。ヒト腫瘍では、１００，０００個の癌細胞中の１個、あるいは、１，０００，０００個の癌細胞中の１個のみが、腫瘍から分離し、どこかに着床して、転移を開始すると推定されている［Ａｌ－Ｈａｊｊ　ｅｔ　ａｌ．，２００３］。いくらかの研究者は、免疫機能が低下したマウス中に注入されたＴ４７Ｄ乳癌細胞は、約１２週後に転移することを報告している［Ｈａｒｒｅｌｌ　ｅｔ　ａｌ　２００６］。他の研究者は、ＡｓＰＣ－１膵臓癌細胞は、約４週後に転移することを報告している［Ｓｕｚｕｋｉ　ｅｔ　ａｌ，２０１３］。

【０１３５】

ここで、我々は、Ｔ４７Ｄ乳癌細胞が、組換えＮＭＥ７$_{AB}$を唯一の成長因子として含む無血清培地中で１０日間増殖したことを示す。ＮＭＥ７$_{AB}$中で増殖させる場合、約２５％の癌細胞が浮遊を開始し、分裂を停止したが、なお生存可能であった。ＰＣＲ測定は、これらの「浮遊」細胞が、乳癌転移性因子ＣＸＣＲ４の発現を大きく上方制御することを示した。

【０１３６】

本明細書で提供される図のいくつかでは、これらの浮遊細胞は、癌幹細胞（ＣＳＣ）と呼ばれる。免疫機能が低下した雌ｎｕ／ｎｕマウスに、９０日間エストロゲン放出ペレットを移植した。５００，０００個のＴ４７Ｄ－ｗｔ細胞または１０，０００個のＴ４７Ｄ－ＣＳＣ（癌幹細胞）を、ｎｕ／ｎｕマウスの尾静脈（ｉ．ｖｉ）皮下（ｓ．ｃ．）に、または腹腔内の空隙（ｉ．ｐ．）に注入した。これらの癌細胞は、ルシフェラーゼを発現するように操作された。腫瘍または癌細胞を可視化するために、動物にルシフェリンを注入した後、ＩＶＩＳ測定器で１０分後に可視化した。図３３Ａ～図３３ＢのＩＶＩＳ測定から分かるように、６日目までに、尾静脈に注入された５００，０００個のＴ４７Ｄ－ｗｔ細胞は、生存癌細胞または細胞生着の徴候を示さない。

【０１３７】

全く対照的に、尾静脈へ注入した１０，０００個のＴ４７Ｄ－ＣＳＣは、転移した。６日目のＩＶＩＳ測定の前に、Ｔ４７Ｄ－ＣＳＣマウスに、３２ｎＭの組換えＮＭＥ７$_{AB}$を注入した。翌日、２匹のＣＳＣマウスの１匹に、１５ｍｇ／ｋｇに相当する濃度の、抗ＮＭＥ７モノクローナル抗体８Ｆ９Ａ５Ａ１、８Ｆ９Ａ４Ａ３、および５Ｆ３Ａ５Ｄ４のカクテルを２００ｕＬの体積で注入した。ＮＭＥ７$_{AB}$および抗ＮＭＥ７抗体のほぼ同時注入は、抗体の効果を帳消しにした可能性が高い。図３４は、１０日目までに、治療マウスはほぼ完全に転移性であることを示す。図から分かるように、治療のために選択されたマウスは、同等のＴ４７Ｄ－ＣＳＣマウスよりも転移性が高い。

【０１３８】

動物は、１０日目に再度、抗ＮＭＥ７抗体を注入された。１２日目（図３５）のＩＶＩＳ測定は、抗体治療マウスが転移を除去し始めることを示す。１４日目までに（図３６）、未治療マウスは、激しい転移により死亡し、治療マウス、は転移を排除した。図３７は

、抗体治療が中止された場合１７日目まで抗ＮＭＥ７治療を受けた、５００，０００個のＴ４７Ｄ－ｗｔ細胞を注入されたマウスおよびＴ４７Ｄ－ＣＳＣを注入されたマウスについてのＩＶＩＳ測定の経時変化を示す。図から分かるように、１７日目には、癌細胞の小クラスターが残存し、これは１９日目までにより大きく成長した。２１日目までに、転移が伝搬し、抗体治療が再開された。図で示されるように、抗ＮＭＥ７抗体治療の再開後、動物は全ての転移を排除し、不健康の徴候を示さない。

【０１３９】

図３８は、皮下または腹腔内に注入された動物についてのＩＶＩＳ経時変化を示す。ＣＳＣの皮下または腹腔内に注入された動物に対する抗体注入はまた、ｓ．ｃ．またはｉ．ｐ．による抗ＮＭＥ７抗体も注入した。これらの動物では、抗体注入は、１７日目に停止され、再開されなかった。図３９および図４０は、Ｂ３ペプチド株による免疫化により生成されたポリクローナル抗ＮＭＥ７抗体は、進行癌および転移性癌を進行させたが、正常組織または低悪性度の癌は進行させず、１００，０００個の癌細胞の１個または１，０００，０００個の癌細胞の１個が転移性癌細胞であろうことを示す。まとめると、これらのデータは、癌と診断された患者または癌を発症するおそれのある患者に投与された抗ＮＭＥ７抗体８Ｆ９Ａ５Ａ１、８Ｆ９Ａ４Ａ３、および５Ｆ３Ａ５Ｄ４もしくは８Ｆ９Ａ５Ａ１、または８Ｆ９Ａ４Ａ３、または５Ｆ３Ａ５Ｄ４は、癌転移の形成を防止、抑制する、または癌転移を逆転させるであろう。

【０１４０】

転移性の動物の抗ＮＭＥ７ＡＢ抗体カクテルによる治療に加えて、我々はまた、モノクローナル抗ＮＭＥ７ＡＢ抗体を個別に投与し、それらが癌転移を防止でき、ならびに元に戻すことができることを示した。一実証試験では、それぞれ約２０ｇの、８～１０週齢の雌ｎｕ／ｎｕマウスに、９０日間エストロゲン放出ペレットを移植した。癌細胞は、成長因子ＮＭＥ７$_{AB}$を補充した無血清培地中で１０～１５日間培養することにより、転移性にされた。付着および浮遊細胞の両方が、転移マーカーの上方制御を示し、動物中で、４～７日以内に転移できる。この場合、浮遊細胞は、インビトロ培養の１１日目に採取され、試験動物の尾静脈中に注入された。予防モデルを試験するために、１つの群の動物の尾静脈に、抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体８Ｆ９Ａ４Ａ３を１５ｍｇ／ｋｇで、転移性癌細胞の注入の２４時間前に注入し、その後、約４８時間毎に同じ投与量を注入した。図４２Ａ～４２Ｆは、１０，０００個のルシフェラーゼ陽性Ｔ４７Ｄ転移性乳癌幹細胞を尾静脈に注入され、かつ抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体４Ａ３（８Ｆ９Ａ４Ａ３としても知られる）で治療された、雌ｎｕ／ｎｕマウスの写真を示す。癌細胞を画像化するために、ルシフェラーゼ基質のルシフェリンが、ＩＶＩＳ測定器で撮影の１０分前に腹腔内注入される。図４２Ａ～４２Ｃは、下向きの動物のＩＶＩＳ写真を示す。図４２Ｄ～４２Ｆは、上向きの動物のＩＶＩＳ写真を示す。図４２Ａおよび４２Ｄは、リン酸緩衝食塩水を注入された対照動物を示す。図４２Ｂおよび４２Ｅは、動物が転移性癌細胞の注入の２４時間前に抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体４Ａ３を注入され、その後、ほぼ１日おきに、２２日間にわたり合計１２回の抗体注入をされた、予防モデルを示す。図４２Ｃおよび４２Ｆは、動物が転移性癌細胞の注入の２４時間後に抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体４Ａ３を注入され、その後、ほぼ１日おきに、２０日間にわたり合計１１回の抗体注入をされた、逆転モデルを示す。図から分かるように、抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体８Ｆ９Ａ４Ａ３は、確立された転移を防止でき、ならびに元に戻すことができる。

【０１４１】

抗ＮＭＥ７ＡＢ抗体５Ａ１および５Ｄ４はまた、転移予防モデルでも試験され、癌転移を大きく抑制することが示された。図４３Ａ～４３Ｆは、１０，０００個のルシフェラーゼ陽性Ｔ４７Ｄ転移性乳癌幹細胞を尾静脈に注入され、抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体５Ａ１（８Ｆ９Ａ５Ａ１としても知られる）、および５Ｄ４（５Ｆ３Ａ５Ｄ４としても知られる）で治療された、それぞれ体重約２０ｇの雌ｎｕ／ｎｕマウスの写真である。癌細胞を画像化するために、ルシフェラーゼ基質のルシフェリンが、ＩＶＩＳ測定器で撮影の１０分前に腹腔内注入される。図４３Ａ～４３Ｃは、下向きの動物のＩＶＩＳ写真を示す。図４３Ｄ～４３Ｆは、上向きの動物のＩＶＩＳ写真を示す。図４３Ａおよび４３Ｄは、リン酸緩衝食

塩水を注入された対照動物を示す。図４３Ｂ、４３Ｅ、４３Ｃおよび４３Ｆは、動物が転移性癌細胞の注入の２４時間前に１５ｍｇ／ｋｇの抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体を注入され、その後、ほぼ１日おきに、２２日間にわたり合計１２回の抗体注入をされた、予防モデルを示す。写真は、２４日目または２７日目に取得された。具体的には、抗体５Ａ１で治療された群のマウス＃１を、２７日目に撮影し、一方、マウス＃２および＃３を、２４日目に撮影した。理由は、動物が２６日目に死亡したからである。

【０１４２】

抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体５Ａ１および５Ｄ４は、転移逆転モデルでも試験され、確立された癌転移を大きく抑制することが示された。この実験で、動物は、０日目に、３２ｎＭの最終濃度でＮＭＥ７$_{AB}$と混合された１０，０００個のＴ４７Ｄ転移性癌細胞を尾静脈に注入された。さらに、動物は、２回、３日目と４日目に、我々の実験で逆転がより困難な転移を形成することを示したより多くのＮＭＥ７$_{AB}$を注射された。最初の抗体注入は、７日目であった。各試験動物中の転移の程度が幾分変動するので、我々は、転移性癌細胞の見かけの除去が抗ＮＭＥ７$_{AB}$治療によるものであることを確認することを必要とした。従って、我々は、高用量および低用量を交互に用いて動物を治療した。図４４から容易に分かるように、高用量抗ＮＭＥ７$_{AB}$は、転移の除去をもたらし、完全に除去できない場合には、戻って、より少ない投与量を用いてさらに増やした。この実験は、試験した３種全ての抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体、５Ａ１、４Ａ３および５Ｄ４は、ＮＭＥ７－Ｂ３に結合でき、濃度依存性方式で癌転移を抑制することを示す。図４４Ａ～４４Ｄは、３２ｎＭの最終濃度でＮＭＥ７$_{AB}$と混合された１０，０００個のルシフェラーゼ陽性Ｔ４７Ｄ転移性乳癌幹細胞を尾静脈に注入された、雌ｎｕ／ｎｕマウスの写真である。動物はその後、３２ｎＭのＮＭＥ７$_{AB}$を尾静脈に注入された後、個別の抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体により治療された。図４４Ａは、リン酸緩衝食塩水を注入された対照動物を示す。図４４Ｂは、抗ＮＭＥ７$_{AB}$モノクローナル抗体８Ｆ９Ａ５Ａ１で治療された動物を示す。図４４Ｃは、抗ＮＭＥ７$_{AB}$モノクローナル抗体８Ｆ９Ａ４Ａ３で治療された動物を示す。図４４Ｄは、抗ＮＭＥ７$_{AB}$モノクローナル抗体５Ｆ３Ａ５Ｄ４で治療された動物を示す。緑矢印は、示した期間にわたる抵抗体投与量（５～７ｍｇ／ｋｇ）を示し、赤矢印は、高投与量（１５ｍｇ／ｋｇ）を示す。図から分かるように、抗体が１５ｍｇ／ｋｇで投与される場合、転移は大幅に消える。

【０１４３】

本発明の抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体が転移を抑制できるのを実証することに加えて、我々は、原発腫瘍からの転移に対するそれらの効果を試験した。これは、癌転移の生理学をより厳密に模倣することになろう。我々は、癌幹細胞（ＣＳＣ）としても知られるＴ４７Ｄ転移性乳癌細胞を、ＮＭＥ７$_{AB}$含有無血清最小培地中で癌細胞を１０～１５日間にわたり培養することにより生成した。これらのＴ４７Ｄ　ＣＳＣはその後、９０日間エストロゲン放出ペレットが移植されているＮＳＧマウスの右脇腹の皮下に移植された。移植癌細胞はルシフェラーゼ陽性であるため、ルシフェラーゼ基質、ルシフェリンの注入後に、癌細胞は、光子を放出し、ＩＶＩＳ測定器で撮影されて、移植癌細胞を測定し、その場所を見つけることができる。図４５Ａおよび４５Ｂは、０日目に、３２ｎＭの最終濃度までＮＭＥ７$_{AB}$と混合された後、マトリゲルと１：１　ｖｏｌ：ｖｏｌで混合された、１０，０００個のルシフェラーゼ陽性Ｔ４７Ｄ転移性乳癌幹細胞を右脇腹に皮下注入された、雌ｎｕ／ｎｕマウスの写真を示す。腫瘍生着を、０日目～６日目に進行させた。動物をその後、抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体の尾静脈注入によりｉ．ｖ．治療した。対照動物は、ＰＢＳを注入された。図４５Ａは、対照動物のＩＶＩＳ写真を示す。図４５Ｂは、抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体５Ａ１、４Ａ３および５Ｄ４の合計濃度１５ｍｇ／ｋｇのカクテルを尾静脈に注入した動物のＩＶＩＳ写真を示す。抗体またはＰＢＳを、７日目～１８日目の間に４回投与した。図から分かるように、抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体治療した動物は、対照群より少ない転移（全身の青色ドット）を示す。治療群中で、５匹の動物中の２匹が、対照群中の腫瘍より大きい原発性腫瘍を有する。これはおそらく、抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体が癌細胞の拡散を妨げ、そのため、原発腫瘍中に濃縮されて残ったためと思われる。この実験では、癌細胞の注入の前に実

施されたＰＣＲ分析は、ＮＭＥ７$_{AB}$を含む培養物中で１１日後、Ｔ４７Ｄ乳癌細胞が、ＣＸＣＲ４を１０９倍、ＯＣＴ４を２倍、ＮＡＮＯＧを３．５倍およびＭＵＣ１を２．７倍、上方制御したことを示した。

【０１４４】

別の実験では、我々は、原発腫瘍から、乳癌が通常転移する器官への転移に対する本発明の抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体の効果を試験した。乳癌は通常、肝臓、肺、骨および脳へ、この順に転移する。我々は、Ｔ４７Ｄ転移性乳癌細胞を、ＮＭＥ７$_{AB}$含有無血清最小培地中で癌細胞を１１日間にわたり培養することにより生成した。これらのＴ４７Ｄ　ＣＳＣはその後、９０日間エストロゲン放出ペレットが移植されているＮＳＧマウスの右脇腹の皮下に移植された。図４６Ａ～４６Ｐは、０日目に、３２ｎＭの最終濃度にＮＭＥ７$_{AB}$と混合された後、マトリゲルと１：１　ｖｏｌ：ｖｏｌで混合された、１０，０００個のルシフェラーゼ陽性Ｔ４７Ｄ転移性乳癌幹細胞を右脇腹に皮下注入された、雌ｎｕ／ｎｕマウスの写真を示す。腫瘍生着を、０日目～６日目に進行させた。動物をその後、抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体の尾静脈注入によりｉ．ｖ．治療した。対照動物はＰＢＳを注入された。３８日目に、動物を　　殺し、肝臓を採取した後、ＩＶＩＳで分析して肝臓に転移した癌細胞を検出した。図４６Ａおよび４６Ｂは、ＰＢＳのみを注入した対照動物の全身ＩＶＩＳ写真を示す。図４６Ｃおよび４６Ｄは、抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体５Ａ１を注入した対照動物の全身ＩＶＩＳ写真を示す。図４６Ｅおよび４６Ｆは、抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体４Ａ３を注入した対照動物の全身ＩＶＩＳ写真を示す。図４６Ｇおよび４６Ｈは、抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体５Ｄ４を注入した対照動物の全身ＩＶＩＳ写真を示す。図４６Ａ、４６Ｃ、４６Ｅ、および４６Ｇは、全ての治療前７日目に取得したＩＶＩＳ写真である。図４６Ｂ、４６Ｄ、４６Ｆ、および４６Ｈは、抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体治療またはモック治療後３１日目に取得したＩＶＩＳ写真である。図から分かるように、ＰＢＳ対照群中の動物は、全身ＩＶＩＳ写真で転移を示し（青色ドット）、一方、抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体で治療した動物は、転移を示さない。図４６Ｉ～４６Ｐは、　　殺後の動物から採取した肝臓および肺の写真およびＩＶＩＳ写真を示す。図４６Ｉ、４６Ｋ、４６Ｍ、および４６Ｏは、通常の写真である。図４６Ｊ、４６Ｌ、４６Ｎ、および４６Ｐは、そこに転移した癌細胞を明らかにする、ＩＶＩＳ写真である。図から分かるように、抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体は、肝臓への転移を大きく抑制した。肝臓は、乳癌転移のための原発性部位である。図４６Ｑは、対照動物とそれに対する治療動物から採取された肝臓についての、ＩＶＩＳ測定器による放出されカウントされた測定光子の棒グラフである。ＩＶＩＳ測定の挿入グラフから分かるように、肝臓への転移の抑制は、細胞が尾静脈に注入された場合、転移の順番に従い、これは、ＮＭＥ７$_{AB}$－ＭＵＣ１＊相互作用を分断できる効力の順番にも一致する。

【０１４５】

我々は、多くの癌細胞株の免疫蛍光イメージングを実施して、培養癌細胞株がＮＭＥ７$_{AB}$を発現するかどうかを決定した。図４７Ａ～４７Ｆおよび４８Ａ～４８Ｉが明確に示すように、我々が試験した各ＭＵＣ１陽性癌細胞株は、ＮＭＥ７ＡＢに対し陽性であり、その結合は膜性であり、癌細胞から分泌されるＮＭＥ７ＡＢと一致し、その結果、それはＭＵＣ１＊の細胞外ドメインに結合する。図４７Ａ～４７Ｆは、種々の癌細胞株がＮＭＥ７ＡＢの存在について染色される、免疫蛍光実験の写真を示す。図４７Ａは、種々の濃度の抗ＮＭＥ７ＡＢ抗体５Ｄ４で染色したＴ４７Ｄ乳癌細胞を示す。図４７Ｂは、種々の濃度の抗ＮＭＥ７ＡＢ抗体５Ｄ４で染色したＺＲ－７５－１乳癌細胞（１５００ｓとしても知られる）を示す。図４７Ｃは、種々の濃度の抗ＮＭＥ７ＡＢ抗体５Ｄ４で染色したＨ１９７５非小細胞肺癌細胞を示す。図４７Ｄは、種々の濃度の抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体５Ｄ４で染色したＨ２９２非小細胞肺癌細胞を示す。図４７Ｅは、種々の濃度の抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体５Ｄ４で染色したＨＰＡＦＩＩ膵臓癌細胞を示す。図４７Ｆは、種々の濃度の抗ＮＭＥ７ＡＢ抗体５Ｄ４で染色したＤＵ１４５前立腺癌細胞を示す。図から分かるように、我々が試験した全ての癌細胞株は、ＮＭＥ７ＡＢに対する強力な膜性染色を示す。これらの実験で使用したモノクローナル抗体は、５Ｄ４であった。並行して、ＮＭＥ７ＡＢ抗体５Ａ１および４Ａ３を使って同じ細胞株を染色し、同じ結果を得た。

【０１４６】
図４８Ａ～４８Ｉは、種々のヒト肺癌細胞株がＮＭＥ７$_{AB}$の存在について染色される、免疫蛍光実験の写真を示す。図４８Ａ～４８Ｃは、種々の濃度の抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体５Ｄ４で染色した腺癌であるＨ１９７５非小細胞肺癌細胞を示す。図４８Ａは、ＤＡＰＩおよび抗ＮＭＥ７$_{AB}$染色のオーバーレイである。図４８Ｂは、抗ＮＭＥ７$_{AB}$単独染色を示す。図４８Ｃは、ＤＡＰＩおよび抗ＮＭＥ７$_{AB}$染色のオーバーレイの拡大図である。図４８Ｄ～４８Ｆは、種々の濃度の抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体５Ｄ４で染色された、肺粘表皮癌であるＨ２９２非小細胞肺癌細胞を示す。図４８Ｄは、ＤＡＰＩおよび抗ＮＭＥ７$_{AB}$染色のオーバーレイである。図４８Ｅは、抗ＮＭＥ７$_{AB}$染色単独を示す。図４８Ｆは、ＤＡＰＩおよび抗ＮＭＥ７$_{AB}$染色のオーバーレイの拡大図である。図４８Ｇ～４８Ｉは、種々の濃度の抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体５Ｄ４で染色された、転移性気管支肺胞上皮癌であるＨ３５８非小細胞肺癌細胞を示す。図４８Ｇは、ＤＡＰＩおよび抗ＮＭＥ７$_{AB}$染色のオーバーレイである。図４８Ｈは、抗ＮＭＥ７$_{AB}$染色単独を示す。図４８Ｉは、ＤＡＰＩおよび抗ＮＭＥ７$_{AB}$染色のオーバーレイの拡大図である。
【０１４７】
加えて、ＮＭＥ７$_{AB}$含有無血清培地中でのこれらの細胞株の培養は、それらの幹細胞および転移マーカーの発現をまたさらに高めた。特に、ここでは浮遊物と呼ばれる、非付着性になった細胞は、それらの付着性対応物よりもさらに高い幹細胞および転移マーカーの発現を有する。図４９Ａ～４９Ｉは、ＮＭＥ７$_{AB}$中で培養の前後での癌細胞株：乳Ｔ４７Ｄ、肺Ｈ１９７５、肺Ｈ３５８および膵臓ＨＰＡＦＩＩのＰＣＲグラフを示す。図４９Ａは、測定された乳癌転移マーカーＣＸＣＲ４である。図４９Ｂは、測定された幹細胞マーカーＯＣＴ４である。図４９Ｃは、測定された転移マーカーＡＬＤＨ１である。図４９Ｄは、測定された幹細胞マーカーＳＯＸ２である。図４９Ｅは、測定された幹細胞マーカーＮＡＮＯＧである。図４９Ｆは、測定された転移マーカーＣＤＨ１（Ｅ－カドヘリンとしても知られる）である。図４９Ｇは、測定された転移マーカーＣＤ１３３である。図４９Ｈは、測定された幹細胞マーカーＺＥＢ２である。図４９Ｉは、測定された幹、癌および転移マーカーＭＵＣ１である。浮遊細胞（腫瘍スフェアとしても知られる）は、独立に足場を増殖できるようになり、付着細胞より増加される転移マーカーを示す。癌幹細胞を注入された動物は、ＮＭＥ７$_{AB}$増殖浮遊細胞を注入された動物である。図から分かるように、転移マーカー、幹細胞マーカー、または上皮間葉転換（ＥＭＴ）のマーカーは、ＮＭＥ７$_{AB}$中での培養後に増大しており、より高い転移性状態への転換を示している。図５０は、ＮＭＥ７$_{AB}$を含む培養物中で１０～１２日後、１０，０００個のＨ３５８肺癌親細胞またはＨ３５８細胞を尾静脈に注入したＮＳＧマウスの６日目のＩＶＩＳ写真を示す。図から分かるように、ＮＭＥ７$_{AB}$中で増殖されたＮＣＩ－Ｈ３５８肺癌細胞は、其れ自体が転移性細胞であると報告されている親細胞に比べて、転移能を大きく高めた。ほんの１０，０００個のＮＣＩ－Ｈ３５８　ＮＭＥ７$_{AB}$転移性癌幹細胞からの６日での転移の機能的増大は、図４９と一致し、Ｈ３５８がＮＭＥ７$_{AB}$中での培養後に転移マーカーの発現を大きく高めることを示す。
【０１４８】
図５１は、二量体ＮＭ２３－Ｈ１（ＮＭＥ１としても知られる）、またはＮＭＥ７$_{AB}$中での培養における２または３継代の前後のＭＵＣ１陰性前立腺癌株ＰＣ３のＰＣＲグラフを示す。グラフは、幹細胞、癌細胞マーカーならびに転移マーカーの倍数差異を示す。図から分かるように、ＮＭＥ１またはＮＭＥ７$_{AB}$中の反復培養は、幹、癌および転移マーカーの上方制御を誘導するが、また、ＭＵＣ１の発現の５～８倍の上方制御ももたらす。
【０１４９】
まとめると、これらのデータは、ＤＭ１０ドメインを欠くＮＭＥ７が、癌細胞により選択され、タンデムリピートドメインを欠くＭＵＣ１の細胞外ドメインに結合し、その結果ＮＭＥ７がＭＵＣ１＊細胞外ドメインを二量体化し、これが増大された癌細胞増殖および癌細胞の転移能の増大をもたらすことを実証した。ＮＭＥ７$_{AB}$とＭＵＣ１＊細胞外ドメインの間の相互作用を分断する抗体が、癌細胞増殖を抑制し、癌転移を抑制し得ることは道

理に適う。ここで、我々は、ＮＭＥ７$_{AB}$とＭＵＣ１*細胞外ドメインの間の相互作用を抑制する抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体が実際に、癌細胞増殖および癌転移を抑制することを示した。したがって、抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体は、癌の治療または予防のために、癌または転移と診断された患者、または癌または転移を発症するおそれのある患者に投与できることになる。

【０１５０】

ＮＭＥ１は全ての細胞の細胞質中で発現され、かつノックアウトされると致命的であり、また重要なことにＮＭＥ１　ＡドメインはＮＭＥ７　Ａドメインに高い配列相同性を有するので、治療的使用のための抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体は、ＮＭＥ７$_{AB}$またはＮＭＥ７－Ｘ１に結合するが、ＮＭＥ１には結合しないことが重要である。本発明の一態様では、治療的使用に最適であると思われる抗体は、ＮＭＥ７$_{AB}$またはＮＭＥ７－Ｘ１に特有でありかつＮＭＥ１配列中には存在しないペプチドに結合するそれらの能力のため選択された。図６～図９は、ＮＭＥ７$_{AB}$に特有のペプチドを列挙する。

【０１５１】

好ましい実施形態では、癌または癌転移の治療または予防のために、患者への投与に好適な抗体は、ＮＭＥ７　Ｂ３ペプチドに結合する抗体群から選択される。さらに好ましい実施形態では、癌または癌転移の治療または予防のために、患者への投与に好適な抗体は、ＮＭＥ７　Ｂ３ペプチド、ＮＭＥ７$_{AB}$に結合するが、ＮＭＥ１には結合しない抗体群から選択される。インビトロおよびインビボでそのような抗癌活性および抗転移活性を実証した、癌または癌転移の治療または予防のための治療的使用に好適な抗体の例としては、抗ＮＭＥ７抗体５Ａ１、４Ａ３および５Ｄ４が挙げられる。これらは例に過ぎず、本明細書で記載されたように生成された抗体および本明細書で記載されたように選択された抗体は、同じ抗癌および抗転移活性を有するであろう。このような抗体は、抗体の可変ドメインが抗体を模倣するタンパク質スキャホールド中に組み込まれている、ｓｃＦｖまたは抗体模倣物を含む完全抗体またはそのフラグメントであり得る。抗体は、マウス、ラクダ類、ラマ、ヒトまたはヒト化を含むヒトまたは非ヒト種であり得、モノクローナル、ポリクローナル、ｓｃＦｖまたはそのフラグメントであってよい。

【０１５２】

癌または転移の治療または予防のための抗ＮＭＥ７抗体は、多くの異なる治療フォーマットで使用できる。例えば、本明細書で記載のいずれかの抗体、またはそのフラグメントは、独立型抗体または抗体フラグメントとして、または抗体薬物複合体（ＡＤＣ）などの毒素に結合されて、または二重特異性抗体中に組み込まれるかまたはＢｉＴＥ（二重特異的Ｔ細胞エンゲージャー）中に組み込まれ、またはキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）に組み込むかまたはＣＡＲも発現する細胞により発現されるように操作されて、患者に投与できる。細胞は、免疫細胞、Ｔ細胞、ＮＫ細胞または幹細胞もしくは前駆細胞であってよく、これらはその後、Ｔ細胞またはＮＫ細胞に分化され得る。

【０１５３】

本明細書で記載のいずれかの抗体、またはそのフラグメントは、癌または癌に対する感受性の指標であると思われる、ＮＭＥ７$_{AB}$またはＮＭＥ７－Ｘ１の存在について体液、細胞、組織または身体検体を検出するための診断薬として使用できる。診断用の抗体は、イメージング剤、核酸タグに接続され、ラクダ類を含む任意の種であってよく、全身用途または、血液などの体液、細胞、もしくは組織、またはインビトロ、インビボで、または術中で使用できる。

【０１５４】

治療的に有用なまたは診断的に有用な抗ＮＭＥ７抗体の選択基準は、抗体が組み込まれる治療または診断のフォーマットまたは形式に依存する。抗体または抗体フラグメントが癌または癌転移の治療または予防のために、独立型薬剤として患者に投与される場合、抗体は、ｉ）ＮＭＥ７$_{AB}$またはＮＭＥ７－Ｘ１に結合するがＮＭＥ１に結合しない；ｉｉ）ＰＳＭＧＦＲペプチドに結合する；ｉｉｉ）Ｎ－１０ペプチドに結合する；およびｉｖ）ＮＭＥ７$_{AB}$またはＮＭＥ７－Ｘ１と、ＭＵＣ１*細胞外ドメインの間の相互作用、またはＮＭＥ７$_{AB}$またはＮＭＥ７－Ｘ１と、Ｎ－１０の間の相互作用を分断する、その能力

について選択される。抗体は、ＮＭＥ７　Ｂ３ペプチドへのその結合能力についても選択され得る。この治療フォーマットは、ＣＡＲおよび選択された抗ＮＭＥ７抗体を発現するように操作されている細胞も包含する。

【０１５５】

他の形式は、抗ＮＭＥ７抗体のための他の選択基準を必要とする。抗ＮＭＥ７抗体がＡＤＣ中に組み込まれる場合、ＡＤＣは、標的細胞の死滅を誘発するために、標的細胞により内部移行されなければならない。ＮＭＥ７$_{AB}$またはＮＭＥ７－Ｘ１はＭＵＣ１＊の細胞外ドメインに結合されることを想起されたい。抗体がＭＵＣ１＊細胞外ドメインに対するＮＭＥの結合を分断する場合には、毒素複合化抗体は内部移行され、細胞は死滅させられない。同様に、抗ＮＭＥ７抗体がＣＡＲまたはＢｉＴＥ中に組み込まれる場合、ＮＭＥ７$_{AB}$またはＮＭＥ７－Ｘ１間の相互作用は分断できない、または免疫細胞は最早、癌細胞に殺作用剤を向けることができないであろう。抗ＮＭＥ７抗体が診断薬として使われる場合、ＮＭＥ７$_{AB}$またはＮＭＥ７－Ｘ１間の相互作用は分断できない、または抗体および関連標識は洗い流されるであろう。したがって、ＡＤＣ、ＣＡＲ　Ｔ、またはＣＡＲ－ＮＫ、ＢｉＴＥまたは診断適用の場合、抗ＮＭＥ７抗体は、ｉ）ＮＭＥ７$_{AB}$またはＮＭＥ７－Ｘ１に結合するがＮＭＥ１に結合しない；ｉｉ）ＰＳＭＧＦＲペプチドに結合する；ｉｉｉ）Ｎ－１０ペプチドに結合する；およびｉｖ）ＭＵＣ１＊細胞外ドメインとの相互作用、またはＮＭＥ７$_{AB}$またはＮＭＥ７－Ｘ１と、Ｎ－１０ペプチドの間の相互作用を分断することなく、ＮＭＥ７$_{AB}$またはＮＭＥ７－Ｘ１に結合する、その能力について選択される。抗体は、ＮＭＥ７　Ｂ３ペプチドへのその結合能力についても選択され得る。

【０１５６】

本発明の一態様では、細胞は、本発明の抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体またはそのフラグメントを発現するように操作される。細胞は、Ｔ細胞、ＮＫ細胞などの免疫細胞であってよく、または幹細胞もしくは前駆細胞であってよく、これらは、Ｔ細胞またはＮＫ細胞などのより成熟した免疫細胞に分化され得る。好ましい実施形態では、抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体を発現するように操作される細胞はまた、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を発現するようにも操作される。好ましい実施形態では、ＣＡＲは、腫瘍関連抗原を認識する。好ましい実施形態では、ＣＡＲはＭＵＣ１＊を標的にする。より好ましい実施形態では、ＣＡＲは、抗ＭＵＣ１＊抗体ＭＮＣ２により腫瘍に向けられる。本発明の別の態様では、ＣＡＲを発現するように操作される細胞はまた、抗ＮＭＥ７抗体を誘導的に発現するようにも操作される。一例では、抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体をコードする核酸は、Ｆｏｘｐ３エンハンサーまたはプロモーター中に挿入される。別の例では、抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体は、ＮＦＡＴ誘導系中に存在する。一態様では、ＮＦＡＴ誘導系は、抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体配列の上流に挿入されたＮＦＡＴｃ１応答エレメントを組み込む。それらは、ＩＬ２プロモーター、Ｆｏｘｐ３エンハンサーもしくはプロモーターまたは他の好適なプロモーターまたはエンハンサー中に挿入され得る。

【０１５７】

本発明の別の態様では、ＮＭＥ７$_{AB}$またはＮＭＥ７－Ｘ１に特有のペプチドが、癌または癌転移に対し、ヒトに免疫またはワクチン接種するのに使用される物質中に組み込まれる。好ましい実施形態では、ペプチドは、ＮＭＥ７　Ｂ３ペプチドの全てまたは一部を含み、これは、Ｃｙｓ－１４－Ｓｅｒ変異を有するＮＭＥ７　Ｂ３ペプチドであってもよい。

【０１５８】

本発明の別の態様は、宿主動物中で抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体を生成する方法を含み、動物は、ＮＭＥ７　Ｂ３ペプチドで免疫される。好ましい実施形態では、ＮＭＥ７　Ｂ３ペプチドは、セリンに変異されたシステイン１４を有し（配列番号１６９）て、ＮＭＥ７特異的抗体生成を抑制するジスルフィド結合の形成を回避する。

【０１５９】

本発明の別の態様は、細胞をＮＭＥ７$_{AB}$またはＮＭＥ７－Ｘ１と共に培養することを含む、高められた転移能を有する細胞を生成する方法を含む。これらの細胞はその後、薬

物発見の多くの態様で使用できる。

【０１６０】

本発明の別の態様は、抗ＮＭＥ７$_{AB}$またはＮＭＥ７－Ｘ１を発現するようにも操作される細胞を含む。ＮＭＥ７$_{AB}$またはＮＭＥ７－Ｘ１は、ヒト配列である。それらの発現は、誘導性であり得る。一態様では、細胞は卵であり、これは、ヒトＮＭＥ７$_{AB}$またはＮＭＥ７－Ｘ１を発現できる遺伝子導入動物であり得る動物へと成長する。

【０１６１】

ＮＭＥ７はＭＵＣ１＊成長因子受容体の細胞外ドメインに結合し、それを二量体化する。組織研究は、ＭＵＣ１＊が、腫瘍悪性度および転移が増大するに伴い増加することを示す。ここで、我々は、ＮＭＥ７発現が、腫瘍悪性度および転移が増大するに伴い増加することを示す（図３９～図４１）。ここで、我々は、ＮＭＥ７とＭＵＣ１＊の相互作用を抑制する抗体は、腫瘍増殖および転移を抑制することを示した。

【０１６２】

他のＮＭＥファミリーメンバーは、ＭＵＣ１＊成長因子受容体の細胞外ドメインに結合し、それを二量体化し得る。例えば、我々は、ＮＭＥ１、ＮＭＥ２およびＮＭＥ６は二量体として存在すること、およびそれらはＭＵＣ１＊細胞外ドメインに結合し、それらを二量体化することを示した。ＮＭＥ７$_{AB}$およびＮＭＥ７－Ｘ１は、ＭＵＣ１＊細胞外ドメインに結合できる２つのドメインを有し、そのため、それらはモノマーとしてＭＵＣ１＊成長因子受容体を二量体化し、活性化する。我々はここで、抗ＮＭＥ７抗体が癌および癌転移を抑制することを示した。同様に、これらの他のＮＭＥタンパク質に結合する抗体または抗体模倣物は、癌または転移と診断された患者、または癌または転移を発症するおそれのある患者に投与できる、抗癌または抗転移治療薬であり得る。本発明の一態様では、癌または転移の治療のために治療的に使用できる抗体は、ＮＭＥ１、ＮＭＥ２、ＮＭＥ３、ＮＭＥ４、ＮＭＥ５、ＮＭＥ６、ＮＭＥ７、ＮＭＥ８、ＮＭＥ９またはＮＭＥ１０に結合する抗体である。本発明の一態様では、治療抗体または抗体模倣物は、ＮＭＥタンパク質およびその同族成長因子受容体の結合を抑制する。本発明の一態様では、治療抗体または抗体模倣物は、ＮＭＥタンパク質と、ＭＵＣ１＊の細胞外ドメインの相互作用を抑制する。本発明の別の態様では、治療抗体または抗体模倣物は、ＮＭＥ１、ＮＭＥ２、ＮＭＥ３、ＮＭＥ４、ＮＭＥ５、ＮＭＥ６、ＮＭＥ７、ＮＭＥ８、ＮＭＥ９またはＮＭＥ１０由来のペプチドに結合し、ペプチドはＮＭＥ７　Ａ１、Ａ２、Ｂ１、Ｂ２またはＢ３ペプチドに相同である。

【０１６３】

下記は、ＮＭＥ７と他のＮＭＥファミリーメンバーの間の相同性および同一性アラインメントを示す配列アラインメントである。下線または下線＋太字の配列は、ＮＭＥ７ペプチドＡ１（配列番号１４１）、Ａ２（配列番号１４２）、Ｂ１（配列番号１４３）、Ｂ２（配列番号１４４）またはＢ３（配列番号１４５）に対応する。

【０１６４】

ヌクレオシド二リン酸キナーゼ７アイソフォームａ［ホモサピエンス］（Ｈｕ＿７）

【化３】

MNHSERFVFIAEWYDPNASLLRRYELLFYPGDGSVEMHDVKNHRTFLKRTKYDNLH
LEDLFIGNKVNVFSRQLVLIDYGDQYTARQLGSRK**EKTLALIKPDAISKAGEIIEIIN**
KAGFTITKLKMMMLSRKEALDFHVDHQSRPFFNELIQFITTGPIIAMEILRDDAI
CEWKRLLGPANSGVARTDASESIRALFGTDGIRNAAHGPDSFASAAREMELFFPS
SGGCGPANTAKFTNCTCCIVKPHAVSEGLLGKILMAIRDAGFEISAMQMFNMDRVN
VEEFYEVYKGVVTEYHDMVTEMYSGPCVAMEIQQNNATKTFREFCGPADPEIARHL
RPGTLRAIFGKTKIQNAVHCTDLPEDGLLEVQYFFKILDN

＞ＮＭＥ２　理論的ｐＩ／Ｍｗ：８．５２／１７２９８．０４

【化４】

MANLERTFIAIKPDGVQRGLVGEIIKRFEQKGFRLVAMKFLRASEEHLKQHYIDLKDRPFFPGLVKYMNSGPVVAMVWEGLNV
VKTGRVMLGETNPADSKPGTIRGDFCIQVGRNIIHGSDSVKSAEKEISLWFKPEELVDYKSCAHDWVYE

グローバル／グローバル（Ｎ－Ｗ）スコア：１７１；１５５ａａオーバーラップ（１～１３１：１～１５２）中２６．５％同一（５６．８％類似）

【化５】

```
                10          20          30          40          50
7A      ----IKTLALIKPDAISKA--GEIIEIINKAGFTITKLKMM**MLSRKEALDFHVDHQS**RPF
            :.:.  ::::.....  ::::. ... :: .. .:..  :...  . ..: ..::: 
2       MANLERTFIAIKPDGVQRGLVGEIIKRFIQKGFRLVAMKFLRASEEHLKQHYIDLKDRPF
              10          20          30          40          50          60

            60          70          80          90         100         110
7A      FNELIQFITTGPIIAMEILRDDAICEWKRLLGPAN**SGVARTDASES**IRALFGTDGIRNAA
        :  :.....::..::     ...   . .:: .: . ..     .::. :  .  :: 
2       FPGLVKYMNSGPVVAMVWEGLNVVKTGRVMLGETNPADSKPG---TIRGDFCIQVGRNII
              70          80          90         100         110

           120         130
7A      HGPDSFASAAREMELFF------------------(配列番号:199)
        :: ::  :: .:. :.:
2       HGSDSVKSAEKEISLWFKPEELVDYKSCAHDWVYE(配列番号:200)
        120         130         140         150
```

グローバル／グローバル（Ｎ－Ｗ）スコア：１０４；１５６ａａオーバーラップ（１～１３４：１～１５２）中２４．４％同一（５１．３％類似）

【化６】

```
                10          20          30          40          50
7B      NC----TCCIVKPNAVSIGLLGKILMAIRDAGTEISAMQMFNMDRVNVEIFYEVYKGVVI
              :   .:: .:..::.:.:.  ... :::. ::...  .. .... :   :
2       MANLERTFIAIKPDGVQRGLVGEIIKRFIQKGFRLVAMKFLRASEEHLKQHYIDLKDR-P
              10          20          30          40          50

          60          70          80          90         100         110
7B      EYHDMVTEMYSGPCVAMEIQQNNATKTFREFCGPADPEIARHLRPGILRAIFGKTKIQNA
          .  .:  : ::: :::  .  :..:: : . : ..:  ..   :::.:. :     .:
2       FFPGLVKYMNSGPVVAMVWEGLNVVKTGRVMLGETNPADSK---PGTIRGDFCIQVGRNI
        60          70          80          90         100         110

          120         130
7B      VIICTDLPEDGLLEVQYFF------------------ (配列番号:201)
        .: .:  ...  :.. .:
2       IHGSDSVKSAEKEISLWFKPEELVDYKSCAHDWVYE (配列番号:202)
          120         130         140         150
```

＞ＮＭＥ３　理論的ｐＩ／Ｍｗ：５．９６／１９０８８．９７

【化７】

**MICLVLTIFANLFPSAYSGVNERTFLAVKPDGVQRRLVGEIVRRFERKGFKLVALKLVQASEELLREHYVELRERPFYSRLVK
YMGSGPVVAMVWQGLDVVRASRALIGATDPGDATPGTIRGDFCVEVGKNVIHGSDSVESAQREIALWFREDELLCWEDSAGHW
LYE**

```
             10          20         30         40         50
7A      EKTLALIKPDAISK--AGEIIEEINKAGFTIIKLKMM**MLSRKEALDFHVDHQS**RPFFNEL
        :.:.  .:::....  .::::.. ... :: .. ::... :..   . .:. . :::...:
3       ERTFLAVKPDGVQRRLVGEIVRRFERKGFKLVALKLVQASEELLREHYVELRERPFYSRL
              30         40         50         60         70         80

        60         70         80         90         100        110
7A      IQFITTGPIIAMEILRDDAICEWKRLLGPAN**SGVARTDASE-S**IRALFGTDGIRNAANGP
        .... .::..::     :..    . :.: .. :    ::.  .::. : ..  .:. ::
3       VKYMGSGPVVAMVWQGLDVVRASRALIGATDPG----DATPGTIRGDFCVEVGKNVIHGS
              90        100        110            120        130

        120        130
7A      DSFASAAREMELFF （配列番号：203）
        ::  :: ::. :.:
3       DSVESAQREIALWF （配列番号：204）
        140        150

                                    10         20         30
7B      N-C--------------------TCCIVKPHAVSEGLLGKILMAIRDAGFEISAMQMFNM
          :                     :   ::: .:.. :.:.:.  ..  ::.. :... .
3       MICLVLTIFANLFPSAYSGVNERTFLAVKPDGVQRRLVGEIVRRFERKGFKLVALKLVQA
                10         20         30         40         50         60

       40         50         60         70         80         90
7B      DRVNVEEFYEVYKGVVTEYHDMVTEMYSGPCVAMEIQQNNAIKTFREFCGPADPEIARHL
        ..  ..: : :        :  .:  : ::: :::  :  ..... : . : .::  :
3       SEELLREHY-VELRIRPTYSRLVKYMGSGPVVAMVWQGLDVVRASRALIGATDPGDAT--
                70         80         90        100        110

     100        110        120        130
7B      RPGILRAIFGKTKIQNAVHCTDLPEDGLLEVQYFF------------------ （配列番号：205）
         :::.:. :      .:..: .:  :..  :.  .:
3       -PGIIRGDFCVEVGKNVIHGSDSVESAQREIALWFREDELLCWEDSAGHWLYE （配列番号：206）
         120        130        140        150        160
```

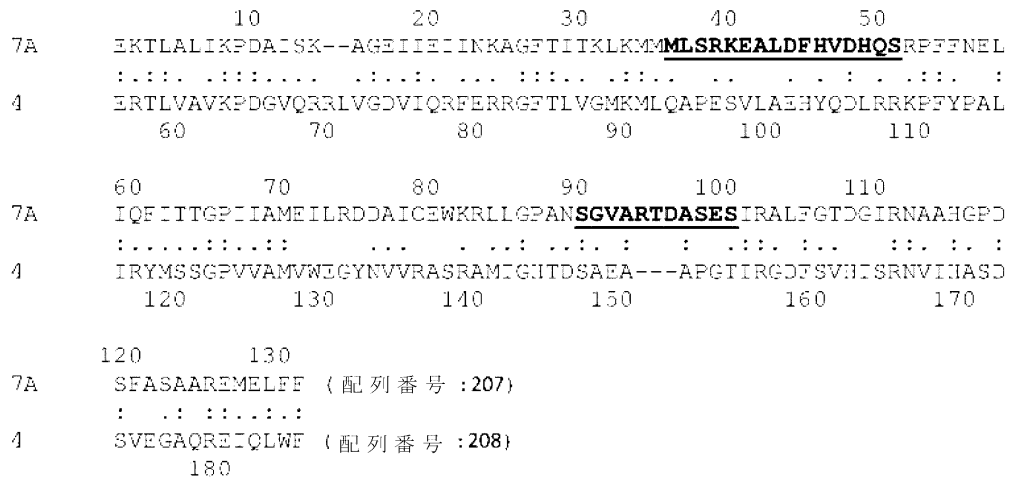
＞ＮＭＥ４　理論的ｐＩ／Ｍｗ：１０．３０／２０６５８．５９

【化８】

**MGGLFWRSALRGLRCGPRAPGPSLLVRHGSGGPSWTRERTLVAVKPDGVQRRLVGDVIQRFERRGFTLVGMKMLQAPESVLAE
HYQDLRRKPFYPALIRYMSSGPVVAMVWEGYNVVRASRAMIGHTDSAEAAPGTIRGDFSVHISRNVIHASDSVEGAQREIQLW
FQSSELVSWADGGQHSSIHPA**

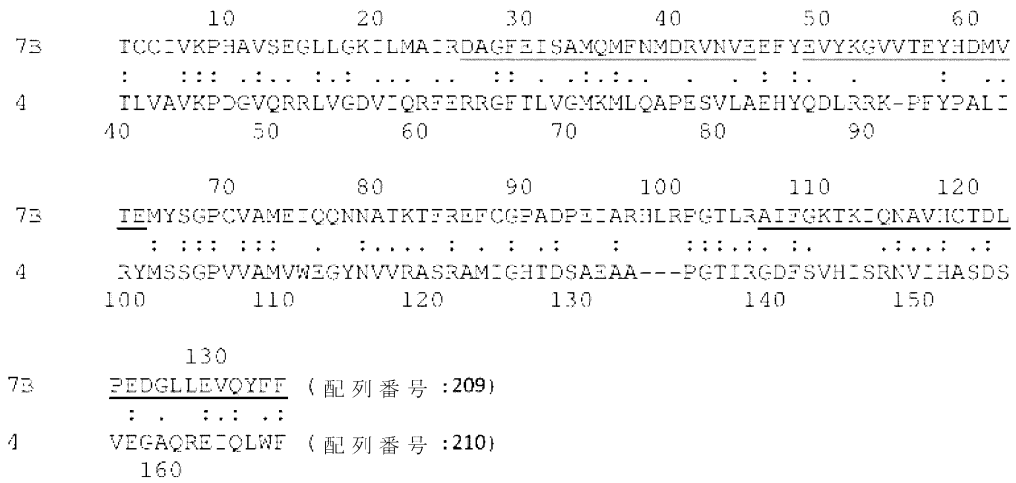
１３３ａａオーバーラップ（１～１３１：５６～１８５）中２９．３％同一（６８．４％類似）

【化９】



１３２ａａオーバーラップ（３～１３４：４０～１６７）中２８．８％同一（５６．８％類似）

【化１０】



＞ＮＭＥ５　理論的ｐＩ／Ｍｗ：６．０８／２９２９６．２３

【化１１】

**MEISMPPPQIYVEKTLAIIKPDIVDKEEEIQDIILRSGFTIVQRRKLRLSPEQCSNFYVEKYGKMFFPNLTAYMSSGPLVAMI
LARHKAISYWLELLGPNNSLVAKETHPDSLRAIYGTDDLRNALHGSNDFAAAEREIRFMFPEVIVEPIPIGQAAKDYLNLHIM
PTLLEGLTELCKQKPADPLFWYMCCRREHWTLRSILLVCMSGIRMSLPHCADYCSFVEGFEIWLADWLLKNNPNKPKLCHHPI
VEEPY**

１３１ａａオーバーラップ（１～１３１：１３～１４３）中４４．３％同一（７４．８％類似）

【化１２】

```
              10        20        30        40        50        60
7A      EKTLALIKPDAISKAGEIIEIINKAGFTIITKLKMMMLSRKEALDFHVDHQSRPFFNELIQ
        :::::.:::: ..:  :: .:: ..:::::.. . . :: ..  .:.:.. .. :: .:
5       EKTLAIIKPDIVDKIEEIQDIILRSGFTIVQRRKLRLSPEQCSNFYVEKYGKMFFPNLTA
              20        30        40        50        60        70

              70        80        90       100       110       120
7A      FITTGPIIAMEILRDDAICEWKRLLGPANSGVARTDASESIRALFGIDGIRNAAHGPDSF
        ....:..:: . :  ::  : .:::: :: ::.    .:.::..::: .::: :: ..:
5       YMSSGPLVAMILARHKAISYWLELLGPNKSLVAKETHPDSLRAIYGIDDLRNALHGSNDF
              80        90       100       110       120       130

               130
7A      ASAAREMELFF （配列番号:211）
        :.: ::....:
5       AAAIREIRFMF （配列番号:212）
             140
```

１３２ａａオーバーラップ（３～１３４：１５～１４３）中２８．０％同一（５８．３％類似）

【化１３】

```
              10        20        30        40        50        60
7B      TCCIVKPHAVSEGLLGKILMAIRDAGFIISAMQMFNMDRVNVIEFYEVYKGVVTEYHDMV
        :  :.::  :..    .:   :  .:: :   . . ..  .  .:: : :     . ...
5       TLAIIKPDIVDKEI--EIQDIILRSGFTIVQRRKLRLSPEQCSNFY-VEKYGKMFFPNLT
            20        30        40        50        60        70

              70        80        90       100       110       120
7B      IEMYSGPCVAMEIQQNNATKTFREFCGPADPIIARHLRPGTLRAIFGKTKIQNAVHCTDL
        . : ::: ::: . ...: . . :. :: .  .:.. .: .::::.:   ..::.: ..
5       AYMSSGPLVAMILARHKAISYWLELLGPNNSLVAKETHPDSLRAIYGTDDLRNALHGSND
              80        90       100       110       120       130

             130
7B      PEDGLLEVQYFF （配列番号:213）
           .  :....:
5       FAAAIREIRFMF （配列番号:214）
             140
```

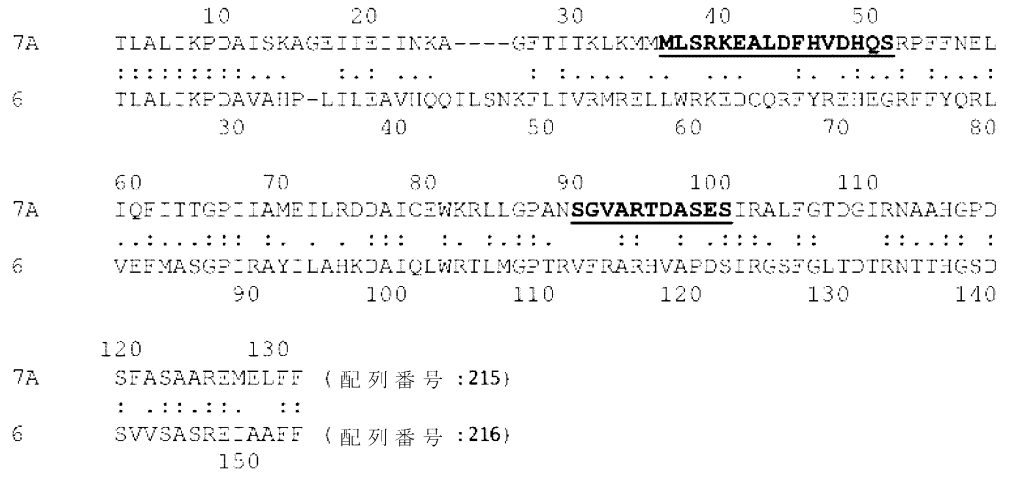
＞ＮＭＥ６　理論的ｐＩ／Ｍｗ：７．８１／２２００３．１６

【化１４】

```
MTQNLGSEMASILRSPQALQLTLALIKPDAVAHPLILEAVHQQILSNKFLIVRMRELLWRKEDCQRFYREHEGRFFYQRLVEF
MASGPIRAYILAHKDAIQLWRTLMGPTRVFRARHVAPDSIRGSFGLTDTRNTTHGSDSVVSASREIAAFFPDFSEQRWYEEEE
PQLRCGPVCYSPEGGVHYVAGTGGLGPA
```

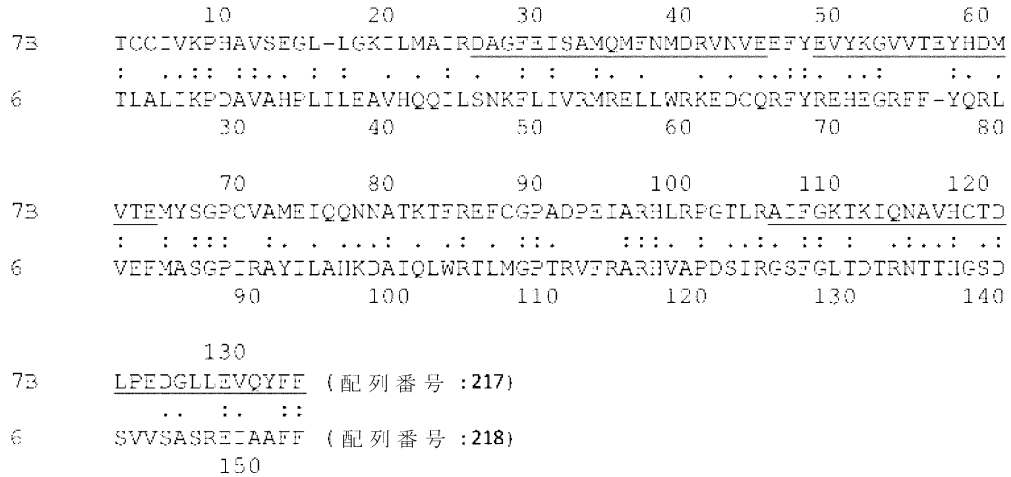
１３３ａａオーバーラップ（３～１３１：２２～１５３）中３７．６％同一（６８．４％類似）

【化１５】



１３３ａａオーバーラップ（３～１３４：２２～１５３）中２９．３％同一（５７．９％類似）

【化１６】



＞ＮＭＥ８　理論的ｐＩ／Ｍｗ：４．９０／６７２６９．９４

【化１７】

MASKKREVQLQTVINNQSLWDEMLQNKGLTVIDVYQAWCGPCRAMQPLFRKLKNELNEDEILHFAVAEADNIVTLQPFRDKCE
PVFLFSVNGKIIEKIQGANAPLVNKKVINLIDEERKIAAGEMARPQYPEIPLVDSDSEVSEESPCESVQELYSIAIIKPDAVI
SKKVLEIKRKITKAGFIIEAEHKTVLTEEQVVNFYSRIADQCDFEEFVSFMTSGLSYILVVSQGSKHNPPSEETEPQTDTEPN
ERSEDQPEVEAQVTPGMMKNKQDSLQEYLERQHLAQLCDIEEDAANVAKFMDAFFPDFKKMKSMKLEKTLALLRPNLFHERKD
DVLRIIKDEDFKILEQRQVVLSEKEAQALCKEYENEDYFNKLIENMTSGPSLALVLLRDNGLQYWKQLLGPRTVEEAIEYFPE
SLCAQFAMDSLPVNQLYGSDSLETAEREIQHFFPLQSTLGLIKPHATSEQREQILKIVKEAGFDLTQVKKMFLTPEQIEKIYP
KVTGKDFYKDLLEMLSVGPSMVMILTKWNAVAEWRRLMGPTDPEEAKLLSPDSIRAQFGISKLKNIVHGASNAYEAKEVVNRL
FEDPEEN

１３３ａａオーバーラップ（１～１３１：３１６～４４８）中３６．１％同一（６９．２％類似）

【化１８】

```
              10         20         30         40         50
7A     EKTLALIKPDAIS-KAGEIIEIINKAGFTITKLKMMMLSRKEALDFHVDHQSRPFFNELI
       :::::::.:. .  .  ....::.   : : . ....::.:::  .  ..... .::.::
8      EKTLALLRPNLFHIRKDDVLRIIKDEDTKILIQRQVVLSEKIAQALCKEYENEDYFNKLI
         320        330        340        350        360        370

      60         70         80         90        100        110
7A     QFIITGPIIAMEILRDDAICEWKRLLGPANSGVARTDASESIRALFGTDGIR-NAAHGPD
       . .:.:: .:. .:::...  ::.:::: .   :     ::. : :. :..  :  .: :
8      ENMISGPSLALVLLRDNGLQYWKQLLGPRTVEIAIEYFPESLCAQFAMDSLPVNQLYGSD
         380        390        400        410        420        430

      120       130
7A     SFASAAREMELFF （配列番号:219）
       :. .: ::.. ::
8      SLEIAEREIQHFF （配列番号:220）
         440
```

Ｗａｔｅｒｍａｎ－Ｅｇｇｅｒｔスコア：２６９；８５．９ビット；Ｅ（１）＜１．１ｅ－２１
１２８ａａオーバーラップ（１～１２７：４５１～５７７）中３３．６％同一（７２．７％類似）

【化１９】

```
              10         20         30         40         50
7A     EKTLALIKPDAISKAGE-IIEIINKAGFTITKLKMMMLSRKEALDFHVDHQSRPFFNELI
       ..:.:::: : :.  : :..:...::: .:..: :.:. ..   ..    .. :...:.
8      QSTLGLIKPHATSIQREQILKIVKEAGFDLTQVKKMFLTPEQIEKIYPKVTGKDFYKDLL
              460        470        480        490        500        510

      60         70         80         90        100        110
7A     QFIITGPIIAMEILRDDAICEWKRLLGPANSGVARTDASESIRALFGTDGIRNAAHGPDS
       .....:: ..: . . .:. ::.::.::..   :.  . .:::: :: . ..: .:: ..
8      EMLSVGPSMVMILTKWNAVAEWRRLMGPTDPIIAKLLSPDSIRAQFGISKLKNIVHGASN
              520        530        540        550        560        570

     120
7A     FASAAREM （配列番号:221）
        :  :.:.
8      -AYIAKEV （配列番号:222）
```

Ｗａｔｅｒｍａｎ－Ｅｇｇｅｒｔスコア：１１９；４０．４ビット；Ｅ（１）＜５．３ｅ－０８
６５ａａオーバーラップ（３～６５：１５６～２２０）中３３．８％同一（７３．８％類似）

【化２０】

```
             10         20         30         40         50         60
7A     TLALIKPDAI--SKAGEIIEIINKAGFTITKLKMMMLSRKEALDFHVDHQSRPFFNELIQ
       ..:.::::::.  .:. :: . :.:::: :   .  .:........:.    ..  :.:...
8      SIAIIKPDAVISKKVLEIKRKITKAGFIIEAINKTVLTEEQVVNFYSRIADQCDFIIFVS
         160        170        180        190        200        210

7A     FITTG （配列番号:223）

       :.:.:
8      FMTSG （配列番号:224）
         220
```

１１６ａａオーバーラップ（３～１１８：４５３～５６６）中３３．６％同一（６５．５％類似）

【化２１】

```
              10         20         30         40         50         60
 7B      TCCIVKPHAVSEGLLGKILMAIRDAGFEISAMQMFNMDRVNVEEFYEVYKGVVTEYHDMV
         :  ..:::::.::     .::  ..:::::... .. . .   ..:..:     :     :.:..
 8       TLGLIKPHATSEQRE-QILKIVKEAGFDLTQVKKMFLTPEQIEKIYPKVTGK-DFYKDLL
              460         470        480        490        500         510

              70         80         90        100        110
 7B      IEMYSGPCVAMEIQQNNAIKTFREFCGPADPEIARHLRPGTLRAIFGKTKIQNAVH  (配列番号
   :225)
           .  :: ..: . . ::.  .:.. ::.::: :. : : ..:: :: .:..: ::
 8       EMLSVGPSMVMILTKWNAVAEWRRLMGPTDPEEAKLLSPDSIRAQFGISKLKNIVH (配列番号
   :226)
               520        530        540        550        560
```

Ｗａｔｅｒｍａｎ－Ｅｇｇｅｒｔスコア：１２８；４１．３ビット；Ｅ（１）＜２．９ｅ－０８

１１６ａａオーバーラップ（２０～１３４：３３４～４４８）中２２．３％同一（６０．３％類似）

【化２２】

```
       20         30         40         50         60         70
 7B      ILMAIRDAGFEISAMQMFNMDRVNVEEFYEVYKGVVTEYHDMVTEMYSGPCVAMEIQQNN
         .:  :.:  :.:  ...  ... ... . . :..    .. .. .: ::: .:. . ..:
 8       VLRIIKDEDFKILEQRQVVLSEKEAQALCKEYENE-DYFNKLIENMTSGPSLALVLLRDN
             340        350        360         370        380        390

       80         90        100        110        120        130
 7B      ATKIFREFCGPADPEIARHLRPGTLRAIFGKIKIQ-NAVHCIDLPEDGLLEVQYFF (配列番号
   :227)
         . . .... ::   : : .  : .: : :.  ..  : .. .:  : .  :.:.::
 8       GLQYWKQLLGPRTVEEAIEYFPESLCAQFAMDSLPVNQLYGSDSLEIAEREIQHFF (配列番号
   :228)
              400        410        420        430        440
```

＞－－Ｗａｔｅｒｍａｎ－Ｅｇｇｅｒｔスコア：７６；２６．４ビット；（Ｅ（１）＜０．０００８８

１１１ａａオーバーラップ（６～１０５：１５９～２６８）中２３．４％同一（４６．８％類似）

【化２３】

```
          10         20         30         40         50         60
 7B      IVKPHAVSEGLLGKILMAIRDAGFEISAMQMFNMDRVNVEEFYEVYKGVVTEYHDMVTEM
         :.:: ::    . .:   :  ::: : : .   . . .: .::         .....:. :
 8       IIKPDAVISKKVLEIKRKITKAGFIIEAEHKIVLTEEQVVNFYSRIADQC-DFEEFVSFM
        160        170        180        190        200        210

          70         80         90                  100
 7B      YSGPCVAMEIQQNNATKTFREFCGPA-----------DPEIARHLRPGTLR （配列番号 :229）
          ::    . ..:..  .   :   :             .::.  .. :: ..
 8       TSGLSYILVVSQGSKHNPPSEETEPQTDIEPNERSEDQPEVEAQVIPGMMK （配列番号 :230）
         220        230        240        250        260
```

＞ＮＭＥ９

【化２４】

```
MLSSKGLIVVDVYQGWCGPCKPVVSLFQKMRIEVGLDLLHFALAEADRLDVLEKYRGKCE
PTFLFYAIKDEALSDEDECVSHGKNNGEDEDMVSSERTCTLAIIKPDAVAHGKIDEIIMK
IQEAGFEILTNEERTMTEAEVRLFYQHKAGESPSSVRHRNALQCRPWKPGQRRC （配列番号 :231）
```

４６ａａオーバーラップ（３～４６：１００～１４５）中４１．３％同一（６７．４％類似）

【化２５】

```
             10          20        30        40
 7A      TLALIKPDAIS--KAGEIIEIINKAGFTITKLKMMMLSRKEALDFH
         :::.::::::..  :. :::  :..::: :   .   ... :.  :.
 9       TLAIIKPDAVAHGKTDEIIMKIQEAGFEILTNEERTMTEAEVRLFY
       100       110       120       130       140
```

＞－－Ｗａｔｅｒｍａｎ－Ｅｇｇｅｒｔスコア：３０；１３．５ビット；（Ｅ（１）＜０．８５

１４ａａオーバーラップ（６９～８２：１００～１１３）中２８．６％同一（７１．４％類似）

【化２６】

```
          70        80
  7A      AMEILRDDAICEWK （配列番号：232）
          .. :.. ::. . :
  9       TLAIIKPDAVAHGK （配列番号：233）
        100       110
```

＞－－Ｗａｔｅｒｍａｎ－Ｅｇｇｅｒｔスコア：２９；１３．２ビット；（Ｅ（１）＜０．９１

３１ａａオーバーラップ（１２～４２：１２１～１４９）中２５．８％同一（７４．２％類似）

【化２７】

```
               20        30        40
  7A      ISKAGEIIEIINKAGFTITKLKMMMLSRKEA （配列番号：234）
          :..::  .::...   :.:. .. .. ...:
  9       IQEAG--TEILTNEERTMTEAEVRLFYQHKA （配列番号：235）
                130       140
```

５３ａａオーバーラップ（１～５３：９８～１５０）中３９．６％同一（６９．８％類似）

【化２８】

```
              10        20        30        40        50
7B      NCTCCIVKPHAVSEGLLGKILMAIRDAGFEISAMQMFNMDRVNVEIFYEVYKG （配列番号：236）
        .::  :.:: ::..:   .:.: :.::::: . .  .: ...:. ::.   :
9       TCTLAIIKPDAVAHGKTDEIIMKIQEAGFEILINEERTMTEAEVRLFYQHKAG （配列番号：237）
        100       110       120       130       140       150
```

＞ＮＭＥ１０　ＮＰ＿００８８４６．２タンパク質ＸＲＰ２［ホモサピエンス］

【化２９】

```
MGCFFSKRRKADKESRPENEEERPKQYSWDQREKVDPKDYMFSGLKDEIVGRLPGTVAGQQFLIQDCENC
NEYIFDNSATVIIDDCTNCEIFLGPVKGSVFFRNCRDCKCTLACQQFRVRDCRKLEVFLCCATQPIEESS
SNIKFGCTQWYYPELAFQFKDAGLSIFNNTWSNENDFTPVSGELNWSLLPEDAVVQDYVPIPTTEELKAV
RVSTEANRSIVPISRGQRQKSSDESCLVVLFAGDYTIANARKLIDEMVGKGFFLVQTKEVSMKAEDAQRV
FREKAPDFLPLLNKGPVIALEFNGDGAVEVCQLIVNEIFNGTKMFVSESKETASGDVDSFYNFADIQMGI （配列番号：238）
```

６８ａａオーバーラップ（１１～７８：２４６～３０８）中２３．５％同一（６６．２％類似）

【化３０】

```
                20        30        40        50        60        70
7A      AISKAGEIIEIINKAGFIITKLKMMMLSRKEALDFHVDHQSRPFFNELIQFIITTGPIIAM
        .:..: ..:. .   :: ... : . .. ..:   .: ... :   ... ... ::.::.
10      TIANARKLIDEMVGKGFFLVQTKEVSMKAEDAQ--RVFREKAP---DFLPLLNKGPVIAL
          250       260       270       280       290       300


7A      EILRDDAI （配列番号:239）
        :.  : :.
10      EFNGDGAV （配列番号:240）
```

＞Ｗａｔｅｒｍａｎ－Ｅｇｇｅｒｔスコア：３５；１５．１ビット；（Ｅ（１）＜０．７３４５ａａオーバーラップ（６６～１０８：２００～２４４）中２８．９％同一（５７．８％類似）

【化３１】

```
          70        80        90       100
7A      PIIAMEILRDDAIC-EWKRLLGPANSGVARTDASES-IRALFGTD （配列番号:241）
        :: . : :.   .  : .: . : . :  . ...:: . .::. :
10      PIPITEELKAVRVSTEANRSIVPISRGQRQKSSDESCLVVLTAGD （配列番号:242）
     200       210       220       230       240
```

＞－－Ｗａｔｅｒｍａｎ－Ｅｇｇｅｒｔスコア：３３；１４．４ビット；（Ｅ（１）＜０．８７７５ａａオーバーラップ（７～８０：３５～１０９）中１４．７％同一（５２．０％類似）

【化３２】

```
         10        20        30        40        50        60
7A      IKPDAISKAGEIIEIINKAGFIITKLKMMMLSRKEALDFHVDHQSRPFFNELIQ-FIITTG
        . :     .:   : ...   :..  .... . ..   .  ::..   ...  . .:  :
10      VDPKDYMFSGLKDEIVGRLPGIVAGQQFLIQDCENCNIYIFDHSAIVTIDDCTNCIIFLG
            40        50        60        70        80        90

           70        80
7A      PIIAMEILRDDAICE （配列番号:243）
        :. .  ..:.   :.
10      PVKGSVFFRNCRDCK （配列番号:244）
           100
```

＞－－Ｗａｔｅｒｍａｎ－Ｅｇｇｅｒｔスコア：４５；１７．５ビット；（Ｅ（１）＜０．２２５１ａａオーバーラップ（４～５０：１３０～１８０）中２１．６％同一（５８．８％類似）

【化３３】

```
               10        20        30          40        50
7B      CCIVKP--HAVSEGLLGKILMAIRDAGFII--SAMQMFNMDRVNVIIFYEV （配列番号:245）
        :: ..:  .. :.  .: .     . .:..  .....::    :...:  :
10      CCAIQPIIESSSNIKFGCFQWYYPELAFQFKDAGLSIFNNTWSNIHDFTPV （配列番号:246）
     130       140       150       160       170       180
```

【０１６５】

一例として、ＮＭＥ７に相同なペプチド（「相同ペプチド」）、特に、Ａ１、Ａ２、Ｂ１、Ｂ２またはＢ３ペプチドに相同なペプチドに結合する抗体または抗体模倣物は、癌または癌転移と診断された患者、または癌または癌転移を発症するおそれのある患者に投与され得る。

【０１６６】

Ａ１、Ａ２、Ｂ１、Ｂ２またはＢ３ペプチドに相同なペプチド

Ａ１、Ａ２、Ｂ１、Ｂ２またはＢ３ペプチドに相同なペプチドは、限定されないが、次記を含み得る：
ＮＭＥ２Ａ１
（アミノ酸）
ＲＡＳＥＥＨＬＫＱＨＹＩＤＬＫＤ（配列番号２４７）
【０１６７】
ＮＭＥ２Ａ２
（アミノ酸）
ＰＡＤＳＫＰＧＴ（配列番号２４８）
【０１６８】
ＮＭＥ２Ｂ１
（アミノ酸）
ＱＫＧＦＲＬＶＡＭＫＦＬＲＡＳＥＥＨＬＫ（配列番号２４９）
【０１６９】
ＮＭＥ２Ｂ２
（アミノ酸）
ＩＤＬＫＤＲＰＦＰＧＬＶＫＹ（配列番号２５０）
【０１７０】
ＮＭＥ２Ｂ３
（アミノ酸）
ＧＤＦＣＩＱＶＧＲＮＩＩＨＧＳＤＳＶＫＳＡＥＫＥＩＳＬＷＦ（配列番号２５１）
【０１７１】
ＮＭＥ３Ａ１
（アミノ酸）
ＱＡＳＥＥＬＬＲＥＨＹＶＥＬＲＥ（配列番号２５２）
【０１７２】
ＮＭＥ３Ａ１
（アミノ酸）
ＰＧＤＡＴＰＧＴ（配列番号２５３）
【０１７３】
ＮＭＥ３Ｂ１
（アミノ酸）
ＲＫＧＦＫＬＶＡＬＫＬＶＱＡＳＥＥＬＬＲ（配列番号２５４）
【０１７４】
ＮＭＥ３Ｂ２
（アミノ酸）
ＶＥＬＲＥＲＰＦＹＳＲＬＶＫＹ（配列番号２５５）
【０１７５】
ＮＭＥ３Ｂ３
（アミノ酸）
ＧＤＦＣＶＥＶＧＫＮＶＩＨＧＳＤＳＶＥＳＡＱＲＥＩＡＬＷＦ（配列番号２５６）
【０１７６】
ＮＭＥ４Ａ１
（アミノ酸）
ＱＡＰＥＳＶＬＡＥＨＹＱＤＬＲＲ（配列番号２５７）
【０１７７】
ＮＭＥ４Ａ２
（アミノ酸）
ＳＡＥＡＡＰＧＴ（配列番号２５８）
【０１７８】

ＮＭＥ４Ｂ１
（アミノ酸）
ＲＲＧＦＴＬＶＧＭＫＭＬＱＡＰＥＳＶＬＡ（配列番号２５９）
【０１７９】
ＮＭＥ４Ｂ２
（アミノ酸）
ＱＤＬＲＲＫＰＦＹＰＡＬＩＲＹ（配列番号２６０）
【０１８０】
ＮＭＥ４Ｂ３
（アミノ酸）
ＧＤＦＳＶＨＩＳＲＮＶＩＨＡＳＤＳＶＥＧＡＱＲＥＩＱＬＷＦ（配列番号２６１）
【０１８１】
ＮＭＥ５Ａ１
（アミノ酸）
ＲＬＳＰＥＱＣＳＮＦＹＶＥＫＹＧ（配列番号２６２）
【０１８２】
ＮＭＥ５Ａ２
（アミノ酸）
ＳＬＶＡＫＥＴＨＰＤＳ（配列番号２６３）
【０１８３】
ＮＭＥ５Ｂ１
（アミノ酸）
ＲＳＧＦＴＩＶＱＲＲＫＬＲＬＳＰＥＱＣＳ（配列番号２６４）
【０１８４】
ＮＭＥ５Ｂ２
（アミノ酸）
ＶＥＫＹＧＫＭＦＦＰＮＬＴＡＹ（配列番号２６５）
【０１８５】
ＮＭＥ５Ｂ３
（アミノ酸）
ＡＩＹＧＴＤＤＬＲＮＡＬＨＧＳＮＤＦＡＡＡＥＲＥＩＲＦＭＦ（配列番号２６６）
【０１８６】
ＮＭＥ６Ａ１
（アミノ酸）
ＬＷＲＫＥＤＣＱＲＦＹＲＥＨＥＧ（配列番号２６７）
【０１８７】
ＮＭＥ６Ａ２
（アミノ酸）
ＶＦＲＡＲＨＶＡＰＤＳ（配列番号２６８）
【０１８８】
ＮＭＥ６Ｂ１
（アミノ酸）
ＳＮＫＦＬＩＶＲＭＲＥＬＬＷＲＫＥＤＣＱ（配列番号２６９）
【０１８９】
ＮＭＥ６Ｂ２
（アミノ酸）
ＲＥＨＥＧＲＦＦＹＱＲＬＶＥＦ（配列番号２７０）
【０１９０】
ＮＭＥ６Ｂ３
（アミノ酸）

ＧＳＦＧＬＴＤＴＲＮＴＴＨＧＳＤＳＶＶＳＡＳＲＥＩＡＡＦＦ（配列番号２７１）
【０１９１】
ＮＭＥ８Ａ１
（アミノ酸）
ＶＬＳＥＫＥＡＱＡＬＣＫＥＹＥＮ（配列番号２７２）
【０１９２】
ＮＭＥ８Ａ２
（アミノ酸）
ＶＥＥＡＩＥＹＦＰＥＳ（配列番号２７３）
【０１９３】
ＮＭＥ８Ａ３
（アミノ酸）
ＦＬＴＰＥＱＩＥＫＩＹＰＫＶＴＧ（配列番号２７４）
【０１９４】
ＮＭＥ８Ａ４
（アミノ酸）
ＰＥＥＡＫＬＬＳＰＤＳ（配列番号２７５）
【０１９５】
ＮＭＥ８Ａ５
（アミノ酸）
ＶＬＴＥＥＱＶＶＮＦＹＳＲＩＡＤ（配列番号２７６）
【０１９６】
ＮＭＥ８Ｂ１
（アミノ酸）
ＥＡＧＦＤＬＴＱＶＫＫＭＦＬＴＰＥＱＩＥ（配列番号２７７）
【０１９７】
ＮＭＥ８Ｂ２
（アミノ酸）
ＰＫＶＴＧＫＤＦＹＫＤＬＬＥＭ（配列番号２７８）
【０１９８】
ＮＭＥ８Ｂ３
（アミノ酸）
ＡＱＦＧＩＳＫＬＫＮＩＶＨ（配列番号２７９）
【０１９９】
ＮＭＥ８Ｂ４
（アミノ酸）
ＤＥＤＦＫＩＬＥＱＲＱＶＶＬＳＥＫＥＡＱ（配列番号２８０）
【０２００】
ＮＭＥ８Ｂ５
（アミノ酸）
ＫＥＹＥＮＥＤＹＦＮＫＬＩＥＮ（配列番号２８１）
【０２０１】
ＮＭＥ８Ｂ６
（アミノ酸）
ＡＱＦＡＭＤＳＬＰＶＮＱＬＹＧＳＤＳＬＥＴＡＥＲＥＩＱＨＦＦ（配列番号２８２）
【０２０２】
ＮＭＥ８Ｂ７
（アミノ酸）
ＫＡＧＦＩＩＥＡＥＨＫＴＶＬＴＥＥＱＶＶ（配列番号２８３）
【０２０３】

ＮＭＥ８Ｂ８
（アミノ酸）
ＳＲＩＡＤＱＣＤＦＥＥＦＶＳＦ（配列番号２８４）
【０２０４】
ＮＭＥ９Ａ１
（アミノ酸）
ＴＭＴＥＡＥＶＲＬＦＹ（配列番号２８５）
【０２０５】
ＮＭＥ９Ｂ１
（アミノ酸）
ＥＡＧＦＥＩＬＴＮＥＥＲＴＭＴＥＡＥＶＲ（配列番号２８６）
【０２０６】
ＮＭＥ１０Ａ１
（アミノ酸）
ＳＭＫＡＥＤＡＱＲＶＦＲＥＫ（配列番号２８７）
【０２０７】
ＮＭＥ１０Ａ２
（アミノ酸）
ＧＱＲＱＫＳＳＤＥＳ（配列番号２８８）
【０２０８】
ＮＭＥ１０Ａ３
（アミノ酸）
ＩＱＤＣＥＮＣＮＩＹＩＦＤＨＳＡ（配列番号２８９）
【０２０９】
ＮＭＥ１０Ｂ１
ＥＬＡＦＱＦＫＤＡＧＬＳＩＦＮＮＴＷＳＮＩＨ（配列番号２９０）
【０２１０】
いくつかの事例では、他のＮＭＥタンパク質由来のペプチドは、フレームを移動させることにより、または伸長ペプチドが癌または癌転移を抑制する抗体を生じさせるＮＭＥ７ペプチドにより相同になるようにＮＭＥ７ペプチドを伸長することにより、ＮＭＥ７　Ａ１、Ａ２、Ｂ１、Ｂ２またはＢ３ペプチドにより相同にできる。別の例として、ＮＭＥ７に相同な伸長ペプチド（「伸長ペプチド」）に結合する抗体または抗体模倣物は、癌または癌転移と診断された患者、または癌または癌転移を発症するおそれのある患者に投与され得る。
【０２１１】
Ａ１、Ａ２、Ｂ１、Ｂ２またはＢ３ペプチドに相同な伸長ペプチド
【０２１２】
伸長ペプチドであるＡ１、Ａ２、Ｂ１、Ｂ２またはＢ３ペプチドに相同なペプチドは、限定されないが、次記を含み得る：
【０２１３】
ＮＭＥ２Ａ１
（アミノ酸）
ＲＡＳＥＥＨＬＫＱＨＹＩＤＬＫＤＲＰＦＦＰＧＬ（配列番号２９１）
【０２１４】
ＮＭＥ２Ａ２
（アミノ酸）
ＬＧＥＴＮＰＡＤＳＫＰＧＴＩＲＧＤＦ（配列番号２９２）
【０２１５】
ＮＭＥ２Ｂ１
（アミノ酸）

ＧＬＶＧＥＩＩＫＲＦＥＱＫＧＦＲＬＶＡＭＫＦＬＲＡＳＥＥＨＬＫＱＨＹ（配列番号２９３）
【０２１６】
ＮＭＥ２Ｂ２
（アミノ酸）
ＹＩＤＬＫＤＲＰＦＦＰＧＬＶＫＹＭＮＳＧＰＶＶＡＭ（配列番号２９４）
【０２１７】
ＮＭＥ２Ｂ３
（アミノ酸）
ＰＧＴＩＲＧＤＦＣＩＱＶＧＲＮＩＩＨＧＳＤＳＶＫＳＡＥＫＥＩＳＬＷＦ（配列番号２９５）
【０２１８】
ＮＭＥ３Ａ１
（アミノ酸）
ＬＫＬＶＱＡＳＥＥＬＬＲＥＨＹＶＥＬＲＥＲＰＦＹＳＲＬ（配列番号２９６）
【０２１９】
ＮＭＥ３Ａ１
（アミノ酸）
ＬＩＧＡＴＤＰＧＤＡＴＰＧＴＩＲＧＤＦ（配列番号２９７）
【０２２０】
ＮＭＥ３Ｂ１
（アミノ酸）
ＬＶＧＥＩＶＲＲＦＥＲＫＧＦＫＬＶＡＬＫＬＶＱＡＳＥＥＬＬＲＥ（配列番号２９８）
【０２２１】
ＮＭＥ３Ｂ２
（アミノ酸）
ＥＨＹ－ＶＥＬＲＥＲＰＦＹＳＲＬＶＫＹＭＧＳＧＰＶＶＡＭ（配列番号２９９）
【０２２２】
ＮＭＥ３Ｂ３
（アミノ酸）
ＰＧＴＩＲＧＤＦＣＶＥＶＧＫＮＶＩＨＧＳＤＳＶＥＳＡＱＲＥＩＡＬＷＦ（配列番号３００）
【０２２３】
ＮＭＥ４Ａ１
（アミノ酸）
ＧＦＴＬＶＧＭＫＭＬＱＡＰＥＳＶＬＡＥＨＹＱＤＬＲＲＫＰＦ（配列番号３０１）
【０２２４】
ＮＭＥ４Ａ２
（アミノ酸）
ＧＨＴＤＳＡＥＡＡＰＧＴＩＲＧＤＦ（配列番号３０２）
【０２２５】
ＮＭＥ４Ｂ１
（アミノ酸）
ＬＶＧＤＶＩＱＲＦＥＲＲＧＦＴＬＶＧＭＫＭＬＱＡＰＥＳＶＬＡＥＨＹ（配列番号３０３）
【０２２６】
ＮＭＥ４Ｂ２
（アミノ酸）
ＥＨＹＱＤＬＲＲＫＰＦＹＰＡＬＩＲＹＭＳＳＧＰＶＶＡＭ（配列番号３０４）
【０２２７】

ＮＭＥ４Ｂ３
（アミノ酸）
ＰＧＴＩＲＧＤＦＳＶＨＩＳＲＮＶＩＨＡＳＤＳＶＥＧＡＱＲＥＩＱＬＷＦ（配列番号３０５）
【０２２８】
ＮＭＥ５Ａ１
（アミノ酸）
ＧＦＴＩＶＱＲＲＫＬＲＬＳＰＥＱＣＳＮＦＹＶＥＫＹＧＫＭＦＦ（配列番号３０６）
【０２２９】
ＮＭＥ５Ａ２
（アミノ酸）
ＬＬＧＰＮＮＳＬＶＡＫＥＴＨＰＤＳＬＲＡＩＹＧＴＤ（配列番号３０７）
【０２３０】
ＮＭＥ５Ｂ１
（アミノ酸）
ＩＱＤＩＩＬＲＳＧＦＴＩＶＱＲＲＫＬＲＬＳＰＥＱＣＳＮＦＹ（配列番号３０８）
【０２３１】
ＮＭＥ５Ｂ２
（アミノ酸）
ＦＹＶＥＫＹＧＫＭＦＦＰＮＬＴＡＹＭＳＳＧＰＬＶＡＭ（配列番号３０９）
【０２３２】
ＮＭＥ５Ｂ３
（アミノ酸）
ＰＤＳＬＲＡＩＹＧＴＤＤＬＲＮＡＬＨＧＳＮＤＦＡＡＡＥＲＥＩＲＦＭＦ（配列番号３１０）
【０２３３】
ＮＭＥ６Ａ１
（アミノ酸）
ＦＬＩＶＲＭＲＥＬＬＷＲＫＥＤＣＱＲＦＹＲＥＨＥＧＲＦＦＹＱＲＬ（配列番号３１１）
【０２３４】
ＮＭＥ６Ａ２
（アミノ酸）
ＬＭＧＰＴＲＶＦＲＡＲＨＶＡＰＤＳＩＲＧＳＦＧ（配列番号３１２）
【０２３５】
ＮＭＥ６Ｂ１
（アミノ酸）
ＩＬＳＮＫＦＬＩＶＲＭＲＥＬＬＷＲＫＥＤＣＱＲＦＹ（配列番号３１３）
【０２３６】
ＮＭＥ６Ｂ２
（アミノ酸）
ＦＹＲＥＨＥＧＲＦＦＹＱＲＬＶＥＦＭＡＳＧＰＩＲＡ（配列番号３１４）
【０２３７】
ＮＭＥ６Ｂ３
（アミノ酸）
ＡＲＨＶＡＰＤＳＩＲＧＳＦＧＬＴＤＴＲＮＴＴＨＧＳＤＳＶＶＳＡＳＲＥＩＡＡＦＦ（配列番号３１５）
【０２３８】
ＮＭＥ８Ａ１
（アミノ酸）
ＦＫＩＬＥＱＲＱＶＶＬＳＥＫＥＡＱＡＬＣＫＥＹＥＮＥＤＹＦＮＫＬＩ（配列番号３１

６）
【０２３９】
ＮＭＥ８Ａ２
（アミノ酸）
ＷＫＱＬＬＧＰＲＴＶＥＥＡＩＥＹＦＰＥＳＬＣＡＱＦＡＭＤ（配列番号３１７）
【０２４０】
ＮＭＥ８Ａ３
（アミノ酸）
ＡＧＦＤＬＴＱＶＫＫＭＦＬＴＰＥＱＩＥＫＩＹＰＫＶＴＧＫＤＦＹＫＤＬ（配列番号３１８）
【０２４１】
ＮＭＥ８Ａ４
（アミノ酸）
ＥＷＲＲＬＭＧＰＴＤＰＥＥＡＫＬＬＳＰＤＳＩＲＡＱＦＧ（配列番号３１９）
【０２４２】
ＮＭＥ８Ａ５
（アミノ酸）
ＫＡＧＦＩＩＥＡＥＨＫＴＶＬＴＥＥＱＶＶＮＦＹＳＲＩＡＤＱＣＤＦＥＥ（配列番号３２０）
【０２４３】
ＮＭＥ８Ｂ１
（アミノ酸）
ＩＬＫＩＶＫＥＡＧＦＤＬＴＱＶＫＫＭＦＬＴＰＥＱＩＥＫＩＹ（配列番号３２１）
【０２４４】
ＮＭＥ８Ｂ２
（アミノ酸）
ＹＰＫＶＴＧＫＤＦＹＫＤＬＬＥＭＬＳＶＧＰ（配列番号３２２）
【０２４５】
ＮＭＥ８Ｂ３
（アミノ酸）
ＤＰＥＥＡＫＬＬＳＰＤＳＩＲＡＱＦＧＩＳＫＬＫＮＩＶＨ（配列番号３２３）
【０２４６】
ＮＭＥ８Ｂ４
（アミノ酸）
ＬＲＩＩＫＤＥＤＦＫＩＬＥＱＲＱＶＶＬＳＥＫＥＡＱ（配列番号３２４）
【０２４７】
ＮＭＥ８Ｂ５
（アミノ酸）
ＫＥＹＥＮＥＤＹＦＮＫＬＩＥＮＭＴＳＧＰＳＬＡ（配列番号３２５）
【０２４８】
ＮＭＥ８Ｂ６
（アミノ酸）
ＰＥＳＬＣＡＱＦＡＭＤＳＬＰＶＮＱＬＹＧＳＤＳＬＥＴＡＥＲＥＩＱＨＦＦ（配列番号３２６）
【０２４９】
ＮＭＥ８Ｂ７
（アミノ酸）
ＩＫＲＫＩＴＫＡＧＦＩＩＥＡＥＨＫＴＶＬＴＥＥＱＶＶＮＦＹ（配列番号３２７）
【０２５０】
ＮＭＥ８Ｂ８

（アミノ酸）
ＦＹＳＲＩＡＤＱＣＤＦＥＥＦＶＳＦＭＴＳＧ（配列番号３２８）
【０２５１】
ＮＭＥ９Ａ１
（アミノ酸）
ＡＧＦＥＩＬＴＮＥＥＲＴＭＴＥＡＥＶＲＬＦＹ（配列番号３２９）
【０２５２】
ＮＭＥ９Ｂ１
（アミノ酸）
ＩＩＭＫＩＱＥＡＧＦＥＩＬＴＮＥＥＲＴＭＴＥＡＥＶＲＬＦＹ（配列番号３３０）
【０２５３】
ＮＭＥ１０Ａ１
（アミノ酸）
ＧＦＦＬＶＱＴＫＥＶＳＭＫＡＥＤＡＱＲＶＦＲＥＫＡＰ（配列番号３３１）
【０２５４】
ＮＭＥ１０Ａ２
（アミノ酸）
ＥＡＮＲＳＩＶＰＩＳＲＧＱＲＱＫＳＳＤＥＳＣＬＶＶＬＦＡＧＤ（配列番号３３２）
【０２５５】
ＮＭＥ１０Ａ３
（アミノ酸）
ＩＱＤＣＥＮＣＮＩＹＩＦＤＨＳＡ（配列番号３３３）
【０２５６】
ＮＭＥ１０Ｂ１
ＥＬＡＦＱＦＫＤＡＧＬＳＩＦＮＮＴＷＳＮＩＨＤＦＴＰＶＤＣＴ（配列番号３３４）
【０２５７】
いくつかのＮＭＥタンパク質は、正常細胞増殖または発生のために必要である機能を発揮する。例えば、ＮＭＥ１は、正常細胞機能に必要とされると考えられる。他のＮＭＥタンパク質は、その機能が正常細胞または組織で必要とされる触媒ドメインを有する。これらの事例では、治療抗体は、標的にされた癌関連ＮＭＥに結合するが、非標的化ＮＭＥには結合しないそれらの能力に基づいて選択できる。例えば、ここで提示される抗ＮＭＥ７抗体、８Ｆ９Ａ５Ａ１、８Ｆ９Ａ４Ａ３、および５Ｆ３Ａ５Ｄ４は、ＮＭＥ７$_{AB}$に結合するが、ＮＭＥ１には結合しないそれらの能力について選択され；それらは、癌および癌転移を抑制するそれらの能力に基づいてさらに選択される。
【０２５８】
本発明の別の態様では、抗ＮＭＥ７抗体、抗体フラグメント、例えば、ｓｃＦｖ、または抗体模倣物のフラグメントは、免疫細胞中で発現するように操作されるキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）に組み込まれる。免疫細胞は、抗ＮＭＥ７　ＣＡＲ、抗ＭＵＣ１＊　ＣＡＲ、または両方を発現するように操作できる。ＣＡＲの１つは、誘導性プロモーターから発現され得る。あるいは、免疫細胞は、ＭＵＣ１＊　ＣＡＲなどのＣＡＲおよび誘導性抗ＮＭＥ７抗体または抗体フラグメントを発現するように操作され得る。いくつかの事例では、誘導性プロモーターは、ＮＦＡＴ応答エレメントを含み得る。一態様では、これらの操作された種は、Ｔ細胞、ＮＫ細胞または樹状細胞中で発現される。免疫細胞は、患者または供与体から取得され得る。いくつかの事例では、ＭＨＣ、チェックポイント阻害剤またはチェックポイント阻害剤のための受容体などの免疫分子は、例えばＣｒｉｓＰＲまたはＣｒｉｓＰＲ様技術を用いて、変異導入、または除去される。別の態様では、ＩＴＡＭ分子、Ｆｏｓ、またはＪｕｎは、患者または供与体由来免疫細胞中で、変異導入またはＴａｌｅｎ、Ｓｌｅｅｐｉｎｇ　Ｂｅａｕｔｙ、ＣｒｉｓＰＲまたはＣｒｉｓＰＲ様技術により遺伝的に切除される。
【０２５９】

本発明の一態様では、ＣＡＲ　Ｔフォーマットで使用するための抗ＮＭＥ７抗体または抗体模倣物は、ＮＭＥ７に特異的であるがＭＵＣ１＊の細胞外ドメインに対するＮＭＥ７の結合を分断しない抗体または抗体模倣物の群から選択される。このように、ＣＡＲ　Ｔを腫瘍に向ける抗ＮＭＥ７抗体または抗体模倣物は、受容体からリガンドを単に奪うだけではなく、その際にＴ細胞が標的癌細胞にグランザイムＢを注入できなくなるであろう。このような抗体または抗体模倣物は、ＮＭＥ７ペプチドＡ１、Ａ２、Ｂ１、Ｂ２またはＢ３などのＮＭＥ７ペプチドで動物を免疫することにより生成されるか、またはＮＭＥ７ペプチドＡ１、Ａ２、Ｂ１、Ｂ２またはＢ３に結合するそれらの能力により選択される。抗体または抗体模倣物は、ＮＭＥ７に特異的に結合するが、ＮＭＥ１またはＮＭＥ２には結合しないそれらの能力について、およびＮＭＥ７とＭＵＣ１＊細胞外ドメインの間の結合をそれらが分断できないことについてスクリーニングできる。例えば、ＥＬＩＳＡ装置において、ＰＳＭＧＦＲペプチドが表面に固定される。標識ＮＭＥ７$_{AB}$は、表面固定化ＭＵＣ１＊細胞外ドメインに結合させられ、ＮＭＥ７$_{AB}$標識の検出が、試験抗体または抗体模倣物の存在または非存在下で測定される。本発明の一態様では、ＮＭＥ７$_{AB}$と表面固定化ＭＵＣ１＊細胞外ドメインペプチドとの間の結合を減少させない抗体が、ＣＡＲ中に組み込まれる抗体として選択され、免疫細胞中で発現されるように操作され、その後、癌または癌転移の治療または予防のために患者に投与される。

【０２６０】

本発明の一態様では、抗ＮＭＥ７抗体またはそのフラグメントは、癌または癌転移と診断された患者、または癌または癌転移を発症するおそれのある患者に投与される。一態様では、抗ＮＭＥ７抗体または抗体フラグメントは、特にセクション「Ａ１、Ａ２、Ｂ１、Ｂ２またはＢ３ペプチドに相同なペプチド」および「Ａ１、Ａ２、Ｂ１、Ｂ２またはＢ３ペプチドに相同な伸長ペプチド」において上で考察したＮＭＥペプチドに結合する。

【０２６１】

別の態様では、抗体、抗体フラグメントまたは抗体模倣物は、Ａ１、Ａ２、Ｂ１、Ｂ２またはＢ３（配列番号１４１～１４５）から選択されるＮＭＥ７由来ペプチドに結合する。さらに別の態様では、抗体、抗体フラグメントまたは抗体模倣物は、Ｂ３ペプチドのほとんどまたは全てを含むＮＭＥ７ペプチドに結合する。本発明の一態様では、抗ＮＭＥ７抗体、抗体フラグメントまたは抗体模倣物は、以下に示す抗ＮＭＥ７抗体８Ｆ９Ａ４Ａ３（配列番号１００１～１０１５）、８Ｆ９Ａ５Ａ１（配列番号１０１６～１０３０）、または８Ｈ５Ｈ５Ｇ４（配列番号１０３１～１０４５）の可変ドメイン由来の配列を含む。

【０２６２】

抗ＮＭＥ７　Ｂ３ペプチドモノクローナル抗体

８Ｆ９Ａ４Ａ３重鎖可変領域配列マウス

（ＤＮＡ）

Ｇｔｃｃａｇｃｔｇｃａａｃａｇｔｃｔｇｇａｃｃｔｇａａｃｔｇｇｔｇａａｇｃｃｔｇ
ｇｇｇｃｔｔｃａｇｔｇａａｇａｔａｔｃｃｔｇｃａａｇａｃｔｔｃｔｇｇａａａｃａｃ
ａｔｔｃａｃｔｇａａｔａｃａｃｃａｔｇｃａｃｔｇｇｇｇｔｇａａｇｃａｇａｇｃｃａｔ
ｇｇａａａｇａｇｃｃｔｔｇａｇｔｇｇａｔｔｇｇａｇｇｔｔｔｔａａｔｃｃｔａａｃａ
ａｔｇｇｔｇｔｔａｃｔａａｃｔａｃａａｃｃａｇａａｇｔｔｃａａｇｇｇｃａａｇｇｃ
ｃａｃａｔｔｇａｃｔｇｔａｇａｃａａｇｔｃｃｔｃｃａｇｃａｃａｇｃｃｔａｃａｔｇ
ｇａｇｃｔｃｃｇｃａｇｃｃｔｇａｃａｔｃｔｇａｇｇａｔｔｃｔｇｃａｇｔｃｔａｔｔ
ａｃｔｇｔｇｃａａｇａｃｇｇｔａｃｔａｃｃａｔａｇｔｃｔｃｔａｃｇｔｇｔｔｔｔａ
ｃｔｔｔｇａｃｔａｃｔｇｇｇｇｃｃａａｇｇｃａｃｃａｃｔｃｔｃａｃａｇｔｃｔｃｃ
ｔｃａ（配列番号３３５）

（アミノ酸）

ＶＱＬＱＱＳＧＰＥＬＶＫＰＧＡＳＶＫＩＳＣＫＴＳＧＮＴＦＴＥＹＴＭＨＷＶＫＱＳＨ
ＧＫＳＬＥＷＩＧＧＦＮＰＮＮＧＶＴＮＹＮＱＫＦＫＧＫＡＴＬＴＶＤＫＳＳＳＴＡＹＭ
ＥＬＲＳＬＴＳＥＤＳＡＶＹＹＣＡＲＲＹＹＨＳＬＹＶＦＹＦＤＹＷＧＱＧＴＴＬＴＶＳ
Ｓ（配列番号１００１）

【０２６３】
ＩＧＨＶ１－２４＊０１　Ｖ－領域配列ヒト（最近接マッチｈｕ抗体配列）
（ＤＮＡ）
Ｃａｇｇｔｃｃａｇｃｔｇｇｔａｃａｇｔｃｔｇｇｇｇｃｔｇａｇｇｔｇａａｇａａｇｃ
ｃｔｇｇｇｇｃｃｔｃａｇｔｇａａｇｇｔｃｔｃｃｔｇｃａａｇｇｔｔｔｃｃｇｇａｔａ
ｃａｃｃｃｔｃａｃｔｇａａｔｔａｔｃｃａｔｇｃａｃｔｇｇｇｔｇｃｇａｃａｇｇｃｔ
ｃｃｔｇｇａａａａｇｇｇｃｔｔｇａｇｔｇｇａｔｇｇｇａｇｇｔｔｔｔｇａｔｃｃｔｇ
ａａｇａｔｇｇｔｇａａａｃａａｔｃｔａｃｇｃａｃａｇａａｇｔｔｃｃａｇｇｇｃａｇ
ａｇｔｃａｃｃａｔｇａｃｃｇａｇｇａｃａｃａｔｃｔａｃａｇａｃａｃａｇｃｃｔａｃ
ａｔｇｇａｇｃｔｇａｇｃａｇｃｃｔｇａｇａｔｃｔｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃｇｔｇｔ
ａｔｔａｃｔｇｔｇｃａａｃａ（配列番号３３６）
（アミノ酸）
ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＶＳＧＹＴＬＴＥＬＳＭＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＭＧＧＦＤＰＥＤＧＥＴＩＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＭＴＥＤＴＳＴＤＴＡＹ
ＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＴ（配列番号１００２）
【０２６４】
ヒト（最近接マッチｈｕ抗体配列）
ＩＧＨＪ４＊０１　Ｊ領域配列
（ＤＮＡ）
ｔａｃｔｔｔｇａｃｔａｃｔｇｇｇｇｃｃａａｇｇａａｃｃｃｔｇｇｔｃａｃｃｇｔｃｔ
ｃｃｔｃａ（配列番号３３７）
（アミノ酸）
ＹＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号１００３）
【０２６５】
ヒト化重鎖可変配列（配列番号１００１＋配列番号１００２＋配列番号１００３）
ヒト化８Ｆ９Ａ４Ａ３重鎖可変領域配列
（ＤＮＡ）
ｃａｇｇｔｃｃａｇｃｔｇｇｔａｃａｇｔｃｔｇｇｇｇｃｔｇａｇｇｔｇａａｇａａｇｃ
ｃｔｇｇｇｇｃｃｔｃａｇｔｇａａｇｇｔｃｔｃｃｔｇｃａａｇｇｔｔｔｃｃｇｇａａａ
ｃａｃａｔｔｃａｃｔｇａａｔａｃａｃｃａｔｇｃａｃｔｇｇｇｔｇｃｇａｃａｇｇｃｔ
ｃｃｔｇｇａａａａｇｇｇｃｔｔｇａｇｔｇｇａｔｇｇｇａｇｇｔｔｔｔａａｔｃｃｔａ
ａｃａａｔｇｇｔｇｔｔａｃｔａａｃｔａｃａａｃｃａｇａａｇｔｔｃａａｇｇｇｃａｇ
ａｇｔｃａｃｃａｔｇａｃｃｇａｇｇａｃａｃａｔｃｔａｃａｇａｃａｃａｇｃｃｔａｃ
ａｔｇｇａｇｃｔｇａｇｃａｇｃｃｔｇａｇａｔｃｔｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃｇｔｇｔ
ａｔｔａｃｔｇｔｇｃａａｇａｃｇｇｔａｃｔａｃｃａｔａｇｔｃｔｃｔａｃｇｔｇｔｔ
ｔｔａｃｔｔｔｇａｃｔａｃｔｇｇｇｇｃｃａａｇｇａａｃｃｃｔｇｇｔｃａｃｃｇｔｃ
ｔｃｃｔｃａ（配列番号３３８）
（アミノ酸）
ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＶＳＧＮＴＦＴＥＹＴＭＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＭＧＧＦＮＰＮＮＧＶＴＮＹＮＱＫＦＫＧＲＶＴＭＴＥＤＴＳＴＤＴＡＹ
ＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＲＹＹＨＳＬＹＶＦＹＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶ
ＳＳ（配列番号１００４）
【０２６６】
ヒト化重鎖可変配列（１００４のコドン最適化バージョン）
ヒト化８Ｆ９Ａ４Ａ３重鎖可変領域配列（コドン最適化）
（ＤＮＡ）
ｃａｇｇｔｔｃａｇｃｔｇｇｔｔｃａｇｔｃｔｇｇｃｇｃｃｇａａｇｔｇａａｇａａａｃ
ｃｔｇｇｃｇｃｃｔｃｔｇｔｇａａｇｇｔｇｔｃｃｔｇｃａａｇｇｔｇｔｃｃｇｇａａａ
ｔａｃｃｔｔｃａｃｃｇａｇｔａｃａｃｃａｔｇｃａｃｔｇｇｇｔｃｃｇａｃａｇｇｃｃ
ｃｃｔｇｇｃａａａｇｇａｃｔｔｇａａｔｇｇａｔｇｇｇｃｇｇｃｔｔｃａａｃｃｃｃａ

ａｃａａｃｇｇｃｇｔｇａｃｃａａｃｔａｃａａｃｃａｇａａａｔｔｃａａｇｇｇｃｃｇ
ｃｇｔｇａｃｃａｔｇａｃｃｇａｇｇａｃａｃａａｇｃａｃａｇａｃａｃｃｇｃｃｔａｃ
ａｔｇｇａａｃｔｇａｇｃａｇｃｃｔｇａｇａａｇｃｇａｇｇａｃａｃｃｇｃｃｇｔｇｔ
ａｃｔａｃｔｇｃｇｃｃａｇａａｇｇｔａｃｔａｃｃａｃａｇｃｃｔｇｔａｃｇｔｇｔｔ
ｃｔａｃｔｔｃｇａｃｔａｃｔｇｇｇｇｃｃａｇｇｇｃａｃｃｃｔｇｇｔｃａｃａｇｔｔ
ｔｃｔｔｃｔ（配列番号３３９）

（アミノ酸）

ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＶＳＧＮＴＦＴＥＹＴＭＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＭＧＧＦＮＰＮＮＧＶＴＮＹＮＱＫＦＫＧＲＶＴＭＴＥＤＴＳＴＤＴＡＹ
ＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＲＹＹＨＳＬＹＶＦＹＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶ
ＳＳ（配列番号１００５）

【０２６７】

ヒト化重鎖可変配列（「修正」配列番号１００５配列、修正は、結合または構造のために重要と考えられる特定のアミノ酸がマウス配列に戻されたことを意味する）

修正ヒト化８Ｆ９Ａ４Ａ３重鎖可変領域配列

（ＤＮＡ）

ｃａｇｇｔｃｃａｇｃｔｇｇｔａｃａｇｔｃｔｇｇｇｇｃｔｇａｇｇｔｇａａｇａａｇｃ
ｃｔｇｇｇｇｃｃｔｃａｇｔｇａａｇｇｔｃｔｃｃｔｇｃａａｇｇｔｔｔｃｃｇｇａａａ
ｃａｃａｔｔｃａｃｔｇａａｔａｃａｃｃａｔｇｃａｃｔｇｇｇｇｔｇｃｇａｃａｇｇｃｔ
ｃｃｔｇｇａａａａｇｇｇｃｔｔｇａｇｔｇｇａｔｔｇｇａｇｇｔｔｔｔａａｔｃｃｔａ
ａｃａａｔｇｇｔｇｔｔａｃｔａａｃｔａｃａａｃｃａｇａａｇｔｔｃａａｇｇｇｃａａ
ａｇｔｃａｃｃｃｔｇａｃｃｇｔｇｇａｃａｃａｔｃｔａｇｃａｇｃａｃａｇｃｃｔａｃ
ａｔｇｇａｇｃｔｇａｇｃａｇｃｃｔｇａｇａｔｃｔｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃｇｔｇｔ
ａｔｔａｃｔｇｔｇｃａａｇａｃｇｇｔａｃｔａｃｃａｔａｇｔｃｔｃｔａｃｇｔｇｔｔ
ｔｔａｃｔｔｔｇａｃｔａｃｔｇｇｇｇｃｃａａｇｇａａｃｃｃｔｇｇｔｃａｃｃｇｔｃ
ｔｃｃｔｃａ（配列番号３４０）

（アミノ酸）

ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＶＳＧＮＴＦＴＥＹＴＭＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＩＧＧＦＮＰＮＮＧＶＴＮＹＮＱＫＦＫＧＫＶＴＬＴＶＤＴＳＳＳＴＡＹ
ＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＲＹＹＨＳＬＹＶＦＹＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶ
ＳＳ（配列番号１００６）

【０２６８】

ヒト化重鎖可変配列（配列番号１００６のコドン最適化）

修正ヒト化８Ｆ９Ａ４Ａ３重鎖可変領域配列（コドン最適化）

（ＤＮＡ）

ｃａｇｇｔｔｃａｇｃｔｇｇｔｔｃａｇｔｃｔｇｇｃｇｃｃｇａａｇｔｇａａｇａａａｃ
ｃｔｇｇｃｇｃｃｔｃｔｇｔｇａａｇｇｔｇｔｃｃｔｇｃａａｇｇｔｇｔｃｃｇｇａａａ
ｔａｃｃｔｔｃａｃｃｇａｇｔａｃａｃｃａｔｇｃａｃｔｇｇｇｔｃｃｇａｃａｇｇｃｃ
ｃｃｔｇｇｃａａａｇｇａｃｔｇｇａａｔｇｇａｔｃｇｇｃｇｇｃｔｔｃａａｃｃｃｃａ
ａｃａａｃｇｇｃｇｔｇａｃｃａａｃｔａｃａａｃｃａｇａａａｔｔｃａａｇｇｇｃａａ
ａｇｔｇａｃｃｃｔｇａｃｃｇｔｇｇａｃａｃｃａｇｃａｇｃａｇｃａｃａｇｃｃｔａｃ
ａｔｇｇａａｃｔｇａｇｃａｇｃｃｔｇａｇａａｇｃｇａｇｇａｃａｃｃｇｃｃｇｔｇｔ
ａｃｔａｃｔｇｃｇｃｃａｇａａｇｇｔａｃｔａｃｃａｃａｇｃｃｔｇｔａｃｇｔｇｔｔ
ｃｔａｃｔｔｃｇａｃｔａｃｔｇｇｇｇｃｃａｇｇｇｃａｃｃｃｔｇｇｔｃａｃａｇｔｔ
ｔｃｔｔｃｔ（配列番号３４１）

（アミノ酸）

ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＶＳＧＮＴＦＴＥＹＴＭＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＩＧＧＦＮＰＮＮＧＶＴＮＹＮＱＫＦＫＧＫＶＴＬＴＶＤＴＳＳＳＴＡＹ
ＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＲＹＹＨＳＬＹＶＦＹＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶ
ＳＳ（配列番号１００７）

【０２６９】
８Ｆ９Ａ４Ａ３軽鎖可変領域配列マウス
（ＤＮＡ）
ｇａａａｃａａｃｔｇｔｇａｃｃｃａｇｔｃｔｃｃａｇｃａｔｃｃｃｔｇｔｃｃａｔｇｇ
ｃｔａｔａｇｇａｇａａａａａｇｔｃａｃｃａｔｃａｇａｔｇｃａｔａａｃｃａｇｃａｃ
ｔｇａｔａｔｔｇａｔｇａｔｇａｔａｔｇａａｃｔｇｇｔａｃｃａｇｃａｇａａｇｃｃａ
ｇｇｇｇａａｃｃｔｃｃｔａａｇｃｔｃｃｔｔａｔｔｔｃａｇａａｇｇｃａａｔａｃｔｃ
ｔｔｃｇｔｃｃｔｇｇａｇｔｃｃｃａｔｃｃｃｇａｔｔｃｔｃｃａｇｃａｇｔｇｇｃｔａ
ｔｇｇｔａｃａｇａｔｔｔｔｇｔｔｔｔｔａｃａａｔｔｇａａａａｃａｔｇｃｔｃｔｃａ
ｇａａｇａｔｇｔｔｇｃａｇａｔｔａｃｔａｃｔｇｔｔｔｇｃａａａｇｔｇａｔａａｃｔ
ｔｇｃｃｔｃｔｃａｃｇｔｔｃｇｇｃｔｃｇｇｇｇａｃａａａｇｔｔｇｇａａａｔａａａ
ａｃｇｇ（配列番号３４２）
（アミノ酸）
ＥＴＴＶＴＱＳＰＡＳＬＳＭＡＩＧＥＫＶＴＩＲＣＩＴＳＴＤＩＤＤＤＭＮＷＹＱＱＫＰ
ＧＥＰＰＫＬＬＩＳＥＧＮＴＬＲＰＧＶＰＳＲＦＳＳＳＧＹＧＴＤＦＶＦＴＩＥＮＭＬＳ
ＥＤＶＡＤＹＹＣＬＱＳＤＮＬＰＬＴＦＧＳＧＴＫＬＥＩＫＲ（配列番号１００８）
【０２７０】
ヒト（最近接マッチｈｕ抗体配列）
ＩＧＫＶ５－２＊０１　Ｖ領域配列
（ＤＮＡ）
ｇａａａｃｇａｃａｃｔｃａｃｇｃａｇｔｃｔｃｃａｇｃａｔｔｃａｔｇｔｃａｇｃｇａ
ｃｔｃｃａｇｇａｇａｃａａａｇｔｃａａｃａｔｃｔｃｃｔｇｃａａａｇｃｃａｇｃｃａ
ａｇａｃａｔｔｇａｔｇａｔｇａｔａｔｇａａｃｔｇｇｔａｃｃａａｃａｇａａａｃｃａ
ｇｇａｇａａｇｃｔｇｃｔａｔｔｔｔｃａｔｔａｔｔｃａａｇａａｇｃｔａｃｔａｃｔｃ
ｔｃｇｔｔｃｃｔｇｇａａｔｃｃｃａｃｃｔｃｇａｔｔｃａｇｔｇｇｃａｇｃｇｇｇｔａ
ｔｇｇａａｃａｇａｔｔｔｔａｃｃｃｔｃａｃａａｔｔａａｔａａｃａｔａｇａａｔｃｔ
ｇａｇｇａｔｇｃｔｇｃａｔａｔｔａｃｔｔｃｔｇｔ（配列番号３４３）
（アミノ酸）
ＥＴＴＬＴＱＳＰＡＦＭＳＡＴＰＧＤＫＶＮＩＳＣＫＡＳＱＤＩＤＤＤＭＮＷＹＱＱＫ
ＰＧＥＡＡＩＦＩＩＱＥＡＴＴＬＶＰＧＩＰＰＲＦＳＧＳＧＹＧＴＤＦＴＬＴＩＮＮＩＥ
ＳＥＤＡＡＹＹＦＣ（配列番号１００９）
【０２７１】
ヒト（最近接マッチｈｕ抗体配列）
ＩＧＫＪ４＊０２　Ｊ領域配列
（ＤＮＡ）
ｃｔｃａｃｇｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃａａｇｇｔｇｇａｇａｔｃａａａ（配列
番号３４４）
（アミノ酸）
ＬＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ（配列番号１０１０）
【０２７２】
ヒト化軽鎖可変配列（配列番号１００８＋配列番号１００９＋配列番号１）
ヒト化８Ｆ９Ａ４Ａ３軽鎖可変領域配列
（ＤＮＡ）
ｇａａａｃｇａｃａｃｔｃａｃｇｃａｇｔｃｔｃｃａｇｃａｔｔｃａｔｇｔｃａｇｃｇａ
ｃｔｃｃａｇｇａｇａｃａａａｇｔｃａａｃａｔｃｔｃｃｔｇｃａｔａａｃｃａｇｃａｃ
ｔｇａｔａｔｔｇａｔｇａｔｇａｔａｔｇａａｃｔｇｇｔａｃｃａａｃａｇａａａｃｃａ
ｇｇａｇａａｇｃｔｇｃｔａｔｔｔｔｃａｔｔａｔｔｃａａｇａａｇｇｃａａｔａｃｔｃ
ｔｔｃｇｔｃｃｔｇｇａａｔｃｃｃａｃｃｔｃｇａｔｔｃａｇｔｇｇｃａｇｃｇｇｇｔａ
ｔｇｇａａｃａｇａｔｔｔｔａｃｃｃｔｃａｃａａｔｔａａｔａａｃａｔａｇａａｔｃｔ
ｇａｇｇａｔｇｃｔｇｃａｔａｔｔａｃｔｔｃｔｇｔｔｔｇｃａａａｇｔｇａｔａａｃｔ

ｔｇｃｃｔｃｔｃａｃｇｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃａａｇｇｔｇｇａｇａｔｃａａ
ａｃｇｇ（配列番号３４５）
（アミノ酸）
ＥＴＴＬＴＱＳＰＡＦＭＳＡＴＰＧＤＫＶＮＩＳＣＩＴＳＴＤＩＤＤＤＭＮＷＹＱＱＫＰ
ＧＥＡＡＩＦＩＩＱＥＧＮＴＬＲＰＧＩＰＰＲＦＳＧＳＧＹＧＴＤＦＴＬＴＩＮＮＩＥＳ
ＥＤＡＡＹＹＦＣＬＱＳＤＮＬＰＬＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１０１１）
【０２７３】
ヒト化軽鎖可変配列（配列番号１０１１のコドン最適化バージョン）
修正ヒト化８Ｆ９Ａ４Ａ３軽鎖可変領域配列（コドン最適化）
（ＤＮＡ）
Ｇａｇａｃａａｃｃｃｔｇａｃａｃａｇａｇｃｃｃｔｇｃｃｔｔｃａｔｇｔｃｔｇｃｃａ
ｃａｃｃｔｇｇｃｇａｃａａａｇｔｇａａｃａｔｃａｇｃｔｇｃａｔｃａｃｃａｇｃａｃ
ｃｇａｃａｔｃｇａｃｇａｃｇａｃａｔｇａａｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａｇｃｃｔ
ｇｇｃｇａｇｇｃｃｇｃｃａｔｃｔｔｃａｔｃａｔｃｃａａｇａｇｇｇｃａａｃａｃａｃ
ｔｇｃｇｇｃｃｔｇｇｃａｔｃｃｃｔｃｃｔａｇａｔｔｔｔｃｔｇｇｃａｇｃｇｇｃｔａ
ｃｇｇｃａｃｃｇａｃｔｔｃａｃｃｃｔｇａｃｃａｔｃａａｃａａｃａｔｃｇａｇａｇｃ
ｇａｇｇａｃｇｃｃｇｃｃｔａｃｔａｃｔｔｃｔｇｃｃｔｇｃａａａｇｃｇａｃａａｃｃ
ｔｇｃｃｔｃｔｇａｃｃｔｔｔｇｇｃｇｇａｇｇｃａｃｃａａｇｇｔｇｇａａａｔｃａａ
ｇｃｇｇ（配列番号３４６）
（アミノ酸）
ＥＴＴＬＴＱＳＰＡＦＭＳＡＴＰＧＤＫＶＮＩＳＣＩＴＳＴＤＩＤＤＤＭＮＷＹＱＱＫＰ
ＧＥＡＡＩＦＩＩＱＥＧＮＴＬＲＰＧＩＰＰＲＦＳＧＳＧＹＧＴＤＦＴＬＴＩＮＮＩＥＳ
ＥＤＡＡＹＹＦＣＬＱＳＤＮＬＰＬＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１０１２）
【０２７４】
ヒト化軽鎖可変配列（「修正」配列番号１０１２配列、修正は、結合または構造のため
に重要と考えられる特定のアミノ酸がマウス配列に戻されたことを意味する）
修正ヒト化８Ｆ９Ａ４Ａ３軽鎖可変領域配列
（ＤＮＡ）
ｇａａａｃｇａｃａｇｔｇａｃｇｃａｇｔｃｔｃｃａｇｃａｔｔｃａｔｇｔｃａｇｃｇａ
ｃｔｃｃａｇｇａｇａｃａａａｇｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃｔｇｃａｔａａｃｃａｇｃａｃ
ｔｇａｔａｔｔｇａｔｇａｔｇａｔａｔｇａａｃｔｇｇｔａｃｃａａｃａｇａａａｃｃａ
ｇｇａｇａａｇｃｔｇｃｔａｔｔｃｔｇｃｔｇａｔｔａｇｃｇａａｇｇｃａａｔａｃｔｃ
ｔｔｃｇｔｃｃｔｇｇａａｔｃｃｃａｃｃｔｃｇａｔｔｃａｇｔａｇｃａｇｃｇｇｇｔａ
ｔｇｇａａｃａｇａｔｔｔｔａｃｃｃｔｃａｃａａｔｔａａｔａａｃａｔａｇａａｔｃｔ
ｇａｇｇａｔｇｃｔｇｃａｔａｔｔａｃｔｔｃｔｇｔｔｔｇｃａａａｇｔｇａｔａａｃｔ
ｔｇｃｃｔｃｔｃａｃｇｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃａａｇｇｔｇｇａｇａｔｃａａ
ａｃｇｇ（配列番号３４７）
（アミノ酸）
ＥＴＴＶＴＱＳＰＡＦＭＳＡＴＰＧＤＫＶＴＩＳＣＩＴＳＴＤＩＤＤＤＭＮＷＹＱＱＫＰ
ＧＥＡＡＩＬＬＩＳＥＧＮＴＬＲＰＧＩＰＰＲＦＳＳＳＧＹＧＴＤＦＴＬＴＩＮＮＩＥＳ
ＥＤＡＡＹＹＦＣＬＱＳＤＮＬＰＬＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１０１３）
【０２７５】
ヒト化軽鎖可変配列（配列番号１０１３のコドン最適化）
修正ヒト化８Ｆ９Ａ４Ａ３軽鎖可変領域配列（コドン最適化）
（ＤＮＡ）
ｇａｇａｃａａｃｃｇｔｇａｃａｃａｇａｇｃｃｃｔｇｃｃｔｔｃａｔｇｔｃｔｇｃｃａ
ｃａｃｃｔｇｇｃｇａｃａａａｇｔｇａｃｃａｔｃａｇｃｔｇｃａｔｃａｃｃａｇｃａｃ
ｃｇａｃａｔｃｇａｃｇａｃｇａｃａｔｇａａｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａｇｃｃｔ
ｇｇｃｇａｇｇｃｃｇｃｃａｔｃｃｔｇｃｔｔａｔｃｔｃｔｇａｇｇｇａａａｃａｃａｃ
ｔｇｃｇｇｃｃｔｇｇｃａｔｃｃｃｔｃｃｔａｇａｔｔｔｔｃｃａｇｃａｇｃｇｇｃｔａ

ｃｇｇｃａｃｃｇａｃｔｔｃａｃｃｃｔｇａｃｃａｔｃａａｃａａｃａｔｃｇａｇａｇｃ
ｇａｇｇａｃｇｃｃｇｃｃｔａｃｔａｃｔｔｃｔｇｃｃｔｇｃａａａｇｃｇａｃａａｃｃ
ｔｇｃｃｔｃｔｇａｃｃｔｔｔｇｇｃｇｇａｇｇｃａｃｃａａｇｇｔｇｇａａａｔｃａａ
ｇｃｇｇ（配列番号３４８）
（アミノ酸）
ＥＴＴＶＴＱＳＰＡＦＭＳＡＴＰＧＤＫＶＴＩＳＣＩＴＳＴＤＩＤＤＤＭＮＷＹＱＱＫＰ
ＧＥＡＡＩＬＬＩＳＥＧＮＴＬＲＰＧＩＰＰＲＦＳＳＳＧＹＧＴＤＦＴＬＴＩＮＮＩＥＳ
ＥＤＡＡＹＹＦＣＬＱＳＤＮＬＰＬＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１０１４）
【０２７６】
フレキシブルリンカーを介して連結されたヒト化重鎖および軽鎖。
修正ヒト化８Ｆ９Ａ４Ａ３配列（コドン最適化）
（ＤＮＡ）
Ｃａｇｇｔｔｃａｇｃｔｇｇｔｔｃａｇｔｃｔｇｇｃｇｃｃｇａａｇｔｇａａｇａａａｃ
ｃｔｇｇｃｇｃｃｔｃｔｇｔｇａａｇｇｔｇｔｃｃｔｇｃａａｇｇｔｇｔｃｃｇｇａａａ
ｔａｃｃｔｔｃａｃｃｇａｇｔａｃａｃｃａｔｇｃａｃｔｇｇｇｔｃｃｇａｃａｇｇｃｃ
ｃｃｔｇｇｃａａａｇｇａｃｔｇｇａａｔｇｇａｔｃｇｇｃｇｇｃｔｔｃａａｃｃｃｃａ
ａｃａａｃｇｇｃｇｔｇａｃｃａａｃｔａｃａａｃｃａｇａａａｔｔｃａａｇｇｇｃａａ
ａｇｔｇａｃｃｃｔｇａｃｃｇｔｇｇａｃａｃｃａｇｃａｇｃａｇｃａｃａｇｃｃｔａｃ
ａｔｇｇａａｃｔｇａｇｃａｇｃｃｔｇａｇａａｇｃｇａｇｇａｃａｃｃｇｃｃｇｔｇｔ
ａｃｔａｃｔｇｃｇｃｃａｇａａｇｇｔａｃｔａｃｃａｃａｇｃｃｔｇｔａｃｇｔｇｔｔ
ｃｔａｃｔｔｃｇａｃｔａｃｔｇｇｇｇｃｃａｇｇｇｃａｃｃｃｔｇｇｔｃａｃａｇｔｔ
ｔｃｔｔｃｔｇｇｃｇｇｔｇｇｃｇｇａａｇｃｇｇａｇｇｃｇｇｔｇｇｃｔｃｃｇｇｔｇ
ｇｃｇｇａｇｇｃａｇｃｇａａａｃｇａｃａｇｔｇａｃｇｃａｇｔｃｔｃｃａｇｃａｔｔ
ｃａｔｇｔｃａｇｃｇａｃｔｃｃａｇｇａｇａｃａａａｇｔｃａｃｃａｔｃｔｃｃｔｇｃ
ａｔａａｃｃａｇｃａｃｔｇａｔａｔｔｇａｔｇａｔｇａｔａｔｇａａｃｔｇｇｔａｃｃ
ａａｃａｇａａａｃｃａｇｇａｇａａｇｃｔｇｃｔａｔｔｃｔｇｃｔｇａｔｔａｇｃｇａ
ａｇｇｃａａｔａｃｔｃｔｔｃｇｔｃｃｔｇｇａａｔｃｃｃａｃｃｔｃｇａｔｔｃａｇｔ
ａｇｃａｇｃｇｇｇｔａｔｇｇａａｃａｇａｔｔｔｔａｃｃｃｔｃａｃａａｔｔａａｔａ
ａｃａｔａｇａａｔｃｔｇａｇｇａｔｇｃｔｇｃａｔａｔｔａｃｔｔｃｔｇｔｔｔｇｃａ
ａａｇｔｇａｔａａｃｔｔｇｃｃｔｃｔｃａｃｇｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃａａｇ
ｇｔｇｇａｇａｔｃａａａｃｇｇ（配列番号３４９）
（アミノ酸）
ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＶＳＧＮＴＦＴＥＹＴＭＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＩＧＧＦＮＰＮＮＧＶＴＮＹＮＱＫＦＫＧＫＶＴＬＴＶＤＴＳＳＳＴＡＹ
ＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＲＹＹＨＳＬＹＶＦＹＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶ
ＳＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＥＴＴＶＴＱＳＰＡＦＭＳＡＴＰＧＤＫＶＴＩＳＣ
ＩＴＳＴＤＩＤＤＤＭＮＷＹＱＱＫＰＧＥＡＡＩＬＬＩＳＥＧＮＴＬＲＰＧＩＰＰＲＦＳ
ＳＳＧＹＧＴＤＦＴＬＴＩＮＮＩＥＳＥＤＡＡＹＹＦＣＬＱＳＤＮＬＰＬＴＦＧＧＧＴＫ
ＶＥＩＫＲ（配列番号１０１５）
【０２７７】
８Ｆ９Ａ５Ａ１重鎖可変領域配列
（ＤＮＡ）
ａｔｃｃａｇｔｔｇｇｔｇｃａｇｔｃｔｇｇａｃｃｔｇａｇｃｔｇａａｇａａｇｃｃｔｇ
ｇａｇａｇａｃａｇｔｃａａｇａｔｃｔｃｃｔｇｃａａｇｇｃｔｔｃｔｇｇｇｔａｔａｃ
ｃｔｔｃａｃａａａｃｔａｔｇｇａａｔｇａａｃｔｇｇｇｔｇａａｇｃａｇｇｃｔｃｃａ
ｇｇａａａｇｇｇｔｔｔａａａｇｔｇｇａｔｇｇｇｃｔｇｇａｔａａａｃａｃｃｔａｃａ
ｃｔｇｇａｇａｇｃｃａａｃａｔａｔｇｔｔｇａｔｇａｃｔｔｃａａｇｇｇａｃｇｇｔｔ
ｔｇｃｃｔｔｃｔｃｔｔｔｇｇａａａｃｃｔｃｔｇｃｃａｃｃａｃｔｇｃｃｔａｔｔｔｇ
ｃａｇａｔｃａａｃａａｃｃｔｃａａａａａｔｇａｇｇａｃａｃｇｔｃｔａｃａｔａｔｔ
ｔｃｔｇｔｇｃａａｇａｔｔｇａｇｇｇｇｇａｔａｃｇａｃｃｇｇｇｔｃｃｃｔｔｇｇｃ

ｔｔａｃｔｇｇｇｇｃｃａａｇｇｇａｃｔｃｔｇｇｔｃａｃｔｇｔｃｔｃｔｇｃａ（配列番号３５０）
（アミノ酸）
ＩＱＬＶＱＳＧＰＥＬＫＫＰＧＥＴＶＫＩＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＮＹＧＭＮＷＶＫＱＡＰＧＫＧＬＫＷＭＧＷＩＮＴＹＴＧＥＰＴＹＶＤＤＦＫＧＲＦＡＦＳＬＥＴＳＡＴＴＡＹＬＱＩＮＮＬＫＮＥＤＴＳＴＹＦＣＡＲＬＲＧＩＲＰＧＰＬＡＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＡ（配列番号１０１６）

【０２７８】

ＩＧＨＶ７－８１＊０１　Ｖ領域配列
（ＤＮＡ）

ｃａｇｇｔｇｃａｇｃｔｇｇｔｇｃａｇｔｃｔｇｇｃｃａｔｇａｇｇｔｇａａｇｃａｇｃｃｔｇｇｇｇｃｃｔｃａｇｔｇａａｇｇｔｃｔｃｃｔｇｃａａｇｇｃｔｔｃｔｇｇｔｔａｃａｇｔｔｔｃａｃｃａｃｃｔａｔｇｇｔａｔｇａａｔｔｇｇｇｔｇｃｃａｃａｇｇｃｃｃｃｔｇｇａｃａａｇｇｇｃｔｔｇａｇｔｇｇａｔｇｇｇａｔｇｇｔｔｃａａｃａｃｃｔａｃａｃｔｇｇｇａａｃｃｃａａｃａｔａｔｇｃｃｃａｇｇｇｃｔｔｃａｃａｇｇａｃｇｇｔｔｔｇｔｃｔｔｃｔｃｃａｔｇｇａｃａｃｃｔｃｔｇｃｃａｇｃａｃａｇｃａｔａｃｃｔｇｃａｇａｔｃａｇｃａｇｃｃｔａａａｇｇｃｔｇａｇｇａｃａｔｇｇｃｃａｔｇｔａｔｔａｃｔｇｔｇｃｇａｇａ（配列番号３５１）
（アミノ酸）
ＱＶＱＬＶＱＳＧＨＥＶＫＱＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＳＦＴＴＹＧＭＮＷＶＰＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＷＦＮＴＹＴＧＮＰＴＹＡＱＧＦＴＧＲＦＶＦＳＭＤＴＳＡＳＴＡＹＬＱＩＳＳＬＫＡＥＤＭＡＭＹＹＣＡＲ（配列番号１０１７）

【０２７９】

ＩＧＨＪ４＊０３　Ｊ領域配列
（ＤＮＡ）
ｔａｃｔｔｔｇａｃｔａｃｔｇｇｇｇｃｃａａｇｇｇａｃｃｃｔｇｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｃｔｃａ（配列番号３５２）
（アミノ酸）
ＹＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号１０１８）
配列番号１０１９

【０２８０】

ヒト化８Ｆ９Ａ５Ａ１重鎖可変領域配列
（ＤＮＡ）
Ｃａｇｇｔｇｃａｇｃｔｇｇｔｇｃａｇｔｃｔｇｇｃｃａｔｇａｇｇｔｇａａｇｃａｇｃｃｔｇｇｇｇｃｃｔｃａｇｔｇａａｇｇｔｃｔｃｃｔｇｃａａｇｇｃｔｔｃｔｇｇｇｔａｔａｃｃｔｔｃａｃａａａｃｔａｔｇｇａａｔｇａａｃｔｇｇｇｔｇｃｃａｃａｇｇｃｃｃｃｔｇｇａｃａａｇｇｇｃｔｔｇａｇｔｇｇａｔｇｇｇａｔｇｇａｔａａａｃａｃｃｔａｃａｃｔｇｇａｇａｇｃｃａａｃａｔａｔｇｔｔｇａｔｇａｃｔｔｃａａｇｇｇａｃｇｇｔｔｔｇｔｃｔｔｃｔｃｃａｔｇｇａｃａｃｃｔｃｔｇｃｃａｇｃａｃａｇｃａｔａｃｃｔｇｃａｇａｔｃａｇｃａｇｃｃｔａａａｇｇｃｔｇａｇｇａｃａｔｇｇｃｃａｔｇｔａｔｔａｃｔｇｔｇｃａａｇａｔｔｇａｇｇｇｇｇａｔａｃｇａｃｃｇｇｇｔｃｃｃｔｔｇｇｃｔｔａｃｔｇｇｇｇｃｃａａｇｇｇａｃｃｃｔｇｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｃｔｃａ（配列番号３５３）
（アミノ酸）
ＱＶＱＬＶＱＳＧＨＥＶＫＱＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＮＹＧＭＮＷＶＰＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＷＩＮＴＹＴＧＥＰＴＹＶＤＤＦＫＧＲＦＶＦＳＭＤＴＳＡＳＴＡＹＬＱＩＳＳＬＫＡＥＤＭＡＭＹＹＣＡＲＬＲＧＩＲＰＧＰＬＡＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号１０１９）

【０２８１】

ヒト化８Ｆ９Ａ５Ａ１重鎖可変領域配列（コドン最適化）

（ＤＮＡ）
ｃａｇｇｔｔｃａｇｃｔｇｇｔｇｃａｇｔｃｔｇｇｃｃａｃｇａａｇｔｇａａａｃａｇｃ
ｃｔｇｇｃｇｃｃｔｃｔｇｔｇａａｇｇｔｇｔｃｃｔｇｔａａａｇｃｃａｇｃｇｇｃｔａ
ｃａｃｃｔｔｔａｃｃａａｃｔａｃｇｇｃａｔｇａａｃｔｇｇｇｔｇｃｃｃｃａｇｇｃｔ
ｃｃｔｇｇａｃａａｇｇｃｔｔｇｇａａｔｇｇａｔｇｇｇｃｔｇｇａｔｃａａｃａｃｃｔ
ａｃａｃｃｇｇｃｇａｇｃｃｔａｃｃｔａｃｇｔｇｇａｃｇａｃｔｔｃａａｇｇｇｃａｇ
ａｔｔｃｇｔｇｔｔｃａｇｃａｔｇｇａｃａｃｃａｇｃｇｃｃａｇｃａｃａｇｃｃｔａｃ
ｃｔｇｃａｇａｔｃａｇｃｔｃｔｃｔｇａａｇｇｃｃｇａｇｇａｔａｔｇｇｃｃａｔｇｔ
ａｃｔａｃｔｇｃｇｃｃａｇａｃｔｇａｇａｇｇｃａｔｃａｇａｃｃｔｇｇａｃｃｔｃｔ
ｇｇｃｃｔａｔｔｇｇｇｇａｃａｇｇｇｃａｃａｃｔｇｇｔｃａｃａｇｔｇｔｃｃｔｃｔ
（配列番号３５４）
（アミノ酸）
ＱＶＱＬＶＱＳＧＨＥＶＫＱＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＮＹＧＭＮＷＶＰＱＡ
ＰＧＱＧＬＥＷＭＧＷＩＮＴＹＴＧＥＰＴＹＶＤＤＦＫＧＲＦＶＦＳＭＤＴＳＡＳＴＡＹ
ＬＱＩＳＳＬＫＡＥＤＭＡＭＹＹＣＡＲＬＲＧＩＲＰＧＰＬＡＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
（配列番号１０２０）
【０２８２】
修正ヒト化８Ｆ９Ａ５Ａ１重鎖可変領域配列
（ＤＮＡ）
ｃａｇａｔｃｃａｇｃｔｇｇｔｇｃａｇｔｃｔｇｇｃｃｃｃｇａｇｇｔｇａａｇｃａｇｃ
ｃｔｇｇｇｇｃｃｔｃａｇｔｇａａｇｇｔｃｔｃｃｔｇｃａａｇｇｃｔｔｃｔｇｇｇｔａ
ｔａｃｃｔｔｃａｃａａａｃｔａｔｇｇａａｔｇａａｃｔｇｇｇｔｇａａｇｃａｇｇｃｃ
ｃｃｔｇｇａｃａａｇｇｇｃｔｔｇａｇｔｇｇａｔｇｇｇａｔｇｇａｔａａａｃａｃｃｔ
ａｃａｃｔｇｇａｇａｇｃｃａａｃａｔａｔｇｔｔｇａｔｇａｃｔｔｃａａｇｇｇａｃｇ
ｇｔｔｔｇｃｃｔｔｃｔｃｃａｔｇｇａｃａｃｃｔｃｔｇｃｃａｇｃａｃａｇｃａｔａｃ
ｃｔｇｃａｇａｔｃａｇｃａｇｃｃｔａａａｇｇｃｔｇａｇｇａｃａｃｃｇｃｃａｃｃｔ
ａｔｔａｃｔｇｔｇｃａａｇａｔｔｇａｇｇｇｇｇｇａｔａｃｇａｃｃｇｇｇｔｃｃｃｔｔ
ｇｇｃｔｔａｃｔｇｇｇｇｃｃａａｇｇｇａｃｃｃｔｇｇｔｃａｃｃｇｔｃｔｃｃｔｃａ
（配列番号３５５）
（アミノ酸）
ＱＩＱＬＶＱＳＧＰＥＶＫＱＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＮＹＧＭＮＷＶＫＱＡ
ＰＧＱＧＬＥＷＭＧＷＩＮＴＹＴＧＥＰＴＹＶＤＤＦＫＧＲＦＡＦＳＭＤＴＳＡＳＴＡＹ
ＬＱＩＳＳＬＫＡＥＤＴＡＴＹＹＣＡＲＬＲＧＩＲＰＧＰＬＡＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
（配列番号１０２１）
【０２８３】
修正ヒト化８Ｆ９Ａ５Ａ１重鎖可変領域配列（コドン最適化）
（ＤＮＡ）
ｃａｇａｔｔｃａｇｃｔｇｇｔｇｃａｇｔｃｔｇｇｃｃｃｃｇａａｇｔｇａａａｃａａｃ
ｃｔｇｇｃｇｃｃｔｃｔｇｔｇａａｇｇｔｇｔｃｃｔｇｃａａｇｇｃｃａｇｃｇｇｃｔａ
ｃａｃｃｔｔｔａｃｃａａｃｔａｃｇｇｃａｔｇａａｃｔｇｇｇｔｃａａｇｃａｇｇｃｃ
ｃｃｔｇｇａｃａａｇｇｃｃｔｇｇａａｔｇｇａｔｇｇｇｃｔｇｇａｔｃａａｃａｃｃｔ
ａｃａｃｃｇｇｃｇａｇｃｃｔａｃｃｔａｃｇｔｇｇａｃｇａｃｔｔｃａａｇｇｇｃａｇ
ａｔｔｃｇｃｃｔｔｃａｇｃａｔｇｇａｃａｃｃａｇｃｇｃｃａｇｃａｃａｇｃｃｔａｃ
ｃｔｇｃａｇａｔｃａｇｃｔｃｔｃｔｇａａｇｇｃｃｇａｇｇａｃａｃｃｇｃｃａｃｃｔ
ａｃｔａｃｔｇｔｇｃｃａｇａｃｔｇａｇａｇｇｃａｔｃａｇａｃｃｃｇｇａｃｃｔｃｔ
ｇｇｃｃｔａｔｔｇｇｇｇａｃａｇｇｇａａｃａｃｔｇｇｔｃａｃｃｇｔｇｔｃｃｔｃｔ
（配列番号３５６）
（アミノ酸）
ＱＩＱＬＶＱＳＧＰＥＶＫＱＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＮＹＧＭＮＷＶＫＱＡ
ＰＧＱＧＬＥＷＭＧＷＩＮＴＹＴＧＥＰＴＹＶＤＤＦＫＧＲＦＡＦＳＭＤＴＳＡＳＴＡＹ

ＬＱＩＳＳＬＫＡＥＤＴＡＴＹＹＣＡＲＬＲＧＩＲＰＧＰＬＡＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
（配列番号１０２２）
【０２８４】
８Ｆ９Ａ５Ａ１軽鎖可変領域配列
（ＤＮＡ）
ｇａａａｔｔｔｔｇｃｔｃａｃｃｃａｇｔｃｔｃｃａｇｃａａｔｃａｔａｇｃｔｇｃａｔ
ｃｔｃｃｔｇｇｇｇａｇａａｇｇｔｃａｃｃａｔｃａｃｃｔｇｃａｇｔｇｃｃａｇｃｔｃ
ａａｇｔｇｔａａｇｔｔａｃａｔｇａａｃｔｇｇｔａｃｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇａ
ｔｃｃｔｃｃｃｃｃａａａａｔａｔｇｇａｔｔｔａｔｇｇｔａｔａｔｃｃａａｃｃｔｇｇ
ｃｔｔｃｔｇｇａｇｔｔｃｃｔｇｃｔｃｇｃｔｔｃａｇｔｇｇｃａｇｔｇｇｇｔｃｔｇｇ
ｇａｃａｔｃｔｔｔｃｔｃｔｔｔｃａｃａａｔｃａａｃａｇｃａｔｇｇａｇｇｃｔｇａａ
ｇａｔｇｔｔｇｃｃａｃｔｔａｔｔａｃｔｇｔｃａｇｃａａａｇｇａｇｔａｇｔｔａｃｃ
ｃａｃｃｃａｃｇｔｔｃｇｇａｇｇｇｇｇｇａｃｃａａｇｃｔｇｇａａａｔａａａａｃｇ
ｇ（配列番号３５７）
（アミノ酸）
ＥＩＬＬＴＱＳＰＡＩＩＡＡＳＰＧＥＫＶＴＩＴＣＳＡＳＳＳＶＳＹＭＮＷＹＱＱＫＰＧ
ＳＳＰＫＩＷＩＹＧＩＳＮＬＡＳＧＶＰＡＲＦＳＧＳＧＳＧＴＳＦＳＦＴＩＮＳＭＥＡＥ
ＤＶＡＴＹＹＣＱＱＲＳＳＹＰＰＴＦＧＧＧＴＫＬＥＩＫＲ（配列番号１０２３）
【０２８５】
ＩＧＫＶ３Ｄ－１５＊０２　Ｖ領域配列
（ＤＮＡ）
ｇａａａｔａｇｔｇａｔｇａｔｇｃａｇｔｃｔｃｃａｇｃｃａｃｃｃｔｇｔｃｔｇｔｇｔ
ｃｔｃｃａｇｇｇｇａａａｇａｇｃｃａｃｃｃｔｃｔｃｃｔｇｃａｇｇｇｃｃａｇｔｃａ
ｇａｇｔｇｔｔａｇｃａｇｃａａｃｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｃｃａｇｃａｇａａａｃｃｔ
ｇｇｃｃａｇｇｃｔｃｃｃａｇｇｃｔｃｃｔｃａｔｃｔａｔｇｇｔｇｃａｔｃｃａｃｃａ
ｇｇｇｃｃａｃｔｇｇｃａｔｃｃｃａｇｃｃａｇｇｔｔｃａｇｔｇｇｃａｇｔｇｇｇｔｃ
ｔｇｇｇａｃａｇａｇｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃａｇｃｃｔｇｃａｇｔｃｔ
ｇａａｇａｔｔｔｔｇｃａｇｔｔｔａｔｔａｃｔｇｔｃａｇｃａｇｔａｔａａｔａａｃ（
配列番号３５８）
（アミノ酸）
ＥＩＶＭＭＱＳＰＡＴＬＳＶＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＲＡＳＱＳＶＳＳＮＬＡＷＹＱＱＫＰ
ＧＱＡＰＲＬＬＩＹＧＡＳＴＲＡＴＧＩＰＡＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＱＳ
ＥＤＦＡＶＹＹＣＱＱＹＮＮ（配列番号１０２４）
【０２８６】
ＩＧＫＪ４＊０２　Ｊ領域配列
（ＤＮＡ）
ｃｔｃａｃｇｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃａａｇｇｔｇｇａｇａｔｃａａａ（配列
番号３５９）
（アミノ酸）
ＬＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ（配列番号１０２５）
【０２８７】
ヒト化８Ｆ９Ａ５Ａ１軽鎖可変領域配列
（ＤＮＡ）
ｇａａａｔａｇｔｇａｔｇａｔｇｃａｇｔｃｔｃｃａｇｃｃａｃｃｃｔｇｔｃｔｇｔｇｔ
ｃｔｃｃａｇｇｇｇａａａｇａｇｃｃａｃｃｃｔｃｔｃｃｔｇｃａｇｔｇｃｃａｇｃｔｃ
ａａｇｔｇｔａａｇｔｔａｃａｔｇａａｃｔｇｇｔａｃｃａｇｃａｇａａａｃｃｔｇｇｃ
ｃａｇｇｃｔｃｃｃａｇｇｃｔｃｃｔｃａｔｃｔａｔｇｇｔａｔａｔｃｃａａｃｃｔｇｇ
ｃｔｔｃｔｇｇｃａｔｃｃｃａｇｃｃａｇｇｔｔｃａｇｔｇｇｃａｇｔｇｇｇｔｃｔｇｇ
ｇａｃａｇａｇｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃａｇｃｃｔｇｃａｇｔｃｔｇａａ
ｇａｔｔｔｔｇｃａｇｔｔｔａｔｔａｃｔｇｔｃａｇｃａａａｇｇａｇｔａｇｔｔａｃｃ

ｃａｃｃｃａｃｇｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃａａｇｇｔｇｇａｇａｔｃａａａｃｇ
ｇ（配列番号３６０）
（アミノ酸）
ＥＩＶＭＭＱＳＰＡＴＬＳＶＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＳＡＳＳＳＶＳＹＭＮＷＹＱＱＫＰＧ
ＱＡＰＲＬＬＩＹＧＩＳＮＬＡＳＧＩＰＡＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＱＳＥ
ＤＦＡＶＹＹＣＱＱＲＳＳＹＰＰＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１０２６）
【０２８８】
ヒト化８Ｆ９Ａ５Ａ１軽鎖可変領域配列（コドン最適化）
（ＤＮＡ）
ｇａｇａｔｃｇｔｇａｔｇａｔｇｃａｇａｇｃｃｃｃｇｃｃａｃａｃｔｇａｇｔｇｔｇｔ
ｃｔｃｃａｇｇｃｇａａａｇａｇｃｃａｃａｃｔｇｔｃｃｔｇｔａｇｃｇｃｃａｇｃａｇ
ｃａｇｃｇｔｇｔｃｃｔａｃａｔｇａａｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａｇｃｃｃｇｇａ
ｃａｇｇｃｃｃｃｔａｇａｃｔｇｃｔｇａｔｃｔａｃｇｇｃａｔｃａｇｃａａｔｃｔｇｇ
ｃｃａｇｃｇｇｃａｔｃｃｃｔｇｃｃａｇａｔｔｔｔｃｔｇｇｃｔｃｔｇｇｃｔｃｃｇｇ
ｃａｃｃｇａｇｔｔｃａｃｃｃｔｇａｃａａｔｃｔｃｔａｇｃｃｔｇｃａｇａｇｃｇａｇ
ｇａｃｔｔｃｇｃｃｇｔｇｔａｃｔａｃｔｇｃｃａｇｃａｇａｇａａｇｃａｇｃｔａｃｃ
ｃｔｃｃｔａｃｃｔｔｔｇｇｃｇｇａｇｇｃａｃｃａａｇｇｔｇｇａａａｔｃａａｇｃｇ
ｇ（配列番号３６１）
（アミノ酸）
ＥＩＶＭＭＱＳＰＡＴＬＳＶＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＳＡＳＳＳＶＳＹＭＮＷＹＱＱＫＰＧ
ＱＡＰＲＬＬＩＹＧＩＳＮＬＡＳＧＩＰＡＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＱＳＥ
ＤＦＡＶＹＹＣＱＱＲＳＳＹＰＰＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１０２７）
【０２８９】
修正ヒト化８Ｆ９Ａ５Ａ１軽鎖可変領域配列
（ＤＮＡ）
ｇａａａｔａｇｔｇｃｔｇａｃｃｃａｇｔｃｔｃｃａｇｃｃａｃｃｃｔｇｔｃｔｇｔｇｔ
ｃｔｃｃａｇｇｇｇａａａｇａｇｃｃａｃｃｃｔｃｔｃｃｔｇｃａｇｔｇｃｃａｇｃｔｃ
ａａｇｔｇｔａａｇｔｔａｃａｔｇａａｃｔｇｇｔａｃｃａｇｃａｇａａａｃｃｔｇｇｃ
ｃａｇｇｃｔｃｃｃａｇｇｃｔｃｔｇｇａｔｃｔａｔｇｇｔａｔａｔｃｃａａｃｃｔｇｇ
ｃｔｔｃｔｇｇｃａｔｃｃｃａｇｃｃａｇｇｔｔｃａｇｔｇｇｃａｇｔｇｇｇｔｃｔｇｇ
ｇａｃａａｇｃｔｔｃａｇｃｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃａｇｃｃｔｇｃａｇｔｃｔｇａａ
ｇａｔｔｔｔｇｃａｇｔｔｔａｔｔａｃｔｇｔｃａｇｃａａａｇｇａｇｔａｇｔｔａｃｃ
ｃａｃｃｃａｃｇｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃａａｇｇｔｇｇａｇａｔｃａａａｃｇ
ｇ（配列番号３６２）
（アミノ酸）
ＥＩＶＬＴＱＳＰＡＴＬＳＶＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＳＡＳＳＳＶＳＹＭＮＷＹＱＱＫＰＧ
ＱＡＰＲＬＷＩＹＧＩＳＮＬＡＳＧＩＰＡＲＦＳＧＳＧＳＧＴＳＦＳＬＴＩＳＳＬＱＳＥ
ＤＦＡＶＹＹＣＱＱＲＳＳＹＰＰＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１０２８）
【０２９０】
修正ヒト化８Ｆ９Ａ５Ａ１軽鎖可変領域配列（コドン最適化）
（ＤＮＡ）
ｇａｇａｔｃｇｔｇｃｔｇａｃａｃａｇｔｃｔｃｃｃｇｃｃａｃａｃｔｇａｇｔｇｔｇｔ
ｃｔｃｃａｇｇｃｇａａａｇａｇｃｃａｃａｃｔｇｔｃｃｔｇｔａｇｃｇｃｃａｇｃａｇ
ｃａｇｃｇｔｇｔｃｃｔａｃａｔｇａａｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａｇｃｃｃｇｇａ
ｃａｇｇｃｃｃｃｔａｇａｃｔｇｔｇｇａｔｃｔａｃｇｇｃａｔｃａｇｃａａｔｃｔｇｇ
ｃｃａｇｃｇｇｃａｔｃｃｃｔｇｃｃａｇａｔｔｔｔｃｔｇｇｃｔｃｔｇｇｃｔｃｃｇｇ
ｃａｃｃａｇｃｔｔｃａｇｃｃｔｇａｃａａｔｃａｇｃａｇｃｃｔｇｃａｇａｇｃｇａｇ
ｇａｃｔｔｃｇｃｃｇｔｇｔａｃｔａｃｔｇｃｃａｇｃａｇａｇａａｇｃａｇｃｔａｃｃ
ｃｔｃｃｔａｃｃｔｔｔｇｇｃｇｇａｇｇｃａｃｃａａｇｇｔｇｇａａａｔｃａａｇｃｇ
ｇ（配列番号３６３）

（アミノ酸）
ＥＩＶＬＴＱＳＰＡＴＬＳＶＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＳＡＳＳＳＶＳＹＭＮＷＹＱＱＫＰＧ
ＱＡＰＲＬＷＩＹＧＩＳＮＬＡＳＧＩＰＡＲＦＳＧＳＧＳＧＴＳＦＳＬＴＩＳＳＬＱＳＥ
ＤＦＡＶＹＹＣＱＱＲＳＳＹＰＰＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１０２９）
【０２９１】
修正ヒト化８Ｆ９Ａ５Ａ１　ｓｃＦｖ配列（コドン最適化）
（ＤＮＡ）
Ｃａｇａｔｔｃａｇｃｔｇｇｔｇｃａｇｔｃｔｇｇｃｃｃｃｇａａｇｔｇａａａｃａａｃ
ｃｔｇｇｃｇｃｃｔｃｔｇｔｇａａｇｇｔｇｔｃｃｔｇｃａａｇｇｃｃａｇｃｇｇｃｔａ
ｃａｃｃｔｔｔａｃｃａａｃｔａｃｇｇｃａｔｇａａｃｔｇｇｇｔｃａａｇｃａｇｇｃｃ
ｃｃｔｇｇａｃａａｇｇｃｃｔｇｇａａｔｇｇａｔｇｇｇｃｔｇｇａｔｃａａｃａｃｃｔ
ａｃａｃｃｇｇｃｇａｇｃｃｔａｃｃｔａｃｇｔｇｇａｃｇａｃｔｔｃａａｇｇｇｃａｇ
ａｔｔｃｇｃｃｔｔｃａｇｃａｔｇｇａｃａｃｃａｇｃｇｃｃａｇｃａｃａｇｃｃｔａｃ
ｃｔｇｃａｇａｔｃａｇｃｔｃｔｃｔｇａａｇｇｃｃｇａｇｇａｃａｃｃｇｃｃａｃｃｔ
ａｃｔａｃｔｇｔｇｃｃａｇａｃｔｇａｇａｇｇｃａｔｃａｇａｃｃｃｇｇａｃｃｔｃｔ
ｇｇｃｃｔａｔｔｇｇｇｇａｃａｇｇｇａａｃａｃｔｇｇｔｃａｃｃｇｔｇｔｃｃｔｃｔ
ｇｇｃｇｇｔｇｇｃｇｇａａｇｃｇｇａｇｇｃｇｇｔｇｇｃｔｃｃｇｇｔｇｇｃｇｇａｇ
ｇｃａｇｃｇａｇａｔｃｇｔｇｃｔｇａｃａｃａｇｔｃｔｃｃｃｇｃｃａｃａｃｔｇａｇ
ｔｇｔｇｔｃｔｃｃａｇｇｃｇａａａｇａｇｃｃａｃａｃｔｇｔｃｃｔｇｔａｇｃｇｃｃ
ａｇｃａｇｃａｇｃｇｔｇｔｃｃｔａｃａｔｇａａｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａｇｃ
ｃｃｇｇａｃａｇｇｃｃｃｃｔａｇａｃｔｇｔｇｇａｔｃｔａｃｇｇｃａｔｃａｇｃａａ
ｔｃｔｇｇｃｃａｇｃｇｇｃａｔｃｃｃｔｇｃｃａｇａｔｔｔｔｃｔｇｇｃｔｃｔｇｇｃ
ｔｃｃｇｇｃａｃｃａｇｃｔｔｃａｇｃｃｔｇａｃａａｔｃａｇｃａｇｃｃｔｇｃａｇａ
ｇｃｇａｇｇａｃｔｔｃｇｃｃｇｔｇｔａｃｔａｃｔｇｃｃａｇｃａｇａｇａａｇｃａｇ
ｃｔａｃｃｃｔｃｃｔａｃｃｔｔｔｇｇｃｇｇａｇｇｃａｃｃａａｇｇｔｇｇａａａｔｃ
ａａｇｃｇｇ（配列番号３６４）
（アミノ酸）
ＱＩＱＬＶＱＳＧＰＥＶＫＱＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＮＹＧＭＮＷＶＫＱＡ
ＰＧＱＧＬＥＷＭＧＷＩＮＴＹＴＧＥＰＴＹＶＤＤＦＫＧＲＦＡＦＳＭＤＴＳＡＳＴＡＹ
ＬＱＩＳＳＬＫＡＥＤＴＡＴＹＹＣＡＲＬＲＧＩＲＰＧＰＬＡＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＥＩＶＬＴＱＳＰＡＴＬＳＶＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＳＡ
ＳＳＳＶＳＹＭＮＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＲＬＷＩＹＧＩＳＮＬＡＳＧＩＰＡＲＦＳＧＳＧ
ＳＧＴＳＦＳＬＴＩＳＳＬＱＳＥＤＦＡＶＹＹＣＱＱＲＳＳＹＰＰＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩ
ＫＲ（配列番号１０３０）
【０２９２】
８Ｈ５Ｈ５Ｇ４重鎖可変領域配列
（ＤＮＡ）
ｇｔｃｃａｇｃｔｇｃａａｃａｇｔｃｔｇｇａｃｃｔｇａｔｃｔｇｇｔｇａａｇｃｃｔｇ
ｇｇａｃｔｔｃａｇｔｇａａｇａｔａｔｃｃｔｇｔａａｇａｃｔｔｃｔｇｇａａａｃａｃ
ａｔｔｃａｃｔｇａａｔａｃａｃｃａｔｇｃａｃｔｇｇｇｔｇａａｇｃａｇａｇｃｃａｔ
ｇｇａａａｇａｇｃｃｔｔｇａｇｔｇｇａｔｔｇｇａｇｇｔｔｔｔａａｔｃｃｔａａｃａ
ａｔｇｇｔｇｔｔａｃｔａａｃｔａｃａａｃｃａｇａａｇｔｔｃａａｇｇｇｃａａｇｇｃ
ｃａｃａｔｔｇａｃｔｇｔａｇａｃａａｇｔｃｃｔｃｃａｇｃａｃａｇｃｃｔａｃａｔｇ
ｇａｇｃｔｃｃｇｃａｇｃｃｔｇａｃａｔｃｔｇａｇｇａｔｔｃｔｇｃａｇｔｃｔａｔｔ
ａｃｔｇｔｇｃａａｇａｃｇｔｔａｃｔａｃｃａｔａｇｔａｃｃｔａｃｇｔｇｔｔｃｔａ
ｃｔｔｔｇａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｃｃａａｇｇｃａｃｃａｃｔｃｔｃａｃａｇｔｃｔｃｃ
ｔｃａ（配列番号３６５）
（アミノ酸）
ＶＱＬＱＱＳＧＰＤＬＶＫＰＧＴＳＶＫＩＳＣＫＴＳＧＮＴＦＴＥＹＴＭＨＷＶＫＱＳＨ
ＧＫＳＬＥＷＩＧＧＦＮＰＮＮＧＶＴＮＹＮＱＫＦＫＧＫＡＴＬＴＶＤＫＳＳＳＴＡＹＭ

ＥＬＲＳＬＴＳＥＤＳＡＶＹＹＣＡＲＲＹＹＨＳＴＹＶＦＹＦＤＳＷＧＱＧＴＴＬＴＶＳ
Ｓ（配列番号１０３１）
【０２９３】
ＩＧＨＶ１－２４＊０１　Ｖ領域配列
（ＤＮＡ）
ｃａｇｇｔｃｃａｇｃｔｇｇｔａｃａｇｔｃｔｇｇｇｇｃｔｇａｇｇｔｇａａｇａａｇｃ
ｃｔｇｇｇｇｃｃｔｃａｇｔｇａａｇｇｔｃｔｃｃｔｇｃａａｇｇｔｔｔｃｃｇｇａｔａ
ｃａｃｃｃｔｃａｃｔｇａａｔｔａｔｃｃａｔｇｃａｃｔｇｇｇｔｇｃｇａｃａｇｇｃｔ
ｃｃｔｇｇａａａａｇｇｇｃｔｔｇａｇｔｇｇａｔｇｇｇａｇｇｔｔｔｔｇａｔｃｃｔｇ
ａａｇａｔｇｇｔｇａａａｃａａｔｃｔａｃｇｃａｃａｇａａｇｔｔｃｃａｇｇｇｃａｇ
ａｇｔｃａｃｃａｔｇａｃｃｇａｇｇａｃａｃａｔｃｔａｃａｇａｃａｃａｇｃｃｔａｃ
ａｔｇｇａｇｃｔｇａｇｃａｇｃｃｔｇａｇａｔｃｔｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃｇｔｇｔ
ａｔｔａｃｔｇｔｇｃａａｃａ（配列番号３６６）
（アミノ酸）
ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＶＳＧＹＴＬＴＥＬＳＭＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＭＧＧＦＤＰＥＤＧＥＴＩＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＭＴＥＤＴＳＴＤＴＡＹ
ＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＴ（配列番号１０３２）
【０２９４】
ＩＧＨＪ４＊０３　Ｊ領域配列
（ＤＮＡ）
ｔａｃｔｔｔｇａｃｔａｃｔｇｇｇｇｃｃａａｇｇｇａｃｃｃｔｇｇｔｃａｃｃｇｔｃ
ｔｃｃｔｃａ（配列番号３６７）
（アミノ酸）
ＹＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号１０３３）
【０２９５】
ヒト化８Ｈ５Ｈ５Ｇ４重鎖可変領域配列
（ＤＮＡ）
ｃａｇｇｔｃｃａｇｃｔｇｇｔａｃａｇｔｃｔｇｇｇｇｃｔｇａｇｇｔｇａａｇａａｇｃ
ｃｔｇｇｇｇｃｃｔｃａｇｔｇａａｇｇｔｃｔｃｃｔｇｃａａｇｇｔｔｔｃｃｇｇａａａ
ｃａｃａｔｔｃａｃｔｇａａｔａｃａｃｃａｔｇｃａｃＴｇｇｇｔｇｃｇａｃａｇｇｃｔ
ｃｃｔｇｇａａａａｇｇｇｃｔｔｇａｇｔｇｇａｔｇｇｇａｇｇｔｔｔｔａａｔｃｃｔａ
ａｃａａｔｇｇｔｇｔｔａｃｔａａｃｔａｃａａｃｃａｇａａｇｔｔｃａａｇｇｇｃＡｇ
ａｇｔｃａｃｃａｔｇａｃｃｇａｇｇａｃａｃａｔｃｔａｃａｇａｃａｃａｇｃｃｔａｃ
ａｔｇｇａｇｃｔｇａｇｃａｇｃｃｔｇａｇａｔｃｔｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃｇｔｇｔ
ａｔｔａｃｔｇｔＧｃａａｇａｃｇｔｔａｃｔａｃｃａｔａｇｔａｃｃｔａｃｇｔｇｔｔ
ｃｔａｃｔｔｔｇａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｃｃａａｇｇｇａｃｃｃｔｇｇｔｃａｃｃｇｔｃ
ｔｃｃｔｃａ（配列番号３６８）
（アミノ酸）
ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＶＳＧＮＴＦＴＥＹＴＭＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＭＧＧＦＮＰＮＮＧＶＴＮＹＮＱＫＦＫＧＲＶＴＭＴＥＤＴＳＴＤＴＡＹ
ＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＲＹＹＨＳＴＹＶＦＹＦＤＳＷＧＱＧＴＬＶＴＶ
ＳＳ（配列番号１０３４）
【０２９６】
ヒト化８Ｈ５Ｈ５Ｇ４重鎖可変領域配列（コドン最適化）
（ＤＮＡ）
ｃａｇｇｔｔｃａｇｃｔｇｇｔｔｃａｇｔｃｔｇｇｃｇｃｃｇａａｇｔｇａａｇａａａｃ
ｃｔｇｇｃｇｃｃｔｃｔｇｔｇａａｇｇｔｇｔｃｃｔｇｃａａｇｇｔｇｔｃｃｇｇａａａ
ｔａｃｃｔｔｃａｃｃｇａｇｔａｃａｃｃａｔｇｃａｃｔｇｇｇｔｃｃｇａｃａｇｇｃｃ
ｃｃｔｇｇｃａａａｇｇａｃｔｔｇａａｔｇｇａｔｇｇｇｃｇｇｃｔｔｃａａｃｃｃｃａ
ａｃａａｃｇｇｃｇｔｇａｃｃａａｃｔａｃａａｃｃａｇａａａｔｔｃａａｇｇｇｃｃｇ

ｃｇｔｇａｃｃａｔｇａｃｃｇａｇｇａｃａｃａａｇｃａｃａｇａｃａｃｃｇｃｃｔａｃ
ａｔｇｇａａｃｔｇａｇｃａｇｃｃｔｇａｇａａｇｃｇａｇｇａｃａｃｃｇｃｃｇｔｇｔ
ａｃｔａｃｔｇｃｇｃｃａｇａａｇｇｔａｃｔａｃｃａｃａｇｃａｃｃｔａｃｇｔｇｔｔ
ｃｔａｃｔｔｃｇａｃａｇｃｔｇｇｇｇｃｃａｇｇｇｃａｃａｃｔｇｇｔｃａｃａｇｔｔ
ｔｃｔｔｃｔ（配列番号３６９）
（アミノ酸）
ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＶＳＧＮＴＦＴＥＹＴＭＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＭＧＧＦＮＰＮＮＧＶＴＮＹＮＱＫＦＫＧＲＶＴＭＴＥＤＴＳＴＤＴＡＹ
ＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＲＹＹＨＳＴＹＶＦＹＦＤＳＷＧＱＧＴＬＶＴＶ
ＳＳ（配列番号１０３５）
【０２９７】
修正ヒト化８Ｈ５Ｈ５Ｇ４重鎖可変領域配列
（ＤＮＡ）
ｃａｇｇｔｃｃａｇｃｔｇｇｔａｃａｇｔｃｔｇｇｇｇｃｔｇａｇｇｔｇａａｇａａｇｃ
ｃｔｇｇｇｇｃｃｔｃａｇｔｇａａｇｇｔｃｔｃｃｔｇｃａａｇｇｔｔｔｃｃｇｇａａａ
ｃａｃａｔｔｃａｃｔｇａａｔａｃａｃｃａｔｇｃａｃｔｇｇｇｔｇｃｇａｃａｇｇｃｔ
ｃｃｔｇｇａａａａｇｇｇｃｔｔｇａｇｔｇｇａｔｃｇｇａｇｇｔｔｔｔａａｔｃｃｔａ
ａｃａａｔｇｇｔｇｔｔａｃｔａａｃｔａｃａａｃｃａｇａａｇｔｔｃａａｇｇｇｃａａ
ｇｇｔｃａｃｃｃｔｇａｃｃｇｔｇｇａｃａｃａｔｃｔａｇｃａｇｃａｃａｇｃｃｔａｃ
ａｔｇｇａｇｃｔｇａｇｃａｇｃｃｔｇａｇａｔｃｔｇａｇｇａｃａｃｇｇｃｃｇｔｇｔ
ａｔｔａｃｔｇｔｇｃａａｇａｃｇｔｔａｃｔａｃｃａｔａｇｔａｃｃｔａｃｇｔｇｔｔ
ｃｔａｃｔｔｔｇａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｃｃａａｇｇｇａｃｃｃｔｇｇｔｃａｃｃｇｔｃ
ｔｃｃｔｃａ（配列番号３７０）
（アミノ酸）
ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＶＳＧＮＴＦＴＥＹＴＭＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＩＧＧＦＮＰＮＮＧＶＴＮＹＮＱＫＦＫＧＫＶＴＬＴＶＤＴＳＳＳＴＡＹ
ＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＲＹＹＨＳＴＹＶＦＹＦＤＳＷＧＱＧＴＬＶＴＶ
ＳＳ（配列番号１０３６）
【０２９８】
修正ヒト化８Ｈ５Ｈ５Ｇ４重鎖可変領域配列（コドン最適化）
（ＤＮＡ）
ｃａｇｇｔｔｃａｇｃｔｇｇｔｔｃａｇｔｃｔｇｇｃｇｃｃｇａａｇｔｇａａｇａａａｃ
ｃｔｇｇｃｇｃｃｔｃｔｇｔｇａａｇｇｔｇｔｃｃｔｇｃａａｇｇｔｇｔｃｃｇｇａａａ
ｔａｃｃｔｔｃａｃｃｇａｇｔａｃａｃｃａｔｇｃａｃｔｇｇｇｔｃｃｇａｃａｇｇｃｃ
ｃｃｔｇｇｃａａａｇｇａｃｔｇｇａａｔｇｇａｔｃｇｇｃｇｇｃｔｔｃａａｃｃｃｃａ
ａｃａａｃｇｇｃｇｔｇａｃｃａａｃｔａｃａａｃｃａｇａａａｔｔｃａａｇｇｇｃａａ
ａｇｔｇａｃｃｃｔｇａｃｃｇｔｇｇａｃａｃｃａｇｃａｇｃａｇｃａｃａｇｃｃｔａｃ
ａｔｇｇａａｃｔｇａｇｃａｇｃｃｔｇａｇａａｇｃｇａｇｇａｃａｃｃｇｃｃｇｔｇｔ
ａｃｔａｃｔｇｃｇｃｃａｇａａｇｇｔａｃｔａｃｃａｃａｇｃａｃｃｔａｃｇｔｇｔｔ
ｃｔａｃｔｔｃｇａｃａｇｃｔｇｇｇｇｃｃａｇｇｇｃａｃａｃｔｇｇｔｃａｃａｇｔｔ
ｔｃｔｔｃｔ（配列番号３７１）
（アミノ酸）
ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＶＳＧＮＴＦＴＥＹＴＭＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＩＧＧＦＮＰＮＮＧＶＴＮＹＮＱＫＦＫＧＫＶＴＬＴＶＤＴＳＳＳＴＡＹ
ＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＲＹＹＨＳＴＹＶＦＹＦＤＳＷＧＱＧＴＬＶＴＶ
ＳＳ（配列番号１０３７）
【０２９９】
８Ｈ５Ｈ５Ｇ４軽鎖可変領域配列
（ＤＮＡ）
ｇａｔａｔｃｃａｇａｔｇａｃａｃａｇａｃｔａｃａｔｃｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｇｃｃｔ

ｃｔｃｔｇｇｇａｇａｃａｇａｇｔｃａｃｃａｔｃａｇｔｔｇｃａｇｔｇｃａａｇｔｃａ
ｇｇｇｃａｔｔａｇｃａａｔｔａｔｔｔａａａｃｔｇｇｔｔｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａ
ｇａｔｇｇａａｃｔａｔｔａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔｔａｃａｃａｔｃａａｇｔｔ
ｔａｃａｔｔｃａｇｇａｇｔｃｃｃａｔｃａａｇｇｔｔｃａｇｔｇｇｃａｇｔｇｇｇｔｃ
ｔｇｇｇａｃａｇａｔｔａｔｔｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｔａａｔｇｔｇｇａａｃｃｔ
ｇａａｇａｔａｔｔｇｃｃａｃｔｔａｃｔａｔｔｇｔｃａｇｃａｇｔａｔａｇｔａａｇｃ
ｔｔｃｃｔｔａｃａｃｇｔｔｃｇｇａｇｇｇｇｇｇａｃｃａａｇｃｔｇｇａｇａｔａａａ
ａｃｇｇ（配列番号３７２）

（アミノ酸）

ＤＩＱＭＴＱＴＴＳＳＬＳＡＳＬＧＤＲＶＴＩＳＣＳＡＳＱＧＩＳＮＹＬＮＷＦＱＱＫＰ
ＤＧＴＩＫＬＬＩＹＹＴＳＳＬＨＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＹＳＬＴＩＳＮＶＥＰ
ＥＤＩＡＴＹＹＣＱＱＹＳＫＬＰＹＴＦＧＧＧＴＫＬＥＩＫＲ（配列番号１０３８）

【０３００】

ＩＧＫＶ１－２７＊０１　Ｖ領域配列

（ＤＮＡ）

ｇａｃａｔｃｃａｇａｔｇａｃｃｃａｇｔｃｔｃｃａｔｃｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｇｃａｔ
ｃｔｇｔａｇｇａｇａｃａｇａｇｔｃａｃｃａｔｃａｃｔｔｇｃｃｇｇｇｃｇａｇｔｃａ
ｇｇｇｃａｔｔａｇｃａａｔｔａｔｔｔａｇｃｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａ
ｇｇｇａａａｇｔｔｃｃｔａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔｇｃｔｇｃａｔｃｃａｃｔｔ
ｔｇｃａａｔｃａｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｔｃｇｇｔｔｃａｇｔｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃ
ｔｇｇｇａｃａｇａｔｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃａｇｃｃｔｇｃａｇｃｃｔ
ｇａａｇａｔｇｔｔｇｃａａｃｔｔａｔｔａｃｔｇｔｃａａａａｇｔａｔａａｃａｇｔｇ
ｃｃｃｃｔ（配列番号３７３）

（アミノ酸）

ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＧＩＳＮＹＬＡＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＶＰＫＬＬＩＹＡＡＳＴＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＥＤＶＡＴＹＹＣＱＫＹＮＳＡＰ（配列番号１０３９）

【０３０１】

ＩＧＫＪ４＊０２　Ｊ領域配列

（ＤＮＡ）

ｃｔｃａｃｇｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃａａｇｇｔｇｇａｇａｔｃａａａ（配列
番号３７４）

（アミノ酸）

ＬＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ（配列番号１０４０）

【０３０２】

ヒト化８Ｈ５Ｈ５Ｇ４軽鎖可変領域配列

（ＤＮＡ）

ｇａｃａｔｃｃａｇａｔｇａｃｃｃａｇｔｃｔｃｃａｔｃｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｇｃａｔ
ｃｔｇｔａｇｇａｇａｃａｇａｇｔｃａｃｃａｔｃａｃｔｔｇｃａｇｔｇｃａａｇｔｃａ
ｇｇｇｃａｔｔａｇｃａａｔｔａｔｔｔａａａｃＴｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａ
ｇｇｇａａａｇｔｔｃｃｔａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔｔａｃａｃａｔｃａａｇｔｔ
ｔａｃａｔｔｃａｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｔｃｇｇｔｔｃａｇｔｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃ
ｔｇｇｇａｃａｇａｔｔｔｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃａｇｃｃｔｇｃａｇｃｃｔ
ｇａａｇａｔｇｔｔｇｃａａｃｔｔａｔｔａｃｔｇｔｃａｇｃａｇｔａｔａｇｔａａｇｃ
ｔｔｃｃｔｔａｃａｃｇｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃａａｇｇｔｇｇａｇａｔｃａａ
ａｃｇｇ（配列番号３７５）

（アミノ酸）

ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＳＡＳＱＧＩＳＮＹＬＮＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＶＰＫＬＬＩＹＹＴＳＳＬＨＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＥＤＶＡＴＹＹＣＱＱＹＳＫＬＰＹＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１０４１）

【０３０３】
修正ヒト化８Ｈ５Ｈ５Ｇ４軽鎖可変領域配列（コドン最適化）
（ＤＮＡ）
ｇａｃａｔｃｃａｇａｔｇａｃａｃａｇａｇｃｃｃｔａｇｃａｇｃｃｔｇｔｃｔｇｃｃａ
ｇｃｇｔｇｇｇａｇａｃａｇａｇｔｇａｃｃａｔｃａｃａｔｇｔａｇｃｇｃｃａｇｃｃａ
ｇｇｇｃａｔｃａｇｃａａｃｔａｃｃｔｇａａｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃｃ
ｇｇｃａａｇｇｔｇｃｃｃａａｇｃｔｇｃｔｇａｔｃｔａｃｔａｃａｃｃａｇｃａｇｃｃ
ｔｇｃａｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃｃａａｇｃａｇａｔｔｔｔｃｔｇｇｃａｇｃｇｇｃｔｃ
ｔｇｇｃａｃｃｇａｃｔｔｃａｃｃｃｔｇａｃｃａｔａｔｃｔａｇｃｃｔｇｃａｇｃｃｔ
ｇａｇｇａｃｇｔｇｇｃｃａｃｃｔａｃｔａｃｔｇｔｃａｇｃａｇｔａｃａｇｃａａｇｃ
ｔｇｃｃｃｔａｃａｃｃｔｔｔｇｇｃｇｇａｇｇｃａｃｃａａｇｇｔｇｇａａａｔｃａａ
ｇｃｇｇ（配列番号３７６）
（アミノ酸）
ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＳＡＳＱＧＩＳＮＹＬＮＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＶＰＫＬＬＩＹＹＴＳＳＬＨＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＥＤＶＡＴＹＹＣＱＱＹＳＫＬＰＹＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１０４２）
【０３０４】
修正ヒト化８Ｈ５Ｈ５Ｇ４軽鎖可変領域配列
（ＤＮＡ）
ｇａｃａｔｃｃａｇａｔｇａｃｃｃａｇｔｃｔｃｃａｔｃｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｇｃａｔ
ｃｔｇｔａｇｇａｇａｃａｇａｇｔｃａｃｃａｔｃａｃｔｔｇｃａｇｔｇｃａａｇｔｃａ
ｇｇｇｃａｔｔａｇｃａａｔｔａｔｔｔａａａｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａ
ｇｇｇａａａｇｔｔｃｃｔａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔｔａｃａｃａｔｃａａｇｔｔ
ｔａｃａｔｔｃａｇｇｇｇｔｃｃｃａｔｃｔｃｇｇｔｔｃａｇｔｇｇｃａｇｔｇｇａｔｃ
ｔｇｇｇａｃａｇａｔｔａｃａｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｃａｇｃｃｔｇｃａｇｃｃｔ
ｇａａｇａｔｇｔｔｇｃａａｃｔｔａｔｔａｃｔｇｔｃａｇｃａｇｔａｔａｇｔａａｇｃ
ｔｔｃｃｔｔａｃａｃｇｔｔｃｇｇｃｇｇａｇｇｇａｃｃａａｇｇｔｇｇａｇａｔｃａａ
ａｃｇｇ（配列番号３７７）
（アミノ酸）
ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＳＡＳＱＧＩＳＮＹＬＮＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＶＰＫＬＬＩＹＹＴＳＳＬＨＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＹＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＥＤＶＡＴＹＹＣＱＱＹＳＫＬＰＹＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１０４３）
【０３０５】
修正ヒト化８Ｈ５Ｈ５Ｇ４軽鎖可変領域配列（コドン最適化）
（ＤＮＡ）
ｇａｃａｔｃｃａｇａｔｇａｃａｃａｇａｇｃｃｃｔａｇｃａｇｃｃｔｇｔｃｔｇｃｃａ
ｇｃｇｔｇｇｇａｇａｃａｇａｇｔｇａｃｃａｔｃａｃａｔｇｔａｇｃｇｃｃａｇｃｃａ
ｇｇｇｃａｔｃａｇｃａａｃｔａｃｃｔｇａａｃｔｇｇｔａｔｃａｇｃａｇａａａｃｃｃ
ｇｇｃａａｇｇｔｇｃｃｃａａｇｃｔｇｃｔｇａｔｃｔａｃｔａｃａｃｃａｇｃａｇｃｃ
ｔｇｃａｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃｃａａｇｃａｇａｔｔｔｔｃｔｇｇｃａｇｃｇｇｃｔｃ
ｔｇｇｃａｃｃｇａｃｔａｃａｃｃｃｔｇａｃｃａｔａｔｃｔａｇｃｃｔｇｃａｇｃｃｔ
ｇａｇｇａｃｇｔｇｇｃｃａｃｃｔａｃｔａｃｔｇｔｃａｇｃａｇｔａｃａｇｃａａｇｃ
ｔｇｃｃｃｔａｃａｃｃｔｔｔｇｇｃｇｇａｇｇｃａｃｃａａｇｇｔｇｇａａａｔｃａａ
ｇｃｇｇ（配列番号３７８）
（アミノ酸）
ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＳＡＳＱＧＩＳＮＹＬＮＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＶＰＫＬＬＩＹＹＴＳＳＬＨＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＹＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＥＤＶＡＴＹＹＣＱＱＹＳＫＬＰＹＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１０４４）
【０３０６】
修正ヒト化８Ｈ５Ｈ５Ｇ４　ｓｃＦｖ配列（コドン最適化）

（ＤＮＡ）
Ｃａｇｇｔｔｃａｇｃｔｇｇｔｔｃａｇｔｃｔｇｇｃｇｃｃｇａａｇｔｇａａｇａａａｃ
ｃｔｇｇｃｇｃｃｔｃｔｇｔｇａａｇｇｔｇｔｃｃｔｇｃａａｇｇｔｇｔｃｃｇｇａａａ
ｔａｃｃｔｔｃａｃｃｇａｇｔａｃａｃｃａｔｇｃａｃｔｇｇｇｔｃｃｇａｃａｇｇｃｃ
ｃｃｔｇｇｃａａａｇｇａｃｔｇｇａａｔｇｇａｔｃｇｇｃｇｇｃｔｔｃａａｃｃｃｃａ
ａｃａａｃｇｇｃｇｔｇａｃｃａａｃｔａｃａａｃｃａｇａａａｔｔｃａａｇｇｇｃａａ
ａｇｔｇａｃｃｃｔｇａｃｃｇｔｇｇａｃａｃｃａｇｃａｇｃａｇｃａｃａｇｃｃｔａｃ
ａｔｇｇａａｃｔｇａｇｃａｇｃｃｔｇａｇａａｇｃｇａｇｇａｃａｃｃｇｃｃｇｔｇｔ
ａｃｔａｃｔｇｃｇｃｃａｇａａｇｇｔａｃｔａｃｃａｃａｇｃａｃｃｔａｃｇｔｇｔｔ
ｃｔａｃｔｔｃｇａｃａｇｃｔｇｇｇｇｃｃａｇｇｇｃａｃａｃｔｇｇｔｃａｃａｇｔｔ
ｔｃｔｔｃｔｇｇｃｇｇｔｇｇｃｇｇａａｇｃｇｇａｇｇｃｇｇｔｇｇｃｔｃｃｇｇｔｇ
ｇｃｇｇａｇｇｃａｇｃｇａｃａｔｃｃａｇａｔｇａｃａｃａｇａｇｃｃｃｔａｇｃａｇ
ｃｃｔｇｔｃｔｇｃｃａｇｃｇｔｇｇｇａｇａｃａｇａｇｔｇａｃｃａｔｃａｃａｔｇｔ
ａｇｃｇｃｃａｇｃｃａｇｇｇｃａｔｃａｇｃａａｃｔａｃｃｔｇａａｃｔｇｇｔａｔｃ
ａｇｃａｇａａａｃｃｃｇｇｃａａｇｇｔｇｃｃｃａａｇｃｔｇｃｔｇａｔｃｔａｃｔａ
ｃａｃｃａｇｃａｇｃｃｔｇｃａｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃｃａａｇｃａｇａｔｔｔｔｃｔ
ｇｇｃａｇｃｇｇｃｔｃｔｇｇｃａｃｃｇａｃｔａｃａｃｃｃｔｇａｃｃａｔａｔｃｔａ
ｇｃｃｔｇｃａｇｃｃｔｇａｇｇａｃｇｔｇｇｃｃａｃｃｔａｃｔａｃｔｇｔｃａｇｃａ
ｇｔａｃａｇｃａａｇｃｔｇｃｃｃｔａｃａｃｃｔｔｔｇｇｃｇｇａｇｇｃａｃｃａａｇ
ｇｔｇｇａａａｔｃａａｇｃｇｇ（配列番号３７９）

（アミノ酸）
ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＶＳＧＮＴＦＴＥＹＴＭＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＩＧＧＦＮＰＮＮＧＶＴＮＹＮＱＫＦＫＧＫＶＴＬＴＶＤＴＳＳＳＴＡＹ
ＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＲＹＹＨＳＴＹＶＦＹＦＤＳＷＧＱＧＴＬＶＴＶ
ＳＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣ
ＳＡＳＱＧＩＳＮＹＬＮＷＹＱＱＫＰＧＫＶＰＫＬＬＩＹＹＴＳＳＬＨＳＧＶＰＳＲＦＳ
ＧＳＧＳＧＴＤＹＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＶＡＴＹＹＣＱＱＹＳＫＬＰＹＴＦＧＧＧＴＫ
ＶＥＩＫＲ（配列番号１０４５）

【０３０７】

ヒトＩｇＧ１重鎖定常領域配列：（完全抗体の作製のためにーカッパまたはラムダ定常領域と対にして；２プラスミド、一緒に発現）

（ＤＮＡ）
ｇｃｔａｇｃａｃｃａａｇｇｇｃｃｃａｔｃｇｇｔｃｔｔｃｃｃｃｃｔｇｇｃａｃｃｃｔ
ｃｃｔｃｃａａｇａｇｃａｃｃｔｃｔｇｇｇｇｇｃａｃａｇｃｇｇｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇ
ｃｃｔｇｇｔｃａａｇｇａｃｔａｃｔｔｃｃｃｃｇａａｃｃｇｇｔｇａｃｇｇｔｇｔｃｇ
ｔｇｇａａｃｔｃａｇｇｃｇｃｃｃｔｇａｃｃａｇｃｇｇｃｇｔｇｃａｃａｃｃｔｔｃｃ
ｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔａｃａｇｔｃｃｔｃａｇｇａｃｔｃｔａｃｔｃｃｃｔｃａｇｃａｇ
ｃｇｔｇｇｔｇａｃａｇｔｇｃｃｃｔｃｃａｇｃａｇｃｔｔｇｇｇｇｃａｃｃｃａｇａｃｃ
ｔａｃａｔｃｔｇｃａａｃｇｔｇａａｔｃａｃａａｇｃｃｃａｇｃａａｃａｃｃａａｇｇ
ｔｇｇａｃａａｇａａａｇｔｔｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａ
ｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａ
ｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃ
ｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔ
ｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇ
ｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃ
ｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔａｃａａｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇ
ｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇ
ｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃ
ｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇ
ａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇ

atgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaag
gcttctatccccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaa
tgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtg
ctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctca
ccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctc
atgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacg
cagaagagcctctccctgtctccgggtaaatga（配列番号３８０）

（アミノ酸）

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK（配列番号１０４６）

【０３０８】

ヒトＩｇＧ２重鎖定常領域配列：（完全抗体の作製のために－カッパまたはラムダ定常領域と対にして；２プラスミド、一緒に発現）

（ＤＮＡ）

gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcgccct
gctccaggagcacctccgagagcacagccgccctgggctg
cctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcg
tggaactcaggcgctctgaccagcggcgtgcacaccttcc
cagctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcag
cgtggtgaccgtgccctccagcaacttcggcacccagacc
tacacctgcaacgtagatcacaagcccagcaacaccaagg
tggacaagacagttgagcgcaaatgttgtgtcgagtgccc
accgtgcccagcaccacctgtggcaggaccgtcagtcttc
ctcttccccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctccc
ggacccctgaggtcacgtgcgtggtggtggacgtgagccca
cgaagaccccgaggtccagttcaactggtacgtggacggc
gtggaggtgcataatgccaagacaaagccacgggaggagc
agttcaacagcacgttccgtgtggtcagcgtcctcaccgt
tgtgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgc
aaggtctccaacaaaggcctcccagcccccatcgagaaaa
ccatctccaaaaccaaagggcagccccgagaaccacaggt
gtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaac
caggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctaccccca
gcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccgga
gaacaactacaagaccacacctcccatgctggactccgac
ggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaaga
gcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgat
gcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctc
tccctgtctccgggtaaatag（配列番号３８１）

（アミノ酸）

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQT

ＹＴＣＮＶＤＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＴＶＥＲＫＣＣＶＥＣＰＰＣＰＡＰＰＶＡＧＰＳＶＦ
ＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧ
ＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＦＲＶＶＳＶＬＴＶＶＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣ
ＫＶＳＮＫＧＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＴＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮ
ＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＭＬＤＳＤ
ＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬ
ＳＬＳＰＧＫ（配列番号１０４７）

【０３０９】

ヒトカッパ軽鎖定常領域配列：

（ＤＮＡ）

ａｇｇａｃｇｇｔｇｇｃｔｇｃａｃｃａｔｃｔｇｔｃｔｔｃａｔｃｔｔｃｃｃｇｃｃａｔ
ｃｔｇａｔｇａｇｃａｇｔｔｇａａａｔｃｔｇｇａａｃｔｇｃｃｔｃｔｇｔｔｇｔｇｔｇ
ｃｃｔｇｃｔｇａａｔａａｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇａｇａｇｇｃｃａａａｇｔａｃａｇ
ｔｇｇａａｇｇｔｇｇａｔａａｃｇｃｃｃｔｃｃａａｔｃｇｇｇｔａａｃｔｃｃｃａｇｇ
ａｇａｇｔｇｔｃａｃａｇａｇｃａｇｇａｃａｇｃａａｇｇａｃａｇｃａｃｃｔａｃａｇ
ｃｃｔｃａｇｃａｇｃａｃｃｃｔｇａｃｇｃｔｇａｇｃａａａｇｃａｇａｃｔａｃｇａｇ
ａａａｃａｃａａａｇｔｃｔａｃｇｃｃｔｇｃｇａａｇｔｃａｃｃｃａｔｃａｇｇｇｃｃ
ｔｇａｇｃｔｃｇｃｃｃｇｔｃａｃａａａｇａｇｃｔｔｃａａｃａｇｇｇｇａｇａｇｔｇ
ｔｔａｇ（配列番号３８２）

（アミノ酸）

ＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱ
ＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥ
ＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号１０４８）

【０３１０】

ヒトラムダ軽鎖定常領域配列：

（ＤＮＡ）

ｇｇｔｃａｇｃｃｃａａｇｇｃｔｇｃｃｃｃｃｔｃｇｇｔｃａｃｔｃｔｇｔｔｃｃｃｇｃ
ｃｃｔｃｃｔｃｔｇａｇｇａｇｃｔｔｃａａｇｃｃａａｃａａｇｇｃｃａｃａｃｔｇｇｔ
ｇｔｇｔｃｔｃａｔａａｇｔｇａｃｔｔｃｔａｃｃｃｇｇｇａｇｃｃｇｔｇａｃａｇｔｇ
ｇｃｃｔｇｇａａｇｇｃａｇａｔａｇｃａｇｃｃｃｃｇｔｃａａｇｇｃｇｇｇａｇｔｇｇ
ａｇａｃｃａｃｃａｃａｃｃｃｔｃｃａａａｃａａａｇｃａａｃａａｃａａｇｔａｃｇｃ
ｇｇｃｃａｇｃａｇｃｔａｔｃｔｇａｇｃｃｔｇａｃｇｃｃｔｇａｇｃａｇｔｇｇａａｇ
ｔｃｃｃａｃａｇａａｇｃｔａｃａｇｃｔｇｃｃａｇｇｔｃａｃｇｃａｔｇａａｇｇｇａ
ｇｃａｃｃｇｔｇｇａｇａａｇａｃａｇｔｇｇｃｃｃｃｔａｃａｇａａｔｇｔｔｃａｔａ
ｇ（配列番号３８３）

（アミノ酸）

ＧＱＰＫＡＡＰＳＶＴＬＦＰＰＳＳＥＥＬＱＡＮＫＡＴＬＶＣＬＩＳＤＦＹＰＧＡＶＴＶ
ＡＷＫＡＤＳＳＰＶＫＡＧＶＥＴＴＴＰＳＫＱＳＮＮＫＹＡＡＳＳＹＬＳＬＴＰＥＱＷＫ
ＳＨＲＳＹＳＣＱＶＴＨＥＧＳＴＶＥＫＴＶＡＰＴＥＣＳ（配列番号１０４９）

【０３１１】

ヒトＩｇＧ１　Ｆｃ領域配列：（ホモ二量体化のためにｓｃＦｖに融合される）

（ＤＮＡ）

ｇａｇｃｃｃａａａｔｃｔｔｇｔｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔ
ｇｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔ
ｃｔｔｃｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇ
ａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇ
ａａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔ
ｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇ
ｔａｃａａｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃ
ｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａ

ｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃ
ａｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔ
ａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａ
ｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｔｃｃｃａｇｃ
ｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａ
ａｃａａｃｔａｃａａｇａｃｃａｃｇｃｃｔｃｃｃｇｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇ
ｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃ
ａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃ
ａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃ
ｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇｔａａａｔｇａ（配列番号３８４）

（アミノ酸）

ＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲ
ＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱ
ＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴ
ＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳ
ＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳ
ＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ＊（配列番号１０
５０）

【０３１２】

ヒトＩｇＧ２　Ｆｃ領域配列：

（ＤＮＡ）

ｇａｇｃｇｃａａａｔｇｔｔｇｔｇｔｃｇａｇｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇｃｃｃａｇｃａｃ
ｃａｃｃｔｇｔｇｇｃａｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｃｃｔｃｔｔｃｃｃｃｃｃａａａ
ａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃ
ａｃｇｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａａｇａｃｃｃｃｇａｇｇ
ｔｃｃａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇｇａｇｇｔｇｃａｔａａ
ｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃａｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔｔｃａａｃａｇｃａｃｇ
ｔｔｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｔｇｔｇｃａｃｃａｇｇａｃｔ
ｇｇｃｔｇａａｃｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇｇｔｃｔｃｃａａｃａａ
ａｇｇｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａｔｃｔｃｃａａａａｃｃ
ａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃ
ｃａｔｃｃｃｇｇｇａｇｇａｇａｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇｇｔｃａｇｃｃｔｇａｃ
ｃｔｇｃｃｔｇｇｔｃａａａｇｇｃｔｔｃｔａｃｃｃｃａｇｃｇａｃａｔｃｇｃｃｇｔｇ
ｇａｇｔｇｇｇａｇａｇｃａａｔｇｇｇｃａｇｃｃｇｇａｇａａｃａａｃｔａｃａａｇａ
ｃｃａｃａｃｃｔｃｃｃａｔｇｃｔｇｇａｃｔｃｃｇａｃｇｇｃｔｃｃｔｔｃｔｔｃｃｔ
ｃｔａｃａｇｃａａｇｃｔｃａｃｃｇｔｇｇａｃａａｇａｇｃａｇｇｔｇｇｃａｇｃａｇ
ｇｇｇａａｃｇｔｃｔｔｃｔｃａｔｇｃｔｃｃｇｔｇａｔｇｃａｔｇａｇｇｃｔｃｔｇｃ
ａｃａａｃｃａｃｔａｃａｃｇｃａｇａａｇａｇｃｃｔｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｃｃｇｇｇ
ｔａａａｔａｇ（配列番号３８５）

（アミノ酸）

ＥＲＫＣＣＶＥＣＰＰＣＰＡＰＰＶＡＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶ
ＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴ
ＦＲＶＶＳＶＬＴＶＶＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＧＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＴ
ＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶ
ＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＭＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱ
ＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ＊（配列番号１０５１）

【０３１３】

本発明の別の態様では、ＣＡＲを発現するように操作された免疫細胞は、癌または癌転移と診断された患者、または癌または癌転移を発症するおそれのある患者に投与され、免疫細胞はまた、抗ＮＭＥ７抗体または抗体フラグメントを発現するように操作され、これ

らは、誘導性プロモーターから発現され得る。一態様では、ＣＡＲは、ＭＵＣ１＊抗体フラグメントにより誘導される。一例では、ＣＡＲは、ｈｕＭＮＣ２－ＣＡＲ４４である。一態様では、抗ＮＭＥ７抗体または抗体フラグメントは、上でセクション「Ａ１、Ａ２、Ｂ１、Ｂ２またはＢ３ペプチドに相同なペプチド」および「Ａ１、Ａ２、Ｂ１、Ｂ２またはＢ３ペプチドに相同な伸長ペプチド」に列挙されたＮＭＥペプチドに結合する。別の態様では、抗体または抗体フラグメントは、Ａ１、Ａ２、Ｂ１、Ｂ２またはＢ３（配列番号１４１～１４５）から選択されるＮＭＥ７由来ペプチドに結合する。さらに別の態様では、抗体、抗体フラグメントまたは抗体模倣物は、Ｂ３ペプチドを含むＮＭＥ７ペプチドに結合する。本発明の一態様では、抗ＮＭＥ７抗体、抗体フラグメントまたは抗体模倣物は、抗ＮＭＥ７抗体８Ｆ９Ａ４Ａ３（配列番号１００１～１０１５）、８Ｆ９Ａ５Ａ１（配列番号１０１６～１０３０）、または８Ｈ５Ｈ５Ｇ４（配列番号１０３１～１０４５）の可変ドメイン由来の配列を含む。

【０３１４】

このような抗体は、ヒト抗体またはヒト化抗体であり得る。このような抗体は、ポリクローナル、モノクローナル、二重特異性、二価、一価、単鎖、ｓｃＦｖであり得、または特定の標的に結合する認識領域を提供するタンパク質スキャホールドなどの抗体模倣物であり得る。当業者により理解されるように、抗体は、非ヒト起源、ヒトまたはヒト化抗体であり得る。抗体をヒト化する方法は、マウス可変領域の全てまたは一部を、例えば、配列番号１００１～１０４５として列挙された配列で示されるような、最近接マッチヒト抗体配列のＶおよびＪ領域に融合することを含む。単鎖構築物ではなく、完全抗体も作製できる。例えば、重鎖可変マウス配列が、ヒトＶおよびＪ領域に融合され、その後、ヒト重鎖定常領域のＩｇＧ１、ＩｇＧ２またはＩｇＧ３に融合される。同様に、軽鎖可変マウス配列が、ヒトＶおよびＪ領域に融合され、その後、ヒトカッパまたはラムダ定常領域のＩｇＧ１、ＩｇＧ２またはＩｇＧ３に融合される。プラスミドが一緒に発現され、結合して完全抗体を形成する（配列番号１０４７～１０５１）。

【０３１５】

本発明の別の態様では、小分子は、ＮＭＥ７、ＮＭＥ７$_{AB}$またはＮＭＥ７－Ｘ１の腫瘍形成性の効果を阻害するそれらの能力について選ばれる抗癌剤である。例えば、ハイスループットスクリーニングは、癌を治療する小分子を特定する。マルチウェルプレートにおいて、小分子は、その中で癌細胞がＮＭＥ７$_{AB}$を含む培地中で培養されるウェルに、別々に加えられる。小分子が、浮遊物になる細胞の量を低減させ、および／またはＣＸＣＲ４、ＣＨＤ１などの転移マーカーまたは多能性幹細胞マーカーの発現を低減させる場合、その小分子は、抗癌剤候補である。抗癌剤である小分子を特定する別の方法は、ＮＭＥ７、ＮＭＥ７$_{AB}$またはＮＭＥ７－Ｘ１と結合するまたはＮＭＥ７種の発現を抑制する小分子を選択することである。さらに別のハイスループットスクリーニングは、ＭＵＣ１＊細胞外ドメインのＰＳＭＧＦＲペプチドへのＮＭＥ７$_{AB}$の結合を抑制する小分子を選択することであり、これらの小分子は抗癌剤である。

【０３１６】

ＮＭＥ７$_{AB}$およびＮＭＥ７－Ｘ１の配列は、ＮＭＥ７－Ｘ１が、ＮＭＥ７$_{AB}$が有するＮ末端配列のいくつかを欠いている点でのみ異なる。実験は、ＮＭＥ７$_{AB}$とほぼ同一の天然起源ＮＭＥ７種が存在することを示し、我々はそれをＮＭＥ$_{AB}$様種と呼ぶ。ＮＭＥ７－Ｘ１に結合する抗体は、抗体が識別できる高次構造的差異がなければ、ＮＭＥ７$_{AB}$を模倣する天然起源種にも結合できる。したがって、ＮＭＥ７$_{AB}$様種ではなくＮＭＥ７－Ｘ１を抑制することが望まれる場合、またはその逆も同じであるが、ｓｉＲＮＡ、アンチセンス核酸、または遺伝子編集技術を、１つの種の発現を抑制し、他の種は抑制しないように使用できる。

【０３１７】

一例では、抗癌治療薬は、ＮＭＥ７、ＮＭＥ７－Ｘ１またはＮＭＥ７$_{AB}$様種の特異的発現を直接または間接的に抑える核酸である。このような核酸は、直接ＮＭＥ７種を抑制するｓｉＲＮＡ、ＲＮＡｉ、アンチセンス核酸などであり得る。本発明の別の態様では、

核酸は、例えば、それを調節する分子の発現の変更により、ＮＭＥ７種を間接的に抑制できる。例えば、スーパーエンハンサーＢＲＤ４は、ＮＭＥ７の発現を抑制する。したがって、癌の治療または予防に有効な治療薬は、ＢＲＤ４の発現を高める薬剤である。有効な治療薬は、ＢＲＤ４の補助因子、ＪＭＪＤ６の発現を増加させる薬剤であり得る。

【０３１８】

ＮＭＥ７$_{AB}$またはＮＭＥ７－Ｘ１由来ペプチドまたは全タンパク質は、癌増殖を抑制し、転移性癌細胞への癌細胞の移行を抑制することを我々が実証した、抗ＮＭＥ７および抗ＮＭＥ７－Ｘ１抗体を、動物中で、生成するために使用される。同様に、ＮＭＥ７由来ペプチドは、癌を治療または予防するまたは転移性癌細胞への癌細胞の移行を抑制する抗体を生成するようにヒトに投与できる。ＮＭＥ７ペプチドまたはタンパク質は、レシピエント中で、抗ＮＭＥ７、抗ＮＭＥ７$_{AB}$、または抗ＮＭＥ７－Ｘ１抗体の産生を刺激するように、一種のワクチンとしてヒトに投与される。図１２および１３に示される結果は、ＮＭＥ７に由来する、特にＮＭＥ７－Ｘ１またはＮＭＥ７$_{AB}$配列中のペプチドの一群でヒトを免疫することは、単一のペプチドでの免疫化より、より有効なワクチンであり得ることを示す。当該ペプチドまたはタンパク質は、免疫反応の刺激を補助すると当業者に既知の、担体タンパク質または他のアジュバントにさらに結合され得る。

【０３１９】

ＤＭ１０ドメインの外側に位置するＮＭＥ７ペプチドは、癌の治療または予防用抗体を生成するのに好ましい。癌または転移の予防のために患者に投与できるペプチドは、図６～９に列挙されたペプチドの配列を含む。Ａ１、Ａ２、Ｂ１、Ｂ２およびＢ３は、ＮＭＥ７$_{AB}$およびＮＭＥ７－Ｘ１に結合しかつ癌の治療または予防のために患者に投与される抗体を生成する、ペプチドの例である。本発明は、ＮＭＥ７またはＮＭＥ７－Ｘ１における天然起源配列のような正確な配列のペプチドに限定されない。当業者に知られているように、ペプチド配列のいくつかのアミノ酸の置換はなお、天然タンパク質配列を特異的に認識する抗体を生じさせることができる。本発明が、癌増殖を阻害するか、または転移性癌細胞への通常の癌細胞の移行を阻害する本明細書で実証されたペプチドに限定されることは意図されない。ペプチドＡ１、Ａ２、Ｂ１、Ｂ２およびＢ３を特定するためにここで使用される方法はまた、ここで実証されたペプチドと等しいまたはより効果的であり得る他のペプチド配列を特定するためにも使用できる。

【０３２０】

ヒトＮＭＥ７$_{AB}$またはＮＭＥ７－Ｘ１の一部を含むか、ＮＭＥ７$_{AB}$またはＮＭＥ７－Ｘ１に結合する抗体フラグメントを含む、キメラ抗原受容体分子は、抗癌治療薬であり、癌または癌の転移の治療または予防のために患者に投与される。

【０３２１】

一例では、抗ＮＭＥ７抗体の認識ユニットまたは可変領域は、ＣＡＲ（キメラ抗原受容体）技術またはＣＡＲ　Ｔ技術として知られる技術を使用して、Ｔ細胞の分子に融合される。癌を治療するか予防するために治療上使用できる抗体またはそのフラグメントの顕著な特徴は、ＮＭＥ７を認識し、かつ癌を促進する標的とのその相互作用を防止する、抗体様可変領域の特定である。一例では、標的は、ＭＵＣ１＊のＰＳＭＧＦＲ領域である。

【０３２２】

抗体、抗体フラグメント、または単鎖抗体は、ＣＡＲとしても知られるキメラ抗原受容体を含むキメラ分子中に操作でき、その分子はその後、Ｔ細胞などの免疫系細胞へ遺伝子導入または形質導入され、患者に投与される。ヒト化抗体または抗体フラグメント、典型的には、ｓｃＦｖは、ＣＡＲの細胞外ドメインの多くを含む。抗体フラグメントは、膜貫通ドメインとしてのＣＤ８、活性化ドメインとも呼ばれるＴ細胞受容体シグナル伝達分子などの細胞質シグナル伝達モチーフ、または、限定されないがＣＤ３ゼータ，ＣＤ２８、４１ｂｂ、ＯＸ４０を含む共刺激ドメインなどの、免疫系シグナル伝達分子に生化学的に融合される。ＣＡＲは、Ｔ細胞または他の細胞、好ましくは免疫系細胞へ遺伝子導入され、患者に投与できる。ここで我々は、細胞外部分が、抗ＮＭＥ７、抗ＮＭＥ７$_{AB}$または抗ＮＭＥ７－Ｘ１抗体、抗体フラグメントまたは単鎖、ｓｃＦｖ抗体フラグメントを含む

、ＣＡＲについて記述する。好ましい実施形態では、抗体または抗体フラグメントは、ヒトまたはヒト化抗体である。

【０３２３】

効果的な抗ＮＭＥ７または抗ＮＭＥ７－Ｘ１抗体、またはフラグメントは、天然ＮＭＥ７、ＮＭＥ７$_{AB}$またはＮＭＥ７－Ｘ１に結合する能力を有する。実際に、それからＣＡＲの細胞外ドメインが操作される親抗体は、ＮＭＥ７、ＮＭＥ７$_{AB}$またはＮＭＥ７－Ｘ１由来ペプチドで動物を免疫化することにより生成される。本発明の一態様では、免疫化ペプチドは、ＮＭＥ７アミノ酸１～３７６で構成される。本発明の一態様では、免疫化ペプチドは、ＮＭＥ７アミノ酸９２～３７６で構成される。本発明の別の態様では、免疫化ペプチドは、ＮＭＥ７アミノ酸１２５～３７６で構成される。本発明のさらに別の態様では、免疫化ペプチドは、図６～８に列挙された配列から構成される。本発明の別の態様では、免疫化ペプチドは、図９に列挙された配列から構成される。あるいは、親抗体または抗体フラグメントは、天然の、合成のまたはいずれかのフラグメントあり得る抗体ライブラリーまたはプールから選択され、それらは、ＮＭＥ７、ＮＭＥ７$_{AB}$またはＮＭＥ７－Ｘ１、図６～８に列挙されたペプチドまたは図９に列挙されたペプチドに結合する能力について選択される。

【０３２４】

ＣＡＲの標的化部分は、抗体または抗体フラグメントである必要はない。ここで我々は、細胞外ドメインがＮＭＥ７フラグメントを含む、ＣＡＲについて記述する。ＮＭＥ７由来ペプチドは、細胞外ドメインの標的化部分が抗体または抗体フラグメントではなく、タンパク質フラグメントまたはペプチドである、異なる種類のＣＡＲ中に操作される。ペプチドＣＡＲは、免疫系細胞、典型的にはＴ細胞中に遺伝子導入されるか形質導入される。ＮＭＥ７フラグメントまたはＮＭＥ７由来ペプチドは、それらの同族結合パートナーへ結合するが、インタクトＮＭＥ７、ＮＭＥ７$_{AB}$、またはＮＭＥ７－Ｘ１のように機能できない、および発癌活性を付与できない、という能力について選択される。ＮＭＥ７フラグメントまたはＮＭＥ７由来ペプチドは、膜貫通ドメインとしてのＣＤ８、活性化ドメインとも呼ばれるＴ細胞受容体シグナル伝達分子などの細胞質シグナル伝達モチーフ、または、限定されないが、ＣＤ３ゼータ、ＣＤ２８、４１ｂｂ、ＯＸ４０を含む共刺激ドメイン、などの免疫系シグナル伝達分子に生化学的に融合される。

【０３２５】

本発明の一態様では、ＮＭＥ７フラグメントは、ＮＭＥ７　ＮＤＰＫ　Ｂドメインの大部分または全てである。本発明の別の態様では、ＮＭＥ７フラグメントは、図６～９に列挙されたペプチド配列の１種または複数を含む、ＮＭＥ７ペプチドである。実験結果は、操作された免疫細胞治療剤のためのキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）の標的化部分として、ＮＭＥ７またはＮＭＥ７、ＮＭＥ７$_{AB}$またはＮＭＥ７－Ｘ１のフラグメントを使用する戦略の場合、ＮＭＥ７$_{AB}$またはＮＭＥ７－Ｘ１のかなり大きなフラグメントが、より短いペプチド、例えば、１５アミノ酸長さ未満のペプチドより有効であり得ることを示す。あるいは、各々が異なるＮＭＥ７$_{AB}$由来ペプチドを有する一群のＣＡＲはまとめて、免疫系細胞に遺伝子導入または形質導入でき、癌の治療または予防のために患者に投与できる。図１２および１３に示される実験は、この手法の妥当性を支持する。

【０３２６】

細胞外ドメインに、ＮＭＥ７フラグメントを含むＣＡＲは、免疫系細胞、典型的にはＴ細胞に遺伝子導入または形質導入され、癌の治療または予防のために患者に投与される。一態様では、癌はＭＵＣ１＊陽性の癌である。別の態様では、癌は転移性癌である。

【０３２７】

ＮＭＥ７を切断する酵素を阻害する薬剤は、癌を治療するまたは予防するために使用できる。いくつかの形態のＮＭＥ７は、細胞内に隔離され、したがって、細胞から分泌されず、その際それらは癌を促進するための成長因子として作用し得る。完全長ＮＭＥ７は、４２ｋＤａである。しかし、我々は、ＤＭ１０ドメインを欠き、かつ我々が生成した組換えＮＭＥ７$_{AB}$と実質的に同一に見える、約３３ｋＤａのＮＭＥ７種が、癌細胞と幹細胞

から分泌されることを見出した。この約３３ｋＤａのＮＭＥ７種および別の約２５ｋＤａのＮＭＥ７種は、ＮＭＥ７の切断を抑制する薬剤の利用により除去された切断産物であり得る。

【０３２８】

患者試料中の、高いレベルのＮＭＥ７、約３３ｋＤａのＮＭＥ７種（我々は、これをＮＭＥ７$_{AB}$様種と呼ぶ）、またはＮＭＥ７－Ｘ１の検出は、癌の存在またはより高悪性度または転移性状態へのその進行の指標である。本発明者は、両方の初期段階で、ナイーブ幹細胞および癌細胞、特にＭＵＣ１＊陽性の癌細胞は、ＤＭ１０ドメインを欠く約３３ｋＤａのＮＭＥ７およびＮＭＥ７－Ｘ１を高レベルで発現することを見出した。

【０３２９】

ＮＭＥ７－Ｘ１は、ＮＭＥ７の理論的な選択的アイソフォームであるとしてタンパク質データベースに最近列挙された。しかし、それは組織または細胞で検出されていない。我々は、ＰＣＲによりＮＭＥ７－Ｘ１とＮＭＥ７を区別するプライマーを設計した。ヒトＮＭＥ７、ＮＭＥ７ａ、ＮＭＥ７ｂおよびＮＭＥ７－Ｘ１の発現レベルが、繊維芽細胞、ヒト胚性幹細胞、ヒトｉＰＳ細胞、Ｔ４７Ｄヒト乳癌細胞、ＤＵ１４５のヒト前立腺癌細胞、ＰＣ３ヒト前立腺癌細胞、ＨＥＫ２９５のヒト胎児肝細胞および他のヒト幹細胞株を含む一連の細胞のＰＣＲにより測定された。ＮＭＥ７は、幹細胞より癌細胞でより高レベルで発現される。特に、ＮＭＥ７－Ｘ１は、繊維芽細胞または幹細胞でより、前立腺癌細胞において１０倍高く、および乳癌細胞において３倍高く、発現される。ＮＭＥ７－Ｘ１は、繊維芽細胞または幹細胞でより、ＨＥＫ２９３胎児肝細胞において約５倍高く発現され、したがって、ＮＭＥ７－Ｘ１は、肝臓癌で上昇されると予想される。ＮＭＥ７ｂは、幹細胞でよりも前立腺癌細胞中で、１７～２５倍高く発現される。

【０３３０】

患者試料中のＮＭＥ７種の高レベルの検出は、患者が、癌を有する、または癌を発症するおそれがあるという指標である。ＮＭＥ７種のレベルは、ＰＣＲ、ハイブリダイゼーションスキーム、サイクリングプローブ技術、ＦＩＳＨ、免疫細胞化学、ＩＨＣ、ウエスタンブロット、免疫沈降、サンドイッチ分析、ＥＬＩＳＡアッセイなどにより測定または評価できる。患者試料は、液体試料、血液試料、乳汁、尿、細胞、液体生検、生検などであり得る。癌と診察された患者においては、ＮＭＥ７種の高いレベルが、増加した転移能の指標である。ＮＭＥ７－Ｘ１の高いレベルは、前立腺癌の指標である。本発明の抗体は、ＮＭＥ７種を検出し区別するために使用され、診断のツールとして使用される。

【０３３１】

成人ヒト細胞および組織は、有意な水準のＮＭＥ７を発現しない、またはＮＭＥ７を分泌しないので、癌を診断するまたはより高悪性度のまたは転移性型を診断するまたはより高悪性度の型へのシフトを診断する有効な方法は、健康な試料でのＮＭＥ７レベルに比べて、および／または健康な成人細胞または組織に存在することが既知のＮＭＥ７のレベルに比べて、患者からの、細胞または組織の収集物からの、または培養細胞からの試料中のＮＭＥ７レベルを測定することである。ＮＭＥ７の増加したレベルは、癌の存在、転移性癌の存在、または転移の開始を示す。また、ＮＭＥ７の増加したレベルは、ＭＵＣ１＊陽性癌を示す。ＮＭＥ７の存在についてアッセイされる試料は、患者からの細胞、培養細胞株、体液、血液試料、組織標本または生検材料であり得る細胞の収集物であり得る。したがって、癌の存在または癌の進行を検出する診断アッセイは、次のステップを含む：１）癌患者から、または癌を発症するおそれがある患者から試料を取得するステップ；２）ＮＭＥ７のレベル、またはＮＭＥ７をコードする核酸のレベルを検出もしくは測定できるアッセイに試料を供するステップ；３）対照患者または対照細胞のレベルに対して、試験試料中の測定されたＮＭＥ７タンパク質またはＮＭＥ７コード核酸のレベルを比較するステップ；４）ＮＭＥ７のレベルまたはＮＭＥ７をコードする核酸のレベルが、対照と比較して、上昇していることを特定するステップ；および５）試験試料のドナーが、癌に罹患している、またはそれに対し試験物が比較される対照が、癌であると以前に診断されたドナーからのものである場合、癌が進行していると結論を下すステップ。

【０３３２】
このアッセイでは、それに対し試験試料が比較される対照試料は、非癌性細胞、培養細胞、健康なドナー由来の試料、ドナーからの非癌性の試料、または前の時点でドナーから採取された対照試料である試験試料のドナーからの試料、であり得る。このような試料源は、体液、脳脊髄液、骨髄試料、血液、組織、細胞、生検組織または細胞、患者細胞由来の培養細胞等を含む、癌の存在または癌の進行に関して試験される患者から採取された任意の標本であり得る。それに対し試験試料が比較される試料源は、体液、脳脊髄液、骨髄試料、血液、組織、細胞、生検組織または細胞、または健康なドナーまたは試料が前の時点で得られた試験患者に由来する培養細胞であり得る。それに対し試験試料が比較される測定レベルは、以前に記録されたデータ由来であってよく、試験試料への比較のためのリストに蓄積される。

【０３３３】
セラノスティクス
ＮＭＥ７タンパク質またはＮＭＥ７をコードする核酸の高いレベルと診断された患者はその後、ＮＭＥ７の発現を抑えるか、ＮＭＥ７の切断を抑制するか、その標的へのＮＭＥ７の結合を抑制する治療薬で治療される（このような相互作用は癌を促進する）。ＮＭＥ７の重要な標的またはＮＭＥ７の切断産物は、ＭＵＣ１＊である。ＮＭＥ７は、ＭＵＣ１＊細胞外ドメインに結合し、それを二量化する。したがって、ＮＭＥ７の高いレベルと診断された患者は、ＮＭＥ７を抑制する治療薬および／またはその細胞外ドメインがＰＳＭＧＦＲ配列のいくらかまたはすべてからなるＭＵＣ１の切断型の二量体化を抑制する治療薬による治療から恩恵を受ける。このように、癌治療の適合性および癌の治療または予防のための有効量の治療薬の投与を評価することは、次のステップから成る：１）癌を罹患していると疑われる、または癌を発症するおそれのある、または転移性癌を発症するおそれのある、患者から試料を得るステップ；２）ＮＭＥ７、またはその切断産物、ＮＭＥ７コード核酸の量を測定するステップであって、測定されたレベルが、対照試料で測定した量より優位に高い、ステップ；３）患者が、癌に罹患しているかまたはより高悪性度の癌または転移性の癌に進展したことを特定するステップ；４）ＮＭＥ７の発現を抑える、ＮＭＥ７の切断を抑制する、またはその標的へのＮＭＥ７の結合を抑制する、治療剤の有効量を患者に投与するステップ、および／またはＭＵＣ１の発現を抑える、ＭＵＣ１＊へのＭＵＣ１の切断を抑制する、またはその標的へのＭＵＣ１＊の結合を抑制する、有効量の治療薬を患者に投与するステップ。好ましい実施形態では、その標的へのＮＭＥ７結合を抑制する治療薬は、ＭＵＣ１＊とのその相互作用を抑制する。より好ましい実施形態では、それは、ＰＳＭＧＦＲ配列で実質的に構成されたＭＵＣ１＊の細胞外ドメインとのその相互作用を抑制する。好ましい実施形態では、その標的へのＭＵＣ１＊結合を抑制する治療薬は、ＭＵＣ１＊とＮＭＥ７の間の相互作用を抑制する。より好ましい実施形態では、ＭＵＣ１＊とＮＭＥ７の間の相互作用を抑制する治療薬は、ＮＭＥ７$_{AB}$の配列から実質的に構成されるＮＭＥ７の部分へのＭＵＣ１＊の結合を抑制する。

【０３３４】
化学修飾ペプチド
ポリペプチドまたは抗体治療薬は、短い循環半減期およびタンパク分解および低い溶解性に問題を有する。本発明のバイオ医薬品の薬物動態学的および薬動力学的の特性を改善するために、アミノ酸配列の操作などの方法は、免疫原性を減少させるか増加させ、かつタンパク質切断を減少させ得る；アルブミンなどの免疫グロブリンへおよび血清タンパク質のペプチドの融合または結合がなされ得る；保護および徐放のために本発明のペプチドおよび抗体などのバイオ医薬品の薬物送達担体中への取り込みもなされ得る；および、天然のまたは合成のポリマーへの結合も考慮され得る。特に、合成ポリマー結合のために、ペグ化またはＮ－アシル化、Ｓ－アシル化などのアシル化も考慮され得る。

【０３３５】
核酸構築物
本明細書に記載されるような、本発明の核酸分子を含む発現ベクターもまた提供され、

核酸分子は、発現制御配列に動作可能に連結される。また、ポリペプチドの発現に適する宿主細胞へ導入された本発明の発現ベクターを含むポリペプチドの産生のために、宿主－ベクター系が提供される。適切な宿主細胞は、大腸菌などの細菌細胞、ピキアパストリスなどの酵母細胞、ヨトウガなどの昆虫細胞、またはＣＯＳ、ＨＥＫまたはＣＨＯ細胞などの哺乳動物細胞であり得る。

【０３３６】

本発明は、ポリペプチドの産生を許容する条件下で、本明細書で記載の宿主－ベクター系の細胞を増殖させることにより本発明のポリペプチドを産生する方法、およびそのように産生されたポリペプチドを回収する方法も提供する。本発明を実施するために役立つポリペプチドは、原核生物または真核生物の発現系での発現により調製され得る。

【０３３７】

組換え遺伝子が、発現され、ポリペプチドが、多くの方法を利用して精製される。遺伝子は、限定されないが、例えば、ｐＺＥｒＯなどの、バクテリア発現ベクターにサブクローン化され得る。

【０３３８】

ポリペプチドは、その後の安定な生物学的活性タンパク質の形成を可能にする任意の技術により精製され得る。例えば、限定されないが、因子は、可溶性タンパク質としてまたは封入体としてのいずれかで細胞から回収され得、そこから８Ｍのグアニジウム塩酸塩によって定量的に抽出され、透析される。因子をさらに精製するために、数多くの精製法が使用され、限定されないが、従来のイオン交換クロマトグラフィー、親和性クロマトグラフィー、デイファレント糖クロマトグラフィー、疎水性相互作用クロマトグラフィー、逆相クロマトグラフィー、またはゲル濾過を含む。

【０３３９】

本明細書で使用される場合、ポリペプチドは、その中でアミノ酸残基が配列内の残基と置換されてサイレントまたは保存的な変化をもたらす、機能的に等価な分子を含む。例えば、配列内の１個または複数のアミノ酸残基は、機能的に等価物として作用する、類似の極性の別のアミノ酸によって置換でき、サイレントなまたは保存的な変化をもたらす。配列内のアミノ酸の置換は、そのアミノ酸が属するクラスの他のメンバーから選択され得る。例えば、非極性の（疎水性）アミノ酸は、アラニン、ロイシン、イソロイシン、バリン、プロリン、フェニルアラニン、トリプトファンおよびメチオニンを含む。極性が中性のアミノ酸は、グリシン、セリン、スレオニン、システイン、チロシン、アスパラギンおよびグルタミンを含む。正に帯電した（塩基性）アミノ酸は、アルギニン、リジンおよびヒスチジンを含む。負に帯電した（酸性）アミノ酸は、アスパラギン酸とグルタミン酸を含む。潜在的なグリコシル化アミノ酸はセリン、スレオニンおよびアスパラギンを含む。また、本発明の範囲内に含まれるのは、タンパク質またはフラグメントまたは同じまたは類似の生物活性を示すその誘導体、および翻訳中または翻訳後に、例えば、グリコシル化、タンパク質切断割、抗体分子または他の細胞リガンドへの連結などにより、異なるように修飾される誘導体である。

【０３４０】

ベクターへのＤＮＡフラグメントの挿入のための当業者に既知のいずれかの方法が、適切な転写／翻訳制御シグナルおよびタンパク質コード配列を使用して、本発明のポリペプチドをコードする発現ベクターを構築するために使用され得る。これらの方法は、インビトロ組換えＤＮＡおよび合成技術、およびインビボ組換え（遺伝的組換え）を含み得る。本発明のポリペプチドをコードする核酸配列の発現は、第二の核酸配列によって調節され得、それによりポリペプチドは、組換えＤＮＡ分子で形質転換された宿主中で発現される。例えば、本明細書で記載のポリペプチドの発現は、当技術分野で既知の任意のプロモーター／エンハンサー配列によって制御され得る。ポリペプチドの発現を制御するために使用され得るプロモーターは、限定されないが、以下を含む：Ｓｑｕｉｎｔｏら（１９９１，Ｃｅｌｌ ６５：１－２０）に記述の長末端反復配列；ＳＶ４０アーリープロモーター領域（Ｂｅｒｎｏｉｓｔ ａｎｄ Ｃｈａｍｂｏｎ，１９８１，Ｎａｔｕｒｅ ２９０：３

０４－３１０）、ＣＭＶプロモーター、Ｍ－ＭｕＬＶ　５’末端反復、ラウス肉腫ウィルスの３’長末端反復に含まれるプロモーター（Ｙａｍａｍｏｔｏ，ｅｔ　ａｌ．，１９８０，Ｃｅｌｌ　２２：７８７－７９７）、ヘルペスチミジンキナーゼプロモーター（Ｗａｇｎｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，１９８１，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．７８：１４４－１４４５）、メタロチオネイン遺伝子の調節配列（Ｂｒｉｎｓｔｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，１９８２，Ｎａｔｕｒｅ　２９６：３９－４２）；β－ラクタマーゼプロモーターなどの原核生物の発現ベクター（Ｖｉｌｌａ－Ｋａｍａｒｏｆｆ，ｅｔ　ａｌ．，１９７８，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．７５：３７２７－３７３１）、またはｔａｃプロモーター（ＤｅＢｏｅｒ，ｅｔ　ａｌ．，１９８３，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．８０：２１－２５）、Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ　Ａｍｅｒｉｃａｎ，１９８０，２４２：７４－９４の「Ｕｓｅｆｕｌ　ｐｒｏｔｅｉｎｓ　ｆｒｏｍ　ｒｅｃｏｍｂｉｎａｎｔ　ｂａｃｔｅｒｉａ」も参照；酵母または他の菌類由来のプロモーター配列、例えば、ギャル４プロモーター、ＡＤＨ（アルコール脱水素酵素）プロモーター、ＰＧＫ（ホスホグリセリン酸キナーゼ ）プロモーター、アルカリフォスファターゼプロモーター、および組織特異性を示し遺伝子導入動物で利用された、次の動物転写制御領域：膵腺房細胞において活性を有するエラスターゼＩ遺伝子制御領域（Ｓｗｉｆｔ　ｅｔ　ａｌ．，１９８４，Ｃｅｌｌ　３８：６３９－６４６；Ｏｒｎｉｔｚ　ｅｔ　ａｌ．，１９８６，Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ　Ｓｙｍｐ．Ｑｕａｎｔ．Ｂｉｏｌ．５０：３９９－４０９；ＭａｃＤｏｎａｌｄ，１９８７，Ｈｅｐａｔｏｌｏｇｙ　７：４２５－５１５）；膵臓のβ細胞において活性を有するインシュリン遺伝子制御領域（Ｈａｎａｈａｎ，１９８５，Ｎａｔｕｒｅ　３１５：１１５－１２２）、リンパ系細胞において活性を有する免疫グロブリン遺伝子制御領域（Ｇｒｏｓｓｃｈｅｄｌ　ｅｔ　ａｌ．，１９８４，Ｃｅｌｌ　３８：６４７－６５８；Ａｄａｍｅｓ　ｅｔ　ａｌ．，１９８５，Ｎａｔｕｒｅ　３１８：５３３－５３８；Ａｌｅｘａｎｄｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，１９８７，Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．７：１４３６－１４４４）、精巣、乳房、リンパ性およびマスト細胞において活性を有するマウス乳房腫瘍ウィルス制御領域（Ｌｅｄｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，１９８６，Ｃｅｌｌ　４５：４８５－４９５）、センダイウィルス、レンチウィルス、肝臓において活性を有するアルブミン遺伝子制御領域（Ｐｉｎｋｅｒｔ　ｅｔ　ａｌ．，１９８７，Ｇｅｎｅｓ　ａｎｄ　Ｄｅｖｅｌ．１：２６８－２７６）、肝臓において活性を有するアルファフェトプロテイン遺伝子制御領域（Ｋｒｕｍｌａｕｆ　ｅｔ　ａｌ．，１９８５，Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．５：１６３９－１６４８；Ｈａｍｍｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，１９８７，Ｓｃｉｅｎｃｅ　２３５：５３－５８）；肝臓において活性を有するアルファ１－抗トリプシン遺伝子制御領域（Ｋｅｌｓｅｙ　ｅｔ　ａｌ．，１９８７，Ｇｅｎｅｓ　ａｎｄ　Ｄｅｖｅｌ．　１：１６１－１７１）、ミエロイド細胞において活性を有するβ‐グロビン遺伝子制御領域（Ｍｏｇｒａｍ　ｅｔ　ａｌ．，１９８５，Ｎａｔｕｒｅ　３１５：３３８－３４０；Ｋｏｌｌｉａｓ　ｅｔ　ａｌ．，１９８６，Ｃｅｌｌ　４６：８９－９４）；脳のオリゴデンドロサイト細胞において活性を有するミエリン塩基性タンパク質遺伝子制御領域（Ｒｅａｄｈｅａｄ　ｅｔ　ａｌ．，１９８７，Ｃｅｌｌ　４８：７０３－７１２）；骨格筋において活性を有するミオシン軽鎖－２遺伝子制御領域（Ｓｈａｎｉ，１９８５，Ｎａｔｕｒｅ　３１４：２８３－２８６），および視床下部において活性を有する性腺刺激放出ホルモン遺伝子制御領域（Ｍａｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，１９８６，Ｓｃｉｅｎｃｅ　２３４：１３７２－１３７８）。

【０３４１】

したがって、本発明により、本明細書に記載されるポリペプチドをコードする核酸を含む、バクテリアか真核生物の宿主で複製できる発現ベクターは、宿主に遺伝子導入するために使用され、それにより、生物学的活性型で回収され得るポリペプチドを産生するためにこのような核酸の発現を誘導する。本明細書で使用される場合、生物学的活性型は、関連する受容体に結合でき、分化機能を生じさせ、および／または受容体を発現する細胞の発現型に影響を及ぼし得る、型を含む。

【０３４２】

核酸挿入物を含む発現ベクターは、限定されないが、少なくとも３つの一般的な手法：（ａ）ＤＮＡ－ＤＮＡハイブリダイゼーション、（ｂ）「マーカー」遺伝子機能の存在または非存在、および（ｃ）挿入配列の発現、により特定できる。最初の手法では、発現ベクターに挿入された異種核酸の存在は、挿入された核酸配列に相同である配列を含むプローブを使用して、ＤＮＡ－ＤＮＡハイブリダイゼーションによって検出できる。第２の手法では、組換えベクター／宿主系は、ベクター中の異種核酸配列の挿入によって引き起こされる、特定の「マーカー」遺伝子機能（例えばチミジンキナーゼ活性、抗生物質耐性、形質転換表現型、バキュロウィルスでの閉塞体形成など）の存在または非存在に基づいて、特定および選択できる。例えば、ｅｆｌ核酸配列が、ベクターのマーカー遺伝子配列内に挿入される場合、挿入物を含む組換え体は、マーカー遺伝子機能の非存在によって特定できる。３番目の手法では、組換え発現ベクターは、組換え構築物により発現された異種核酸産物のアッセイにより特定できる。このようなアッセイは、例えば、検知できる抗体またはその部分でタグ化され得るレセプターまたはその部分へのリガンドの結合などの、または目的のタンパク質またはその部分に対して産生された抗体への結合による、例えば、目的の核酸産物の物理的または機能的特性に基づき得る。

【０３４３】

ポリペプチド、特に本発明の修飾ポリペプチドは、宿主細胞中で、一時的に、恒常的にまたは永久に発現され得る。

【０３４４】

本発明で示された疾患または障害を治療するのに有用な有効量は、当業者に既知の方法により決定され得る（例えば、Ｆｉｎｇｌ，ｅｔ ａｌ．，Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，Ｇｏｏｄｍａｎ ａｎｄ Ｇｉｌｍａｎ，ｅｄｓ．Ｍａｃｍｉｌｌａｎ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ｐｐ．１－４６（１９７５））。本発明による使用のための医薬組成物は、薬学的に許容される液体、固体、または半固形担体中に上で記述のポリペプチドを含み、担体または標的化分子（例えば、抗体、ホルモン、成長因子など）に連結され、および／またはインビボ投与前にリポソーム、マイクロカプセルに、および徐放性製剤に組み込まれる。例えば、医薬組成物は、滅菌水、生理食塩水、燐酸緩衝液、またはデキストロース溶液などの水溶液中にポリペプチドを含み得る。あるいは、活性薬剤が、このような治療を必要としている患者に移植される得る固体（例えば、ワックス）または半固形（例えば、ゼラチン）製剤中に含まれ得る。投与経路は、当該技術分野で既知の任意の投与方法でよく、限定されないが、静脈内、くも膜下腔内、皮下、子宮内、病変組織中への注射、動脈内、鼻腔内、経口、または埋め込みデバイスによる経路を含む。

【０３４５】

投与は、全身または局所的領域にわたり、本発明の活性薬剤の分布をもたらし得る。例えば、神経系の離れた領域を含むいくつかの状態では、薬剤の静脈内またはくも膜下腔内投与が望ましい場合がある。場合によっては、活性薬剤を含む植込錠が、損傷を受けた領域またはその領域の近くに留置され得る。適切な植込錠は、限定されないが、ゲルフォーム、ワックス、スプレー、または微粒子ベース植込錠を含む。

【０３４６】

本発明はまた、薬学的に許容可能な担体中に本明細書で記載のポリペプチドを含む医薬組成物を提供する。組成物は、全身的にまたは局所的に投与され得る。当該技術分野で既知の任意の投与方法を使用し得、投与方法には、限定されないが、静脈内、くも膜下腔内、動脈内、鼻腔内、経口、皮下、腹腔内、または局所注入または外科インプラントによる方法が挙げられる。持続放出製剤も提供される。

【０３４７】

遺伝子療法

遺伝子療法は、発現されたまたは発現し得る核酸の対象への投与により実施される療法を指す。本発明のこの実施形態では、核酸は、治療効果を媒介するそれらのコードされたタンパク質を産生する。

【０３４８】
当該技術分野において利用可能な遺伝子療法のための方法のいずれかが、本発明により使用できる。例示的方法が以下に記載される。
【０３４９】
遺伝子療法の概説については、Ｇｏｌｄｓｐｉｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｐｈａｒｍａｃｙ １２：４８８－５０５（１９９３）；Ｗｕ ａｎｄ Ｗｕ，Ｂｉｏｔｈｅｒａｐｙ ３：８７－９５（１９９１）；Ｔｏｌｓｔｏｓｈｅｖ，Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｔｏｘｉｃｏｌ．３２：５７３－５９６（１９９３）；Ｍｕｌｌｉｇａｎ，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２６０：９２６－９３２（１９９３）；およびＭｏｒｇａｎ ａｎｄ Ａｎｄｅｒｓｏｎ，Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．６２：１９１－２１７（１９９３）；Ｍａｙ，ＴＩＢＴＥＣＨ １１（５）：１５５－２１５（１９９３）を参照されたい。使用できる組換ＤＮＡ技術の分野で一般に知られる方法は、Ａｕｓｕｂｅｌ ｅｔ ａｌ．（ｅｄｓ），Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，ＮＹ（１９９３）；およびＫｒｉｅｇｌｅｒ，Ｇｅｎｅ Ｔｒａｎｓｆｅｒ ａｎｄ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ，Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｓｔｏｃｋｔｏｎ Ｐｒｅｓｓ，ＮＹ（１９９０）に記載されている。
【０３５０】
患者への核酸の送達は、直接的または間接的であり得、直接的な場合には、患者は、核酸または核酸担持ベクターに直接曝露され、間接的な場合には、最初に細胞が核酸を用いてインビトロで形質転換され、次に、患者へ移植される。これらの２つの手法は、インビボまたはエクスビボ遺伝子療法として、それぞれ知られている。
【０３５１】
特定の実施形態では、核酸配列は、インビボで直接投与され、そこでそれが発現されて、コードされた産物を産生する。これは、当該技術分野で知られる多数の方法のいずれかにより実現でき、例えば、適切な核酸発現ベクターの一部としてそれらを構築し、それらが細胞内となるようにそれらを投与することにより；例えば、欠陥のあるまたは弱められたレトロウィルスまたは他のウィルスベクターを用いる感染により、またはネイキッドＤＮＡの直接注入により、または脂質または細胞表面受容体または遺伝子導入剤でのコーティング、リポソーム、マイクロ粒子またはマイクロカプセル中へのカプセル封入、または核に入ることが知られているペプチドに連結してそれらを投与することにより、受容体仲介エンドサイトーシスに曝露されるリガンドに連結してそれを投与することにより（例えば、Ｗｕ ａｎｄ Ｗｕ，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６２：４４２９－４４３２（１９８７）を参照）（これは、特に受容体を発現する細胞型を標的にするように使用できる）、等々により実現できる。別の実施形態では、核酸－リガンド複合体が形成され、リガンドがエンドソームを破壊する融合性ウィルスペプチドを含み、核酸がリソソームの分解を回避できるようにする。また別の実施形態では、核酸は、特定の受容体を標的にすることによって、細胞特異的取込および発現のために、インビボ標的化され得る。あるいは、核酸は、細胞内部に導入され、相同組換えにより、発現のために宿主細胞ＤＮＡ内に組込むことができる（Ｋｏｌｌｅｒ ａｎｄ Ｓｍｉｔｈｉｅｓ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８６：８９３２－８９３５（１９８９）；Ｚｉｊｌｓｔｒａ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３４２：４３５－４３８（１９８９））。
【０３５２】
特定の実施形態では、ポリペプチドをコードする核酸配列を含むウィルスベクターが使用される。遺伝子療法で使用されるポリペプチドをコードする核酸配列は、１個または複数のベクターへクローン化され、これは患者中への遺伝子の送達を促進する。レトロウィルスベクターなどのレンチウィルスベクター、およびアデノウィルスベクターおよびアデノ随伴ウィルスなどの他のベクターは、使用され得るウィルスベクターの例である。レトロウィルスベクターは、ウィルスゲノムの正確なパッケージングおよび宿主細胞ＤＮＡへの組み込みに必要な成分を含む。

【０３５３】
アデノウィルスは、それらが穏やかな疾患を引き起こす気道上皮に自然に感染するので、気道上皮に遺伝子を送達するための特に魅力的な担体である。アデノウィルスベース送達システムのための他の標的は、肝臓、中枢神経系、内皮細胞および筋肉である。アデノウィルスは、非分裂細胞に感染できるという長所を有する。さらに、アデノ随伴ウィルス（ＡＡＶ）も、遺伝子療法での使用のために提案されてきた。
【０３５４】
遺伝子療法の別の手法は、エレクトロポレーション、リポフェククチン、リン酸カルシウム媒介トランスフェクションまたはウィルス感染などの方法により、組織培養で細胞に遺伝子を移入することを含む。通常、移入の方法は、細胞への選択可能なマーカーの移入を含む。細胞はその後、導入遺伝子を取り込み、発現している細胞を分離するために、選択処理される。それらの細胞はその後、患者に送達される。
【０３５５】
この実施形態では、核酸は得られた組換え細胞のインビボ投与の前に細胞中に導入される。このような導入は、限定されないが、トランスフェクション、エレクトロポレーション、微量注入、核酸配列を含むウィルスベクターまたはバクテリオファージベクターによる感染、細胞融合、染色体媒介遺伝子移入、マイクロ細胞媒介遺伝子移入、スフェロプラスト融合などを含む、当該技術分野において既知の任意の方法により実施できる。レシピエント細胞の必要な発育的および生理的機能が破壊されない限りにおいて、細胞中への外来遺伝子の導入のための多数の技術が当技術分野において既知であり、本発明により使用され得る。技術は、細胞への核酸の安定した移入を提供するはずであり、それにより、核酸は細胞により発現され、かつ好ましくは遺伝性であり、その細胞の子孫により発現できる。
【０３５６】
遺伝子療法の目的のために核酸を導入できる細胞は、いずれの所望の利用可能な細胞型も包含し、限定されないが、上皮細胞、内皮細胞、角化細胞、繊維芽細胞、筋細胞、肝細胞；Ｔリンパ球、Ｂ－リンパ球、単球、マクロファージ、好中球、好酸球、巨核球、顆粒球などの血液細胞；例えば、骨髄、臍帯血、末梢血、胎児肝臓などから得られる、種々の幹または前駆細胞、特に造血性幹または前駆細胞、などを含む。
【０３５７】
好ましい実施形態では、遺伝子療法に使用される細胞は、患者自己由来である。
【０３５８】
組換え細胞が、遺伝子療法で使用される実施形態では、ポリペプチドをコードする核酸配列は、それらがその細胞によってまたはそれらの子孫によって発現され得るように細胞に導入され、組換え細胞はその後、治療効果のためにインビボ投与される。特定の実施形態では、幹細胞または前駆細胞が使用される。単離されかつインビトロで維持できるいずれの幹細胞および／または前駆細胞もおそらく、本発明のこの実施形態に従って使用できる。
【０３５９】
特定の実施形態では、遺伝子療法の目的のために導入される核酸は、コード領域に動作可能に連結された誘導可能なプロモーターを含み、それにより核酸の発現は、適切な転写誘導因子の存在または非存在を調節することにより制御可能である。
【０３６０】
治療組成物
治療用化合物の製剤は、当該技術分野で一般に知られており、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１７ｔｈ ｅｄ．，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａ．，ＵＳＡを都合よく参照できる。例えば、１日当たり、ｋｇ体重当り、約０．０５ｎｇ～約２０ｍｇが、投与され得る。投与計画は、最適の治療反応を得るために調節され得る。例えば、いくつかの分割された投与量が、毎日投与され得る、または投与量は、治療状況の危急性よって示されるように、比例し

て低減され得る。活性化合物は、経口、静脈内（水溶性の場合）、筋肉内、皮下、鼻腔内、眼内、皮内または坐薬経路または移植（例えば、腹腔内経路により徐放性分子を用いて、または細胞、例えば、インビトロ感作され、レシピエントに養子導入された単球または樹状細胞を用いることにより）などの簡便な方法で投与され得る。投与経路に応じて、ペプチドは、酵素、酸および当該成分を不活化し得る他の天然条件の作用からそれを防御する物質でコートされる必要がある場合がある。

【０３６１】

例えば、ペプチドの低い親油性は、ペプチド結合を切断できる酵素により消化管中で、または酸加水分解により胃中でそれらを破壊することを可能にする。非経口投与以外の方法によりペプチドを投与するために、ペプチドは、その不活性化を防止する物質によりコートされる、またはその物質と共に投与される。例えば、ペプチドは、アジュバント中で、酵素阻害剤との共投与により、またはリポソーム中で投与され得る。本明細書で意図されるアジュバントは、レゾルシノール；ポリオキシエチレンオレイルエーテルおよびｎ－ヘキサデシルポリエチレンエーテルなどの非イオン性の界面活性剤を含む。酵素阻害剤は、膵臓トリプシンインヒビター、ジイソプロピルフルオロホスフェート（ＤＥＰ）およびトラジロールを含む。リポソームは、水中油中水型ＣＧＦ乳剤、ならびに従来のリポソームを含む。

【０３６２】

活性化合物もまた、非経口的にまたは腹腔内に投与され得る。分散剤もまた、グリセロール、液体ポリエチレングリコールおよびこれらの混合物中で、ならびに油中で調製できる。貯蔵と使用の通常の条件下では、これらの調製は、微生物の増殖を防止するために防腐剤を含む。

【０３６３】

注射可能な使用に好適な剤形は、無菌水溶液（可溶性の場合）または分散液と、無菌注射溶液または分散剤による即時製剤化用の無菌粉末を含む。全ての場合において、形態は、無菌でなければならず、容易に注射可能な程度に流体でなければならない。それは製造と貯蔵の条件下で安定でなければならならず、バクテリアと真菌などの微生物の汚染作用に対して保護されねばならない。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコールなど）、好適なそれらの混合物および植物油を含む溶媒または分散媒であり得る。適切な流動性は、レシチンなどのコーティングの使用により、分散の場合に必要とされる粒径の維持、および界面活性剤の使用により維持できる。微生物の作用の防止は、種々の抗菌性および抗真菌剤（例えばクロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チオメルサールなど）によりもたらされ得る。多くの場合、等張剤（例えば、ショ糖または塩化ナトリウム）を含むことが好ましい。注射可能な組成物の持続的吸収は、吸収遅延剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンの組成物中での使用によりもたらされ得る。

【０３６４】

無菌注射溶液は、上記で列挙される種々のほかの成分と共に適切な溶媒中で必要量の活性化合物を組み込み、必要に応じ、続いて滅菌ろ過を行うことにより調製される。一般に、分散剤は、基本的分散媒および上に列挙されたものから選ばれる必要な他の成分を含む無菌の担体中に様々な無菌の有効成分を組み入れることにより調製される。無菌注射用溶液の調製のための無菌粉末の場合、好ましい調製法は、その事前に滅菌濾過された溶液由来の有効成分と任意の追加の所望成分の混合粉末を生じる、真空乾燥および凍結乾燥技術である。

【０３６５】

ペプチドが上述のように適切に保護される場合、活性化合物は、例えば、不活性の希釈剤または同化可能な食用の担体と共に投与される、または、それはハードまたはソフトシェルゼラチンカプセルに封入され、または、それは錠剤に圧縮され、または、それは、食事用の食品に直接組み入れられ、経口投与される。経口治療投与の場合、活性化合物は、賦形剤と共に組み込まれ、摂取型錠剤、バッカル錠剤、トローチ剤、カプセル剤、エリキ

シル剤、懸濁剤、シロップ剤、ウエハーなどの形態で使用され得る。このような組成物および製剤は、少なくとも１重量％の活性化合物を含むべきである。組成物と製剤のパーセンテージは、無論、変化してよく、好都合には約５～約８０重量％単位の間であり得る。このような治療上有用な組成物中の活性化合物の量は、適切な投与量が得られるような量である。本発明による、好ましい組成物または製剤は、経口投与単位剤形が約０．１μｇと２０００ｍｇの間の活性成分を含むように、調製される。

【０３６６】

錠剤、丸薬、カプセル剤などは、下記も含み得る：トラガカントゴム、アラビアゴム、トウモロコシデンプンまたはゼラチンなどの結合剤；リン酸二カルシウムなどの賦形剤；トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、アルギン酸などの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤；および、スクロース、ラクトースまたはサッカリンなどの甘味料、またはペパーミント、冬緑油、またはチェリー風味剤などの香味料。投与単位剤形がカプセルである場合、それは、上記のタイプの物質に加えて、液体担体を含み得る。様々な他の物質が、コーティング剤として、または別の理由で、投与単位の物理的な形態を変更するために存在し得る。例えば、タブレット、ピル、またはカプセル剤は、セラック、ショ糖、または両方でコートされ得る。シロップまたはエリキシル剤は、活性化合物、甘味料としてスクロース、保存剤としてメチルおよびプロピルパラベン、およびチェリーまたはオレンジ風味などの風味剤を含み得る。無論、いずれかの投与単位剤形の調製で使用されるどの物質も、用いられた量で、薬学的に純粋で、実質的に無毒でなければならない。加えて、活性化合物が、徐放製剤および配合物に組み入れられ得る。

【０３６７】

送達システム

様々な送達システムが知られており、例えば、リポソーム中へのカプセル化、微粒子、マイクロカプセル、化合物を発現できる組換え細胞、受容体依存性エンドサイトーシス、レトロウィルスまたは他のベクターなどの一部としての核酸の構築物、などを、本発明の化合物を投与するために使用できる。導入の方法は、限定されないが、皮内、筋肉内、腹腔内、静脈内、皮下、鼻腔内、眼内、硬膜外および経口経路を含む。化合物または組成物は、任意の簡便な経路で投与され得、例えば、注入またはボーラス注入により、上皮または皮膚粘膜表層（例えば、口腔粘膜、直腸および腸粘膜など）による吸収によって投与され、また、他の生理活性物質と共に投与され得る。投与は、全身性または局所的であり得る。加えて、本発明の医薬化合物または組成物は、脳室内注射およびくも膜下腔内注射を含む、任意の好適な経路により中枢神経系に導入することが望ましい場合がある。脳室内注射は、例えば、オマヤレザバーなどのレザバーに取り付けられた脳室内カテーテルにより促進され得る。例えば、吸入器か噴霧器およびアエロゾル化剤を有する製剤の使用により、肺内投与も採用できる。

【０３６８】

特定の実施形態では、治療を必要とする領域へ、本発明の医薬化合物または組成物を、局所的に投与することが望ましい場合があり；これは、例えば、限定されないが、手術中の局所注入、局所適用、例えば、手術後の創傷被覆材と併せて、注射により、カテーテルにより、坐薬により、またはインプラントにより達成し得る。インプラントは、サイラスティック膜などの膜、または繊維を含む、多孔性、非多孔性、ゼラチン状物質であり得る。好ましくは、本発明の抗体またはペプチドを含むタンパク質を投与する場合、タンパク質が吸収しない物質を使用するように注意しなければならない。別の実施形態では、化合物または組成物は、小胞、特にリポソーム中で送達できる。また別の実施形態では、化合物または組成物は、制御放出系で送達できる。一実施形態では、ポンプを使用し得る。別の実施形態では、高分子材料を使用できる。さらに別の実施形態では、制御放出システムは、治療標的の近傍に配置でき、それにより全身投与量の極わずかの量しか必要としない。

【０３６９】

配列表フリーテキスト

ａ、ｇ、ｃ、ｔ以外のヌクレオチド略号の使用については、それらは、ＷＩＰＯ標準Ｓ

Ｔ．２５、補足資料２、表１に定められた規則にしたがい、そこでは、ｋはｔまたはｇを表わし；ｎはａ、ｃ、ｔ、またはｇを表わし；ｍはａまたはｃを表し；ｒはａまたはｇを表し；ｓはｃまたはｇを表わすし；ｗはａまたはｔを表し、およびｙはｃまたはｔを表わす。

【０３７０】

ＭＴＰＧＴＱＳＰＦＦ ＬＬＬＬＬＴＶＬＴＶ ＶＴＧＳＧＨＡＳＳＴ ＰＧＧＥＫＥＴＳ
ＡＴ ＱＲＳＳＶＰＳＳＴＥ ＫＮＡＶＳＭＴＳＳＶ ＬＳＳＨＳＰＧＳＧＳ ＳＴＴＱＧ
ＱＤＶＴＬ ＡＰＡＴＥＰＡＳＧＳ ＡＡＴＷＧＱＤＶＴＳ ＶＰＶＴＲＰＡＬＧＳ ＴＴ
ＰＰＡＨＤＶＴＳ ＡＰＤＮＫＰＡＰＧＳ ＴＡＰＰＡＨＧＶＴＳ ＡＰＤＴＲＰＡＰＧＳ
ＴＡＰＰＡＨＧＶＴＳ ＡＰＤＴＲＰＡＰＧＳ ＴＡＰＰＡＨＧＶＴＳ ＡＰＤＴＲＰＡＰ
ＧＳ ＴＡＰＰＡＨＧＶＴＳ ＡＰＤＴＲＰＡＰＧＳ ＴＡＰＰＡＨＧＶＴＳ ＡＰＤＴＲ
ＰＡＰＧＳ ＴＡＰＰＡＨＧＶＴＳ ＡＰＤＴＲＰＡＰＧＳ ＴＡＰＰＡＨＧＶＴＳ ＡＰ
ＤＴＲＰＡＰＧＳ ＴＡＰＰＡＨＧＶＴＳ ＡＰＤＴＲＰＡＰＧＳ ＴＡＰＰＡＨＧＶＴＳ
ＡＰＤＴＲＰＡＰＧＳ ＴＡＰＰＡＨＧＶＴＳ ＡＰＤＴＲＰＡＰＧＳ ＴＡＰＰＡＨＧＶ
ＴＳ ＡＰＤＴＲＰＡＰＧＳ ＴＡＰＰＡＨＧＶＴＳ ＡＰＤＴＲＰＡＰＧＳ ＴＡＰＰＡ
ＨＧＶＴＳ ＡＰＤＴＲＰＡＰＧＳ ＴＡＰＰＡＨＧＶＴＳ ＡＰＤＴＲＰＡＰＧＳ ＴＡ
ＰＰＡＨＧＶＴＳ ＡＰＤＴＲＰＡＰＧＳ ＴＡＰＰＡＨＧＶＴＳ ＡＰＤＴＲＰＡＰＧＳ
ＴＡＰＰＡＨＧＶＴＳ ＡＰＤＴＲＰＡＰＧＳ ＴＡＰＰＡＨＧＶＴＳ ＡＰＤＴＲＰＡＰ
ＧＳ ＴＡＰＰＡＨＧＶＴＳ ＡＰＤＴＲＰＡＰＧＳ ＴＡＰＰＡＨＧＶＴＳ ＡＰＤＴＲ
ＰＡＰＧＳ ＴＡＰＰＡＨＧＶＴＳ ＡＰＤＴＲＰＡＰＧＳ ＴＡＰＰＡＨＧＶＴＳ ＡＰ
ＤＴＲＰＡＰＧＳ ＴＡＰＰＡＨＧＶＴＳ ＡＰＤＴＲＰＡＰＧＳ ＴＡＰＰＡＨＧＶＴＳ
ＡＰＤＴＲＰＡＰＧＳ ＴＡＰＰＡＨＧＶＴＳ ＡＰＤＴＲＰＡＰＧＳ ＴＡＰＰＡＨＧＶ
ＴＳ ＡＰＤＮＲＰＡＬＧＳ ＴＡＰＰＶＨＮＶＴＳ ＡＳＧＳＡＳＧＳＡＳ ＴＬＶＨＮ
ＧＴＳＡＲ ＡＴＴＴＰＡＳＫＳＴ ＰＦＳＩＰＳＨＨＳＤ ＴＰＴＴＬＡＳＨＳＴ ＫＴ
ＤＡＳＳＴＨＨＳ ＳＶＰＰＬＴＳＳＮＨ ＳＴＳＰＱＬＳＴＧＶ ＳＦＦＦＬＳＦＨＩＳ
ＮＬＱＦＮＳＳＬＥＤ ＰＳＴＤＹＹＱＥＬＱ ＲＤＩＳＥＭＦＬＱＩ ＹＫＱＧＧＦＬＧ
ＬＳ ＮＩＫＦＲＰＧＳＶＶ ＶＱＬＴＬＡＦＲＥＧ ＴＩＮＶＨＤＶＥＴＱ ＦＮＱＹＫ
ＴＥＡＡＳ ＲＹＮＬＴＩＳＤＶＳ ＶＳＤＶＰＦＦＰＦＳＡ ＱＳＧＡＧＶＰＧＷＧ ＩＡ
ＬＬＶＬＶＣＶＬ ＶＡＬＡＩＶＹＬＩＡ ＬＡＶＣＱＣＲＲＫＮ ＹＧＱＬＤＩＦＰＡＲ
ＤＴＹＨＰＭＳＥＹＰ ＴＹＨＴＨＧＲＹＶＰ ＰＳＳＴＤＲＳＰＹＥ ＫＶＳＡＧＮＧＧ
ＳＳ ＬＳＹＴＮＰＡＶＡＡ ＡＳＡＮＬ（配列番号１）は、完全長ＭＵＣ１受容体（ムチン１前駆物質、ジェンバンク受入番号１５９４１）を表す。

【０３７１】

ＭＴＰＧＴＱＳＰＦＦＬＬＬＬＬＴＶＬＴ（配列番号２）
ＭＴＰＧＴＱＳＰＦＦＬＬＬＬＬＴＶＬＴ ＶＶＴＡ（配列番号３）
ＭＴＰＧＴＱＳＰＦＦＬＬＬＬＬＴＶＬＴ ＶＶＴＧ（配列番号４）

配列番号２，３および４は、ＭＵＣ１受容体と短縮型アイソフォームを細胞膜表面に向けるためのＮ末端ＭＵＣ－１シグナル伝達配列である。配列番号２，３および４におけるバリアントにより示されるように、最大で３個のアミノ酸残基がＣ末端で欠失し得る。

【０３７２】

ＧＴＩＮＶＨＤＶＥＴＱＦＮＱＹＫＴＥＡＡＳＲＹＮＬＴＩＳＤＶＳＶＳＤＶＰＦＰＦＳ
ＡＱＳＧＡＧＶＰＧＷＧＩＡＬＬＶＬＶＣＶＬＶＡＬＡＩＶＹＬＩＡＬＡＶＣＱＣＲＲＫ

ＮＹＧＱＬＤＩＦＰＡＲＤＴＹＨＰＭＳＥＹＰＴＹＨＴＨＧＲＹＶＰＰＳＳＴＤＲＳＰＹＥＫＶＳＡＧＮＧＧＳＳＬＳＹＴＮＰＡＶＡＡＡＳＡＮＬ（配列番号５）は、そのＮ末端に天然ＰＳＭＧＦＲを有する短縮型ＭＵＣ１受容体アイソフォームを表し、完全長ＭＵＣ１受容体の膜貫通および細胞質側配列を含む。

【０３７３】

ＧＴＩＮＶＨＤＶＥＴＱＦＮＱＹＫＴＥＡＡＳＲＹＮＬＴＩＳＤＶＳＶＳＤＶＰＦＰＦＳＡＱＳＧＡ（配列番号６）は、ＭＵＣ１受容体の天然１次配列の細胞外ドメイン（ｎａｔ－ＰＳＭＧＦＲ－「ＰＳＭＧＦＲ」の例）を表す。

【０３７４】

ＴＩＮＶＨＤＶＥＴＱＦＮＱＹＫＴＥＡＡＳＲＹＮＬＴＩＳＤＶＳＶＳＤＶＰＦＰＦＳＡＱＳＧＡ（配列番号７）は、配列番号６のＮ末端に単一アミノ酸欠失を有する、ＭＵＣ１成長因子受容体の天然一次配列の細胞外ドメイン（ｎａｔ－ＰＳＭＧＦＲ－「ＰＳＭＧＦＲ」の例）を表す。

【０３７５】

ＧＴＩＮＶＨＤＶＥＴＱＦＮＱＹＫＴＥＡＡＳＰＹＮＬＴＩＳＤＶＳＶＳＤＶＰＦＰＦＳＡＱＳＧＡ（配列番号８）は、高められた安定性を有するＭＵＣ１成長因子受容体の天然一次配列の「ＳＰＹ」機能性バリアントの細胞外ドメイン（ｖａｒ－ＰＳＭＧＦＲ－「ＰＳＭＧＦＲ」の例）を表す。

【０３７６】

ＴＩＮＶＨＤＶＥＴＱＦＮＱＹＫＴＥＡＡＳＰＹＮＬＴＩＳＤＶＳＶＳＤＶＰＦＰＦＳＡＱＳＧＡ（配列番号９）は、配列番号８のＣ末端に単一のアミノ酸欠失を有する、高められた安定性有するＭＵＣ１成長因子受容体の「ＳＰＹ」機能的バリアントの細胞外ドメイン（ｖａｒ－ＰＳＭＧＦＲ－「ＰＳＭＧＦＲ」の例）を表す。

【０３７７】

ｔｇｔｃａｇｔｇｃｃｇｃｃｇａａａｇａａｃｔａｃｇｇｇｃａｇｃｔｇｇａｃａｔｃｔ
ｔｔｃｃａｇｃｃｃｇｇｇａｔａｃｃｔａｃｃａｔｃｃｔａｔｇａｇｃｇａｇｔａｃｃｃ
ｃａｃｃｔａｃｃａｃａｃｃｃａｔｇｇｇｃｇｃｔａｔｇｔｇｃｃｃｃｃｔａｇｃａｇｔ
ａｃｃｇａｔｃｇｔａｇｃｃｃｃｔａｔｇａｇａａｇｇｔｔｔｃｔｇｃａｇｇｔａａｃｇ
ｇｔｇｇｃａｇｃａｇｃｃｔｃｔｃｔｔａｃａｃａａａｃｃｃａｇｃａｇｔｇｇｃａｇｃ
ｃｇｃｔｔｃｔｇｃｃａａｃｔｔｇ（配列番号１０）は、ＭＵＣ１細胞質ドメインヌクレオチド配列を表す。

【０３７８】

ＣＱＣＲＲＫＮＹＧＱＬＤＩＦＰＡＲＤＴＹＨＰＭＳＥＹＰＴＹＨＴＨＧＲＹＶＰＰＳＳＴＤＲＳＰＹＥＫＶＳＡＧＮＧＧＳＳＬＳＹＴＮＰＡＶＡＡＡＳＡＮＬ（配列番号１１）は、ＭＵＣ１細胞質ドメインアミノ酸配列を表す。

【０３７９】

ｇａｇａｔｃｃｔｇａｇａｃａａｔｇａａｔｃａｔａｇｔｇａａａｇａｔｔｃｇｔｔｔｔ
ｃａｔｔｇｃａｇａｇｔｇｇｔａｔｇａｔｃｃａａａｔｇｃｔｔｃａｃｔｔｃｔｔｃｇａ
ｃｇｔｔａｔｇａｇｃｔｔｔｔａｔｔｔｔａｃｃｃａｇｇｇｇａｔｇｇａｔｃｔｇｔｔｇ
ａａａｔｇｃａｔｇａｔｇｔａａａｇａａｔｃａｔｃｇｃａｃｃｔｔｔｔｔｔａａａｇｃｇ
ｇａｃｃａａａｔａｔｇａｔａａｃｃｔｇｃａｃｔｔｇｇａａｇａｔｔｔａｔｔｔａｔａ
ｇｇｃａａｃａａａｇｔｇａａｔｇｔｃｔｔｔｔｃｔｃｇａｃａａｃｔｇｇｔａｔｔａａ
ｔｔｇａｃｔａｔｇｇｇｇａｔｃａａｔａｔａｃａｇｃｔｃｇｃｃａｇｃｔｇｇｇｃａｇ
ｔａｇｇａａａｇａａａａａａｃｇｃｔａｇｃｃｃｔａａｔｔａａａｃｃａｇａｔｇｃａ
ａｔａｔｃａａａｇｇｃｔｇｇａｇａａａｔａａｔｔｇａａａｔａａｔａａａｃａａａｇ
ｃｔｇｇａｔｔｔａｃｔａｔａａｃｃａａａｃｔｃａａａａｔｇａｔｇａｔｇｃｔｔｔｃ
ａａｇｇａａａｇａａｇｃａｔｔｇｇａｔｔｔｔｃａｔｇｔａｇａｔｃａｃｃａｇｔｃａ
ａｇａｃｃｃｔｔｔｔｔｃａａｔｇａｇｃｔｇａｔｃｃａｇｔｔｔａｔｔａｃａａｃｔｇ
ｇｔｃｃｔａｔｔａｔｔｇｃｃａｔｇｇａｇａｔｔｔｔａａｇａｇａｔｇａｔｇｃｔａｔ
ａｔｇｔｇａａｔｇｇａａａａｇａｃｔｇｃｔｇｇｇａｃｃｔｇｃａａａｃｔｃｔｇｇａ

ｇｔｇｇｃａｃｇｃａｃａｇａｔｇｃｔｔｃｔｇａａａｇｃａｔｔａｇａｇｃｃｃｔｃｔ
ｔｔｇｇａａｃａｇａｔｇｇｃａｔａａｇａａａｔｇｃａｇｃｇｃａｔｇｇｃｃｃｔｇａ
ｔｔｃｔｔｔｔｇｃｔｔｃｔｇｃｇｇｃｃａｇａｇａａａｔｇｇａｇｔｔｇｔｔｔｔｔｔ
ｃｃｔｔｃａａｇｔｇｇａｇｇｔｔｇｔｇｇｇｃｃｇｇｃａａａｃａｃｔｇｃｔａａａｔ
ｔｔａｃｔａａｔｔｇｔａｃｃｔｇｔｔｇｃａｔｔｇｔｔａａａｃｃｃｃａｔｇｃｔｇｔ
ｃａｇｔｇａａｇｇｔａｔｇｔｔｇａａｔａｃａｃｔａｔａｔｔｃａｇｔａｃａｔｔｔｔ
ｇｔｔａａｔａｇｇａｇａｇｃａａｔｇｔｔｔａｔｔｔｔｃｔｔｇａｔｇｔａｃｔｔｔａ
ｔｇｔａｔａｇａａａａｔａａ（配列番号１２）は、ＮＭＥ７ヌクレオチド配列（ＮＭＥ
７：ジェンバンク受入番号ＡＢ２０９０４９）を表す。

【０３８０】

ＤＰＥＴＭＮＨＳＥＲＦＶＦＩＡＥＷＹＤＰＮＡＳＬＬＲＲＹＥＬＬＦＹＰＧＤＧＳＶＥ
ＭＨＤＶＫＮＨＲＴＦＬＫＲＴＫＹＤＮＬＨＬＥＤＬＦＩＧＮＫＶＮＶＦＳＲＱＬＶＬＩ
ＤＹＧＤＱＹＴＡＲＱＬＧＳＲＫＥＫＴＬＡＬＩＫＰＤＡＩＳＫＡＧＥＩＩＥＩＩＮＫＡ
ＧＦＴＩＴＫＬＫＭＭＭＬＳＲＫＥＡＬＤＦＨＶＤＨＱＳＲＰＦＦＮＥＬＩＱＦＩＴＴＧ
ＰＩＩＡＭＥＩＬＲＤＤＡＩＣＥＷＫＲＬＬＧＰＡＮＳＧＶＡＲＴＤＡＳＥＳＩＲＡＬＦ
ＧＴＤＧＩＲＮＡＡＨＧＰＤＳＦＡＳＡＡＲＥＭＥＬＦＦＰＳＳＧＧＣＧＰＡＮＴＡＫＦ
ＴＮＣＴＣＣＩＶＫＰＨＡＶＳＥＧＭＬＮＴＬＹＳＶＨＦＶＮＲＲＡＭＦＩＦＬＭＹＦＭ
ＹＲＫ（配列番号１３）は、ＮＭＥ７アミノ酸配列（ＮＭＥ７：ジェンバンク受入番号Ａ
Ｂ２０９０４９）を表す。

【０３８１】

ａｔｇｇｔｇｃｔａｃｔｇｔｃｔａｃｔｔｔａｇｇｇａｔｃｇｔｃｔｔｔｃａａｇｇｃｇ
ａｇｇｇｇｃｃｔｃｃｔａｔｃｔｃａａｇｃｔｇｔｇａｔａｃａｇｇａａｃｃａｔｇｇｃ
ｃａａｃｔｇｔｇａｇｃｇｔａｃｃｔｔｃａｔｔｇｃｇａｔｃａａａｃｃａｇａｔｇｇｇ
ｇｔｃｃａｇｃｇｇｇｇｔｃｔｔｇｔｇｇｇａｇａｇａｔｔａｔｃａａｇｃｇｔｔｔｔｇ
ａｇｃａｇａａａｇｇａｔｔｃｃｇｃｃｔｔｇｔｔｇｇｔｃｔｇａａａｔｔｃａｔｇｃａ
ａｇｃｔｔｃｃｇａａｇａｔｃｔｔｃｔｃａａｇｇａａｃａｃｔａｃｇｔｔｇａｃｃｔｇ
ａａｇｇａｃｃｇｔｃｃａｔｔｃｔｔｔｇｃｃｇｇｃｃｔｇｇｔｇａａａｔａｃａｔｇｃ
ａｃｔｃａｇｇｇｃｃｇｇｔａｇｔｔｇｃｃａｔｇｇｔｃｔｇｇｇａｇｇｇｇｃｔｇａａ
ｔｇｔｇｇｔｇａａｇａｃｇｇｇｃｃｇａｇｔｃａｔｇｃｔｃｇｇｇｇａｇａｃｃａａｃ
ｃｃｔｇｃａｇａｃｔｃｃａａｇｃｃｔｇｇｇａｃｃａｔｃｃｇｔｇｇａｇａｃｔｔｃｔ
ｇｃａｔａｃａａｇｔｔｇｇｃａｇｇａａｃａｔｔａｔａｃａｔｇｇｃａｇｔｇａｔｔｃ
ｔｇｔｇｇａｇａｇｔｇｃａｇａｇａａｇｇａｇａｔｃｇｇｃｔｔｇｔｇｇｔｔｔｃａｃ
ｃｃｔｇａｇｇａａｃｔｇｇｔａｇａｔｔａｃａｃｇａｇｃｔｇｔｇｃｔｃａｇａａｃｔ
ｇｇａｔｃｔａｔｇａａｔｇａ（配列番号１４）は、ＮＭ２３－Ｈ１ヌクレオチド配列（
ＮＭ２３－Ｈ１：ジェンバンク受入番号ＡＦ４８７３３９）を表す。

【０３８２】

ＭＶＬＬＳＴＬＧＩＶＦＱＧＥＧＰＰＩＳＳＣＤＴＧＴＭＡＮＣＥＲＴＦＩＡＩＫＰＤＧ
ＶＱＲＧＬＶＧＥＩＩＫＲＦＥＱＫＧＦＲＬＶＧＬＫＦＭＱＡＳＥＤＬＬＫＥＨＹＶＤＬ
ＫＤＲＰＦＦＡＧＬＶＫＹＭＨＳＧＰＶＶＡＭＶＷＥＧＬＮＶＶＫＴＧＲＶＭＬＧＥＴＮ
ＰＡＤＳＫＰＧＴＩＲＧＤＦＣＩＱＶＧＲＮＩＩＨＧＳＤＳＶＥＳＡＥＫＥＩＧＬＷＦＨ
ＰＥＥＬＶＤＹＴＳＣＡＱＮＷＩＹＥ（配列番号１５）ＮＭ２３－Ｈ１は、アミノ酸配列
（ＮＭ２３－Ｈ１：ジェンバンク受入番号ＡＦ４８７３３９）を表す。

【０３８３】

ａｔｇｇｔｇｃｔａｃｔｇｔｃｔａｃｔｔｔａｇｇｇａｔｃｇｔｃｔｔｔｃａａｇｇｃｇ
ａｇｇｇｇｃｃｔｃｃｔａｔｃｔｃａａｇｃｔｇｔｇａｔａｃａｇｇａａｃｃａｔｇｇｃ
ｃａａｃｔｇｔｇａｇｃｇｔａｃｃｔｔｃａｔｔｇｃｇａｔｃａａａｃｃａｇａｔｇｇｇ
ｇｔｃｃａｇｃｇｇｇｇｔｃｔｔｇｔｇｇｇａｇａｇａｔｔａｔｃａａｇｃｇｔｔｔｔｇ
ａｇｃａｇａａａｇｇａｔｔｃｃｇｃｃｔｔｇｔｔｇｇｔｃｔｇａａａｔｔｃａｔｇｃａ
ａｇｃｔｔｃｃｇａａｇａｔｃｔｔｃｔｃａａｇｇａａｃａｃｔａｃｇｔｔｇａｃｃｔｇ
ａａｇｇａｃｃｇｔｃｃａｔｔｃｔｔｔｇｃｃｇｇｃｃｔｇｇｔｇａａａｔａｃａｔｇｃ

ａｃｔｃａｇｇｇｃｃｇｇｔａｇｔｔｇｃｃａｔｇｇｔｃｔｇｇｇａｇｇｇｇｃｔｇａａ
ｔｇｔｇｇｔｇａａｇａｃｇｇｇｃｃｇａｇｔｃａｔｇｃｔｃｇｇｇｇａｇａｃｃａａｃ
ｃｃｔｇｃａｇａｃｔｃｃａａｇｃｃｔｇｇｇａｃｃａｔｃｃｇｔｇｇａｇａｃｔｔｃｔ
ｇｃａｔａｃａａｇｔｔｇｇｃａｇｇａａｃａｔｔａｔａｃａｔｇｇｃｇｇｔｇａｔｔｃ
ｔｇｔｇｇａｇａｇｔｇｃａｇａｇａａｇｇａｇａｔｃｇｇｃｔｔｇｔｇｇｔｔｔｃａｃ
ｃｃｔｇａｇｇａａｃｔｇｇｔａｇａｔｔａｃａｃｇａｇｃｔｇｔｇｃｔｃａｇａａｃｔ
ｇｇａｔｃｔａｔｇａａｔｇａ（配列番号１６）は、ＮＭ２３－Ｈ１　Ｓ１２０Ｇ変異体
ヌクレオチド配列（ＮＭ２３－Ｈ１：ジェンバンク受入番号ＡＦ４８７３３９）を表す。

【０３８４】

ＭＶＬＬＳＴＬＧＩＶＦＱＧＥＧＰＰＩＳＳＣＤＴＧＴＭＡＮＣＥＲＴＦＩＡＩＫＰＤＧ
ＶＱＲＧＬＶＧＥＩＩＫＲＦＥＱＫＧＦＲＬＶＧＬＫＦＭＱＡＳＥＤＬＬＫＥＨＹＶＤＬ
ＫＤＲＰＦＦＡＧＬＶＫＹＭＨＳＧＰＶＶＡＭＶＷＥＧＬＮＶＶＫＴＧＲＶＭＬＧＥＴＮ
ＰＡＤＳＫＰＧＴＩＲＧＤＦＣＩＱＶＧＲＮＩＩＨＧＧＤＳＶＥＳＡＥＫＥＩＧＬＷＦＨ
ＰＥＥＬＶＤＹＴＳＣＡＱＮＷＩＹＥ（配列番号１７）は、ＮＭ２３－Ｈ１　Ｓ１２０Ｇ
変異体アミノ酸配列（ＮＭ２３－Ｈ１：ジェンバンク受入番号ＡＦ４８７３３９）を表す。

【０３８５】

ａｔｇｇｃｃａａｃｃｔｇｇａｇｃｇｃａｃｃｔｔｃａｔｃｇｃｃａｔｃａａｇｃｃｇｇ
ａｃｇｇｃｇｔｇｃａｇｃｇｃｇｇｃｃｔｇｇｔｇｇｇｃｇａｇａｔｃａｔｃａａｇｃｇ
ｃｔｔｃｇａｇｃａｇａａｇｇｇａｔｔｃｃｇｃｃｔｃｇｔｇｇｃｃａｔｇａａｇｔｔｃ
ｃｔｃｃｇｇｇｃｃｔｃｔｇａａｇａａｃａｃｃｔｇａａｇｃａｇｃａｃｔａｃａｔｔｇ
ａｃｃｔｇａａａｇａｃｃｇａｃｃａｔｔｃｔｔｃｃｃｔｇｇｇｃｔｇｇｔｇａａｇｔａ
ｃａｔｇａａｃｔｃａｇｇｇｃｃｇｇｔｔｇｔｇｇｃｃａｔｇｇｔｃｔｇｇｇａｇｇｇｇ
ｃｔｇａａｃｇｔｇｇｔｇａａｇａｃａｇｇｃｃｇａｇｔｇａｔｇｃｔｔｇｇｇｇａｇａ
ｃｃａａｔｃｃａｇｃａｇａｔｔｃａａａｇｃｃａｇｇｃａｃｃａｔｔｃｇｔｇｇｇｇａ
ｃｔｔｃｔｇｃａｔｔｃａｇｇｔｔｇｇｃａｇｇａａｃａｔｃａｔｔｃａｔｇｇｃａｇｔ
ｇａｔｔｃａｇｔａａａａａｇｔｇｃｔｇａａａａａｇａａａｔｃａｇｃｃｔａｔｇｇｔ
ｔｔａａｇｃｃｔｇａａｇａａｃｔｇｇｔｔｇａｃｔａｃａａｇｔｃｔｔｇｔｇｃｔｃａ
ｔｇａｃｔｇｇｇｔｃｔａｔｇａａｔａａ（配列番号１８）は、ＮＭ２３－Ｈ２ヌクレオ
チド配列（ＮＭ２３－Ｈ２：ジェンバンク受入番号ＡＫ３１３４４８）を表す。

【０３８６】

ＭＡＮＬＥＲＴＦＩＡＩＫＰＤＧＶＱＲＧＬＶＧＥＩＩＫＲＦＥＱＫＧＦＲＬＶＡＭＫＦ
ＬＲＡＳＥＥＨＬＫＱＨＹＩＤＬＫＤＲＰＦＦＰＧＬＶＫＹＭＮＳＧＰＶＶＡＭＶＷＥＧ
ＬＮＶＶＫＴＧＲＶＭＬＧＥＴＮＰＡＤＳＫＰＧＴＩＲＧＤＦＣＩＱＶＧＲＮＩＩＨＧＳ
ＤＳＶＫＳＡＥＫＥＩＳＬＷＦＫＰＥＥＬＶＤＹＫＳＣＡＨＤＷＶＹＥ（配列番号１９）
ＮＭ２３－Ｈ２アミノ酸配列（ＮＭ２３－Ｈ２：ジェンバンク受入番号ＡＫ３１３４４８
）を表す。

【０３８７】

大腸菌による発現に最適化されたヒトＮＭ２３－Ｈ７－２配列：
（ＤＮＡ）

ａｔｇｃａｔｇａｃｇｔｔａａａａａｔｃａｃｃｇｔａｃｃｔｔｔｃｔｇａａａｃｇｃａ
ｃｇａａａｔａｔｇａｔａａｔｃｔｇｃａｔｃｔｇｇａａｇａｃｃｔｇｔｔｔａｔｔｇｇ
ｃａａｃａａａｇｔｃａａｔｇｔｇｔｔｃｔｃｔｃｇｔｃａｇｃｔｇｇｔｇｃｔｇａｔｃ
ｇａｔｔａｔｇｇｃｇａｃｃａｇｔａｃａｃｃｇｃｇｃｇｔｃａａｃｔｇｇｇｔａｇｔｃ
ｇｃａａａｇａａａａａａｃｇｃｔｇｇｃｃｃｔｇａｔｔａａａｃｃｇｇａｔｇｃａａｔ
ｃｔｃｃａａａｇｃｔｇｇｃｇａａａｔｔａｔｃｇａａａｔｔａｔｃａａｃａａａｇｃｇ
ｇｇｔｔｔｃａｃｃａｔｃａｃｇａａａｃｔｇａａａａｔｇａｔｇａｔｇｃｔｇａｇｃｃ
ｇｔａａａｇａａｇｃｃｃｔｇｇａｔｔｔｔｃａｔｇｔｃｇａｃｃａｃｃａｇｔｃｔｃｇ
ｃｃｃｇｔｔｔｔｔｃａａｔｇａａｃｔｇａｔｔｃａａｔｔｃａｔｃａｃｃａｃｇｇｇｔ
ｃｃｇａｔｔａｔｃｇｃａａｔｇｇａａａｔｔｃｔｇｃｇｔｇａｔｇａｃｇｃｔａｔｃｔ
ｇｃｇａａｔｇｇａａａｃｇｃｃｔｇｃｔｇｇｇｃｃｃｇｇｃａａａｃｔｃａｇｇｔｇｔ

tgcgcgtaccgatgccagtgaatccattcgcgctctgttt
ggcaccgatggtatccgtaatgcagcacatggtccggact
cattcgcatcggcagctcgtgaaatggaactgttttccc
gagctctggcggttgcggtccggcaaacaccgccaaattt
accaattgtacgtgctgtattgtcaaaccgcacgcagtgt
cagaaggcctgctgggtaaaattctgatggcaatccgtga
tgctggctttgaaatctcggccatgcagatgttcaacatg
gaccgcgttaacgtcgaagaattctacgaagtttacaaag
gcgtggttaccgaatatcacgatatggttacggaaatgta
ctccggtccgtgcgtcgcgatggaaattcagcaaaacaat
gccaccaaaacgttttcgtgaattctgtggtccggcagatc
cggaaatcgcacgtcatctgcgtccgggtaccctgcgcgc
aatttttggtaaaacgaaaatccagaacgctgtgcactgt
accgatctgccggaagacggtctgctggaagttcaataact
ttttcaaaattctggataattga（配列番号２０）

（アミノ酸）

MHDVKNHRTFLKRTKYDNLHLEDLFIGNKVNVFSRQLVLI
DYGDQYTARQLGSRKEKTLALIKPDAISKAGEIIEIINKA
GFTITKLKMMMLSRKEALDFHVDHQSRPFFNELIQFITTG
PIIAMEILRDDAICEWKRLLGPANSGVARTDASESIRALF
GTDGIRNAAHGPDSFASAAREMELFFPSSGGCGPANTAKF
TNCTCCIVKPHAVSEGLLGKILMAIRDAGFEISAMQMFNM
DRVNVEEFYEVYKGVVTEYHDMVTEMYSGPCVAMEIQQNN
ATKTFREFCGPADPEIARHLRPGTLRAIFGKTKIQNAVHC
TDLPEDGLLEVQYFFKILDN（配列番号２１）

【０３８８】

ヒトＮＭＥ７－Ａ：

（ＤＮＡ）

atggaaaaaacgctagccctaattaaaccagatgcaatat
caaaggctggagaaataattgaaataataaacaaagctgg
atttactataaccaaactcaaaatgatgatgctttcaagg
aaagaagcattggattttcatgtagatcaccagtcaagac
cctttttcaatgagctgatccagtttattacaactggtcc
tattattgccatggagatttttaagagatgatgctatatgt
gaatggaaaagactgctgggacctgcaaactctggagtgg
cacgcacagatgcttctgaaagcattagagccctctttgg
aacagatggcataagaaatgcagcgcatggccctgattct
ttgcttctgcggccagagaaatggagttgtttttttga（
配列番号２２）

（アミノ酸）

MEKTLALIKPDAISKAGEIIEIINKAGFTITKLKMMMLSR
KEALDFHVDHQSRPFFNELIQFITTGPIIAMEILRDDAIC
EWKRLLGPANSGVARTDASESIRALFGTDGIRNAAHGPDS
FASAAREMELFF（配列番号２３）

【０３８９】

ヒトＮＭＥ７－Ａ１：

（ＤＮＡ）

atggaaaaaacgctagccctaattaaaccagatgcaatat
caaaggctggagaaataattgaaataataaacaaagctgg
atttactataaccaaactcaaaatgatgatgctttcaagg

aaagaagcattggattttcatgtagatcaccagtcaagac
cctttttcaatgagctgatccagtttattacaactggtcc
tattattgccatggagatttttaagagatgatgctatatgt
gaatggaaaagactgctgggacctgcaaactctggagtgg
cacgcacagatgcttctgaaagcattagagccctctttgg
aacagatggcataagaaatgcagcgcatggccctgattct
tttgcttctgcggccagagaaatggagttgtttttttcctt
caagtggaggttgtgggccggcaaacactgctaaatttac
ttga（配列番号２４）
（アミノ酸）
MEKTLALIKPDAISKAGEIIEIINKAGFTITKLKMMMLSR
KEALDFHVDHQSRPFFNELIQFITTGPIIAMEILRDDAIC
EWKRLLGPANSGVARTDASESIRALFGTDGIRNAAHGPDS
FASAAREMELFFPSSGGCGPANTAKFT（配列番号２５）
【０３９０】
ヒトＮＭＥ７－Ａ２：
（ＤＮＡ）
atgaatcatagtgaaagattcgttttcattgcagagtggt
atgatccaaatgcttcacttcttcgacgttatgagctttt
attttacccaggggatggatctgttgaaatgcatgatgta
aagaatcatcgcacctttttaaagcggaccaaatatgata
acctgcacttggaagatttatttataggcaacaaagtgaa
tgtcttttctcgacaactggtattaattgactatggggat
caatatacagctcgccagctgggcagtaggaaagaaaaaa
cgctagccctaattaaaccagatgcaatatcaaaggctgg
agaaataattgaaataataaacaaagctggatttactata
accaaaactcaaaatgatgatgctttcaaggaaagaagcat
tggattttcatgtagatcaccagtcaagacccttttttcaa
tgagctgatccagtttattacaactggtcctattattgcc
atggagatttttaagagatgatgctatatgtgaatggaaaa
gactgctgggacctgcaaactctggagtggcacgcacaga
tgcttctgaaagcattagagccctctttggaacagatggc
ataagaaatgcagcgcatggccctgattcttttgcttctg
cggccagagaaatggagttgttttttttga（配列番号２６）
（アミノ酸）
MNHSERFVFIAEWYDPNASLLRRYELLFYPGDGSVEMHDV
KNHRTFLKRTKYDNLHLEDLFIGNKVNVFSRQLVLIDYGD
QYTARQLGSRKEKTLALIKPDAISKAGEIIEIINKAGFTI
TKLKMMMLSRKEALDFHVDHQSRPFFNELIQFITTGPIIA
MEILRDDAICEWKRLLGPANSGVARTDASESIRALFGTDG
IRNAAHGPDSFASAAREMELFF（配列番号２７）
【０３９１】
ヒトＮＭＥ７－Ａ３：
（ＤＮＡ）
atgaatcatagtgaaagattcgttttcattgcagagtggt
atgatccaaatgcttcacttcttcgacgttatgagctttt
attttacccaggggatggatctgttgaaatgcatgatgta
aagaatcatcgcacctttttaaagcggaccaaatatgata
acctgcacttggaagatttatttataggcaacaaagtgaa
tgtcttttctcgacaactggtattaattgactatggggat

ｃａａｔａｔａｃａｇｃｔｃｇｃｃａｇｃｔｇｇｇｃａｇｔａｇｇａａａｇａａａａａａ
ｃｇｃｔａｇｃｃｃｔａａｔｔａａａｃｃａｇａｔｇｃａａｔａｔｃａａａｇｇｃｔｇｇ
ａｇａａａｔａａｔｔｇａａａｔａａｔａａａｃａａａｇｃｔｇｇａｔｔｔａｃｔａｔａ
ａｃｃａａａｃｔｃａａａａｔｇａｔｇａｔｇｃｔｔｔｃａａｇｇａａａｇａａｇｃａｔ
ｔｇｇａｔｔｔｔｃａｔｇｔａｇａｔｃａｃｃａｇｔｃａａｇａｃｃｃｔｔｔｔｔｃａａ
ｔｇａｇｃｔｇａｔｃｃａｇｔｔｔａｔｔａｃａａｃｔｇｇｔｃｃｔａｔｔａｔｔｇｃｃ
ａｔｇｇａｇａｔｔｔｔａａｇａｇａｔｇａｔｇｃｔａｔａｔｇｔｇａａｔｇｇａａａａ
ｇａｃｔｇｃｔｇｇｇａｃｃｔｇｃａａａｃｔｃｔｇｇａｇｔｇｇｃａｃｇｃａｃａｇａ
ｔｇｃｔｔｃｔｇａａａｇｃａｔｔａｇａｇｃｃｃｔｃｔｔｔｇｇａａｃａｇａｔｇｇｃ
ａｔａａｇａａａｔｇｃａｇｃｇｃａｔｇｇｃｃｃｔｇａｔｔｃｔｔｔｔｇｃｔｔｃｔｇ
ｃｇｇｃｃａｇａｇａａａｔｇｇａｇｔｔｇｔｔｔｔｔｔｃｃｔｔｃａａｇｔｇｇａｇｇ
ｔｔｇｔｇｇｇｃｃｇｇｃａａａｃａｃｔｇｃｔａａａｔｔｔａｃｔｔｇａ（配列番号２
８）

（アミノ酸）

ＭＮＨＳＥＲＦＶＦＩＡＥＷＹＤＰＮＡＳＬＬＲＲＹＥＬＬＦＹＰＧＤＧＳＶＥＭＨＤＶ
ＫＮＨＲＴＦＬＫＲＴＫＹＤＮＬＨＬＥＤＬＦＩＧＮＫＶＮＶＦＳＲＱＬＶＬＩＤＹＧＤ
ＱＹＴＡＲＱＬＧＳＲＫＥＫＴＬＡＬＩＫＰＤＡＩＳＫＡＧＥＩＩＥＩＩＮＫＡＧＦＴＩ
ＴＫＬＫＭＭＭＬＳＲＫＥＡＬＤＦＨＶＤＨＱＳＲＰＦＦＮＥＬＩＱＦＩＴＴＧＰＩＩＡ
ＭＥＩＬＲＤＤＡＩＣＥＷＫＲＬＬＧＰＡＮＳＧＶＡＲＴＤＡＳＥＳＩＲＡＬＦＧＴＤＧ
ＩＲＮＡＡＨＧＰＤＳＦＡＳＡＡＲＥＭＥＬＦＦＰＳＳＧＧＣＧＰＡＮＴＡＫＦＴ（配列
番号２９）

【０３９２】

ヒトＮＭＥ７－Ｂ：

（ＤＮＡ）

ａｔｇａａｔｔｇｔａｃｃｔｇｔｔｇｃａｔｔｇｔｔａａａｃｃｃｃａｔｇｃｔｇｔｃａ
ｇｔｇａａｇｇａｃｔｇｔｔｇｇｇａａａｇａｔｃｃｔｇａｔｇｇｃｔａｔｃｃｇａｇａ
ｔｇｃａｇｇｔｔｔｔｇａａａｔｃｔｃａｇｃｔａｔｇｃａｇａｔｇｔｔｃａａｔａｔｇ
ｇａｔｃｇｇｇｔｔａａｔｇｔｔｇａｇｇａａｔｔｃｔａｔｇａａｇｔｔｔａｔａａａｇ
ｇａｇｔａｇｔｇａｃｃｇａａｔａｔｃａｔｇａｃａｔｇｇｔｇａｃａｇａａａｔｇｔａ
ｔｔｃｔｇｇｃｃｃｔｔｇｔｇｔａｇｃａａｔｇｇａｇａｔｔｃａａｃａｇａａｔａａｔ
ｇｃｔａｃａａａｇａｃａｔｔｔｃｇａｇａａｔｔｔｔｇｔｇｇａｃｃｔｇｃｔｇａｔｃ
ｃｔｇａａａｔｔｇｃｃｃｇｇｃａｔｔｔａｃｇｃｃｃｔｇｇａａｃｔｃｔｃａｇａｇｃ
ａａｔｃｔｔｔｇｇｔａａａａｃｔａａｇａｔｃｃａｇａａｔｇｃｔｇｔｔｃａｃｔｇｔ
ａｃｔｇａｔｃｔｇｃｃａｇａｇｇａｔｇｇｃｃｔａｔｔａｇａｇｇｔｔｃａａｔａｃｔ
ｔｃｔｔｃｔｇａ（配列番号３０）

（アミノ酸）

ＭＮＣＴＣＣＩＶＫＰＨＡＶＳＥＧＬＬＧＫＩＬＭＡＩＲＤＡＧＦＥＩＳＡＭＱＭＦＮＭ
ＤＲＶＮＶＥＥＦＹＥＶＹＫＧＶＶＴＥＹＨＤＭＶＴＥＭＹＳＧＰＣＶＡＭＥＩＱＱＮＮ
ＡＴＫＴＦＲＥＦＣＧＰＡＤＰＥＩＡＲＨＬＲＰＧＴＬＲＡＩＦＧＫＴＫＩＱＮＡＶＨＣ
ＴＤＬＰＥＤＧＬＬＥＶＱＹＦＦ（配列番号３１）

【０３９３】

ヒトＮＭＥ７－Ｂ１：

（ＤＮＡ）

ａｔｇａａｔｔｇｔａｃｃｔｇｔｔｇｃａｔｔｇｔｔａａａｃｃｃｃａｔｇｃｔｇｔｃａ
ｇｔｇａａｇｇａｃｔｇｔｔｇｇｇａａａｇａｔｃｃｔｇａｔｇｇｃｔａｔｃｃｇａｇａ
ｔｇｃａｇｇｔｔｔｔｇａａａｔｃｔｃａｇｃｔａｔｇｃａｇａｔｇｔｔｃａａｔａｔｇ
ｇａｔｃｇｇｇｔｔａａｔｇｔｔｇａｇｇａａｔｔｃｔａｔｇａａｇｔｔｔａｔａａａｇ
ｇａｇｔａｇｔｇａｃｃｇａａｔａｔｃａｔｇａｃａｔｇｇｔｇａｃａｇａａａｔｇｔａ
ｔｔｃｔｇｇｃｃｃｔｔｇｔｇｔａｇｃａａｔｇｇａｇａｔｔｃａａｃａｇａａｔａａｔ
ｇｃｔａｃａａａｇａｃａｔｔｔｃｇａｇａａｔｔｔｔｇｔｇｇａｃｃｔｇｃｔｇａｔｃ

ｃｔｇａａａｔｔｇｃｃｃｇｇｃａｔｔｔａｃｇｃｃｃｔｇｇａａｃｔｃｔｃａｇａｇｃ
ａａｔｃｔｔｔｇｇｔａａａａｃｔａａｇａｔｃｃａｇａａｔｇｃｔｇｔｔｃａｃｔｇｔ
ａｃｔｇａｔｃｔｇｃｃａｇａｇｇａｔｇｇｃｃｔａｔｔａｇａｇｇｔｔｃａａｔａｃｔ
ｔｃｔｔｃａａｇａｔｃｔｔｇｇａｔａａｔｔａｇｔｇａ（配列番号３２）
（アミノ酸）
ＭＮＣＴＣＣＩＶＫＰＨＡＶＳＥＧＬＬＧＫＩＬＭＡＩＲＤＡＧＦＥＩＳＡＭＱＭＦＮＭ
ＤＲＶＮＶＥＥＦＹＥＶＹＫＧＶＶＴＥＹＨＤＭＶＴＥＭＹＳＧＰＣＶＡＭＥＩＱＱＮＮ
ＡＴＫＴＦＲＥＦＣＧＰＡＤＰＥＩＡＲＨＬＲＰＧＴＬＲＡＩＦＧＫＴＫＩＱＮＡＶＨＣ
ＴＤＬＰＥＤＧＬＬＥＶＱＹＦＦＫＩＬＤＮ（配列番号３３）
【０３９４】
ヒトＮＭＥ７－Ｂ２：
（ＤＮＡ）
ａｔｇｃｃｔｔｃａａｇｔｇｇａｇｇｔｔｇｔｇｇｇｃｃｇｇｃａａａｃａｃｔｇｃｔａ
ａａｔｔｔａｃｔａａｔｔｇｔａｃｃｔｇｔｔｇｃａｔｔｇｔｔａａａｃｃｃｃａｔｇｃ
ｔｇｔｃａｇｔｇａａｇｇａｃｔｇｔｔｇｇｇａａａｇａｔｃｃｔｇａｔｇｇｃｔａｔｃ
ｃｇａｇａｔｇｃａｇｇｔｔｔｔｇａａａｔｃｔｃａｇｃｔａｔｇｃａｇａｔｇｔｔｃａ
ａｔａｔｇｇａｔｃｇｇｇｔｔａａｔｇｔｔｇａｇｇａａｔｔｃｔａｔｇａａｇｔｔｔａ
ｔａａａｇｇａｇｔａｇｔｇａｃｃｇａａｔａｔｃａｔｇａｃａｔｇｇｔｇａｃａｇａａ
ａｔｇｔａｔｔｃｔｇｇｃｃｃｔｔｇｔｇｔａｇｃａａｔｇｇａｇａｔｔｃａａｃａｇａ
ａｔａａｔｇｃｔａｃａａａｇａｃａｔｔｔｃｇａｇａａｔｔｔｔｇｔｇｇａｃｃｔｇｃ
ｔｇａｔｃｃｔｇａａａｔｔｇｃｃｃｇｇｃａｔｔｔａｃｇｃｃｃｔｇｇａａｃｔｃｔｃ
ａｇａｇｃａａｔｃｔｔｔｇｇｔａａａａｃｔａａｇａｔｃｃａｇａａｔｇｃｔｇｔｔｃ
ａｃｔｇｔａｃｔｇａｔｃｔｇｃｃａｇａｇｇａｔｇｇｃｃｔａｔｔａｇａｇｇｔｔｃａ
ａｔａｃｔｔｃｔｔｃｔｇａ（配列番号３４）
（アミノ酸）
ＭＰＳＳＧＧＣＧＰＡＮＴＡＫＦＴＮＣＴＣＣＩＶＫＰＨＡＶＳＥＧＬＬＧＫＩＬＭＡＩ
ＲＤＡＧＦＥＩＳＡＭＱＭＦＮＭＤＲＶＮＶＥＥＦＹＥＶＹＫＧＶＶＴＥＹＨＤＭＶＴＥ
ＭＹＳＧＰＣＶＡＭＥＩＱＱＮＮＡＴＫＴＦＲＥＦＣＧＰＡＤＰＥＩＡＲＨＬＲＰＧＴＬ
ＲＡＩＦＧＫＴＫＩＱＮＡＶＨＣＴＤＬＰＥＤＧＬＬＥＶＱＹＦＦ（配列番号３５）
【０３９５】
ヒトＮＭＥ７－Ｂ３：
（ＤＮＡ）
ａｔｇｃｃｔｔｃａａｇｔｇｇａｇｇｔｔｇｔｇｇｇｃｃｇｇｃａａａｃａｃｔｇｃｔａ
ａａｔｔｔａｃｔａａｔｔｇｔａｃｃｔｇｔｔｇｃａｔｔｇｔｔａａａｃｃｃｃａｔｇｃ
ｔｇｔｃａｇｔｇａａｇｇａｃｔｇｔｔｇｇｇａａａｇａｔｃｃｔｇａｔｇｇｃｔａｔｃ
ｃｇａｇａｔｇｃａｇｇｔｔｔｔｇａａａｔｃｔｃａｇｃｔａｔｇｃａｇａｔｇｔｔｃａ
ａｔａｔｇｇａｔｃｇｇｇｔｔａａｔｇｔｔｇａｇｇａａｔｔｃｔａｔｇａａｇｔｔｔａ
ｔａａａｇｇａｇｔａｇｔｇａｃｃｇａａｔａｔｃａｔｇａｃａｔｇｇｔｇａｃａｇａａ
ａｔｇｔａｔｔｃｔｇｇｃｃｃｔｔｇｔｇｔａｇｃａａｔｇｇａｇａｔｔｃａａｃａｇａ
ａｔａａｔｇｃｔａｃａａａｇａｃａｔｔｔｃｇａｇａａｔｔｔｔｇｔｇｇａｃｃｔｇｃ
ｔｇａｔｃｃｔｇａａａｔｔｇｃｃｃｇｇｃａｔｔｔａｃｇｃｃｃｔｇｇａａｃｔｃｔｃ
ａｇａｇｃａａｔｃｔｔｔｇｇｔａａａａｃｔａａｇａｔｃｃａｇａａｔｇｃｔｇｔｔｃ
ａｃｔｇｔａｃｔｇａｔｃｔｇｃｃａｇａｇｇａｔｇｇｃｃｔａｔｔａｇａｇｇｔｔｃａ
ａｔａｃｔｔｃｔｔｃａａｇａｔｃｔｔｇｇａｔａａｔｔａｇｔｇａ（配列番号３６）
（アミノ酸）
ＭＰＳＳＧＧＣＧＰＡＮＴＡＫＦＴＮＣＴＣＣＩＶＫＰＨＡＶＳＥＧＬＬＧＫＩＬＭＡＩ
ＲＤＡＧＦＥＩＳＡＭＱＭＦＮＭＤＲＶＮＶＥＥＦＹＥＶＹＫＧＶＶＴＥＹＨＤＭＶＴＥ
ＭＹＳＧＰＣＶＡＭＥＩＱＱＮＮＡＴＫＴＦＲＥＦＣＧＰＡＤＰＥＩＡＲＨＬＲＰＧＴＬ
ＲＡＩＦＧＫＴＫＩＱＮＡＶＨＣＴＤＬＰＥＤＧＬＬＥＶＱＹＦＦＫＩＬＤＮ（配列番号
３７）

【０３９６】
ＮＭＥ７-ＡＢとしても知られるヒトＮＭＥ７$_{ＡＢ}$：
（ＤＮＡ）
atggaaaaaacgctagccctaattaaaccagatgcaatat
caaaggctggagaaataattgaaataataaacaaagctgg
atttactataaccaaaactcaaaatgatgatgctttcaagg
aaagaagcattggatttttcatgtagatcaccagtcaagac
cctttttcaatgagctgatccagtttattacaactggtcc
tattattgccatggagatttttaagagatgatgctatatgt
gaatggaaaaagactgctgggacctgcaaactctggagtgg
cacgcacagatgcttctgaaagcattagagccctctttgg
aacagatggcataagaaatgcagcgcatggcccctgattct
tttgcttctgcggccagagaaatggagttgtttttttccctt
caagtggaggttgtgggccggcaaacactgctaaatttac
taattgtacctgttgcattgttaaaccccatgctgtcagt
gaaggactgttgggaaagatcctgatggctatccgagatg
caggttttgaaatctcagctatgcagatgttcaatatgga
tcgggttaatgttgaggaattctatgaagtttataaagga
gtagtgaccgaatatcatgacatggtgacagaaatgtatt
ctggcccttgtgtagcaatggagattcaacagaataatgc
tacaaagacatttcgagaatttttgtggacctgctgatcct
gaaattgcccggcatttacgccctggaactctcagagcaa
tctttggtaaaactaagatccagaatgctgttcactgtac
tgatctgccagaggatggcctattagaggttcaatacttc
ttcaagatcttggataattagtga（配列番号３８）
（アミノ酸）
MEKTLALIKPDAISKAGEIIEIINKAGFTITKLKMMMLSR
KEALDFHVDHQSRPFFNELIQFITTGPIIAMEILRDDAIC
EWKRLLGPANSGVARTDASESIRALFGTDGIRNAAHGPDS
FASAAREMELFFPSSGGCGPANTAKFTNCTCCIVKPHAVS
EGLLGKILMAIRDAGFEISAMQMFNMDRVNVEEFYEVYKG
VVTEYHDMVTEMYSGPCVAMEIQQNNATKTFREFCGPADP
EIARHLRPGTLRAIFGKTKIQNAVHCTDLPEDGLLEVQYF
FKILDN－－（配列番号３９）
【０３９７】
ヒトＮＭＥ７－ＡＢ１：
（ＤＮＡ）
atggaaaaaacgctagccctaattaaaccagatgcaatat
caaaggctggagaaataattgaaataataaacaaagctgg
atttactataaccaaaactcaaaatgatgatgctttcaagg
aaagaagcattggatttttcatgtagatcaccagtcaagac
cctttttcaatgagctgatccagtttattacaactggtcc
tattattgccatggagatttttaagagatgatgctatatgt
gaatggaaaaagactgctgggacctgcaaactctggagtgg
cacgcacagatgcttctgaaagcattagagccctctttgg
aacagatggcataagaaatgcagcgcatggcccctgattct
tttgcttctgcggccagagaaatggagttgtttttttccctt
caagtggaggttgtgggccggcaaacactgctaaatttac
taattgtacctgttgcattgttaaaccccatgctgtcagt
gaaggactgttgggaaagatcctgatggctatccgagatg

ｃａｇｇｔｔｔｇａａａｔｃｔｃａｇｃｔａｔｇｃａｇａｔｇｔｔｃａａｔａｔｇｇａ
ｔｃｇｇｇｔｔａａｔｇｔｔｇａｇｇａａｔｔｃｔａｔｇａａｇｔｔｔａｔａａａｇｇａ
ｇｔａｇｔｇａｃｃｇａａｔａｔｃａｔｇａｃａｔｇｇｔｇａｃａｇａａａｔｇｔａｔｔ
ｃｔｇｇｃｃｃｔｔｇｔｇｔａｇｃａａｔｇｇａｇａｔｔｃａａｃａｇａａｔａａｔｇｃ
ｔａｃａａａｇａｃａｔｔｔｃｇａｇａａｔｔｔｔｇｔｇｇａｃｃｔｇｃｔｇａｔｃｃｔ
ｇａａａｔｔｇｃｃｃｇｇｃａｔｔｔａｃｇｃｃｃｔｇｇａａｃｔｃｔｃａｇａｇｃａａ
ｔｃｔｔｔｇｇｔａａａａｃｔａａｇａｔｃｃａｇａａｔｇｃｔｇｔｔｃａｃｔｇｔａｃ
ｔｇａｔｃｔｇｃｃａｇａｇｇａｔｇｇｃｃｔａｔｔａｇａｇｇｔｔｃａａｔａｃｔｔｃ
ｔｔｃｔｇａ（配列番号４０）

（アミノ酸）

ＭＥＫＴＬＡＬＩＫＰＤＡＩＳＫＡＧＥＩＩＥＩＩＮＫＡＧＦＴＩＴＫＬＫＭＭＭＬＳＲ
ＫＥＡＬＤＦＨＶＤＨＱＳＲＰＦＦＮＥＬＩＱＦＩＴＴＧＰＩＩＡＭＥＩＬＲＤＤＡＩＣ
ＥＷＫＲＬＬＧＰＡＮＳＧＶＡＲＴＤＡＳＥＳＩＲＡＬＦＧＴＤＧＩＲＮＡＡＨＧＰＤＳ
ＦＡＳＡＡＲＥＭＥＬＦＦＰＳＳＧＧＣＧＰＡＮＴＡＫＦＴＮＣＴＣＣＩＶＫＰＨＡＶＳ
ＥＧＬＬＧＫＩＬＭＡＩＲＤＡＧＦＥＩＳＡＭＱＭＦＮＭＤＲＶＮＶＥＥＦＹＥＶＹＫＧ
ＶＶＴＥＹＨＤＭＶＴＥＭＹＳＧＰＣＶＡＭＥＩＱＱＮＮＡＴＫＴＦＲＥＦＣＧＰＡＤＰ
ＥＩＡＲＨＬＲＰＧＴＬＲＡＩＦＧＫＴＫＩＱＮＡＶＨＣＴＤＬＰＥＤＧＬＬＥＶＱＹＦ
Ｆ（配列番号４１）

【０３９８】

大腸菌発現用に最適化されたヒトＮＭＥ７－Ａ配列：

（ＤＮＡ）

ａｔｇｇａａａａａａｃｇｃｔｇｇｃｃｃｔｇａｔｔａａａｃｃｇｇａｔｇｃａａｔｃｔ
ｃｃａａａｇｃｔｇｇｃｇａａａｔｔａｔｃｇａａａｔｔａｔｃａａｃａａａｇｃｇｇｇ
ｔｔｔｃａｃｃａｔｃａｃｇａａａｃｔｇａａａａｔｇａｔｇａｔｇｃｔｇａｇｃｃｇｔ
ａａａｇａａｇｃｃｃｔｇｇａｔｔｔｔｃａｔｇｔｃｇａｃｃａｃｃａｇｔｃｔｃｇｃｃ
ｃｇｔｔｔｔｔｃａａｔｇａａｃｔｇａｔｔｃａａｔｔｃａｔｃａｃｃａｃｇｇｇｔｃｃ
ｇａｔｔａｔｃｇｃａａｔｇｇａａａｔｔｃｔｇｃｇｔｇａｔｇａｃｇｃｔａｔｃｔｇｃ
ｇａａｔｇｇａａａｃｇｃｃｔｇｃｔｇｇｇｃｃｃｇｇｃａａａｃｔｃａｇｇｔｇｔｔｇ
ｃｇｃｇｔａｃｃｇａｔｇｃｃａｇｔｇａａｔｃｃａｔｔｃｇｃｇｃｔｃｔｇｔｔｔｇｇ
ｃａｃｃｇａｔｇｇｔａｔｃｃｇｔａａｔｇｃａｇｃａｃａｔｇｇｔｃｃｇｇａｃｔｃａ
ｔｔｃｇｃａｔｃｇｇｃａｇｃｔｃｇｔｇａａａｔｇｇａａｃｔｇｔｔｔｔｔｃｔｇａ（
配列番号４２）

（アミノ酸）

ＭＥＫＴＬＡＬＩＫＰＤＡＩＳＫＡＧＥＩＩＥＩＩＮＫＡＧＦＴＩＴＫＬＫＭＭＭＬＳＲ
ＫＥＡＬＤＦＨＶＤＨＱＳＲＰＦＦＮＥＬＩＱＦＩＴＴＧＰＩＩＡＭＥＩＬＲＤＤＡＩＣ
ＥＷＫＲＬＬＧＰＡＮＳＧＶＡＲＴＤＡＳＥＳＩＲＡＬＦＧＴＤＧＩＲＮＡＡＨＧＰＤＳ
ＦＡＳＡＡＲＥＭＥＬＦＦ（配列番号４３）

【０３９９】

大腸菌発現用に最適化されたヒトＮＭＥ７－Ａ１配列：

（ＤＮＡ）

ａｔｇｇａａａａａａｃｇｃｔｇｇｃｃｃｔｇａｔｔａａａｃｃｇｇａｔｇｃａａｔｃｔ
ｃｃａａａｇｃｔｇｇｃｇａａａｔｔａｔｃｇａａａｔｔａｔｃａａｃａａａｇｃｇｇｇ
ｔｔｔｃａｃｃａｔｃａｃｇａａａｃｔｇａａａａｔｇａｔｇａｔｇｃｔｇａｇｃｃｇｔ
ａａａｇａａｇｃｃｃｔｇｇａｔｔｔｔｃａｔｇｔｃｇａｃｃａｃｃａｇｔｃｔｃｇｃｃ
ｃｇｔｔｔｔｔｃａａｔｇａａｃｔｇａｔｔｃａａｔｔｃａｔｃａｃｃａｃｇｇｇｔｃｃ
ｇａｔｔａｔｃｇｃａａｔｇｇａａａｔｔｃｔｇｃｇｔｇａｔｇａｃｇｃｔａｔｃｔｇｃ
ｇａａｔｇｇａａａｃｇｃｃｔｇｃｔｇｇｇｃｃｃｇｇｃａａａｃｔｃａｇｇｔｇｔｔｇ
ｃｇｃｇｔａｃｃｇａｔｇｃｃａｇｔｇａａｔｃｃａｔｔｃｇｃｇｃｔｃｔｇｔｔｔｇｇ
ｃａｃｃｇａｔｇｇｔａｔｃｃｇｔａａｔｇｃａｇｃａｃａｔｇｇｔｃｃｇｇａｃｔｃａ
ｔｔｃｇｃａｔｃｇｇｃａｇｃｔｃｇｔｇａａａｔｇｇａａｃｔｇｔｔｔｔｔｃｃｃｇａ

ｇｃｔｃｔｇｇｃｇｇｔｔｇｃｇｇｔｃｃｇｇｃａａａｃａｃｃｇｃｃａａａｔｔｔａｃ
ｃｔｇａ（配列番号４４）
（アミノ酸）
ＭＥＫＴＬＡＬＩＫＰＤＡＩＳＫＡＧＥＩＩＥＩＩＮＫＡＧＦＴＩＴＫＬＫＭＭＭＬＳＲ
ＫＥＡＬＤＦＨＶＤＨＱＳＲＰＦＦＮＥＬＩＱＦＩＴＴＧＰＩＩＡＭＥＩＬＲＤＤＡＩＣ
ＥＷＫＲＬＬＧＰＡＮＳＧＶＡＲＴＤＡＳＥＳＩＲＡＬＦＧＴＤＧＩＲＮＡＡＨＧＰＤＳ
ＦＡＳＡＡＲＥＭＥＬＦＦＰＳＳＧＧＣＧＰＡＮＴＡＫＦＴ（配列番号４５）
【０４００】
大腸菌発現用に最適化されたヒトＮＭＥ７－Ａ２配列：
（ＤＮＡ）
ａｔｇａａｔｃａｃｔｃｃｇａａｃｇｃｔｔｔｇｔｔｔｔｔａｔｃｇｃｃｇａａｔｇｇｔ
ａｔｇａｃｃｃｇａａｔｇｃｔｔｃｃｃｔｇｃｔｇｃｇｃｃｇｃｔａｃｇａａｃｔｇｃｔ
ｇｔｔｔｔａｔｃｃｇｇｇｃｇａｔｇｇｔａｇｃｇｔｇｇａａａｔｇｃａｔｇａｃｇｔｔ
ａａａａａｔｃａｃｃｇｔａｃｃｔｔｔｃｔｇａａａｃｇｃａｃｇａａａｔａｔｇａｔａ
ａｔｃｔｇｃａｔｃｔｇｇａａｇａｃｃｔｇｔｔｔａｔｔｇｇｃａａｃａａａｇｔｃａａ
ｔｇｔｇｔｔｃｔｃｔｃｇｔｃａｇｃｔｇｇｔｇｃｔｇａｔｃｇａｔｔａｔｇｇｃｇａｃ
ｃａｇｔａｃａｃｃｇｃｇｃｇｔｃａａｃｔｇｇｇｔａｇｔｃｇｃａａａｇａａａａａａ
ｃｇｃｔｇｇｃｃｃｔｇａｔｔａａａｃｃｇｇａｔｇｃａａｔｃｔｃｃａａａｇｃｔｇｇ
ｃｇａａａｔｔａｔｃｇａａａｔｔａｔｃａａｃａａａｇｃｇｇｇｔｔｔｃａｃｃａｔｃ
ａｃｇａａａｃｔｇａａａａｔｇａｔｇａｔｇｃｔｇａｇｃｃｇｔａａａｇａａｇｃｃｃ
ｔｇｇａｔｔｔｔｃａｔｇｔｃｇａｃｃａｃｃａｇｔｃｔｃｇｃｃｃｇｔｔｔｔｔｃａａ
ｔｇａａｃｔｇａｔｔｃａａｔｔｃａｔｃａｃｃａｃｇｇｇｔｃｃｇａｔｔａｔｃｇｃａ
ａｔｇｇａａａｔｔｃｔｇｃｇｔｇａｔｇａｃｇｃｔａｔｃｔｇｃｇａａｔｇｇａａａｃ
ｇｃｃｔｇｃｔｇｇｇｃｃｃｇｇｃａａａｃｔｃａｇｇｔｇｔｔｇｃｇｃｇｔａｃｃｇａ
ｔｇｃｃａｇｔｇａａｔｃｃａｔｔｃｇｃｇｃｔｃｔｇｔｔｔｇｇｃａｃｃｇａｔｇｇｔ
ａｔｃｃｇｔａａｔｇｃａｇｃａｃａｔｇｇｔｃｃｇｇａｃｔｃａｔｔｃｇｃａｔｃｇｇ
ｃａｇｃｔｃｇｔｇａａａｔｇｇａａｃｔｇｔｔｔｔｔｃｔｇａ（配列番号４６）
（アミノ酸）
ＭＮＨＳＥＲＦＶＦＩＡＥＷＹＤＰＮＡＳＬＬＲＲＹＥＬＬＦＹＰＧＤＧＳＶＥＭＨＤＶ
ＫＮＨＲＴＦＬＫＲＴＫＹＤＮＬＨＬＥＤＬＦＩＧＮＫＶＮＶＦＳＲＱＬＶＬＩＤＹＧＤ
ＱＹＴＡＲＱＬＧＳＲＫＥＫＴＬＡＬＩＫＰＤＡＩＳＫＡＧＥＩＩＥＩＩＮＫＡＧＦＴＩ
ＴＫＬＫＭＭＭＬＳＲＫＥＡＬＤＦＨＶＤＨＱＳＲＰＦＦＮＥＬＩＱＦＩＴＴＧＰＩＩＡ
ＭＥＩＬＲＤＤＡＩＣＥＷＫＲＬＬＧＰＡＮＳＧＶＡＲＴＤＡＳＥＳＩＲＡＬＦＧＴＤＧ
ＩＲＮＡＡＨＧＰＤＳＦＡＳＡＡＲＥＭＥＬＦＦ（配列番号４７）
【０４０１】
大腸菌発現用に最適化されたＮＭＥ７－Ａ３配列：
（ＤＮＡ）
ａｔｇａａｔｃａｃｔｃｃｇａａｃｇｃｔｔｔｇｔｔｔｔｔａｔｃｇｃｃｇａａｔｇｇｔ
ａｔｇａｃｃｃｇａａｔｇｃｔｔｃｃｃｔｇｃｔｇｃｇｃｃｇｃｔａｃｇａａｃｔｇｃｔ
ｇｔｔｔｔａｔｃｃｇｇｇｃｇａｔｇｇｔａｇｃｇｔｇｇａａａｔｇｃａｔｇａｃｇｔｔ
ａａａａａｔｃａｃｃｇｔａｃｃｔｔｔｃｔｇａａａｃｇｃａｃｇａａａｔａｔｇａｔａ
ａｔｃｔｇｃａｔｃｔｇｇａａｇａｃｃｔｇｔｔｔａｔｔｇｇｃａａｃａａａｇｔｃａａ
ｔｇｔｇｔｔｃｔｃｔｃｇｔｃａｇｃｔｇｇｔｇｃｔｇａｔｃｇａｔｔａｔｇｇｃｇａｃ
ｃａｇｔａｃａｃｃｇｃｇｃｇｔｃａａｃｔｇｇｇｔａｇｔｃｇｃａａａｇａａａａａａ
ｃｇｃｔｇｇｃｃｃｔｇａｔｔａａａｃｃｇｇａｔｇｃａａｔｃｔｃｃａａａｇｃｔｇｇ
ｃｇａａａｔｔａｔｃｇａａａｔｔａｔｃａａｃａａａｇｃｇｇｇｔｔｔｃａｃｃａｔｃ
ａｃｇａａａｃｔｇａａａａｔｇａｔｇａｔｇｃｔｇａｇｃｃｇｔａａａｇａａｇｃｃｃ
ｔｇｇａｔｔｔｔｃａｔｇｔｃｇａｃｃａｃｃａｇｔｃｔｃｇｃｃｃｇｔｔｔｔｔｃａａ
ｔｇａａｃｔｇａｔｔｃａａｔｔｃａｔｃａｃｃａｃｇｇｇｔｃｃｇａｔｔａｔｃｇｃａ
ａｔｇｇａａａｔｔｃｔｇｃｇｔｇａｔｇａｃｇｃｔａｔｃｔｇｃｇａａｔｇｇａａａｃ

ｇｃｃｔｇｃｔｇｇｇｃｃｃｇｇｃａａａｃｔｃａｇｇｔｇｔｔｇｃｇｃｇｔａｃｃｇａ
ｔｇｃｃａｇｔｇａａｔｃｃａｔｔｃｇｃｇｃｔｃｔｇｔｔｔｇｇｃａｃｃｇａｔｇｇｔ
ａｔｃｃｇｔａａｔｇｃａｇｃａｃａｔｇｇｔｃｃｇｇａｃｔｃａｔｔｃｇｃａｔｃｇｇ
ｃａｇｃｔｃｇｔｇａａａｔｇｇａａｃｔｇｔｔｔｔｔｃｃｃｇａｇｃｔｃｔｇｇｃｇｇ
ｔｔｇｃｇｇｔｃｃｇｇｃａａａｃａｃｃｇｃｃａａａｔｔｔａｃｃｔｇａ（配列番号４
８）
（アミノ酸）
ＭＮＨＳＥＲＦＶＦＩＡＥＷＹＤＰＮＡＳＬＬＲＲＹＥＬＬＦＹＰＧＤＧＳＶＥＭＨＤＶ
ＫＮＨＲＴＦＬＫＲＴＫＹＤＮＬＨＬＥＤＬＦＩＧＮＫＶＮＶＦＳＲＱＬＶＬＩＤＹＧＤ
ＱＹＴＡＲＱＬＧＳＲＫＥＫＴＬＡＬＩＫＰＤＡＩＳＫＡＧＥＩＩＥＩＩＮＫＡＧＦＴＩ
ＴＫＬＫＭＭＭＬＳＲＫＥＡＬＤＦＨＶＤＨＱＳＲＰＦＦＮＥＬＩＱＦＩＴＴＧＰＩＩＡ
ＭＥＩＬＲＤＤＡＩＣＥＷＫＲＬＬＧＰＡＮＳＧＶＡＲＴＤＡＳＥＳＩＲＡＬＦＧＴＤＧ
ＩＲＮＡＡＨＧＰＤＳＦＡＳＡＡＲＥＭＥＬＦＦＰＳＳＧＧＣＧＰＡＮＴＡＫＦＴ（配列
番号４９）
【０４０２】
大腸菌発現用に最適化されたヒトＮＭＥ７－Ｂ配列：
（ＤＮＡ）
ａｔｇａａｔｔｇｔａｃｇｔｇｃｔｇｔａｔｔｇｔｃａａａｃｃｇｃａｃｇｃａｇｔｇｔ
ｃａｇａａｇｇｃｃｔｇｃｔｇｇｇｔａａａａｔｔｃｔｇａｔｇｇｃａａｔｃｃｇｔｇａ
ｔｇｃｔｇｇｃｔｔｔｇａａａｔｃｔｃｇｇｃｃａｔｇｃａｇａｔｇｔｔｃａａｃａｔｇ
ｇａｃｃｇｃｇｔｔａａｃｇｔｃｇａａｇａａｔｔｃｔａｃｇａａｇｔｔｔａｃａａａｇ
ｇｃｇｔｇｇｔｔａｃｃｇａａｔａｔｃａｃｇａｔａｔｇｇｔｔａｃｇｇａａａｔｇｔａ
ｃｔｃｃｇｇｔｃｃｇｔｇｃｇｔｃｇｃｇａｔｇｇａａａｔｔｃａｇｃａａａａｃａａｔ
ｇｃｃａｃｃａａａａｃｇｔｔｔｃｇｔｇａａｔｔｃｔｇｔｇｇｔｃｃｇｇｃａｇａｔｃ
ｃｇｇａａａｔｃｇｃａｃｇｔｃａｔｃｔｇｃｇｔｃｃｇｇｇｔａｃｃｃｔｇｃｇｃｇｃ
ａａｔｔｔｔｔｇｇｔａａａａｃｇａａａａｔｃｃａｇａａｃｇｃｔｇｔｇｃａｃｔｇｔ
ａｃｃｇａｔｃｔｇｃｃｇｇａａｇａｃｇｇｔｃｔｇｃｔｇｇａａｇｔｔｃａａｔａｃｔ
ｔｔｔｔｃｔｇａ（配列番号５０）
（アミノ酸）
ＭＮＣＴＣＣＩＶＫＰＨＡＶＳＥＧＬＬＧＫＩＬＭＡＩＲＤＡＧＦＥＩＳＡＭＱＭＦＮＭ
ＤＲＶＮＶＥＥＦＹＥＶＹＫＧＶＶＴＥＹＨＤＭＶＴＥＭＹＳＧＰＣＶＡＭＥＩＱＱＮＮ
ＡＴＫＴＦＲＥＦＣＧＰＡＤＰＥＩＡＲＨＬＲＰＧＴＬＲＡＩＦＧＫＴＫＩＱＮＡＶＨＣ
ＴＤＬＰＥＤＧＬＬＥＶＱＹＦＦ（配列番号５１）
【０４０３】
大腸菌発現用に最適化されたヒトＮＭＥ７－Ｂ１配列：
（ＤＮＡ）
ａｔｇａａｔｔｇｔａｃｇｔｇｃｔｇｔａｔｔｇｔｃａａａｃｃｇｃａｃｇｃａｇｔｇｔ
ｃａｇａａｇｇｃｃｔｇｃｔｇｇｇｔａａａａｔｔｃｔｇａｔｇｇｃａａｔｃｃｇｔｇａ
ｔｇｃｔｇｇｃｔｔｔｇａａａｔｃｔｃｇｇｃｃａｔｇｃａｇａｔｇｔｔｃａａｃａｔｇ
ｇａｃｃｇｃｇｔｔａａｃｇｔｃｇａａｇａａｔｔｃｔａｃｇａａｇｔｔｔａｃａａａｇ
ｇｃｇｔｇｇｔｔａｃｃｇａａｔａｔｃａｃｇａｔａｔｇｇｔｔａｃｇｇａａａｔｇｔａ
ｃｔｃｃｇｇｔｃｃｇｔｇｃｇｔｃｇｃｇａｔｇｇａａａｔｔｃａｇｃａａａａｃａａｔ
ｇｃｃａｃｃａａａａｃｇｔｔｔｃｇｔｇａａｔｔｃｔｇｔｇｇｔｃｃｇｇｃａｇａｔｃ
ｃｇｇａａａｔｃｇｃａｃｇｔｃａｔｃｔｇｃｇｔｃｃｇｇｇｔａｃｃｃｔｇｃｇｃｇｃ
ａａｔｔｔｔｔｇｇｔａａａａｃｇａａａａｔｃｃａｇａａｃｇｃｔｇｔｇｃａｃｔｇｔ
ａｃｃｇａｔｃｔｇｃｃｇｇａａｇａｃｇｇｔｃｔｇｃｔｇｇａａｇｔｔｃａａｔａｃｔ
ｔｔｔｔｃａａａａｔｔｃｔｇｇａｔａａｔｔｇａ（配列番号５２）
（アミノ酸）
ＭＮＣＴＣＣＩＶＫＰＨＡＶＳＥＧＬＬＧＫＩＬＭＡＩＲＤＡＧＦＥＩＳＡＭＱＭＦＮＭ
ＤＲＶＮＶＥＥＦＹＥＶＹＫＧＶＶＴＥＹＨＤＭＶＴＥＭＹＳＧＰＣＶＡＭＥＩＱＱＮＮ

ＡＴＫＴＦＲＥＦＣＧＰＡＤＰＥＩＡＲＨＬＲＰＧＴＬＲＡＩＦＧＫＴＫＩＱＮＡＶＨＣ
ＴＤＬＰＥＤＧＬＬＥＶＱＹＦＦＫＩＬＤＮ（配列番号５３）

【０４０４】

大腸菌発現用に最適化されたヒトＮＭＥ７－Ｂ２配列：

（ＤＮＡ）

ａｔｇｃｃｇａｇｃｔｃｔｇｇｃｇｇｔｔｇｃｇｇｔｃｃｇｇｃａａａｃａｃｃｇｃｃａ
ａａｔｔｔａｃｃａａｔｔｇｔａｃｇｔｇｃｔｇｔａｔｔｇｔｃａａａｃｃｇｃａｃｇｃ
ａｇｔｇｔｃａｇａａｇｇｃｃｔｇｃｔｇｇｇｔａａａａｔｔｃｔｇａｔｇｇｃａａｔｃ
ｃｇｔｇａｔｇｃｔｇｇｃｔｔｔｇａａａｔｃｔｃｇｇｃｃａｔｇｃａｇａｔｇｔｔｃａ
ａｃａｔｇｇａｃｃｇｃｇｔｔａａｃｇｔｃｇａａｇａａｔｔｃｔａｃｇａａｇｔｔｔａ
ｃａａａｇｇｃｇｔｇｇｔｔａｃｃｇａａｔａｔｃａｃｇａｔａｔｇｇｔｔａｃｇｇａａ
ａｔｇｔａｃｔｃｃｇｇｔｃｃｇｔｇｃｇｔｃｇｃｇａｔｇｇａａａｔｔｃａｇｃａａａ
ａｃａａｔｇｃｃａｃｃａａａａｃｇｔｔｔｃｇｔｇａａｔｔｃｔｇｔｇｇｔｃｃｇｇｃ
ａｇａｔｃｃｇｇａａａｔｃｇｃａｃｇｔｃａｔｃｔｇｃｇｔｃｃｇｇｇｔａｃｃｃｔｇ
ｃｇｃｇｃａａｔｔｔｔｔｇｇｔａａａａｃｇａａａａｔｃｃａｇａａｃｇｃｔｇｔｇｃ
ａｃｔｇｔａｃｃｇａｔｃｔｇｃｃｇｇａａｇａｃｇｇｔｃｔｇｃｔｇｇａａｇｔｔｃａ
ａｔａｃｔｔｔｔｔｃｔｇａ（配列番号５４）

（アミノ酸）

ＭＰＳＳＧＧＣＧＰＡＮＴＡＫＦＴＮＣＴＣＣＩＶＫＰＨＡＶＳＥＧＬＬＧＫＩＬＭＡＩ
ＲＤＡＧＦＥＩＳＡＭＱＭＦＮＭＤＲＶＮＶＥＥＦＹＥＶＹＫＧＶＶＴＥＹＨＤＭＶＴＥ
ＭＹＳＧＰＣＶＡＭＥＩＱＱＮＮＡＴＫＴＦＲＥＦＣＧＰＡＤＰＥＩＡＲＨＬＲＰＧＴＬ
ＲＡＩＦＧＫＴＫＩＱＮＡＶＨＣＴＤＬＰＥＤＧＬＬＥＶＱＹＦＦ（配列番号５５）

【０４０５】

大腸菌発現用に最適化されたヒトＮＭＥ７－Ｂ３配列：

（ＤＮＡ）

ａｔｇｃｃｇａｇｃｔｃｔｇｇｃｇｇｔｔｇｃｇｇｔｃｃｇｇｃａａａｃａｃｃｇｃｃａ
ａａｔｔｔａｃｃａａｔｔｇｔａｃｇｔｇｃｔｇｔａｔｔｇｔｃａａａｃｃｇｃａｃｇｃ
ａｇｔｇｔｃａｇａａｇｇｃｃｔｇｃｔｇｇｇｔａａａａｔｔｃｔｇａｔｇｇｃａａｔｃ
ｃｇｔｇａｔｇｃｔｇｇｃｔｔｔｇａａａｔｃｔｃｇｇｃｃａｔｇｃａｇａｔｇｔｔｃａ
ａｃａｔｇｇａｃｃｇｃｇｔｔａａｃｇｔｃｇａａｇａａｔｔｃｔａｃｇａａｇｔｔｔａ
ｃａａａｇｇｃｇｔｇｇｔｔａｃｃｇａａｔａｔｃａｃｇａｔａｔｇｇｔｔａｃｇｇａａ
ａｔｇｔａｃｔｃｃｇｇｔｃｃｇｔｇｃｇｔｃｇｃｇａｔｇｇａａａｔｔｃａｇｃａａａ
ａｃａａｔｇｃｃａｃｃａａａａｃｇｔｔｔｃｇｔｇａａｔｔｃｔｇｔｇｇｔｃｃｇｇｃ
ａｇａｔｃｃｇｇａａａｔｃｇｃａｃｇｔｃａｔｃｔｇｃｇｔｃｃｇｇｇｔａｃｃｃｔｇ
ｃｇｃｇｃａａｔｔｔｔｔｇｇｔａａａａｃｇａａａａｔｃｃａｇａａｃｇｃｔｇｔｇｃ
ａｃｔｇｔａｃｃｇａｔｃｔｇｃｃｇｇａａｇａｃｇｇｔｃｔｇｃｔｇｇａａｇｔｔｃａ
ａｔａｃｔｔｔｔｔｃａａａａｔｔｃｔｇｇａｔａａｔｔｇａ（配列番号５６）

（アミノ酸）

ＭＰＳＳＧＧＣＧＰＡＮＴＡＫＦＴＮＣＴＣＣＩＶＫＰＨＡＶＳＥＧＬＬＧＫＩＬＭＡＩ
ＲＤＡＧＦＥＩＳＡＭＱＭＦＮＭＤＲＶＮＶＥＥＦＹＥＶＹＫＧＶＶＴＥＹＨＤＭＶＴＥ
ＭＹＳＧＰＣＶＡＭＥＩＱＱＮＮＡＴＫＴＦＲＥＦＣＧＰＡＤＰＥＩＡＲＨＬＲＰＧＴＬ
ＲＡＩＦＧＫＴＫＩＱＮＡＶＨＣＴＤＬＰＥＤＧＬＬＥＶＱＹＦＦＫＩＬＤＮ（配列番号
５７）

【０４０６】

大腸菌発現用に最適化されたＮＭＥ７$_{ＡＢ}$としても知られるヒトＮＭＥ７－ＡＢ配列：

（ＤＮＡ）

ａｔｇｇａａａａａａｃｇｃｔｇｇｃｃｃｔｇａｔｔａａａｃｃｇｇａｔｇｃａａｔｃｔ
ｃｃａａａｇｃｔｇｇｃｇａａａｔｔａｔｃｇａａａｔｔａｔｃａａｃａａａｇｃｇｇｇ
ｔｔｔｃａｃｃａｔｃａｃｇａａａｃｔｇａａａａｔｇａｔｇａｔｇｃｔｇａｇｃｃｇｔ
ａａａｇａａｇｃｃｃｔｇｇａｔｔｔｔｃａｔｇｔｃｇａｃｃａｃｃａｇｔｃｔｃｇｃｃ

cgttttttcaatgaactgattcaattcatcaccacgggtcc
gattatcgcaatggaaattctgcgtgatgacgctatctgc
gaatggaaacgcctgctgggcccggcaaactcaggtgttg
cgcgtaccgatgccagtgaatccattcgcgctctgttttgg
caccgatggtatccgtaatgcagcacatggtccggactca
ttcgcatcggcagctcgtgaaatggaactgttttttcccga
gctctggcgggttgcggtccggcaaaacaccgccaaatttac
caattgtacgtgctgtattgtcaaaccgcacgcagtgtca
gaaggcctgctgggtaaaattctgatggcaatccgtgatg
ctggctttgaaatctcggccatgcagatgttcaacatggaa
ccgcgttaacgtcgaagaattctacgaagtttacaaaggc
gtggttaccgaatatcacgatatggttacggaaatgtact
ccggtccgtgcgtcgcgatggaaattcagcaaaaacaatgc
caccaaaacgtttcgtgaattctgtggtccggcagatccg
gaaatcgcacgtcatctgcgtccgggtaccctgcgcgcaa
ttttttggtaaaacgaaaatccagaacgctgtgcactgtac
cgatctgccgggaagacggtctgctggaagttcaatacttt
ttcaaaattctggataattga（配列番号５８）

（アミノ酸）

MEKTLALIKPDAISKAGEIIEIINKAGFTITKLKMMMLSR
KEALDFHVDHQSRPFFNELIQFITTGPIIAMEILRDDAIC
EWKRLLGPANSGVARTDASESIRALFGTDGIRNAAHGPDS
FASAAREMELFFPSSGGCGPANTAKFTNCTCCIVKPHAVS
EGLLGKILMAIRDAGFEISAMQMFNMDRVNVEEFYEVYKG
VVTEYHDMVTEMYSGPCVAMEIQQNNATKTFREFCGPADP
EIARHLRPGTLRAIFGKTKIQNAVHCTDLPEDGLLEVQYF
FKILDN（配列番号５９）

【０４０７】

大腸菌発現用に最適化されたＮＭＥ７$_{AB}$１としても知られるヒトＮＭＥ７－ＡＢ１配列：

（ＤＮＡ）

Atggaaaaaacgctggccctgattaaaccggatgcaatct
ccaaagctggcgaaattatcgaaattatcaacaaagcgggg
tttcaccatcacgaaactgaaaatgatgatgctgagccgt
aaagaagccctggatttttcatgtcgaccaccagtctcgcc
cgttttttcaatgaactgattcaattcatcaccacgggtcc
gattatcgcaatggaaattctgcgtgatgacgctatctgc
gaatggaaacgcctgctgggcccggcaaactcaggtgttg
cgcgtaccgatgccagtgaatccattcgcgctctgttttgg
caccgatggtatccgtaatgcagcacatggtccggactca
ttcgcatcggcagctcgtgaaatggaactgttttttcccga
gctctggcgggttgcggtccggcaaaacaccgccaaatttac
caattgtacgtgctgtattgtcaaaccgcacgcagtgtca
gaaggcctgctgggtaaaattctgatggcaatccgtgatg
ctggctttgaaatctcggccatgcagatgttcaacatggaa
ccgcgttaacgtcgaagaattctacgaagtttacaaaggc
gtggttaccgaatatcacgatatggttacggaaatgtact
ccggtccgtgcgtcgcgatggaaattcagcaaaaacaatgc
caccaaaacgtttcgtgaattctgtggtccggcagatccg
gaaatcgcacgtcatctgcgtccgggtaccctgcgcgcaa

ｔｔｔｔｔｇｇｔａａａａｃｇａａａａｔｃｃａｇａａｃｇｃｔｇｔｇｃａｃｔｇｔａｃ
ｃｇａｔｃｔｇｃｃｇｇａａｇａｃｇｇｔｃｔｇｃｔｇｇａａｇｔｔｃａａｔａｃｔｔｔ
ｔｔｃｔｇａ（配列番号６０）
（アミノ酸）
ＭＥＫＴＬＡＬＩＫＰＤＡＩＳＫＡＧＥＩＩＥＩＩＮＫＡＧＦＴＩＴＫＬＫＭＭＭＬＳＲ
ＫＥＡＬＤＦＨＶＤＨＱＳＲＰＦＦＮＥＬＩＱＦＩＴＴＧＰＩＩＡＭＥＩＬＲＤＤＡＩＣ
ＥＷＫＲＬＬＧＰＡＮＳＧＶＡＲＴＤＡＳＥＳＩＲＡＬＦＧＴＤＧＩＲＮＡＡＨＧＰＤＳ
ＦＡＳＡＡＲＥＭＥＬＦＦＰＳＳＧＧＣＧＰＡＮＴＡＫＦＴＮＣＴＣＣＩＶＫＰＨＡＶＳ
ＥＧＬＬＧＫＩＬＭＡＩＲＤＡＧＦＥＩＳＡＭＱＭＦＮＭＤＲＶＮＶＥＥＦＹＥＶＹＫＧ
ＶＶＴＥＹＨＤＭＶＴＥＭＹＳＧＰＣＶＡＭＥＩＱＱＮＮＡＴＫＴＦＲＥＦＣＧＰＡＤＰ
ＥＩＡＲＨＬＲＰＧＴＬＲＡＩＦＧＫＴＫＩＱＮＡＶＨＣＴＤＬＰＥＤＧＬＬＥＶＱＹＦ
Ｆ（配列番号６１）
【０４０８】
マウスＮＭＥ６
（ＤＮＡ）
Ａｔｇａｃｃｔｃｃａｔｃｔｔｇｃｇａａｇｔｃｃｃｃａａｇｃｔｃｔｔｃａｇｃｔｃａ
ｃａｃｔａｇｃｃｃｔｇａｔｃａａｇｃｃｔｇａｔｇｃａｇｔｔｇｃｃｃａｃｃｃａｃｔ
ｇａｔｃｃｔｇｇａｇｇｃｔｇｔｔｃａｔｃａｇｃａｇａｔｔｃｔｇａｇｃａａｃａａｇ
ｔｔｃｃｔｃａｔｔｇｔａｃｇａａｃｇａｇｇｇａａｃｔｇｃａｇｔｇｇａａｇｃｔｇｇ
ａｇｇａｃｔｇｃｃｇｇａｇｇｔｔｔｔａｃｃｇａｇａｇｃａｔｇａａｇｇｇｃｇｔｔｔ
ｔｔｔｃｔａｔｃａｇｃｇｇｃｔｇｇｔｇｇａｇｔｔｃａｔｇａｃａａｇｔｇｇｇｃｃａ
ａｔｃｃｇａｇｃｃｔａｔａｔｃｃｔｔｇｃｃｃａｃａａａｇａｔｇｃｃａｔｃｃａａｃ
ｔｔｔｇｇａｇｇａｃａｃｔｇａｔｇｇｇａｃｃｃａｃｃａｇａｇｔａｔｔｔｃｇａｇｃ
ａｃｇｃｔａｔａｔａｇｃｃｃｃａｇａｔｔｃａａｔｔｃｇｔｇｇａａｇｔｔｔｇｇｇｃ
ｃｔｃａｃｔｇａｃａｃｃｃｇａａａｔａｃｔａｃｃｃａｔｇｇｃｔｃａｇａｃｔｃｃｇ
ｔｇｇｔｔｔｃｃｇｃｃａｇｃａｇａｇａｇａｔｔｇｃａｇｃｃｔｔｃｔｔｃｃｃｔｇａ
ｃｔｔｃａｇｔｇａａｃａｇｃｇｃｔｇｇｔａｔｇａｇｇａｇｇａｇｇａａｃｃｃｃａｇ
ｃｔｇｃｇｇｔｇｔｇｇｔｃｃｔｇｔｇｃａｃｔａｃａｇｔｃｃａｇａｇｇａａｇｇｔａ
ｔｃｃａｃｔｇｔｇｃａｇｃｔｇａａａｃａｇｇａｇｇｃｃａｃａａａｃａａｃｃｔａａ
ｃａａａａｃｃｔａｇ（配列番号６２）
（アミノ酸）
ＭＴＳＩＬＲＳＰＱＡＬＱＬＴＬＡＬＩＫＰＤＡＶＡＨＰＬＩＬＥＡＶＨＱＱＩＬＳＮＫ
ＦＬＩＶＲＴＲＥＬＱＷＫＬＥＤＣＲＲＦＹＲＥＨＥＧＲＦＦＹＱＲＬＶＥＦＭＴＳＧＰ
ＩＲＡＹＩＬＡＨＫＤＡＩＱＬＷＲＴＬＭＧＰＴＲＶＦＲＡＲＹＩＡＰＤＳＩＲＧＳＬＧ
ＬＴＤＴＲＮＴＴＨＧＳＤＳＶＶＳＡＳＲＥＩＡＡＦＦＰＤＦＳＥＱＲＷＹＥＥＥＥＰＱ
ＬＲＣＧＰＶＨＹＳＰＥＥＧＩＨＣＡＡＥＴＧＧＨＫＱＰＮＫＴ（配列番号６３）
【０４０９】
ヒトＮＭＥ６：
（ＤＮＡ）
Ａｔｇａｃｃｃａｇａａｔｃｔｇｇｇｇａｇｔｇａｇａｔｇｇｃｃｔｃａａｔｃｔｔｇｃ
ｇａａｇｃｃｃｔｃａｇｇｃｔｃｔｃｃａｇｃｔｃａｃｔｃｔａｇｃｃｃｔｇａｔｃａａ
ｇｃｃｔｇａｃｇｃａｇｔｃｇｃｃｃａｔｃｃａｃｔｇａｔｔｃｔｇｇａｇｇｃｔｇｔｔ
ｃａｔｃａｇｃａｇａｔｔｃｔａａｇｃａａｃａａｇｔｔｃｃｔｇａｔｔｇｔａｃｇａａ
ｔｇａｇａｇａａｃｔａｃｔｇｔｇｇａｇａａａｇｇａａｇａｔｔｇｃｃａｇａｇｇｔｔ
ｔｔａｃｃｇａｇａｇｃａｔｇａａｇｇｇｃｇｔｔｔｔｔｔｃｔａｔｃａｇａｇｇｃｔｇ
ｇｔｇｇａｇｔｔｃａｔｇｇｃｃａｇｃｇｇｇｃｃａａｔｃｃｇａｇｃｃｔａｃａｔｃｃ
ｔｔｇｃｃｃａｃａａｇｇａｔｇｃｃａｔｃｃａｇｃｔｃｔｇｇａｇｇａｃｇｃｔｃａｔ
ｇｇｇａｃｃｃａｃｃａｇａｇｔｇｔｔｃｃｇａｇｃａｃｇｃｃａｔｇｔｇｇｃｃｃｃａ
ｇａｔｔｃｔａｔｃｃｇｔｇｇｇａｇｔｔｔｃｇｇｃｃｔｃａｃｔｇａｃａｃｃｃｇｃａ
ａｃａｃｃａｃｃｃａｔｇｇｔｔｃｇｇａｃｔｃｔｇｔｇｇｔｔｔｃａｇｃｃａｇｃａｇ

agagattgcagccttcttccctgacttcagtgaacagcgc
tggtatgaggaggaagagccccagttgcgctgtggccctg
tgtgctatagcccagagggaggtgtccactatgtagctgg
aacaggaggcctaggaccagcctga（配列番号６４）
（アミノ酸）
MTQNLGSEMASILRSPQALQLTLALIKPDAVAHPLILEAV
HQQILSNKFLIVRMRELLWRKEDCQRFYREHEGRFFYQRL
VEFMASGPIRAYILAHKDAIQLWRTLMGPTRVFRARHVAP
DSIRGSFGLTDTRNTTHGSDSVVSASREIAAFFPDFSEQR
WYEEEEPQLRCGPVCYSPEGGVHYVAGTGGLGPA（配列番号６５）

【０４１０】
ヒトＮＭＥ６　１：
（ＤＮＡ）
Atgacccagaatctggggagtgagatggcctcaatcttgc
gaagccctcaggctctccagctcactctagccctgatcaa
gcctgacgcagtcgcccatccactgattctggaggctgtt
catcagcagattctaagcaacaagttcctgattgtacgaa
tgagagaactactgtggagaaaggaagattgccagaggtt
ttaccgagagcatgaagggcgtttttttctatcagaggctg
gtggagttcatggccagcggggccaatccgagcctacatcc
ttgcccacaaggatgccatccagctctggaggacgctcat
gggacccaccagagtgttccgagcacgccatgtggccccca
gattctatccgtgggagtttcggcctcactgacacccgca
acaccacccatggttcggactctgtggtttcagccagcag
agagattgcagccttcttccctgacttcagtgaacagcgc
tggtatgaggaggaagagccccagttgcgctgtggccctg
tgtga（配列番号６６）
（アミノ酸）
MTQNLGSEMASILRSPQALQLTLALIKPDAVAHPLILEAV
HQQILSNKFLIVRMRELLWRKEDCQRFYREHEGRFFYQRL
VEFMASGPIRAYILAHKDAIQLWRTLMGPTRVFRARHVAP
DSIRGSFGLTDTRNTTHGSDSVVSASREIAAFFPDFSEQR
WYEEEEPQLRCGPV（配列番号６７）

【０４１１】
ヒトＮＭＥ６　２：
（ＤＮＡ）
Atgctcactctagccctgatcaagcctgacgcagtcgccc
atccactgattctggaggctgttcatcagcagattctaag
caacaagttcctgattgtacgaatgagagaactactgtgg
agaaaggaagattgccagaggttttaccgagagcatgaag
ggcgttttttctatcagaggctggtggagttcatggccag
cgggccaatccgagcctacatccttgcccacaaggatgcc
atccagctctggaggacgctcatgggacccaccagagtgt
tccgagcacgccatggtggccccagattctatccgtgggag
tttcggcctcactgacacccgcaacaccacccatggttcg
gactctgtggtttcagccagcagagagattgcagccttct
tccctgacttcagtgaacagcgctggtatgaggaggaaga
gccccagttgcgctgtggccctgtgtga（配列番号６８）
（アミノ酸）

ＭＬＴＬＡＬＩＫＰＤＡＶＡＨＰＬＩＬＥＡＶＨＱＱＩＬＳＮＫＦＬＩＶＲＭＲＥＬＬＷ
ＲＫＥＤＣＱＲＦＹＲＥＨＥＧＲＦＦＹＱＲＬＶＥＦＭＡＳＧＰＩＲＡＹＩＬＡＨＫＤＡ
ＩＱＬＷＲＴＬＭＧＰＴＲＶＦＲＡＲＨＶＡＰＤＳＩＲＧＳＦＧＬＴＤＴＲＮＴＴＨＧＳ
ＤＳＶＶＳＡＳＲＥＩＡＡＦＦＰＤＦＳＥＱＲＷＹＥＥＥＥＰＱＬＲＣＧＰＶ（配列番号
６９）

【０４１２】

ヒトＮＭＥ６　３：

（ＤＮＡ）

Ａｔｇｃｔｃａｃｔｃｔａｇｃｃｃｔｇａｔｃａａｇｃｃｔｇａｃｇｃａｇｔｃｇｃｃｃ
ａｔｃｃａｃｔｇａｔｔｃｔｇｇａｇｇｃｔｇｔｔｃａｔｃａｇｃａｇａｔｔｃｔａａｇ
ｃａａｃａａｇｔｔｃｃｔｇａｔｔｇｔａｃｇａａｔｇａｇａｇａａｃｔａｃｔｇｔｇｇ
ａｇａａａｇｇａａｇａｔｔｇｃｃａｇａｇｇｔｔｔｔａｃｃｇａｇａｇｃａｔｇａａｇ
ｇｇｃｇｔｔｔｔｔｔｃｔａｔｃａｇａｇｇｃｔｇｇｔｇｇａｇｔｔｃａｔｇｇｃｃａｇ
ｃｇｇｇｃｃａａｔｃｃｇａｇｃｃｔａｃａｔｃｃｔｔｇｃｃｃａｃａａｇｇａｔｇｃｃ
ａｔｃｃａｇｃｔｃｔｇｇａｇｇａｃｇｃｔｃａｔｇｇｇａｃｃｃａｃｃａｇａｇｔｇｔ
ｔｃｃｇａｇｃａｃｇｃｃａｔｇｔｇｇｃｃｃｃａｇａｔｔｃｔａｔｃｃｇｔｇｇｇａｇ
ｔｔｔｃｇｇｃｃｔｃａｃｔｇａｃａｃｃｃｇｃａａｃａｃｃａｃｃｃａｔｇｇｔｔｃｇ
ｇａｃｔｃｔｇｔｇｇｔｔｔｃａｇｃｃａｇｃａｇａｇａｇａｔｔｇｃａｇｃｃｔｔｃｔ
ｔｃｃｃｔｇａｃｔｔｃａｇｔｇａａｃａｇｃｇｃｔｇｇｔａｔｇａｇｇａｇｇａａｇａ
ｇｃｃｃｃａｇｔｔｇｃｇｃｔｇｔｇｇｃｃｃｔｇｔｇｔｇｃｔａｔａｇｃｃｃａｇａｇ
ｇｇａｇｇｔｇｔｃｃａｃｔａｔｇｔａｇｃｔｇｇａａｃａｇｇａｇｇｃｃｔａｇｇａｃ
ｃａｇｃｃｔｇａ（配列番号７０）

（アミノ酸）

ＭＬＴＬＡＬＩＫＰＤＡＶＡＨＰＬＩＬＥＡＶＨＱＱＩＬＳＮＫＦＬＩＶＲＭＲＥＬＬＷ
ＲＫＥＤＣＱＲＦＹＲＥＨＥＧＲＦＦＹＱＲＬＶＥＦＭＡＳＧＰＩＲＡＹＩＬＡＨＫＤＡ
ＩＱＬＷＲＴＬＭＧＰＴＲＶＦＲＡＲＨＶＡＰＤＳＩＲＧＳＦＧＬＴＤＴＲＮＴＴＨＧＳ
ＤＳＶＶＳＡＳＲＥＩＡＡＦＦＰＤＦＳＥＱＲＷＹＥＥＥＥＰＱＬＲＣＧＰＶＣＹＳＰＥ
ＧＧＶＨＹＶＡＧＴＧＧＬＧＰＡ（配列番号７１）

【０４１３】

大腸菌発現用に最適化されたヒトＮＭＥ６配列：

（ＤＮＡ）

Ａｔｇａｃｇｃａａａａｔｃｔｇｇｇｃｔｃｇｇａａａｔｇｇｃａａｇｔａｔｃｃｔｇｃ
ｇｃｔｃｃｃｃｇｃａａｇｃａｃｔｇｃａａｃｔｇａｃｃｃｔｇｇｃｔｃｔｇａｔｃａａ
ａｃｃｇｇａｃｇｃｔｇｔｔｇｃｔｃａｔｃｃｇｃｔｇａｔｔｃｔｇｇａａｇｃｇｇｔｃ
ｃａｃｃａｇｃａａａｔｔｃｔｇａｇｃａａｃａａａｔｔｔｃｔｇａｔｃｇｔｇｃｇｔａ
ｔｇｃｇｃｇａａｃｔｇｃｔｇｔｇｇｃｇｔａａａｇａａｇａｔｔｇｃｃａｇｃｇｔｔｔ
ｔｔａｔｃｇｃｇａａｃａｔｇａａｇｇｃｃｇｔｔｔｃｔｔｔｔａｔｃａａｃｇｃｃｔｇ
ｇｔｔｇａａｔｔｃａｔｇｇｃｃｔｃｔｇｇｔｃｃｇａｔｔｃｇｃｇｃａｔａｔａｔｃｃ
ｔｇｇｃｔｃａｃａａａｇａｔｇｃｇａｔｔｃａｇｃｔｇｔｇｇｃｇｔａｃｃｃｔｇａｔ
ｇｇｇｔｃｃｇａｃｇｃｇｃｇｔｃｔｔｔｃｇｔｇｃａｃｇｔｃａｔｇｔｇｇｃａｃｃｇ
ｇａｃｔｃａａｔｃｃｇｔｇｇｃｔｃｇｔｔｃｇｇｔｃｔｇａｃｃｇａｔａｃｇｃｇｃａ
ａｔａｃｃａｃｇｃａｃｇｇｔａｇｃｇａｃｔｃｔｇｔｔｇｔｔａｇｔｇｃｇｔｃｃｃｇ
ｔｇａａａｔｃｇｃｇｇｃｃｔｔｔｔｔｔｃｃｃｇｇａｃｔｔｃｔｃｃｇａａｃａｇｃｇｔ
ｔｇｇｔａｃｇａａｇａａｇａａｇａａｃｃｇｃａａｃｔｇｃｇｃｔｇｔｇｇｃｃｃｇｇ
ｔｃｔｇｔｔａｔｔｃｔｃｃｇｇａａｇｇｔｇｇｔｇｔｃｃａｔｔａｔｇｔｇｇｃｇｇｇ
ｃａｃｇｇｇｔｇｇｔｃｔｇｇｇｔｃｃｇｇｃａｔｇａ（配列番号７２）

（アミノ酸）

ＭＴＱＮＬＧＳＥＭＡＳＩＬＲＳＰＱＡＬＱＬＴＬＡＬＩＫＰＤＡＶＡＨＰＬＩＬＥＡＶ
ＨＱＱＩＬＳＮＫＦＬＩＶＲＭＲＥＬＬＷＲＫＥＤＣＱＲＦＹＲＥＨＥＧＲＦＦＹＱＲＬ
ＶＥＦＭＡＳＧＰＩＲＡＹＩＬＡＨＫＤＡＩＱＬＷＲＴＬＭＧＰＴＲＶＦＲＡＲＨＶＡＰ

ＤＳＩＲＧＳＦＧＬＴＤＴＲＮＴＴＨＧＳＤＳＶＶＳＡＳＲＥＩＡＡＦＦＰＤＦＳＥＱＲＷＹＥＥＥＥＰＱＬＲＣＧＰＶＣＹＳＰＥＧＧＶＨＹＶＡＧＴＧＧＬＧＰＡ（配列番号７３）

【０４１４】

大腸菌発現用に最適化されたヒトＮＭＥ６　１配列：

（ＤＮＡ）

Ａｔｇａｃｇｃａａａａｔｃｔｇｇｇｃｔｃｇｇａａａｔｇｇｃａａｇｔａｔｃｃｔｇｃｇｃｔｃｃｃｃｇｃａａｇｃａｃｔｇｃａａｃｔｇａｃｃｃｔｇｇｃｔｃｔｇａｔｃａａａｃｃｇｇａｃｇｃｔｇｔｔｇｃｔｃａｔｃｃｇｃｔｇａｔｔｃｔｇｇａａｇｃｇｇｔｃｃａｃｃａｇｃａａａｔｔｃｔｇａｇｃａａｃａａａｔｔｔｃｔｇａｔｃｇｔｇｃｇｔａｔｇｃｇｃｇａａｃｔｇｃｔｇｔｇｇｃｇｔａａａｇａａｇａｔｔｇｃｃａｇｃｇｔｔｔｔｔａｔｃｇｃｇａａｃａｔｇａａｇｇｃｃｇｔｔｔｃｔｔｔｔａｔｃａａｃｇｃｃｔｇｇｇｔｔｇａａｔｔｃａｔｇｇｃｃｔｃｔｇｇｔｃｃｇａｔｔｃｇｃｇｃａｔａｔａｔｃｃｔｇｇｃｔｃａｃａａａｇａｔｇｃｇａｔｔｃａｇｃｔｇｔｇｇｃｇｔａｃｃｃｔｇａｔｇｇｇｔｃｃｇａｃｇｃｇｃｇｔｃｔｔｔｃｇｔｇｃａｃｇｔｃａｔｇｔｇｇｃａｃｃｇｇａｃｔｃａａｔｃｃｇｔｇｇｃｔｃｇｇｔｔｃｇｇｔｃｔｇａｃｃｇａｔａｃｇｃｇｃａａｔａｃｃａｃｇｃａｃｇｇｔａｇｃｇａｃｔｃｔｇｔｔｇｔｔａｇｔｇｃｇｔｃｃｃｇｔｇａａａｔｃｇｃｇｇｃｃｔｔｔｔｔｔｃｃｃｇｇａｃｔｔｃｔｃｃｇａａｃａｇｃｇｔｔｇｇｔａｃｇａａｇａａｇａａｇａａｃｃｇｃａａｃｔｇｃｇｃｔｇｔｇｇｃｃｃｇｇｔｃｔｇａ（配列番号７４）

（アミノ酸）

ＭＴＱＮＬＧＳＥＭＡＳＩＬＲＳＰＱＡＬＱＬＴＬＡＬＩＫＰＤＡＶＡＨＰＬＩＬＥＡＶＨＱＱＩＬＳＮＫＦＬＩＶＲＭＲＥＬＬＷＲＫＥＤＣＱＲＦＹＲＥＨＥＧＲＦＦＹＱＲＬＶＥＦＭＡＳＧＰＩＲＡＹＩＬＡＨＫＤＡＩＱＬＷＲＴＬＭＧＰＴＲＶＦＲＡＲＨＶＡＰＤＳＩＲＧＳＦＧＬＴＤＴＲＮＴＴＨＧＳＤＳＶＶＳＡＳＲＥＩＡＡＦＦＰＤＦＳＥＱＲＷＹＥＥＥＥＰＱＬＲＣＧＰＶ（配列番号７５）

【０４１５】

大腸菌発現用に最適化されたヒトＮＭＥ６　２配列：

（ＤＮＡ）

Ａｔｇｃｔｇａｃｃｃｔｇｇｃｔｃｔｇａｔｃａａａｃｃｇｇａｃｇｃｔｇｔｔｇｃｔｃａｔｃｃｇｃｔｇａｔｔｃｔｇｇａａｇｃｇｇｔｃｃａｃｃａｇｃａａａｔｔｃｔｇａｇｃａａｃａａａｔｔｔｃｔｇａｔｃｇｔｇｃｇｔａｔｇｃｇｃｇａａｃｔｇｃｔｇｔｇｇｃｇｔａａａｇａａｇａｔｔｇｃｃａｇｃｇｔｔｔｔｔａｔｃｇｃｇａａｃａｔｇａａｇｇｃｃｇｔｔｔｃｔｔｔｔａｔｃａａｃｇｃｃｔｇｇｔｔｇａａｔｔｃａｔｇｇｃｃｔｃｔｇｇｔｃｃｇａｔｔｃｇｃｇｃａｔａｔａｔｃｃｔｇｇｃｔｃａｃａａａｇａｔｇｃｇａｔｔｃａｇｃｔｇｔｇｇｃｇｔａｃｃｃｔｇａｔｇｇｇｔｃｃｇａｃｇｃｇｃｇｔｃｔｔｔｃｇｔｇｃａｃｇｔｃａｔｇｔｇｇｃａｃｃｇｇａｃｔｃａａｔｃｃｇｔｇｇｃｔｃｇｔｔｃｇｇｔｃｔｇａｃｃｇａｔａｃｇｃｇｃａａｔａｃｃａｃｇｃａｃｇｇｔａｇｃｇａｃｔｃｔｇｔｔｇｔｔａｇｔｇｃｇｔｃｃｃｇｔｇａａａｔｃｇｃｇｇｃｃｔｔｔｔｔｔｃｃｃｇｇａｃｔｔｃｔｃｃｇａａｃａｇｃｇｔｔｇｇｔａｃｇａａｇａａｇａａｇａａａｃｃｇｃａａｃｔｇｃｇｃｔｇｔｇｇｃｃｃｇｇｔｃｔｇａ（配列番号７６）

（アミノ酸）

ＭＬＴＬＡＬＩＫＰＤＡＶＡＨＰＬＩＬＥＡＶＨＱＱＩＬＳＮＫＦＬＩＶＲＭＲＥＬＬＷＲＫＥＤＣＱＲＦＹＲＥＨＥＧＲＦＦＹＱＲＬＶＥＦＭＡＳＧＰＩＲＡＹＩＬＡＨＫＤＡＩＱＬＷＲＴＬＭＧＰＴＲＶＦＲＡＲＨＶＡＰＤＳＩＲＧＳＦＧＬＴＤＴＲＮＴＴＨＧＳＤＳＶＶＳＡＳＲＥＩＡＡＦＦＰＤＦＳＥＱＲＷＹＥＥＥＥＰＱＬＲＣＧＰＶ（配列番号７７）

【０４１６】

大腸菌発現用に最適化されたヒトＮＭＥ６　３配列：

（ＤＮＡ）

Atgctgaccctggctctgatcaaaccggacgctgttgctc
atccgctgattctggaagcggtccacccagcaaattctgag
caacaaatttctgatcgtgcgtatgcgcgaactgctgtgg
cgtaaagaagattgccagcgttttttatcgcgaacatgaag
gccgtttctttttatcaacgcctggttgaattcatggcctc
tggtccgattcgcgcatatatcctggctcacaaagatgcg
attcagctgtggcgtaccctgatgggtccgacgcgcgtct
ttcgtgcacgtcatgtggcaccggactcaatccgtggctc
gttcggtctgaccgatacgcgcaatacccacgcacggtagc
gactctgttgttagtgcgtcccgtgaaatcgcggccttttt
tcccggacttctccgaacagcgttggtacgaagaagaaga
accgcaactgcgctgtggcccggtctgttattctccggaa
ggtggtgtccattatgtggcggggcacgggtggtctgggtc
cggcatga（配列番号７８）

（アミノ酸）

MLTLALIKPDAVAHPLILEAVHQQILSNKFLIVRMRELLW
RKEDCQRFYREHEGRFFYQRLVEFMASGPIRAYILAHKDA
IQLWRTLMGPTRVFRARHVAPDSIRGSFGLTDTRNTTHGS
DSVVSASREIAAFFPDFSEQRWYEEEEPQLRCGPVCYSPE
GGVHYVAGTGGLGPA（配列番号７９）

【０４１７】

ＯｒｉＧｅｎｅ－ＮＭＥ７－１完全長

（ＤＮＡ）

gacgttgtatacgactcctatagggcggccgggaattcgt
cgactggatccggtaccgaggagatctgccgccgcgatcg
ccatgaatcatagtgaaagattcgttttcattgcagagtg
gtatgatccaaatgcttcacttcttcgacgttatgagctt
ttatttttacccaggggatggatctgttgaaatgcatgatg
taaagaatcatcgcaccttttttaaagcggaccaaatatga
taacctgcacttggaagatttatttataggcaacaaagtg
aatgtcttctctcgacaactggtattaattgactatgggg
atcaatatacagctcgccagctgggcagtaggaaagaaaa
aacgctagccctaattaaaccagatgcaatatcaaaggct
ggagaaataattgaaataataaacaaagctggatttacta
taaccaaactcaaaatgatgatgctttcaaggaaagaagc
attggattttcatgtagatcaccagtcaagacccttttttc
aatgagctgatccagtttattacaactggtcctattattg
ccatggagatttttaagagatgatgctatatgtgaatggaa
aagactgctgggacctgcaaactctggagtggcacgcaca
gatgcttctgaaagcattagagccctctttggaacagatg
gcataagaaatgcagcgcatggccctgattctttttgcttc
tgcggccagagaaatggagttgttttttcccttcaagtgga
ggttgtgggccggcaaacactgctaaatttactaattgta
cctgttgcattgttaaaccccatgctgtcagtgaaggact
gttgggaaagatcctgatggctatccgagatgcaggtttt
gaaatctcagctatgcagatgttcaatatggatcgggtta
atgttgaggaattctatgaagtttataaaggagtagtgac
cgaatatcatgacatggtgacagaaatgtattctggccct
tgtgtagcaatggagattcaacagaataatgctacaaaga
catttcgagaattttgtggacctgctgatcctgaaattgc

ｃｃｇｇｃａｔｔｔａｃｇｃｃｃｔｇｇａａｃｔｃｔｃａｇａｇｃａａｔｃｔｔｔｇｇｔ
ａａａａｃｔａａｇａｔｃｃａｇａａｔｇｃｔｇｔｔｃａｃｔｇｔａｃｔｇａｔｃｔｇｃ
ｃａｇａｇｇａｔｇｇｃｃｔａｔｔａｇａｇｇｔｔｃａａｔａｃｔｔｃｔｔｃａａｇａｔ
ｃｔｔｇｇａｔａａｔａｃｇｃｇｔａｃｇｃｇｇｃｃｇｃｔｃｇａｇｃａｇａａａｃｔｃ
ａｔｃｔｃａｇａａｇａｇｇａｔｃｔｇｇｃａｇｃａａａｔｇａｔａｔｃｃｔｇｇａｔｔ
ａｃａａｇｇａｔｇａｃｇａｃｇａｔａａｇｇｔｔｔａａ（配列番号８０）

（アミノ酸）

ＭＮＨＳＥＲＦＶＦＩＡＥＷＹＤＰＮＡＳＬＬＲＲＹＥＬＬＦＹＰＧＤＧＳＶＥＭＨＤＶ
ＫＮＨＲＴＦＬＫＲＴＫＹＤＮＬＨＬＥＤＬＦＩＧＮＫＶＮＶＦＳＲＱＬＶＬＩＤＹＧＤ
ＱＹＴＡＲＱＬＧＳＲＫＥＫＴＬＡＬＩＫＰＤＡＩＳＫＡＧＥＩＩＥＩＩＮＫＡＧＦＴＩ
ＴＫＬＫＭＭＭＬＳＲＫＥＡＬＤＦＨＶＤＨＱＳＲＰＦＦＮＥＬＩＱＦＩＴＴＧＰＩＩＡ
ＭＥＩＬＲＤＤＡＩＣＥＷＫＲＬＬＧＰＡＮＳＧＶＡＲＴＤＡＳＥＳＩＲＡＬＦＧＴＤＧ
ＩＲＮＡＡＨＧＰＤＳＦＡＳＡＡＲＥＭＥＬＦＦＰＳＳＧＧＣＧＰＡＮＴＡＫＦＴＮＣＴ
ＣＣＩＶＫＰＨＡＶＳＥＧＬＬＧＫＩＬＭＡＩＲＤＡＧＦＥＩＳＡＭＱＭＦＮＭＤＲＶＮ
ＶＥＥＦＹＥＶＹＫＧＶＶＴＥＹＨＤＭＶＴＥＭＹＳＧＰＣＶＡＭＥＩＱＱＮＮＡＴＫＴ
ＦＲＥＦＣＧＰＡＤＰＥＩＡＲＨＬＲＰＧＴＬＲＡＩＦＧＫＴＫＩＱＮＡＶＨＣＴＤＬＰ
ＥＤＧＬＬＥＶＱＹＦＦＫＩＬＤＮＴＲＴＲＲＬＥＱＫＬＩＳＥＥＤＬＡＡＮＤＩＬＤＹ
ＫＤＤＤＤＫＶ（配列番号８１）

【０４１８】

Ａｂｎｏｖａ　ＮＭＥ７－１完全長

（アミノ酸）

ＭＮＨＳＥＲＦＶＦＩＡＥＷＹＤＰＮＡＳＬＬＲＲＹＥＬＬＦＹＰＧＤＧＳＶＥＭＨＤＶ
ＫＮＨＲＴＦＬＫＲＴＫＹＤＮＬＨＬＥＤＬＦＩＧＮＫＶＮＶＦＳＲＱＬＶＬＩＤＹＧＤ
ＱＹＴＡＲＱＬＧＳＲＫＥＫＴＬＡＬＩＫＰＤＡＩＳＫＡＧＥＩＩＥＩＩＮＫＡＧＦＴＩ
ＴＫＬＫＭＭＭＬＳＲＫＥＡＬＤＦＨＶＤＨＱＳＲＰＦＦＮＥＬＩＱＦＩＴＴＧＰＩＩＡ
ＭＥＩＬＲＤＤＡＩＣＥＷＫＲＬＬＧＰＡＮＳＧＶＡＲＴＤＡＳＥＳＩＲＡＬＦＧＴＤＧ
ＩＲＮＡＡＨＧＰＤＳＦＡＳＡＡＲＥＭＥＬＦＦＰＳＳＧＧＣＧＰＡＮＴＡＫＦＴＮＣＴ
ＣＣＩＶＫＰＨＡＶＳＥＧＬＬＧＫＩＬＭＡＩＲＤＡＧＦＥＩＳＡＭＱＭＦＮＭＤＲＶＮ
ＶＥＥＦＹＥＶＹＫＧＶＶＴＥＹＨＤＭＶＴＥＭＹＳＧＰＣＶＡＭＥＩＱＱＮＮＡＴＫＴ
ＦＲＥＦＣＧＰＡＤＰＥＩＡＲＨＬＲＰＧＴＬＲＡＩＦＧＫＴＫＩＱＮＡＶＨＣＴＤＬＰ
ＥＤＧＬＬＥＶＱＹＦＦＫＩＬＤＮ（配列番号８２）

【０４１９】

Ａｂｎｏｖａ部分的ＮＭＥ７－Ｂ

（アミノ酸）

ＤＲＶＮＶＥＥＦＹＥＶＹＫＧＶＶＴＥＹＨＤＭＶＴＥＭＹＳＧＰＣＶＡＭＥＩＱＱＮＮ
ＡＴＫＴＦＲＥＦＣＧＰＡＤＰＥＩＡＲＨＬＲＰＧＴＬＲＡＩＦＧＫＴＫＩＱＮＡＶＨＣ
ＴＤＬＰＥＤＧＬＬＥＶＱＹＦＦＫＩＬ（配列番号８３）

【０４２０】

ヒスチジンタグ

（ｃｔｃｇａｇ）ｃａｃｃａｃｃａｃｃａｃｃａｃｃａｃｔｇａ（配列番号８４）

【０４２１】

ストレプトＩＩタグ

（ａｃｃｇｇｔ）ｔｇｇａｇｃｃａｔｃｃｔｃａｇｔｔｃｇａａａａｇｔａａｔｇａ（配列番号８５）

【０４２２】

Ｎ－１０ペプチド：

ＱＦＮＱＹＫＴＥＡＡＳＲＹＮＬＴＩＳＤＶＳＶＳＤＶＰＦＰＦＳＡＱＳＧＡ（配列番号８６）

【０４２３】

Ｃ－１０ペプチド

ＧＴＩＮＶＨＤＶＥＴＱＦＮＱＹＫＴＥＡＡＳＲＹＮＬＴＩＳＤＶＳＶＳＤＶ（配列番号８７）
ＬＡＬＩＫＰＤＡ（配列番号８８）
ＭＭＭＬＳＲＫＥＡＬＤＦＨＶＤＨＱＳ（配列番号８９）
ＡＬＤＦＨＶＤＨＱＳ（配列番号９０）
ＥＩＬＲＤＤＡＩＣＥＷＫＲＬ（配列番号９１）
ＦＮＥＬＩＱＦＩＴＴＧＰ（配列番号９２）
ＲＤＤＡＩＣＥＷ（配列番号９３）
ＳＧＶＡＲＴＤＡＳＥＳＩＲＡＬＦＧＴＤＧＩＲＮＡＡ（配列番号９４）
ＥＬＦＦＰＳＳＧＧ（配列番号９５）
ＫＦＴＮＣＴＣＣＩＶＫＰＨＡＶＳＥＧＬＬＧＫＩＬＭＡ（配列番号９６）
ＬＭＡＩＲＤＡＧＦＥＩＳＡＭＱＭＦＮＭＤＲＶＮＶＥＥＦＹＥＶＹＫＧＶＶＴ（配列番号９７）
ＥＦＹＥＶＹＫＧＶＶＴＥＹＨＤ（配列番号９８）
ＥＩＱＱＮＮＡＴＫＴＦＲＥＦＣＧＰＡＤＰＥＩＡＲＨＬＲＰＧＴＬＲＡＩＦＧＫＴＫＩＱＮＡ（配列番号９９）
ＹＳＧＰＣＶＡＭ（配列番号１００）
ＦＲＥＦＣＧＰ（配列番号１０１）
ＶＨＣＴＤＬＰＥＤＧＬＬＥＶＱＹＦＦＫＩＬＤＮ（配列番号１０２）
ＩＱＮＡＶＨＣＴＤ（配列番号１０３）
ＴＤＬＰＥＤＧＬＬＥＶＱＹＦＦＫＩＬＤＮ（配列番号１０４）
ＰＥＤＧＬＬＥＶＱＹＦＦＫ（配列番号１０５）
ＥＩＩＮＫＡＧＦＴＩＴＫ（配列番号１０６）
ＭＬＳＲＫＥＡＬＤＦＨＶＤＨＱＳ（配列番号１０７）
ＮＥＬＩＱＦＩＴＴ（配列番号１０８）
ＥＩＬＲＤＤＡＩＣＥＷＫＲＬ（配列番号１０９）
ＳＧＶＡＲＴＤＡＳＥＳＩＲＡＬＦＧＴＤＧＩ（配列番号１１０）
ＳＧＶＡＲＴＤＡＳＥＳ（配列番号１１１）
ＡＬＦＧＴＤＧＩ（配列番号１１２）
ＮＣＴＣＣＩＶＫＰＨＡＶＳＥ（配列番号１１３）
ＬＧＫＩＬＭＡＩＲＤＡ（配列番号１１４）
ＥＩＳＡＭＱＭＦＮＭＤＲＶＮＶＥ（配列番号１１５）
ＥＶＹＫＧＶＶＴ（配列番号１１６）
ＥＹＨＤＭＶＴＥ（配列番号１１７）
ＥＦＣＧＰＡＤＰＥＩＡＲＨＬＲ（配列番号１１８）
ＡＩＦＧＫＴＫＩＱＮＡＶ（配列番号１１９）
ＬＰＥＤＧＬＬＥＶＱＹＦＦＫＩＬＤＮ（配列番号１２０）
ＧＰＤＳＦＡＳＡＡＲＥＭＥＬＦＦＰ（配列番号１２１）
【０４２４】
ヒトＮＭＥ７由来免疫化ペプチド
ＩＣＥＷＫＲＬ（配列番号１２２）
ＬＧＫＩＬＭＡＩＲＤＡ（配列番号１２３）
ＨＡＶＳＥＧＬＬＧＫ（配列番号１２４）
ＶＴＥＭＹＳＧＰ（配列番号１２５）
ＮＡＴＫＴＦＲＥＦ（配列番号１２６）
ＡＩＲＤＡＧＦＥＩ（配列番号１２７）
ＡＩＣＥＷＫＲＬＬＧＰＡＮ（配列番号１２８）
ＤＨＱＳＲＰＦＦ（配列番号１２９）
ＡＩＣＥＷＫＲＬＬＧＰＡＮ（配列番号１３０）
ＶＤＨＱＳＲＰＦ（配列番号１３１）

ＰＤＳＦＡＳ（配列番号１３２）
ＫＡＧＥＩＩＥＩＩＮＫＡＧＦＴＩＴＫ（配列番号１３３）
【０４２５】
ヒトＮＭＥ１由来免疫化ペプチド
ＭＡＮＣＥＲＴＦＩＡＩＫＰＤＧＶＱＲＧＬＶＧＥＩＩＫＲＦＥ（配列番号１３４）
ＶＤＬＫＤＲＰＦ（配列番１３５）
ＨＧＳＤＳＶＥＳＡＥＫＥＩＧＬＷＦ（配列番号１３６）
ＥＲＴＦＩＡＩＫＰＤＧＶＱＲＧＬＶＧＥＩＩＫＲＦＥ（配列番号１３７）
ＶＤＬＫＤＲＰＦＦＡＧＬＶＫＹＭＨＳＧＰＶＶＡＭＶＷＥＧＬＮ（配列番号１３８）
ＮＩＩＨＧＳＤＳＶＥＳＡＥＫＥＩＧＬＷＦＨＰＥＥＬＶ（配列番号１３９）
ＫＰＤＧＶＱＲＧＬＶＧＥＩＩ（配列番号１４０）
【０４２６】
ＮＭＥ１には結合しない、ヒトＮＭＥ７由来免疫化ペプチド
ＭＬＳＲＫＥＡＬＤＦＨＶＤＨＱＳ（配列番号１４１）ペプチドＡ１
ＳＧＶＡＲＴＤＡＳＥＳ（配列番号１４２）ペプチドＡ２
ＤＡＧＦＥＩＳＡＭＱＭＦＮＭＤＲＶＮＶＥ（配列番号：１４３）ペプチドＢ１
ＥＶＹＫＧＶＶＴＥＹＨＤＭＶＴＥ（配列番号１４４）ペプチドＢ２
ＡＩＦＧＫＴＫＩＱＮＡＶＨＣＴＤＬＰＥＤＧＬＬＥＶＱＹＦＦ（配列番号１４５）ペプチドＢ３
【０４２７】
ヒトＮＭＥ７　ａ
（ＤＮＡ）
ａｔｇａａｔｃａｔａｇｔｇａａａｇａｔｔｃｇｔｔｔｔｃａｔｔｇｃａｇａｇｔｇｇｔ
ａｔｇａｔｃｃａａａｔｇｃｔｔｃａｃｔｔｃｔｔｃｇａｃｇｔｔａｔｇａｇｃｔｔｔｔ
ａｔｔｔｔａｃｃｃａｇｇｇｇａｔｇｇａｔｃｔｇｔｔｇａａａｔｇｃａｔｇａｔｇｔａ
ａａｇａａｔｃａｔｃｇｃａｃｃｔｔｔｔｔｔａａａｇｃｇｇａｃｃａａａｔａｔｇａｔａ
ａｃｃｔｇｃａｃｔｔｇｇａａｇａｔｔｔａｔｔｔａｔａｇｇｃａａｃａａａｇｔｇａａ
ｔｇｔｃｔｔｔｔｃｔｃｇａｃａａｃｔｇｇｔａｔｔａａｔｔｇａｃｔａｔｇｇｇｇａｔ
ｃａａｔａｔａｃａｇｃｔｃｇｃｃａｇｃｔｇｇｇｃａｇｔａｇｇａａａｇａａａａａａ
ｃｇｃｔａｇｃｃｃｔａａｔｔａａａｃｃａｇａｔｇｃａａｔａｔｃａａａｇｇｃｔｇｇ
ａｇａａａｔａａｔｔｇａａａｔａａｔａａａｃａａａｇｃｔｇｇａｔｔｔａｃｔａｔａ
ａｃｃａａａｃｔｃａａａａｔｇａｔｇａｔｇｃｔｔｔｃａａｇｇａａａｇａａｇｃａｔ
ｔｇｇａｔｔｔｔｃａｔｇｔａｇａｔｃａｃｃａｇｔｃａａｇａｃｃｃｔｔｔｔｔｔｃａａ
ｔｇａｇｃｔｇａｔｃｃａｇｔｔｔａｔｔａｃａａｃｔｇｇｔｃｃｔａｔｔａｔｔｇｃｃ
ａｔｇｇａｇａｔｔｔｔａａｇａｇａｔｇａｔｇｃｔａｔａｔｇｔｇａａｔｇｇａａａａ
ｇａｃｔｇｃｔｇｇｇａｃｃｔｇｃａａａｃｔｃｔｇｇａｇｔｇｇｃａｃｇｃａｃａｇａ
ｔｇｃｔｔｃｔｇａａａｇｃａｔｔａｇａｇｃｃｃｔｃｔｔｔｇｇａａｃａｇａｔｇｇｃ
ａｔａａｇａａａｔｇｃａｇｃｇｃａｔｇｇｃｃｃｔｇａｔｔｃｔｔｔｔｔｇｃｔｔｃｔｇ
ｃｇｇｃｃａｇａｇａａａｔｇｇａｇｔｔｇｔｔｔｔｔｔｔｃｃｔｔｃａａｇｔｇｇａｇｇ
ｔｔｇｔｇｇｇｃｃｇｇｃａａａｃａｃｔｇｃｔａａａｔｔｔａｃｔａａｔｔｇｔａｃｃ
ｔｇｔｔｇｃａｔｔｇｔｔａａａｃｃｃｃａｔｇｃｔｇｔｃａｇｔｇａａｇｇａｃｔｇｔ
ｔｇｇｇａａａｇａｔｃｃｔｇａｔｇｇｃｔａｔｃｃｇａｇａｔｇｃａｇｇｔｔｔｔｇａ
ａａｔｃｔｃａｇｃｔａｔｇｃａｇａｔｇｔｔｃａａｔａｔｇｇａｔｃｇｇｇｔｔａａｔ
ｇｔｔｇａｇｇａａｔｔｃｔａｔｇａａｇｔｔｔａｔａａａｇｇａｇｔａｇｔｇａｃｃｇ
ａａｔａｔｃａｔｇａｃａｔｇｇｔｇａｃａｇａａａｔｇｔａｔｔｃｔｇｇｃｃｃｔｔｇ
ｔｇｔａｇｃａａｔｇｇａｇａｔｔｃａａｃａｇａａａｔａａｔｇｃｔａｃａａａｇａｃａ
ｔｔｔｃｇａｇａａｔｔｔｔｇｔｇｇａｃｃｔｇｃｔｇａｔｃｃｔｇａａａｔｔｇｃｃｃ
ｇｇｃａｔｔｔａｃｇｃｃｃｔｇｇａａｃｔｃｔｃａｇａｇｃａａｔｃｔｔｔｇｇｔａａ
ａａｃｔａａｇａｔｃｃａｇａａｔｇｃｔｇｔｔｃａｃｔｇｔａｃｔｇａｔｃｔｇｃｃａ
ｇａｇｇａｔｇｇｃｃｔａｔｔａｇａｇｇｔｔｃａａｔａｃｔｔｃｔｔｃａａｇａｔｃｔ

ｔｇｇａｔａａｔｔａｇ（配列番号１４６）
（アミノ酸）
ＭＮＨＳＥＲＦＶＦＩＡＥＷＹＤＰＮＡＳＬＬＲＲＹＥＬＬＦＹＰＧＤＧＳＶＥＭＨＤＶ
ＫＮＨＲＴＦＬＫＲＴＫＹＤＮＬＨＬＥＤＬＦＩＧＮＫＶＮＶＦＳＲＱＬＶＬＩＤＹＧＤ
ＱＹＴＡＲＱＬＧＳＲＫＥＫＴＬＡＬＩＫＰＤＡＩＳＫＡＧＥＩＩＥＩＩＮＫＡＧＦＴＩ
ＴＫＬＫＭＭＭＬＳＲＫＥＡＬＤＦＨＶＤＨＱＳＲＰＦＦＮＥＬＩＱＦＩＴＴＧＰＩＩＡ
ＭＥＩＬＲＤＤＡＩＣＥＷＫＲＬＬＧＰＡＮＳＧＶＡＲＴＤＡＳＥＳＩＲＡＬＦＧＴＤＧ
ＩＲＮＡＡＨＧＰＤＳＦＡＳＡＡＲＥＭＥＬＦＦＰＳＳＧＧＣＧＰＡＮＴＡＫＦＴＮＣＴ
ＣＣＩＶＫＰＨＡＶＳＥＧＬＬＧＫＩＬＭＡＩＲＤＡＧＦＥＩＳＡＭＱＭＦＮＭＤＲＶＮ
ＶＥＥＦＹＥＶＹＫＧＶＶＴＥＹＨＤＭＶＴＥＭＹＳＧＰＣＶＡＭＥＩＱＱＮＮＡＴＫＴ
ＦＲＥＦＣＧＰＡＤＰＥＩＡＲＨＬＲＰＧＴＬＲＡＩＦＧＫＴＫＩＱＮＡＶＨＣＴＤＬＰ
ＥＤＧＬＬＥＶＱＹＦＦＫＩＬＤＮ（配列番号１４７）
【０４２８】
ヒトＮＭＥ７　ｂ
（ＤＮＡ）
ａｔｇｃａｔｇａｔｇｔａａａｇａａｔｃａｔｃｇｃａｃｃｔｔｔｔｔａａａｇｃｇｇａ
ｃｃａａａｔａｔｇａｔａａｃｃｔｇｃａｃｔｔｇｇａａｇａｔｔｔａｔｔｔａｔａｇｇ
ｃａａｃａａａｇｔｇａａｔｇｔｃｔｔｔｔｃｔｃｇａｃａａｃｔｇｇｔａｔｔａａｔｔ
ｇａｃｔａｔｇｇｇｇａｔｃａａｔａｔａｃａｇｃｔｃｇｃｃａｇｃｔｇｇｇｃａｇｔａ
ｇｇａａａｇａａａａａａｃｇｃｔａｇｃｃｃｔａａｔｔａａａｃｃａｇａｔｇｃａａｔ
ａｔｃａａａｇｇｃｔｇｇａｇａａａｔａａｔｔｇａａａｔａａｔａａａｃａａａｇｃｔ
ｇｇａｔｔｔａｃｔａｔａａｃｃａａａｃｔｃａａａａｔｇａｔｇａｔｇｃｔｔｔｃａａ
ｇｇａａａｇａａｇｃａｔｔｇｇａｔｔｔｔｃａｔｇｔａｇａｔｃａｃｃａｇｔｃａａｇ
ａｃｃｃｔｔｔｔｔｃａａｔｇａｇｃｔｇａｔｃｃａｇｔｔｔａｔｔａｃａａｃｔｇｇｔ
ｃｃｔａｔｔａｔｔｇｃｃａｔｇｇａｇａｔｔｔｔａａｇａｇａｔｇａｔｇｃｔａｔａｔ
ｇｔｇａａｔｇｇａａａａｇａｃｔｇｃｔｇｇｇａｃｃｔｇｃａａａｃｔｃｔｇｇａｇｔ
ｇｇｃａｃｇｃａｃａｇａｔｇｃｔｔｃｔｇａａａｇｃａｔｔａｇａｇｃｃｃｔｃｔｔｔ
ｇｇａａｃａｇａｔｇｇｃａｔａａｇａａａｔｇｃａｇｃｇｃａｔｇｇｃｃｃｔｇａｔｔ
ｃｔｔｔｔｇｃｔｔｃｔｇｃｇｇｃｃａｇａｇａａａｔｇｇａｇｔｔｇｔｔｔｔｔｔｃｃ
ｔｔｃａａｇｔｇｇａｇｇｔｔｇｔｇｇｇｃｃｇｇｃａａａｃａｃｔｇｃｔａａａｔｔｔ
ａｃｔａａｔｔｇｔａｃｃｔｇｔｔｇｃａｔｔｇｔｔａａａｃｃｃｃａｔｇｃｔｇｔｃａ
ｇｔｇａａｇｇａｃｔｇｔｔｇｇｇａａａｇａｔｃｃｔｇａｔｇｇｃｔａｔｃｃｇａｇａ
ｔｇｃａｇｇｔｔｔｔｇａａａｔｃｔｃａｇｃｔａｔｇｃａｇａｔｇｔｔｃａａｔａｔｇ
ｇａｔｃｇｇｇｔｔａａｔｇｔｔｇａｇｇａａｔｔｃｔａｔｇａａｇｔｔｔａｔａａａｇ
ｇａｇｔａｇｔｇａｃｃｇａａｔａｔｃａｔｇａｃａｔｇｇｔｇａｃａｇａａａｔｇｔａ
ｔｔｃｔｇｇｃｃｃｔｔｇｔｇｔａｇｃａａｔｇｇａｇａｔｔｃａａｃａｇａａｔａａｔ
ｇｃｔａｃａａａｇａｃａｔｔｔｃｇａｇａａｔｔｔｔｇｔｇｇａｃｃｔｇｃｔｇａｔｃ
ｃｔｇａａａｔｔｇｃｃｃｇｇｃａｔｔｔａｃｇｃｃｃｔｇｇａａｃｔｃｔｃａｇａｇｃ
ａａｔｃｔｔｔｇｇｔａａａａｃｔａａｇａｔｃｃａｇａａｔｇｃｔｇｔｔｃａｃｔｇｔ
ａｃｔｇａｔｃｔｇｃｃａｇａｇｇａｔｇｇｃｃｔａｔｔａｇａｇｇｔｔｃａａｔａｃｔ
ｔｃｔｔｃａａｇａｔｃｔｔｇｇａｔａａｔｔａｇ（配列番号１４８）
（アミノ酸）
ＭＨＤＶＫＮＨＲＴＦＬＫＲＴＫＹＤＮＬＨＬＥＤＬＦＩＧＮＫＶＮＶＦＳＲＱＬＶＬＩ
ＤＹＧＤＱＹＴＡＲＱＬＧＳＲＫＥＫＴＬＡＬＩＫＰＤＡＩＳＫＡＧＥＩＩＥＩＩＮＫＡ
ＧＦＴＩＴＫＬＫＭＭＭＬＳＲＫＥＡＬＤＦＨＶＤＨＱＳＲＰＦＦＮＥＬＩＱＦＩＴＴＧ
ＰＩＩＡＭＥＩＬＲＤＤＡＩＣＥＷＫＲＬＬＧＰＡＮＳＧＶＡＲＴＤＡＳＥＳＩＲＡＬＦ
ＧＴＤＧＩＲＮＡＡＨＧＰＤＳＦＡＳＡＡＲＥＭＥＬＦＦＰＳＳＧＧＣＧＰＡＮＴＡＫＦ
ＴＮＣＴＣＣＩＶＫＰＨＡＶＳＥＧＬＬＧＫＩＬＭＡＩＲＤＡＧＦＥＩＳＡＭＱＭＦＮＭ
ＤＲＶＮＶＥＥＦＹＥＶＹＫＧＶＶＴＥＹＨＤＭＶＴＥＭＹＳＧＰＣＶＡＭＥＩＱＱＮＮ
ＡＴＫＴＦＲＥＦＣＧＰＡＤＰＥＩＡＲＨＬＲＰＧＴＬＲＡＩＦＧＫＴＫＩＱＮＡＶＨＣ

ＴＤＬＰＥＤＧＬＬＥＶＱＹＦＦＫＩＬＤＮ（配列番号１４９）

【０４２９】

ＮＭＥ７$_{AB}$としても知られるヒトＮＭＥ７－ＡＢ

（ＤＮＡ）

ａｔｇｇａａａａａｃｇｃｔａｇｃｃｃｔａａｔｔａａａｃｃａｇａｔｇｃａａｔａｔ
ｃａａａｇｇｃｔｇｇａｇａａａｔａａｔｔｇａａａｔａａｔａａａｃａａａｇｃｔｇｇ
ａｔｔｔａｃｔａｔａａｃｃａａａｃｔｃａａａａｔｇａｔｇａｔｇｃｔｔｔｃａａｇｇ
ａａａｇａａｇｃａｔｔｇｇａｔｔｔｔｃａｔｇｔａｇａｔｃａｃｃａｇｔｃａａｇａｃ
ｃｃｔｔｔｔｔｃａａｔｇａｇｃｔｇａｔｃｃａｇｔｔｔａｔｔａｃａａｃｔｇｇｔｃｃ
ｔａｔｔａｔｔｇｃｃａｔｇｇａｇａｔｔｔｔａａｇａｇａｔｇａｔｇｃｔａｔａｔｇｔ
ｇａａｔｇｇａａａａｇａｃｔｇｃｔｇｇｇａｃｃｔｇｃａａａｃｔｃｔｇｇａｇｔｇｇ
ｃａｃｇｃａｃａｇａｔｇｃｔｔｃｔｇａａａｇｃａｔｔａｇａｇｃｃｃｔｃｔｔｔｇｇ
ａａｃａｇａｔｇｇｃａｔａａｇａａａｔｇｃａｇｃｇｃａｔｇｇｃｃｃｔｇａｔｔｃｔ
ｔｔｔｇｃｔｔｃｔｇｃｇｇｃｃａｇａｇａａａｔｇｇａｇｔｔｇｔｔｔｔｔｔｃｃｔｔ
ｃａａｇｔｇｇａｇｇｔｔｇｔｇｇｇｃｃｇｇｃａａａｃａｃｔｇｃｔａａａｔｔｔａｃ
ｔａａｔｔｇｔａｃｃｔｇｔｔｇｃａｔｔｇｔｔａａａｃｃｃｃａｔｇｃｔｇｔｃａｇｔ
ｇａａｇｇａｃｔｇｔｔｇｇｇａａａｇａｔｃｃｔｇａｔｇｇｃｔａｔｃｃｇａｇａｔｇ
ｃａｇｇｔｔｔｔｇａａａｔｃｔｃａｇｃｔａｔｇｃａｇａｔｇｔｔｃａａｔａｔｇｇａ
ｔｃｇｇｇｔｔａａｔｇｔｔｇａｇｇａａｔｔｃｔａｔｇａａｇｔｔｔａｔａａａｇｇａ
ｇｔａｇｔｇａｃｃｇａａｔａｔｃａｔｇａｃａｔｇｇｔｇａｃａｇａａａｔｇｔａｔｔ
ｃｔｇｇｃｃｃｔｔｇｔｇｔａｇｃａａｔｇｇａｇａｔｔｃａａｃａｇａａｔａａｔｇｃ
ｔａｃａａａｇａｃａｔｔｔｃｇａｇａａｔｔｔｔｇｔｇｇａｃｃｔｇｃｔｇａｔｃｃｔ
ｇａａａｔｔｇｃｃｃｇｇｃａｔｔｔａｃｇｃｃｃｔｇｇａａｃｔｃｔｃａｇａｇｃａａ
ｔｃｔｔｔｇｇｔａａａａｃｔａａｇａｔｃｃａｇａａｔｇｃｔｇｔｔｃａｃｔｇｔａｃ
ｔｇａｔｃｔｇｃｃａｇａｇｇａｔｇｇｃｃｔａｔｔａｇａｇｇｔｔｃａａｔａｃｔｔｃ
ｔｔｃａａｇａｔｃｔｔｇｇａｔａａｔｔａｇ（配列番号１５０）

（アミノ酸）

ＭＥＫＴＬＡＬＩＫＰＤＡＩＳＫＡＧＥＩＩＥＩＩＮＫＡＧＦＴＩＴＫＬＫＭＭＭＬＳＲ
ＫＥＡＬＤＦＨＶＤＨＱＳＲＰＦＦＮＥＬＩＱＦＩＴＴＧＰＩＩＡＭＥＩＬＲＤＤＡＩＣ
ＥＷＫＲＬＬＧＰＡＮＳＧＶＡＲＴＤＡＳＥＳＩＲＡＬＦＧＴＤＧＩＲＮＡＡＨＧＰＤＳ
ＦＡＳＡＡＲＥＭＥＬＦＦＰＳＳＧＧＣＧＰＡＮＴＡＫＦＴＮＣＴＣＣＩＶＫＰＨＡＶＳ
ＥＧＬＬＧＫＩＬＭＡＩＲＤＡＧＦＥＩＳＡＭＱＭＦＮＭＤＲＶＮＶＥＥＦＹＥＶＹＫＧ
ＶＶＴＥＹＨＤＭＶＴＥＭＹＳＧＰＣＶＡＭＥＩＱＱＮＮＡＴＫＴＦＲＥＦＣＧＰＡＤＰ
ＥＩＡＲＨＬＲＰＧＴＬＲＡＩＦＧＫＴＫＩＱＮＡＶＨＣＴＤＬＰＥＤＧＬＬＥＶＱＹＦ
ＦＫＩＬＤＮ（配列番号１５１）

【０４３０】

ヒトＮＭＥ７－Ｘ１

（ＤＮＡ）

ａｔｇａｔｇａｔｇｃｔｔｔｃａａｇｇａａａｇａａｇｃａｔｔｇｇａｔｔｔｔｃａｔｇ
ｔａｇａｔｃａｃｃａｇｔｃａａｇａｃｃｃｔｔｔｔｔｃａａｔｇａｇｃｔｇａｔｃｃａ
ｇｔｔｔａｔｔａｃａａｃｔｇｇｔｃｃｔａｔｔａｔｔｇｃｃａｔｇｇａｇａｔｔｔｔａ
ａｇａｇａｔｇａｔｇｃｔａｔａｔｇｔｇａａｔｇｇａａａａｇａｃｔｇｃｔｇｇｇａｃ
ｃｔｇｃａａａｃｔｃｔｇｇａｇｔｇｇｃａｃｇｃａｃａｇａｔｇｃｔｔｃｔｇａａａｇ
ｃａｔｔａｇａｇｃｃｃｔｃｔｔｔｇｇａａｃａｇａｔｇｇｃａｔａａｇａａａｔｇｃａ
ｇｃｇｃａｔｇｇｃｃｃｔｇａｔｔｃｔｔｔｔｇｃｔｔｃｔｇｃｇｇｃｃａｇａｇａａａ
ｔｇｇａｇｔｔｇｔｔｔｔｔｔｃｃｔｔｃａａｇｔｇｇａｇｇｔｔｇｔｇｇｇｃｃｇｇｃ
ａａａｃａｃｔｇｃｔａａａｔｔｔａｃｔａａｔｔｇｔａｃｃｔｇｔｔｇｃａｔｔｇｔｔ
ａａａｃｃｃｃａｔｇｃｔｇｔｃａｇｔｇａａｇｇａｃｔｇｔｔｇｇｇａａａｇａｔｃｃ
ｔｇａｔｇｇｃｔａｔｃｃｇａｇａｔｇｃａｇｇｔｔｔｔｇａａａｔｃｔｃａｇｃｔａｔ
ｇｃａｇａｔｇｔｔｃａａｔａｔｇｇａｔｃｇｇｇｔｔａａｔｇｔｔｇａｇｇａａｔｔｃ

ｔａｔｇａａｇｔｔｔａｔａａａｇｇａｇｔａｇｔｇａｃｃｇａａｔａｔｃａｔｇａｃａ
ｔｇｇｔｇａｃａｇａａａｔｇｔａｔｔｃｔｇｇｃｃｃｔｔｇｔｇｔａｇｃａａｔｇｇａ
ｇａｔｔｃａａｃａｇａａｔａａｔｇｃｔａｃａａａｇａｃａｔｔｔｃｇａｇａａｔｔｔ
ｔｇｔｇｇａｃｃｔｇｃｔｇａｔｃｃｔｇａａａｔｔｇｃｃｃｇｇｃａｔｔｔａｃｇｃｃ
ｃｔｇｇａａｃｔｃｔｃａｇａｇｃａａｔｃｔｔｔｇｇｔａａａａｃｔａａｇａｔｃｃａ
ｇａａｔｇｃｔｇｔｔｃａｃｔｇｔａｃｔｇａｔｃｔｇｃｃａｇａｇｇａｔｇｇｃｃｔａ
ｔｔａｇａｇｇｔｔｃａａｔａｃｔｔｃｔｔｃａａｇａｔｃｔｔｇｇａｔａａｔｔａｇ（
配列番号１５２）
（アミノ酸）
ＭＭＭＬＳＲＫＥＡＬＤＦＨＶＤＨＱＳＲＰＦＦＮＥＬＩＱＦＩＴＴＧＰＩＩＡＭＥＩＬ
ＲＤＤＡＩＣＥＷＫＲＬＬＧＰＡＮＳＧＶＡＲＴＤＡＳＥＳＩＲＡＬＦＧＴＤＧＩＲＮＡ
ＡＨＧＰＤＳＦＡＳＡＡＲＥＭＥＬＦＦＰＳＳＧＧＣＧＰＡＮＴＡＫＦＴＮＣＴＣＣＩＶ
ＫＰＨＡＶＳＥＧＬＬＧＫＩＬＭＡＩＲＤＡＧＦＥＩＳＡＭＱＭＦＮＭＤＲＶＮＶＥＥＦ
ＹＥＶＹＫＧＶＶＴＥＹＨＤＭＶＴＥＭＹＳＧＰＣＶＡＭＥＩＱＱＮＮＡＴＫＴＦＲＥＦ
ＣＧＰＡＤＰＥＩＡＲＨＬＲＰＧＴＬＲＡＩＦＧＫＴＫＩＱＮＡＶＨＣＴＤＬＰＥＤＧＬ
ＬＥＶＱＹＦＦＫＩＬＤＮ＊（配列番号１５３）
【０４３１】
ヒトＮＭＥ７　ａ（大腸菌発現用に最適化）
（ＤＮＡ）
ａｔｇａａｔｃａｃｔｃｃｇａａｃｇｃｔｔｔｇｔｔｔｔｔａｔｃｇｃｃｇａａｔｇｇｔ
ａｔｇａｃｃｃｇａａｔｇｃｔｔｃｃｃｔｇｃｔｇｃｇｃｃｇｃｔａｃｇａａｃｔｇｃｔ
ｇｔｔｔｔａｔｃｃｇｇｇｃｇａｔｇｇｔａｇｃｇｔｇｇａａａｔｇｃａｔｇａｃｇｔｔ
ａａａａａｔｃａｃｃｇｔａｃｃｔｔｔｃｔｇａａａｃｇｃａｃｇａａａｔａｔｇａｔａ
ａｔｃｔｇｃａｔｃｔｇｇａａｇａｃｃｔｇｔｔｔａｔｔｇｇｃａａｃａａａｇｔｃａａ
ｔｇｔｇｔｔｃｔｃｔｃｇｔｃａｇｃｔｇｇｔｇｃｔｇａｔｃｇａｔｔａｔｇｇｃｇａｃ
ｃａｇｔａｃａｃｃｇｃｇｃｇｔｃａａｃｔｇｇｇｔａｇｔｃｇｃａａａｇａａａａａａ
ｃｇｃｔｇｇｃｃｃｔｇａｔｔａａａｃｃｇｇａｔｇｃａａｔｃｔｃｃａａａｇｃｔｇｇ
ｃｇａａａｔｔａｔｃｇａａａｔｔａｔｃａａｃａａａｇｃｇｇｇｔｔｔｃａｃｃａｔｃ
ａｃｇａａａｃｔｇａａａａｔｇａｔｇａｔｇｃｔｇａｇｃｃｇｔａａａｇａａｇｃｃｃ
ｔｇｇａｔｔｔｔｃａｔｇｔｃｇａｃｃａｃｃａｇｔｃｔｃｇｃｃｃｇｔｔｔｔｔｃａａ
ｔｇａａｃｔｇａｔｔｃａａｔｔｃａｔｃａｃｃａｃｇｇｇｔｃｃｇａｔｔａｔｃｇｃａ
ａｔｇｇａａａｔｔｃｔｇｃｇｔｇａｔｇａｃｇｃｔａｔｃｔｇｃｇａａｔｇｇａａａｃ
ｇｃｃｔｇｃｔｇｇｇｃｃｃｇｇｃａａａｃｔｃａｇｇｔｇｔｔｇｃｇｃｇｔａｃｃｇａ
ｔｇｃｃａｇｔｇａａｔｃｃａｔｔｃｇｃｇｃｔｃｔｇｔｔｔｇｇｃａｃｃｇａｔｇｇｔ
ａｔｃｃｇｔａａｔｇｃａｇｃａｃａｔｇｇｔｃｃｇｇａｃｔｃａｔｔｃｇｃａｔｃｇｇ
ｃａｇｃｔｃｇｔｇａａａｔｇｇａａｃｔｇｔｔｔｔｔｃｃｃｇａｇｃｔｃｔｇｇｃｇｇ
ｔｔｇｃｇｇｔｃｃｇｇｃａａａｃａｃｃｇｃｃａａａｔｔｔａｃｃａａｔｔｇｔａｃｇ
ｔｇｃｔｇｔａｔｔｇｔｃａａａｃｃｇｃａｃｇｃａｇｔｇｔｃａｇａａｇｇｃｃｔｇｃ
ｔｇｇｇｔａａａａｔｔｃｔｇａｔｇｇｃａａｔｃｃｇｔｇａｔｇｃｔｇｇｃｔｔｔｇａ
ａａｔｃｔｃｇｇｃｃａｔｇｃａｇａｔｇｔｔｃａａｃａｔｇｇａｃｃｇｃｇｔｔａａｃ
ｇｔｃｇａａｇａａｔｔｃｔａｃｇａａｇｔｔｔａｃａａａｇｇｃｇｔｇｇｔｔａｃｃｇ
ａａｔａｔｃａｃｇａｔａｔｇｇｔｔａｃｇｇａａａｔｇｔａｃｔｃｃｇｇｔｃｃｇｔｇ
ｃｇｔｃｇｃｇａｔｇｇａａａｔｔｃａｇｃａａａａａｃａａｔｇｃｃａｃｃａａａａｃｇ
ｔｔｔｃｇｔｇａａｔｔｃｔｇｔｇｇｔｃｃｇｇｃａｇａｔｃｃｇｇａａａｔｃｇｃａｃ
ｇｔｃａｔｃｔｇｃｇｔｃｃｇｇｇｔａｃｃｃｔｇｃｇｃｇｃａａｔｔｔｔｔｇｇｔａａ
ａａｃｇａａａａｔｃｃａｇａａｃｇｃｔｇｔｇｃａｃｔｇｔａｃｃｇａｔｃｔｇｃｃｇ
ｇａａｇａｃｇｇｔｃｔｇｃｔｇｇａａｇｔｔｃａａｔａｃｔｔｔｔｔｃａａａａｔｔｃ
ｔｇｇａｔａａｔ（配列番号１５４）
（アミノ酸）
ＭＮＨＳＥＲＦＶＦＩＡＥＷＹＤＰＮＡＳＬＬＲＲＹＥＬＬＦＹＰＧＤＧＳＶＥＭＨＤＶ

KNHRTFLKRTKYDNLHLEDLFIGNKVNVFSRQLVLIDYGD
QYTARQLGSRKEKTLALIKPDAISKAGEIIEIINKAGFTI
TKLKMMMLSRKEALDFHVDHQSRPFFNELIQFITTGPIIA
MEILRDDAICEWKRLLGPANSGVARTDASESIRALFGTDG
IRNAAHGPDSFASAAREMELFFPSSGGCGPANTAKFTNCT
CCIVKPHAVSEGLLGKILMAIRDAGFEISAMQMFNMDRVN
VEEFYEVYKGVVTEYHDMVTEMYSGPCVAMEIQQNNATKT
FREFCGPADPEIARHLRPGTLRAIFGKTKIQNAVHCTDLP
EDGLLEVQYFFKILDNTG（配列番号１５５）

【０４３２】

ヒトＮＭＥ７　ｂ（大腸菌発現用に最適化）

（ＤＮＡ）

atgcatgacgttaaaaatcaccgtacctttctgaaacgca
cgaaatatgataatctgcatctggaagacctgtttattgg
caacaaagtcaatgtgttctctcgtcagctggtgctgatc
gattatggcgaccagtacaccgcgcgtcaactgggtagtc
gcaaagaaaaaacgctggccctgattaaaccggatgcaat
ctccaaagctggcgaaattatcgaaattatcaacaaagcg
ggtttcaccatcacgaaactgaaaatgatgatgctgagcc
gtaaagaagccctggatttttcatgtcgaccaccagtctcg
cccgtttttcaatgaactgattcaattcatcaccacgggt
ccgattatcgcaatggaaattctgcgtgatgacgctatct
gcgaatggaaacgcctgctgggcccggcaaactcaggtgt
tgcgcgtaccgatgccagtgaatccattcgcgctctgttt
ggcaccgatggtatccgtaatgcagcacatggtccggact
cattcgcatcggcagctcgtgaaatggaactgttttccc
gagctctggcggttgcggtccggcaaacaccgccaaattt
accaattgtacgtgctgtattgtcaaaccgcacgcagtgt
cagaaggcctgctgggtaaaattctgatggcaatccgtga
tgctggctttgaaatctcggccatgcagatgttcaacatg
gaccgcgttaacgtcgaagaattctacgaagtttacaaag
gcgtggttaccgaatatcacgatatggttacggaaatgta
ctccggtccgtgcgtcgcgatggaaattcagcaaaacaat
gccaccaaaacgttttcgtgaattctgtggtccgggcagatc
cggaaatcgcacgtcatctgcgtccgggtaccctgcgcgc
aatttttggtaaaacgaaaatccagaacgctgtgcactgt
accgatctgccggaagacggtctgctggaagttcaatact
ttttcaaaattctggataat（配列番号１５６）

（アミノ酸）

MHDVKNHRTFLKRTKYDNLHLEDLFIGNKVNVFSRQLVLI
DYGDQYTARQLGSRKEKTLALIKPDAISKAGEIIEIINKA
GFTITKLKMMMLSRKEALDFHVDHQSRPFFNELIQFITTG
PIIAMEILRDDAICEWKRLLGPANSGVARTDASESIRALF
GTDGIRNAAHGPDSFASAAREMELFFPSSGGCGPANTAKF
TNCTCCIVKPHAVSEGLLGKILMAIRDAGFEISAMQMFNM
DRVNVEEFYEVYKGVVTEYHDMVTEMYSGPCVAMEIQQNN
ATKTFREFCGPADPEIARHLRPGTLRAIFGKTKIQNAVHC
TDLPEDGLLEVQYFFKILDNTG（配列番号１５７）

【０４３３】

ＮＭＥ７$_{AB}$としても知られるヒトＮＭＥ７－ＡＢ（大腸菌発現用に最適化）

（ＤＮＡ）
ａｔｇｇａａａａａｃｇｃｔｇｇｃｃｃｔｇａｔｔａａａｃｃｇｇａｔｇｃａａｔｃｔ
ｃｃａａａｇｃｔｇｇｃｇａａａｔｔａｔｃｇａａａｔｔａｔｃａａｃａａａｇｃｇｇｇ
ｔｔｔｃａｃｃａｔｃａｃｇａａａｃｔｇａａａａｔｇａｔｇａｔｇｃｔｇａｇｃｃｇｔ
ａａａｇａａｇｃｃｃｔｇｇａｔｔｔｔｃａｔｇｔｃｇａｃｃａｃｃａｇｔｃｔｃｇｃｃ
ｃｇｔｔｔｔｔｔｃａａｔｇａａｃｔｇａｔｔｃａａｔｔｃａｔｃａｃｃａｃｇｇｇｔｃｃ
ｇａｔｔａｔｃｇｃａａｔｇｇａａａｔｔｃｔｇｃｇｔｇａｔｇａｃｇｃｔａｔｃｔｇｃ
ｇａａｔｇｇａａａｃｇｃｃｔｇｃｔｇｇｇｃｃｃｇｇｃａａａｃｔｃａｇｇｔｇｔｔｇ
ｃｇｃｇｔａｃｃｇａｔｇｃｃａｇｔｇａａｔｃｃａｔｔｃｇｃｇｃｔｃｔｇｔｔｔｇｇ
ｃａｃｃｇａｔｇｇｔａｔｃｃｇｔａａｔｇｃａｇｃａｃａｔｇｇｔｃｃｇｇａｃｔｃａ
ｔｔｃｇｃａｔｃｇｇｃａｇｃｔｃｇｔｇａａａｔｇｇａａｃｔｇｔｔｔｔｔｃｃｃｇａ
ｇｃｔｃｔｇｇｃｇｇｔｔｇｃｇｇｔｃｃｇｇｃａａａｃａｃｃｇｃｃａａａｔｔｔａｃ
ｃａａｔｔｇｔａｃｇｔｇｃｔｇｔａｔｔｇｔｃａａａｃｃｇｃａｃｇｃａｇｔｇｔｃａ
ｇａａｇｇｃｃｔｇｃｔｇｇｇｔａａａａｔｔｃｔｇａｔｇｇｃａａｔｃｃｇｔｇａｔｇ
ｃｔｇｇｃｔｔｔｇａａａｔｃｔｃｇｇｃｃａｔｇｃａｇａｔｇｔｔｃａａｃａｔｇｇａ
ｃｃｇｃｇｔｔａａｃｇｔｃｇａａｇａａｔｔｃｔａｃｇａａｇｔｔｔａｃａａａｇｇｃ
ｇｔｇｇｔｔａｃｃｇａａｔａｔｃａｃｇａｔａｔｇｇｔｔａｃｇｇａａａｔｇｔａｃｔ
ｃｃｇｇｔｃｃｇｔｇｃｇｔｃｇｃｇａｔｇｇａａａｔｔｃａｇｃａａａａｃａａｔｇｃ
ｃａｃｃａａａａｃｇｔｔｔｃｇｔｇａａｔｔｃｔｇｔｇｇｔｃｃｇｇｃａｇａｔｃｃｇ
ｇａａａｔｃｇｃａｃｇｔｃａｔｃｔｇｃｇｔｃｃｇｇｇｇｔａｃｃｃｔｇｃｇｃｇｃａａ
ｔｔｔｔｔｇｇｔａａａａｃｇａａａａｔｃｃａｇａａｃｇｃｔｇｔｇｃａｃｔｇｔａｃ
ｃｇａｔｃｔｇｃｃｇｇａａｇａｃｇｇｔｃｔｇｃｔｇｇａａｇｔｔｃａａｔａｃｔｔｔｔ
ｔｔｃａａａａｔｔｃｔｇｇａｔａａｔ配列番号１５８）
（アミノ酸）
ＭＥＫＴＬＡＬＩＫＰＤＡＩＳＫＡＧＥＩＩＥＩＩＮＫＡＧＦＴＩＴＫＬＫＭＭＭＬＳＲ
ＫＥＡＬＤＦＨＶＤＨＱＳＲＰＦＦＮＥＬＩＱＦＩＴＴＧＰＩＩＡＭＥＩＬＲＤＤＡＩＣ
ＥＷＫＲＬＬＧＰＡＮＳＧＶＡＲＴＤＡＳＥＳＩＲＡＬＦＧＴＤＧＩＲＮＡＡＨＧＰＤＳ
ＦＡＳＡＡＲＥＭＥＬＦＦＰＳＳＧＧＣＧＰＡＮＴＡＫＦＴＮＣＴＣＣＩＶＫＰＨＡＶＳ
ＥＧＬＬＧＫＩＬＭＡＩＲＤＡＧＦＥＩＳＡＭＱＭＦＮＭＤＲＶＮＶＥＥＦＹＥＶＹＫＧ
ＶＶＴＥＹＨＤＭＶＴＥＭＹＳＧＰＣＶＡＭＥＩＱＱＮＮＡＴＫＴＦＲＥＦＣＧＰＡＤＰ
ＥＩＡＲＨＬＲＰＧＴＬＲＡＩＦＧＫＴＫＩＱＮＡＶＨＣＴＤＬＰＥＤＧＬＬＥＶＱＹＦ
ＦＫＩＬＤＮＴＧ（配列番号１５９）
【０４３４】
ヒトＮＭＥ７－Ｘ１（大腸菌発現用に最適化）
（ＤＮＡ）
ａｔｇａｔｇａｔｇｃｔｇａｇｃｃｇｔａａａｇａａｇｃｃｃｔｇｇａｔｔｔｔｃａｔｇ
ｔｃｇａｃｃａｃｃａｇｔｃｔｃｇｃｃｃｇｔｔｔｔｔｃａａｔｇａａｃｔｇａｔｔｃａ
ａｔｔｃａｔｃａｃｃａｃｇｇｇｔｃｃｇａｔｔａｔｃｇｃａａｔｇｇａａａｔｔｃｔｇ
ｃｇｔｇａｔｇａｃｇｃｔａｔｃｔｇｃｇａａｔｇｇａａａｃｇｃｃｔｇｃｔｇｇｇｃｃ
ｃｇｇｃａａａｃｔｃａｇｇｔｇｔｔｇｃｇｃｇｔａｃｃｇａｔｇｃｃａｇｔｇａａｔｃ
ｃａｔｔｃｇｃｇｃｔｃｔｇｔｔｔｇｇｃａｃｃｇａｔｇｇｔａｔｃｃｇｔａａｔｇｃａ
ｇｃａｃａｔｇｇｔｃｃｇｇａｃｔｃａｔｔｃｇｃａｔｃｇｇｃａｇｃｔｃｇｔｇａａａ
ｔｇｇａａｃｔｇｔｔｔｔｔｃｃｃｇａｇｃｔｃｔｇｇｃｇｇｔｔｇｃｇｇｔｃｃｇｇｃ
ａａａｃａｃｃｇｃｃａａａｔｔｔａｃｃａａｔｔｇｔａｃｇｔｇｃｔｇｔａｔｔｇｔｃ
ａａａｃｃｇｃａｃｇｃａｇｔｇｔｃａｇａａｇｇｃｃｔｇｃｔｇｇｇｔａａａａｔｔｃ
ｔｇａｔｇｇｃａａｔｃｃｇｔｇａｔｇｃｔｇｇｃｔｔｔｇａａａｔｃｔｃｇｇｃｃａｔ
ｇｃａｇａｔｇｔｔｃａａｃａｔｇｇａｃｃｇｃｇｔｔａａｃｇｔｃｇａａｇａａｔｔｃ
ｔａｃｇａａｇｔｔｔａｃａａａｇｇｃｇｔｇｇｔｔａｃｃｇａａｔａｔｃａｃｇａｔａ
ｔｇｇｔｔａｃｇｇａａａｔｇｔａｃｔｃｃｇｇｔｃｃｇｔｇｃｇｔｃｇｃｇａｔｇｇａ
ａａｔｔｃａｇｃａａａａｃａａｔｇｃｃａｃｃａａａａｃｇｔｔｔｃｇｔｇａａｔｔｃ

ｔｇｔｇｇｔｃｃｇｇｃａｇａｔｃｃｇｇａａａｔｃｇｃａｃｇｔｃａｔｃｔｇｃｇｔｃ
ｃｇｇｇｔａｃｃｃｔｇｃｇｃｇｃａａｔｔｔｔｔｇｇｔａａａａｃｇａａａａｔｃｃａ
ｇａａｃｇｃｔｇｔｇｃａｃｔｇｔａｃｃｇａｔｃｔｇｃｃｇｇａａｇａｃｇｇｔｃｔｇ
ｃｔｇｇａａｇｔｔｃａａｔａｃｔｔｔｔｔｃａａａａｔｔｃｔｇｇａｔａａｔ（配列番
号１６０）

（アミノ酸）

ＭＭＭＬＳＲＫＥＡＬＤＦＨＶＤＨＱＳＲＰＦＦＮＥＬＩＱＦＩＴＴＧＰＩＩＡＭＥＩ
ＬＲＤＤＡＩＣＥＷＫＲＬＬＧＰＡＮＳＧＶＡＲＴＤＡＳＥＳＩＲＡＬＦＧＴＤＧＩＲＮ
ＡＡＨＧＰＤＳＦＡＳＡＡＲＥＭＥＬＦＦＰＳＳＧＧＣＧＰＡＮＴＡＫＦＴＮＣＴＣＣＩ
ＶＫＰＨＡＶＳＥＧＬＬＧＫＩＬＭＡＩＲＤＡＧＦＥＩＳＡＭＱＭＦＮＭＤＲＶＮＶＥＥ
ＦＹＥＶＹＫＧＶＶＴＥＹＨＤＭＶＴＥＭＹＳＧＰＣＶＡＭＥＩＱＱＮＮＡＴＫＴＦＲＥ
ＦＣＧＰＡＤＰＥＩＡＲＨＬＲＰＧＴＬＲＡＩＦＧＫＴＫＩＱＮＡＶＨＣＴＤＬＰＥＤＧ
ＬＬＥＶＱＹＦＦＫＩＬＤＮＴＧ（配列番号１６１）

【０４３５】

ＮＭＥ７のＤＭ１０ドメイン

（アミノ酸）

ＭＮＨＳＥＲＦＶＦＩＡＥＷＹＤＰＮＡＳＬＬＲＲＹＥＬＬＦＹＰＧＤＧＳＶＥＭＨＤＶ
ＫＮＨＲＴＦＬＫＲＴＫＹＤＮＬＨＬＥＤＬＦＩＧＮＫＶＮＶＦＳＲＱＬＶＬＩＤＹＧＤ
ＱＹＴＡＲＱＬＧＳＲＫ（配列番号１６２）

ＰＳＭＧＦＲペプチドのフラグメントまたはバリエーション
ＳＮＩＫＦＲＰＧＳＶＶＶＱＬＴＬＡＦＲＥＧＴＩＮＶＨＤＶＥＴＱＦＮＱＹＫＴＥＡＡ
ＳＲＹ（配列番号１６３）；

ＰＳＭＧＦＲペプチドのフラグメントまたはバリエーション
ＳＶＶＶＱＬＴＬＡＦＲＥＧＴＩＮＶＨＤＶＥＴＱＦＮＱＹＫＴＥＡＡＳＲＹ（配列番号
１６４）；

ＰＳＭＧＦＲペプチドのフラグメントまたはバリエーション
ＶＱＬＴＬＡＦＲＥＧＴＩＮＶＨＤＶＥＴＱＦＮＱＹ（配列番号１６５）；

ＰＳＭＧＦＲペプチドのフラグメントまたはバリエーション
ＳＮＩＫＦＲＰＧＳＶＶＶＱＬＴＬＡＦＲＥＧＴＩＮ（配列番号１６６）；

ＰＳＭＧＦＲペプチドのフラグメントまたはバリエーション
ＳＮＩＫＦＲＰＧＳＶＶＶＱＬＴＬＡＦＲＥＧＴＩＮＶＨＤＶＥＴＱＦＮＱＹＫＴＥ（配
列番号１６７）；

ＰＳＭＧＦＲペプチドのフラグメントまたはバリエーション
ＶＱＬＴＬＡＦＲＥＧＴＩＮＶＨＤＶＥＴＱＦＮＱＹＫＴＥＡＡＳＲＹＮＬＴＩＳＤＶＳ
ＶＳＤＶＰ（配列番号１６８）。

【０４３６】

ＮＭＥ７Ｂペプチド３（Ｂドメイン）の残基１４のＣｙｓはＳｅｒに変異される：
ＡＩＦＧＫＴＫＩＱＮＡＶＨＳＴＤＬＰＥＤＧＬＬＥＶＱＹＦＦ（配列番号１６９）

【０４３７】

Ｎ－１０ペプチド
ＱＦＮＱＹＫＴＥＡＡＳＲＹＮＬＴＩＳＤＶＳＶＳＤＶＰＦＰＦＳＡＱＳＧＡ（配列番号
１７０）

【０４３８】

Ｃ－１０ペプチド
ＧＴＩＮＶＨＤＶＥＴＱＦＮＱＹＫＴＥＡＡＳＲＹＮＬＴＩＳＤＶＳＶＳＤＶ（配列番号
１７１）

【０４３９】

実施例

実施例１－最小無血清ベースの成分（「ＭＭ」）（５００ｍｌ）

４００ｍｌのＤＭＥ／Ｆ１２／ＧｌｕｔａＭＡＸ Ｉ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ＃１０５

６５－０１８）
１００ｍｌのノックアウト血清置換物（ＫＯ－ＳＲ、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ＃１０８２８－０２８）
５ｍｌの１００ｘＭＥＭ 非必須アミノ酸溶液（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ＃１１１４０－０５０）
０．９ｍｌ（０．１ｍＭ）のβ－メルカプトエタノール（５５ｍＭストック、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ＃２１９８５－０２３）。

【０４４０】

実施例２－タンパク質構築物の生成

組換えＮＭＥ７の生成のために、最初に、構築物が、効率的に可溶型で発現され得る組換えＮＭＥ７を作製するために調製された。最初の手法は、天然ＮＭＥ７（ａ）、またはＮ末端欠失を有する選択的スプライスバリアントＮＭＥ７（ｂ）をコードする構築物を作製することであった。いくつかの事例では、構築物は、精製に役立つヒスチジンタグまたはストレプタグを有した。ＮＭＥ７－ａ、完全長ＮＭＥ７は大腸菌中で発現が不十分であり、ＮＭＥ７－ｂは、大腸菌中で全く発現しなかった。しかし、ＤＭ１０配列が欠失され、ＮＭＥ７が３３ｋＤａの計算分子量を有するＮＤＰＫ ＡおよびＢドメインを実質的に含む、新規構築物が作製された。

【０４４１】

この新規ＮＭＥ７$_{AB}$は、大腸菌中で非常に良好に発現し、可溶性タンパク質として存在した。ＮＭＥ７$_{AB}$は、最初にＮＴＡ－Ｎｉカラムで精製され、次に、セファデックス２００カラムによるサイズ排除クロマトグラフィー（ＦＰＬＣ）によりさらに精製された。画分が集められ、ＮＭＥ７$_{AB}$の最も多く最も純粋な発現を有する画分を特定するために、ＳＤＳ－ＰＡＧＥにより試験された。組み合わされた画分用に、最も純粋であったＦＰＬＣ分離物を組み合わせた。その後、精製されたＮＭＥ７$_{AB}$タンパク質が試験され、ヒト幹細胞の増殖を十分に支援すること、および最もナイーブな、Ｘ染色体不活性化前の状態にそれらを戻すことが示された。精製されたＮＭＥ７$_{AB}$は、癌細胞の増殖を加速することも示された。

【０４４２】

実施例３－ＮＭＥ７$_{AB}$が２つのＭＵＣ１＊細胞外ドメインペプチドに同時に結合することを示す、ＥＬＩＳＡアッセイ

結果を図１に示す。Ｃ末端システイン（ＰＳＭＧＦＲ－Ｃｙｓ）を有するＰＳＭＧＦＲペプチドが、Ｉｍｊｅｃｔ Ｍａｌｅｉｍｉｄｅ活性化ＢＳＡキット（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ）を使用して、ＢＳＡに共有結合された。ＰＳＭＧＦＲ－Ｃｙｓ結合ＢＳＡは、０．１Ｍ炭酸塩／重炭酸塩緩衝ｐＨ９．６中で１０ｕｇ／ｍｌに希釈され、５０ｕｌが、９６ウェルプレートの各ウェルに添加された。４℃で一晩のインキュベーション後、プレートをＰＢＳ－Ｔで２回洗浄し、３％ＢＳＡ溶液を加えて、ウェル上に残っている結合部位をブロッキングした。室温で１時間後、プレートをＰＢＳ－Ｔで２回洗浄し、ＮＭＥ７をＰＢＳ－Ｔ＋１％ＢＳＡで希釈し、これを異なる濃度で添加した。室温で１時間後、プレートをＰＢＳ－Ｔで３ｘ洗浄し、ＰＢＳ－Ｔ＋１％ＢＳＡで希釈した抗ＮＭ２３－Ｈ７（Ｂ－９、Ｓａｎｔａ Ｃｒｕｚ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）を１／５００希釈で添加した。室温で１時間後、プレートをＰＢＳ－Ｔで３ｘ洗浄し、ＰＢＳ－Ｔ＋１％ＢＳＡで希釈したヤギ抗マウス－ＨＲＰを、１／３３３３の希釈で添加した。室温で１時間後、プレートをＰＢＳ－Ｔで３ｘ洗浄し、ＡＢＴＳ溶液（Ｐｉｅｒｃｅ）を使用して、ＮＭＥ７の結合を４１５ｎｍで測定した。

【０４４３】

ＥＬＩＳＡ ＭＵＣ１＊ 二量体化：ＮＭＥ７結合のためのプロトコルを使用し、ＮＭＥ７を１１．６ｕｇ／ｍＬで使用した。

室温で１時間後、プレートをＰＢＳ－Ｔで３ｘ洗浄し、ＰＢＳ－Ｔ＋１％ＢＳＡで希釈した、ＨｉｓタグＰＳＭＧＦＲペプチド（ＰＳＭＧＦＲ－Ｈｉｓ）またはビオチン化ＰＳＭＧＦＲペプチド（ＰＳＭＧＦＲ－ビオチン）を種々の濃度で添加した。室温で１時間後

、プレートをＰＢＳ－Ｔで３ｘ洗浄し、ＰＢＳ－Ｔ＋１％ＢＳＡで希釈した抗ヒスタグ－ＨＲＰ（Ａｂｃａｍ）またはＰＢＳ－Ｔ＋１％ＢＳＡで希釈したストレプトアビジン－ＨＲＰ（Ｐｉｅｒｃｅ）を１／５０００の濃度で添加した。室温で１時間後、プレートをＰＢＳ－Ｔで３ｘ洗浄し、別のＰＳＭＧＦＲペプチド（これは、抗Ｈｉｓ抗体またはストレプトアビジンによりシグナル伝達できなかった）を結合したＢＳＡに既に結合したＮＭＥ７へのＰＳＭＧＦＲペプチドの結合を、ＡＢＴＳ溶液（Ｐｉｅｒｃｅ）を用いて４１５ｎｍで測定した。

【０４４４】

実施例４－ヒト組換えＮＭＥ７$_{AB}$の機能試験

多分化能を維持し、分化を抑制する能力に関して、組換えＮＭＥ７$_{AB}$を試験するために、ＮＭＥ７の可溶性バリアント、ＮＭＥ７$_{AB}$を生成し、精製した。ヒト幹細胞（ｉＰＳｃａｔ＃ＳＣ１０１ａ－１、Ｓｙｓｔｅｍ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）を、製造業者の説明書に従い、４継代用のマウス繊維芽フィーダー細胞の層上で、４ｎｇ／ｍｌのｂＦＧＦ中で増殖させた。これらの幹細胞源をその後、１２．５ｕｇ／ウェルの抗ＭＵＣ１＊モノクローナル抗体（ＭＮ－Ｃ３）でコートされた６ウェル細胞培養プレート（Ｖｉｔａ（商標）、Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ）に播種した。細胞を、ウェル当たり３００，０００個細胞の密度で播種した。基本培地は次からなる最小幹細胞培地であった：４００ｍｌのＤＭＥ／Ｆ１２／ＧｌｕｔａＭＡＸ Ｉ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ＃１０５６５－０１８）、１００ｍｌのノックアウト血清代替物（ＫＯ－ＳＲ、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ＃１０８２８－０２８）、５ｍｌの１００ｘ ＭＥＭ非必須アミノ酸溶液（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ＃１１１４０－０５０）および０．９ｍｌ（０． ＩｍＭ）のβ－メルカプトエタノール（５５ｍＭストック、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ＃２１９８５－０２３）。基本培地は任意の培地であり得る。好ましい実施形態では、基本培地は、他の成長因子およびサイトカイン不含である。この基本培地に、８ｎＭのＮＭＥ７$_{AB}$または安定な二量体としてリフォールディングされ精製された８ｎＭのＮＭ２３－Ｈ１のいずれかが添加された。培地を、４８時間ごとに交換し、加速的増殖のために、播種後３日目に回収し継代しなければならなかった。幹細胞がＮＭ２３－Ｈ１二量体、またはＮＭＥ７モノマー中で増殖された場合、同等の多能性幹細胞増殖が達成された。

【０４４５】

ＮＭＥ７およびＮＭ２３－Ｈ１（ＮＭＥ１）二量体は両方とも、多能性に増殖し、１００％コンフルエントな場合でさえ分化がなかった。写真から分かるように、ＮＭＥ７細胞は、ＮＭ２３－Ｈ１二量体中で増殖された細胞より速く増殖した。最初の回収での細胞数は、ＮＭＥ７中での培養はＮＭ２３－Ｈ１二量体中での培養に比べて１．４倍多くの細胞を産生したことを確認した。典型的な多能性マーカーについてのＩＣＣ染色は、ＮＭＥ７$_{AB}$が十分にヒト幹細胞増殖、多能性、および分化抵抗性を支援したことを確認した。

【０４４６】

約３０～３３ｋＤａのＮＭＥ７種は、選択的スプライスアイソフォームまたは切断などの翻訳後修飾であり得、これは細胞からの分泌を可能にし得る。

【０４４７】

実施例５－よりナイーブな状態へ幹細胞を戻す条件下での細胞培養による転移性癌細胞への癌細胞の移行の誘導

癌細胞は通常、ＲＰＭＩなどの血清含有培地で培養される。本発明者らは、よりナイーブな状態に幹細胞を戻す試薬の存在下での癌細胞の培養は、癌細胞をより転移性状態に形質転換することを見出した。

【０４４８】

我々は、ＮＭＥ７$_{AB}$、ヒトＮＭＥ１二量体、細菌性ＮＭＥ１二量体、ＮＭＥ７－Ｘ１および「２ｉ」阻害剤の各々が、通常の癌細胞を、癌幹細胞「ＣＳＣ」または腫瘍開始細胞「ＴＩＣ」とも呼ばれる、転移性癌細胞に形質転換できることを実証した。２ｉは、研究者が、ヒト幹細胞をよりナイーブな状態に戻すことを見つけた、２種の生化学的阻害剤に与えられた名称である。２ｉは、ＭＥＫおよびＧＳＫ３ベータ阻害剤（ＰＤ０３２５９

０１およびＣＨＩＲ９９０２１）であり、これらは約１ｍＭと３ｍＭの最終濃度に、各々、培地へ加えられる。

【０４４９】

ＮＭＥ７$_{AB}$およびＮＭＥ７－Ｘ１は、より低濃度およびより高濃度の、約１ｎＭ～１６ｎＭの範囲でも十分に機能するが、癌細胞を転移性の細胞へ形質転換させるために、最少培地の別々のバッチに添加される場合には、約４ｎＭの最終濃度である。ヒトまたは細菌性ＮＭＥ１二量体は、４ｎＭ～３２ｎＭの最終濃度で使用され、これらの実験で典型的には１６ｎＭで使用され、ヒトＮＭＥはＳ１２０Ｇ変異を有する。野生型を使用する場合、より低い濃度が必要である。これらの正確な濃度が重要であるとは意図されない。特定の変異はより高濃度で二量体として存在することを許容するが、ＮＭＥ１タンパク質が二量体であり、かつ二量体を生じさせる濃度の範囲は低いナノモル範囲にあることが重要である。

【０４５０】

同様に、ＮＭＥ７タンパク質の濃度は、変化し得る。ＮＭＥ７$_{AB}$およびＮＭＥ７－Ｘ１は、モノマーであり、および、癌細胞を転移性の細胞へ形質転換するために使用される濃度は、タンパク質がモノマーとして残ることを可能にする必要がある。様々な分子マーカーが、転移性癌細胞の指標として提案されてきた。異なる癌タイプは、上方制御される異なる分子を有し得る。例えば、受容体、ＣＸＣＲ４は、転移性の乳癌で上方制御され、一方、ＣＨＤ１としても知られるＥ－カドヘリンは、転移性の前立腺癌中でより上方制御される。

【０４５１】

これらの特定の転移マーカーに加えて、ＯＣＴ４、ＳＯＸ２、ＮＡＮＯＧおよびＫＬＦ４などの多能性の典型的なマーカーは、癌が転移性になると、上方制御される。開始時の癌細胞および後の転移性癌細胞は、これらの遺伝子の発現レベルを測定するためにＰＣＲによりアッセイできる。

【０４５２】

図２は、ＮＭＥ７$_{AB}$含有培地中で培養されたＴ４７Ｄ乳癌細胞のＲＴ－ＰＣＲ測定のグラフを示す。Ｒｈｏ　Ｉキナーゼ阻害剤、ＲＯＣｉ、ＲＯＣＫｉまたはＲｉは、形質転換細胞がプレートから浮き上がるのを防ぐために添加された。種々の転移マーカーならびに多能性幹細胞マーカーの発現レベルが、親細胞およびＮＭＥ７$_{AB}$培養細胞について測定された。結果は、浮遊細胞が、ＲＯＣｉを受けた細胞と比較して、より多い量の転移および多能性マーカーを発現することを示す。我々は、それが、それらの測定は形質転換しなかった細胞と形質転換した細胞の平均であったがＲＯＣｉがそれらを付着しているままにさせたからであると推論した。これは、明確に図で認めることができ、そこで「－Ｒｉ」は、ＲＯＣｉを受けずしたがって、浮遊した、より高い転移性の細胞と混ざり合っていない、付着した細胞を意味する。

【０４５３】

前立腺癌細胞もまた、ＮＭ２３、別名ＮＭＥ１またはＮＭＥ７$_{AB}$を含む培地で培養された場合、より転移性の状態に移行した。ここで、我々は、ここまで試験されたすべての細胞株について、ＮＭＥ７$_{AB}$、ヒトＮＭＥ１二量体、またはヒトに対して高い配列相同性を有する細菌性ＮＭＥ中の培養が、より転移性の状態への移行を誘導することを示した。

【０４５４】

図４は、２ｉ阻害剤、ＮＭＥ７$_{AB}$のいずれかまたは両方を含む培地中で培養された乳癌細胞の転移および多能性マーカーの発現レベルのＲＴ－ＰＣＲ測定のグラフを示す。図から分かるように、２ｉ阻害剤もまた、より転移性の状態への癌細胞の移行を誘導できる。卵巣癌細胞株ＳＫ－ＯＶ３、ＯＶ－９０、膵癌細胞株ＣＡＰＡＮ－２およびＰＡＮＣ－１、乳癌細胞株ＭＤＡ－ＭＢはすべて、ＮＭＥ７$_{AB}$および／または２ｉ阻害剤で培養された場合、付着性から非付着性への形態的移行を示した。

【０４５５】

図２０は、ＮＭＥ７$_{AB}$中で７２時間または１４４時間培養された様々な癌細胞株につ

いての転移マーカーまたは多能性マーカーのＲＴ－ＰＣＲ測定のグラフを示す。図２０Ａは、ＳＫ－ＯＶ３細胞が、ＮＭＥ７$_{AB}$中で培養された場合、転移マーカーＣＨＤ１、ＳＯＸ２およびＮＭＥ７－Ｘ１の発現を高めることを示す。図２０Ｂは、ＯＶ－９０細胞が、ＮＭＥ７$_{AB}$中での培養後に転移マーカーＣＸＣＲ４およびＮＭＥ７－Ｘ１の発現を増加させることを示す。

【０４５６】

実施例６－ＮＭＥ７中で培養された癌細胞が転移性になることの実証

癌細胞集団が転移性かどうかの機能試験は、免疫不全マウスに非常に少ない数、例えば２００個、の細胞を移植し、それらが腫瘍に進展するかどうかを確かめることである。典型的には、５００～６００万個の癌細胞が、免疫不全マウスで腫瘍を形成するのに必要とされる。我々は、わずか５０個ほどのＮＭＥ誘導転移性癌細胞がマウスにおいて腫瘍を形成することを示した。さらに、試験期間中、ヒトＮＭＥ７$_{AB}$、ＮＭＥ１またはＮＭＥ７－Ｘ１を注入されたマウスは、遠隔転移を発生した。

【０４５７】

Ｔ４７Ｄヒト乳癌細胞が、４８時間ごとの培地交換の条件で１４日間標準ＲＰＭＩ培地中で培養され、約７５％集密度で、トリプシン処理に供された。細胞をその後、６ウェルプレートに播種し、４ｎＭのＮＭＥ７$_{AB}$を補充した最小幹細胞培地（実施例１を参照）中で培養した。培地は、４８時間ごとに交換された。約４日目までに、いくらかの細胞は、表面から離脱し、浮遊する。培地は、これらが転移マーカーのＲＴ－ＰＣＲ測定により証拠づけられる最も高い転移能を有する細胞であるので、「浮遊物」を保持するために注意深く交換される。７日目または８日目に、浮遊物が回収されおよび計数された。試料は、ＲＴ－ＰＣＲ測定のために保持された。測定されたキーマーカーは、ＮＭＥ７$_{AB}$中で短時間培養された後に、４０－２００倍まで上方制御されるＣＸＣＲ４である。

【０４５８】

新たに回収された浮遊性転移性細胞が、９０日間の徐放性エストロゲンペレットを移植されたメスｎｕ／ｎｕ無胸腺マウスの脇腹に異種移植された。浮遊細胞は、各々１０，０００個、１，０００個、１００個、または５０細胞として、異種移植された。６匹の各グループ中のマウスの半分に対しても、元の移植部位の近くに３２ｎＭのＮＭＥ７$_{AB}$が毎日注入された。ＮＭＥ７$_{AB}$のないＲＰＭＩ培地中で培養された、親Ｔ４７Ｄ細胞も、６００万個、１０，０００個、または１００個が対照としてマウスへ移植された。ＮＭＥ７誘導浮遊性細胞を移植されたマウスは、わずか５０個の細胞が移植された場合でさえ、腫瘍を生じた。浮遊細胞が移植され、かつＮＭＥ７$_{AB}$の毎日の注射を受けたマウスも、様々な器官で遠隔の腫瘍または遠隔の転移を生じた。ＮＭＥ７$_{AB}$培養癌細胞の移植後、ヒトＮＭＥ７$_{AB}$を注入された１２匹のマウスのうちの１１匹、すなわち９２％が、注入部位に腫瘍を生じた。移植後ヒトＮＭＥ７$_{AB}$を注入されなかった１２匹のマウスのうちの７匹のみ、すなわち５８％のみが、腫瘍を生じた。腫瘍を示し、ヒトＮＭＥ７$_{AB}$を注入された１１匹のマウスのうちの９匹（８２％）が、注入部位から遠隔部で複数腫瘍を生じた。ＮＭＥ７$_{AB}$を注入されなかったいずれのマウスも、複数の目視可能な腫瘍を生じなかった。

【０４５９】

殺の後、ＲＴ－ＰＣＲおよびウエスタンブロットは、ＮＭＥ７$_{AB}$を注入されたマウスの遠隔隆起が確かにヒト乳腺腫瘍だったことを示した。それらの器官の同様の分析は、遠隔隆起に加えて、マウスは、移植されたヒト乳癌細胞のヒト乳癌特性を伴って、肝臓および肺にランダムに転移したことを示した。予想通りに、６００万個の細胞が注入されたマウスだけが腫瘍を増殖させた。

【０４６０】

上に記述されたものに類似のいくつかの実験が、実質的に同じ結果を伴って実施された。各実験では、すべての適切な対照を含む、２４匹または５２匹のマウスを用いた。

【０４６１】

実施例７－それらの配列がＮＭＥ７、Ａ１、Ａ２、Ｂ１、Ｂ２およびＢ３に特有である

という理由で選択されたペプチドは、ＭＵＣ１＊細胞外ドメインペプチドへのＮＭＥ７種の結合を抑制する。

ＮＭＥ７ペプチドは、抗体産生用免疫化剤として選択された。ＮＭＥ７ペプチドＡ１、Ａ２、Ｂ１、Ｂ２およびＢ３（図９）が、ヒトＮＭＥ１、ヒトＮＭＥ７、およびヒトＮＭＥ１またはヒトＮＭＥ７に相同であるいくつかの細菌性ＮＭＥの間での配列アラインメントのプロセスを使用して選択された。すべての中で高い配列相同性を有する５つの領域が特定された。しかしながら、ヒトＮＭＥ１ならびにヒトＮＭＥ７を抑制し得る抗体を生じさせるペプチドの選択を防ぐために、我々は、それらのペプチドがヒトＮＭＥ１とは異なる配列を有する、相同の領域に隣接したＮＭＥ７配列を選択する。本発明者らはＥＬＩＳＡを行って、ペプチド其れ自体がその表面上の合成ＭＵＣ１＊ペプチドに結合し、固定化ペプチドへのヒトＮＭＥ７またはヒトＮＭＥ１の結合を抑制するかどうかをアッセイした（図１１）。図１１は、ペプチドが、固定化ＰＳＭＧＦＲペプチドへのＮＭＥ７およびＮＭＥ１の結合を抑制したことを示す。ＮＭＥ７　ＡドメインおよびＢドメインは、それぞれＰＳＭＧＦＲペプチドに結合できることを想起されたい。従って、ＮＭＥ７$_{AB}$のＰＳＭＧＦＲペプチドへの結合の完全抑制は、単一抗体またはただ１つのドメイン由来のペプチドにより達成できない。これは、ペプチドが由来するこれらの領域が、ＭＵＣ１＊と相互作用し、かつＮＭＥ７のそれらの領域へ結合しＭＵＣ１＊受容体へのその結合を抑制する抗体を生じさせ得る領域であることを示した。

【０４６２】

別の実験では、遊離ペプチドＡ１、Ａ２、Ｂ１、Ｂ２およびＢ３が、ＮＭＥ７$_{AB}$または２ｉのいずれか中で培養することによりさらに転移性の状態への移行を起こす培養物中の癌細胞に添加された。図１４は、癌細胞がＮＭＥ７$_{AB}$または２ｉ阻害剤のいずれかの中で増殖されるときの科学者の観察の表を示し、フリーペプチドが、付着細胞から浮遊物への形態的変化を抑制することを示し、それは、乳癌細胞について、転移マーカー、特にＣＸＣＲ４の発現増加に直接関連づけられる。ＲＴ－ＰＣＲ測定は、ＮＭＥ７$_{AB}$ペプチドが転移マーカーＣＸＣＲ４の発現の増加を抑制したことを確認する。

【０４６３】

図１５は、転移性の形質転換に対する、各々がよりの状態へ癌細胞を形質転換する、ＮＭＥ７$_{AB}$または２ｉ阻害剤のいずれか中で増殖されたＴ４７Ｄ乳癌細胞のＣＸＣＲ４発現のＲＴ－ＰＣＲ測定のグラフ、および転移性形質転換に対する、ＮＭＥ７由来ペプチドＡ１、Ａ２、Ｂ１、Ｂ２およびＢ３の抑制効果を示す。図３２は、図１５のＣＸＣＲ４のＲＴ－ＰＣＲ測定で使用された試料の記録されたＲＮＡレベルならびにＣＸＣＲ４発現および対照についてのハウスキーピング遺伝子の閾値サイクル数の表を示す。

【０４６４】

実施例８－抗ＮＭＥ７抗体は、ヒトＮＭＥ７に特異的に結合するが、ヒトＮＭＥ１には結合しない

標準ＥＬＩＳＡアッセイを、ＮＭＥ７$_{AB}$ペプチドＡ１、Ａ２、Ｂ１、Ｂ２、またはＢ３による免疫化により我々が生成したＮＭＥ７抗体が、ＮＭＥ７$_{AB}$に特異的に結合するがヒトＮＭＥ１には結合しないかどうかを決定するために実施した。理由は、それが、健康な機能を有し、抗体を用いてその機能をブロックすることはヒトに有害であり得るためである。図２４～２５のＥＬＩＳＡは、ペプチドＡ１、Ａ２、Ｂ１、Ｂ２およびＢ３から生成されたＮＭＥ７抗体のすべてが、ヒトＮＭＥ７$_{AB}$に結合する（図２４）が、ヒトＮＭＥ１には結合しない（図２５）ことを示す。これらの抗体を生成するために使用されるペプチドは、ＮＭＥ７$_{AB}$およびＮＭＥ７－Ｘ１の両方に共通である。このアッセイは、ペプチドＡ１、Ａ２、Ｂ１、Ｂ２およびＢ３から生成された抗体が、ＮＭＥ７$_{AB}$に特異的に結合し、伸長によりＮＭＥ７－Ｘ１に結合することを示す。

ＮＭＥ７Ａペプチド１（Ａドメイン）：ＭＬＳＲＫＥＡＬＤＦＨＶＤＨＱＳ（配列番号１４１）

ＮＭＥ７Ａペプチド２（Ａドメイン）：ＳＧＶＡＲＴＤＡＳＥＳ（配列番号１４２）

ＮＭＥ７Ｂペプチド１（Ｂドメイン）：ＤＡＧＦＥＩＳＡＭＱＭＦＮＭＤＲＶＮＶＥ（

配列番号：１４３）
　ＮＭＥ７Ｂペプチド２（Ｂドメイン）：ＥＶＹＫＧＶＶＴＥＹＨＤＭＶＴＥ（配列番号１４４）
　ＮＭＥ７Ｂペプチド３（Ｂドメイン）：ＡＩＦＧＫＴＫＩＱＮＡＶＨＣＴＤＬＰＥＤＧＬＬＥＶＱＹＦＦ（配列番号１４５）
【０４６５】
　実施例９－抗ＮＭＥ７特異的抗体およびそれらを生成したペプチドは、癌細胞増殖を抑制する
　ウサギがＮＭＥ７ペプチドＡ１、Ａ２、Ｂ１、Ｂ２およびＢ３で免疫化され、抗体が生成、収集され、免疫化ペプチドが結合されたカラムで精製された。Ｔ４７Ｄ乳癌細胞が播種され、血清が補充されたＲＰＭＩ培地中でＡＴＣＣプロトコルにより培養された。ペプチドＡ１、Ａ２、Ｂ１、Ｂ２およびＢ３による免疫化により生成された抗体が、図１２に示された濃度で添加された。免疫化ペプチドＡ１、Ａ２、Ｂ１、Ｂ２およびＢ３ならびにＭＵＣ１＊のＰＳＭＧＦＲ細胞外ドメインペプチド（以下「ＦＬＲ」）も、増殖するＴ４７Ｄ乳癌細胞に別々に添加された。タキソールおよびＥ６抗ＭＵＣ１＊Ｆａｂは、対照として添加された。図１２のグラフは、生成された抗体ならびに遊離ペプチドが、癌細胞の増殖を強力に抑制したことを示す。健康細胞および癌細胞を同様に死滅させる化学療法薬剤である、タキソールを使用した抑制との比較であることに留意されたい。また、比較のために、アミノ酸１００～３７６からのＮＭＥ７の大きなストレッチを使用して生成されたポリクローナル抗体が示される。この抗体は、癌増殖の有力な阻害剤であるが、それはＮＭＥ７にもＮＭＥ１にも結合できるので、非特異的効果を有し得る。
【０４６６】
　類似の実験では、ペプチドＡ１、Ａ２、Ｂ１、Ｂ２およびＢ３、ならびにペプチドそれら自身による免疫化から生成された抗体の組み合わせが、示された濃度で、増殖する癌細胞に添加された。図１３に示される細胞増殖のグラフは、抗体とペプチドの組み合わせが、強力に癌細胞の増殖を抑制したことを示す。これらの２つの実験では、細胞は、ＭＵＣ１＊陽性乳癌細胞であった。
【０４６７】
　実施例１０－抗ＮＭＥ７抗体は、転移性癌細胞への癌細胞の移行を抑制する
　癌細胞は、よりナイーブな状態へ幹細胞を戻す薬剤の存在下で培養される場合、より転移性の状態に形質転換する。我々は、ＮＭＥ７$_{AB}$、ヒトＮＭＥ１二量体、細菌性ＮＭＥ１二量体またはＭＥＫおよびＧＳＫ３ベータ阻害剤（「２ｉ」と呼ぶ）中で癌細胞を培養することが、その細胞をより転移性にさせることを実証した。より転移性の状態への細胞の移行とともに、それらは非付着性になり、培養皿から浮き上がる。これらの浮遊細胞、「浮遊物」は、付着性のものから別に集められ、次のことが示された：ａ）遙かに高レベルの転移性遺伝子を発現する；および、ｂ）マウスへ異種移植された場合、非常に少ない数で移植された場合、この浮遊細胞は腫瘍を生成できた。乳癌のＣＸＣＲ４、前立腺癌のＣＨＤ１などの特異的転移マーカー、およびＯＣＴ４、ＳＯＸ２、ＮＡＮＯＧ、ＫＬＦ４、ｃ－Ｍｙｃ他などの他の多能性幹細胞マーカーのＲＴ－ＰＣＲ測定は、ＮＭＥ７$_{AB}$中で培養された癌細胞で劇的に過剰発現され、ここでおよび図で「浮遊物」と呼ばれた、非付着性になった細胞で最も過剰発現された。
【０４６８】
　ここで、我々は、ＮＭＥ７由来ペプチドＡ１、Ａ２、Ｂ１、Ｂ２およびＢ３、ならびにペプチドそれ自体での免疫化により生成されたＮＭＥ７特異的抗体が、癌細胞から転移性癌細胞への移行を抑制することを示す。これらの実験の最初では、Ａ１、Ａ２、Ｂ１、Ｂ２およびＢ３による免疫化により生成された抗体は、ＮＭＥ７$_{AB}$、または２ｉ阻害剤中でのＴ４７Ｄ乳癌細胞の培養により誘導される転移性への移行を抑制するそれらの能力に関して試験された。最も注目される観察は、これらの抗体とペプチドが、浮遊細胞の数を劇的に減らしたことであり、それは、これらの抗体とペプチドが転移性癌細胞への形質転換を抑制したという最初の指標であった。特に、抗体がＢ３ペプチドによる免疫化から生

成された細胞は、浮遊細胞をほとんど生成しなかった。

【０４６９】

図１４は、どの抗体治療も受けなかった対照ウェルに対比した、各抗体についての目視可能な浮遊細胞のパーセンテージの観察記録を示す。ｍＲＮＡは、浮遊性細胞および付着細胞の両方から抽出された。ＲＴ－ＰＣＲを用いて、ＣＸＣＲ４を含む転移マーカーの発現レベルを測定した。抗ＮＭＥ７抗体による治療は、ＣＸＣＲ４などの転移マーカーの量を大幅に減らし、抗体が転移性癌への移行を抑制することを示した。（図１５を参照されたい）。特に、ペプチドＢ３による免疫化により生成された抗体、別名抗体＃６１は、実質的に完全に、より転移性の状態への移行を抑制した。図１５Ｂは、ＮＭＥ７$_{AB}$ペプチドＡ１、Ａ２、Ｂ１、Ｂ２およびＢ３を用いて単独で治療された乳癌細胞が、２ｉ阻害剤含有培地中での細胞の培養により誘導されたより転移性の状態への移行を、強力に抑制できたことを示す。ペプチドＢ３は、それが生成した抗体＃６１と同様に、特に有効であった。図１５Ｃは、同じグラフを示すが、転移マーカーのペプチド抑制を示すためにＹ軸を拡大した。細胞の生存率と増殖を示す、ｍＲＮＡの量が測定された。抗体で治療された細胞は、遙かに少ないｍＲＮＡを有し、より転移性の状態への移行を抑制することに加えて、抗ＮＭＥ７$_{AB}$抗体が癌細胞の増殖を抑制したことを示している。図１６は、図１５Ａで示される抑制実験で回収されたＲＮＡ量の表を示す。

【０４７０】

実施例１１－ＮＭＥ７由来ペプチドＡ１、Ａ２、Ｂ１、Ｂ２およびＢ３で生成された抗ＮＭＥ７抗体は、いずれの市販抗体を使用しても検出できない新規ＮＭＥ７種を特定した。

当業者に知られているように、いくつかの抗体は、標的タンパク質の直鎖部分を認識し、ウエスタンブロットアッセイで使用でき、一方、他の抗体は、非直鎖の高次構造モチーフを認識し、プルダウンまたは免疫沈降アッセイで使用できる。本出願以前に、切断ＮＭＥ７またはアイソフォームＮＭＥ７－Ｘ１が存在することは知られていなかった。本件の出願時に市販品として入手可能であった抗体の使用は、既存の抗体が、これらの重要なＮＭＥ７種を特異的に検出できなかったことを示す。Ｂ９（Ｓａｎｔａ Ｃｒｕｚ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）は、ＮＭＥ７アミノ酸１００～３７６に対して産生されたモノクローナル抗体である。図１９Ｄ～１９Ｆは、それのみが、完全長４２ｋＤａ ＮＭＥ７を検出することを示す。別の市販の抗体、Ｈ２７８、はＮＭＥ７アミノ酸１００－３７６に対して産生されたウサギポリクローナル抗体であり、それはＮＭＥ７に特有でないアミノ酸配列を含む。図１９Ｄ～１９Ｆは、この抗体もまた、完全長ＮＭＥ７と同じ１７ｋＤａであるＮＭＥ１、およびＮＭＥ７$_{AB}$に特異的であるとは見えない他のバンドを染色することを示す。

【０４７１】

ＮＭＥ７$_{AB}$ペプチドＡ１、Ａ２、Ｂ１、Ｂ２またはＢ３による免疫化により生成されたＮＭＥ７抗体は、完全長４２ｋＤａタンパク質、切断産物または選択的アイソフォームであり得る約３３ｋＤａのＮＭＥ７種、切断産物または選択的アイソフォームであり得る約３０ｋＤａのＮＭＥ７種、を含む新規ＮＭＥ７種を特定し、ここで約３０ｋＤａ種は、ＮＭＥ７－Ｘ１であると思われる。図１９Ａ～Ｃは、ペプチドＡ１、Ｂ１およびＢ３により生成された抗体が、Ｔ４７Ｄ乳癌細胞、ＰＣ３およびＤＵ１４５前立腺癌細胞、ＨＥＫ２９３胎児肝細胞および白血病細胞ＩＭ－９、Ｋ５６２およびＭＶ４１１を含む、広範囲の癌細胞株中で、ＮＭＥ７、ＮＭＥ７$_{AB}$およびＮＭＥ７－Ｘ１の分泌型を特定することを示す。

【０４７２】

実施例１２－抗ＮＭＥ７抗体の生成

ＮＭＥ７のＢ３領域の配列、ＡＩＦＧＫＴＫＩＱＮＡＶＨＣＴＤＬＰＥＤＧＬＬＥＶＱＹＦＦＣを有する合成ペプチドを使用して、ウサギを免疫化した。ＮＭＥ７ペプチドＢ３による免疫化から得られた抗体は、ＭＵＣ１＊陽性癌細胞の増殖を抑制し、また、癌幹細胞の形成も抑制した。癌幹細胞は、転移マーカーの上方制御、足場を独立に増殖する能力を特徴とし、２００個ほどの少ない細胞から動物中で腫瘍を形成でき、一方、通常の癌細

胞は典型的には、腫瘍生着のために約４万個の細胞の移植を必要とする。

【０４７３】

いくつかの事例では、ＮＭＥ７　Ｂ３ペプチドは、Ｃ１４ＡまたはＣ１４Ｖ変異を伴って作成された。この配列は、より再現性よく抗ＮＭＥ７抗体を生成した。

【０４７４】

モノクローナル抗体は、標準的な方法に従って、マウス中で、ＮＭＥ７　Ｂ３、Ｃ１４Ａ変異を有するＢ３、またはＣ１４Ｖ変異を有するＢ３で免役することにより生成された。列挙された抗体は、ＮＭＥ７、ＮＭＥ７－Ｘ１、ＮＭＥ７$_{AB}$への結合能力の理由で選択されたが、重要なことにＮＭＥ１に結合せず、これは、いくつかの正常細胞機能のために必要とされると考えられる。これらの抗体はまた、ＮＭＥ７由来ペプチドＢ３、Ｃ１４Ａ変異を有するＢ３、およびＣ１４Ｖ変異を有するＢ３にも結合する。

【０４７５】

実験は、これらの抗ＮＭＥ７抗体が、ＮＭＥ７のＭＵＣ１＊細胞外ドメインへの結合を抑制したが、ＮＭＥ１のＭＵＣ１＊細胞外ドメインペプチドへの結合を阻止しなかったことを示した。さらに、これらの抗体は、癌幹細胞の形成を抑制した。

【０４７６】

モノクローナル抗体８Ｆ９Ａ４Ａ３

重鎖可変領域配列

Ｈ－１、８、９、１０、１１

gtccagctgcaacagtctggacctgaactggtgaagcctg
gggcttcagtgaagatatcctgcaagacttctggaaacac
attcactgaatacaccatgcactgggtgaagcagagccat
ggaaagagccttgagtggattggaggttttaatcctaaca
atggtgttactaactacaaccagaagttcaaggggcaaggc
cacattgactgtagacaagtcctccagcacagcctacatg
gagctccgcagcctgacatctgaggattctgcagtctatt
actgtgcaagacggtactaccatagtctctacgtgttttta
ctttgactactggggccaaggcaccactctcacagtctcc
tca（配列番号３８６）

【０４７７】

翻訳タンパク質、下線の配列は、相補性決定領域（ＣＤＲ）である：

【化３４】

VQLQQSGPELVKPGASVKISCKTSGNTFTEYTMHWVKQSHGKSLEWIGGFNPNNGV
TNYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARRYYHSLYVFYFDYWG
QGTTLTVSS (配列番号387)

【０４７８】

重鎖可変領域ＣＤＲ１：

ＮＴＦＴＥＹＴＭＨ（配列番号３８８）

【０４７９】

重鎖可変領域ＣＤＲ２：

ＧＦＮＰＮＮＧＶＴＮＹＮＱＫＦＫＧ（配列番号３８９）

【０４８０】

重鎖可変領域ＣＤＲ３：

ＲＹＹＨＳＬＹＶＦＹＦＤＹ（配列番号３９０）

軽鎖可変領域配列

Ｋ－３、４、９、１０、１１

gaaacaactgtgacccagtctccagcatccctgtccatgg
ctataggagaaaaagtcaccatcagatgcataaccagcac
tgatattgatgatgatatgaactggtaccagcagaagcca

ｇｇｇｇａａｃｃｔｃｃｔａａｇｃｔｃｃｔｔａｔｔｔｃａｇａａｇｇｃａａｔａｃｔｃ
ｔｔｃｇｔｃｃｔｇｇａｇｔｃｃｃａｔｃｃｃｇａｔｔｃｔｃｃａｇｃａｇｔｇｇｃｔａ
ｔｇｇｔａｃａｇａｔｔｔｔｇｔｔｔｔｔａｃａａｔｔｇａａａａｃａｔｇｃｔｃｔｃａ
ｇａａｇａｔｇｔｔｇｃａｇａｔｔａｃｔａｃｔｇｔｔｔｇｃａａａｇｔｇａｔａａｃｔ
ｔｇｃｃｔｃｔｃａｃｇｔｔｃｇｇｃｔｃｇｇｇｇａｃａａａｇｔｔｇｇａａａｔａａａ
ａｃｇｇ（配列番号３９１）

【０４８１】

翻訳タンパク質、下線の配列は、相補性決定領域（ＣＤＲ）である：

【化３５】

ETTVTQSPASLSMAIGEKVTIRCITSTDIDDDMNWYQQKPGEPPKLLISEGNTLRPGV
PSRFSSSGYGTDFVFTIENMLSEDVADYYCLQSDNLPLTFGSGTKLEIKR（配列番号
392）

【０４８２】

軽鎖可変領域ＣＤＲ１：

ＩＴＳＴＤＩＤＤＤＭＮ（配列番号３９３）

【０４８３】

軽鎖可変領域ＣＤＲ２：

ＥＧＮＴＬＲＰ（配列番号３９４）

【０４８４】

軽鎖可変領域ＣＤＲ３：

ＬＱＳＤＮＬＰＬＴ（配列番号３９５）

【０４８５】

モノクローナル抗体５Ｄ９Ｅ２Ｂ１１

重鎖可変領域配列

Ｈ－１、４、７、８、１２

ｇｔｃｃａｇｃｔｇｃａａｃａｇｔｃｔｇｇａｃｃｔｇａｔｃｔｇｇｔｇａａｇｃｃｔｇ
ｇｇａｃｔｔｃａｇｔｇａａｇａｔａｔｃｃｔｇｔａａｇａｃｔｔｃｔｇｇａａａｃａｃ
ａｔｔｃａｃｔｇａａｔａｃａｃｃａｔｇｃａｃｔｇｇｇｔｇａａｇｃａｇａｇｃｃａｔ
ｇｇａａａｇａｇｃｃｔｔｇａｇｔｇｇａｔｔｇｇａｇｇｔｔｔｔａａｔｃｃｔａａｃａ
ａｔｇｇｔｇｔｔａｃｔａａｃｔａｃａａｃｃａｇａａｇｔｔｃａａｇｇｇｃａａｇｇｃ
ｃａｃａｔｔｇａｃｔｇｔａｇａｃａａｇｔｃｃｔｃｃａｇｃａｃａｇｃｃｔａｃａｔｇ
ｇａｇｃｔｃｃｇｃａｇｃｃｔｇａｃａｔｃｔｇａｇｇａｔｔｃｔｇｃａｇｔｃｔａｔｔ
ａｃｔｇｔｇｃａａｇａｃｇｔｔａｃｔａｃｃａｔａｇｔａｃｃｔａｃｇｔｇｔｔｃｔａ
ｃｔｔｔｇａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｃｃａａｇｇｃａｃｃａｃｔｃｔｃａｃａｇｔｃｔｃｃ
ｔｃａ（配列番号３９６）

【０４８６】

翻訳タンパク質、下線の配列は、相補性決定領域（ＣＤＲ）である：

【化３６】

VQLQQSGPDLVKPGTSVKISCKTSGNTFTEYTMHWVKQSHGKSLEWIGGFNPNNGV
TNYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARRYYHSTYVFYFDSWG
QGTTLTVSS（配列番号397）

【０４８７】

重鎖可変領域ＣＤＲ１：

ＮＴＦＴＥＹＴＭＨ（配列番号３９８）

【０４８８】

重鎖可変領域ＣＤＲ２：

ＧＦＮＰＮＮＧＶＴＮＹＮＱＫＦＫＧ（配列番号３９９）

【０４８９】

重鎖可変領域ＣＤＲ３：
ＲＹＹＨＳＴＹＶＦＹＦＤＳ（配列番号４００）
【０４９０】
軽鎖可変領域配列
Ｋ－３、４、５、６、１２
ｇａｔａｔｃｃａｇａｔｇａｃａｃａｇａｃｔａｃａｔｃｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｇｃｃｔ
ｃｔｃｔｇｇｇａｇａｃａｇａｇｔｃａｃｃａｔｃａｇｔｔｇｃａｇｔｇｃａａｇｔｃａ
ｇｇｇｃａｔｔａｇｃａａｔｔａｔｔｔａａａｃｔｇｇｔｔｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａ
ｇａｔｇｇａａｃｔａｔｔａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔｔａｃａｃａｔｃａａｇｔｔ
ｔａｃａｔｔｃａｇｇａｇｔｃｃｃａｔｃａａｇｇｔｔｃａｇｔｇｇｃａｇｔｇｇｇｔｃ
ｔｇｇｇａｃａｇａｔｔａｔｔｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｔａａｔｇｔｇｇａａｃｃｔ
ｇａａｇａｔａｔｔｇｃｃａｃｔｔａｃｔａｔｔｇｔｃａｇｃａｇｔａｔａｇｔａａｇｃ
ｔｔｃｃｔｔａｃａｃｇｔｔｃｇｇａｇｇｇｇｇｇａｃｃａａｇｃｔｇｇａｇａｔａａａ
ａｃｇｇ（配列番号４０１）
【０４９１】
翻訳タンパク質：
ＤＩＱＭＴＱＴＴＳＳＬＳＡＳＬＧＤＲＶＴＩＳＣＳＡＳＱＧＩＳＮＹＬＮＷＦＱＱＫＰ
ＤＧＴＩＫＬＬＩＹＹＴＳＳＬＨＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＹＳＬＴＩＳＮＶＥＰ
ＥＤＩＡＴＹＹＣＱＱＹＳＫＬＰＹＴＦＧＧＧＴＫＬＥＩＫＲ（配列番号４０２）
【０４９２】
翻訳タンパク質、下線の配列は、相補性決定領域（ＣＤＲ）である：
【化３７】

DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCSASQGISNYLNWFQQKPDGTIKLLIYYTSSLHSGVP
SRFSGSGSGTDYSLTISNVEPEDIATYYCQQYSKLPYTFGGGTKLEIKR（配列番号403）

【０４９３】
軽鎖可変領域ＣＤＲ１：
ＳＡＳＱＧＩＳＮＹＬＮ（配列番号４０４）
【０４９４】
軽鎖可変領域ＣＤＲ２：
ＹＴＳＳＬＨＳ（配列番号４０５）
【０４９５】
軽鎖可変領域ＣＤＲ３：
ＱＱＹＳＫＬＰＹＴ（配列番号４０６）
【０４９６】
モノクローナル抗体５Ｄ９Ｅ１０Ｅ４
重鎖可変領域配列
Ｈ－２、４、７、１０、１２
ｇｇａａａｃａｃａｔｔｃａｃｔｇａａｔａｃａｃｃａｔｇｃａｃｔｇｇｇｔｇａａｇｃ
ａｇａｇｃｃａｔｇｇａａａｇａｇｃｃｔｔｇａｇｔｇｇａｔｔｇｇａｇｇｔｔｔｔａａ
ｔｃｃｔａａｃａａｔｇｇｔｇｔｔａｃｔａａｃｔａｃａａｃｃａｇａａｇｔｔｃａａｇ
ｇｇｃａａｇｇｃｃａｃａｔｔｇａｃｔｇｔａｇａｃａａｇｔｃｃｔｃｃａｇｃａｃａｇ
ｃｃｔａｃａｔｇｇａｇｃｔｃｃｇｃａｇｃｃｔｇａｃａｔｃｔｇａｇｇａｔｔｃｔｇｃ
ａｇｔｃｔａｔｔａｃｔｇｔｇｃａａｇａｃｇｔｔａｃｔａｃｃａｔａｇｔａｃｃｔａｃ
ｇｔｇｔｔｃｔａｃｔｔｔｇａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｃｃａａｇｇｃａｃｃａｃｔｃｔｃａ
ｃａｇｔｃｔｃｃｔｃａ（配列番号４０７）
【０４９７】
翻訳タンパク質、下線の配列は、相補性決定領域（ＣＤＲ）である：

【化３８】

VQLQQSGPDLVKPGTSVKISCKTSGNTFTEYTMHWVKQSHGKSLEWIGGFNPNNGV
TNYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARRYYHSTYVFYFDSWG
QGTTLTVSS（配列番号408）

【０４９８】

重鎖可変領域ＣＤＲ１：

ＮＴＦＴＥＹＴＭＨ（配列番号４０９）

【０４９９】

重鎖可変領域ＣＤＲ２：

ＧＦＮＰＮＮＧＶＴＮＹＮＱＫＦＫＧ（配列番号４１０）

【０５００】

重鎖可変領域ＣＤＲ３：

ＲＹＹＨＳＴＹＶＦＹＦＤＳ（配列番号４１１）

【０５０１】

軽鎖可変領域配列

Ｋ－２、６、８、１４、１５

ｇａｔａｔｃｃａｇａｔｇａｃａｃａｇａｃｔａｃａｔｃｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｇｃｃｔ
ｃｔｃｔｇｇｇａｇａｃａｇａｇｔｃａｃｃａｔｃａｇｔｔｇｃａｇｔｇｃａａｇｔｃａ
ｇｇｇｃａｔｔａｇｃａａｔｔａｔｔｔａａａｃｔｇｇｔｔｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａ
ｇａｔｇｇａａｃｔａｔｔａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔｔａｃａｃａｔｃａａｇｔｔ
ｔａｃａｔｔｃａｇｇａｇｔｃｃｃａｔｃａａｇｇｔｔｃａｇｔｇｇｃａｇｔｇｇｇｔｃ
ｔｇｇｇａｃａｇａｔｔａｔｔｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｔａａｔｇｔｇｇａａｃｃｔ
ｇａａｇａｔａｔｔｇｃｃａｃｔｔａｃｔａｔｔｇｔｃａｇｃａｇｔａｔａｇｔａａｇｃ
ｔｔｃｃｔｔａｃａｃｇｔｔｃｇｇａｇｇｇｇｇｇａｃｃａａｇｃｔｇｇａｇａｔａａａ
ａｃｇｇ（配列番号４１２）

【０５０２】

翻訳タンパク質、下線の配列は、相補性決定領域（ＣＤＲ）である：

【化３９】

DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCSASQGISNYLNWFQQKPDGTIKLLIYYTSSLHSGVP
SRFSGSGSGTDYSLTISNVEPEDIATYYCQQYSKLPYTFGGGTKLEIKR（配列番号413）

【０５０３】

軽鎖可変領域ＣＤＲ１：

ＳＡＳＱＧＩＳＮＹＬＮ（配列番号４１４）

【０５０４】

軽鎖可変領域ＣＤＲ２：

ＹＴＳＳＬＨＳ（配列番号４１５）

【０５０５】

軽鎖可変領域ＣＤＲ３：

ＱＱＹＳＫＬＰＹＴ（配列番号４１６）

【０５０６】

モノクローナル抗体５Ｄ９Ｇ２Ｃ４

重鎖可変領域配列

Ｈ－４、９、１０、１１、１３

ｇｔｃｃａｇｃｔｇｃａａｃａｇｔｃｔｇｇａｃｃｔｇａｔｃｔｇｇｔｇａａｇｃｃｔｇ
ｇｇａｃｔｔｃａｇｔｇａａｇａｔａｔｃｃｔｇｔａａｇａｃｔｔｃｔｇｇａａａｃａｃ
ａｔｔｃａｃｔｇａａｔａｃａｃｃａｔｇｃａｃｔｇｇｇｔｇａａｇｃａｇａｇｃｃａｔ
ｇｇａａａｇａｇｃｃｔｔｇａｇｔｇｇａｔｔｇｇａｇｇｔｔｔｔａａｔｃｃｔａａｃａ
ａｔｇｇｔｇｔｔａｃｔａａｃｔａｃａａｃｃａｇａａｇｔｔｃａａｇｇｇｃａａｇｇｃ

ｃａｃａｔｔｇａｃｔｇｔａｇａｃａａｇｔｃｃｔｃｃａｇｃａｃａｇｃｃｔａｃａｔｇ
ｇａｇｃｔｃｃｇｃａｇｃｃｔｇａｃａｔｃｔｇａｇｇａｔｔｃｔｇｃａｇｔｃｔａｔｔ
ａｃｔｇｔｇｃａａｇａｃｇｔｔａｃｔａｃｃａｔａｇｔａｃｃｔａｃｇｔｇｔｔｃｔａ
ｃｔｔｔｇａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｃｃａａｇｇｃａｃｃａｃｔｃｔｃａｃａｇｔｃｔｃｃ
ｔｃａ（配列番号４１７）

【０５０７】

翻訳タンパク質、下線の配列は、相補性決定領域（ＣＤＲ）である：

【化４０】

VQLQQSGPDLVKPGTSVKISCKTSGNTFTEYTMHWVKQSHGKSLEWIGGFNPNNGV
TNYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARRYYHSTYVFYFDSWG
QGTTLTVSS（配列番号418）

【０５０８】

重鎖可変領域ＣＤＲ１：

ＮＴＦＴＥＹＴＭＨ（配列番号４１９）

【０５０９】

重鎖可変領域ＣＤＲ２：

ＧＦＮＰＮＮＧＶＴＮＹＮＱＫＦＫＧ（配列番号４２０）

【０５１０】

重鎖可変領域ＣＤＲ３：

ＲＹＹＨＳＴＹＶＦＹＦＤＳ（配列番号４２１）

【０５１１】

軽鎖可変領域配列

Ｋ－４、６、７、８、１０

ｇａｔａｔｃｃａｇａｔｇａｃａｃａｇａｃｔａｃａｔｃｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｇｃｃｔ
ｃｔｃｔｇｇｇａｇａｃａｇａｇｔｃａｃｃａｔｃａｇｔｔｇｃａｇｔｇｃａａｇｔｃａ
ｇｇｇｃａｔｔａｇｃａａｔｔａｔｔｔａａａｃｔｇｇｔｔｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａ
ｇａｔｇｇａａｃｔａｔｔａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔｔａｃａｃａｔｃａａｇｔｔ
ｔａｃａｔｔｃａｇｇａｇｔｃｃｃａｔｃａａｇｇｔｔｃａｇｔｇｇｃａｇｔｇｇｇｔｃ
ｔｇｇｇａｃａｇａｔｔａｔｔｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｔａａｔｇｔｇｇａａｃｃｔ
ｇａａｇａｔａｔｔｇｃｃａｃｔｔａｃｔａｔｔｇｔｃａｇｃａｇｔａｔａｇｔａａｇｃ
ｔｔｃｃｔｔａｃａｃｇｔｔｃｇｇａｇｇｇｇｇｇａｃｃａａｇｃｔｇｇａｇａｔａａａ
ａｃｇｇ（配列番号４２２）

【０５１２】

翻訳タンパク質、下線の配列は、相補性決定領域（ＣＤＲ）である：

【化４１】

DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCSASQGISNYLNWFQQKPDGTIKLLIYYTSSLHSGVP
SRFSGSGSGTDYSLTISNVEPEDIATYYCQQYSKLPYTFGGGTKLEIKR（配列番号423）

【０５１３】

軽鎖可変領域ＣＤＲ１：

ＳＡＳＱＧＩＳＮＹＬＮ（配列番号４２４）

【０５１４】

軽鎖可変領域ＣＤＲ２：

ＹＴＳＳＬＨＳ（配列番号４２５）

【０５１５】

軽鎖可変領域ＣＤＲ３：

ＱＱＹＳＫＬＰＹＴ（配列番号４２６）

【０５１６】

モノクローナル抗体５Ｆ３Ａ５Ｄ４

重鎖可変領域配列
Ｈ－２、３、４、１３、１５
ｇｔｃｃａｇｃｔｇｃａａｃａｇｔｃｔｇｇａｃｃｔｇａｔｃｔｇｇｔｇａａｇｃｃｔｇ
ｇｇａｃｔｔｃａｇｔｇａａｇａｔａｔｃｃｔｇｔａａｇａｃｔｔｃｔｇｇａａａｃａｃ
ａｔｔｃａｃｔｇａａｔａｃａｃｃａｔｇｃａｃｔｇｇｇｔｇａａｇｃａｇａｇｃｃａｔ
ｇｇａａａｇａｇｃｃｔｔｇａｇｔｇｇａｔｔｇｇａｇｇｔｔｔｔａａｔｃｃｔａａｃａ
ａｔｇｇｔｇｔｔａｃｔａａｃｔａｃａａｃｃａｇａａｇｔｔｃａａｇｇｇｃａａｇｇｃ
ｃａｃａｔｔｇａｃｔｇｔａｇａｃａａｇｔｃｃｔｃｃａｇｃａｃａｇｃｃｔａｃａｔｇ
ｇａｇｃｔｃｃｇｃａｇｃｃｔｇａｃａｔｃｔｇａｇｇａｔｔｃｔｇｃａｇｔｃｔａｔｔ
ａｃｔｇｔｇｃａａｇａｃｇｔｔａｃｔａｃｃａｔａｇｔａｃｃｔａｃｇｔｇｔｔｃｔａ
ｃｔｔｔｇａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｃｃａａｇｇｃａｃｃａｃｔｃｔｃａｃａｇｔｃｔｃｃ
ｔｃａ（配列番号４２７）

【０５１７】
翻訳タンパク質、下線の配列は、相補性決定領域（ＣＤＲ）である：
【化４２】
VQLQQSGPDLVKPGTSVKISCKTSGNTFTEYTMHWVKQSHGKSLEWIGGFNPNNGV
TNYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARRYYHSTYVFYFDSWG
QGTTLTVSS（配列番号428）

【０５１８】
重鎖可変領域ＣＤＲ１：
ＮＴＦＴＥＹＴＭＨ（配列番号４２９）
【０５１９】
重鎖可変領域ＣＤＲ２：
ＧＦＮＰＮＮＧＶＴＮＹＮＱＫＦＫＧ（配列番号４３０）
【０５２０】
重鎖可変領域ＣＤＲ３：
ＲＹＹＨＳＴＹＶＦＹＦＤＳ（配列番号４３１）
【０５２１】
軽鎖可変領域配列
Ｋ－１、２、３、４、９
ｇａｔａｔｃｃａｇａｔｇａｃａｃａｇａｃｔａｃａｔｃｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｇｃｃｔ
ｃｔｃｔｇｇｇａｇａｃａｇａｇｔｃａｃｃａｔｃａｇｔｔｇｃａｇｔｇｃａａｇｔｃａ
ｇｇｇｃａｔｔａｇｃａａｔｔａｔｔｔａａａｃｔｇｇｔｔｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａ
ｇａｔｇｇａａｃｔａｔｔａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔｔａｃａｃａｔｃａａｇｔｔ
ｔａｃａｔｔｃａｇｇａｇｔｃｃｃａｔｃａａｇｇｔｔｃａｇｔｇｇｃａｇｔｇｇｇｔｃ
ｔｇｇｇａｃａｇａｔｔａｔｔｃｔｃｔｃａｃｃａｔｃａｇｔａａｔｇｔｇｇａａｃｃｔ
ｇａａｇａｔａｔｔｇｃｃａｃｔｔａｃｔａｔｔｇｔｃａｇｃａｇｔａｔａｇｔａａｇｃ
ｔｔｃｃｔｔａｃａｃｇｔｔｃｇｇａｇｇｇｇｇｇａｃｃａａｇｃｔｇｇａｇａｔａａａ
ａｃｇｇ（配列番号４３２）

【０５２２】
翻訳タンパク質、下線の配列は、相補性決定領域（ＣＤＲ）である：
【化４３】
DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCSASQGISNYLNWFQQKPDGTIKLLIYYTSSLHSGVP
SRFSGSGSGTDYSLTISNVEPEDIATYYCQQYSKLPYTFGGGTKLEIKR（配列番号433）

【０５２３】
軽鎖可変領域ＣＤＲ１：
ＳＡＳＱＧＩＳＮＹＬＮ（配列番号４３４）
【０５２４】

軽鎖可変領域ＣＤＲ２：
ＹＴＳＳＬＨＳ（配列番号４３５）
【０５２５】
軽鎖可変領域ＣＤＲ３：
ＱＱＹＳＫＬＰＹＴ（配列番号４３６）
【０５２６】
モノクローナル抗体８Ｆ９Ａ５Ａ１
重鎖可変領域配列
Ｈ－３、４、６、１０、１１
ａｔｃｃａｇｔｔｇｇｔｇｃａｇｔｃｔｇｇａｃｃｔｇａｇｃｔｇａａｇａａｇｃｃｔｇ
ｇａｇａｇａｃａｇｔｃａａｇａｔｃｔｃｃｔｇｃａａｇｇｃｔｔｃｔｇｇｇｔａｔａｃ
ｃｔｔｃａｃａａａｃｔａｔｇｇａａｔｇａａｃｔｇｇｇｔｇａａｇｃａｇｇｃｔｃｃａ
ｇｇａａａｇｇｇｔｔｔａａａｇｔｇｇａｔｇｇｇｃｔｇｇａｔａａａｃａｃｃｔａｃａ
ｃｔｇｇａｇａｇｃｃａａｃａｔａｔｇｔｔｇａｔｇａｃｔｔｃａａｇｇｇａｃｇｇｔｔ
ｔｇｃｃｔｔｃｔｃｔｔｔｇｇａａａｃｃｔｃｔｇｃｃａｃｃａｃｔｇｃｃｔａｔｔｔｇ
ｃａｇａｔｃａａｃａａｃｃｔｃａａａａａｔｇａｇｇａｃａｃｇｔｃｔａｃａｔａｔｔ
ｔｃｔｇｔｇｃａａｇａｔｔｇａｇｇｇｇｇａｔａｃｇａｃｃｇｇｇｔｃｃｃｔｔｇｇｃ
ｔｔａｃｔｇｇｇｇｃｃａａｇｇｇａｃｔｃｔｇｇｔｃａｃｔｇｔｃｔｃｔｇｃａ（配列
番号４３７）
【０５２７】
翻訳タンパク質、下線の配列は、相補性決定領域（ＣＤＲ）である：
【化４４】

IQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGKGLKWMGWINTYTG
EPTYVDDFKGRFAFSLETSATTAYLQINNLKNEDTSTYFCARLRGIRPGPLAYWGQG
TLVTVSA（配列番号438）

【０５２８】
重鎖可変領域ＣＤＲ１：
ＹＴＦＴＮＹＧＭＮ（配列番号４３９）
【０５２９】
重鎖可変領域ＣＤＲ２：
ＷＩＮＴＹＴＧＥＰＴＹＶＤＤＦＫＧ（配列番号４４０）
【０５３０】
重鎖可変領域ＣＤＲ３：
ＬＲＧＩＲＰＧＰＬＡＹ（配列番号４４１）
【０５３１】
軽鎖可変領域配列
Ｋ－１、２、３、４、５
ｇａａａｔｔｔｔｇｃｔｃａｃｃｃａｇｔｃｔｃｃａｇｃａａｔｃａｔａｇｃｔｇｃａｔ
ｃｔｃｃｔｇｇｇｇａｇａａｇｇｔｃａｃｃａｔｃａｃｃｔｇｃａｇｔｇｃｃａｇｃｔｃ
ａａｇｔｇｔａａｇｔｔａｃａｔｇａａｃｔｇｇｔａｃｃａｇｃａｇａａａｃｃａｇｇａ
ｔｃｃｔｃｃｃｃｃａａａａｔａｔｇｇａｔｔｔａｔｇｇｔａｔａｔｃｃａａｃｃｔｇｇ
ｃｔｔｃｔｇｇａｇｔｔｃｃｔｇｃｔｃｇｃｔｔｃａｇｔｇｇｃａｇｔｇｇｇｔｃｔｇｇ
ｇａｃａｔｃｔｔｔｃｔｃｔｔｔｃａｃａａｔｃａａｃａｇｃａｔｇｇａｇｇｃｔｇａａ
ｇａｔｇｔｔｇｃｃａｃｔｔａｔｔａｃｔｇｔｃａｇｃａａａｇｇａｇｔａｇｔｔａｃｃ
ｃａｃｃｃａｃｇｔｔｃｇｇａｇｇｇｇｇｇａｃｃａａｇｃｔｇｇａａａｔａａａａｃｇ
ｇ（配列番号４４２）
【０５３２】
翻訳タンパク質、下線の配列は、相補性決定領域（ＣＤＲ）である：

【化４５】

EILLTQSPAIIAASPGEKVTITCSASSSVSYMNWYQQKPGSSPKIWIYGISNLASGVPA
RFSGSGSGTSFSFTINSMEAEDVATYYCQQRSSYPPTFGGGTKLEIKR（配列番号443）

【０５３３】

軽鎖可変領域ＣＤＲ１：

ＳＡＳＳＳＶＳＹＭＮ（配列番号４４４）

【０５３４】

軽鎖可変領域ＣＤＲ２：

ＧＩＳＮＬＡＳ（配列番号４４５）

【０５３５】

軽鎖可変領域ＣＤＲ３：

ＱＱＲＳＳＹＰＰＴ（配列番号４４６）

【０５３６】

モノクローナル抗体８Ｈ５Ｈ５Ｇ４

重鎖可変領域配列

Ｈ－１、３、５、６、１０

ｇｔｃｃａｇｃｔｇｃａａｃａｇｔｃｔｇｇａｃｃｔｇａｔｃｔｇｇｔｇａａｇｃｃｔｇ
ｇｇａｃｔｔｃａｇｔｇａａｇａｔａｔｃｃｔｇｔａａｇａｃｔｔｃｔｇｇａａａｃａｃ
ａｔｔｃａｃｔｇａａｔａｃａｃｃａｔｇｃａｃｔｇｇｇｔｇａａｇｃａｇａｇｃｃａｔ
ｇｇａａａｇａｇｃｃｔｔｇａｇｔｇｇａｔｔｇｇａｇｇｔｔｔｔａａｔｃｃｔａａｃａ
ａｔｇｇｔｇｔｔａｃｔａａｃｔａｃａａｃｃａｇａａｇｔｔｃａａｇｇｇｃａａｇｇｃ
ｃａｃａｔｔｇａｃｔｇｔａｇａｃａａｇｔｃｃｔｃｃａｇｃａｃａｇｃｃｔａｃａｔｇ
ｇａｇｃｔｃｃｇｃａｇｃｃｔｇａｃａｔｃｔｇａｇｇａｔｔｃｔｇｃａｇｔｃｔａｔｔ
ａｃｔｇｔｇｃａａｇａｃｇｔｔａｃｔａｃｃａｔａｇｔａｃｃｔａｃｇｔｇｔｔｃｔａ
ｃｔｔｔｇａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｃｃａａｇｇｃａｃｃａｃｔｃｔｃａｃａｇｔｃｔｃｃ
ｔｃａ（配列番号４４７）

【０５３７】

翻訳タンパク質、下線の配列は、相補性決定領域（ＣＤＲ）である：

【化４６】

VQLQQSGPDLVKPGTSVKISCKTSGNTFTEYTMHWVKQSHGKSLEWIGGFNPNNGV
TNYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARRYYHSTYVFYFDSWG
QGTTLTVSS（配列番号448）

【０５３８】

重鎖可変領域ＣＤＲ１：

ＮＴＦＴＥＹＴＭＨ（配列番号４４９）

【０５３９】

重鎖可変領域ＣＤＲ２：

ＧＦＮＰＮＮＧＶＴＮＹＮＱＫＦＫＧ（配列番号４５０）

【０５４０】

重鎖可変領域ＣＤＲ３：

ＲＹＹＨＳＴＹＶＦＹＦＤＳ（配列番号４５１）

【０５４１】

軽鎖可変領域配列

Ｋ－２、５、８、９、１５

ｇａｔａｔｃｃａｇａｔｇａｃａｃａｇａｃｔａｃａｔｃｃｔｃｃｃｔｇｔｃｔｇｃｃｔ
ｃｔｃｔｇｇｇａｇａｃａｇａｇｔｃａｃｃａｔｃａｇｔｔｇｃａｇｔｇｃａａｇｔｃａ
ｇｇｇｃａｔｔａｇｃａａｔｔａｔｔｔａａａｃｔｇｇｔｔｔｃａｇｃａｇａａａｃｃａ
ｇａｔｇｇａａｃｔａｔｔａａｇｃｔｃｃｔｇａｔｃｔａｔｔａｃａｃａｔｃａａｇｔｔ

tacattcaggagtcccatcaaggttcagtggcagtgggtc
tgggacagattattctctcaccatcagtaatgtggaacct
gaagatattgccacttactattgtcagcagtatagtaagc
ttccttacacgttcggaggggggaccaagctggagataaa
acgg（配列番号４５２）

【０５４２】

翻訳タンパク質、下線の配列は、相補性決定領域（ＣＤＲ）である：

【化４７】

DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCSASQGISNYLNWFQQKPDGTIKLLIYYTSSLHSGVP
SRFSGSGSGTDYSLTISNVEPEDIATYYCQQYSKLPYTFGGGTKLEIKR（配列番号453）

【０５４３】

軽鎖可変領域ＣＤＲ１：
ＳＡＳＱＧＩＳＮＹＬＮ（配列番号４５４）

【０５４４】

軽鎖可変領域ＣＤＲ２：
ＹＴＳＳＬＨＳ（配列番号４５５）

【０５４５】

軽鎖可変領域ＣＤＲ３：
ＱＱＹＳＫＬＰＹＴ（配列番号４５６）

【０５４６】

本明細書で引用された全ての参考文献は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０５４７】

引用文献リスト

Ａｌ－Ｈａｊｊ ｅｔ ａｌ．（２００３） Ｐｒｏｓｐｅｃｔｉｖｅ ｉｄｅｎｔｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ ｔｕｍｏｒｉｇｅｎｉｃ ｂｒｅａｓｔ ｃａｎｃｅｒ ｃｅｌｌｓ．ＰＮＡＳ．Ａｐｒｌ １；１００（７）：３９８３－３９８８．

Ｃｌａｒｋｅ ＭＦ，Ｄｉｃｋ ＪＥ，Ｄｉｒｋｓ ＰＢ，Ｅａｖｅｓ ＣＪ，Ｊａｍｉｅｓｏｎ ＣＨ，Ｊｏｎｅｓ ＤＬ，Ｖｉｓｖａｄｅｒ Ｊ，Ｗｅｉｓｓｍａｎ ＩＬ，Ｗａｈｌ ＧＭ．（２００６） Ｃａｎｃｅｒ ｓｔｅｍ ｃｅｌｌｓ－－ｐｅｒｓｐｅｃｔｉｖｅｓ ｏｎ ｃｕｒｒｅｎｔ ｓｔａｔｕｓ ａｎｄ ｆｕｔｕｒｅ ｄｉｒｅｃｔｉｏｎｓ：ＡＡＣＲ Ｗｏｒｋｓｈｏｐ ｏｎ ｃａｎｃｅｒ ｓｔｅｍ ｃｅｌｌ．．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．Ｏｃｔ １；６６（１９）：９３３９－４４．Ｅｐｕｂ ２００６ Ｓｅｐ ２１．

Ｃｈｅｎ Ｋ，Ｈｕａｎｇ ＹＨ，Ｃｈｅｎ ＪＬ．（２０１３）Ｕｎｄｅｒｓｔａｎｄｉｎｇ ａｎｄ ｔａｒｇｅｔｉｎｇ ｃａｎｃｅｒ ｓｔｅｍ ｃｅｌｌｓ：ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ ｉｍｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ ａｎｄ ｃｈａｌｌｅｎｇｅｓ．Ａｃｔａ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａ Ｓｉｎｉｃａ ３４：７３２－７４０；Ｒｅｖｉｅｗ

Ｄａｒａｓｈ－Ｙａｈａｎａ Ｍ，Ｐｉｋａｒｓｋｙ Ｅ，Ａｂｒａｍｏｖｉｔｃｈ Ｒ，Ｚｅｉｒａ Ｅ，Ｐａｌ Ｂ，Ｋａｒｐｌｕｓ Ｒ，Ｂｅｉｄｅｒ Ｋ，Ａｖｎｉｅｌ Ｓ，Ｋａｓｅｍ Ｓ，Ｇａｌｕｎ Ｅ，Ｐｅｌｅｄ Ａ（２００４）Ｒｏｌｅ ｏｆ ｈｉｇｈ ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ｌｅｖｅｌｓ ｏｆ ＣＸＣＲ４ ｉｎ ｔｕｍｏｒ ｇｒｏｗｔｈ，ｖａｓｃｕｌａｒｉｚａｔｉｏｎ，ａｎｄ ｍｅｔａｓｔａｓｉｓ．ＦＡＳＥＢ Ｊ １８（１１）：１２４０－１２４２

Ｍａｈａｎｔａ Ｓ，Ｆｅｓｓｌｅｒ Ｓ，Ｐａｒｋ Ｊ，Ｂａｍｄａｄ Ｃ．Ａ Ｍｉｎｉｍａｌ Ｆｒａｇｍｅｎｔ ｏｆ ＭＵＣ１ Ｍｅｄｉａｔｅｓ Ｇｒｏｗｔｈ ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ Ｃｅｌｌｓ，２００８ ＰＬｏＳ ＯＮＥ ３：ｅ２０５４－２０６５．

Ｈｉｋｉｔａ Ｓ，Ｃｌｅｇｇ Ｏ，Ｋｏｓｉｋ Ｋ，Ｂａｍｄａｄ Ｃ．ＭＵＣ１＊ Ｍｅｄｉａｔｅｓ ｔｈｅ Ｇｒｏｗｔｈ ｏｆ Ｈｕｍａｎ Ｐｌｕｒｉｐｏｔｅｎｔ Ｓ

tem Cells, 2008 PLoS ONE 3：e3312－3325.
Kumar SM, Liu S, Lu H, Zhang H, Zhang PJ, Gimotty PA, Guerra M, Guo W, Xu X. (2012) Acquired cancer stem cell phenotypes through Oct4－mediated dedifferentiation. Oncogene. Nov 22；31(47)：4898－911.
Liu K, Lin B, Zhao M, Yang X, Chen M, Gao A, Liu F, Que J, Lan X. (2013) The multiple roles for Sox2 in stem cell maintenance and tumorigenesis. Cellular Signaling May；25(5)：1264－71. Review
Wang ML, Chiou SH, Wu CW. (2013) Targeting cancer stem cells：emerging role of Nanog transcription factor. Onco targets and Therapy. Sep 4；6：1207－20. Review.
Xu C, Rosler E, Jiang J, Lebkowski JS, Gold JD, et al. (2005) Basic Fibroblast Growth Factor Supports Undifferentiated Human Embryonic Stem Cell Growth Without Conditioned Medium. STEM CELLS 23：315－323.
Fessler S, Wotkowicz M, Mahanta S, Bamdad C (2009) MUC1＊ is a determinant of trastuzumab (Herceptin) resistance in breast cancer cells, Breast Cancer Res Treat 118：113－124 DOI 10.1007／s10549－009－0412－3
Miki J, Furusato B, Li H, Gu Y, Takahashi H, Egawa S, Sesterhenn IA, McLeod DG, Srivastava S, Rhim JS. Identification of putative stem cell markers, CD133 and CXCR4, in hTERT－immortalized primary nonmalignant and malignant tumor－derived human prostate epithelial cell lines and in prostate cancer specimens. Cancer Res. 2007 Apr 1；67(7)：3153－61.
Jeter CR, Liu B, Liu X, Chen X, Liu C, Calhoun－Davis T, Repass J, Zaehres H, Shen JJ, Tang DG. NANOG promotes cancer stem cell characteristics and prostate cancer resistance to androgen deprivation. Oncogene. 2011 Sep 8；30(36)：3833－45. PMCID：
Faber A, Goessler UR, Hoermann K, Schultz JD, Umbreit C, Stern－Straeter J. SDF－1－CXCR4 axis：cell trafficking in the cancer stem cell niche of head and neck squamous cell carcinoma. Oncol. Rep. 2013 Jun；29(6)：2325－31.
Mukherjee D, Zhao J. The Role of chemokine receptor CXCR4 in breast cancer metastasis. Am J Cancer Res. 2013；3(1)：46－57. PMCID：PMC3555200

Herreros-Villanueva M, Zhang J-S, Koenig A, Abel EV, Smyrk TC, Bamlet WR, de Narvajas AA-M, Gomez TS, Simeone DM, Bujanda L, Billadeau DD. SOX2 promotes dedifferentiation and imparts stem cell-like features to pancreatic cancer cells. Oncogenesis. 2013;2:e61. PMCID:PMC3759123

Hanna J, Cheng AW, Saha K, Kim J, Lengner CJ, et al. (2010) Human embryonic stem cells with biological and epigenetic characteristics similar to those of mouse ESCs. Proc Natl Acad Sci U S A 107:9222-9227.

Smagghe, B. J. Stewart A. K., Carter M. G., Shelton L. S., Bernier K. J., Hartman E. J., Calhoun A. K., Hatziioannou V. M., Lillacci G., Kirk B. A., DiNardo B. A., Kosik K. S., Bamdad C. (2013) MUC1* Ligand, NM23-H1, Is a Novel Growth Factor That Maintains Human Stem Cells in a More Naive State. PLoS ONE 8 (3) : e58601

Theunissen TW, Powell BE, Wang H, Mitalipova M, Faddah DA, Reddy J, Fan ZP, Maetzel D, Ganz K, Shi L, Lungjangwa T, Imsoonthornruksa S, Stelzer Y, Rangarajan S, D'Alessio A, Zhang J, Gao Q, Dawlaty MM, Young RA, Gray NS, Jaenisch R. (2014) Systematic Identification of Culture Conditions for Induction and Maintenance of Naive Human Pluripotency. Cell Stem Cell. 2014 Jul 24, S1934-5909 (14) 00298-7.

Rais Y1, Zviran A, Geula S, Gafni O, Chomsky E, Viukov S, Mansour AA, Caspi I, Krupalnik V, Zerbib M, Maza I, Mor N, Baran D, Weinberger L, Jaitin DA, Lara-Astiaso D, Blecher-Gonen R, Shipony Z, Mukamel Z, Hagai T, Gilad S, Amann-Zalcenstein D, Tanay A, Amit I, Novershtern N, Hanna JH (2013). Deterministic direct reprogramming of somatic cells to pluripotency., 502 (7469) : 65-70.

Xu RH, Peck RM, Li DS, Feng X, Ludwig T, et al. (2005) Basic FGF and suppression of BMP signaling sustain undifferentiated proliferation of human ES cells. Nat Methods 2:185-190.

Liu W, Ma Q, Wong K, Li W, Ohgi K, Zhang J, Aggarwal AK, Rosenfeld MG. Brd4 and JMJD6-Associated Anti-Pause Enhancers in Regulation of Transcriptional Pause Release. Cell. 2013 Dec 19;155 (7) : 1581-95. PMCID:PMC3886918.

Silva J, Barrandon O, Nichols J, Kawaguchi J, Theunissen TW, Smith A. Promotion of repr

ogramming to ground state pluripotency by signal inhibition. PLoS Biol. 2008 Oct 21;6(10):e253. PMCID:PMC2570424
Takahashi K and Yamanaka S (2006) Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell 126(4):663-676.
Porter D et al. (2011) Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med 365:725-733 DOI:10.1056/NEJMoa1103849
Tiller T et al. (2013) A fully synthetic human Fab antibody library based on fixed VH/VL framework pairings with favorable biophysical properties. MABs 9:5(3) PMID:23571156
Webb PA, Perisic O, Mendola CE, Backer JM and Williams RL. The crystal structure of a human nucleoside diphosphate kinase, NM23-H2. J Mol Biol. 1995, 251:574-587.
Min K, Song HK, Chang C, Kim SY, Lee KJ and Suh SW. Crystal structure of human nucleoside diphosphate kinase A, a metastasis suppressor. Proteins. 2002, 46:340-342.
Okabe-Kado et al., "A new function of Nm23/NDP kinase as a differentiation inhibitory factor, which does not require it's kinase activity", FEBS Letters 363:311-315, 1995
Lombardi et al., "nm23:Unraveling Its Biological Function in Cell Differentiation" JOURNAL OF CELLULAR PHYSIOLOGY 182:144-149(2000)
Harrell et al., Estrogen Receptor Positive Breast Cancer Metastasis:Altered Hormonal Sensitivity and Tumor Aggressiveness in Lymphatic Vessels and Lymph Nodes. Cancer Res 2006;66:(18). September 15, 2006.
Suzuki et al., Combined effect of dehydroxymethylepoxyquinomicin and gemcitabine in a mouse model of liver metastasis of pancreatic cancer. Clin Exp Metastasis (2013) 30:381-392.

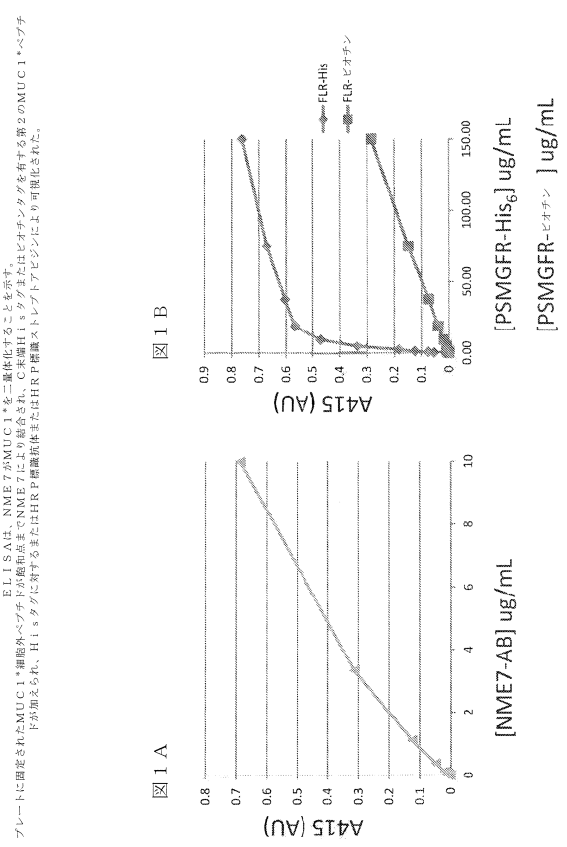
*****

【0548】

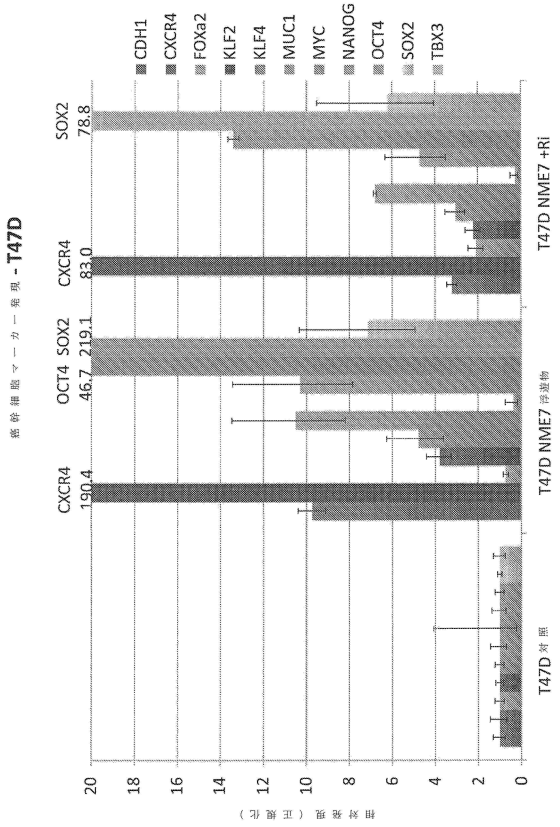
当業者なら、単に定型の実験を行うだけで、本明細書で特に記載された本発明の特定の実施形態に対する多くの等価物を認める、または確認することができるであろう。このような等価物は、添付の特許請求の範囲内に包含されることが意図されている。

【図面】

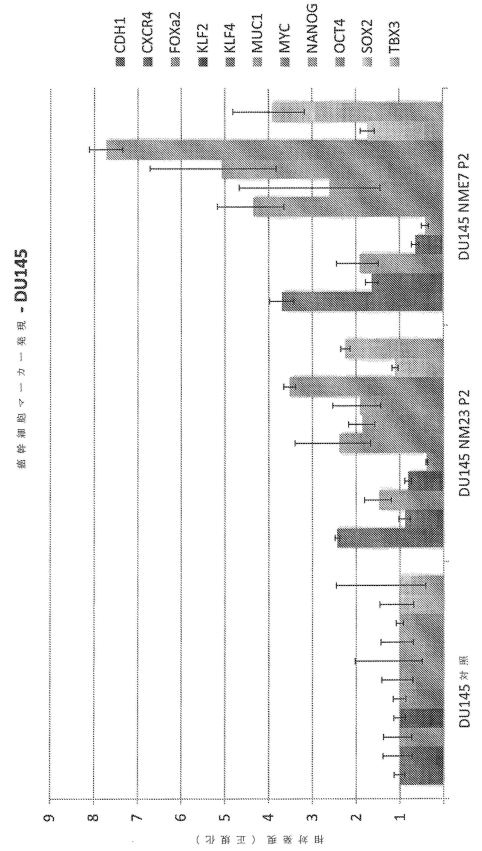
【図１】


ＥＬＩＳＡは、ＮＭＥ７がＭＵＣ１*を二量体化することを示す。
プレートに固定されたＭＵＣ１*細胞外ペプチドが飽和点までＮＭＥ７により結合され、Ｃ末端Ｈｉｓタグまたはビオチンタグを有する第２のＭＵＣ１*ペプチドが加えられ、ＨｉｓタグまたはＨＲＰ標識抗体またはＨＲＰ標識ストレプトアビジンにより可視化された。
図１Ａ
図１Ｂ
A415 (AU)
[NME7-AB] ug/mL
FLR-His
FLR-ビオチン
[PSMGFR-His6] ug/mL
[PSMGFR-ビオチン] ug/mL

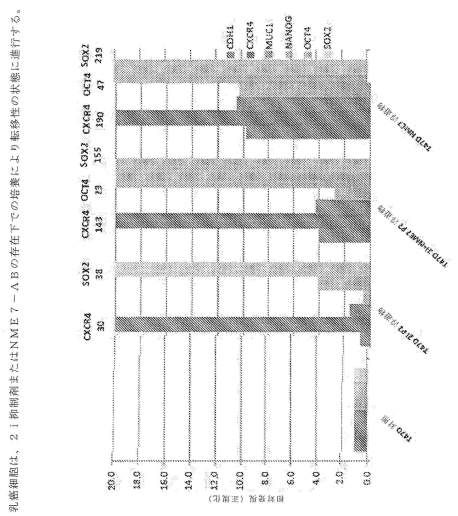
【図２】


幹細胞マーカー発現 - T47D
相対発現（正規化）
CDH1
CXCR4
FOXa2
KLF2
KLF4
MUC1
MYC
NANOG
OCT4
SOX2
TBX3
T47D 対照
T47D NME7 浮遊物
T47D NME7 +Ri

【図３】

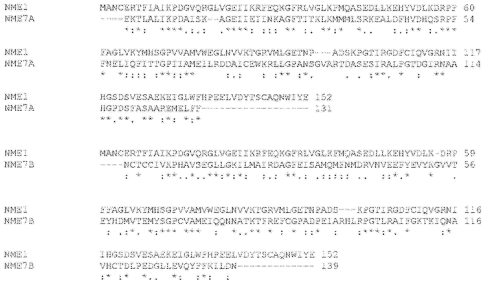

幹細胞マーカー発現 - DU145
相対発現（正規化）
CDH1
CXCR4
FOXa2
KLF2
KLF4
MUC1
MYC
NANOG
OCT4
SOX2
TBX3
DU145 対照
DU145 NM23 P2
DU145 NME7 P2

【図４】


乳癌細胞は、２１時間前またはＮＭＥ７－ＡＢの存在下での培養により転移性の状態に進行する。
相対発現（正規化）
CDH1
CXCR4
MUC1
NANOG
OCT4
SOX2

【図５】

ヒトＮＭＥ７－ＡおよびＢドメインに対するヒトＮＭＥ１の配列アラインメント



【図６－１】

癌の治療または予防のためにＮＭＥ７を抑制する抗体を生成するためのＮＭＥ７特異的ペプチド

次のペプチド配列は、ヒトＮＭＥ７を標的とするが、ＮＭＥ１を標的にしない抗体を生ずる免疫原性ペプチドであるとして特定される。この配列は、それらがヒトＮＭＥ１に対する配列相同性を欠くという理由で選択された。

1. LALIKPDA
2. MMMLSRKEALDFHVDHQS
3. ALDFHVDHQS
4. EILRDDAICEWKRL
5. FNELIQFITTGP
6. RDDAICEW
7. SGVARTDASESIRALFGTDGIRNAA
8. ELFFPSSGG
9. KFTNCTCCIVKPHAVSEGLLGKILMA
10. LMAIRDAGFEISAMQMFNMDRVNVEEFYEVYKGVVT
11. EFYEVYKGVVTEYHD
12. EIQQNNATKTFREFCGPADPEIARHLRPGTLRAIFGKTKIQNA
13. YSGPCVAM
14. FREFCGP
15. VHCTDLPEDGLLEVQYFFKILDN
16. IQNAVHCTD
17. TDLPEDGLLEVQYFFKILDN
18. PEDGLLEVQYFFK
19. EIINKAGFTITK
20. MLSRKEALDFHVDHQS
21. NELIQFITT
22. EILRDDAICEWKRL
23. SGVARTDASESIRALFGTDGI
24. SGVARTDASES

【図６－２】

25. ALFGTDGI
26. NCTCCIVKPHAVSE
27. LGKILMAIRDA
28. EISAMQMFNMDRVNVE
29. EVYKGVVT
30. EYHDMVTE
31. EFCGPADPEIARHLR

【図７】

癌の治療または予防のためにＮＭＥ７を抑制する抗体を生成するためのＮＭＥ７特異的ペプチド

下記は、それらが構造健全性、またはＭＵＣ１＊ペプチドに対する結合にとって重要な領域である可能性があるので好ましい。各可変領域が対のそれぞれ１つに結合し得る場合、二価の抗体が好ましい。

35. ICEWKRL
36. LGKILMAIRDA

37. HAVSEGLLGK
38. VTEMYSGP

39. NATKTFREF
40. AIRDAGFEI

41. AICEWKRLLGPAN
42. DHQSRPFF

43. AICEWKRLLGPAN
44. VDHQSRPF
45. PDSFAS
46. KAGEIIEIINKAGFTITK

【図８】

下記のペプチド配列：は、ヒトＮＭＥ１由来であり、ヒトＮＭＥ７へのそれらの高い相同性ならびにその機能を模倣できる細菌性ＮＭＥタンパク質へのそれらの相同性の理由で選択された。

47. MANCERTFIAIKPDGVQRGLVGEIIKRFE
48. VDLKDRPF
49. HGSDSVESAEKEIGLWF

ヒトＮＭＥ７－ＡまたはＢへの、およびまたＨＳＰ５９３へのそれらの高い相同性のため特に好ましいのは：

50. ERTFIAIKPDGVQRGLVGEIIKRFE
51. VDLKDRPFFAGLVKYMHSGPVVAMVWEGLN
52. NIIHGSDSVESAEKEIGLWFHPEELV
53. KPDGVQRGLVGEII

【図９】

癌の治療または予防のための抗体を生成するのに好ましいＮＭＥ７－ＡＢ特異的ペプチド。

NME7A ペプチド 1
MLSRKEALDFHVDHQS

NME7A ペプチド 2
SGVARTDASES

NME7B ペプチド 1
DAGFEISAMQMFNMDRVNVE

NME7B ペプチド 2 EVYKGVVTEYHDMVTE

NME7B ペプチド 3
AIFGKTKIQNAVHCTDLPEDGLLEVQYFF

NME7B ペプチド 3 ＣｙｓからＳｅｒへの変異
AIFGKTKIQNAVHSTDLPEDGLLEVQYFF

【図１０】

ペプチドＡ１、Ａ２、Ｂ１、Ｂ２およびＢ３により生成した抗ＮＭＥ７抗体は、ＮＭＥ７（左）に結合するが、ＮＭＥ１（右）には結合しない。Ｃ２０は、ＮＭＥ１抗体である。

図１０Ａ

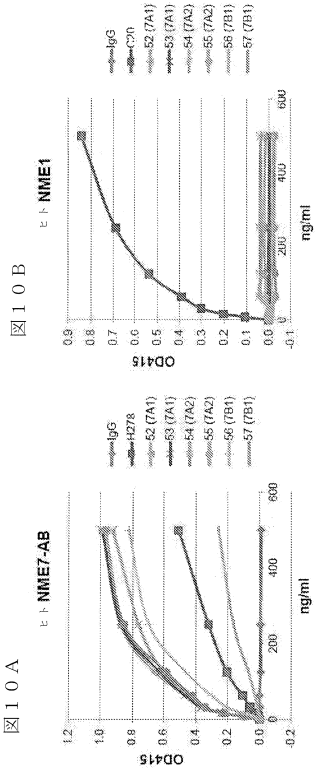
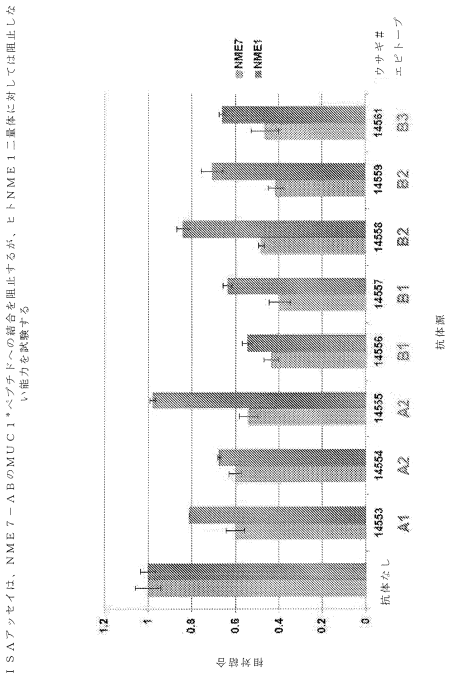


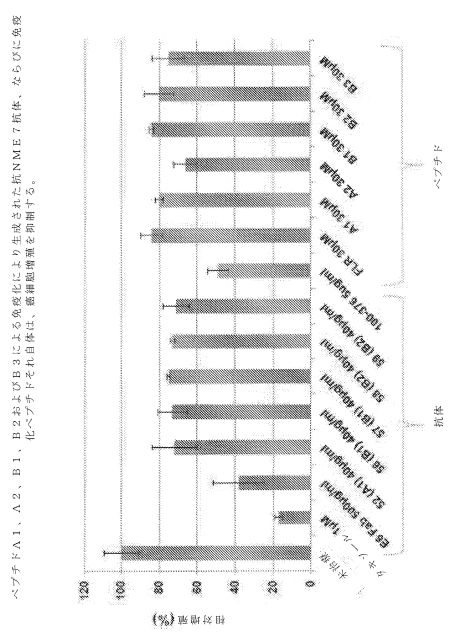
図１０Ｂ

【図１１】

ＥＬＩＳＡアッセイは、ＮＭＥ７－ＡＢのＭＵＣ１＊ペプチドへの結合を阻止するが、ヒトＮＭＥ１二量体に対しては阻止しない能力を試験する

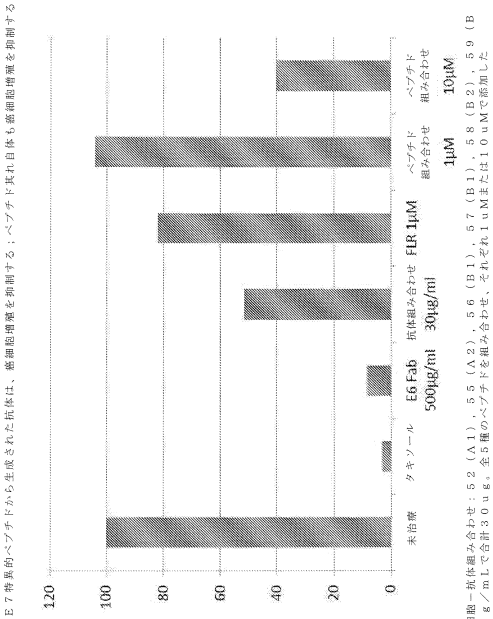


【図１２】



ペプチドＡ１、Ａ２、Ｂ１、Ｂ２およびＢ３による免疫化により生成された抗ＮＭＥ７抗体、ならびに免疫化ペプチドそれ自体は、感染細胞増殖を抑制する。

【図１３】



ＮＭＥ７特異的ペプチドから生成された抗体は、感染細胞増殖を抑制する；ペプチド其れ自体も感染細胞増殖を抑制する

Ｔ４７Ｄ感染細胞－抗体組み合わせ：５２（Ａ１），５５（Ａ２），５６（Ｂ１），５７（Ｂ１），５８（Ｂ２），５９（Ｂ２）を各５ｕｇ／ｍＬで合計３０ｕｇ。全５種のペプチドを組み合わせ、それぞれ１ｕＭまたは１０ｕＭで添加した。

【図１４】

抗ＮＭＥ７抗体による感染細胞の治療は、ＰＣＲがＣＸＣＲ４などの転移マーカーの発現を大きく増大させたことを示す、「浮遊」細胞への移行を抑制する；異種移植片実験は、感染に少ないコピー数－５０個－で浮遊細胞が腫瘍を形成することを示し、従って、感染幹細胞または転移性癌に分類される要件を満たす。

図１４Ａ

抗体	浮遊物観察
対照 IgG	100%
53,55,57 (A1,A2,B1)	70%
53,57 (A1,B1)	50%
61 (B3)	5%

JR観察

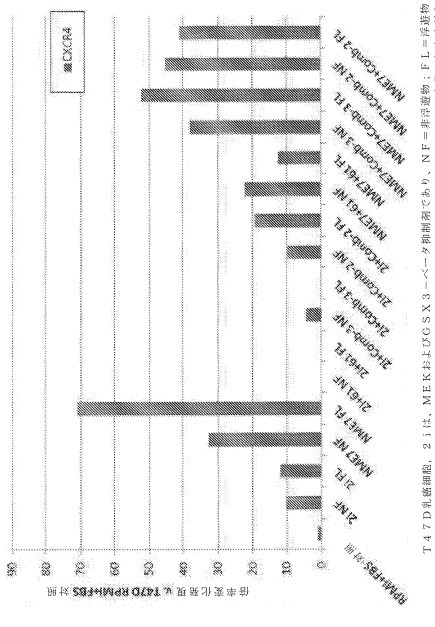
図１４Ｂ

抗体	浮遊物観察
対照 IgG	100%
53,55,57 (A1,A2,B1)	65%
53,57 (A1,B1)	40%
61 (B3)	5%

VH観察

より高発現の転移マーカーを有し、極端に少ないコピー数で動物で腫瘍を形成する細胞である、「浮遊」細胞の数は典型的には、７日目で腫瘍細胞の塊の２０％である。ここで、我々は、対照抗体が添加される場合に伴られる浮遊細胞の数を１００％と定義する。他の浮遊細胞のパーセンテージは、対照ＩｇＧ抗体が添加された対照に対する値である。

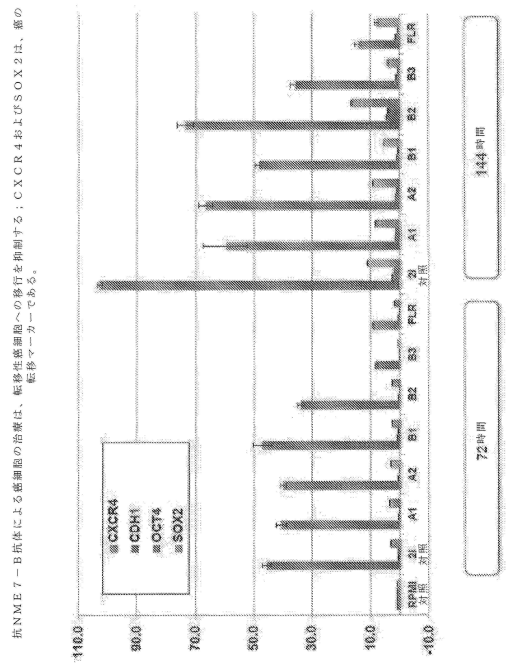
【図１５Ａ】



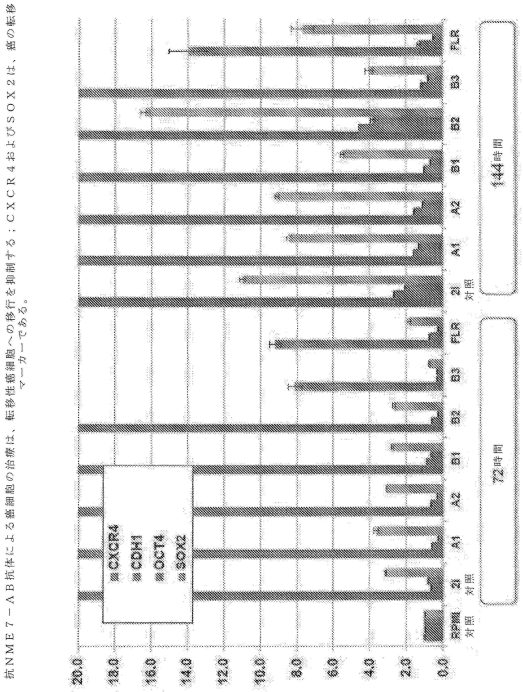
抗ＮＭＥ７抗体による感染細胞の治療は、転移性感染細胞への転移を抑制する；ＣＸＣＲ４は、癌の転移マーカーである。

Ｔ４７Ｄ乳癌細胞、２ｉは、ＭＥＫおよびＧＳＸ３－ベータ抑制剤であり、ＮＦ＝非浮遊物；ＦＬ＝浮遊物；６１＝ＮＭＥ７由来のＢ３ペプチドで免疫されたウサギ＃６１、Ｃｏｍｂ－２＝Ａ１およびＡ２で免疫したウサギ由来の抗体の組み合わせ。Ｃｏｍｂ－３＝ペプチドＡ１、Ａ２およびＢ１で免疫したウサギ由来の抗体の組み合わせ。

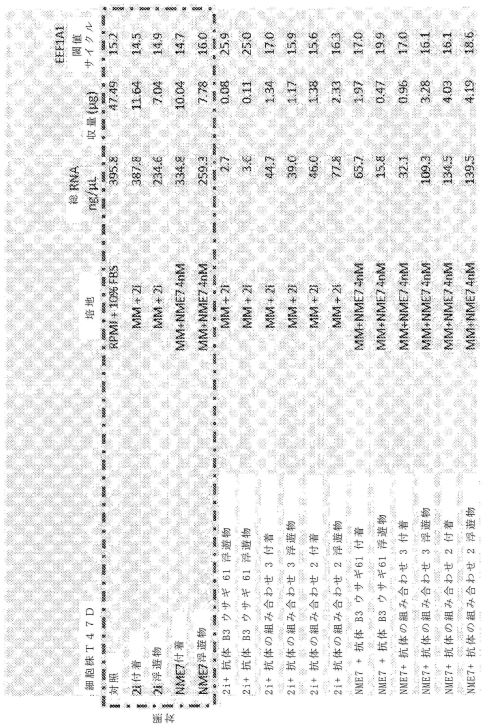
【図１５Ｂ】



【図１５Ｃ】

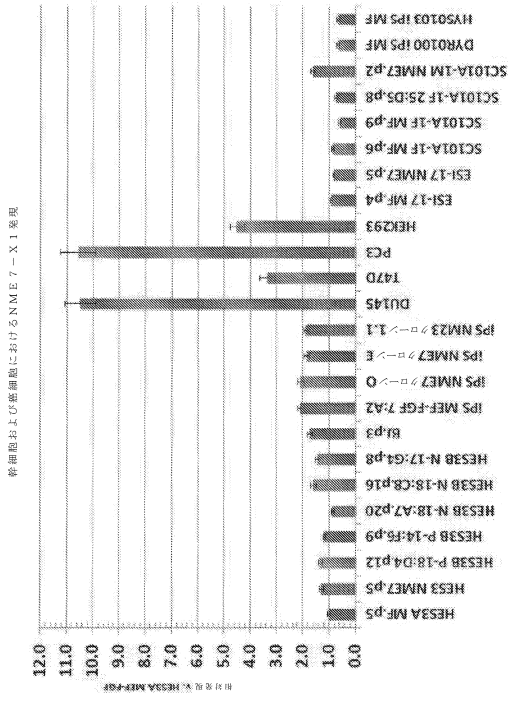


【図１６】

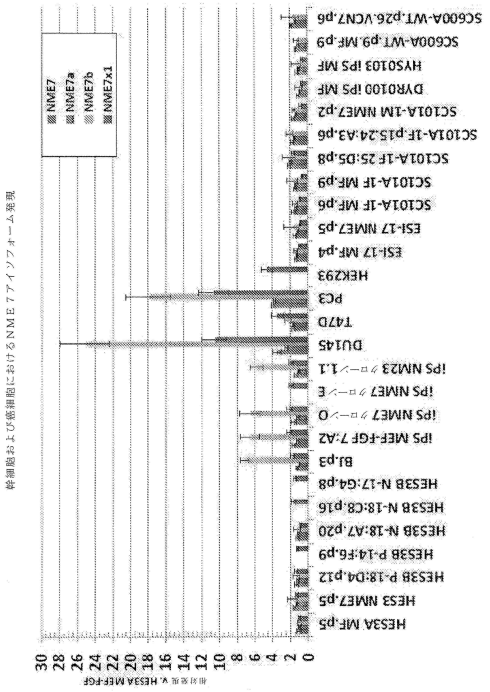


図表	細胞株 T47D	培地	総 RNA ng/μL	収量 (μg)	EEF1A1 開始サイト
対照		RPMI + 10% FBS	395.8	47.49	15.2
2i 付着		MM + 2i	387.8	11.64	14.5
2i 浮遊物		MM + 2i	234.6	7.04	14.9
NME7付着		MM+NME7 4nM	334.8	10.04	14.7
NME7浮遊物		MM+NME7 4nM	259.3	7.78	16.0
2i+ 抗体 B3 ウサギ 61 浮遊物		MM + 2i	2.7	0.08	25.9
2i+ 抗体 B3 ウサギ 61 浮遊物		MM + 2i	3.8	0.11	25.0
2i+ 抗体の組み合わせ 3 付着		MM + 2i	44.7	1.34	17.0
2i+ 抗体の組み合わせ 3 浮遊物		MM + 2i	39.0	1.17	15.9
2i+ 抗体の組み合わせ 2 付着		MM + 2i	46.0	1.38	15.6
2i+ 抗体の組み合わせ 2 浮遊物		MM + 2i	77.8	2.33	16.3
NME7 + 抗体 B3 ウサギ61 付着		MM+NME7 4nM	65.7	1.97	17.0
NME7 + 抗体 B3 ウサギ61 浮遊物		MM+NME7 4nM	15.8	0.47	19.9
NME7+ 抗体の組み合わせ 3 付着		MM+NME7 4nM	32.1	0.96	17.0
NME7+ 抗体の組み合わせ 3 浮遊物		MM+NME7 4nM	109.3	3.28	16.1
NME7+ 抗体の組み合わせ 2 付着		MM+NME7 4nM	134.5	4.03	16.1
NME7+ 抗体の組み合わせ 2 浮遊物		MM+NME7 4nM	139.5	4.19	18.6

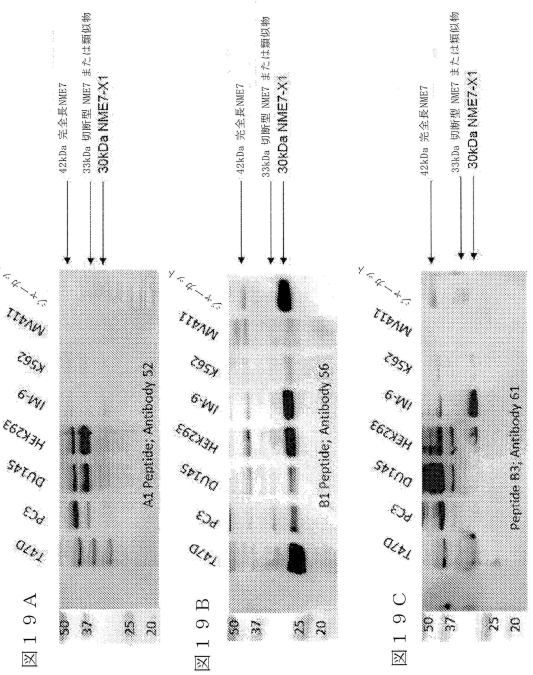
【図１７】



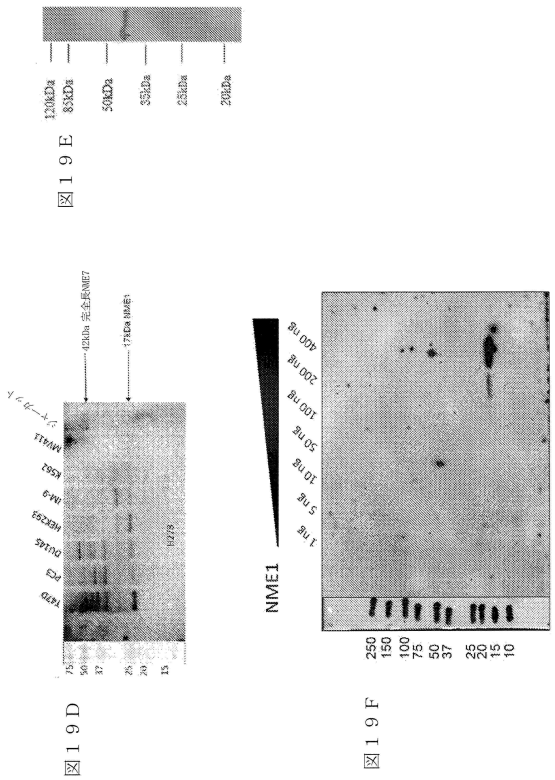
【図１８】



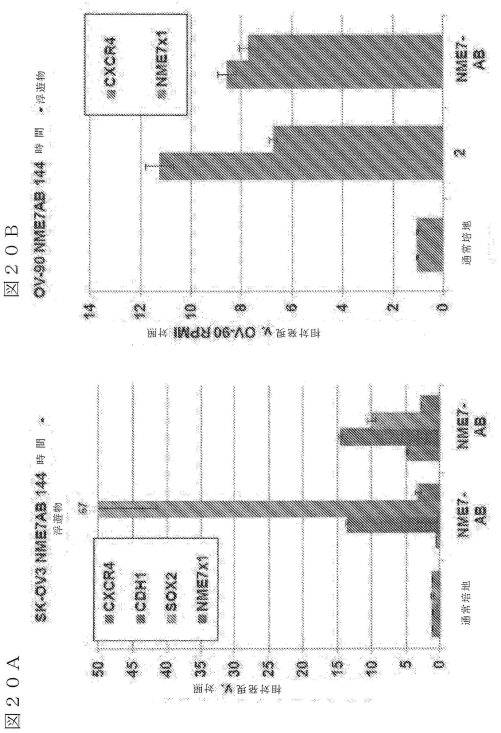
【図１９Ａ－Ｃ】



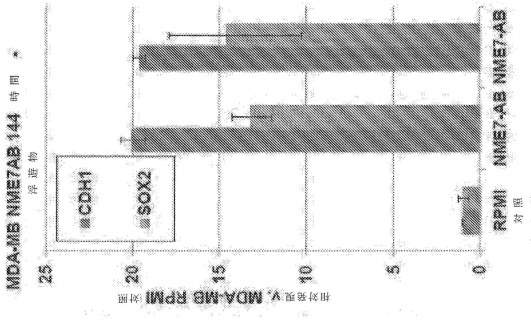
【図１９Ｄ－Ｆ】



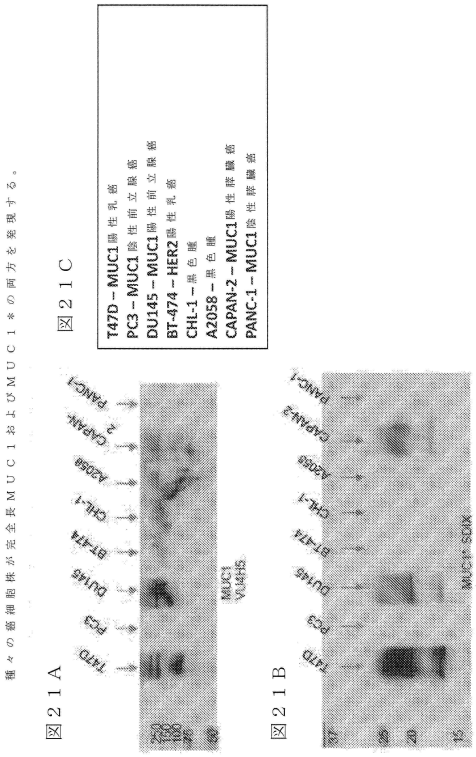
【図２０Ａ－Ｂ】



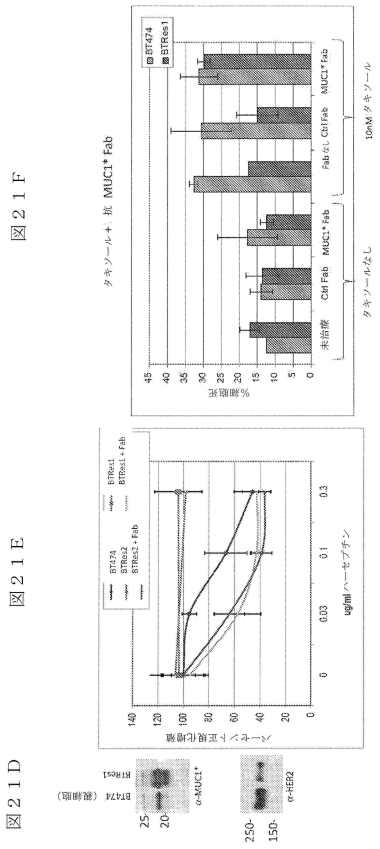
【図２０Ｃ】



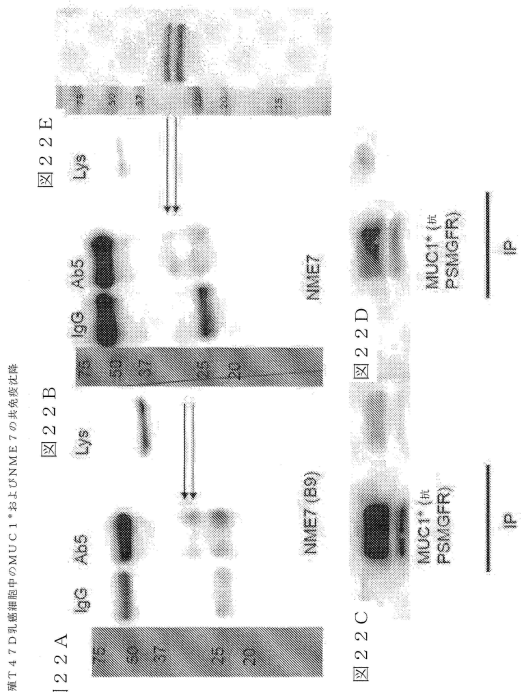
【図２１Ａ－Ｃ】



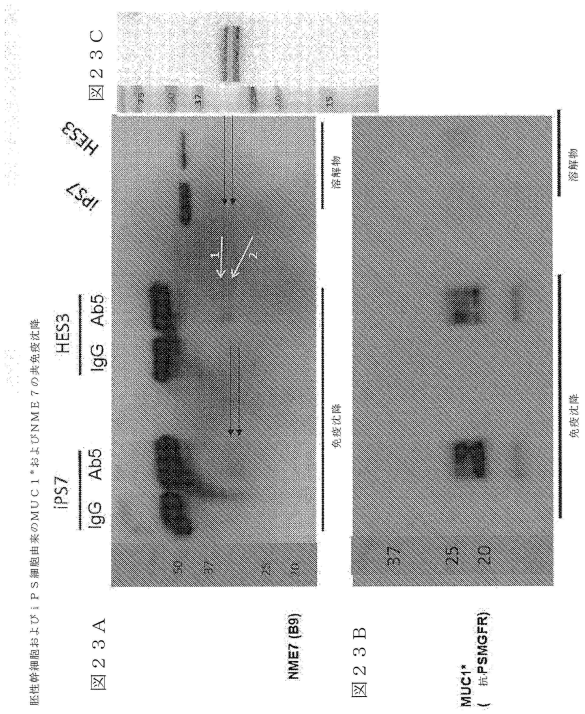
【図２１Ｄ－Ｆ】



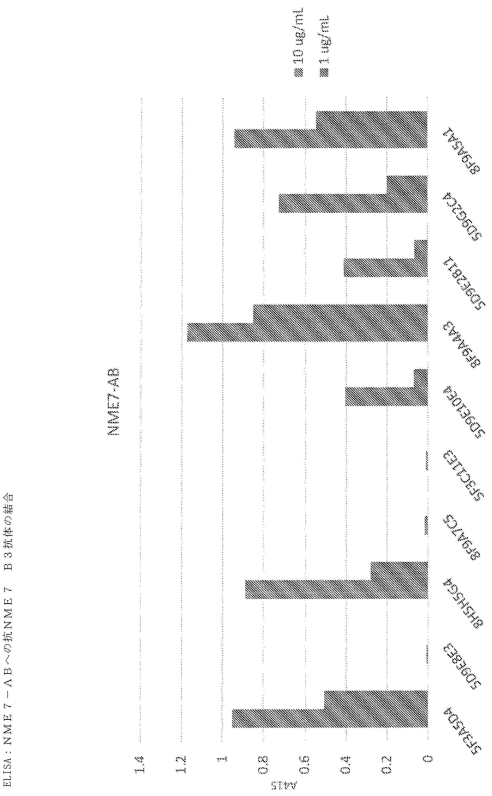
【図２２】



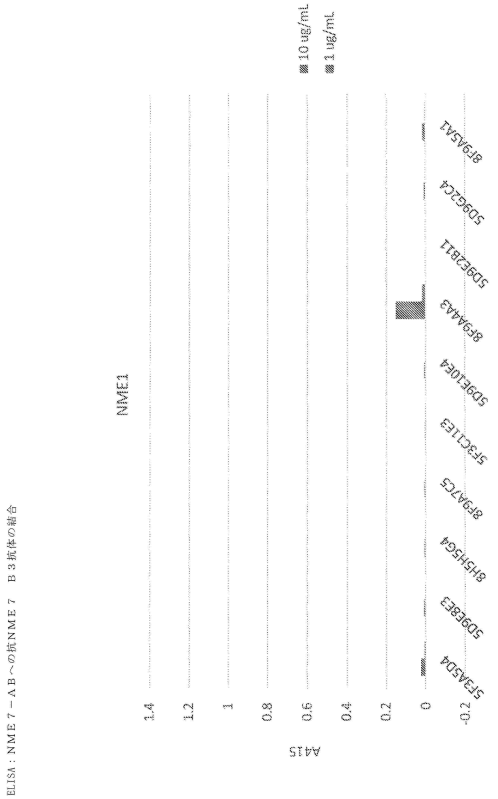
【図２３】



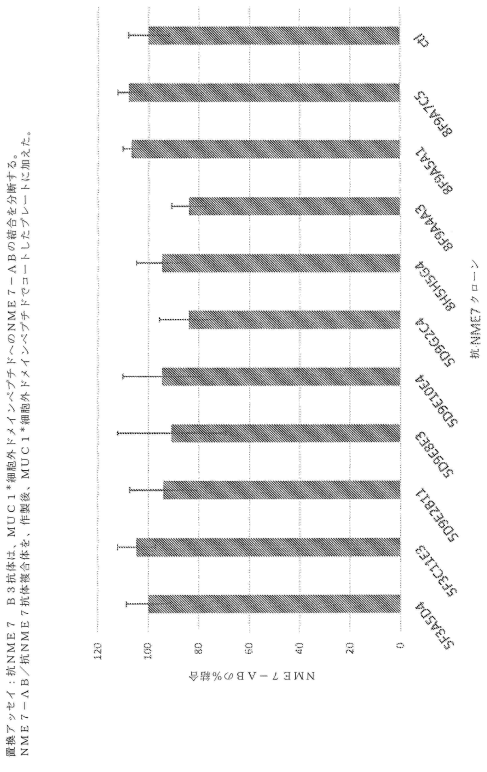
【図２４】



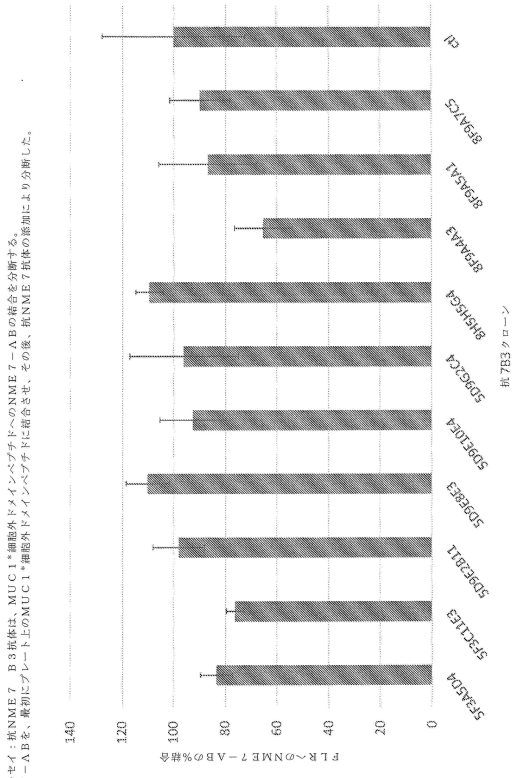
【図２５】



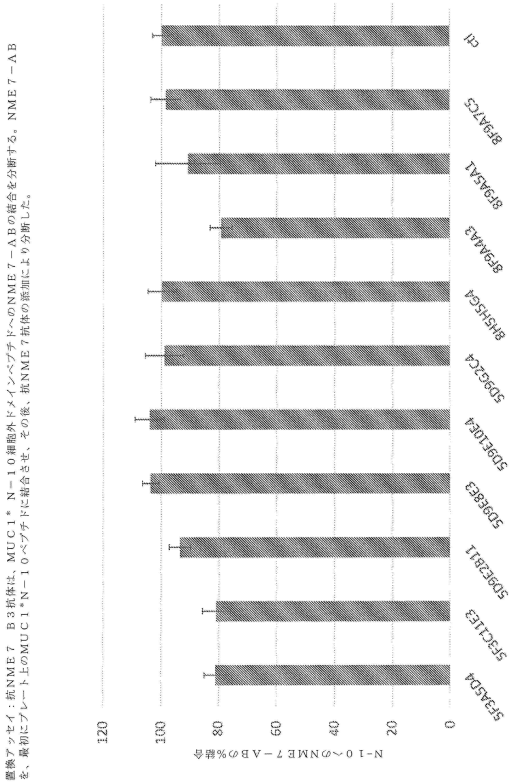
【図２６】



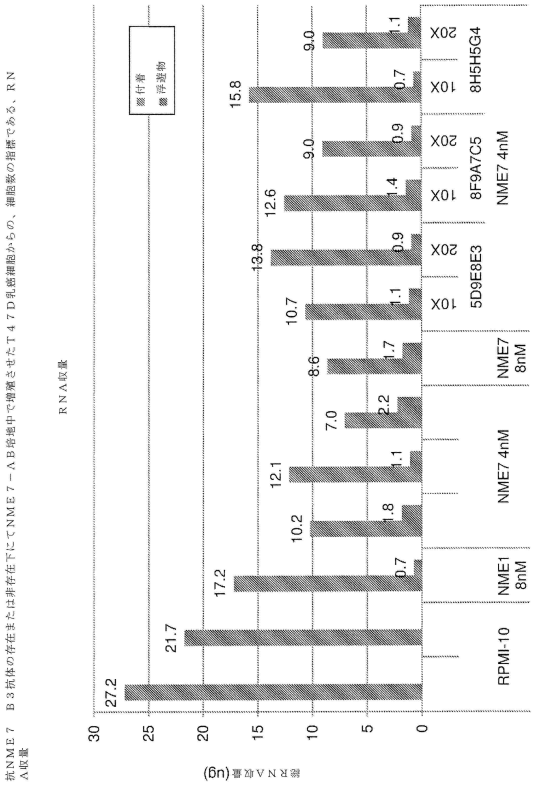
【図２７】



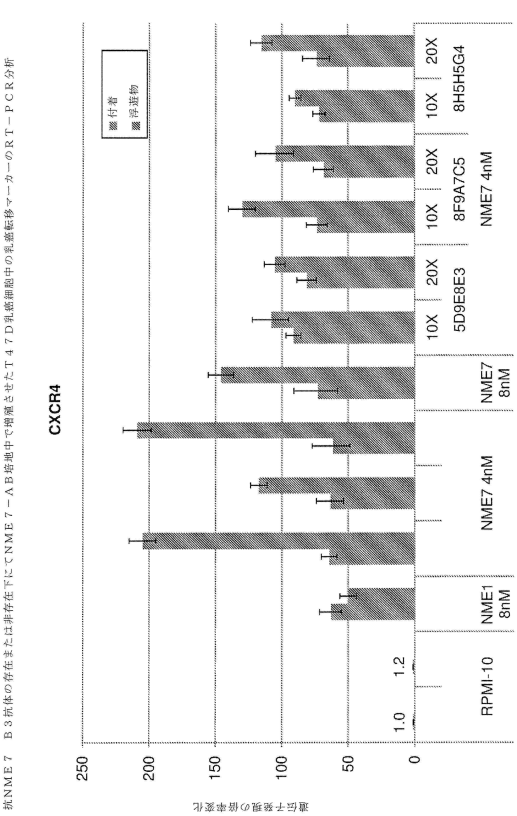
【図２８】



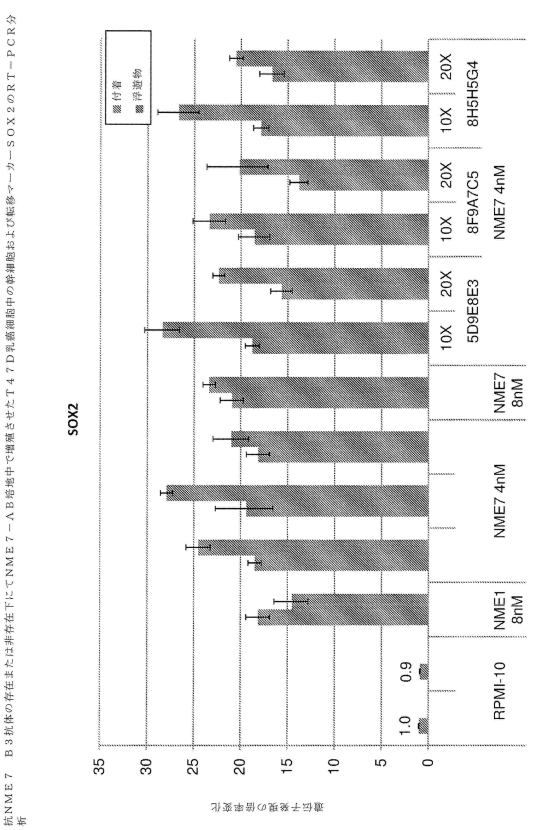
【図２９】



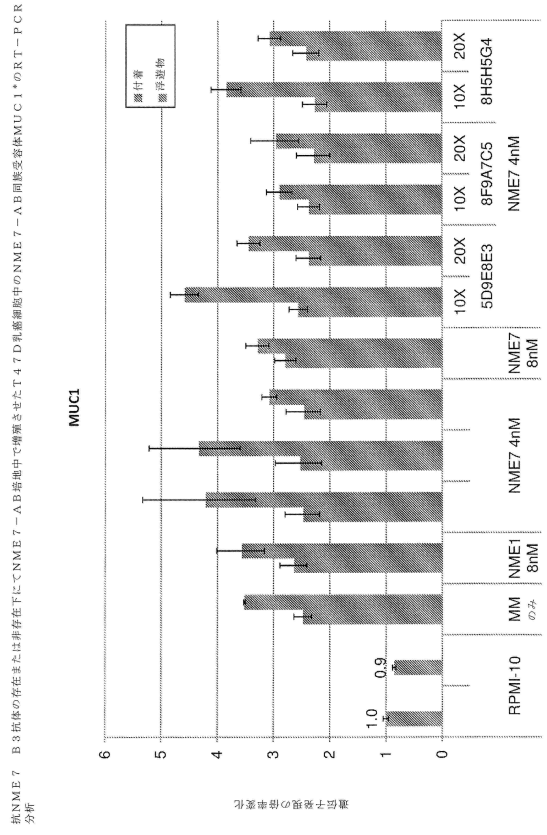
【図３０】



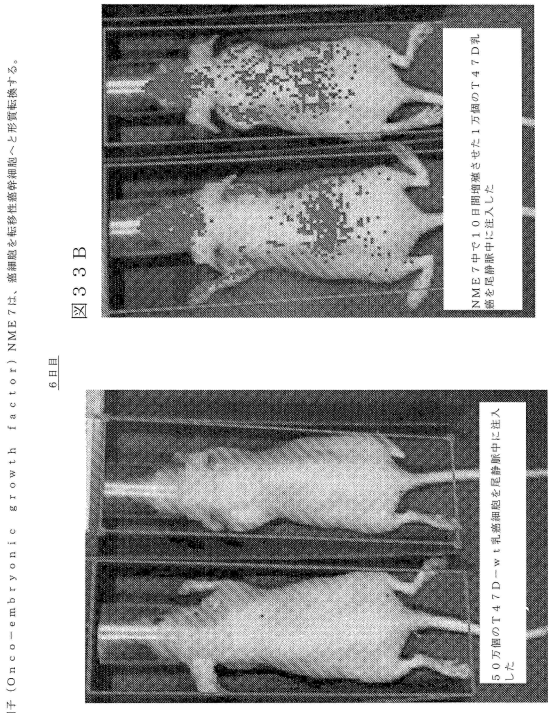
【図３１】



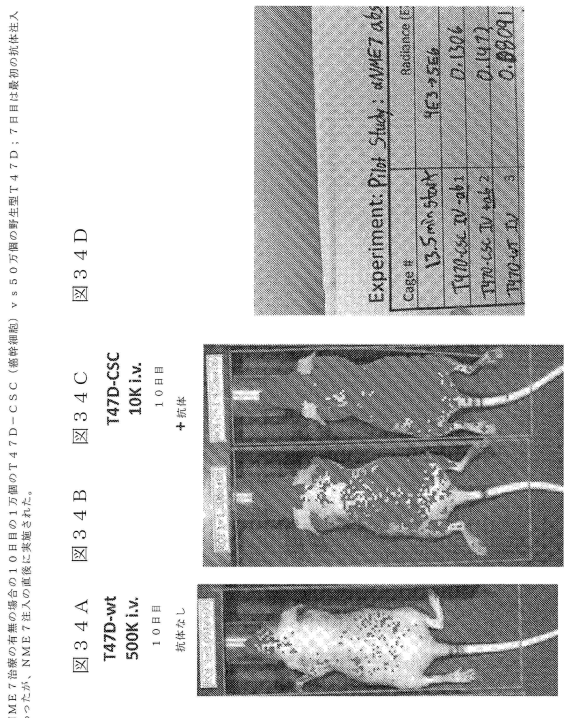
【図３２】



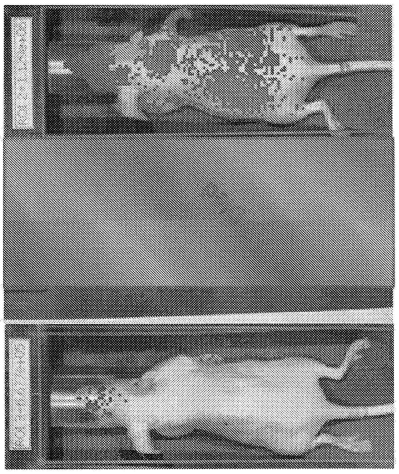
【図３３】



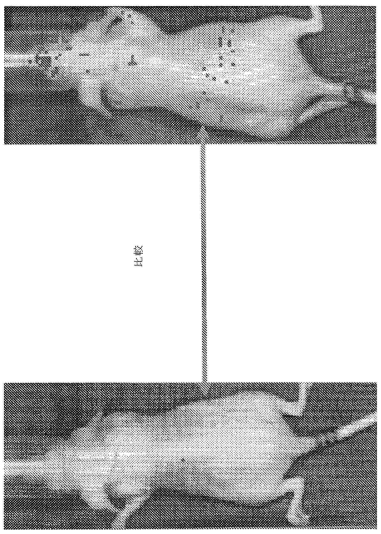
【図３４】



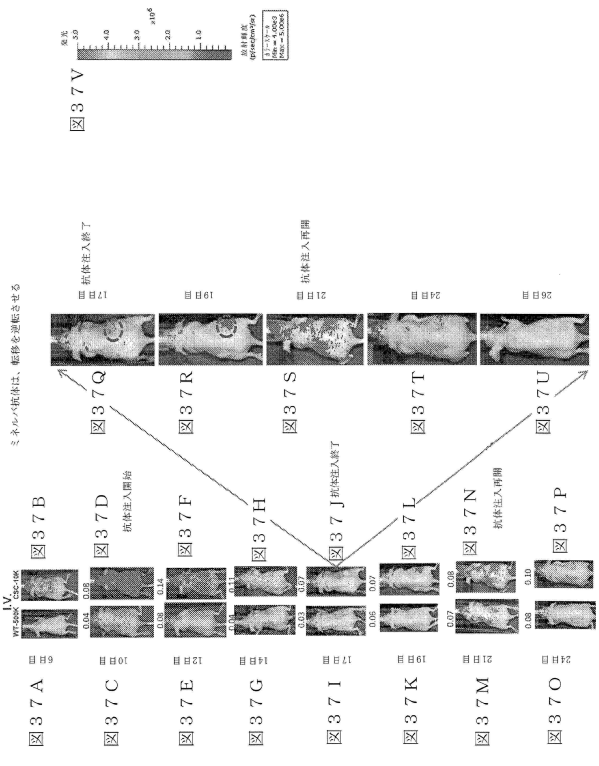
【図３５】



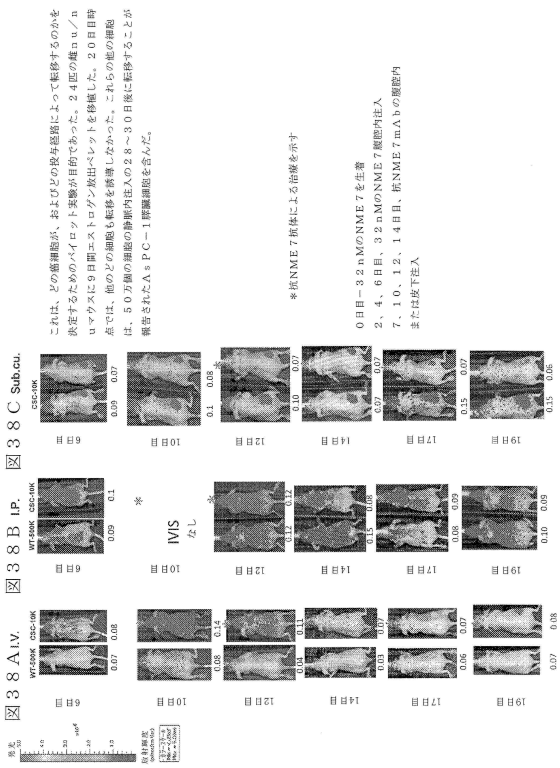
【図３６】



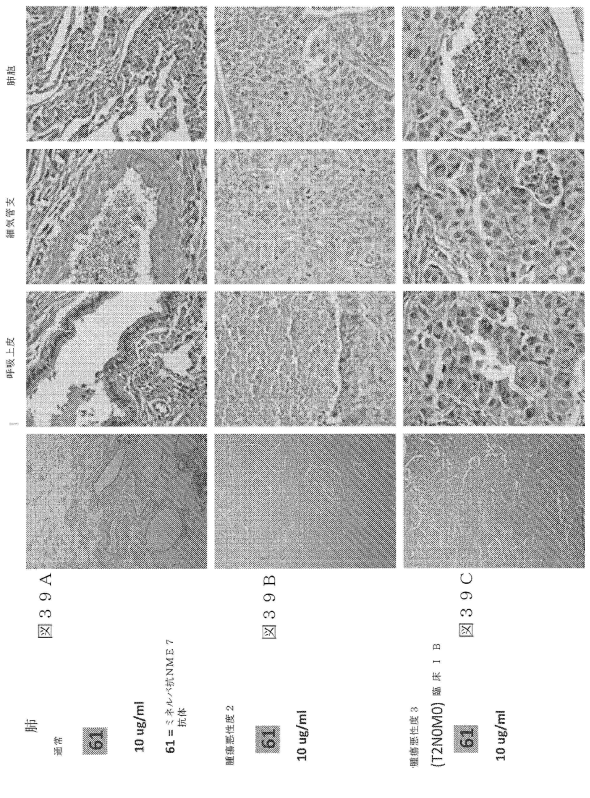
【図３７】



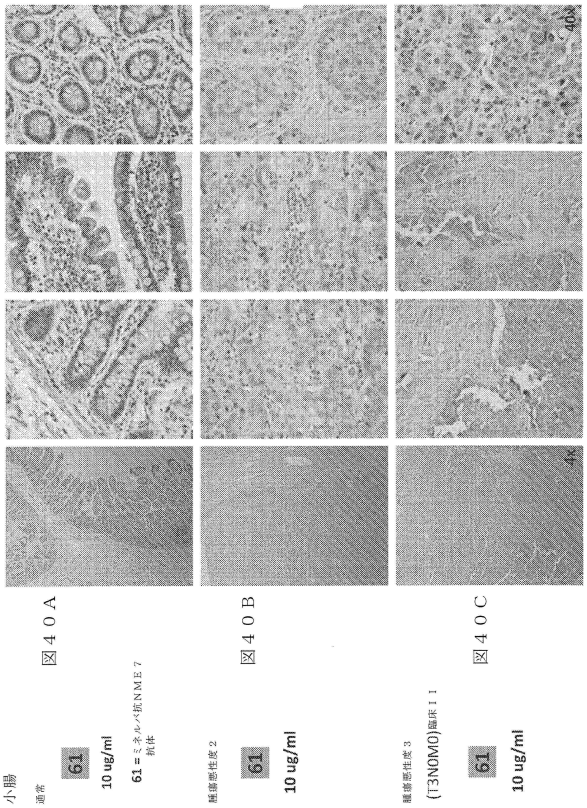
【図３８】



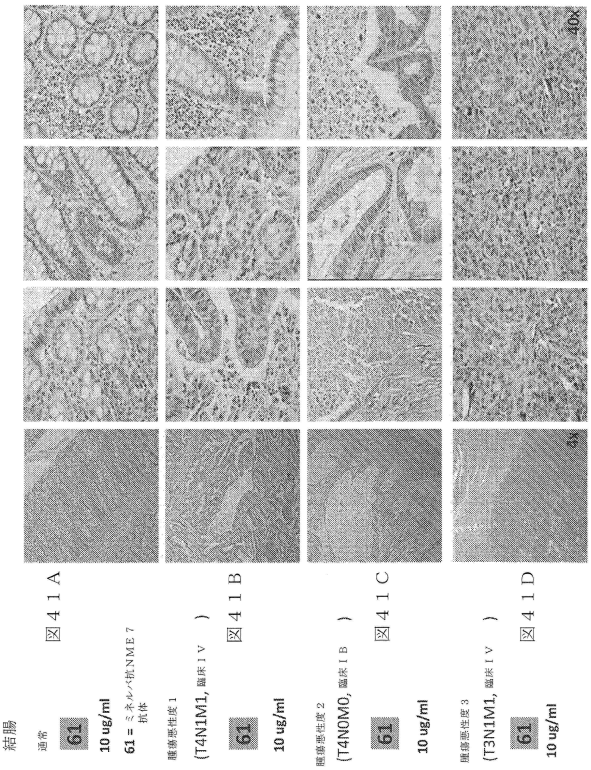
【図３９】



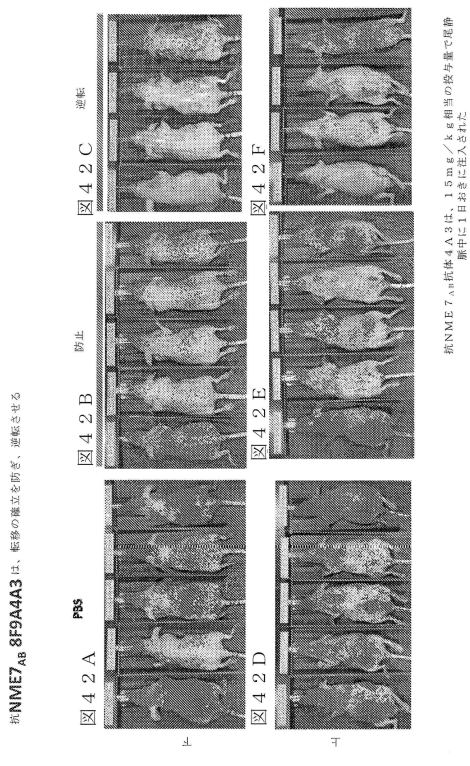
【図４０】



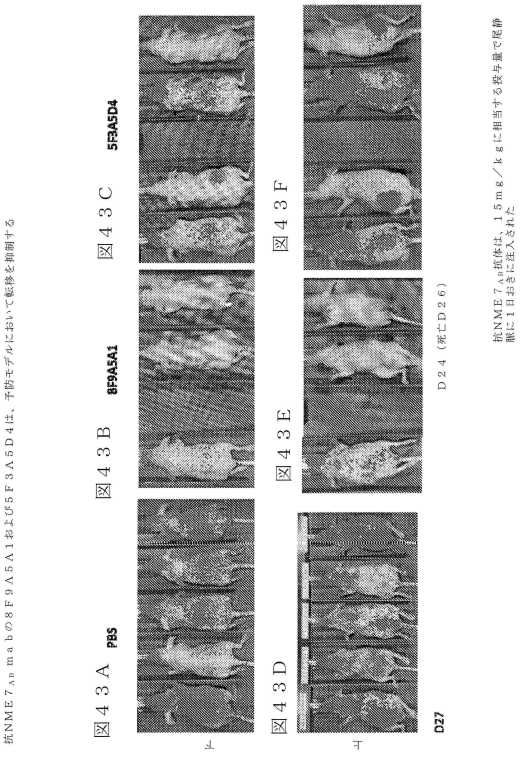
【図４１】



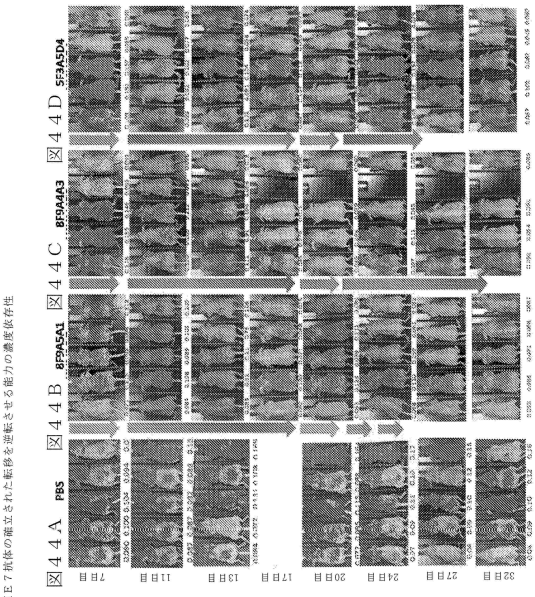
【図４２】



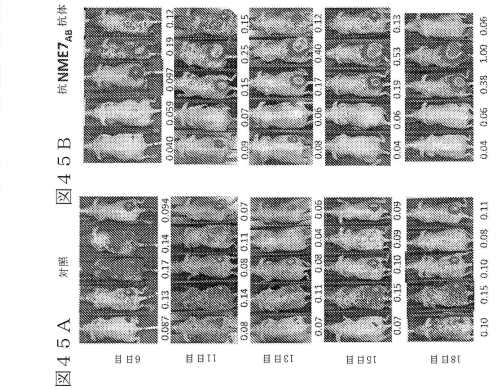
【図４３】



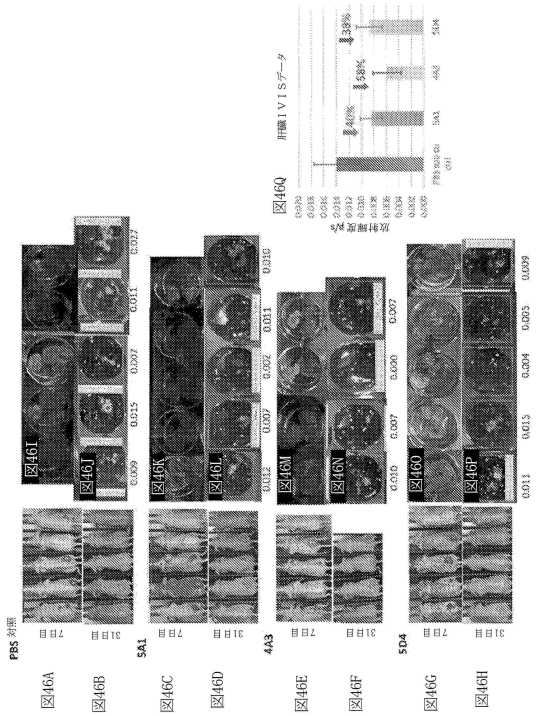
【図４４】



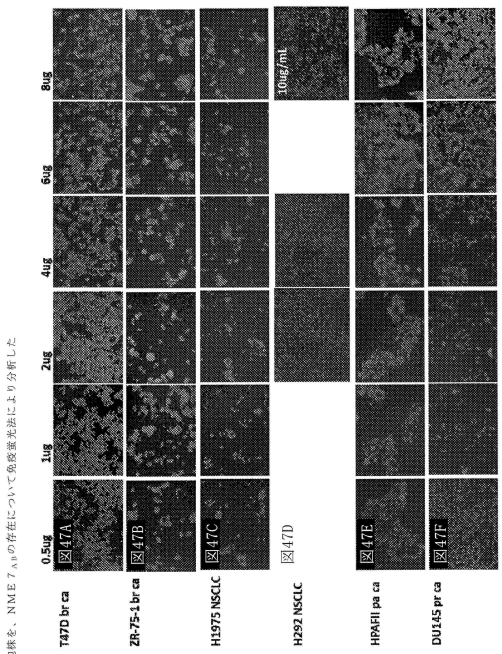
【図４５】



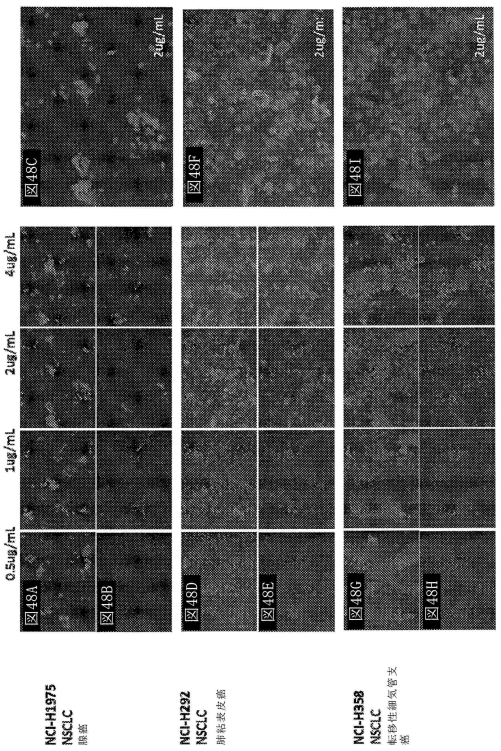
【図４６】



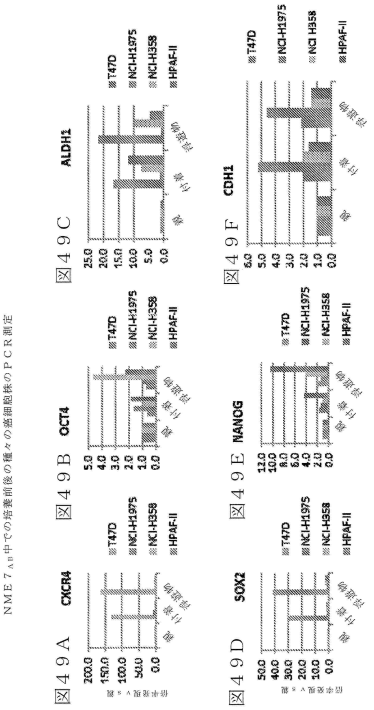
【図４７】



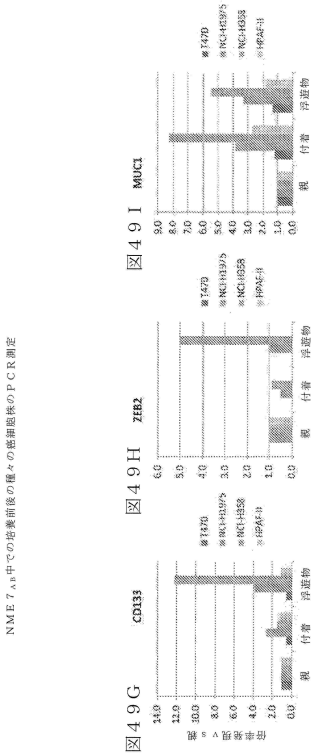
【図４８】



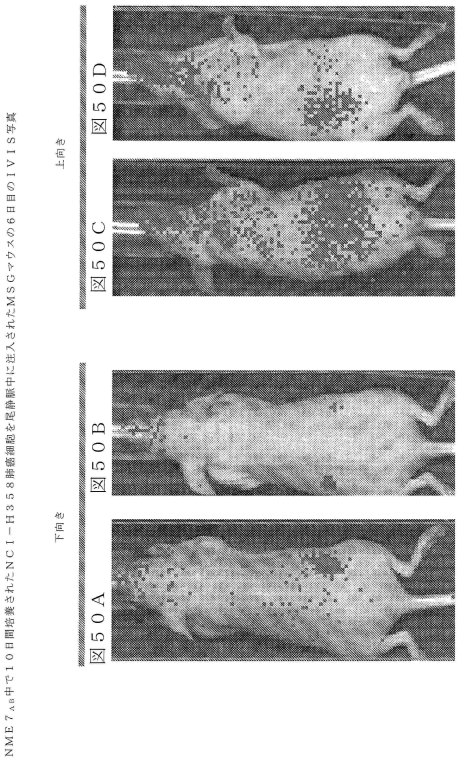
【図４９Ａ－Ｆ】



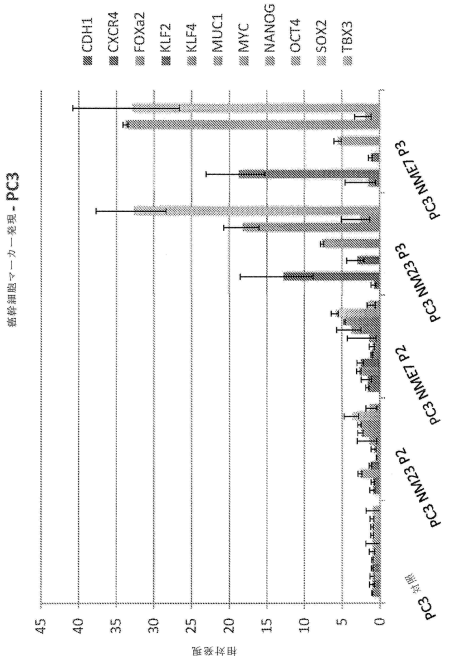
【図４９Ｇ－Ｉ】



【図５０】


NME7$_{AB}$中で１０日間培養されたＮＣＩ－Ｈ３５８肺癌細胞を尾静脈中に注入されたＭＳＧマウスの６日目のＩＶＩＳ写真
上向き
下向き
図５０Ａ
図５０Ｂ
図５０Ｃ
図５０Ｄ

【図５１】


CDH1
CXCR4
FOXa2
KLF2
KLF4
MUC1
MYC
NANOG
OCT4
SOX2
TBX3
癌幹細胞マーカー発現 - PC3
相対発現
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
PC3 対照
PC3 MM23 P2
PC3 MME7 P2
PC3 MM23 P3
PC3 MME7 P3

フロントページの続き

(51)国際特許分類

			FI	
Ａ６１Ｋ	*49/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/68
Ｃ１２Ｎ	*5/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	49/00
Ｃ１２Ｎ	*5/16*	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	5/10
Ｃ１２Ｎ	*15/13*	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	5/16
Ｃ０７Ｋ	*16/46*	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/13
Ｃ０７Ｋ	*19/00*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	16/46
Ｃ１２Ｐ	*21/08*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	19/00
			Ｃ１２Ｐ	21/08

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/840,769
(32)優先日　平成31年4月30日(2019.4.30)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/965,035
(32)優先日　令和2年1月23日(2020.1.23)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

前置審査
審査官　吉岡 久史
(56)参考文献　特許第６４０１２９２（ＪＰ，Ｂ２）
(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ１２Ｎ　１５／００－１５／９０
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）
ＵｎｉＰｒｏｔ／ＧｅｎｅＳｅｑ