

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5690814号
(P5690814)

(45) 発行日 平成27年3月25日 (2015. 3. 25)

(24) 登録日 平成27年2月6日 (2015. 2. 6)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K 39/00 (2006. 01)

A 6 1 K 39/00 Z

A 6 1 K 31/7088 (2006. 01)

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 35/76 (2015. 01)

A 6 1 K 35/76

A 6 1 P 35/00 (2006. 01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/04 (2006. 01)

A 6 1 P 37/04

請求項の数 24 (全 252 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-508648 (P2012-508648)
 (86) (22) 出願日 平成22年4月28日 (2010. 4. 28)
 (65) 公表番号 特表2012-525410 (P2012-525410A)
 (43) 公表日 平成24年10月22日 (2012. 10. 22)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2010/032779
 (87) 国際公開番号 W02010/129339
 (87) 国際公開日 平成22年11月11日 (2010. 11. 11)
 審査請求日 平成25年4月26日 (2013. 4. 26)
 (31) 優先権主張番号 61/173, 413
 (32) 優先日 平成21年4月28日 (2009. 4. 28)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 398076227
 ザ・ジョンズ・ホプキンス・ユニバーシテ
 イー
 アメリカ合衆国、メリーランド州 212
 18、ボルチモア、ノース・チャールズ・
 ストリート 3400
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗原特異的な免疫応答を高めるための組成物及び方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

腫瘍を有する哺乳動物の抗原特異的な免疫応答を誘導または高めるための組み合わせ物であって、該組み合わせ物は、抗原または生物学的に活性なそのホモログをコードし、かつタンパク質とも脂質とも複合体化していないネイキッド核酸を含む核酸組成物、および抗原または生物学的に活性なそのホモログをコードした核酸を含む腫瘍退縮ウイルスを含み、

(a) 哺乳動物を初回抗原刺激するために、有効量の核酸組成物は、哺乳動物に投与可能であり、

(b) 哺乳動物を追加免疫するために、有効量の腫瘍退縮ウイルスは、哺乳動物に投与可能であり、ここで腫瘍退縮ウイルスは、腫瘍内または腫瘍周囲に投与されるものであり

これらによって、抗原特異的な免疫応答が誘導または高められることを特徴とする、組み合わせ物。

【請求項 2】

抗原が腫瘍関連抗原 (TAA) である請求項 1 記載の組み合わせ物。

【請求項 3】

抗原が哺乳動物に対し外来性である請求項 1 記載の組み合わせ物。

【請求項 4】

抗原が卵白アルブミン、HPV E6、および HPV E7 からなる群より選択される請求項 1 記載の組み合わせ物。

【請求項 5】

抗原が、配列番号 139 のアミノ酸配列に少なくとも 90% 同等であるアミノ酸配列を含む卵白アルブミンタンパク質を含む請求項 4 記載の組み合わせ物。

【請求項 6】

抗原が、L S R H F M H Q K R T A M F Q D P Q E R P R K L P Q および A M F Q D P Q E R P R K L P Q L C T E L Q T T I H D I I L E C からなる群より選択されるアミノ酸配列に少なくとも 90% 同等であるアミノ酸配列を含む H P V E 6 タンパク質を含む請求項 4 記載の組み合わせ物。

【請求項 7】

抗原が、P T L H E Y M L D L Q P E T T D L Y C Y E Q、H E Y M L D L Q P E T、T L H E Y M L D L Q P E T T D、E Y M L D L Q P E T T D L Y、D E I D G P A G Q A E P D R A H Y および G P A G Q A E P D R A H Y N I からなる群より選択されるアミノ酸配列に少なくとも 90% 同等であるアミノ酸配列を含む H P V E 7 タンパク質を含む請求項 4 記載の組み合わせ物。

10

【請求項 8】

核酸組成物が DNA ワクチンである請求項 1 記載の組み合わせ物。

【請求項 9】

核酸組成物が皮内投与、腹腔内投与、および静脈内投与からなる群より選択される投与経路によって投与可能であることを特徴とする請求項 1 記載の組み合わせ物。

【請求項 10】

20

核酸組成物が腫瘍内または腫瘍周囲に投与可能であることを特徴とする、請求項 1 記載の組み合わせ物。

【請求項 11】

腫瘍退縮ウイルスが、ワクチニアウイルス、アデノウイルス、単純疱疹ウイルス、ポックスウイルス、水疱性口内炎ウイルス、麻疹ウイルス、ニューカッスル病ウイルス、インフルエンザウイルス、およびレオウイルスからなる群より選択される請求項 1 記載の組み合わせ物。

【請求項 12】

腫瘍退縮ウイルスがチミジンキナーゼ陰性である請求項 1 または 11 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

30

【請求項 13】

(a) が (b) の前に行われる、(a) および (b) が同時に行われる、または (a) が (b) の後で行われることを特徴とする請求項 1 に記載の組み合わせ物。

【請求項 14】

(a) および／または (b) が少なくとも 1 回繰り返されることを特徴とする請求項 1 に記載の組み合わせ物。

【請求項 15】

(a) および／または (b) で使われる投与量が 1×10^7 p f u である請求項 1 に記載の組み合わせ物。

【請求項 16】

40

抗原特異的免疫応答が核酸組成物単独投与による抗原特異的免疫応答誘導より大きい請求項 1 記載の組み合わせ物。

【請求項 17】

抗原特異的免疫応答の少なくとも一部が C D 8⁺ 細胞障害性 T リンパ球 (C T L) によって媒介される請求項 1 記載の組み合わせ物。

【請求項 18】

抗原特異的免疫応答の少なくとも一部が腫瘍周囲の間質細胞によって媒介される請求項 1 記載の組み合わせ物。

【請求項 19】

核酸組成物および腫瘍退縮ウイルスが有効量の化学療法剤と組み合わせて投与可能であ

50

ることを特徴とする請求項 1 記載の組み合わせ物。

【請求項 2 0】

抗原に対する抗体の存在が、哺乳動物において試験されることをさらに特徴とする請求項 1 記載の組み合わせ物。

【請求項 2 1】

哺乳動物がヒトである請求項 1 記載の組み合わせ物。

【請求項 2 2】

哺乳動物の進行期癌を治療または予防するための組み合わせ物であって、該組み合わせ物は、抗原または生物学的に活性なそのホモログをコードし、かつタンパク質とも脂質とも複合体化していないネイキッド核酸を含む核酸組成物、および抗原または生物学的に活性なそのホモログをコードした核酸を含む腫瘍退縮ウイルスを含む、

10

(a) 哺乳動物を初回抗原刺激するために、有効量の核酸組成物は、哺乳動物に投与可能であり、

(b) 哺乳動物を追加免疫するために、有効量の腫瘍退縮ウイルスは、哺乳動物に投与可能であり、ここで腫瘍退縮ウイルスは、腫瘍内または腫瘍周囲に投与されるものであり、

これらにより、抗原特異的免疫応答が誘導または強化されることを特徴とする、組み合わせ物。

【請求項 2 3】

進行期癌が黒色腫または胸腺腫である請求項 2 2 記載の組み合わせ物。

20

【請求項 2 4】

初回抗原刺激組成物および追加免疫組成物を含む、請求項 1 ～ 2 3 のいずれか一項に記載の組み合わせ物において使用するためのキットであって、

(a) 初回抗原刺激組成物が免疫原性外来性抗原をコードした DNA および薬学的に許容可能な担体を含む、さらに

(b) 追加免疫組成物が前記外来性抗原をコードしたウイルスおよび薬学的に許容可能な担体を含む、
キット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0 0 0 1】

関連出願との相互参照

本出願は、その内容が全体として参照によって本明細書に具体的に組み入れられる、2009 年 4 月 28 日に提出された米国特許仮出願第 61 / 1 7 3 4 1 3 号の利益を主張する。

【0 0 0 2】

政府の支援

本発明は、米国国立癌研究所によって授与された助成金番号 P 5 0 C A 0 9 8 2 5 2 及び R O 1 C A 1 1 4 4 2 5 のもとでの政府の支援によって為された。政府は本発明に特定の権利を有する。

40

【背景技術】

【0 0 0 3】

癌の免疫療法は、多数の腫瘍や過剰増殖性疾患の治療に展望を示してきたが、それらの有用性は、腫瘍が相対的に大きく、速く増殖している状況に限定される。たとえば、進行した段階の癌は治療するのが極めて難しく、稀にしか治癒することはない。早期発見及び進行した段階の癌の治療を改善する尽力は相対的に不首尾であった。進行した疾患の既存の治療法、たとえば、化学療法及び放射線療法は、局所に進行した又は転移性の疾患を持つ患者の全体的な生存率を改善することはなかった（早期乳癌被験者共同グループ（））。従って、特に進行段階に進んでいる場合の過剰増殖性疾患の制御のための革新的な治療方法を開発する強いニーズがある。

50

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

一実施形態では、本発明は少なくとも部分的に、哺乳類において抗原特異的な免疫応答を誘導する又は高める方法を指向するものであり、該方法は、(a) 抗原又は生物学的に活性のあるそのホモログをコードする核酸組成物の有効量を哺乳類に投与することによって哺乳類を感作する工程と、(b) 抗原又は生物学的に活性のあるそのホモログをコードする核酸を含む腫瘍崩壊性ウイルスの有効量を哺乳類に投与することにより哺乳類を追加免疫し、それによって抗原特異的な免疫応答を高める工程を含む。一部の実施形態では、抗原は、哺乳類にとって外来性である腫瘍関連抗原(TAA)であり、及び／又は卵白アルブミン、HPV、E6及びHPV E7が含まれる。さらに別の実施形態では、抗原は、配列番号139のアミノ酸配列に少なくとも90%一致するアミノ酸配列を含む卵白アルブミンタンパク質を含む。さらにほかの実施形態では、抗原は、LSRHFHMQKR T AMFQDPQ ERPRKL PQ及びAMFQDPQ ERPRKL PQLCTELQT T IHD I I LECから成る群から選択されるアミノ酸配列に少なくとも90%一致するアミノ酸配列を含むHPV E7タンパク質を含む。一実施形態では、抗原は、PTLH EYMLDLQPETTDL CYEQ、HEYMLDLQPET、TLHEYMLDL QPETTD、EYMLDLQPETTDL Y、DEIDGPAGQAE PDRAHY及びGPAGQAE PDRAHYNIから成る群から選択されるアミノ酸配列に少なくとも90%一致するアミノ酸配列を含むHPV E7タンパク質を含む。

【0005】

特定の実施形態では、核酸組成物はDNAワクチンである。一部の実施形態では、核酸組成物は、皮内、腹腔内及び静脈内から成る群から投与される。特定の実施形態では、哺乳類は腫瘍を有するヒトであり、核酸組成物は腫瘍内又は腫瘍周辺に投与される。一部の実施形態では、腫瘍崩壊性ウイルスは、ワクシニアウイルス、アデノウイルス、単純性ヘルペスウイルス、ポックスウイルス、水疱性口内炎ウイルス、麻疹ウイルス、ニューカッスル病ウイルス、インフルエンザウイルス、及びレオウイルスから成る群から選択される。さらに別の実施形態では、腫瘍崩壊性ウイルスは、チミジンキナーゼ陰性である。特定の実施形態では、腫瘍崩壊性ウイルスは、皮内、腹腔内及び静脈内から成る群から投与される。一部の実施形態では、哺乳類は腫瘍を有するヒトであり、腫瘍崩壊性ウイルスは、腫瘍内又は腫瘍周辺に投与される。さらにほかの実施形態では、核酸組成物は腫瘍崩壊性ウイルスの中に存在する。ほかの実施形態では、工程(a)の腫瘍崩壊性ウイルスは、工程(b)の腫瘍崩壊性ウイルスと同一であるか、又は異なっている。さらにほかの実施形態では、工程(a)は、工程(b)の前に実施され、工程(a)と工程(b)は同時に実施され、又は工程(a)は工程(b)の後に実施される。さらに別の実施形態では、工程(a)及び／又は工程(b)は少なくとも1回繰り返される。一実施形態では、工程(a)及び／又は工程(b)で使用される投与量は 1×10^7 pfuを含む範囲である。

【0006】

特定の実施形態では、抗原特異的な免疫応答は、核酸組成物単独の投与によって誘導される抗原特異的な免疫応答よりも程度が大きい。ほかの実施形態では、抗原特異的な免疫応答には少なくとも部分的にCD8+細胞傷害性Tリンパ球(CTL)が介在する。ほかの実施形態では、抗原特異的な免疫応答には少なくとも部分的にCD8-細胞傷害性Tリンパ球(CTL)及び／又は腫瘍周辺の間質細胞が介在する。さらに別の実施形態では、方法には、有効量の化学療法剤を投与することが含まれる。

【0007】

さらにほかの実施形態では、方法には抗原に対する抗体の存在について哺乳類をスクリーニングすることが含まれる。一部の実施形態では、哺乳類はヒトである。ほかの実施形態では、哺乳類は癌に冒されている。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明は、哺乳類において進行した段階の癌を治療する又は予防する方法を指向するものであり、該方法は、（a）抗原又は生物学的に活性のあるそのホモログをコードする核酸組成物の有効量を哺乳類に投与することによって哺乳類を感作する工程と、（b）抗原又は生物学的に活性のあるそのホモログをコードする核酸を含む腫瘍崩壊性ウイルスの有効量を哺乳類に投与することにより哺乳類を追加免疫し、それによって抗原特異的な免疫応答を高める工程を含む。一部の実施形態では、進行した段階の癌は、黒色腫又は胸腺腫を含む、本明細書で記載される癌である。

【0009】

本発明はまた少なくとも部分的に、感作組成物及び追加免疫組成物を含むキットを指向するものであり、該キットは、（a）免疫原性の外来抗原をコードするDNAと薬学上許容可能な担体を含む感作組成物と、（b）前記外来抗原をコードするウイルスと薬学上許容可能な担体を含む追加免疫組成物を含む。

本発明の好ましい実施形態では、例えば以下が提供される：

（項目1）

哺乳動物の抗原特異的免疫応答を誘導または高める方法であって、

（a）哺乳動物に抗原または生物学的に活性なそのホモログをコードした有効量の核酸組成物を投与することにより哺乳動物に初回抗原刺激を行うステップと、

（b）抗原または生物学的に活性なそのホモログをコードした核酸を含む有効量の腫瘍退縮ウイルスを哺乳動物に投与することにより哺乳動物に追加免疫を行うステップ、
を含み、それによって、抗原特異的免疫応答を誘導または高める方法。

（項目2）

抗原が腫瘍関連抗原（TAA）である項目1記載の方法。

（項目3）

抗原が哺乳動物に対し外来性である項目1記載の方法。

（項目4）

抗原が卵白アルブミン、HPV E6、およびHPV E7からなる群より選択される項目1記載の方法。

（項目5）

抗原が、配列番号139のアミノ酸配列に少なくとも90%同等であるアミノ酸配列を含む卵白アルブミンタンパク質を含む項目4記載の方法。

（項目6）

抗原が、LSRHFMHQKRTAMFQDPQERPRKL PQおよびAMFQDPQERPRKL PQ LCTELQTTIHDIILECからなる群より選択されるアミノ酸配列に少なくとも90%同等であるアミノ酸配列を含むHPV E7タンパク質を含む項目4記載の方法。

（項目7）

抗原が、PTLHEYMLDLQPETTDLYCYEQ、HEYMLDLQPET、TLHEYMLDLQPETTD、EYMLDLQPETTDLY、DEIDGPAGQAEPDRAHYおよびGPAGQAEPDRAHYNIからなる群より選択されるアミノ酸配列に少なくとも90%同等であるアミノ酸配列を含むHPV E7タンパク質を含む項目4記載の方法。

（項目8）

核酸組成物がDNAワクチンである項目1記載の方法。

（項目9）

核酸組成物が皮内投与、腹腔内投与、および静脈内投与からなる群より選択されて投与される項目1記載の方法。

（項目10）

哺乳動物が腫瘍を有するヒトであり、核酸組成物が腫瘍内または腫瘍周囲に投与される項目1記載の方法。

（項目11）

10

20

30

40

50

腫瘍退縮ウイルスが、ワクチニアウイルス、アデノウイルス、単純疱疹ウイルス、ポックスウイルス、水疱性口内炎ウイルス、麻疹ウイルス、ニューカッスル病ウイルス、インフルエンザウイルス、およびレオウイルスからなる群より選択される項目 1 記載の方法。

(項目 1 2)

腫瘍退縮ウイルスがチミジンキナーゼ陰性である項目 1 または 1 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 3)

腫瘍退縮ウイルスが皮内投与、腹腔内投与、および静脈内投与からなる群から選択されて投与される項目 1 3 記載の方法。

(項目 1 4)

哺乳動物が腫瘍を有するヒトであり、腫瘍退縮ウイルスが腫瘍内または腫瘍周辺に投与される項目 1 記載の方法。

(項目 1 5)

核酸組成物が腫瘍退縮ウイルス内に存在する項目 1 記載の方法。

(項目 1 6)

ステップ (a) の腫瘍退縮ウイルスがステップ (b) の腫瘍退縮ウイルスと同じ、または異なる項目 1 5 記載の方法。

(項目 1 7)

ステップ (a) がステップ (b) の前に行われる、ステップ (a) およびステップ (b) が同時に行われる、またはステップ (a) がステップ (b) の後で行われる項目 1 または 1 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 8)

ステップ (a) および／またはステップ (b) が少なくとも 1 回繰り返される項目 1 または 1 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 9)

ステップ (a) および／またはステップ (b) で使われる投与量が 1×10^7 p f u である項目 1 または 1 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 0)

抗原特異的免疫応答が核酸組成物単独投与による抗原特異的免疫応答誘導より大きい項目 1 記載の方法。

(項目 2 1)

抗原特異的免疫応答の少なくとも一部が $CD8^+$ 細胞障害性 T リンパ球 (C T L) によって媒介される項目 1 記載の方法。

(項目 2 2)

抗原特異的免疫応答の少なくとも一部が $CD8^-$ 細胞障害性 T リンパ球 (C T L) によって媒介される項目 1 記載の方法。

(項目 2 3)

抗原特異的免疫応答の少なくとも一部が腫瘍周囲の間質細胞によって媒介される項目 1 記載の方法。

(項目 2 4)

有効量の化学療法剤を投与することをさらに含む項目 1 記載の方法。

(項目 2 5)

抗原に対する抗体の存在の観点から哺乳動物を選別することをさらに含む項目 1 記載の方法。

(項目 2 6)

哺乳動物がヒトである項目 1 記載の方法。

(項目 2 7)

哺乳動物が癌に罹患している項目 1 記載の方法。

(項目 2 8)

哺乳動物の進行期癌を治療または予防する方法であって、

10

20

30

40

50

(a) 哺乳動物に、有効量の抗原または生物学的に活性なそのホモログをコードした核酸組成物を投与することにより哺乳動物を初回抗原刺激し、

(b) 哺乳動物に有効量の抗原または生物学的に活性なそのホモログをコードした核酸を含む腫瘍退縮ウイルスを投与して哺乳動物に追加免疫することにより、抗原特異的免疫応答を誘導または強化すること、

を含む方法。

(項目 29)

進行期癌が黒色腫または胸腺腫である項目 28 記載の方法。

(項目 30)

初回抗原刺激組成物および追加免疫組成物を含むキットであって、

(a) 初回抗原刺激組成物が免疫原性外来性抗原をコードした DNA および薬学的に許容可能な担体を含み、さらに

(b) 追加免疫組成物が前記外来性抗原をコードしたウイルスおよび薬学的に許容可能な担体を含む、

キット。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図 1】マウスにおけるワクシニア感染を明らかにする発光画像化を示す図である。C57BL/6 マウスの群（群当たり 5 匹）を皮下にて 5×10^4 / マウスの TC-1 腫瘍細胞で感作した。腫瘍の大きさが 8 ~ 10 mm に達したとき、 1×10^7 pfu / マウスの Vac-luc の i. t. 又は i. p. 注射のいずれかでマウスを処理した。(A) 経時的な、各群についての代表的な生物発光シグナル。(B) 経時的に Vac-luc で処理したマウスにおける腫瘍内 (i. t.) と腹腔内 (i. p.) の投与のシグナル強度の比を表す棒グラフ。

【図 2】B16 腫瘍による生体内腫瘍処理実験を示す図である。(A) 感作—追加免疫の処理計画の説明図。C57BL/6 マウスの群（群当たり 5 匹）を皮下にて 5×10^4 / マウスの B16 / F10 腫瘍細胞で感作した。腫瘍感作の 5 日後、遺伝子銃によって $2 \mu\text{g}$ / マウスの pcDNA3 DNA 又は卵白アルブミンを発現している pcDNA3 (p-OVA) でマウスを免疫した。12 日目、 1×10^7 pfu / マウスの野生型のワクシニア (Vac-WT) 又は卵白アルブミンをコードするワクシニア (Vac-OVA) の粘膜内注射によってマウスを追加免疫した。1 x PBS で処理した B16 担癌マウスを対照として使用した。(B) 異なった感作 / 追加免疫の計画で処理した B16 担癌マウスにおける腫瘍容積を示す線グラフ。カッコ内の数は完全な腫瘍拒絶率を示す。(C) 異なった処理計画で処理した B16 担癌マウスの Kaplan と Meier の生存率分析。示したデータは行った 2 つの実験の代表である (平均値 $\pm$ SD)。

【図 3】TC-1 腫瘍による生体内の腫瘍処理実験。(A) 感作—追加免疫の処理計画の説明図。C57BL/6 マウスの群（群当たり 5 匹）を皮下にて 5×10^4 / マウスの TC-1 腫瘍細胞で感作した。腫瘍感作の 5 日後、遺伝子銃によって $2 \mu\text{g}$ / マウスの pcDNA3 DNA 又は卵白アルブミンを発現している pcDNA3 (p-OVA) でマウスを免疫した。12 日目、 1×10^7 pfu / マウスの野生型のワクシニア (Vac-WT) 又は卵白アルブミンをコードするワクシニア (Vac-OVA) の粘膜内注射によってマウスを追加免疫した。1 x PBS で処理した TC-1 担癌マウスを対照として使用した。(B) 異なった感作 / 追加免疫の計画で処理した TC-1 担癌マウスにおける腫瘍容積を示す線グラフ。カッコ内の数は完全な腫瘍拒絶率を示す。(C) 異なった処理計画で処理した TC-1 担癌マウスの Kaplan と Meier の生存率分析。示したデータは行った 2 つの実験の代表である (平均値 $\pm$ SD)。

【図 4】生体内の腫瘍処理実験。C57BL/6 マウスの群（群当たり 5 匹）を皮下にて 5×10^4 / マウスの TC-1 腫瘍細胞で感作した。腫瘍感作の 5 日後、遺伝子銃によって $2 \mu\text{g}$ / マウスの CRT/E7 (pCRT/E7) を発現している pcDNA3 でマウスを免疫した。12 日目、 1×10^7 pfu / マウスの野生型のワクシニア (Vac-W

10

20

30

40

50

T) 又は CRT/E7 をコードするワクシニア (Vac-CRT/E7) の腹腔内注射又は粘膜内注射によってマウスを追加免疫した。1×PBS で処理した TC-1 担癌マウスを対照として使用した。(A) 感作-追加免疫の処理計画の説明図。(B) 異なった感作/追加免疫の計画で処理した TC-1 担癌マウスにおける腫瘍容積を示す線グラフ。カッコ内の数は完全な腫瘍拒絶率を示す。(C) 異なった処理計画で処理した TC-1 感作マウスの Kaplan と Meier の生存率分析。* は $p < 0.005$ を示す。示したデータは行った 2 つの実験の代表である (平均値 ± SD)。

【図 5-1】異なった感作/追加免疫の計画で処理した担癌マウスにおける OVA 特異的な CD8⁺ T 細胞の数を測定するための細胞内サイトカインの染色とその後のフローサイトメトリー解析。C57BL/6 マウスの群 (群当たり 5 匹) を皮下にて 5×10^4 /マウスの B16/F10 腫瘍細胞で感作した。腫瘍感作の 5 日後、遺伝子銃によって pcDNA3 DNA 又は p-OVA DNA でマウスを免疫し、図 2 に示すように、Vac-WT 又は Vac-OVA もいずれかの粘膜内注射によって追加免疫した。PBS で処理した TC-1 担癌マウスを対照として使用した。ワクシニア感染の 7 日後、マウスの脾臓 (A 及び B) 及び腫瘍 (C 及び D) から細胞を回収し、OVA ペプチドと共に一晚インキュベートし、細胞内 IFN γ 染色、その後のフローサイトメトリー解析を用いて CD8 と細胞内 IFN γ を染色し、OVA 特異的な CD8⁺ T 細胞について分析した。A と C、異なった感作/追加免疫の計画で処理したマウスの脾臓 (A) 及び腫瘍 (C) における OVA 特異的な IFN γ ⁺ CD8⁺ T 細胞の比率を示す代表的なフローサイトメトリーデータ。B と D、処理したマウスの脾臓 (B) と腫瘍 (D) における 2×10^5 個のプールした細胞当たりの OVA 特異的な IFN γ ⁺ CD8⁺ T 細胞の数を示す棒グラフ。示したデータは行った 2 つの実験の代表である (平均値 ± SD)。

【図 5-2】異なった感作/追加免疫の計画で処理した担癌マウスにおける OVA 特異的な CD8⁺ T 細胞の数を測定するための細胞内サイトカインの染色とその後のフローサイトメトリー解析。C57BL/6 マウスの群 (群当たり 5 匹) を皮下にて 5×10^4 /マウスの B16/F10 腫瘍細胞で感作した。腫瘍感作の 5 日後、遺伝子銃によって pcDNA3 DNA 又は p-OVA DNA でマウスを免疫し、図 2 に示すように、Vac-WT 又は Vac-OVA もいずれかの粘膜内注射によって追加免疫した。PBS で処理した TC-1 担癌マウスを対照として使用した。ワクシニア感染の 7 日後、マウスの脾臓 (A 及び B) 及び腫瘍 (C 及び D) から細胞を回収し、OVA ペプチドと共に一晚インキュベートし、細胞内 IFN γ 染色、その後のフローサイトメトリー解析を用いて CD8 と細胞内 IFN γ を染色し、OVA 特異的な CD8⁺ T 細胞について分析した。A と C、異なった感作/追加免疫の計画で処理したマウスの脾臓 (A) 及び腫瘍 (C) における OVA 特異的な IFN γ ⁺ CD8⁺ T 細胞の比率を示す代表的なフローサイトメトリーデータ。B と D、処理したマウスの脾臓 (B) と腫瘍 (D) における 2×10^5 個のプールした細胞当たりの OVA 特異的な IFN γ ⁺ CD8⁺ T 細胞の数を示す棒グラフ。示したデータは行った 2 つの実験の代表である (平均値 ± SD)。

【図 6】異なった感作/追加免疫の計画で処理した担癌マウスにおける E7 特異的な CD8⁺ T 細胞の数を測定するための細胞内サイトカインの染色とその後のフローサイトメトリー解析。C57BL/6 マウスの群 (群当たり 5 匹) を皮下にて 5×10^4 /マウスの TC-1 腫瘍細胞で感作した。腫瘍感作の 5 日後、遺伝子銃によって $2 \mu\text{g}$ /マウスの CRT/E7 (pCRT/E7) を発現している pcDNA3 でマウスを免疫した。12 日目、 1×10^7 pfu /マウスの野生型のワクシニア (Vac-WT) 又は CRT/E7 をコードするワクシニア (Vac-CRT/E7) の腹腔内注射又は粘膜内注射によってマウスを追加免疫した。PBS で処理した TC-1 担癌マウスを対照として使用した。ワクシニア感染の 7 日後、マウスの脾臓 (A 及び B) 及び腫瘍 (C 及び D) から細胞を回収し、OVA ペプチドと共に一晚インキュベートし、細胞内 IFN γ 染色、その後のフローサイトメトリー解析を用いて CD8 と細胞内 IFN γ を染色し、E7 特異的な CD8⁺ T 細胞について分析した。処理したマウスの脾臓 (A) と腫瘍 (B) における 2×10^5 個のプールした細胞当たりの OVA 特異的な IFN γ ⁺ CD8⁺ T 細胞の数を示す棒グラフ。示

10

20

30

40

50

したデータは行った2つの実験の代表である(平均値±SD)。

【図7】異なった感作/追加免疫の計画で処理した担癌マウスにおけるOVA特異的なCD4⁺T細胞の数を測定するための細胞内サイトカインの染色とその後のフローサイトメトリー解析。C57BL/6マウスの群(群当たり5匹)を皮下にて 5×10^4 /マウスのB16/F10腫瘍細胞で感作した。腫瘍感作の5日後、遺伝子銃によってpcDNA3 DNA又はp-OVADNAでマウスを免疫し、図2に示すように、Vac-WT又はVac-OVAもいずれかの粘膜内注射によって追加免疫した。PBSで処理したTC-1担癌マウスを対照として使用した。ワクシニア感染の7日後、マウスの脾臓(A)及び腫瘍(B)から細胞を回収し、細胞内IFN γ 染色、その後のフローサイトメトリー解析を用いてCD8と細胞内IFN γ を染色し、OVA特異的なCD4⁺細胞について分析した。処理したマウスの脾臓(A)と腫瘍(D)における 2×10^5 個のプールした細胞当たりのOVA特異的なIFN γ ⁺CD4⁺T細胞の数を示す棒グラフ。示したデータは行った2つの実験の代表である(平均値±SD)。

10

【図8】生体内の抗体枯渇実験。C57BL/6マウスの群(群当たり5匹)を皮下にて 5×10^4 /マウスのB16/F10又はTC-1腫瘍細胞で感作した。腫瘍感作の5日後、遺伝子銃によって2 μ g/マウスの卵白アルブミンを発現するpcDNA3(p-OVA)でマウスを免疫した。12日目、 1×10^7 pfu/マウスの卵白アルブミンをコードするワクシニア(Vac-OVA)の腹腔内注射によってマウスを追加免疫した。D5から隔日ごとに3回、その後実験終了まで週1回抗体を用いてマウスからCD4⁺細胞又はCD8⁺細胞を取り除いた。1 $\times$ PBSで処理した担癌マウスを対照として使用した。異なった処理計画で処理したB16(A)又はTC-1(B)担癌マウスのKaplanとMeierの生存率分析。

20

【図9】試験管内の細胞傷害性アッセイ。(A)細胞傷害性アッセイのための実験設定の模式図。ルシフェラーゼを発現するTC-1腫瘍細胞(2×10^4 /ウェル)を96穴プレートに加えた。24時間後、Vac-WT又はVac-OVA(MOI=0.5)を各ウェルに加えた。48時間後、完全培地を交換し、活性化したOT-1T細胞をE/T比1:1で各ウェルに加えた。4時間後、生物発光画像化を行った。IVIS発光画像化システムシリーズ200を用いて発光活性の低下によって腫瘍細胞のCTLが介在する殺傷の程度を示した。生物発光シグナルを10秒間取得した。(B)96穴プレートの代表的な発光画像化及び異なった処理の腫瘍細胞を含有する各ウェルにおける発光強度を示す棒グラフ。

30

【図10】腫瘍におけるCD31⁺細胞のワクシニア感染性の性状分析。(A)ワクシニアで感染させた腫瘍におけるCD31⁺細胞の比率を明らかにするフローサイトメトリーデータ。C57BL/6マウスの群(群当たり5匹)を皮下にて 5×10^4 /マウスのTC-1腫瘍細胞で感作した。腫瘍の大きさが8~10mmに達したとき、 1×10^7 pfu/マウスのVac-GFPによって腫瘍内(i.t.)で又は腹腔内(i.p.)のいずれかでマウスを処理した。ウイルス注射の24時間後、腫瘍を回収して、CD31について染色し、フローサイトメトリー解析によって性状分析した。(B)異なった処理群における腫瘍に由来する 3×10^5 細胞当たりのCD31+AAD細胞の数を示す代表的な棒グラフ(平均値±SD)。外植した腫瘍に由来する細胞(2×10^4 /ウェル)を96穴プレートに加えた。24時間後、Vac-WT又はVac-OVA(MOI=0.5)を各ウェルに加え、48時間後、活性化したOT-1T細胞(E/T比1:1)を各ウェルに加えた。4時間後、PE標識した抗マウスCD31mAb及びFITC標識した4-AADで染色し、フローサイトメトリー解析によって解析した。

40

【発明を実施するための形態】

【0011】

略記の部分的リスト

ANOVA、分散分析; APC、抗原提示細胞; CRT、カルレチクリン; CTL、細胞傷害性Tリンパ球; DC、樹状細胞; E6HPV、腫瘍タンパク質E6; E7HPV、腫瘍タンパク質E7; ELISA、酵素結合免疫吸着アッセイ; HPV、ヒトパピローマ

50

ウイルス；I F N γ 、インターフェロン- γ ；i . m . 筋肉内；i . t . 腫瘍内；i , v . 静脈内；l u c、ルシフェラーゼ；m A B、モノクローナル抗体；M O I、感染多重度；O V A、卵白アルブミン；p -、プラスミド；P B S、リン酸緩衝生理食塩水；P C R、ポリメラーゼ鎖反応；S D、標準偏差；T A A、腫瘍関連抗原；V a c、ワクシニアウイルス；W T、野生型

本明細書で提供されるのは、たとえば、過剰増殖性疾患、たとえば、癌の再発を治療する及び／又は予防するための免疫応答を高める又は刺激する方法及び組成物である。一実施形態では、発明は、抗原又は生物学的に活性のあるそのホモログをコードする核酸組成物を含む組成物の有効量を哺乳類に投与することによって哺乳類を感作することと、抗原又は生物学的に活性のあるそのホモログをコードする核酸を含む腫瘍崩壊性ウイルスの有効量を哺乳類に投与することによって哺乳類を追加免疫することを含む。そのような方法は治療目的及び／又は予防目的で使用されてもよい。追加的に投与されてもよいそのほかの組成物には、免疫系を高めるタンパク質をコードするタンパク質及び核酸が含まれるが、抗原、たとえば、本明細書でさらに記載されるような抗原提示細胞の寿命を延ばすものを含まない。

【0012】

ほかの方法は、化学療法剤又は化学療法薬、たとえば、核酸ワクチンではない薬剤、たとえば、癌細胞のアポトーシスを誘導する薬剤を投与することを含む。抗原をコードする核酸の1以上、抗原をコードする1以上の腫瘍崩壊性ウイルス、そのようなタンパク質をコードするタンパク質及び／又は核酸を高める1以上の免疫系、並びに1以上の薬剤、たとえば、化学療法薬の任意のそのほかの組み合わせも、哺乳類で免疫応答を刺激するのに使用してもよい。方法の少なくとも一部は、別の治療、たとえば、哺乳類において応答を高める免疫系を投与することを含む治療の効率を高めるために使用されてもよい。感作工程の投与は、1以上のほかの剤の投与、たとえば、追加免疫工程と同時に、その前に又はその後に実施されてもよい。

核酸ワクチン

哺乳類に投与してもよいワクチンには、任意のワクチン、たとえば、核酸ワクチン（たとえば、DNAワクチン）が挙げられる。本発明の一実施形態では、核酸ワクチンは、抗原、たとえば、それに対する免疫応答が望まれる抗原をコードする。使用されてもよいそのほかの核酸は、免疫応答を高める又は向上させるが、それに対する免疫応答が望まれる抗原をコードしていないものである。これらのワクチンを以下にさらに記載する。

【0013】

例となる抗原には、病原性生物、たとえば、細菌又はウイルス又はそのほかの微生物に由来するタンパク質又はその断片、並びに細胞、たとえば、癌細胞に由来するタンパク質又はその断片が挙げられる。一実施形態では、抗原は、ウイルス、たとえば、ヒトパピローマウイルス（HPV）の部類、たとえば、E7又はE6に由来する。これらのタンパク質はまた腫瘍形成性タンパク質であり、細胞性の形質転換の誘導及び維持に重要であり、ほとんどのHPV含有の子宮頸癌及びその前駆的病変にて同時発現される。従って、E7又はE6を標的とする本発明の組成物のような癌ワクチンを用いてHPV関連の腫瘍形成を制御することができる（Wu, T-C, Curr Opin Immunol. 6:746-54, 1994）。

【0014】

しかしながら、言及されるように、本発明は例示される抗原に限定されない。むしろ、当業者は、T細胞介在性の応答が望まれる抗原（及びそのエピトープ）について同じ結果が期待されることを十分に理解するであろう。そのように生成される応答は、たとえば、病原性細胞の細胞表面抗原又は病原性ウイルスのエンベロープ若しくはそのほかの抗原、又は細菌抗原、又は病原性分子の一部として発現される抗原としてのエピトープ又は抗原決定基が関与する生物又は疾患に向けられた予防的又は治療的な、又は双方の免疫を提供することにおいて効果的である。

【0015】

例となる抗原及びその配列を以下に示す。

H P V－1 6 由来の E 7 タンパク質

H P V－1 6 由来の E 7 の核酸配列（配列番号 8）及びアミノ酸配列（配列番号 9）を以下に示す（G e n B a n k 受入番号 N C _ 0 0 1 5 2 6）

【0 0 1 6】

【化 1】

```

atg cat gga gat aca cct aca ttg cat gaa tat atg tta gat ttg caa cca gag aca act      60
Met His Gly Asp Thr Pro Thr Leu His Glu Tyr Met Leu Asp Leu Gln Pro Glu Thr Thr    20
gat etc tac tgt tat gag caa tta aat gac agc tca gag gag gag gat gaa ata gat ggt    120
Asp Leu Tyr Cys Tyr Glu Gln Leu Asn Asp Ser Ser Glu Glu Glu Asp Glu Ile Asp Gly    40
cca gct gga caa gca gaa ccg gac aga gcc cat tac aat att gta acc ttt tgt tgc aag    180
Pro Ala Gly Gln Ala Glu Pro Asp Arg Ala His Tyr Asn Ile Val Thr Phe Cys Cys Lys    60
tgt gac tct acg ctt cgg ttg tgc gta caa agc aca cac gta gac att cgt act ttg gaa    240
Cys Asp Ser Thr Leu Arg Leu Cys Val Gln Ser Thr His Val Asp Ile Arg Thr Leu Glu    80
gac ctg tta atg ggc aca cta gga att gtg tgc ccc atc tgt tct cag gat aag ctt    297
Asp Leu Leu Met Gly Thr Leu Gly Ile Val Cys Pro Ile Cys Ser Gln Asp Lys Leu    99

```

10

一文字表記では、野生型 E 7 のアミノ酸配列（配列番号 9）は、

【0 0 1 7】

【化 2】

MHGDTPTLHE YMLDLQPETT DLYCYEQLND SSEEDEIDG PAGQAEPDRA
HYNIVTFCK CDSTLRRCVQ STHVDIRTLE DLLMGTLGIV CPICSQDKL 99

20

である。

【0 0 1 8】

別の実施形態では（G e n B a n k 受入番号 A F 1 2 5 6 7 3、ヌクレオチド 5 6 2～8 5 8 及び E 7 アミノ酸配列を参照）、上記の C 末端の 4 つのアミノ酸 Q D K L（及びそのコドン）を 3 つのアミノ酸 Q K P（及びそのコドン、c a g a a a c c a）で置き換えて 9 8 残基のタンパク質を得る。

【0 0 1 9】

腫瘍性タンパク質が免疫部分である場合、ワクチン自体の腫瘍形成リスクを低減することが好ましい。H P V E 7 タンパク質の潜在的な腫瘍原性のために、E 7 タンパク質は「

30

解毒化」形態で使用され得る。

【0 0 2 0】

本発明の構築物で E 7 の腫瘍形成性を低減するには、E 7 の以下の位置の 1 以上を変異させる。

【0 0 2 1】

【表 1】

元々の残基	変異残基	好ましいコドンの変異	nt 位置(配列番号 8 にて)	アミノ酸(配列番号 8 にて)
Cys	Gly (又は Ala)	TGT →GGT	70	24
Glu	Gly (又は Ala)	GAG →GGG (or GCG)	77	26
Cys	Gly (又は Ala)	TGC →GGC	271	91

40

一実施形態では、E 7（解毒）変異配列は以下の 2 つの変異を有する：

T G T→G G T の変異は配列番号 9 の 2 4 位にて C y s →G l y の置換を生じ、G A G→G G G の変異は、野生型 E 7 の 2 6 位にて G l u→G l y の置換を生じる。この変異させたアミノ酸配列を、下線を引いた置換残基と共に以下に示す：

【0 0 2 2】

50

【化 3】

MHGDTPTLHE YMLDLQPETT DLYGYEGLND SSEEDEIDG PAGQAEPDRA

HYNIVTFCK CDSTLRCLVQ STHVDIRTLE DLLMGTGLIV CPICSQKP 97

(配列番号10)

これらの置換によって E 7 の R b に結合する能力が完全に排除され、それによってその形質転換活性が無効にされる。上記 E 7 又は E 7 (解毒) のポリペプチド又はその抗原断片又はエピトープをコードする任意のヌクレオチド配列を本組成物及び本方法で使用する

ことができ、含まれる E 7 又は E 7 (解毒) の配列は上記に示す。

H P V 由来の E 6 タンパク質 10

野生型 E 6 ヌクレオチド配列 (配列番号 1 1) 及びアミノ酸配列 (配列番号 1 2) を以下に示す (GenBank 受入番号 K 0 2 7 1 8 及び NC_0 0 1 5 2 6 を参照)

【0 0 2 3】

【化 4】

atg cac caa aag aga act gca atg ttt cag gac cca cag gag cga ccc aga aag tta cca	60
Met His Gln Lys Arg Thr Ala Met Phe Gln Asp Pro Gln Glu Arg Pro Arg Lys Leu Pro	20
cag tta tgc aca gag ctg caa aca act ata cat gat ata tta gaa tgt gtg tac tgc	120
Gln Leu Cys Thr Glu Leu Gln Thr Thr Ile His Asp Ile Ile Leu Glu Cys Val Tyr Cys	40
aag caa cag tta ctg cga cgt gag gta tat gac ttt gct ttt cgg gat tta tgc ata gta	180
Lys Gln Gln Leu Leu Arg Arg Glu Val Tyr Asp Phe Ala Phe Arg Asp Leu Cys Ile Val	60
tat aga gat ggg aat cca tat gct gta tgt gat aaa tgt tta aag ttt tat tct aaa att	240
Tyr Arg Asp Gly Asn Pro Tyr Ala Val <u>Cys</u> Asp Lys Cys Leu Lys Phe Tyr Ser Lys Ile	80
agt gag tat aga cat tat tgt tat agt ttg tat gga aca aca tta gaa cag caa tac aac	300
Ser Glu Tyr Arg His Tyr Cys Tyr Ser Leu Tyr Gly Thr Thr Leu Glu Gln Gln Tyr Asn	100
aaa ccg ttg tgt gat ttg tta att agg tgt att aac tgt caa aag cca ctg tgt cct gaa	360
Lys Pro Leu Cys Asp Leu Leu Ile Arg Cys Ile Asn <u>Cys</u> Gln Lys Pro Leu Cys Pro Glu	120
gaa aag caa aga cat ctg gac aaa aag caa aga ttc cat aat ata agg ggt cgg tgg acc	420
Glu Lys Gln Arg His Leu Asp Lys Lys Gln Arg Phe His Asn <u>Ile</u> Arg Gly Arg Trp Thr	140
ggt cga tgt atg tct tgt tgc aga tca tca aga aca cgt aga gaa acc cag ctg <i>taa</i>	474
Gly Arg Cys Met Ser Cys Cys Arg Ser Ser Arg Thr Arg Arg Glu Thr Gln Leu stop	158

20

このポリペプチドは 1 5 8 のアミノ酸を有し、一文字表記で以下に示す (配列番号 1 2) : 30

【0 0 2 4】

【化 5】

MHQKRTAMFQ DPQERPRKLP QLCTELQTTI HDIILECVYC KQQLLRREVV

DFAFRDLCIV YRDGNPYAVC DKCLKFYSKI SEYRHYCYSL YGTTLEQQYNKPLCDLLIRC INCQKPLCPE EKQRHLDKKQ RFHNIRGRWT GRCMSCCRSS

RTRRETQL 158

H P V - 1 6 のような子宮頸癌に関連する H P V の種類に由来する E 6 は、E 6 - A P との相互作用を介して p 5 3 腫瘍サプレッサータンパク質のタンパク分解を誘導する。E 6 によって不死化されたヒト乳腺上皮細胞 (M E C) は低レベルの p 5 3 を示す。ほかの癌関連のパピローマウイルス E 6 タンパク質と同様に H P V 1 6 の E 6 も細胞性タンパク質 E 6 B P (E R C - 5 5) に結合する。E 7 と同様に、以下に記載される、E 6 の非腫瘍原性の変異形態を使用してもよく m 「E 6 (解毒)」と呼ばれる。幾つかの異なった E 6 変異及びそれらを記載する出版物を以下で議論する。

40

【0 0 2 5】

変異させるべきアミノ酸残基には上記 E 6 アミノ酸配列で下線を引いてある。E 6 変異体の幾つかの検討は 1 5 1 核酸の短い E 6 タンパク質に基づくが、その際、N 末端残基は、野生型 E 6 の 8 位での M e t であるとみなされた。E 6 のその短縮版を (配列番号 1 3

50

）として以下に示す：

【0026】

【化6】

MFQDPQERPR KLPQLCTELQ TTIHDIILEC VYCKQQLRR EVYDFAFRDL
CIVYRDGNPY AVCDKCLKFY SKISEYRHYC YSLYGTTLQ QYNKPLCDLL
IRCINCQKPL CPEEKQRHLD KKQRFHNIRG RWTGRCMSCC RSSRTRRETQ L

構築物におけるE6の腫瘍原性の可能性を低減するために、E6の以下の位置の1以上を変異させる：

【0027】

【表2】

元々の残基	変異残基	配列番号12での aaの位置	配列番号13での aaの位置
Cys	Gly (又はAla)	70	63
Cys	Gly (又はAla)	113	106
Ile	Thr	135	128

Nguyenら、J. Virol. 6:13039-48, 2002は、生体内で低減した腫瘍原性の可能性を示す、 α -螺旋の相方を結合することにおけるHPV-16E6欠損の変異体を記載した。128位（配列番号13）でのIleのThrによる置換を含むこの変異体を本発明に従って使用して、腫瘍原性であるリスクの低いE6DNAワクチンを作製してもよい。このE6 (¹²⁸T) 変異体は、p53タンパク質のE6依存性の分解に介在するユビキチンリガーゼであるE6APを含む、 α -螺旋の相方の少なくともサブユニットを結合する能力に欠陥がある。

【0028】

Cassetti, MCら、Vaccine, 22:520-52, 2004は、その腫瘍原性を不活化するE6及びE7における4又は5のアミノ酸の位置の変異の効果を調べた。以下の変異を調べた：E6-C⁶³G及びE6-C¹⁰⁶G（野生型E6に基づく位置）；E7-C²⁴G、E7-E²⁶G及びE7-C⁹¹G（野生型E6に基づく位置）。変異型又は野生型のE6及びE7をコードするベネズエラウマ脳脊髄炎ウイルスのレプリコン粒子（VRP）ワクチンは、幾つかのHPV16 E6（+）E7（+）腫瘍感作モデルにて匹敵するCTL反応を誘発し、匹敵する抗腫瘍反応を生成し：C3又はTC-1腫瘍の感作からの防御はワクチン接種マウスの100%で認められた。C3腫瘍の撲滅はおよそ90%のマウスで認められた。E6及びE7の腫瘍原性能の予測された不活化は、変異E6及びE7遺伝子を発現しているVRPsに感染させたヒト乳腺上皮細胞におけるp53とRb双方のタンパク質の正常レベルを明らかにすることによって確認した。

【0029】

HPV16のE6タンパク質は構造と機能に重要な2つの亜鉛フィンガーを含有し；C-X-X-C（Xはアミノ酸）亜鉛フィンガーモチーフの各対におけるシステイン（C）アミノ酸1つをE6の63位及び106位（野生型E6に基づく）にて変異させてもよい。たとえば、QuickChange部位特異的変異誘発キット（カリフォルニア州、ラホヤ、ストラタジーン）を用いて変異体を創製する。野生型E6におけるCys¹⁰⁶（＝野生型E6におけるCys113）のコドンにおける単一点突然変異を含有するHPV16のE6。Cys¹⁰⁶は、p53を結合しないし、その分解も促進しないが、p53の分解に依存した表現型である、ヒト乳腺上皮細胞（MEC）を不死化することは不可能である。野生型E6におけるCys⁶³（＝野生型E6におけるCys70）位での単一アミノ酸置換は、幾つかのHPV16 E6も機能：p53の分解、E6TP-1の分解、テロメラーゼの活性化及びその結果としての一次上皮細胞の不活化を壊す。

10

20

30

40

50

【0030】

これらE6ポリペプチド、その変異体の1つ又はその抗原断片若しくはエピトープをコードするヌクレオチド配列を本発明で使用する事ができる。上記Cassettiらに記載されたものを含めて本明細書に記載される方法に従って、そのほかの変異を調べ、使用することができる。コーディングDNAの変異による適当な出発配列からこれらの変異を作出することができる。

【0031】

本発明はまた、本明細書に記載される1以上の変異を用いて生体内でその腫瘍原性能に関して腫瘍タンパク質を不活化する、直列E6-E7ワクチンの使用も含む。VRPワクチン(上記Cassettiらに記載された)は、4又は5のアミノ酸の位置で変異させる、オープンリーディングフレーム1つに融合したE6とE7の遺伝子を含んだ。従って、本構築物は、E6及びE7の1以上のエピトープを含み、それらは、天然の順に配置されてもよいし、免疫原性形態でE6及びE7の抗原性エピトープを運ぶように発現されたタンパク質を可能にするように混ぜられてもよい。再び、形質導入された宿主細胞によってそれらが発現された後、スペーサーが免疫原性の方式でエピトープの発現又は提示を可能にするという条件で、E6とE7の間又はこれらタンパク質の個々のエピトープの間におけるアミノ酸スペーサーをコードするDNAがベクターに導入されてもよい。

卵白アルブミン(OVA)

代表的なOVA(配列番号139)をコードするアミノ酸配列を以下に示す。

【0032】

【化7】

MGSIGAASMEFCFDVFKELKVHHANENIFYCPIAIMSALAMVYLGAKDSTRQTINK
VVRFDKLPFGGDSIEAQCGTSVNV
HSSLRDILNQITKPNDEVYSFSLASRLYAEERYPILPEYLQCVKELYRGGLEPINFQTA
ADQARELINSWVESQTNGIIRN
VLQPSSVDSQTAMVLVNAIVFKGLWEKTFKDEDTQAMPFRVTEQESKPVQMMYQI
GLFRVASMASEKMKILELPFASGTM
SMLVLLPDEVSGLEQLESIIINFEKLTETWSSNVMEERKIKVYLPRMKMEEKYNLTS
VLMAMGITDVFSSSANLSGISSAE
SLKISQAVHAAHAEINEAGREVVGSAEAGVDAASVSEEFRAHPFLFCIKHIATNAV
LFFGRCVSP

ほかの例となる抗原

例となる抗原は、CTL及び遅延型過敏症を含むエフェクターT細胞の応答によって宿主が防御される病原性微生物のエピトープである。これらには通常、ウイルス、マラリアのような細胞内寄生虫、及びMycobacterium及びListeriaの種のような細胞内で増殖する細菌が挙げられる。従って、本発明のワクチン組成物に含まれる抗原の種類は、腫瘍特異的抗原と同様にそのような病原体に関わるものにいずれかであってもよい。ウイルスが腫瘍における原因因子である場合、一部のウイルス抗原は腫瘍抗原でもあることは注目に値すべきである。

【0033】

事実、世界中で最も一般的な2つの癌、肝臓癌と子宮頸癌はウイルス感染に関連している。B型肝炎ウイルス(HBV)(Beasley, R.P. et al., Lancet 2:1129-1133(1981))は肝臓癌の病原因子として関係するとみなされている。子宮頸癌の約80~90%は、「高リスク」ヒトパピローマウイルス型:HPV-16、HPV-18、HPV-31及びHPV-45の4つのうち1つからのE6抗原及びE7抗原(上記で議論し、本明細書で例示する)を発現する(参照によって本明細書に組み入れられるGissmann, L. et al., Ciba Found Symp. 120:190-207, 1986; Beaudenon, S., et al. Nature 321:246-9, 1986)。HPVのE6及びE7の抗原は、子宮頸癌におけるその独特の発現のために、免疫が保たれている個体におけるウイルス関連の癌について最も有望な標的である。治療用の癌ワクチンについての標的としてのその重要性に加えて、ウイルス関連の腫瘍抗原は、予防用

ワクチンの理想的な候補でもある。実際、アジアにおける予防用HBVワクチンの導入が肝臓癌の発生を減らした (Chang, MH et al. New Engl. J. Med. 336, 1855-1859 (1997)) ということは、癌の予防に対する大きな効果を代表している。

【0034】

慢性のヒトのウイルス感染で最も重要なウイルスは、HPV、HBV、C型肝炎ウイルス (HCV)、ヒト免疫不全ウイルス (HIV-1 及び HIV-2) のようなレトロウイルス、エプステインバーウイルス (EBV)、サイトメガロウイルス (CMV)、HSV-1 及び HSV-2 のようなヘルペスウイルス、並びにインフルエンザウイルスである。有用な抗原には、HBV表面抗原若しくはHBVコア抗原、CMV ppUL83 若しくは pp89、HIV-1 の gp120、gp41 若しくは p24 の抗原、HSVのICP27、gD2、gB、又はインフルエンザの血球凝集素若しくは核タンパク質が挙げられる (Anthony, LS et al., Vaccine 1999; 17:373-83)。本明細書に記載されるように利用することができる病原体に関連するそのほかの抗原は、マラリア、たとえば、NANPの反復に基づくマラリアペプチドを含む種々の寄生虫の抗原である。

10

【0035】

特定の実施形態では、本発明は個体が既存のT細胞免疫 (たとえば、インフルエンザ、破傷風、ヘルペスなど) を有してもよい外来抗原を用いる方法を含む。ほかの実施形態では、熟練者は、当該技術で利用できる周知の方法に従って対象が特定の抗原に対して既存のT細胞免疫を有するかどうかを容易に決定し、それに対して対象が既存のT細胞免疫をすでに有していない外来抗原を使用することができる。

20

【0036】

代わりの実施形態では、抗原は、たとえば、*Bordetella pertussis*; *Ehrlichia chaffeensis*; *Staphylococcus aureus*; *Toxoplasma gondii*; *Legionella pneumophila*; *Brucella suis*; *Salmonella enterica*; *Mycobacterium avium*; *Mycobacterium tuberculosis*; *Listeria monocytogenes*; *Chlamydia trachomatis*; *Chlamydia pneumoniae*; *Rickettsia rickettsii* のような細菌である病原体、又はたとえば、*Paracoccidioides brasiliensis* のような真菌、又はたとえば、*Plasmodium falciparum* のようなそのほかの病原体に由来する。

30

【0037】

本明細書で使用されるとき、用語「癌」は、固形腫瘍及び血液性腫瘍を含むが、これらに限定されない。用語、癌は、皮膚、組織、臓器、骨、軟骨、血液及び血管の疾患を含む。増殖で進行している癌を記載するのに使用され、また「後期段階の癌」又は「進行段階の癌」とも呼ばれる用語は、転移している、たとえば、元々の起源から体の別の部分に広がっている癌である。特定の実施形態では、進行した段階の癌にはステージ3及び4の癌が含まれる。癌は、その増殖と体中の広がり程度に応じてステージにランク分けされ、ステージは重症度に相当する。所与の癌のステージを決定することによって、医師が治療を推奨すること、患者に起こりそうなことについての転帰のシナリオを作成すること、及びほかの医師と効率的に意思疎通することを助けることになる。

40

【0038】

使用には複数のステージ決定の尺度がある。最も一般的なものの1つは患者を進行性に5つのさらに重度の段階: 0、I、II、III及びIVにランク付けする。ステージ0の癌は、ほんのわずかな細胞が関与する始まったばかりの癌である。ステージI、II、III及びIVは、さらに大きな腫瘍サイズ、さらなる腫瘍、癌が増殖し、広がる悪性度及び癌が広がって隣接する組織や体内の臓器を冒す程度を特徴とする進行性にさらに進んだ癌を表す。

【0039】

別のよく知られたステージ化方式は、TNM方式として知られ、癌の広範さの三次元の

50

ランク付けである。T N M方式を用いて、医師は3つの尺度それぞれで見つける癌をランク付けし、その際、Tは腫瘍サイズを表し、Nはリンパ節の関与を表し、Mは転移（癌が元々の位置を越えて広がった程度）を表す。3つの尺度のそれぞれにおけるより大きなスコアはさらに進行した癌を示す。たとえば、体のほかの部分に広がっていない大きな腫瘍はT 3 N 0 M 0とランク付けされる一方で、小さいがさらに悪性の癌はT 2 N 2 M 1とランク付けされるということは、局所リンパ節に広がっているが、新しい臓器への局在は始まったばかりである中程度の大きさの腫瘍を示唆している。

【0040】

本発明の方法及び組成物によって治療され得る癌には、膀胱、血液、骨、骨髓、脳、乳腺、結腸、食道、消化器、歯肉、頭部、腎臓、肝臓、肺、鼻咽頭、頸部、卵巣、前立腺、皮膚、胃、精巣、舌又は子宮に由来する癌が挙げられるが、これらに限定されない。加えて、癌は、これらに限定されないが、具体的には以下の組織学的種類であってもよい：新生物、悪性腫瘍；癌腫；未分化癌腫；巨細胞と紡錘細胞の癌腫；小細胞癌腫；乳頭癌腫；扁平上皮癌腫；リンパ上皮癌腫；基底細胞癌腫；毛母癌腫；移行細胞癌腫；乳頭移行細胞癌腫；腺癌；悪性ガストリン産生腫瘍；胆管癌；肝細胞癌；肝細胞癌と胆管癌の合併；索状腺腫；腺様嚢胞癌；腺腫性ポリープにおける腺癌；腺癌、家族性大腸ポリポーシス；固形癌種；カルチノイド腫瘍、悪性；気管支／肺腺癌；乳頭腺癌；嫌色素性細胞癌腫；好酸性癌腫；好酸性腺癌；好塩基性癌腫；明細胞腺癌；顆粒細胞癌腫；濾胞腺癌；乳頭及び濾胞腺癌；非被包性硬化性癌腫；副腎皮質癌腫；子宮内膜性癌腫；皮膚付属器癌腫；アポクリン腺癌；皮脂腺癌；耳道腺癌；粘膜表皮癌腫；嚢胞腺癌；乳頭嚢胞腺癌；乳頭漿液性嚢胞腺癌；粘液性嚢胞腺癌；粘液性腺癌；印環細胞癌腫；浸潤管癌腫；髓質癌腫；小葉癌腫；炎症性癌腫；パジェット病、乳腺；腺房細胞癌腫；腺扁平上皮癌腫；腺癌w／扁平上皮転移；胸腺腫、悪性；卵巣間質腫瘍、悪性；卵胞膜細胞腫、悪性；顆粒膜細胞腫、悪性；及び神経節芽腫、悪性；セルトリ細胞癌腫；ライディッヒ細胞腫瘍、悪性；脂質細胞腫瘍、悪性；傍神経節腫、悪性；乳腺外傍神経節腫、悪性；褐色細胞腫；血管球血管肉腫；悪性黒色腫；メラニン欠乏性黒色腫；表在性拡大黒色腫；巨大色素神経における悪性黒色腫；上皮細胞黒色腫；青色母斑、悪性；肉腫；線維肉腫；線維性組織球腫、悪性；粘液肉腫；脂肪肉腫；平滑筋肉腫；横紋筋肉腫；胎児性横紋筋肉腫；肺胞横紋筋肉腫；間質肉腫；混合腫瘍、悪性；ミューラー管混合腫瘍；腎芽腫；肝芽腫；癌肉腫；間葉腫、悪性；ブレナー腫瘍、悪性；葉状腫瘍、悪性；滑膜肉腫；中皮腫、悪性；未分化胚細胞腫；胎児性肉腫；奇形腫、悪性；卵巣甲状腺腫、悪性；絨毛癌；中腎腫、悪性；血管肉腫；血管内皮腫、悪性；カポジ肉腫；血管周皮細胞腫、悪性；リンパ管肉腫；骨肉腫；皮質近接部骨肉腫；軟骨肉腫；軟骨芽腫、悪性；間質性軟骨肉腫；骨の巨細胞腫瘍；ユーイング肉腫；歯原性腫瘍、悪性；エナメル上皮歯牙肉腫；エナメル上皮腫、悪性；エナメル上皮線維肉腫；松果体腫、悪性；脊索腫；神経膠腫、悪性；上衣細胞腫；星状細胞腫；原形質性星状膠細胞；線維性星状細胞腫；星状芽腫；膠芽細胞腫；乏突起膠腫；乏突起芽腫；原始性神経管外胚葉；脳肉腫；神経節神経芽腫；神経芽腫；網膜芽腫；嗅球神経原性腫瘍；髄膜腫、悪性；神経線維性肉腫；神経鞘腫、悪性；顆粒細胞腫瘍、悪性；悪性リンパ腫；ホジキン病；ホジキンリンパ腫；側肉芽腫；悪性リンパ腫；小リンパ性；悪性リンパ腫；大細胞、びまん性悪性リンパ腫；濾胞性菌状息肉腫；そのほかの特定された非ホジキンリンパ腫；悪性組織球腫；多発性骨髓腫；肥満細胞肉腫；免疫増殖性小腸疾患；白血病；リンパ性白血病；形質細胞白血病；赤白血病；リンパ性肉腫性細胞白血病；骨髓性白血病；好塩基球性白血病；好酸球性白血病；単球性白血病；肥満細胞性白血病；巨核芽球性白血病；骨髓性肉腫；及びヘアリー細胞白血病。

【0041】

ヒトの癌及び感染性疾患へのその適用性に加えて、本発明はまた、獣医学の背景における動物の疾患を治療することでの使用も意図される。従って、本明細書に記載されるアプローチは、当業者によって、ウマのヘルペスウイルス、ウシのウイルス性下痢ウイルス（たとえば、E 2 抗原）、ウシのヘルペスウイルスのようなウシのウイルス、ニワトリやその他の家禽におけるマレック病ウイルスを含む家畜のヘルペスウイルス感染；動物のレ

10

20

30

40

50

トロウイルス及びレンチウイルスの疾患（たとえば、ネコ白血病、ネコ免疫不全、サル免疫不全ウイルスなど）；偽狂犬病及び狂犬病などの治療に容易に適用されてもよい。

【0042】

腫瘍抗原については、CTLを含むT細胞によって認識され得る腫瘍関連抗原又は腫瘍特異抗原（又は腫瘍由来のエピトープ）（まとめてTAA）のどんなものも使用することができる。これらには、限定しないで、変異p53、Her2/neu又はそのペプチド、又はMAGE-1、MAGE-3、MART-1-Melan-Aのような多数の黒色腫関連抗原、チロシナーゼ、gp75、gp100、BAGE、GAGE-1、GAGE-2、GnT-V、及びp15（たとえば、参照によって本明細書に組み入れられる米国特許第6,187,306号を参照）が挙げられる。

10

【0043】

核酸ワクチンに完全長の抗原を含める必要はなく；MHCクラスI及び／又はIIによって提示される断片を含めるのが十分である。核酸は、同一であってもよく、異なってもよい、1、2、3、4、5以上の抗原を含んでもよい。

E6、E7及びそのほかの抗原の突然変異誘発のアプローチ

たとえば、QuickChange部位特異的変異誘発キット（カリフォルニア州、ラホヤ、ストラタジーン）を用いて、本明細書に記載される抗原の変異体を創製してもよい。一般に、本明細書で使用されてもよい抗原は、天然に存在するタンパク質又はペプチドとは異なるが、機能的な活性について必要なエピトープをまだ保持しているタンパク質又はペプチドであってもよい。特定の実施形態では、抗原は、天然に存在する抗原又はその断片と少なくとも約50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%又は99%同一であるアミノ酸配列を含んでもよく、本質的にそれから成ってもよく、又はそれから成ってもよい。特定の実施形態では、抗原はまた、天然に存在する抗原又はその断片をコードするヌクレオチド配列と少なくとも約50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%又は99%同一であるヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含んでもよく、本質的にそれから成ってもよく、又はそれから成ってもよい。特定の実施形態では、抗原はまた、天然に存在する抗原又はその断片をコードする核酸に高い厳密性条件下でハイブリッド形成する核酸によってコードされるアミノ酸配列を含んでもよく、本質的にそれから成ってもよく、又はそれから成ってもよい。ハイブリッド形成の条件は本明細書でさらに記載される。

20

30

【0044】

一実施形態では、例となるタンパク質は、本明細書で提供されるE6又はE7の配列のような、たとえば、E6又はE7を含むウイルスタンパク質と少なくとも約50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%又は99%同一であるアミノ酸配列を含んでもよく、本質的にそれから成ってもよく、又はそれから成ってもよい。E6又はE7タンパク質が解毒E6又はE7タンパク質である場合、タンパク質のアミノ酸配列は、E6又はE7タンパク質と少なくとも約50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%又は99%同一であるアミノ酸配列を含んでもよく、本質的にそれから成ってもよく、又はそれから成ってもよく、その際、タンパク質を「解毒」タンパク質にするアミノ酸が存在する。

40

免疫原性を高めるポリペプチド（IPP）と抗原をコードする例となるDNAワクチン

一実施形態では、核酸ワクチンは、抗原と、第2のタンパク質、たとえば、IPPを含む融合タンパク質をコードする。IPPは、連結する抗原ポリペプチドのMHCクラスI経路を介した処理又は処理を高める細胞性区画のターゲティングを促進することによって免疫応答を高めることで作用してもよい。この基本戦略は、本発明者らとその共同研究者らによって開拓された追加の戦略と組み合わせるが、それには「標的化ポリペプチド」と呼ばれる別のタンパク質をコードするDNAを、抗原をコードするDNAに連結することが関与する。再び、簡略化のために、そのような標的化ポリペプチドをコードするDNA

50

を本明細書では「標的化DNA」と呼ぶ。その戦略は、抗原のみをコードするDNAを運ぶベクターの能力を高めるのに有効であることが示されている。たとえば、Wuらによる以下のPCT公開；WO01/29233；WO02/009645；WO02/061113；WO02/074920；及びWO02/12281を参照のこと、それらすべてはその全体が参照によって本明細書に組み入れられる。ほかの戦略は、以下を促進する又は高めるポリペプチドをコードするDNAの使用が含まれる：

(a) 抗原提示細胞の発生、蓄積若しくは活性、若しくは高い抗原定時をもたらす抗原提示細胞の区画への抗原の標的化；

(b) 抗原の細胞間の輸送及び拡散；又は

(c) (a) と (b) の組み合わせ。

10

(d) リソソーム関連の膜タンパク質1型 (Sig/LAMP-1) の選別。

【0045】

戦略には以下の使用が挙げられる：

(a) 単純性ヘルペスウイルス-1、VP22タンパク質、マレック病ウイルスUL49 (WO02/09645及び米国特許第7,318,928号を参照)、タンパク質又はその機能的ホモログ若しくは誘導体の群から選択されるウイルス細胞間拡散タンパク質；

(b) CRT様分子、ER604, GRP94, gp96、又はその機能的ホモログ若しくは誘導体 (WO02/12281及び米国特許第7,344,002号を参照) の群から選択されるカルレチクリン及び小胞体シャペロンポリペプチド；

(c) *Pseudomonas* 外毒素ETAのドメインII又はその機能的ホモログ若しくは誘導体 (公開された米国特許出願22040086845を参照) の群から選択される病原体毒素の細胞質転移ポリペプチドドメイン；

20

(d) γ -チューブリン又はその機能的ホモログ若しくは誘導体から選択される細胞の中心体を標的とするポリペプチド；

(e) GM-CSF、Flt3-リガンド細胞外ドメイン又はその機能的ホモログ若しくは誘導体の群から選択される、樹状細胞前駆体を刺激する又は樹状細胞活性を活性化するポリペプチド；又は

(f) B7-DC (米国特許シリアル番号09/794,210を参照)、B7.1、B7.2、可溶性CD40などを含むB7ファミリータンパク質のような同時刺激シグナル；

30

(g) (1) BCL-xL、(2) BCL-2、(3) XIAP、(4) FLICE-1、(5) ドミナントネガティブカスパーゼ-8、(6) ドミナントネガティブカスパーゼ-9、(7) SPI-6及び(8) (1)～(7)の機能的ホモログ若しくは誘導体 (WO2005/047501を参照)。

【0046】

そのすべてはその全体が参照によって本明細書に組み入れられる以下の出版物がIPPを記載している：Kim, TWら、J. Clin. Invest., 112:109-117, 2003；Cheng, WFら、J. Clin. Invest., 108:669-678, 2001；Hung, CFら、Cancer Res. 61:3698-3703, 2001；Chen, CHら、2000, supra；米国特許第6,734,173号；公開された特許出願WO05/081716、WO05/047501、WO03/085085、WO02/12281、WO02/074920、WO02/061113、WO02/09645及びWO01/29233。抗体としてHPVのE6を用いたこれらIPPの比較研究は、Peng, Sら、J. Biomed. Sci. 12:689-700, 2005に記載されている。

40

【0047】

抗原はIPPのN末端又はC末端に連結されてもよい。例となるIPP及びそのようなものをコードする融合構築物は以下に記載される。

リソソーム関連の膜タンパク質 (LAMP-1)

転位シグナル配列に融合させたE7タンパク質とLAMP-1ドメインをコードするD

50

NA配列 (S i g - E 7 - L A M P - 1) [配列番号 1 6] は、

【 0 0 4 8 】

【化 8】

ATGGCGGCCCCCGGCGCCCGGCGGCGCTGCTCCTGCTGCTGCTGGCAGGCCTT
GCACATGGCGCCTCAGCACTCTTTGAGGATCTAATCATGCATGGAGATACACCT
ACATTGCATGAATATATGTTAGATTTGCAACCAGAGACAACCTGATCTCTACTGT
TATGAGCAATTAAATGACAGCTCAGAGGAGGAGGATGAAATAGATGGTCCAGC
TGGACAAGCAGAACCGGACAGAGCCCATTACAATATTGTTACCTTTTGTGCAA
GTGTGACTCTACGCTTCGGTTGTGCGTACAAAGCACACACGTAGACATTCGTAC
TTTGGGAAGACCTGTTAATGGGCACACTAGGAATTGTGTGCCCCATCTGTTCTCA
GGATCTTAACAACATGTTGATCCCCATTGCTGTGGGCGGTGCCCTGGCAGGGCT
GGTCCTCATCGTCCTCATTGCCTACCTCATTGGCAGGAAGAGGAGTCACGCCGG
CTATCAGACCATCTAG.

10

である。

【 0 0 4 9 】

S i g / E 7 / L A M P - 1) のアミノ酸配列 [配列番号 1 7] は、

20

【 0 0 5 0 】

【化 9】

MAAPGARRPL LLLLLAGLAH GASALFEDLI MHGDTPTLHE YMLDLQPETT
DLYCYEQLND SSEEDEIDG PAGQAEPDRA HYNIVTFCK CDSTLRLCVQ
STHVDIRTLE DLLMGTLGIV CPICSQDLNN MLIPIAVGGA LAGLVLIVLI
AYLIGRKRSRSH AGYQTL.

である。

【 0 0 5 1 】

30

小文字にて下線付きでの S i g E 7 - L A M P - 1 のコーディング配列と共に、免疫原性ベクター p c D N A - 3 - S i g / E 7 / L A M P - 1 のヌクレオチド配列 [配列番号 1 8] を以下に示す。

【 0 0 5 2 】

【化 1 0 - 1】

GACGGATCGGGAGATCTCCCGATCCCCTATGGTCGACTCTCAGTACAATCTGCT
CTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGTATCTGCTCCCTGCTTGTGTGTTGGAGGTCTG
CTGAGTAGTGCGCGAGCAAAATTTAAGCTACAACAAGGCAAGGCTTGACCGA
CAATTGCATGAAGAATCTGCTTAGGGTTAGGCGTTTTGCGCTGCTTCGCGATGT
ACGGGCCAGATATACGCGTTGACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATC
AATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAA

40

【 0 0 5 3 】

【化 1 0 - 2】

CTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCATTGACG
TCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGT
CAATGGGTGGACTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGT
ATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCT
GGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCT
ACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGATGCGGTTTTGGCAGTACATCAA
TGGGCGTGGATAGCGGTTTGACTCACGGGGATTTCCAAGTCTCCACCCCATTGA
CGTCAATGGGAGTTTGTGTTTGGCACCAAAATCAACGGGACTTTCCAAAATGTCG
TAACAACTCCGCCCCATTGACGCAAATGGGCGGTAGGCGTGTACGGTGGGAG
GTCTATATAAGCAGAGCTCTCTGGCTAACTAGAGAACCCACTGCTTACTGGCTT
ATCGAAATTAATACGACTCACTATAGGGAGACCCAAGCTGGCTAGCGTTTAAAC
GGGCCCTCTAGACTCGAGCGGCCGCCACTGTGCTGGATATCTGCAGAATTCa
tgggggccccggcgccccggcgccgctgctcctgctgctgctggcaggccttgccatggcgccctcagcactcttgag
gatctaatacatgcatggagatacacctacattgcatgaatatatgtagatttgaaccagagacaactgatctctactg
ttatgagcaattaaatgacagctcagaggaggaggatgaaatagatgggtccagctggacaagcagaaccggacagagccc
attacaatattgttacctttgttgcaagtgtgactctacgcttcggttgctgctacaagcacacacgtagacattcgt
actttggaagacctgttaatgggcacactaggaattgtgtccccatctgttctcaggatcttaacaacatgttgatccc
cattgctgtggggcggtgccctggcagggtggtccctcatcgctccattgacctcattggcaggaagaggagtcaag
ccggctatcagaccatctagGGATCCGAGCTCGGTACCAAGCTTAAGTTTAAACCGCTGAT
CAGCCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCCTCCCCCGT
GCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCCTGTCCCTTTCCTAATAAAATGA
GGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGT
GGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGG
GATGCGGTGGGCTCTATGGCTTCTGAGGCGGAAAGAACCAGCTGGGGCTCTAG
GGGGTATCCCCACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAAGCGCGGCGGGTGTGGTGG
TTACGCGCAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTCCG
CTTTCTTCCCCTTCTTTCTCGCCACGTTTCGCCGGCTTTCCCCGTCAAGCTCTAAAT
CGGGGCATCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAA
AACTTGATTAGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGACGGTT
TTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAAA
CTGGAACAACACTCAACCCTATCTCGGTCTATTCTTTTGATTATAAGGGATTTT
GGGGATTTTCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTAAACAAAAATTTAACGC
GAATTAATTCTGTGGAATGTGTGTCAGTTAGGGTGTGGAAAGTCCCCAGGCTCC
【 0 0 5 4】

10

20

30

40

【化 1 0 - 3】

CCAGGCAGGCAGAAAGTATGCAAAGCATGCATCTCAATTAGTCAGCAACCAGGT
GTGGAAAGTCCCCAGGCTCCCCAGCAGGCAGAAGTATGCAAAGCATGCATCTC
AATTAGTCAGCAACCATAGTCCCCGCCCTAACTCCGCCCATCCCGCCCCCTAACT
CCGCCCAGTTCCGCCCATTTCTCCGCCCATGGCTGACTAATTTTTTTTATTTATG
CAGAGGCCGAGGCCGCCTCTGCCTCTGAGCTATTCCAGAAGTAGTGAGGAGGC
TTTTTTGGAGGCCTAGGCTTTTGCAAAAAGCTCCCGGGAGCTTGTATATCCATTT
TCGGATCTGATCAAGAGACAGGATGAGGATCGTTTCGCATGATTGAACAAGAT
GGATTGCACGCAGGTTCTCCGGCCGCTTGGGTGGAGAGGCTATTCGGCTATGAC
TGGGCACAACAGACAATCGGCTGCTCTGATGCCGCCGTGTTCCGGCTGTCAGCG
CAGGGGCGCCCGGTTCTTTTTGTCAAGACCGACCTGTCCGGTGCCCTGAATGAA
CTGCAGGACGAGGCAGCGCGGCTATCGTGGCTGGCCACGACGGGCGTTCTTG
CGCAGCTGTGCTCGACGTTGTCACTGAAGCGGGAAGGGACTGGCTGCTATTGGG
CGAAGTGCCGGGGCAGGATCTCCTGTCATCTCACCTTGCTCCTGCCGAGAAAGT
ATCCATCATGGCTGATGCAATGCGGCGGCTGCATACGCTTGATCCGGCTACCTG
CCCATTCGACCACCAAGCGAAACATCGCATCGAGCGAGCACGTACTCGGATGG
AAGCCGGTCTTGTCGATCAGGATGATCTGGACGAAGAGCATCAGGGGCTCGCG
CCAGCCGAACTGTTCCGCCAGGCTCAAGGCGCGCATGCCCGACGGCGAGGATCT
CGTCGTGACCCATGGCGATGCCTGCTTGCCGAATATCATGGTGGAATAATGGCCG
CTTTTCTGGATTCATCGACTGTGGCCGGCTGGGTGTGGCGGACCGCTATCAGGA
CATAGCGTTGGCTACCCGTGATATTGCTGAAGAGCTTGGCGGCGAATGGGCTGA
CCGCTTCCTCGTGCTTTACGGTATCGCCGCTCCCGATTTCGCAGCGCATCGCCTTC
TATCGCCTTCTTGACGAGTTCTTCTGAGCGGGACTCTGGGGTTCGAAATGACC
GACCAAGCGACGCCCAACCTGCCATCACGAGATTTTCGATTCCACCGCCGCCTTC
TATGAAAGGTTGGGCTTCGGAATCGTTTTCCGGGACGCCGGCTGGATGATCCTC
CAGCGCGGGGATCTCATGCTGGAGTTCTTCGCCACCCCAACTTGTTTATTG
CAGCTTATAATGGTTACAAATAAAGCAATAGCATCACAAATTTACAAATAAA
GCATTTTTTTCACTGCATTCTAGTTGTGGTTTGTCCAAACTCATCAATGTATCTT
ATCATGTCTGTATAACCGTCGACCTCTAGCTAGAGCTTGGCGTAATCATGGTC
ATAGCTGTTTCCTGTGTGAAATTGTTATCCGCTCACAATTCACACAACATACG
AGCCGGAAGCATAAAGTGTAAGCCTGGGGTGCCTAATGAGTGAGCTAACTCA
CATTAATTGCGTTGCGCTCACTGCCCCGCTTCCAGTCGGGAAACCTGTCGTGC

【 0 0 5 5】

10

20

30

40

【化 1 0 - 4】

CAGCTGCATTAATGAATCGGCCAACGCGCGGGGAGAGGCGGTTTGCGTATTGG
GCGCTCTTCCGCTTCCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTTCGTTCCGGCTGCGG
CGAGCGGTATCAGCTCACTCAAAGGCGGTAATACGGTTATCCACAGAATCAG
GGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAA
CCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACGA
GCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTAT
AAAGATACCAGGCGTTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGA
CCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGCGCT
TTCTCAATGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAAGTTCGTTCCGCTCCAAG
CTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTACGCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGT
AACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCA
GCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTT
CTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGGACAGTATTTGGTATCTG
CGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGG
CAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTGTGTTGCAAGCAGCAGATTAC
GCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGA
CGCTCAGTGGAACGAAAACCTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAA
AAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTAAAAATGAAGTTTTAAATCAATCTA
AAGTATATATGAGTAACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGC
ACCTATCTCAGCGATCTGTCTATTTTCGTTTCATCCATAGTTGCCTGACTCCCCGTC
GTGTAGATAACTACGATACGGGAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATG
ATACCGCGAGACCCACGCTCACCGGCTCCAGATTTATCAGCAATAAACCAGCCA
GCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTCCTGCAACTTTATCCGCTCCATCCAG
TCTATTAATTGTTGCCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTCGCCAGTTAATAGTTTG
CGCAACGTTGTTGCCATTGCTACAGGCATCGTGGTGTCACGCTCGTCGTTTGGT
ATGGCTTCATTACGCTCCGGTTCCCAACGATCAAGGCGAGTTACATGATCCCCC
ATGTTGTGCAAAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGGTCCTCCGATCGTTGTCAGAAGT
AAGTTGGCCGCAGTGTTATCACTCATGGTTATGGCAGCACTGCATAATTCTCTT
ACTGTCATGCCATCCGTAAGATGCTTTTCTGTGACTGGTGAGTACTCAACCAAG
TCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAGTTGCTCTTGCCCGGCGTCAATA
CGGGATAATAACCGCGCCACATAGCAGAACTTTAAAAGTGCTCATCATTGGAAA
ACGTTCTTCGGGGCGAAAACCTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTC
GATGTAACCCACTCGTGCACCCAACCTGATCTTCAGCATCTTTTACTTTCACCAGC
【 0 0 5 6】

10

20

30

40

【化 1 0 - 5】

GTTTCTGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAGGGAATAA
 GGGCGACACGGAAATGTTGAATACTCATACTCTTCTTTTCAATATTATTGAA
 GCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGA
 AAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTGAC
 GTC,

M. t u b e r c u l o s i s 由来のH S P 7 0

H S P 7 0 をコードするヌクレオチド配列（配列番号 1 9）は、（G e n B a n k N C
 _ 0 0 0 9 6 2 におけるM. t u b e r c u l o s i s ゲノムのヌクレオチド 1 0 6 3 3
 ~ 1 2 5 1 0）である

【 0 0 5 7】

【化 1 1】

atggctcg tgcggtcggg atcgacctcg ggaccacca ctccgtcgtc tcggttctgg aaggtggcga cccggtcgtc
 gtgcaccaact ccgaggggtc caggaccacc ccgtcaattg tcggttctcg ccgcaacggt gaggtgctgg tcggccagcc
 cgccaagaac caggcagtga ccaacgtcga tcgcacctg cgctcgtcga agcgacacat gggcagcgac
 tgggtccatag agattgacgg caagaaatac accgcgcggg agatcagcgc ccgcatctg atgaagetga agcgcgacgc
 cgaggcctac ctggtgagg acattaccga cgcggttate acgacgccc cctactcaa tgacgcccag cgtcaggcca
 ccaaggacgc cggccagatc gccggcctca acgtgctgcg gatcgtaac gagccgaccg cggccgcgct
 ggctacggc ctgcacaagg gcgagaagga gcagcgaate ctggtctcg acttgggtgg tggcacttc gacgttccc
 tgctggagat cggcgagggt gtggtgagg tccgtgccac ttgggtgac aaccacctcg gcggcgacga ctgggaccag
 cgggtcgtcg attggctggt ggacaagtc aagggcacca gcggcatcga tctgaccaag gacaagatgg cgatgcagcg
 gctgcgggaa gccgcgaga aggcaaatat cgagctgagt tcgagtcagt caacctgat caacctgcc tacatcacg
 tcgacgccga caagaacctg ttgtcttag acgagcagct gaccgcgcg gacttcaac ggatcactca ggacctgctg
 gaccgcactc gcaagccgtt ccagtcggtg atcgtgaca ccggcatttc ggtgtcggag atcgatcacg ttgtgctgt
 ggggtggtcg acccgatgc ccgcggtgac cgatctggtc aaggaaacta ccggcgga ggaacccaac
 aaggcgctca acccgatga ggtgtcgcg gtgggagccg ctctgcaggc cggcgtctc aaggcgagg
 tgaagacgt tctgtgctt gatgttacc cgtgagcct gggtatcgag accaaggcg gggatgac caggctcatc
 gagcgcaaca ccagatccc caccaagcgg tcggagactt tcaccaccg cgacgacaac caaccgtcgg
 tgcagatcca ggtctatcag ggggagcgtg agatgcgcgc gcacaacaag ttgctcgggt ccttcgagct gaccggcatc
 ccgccggcgc cgcgggggat tccgcagatc gaggtcactt tcgacatcga cgccaacggc attgtgcacg tcaccgcaa
 ggacaagggc accggcaagg agaacacgat ccgaatccag gaaggctcgg gcctgtcaa ggaagacatt
 gaccgcatga tcaaggacgc cgaagcgac gccgaggagg atcgcaagcg tcgcaggag gccgatgttc
 gtaatcaagc cgagacattg gtctaccaga cggagaagtt cgtcaaaga cagcgtgagg ccgaggggtg ttgaaggta
 cctgaagaca cgctgaacaa ggtgatgcc gcggtggcgg aagcgaaggc ggcacttggc ggtcggata ttccggccat
 caagtggcg atggagaagc tggccagga gtcgcaggct ctggggcaag cgatctacga agcagctcag
 gctgcgtcac aggccactgg cgctgcccac cccggcgggc agccggggcg tgeccacccc ggctcggctg
 atgacgttgt ggacgcggag gtggtcgacg acggccggga ggccaagtga

H S P 7 0 のアミノ酸配列 [配列番号 2 0] は

【 0 0 5 8 】

【 化 1 2 】

MARAVGIDLG TTNSVVSLE GGDPVVVANS EGSRTTPSIV AFARNGEVLV
 GQPAKNQAVT NVDRTVRSVK RHMGS DWSIE IDGKKYTAPE ISARILMKLK
 RDAEAYLGED ITDAVITTPA YFNDAQRQAT KDAGQIAGLN VLRIVNEPTA
 AALAYGLDKG EKEQRILVFD LGGGTFD VSL LEIGEGVVEV RATSGDNHLG
 GDDWDQRVVD WLVDKFKGTS GIDLT KDKMA MQRLREAAEK AKIELSSSQS
 TSINLPYITV DADKNPLFLD EQLTRA EFQR ITQDLLDRTR KPFQSVIADT
 GISVSEIDHV VLVGGSTRMP AVTDLVKELT GGKEPNKGVN PDEVVAVGAA
 LQAGVLKGEV KDVLLLDVTP LSLGIETKGG VMTRLIERNT TIPTKRSETF
 TTADDNQPSV QIQVYQGERE IAAHNKLLGS FELTGIPPAP RGIPQIEVTF
 DIDANGIVHV TAKDKGTGKE NTIRIQEGSG LSKEDIDRMI KDAEAHAEED
 RKRREEADV R NQAETLVYQT EK FVKEQREA EGGSKVPEDT LNKVDAAVAE
 AKAALGGSDI SAIKSAMEKL GQESQALGQA IYEAAQAASQ ATGAAHPGGE
 PGGAHPGSAD DVVDAEVVDD GREAK

10

20

である。

【 0 0 5 9 】

E 7 - H s p 7 0 キメラ／融合ポリペプチドの配列（ヌクレオチド配列、配列番号 2 1
 及びアミノ酸配列、配列番号 2 2）は以下に提供される E 7 のコーディング配列は大文字
 にて下線付きで示す。

【 0 0 6 0 】

【 化 1 3 - 1 】

1/1

31/11

ATG CAT GGA GAT ACA CCT ACA TTG CAT GAA TAT ATG TTA GAT TTG CAA
CCA GAG ACA ACT

Met His Gly Asp Thr Pro Thr Leu His Glu Tyr Met Leu Asp Leu Gln Pro Glu Thr Thr

61/21

91/31

GAT CTC TAC TGT TAT GAG CAA TTA AAT GAC AGC TCA GAG GAG GAG GAT
GAA ATA GAT GGT

Asp Leu Tyr Cys Tyr Glu Gln Leu Asn Asp Ser Ser Glu Glu Glu Asp Glu Ile Asp Gly

121/41

151/51

CCA GCT GGA CAA GCA GAA CCG GAC AGA GCC CAT TAC AAT ATT GTA ACC
TTT TGT TGC AAG

Pro Ala Gly Gln Ala Glu Pro Asp Arg Ala His Tyr Asn Ile Val Thr Phe Cys Cys Lys

181/61

211/71

TGT GAC TCT ACG CTT CGG TTG TGC GTA CAA AGC ACA CAC GTA GAC ATT
CGT ACT TTG GAA

Cys Asp Ser Thr Leu Arg Leu Cys Val Gln Ser Thr His Val Asp Ile Arg Thr Leu Glu

241/81

271/91

GAC CTG TTA ATG GGC ACA CTA GGA ATT GTG TGC CCC ATC TGT TCT CAA
GGA TCC atg gct

Asp Leu Leu Met Gly Thr Leu Gly Ile Val Cys Pro Ile Cys Ser Gln Gly Ser Met ala

301/101

331/111

【 0 0 6 1 】

30

40

【化 1 3 - 2】

cgt gcg gtc ggg atc gac ctc ggg acc acc aac tcc gtc gtc tgg gtt ctg gaa ggt ggc
Arg Ala Val Gly Ile Asp Leu Gly Thr Thr Asn Ser Val Val Ser Val Leu Glu Gly Gly
361/121 391/131

gac ccg gtc gtc gtc gcc aac tcc gag ggc tcc agg acc acc ccg tca att gtc gcg ttc
Asp Pro Val Val Val Ala Asn Ser Glu Gly Ser Arg Thr Thr Pro Ser Ile Val Ala Phe
421/141 451/151

gcc cgc aac ggt gag gtg ctg gtc ggc cag ccc gcc aag aac cag gca gtg acc aac gtc
Ala Arg Asn Gly Glu Val Leu Val Gly Gln Pro Ala Lys Asn Gln Ala Val Thr Asn Val
481/161 511/171

gat cgc acc gtg cgc tgg gtc aag cga cac atg ggc agc gac tgg tcc ata gag att gac
Asp Arg Thr Val Arg Ser Val Lys Arg His Met Gly Ser Asp Trp Ser Ile Glu Ile Asp
541/181 571/191

ggc aag aaa tac acc gcg ccg gag atc agc gcc cgc att ctg atg aag ctg aag cgc gac
Gly Lys Lys Tyr Thr Ala Pro Glu Ile Ser Ala Arg Ile Leu Met Lys Leu Lys Arg Asp
601/201 631/211

gcc gag gcc tac ctc ggt gag gac att acc gac gcg gtt atc acg acg ccc gcc tac ttc
Ala Glu Ala Tyr Leu Gly Glu Asp Ile Thr Asp Ala Val Ile Thr Thr Pro Ala Tyr Phe
661/221 691/231

aat gac gcc cag cgt cag gcc acc aag gac gcc ggc cag atc gcc ggc ctc aac gtg ctg
Asn Asp Ala Gln Arg Gln Ala Thr Lys Asp Ala Gly Gln Ile Ala Gly Leu Asn Val Leu
721/241 751/251

cgg atc gtc aac gag ccg acc gcg gcc gcg ctg gcc tac ggc ctc gac aag ggc gag aag
Arg Ile Val Asn Glu Pro Thr Ala Ala Ala Leu Ala Tyr Gly Leu Asp Lys Gly Glu Lys
781/261 811/271

gag cag cga atc ctg gtc ttc gac ttg ggt ggt ggc act ttc gac gtt tcc ctg ctg gag
Glu Gln Arg Ile Leu Val Phe Asp Leu Gly Gly Gly Thr Phe Asp Val Ser Leu Leu Glu
841/281 871/291

atc ggc gag ggt gtg gtt gag gtc cgt gcc act tgg ggt gac aac cac ctc ggc ggc gac
Ile Gly Glu Gly Val Val Glu Val Arg Ala Thr Ser Gly Asp Asn His Leu Gly Gly Asp
901/301 931/311

gac tgg gac cag cgg gtc gtc gat tgg ctg gtg gac aag ttc aag ggc acc agc ggc atc
Asp Trp Asp Gln Arg Val Val Asp Trp Leu Val Asp Lys Phe Lys Gly Thr Ser Gly Ile
961/321 991/331

gat ctg acc aag gac aag atg gcg atg cag cgg ctg cgg gaa gcc gcc gag aag gca aag
Asp Leu Thr Lys Asp Lys Met ala Met Gln Arg Leu Arg Glu Ala Ala Glu Lys Ala Lys
1021/341 1051/351

atc gag ctg agt tgg agt cag tcc acc tgg atc aac ctg ccc tac atc acc gtc gac gcc
Ile Glu Leu Ser Ser Ser Gln Ser Thr Ser Ile Asn Leu Pro Tyr Ile Thr Val Asp Ala
1081/361 1111/371

gac aag aac ccg ttg ttc tta gac gag cag ctg acc cgc gcg gag ttc caa cgg atc act
Asp Lys Asn Pro Leu Phe Leu Asp Glu Gln Leu Thr Arg Ala Glu Phe Gln Arg Ile Thr
1141/381 1171/391

cag gac ctg ctg gac cgc act cgc aag ccg ttc cag tgg gtg atc gct gac acc ggc att
Gln Asp Leu Leu Asp Arg Thr Arg Lys Pro Phe Gln Ser Val Ile Ala Asp Thr Gly Ile
1201/401 1231/411

tgg gtg tgg gag atc gat cac gtt gtg ctc gtg ggt ggt tgg acc cgg atg ccc gcg gtg
Ser Val Ser Glu Ile Asp His Val Val Leu Val Gly Gly Ser Thr Arg Met Pro Ala Val
1261/421 1291/431

acc gat ctg gtc aag gaa ctc acc ggc ggc aag gaa ccc aac aag ggc gtc aac ccc gat

【 0 0 6 2】

10

20

30

40

【化 1 3 - 3】

Thr Asp Leu Val Lys Glu Leu Thr Gly Gly Lys Glu Pro Asn Lys Gly Val Asn Pro Asp
1321/441 1351/451

gag gtt gtc gcg gtg gga gcc gct ctg cag gcc ggc gtc ctc aag ggc gag gtg aaa gac
Glu Val Val Ala Val Gly Ala Ala Leu Gln Ala Gly Val Leu Lys Gly Glu Val Lys Asp
1381/461 1411/471

gtt ctg ctg ctt gat gtt acc ccg ctg agc ctg ggt atc gag acc aag ggc ggg gtg atg
Val Leu Leu Leu Asp Val Thr Pro Leu Ser Leu Gly Ile Glu Thr Lys Gly Gly Val Met
1441/481 1471/491

acc agg ctc atc gag cgc aac acc acg atc ccc acc aag cgg tcg gag act ttc acc acc
Thr Arg Leu Ile Glu Arg Asn Thr Thr Ile Pro Thr Lys Arg Ser Glu Thr Phe Thr Thr
1501/501 1531/511

gcc gac gac aac caa ccg tcg gtg cag atc cag gtc tat cag ggg gag cgt gag atc gcc
Ala Asp Asp Asn Gln Pro Ser Val Gln Ile Gln Val Tyr Gln Gly Glu Arg Glu Ile Ala
1561/521 1591/531

gcg cac aac aag ttg ctc ggg tcc ttc gag ctg acc ggc atc ccg ccg gcg ccg cgg ggg
Ala His Asn Lys Leu Leu Gly Ser Phe Glu Leu Thr Gly Ile Pro Pro Ala Pro Arg Gly
1621/541 1651/551

att ccg cag atc gag gtc act ttc gac atc gac gcc aac ggc att gtg cac gtc acc gcc
Ile Pro Gln Ile Glu Val Thr Phe Asp Ile Asp Ala Asn Gly Ile Val His Val Thr Ala
1681/561 1711/571

aag gac aag ggc acc ggc aag gag aac acg atc cga atc cag gaa ggc tcg ggc ctg tcc
Lys Asp Lys Gly Thr Gly Lys Glu Asn Thr Ile Arg Ile Gln Glu Gly Ser Gly Leu Ser
1741/581 1771/591

aag gaa gac att gac cgc atg atc aag gac gcc gaa gcg cac gcc gag gag gat cgc aag
Lys Glu Asp Ile Asp Arg Met Ile Lys Asp Ala Glu Ala His Ala Glu Glu Asp Arg Lys
1801/601 1831/611

cgt cgc gag gag gcc gat gtt cgt aat caa gcc gag aca ttg gtc tac cag acg gag aag
Arg Arg Glu Glu Ala Asp Val Arg Asn Gln Ala Glu Thr Leu Val Tyr Gln Thr Glu Lys
1861/621 1891/631

ttc gtc aaa gaa cag cgt gag gcc gag ggt ggt tcg aag gta cct gaa gac acg ctg aac
Phe Val Lys Glu Gln Arg Glu Ala Glu Gly Gly Ser Lys Val Pro Glu Asp Thr Leu Asn
1921/641 1951/651

aag gtt gat gcc gcg gtg gcg gaa gcg aag gcg gca ctt ggc gga tcg gat att tcg gcc
Lys Val Asp Ala Ala Val Ala Glu Ala Lys Ala Ala Leu Gly Gly Ser Asp Ile Ser Ala
1981/661 2011/671

atc aag tcg gcg atg gag aag ctg ggc cag gag tcg cag gct ctg ggg caa gcg atc tac
Ile Lys Ser Ala Met Glu Lys Leu Gly Gln Glu Ser Gln Ala Leu Gly Gln Ala Ile Tyr
2041/681 2071/691

gaa gca gct cag gct gcg tca cag gcc act ggc gct gcc cac ccc ggc tcg gct gat gaA
GLU ALA ALA GLN ALA ALA SER GLN ALA THR GLY ALA ALA HIS PRO GLY
SER ALA ASP GLU

2101/701

AGC a

Ser.

Pseudomonas aeruginosa に由来する ETA (d I I)

Pseudomonas aeruginosa の外毒素 A 型 (ETA) の完全なコーディング配列ー配列番号 23 - GenBank 受入番号 K01397 を以下に示す。

【0063】

10

20

30

40

【化 1 4 - 1】

ctgcagctgg tcaggccggt tccgcaacgc ttgaagtcct ggccgatata ccggcagggc cagccatcgt tcgacgaata
 aagccacctc agccatgatg ccccttccat ccccgaggga accccgacat ggacgcaaaa gccctgctcc tcggcagcct
 ctgctggcc gccccattcg ccgacgggc gacgtcgac aatgctctct ccgctgctc cccgccccgg ctgggtgac
 cgcacacggc ggaggggccag ttgcacctgc cactaccct tgaggccccg cgtccaccg gcaatgcgg
 ctgtacctg gcgtggtg gatatcggt gctggccagg ggcgcagcg ccgacagcct cgtgcttcaa gagggtgct
 cgatagtgc caggacacgc cgcgcagct gacctggcg gcggacggc gcttggcgag cggccgcgaa
 ctggtgctca cctgggttg tcaggcgct gactgacagg ccgggtgct accaccaggc cgagatggac gccctgcatg
 tatectcca tcggcaagcc tccgttcg acattacca ctctgcaatc cagttcataa atcccataa agccctcttc
 cgtccccgc cagctcccc gcatccgca cctagacgc cccgcccgc tcgcccggct cggccgaaa
 gaaaaacaa ccgtcgatc agcctcatc ttacccatc acaggagcca tcgcatgca cctgataccc cattggatcc
 cctggctgc cagctcggc ctgctcgcc gcggtcgtc cgcgtccgc gccagggaag cctcgacct ctggaacgaa
 tgcgcaaaag cctgctgct cgacctcaag gacggcgtg gttccagcc catgagcgt gacctggcca tcgccgacac
 caacggccag ggcgtgctg actactcat ggtcctggag ggcggaacg acgcgtcaa gctggccatc
 gacaacgcc tcagatcac cagcgacgc ctgacctc gccctgaagg cggcgtcgag ccgaacaag
 cgggtgccta cagctacg cccaggcgc gcggcagtg gtcgtgaac tggctgtac cgatcgcca
 cgagaagccc tcgaacatc aggtgttcat ccacgaactg aacgccggca accagctcag ccacatgtc cgatctaca
 ccatcgatg ggcgacgag ttgctggca agctggcgc cgatgccacc ttctctca ggcgcacga
 gagcaacgag atgcagcca cgtcgccat cagccatgc ggggtcagc tggcatggc ccagaccag
 ccgccccggg aaaagcgtg gagcgaatg gccagcgga aggtgtgtg cctgctgac ccgtggacg
 gggctctaaa ctacctgcc cagcaacgt gcaacctga cgatactgg gaaggcaaga tctaccggg gctcgccgc
 aaccggcgga agcatgacct ggacatcaa cccacgtgca tcagtcatg cctgcaatt cccgagggcg gcagcctggc
 cgcgtgacc gcgcaccagg ctgcccact gccgtggag acttccacc gtcctgcca gccgcggc tgggaacaac
 tggagcagt cggctatcc gtgcagcgc tggctgccct ctacctggcg gcgcggctgt cgtggaacca ggtcgaccag
 gtgatccga acgcccggc cagccccgc agcgccggcg acctggcgga agcgatccc gagcagccg
 agcagggccc tctggccctg acctggcg ccgcccagag cgagcgctt gtcggcagg gcaccggcaa
 cgacgagcc gcgcggcca acgcccaggt ggtgagcct acctgcccgg tcgcccgg tgaatgcgg
 ggccggcg acagcgga cgcctgctg gagcgcaact atccactgg cgcggagt ctcggcgacg
 gcggcgacgt cagctcag acccgcgga cgcagaact gacggtggag cggctgctc aggcgcaccg
 ccaactggag gagcgcggt atgtgtctg cggctaccac ggcacctc tcgaagcggc gaaagcatc gtctcgcg
 ggggtcgcgc gcgcagccag gacctgacg cgatcgcg cggttctat atcgccggcg atccggcgt ggcctacggc

10

20

30

40

【 0 0 6 4】

【化 1 4 - 2】

tacgccccagg accaggaacc cgacgcacgc ggccggatcc gcaacgggtgc cctgctgcgg gtctatgtgc
 cgcgctcgag cctgccgggc ttctaccgca ccagcctgac cctggccgcg ccggaggcgg cgggcgaggt
 cgaacggctg atcgcccatc cgctgccgct gcgcctggac gccatcacgc gccccgagga ggaaggcggg
 cgccctggaga ccattctcgg ctggccgctg gccgagcgca ccgtggtgat tccctcggcg atccccaccg acccgcgcaa
 cgtcggcggc gacctcgacc cgtccagcat ccccgacaag gaacaggcga tcagcgcct gccggactac
 gccagccagc ccggcaaacc gccgcgcgag gacctgaagt aactgccgcg accggccggc tcccttcgca
 ggagccggcc ttctcggggc ctggccatc atcaggtttt cctgatgcca gccaatcga atatgaattc 2760

10

E T A のアミノ酸配列（配列番号 2 4）、G e n B a n k 受入番号 K 0 1 3 9 7 は、
 【 0 0 6 5】

【化 1 5】

MHLIPHWIPL VASLGLLAGG SSASA~~A~~EEAF DLWNECAKAC VLDLKDGVRS
 SRMSVDPAIA DTNGQGVLYH SMVLEGGNDA LKLAINALS ITSDGLTIRL
 EGGVEPNKPV RYSYTRQARG SWSLNWLVPV GHEKPSNIKV FIHELNAGNQ
 LSHMSPIYTI EMGDELLAKL ARDATFFVRA HESNEMQPTL AISHAGVSVV
 MAQTQPRREK RWSEWASGKV LCLLDPLDGV YNYLAQQRN LDDTWEGKIY
 RVLAGNPAKH DLDIKPTVIS HRLHFPEGGS LAALTAHQAC HLPLETFTRH
RQPRGWEQLE QCGYPVQRLV ALYLAARLSW NQVDQVIRNA LASPGSGGDL
GEAIREQPEQ ARLALTLAAA ESERFVRQGT GNDEAGAANA DVVSLTCPVA
AGECAGPADS GDALLERNYP TGAEFLGDGG DVSFSTRGTQ NWTVERLLQA
 HRQLEERGYV FVGYPHGTFLE AAQSIVFGGV RARSQDLDAI WRGFYIAGDP
 ALAYGYAQDQ EPDARGRIRN GALLRVYVPR SSLPGFYRTS LTAAPEAAG
 EVERLIGHPL PLRLDAITGP EEEGGRLETI LGWPLAERTV VIPSAIPTDP
 RNVGGDLDPs SIPDKEQAIS ALPDYASQPG KPPREDLK 638

20

30

である。

【 0 0 6 6】

上記の残基 1 ～ 2 5（イタリック体）はシグナルペプチドを表す。成熟ポリペプチドの最初の残基、A l a は太字体で下線を引く。成熟ポリペプチドは、配列番号 2 4 の残基 2 6 ～ 6 3 8 である。

【 0 0 6 7】

ドメイン I I（E T A（I I））、転位ドメイン（上記で下線を引いた）は成熟ポリペプチドの残基 2 4 7 ～ 4 1 7 にわたり（配列番号 2 4 の残基 2 7 2 ～ 4 4 2 に相当する）
 、配列番号 2 5 として別に以下に表す。

40

【 0 0 6 8】

【化 1 6】

RLHFPEGGS L AALTAHQACH LPLETFTRRH RQPRGWEQLEQ CGYPVQRLVA
 LYLAARLSWN QVDQVIRNAL ASPGSGGDLG EAIREQPEQA RLALTLAAAE
 SERFVRQGTG NDEAGAANAD VVSLTCPVAA GECAGPADSG DALLERNYPT
 GAEFLGDGGD VSFSTRGTQN W 171

E T A（d I I）が H P V - 1 6 E 7 に融合する構築物を以下に示す（ヌクレオチド：

50

配列番号 26 及びアミノ酸：配列番号 27)。ETA (d I I) の配列は普通のフォントで表し、プラスミド p c D N A 3 に由来する余分なコドンを実体で示す。ETA (d I I) と E 7 の間のヌクレオチドは太字体である (及び ETA (d I I) と E 7 の間の 2 つのアミノ酸の介在を生じる) E 7 アミノ酸配列は下線で示す (269 位にて G l n で終わる)

【0069】

【化17-1】

1/1	31/11	
atg cgc ctg cac ttt ccc gag ggc ggc agc ctg gcc gcg ctg acc		
gcg cac cag gct tgc		10
Met arg leu his phe pro glu gly gly ser leu ala ala leu thr		
ala his gln ala cys		
61/21	91/31	
cac ctg ccg ctg gag act ttc acc cgt cat cgc cag ccg cgc ggc		
tgg gaa caa ctg gag		
His Leu Pro Leu Glu Thr Phe Thr Arg His Arg Gln Pro Arg Gly		
Trp Glu Gln Leu Glu		
121/41	151/51	
cag tgc ggc tat ccg gtg cag cgg ctg gtc gcc ctc tac ctg gcg		
gcg cgg ctg tcg tgg		
Gln Cys Gly Tyr Pro Val Gln Arg Leu Val Ala Leu Tyr Leu Ala		20
Ala Arg Leu Ser Trp		
181/61	211/71	
aac cag gtc gac cag gtg atc cgc aac gcc ctg gcc agc ccc ggc		
agc ggc ggc gac ctg		
Asn Gln Val Asp Gln Val Ile Arg Asn Ala Leu Ala Ser Pro Gly		
Ser Gly Gly Asp Leu		
241/81	271/91	
ggc gaa gcg atc cgc gag cag ccg gag cag gcc cgt ctg gcc ctg		
acc ctg gcc gcc gcc		
Gly Glu Ala Ile Arg Glu Gln Pro Glu Gln Ala Arg Leu Ala Leu		
Thr Leu Ala Ala Ala		
301/101	331/111	
gag agc gag cgc ttc gtc cgg cag ggc acc ggc aac gac gag gcc		30
ggc gcg gcc aac gcc		
Glu Ser Glu Arg Phe Val Arg Gln Gly Thr Gly Asn Asp Glu Ala		
Gly Ala Ala Asn Ala		
361/121	391/131	
gac gtg gtg agc ctg acc tgc ccg gtc gcc gcc ggt gaa tgc gcg		
ggc ccg gcg gac agc		
Asp Val Val Ser Leu Thr Cys Pro Val Ala Ala Gly Glu Cys Ala		
Gly Pro Ala Asp Ser		
421/141	451/151	
ggc gac gcc ctg ctg gag cgc aac tat ccc act ggc gcg gag ttc		
ctc ggc gac ggc ggc		
Gly Asp Ala Leu Leu Glu Arg Asn Tyr Pro Thr Gly Ala Glu Phe		40
Leu Gly Asp Gly Gly		
481/161	511/171	
gac gtc agc ttc agc acc cgc ggc acg cag aac gaa ttc atg cat		
gga gat aca cct aca		

【0070】

【化17-2】

Asp Val Ser Phe Ser Thr Arg Gly Thr Gln **Asn Glu Phe** Met His
 Gly Asp Thr Pro Thr

541/181

571/191

ttg cat gaa tat atg tta gat ttg caa cca gag aca act gat ctc
 tac tgt tat gag caa

Leu His Glu Tyr Met Leu Asp Leu Gln Pro Glu Thr Thr Asp Leu
 Tyr Cys Tyr Glu Gln

601/201

631/211

tta aat gac agc tca gag gag gag gat gaa ata gat ggt cca gct
 gga caa gca gaa ccg

Leu Asn Asp Ser Ser Glu Glu Glu Asp Glu Ile Asp Gly Pro Ala
 Gly Gln Ala Glu Pro

661/221

691/231

gac aga gcc cat tac aat att gta acc ttt tgt tgc aag tgt gac
 tct acg ctt cgg ttg

Asp Arg Ala His Tyr Asn Ile Val Thr Phe Cys Cys Lys Cys Asp
 Ser Thr Leu Arg Leu

721/241

751/251

tgc gta caa agc aca cac gta gac att cgt act ttg gaa gac ctg
 tta atg ggc aca cta

Cys Val Gln Ser Thr His Val Asp Ile Arg Thr Leu Glu Asp Leu
 Leu Met Gly Thr Leu

781/261

811/271

gga att gtg tgc ccc atc tgt tct caa gga tcc gag ctc ggt acc
 aag ctt aag ttt aaa

Gly Ile Val Cys Pro Ile Cys Ser Gln Gly Ser Glu Leu Gly Thr
 Lys Leu Lys Phe Lys

841/281

ccg ctg atc agc ctc gac tgt gcc ttc tag

Pro Leu Ile Ser Leu Asp Cys Ala Phe AMB

E7とHSP70をコードするp cDNA 3ベクターのヌクレオチド配列 (p vDNA
 3-E7-HSP70) (配列番号3)

【0071】

【化18-1】

atg acc tct cgc cgc tcc gtg aag tcg ggt ccg cgg gag gtt ccg cgc
 48

Met Thr Ser Arg Arg Ser Val Lys Ser Gly Pro Arg Glu Val Pro Arg
 1 5 10 15

gat gag tac gag gat ctg tac tac acc ccg tct tca ggt atg gcg agt
 96

Asp Glu Tyr Glu Asp Leu Tyr Tyr Thr Pro Ser Ser Gly Met Ala Ser
 20 25 30

ccc gat agt ccg cct gac acc tcc cgc cgt ggc gcc cta cag aca cgc
 144

Pro Asp Ser Pro Pro Asp Thr Ser Arg Arg Gly Ala Leu Gln Thr Arg
 35 40 45

tcg cgc cag agg ggc gag gtc cgt ttc gtc cag tac gac gag tcg gat
 192

Ser Arg Gln Arg Gly Glu Val Arg Phe Val Gln Tyr Asp Glu Ser Asp
 50 55 60

tat gcc ctc tac ggg ggc tcg tct tcc gaa gac gac gaa cac ccg gag
 240

Tyr Ala Leu Tyr Gly Gly Ser Ser Ser Glu Asp Asp Glu His Pro Glu

【0072】

10

20

30

40

【化 1 8 - 2】

65	70	75	80
gtc ccc cgg acg cgg cgt ccc gtt tcc ggg gcg gtt ttg tcc ggc ccg 288			
Val Pro Arg Thr Arg Arg Pro Val Ser Gly Ala Val Leu Ser Gly Pro 85 90 95			
ggg cct gcg cgg gcg cct ccg cca ccc gct ggg tcc gga ggg gcc gga 336			
Gly Pro Ala Arg Ala Pro Pro Pro Pro Ala Gly Ser Gly Gly Ala Gly 100 105 110			
cgc aca ccc acc acc gcc ccc cgg gcc ccc cga acc cag cgg gtg gcg 384			
Arg Thr Pro Thr Thr Ala Pro Arg Ala Pro Arg Thr Gln Arg Val Ala 115 120 125			
tct aag gcc ccc gcg gcc ccg gcg gcg gag acc acc cgc ggc agg aaa 432			
Ser Lys Ala Pro Ala Ala Pro Ala Ala Glu Thr Thr Arg Gly Arg Lys 130 135 140			
tcg gcc cag cca gaa tcc gcc gca ctc cca gac gcc ccc gcg tcg acg 480			
Ser Ala Gln Pro Glu Ser Ala Ala Leu Pro Asp Ala Pro Ala Ser Thr 145 150 155 160			
gcg cca acc cga tcc aag aca ccc gcg cag ggg ctg gcc aga aag ctg 528			
Ala Pro Thr Arg Ser Lys Thr Pro Ala Gln Gly Leu Ala Arg Lys Leu 165 170 175			
cac ttt agc acc gcc ccc cca aac ccc gac gcg cca tgg acc ccc cgg 576			
His Phe Ser Thr Ala Pro Pro Asn Pro Asp Ala Pro Trp Thr Pro Arg 180 185 190			
gtg gcc ggc ttt aac aag cgc gtc ttc tgc gcc gcg gtc ggg cgc ctg 624			
Val Ala Gly Phe Asn Lys Arg Val Phe Cys Ala Ala Val Gly Arg Leu 195 200 205			
gcg gcc atg cat gcc cgg atg gcg gct gtc cag ctc tgg gac atg tcg 672			
Ala Ala Met His Ala Arg Met Ala Ala Val Gln Leu Trp Asp Met Ser 210 215 220			
cgt ccg cgc aca gac gaa gac ctc aac gaa ctc ctt ggc atc acc acc 720			
Arg Pro Arg Thr Asp Glu Asp Leu Asn Glu Leu Leu Gly Ile Thr Thr 225 230 235 240			
atc cgc gtg acg gtc tgc gag ggc aaa aac ctg ctt cag cgc gcc aac 768			
Ile Arg Val Thr Val Cys Glu Gly Lys Asn Leu Leu Gln Arg Ala Asn 245 250 255			
gag ttg gtg aat cca gac gtg gtg cag gac gtc gac gcg gcc acg gcg 816			
Glu Leu Val Asn Pro Asp Val Val Gln Asp Val Asp Ala Ala Thr Ala 260 265 270			
act cga ggg cgt tct gcg gcg tcg cgc ccc acc gag cga cct cga gcc 864			

10

20

30

40

【0 0 7 3】

【化 18-3】

```

Thr Arg Gly Arg Ser Ala Ala Ser Arg Pro Thr Glu Arg Pro Arg Ala
      275                      280                      285

cca gcc cgc tcc gct tct cgc ccc aga cgg ccc gtc gag ggt acc gag
912
Pro Ala Arg Ser Ala Ser Arg Pro Arg Arg Pro Val Glu Gly Thr Glu
      290                      295                      300

ctc gga tcc atg cat gga gat aca cct aca ttg cat gaa tat atg tta
960
Leu Gly Ser Met His Gly Asp Thr Pro Thr Leu His Glu Tyr Met Leu
305                      310                      315                      320

gat ttg caa cca gag aca act gat ctc tac tgt tat gag caa tta aat
1008
Asp Leu Gln Pro Glu Thr Thr Asp Leu Tyr Cys Tyr Glu Gln Leu Asn
      325                      330                      335

gac agc tca gag gag gag gat gaa ata gat ggt cca gct gga caa gca
1056
Asp Ser Ser Glu Glu Glu Asp Glu Ile Asp Gly Pro Ala Gly Gln Ala
      340                      345                      350

gaa ccg gac aga gcc cat tac aat att gta acc ttt tgt tgc aag tgt
1104
Glu Pro Asp Arg Ala His Tyr Asn Ile Val Thr Phe Cys Cys Lys Cys
      355                      360                      365

gac tct acg ctt cgg ttg tgc gta caa agc aca cac gta gac att cgt
1152
Asp Ser Thr Leu Arg Leu Cys Val Gln Ser Thr His Val Asp Ile Arg
      370                      375                      380

act ttg gaa gac ctg tta atg ggc aca cta gga att gtg tgc ccc atc
1200
Thr Leu Glu Asp Leu Leu Met Gly Thr Leu Gly Ile Val Cys Pro Ile
385                      390                      395                      400

tgt tct cag gat aag ctt aag ttt aaa ccg ctg atc agc ctc gac tgt
1248
Cys Ser Gln Asp Lys Leu Lys Phe Lys Pro Leu Ile Ser Leu Asp Cys
      405                      410                      415

gcc ttc tag
1257
Ala Phe

```

10

20

30

プラスミド構築物 p c D N A 3 - E T A (d I I) / E 7 の核酸配列 (配列番号 4) 。
E T A (d I I) / E 7 を p c D N A 3 ベクターの E c o R I / B a m H I 部位に連結す
る。E T A (d I I) / E 7 をコードするヌクレオチドを大文字で下線付きで示す。プ
ラスミド配列は小文字である。

カルレチクリン (C R T)

よく調べられた約 46 k D a のタンパク質であるカルレチクリン (C R T) は、多数の
生物活性及び生化学活性があるので、上記で手短かに記載した。本明細書で使用されるとき
、「カルレチクリン」又は「C R T」は、当該技術で周知である、本明細書に記載される
ような例となるヒトのカルレチクリン、又はたとえば、ウサギ及びラットの C R T のよう
な、そのホモログと実質的に同一性を有するポリペプチド及び核酸を指す。C R T のポリ
ペプチドは、C R T のアミノ酸配列と同一又は実質的に同一の配列を含むポリペプチドで
ある。本組成物及び方法で使用される C R T についての例となるヌクレオチド配列及びア
ミノ酸配列を以下に提示する。用語「カルレチクリン」又は「C R T」は、天然のタンパ
ク質、並びに、抗原と融合した際 (D N A レベル又はタンパク質レベルで) 、 C T L 反応
を含む免疫応答を促進し、血管新生を促進する組換えで生成した修飾タンパク質を包含す
る。従って、用語「カルレチクリン」又は「C R T」は、試験管内の技法によって構築さ

40

50

れた天然のタンパク質の変異体、及び天然の供給源から単離されたタンパク質の変異体を含むヒト C R T のホモログ及び対立遺伝子変異体を包含する。本発明の C R T ポリペプチド及びそれをコードする配列はまた、非 C R T 配列、特に M H C クラス I 結合ペプチドを含む、及びさらに、そのほかのドメイン、たとえば、エピトープタグ、酵素切断認識配列、シグナル配列、分泌シグナルなども含む融合タンパク質も含む。

【 0 0 7 4 】

ヒト C R T のコーディング配列を以下（配列番号 2 8 ）で示す。

【 0 0 7 5 】

【 化 1 9 】

1	atgctgctat ccggtccgct gctgctcgcc ctctcggcc tggccgtcgc cgagcccgcc	10
61	gtctacttca aggagcagtt tctggacgga gacgggtgga ctccccgtg gatcgaatcc	
121	aaacacaagt cagattttgg caaatcgtt ctcaattccg gcaagttcta cggtagacgag	
181	gagaaagata aaggtttgca gacaagccag gatgcacgct tttatgctct gtcggccagt	
241	ttcgagcett tcagcaacaa aggccagacg ctggtggtgc agttcacggt gaaacatgag	
301	cagaacatcg actgtggggg cggtatgtg aagctgttgc ctaatagttt ggaccagaca	
361	gacatgcacg gagactcaga atacaacatc atgtttgggc ccgacatctg tggccctggc	
421	accaagaagg ttcatgtcat ctcaactac aagggaaga acgtgctgat caacaaggac	20
481	atccgttgca aggatgatga gtttacacac ctgtacacac tgattgtgcg gccagacaac	
541	acctatgagg tgaagattga caacagccag gtggagtccg gctccttga agacattgg	
601	gacttctgc cacccaagaa gataaaggat cctgatgctt caaaaccgga agactgggat	
661	gagcggggcca agatcgtatg tcccacagac tccaagcctg aggactggga caagcccag	
721	catatccctg accctgatgc taagaagccc gaggactggg atgaagagat ggacggagag	
781	tgggaacccc cagtgttca gaaccctgag tacaagggtg agtgggaagcc ccggcagatc	
841	gacaaccag attacaaggg cacttgatc caccagaaa ttgacaaccc cgagtattct	30
901	ccgatccca gtatctatgc ctatgataac ttggcgtgc tgggectgga cctctggcag	
961	gtcaagtctg gcaccatctt tgacaacttc ctcatcacca acgatgaggc atacgtgag	
1021	gagtttgga acgagacgtg gggcgtaaca aaggcagcag agaaacaaat gaaggacaaa	
1081	caggacgagg agcagaggct taaggaggag gaagaagaca agaaacgcaa agaggaggag	
1141	gaggcagagg acaaggagga tgatgaggac aaagatgagg atgaggagga tgaggaggac	
1201	aaggaggaag atgaggagga agatgtcccc ggccaggcca aggacgagct <u>gtag</u>	1251

配列番号 2 8 によってコードされるヒト C R T タンパク質のアミノ酸配列を以下（配列番号 2 9 ）に示す。このアミノ酸配列は、G e n B a n k 受入番号 N M 0 0 4 3 4 3 と相 40
同性が高い。

【 0 0 7 6 】

【化 2 0】

1 MLLSVPLLLG LLGLAVAEPV VYFKEQFLDG DGWTSRWIES KHKSDFGKFF
LSSGKFYGDV
61 EKDKGLQTSQ DARFYALSAS FEPFSNKGQT LVVQFTVKHE QNIDCGGGYV
KLFPNSLDQT
121 DMHGDSEYNI MFGPDICGPG TTKVHVIFNY KGKNVLINKD IRCKDDEFTH
LYTLIVRPDN
181 TYEVKIDNSQ VESGSLEDDW DFLPPKKIKD PDASKPEDWD ERAKIDDPTD
SKPEDWDKPE
241 HIPDPDAKKP EDWDEEMDGE WEPPVIQNPE YKGEWKPRQI DNPDKYKGTWI
HPEIDNPEYS
301 PDPSIYAYDN FGVGLGLDLWQ VKSGTIFDNF LITNDEAYAE EFGNETWGVT
KAAEKQMKDK
361 QDEEQRLKEE EEDKKRKEEE EAEDKEDDED KDEDEEDEED KEEDEEEDVP

10

GQAKDEL 417

20

ウサギ及びラットのC R Tのアミノ酸配列はそれぞれ、GenBank受入番号P1553及びNM022399に示されている。ヒト、ウサギ及びラットのC R Tの配列は、これらのタンパク質が高度に保存的であり、アミノ酸の種間の差異はほとんど天然では保存的であることを示している。変異のほとんどは、配置のおよそ36のC末端残基で見られる。従って、本発明には、ヒトC R Tを使用してもよいと共に、必要な生物活性（I P Pとしての）を有し、又はその活性のあるドメイン若しくは断片を有する任意の種からのC R TのホモログをコードするDNAをヒトC R T又はそのドメインの代わりに使用してもよい。

【0077】

本発明者らとその共同研究者ら（その全体が参照によって組み入れられる上記Chengら）は、HPV-16のE7にキメラ連結されたC R TのN、P及びCのドメインのそれぞれをコードするDNAワクチンが、遺伝子銃投与によってi. d. ワクチン接種したマウスにおいて強力な抗原特異的CD8⁺T細胞の応答と抗腫瘍免疫を誘発することを。N-C R T/E7、P-C R T/E7、又はC-C R T/E7のDNAはそれぞれ、E7のDNA（抗原のみ）でワクチン接種したマウスに比べて有意に多数のE7特異的CD8⁺T細胞前駆細胞とE7を発現する腫瘍に対する目覚しい抗腫瘍効果を示した。C R TのDNA投与もまた抗血管新生抗腫瘍効果を生じた。従って、腫瘍抗原に連結されたN-C R TをコードするDNAを用いた癌治療法は、抗原特異的免疫療法と血管新生の抑制の組み合わせを介して腫瘍を治療するのに使用されてもよい。

30

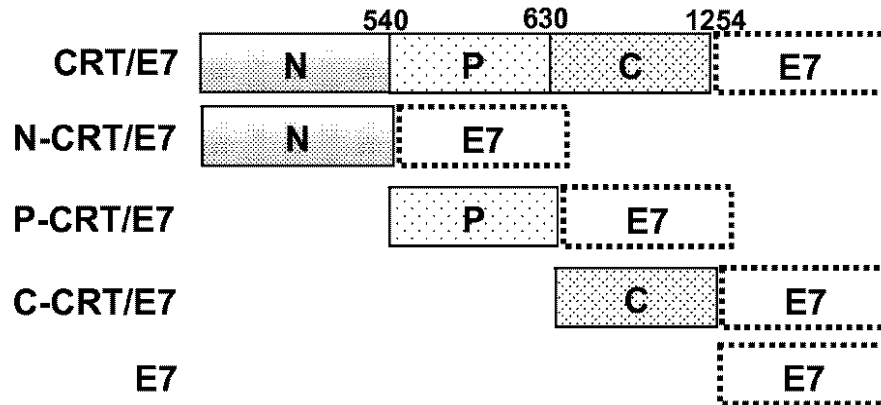
【0078】

E7に連結されたC R T又はそのドメインの1つを含む構築物を以下に模式的に説明する。

40

【0079】

【化 2 1】



10

3つのヒトCRTドメインのアミノ酸配列は完全長タンパク質（配列番号29）の注釈として示す。Nドメインは残基1～170（普通の文字）を含み、Pドメインは残基171～269（下線）を含み、Cドメインは残基270～417（太字体／イタリック体）を含む。

【0080】

【化 2 2】

1 MLLSVPLLLG LLGLAVAEPV VYFKEQFLDG DGWTSRWIES

KHKSDFGKFV LSSGKFYGD

20

61 EKDKGLQTSQ DARFYALSAS FEPFSNKGQT LVVQFTVKHE

QNIDCGGGYV KLFPNSLDQT

121 DMHGDSEYNI MFGPDICGPG TTKVHVIFNY KGKNVLINKD

IRCKDDEFTH LYTLIVRPDN181 TYEVKIDNSQ VESGSLEDDW DFLPPKKIKD PDASKPEDWDERAKIDDPTD SKPEDWDKPE241 HIPDPDAKKP EDWDEEMDGE WEPPVIQNPE YKGEWKPRQI***DNPDYKGTWI HPEIDNPEYS***

30

301 ***PDPSIYAYDN FGVGLDLWQ VKSGTIFDNF LITNDEAYAE******EFGNETWGV T KAAEKQMKDK***361 ***QDEEQRLKEE EEDKKRKEEE EAEDKEDDED KDEDEEDEED******KEEDEEEDVP GQAKDEL 417***

3つのドメインの配列を別々のポリペプチドとして以下に示す。

40

【0081】

【化 2 3】

ヒト N-CRT (配列番号 30)

1 MLLSVPLLLG LLGLAVAEPV VYFKEQFLDG DGWTSRWIES
 KHKSDFGKFV LSSGKFYGD
 61 EKDKGLQTSQ DARFYALSAS FEPFSNKGQT LVVQFTVKHE
 QNIDCGGGYV KLFPNSLDQT
 121 DMHGDSEYNI MFGPDICGPG TTKVHVIFNY KGKNVLINKD
 IRCKDDEFTH 170

10

ヒト P-CRT (配列番号 31)

1 LYTLIVRPDN TYEVKIDNSQ VESGSLEDDW DFLPPKKIKD
 PDASKPEDWD ERAKIDDPTD
 61 SKPEDWDKPE HIPDPDAKKP EDWDEEMDGE WEPPVIQNPE
 YKGEWKPRQ 109

ヒト C-CRT (配列番号 32)

1 IDNPDYKGTW IHPEIDNPEY SPDPSIYAYD NFGVLGLDLW
 QVKSGTIFDN FLITNDEAYA
 61 EEEGNETWGV TKAAEKQMKD KQDEEQRLKE EEEDKKRKEE
 EEAEDKEDDE DKDEDEEED
 121 DKEEEDDEEDV PGQAKDEL 138

20

本ベクターはこれらのドメイン配列の1以上をコードするDNAを含んでもよく、それらは以下の配列番号28の注釈として示され、その際、Nドメイン配列は大文字であり、Pドメイン配列は小文字／イタリック体／下線であり、Cドメイン配列は小文字である。停止コドンも示されるが、カウントされない。

30

【0082】

【化 2 4 - 1】

1 ATGCTGCTAT CCGTGCCGCT GCTGCTCGGC CTCCTCGGCC
 TGGCCGTCGC CGAGCCCGCC
 61 GTCTACTTCA AGGAGCAGTT TCTGGACCGGA GACGGGTGGA
 CTTCCCGCTG GATCGAATCC
 121 AAACACAAGT CAGATTTTGG CAAATTCGTT CTCAGTTCCG
 GCAAGTTCTA CGGTGACGAG
 181 GAGAAAGATA AAGGTTTGCA GACAAGCCAG GATGCACGCT
 TTTATGCTCT GTCGGCCAGT

40

【0083】

【化 2 4 - 2】

241 TTCGAGCCTT TCAGCAACAA AGGCCAGACG CTGGTGGTGC
AGTTCACGGT GAAACATGAG

301 CAGAACATCG ACTGTGGGGG CGGCTATGTG AAGCTGTTTC
CTAATAGTTT GGACCAGACA

361 GACATGCACG GAGACTCAGA ATACAACATC ATGTTTGGTC
CCGACATCTG TGGCCCTGGC

421 ACCAAGAAGG TTCATGTCAT CTTCAACTAC AAGGGCAAGA
ACGTGCTGAT CAACAAGGAC

481 ATCCGTTGCA AGGATGATGA GTTTACACAC CTGTACACAC
TGATTGTGCG GCCAGACAAC

541 acctatgagg tgaagattga caacagccag gtggagtccg gctccttgga agacgattgg

601 gacttctgc cacccaagaa gataaaggat cctgatgctt caaaaccgga agactgggat

661 gagcgggcca agatcgatga tccacagac tccaagcctg aggactggga caagcccag

721 catatecctg accctgatgc taagaagccc gaggactggg atgaagagat ggacggagag

781 tgggaacccc cagtattca gaaccctgag tacaagggg agtgaagcc ccggcagatc

841 gacaaccag attacaaggg cacttggate caccagaaa ttgacaacce cgagtattct

901 cccgatecca gtatctatgc ctatgataac ttggcgtgc tgggcctgga cctctggcag

961 gtcaagtctg gcacatctt tgacaacttc ctcacacca acgatgaggc atacgtgag

1021 gagtgttgca acgagacgtg gggcgtaaca aaggcagcag agaaacaaat gaaggacaaa

1081 caggacgagg agcagaggct taaggaggag gaagaagaca agaaacgcaa agaggaggag

1141 gaggcagagg acaaggagga tgatgaggac aaagatgagg atgaggagga tgaggaggac

1201 aaggaggaag atgaggagga agatgtcccc ggccaggcca aggacgagct gtag 1251

それぞれの別個のドメインに対するコード領域が以下に提供される:

ヒト N-CRT DNA (配列番号 33)

1 **ATGCTGCTAT** CCGTGCCGCT GCTGCTCGGC CTCCTCGGCC
TGGCCGTCGC CGAGCCCGCC

61 GTCTACTTCA AGGAGCAGTT TCTGGACGGA GACGGGTGGA
CTTCCCGCTG GATCGAATCC

121 AAACACAAGT CAGATTTTGG CAAATTCGTT CTCAGTTCCG
GCAAGTTCTA CGGTGACGAG

181 GAGAAAGATA AAGGTTTGCA GACAAGCCAG GATGCACGCT
TTTATGCTCT GTCGGCCAGT

【 0 0 8 4】

10

20

30

40

【化 2 4 - 3】

241 TTCGAGCCTT TCAGCAACAA AGGCCAGACG CTGGTGGTGC
 AGTTCACGGT GAAACATGAG
 301 CAGAACATCG ACTGTGGGGG CGGCTATGTG AAGCTGTTTC
 CTAATAGTTT GGACCAGACA
 361 GACATGCACG GAGACTCAGA ATACAACATC ATGTTTGGTC
 CCGACATCTG TGGCCCTGGC
 421 ACCAAGAAGG TTCATGTCAT CTTCAACTAC AAGGGCAAGA
 ACGTGCTGAT CAACAAGGAC
 481 ATCCGTTGCA AGGATGATGA GTTTACACAC CTGTACACAC
 TGATTGTGCG GCCAGACAAC

10

ヒト P-CRT DNA (配列番号 34)

1 acctatgagg tgaagattga caacagccag gtggagtccg gctccttgga agacgattgg
 61 gacttcctgc cacccaagaa gataaaggat cctgatgctt caaaaccgga agactgggat
 121 gagegggcca agatcgatga tcccacagac tccaagcctg aggactggga caagcccag
 181 catatccctg accctgatgc taagaagccc gaggactggg atgaagagat ggacggagag
 241 tgggaacccc cagtattca gaacct 267

20

ヒト C-CRT DNA (配列番号 35)

1 gagtacaagg gtgagtggaa gccccggcag atcgacaacc cagattacaa gggcacttgg 61
 atccaccag aaattgacaa ccccgagtat tctccgate ccagtatcta tgcctatgat 121 aactttggcg
 tgctgggcct ggacctctgg caggtcaagt ctggcaccat ctttgacaac 181 ttcctcatca ccaacgatga
 ggcatacgct gaggagtgtg gcaacgagac gtggggcgta 241 acaaaggcag cagagaaaca
 aatgaaggac aaacaggacg aggagcagag gcttaaggag 301 gaggaagaag acaagaaacg
 caaagaggag gaggaggcag aggacaagga ggatgatgag 361 gacaaagatg aggatgagga
 ggatgaggag gacaaggagg aagatgagga ggaagatgtc 421 cccggccagg ccaaggacga gctg

30

444

或いは、これらのドメインをコードする任意のヌクレオチド配列を本構築物で使用してもよい。従って、ヒトにおける使用について、配列のコドンがさらに最適化されてもよい。

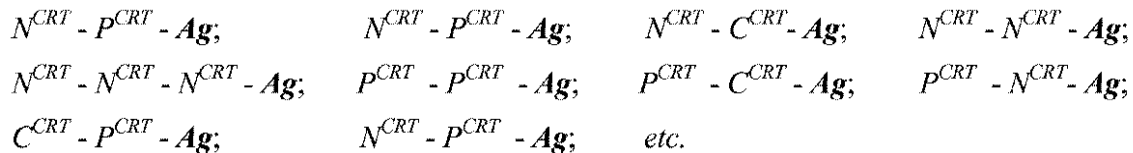
【0085】

本構築物は、多数の配位のいずれかにて1以上のCRTドメインの組み合わせを用いてもよい。ドメインを指定するために記号表示 N^{CRT} 、 P^{CRT} 及び C^{CRT} を用いて、以下は、わずかな例ではあるが、本発明のDNAワクチンベクターで使用されてもよい組合せである（AgはE7（解毒）又はE6（解毒）を含む抗原であり得ることが理解される）。

40

【0086】

【化 25】



本発明は、そのような断片が対になる抗体への免疫応答を高めることができるという条件で、CRT又はCRTドメインのさらに短いポリペプチド断片を採用することができる。MHCクラスI経路を介してタンパク質の処理を促進する能力を有する上記で示されたCRT又はドメインの配列からのさらに短いペプチドも含まれ、日常の実験によって定義

10

【0087】

本発明はまた、そのような断片が機能的である、たとえば、対になる（たとえば、連結される）抗原に対する免疫応答を高めることができるポリペプチドをコードするという条件で、CRT又はCRTドメインをコードするさらに短い核酸断片を採用してもよい。上記で示したCRT又はドメインの配列からのさらに短いペプチドをコードし、且つ機能的である、たとえば、MHCクラスI経路を介してタンパク質の処理を促進する能力を有する核酸も含まれ、日常の実験によって定義されてもよい。

【0088】

CRTのポリペプチド断片は、少なくとも約50、100、200、300又は400のアミノ酸を含んでもよい。CRTのポリペプチド断片はまた、群、N-CRT、P-CRT及びC-CRTから選択されるCRTドメインからの少なくとも約25、50、75、100、25～50、50～100又は75～125のアミノ酸を含んでもよい。CRTのポリペプチド断片は、Nドメイン（たとえば、配列番号30）の残基1～50、50～75、75～100、100～125、125～150、150～170を含んでもよい。CRTのポリペプチド断片は、Pドメイン（たとえば、配列番号31）の残基1～50、50～75、75～100、100～109を含んでもよい。CRTのポリペプチド断片は、Cドメイン（たとえば、配列番号32）の残基1～50、50～75、75～100、100～125、125～138を含んでもよい。

20

【0089】

CRTの核酸断片は、少なくとも約50、100、200、300又は400のアミノ酸をコードしてもよい。CRTの核酸断片はまた、N-CRT、P-CRT及びC-CRTから選択されるCRTドメインからの少なくとも約25、50、75、100、25～50、50～100又は75～125のアミノ酸をコードしてもよい。CRTの核酸断片は、Nドメイン（たとえば、配列番号30）の残基1～50、50～75、75～100、100～125、125～150、150～170をコードしてもよい。CRTの核酸断片は、Pドメイン（たとえば、配列番号31）の残基1～50、50～75、75～100、100～109をコードしてもよい。CRTの核酸断片は、Cドメイン（たとえば、配列番号32）の残基1～50、50～75、75～100、100～125、125～138をコードしてもよい。

30

【0090】

本明細書で提供されるようなCRTのポリペプチド「断片」は完全長のCRTを含まない。同様に、本明細書で提供されるようなCRTの核酸「断片」は、完全長のCRT核酸配列を含まず、完全長のCRTポリペプチドをコードしない。

40

【0091】

一実施形態では、本発明の完全なキメラ核酸のベクター構築物は以下に示される（配列番号36）。配列は、プラスミド由来のヌクレオチド（小文字）、CRT由来のヌクレオチド（大文字、太字体）、及びHPV-E7由来のヌクレオチド（小文字、イタリック体／下線）を示すように注釈が付けられる。5つのプラスミドヌクレオチドがCRTとE7のコーディング配列の間に見い出され、E7配列の停止コドンが二重下線で示されること

50

に留意のこと。このプラスミドは p N G V L 4 a - C R T / E 7 (解毒) と呼ばれる。

【 0 0 9 2 】

【 化 2 6 - 1 】

```

1   gctccgcccc cctgacgagc atcacaaaaa tcgacgctca agtcagaggt ggcgaaaccc
61  gacaggacta taaagatacc aggcgtttcc ccctggaage tcctcgtgc gctctctgt
121 tccgacctg ccgcttaccg gatacctgtc cgcctttctc ccttcgggaa gcgtggcgct
181 ttctcatagc tcacgctgta ggtatctcag ttcggtgtag gtcgttcgct ccaagctggg
241 ctgtgtgcac gaaccccccg ttcagcccgga ccgctgcgcc ttatccggtg actatcgtct
301 tgagtccaac ccggtgaagc acgacttate gccactggca gcagccactg gtaacaggat
361 tagcagagcg aggtatgtag gcggtgctac agagttcttg aagtgggtggc ctaactacgg
421 ctacactaga agaacagtat ttggtatctg cgctctgctg aagccagtta ccttcggaaa
481 aagagttggt agctcttgat ccggcaaaca aaccaccgct ggtagcgggtg gttttttgt
541 ttgaagcag cagattacgc gcagaaaaaa aggatctcaa gaagatcctt tgatctttc
601 tacgggggtct gacgctcagt ggaacgaaaa ctcacgttaa gggattttgg tcatgagatt
661 atcaaaaagg atcttcacct agatcctttt aaattaaaaa tgaagtttta aatcaatcta
721 aagtatatat gagtaaacct ggtctgacag ttaccaatgc ttaatcagtg aggcacctat
781 ctcagcgatc tgtctatttc gttcatccat agttgcctga ctcggggggg gggggcgctg
841 aggtctgcct cgtgaagaag gtgttgctga ctcataccag ggcaacgttg ttgccattgc
901 tacaggcatc gtggtgtcac gctcgtcgtt tgggtatggc tcattcagct ccggttccca
961 acgatcaagg cgagttacat gatcccccat gttgtgcaaa aaagcgggta gtccttcgg
1021 tectccgacg gttgtcagaa gtaagttggc cgcagtgtta tcatcatgg ttatggcagc
1081 actgcataat tctcttactg tcatgccatc cgtlaagatgc tttctgtga ctggtgagta
1141 ctcaaccaag tcattctgag aatagtgtat gcggcgaccg agttgctctt gcccggcgctc
1201 aatacgggat aataccgcgc cacatagcag aacttfaaaa gtgctcatca ttggaaaacg
1261 ttcttcgggg cgaaaactct caaggatctt accgctgttg agatccagtt cgatgtaacc
1321 cactcgtgca cctgaatcgc cccatcatcc agccagaaag tgagggagcc acggttgatg
1381 agagctttgt ttaggttggg ccagttggtg attttgaact ttgctttgc cacggaacgg
1441 tctgcgttgt cggaagatg cgtgatctga tcttcaact cagcaaaagt tcgatttatt
1501 caacaaagcc gccgtccggt caagtcagcg taatgctctg ccagtgttac aaccaattaa

```

【 0 0 9 3 】

40

【化 2 6 - 2】

1561 ccaattctga ttgaaaaac tcatcgagca tcaaatgaaa ctgcaattta tcatatcag
 1621 gattatcaat accatatttt tgaaaaagcc gtttctgtaa tgaaggagaa aactcacga
 1681 ggcagttcca taggatggca agatcctggt atcggtctgc gattccgact cgtccaacat
 1741 caatacaacc tattaatttc ccctcgtaa aaataagggt atcaagtga aaatcaccat
 1801 gagtgacgac tgaatccggt gagaatggca aaagcttatg cattctttc cagacttgt
 1861 caacaggcca gccattacgc tcgtcatcaa aatcactcgc atcaacaaaa cgttattca
 1921 ttctgtattg cgcctgagcg agacgaaata cgcgatcgt gttaaaggga caattacaaa 10
 1981 caggaatcga atgcaaccgg cgcaggaaca ctgccagcgc atcaacaata tttcacctg
 2041 aatcaggata ttcttcta atctggaatg ctgtttccc ggggatcgca gtggtgagta
 2101 accatgcac atcaggagta cggataaaat gcttgatggt cggaagaggc ataaattccg
 2161 teagccagtt tagtctgacc atctcatctg taacatcatt ggcaacgcta cctttgcat
 2221 gtttcagaaa caactctggc gcatcgggct tccatacaa tcgatagatt gtcgcacctg
 2281 attgcccagc attatcgga gcccatatat accatataa atcagcatcc atgttggaat
 2341 ttaatcgagg cctcgagcaa gacgtttccc gttgaatatg gtcataaca cccctgtat 20
 2401 tactgtttat gtaagcagac agttttattg tcatgatga tatatttta tcttgtcaa
 2461 tgtaacatca gagatttga gacacaacgt ggctttccc cccccccat tattgaagca
 2521 ttatcaggg ttattgtctc atgagcggat acatatttga atgtattag aaaaataaac
 2581 aaataggggt tccgcgcaca ttccccgaa aagtgccacc tgacgtctaa gaaaccatta
 2641 ttatcatgac attaacctat aaaaataggc gtatcacgag gcccttctg ctgcgcggt
 2701 tcggtgatga cggtgaaaac ctctgacaca tgcagctccc ggagacggc acagctgtc
 2761 tgtaagcgga tgccgggagc agacaagccc gtcagggcgc gtcagcgggt gttggcgggt 30
 2821 gtcggggctg gcttaactat gcggcatcag agcagattgt actgagagt caccatatgc
 2881 ggtgtgaaat accgcacaga tgcgtaagga gaaaataccg catcagattg gctattggc
 2941 attgcatacg ttgtatccat atcataatat gtacattat attggctcat gtccaacatt
 3001 accgcatgt tgacattgat tattgactag ttattaatag taatcaatta cggggtcatt
 3061 agttcatagc ccatatatgg agttccgct tacataactt acggtaaatg gccgcctgg
 3121 ctgaccgccc aacgacccc gccattgac gtcaataatg acgtatgtt ccatagtaac
 3181 gccaatagg actttccatt gacgtcaatg ggtggagtat ttacggtaaa ctgccactt
 3241 ggcagtacat caagtgtatc atatgccaag tacgccccct attgacgtca atgacgtaa 40
 3301 atggcccgc tggcattatg ccagttacat gacctatgg gactttcta ctggcagta
 3361 catctacgta ttagtcacg ctattaccat ggtgatcggg tttggcagt acatcaatgg
 3421 gcgtggatag cgtttgact cacggggatt tccaagtctc caccacattg acgtcaatgg
 3481 gagttgttt tggcacaaa atcaacggga cttccaaaa tctcgtaca actccgccc

【 0 0 9 4】

【化 2 6 - 3】

3541 attgacgcaa atgggcggta ggcgtgtacg gtgggaggtc tatataagca gagctcgttt
3601 agtgaaccgt cagatcgctt ggagacgcca tccacgtgtt ttgacctcc atagaagaca
3661 ccgggaccga tccagcctcc gcggccggga acgggtgcatt ggaacgcgga ttccccgtgc
3721 caagagtgac gtaagtaccg cctatagact ctataggcac acccctttgg ctcttatgca
3781 tgctatactg tttttggctt ggggcctata ccccccgct tccttatgct ataggtgatg
3841 gtatagctta gcctataggt gtgggttatt gaccattatt gaccactcca acgggtggagg
3901 gcagtgtagt ctgagcagta ctggttctg ccgcgcgcgc caccagacat aatagctgac
3961 agactaacag actgttcctt tccatgggtc tttctgcag tcaccgtcgt cgacATGCTG
4021 CTATCCGTGC CGCTGCTGCT CGGCCTCCTC GGCCTGGCCG
TCGCCGAGCC TGCCGTCTAC
4081 TTCAAGGAGC AGTTTCTGGA CGGGGACGGG TGGACTTCCC
GCTGGATCGA ATCCAAACAC
4141 AAGTCAGATT TTGGCAAATT CGTTCTCAGT TCCGGCAAGT
TCTACGGTGA CGAGGAGAAA
4201 GATAAAGGTT TGCAGACAAG CCAGGATGCA CGCTTTTATG
CTCTGTGCGC CAGTTTCGAG
4261 CCTTTCAGCA ACAAAGGCCA GACGCTGGTG GTGCAGTTCA
CGGTGAAACA TGAGCAGAAC
4321 ATCGACTGTG GGGGCGGCTA TGTGAAGCTG TTTCCTAATA
GTTTGGACCA GACAGACATG
4381 CACGGAGACT CAGAATACAA CATCATGTTT GGTCCCGACA
TCTGTGGCCC TGGCACCAAG
4441 AAGGTTTCATG TCATCTTCAA CTACAAGGGC AAGAACGTGC
TGATCAACAA GGACATCCGT
4501 TGCAAGGATG ATGAGTTTAC ACACCTGTAC AACTGATTG
TGCGGCCAGA CAACACCTAT
4561 GAGGTGAAGA TTGACAACAG CCAGGTGGAG TCCGGCTCCT
TGGAAGACGA TTGGGACTTC
4621 CTGCCACCCA AGAAGATAAA GGATCCTGAT GCTTCAAAAC
CGGAAGACTG GGATGAGCGG
4681 GCCAAGATCG ATGATCCCAC AGACTCCAAG CCTGAGGACT
GGGACAAGCC CGAGCATATC

10

20

30

40

【 0 0 9 5】

【化 2 6 - 4】

4741 CCTGACCCTG ATGCTAAGAA GCCCGAGGAC TGGGATGAAG
AGATGGACGG AGAGTGGGAA

4801 CCCCCAGTGA TTCAGAACCC TGAGTACAAG GGTGAGTGGA
AGCCCCGGCA GATCGACAAC

4861 CCAGATTACA AGGGCACTTG GATCCACCCA GAAATTGACA
ACCCCGAGTA TTCTCCCGAT

4921 CCCAGTATCT ATGCCTATGA TAACTTTGGC GTGCTGGGCC
TGGACCTCTG GCAGGTCAAG

10

4981 TCTGGCACCA TCTTTGACAA CTTCCTCATC ACCAACGATG
AGGCATACGC TGAGGAGTTT

5041 GGCAACGAGA CGTGGGGCGT AACAAAGGCA GCAGAGAAAC
AAATGAAGGA CAAACAGGAC

5101 GAGGAGCAGA GGCTTAAGGA GGAGGAAGAA GACAAGAAAC
GCAAAGAGGA GGAGGAGGCA

20

5161 GAGGACAAGG AGGATGATGA GGACAAAGAT GAGGATGAGG
AGGATGAGGA GGACAAGGAG

5221 GAAGATGAGG AGGAAGATGT CCCC GGCCAG GCCAAGGACG
AGCTGgaatt CATGCATGGA

5281 GATACACCTA CATTGCATGA ATATATGTTA GATTGCAAC CAGAGACAAC
TGATCTCTAC

5341 GGTTATGGGC AATTAAATGA CAGCTCAGAG GAGGAGGATG
AAATAGATGG TCCAGCTGGA

30

5401 CAAGCAGAAC CGGACAGAGC CCATTACAAT ATTGTAACT TTTGTTGCAA
GTGTGACTCT

5461 ACGCTTCGGT TGTGCGTACA AAGCACACAC GTAGACATTC GTACTTTGGA
AGACCTGTTA

5521 ATGGGCACAC TAGGAATTGT GTGCCCCATC TGTTCCTCAGA AACCATAAagg
atccagatct

40

5581 ttttccctct gccaaaaatt atggggacat catgaagccc cttagcatc tgactctgg

5641 ctaataaagg aaatttattt tcattgcaat agtgtgttg aatttttgt gtctctact

5701 cggaaggaca tatgggaggg caaatcatf aaaacatcag aatgagtatt tggtttagag

5761 ttggcaaca tatgcccatt ctcegette ctegetcact gactegctgc getcggctgt

5821 tcggctgcgg cgagcggat cagctcactc aaaggcggta atacggttat ccacagaatc

【 0 0 9 6】

【化 2 6 - 5】

5881 aggggataac gcaggaaaga acatgtgagc aaaaggccag caaaaggcca ggaaccgtaa

5941 aaaggccgcg ttgctggcgt tttccatag 5970

以下の表は上記プラスミドの構造を記載する。

【0097】

【表 3】

プラスミドの位置	遺伝子構築物	構築物の供給源
5970-0823	E. coli ORI (ColE1)	pBR / <i>E. coli</i> -derived
0837-0881	portion of transposase (tpnA)	一般のプラスミド配列 Tn5/Tn903
0882-1332	β -Lactamase (Amp ^R)	pBRpUC derived plasmid
1331-2496	AphA (Kan ^R)	Tn903
2509-2691	P3 Promoter DNA binding site	Tn3/pBR322
2692-2926	pUC backbone	一般のプラスミド配列 pBR322-derived
2931-4009	NF1 binding and promoter	HHV-5 (HCMV UL-10 1E1 gene)
4010-4014	Poly-cloning site	一般のプラスミド配列
4015 - 5265	Calreticulin (CRT)	Human Calreticulin
5266-5271	GAATTC plasmid sequence	Remain after cloning
5272-5568	dE7 gene (detoxified partial)	HPV-16 (E7 gene) incl. stop codon
5569-5580	ポリクローニング部位	一般のプラスミド配列
551-5970	ポリアデニル化部位	Mammalian signal, pHCMV-derived

一部の実施形態では、CRTの代替物は、ストレス誘導タンパク質のHSP90ファミリーの代表であるよく検討されているERシャペロンポリペプチド、ER60、GRP94又はgp96によって例示される、別のERシャペロンポリペプチドである（参照によって本明細書に組み入れられるWO02/12281を参照）。用語「小胞体シャペロンポリペプチド」は本明細書で使用されるとき、例となるシャペロンタンパク質、CRT、

タパシン、ER60又はカルネキシンと実質的に同じERシャペロン機能を有するポリペプチドを意味する。従って、用語には、その機能的な断片又は変異体又は模倣体すべてが含まれる。当該技術で既知のアッセイを用いてERシャペロンとしてのその活性についてポリペプチド又はペプチドを日常的にスクリーニングすることができる。本発明は作用の特定のメカニズムによって限定されないが、生体内のシャペロンは、MHCクラスIヘテロ三量体分子（重鎖（H）、 $\beta 2m$ 及びペプチド）の組立を含む、ERにおける多数の糖タンパク質の正確な折り畳み及びオリゴ化を促進する。それらはまた、ERにおける不完全に組み立てられたMHCクラスIヘテロ三量体複合体も保持する（Hauri FEBS Lett. 476:32-37, 2000）。

細胞間で拡散するタンパク質

生体内で増幅し、拡散するその能力によってネイキッドDNAワクチンの能力を高めてもよい。VP22、単純性ヘルペスウイルス1型(HSV-1)及びたとえば、鳥類のマレック病ウイルス(MDV)のようなほかのヘルペスウイルスにおけるそのホモログは、ワクチンの能力を高めるアプローチを提供する細胞間輸送の特性を有する。本発明は、以前、抗原の拡散とMHCクラスIによる提示を高めるDNAワクチンにおいてモデル抗原、ヒトのパピローマウイルス16型(HPV-16)のE7とのVP22の新規の融合を創製した。これらの特性は、ワクチン接種したマウスにおいてE7特異的なCD8⁺T細胞前駆体の数の劇的な増加をもたらした(少なくとも50倍)、あまり効果的ではないワクチンをE7発現腫瘍に対する有意な能力をもつものに変換した。比較すれば、非拡散変異体VP22(1-267)はワクチンの能力を高めることはできなかった。その全体が参照によって本明細書に組み入れられる米国特許出願公開番号20040028693(米国特許第7,318,928号)で提示された成績は、抗原の細胞間拡散とMHCクラスIによる提示の増大を介してDNAワクチンの能力が劇的に改善されることを示している。

10

【0098】

MDV-1UL49をE7に連結する同様の検討もワクチン接種したマウスにおけるE7特異的なCD8⁺T細胞前駆細胞の数の劇的な増加とE7発現腫瘍に対する強力な応答をもたらした。MDV-1UL49DNAワクチンを接種したマウスは、HSV-1VP22/E7によって誘導されたレベルに匹敵するレベルでE7特異的なCD8⁺T細胞前駆細胞を刺激した。従って、標的抗原の遺伝子をコードするDNAへのMDV-1UL49DNAの融合は、DNAワクチンの能力を有意に高める。

20

【0099】

一実施形態では、拡散タンパク質は、ヘルペスウイルスVP22タンパク質を含むウイルス性の拡散タンパク質であってもよい。本明細書で例示されるのは、単純性ヘルペスウイルス-1(HSV-1)VP22(HVP22と略記)及びMDV-VP22又はMVP-22と呼ばれるマレック病ウイルス(MDV)に由来するそのホモログを含む融合構築物である。また本発明に含まれるのは、ヘルペスウイルス科のほかのメンバーに由来するVP22のホモログ、又はホモログであるとみなされ、それに融合される若しくは化学的に抱合されるポリペプチド若しくはペプチドの細胞間拡散を促進する機能的特性を共有する非ウイルス起源のポリペプチドである。

30

【0100】

HVP22をコードするDNAはさらに長い配列(HVP22を含むベクターの完全長ヌクレオチド配列である)配列番号16のヌクレオチド1~192としての配列、配列番号7を有する。MDV-VP22をコードするDNAは、以下に示される概裂番号37である：

【0101】

【化 2 7】

1 atg ggg gat tct gaa agg cgg aaa tcg gaa cgg cgt cgt tcc ctt gga 48 tat ccc tct gca tat gat gac
 gtc tcg att cct gct cgc aga cca tca 96 aca cgt act cag cga aat tta aac cag gat gat ttg tca aaa cat
 gga 144 cca ttt acc gac cat cca aca caa aaa cat aaa tcg gcg aaa gcc gta 192 tcg gaa gac gtt
 tcg tct acc acc cgg ggt ggc ttt aca aac aaa ccc 240 cgt acc aag ccc ggg gtc aga gct gta caa
 agt aat aaa ttc gct ttc 288 agt acg gct cct tca tca gca tct agc act tgg aga tca aat aca gtg 336
 gca ttt aat cag cgt atg ttt tgc gga gcg gtt gca act gtg gct caa 384 tat cac gca tac caa ggc gcg
 ctc gcc ctt tgg cgt caa gat cct ccg 432 cga aca aat gaa gaa tta gat gca ttt ctt tcc aga gct gtc att
 aaa 480 att acc att caa gag ggt cca aat ttg atg ggg gaa gcc gaa acc tgt 528 gcc cgc aaa cta ttg
 gaa gag tct gga tta tcc cag ggg aac gag aac 576 gta aag tcc aaa tot gaa cgt aca acc aaa tct
 gaa cgt aca aga cgc 624 ggc ggt gaa att gaa atc aaa tcg cca gat ccg gga tct cat cgt aca 672
 cat aac cct cgc act ccc gca act tcg cgt cgc cat cat tca tcc gcc 720 cgc gga tat cgt agc agt gat
 agc gaa taa 747

10

H V P 2 2 ポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号 3 9（ベクターによってコードされる完全長アミノ酸）のアミノ酸残基 1～3 0 1としての配列番号 3 8である。

20

【0 1 0 2】

M D V－V P 2 2 のアミノ酸配列、配列番号 4 0 は以下のとおりである：

【0 1 0 3】

【化 2 8】

2 Met Gly Asp Ser Glu Arg Arg Lys Ser Glu Arg Arg Arg Ser Leu Gly 16 Tyr Pro Ser Ala
 Tyr Asp Asp Val Ser Ile Pro Ala Arg Arg Pro Ser 32 Thr Arg Thr Gln Arg Asn Leu Asn Gln
 Asp Asp Leu Ser Lys His Gly 48 Pro Phe Thr Asp His Pro Thr Gln Lys His Lys Ser Ala Lys
 Ala Val 64 Ser Glu Asp Val Ser Ser Thr Thr Arg Gly Gly Phe Thr Asn Lys Pro 80 Arg Thr
 Lys Pro Gly Val Arg Ala Val Gln Ser Asn Lys Phe Ala Phe 96 Ser Thr Ala Pro Ser Ser Ala
 Ser Ser Thr Trp Arg Ser Asn Thr Val 112 Ala Phe Asn Gln Arg Met Phe Cys Gly Ala Val
 Ala Thr Val Ala Gln 128 Tyr His Ala Tyr Gln Gly Ala Leu Ala Leu Trp Arg Gln Asp Pro
 Pro 144 Arg Thr Asn Glu Glu Leu Asp Ala Phe Leu Ser Arg Ala Val Ile Lys 160 Ile Thr Ile
 Gln Glu Gly Pro Asn Leu Met Gly Glu Ala Glu Thr Cys 176 Ala Arg Lys Leu Leu Glu Glu
 Ser Gly Leu Ser Gln Gly Asn Glu Asn 192 Val Lys Ser Lys Ser Glu Arg Thr Thr Lys Ser
 Glu Arg Thr Arg Arg 208 Gly Gly Glu Ile Glu Ile Lys Ser Pro Asp Pro Gly Ser His Arg Thr
 224 His Asn Pro Arg Thr Pro Ala Thr Ser Arg Arg His His Ser Ser Ala 240 Arg Gly Tyr Arg
 Ser Ser Asp Ser Glu -- 249

30

40

H V P 2 2 のコーディング配列と H P V－1 6 タンパク質 E 7（プラス幾つかの追加のベクター配列）を含む D N A クローン、p c D N A 3 V P 2 2 / E 7 は、配列番号 6 である。

【0 1 0 4】

E 7（配列番号 4 1）のアミノ酸配列は配列番号 3 9の残基 3 0 8～4 0 3である。この特定のクローンは、E 7に存在する 9 8 残基のうち 9 6を有する。野生型 E 7の C 末端残基、L y s と P r o はこの構築物に存在しない。これは、用語が以下で記載されるように欠失変異体の例である。ほかの抗原性ポリペプチドのそのような欠失変異体（たとえば

50

、2又は少数のアミノ酸の末端切捨て)は、本発明の融合ポリペプチドの範囲内で意図される実施形態の例である。

I P Pのホモログ

それらが必要とされる生物活性を有するという条件で、本明細書に記載されるようなI P Pのホモログ又は変異体も使用されてもよい。これらには、アミノ酸配列又は核酸配列の置換、欠失又は付加が含まれる。コドンの縮重のために、たとえば、同一のアミノ酸配列をコードする核酸配列には相当の変異があってもよい。

【0105】

I P Pの機能的な誘導体は、クラスI経路による提示を促進することによってそれに融合される1以上の抗原性エペトープの免疫原性を促進することを含む、測定可能なI P P様の活性を保持する。「機能的な誘導体」は、用語が本明細書と併せて又はその代わりに使用されるかどうかにかかわらずなく、「変異体」及び「断片」を包含する。

10

【0106】

用語「キメラ」の又は「融合」のポリペプチド又はタンパク質は、線形様式で第2のポリペプチド又はペプチドのドメインと化学的に結合する少なくとも1つのポリペプチド又はペプチドの配列を含む組成物を指す。本発明の一実施形態は、少なくとも2つのドメインを含む融合タンパク質をコードする単離された又は組換えの核酸分子であり、その際、第1のドメインはI P Pを含み、第2のドメインは抗原性エペトープ、たとえば、MHCクラスIに結合するペプチドエペトープを含む。「融合」は、ペプチド結合、化学結合、電荷相互作用(たとえば、塩架橋、H-結合などのような静電気誘引)などによって生成される会合である。ポリペプチドが組換え性であるなら、「融合タンパク質」は共通するmRNAから翻訳され得る。或いは、ドメインの組成物は、化学的手段又は静電気的手段によって連結することができる。本発明のキメラ分子(たとえば、標的化ポリペプチド融合タンパク質)にはまた、追加の配列、たとえば、リンカー、エペトープタグ、酵素切断認識配列、シグナル配列、分泌シグナル等が含まれ得る。

20

【0107】

或いは、ペプチドを単にキャリアに連結させて、ペプチドの操作、特定/局在化を円滑にすることができる。

【0108】

また、含まれるのは、I P Pの「機能的な誘導体」であり、それは、アミノ酸置換変異体、タンパク質の「断片」と呼ばれる。I P Pの機能的な誘導体は、それと共に融合される又は同時投与される1以上の抗原性エペトープの免疫原性を増進するとき明らかにされてもよい測定可能な活性を保持する。「機能的な誘導体」は、用語が本明細書と併せて又はその代わりに使用されるかどうかにかかわらずなく、「変異体」及び「断片」を包含する。

30

【0109】

機能的なホモログは、上記の生化学的な及び生物学的な活性を持たなければならない。この機能的な性状分析の観点から、未だに発見されていないタンパク質を含むホモログタンパク質の使用は、これらのタンパク質が配列類似性を有し、言及された生化学的な及び生物学的な活性を有するならば、本発明の範囲内に入る。

40

【0110】

2つのアミノ酸配列又は2つの核酸配列のパーセント同一性を決定するには、最適な比較目的のために配列を並べる(たとえば、最適な配置のために第1及び第2のアミノ酸配列又は核酸配列の一方又は両方にギャップを導入することができ、比較目的で、非相同配列を無視する)。一実施形態では、配置の方法にはCys残基の配置が含まれる。

【0111】

一実施形態では、比較される配列の長さは、I P P参照配列の長さの少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%又は99%である。次いで、相当するアミノ酸(又はヌクレオチド)の位置でアミノ酸残基(又はヌクレオチド)を比較する。第1の

50

配列における位置が、第2の配列における相当する位置と同一のアミノ酸（ヌクレオチド）で占められている場合、分子はその位置で同一である（本明細書で使用されるとき、アミノ酸又は核酸の「同一性」はアミノ酸又は核酸の「相同性」と同等である）。2つの配列の間のパーセント同一性は、配列によって共有される同一の位置の数の関数であり、2つの配列の最適な配置のために導入されることが必要なギャップの数、各ギャップの長さを説明する。

【0112】

数学的なアルゴリズムを用いて配列の比較及び2つの配列の間のパーセント同一性の決定を達成することができる。一実施形態では、B l o s s o m 6 2マトリクス又はP A M 2 5 0マトリクス、及び16、14、12、10、8、6又は4のギャップ加重及び1、2、3、4、5又は6の長さ荷重を用いたG C Gソフトウェアパッケージ（<http://www.gcgcg.com>で利用可能）におけるG A Pプログラムに組み入れられているN e e d l e m a n及びW u n s c h（J.Mol. Biol. 48:444-453（1970））のアルゴリズムを用いて、2つのアミノ酸配列の間のパーセント同一性が決定される。さらに別の実施形態では、N W S g a p d n a . C M Pマトリクス及び40、50、60、70又は80のギャップ荷重及び1、2、3、4、5又は6の長さ荷重を用いたG C Gソフトウェアパッケージ（<http://www.gcgcg.com>で利用可能）におけるG A Pプログラムを用いて2つのヌクレオチド配列の間のパーセント同一性が決定される。別の実施形態では、P A M 1 2 0加重残基表、12のギャップ長さペナルティ及び4のギャップペナルティを用いたA L I G Nプログラム（バージョン2.0）に組み入れられているE. M e y e r sとW. M i l l e r（CABIOS, 4:11-17（1989））のアルゴリズムを用いて2つのアミノ酸配列又はヌクレオチド配列の間のパーセント同一性が決定される。

【0113】

本発明の核酸配列及びタンパク質配列をさらに「クエリー配列」として用いて、公的なデータベースでの検索を行う、たとえば、ほかのファミリーメンバー又は関連する配列を特定することができる。そのような検索は、A l t s c h u lら（1990）J. Mol. Biol. 215:403-10のN B L A S T及びX B L A S Tのプログラム（バージョン2.0）を用いて実施することができる。N B L A S Tプログラム、スコア=100、ワード長=12と共にB L A S Tヌクレオチド検索を用いてI P P核酸分子に対するヌクレオチド配列のホモログを入手することができる。N B L A S Tプログラム、スコア=50、ワード長=30と共にB L A S Tタンパク質検索を用いてI P Pタンパク質分子に対するアミノ酸配列のホモログを入手することができる。比較目的でギャップのある配置を入手するには、A l t s c h u lら（1997）N u c l e i c A c i d s R e s . 25:3389-3402に記載されたようにギャップ付きB L A S Tを利用することができる。B L A S T及びギャップ付きB L A S Tのプログラムを利用する場合、各プログラム（たとえば、X B L A S T及びN B L A S T）の初期設定パラメータを使用することができる。<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>を参照のこと。

【0114】

従って、上記で記載されたI P P又はI P Pドメインのホモログは、（a）天然のI P P又はそのドメインの機能的な活性を有し、（b）上記で決定されたとき、少なくとも約50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%又は99%天然のI P Pタンパク質又はそのドメインに類似するアミノ酸配列を有することを特徴とする。

【0115】

I P Pの開示された配列に基づいたD N Aプローブを用いてそのようなタンパク質を入手し、発現させることは当該技術の技量の範囲内である。次いで、本明細書に記載されるもののような当該技術で承認されている方法、たとえば、T細胞増殖、サイトカイン分泌又は細胞傷害性アッセイ、又は腫瘍防御若しくは腫瘍治療の生体内アッセイを用いて融合タンパク質のp生化学的及び生物学的な活性を容易に調べることができる。抗原特異的

T細胞の反応性の刺激の生物学的なアッセイは、ホモログが必要とされる活性を有して「機能的なホモログ」として評価されるかどうかを示す。

【0116】

「変異体」は、完全なタンパク質又は1以上のアミノ酸残基が置換されている（置換変異体）又は1又は幾つかの欠失した（欠失変異体）又は付加された（付加変異体）残基を有する、その断片と実質的に同一である分子を指す。IPPの「断片」は完全長タンパク質の短いポリペプチドである分子のサブセットを指す。

【0117】

多数の方法を用いて、単離されたDNA配列の断片、突然変異体及び変異体を生成する。拡散タンパク質をコードする核酸の小さな垂領域又は断片、たとえば、1～30塩基の長さを標準的な化学合成によって調製することができる。さらなる合成断片の生成に使用するのためのアンチセンスオリゴヌクレオチド及びプライマー。

10

【0118】

変異体の一群は、少なくとも1つのアミノ酸残基、特定の実施形態では、たった1つのアミノ酸残基が異なった残基によって置換されているものである。タンパク質の化学及び構造の詳細な記載については、参照によって本明細書に組み入れられるSchulz, G Eら、Principles of Protein Structure, Springer-Verlag, New York, 1978, 及びCreighton, T. E., Proteins: Structure and Molecular Properties, W. H. Freeman & Co., San Francisco, 1983を参照のこと。タンパク質分子で為されてもよい置換の種類は、Schulzら（上記）の表1～2及びCreighton（上記）の図3～9で提示されるもののよう異なる種々の相異なるタンパク質間におけるアミノ酸変化の頻度の分析に基づいてもよい。そのような分析に基づいて、保存的置換は、以下の5群の1つの中での交換として本明細書で定義される。

20

【0119】

【化29】

- | | | |
|-----------------------|--------------------------|----|
| 1 小型脂肪族の、非極性又はやや極性の残基 | Ala, Ser, Thr (Pro, Gly) | |
| 2 極性で負に荷電した残基及びそのアミド | Asp, Asn, Glu, Gln; | 30 |
| 3 極性で正に荷電した残基 | His, Arg, Lys; | |
| 4 大型脂肪族の非極性残基 | Met, Leu, Ile, Val (Cys) | |
| 5 大型の芳香族残基 | Phe, Tyr, Trp. | |

上記括弧内の3つのアミノ酸は、タンパク質構造において特定の役割を有する。Glyは側鎖を欠く唯一の残基なので、鎖に自由度を付与する。Proはその普通ではない幾何構造のために鎖をきつく制約する。Cysはタンパク質の折り畳みに重要であるジスルフィド結合の形成に参加する。

【0120】

40

上記5群の中ではなく、その間でのあまり保存的ではない置換を選択することによって生化学的な、機能的な（又は免疫的な）特性でのさらに実質的な変化を為す。そのような変化は、（a）置換の領域におけるペプチド主鎖の構造、たとえば、シート状若しくは螺旋状の構造、（b）標的部位での分子の電荷若しくは疎水性、又は（c）側鎖の嵩高を維持することに対するその効果でさらに有意に異なる。そのような置換の例は、（i）ほかのアミノ酸によるGly及び／又はProの置換、又はGly又はProの欠失若しくは挿入；（ii）疎水性残基、たとえば、Leu, Ile, Phe, Val若しくはAlaについての（又はによる）親水性残基、たとえば、Ser若しくはThrの置換；（iii）ほかの残基についての（又はによる）Cysの置換；（iv）電氣的に負の電荷を有する残基、たとえば、Glu若しくはAspについての（又はによる）電氣的に正の荷電

50

を有する残基、たとえば、L y s、A r g若しくはH i sの置換；又は（v）嵩高な側鎖を有さない残基、たとえば、G l yについての（又はによる）そのような側鎖を有する残基の置換である。

【0121】

本発明に従って最も許容できる欠失、挿入及び置換は、関連する生物活性という点で、たとえば、抗原性エピトープ又はタンパク質に融合されるエピトープに対する抗原特異的なT細胞の反応性を刺激する能力という点で、野生型又は天然のタンパク質の特徴に過激な変化を生じないものである。しかしながら、そのように行う前に置換、欠失又は挿入の正確な影響を予測するのが難しい場合、当業者は、過度の実験を必要とすることなく、ここで記載されるような日常のスクリーニングアッセイによって影響を評価することができることを十分に理解するであろう。

10

【0122】

本明細書で提供される例となる融合タンパク質は、I P Pタンパク質又はそのホモログと抗原を含む。たとえば、融合タンパク質は、抗原に連結された、I P P又はI P P断片、たとえば、N-C R T、P-C R T及び／又はC-C R T、又はI P P又はI P P断片のアミノ酸配列と少なくとも約50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%又は99%同一であるアミノ酸配列を含んでもよく、本質的にそれから成ってもよく又はそれから成ってもよく、その際、I P P断片は本明細書でさらに記載されるように機能的に活性がある。融合タンパク質はまた、I P P又はI P P断片及びI P P断片のN末端及び／又はC末端で少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10以上のアミノ酸又は約1～5、1～10、1～15、1～201～25、1～301～50のアミノ酸を含んでもよい。これら追加のアミノ酸は、I P Pタンパク質における相当する位置でのアミノ酸配列に無関係であるアミノ酸配列を有してもよい。

20

【0123】

I P P又はI P P断片のホモログは、付加、欠失又は置換によって、たとえば、少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9又は10のアミノ酸又は約1～5、1～15又は1～20のアミノ酸の保存的置換によってI P P又はI P P断片とは異なるアミノ酸配列を含んでもよく、本質的にそれから成ってもよく又はそれから成ってもよい。I P P又はI P P断片のホモログは、本明細書で記載されるもののようなI P P又はI P P断片をコードするヌクレオチド配列と少なくとも約50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%又は99%同一であるヌクレオチド配列によってコードされてもよい。

30

【0124】

I P P又はI P P断片のさらにほかのホモログは、I P P又はI P P断片をコードする核酸とストリンジェントなハイブリッド形成の条件下でハイブリッド形成する核酸によってコードされる。たとえば、65℃にて0.2～1×SSC、次いで65℃にて0.2×SSCでの洗浄の高いストリンジェントな条件下で、本明細書に記載される配列から成る核酸とハイブリッド形成する核酸によってコードされてもよい。室温にて6×SSC次いで室温にて2×SSCの洗浄の低いストリンジェントな条件下で、本明細書に記載される配列から成る核酸とハイブリッド形成する核酸を使用することができる。ほかのハイブリッド形成の条件には、40又は50℃での3×SSC、次いで20、30、40、50、60又は65℃での1又は2×SSCでの洗浄が挙げられる。ハイブリッド形成は、ハイブリッド形成の厳密性をさらに高める、たとえば、10%、20%、30%、40%又は50%のホルムアルデヒドの存在下で実施することができる。核酸のハイブリッド形成の理論と実践はS. A g r a w a l（編）、M e t h o d s i n M o l e c u l a r B i o l o g y、第20巻に記載されており；T i j s s e n（1993）、L a b o r a t o r y T e c h n i q u e s i n b i o c h e m i s t r y a n d m o l e c u l a r b i o l o g y - h y b r i d i z a t i o n w i t h n u c l e i c a c i d p r o b e s, e. g., p a r t I c h a p t e r 2 “O

40

50

verview of principles of hybridization and the strategy of nucleic acid probe assays," Elsevier, New Yorkは核酸のハイブリッド形成への基本的な指針を提供している。

【0125】

核酸配列の断片は、完全長のC R Tポリペプチド、抗原性ポリペプチド又はその融合物をコードするヌクレオチド配列よりも少ないヌクレオチドを有するヌクレオチド配列として定義される。本発明は、融合ポリペプチドの抗原部分に特異的である、C D 8 ⁺ T細胞を含むT細胞の頻度又は反応性の増大を誘導する融合ポリペプチドの能力を保持するポリペプチドをコードするそのような核酸断片を含む。

10

【0126】

本発明の核酸配列は、コードされるタンパク質又は断片のクローニング、発現又は精製に関連する操作に有用であるリンカー配列、天然の又は修飾された制限エンドヌクレアーゼ部位及びそのほかの配列も含んでもよい。たとえば、融合タンパク質は、抗原とI P Pタンパク質の間にリンカーを含んでもよい。

【0127】

使用されてもよいそのほかの核酸ワクチンには、実施例及びその中で引用される参考文献にさらに記載されるような単鎖三量体（S C T）が挙げられるが、それらのすべては参照によって特に本明細書に組み入れられる。

核酸ワクチンの主鎖

20

核酸ワクチン、たとえば、DNAワクチンは、「発現ベクター」又は「発現カセット」、すなわち、タンパク質のコーディング配列の発現に影響を及ぼすことが可能であるヌクレオチド配列を、そのような配列と相性が合う宿主にて含んでもよい。発現カセットは、ポリペプチドのコーディング配列と操作可能に連結され、任意で、ほかの配列、たとえば、転写停止シグナルと操作可能に連結された少なくとも1つのプロモータを含む。発現を達成するのに必要な又は役立つ追加の因子、たとえば、エンハンサが含まれてもよい。

【0128】

「操作可能に連結される」は、コーディング配列の発現を可能にするような方式でコーディング配列を調節性配列に連結することを意味する。既知の調節配列を選択して、適切な宿主細胞にて所望のタンパク質の発現を指向する。従って、用語「調節配列」には、プロモータ、エンハンサ及びそのほかの発現制御要素が挙げられる。そのような調節配列は、たとえば、Goeddel, Gene Expression Technology. Methods in Enzymology, vol. 185, Academic Press, San Diego, Calif. (1990))に記載されている。

30

【0129】

DNA又はRNA分子のプロモータ領域がRNAポリメラーゼに結合し、「操作可能に」連結された核酸配列の転写を促進する。本明細書で使用时、「プロモータ配列」は、RNAポリメラーゼによって転写されるDNA又はRNAの鎖上に見い出されるプロモータのヌクレオチド配列である。たとえば、プロモータとコーディング配列のような2つの核酸分子の配列は、双方の配列が同一のRNA転写物に転写されるのを可能にする又は一方の配列で始まったRNA転写物が第2の配列に伸びるのを可能にする方法でそれらが互いに連結される場合、「操作可能に連結される」。従って、プロモータとDNA又はRNAのコーディング配列のような2つの配列は、プロモータ配列で開始する転写が操作可能に連結されたコーディング配列のRNA転写物を生じるならば、操作可能に連結されている。「操作可能に連結される」ためには、2つの配列が線状配列において互いに間近に隣接する必要はない。

40

【0130】

一実施形態では、本発明の特定のプロモータ配列は哺乳類細胞で操作可能でなければならず、真核生物のプロモータ又はウイルスのプロモータのいずれかであってもよい。特定のプロモータも実施例で記載され、有用なプロモータ及び調節性要素は以下で記載される

50

。好適なプロモータは、誘導性、抑制性又は構成的であってもよい。「構成的な」プロモータは、細胞の環境において及び発生全体を通して遭遇されるほとんどの環境下で活性があるものである。「誘導性」のプロモータは、環境的な調節又は発生上の調節のもとにあるものである。「組織特異的な」プロモータは生物の特定の種類の組織で活性があるものである。構成的なプロモータの例は、ウイルスプロモータ、MSV-LTRであり、それは、種々の細胞種で効率的であり、活性があり、ほかのほとんどのプロモータとは対照的に、停止した細胞及び増殖中の細胞で同様に高い活性を有する。ほかのウイルスプロモータのは、CMV-LTR（サイトメガロウイルスに由来）に存在するもの（Bashart, M. et al., Cell 41:521, 1985）又はRSV-LTR（ラウス肉腫ウイルスに由来）に存在するもの（Gorman, C.M., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 79:6777, 1982）が挙げられる。10
有用なのはまた、マウスのメタロチオネインI遺伝子のプロモータ（Hamer, D, et al., J. Mol. Appl. Gen. 1:273-88, 1982）；ヘルペスウイルスのTKプロモータ（McKnight, S, Cell 31:355-65, 1982）；SV40早期プロモータ（Benoist, C., et al., Nature 290:304-10, 1981）；及び酵母gal4遺伝子プロモータ（Johnston, S.A et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 79:6971-5, 1982）；Silver, P.A, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 81:5951-5, 1984))である。プロモータ領域に関連する転写因子及び転写因子の別々の活性化とDNA結合のそのほかの説明的記載には、Keeganら、Nature 231:699, 1986；Fieldsら、Nature 340:245, 1989；Jones, Cell 61:9, 1990；Lewin, Cell 61:1161, 1990；Ptashneら、Nature 346:329, 1990；Adamsら 20
、Cell 72:306, 1993が挙げられる。

【0131】

プロモータ領域にはさらに、特定の組織で見い出される特定のタンパク質と相互作用することによって、組織特異的なエンハンサとして機能してもよいオクタマー領域が挙げられる。本発明のDNA構築物のエンハンサドメインは、形質移入される標的細胞に特異的であるもの、又はそのような標的細胞の細胞性因子によって高度に活性化されるものである。ベクター（プラスミド又はレトロウイルス）の例は、たとえば、参照によって組み入れられるRoy-Burmanらの米国特許第5, 112, 767号に記載されている。エンハンサ及び転写におけるその作用の一般的な議論については、Lewin, B.M, Genes IV, Oxford University Press pp. 552-576, 1990（又はその後の版）を参照のこと。特に有用なのは、プロモータの上流に置かれ、それと相互作用して遺伝子の発現を刺激するレトロウイルスのエンハンサ（たとえば、ウイルスLTR）である。レトロウイルスベクターと共に使用するために、内因性のウイルスLTRをエンハンサなしにして、組織特異性又は、転写効率のようなほかの所望の特性を付与するほかの所望のエンハンサ配列で置き換える。

【0132】

従って、発現カセットには、プラスミド、組換えウイルス、任意の形態の組換え「ネイキッドDNA」ベクターなどが含まれる。「ベクター」は、細胞に感染し、細胞に形質移入し、一時的に又は永続的に細胞に形質導入することができる核酸を含む。ベクターは、ネイキッド核酸であることができ、又はタンパク質若しくは脂質と複合体化した核酸であることができる。ベクターは任意で、ウイルス又は細菌の核酸及び／又はタンパク質、及び／又は膜（たとえば、細胞膜、ウイルス脂質エンベロープなど）を含む。ベクターは、DNAの断片が連結され、複製されるようになってよいレプリコン（たとえば、RNAレプリコン）、バクテリオファージを含む。従って、ベクターは、RNA、自律的な自己複製の環状又は線状のDNA又はRNA、たとえば、プラスミド、ウイルスなどを含むが、これらに限定されず（参照によって組み入れられる米国特許第5, 217, 879号）、発現プラスミド及び非発現プラスミドの双方を含む。組換え細胞又は培養物が「発現ベクター」を受け入れるとして記載される場合、これには、染色体外の環状又は線状のDNAと宿主染色体に組み込まれているDNAの双方が含まれる。ベクターが宿主細胞で維持される場合、ベクターは、自律的構造として細胞分裂の間に細胞によって安定的に複製 40 50

されてもよいし、宿主のゲノムに取り込まれてもよい。

【0133】

使用されてもよい例となるウイルスベクターには、組換えアデノウイルス (Horowitz, M S, In: Virology, Fields, BN et al., eds, Raven Press, NY, 1990, p. 1679; Berkner, KL, Biotechniques 6:616-29, 1988; Strauss, SE, In: The Adenoviruses, Ginsberg, H S, ed., Plenum Press, NY, 1984, chapter 11) 及び単純性ヘルペスウイルス (HSV) が挙げられる。ヒトの遺伝子送達にとってのアデノウイルスの利点には、組換えが稀であり、そのようなウイルスと関連するヒトの悪性腫瘍は知られておらず、アデノウイルスのゲノムは、7.5 kb のサイズまでの外来遺伝子を受け入れるように操作することができる二本鎖DNAであり、生きたアデノウイルスは安全なヒトワクチン用生物であるという事実が挙げられる。アデノ関連ウイルスも本発明に係るヒトの治療法 (Samulski, RJ et al., EMBO J. 10:3941, 1991) に有用である。

10

【0134】

本発明のDNA分子を発現することができ、本治療法の設定で有用である別のベクターは、ワクシニアウイルスであり、それは、非複製にすることができる (それぞれ参照によって組み入れられる米国特許第5,225,336号; 同第5,204,243号; 同第5,155,020号; 同第4,769,330号; Uerst, TR et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:2549-53, 1992; Chakrabarti, S et al., Mol Cell Biol 5:3403-9, 1985)。組換えワクシニアウイルス及び非均質DNAを含有するほかのウイルスの説明及び免疫とDNA療法におけるその使用は、Moss, B, Curr Opin Gene 3:86-90, 1993; Moss, B, Biotechnol. 20:345-62, 1992に概説されている。

20

【0135】

使用されてもよいその他のほかのウイルス性ベクターには、アデノ関連ウイルスベクター、レトロウイルスベクター、レンチウイルスベクター、及びプラスミドベクターを含むウイルス性又は非ウイルス性のベクターが挙げられる。例となる種類のウイルスには、HSV (単純性ヘルペスウイルス)、AAV (アデノ関連ウイルス)、HIV (ヒト免疫不全ウイルス)、BIV (ウシ免疫不全ウイルス) 及びMLV (マウス白血病ウイルス) が挙げられる。

【0136】

また、DNAワクチンには、レプリコン、例えば、自己複製型RNAベクターである、RNAレプリコンを使ってもよい。一実施形態では、レプリコンは、シンドビスウイルスRNAレプリコン、例えば、SINrep5をベースにしたものである。本発明者等は、E7をこのようなワクチンの観点から試験し、E7に結合したHSV-1VP22をコードしたシンドビスウイルスRNAワクチンがE7特異的CD8 T細胞の活性化を有意に高め、E7発現腫瘍に対する強力な抗腫瘍免疫が得られることを示した (Wu et al, 米国特許出願第10/343,719号参照)。これらの調査で使われたシンドビスウイルスRNAレプリコンベクターのSINrep5については、(Bredenbeek, P J et al., 1993, J. Virol. 67:6439-6446)に記載がある。

30

40

【0137】

一般的には、RNAレプリコンワクチン剤は、アルファウイルス、例えば、シンドビスウイルス (Hariharan, M J et al., 1998, J Virol 72:950-8.)、セムリキ森林ウイルス (Berglund, P M et al., 1997, AIDS Res Hum Retroviruses 13:1487-95; Ying, H T et al., 1999, Nat Med 5:823-7) またはベネズエラウマ脳炎ウイルス (Pushko, P M et al., 1997, Virology 239:389-401) 由来であってもよい。これらの自己複製および自己制御型ワクチン剤は、インビトロでまたはインビボで形質移入される細胞中に、(1) RNAとして、または(2) 後でRNAレプリコンに転写されるDNAとして投与され

50

てもよい (Berglund、P C et al.、1998. Nat Biotechnol 16:562-5; Leitner、W W et al.、2000. Cancer Res 60:51-5)。代表的セムリキ森林ウイルスは、pSCA1 (Di Ciommo、D P et al.、J Biol Chem 1998; 273:18060-6) である。

【0138】

プラスミドベクター p c DNA 3 またはその機能的ホモログ (配列番号 1) を DNA ワクチンとして使ってもよい。他の実施形態では、p NGVL 4 a (配列番号 2) が使われている。

【0139】

本発明の 1 つのプラスミドバックボーン、p NGVL 4 a は、元々 p NGVL 3 ベクター由来で、ヒトワクチン治験で承認された。p NGVL 4 a ベクターには、非コード領域中に 2 つの免疫賦活性配列 (CpG ジヌクレオチドの直列反復) を含む。他方、DC を含む APC、または交差提示により抗原成分を DC に移送する他の細胞を形質転換できる任意の他のプラスミド DNA は本発明に有用であり、ヒト治療上の使用にすでに認可されているという事実により、p NGFVLA 4 a を使ってもよい。

【0140】

次の文献には、基礎的な医学および獣医学のウイルス学の分野における原理と最新の情報が記述されており、これらは参照によって組み込まれる: Fields ウイルス学、Fields、B N et al.、eds.、Lippincott Williams & Wilkins、NY、1996; ウイルス学原論: 分子生物学、発病、および管理、Flint、S. J. et al.、eds.、Amer Soc Microbiol、Washington DC、1999; 臨床的ウイルス学の原理と実践、4th Edition、Zuckerman、A. J. et al.、eds、John Wiley & Sons、NY、1999; C型肝炎、by Hagedorn、C H et al.、eds.、Springer Verlag、1999; B型肝炎ウイルス: 分子的疾患メカニズムおよび新規治療戦略、Koshy、R. et al.、eds、World Scientific Pub Co、1998; 獣医学のウイルス学、Murphy、F. A. et al.、eds.、Academic Press、NY、1999; 鳥ウイルス: 機能と管理、Ritchie、B. W.、Iowa State University Press、Ames、2000; ウイルス分類学: ウイルスの分類と命名法: Seventh Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses、by M. H. V. Van Regenmortel、M H V et al.、eds.、Academic Press; NY、2000。

【0141】

元のままの DNA またはウイルスベクターの他に、操作した細菌をベクターとして使ってもよい。多くの細菌株には、サルモネラ、BCG および リステリア菌 (LM) (Hoi seth et al.、Nature 291:238-9、1981; Poirier、T P et al.、J Exp Med 168:25-32、1988); Sad off、J C et al.、Science 240:336-8、1988; Stover、C K et al.、Nature 351:456-60、1991; Aldov ini、A et al.、Nature 351:479-82、1991) がある。これらの微生物はワクチンとしての使用に有望な 2 つの特性を示す: (1) 経口ワクチン送達の可能性を与える、腸経路による感染、および (2) 単球/マクロファージへの感染により、抗原をプロフェッショナル APC に向かわせる。

【0142】

インビボでのウイルス媒介遺伝子移入に加えて、プラスミド DNA の投与を含む、当技術分野でよく知られた物理的手段を DNA の直接移入に使用可能である (Wolff et al.、1990、上記) および微粒子銃介在遺伝子移入 (Yang、N-S、et

10

20

30

40

50

al.、Proc Natl Acad Sci USA 87:9568、1990; Williams、RSetal.、Proc Natl Acad Sci USA 88:2726、1991; Zelenin、AV et al.、FEBS Lett 280:94、1991; Zelenin、AV et al.、FEBS Lett 244:65、1989; Johnston、SA et al.、In Vitro Cell Dev Bio 127:11、1991)。さらに、本発明に従って、遺伝子の細胞中へのインビトロでのよく知られた移入手段である電気穿孔をインビボでの組織へのDNA分子移入に使用可能である。(Titomirov、AV et al.、Biochim Biophys Acta 1088:131、1991)。

【0143】

また、「担体媒介遺伝子移入」について、(Wu、CH et al.、J Biol Chem 264:16985、1989; Wu、GY et al.、J Biol Chem 263:14621、1988; Soriano、P et al.、Proc Natl Acad Sci USA 80:7128、1983; Wang、C-Y et al.、Proc Natl Acad Sci USA 84:7851、1982; Wilson、JM et al.、J Biol Chem 267:963、1992)に記載されている。一実施形態では、担体は、標的とされたりポソーム(Nicolau、C et al.、Proc Natl Acad Sci USA 80:1068、1983; Soriano et al.、上述)、例えば、免疫リポソームで、これはアシル化mAbを脂質二重層中に組み込むことができる(Wang et al.、上述)、ポリカチオン、例えば、アシアロ糖タンパク質/ポリリシン(Wu et al.、1989、上述)を使ってもよく、この場合、複合体には、標的組織認識分子(例えば、肝臓に対するアシアロオロソムコイド)および損傷を起こすことなく形質移入できるようにDNAに結合するDNA結合化合物、例えば、ポリリシン、が含まれる。この複合体は、次に、本発明のプラスミドDNAと複合化される。

【0144】

形質移入または微量注入に使われるプラスミドDNAは、当技術分野でよく知られた方法、例えば、Qiagen法(Qiagen)を使い、その後、既知の本明細書に例示されてるような方法でDNA精製して調製できる。

【0145】

このような発現ベクターは、DNAの発現、および融合タンパク質またはペプチドを含むコード化タンパク質の産生を目的として、宿主細胞(インビトロ、エクスピボまたはインビボで)に形質移入するために使用可能である。一実施形態では、DNAワクチンは細胞、例えば、患者から入手した細胞、(例えば、抗原提示細胞)に投与され、または細胞と接触させ、そして、患者に投与されるが、ここで患者は、細胞が患者に投与される時間の前、後または同時に治療される。

【0146】

本明細書で使われる用語の「単離」は、分子または組成物、例えば、転座ポリペプチドまたはそれをコードした核酸、に関する場合は、分子または組成物が少なくとも1つの他の化合物(タンパク質、他の核酸、等)から、または元々随伴しているまたは処理中に随伴するようになった他の混入物から分離されていることを意味する。また、単離組成物は、実質的に純粋でありうる。単離組成物は、均質の状態および無水または水溶液であってもよい。純度と均質性は、例えば、ポリアクリルアミドゲル電気泳動法(PAGE)または高速液体クロマトグラフィー(HPLC)のような分析化学の技術、を使って測定できる。たとえタンパク質が単離され、ゲルパターンで均質または支配的バンドに見えても、同時に精製される痕跡の混入物がある。

【0147】

融合ポリペプチドまたはそのホモログもしくは機能的誘導体を発現するために形質転換または形質移入した宿主細胞は、本発明の範囲内に含まれる。例えば、融合ポリペプチドは、酵母中、またはチャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO)もしくはヒト細胞のよう

10

20

30

40

50

な哺乳動物細胞中で発現してもよい。一実施形態では、本発明による発現用細胞はA P CまたはD Cである。他の適切な宿主細胞は当業者には既知である。

【0148】

免疫応答を増強する他の核酸

化学療法剤およびワクチンを投与方法には、さらに、1つまたは複数の他の構築物、例えば、抗原提示細胞の寿命を延長するための構築物、の投与を含んでもよい。代表的構築物は次の2つの節で記載する。このような複数の構築物を同時に、またはDNAワクチンと同時に投与してもよい。あるいは、DNAワクチンまたは化学療法剤の投与の前または後で投与してもよい。

【0149】

アポトーシス経路を標的にしたs i RNAを使った免疫応答の増強

DNAワクチンおよび化学療法剤の患者への投与には、1つまたは複数の他の試薬、例えば、構築物を一緒に投与してもよい。一実施形態では、ある方法は、アポトーシス経路を標的にしたs i RNAの患者へのさらなる投与を含む（例えば、国際公開特許WO 2006/073970に記載されている。この特許は、本明細書にその全体が組み込まれる）。

【0150】

本発明者等は、以前、アポトーシス信号伝達経路で中心的役割を演ずるB a kおよびB a xタンパク質にハイブリダイズし、その活性化の発現を遮断するs i RNA配列の設計をしたことがある。本発明もまた、腫瘍または過剰増殖疾患の治療方法を対象とし、これには、s i RNA分子（配列）、s i RNAを含むかまたはコードしたベクター、B a kおよびB a x核酸の配列に「特異的」なs i RNA配列の転写を推進する配列をコードしたs i RNAに機能的に連結されたプロモーターを有する発現ベクターの投与が含まれる。s i RNA sは、一本鎖「ヘアピン」配列を含んでもよい。理由は、それらが、安定性があり、標的mRNAに対し結合するからである。

【0151】

他のデスタンパク質の中で、B a kとB a xはA P C、特にD Cのアポトーシスに関係するため、本s i RNA配列を、抗原をコードした広範囲のDNAワクチン構築物と一緒に使って、このようなDNAワクチン構築物、特にC T L活性化と作用で典型的に表されるC D 8 + T細胞媒介免疫応答により誘導される免疫応答を強化し、促進してもよい。これは、抗原提示D Cの寿命延長に対するs i RNAの効果の結果として起こると考えられている。このD Cは、この効果がなければ、免疫応答を進めている過程でD Cが誘導に関与する、まさに同じC T Lによって死滅させられる可能性がある。

【0152】

B a kとB a xのほかに、類似の方式で設計されるs i RNAの別の標的には、カスパーゼ8、カスパーゼ9およびカスパーゼ3がある。本発明は、任意の2つ以上のB a k、B a x、カスパーゼ8、カスパーゼ9およびカスパーゼ3を標的とするs i RNAが組み合わされて使用され、任意選択で同時に（抗原をコードするDNA免疫原と一緒に）、患者に投与される組成物および方法を含む。また、このようなs i RNAの組み合わせは、D Cに形質移入（抗原負荷と共に）して細胞性ワクチン剤としてアポトーシスに対する耐性を付与することによりD Cの免疫原性を改善するために使うことができる。

【0153】

s i RNA sは、RNA干渉（RNA i）と呼ばれる高度に制御された酵素媒介プロセスにより遺伝子発現を抑制する（Sharp, P. A., Genes Dev. 15: 485-90, 2001; Bernstein, E et al., Nature 409: 363-66, 2001; Nykanen, A et al., Cell 107: 309-21, 2001; Elbashir et al., Genes Dev. 15: 188-200, 2001）。RNA干渉は、s i RNAの標的配列のmRNA中のホモログの配列特異的分解である。本明細書で使われる用語のs i RNA（小さい（small）、または短い（short）、干渉核酸）は、配列特異的RNA i（RNA干渉）、例え

10

20

30

40

50

ば、短い（または小さい）干渉RNA（siRNA）、二本鎖RNA（dsRNA）、マイクロRNA（miRNA）、低分子ヘアピンRNA（shRNA）、低分子干渉オリゴヌクレオチド、低分子干渉核酸、低分子干渉修飾オリゴヌクレオチド、化学修飾siRNA、転写後遺伝子サイレンシングRNA（ptgsRNA）、翻訳サイレンシング、等、を媒介することができる核酸分子を記述するのに使われる他の用語と等価であることを意図している。RNAiは、4つの主要ステップ：siRNAからRNA誘導サイレンシング複合体（RISC）の構築、RISCの活性化、標的認識および標的分割、を特徴とする複数のRNAタンパク質相互作用を伴う。これらの相互作用は、siRNA-RISC構築および活性化の間に鎖選択に対し一方に偏らせ全体のRNAi効率に寄与することができる（Khvorova、A et al.、Cell 115：209-216（2003）；Schwarz、D S et al. 115：199-208（2003））。

10

【0154】

RNAi分子を設計する際に考慮すべきことには、特に、標的とする配列、RNA標的の2次構造およびRNA結合タンパク質の結合がある。siRNA配列を最適化する方法は、熟練作業には明らかであろう。典型的なアルゴリズムと方法は、Vickers et al.（2003）J Biol Chem 78：7108-7118；Yang et al.（2003）Proc Natl Acad Sci USA 99：9942-9947；Far et al.（2003）Nuc. Acids Res. 31：4417-4424；およびReynolds et al.（2004）Nature Biotechnology 22：326-330、に記載されている。これらはその全体が参照によって本明細書に組み込まれる。

20

【0155】

Far et al.、上述、およびReynolds et al.、上述、に記載された方法は、当業者なら使用可能で、関連するmRNAの転写のサイレンシングに有効な標的配列を選択し、siRNA配列を設計できる。Far et al.は、siRNAの標的へのアクセシビリティを評価し、活性siRNA構築物設計の支援をするためのオプションを提案している。この手法は高スループットになるよう適合させて自動化可能で、上記RNAiの各ステップでの効率的な処理に寄与しやすいsiRNAの特異的性質を特定するために、siRNAの生物活性に関する追加のパラメーターを含めることができる。Reynolds et al.、上述、は、2つの遺伝子のmRNAを標的とする180siRNAの系統的分析を示した。siRNAの機能性に関連した8つの特性が特定された：低G/C含量、センス鎖3'-末端での低内部安定性の方向への偏り、逆方向反復の欠損、およびセンス鎖塩基選択性（位置3、10、13および19）。8つの基準全てを組み込んだアルゴリズムの適用により効力のあるsiRNA選択が顕著に改善される。このことにより、機能的遺伝子ノックダウンを促進する効力のあるsiRNAの選択のための合理的設計が有用であることが強調される。

30

【0156】

マウスとヒトBaxおよびBakに対するsiRNA配列候補は、BaxまたはBak（または他の任意の標的）の配列に対しBLAST探索の実行、およびこれらの配列が他のいずれかの遺伝子と交差適合しないことを保障して「生き残る」配列の選択を含むプロセスを使って選択される。

40

【0157】

このような選択プロセスとアルゴリズムにより選択されたsiRNA配列を発現プラスミドに挿入し、適切な動物種のBak/Bax機能細胞を抑止する活性を試験することができる。RNAi活性を示すこれらの配列は、粒子に向けて直接投与して使用しても、ウイルスベクター、例えば、複製欠損ヒトアデノウイルス血清型5（Ad5）に再挿入して使用してもよい。

【0158】

このウイルスベクターの利点の1つは、高い力価（10¹⁰のレベル）が得られ、その

50

結果として、高い感染効率が得られることである。例えば、100感染単位／細胞の感染では、全細胞の感染が保障される。このウイルスの別の利点は、高い感受性および感染力ならびに宿主の範囲（細胞の型に関して）である。たとえ発現が一次的であっても、細胞は生き残り、おそらく複製し、B a k／B a xの作用より前に機能し続け、回復して細胞死に誘導するであろう。一実施形態では、構築物には下記が含まれる：

【0159】

B a kに対しては：

【0160】

【化30】

5' P-UGCCUACGAACUCUUCACCCdTdT-3' (センス) (配列番号42)

10

5' P-GGUGAAGAGUUCGUAGGCAdTdT-3' (アンチセンス) (配列番号43)

B a kタンパク質をコードしたヌクレオチド配列（停止コドンを含む）（G e n B a n k受入番号NM_007523）を標的配列（大文字、下線）と一緒に下記に示す（配列番号44）。

【0161】

【化31】

atggcatctggacaaggaccaggtcccccgaaggtgggctgcatgagtccttcctgaacagcaggtgcccaggac
acagaggaggtcttgcgaagctacgtttttacctccaccagcaggaacaggagacccagggcgccgcctgccaaacccgag
atggacaacttgccttgcgaacccaacagcatcttgggtcaggtgggtcggcagcttgcctcctcgcggagatgatattaaccggcg
ctacgacacagagttccagaattactagaacagcttcagcccacagccgggaaTGCCTACGAACTCTTCACC
aagatcgctccagcctatttaagagtggcatcagctggggccgcgtgggtggctctcctgggctttggctaccgtctggccctgtac
gtctaccagcgtgggttgaccggcttctcctgggccaggtgacctgcttttggctgatatcactgcattacatgccagatggatc
gcacagagaggcggttgggtggcagccctgaatttgcgtagagaccccatcctgaccgtaatgggtgatttttgggtgtgttctgttg
gccaatcgtggtacacagattcttcagatcatga 637

20

B a kの標的配列、T G C C T A C G A A C T C T T C A C Cは配列番号45である。

30

【0162】

B a xに対しては：

【0163】

【化32】

5' P-UAUGGAGCUGCAGAGGAUGdTdT-3' (センス) (配列番号46)

5' P-CAUCCUCUGCAGCUCCAUAAdTdT-3' (アンチセンス) (配列番号47)

B a xをコードしたヌクレオチド配列（停止コドンを含む）（G e n B a n k受入番号L22472）を標的配列（大文字、下線）と一緒に下に示す（配列番号48）

【0164】

40

10

20

30

【 0 1 6 8 】

【化 3 5】

atg gac ttc agc aga aat ctt tat gat att ggg gaa caa ctg gac agt gaa gat ctg gcc tcc ctc aag ttc
 ctg agc ctg gac tac att ccg caa agg aag caa gaa ccc atc aag gat gcc ttg atg tta ttc cag aga ctc
 cag gaa aag aga atg ttg gag gaa agc aat ctg tcc ttc ctg aag gag ctg ctc ttc cga att aat aga ctg
 gat ttg ctg att acc tac cta aac act aga aag gag gag atg gaa agg gaa ctt cag aca cca ggc agg gct
 caa att tct gcc tac agg ttc cac ttc tgc cgc atg agc tgg gct gaa gca aac agc cag tgc cag aca cag
 tct gta cct ttc tgg cgg agg gtc gat cat cta tta ata agg gtc atg ctc tat cag att tca gaa gaa gtg agc
 aga tca gaa ttg agg tct ttt aag ttt ctt ttg caa gag gaa atc tcc aaa tgc aaa ctg gat gat gac atg aac
 ctg ctg gat att ttc ata gag atg gag aag agg gtc atc ctg gga gaa gga aag ttg gac atc ctg aaa aga
 gtc tgt gcc caa atc aac aag agc ctg ctg aag ata atc aac gac tat gaa gaa ttc agc aaa ggg gag gag
 ttg tgt ggg gta atg aca atc tgc gac tct cca aga gaa cag gat agt gaa tca cag act ttg gac aaa gtt
 tac caa atg aaa agc aaa cct cgg gga tac tgt ctg atc atc aac aat cac aat ttt gca aaa gca cgg gag
 aaa gtg ccc aaa ctt cac agc att agg gac agg aat gga aca cac ttg gat gca ggg gct ttg acc acg acc
 ttt gaa gag ctt cat ttt gag atc aag ccc cac gat gac tgc aca gta gag caa atc tat gag att ttg aaa atc
 tac caa ctc atg gac cac agt aac atg gac tgc ttc atc tgc tgt atc ctc tcc cat gga gac aag ggc atc
 atc tat ggc act gat gga cag gag gcc ccc atc tat gag ctg aca tct cag ttc act ggt ttg aag tgc cct
 tcc ctt gct gga aaa ccc aaa gtg ttt ttt att cag gct tgt cag ggg gat aac tac cag aaa ggt ata cct gtt
 gag act gat tca gag gag caa ccc tat tta gaa atg gat tta tca tca cct caa acg aga tat atc ccg gat
 gag gct gac ttt ctg ctg ggg atg gcc act gtg aat aac tgt gtt tcc tac cga aac cct gca gag gga acc
 tgg tac atc cag tca ctt tgc cag agc ctg aga gag cga tgt cct cga ggc gat gat att ctc acc atc ctg
 act gaa gtg aac tat gaa gta agc aac aag gat gac aag aaa aac atg ggg aaa cag atg cct cag cct
 act ttc aca cta aga aaa aaa ctt gtc ttc cct tct gat *tga* **1491**

10

20

30

この配列を標的とするためのセンスおよびアンチセンス siRNA 鎖配列 (dTdT3' オーバーハングを含む) は:

【0 1 6 9】

【化 3 6】

5'-AACCUCCGGGGAUACUGUCUGAdTdT-3' (センス) (配列番号 51)

5'-UCAGACAGUAUCCCCGAGGUUdTdT-3' (アンチセンス) (配列番号 52)

である。

【0 1 7 0】

2. カスパーゼ 9: ヒトカスパーゼ 9 のヌクレオチド配列を下に示す (配列番号 53) 40
 。GenBank 受入番号 NM_001229 を参照。下記の配列は、「変異体 α」のも
 のであり、これはスプライスされた他の 2 つ目の変異体 β より長く、この変異体 β は、下
 記配列の下線部が欠けている (そして抗アポトーシス性である)。下線部 D セグメントに
 入ると予測される RNAi のための標的配列は、既知の方法、例えば、本明細書記載の方
 法 (および Faret al.、前述、および Reynolds et al.、前述、にある
 方法) により特定され、この結果、siRNA 等の siNA が設計される。

【0 1 7 1】

【化 3 7】

atg gac gaa gcg gat cgg cgg ctc ctg cgg cgg tgc cgg ctg cgg ctg gtg gaa gag ctg cag gtg gac
 cag ctc tgg gac gcc ctg ctg agc cgc gag ctg ttc agg ccc cat atg atc gag gac atc cag cgg gca
 ggc tct gga tct cgg cgg gat cag gcc agg cag ctg atc ata gat ctg gag act cga ggg agt cag gct ctt
 cct ttg ttc atc tcc tgc tta gag gac aca ggc cag gac atg ctg gct tgc ttt ctg cga act aac agg caa
 gca gca aag ttg tgc aag cca acc cta gaa aac ctt acc cca gtg gtg ctc aga cca gag att cgc aaa cca
 gag gtt ctc aga ccg gaa aca ccc aga cca gtg gac att ggt tct gga gga ttt ggt gat gtc ggt gct ctt
gag agt ttg agg gga aat gca gat ttg gct tac atc ctg agc atg gag ccc tgt ggc cac tgc ctc att atc 10
aac aat gtg aac ttc tgc cgt gag tcc ggg ctc cgc acc cgc act ggc tcc aac atc gac tgt gag aag ttg
cgg cgt cgc ttc tcc tgc ctg cat ttc atg gtg gag gtg aag ggc gac ctg act gcc aag aaa atg gtg ctg
gct ttg ctg gag ctg gcg cag cag gac cac ggt gct ctg gac tgc tgc gtg gtg gtc att ctc tct cac ggc
tgt cag gcc agc cac ctg cag ttc cca ggg gct gtc tac ggc aca gat gga tgc cct gtg tgc gtc gag aag
att gtg aac atc ttc aat ggg acc agc tgc ccc agc ctg gga ggg aag ccc aag ctc ttt ttc atc cag gcc
tgt ggt ggg gag cag aaa gac cat ggg ttt gag gtg gcc tcc act tcc cct gaa gac gag tcc cct ggc agt
 aac ccc gag cca gat gcc acc ccg ttc cag gaa ggt ttg agg acc ttc gac cag ctg gac gcc ata tct agt 20
 ttg ccc aca ccc agt gac atc ttt gtg tcc tac tct act ttc cca ggt ttt gtt tcc tgg agg gac ccc aag agt
 ggc tcc tgg tac gtt gag acc ctg gac gac atc ttt gag cag tgg gct cac tct gaa gac ctg cag tcc ctc
 ctg ctt agg gtc gct aat gct gtt tgc gtg aaa ggg att tat aaa cag atg cct ggt tgc ttt aat ttc ctc cgg
 aaa aaa ctt ttc ttt aaa aca tca **taa 1191**

3. カスパーゼ 3：ヒトカスパーゼ 3 のヌクレオチド配列を下記に示す（配列番号 5 4）。GenBank 受入番号 NM_004346 を参照。下記配列は、「変異体 α」のものであり、これはスプライスされた他の 2 つの変異体より長く、完全なタンパク質をコードしている。RNAi のための標的配列は、既知の方法、例えば、本明細書記載の方法（および Far et al.、前述、や Reynolds et al.、前述、にある方法）により特定され、これにより siRNA 等の siNA が設計される。

【0172】

10

20

30

【化 3 8】

atg gag aac act gaa aac tca gtg gat tca aaa tcc att aaa aat ttg gaa cca aag atc ata cat gga agc
 gaa tca atg gac tct gga ata tcc ctg gac aac agt tat aaa atg gat tat cct gag atg ggt tta tgt ata ata
 att aat aat aag aat ttt cat aaa agc act gga atg aca tct cgg tct ggt aca gat gtc gat gca gca aac ctc
 agg gaa aca ttc aga aac ttg aaa tat gaa gtc agg aat aaa aat gat ctt aca cgt gaa gaa att gtg gaa
 ttg atg cgt gat gtt tct aaa gaa gat cac agc aaa agg agc agt ttt gtt tgt gtg ctt ctg agc cat ggt gaa
 gaa gga ata att ttt gga aca aat gga cct gtt gac ctg aaa aaa ata aca aac ttt ttc aga ggg gat cgt tgt
 aga agt cta act gga aaa ccc aaa ctt ttc att att cag gcc tgc cgt ggt aca gaa ctg gac tgt ggc att
 gag aca gac agt ggt gtt gat gat gac atg gcg tgt cat aaa ata cca gtg gag gcc gac ttc ttg tat gca
 tac tcc aca gca cct ggt tat tat tct tgg cga aat tca aag gat ggc tcc tgg ttc atc cag tgc ctt tgt gcc
 atg ctg aaa cag tat gcc gac aag ctt gaa ttt atg cac att ctt acc cgg gtt aac cga aag gtg gca aca
 gaa ttt gag tcc ttt tcc ttt gac gct act ttt cat gca aag aaa cag att cca tgt att gtt tcc atg ctc aca
 aaa gaa ctc tat ttt tat cac taa 834

10

長い2本鎖干渉RNA、例えば、miRNA、は短い2本鎖RNAよりも容易にミスマッチに耐えるように思われる。さらに、本明細書では、用語のRNAiは、転写後の遺伝子サイレンシング、またはエピジェネティック現象等の配列特異的RNA干渉を記述するために使われる他の用語と等価であることを意図している。例えば、本発明のsiNA分子は、転写後のレベルまたは転写前のレベルの両方でエピジェネティックな発現停止に使うことができる。非制限的な例であるが、本発明のsiNA分子による遺伝子発現のエピジェネティック調節は、siNAが媒介するクロマチン構造の改変が原因であり、その結果遺伝子発現を変化させる（例えば、Allshire Science 297:1818-19、2002; Volpe et al., Science 297:1833-37、2002; Jenuwein, Science 297:2215-18、2002; and Hall et al., Science 297, 2232-2237、2002.、を参照）。

20

30

【0173】

siNAは、mRNAのコードまたは非コードの任意の領域を標的にして設計可能である。siNAは、自己相補的なセンスおよびアンチセンス領域を含む二本鎖ポリヌクレオチド分子で、アンチセンス領域は、核酸分子またはその一部のヌクレオチド配列に相補的なヌクレオチド配列を含み、センス領域は、標的核酸配列またはその一部に対応するヌクレオチド配列を有する。siNAは、2つの別のオリゴヌクレオチドから構築することができ、ここで1つの鎖はセンス鎖で、もう一方はアンチセンス鎖であり、アンチセンスとセンス鎖は自己相補的である。siNAは、単一のオリゴヌクレオチドから構築することができ、この場合、siNAの自己相補的なセンスとアンチセンス領域は核酸ベースまたは非核酸ベースのリンカーを使って結合される。siNAは、自己相補的なセンスとアンチセンス領域を有するヘアピン2次構造のポリヌクレオチドであってもよい。siNAは、2つ以上のループ構造および自己相補的なセンスとアンチセンス領域を含む基部を有する環状1本鎖ポリヌクレオチドであってもよく、この場合、環状ポリヌクレオチドは、インビボまたはインビトロで処理されRNAiを媒介できる活性siNA分子を生成することができる。また、siNAは、標的核酸分子またはその一部のヌクレオチド配列に相補的なヌクレオチド配列を有する1本鎖ポリヌクレオチドを含んでもよい（またはsiNA分子内に標的核酸配列またはその一部に対応するヌクレオチド配列の存在を必要としないsiNA分子であってもよい）。この場合、1本鎖ポリヌクレオチドは、末端リン酸塩基、例えば、5'-リン酸塩（例えば、Martinez et al., (2002) Cell 111 110、563-574およびSchwarz et al., (2002) Mol

40

50

ecular Cell 10、537-568、を参照)、または5'、3'-ニリン酸塩、をさらに含むことができる。

【0174】

特定の実施形態では、本発明のsiNA分子は、別々のセンスとアンチセンス配列または領域を含み、センスとアンチセンス領域は、当技術分野で既知のヌクレオチドまたは非ヌクレオチドリinker分子により共有結合しているか、またはその代替として、イオン相互作用、水素結合、ファンデルワールス相互作用、疎水性相互作用、および/またはスタッキング相互作用により非共有結合をしている。

【0175】

本明細書に使われる、siNA分子は、リボヌクレオチドのみを含む分子に限定される必要はなく、さらにデオキシリボヌクレオチド(dTdTジヌクレオチドをそれぞれ含むsiRNAのように)、化学的に修飾したヌクレオチド、および非ヌクレオチドを包含してもよい。特定の実施形態では、本発明のsiNA分子は、2'-ヒドロキシ(2'-OH)を含むヌクレオチドを欠いている。特定の実施形態では、siNAは、RNAi媒介するための2'-ヒドロキシ基を有するヌクレオチドの存在を必要とせず、任意選択として、このように、本発明のsiNAは、いずれのリボヌクレオチド(例えば、2'-OH基を有するヌクレオチド)を含まなくてもよい。しかし、RNAiを行うためにsiNA分子にリボヌクレオチドの存在を必要としないこのようなsiNA分子は、2'-OH基を有する1つまたは複数のヌクレオチドを含む付着リinker(単数、複数の)または他の付着または随伴基、成分、または鎖を有する。任意選択で、siNA分子は、ヌクレオチド位置の約5、10、20、30、40、または50%のリボヌクレオチドを含んでもよい。修飾された場合は、本発明のsiNAは「低分子干渉修飾オリゴヌクレオチド」または「siMON」とも呼ばれうる。他の化学的修飾、例えば、国際公開特許WO 03/070918およびWO 03/074654(両特許は参照によって組み込まれる)に記載のように、本発明のいずれかのsiNA配列に適用可能である。

【0176】

一実施形態では、分子媒介RNAiは、2ヌクレオチド3'オーバーハング(本明細書で開示された配列中のdTdT)を有する。細胞中で、構築物から、例えば、所望の配列のヘアピン分子からまたは逆方向反復から、RNAi分子が発現した場合は、内在細胞機構がオーバーハングを作ることになる。

【0177】

siRNAを作製する方法は通常の方法である。インビトロでの方法には、無細胞系でのポリヌクレオチド配列の処理(例えば、長いdsRNAのRNAse IIIまたはダイサーによる消化)、組換え型二本鎖DNAのインビトロ転写、およびBakまたはBax配列に相同なヌクレオチド配列の化学合成、が含まれる。例えば、Tuschl et al.、Genes & Dev. 13:3191-3197、1999、を参照。インビボでの方法には:

(1) 基質がインビボでsiRNAに変換されるようにDNAベクターの細胞中への移入、例えば、Kawasaki et al.、Nucleic Acids Res 31:700-07、2003;; Miyagishi et al.、Nature Biotechnol 20:497-500、2003;; Lee et al.、Nature Biotechnol 20:500-05、2002; Brummelkamp et al.、Science 296:550-53、2002; McManus et al.、RNA 8:842-50、2002; Paddison et al.、Genes Dev 16:948-58、2002; Paddison et al.、Proc Natl Acad Sci USA 99:1443-48、2002; Paul et al.、Nature Biotechnol 20:505-08、2002; Sui et al.、Proc Natl Acad Sci USA 99:5515-20、2002; Yu et al.、Proc Natl Acad Sci USA 99:6047-52、2002、を参照。

(2) RNAポリメラーゼIII (pol III) プロモータを使ってプラスミド系からの低分子ヘアピンRNAの発現、例えば、Kawasaki et al.、前述; Miyagishi et al.、前述; Lee et al.、前述; Brummelkamp et al.、前述; McManus et al.、前述)、Paddison et al.、前述(両方); Paul et al.、前述、Sui et al.、前述; およびYu et al.、前述、を参照; および/または

(3) タンデムプロモータからの低分子RNAの発現。例えば、Miyagishi et al.、前述; Lee et al.、前述)、が含まれる。

【0178】

インビトロで合成する場合、典型的なマイクロモルレベルのRNA合成では、約1mgのsiRNAが得られ、24ウェル組織培養プレート形式を使った約1000例の移入実験を行うのに十分である。一般的には、培養細胞中でBakまたはBaxの発現を抑制するために、1つまたは複数のsiRNAを培地中の細胞に添加でき、通常、約1ng/ml~約10mg siRNA/mlである。

【0179】

抑制型RNAに関する概要、またはより一般的な説明には、Lau et al.、Sci Amer Aug 2003:34-41; McManus et al.、Nature Rev Genetics 3、737-47、2002; およびDykxhoorn et al.、Nature Rev Mol Cell Bio 4:457-467、2003、を参照のこと。siRNAの設計と調製、それらの有効性の試験、およびRNA干渉法における使用(インビトロとインビボの両方で)に関するさらなるガイダンスのためには、例えば、Allshire、Science 297:1818-19、2002; Volpe et al.、Science 297:1833-37、2002; Jenuwein、Science 297:2215-18、2002; Hall et al.、Science 297:2232-37、2002; Hutvagner et al.、Science 297:2056-60、2002; McManus et al. RNA 8:842-850、2002; Reinhart et al.、Genes Dev. 16:1616-26、2002; Reinhart et al.、Science 297:1831、2002; Fire et al. (1998) Nature 391:806-11、2002; Moss、Curr Biol 11:R772-5、2002; Brummelkamp et al.、前述; Bass、Nature 411:428-9、2001; Elbashir et al.、Nature 411:494-8; 米国特許第6、506、559号; 米国特許公開公報第20030206887号; ならびに国際公開特許WO99/07409、WO99/32619、WO00/01846、WO00/44914、WO00/44895、WO01/29058、WO01/36646、WO01/75164、WO01/92513、WO01/29058、WO01/89304、WO01/90401、WO02/16620、およびWO02/29858を参照のこと(これら全ては、参照によって組み込まれる)。

【0180】

リボザイムおよびsiNAは、修飾バージョンを含むアンチセンス核酸分子用に記述される任意の形を取ることができ、オリゴヌクレオチド(1本鎖または2本鎖の)として、または発現ベクターの形で細胞中に導入可能である。

【0181】

一実施形態では、アンチセンス核酸、siNA(例えば、siRNA)またはリボザイムは、少なくとも約90%(例えば、少なくとも約93%、95%、97%、98%または99%)が標的セグメント(上述BakおよびBaxに対するもの等)またはその相補配列と同等の配列を含む1本鎖ポリヌクレオチドを含む。本明細書で使われるDNAおよびそれによりコードされるRNAは、DNA中のチミンベースをRNAのウラシルベース

10

20

30

40

50

に置換したことを考慮すれば、同じ「配列」を含むと考えられる。

【0182】

本明細書で検討された核酸ベースの抑制剤の活性変異体（例えば、断片を含む長さ変異体および配列変異体）もまた、本発明の範囲内にある。「活性」変異体は、元の抑制剤の活性（すなわち、発現を抑制する能力）を維持している変異体である。通常的手段でその活性を測定することは、変異体を試験することになる。

【0183】

長さ変異体に関しては、アンチセンス核酸または s i R N A は、標的遺伝子の抑制に有効な任意の長さであってよい。通常、アンチセンス核酸は、約 6 および約 50 ヌクレオチドの間（例えば、少なくとも約 12、15、20、25、30、35、40、45 または 50 n t）であるが、約 100 ～ 約 200 ヌクレオチド以上の長さであってもよい。抑制される遺伝子またはコード配列と大略同じ長さを有するアンチセンス核酸を使ってもよい。長さについて言う場合は、用語の塩基および塩基対（b p）は、同義として使用され、1 本鎖（s s）および 2 本鎖（d s）核酸に対応すると理解されよう。有効な s i N A の長さは、通常約 15 b p および約 29 b p の間、ならびに約 19 および約 29 b p の間（例えば、約 15、17、19、21、23、25、27 または 29 b p）で、より短いおよびより長い配列も受容可能である。一般的に、s i N A は、約 30 塩基より短くして、インターフェロン効果の誘発を防ぐ。例えば、鎖の 1 つに、本明細書中の配列番号 42、43、46、および 47 の内のいずれかの 19 ヌクレオチド配列を有する s i R N A の活性変異体は、s i R N A の全体の長さが約 19 b p および約 29 b p の間（両端含む）にあるという条件下では、d s R N A のどちらかまたは両方の末端から塩基対を欠損してもよく、または追加の塩基対を d s R N A のどちらかまたは両方の末端に含んでもよい。本発明の一実施形態は、「基本的な構成要素になる」配列が配列番号 42、43、46、および 47 またはこれらの配列の相補配列によって表される s i R N A である。用語の「基本的な構成要素になる」は中間的移行句であり、この場合は、例えば、大きなインターフェロン応答を誘導するのに十分な長さの配列、を除外する。本発明の s i R N A は、約 19 および約 29 b p の間の長さを基本的な構成要素としてもよい。

【0184】

配列変異体に関しては、一実施形態では、抑制的核酸は、アンチセンス分子でも、リボザイム（認識配列）でも s i N A でも、抑制対象として設計されている遺伝子の配列に相補的（100% 同等配列）である鎖を含む。しかし、100% 配列同一性は本発明の実施には必要ではない。従って、本発明は、天然の配列変異、例えば、ヒトの遺伝子変異、遺伝子多型、または進化的分岐により起こる可能性がある c - m e t h o n i n、を許容するという利点を有する。あるいは、変異体配列は、人工的に生成してもよい。標的配列に比べ少量の挿入、欠失、または 1 つの点変異を有する核酸配列は有効な抑制剤でありうる。

【0185】

配列同一性の度合は、当技術分野でよく知られた配列比較および整列アルゴリズム（G r i b s k o v a n d D e v e r e u x、配列解析プライマー、S t o c k t o n P r e s s、1991、およびその引用文献を参照）、例えば、B E S T F I T ソフトウェアプログラムに実装されている S m i t h - W a t e r m a n アルゴリズムによりデフォルトのパラメーターを使ってヌクレオチド配列間のパーセント差異の計算をして最適化できる（例えば、ウィスコンシン大学 G e n e t i c C o m p u t i n g G r o u p）。一実施形態では、少なくとも、約 90% の配列同一性を使用可能であり（例えば、少なくとも、約 92%、95%、98% または 99%）、または更に 100% の抑制性核酸と標的遺伝子の標的配列の間の配列同一性を使用可能である。

【0186】

あるいは、本発明の抑制性核酸の活性変異体は、高ストリンジェンシーな条件（h i g h s t r i n g e n c y c o n d i t i o n s）下、抑制することを目的としている配列にハイブリダイズするものである。例えば、s i R N A の 2 本鎖領域は、高ストリンジェンシーな条件下（例えば、400 m M N a C l、40 m M P I P E S p H 6、

10

20

30

40

50

4、1 mM EDTA、50℃または70℃、12～16時間ハイブリダイゼーションし、通常は次に洗浄する）、標的遺伝子転写物の一部とハイブリダイズすることができるヌクレオチド配列として機能的に定義できる。

【0187】

所定の抗原Xを提示しているDC-1細胞またはBM-DCは、本発明のsiRNAで処理していない場合は、十分な数のX特異的CD8+CTLにアポトーシス細胞死で応答する。対照的に、siRNAを形質移入したまたは本発明のsiRNA配列をコードしたウイルスベクターに感染した同じ細胞は、殺作用シグナル伝達にもかかわらずより長く生存する。

【0188】

本発明のsiRNA組成物の送達と発現により、T細胞応答の進展の過程でインビボでDCの死亡が抑制され、その結果、抗原をコードしたDNAワクチンベクターによる免疫化により誘導される免疫応答の生成が促進および刺激される。これらの可能性は以下のことを示すことにより実証された：

(1) HPV-16 E7をコードしたDNAワクチン剤ならびにBakおよびBaxを標的としたsiRNAの同時投与が、流入領域リンパ節中の抗原提示DCの寿命を延長し、結果として、抗原特異的CD8+T細胞応答を強化し、予防接種した患者のE7発現腫瘍に対する強力な抗腫瘍効果を誘発する。

(2) BakおよびBaxを標的のsiRNAを移入したDCは、T細胞による殺作用にインビボで抵抗する。BakおよびBaxタンパク質発現が下方制御されるようにBak/Bax siRNAを移入したE7負荷DCは、T細胞によるアポトーシス性死亡誘導にインビボで抵抗する。患者に投与された場合には、これらのDCは、より強力な抗原特異的免疫応答および有意な治療効果を生み出す（対照siRNAを移入したDCに比べて）。

このように、siRNA構築物は、核酸ワクチン接種および本出願記載の化学療法計画の一部として有用である。

【0189】

抗アポトーシスタンパク質を使った免疫応答の増強

DNAワクチンおよび化学療法剤の患者への投与は、国際公開特許WO2005/047501および米国特許出願公開第20070026076号に記載されているように、抗アポトーシスタンパク質をコードした核酸の投与を伴ってもよい（これらの特許は参照によって組み込まれる）。

【0190】

本発明者等は、以前に、DNAワクチン組成物をコードした抗原とbcl-2、bcl-xL、XIAP、カスパーゼ-8およびカスパーゼ-9のドミナントネガティブ変異体（これらの産物はアポトーシスを抑制することがわかっている）等の抗アポトーシス遺伝子を含む追加のDNAベクターと組み合わせた免疫療法戦略を計画し開示したことがある（Wu、et al. 米国特許出願公開第20070026076号。これらは参照により本明細書に組み込まれる）。また、グランザイムBを抑制するセリンプロテアーゼ抑制剤6（SPI-6）も、組成物および方法に採用して、DCのアポトーシス細胞死を遅らせることができる。本発明者等は、追加の生物学的アポトーシス抑制メカニズムの利用により、抗原コード配列ならびにこのようなIPPをコードした結合配列を含むDNAワクチン剤に対するT細胞応答を著しく高められることを示した。

【0191】

遺伝子銃による皮内ワクチン接種は、DNAワクチンを皮膚のDCに効率よく送達し、抗原特異的T細胞の活性化と初回抗原刺激がインビボで得られる。しかし、DCの寿命は限られており、その抗原特異的T細胞を刺激する長期にわたる能力を妨害する。本発明に従って、治療とDNA形質導入DCの生存を延長する方法を組み合わせた戦略により、抗原特異的T細胞の初回抗原刺激を高め、その結果、DNAワクチン効力を強化する。アポトーシス（BCL-xL、BCL-2、XIAP、ドミナントネガティブカスパーゼ-9

10

20

30

40

50

、またはドミナントネガティブカスパーゼー8)の抑制剤をコードしたDNAと抗原(HPV-16E7タンパク質として例証された)をコードしたDNAを同時送達することにより、形質導入されたDCの生存が延長される。更に重要なことに、ワクチン接種した患者は、抗原特異的CD8+T細胞免疫応答の有意な増強を示し、抗原発現腫瘍に対する効力は抗腫瘍効果が得られる。これらの抗アポトーシス因子の中で、BCL-XLにおいて、抗原特異的免疫応答および抗腫瘍効果の両方で最大の増強が認められた。このように、DNAワクチンと1つまたは複数の抗アポトーシスタンパク質をコードしたDNA構築物を含む組み合わせ治療の同時投与によりDNAワクチン効力を高める手法が得られる。

【0192】

セリンプロテアーゼ抑制剤6(SPI-6)、は、また、セルピンb9とも呼ばれ、グランザイムBを抑制し、その結果、DCのアポトーシス細胞死を遅らせることができる。SPI-6をコードしたDNAと種々のIPPと結合したE7をコードしたDNA構築物の皮内同時投与は、SPI-6なしのワクチン接種に比較して、E7特異的CD8+T細胞およびCD4+Th1細胞応答を著しく増やし、抗腫瘍効果を高めた。このようにして、特定の実施形態では、組み合わせられた方法が使用され、免疫を増強するためのSPI-6の送達によりMHCクラスIおよびII抗原プロセッシングが強化される。

【0193】

類似の手法がDNAベースのアルファウイルスRNAレプリコンベクターに採用され、自殺DNAベクターとも呼ばれている。抗原、例えば、HPVE7、DNAベースセムリキ森林ウイルスベクター、pSCA1、に対する免疫応答を高めるために、抗原DNAを、BCL-2ファミリーのメンバーであるBCL-xL等の抗アポトーシスポリペプチドをコードしたDNAと融合する。抗原ポリペプチドとBCL-xLの融合タンパク質をコードしたpSCA1は、形質移入したDCの細胞死を遅らせ、著しく高い抗原特異的CD8+T細胞媒介免疫を生成する。BCL-xLの抗アポトーシス機能は、抗原特異的CD8+T細胞応答の増強にとって重要である。このように、一実施形態では、そうでない場合は望ましい自殺DNAワクチンにより誘導される細胞死を遅らせることによりその効力が高められる。

【0194】

このように、本発明は、また、化学療法剤と免疫原として有用な核酸組成物の投与を含む組み合わせ治療に関し、下記の(a)、(b)の組み合わせを含む：(a)抗原ポリペプチドまたはペプチドをコードした第一の配列を含む第一の核酸ベクターで、第一のベクターが任意選択で第一の配列に結合した第二の配列を含み、第二の配列が免疫原性増強ポリペプチド(IPP)をコードする；b)抗アポトーシスポリペプチドをコードした第二の核酸ベクターで、ここで、第二のベクターが第一のベクターと一緒に患者に投与される場合は、抗原ポリペプチドまたはペプチドに対するT細胞媒介免疫応答誘導が第一のベクター単独投与による免疫応答誘導よりも大きさが増しおよび／または持続期間が長くなる。上記第一のベクターは、第一および／または第二の配列に機能的に連結されたプロモーターを含んでもよい。

【0195】

上記組成物で、抗アポトーシスポリペプチドを、(a)BCL-xL、(b)BCL2、(c)XIAP、(d)FLICE-cs、(e)ドミナントネガティブカスパーゼー8、(f)ドミナントネガティブカスパーゼー9、(g)SPI-6、および(h)(a)～(g)のいずれかの機能的ホモログまたは誘導体、からなる群から選択してもよい。抗アポトーシスDNAは、抗原をコードしたDNAに物理的に結合していてもよい。この例は、主に自殺DNAワクチンベクターの形で米国特許出願公開第20070026076号で提供されている(この特許は参照によって組み込まれる)。あるいは、抗アポトーシスDNAを別々に、抗原をコードしたDNA分子と組み合わせ、投与してもよい。これらの2つの型のベクターの同時投与に関するさらなる例は、米国特許出願第10/546、810号(出願公開番号US2007-0026076)で提供されている。

【0196】

抗アポトーシス性および他のタンパク質の代表的ヌクレオチドおよびアミノ酸配列は、配列リストに掲載している。これらのタンパク質と構築物の生物学的に活性なホモログも使用可能である。生物学的に活性なホモログは、本明細書記載のように、他のタンパク質、例えば、I P Pとの関連で理解されるはずである。

【0197】

本発明の p c D N A 3 ベクター中に存在する B C L - x L のコード配列は、配列番号 5 5 である； B C L - x L のアミノ酸配列は配列番号 5 6 である；配列 p c D N A 3 - B C L - x L は配列番号 5 7 である（ B C L - x L コード配列はヌクレオチド 9 8 3 ~ 1 7 3 2 に対応）； E 7 と B C L - x L を結合させる p c D N A 3 ベクター（ p c D N A 3 - E 7 / B C L - x L と命名）は配列番号 5 8 である（ E 7 と B C L - x L 配列はヌクレオチド 9 6 0 ~ 2 0 0 9 に対応）； E 7 - B C L - x L キメラまたは融合ポリペプチドのアミノ酸配列は配列番号 5 9 である；変異体 B C L - x L（「 m t B C L - x L 」） D N A 配列は配列番号 6 0 である； m t B C L - x L のアミノ酸配列は配列番号 6 1 である； E 7 - m t B C L - x L キメラまたは融合ポリペプチドのアミノ酸配列は配列番号 6 2 である； p c D N A - m t B C L - x L [配列番号 6 3] ベクターでは、この変異体配列が B C L - x L が挿入されている配列番号 5 7 中の同じ位置に挿入され、 p c D N A - E 7 / m t B C L - x L [配列番号 6 4] では、 B C L - x L 配列の配列番号 5 8 中の位置と同じ位置にこの配列が挿入される；自殺 D N A ベクター p S C A 1 - B C L - x L の配列は配列番号 6 5 である（ B C L - x L 配列はヌクレオチド 7 4 8 3 ~ 8 2 3 2 に対応）；「組み合わされた」ベクター、 p S C A 1 - E 7 / B C L - x L の配列は配列番号 6 6 である（ E 7 および B C L - x L の配列はヌクレオチド 7 4 6 1 ~ 8 5 1 0 に対応）； p S C A 1 - m t B C L - x L [配列番号 6 7] の配列は、 m t B C L - x L 配列が p S C A 1 - m t B C L - x L ベクターの野生型配列と同じ位置に挿入されることを除けば、野生型 B C L - x L と同じである。；配列 p S C A 1 - E 7 / m t B C L - x L [配列番号 6 8] は、野生型配列と同じ位置に m t B C L - x L 配列が挿入されることを除いて、上記の野生型 p S C A 1 - E 7 / B C L - x L と同じである。；ベクター p S G 5 - B C L - x L の配列は配列番号 6 9 である（ B C L - x L コード配列はヌクレオチド 1 0 6 1 ~ 1 8 1 0 に対応する）；配列決定されたベクター p S G 5 - m t B C L - x L は変異体 B C L - x L 配列を含む配列番号 7 0 で、すぐ上に記載の野生型ベクターと同じ位置に挿入された m t B C L - x L を持っている； X I A P 抗アポトーシスタンパクをコードした D N A のヌクレオチド配列は配列番号 7 1 である； X I A P 抗アポトーシスタンパク質コード配列を含むベクターのアミノ酸は配列番号 7 2 である； X I A P 抗アポトーシスタンパク質コード配列を含むベクター（ P S G 5 - X I A P と命名）のヌクレオチド配列は配列番号 7 3 に示す（ X I A P と共に、ヌクレオチド 1 0 5 5 ~ 2 5 5 3 に対応）；抗アポトーシスタンパク質 F L I C E c - s をコードした D N A の配列は配列番号 7 4 である；抗アポトーシスタンパク質 F L I C E c - s のアミノ酸配列は配列番号 7 5 である；抗アポトーシスタンパク質 F L I C E c - s をコードした P S G 5 ベクター（ P S G 5 - F L I C E c - s と命名）は配列番号 7 6 の配列を有する（ F L I C E c - s 配列と共に、ヌクレオチド 1 0 4 9 ~ 2 4 4 3 に対応）；抗アポトーシスタンパク質 B c l 2 をコードした D N A 配列は配列番号 7 7 である； B c l 2 のアミノ酸配列は配列番号 7 8 である； B c l 2 をコードした P S G 5 ベクター（ P S G 5 - B C L 2 と命名）は配列番号 7 9 の配列を有する（ B c l 2 配列と共に、ヌクレオチド 1 0 6 1 ~ 1 6 7 8 に対応）； p S G 5 - d n - カスパーゼ 8 ベクターは配列番号 8 0 である（ドミナントネガティブカスパーゼ 8 のコードはヌクレオチド 1 0 5 5 ~ 2 4 4 9 ）に対応； d n - カスパーゼ 8 のアミノ酸配列は配列番号 8 1 である； p S G 5 - d n - カスパーゼ 9 ベクターは配列番号 8 2 である（ドミナントネガティブカスパーゼ 9 のコードはヌクレオチド 1 0 5 5 ~ 2 3 0 5 に対応）； d n - カスパーゼ 9 のアミノ酸配列は配列番号 8 3 である；マウスセリンプロテアーゼ抑制剤 6（ S P I - 6、 G E N E B A N K に N M 0 0 9 2 5 6 として登録）のヌクレオチド配列は配列番号 8 4 である； S P I - 6 タンパク質のアミノ酸配列は配列番号 8 5 である；変異体 S P I - 6（ m t S P I 6 ）の核酸配列は配列番号 8 6 である；変

10

20

30

40

50

異体 S P I - 6 タンパク質 (m t S P I - 6) のアミノ酸配列は配列番号 8 7 である ; p c D N A 3 - S p i 6 ベクターの配列は配列番号 8 8 である (S P I - 6 配列はヌクレオチド 9 6 0 ~ 2 0 8 1 に対応) ; および変異体ベクター p c D N A 3 - m t S p i 6 ベクター [配列番号 8 9] の配列は、野性型 S P I - 6 の位置と同じ位置に m t S P I - 6 配列が挿入されることを除けば、上述と同じである。

【0198】

これらの核酸やタンパク質の生物学的に活性なホモログを使用可能である。生物学的に活性なホモログは本明細書にある他のタンパク質、例えば、I P P、との関連で記載されているように理解されるべきである。例えば、ベクターは、少なくとも、約 9 0 %、9 5 %、9 8 % または 9 9 % 本明細書に記載の配列のタンパク質に同等である抗アポトーシスタンパク質をコードしてもよい。

10

【0199】

腫瘍退縮ウイルス

腫瘍退縮ウイルスは、抗原特異的免疫応答が期待される特定の抗原をコードおよび発現できる種類のクラスのベクターを含むのみならず、癌細胞の殺作用の媒介もする。用語の「腫瘍退縮性 (o n c o l y t i c)」および「腫瘍退縮ウイルス (o n c o l y t i c v i r u s e)」は、癌殺作用を指し、すなわち「o n c o」が癌を意味し、「l y t i c」が「殺作用」を意味する。本明細書で使用する場合、腫瘍退縮性 (o n c o l y t i c) は「腫瘍退縮ウイルス (o n c o l y t i c v i r u s e)」および「O V」を指し、このウイルスは、癌細胞を殺す可能性のあるウイルスを表す。原理的には、腫瘍、新生物、細胞腫、肉腫、等を含む腫瘍性細胞中で選択的複製が可能などのウイルスでも本発明で使用可能である。腫瘍細胞中での選択的複製は、少なくとも 3 種の異なる非腫瘍形成性組織に比べて、異なる腫瘍から樹立された少なくとも 3 種の細胞株中で、少なくとも 1×10^4 、 1×10^5 、 1×10^6 、またはそれ以上効率的にウイルスが複製を行えることを意味する。

20

【0200】

腫瘍退縮ウイルスは、追加または代替として、特異的組織または腫瘍組織を標的にしてもよい。このことは、例えば、ウイルス遺伝子の転写標的化によって (例えば、国際公開特許 W O 9 6 / 3 9 8 4 1 : 本件は参照によって組み込まれる) または細胞性結合および感染過程中的の取り込み機構に関与するウィルス蛋白質の改変によって (例えば、国際公開特許 W O 2 0 0 4 0 3 3 6 3 9 または W O 2 0 0 3 0 6 8 8 0 9 : これらの特許は参照によって組み込まれる)、達成することができる。

30

【0201】

本発明では、広範囲のウイルスが腫瘍退縮ウイルスとして意図されており、例えば、これに限定されないが、ヘルペスウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、インフルエンザウイルス、レオウイルス、水疱性口内炎ウイルス (V S V)、ニューキャッスルウイルス、ワクチニアウイルス、ポリオウイルス、麻疹ウイルス、ムンプスウイルス、シンドビスウイルス (S r N) およびセンダイウイルス (S V) が挙げられる。下記の表 1 ~ 6 には、以前に発表された腫瘍退縮ウイルスの例の概要を示す (www. o n c o l y t i c V i r u s . o r g から採取した)。

40

【0202】

【表 4】

発癌性ラットまたは 欠陥のあるインターフェロン経路を標的にした腫瘍退縮ウイルス

ウイルス（会社名：わかる場合のみ）	ウイルス遺伝子欠陥のある	細胞内標的	腫瘍モデル	文献	
インフルエンザ A	NS 1	PKR	メラノーマ	(1)	10
HSV1 変異体: R3616,1716, G207 (Medigene,Inc.), MGH1	ICP34.5	タンパク質 ホスファターゼ 1a, 欠陥のあるインターフェロン信号伝達	脳、結腸直腸、 卵巣、肺、 前立腺、乳房	(2,3)	
レオウイルス (Oncolytics Biotech., Inc.)	なし	過敏性 Ras 経路	脳、卵巣、 乳房、結腸直腸	(4-7)	
VSV	なし	欠陥のあるインターフェロン信号伝達	メラノーマ	(8)	20
ニューカッスル病ウイルス (プロウイルス)	なし	過敏性 Ras 経路	線維肉腫、 神経芽細胞腫	(9)	

【 0 2 0 3 】

【表 5】

欠陥のある p 1 6 腫瘍抑制経路を標的にした腫瘍退縮ウイルス

ウイルス (会社名 : わかる場合の 変異ウイルス遺伝子 細胞内標的	効果	文献	
アデノウイルス D24 および d1922-947 (Onyx Pharmaceuticals)	EIA-CR2 ドメイン PRB	ウイルス複製を pRB 欠陥のある (10, 11) 変異体に限定	10
アデノウイルス CB106	EIA-CR1 および CR2 ドメイン PRB, p107,p130	ケラチノサイト で、ウイルス複製 をパピローマ (12) ウイルス E6/E7 発現体に限定	
アデノウイルス ONYX-411 (Onyx Pharmaceuticals)	a) EIA-CR1 b) EIA および E4 PRB および発現 遺伝子駆動 E2F 上昇 E2F 転写因 子 c) E3 欠失	ウイルス複製の 過敏性 E2F に対 する依存性の増 加 (13)	20
HSV: hrR3, rRp450, HSV1yCD, MGH 1, G207 (Medigene, Inc.), G47Δ	U139 (ICP6)	dNTP プールを 増加させる RR 活性 ウイルス複製が dNTP プールに依 存 (14,15)	
HSV Myb34.5 (Prestwick Scientific, Inc.)	a) UL39 (ICP6) b) y34.5 遺伝子駆 動 B-Myb (E2F 反 応性)プロモータ ー)	dNTP プールを 増加させる RR 活性および発現 上昇 E2F 転写因 子 ウイルス複製の E2F 活性に対する 依存性の増加 (16,17)	30
ワクシニア GFP	TK 遺伝子	dTTP 増加 (TK 細胞が原 因?) ウイルス複製の dTTP プールを有 する細胞への限 定 (18, 19)	

【 0 2 0 4 】

【表 6】

欠陥のある p 5 3 腫瘍抑制経路を標的にした腫瘍退縮ウイルス

ウイルス（会社名：わかる場合のみ）	変異ウイルス遺伝子	細胞内標的	効果	文献
アデノウイルス ONYX-015 (Onyx Pharmaceuticals)	E1B-55 Kd	p53	ウイルス複製の欠陥のある変異体への限定	(20) 10
	1) E2F アンタゴニストの発現を駆動する p53 プロモーター	p53, p300.	E2 の発現とそれに続くウイルス遺伝子の p53 機能低下への依存性	(22)
アデノウイルス 01/PEME (Canji)	2) E1A-CR1 p300 結合ドメイン		p300 による野性型 p53 の機能強化	
	3) E3 欠失		同時活性化:	20
	4) E3-11.6 Kd の発現を駆動する Extra Major Late プロモーター		アデノウイルス放出の増加、およびアデノウイルスデスタンパク質による細胞死の増加(21)	
AAV	AAV 異常 DNA 構造は誘発因子である	p53/p21	AAV 感染 p53 欠陥のある細胞中の G2/M 抑制の欠如が細胞死の原因となる	(23) 30

【 0 2 0 5 】

【表 7】

腫瘍特異的プロモーターによる腫瘍退縮ウイルスのターゲッティング

ウイルス (会社名 : わかる場合のみ)	腫瘍特異的プロモーター	ウイルス遺伝子	効果	文献	
アデノウイルス CV706 (Calydon, Inc.)	PSA (前立腺)	E1A	複製の前立腺組織への限定	(24)	10
アデノウイルス CN787 (Calydon, Inc.)	a) E1A のためのラットプロバシンプロモーター b) E1B のための PSA	E1A および E1B	同上	(25,26)	
アデノウイルス CV980 (Calydon, Inc.)	AFP (肝細胞癌)	E1A および E1B	複製の肝腫瘍への限定	(27)	
アデノウイルス ONYX-411 (Onyx Pharmaceuticals)	E2F1 プロモーター (ほとんどの腫瘍)	E1A および E4	ウイルス複製の過敏性 E2F への依存の増大	(13)	20
アデノウイルス OI/PEME (Canji Inc.)	p53 プロモーター (ほとんどの腫瘍)	E2F アンタゴニスト	E2 の発現およびその後のウイルス遺伝子の p53 機能低下への依存	(22)	
CG8840 (Cell Genesys, Inc.)	Uroplakin II (膀胱)	E1A および E1B	複製の膀胱癌への限定	(28)	
KD1-SPB	肺サーファクタントタンパク質 B	E4	肺腫瘍中の複製の改善	(29)	30
HSV Myb34.5 (Prestwick Scientific, Inc.)	B-Myb プロモーター (ほとんどの腫瘍)	g34.5 (ICP34.5)	腫瘍中の複製の改善	(16,17)	
HSV DF3g34.5	DF3 プロモーター	g34.5 (ICP34.5)	MUC1 陽性膵臓および乳房腫瘍細胞中の複製の改善	(30)	
HSV G92A	アルブミンプロモーター	ICP4	複製の肝細胞腫中への限定	(31)	

【 0 2 0 6 】

【表 8】

「腫瘍選択的」感染によるターゲッティング

ウイルス	再指示されたウイルスリガンド	細胞内標的	効果	文献
二重アデノウイルスシステム: AdsCAR-EGF + Δ24	EGFR に対するアデノウイルス繊維結合二重特異的抗体	EGFR	EGFR 発現細胞への再指示されたウイルス感染	(32)
アデノウイルス: Ad5-D24RGD	ROD 組み込みにより改変された Ad の繊維中の H1 ループ	インテグリン	インテグリン発現細胞への再指示されたウイルス感染	(33)
D24 or ONYX-015	二重特異的抗体結合の繊維と EGFR への注入	EGFR	EGFR 発現細胞への再指示されたウイルス感染	(34)
Ad 5135	serotype 5 に置換した serotype 35 アデノウイルス繊維	未特定	CAR からヒト乳癌に存在する未特定細胞受容体へ再指示されたウイルス感染	(35)

10

20

【0207】

【表 9-1】

腫瘍退縮ウイルスターゲティングのほかのメカニズム

ウイルス	ウイルス遺伝子 の欠陥のある	効果	腫瘍退縮メカニズム	文献	
ワクシニア vvDD-GFP	ワクシニア成長因子	隣接細胞を刺激して分裂させることができない	正常細胞は VGF による「刺激」を受けないので、分裂腫瘍細胞のみが複製する	(18)	10
ポリオウイルス PVI (RIPO)	ポリオウイルス IRES 成分をライできないことによる置換	ニューロンが翻訳されることによる神経毒性の低下とが可能	腫瘍細胞はまだウイルスを増殖させることが可能	(36)	
HSV1:rRp450	ICP6 CYP2B1	シクロホスファミド > ホスホラミドマスタード	有意な抗癌性作用+免疫抑制効果	(15)	
アデノウイルス FGR	E1B55 k D TK-CD 遺伝子	融合ガンシクロビル > GCV-リン酸塩+フルオロウラシル	FGR, GCD, 5FC の組み合わせおよび照射により有意な抗癌作用	(50)	20
HSV1:Fu-10	不明 リコールタンパク質	融合性グ該当なし	複製ウイルスに起因の細胞膜融合により抗癌効果の増大	(51)	
アデノウイルス :ad5/IFN	E3 インターフェロン	該当なし	対照の E3 欠失アデノウイルスに比べ抗癌効果の増大	(52)	30
アデノウイルス :Ad. TK ^{RC} , Ad. OW 34	E1B55KD TK	ガンシクロビル > GCV-リン酸塩	矛盾した抗癌効果	(53, 54)	
アデノウイルス :Ig. Ad5E1 +. E3TK	E3-19K TK	ガンシクロビル > GCV-リン酸塩	グリア細胞腫に対する抗癌効果の増大	(55)	
HSV1:G207 + 欠陥のある IL2 混合物	ICP6 および HSV-ICP34.5	該当なし	低量投与では、混合の方が単独より効果大	(56)	40
HSV1:NV1042	複合体 IL2	該当なし	抗癌効果の増大	(57)	
HSV1:G207 + 欠陥のある 可溶性 B7-1 混合物	ICP6 および HSV-ICP34.5 可溶性 B7-1 混合性 B7-1 物	該当なし 可溶	抗癌効果の増大	(58)	

【0208】

【表 9 - 2】

HSV1:HSV1yCD	ICP6	酵母シト5-フルオロシトシ抗癌効果の増大 シンデアミナーン> 5フルオロウラ最小の抗ウイルス効 ぜシル果	(59)
ワクシニア:VCD	TK	バクテリア5-フルオロシトシ低ウイルス投与量時 シトシンデアミン> 5フルオロウラに効果増大 ナーゼシル	(60)
HSV1	ICP34.5 IL4, IL12, IL10	該当なし	IL12 と IL4 で抗癌効 (61, 61) 果増大、しかし、 IL10 では拮抗的效果 あり

10

【0209】

【表 10】

抗癌 cDNA を発現する腫瘍退縮ウイルス

ウイルス	ウイルス遺伝子欠陥のある	抗癌 DNA	プロドラッグ > 代謝物	効果	文献
HSV1: hrR3, MGH1, G207 (Medigene, Inc.)	ICP6 および／また は ICP34.5	TK	ガンシクロビ ル> GCV- 燐酸 塩	いくつかの状況下 で有意な抗癌作 用、しかし、他の 状況下では抗ウイ ルス作用が増加し た(図 5)	

20

本発明に使われる腫瘍退縮ウイルスの産生と精製の方法は、下記に引用した文献に記載されている。

【0210】

30

【数 1 - 1】

1. Bergmann M *et al.*, 2001, Cancer Res, 61: 8188-8193;
2. Leib, D A *et al.*, 2000, Proc Natl Acad Sci 97: 6097-6101;
3. Farassati, F *et al.*, 2001, Nat Cell Biol, 3: 745-750;
4. Strong, J E *et al.* 1998, Embo J, 17: 3351-3362;
5. Coffey, M C *et al.*, 1998, Science, 282: 1332-1334;
6. Norman, K L *et al.*, 2002, Hum Gene Ther, 13: 641-652;
7. Wilcox, M E *et al.*, 2001, J Natl Cancer Inst, 93: 903-912; 10
8. Stojdl, D F *et al.*, 2000 Nat Med, 6: 821-825;
9. Lorence, R M *et al.*, 1994, J Natl Cancer Inst, 86: 1228-1233;
10. Fueyo, J *et al.*, 2000, Oncogene, 19: 2-12;
11. Heise, C. *et al.*, 2000, Nat Med, 6: 1134-1139;
12. Balague, C. *et al.*, 2001, J Virol, 75: 7602-7611;
13. Johnson, L. *et al.*, 2002, Cancer Cell, 1: 325-337;
14. Carroll, N M. *et al.*, 1996, Ann Surg, 224: 323-329; discussion 329-330; 20
15. Chase, M. *et al.*, 1998, Nat Biotechnol, 16: 444-448;
16. Chung, R Y *et al.*, 1999, J Virol, 73: 7556-7564;
17. Nakamura, H *et al.*, 2002, J Clin Invest, 109: 871-882;
18. McCart, J A *et al.*, 2001, Cancer Res, 61: 8751-8757;
19. Puhlmann, M *et al.*, 1999, Hum Gene Ther, 10: 649-657;
20. Bischoff, J R *et al.*, 1996, Science, 274: 373-376;
21. Tollefson, A E *et al.*, 1996, J Virol, 70: 2296-2306; 30
22. Ramachandra, M *et al.*, 2001, Nat Biotechnol, 19: 1035-1041;
23. Raj, K *et al.*, 2001, Nature, 412: 914-917;

【 0 2 1 1 】

【数 1 - 2】

24. Rodriguez, R *et al.*, 1997, Cancer Res, 57: 2559-2563;
25. Yu, D C *et al.*, 1999, Cancer Res, 59: 4200-4203;
26. Chen, Y *et al.*, 2001, Cancer Res, 61: 5453-5460;
27. Li, Y *et al.*, 2001, Cancer Res, 61: 6428-6436;
28. Zhang, J *et al.*, 2002, Cancer Res, 62: 3743-3750;
29. Doronin, K *et al.*, 2001, J Virol, 75: 3314-3324;
30. Mullen, J T *et al.* Annals of Surgery, in press; 10
31. Miyatake, S I *et al.*, 1999, Gene Ther, 6: 564-572;
32. Hemminki, A *et al.*, 2001, Cancer Res, 61: 6377-6381;
33. Dmitriev, I *et al.*, 1998, J Virol, 72: 9706-9713;
34. van der Poel, H G *et al.*, 2002, J Urol, 168: 266-272;
35. Shayakhmetov, D M *et al.*, 2002, Cancer Res, 62: 1063-1068;
36. Gromeier, M. *et al.*, 2000, Proc Natl Acad Sci, 97: 6803-6808;
37. Nevins, J R, 1981, Cell, 26: 213-220; 20
38. Steinwaerder, D S *et al.*, 2000, Hum Gene Ther, 11: 1933-1948;
39. Steinwaerder, D S *et al.*, 2001, Nat Med, 7: 240-243;
40. Grote, D *et al.*, 2001, Blood, 97: 3746-3754;
41. Asada, T, 1974, Cancer, 34: 1907-1928;
42. Boviatsis, E J *et al.*, 1994, Cancer Res, 54: 5745-5751;
43. Kramm, C M *et al.*, 1996, Hum Gene Ther, 7: 1989-1994;
44. Kasuya, H *et al.*, 1999, J Surg Oncol, 72: 136-141; 30
45. Kramm, C M *et al.*, 1997, Hum Gene Ther, 8: 2057-2068;
46. Carroll, N M *et al.*, 1997, J Surg Res, 69: 413-417;
47. Yoon, S S *et al.*, 1998, Ann Surg, 228: 366-374;
48. Todo, T *et al.*, 2000, Cancer Gene Ther, 7: 939-946;
49. Samoto, K *et al.*, 2002, Neurosurgery, 50: 599-605; discussion 605-596;
50. Freytag, S O *et al.*, 1998, Hum Gene Ther, 9: 1323-1333;
51. Fu, X. and Zhang, X., 2002, Cancer Res, 62: 2306-2312;
52. Zhang, J F *et al.*, 1996, Proc Natl Acad Sci 93: 4513-4518; 40
53. Wildner, O *et al.*, 1999, Cancer Res, 59: 410-413;
54. Morris, J C and Wildner, O, 2000, Mol Ther, 1: 56-62;
55. Nanda, D *et al.*, 2001, Cancer Res, 61: 8743-8750;
56. Zager, J S *et al.*, 2001, Mol Med, 7: 561-568;

【 0 2 1 2 】

【数 1 - 3】

57. Wong, R J *et al.*, 2001, Hum Gene Ther, 12: 253-265;
 58. Todo, T *et al.*, 2001, Cancer Res, 61: 153-161;
 59. Nakamura, H *et al.*, 2001. Cancer Res, 61: 5447-5452;
 60. McCart, J A, 2000, Gene Ther, 7: 1217-1223;
 61. Andreansky, S *et al.*, 1998, Gene Ther, 5: 121-130;
 62. Parker, J N *et al.*, 2000, Proc Natl Acad Sci 97: 2208-2213;
 63. Pechan, P A *et al.*, 1996, Hum Gene Ther, 7: 2003-2013; and
 64. Meignier, B. *et al.*, 1988, J Infect Dis, 158: 602-614, all incorporated by reference.

10

全ての文献は、参照によって本明細書に組み込まれる。

【0 2 1 3】

一般的には、ウイルスを精製して基本的に望ましくない混入物、例えば、欠陥のある干渉性ウイルス性粒子または内毒素および他の発熱物質、を含まないようにして、ウイルスを受ける細胞、動物、または個体中でなんらかの好ましくない反応の原因にならないようにすることもできる。ウイルス精製手段には、浮力のある密度傾斜、例えば、セシウム塩化物勾配遠心分離、の使用も含まれる。

【0 2 1 4】

20

一実施形態では、腫瘍退縮ウイルス、例えば、ワクチニアウイルス、は外来性DNA、すなわち、前記ウイルス由来でないDNAを更に含む。このDNAは、それに対し抗原特異的免疫応答が期待される抗原をコードしていてもよい。他の実施形態では、外来性DNAは、異種のプロモーター領域、構造遺伝子、またはこのような遺伝子に機能的に連結されたプロモーターであってもよい。代表的プロモータには、これには限定されないが、CMVプロモーター、LacZプロモーター、Egrプロモーターまたは既知のHSVプロモーターが挙げられる。一実施形態では、構造遺伝子は、サイトカイン／ケモカイン、自殺遺伝子、融合タンパク質またはマーカー遺伝子の群から選ばれる。使用可能なサイトカイン／ケモカインには、これには限定されないが、IL-4、IL-12およびGM-CSFがある。使用可能な自殺遺伝子には、これには限定されないが、p450およびシトシンデアミナーゼが含まれる。融合タンパク質は、例えば、テナガザル白血病ウイルスエンベロープである。一般的なマーカー遺伝子は、ルシフェラーゼ、GFPまたはそれらの変異体、およびLacZである。

30

【0 2 1 5】

さらなる実施形態では、腫瘍退縮ウイルスは、さらに改変され、変質宿主細胞特異性を有する。このような変異体は、例えば、国際公開特許WO 2004/033639（参照によって組み込まれる）、米国特許第2005271620号（参照により組み込まれる）、Kamiyama *et al.* (2006) およびMenotti *et al.* (2006)、による報告からHSV-1として有名である。ここで、HSV-1の糖タンパク質、例えば、gD、gCは、リガンド、特に、選んだ標的細胞に特異的に結合する1本鎖抗体、と融合する。さらに、このようなウイルスを、天然の受容体およびヘパリン硫酸プロテオグリカンから標的解除するために、欠失および／または点変異がgB、gCおよび／またはgD中に形成される（国際公開特許WO 2004/033639（参照によって組み込まれる）、Zhou and Roizman, 2006）。

40

【0 2 1 6】

化学療法剤

さらに、薬剤を本明細書の方法と組成物に従って哺乳動物に投与してもよい。通常、免疫系に大きな影響を与えずに細胞の増殖を低下させる、または、少なくとも患者に投与されたDNAワクチンのプラス効果を排除する程度には免疫系を抑制しない任意の薬剤が使われる。一実施形態では、薬剤は化学療法剤である。

50

ワクチン、例えば、DNAワクチンの効果を刺激するという前提であれば、広範な種々の化学療法剤を使うことができる。ある特定の実施形態では、化学療法剤は、(a) 接触した場合、細胞、特に、癌細胞のアポトーシスを誘導する；(b) 腫瘍の重荷を減らす；および／または(c) CD8+T細胞媒介抗腫瘍免疫を強化する、薬剤であってもよい。特定の実施形態では、薬剤は、また、免疫系を阻害しない、または少なくともある濃度では阻害しないものでなければならない。

【0217】

一実施形態では、化学療法剤は、エピガロカテキン-3-ガリウム酸塩(EGCG)または化学的誘導体または薬学的に許容可能なその塩である。EGCGは、種々のヒトと動物モデルで立証された、乳房、前立腺、胃、食道、結腸、膵臓、皮膚、肺、およびその他の部位の癌に対する抗腫瘍効果を有する。EGCGは、異なる経路で作用し、癌細胞増殖、生存、血管形成および転移を調節することが示された。例えば、ある研究ではEGCGが細胞周期の停止を起こし、アポトーシスを誘導して癌に対して防御することが示唆されている。また、テロメラーゼ抑制がEGCGの抗腫瘍効果の根底にある主要機序の1つである可能性があるとの報告もある。通常使われるレチノイドおよびドキシソルビンを含む抗腫瘍薬と比べて、EGCGは、相対的に低い毒性であり、その経口バイオアベイラビリティの故に、投与に都合がよい。従って、EGCGは臨床試験で使われており、潜在的な理想的抗腫瘍薬であると思われる。

【0218】

EGCGの代表的類似体または誘導体には、(-)-EGCG、(+)-EGCG、(-)-EGCG-アミド、(-)-GCG、(+)-GCG、(+)-EGCG-アミド、(-)-ECG、(-)-CG、ゲニステイン、GTP-1、GTP-2、GTP-3、GTP-4、GTP-5、Bn-(+)-エピガロカテキンガリウム酸塩(米国公開特許US2004/0186167(参照によって組み込まれる))、およびジデオキシエピガロカテキンガリウム酸塩(Furuta, et al., Bioorg. Med. Chem. Letters, 2007, 11:3095-3098)が挙げられる。さらなる例としては、米国公開特許US2004/0186167(その全体が参照によって組み込まれる)；Waleh, et al., Anticancer Res., 2005, 25:397-402；Wai, et al., Bioorg. Med. Chem., 2004, 12:5587-5593；Smith, et al., Proteins: Struct. Func. & Bioinform., 2003, 54:58-70；米国特許US7,109,236(その全体が参照によって組み込まれる)；Landis-Piowar, et al., Int. J. Mol. Med., 2005, 15:735-742；Landis-Piowar, et al., J. Cell. Phys., 2007, 213:252-260；Daniel, et al., Int. J. Mol. Med., 2006, 18:625-632；Tanaka, et al., Ang. Chemie Int., 2007, 46:5934-5937、を参照のこと。

【0219】

別の使用可能な化学療法剤は、(a) 5,6-ジメチルキサンテノン-4-酢酸(DMXAA)、またはその化学的誘導体もしくは類似体または薬学的に許容可能なその塩である。代表的類似体または誘導体には、キサンテノン-4-酢酸、フラボン-8-酢酸、キサンテン-9-オン-4-酢酸、メチル(2,2-ジメチル-6-オキソ-1,2-ジヒドロ-6H-3,11-ジオキサシクロペンタ[α]アントラセン-10-イル)アセタート、メチル(2-メチル-6-オキソ-1,2-ジヒドロ-6H-3,11-ジオキサシクロペンタ[α]アントラセン-10-イル)アセタート、メチル(3,3-ジメチル-7-オキソ-3H,7H-4,12-ジオキサベンゾ[α]アントラセン-10-イル)アセタート、メチル-6-アルキルオキシキサンテン-9-オン-4-アセタート(Gobbi, et al., 2002, J. Med. Chem., 45:4931)が挙げられる。さらなる例に関しては、国際公開特許WO2007/023302A1、WO

2007/023307A1、米国公開特許US2006/9505、国際公開特許WO2004/39363A1、WO2003/80044A1、オーストラリア公開特許AU2003/217035A1、およびAU2003/282215A1を参照のこと（これらはそれぞれ参照によってその全体が組み込まれる）。

【0220】

また、化学療法剤は、シスプラチン、またはその化学的誘導体もしくは類似体または薬学的に許容可能なその塩であってもよい。代表的類似体または誘導体には、ジクロロ[4、4'-ビス(4、4、4-トリフルオロブチル)-2、2'-ビピリジン]白金(Kyler et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2006, 14:8692-8700)、シス-[Rh₂(-O₂CCH₃)₂(CH₃CN)₆]²⁺(Luttermann et al., J. Am. Chem. Soc., 2006, 128:738-739)、(+)-シス-(1、1-シクロブタンジカルボキシラト)((2R)-2-メチル-1、4-ブタンジアミン-N、N')白金(O'Brien et al., Cancer Res., 1992, 52:4130-4134)、シス-ビスネオデカノアトートランス-R、R-1、2-ジアミノシクロヘキサン白金(II)(Lu et al., J. of Clin. Oncol., 2005, 23:3495-3501)、カルボプラチン(Woloschuk, Cancer Intell. Clin. Pharm., 1988, 22:843-849)、セブプリプラチン(Kanazawa et al., Head & Neck, 2006, 14:38-43)、サトラプラチン(Amorino et al., Cancer Chemother. and Pharmacol., 2000, 46:423-426)、アザン(ジクロロ白金)(CID:11961987)、アザニド(CID:6712951)、プラチノール(CID:5702198)、lopac-P-4394(CID:5460033)、MOLI001226(CID:450696)、トリクロロ白金(CID:420479)、プラチナート(1-)、アンミントリクロロー、アンモニウム(CID:160995)、トリアンミン白金(CID:119232)、ビオシス白金(CID:84691)、プラチプラスチン(CID:2767)および薬学的に許容可能なその塩がある。さらなる例は、米国特許US5922689、US4996337、US4937358、US4808730、US6130245、US7232919、およびUS7038071、を参照のこと（これらは全て参照によってその全体が組み込まれる）。

【0221】

別の使用可能な化学療法剤はアピゲニン、またはその化学的誘導体もしくは類似体または薬学的に許容可能なその塩である。代表的類似体または誘導体には、アカセチン、クリシン、カンフェロール、ルテオリン、ミリセチン、ナリンゲニン、ケルセチン(Wang et al., Nutrition and Cancer, 2004, 48:106-114)、プエラリン(米国公開特許US2006/0276458(参照によってその全体が組み込まれる)および薬学的に許容可能なその塩が挙げられる。さらなる例については、米国公開特許US2006/189680A1を参照のこと(参照によってその全体が組み込まれる)。

【0222】

別の使用可能な化学療法剤は、ドキシソルビシン、またはその化学的誘導体もしくは類似体または薬学的に許容可能なその塩である。代表的類似体または誘導体には、アントラサイクリン、3'-デアミノ-3'-(3-シアノ-4-モルホリル)ドキシソルビシン、WP744(Faderl, et al., Cancer Res., 2001, 21:3777-3784)、アンナマイシン(Zou, et al., Cancer Chemother. Pharmacol., 1993, 32:190-196)、5-イミノ-ダウノルビシン、2-ピロリノドキシソルビシン、DA-125(Lim, et al., Cancer Chemother. Pharmacol., 1997, 40:23-30)、4-デメトキシ-4'-O-メチルドキシソルビシン、PNU152243および

薬学的に許容可能なその塩 (Yuan, et al., Anti-Cancer Drugs, 2004, 15: 641-646) が挙げられる。さらなる例は、欧州特許 EP 1 242 438 B1、米国特許 US 6 630 579、オーストラリア公開特許 AU 2001/29066 B2、米国特許 US 4 826 964、US 4 672 057、US 4 314 054、オーストラリア公開特許 AU 2002/358298 A1、および米国特許 US 4 301 277 (これらは参照によってその全体が組み込まれる) を参照のこと。

【0223】

他の使用可能な化学療法剤は抗細胞死受容体 5 抗体および結合タンパク質、ならびにその誘導体であり、抗体断片、1 本鎖抗体 (scFv)、アビマー、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体およびペプチド結合細胞死受容体 5 が含まれる。例えば、米国公開特許 US 2 007/31414 および US 2 006/269554 (参照によってその全体が組み込まれる) を参照。

10

【0224】

別の使用可能な化学療法剤は、ボルテゾミブ、またはその化学的誘導体もしくは類似体または薬学的に許容可能なその塩である。代表的類似体または誘導体には、MLN-273 および薬学的に許容可能なその塩 (Witola, et al., Eukaryotic Cell, 2007, doi: 10.1128/EC.00229-07) が含まれる。さらなる可能性については、Groll, et al., Structure, 14: 451 を参照のこと。

【0225】

20

別の使用可能な化学療法剤は、5-アザ-2'-デオキシシチジン、またはその化学的誘導体もしくは類似体または薬学的に許容可能なその塩である。代表的類似体または誘導体には、他のデオキシシチジン誘導体および他のヌクレオチド誘導体、例えば、デオキシアデニン誘導体、デオキシグアニン誘導体、デオキシチミジン誘導体および薬学的に許容可能なその塩が含まれる。

【0226】

別の使用可能な化学療法剤は、ゲニステイン、またはその化学的誘導体もしくは類似体または薬学的に許容可能なその塩である。代表的類似体または誘導体には、7-O-改変ゲニステイン誘導体 (Zhang, et al., Chem. & Biodiv., 2007, 4: 248-255)、4'-、5、7-トリ [3-(2-ヒドロキシエチルチオ)プロポキシ] イソフラボン、ゲニステイングリコシド (Polkowski, Cancer Letters, 2004, 203: 59-69)、他のゲニステイン誘導体 (Li, et al., Chem & Biodiv., 2006, 4: 463-472; Sarkar, et al., Mini. Rev. Med. Chem., 2006, 6: 401-407) または薬学的に許容可能なその塩があげられる。さらなる例は、米国特許 US 6 541 613、US 6 958 156、および国際公開特許 WO/2002/081491 (参照によってその全体が組み込まれる) を参照のこと。

30

【0227】

別の使用可能な化学療法剤は、セレコキシブ、またはその化学的誘導体もしくは類似体または薬学的に許容可能なその塩である。代表的類似体または誘導体には、N-(2-アミノエチル)-4-[5-(4-トリル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド、4-[5-(4-アミノフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド、OSU 03012 (Johnson, et al., Blood, 2005, 105: 2504-2509)、OSU 03013 (Tong, et al., Lung Cancer, 2006, 52: 117-124)、ジメチルセレコキシブ (Backhus, et al., J. Thorac. and Cardiovasc. Surg., 2005, 130: 1406-1412)、および他の誘導体または薬学的に許容可能なその塩 (Ding, et al., Int. J. Cancer, 2005, 113: 803-810; Zhu, et al., Cancer Res., 2004, 64: 4309-4318; So

40

50

ng、et al.、J. Natl. Cancer Inst.、2002、94:585-591)が含まれる。さらなる例は、米国特許US7026346(参照によってその全体が組み込まれる)を参照のこと。

【0228】

当業者ならプロテアソーム抑制剤(ボルテゾミブに追加して)およびDNAメチル化抑制剤を含む他の化学療法剤が本発明で開示した方法とキットと共に使用可能であることを容易にわかるであろう。他の使用可能な薬剤には、パクリタキセル;セレン化合物;SN38、エトポシド、5-フルオロウラシル;VP-16、cox-2抑制剤、Viox、シクロオキシゲナーゼ-2抑制剤、クルクミン、MPC-6827、タモキシフェンまたはフルタミド、エトポシド、PG490、2-メトキシエストラジオール、AEE-788、アグリコンプロトパナキサジオール、アブリジン、ARQ-501、亜ヒ酸、BMS-387032、カネルチニブ二塩酸塩、カンホスファミド塩酸塩、コンブレタスタチンA-4プロドラッグ、イドロノキシル、インジスラム、INGN-201、マバツムマブ、モテクサフィンガドリニウム、オブリメルセンナトリウム、OGX-011、パツピロン、PXD-101、ルビテカン、ティピファニブ、トラベクテジンPXD-101、メトトレザト、ゼルンボン、カンプトテシン、MG-98、VX-680、Ceflatonin、オブリメルセンナトリウム、モテクサフィンガドリニウム、1D09C3、PCK-3145、ME-2およびアポトーシス誘導リガンド(TRAIL/Apo-2リガンド)が挙げられる。他の薬剤が、「癌治療におけるアポトーシス新薬競合動向」というタイトルで2006年12月にBioseekerから出版された報告で提供されており、例えば、http://bizwiz.bioseeker.com/bw/Archives/Files/TOC_BSG0612193.pdf、で入手可能である。

【0229】

また、一般的に、アポトーシス標的に影響を与える任意の薬剤が使用可能である。アポトーシス標的には、腫瘍壊死因子(TNF)関連アポトーシス誘導リガンド(TRAIL)受容体、抗アポトーシスタンパク質のBCL2ファミリー(例えば、Bcl-2)、アポトーシス(IAP)タンパク質の抑制剤、MDM2、p53、TRAILおよびカスパーゼが含まれる。代表的標的には、B-細胞CLL/リンパ腫2、カスパーゼ3、CD4分子、細胞質卵巣癌抗原1、真核生物翻訳延長因子2、ファルネシルトランスフェラーゼ、CAAXbox、アルファ;IgEのFc断片;ヒストン脱アセチル化酵素1;ヒストン脱アセチル化酵素2;インターロイキン13受容体、アルファ1;ホスホジエステラーゼ2A、cGMP刺激ホスホジエステラーゼ5A、cGMP-特異的;タンパク質キナーゼC、ベータ1ステロイド5α還元酵素、アルファポリペプチド1;8.1.15トポイソメラーゼ(DNA)I;トポイソメラーゼ(DNA)IIアルファ;チューブリン、ベータポリペプチド;およびp53タンパク質が挙げられる。

【0230】

特定の実施形態では、本明細書記載の化合物、例えば、EGCG、は天然に存在し、例えば、自然界より単離できる。従って、特定の実施形態では、化合物は単離または精製された形で、すなわち、天然に存在する形以外の形で使われる。例えば、単離された化合物は、約50%、30%、10%、1%、0.1%または0.01%未満の自然界の化合物に関連した分子を含んでもよい。化合物の精製した調製物は、分子数または重量で、少なくとも、約50%、70%、80%、90%、95%、97%、98%または99%の化合物を含むことができる。組成物は、基本的に1つまたは複数の本明細書記載の化合物を含むことができる。天然に存在する一部の化合物は、実験室で合成してもよく、この場合、「合成」と称する。これら以外の本明細書記載の化合物は非天然である。

【0231】

特定の実施形態で、化学療法剤は、天然ソースから、例えば、緑茶から調製される。

【0232】

1、2、3、4、5またはそれ以上の化学療法剤または薬学的に許容可能なその塩を含

10

20

30

40

50

む医薬品組成物も本明細書で提供されている。医薬品組成物は薬学的に許容可能な担体を含んでもよい。組成物、例えば、医薬品組成物は、また、ワクチン、例えば、DNAワクチン、を含んでもよく、さらに任意選択として1、2、3、4、5またはそれ以上のベクター、例えば、他のDNAワクチン剤または他の構築物、例えば、本明細書記載のものを含んでもよい。

【0233】

化合物は薬学的に許容可能な塩で提供されてもよい。用語の「薬学的に許容可能な塩」は、当該分野で承認されているものであって、これに限定されないが、相対的に無毒の、治療薬、賦形剤、他の物質、等の組成物の無機、有機酸付加塩を含む。薬学的に許容可能な塩の例には、塩酸や硫酸のような鉱酸由来の塩、およびエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、等のような有機酸由来の塩が挙げられる。適切な塩形成用無機塩基の例には、アンモニア、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム、亜鉛、等の水酸化物、炭酸塩、および重炭酸塩がある。また、塩は適切な有機塩基との間でも形成でき、この有機塩基には、無毒でこのような塩を形成するのに十分な塩基強度を有する塩基が含まれる。説明の目的で記載するが、このような有機塩基の種類には、モノー、ジー、およびトリアルキルアミン、例えば、メチルアミン、ジメチルアミン、およびトリエチルアミン；モノー、ジーまたはトリヒドロキシアルキルアミン、例えば、モノー、ジー、およびトリエタノールアミン；アミノ酸、例えば、アルギニンおよびリシン；グアニジン；N-メチルグルコサミン；N-メチルグルカミン；L-グルタミン；N-メチルピペラジン；モルホリン；エチレンジアミン；N-ベンジルフェネチルアミン；（トリヒドロキシメチル）アミノエタン；等、が挙げられる。例えば、J. Pharm. Sci.、66：1-19（1977）を参照。

【0234】

また、1つまたは複数のDNAワクチン剤および1つまたは複数の化学療法剤、ならびに任意選択で1つまたは複数の他の本明細書記載の構築物を含む組成物およびキットも、本明細書で提供されている。

【0235】

治療組成物およびその投与

核酸および核酸またはこの核酸を発現している細胞を含む粒子を含むワクチン組成物を、哺乳類患者に投与できる。ワクチン組成物は、生物学的に有効なおよび／または、治療に有効な量を薬学的に許容可能な担体に入れて投与できる。

【0236】

本明細書記載のように、特定の条件が実施例では開示される。組成物は単独でも、別のタンパク質またはペプチド、例えば、免疫賦活性分子、と組み合わせて投与してもよい。治療には、任意の非特異的免疫刺激化合物、例えば、インターフェロン、を含む最も広範な意味で使われる場合のアジュバントの投与を含むことができる。本明細書で意図されているアジュバントには、レゾルシノール、非イオン界面活性剤、例えば、ポリオキシエチレンオレイルエーテルおよびn-ヘキサデシルポリエチレンエーテル、が含まれる。

【0237】

治療有効量とは、有効期間投与された場合、所望の免疫学的または臨床的效果が得られる投与量である。

【0238】

融合ポリペプチドをコードした核酸の治療有効量は、疾患状態、年齢、性別、および個体重量、およびペプチドの個体で所望の応答を誘発する能力、等の因子により変化する可能性がある。投与計画は、最適治療応答が得られるように調整できる。例えば、いくつかの分割用量を毎日投与しても、または用量を治療状況の緊急性に応じて減らしてもよい。細胞結合型におけるタンパク質の治療有効量は、タンパク質または細胞等価物に換算して記載することができる。

【0239】

従って、ワクチンの有効量は、1 kilogramのレシピエント体重当たり約1 ナノグラム

10

20

30

40

50

と約1グラムの間、約0.1mg/kgと約10mg/kgの間、約1mg/kgと約1mg/kgの間とすることができる。内服に適した剤形には、(後者の用量範囲に対し)1単位当たり約0.1mg~100mgの有効成分を含むことができる。有効成分は、組成物の全重量に対する重量で0.5~95%の間で変化してもよい。あるいは、本発明のDNAワクチン構築物を移入された細胞の有効量は、約104と108細胞の間である。免疫療法の専門家なら、必要以上の実験をしないでこの用量を調節できるであろう。

【0240】

特定の実施形態では、DNAの投与経路には、(a)腫瘍内、腫瘍周囲、および/または皮内「遺伝子銃」送達、この場合、有効量の金粒子被覆DNAが既知のレベル、例えば、400p.s.i.の発射圧力のヘリウム駆動遺伝子銃(BioRad、Hercules、CA)を使って送達される；(b)通常のシリンジ針を使った筋肉内(i.m.)注入；および(c)無針注入器(biojector)、例えば、射出装置およびディスポーザブル注入器で構成される注入装置であるBiojector2000(Bioject Inc.、Portland、OR)、の使用、を含んでもよい。オリフィスサイズにより浸透深さが制御される。例えば、50mgのDNAをno.2シリンジノズルのBiojectorを使って送達できる。

【0241】

他の投与経路には、次記のものが含まれる。用語の「全身投与」は、患者の循環系への組成物の導入を可能にする、または全身への伝搬を可能にする方法による本明細書記載の組成物またはDNAワクチンのような試薬の投与を指す。「領域性(regional)」投与は、特異的、および幾分限定された、解剖学的空間、例えば、腹腔内、鞘内、硬膜下、または特異的器官への投与を指す。「局所(local)投与」は、組成物または薬剤の限定された、または限局性、解剖学的空間への投与、例えば、腫瘍塊への腫瘍内注入、皮下注入、皮内または筋肉内注入、を指す。また、当業者なら、局所投与または領域性投与が、循環系への組成物の進入を生じる、すなわち、多かれ少なかれ、これらの投与に全身性を与える可能性があることをわかるであろう。他の投与経路には、経口、鼻腔内もしくは直腸または当技術分野で既知の他の任意の経路が含まれる。

【0242】

本発明の目的を達成するために、機能的に活性なDNAを哺乳類体細胞組織または器官にインビボで直接移入することにより核酸治療を完成できる。DNA移入は、下記に示す多くの手法を使って成し遂げることができる。これらの系は、選択可能マーカー(例えば、G418耐性)を使ってDNAを発現している形質移入クローンを選択し、続いて、適切なイムノアッセイを使って産物に対する抗体を使って、発現産物を含む抗原の存在を検出(誘導系の場合は、誘導因子で処理後)することにより、インビトロでの発現の成功に関し試験できる。

【0243】

また、DNA分子、例えば、融合ポリペプチドをコードしているDNA分子、を当技術分野でよく知られている複製欠陥のあるレトロウイルスを産生するパッケージング細胞株を使ってレトロウイルスベクター中にパッケージできる(例えば、Cone、R.D. et al.、Proc Natl Acad Sci USA 81:6349-53、1984；Mann、R.F. et al.、Cell 33:153-9、1983；Miller、A.D. et al.、Molec Cell Biol 5:431-7、1985；Sorge、J. et al.、Molec Cell Biol 4:1730-7、1984；Hock、R.A. et al.、Nature 320:257、1986；Miller、A.D. et al.、Molec Cell Biol 6:2895-2902(1986)。遺伝子移入に対し効率的で安全な新規パッケージング細胞株についても、報告がある(Bank et al.、米国特許第5、278、056号(参照によって組み込まれる))。

【0244】

上述の進め方は、レトロウイルスベクターを部位特異的に選択した組織または器官に送

10

20

30

40

50

達する場合にも使用できる。従って、例えば、カテーテルデリバリーシステムを使用可能である（Nabel, E G et al., Science 244:1342 (1989)）。レトロウイルスベクターまたはリポソームベクターを使うこのような方法は、特に、発現させたい核酸を血管壁、または腫瘍の血液循環路に送達するのに有用である。

【0245】

投与経路に依存して、酵素、酸および他の化合物を不活性化する可能性のある自然条件の作用から化合物を保護する材料で組成物を被覆してもよい。このように、不活性化を防ぐ材料で組成物を被覆するか、またはこのような不活化を防ぐ材料と組成物を同時投与する必要がある可能性がある。例えば、ヌクレアーゼまたはプロテアーゼの酵素抑制剤（例えば、膵臓トリプシンインヒビター、ジイソプロピルフルオロリン酸およびトラジロール）を使用するか、またはリポソーム（水中油中水型エマルジョンを含む）ならびに従来のリポソーム（Strejan et al., J. Neuroimmunol 17:27, 1984）等の適切な担体に入れてもよい。

【0246】

他の本発明の核酸ワクチン組成物のための薬学的に許容可能な担体は、リポソームで、これは、活性タンパク質を脂質層に付着した水性の同心円状層から成る小体中に分散しているか、または多様な存在形態で含まれている医薬品組成物である。活性タンパク質の存在が、水性層および脂質層中でも、その内側でも外側でも、または、なんらかのイベント中でも、一般的にリポソーム懸濁液として知られる不均一系中であってもよい。疎水性層、または脂質層は、限定されない一般論として、リン脂質、例えば、レシチンやスフィンゴミエリン、ステロイド、例えば、コレステロール、程度の差はあるがイオン界面活性物質、例えば、ジセチルリン酸、ステアリルアミンまたはホスファチジン酸、および／または疎水性の他の物質が含まれる。当業者なら、本リポソーム製剤の他の適切な実施形態がわかるであろう。

【0247】

化学療法剤を、その化学療法剤が癌治療に投与される用量と同様の用量で投与してもよい。あるいは、より少ない用量、例えば、10%、30%、50%、または2、5、もしくは10倍少ない用量で使用可能である。通常、化学療法剤の用量は、DNAワクチンの有効性を高めるのに有効な量で、しかし、著しい免疫抑制または基本的にDNAワクチンの効果を取り消す免疫抑制を生ずる量未満の用量である。

【0248】

化学療法剤の投与経路は、薬剤に依存する可能性がある。本明細書記載の方法での使用では、化学療法剤は、既知の方法で使われるように使用可能である。通常、薬剤は、経口で投与されるか、または注入されてもよい。薬剤投与計画は、既知の方法で通常使われるものと同じでもよい。例えば、特定の薬剤は一度に投与され、他の薬剤は、設定された期間の間3日毎に投与され、さらに別の薬剤は、隔日、3日毎、4日毎、5日毎、6日毎または毎週投与される。実施例では、薬剤ならびにDNAワクチン剤の代表的投与計画が示される。

【0249】

本発明の組成物は、同時に、または引き続いて投与してもよい。同時に投与する場合は、異なる構成成分を1つの組成物として投与してもよい。このように、本明細書では、組成物、例えば、1つまたは複数の試薬を含む医薬品組成物も提供される。

【0250】

一実施形態では、患者は最初に1つまたは複数の用量の化学療法剤の投与を受け、次に1つまたは複数の用量のDNAワクチンの投与を受ける。DMXAAの場合には、患者に対し最初にDNAワクチン用量を、次に化学療法剤の用量を投与するのが好ましい可能性がある。1、2、3、4、5またはそれ以上の用量のDNAワクチン、および1、2、3、4、5それ以上の用量の化学療法剤を投与してもよい。

【0251】

一方法として、患者に別の癌治療、例えば、放射線療法、血管新生抑制試薬および／ま

10

20

30

40

50

たはヒドロゲルベースシステム、をさらに受けさせることを含めてもよい。

【0252】

本明細書で使用する「薬学的に許容可能な担体」には、任意かつ全ての溶剤、分散媒、コーティング、抗菌と抗真菌試薬、等張性および吸収遅延試薬、等、が含まれる。薬学的に活性物質用のこのような媒質および試薬の使用は、当技術分野でよく知られている。いずれかの従来の媒質や試薬が活性化合物と不適合である場合を除き、治療組成物中にそれらを使用することが意図されている。補充の活性化合物も、また、組成物中に組み入れることができる。

【0253】

薬学的に許容可能な希釈剤には、食塩水および水性の緩衝液が含まれる。注入に適する医薬品組成物には、無菌の水溶液（水に溶解する場合は）または分散液および無菌注入可能溶液または分散液を即座に調製するための無菌粉末が含まれる。等張性試薬、例えば、糖、多価アルコール、例えば、マンニトール、ソルビトール、塩化ナトリウムを医薬品組成物に含んでもよい。全てのケースで、組成物は無菌、また液体でなければならない。それは、製造と貯蔵の条件下安定でなければならない、また、微生物、例えば、バクテリアおよび菌類による汚染を防ぐ防腐剤を含まねばならない。また、分散液は、グリセリン、液体ポリエチレングリコール、およびこれらの混合物ならびにオイル中で調整可能である。通常の貯蔵と使用の条件下のこれらの調整で防腐剤を入れて微生物の増殖を防いでもよい。

【0254】

担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセリン、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコール、等）、および適切なこれらの混合物を含む溶媒または分散媒であってもよい。例えば、コーティング、例えば、レシチンの使用により、分散の場合は所定の粒径の維持により、および界面活性剤の使用により、適切な流動性が維持できる。

【0255】

医薬品組成物中の微生物の活動の防止は、種々の抗菌および抗真菌試薬、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサル、等により達成できる。

【0256】

投与の容易にし、投与量を均一にするため、組成物を投与量単位形で処方してもよい。投与量単位形は、哺乳類患者用の単一用量として適した物理的に離散性の単位を指し、各単位は、必要な医薬品担体と共同して、所望の治療効果を生み出すように計算された所定量の活物質（例えば、核酸ワクチン）を含む。本発明の投与量単位形に対する仕様は、（a）活物質の独特の特性および達成されるべき詳細な治療効果、および（b）個別の患者治療と感受性に対するこのような活性化合物の配合の当技術分野で固有の制約、に影響され、また直接に依存する。

【0257】

肺注入に対しては、エアロゾル化した溶液が使われる。スプレー可能エアロゾル調製では、活性タンパク質を固体または液体の不活性担体材料と組み合わせてもよい。これは、スクイーズボトルに入れて、または加圧された揮発性の、通常はガス状の噴霧剤と混合してパッケージ化することができる。エアロゾル調製では、溶剤、緩衝液、界面活性剤、および抗酸化剤を本発明のタンパク質のほかに含むことができる。

【0258】

本明細書記載の治療可能な疾患には、過剰増殖疾患、例えば、局所的であれ、転移し多ものであれ、癌が含まれる。代表的な癌には、頭頸部癌および子宮頸癌がある。特定の癌に付随する腫瘍関連抗原が存在する場合には、いずれの癌も治療可能である。他の癌には、皮膚癌、肺癌、結腸癌、腎臓癌、乳癌、前立腺癌、膵臓癌、硬骨癌、脳癌、ならびに血液癌、例えば、骨髄腫、白血病およびリンパ腫が含まれる。細胞増殖に付随する抗原が存在し、その抗原またはそのホモログがDNAワクチンによってコードされうる場合には、

10

20

30

40

50

通常、いずれの細胞増殖も治療可能である。

【0259】

患者の治療には、患者の治療または少なくとも1つの疾患の症状の改善、患者の再発の可能性の防止または低減が含まれる。例えば、癌に罹患している患者の治療は、患者の、例えば、約10%、30%、50%、75%、90%またはそれ以上の腫瘍量の低減、腫瘍の除去、患者の再発の可能性の防止または低減、または部分的もしくは完全寛解であってもよい。

【0260】

本明細書に頻用された全ての文献は、具体的に組み込まれてもそうでなくても、全て参照によってその全体が本明細書に組み込まれる。本明細書に引用された、全ての出版物、特許、特許出願、GenBank配列およびATCC登録物は、ここに明確に全ての目的のために参照によって組み込まれる。特に、本明細書で参照されている、または1人または複数の本出願の発明者が著している特許、特許出願および他の出版物に記載されている全てのヌクレオチド配列、アミノ酸配列、核酸構築物、DNAワクチン剤、投与方法、DNAワクチン剤と試薬の特定の投与順序は、具体的に参照によって本明細書に組み込まれる。矛盾がある場合には、本出願にある定義が優先される。

【0261】

これまで本発明について十分に説明してきたので、本発明の趣旨と範囲を逸脱することなく、また必要以上の実験をすることなく、等価なパラメーター、濃度、および条件の広範な範囲内で、同じことが実行可能であることを当業者ならわかるであろう。この記載は、下記の実施例によりさらに説明されるが、これがなんらかの制限をするものと解釈されるべきではない。

【実施例】

【0262】

実施例1：実施例2～6用材料と方法

A. マウス

雌C57BL/6マウス(H-2K^bおよびI-A^b)、5～6週齢、をNational Cancer Institute(Frederick, MD)から購入した。卵白アルブミンペプチド、SIINFEEKL、特異的TCRを発現するトランスジェニックマウス、OT-1、をThe Jackson Laboratoryから購入した。全てのマウスを特異的病原体のない条件下、Johns Hopkins Hospital(Baltimore, MD)の動物施設中で維持した。動物を研究機関の動物健康管理規則に従って使用し、全ての動物実験手続きは、Johns Hopkinsの研究機関の動物管理と使用委員会により承認された。

B. 細胞株

TC-1細胞またはTC-1ルシフェラーゼを形質導入した(TC-1luc)細胞の産生と維持については、以前記載した(Linet al., Cancer. Res., 56:21-6(1996); Kim et al., Human Gene Ther., 18:575-88(2007))。マウス黒色腫細胞B16/F10および胸腺腫細胞EL4(H-2b)をATCC(Rockville, MD, USA)から購入した。H-2Kb-OVA特異的CTLの生成のため、 1×10^7 EG7細胞(卵白アルブミンcDNAを形質移入したEL4細胞)を照射し(10, 000 rad)、 1×10^7 OT-1マウス由来脾臓細胞を添加した完全RPMI-1640培地中で6日間培養した。全ての細胞株を、10%(v/v)ウシ胎仔血清、50U/mlペニシリン/ストレプトマイシン、2mM L-グルタミン、1mM ビルビン酸ナトリウム、2mM 非必須アミノ酸、および0.4mg/ml G418を補充したRPMI-1640培地中で、37℃、5% CO₂の条件で成長させた。

【0263】

C. プラスミドDNA構築物

CRT/E7(p-CRT/E7)をコードした組換え型プラスミドpcDNA3または

10

20

30

40

50

卵白アルブミン (p-OVA) をコードした組換え型 p c D N A 3 の生成については、以前に記載した (Kim et al., J. Clin. Invest., 112:109-17 (2003); Peng et al., J. Biomed. Sci., 12:689-700 (2005))。DNA 構築物の正確さを DNA シーケンシングにより確認した。遺伝子銃媒介皮内ワクチン接種のために、2mg/マウスの組換えプラスミド DNA を、C57BL/6 マウスの剪毛した腹腔領域へ、400 p. s. i. の発射圧力のヘリウム駆動遺伝子銃 (BioRad, Hercules, CA, USA) を使って、以前記載のプロトコルに従って送達した (Chen et al., Cancer Res., 60:1035-42 (2000))。

【0264】

D. 組換え型ワクチニアウイルス

野性型ワクチニアウイルス (Vac-WT) を以前記載のように調製した (Wu et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92:11671-5 (1995))。ルシフェラーゼ発現ワクチニアウイルス (Vac-luc) を、以前記載のプロトコルを使って産生した。これには、VV (tk-) のチミジンキナーゼ領域に挿入された2つのレポーター遺伝子 (luc および lacZ) を含む (Chen et al., J. Immunotherapy, 24:46-57 (2001)) に記載されている。完全長ニワトリ OVA (Vac-OVA) を発現しているワクチニアウイルスを、以前記載のプロトコルを使って産生した (Norbury et al., J. Immunol., 166:4355-62 (2001))。モデル腫瘍抗原 HPV-16 E7 (Vac-CRT/E7) に結合したカルレティキュリン (CRT) をコードした組換え型ワクチニアウイルスの産生を、前に記載したものと類似のプロトコルを使って行った (Earl et al., AIDS Res. Hum. Retroviruses, 9:589-94 (1993))。緑蛍光タンパク質 (Vac-GFP) を発現している組換え型ワクチニアウイルスの産生を前に記載したものと類似のプロトコルを使って行った (Ward et al., Methods Mol. Biol., 269:205-18 (2004))。

【0265】

E. インビボでのバイオルミネセンス画像処理

ウイルスの複製レベルを、異なる注入経路による投与の腫瘍間で定量的に比較した。TC-1 マウス (腫瘍サイズ = 8~10 mm) に、200mL のリン酸塩緩衝食塩水中のワクチニア-luc の 1×10^7 p f u / マウスの腹腔内 (i. p.) または腫瘍内 (i. t.) 注入により投与した。バイオルミネセンス画像処理を、極低温冷却した I V I S システム (Xenogen/Caliper Life Sciences) を使って、ウイルス注入後1、3、および7日目に行った。Living Image ソフトウェア 2.5 (Xenogen/Caliper Life Sciences) を使って関心領域 (ROI) として腫瘍を覆った領域をマニュアルで描画した。

【0266】

F. ワクチニア感染 CD31+細胞のキャラクタリゼーション

TC-1 含有マウス (腫瘍サイズ = 8~10 mm) に、200mL のリン酸塩緩衝食塩水中のワクチニア-GFP の 1×10^7 p f u / マウスの腹腔内 (i. p.) または腫瘍内 (i. t.) 注入により投与した後に、ワクチニアウイルス感染 CD31+細胞の度数を特徴付けした。腫瘍細胞をウイルス注入の24時間後に採取して、単一の細胞懸濁液を作り、CD31染色に供した。

【0267】

CD31+細胞の殺作用を評価するため、TC-1 腫瘍を C57BL/6 マウス中で成長させ、腫瘍サイズが8~10 mmになった時点で採取した。腫瘍を解離させて単細胞懸濁液とし、24-ウエルマイクロタイタープレートを使って完全培地中で (3×10^5 / ウエル) で播種した。24時間で、Vac-WT または Vac-OVA を 0.5 MOI で各ウェルに添加し、48時間で、完全培地を交換し、e f f e c t o r - t o - t a r

10

20

30

40

50

get比1:1 (E/T=1:1)で各ウェルに活性化したOT-1 T細胞を添加した。4時間後、細胞を採取しPE抗マウスCD31mAbおよび7-AADで染色後、FACS Caliburフローサイトメーター、とCell Questソフトウェア (Becton Dickinson、San Jose、CA)を使って、フローサイトメトリーにより分析した。データは、 3×10^5 細胞当たりのCD31⁺7-AAD⁻細胞の絶対数として表している。

【0268】

G. 異種プライムブースト免疫化

マウス群 (群当たり5匹) にB16/F10細胞またはTC-1細胞 (5×10^4 /マウス) をDay 0に接種した。次に、day 5に、遺伝子銃を使って、2 μ gの対照pcDNA3、p-OVAまたはp-CRT/E7DNAでマウスを刺激し、day 12のVac-WT、Vac-OVA、またはVac-CRT/E7のi. t. 注入 (1×10^7 pfu/マウス、200 μ L PBS) により追加免疫した。

【0269】

H. 細胞内サイトカイン染色およびフローサイトメトリー分析によるE7特異的CD8⁺T細胞の度数評価

E7特異的CD8⁺T細胞のキャラクタリゼーションのために、脾細胞および腫瘍の両方の異種移植片を、最後の免疫化の1週間後に採取した。細胞内のサイトカイン染色の前に、 2×10^6 の各治療群由来のプールした脾細胞およびプールした腫瘍を別々にH-2K^b制限ペプチド (SIINFELK; 1.0mM) またはI-A^b制限ペプチド (LSQAVHAHAHEINEAGR; 1.0mM) と共に16時間インキュベートした。さらに、 2×10^6 の各治療群由来のプールした脾細胞およびプールした腫瘍を、E7特異的CD8⁺T細胞前駆物質を検出するためのMHCクラスIエピトープを含む1 μ g/mlのE7ペプチド (aa49-57) 6と共に16時間インキュベートした (Feltkamp et al.、Eur. J Immunol.、23:2242-9 (1993))。次に、細胞を採取し、以前記載した標準プロトコルを使ってCD8とIFN- γ を染色した (Cheng et al.、J Clin. Invest.、108:669-78 (2001))。試料をCell Questソフトウェア (Becton Dickinson、San Jose、CA) を使って、FACS Caliburフローサイトメーターで分析した。示した全ての分析をゲーティッドリンパ球集団に対し行った。

【0270】

I. インビトロ細胞障害性アッセイ

ルシフェラーゼ発現TC-1腫瘍細胞を96ウェルプレートに 2×10^4 /ウェルの用量で添加した。24時間後、Vac-WTまたはVac-OVA (MOI=0.5) を各ウェルに添加した。49時間に、完全培地を交換し、活性化したOT-1 T細胞を1:1のE:T比で各ウェルに添加した。バイオルミネッセンス画像処理を4時間後に行った。腫瘍細胞のCTL媒介殺作用度合をIVIS発光画像処理システムシリーズ200を使って発光活性の減少により示した。バイオルミネッセンスシグナルは10秒間採取した。

【0271】

J. 統計的分析

統計的分析を、プリズム3.0ソフトウェア (Graph Pad、San Diego、USA) を使って行った。全てのデータを平均±標準偏差 (SD) として表し、また、少なくとも2つの非依存の実験の代表値である。個別データ点の間の比較は、必要に応じ、スチューデントt検定または反復測定ANOVA (分散分析) 検定を使って実施した。腫瘍サイズを、デジタルキャリパーで週2回治療の間に測定し、腫瘍容量 (mm³) を、下位の式で計算した: (腫瘍長さx幅x高さ)/2。マウスの死亡を、2cmを超える腫瘍直径として、自由裁量で定義した。実験群間の生存の差をログランク検定を使って解析した。群間の差の有意性の判定に0.05以下のp値を設定した。

【0272】

実施例2: 外来性抗原をコードしたDNAで刺激し、同じ外来性抗原をコードしたワク

チニアウイルスの細胞内注入で治療した担癌マウスが有意な治療上の抗腫瘍効果をもたらした

ルシフェラーゼ等のマーカー遺伝子をコードしたワクチニアの腫瘍内注入により、腫瘍内にルシフェラーゼの顕著な発現が生じることが最近証明され、ワクチニアの腫瘍内注入により腫瘍細胞を顕著なウイルス感染に導くことが可能であることが示された（図1）。これを受け、OVA等の外来性抗原をコードしたDNAで刺激し、同じ外来性抗原をコードしたワクチニアウイルスの腫瘍内注入により治療した担癌マウスに生じた抗腫瘍効果を測定するために、C57BL/6マウス群（群当たり5匹）を最初B16腫瘍細胞で感作し、次に対照pcDNA3のみ、または卵白アルブミン（p-OVA）をコードしたpcDNA3で刺激した。1週間後、マウスを、野性型ワクチニア（Vac-WT）またはOVA（Vac-OVA）をコードしたワクチニアの腫瘍内注入により治療した。1XPBSで治療した担癌マウスを陰性対照として使用した。治療計画を図2Aに図示した。図2Bに示すように、p-OVAで刺激し、その後、腫瘍内Vac-OVA注入した担癌マウスは、他のプライムブースト治療計画での治療に比べ、最良の治療上の抗腫瘍効果を示した。さらに、p-OVAで刺激し、その後、腫瘍内Vac-OVA注入した担癌マウスは、他の治療計画による治療に比べて生存の改善を示した（ $p < 0.01$ ）（図2C）。このように、データは、p-OVAでの治療とその後の腫瘍内Vac-OVA注入により、B16担癌マウスで有意な治療上の抗腫瘍効果および長期生存がもたらされたことを示している。

【0273】

同じ治療の手法を別の腫瘍モデルのTC-1を使ってさらに試験した。C57BL/6マウス群（群当たり5匹）を最初TC-1腫瘍細胞で感作し、次に、対照pcDNA3またはp-OVAで刺激した。1週間後、マウスをVac-WTまたはVac-OVAの腫瘍内注入により治療した。PBSで治療した担癌マウスを陰性対照として使用した。治療計画を図3Aに図示した。図3Bに示すように、p-OVAでの治療とその後の腫瘍内Vac-OVA注入で治療した担癌マウスは、他のプライムブースト治療計画での治療に比べ、最良の治療上の抗腫瘍効果を示した。さらに、p-OVAでの治療とその後の腫瘍内Vac-OVA注入で治療した担癌マウスは、他の治療計画の治療に比べ生存の改善を示した（ $p < 0.01$ ；図3C）。このように、データは、p-OVAでの治療とその後の腫瘍内Vac-OVA注入による治療により、TC-1担癌マウスで有意な治療上の抗腫瘍効果および長期生存がもたらされたことを示している。

【0274】

さらに、この治療の手法をTC-1腫瘍細胞特異的抗原システムを使って、E7特異的に試験した。CRT/E7DNAワクチンで皮内ワクチン接種し、その後、CRT/E7をコードしたワクチニアの腫瘍内注入しても、TC-1担癌マウスで有意な治療上の抗腫瘍効果および長期生存が得られた（図4）。まとめると、データは、外来性抗原特異的DNAワクチンでの治療と、その後の同じ外来性抗原をコードしたワクチニアの腫瘍内注入により、担癌マウスの2つの異なる腫瘍モデルにおいて、有意な治療上の抗腫瘍効果および長期生存がもたらされることを示している。

【0275】

実施例3：外来性抗原をコードしたDNAで刺激し、同じ外来性抗原をコードしたワクチニアを腫瘍内注入で治療した担癌マウスは、有意な度数の外来性抗原特異的CD8⁺T細胞を生じる

DNA刺激および腫瘍内ウイルス性追加免疫モデルを使って、担癌マウス中のOVAに対する抗原特異的CD8⁺T細胞免疫応答を測定するために、前に図2に記載のように、C57BL/6マウス群（群当たり5匹）を最初B16腫瘍細胞で感作し、次に、pcDNA3またはp-OVAで治療し、その後Vac-WTまたはVac-OVAの腫瘍内注入で治療した。1XPBSで治療した担癌マウスを陰性対照として使用した。ワクチニア注入の7日後に細胞をワクチン接種したマウスの脾臓および腫瘍から採取して、IFN- γ の細胞内サイトカイン染色と、それに続くフローサイトメトリー分析を使って、OVA特

異的 $CD8^+$ T細胞の存在を調べた。図5に示すように、他の治療計画で治療した担癌マウスに比べて、 $p-OVA$ と、それに続く腫瘍内 $Vac-OVA$ 注入による治療を受けた担癌マウスで有意に高い数/パーセンテージの OVA 特異的 $CD8^+$ T細胞が脾臓ならびに腫瘍の両方で生じた。

【0276】

異なる抗原システム、E7を使用する別の腫瘍モデル、TC-1、で誘発された抗原特異的免疫応答も測定した。C57BL/6マウス群（群当たり5匹）を最初TC-1腫瘍細胞で感作し、次に $pCDNA3$ または $p-CRT/E7DNA$ ワクチンで皮内刺激した。1週間後、マウスを $Vac-WT$ または $Vac-CRT/E7$ の腹腔内または腫瘍内注入によって治療した。PBSで治療した担癌マウスを陰性対照として使用した。他の治療計画で治療した担癌マウスに比べて、 $p-CRT/E7DNA$ で治療し、続けて腫瘍内 $Vac-CRT/E7$ 注入により治療した担癌マウスは、有意に高い数のE7特異的 $CD8^+$ T細胞を脾臓ならびに腫瘍で生じることが観察された（図6）。まとめると、データは、担癌マウスを外来性抗原特異的DNAワクチンで治療し、続けて同じ外来性抗原をコードしたワクチニアの腫瘍内注入により治療することにより、脾臓と腫瘍において、最強の抗原特異的 $CD8^+$ T細胞免疫応答がもたらされることを示している。

【0277】

また、 $p-OVA$ とそれに続く腫瘍内 $Vac-OVA$ 注入により治療された担癌マウスの OVA -特異的 $CD4^+$ T細胞免疫応答も測定した。治療マウスの脾臓中の OVA 特異的 $CD4^+$ T細胞免疫応答は、他の治療計画で治療された担癌マウス中のそれと有意に異ならないが、治療マウスの腫瘍内の OVA 特異的 $CD4^+$ T細胞免疫応答は、他の治療計画で治療した担癌マウスのものに比べ、有意に高いことが明らかになった（図7）。このように、データは、 $p-OVA$ に続き腫瘍内 $Vac-OVA$ 注入による治療が、腫瘍中の OVA 特異的 $CD4^+$ T細胞免疫応答の増加をもたらすが、担癌マウスの脾臓では、そうはならないことを示している。

【0278】

観察した抗腫瘍効果にとって重要である免疫細胞のサブセットを測定するために、インビボ抗体欠乏実験を $p-OVA$ で治療後、腫瘍内 $Vac-OVA$ 注入治療をした担癌マウスを使って行った。 $CD8^+$ T細胞を欠失したマウスは、両腫瘍モデルの欠乏のない治療マウスに比較して、有意な生存の減少を示すことが明らかになった（図8）。さらに、 $CD8^+$ T細胞欠乏ほど有意ではないが、 $CD4^+$ T細胞の欠乏が、わずかな生存の減少を示した。まとめると、データは、 $CD8^+$ T細胞、ならびに $CD4^+$ T細胞が、 $p-OVA$ で治療後、腫瘍内 $Vac-OVA$ 注入治療をしたマウスで観察された抗腫瘍効果に関して、重要な役割を演じていることを示している。

【0279】

実施例4：ワクチニアを発現しているOVAでの治療は腫瘍細胞を直接死滅させるだけでなく、腫瘍細胞に対しOVA特異的T細胞による殺作用の影響をさらに受けやすくする
腫瘍細胞の $Vac-OVA$ による治療が、腫瘍細胞に対し、ウイルス性腫瘍退縮ならびに OVA 特異的T細胞媒介殺作用の影響をさらに受けやすくしているかどうかを判断するために、ルシフェラーゼ発現TC-1腫瘍細胞を使って細胞障害性アッセイを行った。TC-1/Luc腫瘍細胞をDay 0に蒔き、Day 1に $Vac-OVA$ または $Vac-WT$ で治療した。次に、図9Aに示すように、Day 2に OVA -特異的 $CD8^+$ T細胞（OT-1 T細胞）のある場合と無い場合について細胞を治療した。4時間後、バイオルミネッセンス画像処理システムを使って、各ウェル中のTC-1腫瘍細胞のCTL媒介殺作用をモニターした。腫瘍細胞のCTL媒介殺作用の程度を発光活性の減少で示した。図9Bに示すように、 $Vac-WT$ または $Vac-OVA$ 単独と共にインキュベートした腫瘍細胞は、有意なルシフェラーゼ活性の減少を実証し、このことは、ウイルス性腫瘍退縮が腫瘍殺作用に寄与することを示している。さらに、OT-1 T細胞に結合した $Vac-OVA$ で治療したTC-1細胞において低いルシフェラーゼ活性が認められたが、 $Vac-WT$ で治療した細胞ではそれが認められなかった。データは、 OVA -特異的細胞障害性の

T細胞媒介殺作用が腫瘍溶解の増加に寄与していることを示している。まとめると、データは、V a c - O V A および O T - 1 細胞による腫瘍細胞の治療により、ウイルス性腫瘍縮退と O V A 特異的細胞障害性 T 細胞媒介殺作用の組み合わせによる腫瘍溶解がもたらされうること示している。

【0280】

実施例5：ワクチニアの腫瘍内注入が C D 3 1 + 非腫瘍細胞のワクチニア感染をもたらす

V a c - O V A 治療が、C D 3 1 + 内皮および間質細胞を含む周辺の非腫瘍細胞に細胞障害性効果を及ぼすかどうかについてさらに調査した。担癌マウス中でワクチニアに感染した C D 3 1 + 非腫瘍細胞の数を測定するために、C 5 7 B L / 6 マウス群（群当たり5匹）を T C - 1 腫瘍細胞に皮下で感作し、V a c - G F P の腫瘍内（i . t . ）または腹腔内（i . p . ）注入で治療した。腫瘍細胞をワクチニアウイルス注入の24時間後採取し、C D 3 1 の染色を行って、フローサイトメトリー分析により特性解析をした。図10Aに示すように、V a c - G F P 感染 C D 3 1 + 非腫瘍細胞の割合は、腹腔内注入マウスまたは P B S 治療マウスに比べ、V a c - G F P 腫瘍内注入担癌マウスで有意に高い。このように、データは、ワクチニアの腹腔内注入に比べて、腫瘍内注入によりワクチニア感染 C D 3 1 + 非腫瘍細胞の増加がもたらされることを示している。

10

【0281】

実施例6：ワクチニア O V A による治療は腫瘍微小環境中の周辺の C D 3 1 + 間質細胞を直接死滅させるだけでなく、O V A 特異的 T 細胞による殺作用の影響をさらに受けやすくする

20

V a c - O V A を注入した外植された腫瘍の治療により周辺腫瘍間質由来の C D 3 1 + 非腫瘍細胞がウイルス性腫瘍縮退および O V A 特異的 C D 8 + T 細胞媒介殺作用の影響をより受けやすくなるか否かについてさらに調べた。このために、d a y 0 に、外植 T C - 1 腫瘍細胞を96ウェルプレートに蒔き、d a y 1 に V a c - O V A または V a c - W T で治療した。次に、d a y 2 に、細胞を O V A 特異的 C D 8 + T 細胞（O T - 1 T 細胞）がある場合と無い場合について治療した。4時間後、フローサイトメトリー分析により細胞の C D 3 1 および 7 - A A D の発現を解析した。図10Bに示すように、V a c - W T または V a c - O V A 単独と共にインキュベートした C D 3 1 + 細胞は、有意なルシフェラーゼ活性の減少を示すことが認められ、このことは、ウイルス性腫瘍縮退が殺作用に寄与していることを示している。さらに、低いルシフェラーゼ活性が V a c - O V A および O T - 1 T 細胞で治療した C D 3 1 + 細胞において認められたが、V a c - W T で治療した細胞ではこれが認められず、このことは、O V A 特異的細胞障害性 T 細胞媒介殺作用が腫瘍溶解の増加に寄与していることを示唆している。まとめると、データは、C D 3 1 + 細胞の V a c - O V A および O T - 1 細胞による治療により、ウイルス性腫瘍縮退と O V A 特異的細胞障害性 T 細胞媒介殺作用の組み合わせによる腫瘍溶解が生じることを示している。

30

【0282】

【数 1 1】

LISTING OF ADDITIONAL SEQUENCES

5	<160> 138	
	<210> 1	
	<211> 5431	
	<212> DNA	
10	<213> Artificial Sequence	
	<220>	
	<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide	10
15	<400> 1	
	gacggatcgg gagatctccc gatccoctat ggtogactct cagtacaatc tgcctctgatg	60
	ccgcatagtt aagccagtat ctgctccctg cttgtgtgtt ggaggtoget gagtagtgcg	120
20	cgagcaaaat ttaagctaca acaaggcaag gcttgacoga caattgcatg aagaatctgc	180
	ttagggtagt gcgtttttgc ctgcttcgag atgtacgggc cagatatacg cgttgacatt	240
	gattattgac tagttattaa tagtaataa ttacgggggc attagttcat agcccatata	300
25	tggagttccg cgttacataa cttacggtaa atggcccggc tggctgaccg cccaacgacc	360
	cccgccatt gagctcaata atgacgtatg tcccatagt aacgccaata gggactttcc	420
30	attgacgtca atgggtggac tatttaagggt aaactgcca cttggcagta catcaagtgt	480
	atcatatgcc aagtaogccc cctattgacg tcaatgacgg taaatggccc gcctggcatt	540
	atgcccagta catgacctta tgggactttc ctacttggca gtacatctac gtattagtca	600
35	tcgctattac catggtgatg cgtttttggc agtacatcaa tgggcgtgga tagcggtttg	660
	actcacgggg atttccaagt ctccacccca ttgacgtcaa tgggagtttg ttttggcacc	720
40	aaaatcaacg ggactttcca aaatgtcgta acaactccgc cccattgacg caaatgggag	780
	gtaggcgtgt acgggtggag gtctatataa gcagagctct ctggctaact agagaacca	840
	ctgcttactg gcttatcgaa attaatacga ctactatag ggagacccaa gctggctagc	900
45	gtttaaacgg gccctctaga ctgagcggc cgcactgtg ctggatatct gcagaattcc	960
	accacactgg actagtggat ccgagctcgg taccaagctt aagtttaaac cgtgatcag	1020
50	octogactgt gcttctagt tgccagccat ctgttgtttg cccctcccc gtgccttcc	1080
	tgacctgga aggtgccact cccactgtcc tttcctaata aaatgaggaa attgcatcgc	1140
55	attgtctgag taggtgtcat totattctgg ggggtgggt ggggcaggac agcaagggg	1200
	aggattggga agacaatagc agcatgctg gggatgagg gggctctatg gcttctgag	1260
	cggaaagaac cagctgggga totaggggt atccccacgc gccctgtagc ggcgcatata	1320
60	gcgcggcggg tgtgtgtgtt acgocgagc tgaccgctac acttgccagc gccctagcgc	1380
	ccgctccttt cgttttcttc ccttcttctc tcgccaggt cgcggcttt ccccgtaag	1440
	ctctaaatcg gggcatccct ttaggttcc gatttagtgc ttacggcac ctgacccca	1500
65	aaaaacttga ttaggtgat ggttcacgta gtgggccatc gccctgatag acggtttttc	1560
	gccctttgac gttggagtcc acgttcttta atagtggact cttgttccaa actggaacaa	1620
70	cactcaaccc tatctcggtc tattcttttg atttataagg gattttggg atttcggcct	1680
	attggttaaa aaatgagctg atttaacaaa aatttaacgc gaattaattc tgtggaatgt	1740
75	gtgtcagtta ggggttgga agtccccagg ctcccaggc aggcagaagt atgcaaagca	1800

【 0 2 8 3】

【数 1 2】

tgcattctcaa ttagtcagca accaggtgtg gaaagtcccc aggcctcccca gcaggcagaa 1860
 gtatgcaaag catgcatctc aattagtcag caaccatagt cccgccccta actccgccc 1920
 5 tcccgccct aactccgccc agttccgccc attctccgccc ccatggtga ctaatttttt 1980
 ttatttatgc agaggccgag gccgcctctg cctctgagct attccagaag tagtgaggag 2040
 10 gcttttttg aggcctaggc ttttgcaaaa agctccggg agcttgata tccattttcg 2100
 gatctgatca agagacagga tgaggatcgt ttccatgat tgaacaagat ggattgcacg 2160
 cagggtctcc gccgccttg gtggagaggc tattcggcta tgactgggca caacagacaa 2220
 15 tcggctgctc tgatgcgccc gtgttcggc tgcagcgca gggcgcccg gttctttttg 2280
 tcaagaccga cctgtccggt gccctgaatg aactgcagga cgaggcagcg cggctatcgt 2340
 20 ggctggccac gacggcggtt ccttgccgag ctgtgctcga cgttgtaact gaagcgggaa 2400
 gggactggct gctattgggc gaagtgcgg gccaggatct cctgtcatct cacttgctc 2460
 ctgccagaa agtatccatc atggctgatg caatgcggcg gctgcatacg cttgatcccg 2520
 25 ctacctgcc attcgaccac caagcgaac atcgcatcga gcgagcagct actcgatgg 2580
 aagccggtct tgcgatcag gatgatctg acgaagagca tcaggggctc gcgccagccg 2640
 30 aactgttcgc caggctcaag gcgcgcatgc ccgacggcg ggatctcgtc gtgacccatg 2700
 gcgatgcctg cttgcgaat atcatgggtg aaaatggcg cttttctgga ttcacgact 2760
 gtggccggct ggggtggcg gaccgctatc aggacatagc gttggctacc cgtgatattg 2820
 35 ctgaagagct tggcgcgaa tgggtgacc gcttcctcgt gctttacggt atcgccgctc 2880
 ccgattcgca gcgcctgccc ttctatcgcc ttcttgacga gttctctga gcgggaactc 2940
 40 ggggttcgaa atgaccgacc aagcgacgcc caacctgcca tcacgagatt tcgattccac 3000
 cgccgccttc tatgaaagg tgggcttcg aatcgtttc cgggacggcg gctggatgat 3060
 cctccagcgc ggggatctca tctggaggtt cttcgccac cccaacttgt ttattgcagc 3120
 45 ttataatggt taaaaataa gcaatagcat caaaaattc acaataaag catttttttc 3180
 actgcattct agttgtggt tgtccaaact catcaatgta tcttatcatg tctgtatacc 3240
 50 gtgcacctc agctagagct tggcgtaac atggtcatag ctgtttctc tgtgaaattg 3300
 ttatccgctc acaattccac acaacatacg agccggaagc ataaagtga aagcctggg 3360
 tgccaatga gtgagctaac tcacattaat tgcgttcgc tcaactgccg ctttcagtc 3420
 55 gggaaacctg tctgcccagc tgcattaatg aatcgccaa cgcgcgggga gagcggttt 3480
 gcgtattggg cgtcttccg cttcctcgt cactgactcg ctgcgctcg tcttcggct 3540
 60 gcggcgagcg gtatcagctc actcaaaggc ggtaatcagg ttatccacag aatcagggga 3600
 taacgcagga aagaacatgt gagcaaaagg ccagcaaaag gccaggaacc gtaaaaaggc 3660
 cgcgttgctg gcgtttttcc ataggctccg cccccctgac gagcatcaca aaaatcgacg 3720
 65 ctcaagtcag aggtggcgaa acccgacagg actataaaga taccaggcgt tccccctgg 3780
 aagctccctc gtgcgctctc ctgttcgac cctgcgctt acgggatacc tgcgcgctt 3840
 70 tctccctcg ggaagcgtg cgtttctca atgctcacgc ttaggtatc tcagttcgg 3900
 gtaggctgtt cgtccaagc tgggtgtgt gcacgaacc cccgttcagc ccgacgctg 3960
 cgccttatcc ggtaactatc gtcttgagtc caaccggta agacacgact tatcgccact 4020
 75 ggcagcagcc actggtaca ggattagcag agcgaggtat gtaggcggtg ctacagagtt 4080
 cttgaagtgg tggcctaact acggctacac tagaaggaca gtatttggt tctgcgctc 4140

10

20

30

40

【0 2 8 4】

【数 1 3】

gctgaagcca gttacottog gaaaaagagt tggtagctct tgatccggca aacaaaccac 4200
 5 cgctggtagc ggtggttttt ttgtttgcaa gcagcagatt acgcgcagaa aaaaaggatc 4260
 tcaagaagat cctttgatct tttctacggg gtctgacgct cagtggaaag aaaactcacg 4320
 ttaagggatt ttggtcatga gattatcaaa aaggatcttc acctagatcc ttttaaatta 4380
 10 aaaatgaagt tttaaatcaa tctaaagtat atatgagtaa acttggtctg acagttacca 4440
 atgcttaatc agtgaggcac ctatctcagc gatctgtcta tttcgttcat ccatagttgc 4500
 15 ctgactcccc gtctgttaga taactacgat acgggagggg ttacctctg gccccagtgc 4560
 tgcaatgata ccgcgagacc cagcctcacc ggctccagat ttatcagcaa taaaccagcc 4620
 agccggaagg gccgagcgca gaagtggctc tgcaacttta tcgcctcca tccagtctat 4680
 20 taattgttgc cgggaagcta gagtaagtag ttogccagtt aatagtttgc gcaacgttgt 4740
 tgccattgct acaggcatcg tgggtgcaag ctgctcgttt ggtatggctt cattcagctc 4800
 cggttcccaa cgatcaaggc gagttacatg atcccccatg ttgtgcaaaa aagcggttag 4860
 25 ctccctcggg cctccgatcg ttgtcagaag taagttggcc gcagtgttat cactcatggt 4920
 tatggcagca ctgcataatt ctcttactgt catgccatcc gtaagatgct tttctgtgac 4980
 30 tggtagtagc tcaaccaagt cattctgaga atagtgtatg cggcgaccga gttgctcttg 5040
 ccggcgctca ataccggata ataccgccc acatagcaga actttaaaag tgctcatcat 5100
 35 tggaaaacgt tcttcggggc gaaaactctc aaggatotta ccgctgttga gatccagttc 5160
 gatgtaacc cactgtgcac ccaactgac ttcagcatct tttactttca ccagcgtttc 5220
 tgggtgagca aaaacaggaa ggcaaatgc cgcaaaaag ggaataaggc cgacacggaa 5280
 40 atgttgataa ctcatactct tcctttttca atattattga agcatttate aggtttattg 5340
 tctcatgagc ggatacatat ttgaatgtat ttagaaaaat aaacaaatag gggttccgcg 5400
 45 cacatttccc cgaaaagtgc cacctgacgt c 5431
 <210> 2
 <211> 4479
 <212> DNA
 50 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide
 55 <400> 2
 tggccattgc atacgttgta tccatatcat aatatgtaca ttatatttgg ctcatgtcca 60
 acattaccgc catgttgaca ttgattattg actagttatt aatagtaac aattacgggg 120
 60 tcattagttc atagccata tatggagttc cgcgttacat aacttacggt aaatggcccg 180
 cctggctgac cgcccaacga cccccgccca ttgacgtcaa taatgacgta tgttccata 240
 65 gtaacgocaa tagggacttt ccattgacgt caatgggtgg agtatttacg gtaaaactgc 300
 cacttggcag tacatcaagt gtatcatatg ccaagtacgc ccctattga cgtcaatgac 360
 70 ggtaaatggc ccgcctggca ttatgccag tacatgacct tatgggactt tcctacttgg 420
 cagtacatct acgtattagt catgctatt accatgggtga tgcgggtttg gcagtacac 480
 aatgggcgtg gatagcgtt tgaactcagg ggatttccaa gtctccacc cattgacgtc 540
 75 aatgggagtt tgttttggca ccaaaatcaa cgggactttc caaaatgtcg taacaactcc 600
 gccccattga cgcaaatggg cggtaggggt gtacgggtgg aggtctatat aagcagagct 660

10

20

30

40

【 0 2 8 5】

【数 1 4】

	cgtttagtga accgtcagat cgctggaga cgccatccac gctgttttga cctccataga	720
5	agacacccgg accgatccag cctcgcggc cggaacggg gcattggaac ggggattccc	780
	cggtccaaga gtgacgtaag tacgcctat agagtctata ggcccacccc cttggcttct	840
	tatgcatgct atactgtttt tggcttggg tctatacacc cccgcttcct catgttatag	900
10	gtgatggtat agcttagcct atagggtgtg gttattgacc attattgacc actccaacgg	960
	tggagggcag ttagtctga gcagtactcg ttgctgccg gcgcgccacc agacataata	1020
15	gctgacagac taacagactg ttcctttcca tgggtctttt ctgcagtcac cgtcgtcgac	1080
	ggtatcgata agcttgatat cgaattcag tgggcccgg accgtatact ctagagcggc	1140
	cgcgatcca gatctttt cctcgccaaa aattatggg acatcatgaa gcccttgag	1200
20	catctgactt ctggctaata aaggaaattt atttcattgc aatagtgtgt tggaaatttt	1260
	tgtgtctctc actcgaag acatatggga gggcaaatca tttaaaacat cagaatcagt	1320
25	atttggttta ggtttggca acatatgcca ttcttcgct tctcgtcga ctgactcgt	1380
	gcgctcggtc gttcggctgc ggcgagcgg atcagctcac tcaaaggcgg taatacgggt	1440
	atccacagaa tcaggggata acgcaggaaa gaacatgtga gcaaaaggcc agcaaaaggc	1500
30	caggaaccgt aaaaaggcgg cgttgctggc gtttttccat aggcctcggc cccctgacga	1560
	gcatacaaaa aatcgacgct caagtcagag gtggcgaaac ccgacaggac tataaagata	1620
35	ccaggcgttt cccctggaa gctccctgt gcgctctct gttccgaccc tgcgcttac	1680
	cggatacctg tccgccttc tccctcggg aagcgtggcg ctttctcaat gtcacgctg	1740
	taggtatctc agttcgtgt agtcgttcg ctccaagctg ggtgtgtgc acgaaccccc	1800
40	cgttcagccc gaccgtcgc cttatccgg taactatcgt cttgagtcga acccggttag	1860
	acacgaetta tcgccactgg cagcagccac tggtaacagg attagcagag cgaggtagt	1920
45	aggcgtgct acagagttct tgaagtgtg gcctaactac ggctacacta gaaggacagt	1980
	atttggtatc tgcgtctgc tgaagccagt tacctcggg aaaagagttg gtagctcttg	2040
	atccggcaaa caaaccccg ctggtagcgg tggttttttt gtttgcaagc agcagattac	2100
50	gcgcagaaaa aaaggatctc aagaagatcc tttgatcttt tctacggggt ctgacgctca	2160
	gtggaacgaa aactcagtt aagggtttt ggtcatgaga ttatcaaaaa ggatcttcac	2220
55	ctagatcctt ttaaattaaa aatgaagttt taaatcaatc taaagtatat atgagtaaac	2280
	ttggtctgac agttaccaat gttaatcag tgaggcacct atctcagcga tctgtctatt	2340
	tcgttcaccc atagttgcct gactccggg gggggggcg ctgaggctcg cctcgtgaag	2400
60	aagggtgtgc tgactcatac cagggcaacg ttgttgccat tgctacagge atcgtggtgt	2460
	caagctcgtc gtttggtatg gttcattca gctccggtc ccaacgatca aggcaggtta	2520
65	catgatcccc catgttgtgc aaaaaagcgg ttagctcctt cggctcctcg atcgttgtca	2580
	gaagtaagtt ggccgcagtg ttatcactca tgggtatggc agcactgcat aattctotta	2640
	ctgtcatgcc atccgtaaga tgctttctg tgactgggtga gtactcaacc aagtcattct	2700
70	gagaatagtg tatggcgga ccgagttgct cttgccggc gtcaatacgg gataataccg	2760
	cgccacatag cagaacttta aaagtgtca tcattggaaa acgttcttcg gggcgaaaac	2820
75	tctcaaggat cttacgcgtg ttgagatcca gttcagtgta acccactcgt gcacctgaat	2880
	cgcccatca tccagccaga aagtgaggga gccacggttg atgagagctt tgtttaggt	2940

10

20

30

40

【0 2 8 6】

【数 1 5】

	ggaccagttg gtgattttga acttttgctt tgccacggaa cggctctgctg ttgogggag	3000	
	atgcgtgatc tgatccttca actcagcaaa agttcgattt attcaacaaa gcgcgcgtcc	3060	
5	cgtaagtca gogtaatgct ctgccagtgt tacaaccaat taaccaatto tgattagaaa	3120	
	aactcatcga gcatcaaatg aaactgcaat ttattcatat caggattatc aataccatat	3180	
10	ttttgaaaaa gcogttttctg taatgaagga gaaaactcac cgaggcagtt ccataggatg	3240	
	gcaagatcct ggtatcggtc tgcgattccg actcgtccaa catcaatata acctattaat	3300	
	ttccccctgt caaaaataag gttatcaagt gagaaatcac catgagtgac gactgaatcc	3360	10
15	ggtgagaatg gcaaaagctt atgcatttct ttccagactt gttcaacagg ccagccatta	3420	
	cgctcgtcat caaaatcact cgcatacaac aaacogttat tcattogtga ttgcgcctga	3480	
20	gcgagacgaa atacgcgacg gctgttaaaa ggacaattac aaacaggaat cgaatgcaac	3540	
	cggcgcagga acactgccag cgcatacaaa atattttcac ctgaatcagg atattcttct	3600	
25	aatacctgga atgctgtttt ccgggggacg gcagtgggtg gtaaccatgc atcatcagga	3660	
	gtacggataa aatgcttgat ggtcggaaga ggcataaatt ccgtcagcca gtttagtctg	3720	
	accatctcat ctgtaacatc attggcaacg ctacctttgc catgtttcag aaacaactct	3780	
30	ggcgcacggt gcttcccata caatcgatag attgtcgac ctgattgccg gacattatcg	3840	20
	cgagccattt tatacccata taaatcagca tccatgttgg aatttaatcg cggcctcag	3900	
35	caagacgttt ccogttgaat atggctcata acaccccttg tattactgtt tatgtaagca	3960	
	gacagtttta ttgttcatga tgatatattt ttatcttggt caatgtaaca tcagagattt	4020	
	tgagacacaa cgtggctttc cccccccccc cattattgaa gcatttatca gggttattgt	4080	
40	ctcatgagcg gatacatatt tgaatgtatt tagaaaaata aacaaatagg ggttcgcgc	4140	
	acatttcccc gaaaagtgc acctgaogtc taagaaacca ttattatcat gacattaacc	4200	
45	tataaaaaa ggcgtatcac gaggcctttt cgtcctcgcg cgttcgggtg atgacggtga	4260	
	aaacctctga cacatgcagc tcccgagac ggtcacagct tgtctgtaag cggatgccg	4320	
	gagcagacaa gcccgtcagg gcgcgtcagc ggggtgtggc ggggtgcggg gctggcttaa	4380	30
50	ctatgcggca tcagagcaga ttgtactgag agtgacccat atgcggtgtg aaataccgca	4440	
	cagatgcgta aggagaaaat acgcacatag attggctat	4479	
55	<210> 3 <211> 7648 <212> DNA <213> Artificial Sequence		
60	<220> <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide		
65	<400> 3 gaaggatogg gagatctccc gatccctat ggtcgactct cagtacaatc tgetctgatg	60	
	ccgcatagtt aagccagtat ctgctccttg cttgtgtgtt ggaggtoct gagtagtgcg	120	40
70	cgagcaaaat ttaagctaca acaaggcaag gcttgaccga caattgcatt aagaatctgc	180	
	ttagggttag gcgttttgcg ctgcttcgcg atgtacgggc cagatatagc cgttgacatt	240	
	gattattgac tagttattaa tagtaataaa ttacggggtc attagttcat agccatata	300	
75	tggagttcgg cgttacataa cttacggtaa atggcccgcc tggctgacgg cccaacgacc	360	
	cccgccattt gacgtcaata atgaogtatg ttcccatagt aacgccaata gggactttcc	420	

【 0 2 8 7 】

【数 1 6】

	attgacgtca atgggtggac tatttaacgt aaactgccca cttggcagta catcaagtgt	480
5	atcatatgcc aagtaacccc cctattgaag tcaatgacgg taaatggccc gcotggcatt	540
	atgcccagta catgacctta tgggactttc ctacttggca gtacatctac gtattagtca	600
	tcgctattac catggtgatg cggttttggc agtacatcaa tgggcgtgga tagcggtttg	660
10	actcacgggg atttccaagt ctccacccca ttgacgtcaa tgggagtttg ttttggcacc	720
	aaaatcaacg ggactttcca aaatgtcgta acaactccgc cccattgacg caaatgggag	780
15	gtaggcgtgt acggtgggag gtctatataa gcagagctct ctggctaact agagaaccca	840
	ctgcttactg gcttatogaa attaatacga ctactatag ggagacccaa gctggctagc	900
20	gtttaaacgg gccctctaga ctogagcggc cggcaactgtg ctggatatct gcagaattcc	960
	accacactgg actagtggat ccatgcatgg agatacacct acattgcatg aatatatgtt	1020
25	agatttgcaa ccagagacaa ctgatctcta ctgttatgag caattaaatg acagctcaga	1080
	ggaggaggat gaaatagatg gtccagctgg acaagcagaa ccggacagag cccattacaa	1140
	tattgtaacc ttttgttgca agtgtgactc tacgcttcgg ttgtgcgtac aaagcacaca	1200
30	cgtagacatt cgtacttttg aagacctgtt aatgggcaca ctaggattg tgtgccccat	1260
	ctgtttotcaa ggatccatgg ctogtgcggg cgggatogac ctogggacca ccaactccgt	1320
35	cgtctcgggt ctggaagggt gcgacccggg cgtcgtcgcc aactccgagg gctccaggac	1380
	caccccgta attgtcgggt tggcccgcaa cggtgagggt ctggtcggcc agcccgccaa	1440
	gaaccaggca gtgaccaacg tgatogcac cgtgcgctcg gtcaagcgac acatgggcag	1500
40	cgactggtcc atagagattg acggcaagaa atacaccggc ccggagatca gcgcccgcat	1560
	tctgatgaag ctgaagcgcg acgccgaggc ctacctcggg gaggacatta ccgacggggt	1620
45	tatcacgacg cccgcctact tcaatgacgc ccagcgtcag gccaccaagg acgccggcca	1680
	gatgcggggc ctcaacgtgc tgggatcgt caacgagcgg accgcggcgg cgtgggcta	1740
	cggcctcgac aagggcgaga aggagcagcg aatcctgggc ttcgacttgg gtggtggcac	1800
50	tttcgacggt tccttgcgtg agatcggcga ggggtggtt gaggctcgtg ccacttcggg	1860
	tgacaaccac ctgcggcgcg acgactggga ccagcgggtc gtcgattggc tgggtggaaa	1920
55	gttcaagggc accagcggca tcgatctgac caaggacaag atggcgatgc agcggctgcg	1980
	ggaagccgcc gagaaggcaa agatcgagct gagttcgagt cagtcacact cgatcaacct	2040
	gcctacatc accgtcgacg ccgacaagaa cccgttggtc ttagacgagc agctgaccgc	2100
60	cgcggagtgc caacggatca ctacggacct gctggaccgc actcgcaagc cgttccagtc	2160
	ggtgatcgct gacaccggca ttctggtgtc ggagatcgat caggttggtc tcgtgggtgg	2220
65	ttcgacccgg atgcccggcg tgaccgatct ggtcaaggaa ctacccggcg gcaaggaaac	2280
	caacaagggc gtcaaccccg atgaggttgt cgcggtggga gccgctctgc aggccggcgt	2340
	cctcaagggc gaggtgaaag acgttctgct gcttgatgtt accccgctga gcctgggtat	2400
70	cgagaccaag ggcggggtga tgaccaggct catcgagcgc aacaccacga tccccacca	2460
	gcggtcggag actttcacca ccgccgacga caaccaaccg tcggtgcaga tccaggctta	2520
75	tcagggggag cgtgagatcg ccgcgcacaa caagttgctc gggctcttcg agctgaccgg	2580
	catcccgccg gcgcgcgggg ggattccgca gatcgaggtc actttcgaca tcgacgccaa	2640

10

20

30

40

【 0 2 8 8】

【数 1 7】

	cgccattgtg cagctcaccg ccaaggacaa gggcaccggc aaggagaaca cgatccgaat	2700	
	ccaggaaggc tcgggcctgt ccaaggaaga cattgaccgc atgatcaagg acgccgaagc	2760	
5	gcacgcogag gaggatogca agcgtogcga ggaggcogat gttcgtaatc aagccgagac	2820	
	attggtctac cagacggaga agttcgtcaa agaacagcgt gaggccgagg gtggttcgaa	2880	
10	gttcgtaatc aagccgagac attggtctac cagacggaga agttcgtcaa agaacagcgt	2940	
	gaggccgagg gtggttcgaa ggtacctgaa gacacgctga acaaggttga tgcgcgggtg	3000	
	gcggaaagca aggcggcact tggcggatcg gatatttcgg ccacaaagtc ggcgatggag	3060	10
15	aagctgggcc aggagtogca ggctctgggg caagcgatct acgaagcagc tcaggctgcg	3120	
	tcacaggcca ctggcgctgc ccacccgggc tcggctgatg aaagcttaag tttaaaccgc	3180	
20	tgatcagcct cgactgtgcc ttctagtgcg cagccatctg ttgtttgccc ctccccgtg	3240	
	ccttccttga ccctggaagg tgccactccc actgtccttt cctaataaaa tgaggaaatt	3300	
25	gcacgcatt gtctgagtag gtgtcattct attctggggg gtggggggg gcaggacagc	3360	
	aagggggagg attgggaaga caatagcagg catgctgggg atgcggggg ctctatggct	3420	
	tctgagggcg aaagaaccag ctggggctct agggggatc cccacgcgcc ctgtagcggc	3480	
30	gcattaagcg cggcgggtgt ggtggttaag cgcagcgtga ccgctacact tgccagcgcc	3540	20
	ctagcgcccg ctcccttcgc ttctctccct tcctttctcg ccacgttcgc cgcctttccc	3600	
35	cgtaagctc taaatgggg catcccttta gggttccgat ttagtgcttt acggcacctc	3660	
	gaccccaaaa aacttgatta gggtagtggt tcacgtatg gccatcgcc ctgatagacg	3720	
	gtttttcgcc ctttgacgtt ggagtccaag ttctttaata gtggactctt gttccaaact	3780	
40	ggaacaacac tcaaccctat ctcggtctat tcttttgatt tataagggat tttggggatt	3840	
	tcggcctatt ggttaaaaaa tgagctgatt taacaaaaat ttaacgcgaa ttaattctgt	3900	
45	ggaatgtgtg tcagttaggg tgtggaagt cccaggctc cccaggcagg cagaagtatg	3960	
	caaagcatgc atctcaatta gtcagcaacc aggtgtggaa agtccccagg ctccccagca	4020	
	ggcagaagta tgcaaagcat gcatctcaat tagtcagcaa ccacgtccc gccccctaact	4080	30
50	ccgcccctcc cgccttaac tcgcgccagt tcgcgccatt ctccgcccga tggtctgacta	4140	
	atttttttta tttatgcaga ggccgaggcc gcctctgcct ctgagctatt ccagaagtag	4200	
55	tgaggaggct tttttggagg cctaggcttt tgcaaaaagc tcccgggagc ttgtatatcc	4260	
	attttcggat ctgatcaaga gacaggatga ggatcgttc gcatgattga acaagatgga	4320	
	ttgcacgcag gttctcggc cgttgggtg gagaggctat tcggctatga ctgggcacaa	4380	
60	cagacaatcg gctgctctga tgccgcogtg ttccggctgt cagcgcaggg gcgcccggtt	4440	
	ctttttgtca agaccgacct gtccggtgcc ctgaatgaac tgcaggacga ggcagcgcg	4500	
65	ctatcgtagc tgccacgac gggcgctcct tgcgcagctg tgctcgacgt tgtaactgaa	4560	
	tgcaggacga ggcagcgcg ctatcgtagc tgccacgac gggcgctcct tgccagctg	4620	40
	tgctcgacgt tgtaactgaa gcgggaaggg actggctgct attgggcgaa gtgccggggc	4680	
70	aggatctcct gtcactcac cttgctcctg ccgagaaagt atccatcatg gctgatgcaa	4740	
	tgcggcggtt gcatacgctt gatccggcta cctgccatt cgaccaccaa gcgaaacatc	4800	
75	gcacgagcg agcagtaact cggatggaag ccggtcttgt cgatcaggat gatctggacg	4860	
	aagagcatca ggggctogcg ccagccgaac tgttcgcag gctcaaggcg cgcattgccg	4920	

【 0 2 8 9】

【数 1 8】

	acggcgagga tctcgtcgtg acccatggcg atggctgctt gccgaatata atgggtgaaa	4980	
	atggccgctt ttctggattc atcgactgtg gccggctggg tgtggcggac cgtatcacg	5040	
5	acatagcgtt ggctaccgt gatattgtg aagagcttg cggcgaatgg gctgacgcgt	5100	
	tcctcgtgct ttacggatac gccgctcccg attcgcagcg catgccttc tatgccttc	5160	
10	ttgaocgatt cttctgagcg ggactctggg gttcgaatg accgaccaag cgacgcccc	5220	
	cctgccatca cgagatttcg attccacgc cgccttcctat gaaaggttg gcttcggaat	5280	
	cgttttcocg gaocccggct ggatgatcct ccagcgggg gatctcatgc tggagtctt	5340	10
15	cgcccccccc aacttgttta ttgcagctta taatggttac aaataaagca atagcatcac	5400	
	aaatttcaca aataaagcat ttttttcaact gcattctagt tgtggtttgt ccaaactcat	5460	
20	caatgtatct tatcatgtct gtatacgcg gacctctagc tagagcttg cgtaaatcatg	5520	
	gtcatagctg tttcctgtgt gaaattgtta tccgctcaca attccacaca acatacagc	5580	
	cgaagcata aagtgtaaag cctgggggtgc ctaatgagtg agctaactca cattaattgc	5640	
25	gttgcgctca ctgcccgctt tccagtcggg aaacctgtcg tgccagctgc attaataaat	5700	
	cgcccaacgc gcggggagag gcggtttgcg tattggggcg tcttcgcgtt cctcgtcac	5760	
30	tgactcgtg cgtcgggtcg ttccgctgcg gcgagcggta tcagctcact caaaggcgg	5820	20
	aatacggta tccacagaat caggggataa cgcaggaaag aacatgtgag caaaggcca	5880	
35	gcaaaaggcc aggaaccgta aaaaggcgcg gttgctggcg catcacaaaa atcgacgctc	5940	
	aagtcagagg tggcgaaacc cgacaggact ataaagatac caggcgtttc ccctggaag	6000	
	ctccctcgtg cgtctcctc ttcgaccct gccgcttacc ggatacctgt ccgcctttct	6060	
40	cccttcggga agcgtggcg tttctcaatg ctcacgctgt aggtatctca gttcgggtga	6120	
	ggtcgttcgc tccaagctgg gctgtgtgca cgaaccccc gttcagccc accgctgcgc	6180	
45	cttatccggt aactatcgtc ttgagtccaa cccgtaaga cagcacttat cgcactggc	6240	
	agcagccact ggtaacagga ttagcagagc gaggtatgta ggcggtgcta cagagttctt	6300	
	gaagtgggtg cctaactacg gctacactag aaggacagta tttggtatct gcgctctgct	6360	30
50	gaagccagtt accttcggaa aaagagttg tagctcttga tccggcaaac aaaccaccgc	6420	
	tggtagcggg ggtttttttg ttgcaagca gcagattacg cgcagaaaaa aaggatctca	6480	
55	agaagatcct ttgatctttt ctacggggtc tgacgctcag tgaacgaaa actcacgtta	6540	
	agggattttg gtcagtatg tatcaaaaag gatcttcacc tagatccttt taaattaaaa	6600	
	atgaagtttt aaatcaatct aaagtatata tgagtaaact tggctgaca gttaccaatg	6660	
60	cttaatcagt gaggaacctc tctcagcgat ctgtctatct cgttcaccca tagttgctg	6720	
	actcccgcgc gtgtagataa ctacgatacg ggagggtta ccatctggcc ccagtgcgc	6780	
65	aatgataccg cgagaccac gctcacggc tccagattta tcagcaataa accagccagc	6840	
	cgaaggggcc gagcgagaa gtggtcctgc aactttatcc gcctccatcc agtctattaa	6900	40
	ttgttgccgg gaagctagag taagtagttc gccagttaat agtttgccga acgttggtgc	6960	
70	cattgtctaca ggcatcgtg tgtaacgctc gtcgtttggt atggcttcat tcagctccg	7020	
	ttcccaacga tcaaggcgag ttacatgatc ccccatgttg tgcaaaaaag cggtagctc	7080	
75	cttcggtcct ccgatcgtt tcagaagtaa gttggccgca gtgttatcac tcatggttat	7140	
	ggcagcactg cataattctc ttactgtcat gccatccgta agatgctttt ctgtgactgg	7200	

【0 2 9 0】

【数 1 9】

tgagtactca accaagtcac tctgagaata gtgtatgcgg cgaccgagtt gctcttgccc 7260
 ggcgtaata cgggataata ccgcccaca tagcagaact ttaaaagtgc tcatcattgg 7320
 5 aaaacgttct tgggggogaa aactctcaag gatcttaccg ctgttgagat ccagttogac 7380
 gtaacccact cgtgcaccca actgatcttc agcatctttt actttcacca gcgtttctgg 7440
 10 gtgagcaaaa acaggaaggg aaaatgccgc aaaaaaggga ataagggcga cagggaaatg 7500
 ttgaatactc atactcttcc tttttcaata ttattgaagc atttatcagg gttattgtct 7560
 catgagcgga tacatatctg aatgtattta gaaaaataaa caaatagggg ttccgcgcac 7620
 15 atttccccga aaagtccac ctgacgtc 7648

 <210> 4
 <211> 6221
 20 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 25 polynucleotide

 <400> 4
 gacggatcgg gagatctccc gatccctat ggtcgactct cagtacaatc tgctctgatg 60
 30 ccgcatagtt aagccagtat ctgctccctg cttgtgtggt ggaggtoget gagtagtgog 120
 cgagcaaaat ttaagctaca acaaggcaag gcttgaccga caattgcacg aagaatctgc 180
 35 ttagggttag gcgttttggc ctgcttcggc atgtacgggc cagatatacg cgttgacatt 240
 gattattgac tagttattaa tagtaataca ttacggggtc attagttcat agcccatata 300
 tggagtccg cgttacataa ctacggtaa atggcccgcc tggctgaccg ccaacgacc 360
 40 cccgccatt gacgtcaata atgacgtatg ttcccatagt aacgccaata gggactttcc 420
 attgacgtca atgggtggac tatttaaggc aaactgccca cttggcagta catcaagtgt 480
 45 atcatatgcc aagtagccc cctattgacg tcaatgacgg taaatggccc gcctggcatt 540
 atgcccagta catgacctt tgggactttc ctacttgga gtacatctac gtattagtca 600
 tcgctattac catggtgatg cgtttttggc agtacatcaa tgggcgtgga tagcgtttg 660
 50 actcacgggg atttccaagt ctccacccca ttgacgtcaa tgggagtttg ttttggcacc 720
 aaaatcaacg ggactttcca aaatgtcgt acaactccg cccattgacg caaatggggg 780
 55 gtaggggtgt acgggtggag gtctatataa gcagagctct ctggctaact agagaaccca 840
 ctgcttactg gcttatogaa attaataga ctactatag ggagacccaa gctggctagc 900
 gtttaaacgg gccctotaga ctogagcggc cgcactgtg ctggatatct gcagaattca 960
 60 tgcgcctgca ctttccgag ggoggcagcc tggccgctg gaccgcgcac caggtctgoc 1020
 acctgcgct ggagacttcc acccgctac gccagccgcg cggctgggaa caactggagc 1080
 65 agtgcggcta tccgtgtag cggctggtcg cctctacct ggccgcccgg ctgtcgtgga 1140
 accaggtcga ccaggtgatc cgaacgccc tggccagccc cggcagcggc ggcgacctgg 1200
 gcgaagcgat ccgcgagcag ccggagcagg cccgtctggc cctgacctg gccgcggcgg 1260
 70 agagcgagcg cttcgtccgg cagggcaccg gcaacgacga ggccggcgcg gccaacgccc 1320
 acgtggtgag cctgacctgc ccggtcgccg ccggtgaatg cgggggcccg gcggacagcg 1380
 75 gcgacgccct gctggagcgc aactatccca ctggcgcgga gttcctcggc gacggcgggc 1440
 acgtcagctt cagcaccgcg ggcacgcaga acgaattcat goatggagat acacctacat 1500

10

20

30

40

【 0 2 9 1】

【数 2 0】

5 tgcatgaata tatgttagat ttgcaaccag agacaactga tctctactgt tatgagcaat 1560
 10 taaatgacag ctcagaggag gaggatgaaa tagatgggcc agctggacaa gcagaaccgg 1620
 15 acagagocca ttacaatatt gtaacotttt gttgcaagtg tgactctacg cttoggttgt 1680
 20 gcgtacaaag cacacacgta gacattogta ctttggaaga cctgttaatg ggcacactag 1740
 25 gaattgtgtg ccccatctgt tctcaaggat ccgagctcgg taccaagctt aagtttaaac 1800
 30 cgctgatcag cctcgactgt gccttctagt tgccagccat ctgttgtttg cccctcccc 1860
 35 gtgccttct tgaccctgga aggtgccact cccactgtcc ttctctaata aaatgaggaa 1920
 40 attgcatcgc attgtctgag taggtgtcat tctattctgg ggggtggggg ggggcaggac 1980
 45 agcaaggggg aggattggga agacaatagc aggcattgtg gggatgcggg gggctctatg 2040
 50 gcttctgagg cggaagaac cagctggggc tctagggggg atccccacgc gcctgtagc 2100
 55 ggcgcattaa gcgcggggg tgtgtgtgtt acgcgcagcg tgaccgtac acttgccagc 2160
 60 gccctagcgc ccgctccttt cgtttcttct ccttcttctc tcgccacgtt cgcggcctt 2220
 65 ccccgtaacg cctcaaatcg gggcatccct ttaggggtcc gatttagtgc ttacggcac 2280
 70 ctcgacccca aaaaacttga ttaggtgat ggttcacgta gtgggccatc gcctgatag 2340
 75 acggttttct gccctttgac gttggagtcc acgttcttta atagtggact cttgttccaa 2400
 80 actggaacaa cactcaaccc tatctcggtc tattcttttg atttataagg gattttgggg 2460
 85 atttcggcct attgtttaa aaatgagctg atttaacaaa aatttaacgc gaattaattc 2520
 90 tgtggaatgt gtgtcagtta ggggtgtgaa agtccccagg cttcccaggc aggcagaagt 2580
 95 atgcaaagca tgcatctcaa ttagtcagca accaggtgtg gaaagtcccc aggcctccca 2640
 100 gcaggcagaa gtatgcaaag catgcatctc aattagtcag caaccatagt cccgcccta 2700
 105 actccgccca tcccgccct aactccgcc agttccgcc attctccgc ccatggetga 2760
 110 ctaatttttt ttatttatgc agaggccag gccgcctctg cctctgagct attccagaag 2820
 115 tagtgaggag gcttttttg aggcctaggc ttttgcaaaa agctccggg agcttgtata 2880
 120 tccattttcg gatctgatca agagacagga tgaggatcgt ttcgcatgat tgaacaagat 2940
 125 ggattgcacg cagggtctcc gcccgcttg gtggagaggc tattcggcta tgactgggca 3000
 130 caacagacaa tcggctgctc tgatgcgcc gtgttcggc tgtcagcgca gggcgcccg 3060
 135 gttctttttg tcaagaccga cctgtccgg gccctgaatg aactgcagga cgaggcagcg 3120
 140 cggctatcgt ggttgccac gaaggcggt ccttgccag ctgtgctcga cgttgtcact 3180
 145 gaagcgggaa ggaactggct gctattgggc gaagtgcgg ggcaggatct cctgtcatct 3240
 150 caccttgctc ctgcgagaa agtatccatc atggtgatg caatgcggcg gctgcatacg 3300
 155 cttgatccgg ctacctgcc attogaacac caagcgaac atcgcatcga gcgagcacgt 3360
 160 actcggatgg aagccggtct tctgatcag gatgatctgg acgaagagca tcaggggctc 3420
 165 gcgccagccg aactgttcgc caggctcaag gcgcgcatgc ccgacggcga ggatctctc 3480
 170 gtgacctatg gcgatgctc cttgcgaat atcatggtgg aaaatggcg cttttctgga 3540
 175 ttcacgact gtggccggct ggggtgtggc gaccgctatc aggacatagc gttggctacc 3600
 180 cgtgatattg ctgaagagct tggcgcgaa tgggtgacc gcttctcgt gctttacgg 3660
 185 atcgccgctc ccgattogca gcgcacgcc ttotatogcc ttottgaaga gttctctga 3720
 190 gcgggactct ggggttogaa atgaccgacc aagcgacgcc caacctgcca tcacgagatt 3780

10

20

30

40

【 0 2 9 2 】

【数 2 1】

	tcgattccac cgcgccttc tatgaaaggt tgggcttcgg aatcgttttc cgggacgccg	3840	
	gctggatgat cctccagcgc ggggatctca tgetggagtt cttcgccac cccaacttgt	3900	
5	ttattgcagc ttataatggt taaaaataa gcaatagcat cacaaatttc acaataaag	3960	
	catttttttc actgcattct agttgtggtt tgcctaaact catcaatgta tcttatcatg	4020	
10	tctgtatacc gtgcacctct agctagagct tggcgtaac atggctcatag ctgtttcctg	4080	
	tgtgaaattg ttatccgctc acaattccac acaacatacg agccggaagc ataaagtgtg	4140	
	aagcctgggg tgctaataga gtgagctaac tcacattaat tgcgttgccg tcaactgccg	4200	10
15	ctttccagtc gggaaacctg tctgtccagc tgcattaatg aatcgccaa cgcgcgggga	4260	
	gaggcgggtt gcgtattggg cgtctctcgg cttcctcgt cactgactcg ctgcgtcctg	4320	
20	tcgttcggct gcggcgagcg gtatcagctc actcaaaggc ggtaatacgg ttatccacag	4380	
	aatcagggga taacgcagga aagaacatgt gagcaaaagg ccagcaaaag gccaggaacc	4440	
	gtaaaaaggc cgcgttgctg gcgtttttcc ataggctccg cccccctgac gagcatcaca	4500	
25	aaaatcgacg ctcaagtcag aggtggcgaa acccgacagg actataaaga taccaggcgt	4560	
	ttccccctgg aagctccctc gtgcgctctc ctgttccgac cctgcgcgtt accggatacc	4620	
30	tgctccgctt tctcccttcg ggaagcgtgg cgtttctca atgctcacgc ttaggtatc	4680	
	tcagttcggg gtaggctggt cgtccaaagc tgggctgtgt gcacgaaccc ccggttcagc	4740	20
	cgcaccgctg cgccttatcc ggtaactatc gtcttgagtc caaccggta agacacgact	4800	
35	tatcgccact ggcagcagcc actggtaca ggattagcag agcgaggatg gtaggcgggtg	4860	
	ctacagagtt cttgaagtgg tggcctaact acggtacac tagaaggaca gtatttggtg	4920	
40	tctgcgctct gctgaagcca gttaccttcg gaaaaagagt tggtagctct tgatccggca	4980	
	aacaaaccac cgtcggtagc ggtgggtttt ttgtttgcaa gcagcagatt acgcgcagaa	5040	
45	aaaaaggatc tcaagaagat cttttgatct tttctacggg gtctgacgct cagtggaaag	5100	
	aaaactcacg ttaagggatt ttggtcatga gattatcaaa aaggatcttc acctagatcc	5160	
	ttttaaatga aaaatgaagt tttaaatcaa ttgaatgtat atatgagtaa acttggtctg	5220	30
50	acagttacca atgcttaatc agtgaggcac ctatctcagc gatctgtcta tttcgttcac	5280	
	ccatagttgc ctgactcccc gtctgttaga taactacgat acgggagggc ttaccatctg	5340	
55	gccccagtgc tgcaatgata ccgcgagacc cacgctcacc ggctccagat ttatcagcaa	5400	
	taaaccagcc agccggaagg gcgagcgca gaagtggctc tgcaacttta tccgcctcca	5460	
	tccagtctat taattgttgc cgggaagcta gagtaagtag ttccgcagtt aatagtttgc	5520	
60	gcaacgttgt tgccattgct acaggcatcg tgggtgcacg ctgctgcttt ggtatggctt	5580	
	cattcagctc cggttcccaa cgtcaaggc gagttacatg atccccatg ttgtgcaaaa	5640	
65	aagcggtagt ctccctcggc cctccgacgt ttgtcagaag taagttggcc gcagtgttat	5700	
	cactcatggt tatggcagca ctgcataatt ctcttactgt catgccatcc gtaagatgct	5760	
	tttctgtgac tggtagtagc tcaaccaagt cattctgaga atagtgtatg cggcgaccga	5820	40
70	gttgctcttg ccggcgctca atacgggata ataccgccc acatagcaga actttaaaag	5880	
	tgtcatcatc tggaaaacgt tcttcggggc gaaaactctc aaggatctta ccgctgttga	5940	
75	gatccagttc gatgtaaccc actcgtgcac ccaactgac ttcagcatct ttactttca	6000	
	ccagcgtttc tgggtgagca aaaacaggaa ggcaaatgc cgcacaaaag ggaataaggg	6060	

【0 2 9 3】

【数 2 2】

	cgacacggaa atgttgaata ctcatactct tcctttttca atattattga agcattttatc	6120	
	agggttattg tctcatgagc ggatacatat ttgaatgtat ttagaaaaat aaacaaatag	6180	
5	gggttcogcg cacatttccc cgaaaagtgc cacctgacgt c	6221	
	<210> 5		
	<211> 5970		
10	<212> DNA		
	<213> Artificial Sequence		
	<220>		10
15	<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide		
	<400> 5		
	gtcccgcccc cctgacgagc atcacaaaaa togaogctca agtcagaggt ggcgaaaccc	60	
20	gacaggacta taaagatacc aggcgtttcc ccoctggaagc tccctcgtgc gctctcctgt	120	
	tccgacctcg ccgcttaccg gatacctgtc cgcctttctc ccttcgggaa gcgtggcgct	180	
25	ttctcatagc tcacgctgta ggtatctcag ttcggtgtag gtcgttcgct ccaagctggg	240	
	ctgtgtgcac gaaccccccg ttcagcccg aacgctgcgc ttatccggta actatcgtct	300	
	tgagtccaac ccggaagac acgacttacc gccactggca gcagccactg gtaacaggat	360	
30	tagcagagcg aggtatgtag gcggtgctac agagttcttg aagtgggtgc ctaactacgg	420	
	ctacactaga agaacagtat ttggtatctg cgtctcgtcg aagccagtta ccttcggaaa	480	20
35	aagagtttgt agctcttgat ccggcaaaaca aaccacgcgt ggtagcgttg gtttttttgt	540	
	ttgcaagcag cagattacgc gcagaaaaaa aggatctcaa gaagatcctt tgatcttttc	600	
	tacggggtct gacgctcagt ggaacgaaaa ctacagttaa gggatttttg tcatgagatt	660	
40	atcaaaaagg atcttcacct agatcctttt aaattaaaaa tgaagtttta aatcaatcta	720	
45	aagtatatat gagtaaacct ggtctgacag ttaccaatgc ttaatcagtg aggcacctat	780	
	ctcagcgatc tgtctatttc gttcatccat agttgcctga ctcggggggg gggggcgctg	840	
	aggctctgct cgtgaagaag gtgttgctga ctcataccag ggcaacgttg ttgccattgc	900	
50	tacaggcatc tgggtgtcac gctcgtcgtt tggtaggct tcattcagct ccggttccca	960	30
	acgatcaagg cgagttacat gatccccat gttgtgcaaa aaagcgggta gtccttcgg	1020	
55	tcctcogato gttgtcagaa gtaagttggc cgcagtggtt tcaactcatgg ttatggcagc	1080	
	actgcataat tctcttactg tcatgcatc cgtaagatgc tttctgtga ctggtgagta	1140	
	ctcaaccaag tcattctgag aatagtgtat gcggcgaccg agttgctctt gcccgcgctc	1200	
60	aatacgggat aatacogcgc cacatagcag aactttaaaa gtgctcatca ttggaaaaag	1260	
	ttcttcgggg cgaaaactct caaggatctt accgctgttg agatccagtt cgatgtaacc	1320	
	cactcgtgca cctgaatcgc cccatcatcc agccagaaaag tgaggagacc acggttgatg	1380	
65	agagctttgt ttaggttgga ccagttggtg attttgaact tttgctttgc caggaacgg	1440	
	tctgcgttgt cgggaagatg cgtgatctga tccttcaact cagcaaaagt tcgattttat	1500	40
70	caacaaagcc gccgtcccg ccaagtcagc taatgctctg ccagtggtac aaccaattaa	1560	
	ccaattctga ttagaaaaac tcatcgagca tcaaatgaaa ctgcaattta ttattaatag	1620	
75	gattatcaat accatatctt tgaaaaagcc gtttctgtaa tgaaggagaa aactcaccga	1680	
	ggcagttcca taggatggca agatcctggt atcggtctgc gattccgact cgtccaacat	1740	

【 0 2 9 4】

【数 2 3】

	caatacaacc tattaatttc cctcgtcaa aaataagggt atcaagttag aatcaccat	1800	
	gagtgaagac tgaatcggg gagaatggca aaagcttatg cttttcttc cagacttgtt	1860	
5	caacaggcca gccattacgc tgcgtatcaa aatcactcgc atcaacaaa cogttattca	1920	
	ttcgtgattg cgcctgagcg agacgaaata cgcgatcgct gttaaaagga caattacaaa	1980	
10	caggaatcga atgcaaccgg cgcaggaaca ctgccagcgc atcaacaata ttttcacctg	2040	
	aatcaggata ttcttcta atctggaatg ctgttttccc ggggatcgca gtggtgagta	2100	
	acctgcac atcaggagta cggataaaat gcttgatggt cggagagggc ataaattccg	2160	10
15	tcagccagtt tagtctgacc atctcatctg taacatcatt ggcaacgcta cctttgccat	2220	
	gtttcagaaa caactctggc gcacgtgggt tcccatataa tcgatagatt gtgcacactg	2280	
20	attgcccgac attatcgga gccattttat acccatataa atcagcatcc atgttggaat	2340	
	ttaatcgagg cctcgagcaa gacgtttccc gttgaatatg gtcataaca cccttgtat	2400	
	tactgtttat gtaagcagac agttttattg ttcgatgaga tatattttta tctgtgcaa	2460	
25	tgtaacatca gagattttga gacacaacgt ggctttcccc cccccccat tattgaagca	2520	
	tttatcaggg ttattgtctc atgagcggat acatatattga atgtatttag aaaaataaac	2580	
30	aaataggggt tccgcgcaca tttccccgaa aagtgccacc tgacgtctaa gaaaccatta	2640	
	ttatcatgac attaacctat aaaaataggc gtatcacgag gccctttcgt ctcgcgcgtt	2700	20
	tcggtgatga cggtgaaaac ctctgacaca tgcagctccc ggagacgggc acagcttgtc	2760	
35	tgtaagcgga tgccgggagc agacaagccc gtcaggggcg gtcagcgggt gttggcgggt	2820	
	gtcggggctg gcttaactat gcggcatcag agcagattgt actgagagtg caccatatgc	2880	
40	ggtgtgaaat accgcacaga tgcgtaagga gaaaataccg catcagattg gctattggcc	2940	
	attgcatacg ttgtatccat atcataatat gtacattttat attggctcat gtccaacatt	3000	
	accgccatgt tgacattgat tattgactag ttattaatag taatcaatta cggggtcatt	3060	
45	agttcatagc ccatatatgg agttccgcgt tacataactt acggtaaatg gccgcctgg	3120	
	ctgaccgccc aacgaccccc gccattgac gtcaataatg acgtatgttc ccatagtaac	3180	30
50	gccaataggg actttccatt gacgtcaatg ggtggagtat ttacggtaaa ctgcccactt	3240	
	ggcagtacat caagtgtatc atatgccaa gtcgccccct attgacgtca atgacggtaa	3300	
55	atggccccgc tggcattatg cccagtacat gaccttatgg gactttccta cttggcagta	3360	
	catctacgta ttagtcatcg ctattaacct ggtgatgcgg ttttgagcgt acatcaatgg	3420	
	gcgtggatag cgttttgact cagggggatt tccaagtctc cacccttctg acgtcaatgg	3480	
60	gagtttgttt tggcaacaaa atcaacggga ctttccaaa tgcgtaaca actccgcccc	3540	
	attgacgcaa atggggcgga ggogtgtaog gtgggaggtc tatataagca gagctcgttt	3600	
65	agtgaaccgt cagatcgccg ggagacgcca tccacgctgt ttgacctcc atagaagaca	3660	
	ccgggaccca tccagcctcc gcggccggga acggtgcatt ggaacggga tccccgtgc	3720	40
	caagagtgac gtaagtaccg cctatagact ctataggcac acccctttgg ctcttatgca	3780	
70	tgctatactg tttttggctt ggggcctata ccccccgct tccttatgct ataggtgatg	3840	
	gtatagctta gcctatagggt gtgggttatt gaccattatt gaccactcca acggtggagg	3900	
75	gcagtgtagt ctgagcagta ctggtgctg ccgcgcgcgc caccagacat aatagctgac	3960	
	agactaacag actgttccct tccatgggtc ttttctgcag tcaccgtcgt cgacatgctg	4020	

【0 2 9 5】

【数 2 4】

	ctatccgtgc cgctgctgct cggcctcctc ggctggccg tcgccgagcc tgccgtctac	4080	
	ttcaaggagc agtttctgga cggggacggg tggacttccc gctggatcga atccaaacac	4140	
5	aagtcagatt ttggcaaatt cgttctcagt tccggcaagt tctacggtga cgaggagaaa	4200	
	gataaagggt tgacagacaag ccaggatgca cgtttttatg ctctgtoggc cagttttag	4260	
10	cctttcagca acaaaggcca gacgctgggt gtgcagttca cgggaaaca tgagcagaac	4320	
	atcgactgtg gggggggcta tgtgaagctg tttcctaata gtttgacca gacagacatg	4380	
	caaggagact cagaatacaa catcatgttt ggtcccgaca tctgtggccc tggcaccaag	4440	10
15	aaggttcatt tcatcttcaa ctacaagggc aagaacgtgc tgatcaacaa ggacatccgt	4500	
	tgcaaggatg atgagtttac acacctgtac aactgattg tgccggccaga caacacctat	4560	
20	gaggtgaaga ttgacaacag ccagggtggag tccggctcct tggaagacga ttgggacttc	4620	
	ctgccaccca agaagataaa ggatcctgat gcttcaaac cggaagactg ggatgagcgg	4680	
	gccaaagatcg atgatccac agactccaag cctgaggact gggacaagcc cgagcatatc	4740	
25	cctgacccctg atgctaagaa gcccgaggac tgggatgaag agatggacgg agagtgggaa	4800	
	ccccagtgat ttcagaaccc tgagtacaag ggtgagtga agccccggca gatcgacaac	4860	
30	ccagattaca agggcacttg gatccacca gaaattgaca accccgagta ttctccgat	4920	
	cccagttatc atgcctatga taactttggc gtgctgggcc tggacctctg gcaggccaag	4980	20
	tctggcacca tctttgacaa ctctctcctc accaacgatg aggcatacgc tgaggagttt	5040	
35	ggcaacgaga cgtggggcgt aacaaaggca gcagagaaac aaatgaagga caaacaggac	5100	
	gaggagcaga ggtttaagga ggaggaagaa gacaagaaac gcaaagagga ggaggaggca	5160	
40	gaggacaagg aggatgatga ggacaagat gaggatgagg aggatgagga ggacaaggag	5220	
	gaagatgagg aggaagatgt ccccgccag gccaaaggac agctggaatt catgcatgga	5280	
	gatacaccta cattgcatga atatgtgta gatttgcaac cagagacaac tgatctctac	5340	
45	ggttatgggc aattaaatga cagctcagag gaggaggatg aaatagatgg tccagctgga	5400	
	caagcagaac cggacagagc ccattacaat attgtaacct tttgttgcaa gtgtgactct	5460	
50	acgcttgggt tgtgcgtaca aagcacacac gtagacattc gtactttgga agacctgtta	5520	30
	atggggcacac taggaattgt gtgccccatc tgttctcaga aaccataagg atccagatct	5580	
55	ttttccctct gccaaaaatt atggggacat catgaagccc cttgagcctc tgacttctgg	5640	
	ctaataaagg aaattttatt toattgcaat agtgtgttgg aattttttgt gtctctcact	5700	
	cggaggaca tatgggaggg caaatcattt aaaacatcag aatgagtatt tggtttagag	5760	
60	tttggcaaca tatgcccatt ctcccgcttc ctgctcact gactcgtgc gctcggctgt	5820	
	tcggctgcgg cgagcggat cagctcactc aaaggcggta atacggttat ccacagaatc	5880	
65	aggggataac gcaggaaga acatgtgagc aaaaggccag caaaaggcca ggaaccgtaa	5940	
	aaaggccggc ttgctggcgt tttccatag	5970	40
70	<210> 6 <211> 1257 <212> DNA <213> Artificial Sequence		
75	<220> <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide		

【 0 2 9 6 】

	<220>	
	<221> CDS	
	<222> (1) .. (1257)	
5	<400> 6	
	atg acc tct cgc cgc tcc gtg aag tcg ggt ccg cgg gag gtt ccg cgc	48
	Met Thr Ser Arg Arg Ser Val Lys Ser Gly Pro Arg Glu Val Pro Arg	
	1 5 10 15	
10	gat gag tac gag gat ctg tac tac acc ccg tct tca ggt atg gcg agt	96
	Asp Glu Tyr Glu Asp Leu Tyr Tyr Thr Pro Ser Ser Gly Met Ala Ser	
	20 25 30	
15	ccc gat agt ccg cct gac acc tcc cgc cgt gcc cta cag aca cgc	144
	Pro Asp Ser Pro Pro Asp Thr Ser Arg Arg Gly Ala Leu Gln Thr Arg	
	35 40 45	
20	tcg cgc cag agg gcc gag gtc cgt ttc gtc cag tac gac gag tcg gat	192
	Ser Arg Gln Arg Gly Glu Val Arg Phe Val Gln Tyr Asp Glu Ser Asp	
	50 55 60	
25	tat gcc ctc tac ggg gcc tcg tct tcc gaa gac gac gaa cac ccg gag	240
	Tyr Ala Leu Tyr Gly Gly Ser Ser Ser Glu Asp Asp Glu His Pro Glu	
	65 70 75 80	
30	gtc ccc cgg acg cgg cgt ccc gtt tcc ggg gcg gtt ttg tcc gcc ccg	288
	Val Pro Arg Thr Arg Arg Pro Val Ser Gly Ala Val Leu Ser Gly Pro	
	85 90 95	
35	ggg cct gcg cgg gcg cct ccg cca ccc gct ggg tcc gga ggg gcc gga	336
	Gly Pro Ala Arg Ala Pro Pro Pro Ala Gly Ser Gly Gly Ala Gly	
	100 105 110	
40	cgc aca ccc acc acc gcc ccc cgg gcc ccc cga acc cag cgg gtg gcg	384
	Arg Thr Pro Thr Thr Ala Pro Arg Ala Pro Arg Thr Arg Val Ala	
	115 120 125	
45	tct aag gcc ccc gcg gcc ccg gcg gcg gag acc acc cgc gcc agg aaa	432
	Ser Lys Ala Pro Ala Ala Pro Ala Ala Glu Thr Thr Arg Gly Arg Lys	
	130 135 140	
50	tcg gcc cag cca gaa tcc gcc gca ctc cca gac gcc ccc gcg tcg acg	480
	Ser Ala Gln Pro Glu Ser Ala Ala Leu Pro Asp Ala Pro Ala Ser Thr	
	145 150 155 160	
55	gcg cca acc cga tcc aag aca ccc gcg cag ggg ctg gcc aga aag ctg	528
	Ala Pro Thr Arg Ser Lys Thr Pro Ala Gln Gly Leu Ala Arg Lys Leu	
	165 170 175	
60	cac ttt agc acc gcc ccc cca aac ccc gac gcg cca tgg acc ccc ccg	576
	His Phe Ser Thr Ala Pro Pro Asn Pro Asp Ala Pro Trp Thr Pro Arg	
	180 185 190	
65	gtg gcc gcc ttt aac aag cgc gtc ttc tgc gcc gcg gtc ggg cgc ctg	624
	Val Ala Gly Phe Asn Lys Arg Val Phe Cys Ala Ala Val Gly Arg Leu	
	195 200 205	
70	gcg gcc atg cat gcc cgg atg gcg gct gtc cag ctc tgg gac atg tog	672
	Ala Ala Met His Ala Arg Met Ala Ala Val Gln Leu Trp Asp Met Ser	
	210 215 220	
75	cgt ccg cgc aca gac gaa gac ctc aac gaa ctc ctt gcc atc acc acc	720
	Arg Pro Arg Thr Asp Glu Asp Leu Asn Glu Leu Leu Gly Ile Thr Thr	
	225 230 235 240	
80	atc cgc gtg acg gtc tgc gag gcc aaa aac ctg ctt cag cgc gcc aac	768
	Ile Arg Val Thr Val Cys Glu Gly Lys Asn Asn Leu Leu Gln Arg Ala Asn	
	245 250 255	
85	gag ttg gtg aat cca gac gtg gtg cag gac gtc gac gcg gcc acg gcg	816
	Glu Leu Val Asn Pro Asp Val Val Gln Asp Val Asp Ala Ala Thr Ala	
	260 265 270	
90	act cga ggg cgt tct gcg gcg tog cgc ccc acc gag cga cct cga gcc	864
	Thr Arg Gly Arg Ser Ala Ala Ser Arg Pro Thr Glu Arg Pro Arg Ala	

20

30

40

【 0 2 9 7 】

【数 2 6】

	275	280	285	
5	cca gcc cgc tcc gct tct cgc ccc aga cgg ccc gtc gag ggt acc gag Pro Ala Arg Ser Ala Ser Arg Pro Arg Arg Pro Val Glu Gly Thr Glu 290 295 300	912		
10	ctc gga tcc atg cat gga gat aca cct aca ttg cat gaa tat atg tta Leu Gly Ser Met His Gly Asp Thr Pro Thr Leu His Glu Tyr Met Leu 305 310 315 320	960		
15	gat ttg caa cca gag aca act gat ctc tac tgt tat gag caa tta aat Asp Leu Gln Pro Glu Thr Thr Asp Leu Tyr Cys Tyr Glu Gln Leu Asn 325 330 335	1008		
20	gac agc tca gag gag gag gat gaa ata gat ggt cca gct gga caa gca Asp Ser Ser Glu Glu Glu Asp Glu Ile Asp Gly Pro Ala Gly Gln Ala 340 345 350	1056		
25	gaa ccg gac aga gcc cat tac aat att gta acc ttt tgt tgc aag tgt Glu Pro Asp Arg Ala His Tyr Asn Ile Val Thr Phe Cys Cys Lys Cys 355 360 365	1104		
30	gac tct acg ctt cgg ttg tgc gta caa agc aca cac gta gac att cgt Asp Ser Thr Leu Arg Leu Cys Val Gln Ser Thr His Val Asp Ile Arg 370 375 380	1152		
35	act ttg gaa gac ctg tta atg ggc aca cta gga att gtg tgc ccc atc Thr Leu Glu Asp Leu Leu Met Gly Thr Leu Gly Ile Val Cys Pro Ile 385 390 395 400	1200		
40	tgt tct cag gat aag ctt aag ttt aaa ccg ctg atc agc ctc gac tgt Cys Ser Gln Asp Lys Leu Lys Phe Lys Pro Leu Ile Ser Leu Asp Cys 405 410 415	1248		
45	gcc ttc tag Ala Phe	1257		
50	<210> 7 <211> 903 <212> DNA <213> Human herpesvirus			
55	<220> <221> CDS <222> (1) .. (903)			
60	<400> 7 atg acc tct cgc cgc tcc gtg aag tcg ggt ccg cgg gag gtt ccg cgc Met Thr Ser Arg Arg Ser Val Lys Ser Gly Pro Arg Glu Val Pro Arg 1 5 10 15	48		
65	gat gag tac gag gat ctg tac tac acc ccg tct tca ggt atg gcg agt Asp Glu Tyr Glu Asp Leu Tyr Tyr Pro Ser Ser Gly Met Ala Ser 20 25 30	96		
70	ccc gat agt ccg cct gac acc tcc cgc cgt ggc gcc cta cag aca cgc Pro Asp Ser Pro Pro Asp Thr Ser Arg Arg Gly Ala Leu Gln Thr Arg 35 40 45	144		
75	tcg cgc cag agg ggc gag gtc cgt ttc gtc cag tac gac gag tcg gat Ser Arg Gln Arg Gly Glu Val Arg Phe Val Gln Tyr Asp Glu Ser Asp 50 55 60	192		
80	tat gcc ctc tac ggg ggc tcg tct tcc gaa gac gac gaa cac ccg gag Tyr Ala Leu Tyr Gly Gly Ser Ser Ser Glu Asp Asp Glu His Pro Glu 65 70 75 80	240		
85	gtc ccc cgg acg cgg cgt ccc gtt tcc ggg gcg gtt ttg tcc ggc ccg Val Pro Arg Thr Arg Arg Pro Val Ser Gly Ala Val Leu Ser Gly Pro 85 90 95	288		
90	ggg cct gcg cgg gcg cct ccg cca ccc gct ggg tcc gga ggg gcc gga Gly Pro Ala Arg Ala Pro Pro Pro Ala Gly Ser Gly Gly Ala Gly 100 105 110	336		

10

20

30

40

【0 2 9 8】

【数 2 7】

5	cgc aca ccc acc acc gcc ccc cgg gcc ccc cga acc cag cgg gtg gcg Arg Thr Pro Thr Thr Ala Pro Arg Ala Pro Arg Thr Gln Arg Val Ala	384
	115 120 125	
10	tct aag gcc ccc gcg gcc cgg gcg gcg gag acc acc cgc gcc agg aaa Ser Lys Ala Pro Ala Ala Pro Ala Ala Glu Thr Thr Arg Gly Arg Lys	432
	130 135 140	
15	tcg gcc cag cca gaa tcc gcc gca ctc cca gac gcc ccc gcg tcg acg Ser Ala Gln Pro Glu Ser Ala Ala Leu Pro Asp Ala Pro Ala Ser Thr	480
	145 150 155 160	
20	gcg cca acc cga tcc aag aca ccc gcg cag ggg ctg gcc aga aag ctg Ala Pro Thr Arg Ser Lys Thr Pro Ala Gln Gly Leu Ala Arg Lys Leu	528
	165 170 175	
25	cac ttt agc acc gcc ccc cca aac ccc gac gcg cca tgg acc ccc cgg His Phe Ser Thr Ala Pro Pro Asn Pro Asp Ala Pro Trp Thr Pro Arg	576
	180 185 190	
30	gtg gcc gcc ttt aac aag cgc gtc ttc tgc gcc gcg gtc ggg cgc ctg Val Ala Gly Phe Asn Lys Arg Val Phe Cys Ala Ala Val Gly Arg Leu	624
	195 200 205	
35	gcg gcc atg cat gcc cgg atg gcg gct gtc cag ctc tgg gac atg tcg Ala Ala Met His Ala Arg Met Ala Ala Val Gln Leu Trp Asp Met Ser	672
	210 215 220	
40	cgt ccg cgc aca gac gaa gac ctc aac gaa ctc ctt gcc atc acc acc Arg Pro Arg Thr Asp Glu Asp Leu Asn Glu Leu Leu Gly Ile Thr Thr	720
	225 230 235 240	
45	atc cgc gtg acg gtc tgc gag gcc aaa aac ctg ctt cag cgc gcc aac Ile Arg Val Thr Val Cys Glu Gly Lys Asn Leu Leu Gln Arg Ala Asn	768
	245 250 255	
50	gag ttg gtg aat cca gac gtg gtg cag gac gtc gac gcg gcc acg gcg Glu Leu Val Asn Pro Asp Val Val Gln Asp Val Asp Ala Ala Thr Ala	816
	260 265 270	
55	act cga ggg cgt tct gcg gcg tcg cgc ccc acc gag cga cct cga gcc Thr Arg Gly Arg Ser Ala Ala Ser Arg Pro Thr Glu Arg Pro Arg Ala	864
	275 280 285	
60	cca gcc cgc tcc gct tct cgc ccc aga cgg ccc gtc gag Pro Ala Arg Ser Ala Ser Arg Pro Arg Arg Pro Val Glu	903
	290 295 300	
65	<210> 8 <211> 297 <212> DNA <213> Human papillomavirus	
70	<220> <221> CDS <222> (1) .. (297)	
75	<400> 8 atg cat gga gat aca cct aca ttg cat gaa tat atg tta gat ttg caa	48
	Met His Gly Asp Thr Pro Thr Leu His Glu Tyr Met Leu Asp Leu Gln 1 5 10 15	
80	cca gag aca act gat ctc tac tgt tat gag caa tta aat gac agc tca Pro Glu Thr Thr Asp Leu Tyr Cys Tyr Glu Gln Leu Asn Asp Ser Ser	96
	20 25 30	
85	gag gag gag gat gaa ata gat ggt cca gct gga caa gca gaa ccg gac Glu Glu Glu Asp Glu Ile Asp Gly Pro Ala Gly Gln Ala Glu Pro Asp	144
	35 40 45	
90	aga gcc cat tac aat att gta acc ttt tgt tgc aag tgt gac tct acg Arg Ala His Tyr Asn Ile Val Thr Phe Cys Cys Lys Cys Asp Ser Thr	192
	50 55 60	

【0 2 9 9】

【数 2 8】

	ctt cgg ttg tgc gta caa agc aca cac gta gac att cgt act ttg gaa	240
	Leu Arg Leu Cys Val Gln Ser Thr His Val Asp Ile Arg Thr Leu Glu	
	65 70 75 80	
5	gac ctg tta atg ggc aca cta gga att gtg tgc ccc atc tgt tct cag	288
	Asp Leu Leu Met Gly Thr Leu Gly Ile Val Cys Pro Ile Cys Ser Gln	
	85 90 95	
10	gat aag ctt	297
	Asp Lys Leu	
15	<210> 9	
	<211> 99	
	<212> PRT	
	<213> Human papillomavirus	
20	<400> 9	
	Met His Gly Asp Thr Pro Thr Leu His Glu Tyr Met Leu Asp Leu Gln	
	1 5 10 15	
25	Pro Glu Thr Thr Asp Leu Tyr Cys Tyr Glu Gln Leu Asn Asp Ser Ser	
	20 25 30	
30	Glu Glu Glu Asp Glu Ile Asp Gly Pro Ala Gly Gln Ala Glu Pro Asp	
	35 40 45	
35	Arg Ala His Tyr Asn Ile Val Thr Phe Cys Cys Lys Cys Asp Ser Thr	
	50 55 60	
40	Leu Arg Leu Cys Val Gln Ser Thr His Val Asp Ile Arg Thr Leu Glu	
	65 70 75 80	
45	Asp Leu Leu Met Gly Thr Leu Gly Ile Val Cys Pro Ile Cys Ser Gln	
	85 90 95	
50	Asp Lys Leu	
55	<210> 10	
	<211> 96	
	<212> PRT	
	<213> Artificial Sequence	
60	<220>	
	<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
	polypeptide	
65	<400> 10	
	Met His Gly Asp Thr Pro Thr Leu His Glu Tyr Met Leu Asp Leu Gln	
	1 5 10 15	
70	Pro Glu Thr Thr Asp Leu Tyr Gly Tyr Glu Gln Asp Ser Ser Glu Glu	
	20 25 30	
75	Glu Asp Glu Ile Asp Gly Pro Ala Gly Gln Ala Glu Pro Asp Arg Ala	
	35 40 45	
80	His Tyr Asn Ile Val Thr Phe Cys Cys Lys Cys Asp Ser Thr Leu Arg	
	50 55 60	
85	Leu Cys Val Gln Ser Thr His Val Asp Ile Arg Thr Leu Glu Asp Leu	
	65 70 75 80	

【0 3 0 0】

【数 2 9】

	Leu Met Gly Thr	Leu Gly Ile Val Cys Pro	Ile Cys Ser Gln Lys Pro	
		85	90	95
5				
	<210> 11			
	<211> 477			
	<212> DNA			
10	<213> Human papillomavirus			
	<220>			
	<221> CDS			
15	<222> (1)..(477)			
	<400> 11			
	atg cac caa aag aga act gca atg ttt cag gac cca cag gag cga ccc			48
20	Met His Gln Lys Arg Thr Ala Met Phe Gln Asp Pro Gln Glu Arg Pro			
	1	5	10	15
	aga aag tta cca cag tta tgc aca gag ctg caa aca act ata cat gat			96
	Arg Lys Leu Pro Gln Leu Cys Thr Glu Leu Gln Thr Thr Ile His Asp			
		20	25	30
25	ata ata tta gaa tgt gtg tac tgc aag caa cag tta ctg cga cgt gag			144
	Ile Ile Leu Glu Cys Val Tyr Cys Lys Gln Gln Leu Leu Arg Arg Glu			
		35	40	45
30	gta tat gac ttt gct ttt cgg gat tta tgc ata gta tat aga gat ggg			192
	Val Tyr Asp Phe Ala Phe Arg Asp Leu Cys Ile Val Tyr Arg Asp Gly			
		50	55	60
	aat cca tat gct gta tgt gat aaa tgt tta aag ttt tat tot aaa att			240
35	Asn Pro Tyr Ala Val Cys Asp Lys Cys Leu Lys Phe Tyr Ser Lys Ile			
		65	70	75
	agt gag tat aga cat tat tgt tat agt ttg tat gga aca aca tta gaa			288
40	Ser Glu Tyr Arg His Tyr Cys Tyr Ser Leu Tyr Gly Thr Thr Leu Glu			
		85	90	95
	cag caa tac aac aaa ccg ttg tgt gat ttg tta att agg tgt att aac			336
	Gln Gln Tyr Asn Lys Pro Leu Cys Asp Leu Leu Ile Arg Cys Ile Asn			
		100	105	110
45	tgt caa aag cca ctg tgt cct gaa gaa aag caa aga cat ctg gac aaa			384
	Cys Gln Lys Pro Leu Cys Pro Glu Glu Lys Gln Arg His Leu Asp Lys			
		115	120	125
50	aag caa aga ttc cat aat ata agg ggt cgg tgg acc ggt cga tgt atg			432
	Lys Gln Arg Phe His Asn Ile Arg Gly Arg Trp Thr Gly Arg Cys Met			
		130	135	140
55	tct tgt tgc aga tca tca aga aca cgt aga gaa acc cag ctg taa			477
	Ser Cys Cys Arg Ser Ser Arg Thr Arg Arg Glu Thr Gln Leu			
		145	150	155
	<210> 12			
	<211> 158			
	<212> PRT			
	<213> Human papillomavirus			
	<400> 12			
65	Met His Gln Lys Arg Thr Ala Met Phe Gln Asp Pro Gln Glu Arg Pro			
		5	10	15
	Arg Lys Leu Pro Gln Leu Cys Thr Glu Leu Gln Thr Thr Ile His Asp			
70		20	25	30
	Ile Ile Leu Glu Cys Val Tyr Cys Lys Gln Gln Leu Leu Arg Arg Glu			
		35	40	45
75	Val Tyr Asp Phe Ala Phe Arg Asp Leu Cys Ile Val Tyr Arg Asp Gly			

【0 3 0 1】

【数 3 0】

	50	55	60	
5	Asn Pro Tyr Ala Val Cys Asp Lys Cys Leu Lys Phe Tyr Ser Lys Ile 65 70 75 80			
10	Ser Glu Tyr Arg His Tyr Cys Tyr Ser Leu Tyr Gly Thr Thr Leu Glu 85 90 95			
15	Gln Gln Tyr Asn Lys Pro Leu Cys Asp Leu Leu Ile Arg Cys Ile Asn 100 105 110			10
20	Cys Gln Lys Pro Leu Cys Pro Glu Glu Lys Gln Arg His Leu Asp Lys 115 120 125			
25	Lys Gln Arg Phe His Asn Ile Arg Gly Arg Trp Thr Gly Arg Cys Met 130 135 140			
30	Ser Cys Cys Arg Ser Ser Arg Thr Arg Arg Glu Thr Gln Leu 145 150 155			
	<210> 13 <211> 149 <212> PRT <213> Human papillomavirus			20
35	<400> 13 Met Phe Gln Asp Pro Gln Glu Arg Pro Arg Lys Leu Pro Gln Leu Cys 1 5 10 15			
40	Thr Glu Leu Gln Thr Thr Ile His Asp Ile Ile Cys Val Tyr Cys Lys 20 25 30			
45	Gln Gln Leu Leu Arg Arg Glu Val Tyr Asp Phe Ala Phe Arg Asp Leu 35 40 45			
50	Cys Ile Val Tyr Arg Asp Gly Asn Pro Tyr Ala Val Cys Asp Lys Cys 50 55 60			30
55	Leu Lys Phe Tyr Ser Lys Ile Ser Glu Tyr Arg His Tyr Cys Tyr Ser 65 70 75 80			
60	Leu Tyr Gly Thr Thr Leu Glu Gln Gln Tyr Asn Lys Pro Leu Cys Asp 85 90 95			
65	Leu Leu Ile Arg Cys Ile Asn Cys Gln Lys Pro Leu Cys Pro Glu Glu 100 105 110			
70	Lys Gln Arg His Leu Asp Lys Lys Gln Arg Phe His Asn Ile Arg Gly 115 120 125			
75	Arg Trp Thr Gly Arg Cys Met Ser Cys Cys Arg Ser Ser Arg Thr Arg 130 135 140			40
	Arg Glu Thr Gln Leu 145			
	<210> 14 <211> 1698			

【0 3 0 2】

【数 3 1】

	<212> DNA	
	<213> Influenza A virus	
	<400> 14	
5	atgaaggcaa acctactggt cctgttaagt gcacttgag ctgcagatgc agacacaata	60
	tgtataggct accatgcgaa caattcaacc gacactgttg acacagtact cgagaagaat	120
10	gtgacagtga cacactctgt taacctgctc gaagacagcc acaacggaaa actatgtaga	180
	ttaaaaggaa tagccccact acaattgggg aaatgtaaca tcgccggatg gctcttgga	240
	aaoccagaat gogaccact gcttcagtg agatcatggt cctacattgt agaaacacca	300
15	aactctgaga atggaatatg ttatccagga gatttcatcg actatgagga gctgaggag	360
	caattgagct cagtgtcacc attogaaaga ttcgaaatat ttcccaaaga aagctcatgg	420
20	cccaaccaca acacaaacgg agtaacggca gcatgctccc atgaggggaa aagcagtttt	480
	tacagaaatt tgctatggct gacggagaag gagggctcat acccaaagct gaaaaattct	540
	tatgtgaaca aaaaaggaa agaagtcctt gtactgtggg gtattcatca ccgcctaac	600
25	agtaaggaa aacagaatat ctatcagaat gaaaatgctt atgtctctgt agtgacttca	660
	aattataaca ggagatttac ccggaaata gcagaagac ccaaagtaag agatcaagct	720
30	gggaggatga actattactg gaccttgcta aaacccggag acacaataat atttgaggca	780
	aatggaaatc taatagcacc aatgtatgct ttgcactga gtagaggctt tgggtccggc	840
	atcatcacct caaacgcac aatgcatgag tgtaacacga agtgtcaaac acccctggga	900
35	gctataaaca cgagtctccc ttaccagaat atacaccag tcacaatagg agagtgccca	960
	aaatacgtca ggagtgcaca attgaggatg gttacaggac taaggaacac tccgtccatt	1020
40	caatccagag gtctatttgg agccattgcc ggttttattg aaggggatg gactggaatg	1080
	atagatggat ggtatgggta tcatcatcag aatgaacagg gatcaggcta tgcagcggat	1140
	caaaaaagca cacaaaatgc cattaacggg attacaaaca aggtgaacac tgttatcgag	1200
45	aaaatgaaca ttcaattcac agctgtgggt aaagaattca acaaattaga aaaaaggatg	1260
	gaaaatttaa ataaaaaagt tgatgatgga tttctggaca ttggacata taatgcagaa	1320
50	ttgttagttc tactggaaaa tgaaaggact ctggatttcc atgactcaaa tgtgaagaat	1380
	ctgtatgaga aagtaaaaag ccaattaaag aataatgcca aagaaatcgg aaatggatgt	1440
	tttgagttct accacaagtg tgacaatgaa tgcattgaaa gtgtaagaaa tgggacttat	1500
55	gattatocca aatattcaga agagtcaaag ttgaacaggg aaaaggtaga tggagtgaag	1560
	ttggaatcaa tggggatcta tcagattctg gcgatctact caactgtcgc cagttcactg	1620
60	gtgcttttgg tctccctggg ggcaatcagt ttctggatgt gttctaattg atctttgcag	1680
	tgcagaatat gcatctga	1698
65	<210> 15	
	<211> 563	
	<212> PRT	
	<213> Influenza A virus	
	<400> 15	
70	Met Lys Ala Asn Leu Leu Val Leu Leu Ser Ala Ala Ala Asp Ala Asp	
	1 5 10 15	
75	Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr Val Asp	
	20 25 30	

【0 3 0 3】

【数 3 2】

Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser Val Asn Leu Leu
 35 40 45
 5
 Glu Asp Ser His Asn Gly Lys Leu Cys Arg Leu Lys Gly Ile Ala Pro
 50 55 60
 10
 Leu Gln Leu Gly Lys Cys Asn Ile Ala Gly Trp Leu Leu Gly Asn Pro
 65 70 75 80
 15
 Glu Cys Asp Pro Leu Leu Pro Val Arg Ser Trp Ser Tyr Ile Val Glu
 85 90 95
 20
 Thr Pro Asn Ser Glu Asn Gly Ile Cys Tyr Pro Gly Asp Phe Ile Asp
 100 105 110
 25
 Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu Ser Ser Val Ser Ser Phe Glu Arg
 115 120 125
 30
 Phe Glu Ile Phe Pro Lys Glu Ser Ser Trp Pro Asn His Asn Thr Asn
 130 135 140
 35
 Gly Val Thr Ala Ala Cys Ser His Glu Gly Lys Ser Ser Phe Tyr Arg
 145 150 155 160
 40
 Asn Leu Leu Trp Leu Thr Glu Lys Glu Gly Ser Tyr Pro Lys Leu Lys
 165 170 175
 45
 Asn Ser Tyr Val Asn Lys Lys Gly Lys Glu Val Leu Val Leu Trp Gly
 180 185 190
 50
 Ile His His Pro Pro Asn Ser Lys Glu Gln Gln Asn Ile Tyr Gln Asn
 195 200 205
 55
 Glu Asn Ala Tyr Val Ser Val Val Thr Ser Asn Tyr Asn Arg Arg Phe
 210 215 220
 60
 Thr Pro Glu Ile Ala Glu Arg Pro Lys Val Arg Asp Gln Ala Gly Arg
 225 230 235 240
 65
 Met Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu Leu Lys Pro Gly Asp Thr Ile Ile Phe
 245 250 255
 70
 Glu Ala Asn Gly Asn Leu Ile Ala Pro Met Tyr Ala Phe Ala Leu Ser
 260 265 270
 75
 Arg Gly Phe Gly Ser Gly Ile Ile Thr Ser Asn Ala Ser Met His Glu
 275 280 285
 80
 Cys Asn Thr Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly Ala Ile Asn Ser Ser Leu
 290 295 300
 85
 Pro Tyr Gln Asn Ile His Pro Val Thr Ile Gly Glu Cys Pro Lys Tyr
 305 310 315 320
 90
 Val Arg Ser Ala Lys Leu Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn Thr Pro
 325 330 335

10

20

30

40

【0 3 0 4】

【数 3 3】

	Ser Ile Gln Ser Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu	
	340 345 350	
5	Gly Gly Trp Thr Gly Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln	
	355 360 365	
10	Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn	
	370 375 380	
15	Ala Ile Asn Gly Ile Thr Asn Lys Val Asn Thr Val Ile Glu Lys Met	10
	385 390 395 400	
20	Asn Ile Gln Phe Thr Ala Val Gly Lys Glu Phe Asn Lys Leu Glu Lys	
	405 410 415	
25	Arg Met Glu Asn Leu Asn Lys Lys Val Asp Asp Gly Phe Leu Asp Ile	
	420 425 430	
30	Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr	
	435 440 445	
35	Leu Asp Phe His Asp Ser Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys	20
	450 455 460	
40	Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu	
	465 470 475 480	
45	Phe Tyr His Lys Cys Asp Asn Glu Cys Met Glu Ser Val Arg Asn Gly	
	485 490 495	
50	Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu	
	500 505 510	
55	Lys Val Asp Gly Val Lys Leu Glu Ser Met Gly Ile Tyr Gln Ile Leu	
	515 520 525	
60	Ala Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val Ser Leu	30
	530 535 540	
65	Gly Ala Ile Ser Phe Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg	
	545 550 555 560	
70	Ile Cys Ile	
	<210> 16	
	<211> 501	
	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
75	<220>	40
	<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide	
	<400> 16	
	atggcgggccc ccggcgcccg gcggcgctg ctctgctgc tgctggcagg ccttgacat	60
	ggcgccctcag cactctttga ggatctaata atgcatggag atacacctac attgcatgaa	120
	tatatgttag atttgcaacc agagacaact gatctctact gttatgagca attaaatgac	180

【0 3 0 5】

【数 3 4】

```

agctcagagg aggaggatga aatagatggt ccagctggac aagcagaacc ggacagagcc      240
cattacaata ttgttacctt ttgttgcaag tgtgactcta cgcttcgggt gtgcgtacaa      300
5  agcacacacg tagacattcg tactttggaa gacctgttaa tgggcacact aggaattgtg      360
tgcccatctt gttctcagga tcttaacaac atgttgatcc ccattgctgt gggcgggtgcc      420
10 ctggcagggc tggctctcat cgtctcatt gcctacctca ttggcaggaa gaggagtcac      480
gcccgtatc agaccatcta g      501

<210> 17
<211> 166
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
20 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
    polypeptide

<400> 17
25 Met Ala Ala Pro Gly Ala Arg Arg Pro Leu Leu Leu Leu Leu Ala
    1          5          10          15

    Gly Leu Ala His Gly Ala Ser Ala Leu Phe Glu Asp Leu Ile Met His
    20          25          30

30 Gly Asp Thr Pro Thr Leu His Glu Tyr Met Leu Asp Leu Gln Pro Glu
    35          40          45

35 Thr Thr Asp Leu Tyr Cys Tyr Glu Gln Leu Asn Asp Ser Ser Glu Glu
    50          55          60

40 Glu Asp Glu Ile Asp Gly Pro Ala Gly Gln Ala Glu Pro Asp Arg Ala
    65          70          75          80

45 His Tyr Asn Ile Val Thr Phe Cys Cys Lys Cys Asp Ser Thr Leu Arg
    85          90          95

    Leu Cys Val Gln Ser Thr His Val Asp Ile Arg Thr Leu Glu Asp Leu
    100         105         110

50 Leu Met Gly Thr Leu Gly Ile Val Cys Pro Ile Cys Ser Gln Asp Leu
    115         120         125

55 Asn Asn Met Leu Ile Pro Ile Ala Val Gly Gly Ala Leu Ala Gly Leu
    130         135         140

60 Val Leu Ile Val Leu Ile Ala Tyr Leu Ile Gly Arg Lys Arg Ser His
    145         150         155         160

65 Ala Gly Tyr Gln Thr Ile
    165

<210> 18
<211> 5915
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
75 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
    polynucleotide

<400> 18

```

【 0 3 0 6 】

【数 3 5】

	gacggatcgg gagatctccc gatcccctat ggtcgactct cagtacaatc tgcctctgatg	60
	ccgcatagtt aagccagtat ctgctccctg cttgtgtgtt ggaggtoget gagtagtgcg	120
5	cgagcaaaat ttaagctaca acaaggcaag gcttgaccga caattgcatg aagaatctgc	180
	ttagggtagt gcgttttgog ctgcttcogog atgtacgggc cagatatacg cgttgacatt	240
10	gattattgac tagttattaa tagtaataa ttacgggggc attagtccat agcccatata	300
	tggagttccg cgttacataa cttacggtaa atggcccgcc tggctgaccg cccaacgacc	360
15	ccgcgccatt gacgtcaata atgacgtatg ttoecatagt aacgccaaata gggactttcc	420
	attgacgtca atgggtggac tatttaacgg aaactgccca cttggcagta catcaagtgt	480
20	atcatatgcc aagtacgccc cctattgacg tcaatgacgg taaatggccc gcctggcatt	540
	atgcccagta catgacctta tgggaacttc ctacttgga gtacatctac gtattagtca	600
	tcgctattac catggtgatg cgtttttggc agtacatcaa tgggcgtgga tagcggtttg	660
25	actcacgggg atttccaagt ctccacccca ttgacgtcaa tgggagtttg ttttggcacc	720
	aaaatcaacg ggactttcca aaatgtcgt acaactccgc ccattgacg caaatgggog	780
30	gtaggcgtgt acggtgggag gtctatataa gcagagctct ctggctaact agagaacca	840
	ctgcttactg gcttatogaa attaatacga ctactatag ggagacccaa gctggctagc	900
	gtttaaacgg gccctctaga ctogagggc cgcactgtg ctggatatct gcagaattca	960
35	tggcgccccc cggcgcccg cggccgctgc tctgtctgt gctggcaggc cttgcacatg	1020
	gcgcctcagc actctttgag gatctaata tgcattggaga tacacctaca ttgcatgaat	1080
40	atatgttaga tttgcaacca gagacaactg atctctactg ttatgagcaa ttaaatgaca	1140
	gctcagagga ggaggatgaa atagatggtc cagctggaca agcagaaccg gacagagccc	1200
	attacaatat tgttaccctt tgttgcaagt gtgactctac gcttcgggtg tgcgtacaaa	1260
45	gcacacacgt agacattcgt actttggaag acctgttaat gggcacacta ggaattgtgt	1320
	gccccatctg ttctcaggat cttacaaca tgttgatccc cattgctgtg ggcggtgccc	1380
50	tggcagggct ggtctctatc gtctctattg cctacctcat tggcaggaag aggagtcaag	1440
	ccggctatca gaccatctag ggatccgagc tcggtaocaa gcttaagttt aaaccgctga	1500
	tcagcctcga ctgtgccttc tagttgccag ccatctgttg tttgcccctc ccccgctcct	1560
55	tccttgaccc tggaaagggt cactcccact gtctcttctt aataaaatga ggaaattgca	1620
	tcgcattgtc tgagtagggt tcattctatt ctgggggggt ggggtgggca ggacagcaag	1680
60	ggggaggatt gggaagacaa tagcaggcat gctggggatg cgggtgggctc tatggcttct	1740
	gaggcgga aaaccagctg gggctctagg gggatcccc acgcgcctg tagcggcgca	1800
	ttaagcgcg cgggtgtggt ggtaacgag agcgtgaccg ctacacttgc cagcgcccta	1860
65	ggcccgctc ctttcgcttt cttcccttcc tttctogcca cgttcgcgg ctttcccctg	1920
	caagctctaa atcggggcat ccctttaggg ttccgattta gtgctttaag gcacctogac	1980
70	ccccaaaaac ttgattagggt tgatggttca cgtagtgggc catcgccctg atagacgggt	2040
	tttgcgccct tgacgttga gtccacgttc ttttaatagt gactcttgtt ccaaactgga	2100
	acaacactca accctatctc ggtctattct tttgatttat aagggatttt ggggatttcg	2160
75	gcctattggt taaaaaatga gctgatttaa caaaaattta acgcgaatta attctgtgga	2220
	atgtgtgtca gttagggtgt ggaaagtccc caggctcccc aggcaggcag aagtatgcaa	2280

10

20

30

40

【0 3 0 7】

【数 3 6】

	agcatgcata tcaattagtc agcaaccagg tgtggaaagt cccagggctc cccagcaggc	2340
5	agaagtatgc aaagcatgca tctcaattag tcagcaacca tagtcccgcc cctaactccg	2400
	cccatcccgcc cctaactcc gccaggttc gccatttctc gccccatgg ctgactaatt	2460
	ttttttatct atgcagaggc cgaggccggc tctgcctctg agctattcca gaagtagtga	2520
10	ggaggctttt ttggaggcct aggccttttc aaaaagctcc cgggagcttg tatatccatt	2580
	ttcggatctg atcaagagac aggatgagga tcgtttcgca tgattgaaca agatggattg	2640
15	cacgcagggt ctcggccgc ttgggtggag aggcatttcg gctatgactg ggcacaacag	2700
	acaatcggct gctctgatgc cgcctgttc cggctgtcag cgcagggcg cccggttctt	2760
20	tttgtcaaga ccgacctgct cggtcacctg aatgaactgc aggacgaggc agcgcgcta	2820
	tcgtggctgg ccacgacggc cgttccttgc gcagctgtgc tcgacgttgt cactgaagcg	2880
	ggaagggaact ggtgtctatt gggcgaagtg cgggggcagg atctcctgct atctcacctt	2940
25	gctcctgccg agaaagtatc catcatggct gatgcaatgc ggcggctgca tacgcttgat	3000
	ccggctacct gccattcga ccaccaagcg aaacatcgca tcgagcgagc acgtactcgg	3060
30	atggaagccg gtcttctgca tcaggatgat ctggacgaag agcatcaggg gctcgcgcca	3120
	gccgaactgt tcgccaggct caaggcgcgc atgcccgacg gcgaggatct cgtcgtgacc	3180
	catggcgatg cctgcttgcc gaatatcatg gtggaaaatg gccgcttttc tggattcatc	3240
35	gactgtggcc ggtcgggtgt ggcggaaccg tatcaggaca tagcgttggc taccogtgat	3300
	attgctgaag agcttggcgg cgaatgggct gaccgcttcc tcgtgcttta cggtatcgcc	3360
40	gctcccgatt cgcagcgcat cgccttctat cgccttcttg acgagttctt ctgagcggga	3420
	ctctgggggt cgaatgacc gaccaagcga cgcaccaact gccatcacga gatttcgatt	3480
	ccaccgccgc cttctatgaa aggttgggct tcggaatcgt tttccgggac gccggctgga	3540
45	tgatcctcca gcgcggggat ctcatgctgg agttcttcgc ccaccccaac ttgtttattg	3600
	cagcttataa tggttacaaa taaagcaata gcatcacaaa ttccacaaat aaagcatttt	3660
50	tttcaactgca ttctagttgt ggtttgtcca aatcatcaa tgtatcttat catgtctgta	3720
	taccgtcgac ctctagctag agcttggcgt aatcatggtc atagctgttt cctgtgtgaa	3780
	attgtttatc gctcacaatt ccacacaaca tacgagccgg aagcataaag tgtaaagcct	3840
55	ggggtgccta atgagtgagc taactcacat taattgcgtt gcgctcactg ccgctttcc	3900
	agtcgggaaa cctgtcgtgc cagctgcatt aatgaatcgg ccaacgcgcg gggagaggcg	3960
60	gtttgcgtat tgggcgctct tcgccttctt cgtcactga ctgcgtgcgc tcggctcgtc	4020
	ggctgcggcg agcggtatca gctcactcaa aggcggtaat acggttatcc acagaatcag	4080
	gggataacgc aggaagaac atgtgagcaa aaggccagca aaaggccagg aaccgtaaaa	4140
65	aggcgcggtt gctggcgttt ttccataggc tcgcgcgcgc tgacgagcat cacaaaaatc	4200
	gacgctcaag tcagaggtgg cgaaccgcga caggactata aagataccag gcgtttcccc	4260
70	ctggaagctc cctcgtgcgc tctcctgttc cgacctgccc gcttacggga tacctgtccg	4320
	cctttctccc ttgggaagc gtggcgcttt ctcaatgctc acgctgtagg tatctcagtt	4380
	cgggttaggt cgttcgctcc aagctgggct gtgtgcacga acccccgtt cagcccgacc	4440
75	gctgcgcctt atccggtaac tatcgtcttg agtccaaccc ggtaagacac gacttatcgc	4500
	cactggcagc agccactggc aacaggatta gcagagcgag gtatgtaggc ggtgctacag	4560

10

20

30

40

【0 3 0 8】

【数 3 7】

	agttcttgaa gtggtggcct aactacggct acactagaag gacagtattt ggtatctgog	4620
5	ctctgctgaa gccagttacc ttoggaaaa gagttggttag ctcttgatcc ggcaaaaaaa	4680
	ccaccgctgg tagcgtggtg ttttttgttt gcaagcagca gattacgcgc agaaaaaaag	4740
	gatctcaaga agatcctttg atcttttcta cggggtctga cgctcagtgg aacgaaaact	4800
10	cacgttaagg gattttgggtc atgagattat caaaaaggat cttcacctag atccttttaa	4860
	attaaaaatg aagtttttaa tcaatctaaa gtatatatga gtaaaacttg tctgacagtt	4920
15	accaatgctt aatcagttag gcacctatct cagcgatctg totatttctg tcatccatag	4980
	ttgcctgact ccccgctgtg tagataacta cgatacggga gggcttacca tctggcccca	5040
	gtgctgcaat gatacgcga gacccacgct caccggtctc agatttatca gcaataaacc	5100
20	agccagccgg aagggcggag cgcagaagtg gtctgcaac tttatccgcc tccatccagt	5160
	ctattaattg ttgccgggaa gctagagtaa gtagttcgcc agttaatagt ttgcgcaacg	5220
25	ttgttgccat tgctacaggc atcgtggtgt cagcgtctgc gtttggtatg gcttcattca	5280
	gtcccggttc ccaacgatca aggcgagtta catgatcccc catgttgtgc aaaaaagcgg	5340
30	ttagctcctt cggtcctccg atcgttgtca gaagtaagtt ggccgcagtg ttatcactca	5400
	tggttatggc agcaactgat aattctotta ctgtcatgcc atccgtaaga tgtttttctg	5460
	tgactggtga gtactcaacc aagtcattct gagaatagtg tatgcggcga ccgagttgct	5520
35	cttgcccggc gtcaatacgg gataatacgg cgccacatag cagaacttta aaagtgtcga	5580
	tcattggaag acgtttcttg gggcgaaaac totcaaggat cttaccgctg ttgagatcca	5640
40	gttcgatgta acccactcgt gcaccaact gatcttcagc atcttttact ttcaccagcg	5700
	tttctgggtg agcaaaaaa ggaaggcaaa atgccgcaaa aaaggaata agggcgacac	5760
	ggaaatgttg aataactcata ctcttccttt ttcaatatta ttgaagcatt tatcaggggtt	5820
45	attgtctcat gagcggatag atatttgaat gtatttagaa aaataaaca ataggggttc	5880
	cgcgcacatt tccccgaaaa gtgccacctg acgtc	5915
50	<210> 19 <211> 1878 <212> DNA <213> Mycobacterium tuberculosis	
55	<400> 19 atggtctgtg cggctgggat cgacctogg accaccaact cgtctgtctc ggttctggaa	60
	ggtggcgacc cggctgtcgt cgccaactcc gagggctcca ggaccacccc gtcaattgtc	120
60	gcgttcgccc gcaacggtga ggtgctggtc ggccagcccg ccaagaacca ggcagtgacc	180
	aacgtcgatc gcacctgog ctoggtcaag cgacacatgg gcagcgactg gtccatagag	240
65	attgacggca agaaatacac cgcgcgggag atcagcgccc gcattctgat gaagctgaag	300
	cgcgacgcgg aggcctacct cggtagggac attaccgacg cggttatcac gacgcccgcc	360
	tacttcaatg acgccagcg tcaggccacc aaggacgcgg gccagatcgc cggcctcaac	420
70	gtgctgcgga tcgtcaacga gccgaccgog gccgcgctgg cctacggcct cgacaagggc	480
	gagaaggagc agcgaatcct ggtcttcgac ttgggtggtg gcactttcga cgtttccctg	540
75	ctggagatcg gcgaggggtg ggttaggtgc cgtgccactt cgggtgacaa ccacctcggc	600
	ggcgacgact gggaccagcg ggtcgtgatg ttgctggtgg acaagttcaa gggcaccagc	660

10

20

30

40

【0 3 0 9】

【数 3 8】

	ggcatcgatc tgaccaagga caagatggcg atgcagcggc tgcgggaagc cgccgagaag	720	
	gcaaagatcg agctgagttc gagtcagtcc acctcgatca acctgcccta catcacgctc	780	
5	gaogcogaca agaaccogtt gttcttagac gagcagctga cccgcgogga gttccaacgg	840	
	atcactcagg acctgctgga ccgcactcgc aagccgttcc agtcggtgat cgtgacacc	900	
10	ggcatttcgg tctcgagat cgatcacgtt gtgctcgtgg gtggttcgac ccggatgccc	960	
	gcggtgacgg atctggtcaa ggaactcacc gccggcaagg aaccaacaa gggcgtcaac	1020	
	cccgatgagg ttgtcgcggt gggagccgct ctgcaggccg gcgtcctcaa gggcgagggtg	1080	10
15	aaagacgttc tctgcttga tgttaccocg ctgagcctgg gtatcgagac caagggcggg	1140	
	gtgatgacca ggtcatoga gogcaacacc acgatcccca ccaagcggtc ggagacttcc	1200	
20	accaccgccc acgacaacca accgtcgggtg cagatccagg tctatcaggg ggagcgtgag	1260	
	atcgccgcgc acaacaagtt gctcgggtcc ttcgagctga ccggcatccc gccggcgccc	1320	
	cgggggattc cgcagatga ggtcacttcc gacatcgacg ccaacggcat tgtgcacgtc	1380	
25	accgccaagg acaagggcac cggaaggag aacacgatcc gaatccagga aggctcgggc	1440	
	ctgtccaagg aagacattga ccgcatgatc aaggacgccc aagcgacgc cgaggaggat	1500	
30	cgcaagcgtc gcgaggaggc cgtgttcgt aatcaagccg agacattggt ctaccagacg	1560	
	gagaagttcg tcaagaaca gcgtgaggcc gaggggtggt cgaaggtacc tgaagacacg	1620	20
	ctgaacaagg ttgatgccgc ggtggcggaa gcgaaggcgg cacttgccgg atcgatatt	1680	
35	tcggccatca agtcggcgat ggagaagctg gccaggagt cgcaggctct ggggcaagcg	1740	
	atctacgaag cagctcaggc tgcgtcacag gccactggcg ctgccacccc cggcgcgag	1800	
40	ccggcggtg cccaccccg ctcggctgat gacgttggtg acgcgagggt ggtcgacgac	1860	
	ggccgggagg ccaagtga	1878	
45	<210> 20		
	<211> 621		
	<212> PRT		
	<213> Mycobacterium tuberculosis		
50	<400> 20		
	Met Ala Arg Ala Val Gly Ile Asp Leu Gly Thr Thr Asn Ser Val Val		30
	1 5 10 15		
55	Ser Val Leu Glu Gly Gly Asp Pro Val Val Val Ala Asn Ser Glu Gly		
	20 25 30		
60	Ser Arg Thr Thr Pro Ser Ile Val Ala Phe Ala Arg Asn Gly Glu Val		
	35 40 45		
65	Leu Val Gly Gln Pro Ala Lys Asn Gln Ala Val Thr Asn Val Asp Arg		
	50 55 60		
70	Thr Val Arg Ser Val Lys Arg His Met Gly Ser Asp Trp Ser Ile Glu		40
	65 70 75 80		
75	Ile Asp Gly Lys Lys Tyr Thr Ala Pro Glu Ile Ser Ala Arg Ile Leu		
	85 90 95		
	Met Lys Leu Lys Arg Asp Ala Glu Ala Tyr Leu Gly Glu Asp Ile Thr		
	100 105 110		

【0 3 1 0】

【数 3 9】

Asp Ala Val Ile Thr Thr Pro Ala Tyr Phe Asn Asp Ala Gln Arg Gln
 115 120 125
 5 Ala Thr Lys Asp Ala Gly Gln Ile Ala Gln Val Leu Arg Ile Val Asn
 130 135 140
 10 Glu Pro Thr Ala Ala Ala Tyr Gly Leu Asp Lys Gly Glu Lys Glu Gln
 145 150 155 160
 Arg Ile Leu Val Phe Asp Leu Gly Gly Gly Thr Phe Asp Val Ser Leu
 165 170 175
 15 Leu Glu Ile Gly Glu Gly Val Val Glu Val Arg Ala Thr Ser Gly Asp
 180 185 190
 20 Asn His Leu Gly Gly Asp Asp Trp Asp Gln Arg Val Val Asp Trp Leu
 195 200 205
 25 Val Asp Lys Phe Lys Gly Thr Ser Gly Ile Asp Leu Thr Lys Asp Lys
 210 215 220
 30 Met Ala Met Gln Arg Leu Arg Glu Ala Ala Glu Lys Ala Lys Ile Glu
 225 230 235 240
 35 Leu Ser Ser Ser Gln Ser Thr Ser Ile Asn Leu Pro Tyr Ile Thr Val
 245 250 255
 40 Asp Ala Asp Lys Asn Pro Leu Phe Leu Asp Glu Gln Leu Thr Arg Ala
 260 265 270
 Glu Phe Gln Arg Ile Thr Gln Asp Leu Leu Asp Arg Thr Arg Lys Pro
 275 280 285
 45 Phe Gln Ser Val Ile Ala Asp Thr Gly Ile Ser Val Ser Glu Ile Asp
 290 295 300
 50 His Val Val Leu Val Gly Gly Ser Thr Arg Met Pro Ala Val Thr Asp
 305 310 315 320
 55 Leu Val Lys Glu Leu Thr Gly Gly Lys Glu Pro Asn Lys Gly Val Asn
 325 330 335
 60 Pro Asp Glu Val Val Ala Val Gly Ala Ala Leu Gln Ala Gly Val Leu
 340 345 350
 Lys Gly Glu Val Lys Asp Val Leu Leu Leu Asp Val Thr Pro Leu Ser
 355 360 365
 65 Leu Gly Ile Glu Thr Lys Gly Gly Val Met Thr Arg Leu Ile Glu Arg
 370 375 380
 70 Asn Thr Thr Ile Pro Thr Lys Arg Ser Glu Thr Phe Thr Thr Ala Asp
 385 390 395 400
 75 Asp Asn Gln Pro Ser Val Gln Ile Gln Val Tyr Gln Gly Glu Arg Glu
 405 410 415

10

20

30

40

【0 3 1 1】

【数 4 0】

	Ile Ala Ala His Asn Lys Leu Leu Gly Ser Phe Glu Leu Thr Gly Ile 420 425 430	
5	Pro Pro Ala Pro Arg Gly Ile Pro Gln Ile Glu Val Thr Phe Asp Ile 435 440 445	
10	Asp Ala Asn Gly Ile Val His Val Thr Ala Lys Asp Lys Gly Thr Gly 450 455 460	
15	Lys Glu Asn Thr Ile Arg Ile Gln Glu Gly Ser Gly Leu Ser Lys Glu 465 470 475 480	10
20	Asp Ile Asp Arg Met Ile Lys Asp Ala Glu Ala His Ala Glu Glu Asp 485 490 495	
	Arg Lys Arg Arg Glu Glu Ala Asp Val Arg Asn Gln Ala Glu Thr Leu 500 505 510	
25	Val Tyr Gln Thr Glu Lys Phe Val Lys Glu Gln Arg Glu Ala Glu Gly 515 520 525	
30	Gly Ser Lys Val Pro Glu Asp Thr Leu Asn Lys Val Asp Ala Ala Val 530 535 540	20
35	Ala Glu Ala Lys Ala Ala Leu Gly Gly Ser Asp Ile Ser Ala Ile Lys 545 550 555 560	
40	Ser Ala Met Glu Lys Leu Gly Gln Glu Ser Gln Ala Leu Gly Gln Ala 565 570 575	
	Ile Tyr Glu Ala Ala Gln Ala Ala Ser Gln Ala Thr Gly Ala Ala His 580 585 590	
45	Pro Gly Gly Glu Pro Gly Gly Ala His Pro Gly Ser Ala Asp Asp Val 595 600 605	
50	Val Asp Ala Glu Val Val Asp Asp Gly Arg Glu Ala Lys 610 615 620	30
55	<210> 21 <211> 2104 <212> DNA <213> Artificial Sequence	
60	<220> <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide	
65	<220> <221> CDS <222> (1) .. (2103)	40
70	<400> 21 atg cat gga gat aca cct aca ttg cat gaa tat atg tta gat ttg caa Met His Gly Asp Thr Pro Thr Leu His Glu Tyr Met Leu Asp Leu Gln 1 5 10 15	48
75	cca gag aca act gat ctc tac tgt tat gag caa tta aat gac agc tca Pro Glu Thr Thr Asp Leu Tyr Cys Tyr Glu Gln Leu Asn Asp Ser Ser 20 25 30	96

【 0 3 1 2 】

【数 4 1】

		gag gag gag gat gaa ata gat ggt cca gct gga caa gca gaa ccg gac	144	
		Glu Glu Glu Asp Glu Ile Asp Gly Pro Ala Gly Gln Ala Glu Pro Asp		
		35 40 45		
5		aga gcc cat tac aat att gta acc ttt tgt tgc aag tgt gac tct acg	192	
		Arg Ala His Tyr Asn Ile Val Thr Phe Cys Cys Lys Cys Asp Ser Thr		
		50 55 60		
10		ctt cgg ttg tgc gta caa agc aca cac gta gac att cgt act ttg gaa	240	
		Leu Arg Leu Cys Val Gln Ser Thr His Val Asp Ile Arg Thr Leu Glu		
		65 70 75 80		
15		gac ctg tta atg ggc aca cta gga att gtg tgc ccc atc tgt tct caa	288	10
		Asp Leu Leu Met Gly Thr Leu Gly Ile Val Cys Pro Ile Cys Ser Gln		
		85 90 95		
20		gga tcc atg gct cgt ggc gtc ggg atc gac ctc ggg acc acc aac tcc	336	
		Gly Ser Met Ala Arg Ala Val Gly Ile Asp Leu Gly Thr Thr Asn Ser		
		100 105 110		
25		gtc gtc tcg gtt ctg gaa ggt ggc gac ccg gtc gtc gtc gcc aac tcc	384	
		Val Val Ser Val Leu Glu Gly Gly Asp Pro Val Val Val Ala Asn Ser		
		115 120 125		
30		gag ggc tcc agg acc acc ccg tca att gtc gcg ttc gcc cgc aac ggt	432	
		Glu Gly Ser Arg Thr Thr Pro Ser Ile Val Ala Phe Ala Arg Asn Gly		
		130 135 140		
35		gat cgc acc gtg cgc tcg gtc aag cga cac atg ggc agc gac tgg tcc	480	20
		Asp Arg Thr Val Arg Ser Val Lys Arg His Met Gly Ser Asp Trp Ser		
		145 150 155 160		
40		ata gag att gac ggc aag aaa tac acc gcg ccg gag atc agc gcc cgc	528	
		Ile Glu Ile Asp Gly Lys Lys Tyr Thr Ala Pro Glu Ile Ser Ala Arg		
		165 170 175		
45		att ctg atg aag ctg aag cgc gac gcc gag gcc tac ctc ggt gag gac	576	
		Ile Leu Met Lys Leu Lys Arg Asp Ala Glu Ala Tyr Leu Gly Glu Asp		
		180 185 190		
50		att acc gac gcg gtt atc acg acg ccc gcc tac ttc aat gac gcc cag	624	
		Ile Thr Asp Ala Val Ile Thr Thr Pro Ala Tyr Phe Asn Asp Ala Gln		
		195 200 205 210 215 220		
55		cgt cag gcc acc aag gac gcc ggc cag atc gcc ggc ctc aac gtg ctg	672	30
		Arg Gln Ala Thr Lys Asp Ala Gly Gln Ile Ala Gly Leu Asn Val Leu		
		225 230 235 240		
60		cgg atc gtc aac gag ccg acc gcg gcc gcg ctg gcc tac ggc ctc gac	720	
		Arg Ile Val Asn Glu Pro Thr Ala Ala Ala Leu Ala Tyr Gly Leu Asp		
		245 250 255		
65		aag ggc gag aag gag cag cga atc ctg gtc ttc gac ttg ggt ggt ggc	768	
		Lys Gly Glu Lys Glu Gln Arg Ile Leu Val Phe Asp Leu Gly Gly Gly		
		260 265 270		
70		act ttc gac gtt tcc ctg ctg gag atc ggc gag ggt gtg gtt gag gtc	816	
		Thr Phe Asp Val Ser Leu Leu Glu Ile Gly Glu Gly Val Val Glu Val		
		275 280 285		
75		cgt gcc act tcg ggt gac aac cac ctc ggc ggc gac gac tgg gac cag	864	40
		Arg Ala Thr Ser Gly Asp Asn His Leu Gly Gly Asp Asp Trp Asp Gln		
		290 295 300		
80		cgg gtc gtc gat tgg ctg gtg gac aag ttc aag ggc acc agc gcc atc	912	
		Arg Val Val Asp Trp Leu Val Asp Lys Phe Lys Gly Thr Ser Gly Ile		
		305 310 315 320		
85		gat ctg acc aag gac aag atg gcg atg cag cgg ctg cgg gaa gcc gcc	960	
		Asp Leu Thr Lys Asp Lys Met Ala Met Gln Arg Leu Arg Glu Ala Ala		
		325 330 335		
90			1008	

【0 3 1 3】

【数 4 2】

		gag aag gca aag atc gag ctg agt tcg agt cag tcc acc tcg atc aac Glu Lys Ala Lys Ile Glu Leu Ser Ser Gln Ser Thr Ser Ile Asn 340 345 350	1056	
5		ctg ccc tac atc acc gtc gac gcc gac aag aac ccg ttg ttc tta gac Leu Pro Tyr Ile Thr Val Asp Ala Asp Lys Asn Pro Leu Phe Leu Asp 355 360 365	1104	
10		gag cag ctg acc cgc gcg gag ttc caa cgg atc act cag gac ctg ctg Glu Gln Leu Thr Arg Ala Glu Phe Gln Arg Ile Thr Gln Asp Leu Leu 370 375 380	1152	
15		gac cgc act cgc aag ccg ttc cag tcg gtg atc gct gac acc ggc att Asp Arg Thr Arg Lys Pro Phe Gln Ser Val Ile Ala Asp Thr Gly Ile 385 390 395 400	1200	10
20		tcg gtg tcg gag atc gat cac gtt gtg ctc gtg ggt ggt tcg acc cgg Ser Val Ser Glu Ile Asp His Val Val Leu Val Gly Gly Ser Thr Arg 405 410 415	1248	
		atg ccc gcg gtg acc gat ctg gtc aag gaa ctc acc ggc ggc aag gaa Met Pro Ala Val Thr Asp Leu Val Lys Glu Leu Thr Gly Gly Lys Glu 420 425 430	1296	
25		ccc aac aag ggc gtc aac ccc gat gag gtt gtc gcg gtg gga gcc gct Pro Asn Lys Gly Val Asn Pro Asp Glu Val Val Ala Val Gly Ala Ala 435 440 445	1344	
30		ctg cag gcc ggc gtc ctc aag gcc gag gtg aaa gac gtt ctg ctg ctt Leu Gln Ala Gly Val Leu Lys Gly Glu Val Lys Asp Val Leu Leu Leu 450 455 460	1392	20
35		gat gtt acc ccg ctg agc ctg ggt atc gag acc aag ggc ggc gtg atg Asp Val Thr Pro Leu Ser Leu Gly Ile Glu Thr Lys Gly Gly Val Met 465 470 475 480	1440	
40		acc agg ctc atc gag cgc aac acc acg atc ccc acc aag cgg tcg gag Thr Arg Leu Ile Glu Arg Asn Thr Thr Ile Pro Thr Lys Arg Ser Glu 485 490 495	1488	
45		act ttc acc acc gcc gac gac aac caa ccg tcg gtg cag atc cag gtc Thr Phe Thr Thr Ala Asp Asp Asn Gln Pro Ser Val Gln Ile Gln Val 500 505 510	1536	
		tat cag ggg gag cgt gag atc gcc gcg cac aac aag ttg ctc ggc tcc Tyr Gln Gly Glu Arg Glu Ile Ala Ala His Asn Lys Leu Leu Gly Ser 515 520 525	1584	
50		ttc gag ctg acc ggc atc ccg ccg gcg ccg cgg ggg att ccg cag atc Phe Glu Leu Thr Gly Ile Pro Pro Ala Pro Arg Gly Ile Pro Gln Ile 530 535 540	1632	30
55		gag gtc act ttc gac atc gac gcc aac ggc att gtg cac gtc acc gcc Glu Val Thr Phe Asp Ile Asp Ala Asn Gly Ile Val His Val Thr Ala 545 550 555 560	1680	
60		aag gac aag ggc acc ggc aag gag aac acg atc cga atc cag gaa ggc Lys Asp Lys Gly Thr Gly Lys Glu Asn Thr Ile Arg Ile Gln Glu Gly 565 570 575	1728	
65		tcg ggc ctg tcc aag gaa gac att gac cgc atg atc aag gac gcc gaa Ser Gly Leu Ser Lys Glu Asp Ile Asp Arg Met Ile Lys Asp Ala Glu 580 585 590	1776	
		gcg cac gcc gag gag gat cgc aag cgt cgc gag gag gcc gat gtt cgt Ala His Ala Glu Glu Asp Arg Lys Arg Arg Glu Glu Ala Asp Val Arg 595 600 605	1824	40
70		aat caa gcc gag aca ttg gtc tac cag acg gag aag ttc gtc aaa gaa Asn Gln Ala Glu Thr Leu Val Tyr Gln Thr Glu Lys Phe Val Lys Glu 610 615 620	1872	
75		cag cgt gag gcc gag ggt ggt tcg aag gta cct gaa gac acg ctg aac Gln Arg Glu Ala Glu Gly Gly Ser Lys Val Pro Glu Asp Thr Leu Asn 625 630 635 640	1920	

【0 3 1 4】

【数 4 3】

	aag gtt gat gcc gcg gtg gcg gaa gcg aag gcg gca ctt ggc gga tcg Lys Val Asp Ala Ala Val Ala Glu Ala Lys Ala Ala Leu Gly Gly Ser 645 650 655	1968	
5	gat att tcg gcc atc aag tcg gcg atg gag aag ctg ggc cag gag tcg Asp Ile Ser Ala Ile Lys Ser Ala Met Glu Lys Leu Gly Gln Glu Ser 660 665 670	2016	
10	cag gct ctg ggg caa gcg atc tac gaa gca gct cag gct gcg tca cag Gln Ala Leu Gly Gln Ala Ile Tyr Glu Ala Ala Gln Ala Ala Ser Gln 675 680 685	2064	
15	gcc act ggc gct gcc cac ccc gcc tcg gct gat gaa agc a Ala Thr Gly Ala Ala His Pro Gly Ser Ala Asp Glu Ser 690 695 700	2104	10
20	<210> 22 <211> 701 <212> PRT <213> Artificial Sequence		
25	<220> <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide		
30	<400> 22 Met His Gly Asp Thr Pro Thr Leu His Glu Tyr Met Leu Asp Leu Gln 1 5 10 15		20
	Pro Glu Thr Thr Asp Leu Tyr Cys Tyr Glu Gln Leu Asn Asp Ser Ser 20 25 30		
35	Glu Glu Glu Asp Glu Ile Asp Gly Pro Ala Gly Gln Ala Glu Pro Asp 35 40 45		
40	Arg Ala His Tyr Asn Ile Val Thr Phe Cys Cys Lys Cys Asp Ser Thr 50 55 60		
45	Leu Arg Leu Cys Val Gln Ser Thr His Val Asp Ile Arg Thr Leu Glu 65 70 75 80		
50	Asp Leu Leu Met Gly Thr Leu Gly Ile Val Cys Pro Ile Cys Ser Gln 85 90 95		30
	Gly Ser Met Ala Arg Ala Val Gly Ile Asp Leu Gly Thr Thr Asn Ser 100 105 110		
55	Val Val Ser Val Leu Glu Gly Gly Asp Pro Val Val Val Ala Asn Ser 115 120 125		
60	Glu Gly Ser Arg Thr Thr Pro Ser Ile Val Ala Phe Ala Arg Asn Gly 130 135 140		
65	Glu Val Leu Val Gly Gln Pro Ala Lys Asn Gln Ala Val Thr Asn Val 145 150 155 160		
70	Asp Arg Thr Val Arg Ser Val Lys Arg His Met Gly Ser Asp Trp Ser 165 170 175		40
	Ile Glu Ile Asp Gly Lys Lys Tyr Thr Ala Pro Glu Ile Ser Ala Arg 180 185 190		
75	Ile Leu Met Lys Leu Lys Arg Asp Ala Glu Ala Tyr Leu Gly Glu Asp 195 200 205		

【 0 3 1 5】

【数 4 4】

5 Ile Thr Asp Ala Val Ile Thr Thr Pro Ala Tyr Phe Asn Asp Ala Gln
 210 215 220
 Arg Gln Ala Thr Lys Asp Ala Gly Gln Ile Ala Gly Leu Asn Val Leu
 225 230 235 240
 10 Arg Ile Val Asn Glu Pro Thr Ala Ala Ala Leu Ala Tyr Gly Leu Asp
 245 250 255
 15 Lys Gly Glu Lys Glu Gln Arg Ile Leu Val Phe Asp Leu Gly Gly Gly
 260 265 270
 20 Thr Phe Asp Val Ser Leu Leu Glu Ile Gly Glu Gly Val Val Glu Val
 275 280 285
 25 Arg Ala Thr Ser Gly Asp Asn His Leu Gly Gly Asp Asp Trp Asp Gln
 290 295 300
 Arg Val Val Asp Trp Leu Val Asp Lys Phe Lys Gly Thr Ser Gly Ile
 305 310 315 320
 30 Asp Leu Thr Lys Asp Lys Met Ala Met Gln Arg Leu Arg Glu Ala Ala
 325 330 335
 35 Glu Lys Ala Lys Ile Glu Leu Ser Ser Ser Gln Ser Thr Ser Ile Asn
 340 345 350
 40 Leu Pro Tyr Ile Thr Val Asp Ala Asp Lys Asn Pro Leu Phe Leu Asp
 355 360 365
 45 Glu Gln Leu Thr Arg Ala Glu Phe Gln Arg Ile Thr Gln Asp Leu Leu
 370 375 380
 Asp Arg Thr Arg Lys Pro Phe Gln Ser Val Ile Ala Asp Thr Gly Ile
 385 390 395 400
 50 Ser Val Ser Glu Ile Asp His Val Val Leu Val Gly Gly Ser Thr Arg
 405 410 415
 55 Met Pro Ala Val Thr Asp Leu Val Lys Glu Leu Thr Gly Gly Lys Glu
 420 425 430
 60 Pro Asn Lys Gly Val Asn Pro Asp Glu Val Val Ala Val Gly Ala Ala
 435 440 445
 65 Leu Gln Ala Gly Val Leu Lys Gly Glu Val Lys Asp Val Leu Leu Leu
 450 455 460
 Asp Val Thr Pro Leu Ser Leu Gly Ile Glu Thr Lys Gly Gly Val Met
 465 470 475 480
 70 Thr Arg Leu Ile Glu Arg Asn Thr Thr Ile Pro Thr Lys Arg Ser Glu
 485 490 495
 75 Thr Phe Thr Thr Ala Asp Asp Asn Gln Pro Ser Val Gln Ile Gln Val
 500 505 510

10

20

30

40

【0 3 1 6】

【数 4 5】

	Tyr Gln Gly Glu Arg Glu Ile Ala Ala His Asn Lys Leu Leu Gly Ser 515 520 525	
5	Phe Glu Leu Thr Gly Ile Pro Pro Ala Pro Arg Gly Ile Pro Gln Ile 530 535 540	
10	Glu Val Thr Phe Asp Ile Asp Ala Asn Gly Ile Val His Val Thr Ala 545 550 555 560	
15	Lys Asp Lys Gly Thr Gly Lys Glu Asn Thr Ile Arg Ile Gln Glu Gly 565 570 575	10
20	Ser Gly Leu Ser Lys Glu Asp Ile Asp Arg Met Ile Lys Asp Ala Glu 580 585 590	
25	Ala His Ala Glu Glu Asp Arg Lys Arg Arg Glu Glu Ala Asp Val Arg 595 600 605	
30	Asn Gln Ala Glu Thr Leu Val Tyr Gln Thr Glu Lys Phe Val Lys Glu 610 615 620	
35	Gln Arg Glu Ala Glu Gly Gly Ser Lys Val Pro Glu Asp Thr Leu Asn 625 630 635 640	20
40	Lys Val Asp Ala Ala Val Ala Glu Ala Lys Ala Ala Leu Gly Gly Ser 645 650 655	
45	Asp Ile Ser Ala Ile Lys Ser Ala Met Glu Lys Leu Gly Gln Glu Ser 660 665 670	
50	Gln Ala Leu Gly Gln Ala Ile Tyr Glu Ala Ala Gln Ala Ala Ser Gln 675 680 685	
55	Ala Thr Gly Ala Ala His Pro Gly Ser Ala Asp Glu Ser 690 695 700	
60	<210> 23 <211> 2760	30
65	<212> DNA <213> Pseudomonas aeruginosa	
70	<400> 23 ctgcagctgg tcaggccggtt tccgcaacgc ttgaagtcct ggccgatata ccggcagggc cagccatcgt tcgacgaata aagccacctc agccatgatg ccctttccat cccagcgga accccgacat ggacgcaaaa gccctgctcc tcggcagcct ctgcctggcc gcccattcg ccgacgoggc gacgctogac aatgctctct ccgcctgcct cgcgcgccgg ctoggtgcac cgcacacggc ggagggccag ttgcacctgc cactcacctc tgaggcccg cgctccaccg gogaatgcgg ctgtacctcg gcgctggtgc gatatcggt gctggccagg ggccagcag ccgacagcct cgtgcttcaa gagggctgct cgatagtcgc caggacacgc cgcgcacgct gacctggcg gcggaacgc gcttggcgag cggccgcgaa ctggtcgtca cctggggtg tcaggcgct gactgacagg ccgggctgcc accaccaggc cgagatggac gccctgcatg tactctccga tcggcaagcc tccgcttgc acattcacca ctctgcaatc cagttcataa	60 120 180 240 300 360 420 480 540 600

【 0 3 1 7 】

【数 4 6】

atcccataaa agccctotcto cgtcccccgc cagcctcccc gcctcccgca ccctagacgc 660
 5 cccgcgcgtc tcgcgcgggt cgcgcgacaa gaaaaaccaa ccgctcgatc agcctcatcc 720
 ttcacccatc acaggagcca tcgcgatgca cctgataccc cattggatcc ccctggtcgc 780
 cagcctcggc ctgctcggcg gcggctcgtc cgcgtccgcc gccgaggaag ccttcgacct 840
 10 ctggaacgaa tgcgccaaag cctgcgtgct cgacctcaag gacggcgtgc gttccagccg 900
 catgagcgtc gacccggcca tcgccgacac caacggccag ggctgctgc actactccat 960
 15 ggtcctggag ggcggcaacg acgcgctcaa gctggccatc gacaacgccc tcagcatcac 1020
 cagcgacggc ctgacctcc gcctcgaagg cgcgtcgag ccgaacaagc cgtgcgcta 1080
 cagctacacg cgcagggcg gcggcagttg gtgcgtgaac tggctggtac cgatcgcca 1140
 20 cgagaagccc tcgaacatca agtggttcat ccacgaactg aacgcgggca accagctcag 1200
 ccacatgtcg ccgatctaca ccctcgagat gggcgacgag ttgctggcga agctggcgcg 1260
 cgatgccacc ttcttcgtca ggccgcacga gagcaacgag atgcagccga cgtccgccat 1320
 25 cagccatgcc ggggtcagcg tggctatggc ccagaccag ccgcgcggcg aaaagcgtg 1380
 gagcgaatgg gccagcggca agtggttggt cctgctcgac ccgctggacg ggtctctaaa 1440
 30 ctacctcgcc cagcaacgct gcaacctga cgatacctgg gaaggcaaga tctaccgggt 1500
 gctgcgcggc aacccggcga agcatgacct ggacatcaaa cccacggtca tcagtcatcg 1560
 35 cctgcacttt cccgagggcg gcagcctggc cgcgtgacc gcgcaccagg cttgccacct 1620
 gccgctggag actttcaccg gtcacgcca gccgcgcggc tgggaacaac tggagcagtg 1680
 cggctatccg gtgcagcggc tggtcgccct ctacctggcg gcgcggctgt cgtggaacca 1740
 40 ggtcgaccag gtgatccgca acgcctggc cagccccggc agcggcggcg acctgggcca 1800
 agcgatccgc gagcagccgg agcaggcccg tctggccctg acctggccg ccgccgagag 1860
 45 cgagcgcttc gtccggcagg gcaccggcaa cgacgaggcc ggccgggcca acgccgacgt 1920
 ggtgagcctg acctgcccgg tcgccgccgg tgaatgcgcg ggcccgggcg acagcggcga 1980
 cgccctgctg gagcgcaact atcccactgg cgcggagttc ctggcgacg gcggcgacgt 2040
 50 cagcttcagc acccgcgcca cgcagaactg gacggtggag cgcgtgctcc aggcgcaccg 2100
 ccaactggag gagcgcggct atgtgttctg cggctaccac ggcaccttc tcgaagcggc 2160
 55 gcaaagcatc gtcttcggcg ggtgctgcgc gcgcagccag gacctcgacg cgatctggcg 2220
 cggttttctat atcgccggcg atccggcgct ggctacggc tacgccagc accaggaacc 2280
 60 cgacgcacgc ggccggatcc gcaacggtgc cctgctgcgg gtctatgtgc cgcgctcgag 2340
 cctgccgggc ttctaccgca ccagcctgac cctggccgcg ccggaggcgg cgggcgaggt 2400
 cgaacggctg atcgccatc cgtgcgcgt gcgcctggac gccatcacg gccccgagga 2460
 65 ggaaggcggg cgcctggaga ccattctcg ctggcgcgtg gccgagcgca ccgtggtgat 2520
 tcctcgcg atccccaccg acccgcgcaa cgtcgcggc gacctcgacc cgtccagcat 2580
 70 ccccgacaag gaacaggcga tcagcgccct gcgggaactac gccagccagc ccggcaaac 2640
 gcgcgcgag gacctgaagt aactgcgcgc accggccggc tcccttcgca ggagcgggc 2700
 75 ttctcggggc ctggccatac atcaggtttt cctgatgcca gcccaatcga atatgaattc 2760

<210> 24
 <211> 628

【0 3 1 8】

【数 4 7】

	<212> PRT																			
	<213> Pseudomonas aeruginosa																			
	<400> 24																			
5	Met	His	Leu	Ile	Pro	His	Trp	Ile	Pro	Leu	Val	Ala	Ser	Leu	Gly	Leu				
	1				5					10					15					
10	Leu	Ala	Gly	Gly	Ser	Ser	Ala	Ser	Ala	Ala	Glu	Glu	Ala	Phe	Asp	Leu				
				20					25					30						
15	Trp	Asn	Glu	Cys	Ala	Lys	Ala	Cys	Val	Leu	Asp	Leu	Lys	Asp	Gly	Val				10
			35					40					45							
20	Arg	Ser	Ser	Arg	Met	Ser	Val	Asp	Pro	Ala	Ile	Ala	Asp	Thr	Asn	Gly				
		50					55					60								
25	Gln	Gly	Val	Leu	His	Tyr	Ser	Met	Val	Leu	Glu	Gly	Gly	Asn	Asp	Ala				
	65					70					75					80				
30	Leu	Lys	Leu	Ala	Ile	Asp	Asn	Ala	Leu	Ser	Ile	Thr	Ser	Asp	Gly	Leu				
				85					90						95					
35	Thr	Ile	Arg	Leu	Glu	Gly	Gly	Val	Glu	Pro	Asn	Lys	Pro	Val	Arg	Tyr				
			100						105					110						20
40	Ser	Tyr	Thr	Arg	Gln	Arg	Ser	Trp	Ser	Leu	Asn	Trp	Leu	Val	Pro	Ile				
			115					120					125							
45	Gly	His	Glu	Lys	Pro	Ser	Asn	Ile	Lys	Val	Phe	Ile	His	Glu	Leu	Asn				
		130					135					140								
50	Ala	Gly	Asn	Gln	Leu	Ser	His	Met	Ser	Pro	Ile	Tyr	Thr	Ile	Glu	Met				
	145					150					155					160				
55	Gly	Asp	Glu	Leu	Leu	Ala	Lys	Leu	Ala	Arg	Asp	Ala	Thr	Phe	Phe	Val				
				165					170						175					
60	Arg	Ala	His	Glu	Ser	Asn	Glu	Met	Gln	Pro	Thr	Leu	Ala	Ile	Ser	His				30
			180					185						190						
65	Ala	Gly	Val	Ser	Val	Val	Met	Ala	Gln	Thr	Gln	Pro	Arg	Arg	Glu	Lys				
		195					200					205								
70	Arg	Trp	Ser	Glu	Trp	Ala	Ser	Gly	Lys	Val	Leu	Cys	Leu	Leu	Asp	Pro				
		210				215						220								
75	Leu	Asp	Gly	Val	Tyr	Asn	Tyr	Leu	Ala	Gln	Gln	Arg	Cys	Asn	Leu	Asp				
	225					230				235					240					
80	Asp	Thr	Trp	Glu	Gly	Lys	Ile	Tyr	Arg	Val	Leu	Ala	Gly	Asn	Pro	Ala				40
			245						250					255						
85	Lys	His	Asp	Leu	Asp	Ile	Lys	Pro	Thr	Val	Ile	Ser	His	Arg	Leu	His				
			260					265						270						
90	Phe	Pro	Glu	Gly	Gly	Ser	Leu	Ala	Ala	Leu	Thr	Ala	His	Gln	Ala	Cys				
		275					280						285							

【0 3 1 9】

【数 4 8】

	His Leu Pro Leu Glu Thr Phe Thr Arg His Arg Gln Pro Arg Gly Trp	
	290 295 300	
5	Glu Gln Leu Glu Gln Cys Gly Tyr Pro Val Gln Arg Leu Val Ala Leu	
	305 310 315 320	
10	Tyr Leu Ala Ala Arg Leu Ser Trp Asn Gln Val Asp Gln Val Ile Arg	
	325 330 335	
15	Asn Ala Leu Asp Gly Ser Gly Gly Asp Leu Gly Glu Ala Ile Arg Glu	10
	340 345 350	
20	Gln Pro Glu Gln Ala Arg Leu Ala Leu Thr Leu Ala Ala Ala Glu Ser	
	355 360 365	
25	Phe Val Arg Gln Gly Thr Gly Asn Asp Glu Ala Gly Ala Ala Asn Ala	
	370 375 380	
30	Asp Val Val Ser Leu Thr Cys Pro Val Ala Ala Gly Glu Cys Ala Gly	
	385 390 395 400	
35	Pro Ala Asp Ser Gly Asp Ala Leu Leu Glu Arg Asn Tyr Pro Thr Gly	20
	405 410 415	
40	Ala Glu Phe Leu Gly Asp Gly Gly Asp Val Ser Phe Ser Thr Arg Gly	
	420 425 430	
45	Thr Gln Asn Trp Thr Val Glu Arg Leu Leu Gln Ala His Arg Gln Leu	
	435 440 445	
50	Glu Glu Arg Gly Tyr Val Phe Val Gly Tyr His Gly Thr Phe Leu Glu	
	450 455 460	
55	Ala Ala Gln Ser Ile Val Phe Gly Gly Val Arg Ala Arg Ser Gln Asp	
	465 470 475 480	
60	Leu Asp Ala Ile Trp Arg Gly Phe Tyr Ile Ala Gly Asp Pro Ala Tyr	30
	485 490 495	
65	Gly Tyr Ala Gln Asp Gln Glu Pro Asp Arg Arg Ile Arg Asn Gly Ala	
	500 505 510	
70	Leu Leu Arg Val Tyr Val Pro Arg Ser Ser Leu Pro Gly Phe Tyr Arg	
	515 520 525	
75	Thr Ser Leu Thr Leu Ala Ala Pro Glu Ala Ala Gly Glu Val Glu Arg	
	530 535 540	
80	Leu Ile Gly His Pro Leu Pro Leu Arg Leu Asp Ala Ile Thr Gly Pro	
	545 550 555 560	40
85	Glu Glu Glu Gly Gly Arg Leu Glu Thr Ile Leu Gly Trp Pro Leu Ala	
	565 570 575	
90	Glu Arg Thr Val Val Ile Pro Ser Ala Ile Pro Thr Asp Pro Arg Asn	
	580 585 590	

【0 3 2 0】

【数 4 9】

	Val Gly Gly Asp Leu Asp Pro Ser Ser Ile Pro Asp Lys Glu Gln Ala	
	595 600 605	
5	Ile Ser Ala Leu Pro Asp Tyr Ala Ser Gln Pro Gly Lys Pro Pro Arg	
	610 615 620	
10	Glu Asp Leu Lys	
	625	
15	<210> 25 <211> 167 <212> PRT <213> Pseudomonas aeruginosa	10
20	<400> 25 Arg Leu His Phe Pro Glu Gly Gly Ser Leu Ala Ala Leu Thr Ala His	
	1 5 10 15	
25	Gln Ala Cys His Leu Pro Leu Glu Thr Phe Thr Arg His Arg Gln Pro	
	20 25 30	
30	Arg Gly Trp Glu Gln Leu Glu Gln Cys Gly Tyr Pro Val Gln Arg Leu	
	35 40 45	
35	Val Ala Leu Tyr Leu Ala Ala Arg Leu Ser Trp Asn Gln Val Asp Gln	20
	50 55 60	
40	Val Ile Arg Asn Ala Leu Asp Gly Ser Gly Gly Asp Leu Gly Glu Ala	
	65 70 75 80	
45	Ile Arg Glu Gln Pro Glu Gln Ala Arg Leu Ala Leu Thr Leu Ala Ala	
	85 90 95	
50	Ala Glu Ser Phe Val Arg Gln Gly Thr Gly Asn Asp Glu Ala Gly Ala	
	100 105 110	
55	Ala Asn Ala Asp Val Val Ser Leu Thr Cys Pro Val Ala Ala Gly Glu	30
	115 120 125	
60	Cys Ala Gly Pro Ala Asp Ser Gly Asp Ala Leu Leu Glu Arg Asn Tyr	
	130 135 140	
65	Pro Thr Gly Ala Glu Phe Leu Gly Asp Gly Gly Asp Val Ser Phe Ser	
	145 150 155 160	
70	Thr Arg Gly Thr Gln Asn Trp	
	165	
75	<210> 26 <211> 870 <212> DNA <213> Artificial Sequence	40
	<220> <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
	polynucleotide	
	<220> <221> CDS <222> (1) .. (867)	

【 0 3 2 1 】

【数 5 0】

	<400> 26	
	atg cgc ctg cac ttt ccc gag ggc ggc agc ctg gcc gcg ctg acc gcg	48
	Met Arg Leu His Phe Pro Glu Gly Gly Ser Leu Ala Ala Leu Thr Ala	
5	1 5 10 15	
	cac cag gct tgc cac ctg ccg ctg gag act ttc acc cgt cat cgc cag	96
	His Gln Ala Cys His Leu Pro Leu Glu Thr Phe Thr Arg His Arg Gln	
	20 25 30	
10	ccg cgc ggc tgg gaa caa ctg gag cag tgc ggc tat ccg gtg cag cgg	144
	Pro Arg Gly Trp Glu Gln Leu Glu Gln Cys Gly Tyr Pro Val Gln Arg	
	35 40 45	
15	ctg gtc gcc ctc tac ctg gcg gcg cgg ctg tgg tgg aac cag gtc gac	192
	Leu Val Ala Leu Tyr Leu Ala Ala Arg Leu Ser Trp Asn Gln Val Asp	
	50 55 60	
20	cag gtg atc cgc aac gcc ctg gcc agc ccc ggc agc gcc gcc gac ctg	240
	Gln Val Ile Arg Asn Ala Leu Ala Ser Pro Gly Ser Gly Gly Asp Leu	
	65 70 75 80	
	ggc gaa gcg atc cgc gag cag ccg gag cag gcc cgt ctg gcc ctg acc	288
	Gly Glu Ala Ile Arg Glu Gln Pro Glu Gln Ala Arg Leu Ala Leu Thr	
	85 90 95	
25	ctg gcc gcc gcc gag agc gag cgc ttc gtc cgg cag gcc acc gcc aac	336
	Leu Ala Ala Ala Glu Ser Glu Arg Phe Val Arg Gln Gly Thr Gly Asn	
	100 105 110	
30	gac gag gcc gcc gcg gcc aac gcc gac gtg gtg agc ctg acc tgc ccg	384
	Asp Glu Ala Gly Ala Ala Asn Ala Asp Val Val Ser Leu Thr Cys Pro	
	115 120 125	
35	gtc gcc gcc ggt gaa tgc gcg gcc ccg gcg gac agc gcc gac gcc ctg	432
	Val Ala Ala Gly Glu Cys Ala Gly Pro Ala Asp Ser Gly Asp Ala Leu	
	130 135 140	
40	ctg gag cgc aac tat ccc act gcc gcg gag ttc ctc gcc gac gcc gcc	480
	Leu Glu Arg Asn Tyr Pro Thr Gly Ala Glu Phe Leu Gly Asp Gly Gly	
	145 150 155 160	
	gac gtc agc ttc agc acc cgc gcc acg cag aac gaa ttc atg cat gga	528
	Asp Val Ser Phe Ser Thr Arg Gly Thr Gln Asn Glu Phe Met His Gly	
	165 170 175	
45	gat aca cct aca ttg cat gaa tat atg tta gat ttg caa cca gag aca	576
	Asp Thr Pro Thr Leu His Glu Tyr Met Leu Asp Leu Gln Pro Glu Thr	
	180 185 190	
50	act gat ctc tac tgt tat gag caa tta aat gac agc tca gag gag gag	624
	Thr Asp Leu Tyr Cys Tyr Glu Gln Leu Asn Asp Ser Ser Glu Glu Glu	
	195 200 205	
55	gat gaa ata gat ggt cca gct gga caa gca gaa ccg gac aga gcc cat	672
	Asp Glu Ile Asp Gly Pro Ala Gly Gln Ala Glu Pro Asp Arg Ala His	
	210 215 220	
60	tac aat att gta acc ttt tgt tgc aag tgt gac tct acg ctt cgg ttg	720
	Tyr Asn Ile Val Thr Phe Cys Cys Lys Cys Asp Ser Thr Leu Arg Leu	
	225 230 235 240	
	tgc gta caa agc aca cac gta gac att cgt act ttg gaa gac ctg tta	768
	Cys Val Gln Ser Thr His Val Asp Ile Arg Thr Leu Glu Asp Leu Leu	
	245 250 255	
65	atg gcc aca cta gga att gtg tgc ccc atc tgt tct caa gga tcc gag	816
	Met Gly Thr Leu Gly Ile Val Cys Pro Ile Cys Ser Gln Gly Ser Glu	
	260 265 270	
70	ctc ggt acc aag ctt aag ttt aaa ccg ctg atc agc ctc gac tgt gcc	864
	Leu Gly Thr Lys Leu Lys Phe Lys Pro Leu Ile Ser Leu Asp Cys Ala	
	275 280 285	
75	ttc tag	870
	Phe	

【 0 3 2 2 】

【数 5 1】

5 <210> 27
 <211> 289
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

10 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

15 <400> 27
 Met Arg Leu His Phe Pro Glu Gly Gly Ser Leu Ala Ala Leu Thr Ala 10
 1 5 10 15

His Gln Ala Cys His Leu Pro Leu Glu Thr Phe Thr Arg His Arg Gln 20
 20 20 25 30

Pro Arg Gly Trp Glu Gln Leu Glu Gln Cys Gly Tyr Pro Val Gln Arg 35
 35 40 45

25 Leu Val Ala Leu Tyr Leu Ala Ala Arg Leu Ser Trp Asn Gln Val Asp 50
 50 55 60

30 Gln Val Ile Arg Asn Ala Leu Ala Ser Pro Gly Ser Gly Gly Asp Leu 65
 65 70 75 80

Gly Glu Ala Ile Arg Glu Gln Pro Glu Gln Ala Arg Leu Ala Leu Thr 85
 35 85 90 95

Leu Ala Ala Ala Glu Ser Glu Arg Phe Val Arg Gln Gly Thr Gly Asn 100
 100 105 110

40 Asp Glu Ala Gly Ala Ala Asn Ala Asp Val Val Ser Leu Thr Cys Pro 115
 115 120 125

45 Val Ala Ala Gly Glu Cys Ala Gly Pro Ala Asp Ser Gly Asp Ala Leu 130
 130 135 140

50 Leu Glu Arg Asn Tyr Pro Thr Gly Ala Glu Phe Leu Gly Asp Gly Gly 145
 145 150 155 160

Asp Val Ser Phe Ser Thr Arg Gly Thr Gln Asn Glu Phe Met His Gly 165
 55 165 170 175

Asp Thr Pro Thr Leu His Glu Tyr Met Leu Asp Leu Gln Pro Glu Thr 180
 180 185 190

60 Thr Asp Leu Tyr Cys Tyr Glu Gln Leu Asn Asp Ser Ser Glu Glu Glu 195
 195 200 205

65 Asp Glu Ile Asp Gly Pro Ala Gly Gln Ala Glu Pro Asp Arg Ala His 210
 210 215 220

70 Tyr Asn Ile Val Thr Phe Cys Cys Lys Cys Asp Ser Thr Leu Arg Leu 225
 225 230 235 240

Cys Val Gln Ser Thr His Val Asp Ile Arg Thr Leu Glu Asp Leu Leu 245
 245 250 255

75 Met Gly Thr Leu Gly Ile Val Cys Pro Ile Cys Ser Gln Gly Ser Glu

【0 3 2 3】

【数 5 2】

	260	265	270	
5	Leu Gly Thr Lys Leu Lys Phe Lys Pro Leu Ile Ser Leu Asp Cys Ala 275 280 285			
10	Phe			
15	<210> 28 <211> 1254 <212> DNA <213> Homo sapiens			10
20	<400> 28 atgctgctat ccgtgcgcgt gctgctcgcc ctctcggcc tggccgtgc cgagcccgcc gtctacttca aggagcagtt tctggacgga gacgggtgga cttcccgtg gatcgaatcc aaacacaagt cagatttttg caaattcgtt ctcagttccg gcaagttcta cgtgacgag gagaaagata aaggtttgca gacaagccag gatgcacgct tttatgctct gtcggccagt ttcagacctt tcagcaacaa aggccagacg ctggtggtgc agttcacggt gaaacatgag cagaacatcg actgtggggg cggctatgtg aagctgtttc ctaatagttt ggaccagaca gacatgcacg gagactcaga atacaacatc atgtttggtc ccgacatctg tggccctggc accaagaagg ttcattgtcat cttcaactac aagggcaaga acgtgctgat caacaaggac atccgttgca aggatgatga gtttacacac ctgtacacac tgattgtgcg gccagacaa acctatgagg tgaagattga caacagccag gtggagtccg gtccttgga agacgattgg gacttcctgc caccacaaga gataaaggat cctgatgctt caaaaccgga agactgggat gagcggggca agatcgatga tcccacagac tccaagcctg aggactggga caagcccgag catatccctg accctgatgc taagaagccc gaggactggg atgaagagat ggacggagag tggaacccc cagtgattca gaaccctgag tacaaggggtg agtgaagcc cgggcagatc gacaaccag attacaaggg cacttgatc caccagaaa ttgacaaccc cgagtattct ccgatocca gtatctatgc ctatgataac tttggcgtgc tgggcctgga cctctggcag gtcaagtctg gcaccatctt tgacaacttc ctcatcacca acgatgaggc atacgctgag gagtttgga acgagacgtg gggcgtaaca aaggcagcag agaaacaaat gaaggacaaa caggacgagg agcagaggct taaggaggag gaagaagaca agaaacgcaa agaggaggag gaggcagagg acaaggagga tgatgaggac aaagatgagg atgaggagga tgaggaggac aaggaggaag atgaggagga agatgtcccc ggccaggcca aggacgagct gtag <210> 29 <211> 417 <212> PRT <213> Homo sapiens	60 120 180 240 300 360 420 480 540 600 660 720 780 840 900 960 1020 1080 1140 1200 1254	20	30
65	<400> 29 Met Leu Leu Ser Val Pro Leu Leu Leu Gly Leu Leu Gly Leu Ala Val 1 5 10 15			40
70	Ala Glu Pro Ala Val Tyr Phe Lys Glu Gln Phe Leu Asp Gly Asp Gly 20 25 30			
75	Trp Thr Ser Arg Trp Ile Glu Ser Lys His Lys Ser Asp Phe Gly Lys 35 40 45			

【 0 3 2 4】

【数 5 3】

5 Phe Val Leu Ser Ser Gly Lys Phe Tyr Gly Asp Glu Glu Lys Asp Lys
 50 55 60
 Gly Leu Gln Thr Ser Gln Asp Ala Arg Phe Tyr Ala Leu Ser Ala Ser
 65 70 75 80
 10 Phe Glu Pro Phe Ser Asn Lys Gly Gln Thr Leu Val Val Gln Phe Thr
 85 90 95
 15 Val Lys His Glu Gln Asn Ile Asp Cys Gly Gly Gly Tyr Val Lys Leu
 100 105 110
 20 Phe Pro Asn Ser Leu Asp Gln Thr Asp Met His Gly Asp Ser Glu Tyr
 115 120 125
 25 Asn Ile Met Phe Gly Pro Asp Ile Cys Gly Pro Gly Thr Lys Lys Val
 130 135 140
 His Val Ile Phe Asn Tyr Lys Gly Lys Asn Val Leu Ile Asn Lys Asp
 145 150 155 160
 30 Ile Arg Cys Lys Asp Asp Glu Phe Thr His Leu Tyr Thr Leu Ile Val
 165 170 175
 35 Arg Pro Asp Asn Thr Tyr Glu Val Lys Ile Asp Asn Ser Gln Val Glu
 180 185 190
 40 Ser Gly Ser Leu Glu Asp Asp Trp Asp Phe Leu Pro Pro Lys Lys Ile
 195 200 205
 45 Lys Asp Pro Asp Ala Ser Lys Pro Glu Asp Trp Asp Glu Arg Ala Lys
 210 215 220
 Ile Asp Asp Pro Thr Asp Ser Lys Pro Glu Asp Trp Asp Lys Pro Glu
 225 230 235 240
 50 His Ile Pro Asp Pro Asp Ala Lys Lys Pro Glu Asp Trp Asp Glu Glu
 245 250 255
 55 Met Asp Gly Glu Trp Glu Pro Pro Val Ile Gln Asn Pro Glu Tyr Lys
 260 265 270
 60 Gly Glu Trp Lys Pro Arg Gln Ile Asp Asn Pro Asp Tyr Lys Gly Thr
 275 280 285
 65 Trp Ile His Pro Glu Ile Asp Asn Pro Glu Tyr Ser Pro Asp Pro Ser
 290 295 300
 Ile Tyr Ala Tyr Asp Asn Phe Gly Val Leu Gly Leu Asp Leu Trp Gln
 305 310 315 320
 70 Val Lys Ser Gly Thr Ile Phe Asp Asn Phe Leu Ile Thr Asn Asp Glu
 325 330 335
 75 Ala Tyr Ala Glu Glu Phe Gly Asn Glu Thr Trp Gly Val Thr Lys Ala
 340 345 350

10

20

30

40

【0 3 2 5】

【数 5 4】

Ala Glu Lys Gln Met Lys Asp Lys Gln Asp Glu Glu Gln Arg Leu Lys
 355 360 365
 5
 Glu Glu Glu Glu Asp Lys Lys Arg Lys Glu Glu Glu Glu Ala Glu Asp
 370 375 380
 10
 Lys Glu Asp Asp Glu Asp Lys Asp Glu Asp Glu Glu Asp Glu Glu Asp
 385 390 395 400
 15
 Lys Glu Glu Asp Glu Glu Glu Asp Val Pro Gly Gln Ala Lys Asp Glu
 405 410 415
 Leu
 20
 <210> 30
 <211> 170
 <212> PRT
 25
 <213> Homo sapiens
 <400> 30
 Met Leu Leu Ser Val Pro Leu Leu Leu Gly Leu Leu Gly Leu Ala Val
 1 5 10 15
 30
 Ala Glu Pro Ala Val Tyr Phe Lys Glu Gln Phe Leu Asp Gly Asp Gly
 20 25 30
 35
 Trp Thr Ser Arg Trp Ile Glu Ser Lys His Lys Ser Asp Phe Gly Lys
 35 40 45
 40
 Phe Val Leu Ser Ser Gly Lys Phe Tyr Gly Asp Glu Glu Lys Asp Lys
 50 55 60
 45
 Gly Leu Gln Thr Ser Gln Asp Ala Arg Phe Tyr Ala Leu Ser Ala Ser
 65 70 75 80
 50
 Phe Glu Pro Phe Ser Asn Lys Gly Gln Thr Leu Val Val Gln Phe Thr
 85 90 95
 55
 Val Lys His Glu Gln Asn Ile Asp Cys Gly Gly Gly Tyr Val Lys Leu
 100 105 110
 60
 Phe Pro Asn Ser Leu Asp Gln Thr Asp Met His Gly Asp Ser Glu Tyr
 115 120 125
 65
 Asn Ile Met Phe Gly Pro Asp Ile Cys Gly Pro Gly Thr Lys Lys Val
 130 135 140
 70
 His Val Ile Phe Asn Tyr Lys Gly Lys Asn Val Leu Ile Asn Lys Asp
 145 150 155 160
 Ile Arg Cys Lys Asp Asp Glu Phe Thr His
 165 170
 75
 <210> 31
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 31

10

20

30

40

【 0 3 2 6 】

【数 5 5】

Leu Tyr Thr Leu Ile Val Arg Pro Asp Asn Thr Tyr Glu Val Lys Ile
 1 5 10 15
 5 Asp Asn Ser Gln Val Glu Ser Gly Ser Leu Glu Asp Asp Trp Asp Phe
 20 25 30
 10 Leu Pro Pro Lys Lys Ile Lys Asp Pro Asp Ala Ser Lys Pro Glu Asp
 35 40 45
 15 Trp Asp Glu Arg Ala Lys Ile Asp Asp Pro Thr Asp Ser Lys Pro Glu
 50 55 60
 20 Asp Trp Asp Lys Pro Glu His Ile Pro Asp Pro Asp Ala Lys Lys Pro
 65 70 75 80
 25 Glu Asp Trp Asp Glu Glu Met Asp Gly Glu Trp Glu Pro Pro Val Ile
 85 90 95
 30 Gln Asn Pro Glu Tyr Lys Gly Glu Trp Lys Pro Arg Gln
 100 105
 35 <210> 32
 <211> 138
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 40 Ile Asp Asn Pro Asp Tyr Lys Gly Thr Trp Ile His Pro Glu Ile Asp
 1 5 10 15
 45 Asn Pro Glu Tyr Ser Pro Asp Pro Ser Ile Tyr Ala Tyr Asp Asn Phe
 20 25 30
 50 Gly Val Leu Gly Leu Asp Leu Trp Gln Val Lys Ser Gly Thr Ile Phe
 35 40 45
 55 Asp Asn Phe Leu Ile Thr Asn Asp Glu Ala Tyr Ala Glu Glu Phe Gly
 50 55 60
 60 Asn Glu Thr Trp Gly Val Thr Lys Ala Ala Glu Lys Gln Met Lys Asp
 65 70 75 80
 65 Lys Gln Asp Glu Glu Gln Arg Leu Lys Glu Glu Glu Glu Asp Lys Lys
 85 90 95
 70 Arg Lys Glu Glu Glu Glu Ala Glu Asp Lys Glu Asp Asp Glu Asp Lys
 100 105 110
 75 Asp Glu Asp Glu Glu Asp Glu Glu Asp Lys Glu Glu Asp Glu Glu Glu
 115 120 125
 80 Asp Val Pro Gly Gln Ala Lys Asp Glu Leu
 130 135
 85 <210> 33
 <211> 540
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 90 <400> 33

【0 3 2 7】

【数 5 6】

	atgctgctat cctgcccgt gctgctggc ctcctcgcc tggccgtgc cgagcccgcc	60	
	gtctacttca aggagcagtt tctggacgga gacgggtgga cttcccgtg gatcgaatcc	120	
5	aaacacaagt cagatttttg caaattcgtt ctcagttccg gcaagttcta cggtagcag	180	
	gagaaagata aaggtttgca gacaagccag gatgcacgct tttatgctct gtccggccagt	240	
10	ttcgagcctt tcagcaacaa aggccagacg ctggtggtgc agttcacggt gaaacatgag	300	
	cagaacatcg actgtggggg cggctatgtg aagctgtttc ctaatagttt ggaccagaca	360	
	gacatgcacg gagactcaga atacaacatc atgtttggtc ccgacatctg tggccctggc	420	10
15			
	accaagaagg ttcattgcat cttcaactac aagggcaaga acgtgctgat caacaaggac	480	
20	atccgttgca aggatgatga gtttacacac ctgtacacac tgattgtgcg gccagacaac	540	
	<210> 34		
	<211> 267		
25	<212> DNA		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 34		
30	acctatgagg tgaagattga caacagccag gtggagtccg gctccttga agacgattgg	60	
	gaattcctgc caccacaaga gataaaggat cctgatgctt caaaacggga agactgggat	120	20
	gagcgggcca agatgatga tcccacagac tccaagcctg aggactggga caagcccgag	180	
35	catatccctg accctgatgc taagaagccc gaggactggg atgaagagat ggacggagag	240	
	tgggaacccc cagtgattca gaacct	267	
40	<210> 35		
	<211> 444		
	<212> DNA		
	<213> Homo sapiens		
45	<400> 35		
	gagtacaagg gtgagtggaa gcccggcag atcgacaacc cagattacaa gggcacttgg	60	
	atccaccag aaattgacaa ccccgagtat tctcccgatc ccagtatcta tgcttatgat	120	
50	aaotttggcg tgctgggcct ggacctctg caggatcaagt ctggcaccat ctttgacaac	180	30
	ttcctcatca ccaacgatga ggcatacgt gaggagtgtt gcaacgagac gtggggcgta	240	
55	acaaaggcag cagagaaaca aatgaaggac aaacaggacg aggagcagag gcttaaggag	300	
	gaggaagaag acaagaaacg caaagaggag gaggaggcag aggacaagga ggatgatgag	360	
	gacaaagatg aggatgagga ggatgaggag gacaaggagg aagatgagga ggaagatgtc	420	
60	cccgcccgag ccaaggacga gctg	444	
	<210> 36		
	<211> 5970		
65	<212> DNA		
	<213> Artificial Sequence		40
	<220>		
70	<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide		
	<400> 36		
	gtcccgcccc cctgacgagc atcacaaaaa tcgacgctca agtcagaggt ggcgaacccc	60	
75	gacaggacta taaagatacc aggcgtttcc ccctggaagc tccctcgtgc gctctcctgt	120	
	tccgaccctg ccgcttaacc gatacctgtc cgcctttctc ccttcgggaa gcgtggcgct	180	

【 0 3 2 8 】

【数 5 7】

	ttctcatagc tcacgctgta ggtatctcag ttcgggtgtag gtcgttgcgt ccaagctggg	240
5	ctgtgtgcac gaaccccccg ttcagccoga ccgctgcgcc ttatccggta actatcgtct	300
	tgagtccaac ccggttaagac acgacttata gccactggca gcagccactg gtaacaggat	360
	tagcagagcg aggtatgtag gcggtgctac agagttcttg aagtgggtggc ctaactacgg	420
10	ctacactaga agaacagtat ttggtatctg cgctctgctg aagccagtta ccttcggaaa	480
	aagagttggt agctcttgat ccggcaaaaca aaccaccgct ggtagcggtg gttttttgt	540
15	ttgcaagcag cagattacgc gcagaaaaaa aggatctcaa gaagatcctt tgatcttttc	600
	tacggggctct gacgctcagt ggaacgaaaa ctacagttaa gggatttttg tcatgagatt	660
	atcaaaaagg atcttcacct agatcctttt aaattaataa tgaagtttta aatcaatcta	720
20	aagtatatat gagtaaacct ggtctgacag ttaccaatgc ttaatcagtg aggcacctat	780
	ctcagcgatc tgtctatttc gttcatccat agttgcctga ctgggggggg gggggcgctg	840
25	aggctctgcct cgtgaagaag gtgttgctga ctcataccag ggcaacgttg ttgccattgc	900
	tacaggcatc gtggtgtcac gctcgtcgtt tggtatggct tcattcagct ccggttccca	960
	acgatcaagg cgagttacat gatcccccat gttgtgcaaa aaagcgggta gctccttcgg	1020
30	tcctccgacg gttgtcagaa gtaagttggc cgcagtgtta tcaactcatg ttatggcagc	1080
	actgcataat tccttactg tcatgccatc cgtaagatgc ttttctgtga ctgggtgagta	1140
35	ctcaaccaag tcattctgag aatagtgtat gcggcgaccg agttgctctt gcccgcgctc	1200
	aatacgggat aataccgcgc cacatagcag aactttaaaa gtgctcatca ttggaaaacg	1260
	ttcttcgggg cgaaaactct caaggatcct accgctgttg agatccagtt cgatgtaacc	1320
40	cactcgtgca cctgaatgc cccatcatcc agccagaaag tgagggagcc acggttgatg	1380
	agagctttgt ttaggtgga ccagttggtg attttgaact tttgctttgc cacggaacgg	1440
45	tctgcgttgt cgggaagatg cgtgatctga tccttcaact cagcaaaagt tcgattttatt	1500
	caacaaagcc gccgtcccg tcaagtcagc taatgctctg ccagtgttac aaccaattaa	1560
	ccaattctga ttgaaaaac tcacgagca tcaaatgaaa ctgcaattta ttcatatcag	1620
50	gattatcaat accatatatt tgaaaaagcc gtttctgtaa tgaaggagaa aactcaccga	1680
	ggcagttcca taggatggca agatcctggt atcggtctgc gattccgact cgtccaacat	1740
55	caatacaacc tattaatttc ccctcgtcaa aaataagggt atcaagttag aatcaccat	1800
	gagtgaacgc tgaatccggt gagaatggca aaagcttatg catttcttcc cagacttggt	1860
	caacaggcca gccattacgc tcgtcatcaa aatcactcgc atcaacaaaa ccgttattca	1920
60	ttcgtgattg cgcctgagcg agacgaaata cgcgatcgtt gttaaaagga caattacaaa	1980
	caggaatcga atgcaaccgg cgcaggaaca ctgccagcgc atcaacaata ttttcacctg	2040
65	aatcaggata ttcttctaata acctggaatg ctgttttccc ggggatogca gtggtgagta	2100
	accatgcata atcaggagta cggataaaat gcttgatggt cggagagggc ataaattccg	2160
	tcagccagtt tagtctgacc atctcatctg taacatcatt ggcaacgcta cctttgccat	2220
70	gtttcagaaa caactctggc gcacggggct tcccatataa tcgatagatt gtgcacctg	2280
	attgcccgac attatcgga gccattttat acccatataa atcagcatcc atgttggaat	2340
75	ttaatcgagg cctcgagcaa gacgtttccc gttgaatatg gtcataaca ccccttgat	2400
	tactgtttat gtaagcagac agttttattg ttcattgatga tatattttta tcttgtagaa	2460

10

20

30

40

【0 3 2 9】

【数 5 8】

	tgtaacatca gagattttga gacacaacgt ggctttcccc ccccccccat tattgaagca	2520
	tttatcaggg ttattgtctc atgagcggat acatatttga atgtatttag aaaataaac	2580
5	aaataggggt tcoggcgaca ttcccccga aagtgccacc tgacgtotaa gaaaccatta	2640
	ttatcatgac attaacctat aaaaataggc gtatcacgag gccctttcgt ctogcgcgtt	2700
10	tcgggtgatga cggtgaaaac ctctgacaca tgcagctccc ggagacggtc acagcttgtc	2760
	tgtaagcggg tgccgggagc agacaagccc gtcagggcgc gtcagcgggt gttggcgggt	2820
	gtcggggcgt gcttaactat gcggcatcag agcagattgt actgagagtg caccatatgc	2880
15	ggtgtgaaat accgcacaga tgcgtaagga gaaaataccg catcagattg gctattggcc	2940
	attgcatacg ttgtatccat atcataatat gtacatttat attggtcat gtccaacatt	3000
20	accgccatgt tgacattgat tattgactag ttattaatag taatcaatta cggggctcatt	3060
	agttcatagc ccatatatgg agttccgctg tacataactt acggtaaatg gccgcctcgt	3120
	ctgaccgccc aacgaccccc gccattgac gtcaataatg acgtatgttc ccatagtaac	3180
25	gccaataggg actttccatt gacgtcaatg ggtggagtat ttacggtaaa ctgccactt	3240
	ggcagtacat caagtgtatc atatgccaaag tacgccccct attgacgtca atgacggtaa	3300
30	atggcccgcc tggcattatg ccagttacat gaccttatgg gactttccta ctggcagta	3360
	catctacgta ttagtcatcg ctattacat ggtgatgcgg ttttggcagt acatcaatgg	3420
35	gcgtggatag cggtttgact cagggggatt tccaagtctc caccocattg acgtcaatgg	3480
	gagtttgttt tggcaccaaa atcaacggga ctttccaaa tgctgtaaca actccgcccc	3540
	attgaacgaa atggggcggta ggctgtacg gtgggaggtc tatataagca gagctcgttt	3600
40	agtgaaccgt cagatgcct ggagacgcca tccacgctgt tttgacctc atagaagaca	3660
	ccgggaaccg tccagcctcc gcggccggga acggtgcatt ggaacggga ttccccgtgc	3720
45	caagagtgc gtaagtaccg cctatagact ctataggcac acccctttgg ctcttatgca	3780
	tgctatactg tttttggctt ggggcctata ccccccgct tccttatgct ataggtgatg	3840
	gtatagctta gcctatagggt gtgggttatt gaccattatt gaccactcca acggtggagg	3900
50	gcagtgtagt ctgagcagta ctgcttgcgt ccgcgcgcgc caccagacat aatagctgac	3960
	agactaacag actgttcctt tccatgggtc ttttctgcag tcaccgtcgt cgacatgctg	4020
55	ctatccgtgc cgtctgtgct cggcctcctc ggcttgccg tcgccagacc tgcctctac	4080
	ttcaaggagc agtttttgga cggggaaggg tggacttccc gctggatcga atccaaacac	4140
	aagtcagatt ttggcaaat cgttctcagt tccggcaagt tctacggtga cgaggagaaa	4200
60	gataaagggt tgcagacaag ccaggatgca cgtttttatg ctctgtggc cagtttcgag	4260
	cctttcagca acaaaggcca gacgctggtg gtgcagttca cggtgaaaca tgagcagAAC	4320
65	atcgactgtg ggggcggcta tgtgaagctg tttcctaata gtttgacca gacagacatg	4380
	cacggagact cagaatacaa catcatgttt ggtcccgaca tctgtggccc tggcaccaag	4440
	aaggttcatt tcattctcaa ctacaagggc aagaacgtgc tgatcaacaa ggacatccgt	4500
70	tgcaaggatg atgagtttac acacctgtac aactgattg tgcggccaga caacacctat	4560
	gaggtgaaga ttgacaacag ccagggtggag tccggctcct tgggaagacga ttgggacttc	4620
75	ctgccacca agaagataaa ggatcctgat gcttcaaaac oggaagactg ggatgagcgg	4680
	gccaagatcg atgatccac agactccaag cctgaggact gggacaagcc cgagcatatc	4740

10

20

30

40

【0 3 3 0】

【数 5 9】

	cctgaccctg atgctaagaa gcccaggac tgggatgaag agatggacgg agagtgggaa	4800	
	ccccagtga ttcagaaccc tgagtacaag ggtgagtga agccccggca gatcgacaac	4860	
5	ccagattaca agggcaacttg gatccacca gaaattgaca accccagta ttotccogat	4920	
	cccagtatct atgcctatga taactttggc gtgctgggcc tggacctctg gcaggccaag	4980	
10	tctggcacca tctttgacaa cttcctcatc accaocgatg aggcatacgc tgaggagttt	5040	
	ggcaacgaga cgtggggcgt aacaaaggca gcagagaaac aaatgaagga caaacaggac	5100	
	gaggagcaga ggcttaagga ggaggaagaa gacaagaaac gcaaagagga ggaggaggca	5160	10
15	gaggacaagg aggatgatga ggacaaagat gaggatgagg aggatgagga ggacaaggag	5220	
	gaagatgagg aggaagatgt ccccgccag gccaaaggac agctggaatt catgcatgga	5280	
20	gatacaccta cattgcatga atatatgtta gatttgcaac cagagacaac tgatctctac	5340	
	ggttatgggc aattaaatga cagctcagag gaggaggatg aaatagatgg tccagctgga	5400	
	caagcagaac cggacagagc ccattacaat attgtaacct tttgttgcaa gtgtgactct	5460	
25	acgcttcggg tgtgctaca aagcacacac gtagacattc gtactttgga agacctgta	5520	
	atgggcacac taggaattgt gtgccccatc tgttctcaga aaccataagg atccagatct	5580	
30	ttttccctct gccaaaaatt atggggacat catgaagccc cttgagcatc tgacttctgg	5640	20
	ctaataaagg aaatttatct tcattgcaat agtgtgttgg aattttttgt gtctctcact	5700	
35	cggaggaca tatgggaggg caaatcattt aaaacatcag aatgagtatt tggtttagag	5760	
	tttggcaaca tatgcccatt cttccgcttc ctcgctcact gactcgtgc gctcggctgt	5820	
	tcggctgcgg cgagcgggat cagctcactc aaaggcggta atacggttat ccacagaatc	5880	
40	aggggataac gcaggaaaga acatgtgagc aaaaggccag caaaaggcca ggaaccgtaa	5940	
	aaaggccgcg ttgctggcgt ttttccatag	5970	
45	<210> 37 <211> 750 <212> DNA <213> Marek's disease virus		30
50	<400> 37 atgggggatt ctgaaaggcg gaaatcggaa cggcgctggt cccttggata tccctctgca	60	
	tatgatgacg tctcgattcc tgctgcaga ccatcaacac gtactcagcg aaatttaaac	120	
55	caggatgatt tgtcaaaaca tggaccattt accgaccatc caacacaaaa acataaatcg	180	
	gcgaaaggcg tatcggaaga cgtttcgtct accaccggg gtggctttac aaacaaaccc	240	
60	cgtaccaagc ccgggggtcag agctgtacaa agtaataaat tcgctttcag taaggctcct	300	
	tcatcagcat ctgacacttg gagatcaaat acagtggcat ttaatcagcg tatgttttgc	360	
	ggagcgggtg caactgtggc tcaatatcac gcataccaag gcgcgctcgc cctttggcgt	420	
65	caagatcttc cgggaacaaa tgaagaatta gatgcatttc tttccagagc tgtcattaaa	480	
	attaccattc aagagggtcc aaatttgatg ggggaaggcg aaacctgtgc ccgcaaaacta	540	40
70	ttggaagagt ctggattatc ccagggggaa gagaacgtaa agtccaaatc tgaacgtaca	600	
	accaaactct aacgtacaag acgcgccggg gaaattgaaa tcaaatgcc agatccggga	660	
	tctcatcgta cacataaccc tcgcactccc gcaacttcgc gtgcacatca ttcacccgcc	720	
75	cgcggatata gtagcagtga tagcgaataa	750	

【0 3 3 1】

【数 6 0】

<210> 38
 <211> 301
 <212> PRT
 <213> Human herpesvirus

5

<400> 38
 Met Thr Ser Arg Arg Ser Val Lys Ser Gly Pro Arg Glu Val Pro Arg
 1 5 10 15

10

Asp Glu Tyr Glu Asp Leu Tyr Tyr Thr Pro Ser Ser Gly Met Ala Ser
 20 25 30

15

Pro Asp Ser Pro Pro Asp Thr Ser Arg Arg Gly Ala Leu Gln Thr Arg
 35 40 45

20

Ser Arg Gln Arg Gly Glu Val Arg Phe Val Gln Tyr Asp Glu Ser Asp
 50 55 60

25

Tyr Ala Leu Tyr Gly Gly Ser Ser Ser Glu Asp Asp Glu His Pro Glu
 65 70 75 80

30

Val Pro Arg Thr Arg Arg Pro Val Ser Gly Ala Val Leu Ser Gly Pro
 85 90 95

35

Gly Pro Ala Arg Ala Pro Pro Pro Pro Ala Gly Ser Gly Gly Ala Gly
 100 105 110

40

Arg Thr Pro Thr Thr Ala Pro Arg Ala Pro Arg Thr Gln Arg Val Ala
 115 120 125

45

Ser Lys Ala Pro Ala Ala Pro Ala Ala Glu Thr Thr Arg Gly Arg Lys
 130 135 140

50

Ser Ala Gln Pro Glu Ser Ala Ala Leu Pro Asp Ala Pro Ala Ser Thr
 145 150 155 160

55

Ala Pro Thr Arg Ser Lys Thr Pro Ala Gln Gly Leu Ala Arg Lys Leu
 165 170 175

60

His Phe Ser Thr Ala Pro Pro Asn Pro Asp Ala Pro Trp Thr Pro Arg
 180 185 190

65

Val Ala Gly Phe Asn Lys Arg Val Phe Cys Ala Ala Val Gly Arg Leu
 195 200 205

70

Ala Ala Met His Ala Arg Met Ala Ala Val Gln Leu Trp Asp Met Ser
 210 215 220

75

Arg Pro Arg Thr Asp Glu Asp Leu Asn Glu Leu Leu Gly Ile Thr Thr
 225 230 235 240

Ile Arg Val Thr Val Cys Glu Gly Lys Asn Leu Leu Gln Arg Ala Asn
 245 250 255

Glu Leu Val Asn Pro Asp Val Val Gln Asp Val Asp Ala Ala Thr Ala
 260 265 270

Thr Arg Gly Arg Ser Ala Ala Ser Arg Pro Thr Glu Arg Pro Arg Ala

10

20

30

40

【 0 3 3 2】

【数 6 1】

	275	280	285	
5	Pro Ala Arg Ser Ala Ser Arg	Pro Arg Arg Pro Val Glu		
	290	295	300	
10	<210> 39 <211> 418 <212> PRT <213> Artificial Sequence			
15	<220> <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide			
	<400> 39 Met Thr Ser Arg Arg Ser Val Lys Ser Gly Pro Arg Glu Val Pro Arg 1 5 10 15			
20	Asp Glu Tyr Glu Asp Leu Tyr Tyr Thr Pro Ser Ser Gly Met Ala Ser 20 25 30			
25	Pro Asp Ser Pro Pro Asp Thr Ser Arg Arg Gly Ala Leu Gln Thr Arg 35 40 45			
30	Ser Arg Gln Arg Gly Glu Val Arg Phe Val Gln Tyr Asp Glu Ser Asp 50 55 60			
35	Tyr Ala Leu Tyr Gly Gly Ser Ser Ser Glu Asp Asp Glu His Pro Glu 65 70 75 80			
40	Val Pro Arg Thr Arg Arg Pro Val Ser Gly Ala Val Leu Ser Gly Pro 85 90 95			
45	Gly Pro Ala Arg Ala Pro Pro Pro Pro Ala Gly Ser Gly Gly Ala Gly 100 105 110			
50	Arg Thr Pro Thr Thr Ala Pro Arg Ala Pro Arg Thr Gln Arg Val Ala 115 120 125			
55	Ser Lys Ala Pro Ala Ala Pro Ala Ala Glu Thr Thr Arg Gly Arg Lys 130 135 140			
60	Ser Ala Gln Pro Glu Ser Ala Ala Leu Pro Asp Ala Pro Ala Ser Thr 145 150 155 160			
65	Ala Pro Thr Arg Ser Lys Thr Pro Ala Gln Gly Leu Ala Arg Lys Leu 165 170 175			
70	His Phe Ser Thr Ala Pro Pro Asn Pro Asp Ala Pro Trp Thr Pro Arg 180 185 190			
75	Val Ala Gly Phe Asn Lys Arg Val Phe Cys Ala Ala Val Gly Arg Leu 195 200 205			
	Ala Ala Met His Ala Arg Met Ala Ala Val Gln Leu Trp Asp Met Ser 210 215 220			
	Arg Pro Arg Thr Asp Glu Asp Leu Asn Glu Leu Leu Gly Ile Thr Thr 225 230 235 240			

【 0 3 3 3】

【数 6 2】

Ile Arg Val Thr Val Cys Glu Gly Lys Asn Leu Leu Gln Arg Ala Asn
245 250 255

5 Glu Leu Val Asn Pro Asp Val Val Gln Asp Val Asp Ala Ala Thr Ala
260 265 270

10 Thr Arg Gly Arg Ser Ala Ala Ser Arg Pro Thr Glu Arg Pro Arg Ala
275 280 285

15 Pro Ala Arg Ser Ala Ser Arg Pro Arg Arg Pro Val Glu Gly Thr Glu
290 295 300

Leu Gly Ser Met His Gly Asp Thr Pro Thr Leu His Glu Tyr Met Leu
305 310 315 320

20 Asp Leu Gln Pro Glu Thr Thr Asp Leu Tyr Cys Tyr Glu Gln Leu Asn
325 330 335

25 Asp Ser Ser Glu Glu Glu Asp Glu Ile Asp Gly Pro Ala Gly Gln Ala
340 345 350

30 Glu Pro Asp Arg Ala His Tyr Asn Ile Val Thr Phe Cys Cys Lys Cys
355 360 365

35 Asp Ser Thr Leu Arg Leu Cys Val Gln Ser Thr His Val Asp Ile Arg
370 375 380

Thr Leu Glu Asp Leu Leu Met Gly Thr Leu Gly Ile Val Cys Pro Ile
385 390 395 400

40 Cys Ser Gln Asp Lys Leu Lys Phe Lys Pro Leu Ile Ser Leu Asp Cys
405 410 415

45 Ala Phe

50 <210> 40
<211> 249
<212> PRT
<213> Marek's disease virus

55 <400> 40
Met Gly Asp Ser Glu Arg Arg Lys Ser Glu Arg Arg Arg Ser Leu Gly
1 5 10 15

60 Tyr Pro Ser Ala Tyr Asp Asp Val Ser Ile Pro Ala Arg Arg Pro Ser
20 25 30

65 Thr Arg Thr Gln Arg Asn Leu Asn Gln Asp Asp Leu Ser Lys His Gly
35 40 45

Pro Phe Thr Asp His Pro Thr Gln Lys His Lys Ser Ala Lys Ala Val
50 55 60

70 Ser Glu Asp Val Ser Ser Thr Thr Arg Gly Gly Phe Thr Asn Lys Pro
65 70 75 80

75 Arg Thr Lys Pro Gly Val Arg Ala Val Gln Ser Asn Lys Phe Ala Phe
85 90 95

10

20

30

40

【0 3 3 4】

【数 6 3】

Ser Thr Ala Pro Ser Ser Ala Ser Ser Thr Trp Arg Ser Asn Thr Val
 100 105 110
 5
 Ala Phe Asn Gln Arg Met Phe Cys Gly Ala Val Ala Thr Val Ala Gln
 115 120 125
 10
 Tyr His Ala Tyr Gln Gly Ala Leu Ala Leu Trp Arg Gln Asp Pro Pro
 130 135 140
 15
 Arg Thr Asn Glu Glu Leu Asp Ala Phe Leu Ser Arg Ala Val Ile Lys
 145 150 155 160
 20
 Ile Thr Ile Gln Glu Gly Pro Asn Leu Met Gly Glu Ala Glu Thr Cys
 165 170 175
 Ala Arg Lys Leu Leu Glu Glu Ser Gly Leu Ser Gln Gly Asn Glu Asn
 180 185 190
 25
 Val Lys Ser Lys Ser Glu Arg Thr Thr Lys Ser Glu Arg Thr Arg Arg
 195 200 205
 30
 Gly Gly Glu Ile Glu Ile Lys Ser Pro Asp Pro Gly Ser His Arg Thr
 210 215 220
 35
 His Asn Pro Arg Thr Pro Ala Thr Ser Arg Arg His His Ser Ser Ala
 225 230 235 240
 40
 Arg Gly Tyr Arg Ser Ser Asp Ser Glu
 245
 <210> 41
 <211> 96
 45
 <212> PRT
 <213> Human papillomavirus
 <400> 41
 50
 Met His Gly Asp Thr Pro Thr Leu His Glu Tyr Met Leu Asp Leu Gln
 1 5 10 15
 55
 Pro Glu Thr Thr Asp Leu Tyr Cys Tyr Glu Gln Leu Asn Asp Ser Ser
 20 25 30
 60
 Glu Glu Glu Asp Glu Ile Asp Gly Pro Ala Gly Gln Ala Glu Pro Asp
 35 40 45
 Arg Ala His Tyr Asn Ile Val Thr Phe Cys Cys Lys Cys Asp Ser Thr
 50 55 60
 65
 Leu Arg Leu Cys Val Gln Ser Thr His Val Asp Ile Arg Thr Leu Glu
 65 70 75 80
 70
 Asp Leu Leu Met Gly Thr Leu Gly Ile Val Cys Pro Ile Cys Ser Gln
 85 90 95
 75
 <210> 42
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

10

20

30

40

【 0 3 3 5】

【数 6 4】

	<220>			
5	<223>	Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide		
	<220>			
	<223>	Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide		
10	<400>	42		
		ugccuacgaa cucuucacct t	21	
	<210>	43		10
15	<211>	21		
	<212>	DNA		
	<213>	Artificial Sequence		
20	<220>			
	<223>	Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide		
	<220>			
25	<223>	Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide		
	<400>	43		
		ggugaagagu ucguaggcat t	21	
30	<210>	44		20
	<211>	627		
	<212>	DNA		
	<213>	Mus musculus		
35	<400>	44		
		atggcatctg gacaaggacc aggtccccg aaggtgggct gcgatgagtc ccogtcccct	60	
40		tctgaacagc aggttgccca ggacacagag gaggtctttc gaagctacgt tttttacctc	120	
		caccagcagc aacaggagac ccagggggcg cgcctgccca accccgagat ggacaacttg	180	
		cccctggaac ccaacagcat cttgggtcag gtgggtcggc agcttgctct catcgagat	240	
45		gatattaacc ggcgctacga cacagagttc cagaatttac tagaacagct tcagcccaca	300	
		gcggggaatg cctacgaact cttaccaag atcgctcca gcctatttaa gagtggcatc	360	
50		agctggggcc ggtggtggc tctcctggg tttggetacc gtctggccct gtacgtctac	420	30
		cagcgtggtt tgaccggctt cctgggccag gtgacctgct ttttggtga tatcactg	480	
55		catcattaca tcgccagatg gatcgacag agaggcgggtt gggtggcagc cctgaatttg	540	
		cgtagagacc ccactctgac cgtaatgggtg atttttgggtg tggttctggt gggccaattc	600	
		gtggtacaca gattcttcag atcatga	627	
60	<210>	45		
	<211>	19		
	<212>	DNA		
	<213>	Mus musculus		
65	<400>	45		
		tgccacgaa ctcttcacc	19	40
70	<210>	46		
	<211>	21		
	<212>	DNA		
	<213>	Artificial Sequence		
75	<220>			
	<223>	Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide		

【0 3 3 6】

【数 6 5】

	<220>		
	<223> Description of Combined DNA/RNA Molecule:		
	Synthetic oligonucleotide		
5	<400> 46		
	uauggagcug cagaggaugt t	21	
10	<210> 47		
	<211> 21		
	<212> DNA		
	<213> Artificial Sequence		10
15	<220>		
	<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic		
	oligonucleotide		
20	<220>		
	<223> Description of Combined DNA/RNA Molecule:		
	Synthetic oligonucleotide		
	<400> 47		
25	cauccucugc agcuccauat t	21	
	<210> 48		
	<211> 579		
	<212> DNA		
30	<213> Mus musculus		20
	<400> 48		
	atggacgggt ccggggagca gcttgggagc ggccggccca ccagctctga acagatcatg	60	
35	aagacagggg cctttttgct acagggtttc atccaggatc gagcagggag gatggctggg	120	
	gagacacctg agctgacctt ggagcagccg ccccaggatg cgtccaccaa gaagctgagc	180	
40	gagtgtctcc ggccaattgg agatgaactg gatagcaata tggagctgca gaggatgatt	240	
	gctgacgtgg acacggactc cccccgagag gtcttcttcc ggttggcagc tgacatgttt	300	
	gctgatggca acttcaactg gggccgcgtg gttgccctct tctactttgc tagcaaactg	360	
45	gtgctcaagg ccctgtgcac taaagtgcc gagctgatca gaaccatcat gggctggaca	420	
	ctggacttcc tccgtgagcg gctgcttgtc tggatccaag accagggtgg ctgggaaggc	480	
	ctcctctcct acttcgggac ccccatatgg cagacagtga ccatctttgt ggctggagtc	540	30
50	ctcaccgcct cgtcaccat ctggaagaag atgggctga	579	
	<210> 49		
55	<211> 19		
	<212> DNA		
	<213> Mus musculus		
	<400> 49		
60	tatggagctg cagaggatg	19	
	<210> 50		
	<211> 1491		
65	<212> DNA		
	<213> Homo sapiens		40
	<400> 50		
70	atggacttca gcagaaatct ttatgatatt ggggaacaac tggacagtga agatctggcc	60	
	tcctcaagt tctgagcct ggactacatt ccgcaaagga agcaagaacc catcaaggat	120	
	gccttgatgt tattccagag actccaggaa aagagaatgt tggaggaaag caatctgtcc	180	
75	ttcctgaagg agctgctctt ccgaattaat agactggatt tgctgattac ctacctaaac	240	
	actagaaagg aggagatgga aagggaaact cagacaccag gcagggtcca aatttctgcc	300	

【 0 3 3 7】

【数 6 6】

	tacaggttcc acttctgcog catgagctgg gctgaagcaa acagccagtg ccagacacag	360	
5	tctgtacett tctggcggag ggtogacat ctattaataa gggtcacgct ctatcagatt	420	
	tcagaagaag tgagcagatc agaattgagg tcttttaagt ttcttttgca agaggaaatc	480	
	tccaaatgca aactggatga tgacatgaac ctgctggata ttttcataga gatggagaag	540	
10	agggtcatcc tgggagaagg aaagtggac atcctgaaaa gagtctgtgc ccaaatcaac	600	
	aagagcctgc tgaagataat caacgactat gaagaattca gcaaagggga ggagtgtgt	660	
15	ggggtaatga caatctcgga ctctccaaga gaacaggata gtgaatcaca gactttggac	720	10
	aaagtttacc aaatgaaaag caaacctcgg ggatactgtc tgatcatcaa caatcacaat	780	
	tttgcaaaag cacgggagaa agtgcccaaa cttcacagca ttagggacag gaatggaaca	840	
20	cacttggatg caggggcttt gaccacgacc tttgaagagc ttcattttga gatcaagccc	900	
	cacgatgact gcacagtaga gcaaatctat gagattttga aaatctacca actcatggac	960	
25	cacagtaaca tggactgctt catctgctgt atcctctccc atggagacaa gggcatcatc	1020	
	tatggcactg atggacagga ggccccatc tatgagctga catctcagtt cactggtttg	1080	
	aagtgcctt cccttgctgg aaaacccaaa gtgtttttta ttcaggcttg tcagggggat	1140	
30	aactaccaga aaggataacc tgttgagact gattcagagg agcaacctta tttagaatg	1200	20
	gatttatcat cacctcaaac gagatatatc ccggatgagg ctgactttct gctggggatg	1260	
35	gccactgtga ataactgtgt ttcttacoga aacctgcag agggaaacctg gtacatccag	1320	
	tcactttgcc agagcctgag agagcgatgt cctcgaggcg atgatattct caccatcctg	1380	
	actgaagtga actatgaagt aagcaacaag gatgacaaga aaaacatggg gaaacagatg	1440	
40	cctcagccta ctttcacact aagaaaaaaa cttgtcttcc cttctgattg a	1491	
	<210> 51		
	<211> 23		
45	<212> DNA		
	<213> Artificial Sequence		
	<220>		
50	<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide		
	<220>		
55	<223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide		
	<400> 51		
60	aaccucgggg auacugucug att	23	
	<210> 52		
	<211> 23		
65	<212> DNA		
	<213> Artificial Sequence		
	<220>		
70	<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide		
	<220>		
	<223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide		
75	<400> 52		
	ucagacagua uccccgaggu utt	23	

【 0 3 3 8】

【数 6 7】

	<210> 53		
	<211> 1251		
	<212> DNA		
5	<213> Homo sapiens		
	<400> 53		
	atggacgaag cggatcggcg gctcctgcgg cggtgccggc tgcggctggt ggaagagctg	60	
10	cagggtggacc agctctggga cgccctgctg agccgcgagc tgttcaggcc ccatatgatc	120	
	gaggacatcc agcgggcagc ctctggatct cggcgggac aggccaggca gctgatcata	180	
15	gatctggaga ctcgagggag tcaggctctt cctttgttca tctcctgctt agaggacaca	240	10
	ggccaggaca tgettgcttc gtttctgcga actaacaggc aagcagcaaa gttgtcgaag	300	
	ccaaccctag aaaacottac ccagtggtg ctacagaccag agattcgcaa accagagggt	360	
20	ctcagaccgg aaacaccacg accagtggac attggttctg gaggatttgg tgatgtcggg	420	
	gctcttgaga gtttgagggg aaatgcagat ttggcttaca tcctgagcat ggagccctgt	480	
25	ggccactgcc tcattatcaa caatgtgaac ttctgccgtg agtccgggct ccgcacccgc	540	
	actggctcca acatcgactg tgagaagttg cggcgtcgtc tctcctcgtc gcatttcacg	600	
	gtggaggtga agggcgacct gactgccaaag aaaatgggtg ttggctttgt ggagctggcg	660	
30	cagcaggacc acggtgctct ggactgctgc gtggtggtca ttctctctca cggctgtcag	720	20
	gccagccacc tgcagttccc aggggctgtc tacggcacag atggatgccc tgtgtcggtc	780	
	gagaagattg tgaacatctt caatgggacc agctgcccc gcttggggag gaagcccaag	840	
35	ctctttttca tccaggctg ttgtggggag cagaaagacc atgggtttga ggtggcctcc	900	
	acttccctcg aagacgagtc ccttggcagt aaccccgagc cagatgccac ccggttcacg	960	
40	gaaggtttga ggaccttga ccagctggac gccatatcta gtttgccac acccagtac	1020	
	atctttgtgt cctactctac tttccaggt tttgttctc ggaggaccc caagagtggc	1080	
45	tcctggtacg ttgagaccct ggacgacatc tttgagcagt gggctcactc tgaagacctg	1140	
	cagtccctcc tgettagggt cgctaagtct gtttcggtga aagggattta taaacagatg	1200	
	cctggttgct ttaatttct cggaaaaaa cttttcttta aaacatcata a	1251	
50			30
	<210> 54		
	<211> 834		
	<212> DNA		
55	<213> Homo sapiens		
	<400> 54		
	atggagaaca ctgaaaactc agtggattca aaatccatta aaaatttga accaaagatc	60	
60	atacatggaa gcgaatcaat ggactctgga atatccctgg acaacagtta taaatggat	120	
	tatcctgaga tgggtttatg tataataatt aataataaga attttcataa aagcactgga	180	
	atgacatctc ggtctggtac agatgtgat gcagcaaacc tcagggaac attcagaaac	240	
65	ttgaaatatg aagtcaggaa taaaaatgat cttacacgtg aagaaattgt ggaattgatg	300	
	cgtgatgttt ctaaagaaga tcacagcaaa aggagcagtt ttgtttgtgt gcttctgagc	360	40
70	catggtgaag aaggaataat ttttgaaca aatggacctg ttgacctgaa aaaaaaaca	420	
	aactttttca gaggggatcg ttgtagaagt ctaactggaa aacccaaact tttcattatt	480	
75	caggcctgcc gtggtacaga actggactgt ggcattgaga cagacagtgg tgttgatgat	540	
	gacatggcgt gtcataaaat accagtggag gcgacttct tgtatgcata ctccacagca	600	

【0 3 3 9】

【数 6 8】

	cctggttatt attcttggcg aaattcaaag gatggctcct ggttcacca gtcgctttgt	660	
	gccatgctga aacagtatgc cgacaagctt gaatttatgc acattcttac ccgggttaac	720	
5	cgaaagggtgg caacagaatt tgagtccttt tcctttgacg ctacttttca tgcaaagaaa	780	
	cagattccat gtattgtttc catgctcaca aaagaactct atttttatca ctaa	834	
10	<210> 55 <211> 750 <212> DNA <213> Homo sapiens		10
15	<400> 55 atggcgtagc catacgatgt tccagattac gctagcttga gatctaccat gtctcagagc	60	
	aaccgggagc tgggtggttga cttctctctc tacaagcttt ccagaaaagg atacagctgg	120	
20	agtcagttta gtgatgttga agagaacagg actgaggccc cagaaggagac tgaatcggag	180	
	atggagaccc ccagtcccat caatggcaac ccatcctggc acctggcaga cagcccgcg	240	
	gtgaatggag ccactgcgca cagcagcagt ttggatgccc gggaggtgat ccccatggca	300	
25	gcagtaaacg aagcgctgag ggaggcaggc gacgagtttg aactgcggtg ccggcgggca	360	
	ttcagtgacc tgacatccca gctccacatc accccaggga cagcatatca gagctttgaa	420	
30	caggtagtga atgaactctt ccgggatggg gtaaactggg gtgcattgt ggctttttc	480	
	tccttcggcg gggcactgtg cgtggaagc gtagacaagg agatgcaggt attggtgagt	540	20
	cggatcgcag ctggtatggc cacttacctg aatgaccacc tagagccttg gatccaggag	600	
35	aacggcggct gggatacttt tgtggaactc tatgggaaca atgcagcagc cgagagccga	660	
	aagggccagg aacgcttcaa ccgctggttc ctgacgggca tgactgtggc ccgctgtggt	720	
40	ctgctgggct cactcttcag tcggaatga	750	
45	<210> 56 <211> 249 <212> PRT <213> Homo sapiens		
50	<400> 56 Met Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ser Leu Arg Ser Thr		30
	1 5 10 15		
	Met Ser Gln Ser Asn Arg Glu Leu Val Val Asp Phe Leu Ser Tyr Lys		
55	20 25 30		
	Leu Ser Gln Lys Gly Tyr Ser Trp Ser Gln Phe Ser Asp Val Glu Glu		
	35 40 45		
60	Asn Arg Thr Glu Ala Pro Glu Gly Thr Glu Ser Glu Met Glu Thr Pro		
	50 55 60		
65	Ser Ala Ile Asn Gly Asn Pro Ser Trp His Leu Ala Asp Ser Pro Ala		
	65 70 75 80		40
70	Val Asn Gly Ala Thr Ala His Ser Ser Ser Leu Asp Ala Arg Glu Val		
	85 90 95		
75	Ile Pro Met Ala Ala Val Lys Gln Ala Leu Arg Glu Ala Gly Asp Glu		
	100 105 110		

【 0 3 4 0 】

【数 6 9】

	Phe Glu Leu Arg Tyr Arg Arg Ala Phe Ser Asp Leu Thr Ser Gln Leu	
	115 120 125	
5	His Ile Thr Pro Gly Thr Ala Tyr Gln Ser Phe Glu Gln Val Val Asn	
	130 135 140	
10	Glu Leu Phe Arg Asp Gly Val Asn Trp Gly Arg Ile Val Ala Phe Phe	
	145 150 155 160	
15	Ser Phe Gly Gly Ala Leu Cys Val Glu Ser Val Asp Lys Glu Met Gln	10
	165 170 175	
20	Val Leu Val Ser Arg Ile Ala Ala Trp Met Ala Thr Tyr Leu Asn Asp	
	180 185 190	
25	His Leu Glu Pro Trp Ile Gln Glu Asn Gly Gly Trp Asp Thr Phe Val	
	195 200 205	
30	Glu Leu Tyr Gly Asn Asn Ala Ala Ala Glu Ser Arg Lys Gly Gln Glu	
	210 215 220	
35	Arg Phe Asn Arg Trp Phe Leu Thr Gly Met Thr Val Ala Gly Val Val	20
	225 230 235 240	
40	Leu Leu Gly Ser Leu Phe Ser Arg Lys	
	245	
45	<210> 57 <211> 6187 <212> DNA <213> Artificial Sequence	
50	<220> <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide	
55	<400> 57 gacggatcgg gagatctccc gatccctat ggtcgactct cagtacaatc tgctctgatg	60
60	ccgcatagtt aagccagtat ctgctccctg cttgtgtgtt ggaggtoget gagtagtgcg	120
65	cgagcaaaat ttaagctaca acaaggcaag gcttgaccga caattgcatg aagaatctgc	180
70	ttagggtagt gogttttgog ctgcttcgog atgtacgggc cagatatacg cgttgacatt	240
75	gattattgac tagttattaa tagtaataca ttacgggggc attagttcat agcccatata	300
80	tggagttccg cgttacataa cttacggtaa atggcccggc tggctgaccg cccaacgacc	360
85	cccgcccatt gacgtcaata atgacgtatg ttcccatagt aacgccaata gggactttcc	420
90	attgacgtca atgggtggac tatttacggt aaactgccca cttggcagta catcaagtgt	480
95	atcatatgcc aagtaagccc cctattgacg tcaatgacgg taaatggccc gcctggcatt	540
100	atgcccagta catgacctta tgggactttc ctacttgga gtacatctac gtattagtca	600
105	tcgctattac catggtgatg cggttttggc agtacatcaa tggcggtgga tagcggtttg	660
110	actcacgggg atttccaagt ctccacccca ttgacgtcaa tgggagtttg ttttgccacc	720
115	aaaatcaacg ggactttcca aaatgtogta acaactccgc ccattgacg caaatgggag	780
120	gtaggcgtgt acggtgggag gtctatataa gcagagctct ctggctaact agagaaccca	840
125	ctgcttactg gcttatogaa attaatacga ctactatag ggagacccaa gctggctagc	900

【 0 3 4 1 】

【数 7 0】

gtttaaaccg gccctctaga ctcgagcggc cgccactgtg ctggatatct gcagaattcc 960
 accacactgg actagtggat ctatggcgta cccatacgat gttccagatt acgctagctt 1020
 5 gagatctacc atgtctcaga gcaacogggg getggtgggt gaactttctct cctacaagct 1080
 ttcccagaaa ggatacagct ggagtcagtt tagtgatgtg gaagagaaca ggactgaggc 1140
 10 cccagaaggg actgaatcgg agatggagac cccagtgcc atcaatggca acccatcctg 1200
 gcacctggca gacagccccg cggatgaatgg agccactgag cacagcagca gtttgatgac 1260
 cggggagggt atcccatgag cagcagtaaa gcaagcgtg agggaggcag gcgacgagtt 1320
 15 tgaactgcgg taccggcggg cattcagtga cctgacatcc cagctccaca tccccaggg 1380
 gacagcatat cagagctttg aacaggtagt gaatgaactc ttccgggatg gggtaaacctg 1440
 20 gggctgcatt gtggcctttt tctccttcgg cggggcactg tgcgtggaaa gcgtagacaa 1500
 ggagatgcag gtattggtga gtoggatgc agcttgatg gccacttacc tgaatgacca 1560
 cctagagcct tggatccagg agaacggcgg ctgggatact tttgtggaac tctatgggaa 1620
 25 caatgcagca gccagagacc gaaagggcca ggaacgctt aaccgctggt tctgaacggg 1680
 catgactgtg gccggcgtgg ttctgctggg ctactcttc agtcggaaat gaagatccga 1740
 30 gctcgtacc aagcttaagt ttaaacgct gatcagctc gactgtgcct tctagttgcc 1800
 agccatctgt tgtttgccc tccccgtgc ctctctgac cctggaaggt gccactcca 1860
 35 ctgtccttc ctaataaaat gaggaatg catcgattg tctgagtagg tgcattcta 1920
 ttctgggggg tgggtgggg caggacagca agggggagga ttgggaagac aatagcaggc 1980
 atgctgggga tgcgtgggc tctatggct ctgaggcggg aagaaccagc tggggtcta 2040
 40 gggggatcc ccacgcgcc ttagcggcg cattaagcg gccgggtgtg gtggttacgc 2100
 gcagcgtgac cgctacactt gccagcgccc tagcggccc tcctttcgct ttcttccctt 2160
 cctttctgc cagcttcgcc ggctttcccc gtcaagctct aaatcggggc atcccttag 2220
 45 ggttccgatt tagtgctta cggcacctc accccaaaa acttgattag ggtgatggtt 2280
 cagctagtgg gccatcgccc tgatagacgg ttttgcgcc tttgacgtt gactccacgt 2340
 50 tctttaatag tggactctt ttccaaact gaacaacact caacctatc tgggtctatt 2400
 cttttgattt ataagggtt ttggggattt cggcctatt gttaaaaaat gagctgattt 2460
 aaaaaaatt taacgcgaat taattctgt gaatgtgtg cagttagggt gtggaagtc 2520
 55 cccaggctcc ccaggcaggc agaagtatg aaagcatgca tctcaattag tcagcaacca 2580
 ggtgtggaaa gtccccaggc tccccagcag gcagaagtat gcaaagcatg catctcaatt 2640
 60 agtcagcaac catagtccg cccctaact cgcccatccc gccctaact cggccagtt 2700
 ccgcccattc tccgccccat ggtgactaa tttttttat ttatgcagag gcgaggccg 2760
 cctctgcctc tgactattc cagaagtagt gaggaggctt ttttgaggc ctagctttt 2820
 65 gcaaaaagct ccggggagct tgtatatcca ttttcggat tgatcaagag acaggatgag 2880
 gatcgtttcg catgattgaa caagatggat tgcacgcagg ttctccggc gcttggttg 2940
 70 agaggctatt cggctatgac tgggcacaac agacaatcg ctgctctgat gcgcgctgt 3000
 tccgctgtc agcgcagggg cggccggtt tttttgtcaa gaccgaactg tccggtgcc 3060
 75 tgaatgaact gcaggacgag gcagcgggc tatcgtggct ggccacgacg ggcgttctt 3120
 gcgcagctgt gctcagctt gtcactgaag cgggaaggga ctggctgcta ttgggcgaag 3180

10

20

30

40

【 0 3 4 2】

【数 7 1】

tgccggggca ggatctcctg tcatctcacc ttgctcctgc cgagaaagta tccatcatgg 3240
 ctgatgcaat gcggcggctg catacgcttg atccggctac ctgcccattc gaccaccaag 3300
 5 cgaaacatcg catcgagcga gcacgtactc ggatggaagc cggctctgtc gatcaggatg 3360
 atctggacga agagcatcag gggctcgcgc cagccgaact gttcgccagg ctcaaggcgc 3420
 10 gcatgcccga cggcgaggat ctgctcgtga cccatggcga tgcttcttg ccgaatatca 3480
 tgggtgaaaa tggcgccttt tctggattca tcgactgtgg ccggctgggt gtggcggacc 3540
 gctatcagga catagcgttg gctaccctg atattgctga agagcttggc ggogaattggg 3600
 15 ctgaccgctt cctcgtgctt tacggtatcg ccgctcccga ttgcgagcgc atcgcttctt 3660
 atcgcttctt tgacgagttc ttctgagcgg gactctgggg ttcgaaatga ccgaccaagc 3720
 gacgccccac ctgccatcac gagatttoga ttccacgcgc gccttctatg aaagggtggg 3780
 20 cttcggaatc gttttcggg acgcgcgctg gatgatctc cagcgcgggg atctcatgct 3840
 ggagttcttc gccacccca acttgtttat tgcagcttat aatggttaca aataaagcaa 3900
 25 tagcatcaca aatttcacaa ataaagcatt ttttctactg cattctagtt gtggtttgtc 3960
 caaactcatc aatgtatctt atcatgtctg tataccgtcg acctctagct agagcttggc 4020
 30 gtaatcatgg tcatagctgt ttctgtgtg aaattgttat ccgctcaca ttccacacaa 4080
 catacgagcc ggaagcataa agtgtaaagc ctggggtgcc taatgagtga gctaactcac 4140
 attaatgctg ttgcgctcac tgcccgttt ccagtcggga aacctgtcgt gccagctgca 4200
 35 ttaatgaatc ggccaacgcg cggggagagg cggtttgct attgggcgct ctccgccttc 4260
 ctgcctcact gactcgtgc gctcggctgt tcggctggcg cgagcgggtat cagctcactc 4320
 aaaggcggta atacggttat ccacagaatc aggggataac gcaggaaaga acatgtgagc 4380
 40 aaaaggccag caaaaggcca ggaaccgtaa aaaggccgcg ttgctggcgt ttttccatag 4440
 gctccgcccc cctgacgagc atcacaaaaa tcgacgctca agtcagaggt ggcgaaacc 4500
 45 gacaggacta taaagatacc aggcgtttcc ccttgaagc tccctcgtgc gctctcctgt 4560
 tccgacctg ccgcttaccg gatacctgtc cgcttcttc ccttcgggaa cggtggcgct 4620
 50 ttctcaatgc tcacgctgta ggtatctcag ttgggtgtag gtggttgcgt ccaagctggg 4680
 ctgtgtgcac gaaccccccg ttcagcccg cgcgtgcgc ttatccggtg actatcgtct 4740
 tgagtccaac ccggtgaagc acgacttatc gccactggca gcagccactg gtaacaggat 4800
 55 tagcagagcg aggtatgtag gcggtgctac agagttcttg aagtgggtgc ctaactacgg 4860
 ctacactaga aggacagtat ttggtatctg cgtctgctg aagccagtta ccttcggaaa 4920
 aagagttggt agctcttgat ccggcaaaaa aaccaccgct ggtagcgggt gtttttttgt 4980
 60 ttgcaagcag cagattacgc gcagaaaaaa aggatctcaa gaagatcctt tgatcttttc 5040
 tacggggtct gacgctcagt ggaacgaaaa ctcacgttaa gggatttttg tcatgagatt 5100
 65 atcaaaaaag atottcacct agatcctttt aaattaaaaa tgaagtttta aatcaatcta 5160
 aagtatatat gagtaaacct ggtctgacag ttaccaatgc ttaatcagt aggcacctat 5220
 70 ctacagcagc tgtctatttc gttcatccat agttgcctga ctcccgcgtg ttagataaac 5280
 taogatacgg gagggcttac catctggccc cagtgtgcga atgataccgc gagacccacg 5340
 ctcaccggct ccagatttat cagcaataaa ccagccagcc ggaaggcccg agcgcagaag 5400
 75 tggctcgtca actttatcog cctccatcca gtctattaat tgttcgggg aagctagagt 5460

10

20

30

40

【0 3 4 3】

【数 7 2】

	aagtagttcg ccagttaata gtttgcgcaa cgttggtgcc attgctacag gcatcgtggt	5520	
	gtcacgctcg tcgtttggta tggcttcatt cagctccggt tcccaacgat caaggcgagt	5580	
5	tacatgatcc cccatgttgt gcaaaaaagc ggtagctcc ttcggctctc cgatcgttgt	5640	
	cagaagtaag ttggccgcag tgttatcact catggttatg gcagcactgc ataattctct	5700	
10	tactgtcatg ccatccgtaa gatgcttttc tgtgactggt gagtactcaa ccaagtcatt	5760	
	ctgagaatag tgtatcgggc gaccgagttg ctcttgcccg gcgtcaatac gggataatac	5820	
	cgcgccacat agcagaactt taaaagtgtc catcattgga aaacgttctt cggggcgaaa	5880	10
15	actctcaagg atcttaccgc tgttgagatc cagttcgatg taaccactc gtgcacccaa	5940	
	ctgatcttca gcatctttta ctttcaccag cgtttctggg tgagcaaaaa caggaaggca	6000	
20	aaatgcgcga aaaaaggga taaggcgac acggaatgt tgaatactca tactcttct	6060	
	ttttcaatat tattgaagca tttatcaggg ttattgtctc atgagcggat acatatttga	6120	
	atgtatttag aaaaataaac aaataggggt tccgcgcaca tttcccgaa aagtgccacc	6180	
25	tgacgtc	6187	
	<210> 58		
30	<211> 6452		
	<212> DNA		
	<213> Artificial Sequence		20
	<220>		
35	<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide		
	<400> 58		
	gacggatcgg gagatctccc gatccctat ggtcgactct cagtacaatc tgctctgatg	60	
40	ccgcatagtt aagccagtat ctgctccctg cttgtgtgtt ggaggtoct gagtagtgcg	120	
	cgagcaaat ttaagctaca acaaggcaag gcttgaccga caattgcatt aagaatctgc	180	
45	ttagggtag cggttttgcg ctgcttcgag atgtacgggc cagatatacg cgttgacatt	240	
	gattattgac tagttattaa tagtaataa ttacggggtc attagttcat agcccatata	300	
	tggagtccg cgttacataa cttacggtaa atggcccgcc tggctgaccg cccaacgacc	360	
50	cccgccatt gacgtcaata atgacgtatg tcccatagt aacgccaata gggactttcc	420	30
	attgacgtca atgggtggac tatttacggg aaactgccca cttggcagta catcaagtgt	480	
55	atcatatgac aagtacgccc cctattgacg tcaatgacgg taaatggccc gcctggcatt	540	
	atgcccagta catgacotta tgggactttc ctacttgga gtacatctac gtattagtca	600	
	tcgctattac catggtgatg cgggtttggc agtacatcaa tgggcgtgga tagcggtttg	660	
60	actcacggg atttcaaagt ctccacccca ttgacgtcaa tgggagtttg ttttggcacc	720	
	aaaatcaacg ggactttcca aaatgtogta acaactcgc cccattgacg caaatggcg	780	
65	gtaggcgtgt acggtgggag gtctatataa gcagagctct ctggctaact agagaacca	840	
	ctgcttactg gcttatcgaa attaatacga ctactatag ggagacccaa gctggctagc	900	
	gtttaaacgg gccctctaga ctgagcggc cgccactgtg ctggatatct gcagaattca	960	40
70	tgcatggaga tacacctaca ttgcatgaat atatgttaga tttgcaacca gagacaactg	1020	
	atctctactg ttatgagcaa ttaaatgaca gctcagagga ggaggatgaa atagatggtc	1080	
75	cagctggaca agcagaaccg gacagagccc attacaatat tgtaaccttt tgttgcaagt	1140	
	gtgactctac gcttcgggtg tgcgtacaaa gcacacacgt agacattcgt actttggaag	1200	

【 0 3 4 4】

【数 7 3】

acctgttaat gggcacacta ggaattgtgt gcccacatctg ttctcagaaa ccaggatcta 1260
 tggcgtagcc atacgatgtt ccagattacg cttagcttgag atctaccatg tctcagagca 1320
 5 acogggagct ggtggttgac ttctctctct acaagctttc ccagaaagga tacagctgga 1380
 gtcagtttag tgatgtggaa gagaacagga ctgaggcccc agaagggaact gaatcggaga 1440
 10 tggagacccc cagtgccatc aatggcaacc catcctggca cctggcagac agccccggcg 1500
 tgaatggagc cactgcgcac agcagcagtt tggatgcccg ggaggtgatc cccatggcag 1560
 cagtaaagca agcgtgagg gaggcaggcg acgagtttga actgcggtac cggcgggcat 1620
 15 tcagtacact gacatcccag ctccacatca cccaggggac agcatatcag agctttgaac 1680
 aggtagttaa tgaactotto cgggatgggg taaactgggg tcgcattgtg gcctttttct 1740
 ccttcggcgg ggcactgtgc gtgaaagcg tagacaagga gatgcaggta ttggtgagtc 1800
 20 ggatcgcagc ttggatggcc acttacctga atgaccacct agagccttg atccaggaga 1860
 acggcggctg ggatactttt gtggaactct atgggaacaa tgcagcagcc gagagccgaa 1920
 25 agggccagga acgcttcaac cgtgtgttcc tgacgggcat gactgtggcc ggcgtggttc 1980
 tactgggctc actcttcagt cggaaatgaa gatccaagct taagttaaa ccgctgatca 2040
 gcctcgactg tgccctctag ttgccagcca tctgttgttt gcccctcccc cgtgccttcc 2100
 30 ttgacctgga aaggtgccac tcccactgtc ctttctaata aaaatgagga aattgcatcg 2160
 cattgtctga gtagggtgca ttctattctg gggggtgggg tggggcagga cagcaagggg 2220
 35 gaggattggg aagacaatag caggcatgct ggggatgcgg tgggctctat ggcttctgag 2280
 gcggaagaa ccagctgggg ctctaggggg tatccccacg cgcctgtag cggcgatta 2340
 40 agcgcggcgg gtgtgtgtgt tacgcgcagc gtgaccgcta cacttgccag cgcctagcg 2400
 cccgctcctt tcgcttctct ccttccttct ctgcacacgt tcgcgggctt tcccgtcaa 2460
 gctctaaatc ggggcatccc tttaggggtc cgatttagtg ctttacggca cctcgacccc 2520
 45 aaaaaacttg attaggtgga tggttcacgt agtgggcat cgcctgata gacggttttt 2580
 cgcccttga cgttgagtc cacgttcttt aatagtggac tcttgttcca aactggaaca 2640
 50 aactcaacc ctatctoggt ctattctttt gatttataag ggattttggg gatttcggcc 2700
 tattgttaa aaaatgagct gatttaacaa aaatttaacg cgaattaatt ctgtggaatg 2760
 tgtgtcagtt aggtgtgga aagtccccag gctccccagg caggcagaag tatgcaaagc 2820
 55 atgcatctca attagtcagc aaccaggtgt ggaagtcac caggctcccc agcaggcaga 2880
 agtatgcaa gcatgcatct caattagtca gcaaccatag tcccggccct aactcggccc 2940
 60 atcccggccc taactcggcc cagttcggcc cattctccgc cccatggctg actaattttt 3000
 ttattttatg cagaggccga ggcgcctct gctctgagc tattccagaa gtagtgagga 3060
 ggcttttttg gaggcctagg cttttgcaaa aagctcccgg gagcttgat atccattttc 3120
 65 ggatctgatc aagagacagg atgaggatcg ttctgcatga ttgaacaaga tggattgcac 3180
 gcaggttctc cggcgccttg ggtggagagg ctattcggct atgactgggc acaacagaca 3240
 70 atoggctgct ctgatccgc cgtgttcggc ctgtcagcgc agggcgccc ggttcttttt 3300
 gtcaagaccg acctgtccgg tgccctgaat gaactgcagg acgaggcagc gcggtatcg 3360
 tggctggcca cgacggggtt tccttgogca gctgtgctcg acgttgctac tgaagcggga 3420
 75 agggactggc tgctattggg cgaagtgcg gggcaggatc tcctgtcacc tcacctgct 3480
 cctgccgaga aagtatccat catggctgat gcaatgcggc ggctgcatac gcttgatccg 3540

10

20

30

40

【 0 3 4 5】

【数 7 4】

	gctacctgcc cattogacca ccaagogaaa catcgcatcg agcgagcagc tactcggatg	3600	
5	gaagccggtc ttgtogatca ggatgatctg gacgaagagc atcaggggct cgcgcagcc	3660	
	gaactgttcg ccaggctcaa ggcgcgcatg cccgacggcg aggatctcgt cgtgacccat	3720	
10	ggogatgcct gcttgcgaa tatcatggtg gaaaatggcc gctttcttg attcatcgac	3780	
	tgtggccggc tgggtgtggc ggaccgctat caggacatag cgttggtac cgtgatatt	3840	
	gctgaagagc ttggcggcga atgggctgac cgttctctcg tctttacgg tatcgccgt	3900	10
15	ccgattcgc agcgcatgc cttctatgc cttcttgac agttctctg agcgggactc	3960	
	tggggttcga aatgacgac caagcgacgc ccaacctgcc atcacgagat ttcgattcca	4020	
20	ccgccgctt ctatgaaagg ttgggcttcg gaatcgtttt ccgggaogcc ggttgatga	4080	
	tctccagcg cggggtatc atgctggagt tcttcgccca ccccaacttg ttattgcag	4140	
	cttataatgg ttacaaataa agcaatagca tcacaaattt cacaataaa gcattttttt	4200	
25	cactgcattc tagttgtggt ttgtccaaac tcacaaatgt atcttatcat gtctgtatac	4260	
	cgtcgacctc tagctagagc ttggcgtaat catggcata gctgttctc gtgtgaaatt	4320	
30	gttatccgct cacaattcca cacaacatac gagccggaag cataaagtgt aaagcctggg	4380	
	gtgcctaata agtgagctaa ctacacattaa ttgcgttgcg ctcaactgcc gctttccagt	4440	20
	cgggaaacct gtcgtgccag ctgcattaat gaatcgcca acgcgcgggg agaggcgggt	4500	
35	tgcgatttg ggcctcttc gcttctctc tcaactgactc gctgcgctcg gtcttcggc	4560	
	tgccgcgagc ggtatcagct caactaaagg cggtaatacg gttatccaca gaatcagggg	4620	
40	ataacgcagg aaagaacatg tgagcaaaag gccagcaaaa ggccagggaac cgtaaaaagg	4680	
	ccgcgttgct ggcgtttttc cataggctcc gccccctga cgagcatcac aaaaatcgac	4740	
	gctcaagtca gaggtggcga aaccgcagac gactataaag ataccaggcg tttccccctg	4800	
45	gaagctccct cgtgcgctct cctgttcga cctgcgctc taccggatac ctgtccgcct	4860	
	ttctccctc gggaagcgtg gcgctttctc aatgctcag ctgtaggat ctcaagttcg	4920	
50	tgtaggctgt tcgctccaag ctgggctgtg tgacgaacc ccccgttcag ccgcacgct	4980	30
	gcgccttata cggtaactat cgtcttgagt ccaaccgggt aagacacgac ttatcgccac	5040	
	tggcagcagc cactggtaac aggattagca gagcgaggta tgtagcggt gctacagagt	5100	
55	tcttgaagtg gtggcctaac tacggctaca ctagaaggac agtatttgg atctgcgctc	5160	
	tgctgaagcc agttacctc ggaaaaagag ttggtagctc ttgatccggc aaacaaacca	5220	
60	ccgctggtag cgggtggttt tttgttgca agcagcagat tacgcgcaga aaaaaggat	5280	
	ctcaagaaga tcctttgatc tttctacgg ggtctgacgc tcagtggaa gaaaactcac	5340	
	gttaagggat tttgtcatg agattatcaa aaaggatctt cacctagatc cttttaaatt	5400	
65	aaaaatgaag ttttaaatca atctaaagta tatatgagta aacttggtct gacagttacc	5460	
	aatgcttaat cagttaggca cctatctcag cgatctgtct atttcgttca tccatagttg	5520	40
70	cctgactccc cgtcgtgtag ataactacga tacgggaggg cttaccatct ggcccagtg	5580	
	ctgcaatgat accgcgagac ccacgctcac cggctccaga tttatcagca ataaaccagc	5640	
	cagccggaag ggccgagcgc agaagtggtc ctgcaacttt atccgcctcc atccagtcta	5700	
75	ttaattgttg ccgggaagct agagtaagta gttcggcagt taatagtttg cgcaacgttg	5760	
	ttgccattgc tacaggcatc gtggtgtcac gctcgtcgtt tggatatggt tcattcagct	5820	

【0 3 4 6】

【数 7 5】

ccggttccca acgatcaagg cgagttacat gatcccccac gttgtgcaaa aaagcgggta 5880
 5 gtccttcggt tcctccgacg gttgtcagaa gtaagttggc cgcagtggtta tcaactcatgg 5940
 ttatggcagc actgcataat tctcttactg tcatgccatc cgtaagatgc ttttctgtga 6000
 ctggtgagta ctcaaccaag tcattctgag aatagtgtat gcggcgaccg agttgtctctt 6060
 10 gcccgcgctc aatacgggat aataccgctc cacatagcag aactttaaaa gtgctcatca 6120
 ttggaaaaacg ttcttcgggg cgaaaactct caaggatctt accgctgttg agatccagtt 6180
 15 cgatgtaacc cactcgtgca ccaactgat ctccagcatc ttttactttc accagcgttt 6240
 ctgggtgagc aaaaacagga aggcacaaatg ccgcaaaaaa ggaataaagg gcgacacgga 6300
 20 aatgttgaat actcatactc ttcttttttc aatattattg aagcatttat cagggttatt 6360
 gtctcatgag cggatacata tttgaatgta tttagaaaaa taaacaaata ggggttcgcg 6420
 gcacatttcc ccgaaaagtg ccactgacg tc 6452
 25
 <210> 59
 <211> 349
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 30
 <400> 59
 Met His Gly Asp Thr Pro Thr Leu His Glu Tyr Met Leu Asp Leu Gln
 1 5 10 15
 35
 Pro Glu Thr Thr Asp Leu Tyr Cys Tyr Glu Gln Leu Asn Asp Ser Ser
 20 25 30
 40
 Glu Glu Glu Asp Glu Ile Asp Gly Pro Ala Gly Gln Ala Glu Pro Asp
 35 40 45
 45
 Arg Ala His Tyr Asn Ile Val Thr Phe Cys Cys Lys Cys Asp Ser Thr
 50 55 60
 50
 Leu Arg Leu Cys Val Gln Ser Thr His Val Asp Ile Arg Thr Leu Glu
 65 70 75 80
 55
 Asp Leu Leu Met Gly Thr Leu Gly Ile Val Cys Pro Ile Cys Ser Gln
 85 90 95
 60
 Lys Pro Gly Ser Met Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ser
 100 105 110
 65
 Leu Arg Ser Thr Met Ser Gln Ser Asn Arg Glu Leu Val Val Asp Phe
 115 120 125
 70
 Leu Ser Tyr Lys Leu Ser Gln Lys Gly Tyr Ser Trp Ser Gln Phe Ser
 130 135 140
 75
 Asp Val Glu Glu Asn Arg Thr Glu Ala Pro Glu Gly Thr Glu Ser Glu
 145 150 155 160
 Met Glu Thr Pro Ser Ala Ile Asn Gly Asn Pro Ser Trp His Leu Ala
 165 170 175
 Asp Ser Pro Ala Val Asn Gly Ala Thr Ala His Ser Ser Ser Leu Asp
 180 185 190

10

20

30

40

【 0 3 4 7 】

	Ala Arg Glu Val Ile Pro Met Ala Ala Val Lys Gln Ala Leu Arg Glu	
	195	200
5		205
	Ala Gly Asp Glu Phe Glu Leu Arg Tyr Arg Arg Ala Phe Ser Asp Leu	
	210	215
		220
10	Thr Ser Gln Leu His Ile Thr Pro Gly Thr Ala Tyr Gln Ser Phe Glu	
	225	230
		235
15	Gln Val Val Asn Glu Leu Phe Arg Asp Gly Val Asn Trp Gly Arg Ile	
	245	250
		255
20	Val Ala Phe Phe Ser Phe Gly Gly Ala Leu Cys Val Glu Ser Val Asp	
	260	265
		270
25	Lys Glu Met Gln Val Leu Val Ser Arg Ile Ala Ala Trp Met Ala Thr	
	275	280
		285
	Tyr Leu Asn Asp His Leu Glu Pro Trp Ile Gln Glu Asn Gly Gly Trp	
30	290	295
		300
	Asp Thr Phe Val Glu Leu Tyr Gly Asn Asn Ala Ala Ala Glu Ser Arg	
35	305	310
		315
	Lys Gly Gln Glu Arg Phe Asn Arg Trp Phe Leu Thr Gly Met Thr Val	
	325	330
		335
40	Ala Gly Val Val Leu Leu Gly Ser Leu Phe Ser Arg Lys	
	340	345
45	<210> 60	
	<211> 750	
	<212> DNA	
	<213> Homo sapiens	
50	<400> 60	
	atggcgtacc catac gatgt tccagattac gctagcttga gatctacat gtctcagagc	60
	aaccgggagc tgggtgttga ctttctctcc tacaagcttt ccagaaaagg atacagctgg	120
55	agtcagttta gtgatgtgga agagaacagg actgaggccc cagaaggggac tgaatcggag	180
	atggagaccc ccagtgccat caatggcaac ccatcctggc acctggcaga cagccccgcg	240
	gtgaatggag ccaactgcgc cagcagcagt ttggatgccc gggagggtgat ccccatggca	300
60	gcagtaaagc aagcgtctgag ggaggcaggc gacgagttt aactgcggta ccggcgggca	360
	ttcagtgacc tgacatccca gctocacatc accccaggga cagcatatca gagctttgaa	420
65	caggtagtga atgaactctt cgggatggg gtagccattc ttgcattgt ggccttttc	480
	tccttcggcg gggcaactgt cgtggaaagc gtagacaagg agatgcagg attggtgagt	540
	cgatcgcag cttgatggc cacttacctg aatgaccacc tagagccttg gatccaggag	600
70	aacggcggct gggatacttt tgtggaactc tatgggaaca atgcagcagc cgagagccga	660
	aagggccagg aacgcttcaa cagctgttgc ctgacgggca tgactgtggc cggcgtggtt	720
75	ctgctgagct cactcttcag tcqqaatatga	750

【 0 3 4 8 】

【数 7 7】

<210> 61
 <211> 249
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 5
 <400> 61
 Met Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ser Leu Arg Ser Thr
 1 5 10 15
 10
 Met Ser Gln Ser Asn Arg Glu Leu Val Val Asp Phe Leu Ser Tyr Lys
 20 25 30
 15
 Leu Ser Gln Lys Gly Tyr Ser Trp Ser Gln Phe Ser Asp Val Glu Glu
 35 40 45
 20
 Asn Arg Thr Glu Ala Pro Glu Gly Thr Glu Ser Glu Met Glu Thr Pro
 50 55 60
 25
 Ser Ala Ile Asn Gly Asn Pro Ser Trp His Leu Ala Asp Ser Pro Ala
 65 70 75 80
 30
 Val Asn Gly Ala Thr Ala His Ser Ser Ser Leu Asp Ala Arg Glu Val
 85 90 95
 20
 Ile Pro Met Ala Ala Val Lys Gln Ala Leu Arg Glu Ala Gly Asp Glu
 100 105 110
 35
 Phe Glu Leu Arg Tyr Arg Arg Ala Phe Ser Asp Leu Thr Ser Gln Leu
 115 120 125
 40
 His Ile Thr Pro Gly Thr Ala Tyr Gln Ser Phe Glu Gln Val Val Asn
 130 135 140
 45
 Glu Leu Phe Arg Asp Gly Val Ala Ile Leu Arg Ile Val Ala Phe Phe
 145 150 155 160
 50
 Ser Phe Gly Gly Ala Leu Cys Val Glu Ser Val Asp Lys Glu Met Gln
 165 170 175 30
 Val Leu Val Ser Arg Ile Ala Ala Trp Met Ala Thr Tyr Leu Asn Asp
 180 185 190
 55
 His Leu Glu Pro Trp Ile Gln Glu Asn Gly Gly Trp Asp Thr Phe Val
 195 200 205
 60
 Glu Leu Tyr Gly Asn Asn Ala Ala Ala Glu Ser Arg Lys Gly Gln Glu
 210 215 220
 65
 Arg Phe Asn Arg Trp Phe Leu Thr Gly Met Thr Val Ala Gly Val Val
 225 230 235 240
 70
 Leu Leu Gly Ser Leu Phe Ser Arg Lys
 245
 75
 <210> 62
 <211> 349
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>

【0 3 4 9】

【数 7 8】

		<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide															
		<400> 62															
5	Met His Gly Asp Thr Pro Thr Leu His Glu Tyr Met Leu Asp Leu Gln	1		5				10					15				
10	Pro Glu Thr Thr Asp Leu Tyr Cys Tyr Glu Gln Leu Asn Asp Ser Ser		20				25					30					
15	Glu Glu Glu Asp Glu Ile Asp Gly Pro Ala Gly Gln Ala Glu Pro Asp		35				40					45					10
	Arg Ala His Tyr Asn Ile Val Thr Phe Cys Cys Lys Cys Asp Ser Thr		50			55					60						
20	Leu Arg Leu Cys Val Gln Ser Thr His Val Asp Ile Arg Thr Leu Glu		65			70			75								
25	Asp Leu Leu Met Gly Thr Leu Gly Ile Val Cys Pro Ile Cys Ser Gln			85				90					95				
30	Lys Pro Gly Ser Met Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ser			100				105					110				20
	Leu Arg Ser Thr Met Ser Gln Ser Asn Arg Glu Leu Val Val Asp Phe			115			120					125					
35	Leu Ser Tyr Lys Leu Ser Gln Lys Gly Tyr Ser Trp Ser Gln Phe Ser			130			135					140					
40	Asp Val Glu Glu Asn Arg Thr Glu Ala Pro Glu Gly Thr Glu Ser Glu				150				155								
45	Met Glu Thr Pro Ser Ala Ile Asn Gly Asn Pro Ser Trp His Leu Ala				165				170					175			
50	Asp Ser Pro Ala Val Asn Gly Ala Thr Ala His Ser Ser Ser Leu Asp				180				185					190			30
55	Ala Arg Glu Val Ile Pro Met Ala Ala Val Lys Gln Ala Leu Arg Glu				195				200					205			
	Ala Gly Asp Glu Phe Glu Leu Arg Tyr Arg Arg Ala Phe Ser Asp Leu				210			215					220				
60	Thr Ser Gln Leu His Ile Thr Pro Gly Thr Ala Tyr Gln Ser Phe Glu					230				235							
65	Gln Val Val Asn Glu Leu Phe Arg Asp Gly Val Ala Ile Leu Arg Ile				245				250					255			40
70	Val Ala Phe Phe Ser Phe Gly Gly Ala Leu Cys Val Glu Ser Val Asp				260				265					270			
75	Lys Glu Met Gln Val Leu Val Ser Arg Ile Ala Ala Trp Met Ala Thr				275				280					285			
	Tyr Leu Asn Asp His Leu Glu Pro Trp Ile Gln Glu Asn Gly Gly Trp																

【0 3 5 0】

【数 7 9】

	290	295	300	
5	Asp Thr Phe Val Glu Leu Tyr Gly Asn Asn Ala Ala Ala Glu Ser Arg 305 310 315 320			
10	Lys Gly Gln Glu Arg Phe Asn Arg Trp Phe Leu Thr Gly Met Thr Val 325 330 335			
15	Ala Gly Val Val Leu Leu Gly Ser Leu Phe Ser Arg Lys 340 345			10
20	<210> 63 <211> 6187 <212> DNA <213> Artificial Sequence			
25	<220> <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide			
30	<400> 63 gacggatcgg gagatctccc gatccctat ggtcgactct cagtacaatc tgctctgatg ccgcatagtt aagccagtat ctgctccctg cttgtgtgtt ggaggtoget gagtagtgog cgagcaaaat ttaagctaca acaaggcaag gcttgacoga caattgcatg aagaatctgc ttaggggttag gcgtttttgog ctgcttogog atgtacgggc cagatatacg cgttgacatt gattattgac tagttattaa tagtaataa ttacgggggc attagttcat agcccatata tggagtccg cgttacataa cttacggtaa atggcccgcc tggctgaccg cccaacgacc cccgccatt gacgtcaata atgacgtatg ttcccatagt aacgccaata gggactttcc attgacgtca atgggtggac tatttacggt aaactgccca ctgggcagta catcaagtgt atcatatgcc aagtagccc cctattgacg tcaatgacgg taaatggccc gcctggcatt atgccagta catgacctta tgggactttc ctacttgga gtacatctac gtattagtca tcgctattac catggtgatg cgtttttggc agtacatcaa tggcggtgga tagcggtttg actcacgggg atttccaagt ctccacccca ttgacgtcaa tgggagtttg ttttggcacc aaaatcaacg ggactttcca aaatgtcgta acaactccgc ccattgacg caaatgggag gtaggcgtgt acggtgggag gtctatataa gcagagctct ctggctaact agagaacca ctgcttactg gcttatcgaa attaatacga ctcaactatg ggagacccaa gctggctagc gtttaaacgg gccctctaga ctogagcggc cgccactgtg ctggatatct gcagaattcc accacactgg actagtggat ctatggcgta cccatacgat gttccagatt acgctagctt gagatctacc atgtctcaga gcaaccggga gctggtggtt gactttctct cctacaagct ttccagaaa ggatacagct ggagtcagtt tagtgatgtg gaagagaaca ggactgaggc cccagaaggg actgaatcgg agatggagac cccagtgcc atcaatggca accatcctg gcacctggca gacagccccg cgtgaatgg agccactgcg cacagcagca gtttgatgc ccgggagggtg atcccatgg cagcagtaaa gcaagcgctg agggaggcag gcgacgagtt tgaactcogg tacoggcggg cattcagtga cctgacatcc cagctccaca tccccagc gacagcatat cagagctttg aacaggtagt gaatgaactc ttccgggatg gggtagccat tcttcgcatt gtggcctttt tctccttcgg cggggcactg tgcgtggaaa gcgtagacaa ggagatgcag gtattggtga gtccgatgc agcttggatg gccacttacc tgaatgacca	60 120 180 240 300 360 420 480 540 600 660 720 780 840 900 960 1020 1080 1140 1200 1260 1320 1380 1440 1500 1560		20 30 40

【 0 3 5 1】

【数 8 0】

	cctagagcct tggatccagg agaacggcgg ctgggatact tttgtggaac tctatgggaa	1620
5	caatgcagca gccgagagcc gaaaggcca ggaacgcttc aaccgctggt tctgaacggg	1680
	catgactgtg gccggcgtgg ttctgctggg ctcaactcttc agtcggaaat gaagatccga	1740
	gctcgggtacc aagcttaagt ttaaaccgct gatcagcctc gactgtgcct tctagtgtcc	1800
10	agccatctgt tgtttgcccc tcccccgctc cttccttgac cctggaaggt gccactccca	1860
	ctgtcctttc ctaataaaat gaggaaaatg catcgattg tctgagtagg tgtcattcta	1920
15	ttctgggggg tgggggtggg caggacagca agggggagga ttgggaagac aatagcaggc	1980
	atgctgggga tgcggtgggc tctatggctt ctgaggcgga aagaaccagc tggggctcta	2040
	gggggtatcc ccacgcgcc tgtagcggcg cattaagcg ggcggtgtg gtggttacgc	2100
20	gcagcgtgac cgtacactt gccagcgccc tagcgccgc tcttttgcct ttcttccctt	2160
	cctttctcgc caggttcgcc ggttttcccc gtcaagctct aaatcggggc atcccttag	2220
25	ggttccgatt tagtgcttta cggcacctcg acccaaaaa acttgattag ggtgatggtt	2280
	cacgtagtgg gccatcgccc tgatagacgg tttttcgccc ttgacgttg gagtccacgt	2340
	tctttaatag tggactcttg ttccaaactg gaacaacact caaccctatc tcggtctatt	2400
30	cttttgattt ataagggtt ttggggattt oggcctattg gttaaaaaat gagctgattt	2460
	aacaaaaatt taacgcgaat taattctgtg gaatgtgtgt cagttagggt gtggaagtc	2520
35	cccaggtccc ccaggcaggc agaagtatgc aaagcatgca tctcaattag tcagcaacca	2580
	ggtgtggaaa gtccccaggc tccccagcag gcagaagtat gcaaagcatg catctcaatt	2640
40	agtcagcaac catagtcccg cccttaactc cgcccatccc gccctaact ccgccagtt	2700
	ccgccattc tccgccccat ggctgactaa ttttttttat ttatgcagag gccgagggcg	2760
	cctctgcctc tgagctattc cagaagtagt gaggaggctt ttttgaggc ctaggctttt	2820
45	gcaaaaagct cccgggagct tgtatatcca ttttcggatc tgatcaagag acaggatgag	2880
	gatcgtttcg catgattgaa caagatggat tgcacgcagg ttctccggcc gcttgggtg	2940
50	agaggctatt cggctatgac tgggcacaac agacaatcg ctgctctgat gccgcgtgt	3000
	tccggtgtc agcgcagggg cggccggttc tttttgtcaa gaccgacctg tccggtgcc	3060
	tgaatgaact gcaggacgag gcagcgggc tatcgtggct ggccacgacg ggcgttctt	3120
55	gcgcagctgt gctcgacgtt gtcactgaag cgggaaggga ctggctgcta ttgggcgaag	3180
	tgccggggca ggatctcctg tcatctcacc ttgctcctgc cgagaaagta tccatcatgg	3240
60	ctgatgcaat gcggcggtcg catacgttg atccggtac ctgccattc gaccaccaag	3300
	cgaacatcg catcgagcga gcacgtactc ggatggaagc cggctctgtc gatcaggatg	3360
	atctggacga agagcatcag gggctcggc cagccgaact gttcgccagg ctcaaggcgc	3420
65	gcatgcocga cggcgaggat ctgctcgtga cccatggcga tgctgcttg ccgaatatca	3480
	tgggtgaaaa tggccgcttt tctggattca tcgactgtgg ccggctgggt gtggcggaac	3540
70	gctatcagga catagcgttg gctaccgtg atattgtga agagcttggc ggogaatggg	3600
	ctgacogctt cctcgtgctt tacggtatcg ccgctccga ttgcagcgc atgccttct	3660
	atgccttct tgacgagttc ttctgagcgg gactctgggg ttcgaaatga ccgaccaagc	3720
75	gacgccaac ctgccatcac gagatttca ttccacgcc gccttctatg aaaggttggg	3780
	cttcggaatc gttttccggg acgcggctg gatgatctc cagcgcgggg atctcatgt	3840

10

20

30

40

【 0 3 5 2】

【数 8 1】

ggagttcttc gccacccca acttgtttat tgcagcttat aatggttaca aataaagcaa 3900
 5 tagcatcaca aatttcacaa ataaagcatt ttttctactg cattctagtt gtggtttgtc 3960
 caaactcatc aatgtatctt atcatgtctg tataccgtcg acctctagct agagcttggc 4020
 gtaatcatgg tcatagctgt ttctgtgtg aaattgttat ccgctcacia ttccacacia 4080
 10 catacgagcc ggaagcataa agtgtaaagc ctgggggtgc taatgagtga gctaactcac 4140
 attaattgcy ttgcgtcac tgcgcgttt ccagtcggga aacctgtcgt gccagctgca 4200
 15 ttaatgaatc ggccaacgcy cggggagagg cggtttggt attgggcgt cttccgcttc 4260
 ctgcgtcact gactcgtgc gctcgtcgt toggctgcyg cagcgggtat cagctcactc 4320
 aaaggcggta atacggttat ccacagaatc aggggataac gcaggaaaga acatgtgagc 4380
 20 aaaaggccag caaaaggcca ggaaccgtaa aaaggcgcgt ttgctggcgt ttttccatag 4440
 gctccgcccc cctgacgagc atcacaaaaa tcgacgtca agtcagaggt ggcgaaaccc 4500
 25 gacaggacta taaagatacc aggcgtttcc ccctggaagc tcctcgtgc gctctcctgt 4560
 tccgacctg ccgcttaccg gatacctgtc cgcctttctc ccttcgggaa gcgtggcgt 4620
 ttctcaatgc tcacgtgta ggtatctcag ttccgtgtag gtcgttcgt ccaagctggg 4680
 30 ctgtgtgcac gaacccccg ttcagccga ccgctgcgc ttatccgta actatcgtct 4740
 tgagtccaac ccggttaagc acgacttat gccactggca gcagccactg gtaacaggat 4800
 35 tagcagagcy aggtatgtag gcggtgctac agagttctt aagtgtggc ctaactacgg 4860
 ctacactaga aggacagtat ttggtatctg cgtctcgtg aagccagta ccttcggaaa 4920
 40 aagagttggt agctcttgat ccggcaaaca aaccaccgt ggtagcgggt gttttttgt 4980
 ttgcaagcag cagattacgc gcagaaaaa aggatctcaa gaagatcct tgatctttc 5040
 tacggggtct gacgtcagt ggaacgaaa ctcacgttaa gggattttg tcatgagatt 5100
 45 atcaaaaagg atcttcacct agatccttt aaattaaaaa tgaagttta aatcaatcta 5160
 aagtatatat gagtaactt ggtctgacag ttaccaatgc ttaatcagt aggcacctat 5220
 50 ctcagcgatc tgtctattc gttcatccat agttgcotga ctcgccgtg ttagataac 5280
 tacgatacgg gagggcttac catctggccc cagtgtgca atgataccgc gagaccacg 5340
 ctcaccggct ccagatttat cagcaataa ccagccagcc ggaaggccg agcgcagaag 5400
 55 tggctcgtca actttatcc cctccatcca gtctattaat tgttgcggg aagctagagt 5460
 aagtagttcg ccagttaata gtttgcgaa cgttgttgc attgtacag gcacgttgt 5520
 60 gtcacgtcgt tcgtttggta tggcttcatt cagctccgt tcccaacgat caaggcagat 5580
 tacatgatcc ccatgttgt gcaaaaaagc ggttagctcc ttcggtctc cgtcgttgt 5640
 cagaagtaag ttggcgcag tttatcact catggttatg gcagcactgc ataattctct 5700
 65 tactgtcatg ccacccgtaa gatgctttc tgtgactggt gactactca ccaagtcatt 5760
 ctgagaatag tgtatgggc gaccagttg ctcttgccc gcgtcaatac ggataatac 5820
 70 cggccacat agcagaactt taaaagtgt catcattgga aaacgttct cggggcgaaa 5880
 actctcaagg atcttaccgc tgttgagatc cagttcgat taaccactc gtcacccaa 5940
 ctgatcttca gcactttta ctttaccag cgtttctggg tgagcaaaaa caggaaggca 6000
 75 aaatgcgcga aaaaaggga taaggcgac acggaatgt tgaatactca tactcttct 6060
 ttttcaatat tattgaagca tttatcaggg ttattgtctc atgagcggt acatatttga 6120

10

20

30

40

【0 3 5 3】

【数 8 2】

	atgtatttag aaaaataaac aaataggggt tccgcgcaca tttcccgaa aagtgcacc	6180	
5	tgacgtc	6187	
	<210> 64		
	<211> 6452		
10	<212> DNA		
	<213> Artificial Sequence		
	<220>		
	<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic		10
15	polynucleotide		
	<400> 64		
	gacggatcgg gagatctccc gatccctat ggtcgactct cagtacaatc tgetctgatg	60	
20	ccgcatagtt aagccagtat ctgctcctg cttgtgtgtt ggaggtoget gagtagtgcg	120	
	cgagcaaat ttaagctaca acaaggcaag gcttgaccga caattgcatg aagaatctgc	180	
	ttagggttag gcgttttgcg ctgcttcgog atgtacgggc cagatatacg cgttgacatt	240	
25	gattattgac tagttattaa tagtaataa ttacggggtc attagttcat agcccatata	300	
	tggagttccg cgttacataa ctacggtaa atggcccgcc tggctgaccg cccaacgacc	360	
30	ccgcgccatt gacgtcaata atgacgtatg tcccatagt aacgccaata gggactttcc	420	
	attgacgtca atgggtggac tatttacggg aaactgccc cttggcagta catcaagtgt	480	20
	atcatatgcc aagtagccc cctattgacg tcaatgacgg taaatggccc gcttgccatt	540	
35	atgcccagta catgacctta tgggactttc ctacttgga gtacatctac gtattagtca	600	
	tcgctattac catggtgatg cggttttggc agtacatcaa tgggcgtgga tagcggtttg	660	
40	actcacgggg atttccaagt ctccacccca ttgacgtcaa tgggagtttg ttttggcacc	720	
	aaaatcaacg ggactttcca aaatgtogta acaactccgc cccattgacg caaatgggog	780	
45	gtaggcgtgt acgggtggag gtctatataa gcagagctct ctggctaact agagaacca	840	
	ctgcttactg gcttatcgaa attaatcga ctactatag ggagacccaa gctggctagc	900	
50	gtttaaacg ggcctctaga ctogagcggc cgcactgtg ctggatatct gcagaattca	960	30
	tgcattggaga tacacctaca ttgcatgaat atatgttaga tttgcaacca gagacaactg	1020	
	atctctactg ttatgagcaa ttaaatgaca gctcagagga ggaggatgaa atagatggtc	1080	
55	cagctggaca agcagaaccg gacagagccc attacaatat tgtaaccttt tgttgcaagt	1140	
	gtgactctac gcttcgggtg tgcgtacaaa gcacacacgt agacattcgt actttggaag	1200	
60	acctgttaat gggcacacta ggaattgtgt gcccactctg ttctcagaaa ccaggatcta	1260	
	tggcgtaccc atacgatgtt ccagattacg ctacgttgag atctaccatg tctcagagca	1320	
	accgggagct ggtggttgac tttctctcct acaagctttc ccagaaagga tacagctgga	1380	
65	gtcagtttag tgatgtggaa gagaacagga ctgaggcccc agaagggaact gaatcggaga	1440	
	tggagacccc cagtgccatc aatggcaacc catcctggca cctggcagac agccccgcgg	1500	40
70	tgaatggagc cactgcgcac agcagcagtt tggatgccc ggagggtgac cccatggcag	1560	
	cagtaaagca agcgtgagg gaggcaggcg acgagtttga actgcggtac cggcgggcat	1620	
	tcagtacact gacatcccag ctccacatca cccaggagac agcatatcag agctttgaac	1680	
75	aggtagtga tgaactcttc cgggatgggg tagccattct tcgcattgtg gcctttttct	1740	
	ccttcggcgg ggcactgtgc gtggaagcg tagacaagga gatgcaggta ttggtgagtc	1800	

【0 3 5 4】

【数 8 3】

ggatcgagc ttggatggcc acttacotga atgaccacct agagccttgg atccaggaga 1860
 5 acggcggtctg ggatactttt gtggaactct atgggaacaa tgcagcagcc gagagcogaa 1920
 agggccagga acgcttcaac cgtgtgttcc tgacgggcat gactgtggcc ggcgtggttc 1980
 tgctgggctc actcttcagt cggaaatgaa gatccaagct taagttaa aa cgcgtgatca 2040
 10 gcctcgactg tgccttctag ttgccagcca tctgttgttt gccctcccc cgtgccttcc 2100
 ttgacctg aaggtgccac tccactgtc ctttctaataaaaatgagga aattgcatcg 2160
 15 cattgtctga gtaggtgtca ttctattctg gggggtgggg tggggcagga cagcaagggg 2220
 gaggattggg aagacaatag caggcatgct ggggatgagg tgggctctat ggttctgag 2280
 gcggaagaa ccagctgggg ctctaggggg tatcccaacg cgcctgtag cggcgatta 2340
 20 agcgcggcgg gtgtgtgtgt taogcgcagc gtgacgcga caottgccag cgcctagcg 2400
 ccgcctcctt tgccttctt ccttctctt ctgcacagc tgcgcggtt tccccgtaa 2460
 25 gctctaaatc ggggcatccc tttagggttc cgatttagtg ctttacggca cctcgacccc 2520
 aaaaaacttg attagggtga tgggtcacgt agtgggcat cgcctgata gacggttttt 2580
 cgcccttga cgttgagtc cacgttctt aatagtggac tctgttcca aactggaaca 2640
 30 aactcaacc ctatctcgt ctattctttt gatttataag ggattttggg gatttcggcc 2700
 tattggttaa aaaatgagct gatttaacaa aaatttaacg cgaattaatt ctgtggaatg 2760
 35 tgtgtcagtt aggtgtgtga aagtcacag gtcacacag caggcagaag tatgcaagc 2820
 atgcacatca attagtcagc aaccaggtgt ggaagtccc caggctccc agcagcaga 2880
 agtatgcaaa gcatgcatct caattagtca gcaaccatag tccgcacct aactcgcgc 2940
 40 atccgcgcgc taactcgcgc cagttcgcgc cattctcgc cccatggctg actaatttt 3000
 tttatttatg cagaggcca ggcgcctct gcctctgagc tattccagaa gtagtgagga 3060
 45 ggcttttttg gaggcctagg cttttgcaaa aagctcccg gagcttgat atccattttc 3120
 ggatctgac aagagacag atgaggatcg ttctgcatga ttgaacaaga tggattgcac 3180
 50 gcaggttctc cgcgcgttg ggtggagag ctattcggct atgactggc acaacagaca 3240
 atcggtgct ctgatgcgc cgtgttcgc ctgtcagc aggggcgcgc ggttctttt 3300
 gtcaagaccg acctgtccg tgcctgaat gaactgcag acgaggcagc gcggtatcg 3360
 55 tggctggcca cgcggcgt tcttgcgc gctgtgctc acgttgatc tgaagcgga 3420
 agggactggc tgctattggg cgaagtgcg ggcaggatc tctgtcatc tcaccttgc 3480
 60 cctgccgaga aagtatccat catggctgat gcaatgcgc ggtgcatac gcttgatcg 3540
 gctacctgcc cattcgacca ccaagcga catcgcatc agcagcacg tactcggtg 3600
 gaagccggtc ttgtgatca ggatgatctg gacgaagac atcaggggt cgcgcagcc 3660
 65 gaactgttgc ccaggctcaa ggcgcgatc ccgcagcg aggatctct cgtgacct 3720
 ggogatgcct gcttgcgaa tatcatggtg gaaatggc gctttctg attcatgac 3780
 70 tgtggcggc tgggtgtgc ggacgctat caggacatag cgttgctac cgtgatatt 3840
 gctgaagac ttggggcg atgggtgac cgttctctg tgtttacg tatgcgcgt 3900
 ccgattcgc agcgcagc cttctatgc cttctgac agttctctg agcgggactc 3960
 75 tggggttca aatgacgac caagcagc ccaacctgc atcagagat ttgatcca 4020
 ccgcgcctt ctatgaaag ttgggtctg gaatcgttt ccgggacgc ggttgatga 4080

10

20

30

40

【 0 3 5 5】

【数 8 4】

tcctccagcg cggggatctc atgctggagt tcttcgcca ccccaacttg tttattgcag 4140
 5 cttataatgg ttacaaataa agcaatagca tcacaaatct cacaaataaa gcattttttt 4200
 cactgcattc tagttgtggt ttgtccaaac tcatcaatgt atcttatcat gtctgtatac 4260
 cgctgacctc tagctagagc ttggcgtaat catggtcata gctgtttcct gtgtgaaatt 4320
 10 gttatccgct cacaattcca cacaacatac gagccggaag cataaagtgt aaagcctggg 4380
 gtgcctaatt agtgagctaa ctacacattaa ttgcgttgcg ctactgccc gctttccagt 4440
 15 cgggaaacct gtcgtgccag ctgcattaat gaatgggcca acgcgcgggg agaggcgggt 4500
 tgcgtattgg gcgctcttcc gcttctcgc tcactgactc gctgcgctcg gtctgtggc 4560
 tgcggcgagc ggtatcagct cactcaaagg cggtaatacg gttatccaca gaatcagggg 4620
 20 ataacgcagg aaagaacatg tgagcaaaag gccagcaaaa gccaggaac cgtaaaaagg 4680
 ccgcgttgct ggcgtttttc catagctcc gcccccctga cgagcatcac aaaaatcgac 4740
 gctcaagtca gaggtggcga aaccgcagc gactataaag ataccaggcg tttcccctg 4800
 25 gaagctccct cgtgcgctct cctgttccga cctgcccgt taccggatac ctgtccgcct 4860
 ttctcccttc gggagcgtg gcgctttctc aatgctcacg ctgtagggtat ctcagttcgg 4920
 30 tgtaggctgt tcgctccaag ctgggctgtg tgcacgaacc ccccgctcag ccgcacgct 4980
 gcgccttacc cgttaactat cgtcttgagt ccaaccgggt aagacacgac ttatgccac 5040
 tggcagcagc cactggtaac aggattagca gagcgaggta tgtaggcggg gctacagagt 5100
 35 tcttgaagtg gtggcctaac taaggctaca ctagaaggac agtatttggg atctgcgctc 5160
 tgctgaagcc agttacctc ggaaaaagag ttggtagctc ttgatccggc aaacaaacca 5220
 40 ccgctggtag cgtgtgtttt ttgtttgca agcagcagat tacgcgcaga aaaaaggat 5280
 ctcaagaaga tcctttgatc tttctacgg ggtctgacgc tcagtggaac gaaaactcac 5340
 45 gttaaaggat ttgtgtcatg agattatcaa aaaggatctt cacttagac cttttaaatt 5400
 aaaaatgaag ttttaaatca atctaaagta tatatgagta aacttggtct gacagttacc 5460
 aatgcttaat cagtgaaggc cctatctcag cgatctgtct atttcgttca tccatagttg 5520
 50 cctgactccc cgtcgtgtag ataactacga tacgggaggg cttaccatct gggcccagtg 5580
 ctgcaatgat accgcgagac ccacgctcac cggctccaga tttatcagca ataaaccagc 5640
 55 cagccggaag gcccgagcgc agaagtggc ctgcaacttt atccgcctcc atccagtcta 5700
 ttaattgttg ccgggaagct agagtaagta gttcgccagt taatagtttg cgcaacgttg 5760
 60 ttgccattgc tacaggcacc gtggtgtcac gctcgtcgtt tggtatggct tcattcagct 5820
 ccggttccca acgatcaagg cgagttacat gatccccat gttgtgcaaa aaagcggtta 5880
 gctccttcgg tcctccgac gttgtcagaa gtaagttggc cgcagtgtta tcaactatgg 5940
 65 ttatggcagc actgcataat tctcttactg tcatgcacac cgtaagatgc ttttctgtga 6000
 ctggtgagta ctcaaccaag tcattctgag aatagtgtat gcggcgaccg agttgtctct 6060
 70 gcccgcgctc aatacgggat aataccgccc cacatagcag aactttaaaa gtgctcatca 6120
 ttggaaaaac ttcttcgggg cgaactct caaggatctt accgctgttg agatccagtt 6180
 cgatgtaacc cactcgtgca ccaactgat ctacagcacc ttttactttc accagcgttt 6240
 75 ctgggtgagc aaaaacagga aggcacaaatg ccgcaaaaaa gggaataagg gcgacacgga 6300
 aatgttgaat actcatactc ttctcttttc aatattattg aagcatttat cagggttatt 6360

10

20

30

40

【 0 3 5 6 】

【数 8 5】

	gtctcatgag cggatacata tttgaatgta tttagaaaaa taaacaaata ggggttcgc	6420	
5	gcacatttcc ccgaaaagtg ccacctgaog tc	6452	
	<210> 65		
	<211> 12347		
10	<212> DNA		
	<213> Artificial Sequence		
	<220>		
15	<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide		10
	<400> 65		
	atggcggatg tgtgacatac acgacgocaa aagattttgt tccagctcct gccacctccg	60	
20	ctacgcgaga gattaaccac ccacgatggc cgccaaagtg catgttgata ttgaggetga	120	
	cagcccatc atcaagtctt tgcagaaggc atttccgtcg ttcgaggtgg agtcattgca	180	
	ggtcacacca aatgaccatg caaatgccag agcattttcg cacctggcta ccaaattgat	240	
25	cgagcaggag actgacaaag acacactcat cttggatata gccagtgcgc cttccaggag	300	
	aatgatgtct acgcacaaat accactgcgt atgccctatg cgcagcgag aagacccga	360	
30	aaggctcgat agctacgcaa agaaactggc agcggcctcc gggaaggtgc tggatagaga	420	
	gatcgcagga aaaatcacgc acctgcagac cgtcatggct acgccagacg ctgaatctcc	480	20
	taccttttgc ctgcatacag acgtcacgtg tcgtacggca gccgaagtgg ccgtatacca	540	
35	ggacgtgtat gctgtacatg caccaacatc gctgtaccat caggcgatga aagggtgcag	600	
	aaaggcgtat tggattgggt ttgacaccac cccgtttatg tttgacgcgc tagcaggcgc	660	
40	gtatccaacc tacgccacaa actgggccga cgagcagggt ttacaggcca ggaacatagg	720	
	actgtgtgca gcatccttga ctgagggaag actcggcaaa ctgtccattc tccgcaagaa	780	
	gcaattgaaa ccttgcgaca cagtcattgt ctccgtagga tctacattgt aactgagag	840	
45	cagaaagcta ctgaggagct ggcacttacc ctccgtattc cacctgaaag gtaacaatc	900	
	ctttacctgt aggtgcgata ccatcgtatc atgtgaaggg tacgtagtta agaaaaacac	960	
50	tatgtgcccc ggctgtacg gtaaaacggt agggtaacgc gtgacgtatc acgcggaggg	1020	30
	attcctagtg tgcaagacca cagacactgt caaaggagaa agagtctcat tcctgtatg	1080	
	cacctacgtc cctcaacca tctgtgatca aatgactggc atactagcga ccgacgtcac	1140	
55	acgggaggac gcacagaaat tgttagtggg attgaatcag aggatagttg tgaacggaag	1200	
	aacacagcga aacactaaca cgatgaagaa ctatctgctt ccgattgtgg ccgtcgcatt	1260	
60	tagcaagtgg gcgagggaat acaaggcaga ccttgatgat gaaaaacctc tgggtgtccg	1320	
	agagagggtc cttacttgct gctgcttggt gccatttaaa acgaggaaga tgcacaccat	1380	
	gtacaagaaa ccagacaccc agacaatagt gaaggtgcct tcagagttaa actcgttcgt	1440	
65	catcccgagc ctatgttcta caggcctcgc aatcccagtc agatcaogca ttaagatgct	1500	
	tttggccaag aagaccaagc gagagttaat acctgttctc gacgcgtcgt cagccaggga	1560	40
70	tgctgaacaa gaggagaagg agaggttga ggccgagctg actagagaag ccttaccacc	1620	
	cctcgtcccc atcgcgccgg cggagacggg agtcgtcgac gtcgacgttg aagaactaga	1680	
	gtatcacgca ggtgcagggg tcgtggaaac acctcgcagc gcgttgaaag tcaccgcaca	1740	
75	gccgaacgac gtactactag gaaattacgt agttctgtcc ccgcagacog tgetcaagag	1800	
	ctccaagttg gccccogtgc accctctagc agagcagggtg aaaataataa cacataacgg	1860	

【 0 3 5 7 】

【数 8 6】

	gagggccggc ggttaccagg tcgaaggata tgacggcagg gtccactac catgtggatc	1920
5	ggccattccg gtccctgagt ttcaagcttt gagcgagagc gccactatgg tgtacaacga	1980
	aagggagttc gtcaacagga aactatacca tattgccgtt caccgaccgt cgtgaacac	2040
	cgacgaggag aactacgaga aagtcagagc tgaaagaact gacgccgagt acgtgttcga	2100
10	cgtagataaa aaatgtctcg tcaagagaga ggaagcgtcg ggtttggtgt tggtagggaga	2160
	gctaaccaac cccccgttcc atgaattcgc ctacgaaggc ctgaagatca ggccgtcggc	2220
15	accatataag actacagtag taggagtctt tggggttccg ggatcaggca agtctgctat	2280
	tattaagagc ctctgaccca aacacgatct ggtoaccagc ggcaagaagg agaactgcca	2340
	ggaaatagtt aacgacgtga agaagcacgc cgggaagggg acaagtaggg aaaacagtga	2400
20	ctccatcctg ctaaaagggt gtctgtctgc cgtggacatc ctatatgtgg acgaggcttt	2460
	cgttagccat tccggtactc tctgtggcct aattgtctct gttaaaccctc ggagcaaagt	2520
25	ggtgttatgc ggagacccca agcaatgcgc attcttcaat atgatgcagc ttaagtgaa	2580
	cttcaaccac aacatctgca ctgaagtatg tcataaaagt atatccagac gttgcacgcg	2640
	tccagtcacg gccatcgtgt ctacgttgca ctacggaggc aagatgcgca cgaccaaccc	2700
30	gtgcaacaaa ccataatca tagacaccac aggacagacc aagcccaagc caggagacat	2760
	cgtgttaaca tgcttcgag gctgggcaaa gcagctgcag ttggactacc gtggacacga	2820
35	agtcattgaca gcagcagcat ctacgggctc caccgcgaaa ggggtatacg ccgtaaggca	2880
	gaaggtgaat gaaaatccct tgtatgcccc tgcgtcggag cagctgaatg tactgtgac	2940
	gcgcactgag gataggctgg tgtggaacac gctggcggc gatccctgga ttaaggtcct	3000
40	atcaaacatt ccacagggta actttacggc cacattggaa gaatggcaag aagaacacga	3060
	caaaataatg aaggtgattg aaggacggc tgcgcctgtg gacgcgttcc agaacaaagc	3120
45	gaacgtgtgt tgggcgaaaa gcctgtgtcc tgcctggac actgcccga tcaattgac	3180
	agcagaggag tggagacca taattacagc atttaaggag gacagagctt actctccagt	3240
	ggtggccttg aatgaaattt gcaccaagta ctatggagtt gacctggaca gtggcctgtt	3300
50	ttctgccccg aaggtgtccc tgtattacga gaacaaccac tgggataaca gacctggtg	3360
	aaggatgtat ggattcaatg ccgcaacagc tgccaggctg gaagctagac ataccttct	3420
55	gaaggggcag tggcatacgc gcaagcaggc agttatcgca gaaagaaaaa tccaaccgct	3480
	ttctgtgtg gacaatgtaa ttcctatcaa ccgaggctg ccgcacgccc tggtaggtga	3540
60	gtacaagacg gttaaaggca gtaggggtga gtggctggtc aataaagtaa gagggtagca	3600
	cgctctgtg gtgagtgagt acaacctggc tttgcctcga cgcagggtca cttggtgtc	3660
	accgctgaat gtcacaggcg ccgatagggt ctacgacctc agtttaggac tgccggtga	3720
65	cgccggcagg ttgacttggt tctttgtgaa cattcacagc gaattcagaa tccaccacta	3780
	ccagcagtggt gtgaccacg ccatgaagct gcagatgctt gggggagatg cgtacgact	3840
70	gctaaaaacc ggoggcattc tgatgagagc ttacggatac gcgataaaa tcagcgaagc	3900
	cgtgtgttcc tcottaagca gaaagttctc gtctgcaaga gtgttgccgc cggattgtgt	3960
	caccagcaat acagaagtgt tcttgctgtt ctccaacttt gacaacggaa agagacctc	4020
75	tacgctacac cagatgaata ccaagctgag tgccgtgtat gccggagaag ccatgcacac	4080
	ggccgggtgt gcaccatcct acagagttaa gagagcagac atagccacgt gcacagaagc	4140

10

20

30

40

【0 3 5 8】

【数 8 7】

5 ggctgtggtt aacgcagcta acgcccgtgg aactgtaggg gatggcggtat gcagggccgt 4200
 ggcgaagaaa tggcogtcag cctttaaggg agcagcaaca ccagtgggca caattaaaac 4260
 agtcatgtgc ggctogtacc cgtcatcca cgtgtagcg cctaatttct ctgccacgac 4320
 tgaagcggaa ggggaccgcy aattggccgc tgtctaccgg gcagtggccg ccgaagtaaa 4380
 10 cagactgtca ctgagcagcg tagccatccc gctgctgtcc acaggagtgt tcagcggcgg 4440
 aagagatagg ctgcagcaat cctcaacca tctattcaca gcaatggacg ccacggacgc 4500
 15 tgacgtgacc atctactgca gagacaaaag ttgggagaag aaaatccagg aagccattga 4560
 catgaggacg gctgtggagt tgcctaatga tgacgtggag ctgaccacag acttggtag 4620
 agtgcacccg gacagcagcc tggtaggtcg taagggtac agtaccactg acgggtcgct 4680
 20 gtactcgtac tttgaaggta cgaattcaa ccaggctgct attgatattg cagagatact 4740
 gacgttgttg cccagactgc aagaggcaa cgaacagata tgccatacgc cgtgggcca 4800
 aacaatggac aacatcagat ccaaatgtcc ggtgaacgat tccgattcat caacacctcc 4860
 25 caggacagtg cctgcctgt gccgtacgc aatgacagca gaacggatcg ccgccttag 4920
 gtcacaccaa gttaaaagca tgggtgtttg ctcatctttt cccctccga aataccatgt 4980
 30 agatggggtg cagaaggtaa agtgcgagaa ggttctctg ttgcaccca cgttaccttc 5040
 agtggttagt ccgcggaagt atgcgcacgc tacgacggac cactcagatc ggtcgttaac 5100
 35 aggggttgac ttggaactga ccaccgactc gtcttcact gccacgata ccatgtcgtc 5160
 acccagtttg cagtctgtg acatcgactc gatctacgag ccaatggctc ccatagtagt 5220
 gacggctgac gtacacctg aaccgcagc catcgaggac ctggcggcag atgtgcaccc 5280
 40 tgaaccgca gaccatgtg acctcgagaa cccgattcct ccaccgcgc cgaagagagc 5340
 tgcatacctt gcctccgcg cggcggagcg accggtgccg gcgccgagaa agccgaogcc 5400
 45 tgccccagg actgcgttta ggaacaagct gcctttgacg ttccggcact ttgacgagca 5460
 cgaggctgat cggttggcct ccgggattac tttcgagac ttgcagcagc tcctgcgact 5520
 aggcgcgcg ggtgcatata tttctctc ggacactggc agcggacatt tacaacaaaa 5580
 50 atccgttagg cagcacaatc tccagtgcgc acaactggat gcgggtccag aggagaaaat 5640
 gtaccgcga aaattggata ctgagaggga gaagctgttg ctgctgaaa tgcatgtgca 5700
 55 cccatcgag gctaataaga gtcgatacca gtctcgaaa gtggagaaca tgaaagccac 5760
 ggtggtggac aggtcacat cgggggcag attgtacac ggagcggac taggcccgc 5820
 accaacatac gcggttgggt accccgcgc cgtgtactcc cctaccgtga tcgaaagatt 5880
 60 ctcaagcccc gatgtagcaa tcgcagcgtg caacgaatac ctatccagaa attacccaac 5940
 agtggcgtcg taccagataa cagatgaata cgacgcatac ttggacatgg ttgacgggtc 6000
 65 ggatagttgc ttggacagag cgacattctg cccggcgaag ctccggtgct acccgaaaca 6060
 tcatcgttac caccagccga ctgtacgcag tgccgtccg tcacccttc agaacacact 6120
 70 acagaaogtg ctagcggcgc ccaccaagag aaactgcaac gtcacgaaa tgcgagaact 6180
 acccaccatg gactcggcag tgttcaacgt ggagtgttc aagcgtatg cctgctccg 6240
 agaattattg gaagaatatg ctaaacaccc tatccggata accactgaga acatcactac 6300
 75 ctatgtgacc aaattgaaag gcccgaaagc tgctgccttg ttgcgtaaga cccacaactt 6360
 ggttccgctg caggagggtc ccatggacag attcacggtc gacatgaaac gagatgtcaa 6420

10

20

30

40

【0 3 5 9】

【数 8 8】

agtcaactcca gggacgaaac acacagagga aagacccaaa gtccaggtaa ttcaagcagc 6480
 5 ggagccattg gcgacgcgtt acotgtgogg catccacagg gaattagtaa ggagactaaa 6540
 tgctgtgtta cgccttaacg tgcacacatt gtttgatatg tcggccgaag actttgacgc 6600
 gatcatcgcc tctcaactcc acccaggaga cccggttcta gagacggaca ttgcatcatt 6660
 10 cgacaaaagc caggacgact ccttggtctt tacaggttta atgatcctcg aagatctagg 6720
 ggtggatcag tacctgctgg acttgatcga ggcagccttt ggggaaatat ccagctgtca 6780
 15 cctaccaact ggcacgcgct tcaagttcgg agctatgatg aaatcgggca tgtttctgac 6840
 tttgtttatt aacactgttt tgaacatcac catagcaagc agggtaactgg agcagagact 6900
 cactgactcc gcctgtgogg ccttcacogg cgacgacaac atcgttcacg gagtgatctc 6960
 20 cgacaagctg atggcggaga ggtgcgcgtc gtgggtcaac atggaggtga agatcattga 7020
 cgctgtcatg ggcgaaaaac ccccatatct ttgtggggga ttcatagttt ttgacagcgt 7080
 25 cacacagacc gcctgcgtg tttcagaccc acttaagcgc ctgttcaagt tgggtaagcc 7140
 gctaacagct gaagacaagc aggcgaaga caggcgacga gcaactgagt acgaggttag 7200
 caagtgggtc cggacaggct tgggggccga actggaggtg gactaacat ctaggtatga 7260
 30 ggtagagggc tgcaaaagta tcctcatagc catggccacc ttggcgaggg acattaagcc 7320
 gtttaagaaa ttgagaggac ctgttatata cctctacggc ggtcctagat tgtgtcgtta 7380
 35 atacacagaa ttctgattgg atcccaaacg ggcctcttag actcgagcgg ccgccactgt 7440
 gctggatata tgcagaattc caccacactg gactagtga totatggcgt acccatcga 7500
 tgttcagat tacgctagct tgagatctac catgtctcag agcaacoggg agctggtggt 7560
 40 tgactttctc tcctacaagc tttccagaa aggatacagc tggagtcaat ttagtgatgt 7620
 ggaagagaac aggactgagg ccccaagag gactgaatcg gagatggaga ccccagtg 7680
 45 catcaatggc aacccatcct ggcacctggc agacagcccc gcggtgaatg gagccactgc 7740
 gcacagcagc agtttggtg cccgggaggt gatcccatg gcagcagtaa agcaagcgt 7800
 gagggaggca ggcgacgagt ttgaactcgc gtaccggcgg gcattcagt acctgacatc 7860
 50 ccagctccac atcacccag ggacagcata tcagagcttt gaacaggtag tgaatgaact 7920
 cttccgggat ggggtaaaact ggggtcgcgt tgtggccttt ttctcctcg gcggggcact 7980
 55 gtgcgtggaa agcgtagaca aggagatgca ggtattggtg agtcggatcg cagcttggt 8040
 ggccacttac ctgaatgacc acctagagcc ttggatccag gagaacggcg gctgggatac 8100
 ttttggtaa ctctatggga acaatgcagc agccgagagc cgaaagggcc aggaacgctt 8160
 60 caaccgctgg ttctgacgg gcatgaactgt ggcggcatg gttctactgg gctcactctt 8220
 cagtcggaaa tgaagatcgg agtcgggtac caagcttaag tttgggtaat taattgaatt 8280
 65 acatccctac gcaaacgttt tacggcggcc ggtggcggcc gcgccggcg gcccgctctt 8340
 ggccgttgca ggccactccg gtggctcccg tcgtcccca cttccaggcc cagcagatgc 8400
 70 agcaactcat cagcgcgta aatgcgctga caatgagaca gaacgcaatt gctcctgcta 8460
 ggccctccaa accaaagaag aagaagacaa ccaaaccaaa gccgaaaacg cagccaaga 8520
 agatcaacgg aaaaacgcag cagcaaaaaga agaagacaa gcaagccgac aagaagaaga 8580
 75 agaaacccgg aaaaagagaa agaattgtga tgaagattga aaatgactgt atcttcgtat 8640
 gcggctagcc acagtaacgt agtgtttcca gacatgtcgg gcaccgcact atcatgggtg 8700

10

20

30

40

【0 3 6 0】

【数 8 9】

5 cagaaaatct cgggtggtct gggggccttc gcaatcggcg ctatcctggt gctggttggtg 8760
 gtcacttgca ttgggctcog cagataagtt agggtaggca atggcattga tatagcaaga 8820
 aaattgaaaa cagaaaaagt taggtaagc aatggcatat aaccataact gtataacttg 8880
 10 taacaaagcg caacaagacc tgcgcaattg gccccgtggt ccgcctcacg gaaactcggg 8940
 gcaactcata ttgacacatt aattggcaat aattggaagc ttacataagc ttaattcgac 9000
 gaataattgg atttttatct tttttgcaa ttggttttta atatttccaa aaaaaaaaaa 9060
 15 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 9120
 agtgcatac atcagccata ccacatttgt agaggtttta ctgtctttaa aaaacctccc 9180
 acacctcccc ctgaacctga aacataaaat gaatgcaatt gttgtgttta actgttttat 9240
 20 tgcagcttat aatggttaca aataaagcaa tagcatocaa aatttcacaa ataaagcatt 9300
 tttttcactg cattctagtt gtggtttgtc caaactcatc aatgtatctt atcatgtctg 9360
 gatctagtct gcattaatga atcggccaac gcgcggggag aggcggtttg cgtattgggc 9420
 25 gctcttcgcg ttctctcgct actgactcgc tgcgctcggg cgttcggctg cggcgagcgg 9480
 tatcagctca ctcaaaggcg gtaatacggg tatccacaga atcaggggat aacgcaggaa 9540
 30 agaacatgtg agcaaaaggc cagcaaaagg ccaggaaccg taaaaaggcc gcgttgctgg 9600
 cgtttttcca taggctccgc cccctgaagc agcatcaca aaatcgacgc tcaagtcaga 9660
 ggtggcgaaa ccgacagga ctataaagat accagcggtt tccccctgga agctccctcg 9720
 35 tgcgctctcc tgttcgacc ctgcogetta ccggatacct gtccgccttt ctcccttcgg 9780
 gaagcgtggc gttttctcaa tgctcgcgct gtaggtatct cagttcgggt taggtcgttc 9840
 40 gctccaagct gggctgtgtg caggaacccc ccgttcagcc cgaccgctgc gccttatccg 9900
 gtaactatcg tcttgagtcc aaccggtaa gacacgactt atcgccactg gcagcagcca 9960
 45 ctggtaacag gattagcaga gcgaggtatg taggcgggtg tacagagttc ttgaagtgg 10020
 ggccctaact cggctacact agaaggacag tatttggtat ctgcgctctg ctgaagccag 10080
 ttaccttcgg aaaaagagtt ggtagctctt gatccggcaa acaaaccacc gctggtagcg 10140
 50 gtggtttttt tgtttgcaag cagcagatta cgcgcagaaa aaaagatct caagaagatc 10200
 ctttgatctt ttctacggg cattctgacg ctcaagtggaa cgaaaactca cgttaaggga 10260
 55 ttttggtcat gagattatca aaaagatct tcacctagat ctttttaa ataaaaatgaa 10320
 gttttaaatc aatctaaagt atatatgagt aaacttggtc tgacagttac caatgcttaa 10380
 tcagttaggc acctatctca gcgatctgtc ttttcgttc atccatagtt gctgactcc 10440
 60 ccgtcgtgta gataactacg atacgggagg gcttaccatc tggccccagt gctgcaatga 10500
 taccgcgaga cccacgctca ccggctocag atttaccagc aataaaccag ccagccggaa 10560
 65 gggccgagcg cagaagtggc cctgcaactt tatccgcctc catccagtct attaattgtt 10620
 gccgggaagc tagagtaagt agttcgccag ttaatatgtt gcgcaacggt gttgcattg 10680
 70 ctacaggcat cgtggtgtca cgtcgtcgtt ttggtatggc ttcattcagc tcoggttccc 10740
 aacgatcaag gcgagttaca tgatccccc tgttgtgcaa aaaagcgggt agctccttcg 10800
 gtctccgat cgttgtcaga agtaagtgg ccgcagtgtt atcaactcat gttatggcag 10860
 75 cactgcataa ttctcttact gtcattccat ccgtaagatg cttttctgtg actggtgagt 10920
 actcaaccaa gtcattctga gaatagtgtg tgcggcgacc gagttgctct tgccccgggt 10980

10

20

30

40

【0 3 6 1】

【数 9 0】

caatacggga taatacogcg ccacatagca gaacttttaa agtgcctc attggaac 11040
 5 gttcttcggg gcgaaaactc tcaaggatct taccgctgtt gagatccagt togatgtaac 11100
 ccactcgtgc acccaactga tcttcagcat cttttacttt caccagcgtt tctgggtgag 11160
 caaaaacagg aaggcaaaat gccgcaaaaa aggaataag gccgacacgg aaatgttgaa 11220
 10 tactcactact cttccttttt caatattatt gaagcattta tcagggttat tgtctcatga 11280
 gcggatacat atttgaatgt atttagaaaa ataaacaaat aggggttcgg cgcacatttc 11340
 15 cccgaaaagt gccacotgac gtotaagaaa ccattattat catgacatta acctataaaa 11400
 ataggcgtat cagcagggcc tttcgtctcg cgcgtttcgg tgatgaagggt gaaaacctct 11460
 gacacatgca gctcccgag acggtcacag cttctgtcta agcggatgcc gggagcagac 11520
 20 aagcccgta gggcgctga gcgggtgttg gcgggtgtcg gggctggctt aactatgcgg 11580
 catcagagca gattgtactg agagtgcacc atacgacgc tctcccttat gcgactctg 11640
 cattaggaag cagcccagta ctagggtgag gccgttgagc accgccggcg caaggaatgg 11700
 25 tgcatgcgta atcaattacg gggtcattag ttcatagccc atatatggag ttccgcgtta 11760
 cataacttac ggtaaatggc ccgcctggct gaccgcccac cagccccgc ccattgacgt 11820
 30 caataatgac gtatgttccc atagtaacgc caataggagc tttccattga cgtcaatggg 11880
 tggagtattt acggtaaaact gccacttg cagtacatca agtgtatcat atgccaaagta 11940
 35 cgcaccttat tgacgtcaat gacggtaaat ggcgcgctg gcattatgcc cagtacatga 12000
 ccttatggga ctttctact tggcagtaca tctacgtatt agtcctgct attaccatgg 12060
 tgatgcgggt ttggcagtag atcaatgggc gtggatagcg gtttgactca cggggatttc 12120
 40 caagtctcca cccattgac gtcaatggga gtttgttttg gcacaaaat caacgggact 12180
 ttccaaaatg tcgtaacaac tccgccccat tgacgcaa at ggcggtagg cgtgtaagggt 12240
 45 gggagggtcta tataagcaga gctctctggc taactagaga accactgct taactggctt 12300
 atcgaaatta atcagactca ctataggag accggaagct tgaattc 12347

 50 <210> 66
 <211> 12612
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 55 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide

 60 <400> 66
 atggcgatg tgtgacatac acgacgcaa aagattttgt tccagctcct gccacctccg 60
 ctacgcgaga gattaaccac ccacgatggc cgccaaagt catgttgata ttgaggctga 120
 cagcccattc atcaagtctt tgcagaaggc atttccgtcg ttcgaggtgg agtcattgca 180
 65 ggtcacacca aatgacctg caaatgccag agcattttcg caoctggcta ccaaattgat 240
 cgagcaggag actgacaaag acacactcat cttggatatc ggcagtgcgc cttccaggag 300
 70 aatgatgtct acgcacaaat accactgct atgccctatg cgcagcgag aagacccga 360

 aaggctcgat agctacgcaa agaaactggc agcggcctcc ggaaggtgc tgatagaga 420
 75 gatcgagga aaaatcacg acctgcagac cgtcatggct acgccagac ctgaatctcc 480
 taccttttgc ctgcatacag acgtcacgtg tcgtacggca gccgaagtgg ccgtatacca 540

10

20

30

40

【 0 3 6 2 】

【数 9 1】

	ggacgtgtat gctgtacatg caccaacatc gctgtacatc caggcgatga aagggtgcag	600
5	aacggcgatg tggattgggt ttgacaccac cccgtttatg tttgacgcgc tagcaggcgc	660
	gtatccaacc tacgccacaa actgggccga cgagcagggtg ttacaggcca ggaacatagg	720
	actgtgtgca gcatccttga ctgaggggaag actcggcaaa ctgtccattc tccgcaagaa	780
10	gcaattgaaa ccttgcgaca cagtcattgt ctccgtagga tctacattgt aactgagag	840
	cagaaagcta ctgaggagct ggcaactacc ctccgtattc cactgaaaag gtaaacatc	900
15	ctttacctgt aggtgcgata ccatcgtatc atgtgaaggg tacgtagtta agaaaatcac	960
	tatgtgcccc ggctgtacg gtaaaacggg agggtaacgc gtgacgtatc acgcggagg	1020
	attcctagtgt tgcaagacca cagacactgt caaaggagaa agagtctcat tccctgtatg	1080
20	cacctacgtc cctcaacca tctgtgatca aatgaactggc atactagcga ccgacgtcac	1140
	accggaggac gcacagaagt tgttagtggg attgaatcag aggatagtgt tgaacggaag	1200
25	aacacagcga aacactaaca cgatgaagaa ctatctgctt ccgattgttg ccgtcgcatt	1260
	tagcaagtgg gcgagggaat acaaggcaga ccttgatgat gaaaaacctc tgggtgtccg	1320
	agagaggtca cttacttgct gctgcttggt ggcatctaaa acgaggaaga tgcacaccat	1380
30	gtacaagaaa ccagacaccc agacaatagt gaagggtgcct tcagagtta actcgttcgt	1440
	catcccgagc ctatgtgcta caggcctcgc aatcccagtc agatcacgca ttaagatgct	1500
35	tttggccaag aagaccaagc gagagttaat acctgttctc gacgcgtcgt cagccaggga	1560
	tgctgaacaa gaggagaagg agaggttga gcccgagctg actagagaag ccttaccacc	1620
	cctcgtcccc atcgcgccgg cggagacggg agtcgtcgac gtgcagcttg aagaactaga	1680
40	gtatcacgca ggtgcagggg tcgtggaaac acctcgcagc gcgttgaaag tcaccgcaca	1740
	gccgaacgac gtactactag gaaattacgt agttctgtcc ccgcagaccg tgcacaagag	1800
45	ctccaagtgt gcccccgctc accctctagc agagcagggtg aaaataataa cacataacgg	1860
	gagggccggc ggttaccagg tcgacggata tgacggcagg gtccactac catgtggatc	1920
	ggccattccg gtccctgagt ttcaagcttt gagcgagagc gccactatgg tgtacaacga	1980
50	aagggagttc gtcaacagga aactatacca tattgccgtt caggacccgt cgtgaaacac	2040
	cgacgaggag aactacgaga aagtcagagc tgaagaact gacgccgagt acgtgttcga	2100
55	cgtagataaa aaatgctgcg tcaagagaga ggaagcgtcg ggtttggtgt tgggtggaga	2160
	gtaaccaac ccccgcttc atgaattcgc ctacgaaggg ctgaagatca gcccgctggc	2220
	accatataag actacagtag taggagtcct tggggttccg ggatcaggca agtctgctat	2280
60	tattaagagc ctctgtacca aacacgatct ggtcaccagc ggcaagaagg agaactgcc	2340
	ggaaatagtt aacgacgtga agaagcaccg cgggaagggg acaagtaggg aaaacagtga	2400
65	ctccatctct ctaaaacgggt gtcgtcgtgc cgtggacatc ctatatgttg acgaggcttt	2460
	cgttagccat tccgtactc tgctggccct aattgctctt gttaaacctc ggagcaaagt	2520
	ggtgttatgc ggagaccca agcaatgcgg attcttcaat atgatgcagc ttaagtgaa	2580
70	cttcaaccac aacatctgca ctgaagtatg tcataaaagt atatccagac gttgcacgcg	2640
	tccagtcacg gccatcgtgt ctacgttgca ctacggaggc aagatgcgca cgaccaaccc	2700
75	gtgcaacaaa ccataatca tagacaccac aggacagacc aagcccaagc caggagacat	2760
	cgtgttaaca tgcttccgag gctgggcaaa gcagctgcag ttggactacc gtggacacga	2820

10

20

30

40

【0 3 6 3】

【数 9 2】

agtcatgaca gcagcagcat ctcagggcct caccgcgaaa ggggtatacg ccgtaaggca 2880
 5 gaaggtgaat gaaaatocct tgtatgcccc tgctgctggag cacgtgaatg tactgctgac 2940
 gcgcactgag gataggctgg tgtggaaaac gctggccggc gatccctgga ttaaggctcct 3000
 atcaaacatt ccacagggta actttacggc cacattggaa gaatggcaag aagaacacga 3060
 10 caaaataatg aagggtgattg aaggacggc tgccgctgtg gacgcgttcc agaacaaagc 3120
 gaacgtgtgt tgggcgaaaa gcctggtgcc tgctctggac actgccgga tcagattgac 3180
 15 agcagaggag tggagacca taattacagc atttaaggag gacagagctt actctccagt 3240
 ggtggccttg aatgaaatgt gcaccaagta ctatggagtt gacctggaca gtggcctgtt 3300
 ttctgccccg aagggtgtcc tgtattacga gaacaaccac tgggataaca gacctggtgg 3360
 20 aaggtatgat ggattcaatg ccgcaacagc tgccaggctg gaagctagac ataccttcc 3420
 gaaggggagc tggcatacgg gcaagcaggc agttatcgca gaaagaaaaa tccaaccgct 3480
 25 ttctgtgctg gacaatgtaa ttccatcaa ccgcaggctg ccgcacgccc tgggtgctga 3540
 gtacaagacg gttaaaggca gtaggggtga gtggctggtc aataaagtaa gagggtagca 3600
 cgtcctgctg gtgagtgaat acaacctggc ttgctcga cgcagggtca cttggtgtgc 3660
 30 accgctgaat gtcacaggcg ccgatagggt ctacgacctt agtttaggac tgccggtga 3720
 cgccggcagg ttgactgtg tctttgtgaa cattcacacg gaattcagaa tccaccacta 3780
 35 ccagcagtggt gtgaccacg ccatgaagct gcagatgctt gggggagatg cgtacagact 3840
 gctaaaaccc ggccgcatct tgatgagagc ttacggatac gccgataaaa tcagcgaagc 3900
 cgttgtttcc tcttaagca gaaagtctc gtctgcaaga gtgttgccgc cggattgtgt 3960
 40 caccagcaat acagaagtgt tctgtgtgtt ctccaacttt gacaacggaa agagaccctc 4020
 tacgctacac cagatgaata ccaagctgag tgccgtgtat gccggagaag ccatgcacac 4080
 45 ggccgggtgt gcaccatcct acagagttaa gagagcagac atagccacgt gcacagaagc 4140
 ggctgtggtt aacgcagcta acgccgtgg aactgtaggg gatggcgatg gcagggccgt 4200
 ggccaagaaa tggccgtcag cctttaaggg agcagcaaca ccagtgggca caattaaac 4260
 50 agtcatgtgc ggctcgtacc ccgtcatcca cgtgttagcg cctaatttct ctgccacgac 4320
 tgaagcggaa ggggacggcg aattggccgc tgtctaccgg gcagtggcg ccgaagtaaa 4380
 55 cagactgtca ctgagcagcg tagccatccc gctgctgtcc acaggagtgt tcagcggcgg 4440
 aagagatagg ctgcagcaat cctcaacca tctattcaca gcaatggac ccacggacgc 4500
 tgacgtgacc atctactgca gagacaaaag ttgggagaag aaaatccagg aagccattga 4560
 60 catgaggacg gctgtggagt tgctcaatga tgacgtggag ctgaccacag acttgggtgag 4620
 agtgcacccg gacagcagcc tgggtggctg taagggtac agtaccactg acgggtcgct 4680
 gtactcgtac tttgaaggta cgaaattcaa ccaggctgct attgatattg cagagatact 4740
 65 gacgttgtgg ccagactgc aagaggcaaa cgaacagata tgcctatacg cgtgggcca 4800
 aacaatggac aacatcagat ccaaatgtcc ggtgaacgat tccgattcat caacacctcc 4860
 70 caggacagtg ccctgcctgt gccgctacgc aatgacagca gaacggatcg ccgccttag 4920
 gtcacaccaa gttaaagca tgggtgtttg ctcatctttt cccctccga aataccatgt 4980
 75 agatgggggtg cagaaggtaa agtgcgagaa ggttctctg ttgcacccga cgttaccttc 5040
 agtgggtagt ccgcggaagt atgcgcacac taacagggac cactcagatc ggtcgttacg 5100

10

20

30

40

【0 3 6 4】

【数 9 3】

agggtttgac ttggactgga ccaccgactc gtcttccact gccagcgata ccatgtcgct 5160
 5 acccagtttg cagtogtggt acatogactc gatctacgag ccaatggctc ccatagtagt 5220
 gacggctgac gtacaccctg aaccgcgag catcgcgac ctggcggcag atgtgcaccc 5280
 tgaacccgca gaccatgtgg acctcgagaa cccgattcct ccaccgcgcc cgaagagagc 5340
 10 tgcatacctt gcctcccgcg cggcggagcg accggtgccg gcgccgagaa agccgacgcc 5400
 tgccccagg actgcgttta ggaacaagct gcctttgacg ttggcgact ttgacgagca 5460
 15 cgaggtcgat gcgttggcct cgggattac ttctggagac ttgacgacg tcctgcgact 5520
 aggcgcgcg ggtgcatata tttctctc ggacactggc agcggacatt tacaacaaaa 5580
 atccgttagg cagcacaatc tcagtgccg acaactggat gcggtccagg aggagaaaat 5640
 20 gtaccgcga aatttgata ctgagaggga gaagctgttg ctgctgaaa tgcagatgca 5700
 cccatcgag gctaataaga gtgatacca gtctcgaaa gtggagaaca tgaagccac 5760
 25 ggtggtggac aggtcacat cgggggcag attgtacag ggagcggac taggccgat 5820
 accaacatac gcggttcggt accccgcc cgtgtactcc cctaccgtga tcgaaagatt 5880
 ctcaagcccc gatgtagcaa tcgcagcgt caacgaatac ctatccagaa attaccaac 5940
 30 agtggcgtcg taccagataa cagatgaata cgacgatac ttggacatgg ttgacgggtc 6000
 ggatagttgc ttggacagag cgacattctg ccggcggaag ctccggtgct acccgaaaca 6060
 35 tcatgcgtac caccagccga ctgtaacgag tgcgtcccg tcaccttcc agaacacact 6120
 acagaacgtg ctacggccg ccaccaagag aaactgcaac gtcacgaaa tgcgagaact 6180
 acccaccatg gactcggcag tgttcaacgt ggagtgttc aagcgtatg cctgctccg 6240
 40 agaataatgg gaagaatag ctaaacacc tatccggata accactgaga acatcactac 6300
 ctatgtgacc aattgaaag gccgaaagc tgetgccttg ttgctaaga cccacaactt 6360
 45 ggttccgctg caggaggttc ccatggacag attcacggtc gacatgaaac gagatgtcaa 6420
 agtcaactca gggacgaaac acacagagga aagacccaaa gtccaggtaa ttcaagcagc 6480
 ggagccattg gcgaccgctt acctgtgcg catccacagg gaattagtaa ggagactaaa 6540
 50 tgetgtgtta cgccctaacg tgcacacatt gtttgatatg tcggccgaag actttgacgc 6600
 gatcatgcc tctcacttcc acccaggaga ccgggttcta gagacggaca ttgcatcatt 6660
 55 cgacaaaagc caggacgact ccttggtctt tacaggttta atgactctcg aagatctagg 6720
 ggtggatcag tacctgtcgg acttgatcga ggcagcctt ggggaaatat ccagctgtca 6780
 cctaccaact ggcaacgct toaagtccg agctatgatg aaatcgggca tgtttctgac 6840
 60 tttgtttatt aacactgtt tgaacatcac catagcaagc aggtacttg agcagagact 6900
 cactgactcc gcctgtcgg ccttcacg cgacgacaac atcgttcacg gactgactc 6960
 65 cgacaagctg atggcggaga ggtgcgcgtc gtgggtcaac atggaggtga agatcattga 7020
 cgctgtcatg ggcgaaaaac ccccatattt ttgtggggga ttcatagttt ttgacagcgt 7080
 cacacagacc gcctgcgtg tttcagacc acttaagcgc ctgttcaagt tgggtaagcc 7140
 70 gctaacagct gaagacaagc aggacgaaga caggcgacga gactgagtg acgaggttag 7200
 caagtgggtc cggacaggct tggggccga actggagggt gactaacat ctaggtatga 7260
 75 ggtagagggc tgcaaaagta tcctcatagc catggccacc ttggcgaggg acattaaggc 7320
 gttaaagaaa ttgagaggac ctgttataca cctctacggc ggtcctagat tggtcggtta 7380

10

20

30

40

【 0 3 6 5】

【数 9 4】

atacacagaa ttctgattgg atcccaaacg ggccctctag actcgagcgg ccgccactgt 7440
 gctggatatc tgcagaattc atgcatggag atacacctac attgcatgaa tatatgttag 7500
 5 atttgcaacc agagacaact gatctctact gttatgagca attaaatgac agctcagagg 7560
 aggaggatga aatagatggg ccagctggac aagcagaacc ggacagagcc cattacaata 7620
 10 ttgtaacctt ttgttgcaag tgtgactcta cgcttcgggt gtgcgtacaa agcacacacg 7680
 tagacattcg tactttggaa gacctgttaa tgggcacact aggaattgtg tgcctcatct 7740
 15 gttctcagaa accaggatct atggcgtagc catacgatgt tccagattac gctagcttga 7800
 gatctaccat gtctcagagc aacggggagc tgggtgttga cttctctctc tacaagcttt 7860
 cccagaaagg atacagctgg agtcagttta gtgatgttga agagaacagg actgaggccc 7920
 20 cagaagggac tgaatcggag atggagaccc ccagtgcctc caatggcaac ccatcctggc 7980
 acctggcaga cagcccgcgg gtgaatggag ccactgcgca cagcagcagt ttggatgccc 8040
 25 gggagggtgat ccccatggca gcagtaaac aagcgctgag ggaggcaggc gacgagtgtg 8100
 aactgcggta ccggcgggca ttcagtgaac tgacatccca gctccacatc accccaggga 8160
 cagcatatca gagctttgaa caggtagtga atgaactctt ccgggatggg gtaaacggg 8220
 30 gtgcattgt ggctttttc tccttcggcg gggcactgtg cgtggaagc gtgacaagg 8280
 agatgcaggc attggtgagt cggatgcag cttgatggc cacttacctg aatgaccacc 8340
 35 tagagccttg gatccaggag aacggcggtt gggatacttt tgtggaactc tatgggaaca 8400
 atgcagcagc cgagagccga aagggccagg aacgcttcaa ccgctggttc ctgacgggca 8460
 tgactgtggc cggcgtggtt ctgctgggct cactcttcag tcggaaatga agatccaagc 8520
 40 ttaagtttgg gtaattaatt gaattacatc cctacgcaaa cgttttacgg ccgccggttg 8580
 cgcccgcgcc cggcgccgcc tccttgcccg ttgcaggcca ctccggtggc tcccgtctc 8640
 45 cccgacttcc agggccagca gatgcagcaa ctcatcagcg ccgtaaatgc gctgacaatg 8700
 agacagaacg caattgctcc tgetaggcct cccaaaccaa agaagaagaa gacaaccaa 8760
 ccaaagccga aaacgcagcc caagaagatc aacggaaaaa cgcagcagca aaagaagaaa 8820
 50 gacaagcaag ccgacaagaa gaagaagaaa ccgggaaaaa gagaaagaat gtgcatgaag 8880
 attgaaaaat actgtatctt cgtatcggc tagccacagt aacgtagtgt ttccagacat 8940
 55 gtccggcacc gcactatcat ggtgacagaa aatctcgggt ggtctggggg ccttcgcaat 9000
 cggcgetatc ctggtgctgg ttgtgtcac ttgcattggg ctccgcagat aagttagggt 9060
 aggcaatggc attgatatag caagaaaatt gaaaacagaa aaagttaggg taagcaatgg 9120
 60 catataacca taactgtata acttgaaca aagcgcaaca agacctgcgc aattggcccc 9180
 gtggctcgcc tcacggaaac tcggggcaac tcattatgac acattaattg gcaataattg 9240
 65 gaagcttaca taagcttaat tcgacgaata attggatttt tattttattt tgcaattggt 9300
 ttttaatat tccaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 9360
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaactagtga tcataatcag ccataccaca tttgtagagg 9420
 70 ttttacttgc tttaaaaaac ctcccacacc tccccctgaa cctgaacat aaaatgaatg 9480
 caattgttgt tgttaacttg ttattgcag cttataatgg ttacaaataa agcaatagca 9540
 75 tcacaaat ttcacaaataa gcattttttt caotgcatto tagttgtggt ttgtccaaac 9600
 tcatcaatgt atcttatcat gtctgatct agtctgcatt aatgaatcgg ccaacgcgcg 9660

10

20

30

40

【0 3 6 6】

【数 9 5】

	gggagaggcg gtttgcgtat tgggcgcctct tccgcttcct cgctcactga ctgcgtgcgc	9720	
	tcggtcgttc ggetgcggcg agcggatatca gctcactcaa aggcggtaat acggttatcc	9780	
5	acagaatcag gggataacgc aggaagaac atgtgagcaa aagggcagca aaaggccagg	9840	
	aaccgtaaaa aggcgcgctt gctggcgttt ttccataggc tccgcccccc tgacgagcat	9900	
10	cacaaaaatc gaogctcaag tcagaggtgg cgaaaccga caggactata aagataccag	9960	
	gcgtttcccc ctggaagctc cctcgtgcgc tctcctgttc cgaccctgcc gcttacggga	10020	
15	tacctgtccg cctttctccc ttogggaagc gtggcgcttt ctcaatgttc gcgctgtagg	10080	10
	tatctcagtt cgggttaggt cgttcgctcc aagctgggct gtgtgcacga acccccgtt	10140	
	cagcccgacc gctgcgcctt atccggtaac tatcgtttg agtccaacc ggtaagacac	10200	
20	gaattatcgc cactggcagc agccactggt aacaggatta gcagagcgag gtatgtaggc	10260	
	ggtgctacag agttcttgaa gtgggtggcct aactacggct acactagaag gacagtattt	10320	
25	ggtatctgcg ctctgctgaa gccagttacc ttcggaaaaa gagttggtag ctcttgatcc	10380	
	ggcaaacaaa ccacgcgtgg tagcgtggt tttttgttt gcaagcagca gattacgcgc	10440	
	agaaaaaag gatctcaaga agatcctttg atcttttcta cggggcattc tgacgctcag	10500	
30	tggaacgaaa actcacgtta agggattttg gtcagtggat tatcaaaaag gatcttcacc	10560	20
	tagatccttt taaattaaaa atgaagtttt aaatcaatct aaagtatata tgagtaaaact	10620	
35	tggctctgaca gttaccaatg cttaatcagt gaggcaccta tctcagcgat ctgtctattt	10680	
	cgttcacca tagttgctg actcccgctc gtgtagataa ctacgatacg ggagggetta	10740	
	ccatctggcc ccagtgcctc aatgataccg cgagacccac gctcacggc tccagattta	10800	
40	tcagcaataa accagccagc cggaagggcc gagcgcagaa gtggctcctgc aactttatcc	10860	
	gcctccatcc agtctattaa ttgttgccgg gaagctagag taagtagttc gccagttaat	10920	
45	agtttgcgca acgttggtgc cattgctaca ggcacgtgg tgtcacgctc gtcgtttggt	10980	
	atggcttcat tcagctccgg ttcccaacga tcaaggcgag ttacatgatc ccccatgttg	11040	
	tgcaaaaaag cggttagctc cttcggctct ccgacgttg tcagaagtaa gttggccgca	11100	30
50	gtgttatcac tcatggttat ggcagcactg cataattctc ttactgtcat gccatccgta	11160	
	agatgctttt ctgtgactgg tgagtactca accaagtcac tctgagaata gtgtatgcgg	11220	
55	cgaccgagtt gctcttgccc ggcgtcaata cgggataata ccgcgccaca tagcagaact	11280	
	ttaaaagtgc tcatcattgg aaaaogttct tcggggcgaa aactctcaag gatcttaccg	11340	
	ctgttgagat ccagttogat gtaaccact cgtgcacca actgatcttc agcatctttt	11400	
60	actttcacca gcgtttctgg gtgagcaaaa acaggaaggc aaaatgccgc aaaaaaggga	11460	
	ataaggcgca caggaaatg ttgaatactc atactcttcc tttttcaata ttattgaagc	11520	
65	atttatcagg gttattgtct catgagcgga tacatatattg aatgtattta gaaaaataa	11580	
	caaatagggg ttccgcgcac atttccccga aaagtccac ctgacgtcta agaaaccatt	11640	40
	attatcatga cattaacct taaaaatagg cgtatcacga ggccctttcg tctcgcgct	11700	
70	ttcgggtgatg acggtgaaaa cctctgacac atgcagctcc cggagacggc cacagcttct	11760	
	gtctaaaggc atgccgggag cagacaagcc cgtcagggcg cgtcagcggg tgttgccggg	11820	
75	tgctcggggc ggttaacta tgcggcatca gagcagattg taotgagagt gcacatatc	11880	
	gacgctctcc cttatgcgac tctgcatta ggaagcagcc cagtactagg ttgaggccgt	11940	

【0 3 6 7】

【数 9 6】

tgagcaccgc cgccgcaagg aatggtgcat gcgtaataaa ttacggggtc attagttcat 12000
 agcccatata tggagttccg cgttacataa cttacggtaa atggcccgcc tggctgaccg 12060
 5 cccaaogacc cccgcccatt gacgtcaata atgacgtatg ttcccatagt aacgccaata 12120
 gggactttcc attgacgtca atgggtggag tatttacggg aaactgccc cttggcagta 12180
 10 catcaagtgt atcatatgcc aagtacgccc cctattgacg tcaatgacgg taaatggccc 12240
 gcctggcatt atgcccagta catgacctta tgggactttc ctacttggca gtacatctac 12300
 gtattagtca togtattac catggtgatg cggttttggc agtacatcaa tgggcgtgga 12360
 15 tagcggtttg actcacgggg atttccaagt ctccacccca ttgacgtcaa tgggagtttg 12420
 ttttggcacc aaaatcaacg ggactttcca aaatgtogta acaactccg cccattgacg 12480
 20 caaatgggag gtaggcgtgt acggtgggag gtotatataa gcagagctct ctggctaact 12540
 agagaacca ctgcttaact ggcttatcga aattaatacg actcactata gggagaccgg 12600
 25 aagcttgaat tc 12612
 <210> 67
 <211> 12347
 <212> DNA
 30 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide
 35 <400> 67
 atggcggatg tgtgacatac acgacgcaaa aagattttgt tccagctcct gccacotcog 60
 ctacgcgaga gattaaccac ccacgatggc cgccaaagtg catgttgata ttgaggtga 120
 40 cagcccatc atcaagtctt tgcagaaggc atttccgtcg ttgaggttg agtcattgca 180
 ggtcacacca aatgacctg caaatgccag agcattttcg cacctggcta ccaaattgat 240
 45 cgagcaggag actgacaaag acacactcat cttggatata gccagtgcc cttccaggag 300
 aatgatgtct acgcacaaat accactgctg atgccctatg cgcagcgag aagacccga 360
 aaggctcgat agctacgcaa agaaactggc aggggcctcc gggaagggtg tggatagaga 420
 50 gatcgaggga aaaatcaccg acctgcagac cgtcatggct acgccagacg ctgaatctcc 480
 taccttttgc ctgcatacag acgtcacgtg tcgtacggca gccgaagtgg ccgtatacca 540
 55 ggacgtgtat gctgtacatg caccaacatc gctgtaccat caggcgatga aaggtgtcag 600
 aacggcgatg tggattgggt ttgacaccac cccgtttatg tttgacggc tagcaggcgc 660
 gtatccaacc tacgccacaa actgggccga cgagcagggt ttacaggcca ggaacatagg 720
 60 actgtgtgca gcatccttga ctgagggaag actcgcaaa ctgtccattc tccgcaagaa 780
 gcaattgaaa ccttgcgaca cagtcattgt ctggtagga tctacattgt aactgagag 840
 65 cagaaagcta ctgaggagct ggcacttacc ctccgtatc caactgaaag gtaaacatc 900
 ctttacctgt aggtgcgata ccatcgtatc atgtgaaggg tacgtagtta agaaaatcac 960
 70 tatgtgcccc ggctgtacg gtaaaacggg agggtaacgc gtgacgtatc acgcggaggg 1020
 attcctagtg tgcaagacca cagacactgt caaaggagaa agagtctcat tccctgtatg 1080
 cacctacgtc cctcaacca tctgtgatca aatgactggc atactagca ccgacgtcac 1140
 75 accggaggac gcacagaagt tgttagtggg attgaatcag aggatagttg tgaacggaag 1200
 aacacagcga aacactaaca cgatgaagaa ctatctgctt ccgattgtgg ccgtgcatt 1260

10

20

30

40

【0 3 6 8】

【数 9 7】

	tagcaagtgg gcgaggggaat acaaggcaga ccttgatgat gaaaaacctc tgggtgtccg	1320
5	agagaggtca cttacttgct gctgcttggt ggcatTTaaa acgaggaaga tgcacaccat	1380
	gtacaagaaa ccagacaccc agacaatagt gaaggtgcct tcagagtTta actcgttcgt	1440
	catcccgagc ctatggtcta caggcctcgc aatcccagtc agatcacgca ttaagatgct	1500
10	tttggccaag aagaccaagc gagagttaat acctgttctc gacgcgtcgt cagccaggga	1560
	tgtgaacaa gaggagaagg agaggttTga ggccgagctg actagagaag ccttaccacc	1620
15	cctcgtcccc atcgcgcggg cggagacggg agtcgtcgac gtgcagcttg aagaactaga	1680
	gtatcacgca ggtgcagggg tcgtggaaac acctcgcagc gcgttgaaag tcaccgcaca	1740
	gccgaacgac gtactactag gaaattacgt agttctgtcc ccgcagaccg tgcTcaagag	1800
20	ctccaagttg gccccctgTc accctctagc agagcaggtg aaaataataa cacataacgg	1860
	gagggccggc ggttaccagg tcgacggata tgacggcagg gtccTactac catgtggatc	1920
25	ggccattccg gtccctgagt ttcaagcttt gagcgagagc gccactatgg Tgtacaacga	1980
	aagggagttc gtcaacagga aactatacca tattgccgtt caccgaccgt cgtgaacac	2040
	cgacgaggag aactacgaga aagtcagagc tgaagaact gacgccgagt acgtgttcga	2100
30	cgtagataaa aaatgctgTc tcaagagaga ggaagcgtcTg ggtttggtgt tggTgggaga	2160
	gtaaccaac cccccgttcc atgaattcgc ctacgaaggg ctgaagatca ggcctcggc	2220
35	accatataag actacagtag taggagtctt tggggttccg ggatcaggca agtctgctat	2280
	tattaagagc ctcgtgacca aacacgatct ggtcaccagc ggcaagaagg agaactgcc	2340
	ggaaatagtt aacgacgtga agaagcaccg cgggaagggg acaagtaggg aaaacagtga	2400
40	ctccatcctg ctaaaagggt gtcgtcgtgc cgtggacatc ctatatgtgg acgaggcttt	2460
	cgetagccat tccggtactc tgetggccct aattgctctt gttaaacctc ggagcaaagt	2520
45	ggtgttatgc ggagacccca agcaatgcgg attcttcaat atgatgcagc ttaagtgaa	2580
	cttcaaccac aacatctgca ctgaagtatg tcataaaaagt atatccagac gttgcacgTg	2640
	tccagtcacg gccatcgtgt ctacgttgca ctacggaggc aagatgcgca cgaccaaccc	2700
50	gtgcaacaaa ccataatca tagacaccac aggacagacc aagcccaagc caggagacat	2760
	cgtgttaaca tgcctccgag gctgggcaaa gcagctgcag ttggactacc gtggacacga	2820
55	agtcatgaca gcagcagcat ctcagggcct caccgcgaaa ggggtatacg ccgtaaggca	2880
	gaaggtgaat gaaaatccct tgtatgcccc tgcgtcggag cacgtgaatg tactgtgac	2940
	gcgcactgag gatagctgg tTtggaTaaac gctggccggc gatccctgga ttaaggtcct	3000
60	atcaaacatt ccacagggta actttaaggc cacattggaa gaatggcaag aagaacacga	3060
	caaaataatg aaggtgattg aaggacggc tgcgcctgtg gacgcgttcc agaacaagc	3120
65	gaacgtgtgt tgggcgaaaa gcctggtgcc tTtcctggac actgccggaa tcagattgac	3180
	agcagaggag tggagacca taattacagc atttaaggag gacagagctt actctccagt	3240
	ggtggccttg aatgaaatTt gcaccaagta ctatggagtt gacctggaca gtggcctgtt	3300
70	ttctgccccg aaggtgtccc tTtattacga gaacaaccac tgggataaca gacctggtgg	3360
	aaggatgtat ggattcaatg ccgcaacagc tgccaggctg gaagctagac ataccttcc	3420
75	gaagggggcag tggcatacgg gcaagcaggc agttatcgca gaaagaaaaa tccaaccgct	3480
	ttctgtgctg gacaatgtaa ttccTatcaa ccgcaggctg ccgcacgccc tggTggetga	3540

10

20

30

40

【0 3 6 9】

【数 9 8】

	gtacaagacg gttaaaggca gtaggggtga gtggctggc aataaagtaa gagggtagca	3600
	cgtcctgctg gtgagtgagt acaacctggc ttgcctcga cgcagggtca cttggttgtc	3660
5	acogctgaat gtcacaggcg cggatagggt ctacgaacta agtttaggac tgcoggtga	3720
	cgcggcgagg ttgcacttgg tctttgtgaa cattcacacg gaattcagaa tccaccacta	3780
10	ccagcagtgt gtgcaccacg ccatgaagct gcagatgctt gggggagatg cgctacgact	3840
	gctaaaaacc ggccggcatct tgatgagagc ttacggatac gccgataaaa tcagcgaagc	3900
	cgttgtttcc tocttaagca gaaagtctc gtctgcaaga gtgttgccgc cggattgtgt	3960
15	caccagcaat acagaagtgt tcttgctgtt ctccaacttt gacaacggaa agagaccctc	4020
	tacgtacac cagatgaata ccaagctgag tgccgtgtat gccggagaag ccatgcacac	4080
20	ggccgggtgt gcaccatcct acagagttaa gagagcagac atagccacgt gcacagaagc	4140
	ggctgtggtt aacgcagcta acgcccgtgg aactgtaggg gatggcgtat gcagggccgt	4200
25	ggcgaagaaa tggccgtcag cctttaaggg agcagcaaca ccagtgggca caattaaaac	4260
	agtcattgtc ggctcgtacc ccgtcatcca cgtgtagcg cctaatttct ctgccacgac	4320
	tgaagcggaa ggggaccgcg aattggccgc tgtctaccgg gcagtggccg ccgaagtaaa	4380
30	cagactgtca ctgagcagcg tagccatccc gctgctgtcc acaggagtgt tcagcggcgg	4440
	aagagatagg ctgcagcaat cctcaacca tctattcaca gcaatggaag ccacggacgc	4500
35	tgacgtgacc atctactgca gagacaaaag ttgggagaag aaaatccagg aagccattga	4560
	catgaggacg gctgtggagt tgctcaatga tgacgtggag ctgaccacag acttggtgag	4620
	agtgcacccg gacagcagcc tgggtgggtc taagggtac agtaccactg acgggtcgct	4680
40	gtactcgtac ttggaaggta cgaaattcaa ccaggctgct attgatattg cagagatact	4740
	gacgttgttg cccagactgc aagaggcaaa cgaacagata tgccatacag cgtgggcca	4800
45	aacaatggac aacatcagat ccaaatgtcc ggtgaacgat tccgattcat caacacctcc	4860
	caggacagtg cctgcctgt gcgcgtacgc aatgacagca gaacggatcg ccgccttag	4920
	gtcacaccaa gttaaaagca tgggtgtttg ctcatctttt cccctccga aataccatgt	4980
50	agatgggggt cagaaggtaa agtgcgagaa ggttctctg ttgcaccca cgttaccttc	5040
	agtgttagt ccgcggaagt atgcgcacac tacgacggac cactcagatc ggtcgttaag	5100
55	agggtttgac ttggactgga ccaccgactc gtcttcact gccagcgata ccatgtcgct	5160
	accagtttg cagtgtgtg acatcgactc gatctacgag ccaatggctc ccatagtagt	5220
	gacggctgac gtacacctg aaccgcagg catcgaggac ctggcggcag atgtgcaccc	5280
60	tgaaccgca gaccatgtg acotogagaa ccgattcct ccaccgcgc cgaagagagc	5340
	tgcatacctt gcctcccgcg cggcgagagc accggtgcg gcgccgagaa agccgacgcc	5400
65	tgcccaagg actgcgttta ggaacaagct gcctttgacg ttggcgact ttgacgagca	5460
	cgaggtcgat gcgttggcct ccgggattac ttccggagac ttgcagcagc tcctgcgact	5520
	aggccgcgcg ggtgcatata tttctctc ggacactggc agcggacatt tacaacaaaa	5580
70	atccgttagg cagcacaatc tccagtgcgc acaactggat gcggtccagg aggagaaaat	5640
	gtaccgcgca aaattggata ctgagaggga gaagctgttg ctgctgaaaa tgcagatgca	5700
75	cccatcgag gctaataaga gtgcatacca gtctgcgaaa gtggagaaca tgaaagccac	5760
	ggtggtggac aggtccacat cgggggccag attgtacacg ggagcggac taggccgcac	5820

10

20

30

40

【0 3 7 0】

【数 9 9】

	accaacatac gcggttcggg acccccgccc cgtgtactcc cctaccgtga tcgaaagatt	5880	
	ctcaagcccc gatgtagcaa tcgcagcgtg caacgaatac ctatccagaa attaccaaac	5940	
5	agtggcgtcg taccagataa cagatgaata cgacgcatac ttggacatgg ttgacgggtc	6000	
	ggatagttgc ttggacagag cgacattctg ccggcggaag ctccggtgct acccgaaaca	6060	
10	tcattcgtac caccagccga ctgtacgcag tgcgtcccg tcacctttc agaacacact	6120	
	acagaacgtg ctacggcccg ccaccaagag aaactgcaac gtcacgcaaa tgcgagaact	6180	
	acccaccatg gactcggcag tgttcaacgt ggagtgttc aagcgtatg cctgctccgg	6240	10
15	agaatattgg gaagaatatg ctaaaccaacc tatccggata accactgaga acatcactac	6300	
	ctatgtgacc aaattgaaag gcccgaaagc tgcgtccttg ttgcctaaga cccacaactt	6360	
20	ggttcgcgtg caggaggttc ccatggacag attcacggtc gacatgaaac gagatgtcaa	6420	
	agtcactcca gggaagaaac acacagagga aagacccaaa gtccaggtaa ttcaagcagc	6480	
	ggagccattg gcgaccgctt acctgtgcgg catccacagg gaattagtaa ggagactaaa	6540	
25	tgcgtgtgta cgccctaacg tgcacacatt gtttgatatg tcggccgaag actttgacgc	6600	
	gatcatcgcc tctcacttcc acccaggaga cccggttcta gagacggaca ttgcatcatt	6660	
30	cgacaaaagc caggacgact ccttggtctt tacaggttta atgatcctcg aagatctagg	6720	20
	ggtggatcag tacctgctgg acttgatcga ggcagccttt ggggaaatat ccagctgtca	6780	
35	cctaccaact ggcacgcgtt tcaagttcgg agctatgatg aaatcgggca tgtttctgac	6840	
	tttgtttatt aacactgttt tgaacatcac catagcaagc agggactctg agcagagact	6900	
	cactgactcc gctgtgcgg ccttcacg cgacgacaac atcgttcagc gactgatctc	6960	
40	cgacaagctg atggcggaga ggtgcgcgtc gtgggtcaac atggaggtga agatcattga	7020	
	cgtgtcatg ggcgaaaaac ccccatattt ttgtggggga ttcatagttt ttgacagcgt	7080	
45	cacacagacc gcctgcgtg ttccagaccc acttaagcgc ctgttcaagt tgggtaagcc	7140	
	gctaacagct gaagacaagc aggcaggaag caggcgacga gcaactgagt acgaggttag	7200	
	caagtgggtc cggacaggct tgggggcca actggagggt gcactaacat ctaggatga	7260	
50	ggtagagggc tgcaaaagta tcctcatagc catggccacc ttggcgaggg acattaaggc	7320	30
	gtttaagaaa ttgagaggac ctgttatata cctctacggc ggtcctagat tgggtcgtta	7380	
55	atacacagaa ttctgattgg atcccaaagc ggccctctag actcgagcgg ccgccactgt	7440	
	gctggatgc tgcagaatc caccacactg gactagtga tctatggcgt acccatagca	7500	
	tgttcagat tacgctagct tgagatctac catgtctcag agcaaccggg agctggtggt	7560	
60	tgactttctc tcctacaagc ttccocagaa aggatacagc tggagtcagt ttagtgatgt	7620	
	ggaagagaac aggactgagg cccagaagg gactgaatcg gagatggaga ccccgagtgc	7680	
65	catcaatggc aacccatcct ggcacctggc agacagcccc gcggtgaatg gagccactgc	7740	
	gcacagcagc agtttggtg ccggggagggt gatcccatg gcagcagtaa agcaagcgtc	7800	40
	gagggaggca ggcgacgagt ttgaactgcg gtaccggcgg gcattcagt acctgacatc	7860	
70	ccagctccac atcaccacag ggacagcata tcagagcttt gaacaggtag tgaatgaact	7920	
	cttcggggat ggggtagcca ttcttcgcat tgtggccttt ttctccttcg gcggggcact	7980	
75	gtgcgtggaa agcgtagaca aggagatgca ggtattggtg agtcggatcg cagcttggt	8040	
	ggccacttac ctgaatgacc acctagagcc ttggatccag gagaacggcg gctgggatac	8100	

【0 3 7 1】

【数 1 0 0】

	ttttgtggaa ctctatggga acaatgcagc agccgagagc cgaaagggcc aggaacgctt	8160	
	caaccgctgg ttectgacgg gcatgactgt ggccggcgtg gttctgctgg gctcactctt	8220	
5	cagtoggaaa tgaagatccg agctcggtag caagcttaag tttgggtaat taattgaatt	8280	
	acatccctac gaaaacgttt tacggccggc ggtggcgccc gcgccggcg gcccgctctt	8340	
10	ggccgttgca ggccactccg gtggctcccg tcgtcccca cttccaggcc cagcagatgc	8400	
	agcaactcat cagcgccgta aatgcgctga caatgagaca gaacgcaatt gctcctgcta	8460	
	ggcctoccaa accaaagaag aagaagacaa ccaaaccaaa gccgaaaacg cagcccaaga	8520	10
15	agatcaacgg aaaaacgcag cagcaaaaaga agaaagacaa gcaagccgac aagaagaaga	8580	
	agaaaccggg aaaaagagaa agaattgtga tgaagattga aaatgactgt atctctgtat	8640	
	gcggctagcc acagtaacgt agtgtttcca gacatgtcgg gcaccgcaact atcatgggtg	8700	
20	cagaaaatct cgggtggtct gggggccttc gcaatcggcg ctatcctggt gctggttgtg	8760	
	gtcacttgca ttgggtcccg cagataagtt agggtaggca atggcattga tatagcaaga	8820	
25	aaattgaaaa cagaaaaagt tagggtaagc aatggcatat aaccataact gtataacttg	8880	
	taacaaagcg caacaagacc tgcgcaattg gcccctggtt ccgcctcacg gaaactcggg	8940	
30	gcaactcata ttgacacatt aattggcaat aattggaagc ttacataagc ttaattcgac	9000	
	gaataattgg atttttatct tttttgcaa ttggttttta atatttccaa aaaaaaaaaa	9060	20
35	aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaact	9120	
	agtgatcata atcagccata ccacatttgt agaggtttta cttgctttaa aaaacctccc	9180	
	acacctcccc ctgaacctga aacataaaat gaatgcaatt gttgttgcta acttgtttat	9240	
40	tgcagcttat aatggttaca aataaagcaa tagcatcaca aatttcacaa ataaagcatt	9300	
	tttttactg cattctagtt gtggtttgtc caaactcatc aatgtatctt atcatgtctg	9360	
45	gatctagtct gcattaatga atcggccaac gcgcggggag aggcgggttg cgtattgggc	9420	
	gctcttcgct ttectcgctc actgactcgc tgcgctcggc cgttcggctg cggcgagcgg	9480	
	tatcagctca ctcaaaggcg gtaatacggc tatccacaga atcaggggat aacgcaggaa	9540	
50	agaacatgtg agcaaaaggc cagcaaaagg ccaggaaccg taaaaaggcc gcgttgctg	9600	30
	cgtttttcca taggtccgc cccctgaagc agcatcaca aaatcgacgc tcaagtcaga	9660	
55	ggtggcgaaa cccgacagga ctataaagat accagcggtt tccccctgga agctccctcg	9720	
	tgcgtctctc tgttcgacc ctgcgctta cgggatacct gtccgccttt ctcccttcg	9780	
	gaagcgtggc gctttctcaa tgcctgcgct gtaggtatct cagttcgggt taggtcgttc	9840	
60	gctccaagct gggctgtgtg caagaaacccc ccgttcagcc cgaccgctgc gccttatccg	9900	
	gtaactatcg tcttgagtc aaacccggtaa gacacgactt atcgccactg gcagcagcca	9960	
65	ctggtaacag gattagcaga gcgaggtatg taggcggtgc tacagagttc ttgaagtgtt	10020	
	ggcctaacta cggctacact agaagacag tatattggtat ctgcgctctg ctgaagccag	10080	
	ttaccttcgg aaaaagagtt ggtagctctt gatccggcaa acaaacaccg gctggtagcg	10140	40
70	gtgggttttt tgtttgcaag cagcagatta cgcgcagaaa aaaaggtatc caagaagatc	10200	
	ctttgatctt ttctacggg cattctgacg ctacgtggaa cgaaaactca cgttaaggga	10260	
75	ttttggtcat gagattatca aaaaggtatc tcacctagat ccttttaaat taaaaatgaa	10320	
	gttttaaatc aatctaaagt atatatgagt aaacttggtc tgacagttac caatgcttaa	10380	

【 0 3 7 2】

【数 1 0 1】

	tcagttaggc acctatctca gcgatctgtc tatttcgttc atccatagtt gcctgactcc	10440	
	ccgtcgtgta gataactacg atacgggagc gcttaccatc tggccccagt gctgcaatga	10500	
5	taocgogaga cccacgctca ccggctccag atttatcagc aataaaccag ccagccggaa	10560	
	ggcccgagcg cagaagtggc cctgcaactt tatccgcctc catccagtct attaatgtt	10620	
10	gcggggaagc tagagtaagt agttcgccag ttaatagttt gcgcaacggt gttgccattg	10680	
	ctacaggcat cgtggtgtca cgtcgtcgtt ttggtatggc ttcattcagc tccggttccc	10740	
	aacgatcaag gcgagttaca tgatccccc tgttgtgcaa aaaagcgggt agctccttcg	10800	10
15	gtcctccgat cgttgtcaga agtaagttgg ccgcagtggt atcactcatg gttatggcag	10860	
	cactgcataa ttctcttact gtcattgcat ccgtaagatg cttttctgtg actggtgagt	10920	
20	actcaaccaa gtcattctga gaatagtgtg tcggcgagcc gagttgctct tgcgccggt	10980	
	caatacggga taatacggc ccacatagca gaactttaaa agtgctcatc attggaaaac	11040	
	gttcttcggg gcgaaaactc tcaagatctt taccgctgtt gagatccagt tcgatgtaac	11100	
25	ccactcgtgc acccaactga tcttcagcat cttttacttt caccagcgtt tctgggtgag	11160	
	caaaaacagg aaggcaaaat gccgcaaaaa aggaataag ggcgacacgg aaatgttgaa	11220	
30	tactcactat cttccttttt caatattatt gaagcattta tcagggttat tgtctcatga	11280	
	gcggatacat atttgaatgt atttagaaaa ataaacaaat aggggttcg cgcacatttc	11340	20
	cccgaagaat gccacctgac gtctaagaaa ccattattat catgacatta acctataaaa	11400	
35	ataggcgtat cagcaggccc ttctgtctcg cgcgtttcgg tgatgacggt gaaaacctct	11460	
	gacacatgca gtcocggag acggtcacag cttctgtcta agcggatgcc gggagcagac	11520	
40	aagcccgta gggcgctga gcgggtgttg gcgggtgtcg gggctggctt aactatgcgg	11580	
	catcagagca gattgtactg agagtgcacc atatcgacgc tctcccttat gcgactctg	11640	
45	cattaggaag cagcccagta ctagggtgag gccgttgagc accgcccgg caaggaatgg	11700	
	tgcatgcgta atcaattacg gggtcattag ttcatagccc atatatggag ttccgcgtta	11760	
	cataacttac ggtaaatggc ccgcctggct gaccgcccac cgaccccgcc ccattgacgt	11820	
50	caataatgac gtatgttccc atagtaacgc caatagggac ttccattga cgtcaatggg	11880	30
	tggagtattt acggtaaaact gccacttggc cagtacatca agtgatcat atgccaagta	11940	
55	cgccccctat tgacgtcaat gacggtaaat ggcccgcctg gcattatgcc cagtacatga	12000	
	cettatggga ctttctactt tggcagtaca tctacgtatt agtcacgct attaccatgg	12060	
	tgatgcggtt ttggcagtac atcaatgggc gtggatagcg gtttgactca cggggatttc	12120	
60	caagtctcca cccattgac gtcaatggga gtttgttttg gcacaaaat caacgggact	12180	
	ttccaaaatg tcgtaacaac tccgccccat tgacgcaaat gggcggtagg cgtgtaagg	12240	
65	gggaggtcta tataagcaga gctctctggc taactagaga accactgct taactggctt	12300	
	atcgaaatta atacgactca ctataggag accggaagct tgaattc	12347	40
70	<210> 68 <211> 12612 <212> DNA <213> Artificial Sequence		
75	<220> <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide		

【 0 3 7 3 】

【数 1 0 2】

	<400> 68	
	atggcggatg tgtgacatac acgacgocaa aagattttgt tccagctcct gccacctcog	60
5	ctacgcgaga gattaaccac ccacgatggc cgccaaagtg catgttgata ttgaggtga	120
	cagcccattc atcaagtctt tgcagaaggc atttccgtcg ttcgaggtgg agtcattgca	180
	ggtcacacca aatgaccatg caaatgccag agcattttcg cacctggcta ccaaattgat	240
10	cgagcaggag actgacaaa acacactcat cttggatatc ggacgtgcgc cttccaggag	300
	aatgatgtct acgcacaaat accactgcgt atgccctatg cgcagcgag aagaccccga	360
15	aaggtcgcgt agctacgcaa agaaactggc agcggcctcc gggaaggtgc tggatagaga	420
	gatcgcagga aaaatcacog acctgcagac cgtcatggct acgcagacg ctgaatctcc	480
	taccttttgc ctgcatacag acgtcacgtg tctgaaggca gcgaagtgg ccgtatacca	540
20	ggacgtgtat gctgtacatg caccaacatc gctgtacatc caggcgatga aaggtgtcag	600
	aacggcgtat tggattgggt ttgacaccac cccgtttatg tttgacgcgc tagcaggcgc	660
25	gtatccaacc tacgccacaa actggggcca cgagcagggt ttacaggcca ggaacatagg	720
	actgtgtgca gcacacctga ctgagggaag actcggcaaa ctgtccattc tccgcaagaa	780
	gcaattgaaa ccttgcgaca cagtcattgt ctcggtagga tctacattgt aactgagag	840
30	cagaaagcta ctgaggagct ggcaactacc ctccgtattc cacctgaaag gtaaacatc	900
	ctttacctgt aggtgcgata ccacgtatc atgtgaaggg tacgtagtta agaaaaacac	960
35	tatgtgcccc ggctgtacg gtaaacgggt aggggtacgc gtgacgtatc acgcggaggg	1020
	attcctagtg tgcaagacca cagacactgt caaaggagaa agagtctcat tcctgtatg	1080
40	cacctacgtc ccctcaacca tctgtgatca aatgactggc atactagcga ccgacgtcac	1140
	accggaggac gcacagaagt tgtagtggg attgaatcag aggatagttg tgaacggaag	1200
45	aacacagcga aacactaaca cgatgaagaa ctatctgctt ccgattgtgg ccgtcgcatt	1260
	tagcaagtgg gcgagggaat acaaggcaga ccttgatgat gaaaaacctc tgggtgtccg	1320
	agagaggtca cttacttgcg gctgcttgtg ggcattttaa acgaggaaga tgcacaccat	1380
50	gtacaagaaa ccagacaccc agacaatagt gaaggtgcct tcagagttaa actcgttcgt	1440
	catcccgagc ctatgttcta caggcctcgc aatccagtc agatcacgca ttaagatgct	1500
55	tttggccaag aagaccaagc gagagttaat acctgttctc gacgcgtcgt cagccaggga	1560
	tgtgaacaa gaggagaagg agaggttga ggcggagctg actagagaag ccttaccacc	1620
	cctcgtcccc atcgcgcggc cggagacggg agtcgtcgac gtcgacgttg aagaactaga	1680
60	gtatcacgca ggtgcagggg tctgggaaac acctcgcagc gcgttgaaag tcaccgcaca	1740
	gccgaacgac gtactactag gaaattacgt agttctgtcc ccgcagaccg tgcacaagag	1800
65	ctccaagtgt gccccgtgc accctctagc agagcagggt aaaataataa cacataacgg	1860
	gagggccggc ggttaccagg tcgacggata tgacggcagg gtccctactac catgtggatc	1920
	ggccattccg gtccctgagt ttcaagcttt gagcgagagc gccactatgg tgtacaacga	1980
70	aagggagtgc gtcaacagga aactatacca tattgccgtt caccgaccgt cgtgaacac	2040
	cgacgaggag aactacgaga aagtcagagc tgaagaact gacgcggagt acgtgttcga	2100
75	cgtagataaa aaatgtcgcg tcaagagaga ggaagcgtcg ggtttggtgt tgggtggaga	2160
	gctaaccaac cccccgttcc atgaattcgc ctacgaaggg ctgaagatca ggccgtcggc	2220

10

20

30

40

【 0 3 7 4】

【数 1 0 3】

accatataag actacagtag taggagtcctt tggggttccg ggatcaggca agtctgctat 2280
 tattaagagc ctctgtagca aacacgatct ggtcaccagc ggcaagaagg agaactgcca 2340
 5 ggaaatagtt aacgacgtga agaagcaccg cgggaagggg acaagtaggg aaaacagtga 2400
 ctccatcctg ctaaacgggt gtcgtcgtgc cgtggacatc ctatatgttg acgaggcttt 2460
 10 cgctagccat tcoggtactc tgctggccct aattgctctt gttaaaccctc ggagcaaagt 2520
 ggtgttatgc ggagaccca agcaatgogg attcttcaat atgatgcagc ttaagtgaa 2580
 cttcaaccac aacatctgca ctgaagtatg tcataaaagt atatccagac gttgcacgog 2640
 15 tccagtcacg gccatcgtgt ctacgttgca ctacggaggc aagatgcgca cgaccaaccc 2700
 gtgcaacaaa ccataatca tagacaccac aggacagacc aagcccaagc caggagacat 2760
 20 cgtgttaaca tgettccgag gctgggcaaa gcagctgcag ttggactacc gtggacacga 2820
 agtcatgaca gcagcagcat ctacgggocct caccgcgaaa ggggtatacg ccgtaaggca 2880
 gaaggtgaat gaaaatccct tgtatgcccc tgctcggag cactggaatg tactgctgac 2940
 25 gcgcactgag gatagctgg tggtgaaaac gctggccggc gatccctgga ttaagtcct 3000
 atcaaacatt ccacagggtg actttacggc cacattgga gaatggcaag aagaacacga 3060
 30 caaaataatg aaggtgattg aaggaccggc tgccctgtg gacgcgttcc agaacaaagc 3120
 gaacgtgtgt tgggcgaaaa gcctgtgtgc tgctcggac actgcggaa tcagattgac 3180
 agcagaggag tggagacca taattacagc atttaaggag gacagagctt actctccagt 3240
 35 ggtggccttg aatgaaattt gcaccaagta ctatggagtt gacctggaca gtggcctgtt 3300
 ttctgccccg aaggtgtccc tgtattacga gaacaaccac tgggataaca gacctggtgg 3360
 40 aaggatgtat ggattcaatg ccgcaacagc tgccaggctg gaagctagac ataccttcct 3420
 gaaggggagc tggcatagcg gcaagcaggc agttatcgca gaaagaaaaa tccaaccgct 3480
 45 ttctgtgctg gacaatgtaa ttcctatcaa ccgcaggctg ccgcacgccc tgggtgctga 3540
 gtacaagagc gttaaaggca gtagggtga gtggctggtc aataaagtaa gaggtacca 3600
 cgtcctgctg gtgagtgagt acaacctggc ttgcctcga ccgagggtca cttggtgtc 3660
 50 accgctgaat gtcacaggcg ccgatagggt ctacgacctg agtttaggac tgccggctga 3720
 cgccggcagg ttgcacttgg tctttgtgaa cattcacagc gaattcagaa tccaccacta 3780
 55 ccagcagtggt gtcgaccacg ccatgaagct gcagatgctt gggggagatg cgctacgact 3840
 gctaaaaccc ggcggcatct tgatgagagc ttacggatac gccgataaaa tcagcgaagc 3900
 cgttgtttcc tccttaagca gaaagttctc gtctgcaaga gtgttgccgc cggattgtgt 3960
 60 caccagcaat acagaagtgt tottgctgtt ctccaacttt gacaacggaa agagaccctc 4020
 tacgctacac cagatgaata ccaagctgag tgccgtgtat gccggagaag ccatgcacac 4080
 65 ggccgggtgt gcaccatcct acagagttaa gagagcagac atagccacgt gcacagaagc 4140
 ggctgtggtt aacgcagcta acgcccgtgg aactgtaggg gatggcgtat gcaggggcgt 4200
 ggcaagaaa tggccgtcag cctttaaggg agcagcaaca ccagtgggca caattaaac 4260
 70 agtcatgtgc ggctcgtacc ccgtcatcca cgctgtagcg cctaatttct ctgccacgac 4320
 tgaagcggaa ggggacggcg aattggccgc tgtctaccgg gcagtggccg ccgaagtaa 4380
 75 cagactgtca ctgagcagcg tagccatccc gctgctgtcc acaggagtgt tcagcggcgg 4440
 aagagatagg ctgcagcaat ccctcaacca totattcaca gcaatggacg ccacggacgc 4500

10

20

30

40

【 0 3 7 5】

【数 1 0 4】

	tgacgtgacc atctactgca gagacaaaag ttgggagaag aaaatccagg aagccattga	4560	
	catgaggacg gctgtggagt tgetcaatga tgacgtggag ctgaccacag acttggtag	4620	
5	agtgcacccg gacagcagcc tgggtgggtcg taagggtac agtaccactg acgggtcgct	4680	
	gtactcgtac tttgaaggta cgaattcaa ccaggctgct attgatatgg cagagatact	4740	
10	gaogttgtgg ccagactgc aagaggcaaa cgaacagata tgctatacgc cgtgggcca	4800	
	aacaatggac aacatcagat ccaaatgtcc ggtgaacgat tccgattcat caacacctcc	4860	
	caggacagtg cctgcctgt gccgctacgc aatgacagca gaacggatcg cccgccttag	4920	10
15	gtcacaccaa gttaaaagca tgggtggttg ctcatctttt cccctccga aatacatgt	4980	
	agatggggtg cagaaggtaa agtgogagaa ggttctctg ttgacccga cggtagcttc	5040	
20	agtggtagt ccgcggaagt atgccgcatc tacgacggac cactcagatc ggtcgttacg	5100	
	agggtttgac ttggactgga ccacogactc gtcttccact gccagcgata ccatgtcgct	5160	
	accagtttg cagtctgtg acatcgactc gatctacgag ccaatggctc ccatagtagt	5220	
25	gacggctgac gtacacctg aacccgcagg catcgcgac ctggcggcag atgtgcaccc	5280	
	tgaaccgca gaccatgtg acctcgagaa ccgattcct ccaccgccc cgaagagagc	5340	
30	tgcatacctt gcctcccgcg cgcgcgagcg accggtgccg gcgccgagaa agccgacgcc	5400	
	tgccccagg actgcgttta ggaacaagct gcctttgacg ttggcgact ttgacgagca	5460	20
	cgaggtcgat cgtttgcct ccgggattac tttcgagac ttgacgacg tctgcgact	5520	
35	aggccgcgcg ggtgcataa ttttctctc ggacactggc agcgacatt tacaacaaaa	5580	
	atccgttagg cagcacaatc tccagtgcgc acaactggat gcggtccagg aggagaaaat	5640	
40	gtaccgcca aaattggata ctgagaggga gaagctgttg ctgctgaaa tgcatgtca	5700	
	cccatcgag gctaataaga gtcgatacca gtctcgcaaa ttggagaaca tgaagccac	5760	
	ggtggtggac aggtctacat cgggggccag attgtacacg ggagcggacg taggcgcgat	5820	
45	accaacatac gcggttcggt accccgccc cgtgtactcc cctaccgtga tcgaaagatt	5880	
	ctcaagcccc gatgtagcaa tcgcagcgtg caacgaatac ctatccagaa attacccaac	5940	30
50	agtggcgtcg taccagataa cagatgaata cgacgcatac ttggacatgg ttgacgggtc	6000	
	ggatagttgc ttggacagag cgacattctg ccggcggaag ctccggtgct acccgaaaca	6060	
55	tcatgcgtac caccagccga ctgtacgcag tgccgtcccg tcacctttc agaacacact	6120	
	acagaacgtg ctacggccg ccaccaagag aaactgcaac gtcacgaaa tgcgagaact	6180	
	accacccatg gactcggcag tgttcaactg ggagtgttc aagcgtatg cctgctccg	6240	
60	agaatattgg gaagaatatg ctaaacaaac tatccggata accactgaga acatcaactac	6300	
	ctatgtgacc aaattgaaag gcccgaaagc tgetgccttg ttgctaaga cccacaactt	6360	
65	ggttccgctg caggagggtc ccatggacag attcacggtc gacatgaaac gagatgtcaa	6420	
	agtcactcca gggacgaaac acacagagga aagacccaaa gtccaggtaa ttcaagcagc	6480	40
	ggagccattg gcgaccgctt acctgtgcg catccacagg gaattagtaa ggagactaaa	6540	
70	tgetgtgtta cgccttaacg tgcacacatt gtttgatatg tcggccgaag actttgacgc	6600	
	gatcatcgcc tctcacttcc acccaggaga cccggttcta gagacggaca ttgcatcatt	6660	
75	cgacaaaagc caggacgact ccttggtctt tacagttta atgatcctcg aagatctagg	6720	
	ggtggatcag tacctgtgtg acttgatcga ggcagcctt gggaatat ccagctgtca	6780	

【 0 3 7 6】

【数 1 0 5】

	cctaccaact ggcacgcgct tcaagttcgg agctatgatg aaatcgggca tgtttctgac	6840	
	tttgtttatt aacactgttt tgaacatcac catagcaagc aggggtactgg agcagagact	6900	
5	caotgaotoc gcotgtgogg ccttcacogg cgacgacaac atcgttcacg gagtgatctc	6960	
	cgacaagctg atggcggaga ggtgcgcgtc gtgggtcaac atggaggtga agatcattga	7020	
10	cgctgtcatg ggogaaaaac ccccatatct ttgtggggga ttcatagttt ttgacagcgt	7080	
	cacacagacc gcctgcctgt tttcagaccc acttaagcgc ctgttcaagt tgggtaagcc	7140	
	gctaacagct gaagacaagc aggaogaaga caggcgacga gcactgagtg acgaggttag	7200	10
15	caagtgggtc cggacaggct tgggggccga actggaggtg gcactaacat ctaggatatga	7260	
	ggtagagggc tgcaaaagta tcoctatagc catggccacc ttggcgaggg acattaaggc	7320	
20	gtttaagaaa ttgagaggac ctgttatata cctctacggc ggtcctagat tgggtcggtta	7380	
	atacacagaa ttctgattgg atocaaaacg ggcctctag actcgagcgg ccgccactgt	7440	
	gctggatatc tgacagaattc atgcatggag atacacctac attgcatgaa tatatgttag	7500	
25	atttgcaacc agagacaact gatctctact gttatgagca attaaatgac agctcagagg	7560	
	aggaggatga aatagatggc ccagctggac aagcagaacc ggacagagcc cattacaata	7620	
30	ttgtaacctt ttgttgcaag tgtgactcta cgcttcggtt gtgcgtacaa agcacacacg	7680	
	tagacattcg tactttggaa gacctgttaa tgggcacact aggaattgtg tgccccatct	7740	20
	gttctcagaa accaggatct atggcgtaac catacgatgt tccagattac gctagcttga	7800	
35	gatctaccat gtctcagagc aaccgggagc tgggtggtga cttctctctc tacaagcttt	7860	
	cccagaaagg atacagctgg agtcagttta gtgatgtgga agagaacagg actgaggccc	7920	
40	cagaagggac tgaatcggag atggagaccc ccagtgccat caatggcaac ccctcctggc	7980	
	acctggcaga cagccccgcg gtgaatggag ccactgcgca cagcagcagt ttggatgccc	8040	
	gggaggtgat ccccatggca gcagtaaacg aagcgctgag ggaggcaggc gacgagtttg	8100	
45	aactgcggtg ccggcgggca ttcagtgacc tgacatocca gctccacatc accccaggga	8160	
	cagcatatca gagctttgaa caggtagtga atgaactctt ccgggatggg gttagccattc	8220	
50	ttcgcatgtt ggcctttttc tccttcggcg gggcactgtg cgtggaaagc gttagacaag	8280	30
	agatgcaggt attggtgagt cggatgcgag cttggatggc cacttacctg aatgaccacc	8340	
55	tagagccttg gatccaggag aacggcggct gggatacttt tgtggaactc tatgggaaca	8400	
	atgcagcagc cgagagccga aaggggcagg aacgcttcaa ccgctggttc ctgacgggca	8460	
	tgactgtggc cggcgtggtt ctgctgggct cactcttcag tcggaaatga agatccaagc	8520	
60	ttaagtttgg gtaattaatt gaattacatc cctacgcaaa cgttttacgg ccgcgggtgg	8580	
	cgccccggcc cggcgggccg tccttgcccg ttgcaggcca ctccggtggc tcccgctgc	8640	
65	cccgacttcc aggccagca gatgcagcaa ctcatcagcg ccgtaaatgc gctgacaatg	8700	
	agacagaacg caattgctcc tgctagccct cccaaaccaa agaagaagaa gacaaccaa	8760	40
	ccaaagccga aaacgcagcc caagaagatc aacggaaaaa cgcagcagca aaagaagaaa	8820	
70	gacaagcaag ccgacaagaa gaagaagaaa cccggaaaaa gagaaagaat gtgcatgaag	8880	
	attgaaaaat actgtatctt cgtatgcggc tagccacagt aacgtagtgt ttccagacat	8940	
75	gtcgggcacc gcactatcat ggtgtcagaa aatctcgggt ggtctggggg ccttcgcaat	9000	
	cggcgctatc ctggtgctgg ttgtgtcac ttgcattggg ctccgcagat aagttagggt	9060	

【 0 3 7 7】

【数 1 0 6】

aggcaatggc attgatatag caagaaaatt gaaaacagaa aaagttaggg taagcaatgg 9120
 catataacca taactgtata acttgtaaca aagcgcaaca agacctgccc aattggcccc 9180
 5 gtggctcggc tcacggaaac tcggggcaac tcattatgac acattaattg gcaataattg 9240
 gaagcttaca taagcttaat tcgacgaata attggatttt tattttattt tgcaattggt 9300
 10 ttttaatat tccaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 9360
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaactagtga tcataatcag ccataccaca tttgtagagg 9420
 ttttacttgc tttaaaaaac ctcccacacc tccccctgaa cctgaacat aaaatgaatg 9480
 15 caattgttgt tgttaacttg tttattgcag cttataatgg ttacaaataa agcaatagca 9540
 tcacaaatct cacaataaaa gcattttttt cactgcattc tagttgttgt ttgtccaaac 9600
 20 tcacaaatgt atcttatcat gtctggatct agtctgcatt aatgaatcgg ccaacgogcg 9660
 gggagaggcg gtttgcttat tgggogctct tccgcttctc cgtcactga ctgctgogcg 9720
 tcggtcgttc ggtcgcggcg agcggatca gctcactcaa aggcggtaat acggttatcc 9780
 25 acagaatcag gggataacgc aggaagaac atgtgagcaa aaggccagca aaaggccagg 9840
 aaccgtaaaa aggcgcggtt gctggcgttt ttccataggc tccgcccccc tgacgagcat 9900
 30 caaaaaatc gacgctcaag tcagaggttg cgaacccga caggactata aagataccag 9960
 gcgtttcccc ctggaagctc cctcgtgogc tctcctgttc cgaacctgcc gcttacogga 10020
 taactgtcgg cctttctccc ttogggaagc gtggcgcttt ctcaatgctc gogctgtagg 10080
 35 tatctcagtt cgtgttaggt cgttcgctcc aagctgggct gtgtgcacga acccccgtt 10140
 cagcccgacc gctgogcctt atccgtaac tatcgtcttg agtccacccc ggtaagacac 10200
 40 gacttatcgc cactggcagc agccactggc aacaggatta gcagagcgag gtatgtaggc 10260
 ggtgctacag agttcttgaa gtgggtggcct aactacggct acactagaag gacagtattt 10320
 ggtatctgog ctctgctgaa gccagttacc ttoggaaaaa gagttggtag ctcttgatcc 10380
 45 ggcaaaaaa ccaccgctgg tagcgttgtt tttttgttt gcaagcagca gattacgogc 10440
 agaaaaaaag gatctcaaga agatcctttg atcttttcta cggggcattc tgacgctcag 10500
 50 tggaacgaaa actcacgtta agggattttg gtcagttagat tatcaaaaag gatcttcacc 10560
 tagatccttt taaattaaaa atgaagtttt aaatcaatct aaagtatata tgagtaaaact 10620
 tggcttgaca gttaccaatg cttaatcagt gaggcaccta tctcagcgat ctgtctattt 10680
 55 cgttcaccca tagttgctg actcccgctc gtgtagataa ctacgatacg ggagggetta 10740
 ccatctggcc ccagtgtgc aatgatacgg cgagaccac gtcacggcg tccagattta 10800
 60 tcagcaataa accagocagc oggaagggoc gagcgagaa gtggctcctg aactttatcc 10860
 gcctccatcc agtctattaa ttgttgocgg gaagctagag taagtgttc gccagttaat 10920
 65 agtttgcgca acgttggtgc cattgctaca ggcacgttg gtgcacgctc gtcgttttgt 10980
 atggcttcat tcagctcggc ttcccaacga tcaaggcgag ttacatgatc ccccatgttg 11040
 tgcaaaaaa cggtagctc cttcgtcct ccgacgttg tcagaagtaa gttggcogca 11100
 70 gtgttatcac tcattggttat ggcagcactg cataattctc ttactgtcat gccatccgta 11160
 agatgctttt ctgtgactgg tgagtactca accaagtcac tctgagaata gtgtatgogc 11220
 75 cgaccgagtt gctcttgccc ggcgtcaata ogggataata cgcgcgcaca tagcagaact 11280
 ttaaaagtgc tcattattgg aaaacgttct tcggggcgaa aactctcaag gatcttaccg 11340

10

20

30

40

【 0 3 7 8】

【数 1 0 7】

	ctgttgagat ccagttogat gtaaccact cgtgcacca actgatcttc agcatctttt	11400
	actttcacca gcgtttcttg gtgagcaaaa acaggaaggc aaaatgccgc aaaaaaggga	11460
5	ataagggcga caaggaaatg ttgaatactc atactcttcc tttttcaata ttattgaagc	11520
	atttatcagg gttattgtct catgagcgga tacatatattg aatgtattta gaaaaataaa	11580
10	caaatagggg ttccgcgcac atttccccga aaagtgccac ctgacgtcta agaaaccatt	11640
	attatcatga cattaacctt taaaaatagg cgtatcacga ggccctttcg tctcgcgcgt	11700
	ttcgggtgatg acggtgaaaa cctctgacac atgcagctcc cggagacggc cacagcttct	11760
15	gtctaagcgg atgccgggag cagacaagcc cgtcagggcg cgtcagcggg tgttgccggg	11820
	tgtcggggct ggcttaacta tgggcatca gagcagattg tactgagagt gcaccatate	11880
20	gacgtctctc cttatgcgac tcctgcatta ggaagcagcc cagtactagg ttgaggccgt	11940
	tgagcaccgc cgcgcgaagg aatggtgcat gcgtaataaa ttacggggtc attagtccat	12000
	agcccatata tggagtccg cgttacataa cttacggtaa atggcccgcc tggctgaccg	12060
25	cccaacgacc ccgcgccatt gacgtcaata atgacgtatg ttcccatagt aacgccaata	12120
	gggactttcc attgacgtca atgggtggag tatttacggc aaactgccca cttggcagta	12180
30	catcaagtgt atcatatgcc aagtacgccc cctattgacg tcaatgacgg taaatggccc	12240
	gcctggcatt atgccagta catgacctt tgggaacttc ctacttggca gtacatctac	12300
	gtattagtca tcgctattac catggtgatg cggttttggc agtacatcaa tgggcgtgga	12360
35	tagcgggttg actcagggg atttccaagt ctccacccca ttgacgtcaa tgggagtttg	12420
	ttttggcacc aaaatcaacg ggactttcca aaatgtcgta acaactccgc cccattgacg	12480
40	caaataggcg gtaggcgtgt acggtgggag gtctatataa gcagagctct ctggctaact	12540
	agagaacca ctgcttaact ggcttatcga aattaatacg actcactata gggagaccgg	12600
	aagcttgaat tc	12612
45		
	<210> 69	
	<211> 4832	
	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
50		
	<220>	
	<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide	
55	<400> 69	
	gtcgacttct gaggcggaag gaaccagctg tggaatgtgt gtcagttagg gttggaag	60
	tccccaggct cccagcagg cagaagtatg caaagcatgc atctcaatta gtcagcaacc	120
60	aggtgtgga agtccccagg ctccccagca ggcagaagta tgcaaagcat gcattctaat	180
	tagtcagcaa ccatagtccc gccctaact cgccecatcc cgccectaac tccgcccagt	240
	tcgcgccatt ctccgcccc tggctgacta atttttttta ttatgcaga gccgaggcc	300
65	gcctcggcct ctgagctatt ccagaagtag tgaggaggct tttttggagg cctaggcttt	360
	tgcaaaaagc tggatcgatc ctgagaactt cagggtgagt ttggggaccc ttgattgttc	420
70	tttctttttc gctattgtaa aattcatgtt atatggaggg ggcaaagttt tcagggtgtt	480
	gtttagaatg ggaagatgtc cctgttatca ccatggaccc tcatgataat tttgtttctt	540
75	tcactttcta ctctgttgac aaccattgtc tcctcttatt ttcttttcat tttctgtaac	600
	tttttcgtta aacttttagc tgcatttgta acaattttt aaattcactt ttgtttattt	660

10

20

30

40

【 0 3 7 9】

【数 1 0 8】

	gtcagattgt aagtactttc tctaactcact tttttttcaa ggcaatcagg gtatattata	720	
	ttgtactttca gcacagtttt agagaacaat tgttataatt aatgataag gtagaatatt	780	
5	tctgcatata aattctggct ggcggtggaaa tattcttatt ggtagaaca actacatcct	840	
	ggcatcatc ctgcctttct ctttatgggt acaatgatat acactgtttg agatgaggat	900	
10	aaaatactct gagtccaaac cgggccctc tgetaaccat gttcatgcct tcttctttt	960	
	cctacagctc ctgggcaacg tgetggttat tgtgctgtct catcattttg gcaaagaatt	1020	
	gtaatacgac tcaactatag gcgaattcgg atccagatct atggcgtagc catacgatgt	1080	10
15	tccagattac gctagcttga gatctacat gtctcagagc aaccgggagc tgggtggtga	1140	
	ctttctctcc tacaagcttt cccagaaagg atacagctgg agtcagttta gtgatgtgga	1200	
20	agagaacagg actgaggccc cagaaggac tgaatcggag atggagacc ccagtgccat	1260	
	caatggcaac ccatctggc acctggcaga cagccccgcg gtgaatggag ccaactgcga	1320	
	cagcagcagt ttggatgcc gggaggtgat ccccatggca gcagtaaac aagcgtgag	1380	
25	ggaggcaggc gacgagttt aactgcggt cggcggggca ttcagtgacc tgacatccca	1440	
	gtccacatc accccaggga cagcatatca gagctttgaa caggtagtga atgaactctt	1500	
30	ccgggatggg gtaaacggg gtgcgattgt ggctttttc tccttcggcg gggcactgtg	1560	
	cgtggaagc gtagacaagg agatgcagg attggtgagt cggatcgag cttggatggc	1620	20
	caettacctg aatgaccacc tagagccttg gatccaggag aacggcggct gggatacttt	1680	
35	tgtggaactc tatgggaaca atgcagcagc cgagagccga aagggccagg aacgcttcaa	1740	
	ccgctggttc ctgaacgggca tgactgtggc cggcgtggt ctgctgggct cactcttcag	1800	
40	tcggaaatga agatcttatt aaagcagaac ttgtttattg cagcttataa tggttacaaa	1860	
	taaagcaata gcatcacaaa ttccacaaat aaagcatttt tttcactgca ttctagtgt	1920	
	ggtttgtcca aactcatcaa tgtatcttat catgtctggt cgactctaga ctcttcggct	1980	
45	tcctcgctca ctgactcgt gcgctcggc gttcggtgc ggcgagcgg atcagctcac	2040	
	tcaaaggcgg taatacgggt atccacagaa tcaggggata acgcaggaaa gaacatgtga	2100	
50	gcaaaggcca gcaaaaggcc aggaacgta aaaaggccgc gttgctggcg tttttccat	2160	30
	aggctccgcc cccctgacga gcatcacaaa aatcgacgct caagtcagag gtggcgaaac	2220	
	ccgacaggac tataaagata ccaggcgttt cccctggaa gctccctcgt gcgctctcct	2280	
55	gttcggaccc tgccgcttac cggatacctg tcggcctttc tccttcggg aagcgtggcg	2340	
	ctttctcaat gctcacgctg taggtatctc agttcgggtg aggtcggtcg ctccaagctg	2400	
60	ggctgtgtgc acgaaccccc cgttcagccc gaccgctgcg ccttatccgg taactatcgt	2460	
	cttgagtcca acccggtta acacgactta tcgccactgg cagcagccac tggtaacagg	2520	
65	attagcagag cgaggatgt aggcggtgct acagagttct tgaagtgggt gcctaactac	2580	
	ggctacacta gaaggacagt atttggtatc tgcgctctgc tgaagccagt taccttggga	2640	
	aaaagagttg gtagctcttg atccggcaaa caaaccaccg ctggtagcgg tggtttttt	2700	40
70	gtttgcaagc agcagattac gcgcagaaaa aaaggatctc aagaagatcc tttgatcttt	2760	
	tctacggggt ctgacgctca gtggaacgaa aactcacgtt aagggatttt ggtcatgaga	2820	
75	ttatcaaaaa ggatcttcac ctagatcctt ttaaattaaa aatgaagttt taaatcaatc	2880	
	taaagtatat atgagtaaac ttggtctgac agttaccaat gcttaatcag tgaggcacct	2940	

【 0 3 8 0】

【数 1 0 9】

	atctcagcga tctgtctatt tcttccatcc atagttgcct gactccccgt cgtgtagata	3000	
	actacgatac gggagggcct accatctggc cccagtgtg caatgatacc gcgagacca	3060	
5	cgctcaocgg ctccagatct atcagcaata aaccagccag ccggaagggc cgagcgcaga	3120	
	agtggctcctg caactttatc cgcctccatc cagtctatta attgttgccg ggaagctaga	3180	
10	gtaagtagtt cgcaggttaa tagtttgccg aacgttggtt ccattgctac aggcacgtg	3240	
	gtgtcacgct cgtcgttttg tatggcttca ttcagctccg gttcccaacg atcaaggcga	3300	
	gttacatgat cccccatgtt gtgcaaaaaa gcggttagct ccttcgggtcc tccgatcgtt	3360	10
15	gtcagaagta agttggccgc agtggtatca ctcatggta tggcagcact gcataattct	3420	
	cttactgtca tgccatccgt aagatgcttt tctgtgactg gtgagtactc aaccaagtca	3480	
20	ttctgagaat agtgtagcgc gcgaccgagt tgcctctgcc cggcgtaaat acgggataat	3540	
	accgcgccac atagcagaac tttaaaagt ctcacatttg gaaaacgttc ttccggggcga	3600	
	aaactctcaa ggatcttacc gctgttgaga tccagttcga tgtaaccac tctgtcaccc	3660	
25	aactgatctt cagcatcttt tactttcacc agcgtttctg ggtgagcaaa aacaggaag	3720	
	caaaatgccg caaaaaagg aataaggcgc acacggaaat gttgaatact catactcttc	3780	
30	ttttttcaat attattgaag cttttatcag ggttattgtc tcatgagcgc atacatattt	3840	
	gaatgtatctt agaaaaataa acaaataggg gttccgcgca cttttcccg aaaagtcca	3900	20
	cctgacgtct aagaaacat tattatcatg acattaacct ataaaaatag gcgtatcacg	3960	
35	agggcccttt cgtctcgcgc gtttcgggtg tgacgggtga aacctctgac acatgcagct	4020	
	cccgagagac gtcacagctt gtotgtaagc ggatgccggg agcagacaag ccgctcaggg	4080	
40	cgcgtcagcg ggtgttgccg ggtgtcgggg ctggcttaac tatgcggcat cagagcagat	4140	
	tgtactgaga gtgcaccata tgcggtgtga aataccgcac agatgcgtaa ggagaaaata	4200	
	ccgcatcagg aaattgtaaa cgttaatat ttgttaaaat tcgcgttaaa tttttgttaa	4260	
45	atcagctcat tttttaacca ataggccgaa atcgcaaaa tcccttataa atcaaaagaa	4320	
	tagaccgaga tagggttgag tgtgtttcca gtttgaaca agagtccact attaaagaac	4380	
50	gtggactcca acgtcaaaag gcgaaaaacc gtotatcagg gcgatggccc actacgtgaa	4440	30
	ccatcacccct aatcaagttt tttggggtcg aggtgcgta aagcactaaa tcggaaccct	4500	
	aaagggagcc cccgatttag agcttgacgc ggaagccgc cgaacgtggc gagaaaggaa	4560	
55	gggaagaaag cgaaaggagc gggcgctagg gcgctggcaa gtgtagcgtt cagcgtgcgc	4620	
	gtaaccacca cccccgcgc gcttaatgcg ccgctacagg gcgctgcgc ccattcgcca	4680	
60	ttcagctac gcaactgttg ggaagggcga tcggtgcggg cctcttcgct attacgccag	4740	
	ctggcggaag ggggatgtgc tgcaaggcga ttaagttggg taacgccagg gttttccag	4800	
	tcacgacgtt gtaaaacgac ggccagtga tt	4832	
65			
	<210> 70		40
	<211> 4832		
70	<212> DNA		
	<213> Artificial Sequence		
	<220>		
75	<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide		
	<400> 70		

【 0 3 8 1】

【数 1 1 0】

	gtcgacttct gaggcggaag gaaccagctg tggaatgtgt gtcagttagg gtgtggaaag	60	
	tccccaggct ccccgagcag cagaagtatg caaagcatgc atctcaatta gtcagcaacc	120	
5	aggtgtggaa agtccccagg ctccccagca ggcagaagta tgcaaagcat gcatotcaat	180	
	tagtcagcaa ccatagtccc gcccttaact cgcgccatcc cgcgccctaac tcogcccagt	240	
10	tcogcccatt ctccgcccc aaggctgacta atttttttta tttatgcaga ggccgaggcc	300	
	gcctcggcct ctgagctatt ccagaagtag tgaggaggct tttttggagg cctaggcttt	360	
	tgcaaaaagc tggatcgatc ctgagaactt caggggtgagt ttggggaccc ttgattgttc	420	10
15	ttcttttttc gctattgtaa aattcatgtt atatggaggg ggcaaagttt tcagggtgtt	480	
	gtttagaatg ggaagatgtc ccttgatca ccatggaccc tcatgataat tttgtttctt	540	
20	tcactttcta ctctgttgac aaccattgtc tcctcttatt ttcttttcat tttctgtaac	600	
	tttttcgtta aacttttagc tgcatctgta acgaattttt aaattcactt ttgtttattt	660	
	gtcagattgt aagtactttc tctaactact tttttttcaa ggcaatcagg gtatattata	720	
25	ttgtacttca gcacagtttt agagaacaat tgttataatt aaatgataag gtagaatatt	780	
	tctgcatata aattctggct ggcgtggaaa tattcttatt ggtagaaca actacatcct	840	
30	ggtcatcatc ctgcctttct ctttatggtt acaatgatat acactgtttg agatgaggat	900	
	aaaatactct gagtccaaac cgggcccctc tgctaaccat gttcatgcct tcttcttttt	960	20
	cctacagctc ctgggcaacg tgcgtggtat tgtgctgtct catcattttg gcaaagaatt	1020	
35	gtaatacgac tcaactatag gcgaattcgg atccagatct atggcgtagc catacagatg	1080	
	tccagattac gctagcttga gatctacat gtctcagagc aaccgggagc tgggtggtga	1140	
40	ctttctctcc tacaagcttt ccagaaaagg atacagctgg agtcagtta gtgatgtgga	1200	
	agagaacagg actgaggccc cagaagggac tgaatcggag atggagaccc ccagtgccat	1260	
	caatggcaac ccatcctggc acctggcaga cagccccgcg gtgaatggag ccaactgcga	1320	
45	cagcagcagt ttggatgccc gggaggtgat ccccatggca gcagtaaagc aagcgtgag	1380	
	ggaggcaggc gacgagtttg aactgcggtc cggcggggca ttcagtgacc tgacatccca	1440	
50	gtccacatc acccaggga cagcatatca gagctttgaa caggtagtga atgaactctt	1500	30
	ccgggatggg gtagccattc ttgcattgt ggctttttc tccttcggcg gggcactgtg	1560	
	cgtggaagc gtagacaagg agatgcaggt attggtgagt cggatcgag cttgatggc	1620	
55	cacttacctg aatgaccacc tagagccttg gatccaggag aacggcggct gggatacttt	1680	
	tgtggaactc tatgggaaca atgcagcagc cgagagccga aagggccagg aacgcttcaa	1740	
60	ccgctggttc ctgacgggca tgactgtggc cggcgtggtt ctgctgggct cactcttcag	1800	
	tcggaaatga agatcttatt aaagcagaac ttgtttattg cagcttataa tggttacaaa	1860	
	taaagcaata gcatcacaaa tttcacaaat aaagcatttt tttcactgca ttctagtgtg	1920	
65	ggtttgtoca aactcatcaa tgtatcttat catgtctggt cgaactctaga ctcttcogct	1980	
	tcctogctca ctgactogct gcgctcggc gttcggctgc ggagagcgg atcagctcac	2040	40
70	tcaaaggcgg taatacgggt atccacagaa tcaggggata acgcaggaaa gaacatgtga	2100	
	gcaaaggcca gcaaaaggcc aggaaccgta aaaaggccgc gttgctggcg tttttccat	2160	
75	aggctccgcc cccctgacga gcatcacaaa aatcgacgct caagtcagag gtggcgaaac	2220	
	ccgacaggac tataaagata ccaggcgttt cccctggaa gctccctcgt gcgctctcct	2280	

【0 3 8 2】

【数 1 1 1】

	gttcgacccc tgcgcttac cggatacctg tccgcctttc tcccttoggg aagcgtggcg	2340
	ctttctcaat gtcacgctg taggtatctc agttcgggtg aggtcgttcg ctccaagctg	2400
5	gggtgtgtgc acgaaccccc cgttcagccc gaccgctgcg ccttatccgg taactatcgt	2460
	cttgagtcca acccggttaag acacgactta tgcgactgg cagcagccac tggtaacagg	2520
10	attagcagag cgaggtatgt aggcgggtgct acagagttct tgaagtgggt gcctaactac	2580
	ggctacacta gaaggacagt atttggatc tgcgctctgc tgaagccagt taccttcgga	2640
	aaaagagttg gtagctcttg atccggcaaa caaaccccg ctggtagcgg tggttttttt	2700
15	gtttgcaagc agcagattac gcgcagaaaa aaaggatctc aagaagatcc tttgatcttt	2760
	tctacggggt ctgaogctca gtggaacgaa aactcacgtt aagggatttt ggtcatgaga	2820
20	ttatcaaaaa ggatcttcac ctatagctctt ttaaattaaa aatgaagttt taaatcaatc	2880
	taaagtatat atgagttaac ttggtctgac agttaccaat gcttaatcag tgaggcacct	2940
	atctcagcga tctgtctatt tctgtcatcc atagttgcct gactccccgt cgtgtagata	3000
25	actacgatac gggaggggct accatctggc cccagtgtg caatgatacc gcgagaccca	3060
	cgtcacccgg ctccagatctt atcagcaata aaccagccag ccggaagggc cgaagcgcaga	3120
30	agtggtcctg caactttatc gcctctcatc cagtctatta attggtgcg ggaagctaga	3180
	gtaagtagtt ccgcagttaa tagtttgccg aacgttggtt ccattgctac aggcacgtg	3240
	gtgtcacgct cgtcgttttg tatggcttca ttcagctccg gttcccaac atcaaggcga	3300
35	gttacatgat cccccatgtt gtgcaaaaaa gcggttagct ccttcgggtc tccgatcgtt	3360
	gtcagaagta agttggccgc agtgttatca ctcatgggtt tggcagcact gcataattct	3420
40	cttactgtca tgccatccgt aagatgcttt tctgtgactg gtgagtactc aaccaagtca	3480
	ttctgagaat agtgtatgcy gcgaccgagt tgctcttgcc cgcgctcaat acgggataat	3540
	accgcgccac atagcagaac tttaaaagt ctcacatttg gaaaacgttc ttccggggcg	3600
45	aaactctcaa ggatcttacc gctgttgaga tccagttcga tgtaaccac tctgacccc	3660
	aactgatctt cagcatcttt tactttcacc agcgtttctg ggtgagcaaa aacaggaagg	3720
50	caaaatgcg caaaaaagg aataaggcg acacggaaat gttgaatact catactcttc	3780
	ttttttcaat attattgaag catttatcag ggttattgtc tcatgagcgg atacatattt	3840
	gaatgtattt agaaaaataa acaaatagg gttccgcgca catttccccg aaaagtgcc	3900
55	cctgacgtct aagaaacat tattatcatg acattaacct ataaaaatag gcgtatcacg	3960
	aggcccttt cgtctcgcgc gtttcgggtg tgacggtgaa aacctctgac acatgcagct	4020
60	cccgagagcg gtcacagctt gtctgtaagc ggatgccggg agcagacaag cccgtcaggg	4080
	cgcgtcagcg ggtgtggcg ggtgtcggg ctggcttaac tatgcggcat cagagcagat	4140
	tgtactgaga gtgcaccata tgcggtgtga aataccgcac agatgcgtaa ggagaaaata	4200
65	cgcatoagg aaattgtaa cgttaatatt ttgttaaaat tgcggttaa tttttgttaa	4260
	atcagctcat tttttaacca ataggccgaa atcgcaaaa tcccttata atcaaaagaa	4320
70	tagaccgaga tagggttgag tgtgttcca gtttgaaca agagtccact attaaagaac	4380
	gtggactoca acgtcaaagg gcgaaaaacc gtctatcagg gcgatggccc actacgtgaa	4440
	ccatcacct aatcaagttt tttggggtcg aggtgccgta aagcactaaa tcggaacct	4500
75	aaaggagacc cccgatttag agcttgacgg ggaagccgg cgaacgtggc gagaaaggaa	4560

10

20

30

40

【0 3 8 3】

【数 1 1 2】

	gggaagaaag cgaaaggagc gggcgctagg gcgctggcaa gtgtagcggc cacgctgcgc	4620	
	gtaaccacca caccgcgcgc gcttaatgcg ccgctacagg gcgctgcgc ccattcgcca	4680	
5	ttcaggctac gcaactgttg ggaagggcga tcggcgggg cctcttcgct attacgccag	4740	
	ctggcggaag ggggatgtgc tgcaaggcga ttaagtggg taacgccagg gttttcccag	4800	
10	tcacgacggt gtaaacgcac ggccagtga tt	4832	
	<210> 71		
	<211> 1499		10
	<212> DNA		
15	<213> Homo sapiens		
	<400> 71		
	atgactttta acagttttga aggatctaaa acttgtgtac ctgcagacat caataaggaa	60	
20	gaagaatttg tagaagagtt taatagatta aaaacttttg ctaattttcc aagtggtagt	120	
	cctgtttcag catcaacact ggcacgagca gggtttcttt atactggtga aggagatacc	180	
25	gtgcggtgct ttagttgtca tgcagctgta gatagatggc aatatggaga ctacagcagtt	240	
	ggaagacaca ggaagtatc cccaaattgc agatttatca acggctttta tcttgaaaat	300	
	agtgccacgc agtctacaaa ttctggtatc cagaatggc agtacaaagt tgaaaactat	360	
30	ctgggaagca gagatcattt tgccttagac aggccatctg agacacatgc agactatctt	420	
	ttgagaactg ggcaggttgt agatatatca gacaccatat acccgaggaa ccttgccatg	480	20
35	tattgtgaag aagctagatt aaagtccctt cagaactggc cagactatgc tcacctaac	540	
	ccaagagagt tagcaagtgc tggactctac tacacaggta ttggtgacca agtgacgtgc	600	
	ttttgtgtg gtggaaaact gaaaaattgg gaacctgtg atcgtgcctg gtcagaacac	660	
40	aggcgacact ttccctaattg cttctttgtt ttgggccgga atcttaatat tcgaagtga	720	
	tctgatgctg tgagttctga taggaatttc ccaaattcaa caaatcttcc aagaaatcca	780	
45	tccatggcag attatgaagc acggatcttt acttttggga catggatata ctacagttaac	840	
	aaggagcagc ttgcaagagc tggattttat gctttagggt aaggtgataa agtaaagtgc	900	
	tttactgtg gaggagggct aactgattgg aagcccagtg aagacccttg ggaacaacat	960	
50	gctaaatggt atccaggggtg caaatatctg ttagaacaga agggacaaga atatataaac	1020	30
	aatattcatt taactcattc acttgaggag tgtctggtaa gaactactga gaaaacacca	1080	
55	tcactaaact gaagaattga tgataccatc ttccaaaatc ctatggtaca agaagctata	1140	
	cgaatggggc tcagtttcaa ggacattaag aaaataatgg aggaaaaaat tcagatatct	1200	
	gggagcaact ataaatcact tgaggttctg gttgcagatc tagtgaatgc tcagaaagac	1260	
60	agtatgcaag atgagtcagg tcagacttca ttacagaaag agattagtac tgaagagcag	1320	
	ctaaggcgcc tgcaagagga gaagctttgc aaaatctgta tggatagaaa tattgtctac	1380	
65	gtttttgttc cttgtggaca tctagtcact tgtaaacat gtgctgaagc agttgacaag	1440	
	tgtcccatgt gctacacagt cttactttc aagcaaaaaa tttttatgtc ttaatctaa	1499	40
	<210> 72		
70	<211> 497		
	<212> PRT		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 72		
75	Met Thr Phe Asn Ser Phe Glu Gly Ser Lys Thr Cys Val Pro Ala Asp		
	1 5 10 15		

【0 3 8 4】

【数 1 1 3】

5 Ile Asn Lys Glu Glu Glu Phe Val Glu Glu Phe Asn Arg Leu Lys Thr
 20 25 30
 Phe Ala Asn Phe Pro Ser Gly Ser Pro Val Ser Ala Ser Thr Leu Ala
 35 40 45
 10 Arg Ala Gly Phe Leu Tyr Thr Gly Glu Gly Asp Thr Val Arg Cys Phe
 50 55 60
 15 Ser Cys His Ala Ala Val Asp Arg Trp Gln Tyr Gly Asp Ser Ala Val
 65 70 75 80
 20 Gly Arg His Arg Lys Val Ser Pro Asn Cys Arg Phe Ile Asn Gly Phe
 85 90 95
 Tyr Leu Glu Asn Ser Ala Thr Gln Ser Thr Asn Ser Gly Ile Gln Asn
 100 105 110
 25 Gly Gln Tyr Lys Val Glu Asn Tyr Leu Gly Ser Arg Asp His Phe Ala
 115 120 125
 30 Leu Asp Arg Pro Ser Glu Thr His Ala Asp Tyr Leu Leu Arg Thr Gly
 130 135 140
 35 Gln Val Val Asp Ile Ser Asp Thr Ile Tyr Pro Arg Asn Pro Ala Met
 145 150 155 160
 40 Tyr Cys Glu Glu Ala Arg Leu Lys Ser Phe Gln Asn Trp Pro Asp Tyr
 165 170 175
 Ala His Leu Thr Pro Arg Glu Leu Ala Ser Ala Gly Leu Tyr Tyr Thr
 180 185 190
 45 Gly Ile Gly Asp Gln Val Gln Cys Phe Cys Cys Gly Gly Lys Leu Lys
 195 200 205
 50 Asn Trp Glu Pro Cys Asp Arg Ala Trp Ser Glu His Arg Arg His Phe
 210 215 220
 55 Pro Asn Cys Phe Phe Val Leu Gly Arg Asn Leu Asn Ile Arg Ser Glu
 225 230 235 240
 60 Ser Asp Ala Val Ser Ser Asp Arg Asn Phe Pro Asn Ser Thr Asn Leu
 245 250 255
 Pro Arg Asn Pro Ser Met Ala Asp Tyr Glu Ala Arg Ile Phe Thr Phe
 260 265 270
 65 Gly Thr Trp Ile Tyr Ser Val Asn Lys Glu Gln Leu Ala Arg Ala Gly
 275 280 285
 70 Phe Tyr Ala Leu Gly Glu Gly Asp Lys Val Lys Cys Phe His Cys Gly
 290 295 300
 75 Gly Gly Leu Thr Asp Trp Lys Pro Ser Glu Asp Pro Trp Glu Gln His
 305 310 315 320

10

20

30

40

【0 3 8 5】

【数 1 1 4】

	Ala Lys Trp Tyr Pro Gly Cys Lys Tyr Leu Leu Glu Gln Lys Gly Gln	
	325 330 335	
5		
	Glu Tyr Ile Asn Asn Ile His Leu Thr His Ser Leu Glu Glu Cys Leu	
	340 345 350	
10		
	Val Arg Thr Thr Glu Lys Thr Pro Ser Leu Thr Arg Arg Ile Asp Asp	
	355 360 365	
15		
	Thr Ile Phe Gln Asn Pro Met Val Gln Glu Ala Ile Arg Met Gly Phe	
	370 375 380	
20		
	Ser Phe Lys Asp Ile Lys Lys Ile Met Glu Glu Lys Ile Gln Ile Ser	
	385 390 395 400	
25		
	Gly Ser Asn Tyr Lys Ser Leu Glu Val Leu Val Ala Asp Leu Val Asn	
	405 410 415	
	Ala Gln Lys Asp Ser Met Gln Asp Glu Ser Ser Gln Thr Ser Leu Gln	
	420 425 430	
30		
	Lys Glu Ile Ser Thr Glu Glu Gln Leu Arg Arg Leu Gln Glu Glu Lys	
	435 440 445	20
35		
	Leu Cys Lys Ile Cys Met Asp Arg Asn Ile Ala Ile Val Phe Val Pro	
	450 455 460	
40		
	Cys Gly His Leu Val Thr Cys Lys Gln Cys Ala Glu Ala Val Asp Lys	
	465 470 475 480	
	Cys Pro Met Cys Tyr Thr Val Ile Thr Phe Lys Gln Lys Ile Phe Met	
	485 490 495	
45		
	Ser	
50		
	<210> 73	
	<211> 5575	
	<212> DNA	
	<213> Artificial Sequence	
55		
	<220>	
	<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
	polynucleotide	
60		
	<400> 73	
	gtcgacttct gaggcggaaa gaaccagctg tggaatgtgt gtcagttagg gtgtggaaag	60
	tccccaggct ccccgagcagg cagaagtatg caaagcatgc atctcaatta gtcagcaacc	120
65		
	aggtgtggaa agtccccagg ctccccagca ggcagaagta tgcaaagcat gcatctcaat	180
	tagtcagcaa ccatagtccc gccccctaact cgcgccatcc cgcccctaac tcggcccagt	240
	tcggcccatt ctccgcccga ttgctgacta atttttttta tttatgcaga ggccgaggcc	300
70		
	gcctcggcct ctgagctatt ccagaagtag tgaggaggct tttttggagg cctaggcttt	360
	tgcaaaaagc tggatogato ctgagaactt cagggtgagt ttggggaccc ttgattgttc	420
75		
	tttctttttc gctattgtaa aattcatgtt atatggaggg ggcaaagttt tcagggtgtt	480
	gtttagaatg ggaagatgtc cttgttatca ccatggaccc tcatgataat tttgtttctt	540

【0 3 8 6】

【数 1 1 5】

	tcactttcta ctctgttgac aaccattgtc tcctcttatt ttcttttcat tttctgtaac	600
5	tttttcgtta aacttttagct tgcatttgta acgaattttt aaattcactt ttgtttatatt	660
	gtcagattgt aagtactttc tctaactact tttttttcaa ggcaatcagc gtatattata	720
	ttgtacttca gcacagtttt agagaacaat tgttataatt aaatgataag gtagaatatt	780
10	tctgcatata aattctggct ggctgtgaaa taatcttatt ggtagaaca actacatcct	840
	ggcatcctc ctgcctttct ctttatgggt acaatgatat acactgtttg agatgaggat	900
15	aaaatactct gagtccaaac cgggccctc tgctaaccat gtcatgcct tcttcttttt	960
	cctacagctc ctgggcaacg tgotgggtat tgtgctgtct catcattttg gcaaagaatt	1020
20	gtaatacgac tcactatagg gcgaattcgg atccatgact tttaacagtt ttgaaggatc	1080
	taaaacttgt gtacctgcag acatcaataa ggaagaagaa ttgtagaag agtttaatag	1140
	attaaaaact tttgctaatt ttccaagtgg tagtctgtt tcagcatcaa cactggcaac	1200
25	agcagggttt ctttatactg gtgaaggaga taccgtgcgg tgccttagtt gtcatgcagc	1260
	tgtagataga tggcaatatg gagactcagc agttggaaga cacaggaaag tatcccaaa	1320
30	ttgcagattt atcaacggct tttatcttga aaatagtgcc acgcagtcta caaattctgg	1380
	tatccagaat ggtcagtaca aagttgaaaa ctatctggga agcagagatc attttgcctt	1440
	agacaggcca tctgagacac atgcagacta tcttttgaga actgggcagg ttgtagatat	1500
35	atcagacacc atataccga ggaaccctgc catgtattgt gaagaagcta gattaaagtc	1560
	ctttcagaac tggccagact atgctcacct aacccaaga gagttagcaa gtgctggact	1620
40	ctactacaca ggtattggtg accaagtga gtgcttttgt tgtgggtgaa aactgaaaa	1680
	ttgggaacct tgtgatctg cctggtcaga acacaggcga cactttccta attgcttctt	1740
	tgttttgggc cggaatctta atattogaag tgaatctgat gctgtgagtt ctgataggaa	1800
45	tttcccaaat tcaacaaatc ttccaagaaa tccatccatg gcagattatg aagcacggat	1860
	ctttactttt gggacatgga tatactcagt taacaaggag cagcttgcaa gagctggatt	1920
50	ttatgcttta ggtgaagggt ataaagtaaa gtgctttcac tgtggaggag ggctaactga	1980
	ttggaagccc agtgaagacc cttgggaaca acatgctaaa tggatatccag ggtgcaaata	2040
	tctgttagaa cagaaggac aagaatatat aaacaatatt catttaactc attcacttga	2100
55	ggagtgtctg gtaagaacta ctgagaaaac accatcacta actagaagaa ttgatgatac	2160
	catcttccaa aatcctatgg tacaagaagc tatacgaatg gggttcagtt tcaaggacat	2220
60	taagaaaata atggaggaaa aaattcagat atctgggagc aactataaat cacttgaggt	2280
	tctggttgca gatctagtga atgctcagaa agacagtatg caagatgagt caagtcagac	2340
	ttcattacag aaagagatta gtactgaaga gcagctaagg cgcttgcaag aggagaagct	2400
65	ttgcaaaatc tgtatggata gaaatattgc tatcgttttt gttccttggt gacatctagt	2460
	cacttgtaaa caatgtgctg aagcagttga caagtgtccc atgtgtaca cagtcattac	2520
70	tttcaagcaa aaaattttta tgtcttaatc taaagatctt attaaagcag aacttgttta	2580
	ttgcagctta taatggttac aaataaagca atagcatcac aaatttcaca aataaagcat	2640
	ttttttcact gcattctagt tgtggtttgt ccaaaactcat caatgtatct tatcatgtct	2700
75	ggtcgactct agactcttcc gcttcctcgc tcaactgactc gctgcgctcg gtogttoggc	2760
	tgcggcgagc ggtatcagct cactcaaagg cggtaatacg gttatccaca gaatcagggg	2820

10

20

30

40

【0 3 8 7】

【数 1 1 6】

	ataacgcagg aaagaacatg tgagcaaaaag gccagcaaaa ggccaggaac cgtaaaaagg	2880
5	ccgcgttgct ggcgtttttc catagctcc gcccccctga cgagcatcac aaaaatogac	2940
	gctcaagtca gaggtggcga aaccgcagac gactataaag ataccaggcg ttccccctg	3000
	gaagctccct cgtgcgtctt cctgttcga cctgcccgt tacccgatac ctgtccgcct	3060
10	ttctcccttc gggaagcgtg gcgctttctc aatgctcag ctgtaggat ctgagttcgg	3120
	tgtaggtcgt tcgctccaag ctgggctgtg tgcacgaacc ccccgttcag cccgaccgct	3180
15	gcgccttata cgttaactat cgtcttgagt ccaaccgggt aagacacgac ttatcgccac	3240
	tggcagcagc cactggtaac aggattagca gagcgaggta tgtaggggt gctacagagt	3300
20	tcttgaagtg gtggcctaac tacggctaca ctagaaggac agtatttgg atctgcgctc	3360
	tgctgaagcc agttaccttc ggaaaaagag ttggtagctc ttgatccggc aaacaaacca	3420
	ccgctggtag cgttggtttt ttgttttga agcagcagat tacgcgcaga aaaaaaggat	3480
25	ctcaagaaga tcctttgatc tttctacgg ggtctgacgc tcagtggaaac gaaaactcac	3540
	gttaagggat ttgtgtcatg agattatcaa aaaggatctt cacctagatc cttttaaatt	3600
30	aaaaatgaag ttttaaatca atctaaagta tatatgagta aacttggtct gacagttacc	3660
	aatgcttaat cagtgaggca cctatctcag cgtatctgtc atttctgtca tccatagttg	3720
	cctgaactcc cgtcgtgtag ataactacga tacgggaggg cttaccatct ggcccagtg	3780
35	ctgcaatgat accgcgagac ccacgctcac cggctccaga ttatcagca ataaaccagc	3840
	cagccggaag ggccgagcgc agaagtggtc ctgcaacttt atccgcctcc atccagtcta	3900
40	ttaattgttg ccgggaagct agagtaagta gttcgccagt taatagtttg cgcaacgttg	3960
	ttgccattgc tacaggcatc gtggtgtcac gctcgtcgtt tggtaggct tcattcagct	4020
	ccggttccca acgatcaagg cgagttacat gatccccat gttgtgcaaa aaagcggtta	4080
45	gctccttcgg tcctccgacg gttgtcagaa gtaagttggc cgcagtgtta tcaactatgg	4140
	ttatggcagc actgcataat tctcttactg tcatgccatc cgtaagatgc ttttctgtga	4200
50	ctggtgagta ctcaaccaag tcattctgag aatagtgtat gcggcgaccg agttgtctct	4260
	gcccgcgctc aatacgggat aatacgcgc cacatagcag aactttaaaa gtgctcatca	4320
	ttggaaaaac ttcttcgggg cgaactct caaggatctt accgctgttg agatccagtt	4380
55	cgtgtaacc cactcgtgca cccaactgat ctccagcacc ttttacttcc accagcgttt	4440
	ctgggtgagc aaaaacagga aggcataatg ccgcaaaaaa gggaataagg gcgacacgga	4500
60	aatgttgaat actcactatc ttcttttttc aatattattg aagcatttat cagggttatt	4560
	gtctcatgag cggatacata ttggaatgta tttagaaaaa taaacaaata ggggttcgc	4620
	gcacatttcc ccgaaaagtg ccacctgacg tctaagaaac cattattatc atgacattaa	4680
65	cctataaaaa taggcgtatc acgaggcccc ttctgtctcg cgcgtttcgg tgatgaagg	4740
	gaaaacctct gacacatgca gctcccgag acggtcacag cttgtctgta agcggatgcc	4800
70	gggagcagac aagcccgta gggcgctga gcgggtgttg gcgggtgtcg gggctggctt	4860
	aactatgcgg catcagagca gattgtactg agagtgcacc atatgcggtg tgaataaccg	4920
	cacagatgcg taaggagaaa atacgcacg aggaaattgt aaacgttaat attttgttaa	4980
75	aattcgcgtt aaatttttgt taaatcagct cattttttta ccaataggcc gaaatcggca	5040
	aaatccctta taaatcaaaa gaatagaccg agataggggt gagtgttgtt ccagtttgga	5100

10

20

30

40

【0 3 8 8】

【数 1 1 7】

	acaagagtcc actattaaag aacgtggact ccaacgtcaa agggcgaaaa accgtctatc	5160
5	aggcgcatgg cccactacgt gaaccatcac cctaatacaag ttttttgggg togaggtgcc	5220
	gtaaagcact aaatcggaac cctaaaggga gcccccgatt tagagcttga cggggaaagc	5280
	cggcgaacgt ggcgagaaag gaagggaaga aagcgaaagg agcgggcgct agggcgctgg	5340
10	caagtgtagc ggtcacgctg cgcgtaacca ccacaccgc cgcgcttaat gcgccgctac	5400
	aggcgcgctc gcgccattcg ccattcaggc tacgcaactg ttgggaaggc cgatcgggtc	5460
15	gggcctcttc gctattacgc cagctggcga aggggggatg tgctgcaagg cgattaagtt	5520
	gggtaacgcc agggttttcc cagtcacgac gttgtaaaac gacggccagt gaatt	5575
20	<210> 74 <211> 1395 <212> DNA <213> Homo sapiens	
25	<400> 74 atggacttca gcagaaatct ttatgatatt ggggaacaac tggacagtga agatctggcc	60
	tcctcaagt tcctgagcct ggactacatt ccgcaaagga agcaagaacc catcaaggat	120
30	gccttgatgt tattccagag actccaggaa aagagaatgt tggaggaaag caatctgtcc	180
	ttcctgaagg agctgctctt ccgaattaat agactggatt tgctgattac ctacctaaac	240
	actagaaagg aggagatgga aagggaactt cagacaccag gcagggetca aatttctgcc	300
35	tacagggtca tgctctatca gatttcagaa gaagttagca gatcagaatt gaggtctttt	360
	aagtttcttt tgcaagagga aatctccaaa tgcaaaactg atgatgacat gaacctgctg	420
40	gatattttca tagagatgga gaagagggtc atcctgggag aaggaaagtt ggacatcctg	480
	aaaagagtct gtgccccaat caacaagagc ctgctgaaga taatcaacga ctatgaagaa	540
	ttcagcaaag gggaggagtt gtgtggggta atgacaatct cggactctcc aagagaacag	600
45	gatagtgaat cacagacttt ggacaaagtt taccaaatga aaagcaaacc tcggggatac	660
	tgtctgatca tcaacaatca caattttgca aaagcacggg agaaagtgcc caaacttcac	720
50	agcattaggg acaggaatgg aacacacttg gatgcagggg ctttgaccac gacctttgaa	780
	gagcttcatt ttgagatcaa gcccacgat gactgcacag tagagcaaat ctatgagatt	840
	ttgaaaatct accaactcat ggaccacagt aacatggact gcttcatctg ctgtatcttc	900
55	tcocatggag acaagggcat catctatggc actgatggac aggaggcccc catctatgag	960
	ctgacatctc agttcactgg tttgaagtgc ccttcccttg ctggaaaacc caaagtgttt	1020
60	tttattccagg cttgtcaggg ggataactac cagaaaggta tacctgttga gactgattca	1080
	gaggagcaac cctattttaga aatggattta tcatcacctc aaacgagata tatcccgat	1140
	gaggctgact ttctgctggg gatggccact gtgaataact gtgtttccta ccgaaaccct	1200
65	gcagagggaa cctggtacat ccagtcactt tgccagagcc tgagagagcg atgtcctcga	1260
	ggcgatgata ttctcaccat cctgactgaa gtgaactatg aagtaagcaa caaggatgac	1320
70	aagaaaaaca tggggaaca gatgcctcag cctactttca cactaagaaa aaaacttgtc	1380
	ttccctcttg attga	1395
75	<210> 75 <211> 464 <212> PRT <213> Homo sapiens	

10

20

30

40

【0 3 8 9】

【数 1 1 8】

<400> 75
 Met Asp Phe Ser Arg Asn Leu Tyr Asp Ile Gly Glu Gln Leu Asp Ser
 1 5 10 15
 Glu Asp Leu Ala Ser Leu Lys Phe Leu Ser Leu Asp Tyr Ile Pro Gln
 20 25 30
 Arg Lys Gln Glu Pro Ile Lys Asp Ala Leu Met Leu Phe Gln Arg Leu
 35 40 45
 Gln Glu Lys Arg Met Leu Glu Glu Ser Asn Leu Ser Phe Leu Lys Glu
 50 55 60
 Leu Leu Phe Arg Ile Asn Arg Leu Asp Leu Leu Ile Thr Tyr Leu Asn
 65 70 75 80
 Thr Arg Lys Glu Glu Met Glu Arg Glu Leu Gln Thr Pro Gly Arg Ala
 85 90 95
 Gln Ile Ser Ala Tyr Arg Val Met Leu Tyr Gln Ile Ser Glu Glu Val
 100 105 110
 Ser Arg Ser Glu Leu Arg Ser Phe Lys Phe Leu Leu Gln Glu Glu Ile
 115 120 125
 Ser Lys Cys Lys Leu Asp Asp Asp Met Asn Leu Leu Asp Ile Phe Ile
 130 135 140
 Glu Met Glu Lys Arg Val Ile Leu Gly Glu Gly Lys Leu Asp Ile Leu
 145 150 155 160
 Lys Arg Val Cys Ala Gln Ile Asn Lys Ser Leu Leu Lys Ile Ile Asn
 165 170 175
 Asp Tyr Glu Glu Phe Ser Lys Gly Glu Glu Leu Cys Gly Val Met Thr
 180 185 190
 Ile Ser Asp Ser Pro Arg Glu Gln Asp Ser Glu Ser Gln Thr Leu Asp
 195 200 205
 Lys Val Tyr Gln Met Lys Ser Lys Pro Arg Gly Tyr Cys Leu Ile Ile
 210 215 220
 Asn Asn His Asn Phe Ala Lys Ala Arg Glu Lys Val Pro Lys Leu His
 225 230 235 240
 Ser Ile Arg Asp Arg Asn Gly Thr His Leu Asp Ala Gly Ala Leu Thr
 245 250 255
 Thr Thr Phe Glu Glu Leu His Phe Glu Ile Lys Pro His Asp Asp Cys
 260 265 270
 Thr Val Glu Gln Ile Tyr Glu Ile Leu Lys Ile Tyr Gln Leu Met Asp
 275 280 285
 His Ser Asn Met Asp Cys Phe Ile Cys Cys Ile Leu Ser His Gly Asp
 290 295 300

【0 3 9 0】

【数 1 1 9】

	Lys Gly Ile Ile Tyr Gly Thr Asp Gly Gln Glu Ala Pro Ile Tyr Glu 305 310 315 320	
5	Leu Thr Ser Gln Phe Thr Gly Leu Lys Cys Pro Ser Leu Ala Gly Lys 325 330 335	
10	Pro Lys Val Phe Phe Ile Gln Ala Cys Gln Gly Asp Asn Tyr Gln Lys 340 345 350	
15	Gly Ile Pro Val Glu Thr Asp Ser Glu Glu Gln Pro Tyr Leu Glu Met 355 360 365	10
20	Asp Leu Ser Ser Pro Gln Thr Arg Tyr Ile Pro Asp Glu Ala Asp Phe 370 375 380	
25	Leu Leu Gly Met Ala Thr Val Asn Asn Cys Val Ser Tyr Arg Asn Pro 385 390 395 400	
30	Ala Glu Gly Thr Trp Tyr Ile Gln Ser Leu Cys Gln Ser Leu Arg Glu 405 410 415	
35	Arg Cys Pro Arg Gly Asp Asp Ile Leu Thr Ile Leu Thr Glu Val Asn 420 425 430	20
40	Tyr Glu Val Ser Asn Lys Asp Asp Lys Lys Asn Met Gly Lys Gln Met 435 440 445	
45	Pro Gln Pro Thr Phe Thr Leu Arg Lys Lys Leu Val Phe Pro Ser Asp 450 455 460	
50	<210> 76 <211> 5471 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide	30
55	<400> 76 gtcgacttct gaggcggaag gaaccagctg tggaatgtgt gtcagttagg gtgtggaaag tccccaggct cccagcagg cagaagtatg caaagcatgc atotcaatta gtcagcaacc aggtgtggaa agtccccagg ctccccagca ggcagaagta tgcaaagcat gcatctcaat tagtcagcaa ccatagtccc gccctaact cgcgccatcc cgcccctaac tccgccagc tccgccatt ctcgcccga tggtgacta atttttttta tttatgcaga ggccgaggcc gcctcggcct ctgagctatt ccagaagtag tgaggaggct tttttggagg cctaggcttt tgcaaaaagc tggatgatc ctgagaactt cagggtgagt ttggggaccc ttgattgttc tttctttttc gctattgtaa aattcatgtt atatggaggg ggcaaagttt tcagggtgtt gtttagaatg ggaagatgtc ccttgatca ccatggaccc tcatgataat tttgtttctt tcactttcta ctctgtgac aaccattgtc tcctcttatt ttcttttcat tttctgtaac tttttcgtta aacttttagct tgcatttga acgaattttt aaattcactt ttgtttattt gtcagattgt aagtactttc tctaactact tttttttcaa ggcaatcagg gtatattata ttgtacttca gcacagtttt agagaacaat tgttataatt aaatgataag gtagaatatt	60 120 180 240 300 360 420 480 540 600 660 720 780

【0 3 9 1】

【数 1 2 0】

	tctgcatata aattctggct ggogtggaaa tattcttatt ggtagaaca actacatcct	840
5	ggtcacatc ctgcctttct ctttatgggt acaatgatat aactgtttg agatgaggat	900
	aaaatactct gaggccaaac cgggcccctc tgctaaccat gttcatgcct tcttctttt	960
	cctacagctc ctgggcaacg tgctggttat tgtgctgtct catcattttg gcaaagaatt	1020
10	gtaatacgac tcactatagg gcgaattcat ggacttcagc agaaatcttt atgatattgg	1080
	ggaacaactg gacagtgaag atctggcctc cctcaagttc ctgagcctgg actacattcc	1140
15	gcaaaggaag caagaaccca tcaaggatgc cttgatgtta ttccagagac tccaggaaaa	1200
	gagaatgttg gaggaaagca atctgtcctt cctgaaggag ctgctcttcc gaattaatag	1260
	actggatttg ctgattacct acctaaacac tagaaaggag gagatggaaa gggaacttca	1320
20	gacaccaggc agggctcaaa tttctgcta cagggtcatg ctctatcaga tttcagaaga	1380
	agtgagcaga tcagaattga ggtcttttaa gtttcttttg caagaggaaa tctccaaatg	1440
25	caaactggat gatgacatga acctgctgga tattttcata gagatggaga agagggtcat	1500
	cctggggaga ggaagtttg acatcctgaa aagagtctgt gcccaaatca acaagagcct	1560
30		
	gctgaagata atcaacgact atgaagaatt cagcaaaggg gaggagtgtg gtggggtaat	1620
	gacaatctcg gactctocaa gagaacagga tagtgaatca cagacttttg acaagttta	1680
35	ccaaatgaaa agcaaacctc gggatactgt ctgatcatca acaatcacia ttttgcaaaa	1740
	gcacggggaga aagtgcocca aacttcacag cattagggac aggaatggaa cacacttga	1800
40	tgcaggggct ttgaccacga cctttgaaga gcttcatttt gagatcaagc cccacgatga	1860
	ctgcacagta gagcaaatct atgagatttt gaaaatctac caactcatgg accacagtaa	1920
	catggactgc ttcactctgt gtatctctc ccatggagac aagggcacat tctatggcac	1980
45	tgatggacag gaggcccca tctatgagct gacatctcag ttcactgggt tgaagtgcc	2040
	ttcccttgct gaaaaacca aagtgttttt tattcaggct tgtagggggg ataactacca	2100
50	gaaaggtata cctgttgaga ctgattcaga ggagcaaccc tatttagaaa tggatttatc	2160
	atcacctcaa acgagatata tcccgatga ggetgaactt ctgctgggga tggccactgt	2220
	gaataactgt gtttctacc gaaaccctgc agagggaacc tggtagatcc agtcaacttg	2280
55	ccagagcctg agagagcgat gtctctgag ccatgatatt ctacccatcc tgactgaagt	2340
	gaactatgaa gtaagcaaca aggatgacaa gaaaaacatg gggaaacaga tgccctcagcc	2400
60	tactttcaca ctaagaaaa aacttgtctt cccttctgat tgaggatcca gatcttatta	2460
	aagcagaact tgtttattgc agcttataat ggttacaat aaagcaatag catcacaat	2520
	ttcacaaata aagcattttt ttcactgcat tctagtgtg gtttgtocaa actcatcaat	2580
65	gtatcttata atgtctggtc gactctagac tcttcogctt cctcgtcac tgactogctg	2640
	cgctoggtcg ttoggtgctg gcgagcggta tcagctcact caaaggcggg aatacgggta	2700
70	tcacagaaat caggggataa cgcaggaaag aacatgtgag caaaaggcca gcaaaaggcc	2760
	aggaacogta aaaaggcgcg gttgctggcg tttttccata ggetccgccc ccctgaogag	2820
	catcacaaaa atcgacgctc aagtcagagg tggcgaaacc cgacaggact ataaagatac	2880
75	caggcgtttc ccctggaag ctccctogtg cgtctctctg ttccgaccct gcogcttacc	2940
	ggatacctgt ccgcctttct cccttoggga agcgtggcgc tttctcaatg ctacagctgt	3000

10

20

30

40

【0 3 9 2】

【数 1 2 1】

aggtatctca gttcgggtga ggtogttgc tccaagctgg gctgtgtgca cgaaccccc 3060
 5 gttcagcccc accgctgogc cttatcoggt aactatcgtc ttgagtccaa ccoggttaaga 3120
 cagcacttat cgccactggc agcagccact ggtaacagga ttagcagagc gaggtatgta 3180
 ggcgggtgcta cagagttctt gaagtgggtg cctaactacg gctacactag aaggacagta 3240
 10 tttggtatct gcgctctgct gaagccagtt accttcggaa aaagagttgg tagctcttga 3300
 tcgggcaaac aaaccaccgc tggtagcggg ggtttttttg ttgcaagca gcagattacg 3360
 15 cgcagaaaaa aaggtatctca agaagatcct ttgatctttt ctacgggggc tgacgctcag 3420
 tggaacgaaa actcactgta agggattttg gtcagttagat tatcaaaaag gatcttccac 3480
 tagatccttt taaattaaaa atgaagtttt aaatcaatct aaagtatata tgagtaaact 3540
 20 tggcttgaca gttaccaatg cttaatcagt gaggcacctt totcagcgat ctgtctatct 3600
 cgttcaccca tagttgctg actcccgctc gtgtagataa ctacgatacg ggagggctta 3660
 25 ccatctggcc ccagtgtgct aatgataccg cgagaccacg gctcaccggc tccagattta 3720
 tcagcaataa accagccagc cggaggggcc gagcgagaa gtggtcctgc aactttatcc 3780
 gcctccatcc agtctattaa ttgttgccgg gaagctagag taagtagttc gccagttaat 3840
 30 agtttgcgca acgttggtgc cattgttaca ggcatcgtgg tgtcacgctc gtcgttttgt 3900
 atggcttcat tcagctccgg tccccacga tcaaggcgag ttacatgac ccccatgttg 3960
 35 tgcaaaaaag cgttagctc cttcggtcct cagatcgttg tcagaagtaa gttggccgca 4020
 gtgttatcac tcattggtat ggcagcactg cataattctc ttactgtcat gccatccgta 4080
 40 agatgctttt ctgtgactgg tgagtactca accaagtcac tctgagaata gtgtatgcgg 4140
 cgaccgagtt gctcttgccc ggcgtcaata cgggataata ccgcgccaca tagcagaact 4200
 ttaaaagtgc tcattcattg aaaacgttct tcggggcgaa aactctcaag gatcttaccg 4260
 45 ctgttgagat ccagttcgat gtaaccact cgtgcacca actgatcttc agcatctttt 4320
 actttcacca cgtttctggt gtgagcaaaa acaggaaggc aaaatgccgc aaaaaaggga 4380
 50 ataaggcgga caggaaatg ttgaatactc atactcttct tttttcaata ttattgaagc 4440
 atttatcagg gttattgtct catgagcgga tacatatctg aatgtattta gaaaaataaa 4500
 caaatagggg ttccgcgcac atttccccga aaagtgcac ctgacgtcta agaaaccatt 4560
 55 attatcatga cattaacctt taaaaatag cgtatcacga ggcctcttc gtctcgcgcg 4620
 tttcgggtgat gacggtgaaa acctctgaca catgcagctc ccggagacgg tcacagcttg 4680
 60 tctgtaagcg gatgccggga gcagacaagc ccgtcagggc gcgtcagcgg gtgttgccgg 4740
 gtgtcggggc tggcttaact atgcggcatc agagcagatt gtactgagag tgaccatat 4800
 gcggtgtgaa ataccgcaca gatgcgtaag gagaaaatac cgcacagga aattgtaaac 4860
 65 gttaatatct tgtaaaatt cgcgttaaat ttttgtaaa tcagctcatt ttttaaccaa 4920
 taggcogaaa tcggcaaaat cctttataaa tcaaaagaat agaccgagat agggttgagt 4980
 70 gttgttocag tttgaaacaa ggtccacta ttaaagaacg tggactccaa cgtcaaaggg 5040
 cgaaaaaccg tctatcaggg cgtggccca ctacgtgaac catcaccta atcaagtttt 5100
 ttgggggtcga ggtgcgtaa agcaactaat cggaaacctt aaggagccc ccgatttaga 5160
 75 gcttgacggg gaaagccggc gaacgtggcg agaaaggaag ggaagaaagc gaaaggagcg 5220
 ggcgctaggg cgttggaagc ttagcgggtc acgtgcgcgc taaccaccac acccgccgcg 5280

10

20

30

40

【0 3 9 3】

【数 1 2 2】

	cttaatgcgc cgctacaggg cgcgtgcgc cattcgccat tcaggctaog caactgttgg	5340
5	gaagggcgat cgggtcgggc ctcttcgcta ttacgccagc tggcgaagg gggatgtgct	5400
	gcaaggcgat taagttgggt aacgccaggg ttttccagc cagcacgttg taaaacgacg	5460
	gccagtgaat t	5471
10	<210> 77 <211> 618 <212> DNA <213> Homo sapiens	
15	<400> 77 atggcgacag ctgggagaa agggtaogat aaccgggaga tagtgatgaa gtacatccat	60
20	tataagctgt cgcagagggg ctacgagtg gatgcgggag atgtgggggc cgcgcccccg	120
	ggggccgccc ccgcacggg catctctcc tcccagccc ggacacgccc ccattccagcc	180
	gcattccggg acccggtgc caggacctcg ccgctgcaga ccccggtgc ccccgggccc	240
25	gcccgggggc ctgcgctcag cccggtgcca cctgtggtcc acctgacct ccgccaggcc	300
	ggcgacgact tctcccgcc ctaccggcg gacttcgccc agatgtccag ccagctgcac	360
30	ctgacggcct tcaccgccc gggacgctt gccacggtg tggaggagct cttcaggagc	420
	gggggtgaact gggggaggat tgtggccttc tttgagttc gtgggggtcat gtgtgtggag	480
	agcgtcaacc gggagatgt gccctggtg gacaacatc cctgtggat gactgagtac	540
35	ctgaaccggc acctgcacac ctggatccag gataacggag gctgggtagg tgcacttggt	600
	gatgtgagtc tgggctga	618
40	<210> 78 <211> 205 <212> PRT <213> Homo sapiens	
45	<400> 78 Met Ala His Ala Gly Arg Thr Gly Tyr Asp Asn Arg Glu Ile Val Met	
	1 5 10 15	
50	Lys Tyr Ile His Tyr Lys Leu Ser Gln Arg Gly Tyr Glu Trp Asp Ala	
	20 25 30	
55	Gly Asp Val Gly Ala Ala Pro Pro Gly Ala Ala Pro Ala Pro Gly Ile	
	35 40 45	
60	Phe Ser Ser Gln Pro Gly His Thr Pro His Pro Ala Ala Ser Arg Asp	
	50 55 60	
65	Pro Val Ala Arg Thr Ser Pro Leu Gln Thr Pro Ala Ala Pro Gly Ala	
	65 70 75 80	
70	Ala Ala Gly Pro Ala Leu Ser Pro Val Pro Pro Val Val His Leu Thr	
	85 90 95	
75	Leu Arg Gln Ala Gly Asp Asp Phe Ser Arg Arg Tyr Arg Arg Asp Phe	
	100 105 110	
	Ala Glu Met Ser Ser Gln Leu His Leu Thr Pro Phe Thr Ala Arg Gly	
	115 120 125	

10

20

30

40

【0 3 9 4】

【数 1 2 3】

	Arg Phe Ala Thr Val Val Glu Glu Leu Phe Arg Asp Gly Val Asn Trp		
	130 135 140		
5	Gly Arg Ile Val Ala Phe Phe Glu Phe Gly Gly Val Met Cys Val Glu		
	145 150 155 160		
10	Ser Val Asn Arg Glu Met Ser Pro Leu Val Asp Asn Ile Ala Leu Trp		
	165 170 175		
15	Met Thr Glu Tyr Leu Asn Arg His Leu His Thr Trp Ile Gln Asp Asn		10
	180 185 190		
	Gly Gly Trp Val Gly Ala Leu Gly Asp Val Ser Leu Gly		
	195 200 205		
20	<210> 79		
	<211> 4699		
	<212> DNA		
	<213> Artificial Sequence		
25	<220>		
	<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide		
30	<400> 79		
	gtcgacttct gagggcgaaa gaaccagctg tggaatgtgt gtcagttagg gtgtggaaaag	60	20
	tccccaggct cccagcagg cagaagtatg caaagcatgc atctcaatta gtcagcaacc	120	
35	aggtgtggaa agtccccagg ctccccagca ggcagaagta tgcaaagcat gcatctcaat	180	
	tagtcagcaa ccatagtccc gccctaact ccgccatcc ccgccctaac tccgccagct	240	
40	tccgccatt ctccgccca tggctgacta atttttttta tttatgcaga ggccgaggcc	300	
	gcctcggcct ctgagctatt ccagaagtag ttaggaggct tttttggagg cctaggcttt	360	
45	tgcaaaaagc tggatcgatc ctgagaactt cagggtgagt ttggggaccc ttgattgttc	420	
	tttcttttct gctattgtaa aattcatgtt atatggaggg ggcaaagttt tcagggtgtt	480	
50	gtttagaatg ggaagatgtc ccttgatca ccatggaccc tcatgataat tttgtttctt	540	30
	tcactttcta ctctgtgac aaccattgtc tcctcttatt ttcttttcat tttctgtaac	600	
	tttttcgtta aacttttagct tgcatttgta acgaattttt aaattcactt ttgtttattt	660	
55	gtcagattgt aagtactttc tctaatact tttttttcaa ggcaatcagg gtatattata	720	
	ttgtacttca gcacagtttt agagaacaat tgttataatt aaatgataag gtagaatatt	780	
60	tctgcatata aattctggct ggcgtggaaa tattcttatt ggtagaaca actacatcct	840	
	ggtcacatc ctgcctttct ctttatggtt acaatgatat acactgtttg agatgaggat	900	
	aaaatactct gagtccaaac cgggccctc tgctaacct gttcatgcct tcttcttttt	960	
65	cctacagctc ctgggcaacg tgctggttat tgtgctgtct catcattttg gcaaagaatt	1020	
	gtaatacgac tcaatatagg gcgaattcgg atccagatct atggcgcaac ctgggagAAC	1080	40
70	agggtaogat aacggggaga tagtgatgaa gtacatocat tataagctgt cgcagagggg	1140	
	ctacgagtgg gatgggggag atgtggggcg ccgccccccg ggggcccgc ccgcacggg	1200	
	catctttctc tccagcccg ggcacacgcc ccatccagcc gcacccggg acccggtcgc	1260	
75	caggacctcg ccgctgcaga ccccggtgc ccccggcgc gcccggggc ctgcgctcag	1320	
	cccggtgcca cctgtggtcc acctgacct ccgccaggcc ggccgacgact tctcccgccg	1380	

【0 3 9 5】

【数 1 2 4】

	ctaccgccgc gacttogccg agatgtccag ccagctgcac ctgacgccct tcaccgccgcg	1440
5	gggacgcttt gccacggtgg tggaggagct cttcagggac ggggtgaact gggggaggat	1500
	tgtggccttc tttgagttcg gtggggcat gtgtgtggag agcgtcaacc gggagatgtc	1560
	gcccctggtg gacaacatcg ccctgtggat gactgagtac ctgaaccggc acctgcacac	1620
10	ctggatccag gataacggag gctgggtagg tgcacttggg gatgtgagtc tgggctgaag	1680
	atcttattaa agcagaactt gtttattgca gcttataatg gttacaaata aagcaatagc	1740
15	atcacaaatt tcacaaataa agcatttttt tcaactgcatt ctagttgttg tttgtccaaa	1800
	ctcatcaatg tatottatca tgtotggtcg actotagact ctccgcttc ctcgctcact	1860
	gactcgtcgc gctcgtcgtg tggcgtcggc cagcgggtat cagctcactc aaaggcggta	1920
20	atacggttat ccacagaatc aggggataac gcaggaaaga acatgtgagc aaaaggccag	1980
	caaaaggcca ggaccgtaaa aaggccgcgt tgetggcgtt tttccatagg ctccgcccc	2040
25	ctgacgagca tcacaaaaat cgcgcgtcaa gtcagagggt gcgaaaccgc acaggactat	2100
	aaagatacca ggcgtttccc cctggaagct ccctcgtgcg ctctcctggt ccgaccctgc	2160
	cgettaccgg atacctgtcc gccctttctc cttcgggaag cgtggcgtt tctcaatgct	2220
30	cacgctgtag gtatctcagt tcggtgtagg tcgttcgctc caagctgggc tgtgtgcaag	2280
	aacccccgt tcagcccgac cgtcgcgcct tatccggtaa ctatcgtctt gagtccaacc	2340
35	cggtaagaca cgacttatcg ccaactggcag cagccactgg taacaggatt agcagagcga	2400
	ggtatgtagg cgggtctaca gagttcttga agtggtggcc taactacggc tactactaga	2460
	ggacagtatt tggatctgc gctctgctga agccagttac ctccggaaaa agagttggta	2520
40	gctcttgatc cggcaaaaca accacgcgtg gtagcgggtg ttttttgggt tgcaagcagc	2580
	agattaacgc cagaaaaaaa ggatctcaag aagatccttt gatcttttct acggggtctg	2640
45	acgctcagtg gaacgaaaac tcacgttaag ggattttggt catgagatta tcaaaaagga	2700
	tcttcaccta gatcctttta aattaaaaat gaagtttta atcaatctaa agtatatatg	2760
50	agtaaaactg gtctgacagt taccaatgct taatcagtga ggcacctatc tcagcgatct	2820
	gtctatttgc ttcattccata gttgcctgac tccccgtcgt gtagataact acgatacggg	2880
	agggcttacc atctggcccc agtgctgcaa tgataccgcg agaccacgc tcaccggctc	2940
55	cagatttato agcaataaac cagccagccg gaagggccga gcgcagaaat ggtcctgcaa	3000
	ctttatccgc ctccatccag tctattaatt gttgccggga agctagagta agtagttcgc	3060
60	cagttaatag tttgcgcaac gttgttgcca ttgctacagg catcgtggtg tcacgctcgt	3120
	cgtttggtat ggttcattc agctccggtt cccaacgac aaggcgagtt acatgatccc	3180
	ccatgttggtg caaaaaagcg gttagctcct tcggtcctcc gatcgttggtc agaagtaagt	3240
65	tggcgcagat gttatcactc atggttatgg cagcactgca taattctctt actgtcatgc	3300
	catccgtaag atgcttttct gtgactggtg agtactcaac caagtcattc tgagaatagt	3360
70	gtatgcggcg acogagttgc tcttgcccg cgtcaatacg ggataatac gcgccacata	3420
	gcagaacttt aaaagtgtc atcattggaa aacgttcttc ggggcgaaaa ctctcaagga	3480
	tcttacgcgt gttgagatcc agttogatgt aaccactcgt tgcacccaac tgatcttcag	3540
75	catcttttac tttcaccagc gtttctgggt gagcaaaaac aggaaggcaa aatgcgcgaa	3600
	aaaagggaat aaggcgagca cggaaatggt gaatactcat actcttcttt tttcaatatt	3660

10

20

30

40

【0 3 9 6】

【数 1 2 5】

attgaagcat ttatcagggt tattgtotca tgagcggata catatttgaa tgtatttaga 3720
 5 aaaataaaca aataggggtt ccgcgcacat ttccccgaaa agtgccacct gaogtctaag 3780
 aaaccattat tatcatgaca ttaacctata aaaataggcg tatcacgagg cccctttcgt 3840
 ctccgcggtt tcggtgatga cggtgaaaac ctctgacaca tgcagctccc ggagacggtc 3900
 10 acagcttgtc tgtaagcgga tgccgggagc agacaagccc gtcagggcg ctcagcgggt 3960
 gttggcgggt gtcggggctg gcttaactat gcggcatcag agcagattgt actgagagt 4020
 15 caccatatgc ggtgtgaaat accgcacaga tgcgtaagga gaaaataccg catcaggaaa 4080
 ttgtaaacgt taatatcttg ttaaaattcg cgttaaattt ttgttaaato agctcatttt 4140
 ttaaccaata ggccgaaato ggcaaaatcc cttataaato aaaagaatag accgagatag 4200
 20 ggttgagtgt tgttcagtt tggaacaaga gtccactatt aaagaacgtg gactccaacg 4260
 tcaaaaggcg aaaaacgctc tatcaggcg atggcccact acgtgaacca tcacccta 4320
 25 caagtttttt ggggtcgagg tgccgtaaag cactaaatcg gaaccctaaa ggagaccccc 4380
 gatttagagc ttgacgggga aagccggcga acgtggcgag aaaggaaggg aagaaagcga 4440
 aaggagcggg cgttagggcg ctggcaagt tagcggtcac gctgcgcgta accaccacac 4500
 30 ccgccgcgct taatgcgcg ctacaggcg cgtcgcgcca ttccgcatc aggtacgca 4560
 actgttgga agggcgatcg gtgcgggcct ctctgcatt acgccagctg ggaaggggg 4620
 35 gatgtgctgc aaggcgatta agttgggtaa cgcagggtt ttccagtc cagcgttgta 4680
 aaacgacggc cagtgaatt 4699
 <210> 80
 40 <211> 5471
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 45 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide
 <400> 80
 50 gtgcacttct gaggcggaaa gaaccagctg tggaatgtgt gtcagttagg gtgtggaaag 60
 tccccaggct cccagcagg cagaagtatg caaagcatgc atctcaatta gtcagcaacc 120
 aggtgtggaa agtcccagg ctcccagca ggcagaagta tgcaaagcat gcatctcaat 180
 55 tagtcagcaa ccatagtccc gccctaaact ccgcccatcc cgccttaac tcggccagct 240
 tccgccatt ctccgcccga ttgctgacta atttttttta tttatgcaga ggccgaggcc 300
 gcctcggcct ctgagctatt ccagaagtag tgaggaggct tttttggagg cctagcttt 360
 60 tgcaaaaagc tggatcgatc ctgagaactt cagggtgagt ttggggaccc ttgattgttc 420
 tttctttttc gctattgtaa aattcatgtt atatggaggg ggcaaagttt tcagggtgtt 480
 65 gtttagaatg ggaagatgtc ccttgatca ccatggaccc tcatgataat tttgtttctt 540
 tcactttcta ctctgttgac aaccattgtc tctcttatt ttcttttcat tttctgtaac 600
 70 tttttogtta aacttttagct tgcatttgta acgaattttt aaattcactt ttgtttattt 660
 gtcagattgt aagtactttc tctaactact tttttttcaa ggcaatcagg gtatattata 720
 ttgtacttca gcacagtttt agagaacaat tgttataatt aaatgataag gtagaatatt 780
 75 tctgcataata aattctggct ggctggaaa tattcttatt ggtagaaaca actacatcct 840
 ggtcatcacc ctgcctttct ctttatggtt acaatgatat acactgtttg agatgaggat 900

10

20

30

40

【0 3 9 7】

【数 1 2 6】

5 aaaatactct gagtccaaac ogggccccc tgctaaccat gttcatgcct tcttcttttt 960
 cctacagctc ctgggcaacg tgotggttat tgtgtgtct catcattttg gcaaagaatt 1020
 gtaatacgac tcactatagc gcgaattcgg atccatggac ttcagcagaa atctttatga 1080
 tattggggaa caactggaca gtgaagatct ggccctccctc aagttcctga gcctggacta 1140
 10 cattccgcaa aggaagcaag aacccatcaa ggatgccttg atgttattcc agagactcca 1200
 ggaaaagaga atgttgaggg aaagcaatct gtccctcctg aaggagctgc tcttcogaat 1260
 taatagactg gatttgctga ttacctacct aaacactaga aaggaggaga tggaaaggga 1320
 15 acttcagaca ccaggcaggg ctcaaatttc tgccctacagg gtcatgtctc atcagatttc 1380
 agaagaagtg agcagatcag aattgaggtc ttttaagttt cttttgcaag aggaaatctc 1440
 caaatgcaaa ctggatgatg acatgaacct gctggatatt ttcatagaga tggagaagag 1500
 ggctcatcctg ggagaaggaa agttggacat cctgaaaaga gtctgtgcc aaatcaacaa 1560
 gagcctgctg aagataatca acgactatga agaattcagc aaaggggagg agttgtgtgg 1620
 25 ggtaatgaca atctcggact ctccaagaga acaggatagt gaatcacaga ctttgacaa 1680
 agtttaccaa atgaaaagca aacctcgggg atactgtctg atcatcaaca atcacaattt 1740
 tgcaaaagca cgggagaaag tgcccaaact tcacagcatt agggacagga atggaacaca 1800
 cttgatgca ggggctttga ccacgacctt tgaagagctt cattttgaga tcaagcccca 1860
 cgatgactgc acagtagagc aaatctatga gattttgaaa atctaccaac tcatggacca 1920
 35 cagtaacatg gactgcttca tctgtgtat cctctcccat ggagacaagg gcatcatcta 1980
 tggcactgat ggacaggagg ccccatcta tgagctgaca tctcagttca ctgggttgaa 2040
 gtgcccttcc cttgttgaa aacccaaagt gttttttatt caggcttctc agggggataa 2100
 ctaccagaaa ggtatacctg ttgagactga ttcagaggag caacctatt tagaaatgga 2160
 tttatcatca cctcaaacga gatatatccc ggatgaggct gactttctgc tggggatggc 2220
 45 cactgtgaat aactgtgtt cctaccgaaa ccctgcagag ggaacctggt acatccagtc 2280
 actttgccag agcctgagag agcgtgtcc tcgaggcgat gatattctca ccctcctgac 2340
 tgaagtgaac tatgaagtaa gcaacaagga tgacaagaaa aacatgggga aacagatgcc 2400
 tcagcctact ttcacactaa gaaaaaaact tgtcttcctc tctgattgaa gatcttatta 2460
 aagcagaact tgtttattgc agcttataat ggttacaaat aaagcaatag catcacaat 2520
 ttcacaata aagcattttt ttcactgcat tctagtgtg gtttgtcaa actcatcaat 2580
 60 gtatcttata atgtctggtc gactctagac tcttccgctt cctcgtcac tgactcgtg 2640
 cgctcggctg ttcggctgag gcgagcggta tcagctcact caaaggcggg aatacgggta 2700
 tccacagaat caggggataa cgcaggaaag aacatgtgag caaaaggcca gcaaaaggcc 2760
 65 aggaacogta aaaaggccgc gttgctggcg tttttccata ggetccgccc ccctgaogag 2820
 catcacaaaa atcgacgctc aagtcagagg tggcgaaacc cgacaggact ataaagatac 2880
 caggcgtttc ccctggaag ctccctcgtg cgtctcctg ttcgacccct gcogcttacc 2940
 70 ggatacctgt ccgcctttct ccctcggga agcgtggcgc tttctcaatg ctacogctgt 3000
 aggatatctc gttcgggtga ggtcgttcgc tccaagctgg gctgtgtgca cgaaccccc 3060
 75 gttcagcccg accgctgcgc cttatccggt aactatcgtc ttgagtccaa ccggtaaga 3120
 cacgacttat cgcactggc agcagccact ggtaacagga ttagcagagc gaggtatgta 3180

10

20

30

40

【0 3 9 8】

【数 1 2 7】

ggcggtgcta cagagttcct gaagtgggtg cctaactacg gctacactag aaggacagta 3240
 5 tttggtatct gcgctctgct gaagccagtt accttcggaa aaagagttgg tagctcttga 3300
 tcgggcaaac aaaccaccgc tggtagcggg ggtttttttg tttgcaagca gcagattacg 3360
 cgcagaaaaa aaggatctca agaagatcct ttgatctttt ctacgggggc tgacgctcag 3420
 10 tggaaacgaaa actcacgtta agggattttg gtcacgagat tatcaaaaag gatcttcacc 3480
 tagatccttt taaattaaaa atgaagtttt aaatcaatct aaagtatata tgagtaaaact 3540
 15 tggctctgaca gttaccaatg cttaatcagt gaggcaccta tctcagcgat ctgtctatct 3600
 cggttcacca tagttgctg actcccgctc gtgtagataa ctacgatacg ggagggtta 3660
 ccatctggcc ccagtgtgc aatgatacgc cgagacccac gctcaccggc tccagattta 3720
 20 tcagcaataa accagccagc cggaggggac gagcgcagaa gtggtcctgc aactttatcc 3780
 gcctccatcc agtctattaa ttgttgccgc gaagctagag taagtagttc gccagttaat 3840
 agtttgcgca acgttggtgc cattgtctca ggcacgtgg tgacacgctc gtcgttttgt 3900
 25 atggcttcat tcagctccgc ttcccaacga tcaaggcgag ttacatgatc ccccatgttg 3960
 tgcaaaaaag cggtagctc ctccggtcct ccgacgttg tcagaagtaa gttggccgca 4020
 30 gtgttatcac tcatggttat ggcagcactg cataattctc ttactgtcat gccatccgta 4080
 agatgttttt ctgtgactgg tgagtactca accaagtcac tctgagaata gtgtatgcgg 4140
 cgaccgagtt gctcttgccc ggcgtcaata cgggataata ccgcgcacac tagcagaact 4200
 35 ttaaaagtgc tcatcattgg aaaaacgttct tcggggcgaa aactctcaag gatcttaccg 4260
 ctgttgagat ccagttogat gtaaccactc cgtgcaccca actgatcttc agcatctttt 4320
 40 actttcacca cgcgtttctg gtgagcaaaa acaggaaggc aaaatgccgc aaaaaaggga 4380
 ataagggcga caggaaatg ttgaatactc atactcttct tttttcaata ttattgaagc 4440
 45 atttatcagg gttattgtct catgagcgga tacatatttg aatgtattta gaaaaataaa 4500
 caaatagggg ttccgcgcac atttccccga aaagtgccac ctgacgtcta agaaaccatt 4560
 attatcatga cattaacctt taaaaatagg cgtatcacga ggcccctttc gtctcgccgc 4620
 50 tttcggtgat gacggtgaaa acctctgaca catgcagctc ccggagacgg tcacagcttg 4680
 tctgtaagcg gatgcggga gcagacaagc ccgtcagggc gcgtcagcgg gtgttgccgg 4740
 55 gtgtcggggc tggcttaact atgcggcatc agagcagatt gtactgagag tgcaccatat 4800
 gcggtgtgaa ataccgcaca gatgcgtaag gagaaaatac cgcacagga aattgtaaac 4860
 60 gttaatatct tgttaaaatt cgcgttaaat tttgttaaa tcagctcatt ttttaaccaa 4920
 tagggccgaaa tcggcaaaat cctttataaa tcaaaagaat agaccgagat aggggttgagt 4980
 gttgttcacg tttggaacaa gactccacta ttaaagaacg tggactccaa cgtcaaaggg 5040
 65 cgaaaaacgc totatcaggc cgatggccca ctacgtgaac catcaccta atcaagtttt 5100
 ttgggggtcga ggtgcgtaa agcactaaat cgaaccccta aaggagagcc cagatttaga 5160
 70 gcttgaocgg gaaagccggc gaacgtggcg agaaaggag ggaagaaagc gaaaggagcg 5220
 ggcgctaggc cgtggaagc ttagcgggtc acgtcgccgc taaccaccac acccgccgcg 5280
 cttaatgcgc cgtacaggc cgcgtcgccg cattcgccat tcaggctacg caactgttgg 5340
 75 gaagggcgat cgtgcccgc ctcttcgcta ttacgccagc tggcgaaggg gggatgtgct 5400
 gcaaggcgat taagttgggt aacgccaggg ttttccagc caccagcttg taaaacgacg 5460

10

20

30

40

【0 3 9 9】

【数 1 2 8】

gccagtgaat t 5471

5 <210> 81
 <211> 464
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <400> 81
 Met Asp Phe Ser Arg Asn Leu Tyr Asp Ile Gly Glu Gln Leu Asp Ser
 1 5 10 15

15 Glu Asp Leu Ala Ser Leu Lys Phe Leu Ser Leu Asp Tyr Ile Pro Gln
 20 25 30

20 Arg Lys Gln Glu Pro Ile Lys Asp Ala Leu Met Leu Phe Gln Arg Leu
 35 40 45

25 Gln Glu Lys Arg Met Leu Glu Glu Ser Asn Leu Ser Phe Leu Lys Glu
 50 55 60

30 Leu Leu Phe Arg Ile Asn Arg Leu Asp Leu Leu Ile Thr Tyr Leu Asn
 65 70 75 80

35 Thr Arg Lys Glu Glu Met Glu Arg Glu Leu Gln Thr Pro Gly Arg Ala
 85 90 95

40 Gln Ile Ser Ala Tyr Arg Val Met Leu Tyr Gln Ile Ser Glu Glu Val
 100 105 110

45 Ser Arg Ser Glu Leu Arg Ser Phe Lys Phe Leu Leu Gln Glu Glu Ile
 115 120 125

50 Ser Lys Cys Lys Leu Asp Asp Asp Met Asn Leu Leu Asp Ile Phe Ile
 130 135 140

55 Glu Met Glu Lys Arg Val Ile Leu Gly Glu Gly Lys Leu Asp Ile Leu
 145 150 155 160

60 Lys Arg Val Cys Ala Gln Ile Asn Lys Ser Leu Leu Lys Ile Ile Asn
 165 170 175

65 Asp Tyr Glu Glu Phe Ser Lys Gly Glu Glu Leu Cys Gly Val Met Thr
 180 185 190

70 Ile Ser Asp Ser Pro Arg Glu Gln Asp Ser Glu Ser Gln Thr Leu Asp
 195 200 205

75 Lys Val Tyr Gln Met Lys Ser Lys Pro Arg Gly Tyr Cys Leu Ile Ile
 210 215 220

80 Asn Asn His Asn Phe Ala Lys Ala Arg Glu Lys Val Pro Lys Leu His
 225 230 235 240

85 Ser Ile Arg Asp Arg Asn Gly Thr His Leu Asp Ala Gly Ala Leu Thr
 245 250 255

90 Thr Thr Phe Glu Glu Leu His Phe Glu Ile Lys Pro His Asp Asp Cys
 260 265 270

10

20

30

40

【0 4 0 0】

【数 1 2 9】

	Thr Val Glu Gln Ile Tyr Glu Ile Leu Lys Ile Tyr Gln Leu Met Asp 275 280 285	
5	His Ser Asn Met Asp Cys Phe Ile Cys Cys Ile Leu Ser His Gly Asp 290 295 300	
10	Lys Gly Ile Ile Tyr Gly Thr Asp Gly Gln Glu Ala Pro Ile Tyr Glu 305 310 315 320	
15	Leu Thr Ser Gln Phe Thr Gly Leu Lys Cys Pro Ser Leu Ala Gly Lys 325 330 335	10
20	Pro Lys Val Phe Phe Ile Gln Ala Ser Gln Gly Asp Asn Tyr Gln Lys 340 345 350	
25	Gly Ile Pro Val Glu Thr Asp Ser Glu Glu Gln Pro Tyr Leu Glu Met 355 360 365	
30	Asp Leu Ser Ser Pro Gln Thr Arg Tyr Ile Pro Asp Glu Ala Asp Phe 370 375 380	
35	Leu Leu Gly Met Ala Thr Val Asn Asn Cys Val Ser Tyr Arg Asn Pro 385 390 395 400	20
40	Ala Glu Gly Thr Trp Tyr Ile Gln Ser Leu Cys Gln Ser Leu Arg Glu 405 410 415	
45	Arg Cys Pro Arg Gly Asp Asp Ile Leu Thr Ile Leu Thr Glu Val Asn 420 425 430	
50	Tyr Glu Val Ser Asn Lys Asp Asp Lys Lys Asn Met Gly Lys Gln Met 435 440 445	
55	Pro Gln Pro Thr Phe Thr Leu Arg Lys Lys Leu Val Phe Pro Ser Asp 450 455 460	
60	<210> 82 <211> 5327 <212> DNA <213> Artificial Sequence	30
65	<220> <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide	
70	<400> 82 gtcgacttct gaggcggaag gaaccagctg tggatgtgt gtcagttagg gtgtggaaag tccccaggct cccagcagg cagaagtatg caaagcatgc atctcaatta gtcagcaacc	60 120
75	aggtgtggaa agtccccagg ctccccagca ggcagaagta tgcaaagcat gcatctcaat tagtcagcaa ccatagtccc gccctaact ccgcccaccc cgcacctaac tcggccagct tcggccatt ctccgccccca tggctgacta atttttttta tttatgcaga ggccgaggcc gcctcggcct ctgagctatt ccagaagtag tgaggaggct tttttggagg cctaggcttt tgcaaaaagc tggatcgatc ctgagaactt cagggtgagt ttggggaccc ttgattgttc tttctttttc gctattgtaa aattcatgtt atatggaggg ggcaaaagttt tcagggtgtt	180 240 300 360 420 480

【 0 4 0 1 】

【数 1 3 0】

gtttagaatg ggaagatgtc cottgtatca ccatggaccc tcatgataat tttgtttctt 540
 5 tcactttcta ctctgttgac aaccattgtc tctctttatt ttcttttcat tttctgtaac 600
 tttttcgtta aacttttagct tgcatttgta acgaattttt aaattcactt ttgtttattt 660
 gtcagattgt aagtactttc tctaatactt tttttttcaa ggcaatcagg gtatattata 720
 10 ttgtacttca gcacagtttt agagaacaat tgttataaatt aaatgataag gtagaatatt 780
 tctgcatata aattctggct ggctgggaaa tattcttatt ggtagaaca actacatcct 840
 15 ggcatcactc ctgcctttct ctttatgggt acaatgatat aactgtttg agatgaggat 900
 aaaatactct gagtccaaac cgggcccctc tgetaacct gttoatgcct tcttcttttt 960
 cctacagctc ctgggcaacg tctgtgttat tgtgtgtct catcattttg gcaagaatt 1020
 20 gtaatacgac tcaactatag gcaattcgg atccatggac gaagcggatc ggcggtcct 1080
 gcggcgggtc cggctcgggc tgggtgaaga gctgcagggt gaccagctct gggacgccct 1140
 25 gctgagccgc gagctgttca ggcccatat gatcgaggac atccagcggg caggctctgg 1200
 atctcggcgg gatcaggcca ggcagctgat catagatctg gagactcgag ggagtcaggc 1260
 tcttcttttg ttcatctcct gcttagagga cacaggccag gacatgctgg ctctgtttct 1320
 30 gcgaactaac aggcaagcag caaagtgtc gaagccaacc ctagaatacc ttacccagct 1380
 ggtgtcaga ccagagattc gcaaacaga ggttctcaga ccggaacac ccagaccagt 1440
 35 ggacattggg tctggaggat ttggtgatgt cgggtctctt gagagtttga ggggaaatgc 1500
 agatttggct tacatcctga gcatggagcc ctgtggccac tgctcatta tcaacaatgt 1560
 gaactctctc cgtgagtcg ggtccgcac ccgactggc tcaacatcg actgtgagaa 1620
 40 gttgcggcgt cgtctctcct cgtgcattt catggtggag gtgaagggcg acctgactgc 1680
 caagaaaatg gtgctggctt tctggagct ggccagcag gaccacgggt ctctggactg 1740
 45 ctgcgtgggt gtcattctct ctacaggctg tcaggccagc cactgtcagt tcccaggggc 1800
 tgtctacggc acagatggat gcctgtgtc ggtcgagaag attgtgaaca tcttcaatgg 1860
 gaccagctgc ccagcctgg gaggaagcc caagctcttt ttcatccagg cctctgggtg 1920
 50 ggagcagaaa gaccatgggt ttgaggtggc ctccacttc cctgaagac agtcccctgg 1980
 cagtaacccc gagccagatg ccccccgtt ccaggaaggt ttgaggacct tcgaccagct 2040
 55 ggacgccata tctagtttgc ccacaccag tgacatcttt gtgtcctact ctactttccc 2100
 aggttttggt tcttgagggt aocccaagag tggctcctgg tacgttgaga ccctggacga 2160
 catcttttag cagtgggctc actctgaaga cctgcagtc ctctgtctta ggtctgctaa 2220
 60 tctgttttgc gtgaaaggga tttataaaca gatgcctgg tctttaatt tctcoggaa 2280
 aaaacttttc tttaaaacat cataaagatc ttattaaagc agaactgtt tattgcagct 2340
 65 tataatgggt acaataaag caatagcatc acaattttca caaataaagc atttttttca 2400
 ctgcattcta gttgtggtt gtccaaactc atcaatgtat cttatcatgt ctggtcgact 2460
 ctgactctt ccgcttctc gctcactgac tcgctcgct cggctgttgc gctgcggcga 2520
 70 gcggtatcag ctactcaaa ggccgtaata cggttatcca cagaatcagg ggataacgca 2580
 ggaaagaaca tgtgagcaaa agccagcaa aaggccagga accgtaaaaa ggcccggtt 2640
 75 ctggcggttt tccataggct cggccccct gacgagcatc acaaaaatcg acgtcgaagt 2700
 cagaggtggc gaaacccgac aggactataa agataccagg cgtttccccc tggaagctcc 2760

10

20

30

40

【0 4 0 2】

【数 1 3 1】

	ctcgtgogct ctcctgttcc gacccgtccg cttaccggat acctgtccgc ctttctccct	2820
5	tcgggaagcg tggcgcttcc tcaatgtcca cgtcttaggt atctcagttc ggtgtaggtc	2880
	gttcgctcca agctgggctg tgtgcacgaa ccccccgttc agcccagccg ctgcgcctta	2940
	tccggtaact atcgtcttga gtccaacccg gtaagacacg acttatcgcc actggcagca	3000
10	gccactggta acaggattag cagagcgagg tatgtaggcg gtgctacaga gttcttgaag	3060
	tggtggccta actacggcta cactagaagg acagtatttg gtatctgcgc tctgctgaag	3120
15	ccagttacct tcggaaaaag agttggtagc tottgatccg gcaaaaaaac caccgctggg	3180
	agcgggtggt tttttgttgc caagcagcag attacggcca gaaaaaagg atctcaagaa	3240
	gaccccttga tctttcttac ggggtctgac gctcagtgga acgaaaaactc acgttaagg	3300
20	attttggcca tgagattatc aaaaaggatc ttcacotaga tctttttaa ttaaaaatga	3360
	agtttttaac caatctaaag tatatatgag taaacttggc ctgacagtta ccaatgctta	3420
25	atcagttagg cacctatctc agcgtctgt ctatttcgtt catccatagt tgctgactc	3480
	cccgctggtg agataactac gatacgggag ggcttaccat ctggccccag tgctgcaatg	3540
	ataccgcgag acccacgctc accggctcca gatttatcag caataaacca gccagccgga	3600
30	agggccgagc gcagaagtgg tctgcaact ttatccgcct ccatccagtc tattaattgt	3660
	tgccgggaag ctgagtaag tagttcgcca gtaaatagtt tgccgaacgt tgttgccatt	3720
35	gtacaggcca tcgtggtgtc acgctcgtcg tttggtatgg ctccattcag ctccggttcc	3780
	caacgatcaa ggcgagttac atgatcccc atgttgtgca aaaaagcggg tagctccttc	3840
	ggctcctcca tcgttgtcag aagtaagtgg gcgcagtggt tatcactcat ggttatggca	3900
40	gcactgcata attctcttac tgcctatgca tccgtaagat gctttctgt gactggtgag	3960
	tactcaacca agtcattctg agaatagtgt atgcggcgac cgagttgtctc ttgccggcg	4020
45	tcaatacggg ataataccgc gccacatagc agaactttaa aagtgtctcat cattggaaaa	4080
	cgttcttcgg ggcgaaaaact ctcaaggatc ttaccgctgt tgagatccag ttogatgtaa	4140
	cccactcgtg caccacaactg atcttcagca tcttttactt tcaccagcgt tcttggttga	4200
50	gcaaaaacag gaaggcaaaa tgccgcaaaa aagggaataa ggcgcacacg gaaatgttga	4260
	atactcatac tcttcttttt tcaatattat tgaagcattt atcagggtta ttgtctcatg	4320
55	agcggataca tatttgaatg tatttagaaa aataaacaac taggggttcc gcgcacattt	4380
	ccccgaaaag tgccacotga cgtctaagaa accattatta tcatgacatt aaacctataa	4440
	aataggcgta tcacgaggcc ctttctgtct cgcgcgtttc ggtgatgacg gtgaaaacct	4500
60	ctgacacatg cagctcccg agacggtcac agcttgtctg taagcggatg ccgggagcag	4560
	acaagcccggt cagggcgctg cagcgggtgt tggcgggtgt cggggctggc ttaactatgc	4620
65	ggcatcagag cagattgtac tgagagtcca ccatatgcgg tgtgaaatac cgcacagatg	4680
	cgtaaggaga aaataccgca tcaggaaatt gtaaacgtta atattttgtt aaaattcgcg	4740
	ttaaattttt gttaaatcag ctcatTTTTT aaaccaatagg ccgaaatcgg caaaatccct	4800
70	tataaatcaa aagaatagac cgagataggg ttgagtgttg ttccagtttg gaacaagagt	4860
	ccactattaa agaacgtgga ctccaacgtc aaaggcgcaa aaaccgtcta tcaggcgcat	4920
75	ggcccaactac gtgaaccatc accctaatac agtttttttg ggtcgagggtg ccgtaaagca	4980
	ctaaatcgga accctaagg gagccccga tttagagctt gacggggaaa gccggcgcaac	5040

10

20

30

40

【0 4 0 3】

【数 1 3 2】

gtggcgagaa aggaagggaa gaaagcgaaa ggagcgggcg ctaggcgctt ggcaagtgtg 5100
 5 gcggtcacgc tgcgogtaac caccacaccc gccgcgctta atgcgcgctt acagggcgcg 5160
 tcgcgccatt cgcattcag gctacgcaac tgttggaag ggcgatcggg gcgggcctct 5220
 tcgctattac gccagctggc gaagggggga tgtgctgcaa ggcgattaag ttgggtaacg 5280
 10 ccaggggtttt cccagtcacg acgttgtaaa acgacggcca gtgaatt 5327

 <210> 83
 <211> 416
 15 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 83
 20 Met Asp Glu Ala Asp Arg Arg Leu Leu Arg Arg Cys Arg Leu Arg Leu
 1 5 10 15

 Val Glu Glu Leu Gln Val Asp Gln Leu Trp Asp Ala Leu Leu Ser Arg
 25 20 25 30

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

10

20

30

40

【 0 4 0 4】

【数 1 3 3】

Ala Ser His Leu Gln Phe Pro Gly Ala Val Tyr Gly Thr Asp Gly Cys
245 250 255

5 Pro Val Ser Val Glu Lys Ile Val Asn Ile Phe Asn Gly Thr Ser Cys
260 265 270

10 Pro Ser Leu Gly Gly Lys Pro Lys Leu Phe Phe Ile Gln Ala Ser Gly
275 280 285

15 Gly Glu Gln Lys Asp His Gly Phe Glu Val Ala Ser Thr Ser Pro Glu
290 295 300

20 Asp Glu Ser Pro Gly Ser Asn Pro Glu Pro Asp Ala Thr Pro Phe Gln
305 310 315 320

Glu Gly Leu Arg Thr Phe Asp Gln Leu Asp Ala Ile Ser Ser Leu Pro
325 330 335

25 Thr Pro Ser Asp Ile Phe Val Ser Tyr Ser Thr Phe Pro Gly Phe Val
340 345 350

30 Ser Trp Arg Asp Pro Lys Ser Gly Ser Trp Tyr Val Glu Thr Leu Asp
355 360 365

35 Asp Ile Phe Glu Gln Trp Ala His Ser Glu Asp Leu Gln Ser Leu Leu
370 375 380

40 Leu Arg Val Ala Asn Ala Val Ser Val Lys Gly Ile Tyr Lys Gln Met
385 390 395 400

Pro Gly Cys Phe Asn Phe Leu Arg Lys Lys Leu Phe Phe Lys Thr Ser
405 410 415

45 <210> 84
<211> 1819
<212> DNA
<213> Mus sp.

50 <400> 84
gaattcoggg ctggattgag aagccgcaac tgtgactctg catcatgaat actctgtctg 60
aaggaaatgg cacctttgcc atccatcttt tgaagatgct atgtcaaagc aacctttcca 120
55 aaaatgtatg ttattctcct gogagcatct cctctgctct agctatgggt ctcttgggtg 180
caaagggaca gacggcagtc cagatatctc aggcacttgg tttgaataaa gaggaaggca 240
60 tccatcaggg tttccagttg cttctcagga agctgaacaa gccagacaga aagtactctc 300
ttagagtggc caacaggctc tttgcagaca aaacttgtga agtcctocaa acctttaagg 360
65 agtcctctct tcactcttat gactcagaga tggagcagct ctccctttgct gaagaagcag 420
aggtgtccag gcaacacata aacacatggg tctccaaaca aactgaaggt aaaattccag 480
agttgttgtc aggtggctcc gtcgattcag aaaccaggct ggttctcctc aatgccttat 540
70 attttaaagg aaagtggcat caaccattta acaaagagta cacaatggac atgcccttta 600
aaataaaciaa ggatgagaaa aggccagtgc agatgatgtg tcgtgaagac acatataacc 660
75 tcgcctatgt gaaggagggt caggcgcaag tgctggtgat gccatatgaa ggaatggagc 720
tgagcttggg ggttctgctc ccagatgagg gtgtggacct cagcaagggt gaaaacaatc 780

10

20

30

40

【0 4 0 5】

【数 1 3 4】

	tcacttttga gaagttaaca gcctggatgg aagcagattt tatgaagagc actgatgttg	840
	agggttttcct tccaaaattt aaactccaag aggattatga catggagtct ctgttttcagc	900
5	gcttgggagt ggtggatgtc ttccaagagg acaaggctga cttatcagga atgtctccag	960
	agagaaacct gtgtgtgtcc aagtttggtc accagagtgt agtggagatc aatgaggaag	1020
10	gcacagaggc tgcagcagcc tctgccatca tagaattttg ctgtgcctct tctgtcccaa	1080
	cattctgtgc tgaccacccc ttccctttct tcatcaggca caacaaagca aacagcatcc	1140
15	tgttctgtgg caggtttctca tctccataaa gacacatata ctacacaggg agagttctct	1200
	cttcagtatc cctaccactc ctacagctct gtcaagatgg gcaagtaggg ggaagtcatg	1260
	ttctaagatg aagacacttt ccttctctgt cagcctgac ttataatgcc tgcattcaac	1320
20	tctccctgtc ttgaatgat ctatgcccct taccagggtta tgtctaatga tgccaaatac	1380
	cttctgctat gctattgatt gatagcctag ccagtaattt atagccagtt agaactgact	1440
25	tgactgtgca agaatgctat aatggagcta gagagaaggc acaaacacta ggaagggttg	1500
	ctgtttttgc agaggacaca gggacatttc ccaccactca catggctgct tacaacctct	1560
	ggaaattcca gtttctgtcc atgacttgat tcctttcttt ggcttctact ggctccagca	1620
30	tcctgcacat acatgtatcg tcattcagtt acacacaaac aagtaaaatt taaaaataa	1680
	ataaaaattt aaagagagag tctaaaattt tagtaatgt tagataatag ctgctattgt	1740
35	gcctttttca ggttttaatg tcattattct tgtgtataaa gtcaataatt tataggaaaa	1800
	catcagtgcc ccggaattc	1819
40	<210> 85 <211> 374 <212> PRT <213> Mus sp.	
45	<400> 85 Met Asn Thr Leu Ser Glu Gly Asn Gly Thr Phe Ala Ile His Leu Leu 1 5 10 15	
50	Lys Met Leu Cys Gln Ser Asn Pro Ser Lys Asn Val Cys Tyr Ser Pro 20 25 30	
55	Ala Ser Ile Ser Ser Ala Leu Ala Met Val Leu Leu Gly Ala Lys Gly 35 40 45	
60	Gln Thr Ala Val Gln Ile Ser Gln Ala Leu Gly Leu Asn Lys Glu Glu 50 55 60	
65	Gly Ile His Gln Gly Phe Gln Leu Leu Leu Arg Lys Leu Asn Lys Pro 65 70 75 80	
70	Asp Arg Lys Tyr Ser Leu Arg Val Ala Asn Arg Leu Phe Ala Asp Lys 85 90 95	
75	Thr Cys Glu Val Leu Gln Thr Phe Lys Glu Ser Ser Leu His Phe Tyr 100 105 110	
	Asp Ser Glu Met Glu Gln Leu Ser Phe Ala Glu Glu Ala Glu Val Ser 115 120 125	
	Arg Gln His Ile Asn Thr Trp Val Ser Lys Gln Thr Glu Gly Lys Ile	

10

20

30

40

【0 4 0 6】

【数 1 3 5】

	130	135	140	
5	Pro Glu Leu Leu Ser Gly Gly Ser Val Asp Ser Glu Thr Arg Leu Val 145 150 155 160			
10	Leu Ile Asn Ala Leu Tyr Phe Lys Gly Lys Trp His Gln Pro Phe Met 165 170 175			
15	Lys Glu Tyr Thr Met Asp Met Pro Phe Lys Ile Asn Lys Asp Glu Lys 180 185 190			10
20	Arg Pro Val Gln Met Met Cys Arg Glu Asp Thr Tyr Asn Leu Ala Tyr 195 200 205			
25	Val Lys Glu Val Gln Ala Gln Val Leu Val Met Pro Tyr Glu Gly Met 210 215 220			
30	Glu Leu Ser Leu Val Val Leu Leu Pro Asp Glu Gly Val Asp Leu Ser 225 230 235 240			
35	Lys Val Glu Asn Asn Leu Thr Phe Glu Lys Leu Thr Ala Trp Met Glu 245 250 255			20
40	Ala Asp Phe Met Lys Ser Thr Asp Val Glu Val Phe Leu Pro Lys Phe 260 265 270			
45	Lys Leu Gln Glu Asp Tyr Asp Met Glu Ser Leu Phe Gln Arg Leu Gly 275 280 285			
50	Val Val Asp Val Phe Gln Glu Asp Lys Ala Asp Leu Ser Gly Met Ser 290 295 300			
55	Pro Glu Arg Asn Leu Cys Val Ser Lys Phe Val His Gln Ser Val Val 305 310 315 320			30
60	Glu Ile Asn Glu Glu Gly Thr Glu Ala Ala Ala Ala Ser Ala Ile Ile 325 330 335			
65	Glu Phe Cys Cys Ala Ser Ser Val Pro Thr Phe Cys Ala Asp His Pro 340 345 350			
70	Phe Leu Phe Phe Ile Arg His Asn Lys Ala Asn Ser Ile Leu Phe Cys 355 360 365			
75	Gly Arg Phe Ser Ser Pro 370			
	<210> 86 <211> 1125 <212> DNA <213> Mus sp.			40
	<400> 86 atgaatactc tgtctgaagc aaatggcacc ttgccatcc atcttttgaa gatgctatgt caaagcaacc cttccaaaaa tgtatgttat tctctgoga gcattctctc tgctctagct atgggttctct tgggtgcaaa gggacagacg gcagtcacaga tatctcaggc acttggtttg	60 120 180		

【0 4 0 7】

【数 1 3 6】

	aataaagagg aaggcatcca tcagggtttc cagttgcttc tcaggaagct gaacaagcca	240
	gacagaaagt actctcttag agtggccaac aggtcttttg cagacaaaac ttgtgaagtc	300
5	ctocaaacct ttaaggagtc ctctcttcac ttctatgact cagagatgga gcagctctcc	360
	tttgctgaag aagcagaggt gtccaggcaa cacataaaca catgggtctc caaacaact	420
10	gaaggtaaaa ttccagagtt gttgtcaggt ggctccgtcg attcagaaac caggctggtt	480
	ctcatcaatg ccttatattt taaaggaaag tggcatcaac catttaacaa agagtacaca	540
15	atggacatgc cctttaaaat aaacaaggat gagaaaaggc cagtgcagat gatgtgtcgt	600
	gaagacacat ataacctcgc ctatgtgaag gaggtgcagg cgcaagtgcg ggtgatgcca	660
	tatgaaggaa tggagctgag cttggtggtt ctgctcccag atgagggtgt ggacctcagc	720
20	aaggtggaaa acaatctcac ttttgagaag ttaacagcct ggatggaagc agattttatg	780
	aagagcactg atgttgaggt tttccttcca aaatttaaac tccaagagga ttatgacatg	840
25	gagtctctgt ttcagcgctt gggagtgggt gatgtcttcc aagaggacaa ggctgactta	900
	tcaggaatgt ctccagagag aaacctgtgt gtgtccaagt ttgttcacca gagtgtagt	960
	gagatcaatg aggaaggcag agaggctgca gcagcctctg ccatcataga attttctgt	1020
30	gcctctcttg tcccaacatt ctgtgctgac cacccttcc ttttcttcat caggcacaa	1080
	aaagcaaaac gcatcctgtt ctgtggcagg ttctcatctc cataa	1125
35	<210> 87 <211> 374 <212> PRT <213> Mus sp.	
40	<400> 87 Met Asn Thr Leu Ser Glu Gly Asn Gly Thr Phe Ala Ile His Leu Leu 1 5 10 15	
45	Lys Met Leu Cys Gln Ser Asn Pro Ser Lys Asn Val Cys Tyr Ser Pro 20 25 30	
50	Ala Ser Ile Ser Ser Ala Leu Ala Met Val Leu Leu Gly Ala Lys Gly 35 40 45	
55	Gln Thr Ala Val Gln Ile Ser Gln Ala Leu Gly Leu Asn Lys Glu Glu 50 55 60	
60	Gly Ile His Gln Gly Phe Gln Leu Leu Leu Arg Lys Leu Asn Lys Pro 65 70 75 80	
65	Asp Arg Lys Tyr Ser Leu Arg Val Ala Asn Arg Leu Phe Ala Asp Lys 85 90 95	
70	Thr Cys Glu Val Leu Gln Thr Phe Lys Glu Ser Ser Leu His Phe Tyr 100 105 110	
75	Asp Ser Glu Met Glu Gln Leu Ser Phe Ala Glu Glu Ala Glu Val Ser 115 120 125	
	Arg Gln His Ile Asn Thr Trp Val Ser Lys Gln Thr Glu Gly Lys Ile 130 135 140	
	Pro Glu Leu Leu Ser Gly Gly Ser Val Asp Ser Glu Thr Arg Leu Val	

10

20

30

40

【0 4 0 8】

【数 1 3 7】

	145	150	155	160	
5	Leu Ile Asn Ala	Leu Tyr Phe Lys Gly Lys Trp His Gln Pro Phe Asn			
		165	170	175	
10	Lys Glu Tyr Thr	Met Asp Met Pro Phe Lys Ile Asn Lys Asp Glu Lys			
		180	185	190	
15	Arg Pro Val Gln	Met Met Cys Arg Glu Asp Thr Tyr Asn Leu Ala Tyr			10
		195	200	205	
20	Val Lys Glu Val Gln	Ala Gln Val Leu Val Met Pro Tyr Glu Gly Met			
	210	215	220		
25	Glu Leu Ser Leu Val	Val Leu Leu Pro Asp Glu Gly Val Asp Leu Ser			
	225	230	235	240	
30	Lys Val Glu Asn Asn	Leu Thr Phe Glu Lys Leu Thr Ala Trp Met Glu			
		245	250	255	
35	Ala Asp Phe Met Lys	Ser Thr Asp Val Glu Val Phe Leu Pro Lys Phe			20
		260	265	270	
40	Lys Leu Gln Glu Asp	Tyr Asp Met Glu Ser Leu Phe Gln Arg Leu Gly			
		275	280	285	
45	Val Val Asp Val Phe	Gln Glu Asp Lys Ala Asp Leu Ser Gly Met Ser			
	290	295	300		
50	Pro Glu Arg Asn Leu	Cys Val Ser Lys Phe Val His Gln Ser Val Val			
	305	310	315	320	
55	Glu Ile Asn Glu Glu	Gly Arg Glu Ala Ala Ala Ser Ala Ile Ile			
		325	330	335	
60	Glu Phe Cys Cys Ala	Ser Ser Val Pro Thr Phe Cys Ala Asp His Pro			30
		340	345	350	
65	Phe Leu Phe Phe Ile	Arg His Asn Lys Ala Asn Ser Ile Leu Phe Cys			
		355	360	365	
70	Gly Arg Phe Ser Ser	Pro			
		370			
75	<210> 88				
	<211> 6539				
	<212> DNA				
	<213> Artificial Sequence				
	<220>				
	<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide				
	<400> 88				
	gacggatcgg gagatctccc gatccctat ggtcgactct cagtacaatc tgctctgatg				
	ccgcatagtt aagccagtat ctgctccctg cttgtgtgtt ggaggtoget gagtagtgog				
	cgagcaaaat ttaagctaca acaaggcaag gcttgaccga caattgcatg aagaatctgc				
	ttagggttag gcgttttgog ctgcttcgog atgtacgggc cagatatacg cgttgacatt				

【0 4 0 9】

【数 1 3 8】

	gattattgac tagttattaa tagtaataca ttacgggggc attagttcat agcccatata	300
5	tggagttccg cgttacataa cttacggtaa atggcccgcc tggctgaccg cccaacgacc	360
	cccgccatt gacgtcaata atgacgtatg ttcccatagt aacgccaata gggactttcc	420
	attgacgtca atgggtggac tatttacggg aaactgccca cttggcagta catcaagtgt	480
10	atcatatgcc aagtacgccc cctattgacg tcaatgacgg taaatggccc gcctggcatt	540
	atgcccagta catgacctta tgggactttc ctacttggca gtacatctac gtattagtca	600
15	tcgctattac catggtgatg cggttttggc agtacatcaa tggcggtgga tagcggtttg	660
	actcacgggg atttccaagt ctccacccca ttgacgtcaa tgggagtttg ttttggcacc	720
	aaaatcaacg ggactttcca aaatgtogta acaactocgc cccattgacg caaatgggag	780
20	gtaggcgtgt acggtgggag gtctatataa gcagagctct ctggctaact agagaacca	840
	ctgcttactg gcttatcgaa attaatacga ctactatag ggagacccaa gctggctagc	900
25	gtttaaacgg gccctctaga ctcgagcggc cgccactgtg ctggatatct gcagaattca	960
	tgaatactct gtctgaagga aatggcacct ttgccatcca tcttttgaag atgctatgtc	1020
	aaagcaaccc ttccaaaaat gtatgttatt ctctcgcgag catctctctc gctctagcta	1080
30	tggttctctt ggggtcaaag ggacagacgg cagtccagat atctcaggca cttggtttga	1140
	ataaagagga aggcattccat cagggtttcc agttgcttct caggaagctg aacaagccag	1200
	acagaaagta ctctcttaga gtggccaaca ggctctttgc agacaaaact tgtgaagtcc	1260
35	tcctaaacct taaggagtcc tctcttccat tctatgactc agagatggag cagctctcct	1320
	ttgctgaaga agcagaggtg tccaggcaac acataaacac atgggtctcc aaacaaactg	1380
40	aaggtaaaat tccagagttg ttgtcaggtg gctccgtcga ttcagaaacc aggtcgggtc	1440
	tcacaaatgc cttatatatt aaaggaaagt ggcacaaacc atttaacaaa gactacacaa	1500
45	tggacatgcc ctttaaaata aacaaggatg agaaaaggcc agtgacagat atgtgtcgtg	1560
	aagacacata taacctgcc tatgtgaagg aggtgcaggc gcaagtgtg gtgatgccat	1620
	atgaaggaat ggagctgagc ttggtgggtc tgctcccaga tgagggtgtg gacctcagca	1680
50	aggtggaaaa caatctcact tttgagaagt taacagcctg gatggaagca gattttatga	1740
	agagcactga tgttagagtt ttcttccaa aatttaaaact ccaagaggat tatgacatgg	1800
55	agtctctgtt tcagcgcttg ggagtggttg atgtcttcca agaggacaag gctgacttat	1860
	caggaatgtc tccagagaga aaactgtgtg tgtccaagtt tgttaccag agtgtagtgg	1920
	agatcaatga ggaaggcaca gaggtgcag cagcctctgc catcatagaa ttttgcgtg	1980
60	cctctctgtt cccaacatte tgtgtgacc accccttctt tttcttctc aggcacaaca	2040
	aagcaaacag catcctgttc tgtggcaggt tctcatctcc ataaggatcc gagctcggta	2100
65	ccaagcttaa gtttaaacg ctgatcagcc tcgactgtgc cttctagtgt ccagccatct	2160
	gttgtttgcc cctccccctg gccttccttg accctggaag gtgccactcc cactgtcctt	2220
	tcctaataaa atgaggaaat tgcacgcat tgtctgagta ggtgtcattc tattctgggg	2280
70	ggtggggtgg ggcagacag caagggggag gattgggaag acaatagcag gcatgctggg	2340
	gatgcggtgg gctctatggc ttctgaggcg gaaagaacca gctggggctc taggggggat	2400
75	ccccacgcgc cctgtagcgg cgcattaagc ggggggggtg tgggtgttac gcgcagcgtg	2460
	accgctacac ttgccagcgc cctagcgcgc gctcctttcg cttctctccc ttctctctc	2520

10

20

30

40

【0 4 1 0】

【数 1 3 9】

	gccacgttcg ccggtttcc cgtcaagct ctaaactggg gcatcccttt agggttccga	2580	
	tttagtgctt tacggcacct cgaccccaaa aaacttgatt agggatgatg ttcacgtagt	2640	
5	ggggcatcgc cctgatagac ggtttttcgc cctttgacgt tggagtccac gttctttaat	2700	
	agtggactct tgttccaaac tgaacaaca ctcaacccta tctcggctta ttcttttgat	2760	
10	ttataaggga ttttgggat ttcggcctat tggtaaaaa atgagctgat ttaacaaaa	2820	
	tttaacgoga attaatctg tgaatgtgt gtcagttagg gtgtgaaag tccccaggct	2880	
	ccccaggcag gcagaagtat gcaaagcatg catctcaatt agtcagcaac cagggttgga	2940	10
15	aaagtcccgag gctcccccag aggcagaagt atgcaaagca tgcatctcaa ttagtcagca	3000	
	accatagtcc cgccctaac tcggcccatc ccgcccctaa ctccgcccag ttccgcccac	3060	
20	tctccgcccc atggctgact aatttttttt atttatgcag aggcgagggc cgctctgcc	3120	
	tctgagctat tccagaagta gtgaggaggc ttttttgag gctaggctt ttgcaaaaag	3180	
	ctccggggag cttgtatct cattttcgga tctgatcaag agacaggatg aggatcgtt	3240	
25	cgcatgattg aacaagatg attgcacgca ggttctccgg ccgcttgggt ggagaggcta	3300	
	ttcggctatg actgggcaca acagacaatc ggctgctctg atgccgccgt gttccggctg	3360	
30	tcagcgcagg ggccgcccgt tctttttgtc aagaccgacc tgcgcgtgc cctgaatgaa	3420	20
	ctgcaggacg aggcagcgcg gctatcgttg ctggccacga cggcgcttcc ttgcgcagct	3480	
	gtgctcgacg ttgtcactga agcgggaagg gactggctgc tattgggoga agtgccgggg	3540	
35	caggatctcc tgcactctca ccttgctcct gccagaaaag tatccatcat ggtgatgca	3600	
	atgcggcggc tgcatacgtc tgatcgggct acctgcccac tcgaccacca agcgaacacat	3660	
40	cgcacgcagc gagcacgtac tcggatggaa gccggtcttg tcgatcagga tgatctggac	3720	
	gaagagcatc aggggctcgc gccagccgaa ctgttcgcca ggetcaaggc gcgcagtccc	3780	
45	gacggcgagg atctcgtcgt gacccatggc gatgcctgct tgccgaatat catggtggaa	3840	
	aatggccgct tttctggatt catcgactgt ggcgggcttg gtgtgggga ccgctatcag	3900	
	gacatagcgt tggtatcccg tgatattgct gaagagcttg gcggcgaatg ggctgaccgc	3960	30
50	ttcctcgtgc tttacggtat ccgctctccc gattcgcagc gcctcgcctt ctatcgcctt	4020	
	cttgacgagt tctctgagc gggactctgg ggttcgaaat gaccgaccaa gcgacgccc	4080	
55	acctgccatc acgagatttc gattccaccg ccgctctcta tgaaagggtg ggcttcggaa	4140	
	tggttttccg ggcgcgggc tggatgatcc tccagcggg ggatctcatg ctggagttct	4200	
	tcgcccaccc caacttgttt attgcagctt ataattggtt caaataaagc aatagcatca	4260	
60	caaatttcac aaataaagca tttttttcac tgcattctag ttgtggtttg tccaaactca	4320	
	tcaatgtatc ttatcatgtc tgtataccgt cgacctctag ctgagcttg gcgtaatcat	4380	
65	ggtcatagct gtttctgtg tgaaattgtt atccgctcac aattccacac aacatacgag	4440	
	ccggaagcat aaagtgtaaa gcctggggtg cctaagagt gagctaactc acattaattg	4500	40
	cgttgcgctc actgccgctt ttcagtcgg gaaacctgtc gtgccagctg cattaatgaa	4560	
70	tcggccaacg cgcggggaga ggcggtttgc gtattgggag ctcttcgctt tctcgcctca	4620	
	ctgactcgtc gcgctcggtc gttcggctgc ggcgagcgg atcagctcac tcaaaggcgg	4680	
75	taatacgggt atccacagaa tcaggggata acgcaggaaa gaacatgtga gcaaaaggcc	4740	
	agcaaaaggc caggaaaccgt aaaaaggcgg cgttgctggc gtttttccat aggcctcggc	4800	

【 0 4 1 1 】

【数 1 4 0】

	ccctgacga gcatcacaaa aatcgacgct caagtcagag gtggcgaaac ccgacaggac	4860	
	tataaagata ccaggcggtt cccctggaa gctccctcgt gcgctctcct gttccgaccc	4920	
5	tgccgcttac cggataacctg tccgcctttc tcccttcggg aagcgtggcg ctttctcaat	4980	
	gtccacgctg taggtatctc agttcggtgt aggtcgttcg ctccaagctg ggcgtgtgtc	5040	
10	acgaaccccc cgttcagccc gaccgctgog ccttatccgg taactatcgt cttgagtcca	5100	
	accoggtatg acacgactta tgcgcactgg cagcagccac tggtaacagg attagcagag	5160	
	cgaggatagt aggcggtgct acagagttct tgaagtgggt gcctaactac ggcctacacta	5220	10
15	gaaggacagt atttggatct tgcgctctgc tgaagccagt taccttcgga aaaagagttg	5280	
	gtagctcttg atccggcaaaa caaacccacg ctggttagcgg tggttttttt gtttgcaagc	5340	
20	agcagattac gcgcagaaaa aaaggatctc aagaagatcc tttgatcttt tctacggggt	5400	
	ctgacgctca gtggaacgaa aactcacggt aagggatttt ggtcatgaga ttatcaaaaa	5460	
	ggatcttcac ctatgctctt ttaaattaaa aatgaagttt taaatcaatc taaagtatat	5520	
25	atgagtaaac ttggtctgac agttaccaat gcttaatcag tgaggcacct atctcagcga	5580	
	tctgtctatt tctgtcatcc atagttgcct gactccccgt cgtgtagata actacgatac	5640	
30	gggagggcct accatctggc cccagtgctg caatgatacc gcgagacca cgtcacccgg	5700	20
	ctccagatct atcagcaata aaccagccag ccggaagggc cgcgcgcaga agtggtcctg	5760	
35	caactttatc cgcctccatc cagtcctatta attgttgccg ggaagctaga gtaagtagtt	5820	
	cgcacgttaa tagtttgccg aacgttggtt ccattgctac aggcacgttg gtgtcacgct	5880	
	cgtcgttttg tatggcttca ttcagctccg gttcccaacg atcaaggcga gttacatgat	5940	
40	cccccatggt gtgcaaaaaa gcggttagct ccttcgggtc tccgatcgtt gtcagaagta	6000	
	agttggccgc agtggtatca ctcatggta tggcagcact gcataattct cttactgtca	6060	
45	tgccatccgt aagatgcttt tctgtgactg gtgagtactc aaccaagtca ttctgagaat	6120	
	agtgatgctg gcgaccaggt tgcctctgcc cggcgtcaat acgggataat acgcgccac	6180	
	atagcagaac tttaaaagtg ctcatcattg gaaaacgttc ttcggggcga aaactctcaa	6240	30
50	ggatcttacc gctgttgaga tccagttcga tgtaaccac tcgtgcaccc aactgatctt	6300	
	cagcatcttt tactttcacc agcgtttctg ggtgagcaaa aacaggaagg caaaatgcog	6360	
55	caaaaaaggg aataagggcg acacggaaat gttgaatact catactcttc ctttttcaat	6420	
	attattgaag cattttatcag ggttattgtc tcatgagcgg atacatattt gaatgtattt	6480	
	agaaaaataa acaaataggg gtccgcgcga catttccccg aaaagtgcc cctgacgtc	6539	
60	<210> 89		
	<211> 6539		
	<212> DNA		
	<213> Artificial Sequence		
65	<220>		
	<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide		
70	<400> 89		
	gacggatcgg gagatctccc gatccctat ggtcgactct cagtacaatc tgcctctgatg	60	
	ccgcatagtt aagccagtat ctgctccctg cttgtgtgtt ggaggtoct gagtagtgcg	120	
75	cgagcaaaat ttaagctaca acaaggcaag gcttgaccga caattgcatg aagaatctgc	180	
	ttagggttag gcgtttttcg ctgcttcgog atgtacgggc cagatatagc cgttgacatt	240	

【 0 4 1 2】

【数 1 4 1】

	gattattgac tagttattaa tagtaatcaa ttacggggtc attagttcat agcccatata	300	
5	tggagttccg cgttacataa cttacggtaa atggcccgcc tggctgaccg ccaaacgacc	360	
	cccgccatt gacgtcaata atgacgtatg ttcccatagt aacgccaata gggactttcc	420	
	attgacgtca atgggtggac tatttacggg aaactgccca cttggcagta catcaagtgt	480	
10	atcatatgcc aagtacgccc cctattgacg tcaatgacgg taaatggccc gcctggcatt	540	
	atgccacagta catgacctta tgggactttc ctacttggca gtacatctac gtattagtca	600	
15	tcgctattac catggtgatg cggttttggc agtacatcaa tggcggtgga tagcggtttg	660	10
	actcacgggg atttccaagt ctccacccca ttgacgtcaa tgggagtttg ttttggcacc	720	
	aaaatcaacg ggactttcca aaatgtogta acaactcgc cccattgacg caaatggcg	780	
20	gtaggcgtgt acggtgggag gtctatataa gcagagctct ctggctaact agagaacca	840	
	ctgcttactg gcttatcgaa attaatacga ctactatag ggagacccaa gctggctagc	900	
25	gtttaaacg ggcctctaga ctcgagcggc cgccactgtg ctggatatct gcagaattca	960	
	tgaatactct gtctgaagga aatggcacct ttgccatcca tcttttgaag atgctatgtc	1020	
	aaagcaaccc ttccaaaaat gtatgttatt ctctcgag catctcctct gctctagcta	1080	
30	tggttctctt ggggtcaaag ggacagacgg cagtccagat atctcaggca cttggtttga	1140	20
35	ataaagagga aggcattccat cagggtttcc agttgcttct caggaagctg aacaagccag	1200	
	acagaaagta ctctcttaga gtggccaaca ggctctttgc agacaaaact tgtgaagtcc	1260	
	ttccaaacct taaggagtcc tctcttccat tctatgactc agagatggag cagctctcct	1320	
40	ttgctgaaga agcagaggtg tccaggcaac acataaacac atgggtctcc aaacaaactg	1380	
	aaggtaaaat tccagagttg ttgtcaggtg gctccgtcga ttcagaaacc aggtcggttc	1440	
45	tcatcaatgc cttatatatt aaaggaaagt ggcattcaacc atttaacaaa gactacacaa	1500	
	tggacatgcc ctttaaaata aacaaggatg agaaaaggcc agtcagatg atgtgtcgtg	1560	
	aagacacata taacctcgcc tatgtgaagg aggtgcaggc gcaagtgtg gtgatgccat	1620	
50	atgaaggaat ggagctgagc ttggtggttc tgctccaga tgagggtgtg gacctcagca	1680	30
	aggtggaaaa caatctcact ttgagaagt taacagcctg gatggaagca gattttatga	1740	
55	agagcaactga tgttaggtt ttccctccaa aatttaaact ccaagaggat tatgacatgg	1800	
	agtctctgtt tcagcgttg ggagtgggtg atgtcttcca agaggacaag gctgacttat	1860	
	caggaatgtc tccagagaga aaactgtgtg tgtccaagtt tgttcaccag agtgtagtgg	1920	
60	agatcaatga ggaaggcaga gaggtgcag cagcctctgc catcatagaa ttttgotgtg	1980	
	cctctctgtt cccaacatc tgtgtgacc accccttct tttcttctc aggcacaaca	2040	
65	aagcaaacag catcctgttc tgtggcaggt tctcatctcc ataaggatcc gagctcggta	2100	
	ccaagcttaa gtttaaacg ctgatcagcc tcgactgtgc cttctagtgt ccagccatct	2160	40
	gttgtttgcc cctccccgt gccttccttg accctggaag gtgccactcc cactgtcctt	2220	
70	tcctaataaa atgaggaaat tgcatcgcat tgtctgagta ggtgtcattc tattctgggg	2280	
	ggtgggggtg ggcagacag caagggggag gattgggaag acaatagcag gcatgctggg	2340	
75	gatgcgggtg gctctatggc ttctgaggcg gaaagaacca gctggggctc tagggggtat	2400	
	ccccacgcgc cctgtagcgg cgcattaagc gggcggggtg tgggtgttac gcgcagcgtg	2460	

【0 4 1 3】

【数 1 4 2】

	accgctacac ttgccagcgc cctagcgccc gctcctttcg ctttcttccc ttccctttctc	2520	
	gccacgttcg ccggtcttcc ccgtcaagct ctaaactggg gcatcccttt agggttccga	2580	
5	tttagtgctt taoggcacct cgaccccaaa aaacttgatt agggatgatg ttacogtagt	2640	
	gggccatcgc cctgatagac ggtttttcgc cctttgacgt tggagtccac gttctttaat	2700	
10	agtggactct tgttccaaac tggacaaca ctaacccta tctcggctta ttcttttgat	2760	
	ttataaggga ttttggggat ttccggcctat tggttaaaa atgagctgat ttaacaaaa	2820	
	tttaacgga attaatctg tggatgtgt gtcagttagg gtgtggaaag tccccaggct	2880	10
15	ccccaggcag gcagaagtat gcaaagcatg catctcaatt agtcagcaac cagggtgtga	2940	
	aagtcaccag gctcccccag aggcagaagt atgcaaagca tgcattctca ttagtcagca	3000	
20	accatagtcc cggccctaac tccgcccac ccgccccta ctcgcccag ttccgccc	3060	
	tctccgcccc atggctgact aatttttttt atttatgcag aggcggaggc cgcctctgcc	3120	
	tctgagctat tccagaagta gtgaggaggc ttttttgag gcctaggctt ttgcaaaaag	3180	
25	ctccggggag cttgtatatc cattttcgga tctgatcaag agacaggatg aggatcggtt	3240	
	cgcattgattg aacaagatgg attgcacgca ggttctccg ccgcttgggt ggagaggcta	3300	
30	ttcggctatg actgggcaca acagacaatc ggctgctctg atgccgccgt gttccggctg	3360	
	tcagcgcagg ggcgcgggt tctttttgtc aagaccgacc tgtccgggtc cctgaatgaa	3420	20
	ctgcaggacg aggcagcgcg gtatcgttg ctggccacga cggcggttcc ttgcgcagct	3480	
35	gtgctcgacg ttgtcactga agcgggaagg gactggctgc tattgggcga agtgcgggg	3540	
	caggatctcc tgtcatctca ccttgctcct gcgagaaaag tatccatcat ggctgatgca	3600	
40	atgcgggggc tgcatacgtc tgatccggt acctgcccac tcgaccacca agcgaaacat	3660	
	cgcattcgagc gagcacgtac tcggatggaa gccggtcttg tcgattcagga tgattctggac	3720	
45	gaagagcatc aggggctcgc gccagccgaa ctgttcgccca ggctcaaggc gcgcatgccc	3780	
	gacggcgagg atctcgtcgt gacctgggc gatgcctgct tgccgaatat catggtggaa	3840	
	aatggcggct tttctggatt catcgactgt gccggcttg gtgtggcgga ccgctatcag	3900	30
50	gacatagcgt tggtaccog tgatattgct gaagagcttg gcggcgaatg ggctgaccgc	3960	
	ttcctcgtgc tttacggat ccgcgctccc gattcgcagc gcatcgctt ctatcgctt	4020	
55	cttgacgagt tcttctgagc gggactctgg ggttcgaaat gaccgacca ggcagccca	4080	
	acctgccac acgagatttc gattccacog ccgccttcta tgaaagggtg ggttcggaa	4140	
	tcgttttccg ggacgcggc tggatgatcc tccagcgcg ggatctcatg ctggagttct	4200	
60	tcgcccaccc caacttgttt attgcagctt ataattggtta caaataaagc aatagcatca	4260	
	caaatttcac aaataaagca tttttttcac tgcattctag ttgtggtttg tccaaactca	4320	
65	tcaatgtatc ttatcatgtc tgtataccgt cgacctctag cttagagctt gcgtaatcat	4380	
	ggctcatagct gtttctgtg tgaaattgtt atccgctcac aattccacac aacatacgag	4440	40
	ccggaagcat aaagtgtaaa gcctgggggt cctaattgag gagctaactc acattaattg	4500	
70	cgttcgctc actgccgct ttccagtcgg gaaacctgtc gtgccagctg cattaatgaa	4560	
	tcggccaacg ccgggggaga ggcgggttgc gtattggcg ctcttcgct tctcgtctca	4620	
75	ctgactcgct gcgctcggtc gttcggctgc ggcgagcgg atcagctcac tcaaaggcgg	4680	
	taatacgggt atccacagaa tcaggggata acgcaggaaa gaacatgtga gcaaaaggcc	4740	

【0 4 1 4】

【数 1 4 3】

	agcaaaaggc caggaaccgt aaaaaggccg cgttgctggc gtttttccat aggcctccgc	4800
	cccctgacga gcatcacaaa aatcgacgct caagtcagag gtggcgaaac ccgacaggac	4860
5	tataaagata ccaggcggtt cccctggaa gctccctcgt gcgctctcct gttccgaccc	4920
	tgccgcttac cggatacctg tccgccttcc tcccttcggg aagcgtggcg ctttctcaat	4980
10	gctcacgctg taggtatctc agttcgggtg aggtcgttcg ctccaagctg ggctgtgtgc	5040
	acgaaccccc cgttcagccc gaccgctcgc ccttatccgg taactatcgt cttgagtcca	5100
	acccggttaag acacgactta tcgccactgg cagcagccac tggtaacagg attagcagag	5160
15	cgaggatagt aggcgggtgct acagagttct tgaagtgggt gcctaactac ggctacacta	5220
	gaaggacagt atttggatc tgccgtctgc tgaagccagt taccttcgga aaaagagttg	5280
20	gtagctcttg atccggcaaa caaaccccg ctggtagcgg tggttttttt gtttgcaagc	5340
	agcagattac gcgcagaaaa aaaggatctc aagaagatcc tttgatcttt tctacggggt	5400
	ctgacgctca gtggaacgaa aactcacgtt aagggatttt ggtcatgaga ttatcaaaaa	5460
25	ggatcttcac ctatgcctt ttaaattaaa aatgaagttt taaatcaatc taaagtatat	5520
	atgagtaaac ttggtctgac agttaccaat gcttaatcag tgaggcacct atctcagcga	5580
30	tctgtctatt tcgttcatcc atagttgcct gactccccgt cgtgtagata actacgatac	5640
	gggagggcct accatctggc ccagtgctg caatgatacc gcgagacca cgtccacgg	5700
	ctccagattt atcagcaata aaccagccag ccggaagggc cgagcgcaga agtggtcctg	5760
35	caactttatc cgcctccatc cagtcctatta attgttgccg ggaagctaga gtaagtagtt	5820
	cgcaggttaa tagtttgccg aacgttggtt ccattgctac aggcacgtg gtgtcacgct	5880
40	cgtcgtttgg tatggcttca ttcagctccg gttccaacg atcaaggcga gttacatgat	5940
	cccccatggt gtgcaaaaaa gcggttagct ccttcgggtcc tccgatcgtt gtcagaagta	6000
45	agttggccgc agtggtatca ctcatgggtt tggcagcact gcataattct cttactgtca	6060
	tgccatccgt aagatgcttt tctgtgactg gtgagtactc aaccaagtca ttctgagaat	6120
	agtgatatcg gcgaccgagt tgctcttgcc cggcgtcaat acgggataat accgcgccac	6180
50	atagcagaac tttaaaagtg ctcatcattg gaaaacgttc ttccggggcg aaactctcaa	6240
	ggatcttacc gctgttgaga tccagttcga tgtaaccac tcgtgcaccc aactgatctt	6300
55	cagcatottt tactttcacc agcgtttctg ggtgagcaaa aacaggaagg caaaatgccg	6360
	caaaaagggt aataaggcg acacggaaat gttgaatact catactcttc ctttttcaat	6420
	attattgaag cattttacag ggttattgtc tcatgagcgg atacatattt gaatgtattt	6480
60	agaaaaataa acaaatagggt gttccggcga catttccccg aaaagtgcc cctgaogtc	6539
65	<210> 90 <211> 810 <212> DNA <213> Homo sapiens	
70	<400> 90 atggatgacc agcgcgacct tatctccaac aatgagcaac tgcccatgct gggccggcgc	60
	cctggggccc cggagagcaa gtgcagccgc ggagccctgt acacaggctt ttccatcctg	120
	gtgactctgc tcctcgtcgg ccaggccacc accgcctact tcctgtacca gcagcagggc	180
75	cggctggaca aactgacagt cactcccg aacctgcagc tggagaacct gcgcatgaag	240
	cttgccaagt tcgtggctgc ctggaccctg aaggctgccg ctgccctgcc ccagggggcc	300

10

20

30

40

【 0 4 1 5】

【数 1 4 4】

atgcagaatg ccaccaagta tggcaacatg acagaggacc atgtgatgca cctgctccag 360
 5 aatgctgacc cctgaaggt gtaccogcca ctgaagggga gcttcccgga gaacctgaga 420
 caccttaaga acaccatgga gaccatagac tggaaggtct ttgagagctg gatgcacccat 480
 tggctcctgt ttgaaatgag caggcactcc ttggagcaaa agcccactga cgctccaccg 540
 10 aaagtactga ccaagtgcc aagaagggc agccacatcc ctgctgtcca cccgggttca 600
 ttcaggccca agtgcgacga gaacggcaac tatctgccac tccagtgtta tgggagcatc 660
 15 ggctactgct ggtgtgtctt ccccaacggc acggaggtcc ccaacaccag aagcccgggg 720
 caccataact gcagtgagtc actggaactg gaggaccctt cttctgggct ggggtgtgacc 780
 aagcaggatc tgggcccagt ccccatgtga 810
 20
 <210> 91
 <211> 269
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 25
 <400> 91
 Met Asp Asp Gln Arg Asp Leu Ile Ser Asn Asn Glu Gln Leu Pro Met
 1 5 10 15
 30
 Leu Gly Arg Arg Pro Gly Ala Pro Glu Ser Lys Cys Ser Arg Gly Ala 20
 20
 35
 Leu Tyr Thr Gly Phe Ser Ile Leu Val Thr Leu Leu Leu Ala Gly Gln
 35 40 45
 40
 Ala Thr Thr Ala Tyr Phe Leu Tyr Gln Gln Gln Gly Arg Leu Asp Lys
 50 55 60
 45
 Leu Thr Val Thr Ser Gln Asn Leu Gln Leu Glu Asn Leu Arg Met Lys
 65 70 75 80
 50
 Leu Ala Lys Phe Val Ala Ala Trp Thr Leu Lys Ala Ala Ala Ala Leu
 85 90 95
 30
 55
 Pro Gln Gly Pro Met Gln Asn Ala Thr Lys Tyr Gly Asn Met Thr Glu
 100 105 110
 60
 Asp His Val Met His Leu Leu Gln Asn Ala Asp Pro Leu Lys Val Tyr
 115 120 125
 65
 Pro Pro Leu Lys Gly Ser Phe Pro Glu Asn Leu Arg His Leu Lys Asn
 130 135 140
 70
 Thr Met Glu Thr Ile Asp Trp Lys Val Phe Glu Ser Trp Met His His
 145 150 155 160
 40
 Trp Leu Leu Phe Glu Met Ser Arg His Ser Leu Glu Gln Lys Pro Thr
 165 170 175
 75
 Asp Ala Pro Pro Lys Val Leu Thr Lys Cys Gln Glu Glu Val Ser His
 180 185 190
 75
 Ile Pro Ala Val His Pro Gly Ser Phe Arg Pro Lys Cys Asp Glu Asn
 195 200 205

【0 4 1 6】

【数 1 4 5】

Gly Asn Tyr Leu Pro Leu Gln Cys Tyr Gly Ser Ile Gly Tyr Cys Trp
 210 215 220

5 Cys Val Phe Pro Asn Gly Thr Glu Val Pro Asn Thr Arg Ser Arg Gly
 225 230 235 240

10 His His Asn Cys Ser Glu Ser Leu Glu Leu Glu Asp Pro Ser Ser Gly
 245 250 255

15 Leu Gly Val Thr Lys Gln Asp Leu Gly Pro Val Pro Met
 260 265

20 <210> 92
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

25 <400> 92
 Lys Pro Val Ser Gln Met Arg Met Ala Thr Pro Leu Leu Met Arg Pro
 1 5 10 15

Met

30

35 <210> 93
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

40 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

45 <400> 93
 Ala Lys Phe Val Ala Ala Trp Thr Leu Lys Ala Ala Ala
 1 5 10

50 <210> 94
 <211> 3392

55 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60 <400> 94
 atgcgttgcc tggctccacg cctgtctggg tcctacctgt cagagcccca aggcagctca 60
 cagtgtgccca ccatggagtt ggggcccccta gaaggtggct acctggagct tettaacagc 120
 gatgtgacc cctgtgcctc taccatttct atgaccagat ggacctggct ggagaagaag 180
 agattgagct ctactcagaa ccgacacag acaccatcaa ctgcgaccag ttcagcaggc 240
 tgttgtgtga catggaaggt gatgaagaga ccagggaggc ttatgccaat atgcggaac 300
 tggaccagta tgtcttcacg gactcccagc tggagggcct gagcaaggac attttcaagc 360
 acataggacc agatgaagtg atcggtgaga gtatggagat gccagcagaa gttgggcaga 420
 aaagtcagaa aagacccttc ccagaggagc ttccggcaga cctgaagcac tggaagccag 480
 ctgagccccc cactgtggtg actggcagtc tcctagtggg accagtgagc gactgtctca 540
 cctgcctctg cctgccactg cctgcgctgt tcaaccagga gccagcctcc ggccagatgc 600
 gcctggagaa aaccgaccag attcccatgc cttttctccag ttctctggtg agctgcctga 660
 atctccctga gggaccctac cagtttgtcc ccaccatctc cactctgccc catgggctct 720

10

20

30

40

【0 4 1 7】

【数 1 4 6】

	ggcaaatctc	tgaggctgga	acaggggtct	ccagtatatt	catctaccat	ggtgaggtgc	780
	cccagggcag	ccaagtaccc	cctcccagtg	gattcactgt	ccacggcctc	ccaacatctc	840
5	cagacoggcc	aggetccacc	agccccttcg	ctccatcagc	cactgaacctg	cccagcatgc	900
	ctgaacctgc	cctgacctcc	cgagcaaaca	tgacagagca	caagacgtcc	cccacccaat	960
10	gcccggcagc	tggagaggtc	tccaacaagc	ttccaaaatg	gcctgagccg	gtggagcagt	1020
	tctacogctc	actgcaggac	acgtatggtg	ccgagcccgc	aggcccggat	ggcatccctag	1080
	tggaggtgga	tctggtgcag	gccaggtctg	agaggagcag	cagcaagagc	ctggagcggg	1140
15	aactggccac	cccggactgg	gcagaacggc	agctggccca	aggaggcctg	gctgaggtgc	1200
	tgttggtctc	caaggagcac	cggcgccgcg	gtgagacacg	agtgattgct	gtgctgggca	1260
20	aagctggtca	gggcaagagc	tattgggctg	gggcagttag	ccgggccttg	gcttgtggcc	1320
	ggcttcccca	gtacgacttt	gtcttctctg	tcccctgcc	ttgcttgaac	cgtccggggg	1380
	atgcctatgg	cctgcaggat	ctgctcttct	ccctggggcc	acagccactc	gtggcgcccg	1440
25	atgaggtttt	cagccacatc	ttgaagagac	ctgaccgcgt	tctgctcctc	ctagacggct	1500
	tcgaggagct	ggaagcgcaa	gatggcttcc	tgacagcac	gtgcggaccg	gcaccggcgg	1560
30	agccctgctc	cctccggggg	ctgctggccg	gccttttcca	gaagaagctg	ctccgaggtt	1620
	gcaccctcct	cctcacagcc	cggccccggg	gcccgcctgg	ccagagcctg	agcaaggccg	1680
	acgccctatt	tgagctgtcc	ggcttctcca	tggagcaggc	ccaggcatac	gtgatgogct	1740
35	actttgagag	ctcagggatg	acagagcacc	aagacagagc	cctgacgctc	ctccgggacc	1800
	ggccactttc	tctcagtcac	agccacagcc	ctactttgtg	cggggcagtg	tgccagctct	1860
40	cagaggccct	gctggagctt	ggggaggacg	ccaagctgcc	ctccacgctc	acgggactct	1920
	atgtcggcct	gctgggcctg	gcagccctcg	acagccccc	cggggccctg	gcagagcttg	1980
	ccaagctggc	ctgggagctg	ggccgcagac	atcaaagtac	cctacaggag	gaccagttcc	2040
45	catccgcaga	cgtgaggacc	tgggcgatgg	ccaaaggctt	agtccaacac	ccaccgcggg	2100
	ccgcagagtc	cgagctggcc	ttcccagct	tctctctgca	atgcttctcg	ggggccctgt	2160
50	ggctggctct	gagtggcgaa	atcaaggaca	aggagctccc	gcagtaacct	gcattgacct	2220
	caaggaagaa	gagggccctat	gacaactggc	tggagggcgt	gccacgcttt	ctggctgggc	2280
55	tgatettoca	gcctcccgcc	cgtgccttg	gagccatact	cgggccatcg	gcggctgcct	2340
	cggtgagacg	gaagcagaag	gtgcttgoga	ggtacctgaa	gcggctgcag	ccggggacac	2400
	tgcgggcgcg	gcagctgctg	gagctgctgc	actgcgccca	cgaggccgag	gaggctggaa	2460
60	tttggcagca	cgtggtacag	gagctccccc	gcccctctc	ttttctgggc	accgcctcca	2520
	cgctctctga	tgacacatga	ctgggcaagg	ccttgagggc	ggcgggcccc	gaattctccc	2580
65	tggacctccg	cagcactggc	atttgcccct	ctggattggg	gagcctcgtg	ggactcagct	2640
	gtgtcaccgc	tttcagggct	gccttgagcg	acacggtggc	gctgtgggag	tccctgcagc	2700
	agcatgggga	gaccaagcta	cttcaggcag	cagaggagaa	gttcaccatc	gagcctttca	2760
70	aagccaagtc	cctgaaggat	gtggaagacc	tgggaaagct	tgtgcagact	cagaggacga	2820
	gaagtctctc	ggaagacaca	gctggggagc	tccctgctgt	tcgggacctc	aagaaactgg	2880
75	agtttgctct	gggcccctgc	tcaggccccc	aggctttccc	caaaactggtg	cggatccctca	2940
	cggccttttc	ctccctgcag	catctggacc	tggatgogct	gagtgagaac	aagatcgggg	3000

10

20

30

40

【0 4 1 8】

【数 1 4 7】

acgaggggtgt ctcgcagctc tcagccacct tccccagct gaagtccttg gaaacctca 3060
 atctgtccca gaacaacatc actgacctgg gtgcctacaa actcgccgag gccctgcctt 3120
 5 cgtctgctgc atccctgctc aggctaagct tgtacaataa ctgcctctgc gacgtgggag 3180
 ccgagagcctt ggctctgtg cttccggaca tgggtgcctt ccgggtgatg gacgtccagt 3240
 10 acaacaagtt cagggtgcc ggggccagc agctcgtgc cagccttcgg aggtgtctc 3300
 atgtggagac gctggcgatg tggacgcca ccatccatt cagtgtccag gaacacctgc 3360
 aacaacagga ttcacggatc agcctgagat ga 3392

<210> 95
 <211> 1130
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <400> 95
 Met Arg Cys Leu Ala Pro Arg Pro Ala Gly Ser Tyr Leu Ser Glu Pro
 1 5 10 15

25 Gln Gly Ser Ser Gln Cys Ala Thr Met Glu Leu Gly Pro Leu Glu Gly
 20 25 30

30 Gly Tyr Leu Glu Leu Leu Asn Ser Asp Ala Asp Pro Leu Cys Leu Tyr
 35 40 45

35 His Phe Tyr Asp Gln Met Asp Leu Ala Gly Glu Glu Glu Ile Glu Leu
 50 55 60

40 Tyr Ser Glu Pro Asp Thr Asp Thr Ile Asn Cys Asp Gln Phe Ser Arg
 65 70 75 80

45 Leu Leu Cys Asp Met Glu Gly Asp Glu Glu Thr Arg Glu Ala Tyr Ala
 85 90 95

50 Asn Ile Ala Glu Leu Asp Gln Tyr Val Phe Gln Asp Ser Gln Leu Glu
 100 105 110

55 Gly Leu Ser Lys Asp Ile Phe Lys His Ile Gly Pro Asp Glu Val Ile
 115 120 125

60 Gly Glu Ser Met Glu Met Pro Ala Glu Val Gly Gln Lys Ser Gln Lys
 130 135 140

65 Arg Pro Phe Pro Glu Glu Leu Pro Ala Asp Leu Lys His Trp Lys Pro
 145 150 155 160

70 Ala Glu Pro Pro Thr Val Val Thr Gly Ser Leu Leu Val Gly Pro Val
 165 170 175

75 Ser Asp Cys Ser Thr Leu Pro Cys Leu Pro Leu Pro Ala Leu Phe Asn
 180 185 190

80 Gln Glu Pro Ala Ser Gly Gln Met Arg Leu Glu Lys Thr Asp Gln Ile
 195 200 205

85 Pro Met Pro Phe Ser Ser Ser Ser Leu Ser Cys Leu Asn Leu Pro Glu
 210 215 220

10

20

30

40

【0 4 1 9】

【数 1 4 8】

Gly Pro Ile Gln Phe Val Pro Thr Ile Ser Thr Leu Pro His Gly Leu
 225 230 235 240
 5 Trp Gln Ile Ser Glu Ala Gly Thr Gly Val Ser Ser Ile Phe Ile Tyr
 245 250 255
 10 His Gly Glu Val Pro Gln Ala Ser Gln Val Pro Pro Pro Ser Gly Phe
 260 265 270
 15 Thr Val His Gly Leu Pro Thr Ser Pro Asp Arg Pro Gly Ser Thr Ser
 275 280 285
 Pro Phe Ala Pro Ser Ala Thr Asp Leu Pro Ser Met Pro Glu Pro Ala
 290 295 300
 20 Leu Thr Ser Arg Ala Asn Met Thr Glu His Lys Thr Ser Pro Thr Gln
 305 310 315 320
 25 Cys Pro Ala Ala Gly Glu Val Ser Asn Lys Leu Pro Lys Trp Pro Glu
 325 330 335
 30 Pro Val Glu Gln Phe Tyr Arg Ser Leu Gln Asp Thr Tyr Gly Ala Glu
 340 345 350
 35 Pro Ala Gly Pro Asp Gly Ile Leu Val Glu Val Asp Leu Val Gln Ala
 355 360 365
 Arg Leu Glu Arg Ser Ser Ser Lys Ser Leu Glu Arg Glu Leu Ala Thr
 370 375 380
 40 Pro Asp Trp Ala Glu Arg Gln Leu Ala Gln Gly Gly Leu Ala Glu Val
 385 390 395 400
 45 Leu Leu Ala Ala Lys Glu His Arg Arg Pro Arg Glu Thr Arg Val Ile
 405 410 415
 50 Ala Val Leu Gly Lys Ala Gly Gln Gly Lys Ser Tyr Trp Ala Gly Ala
 420 425 430
 55 Val Ser Arg Ala Trp Ala Cys Gly Arg Leu Pro Gln Tyr Asp Phe Val
 435 440 445
 Phe Ser Val Pro Cys His Cys Leu Asn Arg Pro Gly Asp Ala Tyr Gly
 450 455 460
 60 Leu Gln Asp Leu Leu Phe Ser Leu Gly Pro Gln Pro Leu Val Ala Ala
 465 470 475 480
 65 Asp Glu Val Phe Ser His Ile Leu Lys Arg Pro Asp Arg Val Leu Leu
 485 490 495
 70 Ile Leu Asp Gly Phe Glu Glu Leu Glu Ala Gln Asp Gly Phe Leu His
 500 505 510
 75 Ser Thr Cys Gly Pro Ala Pro Ala Glu Pro Cys Ser Leu Arg Gly Leu
 515 520 525

10

20

30

40

【0 4 2 0】

【数 1 4 9】

Leu Ala Gly Leu Phe Gln Lys Lys Leu Leu Arg Gly Cys Thr Leu Leu
 530 535 540
 5 Leu Thr Ala Arg Pro Arg Gly Arg Leu Val Gln Ser Leu Ser Lys Ala
 545 550 555 560
 10 Asp Ala Leu Phe Glu Leu Ser Gly Phe Ser Met Glu Gln Ala Gln Ala
 565 570 575
 15 Tyr Val Met Arg Tyr Phe Glu Ser Ser Gly Met Thr Glu His Gln Asp
 580 585 590
 Arg Ala Leu Thr Leu Leu Arg Asp Arg Pro Leu Leu Leu Ser His Ser
 595 600 605
 20 His Ser Pro Thr Leu Cys Arg Ala Val Cys Gln Leu Ser Glu Ala Leu
 610 615 620
 25 Leu Glu Leu Gly Glu Asp Ala Lys Leu Pro Ser Thr Leu Thr Gly Leu
 625 630 635 640
 30 Tyr Val Gly Leu Leu Gly Arg Ala Ala Leu Asp Ser Pro Pro Gly Ala
 645 650 655
 35 Leu Ala Glu Leu Ala Lys Leu Ala Trp Glu Leu Gly Arg Arg His Gln
 660 665 670
 Ser Thr Leu Gln Glu Asp Gln Phe Pro Ser Ala Asp Val Arg Thr Trp
 675 680 685
 40 Ala Met Ala Lys Gly Leu Val Gln His Pro Pro Arg Ala Ala Glu Ser
 690 695 700
 45 Glu Leu Ala Phe Pro Ser Phe Leu Leu Gln Cys Phe Leu Gly Ala Leu
 705 710 715 720
 50 Trp Leu Ala Leu Ser Gly Glu Ile Lys Asp Lys Glu Leu Pro Gln Tyr
 725 730 735
 55 Leu Ala Leu Thr Pro Arg Lys Lys Arg Pro Tyr Asp Asn Trp Leu Glu
 740 745 750
 Gly Val Pro Arg Phe Leu Ala Gly Leu Ile Phe Gln Pro Pro Ala Arg
 755 760 765
 60 Cys Leu Gly Ala Leu Leu Gly Pro Ser Ala Ala Ala Ser Val Asp Arg
 770 775 780
 65 Lys Gln Lys Val Leu Ala Arg Tyr Leu Lys Arg Leu Gln Pro Gly Thr
 785 790 795 800
 70 Leu Arg Ala Arg Gln Leu Leu Glu Leu Leu His Cys Ala His Glu Ala
 805 810 815
 75 Glu Glu Ala Gly Ile Trp Gln His Val Val Gln Glu Leu Pro Gly Arg
 820 825 830

10

20

30

40

【0 4 2 1】

【数 1 5 0】

Leu Ser Phe Leu Gly Thr Arg Leu Thr Pro Pro Asp Ala His Val Leu
 835 840 845
 5 Gly Lys Ala Leu Glu Ala Ala Gly Gln Asp Phe Ser Leu Asp Leu Arg
 850 855 860
 10 Ser Thr Gly Ile Cys Pro Ser Gly Leu Gly Ser Leu Val Gly Leu Ser
 865 870 875 880
 15 Cys Val Thr Arg Phe Arg Ala Ala Leu Ser Asp Thr Val Ala Leu Trp
 885 890 895
 Glu Ser Leu Gln Gln His Gly Glu Thr Lys Leu Leu Gln Ala Ala Glu
 900 905 910
 20 Glu Lys Phe Thr Ile Glu Pro Phe Lys Ala Lys Ser Leu Lys Asp Val
 915 920 925
 25 Glu Asp Leu Gly Lys Leu Val Gln Thr Gln Arg Thr Arg Ser Ser Ser
 930 935 940
 30 Glu Asp Thr Ala Gly Glu Leu Pro Ala Val Arg Asp Leu Lys Lys Leu
 945 950 955 960
 35 Glu Phe Ala Leu Gly Pro Val Ser Gly Pro Gln Ala Phe Pro Lys Leu
 965 970 975
 Val Arg Ile Leu Thr Ala Phe Ser Ser Leu Gln His Leu Asp Leu Asp
 980 985 990
 40 Ala Leu Ser Glu Asn Lys Ile Gly Asp Glu Gly Val Ser Gln Leu Ser
 995 1000 1005
 45 Ala Thr Phe Pro Gln Leu Lys Ser Leu Glu Thr Leu Asn Leu Ser
 1010 1015 1020
 50 Gln Asn Asn Ile Thr Asp Leu Gly Ala Tyr Lys Leu Ala Glu Ala
 1025 1030 1035
 55 Leu Pro Ser Leu Ala Ala Ser Leu Leu Arg Leu Ser Leu Tyr Asn
 1040 1045 1050
 Asn Cys Ile Cys Asp Val Gly Ala Glu Ser Leu Ala Arg Val Leu
 1055 1060 1065
 60 Pro Asp Met Val Ser Leu Arg Val Met Asp Val Gln Tyr Asn Lys
 1070 1075 1080
 65 Phe Thr Ala Ala Gly Ala Gln Gln Leu Ala Ala Ser Leu Arg Arg
 1085 1090 1095
 70 Cys Pro His Val Glu Thr Leu Ala Met Trp Thr Pro Thr Ile Pro
 1100 1105 1110
 75 Phe Ser Val Gln Glu His Leu Gln Gln Gln Asp Ser Arg Ile Ser
 1115 1120 1125

10

20

30

40

【0 4 2 2】

【数 1 5 1】

	Leu Arg 1130	
5	<210> 96 <211> 17 <212> PRT <213> Human herpesvirus	
10	<400> 96 Tyr Leu Gln Gln Asn Trp Trp Thr Leu Leu Val Asp Leu Leu Trp Leu 1 5 10 15	10
15	Leu	
20	<210> 97 <211> 16 <212> PRT <213> Homo sapiens	
25	<400> 97 Ile Gly His Val Tyr Ile Phe Ala Thr Cys Leu Gly Leu Ser Tyr Asp 1 5 10 15	
30	<210> 98 <211> 8 <212> PRT <213> Mycoplasma penetrans	20
35	<400> 98 Ile Tyr Ile Phe Ala Ala Cys Leu 1 5	
40	<210> 99 <211> 15 <212> PRT <213> Unknown	
45	<220> <223> Description of Unknown: Six-transmembrane epithelial antigen of prostate peptide	
50	<400> 99 His Gln Gln Tyr Phe Tyr Lys Ile Pro Ile Leu Val Ile Asn Lys 1 5 10 15	30
55	<210> 100 <211> 15 <212> PRT <213> Unknown	
60	<220> <223> Description of Unknown: Six-transmembrane epithelial antigen of prostate peptide	
65	<400> 100 Leu Leu Asn Trp Ala Tyr Gln Gln Val Gln Gln Asn Lys Glu Asp 1 5 10 15	
70	<210> 101 <211> 14 <212> PRT <213> Homo sapiens	40
75	<400> 101 Glu Phe His Ala Cys Trp Pro Ala Phe Thr Val Leu Gly Glu 1 5 10	

【0 4 2 3】

【 0 4 2 4 】

```

5  <210> 102
    <211> 15
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

    <400> 102
    Trp Gln Pro Phe Leu Lys Asp His Arg Ile Ser Thr Phe Lys Asn
    1          5          10          15

10  <210> 103
    <211> 15
    <212> PRT
    <213> Human papillomavirus

    <400> 103
    Leu Phe Val Val Tyr Arg Asp Ser Ile Pro His Ala Ala Cys His
    1          5          10          15

20  <210> 104
    <211> 15
    <212> PRT
    <213> Human papillomavirus

    <400> 104
    Gly Leu Tyr Asn Leu Leu Ile Arg Cys Leu Arg Cys Gln Lys Pro
    1          5          10          15

30  <210> 105
    <211> 13
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

    <400> 105
    Leu Trp Trp Val Asn Asn Gln Ser Leu Pro Val Ser Pro
    1          5          10

40  <210> 106
    <211> 25
    <212> PRT
    <213> Mycobacterium tuberculosis

    <400> 106
    Phe Ser Lys Leu Pro Ala Ser Thr Ile Asp Glu Leu Lys Thr Asn Ser
    1          5          10          15

50  Ser Leu Leu Thr Ser Ile Leu Thr Tyr
    20          25

55  <210> 107
    <211> 28
    <212> PRT
    <213> Mycobacterium tuberculosis

    <400> 107
    Gly Asn Ala Asp Val Val Cys Gly Gly Val Ser Thr Ala Asn Ala Thr
    1          5          10          15

65  Val Tyr Met Ile Asp Ser Val Leu Met Pro Pro Ala
    20          25

70  <210> 108
    <211> 13
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

    <400> 108
    Gly Ser Pro Tyr Val Ser Arg Leu Leu Gly Ile Cys Leu

```

【数 1 5 3】

	1	5	10	
5	<210> 109 <211> 17 <212> PRT <213> Homo sapiens			
10	<400> 109 Lys Val Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu Glu Ser Ile Leu Arg Arg Arg 1 5 10 15			
15	Phe			
20	<210> 110 <211> 25 <212> PRT <213> Homo sapiens			
25	<400> 110 Pro Gly Val Leu Leu Lys Glu Phe Thr Val Ser Gly Asn Ile Leu Thr 1 5 10 15			
30	Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg 20 25			
35	<210> 111 <211> 15 <212> PRT <213> Clostridium tetani			
40	<400> 111 Val Ser Ile Asp Lys Phe Arg Ile Phe Cys Lys Ala Asn Pro Lys 1 5 10 15			
45	<210> 112 <211> 16 <212> PRT <213> Clostridium tetani			
50	<400> 112 Leu Lys Phe Ile Ile Lys Arg Tyr Thr Pro Asn Asn Glu Ile Asp Ser 1 5 10 15			
55	<210> 113 <211> 15 <212> PRT <213> Clostridium tetani			
60	<400> 113 Ile Arg Glu Asp Asn Asn Ile Thr Leu Lys Leu Asp Arg Cys Asn 1 5 10 15			
65	<210> 114 <211> 21 <212> PRT <213> Clostridium tetani			
70	<400> 114 Phe Asn Asn Phe Thr Val Ser Phe Trp Leu Arg Val Pro Lys Val Ser 1 5 10 15			
75	Ala Ser His Leu Glu 20			
	<210> 115 <211> 14 <212> PRT			

【0 4 2 5】

【数 1 5 4】

	<213> Clostridium tetani	
	<400> 115	
5	Gln Tyr Ile Lys Ala Asn Ser Lys Phe Ile Gly Ile Thr Glu 1 5 10	
10	<210> 116 <211> 20 <212> PRT <213> Hepatitis B virus	10
15	<400> 116 Pro His His Thr Ala Leu Arg Gln Ala Ile Leu Cys Trp Gly Glu Leu 1 5 10 15	
20	Met Thr Leu Ala 20	
25	<210> 117 <211> 13 <212> PRT <213> Influenza A virus	
30	<400> 117 Pro Lys Tyr Val Lys Gln Asn Thr Leu Lys Leu Ala Thr 1 5 10	20
35	<210> 118 <211> 15 <212> PRT <213> Hepatitis B virus	
40	<400> 118 Phe Phe Leu Leu Thr Arg Ile Leu Thr Ile Pro Gln Ser Leu Asp 1 5 10 15	
45	<210> 119 <211> 16 <212> PRT <213> Influenza A virus	
50	<400> 119 Tyr Ser Gly Pro Leu Lys Ala Glu Ile Ala Gln Arg Leu Glu Asp Val 1 5 10 15	30
55	<210> 120 <211> 18 <212> PRT <213> Plasmodium falciparum	
60	<400> 120 Glu Lys Lys Ile Ala Lys Met Glu Lys Ala Ser Ser Val Phe Asn Val 1 5 10 15	
65	Val Asn	
70	<210> 121 <211> 4 <212> PRT <213> Human papillomavirus	40
75	<400> 121 Gln Asp Lys Leu 1	
	<210> 122	

【 0 4 2 6 】

【数 1 5 5】

	<211> 8		
	<212> PRT		
	<213> Artificial Sequence		
5	<220>		
	<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide		
	<400> 122		
10	Val Tyr Asp Phe Phe Val Trp Leu		
	1 5		
	<210> 123		10
15	<211> 48		
	<212> DNA		
	<213> Artificial Sequence		
	<220>		
20	<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide		
	<400> 123		
25	ccggtttgta tgctgtgtat gacttttttg tgggctcgg aggaggtg	48	
	<210> 124		
	<211> 48		
	<212> DNA		
30	<213> Artificial Sequence		20
	<220>		
	<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide		
35	<400> 124		
	ctagcacctc ctccgagcca cacaaaaaag tcatacacag catacaaa	48	
40	<210> 125		
	<211> 30		
	<212> DNA		
	<213> Artificial Sequence		
45	<220>		
	<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer		
	<400> 125		
50	aaagaattca tggatgacca acgcgacctc	30	30
	<210> 126		
	<211> 30		
55	<212> DNA		
	<213> Artificial Sequence		
	<220>		
	<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer		
60	<400> 126		
	aaaggatcct cacagggtga cttgacccag	30	
65	<210> 127		
	<211> 42		40
	<212> DNA		
	<213> Artificial Sequence		
70	<220>		
	<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer		
75	<400> 127		
	tccaggcagc cacgaacttg gcaagcttca tgcgaaggct ct	42	

【 0 4 2 7】

【数 1 5 6】

5	<210> 128 <211> 42 <212> DNA <213> Artificial Sequence		
10	<220> <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer		
15	<400> 128 ctggaccctg aaggctgccg ctatggataa catgctcctt gg	42	10
20	<210> 129 <211> 39 <212> DNA <213> Artificial Sequence		
25	<220> <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer		
30	<400> 129 gccaaagtctg tggctgcctg gaccctgaag gctgccgct	39	
35	<210> 130 <211> 29 <212> DNA <213> Artificial Sequence		20
40	<220> <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer		
45	<400> 130 aaatctagaa tggcggcccc cggcgcccc	29	
50	<210> 131 <211> 29 <212> DNA <213> Artificial Sequence		
55	<220> <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer		30
60	<400> 131 ggggaattct agatcctcaa agagtgcctg	29	
65	<210> 132 <211> 48 <212> DNA <213> Artificial Sequence		
70	<220> <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide		
75	<400> 132 aattcgccaa gttcgtggct gcctggaccc tgaaggctgc cgcttgaa	48	40
	<210> 133 <211> 48 <212> DNA <213> Artificial Sequence		
	<220> <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide		

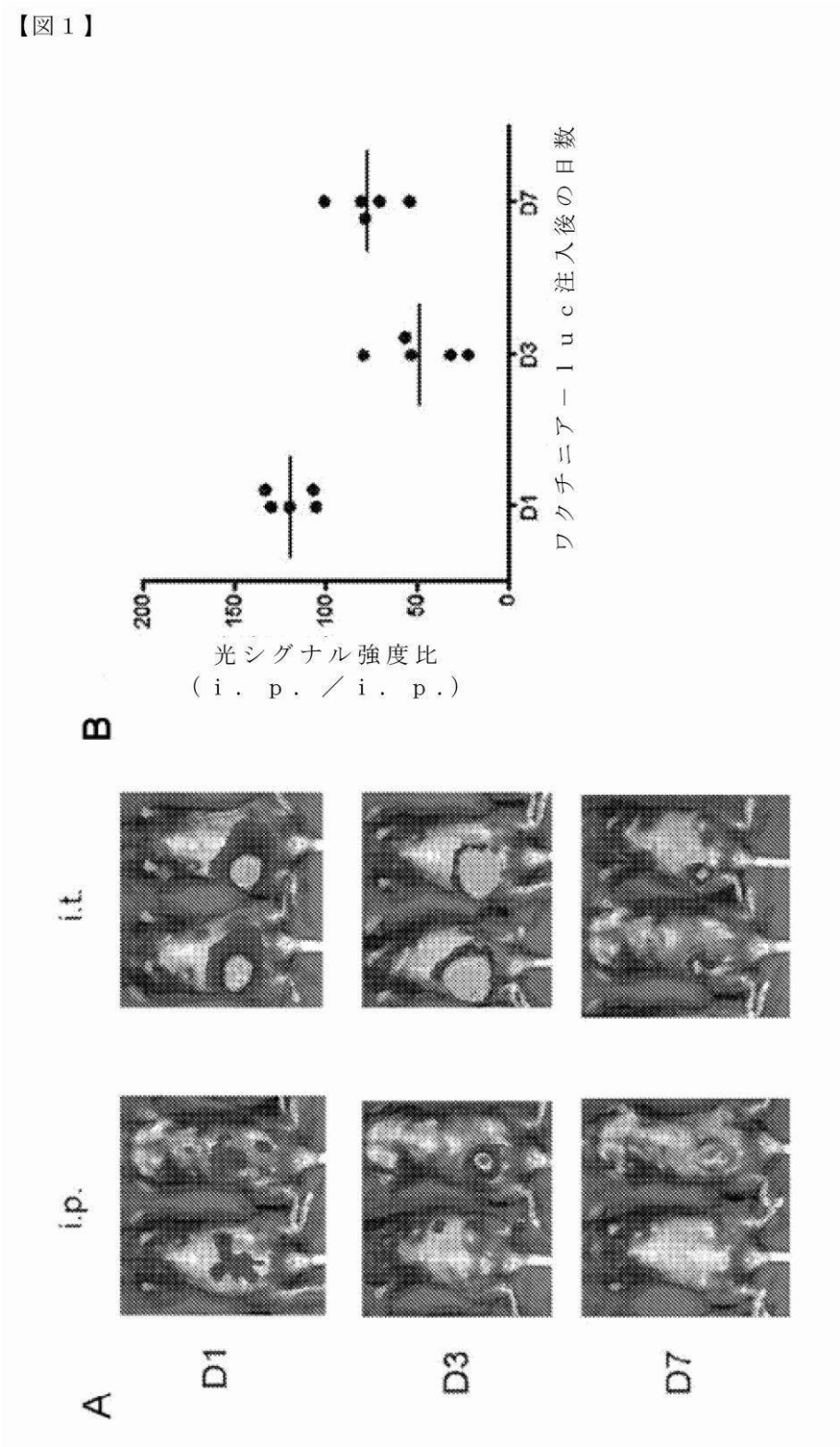
【0 4 2 8】

【数 1 5 7】

	<400> 133 agctttcaag cggcagcctt caggtgccag gcagccacga acttggeg	48	
5	<210> 134 <211> 69 <212> DNA <213> Artificial Sequence		
10	<220> <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer		10
15	<400> 134 aaagaattcg ccaagttcgt ggtgcctgg accctgaag ctgccgtct taacaacatg ttgatcccc	60 69	
20	<210> 135 <211> 29 <212> DNA <213> Artificial Sequence		
25	<220> <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer		
30	<400> 135 tttgatccc tagatggtct gatagcgg	29	20
35	<210> 136 <211> 9 <212> PRT <213> Human papillomavirus		
40	<400> 136 Arg Ala His Tyr Asn Ile Val Thr Phe 1 5		
45	<210> 137 <211> 17 <212> PRT <213> Gallus gallus		
50	<400> 137 Ile Ser Gln Ala Val His Ala Ala His Ala Glu Ile Asn Glu Ala Gly 1 5 10 15		30
55	Arg		
60	<210> 138 <211> 8 <212> PRT <213> Human papillomavirus		
65	<400> 138 Tyr Asp Phe Ala Phe Arg Asp Leu 1 5		40

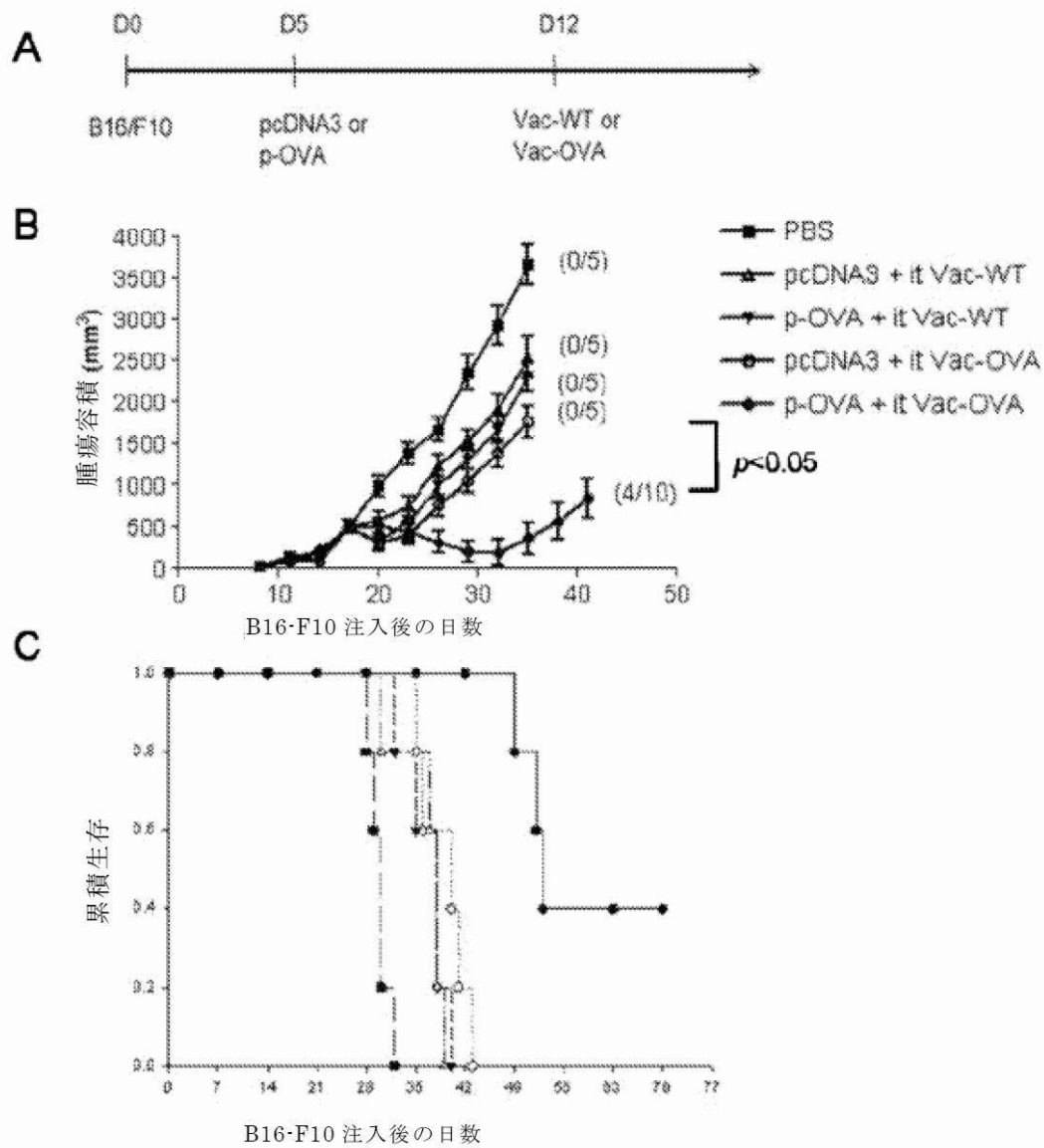
【図 1】

【図 1】



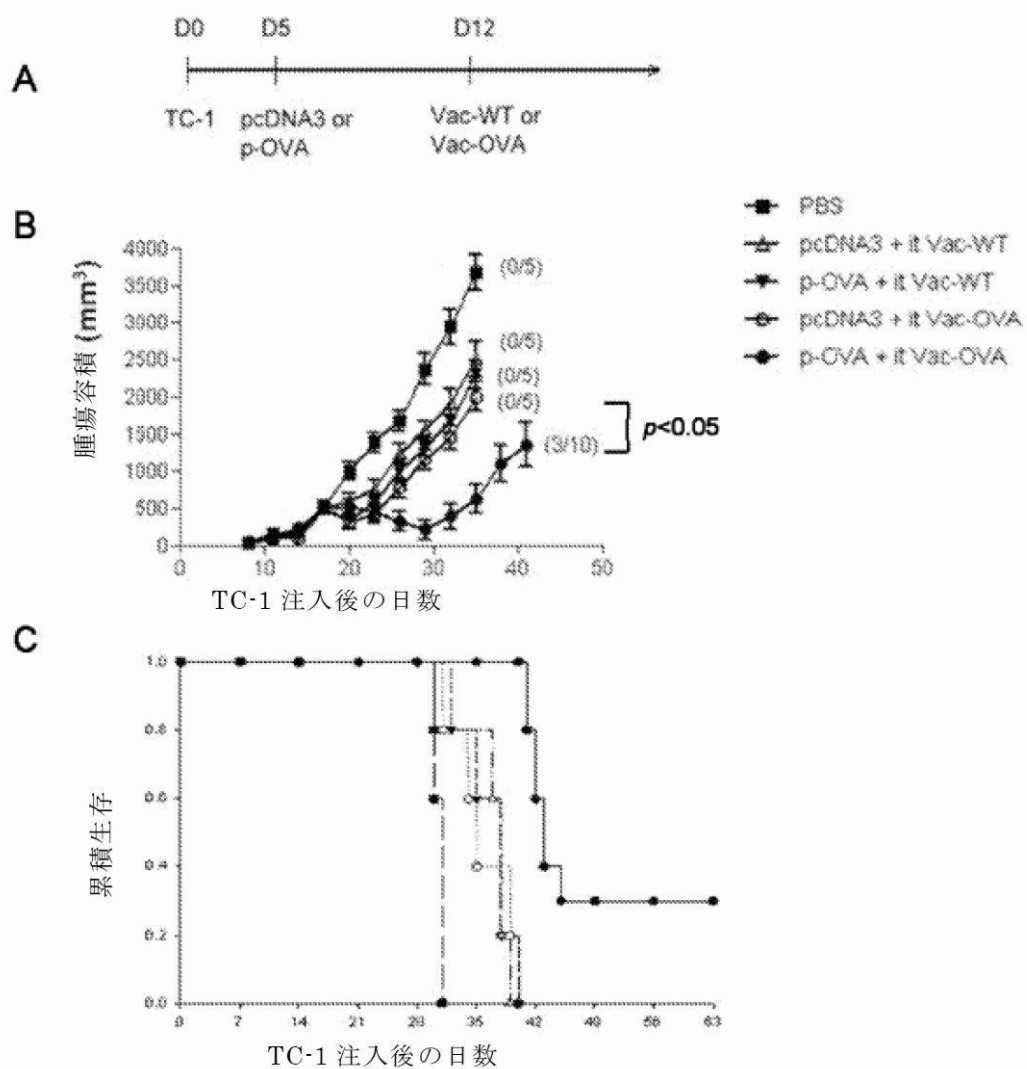
【図 2】

【図 2】



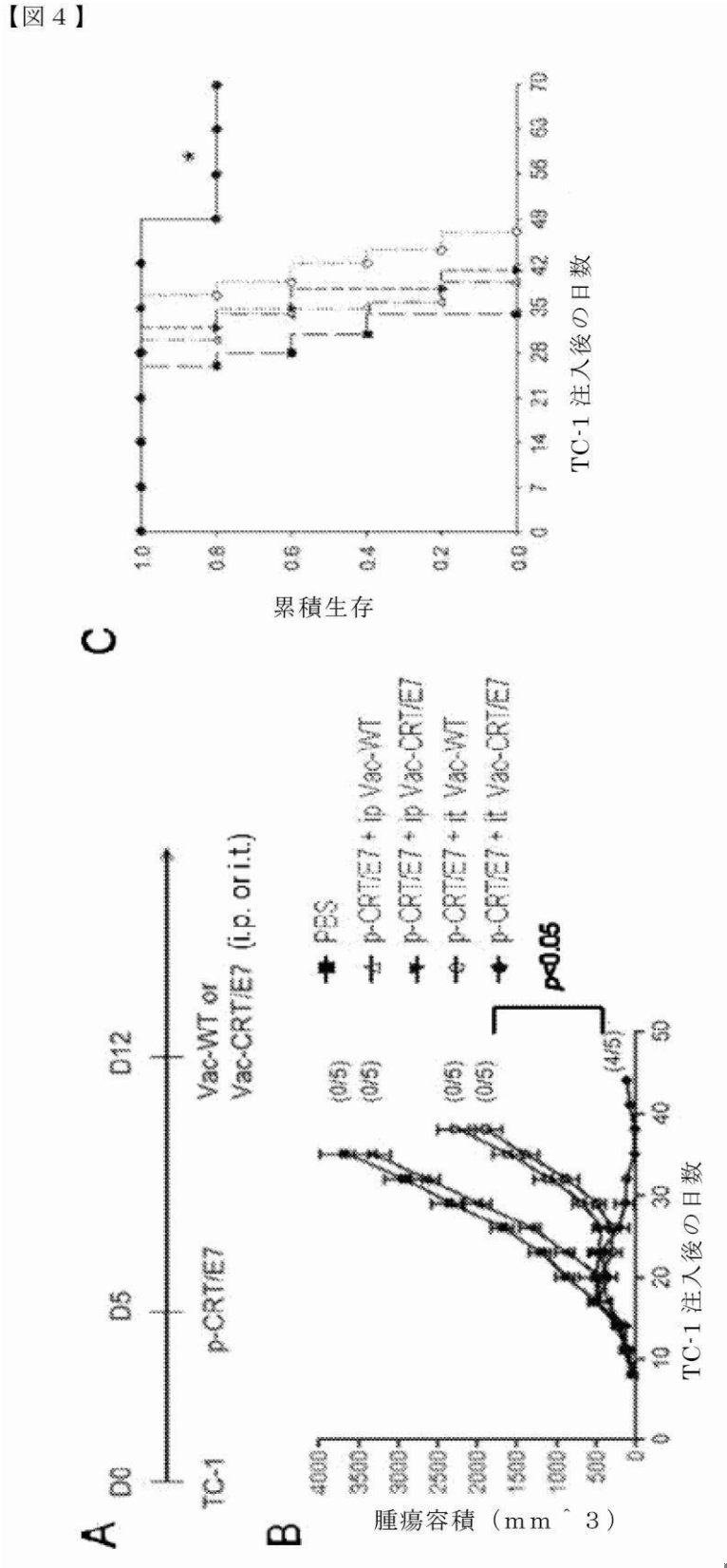
【図 3】

【図 3】



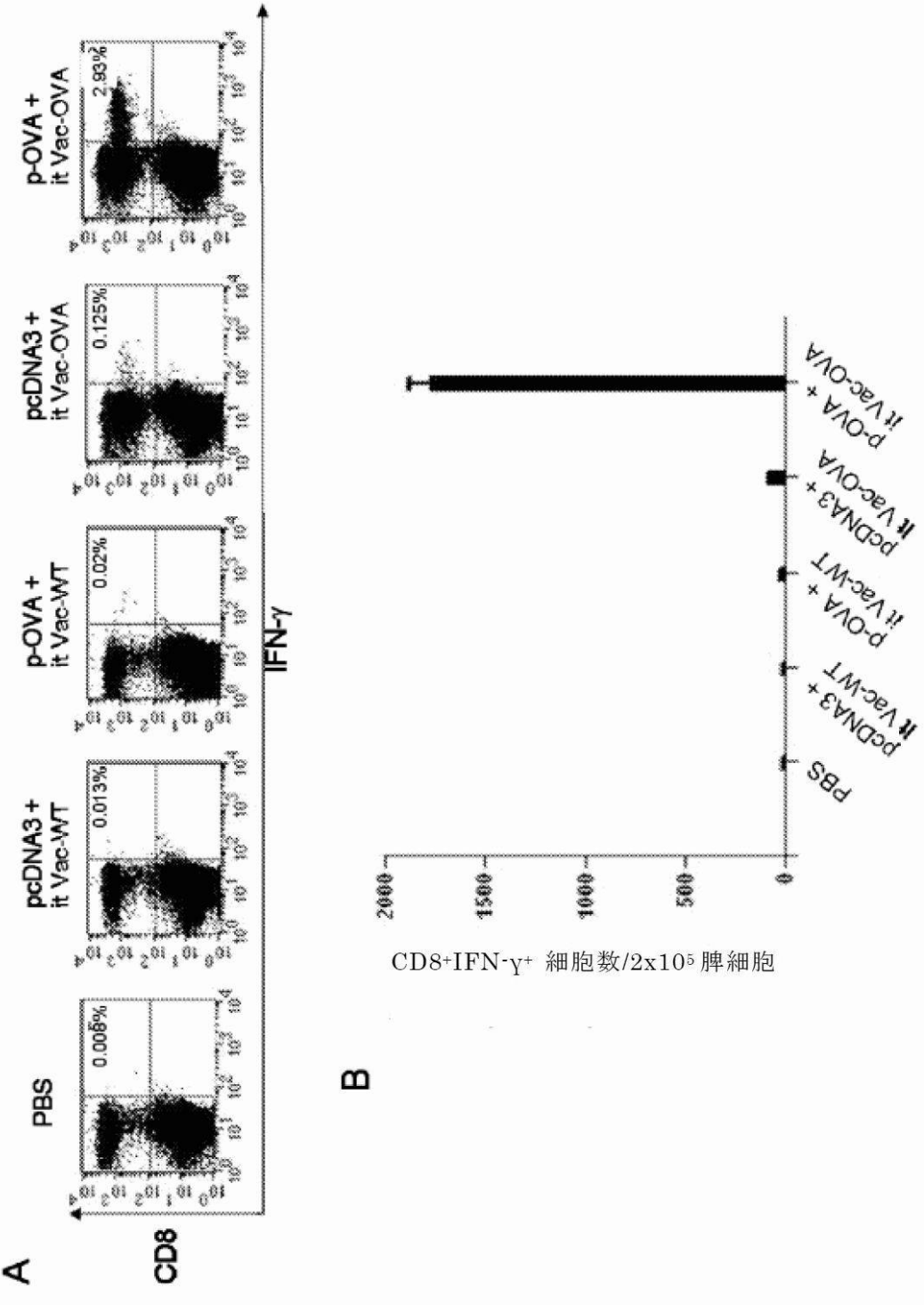
【図 4】

【図 4】



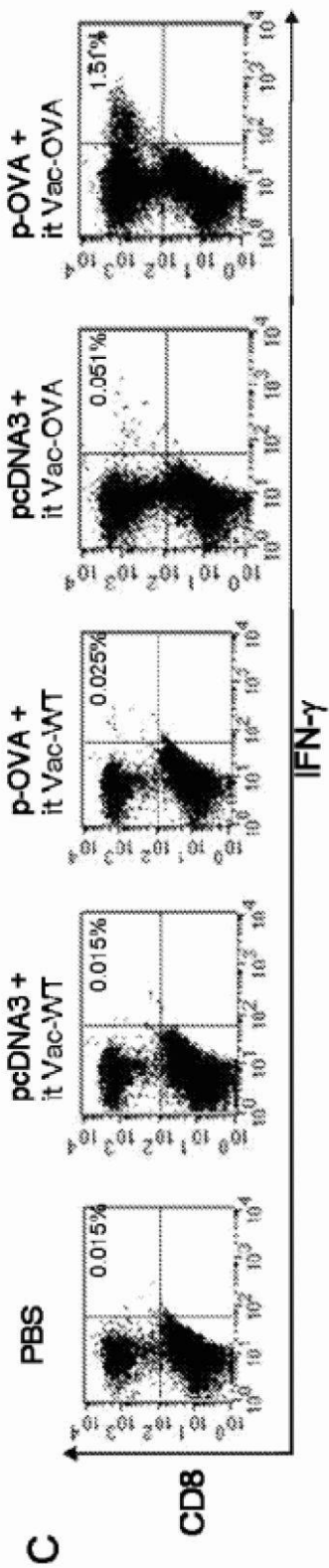
【図 5 - 1】

【図 5】

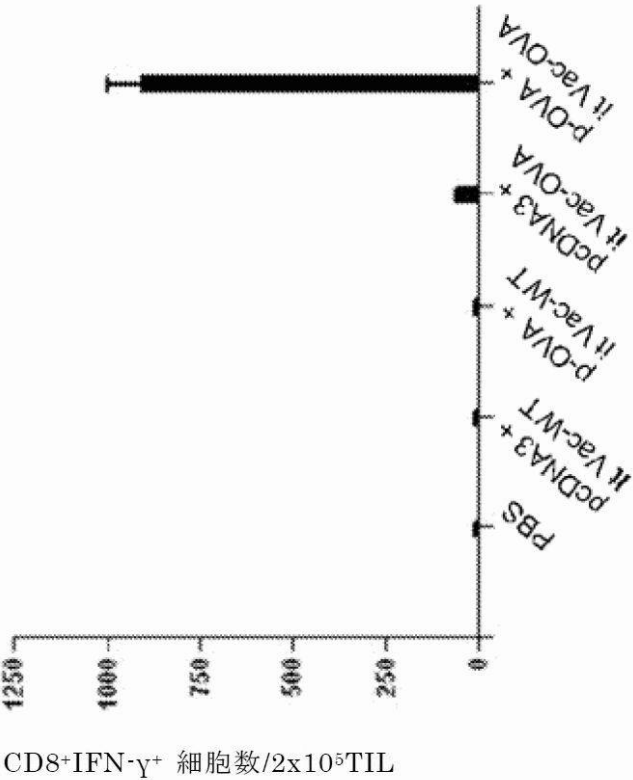


【図 5 - 2】

【図 5】

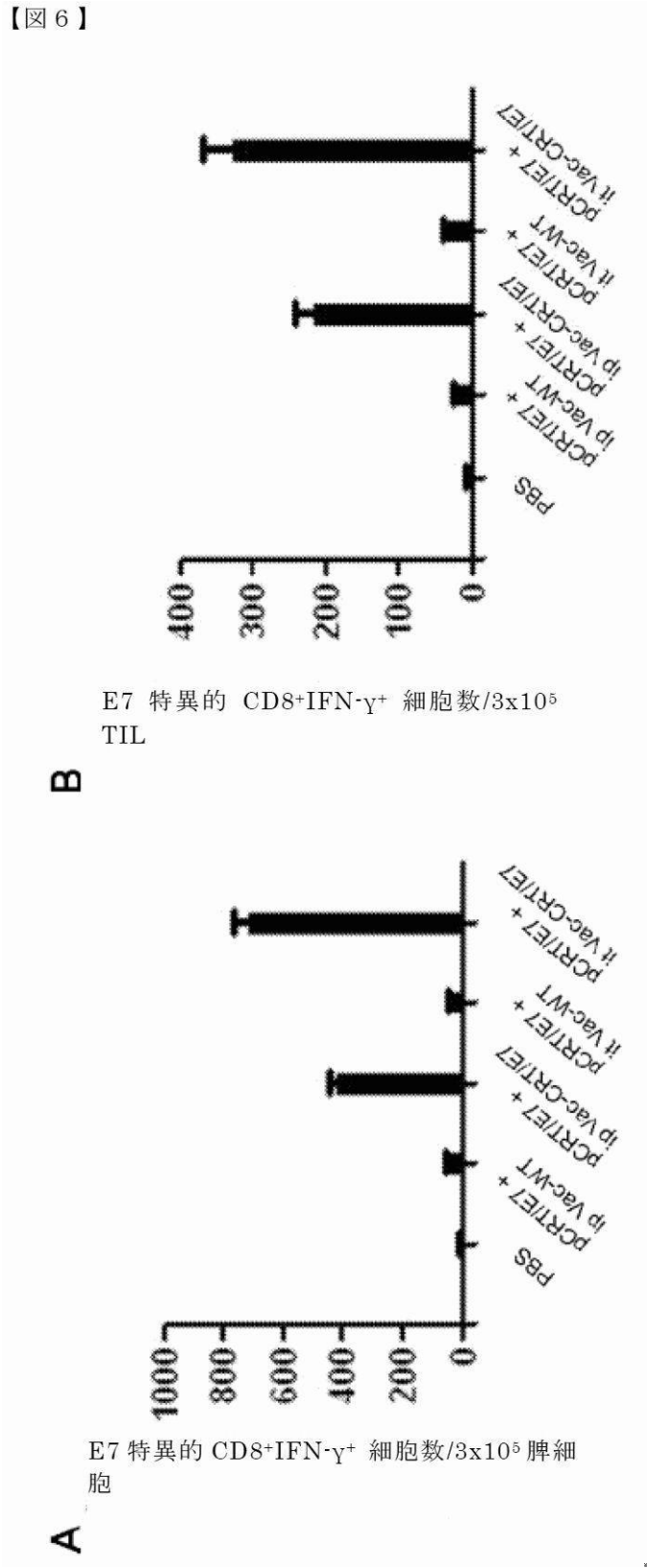


D



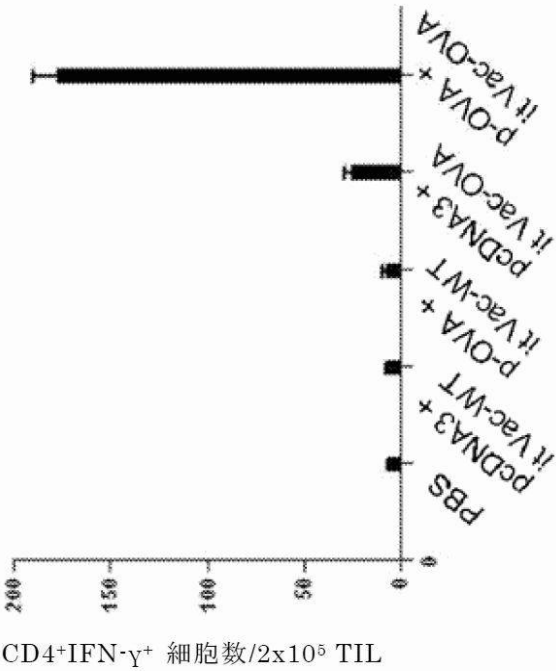
【図 6】

【図 6】

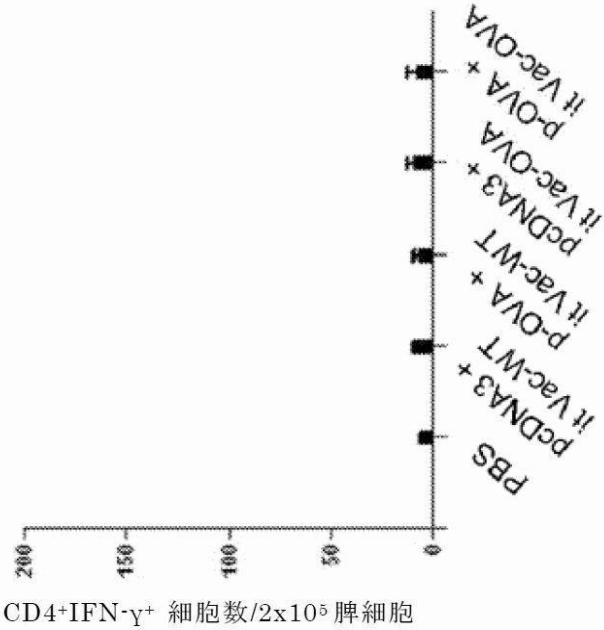


【図 7】

【図 7】



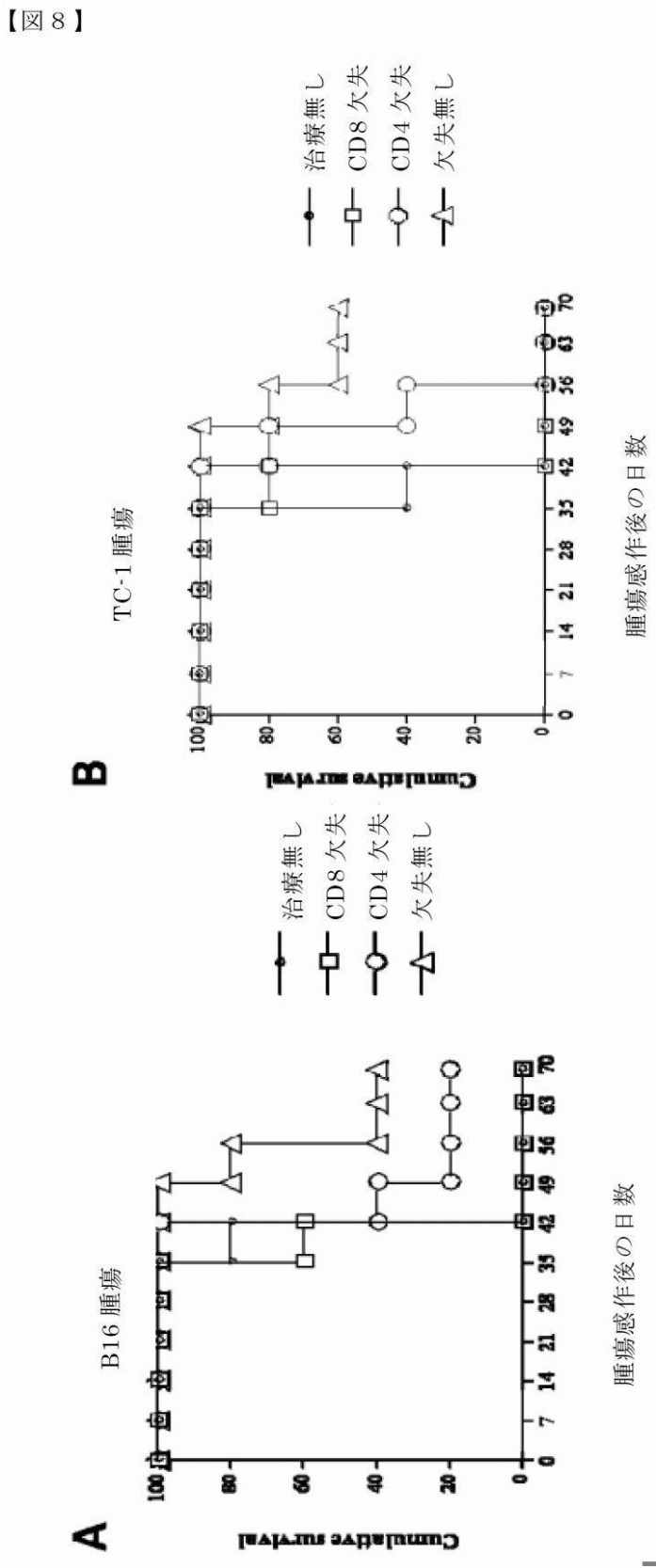
B



A

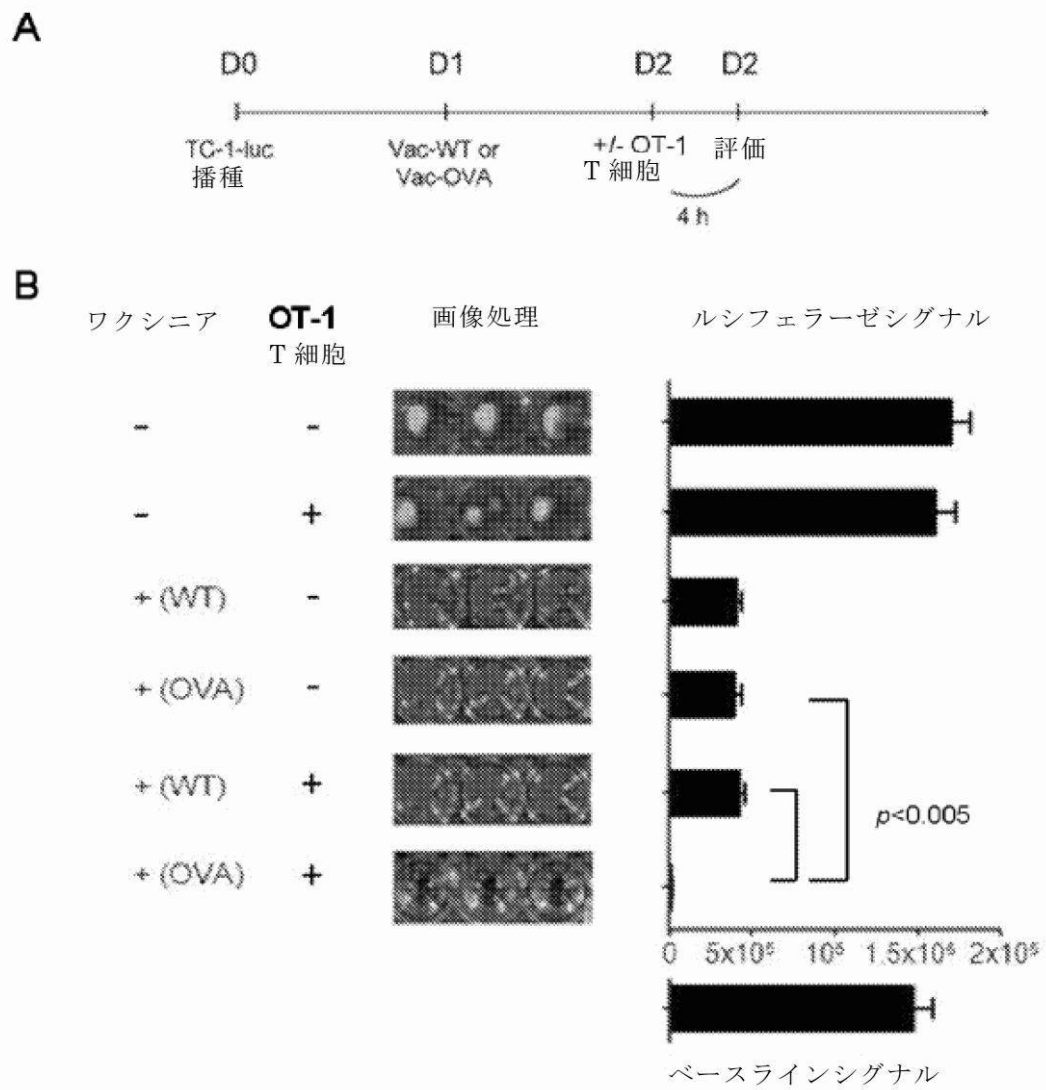
【図 8】

【図 8】



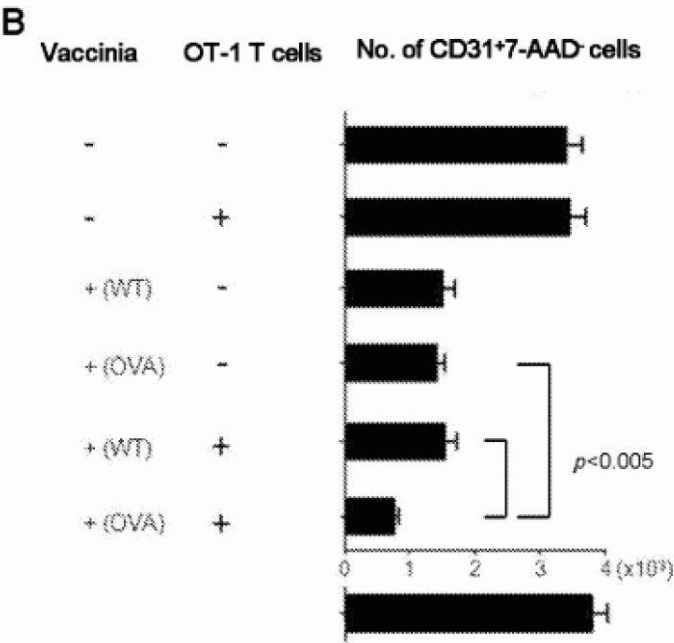
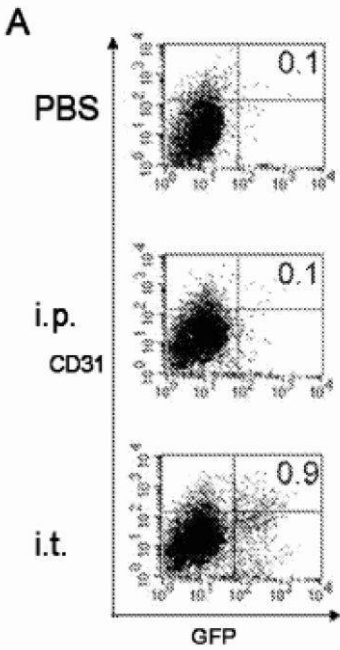
【図 9】

【図 9】



【図 1 0】

【図 1 0】



ベースライン内皮細胞数
(3×10^5 腫瘍細胞当たり)

【配列表】

[0005690814000001.app](#)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	39/12	(2006.01)	A 6 1 K	39/00	Z N A Z
A 6 1 K	31/711	(2006.01)	A 6 1 K	39/12	Z N A
C 1 2 N	15/09	(2006.01)	A 6 1 K	31/711	
C 0 7 K	14/025	(2006.01)	C 1 2 N	15/00	A
C 0 7 K	14/77	(2006.01)	C 0 7 K	14/025	
			C 0 7 K	14/77	

(72)発明者 ウー, ツィーチョウ

アメリカ合衆国 メリーランド 2 1 1 5 3, スティーブンソン, ナシリマ レーン 1 1 0
0 2

(72)発明者 ファン, チェンフー

アメリカ合衆国 メリーランド 2 1 0 9 3, ティモニアム, バリーハーン コート 1 3

審査官 長岡 真

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 6 / 1 2 0 4 7 4 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 0 9 / 0 0 7 3 3 6 (WO, A 1)

G-H.Chen et al., Vaccine, 2 0 0 0 年, vol.18, p.2015-2022

R.M.Diaz et al., Cancer Research, 2 0 0 7 年, vol.67, No.6, p.2840-2848

S.J.Kent et al., Journal of Virology, 1 9 9 8 年, vol.72, No.12, p.10180-10188

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 9 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 7 0 8 8

A 6 1 K 3 1 / 7 1 1

A 6 1 K 3 5 / 7 6

A 6 1 K 3 9 / 1 2

A 6 1 P 3 5 / 0 0

A 6 1 P 3 7 / 0 4

C 0 7 K 1 4 / 0 2 5

C 0 7 K 1 4 / 7 7

C 1 2 N 1 5 / 0 9

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)