(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2004 年2 月12 日 (12.02.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/013324 A1

(51) 国際特許分類[7]: C12N 9/64, C12Q 1/37, C12N 15/00, C07B 61/00, C07C 211/27, 311/18, C07D 209/08, 209/66, 211/58, 211/96, 333/70

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/009738

(22) 国際出願日: 2003 年7 月31 日 (31.07.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-260627 2002 年8 月1 日 (01.08.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 持田製薬株式会社 (MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒160-8515 東京都 新宿区 四谷一丁目７番地 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 松末 朋和 (MATSUSUE,Tomokazu) [JP/JP]; 〒160-8515 東京都 新宿区 四谷一丁目７番地 持田製薬株式会社内 Tokyo (JP). 宮崎 豊 (MIYAZAKI,Yutaka) [JP/JP]; 〒160-8515 東京都 新宿区 四谷一丁目７番地 持田製薬株式会社内 Tokyo (JP). 白水 郁也 (SHIROMIZU,Ikuya) [JP/JP]; 〒160-8515 東京都 新宿区 四谷一丁目７番地 持田製薬株式会社内 Tokyo (JP). 真鍋 匡 (MANABE,Tadashi) [JP/JP]; 〒160-8515 東京都 新宿区 四谷一丁目７番地 持田製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 渡辺 望稔, 外 (WATANABE,Mochitoshi et al.); 〒101-0032 東京都 千代田区 岩本町２丁目１２番５号 早川トナカイビル３階 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

２文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL CRYSTALLINE TRYPTASE AND UTILIZATION THEREOF

(54) 発明の名称: 結晶性新規トリプターゼおよびその利用

(57) Abstract: It is intended to provide a compound array, a library or a pharmacore of a compound which is obtained by subjecting a natural tryptase or a recombinant tryptase in the undenatured state to sugar chain cleavage and shows uniformity by Coomassie-staining in SDS-PAGE, and a screening method or a drug designing method of a compound having a tryptase inhibitory activity with the use of the same. Thus, tryptase crystals which sustain the activity and the sugar chain of which has been cleaved or crystals of a complex with the tryptase and a substance having an affinity thereto can be easily obtained. Using these crystals, a compound array, a library or a pharmacore of a compound having a tryptase inhibitory activity can be easily obtained. By using them, moreover, a compound having a tryptase inhibitory activity can be screened or drug-designed. Thus, a candidate compound can be appropriately obtained.

(57) 要約: 天然トリプターゼまたはリコンビナントトリプターゼを未変性の状態で糖類切断処理して得られる、ＳＤＳ−ＰＡＧＥでクマシー染色により単一性を有する化合物の化合物アレイ、ライブラリーまたはファルマコフォア、またはこれらを用いたトリプターゼ阻害活性を有する化合物の、スクリーニングまたはドラッグデザイン方法を提供する。 本発明は、活性を持ちしかも糖鎖が切断されたトリプターゼの結晶、またはこのトリプターゼとアフィニテイを有する物質との複合体結晶を容易に得ることができるので、これらの結晶を使えば、トリプターゼ阻害活性を有する化合物の化合物アレイ、ライブラリーまたはファルマコフォアが、容易に得られる。また、これらを用いてトリプターゼ阻害活性を有する化合物の、スクリーニングまたはドラッグデザインができるので候補化合物を適切に得ることができる。

WO 2004/013324 A1

明 細 書

結晶性新規トリプターゼおよびその利用

技術分野

本発明は、糖鎖を切断して得られる活性を有するトリプターゼ、及びその製法、該トリプターゼを用いる結晶化トリプターゼの製法、該トリプターゼと特定のトリプターゼ活性を阻害する化合物との複合体結晶に関する。また、該トリプターゼを利用するトリプターゼ活性を阻害する化合物のスクリーニング方法、該トリプターゼと特定のトリプターゼ活性を阻害する化合物との複合体結晶の解析から得られるファルマコフォア、該ファルマコフォアを利用したスクリーニング方法またはドラッグデザイン方法、及び該ドラッグデザイン方法により得られるライブラリーに関する。

背景技術

トリプターゼ（酵素番号 ３．４．２１．５９）は、トリプシン、トロンビン、ファクターＸａ（ＦＸａ）、カリクレインなどと同様、セリンプロテイナーゼに属する蛋白分解酵素である。αＩ、ＩＩ、βＩ、ＩＩ、ＩＩＩ、（Ｉ、ＩＩ、δＩ、εなどのトリプターゼｃＤＮＡが得られており、これらのうちαトリプターゼ、βトリプターゼは肥満細胞や好塩基球の顆粒中に特異的に局在する。αトリプターゼとβトリプターゼは９３％のアミノ酸配列の相同性を有するが、αトリプターゼは恒常的に肥満細胞から分泌されているのに対し、

βトリプターゼは肥満細胞の脱顆粒によって特異的に細胞外へ分泌されるという相違点がある（シュヴァルツ（Schwartz）ら、ジャーナル、オブ、クリニカル、インベスティゲーション（Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．）第９６巻、２７０２頁、１９９５年）。

ヒトβトリプターゼはＮｉｌｅｓ、Ｍａｆｆｉｔｔら（Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．Ａｐｐｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．２８巻、１２５頁、１９９８年）によりクローニングされ、リコンビナントヒトβトリプターゼが得られている。得られたリコンビナントヒトβトリプターゼは、３３ｋＤａ～５０ｋＤａまでの分子量を示し不均一である。トリプターゼを熱変性後に、ＰＮＧａｓｅ　Ｆや Ｅｎｄｏ　Ｈによって処理するとコア蛋白が３３ｋＤａになることを記載している。また、同一発明者等によるWO９９／６０１３９号公報にも同様の記載があるが、トリプターゼの糖鎖の切断条件の記載はない。

しかし、これらの文献には未変性のまま糖鎖を切断して得られたトリプターゼは開示されていない。さらに、糖鎖切断処理されて活性を維持しているトリプターゼについても開示されていない。

また、トリプターゼは病態との関連性が示唆されている。例えば、蜂アレルギーなど全身性アナフィラキシー性ショック患者において、血中βトリプターゼ含量は持続的に上昇する（シュヴァルツ（Schwartz）ら、ニュー、イングランド、ジャーナル、オブ、メディスン（Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．）、第３１６巻、１６２２～１６２６頁、１９８７年）。また、アトピー性喘息患者に対しアレルゲン吸入を行うと肺胞洗浄液中のβ－トリプターゼレベルは増大する（ブスケ（Ｂｏｕｓｑｕｅｔ）ら、ジャーナル、オブ、アレルギー、アンド、クリ

ニカル、イムノロジー（Ｊ．Ａｌｌｅｒｇｙ　Ｃｌｉｎ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．）、第８８巻、６４９－６６０頁、１９９１年）など、これらアレルギー性疾患の病態部位においてβトリプターゼの発現増強が認められることが多数報告されている。

トリプターゼの生体内基質としてｐｒｏｔｅｉｎａｓｅ　ａｃｔｉｖａｔｅｄ　ｒｅｃｅｐｔｏｒ－２（ＰＡＲ－２：プロテイナーゼ活性化受容体－２）、補体Ｃ３、ＶＩＰ（Ｖａｓｏａｃｔｉｖｅ　ｉｎｔｅｓｔｉｎａｌ　ｐｅｐｔｉｄｅ：血管作用性小腸ペプチド）、ＣＧＲＰ（ｃａｌｃｉｔｏｎｉｎ　ｇｅｎｅ－ｒｅｌａｔｅｄ　ｐｅｐｔｉｄｅ：カルシトニン遺伝子関連ペプチド）などが報告されており、これらのタンパク質切断作用を介して気道収縮、血管透過性亢進、気道上皮細胞や線維芽細胞の活性化などをもたらすことが示唆されている。また、βトリプターゼは脱顆粒反応特異的に細胞外へ分泌されること、細胞内の顆粒中においてはその生体内阻害因子であり、塩基性蛋白質であるトリプスタチンとともに局在する（勝沼ら、生化学、第６２巻、１８～３１頁、１９９０年）ことから、βトリプターゼは肥満細胞の脱顆粒反応により特異的に気道収縮、気道炎症を惹起し、肥満細胞が脱顆粒しない限り生体に対して作用しないと思われる。以上から、ヒトβトリプターゼを阻害する物質は、肥満細胞が関与する疾患、とりわけ、気管支喘息などアレルギー性疾患に対する治療に有用と考えられている。

しかし現在までのところ、βトリプターゼを抑制する低分子阻害剤は多く報告されているが、ヒトβトリプターゼを極めて選択的に抑える化合物（トリプターゼ以外のセリンプロテアーゼに対して、１万倍以上の選択性を有する）は、

明確には知られていない。また、低分子化合物において、ヒトβトリプターゼに結合し、選択的に阻害する薬物は医薬品として未だ上市されるまでには至っていない。

Ｂｏｄｅら（Ｎａｔｕｒｅ、第３９２巻、３０６頁、１９９８年、ＷＯ９９／４００７３号公報）により、ヒトβトリプターゼの結晶構造が解析された。ＡＰＰＡとの複合体結晶の解析により、ヒトβトリプターゼの４量体の三次元構造が示され、トリプシンと同様の活性部位近傍のＳ１ポケットの位置が、三次元構造より示されている。ヒトβトリプターゼの活性部位近傍はトリプシンタイプのセリンプロテアーゼ（トリプシン、FXa 、トロンビン、プラスミン等）に似ていることにより、生体内において他の薬理作用を発揮するセリンプロテアーゼを阻害する可能性が高い。このような欠点がなくヒトβトリプターゼに選択性を有する薬剤が望まれる。

Ｂｏｄｅらは、上記三次元構造の解析により、ヒトβトリプターゼの阻害剤として、二官能性阻害物質の提案をしている。しかしこの物質は、トリプターゼ４量体の４つのＳ１ポケットのうちの２つと同時に相互作用しうる阻害物質を目指したものであるため、分子量としてはかなり大きい化合物である。

またこの化合物の提案以上には、具体性を持って、ヒトβトリプターゼを強力にかつ、選択的に阻害し得る情報の特定には至っておらず、上記の想定化合物とトリプターゼとの複合体結晶も取得されておらず、そのような能力を有する阻害剤を論理的に探索する手法や、デザインする手法は知られていなかった。

また、Ｂｏｄｅらの方法（前出Ｎａｔｕｒｅ）では、ヒトβトリプターゼの結晶化に１年要している。また同一発明者等によるＷＯ９９／４００７３にも同様

の記載があるが、結晶化の期間の記載はない。このＢｏｄｅらの方法では、さらなる阻害剤との複合体の結晶構造の解析により、新規なヒトβトリプターゼに選択性を有する薬剤の探索には長時間を要するという難点が認められる。

発明の開示

かかる状況下において、トリプターゼの複合体結晶構造解析を実用的に行うための手法、及び結晶性の良いトリプターゼが望まれる。

さらには、ヒトβトリプターゼを選択的に阻害する低分子化合物を見出すために、新規なヒトβトリプターゼに選択的な薬剤の探索方法や分子設計方法が望まれる。

本発明者らは上記課題を解決すべく、鋭意研究を重ねた結果、活性を有し結晶性の良いトリプターゼおよびその製法、結晶化トリプターゼを従来よりも早く製造する方法、トリプターゼと特定のトリプターゼ活性を阻害する化合物との複合体結晶、並びに上記の方法を応用した新規なトリプターゼ活性を阻害する化合物のスクリーニング方法を開発した。またヒトβトリプターゼと特定のヒトβトリプターゼ活性を阻害する化合物との複合体結晶の構造を解析することにより、ヒトβトリプターゼ活性を阻害する化合物のファルマコフォアを見出し、該ファルマコフォアを用いるヒトβトリプターゼ活性を阻害する化合物のスクリーニング方法、ドラッグデザイン方法を発明し、該ドラッグデザイン方法より得られたヒトβトリプターゼ活性を阻害する化合物のライブラリーを作成し、先述の課題を解決した。

すなわち、本発明は、以下の新規なトリプターゼ、その製造方法、結晶化

トリプターゼの製造方法、複合体結晶、スクリーニング方法、ドラッグデザイン方法、ライブラリー及びファルマコフォアを提供する。以下、本発明の具体例を挙げる。

（1）天然トリプターゼまたはリコンビナントトリプターゼを未変性の状態で糖鎖切断処理して得られる、ＳＤＳ－ＰＡＧＥでクマシー染色により単一バンドとして検出されるトリプターゼ。すなわち糖鎖が切断され、実質的に糖鎖を有しないが、酵素活性を有する天然トリプターゼまたはリコンビナントトリプターゼで、ＳＤＳ－ＰＡＧＥでクマシー染色により単一バンドとして検出されるトリプターゼ。

（2）前記糖鎖切断処理がエンド－β－Ｎ－アセチルグルコサミニダーゼ（Ｅｎｄｏ－β－ａｃｅｔｙｌｇｌｕｃｏｓａｍｉｎｉｄａｓｅ）による処理である（1）のトリプターゼ。

（3）糖鎖切断処理する前と比較して酵素活性が５０％以上維持されている（1）のトリプターゼ。

（4）ＳＤＳ－ＰＡＧＥによる分子量が約３３ｋＤａである（1）のトリプターゼ。

（5）シッティングドロップ蒸気拡散法にて２ヶ月以内で結晶化できる（1）のトリプターゼ。

（6）天然トリプターゼまたはリコンビナントトリプターゼを、未変性の状態で糖鎖切断酵素で処理する工程を含むことを特徴とする、糖鎖切断処理する前と比較して酵素活性を５０％以上維持されている、糖鎖が実質的に切断されたトリプターゼの製造方法。

（7）糖鎖切断酵素が、Ｅｎｄｏ－β－ａｃｅｔｙｌｇｌｕｃｏｓａｍｉｎｉｄａｓｅである（6）の製造方法。

（8）糖鎖切断酵素で処理する工程において、キレート剤存在下、ｐＨ５．０～ｐＨ７．０の緩衝液中で３０～４０℃の条件で、糖鎖切断酵素で処理することを特徴とする工程である（6）の製造方法。

（9）天然トリプターゼまたはリコンビナントトリプターゼを、未変性の状態で糖鎖切断酵素で処理して、結晶化することを特徴とするトリプターゼ結晶の製造方法。

（１０）天然トリプターゼまたはリコンビナントトリプターゼを、未変性の状態で糖鎖切断酵素で処理した後、天然トリプターゼまたはリコンビナントトリプターゼとアフィニティを持つ物質との複合体を作成し、結晶化することを特徴とするトリプターゼと、当該物質との複合体結晶の製造方法。

（１１）前記結晶化において、ポリオールを沈殿剤に用いるシッティングドロップ蒸気拡散法により、結晶化することを特徴とする（9）または（１０）の結晶の製造方法。

（１２）（1）のトリプターゼと、該トリプターゼにアフィニティを有する物質との複合体結晶。

（１３）トリプターゼと、Ｎ－［２－［Ｎ－［３－［４－（アミノメチル）フェニル］プロピル］アミノ］エチル］－２－ナフタレンスルホンアミドまたはその塩との複合体結晶。

（１４）トリプターゼと、Ｎ－［２－［Ｎ－［３－［４－（アミノメチル）フェニル］プロピル］－Ｎ－メチルアミノ］エチル］－２－ベンゾ［ｂ］チオフェン

カルボキサミドまたはその塩との複合体結晶。

（１５）以下の工程を含むことを特徴とするトリプターゼ活性を阻害する化合物のスクリーニング方法

①糖鎖切断したトリプターゼとあらかじめトリプターゼ活性を阻害することがわかっている化合物との複合体結晶を作成する工程

②前記作成した結晶の構造を解析し、糖鎖切断したトリプターゼと前記化合物との相互作用から、トリプターゼ活性を阻害する化合物のファルマコフォアを作成し、トリプターゼ活性を阻害する化合物をバーチャルで選択する工程

③前記バーチャルで選択した化合物をリアルで用意する工程、及び

④用意した前記化合物のトリプターゼ活性に対する影響をin vitroの系および／またはin vivo の系にて測定する工程。

（１６）前記②のトリプターゼ活性を阻害する化合物をバーチャルで選択する工程が、前記ファルマコフォアをコンピューターソフトウェアに供用することにより、当該ファルマコフォアを満たすトリプターゼ活性を阻害する化合物をバーチャルで選択する工程である（１５）に記載のスクリーニング方法。

（１７）後述する表１に記載の条件１～４をすべて満たすファルマコフォアをコンピューターソフトウェアに供用することにより、当該ファルマコフォアを満たすヒトβトリプターゼ活性を阻害する化合物をバーチャルで選択する工程を含むことを特徴とする、ヒトβトリプターゼ活性を選択的に阻害する化合物のスクリーニング方法。

（１８）後述する表２に記載の条件１～４をすべて満たすファルマコフォアをコンピューターソフトウェアに供用することにより、当該ファルマコフォアを

満たすヒトβトリプターゼ活性を阻害する化合物をバーチャルで選択する工程を含むことを特徴とする、ヒトβトリプターゼ活性を選択的に阻害する化合物のスクリーニング方法。

（１９）さらに以下の工程を含むことを特徴とする（１７）または（１８）のヒトβトリプターゼ活性を選択的に阻害する化合物のスクリーニング方法

②前記バーチャルで選択した化合物をリアルで用意する工程、及び

③前記用意した化合物のトリプターゼ活性に対する影響をin vitroの系および／またはin vivo の系にて測定する工程。

（２０）以下の工程を含むことを特徴とするヒトβトリプターゼ活性を選択的に阻害する化合物のドラッグデザイン方法

①後述する表１に記載のファルマコフォアの各条件に対応する官能基を有する各フラグメント群を作成する工程。

②①で作成した各フラグメント群より一つずつ選択された各フラグメントを結合させて、化合物をモデル構築する工程。

（２１）以下の工程を含むことを特徴とするヒトβトリプターゼ活性を選択的に阻害する化合物のドラッグデザイン方法

①後述する表２に記載のファルマコフォアの各条件に対応する官能基を有する各フラグメント群を作成する工程。

②①で作成した各フラグメント群より一つずつ選択された各フラグメントを結合させて、化合物をモデル構築する工程。

（２２）ヒトβトリプターゼ活性を選択的に潜在的に阻害しうる化合物からなる化合物アレイの作成方法であり、後述する表１に記載のファルマコフォアを

コンピューターソフトウェアに供用することにより前記ファルマコフォアを満たすヒトβトリプターゼ活性を選択的に阻害する化合物をバーチャルで選択し、選択した化合物をリアルで用意して組み合わせて、化合物アレイを作成する方法。

（２３）ヒトβトリプターゼ活性を選択的に潜在的に阻害しうる化合物アレイの作成方法であり、後述する表２に記載のファルマコフォアをコンピューターソフトウェアに供用することにより前記ファルマコフォアを満たすヒトβトリプターゼ活性を選択的に阻害する化合物をバーチャルで選択し、選択した化合物をリアルで用意して組み合わせて、化合物アレイを作成する方法。

（２４）後述する表３および表４に記載のフラグメント群より構築した一般式S_1－Ｌ－Ａｒの化合物のデータベースを、後述する表１または表２に示すファルマコフォアをコンピューターソフトウェアに供用することにより選択される、ヒトβトリプターゼ活性を選択的に潜在的に阻害しうる化合物のライブラリー。

（２５）後述する表１に示すファルマコフォア

（２６）後述する表２に示すファルマコフォア

（２７）後述する表１または表２に記載されるファルマコフォアを満たすヒトβトリプターゼ活性を阻害する下記のいずれかの化合物若しくはその薬理学的に許容される塩。

Ｎ－［１－［４－（アミノメチル）フェニル］ピペリジン－４－イル］－Ｎ－［１－［４－（アミノメチル）フェニル］ピペリジン－４－イルメチル］アセトアミド、

ビス［3－［4－（アミノメチル）フェニル］プロピル－（2－アミノエチル）アミン、

N－［2－［N－［2－［4－（アミノメチル）フェノキシ］エチル］アミノ］エチル］－2－ナフタレンスルホンアミド、

N－［2－［N－［3－［4－（アミノメチル）フェニル］プロパノイル］－N－メチルアミノ］エチル］－2－ベンゾ［b］チオフェンカルボキサミド、

N－（4－ピペラジニルフェニル）－［1－（4－フェニル）ベンゼンスルホニル－4－ピペリジン］カルボキサミド、

N－［1－（4－フェニル）ベンゼンスルホニル－4－ピペリジル］－（4－グアニジノベンゼン）カルボキサミド、

N－［2－［N－［3－［4－（アミノメチル）フェニル］プロピル］－N－メチルアミノ］エチル］－2，3－ナフタレンジカルボキシミド、若しくは

［1－［4－（アミノメチル）フェニル］ピペリジン－4－イル］－［1－［4－（アミノメチル）フェニル］ピペリジン－4－イルメチル］エチルアミン。

図面の簡単な説明

図1は、糖鎖切断酵素（酵素番号　3．2．1．96に属する酵素）Ｅｎｄｏ－β－Ｎ－ａｃｅｔｙｌｇｌｕｃｏｓａｍｉｎｉｄａｓｅの糖鎖切断部位の図である。

図2は、本発明のスクリーニングの例を示したフローチャート図である。

図3は、糖鎖切断したトリプターゼの精製過程を、それぞれＳＤＳ－ＰＡＧＥで電気泳動した図である。

図４は、Ｘ線回折実験の結果、三次元構造解析から得られたヒトβトリプターゼ４量体と化合物Ａ４分子の複合体のリボン図である。Ａ、Ｂ、Ｃ及びＤはトリプターゼの各分子を示す。

図５は、Ｘ線回折実験の結果、三次元構造解析から得られたヒトβトリプターゼ２分子と化合物Ａ２分子の複合体のリボン図であり、図４のトリプターゼ４量体のＡ及びＤ分子について、４量体の中心側から見た図である。

図６は、Ｘ線回折実験の結果、三次元構造解析から得られたヒトβトリプターゼ４量体と化合物Ｂ４分子の複合体のリボン図である。Ａ、Ｂ、Ｃ及びＤはトリプターゼの各分子を示す。

図７は、Ｘ線回折実験の結果、三次元構造解析から得られたヒトβトリプターゼ２分子と化合物Ａ２分子の複合体のリボン図であり、図６のトリプターゼ４量体のＡ及びＤ分子について、４量体の中心側から見た図である。

図８は、ヒトβトリプターゼの化合物Ａの結合部位を示す図であり、図４のトリプターゼ４量体のＡ及びＤ分子についての図である。

図９は、ヒトβトリプターゼと化合物Ａ複合体の結合部位を示す図であり、図４のトリプターゼ４量体のＡ及びＤ分子についての図である。

図１０は、表１に示すファルマコフォアの模式図である。化合物の官能基は籠状の球で示す。網掛けの部分は隣接するトリプターゼ分子を示す。

図１１は、ヒトβトリプターゼの化合物Ｂの結合部位を示す図であり、図６のトリプターゼ４量体のＡ及びＤ分子についての図である。

図１２は、ヒトβトリプターゼと化合物Ａ複合体の結合部位を示す図であり、図６のトリプターゼ４量体のＡ及びＤ分子についての図である。

図１３は、表２に示すファルマコフォアの模式図である。化合物の官能基は籠状の球で示す。化合物、トリプターゼ分子はそれぞれ２分子分示す。

図１４は、実施例７（２）－１で使用した特性球の模式図である。（Ａ）は化合物Ａをベースとして記載した図である。（Ｂ）は、各特性球の中心間の距離を示す図である。（Ｃ）は、各特性球の中心間を線で結んだ場合に得られる角度を示す図である。

図１５は、実施例７（２）－２で使用した特性球の模式図である。（Ａ）は化合物Ｂをベースとして記載した図である。（Ｂ）は、各特性球の中心間の距離を示す図である。（Ｃ）は、各特性球の中心間を線で結んだ場合に得られる角度を示す図である。

図１６は、実施例７（２）－３で使用した特性球の模式図である。（Ａ）は化合物Ｂをベースとして記載した図である。（Ｂ）は、各特性球の中心間の距離を示す図である。（Ｃ）は、各特性球の中心間を線で結んだ場合に得られる角度を示す図である。

発明を実施するための最良の形態

以下に、本発明をより詳細に説明する。

本発明の第一の態様は、実質的に糖鎖がなく、実質的に均一で、しかもトリプターゼ活性を維持しているトリプターゼである。具体的には、天然トリプターゼ若しくはリコンビナントトリプターゼを未変性の状態で糖鎖を切断する処理をして得られる、ＳＤＳ－ＰＡＧＥでクマシー染色により単一バンドとして検出されるトリプターゼである。

「未変性」とは、トリプターゼの立体構造が生体内に存在する状態に保たれており、酵素活性が維持されている状態を言う。加熱、強塩酸溶液、強アルカリ溶液、Ｓｏｄｉｕｍ　ｄｏｄｅｃｙｌ　ｓｕｌｆａｔｅ（ＳＤＳ）、尿素、グアニジン塩酸などのタンパク質変性剤、２－Ｍｅｒｃａｐｔｏｅｔｈａｎｏｌ（２－ＭＥ）やＤｉｔｈｉｏｔｈｒｅｉｔｏｌ（ＤＴＴ）などの還元剤による処理をしたトリプターゼは未変性状態とは言わない。すなわち、「未変性のまま糖鎖を切断する処置をする」とは加熱、強塩酸溶液、強アルカリ溶液、ＳＤＳ、尿素、グアニジン塩酸などのタンパク質変性剤、２－ＭＥやＤＴＴなどの還元剤による処理を行わず、糖鎖を切断処置することを言う。好ましくは糖鎖切断酵素の作用だけで糖鎖を処理することをいう。

本発明のトリプターゼは、天然トリプターゼ若しくはリコンビナントトリプターゼを未変性の状態で糖鎖切断処理して得られる、ＳＤＳ－ＰＡＧＥでクマシー染色により単一バンドとして検出されるトリプターゼであれば、糖鎖切断処理するトリプターゼ（以降、処理前トリプターゼと記載）に特に限定はない。

α、β、γ、εといった分子種のトリプターゼが含まれる。α、βトリプターゼは生理的条件において４量体を形成して活性を発現するが、γ、εは４量体を形成しないと考えられている。γトリプターゼはｔｒａｎｓｍｅｍｂｒａｎｅトリプターゼ（ＴＭＴ）とも呼ばれ、ペプチドＣ末端部位に疎水性領域があり、この部分が細胞膜に埋め込まれていると考えられている。α、β、γ、εのどの分子種にもＮグリコシド結合サイトが１または２箇所存在するので、これらの天然のトリプターゼまたはリコンビナントで作成されたトリプターゼは糖鎖が付加

している。処理前トリプターゼにはこれらいずれのトリプターゼも含まれる。

ヒトの生体内には肺、皮膚、消化管、眼球、鼻等にトリプターゼが存在しており、処理前トリプターゼとしてはいずれのトリプターゼも利用可能である。例えば肺に存在するトリプターゼからのＳｍｉｔｈ等の方法（Ｔｈｅ　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　ｖｏｌ．２５９　ｐｐ１１０４５－１１０５１　（１９８４））により、精製して得たトリプターゼを処理前トリプターゼとして用いてもよい。

また、ヒト以外の動物にもトリプターゼが見出されており、イヌ、マウス、ラット、スナネズミ、モルモット、ウシ、ブタ等の動物に存在しており、いずれのトリプターゼも利用可能である。例えば、モルモットトリプターゼを肺から採取し、部分精製若しくは精製したトリプターゼを処理前トリプターゼとして用いてもよい。

リコンビナントトリプターゼは、Ｈｅｄｙ　Ｃｈａｎ等の方法（Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ　ａｎｄ　Ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ　Ｖｏｌ．１５　２５１－２５７（１９９９））により、作成することができる。また、市販品のリコンビナントヒトβトリプターゼ（Ｐｒｏｍｅｇａ社、ｒｈ-βＩ－トリプターゼ）等を用いてもよい。

好ましくは、ヒトトリプターゼである。より好ましくはヒトβトリプターゼである。また好ましくはリコンビナントトリプターゼである。特に好ましくはリコンビナントヒトβトリプターゼである。

また、本発明のトリプターゼを得るための「糖鎖切断処理」は、「ＳＤＳ－ＰＡＧＥでクマシー染色により単一バンドとして検出されるトリプターゼ」を

得る処理であれば、特に限定はない。例えば、天然トリプターゼ若しくはリコンビナントトリプターゼを未変性のまま以下に説明する糖鎖切断酵素による、糖鎖切断処理を用いてもよい。

糖鎖切断酵素は、酵素番号 3．2．1．96に属する酵素Endo－β－N－acetylglucosaminidaseが使用できる。例えば、Endo F1、Endo F2、Endo D、Endo Hが含まれる。

Endo－β－N－acetylglucosaminidaseの糖鎖切断部位はN－アセチルキトビオース結合である（Yamamoto，K．et al．，J．Ferment．Technol．，64，397（1986））。図1は、該糖鎖切断部位を示した図である。

基質側にハイマンノース型またはハイブリッド型糖鎖が存在していればEndo－β－N－acetylglucosaminidaseにより、その糖鎖切断部位が切断される。処理前トリプターゼはハイマンノース型またはハイブリッド型糖鎖のN－アセチルキトビオース結合が存在しているので、Endo－β－N－acetylglucosaminidaseにより処理することにより糖鎖が切断でき、SDS－PAGEでクマシー染色により単一バンドとして検出されるトリプターゼを得ることができる。

例えば、ヒトβトリプターゼの場合、203番目のアスパラギン（前出WO99／60139号公報の配列番号6参照）に糖鎖が付加されており、Endo－β－N－acetylglucosaminidaseで切断すると、203番目のアスパラギンにN－アセチルグルコサミンが付加した形のヒトβトリプターゼが得られる。

すなわち、本明細書では「糖鎖切断処理」とは上記の切断を示す。また、「糖鎖が実質的に切断された」、「実質的に糖鎖がない」とは、アスパラギン残基にＮ－アセチルグルコサミンが付加された状態を含む。

本発明のトリプターゼを得るための処理前トリプターゼを糖鎖切断酵素で処理する条件は、特に限定されない。

例えば、ｐＨ５．０－７．０の条件で行うことが好ましい。より好ましくはｐＨ５．０－６．０の条件である。温度は２５℃－５０℃で行うことが好ましい。より好ましくは、３０℃－４０℃、特に好ましくは３７℃である。その他の条件も用いる糖鎖切断酵素の至適条件付近で行うことが好ましい（Agric Biol Chem 1990 Jan;54(1):97-106）。

例えば処理前トリプターゼ　１００μｇ／ｍｌとＥｎｄｏ－β－Ｎ－ａｃｅｔｙｌｇｌｕｃｏｓａｍｉｎｉｄａｓｅ　６５ｍＵ／ｍｌを適当なキレート剤存在下ｐＨ５．０の緩衝液中で３７℃で４時間以上反応させることにより本発明のトリプターゼを得ることができる。Ｅｎｄｏ－β－Ｎ－ａｃｅｔｙｌｇｌｕｃｏｓａｍｉｎｉｄａｓｅ　１６ｍＵ／ｍｌの場合は、２４時間以上で反応させればよい。適当なキレート剤とは、例えばＥＤＴＡ　２ｍＭ等が挙げられる。

この様にして得られた本発明のトリプターゼは、ゲルろ過カラム、イオン交換カラム、ヘパリンアガロースカラム、ＨＰＬＣ等の通常の精製方法を用いて、精製することができる。また、限外ろ過、カラム濃縮等の通常の濃縮方法を用いて、濃縮することができる。

本発明のトリプターゼは、ＳＤＳ－ＰＡＧＥでクマシー染色により、単一バンドとして検出される。これは糖鎖切断前のトリプターゼが糖鎖切断処理されて、

実質的に糖鎖がないトリプターゼとなり、実質的に均一と成るためである。

処理前トリプターゼとして、ヒトβトリプターゼを用いる場合は、ＳＤＳ－ＰＡＧＥにより分子量が約３３ｋＤａとして検出される。

本発明のトリプターゼは、糖鎖切断処理前のトリプターゼ活性を維持する。ただし、処理前トリプターゼと酵素活性の強度が異なっていてもよい。糖鎖切断後のトリプターゼの精製度や処理前トリプターゼの精製度等により酵素活性すなわち比活性は異なるからである。好ましくは処理前トリプターゼと比較して酵素活性が５０％以上維持されているトリプターゼである。より好ましくは７０％以上、さらに好ましくは８０％以上維持されているトリプターゼである。また処理前トリプターゼと比較して酵素活性が１００％を超えていても構わなく、好ましい。

トリプターゼの活性測定方法は特に限定されない。Ｓｃｈｗａｒｔｚらの方法（Ｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ２５６巻 １１９３９頁）、Ｓｍｉｔｈらの方法（Ｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ２５９巻 １１０４６頁 １９８４年）、Ｃｏｍｂｒｉｎｋらの方法（Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ４１巻 ４８５４頁 １９９８年）、Ｋａｔｚらの方法（Ｎａｔｕｒｅ ３９１巻 ６０８頁 １９９８年）、Ｃａｕｇｈｙらの方法（ｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ＰｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙＥｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ ２６４巻 ６７６頁）、Ｗａｌｌｓらの方法（Ｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ ６２１７頁 １９９７年）等の方法が挙げられる。例えば、０．１ｍＭ Ｂｏｃ－Ｐｈｅ－

Ｓｅｒ－Ａｒｇ－ＭＣＡを基質として１００ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ　ｐＨ７．５、２００μｇ/ｍｌ　ヘパリンの緩衝液中で２０ｎｇ/ｍｌトリプターゼと室温で反応させ、６０分後に遊離ＭＣＡの蛍光カウントを測定する活性測定方法であり、好適例として挙げられる。

上記の系において、トリプターゼの比活性を

１Ｕ　＝　「６０分間にΔ蛍光カウントを１，０００，０００上昇させるトリプターゼ量」と定義したとき、１００，０００Ｕ／ｍｇ以上であることが好ましい。より好ましくは１４０，０００Ｕ／ｍｇ以上、さらに好ましくは１６０，０００Ｕ／ｍｇ以上のトリプターゼである。また、処理前トリプターゼの比活性よりも上昇していても構わなく、好ましい。

また、本発明のトリプターゼは、処理前トリプターゼと比較して、トリプターゼ阻害剤に対する感受性も同様に維持されている。このためトリプターゼ阻害剤、すなわちトリプターゼのリガンドとの結合様式の検討に用いることが可能である。

例えば、処理前トリプターゼに対するトリプターゼ阻害剤に対するＩＣ５０と比較して、本発明のトリプターゼに対する該トリプターゼ阻害剤に対するＩＣ５０が１０～１０００％の範囲内であることが好ましい。より好ましくは、３０％～３００％の範囲内である。

トリプターゼ阻害剤とは、Ａｎｔｉｐａｉｎ、Ｌｅｕｐｅｐｔｉｎ、Ｌｅｅｃｈ－ｄｅｒｉｖｅｄ　トリプターゼ　ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ、ｄｉｉｓｏｐｒｏｐｙｌ　ｆｌｕｏｒｏｐｈｏｓｐｈａｔｅ（Ｔｈｅ　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　２５９巻　１１０４５頁、１９８４年

）、Benzamidine（Biol. Chem. Hoppe-Seyler 373巻 1025頁 1992年）、4-amidinophenylpyruvic acid（Nature 392巻 306頁 1998年）等に記載されたものが挙げられる。

本発明のトリプターゼは、実質的に糖鎖がなく、実質的に均一であるため通常の蒸気拡散法（A.Ducruix and R.Giege:Crystallization of nucleic Acids and Proteins. A Practical Approach,IRL PRESS at Oxford University Press (1991)p.130 ）による結晶の作成を、従来のトリプターゼの結晶の作成よりもかなり迅速に達成できる。蒸気拡散法では、多少結晶化する期間の変動はあるが、一般的な沈殿剤を用いて２ヶ月以内で結晶を作成できる。一般的な沈殿剤とは例えば、塩化ナトリウム、硫酸アンモニウムに代表される無機塩、種々の分子量のポリエチレングリコールに代表されるポリオール若しくはそのアルキルエーテル類、あるいは、有機溶媒などである。好ましい結晶化条件、例えばポリオールであるポリエチレングリコールを用いた蒸気拡散法を用いることにより、結晶を作成する期間はさらに短縮することができる。具体的には、本発明のトリプターゼは、３０ｗ／ｖ％ポリエチレングリコール４０００を沈殿剤として用い、これに更に０．２ｍｏｌ／Ｌ酢酸アンモニウムおよび０．１ｍｏｌ／Ｌ酢酸緩衝液（ｐＨ５．０）を加えた溶液をリザーバー溶液とした蒸気拡散法によって２週間以内に結晶化できる。より好ましくは、１週間以内に結晶化できる。

また、本発明のトリプターゼは、トリプターゼ活性を維持しているため、トリプターゼ活性を阻害する化合物との複合体結晶の作成も上記と同様の方法で、同様の期間で作成することができる。

本発明の第二の態様は、処理前トリプターゼの酵素活性を維持したまま、糖鎖が実質的に切断されたトリプターゼを得る方法である。具体的には、天然トリプターゼ若しくはリコンビナントトリプターゼを、未変性の状態で糖鎖切断酵素で処理する工程を含むことを特徴とする、糖鎖切断処理する前と比較して酵素活性が５０％以上維持されている、糖鎖が実質的に切断されたトリプターゼの製造方法である。

本発明のトリプターゼを得るための方法は、トリプターゼを未変性の状態で糖鎖切断酵素で処理する工程を含むことを特徴とする。

具体的な方法は、本発明の第一の態様のトリプターゼの項に記載した。

本発明の第三の態様は、天然トリプターゼ若しくはリコンビナントトリプターゼを本発明の第二の態様の方法で前処理して、結晶化することを特徴とするトリプターゼ結晶の製造方法である。具体的には、天然トリプターゼ若しくはリコンビナントトリプターゼを未変性の状態で糖鎖切断酵素で処理する工程を前処理として含み、結晶化することを特徴とするトリプターゼ結晶の製造方法である。

また、天然トリプターゼ若しくはリコンビナントトリプターゼを本発明の第二の態様の方法で前処理した後、トリプターゼとアフィニティを持つ物質との複合体を作成し、結晶化することを特徴とするトリプターゼと、トリプターゼとアフィニティを持つ物質との複合体結晶の製造方法である。具体的には、天然トリプターゼ若しくはリコンビナントトリプターゼを未変性の状態で糖鎖切断酵素で処理する工程で前処理した後、トリプターゼとアフィニティを持つ物質との複合体を作成し、結晶化することを特徴とするトリプターゼと、トリプターゼとアフィニティを持つ物質との複合体結晶の製造方法である。

本発明のトリプターゼ結晶、若しくはトリプターゼと、トリプターゼとアフィニティを持つ物質との複合体結晶の製造方法は、天然トリプターゼ若しくはリコンビナントトリプターゼを未変性の状態で糖鎖切断処理する工程と、トリプターゼ、若しくはトリプターゼと、トリプターゼとアフィニティを持つ物質との複合体を結晶化する工程を含む。

糖鎖切断処理する工程は、本発明の第二の態様の方法の説明の通りである。

本発明の結晶の製造方法は、本発明の第二の態様の方法を前処理として含むことを特徴とし、前処理したトリプターゼを使用して、トリプターゼ、若しくはトリプターゼと、トリプターゼとアフィニティを持つ物質との複合体を結晶化する工程はいかなる工程でもよく限定されない。

蛋白質の結晶化方法は、静置バッチ法、自由界面拡散法、透析法または蒸気拡散法（A.Ducruix and R.Giege:Crystallization of nucleic Acids and Proteins. A Practical Approach,IRL PRESS at Oxford University Press(1991)p.121-146）等の方法がある。これらの方法はいずれも沈殿剤によって蛋白質溶液の蛋白質の溶解度を徐々に下げることで単結晶の析出を行う方法である。本明細書に記載の単結晶とは、前述の結晶化方法を用いた結晶化の過程で引き起こされる蛋白質の溶解度低下に伴ない析出した一つの結晶核から成長した結晶をいう。蛋白質の３次元構造解析には単結晶が必要であり、複数の核から成長した結晶から成る多結晶では解析することができない。

本発明の製造方法における結晶化する工程は、これらいずれの方法を用いてもよく、またこれらに限定されない。好ましくは、蒸気拡散法を用いる工程である。

蒸気拡散法には、沈殿剤を含む大過剰のリザーバー溶液に対する蛋白質を含むドロップの置き方の違いで、ハンギングドロップ、シッティングドロップおよびサンドイッチドロップ蒸気拡散法がある。これらは、いずれの方法も、密閉容器中にてリザーバー溶液とドロップの間の蒸気拡散を利用して、ドロップ中の沈殿剤濃度を上昇させて、蛋白質の溶解度を下げることで単結晶の析出を促す原理である。より好ましくはシッティングドロップ蒸気拡散法を用いることで良質な単結晶を得ることができる。

この方法は、密閉容器に入れられた沈殿剤を含む大過剰のリザーバー溶液より一段高い場所を溶液内に載置された台等で作り、ここに結晶化する蛋白質の溶液であるドロップを載置し、リザーバー溶液とドロップ中の平衡化に伴い、ドロップ中の沈殿剤濃度が増すため、ドロップ中の蛋白質の単結晶が析出するものである。

ドロップは、トリプターゼ、低濃度の沈殿剤及び緩衝溶液で調整する。リザーバー溶液は、高濃度の沈殿剤及び緩衝溶液で調整する。沈殿剤としては無機塩やポリオールを用いることができる。好ましくは無機塩では硫酸アンモニウム、ポリオールではポリエチレングリコールを用いることができる。またポリエチレングリコールの中でも平均分子量が１５００～８０００のものを用いるのがより好ましい。

沈殿剤と共にイオン強度を上昇させ蛋白質同士の不要な相互作用を緩衝するために、リザーバー溶液には適当な無機塩を含ませることが好ましい。好ましい無機塩としては、酢酸アンモニウム、塩化リチウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、塩化カリウム、塩化アンモニウム、酢酸カルシウム、酢酸カリウム、酢

酸マグネシウム、酢酸亜鉛、酢酸ナトリウムなどが挙げられる。結晶を析出させるためのｐＨは弱酸性～中性付近のｐＨが好ましい。より好ましくはｐＨ４．５～５．５、特に好ましくはｐＨ５．０付近である。

ドロップには、トリプターゼを１～１０ｍｇ／ｍＬに濃縮して含ませることが好ましい。より好ましくは１～５ｍｇ／ｍＬ、さらに好ましくは２～３ｍｇ／ｍＬに濃縮して含ませる。さらにドロップにはリザーバー溶液に、例えば沈殿剤、無機塩等を低濃度で添加することが好ましい。より好ましくは、リザーバー溶液の１／２の濃度で添加する。さらにアルキル鎖の両末端にアミノ基を有する添加剤を用いることが好ましい。より好ましくはアルキル鎖がペンタン程度の長さの添加剤である。添加濃度は０．１～２０ｗｔ％が好ましい。より好ましくは１～１０ｗｔ％、さらに好ましくは３～７ｗｔ％、特に好ましくは５ｗｔ％である。

結晶化する工程は、温度を一様にする。好ましい結晶化温度は４℃～３０℃であり、より好ましくは１０～２５℃、さらに好ましくは２０℃である。

以上の条件で結晶化する工程を行えば、通常４日～２ヶ月以内で（幅が０．０７５ｍｍ以上の大きさの）結晶化トリプターゼを製造することができる。

また、本発明の結晶の製造方法は、トリプターゼのみからなる結晶の製造方法に限定されず、トリプターゼと、トリプターゼとアフィニティを持つ物質との複合体結晶の製造方法を含む。複合体結晶の製造方法は、トリプターゼと該物質とを結合させる工程を含む。トリプターゼとアフィニティを持つ物質とは、例えば、トリプターゼ活性を阻害する化合物が挙げられる。

この工程及び結晶化する工程の順序は特に限定されない。結合させる工程は前

処理を行う工程と結晶化する工程の間に行ってもよい。この製造方法による複合体の結晶化は一般に共結晶化法と言われる。

また、本発明の製造方法を用いて製造したトリプターゼ結晶は、結晶内のトリプターゼ分子同士の相互作用がトリプターゼの活性中心近傍とは離れた位置で行われており、結晶内に存在する溶媒の流路を通過できる分子量の物質は結晶外部から結晶を破壊することなく結晶を構成するトリプターゼ分子の活性中心へ到達可能である。従って、トリプターゼとアフィニティを持つ物質が結晶内の溶媒流路を通過できる場合、トリプターゼの複合体結晶を製造する場合にソーキング法も可能である。

ソーキング法はすなわち、前処理したトリプターゼを結晶化する工程の後、トリプターゼと、トリプターゼとアフィニティを持つ物質とを結合させる工程を行う方法である。また、ソーキング法においては、既にトリプターゼとアフィニティを持つ物質との複合体として結晶化しているトリプターゼと、該アフィニティを持つ物質とは別のアフィニティを持つ物質とを結合させる工程でもよい。既に他の物質との複合体で結晶化しているトリプターゼと該他の物質との結合様式が非共有結合である場合に有効である。好ましくは、トリプターゼのみからなる結晶と該アフィニティを持つ物質とを結合させる工程である。

共結晶化法の場合、トリプターゼと、トリプターゼとアフィニティを持つ物質とを結合させる工程は、前処理したトリプターゼを含む溶液中に該物質を添加する工程である。好ましいトリプターゼの濃度は前記に記載の濃度である。添加する該物質の濃度は、該溶液に含まれるトリプターゼのモル濃度と、等モル濃度以上であることが好ましい。さらに好ましくは5倍モル濃度以上、より好ましくは

５０倍モル濃度以上である。

前処理したトリプターゼを結晶化する工程は、前記の通りである。

ソーキング法の場合、前処理したトリプターゼを結晶化する工程は、前記の通りである。

ソーキング法には結晶が安定に存在しうる溶液が必要であり、これを人工母液と呼ぶ。人工母液は、上記に記載のリザーバー溶液に０．８５～１．７ｍｏｌ／Ｌ　ＮａＣｌを添加した溶液を用いることができる。好ましくは１．０ｍｏｌ／Ｌ　ＮａＣｌを添加した溶液を用いることである。この人工母液にトリプターゼとアフィニティを持つ物質を、該物質のトリプターゼに対するＫｄ値よりも１０倍以上の濃度で溶解させる。この溶液をソーキング溶液として用いる。好ましくは該物質をＫｄ値よりも１００倍以上、より好ましくは１０００倍以上の濃度で溶解させることである。複合体結晶化はソーキング溶液にトリプターゼの結晶を浸漬させることで行う。ソーキングの温度は一様にする。好ましくは４℃～３０℃であり、より好ましくは１０～２５℃、さらに好ましくは２０℃である。以上の条件で行えば、浸漬時間は通常１２時間～４日以内でトリプターゼと該物質との複合体結晶を製造することができる。

本発明の製造方法で得られたトリプターゼの結晶若しくはトリプターゼと、トリプターゼとアフィニティを持つ物質との複合体結晶は、結晶の構造解析に用いることにより、新規なトリプターゼ活性を阻害する化合物の創薬に貢献することができる。

本発明の第四の態様は、本発明の第一の態様のトリプターゼと、該トリプターゼにアフィニティを有する物質との複合体結晶である。

該トリプターゼにアフィニティを有する物質は、トリプターゼ活性を阻害する化合物であることが好ましい。

本発明の第一の態様のトリプターゼは、本発明の第一の態様で説明された通りである。

本発明の複合体結晶の製造方法は、本発明の第三の態様で説明された通りである。

本発明の第五の態様は、トリプターゼと特定の新規なトリプターゼ活性を阻害する化合物との複合体結晶である。具体的には、トリプターゼとN－［2－［N－［3－［4－（アミノメチル）フェニル］プロピル］アミノ］エチル］－2－ナフタレンスルホンアミド若しくはその塩との複合体結晶である。また、トリプターゼとN－［2－［N－［3－［4－（アミノメチル）フェニル］プロピル］－N－メチルアミノ］エチル］－2－ベンゾ［b］チオフェンカルボキサミド若しくはその塩との複合体結晶である。

塩とは、特に限定されない。製造時において、トリプターゼとの複合体を考慮すると比較的分子量が小さい塩が好ましい。例えば無機塩である。より好ましくは、ホウ酸塩、硫酸塩または塩酸塩である。特に好ましくは塩酸塩である。

複合体結晶の製造方法は本発明の第三の態様の説明の通りである。トリプターゼとN－［2－［N－［3－［4－（アミノメチル）フェニル］プロピル］アミノ］エチル］－2－ナフタレンスルホンアミド（化合物Aと記載することがある）及びN－［2－［N－［3－［4－（アミノメチル）フェニル］プロピル］－N－メチルアミノ］エチル］－2－ベンゾ［b］チオフェンカルボキサミド二塩酸塩（化合物Bと記載することがある）の製造方法は、その一例を後述する実施

例８に記載した。

上記の複合体結晶から、後述する本発明の第六の態様に記載の構造解析を行うことにより、複合体の立体構造座標を得ることができる。得た構造解析座標を解析することによって、ヒトβトリプターゼを選択的に阻害する化合物Ａまたは化合物Ｂとヒトβトリプターゼが相互作用するアミノ酸残基を特定することが可能である。また、既存の分子設計ソフトウエア（トライポス社SYBYL,アクセルリス社 InsightII等）によって複合体分子の座標を表示させ相互作用に関わるアミノ酸残基を抽出することで、特に産業での応用に重要な性質や情報を抽出することも可能である。たとえば、複合体の結晶構造において、化合物Ａまたは化合物Ｂと、数オングストローム以内の距離に存在するヒトβトリプターゼのアミノ酸残基を抽出すれば、直接的な相互作用を有しているヒトβトリプターゼ上のアミノ酸残基が抽出若しくは特定可能である。このように得られた立体構造座標を用いることにより、ヒトβトリプターゼを選択的に阻害する化合物のファルマコフォア抽出をすることができる。また、ヒトβトリプターゼを選択的に阻害する化合物をコンピュータを用いてスクリーニングを行うことができる。またヒトβトリプターゼを選択的に阻害する化合物の分子設計（活性上昇、選択性付与など）等を行うことができる。これらの詳細な説明は後述する本発明の第六の態様、第七の態様に記載されている。

本発明の第六の態様は、新規なトリプターゼ活性を阻害する化合物のスクリーニング方法で、二種類に分けられる。第一は、以下の工程を含むことを特徴とするトリプターゼ活性を阻害する化合物のスクリーニング方法である。

①糖鎖切断したトリプターゼとあらかじめトリプターゼ活性を阻害すること

がわかっている化合物との複合体結晶を作成する工程

②前記作成した結晶の構造を解析し、糖鎖が切断されたトリプターゼと前記化合物との相互作用から、トリプターゼ活性を阻害する化合物のファルマコフォアを作成し、トリプターゼ活性を阻害する化合物をバーチャルで選択する工程

③バーチャルで選択した前記化合物をリアルで用意する工程、及び

④用意した前記化合物のトリプターゼ活性に対する影響を測定する工程。

本スクリーニング方法を用いることにより、ランダムに化合物を用いて、トリプターゼ活性に対する影響をスクリーニングするよりも、ヒット化合物の確率が高くなる。

①の工程は、本発明の第３の態様の結晶の製造方法を用いて、糖鎖切断したトリプターゼとあらかじめトリプターゼ活性を阻害することがわかっている化合物との複合体結晶を作成する工程である。例えば、ＷＯ９９／４００７３号公報に記載の化合物、ＡＰＰＡを用いてもよい。また、公知とはなっていないが実施者がトリプターゼ活性を阻害する化合物であるという知見を得ている化合物を用いてもよい。

②の工程は、①の工程で作成した結晶の構造を解析し、糖鎖切断したトリプターゼと前記化合物との相互作用から、トリプターゼ活性を阻害する化合物のファルマコフォアを作成し、トリプターゼ活性を阻害する化合物をバーチャルで選択する工程である。

複合体結晶の構造解析は実験室のＸ線回折計または大型放射光施設（ＥＳＲＦ、ＡＰＳ、ＳＰｒｉｎｇ－８、ＰＦ、ＡＬＳ、ＣＨＥＳＳ、ＳＲＳ、ＬＬＮＬ、ＳＳＲＬ、Ｂｒｏｏｋｈａｖｅｎなど）を用いて、振動写真法やラウエ法に

よってイメージングプレートまたはＣＣＤカメラなどの２次元検出器を用いてデータの収集を行い、該データよりトリプターゼと前記活性調節剤の複合体の３次元構造をＸ線結晶構造解析により明らかにすることができる。具体的には、Ｘ線回折実験により収集された回折イメージをデータ処理ソフトウエアで処理することで、個々の回折斑点の指数と積分によって得られた回折強度を算出できる。回折斑点は本トリプターゼ結晶の場合約１０万以上にものぼる。これらの回折斑点の指数と積分強度を用いて逆フーリエ変換を行うことで３次元空間の電子密度を導くのであるが、回折実験では電子密度の計算に必要な各回折斑点の位相の情報を測定することは原理的に不可能である。そこで電子密度を得るためには、分子置換法、重原子同型置換法、多波長異常分散法またはそれらの改変法によって失われた情報である位相を推定しなければならない。トリプターゼの場合は分子置換法を用いるのが好ましい。

分子置換法は解析対象の蛋白質と３次元構造の相同性が高い蛋白質の３次元座標を探索モデルとして結晶内の格子に解析対象分子がどのように配向し、結晶を構成しているかを推定する方法である。探索モデルを使った擬似的な結晶の構成を推定できれば、そこからフーリエ変換を行うことで各回折斑点の位相情報を推定できる。この推定した位相情報を、測定された回折斑点強度と合わせて逆フーリエ変換を行う。これらはすべて計算機上でソフトウエアによって行われるため、実験が不要であり且つ非常に迅速に解析を行うことができる。このようにして得られた電子密度図に合わせて、３次元モデルをグラフィックスワークステーション上で稼動するソフトウエアを用いて構築する。このモデル構築の後、最小二乗法、最尤法、Ｓｉｍｕｌａｔｅｄ　Ａｎｎｅａｌｉｎｇ法などによる構

造の精密化を行うことで最終的な複合体の３次元構造を得る。

トリプターゼと前記トリプターゼ活性を阻害する化合物の複合体の３次元構造より、トリプターゼと前記化合物とのファルマコフォアを作成することができる。

ファルマコフォアとは、標的蛋白質に結合するために必要とされる、化合物上の物理化学的特徴である。ファルマコフォアは、化合物の特定の官能基間の相対距離を決定することで定義することも可能であり、また構造上の物理化学的特徴を特性球として表し、特性球間の相対距離を決定することで定義することも可能である。また、構造上の物理化学的特徴の一つを、蛋白質との相互作用、蛋白質との距離で、ファルマコフォアの一つのサイトとして定義し、サイトの集合としてファルマコフォアを定義することも可能である。その他、当業者が通常用い得る手法を任意に使用してファルマコフォアを定義可能であり、前述の方法に限定されるものではない。

特性球とは、疎水性、帯電性、水素結合を形成し得る能力、などの種々の物理化学的性質を保持した空間的領域を意味する。例えば、ファルマコフォア構築プログラムであるCatalyst (Accelrys Inc., San Diego, CA) においては、「Hydrogen-bond Acceptor（さらに、Hydrogen-bond Acceptor lipidを分類することもできる）」、「Hydrogen-bond Donor 」、「Hydrophobic （さらに、Hydrophobic AromaticとHydrophobic aliphatic を分類することもできる）」、「Negative Charge 」、「Negative Ionizable」、「Positive Charge 」、「Positive Ionizable」、「Ring Aromatic 」の８種類の特性球が示されているが、該プログラムのユーザーが新たな定義を加えることも可能であり、上記の構

成要素以外を利用することも可能である。すなわち、疎水性領域、水素結合受容体領域、陽イオン領域、環状芳香族性領域、等を物理化学的性質として規定し、これら該物理化学的性質を有する球状の領域として、特性球を表すことができる。各特性球に適合する原子や官能基の例は、例えばCatalystなどのプログラムに付属のマニュアルに定義されている（Accelrys Inc., Catalyst Documentation Release 4.5, 1999 ）。

すなわち、本発明のスクリーニング方法の①の工程で得られるファルマコフォアは、上記の特性球として表すと、トリプターゼと、トリプターゼとの複合体結晶に用いた化合物の蛋白質－リガンド相互作用部位に適合した特性球または特性球の集合で表される。

さらに前記で作成したファルマコフォアから、トリプターゼ活性を阻害する化合物をバーチャルで選択する工程は、前記で作成したファルマコフォアから、トリプターゼ活性を阻害する化合物をバーチャルで選択する工程であれば限定されない。

「バーチャルで選択する」とは、実際に想定しうる化合物を想定し、候補化合物の阻害作用を試験せずに、紙面上若しくはコンピューター上でトリプターゼ活性を阻害する化合物を選択することを言う。

例えば、紙面上でファルマコフォアの各条件に該当する官能基を記載し、官能基の性質を阻害しないリンカーを用いて各官能基を繋ぐ設計をすることにより、化合物を選択する工程が挙げられる。

好ましくは、前記ファルマコフォアをコンピューターソフトウェアに供用することにより、トリプターゼ活性を阻害する化合物をバーチャルで選択する工程で

ある。より好ましくは任意の適切なコンピューターソフトウェアで、分析、解析、またはソフトウエアを利用することにより、新規なトリプターゼ活性を阻害する化合物をバーチャルで選択する工程である。また、任意の適切なコンピューターソフトウェアで、前記ファルマコフォアの各条件に該当するように分子を設計する工程でもよい。

図2に上記したスクリーニング方法の概要を示す。

用いるコンピューターソフトウェアは、リガンドからの化学的機能の抽出および抽出した化学的機能と類似した空間配置を取り得る化合物の検索が可能なソフトウェアであれば何を用いても良く、例えばCatalyst（アクセルリス社）、Sybyl （トライポス社）のモジュールであるUnity 等が挙げられる。この際、化合物の構造・物性等の類似度により化合物を分類する必要があれば、Daylight（Daylight Chemical Information Systems, Inc., Mission Viejo, CA）等のプログラムを使用することが可能である。

以下に、解析用ソフトウェアとしてCatalyst（アクセルリス社）を使用した例を示す。ファルマコフォアを用いて、あらかじめ準備したコンピュータスクリーニング用の化合物構造データベースを対象としてスクリーニングを実施する。ファルマコフォアの情報とある化合物の立体構造の空間配置とを比較し、該化合物がそのファルマコフォアの性質を満足させるものであるかどうかを計算により決定する。例えば、化合物の立体構造を構造座標化する段階、該構造座標とファルマコフォアを規定する特性球の構造座標とを対比させる段階、化合物の立体構造の構造座標がファルマコフォアにおける少なくとも3点以上の特性球の相対配置を満足させることを確認する段階を含み得る。

コンピュータスクリーニング用の化合物構造データベースは以下のようにして構築する。１）化合物の三次元化：CONCORD （トライポス社）あるいはCORINA（Molecular Networks GmbH Computerchemie社）などの三次元構造発生プログラムを用いて、標準的な結合角、適切な結合長を有する初期配座を発生させる。２）立体配座の発生：システマチックサーチなどのアルゴリズムを用いて（回転可能な結合を適当な回転角で回転させて新しい配座を得る手法）初期配座から化合物が取りうる配座を多数生成させる。得られた配座より生成エネルギーが最も小さい最安定配座を見出し、適当な生成エネルギーの配座のみを検索対象とする（例えば最安定配座から生成エネルギーが２０kcal/mol以下）。

コンピューターソフトウェアに供用することにより、蛋白質を阻害する化合物をバーチャルで選択する工程、すなわちコンピュータスクリーニングの利点として、検索対象が理論上考え得る全ての化合物の部分集合であることが挙げられる。通常は、自社で保有する化合物のデータベース、市販化合物データベース、例えばAvailable Chemicals Directory （MDL 社）や各化合物販売会社・代理店が作成したデータベース、もしくはバーチャルコンビナトリアル合成手法等を用いて発生させた仮想化合物のデータベース、天然物由来の化合物データベース、医薬品データベース等をコンピュータ検索用に変換して用いる。

このようにして、上記コンピュータスクリーニングによりヒットした化合物は、トリプターゼに結合する可能性を有する化合物であるため、トリプターゼ活性を阻害する化合物となり得る可能性が、一定の確率で発生する。

また、ファルマコフォアをコンピューターソフトウェアに供用することにより、前記ファルマコフォアを満たすトリプターゼ活性を阻害する化合物

をバーチャルで選択する工程は、後述する本発明のドラッグデザイン方法によりドラッグデザインする工程も含まれ、好ましく例示される。

以上に説明したコンピューターを利用した工程は、トリプターゼ活性を阻害する化合物の迅速なスクリーニングを可能とするが、ヒットした化合物群は、期待される活性を有する確率が高くはなるが、全ての化合物が活性を有するとは限らないため、望ましくは次の段階として実際に化合物を合成、変性、取得、購入したりして用意して、その用意した化合物を実験的に評価することが必要となる。

したがって、コンピュータースクリーニングの結果から実験的に評価する化合物を選択する際には、評価の結果期待される活性化合物数を考慮の上、実際に実験的に評価を行う化合物数を決定する必要がある。

一般的に、コンピュータースクリーニングを行うプログラムには評価システムが含まれるが、評価システムは、対応するプログラムのアルゴリズムに合わせた独自の手法が多い。評価システムとして各化合物の活性値が得られる場合は、その値を基準として実験的評価に供する化合物を選択することが可能であるが、活性値ではなく経験的な数値しか得られない評価システムも数多く存在する。一方で、コンピュータースクリーニングの目的が、実験的評価に供する化合物数を絞り込むことと考えると、評価システムにより順位付けられた化合物を、上位から実験に供することが可能な数だけ選択してもよい。例えばコンピュータースクリーニングにより選択された化合物が期待する活性を有する確率を５％～３０％と考えた場合、活性制御物質を１０化合物得るためには約３０～２００化合物を選択すれば良いし、活性制御物質を５０化合物得るためには約１６０～１０００化合物を選択すれば良い。この際、最終的に得られる活性制御化合物

に多様性を持たせることを目的として、評価の上位化合物を構造・物性等の類似度により分類した後、各分類した群から実験的評価に供する化合物数を選択してもよい。

③の工程は、前記選択した化合物を用意する工程である。すなわち②の工程で紙面上、コンピューター上等でバーチャルで選択された化合物を、実際に用意する工程である。②の候補化合物のトリプターゼ阻害という用途が新規であっても、既知の化合物であれば、市販品を購入してもよく、また既知の方法を利用して合成すればよい。新規な化合物の場合には、その化合物の官能基等の構造に応じて適宜合成すればよい。

④の工程は、③で合成した候補化合物のトリプターゼ活性に対する影響をin vitroの系および／またはin vivo の系にて測定する工程である。トリプターゼ活性に対する影響の測定が可能であれば、in vitro試験であってもよいし、in vivo 試験であってもよい。in vitro試験はより簡便に行うことができる。in vivo 試験はより生体内を反映するので将来医薬品とすることができる可能性が上昇する。

例えば、in vitro 試験を本発明の第一の態様に記載した活性測定方法を用いて行えばよい。ただし、④の工程は、これらに限定されない。

第二のスクリーニング方法は、①後述する実施例６に記載の表１の条件１～４をすべて満たすファルマコフォアをコンピューターソフトウェアに供用することにより、当該ファルマコフォアを満たすヒトβトリプターゼ活性を阻害する化合物をバーチャルで選択する工程を含むことを特徴とするトリプターゼ活性を阻害する化合物のスクリーニング方法である。

また、①後述する実施例６に記載の表２の条件１～４をすべて満たすファルマコフォアをコンピューターソフトウェアに供用することにより、当該ファルマコフォアを満たすヒトβトリプターゼ活性を阻害する化合物をバーチャルで選択する工程を含むことを特徴とするヒトβトリプターゼ活性を阻害する化合物のスクリーニング方法である。

表１または表２に記載のファルマコフォアは、本発明の第四の態様の複合体結晶を解析し後述する実施例７に記載の方法より得られる。

表１に記載のファルマコフォアについて説明する。

表１に記載のファルマコフォアの条件１及び条件２は、ヒトβトリプターゼのＳ１ポケットとの相互作用を規定する条件であり、ヒトβトリプターゼ活性を阻害する上で、重要なファルマコフォアの条件である。

表１に記載のファルマコフォアの条件２の疎水性官能基は、好ましくは芳香環もしくは環状炭化水素である。また、疎水性官能基の重心がトリプターゼと立体障害をおこさずに存在することである。

表１に記載のファルマコフォアの条件３は、ヒトβトリプターゼに特異的な９０番ループとの相互作用を規定する条件で有る。

また、ヒトβトリプターゼは４量体を形成するため、表１に記載のファルマコフォアの条件４は、隣接するトリプターゼとの相互作用をも規定する条件である。隣接するトリプターゼとは、後述する図４に記載のＡ－Ｄの関係（Ｂ－Ｃの関係も等価）にあたるトリプターゼである。

このため表１に記載のファルマコフォアの条件３及び条件４はヒトβトリプターゼに対する選択性を発揮する上で重要な条件である。

また、表１に記載のファルマコフォアの条件３の水素結合受容基は、好ましくは酸素、窒素、硫黄等のヘテロ原子、またはフッ素等の電気陰性度が大きい基である。より好ましくは、カルボニル酸素、エーテル酸素、アルコール酸素、イミン窒素等が挙げられる。

また、表１に記載のファルマコフォアの条件４の芳香環もしくは環状炭化水素の大きさは好ましくは、ベンゼン環１個の大きさからベンゼン環３個が縮環した大きさである。より好ましくはベンゼン環２個が縮環した大きさである。

表２に記載のファルマコフォアについて説明する。

表２に記載のファルマコフォアの条件１及び条件２は、表１に記載のファルマコフォアの条件１及び条件２の記載の通りである。

表２に記載のファルマコフォアの条件３は、ヒトβトリプターゼに特異的な９０番ループとの相互作用を規定する条件である。

また、４量体を形成するトリプターゼにおいて、当該表２を満たす化合物は４量体に４個結合する。隣接するトリプターゼに結合している２つの化合物が２分子間で相互作用して１対のペアをなし、このペアが２対存在する。表２に記載のファルマコフォアの条件４は、隣接する２つのトリプターゼに結合している２つの化合物分子間の相互作用を規定する条件である。隣接する２つのトリプターゼとは、後述する図６に記載のＡ－Ｄの関係（Ｂ－Ｃの関係も等価）にあたる２つのトリプターゼである。

このため表２に記載のファルマコフォアの条件３及び条件４はヒトβトリプターゼに対する選択性を発揮する上で重要な条件である。

また、表２に記載のファルマコフォアを満たす分子は、好ましくは、もう一方

の分子と、Ｃ２回転軸を中心に約１８０℃回転した位置関係に存在することである。Ｃ２回転軸は、例えば、図７において確認できる２つの化合物Ｂのπ－π相互作用の中心点を通る、図７に対して垂直な軸である。

かかる表１および表２に示されるファルマコフォアは、ヒトβトリプターゼと特定のリガンドとの複合体結晶に基づいて初めて導き出されたものである。特に、驚くべきことに後述する実施例４の化合物Ａと化合物Ｂとは、芳香族スルホンアミドと芳香族アミド（カルボアミド）とのわずかな違いにより、π－π相互作用の可否並びに酵素への結合モードが全く異なることが確認された。このことは、トリプターゼに対する阻害剤について構造活性相関を行っていく上で非常に重要な知見を与えるものであるが、ヒトβトリプターゼの単純結晶のみからかかる事実を導き出すことは困難である。

表１または表２に記載の条件１～４をすべて満たすファルマコフォアから得られる化合物は、ヒトβトリプターゼに結合する可能性を有する化合物であるため、ヒトβトリプターゼ活性を阻害する化合物となり得る可能性が生じる。

①の工程は、表１または表２に示すファルマコフォアをコンピューターソフトウェアに供用することにより、前記ファルマコフォアを満たすヒトβトリプターゼ活性を阻害する化合物をバーチャルで選択する工程である。ファルマコフォアから、新規なトリプターゼ活性を阻害する化合物を選択する工程に関しては、前記第一のスクリーニング方法に記載された通りである。

表１または表２に示すファルマコフォアはヒトβトリプターゼと化合物Ａとの複合体の結晶構造解析またはヒトβトリプターゼと化合物Ｂとの複合体の結晶構造解析から特定されたファルマコフォアである。

該ファルマコフォアを供用してスクリーニングすることができるコンピューターソフトウェアは、コンピューター上で蛋白質にリガンドをドッキングさせる操作が可能なソフトウェアであれば何を用いても良く、例えばDOCK（UCSF Software社）、FlexX （トライポス社）、Ligand Fit（アクセルリス社）、Ludi（アクセルリス社）等を用いてもよい。例えば、トリプターゼ活性を阻害する化合物が相互作用するファルマコフォアに規定されたアミノ酸残基は、ヒトβトリプターゼが選択的に結合し得るポケットや、クレーブを提供するので、該ポケットやクレーブの情報をソフトウェアに入力して、コンピュータスクリーニングを行うことも可能となる。

以下にDOCKを用いる一例を示す。まず、SPHGENプログラムを用いて、表１または表２のファルマコフォアより、トリプターゼ活性を阻害する化合物が結合し得ると考えられるポケット及びクレーブの周囲に対してスフェアと呼ばれる仮想の球体を配置する。この球体は、リガンドをドッキングさせる際のアンカー（錨）として機能する。なお、スフェアの発生部位は特定のポケット、クレーブに限定することも可能であるし、複数の部位に発生させることもできる。発生したスフェアの数が多い際には、近接するスフェアを手動で除去することも可能である。

次に、GRIDプログラムを用いてファルマコフォアを発生させたβトリプターゼ分子の領域に対してグリッド（格子）を発生させ、指定された範囲の受容体残基における電子的及び立体的な環境を、各グリッド上のスカラー値として表現する。なお、各グリッドの値を算出するためにAMBER 等の力場を本発明者等は利用したが、他の力場を使用してもよく、必ずしもAMBER に限定するものではな

い。また、蛋白質側の形状によっては、グリッド情報を改変し、化合物のドッキングがより現実に近い形で表現されるように調節することも可能である。

あらかじめ準備したコンピュータスクリーニング用の化合物構造データベースを対象としてスクリーニングを実施する。コンピュータスクリーニングの利点として、検索対象が理論上考え得る全ての化合物の部分集合であることが挙げられる。通常は、自社で保有する化合物のデータベース、市販化合物データベース、例えばAvailable Chemicals Directory （MDL 社）や各化合物販売会社・代理店が作成したデータベース、もしくはバーチャルコンビナトリアル合成手法等を用いて発生させた仮想化合物のデータベース、天然物由来の化合物データベース、医薬品データベース等をコンピュータ検索用に変換して用いる。化合物データベースの検索には、DOCKプログラムを用いて、ポケット及びクレーブの周囲に存在するスフェアの近傍に位置し、かつ、グリッド上の立体的要素、あるいは電子的要素と反発しないような３次元配座を取るような化合物を探索する。この際、ドッキングされた化合物の３次元配座は、DOCKプログラムに内蔵された配座発生機能により最適化されるが、最終的に適切なドッキングが行われたかどうかは、ドッキング時のスコア、目視等によって経験的な判断を加味してファルマコフォアへの合致を確認しヒット化合物を決定する。このようにして適切なドッキングが行われていると判断された一連のヒット化合物群は、ヒトβトリプターゼ活性を選択的に阻害する化合物の候補として、一定の確率でヒトβトリプターゼ活性を選択的に阻害する。

また、ファルマコフォアを供用してスクリーニングすることができるコン

ピューターソフトウェアは、コンピューター上でリガンドからの化学的機能の抽出および抽出した化学的機能と類似した空間配置を取り得る化合物の検索が可能なソフトウェアであれば何を用いても良く、例えばCatalyst（アクセルリス社）、Sybyl（トライポス社）のモジュールであるUnity 等を用いてもよい。

以下にCatalystを用いる一例を示す。表１または表２のファルマコフォアを用いて、化学的機能の３次元空間上における相対的な位置関係を設定することによって、Catalyst上の検索式（ファルマコフォア）が作成可能である。なお、規定の方法は、座標（x,y,z ）による規定でも、各点を結ぶ直線距離の集合による規定であっても構わない。また、実際に受容体と相互作用可能な距離、計算上の誤差等を考慮にいれると、各々の化学的機能の距離関係は必ずしも厳密である必要はない。Catalystでは各化学的機能の位置は、各点を中心とした半径1.5 ～2.0 Åの球内、もしくは、各点を結ぶ直線距離±３～４Åの範囲によって定義されるのが一般的であるが、この数値は適宜変更することもできる。

あらかじめ準備したコンピュータスクリーニング用の化合物構造データベースを対象としてスクリーニングを実施する。コンピュータースクリーニングの利点として、検索対象が理論上考え得る全ての化合物の部分集合であることが挙げられる。通常は、自社で保有する化合物のデータベース、市販化合物データベース、例えばAvailable Chemicals Directory （MDL 社）や各化合物販売会社・代理店が作成したデータベース、もしくはバーチャルコンビナトリアル合成手法等を用いて発生させた仮想化合物のデータベース、天然物由来の化合物データベース、医薬品データベース等をコンピュータ検索用に変換して用いる。

上記コンピュータスクリーニングによりヒットした化合物群は、記述のファル

マコフォアに結合する可能性を有する化合物であるため、選択的にヒトβトリプターゼ活性を阻害する化合物となり得る可能性が、一定の確率で発生する。さらに実際のアッセイでのヒット率を増すために、ヒトβトリプターゼの結晶構造分子自体を排除体積として利用することもできるし、化合物Aまたは、化合物Bの活性コンフォメーションの分子形状を表す検索式（シェイプ）を作成し、先に作成したファルマコフォアとマージすることにより、ヒトβトリプターゼ活性を選択的に阻害する化合物の分子形状を有し、かつ、化学的機能においてもその条件を満たし得る検索式で規定された相対的空間配置を満たす化合物を検索することも可能である。また、これらの検索式でヒットした化合物群をデータベース化し、引き続き蛋白質構造への市販のドッキングソフトウエアに適用することによってヒット率を増すこともできる。

第二のスクリーニング方法は、さらに以下の工程を含むことが好ましい。

②①でバーチャルで選択した化合物をリアルで用意する工程、及び

③②で用意した化合物のトリプターゼ活性に対する影響をin vitroの系および／またはin vivo の系にて測定する工程。

②の工程は、①で選択した候補化合物を用意する工程であり、③の工程は、②で用意した候補化合物のトリプターゼ活性に対する影響を測定する工程である。

②及び③の工程は前記第一のスクリーニング方法に記載された通りである。

また、②の工程を複数の化合物について行うことにより、ヒトβトリプターゼ活性を選択的に潜在的に阻害しうる化合物からなる、後述する第八の態様の化合物アレイを作成することができる。

本発明の第七の態様は、以下の工程を含むことを特徴とするヒトβトリプ

ターゼ活性を選択的に阻害する化合物のドラッグデザイン方法である。

①表１に記載のファルマコフォアの各条件に対応する官能基を有する各フラグメント群を作成する工程。

②①で作成した各フラグメント群より一つずつ選択された各フラグメントを結合させて、化合物をモデル構築する工程。

また、以下の工程を含むことを特徴とするヒトβトリプターゼ活性を選択的に阻害する化合物のドラッグデザイン方法である。

①表２に記載のファルマコフォアの各条件に対応する官能基を有する各フラグメント群を作成する工程。

②①で作成した各フラグメント群より一つずつ選択された各フラグメントを結合させて、化合物をモデル構築する工程。

①の工程は、表１または表２に示すファルマコフォアの各条件に対応する官能基を有するフラグメント群を作成する工程である。例えば、一つのファルマコフォアの条件に相当する官能基を有するフラグメントを収集し、フラグメント群とする。また別のファルマコフォアの条件に相当する官能基を有するフラグメントを収集し、フラグメント群とする。このようにして、各条件に相当する官能基を有する各フラグメント群を作成する。この時複数のファルマコフォアを満たす官能基を有するフラグメント、若しくはファルマコフォアを満たす官能基ともう一つのファルマコフォアを満たす官能基を同時に有するフラグメントを収集してもよい。フラグメントの収集の仕方は特に限定するものではない。例えば、既知のトリプターゼ活性を阻害する化合物からフラグメントを収集してもよい。収集した一つのフラグメントに置換基をつける、炭素鎖を伸張若しくは縮減

する、原子を置換する等により、新たなフラグメントを作成してもよい。このときには、既知のトリプターゼ活性を阻害する化合物を改善するようなフラグメントの作成がより有用である。例えば、トリプターゼとトリプターゼ活性を阻害する化合物間に存在する水分子（構造水）も、両者の複合体形成に役割を果たすことがあり、これを介した蛋白質－トリプターゼ活性を阻害する化合物間の相互作用は、グラフィックス観察などによって特定できる。更に、相互作用可能なアミノ酸残基や水分子のうち、特に、疎水的な相互作用・イオン結合・水素結合を形成している部位やアミノ酸残基、更には、複合体構造のトリプターゼ活性を阻害する化合物の活性コンフォメーションが与える分子形状を解析することよって観察できる。このようにして、既知化合物と近傍のアミノ酸残基との相互作用を増強させるような誘導の方向性を見出したり、または、活性には影響を与えずに、代謝、毒性などの改善を進める上で適当な方向性を提示するための新たなフラグメントの創作が可能である。

表１または表２に記載のファルマコフォアの各条件に対応する官能基を有するフラグメント群を作成する例を下記に示す。

分子設計を実施するに当たり、まず表１または表２に示したファルマコフォアに合致する化合物の一般式を作成し、下記のように表現する。

一般式　S_1—L —Ar

また、各フラグメントの条件を以下のように設定する。

フラグメントS_1は、ヒトβトリプターゼＳ１ポケットに結合するフラグメントであり、例えば、Asp189のカルボキシル基と相互作用可能な（好ましくはイオン結合可能な）窒素原子を有する置換基をもつあるいは環構造に窒素を含む

芳香環もしくは当該置換基をもつ環状炭化水素を部分構造として含むフラグメント。リンカーへの結合を想定して、アルキレン基、アミノ基、カルボニル基等が、フラグメント基部に存在していることが好ましい。このフラグメントは更にハロゲン、炭素数１～３のアルキル基、アルコキシル基若しくはチオアルキル基、カルボキシル基、または炭素数２～４のアシル基若しくはカルボキシアルキル基などで置換されていても良い。

フラグメントＬはS_1とＡｒの双方を連結するフラグメントであり、ファルマコフォアに合致する分子の立体配座を維持できるもの。例えば、リンカー内部に、窒素、酸素、硫黄から選ばれるヘテロ原子１個ないし３個（好ましくは窒素原子１個ないし２個）および炭素数１個ないし５個を有する直鎖もしくは環状の炭化水素基が挙げられる。当該炭化水素基は、更に、炭素数１～３のアルキル基、アルコキシル基、チオアルキル基若しくはアルキルスルホニル基、カルボキシル基、または炭素数２～４のアシル基若しくはカルボキシアルキル基またはオキソ基等の置換基を有していても良い。リンカーの端部は、Ｓ１およびＡｒのフラグメントへの結合を想定して、イミノ基、アルキレン基、カルボニル基であることが好ましい。

フラグメントＡｒは芳香環または環状炭化水素を基本構造に持つフラグメントである。好ましくは、構成員数５ないし１４の単環、縮環もしくは縮合３環を有し、環内に窒素、酸素、硫黄などのヘテロ原子が含まれていても良い。特に好ましくはナフタレン環などの２環性芳香環である。リンカーへの結合を想定して、スルホニル基、カルボニル基、アルキレン基等がフラグメント基部に存在していることが好ましい。また芳香環または環状炭化水素はハロゲン、炭素数１～３の

アルキル基、アルコキシル基若しくはチオアルキル基、カルボキシル基、炭素数2～4のアシル基若しくはカルボキシアルキル基、オキソ基またはアミノ基などで置換されていても良い。

作成したフラグメント群の例を後述する実施例7の記載の表3及び表4に示した。

フラグメントS_1は、表3に記載のフラグメントS_1に、更にハロゲン、炭素数1～3のアルキル基、アルコキシル基若しくはチオアルキル基、カルボキシル基、または炭素数2～4のアシル基若しくはカルボキシアルキル基などで置換されるフラグメントでもよい。

フラグメントLは、表3に記載のフラグメントLに、更に炭素数1～3のアルキル基、アルコキシル基、チオアルキル基若しくはアルキルスルホニル基、カルボキシル基、または炭素数2～4のアシル基若しくはカルボキシアルキル基またはオキソ基等の置換基を有していてもよい。更にまた、表3に記載のフラグメントLの炭素水素基の炭素が、さらに窒素、酸素、硫黄から選ばれるヘテロ原子1個ないし2個に置換されていてもよい。この場合、フラグメントLの総ヘテロ原子として、窒素原子は1個または2個が好ましい。

フラグメントArは、表4に記載のフラグメントArの芳香環または環状炭化水素に、更にハロゲン、炭素数1～3のアルキル基、アルコキシル基若しくはチオアルキル基、カルボキシル基、炭素数2～4のアシル基若しくはカルボキシアルキル基、オキソ基またはアミノ基などで置換されていても良い。更にまた、表4に記載のフラグメントArの芳香環または環状炭化水素は、窒素、酸素、硫黄などのヘテロ原子が含まれていても良い構成員数5ないし14の別の単環、縮環

もしくは縮合３環で置き換わっていてもよい。好ましくは芳香環または環状炭化水素が、ナフタレン環、ベンゾチオフェン環などの２環性芳香環で置き換わったフラグメントである。

また、表２に記載のファルマコフォアを用いることにより、隣接するトリプターゼの２分子に対して、同一化合物２分子で阻害することを規定して、ドラッグデザインをすることもできる。例えば、一方の化合物が一方のトリプターゼのＳ１ポケットに結合し、もう一方の化合物がもう一方のトリプターゼのＳ１ポケットに結合する。そして、化合物に芳香族アミド基を有させることにより、化合物同士がπ－π相互作用をすることを規定するドラッグデザインである。隣接するトリプターゼとは、後述する図４に記載のＡ－Ｄの関係（Ｂ－Ｃの関係も等価）にあたるトリプターゼである。

②の工程は、①で作成したフラグメント群より一つずつ選択された各フラグメントを結合させて、化合物をモデル構築する工程である。例えば、紙上において①で決定した各フラグメント群より一つずつ選択された各フラグメントを結合させて、化合物をモデル構築してもよい。好ましくはコンピューターソフトウェアを用いて化合物をモデル構築することである。用いるソフトウェアは、化合物の構造構築可能なソフトウェアであれば何を用いても良く、例えばLudi（アクセルリス社）またはSybyl（トライポス社）のモジュールであるCombiLibMaker 等を用いてもよい。コンピューターソフトウェアを用いて化合物をモデル構築することにより、短時間で数多くのモデル構築をすることができるばかりでなく、③の工程に供用する時にも便利である。

好ましくは、表３及び表４に記載の各フラグメント群より選択された各フラグ

メントを結合させて、化合物をモデル構築する工程である。

フラグメントを結合させるとは、フラグメント同志を直接結合させること、及びフラグメントの間にリンカーを用いることにより、リンカーを解して結合させることが含まれる。リンカーは特に限定されない。例えば、直鎖若しくは側鎖を有する炭化水素の基、前記炭化水素の基がヘテロ化合物で置換された基等が挙げられる。

さらに本発明のドラッグデザインの方法は、以下の工程を含むことが好ましい。

③上記ファルマコフォアをコンピューターソフトウェアに供用することにより、②でモデル構築した化合物のうち、ヒトβトリプターゼ活性を選択的に阻害する化合物を選択する工程。

③の工程は、上記ファルマコフォアをコンピューターソフトウェアに供用することにより、②でモデル構築した化合物のうち、ヒトβトリプターゼ活性を選択的に阻害する化合物を選択する工程である。すなわち、②でモデル構築した化合物群をデータベースとして、本発明の第六の態様で説明された通り、コンピューターソフトウェアに供用して、化合物を選択する工程である。このように選択したヒトβトリプターゼ活性を選択的に、潜在的に阻害する（阻害する可能性を持つ）化合物の集合をライブラリーとして、新規なヒトβトリプターゼ活性を阻害する化合物のスクリーニングに用いることができる。該ライブラリーは一般のデータベースと比較して、ヒトβトリプターゼ阻害活性をかなり高い確率で有する化合物の集合である。

本発明のドラッグデザイン方法はさらに以下の工程を含めて、ヒトβ

トリプターゼ活性を選択的に阻害する化合物のスクリーニングをすることが好ましい。

④②の工程でバーチャルで構築した化合物をリアルで用意する工程、及び

⑤用意した前記候補化合物のトリプターゼ活性に対する影響をin vitroの系および／または in vivoの系にて測定する工程。

④、⑤の方法は本発明の第六の態様に説明された通りである。

本スクリーニング方法を用いることにより、ランダム化合物を用いて、ヒトβトリプターゼ活性に対する影響をスクリーニングするよりも、ヒット化合物の確率が高くなる。

さらに上記①～⑤の工程を含めて、ヒトβトリプターゼ活性を選択的に阻害する化合物のスクリーニングをすることが好ましい。この場合、④の工程は、③の工程で選択した化合物を用意する工程、となる。

また、本発明のドラッグデザインの方法は、②の工程及び③の工程を同時に行うことができる。②の工程において、選択したフラグメントをコンピューター上で結合させる際に、ファルマコフォアを該コンピューターに供用して、ファルマコフォアを満たす結合をさせることにより、化合物モデルを構築すればよい。この場合、コンピューターソフトウェアにファルマコフォアを供用してもよい。またファルマコフォアを満たすような結合をさせることが可能なように、プログラムを設計してもよい。

また、④の工程を複数の化合物について行うことにより、後述する第八の態様で説明するヒトβトリプターゼ活性を選択的に潜在的に阻害しうる化合物からなる化合物アレイを作成することができる。

本発明の第八の態様は、ヒトβトリプターゼ活性を選択的に潜在的に阻害しうる化合物からなる化合物アレイの作成方法であり、表１に記載のファルマコフォアをコンピューターソフトウェアに供用することにより前記ファルマコフォアを満たすヒトβトリプターゼ活性を選択的に阻害する化合物をバーチャルで選択し、選択した化合物を実際にリアルで用意して組み合わせて化合物アレイを作成する方法である。

また、ヒトβトリプターゼ活性を選択的に潜在的に阻害しうる化合物からなる化合物アレイの作成方法であり、表２に記載のファルマコフォアをコンピューターソフトウェアに供用することにより前記ファルマコフォアを満たすヒトβトリプターゼ活性を選択的に阻害する化合物をバーチャルで選択し、選択した化合物を実際にリアルで用意して組み合わせて化合物アレイを作成する方法である。

潜在的に阻害しうる化合物とは、理論的には阻害する化合物であり、実際のin vitro及び／またはin vivo の試験において、ランダム化合物よりも高い確率で阻害する可能性を有する化合物である。本発明の化合物アレイの作成方法において作成される化合物は、すなわち表１若しくは表２のファルマコフォアの条件を満たす化合物であるので、理論的には阻害する化合物である。

本発明の作成方法は、既存の化合物アレイ、若しくは作成中の化合物アレイに、新たに化合物を追加する方法も含まれる。

化合物アレイとは、in vitro及び／またはin vivo 試験に供用されるように用意された、実際のリアルの化合物の集合である。通常、プレート等の支持体に保持されるものである。例えばスクリーニングプレート、並べられたサンプル

チューブ等が挙げられる。

本発明の作成方法は本発明の第六の態様及び第七の態様の説明の通りである。

好ましくは、表３及び表４に記載のフラグメント群より一つずつを選択し、選択したフラグメントを結合させて、化合物をモデル構築する工程を含むドラッグデザイン方法を含むである化合物アレイの作成方法である。

本発明の作成方法で作成した化合物アレイは、ヒトβトリプターゼ活性を選択的に潜在的に阻害しうる化合物からなるため、従来のランダムな化合物を含む化合物アレイより、ヒトβトリプターゼ活性を選択的に阻害する化合物をかなり高い確率で得ることができる。

本発明の第九の態様は、本発明の第七の態様のスクリーニング方法で作成して得られるヒトβトリプターゼ活性を選択的に潜在的に阻害しうる化合物のライブラリーである。具体的には表３及び表４に示すフラグメント群より構築した一般式S_1－Ｌ－Ａｒの化合物化合物のデータベースを、表１または表２に示すファルマコフォアをコンピューターソフトウェアに供用することにより得られる、ヒトβトリプターゼ活性を選択的に潜在的に阻害しうる化合物のライブラリーである。

ライブラリーとは、通常、蛋白の推定リガンド若しくは活性を阻害する化合物、活性化する化合物等の化合物の混合物または集合体（群）を意味し、想定された概念でくくられる複数の化合物を指す。本発明のライブラリーは、コンピュータースクリーニングにより得られるヒトβトリプターゼ活性を選択的に潜在的に阻害しうる化合物の集合体である。

表３及び表４に示すフラグメント群より構築した化合物のデータベースを、表

１または表２に示すファルマコフォアをコンピューターソフトウェアに供用することによりライブラリーが得られる。本発明のライブラリーを得る具体的な方法は、本発明の第七の態様に記載した通りである。

コンピュータソフトウェアにより、またはコンピュータソフトウエアに表１または表２に示すファルマコフォアを供用する手法、例えば検索式、の違いにより、ライブラリーに含まれる候補化合物の数は多少上下する。しかしこの違いは、本質的な違いとなることはならない。

本発明のライブラリーをトリプターゼ活性を阻害する化合物のスクリーニングに用いることにより、従来のランダムな化合物を含むライブラリー若しくはデータベースより、トリプターゼ阻害活性を有する化合物をかなり高い確率で得ることができる。

本発明のライブラリーは、コンピュータソフトウェアにより得られた候補化合物をすべて含まなくてもよい。トリプターゼ活性を阻害する化合物のスクリーニングをするためにある一定の方法で、またはランダムに候補化合物の数を減らしたライブラリーも含まれる。また、別の候補化合物を含めて作成したライブラリーも含まれる。この場合、含まれる別の候補化合物はライブラリー中半分以下であるライブラリーが好ましい。より好ましくは、１／４以下であり、特に好ましくは１／１０以下である。このようなライブラリーは多様な観点から必要な化合物をスクリーニングする場合に好適に対応できる利点がある。

本発明の第十の態様は、表１または表２に記載されるファルマコフォアである。該ファルマコフォアを得る方法は後述する実施例６に記載した。該ファルマコフォアを利用して本発明の第六の態様のスクリーニング方法または第七の態

様のドラッグデザインを行うことが可能である。また、該ファルマコフォアを利用して本発明の第八態様の化合物アレイを作成することができる。または本発明の第九の態様のライブラリーを得ることができる。

また、本発明は表１または表２に記載されるファルマコフォアを記録、記憶若しくは格納した電子媒体、またはプログラミングしたプログラムを提供する。電子媒体は、メモリーと呼ばれる電気的な媒体一次記憶媒体でも、フロッピーディスク、ハードディスク、光ディスク、光磁気ディスク、磁気テープなどの半永久的な記憶媒体でも良い。これらの電子媒体は、コンピュータ読み取り可能な電子媒体で有り、例えば化合物スクリーニングに用いられるソフトウェア上に供用することが可能である。また、化合物スクリーニングに用いられるソフトウェア等のプログラムに直接表１または表２に記載されるファルマコフォアをプログラミングすることも可能であり、また、コンピュータ上に他のプログラムに独立してプログラムを作成することも可能である。これらのプログラムとして半永久的に保持され、単独で若しくは他のソフトウェアと提携させて、化合物スクリーニングを行うことが可能である。

本発明の第十一の態様は、表１または表２に記載されるファルマコフォアを満たすヒトβトリプターゼ活性を阻害する下記のいずれかの化合物若しくはその薬理学的に許容される塩である。

Ｎ－［１－［４－（アミノメチル）フェニル］ピペリジン－４－イル］－Ｎ－［１－［４－（アミノメチル）フェニル］ピペリジン－４－イルメチル］アセトアミド、

ビス［３－［４－（アミノメチル）フェニル］プロピル－（２－アミノエチル

）アミン、

N－［2－［N－［2－［4－（アミノメチル）フェノキシ］エチル］アミノ］エチル］－2－ナフタレンスルホンアミド、

N－［2－［N－［3－［4－（アミノメチル）フェニル］プロパノイル］－N－メチルアミノ］エチル］－2－ベンゾ［b］チオフェンカルボキサミド、

N－（4－ピペラジニルフェニル）－［1－（4－フェニル）ベンゼンスルホニル－4－ピペリジン］カルボキサミド、

N－［1－（4－フェニル）ベンゼンスルホニル－4－ピペリジル］－（4－グアニジノベンゼン）カルボキサミド、

N－［2－［N－［3－［4－（アミノメチル）フェニル］プロピル］－N－メチルアミノ］エチル］－2，3－ナフタレンジカルボキシミド、若しくは

［1－［4－（アミノメチル）フェニル］ピペリジン－4－イル］－［1－［4－（アミノメチル）フェニル］ピペリジン－4－イルメチル］エチルアミン。

実施例

以下に、実施例をもって本発明を一層具体的に説明するが、これらは一例として示すものであり、本発明はこれらにより何等限定されるものではない。また、以下の記載において用いる略号は、当該分野における慣用略号に基づくものである。

実施例1　トリプターゼの糖鎖切断

ヒトリコンビナントトリプターゼ（Ｐｒｏｍｅｇａ社）（200 μg/ml）15 ml（3 mg）にＥｎｄｏ－Ｎ－ａｃｅｔｙｌｇｌｕｃｏｓａｍｉｎｉｄａｓｅ（Ｆｌ

avobacterium sp.）（生化学工業）0．485Uを含む緩衝液（100mM MES pH5．0，8mM EDTA，0．01%アジ化ナトリウム）を15mlを加え、50ml遠心チューブに入れて37℃で反応させた。このチューブを4本用意し、計120ml反応させた。反応開始24時間後に氷冷下において反応を停止させ、サンプルをUltrafree15（Millipore）で2．5mlに濃縮した後、FPLCsystem（Pharmacia）により精製を行なった。カラムはSuperdex200HR26／60（26mmx600mm）を用い、1M NaCl、10mM MES pH6．0をベット体積（320ml）の2倍量をカラムに流して平衡化した。

トリプターゼ溶出画分を37ml回収し、Ultrafree15で3－4ml程度に濃縮した。その濃縮画分へ1．7M NaCl、10mM MES pH6．0を10倍程度加え、さらに遠心して濃縮した。この操作を3回繰り返した。これらの操作により、遊離した糖鎖および原料由来のヘパリンが部分的に除去された、濃縮された糖鎖切断トリプターゼの精製サンプルが680μl得られた。

各精製サンプルのタンパク質濃度を紫外吸収法で測定したところ、5．5mg／mlであった。

実施例2　糖鎖切断したトリプターゼの電気泳動

実施例1で得られた精製サンプル10μl に、20μl のSDSsample buffer（3．2% SDS，0．004% Bromophenol blue，16% glycerol，8% 2－mercaptoethano

l，0．1M Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ pH6．8）を加えて、１００℃で5分加熱し電気泳動サンプルを得た。このサンプルに対して、１２％ ｐｏｌｙａｃｒｙｌａｍｉｄｅ ｇｅｌを用いたＳＤＳ－ＰＡＧＥを行ない、０．２％ Ｃｏｏｍａｓｉｅ Ｂｒｉｌｌｉａｎｔ Ｂｌｕｅで泳動されたタンパクを染色した。結果を図３に示す。また比較として、処理前トリプターゼも同様に電気泳動を行った。ＳＤＳ－ＰＡＧＥによる分子量が約３３ｋＤａに単一バンドが認められた。

実施例３ 糖鎖切断したトリプターゼの活性測定

緩衝液（１００ｍＭ Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ pＨ７．５，２００ｎｇ／ｍｌヘパリン）６０μｌ中に、１００ｎｇ／ｍｌに調製したリコンビナントトリプターゼ若しくは糖鎖切断トリプターゼを２０μｌ、ＤＭＳＯに０．０１、０．０３、０．１及び０．３μｇ／ｍｌの各濃度で溶解したＢＡＢＩＭ１μｌ、若しくは対照としてＤＭＳＯ １μl を加えた。その後、０．５ｍＭの基質（Ｂｏｃ－ Ｐｈｅ－ Ｓｅｒ－ Ａｒｇ－ ＭＣＡ）を２０μl 加え、２５℃で１時間反応させ、２０％酢酸１００μｌ加えることにより反応を停止させた。遊離したＭＣＡをＥｘ＝３５５ｎｍ，Ｅｍ＝４６０ｎｍで蛍光強度を測定し、この時の蛍光カウント値をａｆｔｅｒとした。ｂｅｆｏｒｅの値は、ＢＡＢＩＭまたはＤＭＳＯ添加後に１００μｌの２０％酢酸を加え、その後基質を２０μｌ加えて２５℃で１時間反応させたものを蛍光測定して求めた。

酵素阻害反応はΔ＝ａｆｔｅｒ－ｂｅｆｏｒｅを指標とした。酵素の活性は以下の式で評価した。

酵素反応結果はafter の値とbeforeの値の差（Δ）で表した。

この時、トリプターゼ活性を

１Ｕ　＝　「６０分間にΔ蛍光カウントを１，０００，０００上昇させるトリプターゼ量」

と定義する。

また、抑制率は以下の式で評価した。

抑制率（％）＝（Ａ－Ｂ）／（Ａ－Ｃ）ｘ１００（％）

Ａ＝(ＤＭＳＯのみを添加したサンプルのΔ蛍光カウント)

Ｂ＝(検体添加サンプル（ｃｏｎｔｒｏｌ）のΔ蛍光カウント)

Ｃ＝(酵素を含まないサンプル（ｂｌａｎｋ）のΔ蛍光カウント)

結果を表５および表６に示す。糖鎖切断したトリプターゼ活性は、処理前トリプターゼと比較して、酵素活性はほぼ同じであり、ＢＡＢＩＭの阻害活性も両トリプターゼに対してほぼ同等であった。

表５　糖鎖切断精製トリプターゼの酵素活性

	Δ蛍光カウント	活性（Ｕ）	比活性（Ｕ／ｍｇ）
処理前リコンビナントヒトトリプターゼ	４５５，３０７	０．４５５	２２７，６５４
糖鎖切断精製リコンビナントヒトトリプターゼ	４９４，７６７	０．４９５	２４７，３８４

表６　ＢＡＢＩＭの糖鎖切断精製トリプターゼに対する阻害活性

	ＢＡＢＩＭのIC_{50}
処理前リコンビナントヒトトリプターゼ	０．０３７μｇ／ｍｌ
糖鎖切断精製リコンビナントヒトトリプターゼ	０．０２７μｇ／ｍｌ

実施例４

〔糖鎖切断したトリプターゼとＮ－［２－［Ｎ－［３－［４－（アミノメチル）フェニル］プロピル］アミノ］エチル］－２－ナフタレンスルホンアミド（化合

物A，実施例化合物１）との複合体結晶の作成〕

実施例１で作成したトリプターゼを遠心限外濾過によって濃縮し、次のような組成の蛋白質溶液を調製した。５．５ｍｇ／ｍＬ糖鎖切断トリプターゼ、１．７ｍｏｌ／Ｌ塩化ナトリウム、１０ｍｍｏｌ／Ｌ　３－（Ｎ－モルホリノ）プロパンスルホン酸（ｐＨ６．０）。

トリプターゼと化合物Ａとの複合体は、上記の蛋白質溶液２０μＬに１０ｍｍｏｌ／Ｌ　化合物A、１．７ｍｏｌ／Ｌ塩化ナトリウム、１０ｍｍｏｌ／Ｌ　３－（Ｎ－モルホリノ）プロパンスルホン酸（ｐＨ６．０）、２０ｖｏｌ％１，４－ジオキサンを２０μＬ添加して調製した。

結晶化用プレートは細胞培養用の２４穴プレート（リンブロプレート）にマイクロブリッジ（ハンプトンリサーチ社）を入れたものを使用した。リザーバー溶液として３０ｗ／ｖ％ポリエチレングリコール４０００、０．２ｍｏｌ／Ｌ酢酸アンモニウムおよび０．１ｍｏｌ／Ｌ酢酸緩衝液（ｐＨ５．０）を８００μＬをプレートのウェルに入れた。結晶化ドロップはトリプターゼと化合物Ａの複合体溶液、リザーバー溶液および３０ｗ／ｖ％　１，５－ジアミノペンタンを５対４対１の比で混合して作成し、マイクロブリッジ上に２μＬを静置した。このような結晶化ドロップを一度にプレート一枚分、すなわち２４個作成した。この状態でウェルのふちに真空グリースを塗り、丸型カバーグラスで密封した。結晶化は２０℃で行った。結晶はセットアップした後、数時間後には析出し始めた。４日後に、析出した結晶のうち、棒状の結晶として長さが０．５ｍｍ以下、幅が０．０７５ｍｍ以上の結晶を、放射光における回折実験に適当な大きさとして選択した。後述する回折実験には、０．０７５ｘ０．１５ｘ０．５mm^3 の大きさ

の複合体結晶を用いた。

X線回折実験は、上記で作成し、選択した複合体結晶を用いて大型放射光施設SPring－8の兵庫県ビームライン（BL24XU）で行った。データ収集にはR－AXISVイメージングプレート検出器（Rigaku）を利用し、振動写真法によって振動角1度で180度の範囲を測定した。測定の結果2．4Å分解能のデータセットを得た。データの積分および強度の算出はMOSFLM（A. Jones, K. Bartels & P. Schwager (1977) in 'The Rotation Method in Crystallography', U.W. Arndt & A.J. Wonacott, eds, North Holland Publishing Co.）で実施し、構造因子の算出はTRUNCATE（French et al.，ActaCryst. 21（1978），517－525）で行った。構造解析は分子置換法によって進めた。調査モデルとして、1A0Lを用いて、XSIGHT（アクセルリス）によって適切な解を見出した。モデル構築はXSIGHT（アクセルリス）によってSGIワークステーション上で行い、結晶学的構造精密化はCNX（アクセルリス）で行った。最終モデルはR因子20．3％（Rfree因子は26．0％）r．m．s．偏差が0．005976（bonds）、1．33334（angles）を有する。後述する実施例6のファルマコフォアの構築に必要なヒトβトリプターゼのアミノ酸残基、その周辺のアミノ酸残基及び化合物Aの最終モデルの座標を表7に示す。表7は、ヒトβトリプターゼと化合物Aの複合体のX線構造解析より得られたResearch Collaboratory for Structural Bioinformatics(RCSB)PDB file format における座標である。なお、表7の開示により、後述する表1のファルマコフォアを抽出することができる。

また、ヒトβトリプターゼと化合物Aの解析した結果のリボン図を図4及び図5に示す。

実施例5　ソーキングによる複合体結晶化

〔糖鎖切断したトリプターゼとN－［2－［N－［3－［4－（アミノメチル）フェニル］プロピル］－N－メチルアミノ］エチル］－2－ベンゾ［b］チオフェンカルボキサミド（化合物B、実施例化合物2）との複合体化合物の作成〕

実施例1で作成したトリプターゼを遠心限外濾過によって濃縮し、次のような組成の蛋白質溶液を調製した。2．75mg／mL糖鎖切断トリプターゼ、1．7mol／L塩化ナトリウム、10mmol／L　3－（N－モルホリノ）プロパンスルホン酸（pH6．0）。

この結晶化用蛋白質溶液を用いて、実施例4に準じて結晶化を行った。放射光における回折実験に適当な大きさとして選択したトリプターゼのみの結晶を、8．75mmol／Lの化合物Bを溶解させた30w／v％ポリエチレングリコール4000、0．2mol／L酢酸アンモニウム、1．0mol／L　NaCl、0．1mol／L酢酸緩衝液pH5．0の溶液に浸漬させることで、ソーキングによる複合体結晶化を行った。浸漬は20℃で、24時間行い、複合体結晶を得た。後述する回折実験には、0．1x0．1x0．3mm^3 の大きさの複合体結晶を用いた。

X線回折実験は、実施例4に記載した方法と同様に行い、測定の結果2．0Å分解能のデータセットを得た。データの解析についても実施例4に記載した方法と同様に行った。最終モデルはR因子21．3％（Rfree因子は24．1％）r．m．s．偏差が0．005769（bonds）、1．36917（an

ｇｌｅｓ）を有する。後述する実施例６のファルマコフォアの構築に必要なヒトβトリプターゼのアミノ酸残基、その周辺のアミノ酸残基及び化合物Ｂの最終モデルの座標を表８に示す。表８は、ヒトβトリプターゼと化合物Ｂの複合体のＸ線構造解析より得られたRCSB PDB file formatにおける座標である。なお、表８の開示により、後述する表２のファルマコフォアを抽出することができる。

また、ヒトβトリプターゼと化合物Ｂの解析した結果のリボン図を図６及び図７に示す。

このようにあらかじめトリプターゼのみの結晶を作成しておけば、ソーキング法を用いることで僅か１日でトリプターゼと化合物の複合体結晶を得ることができる。また放射光を用いれば、１結晶あたりの測定時間は３時間程度で終了する。また続く解析は分子置換法を用いているため２時間程度でよく、最短でソーキングを開始してから２日あればソーキングに用いたトリプターゼ活性を阻害する化合物の候補化合物がトリプターゼ分子と結合するか否かを判断することができる。

従って、糖鎖切断したトリプターゼの結晶を用いて、ソーキング法を行うことにより通常よりもかなりの短時間で複合体結晶を調製することが可能でありこれを解析することで、トリプターゼ活性を阻害する化合物の候補化合物のトリプターゼとの結合を確認することができる。つまりソーキング法を利用することで結合サイトの確認まで含めたトリプターゼ活性を阻害する化合物のスクリーニングが可能であることが判明した。

実施例６　ファルマコフォアの構築

(1) 化合物Ａとヒトβトリプターゼの共結晶構造から構築したファルマコフォア

実施例４で得た化合物Ａとヒトβトリプターゼの共結晶構造の座標を分子設計ソフトウェアInsight IIに供用して、化合物Ａ分子から６Å以内に存在するβトリプターゼのアミノ酸残基を抽出した。抽出した結果を表９に示す。

表９

No	ポケット	化合物Aの相互作用部位	βトリプターゼ側のアミノ酸残基
1	S1底	ベンジルアミン	Asp189, Gly219, Ser190
2	S1	ベンジルアミンのベンゼン環	Ser190, Cys191, Gln192, Gly193, Asp194, Ser195, Gly196, Cys220,Val213, Ser214, Trp215, Gly216, Asp217, Gly219, Ile227, Tyr228, Gly226, Pro225
3	S2	リンカー部位3級アミン	Ser195, His57, Asp102, Ser214,
4	90番ループ	スルホンアミド	His57, Thr96, Ala97, Gln98
5	トリプターゼ界面のポケット	ナフタレン部位	Tyr95, Pro60, Thr96, Gln98, Trp215, Gly216, Glu217

次に、抽出したアミノ酸残基と、化合物Ａ分子との相互作用を解析した。解析した結果を化合物Ａと相互作用を示すヒトβトリプターゼのアミノ酸残基の立体図として図８に、ヒトβトリプターゼのアミノ酸残基と化合物Ａとの立体図として図９に示す。

解析した結果、化合物Ａのベンジルアミンは、S1ポケットのAsp189とイオン結合を有しており、アミノメチル基を有するベンゼン環は、S1ポケットの疎水的な環境において、疎水的な相互作用を有していた。この領域は、βトリプターゼを阻害する強さを調整する部分であり、エラスターゼなど、S1ポケットの底の形状が疎水的なセリンプロテアーゼに対しては、選択性を発揮し得るが、トリプシン

型のセリンプロテアーゼに対しては十分な選択性を発揮する相互作用というよりも、むしろ、βトリプターゼを強く阻害する上で重要な相互作用と位置付けることができた。

ファルマコフォアのこの部位に関する条件は、Asp189とベンジルアミンのN原子との距離で水素結合可能な領域で規定した。すなわち、Asp189側鎖の酸素原子を中心として3.21±0.5 Å以内に窒素原子が位置することで規定した。

ファルマコフォアの、S1ポケットにおける疎水的環境をあらわす条件は、Gln192, Trp215, Gly219のCαからの距離がそれぞれ5.2 ±1.4Å、3.9 ±1.4Å、6.1 ±1.4Åで形成される空間に疎水性官能基の重心が位置することで規定した。好ましくは、疎水性官能基が芳香環もしくは環状炭化水素であり、また、疎水性官能基の重心がトリプターゼと立体障害をおこさずに存在することであった。化合物Aのスルホンアミドは、ヒトβトリプターゼに特異的な９０番ループとの相互作用を形成し、ヒトβトリプターゼに対する選択性を発揮する上で重要な部位であった。直接的な相互作用は、Ala97 の主鎖と水素結合、及び、Gln98 の側鎖との水素結合であった。ファルマコフォアのこの部位に関する条件は、Ala97 主鎖の窒素原子より2.9±0.5Å以内、あるいはGln98 のNε原子より3.2±0.5Å以内に水素結合受容基（Hydrogen-bond Acceptor）が位置することで規定した。

水素結合受容基は、好ましくは、酸素、窒素、硫黄等のヘテロ原子、またはフッ素等の電気陰性度が大きい基であった。具体的にはカルボニル酸素、エーテル酸素、アルコール酸素、イミン窒素等であった。

また、ヒトβトリプターゼは４量体を形成するため、化合物Aは隣接するトリ

プターゼと相互作用していた。このため、化合物Aは、ヒトβトリプターゼを選択的に阻害し得ることがわかった。

ファルマコフォアのこの部位に関する条件は、Tyr95, Thr96および隣接するトリプターゼのGlu217のCαからの距離がそれぞれ6.9±1.4Å、5.1±1.4Å、7.7±1.4Åで形成される空間に芳香環もしくは環状炭化水素の重心がトリプターゼと立体障害を起こさずに存在することで規定した。芳香環もしくは環状炭化水素の大きさは好ましくは、ベンゼン環1個の大きさからベンゼン環3個が縮環した大きさであった。より好ましくはベンゼン環2個が縮環した大きさであった。

以上、ヒトβトリプターゼと化合物A複合体結晶構造解析から特定された相互作用解析に有用なヒトβトリプターゼのアミノ酸残基、化合物の規定、相互作用様式、及びファルマコフォアの各部位に関する条件のまとめを表1に示す。またファルマコフォアの模式図を図10に示す。

表1

条件	ヒトβトリプターゼのアミノ酸残基	化合物の官能基	相互作用様式	位置
1	Asp189	窒素原子	イオン結合	Asp189側鎖の酸素原子を中心として3.21±0.5Å以内に窒素原子が位置すること
2	Gln192, Trp215, Gly219	疎水性官能基	疎水性相互作用	Gln192, Trp215, Gly219のCαからの距離がそれぞれ5.2±1.4Å、3.9±1.4Å、6.1±1.4Åで形成される空間に疎水性官能基の重心の重心が位置すること
3	Ala97, Gln98	水素結合受容基	水素結合	Ala97主鎖の窒素原子より2.9±0.5Å以内、あるいはGln98のNε原子より3.2±0.5Å以内に水素結合受容基が位置すること
4	Tyr95, Thr96, 隣接するトリプターゼGlu217 (隣接するトリプターゼGlu217:4量体を形成するトリプターゼにおいて、隣接するトリプターゼのGlu217)	芳香環もしくは環状炭化水素	疎水性相互作用または水素結合	Tyr95, Thr96および隣接するトリプターゼのGlu217のCαからの距離がそれぞれ6.9±1.4Å、5.1±1.4Å、7.7±1.4Åで形成される空間に芳香環もしくは環状炭化水素の重心がトリプターゼと立体障害を起こさずに存在すること

これら、ファルマコフォアの４箇所の条件を満たすトリプターゼ活性を阻害する化合物をコンピュータスクリーニングすることで、ヒトβトリプターゼのトリプターゼ活性を阻害する化合物のスクリーニングが可能となり、このファルマコフォアを利用した分子設計によって、より、強力で選択的なヒトβトリプターゼ活性を阻害する化合物のデザインが可能となった。

(2) 化合物Ｂとヒトβトリプターゼの共結晶構造から構築したファルマコフォア

実施例５で得た化合物Ｂとヒトβトリプターゼの共結晶構造の座標を分子設計ソフトウェアInsight IIに供用して、化合物Ｂ分子から６Å以内に存在するβトリプターゼのアミノ酸残基を抽出した。抽出した結果を表１０に示す。

表10

条件	ヒトβトリプターゼのアミノ酸残基	化合物の官能基	相互作用様式	位置
1	Asp189	窒素原子	イオン結合	Asp189側鎖の酸素原子を中心として3.21±0.5Å以内に窒素原子が位置すること
2	Gln192, Trp215, Gly219	疎水性官能基	疎水性相互作用	Gln192, Trp215, Gly219のCαからの距離がそれぞれ5.2±1.4Å、3.9±1.4Å、6.1±1.4Åで形成される空間に疎水性官能基の重心の重心が位置すること
3	Ala97, Gln98	水素結合受容基	水素結合	Ala97主鎖の窒素原子より2.9±0.5Å以内、あるいはGln98のNε原子より3.2±0.5Å以内に水素結合受容基が位置すること
4	Tyr95, Thr96, 隣接するトリプターゼGlu217（注１）	芳香環もしくは環状炭化水素	疎水性相互作用または水素結合	Tyr95, Thr96および隣接するトリプターゼのGlu217のCαからの距離がそれぞれ6.9±1.4Å、5.1±1.4Å、7.7±1.4Åで形成される空間に芳香環もしくは環状炭化水素の重心がトリプターゼと立体障害を起こさずに存在すること

注１：4量体を形成するトリプターゼにおいて、隣接するトリプターゼのGlu217

次に、抽出したアミノ酸残基と、化合物Ｂ分子との相互作用を解析した。解析した結果を化合物Ｂと相互作用を示すヒトβトリプターゼのアミノ酸残基の立体

図として図１１に、ヒトβトリプターゼのアミノ酸残基と化合物Ｂとの立体図として図１２に示す。

解析した結果、化合物Ｂのベンジルアミン部位も、化合物Ａと同様にS1ポケットのAsp189とイオン結合を有しており、ベンジルアミンのついたベンゼン環は、S1ポケットの疎水的な環境において疎水的な相互作用を有していることが判明した。前述したように、この領域は、βトリプターゼを阻害する強さを調整する部分であり、エラスターゼなど、S1ポケットの底の形状が疎水的なセリンプロテアーゼに対しては、選択性を発揮し得るが、トリプシン型のセリンプロテアーゼに対しては十分な選択性を発揮する相互作用というよりも、むしろ、βトリプターゼを強く阻害する上で重要な相互作用と位置付けることができた。

ファルマコフォアのこの部位に関する条件は、Asp189とベンジルアミンのＮ原子との距離で水素結合可能な領域で規定した。すなわち、Asp189側鎖の酸素原子を中心として3.21±0.5 Å以内に窒素原子が位置することで規定した。

ファルマコフォアの、S1ポケットにおける疎水的環境をあらわす条件は、Gln192, Trp215, Gly219のC αからの距離がそれぞれ5.2±1.4Å、3.9±1.4Å、6.1±1.4Åで形成される空間に疎水性官能基の重心が位置することで規定した。

好ましくは、疎水性官能基が芳香環もしくは環状炭化水素であり、また、疎水性官能基の重心がトリプターゼと立体障害をおこさずに存在することであった。

化合物Ｂのアミドは、トリプターゼに特異的な９０番ループとの相互作用を形成し、ヒトβトリプターゼに対する選択性を発揮する上で重要な部位であった。直接的な相互作用は、Gln98 の側鎖との水素結合であった。

ファルマコフォアのこの部位に関する条件は、Gln98 のＮε原子より3.3±0.5

Å以内に水素結合受容基(Hydrogen－bond Acceptor) が位置することで規定した。水素結合受容基は、好ましくは、酸素、窒素、硫黄等のヘテロ原子、またはフッ素等の電気陰性度が大きい基であった。具体的にはカルボニル酸素、エーテル酸素、アルコール酸素、イミン窒素等であった。

また、アミドに結合した芳香環は、隣接する分子と直接的に相互作用することによって、極めて特徴的な形で、トリプターゼ阻害活性を発揮していた。この結合様式は、４量体を形成するトリプターゼにおいてのみ形成される結合様式であるため、βトリプターゼ活性を選択的に阻害する化合物を探索もしくは、設計する上で重要な情報であった。

ファルマコフォアのこの部位に関する条件は、(A) アミド結合を形成する窒素、水素、炭素及び酸素の４原子を含むアミド結合及び芳香環がほぼ同一平面に存在し、(B) 該平面が、もう一つの同一化合物中の該平面と、3.5±0.2Å以内に平行な位置関係を形成し、π－π相互作用をしていることで規定した。

また、好ましくは、ファルマコフォアを満たす分子は、もう一つの同一化合物の分子と、Ｃ２回転軸を中心に１８０℃回転した位置関係に存在することであった。

以上、ヒトβトリプターゼと化合物Ｂ複合体結晶構造解析から特定された相互作用解析に有用なアミノ酸残基のまとめを表２に示す。またファルマコフォアの模式図を図１３に示す。

これら、ファルマコフォアの４箇所の条件を満たすトリプターゼ活性を阻害する化合物をコンピュータスクリーニングすることで、ヒトβトリプターゼ活性を阻害する化合物を、スクリーニングが可能となるし、このファルマコフォアを利

用した分子設計によって、より、強力で選択的なヒトβトリプターゼ活性を阻害する化合物のデザインが可能となった。

表2

条件	ヒトβトリプターゼ側のアミノ酸残基	化合物の官能基	相互作用様式	位置
1	Asp189	窒素原子	イオン結合	Asp189側鎖の酸素原子を中心として3.21±0.5Å以内に窒素原子が位置すること
2	Gln192, Trp215, Gly219	疎水性官能基	疎水性相互作用	Gln192, Trp215, Gly219のCαからの距離がそれぞれ5.1±1.4Å、3.9±1.4Å、6.3±1.4Åで形成される空間に芳香環もしくは環状炭化水素の重心が位置すること
3	Gln98	水素結合受容基	水素結合	Gln98のNε原子より3.3±0.5Å以内に水素結合受容基が位置すること
4	相互作用する分子 4量体を形成するトリプターゼにおいて、当該表を満たす化合物は4量体に4個結合する、隣接するトリプターゼに結合している2つの化合物が2分子間で相互作用して1対のペアをなし、このペアが2対存在する	芳香族アミド	π－π相互作用	分子間相互作用の規定 隣接する2つのトリプターゼに結合している2つの化合物分子間で以下の相互作用をする。 (A)分子内に芳香族アミド基が存在し、当該芳香環およびアミド基が同一平面上に配向しπ電子が共役可能であり、(B)当該平面と、もう一方の分子中の芳香族アミド基における対応する平面とが、3．5±0．2Åの距離をおいて平行に存在し、(C)2つの分子の芳香族アミド基のπ電子がπ－π相互作用する

実施例7　フォルマコフォアのｉｎ　ｓｉｌｉｃｏ供与

(1) 蛋白構造に発生させたファルマコフォアを利用したバーチャルスクリーニング

実施例6で得た表1のファルマコフォアまたは表2のファルマコフォアを解析用ソフトウェアとしてDOCKを使用してヒトβトリプターゼに結合可能な化合物のコンピュータスクリーニングを行った。

まず、SPHGENプログラムを用いて、トリプターゼ活性を阻害する化合物が結合し得ると考えられるポケット及びクレーブの周囲に対してスフェアと呼ばれる仮想の球体を配置した。具体的には、βトリプターゼと、化合物Ａあるいは、化合

物Ｂの原子から７Åの距離にあるアミノ酸残基の周辺にスフェアを配した。

次に、GRIDプログラムを用いてファルマコフォアを発生させたβトリプターゼ分子の領域に対してグリッド（格子）を発生させ、指定された範囲の受容体残基における電子的及び立体的な環境を、各グリッド上のスカラー値として表現した。

化合物データベースの検索には、DOCKプログラムを用いて、あらかじめ準備したβトリプターゼ活性を阻害する化合物の探索用のバーチャルデータベース等を対象としてスクリーニングに供した。

ポケット及びクレーブの周囲に存在するスフェアの近傍に位置し、かつ、グリッド上の立体的要素、あるいは電子的要素と反発しないような３次元配座を取るような化合物を探索した。この際、ドッキングされた化合物の３次元配座は、DOCKプログラムに内蔵された配座発生機能により最適化し、ヒット化合物を選択した。ヒットした化合物のうち、後述する実施例化合物５を表１に合致する化合物の例として、後述する実施例化合物１２を表２に合致する化合物の例として、それぞれ後述する実施例を行った。

（２）活性コンフォメーションから既定されるファルマコフォアを利用したバーチャルスクリーニング

（２）－１

解析用ソフトウェアとしてCatalyst（アクセルリス社）を用いた。表７に記載の複合体の結晶座標から、化合物Ａの座標のみをInsight II（アクセルリス社）を用いて抽出し、Catalystに入力した。次に実施例６で得た表１のファルマコフォアを用い、それぞれ下記のような空間に特性球を配置した。特性球とし

ては①Positive Ionizable 、②Hydrophobic 、③Hydrogen－bond Acceptor、④Ring Aromaticの４種類を用いた。

①化合物Ａのアミノメチル基窒素原子を中心として半径１．５Åの球を置き、Positive Ionizable に相当する特性球とした。

②アミノメチルフェニル基のフェニル基の重心を中心として半径１．５Åの球を置き、Hydrophobic に相当する特性球とした。

③スルホンアミドの酸素原子を中心として半径１．５Åの球を置いた。また、スルホンアミド酸素原子より酸素原子の非共有電子対の向きに直線を引き、スルホンアミド酸素原子より３Å離れた位置を中心として半径１．５Åの球を置いた。これら２つの球をHydrogen－bond Acceptorに相当する特性球とした。

④ナフタレン環のスルホンアミド側ベンゼン環の重心を中心として半径１．５Åの球を置いた。また、この重心から芳香環平面に対して垂直な向きに直線を引き、化合物Ａから見てβトリプターゼ側であり、かつ上記の重心より３Å離れた点を中心として２つ目の半径１．５Åの球を置いた。これら２つの球をRing Aromaticに相当する特性球とした。

特性球の図を図１４に示す。

（２）－２

また、表８に記載の複合体の結晶座標から、化合物Ｂの座標のみをInsight IIを用いて抽出し、Catalystに入力した。次に実施例６で得た表２のファルマコフォアを用い、空間に特性球を配置した。

特性球として①Positive Ionizable 、②Hydrophobic 、③Hydrogen－bond Acceptor、④Ring Aromaticの４種類を用い、それぞれ下記のような空間に配置

した。

①化合物Bのアミノメチル基の窒素原子を中心として半径1．5Åの球を置き、正電荷Positive Ionizable に相当する特性球とした。

②アミノメチルフェニル基のフェニル基の重心を中心として半径1．5Åの球を置き、Hydrophobic に相当する特性球とした。

③アミド結合の酸素原子を中心として半径1．5Åの球を置いた。また、スルホンアミド酸素原子より酸素原子の非共有電子対の向きに直線を引き、スルホンアミド酸素原子より3Å離れた位置を中心として半径1．5Åの球を置いた。これた2つの球をHydrogen－bond Acceptor に相当する特性球とした。

④ベンゾチオフェンのチオフェン環の重心を中心として半径1．5Åの球を置いた。また、この重心から芳香環平面に対して垂直な向きに直線を引き、化合物Bから見てβトリプターゼ側であり、かつ上記の重心より3Å離れた点を中心として2つ目の半径1．5Åの球を置いた。これら2つの球をRing Aromaticに相当する特性球とした。

特性球の図を図15に示す。

（2）－3

また、（2）－2の配置を応用してアミド窒素上に結合した水素が水素結合受容基となって、βトリプターゼと水素結合する場合について、もう1組の特性球を空間に配置した。

特性球として①Positive Ionizable 、②Hydrophobic 、③Hydrogen－bond Donor 、④Ring Aromaticの4種類を用い、それぞれ下記のような空間に配置した。

①化合物Ｂのアミノメチル基の窒素原子を中心として半径１．５Åの球を置き、Positive Ionizable に相当する特性球とした。

②アミノメチルフェニル基のフェニル基の重心を中心として半径１．５Åの球を置き、Hydrophobic に相当する特性球とした。

③アミド結合の窒素原子を中心として半径１．５Åの球を置いた。またアミド窒素から窒素に結合した水素原子の方向に直線を引き、３Å離れた位置を中心として２つ目の半径１．５Åの球を置いた。これら２つの球をHydrogen－bond Donor に相当する特性球とした。

④ベンゾチオフェンのチオフェン環の重心を中心として半径１．５Åの球を置いた。また、この重心から芳香環平面に対して垂直な向きに直線を引き、化合物Ｂから見てβトリプターゼ側であり、かつ上記の重心より３Å離れた点を中心として２つ目の半径１．５Åの球を置いた。これら２つの球をRing Aromaticに相当する特性球とした。

特性球の図を図１６に示す。

上記によって規定された化学的機能の３次元空間上における相対的な位置関係を表１１に記載した。

表11

化合物Aの活性コンフォメーションから得られたファルマコフォア

No	特性球の種類	X	Y	Z
1	Positive Ionizable	9.002	13.478	-9.888
2	Hydrophobic	9.136	13.035	-6.197
3	HB Acceptor(1)	5.030	9.821	2.059
4	HB Acceptor(2)	3.366	8.806	4.336
5	Ring Aromatic(1)	3.842	5.700	2.731
6	Ring Aromatic(2)	6.627	6.530	3.467

化合物Bの活性コンフォメーションから得られたファルマコフォア

<アミド酸素が水素結合受容基となって、βトリプターゼと水素結合する場合>

No	特性球の種類	X	Y	Z
1	Positive Ionizable	9.373	13.437	-9.991
2	Hydrophobic	9.237	13.093	-6.181
3	HB Acceptor(1)	7.184	7.271	0.416
4	HB Acceptor(2)	4.247	7.786	0.737
5	Ring Aromatic(1)	9.059	4.795	-1.019
6	Ring Aromatic(2)	9.013	6.266	-3.634

<アミド窒素が水素結合供与基となって、βトリプターゼと水素結合する場合>

No	特性球の種類	X	Y	Z
1	Positive Ionizable	9.372	13.421	-9.960
2	Hydrophobic	9.238	13.099	-6.199
3	HB Donor(1)	9.198	7.973	0.798
4	HB Donor(2)	12.133	7.458	0.456
5	Ring Aromatic(1)	9.059	4.806	-1.032
6	Ring Aromatic(2)	9.014	6.274	-3.647

Catalystに上記の通り設定し、Catalyst用に変換した化合物データベースを用いて、両者の重ね合わせを行い、評価関数で評価し、ヒット化合物を選択した。ヒットした化合物のうち、後述する実施例化合物３を表１に記載のファルマコフォアに合致する（２）－１の例として、後述する実施例化合物６を表２に記載のファルマコフォアに合致する（２）－２の例として、後述する実施例化合物

4を表2に記載のファルマコフォアに合致する化合物（2）－3の例としてバーチャルで選択し、それぞれ後述する実施例を行った。

(3) ヒトβトリプターゼ活性を阻害する化合物の分子設計

分子設計を実施するに当たり、まず表1または表2に示したファルマコフォアに合致する化合物の一般式を作成し、下記のように表現した。

一般式　S_1—L —Ar

また、各フラグメントの条件を以下のように設定した。

S_1:　S1ポケットに結合するフラグメントである。例えば、Asp189のカルボキシル基と相互作用可能な（好ましくはイオン結合可能な）窒素原子を有する置換基をもつあるいは環構造に窒素を含む芳香環もしくは当該置換基をもつ環状炭化水素を部分構造として含むフラグメント。リンカーへの結合を想定して、アルキレン基、アミノ基、カルボニル基等が、フラグメント基部に存在していることが好ましい。このフラグメントは更にハロゲン、炭素数1～3のアルキル基、アルコキシル基若しくはチオアルキル基、カルボキシル基、または炭素数2～4のアシル基若しくはカルボキシアルキル基などで置換されていても良い。

L:　S_1とArを結合するリンカー部位

S_1とArの双方を連結するフラグメントであり、ファルマコフォアに合致する分子の立体配座を維持できるもの。例えば、リンカー内部に、窒素、酸素、硫黄から選ばれるヘテロ原子1個ないし3個（好ましくは窒素原子1個ないし2個）および炭素数1個ないし5個を有する直鎖もしくは環状の炭化水素基が挙げられる。当該炭化水素基は、更に、炭素数1～3のアルキル基、アルコキシル基、チオアルキル基若しくはアルキルスルホニル基、カルボキシル基、または炭素数

2～4のアシル基若しくはカルボキシアルキル基またはオキソ基等の置換基を有していても良い。リンカーの端部は、S_1およびArのフラグメントへの結合を想定して、イミノ基、アルキレン基、カルボニル基であることが好ましい。

Ar: 芳香環

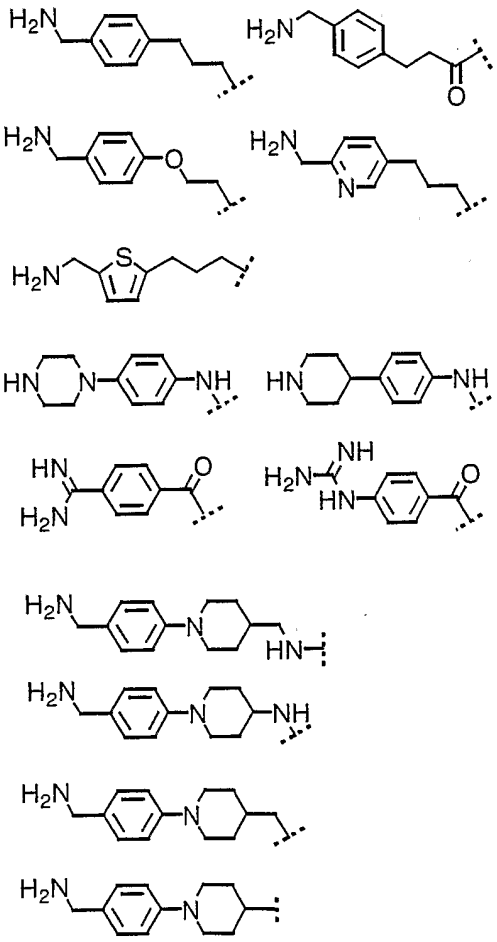
芳香環または環状炭化水素を基本構造に持つフラグメント。好ましくは、構成員数5ないし14の単環、縮環もしくは縮合3環を有し、環内に窒素、酸素、硫黄などのヘテロ原子が含まれていても良い。特に好ましくはナフタレン環などの2環性芳香環である。リンカーへの結合を想定して、スルホニル基、カルボニル基、アルキレン基等がフラグメント基部に存在していることが好ましい。また芳香環または環状炭化水素はハロゲン、炭素数1～3のアルキル基、アルコキシル基若しくはチオアルキル基、カルボキシル基、炭素数2～4のアシル基若しくはカルボキシアルキル基、オキソ基またはアミノ基などで置換されていても良い。

S_1、L 、Arとして用いることができるフラグメントは、あらかじめ準備したコンピュータスクリーニング用の化合物構造データベースを対象として、望ましい部分構造を収集した。S_1 、Lに該当するフラグメントの例を表3に、Arに該当するフラグメントの例を表4にそれぞれ示した。

表3

一般式 S_1——L——Ar

S_1



L

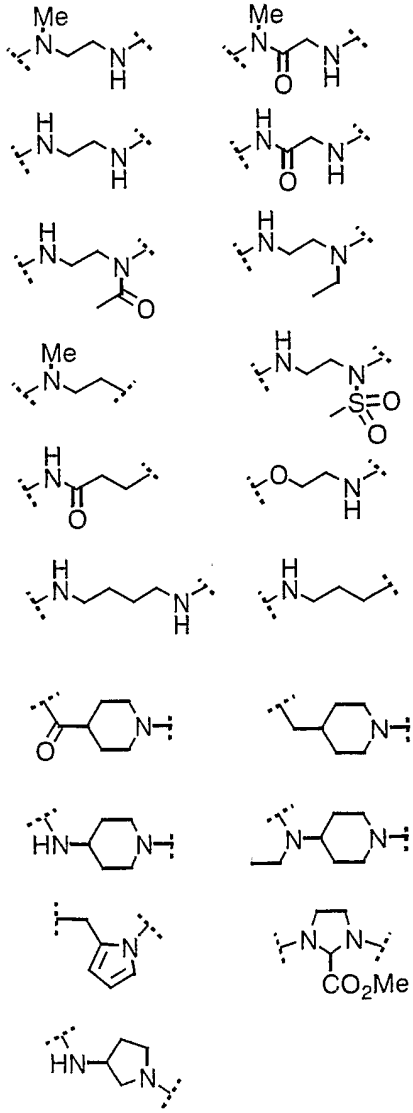
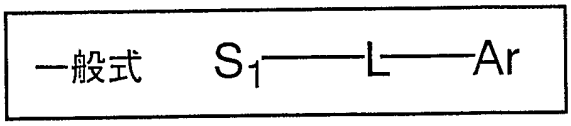
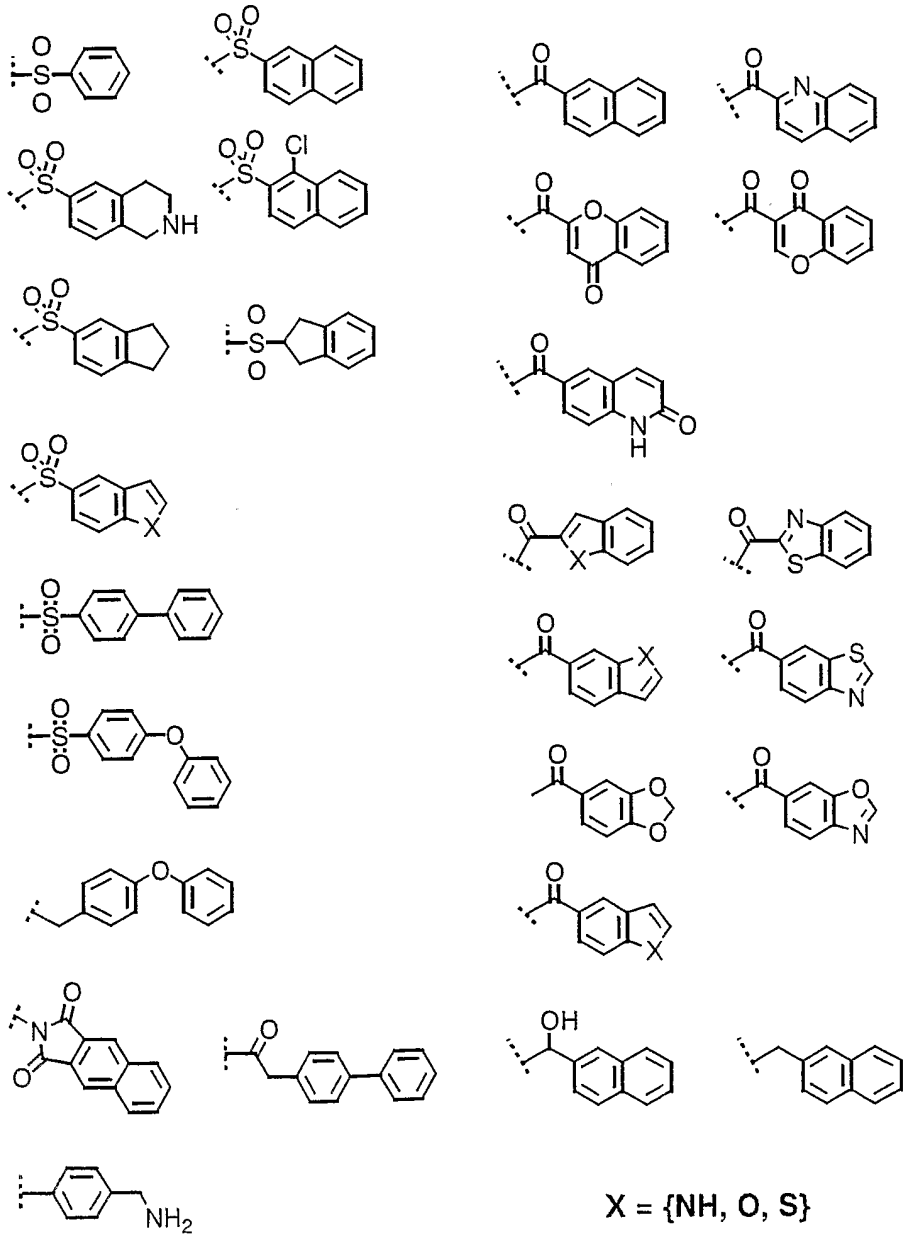


表4



Ar



分子設計用ソフトウェアとしてSybyl （トライポス社）のモジュールであるCombiLibMaker を使用した。S_1、L 、Arに相当するフラグメントデータベースをCombiLibMaker に入力し、それらの組み合わせによって新規化合物を二次元構

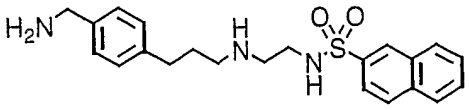
造としてコンピュータ上で生成させた。この初期構造を三次元構造発生プログラムCORINA（Molecular Networks GmbH Computerchemie社）を用いて三次元化し、Dockに入力してDock用データベースに変換した。また二次元構造をCatalystに入力し、最安定配座より２０kcal/molを生成エネルギーの上限として立体配座を自動発生させ、Catalyst用データベースに変換した。実施例６で述べたファルマコフォアとこれらのデータベースを用いてDock若しくはCatalystを用いたコンピュータスクリーニングを実施した。Dockの場合は評価関数のスコア値と結合状態を目視することにより、両者を総合的に判断してヒット化合物を選択した。またCatalystの場合は評価関数の値がある値以下の化合物をヒット化合物として選択した。これらのコンピュータスクリーニングを併用し、「活性コンフォメーションを利用したファルマコフォア」を充足する化合物を選択した。選択した化合物のうち、後述する実施例化合物７、８、９を表１に記載のファルマコフォアに合致する化合物の例として、後述する実施例化合物１０、１１を表２に記載のファルマコフォアに合致する化合物の例として、それぞれ後述する実施例を行った。

実施例化合物の構造式を表１２に示す。なお、実施例化合物１は化合物Ａ、実施例化合物２は化合物Ｂである。

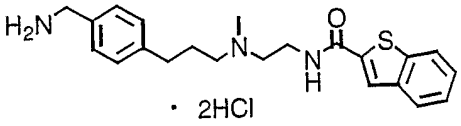
実施例化合物１から実施例化合物１２の構造式を表１２に示す。

表 12

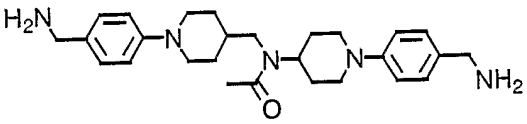
実施例化合物 1



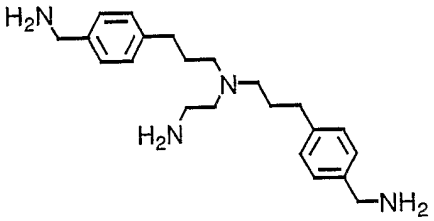
実施例化合物 2



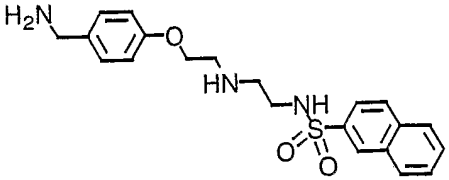
実施例化合物 3



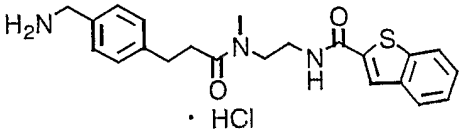
実施例化合物 4



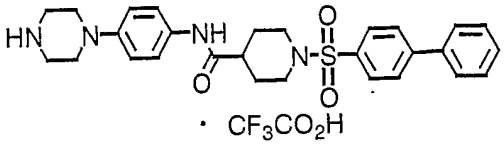
実施例化合物 5



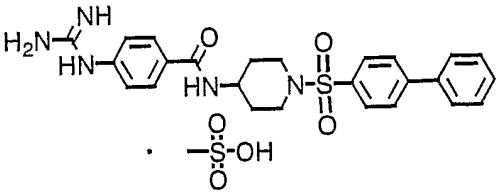
実施例化合物 6



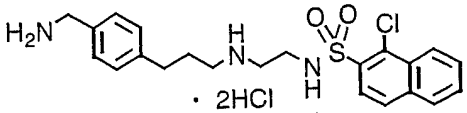
実施例化合物 7



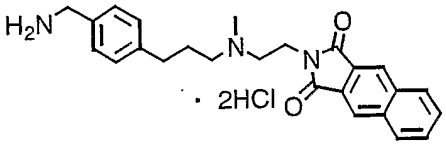
実施例化合物 8



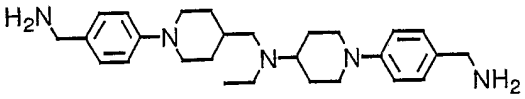
実施例化合物 9



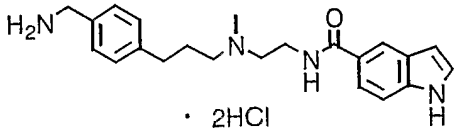
実施例化合物 10



実施例化合物 11



実施例化合物 12



実施例 8　化合物の合成

化合物 A（実施例化合物 1）、化合物 B（実施例化合物 2）及び実施例 7 の結

果選択された実施例化合物３～１２の合成法について以下に述べる。なお、化合物Ａ（実施例化合物１）、化合物Ｂ（実施例化合物２）についても、実施例７（１）及び（２）の方法にてヒットした。

核磁気共鳴（ＮＭＲ）スペクトルはジェオルＪＮＭ－ＥＸ２７０（ＪＥＯＬＪＮＭ－ＥＸ２７０）ＦＴ－ＮＭＲ（データに＊を表示、日本電子（株）製）またはジェオルＪＮＭ－ＬＡ３００（ＪＥＯＬ　ＪＮＭ－ＬＡ３００）ＦＴ－ＮＭＲ（日本電子（株）製）を用いて測定した。

（実施例化合物１の合成）

Ｎ－［２－［Ｎ－［３－［４－（アミノメチル）フェニル］プロピル］アミノ］エチル］－２－ナフタレンスルホンアミドの合成

＜工程１＞　３－［４－（Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノメチル）フェニル］プロパナールの合成

４－（Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノメチル）－１－ヨードベンゼン（１．３２ｇ）のアセトニトリル（２０ｍＬ）溶液に、アリルアルコール（０．３５ｇ）、酢酸パラジウム（II）（１７．８ｍｇ）、炭酸水素ナトリウム（０．８３ｇ）およびテトラブチルアンモニウムクロリド（１．１０ｇ）を加え、１．５時間加熱還流した。放冷後、反応液に水を加えて酢酸エチルにて抽出した。水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；酢酸エチル：ヘキサン＝３：１）で精製することにより標記化合物（０．９３ｇ、実施例化合物中間体番号１－１）を得た。

＜工程２＞　Ｎ－［２－［Ｎ－［３－［４－（Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボ

ニルアミノメチル）フェニル］プロピル］アミノ］エチル］－２－ナフタレンスルホンアミドの合成

工程１で得られた化合物（０．１５ｇ）の塩化メチレン（３mL）溶液にＮ－（２－アミノエチル）－２－ナフタレンスルホンアミド（０．１４ｇ）、モレキュラシーブス３Ａ（粉末；０．１５ｇ）、次いで酢酸（３３μＬ）を加えた。窒素雰囲気下室温で３０分間攪拌後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（０．１８ｇ）を加え、室温で一夜攪拌した。反応液に水を加え、１規定水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、塩化メチレンにて抽出した。水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロマトレックスNH™；ＣｈｒｏｍａｔｏｒｅｘＮＨ™］（溶出溶媒；塩化メチレン：メタノール＝１００：１～１０：１）で精製することにより標記化合物（０．０５ｇ、実施例化合物中間体番号１－２）を得た。

＜工程３＞　Ｎ－［２－［Ｎ－［３－［４－（アミノメチル）フェニル］プロピル］アミノ］エチル］－２－ナフタレンスルホンアミドの合成

工程２で得られた化合物（２３．９mg）にアニソール（２６μＬ）、次いで氷水冷下トリフルオロ酢酸（２．４mL）を加え、窒素雰囲気下、室温で一夜攪拌した。反応液に水を加え、１規定水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、塩化メチレンにて抽出した。水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロマトレックスNH™；ＣｈｒｏｍａｔｏｒｅｘＮＨ™］（溶出溶媒；塩化メチレン：メタノール＝１００：１～１０：１）で精製することに

より標記化合物（１１．２ｍｇ）を得た。

（実施例化合物２の合成）

Ｎ－［２－［Ｎ－［３－［４－（アミノメチル）フェニル］プロピル］－Ｎ－メチルアミノ］エチル］－２－ベンゾ［ｂ］チオフェンカルボキサミド二塩酸塩の合成

＜工程１＞　Ｎ－（９－フルオレニルメトキシカルボニル）－Ｎ－［２－［Ｎ－［３－［４－（Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノメチル）フェニル］プロピル］－Ｎ－メチルアミノ］エチル］アミンの合成

実施例化合物１の合成の工程１で得られた化合物（２．８ｇ）の無水塩化メチレン（１５ｍＬ）溶液にＮ－（９－フルオレニルメトキシカルボニル）－Ｎ－［２－（メチルアミノ）エチル］アミン塩酸塩（３．６ｇ）、次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（４．６ｇ）を加え、窒素雰囲気下室温で一夜攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えてアルカリ性とし、塩化メチレンで抽出した。水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；塩化メチレン：メタノール＝２０：１）で精製することにより標記化合物（４．１ｇ、実施例化合物中間体番号２－１）を得た。

＜工程２＞　２－［Ｎ－［３－［４－（Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノメチル）フェニル］プロピル］－Ｎ－メチルアミノ］エチルアミンの合成

工程１で得られた化合物（４．１ｇ）に、モルホリン（２０ｍＬ）を加え、室温で４時間攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出した。水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られ

た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；塩化メチレン：メタノール＝３：１～１：１）で精製することにより標記化合物（１．５ｇ、実施例化合物中間体番号２－２）を得た。

＜工程３＞　Ｎ－［２－［Ｎ－［３－［４－（Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノメチル）フェニル］プロピル］－Ｎ－メチルアミノ］エチル］－２－ベンゾ［ｂ］チオフェンカルボキサミドの合成

ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸（１８．３ｍｇ）の塩化メチレン（２ｍＬ）溶液に、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（２１．５ｍｇ）および工程２で得られた化合物（３０．０ｍｇ）を加え、室温で一夜攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出した。水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；酢酸エチル：ヘキサン＝１：１、次に酢酸エチル）で精製することにより標記化合物（３４．８ｍｇ、実施例化合物中間体番号２－３）を得た。

＜工程４＞　Ｎ－［２－［Ｎ－［３－［４－（アミノメチル）フェニル］プロピル］－Ｎ－メチルアミノ］エチル］－２－ベンゾ［ｂ］チオフェンカルボキサミド二塩酸塩の合成

工程３で得られた化合物（３０．０ｍｇ）の酢酸エチル（３ｍＬ）溶液に、飽和塩化水素－酢酸エチル（３ｍＬ）を加えて、室温で２時間攪拌した。析出した沈殿物をろ取し、エーテルで洗浄することにより標記化合物（２３．０ｍｇ）を得た。

（実施例化合物３の合成）

N－［1－［4－（アミノメチル）フェニル］ピペリジン－4－イル］－N－［1－［4－（アミノメチル）フェニル］ピペリジン－4－イルメチル］アセトアミドの合成

＜工程1＞ ［1－［4－（N－tert－ブトキシカルボニルアミノメチル）フェニル］ピペリジン－4－イル］－［1－［4－（N－tert－ブトキシカルボニルアミノメチル）フェニル］ピペリジン－4－イルメチル］アミンの合成

4－アミノ－1－［4－（N－tert－ブトキシカルボニルアミノメチル）フェニル］ピペリジン（0．40g）および1－［4－（N－tert－ブトキシカルボニルアミノメチル）フェニル］－4－ピペリジンカルバルデヒド（0．58g）を用いて、実施例化合物1の合成の工程2と同様の方法で反応を行い、標記化合物（0．62g、実施例化合物中間体番号3－1）を得た。

＜工程2＞ N－［1－［4－（N－tert－ブトキシカルボニルアミノメチル）フェニル］ピペリジン－4－イル］－N－［1－［4－（N－tert－ブトキシカルボニルアミノメチル）フェニル］ピペリジン－4－イルメチル］アセトアミドの合成

工程1で得られた化合物（0．30g）の塩化メチレン（10mL）溶液にトリエチルアミン（69μL）、次いで氷水冷下アセチルクロリド（37μL）加え、室温で10分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、塩化メチレンにて抽出した。水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去することにより標記化合物（0．34g、実施例化合物中間体番号3－2）を得た。

＜工程３＞　Ｎ－［１－［４－（アミノメチル）フェニル］ピペリジン－４－イル］－Ｎ－［１－［４－（アミノメチル）フェニル］ピペリジン－４－イルメチル］アセトアミドの合成

工程２で得られた化合物（０．１０ｇ）を用いて、実施例化合物１の合成の工程３と同様の方法で反応を行い、標記化合物（５９．３ｍｇ）を得た。

（実施例化合物４の合成）

ビス［３－［４－（アミノメチル）フェニル］プロピル］－（２－アミノエチル）アミンの合成

＜工程１＞　Ｎ－［２－［ビス［３－［４－（Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノメチル）フェニル］プロピル］アミノ］エチル］トリフルオロアセトアミドの合成

実施例化合物１の合成の工程１で得られた化合物（０．１６ｇ）およびＮ－（２－アミノエチル）トリフルオロアセトアミド塩酸塩（５９．０ｍｇ）を用いて、実施例化合物２の合成の工程１と同様の方法で反応を行い、標記化合物（０．１４ｇ、実施例化合物中間体番号４－１）を得た。

＜工程２＞　ビス［３－［４－（Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノメチル）フェニル］プロピル］－（２－アミノエチル）アミンの合成

工程１で得られた化合物（０．１４ｇ）のメタノール（９ｍＬ）溶液に、炭酸カリウム（０．１５ｇ）水溶液（０．５ｍＬ）を加え、１．５時間加熱還流した。反応液を減圧下溶媒を留去し、残渣に水を加え、塩化メチレンにて抽出した。水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロマトレック

スNH™；ＣｈｒｏｍａｔｏｒｅｘＮＨ™］（溶出溶媒；塩化メチレン：メタノール＝１００：１）で精製することにより標記化合物（７８．０ｍｇ、実施例化合物中間体番号４－２）を得た。

＜工程３＞ ビス［３－［４－（アミノメチル）フェニル］プロピル］－（２－アミノエチル）アミンの合成

工程２で得られた化合物（７８．０ｍｇ）の酢酸エチル（５ｍＬ）溶液に飽和塩化水素－酢酸エチル溶液（１ｍＬ）を加え、室温で２時間攪拌した。析出物をろ取し、酢酸エチルで洗浄し、塩化メチレンおよび１規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンにて抽出した。水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去することにより標記化合物（４６．３ｍｇ）を得た。

（実施例化合物５の合成）

Ｎ－［２－［Ｎ－［２－［４－（アミノメチル）フェノキシ］エチル］アミノ］エチル］－２－ナフタレンスルホンアミドの合成

＜工程１＞ Ｎ－［２－（２－ナフタレンスルホニルアミノ）エチル］－（４－シアノフェノキシ）アセトアミドの合成

（４－シアノフェノキシ）酢酸リチウム塩（１．００ｇ）の塩化メチレン（２０ｍＬ）懸濁液に１Ｍ塩化水素－エーテル溶液（４．６４ｍＬ）、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（１．５９ｇ）およびＮ－（２－アミノエチル）－２－ナフタレンスルホンアミド（１．１６ｇ）を加え、室温で３０分間攪拌した。反応液に水を加え、１規定水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、クロロホルムを加えて攪拌した。セライトを

用いてろ過し、ろ液をクロロホルムで抽出した。水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣にエーテル／ヘキサンを加え、ろ過することにより標記化合物（１．３１ｇ、実施例化合物中間体番号５－１）を得た。

＜工程２＞ Ｎ－［２－［Ｎ－［２－［４－（アミノメチル）フェノキシ］エチル］アミノ］エチル］－２－ナフタレンスルホンアミドの合成

工程２で得られた化合物（０．２０ｇ）のテトラヒドロフラン（５ｍＬ）溶液にボラン－テトラヒドロフラン錯塩テトラヒドロフラン溶液（１Ｍ；４．８８ｍＬ）を加え、３０分間加熱還流した。氷水冷下メタノールを加え、さらに１０％塩化水素－メタノール溶液（５ｍＬ）を加えて３０分間加熱還流した。反応液を減圧下溶媒留去し、残渣に水および１規定水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、塩化メチレンで抽出した。水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を１，４－ジオキサン（２ｍＬ）に溶解し二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（１５３．０ｍｇ）および炭酸ナトリウム水溶液（１Ｍ；０．８８ｍＬ）を加え、６０℃で５分間撹拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンにて抽出した。水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；酢酸エチル：ヘキサン＝１：４）で精製した。得られた化合物を実施例化合物１の合成の工程３と同様の方法で処理することにより標記化合物（４６．７ｍｇ）を得た。

（実施例化合物６の合成）

Ｎ－［２－［Ｎ－［３－［４－（アミノメチル）フェニル］プロパノイル］－

N－メチルアミノ］エチル］－２－ベンゾ［b］チオフェンカルボキサミド塩酸塩の合成

＜工程１＞　３－［４－（N－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノメチル）フェニル］プロピオン酸リチウム塩の合成

３－［４－（N－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノメチル）フェニル］プロピオン酸エチルエステル（４．０６ｇ）のメタノール（１７ｍＬ）溶液に水酸化リチウム・一水和物（０．５５ｇ）の水溶液（７ｍＬ）を加え、２０分間６０℃で加熱攪拌した。反応液を減圧下溶媒を留去した。得られた残渣にトルエンを加え、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣にヘキサンを加え、ろ過することにより標記化合物（３．３８ｇ、実施例化合物中間体番号６－１）を得た。

＜工程２＞　N－［２－（N－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－N－メチルアミノ）エチル］－２－ベンゾ［b］チオフェンカルボキサミドの合成

ベンゾ［b］チオフェン－２－カルボン酸（１．５３ｇ）および２－（N－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－N－メチルアミノ）エチルアミン（１．０ｇ）を用いて、実施例化合物２の合成の工程３と同様の方法で反応を行い、標記化合物（１．８６ｇ、実施例化合物中間体番号６－２）を得た。

＜工程３＞　N－［２－（メチルアミノ）エチル］－２－ベンゾ［b］チオフェンカルボキサミド塩酸塩の合成

工程２で得られた化合物（１．８１ｇ）を用いて、実施例化合物２の合成の工程４と同様の方法で反応を行い、標記化合物（１．３１ｇ、実施例化合物中間体番号６－３）を得た。

＜工程４＞　Ｎ－［２－［Ｎ－［３－［４－（Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノメチル）フェニル］プロパノイル］－Ｎ－メチルアミノ］エチル］－２－ベンゾ［ｂ］チオフェンカルボキサミドの合成

工程１で得られた化合物（５７．０ｍｇ）および工程３で得られた化合物（５４．１ｍｇ）を用いて、実施例化合物２の合成の工程３と同様の方法で反応を行い、標記化合物（２２．９ｍｇ、実施例化合物中間体番号６－４）を得た。

＜工程５＞　Ｎ－［２－［Ｎ－［３－［４－（アミノメチル）フェニル］プロパノイル］－Ｎ－メチルアミノ］エチル］－２－ベンゾ［ｂ］チオフェンカルボキサミド塩酸塩の合成

工程４で得られた化合物（２２．５ｍｇ）用いて、実施例化合物２の合成の工程４と同様の方法で反応を行い、標記化合物（７．２ｍｇ）を得た。

（実施例化合物７の合成）

Ｎ－（４－ピペラジニルフェニル）－［１－（４－フェニル）ベンゼンスルホニル－４－ピペリジン］カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩の合成

＜工程１＞　Ｎ－［４－（１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルピペラジン－４－イル）フェニル］－（１－ベンジル－４－ピペリジン）カルボキサミドの合成

Ｎ－ベンジルイソニペコチン酸リチウム塩（１０．０ｇ）の塩化メチレン／Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１１３ｍＬ／６８ｍＬ）懸濁液に１Ｍ塩化水素－エーテル溶液（４４．４ｍＬ）、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（８．５１ｇ）および１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－（４－アミノフェニル）ピペラジン（１１．３ｇ）を加え、室温

で一夜攪拌した。反応液を減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；酢酸エチル～メタノール：塩化メチレン＝１：９）で精製することにより標記化合物（１６．５ｇ、実施例化合物中間体番号７－１）を得た。

＜工程２＞　Ｎ－［４－（１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルピペラジン－４－イル）フェニル］－４－ピペリジンカルボキサミドの合成

工程１で得られた化合物（６．９５ｇ）のメタノール（１４０ｍＬ）溶液に１０％パラジウム－炭素（０．７０ｇ）を加え、水素雰囲気下室温で一夜攪拌した。触媒をろ過し、ろ液を減圧下に濃縮することにより標記化合物（５．８２ｇ、実施例化合物中間体番号７－２）を得た。

＜工程３＞　Ｎ－［４－（１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルピペラジン－４－イル）フェニル］－［１－（４－フェニル）ベンゼンスルホニル－４－ピペリジン］カルボキサミド

工程２で得られた化合物（０．１７ｇ）の塩化メチレン（１ｍＬ）溶液に（４－フェニル）ベンゼンスルホニルクロリド（０．１０ｇ）、およびトリエチルアミン（６６μＬ）を加えて、室温で一夜攪拌した。反応液に水を加え、１規定水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、塩化メチレンにて抽出した。水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［クロマトレックスＮＨ™；ＣｈｒｏｍａｔｏｒｅｘＮＨ™］（溶出溶媒；酢酸エチル）で精製する

ことにより標記化合物（０．２２ｇ、実施例化合物中間体番号７－３）を得た。

＜工程４＞　Ｎ－（４－ピペラジニルフェニル）－[１－（４－フェニル）ベンゼンスルホニル－４－ピペリジン]カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩の合成

工程３で得られた化合物（０．１２ｇ）にアニソール（５４μＬ）、次いで氷水冷下トリフルオロ酢酸（０．３９ｍＬ）を加え、室温で一夜攪拌した。反応液にエーテルを加え、析出した沈殿物をろ取し、エーテルで洗浄することにより標記化合物（０．１０ｇ）を得た。

（実施例化合物８の合成）

Ｎ－[１－（４－フェニル）ベンゼンスルホニル－４－ピペリジル]－（４－グアニジノベンゼン）カルボキサミドメタンスルホン酸塩の合成

＜工程１＞　４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－[（４－フェニル）ベンゼンスルホニル]ピペリジンの合成

４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）ピペリジン（２．５０ｇ）および（４－フェニル）ベンゼンスルホニルクロリド（３．１５ｇ）を用いて、実施例化合物７の合成の工程３と同様の方法で反応を行い、標記化合物（３．９５ｇ、実施例化合物中間体番号８－１）を得た。

＜工程２＞　４－アミノ－１－[（４－フェニル）ベンゼンスルホニル]ピペリジンの合成

工程１で得られた化合物（０．８５ｇ）を用いて、実施例化合物１の合成の工程３と同様の方法で反応を行い、標記化合物（０．５７ｇ、実施例化合物中間体番号８－２）を得た。

＜工程３＞　Ｎ－［１－（４－フェニル）ベンゼンスルホニル－４－ピペリジル］－（４－グアニジノベンゼン）カルボキサミドメタンスルホン酸塩の合成

工程２で得られた化合物（０．１１ｇ）および４－グアニジノ安息香酸メタンスルホン酸塩（０．２０ｇ）のピリジン（４ｍＬ）溶液に、Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド（０．１６ｇ）を加え、室温で一夜攪拌した。不溶物をろ過により取り除き、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；メタノール：塩化メチレン＝９：１）で精製することにより標記化合物（５．５ｍｇ）を得た。

（実施例化合物９の合成）

Ｎ－［２－［Ｎ－［３－［４－（アミノメチル）フェニル］プロピル］アミノ］エチル］－（１－クロロ－２－ナフタレン）スルホンアミド二塩酸塩の合成

＜工程１＞Ｎ－［２－［Ｎ－［３－［４－（Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノメチル）フェニル］プロピル］アミノ］エチル］トリフルオロアセトアミドの合成

実施例化合物１の合成の工程１で得られた化合物（３．０３ｇ）のトルエン（１００ｍＬ）溶液にＮ－（２－アミノエチル）トリフルオロアセトアミド塩酸塩（４．４３ｇ）、ピリジン（０．９３ｍＬ）を加えた。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣にトルエン（８０ｍＬ）を加え、さらに減圧下溶媒を留去し、この操作を２回繰り返した。得られた残渣に塩化メチレン（５０ｍＬ）を加え、ここにトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（４．８７ｇ）を加えて、窒素雰囲気下室温で一夜攪拌した。反応液に水を加え、１規定水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、塩化メチレンにて抽出した。水および飽和食塩水で洗浄、無

水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；塩化メチレン：メタノール＝１０：１）で精製することにより標記化合物（１．８６ｇ、実施例化合物中間体番号９－１）を得た。

＜工程２＞　Ｎ－［２－［Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［３－［４－（Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノメチル）フェニル］プロピル］アミノ］エチル］トリフルオロアセトアミドの合成

工程１で得られた化合物（１．８６ｇ）の塩化メチレン（１００ｍＬ）溶液に二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（１．２６ｇ）を加え、室温で一夜攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンにて抽出した。水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；塩化メチレン：メタノール＝２０：１）で精製することにより標記化合物（２．１５ｇ、実施例化合物中間体番号９－２）を得た。

＜工程３＞　２－［Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［３－［４－（Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノメチル）フェニル］プロピル］アミノ］エチルアミンの合成

工程２で得られた化合物（２．１５ｇ）を用いて、実施例化合物４の合成の工程２と同様の方法で反応を行い、標記化合物（１．７８ｇ、実施例化合物中間体番号９－３）を得た。

＜工程４＞　Ｎ－［２－［Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［３－［４－（Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノメチル）フェニル］プロピル］

アミノ］エチル］－（１－クロロ－２－ナフタレン）スルホンアミドの合成

工程３で得られた化合物（１０．０ｍｇ）および（１－クロロ－２－ナフタレン）スルホニルクロリド（７．７ｍｇ）を用いて、実施例化合物７の合成の工程３と同様の方法で反応を行い、標記化合物（１３．５ｍｇ、実施例化合物中間体番号９－４）を得た。

＜工程５＞　Ｎ－［２－［Ｎ－［３－［４－（アミノメチル）フェニル］プロピル］アミノ］エチル］－（１－クロロ－２－ナフタレン）スルホンアミド二塩酸塩の合成

工程４で得られた化合物（１３．５ｍｇ）を用いて、実施例化合物２の合成の工程４と同様の方法で反応を行い、標記化合物（１０．０ｍｇ）を得た。

（実施例化合物１０の合成）

Ｎ－［２－［Ｎ－［３－［４－（アミノメチル）フェニル］プロピル］－Ｎ－メチルアミノ］エチル］－２，３－ナフタレンジカルボキシミド二塩酸塩の合成

＜工程１＞　Ｎ－［２－［Ｎ－［３－［４－（Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノメチル）フェニル］プロピル］－Ｎ－メチルアミノ］エチル］－２，３－ナフタレンジカルボキシミドの合成

実施例化合物２の合成の工程２で得られた化合物（５０．０ｍｇ）のクロロホルム（５ｍＬ）溶液に、２，３－ナフタレンジカルボン酸無水物（３４．０ｍｇ）を加え、３時間加熱還流した。反応液を減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；酢酸エチル）で精製することにより標記化合物（７２．０ｍｇ、実施例化合物中間体番号１０－１）を得た。

＜工程２＞　Ｎ－［２－［Ｎ－［３－［４－（アミノメチル）フェニル］プロ

ピル］－Ｎ－メチルアミノ］エチル］－２，３－ナフタレンジカルボキシミド二塩酸塩の合成

工程２で得られた化合物（７２．０ｍｇ）用いて、実施例化合物２の合成の工程４と同様の方法で反応を行い、標記化合物（５０．２ｍｇ）を得た。

（実施例化合物１１の合成）

［１－［４－（アミノメチル）フェニル］ピペリジン－４－イル］－［１－［４－（アミノメチル）フェニル］ピペリジン－４－イルメチル］エチルアミンの合成

＜工程１＞　［１－［４－（Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノメチル）フェニル］ピペリジン－４－イル］－［１－［４－（Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノメチル）フェニル］ピペリジン－４－イルメチル］エチルアミンの合成

実施例３の工程１で得られた化合物（０．１０ｇ）およびアセトアルデヒド（０．２０ｍＬ）を用いて、実施例１の工程２と同様の方法で反応を行い、標記化合物（９４．２ｍｇ、実施例中間体番号１１－１）を得た。

＜工程２＞　［１－［４－（アミノメチル）フェニル］ピペリジン－４－イル］－［１－［４－（アミノメチル）フェニル］ピペリジン－４－イルメチル］エチルアミンの合成

工程１で得られた化合物（９０．０ｍｇ）を用いて、実施例１の工程３と同様の方法で反応を行い、標記化合物（４２．２ｍｇ）を得た。

（実施例化合物１２の合成）

Ｎ－［２－［Ｎ－［３－［４－（アミノメチル）フェニル］プロピル］－Ｎ－

メチルアミノ］エチル］－５－インドールカルボキサミド二塩酸塩の合成

＜工程１＞　N－［2－［N－［3－［4－（N－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノメチル）フェニル］プロピル］－N－メチルアミノ］エチル］－５－インドールカルボキサミドの合成

実施例２の工程２で得られた化合物（５０．０ｍｇ）およびインドール－５－カルボン酸（３０．１ｍｇ）を用いて、実施例２の工程３と同様の方法で反応を行い、標記化合物（５０．１ｍｇ、実施例中間体番号１２－１）を得た。

＜工程２＞　N－［2－［N－［3－［4－（アミノメチル）フェニル］プロピル］－N－メチルアミノ］エチル］－５－インドールカルボキサミド二塩酸塩の合成

工程１で得られた化合物（５０．１ｍｇ）を用いて、実施例２の工程４と同様の方法で反応を行い、標記化合物（２６．３ｍｇ）を得た。

実施例化合物１の合成から実施例化合物１２の合成で得られた本発明の化合物の^{1}Ｈ－ＮＭＲデータを表１３に、実施例化合物の中間体の^{1}Ｈ－ＮＭＲデータを表１４に示した。

なお、実施例および表１４において、例えば、「実施例化合物中間体番号１－１」とあるのは、「実施例化合物１の合成の工程１」により得られる中間体を意味する。

実施例９　候補化合物のトリプターゼ阻害活性測定

トリプターゼ活性測定は実施例３に記載の方法で行った。ＢＡＢＩＭの代わりに実施例８で合成した化合物を０．００１μｇ／ｍｌ～１０μｇ／ｍｌを３倍公比で加えた。実施例化合物１０のヒトβトリプターゼに対する阻害活性IC_{50}は

０．０９９μＭであった。また、実施例化合物１～９、１１及び１２のヒトβトリプターゼに対する阻害活性ＩＣ$_{50}$はすべて１０μＭ以下であった。

産業上の利用可能性

本発明は、活性を持ちしかも糖鎖が切断されたトリプターゼの結晶、またはこのトリプターゼとアフィニテイを有する物質との複合体結晶を容易に得ることができるので、これらの結晶を使えば、トリプターゼ阻害活性を有する化合物の化合物アレイ、ライブラリーまたはファルマコフォアが、容易に得られる。また、これらを用いてトリプターゼ阻害活性を有する化合物の、スクリーニングまたはドラッグデザインができるので候補化合物を適切に得ることができる。

表13(その1)

実施例化合物番号	NMR (ppm) (無印:300MHz, *:270MHz)
1	$CDCl_3$: 8.46-8.42(1H, m), 8.01-7.88(3H, m), 7.83(1H, dd, J=2, 9Hz), 7.69-7.58(2H, m), 7.20(2H, d, J=8Hz), 7.08(2H, d, J=8Hz), 3.83(2H, s), 3.05-2.98(2H, m), 2.70-2.62(2H, m), 2.54(2H, t, J=8Hz), 2.44(2H, t, J=7Hz), 1.75-1.61(2H, m)
2	DMSO* : 9.36-9.21(1H, m), 8.50-8.15(3H, m), 8.23(1H, s), 8.07-7.87(2H, m), 7.56-7.35(2H, m), 7.38(2H, d, J=8Hz), 7.25(2H, d, J=8Hz), 4.06-3.85(2H, m), 3.80-3.55(2H, m), 3.52-3.00(4H, m), 2.80(3H, s), 2.63(2H, t, J=7Hz), 2.10-1.90(2H, m)
3	$CDCl_3$+CD_3OD : 7.27-7.14(4H, m), 6.98-6.85(4H, m), 4.36-4.16(0.5H, m), 3.89-3.60(8.5H, m), 3.30-3.12(2H, m), 2.90-2.52(4H, m), 2.20(1.5H, s), 2.14(1.5H, s), 2.09-1.65(7H, m), 1.50-1.28(2H, m)
4	$CDCl_3$: 7.22(4H, d, J=8Hz), 7.14(4H, d, J=8Hz), 3.83(4H, s), 2.69(2H, t, J=6Hz), 2.60(4H, t, J=8Hz), 2.53-2.40(6H, m), 1.74(4H, quintet, J=8Hz)
5	$CDCl_3$: 8.48-8.42(1H, m), 8.00-7.80(4H, m), 7.70-7.56(2H, m), 7.25-7.17(2H, m), 6.86-6.78(2H, m), 3.94(2H, t, J=5Hz), 3.80(2H, s), 3.10-3.01(2H, m), 2.83(2H, t, J=5Hz), 2.79-2.71(2H, m)
6	CD_3OD* : 7.97-7.83(3H, m), 7.53-7.35(2H, m), 7.32-7.10(4H, m), 4.02-3.88(2H, m), 3.70-3.45(4H, m), 3.06(1.5H, s), 2.97(1.5H, s), 2.92-2.78(2H, m), 2.76-2.60(2H, m)
7	DMSO* : 9.66(1H, br.s), 9.00-8.50(2H, m), 7.94(2H, d, J=8Hz), 7.95-7.66(4H, m), 7.64-7.30(5H, m), 6.90(2H, d, J=8Hz), 3.80-3.55(2H, m), 3.53-3.05(6H, m), 2.50-2.20(5H, m), 2.00-1.50(4H, m)
8	DMSO* : 8.31(1H, d, J=8Hz), 7.94(2H, d, J=8Hz), 7.86(2H, d, J=9Hz), 7.82(2H, d, J=9Hz), 7.76(2H, d, J=7Hz), 7.62-7.38(7H, m), 7.26(2H, d, J=8Hz), 3.87-3.60(3H, m), 2.60-2.40(2H, m), 2.33(3H, s), 1.97-1.80(2H, m), 1.70-1.52(2H, m)

表13(その2)

実施例化合物番号	NMR (ppm) (無印:300MHz, *:270MHz)
9	DMSO* : 9.04(2H, br.s), 8.55-8.20(5H, m), 8.17(1H, d, J=9Hz), 8.16(1H, d, J=9Hz), 8.04(1H, d, J=9Hz), 7.90-7.75(2H, m), 7.41(2H, d, J=8Hz), 7.25(2H, d, J=8Hz), 3.98(2H, s), 3.25-3.10(2H, m), 3.08-2.80(4H, m), 2.64(2H, t, J=7Hz), 1.97-1.80(2H, m)
10	DMSO* : 10.30-10.00(1H, m), 8.56(2H, s), 8.40-8.15(5H, m), 7.85-7.74(2H, m), 7.41(2H, d, J=8Hz), 7.29(2H, d, J=8Hz), 4.14-3.88(4H, m), 3.60-3.40(2H, m), 3.22-3.00(2H, m), 2.86(3H, d, J=5Hz), 2.71-2.55(2H, m), 2.10-1.85(2H, m)
11	$CDCl_3$: 7.19(4H, d, J=9Hz), 6.924(2H, d, J=9Hz), 6.917(2H, d, J=9Hz), 3.80-3.60(4H, m), 3.78(4H, s), 2.76-2.50(5H, m), 2.56(2H, q, J=7Hz), 2.33(2H, d, J=7Hz), 1.95-1.40(7H, m), 1.37-1.18(2H, m), 1.03(3H, t, J=7Hz)
12	CD_3OD : 8.19(1H, d, J=2Hz), 7.68(1H, dd, J=2, 9Hz), 7.45(1H, d, J=9Hz), 7.42-7.28(5H, m), 6.57(1H, d, J=3Hz), 4.05(2H, s), 3.78(2H, t, J=6Hz), 3.57-3.43(2H, m), 3.43-3.28(2H, m), 2.98(3H, s), 2.75(2H, t, J=7Hz), 2.18-2.03(2H, m)

表14(その1)

実施例化合物 中間体番号	NMR (ppm) (無印:300MHz, *:270MHz)
1-1	$CDCl_3$: 9.82(1H, t, J=1Hz), 7.21(2H, d, J=8Hz), 7.16(2H, d, J=8Hz), 4.81(1H, br.s), 4.28(2H, d, J=6Hz), 2.95(2H, t, J=8Hz), 2.77(2H, t, J=8Hz), 1.46(9H, s)
1-2	$CDCl_3$: 8.44(1H, s), 8.03-7.88(3H, m), 7.83(1H, dd, J=2, 9Hz), 7.70-7.55(2H, m), 7.17(2H, d, J=8Hz), 7.07(2H, d, J=8Hz), 4.85(1H, br.s), 4.27(2H, d, J=6Hz), 3.01(2H, t, J=6Hz), 2.65(2H, t, J=6Hz), 2.53(2H, t, J=7Hz), 2.44(2H, t, J=7Hz), 1.75-1.60(2H, m), 1.46(9H, s)
2-1	$CDCl_3$* : 7.76(2H, d, J=7Hz), 7.59(2H, d, J=7Hz), 7.39(2H, t, J=7Hz), 7.28(2H, t, J=7Hz), 7.19(2H, d, J=8Hz), 7.14(2H, d, J=8Hz), 5.28(1H, br.s), 4.80(1H, br.s), 4.38(2H, d, J=7Hz), 4.27(2H, d, J=6Hz), 4.21(1H, t, J=7Hz), 3.35-3.15(2H, m), 2.62(2H, t, J=7Hz), 2.47(2H, t, J=6Hz), 2.38(2H, t, J=7Hz), 2.22(3H, s), 1.85-1.70(2H, m), 1.45(9H, s)
2-2	$CDCl_3$: 7.20(2H, d, J=8Hz), 7.15(2H, d, J=8Hz), 4.81(1H, br.s), 4.28(2H, d, J=6Hz), 2.75(2H, t, J=6Hz), 2.62(2H, t, J=8Hz), 2.39(2H, t, J=6Hz), 2.37(2H, t, J=7Hz), 2.21(3H, s), 1.84-1.71(2H, m), 1.46(9H, s)
2-3	$CDCl_3$: 7.88-7.77(2H, m), 7.79(1H, s), 7.46-7.34(2H, m), 7.25-7.17(1H, m), 7.16(2H, d, J=8Hz), 7.13(2H, d, J=8Hz), 4.90-4.75(1H, m), 4.26(2H, d, J=6Hz), 3.62-3.50(2H, m), 2.70-2.60(4H, m), 2.53-2.45(2H, m), 2.32(3H, s), 1.90-1.77(2H, m), 1.46(9H, s)
3-1	$CDCl_3$: 7.16(4H, d, J=8Hz), 6.89(4H, d, J=8Hz), 4.80-4.61(2H, m), 4.21(4H, d, J=6Hz), 3.76-3.55(4H, m), 2.88-2.50(7H, m), 2.08-1.76(4H, m), 1.70-1.18(5H, m), 1.46(18H, s)

表14(その2)

実施例化合物 中間体番号	NMR (ppm) (無印:300MHz, *:270MHz)
3-2	$CDCl_3$: 7.24-7.08(4H, m), 6.95-6.80(4H, m), 4.85-4.60(2H, m), 4.40-4.05(4.5H, m), 3.83-3.58(4.5H, m), 3.28-3.11(2H, m), 2.89-2.55(4H, m), 2.20(1.5H, s), 2.14(1.5H, s), 2.04-1.64(7H, m), 1.52-1.28(2H, m), 1.46(18H, s)
4-1	$CDCl_3$* : 7.20(4H, d, J=8Hz), 7.10(4H, d, J=8Hz), 7.10-7.00(1H, m), 4.98-4.69(2H, m), 4.28(4H, d, J=6Hz), 3.40-3.20(2H, m), 2.67-2.28(10H, m), 1.80-1.60(4H, m), 1.46(18H, s)
4-2	$CDCl_3$* : 7.19(4H, d, J=8Hz), 7.12(4H, d, J=8Hz), 5.00-4.75(2H, m), 4.27(4H, d, J=5Hz), 2.75-2.30(12H, m), 1.83-1.60(4H, m), 1.46(18H, s)
5-1	$CDCl_3$: 8.45-8.39(1H, m), 8.03-7.78(4H, m), 7.70-7.55(4H, m), 7.15-7.03(1H, m), 7.00-6.92(2H, m), 4.45(2H, s), 3.58-3.42(2H, m), 3.30-3.15(2H, m)
6-1	CD_3OD : 7.17(2H, d, J=9Hz), 7.15(2H, d, J=9Hz), 4.16(2H, s), 2.87(2H, t, J=8Hz), 2.47-2.35(2H, m), 1.44(9H, s)
6-2	$CDCl_3$* : 7.90-7.77(2H, m), 7.75(1H, s), 7.60-7.43(1H, m), 7.45-7.33(2H, m), 3.70-3.45(4H, m), 2.93(3H, s), 1.46(9H, s)
6-3	CD_3OD* : 8.00(1H, s), 7.96-7.87(2H, m), 7.51-7.38(2H, m), 3.77-3.67(2H, m), 3.30-3.22(2H, m), 2.76(3H, s)
6-4	$CDCl_3$: 7.92-7.80(2H, m), 7.71(1H, s), 7.58-7.49(1H, m), 7.47-7.35(2H, m), 7.15-7.05(4H, m), 4.80-4.60(1H, m), 4.18(2H, d, J=5Hz), 3.76-3.56(4H, m), 3.01(3H, s), 3.00-2.88(2H, m), 2.70-2.58(2H, m), 1.45(9H, s)

表14(その3)

実施例化合物 中間体番号	NMR (ppm) (無印:300MHz, *:270MHz)
7-1	$CDCl_3$* : 7.46-7.35(2H, m), 7.36-7.20(5H, m), 7.07(1H, br.s), 6.94-6.84(2H, m), 3.64-3.50(4H, m), 3.52(2H, s), 3.14-2.90(6H, m), 2.30-2.14(1H, m), 2.10-1.76(6H, m), 1.48(9H, s)
7-2	$CDCl_3$* : 7.47-7.35(2H, m), 7.20-7.08(1H, m), 6.94-6.82(2H, m), 3.65-3.50(4H, m), 3.25-3.00(6H, m), 2.75-2.58(2H, m), 2.43-2.26(1H, m), 1.99-1.82(2H, m), 1.80-1.60(2H, m), 1.48(9H, s)
7-3	DMSO* : 9.60(1H, s), 7.94(2H, d, J=8Hz), 7.82(2H, d, J=8Hz), 7.76(2H, d, J=7Hz), 7.60-7.30(3H, m), 7.39(2H, d, J=9Hz), 6.85(2H, d, J=9Hz), 3.76-3.60(2H, m), 3.50-3.31(4H, m), 3.09-2.85(4H, m), 2.48-2.18(3H, m), 1.93-1.77(2H, m), 1.75-1.54(2H, m), 1.40(9H, s)
8-1	$CDCl_3$: 7.85-7.70(4H, m), 7.65-7.58(2H, m), 7.55-7.38(3H, m), 4.56-4.30(1H, m), 3.86-3.60(2H, m), 3.54-3.26(1H, m), 2.60-2.40(2H, m), 2.08-1.92(2H, m), 1.64-1.37(2H, m), 1.41(9H, s)
8-2	DMSO* : 7.93(2H, d, J=9Hz), 7.80(2H, d, J=9Hz), 7.85-7.70(4H, m), 7.58-7.40(3H, m), 3.80-3.00(3H, m), 2.70-2.30(2H, m), 1.90-1.60(2H, m), 1.56-1.15(2H, m)
9-1	$CDCl_3$: 7.21(2H, d, J=8Hz), 7.14(2H, d, J=8Hz), 4.83(1H, br.s), 4.28(2H, d, J=6Hz), 3.41(2H, t, J=5Hz), 2.82(2H, t, J=6Hz), 2.70-2.58(4H, m), 1.87-1.74(2H, m), 1.46(9H, s)
9-2	$CDCl_3$: 8.12(1H, br.s), 7.21(2H, d, J=8Hz), 7.13(2H, d, J=8Hz), 4.81(1H, br.s), 4.28(2H, d, J=6Hz), 3.45(4H, s), 3.20(2H, t, J=7Hz), 2.58(2H, t, J=8Hz), 1.92-1.77(2H, m), 1.46(9H, s), 1.45(9H, s)
9-3	$CDCl_3$* : 7.20(2H, d, J=8Hz), 7.13(2H, d, J=8Hz), 4.79(1H, br.s), 4.28(2H, d, J=5Hz), 3.33-3.10(4H, m), 2.80(2H, d, J=7Hz), 2.58(2H, d, J=8Hz), 1.93-1.75(2H, m), 1.46(9H, s), 1.44(9H, s)

表14(その4)

実施例化合物 中間体番号	NMR (ppm) (無印:300MHz, *:270MHz)
9-4	$CDCl_3$: 8.50-8.40(1H, m), 8.11(1H, d, J=9Hz), 7.98-7.86(1H, m), 7.88(1H, d, J=9Hz), 7.76-7.65(2H, m), 7.15(2H, d, J=8Hz), 7.03(2H, d, J=8Hz), 6.04(1H, br.s), 4.80(1H, br.s), 4.27(2H, d, J=6Hz), 3.40-3.23(2H, m), 3.20-2.95(2H, m), 3.12(2H, t, J=8Hz), 2.46(2H, t, J=8Hz), 1.78-1.64(2H, m), 1.46(9H, s), 1.42(9H, s)
10-1	$CDCl_3$* : 8.31(2H, s), 8.10-7.98(2H, m), 7.75-7.63(2H, m), 7.08(2H, d, J=8Hz), 7.00(2H, d, J=8Hz), 4.85-4.65(1H, m), 4.23(2H, d, J=5Hz), 3.87(2H, t, J=7Hz), 2.69(2H, t, J=7Hz), 2.55-2.33(4H, m), 2.32(3H, s), 1.76-1.60(2H, m), 1.46(9H, s)
11-1	$CDCl_3$: 7.23-7.08(4H, m), 6.96-6.82(4H, m), 4.80-4.60(2H, m), 4.31-4.10(4H, m), 3.80-3.58(4H, m), 2.79-2.45(7H, m), 2.32(2H, d, J=7Hz), 1.96-1.14(9H, m), 1.45(18H, s), 1.02(3H, t, J=7Hz)
12-1	$CDCl_3$: 8.81-8.65(1H, m), 8.06-7.95(1H, m), 7.71-7.61(1H, m), 7.46-7.40(1H, m), 7.30-7.16(2H, m), 7.13(2H, d, J=8Hz), 7.08(2H, d, J=8Hz), 6.85-6.70(1H, m), 4.98-4.80(1H, m), 4.27(2H, d, J=6Hz), 3.63-3.52(2H, m), 2.70-2.57(4H, m), 2.54-2.44(2H, m), 2.32(3H, s), 1.90-1.75(2H, m), 1.47(9H, s)

表7(その1)

ATOM	342	N	ALA	A	56	2.567	16.925	3.556	1.00	18.47	N
ATOM	343	CA	ALA	A	56	2.620	16.216	4.830	1.00	16.46	C
ATOM	344	CB	ALA	A	56	1.378	15.343	4.997	1.00	16.48	C
ATOM	345	C	ALA	A	56	3.867	15.347	4.969	1.00	17.03	C
ATOM	346	O	ALA	A	56	4.524	15.353	6.018	1.00	13.23	O
ATOM	347	N	HIS	A	57	4.198	14.602	3.915	1.00	14.82	N
ATOM	348	CA	HIS	A	57	5.347	13.716	4.002	1.00	15.22	C
ATOM	349	CB	HIS	A	57	5.503	12.877	2.732	1.00	15.14	C
ATOM	350	CG	HIS	A	57	6.242	13.563	1.629	1.00	16.74	C
ATOM	351	CD2	HIS	A	57	7.563	13.806	1.460	1.00	11.12	C
ATOM	352	ND1	HIS	A	57	5.612	14.060	0.508	1.00	16.27	N
ATOM	353	CE1	HIS	A	57	6.515	14.577	-0.305	1.00	19.55	C
ATOM	354	NE2	HIS	A	57	7.706	14.436	0.250	1.00	15.89	N
ATOM	355	C	HIS	A	57	6.624	14.465	4.305	1.00	14.58	C
ATOM	356	O	HIS	A	57	7.583	13.883	4.763	1.00	15.65	O
ATOM	357	N	CYS	A	58	6.628	15.766	4.050	1.00	18.42	N
ATOM	358	CA	CYS	A	58	7.792	16.595	4.328	1.00	17.21	C
ATOM	359	CB	CYS	A	58	7.620	17.987	3.705	1.00	16.79	C
ATOM	360	SG	CYS	A	58	7.893	18.068	1.906	1.00	24.06	S
ATOM	361	C	CYS	A	58	7.999	16.752	5.831	1.00	15.95	C
ATOM	362	O	CYS	A	58	9.121	16.962	6.291	1.00	15.50	O
ATOM	363	N	VAL	A	59	6.917	16.665	6.598	1.00	16.52	N
ATOM	364	CA	VAL	A	59	7.027	16.817	8.041	1.00	19.04	C
ATOM	365	CB	VAL	A	59	6.292	18.095	8.527	1.00	16.03	C
ATOM	366	CG1	VAL	A	59	7.034	19.317	8.050	1.00	12.35	C
ATOM	367	CG2	VAL	A	59	4.851	18.113	8.005	1.00	13.06	C
ATOM	368	C	VAL	A	59	6.510	15.620	8.832	1.00	22.91	C
ATOM	369	O	VAL	A	59	6.647	15.591	10.056	1.00	25.87	O
ATOM	370	N	GLY	A	60	5.926	14.641	8.136	1.00	24.19	N
ATOM	371	CA	GLY	A	60	5.384	13.460	8.801	1.00	24.39	C
ATOM	372	C	GLY	A	60	5.637	12.118	8.119	1.00	25.42	C
ATOM	373	O	GLY	A	60	6.470	12.011	7.216	1.00	24.96	O
ATOM	374	N	PRO	A	60A	4.896	11.072	8.506	1.00	24.18	N

表7(その2)

ATOM	375	CD	PRO	A	60A	5.080	9.723	7.943	1.00	23.50	C
ATOM	376	CA	PRO	A	60A	3.843	11.068	9.527	1.00	25.63	C
ATOM	377	CB	PRO	A	60A	3.151	9.728	9.289	1.00	22.72	C
ATOM	378	CG	PRO	A	60A	4.280	8.854	8.896	1.00	22.47	C
ATOM	379	C	PRO	A	60A	4.302	11.229	10.976	1.00	26.31	C
ATOM	380	O	PRO	A	60A	3.493	11.531	11.858	1.00	23.87	O
ATOM	667	N	PHE	A	94	-3.292	11.452	6.644	1.00	20.58	N
ATOM	668	CA	PHE	A	94	-1.981	11.119	6.098	1.00	21.14	C
ATOM	669	CB	PHE	A	94	-1.171	12.388	5.856	1.00	18.63	C
ATOM	670	CG	PHE	A	94	0.226	12.124	5.367	1.00	20.39	C
ATOM	671	CD1	PHE	A	94	0.459	11.788	4.036	1.00	17.96	C
ATOM	672	CD2	PHE	A	94	1.312	12.206	6.242	1.00	19.88	C
ATOM	673	CE1	PHE	A	94	1.753	11.539	3.582	1.00	23.30	C
ATOM	674	CE2	PHE	A	94	2.613	11.958	5.801	1.00	17.73	C
ATOM	675	CZ	PHE	A	94	2.837	11.625	4.473	1.00	20.83	C
ATOM	676	C	PHE	A	94	-1.069	10.147	6.840	1.00	19.45	C
ATOM	677	O	PHE	A	94	-0.827	10.268	8.046	1.00	19.06	O
ATOM	678	N	TYR	A	95	-0.574	9.168	6.097	1.00	16.42	N
ATOM	679	CA	TYR	A	95	0.400	8.240	6.636	1.00	18.84	C
ATOM	680	CB	TYR	A	95	-0.186	6.866	6.981	1.00	17.77	C
ATOM	681	CG	TYR	A	95	0.861	6.023	7.686	1.00	16.85	C
ATOM	682	CD1	TYR	A	95	1.367	6.412	8.920	1.00	16.70	C
ATOM	683	CE1	TYR	A	95	2.452	5.751	9.502	1.00	22.43	C
ATOM	684	CD2	TYR	A	95	1.454	4.931	7.050	1.00	17.76	C
ATOM	685	CE2	TYR	A	95	2.544	4.259	7.619	1.00	17.67	C
ATOM	686	CZ	TYR	A	95	3.039	4.681	8.840	1.00	21.87	C
ATOM	687	OH	TYR	A	95	4.144	4.070	9.382	1.00	21.53	O
ATOM	688	C	TYR	A	95	1.460	8.089	5.548	1.00	16.95	C
ATOM	689	O	TYR	A	95	2.655	8.136	5.807	1.00	17.47	O
ATOM	690	N	THR	A	96	0.995	7.950	4.317	1.00	14.79	N
ATOM	691	CA	THR	A	96	1.872	7.784	3.174	1.00	17.91	C
ATOM	692	CB	THR	A	96	1.880	6.291	2.767	1.00	18.67	C
ATOM	693	OG1	THR	A	96	2.888	5.598	3.516	1.00	23.50	O

表7(その3)

ATOM	694	CG2	THR	A	96	2.090	6.126	1.300	1.00	15.09	C
ATOM	695	C	THR	A	96	1.393	8.668	2.012	1.00	18.90	C
ATOM	696	O	THR	A	96	0.209	9.002	1.929	1.00	19.51	O
ATOM	697	N	ALA	A	97	2.308	9.056	1.126	1.00	15.02	N
ATOM	698	CA	ALA	A	97	1.933	9.883	-0.018	1.00	16.95	C
ATOM	699	CB	ALA	A	97	3.166	10.563	-0.614	1.00	9.96	C
ATOM	700	C	ALA	A	97	1.218	9.051	-1.086	1.00	17.73	C
ATOM	701	O	ALA	A	97	0.484	9.597	-1.906	1.00	16.79	O
ATOM	702	N	GLN	A	98	1.429	7.735	-1.069	1.00	17.49	N
ATOM	703	CA	GLN	A	98	0.782	6.853	-2.036	1.00	20.27	C
ATOM	704	CB	GLN	A	98	1.572	5.550	-2.231	1.00	14.69	C
ATOM	705	CG	GLN	A	98	2.930	5.724	-2.893	1.00	19.20	C
ATOM	706	CD	GLN	A	98	3.981	6.289	-1.943	1.00	18.32	C
ATOM	707	OE1	GLN	A	98	3.993	5.970	-0.758	1.00	15.67	O
ATOM	708	NE2	GLN	A	98	4.875	7.112	-2.468	1.00	16.31	N
ATOM	709	C	GLN	A	98	-0.640	6.517	-1.593	1.00	20.49	C
ATOM	710	O	GLN	A	98	-1.445	6.043	-2.389	1.00	20.21	O
ATOM	711	N	ILE	A	99	-0.945	6.752	-0.320	1.00	20.47	N
ATOM	712	CA	ILE	A	99	-2.295	6.488	0.176	1.00	18.96	C
ATOM	713	CB	ILE	A	99	-2.293	6.081	1.669	1.00	15.60	C
ATOM	714	CG2	ILE	A	99	-3.726	5.982	2.183	1.00	12.65	C
ATOM	715	CG1	ILE	A	99	-1.578	4.735	1.838	1.00	13.26	C
ATOM	716	CD1	ILE	A	99	-1.308	4.319	3.286	1.00	11.19	C
ATOM	717	C	ILE	A	99	-3.142	7.743	-0.018	1.00	21.26	C
ATOM	718	O	ILE	A	99	-4.360	7.656	-0.186	1.00	23.37	O
ATOM	719	N	GLY	A	100	-2.482	8.903	-0.011	1.00	22.00	N
ATOM	720	CA	GLY	A	100	-3.173	10.169	-0.208	1.00	20.84	C
ATOM	721	C	GLY	A	100	-3.141	11.128	0.973	1.00	21.07	C
ATOM	722	O	GLY	A	100	-2.538	10.839	2.010	1.00	19.73	O
ATOM	723	N	ALA	A	101	-3.801	12.274	0.813	1.00	19.81	N
ATOM	724	CA	ALA	A	101	-3.854	13.292	1.857	1.00	17.97	C
ATOM	725	CB	ALA	A	101	-4.471	12.708	3.126	1.00	16.40	C
ATOM	726	C	ALA	A	101	-2.474	13.872	2.169	1.00	16.10	C

表7(その4)

ATOM	727	O	ALA A 101	-2.208	14.278	3.290	1.00	18.36	O
ATOM	728	N	ASP A 102	-1.595	13.914	1.178	1.00	17.53	N
ATOM	729	CA	ASP A 102	-0.259	14.462	1.394	1.00	16.64	C
ATOM	730	CB	ASP A 102	0.696	13.984	0.299	1.00	14.19	C
ATOM	731	CG	ASP A 102	2.152	14.250	0.640	1.00	15.05	C
ATOM	732	OD1	ASP A 102	2.434	14.697	1.783	1.00	10.82	O
ATOM	733	OD2	ASP A 102	3.010	14.003	-0.239	1.00	11.29	O
ATOM	734	C	ASP A 102	-0.296	15.989	1.409	1.00	17.84	C
ATOM	735	O	ASP A 102	0.141	16.646	0.459	1.00	14.72	O
ATOM	736	N	ILE A 103	-0.814	16.557	2.490	1.00	16.96	N
ATOM	737	CA	ILE A 103	-0.901	18.004	2.578	1.00	20.78	C
ATOM	738	CB	ILE A 103	-2.252	18.501	1.972	1.00	22.30	C
ATOM	739	CG2	ILE A 103	-3.407	18.135	2.877	1.00	22.20	C
ATOM	740	CG1	ILE A 103	-2.202	20.010	1.733	1.00	26.15	C
ATOM	741	CD1	ILE A 103	-3.328	20.508	0.831	1.00	26.54	C
ATOM	742	C	ILE A 103	-0.737	18.476	4.019	1.00	20.37	C
ATOM	743	O	ILE A 103	-1.133	17.785	4.959	1.00	22.13	O
ATOM	744	N	ALA A 104	-0.125	19.641	4.195	1.00	19.98	N
ATOM	745	CA	ALA A 104	0.093	20.171	5.535	1.00	20.67	C
ATOM	746	CB	ALA A 104	1.359	19.562	6.131	1.00	20.02	C
ATOM	747	C	ALA A 104	0.182	21.689	5.561	1.00	19.06	C
ATOM	748	O	ALA A 104	0.382	22.329	4.529	1.00	19.10	O
ATOM	1435	N	ARG A 187	10.993	15.034	-19.717	1.00	32.57	N
ATOM	1436	CA	ARG A 187	12.012	16.076	-19.783	1.00	32.36	C
ATOM	1437	CB	ARG A 187	12.163	16.577	-21.224	1.00	35.42	C
ATOM	1438	CG	ARG A 187	13.602	16.495	-21.722	1.00	41.10	C
ATOM	1439	CD	ARG A 187	13.730	16.730	-23.211	1.00	43.72	C
ATOM	1440	NE	ARG A 187	12.904	15.804	-23.981	1.00	47.72	N
ATOM	1441	CZ	ARG A 187	13.089	15.533	-25.270	1.00	47.06	C
ATOM	1442	NH1	ARG A 187	14.082	16.116	-25.935	1.00	46.09	N
ATOM	1443	NH2	ARG A 187	12.278	14.688	-25.898	1.00	43.57	N
ATOM	1444	C	ARG A 187	11.704	17.237	-18.846	1.00	30.78	C
ATOM	1445	O	ARG A 187	12.563	18.083	-18.585	1.00	29.53	O

表7(その5)

ATOM	1446	N	ARG	A	188	10.478	17.250	-18.330	1.00 27.50	N
ATOM	1447	CA	ARG	A	188	10.009	18.289	-17.421	1.00 26.55	C
ATOM	1448	CB	ARG	A	188	8.975	19.167	-18.122	1.00 27.09	C
ATOM	1449	CG	ARG	A	188	9.458	19.776	-19.420	1.00 27.15	C
ATOM	1450	CD	ARG	A	188	8.314	19.933	-20.400	1.00 29.07	C
ATOM	1451	NE	ARG	A	188	8.762	20.570	-21.630	1.00 35.13	N
ATOM	1452	CZ	ARG	A	188	9.052	21.862	-21.738	1.00 37.68	C
ATOM	1453	NH1	ARG	A	188	8.933	22.665	-20.688	1.00 34.08	N
ATOM	1454	NH2	ARG	A	188	9.482	22.348	-22.894	1.00 41.31	N
ATOM	1455	C	ARG	A	188	9.351	17.604	-16.235	1.00 27.23	C
ATOM	1456	O	ARG	A	188	8.434	16.795	-16.416	1.00 24.82	O
ATOM	1457	N	ASP	A	189	9.801	17.923	-15.023	1.00 26.99	N
ATOM	1458	CA	ASP	A	189	9.214	17.290	-13.847	1.00 27.11	C
ATOM	1459	CB	ASP	A	189	9.442	15.769	-13.915	1.00 26.23	C
ATOM	1460	CG	ASP	A	189	8.598	14.992	-12.914	1.00 28.67	C
ATOM	1461	OD1	ASP	A	189	7.655	15.574	-12.331	1.00 29.24	O
ATOM	1462	OD2	ASP	A	189	8.869	13.783	-12.727	1.00 26.79	O
ATOM	1463	C	ASP	A	189	9.794	17.821	-12.553	1.00 25.26	C
ATOM	1464	O	ASP	A	189	10.813	18.508	-12.547	1.00 24.67	O
ATOM	1465	N	SER	A	190	9.118	17.495	-11.458	1.00 24.95	N
ATOM	1466	CA	SER	A	190	9.557	17.864	-10.119	1.00 22.23	C
ATOM	1467	CB	SER	A	190	8.346	17.979	-9.201	1.00 21.16	C
ATOM	1468	OG	SER	A	190	7.727	16.713	-9.090	1.00 14.19	O
ATOM	1469	C	SER	A	190	10.444	16.690	-9.656	1.00 23.90	C
ATOM	1470	O	SER	A	190	10.379	15.597	-10.232	1.00 24.04	O
ATOM	1471	N	CYS	A	191	11.252	16.896	-8.621	1.00 22.74	N
ATOM	1472	CA	CYS	A	191	12.132	15.829	-8.136	1.00 22.83	C
ATOM	1473	CB	CYS	A	191	13.451	15.877	-8.909	1.00 23.05	C
ATOM	1474	SG	CYS	A	191	14.425	14.336	-8.966	1.00 23.61	S
ATOM	1475	C	CYS	A	191	12.401	15.997	-6.648	1.00 23.75	C
ATOM	1476	O	CYS	A	191	11.940	16.969	-6.040	1.00 23.92	O
ATOM	1477	N	GLN	A	192	13.137	15.050	-6.062	1.00 22.93	N
ATOM	1478	CA	GLN	A	192	13.476	15.121	-4.641	1.00 21.91	C

表7(その6)

ATOM	1479	CB	GLN	A	192	14.611	14.147	-4.294	1.00 20.81	C
ATOM	1480	CG	GLN	A	192	14.145	12.756	-3.892	1.00 26.07	C
ATOM	1481	CD	GLN	A	192	13.740	11.893	-5.080	1.00 26.37	C
ATOM	1482	OE1	GLN	A	192	13.592	12.382	-6.199	1.00 31.13	O
ATOM	1483	NE2	GLN	A	192	13.550	10.606	-4.835	1.00 23.82	N
ATOM	1484	C	GLN	A	192	13.910	16.540	-4.278	1.00 22.47	C
ATOM	1485	O	GLN	A	192	14.769	17.126	-4.946	1.00 22.18	O
ATOM	1486	N	GLY	A	193	13.321	17.092	-3.224	1.00 19.76	N
ATOM	1487	CA	GLY	A	193	13.681	18.441	-2.825	1.00 20.70	C
ATOM	1488	C	GLY	A	193	12.651	19.486	-3.222	1.00 19.52	C
ATOM	1489	O	GLY	A	193	12.649	20.598	-2.680	1.00 17.83	O
ATOM	1490	N	ASP	A	194	11.789	19.144	-4.177	1.00 17.41	N
ATOM	1491	CA	ASP	A	194	10.735	20.065	-4.607	1.00 17.90	C
ATOM	1492	CB	ASP	A	194	10.433	19.919	-6.100	1.00 13.60	C
ATOM	1493	CG	ASP	A	194	11.572	20.384	-6.969	1.00 14.84	C
ATOM	1494	OD1	ASP	A	194	12.118	21.472	-6.703	1.00 16.32	O
ATOM	1495	OD2	ASP	A	194	11.915	19.668	-7.926	1.00 12.76	O
ATOM	1496	C	ASP	A	194	9.454	19.797	-3.819	1.00 17.72	C
ATOM	1497	O	ASP	A	194	8.556	20.641	-3.787	1.00 15.53	O
ATOM	1498	N	SER	A	195	9.388	18.622	-3.188	1.00 15.63	N
ATOM	1499	CA	SER	A	195	8.225	18.218	-2.401	1.00 16.55	C
ATOM	1500	CB	SER	A	195	8.554	17.015	-1.519	1.00 18.07	C
ATOM	1501	OG	SER	A	195	8.630	15.837	-2.284	1.00 14.74	O
ATOM	1502	C	SER	A	195	7.670	19.311	-1.519	1.00 15.79	C
ATOM	1503	O	SER	A	195	8.415	20.017	-0.836	1.00 17.27	O
ATOM	1622	N	VAL	A	213	3.688	19.435	-4.695	1.00 18.56	N
ATOM	1623	CA	VAL	A	213	4.598	18.362	-5.120	1.00 18.00	C
ATOM	1624	CB	VAL	A	213	6.057	18.833	-5.231	1.00 17.95	C
ATOM	1625	CG1	VAL	A	213	6.944	17.649	-5.541	1.00 15.98	C
ATOM	1626	CG2	VAL	A	213	6.193	19.879	-6.323	1.00 16.82	C
ATOM	1627	C	VAL	A	213	4.536	17.267	-4.072	1.00 17.91	C
ATOM	1628	O	VAL	A	213	4.914	17.490	-2.925	1.00 16.92	O
ATOM	1629	N	SER	A	214	4.080	16.083	-4.476	1.00 18.39	N

表7(その7)

ATOM	1630	CA	SER	A	214	3.915	14.982	-3.535	1.00	20.52	C
ATOM	1631	CB	SER	A	214	2.455	14.516	-3.538	1.00	17.42	C
ATOM	1632	OG	SER	A	214	2.237	13.539	-2.536	1.00	23.36	O
ATOM	1633	C	SER	A	214	4.813	13.769	-3.714	1.00	21.60	C
ATOM	1634	O	SER	A	214	5.617	13.462	-2.832	1.00	21.57	O
ATOM	1635	N	TRP	A	215	4.656	13.060	-4.830	1.00	21.89	N
ATOM	1636	CA	TRP	A	215	5.465	11.873	-5.068	1.00	21.87	C
ATOM	1637	CB	TRP	A	215	4.953	10.694	-4.226	1.00	19.34	C
ATOM	1638	CG	TRP	A	215	3.618	10.134	-4.671	1.00	15.61	C
ATOM	1639	CD2	TRP	A	215	3.386	8.881	-5.336	1.00	15.37	C
ATOM	1640	CE2	TRP	A	215	1.990	8.763	-5.531	1.00	14.94	C
ATOM	1641	CE3	TRP	A	215	4.223	7.847	-5.782	1.00	11.88	C
ATOM	1642	CD1	TRP	A	215	2.387	10.707	-4.503	1.00	15.90	C
ATOM	1643	NE1	TRP	A	215	1.406	9.890	-5.016	1.00	13.02	N
ATOM	1644	CZ2	TRP	A	215	1.410	7.648	-6.154	1.00	16.09	C
ATOM	1645	CZ3	TRP	A	215	3.653	6.745	-6.399	1.00	14.85	C
ATOM	1646	CH2	TRP	A	215	2.255	6.652	-6.581	1.00	15.88	C
ATOM	1647	C	TRP	A	215	5.503	11.447	-6.522	1.00	25.09	C
ATOM	1648	O	TRP	A	215	5.070	12.180	-7.415	1.00	25.65	O
ATOM	1649	N	GLY	A	216	6.018	10.239	-6.741	1.00	25.20	N
ATOM	1650	CA	GLY	A	216	6.113	9.687	-8.077	1.00	26.76	C
ATOM	1651	C	GLY	A	216	7.278	8.726	-8.170	1.00	29.23	C
ATOM	1652	O	GLY	A	216	8.125	8.678	-7.276	1.00	31.61	O
ATOM	1653	N	GLU	A	217	7.327	7.948	-9.241	1.00	28.71	N
ATOM	1654	CA	GLU	A	217	8.426	7.015	-9.409	1.00	31.25	C
ATOM	1655	CB	GLU	A	217	7.978	5.787	-10.203	1.00	30.68	C
ATOM	1656	CG	GLU	A	217	7.431	4.676	-9.321	1.00	33.15	C
ATOM	1657	CD	GLU	A	217	6.887	3.514	-10.126	1.00	37.10	C
ATOM	1658	OE1	GLU	A	217	7.621	3.014	-11.006	1.00	36.57	O
ATOM	1659	OE2	GLU	A	217	5.731	3.103	-9.879	1.00	35.27	O
ATOM	1660	C	GLU	A	217	9.584	7.713	-10.102	1.00	30.43	C
ATOM	1661	O	GLU	A	217	9.602	7.857	-11.326	1.00	30.85	O
ATOM	1662	N	GLY	A	219	10.543	8.160	-9.298	1.00	28.45	N

表7(その8)

ATOM	1663	CA	GLY	A	219	11.694	8.847	-9.838	1.00	29.93	C
ATOM	1664	C	GLY	A	219	11.339	10.230	-10.351	1.00	31.48	C
ATOM	1665	O	GLY	A	219	10.355	10.840	-9.916	1.00	31.91	O
ATOM	1666	N	CYS	A	220	12.142	10.715	-11.291	1.00	30.02	N
ATOM	1667	CA	CYS	A	220	11.944	12.033	-11.872	1.00	28.76	C
ATOM	1668	CB	CYS	A	220	12.998	12.991	-11.311	1.00	27.07	C
ATOM	1669	SG	CYS	A	220	13.068	12.925	-9.493	1.00	21.22	S
ATOM	1670	C	CYS	A	220	12.052	11.963	-13.387	1.00	28.62	C
ATOM	1671	O	CYS	A	220	13.058	11.501	-13.927	1.00	30.53	O
ATOM	1672	N	ALA	A	221	11.001	12.409	-14.066	1.00	28.96	N
ATOM	1673	CA	ALA	A	221	10.967	12.425	-15.526	1.00	29.38	C
ATOM	1674	CB	ALA	A	221	11.987	13.438	-16.053	1.00	28.10	C
ATOM	1675	C	ALA	A	221	11.203	11.060	-16.176	1.00	28.85	C
ATOM	1676	O	ALA	A	221	11.815	10.968	-17.237	1.00	30.64	O
ATOM	1677	N	GLN	A	221A	10.714	10.002	-15.544	1.00	29.89	N
ATOM	1678	CA	GLN	A	221A	10.873	8.656	-16.088	1.00	30.38	C
ATOM	1679	CB	GLN	A	221A	10.897	7.618	-14.961	1.00	32.11	C
ATOM	1680	CG	GLN	A	221A	12.100	7.698	-14.044	1.00	35.31	C
ATOM	1681	CD	GLN	A	221A	13.399	7.524	-14.792	1.00	40.13	C
ATOM	1682	OE1	GLN	A	221A	13.602	6.527	-15.480	1.00	44.38	O
ATOM	1683	NE2	GLN	A	221A	14.289	8.496	-14.665	1.00	43.43	N
ATOM	1684	C	GLN	A	221A	9.728	8.326	-17.034	1.00	28.64	C
ATOM	1685	O	GLN	A	221A	8.644	8.900	-16.936	1.00	31.27	O
HETATM	1884	N1	NAN	A	301	7.630	9.991	1.631	1.00	21.68	N
HETATM	1885	C1	NAN	A	301	8.922	9.311	1.605	1.00	18.17	C
HETATM	1886	C2	NAN	A	301	9.929	9.967	0.651	1.00	21.30	C
HETATM	1887	S1	NAN	A	301	6.235	8.998	1.500	1.00	18.28	S
HETATM	1888	O1	NAN	A	301	4.985	9.759	1.957	1.00	19.98	O
HETATM	1889	O2	NAN	A	301	5.975	8.585	0.048	1.00	21.19	O
HETATM	1890	C3	NAN	A	301	5.807	6.398	5.979	1.00	20.63	C
HETATM	1891	C4	NAN	A	301	5.923	5.233	6.731	1.00	24.44	C
HETATM	1892	C5	NAN	A	301	6.388	4.033	6.136	1.00	20.28	C
HETATM	1893	C6	NAN	A	301	6.737	4.003	4.794	1.00	20.61	C

表7(その9)

HETATM	1894	C7	NAN	A	301	6.634	5.174	3.988	1.00	18.18	C
HETATM	1895	C8	NAN	A	301	6.156	6.402	4.593	1.00	19.41	C
HETATM	1896	C9	NAN	A	301	6.049	7.565	3.790	1.00	14.84	C
HETATM	1897	C10	NAN	A	301	6.388	7.557	2.439	1.00	17.13	C
HETATM	1898	C11	NAN	A	301	6.858	6.341	1.859	1.00	13.96	C
HETATM	1899	C12	NAN	A	301	6.981	5.183	2.601	1.00	17.06	C
HETATM	1900	C13	NAN	A	301	9.657	12.880	-4.938	1.00	15.21	C
HETATM	1901	C14	NAN	A	301	10.300	12.764	-3.567	1.00	16.74	C
HETATM	1902	C15	NAN	A	301	9.699	11.828	-5.855	1.00	12.85	C
HETATM	1903	C16	NAN	A	301	9.104	11.933	-7.112	1.00	16.17	C
HETATM	1904	C17	NAN	A	301	8.443	13.099	-7.504	1.00	16.39	C
HETATM	1905	C18	NAN	A	301	7.799	13.219	-8.867	1.00	20.86	C
HETATM	1906	N2	NAN	A	301	8.740	13.657	-9.897	1.00	20.83	N
HETATM	1907	C19	NAN	A	301	8.402	14.152	-6.589	1.00	15.23	C
HETATM	1908	C20	NAN	A	301	8.994	14.046	-5.335	1.00	15.78	C
HETATM	1909	C21	NAN	A	301	9.680	11.594	-2.752	1.00	19.30	C
HETATM	1910	C22	NAN	A	301	10.051	11.525	-1.256	1.00	18.67	C
HETATM	1911	N3	NAN	A	301	9.275	10.511	-0.540	1.00	26.22	N
HETATM	1912	C1	ACY	A	302	12.813	15.322	0.111	1.00	20.00	C
HETATM	1913	C2	ACY	A	302	11.565	15.258	-0.770	1.00	27.76	C
HETATM	1914	O1	ACY	A	302	10.445	14.899	-0.050	1.00	21.03	O
HETATM	1915	O2	ACY	A	302	11.546	15.638	-1.946	1.00	26.45	O
ATOM	2257	N	ALA	B	56	51.229	22.742	-5.347	1.00	26.06	N
ATOM	2258	CA	ALA	B	56	51.452	21.800	-6.445	1.00	24.34	C
ATOM	2259	CB	ALA	B	56	52.910	21.342	-6.460	1.00	25.96	C
ATOM	2260	C	ALA	B	56	50.538	20.577	-6.422	1.00	23.99	C
ATOM	2261	O	ALA	B	56	50.148	20.084	-7.485	1.00	23.75	O
ATOM	2262	N	HIS	B	57	50.199	20.068	-5.235	1.00	21.70	N
ATOM	2263	CA	HIS	B	57	49.331	18.890	-5.183	1.00	18.78	C
ATOM	2264	CB	HIS	B	57	49.292	18.279	-3.777	1.00	13.79	C
ATOM	2265	CG	HIS	B	57	48.426	19.019	-2.804	1.00	17.91	C
ATOM	2266	CD2	HIS	B	57	47.099	18.925	-2.543	1.00	14.24	C
ATOM	2267	ND1	HIS	B	57	48.926	19.948	-1.916	1.00	13.80	N

表7(その10)

ATOM	2268	CE1	HIS	B	57	47.947	20.391	-1.148	1.00	13.97	C
ATOM	2269	NE2	HIS	B	57	46.828	19.785	-1.507	1.00	15.27	N
ATOM	2270	C	HIS	B	57	47.921	19.237	-5.657	1.00	19.75	C
ATOM	2271	O	HIS	B	57	47.111	18.363	-5.964	1.00	18.51	O
ATOM	2272	N	CYS	B	58	47.651	20.531	-5.740	1.00	21.38	N
ATOM	2273	CA	CYS	B	58	46.363	21.014	-6.196	1.00	24.27	C
ATOM	2274	CB	CYS	B	58	46.208	22.486	-5.842	1.00	19.41	C
ATOM	2275	SG	CYS	B	58	45.785	22.764	-4.100	1.00	25.41	S
ATOM	2276	C	CYS	B	58	46.173	20.832	-7.695	1.00	25.48	C
ATOM	2277	O	CYS	B	58	45.042	20.845	-8.186	1.00	26.57	O
ATOM	2278	N	VAL	B	59	47.273	20.668	-8.424	1.00	24.53	N
ATOM	2279	CA	VAL	B	59	47.190	20.500	-9.866	1.00	25.66	C
ATOM	2280	CB	VAL	B	59	47.476	21.830	-10.593	1.00	27.68	C
ATOM	2281	CG1	VAL	B	59	46.497	22.906	-10.121	1.00	27.11	C
ATOM	2282	CG2	VAL	B	59	48.909	22.267	-10.339	1.00	25.72	C
ATOM	2283	C	VAL	B	59	48.167	19.451	-10.376	1.00	30.07	C
ATOM	2284	O	VAL	B	59	48.256	19.206	-11.587	1.00	29.28	O
ATOM	2285	N	GLY	B	60	48.905	18.839	-9.451	1.00	30.06	N
ATOM	2286	CA	GLY	B	60	49.872	17.826	-9.828	1.00	31.51	C
ATOM	2287	C	GLY	B	60	49.807	16.606	-8.932	1.00	31.71	C
ATOM	2288	O	GLY	B	60	48.939	16.526	-8.067	1.00	32.11	O
ATOM	2289	N	PRO	B	60A	50.740	15.653	-9.084	1.00	32.72	N
ATOM	2290	CD	PRO	B	60A	50.823	14.441	-8.248	1.00	32.07	C
ATOM	2291	CA	PRO	B	60A	51.843	15.679	-10.049	1.00	32.54	C
ATOM	2292	CB	PRO	B	60A	52.798	14.643	-9.481	1.00	30.02	C
ATOM	2293	CG	PRO	B	60A	51.851	13.601	-8.990	1.00	29.10	C
ATOM	2294	C	PRO	B	60A	51.454	15.367	-11.495	1.00	32.22	C
ATOM	2295	O	PRO	B	60A	52.195	15.695	-12.418	1.00	34.50	O
ATOM	2582	N	PHE	B	94	58.604	18.272	-7.385	1.00	31.13	N
ATOM	2583	CA	PHE	B	94	57.397	17.832	-6.710	1.00	26.75	C
ATOM	2584	CB	PHE	B	94	56.331	18.923	-6.746	1.00	26.42	C
ATOM	2585	CG	PHE	B	94	55.005	18.469	-6.212	1.00	25.08	C
ATOM	2586	CD1	PHE	B	94	54.790	18.368	-4.834	1.00	23.39	C

表7(その11)

ATOM	2587	CD2	PHE	B	94	53.985	18.087	-7.082	1.00	21.93	C
ATOM	2588	CE1	PHE	B	94	53.578	17.892	-4.330	1.00	20.63	C
ATOM	2589	CE2	PHE	B	94	52.768	17.608	-6.590	1.00	24.55	C
ATOM	2590	CZ	PHE	B	94	52.564	17.510	-5.207	1.00	20.10	C
ATOM	2591	C	PHE	B	94	56.756	16.569	-7.243	1.00	25.39	C
ATOM	2592	O	PHE	B	94	56.718	16.324	-8.450	1.00	24.71	O
ATOM	2593	N	TYR	B	95	56.242	15.770	-6.316	1.00	24.53	N
ATOM	2594	CA	TYR	B	95	55.511	14.560	-6.662	1.00	22.62	C
ATOM	2595	CB	TYR	B	95	56.423	13.352	-6.816	1.00	19.39	C
ATOM	2596	CG	TYR	B	95	55.656	12.184	-7.393	1.00	21.88	C
ATOM	2597	CD1	TYR	B	95	55.254	12.198	-8.725	1.00	19.77	C
ATOM	2598	CE1	TYR	B	95	54.494	11.166	-9.259	1.00	24.58	C
ATOM	2599	CD2	TYR	B	95	55.276	11.093	-6.597	1.00	20.62	C
ATOM	2600	CE2	TYR	B	95	54.505	10.051	-7.126	1.00	19.76	C
ATOM	2601	CZ	TYR	B	95	54.120	10.099	-8.462	1.00	22.21	C
ATOM	2602	OH	TYR	B	95	53.366	9.097	-9.026	1.00	22.61	O
ATOM	2603	C	TYR	B	95	54.501	14.267	-5.558	1.00	20.24	C
ATOM	2604	O	TYR	B	95	53.410	13.767	-5.809	1.00	21.18	O
ATOM	2605	N	THR	B	96	54.887	14.607	-4.339	1.00	17.39	N
ATOM	2606	CA	THR	B	96	54.084	14.381	-3.152	1.00	18.75	C
ATOM	2607	CB	THR	B	96	54.520	13.041	-2.491	1.00	16.72	C
ATOM	2608	OG1	THR	B	96	53.621	11.998	-2.870	1.00	21.85	O
ATOM	2609	CG2	THR	B	96	54.594	13.173	-1.009	1.00	11.39	C
ATOM	2610	C	THR	B	96	54.340	15.548	-2.194	1.00	19.09	C
ATOM	2611	O	THR	B	96	55.455	16.073	-2.146	1.00	23.05	O
ATOM	2612	N	ALA	B	97	53.328	15.948	-1.429	1.00	18.30	N
ATOM	2613	CA	ALA	B	97	53.490	17.062	-0.490	1.00	17.71	C
ATOM	2614	CB	ALA	B	97	52.133	17.582	-0.045	1.00	16.30	C
ATOM	2615	C	ALA	B	97	54.318	16.679	0.735	1.00	20.02	C
ATOM	2616	O	ALA	B	97	54.817	17.553	1.443	1.00	16.25	O
ATOM	2617	N	GLN	B	98	54.439	15.377	0.997	1.00	20.78	N
ATOM	2618	CA	GLN	B	98	55.220	14.916	2.135	1.00	22.66	C
ATOM	2619	CB	GLN	B	98	54.791	13.508	2.568	1.00	23.25	C

表7(その12)

ATOM	2620	CG	GLN	B	98	53.404	13.426	3.190	1.00	21.92	C
ATOM	2621	CD	GLN	B	98	52.307	13.520	2.160	1.00	24.91	C
ATOM	2622	OE1	GLN	B	98	52.368	12.868	1.117	1.00	24.89	O
ATOM	2623	NE2	GLN	B	98	51.285	14.318	2.448	1.00	23.04	N
ATOM	2624	C	GLN	B	98	56.700	14.917	1.755	1.00	25.00	C
ATOM	2625	O	GLN	B	98	57.579	14.996	2.622	1.00	26.28	O
ATOM	2626	N	ILE	B	99	56.974	14.816	0.459	1.00	22.64	N
ATOM	2627	CA	ILE	B	99	58.351	14.848	-0.007	1.00	23.86	C
ATOM	2628	CB	ILE	B	99	58.507	14.191	-1.387	1.00	23.15	C
ATOM	2629	CG2	ILE	B	99	59.922	14.435	-1.916	1.00	18.98	C
ATOM	2630	CG1	ILE	B	99	58.214	12.688	-1.284	1.00	19.46	C
ATOM	2631	CD1	ILE	B	99	58.055	11.982	-2.634	1.00	17.80	C
ATOM	2632	C	ILE	B	99	58.769	16.312	-0.092	1.00	25.31	C
ATOM	2633	O	ILE	B	99	59.904	16.668	0.232	1.00	28.39	O
ATOM	2634	N	GLY	B	100	57.851	17.169	-0.520	1.00	24.94	N
ATOM	2635	CA	GLY	B	100	58.178	18.582	-0.589	1.00	24.22	C
ATOM	2636	C	GLY	B	100	57.981	19.252	-1.930	1.00	22.17	C
ATOM	2637	O	GLY	B	100	57.518	18.637	-2.888	1.00	20.68	O
ATOM	2638	N	ALA	B	101	58.345	20.529	-1.986	1.00	24.44	N
ATOM	2639	CA	ALA	B	101	58.207	21.326	-3.196	1.00	23.68	C
ATOM	2640	CB	ALA	B	101	59.024	20.699	-4.336	1.00	24.03	C
ATOM	2641	C	ALA	B	101	56.731	21.436	-3.596	1.00	24.33	C
ATOM	2642	O	ALA	B	101	56.401	21.426	-4.789	1.00	23.03	O
ATOM	2643	N	ASP	B	102	55.847	21.534	-2.602	1.00	23.78	N
ATOM	2644	CA	ASP	B	102	54.413	21.645	-2.879	1.00	24.82	C
ATOM	2645	CB	ASP	B	102	53.590	21.114	-1.701	1.00	26.25	C
ATOM	2646	CG	ASP	B	102	52.113	20.929	-2.050	1.00	23.78	C
ATOM	2647	OD1	ASP	B	102	51.777	20.844	-3.256	1.00	20.59	O
ATOM	2648	OD2	ASP	B	102	51.291	20.849	-1.108	1.00	23.90	O
ATOM	2649	C	ASP	B	102	54.081	23.107	-3.138	1.00	25.45	C
ATOM	2650	O	ASP	B	102	53.549	23.816	-2.280	1.00	25.29	O
ATOM	2651	N	ILE	B	103	54.415	23.547	-4.343	1.00	24.68	N
ATOM	2652	CA	ILE	B	103	54.198	24.920	-4.752	1.00	24.48	C

表7(その13)

ATOM	2653	CB	ILE	B	103	55.392	25.792	-4.315	1.00 24.54	C
ATOM	2654	CG2	ILE	B	103	56.652	25.391	-5.091	1.00 22.16	C
ATOM	2655	CG1	ILE	B	103	55.074	27.265	-4.535	1.00 24.09	C
ATOM	2656	CD1	ILE	B	103	56.002	28.173	-3.776	1.00 27.08	C
ATOM	2657	C	ILE	B	103	54.041	24.948	-6.270	1.00 24.83	C
ATOM	2658	O	ILE	B	103	54.619	24.121	-6.984	1.00 25.99	O
ATOM	2659	N	ALA	B	104	53.244	25.884	-6.767	1.00 25.80	N
ATOM	2660	CA	ALA	B	104	53.017	25.978	-8.204	1.00 26.50	C
ATOM	2661	CB	ALA	B	104	51.977	24.942	-8.643	1.00 20.16	C
ATOM	2662	C	ALA	B	104	52.559	27.380	-8.574	1.00 28.39	C
ATOM	2663	O	ALA	B	104	52.181	28.171	-7.710	1.00 27.07	O
ATOM	3342	N	ARG	B	187	42.502	23.637	17.990	1.00 36.56	N
ATOM	3343	CA	ARG	B	187	41.297	24.439	17.790	1.00 38.35	C
ATOM	3344	CB	ARG	B	187	40.943	25.212	19.070	1.00 43.36	C
ATOM	3345	CG	ARG	B	187	42.058	26.076	19.618	1.00 51.74	C
ATOM	3346	CD	ARG	B	187	41.580	26.952	20.776	1.00 58.86	C
ATOM	3347	NE	ARG	B	187	41.162	26.188	21.951	1.00 64.70	N
ATOM	3348	CZ	ARG	B	187	40.846	26.739	23.123	1.00 67.71	C
ATOM	3349	NH1	ARG	B	187	40.903	28.058	23.271	1.00 69.51	N
ATOM	3350	NH2	ARG	B	187	40.481	25.977	24.151	1.00 66.16	N
ATOM	3351	C	ARG	B	187	41.377	25.399	16.600	1.00 34.63	C
ATOM	3352	O	ARG	B	187	40.366	25.965	16.191	1.00 33.95	O
ATOM	3353	N	ARG	B	188	42.571	25.571	16.036	1.00 33.29	N
ATOM	3354	CA	ARG	B	188	42.753	26.464	14.886	1.00 32.38	C
ATOM	3355	CB	ARG	B	188	43.319	27.809	15.351	1.00 32.47	C
ATOM	3356	CG	ARG	B	188	42.360	28.564	16.273	1.00 37.99	C
ATOM	3357	CD	ARG	B	188	42.845	29.961	16.626	1.00 44.95	C
ATOM	3358	NE	ARG	B	188	44.058	29.932	17.436	1.00 51.87	N
ATOM	3359	CZ	ARG	B	188	44.106	29.524	18.701	1.00 54.94	C
ATOM	3360	NH1	ARG	B	188	42.999	29.111	19.309	1.00 54.68	N
ATOM	3361	NH2	ARG	B	188	45.263	29.528	19.356	1.00 54.86	N
ATOM	3362	C	ARG	B	188	43.658	25.822	13.842	1.00 30.05	C
ATOM	3363	O	ARG	B	188	44.782	25.426	14.145	1.00 32.45	O

表7(その14)

ATOM	3364	N	ASP	B	189	43.174	25.721	12.608	1.00	26.89	N
ATOM	3365	CA	ASP	B	189	43.959	25.073	11.570	1.00	24.70	C
ATOM	3366	CB	ASP	B	189	44.200	23.615	11.990	1.00	26.21	C
ATOM	3367	CG	ASP	B	189	45.125	22.866	11.046	1.00	27.15	C
ATOM	3368	OD1	ASP	B	189	45.927	23.517	10.344	1.00	25.49	O
ATOM	3369	OD2	ASP	B	189	45.063	21.618	11.026	1.00	24.19	O
ATOM	3370	C	ASP	B	189	43.298	25.126	10.195	1.00	24.49	C
ATOM	3371	O	ASP	B	189	42.144	25.530	10.063	1.00	25.98	O
ATOM	3372	N	SER	B	190	44.056	24.736	9.174	1.00	21.76	N
ATOM	3373	CA	SER	B	190	43.580	24.688	7.797	1.00	21.58	C
ATOM	3374	CB	SER	B	190	44.739	24.915	6.836	1.00	24.19	C
ATOM	3375	OG	SER	B	190	45.763	23.963	7.081	1.00	26.69	O
ATOM	3376	C	SER	B	190	43.013	23.289	7.585	1.00	21.86	C
ATOM	3377	O	SER	B	190	43.173	22.424	8.448	1.00	23.42	O
ATOM	3378	N	CYS	B	191	42.380	23.047	6.439	1.00	21.17	N
ATOM	3379	CA	CYS	B	191	41.782	21.736	6.191	1.00	21.85	C
ATOM	3380	CB	CYS	B	191	40.464	21.645	6.974	1.00	21.73	C
ATOM	3381	SG	CYS	B	191	39.861	19.971	7.387	1.00	26.00	S
ATOM	3382	C	CYS	B	191	41.533	21.468	4.708	1.00	20.29	C
ATOM	3383	O	CYS	B	191	41.744	22.346	3.876	1.00	20.96	O
ATOM	3384	N	GLN	B	192	41.094	20.251	4.381	1.00	22.67	N
ATOM	3385	CA	GLN	B	192	40.794	19.890	2.992	1.00	22.56	C
ATOM	3386	CB	GLN	B	192	39.930	18.623	2.911	1.00	23.88	C
ATOM	3387	CG	GLN	B	192	40.664	17.284	3.004	1.00	25.97	C
ATOM	3388	CD	GLN	B	192	41.330	17.057	4.353	1.00	31.43	C
ATOM	3389	OE1	GLN	B	192	40.835	17.496	5.399	1.00	27.95	O
ATOM	3390	NE2	GLN	B	192	42.455	16.348	4.336	1.00	36.80	N
ATOM	3391	C	GLN	B	192	40.030	21.030	2.328	1.00	22.07	C
ATOM	3392	O	GLN	B	192	39.005	21.499	2.845	1.00	17.70	O
ATOM	3393	N	GLY	B	193	40.532	21.471	1.182	1.00	21.62	N
ATOM	3394	CA	GLY	B	193	39.884	22.550	0.469	1.00	22.59	C
ATOM	3395	C	GLY	B	193	40.589	23.875	0.645	1.00	24.06	C
ATOM	3396	O	GLY	B	193	40.373	24.793	-0.146	1.00	27.58	O

表7(その15)

ATOM	3397	N	ASP	B	194	41.423	23.985	1.677	1.00 24.81	N
ATOM	3398	CA	ASP	B	194	42.174	25.215	1.933	1.00 25.86	C
ATOM	3399	CB	ASP	B	194	42.408	25.420	3.434	1.00 24.34	C
ATOM	3400	CG	ASP	B	194	41.141	25.790	4.187	1.00 26.25	C
ATOM	3401	OD1	ASP	B	194	40.375	26.643	3.696	1.00 28.50	O
ATOM	3402	OD2	ASP	B	194	40.922	25.243	5.289	1.00 28.15	O
ATOM	3403	C	ASP	B	194	43.536	25.169	1.237	1.00 26.11	C
ATOM	3404	O	ASP	B	194	44.249	26.171	1.187	1.00 24.83	O
ATOM	3405	N	SER	B	195	43.888	24.001	0.704	1.00 24.02	N
ATOM	3406	CA	SER	B	195	45.169	23.812	0.037	1.00 22.68	C
ATOM	3407	CB	SER	B	195	45.236	22.417	-0.578	1.00 20.93	C
ATOM	3408	OG	SER	B	195	45.256	21.438	0.438	1.00 20.41	O
ATOM	3409	C	SER	B	195	45.464	24.852	-1.031	1.00 25.82	C
ATOM	3410	O	SER	B	195	44.573	25.259	-1.785	1.00 27.81	O
ATOM	3529	N	VAL	B	213	49.165	26.581	2.102	1.00 24.64	N
ATOM	3530	CA	VAL	B	213	48.521	25.427	2.741	1.00 22.03	C
ATOM	3531	CB	VAL	B	213	46.964	25.549	2.688	1.00 23.62	C
ATOM	3532	CG1	VAL	B	213	46.318	24.235	3.109	1.00 20.88	C
ATOM	3533	CG2	VAL	B	213	46.497	26.678	3.597	1.00 23.93	C
ATOM	3534	C	VAL	B	213	48.949	24.184	1.960	1.00 20.10	C
ATOM	3535	O	VAL	B	213	48.623	24.054	0.785	1.00 18.98	O
ATOM	3536	N	SER	B	214	49.660	23.266	2.607	1.00 18.65	N
ATOM	3537	CA	SER	B	214	50.147	22.085	1.898	1.00 20.66	C
ATOM	3538	CB	SER	B	214	51.683	22.047	1.962	1.00 20.78	C
ATOM	3539	OG	SER	B	214	52.199	20.877	1.341	1.00 26.25	O
ATOM	3540	C	SER	B	214	49.589	20.729	2.335	1.00 18.30	C
ATOM	3541	O	SER	B	214	48.986	20.018	1.533	1.00 16.84	O
ATOM	3542	N	TRP	B	215	49.810	20.362	3.592	1.00 16.94	N
ATOM	3543	CA	TRP	B	215	49.329	19.077	4.085	1.00 18.11	C
ATOM	3544	CB	TRP	B	215	50.174	17.942	3.508	1.00 17.25	C
ATOM	3545	CG	TRP	B	215	51.604	17.927	3.982	1.00 21.72	C
ATOM	3546	CD2	TRP	B	215	52.188	17.007	4.915	1.00 20.49	C
ATOM	3547	CE2	TRP	B	215	53.554	17.343	5.030	1.00 22.32	C

表7(その16)

ATOM	3548	CE3	TRP	B	215	51.688	15.932	5.663	1.00 21.08	C
ATOM	3549	CD1	TRP	B	215	52.610	18.761	3.587	1.00 21.20	C
ATOM	3550	NE1	TRP	B	215	53.782	18.416	4.209	1.00 23.85	N
ATOM	3551	CZ2	TRP	B	215	54.434	16.638	5.865	1.00 24.41	C
ATOM	3552	CZ3	TRP	B	215	52.561	15.230	6.495	1.00 24.11	C
ATOM	3553	CH2	TRP	B	215	53.921	15.587	6.587	1.00 23.70	C
ATOM	3554	C	TRP	B	215	49.316	18.952	5.600	1.00 17.17	C
ATOM	3555	O	TRP	B	215	49.493	19.934	6.320	1.00 17.08	O
ATOM	3556	N	GLY	B	216	49.105	17.724	6.067	1.00 17.68	N
ATOM	3557	CA	GLY	B	216	49.089	17.443	7.493	1.00 20.25	C
ATOM	3558	C	GLY	B	216	48.317	16.173	7.785	1.00 21.55	C
ATOM	3559	O	GLY	B	216	47.876	15.481	6.868	1.00 24.70	O
ATOM	3560	N	GLU	B	217	48.168	15.836	9.058	1.00 21.32	N
ATOM	3561	CA	GLU	B	217	47.396	14.657	9.411	1.00 22.96	C
ATOM	3562	CB	GLU	B	217	48.151	13.789	10.423	1.00 24.04	C
ATOM	3563	CG	GLU	B	217	49.134	12.834	9.736	1.00 31.17	C
ATOM	3564	CD	GLU	B	217	49.956	12.010	10.712	1.00 36.21	C
ATOM	3565	OE1	GLU	B	217	49.371	11.497	11.694	1.00 32.11	O
ATOM	3566	OE2	GLU	B	217	51.185	11.867	10.487	1.00 36.01	O
ATOM	3567	C	GLU	B	217	46.059	15.145	9.960	1.00 23.98	C
ATOM	3568	O	GLU	B	217	45.951	15.555	11.122	1.00 21.50	O
ATOM	3569	N	GLY	B	219	45.049	15.146	9.091	1.00 22.90	N
ATOM	3570	CA	GLY	B	219	43.736	15.604	9.495	1.00 21.85	C
ATOM	3571	C	GLY	B	219	43.722	17.096	9.778	1.00 24.21	C
ATOM	3572	O	GLY	B	219	44.627	17.836	9.377	1.00 25.10	O
ATOM	3573	N	CYS	B	220	42.704	17.539	10.502	1.00 23.15	N
ATOM	3574	CA	CYS	B	220	42.560	18.951	10.806	1.00 24.98	C
ATOM	3575	CB	CYS	B	220	41.350	19.503	10.027	1.00 21.85	C
ATOM	3576	SG	CYS	B	220	41.455	19.058	8.257	1.00 21.53	S
ATOM	3577	C	CYS	B	220	42.414	19.188	12.305	1.00 24.58	C
ATOM	3578	O	CYS	B	220	41.599	18.549	12.968	1.00 25.45	O
ATOM	3579	N	ALA	B	221	43.225	20.103	12.829	1.00 26.27	N
ATOM	3580	CA	ALA	B	221	43.209	20.440	14.247	1.00 26.27	C

表7(その17)

ATOM	3581	CB	ALA	B	221	41.954	21.237	14.581	1.00 24.71	C
ATOM	3582	C	ALA	B	221	43.274	19.185	15.107	1.00 27.53	C
ATOM	3583	O	ALA	B	221	42.592	19.087	16.127	1.00 26.10	O
ATOM	3584	N	GLN	B	221A	44.087	18.222	14.683	1.00 26.35	N
ATOM	3585	CA	GLN	B	221A	44.246	16.980	15.428	1.00 29.24	C
ATOM	3586	CB	GLN	B	221A	44.574	15.836	14.465	1.00 31.77	C
ATOM	3587	CG	GLN	B	221A	43.743	14.585	14.673	1.00 37.69	C
ATOM	3588	CD	GLN	B	221A	42.329	14.726	14.144	1.00 37.67	C
ATOM	3589	OE1	GLN	B	221A	42.111	14.759	12.938	1.00 42.68	O
ATOM	3590	NE2	GLN	B	221A	41.363	14.811	15.045	1.00 35.58	N
ATOM	3591	C	GLN	B	221A	45.383	17.156	16.452	1.00 27.71	C
ATOM	3592	O	GLN	B	221A	46.337	17.892	16.211	1.00 27.91	O
HETATM	3791	N1	NAN	B	301	48.054	15.410	-2.169	1.00 24.38	N
HETATM	3792	C1	NAN	B	301	46.970	14.458	-1.932	1.00 20.80	C
HETATM	3793	C2	NAN	B	301	46.019	14.867	-0.797	1.00 17.76	C
HETATM	3794	S1	NAN	B	301	49.643	14.855	-1.820	1.00 19.31	S
HETATM	3795	O1	NAN	B	301	50.673	15.786	-2.456	1.00 26.34	O
HETATM	3796	O2	NAN	B	301	49.897	14.868	-0.305	1.00 23.50	O
HETATM	3797	C3	NAN	B	301	50.887	11.568	-5.642	1.00 15.63	C
HETATM	3798	C4	NAN	B	301	51.106	10.284	-6.125	1.00 16.39	C
HETATM	3799	C5	NAN	B	301	50.971	9.160	-5.268	1.00 16.41	C
HETATM	3800	C6	NAN	B	301	50.615	9.323	-3.932	1.00 13.09	C
HETATM	3801	C7	NAN	B	301	50.383	10.625	-3.401	1.00 13.27	C
HETATM	3802	C8	NAN	B	301	50.522	11.776	-4.274	1.00 15.43	C
HETATM	3803	C9	NAN	B	301	50.287	13.069	-3.741	1.00 14.72	C
HETATM	3804	C10	NAN	B	301	49.927	13.264	-2.407	1.00 17.45	C
HETATM	3805	C11	NAN	B	301	49.797	12.124	-1.565	1.00 14.42	C
HETATM	3806	C12	NAN	B	301	50.018	10.842	-2.040	1.00 14.39	C
HETATM	3807	C13	NAN	B	301	45.124	18.995	3.854	1.00 17.93	C
HETATM	3808	C14	NAN	B	301	44.671	18.401	2.529	1.00 18.17	C
HETATM	3809	C15	NAN	B	301	45.416	18.180	4.958	1.00 19.03	C
HETATM	3810	C16	NAN	B	301	45.831	18.724	6.175	1.00 14.93	C
HETATM	3811	C17	NAN	B	301	45.973	20.099	6.353	1.00 14.50	C

表7(その18)

HETATM	3812	C18	NAN	B	301	46.424	20.673	7.676	1.00	14.71	C
HETATM	3813	N2	NAN	B	301	45.343	20.733	8.663	1.00	19.56	N
HETATM	3814	C19	NAN	B	301	45.679	20.923	5.254	1.00	16.91	C
HETATM	3815	C20	NAN	B	301	45.263	20.381	4.031	1.00	16.15	C
HETATM	3816	C21	NAN	B	301	45.779	17.539	1.860	1.00	16.94	C
HETATM	3817	C22	NAN	B	301	45.385	16.856	0.520	1.00	20.51	C
HETATM	3818	N3	NAN	B	301	46.466	16.058	-0.085	1.00	19.75	N
HETATM	3819	C1	ACY	B	302	41.793	19.151	-1.658	1.00	17.27	C
HETATM	3820	C2	ACY	B	302	42.963	19.722	-0.857	1.00	25.88	C
HETATM	3821	O1	ACY	B	302	44.170	19.247	-1.314	1.00	21.92	O
HETATM	3822	O2	ACY	B	302	42.824	20.419	0.161	1.00	20.80	O
ATOM	4164	N	ALA	C	56	54.578	-1.286	5.649	1.00	18.24	N
ATOM	4165	CA	ALA	C	56	54.536	-0.396	6.803	1.00	19.61	C
ATOM	4166	CB	ALA	C	56	55.810	0.428	6.883	1.00	18.77	C
ATOM	4167	C	ALA	C	56	53.319	0.527	6.744	1.00	19.77	C
ATOM	4168	O	ALA	C	56	52.769	0.895	7.785	1.00	19.21	O
ATOM	4169	N	HIS	C	57	52.889	0.901	5.538	1.00	17.85	N
ATOM	4170	CA	HIS	C	57	51.739	1.797	5.428	1.00	18.64	C
ATOM	4171	CB	HIS	C	57	51.633	2.413	4.026	1.00	13.44	C
ATOM	4172	CG	HIS	C	57	50.885	1.568	3.040	1.00	16.65	C
ATOM	4173	CD2	HIS	C	57	49.555	1.379	2.856	1.00	13.75	C
ATOM	4174	ND1	HIS	C	57	51.516	0.808	2.079	1.00	17.10	N
ATOM	4175	CE1	HIS	C	57	50.608	0.188	1.343	1.00	19.46	C
ATOM	4176	NE2	HIS	C	57	49.410	0.518	1.793	1.00	15.91	N
ATOM	4177	C	HIS	C	57	50.425	1.099	5.787	1.00	17.10	C
ATOM	4178	O	HIS	C	57	49.375	1.723	5.826	1.00	17.02	O
ATOM	4179	N	CYS	C	58	50.486	-0.200	6.028	1.00	17.00	N
ATOM	4180	CA	CYS	C	58	49.295	-0.935	6.399	1.00	17.95	C
ATOM	4181	CB	CYS	C	58	49.455	-2.417	6.074	1.00	17.06	C
ATOM	4182	SG	CYS	C	58	49.262	-2.866	4.321	1.00	21.03	S
ATOM	4183	C	CYS	C	58	49.080	-0.763	7.894	1.00	18.09	C
ATOM	4184	O	CYS	C	58	47.971	-0.927	8.391	1.00	17.16	O
ATOM	4185	N	VAL	C	59	50.151	-0.413	8.601	1.00	19.36	N

表7(その19)

ATOM	4186	CA	VAL	C	59	50.093	-0.241	10.046	1.00	22.37	C
ATOM	4187	CB	VAL	C	59	50.678	-1.477	10.754	1.00	22.45	C
ATOM	4188	CG1	VAL	C	59	49.809	-2.685	10.470	1.00	23.81	C
ATOM	4189	CG2	VAL	C	59	52.111	-1.730	10.267	1.00	22.16	C
ATOM	4190	C	VAL	C	59	50.838	0.989	10.552	1.00	24.91	C
ATOM	4191	O	VAL	C	59	51.277	1.012	11.703	1.00	28.76	O
ATOM	4192	N	GLY	C	60	50.982	2.001	9.698	1.00	25.31	N
ATOM	4193	CA	GLY	C	60	51.682	3.215	10.083	1.00	23.85	C
ATOM	4194	C	GLY	C	60	51.507	4.335	9.071	1.00	24.24	C
ATOM	4195	O	GLY	C	60	50.728	4.191	8.130	1.00	22.67	O
ATOM	4196	N	PRO	C	60A	52.234	5.460	9.214	1.00	24.72	N
ATOM	4197	CD	PRO	C	60A	52.097	6.584	8.269	1.00	22.51	C
ATOM	4198	CA	PRO	C	60A	53.223	5.782	10.252	1.00	24.22	C
ATOM	4199	CB	PRO	C	60A	53.851	7.070	9.734	1.00	21.37	C
ATOM	4200	CG	PRO	C	60A	52.724	7.724	9.031	1.00	21.87	C
ATOM	4201	C	PRO	C	60A	52.667	5.945	11.666	1.00	26.48	C
ATOM	4202	O	PRO	C	60A	53.423	5.958	12.639	1.00	28.02	O
ATOM	4489	N	PHE	C	94	60.300	4.753	7.715	1.00	23.06	N
ATOM	4490	CA	PHE	C	94	59.043	4.877	7.006	1.00	21.98	C
ATOM	4491	CB	PHE	C	94	58.247	3.586	7.045	1.00	19.25	C
ATOM	4492	CG	PHE	C	94	56.846	3.754	6.535	1.00	19.02	C
ATOM	4493	CD1	PHE	C	94	56.594	3.805	5.168	1.00	17.31	C
ATOM	4494	CD2	PHE	C	94	55.785	3.942	7.423	1.00	18.31	C
ATOM	4495	CE1	PHE	C	94	55.306	4.043	4.686	1.00	19.67	C
ATOM	4496	CE2	PHE	C	94	54.494	4.182	6.950	1.00	16.34	C
ATOM	4497	CZ	PHE	C	94	54.256	4.233	5.579	1.00	18.18	C
ATOM	4498	C	PHE	C	94	58.117	5.957	7.516	1.00	20.39	C
ATOM	4499	O	PHE	C	94	57.949	6.133	8.721	1.00	20.31	O
ATOM	4500	N	TYR	C	95	57.502	6.661	6.577	1.00	17.82	N
ATOM	4501	CA	TYR	C	95	56.518	7.673	6.911	1.00	20.51	C
ATOM	4502	CB	TYR	C	95	57.125	9.059	7.037	1.00	19.74	C
ATOM	4503	CG	TYR	C	95	56.079	10.030	7.507	1.00	18.77	C
ATOM	4504	CD1	TYR	C	95	55.621	9.997	8.823	1.00	16.26	C

表7(その20)

ATOM	4505	CE1	TYR	C	95	54.593	10.831	9.245	1.00	20.71	C
ATOM	4506	CD2	TYR	C	95	55.483	10.926	6.620	1.00	18.39	C
ATOM	4507	CE2	TYR	C	95	54.456	11.759	7.027	1.00	18.56	C
ATOM	4508	CZ	TYR	C	95	54.014	11.711	8.339	1.00	22.20	C
ATOM	4509	OH	TYR	C	95	53.014	12.561	8.755	1.00	24.50	O
ATOM	4510	C	TYR	C	95	55.486	7.693	5.798	1.00	21.13	C
ATOM	4511	O	TYR	C	95	54.284	7.820	6.039	1.00	24.74	O
ATOM	4512	N	THR	C	96	55.976	7.545	4.577	1.00	17.76	N
ATOM	4513	CA	THR	C	96	55.134	7.535	3.397	1.00	17.47	C
ATOM	4514	CB	THR	C	96	55.129	8.934	2.744	1.00	16.19	C
ATOM	4515	OG1	THR	C	96	53.904	9.597	3.063	1.00	18.34	O
ATOM	4516	CG2	THR	C	96	55.308	8.844	1.256	1.00	7.95	C
ATOM	4517	C	THR	C	96	55.676	6.490	2.422	1.00	18.38	C
ATOM	4518	O	THR	C	96	56.883	6.240	2.384	1.00	19.16	O
ATOM	4519	N	ALA	C	97	54.789	5.888	1.635	1.00	14.13	N
ATOM	4520	CA	ALA	C	97	55.208	4.876	0.686	1.00	17.68	C
ATOM	4521	CB	ALA	C	97	54.004	4.046	0.236	1.00	15.85	C
ATOM	4522	C	ALA	C	97	55.924	5.486	-0.523	1.00	18.92	C
ATOM	4523	O	ALA	C	97	56.703	4.806	-1.196	1.00	14.98	O
ATOM	4524	N	GLN	C	98	55.660	6.760	-0.800	1.00	18.14	N
ATOM	4525	CA	GLN	C	98	56.308	7.414	-1.928	1.00	19.80	C
ATOM	4526	CB	GLN	C	98	55.521	8.649	-2.375	1.00	18.81	C
ATOM	4527	CG	GLN	C	98	54.132	8.336	-2.925	1.00	21.13	C
ATOM	4528	CD	GLN	C	98	53.163	7.915	-1.831	1.00	23.09	C
ATOM	4529	OE1	GLN	C	98	53.092	8.547	-0.774	1.00	20.65	O
ATOM	4530	NE2	GLN	C	98	52.407	6.853	-2.082	1.00	21.35	N
ATOM	4531	C	GLN	C	98	57.734	7.797	-1.538	1.00	19.89	C
ATOM	4532	O	GLN	C	98	58.630	7.858	-2.379	1.00	18.45	O
ATOM	4533	N	ILE	C	99	57.941	8.057	-0.255	1.00	20.62	N
ATOM	4534	CA	ILE	C	99	59.272	8.386	0.222	1.00	19.02	C
ATOM	4535	CB	ILE	C	99	59.224	8.981	1.629	1.00	17.47	C
ATOM	4536	CG2	ILE	C	99	60.638	9.087	2.188	1.00	14.63	C
ATOM	4537	CG1	ILE	C	99	58.505	10.338	1.583	1.00	15.59	C

表7(その21)

ATOM	4538	CD1	ILE	C	99	58.355	11.018	2.925	1.00	12.82	C
ATOM	4539	C	ILE	C	99	60.088	7.087	0.230	1.00	21.83	C
ATOM	4540	O	ILE	C	99	61.252	7.079	-0.182	1.00	20.74	O
ATOM	4541	N	GLY	C	100	59.465	5.993	0.678	1.00	18.63	N
ATOM	4542	CA	GLY	C	100	60.152	4.709	0.698	1.00	19.60	C
ATOM	4543	C	GLY	C	100	60.088	3.919	1.998	1.00	19.94	C
ATOM	4544	O	GLY	C	100	59.348	4.258	2.925	1.00	20.33	O
ATOM	4545	N	ALA	C	101	60.864	2.845	2.058	1.00	19.92	N
ATOM	4546	CA	ALA	C	101	60.922	1.996	3.241	1.00	20.34	C
ATOM	4547	CB	ALA	C	101	61.616	2.747	4.379	1.00	21.46	C
ATOM	4548	C	ALA	C	101	59.542	1.521	3.692	1.00	21.55	C
ATOM	4549	O	ALA	C	101	59.237	1.498	4.892	1.00	19.35	O
ATOM	4550	N	ASP	C	102	58.706	1.130	2.735	1.00	20.14	N
ATOM	4551	CA	ASP	C	102	57.373	0.660	3.079	1.00	17.89	C
ATOM	4552	CB	ASP	C	102	56.410	0.902	1.924	1.00	16.84	C
ATOM	4553	CG	ASP	C	102	54.970	0.654	2.319	1.00	16.61	C
ATOM	4554	OD1	ASP	C	102	54.710	0.494	3.537	1.00	14.94	O
ATOM	4555	OD2	ASP	C	102	54.108	0.627	1.415	1.00	14.32	O
ATOM	4556	C	ASP	C	102	57.416	-0.823	3.431	1.00	16.38	C
ATOM	4557	O	ASP	C	102	57.021	-1.682	2.644	1.00	14.64	O
ATOM	4558	N	ILE	C	103	57.889	-1.116	4.636	1.00	17.01	N
ATOM	4559	CA	ILE	C	103	58.020	-2.494	5.082	1.00	16.60	C
ATOM	4560	CB	ILE	C	103	59.411	-3.038	4.677	1.00	17.34	C
ATOM	4561	CG2	ILE	C	103	60.476	-2.421	5.557	1.00	16.02	C
ATOM	4562	CG1	ILE	C	103	59.441	-4.561	4.778	1.00	20.19	C
ATOM	4563	CD1	ILE	C	103	60.623	-5.188	4.050	1.00	19.97	C
ATOM	4564	C	ILE	C	103	57.834	-2.618	6.597	1.00	15.51	C
ATOM	4565	O	ILE	C	103	58.200	-1.728	7.361	1.00	15.13	O
ATOM	4566	N	ALA	C	104	57.259	-3.733	7.022	1.00	14.78	N
ATOM	4567	CA	ALA	C	104	57.024	-3.969	8.432	1.00	14.33	C
ATOM	4568	CB	ALA	C	104	55.722	-3.303	8.867	1.00	11.93	C
ATOM	4569	C	ALA	C	104	56.970	-5.455	8.728	1.00	13.72	C
ATOM	4570	O	ALA	C	104	56.839	-6.281	7.822	1.00	14.63	O

表7(その22)

ATOM	5270	N	ARG	C	187	46.349	-4.505	-17.737	1.00	31.45	N
ATOM	5271	CA	ARG	C	187	45.411	-5.611	-17.615	1.00	32.99	C
ATOM	5272	CB	ARG	C	187	45.439	-6.477	-18.883	1.00	35.12	C
ATOM	5273	CG	ARG	C	187	44.656	-5.872	-20.053	1.00	42.40	C
ATOM	5274	CD	ARG	C	187	44.882	-6.624	-21.365	1.00	49.45	C
ATOM	5275	NE	ARG	C	187	43.949	-6.195	-22.410	1.00	54.90	N
ATOM	5276	CZ	ARG	C	187	44.058	-6.510	-23.699	1.00	58.01	C
ATOM	5277	NH1	ARG	C	187	45.068	-7.259	-24.127	1.00	59.74	N
ATOM	5278	NH2	ARG	C	187	43.148	-6.083	-24.565	1.00	58.71	N
ATOM	5279	C	ARG	C	187	45.700	-6.463	-16.386	1.00	33.26	C
ATOM	5280	O	ARG	C	187	44.812	-7.136	-15.862	1.00	34.08	O
ATOM	5281	N	ARG	C	188	46.940	-6.419	-15.911	1.00	31.79	N
ATOM	5282	CA	ARG	C	188	47.331	-7.213	-14.754	1.00	31.59	C
ATOM	5283	CB	ARG	C	188	48.230	-8.355	-15.238	1.00	35.95	C
ATOM	5284	CG	ARG	C	188	47.617	-9.064	-16.462	1.00	43.60	C
ATOM	5285	CD	ARG	C	188	48.330	-10.347	-16.885	1.00	49.78	C
ATOM	5286	NE	ARG	C	188	49.611	-10.117	-17.553	1.00	58.18	N
ATOM	5287	CZ	ARG	C	188	49.756	-9.553	-18.752	1.00	59.97	C
ATOM	5288	NH1	ARG	C	188	48.694	-9.146	-19.438	1.00	60.79	N
ATOM	5289	NH2	ARG	C	188	50.970	-9.410	-19.272	1.00	60.18	N
ATOM	5290	C	ARG	C	188	48.016	-6.302	-13.726	1.00	27.88	C
ATOM	5291	O	ARG	C	188	48.925	-5.539	-14.065	1.00	24.22	O
ATOM	5292	N	ASP	C	189	47.571	-6.374	-12.472	1.00	26.07	N
ATOM	5293	CA	ASP	C	189	48.117	-5.490	-11.444	1.00	22.57	C
ATOM	5294	CB	ASP	C	189	47.784	-4.047	-11.840	1.00	21.78	C
ATOM	5295	CG	ASP	C	189	48.570	-3.013	-11.064	1.00	23.81	C
ATOM	5296	OD1	ASP	C	189	49.411	-3.374	-10.215	1.00	22.78	O
ATOM	5297	OD2	ASP	C	189	48.343	-1.813	-11.324	1.00	26.80	O
ATOM	5298	C	ASP	C	189	47.556	-5.773	-10.051	1.00	23.17	C
ATOM	5299	O	ASP	C	189	46.644	-6.587	-9.878	1.00	23.83	O
ATOM	5300	N	SER	C	190	48.115	-5.084	-9.062	1.00	21.77	N
ATOM	5301	CA	SER	C	190	47.687	-5.196	-7.678	1.00	19.89	C
ATOM	5302	CB	SER	C	190	48.895	-5.121	-6.748	1.00	21.51	C

表7(その23)

ATOM	5303	OG	SER	C	190	49.533	-3.861	-6.864	1.00 23.61	O
ATOM	5304	C	SER	C	190	46.785	-3.989	-7.444	1.00 21.06	C
ATOM	5305	O	SER	C	190	46.741	-3.082	-8.282	1.00 19.58	O
ATOM	5306	N	CYS	C	191	46.092	-3.948	-6.309	1.00 16.73	N
ATOM	5307	CA	CYS	C	191	45.197	-2.823	-6.058	1.00 18.16	C
ATOM	5308	CB	CYS	C	191	43.902	-3.055	-6.843	1.00 19.17	C
ATOM	5309	SG	CYS	C	191	42.886	-1.589	-7.210	1.00 22.33	S
ATOM	5310	C	CYS	C	191	44.886	-2.651	-4.574	1.00 18.83	C
ATOM	5311	O	CYS	C	191	45.345	-3.439	-3.745	1.00 20.90	O
ATOM	5312	N	GLN	C	192	44.108	-1.619	-4.244	1.00 17.65	N
ATOM	5313	CA	GLN	C	192	43.712	-1.360	-2.859	1.00 17.39	C
ATOM	5314	CB	GLN	C	192	42.581	-0.325	-2.799	1.00 17.53	C
ATOM	5315	CG	GLN	C	192	43.037	1.143	-2.851	1.00 22.74	C
ATOM	5316	CD	GLN	C	192	43.467	1.625	-4.246	1.00 20.84	C
ATOM	5317	OE1	GLN	C	192	44.168	2.630	-4.372	1.00 24.67	O
ATOM	5318	NE2	GLN	C	192	43.035	0.925	-5.283	1.00 19.37	N
ATOM	5319	C	GLN	C	192	43.236	-2.657	-2.210	1.00 19.21	C
ATOM	5320	O	GLN	C	192	42.325	-3.319	-2.717	1.00 20.10	O
ATOM	5321	N	GLY	C	193	43.850	-3.018	-1.089	1.00 18.77	N
ATOM	5322	CA	GLY	C	193	43.467	-4.242	-0.409	1.00 20.47	C
ATOM	5323	C	GLY	C	193	44.540	-5.307	-0.547	1.00 20.08	C
ATOM	5324	O	GLY	C	193	44.597	-6.249	0.245	1.00 21.09	O
ATOM	5325	N	ASP	C	194	45.388	-5.160	-1.561	1.00 20.92	N
ATOM	5326	CA	ASP	C	194	46.484	-6.094	-1.785	1.00 20.40	C
ATOM	5327	CB	ASP	C	194	46.805	-6.203	-3.274	1.00 20.69	C
ATOM	5328	CG	ASP	C	194	45.711	-6.907	-4.059	1.00 22.78	C
ATOM	5329	OD1	ASP	C	194	45.198	-7.947	-3.575	1.00 22.27	O
ATOM	5330	OD2	ASP	C	194	45.382	-6.429	-5.167	1.00 20.06	O
ATOM	5331	C	ASP	C	194	47.749	-5.676	-1.028	1.00 20.33	C
ATOM	5332	O	ASP	C	194	48.624	-6.501	-0.777	1.00 20.32	O
ATOM	5333	N	SER	C	195	47.838	-4.400	-0.661	1.00 19.00	N
ATOM	5334	CA	SER	C	195	49.003	-3.885	0.056	1.00 17.88	C
ATOM	5335	CB	SER	C	195	48.695	-2.521	0.665	1.00 19.20	C

表7(その24)

ATOM	5336	OG	SER	C	195	48.629	-1.523	-0.334	1.00	18.05	O
ATOM	5337	C	SER	C	195	49.524	-4.801	1.150	1.00	20.65	C
ATOM	5338	O	SER	C	195	48.750	-5.433	1.875	1.00	20.63	O
ATOM	5457	N	VAL	C	213	53.503	-5.547	-1.920	1.00	20.86	N
ATOM	5458	CA	VAL	C	213	52.619	-4.578	-2.567	1.00	20.21	C
ATOM	5459	CB	VAL	C	213	51.160	-5.091	-2.645	1.00	18.86	C
ATOM	5460	CG1	VAL	C	213	50.235	-3.972	-3.095	1.00	15.47	C
ATOM	5461	CG2	VAL	C	213	51.085	-6.254	-3.629	1.00	14.39	C
ATOM	5462	C	VAL	C	213	52.688	-3.309	-1.728	1.00	19.84	C
ATOM	5463	O	VAL	C	213	52.398	-3.334	-0.529	1.00	20.33	O
ATOM	5464	N	SER	C	214	53.087	-2.208	-2.357	1.00	19.17	N
ATOM	5465	CA	SER	C	214	53.242	-0.947	-1.643	1.00	19.70	C
ATOM	5466	CB	SER	C	214	54.713	-0.516	-1.657	1.00	21.40	C
ATOM	5467	OG	SER	C	214	54.887	0.728	-0.999	1.00	20.30	O
ATOM	5468	C	SER	C	214	52.395	0.213	-2.135	1.00	19.67	C
ATOM	5469	O	SER	C	214	51.617	0.776	-1.366	1.00	19.23	O
ATOM	5470	N	TRP	C	215	52.561	0.599	-3.398	1.00	19.33	N
ATOM	5471	CA	TRP	C	215	51.784	1.719	-3.909	1.00	19.04	C
ATOM	5472	CB	TRP	C	215	52.279	3.027	-3.280	1.00	19.15	C
ATOM	5473	CG	TRP	C	215	53.636	3.497	-3.761	1.00	23.37	C
ATOM	5474	CD2	TRP	C	215	53.895	4.574	-4.668	1.00	21.60	C
ATOM	5475	CE2	TRP	C	215	55.296	4.663	-4.817	1.00	23.82	C
ATOM	5476	CE3	TRP	C	215	53.078	5.473	-5.372	1.00	19.87	C
ATOM	5477	CD1	TRP	C	215	54.856	2.992	-3.410	1.00	22.43	C
ATOM	5478	NE1	TRP	C	215	55.854	3.686	-4.036	1.00	20.91	N
ATOM	5479	CZ2	TRP	C	215	55.905	5.619	-5.644	1.00	23.10	C
ATOM	5480	CZ3	TRP	C	215	53.681	6.423	-6.195	1.00	22.23	C
ATOM	5481	CH2	TRP	C	215	55.083	6.488	-6.323	1.00	23.02	C
ATOM	5482	C	TRP	C	215	51.730	1.876	-5.424	1.00	19.69	C
ATOM	5483	O	TRP	C	215	52.056	0.957	-6.178	1.00	20.06	O
ATOM	5484	N	GLY	C	216	51.299	3.057	-5.850	1.00	20.13	N
ATOM	5485	CA	GLY	C	216	51.182	3.371	-7.263	1.00	24.33	C
ATOM	5486	C	GLY	C	216	50.007	4.303	-7.506	1.00	26.10	C

表7(その 25)

ATOM	5487	O	GLY	C	216	49.303	4.687	-6.567	1.00 28.27	O
ATOM	5488	N	GLU	C	217	49.788	4.686	-8.756	1.00 24.99	N
ATOM	5489	CA	GLU	C	217	48.666	5.559	-9.074	1.00 25.28	C
ATOM	5490	CB	GLU	C	217	49.082	6.623	-10.078	1.00 24.71	C
ATOM	5491	CG	GLU	C	217	49.742	7.818	-9.426	1.00 32.11	C
ATOM	5492	CD	GLU	C	217	50.217	8.825	-10.438	1.00 34.36	C
ATOM	5493	OE1	GLU	C	217	49.459	9.096	-11.399	1.00 35.45	O
ATOM	5494	OE2	GLU	C	217	51.343	9.340	-10.268	1.00 31.78	O
ATOM	5495	C	GLU	C	217	47.522	4.743	-9.637	1.00 25.03	C
ATOM	5496	O	GLU	C	217	47.556	4.332	-10.793	1.00 24.82	O
ATOM	5497	N	GLY	C	219	46.512	4.499	-8.810	1.00 25.41	N
ATOM	5498	CA	GLY	C	219	45.373	3.721	-9.258	1.00 24.39	C
ATOM	5499	C	GLY	C	219	45.764	2.284	-9.518	1.00 24.75	C
ATOM	5500	O	GLY	C	219	46.805	1.813	-9.051	1.00 23.39	O
ATOM	5501	N	CYS	C	220	44.935	1.585	-10.278	1.00 22.72	N
ATOM	5502	CA	CYS	C	220	45.203	0.190	-10.578	1.00 23.69	C
ATOM	5503	CB	CYS	C	220	44.213	-0.687	-9.813	1.00 22.39	C
ATOM	5504	SG	CYS	C	220	44.190	-0.269	-8.049	1.00 21.54	S
ATOM	5505	C	CYS	C	220	45.096	-0.078	-12.070	1.00 25.01	C
ATOM	5506	O	CYS	C	220	44.086	0.243	-12.691	1.00 26.26	O
ATOM	5507	N	ALA	C	221	46.146	-0.664	-12.636	1.00 25.04	N
ATOM	5508	CA	ALA	C	221	46.183	-0.991	-14.058	1.00 25.92	C
ATOM	5509	CB	ALA	C	221	45.182	-2.092	-14.367	1.00 26.46	C
ATOM	5510	C	ALA	C	221	45.920	0.203	-14.961	1.00 25.90	C
ATOM	5511	O	ALA	C	221	45.260	0.072	-15.981	1.00 24.39	O
ATOM	5512	N	GLN	C	221A	46.435	1.367	-14.582	1.00 30.01	N
ATOM	5513	CA	GLN	C	221A	46.262	2.577	-15.383	1.00 33.02	C
ATOM	5514	CB	GLN	C	221A	46.113	3.789	-14.469	1.00 32.94	C
ATOM	5515	CG	GLN	C	221A	44.738	3.917	-13.838	1.00 41.94	C
ATOM	5516	CD	GLN	C	221A	44.687	5.029	-12.811	1.00 46.90	C
ATOM	5517	OE1	GLN	C	221A	45.236	6.119	-13.025	1.00 50.18	O
ATOM	5518	NE2	GLN	C	221A	44.026	4.766	-11.687	1.00 49.08	N
ATOM	5519	C	GLN	C	221A	47.443	2.789	-16.333	1.00 32.70	C

表7(その26)

ATOM	5520	O	GLN	C	221A	48.587	2.491	-15.992	1.00 34.54	O
HETATM	5719	N1	NAN	C	301	49.543	4.985	2.313	1.00 26.98	N
HETATM	5720	C1	NAN	C	301	48.254	5.504	1.871	1.00 19.14	C
HETATM	5721	C2	NAN	C	301	47.334	4.430	1.279	1.00 23.25	C
HETATM	5722	S1	NAN	C	301	50.902	5.953	1.920	1.00 23.48	S
HETATM	5723	O1	NAN	C	301	52.189	5.349	2.497	1.00 24.52	O
HETATM	5724	O2	NAN	C	301	51.076	6.034	0.400	1.00 25.46	O
HETATM	5725	C3	NAN	C	301	51.208	9.438	5.769	1.00 19.98	C
HETATM	5726	C4	NAN	C	301	51.058	10.727	6.260	1.00 21.91	C
HETATM	5727	C5	NAN	C	301	50.593	11.770	5.419	1.00 24.47	C
HETATM	5728	C6	NAN	C	301	50.279	11.518	4.086	1.00 21.43	C
HETATM	5729	C7	NAN	C	301	50.421	10.203	3.545	1.00 21.15	C
HETATM	5730	C8	NAN	C	301	50.896	9.138	4.405	1.00 21.24	C
HETATM	5731	C9	NAN	C	301	51.033	7.834	3.864	1.00 20.42	C
HETATM	5732	C10	NAN	C	301	50.725	7.554	2.531	1.00 23.97	C
HETATM	5733	C11	NAN	C	301	50.261	8.614	1.703	1.00 21.68	C
HETATM	5734	C12	NAN	C	301	50.111	9.897	2.185	1.00 20.68	C
HETATM	5735	C13	NAN	C	301	47.590	0.660	-3.782	1.00 26.15	C
HETATM	5736	C14	NAN	C	301	46.938	1.057	-2.473	1.00 22.46	C
HETATM	5737	C15	NAN	C	301	47.652	1.551	-4.872	1.00 24.53	C
HETATM	5738	C16	NAN	C	301	48.248	1.185	-6.074	1.00 21.81	C
HETATM	5739	C17	NAN	C	301	48.813	-0.089	-6.245	1.00 23.19	C
HETATM	5740	C18	NAN	C	301	49.454	-0.492	-7.551	1.00 21.15	C
HETATM	5741	N2	NAN	C	301	48.463	-0.669	-8.614	1.00 19.95	N
HETATM	5742	C19	NAN	C	301	48.754	-0.975	-5.163	1.00 24.02	C
HETATM	5743	C20	NAN	C	301	48.156	-0.609	-3.957	1.00 24.43	C
HETATM	5744	C21	NAN	C	301	47.714	2.208	-1.799	1.00 22.00	C
HETATM	5745	C22	NAN	C	301	47.182	2.687	-0.436	1.00 21.48	C
HETATM	5746	N3	NAN	C	301	47.815	3.928	0.000	1.00 23.55	N
HETATM	5747	C1	ACY	C	302	44.181	-0.581	1.754	1.00 15.48	C
HETATM	5748	C2	ACY	C	302	45.570	-0.601	1.107	1.00 23.92	C
HETATM	5749	O1	ACY	C	302	45.574	-1.314	-0.072	1.00 19.88	O
HETATM	5750	O2	ACY	C	302	46.558	-0.035	1.591	1.00 15.65	O

表7(その27)

ATOM	6092	N	ALA	D	56	5.810	-9.097	-2.234	1.00	10.10	N
ATOM	6093	CA	ALA	D	56	5.684	-8.434	-3.519	1.00	11.60	C
ATOM	6094	CB	ALA	D	56	4.251	-7.982	-3.744	1.00	9.33	C
ATOM	6095	C	ALA	D	56	6.635	-7.248	-3.669	1.00	14.42	C
ATOM	6096	O	ALA	D	56	7.229	-7.071	-4.740	1.00	14.03	O
ATOM	6097	N	HIS	D	57	6.800	-6.436	-2.622	1.00	12.34	N
ATOM	6098	CA	HIS	D	57	7.689	-5.281	-2.766	1.00	14.61	C
ATOM	6099	CB	HIS	D	57	7.681	-4.369	-1.523	1.00	12.27	C
ATOM	6100	CG	HIS	D	57	8.539	-4.851	-0.394	1.00	15.40	C
ATOM	6101	CD2	HIS	D	57	9.864	-4.699	-0.152	1.00	15.89	C
ATOM	6102	ND1	HIS	D	57	8.035	-5.561	0.675	1.00	13.91	N
ATOM	6103	CE1	HIS	D	57	9.009	-5.819	1.530	1.00	14.32	C
ATOM	6104	NE2	HIS	D	57	10.129	-5.308	1.051	1.00	14.91	N
ATOM	6105	C	HIS	D	57	9.110	-5.716	-3.086	1.00	16.05	C
ATOM	6106	O	HIS	D	57	9.931	-4.906	-3.506	1.00	16.65	O
ATOM	6107	N	CYS	D	58	9.405	-6.996	-2.895	1.00	17.87	N
ATOM	6108	CA	CYS	D	58	10.738	-7.497	-3.212	1.00	19.71	C
ATOM	6109	CB	CYS	D	58	10.993	-8.841	-2.536	1.00	18.53	C
ATOM	6110	SG	CYS	D	58	11.403	-8.719	-0.771	1.00	20.18	S
ATOM	6111	C	CYS	D	58	10.902	-7.660	-4.715	1.00	17.68	C
ATOM	6112	O	CYS	D	58	12.019	-7.743	-5.215	1.00	19.49	O
ATOM	6113	N	VAL	D	59	9.790	-7.698	-5.438	1.00	19.28	N
ATOM	6114	CA	VAL	D	59	9.852	-7.859	-6.883	1.00	20.39	C
ATOM	6115	CB	VAL	D	59	9.485	-9.303	-7.280	1.00	20.67	C
ATOM	6116	CG1	VAL	D	59	10.510	-10.275	-6.698	1.00	20.89	C
ATOM	6117	CG2	VAL	D	59	8.081	-9.643	-6.770	1.00	19.44	C
ATOM	6118	C	VAL	D	59	8.959	-6.888	-7.652	1.00	20.72	C
ATOM	6119	O	VAL	D	59	8.975	-6.870	-8.880	1.00	20.66	O
ATOM	6120	N	GLY	D	60	8.187	-6.078	-6.931	1.00	23.96	N
ATOM	6121	CA	GLY	D	60	7.306	-5.117	-7.583	1.00	23.94	C
ATOM	6122	C	GLY	D	60	7.179	-3.797	-6.837	1.00	25.29	C
ATOM	6123	O	GLY	D	60	7.940	-3.536	-5.905	1.00	27.42	O
ATOM	6124	N	PRO	D	60A	6.195	-2.953	-7.190	1.00	25.05	N

表7(その28)

ATOM	6125	CD	PRO	D	60A	6.003	-1.684	-6.469	1.00	21.64	C
ATOM	6126	CA	PRO	D	60A	5.172	-3.122	-8.232	1.00	24.13	C
ATOM	6127	CB	PRO	D	60A	4.237	-1.949	-7.982	1.00	23.98	C
ATOM	6128	CG	PRO	D	60A	5.155	-0.903	-7.427	1.00	23.47	C
ATOM	6129	C	PRO	D	60A	5.648	-3.178	-9.683	1.00	26.42	C
ATOM	6130	O	PRO	D	60A	4.918	-3.651	-10.561	1.00	29.09	O
ATOM	6417	N	PHE	D	94	-1.414	-5.287	-5.075	1.00	25.44	N
ATOM	6418	CA	PHE	D	94	-0.221	-4.665	-4.517	1.00	23.60	C
ATOM	6419	CB	PHE	D	94	0.878	-5.702	-4.288	1.00	20.47	C
ATOM	6420	CG	PHE	D	94	2.209	-5.089	-3.948	1.00	22.14	C
ATOM	6421	CD1	PHE	D	94	2.455	-4.589	-2.669	1.00	19.00	C
ATOM	6422	CD2	PHE	D	94	3.188	-4.930	-4.931	1.00	21.09	C
ATOM	6423	CE1	PHE	D	94	3.646	-3.937	-2.372	1.00	17.83	C
ATOM	6424	CE2	PHE	D	94	4.383	-4.278	-4.648	1.00	18.38	C
ATOM	6425	CZ	PHE	D	94	4.612	-3.779	-3.364	1.00	22.13	C
ATOM	6426	C	PHE	D	94	0.408	-3.516	-5.301	1.00	22.66	C
ATOM	6427	O	PHE	D	94	0.558	-3.576	-6.526	1.00	23.54	O
ATOM	6428	N	TYR	D	95	0.781	-2.468	-4.575	1.00	17.99	N
ATOM	6429	CA	TYR	D	95	1.476	-1.340	-5.174	1.00	18.85	C
ATOM	6430	CB	TYR	D	95	0.552	-0.181	-5.540	1.00	13.23	C
ATOM	6431	CG	TYR	D	95	1.351	0.864	-6.273	1.00	16.65	C
ATOM	6432	CD1	TYR	D	95	1.898	0.584	-7.529	1.00	14.06	C
ATOM	6433	CE1	TYR	D	95	2.764	1.473	-8.154	1.00	16.63	C
ATOM	6434	CD2	TYR	D	95	1.685	2.081	-5.663	1.00	15.07	C
ATOM	6435	CE2	TYR	D	95	2.555	2.982	-6.285	1.00	14.64	C
ATOM	6436	CZ	TYR	D	95	3.090	2.666	-7.528	1.00	17.79	C
ATOM	6437	OH	TYR	D	95	3.954	3.537	-8.145	1.00	22.09	O
ATOM	6438	C	TYR	D	95	2.508	-0.831	-4.180	1.00	18.67	C
ATOM	6439	O	TYR	D	95	3.614	-0.447	-4.553	1.00	19.11	O
ATOM	6440	N	THR	D	96	2.124	-0.851	-2.909	1.00	17.21	N
ATOM	6441	CA	THR	D	96	2.962	-0.387	-1.818	1.00	18.33	C
ATOM	6442	CB	THR	D	96	2.600	1.077	-1.494	1.00	21.86	C
ATOM	6443	OG1	THR	D	96	3.380	1.967	-2.313	1.00	24.05	O

表7(その29)

ATOM	6444	CG2	THR	D	96	2.796	1.363	-0.036	1.00	21.19	C
ATOM	6445	C	THR	D	96	2.726	-1.272	-0.585	1.00	19.01	C
ATOM	6446	O	THR	D	96	1.603	-1.713	-0.344	1.00	18.18	O
ATOM	6447	N	ALA	D	97	3.770	-1.524	0.202	1.00	17.21	N
ATOM	6448	CA	ALA	D	97	3.620	-2.363	1.395	1.00	17.28	C
ATOM	6449	CB	ALA	D	97	4.988	-2.664	2.020	1.00	15.98	C
ATOM	6450	C	ALA	D	97	2.699	-1.752	2.452	1.00	18.99	C
ATOM	6451	O	ALA	D	97	2.055	-2.484	3.207	1.00	14.38	O
ATOM	6452	N	GLN	D	98	2.648	-0.418	2.517	1.00	18.42	N
ATOM	6453	CA	GLN	D	98	1.798	0.252	3.496	1.00	19.96	C
ATOM	6454	CB	GLN	D	98	2.186	1.726	3.635	1.00	22.06	C
ATOM	6455	CG	GLN	D	98	3.596	1.952	4.167	1.00	23.15	C
ATOM	6456	CD	GLN	D	98	4.661	1.589	3.146	1.00	23.11	C
ATOM	6457	OE1	GLN	D	98	4.549	1.939	1.972	1.00	16.41	O
ATOM	6458	NE2	GLN	D	98	5.706	0.899	3.594	1.00	18.13	N
ATOM	6459	C	GLN	D	98	0.322	0.127	3.120	1.00	20.08	C
ATOM	6460	O	GLN	D	98	-0.551	0.164	3.985	1.00	19.09	O
ATOM	6461	N	ILE	D	99	0.053	-0.018	1.825	1.00	19.66	N
ATOM	6462	CA	ILE	D	99	-1.311	-0.187	1.351	1.00	19.71	C
ATOM	6463	CB	ILE	D	99	-1.434	0.142	-0.155	1.00	18.36	C
ATOM	6464	CG2	ILE	D	99	-2.829	-0.212	-0.654	1.00	17.96	C
ATOM	6465	CG1	ILE	D	99	-1.146	1.632	-0.374	1.00	19.75	C
ATOM	6466	CD1	ILE	D	99	-1.040	2.055	-1.826	1.00	14.82	C
ATOM	6467	C	ILE	D	99	-1.711	-1.641	1.593	1.00	20.70	C
ATOM	6468	O	ILE	D	99	-2.869	-1.931	1.889	1.00	21.63	O
ATOM	6469	N	GLY	D	100	-0.747	-2.553	1.472	1.00	18.64	N
ATOM	6470	CA	GLY	D	100	-1.038	-3.956	1.711	1.00	16.87	C
ATOM	6471	C	GLY	D	100	-0.846	-4.892	0.535	1.00	17.20	C
ATOM	6472	O	GLY	D	100	-0.332	-4.495	-0.520	1.00	13.11	O
ATOM	6473	N	ALA	D	101	-1.270	-6.143	0.730	1.00	16.50	N
ATOM	6474	CA	ALA	D	101	-1.146	-7.198	-0.279	1.00	15.86	C
ATOM	6475	CB	ALA	D	101	-2.013	-6.875	-1.502	1.00	12.19	C
ATOM	6476	C	ALA	D	101	0.311	-7.385	-0.700	1.00	15.45	C

表7(その30)

ATOM	6477	O	ALA D 101	0.604	-7.612	-1.868	1.00	18.43	O
ATOM	6478	N	ASP D 102	1.225	-7.292	0.261	1.00	16.62	N
ATOM	6479	CA	ASP D 102	2.653	-7.457	-0.013	1.00	14.49	C
ATOM	6480	CB	ASP D 102	3.457	-6.735	1.068	1.00	14.84	C
ATOM	6481	CG	ASP D 102	4.916	-6.538	0.686	1.00	16.73	C
ATOM	6482	OD1	ASP D 102	5.314	-6.906	-0.455	1.00	11.03	O
ATOM	6483	OD2	ASP D 102	5.656	-5.999	1.541	1.00	11.13	O
ATOM	6484	C	ASP D 102	2.987	-8.957	-0.011	1.00	15.50	C
ATOM	6485	O	ASP D 102	3.547	-9.489	0.954	1.00	12.30	O
ATOM	6486	N	ILE D 103	2.629	-9.636	-1.094	1.00	14.25	N
ATOM	6487	CA	ILE D 103	2.853	-11.069	-1.192	1.00	13.18	C
ATOM	6488	CB	ILE D 103	1.657	-11.836	-0.586	1.00	13.39	C
ATOM	6489	CG2	ILE D 103	0.438	-11.691	-1.475	1.00	15.12	C
ATOM	6490	CG1	ILE D 103	1.999	-13.312	-0.418	1.00	16.32	C
ATOM	6491	CD1	ILE D 103	1.027	-14.039	0.496	1.00	13.07	C
ATOM	6492	C	ILE D 103	3.048	-11.472	-2.642	1.00	12.91	C
ATOM	6493	O	ILE D 103	2.405	-10.942	-3.544	1.00	15.65	O
ATOM	6494	N	ALA D 104	3.940	-12.420	-2.867	1.00	15.68	N
ATOM	6495	CA	ALA D 104	4.232	-12.858	-4.221	1.00	16.75	C
ATOM	6496	CB	ALA D 104	5.284	-11.934	-4.844	1.00	17.46	C
ATOM	6497	C	ALA D 104	4.729	-14.295	-4.232	1.00	17.96	C
ATOM	6498	O	ALA D 104	5.201	-14.819	-3.215	1.00	18.90	O
ATOM	7192	N	ARG D 187	14.328	-4.677	20.834	1.00	27.36	N
ATOM	7193	CA	ARG D 187	15.558	-5.455	20.822	1.00	27.96	C
ATOM	7194	CB	ARG D 187	15.893	-5.923	22.237	1.00	31.15	C
ATOM	7195	CG	ARG D 187	14.809	-6.732	22.901	1.00	43.48	C
ATOM	7196	CD	ARG D 187	15.007	-6.768	24.410	1.00	50.02	C
ATOM	7197	NE	ARG D 187	14.913	-5.431	24.992	1.00	54.52	N
ATOM	7198	CZ	ARG D 187	14.970	-5.174	26.296	1.00	57.49	C
ATOM	7199	NH1	ARG D 187	15.122	-6.168	27.164	1.00	58.47	N
ATOM	7200	NH2	ARG D 187	14.877	-3.923	26.733	1.00	57.36	N
ATOM	7201	C	ARG D 187	15.519	-6.635	19.857	1.00	27.37	C
ATOM	7202	O	ARG D 187	16.550	-7.258	19.582	1.00	26.50	O

表7(その31)

ATOM	7203	N	ARG	D	188	14.337	-6.928	19.321	1.00	24.95	N
ATOM	7204	CA	ARG	D	188	14.193	-8.040	18.393	1.00	25.01	C
ATOM	7205	CB	ARG	D	188	13.666	-9.263	19.131	1.00	29.36	C
ATOM	7206	CG	ARG	D	188	14.737	-9.906	19.990	1.00	35.33	C
ATOM	7207	CD	ARG	D	188	14.192	-11.009	20.867	1.00	41.94	C
ATOM	7208	NE	ARG	D	188	13.530	-10.457	22.038	1.00	42.93	N
ATOM	7209	CZ	ARG	D	188	13.759	-10.876	23.273	1.00	42.22	C
ATOM	7210	NH1	ARG	D	188	14.631	-11.857	23.481	1.00	40.72	N
ATOM	7211	NH2	ARG	D	188	13.138	-10.297	24.293	1.00	44.82	N
ATOM	7212	C	ARG	D	188	13.288	-7.671	17.245	1.00	23.61	C
ATOM	7213	O	ARG	D	188	12.146	-7.268	17.450	1.00	24.53	O
ATOM	7214	N	ASP	D	189	13.799	-7.821	16.028	1.00	20.87	N
ATOM	7215	CA	ASP	D	189	13.027	-7.439	14.861	1.00	19.22	C
ATOM	7216	CB	ASP	D	189	12.909	-5.913	14.851	1.00	20.10	C
ATOM	7217	CG	ASP	D	189	11.738	-5.415	14.034	1.00	22.73	C
ATOM	7218	OD1	ASP	D	189	11.038	-6.244	13.407	1.00	18.91	O
ATOM	7219	OD2	ASP	D	189	11.523	-4.184	14.033	1.00	22.30	O
ATOM	7220	C	ASP	D	189	13.650	-7.900	13.544	1.00	17.01	C
ATOM	7221	O	ASP	D	189	14.744	-8.462	13.510	1.00	15.81	O
ATOM	7222	N	SER	D	190	12.932	-7.657	12.458	1.00	16.88	N
ATOM	7223	CA	SER	D	190	13.414	-7.980	11.121	1.00	17.13	C
ATOM	7224	CB	SER	D	190	12.263	-8.470	10.248	1.00	17.25	C
ATOM	7225	OG	SER	D	190	11.206	-7.532	10.262	1.00	13.61	O
ATOM	7226	C	SER	D	190	13.929	-6.637	10.608	1.00	17.95	C
ATOM	7227	O	SER	D	190	13.644	-5.600	11.216	1.00	18.59	O
ATOM	7228	N	CYS	D	191	14.663	-6.630	9.502	1.00	17.43	N
ATOM	7229	CA	CYS	D	191	15.191	-5.363	9.003	1.00	18.42	C
ATOM	7230	CB	CYS	D	191	16.485	-5.030	9.769	1.00	20.51	C
ATOM	7231	SG	CYS	D	191	17.002	-3.277	9.865	1.00	18.39	S
ATOM	7232	C	CYS	D	191	15.458	-5.459	7.510	1.00	17.42	C
ATOM	7233	O	CYS	D	191	15.245	-6.513	6.910	1.00	17.12	O
ATOM	7234	N	GLN	D	192	15.912	-4.357	6.912	1.00	17.36	N
ATOM	7235	CA	GLN	D	192	16.229	-4.333	5.482	1.00	16.56	C

表7(その32)

ATOM	7236	CB	GLN	D	192	17.111	-3.124	5.135	1.00	16.11	C
ATOM	7237	CG	GLN	D	192	16.405	-1.780	4.972	1.00	19.77	C
ATOM	7238	CD	GLN	D	192	15.833	-1.218	6.276	1.00	23.18	C
ATOM	7239	OE1	GLN	D	192	16.316	-1.521	7.370	1.00	24.21	O
ATOM	7240	NE2	GLN	D	192	14.817	-0.366	6.155	1.00	20.97	N
ATOM	7241	C	GLN	D	192	16.982	-5.602	5.107	1.00	13.06	C
ATOM	7242	O	GLN	D	192	17.972	-5.945	5.746	1.00	18.58	O
ATOM	7243	N	GLY	D	193	16.523	-6.290	4.068	1.00	14.52	N
ATOM	7244	CA	GLY	D	193	17.180	-7.511	3.635	1.00	13.18	C
ATOM	7245	C	GLY	D	193	16.498	-8.761	4.162	1.00	16.34	C
ATOM	7246	O	GLY	D	193	16.766	-9.876	3.697	1.00	13.66	O
ATOM	7247	N	ASP	D	194	15.633	-8.593	5.159	1.00	14.75	N
ATOM	7248	CA	ASP	D	194	14.906	-9.736	5.692	1.00	15.22	C
ATOM	7249	CB	ASP	D	194	14.673	-9.586	7.193	1.00	15.30	C
ATOM	7250	CG	ASP	D	194	15.937	-9.809	8.004	1.00	15.47	C
ATOM	7251	OD1	ASP	D	194	16.674	-10.781	7.727	1.00	13.19	O
ATOM	7252	OD2	ASP	D	194	16.181	-9.014	8.929	1.00	13.93	O
ATOM	7253	C	ASP	D	194	13.565	-9.873	4.975	1.00	15.19	C
ATOM	7254	O	ASP	D	194	12.948	-10.937	5.004	1.00	15.30	O
ATOM	7255	N	SER	D	195	13.135	-8.793	4.323	1.00	13.67	N
ATOM	7256	CA	SER	D	195	11.866	-8.761	3.601	1.00	15.75	C
ATOM	7257	CB	SER	D	195	11.779	-7.507	2.723	1.00	14.16	C
ATOM	7258	OG	SER	D	195	11.769	-6.322	3.510	1.00	19.24	O
ATOM	7259	C	SER	D	195	11.619	-9.980	2.729	1.00	17.25	C
ATOM	7260	O	SER	D	195	12.510	-10.442	2.010	1.00	18.15	O
ATOM	7379	N	VAL	D	213	7.828	-11.088	6.106	1.00	15.04	N
ATOM	7380	CA	VAL	D	213	8.439	-9.798	6.480	1.00	12.92	C
ATOM	7381	CB	VAL	D	213	9.983	-9.913	6.584	1.00	14.32	C
ATOM	7382	CG1	VAL	D	213	10.594	-8.553	6.935	1.00	9.88	C
ATOM	7383	CG2	VAL	D	213	10.347	-10.949	7.634	1.00	9.07	C
ATOM	7384	C	VAL	D	213	8.091	-8.767	5.412	1.00	9.95	C
ATOM	7385	O	VAL	D	213	8.529	-8.878	4.278	1.00	13.36	O
ATOM	7386	N	SER	D	214	7.314	-7.758	5.783	1.00	12.46	N

表7(その33)

ATOM	7387	CA	SER	D	214	6.857	-6.762	4.819	1.00	11.95	C
ATOM	7388	CB	SER	D	214	5.320	-6.694	4.853	1.00	9.38	C
ATOM	7389	OG	SER	D	214	4.811	-5.730	3.940	1.00	14.20	O
ATOM	7390	C	SER	D	214	7.443	-5.360	4.957	1.00	12.48	C
ATOM	7391	O	SER	D	214	8.081	-4.868	4.031	1.00	13.28	O
ATOM	7392	N	TRP	D	215	7.211	-4.711	6.094	1.00	13.38	N
ATOM	7393	CA	TRP	D	215	7.727	-3.366	6.303	1.00	14.04	C
ATOM	7394	CB	TRP	D	215	6.945	-2.351	5.466	1.00	14.36	C
ATOM	7395	CG	TRP	D	215	5.504	-2.198	5.895	1.00	17.99	C
ATOM	7396	CD2	TRP	D	215	4.924	-1.084	6.590	1.00	18.13	C
ATOM	7397	CE2	TRP	D	215	3.552	-1.371	6.767	1.00	20.52	C
ATOM	7398	CE3	TRP	D	215	5.428	0.128	7.078	1.00	19.11	C
ATOM	7399	CD1	TRP	D	215	4.487	-3.091	5.693	1.00	20.00	C
ATOM	7400	NE1	TRP	D	215	3.314	-2.602	6.212	1.00	18.00	N
ATOM	7401	CZ2	TRP	D	215	2.678	-0.486	7.412	1.00	16.45	C
ATOM	7402	CZ3	TRP	D	215	4.557	1.008	7.721	1.00	17.35	C
ATOM	7403	CH2	TRP	D	215	3.201	0.694	7.880	1.00	16.94	C
ATOM	7404	C	TRP	D	215	7.657	-2.940	7.758	1.00	16.51	C
ATOM	7405	O	TRP	D	215	7.473	-3.758	8.657	1.00	16.18	O
ATOM	7406	N	GLY	D	216	7.790	-1.633	7.963	1.00	17.73	N
ATOM	7407	CA	GLY	D	216	7.750	-1.052	9.291	1.00	19.37	C
ATOM	7408	C	GLY	D	216	8.576	0.214	9.266	1.00	21.81	C
ATOM	7409	O	GLY	D	216	9.198	0.530	8.255	1.00	24.17	O
ATOM	7410	N	GLU	D	217	8.580	0.960	10.357	1.00	22.23	N
ATOM	7411	CA	GLU	D	217	9.375	2.177	10.406	1.00	22.46	C
ATOM	7412	CB	GLU	D	217	8.649	3.261	11.198	1.00	26.14	C
ATOM	7413	CG	GLU	D	217	7.750	4.128	10.343	1.00	31.57	C
ATOM	7414	CD	GLU	D	217	6.939	5.098	11.165	1.00	33.78	C
ATOM	7415	OE1	GLU	D	217	7.511	5.721	12.088	1.00	34.85	O
ATOM	7416	OE2	GLU	D	217	5.731	5.238	10.882	1.00	36.73	O
ATOM	7417	C	GLU	D	217	10.699	1.844	11.069	1.00	21.61	C
ATOM	7418	O	GLU	D	217	10.787	1.766	12.292	1.00	21.80	O
ATOM	7419	N	GLY	D	219	11.728	1.628	10.259	1.00	18.96	N

表7(その34)

ATOM	7420	CA	GLY	D	219	13.014	1.287	10.819	1.00	15.72	C
ATOM	7421	C	GLY	D	219	13.025	-0.104	11.433	1.00	20.38	C
ATOM	7422	O	GLY	D	219	12.152	-0.947	11.169	1.00	17.71	O
ATOM	7423	N	CYS	D	220	14.016	-0.339	12.283	1.00	20.68	N
ATOM	7424	CA	CYS	D	220	14.174	-1.633	12.913	1.00	20.70	C
ATOM	7425	CB	CYS	D	220	15.368	-2.345	12.275	1.00	20.86	C
ATOM	7426	SG	CYS	D	220	15.325	-2.283	10.453	1.00	19.33	S
ATOM	7427	C	CYS	D	220	14.388	-1.472	14.410	1.00	22.02	C
ATOM	7428	O	CYS	D	220	15.206	-0.664	14.839	1.00	22.71	O
ATOM	7429	N	ALA	D	221	13.632	-2.239	15.192	1.00	24.24	N
ATOM	7430	CA	ALA	D	221	13.723	-2.223	16.651	1.00	25.75	C
ATOM	7431	CB	ALA	D	221	15.057	-2.837	17.104	1.00	21.96	C
ATOM	7432	C	ALA	D	221	13.559	-0.830	17.249	1.00	24.98	C
ATOM	7433	O	ALA	D	221	14.193	-0.489	18.245	1.00	26.03	O
ATOM	7434	N	GLN	D	221A	12.711	-0.023	16.631	1.00	27.16	N
ATOM	7435	CA	GLN	D	221A	12.456	1.322	17.122	1.00	27.75	C
ATOM	7436	CB	GLN	D	221A	12.319	2.286	15.942	1.00	31.95	C
ATOM	7437	CG	GLN	D	221A	13.644	2.608	15.250	1.00	38.67	C
ATOM	7438	CD	GLN	D	221A	13.484	3.658	14.163	1.00	42.81	C
ATOM	7439	OE1	GLN	D	221A	12.821	4.676	14.360	1.00	47.47	O
ATOM	7440	NE2	GLN	D	221A	14.100	3.421	13.013	1.00	48.12	N
ATOM	7441	C	GLN	D	221A	11.196	1.341	18.003	1.00	27.12	C
ATOM	7442	O	GLN	D	221A	10.227	0.601	17.761	1.00	23.83	O
HETATM	7641	N1	NAN	D	301	9.120	-1.094	-0.669	1.00	24.48	N
HETATM	7642	C1	NAN	D	301	10.231	-0.213	-0.328	1.00	19.68	C
HETATM	7643	C2	NAN	D	301	11.278	-0.860	0.592	1.00	22.33	C
HETATM	7644	S1	NAN	D	301	7.553	-0.481	-0.326	1.00	22.14	S
HETATM	7645	O1	NAN	D	301	6.477	-1.498	-0.716	1.00	26.83	O
HETATM	7646	O2	NAN	D	301	7.381	-0.212	1.179	1.00	23.82	O
HETATM	7647	C3	NAN	D	301	6.089	1.991	-4.660	1.00	18.13	C
HETATM	7648	C4	NAN	D	301	5.841	3.159	-5.379	1.00	18.54	C
HETATM	7649	C5	NAN	D	301	6.032	4.431	-4.776	1.00	18.65	C
HETATM	7650	C6	NAN	D	301	6.469	4.535	-3.463	1.00	15.10	C

表7(その35)

HETATM	7651	C7	NAN	D	301	6.737	3.362	-2.689	1.00 18.94	C
HETATM	7652	C8	NAN	D	301	6.543	2.059	-3.299	1.00 20.20	C
HETATM	7653	C9	NAN	D	301	6.807	0.900	-2.526	1.00 19.44	C
HETATM	7654	C10	NAN	D	301	7.246	0.974	-1.202	1.00 21.80	C
HETATM	7655	C11	NAN	D	301	7.432	2.261	-0.618	1.00 21.10	C
HETATM	7656	C12	NAN	D	301	7.187	3.421	-1.331	1.00 20.16	C
HETATM	7657	C13	NAN	D	301	12.084	-3.207	6.167	1.00 19.40	C
HETATM	7658	C14	NAN	D	301	12.648	-2.848	4.811	1.00 19.38	C
HETATM	7659	C15	NAN	D	301	11.907	-2.235	7.167	1.00 16.58	C
HETATM	7660	C16	NAN	D	301	11.386	-2.567	8.415	1.00 17.08	C
HETATM	7661	C17	NAN	D	301	11.018	-3.886	8.720	1.00 19.59	C
HETATM	7662	C18	NAN	D	301	10.463	-4.243	10.078	1.00 19.59	C
HETATM	7663	N2	NAN	D	301	11.434	-3.966	11.137	1.00 19.11	N
HETATM	7664	C19	NAN	D	301	11.192	-4.857	7.724	1.00 17.26	C
HETATM	7665	C20	NAN	D	301	11.714	-4.525	6.474	1.00 18.68	C
HETATM	7666	C21	NAN	D	301	11.519	-2.724	3.760	1.00 22.49	C
HETATM	7667	C22	NAN	D	301	11.470	-1.402	2.973	1.00 23.49	C
HETATM	7668	N3	NAN	D	301	10.676	-1.503	1.753	1.00 22.83	N
HETATM	7669	C1	ACY	D	302	15.475	-4.801	0.913	1.00 19.77	C
HETATM	7670	C2	ACY	D	302	14.152	-4.976	1.650	1.00 20.62	C
HETATM	7671	O1	ACY	D	302	14.340	-5.436	2.922	1.00 22.67	O
HETATM	7672	O2	ACY	D	302	13.064	-4.955	1.089	1.00 21.35	O
HETATM	7673	O	HOH		401	16.777	-12.585	4.132	1.00 12.19	O
HETATM	7674	O	HOH		402	8.907	7.636	-1.746	1.00 18.17	O
HETATM	7675	O	HOH		403	53.894	10.931	0.263	1.00 10.43	O
HETATM	7676	O	HOH		404	66.555	6.105	-4.960	1.00 18.55	O
HETATM	7677	O	HOH		405	14.263	-13.360	5.667	1.00 11.07	O
HETATM	7678	O	HOH		406	20.153	-11.163	9.741	1.00 17.97	O
HETATM	7679	O	HOH		407	7.474	-15.458	20.316	1.00 21.50	O
HETATM	7680	O	HOH		408	-0.197	11.997	-2.764	1.00 11.27	O
HETATM	7681	O	HOH		409	-9.375	7.451	-5.279	1.00 26.29	O
HETATM	7682	O	HOH		410	59.753	1.192	0.114	1.00 11.36	O
HETATM	7683	O	HOH		411	34.798	-11.522	12.448	1.00 26.61	O

表7(その36)

HETATM	7684	O	HOH	412	8.331	-2.704	2.267	1.00	12.31	0
HETATM	7685	O	HOH	413	49.960	5.076	5.797	1.00	16.75	0
HETATM	7686	O	HOH	414	48.914	5.848	10.518	1.00	23.27	0
HETATM	7687	O	HOH	415	45.802	5.078	-5.883	1.00	18.78	0
HETATM	7688	O	HOH	416	25.278	-24.298	4.120	1.00	22.82	0
HETATM	7689	O	HOH	417	15.648	-14.804	20.352	1.00	18.67	0
HETATM	7690	O	HOH	418	75.069	-12.046	-2.193	1.00	12.14	0
HETATM	7691	O	HOH	419	55.030	20.163	1.783	1.00	15.17	0
HETATM	7692	O	HOH	420	41.442	-9.560	-5.209	1.00	18.87	0
HETATM	7693	O	HOH	421	62.324	12.052	0.095	1.00	10.41	0
HETATM	7694	O	HOH	422	24.989	19.916	2.179	1.00	23.80	0
HETATM	7695	O	HOH	423	18.703	19.690	-5.000	1.00	18.94	0
HETATM	7696	O	HOH	424	50.711	3.102	-0.080	1.00	13.63	0
HETATM	7697	O	HOH	425	44.356	14.334	6.385	1.00	14.29	0
HETATM	7698	O	HOH	426	12.043	-19.698	9.573	1.00	15.43	0
HETATM	7699	O	HOH	427	-2.612	5.688	19.570	1.00	27.98	0
HETATM	7700	O	HOH	428	-2.176	13.492	-1.462	1.00	23.28	0
HETATM	7701	O	HOH	429	6.271	-26.737	8.777	1.00	18.90	0
HETATM	7702	O	HOH	430	-1.369	4.609	-4.724	1.00	22.26	0
HETATM	7703	O	HOH	431	-0.718	-2.320	-2.291	1.00	8.84	0
HETATM	7704	O	HOH	432	9.716	-8.453	13.952	1.00	10.91	0
HETATM	7705	O	HOH	433	65.909	12.806	7.601	1.00	33.10	0
HETATM	7706	O	HOH	434	48.091	2.046	-12.152	1.00	19.12	0
HETATM	7707	O	HOH	435	8.079	10.556	9.552	1.00	20.60	0
HETATM	7708	O	HOH	436	48.786	17.725	0.153	1.00	26.87	0
HETATM	7709	O	HOH	437	59.108	6.791	4.292	1.00	15.22	0
HETATM	7710	O	HOH	438	65.000	-2.873	-11.677	1.00	17.95	0
HETATM	7711	O	HOH	439	21.560	-7.215	15.996	1.00	29.93	0
HETATM	7712	O	HOH	440	19.317	2.338	15.427	1.00	26.54	0
HETATM	7713	O	HOH	441	-5.295	2.454	0.912	1.00	18.84	0
HETATM	7714	O	HOH	442	31.085	-2.650	-2.951	1.00	29.05	0
HETATM	7715	O	HOH	443	64.007	25.650	-5.699	1.00	19.17	0
HETATM	7716	O	HOH	444	61.487	18.629	0.898	1.00	27.14	0

表7(その37)

HETATM	7717	O	HOH	445	7.153	-11.073	-14.439	1.00 28.99	0
HETATM	7718	O	HOH	446	59.811	12.186	5.987	1.00 18.06	0
HETATM	7719	O	HOH	447	47.258	13.546	1.904	1.00 18.17	0
HETATM	7720	O	HOH	448	-4.338	13.725	-20.423	1.00 20.96	0
HETATM	7721	O	HOH	449	43.009	28.816	1.176	1.00 19.36	0
HETATM	7722	O	HOH	450	8.616	-1.958	-3.703	1.00 20.34	0
HETATM	7723	O	HOH	451	46.834	-9.086	18.487	1.00 15.96	0
HETATM	7724	O	HOH	452	10.051	-4.290	16.448	1.00 14.92	0
HETATM	7725	O	HOH	453	40.309	27.674	0.050	1.00 19.52	0
HETATM	7726	O	HOH	454	34.808	23.018	2.210	1.00 20.13	0
HETATM	7727	O	HOH	455	10.947	-0.012	14.109	1.00 18.70	0
HETATM	7728	O	HOH	456	6.626	11.242	-1.002	1.00 34.62	0
HETATM	7729	O	HOH	457	-2.269	8.684	3.864	1.00 29.09	0
HETATM	7730	O	HOH	458	49.479	-18.465	5.325	1.00 14.33	0
HETATM	7731	O	HOH	459	69.568	-5.941	2.949	1.00 27.49	0
HETATM	7732	O	HOH	460	4.894	16.080	-8.424	1.00 24.36	0
HETATM	7733	O	HOH	461	-2.758	2.051	-4.652	1.00 26.51	0
HETATM	7734	O	HOH	462	3.086	24.618	-1.977	1.00 20.09	0
HETATM	7735	O	HOH	463	36.712	27.353	5.164	1.00 28.02	0
HETATM	7736	O	HOH	464	11.821	23.357	-3.236	1.00 12.06	0
HETATM	7737	O	HOH	465	48.479	23.875	6.370	1.00 16.63	0
HETATM	7738	O	HOH	466	0.340	-6.965	3.077	1.00 18.42	0
HETATM	7739	O	HOH	467	6.076	5.087	24.573	1.00 28.21	0
HETATM	7740	O	HOH	468	-7.113	26.217	14.604	1.00 23.59	0
HETATM	7741	O	HOH	469	51.775	-15.320	-3.327	1.00 18.17	0
HETATM	7742	O	HOH	470	42.356	-1.867	-16.772	1.00 33.66	0
HETATM	7743	O	HOH	471	36.400	17.690	16.090	1.00 26.49	0
HETATM	7744	O	HOH	472	23.676	-10.173	4.123	1.00 28.79	0
HETATM	7745	O	HOH	473	-2.834	15.352	12.246	1.00 21.81	0
HETATM	7746	O	HOH	474	35.709	25.069	12.634	1.00 22.14	0
HETATM	7747	O	HOH	475	-1.886	35.815	-9.668	1.00 29.65	0
HETATM	7748	O	HOH	476	8.485	-7.385	9.548	1.00 13.08	0
HETATM	7749	O	HOH	477	60.529	31.496	5.816	1.00 25.67	0

表7(その38)

HETATM	7750	O	HOH	478	27.724	-15.501	13.843	1.00	27.93	0
HETATM	7751	O	HOH	479	0.878	-5.934	-8.127	1.00	20.10	0
HETATM	7752	O	HOH	480	50.058	-1.655	-13.467	1.00	24.54	0
HETATM	7753	O	HOH	481	-1.168	12.675	9.578	1.00	22.49	0
HETATM	7754	O	HOH	482	45.639	17.924	12.409	1.00	14.88	0
HETATM	7755	O	HOH	483	36.219	-13.381	11.811	1.00	26.67	0
HETATM	7756	O	HOH	484	53.025	11.010	12.477	1.00	35.85	0
HETATM	7757	O	HOH	485	29.848	22.831	-3.398	1.00	35.19	0
HETATM	7758	O	HOH	486	7.366	10.736	-10.944	1.00	28.62	0
HETATM	7759	O	HOH	487	38.798	20.010	-2.641	1.00	28.16	0
HETATM	7760	O	HOH	488	40.646	15.625	7.721	1.00	24.47	0
HETATM	7761	O	HOH	489	9.285	23.630	-4.175	1.00	21.29	0
HETATM	7762	O	HOH	490	-3.942	-12.994	-8.985	1.00	29.84	0
HETATM	7763	O	HOH	491	53.984	-10.195	1.816	1.00	24.57	0
HETATM	7764	O	HOH	492	51.981	-3.014	-6.182	1.00	23.98	0
HETATM	7765	O	HOH	493	63.521	-1.414	13.125	1.00	28.00	0
HETATM	7766	O	HOH	494	9.800	-8.574	-11.383	1.00	21.18	0
HETATM	7767	O	HOH	495	53.165	10.176	-11.942	1.00	35.10	0
HETATM	7768	O	HOH	496	-2.811	4.173	6.328	1.00	22.68	0
HETATM	7769	O	HOH	497	-6.663	-13.477	7.848	1.00	18.71	0
HETATM	7770	O	HOH	498	63.781	-7.954	-3.777	1.00	24.38	0
HETATM	7771	O	HOH	499	64.278	-8.287	18.916	1.00	32.11	0
HETATM	7772	O	HOH	500	67.369	-0.905	6.367	1.00	20.08	0
HETATM	7773	O	HOH	501	57.574	2.152	-1.365	1.00	25.21	0
HETATM	7774	O	HOH	502	59.898	11.482	-5.607	1.00	13.90	0
HETATM	7775	O	HOH	503	53.844	-11.246	-17.852	1.00	31.93	0
HETATM	7776	O	HOH	504	46.324	16.993	-7.975	1.00	19.99	0
HETATM	7777	O	HOH	505	49.792	22.004	-17.726	1.00	35.79	0
HETATM	7778	O	HOH	506	19.344	22.374	-13.983	1.00	31.18	0
HETATM	7779	O	HOH	507	-1.326	-11.883	15.332	1.00	15.06	0
HETATM	7780	O	HOH	508	27.992	-14.699	-7.675	1.00	25.59	0
HETATM	7781	O	HOH	509	15.759	22.908	-9.003	1.00	35.39	0
HETATM	7782	O	HOH	510	1.971	23.331	-19.266	1.00	29.79	0

表7(その39)

HETATM	7783	O	HOH	511	9.366	9.852	-13.261	1.00	21.49	0
HETATM	7784	O	HOH	512	47.060	25.655	10.303	1.00	18.74	0
HETATM	7785	O	HOH	513	18.969	-0.865	7.346	1.00	19.91	0
HETATM	7786	O	HOH	514	-7.830	-3.381	6.975	1.00	27.22	0
HETATM	7787	O	HOH	515	64.963	18.952	5.009	1.00	34.58	0
HETATM	7788	O	HOH	516	50.090	1.844	-9.553	1.00	25.76	0
HETATM	7789	O	HOH	517	46.388	21.970	13.563	1.00	23.39	0
HETATM	7790	O	HOH	518	-2.359	32.467	12.608	1.00	30.07	0
HETATM	7791	O	HOH	519	63.377	-10.650	17.158	1.00	28.18	0
HETATM	7792	O	HOH	520	3.303	1.780	23.837	1.00	23.06	0
HETATM	7793	O	HOH	521	44.169	4.515	-1.890	1.00	26.90	0
HETATM	7794	O	HOH	522	16.190	-9.454	-9.933	1.00	27.34	0
HETATM	7795	O	HOH	523	-5.122	0.716	-15.763	1.00	33.83	0
HETATM	7796	O	HOH	524	6.985	35.250	9.767	1.00	31.33	0
HETATM	7797	O	HOH	525	47.184	11.464	12.660	1.00	31.65	0
HETATM	7798	O	HOH	526	-4.295	12.141	19.412	1.00	31.44	0
HETATM	7799	O	HOH	527	51.619	-5.146	-10.338	1.00	21.81	0
HETATM	7800	O	HOH	528	41.796	28.137	-18.247	1.00	26.59	0
HETATM	7801	O	HOH	529	-0.540	-26.839	13.864	1.00	30.99	0
HETATM	7802	O	HOH	530	2.225	-5.201	4.342	1.00	11.44	0
HETATM	7803	O	HOH	531	54.675	-3.625	19.096	1.00	20.68	0
HETATM	7804	O	HOH	532	15.323	38.217	-13.154	1.00	34.88	0
HETATM	7805	O	HOH	533	40.101	-7.703	-12.569	1.00	23.23	0
HETATM	7806	O	HOH	534	12.915	9.621	-2.339	1.00	28.01	0
HETATM	7807	O	HOH	535	-0.087	-24.522	20.331	1.00	36.32	0
HETATM	7808	O	HOH	536	49.114	-20.384	16.430	1.00	29.94	0
HETATM	7809	O	HOH	537	1.290	-26.267	3.482	1.00	25.76	0
HETATM	7810	O	HOH	538	48.393	19.331	20.312	1.00	27.87	0
HETATM	7811	O	HOH	539	49.365	-15.735	17.745	1.00	23.49	0
HETATM	7812	O	HOH	540	3.985	1.681	-11.232	1.00	31.18	0
HETATM	7813	O	HOH	541	26.839	-16.864	-6.622	1.00	36.64	0
HETATM	7814	O	HOH	542	56.697	22.053	0.172	1.00	25.71	0
HETATM	7815	O	HOH	543	-6.410	1.758	-4.841	1.00	38.00	0

表7(その 40)

HETATM	7816	O	HOH	544	15.248	-16.762	-13.675	1.00 25.18	0
HETATM	7817	O	HOH	545	-3.272	-15.313	10.802	1.00 19.48	0
HETATM	7818	O	HOH	546	51.111	-0.456	19.962	1.00 26.29	0
HETATM	7819	O	HOH	547	6.934	17.175	12.400	1.00 25.97	0
HETATM	7820	O	HOH	548	61.296	26.899	12.165	1.00 34.20	0
HETATM	7821	O	HOH	549	61.800	-16.665	4.693	1.00 32.68	0
HETATM	7822	O	HOH	550	8.228	-16.395	3.034	1.00 23.25	0
HETATM	7823	O	HOH	551	-4.089	-22.523	18.387	1.00 35.49	0
HETATM	7824	O	HOH	552	53.476	-5.739	-20.397	1.00 39.39	0
HETATM	7825	O	HOH	553	58.674	13.386	19.882	1.00 19.59	0
HETATM	7826	O	HOH	554	31.615	39.608	-2.984	1.00 32.37	0
HETATM	7827	O	HOH	555	8.698	0.696	5.610	1.00 24.40	0
HETATM	7828	O	HOH	556	11.677	-27.734	16.493	1.00 26.35	0
HETATM	7829	O	HOH	557	70.908	-10.011	5.782	1.00 22.09	0
HETATM	7830	O	HOH	558	57.825	16.361	-3.983	1.00 19.73	0
HETATM	7831	O	HOH	559	9.413	-1.614	12.135	1.00 19.30	0
HETATM	7832	O	HOH	560	48.197	6.525	-1.655	1.00 17.64	0
HETATM	7833	O	HOH	561	9.751	1.310	3.057	1.00 23.60	0
HETATM	7834	O	HOH	562	48.079	-9.303	-0.739	1.00 18.49	0
HETATM	7835	O	HOH	563	-1.155	-16.002	8.944	1.00 13.10	0
HETATM	7836	O	HOH	564	47.171	20.483	16.045	1.00 21.62	0
HETATM	7837	O	HOH	565	62.389	18.838	-1.523	1.00 37.67	0
HETATM	7838	O	HOH	566	30.266	29.287	-11.591	1.00 28.96	0
HETATM	7839	O	HOH	567	63.156	24.685	-12.895	1.00 33.93	0
HETATM	7840	O	HOH	568	58.749	8.873	-5.057	1.00 18.22	0
HETATM	7841	O	HOH	569	47.305	-21.583	-11.625	1.00 33.52	0
HETATM	7842	O	HOH	570	40.818	-3.730	-16.194	1.00 36.18	0
HETATM	7843	O	HOH	571	38.292	20.820	16.652	1.00 28.83	0
HETATM	7844	O	HOH	572	47.903	-17.524	19.637	1.00 25.97	0
HETATM	7845	O	HOH	573	47.188	8.229	-13.007	1.00 31.60	0
HETATM	7846	O	HOH	574	49.584	-2.213	21.706	1.00 26.53	0
HETATM	7847	O	HOH	575	58.086	14.399	5.152	1.00 24.82	0
HETATM	7848	O	HOH	576	75.006	-14.383	-0.874	1.00 19.23	0

表7(その41)

HETATM	7849	O	HOH	577	26.942	-1.500	7.743	1.00	28.85	0
HETATM	7850	O	HOH	578	71.869	-10.618	8.150	1.00	27.85	0
HETATM	7851	O	HOH	579	57.904	-23.191	6.377	1.00	34.71	0
HETATM	7852	O	HOH	580	9.458	5.764	17.295	1.00	39.46	0
HETATM	7853	O	HOH	581	2.643	-12.576	-13.743	1.00	27.04	0
HETATM	7854	O	HOH	582	56.165	18.356	-10.583	1.00	25.59	0
HETATM	7855	O	HOH	583	47.399	18.511	10.215	1.00	15.00	0
HETATM	7856	O	HOH	584	20.832	30.338	7.497	1.00	35.07	0
HETATM	7857	O	HOH	585	45.217	-9.122	0.044	1.00	21.83	0
HETATM	7858	O	HOH	586	2.254	22.065	15.706	1.00	30.93	0
HETATM	7859	O	HOH	587	18.710	1.044	5.506	1.00	30.95	0
HETATM	7860	O	HOH	588	14.892	-25.695	-8.772	1.00	24.58	0
HETATM	7861	O	HOH	589	12.043	-9.421	-10.370	1.00	28.76	0
HETATM	7862	O	HOH	590	-1.851	33.789	-7.187	1.00	23.62	0
HETATM	7863	O	HOH	591	9.571	-18.540	-18.256	1.00	36.88	0
HETATM	7864	O	HOH	592	59.818	-14.083	18.348	1.00	34.45	0
HETATM	7865	O	HOH	593	4.090	6.418	12.579	1.00	31.65	0
HETATM	7866	O	HOH	594	39.375	-2.619	5.753	1.00	28.05	0
HETATM	7867	O	HOH	595	-1.681	-0.195	-18.225	1.00	39.54	0
HETATM	7868	O	HOH	596	32.706	-20.829	-2.207	1.00	33.43	0
HETATM	7869	O	HOH	597	48.154	15.398	-4.574	1.00	31.43	0
HETATM	7870	O	HOH	598	10.062	24.859	-19.033	1.00	17.99	0
HETATM	7871	O	HOH	599	27.810	30.771	-10.601	1.00	35.22	0
HETATM	7872	O	HOH	600	20.987	19.830	8.262	1.00	34.74	0
HETATM	7873	O	HOH	601	5.391	28.851	-8.338	1.00	24.65	0
HETATM	7874	O	HOH	602	38.063	-5.526	2.718	1.00	27.21	0
HETATM	7875	O	HOH	603	45.710	-9.377	21.226	1.00	34.08	0
HETATM	7876	O	HOH	604	-6.385	7.144	4.547	1.00	25.79	0
HETATM	7877	O	HOH	605	63.743	29.416	3.615	1.00	36.15	0
HETATM	7878	O	HOH	606	50.017	5.442	-4.005	1.00	32.85	0
HETATM	7879	O	HOH	607	67.894	1.539	4.837	1.00	29.50	0
HETATM	7880	O	HOH	608	17.225	19.612	-15.145	1.00	30.21	0
HETATM	7881	O	HOH	609	28.572	22.202	1.633	1.00	28.95	0

表7(その42)

HETATM	7882	O	HOH	610	61.321	10.231	-18.212	1.00	26.79	0
HETATM	7883	O	HOH	611	-9.797	-4.665	-6.653	1.00	28.61	0
HETATM	7884	O	HOH	612	15.490	23.890	-20.757	1.00	44.30	0
HETATM	7885	O	HOH	613	12.480	1.895	7.173	1.00	17.24	0
HETATM	7886	O	HOH	614	29.358	27.188	-12.296	1.00	30.06	0
HETATM	7887	O	HOH	615	1.642	-11.594	-11.651	1.00	22.45	0
HETATM	7888	O	HOH	616	47.016	20.117	-14.468	1.00	24.77	0
HETATM	7889	O	HOH	617	43.613	15.956	-6.852	1.00	26.98	0
HETATM	7890	O	HOH	618	47.974	13.499	-6.185	1.00	25.64	0
HETATM	7891	O	HOH	619	31.529	-11.722	11.732	1.00	34.01	0
HETATM	7892	O	HOH	620	47.339	46.118	13.303	1.00	32.70	0
HETATM	7893	O	HOH	621	9.107	13.592	6.913	1.00	27.03	0
HETATM	7894	O	HOH	622	-8.219	14.538	-14.309	1.00	29.51	0
HETATM	7895	O	HOH	623	51.973	0.491	-17.922	1.00	35.13	0
HETATM	7896	O	HOH	624	-8.837	-2.571	-4.934	1.00	37.19	0
HETATM	7897	O	HOH	625	34.136	-15.151	11.187	1.00	28.79	0
HETATM	7898	O	HOH	626	-1.314	18.473	12.850	1.00	34.28	0
HETATM	7899	O	HOH	627	16.910	36.872	-3.432	1.00	28.70	0
HETATM	7900	O	HOH	628	40.248	0.801	-5.311	1.00	22.40	0
HETATM	7901	O	HOH	629	32.481	-2.425	-5.772	1.00	42.39	0
HETATM	7902	O	HOH	630	18.826	22.732	-3.253	1.00	30.67	0
HETATM	7903	O	HOH	631	47.497	-14.494	-14.830	1.00	36.18	0
HETATM	7904	O	HOH	632	-11.036	-8.552	9.634	1.00	23.43	0
HETATM	7905	O	HOH	633	22.308	28.257	8.368	1.00	26.38	0
HETATM	7906	O	HOH	634	24.692	-9.545	1.178	1.00	23.31	0
HETATM	7907	O	HOH	635	65.254	26.778	-7.797	1.00	35.67	0
HETATM	7908	O	HOH	636	14.094	1.141	3.122	1.00	20.18	0
HETATM	7909	O	HOH	637	11.628	8.008	-6.316	1.00	24.94	0
HETATM	7910	O	HOH	638	5.756	17.105	-12.893	1.00	28.56	0
HETATM	7911	O	HOH	639	9.933	27.861	-18.344	1.00	16.88	0
HETATM	7912	O	HOH	640	5.396	29.308	-22.134	1.00	38.04	0
HETATM	7913	O	HOH	641	20.325	22.148	-1.176	1.00	21.21	0
HETATM	7914	O	HOH	642	9.482	-2.191	-8.862	1.00	32.78	0

表7(その43)

HETATM	7915	O	HOH	643	3.304	3.956	0.392	1.00	21.50	0
HETATM	7916	O	HOH	644	-1.227	2.066	6.217	1.00	23.01	0
HETATM	7917	O	HOH	645	46.216	1.218	4.157	1.00	34.67	0
HETATM	7918	O	HOH	646	32.333	-3.657	5.042	1.00	27.68	0
HETATM	7919	O	HOH	647	36.666	22.249	-0.263	1.00	22.11	0
HETATM	7920	O	HOH	648	27.818	-1.780	10.328	1.00	30.46	0
HETATM	7921	O	HOH	649	26.655	19.118	-5.265	1.00	40.76	0
HETATM	7922	O	HOH	650	28.319	-5.518	-2.288	1.00	28.02	0
HETATM	7923	O	HOH	651	42.723	14.391	2.367	1.00	32.50	0
HETATM	7924	O	HOH	652	-5.463	-4.497	11.408	1.00	26.62	0
HETATM	7925	O	HOH	653	10.584	4.471	7.990	1.00	37.97	0
HETATM	7926	O	HOH	654	36.765	-7.634	2.750	1.00	30.67	0
HETATM	7927	O	HOH	655	9.219	-30.825	2.075	1.00	32.71	0
HETATM	7928	O	HOH	656	20.992	-4.713	3.051	1.00	23.66	0
HETATM	7929	O	HOH	657	47.994	10.976	15.211	1.00	32.99	0
HETATM	7930	O	HOH	658	9.269	32.481	-17.432	1.00	35.00	0
HETATM	7931	O	HOH	659	22.491	-7.904	0.527	1.00	29.08	0
HETATM	7932	O	HOH	660	49.995	-17.676	15.965	1.00	28.50	0
HETATM	7933	O	HOH	661	-7.263	1.683	-12.030	1.00	19.92	0
HETATM	7934	O	HOH	662	42.526	2.637	-7.382	1.00	26.56	0
HETATM	7935	O	HOH	663	15.818	31.862	13.789	1.00	38.02	0
HETATM	7936	O	HOH	664	9.206	35.814	13.632	1.00	30.63	0
HETATM	7937	O	HOH	665	12.658	20.824	-19.776	1.00	35.14	0
HETATM	7938	O	HOH	666	-11.559	18.456	-6.271	1.00	24.85	0
HETATM	7939	O	HOH	667	26.178	-11.428	13.257	1.00	46.00	0
HETATM	7940	O	HOH	668	36.456	19.975	0.936	1.00	31.12	0
HETATM	7941	O	HOH	669	43.927	18.329	-3.454	1.00	23.73	0
HETATM	7942	O	HOH	670	47.035	10.969	0.571	1.00	32.61	0
HETATM	7943	O	HOH	671	29.484	-17.949	-5.312	1.00	36.93	0
HETATM	7944	O	HOH	672	14.794	-0.854	1.488	1.00	31.45	0
HETATM	7945	O	HOH	673	4.178	-10.301	-15.449	1.00	32.77	0
HETATM	7946	O	HOH	674	71.011	-24.473	-8.835	1.00	37.95	0
HETATM	7947	O	HOH	675	7.250	10.855	4.936	1.00	34.94	0

表7(その44)

HETATM	7948	O	HOH	676	52.623	-21.796	-4.375	1.00	28.41	0
HETATM	7949	O	HOH	677	29.686	33.391	8.561	1.00	36.79	0
HETATM	7950	O	HOH	678	4.818	34.768	-10.973	1.00	36.13	0
HETATM	7951	O	HOH	679	10.068	11.800	4.118	1.00	33.72	0
HETATM	7952	O	HOH	680	11.997	23.146	-20.518	1.00	31.78	0
HETATM	7953	O	HOH	681	14.817	-24.066	-11.114	1.00	32.58	0
HETATM	7954	O	HOH	682	60.945	40.887	11.318	1.00	29.03	0
HETATM	7955	O	HOH	683	44.219	20.370	-10.659	1.00	29.25	0
HETATM	7956	O	HOH	684	5.166	-13.086	23.591	1.00	24.14	0
HETATM	7957	O	HOH	685	14.648	-1.067	-1.029	1.00	37.17	0
HETATM	7958	O	HOH	686	68.114	24.630	6.276	1.00	30.46	0
HETATM	7959	O	HOH	687	-13.935	25.483	0.346	1.00	42.20	0
HETATM	7960	O	HOH	688	68.402	-0.596	8.924	1.00	30.15	0
HETATM	7961	O	HOH	689	58.316	-0.122	15.162	1.00	21.00	0
HETATM	7962	O	HOH	690	-0.070	35.056	16.014	1.00	39.34	0
HETATM	7963	O	HOH	691	53.348	17.892	22.219	1.00	35.30	0
HETATM	7964	O	HOH	692	-6.739	-6.935	16.707	1.00	29.92	0
HETATM	7965	O	HOH	693	34.071	-7.293	3.262	1.00	31.10	0
HETATM	7966	O	HOH	694	10.800	13.579	2.432	1.00	26.96	0
HETATM	7967	O	HOH	695	8.441	8.874	6.258	1.00	44.85	0
HETATM	7968	O	HOH	696	-5.036	-3.204	-19.512	1.00	31.58	0
HETATM	7969	O	HOH	697	15.990	-7.563	-8.071	1.00	23.11	0
HETATM	7970	O	HOH	698	13.201	-3.973	-1.539	1.00	18.32	0
HETATM	7971	O	HOH	699	40.734	33.440	14.895	1.00	26.93	0
HETATM	7972	O	HOH	700	-9.183	-2.073	10.706	1.00	22.73	0
HETATM	7973	O	HOH	701	57.538	25.839	11.520	1.00	28.65	0
HETATM	7974	O	HOH	702	8.541	0.154	22.310	1.00	21.84	0
HETATM	7975	O	HOH	703	2.628	6.186	-22.448	1.00	28.71	0
HETATM	7976	O	HOH	704	5.965	8.734	21.179	1.00	35.14	0
HETATM	7977	O	HOH	705	59.458	-3.204	-19.659	1.00	22.63	0
HETATM	7978	O	HOH	706	16.286	-5.239	-9.402	1.00	27.71	0
HETATM	7979	O	HOH	707	13.237	11.512	1.929	1.00	41.66	0
HETATM	7980	O	HOH	708	41.588	20.135	-11.276	1.00	36.22	0

表7(その 45)

HETATM 7981	O	HOH	709	-10.517	28.830	-12.779	1.00 34.01	0
HETATM 7982	O	HOH	710	3.142	36.832	-10.042	1.00 34.10	0
HETATM 7983	O	HOH	711	29.727	-4.781	6.680	1.00 36.64	0
HETATM 7984	O	HOH	712	6.692	-13.850	-14.741	1.00 32.57	0
HETATM 7985	O	HOH	713	16.233	-6.587	-11.574	1.00 40.68	0
HETATM 7986	O	HOH	714	15.483	17.178	0.390	1.00 31.22	0

END

表8(その1)

ATOM	342	N	ALA	A	56	2.717	16.928	3.503	1.00	15.51	N
ATOM	343	CA	ALA	A	56	2.761	16.269	4.799	1.00	15.81	C
ATOM	344	CB	ALA	A	56	1.528	15.400	4.969	1.00	14.98	C
ATOM	345	C	ALA	A	56	4.017	15.412	4.983	1.00	15.82	C
ATOM	346	O	ALA	A	56	4.587	15.377	6.072	1.00	17.01	O
ATOM	347	N	HIS	A	57	4.443	14.714	3.932	1.00	15.74	N
ATOM	348	CA	HIS	A	57	5.608	13.833	4.055	1.00	15.65	C
ATOM	349	CB	HIS	A	57	5.773	12.956	2.802	1.00	14.96	C
ATOM	350	CG	HIS	A	57	6.470	13.632	1.660	1.00	14.39	C
ATOM	351	CD2	HIS	A	57	7.772	13.963	1.478	1.00	13.58	C
ATOM	352	ND1	HIS	A	57	5.816	14.005	0.507	1.00	14.47	N
ATOM	353	CE1	HIS	A	57	6.684	14.533	-0.339	1.00	14.04	C
ATOM	354	NE2	HIS	A	57	7.877	14.519	0.227	1.00	14.09	N
ATOM	355	C	HIS	A	57	6.896	14.576	4.353	1.00	16.04	C
ATOM	356	O	HIS	A	57	7.892	13.980	4.754	1.00	16.25	O
ATOM	357	N	CYS	A	58	6.877	15.887	4.160	1.00	17.09	N
ATOM	358	CA	CYS	A	58	8.046	16.691	4.450	1.00	17.40	C
ATOM	359	CB	CYS	A	58	7.917	18.062	3.795	1.00	17.93	C
ATOM	360	SG	CYS	A	58	8.176	18.076	1.993	1.00	18.26	S
ATOM	361	C	CYS	A	58	8.204	16.873	5.956	1.00	17.76	C
ATOM	362	O	CYS	A	58	9.319	17.031	6.453	1.00	17.63	O
ATOM	363	N	VAL	A	59	7.088	16.835	6.680	1.00	17.57	N
ATOM	364	CA	VAL	A	59	7.119	17.044	8.124	1.00	17.69	C
ATOM	365	CB	VAL	A	59	6.401	18.356	8.500	1.00	17.50	C
ATOM	366	CG1	VAL	A	59	7.170	19.543	7.932	1.00	16.68	C
ATOM	367	CG2	VAL	A	59	4.983	18.346	7.965	1.00	17.13	C
ATOM	368	C	VAL	A	59	6.521	15.921	8.958	1.00	18.53	C
ATOM	369	O	VAL	A	59	6.521	16.000	10.186	1.00	19.95	O
ATOM	370	N	GLY	A	60	6.016	14.883	8.298	1.00	18.11	N
ATOM	371	CA	GLY	A	60	5.433	13.761	9.012	1.00	18.30	C
ATOM	372	C	GLY	A	60	5.721	12.428	8.336	1.00	18.66	C
ATOM	373	O	GLY	A	60	6.554	12.359	7.432	1.00	18.35	O
ATOM	374	N	PRO	A	60A	5.005	11.355	8.711	1.00	18.84	N

表 8(その 2)

ATOM	375	CD	PRO	A	60A	5.214	10.004	8.158	1.00	18.27	C
ATOM	376	CA	PRO	A	60A	3.946	11.342	9.723	1.00	19.21	C
ATOM	377	CB	PRO	A	60A	3.250	10.008	9.465	1.00	18.57	C
ATOM	378	CG	PRO	A	60A	4.399	9.123	9.112	1.00	18.61	C
ATOM	379	C	PRO	A	60A	4.390	11.485	11.174	1.00	19.70	C
ATOM	380	O	PRO	A	60A	3.569	11.781	12.046	1.00	19.23	O
ATOM	667	N	PHE	A	94	-3.070	11.598	6.588	1.00	16.74	N
ATOM	668	CA	PHE	A	94	-1.754	11.286	6.052	1.00	15.55	C
ATOM	669	CB	PHE	A	94	-0.924	12.555	5.858	1.00	14.41	C
ATOM	670	CG	PHE	A	94	0.472	12.284	5.348	1.00	13.91	C
ATOM	671	CD1	PHE	A	94	0.686	11.963	4.011	1.00	13.57	C
ATOM	672	CD2	PHE	A	94	1.562	12.312	6.211	1.00	13.93	C
ATOM	673	CE1	PHE	A	94	1.965	11.669	3.539	1.00	13.89	C
ATOM	674	CE2	PHE	A	94	2.856	12.016	5.750	1.00	14.35	C
ATOM	675	CZ	PHE	A	94	3.055	11.694	4.415	1.00	14.57	C
ATOM	676	C	PHE	A	94	-0.885	10.304	6.819	1.00	15.54	C
ATOM	677	O	PHE	A	94	-0.696	10.411	8.038	1.00	15.23	O
ATOM	678	N	TYR	A	95	-0.349	9.341	6.081	1.00	14.99	N
ATOM	679	CA	TYR	A	95	0.594	8.401	6.644	1.00	15.74	C
ATOM	680	CB	TYR	A	95	-0.021	7.032	6.946	1.00	15.91	C
ATOM	681	CG	TYR	A	95	1.013	6.138	7.594	1.00	17.01	C
ATOM	682	CD1	TYR	A	95	1.633	6.520	8.791	1.00	16.80	C
ATOM	683	CE1	TYR	A	95	2.693	5.788	9.321	1.00	17.08	C
ATOM	684	CD2	TYR	A	95	1.471	4.982	6.954	1.00	16.57	C
ATOM	685	CE2	TYR	A	95	2.528	4.241	7.475	1.00	16.52	C
ATOM	686	CZ	TYR	A	95	3.139	4.650	8.655	1.00	17.56	C
ATOM	687	OH	TYR	A	95	4.216	3.939	9.144	1.00	18.48	O
ATOM	688	C	TYR	A	95	1.693	8.244	5.599	1.00	15.67	C
ATOM	689	O	TYR	A	95	2.881	8.313	5.900	1.00	15.78	O
ATOM	690	N	THR	A	96	1.274	8.071	4.355	1.00	15.01	N
ATOM	691	CA	THR	A	96	2.200	7.892	3.260	1.00	16.07	C
ATOM	692	CB	THR	A	96	2.299	6.388	2.949	1.00	17.34	C
ATOM	693	OG1	THR	A	96	3.495	5.864	3.543	1.00	19.46	O

表 8(その 3)

ATOM	694	CG2	THR	A	96	2.246	6.132	1.489	1.00	17.26	C
ATOM	695	C	THR	A	96	1.747	8.685	2.033	1.00	15.93	C
ATOM	696	O	THR	A	96	0.546	8.873	1.815	1.00	15.53	O
ATOM	697	N	ALA	A	97	2.705	9.141	1.230	1.00	15.22	N
ATOM	698	CA	ALA	A	97	2.375	9.920	0.042	1.00	16.08	C
ATOM	699	CB	ALA	A	97	3.659	10.425	-0.629	1.00	15.68	C
ATOM	700	C	ALA	A	97	1.543	9.113	-0.953	1.00	16.40	C
ATOM	701	O	ALA	A	97	0.694	9.664	-1.652	1.00	16.60	O
ATOM	702	N	GLN	A	98	1.780	7.805	-1.008	1.00	16.30	N
ATOM	703	CA	GLN	A	98	1.059	6.955	-1.946	1.00	16.76	C
ATOM	704	CB	GLN	A	98	1.805	5.634	-2.162	1.00	16.41	C
ATOM	705	CG	GLN	A	98	3.204	5.787	-2.772	1.00	15.89	C
ATOM	706	CD	GLN	A	98	4.235	6.319	-1.777	1.00	16.02	C
ATOM	707	OE1	GLN	A	98	4.227	5.954	-0.608	1.00	16.24	O
ATOM	708	NE2	GLN	A	98	5.139	7.168	-2.251	1.00	17.30	N
ATOM	709	C	GLN	A	98	-0.375	6.685	-1.509	1.00	17.02	C
ATOM	710	O	GLN	A	98	-1.242	6.451	-2.346	1.00	16.85	O
ATOM	711	N	ILE	A	99	-0.625	6.719	-0.203	1.00	16.87	N
ATOM	712	CA	ILE	A	99	-1.976	6.506	0.304	1.00	17.74	C
ATOM	713	CB	ILE	A	99	-1.953	6.083	1.789	1.00	17.48	C
ATOM	714	CG2	ILE	A	99	-3.383	5.889	2.304	1.00	19.30	C
ATOM	715	CG1	ILE	A	99	-1.170	4.772	1.928	1.00	17.35	C
ATOM	716	CD1	ILE	A	99	-0.867	4.365	3.368	1.00	18.26	C
ATOM	717	C	ILE	A	99	-2.761	7.811	0.119	1.00	17.60	C
ATOM	718	O	ILE	A	99	-3.970	7.787	-0.105	1.00	18.55	O
ATOM	719	N	GLY	A	100	-2.075	8.947	0.201	1.00	16.94	N
ATOM	720	CA	GLY	A	100	-2.755	10.218	-0.018	1.00	16.88	C
ATOM	721	C	GLY	A	100	-2.757	11.220	1.121	1.00	16.29	C
ATOM	722	O	GLY	A	100	-2.104	11.014	2.141	1.00	16.50	O
ATOM	723	N	ALA	A	101	-3.506	12.308	0.937	1.00	15.76	N
ATOM	724	CA	ALA	A	101	-3.606	13.367	1.935	1.00	15.11	C
ATOM	725	CB	ALA	A	101	-4.277	12.822	3.220	1.00	15.69	C
ATOM	726	C	ALA	A	101	-2.222	13.937	2.258	1.00	14.69	C

表8(その4)

ATOM	727	O	ALA	A	101	-1.952	14.337	3.392	1.00	15.27	O
ATOM	728	N	ASP	A	102	-1.351	13.989	1.256	1.00	14.43	N
ATOM	729	CA	ASP	A	102	0.007	14.499	1.460	1.00	14.37	C
ATOM	730	CB	ASP	A	102	0.926	13.980	0.356	1.00	14.40	C
ATOM	731	CG	ASP	A	102	2.397	14.178	0.681	1.00	15.61	C
ATOM	732	OD1	ASP	A	102	2.708	14.621	1.807	1.00	16.28	O
ATOM	733	OD2	ASP	A	102	3.240	13.888	-0.192	1.00	16.20	O
ATOM	734	C	ASP	A	102	-0.005	16.025	1.466	1.00	14.01	C
ATOM	735	O	ASP	A	102	0.421	16.671	0.514	1.00	14.24	O
ATOM	736	N	ILE	A	103	-0.499	16.603	2.549	1.00	14.51	N
ATOM	737	CA	ILE	A	103	-0.587	18.049	2.629	1.00	14.80	C
ATOM	738	CB	ILE	A	103	-1.937	18.531	2.027	1.00	14.87	C
ATOM	739	CG2	ILE	A	103	-3.104	18.097	2.927	1.00	14.12	C
ATOM	740	CG1	ILE	A	103	-1.914	20.047	1.830	1.00	15.70	C
ATOM	741	CD1	ILE	A	103	-3.083	20.556	0.992	1.00	17.13	C
ATOM	742	C	ILE	A	103	-0.448	18.504	4.066	1.00	15.20	C
ATOM	743	O	ILE	A	103	-0.861	17.809	4.988	1.00	15.94	O
ATOM	744	N	ALA	A	104	0.154	19.668	4.266	1.00	15.71	N
ATOM	745	CA	ALA	A	104	0.337	20.163	5.618	1.00	16.46	C
ATOM	746	CB	ALA	A	104	1.613	19.566	6.222	1.00	16.22	C
ATOM	747	C	ALA	A	104	0.418	21.673	5.611	1.00	16.43	C
ATOM	748	O	ALA	A	104	0.582	22.289	4.563	1.00	16.87	O
ATOM	1434	N	ARG	A	187	11.122	14.841	-19.685	1.00	23.50	N
ATOM	1435	CA	ARG	A	187	12.078	15.931	-19.796	1.00	23.44	C
ATOM	1436	CB	ARG	A	187	12.126	16.445	-21.237	1.00	25.61	C
ATOM	1437	CG	ARG	A	187	13.461	17.092	-21.588	1.00	29.50	C
ATOM	1438	CD	ARG	A	187	13.645	17.211	-23.089	1.00	31.70	C
ATOM	1439	NE	ARG	A	187	13.136	16.028	-23.780	1.00	33.94	N
ATOM	1440	CZ	ARG	A	187	13.358	15.763	-25.064	1.00	34.23	C
ATOM	1441	NH1	ARG	A	187	14.088	16.597	-25.792	1.00	34.69	N
ATOM	1442	NH2	ARG	A	187	12.832	14.680	-25.623	1.00	34.19	N
ATOM	1443	C	ARG	A	187	11.729	17.067	-18.845	1.00	22.40	C
ATOM	1444	O	ARG	A	187	12.534	17.967	-18.615	1.00	20.98	O

表8(その5)

ATOM	1445	N	ARG	A	188	10.527	16.996	-18.283	1.00 21.30	N
ATOM	1446	CA	ARG	A	188	10.019	18.015	-17.368	1.00 20.68	C
ATOM	1447	CB	ARG	A	188	8.954	18.846	-18.084	1.00 21.97	C
ATOM	1448	CG	ARG	A	188	9.390	19.359	-19.441	1.00 23.34	C
ATOM	1449	CD	ARG	A	188	8.203	19.686	-20.325	1.00 24.80	C
ATOM	1450	NE	ARG	A	188	8.636	20.247	-21.600	1.00 26.75	N
ATOM	1451	CZ	ARG	A	188	9.079	21.491	-21.746	1.00 27.90	C
ATOM	1452	NH1	ARG	A	188	9.135	22.300	-20.694	1.00 28.88	N
ATOM	1453	NH2	ARG	A	188	9.476	21.925	-22.935	1.00 28.73	N
ATOM	1454	C	ARG	A	188	9.389	17.337	-16.158	1.00 19.64	C
ATOM	1455	O	ARG	A	188	8.459	16.538	-16.310	1.00 18.46	O
ATOM	1456	N	ASP	A	189	9.874	17.657	-14.960	1.00 18.94	N
ATOM	1457	CA	ASP	A	189	9.322	17.038	-13.759	1.00 19.06	C
ATOM	1458	CB	ASP	A	189	9.593	15.523	-13.822	1.00 19.13	C
ATOM	1459	CG	ASP	A	189	8.757	14.718	-12.844	1.00 19.83	C
ATOM	1460	OD1	ASP	A	189	7.840	15.274	-12.199	1.00 18.85	O
ATOM	1461	OD2	ASP	A	189	9.016	13.497	-12.739	1.00 20.22	O
ATOM	1462	C	ASP	A	189	9.913	17.620	-12.478	1.00 18.57	C
ATOM	1463	O	ASP	A	189	10.902	18.354	-12.503	1.00 18.41	O
ATOM	1464	N	SER	A	190	9.276	17.307	-11.360	1.00 18.58	N
ATOM	1465	CA	SER	A	190	9.754	17.734	-10.057	1.00 18.56	C
ATOM	1466	CB	SER	A	190	8.583	17.915	-9.097	1.00 18.60	C
ATOM	1467	OG	SER	A	190	7.844	16.712	-8.996	1.00 18.02	O
ATOM	1468	C	SER	A	190	10.628	16.570	-9.587	1.00 19.34	C
ATOM	1469	O	SER	A	190	10.595	15.483	-10.184	1.00 18.63	O
ATOM	1470	N	CYS	A	191	11.402	16.780	-8.530	1.00 19.53	N
ATOM	1471	CA	CYS	A	191	12.251	15.709	-8.038	1.00 20.45	C
ATOM	1472	CB	CYS	A	191	13.567	15.719	-8.820	1.00 22.05	C
ATOM	1473	SG	CYS	A	191	14.463	14.137	-8.833	1.00 23.86	S
ATOM	1474	C	CYS	A	191	12.515	15.853	-6.545	1.00 20.41	C
ATOM	1475	O	CYS	A	191	12.000	16.775	-5.898	1.00 20.35	O
ATOM	1476	N	GLN	A	192	13.300	14.928	-5.998	1.00 20.05	N
ATOM	1477	CA	GLN	A	192	13.657	14.952	-4.582	1.00 19.97	C

表 8(その 6)

ATOM	1478	CB	GLN	A	192	14.840	14.014	-4.310	1.00 21.15	C
ATOM	1479	CG	GLN	A	192	14.499	12.563	-3.973	1.00 23.40	C
ATOM	1480	CD	GLN	A	192	13.838	11.809	-5.110	1.00 25.03	C
ATOM	1481	OE1	GLN	A	192	14.105	12.067	-6.286	1.00 25.37	O
ATOM	1482	NE2	GLN	A	192	12.983	10.847	-4.760	1.00 24.98	N
ATOM	1483	C	GLN	A	192	14.070	16.371	-4.213	1.00 18.92	C
ATOM	1484	O	GLN	A	192	14.915	16.968	-4.878	1.00 19.05	O
ATOM	1485	N	GLY	A	193	13.483	16.916	-3.157	1.00 17.64	N
ATOM	1486	CA	GLY	A	193	13.852	18.262	-2.767	1.00 17.74	C
ATOM	1487	C	GLY	A	193	12.857	19.313	-3.213	1.00 16.73	C
ATOM	1488	O	GLY	A	193	12.865	20.428	-2.698	1.00 17.10	O
ATOM	1489	N	ASP	A	194	12.019	18.972	-4.185	1.00 16.45	N
ATOM	1490	CA	ASP	A	194	10.989	19.893	-4.653	1.00 16.30	C
ATOM	1491	CB	ASP	A	194	10.704	19.692	-6.142	1.00 15.07	C
ATOM	1492	CG	ASP	A	194	11.843	20.156	-7.015	1.00 15.17	C
ATOM	1493	OD1	ASP	A	194	12.366	21.266	-6.768	1.00 14.54	O
ATOM	1494	OD2	ASP	A	194	12.213	19.412	-7.949	1.00 15.50	O
ATOM	1495	C	ASP	A	194	9.704	19.658	-3.858	1.00 16.46	C
ATOM	1496	O	ASP	A	194	8.822	20.522	-3.824	1.00 17.04	O
ATOM	1497	N	SER	A	195	9.608	18.492	-3.218	1.00 15.55	N
ATOM	1498	CA	SER	A	195	8.430	18.132	-2.429	1.00 15.54	C
ATOM	1499	CB	SER	A	195	8.734	16.956	-1.495	1.00 15.58	C
ATOM	1500	OG	SER	A	195	8.964	15.762	-2.215	1.00 16.04	O
ATOM	1501	C	SER	A	195	7.885	19.275	-1.588	1.00 15.25	C
ATOM	1502	O	SER	A	195	8.640	20.017	-0.967	1.00 15.33	O
ATOM	1621	N	VAL	A	213	3.832	19.450	-4.723	1.00 14.21	N
ATOM	1622	CA	VAL	A	213	4.732	18.369	-5.135	1.00 13.92	C
ATOM	1623	CB	VAL	A	213	6.177	18.877	-5.289	1.00 14.19	C
ATOM	1624	CG1	VAL	A	213	7.094	17.724	-5.646	1.00 13.44	C
ATOM	1625	CG2	VAL	A	213	6.233	19.967	-6.377	1.00 13.77	C
ATOM	1626	C	VAL	A	213	4.675	17.267	-4.083	1.00 13.78	C
ATOM	1627	O	VAL	A	213	4.967	17.511	-2.913	1.00 13.69	O
ATOM	1628	N	SER	A	214	4.316	16.054	-4.501	1.00 13.91	N

表8(その7)

ATOM	1629	CA	SER	A	214	4.159	14.957	-3.551	1.00 14.92	C
ATOM	1630	CB	SER	A	214	2.692	14.495	-3.541	1.00 15.24	C
ATOM	1631	OG	SER	A	214	2.486	13.448	-2.599	1.00 16.52	O
ATOM	1632	C	SER	A	214	5.058	13.740	-3.720	1.00 15.21	C
ATOM	1633	O	SER	A	214	5.849	13.413	-2.829	1.00 14.50	O
ATOM	1634	N	TRP	A	215	4.922	13.047	-4.844	1.00 15.49	N
ATOM	1635	CA	TRP	A	215	5.736	11.864	-5.063	1.00 15.85	C
ATOM	1636	CB	TRP	A	215	5.244	10.712	-4.177	1.00 15.16	C
ATOM	1637	CG	TRP	A	215	3.876	10.159	-4.566	1.00 16.02	C
ATOM	1638	CD2	TRP	A	215	3.614	8.914	-5.227	1.00 16.36	C
ATOM	1639	CE2	TRP	A	215	2.212	8.804	-5.379	1.00 16.86	C
ATOM	1640	CE3	TRP	A	215	4.431	7.876	-5.704	1.00 16.12	C
ATOM	1641	CD1	TRP	A	215	2.654	10.741	-4.351	1.00 16.05	C
ATOM	1642	NE1	TRP	A	215	1.649	9.932	-4.837	1.00 17.02	N
ATOM	1643	CZ2	TRP	A	215	1.608	7.695	-5.989	1.00 16.95	C
ATOM	1644	CZ3	TRP	A	215	3.832	6.778	-6.307	1.00 15.80	C
ATOM	1645	CH2	TRP	A	215	2.431	6.695	-6.445	1.00 16.85	C
ATOM	1646	C	TRP	A	215	5.739	11.413	-6.509	1.00 16.36	C
ATOM	1647	O	TRP	A	215	5.313	12.134	-7.411	1.00 16.40	O
ATOM	1648	N	GLY	A	216	6.228	10.196	-6.713	1.00 17.14	N
ATOM	1649	CA	GLY	A	216	6.283	9.624	-8.038	1.00 17.63	C
ATOM	1650	C	GLY	A	216	7.339	8.538	-8.064	1.00 18.77	C
ATOM	1651	O	GLY	A	216	8.066	8.337	-7.086	1.00 19.11	O
ATOM	1652	N	GLU	A	217	7.422	7.824	-9.175	1.00 19.25	N
ATOM	1653	CA	GLU	A	217	8.425	6.787	-9.304	1.00 20.69	C
ATOM	1654	CB	GLU	A	217	7.854	5.572	-10.030	1.00 20.96	C
ATOM	1655	CG	GLU	A	217	7.020	4.674	-9.122	1.00 22.06	C
ATOM	1656	CD	GLU	A	217	6.414	3.504	-9.868	1.00 22.54	C
ATOM	1657	OE1	GLU	A	217	7.069	2.993	-10.804	1.00 23.17	O
ATOM	1658	OE2	GLU	A	217	5.290	3.097	-9.514	1.00 22.15	O
ATOM	1659	C	GLU	A	217	9.582	7.392	-10.074	1.00 21.06	C
ATOM	1660	O	GLU	A	217	9.558	7.477	-11.307	1.00 20.75	O
ATOM	1661	N	GLY	A	219	10.585	7.836	-9.325	1.00 21.40	N

表 8(その 8)

ATOM	1662	CA	GLY	A	219	11.741	8.455	-9.937	1.00 21.67	C
ATOM	1663	C	GLY	A	219	11.366	9.835	-10.443	1.00 21.68	C
ATOM	1664	O	GLY	A	219	10.272	10.340	-10.164	1.00 21.11	O
ATOM	1665	N	CYS	A	220	12.276	10.440	-11.194	1.00 21.58	N
ATOM	1666	CA	CYS	A	220	12.056	11.764	-11.747	1.00 21.88	C
ATOM	1667	CB	CYS	A	220	13.087	12.734	-11.163	1.00 22.95	C
ATOM	1668	SG	CYS	A	220	13.061	12.756	-9.339	1.00 24.05	S
ATOM	1669	C	CYS	A	220	12.164	11.724	-13.263	1.00 21.35	C
ATOM	1670	O	CYS	A	220	13.173	11.277	-13.810	1.00 21.32	O
ATOM	1671	N	ALA	A	221	11.113	12.178	-13.939	1.00 20.74	N
ATOM	1672	CA	ALA	A	221	11.086	12.211	-15.399	1.00 20.81	C
ATOM	1673	CB	ALA	A	221	12.100	13.247	-15.917	1.00 20.51	C
ATOM	1674	C	ALA	A	221	11.354	10.851	-16.044	1.00 20.87	C
ATOM	1675	O	ALA	A	221	12.066	10.760	-17.045	1.00 20.18	O
ATOM	1676	N	GLN	A	221A	10.784	9.795	-15.473	1.00 21.30	N
ATOM	1677	CA	GLN	A	221A	10.961	8.450	-16.021	1.00 22.27	C
ATOM	1678	CB	GLN	A	221A	11.070	7.428	-14.888	1.00 23.43	C
ATOM	1679	CG	GLN	A	221A	12.325	7.592	-14.051	1.00 25.89	C
ATOM	1680	CD	GLN	A	221A	13.571	7.405	-14.881	1.00 27.19	C
ATOM	1681	OE1	GLN	A	221A	13.869	6.297	-15.321	1.00 28.86	O
ATOM	1682	NE2	GLN	A	221A	14.297	8.491	-15.120	1.00 28.64	N
ATOM	1683	C	GLN	A	221A	9.779	8.102	-16.917	1.00 22.20	C
ATOM	1684	O	GLN	A	221A	8.675	8.605	-16.714	1.00 22.45	O
HETATM	1882	N	NAT	A	301	9.298	8.058	0.589	1.00 20.89	N
HETATM	1883	C	NAT	A	301	8.976	9.286	1.298	1.00 20.57	C
HETATM	1884	C1	NAT	A	301	9.561	10.491	0.591	1.00 19.53	C
HETATM	1885	C2	NAT	A	301	8.391	7.207	0.151	1.00 22.79	C
HETATM	1886	O1	NAT	A	301	7.191	7.476	0.355	1.00 23.41	O
HETATM	1887	C3	NAT	A	301	8.209	2.529	-2.422	1.00 23.88	C
HETATM	1888	C4	NAT	A	301	9.261	1.740	-2.915	1.00 23.30	C
HETATM	1889	C5	NAT	A	301	10.608	2.143	-2.767	1.00 22.95	C
HETATM	1890	C6	NAT	A	301	10.946	3.350	-2.121	1.00 23.76	C
HETATM	1891	C7	NAT	A	301	9.901	4.184	-1.604	1.00 23.80	C

表8(その9)

HETATM	1892	C8	NAT	A	301	8.544	3.749	-1.769	1.00	23.72	C
HETATM	1893	S9	NAT	A	301	7.444	4.861	-1.099	1.00	25.31	S
HETATM	1894	C10	NAT	A	301	8.763	5.940	-0.572	1.00	23.28	C
HETATM	1895	C11	NAT	A	301	10.011	5.507	-0.877	1.00	23.33	C
HETATM	1896	C13	NAT	A	301	9.677	12.962	-5.192	1.00	17.54	C
HETATM	1897	C14	NAT	A	301	10.244	12.831	-3.785	1.00	17.93	C
HETATM	1898	C15	NAT	A	301	9.806	11.906	-6.092	1.00	17.76	C
HETATM	1899	C16	NAT	A	301	9.284	12.002	-7.387	1.00	18.32	C
HETATM	1900	C17	NAT	A	301	8.624	13.168	-7.785	1.00	18.65	C
HETATM	1901	C18	NAT	A	301	8.050	13.282	-9.203	1.00	19.49	C
HETATM	1902	N1	NAT	A	301	9.073	13.347	-10.248	1.00	20.37	N
HETATM	1903	C19	NAT	A	301	8.494	14.234	-6.875	1.00	18.14	C
HETATM	1904	C20	NAT	A	301	9.015	14.132	-5.585	1.00	17.86	C
HETATM	1905	C21	NAT	A	301	9.266	12.045	-2.902	1.00	18.20	C
HETATM	1906	C22	NAT	A	301	9.743	11.885	-1.469	1.00	19.43	C
HETATM	1907	N2	NAT	A	301	8.984	10.824	-0.751	1.00	19.40	N
HETATM	1908	C23	NAT	A	301	7.483	10.942	-0.800	1.00	18.85	C
HETATM	1909	C1	ACY	A	302	12.934	15.156	-0.073	1.00	20.61	C
HETATM	1910	C2	ACY	A	302	11.579	15.171	-0.778	1.00	20.30	C
HETATM	1911	O1	ACY	A	302	10.557	14.830	0.077	1.00	19.52	O
HETATM	1912	O2	ACY	A	302	11.402	15.683	-1.879	1.00	20.45	O
ATOM	2254	N	ALA	B	56	51.470	22.527	-5.504	1.00	22.82	N
ATOM	2255	CA	ALA	B	56	51.664	21.619	-6.625	1.00	21.84	C
ATOM	2256	CB	ALA	B	56	53.118	21.149	-6.672	1.00	22.63	C
ATOM	2257	C	ALA	B	56	50.727	20.404	-6.567	1.00	21.58	C
ATOM	2258	O	ALA	B	56	50.270	19.926	-7.605	1.00	20.73	O
ATOM	2259	N	HIS	B	57	50.445	19.902	-5.364	1.00	20.80	N
ATOM	2260	CA	HIS	B	57	49.578	18.730	-5.247	1.00	20.35	C
ATOM	2261	CB	HIS	B	57	49.564	18.193	-3.809	1.00	18.77	C
ATOM	2262	CG	HIS	B	57	48.636	18.914	-2.882	1.00	19.11	C
ATOM	2263	CD2	HIS	B	57	47.283	18.929	-2.807	1.00	18.75	C
ATOM	2264	ND1	HIS	B	57	49.088	19.680	-1.828	1.00	18.15	N
ATOM	2265	CE1	HIS	B	57	48.053	20.132	-1.143	1.00	19.39	C

表 8(その 10)

ATOM	2266	NE2	HIS	B	57	46.946	19.690	-1.715	1.00	18.60	N
ATOM	2267	C	HIS	B	57	48.156	19.004	-5.736	1.00	20.25	C
ATOM	2268	O	HIS	B	57	47.401	18.078	-6.024	1.00	19.80	O
ATOM	2269	N	CYS	B	58	47.804	20.280	-5.839	1.00	21.15	N
ATOM	2270	CA	CYS	B	58	46.482	20.671	-6.324	1.00	21.80	C
ATOM	2271	CB	CYS	B	58	46.202	22.137	-5.998	1.00	21.20	C
ATOM	2272	SG	CYS	B	58	45.897	22.496	-4.244	1.00	20.88	S
ATOM	2273	C	CYS	B	58	46.360	20.491	-7.833	1.00	22.26	C
ATOM	2274	O	CYS	B	58	45.270	20.249	-8.341	1.00	22.48	O
ATOM	2275	N	VAL	B	59	47.476	20.617	-8.547	1.00	22.50	N
ATOM	2276	CA	VAL	B	59	47.461	20.487	-10.000	1.00	23.44	C
ATOM	2277	CB	VAL	B	59	47.819	21.829	-10.662	1.00	23.52	C
ATOM	2278	CG1	VAL	B	59	46.730	22.852	-10.383	1.00	23.10	C
ATOM	2279	CG2	VAL	B	59	49.160	22.333	-10.123	1.00	23.14	C
ATOM	2280	C	VAL	B	59	48.402	19.411	-10.544	1.00	24.24	C
ATOM	2281	O	VAL	B	59	48.536	19.247	-11.762	1.00	24.42	O
ATOM	2282	N	GLY	B	60	49.046	18.675	-9.646	1.00	24.42	N
ATOM	2283	CA	GLY	B	60	49.964	17.636	-10.075	1.00	24.89	C
ATOM	2284	C	GLY	B	60	50.011	16.449	-9.134	1.00	25.63	C
ATOM	2285	O	GLY	B	60	49.153	16.320	-8.259	1.00	25.55	O
ATOM	2286	N	PRO	B	60A	51.030	15.582	-9.259	1.00	26.13	N
ATOM	2287	CD	PRO	B	60A	51.152	14.343	-8.464	1.00	26.14	C
ATOM	2288	CA	PRO	B	60A	52.126	15.678	-10.230	1.00	26.78	C
ATOM	2289	CB	PRO	B	60A	53.153	14.706	-9.665	1.00	26.34	C
ATOM	2290	CG	PRO	B	60A	52.264	13.591	-9.184	1.00	26.16	C
ATOM	2291	C	PRO	B	60A	51.742	15.321	-11.662	1.00	27.80	C
ATOM	2292	O	PRO	B	60A	52.497	15.593	-12.599	1.00	27.85	O
ATOM	2579	N	PHE	B	94	58.649	18.312	-7.343	1.00	23.93	N
ATOM	2580	CA	PHE	B	94	57.430	17.826	-6.717	1.00	22.44	C
ATOM	2581	CB	PHE	B	94	56.301	18.845	-6.822	1.00	22.52	C
ATOM	2582	CG	PHE	B	94	54.991	18.332	-6.278	1.00	21.76	C
ATOM	2583	CD1	PHE	B	94	54.759	18.299	-4.906	1.00	21.67	C
ATOM	2584	CD2	PHE	B	94	54.021	17.820	-7.134	1.00	22.23	C

表8(その11)

ATOM	2585	CE1	PHE	B	94	53.572	17.757	-4.387	1.00	21.89	C
ATOM	2586	CE2	PHE	B	94	52.827	17.274	-6.628	1.00	21.98	C
ATOM	2587	CZ	PHE	B	94	52.608	17.244	-5.253	1.00	21.59	C
ATOM	2588	C	PHE	B	94	56.889	16.515	-7.239	1.00	22.06	C
ATOM	2589	O	PHE	B	94	56.889	16.237	-8.442	1.00	21.11	O
ATOM	2590	N	TYR	B	95	56.404	15.715	-6.301	1.00	21.58	N
ATOM	2591	CA	TYR	B	95	55.779	14.453	-6.622	1.00	21.16	C
ATOM	2592	CB	TYR	B	95	56.787	13.307	-6.647	1.00	21.23	C
ATOM	2593	CG	TYR	B	95	56.118	12.022	-7.045	1.00	21.73	C
ATOM	2594	CD1	TYR	B	95	55.556	11.878	-8.313	1.00	22.02	C
ATOM	2595	CE1	TYR	B	95	54.836	10.741	-8.657	1.00	22.59	C
ATOM	2596	CD2	TYR	B	95	55.950	10.987	-6.127	1.00	22.07	C
ATOM	2597	CE2	TYR	B	95	55.229	9.843	-6.461	1.00	22.69	C
ATOM	2598	CZ	TYR	B	95	54.674	9.729	-7.727	1.00	22.93	C
ATOM	2599	OH	TYR	B	95	53.947	8.608	-8.060	1.00	24.16	O
ATOM	2600	C	TYR	B	95	54.748	14.195	-5.537	1.00	20.88	C
ATOM	2601	O	TYR	B	95	53.630	13.777	-5.802	1.00	20.75	O
ATOM	2602	N	THR	B	96	55.142	14.491	-4.310	1.00	20.59	N
ATOM	2603	CA	THR	B	96	54.300	14.285	-3.152	1.00	20.29	C
ATOM	2604	CB	THR	B	96	54.662	12.922	-2.527	1.00	20.75	C
ATOM	2605	OG1	THR	B	96	53.735	11.930	-2.987	1.00	20.32	O
ATOM	2606	CG2	THR	B	96	54.721	13.001	-1.045	1.00	19.18	C
ATOM	2607	C	THR	B	96	54.525	15.422	-2.162	1.00	20.17	C
ATOM	2608	O	THR	B	96	55.643	15.934	-2.044	1.00	19.76	O
ATOM	2609	N	ALA	B	97	53.469	15.817	-1.452	1.00	19.68	N
ATOM	2610	CA	ALA	B	97	53.569	16.906	-0.487	1.00	19.24	C
ATOM	2611	CB	ALA	B	97	52.191	17.281	0.027	1.00	19.52	C
ATOM	2612	C	ALA	B	97	54.485	16.567	0.687	1.00	19.67	C
ATOM	2613	O	ALA	B	97	55.107	17.458	1.270	1.00	18.98	O
ATOM	2614	N	GLN	B	98	54.565	15.284	1.037	1.00	19.78	N
ATOM	2615	CA	GLN	B	98	55.407	14.865	2.148	1.00	19.91	C
ATOM	2616	CB	GLN	B	98	54.994	13.474	2.655	1.00	19.42	C
ATOM	2617	CG	GLN	B	98	53.567	13.389	3.205	1.00	18.57	C

表 8(その 12)

ATOM	2618	CD	GLN	B	98	52.514	13.411	2.114	1.00	18.86	C
ATOM	2619	OE1	GLN	B	98	52.719	12.855	1.033	1.00	18.78	O
ATOM	2620	NE2	GLN	B	98	51.364	14.037	2.397	1.00	19.23	N
ATOM	2621	C	GLN	B	98	56.879	14.861	1.753	1.00	20.17	C
ATOM	2622	O	GLN	B	98	57.754	15.027	2.599	1.00	20.59	O
ATOM	2623	N	ILE	B	99	57.153	14.666	0.470	1.00	20.63	N
ATOM	2624	CA	ILE	B	99	58.531	14.683	-0.006	1.00	20.95	C
ATOM	2625	CB	ILE	B	99	58.642	14.021	-1.410	1.00	21.20	C
ATOM	2626	CG2	ILE	B	99	60.045	14.205	-1.982	1.00	21.78	C
ATOM	2627	CG1	ILE	B	99	58.306	12.525	-1.296	1.00	20.49	C
ATOM	2628	CD1	ILE	B	99	58.201	11.802	-2.631	1.00	20.01	C
ATOM	2629	C	ILE	B	99	58.923	16.162	-0.047	1.00	21.02	C
ATOM	2630	O	ILE	B	99	60.016	16.541	0.366	1.00	21.33	O
ATOM	2631	N	GLY	B	100	58.008	17.007	-0.511	1.00	20.74	N
ATOM	2632	CA	GLY	B	100	58.298	18.429	-0.548	1.00	20.41	C
ATOM	2633	C	GLY	B	100	58.166	19.091	-1.904	1.00	19.97	C
ATOM	2634	O	GLY	B	100	57.751	18.462	-2.875	1.00	20.17	O
ATOM	2635	N	ALA	B	101	58.535	20.368	-1.956	1.00	19.92	N
ATOM	2636	CA	ALA	B	101	58.463	21.164	-3.180	1.00	20.27	C
ATOM	2637	CB	ALA	B	101	59.336	20.536	-4.277	1.00	20.22	C
ATOM	2638	C	ALA	B	101	57.014	21.258	-3.639	1.00	20.47	C
ATOM	2639	O	ALA	B	101	56.726	21.222	-4.835	1.00	20.06	O
ATOM	2640	N	ASP	B	102	56.104	21.380	-2.678	1.00	20.56	N
ATOM	2641	CA	ASP	B	102	54.684	21.466	-2.993	1.00	21.29	C
ATOM	2642	CB	ASP	B	102	53.863	21.003	-1.793	1.00	20.93	C
ATOM	2643	CG	ASP	B	102	52.410	20.745	-2.141	1.00	21.57	C
ATOM	2644	OD1	ASP	B	102	52.073	20.708	-3.349	1.00	20.93	O
ATOM	2645	OD2	ASP	B	102	51.611	20.565	-1.193	1.00	21.61	O
ATOM	2646	C	ASP	B	102	54.333	22.903	-3.349	1.00	21.51	C
ATOM	2647	O	ASP	B	102	53.751	23.638	-2.550	1.00	21.69	O
ATOM	2648	N	ILE	B	103	54.701	23.305	-4.556	1.00	22.17	N
ATOM	2649	CA	ILE	B	103	54.436	24.663	-4.993	1.00	23.25	C
ATOM	2650	CB	ILE	B	103	55.602	25.601	-4.572	1.00	24.18	C

表 8(その 13)

ATOM	2651	CG2	ILE	B	103	56.884	25.228	-5.329	1.00 23.91	C
ATOM	2652	CG1	ILE	B	103	55.221	27.060	-4.826	1.00 24.27	C
ATOM	2653	CD1	ILE	B	103	56.106	28.043	-4.092	1.00 25.89	C
ATOM	2654	C	ILE	B	103	54.241	24.688	-6.500	1.00 23.56	C
ATOM	2655	O	ILE	B	103	54.879	23.935	-7.238	1.00 23.31	O
ATOM	2656	N	ALA	B	104	53.329	25.537	-6.955	1.00 24.02	N
ATOM	2657	CA	ALA	B	104	53.057	25.647	-8.381	1.00 24.47	C
ATOM	2658	CB	ALA	B	104	51.960	24.674	-8.784	1.00 24.28	C
ATOM	2659	C	ALA	B	104	52.647	27.064	-8.723	1.00 25.09	C
ATOM	2660	O	ALA	B	104	52.306	27.852	-7.845	1.00 24.98	O
ATOM	3338	N	ARG	B	187	42.830	23.690	17.703	1.00 30.50	N
ATOM	3339	CA	ARG	B	187	41.631	24.514	17.570	1.00 31.77	C
ATOM	3340	CB	ARG	B	187	41.396	25.326	18.853	1.00 33.58	C
ATOM	3341	CG	ARG	B	187	42.666	25.836	19.512	1.00 36.20	C
ATOM	3342	CD	ARG	B	187	42.365	26.684	20.744	1.00 38.41	C
ATOM	3343	NE	ARG	B	187	41.583	25.962	21.744	1.00 40.15	N
ATOM	3344	CZ	ARG	B	187	41.238	26.468	22.927	1.00 41.30	C
ATOM	3345	NH1	ARG	B	187	41.609	27.701	23.261	1.00 41.73	N
ATOM	3346	NH2	ARG	B	187	40.518	25.744	23.777	1.00 41.73	N
ATOM	3347	C	ARG	B	187	41.685	25.445	16.359	1.00 31.23	C
ATOM	3348	O	ARG	B	187	40.656	25.955	15.917	1.00 31.02	O
ATOM	3349	N	ARG	B	188	42.882	25.651	15.816	1.00 30.84	N
ATOM	3350	CA	ARG	B	188	43.069	26.523	14.660	1.00 30.29	C
ATOM	3351	CB	ARG	B	188	43.658	27.861	15.121	1.00 31.87	C
ATOM	3352	CG	ARG	B	188	42.848	28.479	16.262	1.00 34.08	C
ATOM	3353	CD	ARG	B	188	43.238	29.915	16.588	1.00 36.37	C
ATOM	3354	NE	ARG	B	188	44.559	30.037	17.202	1.00 38.32	N
ATOM	3355	CZ	ARG	B	188	44.888	29.533	18.388	1.00 39.08	C
ATOM	3356	NH1	ARG	B	188	43.992	28.861	19.103	1.00 39.75	N
ATOM	3357	NH2	ARG	B	188	46.116	29.709	18.863	1.00 39.31	N
ATOM	3358	C	ARG	B	188	43.977	25.849	13.634	1.00 29.43	C
ATOM	3359	O	ARG	B	188	45.131	25.522	13.920	1.00 28.85	O
ATOM	3360	N	ASP	B	189	43.460	25.640	12.431	1.00 27.82	N

表 8(その 14)

ATOM	3361	CA	ASP	B	189	44.250	24.963	11.418	1.00 26.65	C
ATOM	3362	CB	ASP	B	189	44.392	23.486	11.824	1.00 26.02	C
ATOM	3363	CG	ASP	B	189	45.392	22.717	10.971	1.00 25.83	C
ATOM	3364	OD1	ASP	B	189	46.150	23.340	10.196	1.00 25.64	O
ATOM	3365	OD2	ASP	B	189	45.430	21.474	11.094	1.00 24.77	O
ATOM	3366	C	ASP	B	189	43.581	25.074	10.058	1.00 25.88	C
ATOM	3367	O	ASP	B	189	42.434	25.510	9.949	1.00 25.80	O
ATOM	3368	N	SER	B	190	44.322	24.690	9.027	1.00 25.20	N
ATOM	3369	CA	SER	B	190	43.835	24.683	7.660	1.00 24.19	C
ATOM	3370	CB	SER	B	190	44.985	24.943	6.697	1.00 24.64	C
ATOM	3371	OG	SER	B	190	46.020	23.997	6.912	1.00 24.75	O
ATOM	3372	C	SER	B	190	43.322	23.267	7.475	1.00 23.76	C
ATOM	3373	O	SER	B	190	43.571	22.402	8.321	1.00 23.39	O
ATOM	3374	N	CYS	B	191	42.622	23.009	6.378	1.00 23.73	N
ATOM	3375	CA	CYS	B	191	42.089	21.674	6.162	1.00 23.49	C
ATOM	3376	CB	CYS	B	191	40.755	21.546	6.907	1.00 24.35	C
ATOM	3377	SG	CYS	B	191	40.241	19.842	7.296	1.00 26.96	S
ATOM	3378	C	CYS	B	191	41.917	21.389	4.677	1.00 22.99	C
ATOM	3379	O	CYS	B	191	42.223	22.238	3.838	1.00 22.82	O
ATOM	3380	N	GLN	B	192	41.448	20.189	4.344	1.00 22.42	N
ATOM	3381	CA	GLN	B	192	41.252	19.848	2.943	1.00 22.29	C
ATOM	3382	CB	GLN	B	192	40.557	18.492	2.800	1.00 23.69	C
ATOM	3383	CG	GLN	B	192	41.460	17.272	3.005	1.00 25.99	C
ATOM	3384	CD	GLN	B	192	41.850	17.031	4.465	1.00 27.74	C
ATOM	3385	OE1	GLN	B	192	41.219	17.548	5.383	1.00 28.57	O
ATOM	3386	NE2	GLN	B	192	42.884	16.218	4.678	1.00 28.18	N
ATOM	3387	C	GLN	B	192	40.421	20.940	2.275	1.00 21.60	C
ATOM	3388	O	GLN	B	192	39.426	21.407	2.832	1.00 19.90	O
ATOM	3389	N	GLY	B	193	40.840	21.353	1.083	1.00 20.96	N
ATOM	3390	CA	GLY	B	193	40.122	22.403	0.383	1.00 21.03	C
ATOM	3391	C	GLY	B	193	40.842	23.729	0.516	1.00 20.70	C
ATOM	3392	O	GLY	B	193	40.671	24.628	-0.315	1.00 20.73	O
ATOM	3393	N	ASP	B	194	41.643	23.853	1.571	1.00 20.79	N

表 8(その 15)

ATOM	3394	CA	ASP	B	194	42.424	25.064	1.809	1.00 21.03	C
ATOM	3395	CB	ASP	B	194	42.672	25.276	3.305	1.00 20.75	C
ATOM	3396	CG	ASP	B	194	41.422	25.671	4.056	1.00 21.16	C
ATOM	3397	OD1	ASP	B	194	40.625	26.453	3.495	1.00 21.16	O
ATOM	3398	OD2	ASP	B	194	41.251	25.218	5.213	1.00 19.82	O
ATOM	3399	C	ASP	B	194	43.778	24.980	1.105	1.00 20.94	C
ATOM	3400	O	ASP	B	194	44.457	25.995	0.930	1.00 20.97	O
ATOM	3401	N	SER	B	195	44.168	23.769	0.716	1.00 20.60	N
ATOM	3402	CA	SER	B	195	45.451	23.551	0.044	1.00 20.36	C
ATOM	3403	CB	SER	B	195	45.514	22.145	-0.558	1.00 19.86	C
ATOM	3404	OG	SER	B	195	45.586	21.158	0.458	1.00 19.33	O
ATOM	3405	C	SER	B	195	45.708	24.572	-1.053	1.00 21.03	C
ATOM	3406	O	SER	B	195	44.794	24.947	-1.799	1.00 20.27	O
ATOM	3525	N	VAL	B	213	49.423	26.512	1.960	1.00 19.05	N
ATOM	3526	CA	VAL	B	213	48.816	25.352	2.618	1.00 17.86	C
ATOM	3527	CB	VAL	B	213	47.267	25.445	2.647	1.00 17.88	C
ATOM	3528	CG1	VAL	B	213	46.691	24.182	3.275	1.00 17.08	C
ATOM	3529	CG2	VAL	B	213	46.828	26.682	3.434	1.00 16.39	C
ATOM	3530	C	VAL	B	213	49.218	24.124	1.812	1.00 17.59	C
ATOM	3531	O	VAL	B	213	48.985	24.069	0.597	1.00 17.04	O
ATOM	3532	N	SER	B	214	49.810	23.134	2.477	1.00 17.37	N
ATOM	3533	CA	SER	B	214	50.273	21.940	1.770	1.00 17.77	C
ATOM	3534	CB	SER	B	214	51.809	21.903	1.764	1.00 18.10	C
ATOM	3535	OG	SER	B	214	52.277	20.675	1.232	1.00 18.56	O
ATOM	3536	C	SER	B	214	49.753	20.602	2.288	1.00 18.26	C
ATOM	3537	O	SER	B	214	49.172	19.827	1.528	1.00 18.47	O
ATOM	3538	N	TRP	B	215	49.976	20.317	3.566	1.00 18.23	N
ATOM	3539	CA	TRP	B	215	49.509	19.049	4.110	1.00 18.87	C
ATOM	3540	CB	TRP	B	215	50.315	17.895	3.519	1.00 18.41	C
ATOM	3541	CG	TRP	B	215	51.749	17.861	3.976	1.00 19.00	C
ATOM	3542	CD2	TRP	B	215	52.331	16.927	4.893	1.00 19.22	C
ATOM	3543	CE2	TRP	B	215	53.709	17.229	4.980	1.00 18.89	C
ATOM	3544	CE3	TRP	B	215	51.821	15.863	5.651	1.00 18.63	C

表 8(その 16)

ATOM	3545	CD1	TRP	B	215	52.768	18.676	3.562	1.00 18.67	C
ATOM	3546	NE1	TRP	B	215	53.947	18.300	4.159	1.00 19.46	N
ATOM	3547	CZ2	TRP	B	215	54.586	16.502	5.792	1.00 19.00	C
ATOM	3548	CZ3	TRP	B	215	52.692	15.142	6.461	1.00 18.53	C
ATOM	3549	CH2	TRP	B	215	54.063	15.466	6.523	1.00 18.80	C
ATOM	3550	C	TRP	B	215	49.572	18.943	5.621	1.00 18.75	C
ATOM	3551	O	TRP	B	215	49.804	19.913	6.329	1.00 18.61	O
ATOM	3552	N	GLY	B	216	49.364	17.728	6.100	1.00 19.81	N
ATOM	3553	CA	GLY	B	216	49.410	17.468	7.521	1.00 20.73	C
ATOM	3554	C	GLY	B	216	48.651	16.187	7.755	1.00 21.25	C
ATOM	3555	O	GLY	B	216	48.107	15.619	6.818	1.00 21.95	O
ATOM	3556	N	GLU	B	217	48.634	15.712	8.990	1.00 22.03	N
ATOM	3557	CA	GLU	B	217	47.900	14.502	9.306	1.00 22.42	C
ATOM	3558	CB	GLU	B	217	48.678	13.659	10.316	1.00 23.21	C
ATOM	3559	CG	GLU	B	217	49.840	12.903	9.694	1.00 23.93	C
ATOM	3560	CD	GLU	B	217	50.673	12.158	10.726	1.00 24.94	C
ATOM	3561	OE1	GLU	B	217	50.083	11.639	11.699	1.00 24.41	O
ATOM	3562	OE2	GLU	B	217	51.911	12.082	10.551	1.00 24.59	O
ATOM	3563	C	GLU	B	217	46.562	14.953	9.877	1.00 22.77	C
ATOM	3564	O	GLU	B	217	46.453	15.293	11.056	1.00 22.95	O
ATOM	3565	N	GLY	B	219	45.548	14.984	9.021	1.00 22.87	N
ATOM	3566	CA	GLY	B	219	44.242	15.420	9.465	1.00 23.06	C
ATOM	3567	C	GLY	B	219	44.247	16.915	9.733	1.00 23.21	C
ATOM	3568	O	GLY	B	219	45.209	17.612	9.401	1.00 22.88	O
ATOM	3569	N	CYS	B	220	43.181	17.400	10.355	1.00 23.11	N
ATOM	3570	CA	CYS	B	220	43.034	18.816	10.652	1.00 24.24	C
ATOM	3571	CB	CYS	B	220	41.826	19.368	9.877	1.00 24.97	C
ATOM	3572	SG	CYS	B	220	41.912	18.995	8.094	1.00 26.72	S
ATOM	3573	C	CYS	B	220	42.859	19.066	12.146	1.00 24.50	C
ATOM	3574	O	CYS	B	220	42.027	18.432	12.797	1.00 24.57	O
ATOM	3575	N	ALA	B	221	43.645	20.000	12.676	1.00 24.51	N
ATOM	3576	CA	ALA	B	221	43.599	20.363	14.088	1.00 24.77	C
ATOM	3577	CB	ALA	B	221	42.323	21.151	14.387	1.00 25.13	C

表8(その17)

ATOM	3578	C	ALA	B	221	43.688	19.150	15.005	1.00 25.15	C
ATOM	3579	O	ALA	B	221	43.024	19.100	16.045	1.00 25.46	O
ATOM	3580	N	GLN	B	221A	44.506	18.177	14.615	1.00 25.12	N
ATOM	3581	CA	GLN	B	221A	44.703	16.964	15.407	1.00 25.43	C
ATOM	3582	CB	GLN	B	221A	45.084	15.789	14.504	1.00 26.96	C
ATOM	3583	CG	GLN	B	221A	44.100	14.654	14.515	1.00 29.67	C
ATOM	3584	CD	GLN	B	221A	42.770	15.075	13.967	1.00 30.62	C
ATOM	3585	OE1	GLN	B	221A	42.649	15.371	12.781	1.00 32.84	O
ATOM	3586	NE2	GLN	B	221A	41.761	15.123	14.824	1.00 30.92	N
ATOM	3587	C	GLN	B	221A	45.822	17.171	16.430	1.00 24.48	C
ATOM	3588	O	GLN	B	221A	46.767	17.919	16.190	1.00 24.11	O
HETATM	3786	N	NAT	B	301	47.225	13.220	-0.530	1.00 22.58	N
HETATM	3787	C	NAT	B	301	47.210	14.309	-1.503	1.00 22.35	C
HETATM	3788	C1	NAT	B	301	46.376	15.478	-0.999	1.00 21.48	C
HETATM	3789	C2	NAT	B	301	48.317	12.756	0.076	1.00 23.97	C
HETATM	3790	O1	NAT	B	301	49.415	13.285	-0.194	1.00 23.27	O
HETATM	3791	C3	NAT	B	301	49.535	8.939	3.628	1.00 25.73	C
HETATM	3792	C4	NAT	B	301	48.687	8.036	4.284	1.00 26.00	C
HETATM	3793	C5	NAT	B	301	47.288	8.043	4.053	1.00 26.01	C
HETATM	3794	C6	NAT	B	301	46.701	8.954	3.155	1.00 25.68	C
HETATM	3795	C7	NAT	B	301	47.534	9.891	2.467	1.00 25.74	C
HETATM	3796	C8	NAT	B	301	48.948	9.860	2.723	1.00 26.19	C
HETATM	3797	S9	NAT	B	301	49.775	11.045	1.819	1.00 27.03	S
HETATM	3798	C10	NAT	B	301	48.251	11.615	1.069	1.00 25.10	C
HETATM	3799	C11	NAT	B	301	47.139	10.950	1.469	1.00 24.83	C
HETATM	3800	C13	NAT	B	301	45.473	19.117	3.914	1.00 19.55	C
HETATM	3801	C14	NAT	B	301	45.009	18.512	2.599	1.00 19.88	C
HETATM	3802	C15	NAT	B	301	45.556	18.316	5.061	1.00 19.35	C
HETATM	3803	C16	NAT	B	301	45.989	18.856	6.271	1.00 19.35	C
HETATM	3804	C17	NAT	B	301	46.343	20.208	6.340	1.00 20.15	C
HETATM	3805	C18	NAT	B	301	46.816	20.810	7.662	1.00 20.09	C
HETATM	3806	N1	NAT	B	301	45.776	20.863	8.691	1.00 20.85	N
HETATM	3807	C19	NAT	B	301	46.258	21.011	5.186	1.00 20.01	C

表 8(その 18)

HETATM	3808	C20	NAT	B	301	45.827	20.468	3.981	1.00	19.08	C
HETATM	3809	C21	NAT	B	301	46.005	17.455	2.121	1.00	21.05	C
HETATM	3810	C22	NAT	B	301	46.128	17.391	0.605	1.00	21.31	C
HETATM	3811	N2	NAT	B	301	46.949	16.232	0.165	1.00	21.19	N
HETATM	3812	C23	NAT	B	301	48.431	16.454	0.117	1.00	20.47	C
HETATM	3813	C1	ACY	B	302	41.777	19.407	-1.558	1.00	21.67	C
HETATM	3814	C2	ACY	B	302	43.095	19.810	-0.909	1.00	22.77	C
HETATM	3815	O1	ACY	B	302	44.174	19.309	-1.597	1.00	21.85	O
HETATM	3816	O2	ACY	B	302	43.174	20.513	0.111	1.00	22.86	O
ATOM	4158	N	ALA	C	56	54.787	-1.290	5.862	1.00	16.81	N
ATOM	4159	CA	ALA	C	56	54.706	-0.386	6.997	1.00	16.36	C
ATOM	4160	CB	ALA	C	56	55.977	0.454	7.096	1.00	16.28	C
ATOM	4161	C	ALA	C	56	53.484	0.534	6.914	1.00	16.33	C
ATOM	4162	O	ALA	C	56	52.949	0.925	7.945	1.00	15.63	O
ATOM	4163	N	HIS	C	57	53.038	0.883	5.707	1.00	16.27	N
ATOM	4164	CA	HIS	C	57	51.894	1.794	5.607	1.00	16.41	C
ATOM	4165	CB	HIS	C	57	51.739	2.348	4.187	1.00	15.35	C
ATOM	4166	CG	HIS	C	57	51.035	1.425	3.240	1.00	15.08	C
ATOM	4167	CD2	HIS	C	57	49.728	1.085	3.132	1.00	14.22	C
ATOM	4168	ND1	HIS	C	57	51.689	0.766	2.222	1.00	14.66	N
ATOM	4169	CE1	HIS	C	57	50.814	0.064	1.522	1.00	15.17	C
ATOM	4170	NE2	HIS	C	57	49.616	0.242	2.053	1.00	15.07	N
ATOM	4171	C	HIS	C	57	50.597	1.137	6.063	1.00	16.30	C
ATOM	4172	O	HIS	C	57	49.587	1.807	6.263	1.00	17.10	O
ATOM	4173	N	CYS	C	58	50.624	-0.178	6.224	1.00	16.47	N
ATOM	4174	CA	CYS	C	58	49.456	-0.896	6.697	1.00	16.68	C
ATOM	4175	CB	CYS	C	58	49.567	-2.379	6.344	1.00	16.79	C
ATOM	4176	SG	CYS	C	58	49.387	-2.761	4.573	1.00	17.36	S
ATOM	4177	C	CYS	C	58	49.331	-0.750	8.211	1.00	17.15	C
ATOM	4178	O	CYS	C	58	48.223	-0.729	8.758	1.00	16.46	O
ATOM	4179	N	VAL	C	59	50.468	-0.644	8.890	1.00	17.44	N
ATOM	4180	CA	VAL	C	59	50.469	-0.533	10.341	1.00	19.21	C
ATOM	4181	CB	VAL	C	59	51.254	-1.706	10.976	1.00	19.37	C

表 8(その 19)

ATOM	4182	CG1	VAL	C	59	50.475	-3.000	10.807	1.00	20.52	C
ATOM	4183	CG2	VAL	C	59	52.620	-1.844	10.310	1.00	19.50	C
ATOM	4184	C	VAL	C	59	51.043	0.778	10.873	1.00	20.00	C
ATOM	4185	O	VAL	C	59	51.153	0.961	12.084	1.00	20.79	O
ATOM	4186	N	GLY	C	60	51.399	1.693	9.977	1.00	20.43	N
ATOM	4187	CA	GLY	C	60	51.966	2.957	10.421	1.00	20.89	C
ATOM	4188	C	GLY	C	60	51.669	4.094	9.466	1.00	21.09	C
ATOM	4189	O	GLY	C	60	50.846	3.932	8.576	1.00	20.89	O
ATOM	4190	N	PRO	C	60A	52.352	5.245	9.597	1.00	21.79	N
ATOM	4191	CD	PRO	C	60A	52.136	6.416	8.722	1.00	21.58	C
ATOM	4192	CA	PRO	C	60A	53.392	5.532	10.592	1.00	22.15	C
ATOM	4193	CB	PRO	C	60A	54.061	6.781	10.030	1.00	21.76	C
ATOM	4194	CG	PRO	C	60A	52.884	7.519	9.454	1.00	21.70	C
ATOM	4195	C	PRO	C	60A	52.879	5.753	12.011	1.00	22.94	C
ATOM	4196	O	PRO	C	60A	53.645	5.650	12.968	1.00	23.42	O
ATOM	4483	N	PHE	C	94	60.513	4.655	7.679	1.00	18.82	N
ATOM	4484	CA	PHE	C	94	59.199	4.797	7.075	1.00	17.98	C
ATOM	4485	CB	PHE	C	94	58.376	3.513	7.205	1.00	17.55	C
ATOM	4486	CG	PHE	C	94	57.001	3.635	6.604	1.00	16.66	C
ATOM	4487	CD1	PHE	C	94	56.829	3.596	5.222	1.00	16.27	C
ATOM	4488	CD2	PHE	C	94	55.892	3.877	7.414	1.00	16.81	C
ATOM	4489	CE1	PHE	C	94	55.570	3.803	4.646	1.00	16.32	C
ATOM	4490	CE2	PHE	C	94	54.628	4.086	6.852	1.00	16.25	C
ATOM	4491	CZ	PHE	C	94	54.467	4.051	5.467	1.00	15.86	C
ATOM	4492	C	PHE	C	94	58.329	5.929	7.596	1.00	17.77	C
ATOM	4493	O	PHE	C	94	58.197	6.146	8.802	1.00	16.95	O
ATOM	4494	N	TYR	C	95	57.724	6.642	6.659	1.00	17.54	N
ATOM	4495	CA	TYR	C	95	56.789	7.689	6.998	1.00	17.32	C
ATOM	4496	CB	TYR	C	95	57.436	9.074	7.046	1.00	18.41	C
ATOM	4497	CG	TYR	C	95	56.404	10.103	7.423	1.00	18.81	C
ATOM	4498	CD1	TYR	C	95	55.778	10.055	8.667	1.00	18.96	C
ATOM	4499	CE1	TYR	C	95	54.743	10.929	8.986	1.00	20.07	C
ATOM	4500	CD2	TYR	C	95	55.974	11.057	6.506	1.00	19.55	C

表 8(その 20)

ATOM	4501	CE2	TYR	C	95	54.944	11.935	6.810	1.00	20.28	C
ATOM	4502	CZ	TYR	C	95	54.330	11.867	8.051	1.00	20.47	C
ATOM	4503	OH	TYR	C	95	53.312	12.742	8.355	1.00	20.74	O
ATOM	4504	C	TYR	C	95	55.711	7.671	5.924	1.00	17.94	C
ATOM	4505	O	TYR	C	95	54.525	7.811	6.212	1.00	17.23	O
ATOM	4506	N	THR	C	96	56.140	7.461	4.686	1.00	17.68	N
ATOM	4507	CA	THR	C	96	55.242	7.421	3.544	1.00	18.15	C
ATOM	4508	CB	THR	C	96	55.218	8.813	2.874	1.00	19.34	C
ATOM	4509	OG1	THR	C	96	54.035	9.523	3.271	1.00	20.61	O
ATOM	4510	CG2	THR	C	96	55.313	8.694	1.400	1.00	18.77	C
ATOM	4511	C	THR	C	96	55.734	6.358	2.550	1.00	18.20	C
ATOM	4512	O	THR	C	96	56.935	6.081	2.479	1.00	17.38	O
ATOM	4513	N	ALA	C	97	54.814	5.764	1.791	1.00	17.59	N
ATOM	4514	CA	ALA	C	97	55.187	4.746	0.813	1.00	18.38	C
ATOM	4515	CB	ALA	C	97	53.942	4.019	0.297	1.00	17.81	C
ATOM	4516	C	ALA	C	97	55.966	5.348	-0.361	1.00	19.19	C
ATOM	4517	O	ALA	C	97	56.788	4.669	-0.983	1.00	19.17	O
ATOM	4518	N	GLN	C	98	55.713	6.617	-0.669	1.00	19.18	N
ATOM	4519	CA	GLN	C	98	56.411	7.250	-1.777	1.00	19.51	C
ATOM	4520	CB	GLN	C	98	55.659	8.490	-2.270	1.00	19.94	C
ATOM	4521	CG	GLN	C	98	54.263	8.214	-2.790	1.00	19.02	C
ATOM	4522	CD	GLN	C	98	53.310	7.842	-1.682	1.00	19.32	C
ATOM	4523	OE1	GLN	C	98	53.330	8.445	-0.615	1.00	19.18	O
ATOM	4524	NE2	GLN	C	98	52.459	6.849	-1.929	1.00	20.54	N
ATOM	4525	C	GLN	C	98	57.830	7.630	-1.366	1.00	19.67	C
ATOM	4526	O	GLN	C	98	58.707	7.782	-2.208	1.00	19.73	O
ATOM	4527	N	ILE	C	99	58.056	7.795	-0.070	1.00	19.87	N
ATOM	4528	CA	ILE	C	99	59.394	8.120	0.387	1.00	20.29	C
ATOM	4529	CB	ILE	C	99	59.361	8.786	1.772	1.00	20.01	C
ATOM	4530	CG2	ILE	C	99	60.782	8.879	2.345	1.00	20.70	C
ATOM	4531	CG1	ILE	C	99	58.732	10.178	1.642	1.00	19.67	C
ATOM	4532	CD1	ILE	C	99	58.366	10.846	2.963	1.00	19.90	C
ATOM	4533	C	ILE	C	99	60.159	6.802	0.413	1.00	20.19	C

表 8(その 21)

ATOM	4534	O	ILE	C	99	61.308	6.732	-0.025	1.00 20.53	O
ATOM	4535	N	GLY	C	100	59.510	5.749	0.904	1.00 19.73	N
ATOM	4536	CA	GLY	C	100	60.155	4.448	0.928	1.00 19.59	C
ATOM	4537	C	GLY	C	100	60.224	3.754	2.272	1.00 19.17	C
ATOM	4538	O	GLY	C	100	59.624	4.203	3.258	1.00 19.66	O
ATOM	4539	N	ALA	C	101	60.968	2.651	2.308	1.00 18.02	N
ATOM	4540	CA	ALA	C	101	61.125	1.874	3.529	1.00 17.43	C
ATOM	4541	CB	ALA	C	101	61.769	2.740	4.616	1.00 16.95	C
ATOM	4542	C	ALA	C	101	59.752	1.385	3.981	1.00 17.22	C
ATOM	4543	O	ALA	C	101	59.477	1.299	5.178	1.00 17.43	O
ATOM	4544	N	ASP	C	102	58.897	1.049	3.021	1.00 16.59	N
ATOM	4545	CA	ASP	C	102	57.546	0.587	3.337	1.00 16.20	C
ATOM	4546	CB	ASP	C	102	56.608	0.847	2.163	1.00 15.32	C
ATOM	4547	CG	ASP	C	102	55.145	0.680	2.541	1.00 16.05	C
ATOM	4548	OD1	ASP	C	102	54.856	0.541	3.753	1.00 15.25	O
ATOM	4549	OD2	ASP	C	102	54.293	0.698	1.629	1.00 14.25	O
ATOM	4550	C	ASP	C	102	57.575	-0.896	3.669	1.00 16.56	C
ATOM	4551	O	ASP	C	102	57.225	-1.747	2.854	1.00 17.05	O
ATOM	4552	N	ILE	C	103	57.987	-1.197	4.889	1.00 16.90	N
ATOM	4553	CA	ILE	C	103	58.109	-2.577	5.305	1.00 16.84	C
ATOM	4554	CB	ILE	C	103	59.485	-3.125	4.845	1.00 16.55	C
ATOM	4555	CG2	ILE	C	103	60.594	-2.415	5.605	1.00 16.97	C
ATOM	4556	CG1	ILE	C	103	59.566	-4.636	5.033	1.00 17.32	C
ATOM	4557	CD1	ILE	C	103	60.832	-5.248	4.398	1.00 16.83	C
ATOM	4558	C	ILE	C	103	57.977	-2.631	6.819	1.00 16.56	C
ATOM	4559	O	ILE	C	103	58.398	-1.712	7.518	1.00 16.34	O
ATOM	4560	N	ALA	C	104	57.376	-3.709	7.315	1.00 16.14	N
ATOM	4561	CA	ALA	C	104	57.178	-3.890	8.740	1.00 16.31	C
ATOM	4562	CB	ALA	C	104	55.882	-3.215	9.183	1.00 15.74	C
ATOM	4563	C	ALA	C	104	57.126	-5.375	9.047	1.00 16.45	C
ATOM	4564	O	ALA	C	104	56.955	-6.204	8.151	1.00 17.25	O
ATOM	5263	N	ARG	C	187	46.618	-4.575	-17.385	1.00 28.02	N
ATOM	5264	CA	ARG	C	187	45.670	-5.679	-17.307	1.00 28.55	C

表 8(その 22)

ATOM	5265	CB	ARG	C	187	45.734	-6.529	-18.581	1.00	30.71	C
ATOM	5266	CG	ARG	C	187	45.084	-5.882	-19.801	1.00	33.51	C
ATOM	5267	CD	ARG	C	187	45.286	-6.721	-21.060	1.00	36.47	C
ATOM	5268	NE	ARG	C	187	44.343	-6.353	-22.117	1.00	38.31	N
ATOM	5269	CZ	ARG	C	187	44.417	-6.779	-23.376	1.00	39.39	C
ATOM	5270	NH1	ARG	C	187	45.400	-7.591	-23.753	1.00	40.32	N
ATOM	5271	NH2	ARG	C	187	43.497	-6.407	-24.258	1.00	39.70	N
ATOM	5272	C	ARG	C	187	45.949	-6.556	-16.097	1.00	27.68	C
ATOM	5273	O	ARG	C	187	45.092	-7.319	-15.659	1.00	27.40	O
ATOM	5274	N	ARG	C	188	47.150	-6.438	-15.546	1.00	27.10	N
ATOM	5275	CA	ARG	C	188	47.529	-7.255	-14.397	1.00	26.27	C
ATOM	5276	CB	ARG	C	188	48.389	-8.424	-14.888	1.00	27.59	C
ATOM	5277	CG	ARG	C	188	47.622	-9.345	-15.836	1.00	29.64	C
ATOM	5278	CD	ARG	C	188	48.466	-10.498	-16.352	1.00	32.56	C
ATOM	5279	NE	ARG	C	188	49.339	-10.115	-17.462	1.00	34.67	N
ATOM	5280	CZ	ARG	C	188	48.909	-9.759	-18.670	1.00	35.84	C
ATOM	5281	NH1	ARG	C	188	47.607	-9.729	-18.936	1.00	36.41	N
ATOM	5282	NH2	ARG	C	188	49.784	-9.447	-19.621	1.00	36.25	N
ATOM	5283	C	ARG	C	188	48.267	-6.403	-13.376	1.00	24.83	C
ATOM	5284	O	ARG	C	188	49.316	-5.838	-13.671	1.00	24.58	O
ATOM	5285	N	ASP	C	189	47.717	-6.309	-12.169	1.00	23.79	N
ATOM	5286	CA	ASP	C	189	48.325	-5.463	-11.146	1.00	22.34	C
ATOM	5287	CB	ASP	C	189	48.018	-3.996	-11.496	1.00	21.52	C
ATOM	5288	CG	ASP	C	189	48.879	-2.995	-10.733	1.00	22.32	C
ATOM	5289	OD1	ASP	C	189	49.805	-3.409	-9.999	1.00	20.93	O
ATOM	5290	OD2	ASP	C	189	48.625	-1.772	-10.883	1.00	22.11	O
ATOM	5291	C	ASP	C	189	47.767	-5.800	-9.769	1.00	21.90	C
ATOM	5292	O	ASP	C	189	46.868	-6.638	-9.631	1.00	21.70	O
ATOM	5293	N	SER	C	190	48.337	-5.162	-8.753	1.00	21.36	N
ATOM	5294	CA	SER	C	190	47.901	-5.317	-7.375	1.00	21.27	C
ATOM	5295	CB	SER	C	190	49.106	-5.330	-6.429	1.00	21.30	C
ATOM	5296	OG	SER	C	190	49.866	-4.139	-6.572	1.00	22.40	O
ATOM	5297	C	SER	C	190	47.058	-4.065	-7.137	1.00	21.19	C

表 8(その 23)

ATOM	5298	O	SER	C	190	47.114	-3.127	-7.935	1.00	20.60	O
ATOM	5299	N	CYS	C	191	46.289	-4.027	-6.055	1.00	21.66	N
ATOM	5300	CA	CYS	C	191	45.446	-2.858	-5.818	1.00	22.40	C
ATOM	5301	CB	CYS	C	191	44.120	-3.064	-6.563	1.00	23.78	C
ATOM	5302	SG	CYS	C	191	43.144	-1.570	-6.926	1.00	27.33	S
ATOM	5303	C	CYS	C	191	45.204	-2.640	-4.320	1.00	21.96	C
ATOM	5304	O	CYS	C	191	45.727	-3.388	-3.488	1.00	21.31	O
ATOM	5305	N	GLN	C	192	44.425	-1.614	-3.977	1.00	21.89	N
ATOM	5306	CA	GLN	C	192	44.109	-1.335	-2.571	1.00	22.06	C
ATOM	5307	CB	GLN	C	192	43.011	-0.266	-2.451	1.00	23.68	C
ATOM	5308	CG	GLN	C	192	43.524	1.180	-2.417	1.00	26.63	C
ATOM	5309	CD	GLN	C	192	43.927	1.714	-3.782	1.00	27.68	C
ATOM	5310	OE1	GLN	C	192	44.520	2.795	-3.888	1.00	28.84	O
ATOM	5311	NE2	GLN	C	192	43.600	0.971	-4.832	1.00	28.39	N
ATOM	5312	C	GLN	C	192	43.636	-2.623	-1.913	1.00	21.07	C
ATOM	5313	O	GLN	C	192	42.821	-3.355	-2.479	1.00	20.74	O
ATOM	5314	N	GLY	C	193	44.148	-2.908	-0.721	1.00	20.13	N
ATOM	5315	CA	GLY	C	193	43.760	-4.130	-0.042	1.00	19.54	C
ATOM	5316	C	GLY	C	193	44.800	-5.228	-0.220	1.00	18.95	C
ATOM	5317	O	GLY	C	193	44.845	-6.173	0.562	1.00	19.06	O
ATOM	5318	N	ASP	C	194	45.627	-5.111	-1.259	1.00	18.33	N
ATOM	5319	CA	ASP	C	194	46.691	-6.089	-1.511	1.00	17.98	C
ATOM	5320	CB	ASP	C	194	47.001	-6.194	-3.006	1.00	17.40	C
ATOM	5321	CG	ASP	C	194	45.892	-6.853	-3.787	1.00	18.04	C
ATOM	5322	OD1	ASP	C	194	45.353	-7.870	-3.300	1.00	17.36	O
ATOM	5323	OD2	ASP	C	194	45.580	-6.363	-4.893	1.00	17.73	O
ATOM	5324	C	ASP	C	194	47.977	-5.684	-0.787	1.00	17.77	C
ATOM	5325	O	ASP	C	194	48.861	-6.513	-0.550	1.00	17.15	O
ATOM	5326	N	SER	C	195	48.079	-4.400	-0.457	1.00	17.76	N
ATOM	5327	CA	SER	C	195	49.247	-3.869	0.233	1.00	17.06	C
ATOM	5328	CB	SER	C	195	48.934	-2.499	0.827	1.00	17.44	C
ATOM	5329	OG	SER	C	195	48.792	-1.532	-0.190	1.00	18.19	O
ATOM	5330	C	SER	C	195	49.731	-4.783	1.343	1.00	16.92	C

表 8(その 24)

ATOM	5331	O	SER	C	195	48.931	-5.361	2.081	1.00 16.21	O
ATOM	5450	N	VAL	C	213	53.765	-5.647	-1.666	1.00 16.78	N
ATOM	5451	CA	VAL	C	213	52.867	-4.723	-2.348	1.00 16.38	C
ATOM	5452	CB	VAL	C	213	51.422	-5.248	-2.353	1.00 15.62	C
ATOM	5453	CG1	VAL	C	213	50.505	-4.219	-3.002	1.00 15.96	C
ATOM	5454	CG2	VAL	C	213	51.354	-6.560	-3.111	1.00 16.44	C
ATOM	5455	C	VAL	C	213	52.943	-3.415	-1.572	1.00 16.36	C
ATOM	5456	O	VAL	C	213	52.641	-3.386	-0.383	1.00 17.21	O
ATOM	5457	N	SER	C	214	53.339	-2.337	-2.242	1.00 16.44	N
ATOM	5458	CA	SER	C	214	53.492	-1.059	-1.561	1.00 17.08	C
ATOM	5459	CB	SER	C	214	54.957	-0.605	-1.627	1.00 16.72	C
ATOM	5460	OG	SER	C	214	55.137	0.667	-1.024	1.00 16.41	O
ATOM	5461	C	SER	C	214	52.599	0.085	-2.014	1.00 17.46	C
ATOM	5462	O	SER	C	214	51.828	0.612	-1.220	1.00 17.49	O
ATOM	5463	N	TRP	C	215	52.707	0.485	-3.274	1.00 17.99	N
ATOM	5464	CA	TRP	C	215	51.892	1.590	-3.752	1.00 19.12	C
ATOM	5465	CB	TRP	C	215	52.377	2.912	-3.136	1.00 19.42	C
ATOM	5466	CG	TRP	C	215	53.759	3.340	-3.583	1.00 20.62	C
ATOM	5467	CD2	TRP	C	215	54.076	4.380	-4.522	1.00 21.17	C
ATOM	5468	CE2	TRP	C	215	55.485	4.460	-4.597	1.00 21.69	C
ATOM	5469	CE3	TRP	C	215	53.304	5.254	-5.305	1.00 21.52	C
ATOM	5470	CD1	TRP	C	215	54.957	2.843	-3.149	1.00 21.29	C
ATOM	5471	NE1	TRP	C	215	55.995	3.510	-3.752	1.00 21.80	N
ATOM	5472	CZ2	TRP	C	215	56.142	5.383	-5.422	1.00 22.82	C
ATOM	5473	CZ3	TRP	C	215	53.958	6.174	-6.129	1.00 22.47	C
ATOM	5474	CH2	TRP	C	215	55.366	6.230	-6.179	1.00 22.41	C
ATOM	5475	C	TRP	C	215	51.882	1.730	-5.259	1.00 19.26	C
ATOM	5476	O	TRP	C	215	52.279	0.829	-5.992	1.00 19.21	O
ATOM	5477	N	GLY	C	216	51.416	2.885	-5.710	1.00 20.01	N
ATOM	5478	CA	GLY	C	216	51.365	3.166	-7.125	1.00 21.20	C
ATOM	5479	C	GLY	C	216	50.296	4.203	-7.385	1.00 22.32	C
ATOM	5480	O	GLY	C	216	49.585	4.618	-6.465	1.00 22.48	O
ATOM	5481	N	GLU	C	217	50.188	4.639	-8.629	1.00 22.80	N

表 8(その 25)

ATOM	5482	CA	GLU	C	217	49.168	5.608	-8.973	1.00	23.93	C
ATOM	5483	CB	GLU	C	217	49.713	6.622	-9.976	1.00	25.27	C
ATOM	5484	CG	GLU	C	217	50.605	7.654	-9.308	1.00	26.68	C
ATOM	5485	CD	GLU	C	217	51.184	8.656	-10.274	1.00	27.34	C
ATOM	5486	OE1	GLU	C	217	50.460	9.072	-11.207	1.00	28.72	O
ATOM	5487	OE2	GLU	C	217	52.358	9.039	-10.087	1.00	26.97	O
ATOM	5488	C	GLU	C	217	48.008	4.828	-9.548	1.00	24.31	C
ATOM	5489	O	GLU	C	217	47.977	4.508	-10.733	1.00	24.56	O
ATOM	5490	N	GLY	C	219	47.061	4.497	-8.683	1.00	24.71	N
ATOM	5491	CA	GLY	C	219	45.913	3.739	-9.124	1.00	25.02	C
ATOM	5492	C	GLY	C	219	46.286	2.291	-9.371	1.00	25.34	C
ATOM	5493	O	GLY	C	219	47.398	1.846	-9.045	1.00	24.20	O
ATOM	5494	N	CYS	C	220	45.349	1.559	-9.961	1.00	25.25	N
ATOM	5495	CA	CYS	C	220	45.550	0.151	-10.255	1.00	25.81	C
ATOM	5496	CB	CYS	C	220	44.511	-0.674	-9.495	1.00	26.19	C
ATOM	5497	SG	CYS	C	220	44.496	-0.280	-7.714	1.00	28.30	S
ATOM	5498	C	CYS	C	220	45.456	-0.109	-11.753	1.00	25.71	C
ATOM	5499	O	CYS	C	220	44.514	0.331	-12.410	1.00	25.34	O
ATOM	5500	N	ALA	C	221	46.453	-0.815	-12.281	1.00	25.39	N
ATOM	5501	CA	ALA	C	221	46.527	-1.160	-13.697	1.00	25.48	C
ATOM	5502	CB	ALA	C	221	45.574	-2.310	-14.001	1.00	25.48	C
ATOM	5503	C	ALA	C	221	46.238	0.014	-14.630	1.00	25.72	C
ATOM	5504	O	ALA	C	221	45.555	-0.146	-15.636	1.00	25.44	O
ATOM	5505	N	GLN	C	221A	46.766	1.188	-14.295	1.00	26.36	N
ATOM	5506	CA	GLN	C	221A	46.568	2.388	-15.108	1.00	27.11	C
ATOM	5507	CB	GLN	C	221A	46.380	3.609	-14.201	1.00	27.92	C
ATOM	5508	CG	GLN	C	221A	45.110	3.562	-13.377	1.00	30.55	C
ATOM	5509	CD	GLN	C	221A	43.868	3.504	-14.246	1.00	31.79	C
ATOM	5510	OE1	GLN	C	221A	43.573	4.440	-14.989	1.00	33.35	O
ATOM	5511	NE2	GLN	C	221A	43.137	2.398	-14.165	1.00	33.34	N
ATOM	5512	C	GLN	C	221A	47.734	2.633	-16.070	1.00	27.07	C
ATOM	5513	O	GLN	C	221A	48.886	2.342	-15.755	1.00	26.75	O
HETATM	5711	N	NAT	C	301	48.255	6.530	0.913	1.00	24.01	N

表 8(その 26)

HETATM	5712	C	NAT	C	301	48.616	5.484	1.874	1.00	23.94	C
HETATM	5713	C1	NAT	C	301	48.044	4.133	1.470	1.00	23.31	C
HETATM	5714	C2	NAT	C	301	49.139	7.285	0.263	1.00	24.64	C
HETATM	5715	O1	NAT	C	301	50.350	7.089	0.476	1.00	24.25	O
HETATM	5716	C3	NAT	C	301	49.148	11.312	-3.250	1.00	26.08	C
HETATM	5717	C4	NAT	C	301	48.070	11.965	-3.859	1.00	25.68	C
HETATM	5718	C5	NAT	C	301	46.737	11.588	-3.578	1.00	25.71	C
HETATM	5719	C6	NAT	C	301	46.445	10.545	-2.681	1.00	25.09	C
HETATM	5720	C7	NAT	C	301	47.520	9.854	-2.041	1.00	25.77	C
HETATM	5721	C8	NAT	C	301	48.859	10.258	-2.344	1.00	25.98	C
HETATM	5722	S9	NAT	C	301	50.005	9.328	-1.492	1.00	27.33	S
HETATM	5723	C10	NAT	C	301	48.722	8.366	-0.704	1.00	25.41	C
HETATM	5724	C11	NAT	C	301	47.457	8.713	-1.051	1.00	24.94	C
HETATM	5725	C13	NAT	C	301	48.038	0.343	-3.538	1.00	23.29	C
HETATM	5726	C14	NAT	C	301	47.460	0.711	-2.184	1.00	23.19	C
HETATM	5727	C15	NAT	C	301	47.891	1.227	-4.615	1.00	23.28	C
HETATM	5728	C16	NAT	C	301	48.427	0.918	-5.861	1.00	22.84	C
HETATM	5729	C17	NAT	C	301	49.122	-0.287	-6.043	1.00	23.54	C
HETATM	5730	C18	NAT	C	301	49.710	-0.627	-7.410	1.00	23.42	C
HETATM	5731	N1	NAT	C	301	48.744	-1.201	-8.341	1.00	24.20	N
HETATM	5732	C19	NAT	C	301	49.270	-1.177	-4.962	1.00	23.62	C
HETATM	5733	C20	NAT	C	301	48.729	-0.861	-3.712	1.00	23.68	C
HETATM	5734	C21	NAT	C	301	48.394	1.699	-1.478	1.00	22.68	C
HETATM	5735	C22	NAT	C	301	47.725	2.424	-0.322	1.00	23.02	C
HETATM	5736	N2	NAT	C	301	48.529	3.572	0.169	1.00	22.57	N
HETATM	5737	C23	NAT	C	301	50.027	3.466	0.025	1.00	22.90	C
HETATM	5738	C1	ACY	C	302	44.578	-0.666	1.937	1.00	20.94	C
HETATM	5739	C2	ACY	C	302	45.973	-0.624	1.319	1.00	21.34	C
HETATM	5740	O1	ACY	C	302	46.082	-1.494	0.258	1.00	21.23	O
HETATM	5741	O2	ACY	C	302	46.929	-0.037	1.838	1.00	19.91	O
TER	1		ACY	C	302						
ATOM	6083	N	ALA	D	56	6.087	-9.004	-1.972	1.00	15.83	N
ATOM	6084	CA	ALA	D	56	5.883	-8.377	-3.261	1.00	15.59	C

表 8(その 27)

ATOM	6085	CB	ALA	D	56	4.444	-7.883	-3.381	1.00	15.49	C
ATOM	6086	C	ALA	D	56	6.846	-7.218	-3.487	1.00	16.33	C
ATOM	6087	O	ALA	D	56	7.372	-7.063	-4.593	1.00	16.60	O
ATOM	6088	N	HIS	D	57	7.094	-6.412	-2.450	1.00	16.12	N
ATOM	6089	CA	HIS	D	57	7.972	-5.255	-2.609	1.00	16.58	C
ATOM	6090	CB	HIS	D	57	7.963	-4.361	-1.352	1.00	15.57	C
ATOM	6091	CG	HIS	D	57	8.855	-4.835	-0.244	1.00	15.19	C
ATOM	6092	CD2	HIS	D	57	10.200	-4.771	-0.094	1.00	15.09	C
ATOM	6093	ND1	HIS	D	57	8.369	-5.418	0.908	1.00	14.92	N
ATOM	6094	CE1	HIS	D	57	9.375	-5.686	1.721	1.00	14.52	C
ATOM	6095	NE2	HIS	D	57	10.498	-5.304	1.137	1.00	13.85	N
ATOM	6096	C	HIS	D	57	9.398	-5.647	-2.976	1.00	17.00	C
ATOM	6097	O	HIS	D	57	10.175	-4.820	-3.460	1.00	16.67	O
ATOM	6098	N	CYS	D	58	9.733	-6.914	-2.761	1.00	17.30	N
ATOM	6099	CA	CYS	D	58	11.058	-7.409	-3.105	1.00	17.80	C
ATOM	6100	CB	CYS	D	58	11.334	-8.729	-2.395	1.00	18.05	C
ATOM	6101	SG	CYS	D	58	11.657	-8.599	-0.608	1.00	18.40	S
ATOM	6102	C	CYS	D	58	11.185	-7.621	-4.610	1.00	18.06	C
ATOM	6103	O	CYS	D	58	12.289	-7.582	-5.152	1.00	18.08	O
ATOM	6104	N	VAL	D	59	10.058	-7.837	-5.286	1.00	17.79	N
ATOM	6105	CA	VAL	D	59	10.076	-8.075	-6.728	1.00	18.38	C
ATOM	6106	CB	VAL	D	59	9.721	-9.548	-7.020	1.00	18.57	C
ATOM	6107	CG1	VAL	D	59	10.818	-10.463	-6.476	1.00	18.51	C
ATOM	6108	CG2	VAL	D	59	8.389	-9.902	-6.347	1.00	18.28	C
ATOM	6109	C	VAL	D	59	9.150	-7.166	-7.556	1.00	18.77	C
ATOM	6110	O	VAL	D	59	9.101	-7.264	-8.784	1.00	19.74	O
ATOM	6111	N	GLY	D	60	8.426	-6.279	-6.888	1.00	19.18	N
ATOM	6112	CA	GLY	D	60	7.518	-5.388	-7.588	1.00	19.11	C
ATOM	6113	C	GLY	D	60	7.512	-4.007	-6.965	1.00	19.86	C
ATOM	6114	O	GLY	D	60	8.369	-3.711	-6.134	1.00	19.53	O
ATOM	6115	N	PRO	D	60A	6.535	-3.153	-7.308	1.00	20.01	N
ATOM	6116	CD	PRO	D	60A	6.422	-1.792	-6.751	1.00	20.06	C
ATOM	6117	CA	PRO	D	60A	5.439	-3.429	-8.243	1.00	20.69	C

表8(その28)

ATOM	6118	CB	PRO	D	60A	4.440	-2.323	-7.926	1.00	20.91	C
ATOM	6119	CG	PRO	D	60A	5.338	-1.161	-7.619	1.00	20.33	C
ATOM	6120	C	PRO	D	60A	5.829	-3.450	-9.718	1.00	21.82	C
ATOM	6121	O	PRO	D	60A	5.051	-3.883	-10.565	1.00	21.87	O
ATOM	6408	N	PHE	D	94	-1.043	-5.356	-4.784	1.00	17.51	N
ATOM	6409	CA	PHE	D	94	0.144	-4.742	-4.213	1.00	15.90	C
ATOM	6410	CB	PHE	D	94	1.296	-5.746	-4.084	1.00	15.49	C
ATOM	6411	CG	PHE	D	94	2.606	-5.096	-3.700	1.00	15.19	C
ATOM	6412	CD1	PHE	D	94	2.826	-4.669	-2.394	1.00	14.59	C
ATOM	6413	CD2	PHE	D	94	3.576	-4.825	-4.666	1.00	14.87	C
ATOM	6414	CE1	PHE	D	94	3.989	-3.975	-2.054	1.00	15.24	C
ATOM	6415	CE2	PHE	D	94	4.740	-4.132	-4.335	1.00	14.68	C
ATOM	6416	CZ	PHE	D	94	4.944	-3.705	-3.027	1.00	13.29	C
ATOM	6417	C	PHE	D	94	0.685	-3.560	-4.989	1.00	15.46	C
ATOM	6418	O	PHE	D	94	0.852	-3.624	-6.214	1.00	14.55	O
ATOM	6419	N	TYR	D	95	0.946	-2.475	-4.267	1.00	14.85	N
ATOM	6420	CA	TYR	D	95	1.576	-1.322	-4.874	1.00	15.41	C
ATOM	6421	CB	TYR	D	95	0.606	-0.176	-5.151	1.00	15.41	C
ATOM	6422	CG	TYR	D	95	1.346	0.932	-5.857	1.00	16.90	C
ATOM	6423	CD1	TYR	D	95	1.972	0.698	-7.089	1.00	16.81	C
ATOM	6424	CE1	TYR	D	95	2.776	1.662	-7.683	1.00	17.78	C
ATOM	6425	CD2	TYR	D	95	1.535	2.168	-5.248	1.00	17.41	C
ATOM	6426	CE2	TYR	D	95	2.334	3.140	-5.834	1.00	18.18	C
ATOM	6427	CZ	TYR	D	95	2.954	2.883	-7.047	1.00	19.00	C
ATOM	6428	OH	TYR	D	95	3.757	3.851	-7.612	1.00	20.23	O
ATOM	6429	C	TYR	D	95	2.662	-0.838	-3.914	1.00	15.35	C
ATOM	6430	O	TYR	D	95	3.783	-0.553	-4.310	1.00	14.84	O
ATOM	6431	N	THR	D	96	2.314	-0.772	-2.639	1.00	14.99	N
ATOM	6432	CA	THR	D	96	3.236	-0.323	-1.612	1.00	15.83	C
ATOM	6433	CB	THR	D	96	2.894	1.141	-1.275	1.00	16.71	C
ATOM	6434	OG1	THR	D	96	3.854	2.016	-1.878	1.00	18.32	O
ATOM	6435	CG2	THR	D	96	2.785	1.339	0.180	1.00	16.07	C
ATOM	6436	C	THR	D	96	3.057	-1.225	-0.379	1.00	16.00	C

表 8(その 29)

ATOM	6437	O	THR	D	96	1.953	-1.687	-0.106	1.00	15.42	O
ATOM	6438	N	ALA	D	97	4.123	-1.456	0.381	1.00	16.02	N
ATOM	6439	CA	ALA	D	97	4.008	-2.308	1.568	1.00	15.84	C
ATOM	6440	CB	ALA	D	97	5.381	-2.514	2.211	1.00	16.36	C
ATOM	6441	C	ALA	D	97	3.041	-1.716	2.592	1.00	15.82	C
ATOM	6442	O	ALA	D	97	2.359	-2.449	3.309	1.00	15.34	O
ATOM	6443	N	GLN	D	98	2.986	-0.389	2.669	1.00	15.55	N
ATOM	6444	CA	GLN	D	98	2.106	0.259	3.630	1.00	15.35	C
ATOM	6445	CB	GLN	D	98	2.509	1.720	3.850	1.00	15.53	C
ATOM	6446	CG	GLN	D	98	3.921	1.904	4.389	1.00	14.13	C
ATOM	6447	CD	GLN	D	98	4.954	1.739	3.297	1.00	15.76	C
ATOM	6448	OE1	GLN	D	98	4.719	2.137	2.154	1.00	15.88	O
ATOM	6449	NE2	GLN	D	98	6.109	1.168	3.640	1.00	15.05	N
ATOM	6450	C	GLN	D	98	0.637	0.181	3.227	1.00	15.62	C
ATOM	6451	O	GLN	D	98	-0.247	0.245	4.080	1.00	15.27	O
ATOM	6452	N	ILE	D	99	0.377	0.051	1.932	1.00	15.89	N
ATOM	6453	CA	ILE	D	99	-0.992	-0.077	1.470	1.00	16.66	C
ATOM	6454	CB	ILE	D	99	-1.109	0.259	-0.029	1.00	16.83	C
ATOM	6455	CG2	ILE	D	99	-2.535	-0.027	-0.529	1.00	17.29	C
ATOM	6456	CG1	ILE	D	99	-0.769	1.745	-0.229	1.00	17.12	C
ATOM	6457	CD1	ILE	D	99	-0.720	2.199	-1.674	1.00	17.68	C
ATOM	6458	C	ILE	D	99	-1.379	-1.528	1.761	1.00	16.82	C
ATOM	6459	O	ILE	D	99	-2.495	-1.805	2.200	1.00	17.37	O
ATOM	6460	N	GLY	D	100	-0.443	-2.449	1.548	1.00	16.37	N
ATOM	6461	CA	GLY	D	100	-0.719	-3.846	1.851	1.00	16.66	C
ATOM	6462	C	GLY	D	100	-0.557	-4.809	0.698	1.00	16.40	C
ATOM	6463	O	GLY	D	100	-0.042	-4.441	-0.362	1.00	16.81	O
ATOM	6464	N	ALA	D	101	-1.008	-6.043	0.915	1.00	15.92	N
ATOM	6465	CA	ALA	D	101	-0.916	-7.111	-0.082	1.00	15.71	C
ATOM	6466	CB	ALA	D	101	-1.737	-6.751	-1.330	1.00	16.00	C
ATOM	6467	C	ALA	D	101	0.542	-7.342	-0.462	1.00	15.40	C
ATOM	6468	O	ALA	D	101	0.848	-7.703	-1.597	1.00	15.88	O
ATOM	6469	N	ASP	D	102	1.440	-7.148	0.498	1.00	15.35	N

表 8(その 30)

ATOM	6470	CA	ASP	D	102	2.868	-7.318	0.247	1.00	14.76	C
ATOM	6471	CB	ASP	D	102	3.681	-6.570	1.305	1.00	14.94	C
ATOM	6472	CG	ASP	D	102	5.143	-6.417	0.909	1.00	15.04	C
ATOM	6473	OD1	ASP	D	102	5.491	-6.804	-0.228	1.00	15.17	O
ATOM	6474	OD2	ASP	D	102	5.929	-5.909	1.729	1.00	13.98	O
ATOM	6475	C	ASP	D	102	3.206	-8.801	0.279	1.00	15.01	C
ATOM	6476	O	ASP	D	102	3.723	-9.316	1.267	1.00	14.43	O
ATOM	6477	N	ILE	D	103	2.912	-9.483	-0.818	1.00	14.89	N
ATOM	6478	CA	ILE	D	103	3.144	-10.909	-0.887	1.00	15.33	C
ATOM	6479	CB	ILE	D	103	1.953	-11.653	-0.267	1.00	15.09	C
ATOM	6480	CG2	ILE	D	103	0.726	-11.502	-1.159	1.00	15.17	C
ATOM	6481	CG1	ILE	D	103	2.294	-13.125	-0.068	1.00	15.73	C
ATOM	6482	CD1	ILE	D	103	1.261	-13.852	0.771	1.00	16.63	C
ATOM	6483	C	ILE	D	103	3.342	-11.343	-2.330	1.00	15.58	C
ATOM	6484	O	ILE	D	103	2.715	-10.809	-3.244	1.00	15.42	O
ATOM	6485	N	ALA	D	104	4.229	-12.307	-2.537	1.00	16.59	N
ATOM	6486	CA	ALA	D	104	4.516	-12.780	-3.880	1.00	17.45	C
ATOM	6487	CB	ALA	D	104	5.576	-11.888	-4.528	1.00	17.24	C
ATOM	6488	C	ALA	D	104	4.986	-14.226	-3.874	1.00	17.75	C
ATOM	6489	O	ALA	D	104	5.440	-14.742	-2.849	1.00	18.33	O
ATOM	7182	N	ARG	D	187	14.483	-4.277	20.956	1.00	24.33	N
ATOM	7183	CA	ARG	D	187	15.726	-5.038	20.981	1.00	25.66	C
ATOM	7184	CB	ARG	D	187	16.078	-5.410	22.424	1.00	27.92	C
ATOM	7185	CG	ARG	D	187	15.123	-6.389	23.066	1.00	31.58	C
ATOM	7186	CD	ARG	D	187	14.994	-6.140	24.566	1.00	34.31	C
ATOM	7187	NE	ARG	D	187	14.280	-4.894	24.831	1.00	36.79	N
ATOM	7188	CZ	ARG	D	187	13.858	-4.507	26.030	1.00	37.56	C
ATOM	7189	NH1	ARG	D	187	14.073	-5.273	27.093	1.00	38.53	N
ATOM	7190	NH2	ARG	D	187	13.222	-3.351	26.167	1.00	38.34	N
ATOM	7191	C	ARG	D	187	15.686	-6.293	20.109	1.00	25.11	C
ATOM	7192	O	ARG	D	187	16.703	-6.962	19.930	1.00	24.50	O
ATOM	7193	N	ARG	D	188	14.516	-6.595	19.553	1.00	24.63	N
ATOM	7194	CA	ARG	D	188	14.342	-7.773	18.704	1.00	24.22	C

表 8(その 31)

ATOM	7195	CB	ARG	D	188	13.732	-8.901	19.541	1.00	26.67	C
ATOM	7196	CG	ARG	D	188	14.741	-9.516	20.510	1.00	29.66	C
ATOM	7197	CD	ARG	D	188	14.100	-10.158	21.725	1.00	32.82	C
ATOM	7198	NE	ARG	D	188	13.791	-9.163	22.748	1.00	35.74	N
ATOM	7199	CZ	ARG	D	188	13.524	-9.449	24.018	1.00	36.16	C
ATOM	7200	NH1	ARG	D	188	13.529	-10.709	24.428	1.00	37.10	N
ATOM	7201	NH2	ARG	D	188	13.256	-8.472	24.878	1.00	36.24	N
ATOM	7202	C	ARG	D	188	13.450	-7.420	17.511	1.00	22.92	C
ATOM	7203	O	ARG	D	188	12.293	-7.031	17.689	1.00	22.65	O
ATOM	7204	N	ASP	D	189	13.974	-7.562	16.295	1.00	21.01	N
ATOM	7205	CA	ASP	D	189	13.191	-7.188	15.119	1.00	19.79	C
ATOM	7206	CB	ASP	D	189	13.046	-5.654	15.126	1.00	19.62	C
ATOM	7207	CG	ASP	D	189	11.925	-5.141	14.237	1.00	20.29	C
ATOM	7208	OD1	ASP	D	189	11.151	-5.941	13.656	1.00	18.94	O
ATOM	7209	OD2	ASP	D	189	11.819	-3.898	14.137	1.00	21.21	O
ATOM	7210	C	ASP	D	189	13.846	-7.638	13.809	1.00	19.12	C
ATOM	7211	O	ASP	D	189	15.008	-8.063	13.782	1.00	17.89	O
ATOM	7212	N	SER	D	190	13.079	-7.551	12.729	1.00	18.22	N
ATOM	7213	CA	SER	D	190	13.566	-7.872	11.395	1.00	18.16	C
ATOM	7214	CB	SER	D	190	12.418	-8.364	10.520	1.00	18.90	C
ATOM	7215	OG	SER	D	190	11.366	-7.417	10.540	1.00	18.56	O
ATOM	7216	C	SER	D	190	14.043	-6.512	10.895	1.00	17.92	C
ATOM	7217	O	SER	D	190	13.740	-5.488	11.516	1.00	17.48	O
ATOM	7218	N	CYS	D	191	14.777	-6.481	9.789	1.00	18.15	N
ATOM	7219	CA	CYS	D	191	15.271	-5.201	9.278	1.00	19.30	C
ATOM	7220	CB	CYS	D	191	16.574	-4.837	10.009	1.00	20.47	C
ATOM	7221	SG	CYS	D	191	17.028	-3.068	10.015	1.00	22.68	S
ATOM	7222	C	CYS	D	191	15.508	-5.292	7.774	1.00	18.82	C
ATOM	7223	O	CYS	D	191	15.225	-6.327	7.163	1.00	18.28	O
ATOM	7224	N	GLN	D	192	16.004	-4.209	7.178	1.00	18.79	N
ATOM	7225	CA	GLN	D	192	16.291	-4.198	5.742	1.00	19.19	C
ATOM	7226	CB	GLN	D	192	17.106	-2.957	5.343	1.00	20.70	C
ATOM	7227	CG	GLN	D	192	16.303	-1.670	5.101	1.00	24.31	C

表 8(その 32)

ATOM	7228	CD	GLN	D	192	15.765	-1.034	6.379	1.00	25.94	C
ATOM	7229	OE1	GLN	D	192	16.270	-1.282	7.475	1.00	27.31	O
ATOM	7230	NE2	GLN	D	192	14.745	-0.189	6.235	1.00	26.93	N
ATOM	7231	C	GLN	D	192	17.093	-5.442	5.383	1.00	18.25	C
ATOM	7232	O	GLN	D	192	18.077	-5.768	6.052	1.00	18.64	O
ATOM	7233	N	GLY	D	193	16.684	-6.128	4.320	1.00	17.02	N
ATOM	7234	CA	GLY	D	193	17.383	-7.334	3.917	1.00	16.16	C
ATOM	7235	C	GLY	D	193	16.679	-8.579	4.425	1.00	15.39	C
ATOM	7236	O	GLY	D	193	16.937	-9.691	3.955	1.00	14.89	O
ATOM	7237	N	ASP	D	194	15.794	-8.404	5.402	1.00	14.90	N
ATOM	7238	CA	ASP	D	194	15.043	-9.535	5.937	1.00	14.33	C
ATOM	7239	CB	ASP	D	194	14.803	-9.371	7.441	1.00	14.64	C
ATOM	7240	CG	ASP	D	194	16.064	-9.554	8.259	1.00	14.40	C
ATOM	7241	OD1	ASP	D	194	16.903	-10.414	7.896	1.00	13.70	O
ATOM	7242	OD2	ASP	D	194	16.203	-8.846	9.273	1.00	13.37	O
ATOM	7243	C	ASP	D	194	13.695	-9.680	5.223	1.00	14.03	C
ATOM	7244	O	ASP	D	194	13.070	-10.734	5.269	1.00	13.61	O
ATOM	7245	N	SER	D	195	13.256	-8.617	4.561	1.00	13.90	N
ATOM	7246	CA	SER	D	195	11.982	-8.626	3.848	1.00	13.16	C
ATOM	7247	CB	SER	D	195	11.870	-7.401	2.950	1.00	12.70	C
ATOM	7248	OG	SER	D	195	11.857	-6.212	3.714	1.00	12.91	O
ATOM	7249	C	SER	D	195	11.788	-9.873	2.998	1.00	13.53	C
ATOM	7250	O	SER	D	195	12.728	-10.381	2.398	1.00	13.75	O
ATOM	7369	N	VAL	D	213	8.101	-11.030	6.301	1.00	13.27	N
ATOM	7370	CA	VAL	D	213	8.706	-9.736	6.647	1.00	12.58	C
ATOM	7371	CB	VAL	D	213	10.253	-9.850	6.710	1.00	12.51	C
ATOM	7372	CG1	VAL	D	213	10.864	-8.498	7.107	1.00	11.79	C
ATOM	7373	CG2	VAL	D	213	10.646	-10.920	7.724	1.00	11.33	C
ATOM	7374	C	VAL	D	213	8.297	-8.709	5.583	1.00	12.42	C
ATOM	7375	O	VAL	D	213	8.571	-8.892	4.400	1.00	12.01	O
ATOM	7376	N	SER	D	214	7.656	-7.622	6.004	1.00	12.17	N
ATOM	7377	CA	SER	D	214	7.172	-6.633	5.046	1.00	13.01	C
ATOM	7378	CB	SER	D	214	5.635	-6.600	5.087	1.00	12.13	C

表 8(その 33)

ATOM	7379	OG	SER	D	214	5.122	-5.705	4.126	1.00	11.66	O
ATOM	7380	C	SER	D	214	7.709	-5.216	5.171	1.00	13.14	C
ATOM	7381	O	SER	D	214	8.288	-4.694	4.224	1.00	14.64	O
ATOM	7382	N	TRP	D	215	7.510	-4.579	6.319	1.00	14.06	N
ATOM	7383	CA	TRP	D	215	7.993	-3.209	6.493	1.00	14.72	C
ATOM	7384	CB	TRP	D	215	7.190	-2.230	5.629	1.00	14.49	C
ATOM	7385	CG	TRP	D	215	5.746	-2.093	6.042	1.00	14.91	C
ATOM	7386	CD2	TRP	D	215	5.143	-0.982	6.724	1.00	15.61	C
ATOM	7387	CE2	TRP	D	215	3.765	-1.273	6.862	1.00	16.19	C
ATOM	7388	CE3	TRP	D	215	5.630	0.231	7.228	1.00	15.84	C
ATOM	7389	CD1	TRP	D	215	4.741	-2.987	5.809	1.00	16.04	C
ATOM	7390	NE1	TRP	D	215	3.547	-2.501	6.296	1.00	16.24	N
ATOM	7391	CZ2	TRP	D	215	2.867	-0.393	7.484	1.00	16.76	C
ATOM	7392	CZ3	TRP	D	215	4.735	1.109	7.848	1.00	15.91	C
ATOM	7393	CH2	TRP	D	215	3.368	0.788	7.969	1.00	16.08	C
ATOM	7394	C	TRP	D	215	7.908	-2.739	7.930	1.00	14.82	C
ATOM	7395	O	TRP	D	215	7.659	-3.517	8.837	1.00	14.01	O
ATOM	7396	N	GLY	D	216	8.107	-1.439	8.114	1.00	15.58	N
ATOM	7397	CA	GLY	D	216	8.042	-0.849	9.433	1.00	17.12	C
ATOM	7398	C	GLY	D	216	8.823	0.443	9.428	1.00	18.15	C
ATOM	7399	O	GLY	D	216	9.500	0.754	8.454	1.00	19.02	O
ATOM	7400	N	GLU	D	217	8.729	1.206	10.508	1.00	19.19	N
ATOM	7401	CA	GLU	D	217	9.460	2.457	10.602	1.00	20.10	C
ATOM	7402	CB	GLU	D	217	8.652	3.482	11.402	1.00	20.75	C
ATOM	7403	CG	GLU	D	217	7.500	4.083	10.598	1.00	22.51	C
ATOM	7404	CD	GLU	D	217	6.752	5.159	11.354	1.00	22.79	C
ATOM	7405	OE1	GLU	D	217	7.388	5.867	12.174	1.00	24.16	O
ATOM	7406	OE2	GLU	D	217	5.535	5.306	11.117	1.00	22.23	O
ATOM	7407	C	GLU	D	217	10.786	2.154	11.276	1.00	20.16	C
ATOM	7408	O	GLU	D	217	10.889	2.138	12.505	1.00	20.59	O
ATOM	7409	N	GLY	D	219	11.799	1.898	10.458	1.00	20.29	N
ATOM	7410	CA	GLY	D	219	13.104	1.568	10.991	1.00	19.57	C
ATOM	7411	C	GLY	D	219	13.075	0.180	11.603	1.00	20.43	C

表8(その34)

ATOM	7412	O	GLY D 219	12.149	-0.610	11.361	1.00	19.54	O
ATOM	7413	N	CYS D 220	14.085	-0.116	12.412	1.00	20.15	N
ATOM	7414	CA	CYS D 220	14.193	-1.413	13.046	1.00	20.84	C
ATOM	7415	CB	CYS D 220	15.374	-2.166	12.426	1.00	21.68	C
ATOM	7416	SG	CYS D 220	15.304	-2.157	10.598	1.00	22.51	S
ATOM	7417	C	CYS D 220	14.374	-1.269	14.554	1.00	21.17	C
ATOM	7418	O	CYS D 220	15.227	-0.512	15.018	1.00	21.19	O
ATOM	7419	N	ALA D 221	13.551	-1.991	15.309	1.00	21.02	N
ATOM	7420	CA	ALA D 221	13.600	-1.975	16.765	1.00	20.66	C
ATOM	7421	CB	ALA D 221	14.866	-2.696	17.259	1.00	20.02	C
ATOM	7422	C	ALA D 221	13.535	-0.577	17.371	1.00	21.09	C
ATOM	7423	O	ALA D 221	14.206	-0.301	18.361	1.00	20.79	O
ATOM	7424	N	GLN D 221A	12.733	0.302	16.782	1.00	21.60	N
ATOM	7425	CA	GLN D 221A	12.581	1.649	17.320	1.00	22.58	C
ATOM	7426	CB	GLN D 221A	12.468	2.670	16.190	1.00	24.36	C
ATOM	7427	CG	GLN D 221A	13.535	2.528	15.119	1.00	27.66	C
ATOM	7428	CD	GLN D 221A	13.730	3.807	14.333	1.00	29.44	C
ATOM	7429	OE1	GLN D 221A	14.232	4.797	14.864	1.00	31.73	O
ATOM	7430	NE2	GLN D 221A	13.330	3.800	13.067	1.00	30.56	N
ATOM	7431	C	GLN D 221A	11.310	1.680	18.182	1.00	21.91	C
ATOM	7432	O	GLN D 221A	10.350	0.958	17.910	1.00	21.85	O
HETATM	7630	N	NAT D 301	10.316	1.298	0.696	1.00	22.70	N
HETATM	7631	C	NAT D 301	10.328	0.004	0.005	1.00	22.15	C
HETATM	7632	C1	NAT D 301	11.104	-1.050	0.792	1.00	21.70	C
HETATM	7633	C2	NAT D 301	9.219	1.884	1.162	1.00	23.68	C
HETATM	7634	O1	NAT D 301	8.134	1.302	1.011	1.00	23.87	O
HETATM	7635	C3	NAT D 301	7.818	6.370	3.685	1.00	25.82	C
HETATM	7636	C4	NAT D 301	8.615	7.427	4.138	1.00	25.24	C
HETATM	7637	C5	NAT D 301	10.015	7.414	3.954	1.00	25.99	C
HETATM	7638	C6	NAT D 301	10.659	6.340	3.310	1.00	26.00	C
HETATM	7639	C7	NAT D 301	9.879	5.240	2.834	1.00	25.73	C
HETATM	7640	C8	NAT D 301	8.459	5.283	3.037	1.00	25.61	C
HETATM	7641	S9	NAT D 301	7.692	3.896	2.413	1.00	26.63	S

表 8(その 35)

HETATM	7642	C10	NAT	D	301	9.249	3.219	1.858	1.00 25.01	C
HETATM	7643	C11	NAT	D	301	10.337	3.991	2.120	1.00 24.27	C
HETATM	7644	C13	NAT	D	301	12.095	-3.250	6.408	1.00 16.12	C
HETATM	7645	C14	NAT	D	301	12.594	-2.985	4.994	1.00 17.19	C
HETATM	7646	C15	NAT	D	301	11.927	-2.182	7.298	1.00 16.33	C
HETATM	7647	C16	NAT	D	301	11.465	-2.404	8.599	1.00 15.81	C
HETATM	7648	C17	NAT	D	301	11.163	-3.705	9.022	1.00 15.91	C
HETATM	7649	C18	NAT	D	301	10.657	-3.949	10.448	1.00 15.92	C
HETATM	7650	N1	NAT	D	301	11.635	-3.622	11.490	1.00 16.93	N
HETATM	7651	C19	NAT	D	301	11.330	-4.785	8.128	1.00 16.19	C
HETATM	7652	C20	NAT	D	301	11.794	-4.557	6.825	1.00 15.78	C
HETATM	7653	C21	NAT	D	301	11.648	-2.037	4.244	1.00 19.80	C
HETATM	7654	C22	NAT	D	301	11.313	-2.515	2.834	1.00 20.45	C
HETATM	7655	N2	NAT	D	301	10.487	-1.523	2.084	1.00 22.15	N
HETATM	7656	C23	NAT	D	301	9.014	-1.799	2.036	1.00 20.10	C
HETATM	7657	C1	ACY	D	302	15.666	-4.651	1.286	1.00 19.48	C
HETATM	7658	C2	ACY	D	302	14.251	-4.809	1.843	1.00 19.65	C
HETATM	7659	O1	ACY	D	302	14.267	-5.369	3.090	1.00 19.16	O
HETATM	7660	O2	ACY	D	302	13.256	-4.785	1.130	1.00 20.16	O
HETATM	7661	O	HOH		401	10.122	27.481	-18.417	1.00 19.27	O
HETATM	7662	O	HOH		402	5.380	9.076	1.782	1.00 15.53	O
HETATM	7663	O	HOH		403	55.135	20.110	1.657	1.00 20.89	O
HETATM	7664	O	HOH		404	6.027	17.037	-12.811	1.00 23.09	O
HETATM	7665	O	HOH		405	9.395	-1.900	-8.790	1.00 29.70	O
HETATM	7666	O	HOH		406	43.005	28.428	0.610	1.00 18.62	O
HETATM	7667	O	HOH		407	59.021	6.711	4.315	1.00 22.84	O
HETATM	7668	O	HOH		408	-1.652	8.680	3.738	1.00 22.22	O
HETATM	7669	O	HOH		409	9.927	-8.832	-11.017	1.00 19.57	O
HETATM	7670	O	HOH		410	70.595	-4.945	11.325	1.00 38.86	O
HETATM	7671	O	HOH		411	14.592	-13.156	5.699	1.00 18.65	O
HETATM	7672	O	HOH		412	65.936	-7.405	-5.324	1.00 24.25	O
HETATM	7673	O	HOH		413	7.053	17.475	12.259	1.00 20.30	O
HETATM	7674	O	HOH		414	1.808	23.260	-18.895	1.00 25.62	O

表 8(その 36)

HETATM	7675	O	HOH	415	49.570	-15.711	17.853	1.00	23.22	0
HETATM	7676	O	HOH	416	-0.380	-2.224	-1.895	1.00	16.37	0
HETATM	7677	O	HOH	417	20.450	-10.770	9.910	1.00	20.68	0
HETATM	7678	O	HOH	418	12.086	23.241	-3.404	1.00	18.47	0
HETATM	7679	O	HOH	419	-1.420	-11.632	15.790	1.00	24.99	0
HETATM	7680	O	HOH	420	9.460	23.169	-4.391	1.00	15.42	0
HETATM	7681	O	HOH	421	52.063	5.900	2.455	1.00	20.73	0
HETATM	7682	O	HOH	422	58.048	15.965	-3.876	1.00	25.67	0
HETATM	7683	O	HOH	423	0.082	12.043	-2.610	1.00	18.97	0
HETATM	7684	O	HOH	424	48.189	-9.323	-0.396	1.00	18.43	0
HETATM	7685	O	HOH	425	8.314	33.614	-0.484	1.00	21.33	0
HETATM	7686	O	HOH	426	-9.241	7.519	-5.038	1.00	37.42	0
HETATM	7687	O	HOH	427	28.391	-11.743	10.747	1.00	31.67	0
HETATM	7688	O	HOH	428	59.767	1.034	0.147	1.00	20.60	0
HETATM	7689	O	HOH	429	20.514	22.134	-0.824	1.00	24.40	0
HETATM	7690	O	HOH	430	60.057	12.260	6.011	1.00	29.65	0
HETATM	7691	O	HOH	431	-0.946	1.978	6.169	1.00	26.37	0
HETATM	7692	O	HOH	432	48.378	1.852	-11.969	1.00	22.59	0
HETATM	7693	O	HOH	433	45.980	17.989	12.430	1.00	22.60	0
HETATM	7694	O	HOH	434	1.414	-5.869	-7.816	1.00	23.33	0
HETATM	7695	O	HOH	435	62.288	11.995	0.395	1.00	32.00	0
HETATM	7696	O	HOH	436	64.048	-1.379	13.568	1.00	28.25	0
HETATM	7697	O	HOH	437	7.351	35.167	9.820	1.00	25.51	0
HETATM	7698	O	HOH	438	2.442	-4.898	4.303	1.00	19.88	0
HETATM	7699	O	HOH	439	11.251	-0.029	14.250	1.00	20.94	0
HETATM	7700	O	HOH	440	9.899	-8.138	14.148	1.00	22.82	0
HETATM	7701	O	HOH	441	-3.035	-15.109	11.133	1.00	24.07	0
HETATM	7702	O	HOH	442	4.084	1.285	-11.109	1.00	27.49	0
HETATM	7703	O	HOH	443	-6.114	21.484	-7.413	1.00	21.43	0
HETATM	7704	O	HOH	444	49.531	-18.471	5.599	1.00	23.85	0
HETATM	7705	O	HOH	445	69.678	-6.076	3.175	1.00	30.63	0
HETATM	7706	O	HOH	446	6.716	-0.624	-0.325	1.00	19.48	0
HETATM	7707	O	HOH	447	49.936	5.203	6.363	1.00	29.04	0

表 8(その 37)

HETATM	7708	O	HOH	448	47.287	25.620	10.379	1.00	27.90	0
HETATM	7709	O	HOH	449	10.300	-3.730	16.608	1.00	20.72	0
HETATM	7710	O	HOH	450	20.047	-23.704	-3.571	1.00	27.50	0
HETATM	7711	O	HOH	451	49.614	-1.916	21.864	1.00	24.56	0
HETATM	7712	O	HOH	452	53.761	10.300	-12.020	1.00	26.66	0
HETATM	7713	O	HOH	453	51.791	-5.185	-9.988	1.00	25.08	0
HETATM	7714	O	HOH	454	21.640	-6.927	16.406	1.00	22.95	0
HETATM	7715	O	HOH	455	7.486	10.785	-11.040	1.00	23.77	0
HETATM	7716	O	HOH	456	9.389	9.676	-12.981	1.00	23.14	0
HETATM	7717	O	HOH	457	63.336	5.023	-0.558	1.00	29.53	0
HETATM	7718	O	HOH	458	-1.762	33.884	-7.298	1.00	28.09	0
HETATM	7719	O	HOH	459	-2.809	-13.260	-8.658	1.00	35.82	0
HETATM	7720	O	HOH	460	45.025	-18.440	11.006	1.00	27.11	0
HETATM	7721	O	HOH	461	-2.067	13.491	-1.628	1.00	26.41	0
HETATM	7722	O	HOH	462	30.549	29.218	-11.907	1.00	29.29	0
HETATM	7723	O	HOH	463	47.051	-8.734	18.476	1.00	24.19	0
HETATM	7724	O	HOH	464	57.585	2.060	-1.273	1.00	22.80	0
HETATM	7725	O	HOH	465	7.462	12.970	-15.454	1.00	22.16	0
HETATM	7726	O	HOH	466	15.840	-23.469	2.044	1.00	23.57	0
HETATM	7727	O	HOH	467	62.131	-3.378	-17.633	1.00	32.10	0
HETATM	7728	O	HOH	468	61.481	18.540	0.993	1.00	31.57	0
HETATM	7729	O	HOH	469	27.876	-14.685	-7.005	1.00	27.09	0
HETATM	7730	O	HOH	470	-0.898	12.654	9.601	1.00	22.07	0
HETATM	7731	O	HOH	471	15.762	22.617	-8.872	1.00	20.08	0
HETATM	7732	O	HOH	472	41.930	-9.726	-5.062	1.00	20.00	0
HETATM	7733	O	HOH	473	45.866	0.383	7.974	1.00	36.21	0
HETATM	7734	O	HOH	474	28.710	-6.627	5.403	1.00	32.21	0
HETATM	7735	O	HOH	475	22.244	-0.771	5.482	1.00	40.91	0
HETATM	7736	O	HOH	476	57.989	-1.237	17.506	1.00	31.23	0
HETATM	7737	O	HOH	477	-1.313	4.659	-4.375	1.00	28.61	0
HETATM	7738	O	HOH	478	1.909	-3.512	-18.612	1.00	20.60	0
HETATM	7739	O	HOH	479	40.584	27.605	-0.120	1.00	24.88	0
HETATM	7740	O	HOH	480	18.937	19.751	-5.079	1.00	31.84	0

表 8(その 38)

HETATM	7741	O	HOH	481	9.524	-1.702	12.312	1.00	19.81	0
HETATM	7742	O	HOH	482	14.909	9.942	-8.124	1.00	29.30	0
HETATM	7743	O	HOH	483	3.216	24.575	-1.868	1.00	19.83	0
HETATM	7744	O	HOH	484	45.478	-9.211	0.519	1.00	18.38	0
HETATM	7745	O	HOH	485	5.792	2.230	-22.803	1.00	28.60	0
HETATM	7746	O	HOH	486	-0.903	-15.692	9.429	1.00	19.87	0
HETATM	7747	O	HOH	487	0.791	-6.823	3.356	1.00	22.30	0
HETATM	7748	O	HOH	488	20.972	30.141	7.106	1.00	26.39	0
HETATM	7749	O	HOH	489	67.541	-0.923	6.540	1.00	26.79	0
HETATM	7750	O	HOH	490	17.023	-12.321	4.632	1.00	19.88	0
HETATM	7751	O	HOH	491	63.800	-8.282	-3.638	1.00	24.50	0
HETATM	7752	O	HOH	492	66.693	6.062	-4.377	1.00	33.02	0
HETATM	7753	O	HOH	493	37.080	27.224	5.431	1.00	28.61	0
HETATM	7754	O	HOH	494	5.972	5.087	24.766	1.00	30.20	0
HETATM	7755	O	HOH	495	60.401	24.713	-13.009	1.00	42.52	0
HETATM	7756	O	HOH	496	8.993	1.025	-14.495	1.00	48.98	0
HETATM	7757	O	HOH	497	50.807	14.845	-2.061	1.00	25.38	0
HETATM	7758	O	HOH	498	-6.023	9.587	-1.282	1.00	37.15	0
HETATM	7759	O	HOH	499	22.579	28.066	7.824	1.00	28.85	0
HETATM	7760	O	HOH	500	38.662	16.923	5.569	1.00	29.64	0
HETATM	7761	O	HOH	501	7.584	-27.952	12.202	1.00	42.94	0
HETATM	7762	O	HOH	502	-5.447	-7.266	-0.076	1.00	32.01	0
HETATM	7763	O	HOH	503	12.122	-27.413	16.677	1.00	37.84	0
HETATM	7764	O	HOH	504	47.990	2.639	11.405	1.00	47.93	0
HETATM	7765	O	HOH	505	-6.605	18.586	10.918	1.00	34.90	0
HETATM	7766	O	HOH	506	10.403	26.889	14.242	1.00	23.27	0
HETATM	7767	O	HOH	507	32.543	-3.946	5.428	1.00	35.47	0
HETATM	7768	O	HOH	508	12.726	34.607	4.687	1.00	26.26	0
HETATM	7769	O	HOH	509	3.836	6.554	12.602	1.00	27.52	0
HETATM	7770	O	HOH	510	9.794	6.391	12.872	1.00	36.22	0
HETATM	7771	O	HOH	511	-5.684	17.632	-13.980	1.00	32.14	0
HETATM	7772	O	HOH	512	-1.940	10.193	16.451	1.00	26.53	0
HETATM	7773	O	HOH	513	18.917	-0.569	7.663	1.00	29.55	0

表 8(その 39)

HETATM	7774	O	HOH	514	-0.420	-7.811	15.143	1.00	30.83	0
HETATM	7775	O	HOH	515	71.437	-8.550	1.874	1.00	33.73	0
HETATM	7776	O	HOH	516	8.798	-7.156	9.625	1.00	28.22	0
HETATM	7777	O	HOH	517	53.546	11.163	12.252	1.00	29.11	0
HETATM	7778	O	HOH	518	29.610	33.100	8.534	1.00	44.33	0
HETATM	7779	O	HOH	519	54.991	-3.374	19.266	1.00	17.62	0
HETATM	7780	O	HOH	520	50.271	-0.166	-15.557	1.00	30.76	0
HETATM	7781	O	HOH	521	58.531	31.633	3.675	1.00	27.11	0
HETATM	7782	O	HOH	522	-8.277	20.504	-9.137	1.00	25.61	0
HETATM	7783	O	HOH	523	12.862	20.415	-19.658	1.00	32.73	0
HETATM	7784	O	HOH	524	8.664	-16.052	3.453	1.00	23.31	0
HETATM	7785	O	HOH	525	8.963	-1.921	-4.200	1.00	25.38	0
HETATM	7786	O	HOH	526	15.102	17.541	-19.148	1.00	23.22	0
HETATM	7787	O	HOH	527	45.187	35.406	3.125	1.00	30.02	0
HETATM	7788	O	HOH	528	15.087	-23.961	-10.391	1.00	24.69	0
HETATM	7789	O	HOH	529	54.485	-9.847	2.263	1.00	23.55	0
HETATM	7790	O	HOH	530	-6.738	26.184	14.638	1.00	34.65	0
HETATM	7791	O	HOH	531	5.631	28.559	-8.138	1.00	21.96	0
HETATM	7792	O	HOH	532	36.045	-7.045	-0.383	1.00	30.98	0
HETATM	7793	O	HOH	533	-5.399	-4.104	11.424	1.00	24.84	0
HETATM	7794	O	HOH	534	-13.733	25.326	1.607	1.00	35.23	0
HETATM	7795	O	HOH	535	61.928	-3.213	-10.738	1.00	25.81	0
HETATM	7796	O	HOH	536	35.138	-11.196	12.578	1.00	21.60	0
HETATM	7797	O	HOH	537	23.314	25.794	-10.179	1.00	27.29	0
HETATM	7798	O	HOH	538	47.816	-14.467	-14.243	1.00	28.48	0
HETATM	7799	O	HOH	539	19.299	22.133	-14.166	1.00	25.82	0
HETATM	7800	O	HOH	540	15.508	-16.835	-12.894	1.00	25.06	0
HETATM	7801	O	HOH	541	47.939	18.719	10.179	1.00	24.51	0
HETATM	7802	O	HOH	542	7.470	-15.087	20.490	1.00	25.72	0
HETATM	7803	O	HOH	543	51.296	-0.330	20.132	1.00	26.55	0
HETATM	7804	O	HOH	544	44.666	12.123	-0.228	1.00	28.42	0
HETATM	7805	O	HOH	545	48.184	14.372	-10.473	1.00	36.49	0
HETATM	7806	O	HOH	546	46.864	-1.107	11.224	1.00	32.84	0

表8(その40)

HETATM	7807	O	HOH	547	25.223	19.481	2.526	1.00	34.52	0
HETATM	7808	O	HOH	548	12.786	2.205	0.453	1.00	28.97	0
HETATM	7809	O	HOH	549	-1.401	-26.105	8.593	1.00	26.56	0
HETATM	7810	O	HOH	550	17.250	-0.030	16.859	1.00	27.00	0
HETATM	7811	O	HOH	551	37.039	-7.417	2.772	1.00	29.95	0
HETATM	7812	O	HOH	552	58.030	26.692	17.916	1.00	34.96	0
HETATM	7813	O	HOH	553	70.981	-10.015	5.958	1.00	41.22	0
HETATM	7814	O	HOH	554	9.903	24.574	-19.054	1.00	26.42	0
HETATM	7815	O	HOH	555	35.858	25.034	12.584	1.00	33.43	0
HETATM	7816	O	HOH	556	-1.635	35.907	-10.046	1.00	29.41	0
HETATM	7817	O	HOH	557	58.952	13.709	19.942	1.00	26.41	0
HETATM	7818	O	HOH	558	16.045	-14.751	20.421	1.00	28.95	0
HETATM	7819	O	HOH	559	-7.084	31.274	-18.805	1.00	34.57	0
HETATM	7820	O	HOH	560	12.221	-19.339	9.816	1.00	24.07	0
HETATM	7821	O	HOH	561	53.486	17.886	22.007	1.00	42.68	0
HETATM	7822	O	HOH	562	11.386	15.579	5.305	1.00	29.23	0
HETATM	7823	O	HOH	563	15.618	23.358	-20.571	1.00	31.98	0
HETATM	7824	O	HOH	564	57.629	26.033	11.037	1.00	38.43	0
HETATM	7825	O	HOH	565	8.092	11.172	9.833	1.00	30.15	0
HETATM	7826	O	HOH	566	56.737	21.533	-0.036	1.00	28.44	0
HETATM	7827	O	HOH	567	38.817	20.195	-2.438	1.00	28.52	0
HETATM	7828	O	HOH	568	9.528	37.096	-6.783	1.00	37.44	0
HETATM	7829	O	HOH	569	25.310	-24.461	4.590	1.00	38.21	0
HETATM	7830	O	HOH	570	5.114	34.496	-10.733	1.00	24.17	0
HETATM	7831	O	HOH	571	40.437	-22.142	3.856	1.00	29.32	0
HETATM	7832	O	HOH	572	6.612	-26.312	9.107	1.00	31.19	0
HETATM	7833	O	HOH	573	65.320	-2.934	-11.440	1.00	31.15	0
HETATM	7834	O	HOH	574	41.902	37.617	-5.572	1.00	29.41	0
HETATM	7835	O	HOH	575	36.636	-13.466	12.111	1.00	34.88	0
HETATM	7836	O	HOH	576	-1.669	18.145	12.572	1.00	28.65	0
HETATM	7837	O	HOH	577	60.603	31.442	5.692	1.00	33.92	0
HETATM	7838	O	HOH	578	1.460	-25.882	4.275	1.00	30.83	0
HETATM	7839	O	HOH	579	44.245	-3.097	13.469	1.00	35.19	0

表 8(その 41)

HETATM	7840	O	HOH	580	57.757	-16.424	-11.141	1.00	33.81	0
HETATM	7841	O	HOH	581	21.179	21.136	-3.636	1.00	33.73	0
HETATM	7842	O	HOH	582	9.278	-30.520	2.484	1.00	33.19	0
HETATM	7843	O	HOH	583	29.650	20.926	7.612	1.00	30.62	0
HETATM	7844	O	HOH	584	11.908	7.524	0.999	1.00	28.18	0
HETATM	7845	O	HOH	585	61.373	26.956	11.906	1.00	34.05	0
HETATM	7846	O	HOH	586	34.807	22.694	2.244	1.00	30.12	0
HETATM	7847	O	HOH	587	48.256	46.044	12.243	1.00	47.58	0
HETATM	7848	O	HOH	588	5.218	16.006	-8.300	1.00	26.38	0
HETATM	7849	O	HOH	589	-6.282	-13.481	8.105	1.00	21.93	0
HETATM	7850	O	HOH	590	4.175	-13.675	21.489	1.00	25.15	0
HETATM	7851	O	HOH	591	54.196	10.715	0.117	1.00	21.90	0
HETATM	7852	O	HOH	592	6.702	-0.797	-3.047	1.00	23.62	0
HETATM	7853	O	HOH	593	13.298	-3.939	-1.254	1.00	27.94	0
HETATM	7854	O	HOH	594	7.464	10.952	-16.981	1.00	22.93	0
HETATM	7855	O	HOH	595	59.806	-3.608	-19.322	1.00	27.48	0
HETATM	7856	O	HOH	596	11.289	19.704	12.722	1.00	25.31	0
HETATM	7857	O	HOH	597	16.919	12.260	-6.646	1.00	30.76	0
HETATM	7858	O	HOH	598	45.929	-2.057	15.336	1.00	27.93	0
HETATM	7859	O	HOH	599	9.673	-1.564	18.450	1.00	27.48	0
HETATM	7860	O	HOH	600	-12.393	20.775	-0.083	1.00	35.22	0
HETATM	7861	O	HOH	601	49.113	5.771	10.895	1.00	35.52	0
HETATM	7862	O	HOH	602	15.193	11.399	-15.581	1.00	30.28	0
HETATM	7863	O	HOH	603	8.047	33.853	11.865	1.00	31.70	0
HETATM	7864	O	HOH	604	45.360	6.812	0.897	1.00	29.53	0
HETATM	7865	O	HOH	605	58.970	12.143	22.029	1.00	34.03	0
HETATM	7866	O	HOH	606	29.786	-4.695	6.439	1.00	34.23	0
HETATM	7867	O	HOH	607	11.140	-4.161	-6.168	1.00	27.62	0
HETATM	7868	O	HOH	608	56.419	17.998	-10.617	1.00	30.49	0
HETATM	7869	O	HOH	609	28.960	22.083	1.839	1.00	36.78	0
HETATM	7870	O	HOH	610	48.192	-17.068	19.776	1.00	28.59	0
HETATM	7871	O	HOH	611	-8.382	32.924	-20.690	1.00	31.83	0
HETATM	7872	O	HOH	612	-2.825	15.714	12.154	1.00	31.58	0

表 8(その 42)

HETATM	7873	O	HOH	613	50.200	-17.537	16.254	1.00 24.89	0
HETATM	7874	O	HOH	614	19.116	-5.382	20.187	1.00 28.55	0
HETATM	7875	O	HOH	615	11.023	13.925	2.295	1.00 29.32	0
HETATM	7876	O	HOH	616	-4.779	-9.190	15.657	1.00 27.45	0
HETATM	7877	O	HOH	617	9.195	13.747	7.232	1.00 31.62	0
HETATM	7878	O	HOH	618	48.629	19.263	20.227	1.00 34.19	0
HETATM	7879	O	HOH	619	16.537	-9.562	-9.738	1.00 37.60	0
HETATM	7880	O	HOH	620	51.957	6.491	4.879	1.00 28.33	0
HETATM	7881	O	HOH	621	7.221	-11.324	-14.116	1.00 25.55	0
HETATM	7882	O	HOH	622	50.404	1.412	-9.745	1.00 21.73	0
HETATM	7883	O	HOH	623	9.670	11.548	3.876	1.00 32.55	0
HETATM	7884	O	HOH	624	-10.772	19.243	2.488	1.00 26.56	0
HETATM	7885	O	HOH	625	6.462	19.502	17.191	1.00 30.76	0
HETATM	7886	O	HOH	626	46.621	15.613	-4.447	1.00 36.50	0
HETATM	7887	O	HOH	627	44.236	17.918	-3.582	1.00 28.25	0
HETATM	7888	O	HOH	628	5.758	3.626	-5.123	1.00 31.71	0
HETATM	7889	O	HOH	629	64.045	25.223	-6.154	1.00 32.14	0
HETATM	7890	O	HOH	630	46.656	4.609	-5.694	1.00 30.76	0
HETATM	7891	O	HOH	631	0.107	-9.096	-10.462	1.00 30.98	0
HETATM	7892	O	HOH	632	48.468	2.858	8.791	1.00 33.09	0
HETATM	7893	O	HOH	633	17.370	19.121	-15.145	1.00 29.16	0
HETATM	7894	O	HOH	634	24.294	17.833	-9.777	1.00 29.67	0
HETATM	7895	O	HOH	635	-6.432	3.475	13.585	1.00 29.34	0
HETATM	7896	O	HOH	636	68.341	-3.628	5.443	1.00 29.36	0
HETATM	7897	O	HOH	637	2.508	21.982	15.790	1.00 32.55	0
HETATM	7898	O	HOH	638	10.511	17.872	8.879	1.00 25.51	0
HETATM	7899	O	HOH	639	37.599	15.803	13.892	1.00 36.68	0
HETATM	7900	O	HOH	640	52.256	-3.030	-5.949	1.00 26.62	0
HETATM	7901	O	HOH	641	57.148	8.819	20.131	1.00 35.96	0
HETATM	7902	O	HOH	642	53.534	-0.940	18.859	1.00 27.91	0
HETATM	7903	O	HOH	643	12.101	1.622	7.682	1.00 35.09	0
HETATM	7904	O	HOH	644	-6.410	-9.586	10.728	1.00 31.60	0
HETATM	7905	O	HOH	645	46.664	1.292	4.009	1.00 22.08	0

表 8(その 43)

HETATM	7906	O	HOH	646	8.474	0.560	22.223	1.00	32.75	0
HETATM	7907	O	HOH	647	30.181	22.639	-2.921	1.00	30.73	0
HETATM	7908	O	HOH	648	14.944	-25.472	-8.249	1.00	28.06	0
HETATM	7909	O	HOH	649	4.138	19.443	15.805	1.00	28.88	0
HETATM	7910	O	HOH	650	58.151	19.626	19.996	1.00	30.24	0
HETATM	7911	O	HOH	651	-8.027	12.568	2.037	1.00	31.78	0
HETATM	7912	O	HOH	652	47.605	20.314	15.928	1.00	26.33	0
HETATM	7913	O	HOH	653	24.943	-9.574	1.929	1.00	32.29	0
HETATM	7914	O	HOH	654	28.496	-5.394	-1.546	1.00	34.85	0
HETATM	7915	O	HOH	655	50.560	11.846	18.940	1.00	34.59	0
HETATM	7916	O	HOH	656	66.245	27.475	-1.291	1.00	29.70	0
HETATM	7917	O	HOH	657	48.100	4.145	4.909	1.00	42.36	0
HETATM	7918	O	HOH	658	29.685	26.764	-11.981	1.00	29.45	0
HETATM	7919	O	HOH	659	59.417	-18.937	17.062	1.00	33.68	0
HETATM	7920	O	HOH	660	-8.146	0.721	-5.728	1.00	35.17	0
HETATM	7921	O	HOH	661	-10.941	-8.318	9.887	1.00	33.06	0
HETATM	7922	O	HOH	662	-2.680	4.163	6.216	1.00	32.78	0
HETATM	7923	O	HOH	663	51.975	-15.260	-2.959	1.00	26.36	0
HETATM	7924	O	HOH	664	12.061	36.903	5.957	1.00	34.51	0
HETATM	7925	O	HOH	665	-4.557	-19.423	18.660	1.00	35.40	0
HETATM	7926	O	HOH	666	11.250	8.307	-6.479	1.00	34.17	0
HETATM	7927	O	HOH	667	5.524	2.668	26.006	1.00	35.21	0
HETATM	7928	O	HOH	668	-1.021	21.160	-19.404	1.00	30.52	0
HETATM	7929	O	HOH	669	-3.858	-3.925	3.385	1.00	37.80	0
HETATM	7930	O	HOH	670	8.551	5.034	24.458	1.00	41.64	0
HETATM	7931	O	HOH	671	61.073	4.956	16.185	1.00	35.81	0
HETATM	7932	O	HOH	672	17.736	10.354	-4.719	1.00	37.34	0
HETATM	7933	O	HOH	673	40.852	15.359	7.774	1.00	33.58	0
HETATM	7934	O	HOH	674	46.996	13.160	16.438	1.00	31.11	0
HETATM	7935	O	HOH	675	52.826	-21.644	-3.822	1.00	31.73	0
HETATM	7936	O	HOH	676	18.362	33.782	9.730	1.00	28.55	0
HETATM	7937	O	HOH	677	63.461	-10.742	17.403	1.00	35.52	0
HETATM	7938	O	HOH	678	25.308	-7.766	4.637	1.00	27.03	0

表 8(その 44)

HETATM	7939	O	HOH	679	29.287	19.056	-4.926	1.00	38.14	0
HETATM	7940	O	HOH	680	15.691	19.204	-21.532	1.00	36.06	0
HETATM	7941	O	HOH	681	41.869	27.573	-18.218	1.00	35.59	0
HETATM	7942	O	HOH	682	29.187	28.332	6.145	1.00	32.36	0
HETATM	7943	O	HOH	683	57.703	-23.254	6.635	1.00	34.06	0
HETATM	7944	O	HOH	684	71.527	-10.955	3.149	1.00	29.22	0
HETATM	7945	O	HOH	685	50.951	14.330	-4.587	1.00	29.95	0
HETATM	7946	O	HOH	686	-12.695	36.308	-14.776	1.00	43.53	0
HETATM	7947	O	HOH	687	5.226	7.494	24.041	1.00	31.76	0
HETATM	7948	O	HOH	688	-8.595	4.151	8.351	1.00	29.39	0
HETATM	7949	O	HOH	689	59.510	9.294	-19.162	1.00	32.79	0
HETATM	7950	O	HOH	690	54.381	-4.894	21.628	1.00	30.95	0
HETATM	7951	O	HOH	691	47.593	19.915	-14.424	1.00	32.56	0
HETATM	7952	O	HOH	692	-2.589	2.544	-4.510	1.00	41.00	0
HETATM	7953	O	HOH	693	61.357	12.502	17.897	1.00	29.65	0
HETATM	7954	O	HOH	694	65.929	12.654	7.563	1.00	29.52	0
HETATM	7955	O	HOH	695	63.923	14.354	13.043	1.00	28.31	0
HETATM	7956	O	HOH	696	-8.723	-4.588	15.155	1.00	36.31	0
HETATM	7957	O	HOH	697	17.569	-32.678	2.436	1.00	38.53	0
HETATM	7958	O	HOH	698	35.322	-18.750	-4.952	1.00	35.91	0
HETATM	7959	O	HOH	699	18.937	0.895	5.347	1.00	34.10	0
HETATM	7960	O	HOH	700	7.418	10.658	5.552	1.00	33.35	0
HETATM	7961	O	HOH	701	34.420	-12.960	-5.448	1.00	39.36	0
HETATM	7962	O	HOH	702	-1.158	-7.361	21.882	1.00	28.91	0
HETATM	7963	O	HOH	703	40.840	0.715	-5.398	1.00	36.69	0
HETATM	7964	O	HOH	704	46.982	21.958	13.883	1.00	28.50	0
HETATM	7965	O	HOH	705	-6.944	-9.063	-1.349	1.00	42.45	0
HETATM	7966	O	HOH	706	22.907	-6.692	5.872	1.00	32.50	0
HETATM	7967	O	HOH	707	50.937	1.245	-19.583	1.00	32.51	0
HETATM	7968	O	HOH	708	48.621	23.732	6.035	1.00	27.32	0
HETATM	7969	O	HOH	709	47.873	11.124	12.801	1.00	34.14	0
HETATM	7970	O	HOH	710	40.295	-11.307	-13.816	1.00	42.22	0
HETATM	7971	O	HOH	711	-6.699	-6.595	16.721	1.00	32.07	0

表8(その45)

HETATM	7972	O	HOH	712	17.786	-1.461	19.227	1.00	40.72	0
HETATM	7973	O	HOH	713	26.936	-1.112	7.765	1.00	38.99	0
HETATM	7974	O	HOH	714	23.843	-9.958	4.171	1.00	37.11	0
HETATM	7975	O	HOH	715	-5.740	7.953	4.920	1.00	37.36	0
HETATM	7976	O	HOH	716	14.488	-12.937	21.488	1.00	42.59	0
HETATM	7977	O	HOH	717	48.759	14.888	-5.835	1.00	37.65	0
HETATM	7978	O	HOH	718	54.887	8.619	21.487	1.00	28.31	0
HETATM	7979	O	HOH	719	1.396	-11.514	-10.851	1.00	33.43	0
HETATM	7980	O	HOH	720	17.583	25.067	-21.490	1.00	37.13	0
HETATM	7981	O	HOH	721	9.955	4.052	-16.022	1.00	38.44	0
HETATM	7982	O	HOH	722	40.056	18.477	14.792	1.00	34.44	0
HETATM	7983	O	HOH	723	53.670	36.953	-17.252	1.00	43.11	0
HETATM	7984	O	HOH	724	-4.341	13.652	-20.063	1.00	27.08	0
HETATM	7985	O	HOH	725	64.976	30.104	-3.648	1.00	40.86	0
HETATM	7986	O	HOH	726	37.263	0.231	-3.374	1.00	41.41	0
HETATM	7987	O	HOH	727	16.235	-7.567	-8.033	1.00	21.49	0
HETATM	7988	O	HOH	728	-6.385	-11.998	-1.982	1.00	24.44	0
HETATM	7989	O	HOH	729	10.904	0.992	3.979	1.00	25.70	0
HETATM	7990	O	HOH	730	-10.017	16.947	3.911	1.00	26.95	0
HETATM	7991	O	HOH	731	46.872	14.432	2.675	1.00	37.00	0
HETATM	7992	O	HOH	732	59.927	11.133	-5.502	1.00	39.34	0
HETATM	7993	O	HOH	733	48.095	5.236	-2.039	1.00	28.85	0
HETATM	7994	O	HOH	734	5.130	-10.500	-15.807	1.00	36.19	0
HETATM	7995	O	HOH	735	9.472	35.457	13.512	1.00	30.55	0
HETATM	7996	O	HOH	736	5.573	8.977	4.719	1.00	29.33	0
HETATM	7997	O	HOH	737	5.845	8.882	21.324	1.00	34.02	0
HETATM	7998	O	HOH	738	26.513	18.916	-5.875	1.00	28.29	0
HETATM	7999	O	HOH	739	5.734	28.549	-22.114	1.00	34.31	0
HETATM	8000	O	HOH	740	61.143	7.165	17.504	1.00	38.93	0
HETATM	8001	O	HOH	741	-13.879	34.691	-16.149	1.00	35.18	0
HETATM	8002	O	HOH	742	43.119	45.101	-10.695	1.00	41.98	0
HETATM	8003	O	HOH	743	4.870	4.543	-24.862	1.00	28.77	0
HETATM	8004	O	HOH	744	-0.945	-20.710	-12.608	1.00	38.01	0

表 8(その 46)

HETATM	8005	O	HOH	745	50.350	21.916	-17.925	1.00 32.16	0
HETATM	8006	O	HOH	746	-0.434	-4.128	-14.849	1.00 37.39	0
HETATM	8007	O	HOH	747	13.178	20.160	10.979	1.00 37.11	0
HETATM	8008	O	HOH	748	-9.617	-14.443	0.903	1.00 36.43	0
HETATM	8009	O	HOH	749	60.509	19.473	20.921	1.00 35.75	0
HETATM	8010	O	HOH	750	49.537	-20.083	16.394	1.00 28.50	0
HETATM	8011	O	HOH	751	-9.579	-7.552	-8.345	1.00 40.21	0
HETATM	8012	O	HOH	752	48.045	7.069	-16.088	1.00 39.02	0
HETATM	8013	O	HOH	753	22.273	1.851	14.216	1.00 37.67	0
HETATM	8014	O	HOH	754	6.659	-14.212	-14.163	1.00 33.32	0
HETATM	8015	O	HOH	755	-7.384	-16.460	2.447	1.00 34.42	0
HETATM	8016	O	HOH	756	16.901	36.755	-3.675	1.00 32.16	0
HETATM	8017	O	HOH	757	48.354	11.257	17.080	1.00 38.29	0
HETATM	8018	O	HOH	758	25.300	-11.731	-10.718	1.00 38.21	0
HETATM	8019	O	HOH	759	50.322	-1.959	-13.541	1.00 28.28	0
HETATM	8020	O	HOH	760	25.294	-21.015	-8.623	1.00 29.57	0
HETATM	8021	O	HOH	761	28.031	30.793	-10.388	1.00 38.83	0
HETATM	8022	O	HOH	762	9.256	18.999	11.291	1.00 32.79	0
HETATM	8023	O	HOH	763	50.902	11.019	21.425	1.00 37.87	0
HETATM	8024	O	HOH	764	40.087	-7.761	-12.129	1.00 29.63	0
HETATM	8025	O	HOH	765	-4.490	-18.957	21.891	1.00 35.14	0
HETATM	8026	O	HOH	766	46.954	32.108	17.651	1.00 38.79	0
HETATM	8027	O	HOH	767	63.804	29.428	3.340	1.00 30.82	0
HETATM	8028	O	HOH	768	45.114	-27.266	-5.023	1.00 42.91	0
HETATM	8029	O	HOH	769	27.202	-21.440	3.566	1.00 35.96	0
HETATM	8030	O	HOH	770	-8.056	14.416	-14.090	1.00 33.33	0
HETATM	8031	O	HOH	771	27.244	-17.113	-6.067	1.00 35.99	0
HETATM	8032	O	HOH	772	36.852	21.782	-0.425	1.00 37.09	0
HETATM	8033	O	HOH	773	39.350	-16.657	15.450	1.00 29.37	0
HETATM	8034	O	HOH	774	36.913	17.958	16.071	1.00 45.95	0
HETATM	8035	O	HOH	775	-7.166	1.699	-11.628	1.00 32.08	0
HETATM	8036	O	HOH	776	32.782	23.878	-2.390	1.00 26.54	0
HETATM	8037	O	HOH	777	32.897	-2.152	-5.640	1.00 36.97	0

表 8(その 47)

HETATM	8038	O	HOH	778	-6.469	34.793	-19.731	1.00 33.17	0
HETATM	8039	O	HOH	779	62.975	24.621	-12.787	1.00 37.95	0
HETATM	8040	O	HOH	780	31.170	-5.435	-2.888	1.00 36.52	0
HETATM	8041	O	HOH	781	8.702	3.779	-5.500	1.00 45.80	0
HETATM	8042	O	HOH	782	45.345	21.208	-13.184	1.00 28.55	0
HETATM	8043	O	HOH	783	67.862	-14.157	2.534	1.00 31.81	0
HETATM	8044	O	HOH	784	3.141	3.826	0.752	1.00 18.60	0
HETATM	8045	O	HOH	785	13.020	18.164	9.241	1.00 24.00	0
HETATM	8046	O	HOH	786	24.861	20.807	-4.785	1.00 36.25	0
HETATM	8047	O	HOH	787	-6.707	-14.242	-0.211	1.00 27.78	0
HETATM	8048	O	HOH	788	17.084	-5.964	-6.232	1.00 29.81	0
HETATM	8049	O	HOH	789	8.280	21.114	19.016	1.00 42.52	0
HETATM	8050	O	HOH	790	27.118	-19.176	-7.793	1.00 34.84	0
HETATM	8051	O	HOH	791	-4.246	34.025	-18.391	1.00 27.58	0
HETATM	8052	O	HOH	792	19.487	2.577	15.142	1.00 30.74	0
HETATM	8053	O	HOH	793	-1.918	0.234	-17.992	1.00 33.75	0
HETATM	8054	O	HOH	794	16.338	0.987	9.194	1.00 27.41	0
HETATM	8055	O	HOH	795	73.412	-12.654	3.378	1.00 29.96	0
HETATM	8056	O	HOH	796	36.320	-12.619	-7.425	1.00 38.35	0
HETATM	8057	O	HOH	797	64.996	18.970	4.474	1.00 38.61	0
HETATM	8058	O	HOH	798	58.970	2.941	17.536	1.00 33.14	0
HETATM	8059	O	HOH	799	34.912	22.351	-2.516	1.00 41.88	0
HETATM	8060	O	HOH	800	59.413	-20.421	-0.341	1.00 32.02	0
HETATM	8061	O	HOH	801	10.012	5.691	17.058	1.00 31.98	0
HETATM	8062	O	HOH	802	20.451	13.382	-4.931	1.00 33.06	0
HETATM	8063	O	HOH	803	31.032	-2.561	-3.080	1.00 46.33	0
HETATM	8064	O	HOH	804	14.625	-9.637	-11.527	1.00 33.36	0
HETATM	8065	O	HOH	805	-10.854	18.373	-6.029	1.00 32.54	0
HETATM	8066	O	HOH	806	20.791	-25.834	0.429	1.00 39.34	0
HETATM	8067	O	HOH	807	60.155	2.231	14.050	1.00 34.15	0
HETATM	8068	O	HOH	808	58.777	0.004	15.272	1.00 30.45	0
HETATM	8069	O	HOH	809	10.325	-0.309	-5.895	1.00 32.80	0
HETATM	8070	O	HOH	810	-7.774	-20.851	-3.469	1.00 34.89	0

表 8(その 48)

HETATM	8071	O	HOH	811	26.211	-11.189	13.028	1.00	41.62	0
HETATM	8072	O	HOH	812	3.119	21.990	-21.066	1.00	36.78	0
HETATM	8073	O	HOH	813	-6.170	11.594	16.568	1.00	37.71	0
HETATM	8074	O	HOH	814	42.576	2.622	-7.113	1.00	39.07	0
HETATM	8075	O	HOH	815	13.283	17.383	11.685	1.00	41.60	0
HETATM	8076	O	HOH	816	58.072	-0.172	-21.696	1.00	44.57	0
HETATM	8077	O	HOH	817	0.746	26.674	-22.573	1.00	32.40	0
HETATM	8078	O	HOH	818	8.896	0.833	5.245	1.00	30.67	0
HETATM	8079	O	HOH	819	43.016	-0.613	9.471	1.00	36.93	0
HETATM	8080	O	HOH	820	14.272	16.604	7.336	1.00	37.05	0
HETATM	8081	O	HOH	821	6.103	4.484	6.361	1.00	32.92	0
HETATM	8082	O	HOH	822	51.489	11.191	6.204	1.00	39.42	0
HETATM	8083	O	HOH	823	36.375	-7.149	15.405	1.00	42.25	0
HETATM	8084	O	HOH	824	56.416	40.375	-4.040	1.00	34.05	0
HETATM	8085	O	HOH	825	60.179	7.824	-21.186	1.00	39.45	0
HETATM	8086	O	HOH	826	37.301	0.685	-11.842	1.00	34.98	0
HETATM	8087	O	HOH	827	64.213	-7.729	18.970	1.00	35.92	0
HETATM	8088	O	HOH	828	-4.897	2.652	1.000	1.00	42.94	0
HETATM	8089	O	HOH	829	-5.147	-12.806	-8.742	1.00	40.31	0
HETATM	8090	O	HOH	830	20.681	19.904	8.423	1.00	30.68	0
HETATM	8091	O	HOH	831	38.341	25.076	16.918	1.00	30.84	0
HETATM	8092	O	HOH	832	-1.570	36.846	10.523	1.00	37.81	0
HETATM	8093	O	HOH	833	51.113	2.048	21.721	1.00	37.02	0
HETATM	8094	O	HOH	834	40.489	-5.053	19.873	1.00	37.17	0
HETATM	8095	O	HOH	835	-2.829	-14.718	24.141	1.00	29.34	0
HETATM	8096	O	HOH	836	19.211	22.746	-3.000	1.00	41.23	0
HETATM	8097	O	HOH	837	9.175	4.030	6.215	1.00	36.80	0
HETATM	8098	O	HOH	838	48.989	10.973	6.035	1.00	39.49	0
HETATM	8099	O	HOH	839	2.923	-12.659	-13.065	1.00	46.52	0
HETATM	8100	O	HOH	840	9.036	7.546	15.196	1.00	40.75	0
HETATM	8101	O	HOH	841	51.549	8.666	22.364	1.00	29.98	0
HETATM	8102	O	HOH	842	50.906	-30.949	6.476	1.00	46.50	0
HETATM	8103	O	HOH	843	-5.815	5.472	4.613	1.00	40.37	0

表 8(その 49)

HETATM	8104	O	HOH	844	33.231	26.922	10.767	1.00 42.16	0
HETATM	8105	O	HOH	845	7.493	-1.435	20.183	1.00 35.16	0
HETATM	8106	O	HOH	846	62.827	21.301	-3.335	1.00 34.17	0
HETATM	8107	O	HOH	847	-14.110	25.393	-0.870	1.00 43.45	0
HETATM	8108	O	HOH	848	8.113	-6.604	24.052	1.00 41.58	0
HETATM	8109	O	HOH	849	42.765	-1.929	-16.303	1.00 39.31	0
HETATM	8110	O	HOH	850	48.530	8.124	-5.597	1.00 32.90	0
HETATM	8111	O	HOH	851	8.105	8.600	-3.373	1.00 26.23	0
HETATM	8112	O	HOH	852	-6.274	4.312	2.510	1.00 48.13	0
HETATM	8113	O	HOH	853	39.678	1.719	-13.253	1.00 39.98	0
HETATM	8114	O	HOH	854	16.756	34.497	-13.670	1.00 42.44	0
HETATM	8115	O	HOH	855	41.151	-3.939	-15.905	1.00 46.57	0
HETATM	8116	O	HOH	856	-0.233	19.996	14.884	1.00 41.94	0
END									

請 求 の 範 囲

1．天然トリプターゼまたはリコンビナントトリプターゼを未変性の状態で糖鎖切断処理して得られる、ＳＤＳ－ＰＡＧＥでクマシー染色により単一バンドとして検出されるトリプターゼ。

2．前記糖鎖切断処理がエンド－β－Ｎ－アセチルグルコサミニダーゼ（Ｅｎｄｏ－β－Ｎ－ａｃｅｔｙｌｇｌｕｃｏｓａｍｉｎｉｄａｓｅ）による処理である請求項１に記載のトリプターゼ。

3．糖鎖切断処理する前と比較して酵素活性が５０％以上維持されている請求項１に記載のトリプターゼ。

4．ＳＤＳ－ＰＡＧＥによる分子量が約３３ｋＤａである請求項１に記載のトリプターゼ。

5．シッティングドロップ蒸気拡散法にて２ヶ月以内で結晶化できる請求項１に記載のトリプターゼ。

6．天然トリプターゼまたはリコンビナントトリプターゼを、未変性の状態で糖鎖切断酵素で処理する工程を含むことを特徴とする、糖鎖切断処理する前と比較して酵素活性が５０％以上維持されている、糖鎖が実質的に切断されたトリプターゼの製造方法。

7．糖鎖切断酵素が、エンド－β－Ｎ－アセチルグルコサミニダーゼ（Ｅｎｄｏ－β－Ｎ－ａｃｅｔｙｌｇｌｕｃｏｓａｍｉｎｉｄａｓｅ）である請求項６に記載の製造方法。

8．糖鎖切断酵素で処理する工程が、キレート剤存在下、ｐＨ５．０～ｐＨ

７．０の緩衝液中で３０～４０℃の条件で、糖鎖切断酵素で処理することを特徴とする工程である請求項６に記載の製造方法。

９．天然トリプターゼまたはリコンビナントトリプターゼを、未変性の状態で糖鎖切断酵素で処理して、結晶化することを特徴とするトリプターゼ結晶の製造方法。

１０．天然トリプターゼまたはリコンビナントトリプターゼを、未変性の状態で糖鎖切断酵素で処理した後、トリプターゼとアフィニティを持つ物質との複合体を作成し、結晶化することを特徴とするトリプターゼと、トリプターゼとアフィニティを持つ物質との複合体結晶の製造方法。

１１．前記結晶化において、ポリオールを沈殿剤に用いるシッティングドロップ蒸気拡散法により、結晶化する工程であることを特徴とする請求項９または１０に記載の結晶の製造方法。

１２．請求項１に記載のトリプターゼと、該トリプターゼにアフィニティを有する物質との複合体結晶。

１３．トリプターゼと、Ｎ－［２－［Ｎ－［３－［４－（アミノメチル）フェニル］プロピル］アミノ］エチル］－２－ナフタレンスルホンアミドまたはその塩との複合体結晶。

１４．トリプターゼと、Ｎ－［２－［Ｎ－［３－［４－（アミノメチル）フェニル］プロピル］－Ｎ－メチルアミノ］エチル］－２－ベンゾ［ｂ］チオフェンカルボキサミドまたはその塩との複合体結晶。

１５．以下の工程を含むことを特徴とするトリプターゼ活性を阻害する化合物のスクリーニング方法

①糖鎖切断したトリプターゼとあらかじめトリプターゼ活性を阻害することがわかっている化合物との複合体結晶を作成する工程

②前記作成した結晶の三次元構造を解析し、糖鎖切断したトリプターゼと前記化合物との相互作用から、トリプターゼ活性を阻害する化合物のファルマコフォアを作成し、トリプターゼ活性を阻害する化合物をバーチャルで選択する工程

③前記バーチャルで選択した化合物をリアルで用意する工程、及び

④用意した前記化合物のトリプターゼ活性に対する影響をin vitroの系および／またはin vivo の系にて測定する工程。

１６．表１に記載の条件１～４をすべて満たすファルマコフォアをコンピューターソフトウェアに供用することにより、当該ファルマコフォアを満たすヒトβトリプターゼ活性を阻害する化合物をバーチャルで選択する工程を含むことを特徴とする、ヒトβトリプターゼ活性を選択的に阻害する化合物のスクリーニング方法。

表1

条件	ヒトβトリプターゼのアミノ酸残基	化合物の官能基	相互作用様式	位置
1	Asp189	窒素原子	イオン結合	Asp189側鎖の酸素原子を中心として3.21±0.5Å以内に窒素原子が位置すること
2	Gln192, Trp215, Gly219	疎水性官能基	疎水性相互作用	Gln192, Trp215, Gly219のCαからの距離がそれぞれ5.2±1.4Å、3.9±1.4Å、6.1±1.4Åで形成される空間に疎水性官能基の重心の重心が位置すること
3	Ala97, Gln98	水素結合受容基	水素結合	Ala97主鎖の窒素原子より2.9±0.5Å以内、あるいはGln98のNε原子より3.2±0.5Å以内に水素結合受容基が位置すること
4	Tyr95, Thr96, 隣接するトリプターゼGlu217(隣接するトリプターゼGlu217:4量体を形成するトリプターゼにおいて、隣接するトリプターゼのGlu217)	芳香環もしくは環状炭化水素	疎水性相互作用または水素結合	Tyr95, Thr96および隣接するトリプターゼのGlu217のCαからの距離がそれぞれ6.9±1.4Å、5.1±1.4Å、7.7±1.4Åで形成される空間に芳香環もしくは環状炭化水素の重心がトリプターゼと立体障害を起こさずに存在すること

１７．表２に記載の条件１～４をすべて満たすファルマコフォアをコンピューターソフトウエアに供用することにより、当該ファルマコフォアを満たすヒトβトリプターゼ活性を阻害する化合物をバーチャルで選択する工程を含むことを特徴とする、ヒトβトリプターゼ活性を選択的に阻害する化合物のスクリーニング方法。

表２

条件	ヒトβトリプターゼ側のアミノ酸残基	化合物の官能基	相互作用様式	位置
1	Asp189	窒素原子	イオン結合	Asp189側鎖の酸素原子を中心として3.21±0.5Å以内に窒素原子が位置すること
2	Gln192, Trp215, Gly219	疎水性官能基	疎水性相互作用	Gln192, Trp215, Gly219のCαからの距離がそれぞれ5.1±1.4Å、3.9±1.4Å、6.3±1.4Åで形成される空間に芳香環もしくは環状炭化水素の重心が位置すること
3	Gln98	水素結合受容基	水素結合	Gln98のNε原子より3.3±0.5Å以内に水素結合受容基が位置すること
4	相互作用する分子 4量体を形成するトリプターゼにおいて、当該表を満たす化合物は4量体に4個結合する、隣接するトリプターゼに結合している2つの化合物が2分子間で相互作用して1対のペアをなし、このペアが2対存在する	芳香族アミド	π－π相互作用	分子間相互作用の規定 隣接する2つのトリプターゼに結合している2つの化合物分子間で以下の相互作用をする。 (A)分子内に芳香族アミド基が存在し、当該芳香環およびアミド基が同一平面上に配向しπ電子が共役可能であり、(B)当該平面と、もう一方の分子中の芳香族アミド基における対応する平面とが、3．5±0．2Åの距離をおいて平行に存在し、(C)2つの分子の芳香族アミド基のπ電子がπ－π相互作用する

１８．以下の工程を含むことを特徴とするヒトβトリプターゼ活性を選択的に阻害する化合物のドラッグデザイン方法

①表１に記載のファルマコフォアの各条件に対応する官能基を有する各フラグメント群を作成する工程。

②①で作成した各フラグメント群より一つずつ選択された各フラグメントを結合させて、化合物をモデル構築する工程。

１９．以下の工程を含むことを特徴とするヒトβトリプターゼ活性を選択的に阻害する化合物のドラッグデザイン方法

①表２に記載のファルマコフォアの各条件に対応する官能基を有する各フラグメント群を作成する工程。

②①で作成した各フラグメント群より一つずつ選択された各フラグメントを結合させて、化合物をモデル構築する工程。

２０．ヒトβトリプターゼ活性を選択的に潜在的に阻害しうる化合物からなる化合物アレイの作成方法であり、表１に記載のファルマコフォアをコンピューターソフトウェアに供用することにより前記ファルマコフォアを満たすヒトβトリプターゼ活性を選択的に阻害する化合物をバーチャルで選択し、選択した化合物をリアルで用意して組み合わせて、化合物アレイを作成する方法。

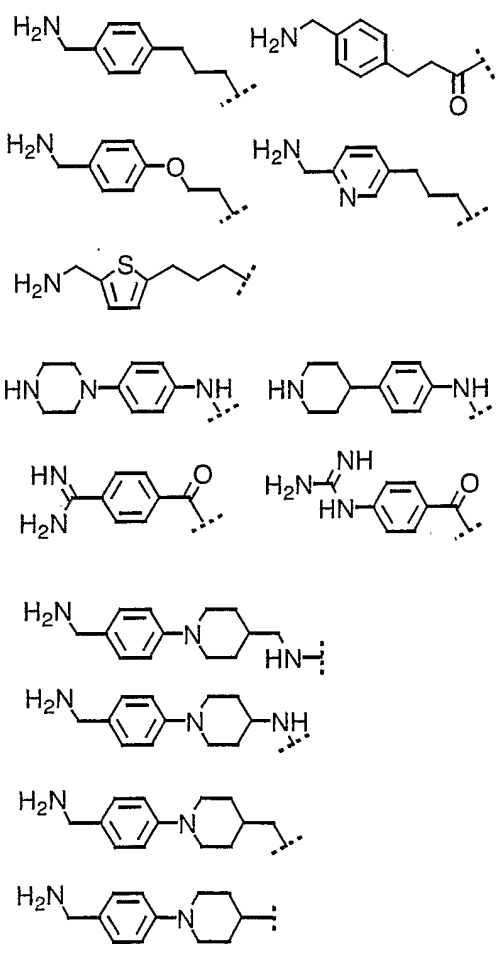
２１．ヒトβトリプターゼ活性を選択的に潜在的に阻害しうる化合物アレイの作成方法であり、表２に記載のファルマコフォアをコンピューターソフトウェアに供用することにより前記ファルマコフォアを満たすヒトβトリプターゼ活性を選択的に阻害する化合物をバーチャルで選択し、選択した化合物をリアルで用意して組み合わせて、化合物アレイを作成する方法。

２２．表３および表４に記載のフラグメント群より構築した一般式Ｓ－Ｌ－Ａｒの化合物データベースを、表１または表２に示すファルマコフォアをコンピューターソフトウェアに供用することにより選択される、ヒトβトリプターゼ活性を選択的に潜在的に阻害しうる化合物のライブラリー。

表3

一般式 S_1——L——Ar

S_1



L

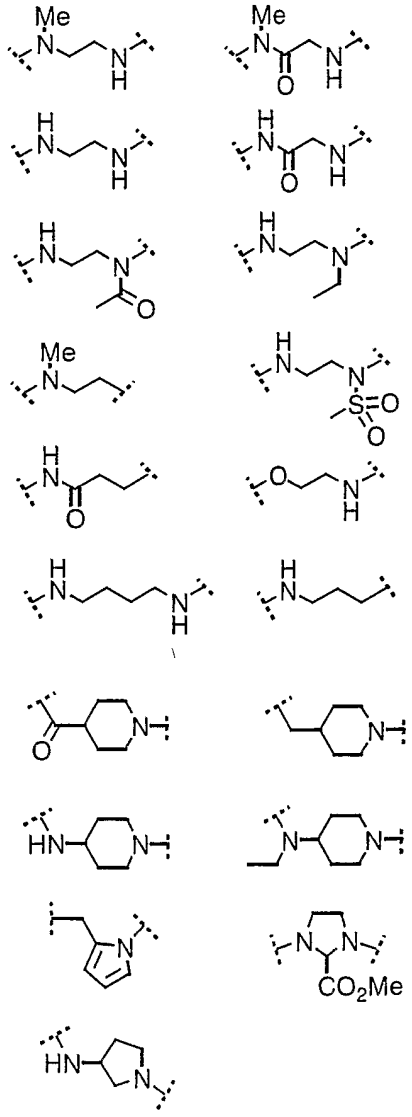
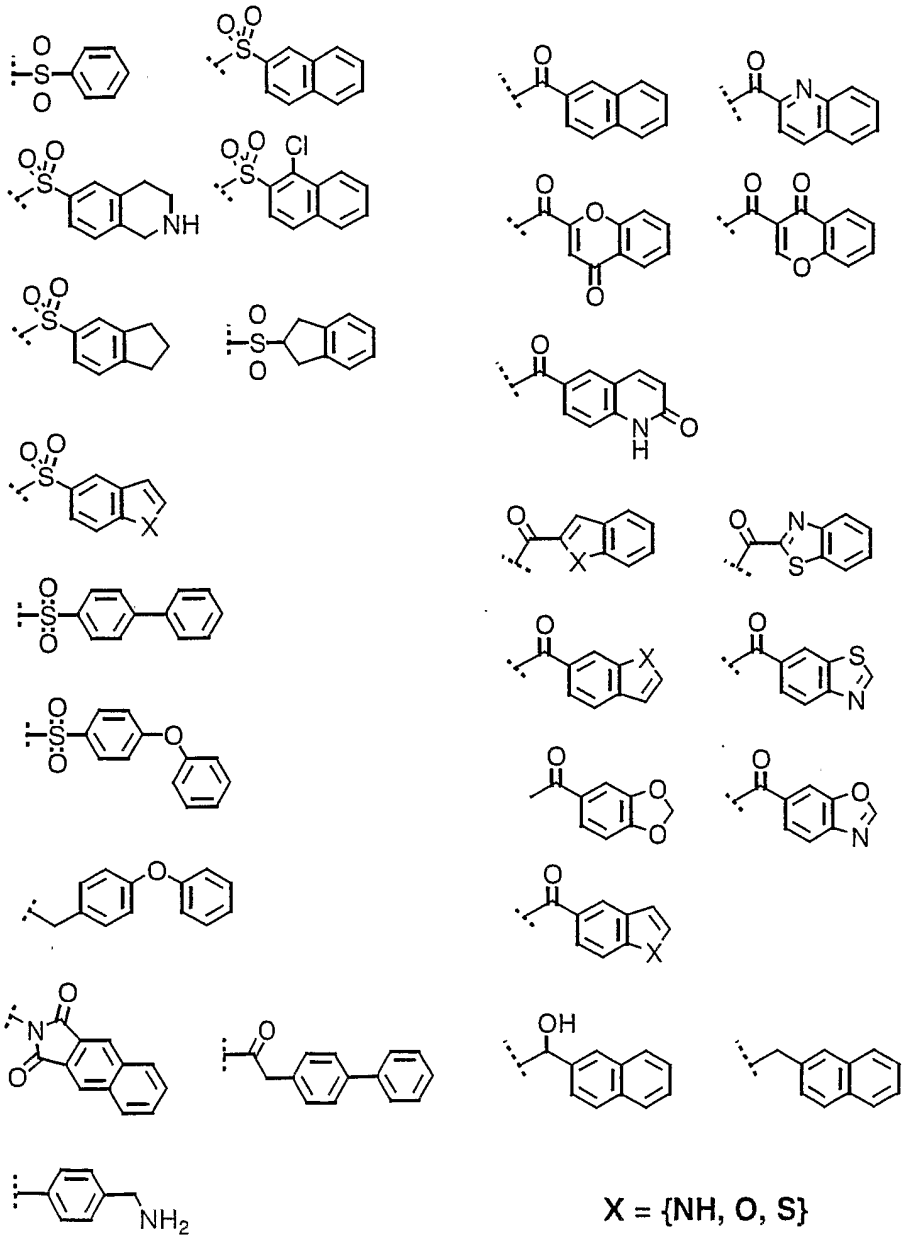


表4

一般式 S_1——L——Ar

Ar



X = {NH, O, S}

FIG.1

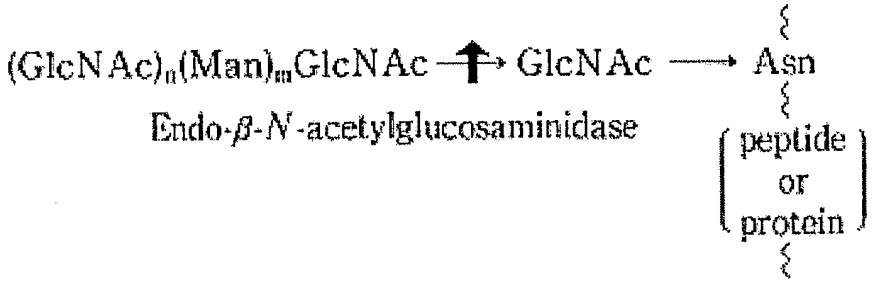

(GlcNAc)n(Man)mGlcNAc
Endo-β-N-acetylglucosaminidase
GlcNAc
Asn
peptide
or
protein

FIG.2

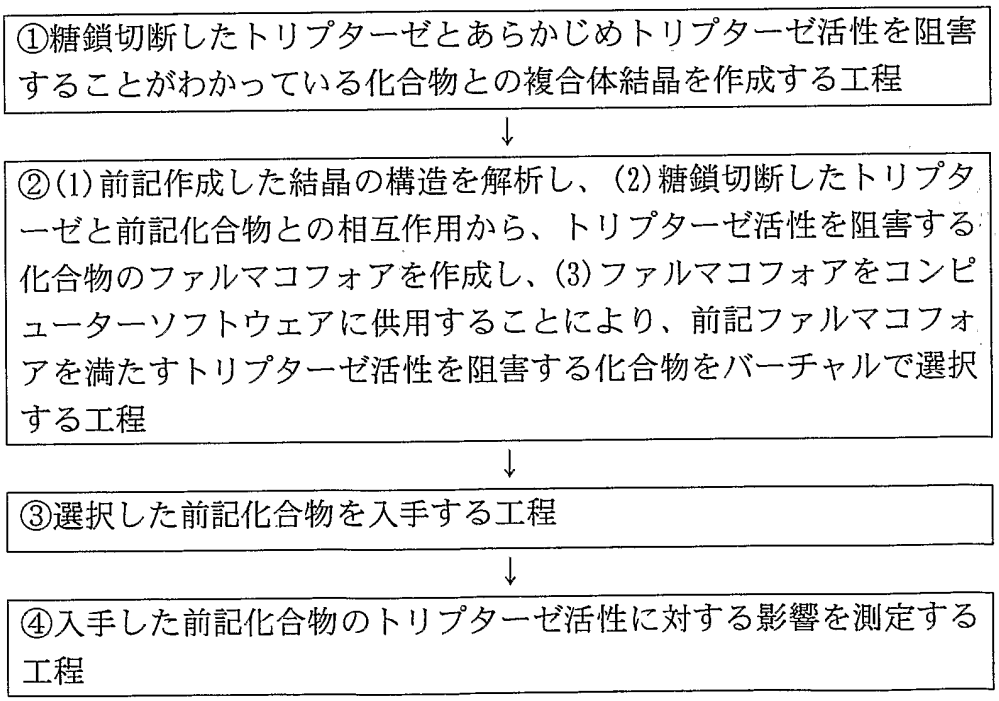
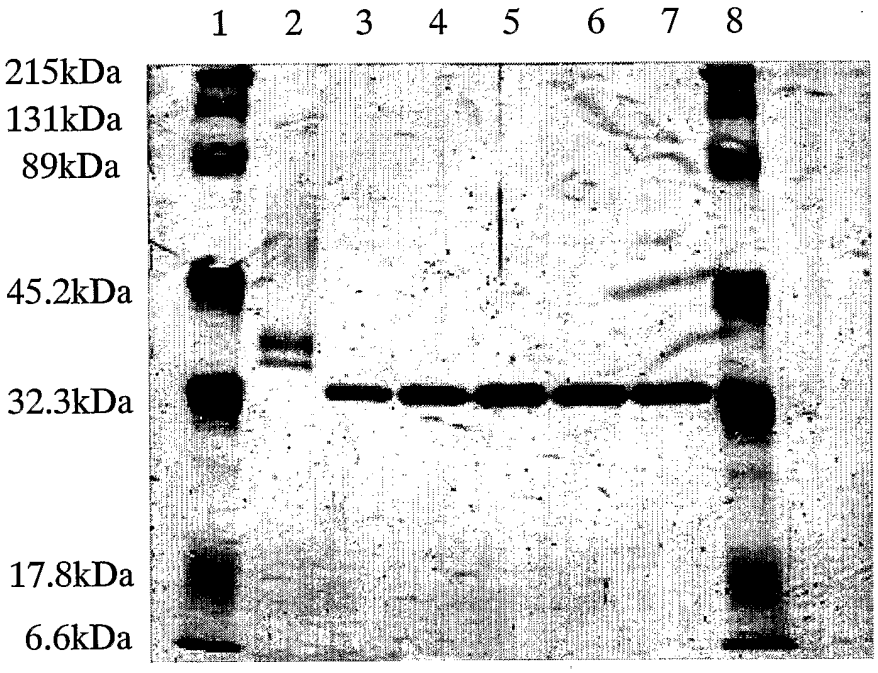

①糖鎖切断したトリプターゼとあらかじめトリプターゼ活性を阻害することがわかっている化合物との複合体結晶を作成する工程
②(1)前記作成した結晶の構造を解析し、(2)糖鎖切断したトリプターゼと前記化合物との相互作用から、トリプターゼ活性を阻害する化合物のファルマコフォアを作成し、(3)ファルマコフォアをコンピューターソフトウェアに供用することにより、前記ファルマコフォアを満たすトリプターゼ活性を阻害する化合物をバーチャルで選択する工程
③選択した前記化合物を入手する工程
④入手した前記化合物のトリプターゼ活性に対する影響を測定する工程

FIG.3



1.分子量マーカー
2.リコンビナントヒトβトリプターゼ
3.糖鎖切断処理トリプターゼ
4.Superdex HR200 26/60カラムアプライ前トリプターゼ
5.Superdex HR200 26/60カラム精製トリプターゼ
6.カラム精製後、濃縮したトリプターゼ
7.ヘパリンを部分的除去したトリプターゼ
8.分子量マーカー

FIG. 4

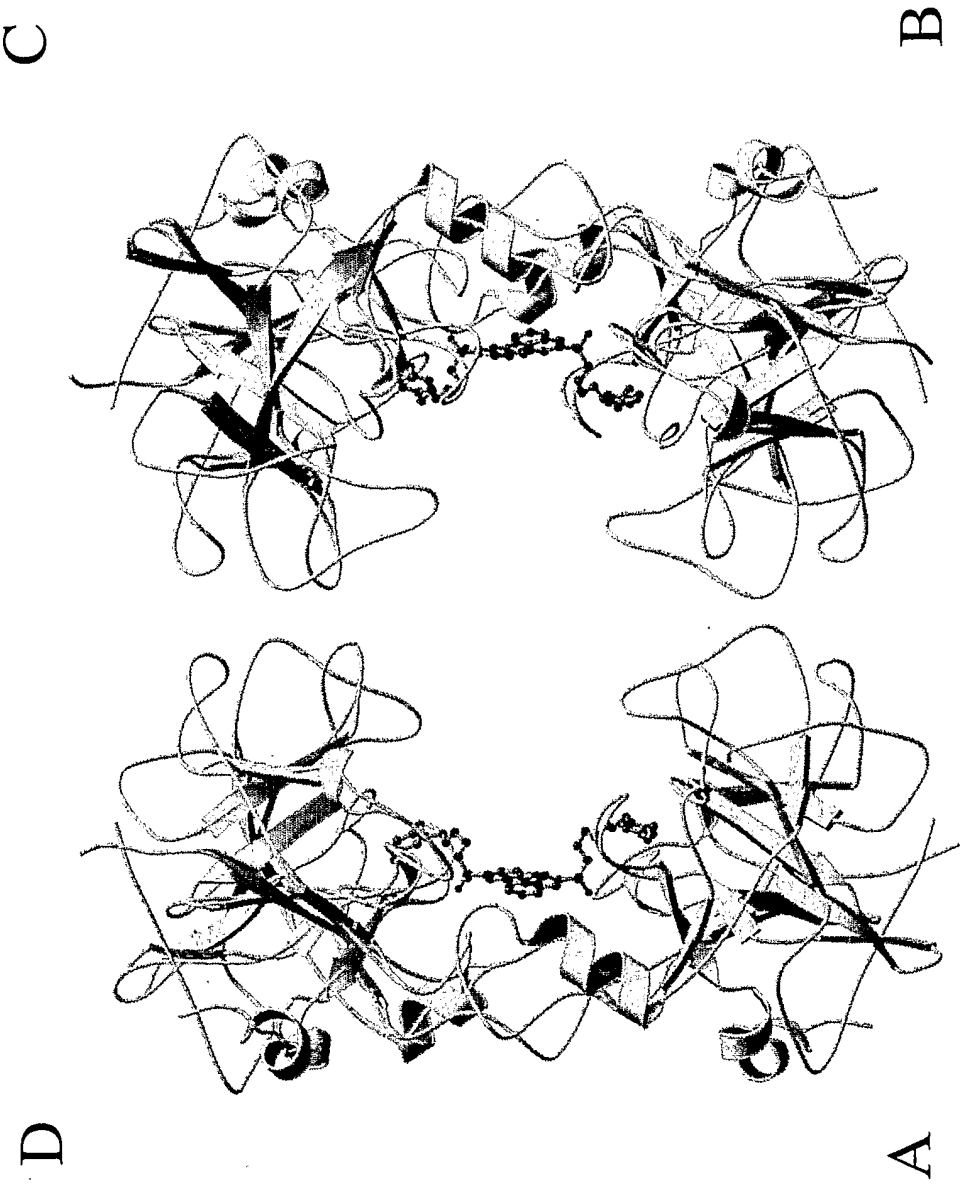


FIG.5

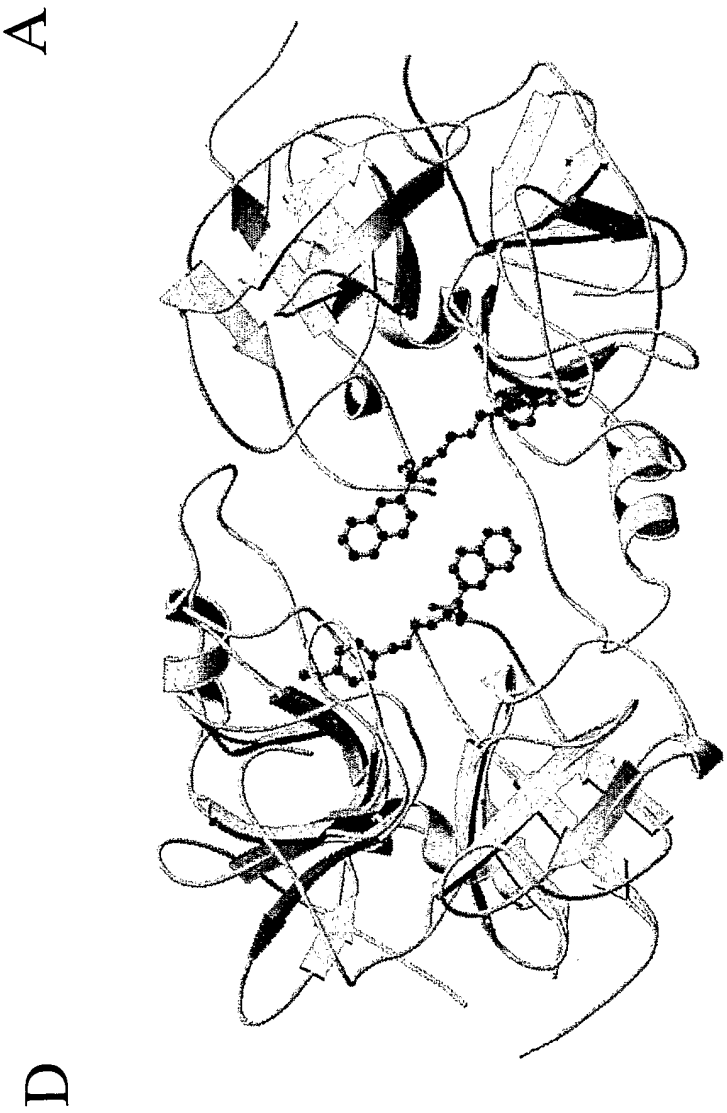


FIG.6



FIG. 7

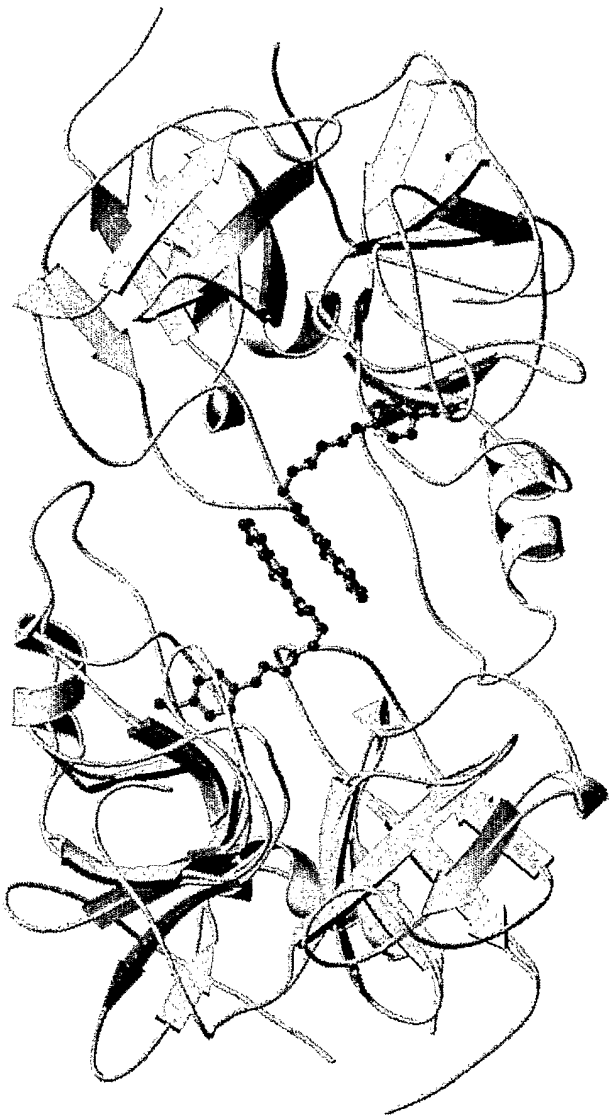


FIG. 8

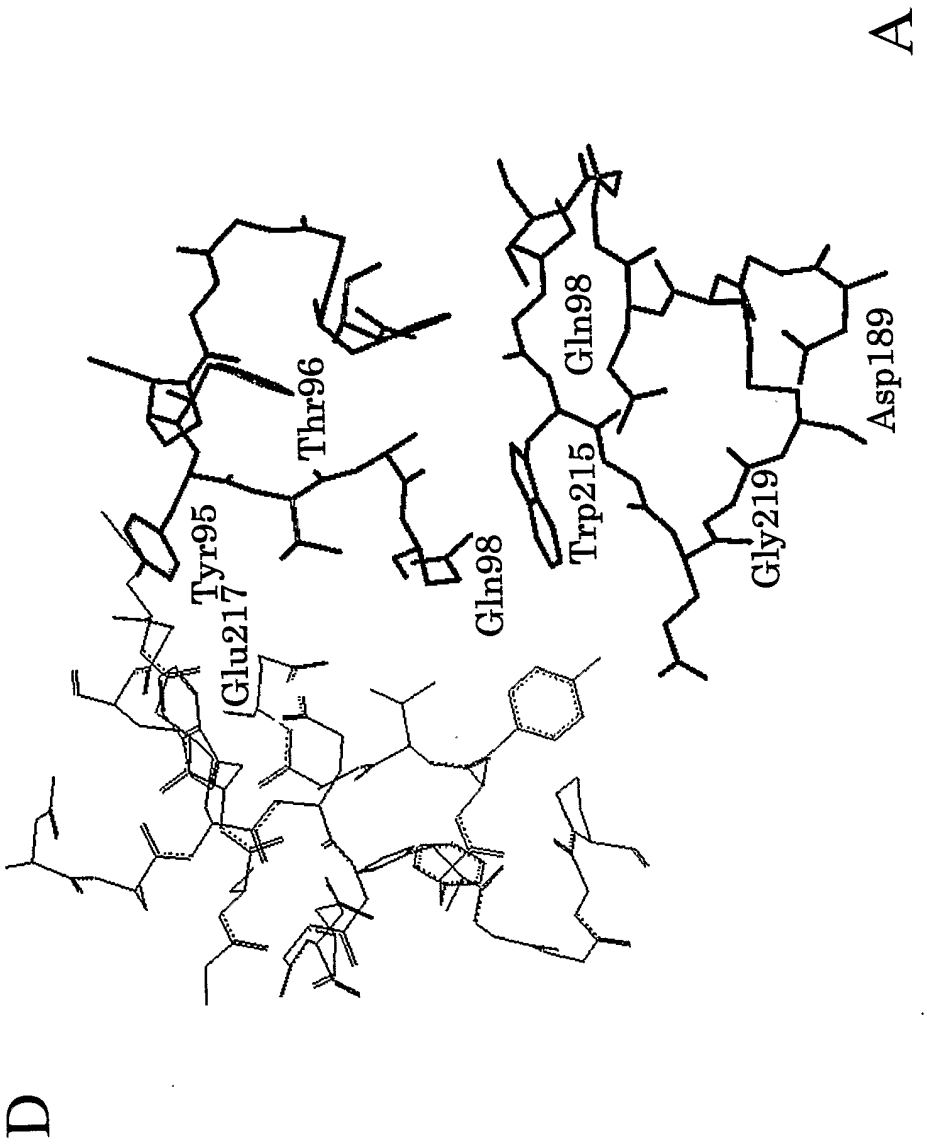


FIG. 9

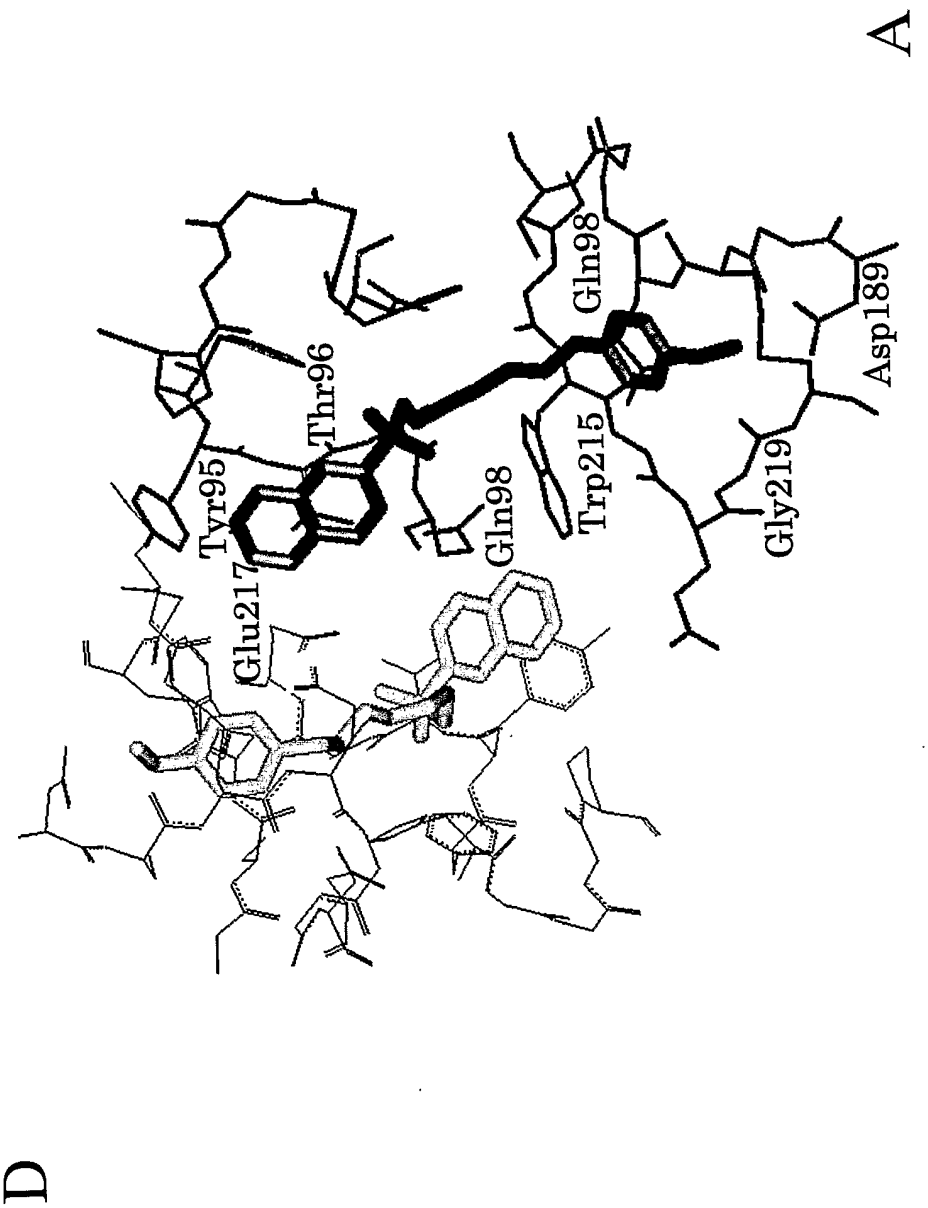


FIG.10

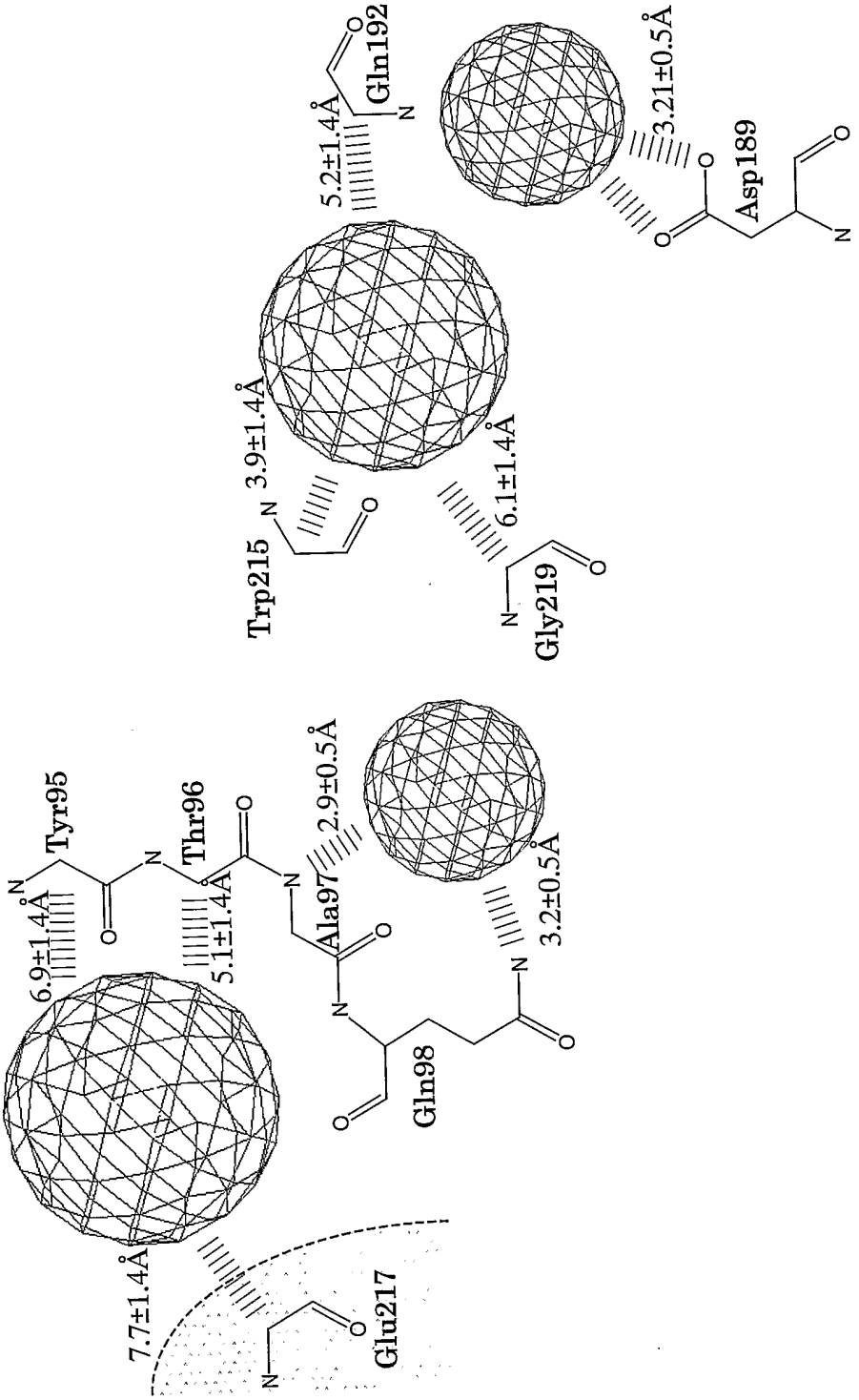

Tyr95
Thr96
Ala97
Gln98
Trp215
Gly219
Glu217
Gln192
Asp189
6.9±1.4Å
5.1±1.4Å
2.9±0.5Å
3.2±0.5Å
3.9±1.4Å
6.1±1.4Å
5.2±1.4Å
3.21±0.5Å
7.7±1.4Å

FIG.11

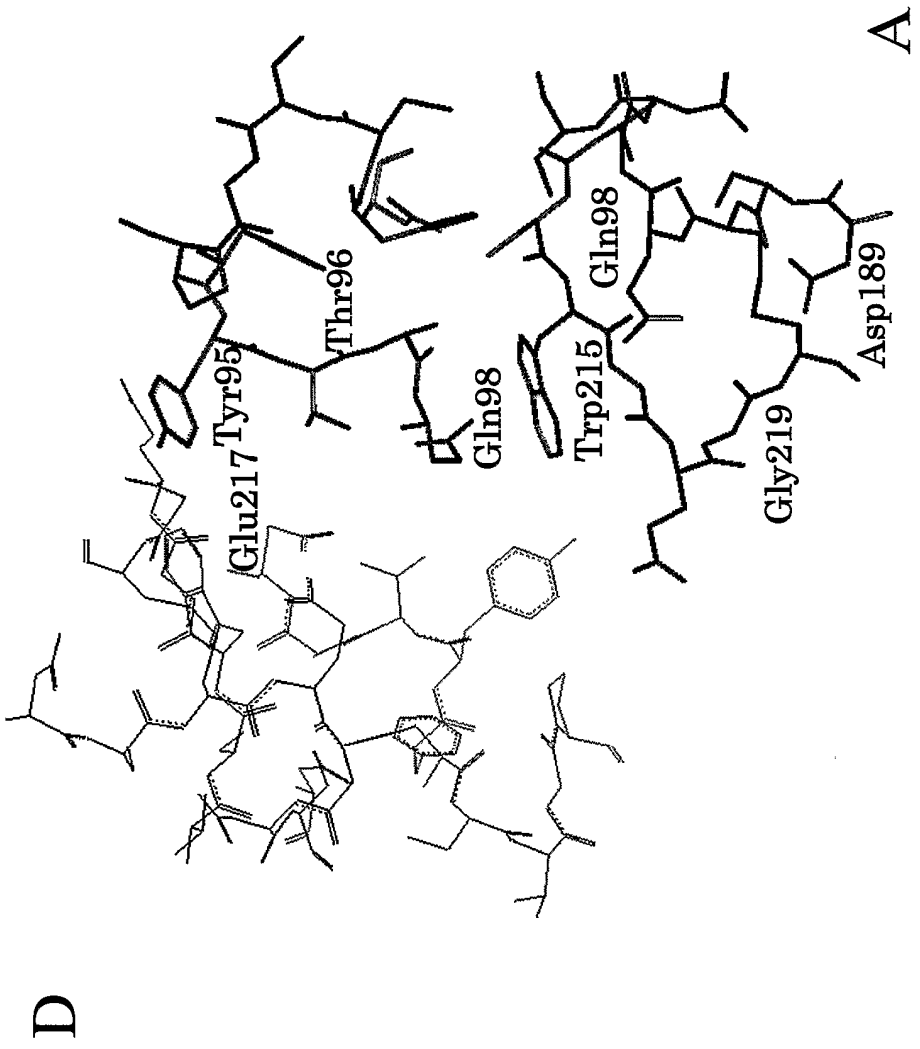


FIG. 12

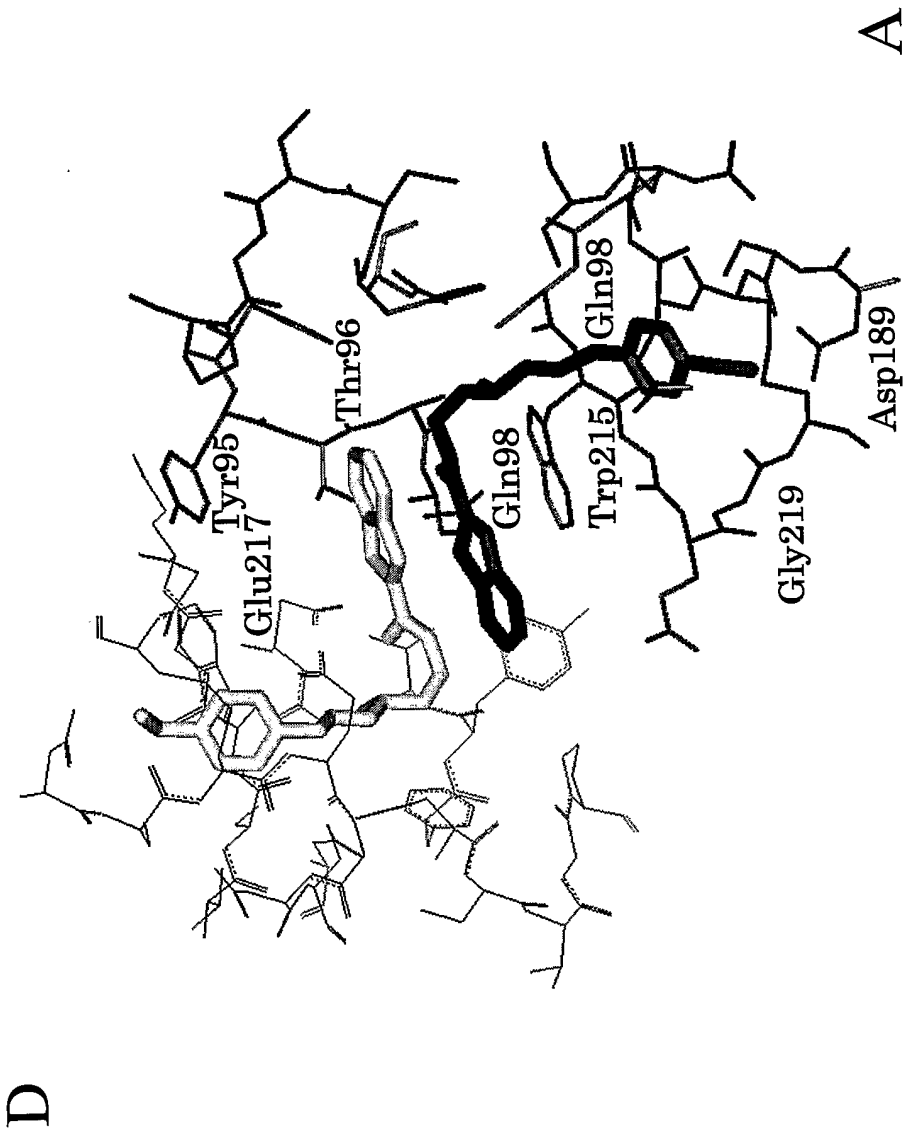


FIG. 13

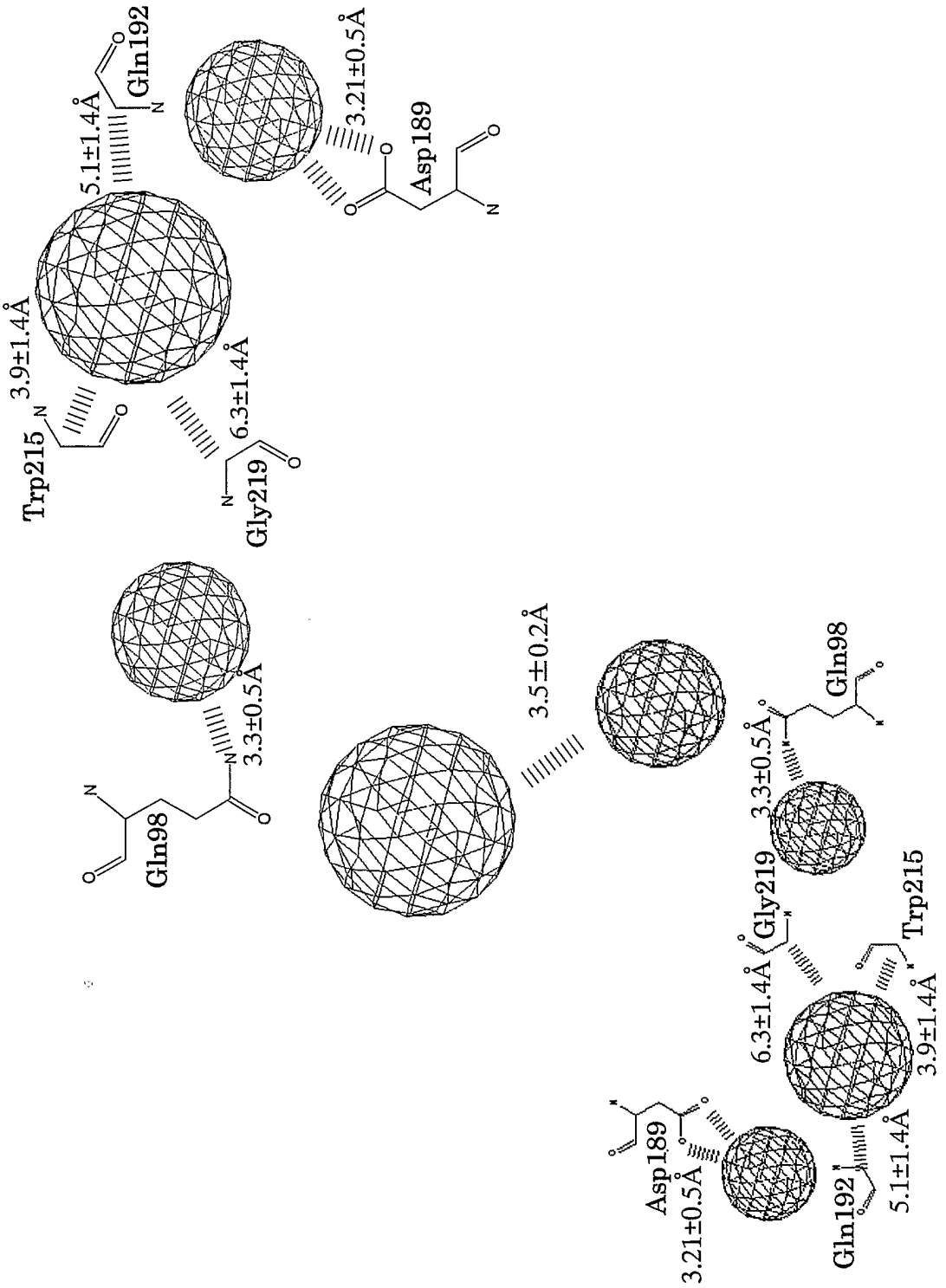

Gln192
5.1±1.4Å
3.21±0.5Å
Asp189
3.9±1.4Å
Trp215
6.3±1.4Å
Gly219
3.3±0.5Å
Gln98
3.5±0.2Å
Gln98
3.3±0.5Å
Gly219
6.3±1.4Å
Trp215
3.9±1.4Å
Asp189
3.21±0.5Å
Gln192
5.1±1.4Å

FIG.14

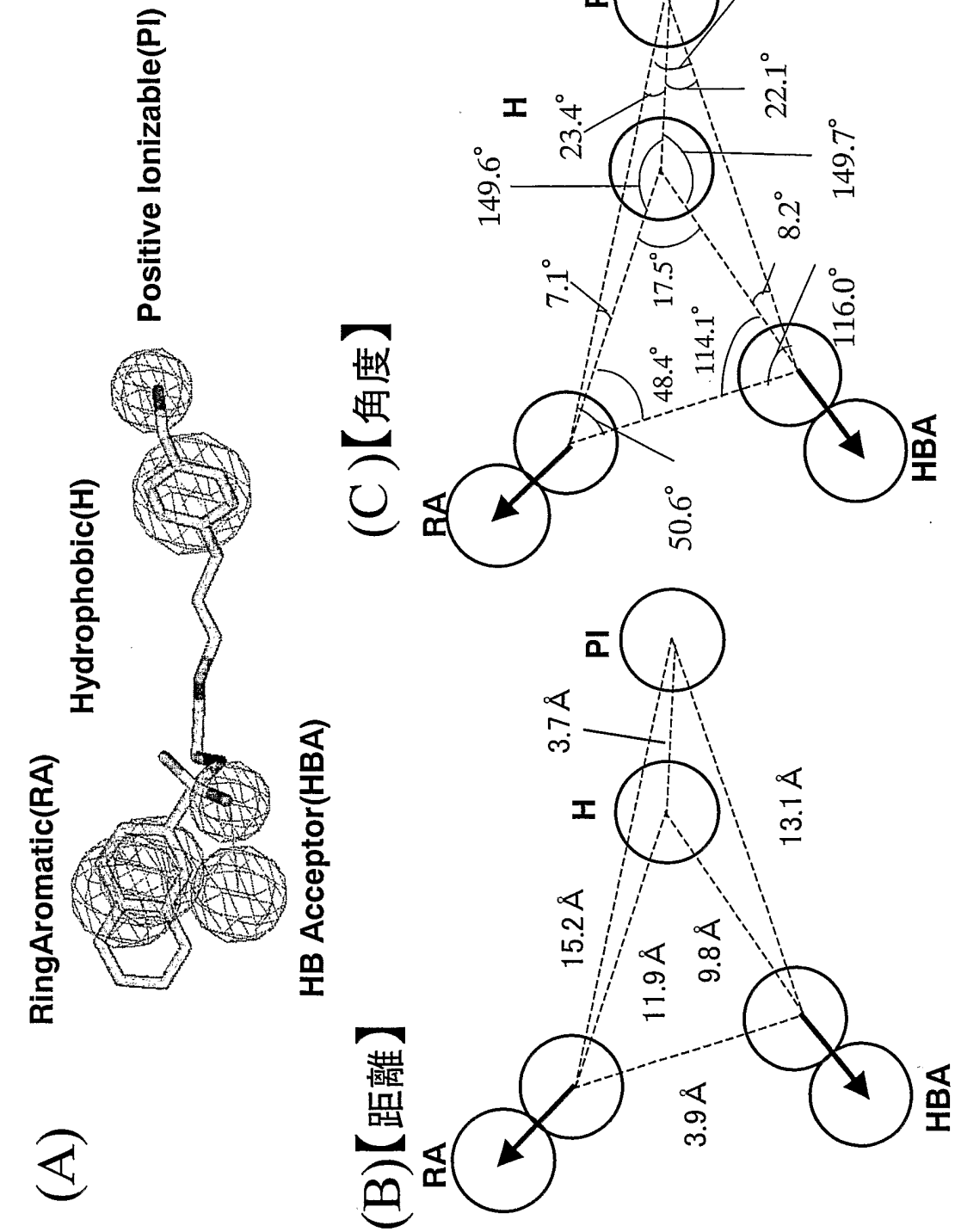

(A)
RingAromatic(RA)
Hydrophobic(H)
Positive Ionizable(PI)
HB Acceptor(HBA)
(B)【距離】
RA
H
PI
HBA
3.7Å
15.2Å
11.9Å
9.8Å
3.9Å
13.1Å
(C)【角度】
RA
H
PI
HBA
149.6°
23.4°
13.4°
22.1°
7.1°
17.5°
8.2°
149.7°
48.4°
114.1°
116.0°
50.6°

FIG.15

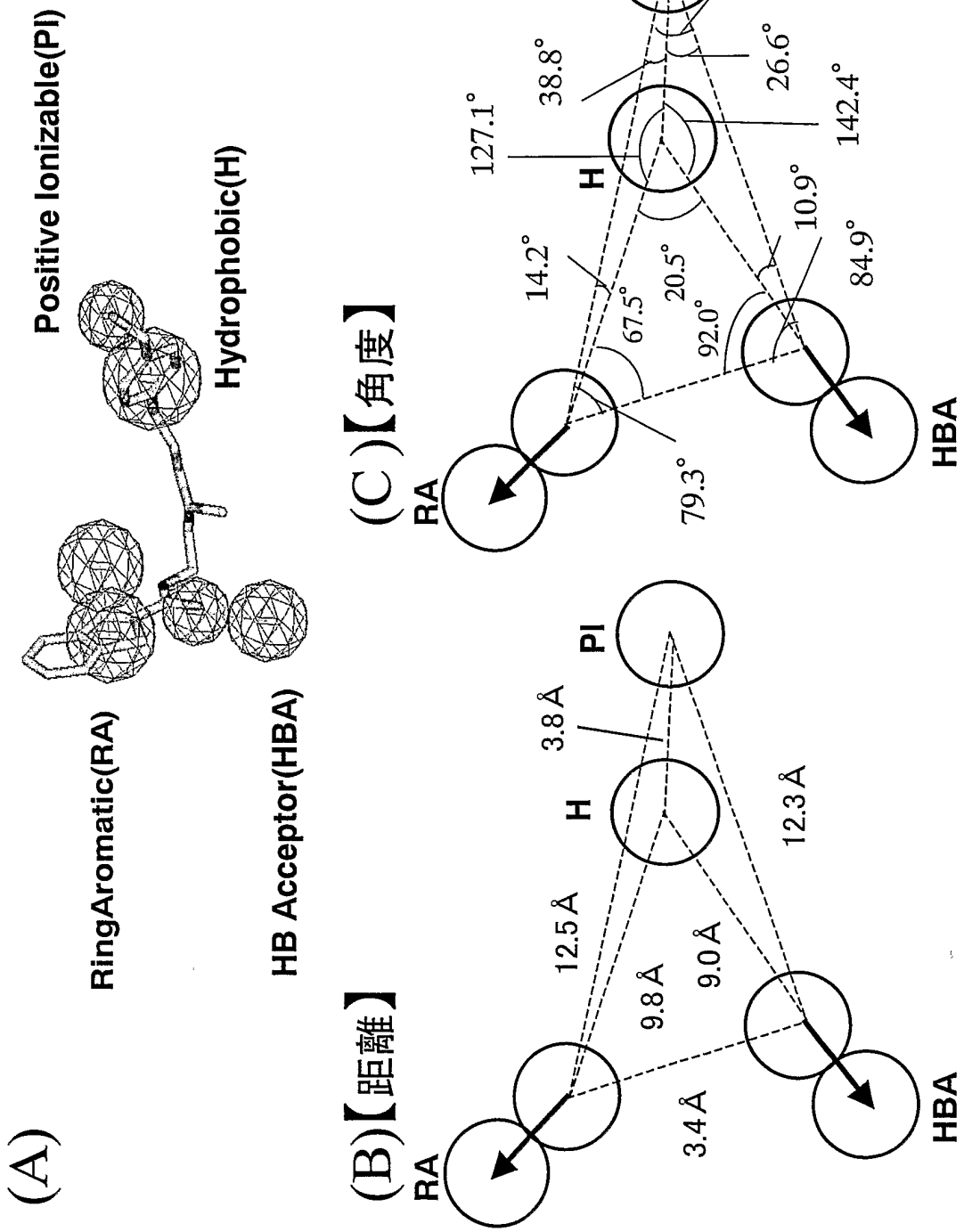
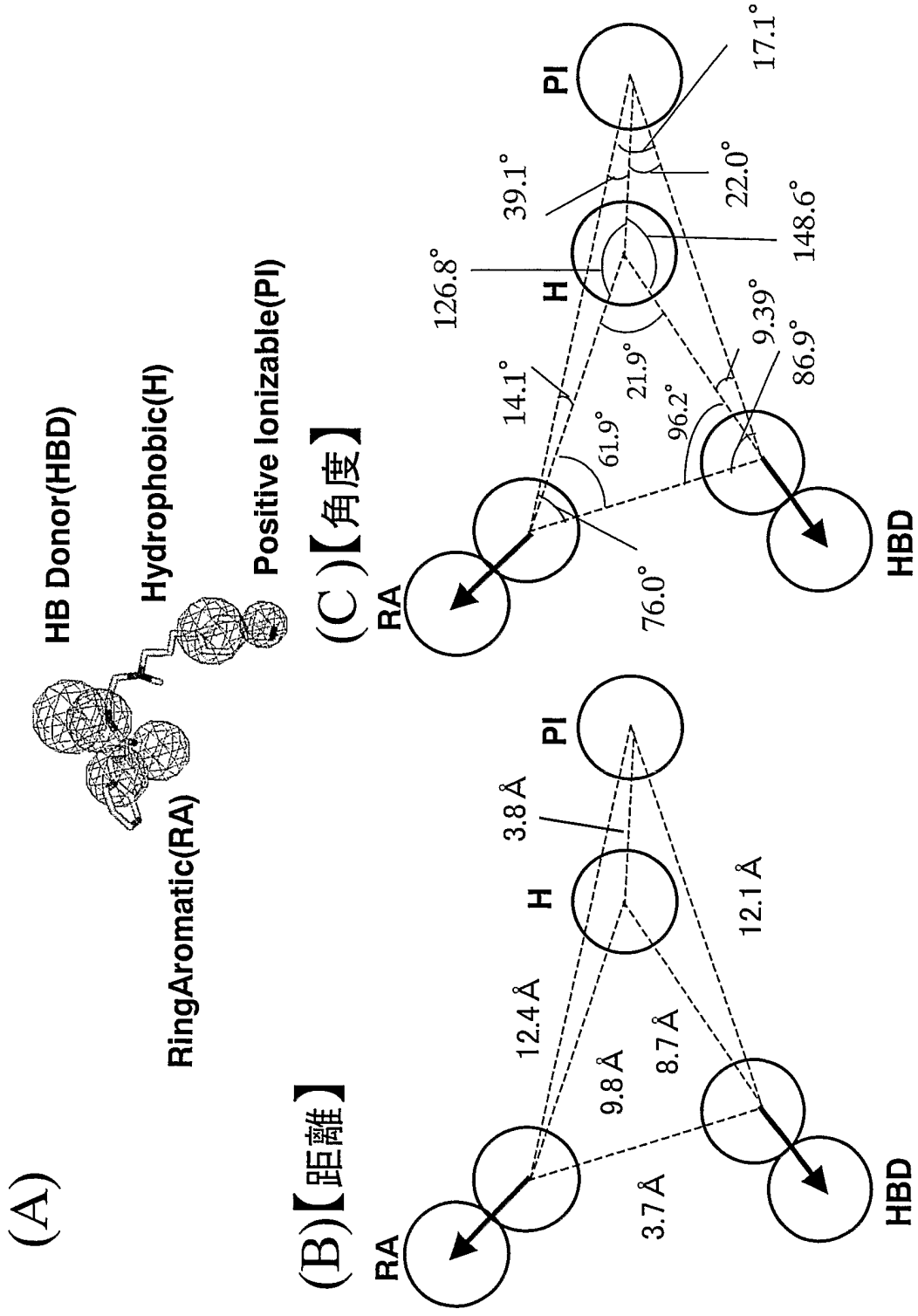

(A)
Positive Ionizable(PI)
Hydrophobic(H)
RingAromatic(RA)
HB Acceptor(HBA)
(B)【距離】
RA
PI
H
HBA
3.8Å
12.5Å
9.8Å
9.0Å
3.4Å
12.3Å
(C)【角度】
RA
PI
H
HBA
127.1°
38.8°
15.9°
26.6°
142.4°
14.2°
67.5°
20.5°
92.0°
10.9°
84.9°
79.3°

FIG.16


(A)
HB Donor(HBD)
Hydrophobic(H)
Positive Ionizable(PI)
RingAromatic(RA)
(B)【距離】
RA
H
PI
HBD
12.4Å
9.8Å
8.7Å
3.7Å
3.8Å
12.1Å
(C)【角度】
RA
H
PI
HBD
126.8°
39.1°
17.1°
22.0°
148.6°
14.1°
61.9°
21.9°
96.2°
9.39°
86.9°
76.0°

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/09738

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl[7] C12N9/64, C12Q1/37, C12N15/00, C07B61/00, C07C211/27, C07C311/18, C07D209/08, C07D209/66, C07D211/58, C07D211/96, C07D333/70
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl[7] C12N9/64, C12Q1/37, C12N15/00, C07B61/00, C07C211/27, C07C311/18, C07D209/08, C07D209/66, C07D211/58, C07D211/96, C07D333/70

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS/MEDLINE/BIOSIS/WPIDS(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Pereira, P.J. et al., "Human beta-tryptase is a ring-like tetramer with active sites facing a central pore", NATURE, 19 March, 1998 (19.03.98), Vol.392, No.6673, pages 306 to 311; full text	1-21
Y	WO 99/40073 A2 (Max-Planck Gesellshaft Zur Forderung Der Wissenshaften E.V.), 12 August, 1999 (12.08.99), Claims; Fig. 1 & DE 19851300 A1 & AU 9927230 A1 & EP 1060171 A2 & JP 2002-502845 A & US 6613769 B	1-21

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [ ] See patent family annex.

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

Date of the actual completion of the international search
30 October, 2003 (30.10.03)

Date of mailing of the international search report
18 November, 2003 (18.11.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/09738

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Sommerhoff, C.P. et al., "The human mast cell tryptase tetramer: a fascinating riddle solved by structure", BIOCHIMICA.ET.BIOPHYSICA.ACTA., 07 March, 2000 (07.03.00), Vol.1477, No.1-2, pages 75 to 89; particularly, Fig. 2; page 82, left column, Par. No. [0003] to right column, Par. No. [0001]	1-21
Y	Sommerhoff, C.P. et al., "The structure of the human betaII-tryptase tetramer: fo(u)r better or worse", PROC.NATL.ACAD.SCI.USA, 28 September, 1999 (28.09.99), Vol.96, No.20, pages 10984 to 10991; particularly, Figs. 2 to 8	1-21
Y	Burgess, L.E. "Mast cell tryptase as a target for drug design", DRUG NEWS PERSPECT, (2000 April), Vol.13, No.3, pages 147 to 157; particularly, Figs. 1 to 7	1-21
Y	Baker, H.M. et al., "Enzymic deglycosylation as a tool for crystallization of mammalian binding proteins", ACTA CRYSTALLOGRAPHICA, SECT. D: BIOLOGICAL CRYSTALLOGRAPHY, (1994), Vol.D50, No.4, pages 380 to 384; abstract	1-14
Y	Grueninger-Leitch, F. et al., "Deglycosylation of proteins for crystallization using recombinant fusion protein glycosidases", PROTEIN SCIENCE, (1996 December), Vol.5, No.12, pages 2617 to 2622; abstract	1-14
Y	US 6070127 A1 (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.), 30 May, 2000 (30.05.00), Full text & JP 10-298113 A	13-21
Y	WO 01/39098 A2 (Yissum Research Development Co. of the Hebrew University of Jerusalem), 31 May, 2001 (31.05.01), Examples 1 to 2; Claims & CA 2391987 A & AU 1546901 A	13-21
Y	WO 01/62763 A1 (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 23 February, 2001 (23.02.01), Claims; examples & AU 3414601 A	13-21
E,X	WO 03/011812 A1 (Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.), 13 February, 2003 (13.02.03), Tables 2 to 3 (Family: none)	13-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/09738

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

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

2. ☒ Claims Nos.: 22
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
(See extra sheet.)

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

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
(See extra sheet.)

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

2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

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

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

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box No. I-2 of continuation of first sheet(1)

Compounds involved in the library as set forth in claim 22 are defined by a general formula having a broad meaning and a function which is a potential human β-tryptase inhibitory activity.

However, all of the partial structures represented by the above general formula are described each in an alternative form. Therefore, it is impossible to specify any common chemical structure essentially required for expressing the above inhibitory activity. Moreover, the correspondence of the above inhibitory activity to partial structures are not shown and, therefore, it is impossible to preliminarily understood compounds of what specific structures are involved within the definition as described above. Thus, this claim is extremely unclear.

Such being the case, the above claim does not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out (PCT Article 17(2)(a)(ii)).

Continuation of Box No. II of continuation of first sheet(1)

Claims 1 to 14 of the present case relate to a tryptase and its crystals obtained by treating the sugar chain of a tryptase in the undenatured state.

On the other hand, claims 15 to 21 relate to a method of searching for a candidate compound for a tryptase inhibitor based on the stereostructure of a tryptase obtained by crystals of the tryptase in the state of bonded to a specific ligand thereof.

Since crystallized tryptase crystals had been publicly known as the applicant recognized, crystallized tryptase cannot be regarded as a special technical feature common to the both groups of inventions.

In the two groups of inventions of claims 1 to 14 and claims 15 to 21 in the present case, therefore, the production and use of the crystallized tryptase cannot be considered as a special technical feature common to these groups of inventions.

Such being the case, it is considered that this international application does not comply with the requirement of unity of invention (Article 13 of the Regulations under the law (PCT Rules 13.1, 13.2 and 13.3)).

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ０３／０９７３８

A.　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））
Ｉｎｔ．Ｃｌ⁷　Ｃ１２Ｎ９／６４，Ｃ１２Ｑ１／３７，Ｃ１２Ｎ１５／００，Ｃ０７Ｂ６１／００，
Ｃ０７Ｃ２１１／２７，Ｃ０７Ｃ３１１／１８，Ｃ０７Ｄ２０９／０８，Ｃ０７Ｄ２０９／６６，
Ｃ０７Ｄ２１１／５８，Ｃ０７Ｄ２１１／９６，Ｃ０７Ｄ３３３／７０

B.　調査を行った分野
調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））
Ｉｎｔ．Ｃｌ⁷　Ｃ１２Ｎ９／６４，Ｃ１２Ｑ１／３７，Ｃ１２Ｎ１５／００，Ｃ０７Ｂ６１／００，
Ｃ０７Ｃ２１１／２７，Ｃ０７Ｃ３１１／１８，Ｃ０７Ｄ２０９／０８，Ｃ０７Ｄ２０９／６６，
Ｃ０７Ｄ２１１／５８，Ｃ０７Ｄ２１１／９６，Ｃ０７Ｄ３３３／７０

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）
ＣＡＰＬＵＳ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＢＩＯＳＩＳ／ＷＰＩＤＳ（ＳＴＮ）

C.　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
Y	Pereira, P.J. et al, "Human beta-tryptase is a ring-like tetramer with active sites facing a central pore" NATURE, (1998 Mar 19), Vol.392, No.6673, pp.306-311, 全文参照	1-21
Y	WO 99/40073 A2 (Max-Planck-Gesellschaft Zur Forderung Der Wissenschaften E.V.), 1999.08.12, 請求の範囲, 図１参照 & DE 19851300 A1 & AU 9927230 A1 & EP 1060171 A2 & JP 2002-502845 A & US 6613769 B	1-21

☒ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日　３０．１０．０３	国際調査報告の発送日　18.11.03
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	特許庁審査官（権限のある職員） 新留　豊　４Ｂ　９６３９ 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４４８

様式ＰＣＴ／ＩＳＡ／２１０（第２ページ）（１９９８年７月）

C（続き）． 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
Y	Sommerhoff, C.P. et al, "The human mast cell tryptase tetramer: a fascinating riddle solved by structure" BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA, (2000 Mar 7), Vol.1477, No.1-2, pp.75-89, 特に図2, 第82頁左欄第3段落-右欄第1段落参照	1-21
Y	Sommerhoff, C.P. et al, "The structure of the human betaII-tryptase tetramer: fo(u)r better or worse" PROC. NATL. ACAD. SCI. USA, (1999 Sep 28), Vol.96, No.20, pp.10984-10991, 特に図2-8参照	1-21
Y	Burgess, L.E. "Mast cell tryptase as a target for drug design" DRUG NEWS PERSPECT, (2000 Apr), Vol.13, No.3, pp.147-157, 特に図1-7参照	1-21
Y	Baker, H.M. et al, "Enzymic deglycosylation as a tool for crystallization of mammalian binding proteins" ACTA CRYSTALLOGRAPHICA, SECT. D: BIOLOGICAL CRYSTALLOGRAPHY, (1994), Vol.D50, No.4, pp.380-384, 要約参照	1-14
Y	Grueninger-Leitch, F. et al, "Deglycosylation of proteins for crystallization using recombinant fusion protein glycosidases" PROTEIN SCIENCE, (1996 Dec), Vol.5, No.12, pp.2617-2622, 要約参照	1-14
Y	US 6070127 A1 (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.), 2000.05.30, 全文参照 & JP 10-298113 A	13-21
Y	WO 01/39098 A2 (Yissum Research Development Company of the Hebrew University of Jerusalem), 2001.05.31, 実施例1-2及び請求の範囲参照 & CA 2391987 A & AU 1546901 A	13-21
Y	WO 01/62763 A1 (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 2001.02.23, 請求の範囲及び各実施例参照 & AU 3414601 A	13-21
EX	WO 03/011812 A1 (Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.), 2003.02.13, 第2-3表参照 （ファミリーなし）	13-21

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ０３／０９７３８

第Ⅰ欄　請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

法第８条第３項（ＰＣＴ１７条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1．☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、

2．☒ 請求の範囲 ＿＿２２＿＿ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

（別紙参照）

3．☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第３文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

（別紙参照）

1．☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2．☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

（第Ｉ欄２．の説明）
請求の範囲２２に記載のライブラリーに含まれる化合物は、広範な一般式とヒトβトリプターゼの潜在的阻害活性という機能によって定義されている。
しかしながら、上記一般式は示された全ての部分構造がそれぞれ択一的に記載されているために、前記阻害活性の発現に必須な共通の化学構造を特定することができず、かつ、前記阻害活性と示されている部分構造との対応関係も示されていないので、結局上記定義にいかなる具体的構造の化合物が含まれるのかは事前に把握し得ない。したがって、前記請求の範囲は著しく不明確である。
よって、上記請求の範囲は有意義な国際調査をなし得る程度にまで所定の要件を満たしていない(PCT17条(2)(a)(ii))。

（第II欄の説明）
本願の請求の範囲１－１４は、トリプターゼを未変性の状態で糖鎖処理して得られるトリプターゼ及びその結晶に関するものである。
一方、請求の範囲１５－２１はトリプターゼ及びその特定のリガンドとの結合状態における結晶から得られるトリプターゼの立体構造に基づいて、トリプターゼの阻害剤候補化合物を探索する方法に関する。
ここで、結晶化したトリプターゼの結晶は出願人も認めるとおり既に公知であるから、結晶化されたトリプターゼを上記両発明に共通の特別な技術的特徴とすることはできない。
したがって、本願には請求の範囲１－１４及び請求の範囲１５－２１という二つの発明において、結晶化トリプターゼを製造・使用したことが、両者に共通な特別的の技術的特徴であるとは認められない。
よって、国際出願は発明の単一性の要件（法施行規則第１３条（ＰＣＴ規則13.1、13.2及び13.3））を満たしていないと認める。